



(21) 申請案號：112120343

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 31 日

(51) Int. Cl. : A61K31/445 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30) 優先權：2022/12/13 美國

63/432,235

2023/05/11 美國

18/315,928

(71) 申請人：美商阿米庫斯醫療股份有限公司 (美國) AMICUS THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72) 發明人：強森 富蘭克林 JOHNSON, FRANKLIN (US)

(74) 代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：5 共 145 頁

(54) 名稱

改善米加司他之藥物動力學的方法

(57) 摘要

本發明提供了藉由在米加司他療法期間限制咖啡因攝入來改善米加司他的藥物動力學之方法。

Provided are methods of improving the pharmacokinetics of migalastat by limiting caffeine intake during migalastat therapy.

指定代表圖：

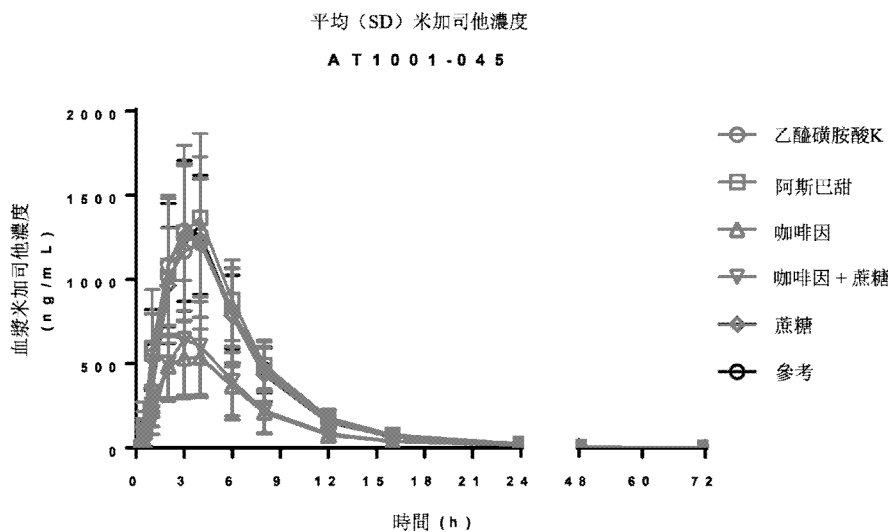


圖5

【發明摘要】

【中文發明名稱】改善米加司他之藥物動力學的方法

【英文發明名稱】METHODS OF IMPROVING THE PHARMACOKINETICS OF
MIGALASTAT

【中文】

本發明提供了藉由在米加司他療法期間限制咖啡因攝入來改善米加司他的藥物動力學之方法。

【英文】

Provided are methods of improving the pharmacokinetics of migalastat by limiting caffeine intake during migalastat therapy.

【指定代表圖】第（ 5 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】改善米加司他之藥物動力學的方法

【英文發明名稱】METHODS OF IMPROVING THE PHARMACOKINETICS OF
MIGALASTAT

【技術領域】

【0001】 本發明之原理和實施方式總體上關於改善米加司他的藥物動力學之方法。

【先前技術】

【0002】 許多人類疾病由導致蛋白質胺基酸序列變化的突變引起，該等變化降低蛋白質穩定性並且可能阻止其正確折疊。蛋白質通常在稱為內質網或ER的細胞的特定區域折疊。細胞具有品質控制機制，其確保蛋白質在它們可以從ER移動到細胞中的適當目的地（一個通常稱為蛋白質運輸的過程）之前被折疊成它們正確的三維形狀。錯誤折疊的蛋白質通常在最初保留在ER中後藉由品質控制機制消除。在某些情況下，錯誤折疊的蛋白質可以在被消除之前積累在ER中。錯誤折疊的蛋白質在ER中的保留打斷了它們的正確運輸，並且所得的降低的生物活性可能導致細胞功能受損並最終導致疾病。另外，錯誤折疊的蛋白質在ER中的積累可能導致對細胞的各種類型的壓力，這也可能促成細胞的功能障礙和疾病。

【0003】 此類突變可能導致溶酶體貯積障礙（LSD），其特徵在於由於編碼溶酶體酶的基因突變而導致的溶酶體酶缺乏。由而發生的疾病導致那些酶的底物的病理性積累，該等底物包括脂質、碳水化合物和多糖。儘管有與每種LSD相關的許多不同的突變基因型，但是許多突變係誤義突變，其可能導致產生較不穩定的酶。該等較不穩定的酶有時藉由ER相關的降解途徑過早降解。這導致溶酶體中的酶缺乏以及底物的病理性積累。此類突變酶有時在相關領域中被稱為「折疊突變體」或「構形突變體」。

【0004】 Fabry氏病LSD係一種進行性的X-連鎖的先天性糖神經鞘脂質代謝缺陷，係由作為 α -Gal A基因（GLA）突變的結果的在溶酶體酶 α -半乳糖苷酶A（ α -Gal A）方面的缺乏造成的。儘管是X-連鎖障礙，女性可能表現出不同程度的臨床表現。

【0005】 Fabry氏病根據臨床表現分為三組：具有全身性血管病變的經典形式、臨床表現僅限於心臟組織的非典型變異形式，以及遲發型疾病，其包括患有輕度至重度疾病形式的女性攜帶者。臨床表現包括血管角化瘤（皮膚上小的、凸起的紅紫色斑點）、肢端感覺異常（手腳灼痛）、少汗症（出汗能力下降）和特徵性角膜和晶狀體混濁（*The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th Edition [遺傳性疾病的代謝和分子基礎，第8版] 2001, Scriver等人編輯，第3733-3774頁，麥格勞-希爾公司（McGraw-Hill），紐約）。

【0006】 F a b r y 氏病係一種罕見的疾病，發生率估計在 40,000 分之一的男性發病至 117,000 分之一的一般人群發病。此外，存在著可能在診斷標準以下的 F a b r y 氏病的遲發表型的變體，因為它們沒有呈現出典型的徵象和症狀。這種情況以及 F a b r y 氏病的新生兒篩查，表明 F a b r y 氏病的實際發病率可能高於目前的估計。

【0007】 如果不治療，法布裡患者的預期壽命減少，通常在四十歲或五十歲左右由於影響腎臟、心臟和 / 或中樞神經系統的血管疾病而死亡。酶缺乏導致底物，球形三醯神經醯胺（G L - 3），在全身血管內皮和內臟組織中的細胞內積累。心臟也可能變大，並且腎臟可能逐漸受累。由於糖神經鞘脂質沈積，腎功能逐步衰退和氮質血症的發展通常在生命的三十歲至五十歲時發生，但是也可能早在二十歲就發生。腎損傷在半合子（男性）和雜合子（女性）患者中都有發現。受影響的男性預期壽命會縮短，並且通常在四十歲或五十歲時由於心臟、大腦和 / 或腎臟的血管疾病而死亡。其他症狀包括發燒和腸胃不適，特別是在進食後。

【0008】 F a b r y 氏病引起的心臟病發生在大多數男性和許多女性中。早期的心臟所見包括左心室增大、心瓣膜受累以及傳導異常。二尖瓣閉鎖不全係典型存在於兒童或青少年中的最常見的瓣膜損傷。腦血管表現主要來自多病灶小血管受累並且可能包括血栓、短暫腦缺血發作、基底動脈缺血和動脈瘤、癲癇發作、偏癱、半身麻木、失語症、迷

路病症或腦出血。腦血管表現的平均發作年齡為33.8歲。可能隨著年齡增長而表現出人格改變和精神病行為。

【0009】 患有遲發型Fabry氏病的個體可為男性或女性。遲發型Fabry氏病表現為非典型變異形式，並且越來越多的證據表明，世界上可能存在大量未解釋的「非典型變異」。遺傳了含有a-GAL突變的X染色體的女性可能會在以後的生活中表現出症狀，從而顯著增加這種疾病的患病率。該等患者通常在成年期首次出現疾病症狀，並且疾病症狀通常集中在單個器官上。例如，許多患有遲發型Fabry氏病的男性和女性都有心臟左心室擴大。遲發型Fabry氏病也可能以未知原因的中風形式出現。隨著患者年齡的增長，疾病的心臟併發症進展，並可能導致死亡。

【0010】 患有Fabry氏病的較輕「心臟變異」的患者通常具有正常a-GAL活性的5%-15%，並且表現為左心室肥大或心肌病。該等心臟變異患者當其經典受影響的對應患者受到嚴重損害時基本上保持無症狀。在11%的患有不明原因的左心室肥厚性心肌病的成年男性患者中發現了心臟變異，提示Fabry氏病可能比之前估計的更頻繁（Nakao等人，N. Engl. J. Med. [新英格蘭醫學雜誌] 1995; 333: 288-293）。

【0011】 已經有幾種治療Fabry氏病的途徑。用於治療Fabry氏病的一種批准的療法係酶替代療法（ERT），其典型地涉及靜脈內輸注純化形式的相應野生型蛋白質（Fabrazyme®，基因酶公司（Genzyme Corp.））。

然而，ERT有幾個缺點。酶替代療法的主要併發症之一係所輸注蛋白質的快速降解，這導致需要大量的昂貴的高劑量輸注。ERT具有若干另外的警告，例如難以大規模生產、純化和儲存正確折疊的蛋白質；獲得糖基化的天然蛋白質；產生抗蛋白質免疫響應；以及蛋白質無法穿過血腦屏障以減輕中樞神經系統病狀（即，低生體可用率）。另外，替代酶不能以足夠的量滲透心臟或腎臟，以減少腎足細胞或心肌細胞中的底物積累，這在Fabry氏病狀中表現突出。

【0012】 此外，ERT通常涉及靜脈內輸注純化形式的對應的野生型蛋白質。兩種 α -Gal A產品目前可用於治療Fabry氏病：agalsidase alfa (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies) and agalsidase beta (Fabrazyme®; Sanofi Genzyme Corporation). 雖然ERT在許多情況下係有效的，這種治療還是有限制的。尚未證實ERT能減少中風的風險，心肌反應緩慢，並且GL-3從腎臟的一些細胞類型中的消除受到限制。一些患者還對ERT發展免疫反應。

【0013】 治療一些酶缺乏的另一種方法涉及使用小分子抑制劑來減少缺陷型酶蛋白的天然底物的產生，從而改善病狀。這種「底物還原」途徑已被具體描述，其針對一類約40種相關的酶障礙，稱為溶酶體貯積障礙，包括糖神經鞘脂質貯積病。提出用作療法的小分子抑制劑特異性地抑制參與糖脂合成的酶，從而減少需要由缺陷酶分解的細胞糖脂的量。

【0014】 治療 Fabry 氏病的第三種方法係用所謂的藥理學伴護蛋白（PC）進行治療。此類 PC 包括 α -Gal A 的小分子抑制劑，其可以與 α -Gal A 結合以增加突變酶和相應的野生型的穩定性。一種用於 α -Gal A 的此類 PC 係米加司他。

【0015】 因此，仍然需要用於治療 Fabry 氏病的療法。

【發明內容】

【0016】 本發明之各個方面涉及用於改善米加司他的藥物動力學之方法。

【0017】 本發明之一個方面涉及一種向患者投與米加司他之方法，該方法包括向該患者口服投與包含治療有效劑量的米加司他或其鹽的配製物，其中該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的一定時間間隔內不消耗咖啡因。在各個實施方式中，該時間間隔包括在投與該米加司他或其鹽之前至少 30 分鐘、至少 60 分鐘（1 小時）、至少 90 分鐘（1.5 小時）、至少 2 小時、至少 2.5 小時、至少 3 小時或至少 4 小時內和投與該米加司他或其鹽之後至少 30 分鐘、至少 60 分鐘（1 小時）、至少 90 分鐘（1.5 小時）、至少 2 小時、至少 2.5 小時、至少 3 小時或至少 4 小時內戒除咖啡因。

【0018】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少 1 小時和之後至少 1 小時的時間間隔內不消耗

咖啡因，即該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的約1小時內不消耗咖啡因。

【0019】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和之後至少1小時的時間間隔內不消耗咖啡因。

【0020】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和之後至少2小時的時間間隔內不消耗咖啡因，即該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的約2小時內不消耗咖啡因。

【0021】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少3小時和之後至少2小時的時間間隔內不消耗咖啡因。

【0022】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少3小時和之後至少3小時的時間間隔內不消耗咖啡因，即該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的約3小時內不消耗咖啡因。

【0023】 在一些實施方式中，該患者在戒除咖啡因的該時間間隔之外消耗咖啡因。例如，如果戒除咖啡因的該時間間隔係投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和之後至少2小時，則在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和/或之後至少2小時消耗咖啡因。在各個實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少30分鐘、至少60分鐘（1小時）、至少90分鐘（1.5小時）、至少2小時、至少2.5小時、至少3小時或至少4小時消耗咖

啡因。在各個實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之後至少30分鐘、至少60分鐘（1小時）、至少90分鐘（1.5小時）、至少2小時、至少2.5小時、至少3小時或至少4小時消耗咖啡因。

【0024】 在一些實施方式中，在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的一定時間間隔內不消耗咖啡因提供米加司他的藥物動力學的改善，如避免米加司他曲線下面積（AUC）和/或最大血漿濃度（ C_{max} ）的降低。在一些實施方式中，該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的2小時內不消耗咖啡因，以避免米加司他的AUC和 C_{max} 分別降低約57%和約60%。

【0025】 在一些實施方式中，該患者在戒除咖啡因的該時間間隔期間禁食。在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和之後至少2小時內不進食，並且該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和之後至少2小時內不消耗咖啡因。

【0026】 在一些實施方式中，該患者在與戒除咖啡因的該時間間隔不同的時間間隔內禁食。

【0027】 在一些實施方式中，米加司他或其鹽的該治療有效劑量在從每隔一天約100 mg至約150 mg的範圍內。

【0028】 在一些實施方式中，米加司他或其鹽的該治療有效劑量為每隔一天約123 mg游離鹼當量（FBE）。

【0029】 在一些實施方式中，米加司他或其鹽的該治療有效劑量為每隔一天約150 mg米加司他鹽酸鹽。

【0030】 在一或多個實施方式中，該配製物包括口服劑型。在一些實施方式中，該口服劑型包括片劑、膠囊劑或溶液劑。

【0031】 本發明之另一個方面涉及一種治療有需要的人類患者的Fabry氏病之方法，該方法包括向該患者口服投與包含治療有效劑量的米加司他或其鹽的配製物，其中該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的一定時間間隔內不消耗咖啡因。這種治療方法可以具有本文描述的與投與米加司他的方法有關的任何特徵。

【0032】 在一或多個實施方式中，患者具有 α -半乳糖苷酶A的HEK測定順從性突變。在一或多個實施方式中，該突變在藥理學參考表中公開。在一或多個實施方式中，該藥理學參考表在批准用於治療Fabry氏病的米加司他產品的產品標籤中提供。在一或多個實施方式中，該藥理學參考表在GALAFOLD®的產品標籤中提供。在一或多個實施方式中，在網站上提供藥理學參考表。在一或多個實施方式中，該網站係 www.galafoldamenabilitytable.com 或 www.fabrygenevariantsearch.com 中的一或多個。

【圖式簡單說明】

【0033】 從以下書面描述和附圖中，本發明之其他特徵將變得明顯，其中：

【0034】 圖 1 A - E 顯示了人野生型 GLA 基因的完整 DNA 序列 (SEQ ID NO: 1) ；

【0035】 圖 2 顯示了野生型 α - Gal A 蛋白 (SEQ ID NO: 2) ；

【0036】 圖 3 顯示了編碼野生型 α - Gal A 蛋白的核酸序列 (SEQ ID NO: 3) ；

【0037】 圖 4 顯示了調查咖啡因和甜味劑對米加司他藥物動力學的影響的研究之研究示意圖；以及

【0038】 圖 5 顯示了當與咖啡因和各種甜味劑一起投與時的米加司他濃度 - 時間曲線。

【實施方式】

【0039】 在描述本發明之若干示例性實施方式之前，應當理解，本發明不限於以下描述中列出的構建或方法步驟的細節。本發明能夠有其他的實施方式，並且能夠以不同的方式實施或進行。

【0040】 本發明之各個方面涉及米加司他的投與，如用於治療 Fabry 氏病。令人驚奇地發現，咖啡因與米加司他的共同投與對米加司他的藥物動力學具有負面影響，而與食物對米加司他藥物動力學的影響無關。因此，本發明之各個實施方式涉及在不同時投與咖啡因的情況下投與米加司他或其鹽，即患者在投與米加司他或其鹽的一定時間間隔內不消耗咖啡因。

定義

【0041】 在本說明書中使用的術語在本發明之上下文中以及在使用每個術語的特定上下文中通常具有其在本領域中的普通含義。某些術語在下文或在本說明書的其他地方討論，以向從業者提供描述本發明之組成物和方法以及如何製備和使用它們的另外指導。

【0042】 如本文所用，短語「患者不消耗咖啡因」和類似用語係指患者不消耗（例如進食或飲用）含有咖啡因的食物、飲料或其他產品。在一些實施方式中，如果食物、飲料或產品包括一定量的咖啡因，如超過 1 mg、2 mg、5 mg 或 10 mg 的咖啡因，則被認為是含咖啡因的。在一些實施方式中，含咖啡因的飲料之實例包括咖啡、濃咖啡、茶、含咖啡因的能量飲料和含咖啡因的蘇打水。

【0043】 術語「Fabry 氏病」係指由於缺乏溶酶體 α -Gal A 活性而導致的糖神經鞘脂質分解代謝的 X 連鎖先天性缺陷。該缺陷導致底物球形三醯神經醯胺（「GL-3」，也稱為 Gb3 或神經醯胺三己糖苷（ceramide trihexoside））和相關的糖神經鞘脂質在心臟、腎臟、皮膚和其他組織的血管內皮溶酶體中的積累。該酶的另一種底物係血漿球丙糖醯基鞘胺醇（「血漿 lyso-Gb₃」）。

【0044】 術語「非典型 Fabry 氏病」係指具有主要為 α -Gal A 缺陷的心臟表現的患者，即心肌細胞中的進行性 GL-3 積累，導致心臟特別是左心室的顯著增大。

【0045】 「攜帶者」係一名女性，其具有一個有缺陷型 α -Gal A 基因的 X 染色體和一個有正常基因的 X 染色體，並

且其中一或多種細胞類型中存在正常等位基因的 X 染色體失活。攜帶者通常被診斷為患有 Fabry 氏病。

【0046】 「患者」係指已經被診斷為患有或疑似患有特定疾病的受試者。患者可為人或動物。

【0047】 「法布裡患者」係指已經被診斷為患有或疑似患有 Fabry 氏病並且具有如下進一步定義的突變的 α -Gal A 的個體。Fabry 氏病的特徵標記能以相同的發生率出現在男性半合子和女性攜帶者中，但是女性受到的影響通常不太嚴重。

【0048】 人 α -半乳糖苷酶 A (α -Gal A) 係指由人 GLA 基因編碼的酶。包括內含子和外顯子的 α -Gal A 的完整 DNA 序列可以在 GenBank 登錄號 X14448.1 中獲得，並示於圖 1A-E (SEQ ID NO: 1) 中。人 α -Gal A 酶由 429 個胺基酸組成，並且可在 GenBank 登錄號 X14448.1 和 U78027.1 中獲得，並示於圖 2 (SEQ ID NO: 2) 中。僅包括 SEQ ID NO: 1 的編碼區 (即外顯子) 的核酸序列示於圖 3 (SEQ ID NO: 3) 中。

【0049】 術語「突變體蛋白」包括在編碼該蛋白質的基因中具有突變的蛋白質，該突變導致該蛋白質在通常存在於內質網 (ER) 中的條件下不能達到穩定構形。不能達到穩定構形導致大量的酶被降解，而不是被轉運到溶酶體。這樣一種突變有時稱為「構形突變體」。此類突變包括但不限於誤義突變以及框內小缺失和插入。

【0050】 如本文在一個實施方式中所用，術語「突變 α -Gal A」包括在編碼 α -Gal A的基因中具有突變的 α -Gal A，該突變導致該酶在通常存在於ER中的條件下不能達到穩定構形。不能達到穩定構形導致大量的酶被降解，而不是被轉運到溶酶體。

【0051】 如本文所用，術語「藥理學伴護蛋白」（「PC」）或「特異性藥理學伴護蛋白」（「SPC」）係指特異性地結合蛋白質並具有一或多種以下作用的任何分子（包括小分子、蛋白質、肽、核酸、碳水化合物等）：(i) 增強該蛋白質的穩定分子構形的形成；(ii) 誘導該蛋白質從ER運輸到另一個細胞位置（較佳的是天然細胞位置），即，防止蛋白的ER相關的降解；(iii) 防止錯誤折疊的蛋白質的聚集；和/或(iv) 恢復或增強該蛋白質的至少部分野生型功能和/或活性。一種化合物特異性結合到例如 α -Gal A，意味著它結合到該酶並對該酶而不是相關或不相關的酶的群組施加伴護效應。更具體地，此術語不係指內源伴護蛋白例如BiP，或指對不同蛋白質表現非特異性伴護蛋白活性的非特異性試劑例如甘油、DMSO或氘化水，即化學伴護蛋白。在本發明的一或多個實施方式中，PC可為可逆的競爭性抑制劑。在一個實施方式中，PC係米加司他或其鹽。在另一個實施方式中，PC係米加司他游離鹼（例如123 mg的米加司他游離鹼）。在又另一個實施方式中，PC係米加司他的鹽（例如150 mg的鹽酸米加司他）。

【0052】 酶的「競爭性抑制劑」可以指代在結構上類似於酶底物的化學結構和分子幾何形狀以在與底物大致相同的位置結合酶的化合物。因此，抑制劑與底物分子競爭相同的活性位點，從而增加 K_m 。如果足夠的底物分子可用於取代抑制劑，競爭性抑制通常是可逆的，即競爭性抑制劑可以可逆地結合。因此，酶抑制的量取決於抑制劑濃度、底物濃度以及抑制劑和底物對活性位點的相對親和力。

【0053】 如本文所用，術語「特異性地結合」係指藥理學伴護蛋白與蛋白質例如 α -Gal A 的相互作用，特別是與該蛋白質的胺基酸殘基的相互作用，該胺基酸殘基直接參與接觸藥理學伴護蛋白。藥理學伴護蛋白特異性結合靶蛋白例如 α -Gal A，以對該蛋白而不是相關或不相關蛋白的群組施加伴護效應。與任何給定的藥理學伴護蛋白相互作用的蛋白質的胺基酸殘基可以在或可以不在蛋白質的「活性位點」內。可以通過常規結合測定或通過結構研究（例如共結晶、NMR 等）評價特異性結合。 α -Gal A 的活性位點係底物結合位點。

【0054】 「缺陷型 α -Gal A 活性」係指來自患者的細胞中的 α -Gal A 活性，與（使用相同的方法）不患有或沒有疑似患有法布裡或任何其他疾病（尤其是血液病）的正常個體中的活性相比，其低於正常範圍。

【0055】 如本文所用，術語「增強 α -Gal A 活性」或「增加 α -Gal A 活性」係指相對於未與對 α -Gal A 特異的藥理學伴護蛋白接觸的細胞（較佳的是相同細胞類型的細胞或

相同細胞(例如在更早的時間))中的量,增加在與對 α -Gal A特異的藥理學伴護蛋白接觸的細胞中採用穩定構形的 α -Gal A的量。此術語還指代相對於未與對蛋白質特異的藥理學伴護蛋白接觸的 α -Gal A的運輸,增加在與對 α -Gal A特異的藥理學伴護蛋白接觸的細胞中 α -Gal A向溶酶體的運輸。該等術語係指野生型 α -Gal A和突變體 α -Gal A兩者。在一個實施方式中,細胞中 α -Gal A的量的增加藉由測量來自已經用PC處理的細胞的裂解物中的人工底物的水解來測量。水解的增加表明 α -Gal A活性增加。

【0056】 術語「 α -Gal A活性」係指細胞中野生型 α -Gal A的正常生理功能。例如, α -Gal A活性包括GL-3的水解。

【0057】 「響應者」係診斷患有或疑似患有溶酶體貯積失調(LSD)例如Fabry氏病的個體,響應於接觸PC,其細胞分別展現出足夠增加的 α -Gal A活性、和/或症狀的減輕或替代標記物的增強。法布裡替代標記物的增強的非限制性實例係lyso-GB3和美國專利申請公開案號U.S. 2010/0113517中揭露的那些,將該申請藉由引用以其全文特此結合。

【0058】 在U.S. 2010/0113517中揭露的Fabry氏病的替代標記的改善之非限制性實例包括細胞(例如,纖維母細胞)和組織中 α -Gal A水平或活性的增加;GL-3積累的減少;高半胱胺酸和血管細胞黏附分子-1(VCAM-1)的血漿濃度降低;心肌細胞和瓣膜纖維細胞內GL-3積累減

少；血漿 $lys o - G b_3$ 的降低；心臟肥大（尤其是左心室肥大）的減少，瓣膜功能不全和心律不整改善；蛋白尿改善；脂質（如 $C T H$ 、乳糖神經醯胺、神經醯胺）的尿濃度降低，並且葡糖神經醯胺和鞘磷脂的尿濃度增加；腎小球上皮細胞中無層狀包涵體（斑馬體）；腎功能改善；少汗症的減輕；無血管角化瘤；以及聽力異常（如高頻感覺神經性聽力損失、進行性聽力損失、突發性耳聾或耳鳴）的改善。神經症狀的改善包括短暫性腦缺血發作（ $T I A$ ）或中風的預防；以及自身表現為肢端感覺異常（四肢灼痛或刺痛）的神經性疼痛的改善。可以針對 $F a b r y$ 氏病進行評估的另一種類型的臨床標記係有害的心血管表現的發生率。 $F a b r y$ 氏病的常見心臟相關徵象和症狀包括左心室肥大、瓣膜疾病（尤其是二尖瓣脫垂和 / 或反流）、早發性冠狀動脈疾病、心絞痛、心肌梗塞、傳導異常、心律不整、充血性心臟衰竭。

【0059】 實現一或多個上述反應的劑量係「治療有效劑量」。

【0060】 短語「藥學上可接受的」係指分子實體和組成物係生理上可耐受的並且當投與人時通常不會產生不良反應。在一些實施方式中，如本文所用，術語「藥學上可接受的」係指由聯邦或州政府的管理機構批准的或者在美國藥典或其他普遍認可的藥典中列出的用於在動物體內、更特別是在人體內使用。就藥物載體而論的術語「載體」係指與化合物一起投與的稀釋劑、輔助劑、賦形劑或媒介物。

此類藥物載劑可為無菌液體，例如水和油類。較佳的是應用水或水溶液鹽溶液以及右旋糖和甘油水溶液作為載劑，特別是用於可注射溶液。合適的藥物載體描述於由 E. W. Martin 編輯的「Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學]」，第18版或其他版本中。

【0061】 如本文所用，術語「分離的」意味著將參比材料從其通常發現的環境中去除。因此，分離的生物材料可以不含細胞組分，即發現或產生該材料的細胞的組分。在核酸分子的情況下，分離的核酸包括 PCR 產物、凝膠上的 mRNA 條帶、cDNA 或限制性片段。在另一個實施方式中，分離的核酸較佳的是從可以在其被發現的染色體上切除，並且更較佳的是不再與非調節性非編碼區連接，或與位於當在染色體中發現時由分離的核酸分子包含的基因上游或下游的其他基因連接。在又另一個實施方式中，分離的核酸缺少一或多個內含子。分離的核酸包括插入質體、黏接質體、人工染色體等中的序列。因此，在一個特定實施方式中，重組核酸係分離的核酸。分離的蛋白質可以與其在細胞中結合的其他蛋白質或核酸或兩者結合，或者如果其係膜結合蛋白質則與細胞膜結合。將分離的細胞器、細胞或組織從其在生物體中發現的解剖部位去除。分離的材料可為但不必是純化的。

【0062】 術語「酶替代療法」或「ERT」係指將非天然的經純化的酶引入缺乏這種酶的個體。投與的蛋白質可以從自然來源或藉由重組表現而獲得（如下文更詳細描述的）。

該術語也指將經純化的酶引入個體，該個體在其他情況下需要或受益於投與經純化的酶，例如該個體遭受酶不足。該引入的酶可為在體外產生的經純化的重組酶，或從離體組織或體液（例如像胎盤或動物奶）或從植物純化的蛋白質。

【0063】 術語「ERT初治患者」係指從未接受ERT或在開始米加司他療法前至少6個月未接受ERT的法布裡患者。

【0064】 術語「已經歷ERT的患者」係指就在開始米加司他療法之前接受ERT的法布裡患者。在一些實施方式中，已經歷ERT的患者就在開始米加司他療法之前已接受了至少12個月的ERT。

【0065】 如本文所用，術語「游離鹼當量」或「FBE」係指米加司他或其鹽中存在的米加司他的量。換句話說，術語「FBE」意指一定量的米加司他游離鹼，亦或由米加司他的鹽提供的相當量的米加司他游離鹼。例如，由於鹽酸鹽的重量，150 mg的米加司他鹽酸鹽僅提供和123 mg的游離鹼形式的米加司他所提供的同樣多的米加司他。預期其他鹽具有不同的轉換因子，這取決於鹽的分子量。

【0066】 術語「米加司他」涵蓋米加司他游離鹼或其藥學上可接受的鹽（例如鹽酸米加司他），除非有相反的確切說明。

【0067】 術語「突變」和「變體」（例如，如在「順從性突變或變體」中）係指基因或染色體的核苷酸序列的變化。在此提及的兩個術語典型地一起使用 - 例如，如在「突變

或變體」中 - 係指前一句中所述之核苷酸序列的變化。如果出於一些原因僅敘述了兩個術語中的一個，則那個缺失的術語旨在包括在內，並且人們應該這樣理解。此外，術語「順從性突變」和「順從性變體」係指順從PC療法的突變或變體，例如順從米加司他療法的突變。特定類型的順從性突變或變體係「HEK測定順從性突變或變體」，其係根據本文和美國專利案號8,592,362（將其藉由引用以其全文特此結合）所描述的體外HEK測定中的標準確定為順從米加司他療法的突變或變體。

【0068】 術語「約」和「大約」通常意指在給定測量的性質或精度的情況下測量的量的可接受的誤差程度。典型的示例性誤差程度在給定值或值範圍的20%以內、較佳的是在10%以內、更較佳的是在5%以內。可替代地，特別是在生物系統中，術語「約」和「大約」可以意指在給定值的一個數量級內、較佳的是在10倍或5倍內、更較佳的是在2倍內的值。除非另有說明，本文給出的數字量係近似的，意味著當沒有明確說明時，可以推斷出術語「約」或「大約」。

F a b r y 氏 病

【0069】 F a b r y 氏 病 係 罕 見 的 、 進 行 性 的 和 破 壞 性 的 X 連 鎖 溶 酶 體 貯 積 障 礙 (L S D) 。 G L A 基 因 的 突 變 導 致 溶 酶 體 酶 α -G a l A (其 係 糖 神 經 鞘 脂 質 代 謝 所 需 的) 的 缺 乏 。 從 生 命 的 早 期 開 始 ， α -G a l A 活 性 的 降 低 導 致 糖 神 經 鞘 脂 質 (包 括 G L - 3 和 血 漿 l y s o - G b 3) 的 積 累 ， 並 導 致 F a b r y 氏

病的症狀和生命限制性後遺症，包括疼痛、胃腸道症狀、腎衰竭、心肌病、腦血管事件和早期死亡。早期開始療法和終身治療提供了減慢疾病進展和延長預期壽命的機會。

【0070】 Fabry 氏病涵蓋廣泛的疾病嚴重程度和發病年齡，儘管它傳統上被分為 2 種主要表型，即「經典」和「遲發」。經典表型主要已經歸於具有不可檢測的至低的 α -Gal A 活性和腎、心臟和 / 或腦血管表現的更早發作的男性。遲發型表型主要已經歸於具有更高殘留 α -Gal A 活性和該等疾病表現的更晚發作的男性。雜合性女性攜帶者通常表現遲發型表型，但是取決於 X 染色體失活的模式，也可以顯示經典表型。

【0071】 已經鑒定出超過 1,000 種導致 Fabry 氏病的 GLA 突變。GLA 突變包括但不限於誤義、無義和剪接突變，此外還有小的缺失和插入，以及較大的基因重排。大約 60% 係誤義突變，導致 α -Gal A 酶中的單胺基酸取代。誤義 GLA 突變通常導致異常折疊的和不穩定形式的 α -Gal A 的產生，並且大多數與經典型表型相關。ER 中的正常細胞品質控制機制阻斷了該等異常蛋白轉運到溶酶體上，並且將該等異常蛋白作為過早降解和消除的目標。許多誤義突變體形式係米加司他（ α -Gal A 特異性藥理學伴護蛋白）的靶標。

【0072】 Fabry 氏病的臨床表現具有廣泛的嚴重程度，並且與患者的殘留 α -Gal A 水平大致相關。大多數目前治療的患者被稱為經典法布裡患者，其中大多數係男性。該等

患者經歷各種器官（包括腎臟、心臟和腦）的疾病，其中疾病症狀首先出現在青春期，並且通常嚴重程度不斷進展，直到生命的第四或第五個十年死亡為止。許多最近的研究表明，存在大量未確診的男性和女性，他們具有一系列通常首次出現在成年期的 F a b r y 氏病症狀，例如心臟或腎功能受損和中風。患有這種類型的 F a b r y 氏病的個體，稱為遲發型 F a b r y 氏病，與經典型法布裡患者相比，傾向於具有更高的殘留 α -G a l A 水平。患有遲發型 F a b r y 氏病的個體通常典型地在成年期間首次經歷疾病症狀，並且疾病症狀通常集中在單一器官，例如左心室的擴大或進行性腎衰竭。此外，遲發型 F a b r y 氏病也可能以未知原因的中風形式出現。

【0073】 由於 F a b r y 氏病罕見，涉及多個器官，發病年齡範圍廣，並且係異質性的，正確診斷係一個挑戰。例如，法布裡患者具有進行性腎臟損害，並且未經治療的患者到生命的第五個十年之前表現出末期腎損害。 α -G a l A 活性的缺乏導致球形三醯神經醯胺（G b 3）和相關的糖神經鞘脂質在許多細胞類型（包括腎臟中的細胞）中積累。G b 3 積累在足細胞、上皮細胞以及遠端小管和亨耳氏環的管狀細胞中。腎功能損害可以表現為蛋白尿和腎小球濾過率降低。

【0074】 此外，醫療保健專業人員中的意識較低，並且誤診頻繁。一旦患者有症狀，加上突變分析，F a b r y 氏病的診斷最常基於血漿或周圍白血球（W B C）中降低的 α -G a l

A 活性來證實。在女性中，診斷甚至更具挑戰性，因為攜帶者女性的酶鑒定由於攜帶者的一些細胞中的隨機 X 染色體失活而不太可靠。例如，一些肯定攜帶者（經典地受影響的男性的女兒）具有從正常到非常低活性範圍的 α -Gal A 酶活性。由於攜帶者在白血球中可以具有正常的 α -Gal A 酶活性，所以僅藉由遺傳學檢驗鑒定 α -Gal A 突變提供了精確的攜帶者標識和 / 或診斷。

【0075】 在一或多個實施方式中， α -Gal A 的突變體形式被認為順從米加司他，當 α -Gal A 的突變體形式在 HEK-293 細胞中表現時（稱為「HEK 測定」），根據良好實驗室規範（Good Laboratory Practice (GLP)）驗證的體外測定（GLP HEK 或米加司他順從性測定（Migalastat Amenability Assay）），被定義為顯示 ≥ 1.20 倍的相對增加（ $+10 \mu\text{M}$ 米加司他）和 $\geq 3.0\%$ 野生型（WT）的絕對增加（ $+10 \mu\text{M}$ 米加司他）。此類突變在本文中也被稱為「HEK 測定順從性」突變。

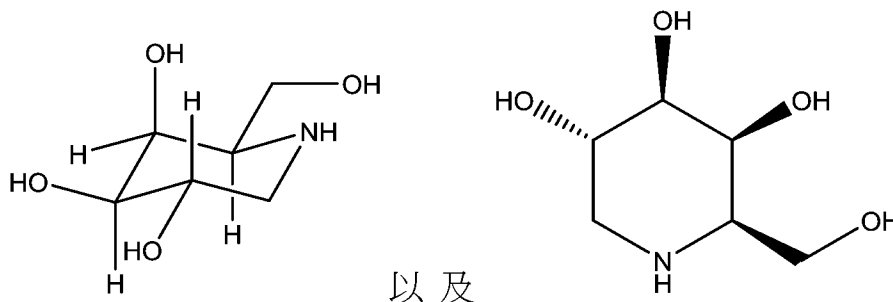
【0076】 已經提供以前的篩選方法，其在開始治療之前評估酶增強。例如，使用 HEK-293 細胞的測定已經在臨床試驗中用於預測給定的突變是否響應於藥理學伴護蛋白（例如，米加司他）治療。在這個測定中，建立了 cDNA 構建體。相應的 α -Gal A 突變形式在 HEK-293 細胞中瞬時表現。然後將細胞 \pm 米加司他（ 17 nM 至 1 mM ）孵育 4 至 5 天。之後，在細胞裂解物中使用合成的螢光底物（4-MU- α -Gal）或藉由西方墨點法測量 α -Gal A 水平。

這已經針對已知的導致疾病的誤義或小的框內插入/缺失突變進行。在美國專利案號 8,592,362 中列出了使用該等方法以前鑒定為響應於 PC（例如，米加司他）的突變，將該專利藉由引用以其全文特此併入。

藥理學伴護蛋白

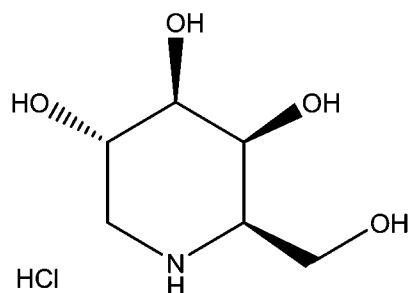
【0077】 與 LSD 相關的酶的小分子抑制劑的結合可以增加突變酶和相應的野生型酶的穩定性（參見美國專利案號 6,274,597、6,583,158、6,589,964、6,599,919、6,916,829 和 7,141,582，全部藉由引用併入本文）。特別地，葡萄糖和半乳糖的小分子衍生物（其係用於幾種靶標溶酶體酶的特異性、選擇性競爭性抑制劑）的給予有效地增加了體外細胞中酶的穩定性，並因此增加了酶到溶酶體的運輸。因此，藉由增加溶酶體中酶的量，酶底物的水解預期會增加。這種策略背後的原有理論如下：由於突變的酶蛋白在 ER 中係不穩定的（Ishii 等人，*Biochem. Biophys. Res. Comm.* [生物化學和生物物理研究公報] 1996; 220: 812-815），酶蛋白在正常轉運途徑（ER → 高基氏體 → 內體 → 溶酶體）中受阻並過早降解。因此，結合突變酶並增加其穩定性的化合物可以充當酶的「伴護蛋白」，並且增加可以離開 ER 並移動到溶酶體的量。另外，由於一些野生型蛋白質的折疊和運輸係不完全的，並且在一些情況下，一些野生型蛋白質的多達 70% 在達到其最終細胞位置之前被降解，伴護蛋白可以用於穩定野生型酶，並且增加可以離開 ER 並被運輸到溶酶體的酶的量。

【0078】 在一或多個實施方式中，該藥理學伴護蛋白包含米加司他或其鹽。化合物米加司他（也稱為1-去氧半乳糖野尻黴素（1-DGJ）或(2R,3S,4R,5S)-2-(羥甲基)哌啶-3,4,5-三醇）係具有以下化學式的化合物：



米加司他游離鹼

【0079】 如本文所討論，米加司他的藥學上可接受的鹽也可以用於本發明。當使用米加司他的鹽時，調整該鹽的劑量，這樣使得由患者接受的米加司他的劑量與使用米加司他游離鹼時接受的量係相當的。米加司他的藥學上可接受的鹽的一個實例係米加司他HCl：



米加司他HCl

【0080】 米加司他係一種低分子量亞胺基糖，並且係GL-3末端半乳糖的類似物。體外和體內藥理學研究已經證明，米加司他充當藥理學伴護蛋白，以高親和力選擇性地且可逆地結合野生型 α -Gal A和特定突變形式的 α -Gal A的活性位點，該等特定突變形式的基因型被稱為HEK測定順從

性突變。米加司他結合穩定了內質網中該等突變形式的 α -Gal A，從而有助於其正確地運輸到溶酶體上，在溶酶體上米加司他的解離允許 α -Gal A降低GL-3和其他底物的水平。大約30%-50%的Fabry氏病患者具有HEK測定順從性突變；其中大多數與疾病的經典型表型相關。

【0081】 HEK測定順從性突變至少包括藥理學參考表中列出的那些突變（例如，美國或國際產品標籤中針對米加司他產品如GALAFOLD[®]所述的那些突變）。如本文所用，「藥理學參考表」係指任何可公開訪問的書面或電子記錄，包括在米加司他產品（例如，GALAFOLD[®]）包裝內的產品標籤中或在醫療保健提供者可訪問的網站中，其傳達特定突變或變體是否對米加司他（例如，GALAFOLD[®]）PC療法有響應，並且不一定限於以表格形式呈現的書面記錄。在本發明的一個實施方式中，「藥理學參考表」因此係指包括一或多種順從性突變或變體的任何資訊倉庫。用於HEK測定順從性突變的示例性藥理學參考表可以在批准使用GALAFOLD[®]的各個國家的GALAFOLD[®]的產品特徵和/或處方資訊的總結中找到，或者在如 www.galafoldamenabilitytable.com 或 www.fabrygenevariantsearch.com 等網站上找到，其各自藉由引用以其全文特此併入。

【0082】 儘管絕大多數 α -GAL突變係誤義突變，其中大多數在催化位點之外，但很難預測哪些突變會導致不穩定的

酶，這種不穩定的酶可以被穩定酶的藥理學伴護蛋白（PC）「拯救」，以及哪些突變無法使用PC來穩定。

【0083】 用於HEK測定順從性突變的示例性藥理學參考表提供於下表1中。在一或多個實施方式中，如果雙重突變存在於同一染色體（男性和女性）上，則如果該雙重突變存在於表1中的一個條目中（例如，D55V/Q57L），該患者被認為是HEK測定順從性的。在一些實施方式中，如果雙重突變存在於不同染色體（僅在女性中）上，則如果個體突變中的任一個存在於表1中，則該患者被認為是HEK測定順從性的。

表1. HEK測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 19 G > A	c. G 19 A	E 7 K
c. 20 A > T	c. A 20 T	E 7 V
c. 21 A > T	c. A 21 T	E 7 D
c. 22 C > A	c. C 22 A	L 8 I
c. 23 T > A	c. T 23 A	L 8 Q
c. 23 T > C	c. T 23 C	L 8 P
c. 25 C > T	c. C 25 T	H 9 Y
c. 26 A > G	c. A 26 G	H 9 R
c. 26 A > T	c. A 26 T	H 9 L
c. 27 T > A	c. T 27 A	H 9 Q
c. 28 C > A	c. C 28 A	L 10 M
c. 28 C > G	c. C 28 G	L 10 V
c. 29 T > A	c. T 29 A	L 10 Q
c. 29 T > C	c. T 29 C	L 10 P
c. 29 T > G	c. T 29 G	L 10 R
c. 31 G > A	c. G 31 A	G 11 S
c. 31 G > C	c. G 31 C	G 11 R
c. 31 G > T	c. G 31 T	G 11 C
c. 32 G > A	c. G 32 A	G 11 D
c. 32 G > T	c. G 32 T	G 11 V

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 54 C > G	c. C 54 G	F 18 L
c. 58 G > C	c. G 58 C	A 20 P
c. 59 C > A	c. C 59 A	A 20 D
c. 59 C > G	c. C 59 G	A 20 G
c. 62 T > A	c. T 62 A	L 21 H
c. 64 G > A	c. G 64 A	V 22 I
c. 64 G > C	c. G 64 C	V 22 L
c. 64 G > T	c. G 64 T	V 22 F
c. 65 T > C	c. T 65 C	V 22 A
c. 65 T > G	c. T 65 G	V 22 G
c. 67 T > A	c. T 67 A	S 23 T
c. 67 T > C	c. T 67 C	S 23 P
c. 70 T > C 或	c. T 70 C 或	W 24 R
c. 70 T > A	c. T 70 A	
c. 70 T > G	c. T 70 G	W 24 G
c. 71 G > C	c. G 71 C	W 24 S
c. 72 G > C 或	c. G 72 C 或	W 24 C
c. 72 G > T	c. G 72 T	
c. 73 G > C	c. G 73 C	D 25 H
c. 77 T > A	c. T 77 A	I 26 N

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 79 C > A	c. C 79 A	P 27 T
c. 79 C > G	c. C 79 G	P 27 A
c. 79 C > T	c. C 79 T	P 27 S
c. 80 C > T	c. C 80 T	P 27 L
c. 82 G > C	c. G 82 C	G 28 R
c. 82 G > T	c. G 82 T	G 28 W
c. 83 G > A	c. G 83 A	G 28 E
c. 85 G > C	c. G 85 C	A 29 P
c. 86 C > A	c. C 86 A	A 29 D
c. 86 C > G	c. C 86 G	A 29 G
c. 86 C > T	c. C 86 T	A 29 V
c. 88 A > G	c. A 88 G	R 30 G
c. 94 C > A	c. C 94 A	L 32 M
c. 94 C > G	c. C 94 G	L 32 V
c. 95 T > A	c. T 95 A	L 32 Q
c. 95 T > C	c. T 95 C	L 32 P
c. 95 T > G	c. T 95 G	L 32 R
c. 97 G > C	c. G 97 C	D 33 H
c. 97 G > T	c. G 97 T	D 33 Y
c. 98 A > C	c. A 98 C	D 33 A

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 98 A > G	c. A 98 G	D 33 G
c. 98 A > T	c. A 98 T	D 33 V
c. 99 C > G	c. C 99 G	D 33 E
c. 100 A > C	c. A 100 C	N 34 H
c. 100 A > G	c. A 100 G	N 34 D
c. 101 A > C	c. A 101 C	N 34 T
c. 101 A > G	c. A 101 G	N 34 S
c. 102 T > G 或	c. T 102 G 或	N 34 K
c. 102 T > A	c. T 102 A	
c. 103 G > C 或	c. G 103 C 或	G 35 R
c. 103 G > A	c. G 103 A	
c. 104 G > A	c. G 104 A	G 35 E
c. 104 G > C	c. G 104 C	G 35 A
c. 104 G > T	c. G 104 T	G 35 V
c. 106 T > A	c. T 106 A	L 36 M
c. 106 T > G	c. T 106 G	L 36 V
c. 107 T > C	c. T 107 C	L 36 S
c. 107 T > G	c. T 107 G	L 36 W
c. 108 G > C 或	c. G 108 C 或	L 36 F
c. 108 G > T	c. G 108 T	

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c . 1 0 9 G > A	c . G 1 0 9 A	A 3 7 T
c . 1 0 9 G > T	c . G 1 0 9 T	A 3 7 S
c . 1 1 0 C > A	c . C 1 1 0 A	A 3 7 E
c . 1 1 0 C > G	c . C 1 1 0 G	A 3 7 G
c . 1 1 0 C > T	c . C 1 1 0 T	A 3 7 V
c . 1 1 2 A > G	c . A 1 1 2 G	R 3 8 G
c . 1 1 2 A > T	c . A 1 1 2 T	R 3 8 W
c . 1 1 3 G > T	c . G 1 1 3 T	R 3 8 M
c . 1 1 4 G > C	c . G 1 1 4 C	R 3 8 S
c . 1 1 5 A > G	c . A 1 1 5 G	T 3 9 A
c . 1 1 5 A > T	c . A 1 1 5 T	T 3 9 S
c . 1 1 6 C > A	c . C 1 1 6 A	T 3 9 K
c . 1 1 6 C > G	c . C 1 1 6 G	T 3 9 R
c . 1 1 6 C > T	c . C 1 1 6 T	T 3 9 M
c . 1 2 1 A > G	c . A 1 2 1 G	T 4 1 A
c . 1 2 2 C > A	c . C 1 2 2 A	T 4 1 N
c . 1 2 2 C > G	c . C 1 2 2 G	T 4 1 S
c . 1 2 2 C > T	c . C 1 2 2 T	T 4 1 I
c . 1 2 4 A > C 或	c . A 1 2 4 C 或	M 4 2 L
c . 1 2 4 A > T	c . A 1 2 4 T	

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 124 A > G	c. A 124 G	M 42 V
c. 125 T > A	c. T 125 A	M 42 K
c. 125 T > C	c. T 125 C	M 42 T
c. 125 T > G	c. T 125 G	M 42 R
c. 126 G > A 或	c. G 126 A 或	M 42 I
c. 126 G > C 或	c. G 126 C 或	
c. 126 G > T	c. G 126 T	
c. 128 G > C	c. G 128 C	G 43 A
c. 133 C > A	c. C 133 A	L 45 M
c. 133 C > G	c. C 133 G	L 45 V
c. 136 C > A	c. C 136 A	H 46 N
c. 136 C > G	c. C 136 G	H 46 D
c. 137 A > C	c. A 137 C	H 46 P
c. 138 C > G	c. C 138 G	H 46 Q
c. 142 G > C	c. G 142 C	E 48 Q
c. 143 A > C	c. A 143 C	E 48 A
c. 149 T > A	c. T 149 A	F 50 Y
c. 151 A > G	c. A 151 G	M 51 V
c. 152 T > A	c. T 152 A	M 51 K
c. 152 T > C	c. T 152 C	M 51 T

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 152 T > G	c. T 152 G	M 51 R
c. 153 G > A 或	c. G 153 A 或	M 51 I
c. 153 G > T 或	c. G 153 T 或	
c. 153 G > C	c. G 153 C	
c. 157 A > C	c. A 157 C	N 53 H
c. [157 A > C ; 158 A > T]	c. A 157 C / A 158 T	N 53 L
c. 157 A > G	c. A 157 G	N 53 D
c. 157 A > T	c. A 157 T	N 53 Y
c. 158 A > C	c. A 158 C	N 53 T
c. 158 A > G	c. A 158 G	N 53 S
c. 158 A > T	c. A 158 T	N 53 I
c. 159 C > G 或	c. C 159 G 或	N 53 K
c. 159 C > A	c. C 159 A	
c. 160 C > G	c. C 160 G	L 54 V
c. 160 C > T	c. C 160 T	L 54 F
c. 161 T > A	c. T 161 A	L 54 H
c. 161 T > C	c. T 161 C	L 54 P
c. 161 T > G	c. T 161 G	L 54 R
c. 163 G > C	c. G 163 C	D 55 H

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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/A170 T	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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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_185insT AG	c.184_185insT AG	S62delinsL A
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 197 A > G	c. A 197 G	E 66 G
c. 197 A > T	c. A 197 T	E 66 V
c. 198 G > C	c. G 198 C	E 66 D
c. 199 A > C	c. A 199 C	K 67 Q
c. 199 A > G	c. A 199 G	K 67 E
c. 200 A > C	c. A 200 C	K 67 T
c. 200 A > T	c. A 200 T	K 67 M
c. 201 G > C	c. G 201 C	K 67 N
c. 202 C > A	c. C 202 A	L 68 I
c. 205 T > A	c. T 205 A	F 69 I
c. 206 T > A	c. T 206 A	F 69 Y
c. 207 C > A	或 c. C 207 A	或 F 69 L
c. 207 C > G	c. C 207 G	
c. 208 A > T	c. A 208 T	M 70 L
c. 209 T > A	c. T 209 A	M 70 K
c. 209 T > G	c. T 209 G	M 70 R
c. 210 G > C	c. G 210 C	M 70 I
c. 211 G > C	c. G 211 C	E 71 Q
c. 212 A > C	c. A 212 C	E 71 A
c. 212 A > G	c. A 212 G	E 71 G

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c . 2 1 2 A > T	c . A 2 1 2 T	E 7 1 V
c . 2 1 3 G > C	c . G 2 1 3 C	E 7 1 D
c . 2 1 4 A > G	c . A 2 1 4 G	M 7 2 V
c . 2 1 4 A > T	c . A 2 1 4 T	M 7 2 L
c . 2 1 5 T > C	c . T 2 1 5 C	M 7 2 T
c . 2 1 6 G > A 或	c . G 2 1 6 A 或	M 7 2 I
c . 2 1 6 G > T 或	c . G 2 1 6 T 或	
c . 2 1 6 G > C	c . G 2 1 6 C	
c . 2 1 7 G > A	c . G 2 1 7 A	A 7 3 T
c . 2 1 7 G > T	c . G 2 1 7 T	A 7 3 S
c . 2 1 8 C > T	c . C 2 1 8 T	A 7 3 V
c . 2 2 0 G > A	c . G 2 2 0 A	E 7 4 K
c . 2 2 1 A > G	c . A 2 2 1 G	E 7 4 G
c . 2 2 1 A > T	c . A 2 2 1 T	E 7 4 V
c . 2 2 2 G > C	c . G 2 2 2 C	E 7 4 D
c . 2 2 3 C > T	c . C 2 2 3 T	L 7 5 F
c . 2 2 4 T > C	c . T 2 2 4 C	L 7 5 P
c . 2 2 6 A > G	c . A 2 2 6 G	M 7 6 V
c . 2 2 7 T > C	c . T 2 2 7 C	M 7 6 T
c . 2 2 9 G > A	c . G 2 2 9 A	V 7 7 I

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c . 2 2 9 G > C	c . G 2 2 9 C	V 7 7 L
c . 2 3 2 T > C	c . T 2 3 2 C	S 7 8 P
c . 2 3 3 C > T	c . C 2 3 3 T	S 7 8 L
c . 2 3 5 G > A	c . G 2 3 5 A	E 7 9 K
c . 2 3 5 G > C	c . G 2 3 5 C	E 7 9 Q
c . 2 3 6 A > C	c . A 2 3 6 C	E 7 9 A
c . 2 3 6 A > G	c . A 2 3 6 G	E 7 9 G
c . 2 3 6 A > T	c . A 2 3 6 T	E 7 9 V
c . 2 3 7 A > T	c . A 2 3 7 T	E 7 9 D
c . 2 3 8 G > A	c . G 2 3 8 A	G 8 0 S
c . 2 3 8 G > T	c . G 2 3 8 T	G 8 0 C
c . 2 3 9 G > A	c . G 2 3 9 A	G 8 0 D
c . 2 3 9 G > C	c . G 2 3 9 C	G 8 0 A
c . 2 3 9 G > T	c . G 2 3 9 T	G 8 0 V
c . 2 4 2 G > T	c . G 2 4 2 T	W 8 1 L
c . 2 4 4 A > G	c . A 2 4 4 G	K 8 2 E
c . 2 4 5 A > C	c . A 2 4 5 C	K 8 2 T
c . 2 4 5 A > G	c . A 2 4 5 G	K 8 2 R
c . 2 4 5 A > T	c . A 2 4 5 T	K 8 2 M
c . 2 4 6 G > C	c . G 2 4 6 C	K 8 2 N

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 247 G > A	c. G 247 A	D 83 N
c. 248 A > C	c. A 248 C	D 83 A
c. 248 A > G	c. A 248 G	D 83 G
c. 248 A > T	c. A 248 T	D 83 V
c. 249 T > A	c. T 249 A	D 83 E
c. 250 G > A	c. G 250 A	A 84 T
c. 250 G > C	c. G 250 C	A 84 P
c. 250 G > T	c. G 250 T	A 84 S
c. 251 C > A	c. C 251 A	A 84 E
c. 251 C > G	c. C 251 G	A 84 G
c. 251 C > T	c. C 251 T	A 84 V
c. 253 G > A	c. G 253 A	G 85 S
c. [253 G > A ; 254 G > A]	c. G 253 A / G 254 A	G 85 N
c. [253 G > A ; 254 G > T ; 255 T > G]	c. G 253 A / G 254 T / T 255 G	G 85 M
c. 253 G > C	c. G 253 C	G 85 R
c. 253 G > T	c. G 253 T	G 85 C
c. 254 G > A	c. G 254 A	G 85 D

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 254 G > C	c. G 254 C	G 85 A
c. 257 A > T	c. A 257 T	Y 86 F
c. 260 A > G	c. A 260 G	E 87 G
c. 261 G > C 或	c. G 261 C 或	E 87 D
c. 261 G > T	c. G 261 T	
c. 262 T > A	c. T 262 A	Y 88 N
c. 262 T > C	c. T 262 C	Y 88 H
c. 263 A > C	c. A 263 C	Y 88 S
c. 263 A > G	c. A 263 G	Y 88 C
c. 265 C > G	c. C 265 G	L 89 V
c. 265 C > T	c. C 265 T	L 89 F
c. 271 A > C	c. A 271 C	I 91 L
c. 271 A > T	c. A 271 T	I 91 F
c. 272 T > C	c. T 272 C	I 91 T
c. 272 T > G	c. T 272 G	I 91 S
c. 273 T > G	c. T 273 G	I 91 M
c. 286 A > G	c. A 286 G	M 96 V
c. 286 A > T	c. A 286 T	M 96 L
c. 287 T > C	c. T 287 C	M 96 T
c. 288 G > A 或	c. G 288 A 或	M 96 I

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 288 G > T 或 c. 288 G > C	c. G 288 T 或 c. G 288 C	
c. 289 G > A	c. G 289 A	A 97 T
c. 289 G > C	c. G 289 C	A 97 P
c. 289 G > T	c. G 289 T	A 97 S
c. 290 C > A	c. C 290 A	A 97 D
c. 290 C > T	c. C 290 T	A 97 V
c. 293 C > A	c. C 293 A	P 98 H
c. 293 C > G	c. C 293 G	P 98 R
c. 293 C > T	c. C 293 T	P 98 L
c. 295 C > G	c. C 295 G	Q 99 E
c. 296 A > C	c. A 296 C	Q 99 P
c. 296 A > G	c. A 296 G	Q 99 R
c. 296 A > T	c. A 296 T	Q 99 L
c. 301 G > C	c. G 301 C	D 101 H
c. 302 A > C	c. A 302 C	D 101 A
c. 302 A > G	c. A 302 G	D 101 G
c. 302 A > T	c. A 302 T	D 101 V
c. 303 T > A	c. T 303 A	D 101 E
c. 304 T > A	c. T 304 A	S 102 T

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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
c.321G>C	c.G321C	Q107H

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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	或 c.T337C	或 F113L
c.339T>A	或 c.T339A	或
c.339T>G	c.T339G	
c.337T>G	c.T337G	F113V
c.338T>A	c.T338A	F113Y
c.341C>T	c.C341T	P114L

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.376A>T	c.A376T	S126C
c.377G>T	c.G377T	S126I
c.379A>G	c.A379G	K127E
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/T434 C	I133M/F14 5S
c.403G>A	c.G403A	A135T
c.403G>T	c.G403T	A135S

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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 或 c.408T>G	c.T408A 或 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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c . 4 1 8 A > G	c . A 4 1 8 G	K 1 4 0 E
c . 4 1 9 A > C	c . A 4 1 9 C	K 1 4 0 T
c . 4 1 9 A > G	c . A 4 1 9 G	K 1 4 0 R
c . 4 1 9 A > T	c . A 4 1 9 T	K 1 4 0 I
c . 4 2 0 A > T	c . A 4 2 0 T	K 1 4 0 N
c . 4 2 1 A > T	c . A 4 2 1 T	T 1 4 1 S
c . 4 2 7 G > A	c . G 4 2 7 A	A 1 4 3 T
c . 4 2 8 C > A	c . C 4 2 8 A	A 1 4 3 E
c . 4 2 8 C > G	c . C 4 2 8 G	A 1 4 3 G
c . 4 2 8 C > T	c . C 4 2 8 T	A 1 4 3 V
c . 4 3 0 G > A	c . G 4 3 0 A	G 1 4 4 S
c . 4 3 0 G > C	c . G 4 3 0 C	G 1 4 4 R
c . 4 3 0 G > T	c . G 4 3 0 T	G 1 4 4 C
c . 4 3 1 G > A	c . G 4 3 1 A	G 1 4 4 D
c . 4 3 1 G > C	c . G 4 3 1 C	G 1 4 4 A
c . 4 3 1 G > T	c . G 4 3 1 T	G 1 4 4 V
c . 4 3 3 T > G	c . T 4 3 3 G	F 1 4 5 V
c . 4 3 4 T > A	c . T 4 3 4 A	F 1 4 5 Y
c . 4 3 4 T > C	c . T 4 3 4 C	F 1 4 5 S
c . 4 3 4 T > G	c . T 4 3 4 G	F 1 4 5 C

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 455 A > C	c. A 455 C	Y 152 S
c. 455 A > G	c. A 455 G	Y 152 C
c. 455 A > T	c. A 455 T	Y 152 F
c. 457 G > A	c. G 457 A	D 153 N
c. 457 G > C	c. G 457 C	D 153 H
c. 457 G > T	c. G 457 T	D 153 Y
c. 458 A > C	c. A 458 C	D 153 A
c. 458 A > T	c. A 458 T	D 153 V
c. 465 T > A 或	c. T 465 A 或	D 155 E
c. 465 T > G	c. T 465 G	
c. 466 G > A	c. G 466 A	A 156 T
c. 466 G > T	c. G 466 T	A 156 S
c. 467 C > G	c. C 467 G	A 156 G
c. 467 C > T	c. C 467 T	A 156 V
c. 469 C > A	c. C 469 A	Q 157 K
c. 469 C > G	c. C 469 G	Q 157 E
c. 470 A > C	c. A 470 C	Q 157 P
c. 470 A > T	c. A 470 T	Q 157 L
c. 471 G > C 或	c. G 471 C 或	Q 157 H
c. 471 G > T	c. G 471 T	

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 472 A > G	c. A 472 G	T 158 A
c. 472 A > T	c. A 472 T	T 158 S
c. 473 C > A	c. C 473 A	T 158 N
c. 473 C > T	c. C 473 T	T 158 I
c. 475 T > A	c. T 475 A	F 159 I
c. 475 T > G	c. T 475 G	F 159 V
c. 476 T > A	c. T 476 A	F 159 Y
c. 476 T > G	c. T 476 G	F 159 C
c. 477 T > A	c. T 477 A	F 159 L
c. 478 G > A	c. G 478 A	A 160 T
c. 478 G > T	c. G 478 T	A 160 S
c. 479 C > A	c. C 479 A	A 160 D
c. 479 C > G	c. C 479 G	A 160 G
c. 479 C > T	c. C 479 T	A 160 V
c. 481 G > A	c. G 481 A	D 161 N
c. 481 G > C	c. G 481 C	D 161 H
c. 481 G > T	c. G 481 T	D 161 Y
c. 482 A > T	c. A 482 T	D 161 V
c. 484 T > G	c. T 484 G	W 162 G
c. 485 G > C	c. G 485 C	W 162 S

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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_497de linsTC	c.496_497de linsTC	L166S
c.496C>A	c.C496A	L166M
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G ; 497T>G]	c.C496G/T497 G	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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.506T>G	c.T506G	F169C
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	或 c.C525G	或 D175E
c.525C>A	c.C525A	
c.526A>T	c.A526T	S176C
c.528T>A	c.T528A	S176R

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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	或 c.G540C	或 L180F
c.540G>T	c.G540T	
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 545 A > G	c. A 545 G	D 182 G
c. 545 A > T	c. A 545 T	D 182 V
c. 546 T > A	c. T 546 A	D 182 E
c. 548 G > A	c. G 548 A	G 183 D
c. 548 G > C	c. G 548 C	G 183 A
c. 550 T > A	c. T 550 A	Y 184 N
c. 550 T > C	c. T 550 C	Y 184 H
c. 551 A > C	c. A 551 C	Y 184 S
c. 551 A > G	c. A 551 G	Y 184 C
c. 551 A > T	c. A 551 T	Y 184 F
c. 553 A > C	c. A 553 C	K 185 Q
c. 553 A > G	c. A 553 G	K 185 E
c. 554 A > C	c. A 554 C	K 185 T
c. 554 A > T	c. A 554 T	K 185 M
c. 555 G > C	c. G 555 C	K 185 N
c. 556 C > A	c. C 556 A	H 186 N
c. 556 C > G	c. C 556 G	H 186 D
c. 556 C > T	c. C 556 T	H 186 Y
c. 557 A > T	c. A 557 T	H 186 L
c. 558 C > G	c. C 558 G	H 186 Q

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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 或 c.561G>A 或 c.561G>C	c.G561T 或 c.G561A 或 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 或 c.567G>T	c.G567C 或 c.G567T	L189F
c.568G>A	c.G568A	A190T
c.568G>T	c.G568T	A190S

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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
c.580A>C	c.A580C	T194P
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.580A>T 或	c.A580T 或	T194S
c.581C>G	c.C581G	
c.581C>A	c.C581A	T194N

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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	或 c.G609C	或 E203D
c.609G>T	c.G609T	
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>C	c.G611C	W204S
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c.613C>T	c.C613T	P205S
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c . 6 3 1 T > G	c . T 6 3 1 G	F 2 1 1 V
c . 6 3 2 T > A	c . T 6 3 2 A	F 2 1 1 Y
c . 6 3 2 T > C	c . T 6 3 2 C	F 2 1 1 S
c . 6 3 2 T > G	c . T 6 3 2 G	F 2 1 1 C
c . 6 3 5 A > C	c . A 6 3 5 C	Q 2 1 2 P
c . 6 3 6 A > T	c . A 6 3 6 T	Q 2 1 2 H
c . 6 3 7 A > C	c . A 6 3 7 C	K 2 1 3 Q
c . 6 3 7 A > G	c . A 6 3 7 G	K 2 1 3 E
c . 6 3 8 A > G	c . A 6 3 8 G	K 2 1 3 R
c . 6 3 8 A > T	c . A 6 3 8 T	K 2 1 3 M
c . 6 4 0 C > A	c . C 6 4 0 A	P 2 1 4 T
c . 6 4 0 C > G	c . C 6 4 0 G	P 2 1 4 A
c . 6 4 0 C > T	c . C 6 4 0 T	P 2 1 4 S
c . 6 4 1 C > A	c . C 6 4 1 A	P 2 1 4 H
c . 6 4 1 C > G	c . C 6 4 1 G	P 2 1 4 R
c . 6 4 1 C > T	c . C 6 4 1 T	P 2 1 4 L
c . 6 4 3 A > C	c . A 6 4 3 C	N 2 1 5 H
c . 6 4 3 A > G	c . A 6 4 3 G	N 2 1 5 D
c . 6 4 3 A > T	c . A 6 4 3 T	N 2 1 5 Y
c . 6 4 4 A > C	c . A 6 4 4 C	N 2 1 5 T

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 644 A > G	c. A 644 G	N 215 S
c. [644 A > G; 937 G > T]	c. A 644 G / G 937 T	N 215 S / D 31 3 Y
c. 644 A > T	c. A 644 T	N 215 I
c. 645 T > A	c. T 645 A	N 215 K
c. 646 T > A	c. T 646 A	Y 216 N
c. 646 T > C	c. T 646 C	Y 216 H
c. 646 T > G	c. T 646 G	Y 216 D
c. 647 A > C	c. A 647 C	Y 216 S
c. 647 A > G	c. A 647 G	Y 216 C
c. 647 A > T	c. A 647 T	Y 216 F
c. 649 A > C	c. A 649 C	T 217 P
c. 649 A > G	c. A 649 G	T 217 A
c. 649 A > T	c. A 649 T	T 217 S
c. 650 C > A	c. C 650 A	T 217 K
c. 650 C > G	c. C 650 G	T 217 R
c. 650 C > T	c. C 650 T	T 217 I
c. 652 G > A	c. G 652 A	E 218 K
c. 652 G > C	c. G 652 C	E 218 Q
c. 653 A > C	c. A 653 C	E 218 A

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 653 A > G	c. A 653 G	E 218 G
c. 653 A > T	c. A 653 T	E 218 V
c. 654 A > T	c. A 654 T	E 218 D
c. 655 A > C	c. A 655 C	I 219 L
c. 655 A > T	c. A 655 T	I 219 F
c. 656 T > A	c. T 656 A	I 219 N
c. 656 T > C	c. T 656 C	I 219 T
c. 656 T > G	c. T 656 G	I 219 S
c. 657 C > G	c. C 657 G	I 219 M
c. 659 G > A	c. G 659 A	R 220 Q
c. 659 G > C	c. G 659 C	R 220 P
c. 659 G > T	c. G 659 T	R 220 L
c. 661 C > A	c. C 661 A	Q 221 K
c. 661 C > G	c. C 661 G	Q 221 E
c. 662 A > C	c. A 662 C	Q 221 P
c. 662 A > G	c. A 662 G	Q 221 R
c. 662 A > T	c. A 662 T	Q 221 L
c. 663 G > C	c. G 663 C	Q 221 H
c. 664 T > A	c. T 664 A	Y 222 N
c. 664 T > C	c. T 664 C	Y 222 H

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 664 T > G	c. T664 G	Y222D
c. 665 A > C	c. A665 C	Y222S
c. 665 A > G	c. A665 G	Y222C
c. 670 A > C	c. A670 C	N224H
c. 671 A > C	c. A671 C	N224T
c. 671 A > G	c. A671 G	N224S
c. 673 C > G	c. C673 G	H225D
c. 679 C > G	c. C679 G	R227G
c. 682 A > C	c. A682 C	N228H
c. 682 A > G	c. A682 G	N228D
c. 683 A > C	c. A683 C	N228T
c. 683 A > G	c. A683 G	N228S
c. 683 A > T	c. A683 T	N228I
c. 685 T > A	c. T685 A	F229I
c. 686 T > A	c. T686 A	F229Y
c. 686 T > C	c. T686 C	F229S
c. 687 T > A	或 c. T687 A	或 F229L
c. 687 T > G	c. T687 G	
c. 688 G > C	c. G688 C	A230P
c. 689 C > A	c. C689 A	A230D

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 689 C > G	c. C 689 G	A 230 G
c. 689 C > T	c. C 689 T	A 230 V
c. 694 A > C	c. A 694 C	I 232 L
c. 694 A > G	c. A 694 G	I 232 V
c. 695 T > C	c. T 695 C	I 232 T
c. 696 T > G	c. T 696 G	I 232 M
c. 698 A > C	c. A 698 C	D 233 A
c. 698 A > G	c. A 698 G	D 233 G
c. 698 A > T	c. A 698 T	D 233 V
c. 699 T > A	c. T 699 A	D 233 E
c. 703 T > A	c. T 703 A	S 235 T
c. 703 T > G	c. T 703 G	S 235 A
c. 710 A > T	c. A 710 T	K 237 I
c. 712 A > G	c. A 712 G	S 238 G
c. 712 A > T	c. A 712 T	S 238 C
c. 713 G > A	c. G 713 A	S 238 N
c. 713 G > C	c. G 713 C	S 238 T
c. 713 G > T	c. G 713 T	S 238 I
c. 715 A > T	c. A 715 T	I 239 L
c. 716 T > C	c. T 716 C	I 239 T

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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 或	c.G720C 或	K240N
c.720G>T	c.G720T	
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
c.727T>A	c.T727A	L243M
c.727T>G	c.T727G	L243V
c.728T>C	c.T728C	L243S
c.728T>G	c.T728G	L243W

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c.729G>C 或 c.729G>T	c.G729C 或 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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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	或 c.C747G	或 N249K
c.747C>A	c.C747A	
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c.752A>G	c.A752G	E251G
c.752A>T	c.A752T	E251V
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.760-762delG TT 或	c.760_762delG TT 或	p.V254del
c.761-763del	c.761_763del	
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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 或	c.G772C 或	G258R
c.772G>A	c.G772A	
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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/G937 T	G271S/D31 3Y
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c.830G>T	c.G830T	W277L
c.831G>T 或 c.831G>C	c.G831T 或 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 或 c.840A>C	c.A840T 或 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
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c . 8 4 9 G > C	c . G 8 4 9 C	Q 2 8 3 H
c . 8 5 0 A > G	c . A 8 5 0 G	M 2 8 4 V
c . 8 5 0 A > T	c . A 8 5 0 T	M 2 8 4 L
c . 8 5 1 T > C	c . T 8 5 1 C	M 2 8 4 T
c . 8 5 2 G > C	c . G 8 5 2 C	M 2 8 4 I
c . 8 5 3 G > A	c . G 8 5 3 A	A 2 8 5 T
c . 8 5 4 C > G	c . C 8 5 4 G	A 2 8 5 G
c . 8 5 4 C > T	c . C 8 5 4 T	A 2 8 5 V
c . 8 5 6 C > G	c . C 8 5 6 G	L 2 8 6 V
c . 8 5 6 C > T	c . C 8 5 6 T	L 2 8 6 F
c . 8 5 7 T > A	c . T 8 5 7 A	L 2 8 6 H
c . 8 6 0 G > T	c . G 8 6 0 T	W 2 8 7 L
c . 8 6 2 G > C	c . G 8 6 2 C	A 2 8 8 P
c . 8 6 2 G > T	c . G 8 6 2 T	A 2 8 8 S
c . 8 6 3 C > G	c . C 8 6 3 G	A 2 8 8 G
c . 8 6 3 C > T	c . C 8 6 3 T	A 2 8 8 V
c . 8 6 5 A > C	c . A 8 6 5 C	I 2 8 9 L
c . 8 6 5 A > G	c . A 8 6 5 G	I 2 8 9 V
c . 8 6 6 T > C	c . T 8 6 6 C	I 2 8 9 T
c . 8 6 6 T > G	c . T 8 6 6 G	I 2 8 9 S

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 868 A > C 或 c. 868 A > T	c. A 868 C 或 c. A 868 T	M 290 L
c. 868 A > G	c. A 868 G	M 290 V
c. 869 T > C	c. T 869 C	M 290 T
c. 870 G > A 或 c. 870 G > C 或 c. 870 G > T	c. G 870 A 或 c. G 870 C 或 c. G 870 T	M 290 I
c. 871 G > A	c. G 871 A	A 291 T
c. 871 G > T	c. G 871 T	A 291 S
c. 872 C > G	c. C 872 G	A 291 G
c. 874 G > T	c. G 874 T	A 292 S
c. 875 C > G	c. C 875 G	A 292 G
c. 877 C > A	c. C 877 A	P 293 T
c. 880 T > A	c. T 880 A	L 294 I
c. 880 T > G	c. T 880 G	L 294 V
c. 881 T > C	c. T 881 C	L 294 S
c. 882 A > T	c. A 882 T	L 294 F
c. 883 T > A	c. T 883 A	F 295 I
c. 883 T > G	c. T 883 G	F 295 V
c. 884 T > A	c. T 884 A	F 295 Y

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 884 T > C	c. T884 C	F295S
c. 884 T > G	c. T884 G	F295C
c. 886 A > G	c. A886 G	M296V
c. 886 A > T 或 c. 886 A > C	c. A886 T 或 c. A886 C	M296L
c. 887 T > C	c. T887 C	M296T
c. 888 G > A 或 c. 888 G > T 或 c. 888 G > C	c. G888 A 或 c. G888 T 或 c. G888 C	M296I
c. 889 T > A	c. T889 A	S297T
c. 892 A > G	c. A892 G	N298D
c. 893 A > C	c. A893 C	N298T
c. 893 A > G	c. A893 G	N298S
c. 893 A > T	c. A893 T	N298I
c. 895 G > A	c. G895 A	D299N
c. 895 G > C	c. G895 C	D299H
c. 897 C > G 或 c. 897 C > A	c. C897 G 或 c. C897 A	D299E
c. 898 C > A	c. C898 A	L300I
c. 898 C > G	c. C898 G	L300V

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 917 A > T	c. A917 T	Q306L
c. 919 G > A	c. G919 A	A307T
c. 919 G > C	c. G919 C	A307P
c. 919 G > T	c. G919 T	A307S
c. 920 C > A	c. C920 A	A307D
c. 920 C > G	c. C920 G	A307G
c. 920 C > T	c. C920 T	A307V
c. 922 A > C	c. A922 C	K308Q
c. 922 A > G	c. A922 G	K308E
c. 923 A > G	c. A923 G	K308R
c. 923 A > T	c. A923 T	K308I
c. 924 A > T 或	c. A924 T 或	K308N
c. 924 A > C	c. A924 C	
c. 925 G > A	c. G925 A	A309T
c. 925 G > C	c. G925 C	A309P
c. 926 C > A	c. C926 A	A309D
c. 926 C > T	c. C926 T	A309V
c. 928 C > A	c. C928 A	L310I
c. 928 C > G	c. C928 G	L310V
c. 928 C > T	c. C928 T	L310F

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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 或 c.936G>C	c.G936T 或 c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G123 2A	D313Y/G41 1D
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 959 A > C	c. A 959 C	N 320 T
c. 959 A > G	c. A 959 G	N 320 S
c. 959 A > T	c. A 959 T	N 320 I
c. 961 C > A	c. C 961 A	Q 321 K
c. 962 A > G	c. A 962 G	Q 321 R
c. 962 A > T	c. A 962 T	Q 321 L
c. 963 G > C 或	c. G 963 C 或	Q 321 H
c. 963 G > T	c. G 963 T	
c. 964 G > A	c. G 964 A	D 322 N
c. 964 G > C	c. G 964 C	D 322 H
c. 965 A > C	c. A 965 C	D 322 A
c. 965 A > T	c. A 965 T	D 322 V
c. 966 C > A 或	c. C 966 A 或	D 322 E
c. 966 C > G	c. C 966 G	
c. 967 C > A	c. C 967 A	P 323 T
c. 968 C > G	c. C 968 G	P 323 R
c. 970 T > G	c. T 970 G	L 324 V
c. 971 T > G	c. T 971 G	L 324 W
c. 973 G > A	c. G 973 A	G 325 S
c. 973 G > C	c. G 973 C	G 325 R

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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	或 c.G978C	或 K326N
c.978G>T	c.G978T	
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c.988C>A	c.C988A	Q330K
c.988C>G	c.C988G	Q330E
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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 或	c.G1074T 或	E358D
c.1074G>C	c.G1074C	
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F
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_1203ins GACTTC	c.1202_1203ins GACTTC	p.T400_S401dup
c.1202C>T	c.C1202T	S401L
c.1204A>G	c.A1204G	R402G
c.1204A>T	c.A1204T	R402W

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
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

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c . 1 2 2 2 A > T	c . A 1 2 2 2 T	N 4 0 8 Y
c . 1 2 2 3 A > C	c . A 1 2 2 3 C	N 4 0 8 T
c . 1 2 2 5 C > A	c . C 1 2 2 5 A	P 4 0 9 T
c . 1 2 2 5 C > G	c . C 1 2 2 5 G	P 4 0 9 A
c . 1 2 2 5 C > T	c . C 1 2 2 5 T	P 4 0 9 S
c . 1 2 2 6 C > T	c . C 1 2 2 6 T	P 4 0 9 L
c . 1 2 2 8 A > G	c . A 1 2 2 8 G	T 4 1 0 A
c . 1 2 2 8 A > T	c . A 1 2 2 8 T	T 4 1 0 S
c . 1 2 2 9 C > T	c . C 1 2 2 9 T	T 4 1 0 I
c . 1 2 3 1 G > A	c . G 1 2 3 1 A	G 4 1 1 S
c . 1 2 3 1 G > T	c . G 1 2 3 1 T	G 4 1 1 C
c . 1 2 3 2 G > A	c . G 1 2 3 2 A	G 4 1 1 D
c . 1 2 3 2 G > C	c . G 1 2 3 2 C	G 4 1 1 A
c . 1 2 3 2 G > T	c . G 1 2 3 2 T	G 4 1 1 V
c . 1 2 3 4 A > C	c . A 1 2 3 4 C	T 4 1 2 P
c . 1 2 3 4 A > G	c . A 1 2 3 4 G	T 4 1 2 A
c . 1 2 3 4 A > T	c . A 1 2 3 4 T	T 4 1 2 S
c . 1 2 3 5 C > A	c . C 1 2 3 5 A	T 4 1 2 N
c . 1 2 3 5 C > T	c . C 1 2 3 5 T	T 4 1 2 I
c . 1 2 3 7 G > A	c . G 1 2 3 7 A	V 4 1 3 I

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c . 1 2 3 7 G > T	c . G 1 2 3 7 T	V 4 1 3 F
c . 1 2 3 8 T > G	c . T 1 2 3 8 G	V 4 1 3 G
c . 1 2 4 0 T > G	c . T 1 2 4 0 G	L 4 1 4 V
c . 1 2 4 2 G > C	c . G 1 2 4 2 C	L 4 1 4 F
c . 1 2 4 3 C > A	c . C 1 2 4 3 A	L 4 1 5 I
c . 1 2 4 4 T > A	c . T 1 2 4 4 A	L 4 1 5 H
c . 1 2 4 6 C > G	c . C 1 2 4 6 G	Q 4 1 6 E
c . 1 2 4 7 A > T	c . A 1 2 4 7 T	Q 4 1 6 L
c . 1 2 4 8 G > C	c . G 1 2 4 8 C	Q 4 1 6 H
c . 1 2 4 9 C > A	c . C 1 2 4 9 A	L 4 1 7 I
c . 1 2 5 2 G > A	c . G 1 2 5 2 A	E 4 1 8 K
c . 1 2 5 2 G > C	c . G 1 2 5 2 C	E 4 1 8 Q
c . 1 2 5 3 A > C	c . A 1 2 5 3 C	E 4 1 8 A
c . 1 2 5 3 A > G	c . A 1 2 5 3 G	E 4 1 8 G
c . 1 2 5 4 A > T	c . A 1 2 5 4 T	E 4 1 8 D
c . 1 2 5 5 A > G	c . A 1 2 5 5 G	N 4 1 9 D
c . 1 2 5 5 A > T	c . A 1 2 5 5 T	N 4 1 9 Y
c . 1 2 5 6 A > C	c . A 1 2 5 6 C	N 4 1 9 T
c . 1 2 5 6 A > G	c . A 1 2 5 6 G	N 4 1 9 S
c . 1 2 5 6 A > T	c . A 1 2 5 6 T	N 4 1 9 I

表 1. HEK 測定順從性突變

核苷酸變化	核苷酸變化	蛋白質序列變化
c. 1258 A > C	c. A 1258 C	T 420 P
c. 1258 A > T	c. A 1258 T	T 420 S
c. 1259 C > A	c. C 1259 A	T 420 K
c. 1259 C > G	c. C 1259 G	T 420 R
c. 1261 A > G	c. A 1261 G	M 421 V
c. 1261 A > T	c. A 1261 T	M 421 L
c. 1262 T > A	c. T 1262 A	M 421 K
c. 1262 T > C	c. T 1262 C	M 421 T
c. 1262 T > G	c. T 1262 G	M 421 R
c. 1263 G > C	c. G 1263 C	M 421 I
c. 1265 A > C	c. A 1265 C	Q 422 P
c. 1267 A > T	c. A 1267 T	M 423 L
c. 1268 T > A	c. T 1268 A	M 423 K
c. 1268 T > C	c. T 1268 C	M 423 T
c. 1269 G > C	c. G 1269 C	M 423 I
c. 1271 C > T	c. C 1271 T	S 424 L
c. 1275 A > C	c. A 1275 C	L 425 F
c. 1279 G > A	c. G 1279 A	D 427 N
c. 1286 T > G	c. T 1286 G	L 429 R

給藥、配製物和投與

【0084】 在一或多個實施方式中，以每隔一天一次（也稱為「QOD」）的頻率向法布裡患者投與米加司他或其鹽。在不同實施方式中，本文所述之劑量涉及米加司他鹽酸鹽或相當劑量的米加司他或其不是鹽酸鹽的鹽。在一些實施方式中，該等劑量涉及米加司他的游離鹼。在替代性實施方式中，該等劑量涉及米加司他的鹽。在另外的實施方式中，米加司他的鹽係米加司他鹽酸鹽。米加司他或米加司他的鹽的投與在本文中被称为「米加司他療法」。

【0085】 因此，在一或多個實施方式中，以每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次或每七天一次的頻率向法布裡患者投與從約 15 mg 至約 300 mg、從約 15 mg 至約 250 mg、從約 15 mg 至約 200 mg、從約 15 mg 至約 150 mg 或從約 15 mg 至約 123 mg 的範圍內的米加司他或其鹽。在一或多個實施方式中，以每隔一天一次（也稱為「QOD」或「Q48H」）、每隔四天一次（也稱為「Q4D」或「Q96H」）或每隔七天一次（也稱為「Q7D」或「Q168H」）的頻率投與米加司他或其鹽。在一些實施方式中，給藥間隔可以包括劑量之間超過 48 小時的任何給藥間隔。例如，給藥間隔可包括每 72、96、120、144 或 168 小時給藥。

【0086】 在一或多個實施方式中，以每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次或每七天一次的頻率向法布裡患者投與從約 15 mg 至約 300 mg、從約 15 mg 至約 250 mg、從約 15 mg 至約 200 mg、從

約 15 mg 至約 150 mg、從約 15 mg 至約 123 mg、從約 15 mg 至約 100 mg、從約 15 mg 至約 50 mg、從約 50 mg 至約 300 mg、從約 50 mg 至約 250 mg、從約 50 mg 至約 200 mg、從約 50 mg 至約 150 mg、從約 50 mg 至約 123 mg、從約 50 mg 至約 100 mg、從約 100 mg 至約 300 mg、從約 100 mg 至約 250 mg、從約 100 mg 至約 200 mg、從約 100 mg 至約 150 mg、從約 100 mg 至約 123 mg、從約 150 mg 至約 300 mg、從約 150 mg 至約 250 mg、從約 150 mg 至約 200 mg、從約 150 mg 至約 200 mg、從約 200 mg 至約 300 mg、從約 200 mg 至約 250 mg 或從約 250 mg 至約 300 mg 的範圍內的米加司他 F B E。

【0087】 在一或多個實施方式中，以每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次或每七天一次的頻率向法布裡患者投與約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 123 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg、約 200 mg、約 205 mg、約 210 mg、約 215 mg、約 220 mg、約 225 mg、約 230 mg、約 235 mg、約 240 mg、約 245 mg、約 250 mg、

約 255 mg、約 260 mg、約 265 mg、約 270 mg、約 275 mg、約 280 mg、約 285 mg、約 290 mg、約 295 mg 或約 300 mg 的米加司他 FBE。

【0088】 再次，應當注意，150 mg 的米加司他鹽酸鹽相當於 123 mg 的游離鹼形式的米加司他。因此，在一或多個實施方式中，該劑量係以每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次或每七天一次的頻率投與的 150 mg 的米加司他鹽酸鹽或相當劑量的米加司他或其不是鹽酸鹽的鹽。在另外的實施方式中，該劑量係以每隔一天一次的頻率投與的 150 mg 的米加司他鹽酸鹽。在其他實施方式中，該劑量係以每隔一天一次的頻率投與的 123 mg 的米加司他游離鹼。

【0089】 在一或多個實施方式中，以每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次或每七天一次的頻率向法布裡患者投與從約 15 mg 至約 300 mg、從約 15 mg 至約 250 mg、從約 15 mg 至約 200 mg、從約 15 mg 至約 150 mg、從約 15 mg 至約 123 mg、從約 15 mg 至約 100 mg、從約 15 mg 至約 50 mg、從約 50 mg 至約 300 mg、從約 50 mg 至約 250 mg、從約 50 mg 至約 200 mg、從約 50 mg 至約 150 mg、從約 50 mg 至約 123 mg、從約 50 mg 至約 100 mg、從約 100 mg 至約 300 mg、從約 100 mg 至約 250 mg、從約 100 mg 至約 200 mg、從約 100 mg 至約 150 mg、從約 100 mg 至約 123 mg、從約 150 mg 至約 300 mg、從約 150 mg 至約 250

mg、從約 150 mg 至約 200 mg、從約 200 mg 至約 300 mg、從約 200 mg 至約 250 mg 或從約 250 mg 至約 300 mg 的範圍內的米加司他鹽酸鹽。

【0090】 在一或多個實施方式中，以每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次或每七天一次的頻率向法布裡患者投與約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 42 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 57 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 67 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 77 mg、約 79 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 94 mg、約 95 mg、約 97 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 128 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 144 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg、約 200 mg、約 205 mg、約 210 mg、約 215 mg、約 220 mg、約 225 mg、約 230 mg、約 235 mg、約 240 mg、約 245 mg、約 250 mg、約 255 mg、約 260 mg、約 265 mg、約 270 mg、約 275 mg、約 280 mg、約 285 mg、約 290 mg、約 295 mg 或約 300 mg 的米加司他鹽酸鹽。

【0091】 在一些實施方式中，患者體重在從約 10 kg 至約 ≥ 50 kg、從約 10 kg 至約 ≤ 50 kg、從約 10 kg 至約 ≤ 45 kg、從約 10 kg 至約 ≤ 40 kg、從約 10 kg 至約 ≤ 35 kg、

從約 10 k g 至約 \leq 30 k g 、從約 10 k g 至約 \leq 25 k g 、
 從約 10 k g 至約 \leq 20 k g 、從約 10 k g 至約 \leq 15 k g 、
 從約 15 k g 至約 \geq 50 k g 、從約 15 k g 至約 \leq 50 k g 、
 從約 15 k g 至約 \leq 45 k g 、從約 15 k g 至約 \leq 40 k g 、
 從約 15 k g 至約 \leq 35 k g 、從約 15 k g 至約 \leq 30 k g 、
 從約 15 k g 至約 \leq 25 k g 、從約 20 k g 至約 \geq 50 k g 、
 從約 20 k g 至約 \leq 50 k g 、從約 20 k g 至約 \leq 45 k g 、
 從約 20 k g 至約 \leq 40 k g 、從約 20 k g 至約 \leq 35 k g 、
 從約 20 k g 至約 \leq 30 k g 、從約 20 k g 至約 \leq 25 k g 、
 從約 25 k g 至約 \geq 50 k g 、從約 25 k g 至約 \leq 50 k g 、
 從約 25 k g 至約 \leq 45 k g 、從約 25 k g 至約 \leq 40 k g 、
 從約 25 k g 至約 \leq 35 k g 、從約 25 k g 至約 \leq 30 k g 、
 從約 30 k g 至約 \geq 50 k g 、從約 30 k g 至約 \leq 50 k g 、
 從約 30 k g 至約 \leq 45 k g 、從約 30 k g 至約 \leq 40 k g 、
 從約 30 k g 至約 \leq 35 k g 、從約 35 k g 至約 \geq 50 k g 、
 從約 35 k g 至約 \leq 50 k g 、從約 35 k g 至約 \leq 45 k g 、
 從約 35 k g 至約 \leq 40 k g 、從約 40 k g 至約 \geq 50 k g 、
 從約 40 k g 至約 \leq 50 k g 、從約 40 k g 至約 \leq 45 k g 、
 從約 45 k g 至約 \geq 50 k g 或從約 45 k g 至約 \leq 50 k g 的
 範圍內。

【0092】 根據本發明之米加司他或其鹽的投與可為以適合於任何投與途徑的配製物形式，但是較佳的是以口服劑型（例如片劑、膠囊劑或溶液劑）投與。例如，向患者口服投與膠囊劑，每個膠囊劑含有 25 m g 、40 m g 、50 m g 、

60 mg、75 mg、80 mg、100 mg 或 150 mg 米加司他鹽酸鹽（即：1-去氧半乳糖野尻黴素鹽酸鹽）或相當劑量的米加司他或其不是鹽酸鹽的鹽。在另一個實例中，向患者口服投與膠囊劑，每個膠囊劑含有 150 mg 米加司他鹽酸鹽或相當劑量的米加司他或其不是鹽酸鹽的鹽。

【0093】 在不同實施方式中，本文所述之劑量涉及米加司他鹽酸鹽或相當劑量的米加司他或其不是鹽酸鹽的鹽。在一些實施方式中，該等劑量涉及米加司他的游離鹼。在替代性實施方式中，該等劑量涉及米加司他的鹽。在另外的實施方式中，米加司他的鹽係米加司他鹽酸鹽。米加司他或米加司他的鹽的投與在本文中被稱為「米加司他療法」。

【0094】 米加司他或其鹽的投與可以持續某一段時間。在一或多個實施方式中，投與米加司他或其鹽至少 28 天的持續時間，如至少 30 天、60 天或 90 天，或至少 4 週、6 週、8 週、12 週、16 週、26 週或 52 週，或至少 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、16 個月、20 個月、24 個月、30 個月或 36 個月，或至少 1 年、2 年、3 年、4 年或 5 年。在一些實施方式中，米加司他療法持續至少約 4 週。在不同的實施方式中，米加司他療法係至少約 2 年、3 年、4 年或 5 年的長期米加司他療法。

【0095】 在一些實施方式中，口服投與 PC（例如，米加司他或其鹽）。在一或多個實施方式中，藉由注射投與 PC（例

如，米加司他或其鹽）。PC 可以伴有藥學上可接受的載體，這可以取決於投與方法。

【0096】 在一或多個實施方式中，PC（例如，米加司他或其鹽）作為單一療法投與，並且可以呈適合於任何投與途徑的形式，包括例如以片劑或膠囊劑或液體劑的形式口服，或以注射用無菌水溶液形式投與。在其他實施方式中，PC 以乾燥的凍乾粉末的形式被提供，以在重建期間或之後立即添加到替代酶的配製物中，以防止在投與前在體外進行酶聚集。

【0097】 當 PC（例如，米加司他或其鹽）被配製用於口服投與時，片劑或膠囊劑可以藉由常規手段用藥學上可接受的賦形劑來製備，該等賦形劑係例如黏合劑（例如，預糊化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啉酮或羥丙基甲基纖維素）；填充劑（例如，乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣）；潤滑劑（例如，硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽）；崩散劑（例如，馬鈴薯澱粉或羥基乙酸澱粉鈉）；或濕潤劑（例如，十二烷基硫酸鈉）。片劑可以藉由本領域公知的方法包衣。用於口服投與的液體製劑可以採取例如溶液、糖漿或懸浮液的形式，或者它們可以作為乾燥的產品（在使用前用水或其他合適的媒介物構建）而存在。此類液體製劑可以藉由常規手段用藥學上可接受的添加劑來製備，該等添加劑係例如助懸劑（例如，山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化的可食用脂肪）；乳化劑（例如，卵磷脂或阿拉伯膠）；非水性媒介物（例如，杏仁油、油狀酯、乙醇或分餾的植物油）；

以及防腐劑（例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸）。適當時，製劑還可以含有緩衝鹽、調味劑、著色劑和甜味劑。可以適當地配製用於口服投與的製劑以使活性伴護化合物可控制地釋放。

【0098】 適合於腸胃外/注射使用的PC（例如，米加司他或其鹽）的藥物配製物通常包括無菌水溶液（在水溶性的情況下）、或者分散體以及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散體的無菌粉末。在所有情況下，該形式必須是無菌的且必須具有達到容易注射的程度的流動性。它在生產和儲存條件下必須是穩定的並且必須抗微生物（例如細菌和真菌）的污染作用而保存。載體可為含有例如以下的溶劑或分散介質：水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇和聚乙二醇等）、其合適的混合物以及植物油。可以例如藉由使用包衣（例如卵磷脂）、在分散體的情況下藉由維持所需顆粒大小以及藉由使用界面活性劑來維持適當的流動性。防止微生物的作用可以藉由不同的抗細菌劑以及抗真菌劑（例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、苜醇、山梨酸等）來實現。在許多情況下，包括等滲劑（例如，糖類或氯化鈉）將是合理的。可以藉由在組成物中使用延遲吸收的試劑（例如，單硬脂酸鋁和明膠）來實現可注射組成物的延長吸收。

【0099】 按照需要，可以藉由將經純化的酶（若有的話）和PC（例如，米加司他或其鹽）以需要的量摻入具有以上列舉的各種其他成分的適當溶劑中，隨後進行過濾或最終

滅菌來製備無菌可注射溶液。通常，藉由將各種滅菌的活性成分摻入無菌媒介物中來製備分散體，該無菌媒介物含有基礎分散介質以及來自以上列舉的那些的所需其他成分。在用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末的情況下，較佳的製備方法係真空乾燥和冷凍乾燥技術，這從其之前的無菌過濾溶液產生活性成分加上任何另外的所需成分的粉末。

【0100】 該配製物可以含有賦形劑。可以被包括在該配製物中的藥學上可接受的賦形劑係：緩衝劑，例如檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、碳酸氫鹽緩衝劑、胺基酸、尿素、醇、抗壞血酸和磷脂；蛋白質，例如血清白蛋白、膠原和明膠；鹽，例如EDTA或EGTA和氯化鈉；脂質體；聚乙烯吡咯啉酮；糖，例如右旋糖酐、甘露糖醇、山梨糖醇和甘油；丙二醇和聚乙二醇（例如，PEG-4000、PEG-6000）；甘油；甘胺酸或其他胺基酸；以及脂質。與配製物一起使用的緩衝劑體系包括檸檬酸鹽；乙酸鹽；碳酸氫鹽；以及磷酸鹽緩衝劑。磷酸鹽緩衝劑係較佳的實施方式。

【0101】 伴護化合物的投與途徑可為口服的或腸胃外的，包括靜脈內、皮下、動脈內、腹膜內、眼內、肌內、經頰、經直腸、經陰道、眼眶內、腦內、真皮內、顱內、脊柱內、心室內、鞘內、腦池內、囊內、肺內、鼻內、經黏膜、經皮或經由吸入。

【0102】 伴護化合物的上述腸胃外配製物的投與可為藉由週期性注射製劑的推注，或者可以從儲庫藉由靜脈內或腹膜內投與來投與，該儲庫可為外部的（例如，靜脈注射袋）或內部的（例如，生物可蝕性植入物）。

【0103】 涉及藥物配製物和投與的實施方式可以與本發明之任何其他實施方式組合，例如涉及治療患有 **F a b r y** 氏病的患者之方法、治療 **E R T** 初治法布裡患者之方法、治療已經歷 **E R T** 的法布裡患者之方法、降低 **C B V** 事件的風險之方法、降低複合臨床結果的風險之方法、評估患者或患者群體的症狀或結果之方法、評價治療療法之方法、在診斷患有或疑似患有 **F a b r y** 氏病的患者中增強 α -**G a l A** 之方法、 α -**G a l A** 的藥理學伴護蛋白用於製造用於治療被診斷患有 **F a b r y** 氏病的患者的藥物之用途或涉及用於治療被診斷患有 **F a b r y** 氏病的患者的 α -**G a l A** 的藥理學伴護蛋白的實施方式，以及涉及順從性突變、**P C** 及其合適的劑量的實施方式。

【0104】 在一或多個實施方式中，**P C**（例如，米加司他或其鹽）與 **E R T** 組合投與。藉由輸注的方式，藉由外源地引入野生型或具有生物學功能的酶，**E R T** 增加了蛋白質的量。已經針對許多遺傳障礙開發了這種療法，該等遺傳障礙包括如上引用的 **L S D**（例如 **F a b r y** 氏病）。輸注後，預期外源酶通過非特異性或受體特異性機制被組織吸收。通常，吸收效率不高，並且外源蛋白質的循環時間短。另外，外源蛋白質係不穩定的，並且經受快速的細胞內降解，而

且在隨後治療的情況下具有不利免疫反應的可能。在一或多個實施方式中，將伴護蛋白與替代酶（例如，替代 α -Gal A）同時投與。在一些實施方式中，將伴護蛋白與替代酶（例如，替代 α -Gal A）共配製。

【0105】 在一或多個實施方式中，將患者從ERT轉換至米加司他療法。在一些實施方式中，鑒定了接受ERT的患者，中斷了患者的ERT，並且該患者開始接受米加司他療法。可以根據本文所述之任何方法進行米加司他療法。在不同的實施方式中，患者具有一定程度的腎損害，如輕度、中度或重度腎損害。

米加司他的投與

【0106】 在一些實施方式中，將米加司他或其鹽投與於成年患者。在一些實施方式中，成年患者的年齡 ≥ 18 歲。在一些實施方式中，將米加司他或其鹽投與於青少年患者。在一些實施方式中，青少年患者的年齡在從12歲至 < 18 歲、從13歲至 < 18 歲、從14歲至 < 18 歲、從15歲至 < 18 歲、從16歲至 < 18 歲、從17歲至 < 18 歲、從12歲至 ≤ 17 歲、從13歲至 ≤ 17 歲、從14歲至 ≤ 17 歲、從15歲至 ≤ 17 歲、從16歲至 ≤ 17 歲、從12歲至 ≤ 16 歲、從13歲至 ≤ 16 歲、從14歲至 ≤ 16 歲、從15歲至 ≤ 16 歲、從12歲至 ≤ 15 歲、從13歲至 ≤ 15 歲、從14歲至 ≤ 15 歲、從12歲至 ≤ 14 歲、從13歲至 ≤ 14 歲或從12歲至 ≤ 13 歲的範圍內。

【0107】 在一些實施方式中，將米加司他或其鹽投與於體重在從 $< 15 \text{ kg}$ 至 $\geq 45 \text{ kg}$ 、從 15 kg 至 $< 25 \text{ kg}$ 、從 25 kg 至 $< 35 \text{ kg}$ 或從 35 kg 至 $< 45 \text{ kg}$ 的範圍內的患者。在一些實施方式中，將米加司他或其鹽投與於體重 $< 15 \text{ kg}$ 的患者。在一些實施方式中，將米加司他或其鹽投與於體重 $\geq 45 \text{ kg}$ 的患者。

【0108】 在一些實施方式中，將約 25 mg 的米加司他或其鹽投與於體重 $< 15 \text{ kg}$ 的患者。在一些實施方式中，將約 50 mg 的米加司他或其鹽投與於體重在從 15 kg 至 $< 25 \text{ kg}$ 的範圍內的患者。在一些實施方式中，將約 75 mg 的米加司他或其鹽投與於體重在從 25 kg 至 $< 35 \text{ kg}$ 的範圍內的患者。在一些實施方式中，將約 75 mg 的米加司他或其鹽投與於體重在從 35 kg 至 $< 50 \text{ kg}$ 的範圍內的患者。

【0109】 在一些實施方式中，以第一頻率投與米加司他或其鹽，持續第一時間段；並且然後以第二頻率投與米加司他或其鹽，持續第二時間段。第一頻率比第二頻率高（即更頻繁）。第一頻率和第二頻率可為本文揭露的任何給藥間隔。在一些實施方式中，第一頻率為每隔一天，且第二頻率為每隔三天、每隔四天、每隔五天、每隔六天或每隔七天。在一些實施方式中，第一頻率為每隔四天，且第二頻率為每隔五天、每隔六天或每隔七天。

【0110】 在一些實施方式中，以第一頻率投與米加司他或其鹽，持續第一時間段；然後以第二頻率投與米加司他或其鹽，持續第二時間段；並且然後以第三頻率投與米加司

他或其鹽，持續第三時間段。第一頻率比第二頻率高（即更頻繁），並且第二頻率比第三頻率高。例如，在一些實施方式中，以每隔一天一次的第一頻率投與米加司他或其鹽，持續第一時間段；然後以每隔四天一次的第二頻率投與米加司他或其鹽，持續第二時間段；並且然後以每隔七天一次的第三頻率投與米加司他或其鹽，持續第三時間段。沒有咖啡因情況下的米加司他的投與

【0111】 如上所述並且在下面的實例中進一步詳細描述的，令人驚訝地發現，咖啡因對米加司他的藥物動力學具有顯著影響。因此，在一些實施方式中，患者在投與包含米加司他或其鹽的配製物的一定時間間隔內不消耗咖啡因。在各個實施方式中，該時間間隔包括在投與該米加司他或其鹽之前至少30分鐘、至少60分鐘（1小時）、至少90分鐘（1.5小時）、至少2小時、至少2.5小時、至少3小時或至少4小時內和投與該米加司他或其鹽之後至少30分鐘、至少60分鐘（1小時）、至少90分鐘（1.5小時）、至少2小時、至少2.5小時、至少3小時或至少4小時內戒除咖啡因。

【0112】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少1小時和之後至少1小時的時間間隔內不消耗咖啡因，即該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的約1小時內不消耗咖啡因。

【0113】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和之後至少1小時的時間間隔內不消耗咖啡因。

【0114】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和之後至少2小時的時間間隔內不消耗咖啡因，即該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的約2小時內不消耗咖啡因。

【0115】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少3小時和之後至少2小時的時間間隔內不消耗咖啡因。

【0116】 在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少3小時和之後至少3小時的時間間隔內不消耗咖啡因，即該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的約3小時內不消耗咖啡因。

【0117】 在一些實施方式中，該患者在戒除咖啡因的該時間間隔之外消耗咖啡因。例如，如果戒除咖啡因的該時間間隔係投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和之後至少2小時，則在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少2小時和/或之後至少2小時消耗咖啡因。在各個實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少30分鐘、至少60分鐘（1小時）、至少90分鐘（1.5小時）、至少2小時、至少2.5小時、至少3小時或至少4小時消耗咖啡因。在各個實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之後至少30分鐘、至少60分鐘（1小時）、至少90分鐘

(1.5 小時)、至少 2 小時、至少 2.5 小時、至少 3 小時或至少 4 小時消耗咖啡因。

【0118】 在一些實施方式中，在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的一定時間間隔內不消耗咖啡因提供米加司他的藥物動力學的改善，如避免米加司他曲線下面積 (A U C) 和 / 或最大血漿濃度 (C _{m a x}) 的降低。在一些實施方式中，該患者在投與包含米加司他或其鹽的該配製物的 2 小時內不消耗咖啡因，以避免米加司他的 A U C 和 C _{m a x} 分別降低約 57% 和約 60%。

【0119】 在一些實施方式中，該患者在戒除咖啡因的該時間間隔期間禁食。在一些實施方式中，該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少 2 小時和之後至少 2 小時內不進食，並且該患者在投與該米加司他或其鹽之前至少 2 小時和之後至少 2 小時內不消耗咖啡因。

【0120】 在一些實施方式中，該患者在與戒除咖啡因的該時間間隔不同的時間間隔內禁食。

【0121】 在一些實施方式中，患者在該時間間隔期間不消耗含咖啡因的飲料。在一些實施方式中，含咖啡因的飲料包括咖啡、濃咖啡、茶、含咖啡因的能量飲料和含咖啡因的蘇打水。

【0122】 在一些實施方式中，患者在不消耗咖啡因的時間間隔期間消耗不含咖啡因的飲料。合適的不含咖啡因的飲料之實例包括但不限於水 (原味、調味、加糖)、無果肉果汁和不含咖啡因的碳酸飲料。在一些實施方式中，不含

咖啡因的飲料包括加糖飲料。在一些實施方式中，不含咖啡因的飲料包括人工加糖飲料。在一些實施方式中，人工甜味劑包括阿斯巴甜或乙醯磺胺酸鉀。其他人工甜味劑和/或糖替代品包括但不限於三氯蔗糖、甜菊和糖精。在一些實施方式中，不含咖啡因的和/或低咖啡因的飲料包括無咖啡因的咖啡或無咖啡因的茶。

【0123】 在一些實施方式中，患者不是完全戒除咖啡因，而是在不消耗咖啡因的時間間隔期間僅消耗少量咖啡因。在不同的實施方式中，患者在不消耗咖啡因的時間間隔期間將總咖啡因攝入限制為小於 200 mg、小於 190 mg、小於 180 mg、小於 170 mg、小於 160 mg、小於 150 mg、小於 140 mg、小於 130 mg、小於 120 mg、小於 110 mg、小於 100 mg、小於 95 mg、小於 90 mg、小於 85 mg、小於 80 mg、小於 75 mg、小於 70 mg、小於 65 mg、小於 60 mg、小於 55 mg、小於 50 mg、小於 45 mg、小於 40 mg、小於 35 mg、小於 30 mg、小於 25 mg、小於 20 mg、小於 15 mg、小於 10 mg、小於 5 mg、小於 4 mg、小於 3 mg、小於 2 mg 或小於 1 mg。

【0124】 本發明之其他方面涉及告知患者關於消耗咖啡因對米加司他藥物動力學（例如 AUC 和 C_{max} ）的影響和/或指示患者在米加司他投與的一定時間間隔內不應該消耗咖啡因。在一些實施方式中，該資訊和/或指示由醫療保健提供者口頭提供給患者。在一些實施方式中，該資訊和/或指示以書面形式提供給患者，如在處方資訊、產品標籤、產

品特性、產品專論、患者資訊等中。在不同的實施方式中，該資訊和/或指示在批准使用 GALAFOLD[®] 的各個國家的 GALAFOLD[®] 的產品特性和/或處方資訊中提供，或者在如 www.galafoldamenabilitytable.com 或 www.fabrygenevariantsearch.com 等網站上提供，其各自藉由引用以其全文特此併入。

【0125】 在一些實施方式中，該資訊和/或指示包括以下一或多項：

- 藥物動力學研究表明，當與水相比時，投與含有約 190 mg 咖啡因的咖啡導致米加司他全身暴露的顯著降低（ $AUC_{0-\infty}$ 平均下降 57%，並且 C_{max} 平均下降 60%）。
- 在 20 名健康受試者中進行了單劑量、6 路交叉藥物動力學研究，以評價當 150 mg 米加司他 HCl 膠囊與咖啡和加糖飲料一起投與時相對於與水一起投與的血漿生體可用率。與水相比，米加司他的吸收率（ t_{max} ）不受投與咖啡或加糖飲料的影響。然而，當與水相比時，在給藥時消耗含有約 190 mg 咖啡因的 280 mL 咖啡導致米加司他全身暴露的顯著降低（ $AUC_{0-\infty}$ 平均下降 57%，並且 C_{max} 平均下降 60%）。當與水（ $8613 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL } AUC_{0-\infty}$ 和 $1328 \text{ ng}/\text{mL } C_{max}$ ）相比時，當與天然甜味劑（蔗糖： $8027 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL } AUC_{0-\infty}$ 和 $1265 \text{ ng}/\text{mL } C_{max}$ ）和人工甜味劑（阿斯巴甜或乙醯磺胺酸 K：分別為 $9075 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $8641 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL } AUC_{0-\infty}$ 和 $1374 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $1225 \text{ ng}/\text{mL } C_{max}$ ）一起投與時，米加司他的生體可用率沒有明顯差異。

- 除了在服用米加司他之前至少2小時和之後2小時不進食外，在此階段期間不應消耗咖啡因。
- 在4小時禁食階段期間，不應消耗任何形式的咖啡因。
- 消耗含咖啡因的飲料或其他含咖啡因的產品可能會影響米加司他的工作方式。
- 在4小時禁食階段期間可以消耗水（原味、調味、加糖）、無果肉果汁和不含咖啡因的碳酸飲料。
- 當與食物一起服用時，米加司他暴露降低約40%，並且因此應空腹服用米加司他。服用米加司他之前至少2小時和之後2小時不應進食，以提供最少4小時的禁食。在此階段期間可以消耗清澈的液體，例如水、無果肉果汁、碳酸飲料、不含牛奶或奶油的茶或咖啡。

監測 $lys o - G b 3$ 和米加司他水平

【0126】 可以監測 $lys o - G b 3$ （球丙糖醯基鞘胺醇）以確定底物是否從法布裡患者體內清除。較高水平的 $lys o - G b 3$ 與較高水平的底物相關。如果患者被成功治療，那麼預期 $lys o - G b 3$ 水平會下降。Fabry氏病的一個給藥方案係以每隔一天一次的頻率向患者投與約20 mg至約300 mg FBE的米加司他或其鹽。

【0127】 在一些實施方式中，該方法進一步包括測量米加司他水平。在一或多個實施方式中，測量米加司他濃度（例如 ng/mL ）。在一些實施方式中，測量曲線下總面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）。在一或多個實施方式中，測量下一劑量之前米加司他達到最低濃度（ $C_{谷}$ ）。

【0128】 米加司他水平可以經由本領域已知的方法測量。例如，如果測量組織樣本中的米加司他，可以使用均質器（例如，FastPrep-24，來自加利福尼亞州歐文的MP生物醫療公司（MP Biomedical））將組織等分試樣勻漿化（7 μ L水/1 mg組織）。然後可以向含有100 μ l組織勻漿或50 μ l血漿的微離心管中加入500 ng/mL 13Cd-AT1001 HCl內標物（由美迪生藥業研究有限公司（MDS Pharma Services）製造）。然後可以添加600 μ l體積的在95/5 MeOH:H₂O中的5 mM HCl，並將管漩渦2分鐘，隨後在21000 x g下在室溫下離心10分鐘。然後將上清液收集到乾淨的96孔板中，用在dH₂O中的5 mM HCl稀釋，並施加於96孔固相萃取（SPE）板（麻塞諸塞州米爾福德的沃特世公司（Waters Corp.））。經過幾個洗滌步驟並洗脫到乾淨的96孔板中後，可以將提取物在N₂下乾燥並用流動相A重構。然後可以藉由液相層析-串聯質譜法（LC-MS/MS）（例如，LC：Shimadzu；MS/MS：ABSciex API 5500 MS/MS）測定米加司他水平。可以使用ACN:水:甲酸鹽二元流動相系統（流動相A：5 mM甲酸銨、0.5%甲酸，於95:5的ACN:水中；流動相B：5 mM甲酸銨，0.5%甲酸，於5:47.5:47.5的ACN:MeOH:水中）在Halo HILIC柱（150x4.6 mm，2.7 μ m）（先進材料技術公司（Advanced Materials Technology, Inc.））上進行液相層析法，流速為0.7毫升/分鐘。可以在APCi正離子模式下進行MS/MS分析。

隨後可用相同的程序確定血漿中的米加司他（不同之處在於不進行勻漿化）。可以監測以下先質離子→產物離子的轉變：米加司他的質量/電荷（ m/z ） $164.1 \rightarrow m/z 80.1$ 以及內標物的 $m/z 167.1 \rightarrow m/z 83.1$ 。可製備12點校準曲線和品質控制樣本。然後確定米加司他的曲線下面積與內標曲線下面積之比，並使用應用於校準曲線的線性最小二乘擬合方程計算每個樣本中米加司他的最終濃度。為了得到近似的莫耳濃度，一克組織可以估算為一mL的體積。

【0129】 在一些實施方式中，可在投與後0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144和/或168小時處取樣。在一些實施方式中，投與後48小時測量米加司他濃度。在一些實施方式中，在測量第一時間段期間投與米加司他48小時後測量到米加司他大於約5、10、15、20、25、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175或200 ng/mL之後，開始第二時間段的投與。

【0130】 在一些實施方式中，lyso-Gb3可以經由本領域已知的方法使用經驗證的測定法來測量。與米加司他一樣，可以使用液相層析-串聯質譜法（LC-MS/MS）（例如，LC：Shimadzu；MS/MS：ABSciex API 5500 MS/MS）測定米加司他水平。例如，在Hamler, Rick等人「Accurate quantitation of plasma globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in normal individuals and Fabry disease patients by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

(LC-MS/MS). [藉由液相層析-串聯質譜 (LC-MS/MS) 準確定量正常個體和Fabry氏病患者中的血漿球丙糖醯基鞘胺醇 (lyso-Gb3)]」 *Molecular Genetics and Metabolism* [分子遺傳學與新陳代謝], 第114.2卷 (2015): S51中描述了一個測量血漿lyso-Gb3之方法。在一或多個實施方式中, 測量來自患者尿液的樣本中的lyso-Gb3。

劑量調整

【0131】 在一些實施方式中, 響應於患者的eGFR的變化來調整米加司他或其鹽的給藥頻率。在示例性實施方式中, 當患者的eGFR降低至低於 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、低於 $45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、低於 $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或低於 $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 時, 可降低給藥頻率。在一些實施方式中, 當患者的eGFR降低至低於 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、低於 $45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、低於 $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或低於 $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 時, 不向患者投與米加司他或其鹽。

【0132】 可以在不同的時間測量血漿樣本中的米加司他濃度, 以監測從體內的清除率。臨床相關的 $C_{\text{谷}}$ 增加表明血漿米加司他濃度顯著積累。如果在下一劑量投與之前沒有充分清除體內的米加司他, 那麼米加司他的水平可能增加, 這可能導致抑制作用。因此, 在一或多個實施方式中, $C_{\text{谷}}$ 在與正常腎功能 $C_{\text{谷}}$ 相比增加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或3.0倍後，改變給藥頻率。

【0133】 在一或多個實施方式中， $AUC_{0-\infty}$ 與正常腎功能 $AUC_{0-\infty}$ 相比增加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或3.0倍後，改變給藥頻率。

【0134】 在一些實施方式中，該方法進一步包括測量來自患者的一或多個血漿樣本中的 $lys o-G b 3$ 。可在第一時間段期間確定第一基線 $lys o-G b 3$ 水平。如本文所用，「基線 $lys o-G b 3$ 水平」係指在給定時間段期間或給藥方案中測量的最低血漿 $lys o-G b 3$ 值。因此，如果 $lys o-G b 3$ 水平相比基線 $lys o-G b 3$ 水平顯著增加，這可能指示腎臟疾病進展和/或米加司他清除不當。因此，在另外的實施方式中，在測量到超過第一基線 $lys o-G b 3$ 水平的增加（例如，增加至少約20%、25%、30%、33%、35%、40%、45%或50%和/或1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5或3 nM）之後，開始第二時間段的投與。基於法布裡患者的3期數據，其根據腎功能下降和/或疾病進展反映抑制誘導的米加司他暴露，血漿 $lys o-G b 3$ 中從基線增加33%和/或2 nM被認為臨床相關的。可以按不同頻率（例如，約每隔2、3、4或5個月一次）測量 $lys o-G b 3$ 水平。據認為，一旦給藥方案開始，就需要大約3個月來確定基線 $lys o-G b 3$ 水平。

【0135】 在一些實施方式中，在測量第一時間段期間投與米加司他48小時後測量到米加司他高於第一基線

lys o - G b 3 水平至少約 30 、 或 33 % 和 / 或 2 n M 和 / 或超過約 50 n g / m L 之後，開始第二時間段的投與。在一些實施方式中，在測量第一時間段期間投與米加司他 48 小時後測量到米加司他高於第一基線 lys o - G b 3 水平至少約 30 、 或 33 % 和 / 或 2 n M 和 / 或超過約 50 n g / m L ， 或與第一時間段期間的正常腎功能相比， $AUC_{0-\infty}$ 和 / 或 $C_{\text{谷}}$ 增加大於 1.5 倍之後，開始第二時間段的投與。

實例

實例 1：咖啡因和甜味劑對米加司他藥物動力學的影響的研究

【0136】 該實例描述了 AT1001-045 研究，這係關於米加司他與咖啡因和甜味劑組合的生體可用率、安全性和耐受性的開放標籤研究。

目標和終點

【0137】 主要目標係評價在健康受試者中，在含咖啡因的飲料、蔗糖飲料、含咖啡因和蔗糖的組合飲料、阿斯巴甜人工甜味劑飲料和乙醯磺胺酸鉀人工甜味劑飲料中的 150 mg 米加司他 HCl 膠囊相對於水的血漿米加司特生體可用率。

【0138】 次要目標係評估在健康受試者中米加司他 HCl 的安全性和耐受性。

【0139】 主要終點係每個測試治療與參考治療之間針對 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的感興趣的 ANOVA 比較。感興趣的比較係點估計比率和下 / 上 90 % 信賴區間。

研究設計

【0140】 這係單中心、單劑量、隨機、開放標籤、6路交叉研究。每個受試者在6個階段中的每個階段都接受單次口服劑量的米加司他HC1 150 mg。研究示意圖示於圖4中。

【0141】 按照隨機順序，每個受試者接受150 mg米加司他HC1膠囊以及含咖啡因的飲料、蔗糖飲料、含咖啡因和蔗糖的組合飲料、阿斯巴甜人工甜味劑飲料、乙醯磺胺酸鉀人工甜味劑飲料或水。

【0142】 所有研究治療均在禁食條件下投與(過夜+給藥後4小時)。

【0143】 每次單劑量投與後都有72小時的PK採樣階段，該採樣階段也用作治療間洗脫間隔。

【0144】 受試者在6個治療階段的持續時間內居住在家中，直到第6階段的72小時血液採集(大約19天，包括第-1天)。

【0145】 在第6階段給藥後約7天(第23天)，受試者返回診所進行跟蹤。

【0146】 包括篩選在內的整個研究的持續時間為約7.5週。

【0147】 不替換退出研究的受試者。

【0148】 將使用具有對應的90%信賴區間的適當米加司他暴露比率(Cmax和AUC)來解決感興趣的比較：

- 咖啡因(測試)對比水(參考)
- 蔗糖(測試)對比水(參考)
- 咖啡因+蔗糖(測試)對比水(參考)

- 阿斯巴甜（測試）對比水（參考）
- 乙醯磺胺酸 K（測試）對比水（參考）

研究人群、樣本量和劑量

【0149】 研究人群：18歲至45歲的男性和女性健康受試者。

【0150】 樣本量：性別平衡的20個受試者。

【0151】 劑量：單粒150 mg米加司他鹽酸鹽膠囊，被提供作為GALAFOLD®。

測試處理的準備

【0152】 準備了以下測試處理：

【0153】 含咖啡因的飲料：8盎司含咖啡因的茶；沒有任何添加；溫熱（40攝氏度至50攝氏度）投與並在10分鐘內消耗

【0154】 蔗糖飲料：用26克蔗糖配製的8盎司蔗糖溶液，在藥物投與前冷藏，並在10分鐘內消耗

• 相當於一份8盎司含蔗糖的Coca-Cola®中的蔗糖含量

【0155】 含咖啡因+蔗糖的飲料：8盎司含咖啡因/蔗糖的飲料，在藥物投與前冷藏，並在10分鐘內飲消耗（例如，Jolt®）

【0156】 阿斯巴甜：用125 mg阿斯巴甜配製的8盎司阿斯巴甜溶液，在藥物投與前冷藏，並在10分鐘內消耗

• 相當於一罐8盎司Diet Coke®中的阿斯巴甜含量

【0161】 蔗糖非常接近生物等效性；用蔗糖的AUC平均差異僅下降8%，這不被認為是臨床相關的。因此，在一些實施方式中，含有蔗糖的飲料可以與米加司他一起投與。

【0162】 存在主要的咖啡因-米加司他相互作用；對於單獨的咖啡因， C_{max} 下降了60%，並且AUC下降了57%；對於咖啡因+蔗糖，觀察到類似的下降。因此，在一些實施方式中，米加司他不應與含咖啡因的飲料一起投與。

【0163】 本文提及的專利和科學文獻建立了熟悉該項技術者可用的知識。本文引用的所有美國專利和公開或未公開的美國專利申請均藉由引用而併入。本文引用的所有公開的外國專利和專利申請均藉由引用特此併入。本文引用的所有其他公開的參考文獻、文件、手稿和科學文獻均藉由引用特此併入。

【0164】 儘管已經參照本發明之較佳的實施方式具體顯示和描述了本發明，但是熟悉該項技術者應當理解，在不脫離所附申請專利範圍所涵蓋的本發明之範圍的情況下，可以在形式和細節上進行各種改變。

【0165】 本文所描述的實施方式旨在說明本發明之組成物和方法，而並不旨在限制本發明之範圍。旨在包括與作為整體的描述一致的並且對於熟悉該項技術者來說容易理解的不同修改和改變。所附申請專利範圍不應受實例中所示出的具體實施方式的限制，但是應當被給予與作為整體的描述一致的最寬泛的解釋。

【0166】 貫穿本申請，引用了專利、專利申請、出版物、產品描述、基因庫登錄號、和實驗方案，出於所有目的，將其揭露內容以其整體藉由引用結合在此。

【符號說明】

【0167】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

國外寄存資訊(請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing dtdVersion="V1_3" fileName="PITW-41446_SEQ_LIST.XML"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-09-
15">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112120343</ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/432, 235</ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商阿米庫斯醫療股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Amicus Therapeuticsm Inc</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">強森, 富蘭克林</InventorName>
  <InventorNameLatin>JOHNSON, FRANKLIN</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">改善米加司他之藥物動力學的方法
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>3</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>12436</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..12436</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>cccttctgtaggggcagagaggttctacttcattactgcgtctcctgggaaggccatcagga
ctgctggctaaagtgggaaccaggactctttgtgagttaagaatttgtgtatttatatgtgtgttatacacatTTTTAA
aaaactgtaacgacatcaggttgagcagtcgtctccgggtggtgaattatgtgtatttttaaattttatactatatgtt
atTTTCAAatgttcgaaattgaatatgtagattgttgttatcagcagaaaaataaacattattcaaaactctattcag
taaagtaatttatgggcccctttgtcaagcacgcatTTGCCtagatgtgactctacagataaaaattcacttggggcctc
cccttacagacaatcaggcagtgagactgagtgcctgaatggatagaccagcactcagaccactatTTTcagtatctgt
TTTTCTtaactcagggccgtggtTTTCAAacgtTTTTCGccttacggctcacccttagggTCCCCGagaccggcccagac
agacagataacaaaacacatacacagtcatgagcgtccaccattTCCCCaccaggcgcagcacaggcggctTCCCCgc
actgagatgggggggaggaggagagcgcgaggggggaggggaaagcagagaacgaaagaggcggaggcggccccga
acccgcctctggtcttcatcatcaccaccctgggtccccagTCCCCaccacacaccaacctctaacgataccgggtaa
TTTTCTccttcttccctCAAacggctatagcgagacggtagacgacgaccagaactactctgtctcacgtaagcgagta
atcacgtgagcgcctacgtcatgtgagatctcggtcacgtgagcaactctcggttaaactcgggatcactaaggtgccg
cacttcttctggtatggaaatagggcgggtcaatatcaagaaaggaagagggtgattggttagcggaaacgtcttacgtg
actgattattggtctacctctggggataaccgtcccagTTCcagagaaacaataacgtcattatTTAataagtcacgg
tgattggtccgccccctgaggttaactttaaagcccaggtTACCcgcggaaatttatgtctgtccggTcaccgtgacaatg
cagctgaggaaccagaactacatctgggctgcgcgctTGCgctTcgtTcctTggccctcgtTtctTgggacatccctgg
ggctagagcactggacaatggattggcaaggacgcctaccatgggctggctgcactgggagcgtTcatgtgcaacctg
actgccaggaagagccagattcctgcatcaggtatcagatattgggtactccctTCCctTtTgctTTTccatgtgtTggg
tgtgtTggggaactggagagctcaacgggaacagTtgagcccagggagagctCCCCaccgactctgtctgtctT
TTTTatCCCCagCAAactgtcccgaatcaggactagcccTAAactTtctctgtgtgacctTtctTgggatgggagtccgg
ccagcggccccctgtTtctTct
ctctctctccctgcccgtTctctTTTTTcactgctctTgcagagcagggccaccataggcagTgtgcccAAagtag
ccctgcccgtTctattcagacctTctTgtgaactTctgctTtctctctgcccggTgctaaccgttagaacatctaggg
TgggtaggaggaatggggaactaagattcgtgccatTTTTctctTtTgggTcgtggattTctcggcagtatctcgag
ggagttagagagaccataaggtcgctgagatctctcccactcgcctatgagcgtggcatcaggctggaaggtTgacatg
gaggaactTTatacattTaccctTtgcgtgagggtTgaggctggattagataggtattgaacatatctgacctcaca
tccttatctgtaaattgggattacaacctTTAattTcaggagctgacaaaaaaaaatctgaaaaatagTtcttatctca
cacaggtgagTTTTcaaggagataacctatTTAAagtacatagcacagcgtTgaccattCAactgcgctTcagagcaa
atgtTcaatgggaaaatgaaatgaaatctacaaatctgaaatgaaatgtgtattTTTctggagagaggatattTaccTTT
ctTCAAattctCAAaggctctgtgattTAAAAaggttaggaatcactgatagatgtTggTAAAaggtggcagTcacag
TactTTctgtgtccataagTtattcctatgaaatctTTTatagataaagTcaggatgtTggTcagacatcacagaagaa
attggcctTgtaagTtcatgtgacctgtggtacagTatgtgtggcaattTgcccatacggattTTTTTTattggT
attTgcatctgattataaaactaatgcatgatcattGCAaaaaatgtagataaagaagagCAaaatgaaaaataaagattT
CCCCaccgtTccaccaccagaaataatcatggtTtaaTgttaataTacaacctTacaattgtTTTctataTaaatg
aaacatagattTctTtattTcattatTTccataAAAAatggatcatgtTtatgtcatgtTggctaatggcaagacc

tggcaccagctctgggctcaaattctgcctcattgttacttagccctgtgacattgggtaaattacacttttttttttt
tttttttttgagacggggtctcgcctctgtcgcgccaggctggagtgacagtgacgatctcggctcactgcaagtcgcct
cctgggttcacgccattcttctgcctcagcctcccagtagctgggactacagggcctgccaccacgcctggctctttt
tttttttttttttttttagtacagacggggtttcacatgttagccagggtggctctcaatctcctgacctcgtgattc
gcccgcctcagcctcccaagtgtggtgtgagccaccgtgccagccttacttttttttttgagaggggggtctcactct
gtcaccaggttggagtgacagtgccgcgatctctgctcagtgcaaacctccacctcccgggtttaagcagttctcctgtcg
tagtctcctgagtagctgggattacagggcacaccaccagggcagctaattttgtattttcagtagagacgggtttcac
catgttgcccaagctggctctcgaactcctggcctcaagtgatctgcccgccttggcctcccagagtgctgggattacagg
tgtgagccaccgcaccggcctctttttcttttttagtctatcataccttgcaaatacagtggttcttctctatgtgttg
gttttgatatttatgtaatacaacacatcagtttttctttctgatttctgactttggggctatgctgagaaaagtccttt
cctacctgaagataatacagtatatacgtttcttacttagtattttgtggatttttaaaatatttaaatcttttagtccat
ctgaacttgttctctatcagaaatgccacatttaataaataataagtcccatgggtatcagatggctggaaggacctctt
tcgaaacttgtttaattccattaatctgtgtattcttattctaatgctaatagttccacactagcttcttttatctttt
ttttcttttttttttttttttgagctggagtttctgctcttgttggccaggctggagttacaatgtcacgatctcggttca
ccgcaacctccgcctcccaggttcaagcaattctctgcctcatctcgcgagtagctggaattacaggcatgcgccacc
acgcctagctattttgtatttttagtagagatgggggtttctccatgttggctcaggctggctctcaaacctcccagcctcagg
tgatctgcctgcctcggcctcccaaaatgctgttattacagggctgagccaccacgcccagccttcatcttttaatgaat
gtacatgtatgtaatcttttaggtgaactttttgtaatgttgtgccaagttccttaaaaagcccttttggaaagctgggca
ggtggccacgcctgtaatcccagcattttgggagcttgaggcaggtggatcacttgaggccaggagttcaagactagcct
agccaaaatgcaaaacctgtctctactaaagatacaaaaaattagccggatgcatggcagatgctgtaatctcagcta
ctcgggaggctgaggtagaagaatcgccttgaaccggggaggcagaggttgacagtgagcaagatggcgccactgcactcca
gcctgggtgacagagggagactccatctcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagataaaaaaggaaacctaaagtactcttgggc
tttgttaaggattttgttaaatatacaaaaggattgcagggaaaaattaacttatttttaatatgtagatgcttatccaag
agcaaaataatatttctccattttatccaatcatttaggagcatcatagttttaacatatgggccttgcacgtatcttaa
atztatctctaggcattttagggtgttcagttgttcttgtgaatgggatctttttctccaaataggattattgttgatat
ctgttgattatgttaactttgtagttctgactttactgaactgtcttcttagatctaatactcttttcaatttcatcat
atatttctcattcctattttgtttgggggttttagggcgggaatattaacgggataagagagacaaaagaaaaatctggaa
aaacaattcattttaccttacattgcttgtgattactaccacacattactgggttggaaaaaatgtgaaatcccaagg
tgcctaataaatgggaggtacctaaagtgttcatttaataatgtaatgattattggaatttctctttcagtgagaagct
cttcatggagatggcagagctcatggtctcagaaggctggaaggatgcaggttatgagtacctctgcattgatgactgtt
ggatggctcccaaaagagattcagaaggcagacttcaggcagacctcagcgccttctctatgggatccagcagctagct
aattatgtgagtttatagataatgttcttgttctcattcagaggactgtaagcactctgtacagaagcttgtttagaaca
gccctcatggccgggctgtgtggtcagcctgtaatcccaacactttgggaggccgaggcgggtggatcactgaggtca
agagttcaagaccagcctggccaacatggtgaaaccccaactctattaaaagtacaaaaaattagctgggcatggtggtg
aacgcctgtaacccagctacttgggaggctgaggcaggagaatcgccttgaaccaggaggtggaagtttcagtgagctg
agatcacgccattgcactctagcctgggcaacaaaagagaaatccatctcaaaaaaaaaaacaaggaaaaaaagaaaca
gccctcatgacacttagaaagtagaatagctggctgttatctgaacattgaattgtaaggcttatcaggtggactttgca
ttccatcagcagacaatt
gagatggagctcattctgtctcccaggctggagggcagtggt
gcatctcggctcactgcaagctccacctcctgggttcatgceattctctgcctcagcctcccaagtagctgggaccac
aggcaccggccaccatgcccagttattttttgtatttttagtagagacgggggtttcacatggttagccaagatggtctc

gatctcctgacctcgtgatccgcccacctcggcctcccaaagtgctgggattacaggcatgagccaccgcgcctagccta
caaatgttttghtaatagctcttgaggcccatcttggagttctcttttgcataaaaccactgaactctctaggaggaaaaa
ggaacttgggtcttgacatatgtgtgcatgtatctccatataaccttttaggaagctattgcaatgggtactataaactaga
atcttagaagatagaaggaaaatcttggagatcattgaagagaaaatggagttcaaacactagttaaagatgatgaagac
agatcttttttttgacggagtctcgctctgtcgcccaggctggagtgagtgccacaatctcagctcactgcaaccctc
cactcttgggttcaagtgattctctcctcagcctcccaagtagctgggactacaggcgcacaccaccacgcccggct
aatctttgtatcttttagtagagacaaggtttcacatattcgccaggctgggtctcgaactcctgaccttgtaatccgccc
accttggcctcccaaagtgctgggattacaggcatgagccaccacgcccggccgatgaagacagatctttattcagtacta
ccacagtagaggaaagagccaagttcaattccaaatacaacaagacaggtggagatttatagccaatgagcagattgag
gggtcagtggttggaatatttaagaagacatcaaggttagggagcttcttgcataaagcttcatgtacttaaacagaag
ggtgggggatgagggaattgatcagatatcaatggtggcagtttagcttagcaggattcttgcataagaggcttgcata
ggacagacataggaagccaaggtggaggtctagtcgaaaagaaggctcatcagagaagcttaactaaagtttggtaaga
agagtctttgtcaaggtaaatctatcatttccctcaaaaggtaattttcaggatcccatcaggaagattagcatggctgc
tagctttctcctcagttctgggctatagctccatgccttagtttgaactagctcagcagaactgggggatttattctttg
tctccaacaaactcatctggatgattttgggggtttgtggggaaaagcccccaataacctgggtgaagtaaccttgtctct
tccccagcctggaatggttctctctttctgctacctcacgattgtgcttctacaatgggtgactcttttctcctctca
tttcaggttcacagcaaaggactgaagctagggtattatgcagatggtggaaataaaacctgcgcaggcttccctgggag
ttttggatactacgacattgatgccagaccttctgctgactggggagtagatctgctaaaatttgatggttgttactgtg
acagtttgaaaatttggcagatggtaatgtttcattccagagatttagccacaaaggaaagaactttgaggccatggta
gctgagccaaagaaccaatcttcagaattttaaataacctgtcacaatactggaaataattattctccatgtgccagagc
tccatctctctctttcagttcatttaatttaatttaattcatgtaaaatccatgcatacctaaccatagctaatatt
gtgcacttataattcaagagggtcttaagagtttaattagtaattgtaactctctataacatcatttaggggagtcagggt
tgtcaatcggtcacagagaagaagcatcttcatctctgcttctctcaatatacacaccatctctgcactacttctca
gaacaatcccagcagctctgggaggtactttacacaatttaagcacagagcaactgcctgtcctgctgctagtttaaca
tgaaccttcaggtagcctcttcttaaaaatacagccccagctgggcatgatggctcatgcctgtaatcctagcacttt
gggaggctgaggcgggtggattacttgaggctcaggagttcgagaccacctggccaacatgggtgaaacccatctctagt
aaaaatacaaaaattagctgactttggtggcacaatgctgtaatcccagctacttgggaagctgagacagaagagtcact
tgaacctgggaaacagaggttcagtgagccaagatcgccaccatgcactccacctggatgacagactgaacccatct
caaaaaattaaaataaaaataaaaataacataataatagccccagctggaaattcatttctttcccttattttacc
cattgttttctacacaggttataagcacatgtcttggccc tgaataggactggcagaagcattgtgtactcctgtgag
tggcctctttatagtggcccttcaaaaggtgagatagtgagcccagaatccaatagaactgtactgatagatagaact
tgacaacaaaggaaaccaaggtctcttcaaaagttcaacgttacttactatcatcttaccatctctcccagggttccaacc
acttctcaccatccccactgctgtaattatagcctaagctaccatcaccctggaaagtcactcttgtgtcttcccccttat
ttcaccattcatgtctctgtctatcaacagctcttccaccagtatctctaaaatactctctgaaatcagcccacttctctcc
atcttactacatgcaccctggccttccaagctactatcggtctcaaccagactgctgggaccacctgatctctctgct
tccactctgtctcaaccccatctatcttccaagcagcacatagagttatcatattaaaatgtaaatatcagtttttttt
taaagaaaaaacctgagacttaacagagttataaaaaataaaaatgtcatcatcagttccctgcttaaaaccctaac
tcgcttccaattgcacttggaaatgaaacaaactgcactgatccagcccttgctgcttcccaaaagtccaaggggtcat
ggctctttccctggctacactgggtttcttctgtctctcaacactgcaagcctattgctgccccagggcctttacactt
gcttttttctgcttagaacagttcttccccaaagatttttaagggccgggctcttaacattgaagtcgcagacaaa

cgccacatatgcagacagttcttctctaactactttaaaatagccctctgtccattcattcttcatcacattaacctgtt
taatcttctcagagctccacactatttggagatatttggtagcttgttaccatgtctccccactagagtgtaagttt
catgagggcagggaccttgtctgactttgactgtatctctcgcatatggttaagtgttaaatagttatttatggaatgaa
tcctattatccctcattatctctgcaaaatagcttttttctcaacatcttaaacctgatatccccacctgcctatcta
caaacTTTTTTTTTgcgacagagtctcactgtcaccaggctagagtgcagtgccgcatctcggtcactgcaacctcc
gctccccgggtttaagcattctcttgcctcagcctcccagtagctgggattataggcgtgcgtaccacatctggctaa
TTTTTgtatttttagtagagatggttcaccatgttggccaggcttgtctcgaactcctgacctcagatgatccacctgc
ctcgacctccaaagtgtgggattacaggcatgagccaccgtgccagcctctacaaactTTTTtattccattaacaaac
tatatgctgggatttaagtttcttaatacttgatggagtcctatgtaattttcgagcttttaattttactaagaccatt
ttagttctgattatagaagtaaattaactttaagggatttcaagttatatggcctacttctgaagcaaaccttcttacagt
gaaaattcattataagggtttagacctccttatggagacgttcaatctgtaaaccaagagaaggctacaagtgcctcct
ttaaactgttttcatctcacaaggatgttagtagaaagtaaacagaagagtcatatctgttttcacagcccaattataca
gaaatccgacagtactgcaatcactggcgaaatTTTgtgacattgatgattcctggaaaagtataaagagtatcttggg
ctggacatcttttaaccaggagagaattgttgatgttgcctggaccaggggggttggaaatgaccagatatggtaaaaaactt
gagccctccttgttcaagacctgcggtaggcttgtttcctatTTTgacattcaaggtaaatacaggtaaagttcctggg
aggaggctttatgtgagagtacttagagcaggatgctgtggaaagtggTTTTctccatatgggtcatctaggttaacttta
aatgtttcctcctctcttgtttgaattattcattctTTTTctcagttagtgattggcaactttggcctcagctggaat
cagcaagtaactcagatggccctctgggctatcatggctgctcctTTTtattcatgtctaatgacctccgacacatcagccc
tcaagccaaagctctcctcaggataaggacgtaattgccatcaatcaggaccccttgggcaagcaagggtaccagctta
gacaggtaaataagagtataatTTTtaagatggctttataataccaataccaactTTTgtcttgggctaaatctattTTT
ttcccttgcctttagtgttactatcagtaataaagcttcttgcctagaacattactTTTtatttccaaaataatgctacagg
atcattTTTtaattttcctacaagtgttgatagttctgacattaagaatgaaatgccaaactaacagggccacttatacact
agttgctaagcaaccacactTTTcttggTTTTcagggagacaactTTTgaagtgtgggaacgacctctctcaggttagcc
tgggctgtagctatgataaaccggcaggagattgggtggacctgctcttataccatcgagttgcttccctgggtaaagg
agtggcctgtaatcctgcctgcttcatcacacagctcctcccgtgaaaaggaagctagggttctatgaaatggacttcaa
ggtaagaagtcacataaatccccagggcactgtTTTTgcttcagctagaaaaatacaatgcagatgtcattaaaagactta
ctttaaagtTTTtattttattgccaactactacttctgtccacctTTTTctccattcactTTTaaaagctcaaggctagg
tggctcatgcctgtaatcccagcactTTTgggaggctgaggcgggcagatcacctgaggtcgggactTTTgagaccgctg
gacaacatggtgaaacccatttctaaataaaaaataaaaaattagccaggtgtggtggcgcacctgtggtcccagctact
ctgggggctgaggcatgagaatcgcttgaacccgggagtgagggttgacattgagctgagatcatgccacctcactccagc
ctgggcaacaaagattccatctcaaaaaaaaaaaaaaagccaggcagctggctcatgcctggaatcccagcactTTTgg
aagctgaggcaggcagatcacttgaggttaggatttcaagaccagcctggcctaacaatagtaaagccctgtctctactaaa
aatacaaaaattagccaggtatggtggcgagcttctgtagccccagctactcaggagactgaggcaggagaatcacttga
accgggaagtgggggggtgcagtgaccaagatcacgccactgcattccagcctgggcaacagagcaagactccatctc
aaaaaaaaaagttctatttcttgaataaaaTTTTccgaagtttaaactTTTtaggaataaaactattaaaccgctatttac
tcatccagatacccaccccccttgttgagattctctcccaattatcaaaaatgtgtagcatatttaactaccaagagctaa
acatcattaagactgaaatgtattagaaggatgtataggccaggcacggtgtctcacgcctgtaatcccacactTTTgg
gaggccaagctcgggcggatcacagggtcaggagatggagaccatcttggccaacatggtgaaacccccctctctactaaaa
atacaaaaattagccaggcaggtggcaggcaccgttaatcccagctactccagaggctgaggcaggacaatcacttgaac
ctgggaggcagaggctgcagtgagctgaggttgtaccaattgcactccagcctaggtaacgagcaacactccatctcaaa

```

aaaagaaaaaaaaaagatgtataatttgaactgttaagaggcattttaaga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>429</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..429</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQLRNPELHLGCALALRFLALVSWDIPGARALDNGLARTPTMGWLHWERFMCNLDCQEEPDS
CISEKLFMEMAELMVSEGWKDAGYEYLCIDDCWMAPQRDSEGRLQADPQRFPHGIRQLANYVHSGKGLGIYADVGNKTC
AGFPGSFGYYDIDAQTFADWGVDLLKFDGCYCDLENLADGYKHMSLALNRTGRSIVYSCEWPLYMWPQKPNYTEIRQY
CNHWRNFADIDDSWKSIKSILDWTSFNQERIVDVAGPGGWNDPMLVIGNFGLSWNQVTQMALWAIMAAPLFMSNDLRH
ISPQAKALLQDKDVIAINQDPLGKQGYQLRQGDNFVWERPLSGLAWAVAMINRQEI GGPRSYTIAVASLGKGVACNPAC
FITQLLPVKRKLGFYEWTSRLRSHINPTGTVLLQLENTMQMSLKDLL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1290</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1290</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q5">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgcagctgaggaatcccagactccacctgggctgtgctctggctctgcggttccctggccct
cgtgtcctgggacatccctggcgttagggccctcgataacggactggccccgacccccacaatgggatggctccactggg
aaagttcatgtgcaatctggactgtcaggaggaacccgactcctgcatcagcgaagctcttcatggagatggccgag
ctgatggtgagcgagggtggaaggacccggctacgagtatctgtgcatcgatgactgctggatggccccctcaaaggga
ctccgaaggcaggctgcaggctgatcccaaaggtttccccacggaatccggcagctcgccaactacgtgcattccaagg
gcctcaagctcgcatctacgccgactgggcaacaaaacatgcgccgattccccggcagcttcggctactacgacatc
gacgccagacattcgctgattggggagtggacctgctgaagttcgacggctgttactgcgattccctggaaaacctggc
cgacggctacaacacatgtccctcgccctgaaccggacagcgaggtccatcgtgtacagctgcgagtgccccctgtaca
tgtggcctttccagaagcccaactacacagagatcaggcagctactgcaaccactggaggaacttcgctgacatcgacgac
tcctggaagagcatcaagagcatcctggactggaccagcttcaaccaggagaggatcgtggacgtggctggacccggagg
ctggaacgacccgatatgctggtgattggcaacttcggactgagctggaaccagcaggtgaccagatggccccctgtggg
ccattatggccgctcccctgttcatgtccaacgacctgaggcacatcagccccaggccaaggctctgctgcaggacaag
gatgtgatcgccatcaaccaggacccccctgggcaagcagggtaccagctgaggcaaggagataacttcgaggtgtggga
gagccccctgtccggactggcttgggccgtggccatgatcaatcggcaggagatcggcggacccccggctctacaccattg
ctgtggccagcctgggaaaaggagtcgctgcaacccccgctgcttcatcaccagctgctccccgtgaagcggaaagctg
ggcttctatgagtggaccagcaggctgaggtcccataatcctaccggcaccgtcctcctccagctcgagaataccat
gcagatgagcctcaaggatctgctgtga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種包含治療有效劑量的米加司他或其鹽的配製物，其用於治療有需要的人類患者的 Fabry 氏病，其中在不同時投與咖啡因的情況下投與該包含米加司他或其鹽的配製物。

【請求項 2】 如請求項 1 所述之配製物，其中將該包含米加司他或其鹽的配製物口服投與於該患者。

【請求項 3】 如請求項 1 和 2 中任一項所述之配製物，其中該患者在投與該包含米加司他或其鹽的配製物的一定時間間隔內不消耗咖啡因，以避免米加司他的 AUC 和 Cmax 分別下降約 57% 和約 60%。

【請求項 4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之配製物，其中該患者在投與該包含米加司他或其鹽的配製物之前至少 2 小時至之後至少 2 小時的時間間隔內不消耗咖啡因。

【請求項 5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述之配製物，其中該患者在投與該包含米加司他或其鹽的配製物之前至少 3 小時至之後至少 2 小時的時間間隔內不消耗咖啡因。

【請求項 6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之配製物，其中該患者在投與該包含米加司他或其鹽的配製物之前至少 3 小時至之後至少 3 小時的時間間隔內不消耗咖啡因。

【請求項 7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述之配製物，其

中該患者在戒除咖啡因的該時間間隔之外消耗咖啡因。

【請求項 8】 如請求項 1 至 7 中任一項所述之配製物，其進一步包括在投與該包含米加司他或其鹽的配製物之前至少 4 小時向該患者投與咖啡因。

【請求項 9】 如請求項 1 至 8 中任一項所述之配製物，其進一步包括在投與該包含米加司他或其鹽的配製物之後至少 4 小時向該患者投與咖啡因。

【請求項 10】 如請求項 1 至 9 中任一項所述之配製物，其中該患者在戒除咖啡因的該時間間隔期間消耗不含咖啡因的飲料。

【請求項 11】 如請求項 1 至 10 中任一項所述之配製物，其中該患者在戒除咖啡因的該時間間隔期間禁食。

【請求項 12】 如請求項 1 至 11 中任一項所述之配製物，其中該患者在投與該包含米加司他或其鹽的配製物之前至少 2 小時至之後 2 小時的時間間隔內禁食。

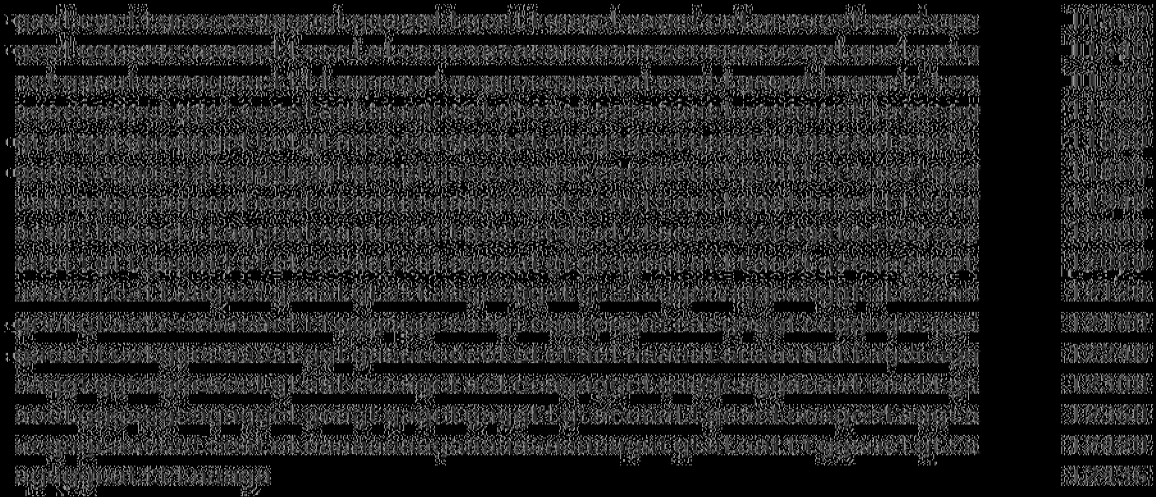
【請求項 13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述之配製物，其中米加司他的該鹽係米加司他鹽酸鹽。

【請求項 14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述之配製物，其中米加司他或其鹽的該治療有效劑量在從每隔一天 100 mg 至 150 mg 的範圍內。

【請求項 15】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之配製物，其中米加司他或其鹽的該治療有效劑量係每隔一天約 123 mg 游離鹼當量 (FBE)。

【請求項 16】 如請求項 1 至 15 中任一項所述之配製物，

其中米加司他鹽酸鹽的該治療有效劑量係每隔一天約
150 mg。



103

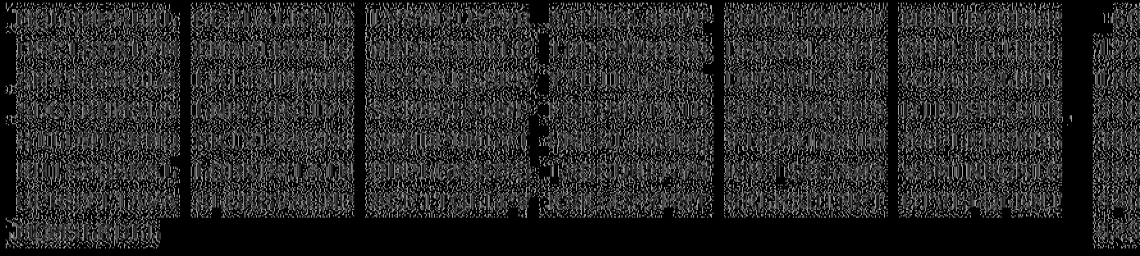


圖2

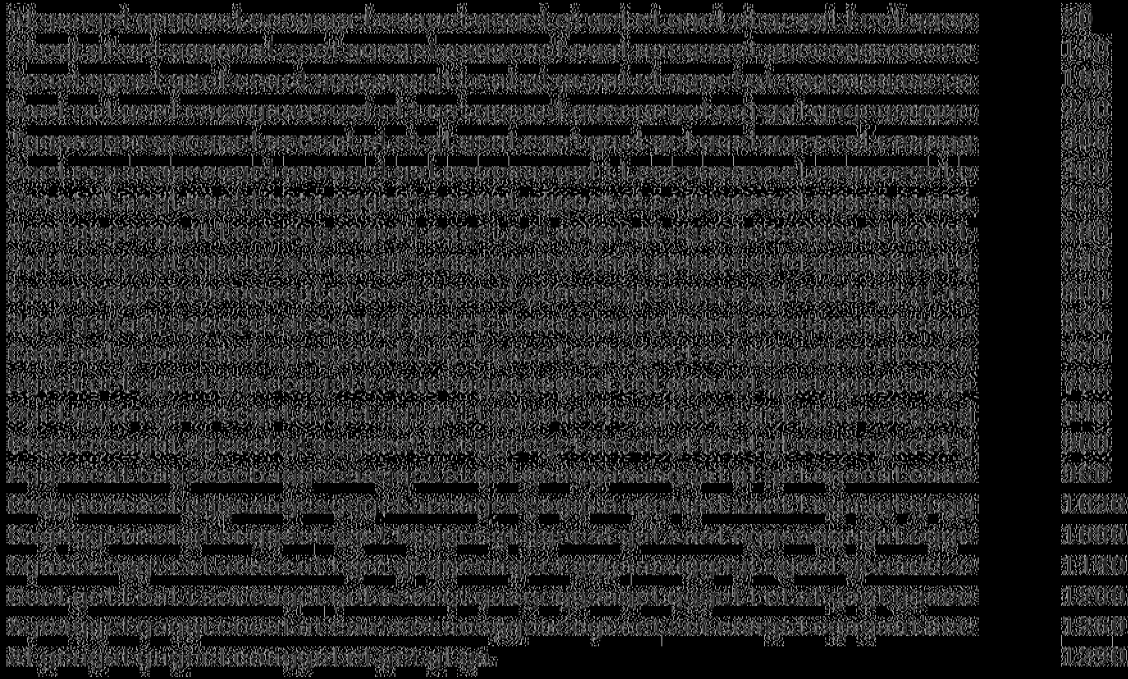


圖3

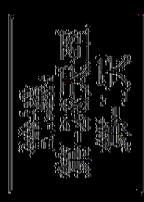
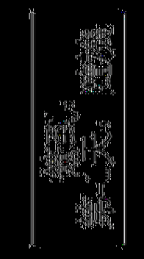
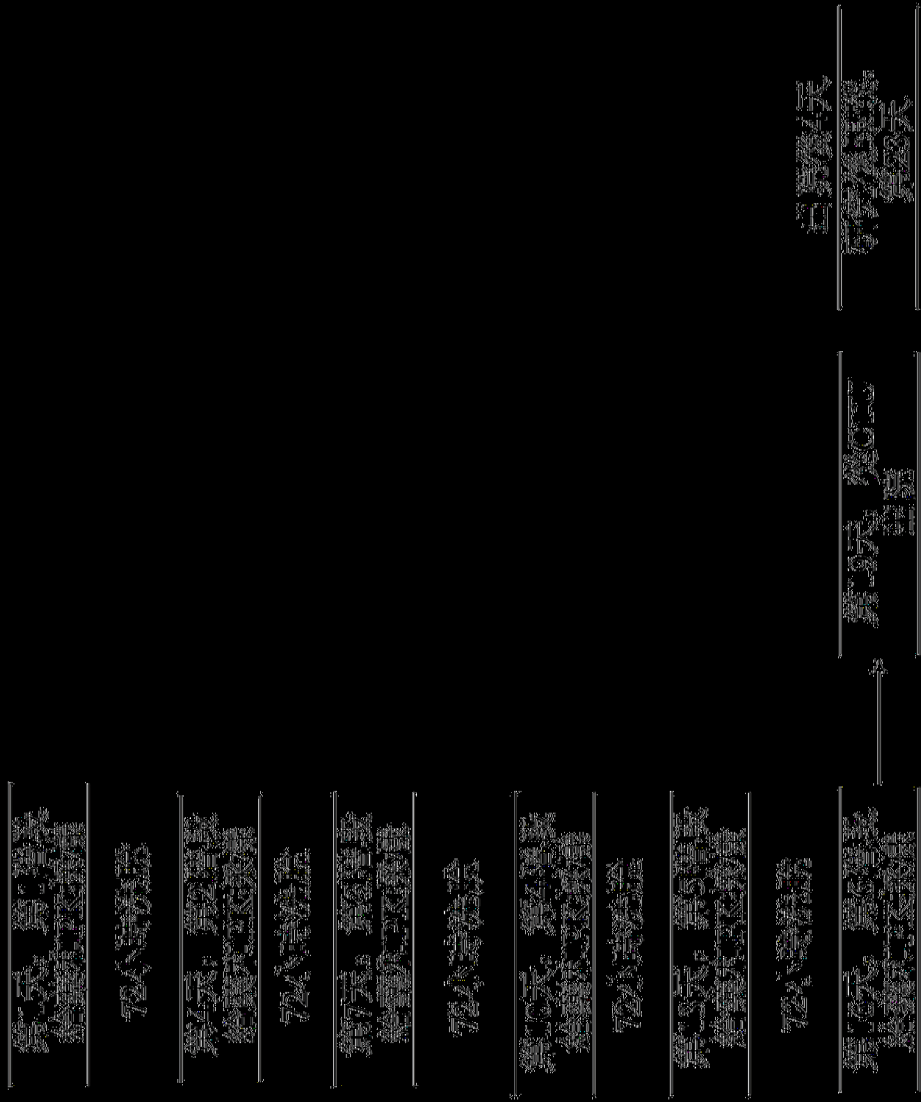


圖 7

圖 15 (B) 於前段之側面圖

A = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

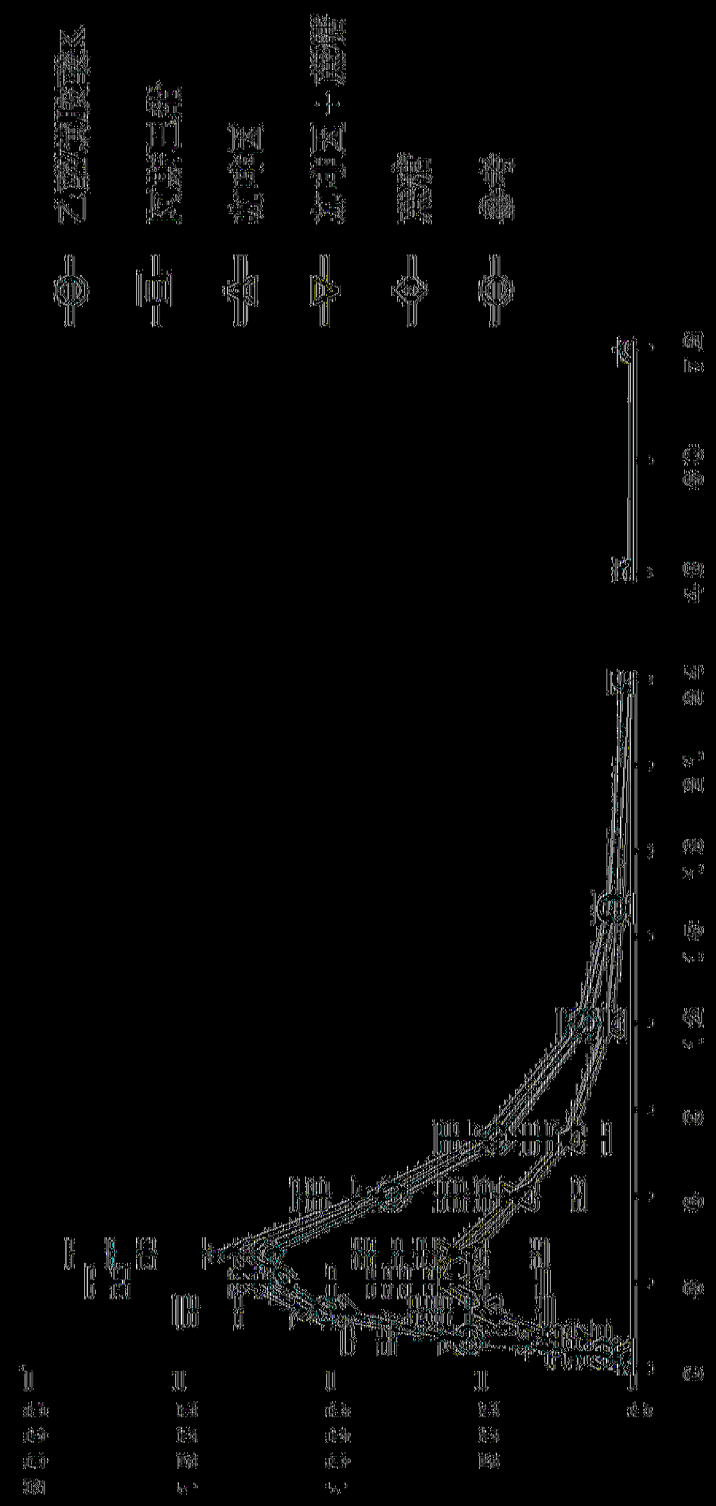


圖 15 (B) 於前段之側面圖

圖 15 (B) 於前段之側面圖

圖 15