



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0150902
(43) 공개일자 2022년11월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/445 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)
A61P 13/12 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/445 (2013.01)
A61B 5/42 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7030895
- (22) 출원일자(국제) 2021년02월10일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년09월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/017446
- (87) 국제공개번호 WO 2021/163183
국제공개일자 2021년08월19일
- (30) 우선권주장
62/972,392 2020년02월10일 미국(US)

- (71) 출원인
아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 08512 뉴저지주 크랜버리 세다 브룩 드라이브 1
- (72) 발명자
스쿠반, 니나
미국 19104, 펜실베이니아주, 필라델피아, 3675 마켓 스트리트, 아미쿠스 테라퓨틱스, 인코포레이티드
- (74) 대리인
최은선

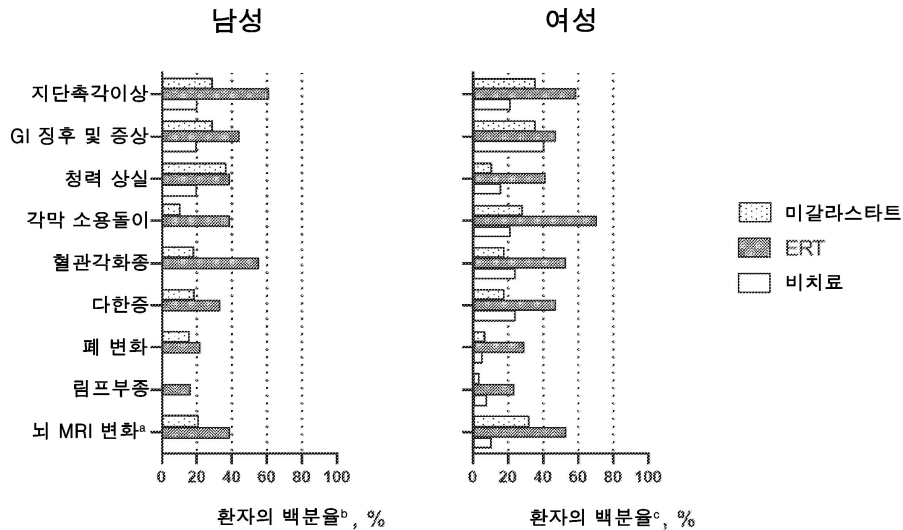
전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 파브리 질병을 치료하는 방법

(57) 요약

복합 임상 결과의 위험을 감소시키는 것과 같은, 환자에서 파브리 질병의 치료를 위한 방법이 제공된다. 또한, 위장 증상과 같은 파브리 질병의 다양한 증상을 평가하기 위한 방법이 제공된다. 또한, 파브리 질병에 대한 치료 요법을 평가하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61B 5/4848 (2013.01)

A61P 13/12 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

파브리 질병을 갖는 환자에서 복합 임상 결과(CCO)의 위험을 감소시키는 방법으로서, 유효량의 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 적어도 18개월 동안 격일로 환자에 투여하는 단계를 포함하고, 유효량은 약 100 mg 내지 약 150 mg의 자유 염기 등가물(FBE)인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, CCO는 신장 사건, 심장 사건, 뇌혈관 사건 및 사망을 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 신장 사건은 기준선에 비해 감소된 eGFR이 90 mL/분/1.73 m² 미만인 15 mL/분/1.73 m² 이상의 eGFR_{CKD-EPI} 감소; 또는 기준선에 비해 상승된 단백질이 300 mg 이상인 33% 이상의 24시간 요단백질 증가 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 심장 사건은 심근경색; 불안정한 심장 협심증; 항부정맥 약물, 직류 심장율동전환, 심박조율기, 또는 제세동기 이식을 필요로 하는 새로운 증상성 부정맥; 또는 울혈성 심부전[뉴욕 협회(New York Association) 클래스 III 또는 IV] 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 뇌혈관 사건은 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 α-갈락토시다제 A 활성을 향상시키는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 격일로 미갈라스타트 또는 이의 염의 FBE 약 123 mg을 투여받는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 격일로 약 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기를 투여받는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 격일로 약 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드를 투여받는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 경구 투여형을 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 경구 투여형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 3년 동안 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 4년 동안 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 18개월 동안 미갈라스타트 치료법 시 환자 그룹에 대한 CCO 발생률은 환자·년 당 1.0 미만인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 18개월 동안 미갈라스타트 치료법 시 환자 그룹에 대한 CCO 발생률은 환자·년 당 0.5 미만인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 남성인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 여성인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 효소 대체 치료법(ERT)-미경험 환자인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 ERT-경험 환자인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 α -갈락토시다제 A에서 HEK 검정에 적합한 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 돌연변이는 약리학적 참조 표에 개시되어 있는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 약리학적 참조 표는 파브리 질병의 치료를 위해 승인된 미갈라스타트 제품에 대한 제품 라벨에 제공되는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 약리학적 참조 표는 GALAFOLD®에 대한 제품 라벨에 제공되는, 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 약리학적 참조 표는 웹사이트에서 제공되는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 웹사이트는 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com 중 하나 이상인, 방법.

청구항 26

파브리 질병을 갖는 환자에서 위장(GI) 결과를 평가하는 방법으로서,
환자의 질병-관련 GI 증상 중증도를 평가하는 단계;
환자의 배변 빈도를 평가하는 단계;
환자의 설사 빈도를 평가하는 단계; 및
환자의 설사의 일관성을 평가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 환자의 질병-관련 GI 증상 중증도를 평가하는 것은 팽만감, 복통, 경련, 메스꺼움, 위산 역류, 속쓰림, 변비, 또는 설사 중 하나 이상의 중증도를 평가하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 환자의 질병-관련 GI 증상 중증도를 평가하는 것은 일정 기간 동안 최악의 팽만 감; 일정 기간 동안 최악의 복통; 일정 기간 동안 최악의 경련; 또는 일정 기간 동안 최악의 메스꺼움 중 하나 이상의 중증도를 평가하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, GI 결과는 24시간 기간에 기초하여 평가되는, 방법.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, GI 결과는 환자-보고 증상에 기초하여 평가되는, 방법.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 항목은 0-10 등급의 점수를 사용하여 평가되는, 방법.

청구항 32

파브리 질병에 대한 치료 요법을 평가하는 방법으로서,
기준선에서 제26항 내지 제31항 중 어느 한 항의 GI 결과를 평가하는 단계;
치료 요법의 기간 후에 제26항 내지 제31항 중 어느 한 항의 GI 결과를 평가하는 단계; 및
기준선에서의 GI 결과를 치료 요법의 기간 후 GI 결과와 비교하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

파브리 질병을 치료하는 방법으로서,
제26항 내지 제31항 중 어느 한 항의 GI 결과를 평가하여 제1 GI 결과 점수를 얻는 단계;
일정 기간 동안 파브리 질병에 대한 치료 요법을 개시하거나 계속하는 단계;
치료 요법의 기간 후 제26항 내지 제31항 중 어느 한 항의 GI 결과를 평가하여 제2 GI 결과 점수를 얻는 단계;
및
제1 GI 결과 점수와 제2 GI 결과 점수를 비교하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 치료 요법은 효소 대체 치료법(ERT)를 포함하는, 방법.

청구항 35

제32항 또는 제33항에 있어서, 치료 요법은 기질 감소 치료법을 포함하는, 방법.

청구항 36

제32항 또는 제33항에 있어서, 치료 요법은 유전자 치료법을 포함하는, 방법.

청구항 37

제32항 또는 제33항에 있어서, 치료 요법은 약리학적 사페론 치료법을 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 약리학적 사페론 치료법은 유효량의 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여를 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 격일로 투여되는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 유효량은 약 100 mg 내지 약 150 mg의 자유 염기 등가물(FBE)인, 방법.

청구항 41

파브리 질병에 대한 치료 요법을 평가하는 방법으로서,

치료 요법으로 치료를 받은 환자 집단에서 하나 이상의 파라미터를 평가하는 단계로서, 하나 이상의 파라미터는 파브리 징후 및 증상 발생률; 신장 파라미터; 및 심장 파라미터 중 하나 이상을 포함하는 단계; 및

비치료 환자 집단에서 하나 이상의 파라미터를 평가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 파브리 징후 및 증상은 지단축각이상; 위장(GI) 징후 및 증상; 청력 상실; 각막 소용돌이; 혈관각화증; 다한증; 폐 변화; 림프부종; 또는 뇌 MRI 변화 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 신장 파라미터는 eGFR_{CKD-EPI}; 크레아티닌 수준; 요단백질 수준; 또는 검출 가능한 요단백질 발생률 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 심장 파라미터는 좌심실 질량 지수(LVMi) 또는 좌심실 비대의 발생률 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 파브리 질병에 대한 상이한 치료 요법으로 치료를 받은 환자 집단에서 하나 이상의 파라미터를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 환자 집단에서 환자 연령을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 47

제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 환자 집단에서 환자 유전자형을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 48

제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 환자 집단에서 환자 성별을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 49

제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 요법은 효소 대체 치료법(ERT)를 포함하는, 방법.

청구항 50

제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 요법은 기질 감소 치료법을 포함하는, 방법.

청구항 51

제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 요법은 유전자 치료법을 포함하는, 방법.

청구항 52

제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 요법은 약리학적 사페론 치료법을 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 약리학적 사페론 치료법은 유효량의 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여를 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 격일로 투여되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 유효량은 약 100 mg 내지 약 150 mg의 자유 염기 등가물(FBE)인, 방법.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, ERT로 치료를 받은 환자 집단에서 하나 이상의 파라미터를 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 57

제41항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 파라미터는 적어도 1년의 기간 동안 평가되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

기술 분야

[0002]

본 발명의 원리 및 구현에는 일반적으로 파브리 질병의 치료에 관한 것이다.

[0003]

서열 목록에 대한 상호-참조

[0004]

2021년 2월 10일에 생성된 "AT20-01_Sequence_Listing.txt"(21,991 바이트)로 식별되는 서열 목록은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0005]

파브리 질병은 리소좀 효소인 α -갈락토시다제 A(α -Gal A)의 α -Gal A 유전자(GLA) 내 변이로 인한 결핍에 의해 야기되는, 글리코스핑고리피드 대사의 진행성, X-연관된 선천적 오류이다. X-연관된 장애임에도 불구하고, 여성은 다양한 정도의 임상 징후를 나타낼 수 있다. 파브리는 발생률이 남성에서는 40,000명 중 1명, 전체 인구에서는 117,000명 중 1명으로 추산되는 희귀 질병이다. 더욱이, 파브리 질병의 후기 발병 표현형의 변이체가 존재하는데, 이들은 전형적인 징후 및 증상으로 나타나지 않기 때문에 진단되지 않을 수 있다. 파브리 질병에 대한 이와 같은 신생의 선별은 파브리 질병의 실제 발생률이 현재 추산되고 있는 것 보다 높을 수 있다는 것을 암시한다.

[0006]

파브리 환자에 있어서 치료받지 않는 경우의 예상 수명은 단축되며, 신장, 심장 및/또는 중추 신경계에 영향을 미치는 혈관 질환으로 인해 대체로 40대 또는 50대에 사망에 이른다. 효소 결핍은 전신에 걸쳐 혈관 내피 및 내

장 조직에 기질인 글로보트리아오실세라미드(GL-3)의 세포내 축적을 일으킨다. 글리코스핑고리피드 침적에 기인한 점진적인 신기능 퇴화와 질소혈증의 발생은 대체로 30대 내지 50대에 나타나지만, 빠르게는 20대에 나타날 수도 있다. 신장 병변은 반접합체(남성)와 이형접합체(여성) 환자 둘 모두에서 나타난다.

[0007] 파브리 질병으로 인한 심장 질환은 대부분의 남성 및 다수의 여성에서 발생한다. 조기 심장 질환 소견은 좌심실 확대, 판막 침범 및 전도 이상을 포함한다. 승모판폐쇄부전증은 전형적으로 아동기 또는 청소년기에 나타나는 가장 빈도가 높은 판막 병변이다. 뇌혈관 징후는 주로 다병소성 소혈관 침범에 기인하며, 혈전증, 일과성 뇌허혈성 발작, 뇌기저동맥 허혈증 및 동맥류, 발작, 편측마비, 편측 감각소실, 실어증, 미로장애 또는 뇌출혈을 포함할 수 있다. 뇌혈관 징후의 평균 발병 연령은 33.8세이다. 성격 변화 및 정신병적 행동은 나이가 들면서 나타날 수 있다.

[0008] 파브리 질병을 치료하기 위한 하나의 승인된 치료법은 효소 대체 치료법(ERT)으로, 여기에는 전형적으로 정제된 형태의 대응 야생형 단백질의 정맥내 주입이 수반된다. 2개의 α-Gal A 제품: 아갈시다제 알파(Replagal®, Shire Human Genetic Therapies) 및 아갈시다제 베타(Fabrazyme®; Sanofi Genzyme Corporation)가 파브리 질병의 치료를 위해 현재 이용 가능하다. ERT는 다수 환경에서 효과적이지만, 치료에는 또한 제한이 있다. ERT는 뇌졸중의 위험을 감소시키는 것으로 입증된 바가 없으며, 심장 근육은 느리게 반응하고, 신장의 세포 유형 일부에서 GL-3 제거는 제한적이다. 일부 환자는 또한 ERT에 대한 면역 반응을 나타낸다.

[0009] 따라서, 파브리 질병 치료 요법에 대한 요구가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0010] 본 발명의 다양한 양태는 파브리 질병의 치료에 관한 것이다.

[0011] 본 발명의 일 양태는 파브리 질병을 갖는 환자에서 복합 임상 결과(CCO)의 위험을 감소시키는 방법으로서, 유효량의 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 적어도 18개월 동안 격일로 환자에 투여하는 단계를 포함하고, 유효량은 약 100 mg 내지 약 150 mg의 자유 염기 등가물(FBE)인, 방법에 관한 것이다.

[0012] 하나 이상의 구현예에서, CCO는 신장 사건, 심장 사건, 뇌혈관 사건 및 사망을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 신장 사건은 기준선에 비해 감소된 eGFR이 90 mL/분/1.73 m² 미만인 15 mL/분/1.73 m² 이상의 eGFR_{CKD-EPI} 감소; 또는 기준선에 비해 상승된 단백질이 300 mg 이상인 33% 이상의 24시간 요단백질 증가 중 하나 이상을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 심장 사건은 심근경색; 불안정한 심장 협심증; 항부정맥 약물, 식류 심장율동전환, 심박조율기, 또는 제세동기 이식을 필요로 하는 새로운 증상성 부정맥; 또는 울혈성 심부전[뉴욕 협회(New York Association) 클래스 III 또는 IV] 중 하나 이상을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 뇌혈관 사건은 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작 중 하나 이상을 포함한다.

[0013] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 α-Gal A 활성을 향상시킨다.

[0014] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 격일로 미갈라스타트 또는 이의 염의 FBE 약 123 mg을 투여받는다.

[0015] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 격일로 약 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기를 투여받는다.

[0016] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 격일로 약 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드를 투여받는다.

[0017] 하나 이상의 구현예에서, 제형은 경구 투여형을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 경구 투여형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.

[0018] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 2년 동안 투여된다.

[0019] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 3년 동안 투여된다.

[0020] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 4년 동안 투여된다.

[0021] 하나 이상의 구현예에서, 18개월 동안 미갈라스타트 치료법 시 환자 그룹에 대한 CCO 발생률은 환자·년 당 1.0 미만이다. 하나 이상의 구현예에서, 18개월 동안 미갈라스타트 치료법 시 환자 그룹에 대한 CCO 발생률은 환자·년 당 0.5 미만이다.

[0022] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 남성이다.

[0023] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 여성이다.

- [0024] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 ERT-미경험 환자이다.
- [0025] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 ERT-경험 환자이다.
- [0026] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 α -갈락토시다제 A에서 HEK 검정에 적합한 돌연변이를 갖는다. 하나 이상의 구현예에서, 돌연변이는 약리학적 참조 표에 개시되어 있다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 참조 표는 파브리 질병의 치료를 위해 승인된 미갈라스타트 제품에 대한 제품 라벨에 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 참조 표는 GALAFOLD®에 대한 제품 라벨에 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 참조 표는 웹사이트에서 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 웹사이트는 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com 중 하나 이상이다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 양태는 파브리 질병을 갖는 환자에서 위장(GI) 결과를 평가하는 방법으로서, 환자의 질병-관련 GI 증상 중증도를 평가하는 단계; 환자의 배변 빈도를 평가하는 단계; 환자의 설사 빈도를 평가하는 단계; 및 환자의 설사의 일관성을 평가하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0028] 하나 이상의 구현예에서, 환자의 질병-관련 GI 증상 중증도를 평가하는 것은 팽만감, 복통, 경련, 메스꺼움, 위산 역류, 속쓰림, 변비, 또는 설사 중 하나 이상의 중증도를 평가하는 것을 포함한다.
- [0029] 하나 이상의 구현예에서, 환자의 질병-관련 GI 증상 중증도를 평가하는 것은 일정 기간 동안 최악의 팽만감; 일정 기간 동안 최악의 복통; 일정 기간 동안 최악의 경련; 또는 일정 기간 동안 최악의 메스꺼움 중 하나 이상의 중증도를 평가하는 것을 포함한다.
- [0030] 하나 이상의 구현예에서, GI 결과는 24시간 기간에 기초하여 평가된다. 다른 구현예에서, 평가는 6시간, 8시간, 12시간, 36시간, 48시간, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일 기간에 기초한다.
- [0031] 하나 이상의 구현예에서, GI 결과는 환자-보고 증상에 기초하여 평가된다.
- [0032] 하나 이상의 구현예에서, 각각의 항목은 0 내지 10 등급의 점수를 사용하여 평가된다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 양태는 파브리 질병에 대한 치료 요법을 평가하는 방법으로서, 기준선에서 GI를 평가하는 단계, 치료 요법의 기간 후 GI 결과를 평가하는 단계, 및 기준선에서의 GI 결과를 치료 요법의 기간 후 GI 결과와 비교하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 양태는 파브리 질병을 치료하는 방법으로서, GI를 평가하여 제1 GI 점수를 얻는 단계, 일정 기간 동안 파브리 질병에 대한 치료 요법을 개시하거나 계속하는 단계, 치료 요법의 기간 후 치료 요법의 일정 기간 후 GI 결과를 평가하여 제2 GI 결과 점수를 얻는 단계, 및 제1 GI 결과 점수와 제2 GI 결과 점수를 비교하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0035] 하나 이상의 구현예에서, 치료 요법은 ERT를 포함한다.
- [0036] 하나 이상의 구현예에서, 치료 요법은 기질 감소 치료법을 포함한다.
- [0037] 하나 이상의 구현예에서, 치료 요법은 유전자 치료법을 포함한다.
- [0038] 하나 이상의 구현예에서, 치료 요법은 약리학적 사페론 치료법을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 사페론 치료법은 유효량의 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여를 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 격일로 투여된다. 하나 이상의 구현예에서, 유효량은 약 100 mg 내지 약 150 mg의 FBE이다.
- [0039] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 격일로 미갈라스타트 또는 이의 염의 FBE 약 123 mg을 투여받는다.
- [0040] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 격일로 약 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기를 투여받는다.
- [0041] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 격일로 약 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드를 투여받는다.
- [0042] 하나 이상의 구현예에서, 제형은 경구 투여형을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 경구 투여형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.
- [0043] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 2년 동안 투여된다.
- [0044] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 3년 동안 투여된다.
- [0045] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 4년 동안 투여된다.

- [0046] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 남성이다.
- [0047] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 여성이다.
- [0048] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 ERT-미경험 환자이다.
- [0049] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 ERT-경험 환자이다.
- [0050] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 α -갈락토시다제 A에서 HEK 검정에 적합한 돌연변이를 갖는다. 하나 이상의 구현예에서, 돌연변이는 약리학적 참조 표에 개시되어 있다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 참조 표는 파브리 질병의 치료를 위해 승인된 미갈라스타트 제품에 대한 제품 라벨에 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 참조 표는 GALAFOLD®에 대한 제품 라벨에 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 참조 표는 웹사이트에서 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 웹사이트는 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com 중 하나 이상이다.
- [0051] 본 발명의 또 다른 양태는 파브리 질병에 대한 치료 요법을 평가하는 방법으로서, 치료 요법으로 치료를 받은 환자 집단에서 하나 이상의 파라미터를 평가하는 단계로서, 하나 이상의 파라미터는 파브리 징후 및 증상 발생률; 신장 파라미터; 및 심장 파라미터 중 하나 이상을 포함하는 단계; 및 비치료 환자 집단에서 하나 이상의 파라미터를 평가하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0052] 하나 이상의 구현예에서, 파브리 징후 및 증상은 지단축각이상; GI 징후 및 증상; 청력 상실; 각막 소용돌이; 혈관각화증; 다한증; 폐 변화; 림프부종; 또는 뇌 MRI 변화 중 하나 이상을 포함한다.
- [0053] 하나 이상의 구현예에서, 신장 파라미터는 eGFR_{KID-EPI}; 크레아티닌 수준; 요단백질 수준; 또는 검출 가능한 요단백질 발생률 중 하나 이상을 포함한다.
- [0054] 하나 이상의 구현예에서, 심장 파라미터는 좌심실 질량 지수(LVMi) 또는 좌심실 비대의 발생률 중 하나 이상을 포함한다.
- [0055] 하나 이상의 구현예에서, 방법은 파브리 질병에 대한 상이한 치료 요법으로 치료를 받은 환자 집단에서 하나 이상의 파라미터를 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0056] 하나 이상의 구현예에서, 방법은 각각의 환자 집단에서 환자 연령을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0057] 하나 이상의 구현예에서, 방법은 각각의 환자 집단에서 환자 유전자형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0058] 하나 이상의 구현예에서, 방법은 각각의 환자 집단에서 환자 성별을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0059] 하나 이상의 구현예에서, 치료 요법은 ERT를 포함한다.
- [0060] 하나 이상의 구현예에서, 치료 요법은 기질 감소 치료법을 포함한다.
- [0061] 하나 이상의 구현예에서, 치료 요법은 유전자 치료법을 포함한다.
- [0062] 하나 이상의 구현예에서, 치료 요법은 약리학적 사페론 치료법을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 사페론 치료법은 유효량의 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여를 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 격일로 투여된다. 하나 이상의 구현예에서, 유효량은 약 100 mg 내지 약 150 mg의 FBE이다.
- [0063] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 격일로 미갈라스타트 또는 이의 염의 FBE 약 123 mg을 투여받는다.
- [0064] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 격일로 약 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기를 투여받는다.
- [0065] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 격일로 약 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드를 투여받는다.
- [0066] 하나 이상의 구현예에서, 제형은 경구 투여형을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 경구 투여형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.
- [0067] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 2년 동안 투여된다.
- [0068] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 3년 동안 투여된다.
- [0069] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 4년 동안 투여된다.
- [0070] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 남성이다.

- [0071] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 여성이다.
- [0072] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 ERT-미경험 환자이다.
- [0073] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 ERT-경험 환자이다.
- [0074] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 α -갈락토시다제 A에서 HEK 검정에 적합한 돌연변이를 갖는다. 하나 이상의 구현예에서, 돌연변이는 약리학적 참조 표에 개시되어 있다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 참조 표는 파브리 질병의 치료를 위해 승인된 미갈라스타트 제품에 대한 제품 라벨에 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 참조 표는 GALAFOLD®에 대한 제품 라벨에 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 참조 표는 웹사이트에서 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 웹사이트는 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com 중 하나 이상이다.
- [0075] 하나 이상의 구현예에서, 방법은 ERT로 치료를 받은 환자 집단에서 하나 이상의 파라미터를 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0076] 하나 이상의 구현예에서, 하나 이상의 파라미터는 적어도 1년의 기간 동안 평가된다.

도면의 간단한 설명

- [0077] 본 발명의 추가 특징은 하기 기재된 설명 및 첨부된 도면으로부터 명백해질 것이다.
 - 도 1a 내지 도 1e는 인간 야생형 GLA 유전자의 전체 DNA 서열(SEQ ID NO: 1)을 나타낸다.
 - 도 2는 야생형 α -Gal A 단백질(SEQ ID NO: 2)을 나타낸다.
 - 도 3은 야생형 α -Gal A 단백질(SEQ ID NO: 3)을 인코딩하는 핵산 서열을 나타낸다.
 - 도 4a 및 도 4b는 현재 followME 레지스트리에 등록된 환자의 파브리 질병 이력(안전성 집단)을 나타낸다.
 - 도 5a는 현재 followME 레지스트리에 등록된 환자에서 파브리 질병 징후 및 증상을 나타내고, 도 5b는 성별에 따른 파브리 징후 및 증상의 첫 발생 시 중앙값 연령(안전성 집단)을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0078] 본 발명의 몇몇 예시적인 구현예를 기재하기 전에, 본 발명이 하기 설명에 나타난 구성 또는 공정 단계의 상세 사항에 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 본 발명은 다른 구현예가 가능하며, 다양한 방식으로 실시되거나 수행될 수 있다.
- [0079] 본 발명의 다양한 양태는 파브리 질병의 치료를 위한 약리학적 사페론, 예컨대, 미갈라스타트의 투여에 관한 것이다. 본 발명의 다양한 다른 양태는 위장(GI) 증상과 같은 파브리 환자의 다양한 증상을 평가하기 위한 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다양한 다른 양태는 파브리 질병에 대한 치료 요법을 평가하는 방법에 관한 것이다.
- [0080] 정의
- [0081] 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 발명의 맥락 내에서 그리고 각각의 용어가 사용되는 특정한 맥락에서, 일반적으로 당분야에서의 이의 일반적 의미를 갖는다. 소정 용어는 아래에서 또는 명세서 내 다른 곳에서 논의되어 실시자에게 본 발명의 조성물 및 방법을 설명하고 이를 어떻게 제조하고 사용하는지에 대한 추가 지침을 제공한다.
- [0082] 용어 "파브리 질병"은 결핍 리소좀 α -Gal A 활성으로 인한 글리코스핑고지질 이화작용의 X-연관 선천성 오류를 나타낸다. 상기 결핍은 심장, 신장, 피부 및 다른 조직의 혈관 내피 리소좀에서 기질 글로보트리아오실세라미드("GL-3", Gb₃ 또는 세라미드 트리헥소사이드로도 알려져 있음) 및 관련 글리코스핑고지질의 축적을 유도한다. 효소의 또 다른 기질은 혈장 글로보트리아오실스핑고신("혈장 라이소-Gb₃")이다.
- [0083] 용어 "비정형성 파브리 질병"은 α -Gal A 결핍으로 인한 주로 심장 징후, 즉, 심근 세포에서 점진적인 GL-3 축적으로 인해, 심장, 특히 좌심실의 현저한 비대를 초래하는 환자를 지칭한다.
- [0084] "보인자"는 결핍 α -Gal A 유전자를 갖는 하나의 X 염색체 및 정상 유전자를 갖는 하나의 X 염색체를 가지며, 그에서의 정상 대립유전자의 X 염색체 불활성화가 하나 이상의 세포 유형에 존재하는 여성이다. 보인자는 종종 파브리 질병으로 진단된다.

- [0085] "환자"는 특정 질병으로 진단된 또는 이를 갖는 것으로 추정되는 대상체를 나타낸다. 환자는 인간 또는 동물일 수 있다.
- [0086] "파브리 환자"는 파브리 질병으로 진단되거나 이를 갖는 것으로 추정되며 아래에 추가 정의된 바와 같은 돌연변이된 α -Gal A를 갖는 개체를 나타낸다. 파브리 질병의 특징적 마커는 남성 반접합체 및 여성 보인자에서 동일한 유병률로 일어날 수 있지만, 여성이 전형적으로 덜 심한 영향을 받는다.
- [0087] 인간 α -갈락토시다제 A (α -Gal A)는 인간 GLA 유전자에 의해 인코딩되는 효소를 나타낸다. 인트론 및 엑손을 포함하는, α -Gal A의 전장 DNA 서열은 GenBank Accession No. X14448.1에서 이용 가능하며 도 1a 내지 도 1e에 나타낸다(SEQ ID NO: 1). 인간 α -Gal A 효소는 429개 아미노산으로 구성되며 GenBank Accession No. X14448.1 및 U78027.1에서 이용 가능하고 도 2에 나타나 있다(SEQ ID NO: 2). SEQ ID NO: 1의 코딩 영역(즉, 엑손)만을 포함하는 핵산 서열은 도 3(SEQ ID NO: 3)에 나타나 있다.
- [0088] 용어 "돌연변이체 단백질"에는 통상 소포체(ER)에 존재하는 조건 하에서 단백질의 안정한 입체형태의 달성 불능을 일으키는 단백질을 인코딩하는 유전자에 돌연변이를 갖는 단백질이 포함된다. 안정한 입체형태의 달성 실패는 상당한 양의 효소가 리소좀으로 수송되기보다는 분해되도록 한다. 이러한 돌연변이는 때때로 "입체형태 돌연변이체"로 불린다. 이러한 돌연변이에는 비제한적으로 미스센스 돌연변이 및 프레임-내 소규모 결실 및 삽입이 포함된다.
- [0089] 하나의 구현예에서 본원에서 사용되는 용어 "돌연변이체 α -Gal A"에는 통상 ER에 존재하는 조건 하에 효소의 안정한 입체형태의 달성 불능을 일으키는 α -Gal A를 인코딩하는 유전자에 돌연변이를 갖는 α -Gal A가 포함된다. 안정한 입체형태의 달성 실패는 상당한 양의 효소가 리소좀으로 수송되기보다는 분해되도록 한다.
- [0090] 본원에서 사용되는 용어 "약리학적 샤페론"("PC")은 단백질에 특이적으로 결합하며 다음 효과 중 하나 이상을 갖는 소분자, 단백질, 펩타이드, 핵산, 탄수화물 등을 포함하는 임의의 분자를 나타낸다: (i) 단백질의 안정한 분자 입체형태의 형성을 증강시킴; (ii) ER로부터 또 다른 세포 위치, 바람직하게는 원상태 세포 위치로의 단백질 수송을 유도함, 즉 단백질의 ER-연관 분해를 방지함; (iii) 잘못 폴딩된 단백질의 응집을 방지함; 및/또는 (iv) 단백질에 적어도 부분적인 야생형 기능 및/또는 활성을 복원하거나 증강시킴. 예컨대, α -Gal A에 특이적으로 결합하는 화합물은 이것이 효소에 결합하며 관련 또는 미관련 효소의 일반 그룹에서가 아니라 효소 상에서 샤페론 효과를 발휘함을 의미한다. 보다 구체적으로, 상기 용어는 내인성 샤페론, 예컨대 BiP 또는 다양한 단백질, 예컨대 글리세롤, DMSO 또는 중수소화수에 대해 비-특이적 샤페론 활성을 실증한 비-특이적 제제, 즉 화학적 샤페론을 나타내지 않는다. 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, PC는 가역적인 경쟁적 억제제일 수 있다. 일 구현예에서, PC는 미갈라스타트 또는 이의 염이다. 또 다른 구현예에서, PC는 미갈라스타트 자유 염기(예를 들어, 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기)이다. 추가의 또 다른 구현예에서, PC는 미갈라스타트의 염기(예를 들어, 150 mg의 미갈라스타트 HCl)이다.
- [0091] 효소의 "경쟁적 억제제"는 기질과 대략 동일한 위치에서 효소에 결합하기 위해 효소 기질의 화학적 구조 및 분자 기하구조와 구조적으로 유사한 화합물을 나타낼 수 있다. 따라서, 억제제는 기질 분자와 동일한 활성 부위에 대해 경쟁하여, Km을 증가시킨다. 경쟁적 억제제는 충분한 기질 분자가 억제제를 변위하기 위해 이용 가능한 경우, 즉 경쟁적 억제제가 가역적으로 결합할 수 있는 경우 통상 가역적이다. 따라서, 효소 억제량은 억제제 농도, 기질 농도, 및 활성 부위에 대한 억제제 및 기질의 상대 친화도에 의존한다.
- [0092] 본원에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합하는"은 약리학적 샤페론과 단백질, 예컨대 α -Gal A의 상호작용, 구체적으로 약리학적 샤페론과의 접촉에 직접 참여하는 단백질의 아미노산 잔기와 상호작용을 나타낸다. 약리학적 샤페론은 표적 단백질, 예컨대 α -Gal A에 특이적으로 결합하여, 관련 또는 미관련 단백질의 일반 그룹이 아니라 단백질 상에서 샤페론 효과를 발휘한다. 임의의 주어진 약리학적 샤페론과 상호작용하는 단백질의 아미노산 잔기는 단백질의 "활성 부위" 내에 있을 수도 있거나 없을 수도 있다. 특이적 결합은 일상적인 결합 검정을 통해 또는 구조 연구, 예컨대 공동-결정화, NMR 등을 통해 평가될 수 있다. α -Gal A에 대한 활성 부위는 기질 결합 부위이다.
- [0093] "결핍 α -Gal A 활성"은 파브리 또는 임의의 다른 질병(특히 혈액 질병)을 갖지 않거나 갖는 것으로 추정되는 정상 개체에서의 활성에 비해(동일한 방법을 사용하여) 정상 범위 미만인 환자로부터의 세포 내 α -Gal A 활성을 나타낸다.
- [0094] 본원에서 사용되는 용어 " α -Gal A 활성을 증강시키는" 또는 " α -Gal A 활성을 증가시키는"은 α -Gal A에 대해 특이적인 약리학적 샤페론과 접촉되지 않은 세포에서의 양(바람직하게는 동일한 세포-유형 또는 동일한 세포의,

예컨대, 더 이른 시기의 양)에 비해, α-Gal A에 대해 특이적인 약리학적 사페론과 접촉된 세포에서 안정한 입체형태를 채택하는 α-Gal A의 양 증가를 나타낸다. 상기 용어는 또한 단백질에 특이적인 약리학적 사페론과 접촉되지 않은 α-Gal A의 수송에 비해, α-Gal A에 대해 특이적인 약리학적 사페론과 접촉된 세포에서 리소좀으로의 α-Gal A의 수송 증가를 나타낸다. 이들 용어는 야생형 및 돌연변이체 α-Gal A 둘 모두를 나타낸다. 하나의 구현예에서, 세포 내 α-Gal A의 양 증가는 PC로 처리된 세포로부터 용해액 중 인공 지질의 가수분해를 측정함으로써 측정된다. 가수분해의 증가는 증가된 α-Gal A 활성을 시사한다.

[0095] 용어 "α-Gal A 활성"은 세포에서 야생형 α-Gal A의 정상적인 생리적 기능을 나타낸다. 예를 들어, α-Gal A 활성에는 GL-3의 가수분해가 포함된다.

[0096] "반응체"는 리소좀 저장 질병(LSD), 예컨대 파브리 질병으로 진단된 또는 이를 갖는 것으로 추정되는 개체이며, 그 세포는 PC와의 접촉에 반응하여 각각 충분히 증가된 α-Gal A 활성 및/또는 증상의 완화 또는 대리 마커의 증강을 나타낸다. 파브리에 대한 대리 마커 증강의 비제한적 예는 리소-GB3 및 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 공개 제U.S. 2010/0113517호에 개시된 것들이다.

[0097] U.S. 2010/0113517에 개시된 파브리 질병에 대한 대리 마커 개선의 비제한적 예에는 세포(예컨대, 섬유아세포) 및 조직 내 α-Gal A 수준 또는 활성의 증가; GL-3 축적 감소; 호모시스테인 및 VCAM-1(혈관 세포 접착 분자-1)의 감소된 혈장 농도; 심근 세포 및 판막 섬유세포 내 감소된 GL-3의 축적; 혈장 라이소-Gb₃의 감소; 심장 비대(특히 좌심실)의 감소, 판막 기능부전 및 부정맥의 완화; 단백질의 완화; 지질, 예컨대 CTH, 락토실세라마이드, 세라마이드의 감소된 소변 농도 및 글루코실세라마이드 및 스펅고미엘린의 증가된 소변 농도; 사구체 상피 세포 내 라미네이트된 봉입체(제브라 바디)의 부재; 신장 기능의 개선; 땀감소증의 경감; 혈관각화종의 부재; 및 청각 이상, 예컨대 고주파수 감각신경 청각 손실 진행성 청각 손실, 돌발 난청 또는 이명의 개선이 포함된다. 신경학적 증상 개선에는 일시적 허혈성 발작(TIA) 또는 뇌졸중의 방지; 및 말단감각이상(화상 또는 사지 저림)으로서 자체 발현되는 신경병 통증의 완화가 포함된다. 파브리 질병에 대해 평가될 수 있는 또 다른 유형의 임상 마커는 유해한 심혈관 발현의 유병률이다. 파브리 질병의 일반적인 심장-관련 징후 및 증상에는 좌심실 비대, 판막 질병(특히 승모판 탈출증 및/또는 역류), 조기 관상 동맥 질병, 협심증, 심근 경색, 전도 이상, 부정맥, 울혈성 심부전이 포함된다.

[0098] 하나 이상의 상기 언급된 반응을 달성하는 용량은 "치료 유효 용량"이다.

[0099] 어구 "약학적으로 허용 가능한"은 인간에게 투여되는 경우 생리적으로 관용 가능하며 전형적으로 원치 않는 반응을 생성하지 않는 분자적 실체 및 조성물을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 동물, 보다 구체적으로 인간에서의 사용을 위해 연방 정부 또는 주 정부의 규제 당국에 의해 승인되거나 U.S. 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 등재됨을 의미한다. 약제학적 담체에 대한 용어 "담체"는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 애췌버트, 부형제 또는 비히클을 나타낸다. 이러한 약제학적 담체는 멸균 액체, 예컨대 물 및 오일일 수 있다. 물 또는 수용액 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액이 특히, 주사용 용액을 위해, 담체로서 바람직하게 채택된다. 적합한 약제학적 담체는 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin, 18th Edition, 또는 다른 편집판]에 기재되어 있다.

[0100] 본원에서 사용되는 용어 "단리된"은 언급되는 물질이 통상 확인되는 환경으로부터 제거되어 있음을 의미한다. 따라서, 단리된 생물학적 물질에는 세포 성분, 즉 물질이 확인되거나 생성되는 세포 성분이 없을 수 있다. 핵산 분자의 경우, 단리된 핵산에는 PCR 산물, 겔 상의 mRNA 밴드, cDNA 또는 제한효소 단편이 포함된다. 또 다른 구현예에서, 단리된 핵산은 바람직하게는 확인될 수 있는 염색체로부터 절제되며, 보다 바람직하게는 염색체에서 확인되는 경우 단리된 핵산 분자에 의해 함유되는 유전자의 상류 또는 하류에 위치하는 비-조절, 비-코딩 영역, 또는 다른 유전자에 더 이상 연결되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 단리된 핵산에는 하나 이상의 인트론이 없다. 단리된 핵산에는 플라스미드, 코스미드, 인공 염색체 등으로 삽입된 서열이 포함된다. 따라서, 특정 구현예에서, 재조합 핵산은 단리된 핵산이다. 단리된 단백질은 다른 단백질 또는 핵산 또는 둘 모두와 연관될 수 있고, 이는 세포에서 연관되거나, 막-연관된 단백질인 경우 세포막과 연관된다. 단리된 소기관, 세포 또는 조직은 유기체에서 확인되는 해부학적 부위로부터 제거된다. 단리된 물질은 정제될 수 있으나 반드시 그러할 필요는 없다.

[0101] 용어 "효소 대체 치료법" 또는 "ERT"는 이러한 효소 결핍을 갖는 개체 내로의 비-원상태, 정제 효소의 도입을 나타낸다. 투여되는 단백질은 천연 원천으로부터 또는 재조합 발현에 의해(아래에서 더 상세히 기재됨) 수득될 수 있다. 이 용어는 또한 다른 경우 정제된 효소의 투여를 필요로 하거나 이로부터 이익을 얻을, 예컨대 효소 부족을 겪는 개체에서의 정제된 효소의 도입을 나타낸다. 도입된 효소는 시험관내 생성된 정제된 재조합 효소,

또는 단리된 조직 또는 유체, 예컨대 태반 또는 동물 모유로부터, 또는 식물로부터 정제된 단백질일 수 있다.

- [0102] 용어 "ERT-미경험 환자"는 ERT를 받은 적이 전혀 없거나 미갈라스타트 치료법을 개시하기 전 적어도 6개월 동안 ERT를 받지 않은 파브리 환자를 지칭한다.
- [0103] 용어 "ERT-경험 환자"는 미갈라스타트 치료법을 개시하기 직전에 ERT를 받은 파브리 환자를 지칭한다. 일부 구현예에서, ERT-경험 환자는 미갈라스타트 치료법을 개시하기 직전에 적어도 12개월 동안 ERT를 받았다.
- [0104] 본원에서 사용되는 용어 "자유 염기 등가물" 또는 "FBE"는 미갈라스타트 또는 이의 염에 존재하는 미갈라스타트의 양을 나타낸다. 달리 말하면, 용어 "FBE"는 미갈라스타트 자유 염기의 양, 또는 미갈라스타트 염에 의해 제공되는 미갈라스타트 자유 염기의 동등량을 의미한다. 예를 들어, 하이드로클로라이드 염의 중량으로 인해, 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드는 123 mg의 미갈라스타트의 자유 염기 형태만큼의 미갈라스타트만을 제공한다. 다른 염은 염의 분자량에 따라 상이한 전환 인자를 가질 것으로 예상된다.
- [0105] 용어 "미갈라스타트"는 구체적으로 반대로 나타내지 않는 한, 미갈라스타트 자유 염기 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(예컨대, 미갈라스타트 HCl)을 포괄한다.
- [0106] 용어 "돌연변이" 및 "변이체"(예를 들어, "적합한 돌연변이 또는 변이체"에서와 같이)는 유전자 또는 염색체의 뉴클레오타이드의 변화를 나타낸다. 예를 들어, "돌연변이 또는 변이체"와 같이 본원에서 언급되는 두 개의 용어는 전형적으로 이전 문장에서 명시된 뉴클레오타이드 서열의 변화를 언급할 때 함께 사용된다. 어떤 이유로 두 용어 중 하나만이 인용되는 경우, 누락된 용어는 포함되도록 의도되었으며, 포함된 것으로서 이해되어야 한다. 또한, 용어 "적합한 돌연변이" 및 "적합한 변이체"는 PC 치료법에 적합한 돌연변이 또는 변이체, 예를 들어, 미갈라스타트 치료법에 적합한 돌연변이를 나타낸다. 적합한 돌연변이 또는 변이체의 특정 유형은 "HEK 검정에 적합한 돌연변이 또는 변이체"이며, 이는 본원 및 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 번호 제 8,592,362호에 기재된 시험관내 HEK 검정의 기준에 따라 미갈라스타트 치료법에 적합한 것으로 결정된 돌연변이 또는 변이체다.
- [0107] 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대해 허용되는 정도의 오차를 의미한다. 전형적인 예시적인 정도의 오차는 주어진 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 및 더욱 바람직하게는 5% 이내이다. 대안적으로, 그리고 특히 생물학적 계통에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 10배 이내, 바람직하게는 10배 또는 5배, 및 더욱 바람직하게는 2배 이내인 값을 의미할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 제공된 수치는 대략적인 것으로, 용어 "약" 또는 "대략"은 명시적으로 언급되지 않을 때, 추론될 수 있음을 의미한다.
- [0108] 파브리 질병
- [0109] 파브리 질병은 희귀하고, 진행성이며, 파괴적인 X-연관 LSD이다. GLA 유전자의 돌연변이는 글리코스핑고지질 대사에 요구되는 리소좀 효소, α -Gal A의 결핍을 일으킨다. 생애 초기에 시작되며, α -Gal A 활성의 감소는 GL-3 및 혈장 라이소-Gb₃을 포함하는 글리코스핑고지질의 축적을 일으키고, 통증, 위장관 증상, 신장 부전, 심근병증, 뇌혈관 이벤트, 및 조기 사망을 포함하는 파브리 질병의 증상 및 생명을 위협하는 후유증을 야기한다. 치료법의 조기 개시 및 일생 동안의 치료는 질병 진행을 늦추고 예상 수명을 연장할 기회를 제공한다.
- [0110] 파브리 질병은 질병 중증도 스펙트럼 및 개시 연령을 포괄하지만, 전통적으로는 2개의 주요 표현형인 "전통적" 및 "후기-개시"로 구분되었다. 전통적 표현형은 검출 불가능 내지 낮은 α -Gal A 활성 및 신장, 심장 및/또는 뇌혈관 발현의 더 이른 개시를 갖는 남성이 주로 부여받았다. 후기-개시 표현형은 더 높은 잔여 α -Gal A 활성 및 이러한 질병 발현의 더 후기 개시를 갖는 남성이 주로 부여받았다. 이형접합성 여성 보인자는 전형적으로 후기-개시 표현형을 발현하지만 X-염색체 불활성화 패턴에 따라 전통적 표현형을 나타낼 수도 있다.
- [0111] 1,000개를 초과하는 파브리 질병-유도 GLA 돌연변이가 확인되었다. 대략 60%는 미스센스 돌연변이로, α -Gal A 효소의 단일 아미노산 치환을 일으킨다. 미스센스 GLA 돌연변이는 종종 비정상적으로 폴딩되고 불안정한 형태의 α -Gal A의 생성을 일으키며, 대부분 전통적 표현형과 연관된다. ER에서 정상 세포 품질 제어 기전이 이들 비정상 단백질의 리소좀으로의 이동을 차단하며 이들을 조기 분해 및 제거를 위해 표적화한다. 여러 미스센스 돌연변이체 형태가 α -Gal A-특이적 약리학적 사페론인 미갈라스타트에 대한 표적이다.
- [0112] 파브리 질병의 임상적 발현은 광범위한 중증도 스펙트럼에 걸쳐 있고 환자의 잔여 α -Gal A 수준과 대략적으로 관련된다. 대부분의 현재 치료받고 있는 환자는 전통적 파브리 환자로 언급되며, 이들 대부분이 남성이다. 이들 환자는 신장, 심장 및 뇌를 포함하는 다양한 기관의 질병을 경험하며, 질병 증상은 사춘기에 처음 나타나고 전

형적으로 40대 또는 50대에 사망 전까지 증중도가 증가한다. 여러 최근 연구에서 보통 사춘기에 처음 나타나는 다양한 파브리 질병 증상, 예컨대 손상된 심장 또는 신장 기능 및 뇌졸중을 갖는 진단되지 않은 남성 및 여성이 다수 존재함을 제시한다. 후기-개시 파브리 질병으로 언급되는, 상기 유형의 파브리 질병을 갖는 개체는 전통적 파브리 환자보다 높은 잔여 α -Gal A 수준을 갖는 경향성이 있다. 후기-개시 파브리 질병을 갖는 개체는 전형적으로 사춘기에 처음 질병 증상을 경험하며, 종종 단일 기관, 예컨대 좌심실 확대 또는 진행성 신장 부전에 집중된 질병 증상을 갖는다. 또한, 후기-개시 파브리 질병은 또한 원인이 알려지지 않은 뇌졸중 형태로도 존재할 수 있다.

[0113] 파브리 환자는 진행성 신장 손상을 가지며, 미치료 환자는 50대 경 최종-것 신장 손상을 나타낸다. α -Gal A 활성의 결핍은 신장 내 세포를 포함하는 여러 세포 유형에서 GL-3 및 관련된 글리코스핑고지질의 축적을 야기한다. GL-3은 발세포, 상피 세포, 그리고 원위 세관 및 헨레 고리의 관상 세포에 축적된다. 신장 기능의 손상은 단백뇨 및 감소된 사구체 여과율로 발현될 수 있다.

[0114] 파브리 질병은 희귀하고, 여러 기관이 관여되며, 개시의 연령 범위가 넓고, 반접합성이므로, 적절한 진단이 난제이다. 헬스 케어 전문가 간의 인식이 낮고 오진단이 빈번하다. 환자가 증상성이고 돌연변이 분석과 커플링되면, 파브리 질병의 진단은 혈장 또는 말초 백혈구(WBC)에서 감소된 α -Gal A 활성에 기반하여 가장 자주 확인된다. 여성에서, 보인자 여성의 효소 확인은 보인자의 일부 세포에서 무작위 X-염색체 불활성화로 인해 신뢰도가 덜하므로, 진단이 더욱 더 어렵다. 예를 들어, 일부 절대 보인자(전통적으로 영향을 받는 남성의 딸)는 정상 내지 매우 낮은 활성 범위의 α -Gal A 효소 활성을 갖는다. 보인자는 백혈구에서 정상 α -Gal A 효소 활성을 가질 수 있으므로, 유전 평가에 의한 α -Gal A 돌연변이의 확인만이 정확한 보인자 확인 및/또는 진단을 제공한다.

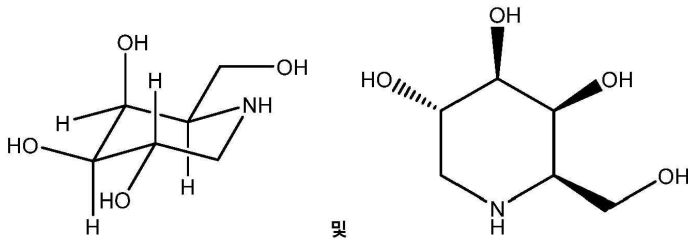
[0115] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트에 적합한 것으로 간주되는 α -Gal A의 돌연변이체 형태는 α -Gal A의 돌연변이체 형태가 의약품 임상시험 관리기준(GLP; Good Laboratory Practice)-검증된 시험관내 검정(GLP HEK 또는 미갈라스타트 적합성 검정)에 따라 HEK-293 세포에서 발현되는 경우("HEK 검정"으로 언급됨), 1.20배 이상의 상대 증가(+10 μ M 미갈라스타트) 및 야생형(WT)의 3.0% 이상의 절대 증가(+10 μ M 미갈라스타트)를 나타내는 것으로 정의된다. 이러한 돌연변이는 또한 본원에서 "HEK 검정에 적합한" 돌연변이로 지칭된다.

[0116] 치료 개시 전에 효소 증강을 평가하는 사전 스크리닝 방법이 제공되었다. 예를 들어, 주어진 돌연변이가 약리학적 사페론(예컨대 미갈라스타트) 치료에 반응성일 것인지 여부를 예측하기 위해 HEK-293 세포를 사용하는 검정이 임상 시험에서 사용되었다. 상기 검정에서, cDNA 작체물이 생성된다. 대응 α -Gal A 돌연변이체 형태가 HEK-293 세포에서 일시적으로 발현된다. 이어서 세포는 4일 내지 5일 동안 미갈라스타트(17 nM 내지 1 mM)를 포함하거나 포함하지 않고 인큐베이션된다. 이후, α -Gal A 수준이 합성 형광발생 기질(4-MU- α -Gal)을 사용하여 또는 웨스턴 블롯에 의해 세포 용해액에서 측정된다. 이는 공지된 질병-유도 미스센스 또는 소규모 프레임-내 삽입/결실 돌연변이에 대해 수행되었다. 이러한 방법을 사용하여 PC(예컨대 미갈라스타트)에 반응성인 것으로 이전에 확인된 돌연변이는 미국 특허 제8,592,362호에 기재되어 있다.

[0117] 약리학적 사페론

[0118] LSD와 연관된 효소의 소분자 억제제의 결합은 돌연변이체 효소 및 대응하는 야생형 효소 둘 모두의 안정성을 증가시킬 수 있다(모두 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제6,274,597호; 제6,583,158호; 제6,589,964호; 제6,599,919호; 제6,916,829호, 및 제7,141,582호 참조). 특히, 몇몇 표적 리소솜 효소에 대한 특이적이고 선택적인 경쟁적 억제제인 글루코스 및 갈락토스의 소분자 유도체의 투여는 시험관내 세포에서 효소의 안정성을 효과적으로 증가시키며, 이에 따라 리소솜으로의 효소 수송을 증가시켰다. 따라서, 리소솜에서 효소의 양을 증가시킴으로써, 효소 기질의 가수분해가 증가할 것으로 예상된다. 상기 전략 배후의 원래의 이론은 하기와 같았다: 돌연변이체 효소 단백질이 ER에서 불안정하므로(Ishii et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1996; 220: 812-815), 효소 단백질은 정상 수송 경로(ER→골지 기구→엔도솜→리소솜)에서 지연되며 조기 분해된다. 따라서, 돌연변이체 효소에 결합하고 그 안정성을 증가시키는 화합물은 효소에 대한 "사페론"으로서 작용하고 ER에서 배출되어 리소솜으로 이동할 수 있는 양을 증가시킬 수 있다. 또한, 일부 야생형 단백질의 폴딩 및 수송이 불완전하므로, 최대 70%의 일부 야생형 단백질은 일부 경우 이의 최종 세포 위치에 도달하기 전에 분해되고, 사페론은 야생형 효소를 안정화하고 ER에서 배출되어 리소솜으로 이동할 수 있는 효소의 양을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0119] 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 사페론은 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함한다. 1-데옥시갈락토노지리마이신(1-DGJ) 또는 (2R,3S,4R,5S)-2-(하이드록시메틸)피페리딘-3,4,5-트리올로도 알려져 있는 화합물 미갈라스타트는 하기 화학식을 갖는 화합물이다:

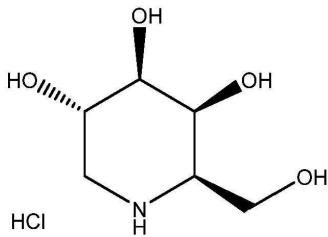


미갈라스타트 자유 염기

[0120]

[0121]

본원에서 논의된 바와 같이, 미갈라스타트의 약학적으로 허용 가능한 염이 또한 본 발명에서 사용될 수 있다. 미갈라스타트의 염이 사용되는 경우, 염의 투여량은 환자가 수여받는 미갈라스타트의 용량이 미갈라스타트 자유 염기가 사용되었을 때 수여받았을 양과 동등하도록 조정될 것이다. 미갈라스타트의 약학적으로 허용 가능한 염의 하나의 예는 미갈라스타트 HCl이다:



미갈라스타트 HCl

[0122]

[0123]

미갈라스타트는 저분자량 이미노당이며 GL-3의 말단 갈락토스의 유사체이다. 시험관내 및 생체내 약리학적 연구는 미갈라스타트가, 유전자형이 HEK 검정에 적합한 돌연변이로 지칭되는, 야생형 α -Gal A 및 α -Gal A의 특정 돌연변이체 형태의 활성 부위에 대해 고친화도로 선택적이고 가역적으로 결합하는 약리학적 사페론으로서 작용한다는 것을 실증하였다. 미갈라스타트 결합은 소포체에서 α -Gal A의 이러한 돌연변이체 형태를 안정화하여 미갈라스타트의 해리가 α -Gal A로 하여금 GL-3 및 다른 기질의 수준을 감소시킬 수 있도록 하는 리소좀으로의 이의 적절한 수송을 촉진한다. 파브리 질병 환자의 대략 30% 내지 50%는 HEK 검정에 적합한 돌연변이를 가지고; 이의 대부분은 질병의 고전적인 표현형과 관련이 있다.

[0124]

HEK 검정에 적합한 돌연변이는 적어도 약리학적 참조 표에 열거된 돌연변이(예를 들어, GALAFOLD[®]와 같이 미갈라스타트 제품에 대한 미국 또는 국제 제품 라벨에 언급된 것들)를 포함한다. 본원에서 사용되는 "약리학적 참조 표"는 미갈라스타트 제품(예컨대, GALAFOLD[®])의 포장재 내의 제품 라벨 또는 의료인이 접근할 수 있는 웹사이트에 포함된 공개적으로 접근할 수 있는 임의의 서면 또는 전자 기록을 나타내며, 이는 특정 돌연변이 또는 변이체가 미갈라스타트(예컨대, GALAFOLD[®]) PC 치료법에 반응하는지 여부를 전달하며, 반드시 표 형식으로 제시된 서면 기록으로 제한되지는 않는다. 따라서 본 발명의 일 구현예에서, "약리학적 참조 표"는 하나 이상의 적합한 돌연변이 또는 변이체를 포함하는 정보의 임의의 보관소를 나타낸다. HEK 검정에 적합한 돌연변이에 대한 예시적인 약리학적 참조 표는 GALAFOLD[®] 사용이 승인된 여러 국가의 GALAFOLD[®]에 대한 제품 특성 요약 및/또는 처방 정보, 또는 웹사이트 예컨대 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com(이들 각각은 본원에 그 전문이 참조로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다.

[0125]

HEK 검정에 적합한 돌연변이에 대한 예시적인 약리학적 참조 표는 하기 표 1에 제공되어 있다. 하나 이상의 구현예에서, 이중 돌연변이가 동일한 염색체 상에 존재하는 경우(남성 및 여성), 그 환자는 이중 돌연변이가 표 1에서 하나의 항목(예컨대, D55V/Q57L)에 존재하는 경우 HEK 검정에 적합한 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 이중 돌연변이가 상이한 염색체 상에 존재하는 경우(여성에서만), 그 환자는 개별 돌연변이 중 어느 하나가 표 1에 존재하는 경우 HEK 검정에 적합한 것으로 간주된다.

[0126]

[표 1]

[0127] HEK 검정에 적합한 돌연변이

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.13A>G	c.A13G	N5D
c.15C>G	c.C15G	N5K
c.16C>A	c.C16A	P6T
c.16C>T	c.C16T	P6S
c.17C>A	c.C17A	P6Q
c.17C>G	c.C17G	P6R
c.17C>T	c.C17T	P6L
c.19G>A	c.G19A	E7K
c.20A>T	c.A20T	E7V
c.21A>T	c.A21T	E7D
c.22C>A	c.C22A	L8I
c.23T>A	c.T23A	L8Q
c.23T>C	c.T23C	L8P
c.25C>T	c.C25T	H9Y
c.26A>G	c.A26G	H9R
c.26A>T	c.A26T	H9L
c.27T>A	c.T27A	H9Q
c.28C>A	c.C28A	L10M
c.28C>G	c.C28G	L10V
c.29T>A	c.T29A	L10Q
c.29T>C	c.T29C	L10P
c.29T>G	c.T29G	L10R
c.31G>A	c.G31A	G11S
c.31G>C	c.G31C	G11R
c.31G>T	c.G31T	G11C
c.32G>A	c.G32A	G11D
c.32G>T	c.G32T	G11V
c.34T>A	c.T34A	C12S
c.34T>C	c.T34C	C12R
c.34T>G	c.T34G	C12G
c.35G>A	c.G35A	C12Y
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.38C>A	c.C38A	A13E
c.38C>G	c.C38G	A13G
c.40C>G	c.C40G	L14V
c.40C>T	c.C40T	L14F
c.41T>A	c.T41A	L14H
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.49C>A	c.C49A	R17S
c.49C>G	c.C49G	R17G

[0128]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.49C>T	c.C49T	R17C
c.50G>A	c.G50A	R17H
c.50G>C	c.G50C	R17P
c.52T>A	c.T52A	F18I
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.54C>G	c.C54G	F18L
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.59C>G	c.C59G	A20G
c.62T>A	c.T62A	L21H
c.64G>A	c.G64A	V22I
c.64G>C	c.G64C	V22L
c.64G>T	c.G64T	V22F
c.65T>C	c.T65C	V22A
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.67T>A	c.T67A	S23T
c.67T>C	c.T67C	S23P
c.70T>C 또는 c.70T>A	c.T70C 또는 c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.71G>C	c.G71C	W24S
c.72G>C 또는 c.72G>T	c.G72C 또는 c.G72T	W24C
c.73G>C	c.G73C	D25H
c.77T>A	c.T77A	I26N
c.79C>A	c.C79A	P27T
c.79C>G	c.C79G	P27A
c.79C>T	c.C79T	P27S
c.80C>T	c.C80T	P27L
c.82G>C	c.G82C	G28R
c.82G>T	c.G82T	G28W
c.83G>A	c.G83A	G28E
c.85G>C	c.G85C	A29P
c.86C>A	c.C86A	A29D
c.86C>G	c.C86G	A29G
c.86C>T	c.C86T	A29V
c.88A>G	c.A88G	R30G
c.94C>A	c.C94A	L32M
c.94C>G	c.C94G	L32V
c.95T>A	c.T95A	L32Q
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.95T>G	c.T95G	L32R
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>C	c.A98C	D33A
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.98A>T	c.A98T	D33V

[0129]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.99C>G	c.C99G	D33E
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G 또는 c.102T>A	c.T102G 또는 c.T102A	N34K
c.103G>C 또는 c.103G>A	c.G103C 또는 c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.106T>A	c.T106A	L36M
c.106T>G	c.T106G	L36V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C 또는 c.108G>T	c.G108C 또는 c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.109G>T	c.G109T	A37S
c.110C>A	c.C110A	A37E
c.110C>G	c.C110G	A37G
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.112A>G	c.A112G	R38G
c.112A>T	c.A112T	R38W
c.113G>T	c.G113T	R38M
c.114G>C	c.G114C	R38S
c.115A>G	c.A115G	T39A
c.115A>T	c.A115T	T39S
c.116C>A	c.C116A	T39K
c.116C>G	c.C116G	T39R
c.116C>T	c.C116T	T39M
c.121A>G	c.A121G	T41A
c.122C>A	c.C122A	T41N
c.122C>G	c.C122G	T41S
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C 또는 c.124A>T	c.A124C 또는 c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A 또는 c.126G>C 또는 c.126G>T	c.G126A 또는 c.G126C 또는 c.G126T	M42I
c.128G>C	c.G128C	G43A
c.133C>A	c.C133A	L45M
c.133C>G	c.C133G	L45V
c.136C>A	c.C136A	H46N
c.136C>G	c.C136G	H46D

[0130]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.138C>G	c.C138G	H46Q
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.143A>C	c.A143C	E48A
c.149T>A	c.T149A	F50Y
c.151A>G	c.A151G	M51V
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.152T>C	c.T152C	M51T
c.152T>G	c.T152G	M51R
c.153G>A 또는 c.153G>T 또는 c.153G>C	c.G153A 또는 c.G153T 또는 c.G153C	M51I
c.157A>C	c.A157C	N53H
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.157A>T	c.A157T	N53Y
c.158A>C	c.A158C	N53T
c.158A>G	c.A158G	N53S
c.158A>T	c.A158T	N53I
c.159C>G 또는 c.159C>A	c.C159G 또는 c.C159A	N53K
c.160C>G	c.C160G	L54V
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>A	c.T161A	L54H
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.161T>G	c.T161G	L54R
c.163G>C	c.G163C	D55H
c.163G>T	c.G163T	D55Y
c.164A>C	c.A164C	D55A
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.165C>G	c.C165G	D55E
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.168C>G	c.C168G	C56W
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.172G>A	c.G172A	E58K
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.175G>C	c.G175C	E59Q
c.176A>C	c.A176C	E59A
c.176A>G	c.A176G	E59G
c.176A>T	c.A176T	E59V
c.177G>C	c.G177C	E59D
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>G	c.C178G	P60A

[0131]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>A	c.C179A	P60Q
c.179C>G	c.C179G	P60R
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.182A>T	c.A182T	D61V
c.183T>A	c.T183A	D61E
c.184 185insTAG	c.184 185insTAG	S62delinsLA
c.184T>C	c.T184C	S62P
c.184T>G	c.T184G	S62A
c.185C>A	c.C185A	S62Y
c.185C>G	c.C185G	S62C
c.185C>T	c.C185T	S62F
c.190A>C	c.A190C	I64L
c.190A>G	c.A190G	I64V
c.193A>G	c.A193G	S65G
c.193A>T	c.A193T	S65C
c.195T>A	c.T195A	S65R
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.197A>T	c.A197T	E66V
c.198G>C	c.G198C	E66D
c.199A>C	c.A199C	K67Q
c.199A>G	c.A199G	K67E
c.200A>C	c.A200C	K67T
c.200A>T	c.A200T	K67M
c.201G>C	c.G201C	K67N
c.202C>A	c.C202A	L68I
c.205T>A	c.T205A	F69I
c.206T>A	c.T206A	F69Y
c.207C>A 또는 c.207C>G	c.C207A 또는 c.C207G	F69L
c.208A>T	c.A208T	M70L
c.209T>A	c.T209A	M70K
c.209T>G	c.T209G	M70R
c.210G>C	c.G210C	M70I
c.211G>C	c.G211C	E71Q
c.212A>C	c.A212C	E71A
c.212A>G	c.A212G	E71G
c.212A>T	c.A212T	E71V
c.213G>C	c.G213C	E71D
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.214A>T	c.A214T	M72L
c.215T>C	c.T215C	M72T
c.216G>A 또는 c.216G>T 또는 c.216G>C	c.G216A 또는 c.G216T 또는 c.G216C	M72I
c.217G>A	c.G217A	A73T

[0132]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.217G>T	c.G217T	A73S
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.220G>A	c.G220A	E74K
c.221A>G	c.A221G	E74G
c.221A>T	c.A221T	E74V
c.222G>C	c.G222C	E74D
c.223C>T	c.C223T	L75F
c.224T>C	c.T224C	L75P
c.226A>G	c.A226G	M76V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.229G>A	c.G229A	V77I
c.229G>C	c.G229C	V77L
c.232T>C	c.T232C	S78P
c.233C>T	c.C233T	S78L
c.235G>A	c.G235A	E79K
c.235G>C	c.G235C	E79Q
c.236A>C	c.A236C	E79A
c.236A>G	c.A236G	E79G
c.236A>T	c.A236T	E79V
c.237A>T	c.A237T	E79D
c.238G>A	c.G238A	G80S
c.238G>T	c.G238T	G80C
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>C	c.G239C	G80A
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.242G>T	c.G242T	W81L
c.244A>G	c.A244G	K82E
c.245A>C	c.A245C	K82T
c.245A>G	c.A245G	K82R
c.245A>T	c.A245T	K82M
c.246G>C	c.G246C	K82N
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.248A>C	c.A248C	D83A
c.248A>G	c.A248G	D83G
c.248A>T	c.A248T	D83V
c.249T>A	c.T249A	D83E
c.250G>A	c.G250A	A84T
c.250G>C	c.G250C	A84P
c.250G>T	c.G250T	A84S
c.251C>A	c.C251A	A84E
c.251C>G	c.C251G	A84G
c.251C>T	c.C251T	A84V
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N

[0133]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.253G>C	c.G253C	G85R
c.253G>T	c.G253T	G85C
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.254G>C	c.G254C	G85A
c.257A>T	c.A257T	Y86F
c.260A>G	c.A260G	E87G
c.261G>C 또는 c.261G>T	c.G261C 또는 c.G261T	E87D
c.262T>A	c.T262A	Y88N
c.262T>C	c.T262C	Y88H
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.263A>G	c.A263G	Y88C
c.265C>G	c.C265G	L89V
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.271A>C	c.A271C	I91L
c.271A>T	c.A271T	I91F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.272T>G	c.T272G	I91S
c.273T>G	c.T273G	I91M
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.286A>T	c.A286T	M96L
c.287T>C	c.T287C	M96T
c.288G>A 또는 c.288G>T 또는 c.288G>C	c.G288A 또는 c.G288T 또는 c.G288C	M96I
c.289G>A	c.G289A	A97T
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.289G>T	c.G289T	A97S
c.290C>A	c.C290A	A97D
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.293C>A	c.C293A	P98H
c.293C>G	c.C293G	P98R
c.293C>T	c.C293T	P98L
c.295C>G	c.C295G	Q99E
c.296A>C	c.A296C	Q99P
c.296A>G	c.A296G	Q99R
c.296A>T	c.A296T	Q99L
c.301G>C	c.G301C	D101H
c.302A>C	c.A302C	D101A
c.302A>G	c.A302G	D101G
c.302A>T	c.A302T	D101V
c.303T>A	c.T303A	D101E
c.304T>A	c.T304A	S102T
c.304T>C	c.T304C	S102P
c.304T>G	c.T304G	S102A

[0134]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
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
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 또는 c.339T>A 또는 c.339T>G	c.T337C 또는 c.T339A 또는 c.T339G	F113L
c.337T>G	c.T337G	F113V
c.338T>A	c.T338A	F113Y
c.341C>T	c.C341T	P114L
c.343C>A	c.C343A	H115N
c.343C>G	c.C343G	H115D
c.346G>C	c.G346C	G116R
c.350T>C	c.T350C	I117T
c.351T>G	c.T351G	I117M
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.362C>T	c.C362T	A121V

[0135]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.367T>A	c.T367A	Y123N
c.367T>G	c.T367G	Y123D
c.368A>C	c.A368C	Y123S
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.368A>T	c.A368T	Y123F
c.370G>A	c.G370A	V124I
c.371T>G	c.T371G	V124G
c.373C>A	c.C373A	H125N
c.373C>G	c.C373G	H125D
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>G	c.A374G	H125R
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.376A>T	c.A376T	S126C
c.377G>T	c.G377T	S126I
c.379A>G	c.A379G	K127E
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.383G>C	c.G383C	G128A
c.385C>G	c.C385G	L129V
c.388A>C	c.A388C	K130Q
c.389A>T	c.A389T	K130M
c.390G>C	c.G390C	K130N
c.391C>G	c.C391G	L131V
c.397A>C	c.A397C	I133L
c.397A>G	c.A397G	I133V
c.397A>T	c.A397T	I133F
c.398T>C	c.T398C	I133T
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.[399T>G; 434T>C]	c.T399G/T434C	I133M/F145S
c.403G>A	c.G403A	A135T
c.403G>T	c.G403T	A135S
c.404C>A	c.C404A	A135E
c.404C>G	c.C404G	A135G
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.406G>A	c.G406A	D136N
c.407A>C	c.A407C	D136A
c.407A>T	c.A407T	D136V
c.408T>A 또는 c.408T>G	c.T408A 또는 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

[0136]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.415A>T	c.A415T	N139Y
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.416A>T	c.A416T	N139I
c.417T>A	c.T417A	N139K
c.418A>C	c.A418C	K140Q
c.418A>G	c.A418G	K140E
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.419A>G	c.A419G	K140R
c.419A>T	c.A419T	K140I
c.420A>T	c.A420T	K140N
c.421A>T	c.A421T	T141S
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.428C>A	c.C428A	A143E
c.428C>G	c.C428G	A143G
c.428C>T	c.C428T	A143V
c.430G>A	c.G430A	G144S
c.430G>C	c.G430C	G144R
c.430G>T	c.G430T	G144C
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>C	c.G431C	G144A
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.433T>G	c.T433G	F145V
c.434T>A	c.T434A	F145Y
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.434T>G	c.T434G	F145C
c.435C>G	c.C435G	F145L
c.436C>A	c.C436A	P146T
c.436C>G	c.C436G	P146A
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>A	c.C437A	P146H
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.437C>T	c.C437T	P146L
c.440G>C	c.G440C	G147A
c.442A>G	c.A442G	S148G
c.442A>T	c.A442T	S148C
c.443G>C	c.G443C	S148T
c.446T>G	c.T446G	F149C
c.449G>A	c.G449A	G150E
c.449G>T	c.G449T	G150V
c.451T>G	c.T451G	Y151D
c.452A>C	c.A452C	Y151S
c.452A>G	c.A452G	Y151C
c.454T>A	c.T454A	Y152N
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D

[0137]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.455A>C	c.A455C	Y152S
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.455A>T	c.A455T	Y152F
c.457G>A	c.G457A	D153N
c.457G>C	c.G457C	D153H
c.457G>T	c.G457T	D153Y
c.458A>C	c.A458C	D153A
c.458A>T	c.A458T	D153V
c.465T>A 또는 c.465T>G	c.T465A 또는 c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>G	c.C467G	A156G
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.469C>A	c.C469A	Q157K
c.469C>G	c.C469G	Q157E
c.470A>C	c.A470C	Q157P
c.470A>T	c.A470T	Q157L
c.471G>C 또는 c.471G>T	c.G471C 또는 c.G471T	Q157H
c.472A>G	c.A472G	T158A
c.472A>T	c.A472T	T158S
c.473C>A	c.C473A	T158N
c.473C>T	c.C473T	T158I
c.475T>A	c.T475A	F159I
c.475T>G	c.T475G	F159V
c.476T>A	c.T476A	F159Y
c.476T>G	c.T476G	F159C
c.477T>A	c.T477A	F159L
c.478G>A	c.G478A	A160T
c.478G>T	c.G478T	A160S
c.479C>A	c.C479A	A160D
c.479C>G	c.C479G	A160G
c.479C>T	c.C479T	A160V
c.481G>A	c.G481A	D161N
c.481G>C	c.G481C	D161H
c.481G>T	c.G481T	D161Y
c.482A>T	c.A482T	D161V
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.485G>C	c.G485C	W162S
c.490G>A	c.G490A	V164I
c.490G>T	c.G490T	V164L
c.491T>C	c.T491C	V164A
c.493G>A	c.G493A	D165N
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>C	c.A494C	D165A
c.494A>G	c.A494G	D165G

[0138]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.495T>A	c.T495A	D165E
c.496 497delinsTC	c.496 497delinsTC	L166S
c.496C>A	c.C496A	L166M
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.497T>A	c.T497A	L166Q
c.499C>A	c.C499A	L167I
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.505T>A	c.T505A	F169I
c.505T>G	c.T505G	F169V
c.506T>A	c.T506A	F169Y
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.506T>G	c.T506G	F169C
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 또는 c.525C>A	c.C525G 또는 c.C525A	D175E
c.526A>T	c.A526T	S176C
c.528T>A	c.T528A	S176R
c.529T>A	c.T529A	L177M
c.529T>G	c.T529G	L177V
c.530T>C	c.T530C	L177S
c.530T>G	c.T530G	L177W
c.531G>C	c.G531C	L177F
c.532G>A	c.G532A	E178K
c.532G>C	c.G532C	E178Q
c.533A>C	c.A533C	E178A
c.533A>G	c.A533G	E178G
c.538T>A	c.T538A	L180M
c.538T>G	c.T538G	L180V
c.539T>C	c.T539C	L180S
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C 또는 c.540G>T	c.G540C 또는 c.G540T	L180F
c.541G>A	c.G541A	A181T

[0139]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.541G>C	c.G541C	A181P
c.542C>T	c.C542T	A181V
c.544G>T	c.G544T	D182Y
c.545A>C	c.A545C	D182A
c.545A>G	c.A545G	D182G
c.545A>T	c.A545T	D182V
c.546T>A	c.T546A	D182E
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.550T>C	c.T550C	Y184H
c.551A>C	c.A551C	Y184S
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.551A>T	c.A551T	Y184F
c.553A>C	c.A553C	K185Q
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.554A>C	c.A554C	K185T
c.554A>T	c.A554T	K185M
c.555G>C	c.G555C	K185N
c.556C>A	c.C556A	H186N
c.556C>G	c.C556G	H186D
c.556C>T	c.C556T	H186Y
c.557A>T	c.A557T	H186L
c.558C>G	c.C558G	H186Q
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>T	c.A559T	M187L
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T 또는 c.561G>A 또는 c.561G>C	c.G561T 또는 c.G561A 또는 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 또는 c.567G>T	c.G567C 또는 c.G567T	L189F
c.568G>A	c.G568A	A190T
c.568G>T	c.G568T	A190S
c.569C>A	c.C569A	A190D
c.569C>G	c.C569G	A190G
c.569C>T	c.C569T	A190V
c.571C>A	c.C571A	L191M

[0140]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
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 또는 c.581C>G	c.A580T 또는 c.C581G	T194S
c.581C>A	c.C581A	T194N
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.583G>A	c.G583A	G195S
c.583G>C	c.G583C	G195R
c.583G>T	c.G583T	G195C
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.587G>A	c.G587A	R196K
c.587G>C	c.G587C	R196T
c.587G>T	c.G587T	R196I
c.589A>G	c.A589G	S197G
c.589A>T	c.A589T	S197C
c.590G>A	c.G590A	S197N
c.590G>C	c.G590C	S197T
c.590G>T	c.G590T	S197I
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.593T>G	c.T593G	I198S
c.594T>G	c.T594G	I198M
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.595G>C	c.G595C	V199L
c.596T>A	c.T596A	V199E
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.598T>A	c.T598A	Y200N
c.599A>C	c.A599C	Y200S
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.601T>A	c.T601A	S201T
c.601T>G	c.T601G	S201A
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>G	c.C602G	S201C
c.602C>T	c.C602T	S201F

[0141]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
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 또는 c.609G>T	c.G609C 또는 c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>C	c.G611C	W204S
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.616C>A	c.C616A	L206I
c.616C>G	c.C616G	L206V
c.616C>T	c.C616T	L206F
c.617T>A	c.T617A	L206H
c.617T>G	c.T617G	L206R
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.620A>T	c.A620T	Y207F
c.623T>A	c.T623A	M208K
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.625T>A	c.T625A	W209R
c.625T>G	c.T625G	W209G
c.627G>C	c.G627C	W209C
c.628C>A	c.C628A	P210T
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>A	c.C629A	P210H
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.631T>C	c.T631C	F211L
c.631T>G	c.T631G	F211V
c.632T>A	c.T632A	F211Y
c.632T>C	c.T632C	F211S
c.632T>G	c.T632G	F211C
c.635A>C	c.A635C	Q212P
c.636A>T	c.A636T	Q212H
c.637A>C	c.A637C	K213Q
c.637A>G	c.A637G	K213E
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>A	c.C640A	P214T
c.640C>G	c.C640G	P214A
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>A	c.C641A	P214H
c.641C>G	c.C641G	P214R
c.641C>T	c.C641T	P214L

[0142]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.643A>C	c.A643C	N215H
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.643A>T	c.A643T	N215Y
c.644A>C	c.A644C	N215T
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.645T>A	c.T645A	N215K
c.646T>A	c.T646A	Y216N
c.646T>C	c.T646C	Y216H
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.647A>T	c.A647T	Y216F
c.649A>C	c.A649C	T217P
c.649A>G	c.A649G	T217A
c.649A>T	c.A649T	T217S
c.650C>A	c.C650A	T217K
c.650C>G	c.C650G	T217R
c.650C>T	c.C650T	T217I
c.652G>A	c.G652A	E218K
c.652G>C	c.G652C	E218Q
c.653A>C	c.A653C	E218A
c.653A>G	c.A653G	E218G
c.653A>T	c.A653T	E218V
c.654A>T	c.A654T	E218D
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.655A>T	c.A655T	I219F
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.656T>G	c.T656G	I219S
c.657C>G	c.C657G	I219M
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.659G>T	c.G659T	R220L
c.661C>A	c.C661A	Q221K
c.661C>G	c.C661G	Q221E
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.662A>G	c.A662G	Q221R
c.662A>T	c.A662T	Q221L
c.663G>C	c.G663C	Q221H
c.664T>A	c.T664A	Y222N
c.664T>C	c.T664C	Y222H
c.664T>G	c.T664G	Y222D
c.665A>C	c.A665C	Y222S

[0143]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.665A>G	c.A665G	Y222C
c.670A>C	c.A670C	N224H
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.679C>G	c.C679G	R227G
c.682A>C	c.A682C	N228H
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>C	c.A683C	N228T
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.683A>T	c.A683T	N228I
c.685T>A	c.T685A	F229I
c.686T>A	c.T686A	F229Y
c.686T>C	c.T686C	F229S
c.687T>A 또는 c.687T>G	c.T687A 또는 c.T687G	F229L
c.688G>C	c.G688C	A230P
c.689C>A	c.C689A	A230D
c.689C>G	c.C689G	A230G
c.689C>T	c.C689T	A230V
c.694A>C	c.A694C	I232L
c.694A>G	c.A694G	I232V
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.696T>G	c.T696G	I232M
c.698A>C	c.A698C	D233A
c.698A>G	c.A698G	D233G
c.698A>T	c.A698T	D233V
c.699T>A	c.T699A	D233E
c.703T>A	c.T703A	S235T
c.703T>G	c.T703G	S235A
c.710A>T	c.A710T	K237I
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.712A>T	c.A712T	S238C
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.713G>C	c.G713C	S238T
c.713G>T	c.G713T	S238I
c.715A>T	c.A715T	I239L
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.718A>G	c.A718G	K240E
c.719A>G	c.A719G	K240R
c.719A>T	c.A719T	K240M
c.720G>C 또는 c.720G>T	c.G720C 또는 c.G720T	K240N
c.721A>T	c.A721T	S241C
c.722G>C	c.G722C	S241T
c.722G>T	c.G722T	S241I

[0144]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
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
c.729G>C 또는 c.729G>T	c.G729C 또는 c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.730G>T	c.G730T	D244Y
c.731A>C	c.A731C	D244A
c.731A>G	c.A731G	D244G
c.731A>T	c.A731T	D244V
c.732C>G	c.C732G	D244E
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.735G>C	c.G735C	W245C
c.736A>G	c.A736G	T246A
c.737C>A	c.C737A	T246K
c.737C>G	c.C737G	T246R
c.737C>T	c.C737T	T246I
c.739T>A	c.T739A	S247T
c.739T>G	c.T739G	S247A
c.740C>A	c.C740A	S247Y
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.740C>T	c.C740T	S247F
c.742T>G	c.T742G	F248V
c.743T>A	c.T743A	F248Y
c.743T>G	c.T743G	F248C
c.744T>A	c.T744A	F248L
c.745A>C	c.A745C	N249H
c.745A>G	c.A745G	N249D
c.745A>T	c.A745T	N249Y
c.746A>C	c.A746C	N249T
c.746A>G	c.A746G	N249S
c.746A>T	c.A746T	N249I
c.747C>G 또는 c.747C>A	c.C747G 또는 c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.748C>G	c.C748G	Q250E
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R

[0145]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.749A>T	c.A749T	Q250L
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.751G>A	c.G751A	E251K
c.751G>C	c.G751C	E251Q
c.752A>G	c.A752G	E251G
c.752A>T	c.A752T	E251V
c.754A>G	c.A754G	R252G
c.757A>G	c.A757G	I253V
c.757A>T	c.A757T	I253F
c.758T>A	c.T758A	I253N
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT 또는 c.761-763del	c.760_762delGTT 또는 c.761_763del	p.V254del
c.760G>T	c.G760T	V254F
c.761T>A	c.T761A	V254D
c.761T>C	c.T761C	V254A
c.761T>G	c.T761G	V254G
c.763G>A	c.G763A	D255N
c.763G>C	c.G763C	D255H
c.763G>T	c.G763T	D255Y
c.764A>C	c.A764C	D255A
c.764A>T	c.A764T	D255V
c.765T>A	c.T765A	D255E
c.766G>C	c.G766C	V256L
c.767T>A	c.T767A	V256D
c.767T>G	c.T767G	V256G
c.769G>A	c.G769A	A257T
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.769G>T	c.G769T	A257S
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C 또는 c.772G>A	c.G772C 또는 c.G772A	G258R
c.773G>A	c.G773A	G258E
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.775C>A	c.C775A	P259T
c.775C>G	c.C775G	P259A
c.775C>T	c.C775T	P259S
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.778G>T	c.G778T	G260W
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S

[0146]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
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
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.805G>C	c.G805C	V269L
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.808A>C	c.A808C	I270L
c.808A>G	c.A808G	I270V
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.809T>G	c.T809G	I270S
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.812G>C	c.G812C	G271A
c.814A>G	c.A814G	N272D
c.818T>A	c.T818A	F273Y
c.823C>A	c.C823A	L275I
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.827G>C	c.G827C	S276T
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.830G>T	c.G830T	W277L
c.831G>T 또는 c.831G>C	c.G831T 또는 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 또는 c.840A>C	c.A840T 또는 c.A840C	Q280H

[0147]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
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
c.849G>C	c.G849C	Q283H
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.850A>T	c.A850T	M284L
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.852G>C	c.G852C	M284I
c.853G>A	c.G853A	A285T
c.854C>G	c.C854G	A285G
c.854C>T	c.C854T	A285V
c.856C>G	c.C856G	L286V
c.856C>T	c.C856T	L286F
c.857T>A	c.T857A	L286H
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.862G>T	c.G862T	A288S
c.863C>G	c.C863G	A288G
c.863C>T	c.C863T	A288V
c.865A>C	c.A865C	I289L
c.865A>G	c.A865G	I289V
c.866T>C	c.T866C	I289T
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C 또는 c.868A>T	c.A868C 또는 c.A868T	M290L
c.868A>G	c.A868G	M290V
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A 또는 c.870G>C 또는 c.870G>T	c.G870A 또는 c.G870C 또는 c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.871G>T	c.G871T	A291S
c.872C>G	c.C872G	A291G
c.874G>T	c.G874T	A292S
c.875C>G	c.C875G	A292G
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.880T>A	c.T880A	L294I
c.880T>G	c.T880G	L294V
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.882A>T	c.A882T	L294F
c.883T>A	c.T883A	F295I

[0148]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.883T>G	c.T883G	F295V
c.884T>A	c.T884A	F295Y
c.884T>C	c.T884C	F295S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T 또는 c.886A>C	c.A886T 또는 c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A 또는 c.888G>T 또는 c.888G>C	c.G888A 또는 c.G888T 또는 c.G888C	M296I
c.889T>A	c.T889A	S297T
c.892A>G	c.A892G	N298D
c.893A>C	c.A893C	N298T
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.893A>T	c.A893T	N298I
c.895G>A	c.G895A	D299N
c.895G>C	c.G895C	D299H
c.897C>G 또는 c.897C>A	c.C897G 또는 c.C897A	D299E
c.898C>A	c.C898A	L300I
c.898C>G	c.C898G	L300V
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.904C>A	c.C904A	H302N
c.904C>G	c.C904G	H302D
c.904C>T	c.C904T	H302Y
c.905A>T	c.A905T	H302L
c.907A>G	c.A907G	I303V
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.908T>C	c.T908C	I303T
c.908T>G	c.T908G	I303S
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.911G>T	c.G911T	S304I
c.916C>G	c.C916G	Q306E
c.917A>C	c.A917C	Q306P
c.917A>T	c.A917T	Q306L
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.919G>C	c.G919C	A307P
c.919G>T	c.G919T	A307S
c.920C>A	c.C920A	A307D
c.920C>G	c.C920G	A307G

[0149]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.920C>T	c.C920T	A307V
c.922A>C	c.A922C	K308Q
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.923A>G	c.A923G	K308R
c.923A>T	c.A923T	K308I
c.924A>T 또는 c.924A>C	c.A924T 또는 c.A924C	K308N
c.925G>A	c.G925A	A309T
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>A	c.C926A	A309D
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>A	c.C928A	L310I
c.928C>G	c.C928G	L310V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>A	c.C931A	L311I
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.934C>A	c.C934A	Q312K
c.934C>G	c.C934G	Q312E
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.935A>T	c.A935T	Q312L
c.936G>T 또는 c.936G>C	c.G936T 또는 c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.938A>T	c.A938T	D313V
c.939T>A	c.T939A	D313E
c.940A>G	c.A940G	K314E
c.941A>C	c.A941C	K314T
c.941A>T	c.A941T	K314M
c.942G>C	c.G942C	K314N
c.943G>A	c.G943A	D315N
c.943G>C	c.G943C	D315H
c.943G>T	c.G943T	D315Y
c.944A>C	c.A944C	D315A
c.944A>G	c.A944G	D315G
c.944A>T	c.A944T	D315V
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.946G>C	c.G946C	V316L
c.947T>C	c.T947C	V316A
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.949A>C	c.A949C	I317L
c.949A>G	c.A949G	I317V
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.951T>G	c.T951G	I317M
c.952G>A	c.G952A	A318T
c.952G>C	c.G952C	A318P

[0150]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
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
c.959A>C	c.A959C	N320T
c.959A>G	c.A959G	N320S
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.961C>A	c.C961A	Q321K
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C 또는 c.963G>T	c.G963C 또는 c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.965A>C	c.A965C	D322A
c.965A>T	c.A965T	D322V
c.966C>A 또는 c.966C>G	c.C966A 또는 c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.970T>G	c.T970G	L324V
c.971T>G	c.T971G	L324W
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.973G>T	c.G973T	G325C
c.974G>C	c.G974C	G325A
c.974G>T	c.G974T	G325V
c.976A>C	c.A976C	K326Q
c.976A>G	c.A976G	K326E
c.977A>C	c.A977C	K326T
c.977A>G	c.A977G	K326R
c.977A>T	c.A977T	K326M
c.978G>C 또는 c.978G>T	c.G978C 또는 c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>C	c.A980C	Q327P
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.981A>T	c.A981T	Q327H
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.985T>A	c.T985A	Y329N
c.985T>C	c.T985C	Y329H
c.985T>G	c.T985G	Y329D
c.986A>G	c.A986G	Y329C
c.986A>T	c.A986T	Y329F
c.988C>A	c.C988A	Q330K
c.988C>G	c.C988G	Q330E

[0151]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.990G>C	c.G990C	Q330H
c.991C>G	c.C991G	L331V
c.992T>A	c.T992A	L331H
c.992T>C	c.T992C	L331P
c.992T>G	c.T992G	L331R
c.994A>G	c.A994G	R332G
c.995G>C	c.G995C	R332T
c.995G>T	c.G995T	R332I
c.996A>T	c.A996T	R332S
c.997C>G	c.C997G	Q333E
c.998A>C	c.A998C	Q333P
c.998A>T	c.A998T	Q333L
c.1000G>C	c.G1000C	G334R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1001G>T	c.G1001T	G334V
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y
c.1004A>C	c.A1004C	D335A
c.1004A>G	c.A1004G	D335G
c.1004A>T	c.A1004T	D335V
c.1005C>G	c.C1005G	D335E
c.1006A>G	c.A1006G	N336D
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y
c.1007A>C	c.A1007C	N336T
c.1007A>G	c.A1007G	N336S
c.1007A>T	c.A1007T	N336I
c.1009T>G	c.T1009G	F337V
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1010T>G	c.T1010G	F337C
c.1011T>A	c.T1011A	F337L
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>C	c.A1013C	E338A
c.1013A>G	c.A1013G	E338G
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1014A>T	c.A1014T	E338D
c.1015G>A	c.G1015A	V339M
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q
c.1022A>C	c.A1022C	E341A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1027C>G	c.C1027G	P343A
c.1027C>T	c.C1027T	P343S

[0152]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1030C>G	c.C1030G	L344V
c.1030C>T	c.C1030T	L344F
c.1031T>G	c.T1031G	L344R
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1036G>T	c.G1036T	G346C
c.1037G>A	c.G1037A	G346D
c.1037G>C	c.G1037C	G346A
c.1037G>T	c.G1037T	G346V
c.1039T>A	c.T1039A	L347I
c.1043C>A	c.C1043A	A348D
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1046G>T	c.G1046T	W349L
c.1047G>C	c.G1047C	W349C
c.1048G>A	c.G1048A	A350T
c.1048G>T	c.G1048T	A350S
c.1049C>G	c.C1049G	A350G
c.1049C>T	c.C1049T	A350V
c.1052T>A	c.T1052A	V351E
c.1052T>C	c.T1052C	V351A
c.1054G>A	c.G1054A	A352T
c.1054G>T	c.G1054T	A352S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1057A>T	c.A1057T	M353L
c.1058T>A	c.T1058A	M353K
c.1058T>C	c.T1058C	M353T
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1061T>G	c.T1061G	I354R
c.1063A>C	c.A1063C	N355H
c.1063A>G	c.A1063G	N355D
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y
c.1064A>G	c.A1064G	N355S
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1067G>T	c.G1067T	R356L
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T 또는 c.1074G>C	c.G1074T 또는 c.G1074C	E358D
c.1075A>C	c.A1075C	I359L
c.1075A>G	c.A1075G	I359V

[0153]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.1075A>T	c.A1075T	I359F
c.1076T>A	c.T1076A	I359N
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1076T>G	c.T1076G	I359S
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>C	c.G1078C	G360R
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1079G>C	c.G1079C	G360A
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1084C>G	c.C1084G	P362A
c.1084C>T	c.C1084T	P362S
c.1085C>A	c.C1085A	P362H
c.1085C>G	c.C1085G	P362R
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>A	c.C1087A	R363S
c.1087C>G	c.C1087G	R363G
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1088G>T	c.G1088T	R363L
c.1090T>C	c.T1090C	S364P
c.1091C>G	c.C1091G	S364C
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F
c.1096A>C	c.A1096C	T366P
c.1096A>T	c.A1096T	T366S
c.1097C>A	c.C1097A	T366N
c.1097C>T	c.C1097T	T366I
c.1099A>C	c.A1099C	I367L
c.1099A>T	c.A1099T	I367F
c.1101C>G	c.C1101G	I367M
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1102G>C	c.G1102C	A368P
c.1103C>G	c.C1103G	A368G
c.1105G>A	c.G1105A	V369I
c.1105G>C	c.G1105C	V369L
c.1105G>T	c.G1105T	V369F
c.1106T>C	c.T1106C	V369A
c.1106T>G	c.T1106G	V369G
c.1108G>A	c.G1108A	A370T
c.1108G>C	c.G1108C	A370P

[0154]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.1109C>A	c.C1109A	A370D
c.1109C>G	c.C1109G	A370G
c.1109C>T	c.C1109T	A370V
c.1111T>A	c.T1111A	S371T
c.1112C>G	c.C1112G	S371C
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1117G>T	c.G1117T	G373C
c.1118G>C	c.G1118C	G373A
c.1120A>G	c.A1120G	K374E
c.1121A>C	c.A1121C	K374T
c.1121A>G	c.A1121G	K374R
c.1121A>T	c.A1121T	K374I
c.1123G>C	c.G1123C	G375R
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1124G>C	c.G1124C	G375A
c.1126G>A	c.G1126A	V376M
c.1126G>C	c.G1126C	V376L
c.1127T>A	c.T1127A	V376E
c.1127T>G	c.T1127G	V376G
c.1129G>A	c.G1129A	A377T
c.1129G>C	c.G1129C	A377P
c.1129G>T	c.G1129T	A377S
c.1130C>G	c.C1130G	A377G
c.1135A>G	c.A1135G	N379D
c.1136A>C	c.A1136C	N379T
c.1136A>T	c.A1136T	N379I
c.1137T>A	c.T1137A	N379K
c.1138C>A	c.C1138A	P380T
c.1138C>G	c.C1138G	P380A
c.1139C>A	c.C1139A	P380H
c.1139C>G	c.C1139G	P380R
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1142C>A	c.C1142A	A381D
c.1147T>A	c.T1147A	F383I
c.1148T>A	c.T1148A	F383Y
c.1148T>G	c.T1148G	F383C
c.1150A>T	c.A1150T	I384F
c.1151T>C	c.T1151C	I384T
c.1152C>G	c.C1152G	I384M
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1154C>T	c.C1154T	T385I
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K
c.1157A>T	c.A1157T	Q386L
c.1158G>C	c.G1158C	Q386H
c.1159C>A	c.C1159A	L387I

[0155]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.1159C>T	c.C1159T	L387F
c.1160T>A	c.T1160A	L387H
c.1160T>G	c.T1160G	L387R
c.1162C>A	c.C1162A	L388I
c.1162C>G	c.C1162G	L388V
c.1162C>T	c.C1162T	L388F
c.1163T>A	c.T1163A	L388H
c.1163T>G	c.T1163G	L388R
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>C	c.A1171C	K391Q
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1172A>G	c.A1172G	K391R
c.1172A>T	c.A1172T	K391I
c.1173A>T	c.A1173T	K391N
c.1174A>G	c.A1174G	R392G
c.1174A>T	c.A1174T	R392W
c.1175G>A	c.G1175A	R392K
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1175G>T	c.G1175T	R392M
c.1177A>C	c.A1177C	K393Q
c.1177A>G	c.A1177G	K393E
c.1178A>C	c.A1178C	K393T
c.1179G>C	c.G1179C	K393N
c.1180C>A	c.C1180A	L394I
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q
c.1181T>C	c.T1181C	L394P
c.1181T>G	c.T1181G	L394R
c.1183G>C	c.G1183C	G395R
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1186T>A	c.T1186A	F396I
c.1186T>G	c.T1186G	F396V
c.1187T>G	c.T1187G	F396C
c.1188C>G	c.C1188G	F396L
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F
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

[0156]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.1198A>C	c.A1198C	T400P
c.1198A>G	c.A1198G	T400A
c.1198A>T	c.A1198T	T400S
c.1199C>A	c.C1199A	T400N
c.1199C>T	c.C1199T	T400I
c.1201T>A	c.T1201A	S401T
c.1201T>G	c.T1201G	S401A
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1202C>T	c.C1202T	S401L
c.1204A>G	c.A1204G	R402G
c.1204A>T	c.A1204T	R402W
c.1205G>C	c.G1205C	R402T
c.1205G>T	c.G1205T	R402M
c.1206G>C	c.G1206C	R402S
c.1207T>G	c.T1207G	L403V
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1209A>T	c.A1209T	L403F
c.1210A>G	c.A1210G	R404G
c.1211G>A	c.G1211A	R404K
c.1211G>C	c.G1211C	R404T
c.1211G>T	c.G1211T	R404I
c.1212A>T	c.A1212T	R404S
c.1213A>G	c.A1213G	S405G
c.1216C>G	c.C1216G	H406D
c.1217A>T	c.A1217T	H406L
c.1218C>G	c.C1218G	H406Q
c.1219A>T	c.A1219T	I407L
c.1220T>C	c.T1220C	I407T
c.1221A>G	c.A1221G	I407M
c.1222A>C	c.A1222C	N408H
c.1222A>G	c.A1222G	N408D
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1223A>C	c.A1223C	N408T
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1226C>T	c.C1226T	P409L
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1228A>T	c.A1228T	T410S
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1231G>A	c.G1231A	G411S
c.1231G>T	c.G1231T	G411C
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1232G>C	c.G1232C	G411A
c.1232G>T	c.G1232T	G411V

[0157]

뉴클레오타이드 변화	뉴클레오타이드 변화	단백질 서열 변화
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1234A>G	c.A1234G	T412A
c.1234A>T	c.A1234T	T412S
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1235C>T	c.C1235T	T412I
c.1237G>A	c.G1237A	V413I
c.1237G>T	c.G1237T	V413F
c.1238T>G	c.T1238G	V413G
c.1240T>G	c.T1240G	L414V
c.1242G>C	c.G1242C	L414F
c.1243C>A	c.C1243A	L415I
c.1244T>A	c.T1244A	L415H
c.1246C>G	c.C1246G	Q416E
c.1247A>T	c.A1247T	Q416L
c.1248G>C	c.G1248C	Q416H
c.1249C>A	c.C1249A	L417I
c.1252G>A	c.G1252A	E418K
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q
c.1253A>C	c.A1253C	E418A
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1254A>T	c.A1254T	E418D
c.1255A>G	c.A1255G	N419D
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y
c.1256A>C	c.A1256C	N419T
c.1256A>G	c.A1256G	N419S
c.1256A>T	c.A1256T	N419I
c.1258A>C	c.A1258C	T420P
c.1258A>T	c.A1258T	T420S
c.1259C>A	c.C1259A	T420K
c.1259C>G	c.C1259G	T420R
c.1261A>G	c.A1261G	M421V
c.1261A>T	c.A1261T	M421L
c.1262T>A	c.T1262A	M421K
c.1262T>C	c.T1262C	M421T
c.1262T>G	c.T1262G	M421R
c.1263G>C	c.G1263C	M421I
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P
c.1267A>T	c.A1267T	M423L
c.1268T>A	c.T1268A	M423K
c.1268T>C	c.T1268C	M423T
c.1269G>C	c.G1269C	M423I
c.1271C>T	c.C1271T	S424L
c.1275A>C	c.A1275C	L425F
c.1279G>A	c.G1279A	D427N
c.1286T>G	c.T1286G	L429R

[0158]

[0159]

투약, 제형화 및 투여

[0160]

하나 이상의 구현예에서, 파브리 환자에 2일 1회의 빈도로("QOD"로도 언급됨) 미갈라스타트 또는 이의 염이 투여된다. 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 용량은 미갈라스타트 하이드로클로라이드 또는 동등 용량의 미갈라스타트 또는 하이드로클로라이드 염 이외의 이의 염에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 이들 용량은 미갈라스타트의 자유 염기에 관한 것이다. 대안적인 구현예에서, 이들 용량은 미갈라스타트의 염에 관한 것이다. 추가 구현예에서, 미갈라스타트의 염은 미갈라스타트 하이드로클로라이드이다. 미갈라스타트 또는 미갈라스타트의 염의 투여는 본원에서 "미갈라스타트 치료법"으로 언급된다.

[0161]

미갈라스타트 또는 이의 염의 유효량은 약 100 mg FBE 내지 약 150 mg FBE의 범위일 수 있다. 예시적인 용량은 약 100 mg FBE, 약 105 mg FBE, 약 110 mg FBE, 약 115 mg FBE, 약 120 mg FBE, 약 123 mg FBE, 약 125 mg FBE, 약 130 mg FBE, 약 135 mg FBE, 약 140 mg FBE, 약 145 mg FBE 또는 약 150 mg FBE가 포함된다.

[0162]

또한, 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드는 123 mg의 미갈라스타트의 자유 염기 형태와 동등한 것임이 주지된다. 따라서 하나 이상의 구현예에서, 용량은 2일 1회의 빈도로 투여되는 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드 또는 동등 용량의 미갈라스타트 또는 하이드로클로라이드 염 이외의 이의 염이다. 상기 나타낸 바와

같이, 상기 용량은 123 mg FBE의 미갈라스타트로 언급된다. 추가 구현예에서, 용량은 2일 1회의 빈도로 투여되는 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드이다. 다른 구현예에서, 용량은 2일 1회의 빈도로 투여되는 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기이다.

[0163] 다양한 구현예에서, 유효량은 약 122 mg, 약 128 mg, 약 134 mg, 약 140 mg, 약 146 mg, 약 150 mg, 약 152 mg, 약 159 mg, 약 165 mg, 약 171 mg, 약 177 mg 또는 약 183 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드이다.

[0164] 따라서 다양한 구현예에서, 미갈라스타트 치료법에는 2일 1회의 빈도로 123 mg FBE, 예컨대 2일마다 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드를 투여하는 것이 포함된다.

[0165] 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 소정 시기 동안일 수 있다. 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 28일의 기간, 예컨대 적어도 30일, 60일 또는 90일 또는 적어도 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 16개월, 20개월, 24개월, 30개월 또는 36개월 또는 적어도 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 투여된다. 다양한 구현예에서, 미갈라스타트 치료법은 적어도 약 2년, 3년, 4년 또는 5년의 장기 미갈라스타트 치료법이다.

[0166] 본 발명에 따른 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 임의의 투여 경로를 위해 적합한 제형물로일 수 있으나, 바람직하게는 경구 투여량 형태, 예컨대 정제, 캡슐 또는 용액으로 투여된다. 일례로서, 환자에게는 각각 150 mg 미갈라스타트 하이드로클로라이드 또는 동등 용량의 미갈라스타트 또는 하이드로클로라이드 염 이외의 이의 염을 함유하는 캡슐이 경구 투여된다.

[0167] 일부 구현예에서, PC(예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 경구 투여된다. 하나 이상의 구현예에서, PC(예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 주사에 의해 투여된다. PC는 약학적으로 허용 가능한 담체가 수반될 수 있으며, 이는 투여 방법에 의존할 수 있다.

[0168] 하나 이상의 구현예에서, PC(예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)은 단독치료법으로서 투여되며, 예컨대 경구로 정제 또는 캡슐 또는 액체 형태, 또는 주사용 멸균 수용액을 포함하는 임의의 투여 경로에 적합한 형태일 수 있다. 다른 구현예에서, PC는 투여 전 시험관내 효소 응집을 방지하기 위해 재구성 동안 또는 직후 대체 효소의 제형물에 첨가될 건조 동결건조된 분말로 제공된다.

[0169] PC(예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)가 경구 투여를 위해 제형화되는 경우, 정제 또는 캡슐은 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 결합제(예컨대, 사전젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제(예컨대, 락토스, 미세결정형 셀룰로스 또는 칼슘 하이드로젠 포스페이트); 윤활제(예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 활석 또는 실리카); 붕해제(예컨대, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 수화제(예컨대, 나트륨 라우릴 설페이트)와 함께 통상적 수단에 의해 제조될 수 있다. 정제는 당분야에 널리 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액체 조제물은, 예를 들어, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수도 있고, 또는 이들은 사용 전에 물 또는 또 다른 적합한 비히클로 구성하기 위한 건조 제품으로서 제공될 수도 있다. 이러한 액체 조제물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 예컨대 현탁화제(예컨대, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화 식물 지방); 유화제(예컨대, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클(예컨대, 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올 또는 분획화된 식물성 오일); 및 보존제(예컨대, 메틸-p-하이드록시벤조에이트 또는 프로필-p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 함께 통상적 수단에 의해 제조될 수 있다. 조제물은 또한 적절한 바에 따라 완충 염, 풍미제, 착색제 및 감미제를 함유할 수 있다. 경구 투여용 조제물은 활성 사제론 화합물의 제어 방출을 제공하기 위해 적합하게 제형화될 수 있다.

[0170] 비경구/주사용 용도에 적합한 PC(예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)의 약학 제형물에는 일반적으로 멸균 수용액(수용성인 경우), 또는 멸균 주사 용액 또는 분산액의 체외 제조를 위한 분산액 및 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우에서, 형태는 멸균성이어야 하며, 용이한 주사 가능성이 존재하는 정도까지 유체여야 한다. 제조 및 보관 조건 하에 안정해야 하며 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 등), 이의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유체성은, 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 벤질 알코올, 소르브산 등에 의해 일으킬 수 있다. 여러 경우에서, 등장성 제제, 예를 들어, 당 또는 나트륨 클로라이드를 포함시키는 것이 합리적일 것이다. 주사용 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성물 중 사용에 의해 일으킬 수 있다.

- [0171] 멸균 주사 용액은 필요한 바에 따라, 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매 중에 요구되는 양으로 정제된 효소(존재하는 경우) 및 PC(예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)을 혼입한 후 필터 또는 말기 멸균화에 의해 제조된다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 다양한 멸균화 활성 성분을 혼입하여 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 이의 사전 멸균-여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가적인 요망되는 성분의 분말을 산출하는 진공 건조 및 냉동-건조 기법이다.
- [0172] 제형물은 부형제를 함유할 수 있다. 제형물에 포함될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 부형제는 완충제, 예컨대 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제, 바이카보네이트 완충제, 아미노산, 요소, 알코올, 아스코르브산 및 인지질; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 콜라겐 및 젤라틴; 염, 예컨대 EDTA 또는 EGTA, 및 나트륨 클로라이드; 리포좀; 폴리비닐피롤리돈; 당, 예컨대 텍스트란, 만니톨, 소르비톨 및 글리세롤; 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG-4000, PEG-6000); 글리세롤; 글리신 또는 다른 아미노산; 및 지질이다. 제형물과 함께 사용하기 위한 완충제 시스템에는 시트레이트; 아세테이트; 바이카보네이트; 및 포스페이트 완충제가 포함된다. 포스페이트 완충제가 바람직한 구현예이다.
- [0173] 사페론 화합물의 투여 경로는 정맥내, 피하, 동맥내, 복강내, 안구, 근육내, 협측, 직장, 질, 안와내, 뇌내, 피내, 두개내, 척추내, 심실내, 경막내, 수조내, 관절낭내, 폐내, 비강내, 경점막, 경피부, 또는 흡입을 통하는 것을 포함하는 경구 또는 비경구일 수 있다.
- [0174] 사페론 화합물의 상술된 비경구 제형의 투여는 제제의 볼루스의 주기적 주사에 의해 이루어질 수 있거나, 외부(예를 들어, i. v. 백) 또는 내부(예를 들어, 생체침식성 임플란트)에 있는 저장소로부터 정맥내 또는 복강내 투여에 의해 투여될 수 있다.
- [0175] 약학적 제형 및 투여에 관한 구현예는 본 발명의 임의의 다른 구현예, 예를 들어, 파브리 질병이 있는 환자를 치료하는 방법, ERT-미경험 파브리 환자를 치료하는 방법, ERT-경험 파브리 환자를 치료하는 방법, CBV 사건의 위험을 감소시키는 방법, 복합 임상 결과의 위험을 감소시키는 방법, 환자 또는 환자 그룹의 증상 또는 결과를 평가하는 방법, 치료 요법을 평가하는 방법, 파브리 질병으로 진단되거나 이를 갖는 것으로 의심되는 환자에서 α -Gal A를 향상시키는 방법, 파브리 질병으로 진단된 환자를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 α -Gal A에 대한 약리학적 사페론의 용도 또는 파브리 질병으로 진단된 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 α -Gal A에 대한 약리학적 사페론에 관한 구현예, 뿐만 아니라 적합한 돌연변이, PC 및 이의 적합한 투여량에 관한 구현예와 조합될 수 있다.
- [0176] 하나 이상의 구현예에서, PC(예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 ERT와의 조합으로 투여된다. ERT는 야생형 또는 생물학적으로 기능적인 효소를 주입에 의해 외인성으로 도입함으로써 단백질의 양을 증가시킨다. 상기 치료법은 상기 언급된 바와 같이, LSD, 예컨대 파브리 질병을 포함하는 여러 유전 장애를 위해 개발되었다. 주입 후, 외인성 효소는 비-특이적이거나 수용체-특이적인 기전을 통해 조직에 의해 섭취될 것으로 예상된다. 일반적으로, 섭취 효율은 높지 않으며, 외인성 단백질의 순환 시간은 짧다. 또한, 외인성 단백질은 불안정하며, 신속한 세포내 분해를 거칠뿐만 아니라 후속 치료로 유해한 면역학적 반응 가능성을 갖는다. 하나 이상의 구현예에서, 사페론은 대체 효소(예컨대, 대체 α -Gal A)와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 사페론은 대체 효소(예컨대, 대체 α -Gal A)와 공동-제형화된다.
- [0177] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 ERT에서 미갈라스타트 치료법으로 전환된다. 일부 구현예에서, ERT 중인 환자가 확인되고, 환자의 ERT가 중단되고, 환자는 미갈라스타트 치료법을 받기 시작한다. 미갈라스타트 치료법은 본원에 기재된 임의의 방법에 따를 수 있다.
- [0178] 복합 임상 결과
- [0179] 본원에 기재된 투여 치료법은 파브리 환자에서 복합 임상 결과(CCO)의 위험을 감소시킬 수 있다. 하기 실시예에 추가로 상세히 기재된 바와 같이, 3상 연구에 의해 미갈라스타트 치료법은 파브리 환자에서 CCO의 발생률을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 미갈라스타트 치료법은 심혈관, 신장 또는 뇌혈관 사건의 이력이 있는 환자 또는 이들 사건의 이력이 없는 환자를 포함하여 파브리 환자에서 CCO의 위험을 감소시키고/감소시키거나 CCO의 위험이 높은 파브리 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0180] 하나 이상의 구현예에서, CCO는 신장 사건, 심장 사건, 뇌혈관 사건 및 사망을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 신장 사건은 기준선에 비해 감소된 eGFR이 $90 \text{ mL/분}/1.73 \text{ m}^2$ 미만인 $15 \text{ mL/분}/1.73 \text{ m}^2$ 이상의 eGFR_{CKD-EP1} 감

소; 또는 기준선에 비해 상승된 단백질이 300 mg 이상인 33% 이상의 24시간 요단백질 증가 중 하나 이상을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 심장 사건은 심근경색; 불안정한 심장 협심증; 항부정맥 약물, 직류 심장율동전환, 심박조율기, 또는 제세동기 이식을 필요로 하는 새로운 증상성 부정맥; 또는 울혈성 심부전[뉴욕 협회(New York Association) 클래스 III 또는 IV] 중 하나 이상을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 뇌혈관 사건은 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작 중 하나 이상을 포함한다.

[0181] 하나 이상의 구현예에서, CCO의 발생률은 환자·년 당 1.0 미만, 예컨대, 환자·년 당 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5 또는 0.4 미만이다.

[0182] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 치료법은 상이한 치료 요법보다 더 낮은 CCO 발생률을 제공한다. 하나 이상의 구현예에서, 다른 치료 요법은 ERT, 기질 감소 치료법 또는 유전자 치료법 중 하나 이상을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 다른 치료 요법은 ERT이다.

[0183] 하나 이상의 구현예에서, CCO 발생률은 치료 18개월 후에 평가된다. 하나 이상의 구현예에서, CCO 발생률은 적어도 2년, 3년, 4년 또는 그 초과와 장기 치료 기간에 걸쳐 평가된다.

[0184] 하나 이상의 구현예에서, 첫 CCO까지의 중앙값 시간은 0.5년 초과, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 1년 초과이다.

[0185] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 치료법은 상이한 치료 요법보다 첫 CCO까지의 시간이 더 길다. 하나 이상의 구현예에서, 다른 치료 요법은 ERT, 기질 감소 치료법 또는 유전자 치료법 중 하나 이상을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 다른 치료 요법은 ERT이다.

[0186] **실시예**

[0187] **실시예 1: 미갈라스타트 치료법 동안의 복합 임상 결과**

[0188] 본 실시예는 이전에 ERT로 치료를 받은 미갈라스타트-치료 환자에서 복합 임상 결과(CCO)의 발생률을 설명한다.

[0189] **연구 설계**

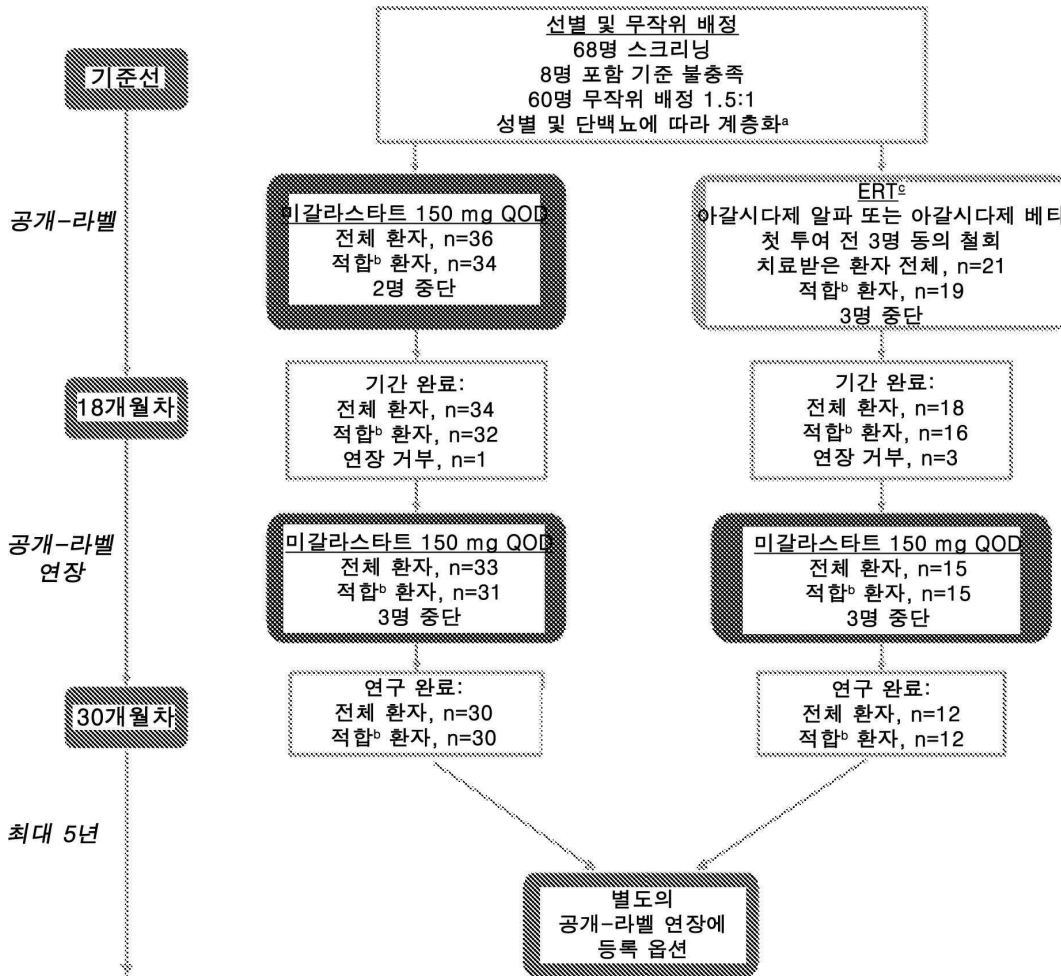
[0190] 분석은 하기에 나타낸 바와 같이 2019년 5월 25일의 데이터 컷오프를 갖는 3개의 3상 임상 시험으로부터의 데이터를 포함하였다. 분석에는 ATTRACT 및 후속 공개-라벨 연장(OLE) 연구(AT1001-041 [NCT01458119] 및/또는 AT1001-042, [NCT02194985])에서 미갈라스타트를 받은 적이 있는 미갈라스타트-적합 GLA 변이체가 있는 ERT-경험 환자가 포함되었다. 환자는 연구 ≥12개월 전에 ERT를 개시하였다.

[0191] ATTRACT(AT1001-012, NCT01218659)는 미갈라스타트-적합 GLA 변이체가 있는 ERT-치료 환자에서, 18개월의 미갈라스타트 HCl 150 mg QOD 대 ERT, 및 이어서 12개월의 미갈라스타트의 OLE의 효능 및 안전성을 비교하기 위한 3상, 공개-라벨, 활성-대조 연구였다.

[0192] AT1001-041(NCT01458119)은 이전의 미갈라스타트 연구를 완료한 환자에서 미갈라스타트의 장기 안전성 및 효능을 평가하는 장기 OLE 연구였다.

[0193] AT1001-042(NCT02194985)는 AT1001-012 또는 AT1001-041에 참여한 환자에서 미갈라스타트의 장기 안전성 및 효능을 평가하는 진행 중인 장기 OLE 연구이다.

[0194] 분석에 포함된 임상 연구



[0195]

^a단백뇨 계층화: 고, $\geq 0.1 \text{ g}/24\text{h}$; 저, $< 0.1 \text{ g}/24\text{h}$.

^b적합성의 결정은 연구 중 이용 가능하게 된 의약품 임상시험 관리기준-검증 미갈라스타트 적합성 검정에 기초함. 따라서, 일부 등록된 환자는 추후 부적합한 것으로 결정됨.

^c8명(38%) 및 13명(62%)의 환자가 각각 아갈시다제 베타 및 아갈시다제 알파를 받음.

[0196]

CCO는 계획된 분석 전에 규정되었고 하기를 포함하였다:

[0197]

● 신장 사건(기준선에 비해 감소된 eGFR이 $90 \text{ mL}/\text{분}/1.73 \text{ m}^2$ 미만인 $15 \text{ mL}/\text{분}/1.73 \text{ m}^2$ 이상의 eGFR_{CKD-EPI} 감소; 또는 기준선에 비해 상승된 단백질이 300 mg 이상인 33% 이상의 24시간 요단백질 증가)

[0198]

● 심장 사건(심근경색; 불안정한 심장 협심증; 항부정맥 약물, 직류 심장율동전환, 심박조율기, 또는 체 세동기 이식을 필요로 하는 새로운 증상성 부정맥; 울혈성 심부전[뉴욕 협회(New York Association) 클래스 III 또는 IV])

[0199]

● 뇌혈관 사건(뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작)

[0200]

● 사망

[0201]

데이터 분석

[0202]

미갈라스타트에 대한 노출은 첫 투여일로부터 마지막 이용 가능한 데이터 포인트 또는 중단일까지 계산되었고; 이러한 분석을 위해, ERT에 대한 노출은 ATTRACT 연구에 참여하는 기간을 포함하였고, 18개월까지 지속되었다.

[0203]

신장, 뇌혈관 및 심장 사건에 대해 개별적으로 및 복합 임상 결과에 대해 발생률을 계산하였다. 발생률을 계산할 때 모든 개별 사건을 고려하였다. 첫 임상 사건까지의 중앙값 시간은 발생률에 사용된 동일한 데이터에 기초하여 계산하였다.

[0204]

[0205] 미갈라스타트와 ERT 간의 직접적인 비교는 18개월 노출에 기초하였고(ERT 데이터는 ATTRACT에서만 처음 18개월로부터의 것이었음); 또한, 전체 추적 기간 동안 CCO의 발생률은 미갈라스타트에 대해 계산하였다(ATTRACT 및 후속 OLE 연구)

[0206] 미갈라스타트에 대한 장기 발생률은 미갈라스타트에 대한 모든 이용 가능한 데이터에 기초하여 계산하였다.

[0207] 결과

[0208] 인구통계 및 기준선 특징

[0209] 환자의 평균(표준 편차) 연령은 49.4(14.1)세였고; 평균적으로, 환자는 미갈라스타트 치료 전에 3.4년의 ERT를 받았다(표 2). 중앙값(Q1-Q3) 미갈라스타트 노출은 4.8(2.1, 5.5)년이었고; 개별 환자 값은 0.1년 내지 7.2년의 범위였다. 환자는 ATTRACT 개시 시 미갈라스타트를 받았거나 18개월 후에 ERT로부터 전환하였다.

[0210] [표 2]

[0211] 환자 인구통계 및 기준선 특징^a

파라미터	ERT-경험 환자 N=49		
	전체 (N=49)	남성 n=19	여성 n=30
연령, 년			
평균 (SD)	49.4 (14.1)	48.1 (14.7)	50.2 (14.0)
중앙값 (범위)	53.0 (18.0~70.0)	48.0 (18.0~67.0)	53.5 (18.0~70.0)
파브리 진단 이후 연수, 년			
평균 (SD)	11.6 (12.0)	9.2 (10.6)	13.0 (12.8)
중앙값 (범위)	5.7 (1.2~42.9)	4.4 (1.9~38.2)	6.3 (1.2~42.9)
ERT 노출의 기간, 년			
평균 (SD)	3.4 (2.4)	3.5 (2.3)	3.4 (2.5)
중앙값 (범위)	2.3 (0.3~8.6)	2.4 (0.5~8.5)	2.2 (0.3~8.6)
eGFR_{CKD-EPI}, 평균 (SD), mL/min/1.73 m²	89.3 (20.5)	90.1 (21.6)	88.8 (20.1)
LVMi, 평균 (SD), g/m²	93.0 (25.6)	107.5 (29.5)	84.5 (18.9)

^a 값은 미갈라스타트 치료의 시작부터의 값이었음.

[0212]

[0213] 임상 사건의 발생률

[0214] 미갈라스타트 또는 ERT 치료의 처음 18개월 동안, CCO의 발생률은 미갈라스타트의 경우 환자·년 당 0.41 및 ERT의 경우 환자·년 당 0.85였다. 미갈라스타트 치료를 받은 남성 및 여성 환자에서, 처음 18개월 동안 CCO의 발생률은 각각 환자·년 당 0.50 및 0.34였다(표 3).

[0215] CCO의 발생률은 장기 추적 동안 낮게 유지되었고 데이터 컷오프에서 환자·년 당 0.45였다. 장기 추적 동안, CCO의 발생률은 남성 및 여성 환자의 데이터 컷오프에서 각각 환자·년 당 0.56 및 0.37이었다(표 3).

[0216] [표 3]

[0217] 치료 및 성별에 따른 복합 임상 결과의 발생률

환자·년 당	18 개월 시 ERT		18 개월 시 미갈라스타트		4.8 개월 시 미갈라스타트 ^a	
	남성 N=8	여성 N=10	남성 N=19	여성 N=30	남성 N=19	여성 N=30
복합 임상 결과	0.68	0.98	0.50	0.34	0.56	0.37
신장 사건	0.58	0.56	0.43	0.29	0.51	0.33
심장 사건	0	0.42	0.07	0.05	0.04	0.02
뇌혈관 사건	0.10	0	0	0	0.01	0.02
사망	0	0	0	0	0	0

[0218]

[0219] 임상 사건까지의 시간

[0220] 전반적으로, 첫 CCO까지의 중앙값 시간은 미갈라스타트 및 ERT의 경우 각각 1.17년 및 0.25년이였다. 치료 및 성별에 따른 첫 CCO까지의 중앙값 시간은 표 4에 제시되어 있다.

[0221] [표 4]

[0222] 치료 및 성별에 따른 첫 복합 임상 결과까지의 중앙값 시간

연수	ERT (0~18 개월)		미갈라스타트 (0~4.8 년)	
	남성	여성	남성	여성
복합 임상 결과	0.25	0.35	1.30	1.15

[0223]

[0224] 상기 표에서 알 수 있는 바와 같이, ATTRACT 연구에서 18개월 치료 기간 동안 ERT와 비교하여 미갈라스타트에 대한 환자에서 CCO의 발생률은 더 낮았고 미갈라스타트로 첫 CCO까지의 시간은 더 길었다. 이러한 CCO 발생률은 공개 라벨 연장에서 최대 7.2년(중앙값 추적: 4.8년) 동안 미갈라스타트를 지속한 환자에서 유지되었다. 이들 데이터는 파브리 질병 및 적합한 GLA 돌연변이를 갖는 ERT-경험 환자에서 미갈라스타트 치료의 장기 이점을 입증하였다.

[0225] **실시예 2: 파브리 질병 환자-보고 결과-위장(FABPRO-GI)**

[0226] 본 실시예는 새로운 파브리 질병-특정 위장(GI) 결과 도구의 개발을 설명한다.

[0227] 현재 GI 도구

[0228] 위장 증상 평가 척도는 미갈라스타트의 임상 시험에서 GI 증상을 평가하는 데 사용되어 왔지만; 파브리 질병-관련 GI 증상에 대한 치료의 영향을 철저히 평가하기 위한 검증된 파브리 질병-특정 도구는 이용 가능하지 않다(표 5).

[0229] [표 5]

[0230] 파브리 질병이 있는 환자에서 GI 증상을 평가하는 데 사용되는 도구

도구	장점	단점
위장 증상 평가 척도	<ul style="list-style-type: none"> 광범위한 GI 증상 평가 전체 또는 적절한 항목이 선택될 수 있는 항목의 풀로 사용될 수 있음 환자-보고 결과임 	<ul style="list-style-type: none"> 설사에 대한 여러 항목을 평가하지 않음(예를 들어, 빈도 및 중증도) 파브리 질병과 관련된 GI 증상에 대해 검증되지 않음
Rome III 기준(성인 및 소아 환자용)	<ul style="list-style-type: none"> 간병인 또는 환자가 보고할 수 있음 여러 기능성 GI 장애에 대해 검증됨 	<ul style="list-style-type: none"> 증상은 진단 6 개월 전에 시작되고 3 개월 동안 활성화된 경우에 권장됨 파브리 질병과 관련된 GI 증상에 대해 검증되지 않음

^a 파브리 질병-관련 GI 증상이 과민성 장 증후군을 모방하는 것을 고려한 과민성 장

증후군에 대한 진단 점수 시스템

[0231]

[0232] 이러한 다른 도구의 결점에 기초하여, 파브리 질병 환자-보고 결과-위장(FABPRO-GI) 도구는 파브리 질병이 있는 환자에서 GI 증상을 평가하도록 설계된 문헌 검토- 및 정량 분석-기반 도구로 개발되었다.

[0232]

[0233] 방법

[0233]

[0234] FABPRO-GI 도구는 측정 모범 사례 및 규제 지침에 부합하는 포괄적인 문헌 검토, 전문가 조언 회의, 및 환자 개념 도출 인터뷰로부터의 결과에 기초하여 작성되었다.

[0234]

[0235] 파브리-질병 관련 GI 증상에 관한 환자 관점은 개념 도출 인터뷰를 통해 얻었다. 자가-보고 파브리 질병을 갖고, 영어가 유창하고, 연구 등록 14일 전에 1 이상의 자가-보고 GI 증상을 갖는 16세 이상의 연령인 15명의 환자가 연구에 포함되었다. 초기 FABPRO-GI 도구의 개발 후, 추가 15명의 환자와 인지 면담 인터뷰를 수행하여 이의 내용을 평가하고 최종 FABPRO-GI 도구를 생성하였다. 개념 도출 인터뷰 및 인지 면담 인터뷰에서 인터뷰한 환자의 인구통계는 표 6에 제시되어 있다.

[0235]

[0236] [표 6]

[0236]

[0237] CEI 및 CDI에 참여한 파브리 질병이 있는 환자의 인구통계 및 질병 특징

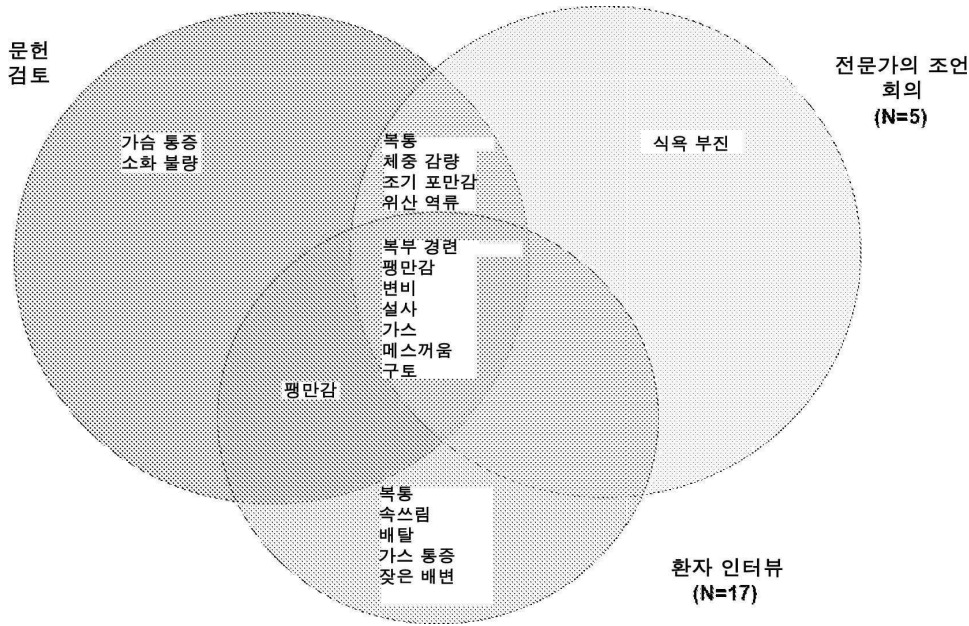
	CEI (N=17)	CDI (N=15)
연령, 년, 평균(SD)	33.7 (14.2)	39.6 (16.7)
여성, n(%)	10 (58.8)	11 (73.3)
인종, n(%)		
백인	11 (64.7)	13 (86.7)
흑인 또는 아프리카계 미국인	—	2 (13.3)
기타	5 (29.4)	—
응답하지 않음	1 (5.8)	—
진단 이후 시간, 평균(SD)	11.8 (12.2)	7.9 (6.2)
파브리 질병-관련 GI 증상 중증도, n(%) ^a		
매우 경증	1 (5.9)	1 (6.7)
경증	3 (17.6)	2 (13.3)
중등도	11 (64.7)	11 (73.3)
중증	1 (5.9)	1 (6.7)
매우 중증	1 (5.9)	—

CDI= 인지 면담 인터뷰; CEI= 개념 도출 인터뷰; NSAID= 비스테로이드성 항염증 약물;

^a 환자-보고; ^b 상호 배타적이지 않음; ^c 효소 대체 치료법은 제외되었음; ^d 예를 들어, 페니토인, 카르바마제핀, 또는 가바펜틴; ^e 예를 들어, 마약성 진통제, 아편류 진통제, 예컨대, 코데인, 하이드로코돈, 데메롤, 옥시코넨, 또는 퍼코세트.

[0238]

[0239] 세 가지 세트의 개념적 모델은 대체로 중복되는 GI 증상을 나타내는 문헌 검토, 전문가 조언 회의, 및 환자 개념 도출 인터뷰로부터 도출되었다:



[0240]

[0241] 초기 FABPRO-GI 도구는 최종 11-항목 FABPRO-GI 도구를 생성하기 위해 인지 면담 인터뷰로부터의 피드백에 기초하여 수정되었다(표 7).

[0242]

[표 7]

[0243]

최종 FABPRO-GI 도구의 최종 항목^a

도메인	항목
질병-관련 GI 증상 중증도	1. 지난 24 시간 동안, 당신의 최악의 팽만감 은 얼마나 심했습니까?
	2. 지난 24 시간 동안, 당신의 최악의 복통 은 얼마나 심했습니까?
	3. 지난 24 시간 동안, 당신의 최악의 경련 은 얼마나 심했습니까?
	4. 지난 24 시간 동안, 당신의 최악의 메스꺼움 은 얼마나 심했습니까?
	5. 지난 24 시간 동안, 당신의 최악의 위산 역류 는 얼마나 심했습니까?
	6. 지난 24 시간 동안, 당신의 최악의 속쓰림 은 얼마나 심했습니까?
	8. 지난 24 시간 동안, 당신의 최악의 변비 는 얼마나 심했습니까?
	12. 지난 24 시간 동안, 당신의 최악의 설사 는 얼마나 심했습니까?
배변 빈도	9. 지난 24 시간 동안, 당신은 배변 을 몇 번 하였습니다습니까?
설사 빈도	10. 지난 24 시간 동안, 당신은 설사 를 몇 번 하였습니다습니까?
설사 일관성	11. 지난 24 시간 동안, 당신의 최악의 설사 의 일관성은 어느 정도였습니까?

[0244]

^a항목은 0 내지 10 등급으로 점수가 매겨졌음.

[0245]

전문가에 의해 확인된 파브리 질병-관련 GI 증상 중에서, 복통, 설사, 및 초기 포만감은 치료 동안 표적화하는 가장 중요한 표적 중 일부로 간주되었다. 개념 도출 인터뷰 동안 환자에 의해 언급된 파브리 질병-관련 GI 증상

중에서, 가장 흔히 보고된 증상은 설사, 및 팽만감을 포함하였다. 0 내지 10 등급에서, 점수가 높을수록 성가심, 근심, 및 영향이 더 많다는 것을 지시하며, 환자는 가장 빈번하게 설사, 팽만감, 및 변비를 최고 증상으로 순위를 매겼다(표 8).

[0246] [표 8]

[0247] GI 증상 및 이들의 성가심, 근심, 및 영향

개념 ^a	환자-평가-보고 증상 ^b	성가심 평가 ^c	근심 평가 ^c	영향 평가 ^c
		평균(SD)	평균(SD)	평균(SD)
설사	11/13	6.4 (2.0)	3.5 (2.9)	5.1 (3.3)
팽만감	9/10	4.9 (2.3)	3.6 (3.2)	3.3 (3.3)
변비	9/10	6.4 (3.0)	5.5 (3.3)	5.8 (2.8)
경련	8/9	6.5 (2.3)	4.4 (2.7)	6.0 (3.4)
복통	7/7	6.1 (2.9)	4.9 (1.7)	5.0 (2.9)
메스꺼움	5/8	6.2 (2.8)	2.4 (1.9)	4.0 (3.5)
가스	4/4	3.8 (3.3)	4.5 (5.3)	5.0 (4.2)
속쓰림	4/4	5.5 (3.7)	4.5 (3.8)	3.8 (1.7)
배탈	3/4	5.7 (2.1)	3.0 (2.6)	5.0 (4.4)
가스 통증	2/3	6.5 (0.7)	3.0 (4.2)	4.5 (4.9)
작은 배변	1/2	7.0	8.0	6.0
트림	0/1	-	-	-
구토	1/1	8.0	4.0	5.0

[0248] ^aCEI에 기초함. ^b두 번째 숫자는 개방형 토론 동안 증상을 경험한 것으로 보고한 환자의 총 수를 나타내고; 환자는 정성적 데이터의 완전한 분석 전에 인터뷰 동안 조사자가 구체적으로 질의한 증상만을 평가할 수 있었기 때문에, 증상에 대한 평가를 제공할 기회가 있었던 환자의 수는 일부 증상에 대한 총 빈도 수보다 적을 수 있음. ^c0 내지 10 등급으로 평가되며, 여기서 더 높은 점수는 성가심, 근심 또는 영향이 더 크다는 것을 지시함.

[0249] [0250] 상기에 기초하여, FABPRO-GI는 파브리 질병이 있는 환자에서 24시간 회상 기간에 걸쳐 GI 증상을 평가하는 데 사용될 수 있는 문헌 검토, 전문가 조언, 및 환자 관점에 기초하여 개발된 새로운 콘텐츠-검증 도구이다.

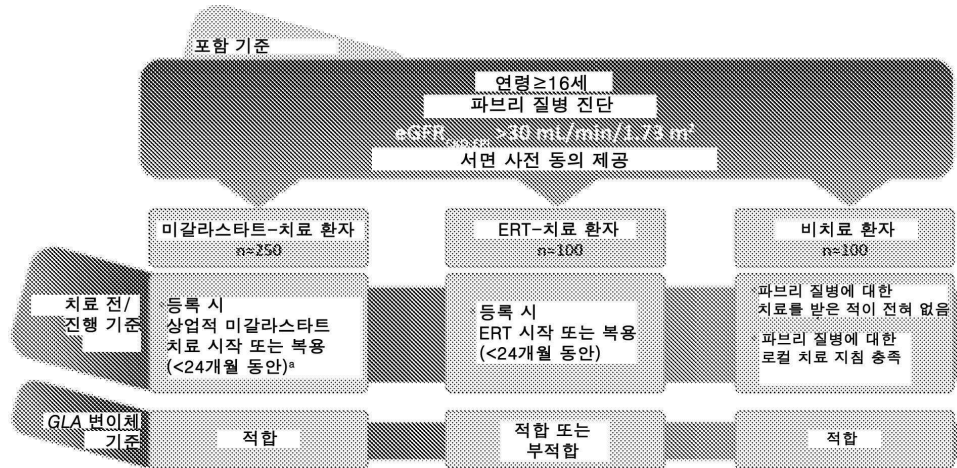
FABPRO-GI 도구의 일반적인 이해성, 관련성, 및 포괄성은 파브리 질병이 있는 환자의 서브세트에서 검증되었다.

[0251] 실시예 3: 미갈라스타트, ERT, 및 자연력 코호트를 평가하는 새로운 환자-중심, 전향적, 관찰 파브리 레지스트리인 followME의 기준선 환자 특징

[0252] 본 실시예는 안전성, 유효성, 및 환자-보고 결과(PRO)를 통해 미갈라스타트 치료의 실제 영향을 평가하도록 고유의 환자-중심, 전향적, 관찰, 다국적 레지스트리인 followME를 설명한다. 현재 followME 레지스트리에 등록된 환자의 인구통계 및 기준선 특징을 분석하였고, 하기에 제시되어 있다.

[0253] 연구 설계

[0254] 미갈라스타트, ERT를 받거나 파브리-질병 특정 치료법을 받지 않은 환자(자연력 대조군)를 등록하고 최대 5년 동안 추적하였다. 적격성 기준은 하기에 제시되어 있다:



[0255] ^a 임상 시험 중 미갈라스타트를 받는 환자는 등록 시 또는 등록 전에 상업적 약물로 전환했어야 함.

[0256] 방법

[0257] 환자 동의서 확인 후, 의사는 레지스트리에 등록할 때 각각의 환자에 대한 기준선 데이터를 수집하며, 이는 인구통계, 유전자형, 및 병력(예를 들어, 파브리 질병 이력 및 임상 사건 이력)을 포함한다.

[0258] 안전성 집단은 레지스트리에 참여하는 데 동의하고 적어도 1회 용량의 미갈라스타트 또는 ERT를 받았거나 치료를 받은 적이 없는 파브리 질병을 갖는 모든 환자를 포함한다.

[0259] 인구통계, 기준선 특징, 및 병력(예를 들어, 파브리 질병 이력 및 임상 사건 이력)은 초기 치료군에 의해 요약된다.

[0260] 결과

[0261] 환자 인구통계

[0262] 북미 및 유럽의 15개 센터로부터의 총 144명의 환자(미갈라스타트: 67명; ERT: 35명; 비치료: 42명)가 레지스트리에 등록되었다. 환자 인구통계는 표 9에 제시되어 있다. 여성 환자는 각각 41.8%, 48.6%, 및 88.1%의 미갈라스타트, ERT, 및 비치료 코호트를 포함한다.

[0263] [표 9]

[0264] followME 레지스트리에 현재 등록된 환자의 인구통계(안전성 집단)

파라미터	전체 N=144	미갈라스타트 (n=67)	ERT (n=35)	비치료 ^a (n=42)
등록 시 연령, 년				
평균(SD)	50.2 (15.3)	52.8 (15.5)	50.4 (13.6)	45.8 (15.5)
중앙값(범위)	52.0 (16~81)	56.0 (16~78)	52.0 (20~76)	45.0 (18~81)
연령 카테고리, n(%)				
≥10-<20 세	2 (1.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (2.4)
≥20-<30 세	15 (10.4)	7 (10.4)	3 (8.6)	5 (11.9)
≥30-<40 세	22 (15.3)	6 (9.0)	4 (11.4)	12 (28.6)
≥40-<50 세	24 (16.7)	7 (10.4)	9 (25.7)	8 (19.0)
≥50 세	80 (55.6)	46 (68.7)	19 (54.3)	15 (35.7)
누락	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
성별, n(%)^b				
남성	61 (42.4)	38 (56.7)	18 (51.4)	5 (11.9)
여성	82 (56.9)	28 (41.8)	17 (48.6)	37 (88.1)
인종, n(%)				
아시아인	3 (2.1)	1 (1.5)	1 (2.9)	1 (2.4)

[0265]

흑인	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
히스패닉계	26 (18.1)	14 (20.9)	5 (14.3)	7 (16.7)
백인	35 (83.3)	66 (98.5)	31 (88.6)	35 (83.3)
기타	6 (14.3)	0 (0.0)	3 (8.6)	6 (14.3)

^a비치료 코호트에서 1 명의 환자에 대해 연령 정보가 누락됨.

^b미갈라스타트 코호트에서 1 명의 환자에 대해 성별 정보가 누락됨.

[0266]

[0267] 파브리 질병 이력

[0268] 전반적으로, 증상 시작 시 중앙값 연령은 치료군에 걸쳐 남성에서 45.5세, 및 여성에서 28세였고; 치료군 및 성별에 따른 증상 시작 연령의 분포는 도 4a에 도시되어 있다. 가장 이른 증상 개시와 진단 사이의 중앙값 시간은 남성에서 1.2년 및 여성에서 1.4년이였다(도 4b).

[0269] 미갈라스타트 코호트에서, 진단과 치료 개시 사이의 중앙값 시간은 남성에서 2.4년 및 여성에서 1.8년이었고; ERT 코호트에서, 진단과 치료 개시 사이의 중앙값 시간은 남성에서 0.6년 및 여성에서 9.6년이였다(도 4b).

[0270] **치료 이력**

[0271] 미갈라스타트 코호트에서, 환자의 3.0%는 이전에 ERT로 치료를 받았다.

[0272] ERT 코호트에서, 85.7%가 등록 전에 ERT로 치료를 받았다(중앙값[범위] ERT 치료 기간: 1.3(0 내지 15.6)년).

[0273] **환자 유전자형**

[0274] GLA 유전자형은 미갈라스타트, ERT, 및 비치료 코호트의 각각 86.6.1%, 82.9%, 및 100%에서 평가되었다. 17개의 변이체가 1명 초과환자에서 발생하였고, 알려진 유전자형을 갖는 환자의 74.2%를 차지한다(표 10). 가장 흔한 변이체는 파브리 질병의 후기-발병 표현형과 관련된 변이체인 p.N215S(n=24[18.8%])였다.

[0275] [표 10]

[0276] followME 레지스트리에서 1명 이상의 환자가 나타낸 환자 유전자형(안전성 집단)^a

	적합성	총계 N=144	미갈라스타트 N=67	ERT N=35	비치료 N=42
p.N215S	적합	24	15	2	7
p.R301Q	적합	10	5	0	5
p.R301G	적합	9	6	2	1
p.R356W	적합	7	2	2	3
p.S238N	적합	7	4	0	3
p.R118C	적합	6	3	1	2
p.T194I	적합	5	2	0	3
p.S345P	적합	5	1	3	1
p.A143T	적합	4	3	0	1
p.R227Q	부적합	3	0	2	1
p.F113L	적합	3	1	2	0
c.1201dupT	부적합	2	0	0	2
c.1288delT	부적합	2	0	1	1
p.I232T	적합	2	1	1	0
p.I317T	적합	2	1	0	1
p.Q386X	부적합	2	0	2	0
p.R342Q	부적합	2	0	1	1

^a 이는 진행 중인 연구임. 유전자형은 미갈라스타트 및 ERT 그룹에서 각각 10명 및 6명의 환자에서 확인되지 않음.

[0277]

[0278] **파브리 징후 및 증상**

[0279] 환자에 의해 보고된 파브리 징후 및 증상은 다수의 기관계를 포함한다(도 5a). 남성 환자들 중에서 가장 흔히 보고된 징후 및 증상은 치료군 전반에 걸쳐 지단축각이상(37.7%), 청력 상실(36.1%), 및 GI 징후 및 증상(32.8%)이었다. 여성 환자 중에서 가장 흔히 보고된 징후 및 증상은 GI 징후 및 증상(40.2%), 각막 소용돌이(34.1%) 및 지단축각이상(34.1%)이었다.

[0280] 환자의 한 서브세트만이 특정 징후 및 증상에 대한 발병 연령을 제공하였다(도 5b). 데이터가 있는 남성 환자

중에는 다한증, 위장 징후 및 증상, 및 지단축각이상(가장 이른 징후 및 증상)이었다. 데이터가 있는 여성 환자 중에는 각막 소용돌이, GI 징후 및 증상, 및 지단축각이상(가장 이른 징후 및 증상)이었다.

[0281] 도 5a 및 도 5b에서, a = 백질 병변; b = 환자의 작은 서브세트에 대한 증상 데이터는 수집되지 않았다: 각막 소용돌이(1명의 ERT 및 1명의 미갈라스타트 환자), 혈관각막중(4명의 미갈라스타트 환자), GI 징후 및 증상(1명의 미갈라스타트 환자), MRI 변화(4명의 미갈라스타트 환자), 림프부종(7명의 미갈라스타트 환자), 폐 변화(5명의 미갈라스타트 환자); c = 1명의 비치료 환자 및 1명의 미갈라스타트 환자의 증상 데이터는 각막 소용돌이, 혈관각막중, 지단축각이상, 다한증, GI 징후 및 증상, 청력 상실, 림프부종, 및 폐 변화에 대해 수집되지 않았다. 1명의 비치료 환자 및 3명의 미갈라스타트 환자에 대한 뇌 MRI 이력은 수집되지 않았다.

[0282] **심장 징후**

[0283] 좌심실 질량 지수(LVMI)에 대한 요약 통계는 표 11에 제시되어 있다. 비치료 여성 환자는 평균 LVMI와 좌심실 비대(LVH)가 있는 환자의 백분율 둘 모두에서 가장 낮은 심장 관여를 가졌다. 그러나, 미갈라스타트 및 ERT 그룹에서 여성 환자의 약 40%가 LVH를 나타냈다.

[0284] [표 11]

[0285] **followME 레지스트리에 등록된 환자의 심장 파라미터(안전성 집단)**

파라미터	남성			여성		
	미갈라스타트 N=38	ERT N=18	비치료 N=5	미갈라스타트 N=28	ERT N=17	비치료 N=37
LVMI^a, g/m²						
n	15	12	2	11	10	16
평균 (SD)	96.3 (61.6)	83.8 (37.5)	102.4 (63.4)	90.5 (44.5)	87.1 (20.7)	67.7 (21.4)
LVH, n (%)^b	4 (26.7)	2 (16.7)	1 (50)	4 (36.4)	4 (40)	2 (12.5)

^a심초음파 측정에 기초하여 계산됨.

^bLVH는 남성의 경우 115 g/m² 초과 및 여성의 경우 95 g/m² 초과인 기준선 LVMI 값으로

규정됨. 백분율은 심초음파를 갖는 환자의 수에 기초하여 계산됨.

[0286]

[0287] **신장 징후**

[0288] 대부분의 환자는 각각 비치료, ERT, 및 미갈라스타트 코호트에서 검출 가능한 요단백질(1명의 ERT-치료 환자를 제외한 모두) 및 감소된 추정 사구체 여과율(33.3% 내지 55%)을 갖는 환자의 백분율에 기초한 신장 관여를 가졌다(표 12). 등록 시 투석을 받고 있는 환자는 없었고; 1명의 여성 ERT 환자가 신장 이식을 받았다.

[0289] [표 12]

[0290] followME 레지스트리에 등록된 환자의 신장병(안전성 집단)

	남성			여성		
	미갈라스 타트 N=38	ERT N=18	비치료 N=5	미갈라스 타트 N=28	ERT N=17	비치료 N=37
eGFR_{CKD-EPI}, mL/min/1.73 m²						
n	33	17	5	20	13	24
평균 (SD)	81.7 (29.0)	91.3 (23.9)	66.1 (36.8)	88.5 (15.1)	91.0 (17.5)	100.0 (15.3)
eGFR_{CKD-EPI} 카테고리, n (%)						
≥90 mL/min/1.73 m ²	16 (48.5)	9 (52.9)	2 (40.0)	9 (45.0)	7 (53.8)	16 (66.7)
≥60 및 <90 mL/min/1.73 m ²	10 (30.3)	6 (35.3)	1 (20.0)	10 (50.0)	6 (46.2)	8 (33.3)
≥30 및 <60 mL/min/1.73 m ²	7 (21.2)	2 (11.8)	1 (20.0)	1 (5.0)	0	0
크레아티닌, mg/dL						
n	33	16	5	20	15	30
평균 (SD)	1.1 (0.4)	1.0 (0.3)	2.6 (3.6)	0.8 (0.2)	1.2 (1.8)	0.7 (0.1)
요단백질, mg/dL						
n	27	14	5	12	10	18
중앙값 (범위)	10.7 (3~1800)	13.6 (0~100)	7.1 (4~108)	6.9 (3~148)	11.5 (2~43)	7.4 (3~500)
검출 가능한 요단백질, n (%)	27 (100.0)	13 (92.9)	5 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	18 (100.0)

[0291]

[0292] 심장, 신장, 및 뇌혈관 사건의 이력

[0293] 남성 환자에서, 이전 심장 사건(18.0%)은 신장(8.2%) 또는 뇌혈관 사건(1.6%)보다 더 흔했고; 여성 환자에서, 이전의 신장 사건(7.3%)은 심장(4.9%) 또는 뇌혈관 사건(4.9%)보다 더 흔했다(표 13).

[0294] [표 13]

[0295] followME 레지스트리에 등록 전 임상 사건의 이력(안전성 집단)

	남성			여성		
	미갈라스타트 N=38	ERT N=18	비치료 N=5	미갈라스타트 N=28	ERT N=17	비치료 N=37
신장 사건 ^a , n (%)	1 (20)	1 (5.6)	3 (7.9)	5 (17.9)	0	1 (2.7)
심장 사건 ^b , n (%)	7 (18.4)	4 (22.2)	0	2 (7.1)	0	2 (5.4)
뇌혈관 사건 ^c , n (%)	0	1 (5.6)	0	4 (14.3)	0	0

^a 신장 사건은 장기 투석 또는 이식을 필요로 하는 ESRD의 발생을 포함함.

^b 심장 사건은 심근경색; 부정맥의 증상으로서의 심계항진; 약물, 직류 심장율동전환 또는 중재적 절차(예를 들어, 절제, 심박조율기 또는 제세동기 이식)을 필요로 하는 증상성 부정맥; 입원을 초래하는 심전도 변화를 동반하거나 상승된 B-타입 나트륨이뇨 펩티드를 동반하는 불안정 협심증; 임의의 주요 심장 의학적 절차(예를 들어, 판막 교체, 스텐트-삽입술 또는 이식)을 포함함.

^c 뇌혈관 사건은 일과성 허혈 발작 및 뇌졸중을 포함함.

[0296]

[0297]

현재 등록된 환자의 기준선 특징의 분석은 followME 레지스트리의 환자가 실제 환경에서 파브리 질병이 있는 환자를 대변한다는 것을 보여준다.

[0298]

지단축각이상 및 GI 징후 및 증상은 가장 흔하고 가장 이른 파브리 징후 및 증상 중 하나이다. 대부분의 환자는 신장 관여가 있었고 환자의 약 26%는 LVH를 경험하였다.

[0299]

남성 환자와 비교하여, 여성 환자는 일부가 고전적인 파브리 징후 및 증상을 경험하더라도 치료받지 않을 가능성이 더 높다. 여성 환자는 남성 환자보다 진단과 ERT 치료 개시 사이에 훨씬 더 긴 지연을 경험하였다.

[0300]

이들 환자의 추적은 미갈라스타트, ERT, 및 파브리 질병의 자연력에 대한 장기 결과 데이터를 생성할 것이며, 이는 미갈라스타트 및 파브리 질병에 대한 다른 치료의 실제 경험에 관한 가치 있는 통찰력을 제공할 것이다.

[0301]

본원에 기재된 구현예는 본 발명의 조성물 및 방법을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 전반적으로 설명에 부합하고 당업자에게 용이하게 명백한 다양한 변형 및 변경이 포함되는 것으로 의도된다. 첨부된 청구범위는 실시예에 기재된 특정 구현예에 의해 한정되어서는 안되며, 전반적으로 설명에 부합하는 최광의로 해석되어야 한다.

[0302]

특허, 특허 출원, 간행물, 제품 설명서, 은행 기탁번호, 및 프로토콜이 본 출원 전반에 걸쳐 인용되었으며, 이들의 개시 내용은 모든 목적 상 그 전문이 본원에 포함된다.

도면

도면1a

ctgtaggggcagagaggttctacttcattactgcgtctcctgggaaggccatcag	ccctt
gactgctggcctaaagtgggaaccaggactctttgtgagtttaagaatttgggtatattat	60
gtgtgtttatcacacatttttttaaaaaactgtaacgacatcaggttgagcagtcgtctccgg	120
gtgggtgaattatgtgtattttttaaaatttatactatattgttatttttcaaagtgttcgaa	180
attgaatatgtagattgtttgttatcagcagaaaaataaacattatcoaaatactctattc	240
agtaaagtaattttattggggccttttgtcaagcacgcatttgcctagatgtgactctaca	300
gataaaattcacttggggcctccccttacagacaatcaggcagtgagagactgagtgcctg	360
aatggatagaccagcactcagaccactattttcagtatctgtttttcttaactcagggcc	420
gtgggttttcaaacgctttttcgccttacggctcaccccttagggctccccagaccggcccag	480
acagacagatatacaaaaaacacatacacagtcctgagcgtccaccatttccccaccaggc	540
gcagcacaggcggcttccccggcactgagatgggggggagggagggagagcgcgagggggg	600
gaggggaaagcagagaaagagggcggaggcggcccccgaaccccgcctctggtcttca	660
tcataccacccttgggtcccagttcccaccccacacccaaccttaacgataccgggt	720
aattttctcctccttcttcccctcaaacggctatagcagagcggtagacgacgaccagaacta	780
ctctctgctcagctaagcagatataacagtgagcgcctacgtcatgtgagatctcggtcac	840
gtgagcaactctcggcttaaaactcgggatcactaagggtgcgcgacttctctcggtatgg	900
aaataggcggggctcaatatcaagaaaggaagaggggtgattggttagcggaacgtcttacg	960
tgactgattattggctacctctggggataaccgtcccagttgccagagaaacaataacg	1020
tcattatataaagtcactcgggtgattggctccgcccctgaggttaactctaaaagcccag	1080
gttaccocgggaaatttatgctgtccggctaccctgacaatgcagctgaggaaccagaa	1140
ctacatctgggctgcgcgcttgcgcttccgcttccgctcgtttcctgggacatccct	1200
ggggctagagcactggacaattggattggcaaggacgctaccatgggctggctgcactgg	1260
gagcgttcatgtgcaaccttgactgcccaggaagagccagattcctgcatcaggtatcag	1320
atattgggtactccttccccttggcttttccatgtgtttgggtgtgtttggggaaactgga	1380
gagctctcaacgggaacagttgagcggcgggagagctccccaccggactctcgtgctgc	1440
ttttttatcccagcaaacgtgcccgaatcaggactagccctaaactttctctgtgtgac	1500
ctttcctgggatgggatccggcagcggcccctgtttcttctctctctctctctctct	1560
cgttctccttctctttctctttctcttcttctctctctctctctctctctctctctct	1620
ttctctttttcactgctccttgcagagcagggcaccataggcagtggtgccaaagt	1680
agccctgcccgggtctatctcagaccctctctgtgaaactctctctctctctctctctct	1740
ctaaccgttagaacaatcagggtgggtaggaggaatggggaactaagattcgtgccattt	1800
tttctccttttggggtcgtggattttctcggcagtatctcaggggagttagagagaccata	1860
aggctcgtgagatctctcccactcggccatgagcgtggcaccaggctggaagggtgaca	1920
tgagggaactttatcacatttaacaccttgcggtgaggggtgagggctggattagataggat	1980
tgaacatctctgacctcaccaatccttatctgtaaaattgggatatacaaccttttaattc	2040
agggagctgacaaaaaaaaatctgaaaaatagttctttatctcacacaggtgagttttcaag	2100
gagataacctatttaaagtacatagcacagcgttgaccattcaactgcgcttacagagc	2160
aaatggtcaatgggaaaatgaatgtaaatctacaaaatctgaatgaatatgtgtatttttc	2220
tgagagagggatatttacctttcttcaaatctcaagggtctgtgatttaaaaaagggt	2280
taggaatcactgatagatgttggtaaaagggtggcagtcacagtaacattctgtgtccata	2340
agttattcctatgaatatctttatagataaagtcaggatgttggtcagacatcacagaag	2400
aaattggccttgtaagtttcatgtgacctgtggtacagtatgtgtggcaattttgccc	2460
tcacggattttttttattgggtatttgcactgattataaaaactaatgcatgatcattgc	2520
aaaaaatgtagataaagaagagcaaaaatgaaaaataaagatttcccccaaccgttccacca	2580
ccagaaataatcaggttttaaatgttaatatcaaaccttacaattgttttctatataaa	2640
tgaaaacatagatttctttatttctatttttccataaaaaatggatcattgtttatgtca	2700
tgtttggctaatggcaagacctggcaccagctcgggctcaaatctgcctcattgtta	2760
cttagccctgtgacattgggtaaaattacaacttttttttttttttttttttttttttttt	2820
	2880

도면1d

tctatcaacagtccttccaccagttatctctaaaatatctcctgaatcagcccacttctct 8700
 ccatcttcactacatgcaacctggccttccaagctactatcggtctcaaccagactgct 8760
 gggaccacctgatctctctgcttccactctgtctcaaccccactctatcttccaagcagc 8820
 actagagttatcatatataaaatgtaaatatcagtttttttttaagaaaaaacctga 8880
 gacttaacagagttataaaaaatataaatgtcatcatcagttccctgcttaaaacctta 8940
 actcgtctccaattgcacttgggaatgaaaccaaactgcactgatccagccccttgctgcc 9000
 tccccaaagtccaaggggtcactggctctttccctggctacactggttttctttctgtccc 9060
 toaacactgcaagcctattgctgccccagggcctttacaactgctttttttctgctaga 9120
 acagttcttccccaaagatttttaagggccggctccttaacattggaagtcgcagacca 9180
 aacggccacatagcagacagttctctctaaactactttaaaatagccctctgtccattca 9240
 ttcttcatcacattaacctgttaattttctctcagagctccacactatcttggaagtat 9300
 ttgttgacttgttaacctgtctccccactagagtgtaagtttcatgagggcagggacctt 9360
 gtctgactttgactgtatctctcgcataatgggttaagtgtaaatagttatcttgaatg 9420
 aatccctattatctcctcattatctctgcataaatagctttttctcaacatcttaaac 9480
 tgatatacccactgctatctcaaaaacttttttttggcagcagagctcactgtcacc 9540
 ggctagagtgcaagtgccgctatctggctcactgcaacctccgctccgggtttaagcg 9600
 attctctgctcagcctcccagtagctgggatataaggcgtgctaccacatctggct 9660
 aatttttctatttttagtagagaggtttcaccatggtggccaggttctctcgaactcc 9720
 tgacctcagatgatccacctgctcggcctccccaaagtgtgggattacagggcatgagcc 9780
 accgtgcccagcctctcaaaaactttttattccattacaaaactatagctgggatttaag 9840
 tttcttaataacttgatggagctcctatgtaattttogagcttttaatttactaagacca 9900
 ttttagttctgattatagaagtaaaacttaagggatttcaagttatagggctact 9960
 totgaagcaaaacttctcagctgaaaaattoattataagggtttagaacctcttatggaga 10020
 cgttcaatctgtaaaccaagagaaggtcaaacgtgctcctttaaacgttttctatctc 10080
 caaaggatgtagtagaaaagtaaacagaagagtcatactgttttccacagcccaattata 10140
 cagaaatccgacagctactgcaatcactggcgaaattttctgacattgatgattcctgga 10200
 aaagtataaagagttacttggactggacatcttttaaccaggagagaattgttgatgtt 10260
 ctggaccaggggttgggaatgaccagataggttaaaaaacttgagccctccttctcaag 10320
 accctgcggttaggttgtttctatcttgacattcaaggttaaatcacaggttaagttcctg 10380
 ggaggaggtttatgtgagagctacttagagcaggatgctgtgaaagtggtttctccata 10440
 tgggtcactcaggttaactttaagaatgtttcctcctctctgtttggaattatctcattct 10500
 tttctcagttagtgatggcaactttggcctcagctggaatcagcaagtaactcagatg 10560
 gcccttggtctatcagggctcctcttcttctcctctaatgctcaatgacctccgacacatcagc 10620
 cctcaagccaaagctctcctcaggataaaggacgttaattgccatcaatcaggacccttg 10680
 ggcaagcaagggtaaccagcttagacaggttaaatagagttatataatttaagatggcttta 10740
 tatacccataaccactttgtcttgggcctaaatctatctttttcccttgctcttgatgt 10800
 tactatcagtaataaagcttctgtgtagaaacattactttatttccaaaaataatgctaca 10860
 ggtcatttttaatttttctcacaagtgcttgatagttctgacattaaagatgaatgcaaa 10920
 actaacagggccacttatcactagttgtctaagcaaccacactttcttggttttcagggga 10980
 gacaactttgaagtgtgggaagacctctctcaggcttagcctgggctgtagctatgata 11040
 aaccggcaggagattgggtggaacctcgtcttataccatcgcagttgcttccctgggtaa 11100
 ggagtgccctgtaactcctgctgcttcaatcacacagctcctcctgtgaaaaggaaagct 11160
 gggttctatgaatggacttaaggttaagaagtcacataaatcccacaggcactgttttg 11220
 ctccagctagaaaaataaatgcagatgtcattaaaagacttactttaaaatgtttatctt 11280
 attgccaactactacttccctgcccactttttctccattcactttaaaagctcaaggcta 11340
 ggtggctcatgctgtaatcccagcactttgggaggtgaggggggcagatcacctgagg 11400
 tgggactttgagaccgctgggacaacatggtgaaaccccatcttaataaaaaatataa 11460
 aaatagccaggttggtggcgcacctgtggtcccagctactctggggctgaggcatga 11520

도면1e

gaatcgcttgaaccgggagtgagggttgcaattgagctgagatcatgcaacctcactcca 11580
 gcctgggcaacaaagattccatctcaaaaaaaaaaaaaagccaggccacagtggtctcatg 11640
 cctggaatcccagcacttttgaagctgaggcagcagatcacttgagggttaggatttca 11700
 agaccagcctggctaacatagtaaaagcctgtctctactaaaaatacaaaaattagccag 11760
 gtatggtggcagctctgtagcccagctactcaggagactgaggcaggagaatcactt 11820
 gaaccgggaagtgggggggtgcagtgaaccaagatcacgccactgcattccagcctggg 11880
 caacagagcaagactccatctcaaaaaaaaaaagtctatcttcttgaataaaaatcttccg 11940
 aagtttaacttttaggaataaaactattaaaccgctatttactcatccagatacccacc 12000
 ccttgttgagattctctcccaattatcaaaatgtgtagcatatttaactaccaagagct 12060
 aaacataattaaagactgaaatgtatttaagaaggatgtataggccagcagcgtgtctcac 12120
 gctgtaatcccaacactttgggaggccaagtccggcggatcacgaggtcaggagatgga 12180
 gaccatcctggccaacatggtgaaaccccctctctactaaaaatacaaaaattagccagg 12240
 caggtggcaggcactgtaatcccagctactccagaggtgagggcaggacaatcacttga 12300
 acctgggagggcagaggtgcagtgagctgaggttgtaccaattgcaactccagcctaggt 12360
 acgagcaacactccatctcaaaaaaaaaaaaaaaagatgataatttggaaactgtta 12420
 agaggcattttaaga 12436

도면2

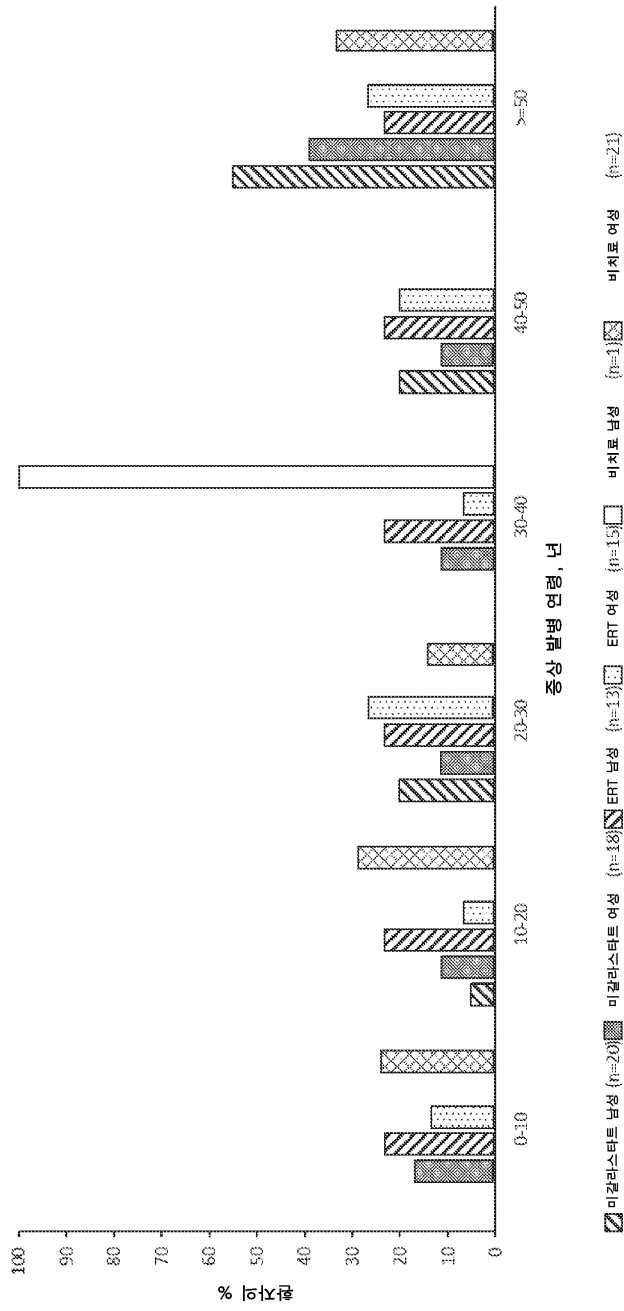
MQLRNPELHL	GCALALRFLA	LVSWDIFGAR	ALDNGLARTP	TMGWLHWERF	MCNLDCQEPP	60
DSCISEKLFM	EMAEMLVSEG	WKDAGYEYLC	IDDCWMAPQR	DSEGRLOADP	QRFPHGIRQL	120
ANYVHSGKGLK	LGIYADVGNK	TCAGFPGSFG	YYDIDAQTFA	DWGVDLLKFD	GCYCDSLENL	180
ADGYKHMSLA	LNRTGRSIVY	SCEWPLYMWP	FQKPNYTEIR	QYCNHWRNFA	DIDDSWKSIIK	240
SILDWTSFNQ	ERIVDVAGPG	GWNDPDLVI	GNFGLSWNQQ	VTQMALWAIM	AAPLFMSNDL	300
RHISPOAKAL	LQDKDVIAIN	QDFPLGKQGYQ	LRQGDNFVW	ERPLSGLAWA	VAMINRQEIG	360
GPRSYTIIAVA	SLGKGVACNP	ACFITQLLPV	KRKLGFYEW	SRLRSHINPT	GTVLLQLENT	420
MQMSLKDLL						429

도면3

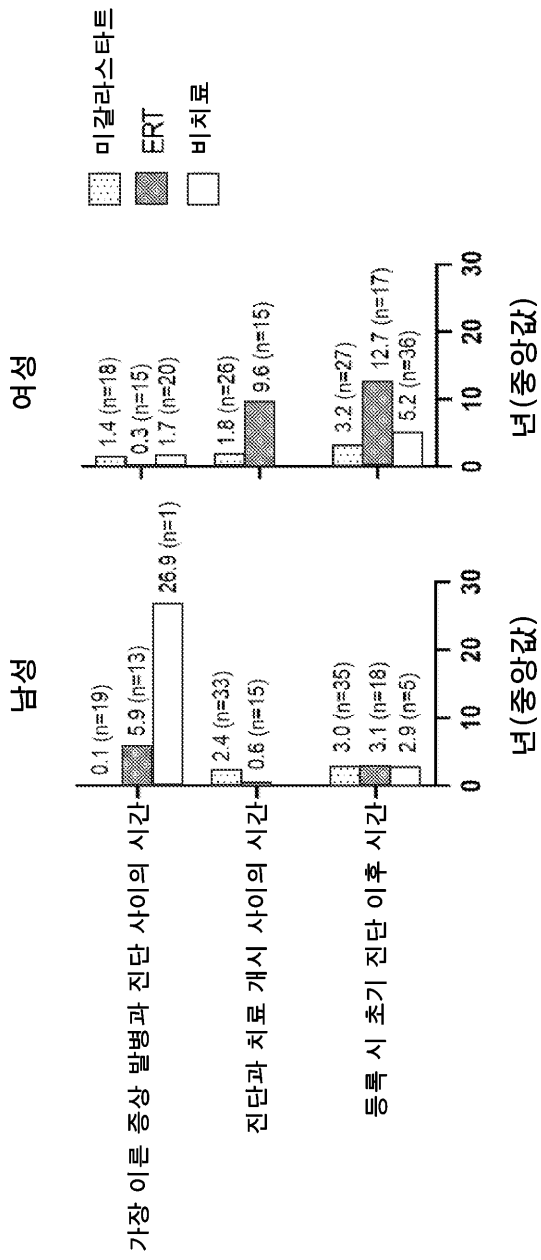
Atgcagctgaggaatcccgagctccacctgggctgtgctctggctctgcggttctctggcc	60
Ctctgtgctcctgggaocctccctggcgtctagggccctcgataacggactggcccggaacccc	120
Acaatgggatggctccactgggaaaggttcatgtgcaatctggactgtcaggaggaacccc	180
Gactcctgcatcagcgaaaagctcttcatggagatggccgagctgatggtgagcgagggc	240
Tggaaggacgcggctacgagtatctgtgcatcgatgactgctggatggccctcaaagg	300
Gactcggaaaggcaggctgcaggctgatccccaaaggtttccccacggaatccggcagctc	360
Gccaaactaogtgcattccaaggcctcaagctcggcatctacgccgaogtgggcaacaaa	420
Acatgcccggattccccggcagcttggctactacgacatcgacgcccagacattcgct	480
Gattggggagtggacctgctgaagttcgacggctgttactgogattccctggaaaacctg	540
Gccgacggctacaaaacacatgtccctcgccctgaaccggacaggcaggtccatcgtgtac	600
Agctgogagtggccctgtacatgtggcctttccagaagcccaactacacagagatcagg	660
Cagtactgcaaccaactggaggaaacttcgctgacatcgacgactcctggaagagcatcaag	720
Agcatcctggactggaccagcttcaaccaggagaggatcgtggacgtggctggaccggga	780
Gctggaaogaccccgatatgctggtgattggcaacttcggactgagctggaaccagcag	840
Gtgacccagatggcctgtgggcccattatggccgctcccctgttcatgtccaacgacctg	900
Aggcacatcagccccaggccaaggctctgctgcaggacaaggatgtgatcgccatcaac	960
Caggacccccctgggcaagcagggtaccagctgaggcaaggagataacttcgaggtgtgg	1020
Gagagggccctgtccggactggcttgggocgtggccatgatcaatcggcaggagatcggc	1080
Ggacccccgtcctaaccattgtctgtggccagcctgggaaaaggagtgcctgcaacccc	1140
Gcctgcttcattaccagctgctccccgtgaagcggaaagctgggcttctatgagtggacc	1200
Agcaggctgaggtcccataatcaatcctaccggcaccgctcctcctccagctcgagaatacc	1260
Atgcagatgagcctcaaggatctgctgtga	1290

도면4a

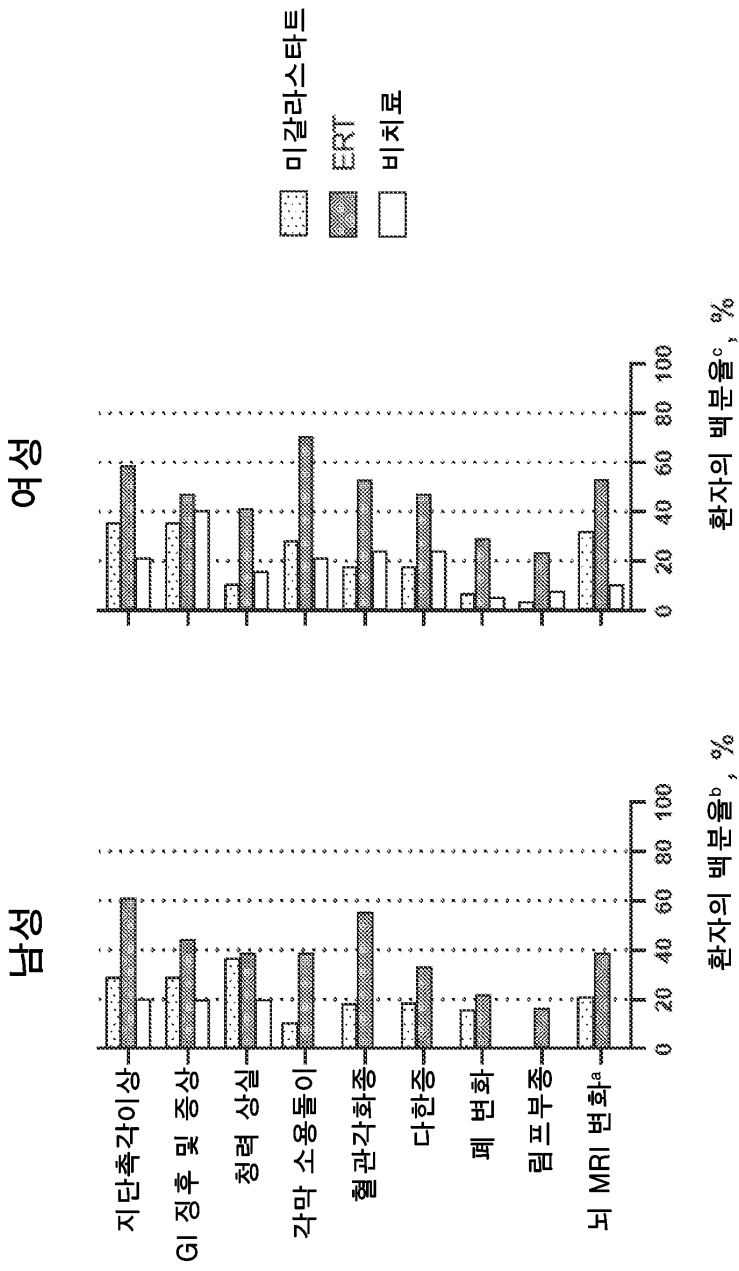
증상 발병 연령의 분포



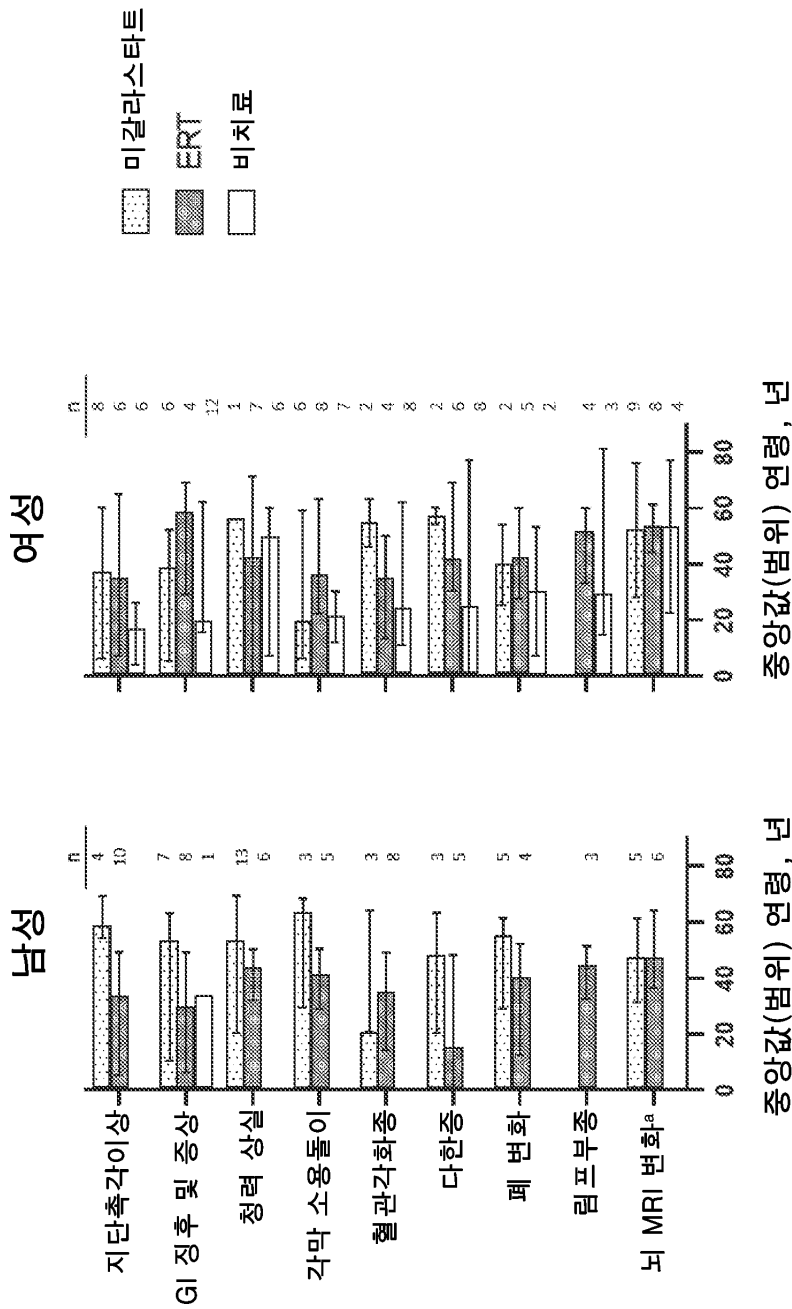
도면4b



도면5a



도면5b



서열 목록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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