



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0128676
(43) 공개일자 2020년11월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/445 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/445 (2013.01)
A61P 43/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7025691
(22) 출원일자(국제) 2019년02월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년09월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/016841
(87) 국제공개번호 WO 2019/157047
국제공개일자 2019년08월15일
(30) 우선권주장
62/626,955 2018년02월06일 미국(US)

(71) 출원인
아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 08512 뉴저지주 크랜버리 세다 브룩 드라이브 1
(72) 발명자
마스, 제이
미국 08512 뉴저지주 크랜버리 세다 브룩 드라이브 1, 아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드
(74) 대리인
최은선

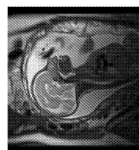
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 **임신 환자의 파브리병 치료를 위한 미갈라스타트의 용도**

(57) 요약

파브리 질병으로 진단된 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 소정 방법은 임신한 환자를 치료 유효 용량의 미갈라스타트 또는 이의 염으로 치료한다. 다른 방법은 가임 환자를 치료 유효 용량의 미갈라스타트 또는 이의 염으로 치료한다. 또한, 임신한 환자가 미갈라스타트로 치료받는 동안의 성공적인 임신 결과가 설명된다.

대표도 - 도4



명세서

청구범위

청구항 1

필요로 하는 임신한 환자에서 파브리 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 2일 1회의 빈도로 약 100 mg 내지 약 150 mg 자유 염기 등가물(FBE)의 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료 유효 용량을 포함하는 제형물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자는 치료를 개시한 후 임신한, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 환자는 치료를 개시하기 전에 치료 중 효과적인 피임법을 사용하도록 지시받지 않은, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 환자는 치료 동안 효과적인 피임법을 사용하지 않은, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 환자는 치료를 개시하기 전에 임신한, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 환자는 치료를 개시하기 전에 임신한 것으로 알려져 있지 않은, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 환자의 임신이 확인되면 중단되는, 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 환자는 치료를 개시하기 전에 임신한 것으로 알려져 있는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 임신 결과 재태 기간이 적어도 37주인 아이가 태어나는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 임신 결과 아이의 재태 기간에 따라 정상 체중의 아이가 태어나는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 임신 결과 선천성 결함이 없는 아이가 태어나는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효 용량은 약 123 mg 자유 염기 등가물(FBE)의 미갈라스타트 또는 이의 염인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효 용량은 약 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 미갈라스타트의 염은 미갈라스타트 하이드로클로라이드인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 치료 유효 용량은 약 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 2주 동안 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 임신 중에 적어도 6주 동안 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 12주 동안 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 후 첫 삼분기 동안 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 후 두 번째 삼분기 동안 투여되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 후 처음 16주 동안 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 고체 투여형을 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 경구 투여형을 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 경구 투여형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함하는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 α -갈락토시다제 A 내에 HEK 검정 순응 돌연변이가 있는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 돌연변이는 약리학적 참조 표에 개시되어 있는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 약리학적 참조 표는 파브리 질병 치료에 승인된 미갈라스타트 제품의 제품 라벨에 제공되는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 약리학적 참조 표는 GALAFOLD®의 제품 라벨에 제공되는, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 약리학적 참조 표는 웹사이트에서 제공되는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 웹사이트는 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com 중 하나 이상인, 방법.

청구항 31

여성 가임 환자에서 파브리 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 2일 1회의 빈도로 약 100 mg 내지 약 150 mg 자유 염기 등가물(FBE)의 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료 유효 용량을 포함하는 제형물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 치료를 개시하기 전에 치료 중 효과적인 피임법을 사용하도록 지시받지 않은, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 환자는 치료를 개시한 후 임신한, 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 환자는 치료 동안 효과적인 피임법을 사용하지 않은, 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 치료는 환자의 임신이 확인되면 중단되는, 방법.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 임신 결과 재태 기간이 적어도 37주인 아이가 태어나는, 방법.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 임신 결과 아이의 재태 기간에 따라 정상 체중의 아이가 태어나는, 방법.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 임신 결과 선천성 결함이 없는 아이가 태어나는, 방법.

청구항 38

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효 용량은 약 123 mg 자유 염기 등가물(FBE)의 미갈라스타트 또는 이의 염인, 방법.

청구항 39

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효 용량은 약 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기인, 방법.

청구항 40

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 미갈라스타트의 염은 미갈라스타트 하이드로클로라이드인, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 치료 유효 용량은 약 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드인, 방법.

청구항 42

제31항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 적어도 2주 동안 투여되는, 방법.

청구항 43

제31항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 적어도 6주 동안 투여되는, 방법.

청구항 44

제31항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 적어도 12주 동안 투여되는, 방법.

청구항 45

제32항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 2주 동안 투여되는, 방법.

청구항 46

제32항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 6주 동안 투여되는, 방법.

청구항 47

제32항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 12주 동안 투여되는, 방법.

청구항 48

제32항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 후 첫 삼분기 동안 투여되는, 방법.

청구항 49

제32항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 후 두 번째 삼분기 동안 투여되는, 방법.

청구항 50

제32항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 환자의 임신 후 처음 16주 동안 투여되는, 방법.

청구항 51

제31항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 고체 투여형을 포함하는, 방법.

청구항 52

제31항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 제형물은 경구 투여형을 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 경구 투여형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함하는, 방법.

청구항 54

제31항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 α -갈락토시다제 A 내에 HEK 검정 순응 돌연변이가 있는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 돌연변이는 약리학적 참조 표에 개시되어 있는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 약리학적 참조 표는 파브리 질병 치료에 승인된 미갈라스타트 제품의 제품 라벨에 제공되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 약리학적 참조 표는 GALAFOLD®의 제품 라벨에 제공되는, 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 약리학적 참조 표는 웹사이트에서 제공되는, 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 웹사이트는 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com 중 하나 이상인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명의 원리 및 구현에는 일반적으로 특히 임신한 환자 또는 가임 환자에서 파브리 질병의 치료를 위한 약리학 적 샤페론의 용도에 관한 것이다.
- [0002] 서열 목록에 대한 참조
- [0003] "00790785.TXT"(22 Kb, 2019년 2월 6일 생성)로 식별된, 본원과 함께 제출된 서열 목록 텍스트 파일은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0004] 여러 인간 질병은 그 안정성을 감소시키고 이것이 적절히 폴딩되는 것을 방지할 수 있는 단백질의 아미노산 서열에 변화를 유도하는 돌연변이로 일어난다. 단백질은 일반적으로 소포체, 또는 ER로 알려져 있는 세포의 특정 영역에서 폴딩된다. 세포는 단백질이 일반적으로 단백질 수송으로 언급되는 공정인 ER로부터 세포 내 적절한 목적지로 이동할 수 있기 전에 이의 정확한 3차원 형태로 폴딩되도록 보장하는 품질 제어 기전을 갖는다. 잘못 폴딩된 단백질은 종종 ER에서 최초 보유된 후 품질 제어 기전에 의해 제거된다. 소정 경우에서, 잘못 폴딩된 단백질은 제거되기 전에 ER에 축적될 수 있다. ER 내 잘못 폴딩된 단백질의 보유는 이의 적절한 수송을 방해하고, 결과적으로 감소된 생물학적 활성은 손상된 세포 기능 및 궁극적으로 질병으로 이어질 수 있다. 또한, ER 내 잘못 폴딩된 단백질의 축적은 세포 상에서 다양한 유형의 스트레스를 야기할 수 있고, 이는 또한 세포 기능부전 및 질병에 기여할 수 있다.
- [0005] 리소좀 저장 질병(LSD)은 리소좀 효소를 인코딩하는 유전자의 돌연변이로 인한 리소좀 효소의 결핍을 특징으로 한다. 이로 인해 지질, 탄수화물 및 다당류를 포함하는 이들 효소의 기질이 병리적으로 축적된다.
- [0006] 파브리 질병은 α-갈락토시다제 A 유전자(*GLA*)의 돌연변이로 인한 리소좀 효소 α-갈락토시다제 A(α-Gal A)의 결핍으로 인해 발생하는 글리코스핑고지질 대사의 진행성 X-연관 선천적 오류이다. X-연관 장애임에도 불구하고, 여성은 다양한 수준의 임상 증상을 나타낼 수 있다. 파브리는 발병률이 남성 40,000명 중 1명과 일반 인구 117,000명 중 1명 사이로 추정되는 희귀 질병이다. 더욱이, 고전적인 징후와 증상을 나타내지 않기 때문에 과소 진단될 수 있는 파브리 질병의 후기 발병 표현형의 변종이 존재한다. 이것과 파브리 질병에 대한 신생아 선별 검사는 파브리 질병의 실제 발병률이 현재 추정되는 것보다 더 높을 수 있음을 시사한다.
- [0007] 치료를 받지 않으면, 파브리 환자의 기대 수명이 줄어들고, 신장, 심장 및/또는 중추 신경계에 영향을 미치는 혈관 질병으로 인해 일반적으로 40대 또는 50대에 사망한다. 효소 결핍은 신체 전체에 걸쳐 혈관 내피 및 내장 조직에서 기질 글로보트리아오실세라마이드(GL-3)의 세포내 축적을 초래한다. 글리코스핑고지질 침착으로 인한 신장 기능의 점진적인 악화와 질소혈증의 발달은 보통 30대 내지 50대에 발생하지만, 빠르면 20대에 발생할 수 있다. 신장 병변은 반접합성(남성) 및 이형접합성(여성) 환자 둘 모두에서 발견된다.
- [0008] 파브리 질병으로 인한 심장병은 대부분의 남성과 많은 여성에서 발생한다. 초기 심장 소견에는 좌심실 비대, 판막 침범 및 전도 이상이 포함된다. 승모판 부전증은 전형적으로 아동기 또는 청소년기에 나타나는 가장 빈번한 판막 병변이다. 뇌혈관 증상은 주로 다초점 소혈관 침범으로 발생하며, 혈전증, 일시적 허혈성 발작, 기저 동맥 허혈 및 동맥류, 발작, 편마비, 반감각소실, 실어증, 미로 장애 또는 뇌출혈을 포함할 수 있다. 뇌혈관 발현의 평균 개시 연령은 33.8세이다. 나이가 들면서 성격 변화와 정신병적 행동이 나타날 수 있다.
- [0009] 파브리 질병은 일반적으로 피부과 증상, 가장 일반적으로 혈관각화증(신체의 모든 부위에 존재할 수 있는 작은 구진)을 나타낸다. 혈관각화증은 직경이 최대 수 밀리미터 크기에 이르는 암적색 또는 자주색 피부 병변으로 나타난다. 병변은 일반적으로 청소년기 또는 젊은 성인기에 나타나며 나이가 들면서 증가할 수 있다. 기타 피부과 및 연조직 관련 증상으로는 말단감각이상, 비정상적인 발한(땀감소증 및 다한증) 및 림프부종이 포함된다. 피부 혈관 병변의 존재와 정도는 전신 질병의 중증도와 관련이 있을 수 있다.

- [0010] 피부과 증상 외에도, 환자는 사지의 작열통과 같은 신경병증을 자주 경험한다(말단감각이상 - 종종 손과 발). 환자는 또한 사지의 통증으로 시작하여 내부로 퍼지는 통증 위기를 경험할 수 있으며 이는 며칠 동안 지속될 수 있다. 신경병성 통증은 체성 감각 신경계 손상으로 인한 통증이다. 피부, 상피 조직, 골격근, 뼈와 관절, 내부 기관 및 심혈관 시스템 내의 것들을 포함하여 많은 유형의 감각 수용체가 영향을 받는다.
- [0011] 파브리 질병에 대한 현재 승인된 치료법은 효소 대체 치료법("ERT")이다. 두 가지 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. 이들 두 가지 형태의 ERT는 정맥내로 투여되는 효소의 재조합 형태로 환자의 부적절한 α-Gal A 활성을 보상하기 위한 것이다. ERT는 많은 환경에서 효과적이지만 치료에도 한계가 있다. 예를 들어, 이 두 가지 α-Gal A 제품은 뇌졸중의 충분한 위험을 감소시키는 것으로 입증되지 않았고, 심장 근육은 치료에 천천히 반응하며, 신장의 일부 세포 유형에서 GL-3 제거가 제한된다.
- [0012] 파브리 질병을 치료하는 또 다른 접근법은 소위 약리학적 샤페론(PC)이라 불리는 것을 사용한 치료였다. 이러한 PC에는 α-Gal A의 소분자 억제제가 포함되며, 이는 α-Gal A에 결합하여 돌연변이 효소와 상응하는 야생형 모두의 안정성을 증가시킬 수 있다. 그러나 PC 치료법을 위한 성공적인 후보는 ER 밖으로 수송을 허용하는 형태로 안정화되고 폴딩될 가능성이 있는 효소의 생산을 초래하는 돌연변이를 가져야 한다. 넌센스 돌연변이, 또는 샤페론의 결합을 방지하는 촉매 도메인에서의 돌연변이와 같이 효소를 심각하게 절단하는 돌연변이는 PC 치료법을 사용하여 "구조 가능"하거나 "증강 가능"하지 않을 것이며, 즉, PC 치료법에 반응하지 않을 것이다.
- [0013] 1-테옥시갈락토노지리마이신으로도 알려진 미갈라스타트는 효소에 선택적으로 결합함으로써 돌연변이체 α-Gal A의 약리학적 샤페론 역할을 하여 그 안정성을 높이고 효소가 올바른 3차원 형태로 폴딩되는 것을 돕는다. 이러한 α-Gal A의 안정화는 세포의 품질 제어 기전이 효소를 적절하게 폴딩된 것으로 인식하여 효소의 리소좀으로의 수송을 증가시켜 이의 의도된 생물학적 기능인 GL-3의 대사를 수행할 수 있도록 한다. ER에서 리소좀으로 α-Gal A의 적절한 수송을 복원한 결과, 미갈라스타트 하이드로클로라이드도 ER에서 잘못 폴딩된 단백질의 축적을 감소시켜 세포에 대한 스트레스, 및 파브리 질병의 기여 요인일 수 있는 일부 염증-유사 반응을 완화할 수 있다. 전 세계 파브리 환자의 대략 35% 내지 50%가 미갈라스타트로 치료할 수 있는 돌연변이가 있는 것으로 추정된다.
- [0014] 미갈라스타트 및 그 염인 미갈라스타트 하이드로클로라이드에 대한 여러 시험관내 및 생체내 전임상 연구와 임상 연구가 수행되었다. 미갈라스타트는 세포내 α-Gal A 단백질의 양을 증가시키고 돌연변이체 효소의 리소좀으로의 운송을 증가시키는 것으로 나타났다. 또한, 일반적으로 내약성이 우수하였다. 그러나 임신한 토끼에게 고용량을 시험했을 때, 발생 독성이 관찰되었다. 이러한 용량이 또한 모체 독성이 있다는 사실에도 불구하고, 미갈라스타트는 현재 임신 중 사용이 권장되지 않는다.
- [0015] 따라서, 임신한 환자의 파브리 질병 치료를 위한 치료법이 여전히 필요하다.

발명의 내용

- [0016] 요약
- [0017] 본 발명의 일 양태는 이를 필요로 하는 임신한 환자에서 파브리 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 양태의 다양한 구현예에서, 이 방법은 2일 1회의 빈도로 약 100 mg 내지 약 150 mg 자유 염기 등가물(FBE)의 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료 유효 용량을 포함하는 제형물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0018] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 치료를 개시한 후 임신한다. 일부 구현예에서, 환자는 치료를 개시하기 전에 치료 중 효과적인 피임법을 사용하도록 지시받지 않았다. 일부 구현예에서, 환자는 치료 동안 효과적인 피임법을 사용하지 않는다.
- [0019] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 치료를 개시하기 전에 임신한 상태이다. 일부 구현예에서, 환자는 치료를 개시하기 전에 임신한 것으로 알려져 있다. 일부 구현예에서, 환자는 치료를 개시하기 전에 임신한 것으로 알려져 있지 않다.
- [0020] 일부 구현예에서, 치료는 환자의 임신이 확인되면 중단된다.
- [0021] 하나 이상의 구현예에서, 환자의 임신 결과 재태 기간이 적어도 37주인 아이가 태어난다. 일부 구현예에서, 환자의 임신 결과 아이의 재태 기간에 따라 정상 체중의 아이가 태어난다. 일부 구현예에서, 환자의 임신 결과 선천성 결함이 없는 아이가 태어난다.

- [0022] 하나 이상의 구현예에서, 치료 유효 용량은 약 123 mg FBE의 미갈라스타트 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 치료 유효 용량은 약 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기이다. 일부 구현예에서, 치료 유효 용량은 약 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드이다.
- [0023] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트의 염은 미갈라스타트 하이드로클로라이드이다.
- [0024] 하나 이상의 구현예에서, 제형물은 적어도 2주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 적어도 6주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 적어도 12주 동안 투여된다.
- [0025] 하나 이상의 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 2주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 6주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 12주 동안 투여된다.
- [0026] 하나 이상의 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 후 첫 삼분기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 후 두 번째 삼분기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 후 처음 16주 동안 투여된다.
- [0027] 하나 이상의 구현예에서, 제형물은 고체 투여형을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형물은 경구 투여형을 포함한다. 일부 구현예에서, 경구 투여형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 양태는 여성 가임 환자에서 파브리 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 양태의 다양한 구현예에서, 이 방법은 2일 1회의 빈도로 약 100 mg 내지 약 150 mg FBE의 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료 유효 용량을 포함하는 제형물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 치료를 개시하기 전에 치료 중 효과적인 피임법을 사용하도록 지시받지 않는다.
- [0029] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 치료를 개시한 후 임신한다. 일부 구현예에서, 환자는 치료 동안 효과적인 피임법을 사용하지 않는다.
- [0030] 일부 구현예에서, 치료는 환자의 임신이 확인되면 중단된다.
- [0031] 하나 이상의 구현예에서, 환자의 임신 결과 재태 기간이 적어도 37주인 아이가 태어난다. 일부 구현예에서, 환자의 임신 결과 아이의 재태 기간에 따라 정상 체중의 아이가 태어난다. 일부 구현예에서, 환자의 임신 결과 선천성 결함이 없는 아이가 태어난다.
- [0032] 하나 이상의 구현예에서, 치료 유효 용량은 약 123 mg FBE의 미갈라스타트 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 치료 유효 용량은 약 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기이다. 일부 구현예에서, 치료 유효 용량은 약 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드이다.
- [0033] 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트의 염은 미갈라스타트 하이드로클로라이드이다.
- [0034] 하나 이상의 구현예에서, 제형물은 적어도 2주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 적어도 6주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 적어도 12주 동안 투여된다.
- [0035] 하나 이상의 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 2주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 6주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 중에 적어도 12주 동안 투여된다.
- [0036] 하나 이상의 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 후 첫 삼분기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 후 두 번째 삼분기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 제형물은 환자의 임신 후 처음 16주 동안 투여된다.
- [0037] 하나 이상의 구현예에서, 제형물은 고체 투여형을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형물은 경구 투여형을 포함한다. 일부 구현예에서, 경구 투여형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.
- [0038] 다양한 구현예가 아래에 기재된다. 아래에 기재된 구현예는 아래에 기재된 바와 같이 조합될 뿐만 아니라, 본 발명의 범위에 따른 다른 적합한 조합으로 조합될 수 있음이 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0039] 본 발명의 추가 특징은 다음의 서면 설명 및 첨부된 도면으로부터 명백해질 것이며, 여기서:

도 1a 내지 도 1e는 인간 야생형 GLA 유전자의 전장 DNA 서열(SEQ ID NO: 1)을 나타내고;

도 2는 야생형 α -Gal A 단백질(SEQ ID NO: 2)을 나타내고;

도 3은 야생형 α -Gal A 단백질을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 3)을 나타내고;

도 4는 환자의 임신 동안 관상면의 태아 자기공명영상(MRI) 이미지를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 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.
- [0041] 본 발명의 다양한 양태는 임신한 환자에서 파브리 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 여성 가임 환자에서 파브리 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 놀랍게도 임신 후 첫 16주 동안 미갈라스타트로 치료받은 환자에게서 결함이나 다른 이상 없이 "정상적인" 아이가 태어났다는 사실이 발견되었다. 더 나아가, 파브리 질병은 환자 또는 성장 중인 아이에게 불리한 영향을 미치지 않고 임신한 환자에서 미갈라스타트로 성공적으로 치료될 수 있다고 여겨진다.
- [0042] 정의
- [0043] 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 제형물 및 방법을 설명하고 이를 어떻게 제조하고, 사용하고, 수행하는지에 대한 추가 지침을 제공한다.
- [0044] 용어 "파브리 질병"은 결핍 리소좀 α -갈락토시다제 A 활성으로 인한 글리코스핑고지질 이화작용의 X-연관 선천성 오류를 나타낸다. 상기 결함은 심장, 신장, 피부 및 다른 조직의 혈관 내피 리소좀에서 글로보트리아오실세라마이드("GL-3", Gb₃ 또는 세라마이드 트리핵소사이드로도 알려져 있음) 및 관련 글리코스핑고지질의 축적을 유발한다.
- [0045] "보인자"는 결함 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.
- [0046] "환자" 또는 "대상체"는 여성 인간을 나타낸다.
- [0047] "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 심하게 영향받는다.
- [0048] 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 SEQ ID NO: 1 및 도 1a 내지 도 1e에 나타낸다. 인간 α -Gal A 효소는 429개 아미노산으로 구성되며 GenBank Accession No. X14448.1 및 U78027.1에서 이용 가능하며 SEQ ID NO: 2 및 도 2에 나타낸다. SEQ ID NO: 1의 코딩 영역(즉 엑손)만을 포함하는 핵산 서열은 도 3(SEQ ID NO: 3)에 나타낸다.
- [0049] 용어 "돌연변이체 단백질"에는 통상 ER에 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.
- [0050] 일 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.
- [0051] 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 사페론 효과를 발휘함을 의미한다. 보다 구체적으로, 상기 용어는 내인성 사페론, 예컨대 BiP 또는 다양한 단백질, 예컨대 글리세롤, DMSO 또는 중수소화수에 대해 비-특이적 사페론 활성을 실증한 비-특이적 제제, 즉 화학적 사페론을 나타내지 않는다. 본 발명에서, SPC는 가역적인 경쟁적 억제제일 수 있다.

[0052] 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 억제는 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.

[0053] 본원에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합하는"은 약리학적 사페론과 단백질, 예컨대 α -Gal A의 상호작용, 구체적으로 약리학적 사페론과의 접촉에 직접 참여하는 단백질의 아미노산 잔기와의 상호작용을 나타낸다. 약리학적 사페론은 표적 단백질, 예컨대 α -Gal A에 특이적으로 결합하여, 관련 또는 미관련 단백질의 일반 그룹이 아니라 단백질 상에서 사페론 효과를 발휘한다. 임의의 주어진 약리학적 사페론과 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.

[0054] "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.

[0055] 본원에서 사용되는 용어 " α -Gal A 활성을 증강시키는" 또는 " α -Gal A 활성을 증가시키는"은 α -Gal A에 대해 특이적인 약리학적 사페론과 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. 일 구현예에서, 세포 내 α -Gal A의 양 증가는 SPC로 처리된 세포로부터 용해액 중 인공 지질의 가수분해를 측정함으로써 측정된다. 가수분해의 증가는 증가된 α -Gal A 활성을 시사한다.

[0056] 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.

[0057] "반응체"는 리소좀 저장 질병, 예컨대 파브리 질병으로 진단된 또는 이를 갖는 것으로 추정되는 개체이며, 그 세포는 SPC와의 접촉에 반응하여 각각 충분히 증가된 α -Gal A 활성 및/또는 증상의 완화 또는 대리 마커의 개선을 나타낸다. 파브리에 대한 대리 마커 개선의 비제한적 예는 리소-GB3 및 미국 특허 출원 공개 제US 2010-0113517호에 개시된 것들이다.

[0058] US 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; 심장 비대(특히 좌심실)의 감소, 판막 기능부전 및 부정맥의 완화; 단백뇨의 완화; 지질, 예컨대 CTH, 락토실세라마이드, 세라마이드의 감소된 소변 농도 및 글루코실세라마이드 및 스펅고미엘린의 증가된 소변 농도; 사구체 상피 세포 내 라미네이트된 붕입체(체브라 바디)의 부재; 신장 기능의 개선; 땀감소증의 경감; 혈관화종의 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.

- [0059] 하나 이상의 상기 언급된 반응을 달성하는 용량은 "치료 유효 용량"이다.
- [0060] 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, 애주번트, 부형제 또는 비히클을 나타낸다. 이러한 약제학적 담체는 멸균 액체, 예컨대 물 및 오일일 수 있다. 물 또는 수용액 염수 용액 및 수성 텍스트로스와 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.
- [0061] 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도에 따라 측정되는 양에 대해 허용 가능한 오차 범위를 의미한다. 전형적인, 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20퍼센트(%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 보다 바람직하게는 5% 이내이다. 대안적으로 그리고 특히 생물학적 시스템에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 10-배 수준 이내, 바람직하게는 10-배 또는 5-배 이내, 보다 바람직하게는 2-배 이내인 평균 값일 수 있다. 본원에서 주어지는 수치량은 달리 언급되지 않는 한 근사치로서, 명시적으로 언급되지 않는 경우 용어 "약" 또는 "대략"이 추정될 수 있음을 의미한다.
- [0062] 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.
- [0063] 용어 "임신한"은 환자의 몸속에 성장하는 자식 또는 다른 아이가 있는 여성 환자를 나타낸다. 환자가 임신한 기간을 환자의 임신이라고 언급할 수 있다. 아래에 언급된 바와 같이, 환자의 임신 시작은 아이의 재태 기간과 일치하지 않을 수 있다. 따라서, 환자의 임신 기간과 그로 인한 아이의 재태 기간이 다를 수 있다.
- [0064] 용어 "임신하다"는 자식 또는 다른 아이의 임신을 나타낸다. 인간에서 이것은 난모세포(난자)와 정자가 결합하여 배아를 형성하는 순간이다. 본원에 언급된 바와 같이, 환자는 자신이 임신한 사실을 인식할 수도 있고 인식하지 못할 수도 있다.
- [0065] 용어 "가임 환자"는 임신 중이거나 임신할 수 있는 여성 환자를 나타낸다. 효과적인 피임법을 사용하고 있지만 그렇지 않으면 임신할 수 있는 환자를 여전히 가임 환자라고 한다.
- [0066] 용어 "임신한 것으로 알려진"은 임신인 것으로 양성 판정을 받은 환자를 나타낸다. 임신에 적합한 검사로는 소변 검사, 혈액 검사 또는 초음파 검사가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0067] 용어 "효과적인 피임법"은 환자가 임신하는 것을 방지하기 위해 신체적 또는 생리적 장벽("피임법")에 의존하는 임신을 예방하는 방법을 나타내며, 지시된 대로 사용될 때 약 90% 이상 효과적이다. 적합한 효과적인 피임법으로는 호르몬 피임약(알약, 주사(shot), 패치 등), 수술 방법(정관 절제술 또는 난관 결찰), 자궁 내 장치(IUD) 및 물리적 장벽(콘돔, 격막(diaphragm), 자궁 경부의 캡(cervical cap))이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0068] 용어 "재태 기간"은 출생 전 임신 중 자식 또는 아이의 나이의 일반적인 척도를 나타낸다. 재태 기간은 일반적으로 환자의 마지막 월경 주기가 끝난 날부터 측정된다. 따라서, 임신 초기의 아이는 이미 재태 기간이 대략 2주인 것으로 간주될 수 있다.
- [0069] 용어 "삼분기"는 임신 기간을 나타낸다. 임신은 전형적으로 거의 동일한 기간의 3번의 삼분기로 나뉜다. 인간에서 평균 재태 기간은 280일 또는 40주이다. 용어 "첫 삼분기"는 임신 초기부터 약 13주의 재태 기간까지의 기간을 나타낸다. 용어 "두 번째 삼분기"는 약 14주의 재태 기간부터 약 27주의 재태 기간까지의 기간을 나타낸다. "세 번째 삼분기"는 약 28주의 재태 기간부터 출산까지의 기간을 나타낸다.
- [0070] 용어 "정상 체중"은 출생시 아이의 성별과 재태 기간을 기준으로 출생 체중의 10번째 백분위수에서 90번째 백분위수 사이의 출생 체중을 나타낸다. 출생 체중 백분위수 차트는 일반적으로 펜턴 성장 차트(Fenton Growth Chart)로 당분야에 알려져 있다. 일 예로, 재태 기간 33주에 출생 체중 2000 g으로 태어난 남자 아이는 WHO 기준에 의하면 아동이 저체중으로 간주된다는 사실에 관계없이 정상 체중(50번째 백분위수)으로 간주될 것이다.
- [0071] 용어 "선천성 결함"은 미갈라스타트의 사용으로 인한 물리적 또는 생화학적 이상을 나타낸다. 다른 용어로, "선

천성 결함"은 미갈라스타트를 복용한 결과로 기형발생적 선천성 결함을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "선천성 결함"은 임신 중 다른 환경적 영향으로 인한 이상 또는 유전될 수 있는 임의의 유전적 이상(예컨대 α -gal A 돌연변이)을 의미하는 것으로 이해되어서는 안된다.

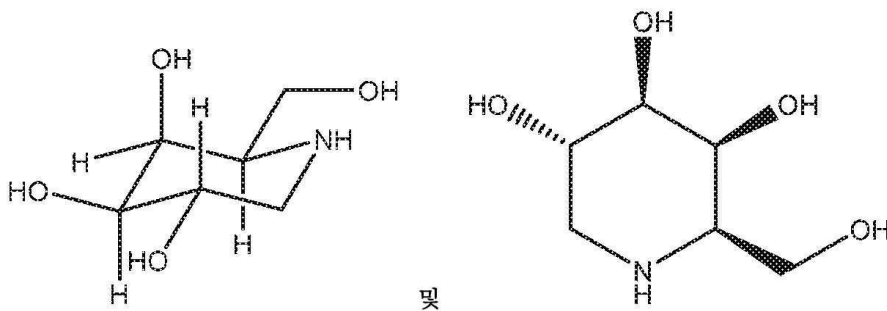
[0072] 본원에서 사용되는 용어 "자유 염기 등가물" 또는 "FBE"는 미갈라스타트 또는 이의 염에 존재하는 미갈라스타트의 양을 나타낸다. 달리 말하면, 용어 "FBE"는 미갈라스타트 자유 염기의 양, 또는 미갈라스타트 염에 의해 제공되는 미갈라스타트 자유 염기의 동등량을 의미한다. 예를 들어, 하이드로클로라이드 염의 중량으로 인해, 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드는 123 mg의 미갈라스타트의 자유 염기 형태만큼의 미갈라스타트만을 제공한다. 다른 염은 염의 분자량에 따라 상이한 전환 인자를 가질 것으로 예상된다.

[0073] 용어 "미갈라스타트"는 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 미갈라스타트 자유 염기 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(예컨대, 미갈라스타트 HCl)을 포괄한다.

[0074] 약리학적 샤페론

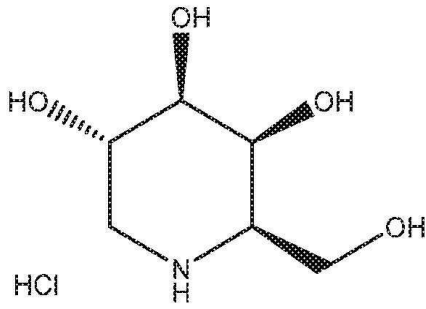
[0075] LSD와 연관된 효소의 소분자 억제제의 결합은 돌연변이체 효소 및 대응하는 야생형 효소 둘 다의 안정성을 증가시킬 수 있다(모두 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제6,274,597호; 제6,583,158호; 제6,589,964호; 제6,599,919호; 제6,916,829호, 및 제7,141,582호 참고). 특히, 몇몇 표적 리소좀 효소에 대한 특이적이고 선택적인 경쟁적 억제제인 글루코스 및 갈락토스의 소분자 유도체의 투여는 시험관내 세포에서 효소의 안정성을 효과적으로 증가시키며, 이에 따라 리소좀으로의 효소 수송을 증가시켰다. 따라서, 리소좀에서 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 "샤페론"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, 샤페론은 야생형 효소를 안정화시키고 ER에서 배출되어 리소솜으로 수송될 수 있는 효소의 양을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이 전략은 β -글루코세레브로시다제 및 α -글루코시다제를 포함하는 여러 리소솜 효소를 시험관내 및 생체내에서 증가시키는 것으로 나타났으며, 이들의 결핍은 각각 고셔병(Gaucher disease) 및 폼페병(Pompe disease)과 관련이 있다.

[0076] 하나 이상의 구현예에서, 약리학적 샤페론은 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

[0077] 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 사용되는 경우 수여받았을 양과 동등하도록 조정될 것이다. 미갈라스타트의 약학적으로 허용 가능한 염의 일 예는 미갈라스타트 HCl이다:



미갈라스타트 HCl

[0079]

[0080]

미갈라스타트는 저분자량 이미노당이며 GL-3의 말단 갈락토스의 유사체이다. 시험관내 및 생체내 약리학적 연구는 미갈라스타트가 약리학적 사페론으로 작용하여, 야생형 α-Gal A 및 그 유전형이 HEK 검정 순응 돌연변이로 언급되는 α-Gal A의 특정 돌연변이체 형태의 활성 부위에 대해 고친화도로 선택적이고 가역적으로 결합함을 실증하였다. 미갈라스타트 결합은 세포체에서 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 질병을 갖는 환자의 대략 30% 내지 50%는 HEK 검정 순응 돌연변이를 갖는다; 그 대부분은 질병의 고전적인 표현과 연관된다.

[0081]

HEK 검정 순응 돌연변이로는 적어도 약리학적 참조 표에 기재된 돌연변이(예컨대 GALAFOLD[®])와 같은 미갈라스타트 제품에 대한 미국 또는 국제 제품 라벨(International Product label)에 나열된 돌연변이가 포함된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "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 순응 돌연변이 또는 변이체를 포함하는 정보의 임의의 보관소를 나타낸다. HEK 검정 순응 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 찾을 수 있다.

[0082]

HEK 검정 순응 돌연변이에 대한 예시적인 약리학적 참조 표는 아래 표 1에 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, 이중 돌연변이가 동일한 염색체 상에 존재하는 경우(남성 및 여성), 그 환자는 이중 돌연변이가 표 1에서 하나의 엔트리(예컨대, D55V/Q57L)에 존재하는 경우 HEK 검정 순응인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 이중 돌연변이가 상이한 염색체 상에 존재하는 경우(여성에서만), 그 환자는 개별 돌연변이 중 어느 하나가 표 1에 존재하는 경우 HEK 검정 순응인 것으로 간주된다.

표 1

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 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.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C

[0083]

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
e.58G>C	c.G58C	A20P
e.59C>A	c.C59A	A20D
e.65T>G	c.T65G	V22G
e.70T>C 또는 c.70T>A	c.T70C 또는 c.T70A	W24R
e.70T>G	c.T70G	W24G
e.72G>C 또는 c.72G>T	c.G72C 또는 c.G72T	W24C
e.95T>C	c.T95C	L32P
e.97G>C	c.G97C	D33H
e.97G>T	c.G97T	D33Y
e.98A>G	c.A98G	D33G
e.100A>G	c.A100G	N34D
e.100A>C	c.A100C	N34H
e.101A>C	c.A101C	N34T
e.101A>G	c.A101G	N34S
e.102T>G 또는 c.102T>A	c.T102G 또는 c.T102A	N34K
e.103G>C 또는 c.103G>A	c.G103C 또는 c.G103A	G35R
e.104G>A	c.G104A	G35E
e.104G>C	c.G104C	G35A
e.104G>T	c.G104T	G35V
e.107T>C	c.T107C	L36S
e.107T>G	c.T107G	L36W
e.108G>C 또는 c.108G>T	c.G108C 또는 c.G108T	L36F
e.109G>A	c.G109A	A37T
e.110C>T	c.C110T	A37V
e.122C>T	c.C122T	T41I
e.124A>C 또는 c.124A>T	c.A124C 또는 c.A124T	M42L
e.124A>G	c.A124G	M42V
e.125T>A	c.T125A	M42K
e.125T>C	c.T125C	M42T
e.125T>G	c.T125G	M42R
e.126G>A 또는 c.126G>C 또는 e.126G>T	c.G126A 또는 c.G126C 또는 c.G126T	M42I
e.137A>C	c.A137C	H46P
e.142G>C	c.G142C	E48Q
e.152T>A	c.T152A	M51K
e.153G>A 또는 c.153G>T 또는 e.153G>C	c.G153A 또는 c.G153T 또는 c.G153C	M51I
e.159C>G 또는 c.159C>A	c.C159G 또는 c.C159A	N53K
e.157A>G	c.A157G	N53D
e.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
e.160C>T	c.C160T	L54F
e.161T>C	c.T161C	L54P
e.164A>G	c.A164G	D55G

[0084]

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A 또는 c.207C>G	c.C207A 또는 c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A 또는 c.216G>T 또는 c.216G>C	c.G216A 또는 c.G216T 또는 c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C 또는 c.261G>T	c.G261C 또는 c.G261T	E87D
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A 또는 c.288G>T 또는 c.288G>C	c.G288A 또는 c.G288T 또는 c.G288C	M96I
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H

[0085]

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C또는c.339T>A또는 c.339T>G	c.T337C또는c.T339A또는c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A또는c.408T>G	c.T408A또는c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.465T>A또는c.465T>G	c.T465A또는c.T465G	D155E
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C또는c.471G>T	c.G471C또는c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G또는c.525C>A	c.C525G또는c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W

[0086]

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T또는c.561G>A또는 c.561G>C	c.G561T또는c.G561A또는c.G561C	M187I
c.567G>C또는c.567G>T	c.G567C또는c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C또는c.609G>T	c.G609C또는c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
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.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I

[0087]

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A 또는 c.687T>G	c.T687A 또는 c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.720G>C 또는 c.720G>T	c.G720C 또는 c.G720T	K240N
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.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.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G 또는 c.747C>A	c.C747G 또는 c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.770C>G	c.C770G	A257G

[0088]

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.772G>C또는c.772G>A	c.G772C또는c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
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.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T또는c.831G>C	c.G831T또는c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T또는c.840A>C	c.A840T또는c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C또는c.868A>T	c.A868C또는c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A또는c.870G>C또는 c.870G>T	c.G870A또는c.G870C또는c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S

[0089]

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T또는c.886A>C	c.A886T또는c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A또는c.888G>T또는 c.888G>C	c.G888A또는c.G888T또는c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G또는c.897C>A	c.C897G또는c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T또는c.924A>C	c.A924T또는c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T또는c.936G>C	c.G936T또는c.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.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C또는c.963G>T	c.G963C또는c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A또는c.966C>G	c.C966A또는c.C966G	D322E

[0090]

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C또는c.978G>T	c.G978C또는c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
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.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T또는c.1074G>C	c.G1074T또는c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S

[0091]

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

[0092]

- [0093] α-Gal A에 대한 임의의 PC는 본 발명의 임의의 다른 구현예, 예를 들어 파브리 질병을 갖는 환자를 치료하는 방법, 파브리 질병으로 진단되거나 파브리 질병이 의심되는 환자에서 α-갈락토시다제 A를 증강시키는 방법, 파브리 질병으로 진단된 환자를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 α-갈락토시다제 A의 약리학적 샤페론의 용도 또는 파브리 질병으로 진단된 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 α-갈락토시다제 A의 약리학적 샤페론에 관한 구현예, 및 적절한 용량의 PC 및 임신 가능성이 있는 파브리 환자의 치료에 관한 구현예와 함께 사용될 수 있다.
- [0094] 제형화 및 투여
- [0095] 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.
- [0096] 미갈라스타트 또는 미갈라스타트의 염의 투여는 본원에서 "미갈라스타트 치료법"으로 언급된다.
- [0097] 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.
- [0098] 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 나타난 바와 같이, 상기 용량은 123 mg FBE의 미갈라스타트로 언급된다. 추가 구현예에서, 용량은 격일의 빈도로 투여되는 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드이다. 다른 구현예에서, 용량은 2일 1회의 빈도로 투여되는 123 mg의 미갈라스타트 자유 염기이다.
- [0099] 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.
- [0100] 따라서, 다양한 구현예에서, 미갈라스타트 치료법에는 2일 1회의 빈도로 123 mg FBE, 예컨대 2일마다 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드를 투여하는 단계가 포함된다.
- [0101] 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 소정 시기 동안일 수 있다. 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 2주, 예컨대 적어도 6주, 12주 또는 16주 또는 적어도 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주 또는 16주 동안 투여된다. 하나 이상의 구현예에서, 미갈라스타트는 적어도 28일, 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 6개월, 예컨대 적어도 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 16개월, 20개월, 24개월, 30개월 또는 36개월 또는 적어도 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년의 장기 미갈라스타트 치료법이다.
- [0102] 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. 일 실시예로서, 환자에게는 각각 150 mg 미갈라스타트 하이드로클로라이드 또는 동등 용량의 미갈라스타트 또는 하이드로클로라이드 염 이외의 이의 염을 함유하는 캡슐이 경구 투여된다.
- [0103] 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.
- [0104] 본 발명의 일 구현예에서, PC(예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)은 단독치료법으로서 투여되며, 예컨대 경구로 정제 또는 캡슐 또는 액체 형태, 주사용 멸균 수용액, 또는 투여 전 시험관내 효소 응집을 방지하기 위해 재구성 동안 또는 직후 대체 효소의 제형물에 첨가될 건조 동결건조된 분말을 포함하는 임의의 투여 경로에 적합한 형태일 수 있다.
- [0105] 샤페론 화합물이 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); 봉해제(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 비히클로의 구성을 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 사페론 화합물의 제어 방출을 제공하기 위해 적합하게 제형화될 수 있다.

[0106] 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.

[0107] 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 혼합한 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 혼합하여 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.

[0108] 제형물은 부형제를 함유할 수 있다. 제형물에 포함될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 부형제는 완충제, 예컨대 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제, 및 바이카보네이트 완충제, 아미노산, 요소, 알코올, 아스코르브산, 인지질; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 콜라겐 및 젤라틴; 염, 예컨대 EDTA 또는 EGTA, 및 나트륨 클로라이드; 리포솜; 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.

[0109] 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.

[0110] 사페론 화합물의 상술된 비경구 제형물의 투여는 조제물 볼루스의 주기적 주사에 의할 수도 있고, 또는 외부 저장소(예컨대 IV 백) 또는 내부 저장소(예컨대, 생-침식성(bio-erodible) 임플란트)로부터의 정맥내 또는 복강내 투여에 의해 투여될 수도 있다.

[0111] 약학 제형물 및 투여에 관한 구현예는 본 발명의 임의의 다른 구현예, 예를 들어 파브리 질병을 갖는 환자를 치료하는 방법, 파브리 질병으로 진단되거나 파브리 질병이 의심되는 환자에서 α-Gal A를 증강시키는 방법, 파브리 질병으로 진단된 환자를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 α-Gal A의 약리학적 사페론의 용도 또는 파브리 질병으로 진단된 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 α-Gal A의 약리학적 사페론에 관한 구현예, 및 순응 돌연변이, PC 및 이의 적절한 투여량에 관한 구현예와 조합될 수 있다.

[0112] 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, 리소좀 저장 장애, 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.

[0113] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 ERT에서 미갈라스타트 치료법으로 전환된다. 일부 구현예에서, ERT 상의 환자가 확인되며, 환자의 ERT가 중단되고, 환자는 미갈라스타트 치료법을 수여받기 시작한다. 미갈라스타트 치료법은 임의의 본원에 기재되는 방법에 따를 수 있다.

[0114] 본 명세서 전체에 걸쳐 "일 구현예", "소정 구현예", "다양한 구현예", "하나 이상의 구현예" 또는 "구현예"에 대한 언급은 구현예에 관해 기재되는 특정한 특성, 구조, 물질 또는 특징이 본 발명의 적어도 일 구현예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸쳐 다양한 위치에서 "하나 이상의 구현예에서", "소정 구현예에서", "다양한 구현예에서", "일 구현예에서" 또는 "구현예에서"와 같은 어구의 출현이 반드시 본 발명의 동일한 구현예를 언급하는 것은 아니다. 또한, 특정한 특성, 구조, 물질 또는 특징은 하나 이상의 구현예에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0115] 본원의 발명은 특정한 구현예에 대해 기재되었으나, 이들 구현예는 본 발명의 원리 및 적용을 단순히 예시하는 것임이 이해되어야 한다. 당업자에게는 다양한 변형 및 변이가 본 발명의 정신 및 범위에서 벗어나지 않고 본 발명의 방법 및 장치에 이루어질 수 있음이 자명할 것이다. 따라서, 본 발명에는 첨부되는 청구범위 및 이의 균등부의 범위 내인 변형 및 변이가 포함되는 것이다.

[0116] 실시예

[0117] 실시예 1: 임신 중 미갈라스타트로 치료받은 환자

[0118] 2005년 10월에, 백인 여성이 신장 생검 및 돌연변이 분석(GLA p.R112H)에 근거하여 파브리 질병 진단을 받았다. 2009년에, 환자는 아갈사다제 알파(agalsidase alfa)(ERT)를 사용하여 파브리 질병 치료를 시작했다. 치료 개시 후 환자는 신장, 심장 또는 신경계 증상의 진행을 보지 못했다.

[0119] 2012년 4월에, 환자의 단백뇨 수준은 187 mg/24시간이었다. 2012년 5월에, 환자의 단백뇨 수준은 83 mg/24시간이었다. 2012년 5월 말, 현재 35세인 환자는 미갈라스타트의 3상 임상 시험의 일원으로 참여하기 시작했다. 환자는 또한 호르몬 피임약을 복용하고 있었다.

[0120] 이 연구는 ERT-경험 파브리 환자를 대상으로 한 미갈라스타트 치료법의 3상 연구였다. 적격 환자는 16세 내지 74세였고 유전적으로-확인된 파브리 질병이 있었고; 12개월 이상 ERT를 받았고; 등록 시 사용된 인간 배아 신장-293(HEK) 검정을 기반으로 미갈라스타트에 반응할 수 있는 돌연변이체 단백질을 초래하는 GLA 돌연변이가 있었고; 추정 사구체 여과율(eGFR)이 30 ml/분/1.73 m² 이상이었고; 적어도 3개월 동안 안정된 ERT 용량 수준 및 요법이 있었다.

[0121] 적격성-기준선 평가에 따라 환자는 시험 그룹으로 무작위로 배정되었다. 시험 그룹은 18개월의 미갈라스타트 치료법(대조군 그룹은 ERT가 계속됨)을 받은 후 추가로 12개월의 미갈라스타트 치료법을 받을 계획이었다. 미갈라스타트 투약 요법은 격일로 150 mg의 미갈라스타트 하이드로클로라이드였다. 주요 목적은 18개월 치료 후 요오핵술 제거율(mGFR_{요오핵술})을 사용하여 측정된 GFR에 의해 평가된 신장 기능에 대한 미갈라스타트 대 ERT의 효과를 비교하는 것이었다. 2차 목적은 신장 기능(eGFR 및 24시간 소변 단백질에 의해 평가됨); 복합 임상 결과(신장, 심장, 뇌혈관 사건 또는 사망 발생까지의 시간으로 평가됨); 심장 기능(심초음파 검사로 평가됨) 및 환자 보고 결과(통증 및 삶의 질)에 대한 미갈라스타트 대 ERT의 효과를 비교하는 것이었다.

[0122] 2014년 2월(연구 21개월 후)에, 환자의 단백뇨 수준은 78 mg/24시간이었다. 2014년 5월에, 환자는 고혈압(131/68 mmHg) 징후를 나타내지 않고 단백뇨 수준이 2166 mg/24시간이었다. 그 당시 환자는 소변 검사를 통해 임신 음성 판정을 받았다.

[0123] 2014년 6월에, 지속적인 단백뇨(1000 mg/24시간 초과)는 신장 생검 및 혈액 검사를 촉발했다. 환자의 임신은 초음파 검사를 통해 확인되었으며 재태 기간은 대략 18주인 것으로 추정되었다. 달리 말하면, 환자는 약 16주 동안 임신한 것으로 추정되었다. 환자의 임신은 호르몬 피임약을 복용했음에도 발생하였다. 그 당시 환자는 혈액

혈청 분석을 통해 임신 양성 판정을 받았다. 그 당시 미갈라스타트와 호르몬 피임 치료는 모두 중단되었다.

[0124] 2014년 9월에, 태아 MRI를 수행했다. 도 4에서 제공된 결과는 재태 기간에 따라 정상적인 태아 발달을 보여준다.

[0125] 2014년 10월에, 제왕절개 수술을 통해 아이를 출산하였다. 아이는 신장 45 cm, 2.29 kg의 여아였고, 임의의 보고된 선천성 결함은 없었다. 아이는 야생형 GLA 유전자가 있었다. 임신은 별 탈 없었다. 2015년 9월에, 환자는 자가 주입(home infusion)으로 아갈시다제 알파를 사용하여 ERT를 재개했다.

[0126] 요약 및 결론

[0127] 상기 실시예에 나타낸 바와 같이, 적어도 임신 첫 16주 동안 미갈라스타트를 복용한 환자는 별 탈 없이 임신하고 재태 기간에 따라 정상 체중의 아이를 출산할 수 있었다. 이것은 미갈라스타트로 치료받은 환자가 치료 중에 임신하고 정상적인 아이를 낳을 수 있음을 보여준다.

[0128] 본원에서 언급되는 특허 및 과학 문헌은 당업자가 이용 가능한 지식을 확립한다. 본원에서 인용되는 모든 미국 특허 및 공개 또는 미공개 미국 특허 출원이 참조로 포함된다. 본원에서 인용되는 모든 공개된 외국 특허 및 외국 출원이 본원에 참조로 포함된다. 본원에서 인용되는 모든 다른 공개 참고문헌, 문서, 원고 및 과학 문헌이 본원에 참조로 포함된다.

[0129] 본 발명을 이의 바람직한 구현예를 참조하여 구체적으로 나타내고 기재하였으나, 형태 및 상세사항의 다양한 변화가 첨부된 청구범위에 의해 포괄되는 본 발명의 범위에서 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 당업자에게 이해될 것이다.

도면

도면1a

cccttctgtaggggcagagaggttctacttcattactgctctcctgggaaggccatcag	60
gactgctggctaaagtgggaaccaggactccttgtgagttaagaatttgtgtatttatat	120
gtgtgttatacacatTTTTTAAAAAactgtaacgacatcaggttgagcagtcgtctccgg	180
gtgggtaattatgtgtatTTTTAaattttatactatattgttatTTTTcAAatgttcgaa	240
attgaatatgtagattgtgttatcagcagaaaaataaacattattcaaatactctattc	300
agtaaagtaatttattgggcgccttTgtcaagcacgcatttgcoctagatgtgactctaca	360
gataaaattcacttggggcctccccttacagacaatcaggcagtgagactgagtgcctg	420
aatggatagaccagcactcagaccactatTTTcagtatctgtTTTTcttaactcagggcc	480
gtggTTTTcAAacgtTTTTgccttacggtcacccttagggcccccgagaccggcccag	540
acagacagatatacaaaaaacataacacagtcagagcgtccaccatttcccaccaggc	600
gcagcacagggcgcttcccggcactgagatgggggggaggaggagagagcgcgaggggg	660
gaggggaaagcagagaacgaaagagggcggaggcggccccgaacccgctctggtcttca	720
tcatcaccaccctgggtcccagttcccaccacacaccaacctctaacgataccgggt	780
aattttcctccttcttccctcaaacggctatagcgagacggtagacgacgaccagaacta	840
cttctgctcacgtaagcagtaaatcacgtgagcgcctacgtcatgtgagatctcggtcac	900
gtgagcaactctcggcttaactcgggatcactaagggtcccgcacttccctctggtatgg	960
aaatagggcggtcaatatcaagaaaggaagaggggtgattgggttagcggaacgtcttacg	1020
tgactgattattgggtctacctctggggataaccgtcccagttgccagagaaacaataacg	1080
tcattatttaataagtcacoggtgattgggtccgcccctgaggttaattcttaaaagcccag	1140
gttaccocgggaaatttatgctgtcoggtcacogtgacaatgcagctgaggaaccagaa	1200
ctacatctgggtgcgcgcttgcgcttcgcttctgcccctcgtttcctgggacatccct	1260
ggggctagagcactggacaatggattggcaaggacgcctaccatgggctggctgactgg	1320
gagcgtctcatgtgcaaccttgactgccaggaagagccagattcctgcatcagggtacag	1380
atattgggtaactccttccctttgcttttccatgtgtttgggtgtgtttggggaactgga	1440
gagctcaacgggaacagttgagcccgagggagagctccccaccogactctgctgctgc	1500
TTTTTtatcccagcaaaactgtccggaatcaggactagccctaaactttctctgtgtgac	1560
ctttcctgggatgggagtcogggccagcggcccctgtttctttctctctctctctctct	1620
cgttctcctttctctttctctttctcttctctctctctctctctctccctgcccg	1680
ttctctTTTTcactgctccttgacagagcaggggccaccoccataggcagtggtgccaaagt	1740
agccctgcccggttctattcagacccttcttTgtaactctgctcttctctgcccgggtg	1800
ctaaccgttagaacatctagggtgggtaggaggaatggggaactaagattcgtgccattt	1860
tttctccttttggggctgtggatttctcggcagtatctcgagggagttagagagaccata	1920
aggctcgtgagatctctcccacctcggccatgagcgtggcatcaggctggaaggttgaca	1980
tggaggaactttatcacatttacacctttgcgtgaggggtgaggctggattagataggat	2040
tgaacatatctgacctcacaatccttatctgtaaattgggattacaaccttttaatttc	2100
agggagctgacaaaaaaaatctgaaaaatagtcttatctcacacaggtgagttttcaag	2160
gagataacctatttaaagtacatagcacagcgttgaccattcaactgcgcttacagagc	2220
aaatgtcaatgggaaaaatgaatgtaaatctacaaatctgaatgaatatgtgtatTTTTc	2280
tggagagaggatatttacctttcttcaaatctcaaagggtctgtgatttaaaaaagggt	2340
taggaatcactgatagatgttggtaaaagggtggcagtcacagtaacatttctgtgtccata	2400
agttattcctatgaatatctttatagataaagtcaggatgttggtcagacatcacagaag	2460
aaattggccttgtaagtttcatgtgacctgtggtacagtatgtgtggcaatTTTgcca	2520
tcacggatTTTTTTTTatTggatTTTgcatctgattataaaaactaatgcatgatcattgc	2580
aaaaatgtagataaagaagagcaaaatgaaaataaagatttccccaccggtccacca	2640
cccagaaataatcatggtttaaatgttaatatacaaccttacaattgtttctatataaa	2700
tgaaaacatagatttctttattttcattatTTTccataaaaaatggatcatgtttatgtca	2760
tgTTTTggctaatggcaagaccctggcaccagtcctgggtcaaatctcgcctcattgtta	2820
cttagccctgtgacattgggtaaattacactTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTgagacgggg	2880

도면1b

tctcgctctgtcgccaggctggagtgacgtggcacgatctcggctcaactgcaagtccgc	2940
ctcctgggttcacgccattcttctgcctcagcctcccagtagctgggactacaggcgcc	3000
tgccaccacgcctggctcttttttttttttttttttttttagtacagacgggtttc	3060
catgttagccagggtggctcaatctcctgacctcgtgattcgcccgctcagcctccca	3120
aagtgcctgggtgagccacogtgcccagccttactttttttttttttttttttttgagagggggtctcaact	3180
ctgtcaccaggttggagtgacgtggcgcatctctgctcagtgcaaaactccacctccg	3240
ggtttaagcagttctcctgtcgtagctcctcagtagctgggattacagggcacaccacca	3300
cggccagctaatttttgtattttcagtagagacgggtttccacctgttgcccaagctggt	3360
ctcgaactcctggcctcaagtgatctgcccgccttggcctcccagagtgctgggattaca	3420
gggtgtagccacogcaccogcctctttttcttttttttttttttttttttttagtctatcatacctgcaaaata	3480
cagtggttcttctctatgtgttggttttgatatttatgtaatacaaacacatcagtttttcc	3540
tttctgatttctgactttggggctcatgctgagaaagtcctttcctacctgaagataatac	3600
agtataacgtttcttactagatattttgtggatttttaaaatatttaaatcttttagtcc	3660
atctgaacttgttcttctatcagaaatgccacatttaataaataataagtcctcatgggat	3720
cagatggctggaaggacctctttcgaaactttgtttaattccattaatctgtgtattctt	3780
attctaatgctaataagttccacactagcttcttcttttttttttttttttttttttttttttttttttttttt	3840
ttttgagctggagtttcgctcttgttgcccaggtggagtaacaatgtcacgatctcgggt	3900
caccgcaacctccgctcccaggttcaagcaattctcctgcctcatcctcgcgagtagct	3960
ggaattacaggcatgcccaccacgcctagctattttgatttttagtagagatgggggt	4020
tctccatggttggtcaggtgggtctcaaaactcccagcctcaggtgatctgcctgcctcggc	4080
ctcccaaaatgctgttattacagggcgtgagccaccacgcccagccttcatcttttaataga	4140
atgtaacatgtatgtaacttttaggtgaactttttgtaatggtgtgccaagtctcctaaa	4200
aagccttttggaagctgggcaggtggccacgcctgtaatcccagcattttgggagctctg	4260
aggcaggtggatcacttgaggccaggttcaagactagcctagccaaaatgcaaaacc	4320
tgtctactaagaatgcaaaaattagccggatgcatgacatgctgtaactctcagc	4380
tactcgggaggctgaggtagaagaatcgcttgaaccggggagggcagaggttgcagtgagc	4440
aagatggcgccactgcactccagcctgggtgacagagggagactccatctcaaaaaaaaa	4500
aaaaaaaaaaaaagataaaaaaggaaacctaaagtactcttgggctttgttaaggattttgtt	4560
aaatatacaaaagattgcaagaaataaacttatttttaataattgagtagcttatcca	4620
agagcaaaaataatatttctccatttattcaaatcatttaggagcatatagttttaacat	4680
atgggccttgcaactatcttaatttatctctagcatttttaggttgttcagttgttctt	4740
gtgaatgggatcttttctccaaataggattattgttgatctctgtgattatgttaact	4800
ttgtagtttctgacttactgaactgtcttcttagatctaaactcttttcaatttcac	4860
atataatttctcattcctattttgtttgggttttttagggcgggaatattaacgggataag	4920
agagacaaaagaaaatctggaaaaacaattcattttaccttacattgcttgtgattacta	4980
ccacactattactgggttggaaaaattgtgaaatcccagggtgcctaataaatgggagg	5040
tacctaaagtgttcatttaataatgaattgtaattgattattggaatttctcttccagtgagaag	5100
ctcttcatggagatggcagagctcatggctctcagaaggctggaaggatgcaggttatgag	5160
tacctctgcattgatgactgttgatggctcccaagagattcagaaggcagacttcag	5220
gcagaccctcagcgttttctcatgggattcggcagctagctaattatgtgagtttatag	5280
ataatgttcttctcattcagaggactgtaagcacttctgtacagaagcttgtttagaaa	5340
cagccctcatggcgggctgggtggctcagcgtgtaatccaacactttgggagggcagag	5400
gggggtggatcacctgaggtcaagagttcaagaccagcctggccaacatggtgaaacccc	5460
aactctataaaagtacaaaaaattagctggcctgggtggatgaaacgctgtaaccccagc	5520
tacttgggaggctgagggcaggagaatcgcttgaaccaggaggtggaagtctcagtgagc	5580
tgagatcacgccattgcactctagcctgggcaacaaaagagaaactccatctcaaaaaaa	5640
aaaacaaggaaaaaagaaacagccctcatgacacttagaaagtagaataagctggctgtt	5700
atctgaacattgaaattgtaaggcttatcaggtggactttgcattccatcagcagacaatt	5760

도면1d

tctatcaacagtccttccaccagtatctctaaaatatctcctgaatcagcccacttctct 8700
 ccatcttccactacatgaccctggccttccaagctactatcggtctcacaaccagactgct 8760
 gggaccacctgatctctctgcttccactctgtctcaacccccatctatttccaagcagc 8820
 actagagttatcatataaaaatgtaaatatcagtttttttaagaaaaaacctga 8880
 gacttaacagagttataaaaaatataaatgtcatcatcagttccctgcttaaaacctta 8940
 actcgcttccaattgcaacttggaaatgaaaccaaactgcaactgatccagcccttgccctgcc 9000
 tccccaaagtccaaggggtcatggctcttccctggctacactgggtttctttctgtccc 9060
 tcaacactgcaagcctattgctgccccagggccttcaacttgccttttttctgctaga 9120
 acagttcttccccaaagatttttaagggcgccggctccttaacattgaaagtcgcagacca 9180
 aacgccacatatagcagacagttcttcttaactactttaaaatagccctctgtccattca 9240
 ttcttcatcacattaacctgtttaattttcttctcagagctccacactatttggaagtat 9300
 ttgttgacttgttaccatgtctccccactagagtgtaagtttcatgagggcagggacctt 9360
 gtctgactttgactgtatctctcgcatatggttaagtgtaaatagttatggaatg 9420
 aatccctattatccctcattatctctgcaaaaatagcttttttctcaacatcttaaac 9480
 tgatatcccacctgcctatctacaaaacttttttttggagacagagttctactgtcacc 9540
 ggctagagtgcaagtgccatctcggctcactgcaacctccgctccgggttaagcg 9600
 attctcttgctcagcctcccagtagctgggattataggcgtgcgctaccacatctggct 9660
 aattttgtattttagtagagatggttcaccatgttggccaggcttgcctcgaactcc 9720
 tgacctcagatgatccacctgcctcggcctcccaagtgcctgggattacaggcatgagcc 9780
 accgtgcccagcctctacaaaactttttattccattacaaaactatgctgggatttaag 9840
 tttcttaactacttgatggagtcctatgtaattttcgagcttttaatttactaagacca 9900
 ttttagttctgattatagaagtaaatataactttaagggtttcaagttatagggctact 9960
 tctgaagcaaaccttctacagtgaaaatcattataaggggttagacctccttaggaga 10020
 cgttcaatctgtaaacctcaagagaaggtacaagtgccctcctttaaactgtttcatctc 10080
 acaaggatgttagtagaaagtaaacagagagtcatactgtttcacagccaattata 10140
 cagaaatccgacagtaactgcaatcactggcgaaattttgctgacattgatgattcctgga 10200
 aaagtataaagagtatctggactggacatcttttaaccaggagagaattgttgatgtg 10260
 ctggaccaggggttggaaatgaccagatattggtaaaaacttgagccctccttgttcaag 10320
 accctgcggttaggcttcttctattttgacattcaaggtaaatacaggtaaagtctctg 10380
 ggaggaggctttatgtgagagtaacttagagcaggatgctgtggaagtggttctccata 10440
 tgggtcatctaggtaacttaagaatgtttcctcctctcttgttgaattatctcattct 10500
 tttctcagttagtgattggcaactttggcctcagctggaatcagcaagtaactcagatg 10560
 gccctctgggtatcatggctgctcctttatcctatgctaatgacctccgacacatcagc 10620
 cctcaagccaaagctctccttcaggataaggacgtaattgccatcaatcaggacccttg 10680
 ggcaagcaaggttaccagcttagacaggtaaaataagagtatatattttaagatggcttta 10740
 tataccaataccaactttgtcttgggcctaaatctattttttcccttgcctcttgatgt 10800
 tactatcagtaataaagcttcttctgtagaaacattactttatttccaaaataatgctaca 10860
 ggatcatttttaatttttctacaagtgccttgatagttctgacattaaagaatgaatgccaa 10920
 actaacagggccacttactactagttgctaaagcaaccacactttcttgggttttcaggga 10980
 gacaactttgaagtgtgggaacgacctctcctcaggcttagcctgggctgtagctatgata 11040
 aaccggcaggagattggggacctgcctcttataccatcgcagttgcttccctgggtaaa 11100
 ggagtggcctgtaactcctgcttcatcacacagctcctcctgtgaaaaggaaagcta 11160
 ggggtctatgaatggactcaaggttaagaagtcacataaatcccacagggcactgttttg 11220
 cttcagctagaaaatacaatgcagatgtcattaaaagacttactttaaaatgtttat 11280
 attgccaactactactcctgtccaccttttctccattcactttaaaagctcaaggcta 11340
 ggtggctcatgcctgtaatcccagcactttgggaggctgaggcgggcagatcacctgagg 11400
 tccggactttgagaccgctggacaacatggtgaaaccccatttctaataaaaatataa 11460
 aaattagccaggtgtggtggcgcacctgtggtcccagctactctggggctgaggcatga 11520

도면1e

gaatcgcttgaaccgggagtgagggttgactgagctgagatcatgccacctcactcca 11580
 gcctgggcaacaagattccatctcaaaaaaaaaaaaaagccaggccagctggctcatg 11640
 cctggaatcccagcacttttggaaagctgaggcaggcagatcacttgaggttaggat 11700
 agaccagcctggctaacaatagtaaaagccctgtctctactaaaaatacaaaaattagccag 11760
 gtatggtggcagacttctgtagccccagctactcaggagactgaggcaggagaatcactt 11820
 gaaccggggaagtgggggggtgcagtgaccaagatcacgccactgcattccagcctggg 11880
 caacagagcaagactccatctcaaaaaaaaaaagttctatcttctgaataaaaat 11940
 aagtttaacttttaggaataaaaactat 12000
 ccaatccagat 12060
 ccaatccagat 12120
 caatccagat 12180
 caatccagat 12240
 caatccagat 12300
 caatccagat 12360
 caatccagat 12420
 caatccagat 12436

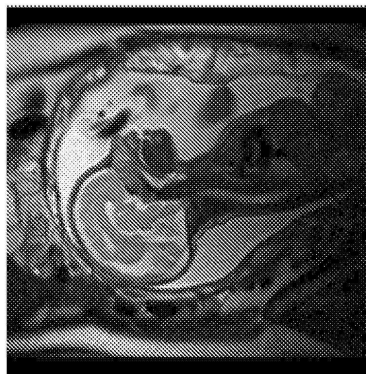
도면2

MQLRNPELHL	GCALALRFLA	LVSWDIPGAR	ALDNGLARTP	TMGWLHWERF	MCNLDCQEEP	60
DSCISEKLFM	EMAELMVSEG	WKDAGYEYLC	IDDCWMAPQR	DSEGRLOADP	QRFPHGIRQL	120
ANYVHSGKGLK	LGIYADVGNK	TCAGFPGSFG	YYDIDAQTFA	DWGVDLLKFD	GCYCDLENL	180
ADGYKHMSLA	LNRTGRSIVY	SCEWPLYMWP	FQKPNYTEIR	QYCNHWRNFA	DIDDSWKSJK	240
SILDWTSFNQ	ERIVDVAGPG	GWNDPDMLEVI	GNFGLSWNQQ	VTQMALWAIM	AAPLFMSNDL	300
RHISPQAKAL	LQDKDVIAIN	QDPLGKQGYQ	LRQGDNFEVW	ERPLSGLAWA	VAMINRQIEG	360
GPRSYTIAVA	SLGKGVACNP	ACFITQLLPV	KRKLGFYEWT	SRLRSHINPT	GTVLLQLENT	420
MQMSLKDLL						429

도면3

atgcagctgaggaatcccagactccacctgggctgtgctctggctctgcggttccctggccctc
 gtgtcctgggaatccctggcgctagggccctcgataaacggactggcccgacccccacaatg
 ggatggctccactgggaaaggttcatgtgcaatctggactgtcaggaggaacccgactcctgc
 atcagcgaagactctcatggagatggccgagctgatggtgagcaggggctggaaggacgcc
 ggctacgagtatctgtgcatcgatgactgctggatggcccctcaaagggactccgaaggcagg
 ctgaggctgatcccaaggttccccacggaatccggcagctcgccaactacgtgcattcc
 aagggcctcaagctcggcatctacgccagctgggcaacaaaacatgcgcggattccccggc
 agcttcggctactacgacatcgacgccagacatctcgctgattggggagtggacctgctgaag
 ttcgacggctgtactgcgattccctggaaaacctggccgacggctacaaacacatgtccctc
 gccctgaaccggacaggcaggtccatcgtgtacagctgaggtggcccctgtacatgtggcct
 ttccagaagcccaactacacagagatcaggcagtagtcaaccactggaggaacttcgctgac
 atcgacgactcctggaagagcatcaagagcatcctggactggaccagcttcaaccaggagagg
 atcgtggactgtgctggaccggaggctggaacgaccccgatatgctgggtgattggcaacttc
 ggactgagctggaaccagcaggtgaccagatggcccctgtgggccattatggccgctcccctg
 ttcatgtccaacgacctgaggcacatcagccccaggccaaggctctgctgcaggacaaggat
 gtgatcgccatcaaccaggacccccctgggcaagcagggtaccagctgaggcaaggagataac
 ttcgaggtgtgggagagggcccctgtccggactggcttgggcccgtggccatgatcaatcggcag
 gagatcggcggaccccggctctacaccattgctgtggccagcctgggaaaaggagtgcctgc
 aaccccgctgcttcatcaccagctgctccccgtgaagcggaaagctgggcttctatgagtgg
 accagcaggctgaggtcccatatcaatcctaccggcaccgtcctcctccagctcgagaatacc
 atgcagatgagcctcaaggatctgctgtga

도면4



서열 목록

- <110> AMICUS THERAPEUTICS, INC.
- <120> METHODS OF TREATING FABRY DISEASE IN PREGNANT PATIENTS
- <130> AT18-002
- <150> US 62/626,955
- <151> 2018-02-06
- <160> 3
- <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 12436
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

cccttctgta ggggcagaga ggttctactt cactactgcg tctcctggga aggccatcag 60
 gactgctggc taaagtggga accaggactc tttgtgagtt aagaatttgt gtatttatat 120
 gtgtgttata cacatttttt aaaaaactgt aacgacatca ggttgagcag tcgtctccgg 180

gtggtgaatt atgtgtattt ttaaatttta tactatattg ttatttttca aatgttcgaa 240
 attgaatatg tagattgttg ttatcagcag aaaataaac attattcaa tactctattc 300
 agtaaagtaa tttattgggc gcctttgtca agcacgcatt tgcctagatg tgactctaca 360
 gataaaattc acttggggcc tccccttaca gacaatcagg cagtggagac tgagtgcctg 420
 aatggataga ccagcactca gaccactatt ttcagtatct gtttttctta actcagggcc 480
 gtggttttca aacgtttttc gccttacggt cacccttagg gtccccgag accggcccag 540
 acagacagat atacaaaaac acatacacag tcatgagcgt ccaccatttc cccaccaggc 600

gcagcacagg cgcttcccg gcactgagat gggggggagg agggagagag cgcgaggggg 660
 gaggggaaag cagagaacga aagaggcgga ggcggccccc gaaccccgct ctggtcttca 720
 tcatcaccac ccttgggtcc ccagttcca cccacacacc aacctctaac gataccgggt 780
 aattttctc ctttttccct caaacggcta tagcgagacg gtagacgacg accagaacta 840
 cttctgctca cglaagcgag taatcacgtg agcgcctacg tcatgtgaga tctcggtcac 900
 gtgagcaact ctcggttaa actcgggatc actaaggtgc cgcacttctt tctggtatgg 960
 aaatagggcg ggtcaatata aagaaaggaa gagggtgatt ggttagcgga acgtcttacg 1020

tgactgatta ttggtctacc tctggggata accgtcccag ttgccagaga aacaataacg 1080
 tcattattta ataagtcacg ggtgattggt ccgcccctga ggttaatctt aaaagcccag 1140
 gttaccgcg gaaatttatg ctgtccggtc accgtgacaa tgcagctgag gaaccagaa 1200
 ctacatctgg gctgcgcgct tgcgcttcgc ttcttgccc tcgtttctg ggacatccct 1260
 ggggctagag cactggacaa tggattggca aggacgcta ccatgggctg gctgcaactg 1320
 gagcgcttca tgtgcaact tgactgccag gaagagccag attcctgcat caggtatcag 1380
 atattgggta ctcccttccc tttgcttttc catgtgtttg ggtgtgtttg gggaactgga 1440

gagtctcaac gggaacagtt gagcccagg gagagctccc ccaccgact ctgctgctgc 1500
 tttttatcc ccagcaact gtcccgaatc aggactagcc ctaaactttc tctgtgtgac 1560

ctttcctggg atgggagtc gccagcggc cctgtttct ttctctctct ctctctctct 1620
 cgttctcctt ctctttctct ttctcttctt tctctctct ttctctctct cctgccccg 1680
 ttctcttttt tcaactgctcc ttgcagagca gggccacccc ataggcagtg tgcccaaagt 1740
 agccctgccc ggttctattc agacccttct tgtgaacttc tgctcttct ctgccgggtg 1800
 ctaaccgtta gaacatctag ggtgggtagg aggaatgggg aactaagatt cgtgccattt 1860

tttctccttt tggggtcgtg gatttctcgg cagtatctcg agggagttag agagaccata 1920
 aggtcgcgta gatctctccc acctcgccca tgagcgtggc atcaggctgg aaggttgaca 1980
 tggaggaact ttatacattt acacctttgc gtgagggttg aggcctggatt agataggtat 2040
 tgaacatata tgacctcac aatccttata tglaaattgg gattacaacc ttttaatttc 2100
 agggagctga caaaaaaaaa ctgaaaaata gttcttatct cacacaggtg agttttcaag 2160
 gagataacct atttaaagta catagcacag cgtttgacca ttcaactgcg cttacagagc 2220
 aaatgttcaa tgggaaaatg aatgtaaatc tacaactctg aatgaatatg tgtatttttc 2280

tggagagagg atatttacct ttcttcaaat tctcaaaggg ctctgtgatt taaaaaaggt 2340
 taggaatcac tgatagatgt tggtaaaagg tggcagtcac agtacatttc tgtgtccata 2400
 agttattcct atgaatatct ttatagataa agtcaggatg ttggtcagac atcacagaag 2460
 aaattggcct tgtaagtffc atgtgacct gtggtacagt atgtgtggca attttgccca 2520
 tcacggattt tttttattg gtatttgcac ctgattataa aactaatgca tgateattgc 2580
 aaaaaatgta gataaagaag agcaaaatga aaataaagat ttccccccac cgttccacca 2640
 cccagaata atcatggttt aaatgttaat atacaacctt acaattgttt tctatataaa 2700

tgaaaacata gatttcttta ttctattatt ttccataaaa aatggatcat gtttatgtca 2760
 tgtttggcta atggcaagac cctgcacccc agtctgggct caaattctgc ctcatgtta 2820
 cttagccctg tgacattggg taaattacac tttttttttt tttttttttt tgagacgggg 2880
 tctcgctctg tcgccaggc tggagtgcag tggcacgata tcggctcact gcaagtccgc 2940
 ctctgggtt cacgccattc ttctgectca gcctcccag tagctgggac tacagcgccc 3000
 tgccaccagc cctggctctt tttttttttt tttttttttt tagtacagac ggggtttcac 3060
 catgttagcc aggggtgtct caatctctg acctcgtgat tcgccccct cagcctccca 3120

aagtgcgtgt gtgagccacc gtgcccagcc ttactttttt ttttgagagg ggtctcact 3180
 ctgtcaccca ggttggagtg cagtggcgcg atctctgctc agtgcaaac ccacctccc 3240
 ggtttaagca gttctctgt cgtagtctcc tgagtagctg ggattacagg cacaccacca 3300
 cggccagcta atttttgat ttccagtaga gacgggtttc accatgttgc ccaagctggt 3360
 ctcgaaactc tggcctcaag tgatctgccc gccttggcct cccagagtgc tgggattaca 3420

ggtgtgagcc accgcacccg gcctcttttt tcttttttag tctatcatac cttgcaaata 3480
 cagtggttct tcctatgtgt tggttttgat atttatgtaa tcaaacacat cagtttttcc 3540

 tttctgattt ctgactttgg ggtcatgctg agaaagtcc ttectacctg aagataatac 3600
 agtatatacg tttcttacta gtatttttgt ggatttttaa aatatttaa tctttagtcc 3660
 atctgaactt gttcttctat cagaaatgcc acatttaata aataataagt cccatggat 3720
 cagatggctg gaaggacctc ttctgaaact ttgtttaatt ccattaatct gtgtattctt 3780
 attctaagtc taatagtcc aactagctt cctttatctt tttttcttt ttttttttt 3840
 ttttgagctg gagtttctg cttgttgccc aggcctggagt acaatgtcac gatctcggtt 3900
 caccgcaacc tccgcctccc aggttcaagc aattctctg cctcactctc gcgagtact 3960

 ggaattacag gcatgcgcca ccacgcctag ctattttgta tttttagtag agatggggtt 4020
 tctccatggt ggtcagctg gtctcaaac cccagcctca ggtgatctgc ctgcctcggc 4080
 ctcccaaat gcigtattta caggcgtgag ccaccagcc cagccttcat cttttaatga 4140
 atgtacatgt atgtaatctt ttaggtgaac tttttgtaat gttgtgcaa gttccttaa 4200
 aagccctttt ggaagctggg caggtggcca cgcctgtaat cccagcattt tgggagtctg 4260
 aggcaggtgg atcacttag gccaggagt caagactagc ctagccaaaa tgcaaaacc 4320
 tgtctctact aaagatacaa aaattagccg gatgcgatgg cacatgcctg taatctcagc 4380

 tactcgggag gctgaggtag aagaatcgct tgaaccgggg aggcagaggt tgcagtgagc 4440
 aagatggcgc cactgcactc cagcctgggt gacagagga gactccatct caaaaaaaaa 4500
 aaaaaaaaa aagataaaaa ggaaacctaa gtactcttgg gctttgttaa ggattttgtt 4560
 aaatatacaa aggattgcag ggaaaattaa cttattttta atattgagta tgcttatcca 4620
 agagcaaat aatatttctc catttattca aatcatttag gagcatcata gttttaacat 4680
 atgggccttg cacgtatctt aaatttatct ctaggcattt taggttgttc agttgttctt 4740
 gtgaatggga tcttttctc caaataggat tattgttgat atctgttgat tatgttaact 4800

 ttgtagtttc tgactttact gaactgtctt cttagatcta atactctttt caatttcac 4860
 atatatctt cattccatt ttgtttgggg tttttagggc gggaatatta acgggataag 4920
 agagacaaaa gaaaatctgg aaaaacaatt cattttacct tacattgctt gtgattacta 4980
 ccacactatt actgggttgg aaaaaattgt gaaatcccaa ggtgcctaataaatgggagg 5040
 tacctaagt ttcatthaat gaattgtaat gattattgga atttctctt cagtgagaag 5100
 ctcttcatgg agatggcaga gctcatggtc tcagaaggct ggaaggatgc aggttatgag 5160

tacctctgca ttgatgactg ttggatggct ccccaaagag attcagaagg cagacttcag 5220

gcagaccctc agcgctttcc tcatgggatt cgccagctag ctaattatgt gagtttatag 5280

ataatgttct tgttcattca gaggactgta agcacttctg tacagaagct tgtttagaaa 5340

cagccctcat ggccgggctg ggtggctcac gctgtaatcc caacactttg ggaggccgag 5400

gcgggtggat cacctgaggt caagagttca agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc 5460

aactctatta aaagtacaaa aaattagctg ggcatggtgg tgaacgcctg taaccccagc 5520

tacttgggag gctgaggcag gagaatcgct tgaaccagg aggtggaagt ttcagtgagc 5580

tgagatcacg ccattgcact ctagectggg caacaaaaga gaaactccat ctcaaaaaaa 5640

aaaacaagga aaaaaagaaa cagccctcat gacacttaga aagtagaata gctggctggt 5700

atctgaacat tgaattgtaa ggcttatcag gtggactttg cattccatca gcagacaatt 5760

tttttttttt tttttttttg agatggagtc tcattctgtc tcccaggetg gagggcagtg 5820

gtgcgatctc ggctcactgc aagctccacc tcctgggttc atgccattct cctgcctcag 5880

cctccaagt agctgggacc acaggcacc gccaccatgc ccagttaatt ttttgtattt 5940

ttagtagaga cggggtttca ccatgttagc caagatggtc tcgatctcct gacctcgtga 6000

tccgcccacc tcggcctccc aaagtgctgg gattacaggc atgagccacc gcgcctagcc 6060

tacaaatggt ttgtaatagc tcttgaggcc catcttgag ttctcctttt gctaaaacca 6120

ctgaactctc taggaggaaa aaggaacttg gttcttgaca tatgtgtgca tgtatttcca 6180

tataaccttt aggaagctat tgcaatggta ctataaacta gaattttaga agatagaagg 6240

aaaatattct ggagatcatt gaagagaaat ggagtccaac actagttaaa gatgatgaag 6300

acagattttt ttttttgacg gagtctcgct ctgtcgcca ggctggagtg cagtggcaca 6360

atctcagctc actgcaacc tccacctctt gggttcaagt gattctctg cctcagcctc 6420

ccaagtagct gggactacag gcgcacacca ccacgcccgg ctaatttttg tatttttagt 6480

agagacaagg tttcaccata ttcgccaggc tggctctgaa ctctgacct tghtaatccgc 6540

ccaccttggc ctcccaaagt gctgggatta caggcatgag ccaccagcc cggccgatga 6600

agacagatth tattcaglac taccacagta gaggaaagag ccaagttcaa ttccaatac 6660

aacaaagaca ggtggagatt tatagccaat gagcagattg agggggtcag tggatggaat 6720

atttaagaag acatcaagg tagggactt ctgtctaag cttcatgtac ttaacaaga 6780

aggggtgggg atgagggaaa ttgatcagat atcaatggtg gcagtattga cttagcagga 6840

ttcttgctaa gaggtcttgc taggacagac ataggaagcc aaggiggagg tctagtcgaa 6900

aagaaggctc atcagagaag tctaactaaa gtttgggtcaa gaagagtctt tgtcaaggta 6960
aatctatcat ttcctcaaa aggtaatttt caggatccca tcaggaagat tagcatggct 7020
gctagctttc tctcagttc tgggctatag ctccatgcc tagtttgaac tagctcagca 7080
gaactggggg atttattctt tgtcttccaa caaactcatc tggatgattt tgggggtttg 7140
tggggaaaag cccccaatc ctggtgaagt aaccttctct cttccccag cctggaatgg 7200
ttctctcttt ctgctacctc acgattgtgc ttctacaatg gtgactcttt tctcctct 7260
catttcaggt tcacagcaaa ggactgaagc tagggattta tgcagatggt ggaaataaaa 7320

cctgctcagg ctccctggg agttttggat actacgacat tgatgccag acctttgctg 7380
actggggagt agatctgcta aaatttgatg gttgttactg tgacagtttg gaaaatttgg 7440
cagatggtaa tgtttcattc cagagattta gccacaaagg aaagaacttt gaggccatgg 7500
tagctgagcc aaagaaccaa tcttcagaat tttaaatacc ctgtcacaat actggaata 7560
attattctcc atgtgccaga gctcccatct ctctctttc agttcattaa ttaattaatt 7620
aattcatgta aaatccatgc atacctaacc atagctaata ttgtgcactt ataattcaag 7680
agggtcttaa gagttaatta gtaattgtaa ctctctataa catcatttag gggagtccag 7740

gttgtcaatc ggtcacagag aaagaagcat ctccattcct gcctttcctc aatatacaca 7800
ccatctctgc actacttctt cagaacaatc ccagcagtct gggaggtact ttacacaatt 7860
taagcacaga gcaactgcct gtcctctctg ctagttaaaa catgaacctt ccaggtagcc 7920
tcttcttaaa atatacagcc ccagctgggc atgatggctc atgcctgtaa tcttagcact 7980
ttgggaggct gaggcgggtg gattacttga ggtcaggagt tcgagaccac cctggccaac 8040
atggtgaaac cccatctcta gtaaaaatac aaaaattagc tgactttggt ggcacatgcc 8100
tgtaatccca gctacttggg aagctgagac agaagagtca ctggaacctg ggaacagag 8160

gttgcagtga gccaagatcg caccactgca ctccacctg gatgacagac tgaacccat 8220
ctcaaaaaat taaaataaaa taaaataaaa taactatata tatagccca gctggaatt 8280
catttcttcc cttattttta cccattgttt tctcatacag gttataagca catgtccttg 8340
gccctgaata ggactggcag aagcattgtg tactcctgtg agtggcctct ttatatgtgg 8400
ccctttcaaa aggtgagata gtgagcccag aatccaatag aactgtactg atagatagaa 8460
cttgacaaca aaggaaacca aggtctcctt caaagtccaa cgttacttac tatcatccta 8520
ccatctctcc caggttccaa ccacttctca ccateccac tgctgtaatt atagcetaag 8580

ctaccatcac ctggaaagtc atccttgtgt cttccccttt attcaccat tcatgtcctg 8640
tctatcaaca gtcttccac cagtatctct aaaatatctc ctgaatcagc ccaacttctt 8700
ccatcttccac tacatgcacc ctggccttcc aagctactat cggctctcaa ccagactgct 8760

gggaccacct gatctctctg cttccactct gtctcaaccc ccatctatnt tccaagcagc 8820
 actagagtta tcatattaaa atgtaaatac cagttttttt tttaaagaaa aaaacctga 8880
 gacttaacag agttataaaa aatataaatg tcatcatcag ttcctctgtt aaaacctta 8940
 actcgtcttc aattgcactt ggaatgaaac caaactgcac tgatccagcc cttgcctgcc 9000

 tccccaaagt ccaaggggtc atggctcttt ccttggttac actggttttc tttctgtccc 9060
 tcaacactgc aagcctatgt ctgccccagg gcctttacac ttgctttttt tetgcctaga 9120
 acagtcttc cccaaagatt tttaaagggc cgggctcctt aacattgaag tgcagacca 9180
 aacgccacat atgcagacag ttctctctca actactttaa aatagccctc tgtccattca 9240
 ttcttcatca cattaacctg tttaatcttc ttctcagagc tccacactat ttggaagtat 9300
 ttgttgactt gttaccatgt ctccccacta gagtgttaagt ttcatgaggg cagggacctt 9360
 gtctgacttt gactgtatct ctcgcatatg gtttaagtgt aaatagttat ttatggaatg 9420

 aatccctatt attccctcat tatctctgca aaatagctt ttttctcaac atcttaaac 9480
 tgatatccca cctgcctatc taaaaacttt ttttttgcga cagagtctca ctgtcaccca 9540
 ggctagagtg cagtggcgcc atctcgctc actgcaacct ccgcctcccg ggtttaagcg 9600
 attctcttgc ctcacctcc cagtagctgg gattataggc gtgcgctacc acatctggct 9660
 aatctttgta ttttagtag agatggtttc accatgttgg ccaggcttgt ctggaactcc 9720
 tgacctcaga tgatccacct gcctcgccct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgagcc 9780
 accgtgccca gcctctacaa actttttatt ccattaacaa actatatgct gggatttaag 9840

 ttttctaat acttgatgga gtccatgta atttctgagc ttttaatttt actaagacca 9900
 ttttagttct gattatagaa gtaaattaac ttttaaggat ttcaagttat atggcctact 9960
 tctgaagcaa acttcttaca gtgaaaattc attataaggg ttttagacctc cttatggaga 10020
 cgttcaatct gtaaacctca gagaaggcta caagtgcctc ctttaaacctg ttttcatctc 10080
 acaaggatgt tagtagaaag taaacagaag agtcatatct gttttcacag cccaattata 10140
 cagaaatccg acagtactgc aatcactggc gaaatcttgc tgacattgat gattcctgga 10200
 aaagtataaa gagtatcttg gactggacat cttttaacca ggagagaatt gttgatgttg 10260

 ctggaccagg gggttggaat gaccagata tggtaaaaac ttgagccctc cttgttcaag 10320
 acctgcgggt agccttgttt cctatcttga cattcaaggt aaatacaggt aaagtctctg 10380
 ggaggaggct ttatgtgaga gtacttagag caggatgctg tggaaagtgg tttctccata 10440
 tgggtcatct aggttaacttt aagaatgttt cctcctctct tgtttgaatt atttcattct 10500
 ttttctcagt tagtgattgg caactttggc ctgagctgga atcagcaagt aactcagatg 10560
 gccctctggg ctatcatggc tgctccttta ttcatgtcta atgacctcg acacatcagc 10620

cctcaagcca aagctctcct tcaggataag gacgtaattg ccatcaatca ggacccttg 10680

ggcaagcaag ggtaccagct tagacaggta aataagagta tatatTTTaa gatggcttta 10740

tataccaat accaactttg tcttgggect aaatctatTT ttttcccttg ctcttgatgt 10800

tactatcagt aataaagctt cttgctagaa acattacttt atttcaaaa taatgctaca 10860

ggatcatttt aatTTTTcct acaagtgtt gatagtctg acattaagaa tgaatgcca 10920

actaacaggg ccaactatca ctagttgcta agcaaccaca ctttcttggg ttttcaggga 10980

gacaactttg aagtgtggga acgaccttc tcaggcttag cctgggctgt agctatgata 11040

aaccggcagg agattgggtg acctcgtctt tataccatcg cagttgcttc cctgggtaaa 11100

ggagtggcct gtaatcctgc ctgcttcac acacagctcc tccctgtgaa aaggaagcta 11160

gggttctatg aatggacttc aaggtaaga agtcacataa atcccacagg cactgttttg 11220

cttcagctag aaaatacaat gcagatgtca ttaaaagact tactttaaaa tgtttatTTT 11280

attgccaact actacttct gtccaccttt ttctccattc actttaaaag ctcaaggcta 11340

ggtggctcat gcctgtaatc ccagacttt gggaggctga ggcgggcaga tcacctgagg 11400

tcgggacttt gagaccgcc tggacaacat ggtgaaacce catttctaataaaaaataa 11460

aaattagcca ggtgtgggtg cgcacctgtg gtcccagcta ctctgggggc tgaggcatga 11520

gaatcgcttg aaccgggag tggaggttgc attgagctga gatcatgcca cctcactcca 11580

gcctgggcaa caaagattcc atctcaaaaa aaaaaaaaaa gccaggcaca gtggctcatg 11640

cctggaatcc cagcactttt ggaagctgag gcaggcagat cacttgaggt taggatttca 11700

agaccagcct ggctaacata gtaaagccct gtctctacta aaaatacaaa aattagccag 11760

glatggtggc gagcttctgt agccccagct actcaggaga ctgaggcagg agaatcactt 11820

gaaccggga agtggggggg tgcagtgacc caagatcacg ccactgcatt ccagcctggg 11880

caacagagca agactccatc tcaaaaaaaaa aagttctatt tcttgaata aaattttccg 11940

aagtttaaac ttaggaata aactattaa acccgatTTT actcatccag ataccaccc 12000

cccttgttga gattctctcc caattatcaa aatgtgtagc atatttaact accaagagct 12060

aaacatcatt aagactgaaa tgtattaaga aggatgtata ggccaggcac ggtgtctcac 12120

gcctgtaatc ccaacacttt gggaggccaa gtcgggcgga tcacgaggtc aggagatgga 12180

gaccatctg gccaacatgg tgaaccccc tctctactaa aaatacaaaa attagccagg 12240

caggtggcag gcacctgtaa tcccagctac tccaggagct gaggcaggac aatcacttga 12300

acctgggagg cagaggctgc agtgagctga ggtgtacca attgcactcc agcctaggt 12360

acgagcaaca ctccatctca aaaaaagaaa aaaaaaaga tgtataattt ggaactgtta 12420
agaggcattt taaaga 12436

<210> 2
<211> 429
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

Met Gln Leu Arg Asn Pro Glu Leu His Leu Gly Cys Ala Leu Ala Leu
1 5 10 15
Arg Phe Leu Ala Leu Val Ser Trp Asp Ile Pro Gly Ala Arg Ala Leu
20 25 30
Asp Asn Gly Leu Ala Arg Thr Pro Thr Met Gly Trp Leu His Trp Glu
35 40 45
Arg Phe Met Cys Asn Leu Asp Cys Gln Glu Glu Pro Asp Ser Cys Ile
50 55 60
Ser Glu Lys Leu Phe Met Glu Met Ala Glu Leu Met Val Ser Glu Gly
65 70 75 80
Trp Lys Asp Ala Gly Tyr Glu Tyr Leu Cys Ile Asp Asp Cys Trp Met
85 90 95
Ala Pro Gln Arg Asp Ser Glu Gly Arg Leu Gln Ala Asp Pro Gln Arg
100 105 110

Phe Pro His Gly Ile Arg Gln Leu Ala Asn Tyr Val His Ser Lys Gly
115 120 125
Leu Lys Leu Gly Ile Tyr Ala Asp Val Gly Asn Lys Thr Cys Ala Gly
130 135 140
Phe Pro Gly Ser Phe Gly Tyr Tyr Asp Ile Asp Ala Gln Thr Phe Ala
145 150 155 160
Asp Trp Gly Val Asp Leu Leu Lys Phe Asp Gly Cys Tyr Cys Asp Ser
165 170 175
Leu Glu Asn Leu Ala Asp Gly Tyr Lys His Met Ser Leu Ala Leu Asn
180 185 190
Arg Thr Gly Arg Ser Ile Val Tyr Ser Cys Glu Trp Pro Leu Tyr Met

<213> Homo sapiens

<400> 3

atgcagctga ggaatcccga gctccacctg ggctgtgctc tggctctgcg gttcctggcc	60
ctcgtgtcct gggacatccc tggcgttagg gcctcgata acggactggc cggaccccc	120
acaatgggat ggctccactg ggaaaggttc atgtgcaatc tggactgtca ggaggaacce	180
gactcctgca tcagcgaaaa gctcttcatg gagatggccg agctgatggt gagcgagggc	240
tggaaggacg ccggctacga gtatctgtgc atcgatgact gctggatggc ccctcaaagg	300
gactccaag gcaggctgca ggctgatccc caaaggtttc cccacggaat ccggcagctc	360
gccaaactag tgattccaa gggcctcaag ctcggcactc acgccgacgt gggcaacaaa	420
acatgcgccg gattccccgg cagcttcggc tactacgaca tcgacgccca gacattcgt	480
gattggggag tggacctgct gaagttcgac ggctgttact gcgattccct ggaaaacctg	540
gccgacggct acaaacacat gtccctcgcc ctgaaccgga caggcaggtc catcgtgtac	600
agctgcgagt ggcccctgta catgtggcct ttccagaagc ccaactacac agagatcagg	660
cagtactgca accactggag gaacttcgct gacatcgacg actcctggaa gagcatcaag	720
agcatcctgg actggaccag cttcaaccag gagaggatcg tggacgtggc tggaccgga	780
ggctggaacg accccgatat gctggtgatt ggcaacttcg gactgagctg gaaccagcag	840
gtgaccaga tggccctgtg ggccattatg gccctcccc tgttcatgic caacgacctg	900
aggcacatca gccccaggc caaggctctg ctgcaggaca aggatgtgat cgccatcaac	960
caggaccccc tgggcaagca gggctaccag ctgaggcaag gagataactt cgaggtgtgg	1020
gagaggcccc tgcicggact ggcttgggcc gtggccatga tcaatcggca ggagatcggc	1080
ggaccccggt cctacacat tgctgtggcc agcctgggaa aaggagtcgc ctgcaacccc	1140
gcctgettca ttacceagct gctccccgtg aagcggaagc tggctteta tgagtggacc	1200
agcaggctga ggtcccatat caatcctacc ggcaccgtcc tcctccagct cgagaatacc	1260
atgcagatga gcctcaagga tctgctgtga	1290