



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0094973
(43) 공개일자 2024년06월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/445 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/445 (2013.01)
A61P 3/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-0070371
- (22) 출원일자 2023년05월31일
심사청구일자 2023년05월31일
- (30) 우선권주장
63/432,235 2022년12월13일 미국(US)
18/315,928 2023년05월11일 미국(US)

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

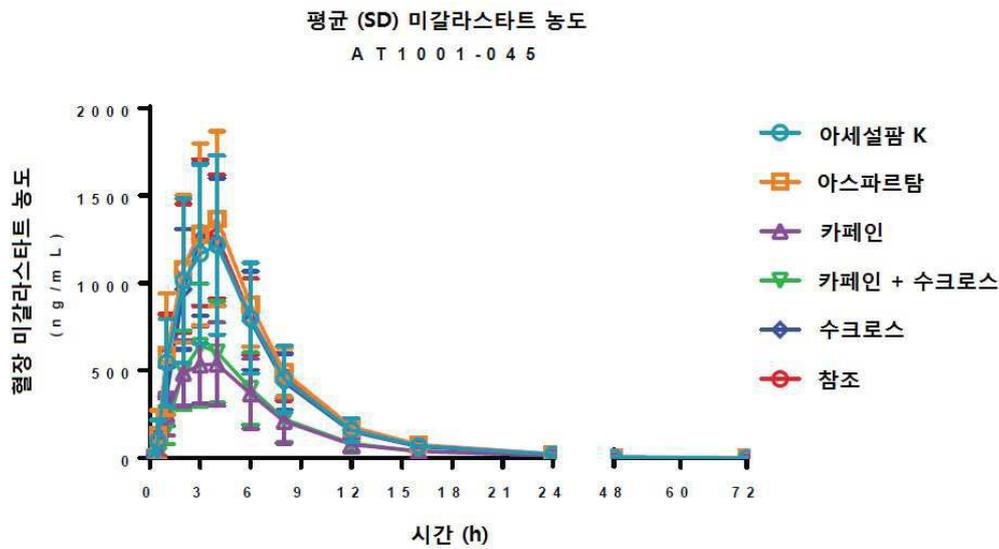
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 미갈라스타트의 약동학을 개선하는 방법

(57) 요약

미갈라스타트 요법 동안 카페인 섭취를 제한함으로써 미갈라스타트의 약동학을 개선하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61P 43/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

파브리병을 치료하기 위한 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료학적 유효 용량을 포함하는 제형으로서, 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형은 카페인의 동시 투여 없이 환자에게 투여되는 것인 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형이 환자에게 경구로 투여되는 것인 제형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 미갈라스타트에 대한 AUC 및 C_{max} 각각 약 57% 및 약 60%의 감소를 회피하기 위해 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 특정 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는 것인 제형.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여하기 전 적어도 2시간 내지 투여한 후 적어도 2시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는 것인 제형.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여하기 전 적어도 3시간 내지 투여한 후 적어도 2시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는 것인 제형.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여하기 전 적어도 3시간 내지 투여한 후 적어도 3시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는 것인 제형.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 카페인을 삼가하는 시간 간격 밖에서 카페인을 소비하는 것인 제형.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여하기 전 적어도 4시간 전에 카페인을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 제형.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 후 적어도 4시간 후에 카페인을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 제형.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 카페인을 삼가하는 시간 간격 동안 무카페인 음료를 소비하는 것인 제형.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 카페인을 삼가하는 시간 간격 동안 금식하는 것인 제형.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여하기 전 적어도 2시간 내지 투여한 후 2시간 사이의 시간 간격 이내에 금식하는 것인 제형.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 미갈라스타트의 염이 미갈라스타트 히드로클로라이드인 제형.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료학적 유효 용량이 격일마다 100 mg 내지 150 mg 의 범위인 제형.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료학적 유효 용량이 격일마다 약 123 mg 유리 염기 등가물 (FBE)인 제형.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 미갈라스타트 히드로클로라이드의 치료학적 유효 용량이 격일마다 약 150 mg인 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 원리 및 실시양태는 일반적으로 미갈라스타트의 약동학을 개선하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 많은 인간 질환은 단백질의 안정성을 감소시키고 적절하게 폴딩하는 것을 방지할 수 있는 단백질의 아미노산 서열의 변화를 야기하는 돌연변이로부터 기인한다. 단백질은 일반적으로 소포체 또는 ER로 공지된 세포의 특정 영역에서 폴딩한다. 세포는 단백질이 ER로부터 세포 내 적절한 목적지로 이동할 수 있기 전에 올바른 3차원 형

상으로 폴딩되도록 보장하는 품질 제어 메커니즘을 가지며, 이 프로세스는 일반적으로 단백질 트래피킹 (trafficking)으로 지칭된다. 잘못 폴딩된 단백질은 초기에 ER에서 유지된 후 품질 제어 메커니즘에 의해 종종 제거된다. 특정 경우에, 잘못 폴딩된 단백질은 제거되기 전에 ER에 축적될 수 있다. ER에서 잘못 폴딩된 단백질의 체류는 적절한 트래피킹을 방해하고, 결과적으로 감소된 생물학적 활성은 손상된 세포 기능 및 궁극적으로 질환을 유발할 수 있다. 또한, ER에서 잘못 폴딩된 단백질의 축적은 세포에 다양한 유형의 스트레스를 유발할 수 있으며, 이는 또한 세포 기능장애 및 질환에 기여할 수 있다.

[0004] 이러한 돌연변이는 리소좀 효소를 코딩하는 유전자의 돌연변이로 인한 리소좀 효소의 결핍을 특징으로 하는 리소좀 저장 장애 (LSD)를 유발할 수 있다. 결과적인 질환은 지질, 탄수화물 및 다당류를 포함하는 이러한 효소의 기질의 병리학적 축적을 야기한다. 각각의 LSD와 연관된 많은 상이한 돌연변이체 유전자형이 있지만, 돌연변이 중 다수는 덜 안정적인 효소의 생산을 유발할 수 있는 미스센스 돌연변이이다. 이들 덜 안정적인 효소는 때때로 ER-연관 분해 경로에 의해 조기에 분해된다. 이는 리소좀의 효소 결핍 및 기질의 병리학적 축적을 초래한다. 이러한 돌연변이체 효소는 때때로 관련 기술분야에서 "폴딩 돌연변이체" 또는 "입체형태적 돌연변이체"로 지칭된다.

[0005] LSD인 파브리병은 α -Gal A 유전자 (GLA)의 돌연변이로 인해 리소좀 효소 α -갈락토시다제 A (α -Gal A)의 결핍에 의해 야기되는 글리코스핑고지질 대사작용의 진행성 X-연관 선천적 오류이다. X-연관 장애임에도 불구하고, 여성은 다양한 정도의 임상 소견을 표현할 수 있다.

[0006] 파브리병은 임상 소견에 따라 3개 그룹으로 분류된다: 전신성 혈관병증이 있는 고전적 형태, 심장 조직에 제한된 임상 소견이 있는 비정형 변종 형태, 및 경증 내지 중증 형태의 질환을 갖는 여성 보인자를 포함하는 후기-발병 질환. 임상 소견은 혈관각화증 (피부 상의 작고 용기된 적자색 결절), 말단감각이상 (손 및 발의 작열감), 발한저하증 (땀을 흘리는 능력 감소), 및 특징적인 각막 및 수정체 혼탁을 포함한다 (*The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th Edition 2001, Scriver et al., ed., pp. 3733-3774, McGraw-Hill, New York).

[0007] 파브리병은 희귀 질환이며, 발생률은 남성 40,000명 중 1명 내지 일반 인구 117,000명 중 1명으로 추정된다. 더욱이, 고전적인 징후 및 증상을 나타내지 않기 때문에 과소-진단될 수 있는 파브리병의 후기 발병 표현형의 변종이 있다. 이것 및 파브리병에 대한 신생아 스크리닝은 파브리병의 실제 발생률이 현재 추정된 것보다 더 높을 수 있음을 시사한다.

[0008] 치료되지 않은 파브리 환자의 기대 수명은 감소되고, 신장, 심장 및/또는 중추 신경계에 영향을 미치는 혈관성 질환으로 인해 일반적으로 40대 또는 50대에 사망한다. 효소 결핍은 신체 전체에 걸쳐 혈관 내피 및 내장 조직에서 기질인 글로보트리아오실세라마이드 (GL-3)의 세포내 축적을 유발한다. 또한 심장이 비대하게 될 수 있고, 신장이 점진적으로 침범될 수 있다. 글리코스핑고지질 침착으로 인한 신장 기능의 점진적 악화 및 질소 혈증의 발생은 일반적으로 30대 내지 50대에 발생하지만 빠르면 20대에도 발생할 수 있다. 신장 병변은 반접합체 (남성) 및 이형접합체 (여성) 환자 둘 모두에서 발견된다. 영향을 받은 남성의 기대 수명은 감소되고, 심장, 뇌 및/또는 신장의 혈관성 질환으로 인해 일반적으로 40대 또는 50대에 사망한다. 다른 증상은 특히 식사 후 열 및 위장 장애를 포함한다.

[0009] 파브리병으로 인한 심장 질환은 대부분의 남성 및 많은 여성에서 발생한다. 초기 심장 소견은 좌심실 비대, 판막 침범 및 전도 이상을 포함한다. 승모관 부전은 전형적으로 아동기 또는 청소년기에 존재하는 가장 빈번한 판막 병변이다. 뇌혈관 소견은 주로 다병소성 소혈관 침범으로부터 기인하고, 혈전증, 일과성 허혈성 발작, 기저 동맥 허혈 및 동맥류, 발작, 편측마비, 편측감각소실, 실어증, 미로 장애 또는 뇌출혈을 포함할 수 있다. 뇌혈관 소견의 평균 발병 연령은 33.8세이다. 성격 변화 및 정신병적 행동은 나이가 들면서 나타날 수 있다.

[0010] 후기-발병 파브리병을 갖는 개체는 남성 또는 여성일 수 있다. 후기-발병 파브리병은 비정형 변종 형태로 나타나고, 전 세계적으로 설명되지 않은 "비정형 변종"이 상당히 많을 수 있다는 증거가 늘어나고 있다. α -GAL 돌연변이를 함유하는 X 염색체를 물려받은 여성은 나중에 증상을 나타낼 수 있으며, 이 질환의 유병률을 상당히 증가시킨다. 이들 환자는 전형적으로 성인기에 처음으로 질환 증상을 경험하고, 종종 단일 장기에 집중된 질환 증상을 갖는다. 예를 들어, 후기-발병 파브리병을 갖는 많은 남성 및 여성은 심장의 좌심실 비대를 갖는다. 후기-발병 파브리병은 또한 원인 불명의 뇌졸중 형태로 나타날 수 있다. 환자가 나이가 들면서, 질환의 심장 합병증이 진행되어 사망에 이를 수 있다.

[0011] 파브리병의 경증 "심장 변종"을 갖는 환자는 일반적으로 정상 α -GAL 활성의 5-15%를 가지며, 좌심실 비후 또는

심근병증을 나타낸다. 이들 심장 변종 환자는 고전적으로 영향을 받은 대응부가 증증으로 손상되었을 때 본질적으로 무증상 상태로 남아있다. 심장 변종은 설명되지 않은 좌심실 비후성 심근병증을 갖는 성인 남성 환자의 11%에서 발견되었으며, 이는 파브리병이 이전에 추정된 것보다 더 빈번할 수 있음을 시사한다 (Nakao et al., N. Engl. J. Med. 1995; 333: 288-293).

- [0012] 파브리병의 치료에 대한 여러 접근법이 있었다. 파브리병을 치료하기 위한 승인된 요법 중 하나는 효소 대체 요법 (ERT)이며, 이는 전형적으로 상응하는 야생형 단백질의 정제된 형태의 정맥내 주입을 수반한다 (파브라자임(Fabrazyme)®, 젠자임 코포레이션(Genzyme Corp.)). 그러나, ERT는 여러 단점을 갖는다. 효소 대체 요법의 주요 합병증 중 하나는 주입된 단백질의 급속한 분해이며, 이는 비용이 많이 드는 수많은 고용량 주입에 대한 필요성을 유발한다. ERT는 여러 추가적인 주의사항, 예컨대 적절하게 폴딩된 단백질의 대규모 생성, 정제 및 저장의 어려움; 글리코실화된 천연 단백질의 수득; 항-단백질 면역 반응의 생성; 및 중추 신경계 병리 (즉, 낮은 생체이용률)를 완화하기 위해 단백질이 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 없음을 갖는다. 또한, 대체 효소는 파브리 병리학에서 현저하게 나타나는 신장 족세포 또는 심장 근세포에서 기질 축적을 감소시키기에 충분한 양으로 심장 또는 신장에 침투할 수 없다.
- [0013] 추가로, ERT는 전형적으로 상응하는 야생형 단백질의 정제된 형태의 정맥내 주입을 수반한다. 현재 두 가지 α -Gal A 제품이 파브리병 치료에 이용가능하다: 아갈시다제 알파 (레플라갈(Replagal)®, 샤이어 휴먼 제네틱 테라피스(Shire Human Genetic Therapies)) 및 아갈시다제 베타 (파브라자임®; 사노피 젠자임 코포레이션). ERT는 많은 환경에서 효과적이지만, 치료에도 한계가 있다. ERT는 뇌졸중의 위험을 감소시키는 것으로 입증되지 않았으며, 심장 근육은 천천히 반응하고, 신장의 일부 세포 유형으로부터의 GL-3 제거가 제한된다. 일부 환자는 또한 ERT에 대한 면역 반응을 나타낸다.
- [0014] 일부 효소 결핍을 치료하기 위한 또 다른 접근법은 소분자 억제제를 사용하여 결핍 효소 단백질의 천연 기질 생산을 감소시켜, 이에 의해 병리를 호전시키는 것을 수반한다. 이러한 "기질 감소" 접근법은 글리코스핑고지질 저장 장애를 포함하는 리소좀 저장 장애라고 불리는 약 40개의 관련 효소 장애 부류에 대해 구체적으로 설명되었다. 요법으로 사용하도록 제안된 소분자 억제제는 당지질 합성에 관여하는 효소를 억제하는데 특이적이며, 결핍 효소에 의해 분해되어야 하는 세포 당지질의 양을 감소시킨다.
- [0015] 파브리병 치료에 대한 제3 접근법은 소위 약리학적 사페론 (PC)으로 치료하는 것이다. 이러한 PC는 α -Gal A의 소분자 억제제를 포함하며, 이는 α -Gal A에 결합하여 돌연변이체 효소 및 상응하는 야생형 둘 모두의 안정성을 증가시킬 수 있다. α -Gal A에 대한 이러한 PC 중 하나는 미갈라스타트이다.
- [0016] 따라서, 파브리병의 치료를 위한 요법에 대한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

- [0018] 요약
- [0019] 본 발명의 다양한 측면은 미갈라스타트의 약동학을 개선하는 방법에 관한 것이다.
- [0020] 본 발명의 한 측면은 미갈라스타트를 환자에게 투여하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료학적 유효 용량을 포함하는 제형을 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 특정 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는다. 다양한 실시양태에서, 이 시간 간격은 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 30분, 적어도 60분 (1시간), 적어도 90분 (1.5시간), 적어도 2시간, 적어도 2.5시간, 적어도 3시간 또는 적어도 4시간 동안 및 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여한 후 적어도 30분, 적어도 60분 (1시간), 적어도 90분 (1.5시간), 적어도 2시간, 적어도 2.5시간, 적어도 3시간 또는 적어도 4시간 동안 카페인을 삼가하는 것을 포함한다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 1시간 및 투여한 후 적어도 1시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않으며, 즉 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 약 1시간 이내에 카페인을 소비하지 않는다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 및 투여한 후 적어도 1시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 및 투여한 후 적어도 2시간

사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않으며, 즉 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 약 2시간 이내에 카페인을 소비하지 않는다.

- [0024] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 3시간 및 투여한 후 적어도 2시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 3시간 및 투여한 후 적어도 3시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않으며, 즉 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 약 3시간 이내에 카페인을 소비하지 않는다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 환자는 카페인을 삼가하는 시간 간격 밖에서 카페인을 소비한다. 예를 들어, 카페인을 삼가하는 시간 간격이 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 및 투여한 후 적어도 2시간인 경우, 일부 실시양태에서 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 전에 및/또는 투여한 후 적어도 2시간 후에 카페인을 소비한다. 다양한 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 30분, 적어도 60분 (1시간), 적어도 90분 (1.5시간), 적어도 2시간, 적어도 2.5시간, 적어도 3시간 또는 적어도 4시간 전에 카페인을 소비한다. 다양한 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여한 후 적어도 30분, 적어도 60분 (1시간), 적어도 90분 (1.5시간), 적어도 2시간, 적어도 2.5시간, 적어도 3시간 또는 적어도 4시간 후에 카페인을 소비한다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 특정 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는 것은 미갈라스타트의 약동학의 개선, 예컨대 미갈라스타트 곡선하 면적 (AUC) 및/또는 최대 혈장 농도 (C_{max})의 감소의 회피를 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트에 대한 AUC 및 C_{max} 의 각각 약 57% 및 약 60%의 감소를 회피하기 위해 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 2시간 이내에 카페인을 소비하지 않는다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 환자는 카페인을 삼가하는 시간 간격 동안 금식한다. 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 동안 및 투여한 후 적어도 2시간 동안 음식을 소비하지 않으며, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 동안 및 투여한 후 적어도 2시간 동안 카페인을 소비하지 않는다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 환자는 카페인을 삼가하는 시간 간격과 상이한 시간 간격 동안 금식한다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료학적 유효 용량은 격일마다 약 100 mg 내지 약 150 mg의 범위이다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료학적 유효 용량은 격일마다 약 123 mg 유리 염기 등가물 (FBE)이다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료학적 유효 용량은 격일마다 약 150 mg의 미갈라스타트 히드로클로라이드이다.
- [0033] 하나 이상의 실시양태에서, 제형은 경구 투여 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경구 투여 형태는 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 측면은 파브리병 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 파브리병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 미갈라스타트 또는 이의 염의 치료학적 유효 용량을 포함하는 제형을 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 특정 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는다. 이 치료 방법은 미갈라스타트를 투여하는 방법과 관련하여 본원에 기재된 임의의 특색을 가질 수 있다.
- [0035] 하나 이상의 실시양태에서, 환자는 α -갈락토시다제 A의 HEK 검정 순응 돌연변이를 갖는다. 하나 이상의 실시양태에서, 돌연변이는 약리학적 참조 표에 개시되어 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 약리학적 참조 표는 파브리병 치료용으로 승인된 미갈라스타트 제품에 대한 제품 라벨에 제공된다. 하나 이상의 실시양태에서, 약리학적 참조 표는 갈라폴드(GALAFOLD)[®]에 대한 제품 라벨에 제공된다. 하나 이상의 실시양태에서, 약리학적 참조 표는 웹사이트에서 제공된다. 하나 이상의 실시양태에서, 웹사이트는 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com 중 하나 이상이다.

도면의 간단한 설명

- [0037] 본 발명의 추가 특색은 하기 기술된 설명 및 첨부된 도면으로부터 명백해질 것이다:
 도 1A-E는 인간 야생형 GLA 유전자의 전체 DNA 서열 (서열식별번호(SEQ ID NO): 1)을 보여주고;
 도 2는 야생형 α -Gal A 단백질 (서열식별번호: 2)을 보여주고;
 도 3은 야생형 α -Gal A 단백질을 코딩하는 핵산 서열 (서열식별번호: 3)을 보여주고;
 도 4는 미갈라스타트 약동학에 대한 카페인 및 감미제의 효과를 조사하는 연구에 대한 연구 개략도를 보여주고;
 도 5는 카페인 및 다양한 감미제와 함께 투여될 때 미갈라스타트 농도-시간 프로파일을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 상세한 설명
- [0039] 본 발명의 여러 예시적인 실시양태를 설명하기 전에, 본 발명은 하기 설명에 제시된 구축 또는 프로세스 단계의 세부사항으로 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본 발명은 다른 실시양태가 가능하고 다양한 방식으로 실행 또는 수행될 수 있다.
- [0040] 본 발명의 다양한 측면은 파브리병의 치료와 같은 미갈라스타트의 투여에 관한 것이다. 미갈라스타트와 카페인의 공동-투여가 미갈라스타트 약동학에 대한 음식 효과와는 독립적으로 미갈라스타트의 약동학에 대한 부정적인 효과를 갖는다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 따라서, 본 발명의 다양한 실시양태는 카페인의 동시 투여 없이 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여, 즉 환자가 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여한 특정 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는 것에 관한 것이다.
- [0041] 정의
- [0042] 본 명세서에서 사용된 용어는 일반적으로 본 발명의 맥락 내에서 및 각 용어가 사용되는 특정 맥락에서 관련 기술분야에서 통상적인 의미를 갖는다. 특정 용어는 본 발명의 조성물 및 방법 및 이들을 만들고 사용하는 방법을 설명함에 있어서 실무자에게 추가적인 지침을 제공하기 위해 아래 또는 명세서의 다른 곳에서 논의된다.
- [0043] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "환자는 카페인을 소비하지 않는다" 및 유사한 언어는 환자가 카페인을 함유하는 식품, 음료 또는 기타 제품을 소비하지 않는 (예를 들어, 먹거나 마시지 않는) 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 식품, 음료 또는 제품은 1 mg, 2 mg, 5 mg 또는 10 mg 초과와 카페인과 같은 특정 양의 카페인을 포함하는 경우 카페인-함유로 간주된다. 일부 실시양태에서, 카페인-함유 음료의 예는 커피, 에스프레소, 차, 카페인-함유 에너지 드링크 및 카페인-함유 소다를 포함한다.
- [0044] 용어 "파브리병"은 결핍 리소좀 α -Gal A 활성으로 인한 글리코스핑고지질 이화작용의 X-연관 선천적 오류를 지칭한다. 이 결함은 심장, 신장, 피부 및 기타 조직의 혈관 내피 리소좀에서 기질 글로보트리아오실세라마이드 ("GL-3", Gb3 또는 세라마이드 트리헥소사이드로도 공지됨) 및 관련 글리코스핑고지질의 축적을 야기한다. 효소의 또 다른 기질은 혈장 글로보트리아오실스핑고신 ("혈장 lyso-Gb₃")이다.
- [0045] 용어 "비정형 파브리병"은 주로 α -Gal A 결핍의 심장 소견, 즉 심장, 특히 좌심실의 유의한 비대를 유발하는 심근 세포에서의 진행성 GL-3 축적을 갖는 환자를 지칭한다.
- [0046] "보인자"는 결함있는 α -Gal A 유전자를 갖는 하나의 X 염색체 및 정상 유전자를 갖는 하나의 X 염색체를 갖고 정상 대립유전자의 X 염색체 불활성화가 하나 이상의 세포 유형에 존재하는 여성이다. 보인자는 종종 파브리병으로 진단된다.
- [0047] "환자"는 특정 질환으로 진단되었거나 이를 갖는 것으로 의심되는 대상체를 지칭한다. 환자는 인간 또는 동물일 수 있다.
- [0048] "파브리 환자"는 파브리병으로 진단되었거나 이를 갖는 것으로 의심되고 하기 추가로 정의된 바와 같은 돌연변이된 α -Gal A를 갖는 개체를 지칭한다. 파브리병의 특징적인 마커는 남성 반접합체 및 여성 보인자에서 동일한 유병률로 발생할 수 있지만, 전형적으로 여성이 덜 심각하게 영향을 받는다.
- [0049] 인간 α -갈락토시다제 A (α -Gal A)는 인간 GLA 유전자에 의해 코딩되는 효소를 지칭한다. 인트론 및 엑손을 포함하는 α -Gal A의 전체 DNA 서열은 진뱅크(GenBank) 접속 번호 X14448.1에서 이용가능하고, 도 1A-E (서열식

별번호: 1)에 표시되어 있다. 인간 α -Gal A 효소는 429개의 아미노산으로 이루어지고, 진뱅크 접속 번호 X14448.1 및 U78027.1에서 이용가능하고, 도 2 (서열식별번호: 2)에 표시되어 있다. 서열식별번호: 1의 코딩 영역 (즉 엑손)만을 포함하는 핵산 서열은 도 3 (서열식별번호: 3)에 표시되어 있다.

[0050] 용어 "돌연변이체 단백질"은 소포체 (ER)에 일반적으로 존재하는 조건 하에 단백질이 안정적인 입체형태를 달성할 수 없게 하는 단백질을 코딩하는 유전자에 돌연변이를 갖는 단백질을 포함한다. 안정적인 입체형태를 달성하지 못하면 리소좀으로 수송되기보다 상당한 양의 효소가 분해된다. 이러한 돌연변이는 때때로 "입체형태적 돌연변이체"라고 불린다. 이러한 돌연변이는 미스센스 돌연변이, 및 인프레임 작은 결실 및 삽입을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0051] 한 실시양태에서 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "돌연변이체 α -Gal A"는 ER에 일반적으로 존재하는 조건 하에 효소가 안정적인 입체형태를 달성할 수 없게 하는 α -Gal A를 코딩하는 유전자에 돌연변이를 갖는 α -Gal A를 포함한다. 안정적인 입체형태를 달성하지 못하면 리소좀으로 수송되기보다 상당한 양의 효소가 분해된다.

[0052] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약리학적 샤페론" ("PC") 또는 "특이적 약리학적 샤페론" ("SPC")은 단백질에 특이적으로 결합하고 하기 효과 중 하나 이상을 갖는 소분자, 단백질, 펩티드, 핵산, 탄수화물 등을 포함하는 임의의 분자를 지칭한다: (i) 단백질의 안정적인 분자 입체형태의 형성을 향상시킴; (ii) ER로부터 또 다른 세포 위치, 바람직하게는 천연 세포 위치로의 단백질의 트래피킹을 유도함, 즉 단백질의 ER-연관 분해를 방지함; (iii) 잘못 폴딩된 단백질의 응집을 방지함; 및/또는 (iv) 단백질에 대한 적어도 부분적인 야생형 기능 및/또는 활성을 회복 또는 향상시킴. 예를 들어, α -Gal A에 특이적으로 결합하는 화합물은 관련 또는 관련 없는 일반적인 효소 그룹이 아니라 효소에 결합하고 샤페론 효과를 발휘한다는 것을 의미한다. 보다 구체적으로, 이 용어는 내인성 샤페론, 예컨대 BiP, 또는 다양한 단백질에 대해 비특이적 샤페론 활성을 나타내는 비특이적 작용제, 예컨대 글리세롤, DMSO 또는 중수소화수, 즉, 화학적 샤페론을 지칭하지 않는다. 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, PC는 가역적 경쟁적 억제제일 수 있다. 한 실시양태에서, PC는 미갈라스타트 또는 이의 염이다. 또 다른 실시양태에서, PC는 미갈라스타트 유리 염기 (예를 들어, 123 mg의 미갈라스타트 유리 염기)이다. 또 다른 실시양태에서, PC는 미갈라스타트의 염 (예를 들어, 150 mg의 미갈라스타트 HCl)이다.

[0053] 효소의 "경쟁적 억제제"는 기질과 거의 동일한 위치에서 효소에 결합하는 효소 기질의 화학 구조 및 분자 기하학과 구조적으로 유사한 화합물을 지칭할 수 있다. 그러므로, 억제제는 기질 분자와 동일한 활성 부위에 대해 경쟁하므로 Km을 증가시킨다. 경쟁적 억제는 억제제를 대체하기에 충분한 기질 분자가 이용가능한 경우, 즉 경쟁적 억제제가 가역적으로 결합할 수 있는 경우 일반적으로 가역적이다. 따라서, 효소 억제의 양은 억제제 농도, 기질 농도, 및 활성 부위에 대한 억제제 및 기질의 상대적 친화도에 의존한다.

[0054] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "특이적으로 결합하다"는 α -Gal A와 같은 단백질과 약리학적 샤페론의 상호작용, 구체적으로 약리학적 샤페론과의 접촉에 직접적으로 참여하는 단백질의 아미노산 잔기와의 상호작용을 지칭한다. 약리학적 샤페론은 표적 단백질, 예를 들어 α -Gal A에 특이적으로 결합하여 관련 또는 관련 없는 단백질의 일반적인 그룹이 아닌 단백질에 대해 샤페론 효과를 발휘한다. 임의의 주어진 약리학적 샤페론과 상호작용하는 단백질의 아미노산 잔기는 단백질의 "활성 부위" 내에 있을 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 특이적 결합은 통상적인 결합 검정 또는 구조적 연구, 예를 들어 공결정화, NMR 등을 통해 평가될 수 있다. α -Gal A에 대한 활성 부위는 기질 결합 부위이다.

[0055] "결핍 α -Gal A 활성"은 파브리 또는 임의의 다른 질환 (특히 혈액 질환)을 갖지 않거나 갖는 것으로 의심되지 않는 정상 개체에서의 활성과 비교하여 (동일한 방법 사용) 정상 범위 미만인 환자로부터의 세포 내 α -Gal A 활성을 지칭한다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 " α -Gal A 활성을 향상시키다" 또는 " α -Gal A 활성을 증가시키다"는 α -Gal A에 특이적인 약리학적 샤페론과 접촉되지 않은 세포 (바람직하게는 동일한 세포-유형 또는 동일한 세포, 예를 들어 이전 시점)의 양에 비해 α -Gal A에 특이적인 약리학적 샤페론과 접촉된 세포에서 안정적인 입체형태를 취하는 α -Gal A의 양을 증가시키는 것을 지칭한다. 이 용어는 또한 단백질에 특이적인 약리학적 샤페론과 접촉되지 않은 α -Gal A의 트래피킹에 비해 α -Gal A에 특이적인 약리학적 샤페론과 접촉된 세포에서 리소좀으로의 α -Gal A의 트래피킹을 증가시키는 것을 지칭한다. 이들 용어는 야생형 및 돌연변이체 α -Gal A 둘 모두를 지칭한다. 한 실시양태에서, 세포 내 α -Gal A 양의 증가는 PC로 처리된 세포로부터의 용해물에서 인공 기질의 가수분해를 측정함으로써 측정된다. 가수분해의 증가는 증가된 α -Gal A 활성을 나타낸다.

[0057] 용어 " α -Gal A 활성"은 세포에서 야생형 α -Gal A의 정상적인 생리학적 기능을 지칭한다. 예를 들어, α -Gal

A 활성은 GL-3의 가수분해를 포함한다.

- [0058] "반응자"는 예를 들어 파브리병과 같은 리소좀 저장 장애 (LSD)로 진단되거나 이를 갖는 것으로 의심되는 개체이며, 이의 세포는 PC와의 접촉에 대한 반응으로 각각 충분히 증가된 α -Gal A 활성, 및/또는 증상의 호전 또는 대리 마커의 향상을 나타낸다. 파브리에 대한 대리 마커의 향상의 비제한적 예는 lyso-GB3 및 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 출원 공개 번호 U.S. 2010/0113517에 개시된 것들이다.
- [0059] U.S. 2010/0113517에 개시된 파브리병에 대한 대리 마커의 개선의 비제한적 예는 세포 (예를 들어, 섬유모세포) 및 조직 내 α -Gal A 수준 또는 활성의 증가; GL-3 축적의 감소; 호모시스테인 및 혈관 세포 부착 분자-1 (VCAM-1)의 감소된 혈장 농도; 심근 세포 및 판막 섬유세포 내 감소된 GL-3 축적; 혈장 lyso-Gb3의 감소; 심장 비후 (특히 좌심실)의 감소, 판막 부전 및 부정맥의 호전; 단백뇨의 호전; CTH, 락토실세라미드, 세라미드와 같은 지질의 감소된 요중 농도, 및 글루코실세라미드 및 스펅고미엘린의 증가된 요중 농도; 사구체 상피 세포 내 적층된 붕입체 (알룩말체)의 부재; 신장 기능의 개선; 발한저하증의 완화; 혈관각화증의 부재; 및 청력 이상, 예컨대 고주파수 감각신경성 청력 상실 진행성 청력 상실, 돌발성 난청 또는 이명의 개선을 포함한다. 신경학적 증상의 개선은 일과성 허혈성 발작 (TIA) 또는 뇌졸중의 예방; 및 말단감각이상 (사지의 작열감 또는 따끔거림)으로 나타나는 신경병성 통증의 호전을 포함한다. 파브리병에 대해 평가될 수 있는 또 다른 유형의 임상 마커는 유해한 심혈관 소견의 유병률이다. 파브리병의 일반적인 심장-관련 징후 및 증상은 좌심실 비후, 판막 질환 (특히 승모판 탈출증 및/또는 역류), 조속 관상 동맥 질환, 협심증, 심근 경색, 전도 이상, 부정맥, 울혈성 심부전을 포함한다.
- [0060] 상기 언급된 반응 중 하나 이상을 달성하는 용량은 "치료학적 유효 용량"이다.
- [0061] 어구 "약제학적으로 허용가능한"은 생리학적으로 관용가능하고 인간에게 투여될 때 전형적으로 바람직하지 않은 반응을 생성하지 않는 분자 실체 및 조성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나, 또는 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 동물에서 사용하기 위한 약전, 및 보다 특히 인간에서 사용하기 위한 약전에 나열된 것을 의미한다. 약제학적 담체와 관련하여 용어 "담체"는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 약제학적 담체는 멸균 액체, 예컨대 물 및 오일일 수 있다. 물 또는 수용액 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 바람직하게는 담체, 특히 주사가 가능한 용액을 위한 담체로서 사용된다. 적합한 약제학적 담체는 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin, 18th Edition] 또는 기타 개정판에 기재되어 있다.
- [0062] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "단리된"은 참조 물질이 일반적으로 발견되는 환경으로부터 제거됨을 의미한다. 그러므로, 단리된 생물학적 물질은 세포 구성성분, 즉, 물질이 발견되거나 생산되는 세포의 구성성분이 없을 수 있다. 핵산 분자의 경우, 단리된 핵산은 PCR 생성물, 겔 상의 mRNA 밴드, cDNA 또는 제한 단편을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 단리된 핵산은 바람직하게는 그것이 발견될 수 있는 염색체로부터 절제되고, 보다 바람직하게는 염색체에서 발견될 때 단리된 핵산 분자에 의해 함유된 유전자의 업스트림 또는 다운스트림에 위치한 비조절 비코딩 영역 또는 다른 유전자에 더 이상 연결되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 단리된 핵산은 하나 이상의 인트론이 결여되어 있다. 단리된 핵산은 플라스미드, 코스미드, 인공 염색체 등에 삽입된 서열을 포함한다. 그러므로, 특정 실시양태에서, 재조합 핵산은 단리된 핵산이다. 단리된 단백질은 세포에서 회합하는 다른 단백질 또는 핵산 또는 둘 모두와 회합될 수 있거나, 또는 막-회합 단백질인 경우 세포막과 회합될 수 있다. 단리된 소기관, 세포 또는 조직은 유기체에서 발견되는 해부학적 부위로부터 제거된다. 단리된 물질은 정제될 수 있지만 정제될 필요는 없다.
- [0063] 용어 "효소 대체 요법" 또는 "ERT"는 비천연 정제된 효소를 이러한 효소가 결핍된 개체에게 도입하는 것을 지칭한다. 투여되는 단백질은 천연 공급원으로부터 또는 재조합 발현에 의해 획득될 수 있다 (아래에서 더 자세히 설명된 바와 같이). 상기 용어는 또한 달리 정제된 효소의 투여를 필요로 하거나 그로부터 이익을 얻는 개체, 예를 들어 효소 부족을 앓고 있는 개체에서 정제된 효소를 도입하는 것을 지칭한다. 도입되는 효소는 시험관내에서 생산된 정제된 재조합 효소, 또는 예를 들어 태반 또는 동물 우유와 같은 단리된 조직 또는 체액으로부터 또는 식물로부터 정제된 단백질일 수 있다.
- [0064] 용어 "ERT-나이브 환자"는 미갈라스타트 요법을 개시하기 전 적어도 6개월 동안 ERT를 받은 적이 없거나 ERT를 받지 않은 파브리 환자를 지칭한다.
- [0065] 용어 "ERT-경험 환자"는 미갈라스타트 요법을 개시하기 직전에 ERT를 받고 있던 파브리 환자를 지칭한다. 일부

실시양태에서, ERT-경험 환자는 미갈라스타트 요법을 개시하기 직전에 적어도 12개월 동안 ERT를 받았다.

[0066] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "유리 염기 증가물" 또는 "FBE"는 미갈라스타트 또는 이의 염에 존재하는 미갈라스타트의 양을 지칭한다. 다시 말해서, 용어 "FBE"는 미갈라스타트 유리 염기의 양, 또는 미갈라스타트의 염에 의해 제공되는 미갈라스타트 유리 염기의 증가량을 의미한다. 예를 들어, 히드로클로라이드 염의 중량으로 인해, 150 mg의 미갈라스타트 히드로클로라이드는 미갈라스타트의 유리 염기 형태 123 mg만큼의 미갈라스타트만을 제공한다. 다른 염은 염의 분자량에 따라 상이한 변환 계수를 가질 것으로 예상된다.

[0067] 용어 "미갈라스타트"는 달리 구체적으로 나타내지 않는 한 미갈라스타트 유리 염기 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들어, 미갈라스타트 HCl)을 포함한다.

[0068] 용어 "돌연변이" 및 "변이체" (예를 들어, "순응 돌연변이 또는 변종"에서와 같이)는 유전자 또는 염색체의 뉴클레오티드 서열의 변화를 지칭한다. 본원에서 언급된 두 용어는 전형적으로 (예를 들어, "돌연변이 또는 변종"에서와 같이) 이전 문장에서 언급된 뉴클레오티드 서열의 변화를 언급하면서 함께 사용된다. 일부 이유로 두 용어 중 하나만 인용되는 경우, 누락된 용어를 포함시키려는 의도였으며, 하나는 그렇게 이해해야 한다. 또한, 용어 "순응 돌연변이" 및 "순응 변종"은 PC 요법에 순응하는 돌연변이 또는 변종, 예를 들어 미갈라스타트 요법에 순응하는 돌연변이를 지칭한다. 순응 돌연변이 또는 변종의 특정 유형은 "HEK 검정 순응 돌연변이 또는 변종"이며, 이는 본원 및 미국 특허 번호 8,592,362 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 시험관내 HEK 검정에서의 기준에 따라 미갈라스타트 요법에 순응하는 것으로 결정되는 돌연변이 또는 변종이다.

[0069] 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려할 때 측정된 양에 대한 허용가능한 오차 정도를 의미할 것이다. 전형적이고 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값 범위의 20 퍼센트 (%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 및 보다 바람직하게는 5% 이내이다. 대안적으로, 및 특히 생물학적 시스템에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 10배 이내, 바람직하게는 10배 또는 5배 이내, 및 보다 바람직하게는 2배 이내의 값을 의미할 수 있다. 본원에서 주어진 수치적 양은 달리 언급되지 않는 한 근사치이며, 용어 "약" 또는 "대략"은 명시적으로 언급되지 않을 때 추론될 수 있음을 의미한다.

[0071] 파브리병

[0072] 파브리병은 희귀하고 진행성이며 파괴적인 X-연관 리소좀 저장 장애 (LSD)이다. GLA 유전자의 돌연변이는 글리코스핑고지질 대사작용에 필요한 리소좀 효소인 α-Gal A의 결핍을 초래한다. 어릴 때부터 시작되는 α-Gal A 활성의 감소는 GL-3 및 혈장 lyso-Gb3을 포함한 글리코스핑고지질의 축적을 초래하고, 통증, 위장 증상, 신부전, 심근병증, 뇌혈관 사건 및 조기 사망을 포함한 파브리병의 증상 및 생명을 제한하는 후유증을 유발한다. 요법의 조기 개시 및 평생 치료는 질환 진행을 늦추고 기대 수명을 연장할 수 있는 기회를 제공한다.

[0073] 파브리병은 전통적으로 2개의 주요 표현형인 "고전적" 및 "후기-발병"으로 나누어지지만, 질환 중증도 및 발병 연령의 스펙트럼을 포함한다. 고전적 표현형은 낮은 α-Gal A 활성 및 신장, 심장 및/또는 뇌혈관 소견의 조기 발병에 대해 검출할 수 없는 남성에 주로 기인한다. 후기-발병 표현형은 주로 더 높은 잔류 α-Gal A 활성 및 이들 질환 소견의 후기 발병을 갖는 남성에 기인한다. 이형접합체 여성 보인자는 전형적으로 후기-발병 표현형을 발현하지만, X-염색체 불활성화 패턴에 따라 또한 고전적 표현형을 나타낼 수 있다.

[0074] 1,000개 이상의 파브리병-유발 GLA 돌연변이가 식별되었다. GLA 돌연변이는 미스센스, 넌센스 및 스플라이싱 돌연변이 (작은 결실 및 삽입 외에), 및 더 큰 유전자 재배열을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대략 60%는 미스센스 돌연변이이며, α-Gal A 효소에서 단일 아미노산 치환을 초래한다. 미스센스 GLA 돌연변이는 종종 비정상적으로 폴딩되고 불안정적인 형태의 α-Gal A의 생성을 초래하고, 대다수는 고전적 표현형과 연관된다. ER의 정상적인 세포 품질 제어 메커니즘은 이들 비정상적인 단백질의 리소좀으로의 전이를 차단하고, 조속 분해 및 제거를 표적화한다. 많은 미스센스 돌연변이체 형태는 α-Gal A-특이적 약리학적 사제론인 미갈라스타트에 대한 표적이다.

[0075] 파브리병의 임상 소견은 광범위한 중증도 스펙트럼에 걸쳐 있으며, 대략적으로 환자의 잔류 α-Gal A 수준과 상관관계가 있다. 현재 치료되는 환자의 대다수는 고전적 파브리 환자로 지칭되며, 이들 중 대부분은 남성이다. 이들 환자는 신장, 심장 및 뇌를 포함한 다양한 장기의 질환을 경험하며, 질환 증상은 청소년기에 처음 나타나고, 전형적으로 40대 또는 50대에 사망할 때까지 중증도가 진행된다. 다수의 최근 연구는 일반적으로 성인기에 처음 나타나는 다양한 파브리병 증상, 예컨대 손상된 심장 또는 신장 기능 및 뇌졸중을 갖는 다수의 진단되지

많은 남성 및 여성이 있음을 시사한다. 후기-발병 파브리병으로 지칭되는 이러한 유형의 파브리병을 갖는 개체는 고전적 파브리 환자보다 더 높은 잔류 α -Gal A 수준을 갖는 경향이 있다. 후기-발병 파브리병을 갖는 개체는 전형적으로 성인기에 처음으로 질환 증상을 경험하며, 종종 좌심실 비대 또는 진행성 신부전과 같은 단일 장기에 집중된 질환 증상을 갖는다. 또한, 후기-발병 파브리병은 또한 원인 불명의 뇌졸중 형태로 나타날 수 있다.

[0076] 파브리병은 드물고 다중 장기를 침범하며 발병 연령 범위가 넓고 이질적이기 때문에, 적절한 진단이 어렵다. 예를 들어, 파브리 환자는 진행성 신장 손상을 갖고, 치료되지 않은 환자는 50세까지 말기 신장 손상을 나타낸다. α -Gal A 활성의 결핍은 신장의 세포를 포함한 많은 세포 유형에서 글로보트리아오실세라마이드 (Gb3) 및 관련 글리코스핑고지질의 축적을 유발한다. Gb3은 죽세포, 상피 세포 및 원위 세뇨관의 관형 세포 및 헨레 루프에 축적된다. 신장 기능의 손상은 단백뇨 및 감소된 사구체 여과율로 나타날 수 있다.

[0077] 또한, 건강 관리 전문가들 사이에서 인식이 낮고 오진이 빈번하다. 파브리병의 진단은 환자가 증상을 보이면 돌연변이 분석과 함께 혈장 또는 말초 백혈구 (WBC)의 감소된 α -Gal A 활성에 기초하여 가장 종종 확인된다. 여성에서, 보인자의 일부 세포에서 무작위 X-염색체 불활성화로 인해 보인자 여성의 효소 식별이 덜 신뢰할 수 있기 때문에 진단이 훨씬 더 어렵다. 예를 들어, 일부 의무 보인자 (고전적으로 영향을 받은 남성의 딸)는 정상 내지 매우 낮은 활성 범위의 α -Gal A 효소 활성을 갖는다. 보인자는 백혈구에서 정상적인 α -Gal A 효소 활성을 가질 수 있으므로, 유전자 테스트에 의한 α -Gal A 돌연변이의 식별만이 정밀한 보인자 식별 및/또는 진단을 제공한다.

[0078] 하나 이상의 실시양태에서, α -Gal A의 돌연변이체 형태는 미갈라스타트에 순응하는 것으로 간주되며, 이는 우수 실험실 관리기준 (GLP)-검증 시험관내 검정 (GLP HEK 또는 미갈라스타트 순응성 검정)에 따라 α -Gal A의 돌연변이체 형태가 HEK-293 세포에서 발현될 때 ("HEK 검정"으로 지칭됨) ≥ 1.20 배의 상대 증가 (+10 μ M 미갈라스타트) 및 $\geq 3.0\%$ 야생형 (WT)의 절대 증가 (+ 10 μ M 미갈라스타트)를 나타내는 것으로 정의된다. 이러한 돌연변이는 또한 본원에서 "HEK 검정 순응" 돌연변이로 지칭된다.

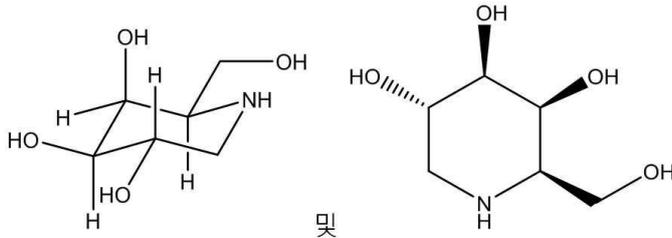
[0079] 치료 개시 전에 효소 향상을 평가하는 이전 스크리닝 방법이 제공되었다. 예를 들어, HEK-293 세포를 사용하는 검정은 주어진 돌연변이가 약리학적 샤페론 (예를 들어, 미갈라스타트) 치료에 반응하는지 여부를 예측하기 위해 임상 시험에 활용되었다. 이 검정에서는 cDNA 구축물이 생성된다. 상응하는 α -Gal A 돌연변이체 형태는 HEK-293 세포에서 일시적으로 발현된다. 그 후, 세포를 4 내지 5일 동안 \pm 미갈라스타트 (17 nM 내지 1 mM)와 함께 인큐베이션한다. 그 후, 합성 플루오로제닌 기질 (4-MU- α -Gal)을 사용하거나 웨스턴 블롯에 의해 세포 용해물에서 α -Gal A 수준을 측정한다. 이는 공지된 질환-유발 미스센스 또는 작은 인프레임 삽입/결실 돌연변이에 대해 수행되었다. 이들 방법을 사용하여 PC (예를 들어, 미갈라스타트)에 반응하는 것으로 이전에 식별된 돌연변이는 미국 특허 번호 8,592,362 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 나열되어 있다.

[0081] 약리학적 샤페론

[0082] LSD와 연관된 효소의 소분자 억제제의 결합은 돌연변이체 효소 및 상응하는 야생형 효소 둘 모두의 안정성을 증가시킬 수 있다 (미국 특허 번호 6,274,597; 6,583,158; 6,589,964; 6,599,919; 6,916,829, 및 7,141,582 참조 (모두 본원에 참조로 포함됨)). 특히, 여러 표적 리소좀 효소에 대해 특이적이고 선택적인 경쟁적 억제제인 글루코시드 및 갈락토스의 소분자 유도체의 투여는 시험관내 세포에서 효소의 안정성을 효과적으로 증가시켰고, 그러므로 효소의 리소좀으로의 트래피킹을 증가시켰다. 그러므로, 리소좀 내 효소의 양을 증가시킴으로써, 효소 기질의 가수분해가 증가할 것으로 예상된다. 이 전략의 원래 이론은 하기와 같았다: 돌연변이체 효소 단백질이 ER에서 불안정적이기 때문에 (Ishii et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1996; 220: 812-815), 효소 단백질은 정상적인 수송 경로 (ER→골지 장치→엔도솜→리소좀)에서 지연되고 조기에 분해된다. 따라서, 돌연변이체 효소에 결합하여 안정성을 증가시키는 화합물은 효소에 대한 "샤페론" 역할을 할 수 있으며 ER을 빠져나가 리소좀으로 이동할 수 있는 양을 증가시킬 수 있다. 또한, 일부 야생형 단백질의 폴딩 및 트래피킹이 불완전하기 때문에, 일부 야생형 단백질의 최대 70%가 최종 세포 위치에 도달하기 전에 일부 경우 분해되기 때문에, 샤페론은 야생형 효소를 안정화하고 ER에서 빠져나와 리소좀으로 트래피킹될 수 있는 효소의 양을 증가시키는데 사용될 수 있다.

[0083] 하나 이상의 실시양태에서, 약리학적 샤페론은 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함한다. 1-데옥시갈락토노지리마이신 (1-DGJ) 또는 (2R,3S,4R,5S)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-3,4,5-트리올로도 공지된 화합물 미갈라스타트

는 하기 화학식을 갖는 화합물이다:

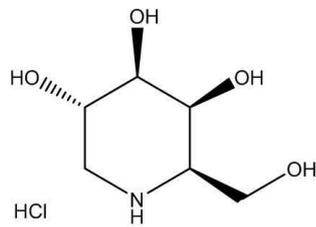


[0084]

[0085] 미갈라스타트 유리 염기

[0086]

본원에서 논의된 바와 같이, 미갈라스타트의 약제학적으로 허용가능한 염이 또한 본 발명에서 사용될 수 있다. 미갈라스타트의 염이 사용되는 경우, 환자가 받는 미갈라스타트의 용량이 미갈라스타트 유리 염기를 사용했을 때 받았을 양과 동등하도록 염의 투여량을 조정할 것이다. 미갈라스타트의 약제학적으로 허용가능한 염의 한 예는 미갈라스타트 HCl이다:



[0087]

[0088] 미갈라스타트 HCl

[0089]

미갈라스타트는 저분자량 이미노당이고, GL-3의 말단 갈락토스의 유사체이다. 시험관내 및 생체내 약리학적 연구는 미갈라스타트가 야생형 α -Gal A의 활성 부위 및 α -Gal A의 특정 돌연변이체 형태에 높은 친화도로 선택적으로 및 가역적으로 결합하는 약리학적 사페론으로 작용한다는 것을 입증하였으며, 이의 유전자형은 HEK 검정 순응 돌연변이로 지칭된다. 미갈라스타트 결합은 세포체에서 이들 돌연변이체 형태의 α -Gal A를 안정화하여 미갈라스타트의 해리가 α -Gal A가 GL-3 및 다른 기질의 수준을 감소시키도록 허용하는 리소좀으로의 적절한 트래피킹을 용이하게 한다. 파브리병을 갖는 환자의 대략 30-50%는 HEK 검정 순응 돌연변이를 가지며; 이들 중 대부분은 질환의 고전적 표현형과 연관되어 있다.

[0090]

HEK 검정 순응 돌연변이는 적어도 약리학적 참조 표에 나열된 돌연변이 (예를 들어, 미갈라스타트 제품, 예컨대 갈라폴드[®]에 대한 미국 또는 국제 제품 라벨에 인용된 것)를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 "약리학적 참조 표"는 특정 돌연변이 또는 변종이 미갈라스타트 (예를 들어, 갈라폴드[®]) PC 요법에 반응하는지 여부를 전달하는, 미갈라스타트 제품 (예를 들어, 갈라폴드[®])의 포장 내 제품 라벨 또는 건강 관리 제공자에 의해 액세스 가능한 웹사이트에 포함된 임의의 공개적으로 액세스가능한 서면 또는 전자 기록을 지칭하며, 반드시 표 형식으로 제시된 서면 기록으로 제한되지는 않는다. 본 발명의 한 실시양태에서, "약리학적 참조 표"는 그러므로 하나 이상의 순응 돌연변이 또는 변종을 포함하는 임의의 정보 보관소를 지칭한다. HEK 검정 순응 돌연변이에 대한 예시적인 약리학적 참조 표는 갈라폴드[®]가 사용 승인된 다양한 국가에서 갈라폴드[®]에 대한 제품 특징 요약 및/또는 처방 정보, 또는 웹사이트, 예컨대 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com에서 찾을 수 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0091]

대부분의 α -GAL 돌연변이는 미스센스 돌연변이이며 대부분이 촉매 부위 외부에 있지만, 어떤 돌연변이가 효소를 안정화하는 약리학적 사페론 (PC)에 의해 "구조"될 수 있는 불안정적인 효소를 초래하는지, 및 어떤 돌연변이가 PC를 사용하여 안정화될 수 없는지 예측하는 것은 어렵다.

[0092]

HEK 검정 순응 돌연변이에 대한 예시적인 약리학적 참조 표는 하기 표 1에 제공된다. 하나 이상의 실시양태에서, 이중 돌연변이가 동일한 염색체 상에 존재하는 경우 (남성 및 여성), 이중 돌연변이가 표 1의 하나의 항목 (예를 들어, D55V/Q57L)에 존재한다면 해당 환자는 HEK 검정 순응이라고 간주된다. 일부 실시양태에서, 이중 돌연변이가 상이한 염색체 상에 존재하는 경우 (오직 여성에서만), 개별 돌연변이 중 하나가 표 1에 존재한다면

해당 환자는 HEK 검정 순응이라고 간주된다.

[0093]

표 1. HEK 검정 순응 돌연변이

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.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

[0094]

c.35G>A	c.G35A	C12Y
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.38C>A	c.C38A	A13E
c.38C>G	c.C38G	A13G
c.40C>G	c.C40G	L14V
c.40C>T	c.C40T	L14F
c.41T>A	c.T41A	L14H
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.49C>A	c.C49A	R17S
c.49C>G	c.C49G	R17G
c.49C>T	c.C49T	R17C
c.50G>A	c.G50A	R17H
c.50G>C	c.G50C	R17P
c.52T>A	c.T52A	F18I
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.54C>G	c.C54G	F18L
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.59C>G	c.C59G	A20G
c.62T>A	c.T62A	L21H
c.64G>A	c.G64A	V22I
c.64G>C	c.G64C	V22L
c.64G>T	c.G64T	V22F
c.65T>C	c.T65C	V22A
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.67T>A	c.T67A	S23T
c.67T>C	c.T67C	S23P
c.70T>C 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

[0095]

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
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

[0096]

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

[0097]

c.133C>G	c.C133G	L45V
c.136C>A	c.C136A	H46N
c.136C>G	c.C136G	H46D
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.138C>G	c.C138G	H46Q
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.143A>C	c.A143C	E48A
c.149T>A	c.T149A	F50Y
c.151A>G	c.A151G	M51V
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.152T>C	c.T152C	M51T
c.152T>G	c.T152G	M51R
c.153G>A 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

[0098]

c.165C>G	c.C165G	D55E
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.168C>G	c.C168G	C56W
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.172G>A	c.G172A	E58K
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.175G>C	c.G175C	E59Q
c.176A>C	c.A176C	E59A
c.176A>G	c.A176G	E59G
c.176A>T	c.A176T	E59V
c.177G>C	c.G177C	E59D
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>G	c.C178G	P60A
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>A	c.C179A	P60Q
c.179C>G	c.C179G	P60R
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.182A>T	c.A182T	D61V
c.183T>A	c.T183A	D61E
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.184T>C	c.T184C	S62P
c.184T>G	c.T184G	S62A
c.185C>A	c.C185A	S62Y
c.185C>G	c.C185G	S62C
c.185C>T	c.C185T	S62F
c.190A>C	c.A190C	I64L
c.190A>G	c.A190G	I64V
c.193A>G	c.A193G	S65G
c.193A>T	c.A193T	S65C
c.195T>A	c.T195A	S65R
c.196G>A	c.G196A	E66K

[0099]

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
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

[0100]

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

[0101]

c.251C>A	c.C251A	A84E
c.251C>G	c.C251G	A84G
c.251C>T	c.C251T	A84V
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.253G>C	c.G253C	G85R
c.253G>T	c.G253T	G85C
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.254G>C	c.G254C	G85A
c.257A>T	c.A257T	Y86F
c.260A>G	c.A260G	E87G
c.261G>C 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

[0102]

c.290C>A	c.C290A	A97D
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.293C>A	c.C293A	P98H
c.293C>G	c.C293G	P98R
c.293C>T	c.C293T	P98L
c.295C>G	c.C295G	Q99E
c.296A>C	c.A296C	Q99P
c.296A>G	c.A296G	Q99R
c.296A>T	c.A296T	Q99L
c.301G>C	c.G301C	D101H
c.302A>C	c.A302C	D101A
c.302A>G	c.A302G	D101G
c.302A>T	c.A302T	D101V
c.303T>A	c.T303A	D101E
c.304T>A	c.T304A	S102T
c.304T>C	c.T304C	S102P
c.304T>G	c.T304G	S102A
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.310G>A	c.G310A	G104S
c.311G>A	c.G311A	G104D
c.311G>C	c.G311C	G104A
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.313A>G	c.A313G	R105G
c.314G>A	c.G314A	R105K
c.314G>C	c.G314C	R105T
c.314G>T	c.G314T	R105I
c.316C>A	c.C316A	L106I
c.316C>G	c.C316G	L106V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.317T>A	c.T317A	L106H
c.317T>C	c.T317C	L106P
c.319C>A	c.C319A	Q107K
c.319C>G	c.C319G	Q107E

[0103]

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
c.367T>A	c.T367A	Y123N
c.367T>G	c.T367G	Y123D
c.368A>C	c.A368C	Y123S
c.368A>G	c.A368G	Y123C

[0104]

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

[0105]

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
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

[0106]

c.435C>G	c.C435G	F145L
c.436C>A	c.C436A	P146T
c.436C>G	c.C436G	P146A
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>A	c.C437A	P146H
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.437C>T	c.C437T	P146L
c.440G>C	c.G440C	G147A
c.442A>G	c.A442G	S148G
c.442A>T	c.A442T	S148C
c.443G>C	c.G443C	S148T
c.446T>G	c.T446G	F149C
c.449G>A	c.G449A	G150E
c.449G>T	c.G449T	G150V
c.451T>G	c.T451G	Y151D
c.452A>C	c.A452C	Y151S
c.452A>G	c.A452G	Y151C
c.454T>A	c.T454A	Y152N
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>C	c.A455C	Y152S
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.455A>T	c.A455T	Y152F
c.457G>A	c.G457A	D153N
c.457G>C	c.G457C	D153H
c.457G>T	c.G457T	D153Y
c.458A>C	c.A458C	D153A
c.458A>T	c.A458T	D153V
c.465T>A 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

[0107]

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
c.495T>A	c.T495A	D165E

[0108]

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

[0109]

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
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

[0110]

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
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

[0111]

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

[0112]

c.602C>G	c.C602G	S201C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.607G>C	c.G607C	E203Q
c.608A>C	c.A608C	E203A
c.608A>G	c.A608G	E203G
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C 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

[0113]

c.632T>C	c.T632C	F211S
c.632T>G	c.T632G	F211C
c.635A>C	c.A635C	Q212P
c.636A>T	c.A636T	Q212H
c.637A>C	c.A637C	K213Q
c.637A>G	c.A637G	K213E
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>A	c.C640A	P214T
c.640C>G	c.C640G	P214A
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>A	c.C641A	P214H
c.641C>G	c.C641G	P214R
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>C	c.A643C	N215H
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.643A>T	c.A643T	N215Y
c.644A>C	c.A644C	N215T
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.645T>A	c.T645A	N215K
c.646T>A	c.T646A	Y216N
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

[0114]

c.650C>T	c.C650T	T217I
c.652G>A	c.G652A	E218K
c.652G>C	c.G652C	E218Q
c.653A>C	c.A653C	E218A
c.653A>G	c.A653G	E218G
c.653A>T	c.A653T	E218V
c.654A>T	c.A654T	E218D
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.655A>T	c.A655T	I219F
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.656T>G	c.T656G	I219S
c.657C>G	c.C657G	I219M
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.659G>T	c.G659T	R220L
c.661C>A	c.C661A	Q221K
c.661C>G	c.C661G	Q221E
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.662A>G	c.A662G	Q221R
c.662A>T	c.A662T	Q221L
c.663G>C	c.G663C	Q221H
c.664T>A	c.T664A	Y222N
c.664T>C	c.T664C	Y222H
c.664T>G	c.T664G	Y222D
c.665A>C	c.A665C	Y222S
c.665A>G	c.A665G	Y222C
c.670A>C	c.A670C	N224H
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.679C>G	c.C679G	R227G
c.682A>C	c.A682C	N228H

[0115]

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

[0116]

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
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

[0117]

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
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

[0118]

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
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.782G>C	c.G782C	G261A
c.787A>C	c.A787C	N263H

[0119]

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

[0120]

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
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

[0121]

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
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

[0122]

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
c.920C>T	c.C920T	A307V

[0123]

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

[0124]

c.944A>T	c.A944T	D315V
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.946G>C	c.G946C	V316L
c.947T>C	c.T947C	V316A
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.949A>C	c.A949C	I317L
c.949A>G	c.A949G	I317V
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.951T>G	c.T951G	I317M
c.952G>A	c.G952A	A318T
c.952G>C	c.G952C	A318P
c.953C>A	c.C953A	A318D
c.953C>T	c.C953T	A318V
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.957C>G	c.C957G	I319M
c.958A>C	c.A958C	N320H
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

[0125]

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
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

[0126]

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

[0127]

c.1027C>G	c.C1027G	P343A
c.1027C>T	c.C1027T	P343S
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1030C>G	c.C1030G	L344V
c.1030C>T	c.C1030T	L344F
c.1031T>G	c.T1031G	L344R
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1036G>T	c.G1036T	G346C
c.1037G>A	c.G1037A	G346D
c.1037G>C	c.G1037C	G346A
c.1037G>T	c.G1037T	G346V
c.1039T>A	c.T1039A	L347I
c.1043C>A	c.C1043A	A348D
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1046G>T	c.G1046T	W349L
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

[0128]

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
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

[0129]

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
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

[0130]

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

[0131]

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
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

[0132]

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
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

[0133]

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
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1234A>G	c.A1234G	T412A
c.1234A>T	c.A1234T	T412S
c.1235C>A	c.C1235A	T412N

[0134]

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

[0135]

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

[0136]

[0138]

투약, 제형 및 투여

[0139]

하나 이상의 실시양태에서, 파브리 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 격일마다 ("QOD"로도 지칭됨) 1회의 빈도로 투여받는다. 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 미갈라스타트 히드로클로라이드 또는 등가 용량의 미갈라스타트 또는 히드로클로라이드 염 이외의 이의 염에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 이들 용량은 미갈라스타트의 유리 염기에 관한 것이다. 대안적인 실시양태에서, 이들 용량은 미갈라스타트의 염에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 미갈라스타트의 염은 미갈라스타트 히드로클로라이드이다. 미갈라스타트 또는 미갈라스타트의 염의 투여는 본원에서 "미갈라스타트 요법"으로 지칭된다.

[0140]

따라서, 하나 이상의 실시양태에서, 파브리 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 약 15 mg 내지 약 300 mg, 약 15 mg 내지 약 250 mg, 약 15 mg 내지 약 200 mg, 약 15 mg 내지 약 150 mg, 또는 약 15 mg 내지 약 123 mg의 범위로 격일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회 또는 7일마다 1회의 빈도로 투여받는다. 하나 이상의 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 격일마다 ("QOD" 또는 "Q48H"로도 지칭됨), 4일마다 ("Q4D" 또는 "Q96H"로도 지칭됨) 또는 7일마다 ("Q7D" 또는 "Q168H"로도 지칭됨) 1회의 빈도로

투여된다. 일부 실시양태에서, 투약 간격은 투약 사이에 48시간 초과인 임의의 투약 간격을 포함할 수 있다. 예를 들어, 투약 간격은 72, 96, 120, 144 또는 168시간마다 투약을 포함할 수 있다.

[0141] 하나 이상의 실시양태에서, 파브리 환자는 미갈라스타트 FBE를 약 15 mg 내지 약 300 mg, 약 15 mg 내지 약 250 mg, 약 15 mg 내지 약 200 mg, 약 15 mg 내지 약 150 mg, 약 15 mg 내지 약 123 mg, 약 15 mg 내지 약 100 mg, 약 15 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 300 mg, 약 50 mg 내지 약 250 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 50 mg 내지 약 123 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 250 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 100 mg 내지 약 123 mg, 약 150 mg 내지 약 300 mg, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 또는 약 250 mg 내지 약 300 mg의 범위로 격일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회 또는 7일마다 1회의 빈도로 투여받는다.

[0142] 하나 이상의 실시양태에서, 파브리 환자는 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 115 mg, 약 120 mg, 약 123 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 135 mg, 약 140 mg, 약 145 mg, 약 150 mg, 약 155 mg, 약 160 mg, 약 165 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 185 mg, 약 190 mg, 약 195 mg, 약 200 mg, 약 205 mg, 약 210 mg, 약 215 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 235 mg, 약 240 mg, 약 245 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg, 약 270 mg, 약 275 mg, 약 280 mg, 약 285 mg, 약 290 mg, 약 295 mg 또는 약 300 mg의 미갈라스타트 FBE를 격일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회 또는 7일마다 1회의 빈도로 투여받는다.

[0143] 다시, 150 mg의 미갈라스타트 히드로클로라이드가 123 mg의 미갈라스타트의 유리 염기 형태와 등가임이 주목된다. 그러므로, 하나 이상의 실시양태에서, 용량은 격일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회 또는 7일마다 1회의 빈도로 투여되는 150 mg의 미갈라스타트 히드로클로라이드 또는 등가 용량의 미갈라스타트 또는 히드로클로라이드 염 이외의 이의 염이다. 추가 실시양태에서, 용량은 격일마다 1회의 빈도로 투여되는 150 mg의 미갈라스타트 히드로클로라이드이다. 다른 실시양태에서, 용량은 격일마다 1회의 빈도로 투여되는 123 mg의 미갈라스타트 유리 염기이다.

[0144] 하나 이상의 실시양태에서, 파브리 환자는 미갈라스타트 히드로클로라이드를 약 15 mg 내지 약 300 mg, 약 15 mg 내지 약 250 mg, 약 15 mg 내지 약 200 mg, 약 15 mg 내지 약 150 mg, 약 15 mg 내지 약 123 mg, 약 15 mg 내지 약 100 mg, 약 15 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 300 mg, 약 50 mg 내지 약 250 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 50 mg 내지 약 123 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 250 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 100 mg 내지 약 123 mg, 약 150 mg 내지 약 300 mg, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 또는 약 250 mg 내지 약 300 mg의 범위로 격일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회 또는 7일마다 1회의 빈도로 투여받는다.

[0145] 하나 이상의 실시양태에서, 파브리 환자는 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 42 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 57 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 67 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 77 mg, 약 79 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 94 mg, 약 95 mg, 약 97 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 115 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 128 mg, 약 130 mg, 약 135 mg, 약 140 mg, 약 144 mg, 약 145 mg, 약 150 mg, 약 155 mg, 약 160 mg, 약 165 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 185 mg, 약 190 mg, 약 195 mg, 약 200 mg, 약 205 mg, 약 210 mg, 약 215 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 235 mg, 약 240 mg, 약 245 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg, 약 270 mg, 약 275 mg, 약 280 mg, 약 285 mg, 약 290 mg, 약 295 mg 또는 약 300 mg의 미갈라스타트 히드로클로라이드를 격일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회 또는 7일마다 1회의 빈도로 투여받는다.

[0146] 일부 실시양태에서, 환자의 체중은 약 10 kg 내지 약 ≥ 50 kg, 약 10 kg 내지 약 ≤ 50 kg, 약 10 kg 내지 약 ≤ 45 kg, 약 10 kg 내지 약 ≤ 40 kg, 약 10 kg 내지 약 ≤ 35 kg, 약 10 kg 내지 약 ≤ 30 kg, 약 10 kg 내지 약 ≤ 25 kg, 약 10 kg 내지 약 ≤ 20 kg, 약 10 kg 내지 약 ≤ 15 kg, 약 15 kg 내지 약 ≥ 50 kg, 약 15 kg 내지 약 ≤ 50 kg, 약 15 kg 내지 약 ≤ 45 kg, 약 15 kg 내지 약 ≤ 40 kg, 약 15 kg 내지 약 ≤ 35 kg, 약 15 kg 내지 약 ≤ 30 kg, 약 15 kg 내지 약 ≤ 25 kg, 약 20 kg 내지 약 ≥ 50 kg, 약 20 kg 내지 약 ≤ 50 kg, 약 20 kg 내지 약 ≤ 45 kg, 약 20 kg 내지 약 ≤ 40 kg, 약 20 kg 내지 약 ≤ 35 kg, 약 20 kg 내지 약 ≤ 30 kg, 약 20 kg 내지 약 ≤ 25 kg, 약 25 kg 내지 약 ≥ 50 kg, 약 25 kg 내지 약 ≤ 50 kg, 약 25 kg 내지 약 ≤ 45 kg, 약 25 kg 내지 약

≤40 kg, 약 25 kg 내지 약 ≤35 kg, 약 25 kg 내지 약 ≤30 kg, 약 30 kg 내지 약 ≥50 kg, 약 30 kg 내지 약 ≤50 kg, 약 30 kg 내지 약 ≤45 kg, 약 30 kg 내지 약 ≤40 kg, 약 30 kg 내지 약 ≤35 kg, 약 35 kg 내지 약 ≥50 kg, 약 35 kg 내지 약 ≤50 kg, 약 35 kg 내지 약 ≤45 kg, 약 35 kg 내지 약 ≤40 kg, 약 40 kg 내지 약 ≥50 kg, 약 40 kg 내지 약 ≤50 kg, 약 40 kg 내지 약 ≤45 kg, 약 45 kg 내지 약 ≥50 kg, 또는 약 45 kg 내지 약 ≤50 kg의 범위이다.

[0147] 본 발명에 따른 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 임의의 투여 경로에 적합한 제형일 수 있으나, 바람직하게는 경구 투여 형태, 예컨대 정제, 캡슐 또는 용액으로 투여된다. 예를 들어, 환자는 각각 25 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, 100 mg 또는 150 mg의 미갈라스타트 히드로클로라이드 (즉 1-데옥시갈락토노지리마 이신 히드로클로라이드) 또는 등가 용량의 미갈라스타트 또는 히드로클로라이드 염 이외의 이의 염을 함유하는 캡슐을 경구로 투여받는다. 또 다른 예에서, 환자는 각각 150 mg의 미갈라스타트 히드로클로라이드 또는 등가 용량의 미갈라스타트 또는 히드로클로라이드 염 이외의 이의 염을 함유하는 캡슐을 경구로 투여받는다.

[0148] 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 미갈라스타트 히드로클로라이드 또는 등가 용량의 미갈라스타트 또는 히드로클로라이드 염 이외의 이의 염에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 이들 용량은 미갈라스타트의 유리 염기에 관한 것이다. 대안적인 실시양태에서, 이들 용량은 미갈라스타트의 염에 관한 것이다. 추가 실시양태에서, 미갈라스타트의 염은 미갈라스타트 히드로클로라이드이다. 미갈라스타트 또는 미갈라스타트의 염의 투여는 본원에서 "미갈라스타트 요법"으로 지칭된다.

[0149] 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 특정 기간 동안일 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 적어도 28일, 예컨대 적어도 30, 60 또는 90일 또는 적어도 4, 6, 8, 12, 16, 26 또는 52주 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 또는 36개월 또는 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5년의 지속시간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 요법은 적어도 약 4주이다. 다양한 실시양태에서, 미갈라스타트 요법은 적어도 약 2, 3, 4 또는 5년의 장기간 미갈라스타트 요법이다.

[0150] 일부 실시양태에서, PC (예를 들어, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 경구로 투여된다. 하나 이상의 실시양태에서, PC (예를 들어, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 주사에 의해 투여된다. PC는 약제학적으로 허용가능한 담체를 동반할 수 있으며, 이는 투여 방법에 따라 달라질 수 있다.

[0151] 하나 이상의 실시양태에서, PC (예를 들어, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 단일요법으로서 투여되고, 예를 들어, 정제 또는 캡슐 또는 액체의 형태, 또는 주사용 멸균 수용액으로 경구를 포함하는 임의의 투여 경로에 적합한 형태일 수 있다. 다른 실시양태에서, PC는 투여 전에 시험관내에서 효소 응집을 방지하기 위해 재구성 동안 또는 직후 대체 효소의 제형에 첨가될 건조 동결건조된 분말로 제공된다.

[0152] PC (예를 들어, 미갈라스타트 또는 이의 염)가 경구 투여용으로 제형화되는 경우, 정제 또는 캡슐은 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 결합제 (예를 들어, 전호화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스); 충전제 (예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로오스 또는 인산수소칼슘); 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 붕해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술포이트)와 함께 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 정제는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 사용하기 전에 물 또는 또 다른 적합한 비히클로 구성하기 위해 건조 제품으로 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 약제학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소화 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클 (예를 들어, 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올 또는 분획 식물성 오일); 및 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 함께 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 제제는 또한 완충제 염, 향미제, 착색제 및 감미제를 적절하게 함유할 수 있다. 경구 투여를 위한 제제는 활성 샤페론 화합물의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제형화될 수 있다.

[0153] 비경구/주사용에 적합한 PC (예를 들어, 미갈라스타트 또는 이의 염)의 약제학적 제형은 일반적으로 멸균 수용액 (수용성인 경우), 또는 분산액 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 형태는 멸균 상태여야 하고, 쉽게 주사할 수 있을 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정적이어야 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), 이들의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해

유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 벤질 알코올, 소르브산 등에 의해 야기될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 타당할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성물에 사용함으로써 야기될 수 있다.

[0154] 멸균 주사가 가능한 용액은 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매에 필요한 양의 PC (예를 들어, 미갈라스타트 또는 이의 염) 및 정제된 효소 (있는 경우)를 혼합한 후, 필요에 따라 필터 또는 말단 살균을 수행함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 살균된 활성 성분을 혼합함으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 이전에 멸균-여과된 이의 용액으로부터 활성 성분 플러스 임의의 추가 원하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조 기술이다.

[0155] 제형은 부형제를 함유할 수 있다. 제형에 포함될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 부형제는 완충제, 예컨대 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제, 바이카르보네이트 완충제, 아미노산, 우레아, 알코올, 아스코르브산 및 인지질; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 콜라겐 및 젤라틴; 염, 예컨대 EDTA 또는 EGTA, 및 염화나트륨; 리포솜; 폴리비닐피롤리돈; 당, 예컨대 텍스트란, 만니톨, 소르비톨 및 글리세롤; 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG-4000, PEG-6000); 글리세롤; 글리신 또는 다른 아미노산; 및 지질이다. 제형과 함께 사용하기 위한 완충제 시스템은 시트레이트; 아세테이트; 바이카르보네이트; 및 포스페이트 완충제를 포함한다. 포스페이트 완충제가 바람직한 실시양태이다.

[0156] 사페론 화합물의 투여 경로는 경구 또는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피하, 동맥내, 복강내, 눈, 근육내, 협측, 직장, 질, 안와내, 대뇌내, 피내, 두개내, 척수내, 심실내, 경막내, 수조내, 피막내, 폐내, 비강내, 경점막, 경피 또는 흡입을 통한 경로일 수 있다.

[0157] 사페론 화합물의 상기 기재된 비경구 제형의 투여는 제제의 볼루스의 주기적인 주사에 의해 이루어질 수 있거나, 외부 (예를 들어, i.v. 백) 또는 내부 (예를 들어, 생분해성 임플란트)에 있는 저장소로부터 정맥내 또는 복강내 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0158] 약제학적 제형 및 투여에 관한 실시양태는 본 발명의 임의의 다른 실시양태, 예를 들어 파브리병을 갖는 환자를 치료하는 방법, ERT-나이브 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, 파브리병으로 진단되거나 이를 갖는 것으로 의심되는 환자에서 α -Gal A를 향상시키는 방법, 파브리병으로 진단된 환자를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 α -Gal A에 대한 약리학적 사페론의 용도, 또는 파브리병으로 진단된 환자를 치료하는데 사용하기 위한 α -Gal A에 대한 약리학적 사페론의 용도에 관한 실시양태, 뿐만 아니라 순응 돌연변이, PC 및 이의 적합한 투여량에 관한 실시양태와 조합될 수 있다.

[0159] 하나 이상의 실시양태에서, PC (예를 들어, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 ERT와 조합하여 투여된다. ERT는 주입을 통해 야생형 또는 생물학적으로 기능적인 효소를 외인성으로 도입함으로써 단백질의 양을 증가시킨다. 이 요법은 상기 언급된 바와 같은 파브리병과 같은 LSD를 포함한 많은 유전적 장애에 대해 개발되었다. 주입 후, 외인성 효소는 비특이적 또는 수용체-특이적 메커니즘을 통해 조직에 의해 흡수될 것으로 예상된다. 일반적으로, 흡수 효율이 높지 않고, 외인성 단백질의 순환 시간이 짧다. 또한, 외인성 단백질은 불안정적이고, 급속한 세포내 분해를 거칠 뿐만 아니라, 후속 치료에서 면역학적 유해 반응에 대한 잠재성을 갖는다. 하나 이상의 실시양태에서, 사페론은 대체 효소 (예를 들어, 대체 α -Gal A)와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 사페론은 대체 효소 (예를 들어, 대체 α -Gal A)와 공동-제형화된다.

[0160] 하나 이상의 실시양태에서, 환자는 ERT로부터 미갈라스타트 요법으로 스위치된다. 일부 실시양태에서, ERT 중인 환자가 식별되고, 환자의 ERT가 중단되고, 환자는 미갈라스타트 요법을 받기 시작한다. 미갈라스타트 요법은 본원에 기재된 임의의 방법에 따를 수 있다. 다양한 실시양태에서, 환자는 어느 정도의 신장 손상, 예컨대 경증, 중등도 또는 중증 신장 손상을 갖는다.

[0162] 미갈라스타트의 투여

[0163] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 성인 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 성인 환자의 연령은 ≥ 18 세이다. 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 청소년 환자에게 투여된다. 일부 실시

양태에서, 청소년 환자의 연령은 12세 내지 <18세, 13세 내지 <18세, 14세 내지 <18세, 15년 내지 <18세, 16세 내지 <18세, 17세 내지 <18세, 12세 내지 ≤17세, 13세 내지 ≤17세, 14세 내지 ≤17세, 15년 내지 ≤17세, 16세 내지 ≤17세, 12세 내지 ≤16세, 13세 내지 ≤16세, 14세 내지 ≤16세, 15년 내지 ≤16세, 12세 내지 ≤15년, 13세 내지 ≤15년, 14세 내지 ≤15년, 12세 내지 ≤14세, 13세 내지 ≤14세, 또는 12세 내지 ≤13세의 범위이다.

[0164] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 <15 kg 내지 ≥45 kg, 15 kg 내지 <25 kg, 25 kg 내지 <35 kg, 또는 35 kg 내지 <45 kg 범위의 체중을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 <15 kg의 체중을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 ≥45 kg의 체중을 갖는 환자에게 투여된다.

[0165] 일부 실시양태에서, 약 25 mg의 미갈라스타트 또는 이의 염은 <15 kg의 체중을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 50 mg의 미갈라스타트 또는 이의 염은 15 kg 내지 <25 kg 범위의 체중을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 75 mg의 미갈라스타트 또는 이의 염은 25 kg 내지 <35 kg 범위의 체중을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 75 mg의 미갈라스타트 또는 이의 염은 35 kg 내지 <50 kg 범위의 체중을 갖는 환자에게 투여된다.

[0166] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 제1 빈도로 제1 기간 동안 투여된 후, 제2 빈도로 제2 기간 동안 투여된다. 제1 빈도는 제2 빈도보다 더 크다 (즉, 더 빈번하다). 제1 빈도 및 제2 빈도는 본원에 개시된 임의의 투약 간격일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 빈도는 격일마다이고, 제2 빈도는 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다 또는 7일마다이다. 일부 실시양태에서, 제1 빈도는 4일마다이고, 제2 빈도는 5일마다, 6일마다 또는 7일마다이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 제1 빈도로 제1 기간 동안 투여된 후, 제2 빈도로 제2 기간 동안 투여된 후, 제3 빈도로 제3 기간 동안 투여된다. 제1 빈도는 제2 빈도보다 더 크고 (즉, 더 빈번하고), 제2 빈도는 제3 빈도보다 더 크다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염은 격일마다 1회의 제1 빈도로 제1 기간 동안 투여된 후, 미갈라스타트 또는 이의 염은 4일마다 1회의 제2 빈도로 제2 기간 동안 투여된 후, 미갈라스타트 또는 이의 염은 7일마다 1회의 제3 빈도로 제3 기간 동안 투여된다.

[0169] 카페인 없이 미갈라스타트의 투여

[0170] 상기 언급되고 하기 실시예에서 더 상세히 기재된 바와 같이, 카페인은 놀랍게도 미갈라스타트의 약동학에 대한 유의한 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 일부 실시양태에서 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 특정 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는다. 다양한 실시양태에서, 이 시간 간격은 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 30분, 적어도 60분 (1시간), 적어도 90분 (1.5시간), 적어도 2시간, 적어도 2.5시간, 적어도 3시간 또는 적어도 4시간 동안 및 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여한 후 적어도 30분, 적어도 60분 (1시간), 적어도 90분 (1.5시간), 적어도 2시간, 적어도 2.5시간, 적어도 3시간 또는 적어도 4시간 동안 카페인을 삼가하는 것을 포함한다.

[0171] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 1시간 및 투여한 후 적어도 1시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않으며, 즉 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 약 1시간 이내에 카페인을 소비하지 않는다.

[0172] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 및 투여한 후 적어도 1시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는다.

[0173] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 및 투여한 후 적어도 2시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않으며, 즉 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 약 2시간 이내에 카페인을 소비하지 않는다.

[0174] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 3시간 및 투여한 후 적어도 2시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는다.

[0175] 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 3시간 및 투여한 후 적어도 3시간 사이의 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않으며, 즉 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을

투여한 약 3시간 이내에 카페인을 소비하지 않는다.

- [0176] 일부 실시양태에서, 환자는 카페인을 삼가하는 시간 간격 밖에서 카페인을 소비한다. 예를 들어, 카페인을 삼가하는 시간 간격이 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 및 투여한 후 적어도 2시간인 경우, 일부 실시양태에서 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 전에 및/또는 투여한 후 적어도 2시간 후에 카페인을 소비한다. 다양한 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 30분, 적어도 60분 (1시간), 적어도 90분 (1.5시간), 적어도 2시간, 적어도 2.5시간, 적어도 3시간 또는 적어도 4시간 전에 카페인을 소비한다. 다양한 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여한 후 적어도 30분, 적어도 60분 (1시간), 적어도 90분 (1.5시간), 적어도 2시간, 적어도 2.5시간, 적어도 3시간 또는 적어도 4시간 후에 카페인을 소비한다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 특정 시간 간격 이내에 카페인을 소비하지 않는 것은 미갈라스타트의 약동학의 개선, 예컨대 미갈라스타트 곡선하 면적 (AUC) 및/또는 최대 혈장 농도 (C_{max})의 감소의 회피를 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트에 대한 AUC 및 C_{max} 의 각각 약 57% 및 약 60%의 감소를 회피하기 위해 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 투여한 2시간 이내에 카페인을 소비하지 않는다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 환자는 카페인을 삼가하는 시간 간격 동안 금식한다. 일부 실시양태에서, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 동안 및 투여한 후 적어도 2시간 동안 음식을 소비하지 않으며, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여하기 전 적어도 2시간 동안 및 투여한 후 적어도 2시간 동안 카페인을 소비하지 않는다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 환자는 카페인을 삼가하는 시간 간격과 상이한 시간 간격 동안 금식한다.
- [0180] 일부 실시양태에서, 환자는 시간 간격 동안 카페인-함유 음료를 소비하지 않는다. 일부 실시양태에서, 카페인-함유 음료는 커피, 에스프레소, 차, 카페인-함유 에너지 드링크 및 카페인-함유 소다를 포함한다.
- [0181] 일부 실시양태에서, 환자는 카페인이 소비되지 않는 시간 간격 동안 무카페인 음료를 소비한다. 적합한 무카페인 음료의 예는 물 (플레인, 가향, 가당), 과육이 없는 과일 주스, 및 무카페인 탄산 음료를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 무카페인 음료는 가당 음료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 무카페인 음료는 인공 가당 음료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인공 감미제는 아스파르탐 또는 아세설팜 칼륨을 포함한다. 다른 인공 감미제 및/또는 설탕 대체물은 수크랄로스, 스테비아 및 사카린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 무카페인 및/또는 저카페인 함유 음료는 디카페인 커피 또는 디카페인 차를 포함한다.
- [0182] 일부 실시양태에서, 카페인을 완전히 삼가하는 것보다는, 환자는 카페인이 소비되지 않는 시간 간격 동안 소량의 카페인만을 소비한다. 다양한 실시양태에서, 환자는 카페인이 소비되지 않는 시간 간격 동안 총 카페인 섭취를 200 mg 미만, 190 mg 미만, 180 mg 미만, 170 mg 미만, 160 mg 미만, 150 mg 미만, 140 mg 미만, 130 mg 미만, 120 mg 미만, 110 mg 미만, 100 mg 미만, 95 mg 미만, 90 mg 미만, 85 mg 미만, 80 mg 미만, 75 mg 미만, 70 mg 미만, 65 mg 미만, 60 mg 미만, 55 mg 미만, 50 mg 미만, 45 mg 미만, 40 mg 미만, 35 mg 미만, 30 mg 미만, 25 mg 미만, 20 mg 미만, 15 mg 미만, 10 mg 미만, 5 mg 미만, 4 mg 미만, 3 mg 미만, 2 mg 미만 또는 1 mg 미만으로 제한한다.
- [0183] 본 발명의 다른 측면은 미갈라스타트 약동학 (예를 들어, AUC 및 C_{max})에 대한 카페인 소비의 효과에 대해 환자에게 알리는 것 및/또는 미갈라스타트 투여의 특정 시간 간격 이내에 카페인을 소비해서는 안된다는 것을 환자에게 지시하는 것에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 이 정보 및/또는 지침은 건강 관리 제공자에 의해 환자에게 구두로 제공된다. 일부 실시양태에서, 이 정보 및/또는 지침은 처방 정보, 제품 라벨, 제품 특징, 제품 모노그래프, 환자 정보 등과 같은 서면 형태로 환자에게 제공된다. 다양한 실시양태에서, 이 정보 및/또는 지침은 갈라폴드[®]가 사용 승인된 다양한 국가에서 갈라폴드[®]에 대한 제품 특징 및/또는 처방 정보, 또는 웹사이트, 예컨대 www.galafoldamenabilitytable.com 또는 www.fabrygenevariantsearch.com에 제공되며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 정보 및/또는 지침은 하기 중 하나 이상을 포함한다:
- [0185] · 약동학 연구는 대략 190 mg의 카페인을 함유하는 커피의 투여가 물과 비교하여 미갈라스타트 전신 노출의 유

의한 감소를 초래하였음 (57%만큼 $AUC_{0-\infty}$ 의 평균 감소 및 60%만큼 C_{max} 의 평균 감소)을 나타내었다.

- [0186] · 물과 함께 투여될 때에 비해 커피 및 가당 음료와 함께 투여될 때 150 mg 미갈라스타트 HCl 캡슐의 혈장 생체이용률을 평가하기 위해 단일-용량, 6-방향 교차 약동학 연구를 20명의 건강한 대상체에서 수행하였다. 미갈라스타트의 흡수 속도 (t_{max})는 물과 비교하여 커피 또는 가당 음료의 투여에 의해 영향을 받지 않았다. 그러나, 투약 시점에 대략 190 mg 카페인을 함유하는 커피 280 mL의 소비는 물과 비교하여 미갈라스타트 전신 노출의 유의한 감소를 초래하였다 (57%만큼 $AUC_{0-\infty}$ 의 평균 감소 및 60%만큼 C_{max} 의 평균 감소). 미갈라스타트의 생체이용률은 물과 비교하여 천연 (수크로스: 8027 ng·h/mL $AUC_{0-\infty}$ 및 1265 ng/mL C_{max}) 및 인공 (아스파르탐 또는 아세실팜 K: 각각 9075 ng·h/mL, 8641 ng·h/mL $AUC_{0-\infty}$ 및 1374 ng/mL, 1225 ng/mL C_{max}) 감미제 (8613 ng·h/mL $AUC_{0-\infty}$ 및 1328 ng/mL C_{max})와 함께 투여될 때 크게 상이하지 않았다.
- [0187] · 미갈라스타트를 복용하기 전 적어도 2시간 전에 및 복용한 후 2시간 후에 음식을 소비하지 않는 것 외에도, 이 기간 동안 카페인을 소비해서는 안된다.
- [0188] · 어떠한 형태의 카페인도 4시간 금식 기간 동안 소비해서는 안된다.
- [0189] · 카페인-함유 음료 또는 카페인을 함유하는 기타 제품을 소비하는 것은 미갈라스타트의 작용 방식에 영향을 줄 수 있다.
- [0190] · 물 (플레인, 가향, 가당), 과육이 없는 과일 주스, 및 무카페인 탄산 음료는 4시간 금식 기간 동안 소비될 수 있다.
- [0191] · 미갈라스타트는 음식과 함께 복용될 때 대략 40%만큼 노출이 감소되며, 따라서 공복에 복용해야 한다. 최소 4시간 금식을 제공하기 위해 미갈라스타트를 복용하기 전 적어도 2시간 전에 및 복용한 후 2시간 후에 음식을 소비해서는 안된다. 이 기간 동안 맑은 액체, 예를 들어 물, 과육이 없는 과일 주스, 탄산 드링크, 우유 또는 크림이 없는 차 또는 커피를 소비할 수 있다.

[0193] Lyso-Gb3 및 미갈라스타트 수준의 모니터링

- [0194] Lyso-Gb3 (글로보트리아오실스핑고신)은 파브리 환자의 신체로부터 기질이 제거되고 있는지 여부를 결정하기 위해 모니터링될 수 있다. 더 높은 수준의 lyso-Gb3은 더 높은 수준의 기질과 상관관계가 있다. 환자가 성공적으로 치료되고 있다면, lyso-Gb3 수준이 떨어질 것으로 예상된다. 파브리병에 대한 한 가지 투약 레지멘은 약 20 mg 내지 약 300 mg의 미갈라스타트의 FBE 또는 이의 염을 격일마다 1회의 빈도로 환자에게 투여하는 것이다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 방법은 미갈라스타트 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 하나 이상의 실시양태에서, 미갈라스타트 농도 (예를 들어, ng/mL)가 측정된다. 일부 실시양태에서, 총 곡선하 면적 ($AUC_{0-\infty}$)이 측정된다. 하나 이상의 실시양태에서, 미갈라스타트가 다음 용량 전에 도달하는 가장 낮은 농도 ($C_{최저}$)가 측정된다.
- [0196] 미갈라스타트 수준은 관련 기술분야에 공지된 방법을 통해 측정될 수 있다. 예를 들어, 조직 샘플로부터 미갈라스타트를 측정하는 경우, 조직 분취액을 균질화기 (예를 들어, 미국 캘리포니아주 어바인 소재의 MP 바이오메디칼(MP Biomedical)로부터의 FastPrep-24)를 사용하여 균질화할 수 있다 (조직 1 mg 당 물 7 μ L). 그 후, 100 μ L의 조직 균질액 또는 50 μ L의 혈장을 함유하는 마이크로원심분리기 튜브를 500 ng/mL 13C d2-AT1001 HCl 내부 표준 (MDS 파마 서비시스(MDS Pharma Services)에 의해 제조됨)으로 스파이킹할 수 있다. 그 후, 95/5 MeOH:H₂O 중 5 mM HCl 600 μ L 부피를 첨가하고, 튜브를 2분 동안 볼텍싱한 후, 21000 x g에서 10분 동안 실온에서 원심분리할 수 있다. 그 후, 상청액을 깨끗한 96-웰 플레이트에 수집하고, dH₂O 중 5 mM HCl로 희석하고, 96-웰 고체상 추출 (SPE) 플레이트 (워터스 코퍼레이션(Waters Corp.), 미국 매사추세츠주 밀퍼드)에 적용할 수 있다. 여러 세척 단계 및 깨끗한 96-웰 플레이트로의 용리 후, 추출물을 N₂ 하에 건조하고, 이동상 A로 재구성할 수 있다. 그 후, 미갈라스타트 수준을 액체 크로마토그래피 - 탠덤 질량 분광법 (LC-MS/MS) (예를 들어, LC: 시마즈(Shimadzu); MS/MS: ABSciex API 5500 MS/MS)에 의해 결정할 수 있다. 액체 크로마토그래피는 Halo HILIC 컬럼 (150x4.6 mm, 2.7 μ m) (어드밴스드 머티리얼즈 테크놀로지, 인크.(Advanced Materials Technology, Inc.)) 상에서 0.7 mL/분의 유속으로 ACN:물:포르메이트 이원 이동상 시스템 (이동상 A: 5 mM 포

름산암모늄, 95:5 ACN:물 중 0.5% 포름산; 이동상 B: 5 mM 포름산암모늄, 5:47.5:47.5 ACN:MeOH:물 중 0.5% 포름산)을 사용하여 수행될 수 있다. MS/MS 분석은 APCi 양이온 모드 하에 수행될 수 있다. 균질화 부재를 제외하고는 혈장에서 미갈라스타트 결정을 위해 동일한 절차를 따를 수 있다. 하기 전구체 이온→생성물 이온 전이를 모니터링할 수 있다: 미갈라스타트의 경우 질량/전하 (m/z) 164.1→m/z 80.1 및 내부 표준의 경우 m/z 167.1→m/z 83.1. 12-포인트 교정 곡선 및 품질 제어 샘플을 제조할 수 있다. 그 후, 미갈라스타트의 곡선하 면적 대 내부 표준의 곡선하 면적의 비율을 결정하고, 각 샘플에서 미갈라스타트의 최종 농도를 교정 곡선에 적용되는 선형 최소 제곱법 피팅 방정식을 사용하여 계산한다. 대략적인 몰 농도를 도출하기 위해, 1 그램의 조직은 1 mL의 부피로 추정될 수 있다.

[0197] 일부 실시양태에서, 샘플은 투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 및/또는 168시간에 채취될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여 후 48시간에 미갈라스타트 농도를 측정한다. 일부 실시양태에서, 제2 기간의 투여는 제1 기간 동안 미갈라스타트의 투여가 측정된 후 48시간에 약 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175 또는 200 ng/mL 초과 미갈라스타트가 측정된 후에 시작된다.

[0198] 일부 실시양태에서, Lyso-Gb3은 검증된 검정을 사용하여 관련 기술분야에 공지된 방법을 통해 측정될 수 있다. 미갈라스타트와 마찬가지로, lyso-Gb3 수준은 액체 크로마토그래피 - 탠덤 질량 분광법 (LC-MS/MS) (예를 들어, LC: 시마즈; MS/MS: ABSciex API 5500 MS/MS)을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 혈장 lyso-Gb3을 측정하는 한 가지 프로세스는 문헌 [Hamler, Rick, *et al.* "Accurate quantitation of plasma globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in normal individuals and Fabry disease patients by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)." *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 114.2 (2015):S51]에 기재되어 있다. 하나 이상의 실시양태에서, lyso-Gb3은 환자의 소변으로부터의 샘플에서 측정된다.

[0200] 용량 조정

[0201] 일부 실시양태에서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 투약 빈도는 환자의 eGFR의 변화에 반응하여 조정된다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 eGFR이 60 mL/min/1.73 m² 미만, 45 mL/min/1.73 m² 미만, 30 mL/min/1.73 m² 미만 또는 15 mL/min/1.73 m² 미만으로 감소되는 경우, 투약 빈도가 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자의 eGFR이 60 mL/min/1.73 m² 미만, 45 mL/min/1.73 m² 미만, 30 mL/min/1.73 m² 미만 또는 15 mL/min/1.73 m² 미만으로 감소되는 경우, 환자는 미갈라스타트 또는 이의 염을 투여받지 않는다.

[0202] 미갈라스타트 농도는 신체로부터의 클리어런스를 모니터링하기 위해 다양한 시간에 혈장 샘플로부터 측정될 수 있다. C_{최저}의 임상적으로 관련된 증가는 혈장 미갈라스타트 농도의 유의한 축적을 시사한다. 미갈라스타트가 다음 용량 투여 전에 신체로부터 충분히 제거되지 않으면, 미갈라스타트의 수준이 축적되어 가능하게는 억제 효과를 유발할 수 있다. 그러므로, 하나 이상의 실시양태에서, 투약 빈도의 변화는 정상적인 신장 기능 C_{최저}와 비교하여 C_{최저}의 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 또는 3.0배 증가 후 발생한다.

[0203] 하나 이상의 실시양태에서, 투약 빈도의 변화는 정상적인 신장 기능 AUC_{0-∞}과 비교하여 AUC_{0-∞}의 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 또는 3.0배 증가 후 발생한다.

[0204] 일부 실시양태에서, 방법은 환자로부터의 하나 이상의 혈장 샘플에서 lyso-Gb3을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 제1 기준선 lyso-Gb3 수준은 제1 기간 동안 결정될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "기준선 lyso-Gb3 수준"은 주어진 기간 또는 투약 레지멘 동안 측정된 최저 혈장 lyso-Gb3 값을 지칭한다. 그러므로, lyso-Gb3 수준이 기준선 lyso-Gb3 수준보다 유의하게 증가하면, 이는 신장 질환 진행 및/또는 미갈라스타트의 부적절한 클리어런스를 나타낼 수 있다. 그러므로, 추가 실시양태에서, 제2 기간의 투여는 제1 기준선 lyso-Gb3 수준 이상의 증가 (예를 들어, 적어도 약 20, 25, 30, 33, 35, 40, 45 또는 50% 및/또는 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5 또는 3 nM)가 측정된 후 시작된다. 혈장 lyso-Gb3의 기준선으로부터의 33% 및/또는 2 nM 증가는 신장 기능의 감퇴로부터의 억제-유도 미갈라스타트 노출 및/또는 질환 병태의 진행을 신호전달하는 파브리 환자의 3상 데이터에 기초하여 임상적으로 관련된 것으로 간주되었다. Lyso-Gb3 수준은 다양한 빈도로 측정될 수 있다 (예를 들어, 약 2, 3, 4 또는 5개월마다 1회). 일단 투약 레지멘이 시작되면, 기준선 lyso-Gb3

수준이 확립되는데 약 3개월이 걸리는 것으로 생각된다.

- [0205] 일부 실시양태에서, 제2 기간의 투여는 제1 기간 동안 미갈라스타트의 투여가 측정된 후 48시간에 제1 기준선 lyso-Gb3 수준 이상의 증가가 적어도 약 30 또는 33%이고/거나 2nM 및/또는 약 50 ng/mL 초과 미갈라스타트가 측정된 후에 시작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 기간의 투여는 제1 기간 동안 미갈라스타트의 투여가 측정된 후 48시간에 제1 기준선 lyso-Gb3 수준 이상의 증가가 적어도 약 30 또는 33%이고/거나 2nM 및/또는 약 50 ng/mL 초과 미갈라스타트가 측정된 후에, 또는 제1 기간 동안 정상적인 신장 기능과 비교하여 $AUC_{0-\infty}$ 및/또는 $C_{\text{최저}}$ 의 1.5배 이상의 증가가 있는 후에 시작될 수 있다.
- [0207] 실시예
- [0208] **실시예 1: 미갈라스타트 약동학에 대한 카페인 및 감미제의 효과의 연구**
- [0209] 본 실시예는 카페인 및 감미제와 조합된 미갈라스타트의 생체이용률, 안전성 및 관용성의 공개-라벨 연구인 AT1001-045 연구를 설명한다.
- [0211] 목적 및 종점
- [0212] 1차 목적은 건강한 대상체에서 물에 비해 카페인-함유 음료, 수크로스 음료, 카페인-함유 및 수크로스 조합 음료, 아스파르탐 인공 감미제 음료, 및 아세설팜 칼륨 인공 감미제 음료에서 150 mg 미갈라스타트 HCl 캡슐의 혈장 미갈라스타트 생체이용률을 평가하는 것이었다.
- [0213] 2차 목적은 건강한 대상체에서 미갈라스타트 HCl의 안전성 및 관용성을 평가하는 것이었다.
- [0214] 1차 종점은 C_{max} , AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 각각의 테스트 치료 및 참조 치료 간의 관심 ANOVA 비교였다. 관심 비교는 포인트 추정치 비율 및 하위/상위 90% 신뢰 구간이었다.
- [0216] 연구 설계
- [0217] 이는 단일-센터, 단일 용량, 무작위, 공개-라벨, 6-방향 교차 연구였다. 각 대상체는 6개의 기간 각각에 대해 단일 경구 용량의 미갈라스타트 HCl 150 mg을 받았다. 연구 개략도는 도 4에 표시되어 있다.
- [0218] 무작위 순서로, 각 대상체는 카페인-함유 음료, 수크로스 드링크, 카페인-함유 및 수크로스 조합 음료, 아스파르탐 인공 감미제 드링크, 아세설팜 칼륨 인공 감미제 드링크, 또는 물과 함께 150 mg 미갈라스타트 HCl 캡슐을 받았다.
- [0219] 모든 연구 치료는 금식 상태에서 투여되었다 (밤새 + 투약 후 4시간).
- [0220] 각각의 단일 용량 투여에 이어, 72시간 PK 샘플링 기간이 뒤따랐으며, 이는 또한 치료 간 세척 간격으로 작용하였다.
- [0221] 대상체는 기간 6 72시간 혈액 샘플 (대략 19일, -1일차 포함)을 통해 6개의 치료 기간의 지속시간 동안 거주하였다.
- [0222] 기간 6 투약 후 대략 7일 (23일차)에, 대상체는 추적 방문을 위해 클리닉으로 돌아갔다.
- [0223] 스크리닝을 포함한 연구의 전체 지속시간은 대략 7.5주였다.
- [0224] 연구를 중단한 대상체는 대체되지 않았다.
- [0225] 상응하는 90% 신뢰 구간을 갖는 적절한 미갈라스타트 노출 비율 (C_{max} 및 AUC)이 관심 비교를 수행하기 위해 사용될 것이다:
- [0226] · 카페인 (테스트) 대 물 (참조)
 - [0227] · 수크로스 (테스트) 대 물 (참조)
 - [0228] · 카페인 + 수크로스 (테스트) 대 물 (참조)

[0229] · 아스파르탐 (테스트) 대 물 (참조)

[0230] · 아세실팜 K (테스트) 대 물 (참조)

[0232] 연구 집단, 샘플 크기 및 용량

[0233] 연구 집단: 18 내지 45세의 건강한 남성 및 여성 대상체.

[0234] 샘플 크기: 성별에 대해 균형잡힌 20명의 대상체.

[0235] 용량: 갈라폴드®로서 제공되는 미갈라스타트 히드로클로라이드의 단일 150 mg 캡슐.

[0237] 테스트 치료의 준비

[0238] 하기 테스트 치료를 준비하였다:

[0239] 카페인-함유 음료: 8 oz의 카페인-함유 차; 첨가물 없음; 따뜻하게 (40 내지 50°C) 투여하고 10분 이내에 소비됨

[0240] 수크로스 드링크: 26 그램 수크로스 제조된 8 oz 수크로스 용액, 약물 투여 전에 냉각되고 10분 이내에 소비됨

[0241] · 8 oz 1인분의 사탕수수 설탕-함유 코카-콜라® 내 수크로스 함량과 동등함

[0242] 카페인-함유 + 수크로스 드링크: 8 oz 카페인-함유/수크로스 음료, 약물 투여 전에 냉각되고 10분 이내에 소비됨 (예를 들어, 졸트(Jolt)®)

[0243] 아스파르탐: 125 mg 아스파르탐으로 제조된 8 oz 아스파르탐 용액, 약물 투여 전에 냉각되고 10분 이내에 소비됨

[0244] · 8 oz 1캔의 다이어트 코크® 내 아스파르탐 함량과 동등함

[0245] 아세실팜 K: 30 mg 아세실팜 K로 제조된 8 oz 아세실팜 K 용액, 약물 투여 전에 냉각되고 10분 이내에 소비됨

[0246] · 8 oz 1캔의 다이어트 코크® 또는 코카-콜라® 제로 슈가 내 아세실팜 K 함량과 동등함

[0248] 결과

[0249] 각 치료에 대한 미갈라스타트의 약동학은 도 5 및 하기 표 2에 표시되어 있다. 치료가 물과 생물학적으로 동등하다고 간주되려면, 90% 신뢰 구간은 물에 대한 값의 80% 내지 125% 이내에 있어야 한다.

[0250] 표 2 - 미갈라스타트 약동학

치료	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-t} (ng·h/mL)		AUC _{0-∞} (ng·h/mL)		t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
	기하평균 (CV%) [N]	비율 (90% CI's)	기하평균 (CV%) [N]	비율 (90% CI's)	기하평균 (CV%) [N]	비율 (90% CI's)	중앙값 (Min - Max) [N]	평균 (CV%) [N]
참조 (물)	1328 (33.4) [20]	-	8616 (29.0) [20]	-	8570 (30.8) [17]	-	4 (2.0 - 4.0) [20]	7.5 (59.2) [17]
아세살팜 K	1225 (35.7) [20]	92.3 (81.0, 105.0)	8117 (36.5) [20]	93.9 (82.7, 106.6)	8621 (35.9) [15]	96.1 (82.7, 111.8)	4 (2.0 - 6.0) [20]	7.2 (51.3) [15]
아스파르탐	1374 (33.7) [20]	103.3 (90.7, 117.6)	9081 (30.4) [20]	104.9 (82.7, 106.6)	9043 (30.5) [18]	102.9 (89.3, 118.7)	4 (2.0 - 4.0) [20]	8.1 (63.3) [18]
수크로스	1265 (31.5) [20]	95.3 (83.7, 108.5)	7959 (29.8) [20]	92.2 (81.2, 104.7)	8008 (30.2) [19]	91.8 (79.7, 105.8)	3 (2.0 - 4.0) [20]	7.8 (80.5) [19]
카페인	529 (41.3) [20]	39.9 (35.0, 45.4)	3717 (48.3) [20]	43.1 (38.0, 49.0)	4100 (53.5) [15]	45.8 (39.4, 53.4)	3 (2.0 - 4.0) [20]	10.2 (84.9) [15]
카페인 + 수크로스	611 (39.8) [20]	45.9 (40.3, 52.3)	4052 (39.3) [20]	46.9 (41.3, 53.2)	4268 (44.5) [15]	47.7 (40.9, 55.5)	3 (2.0 - 4.0) [20]	8.8 (87.8) [15]

[0251]

[0252]

도 5 및 표 2에서 알 수 있는 바와 같이, 인공 감미제 아세살팜 K 및 아스파르탐은 물과 생물학적으로 동등하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 이들 인공 감미제를 함유하는 드링크는 미갈라스타트와 함께 투여될 수 있다.

[0253]

수크로스는 생물학적으로 동등한 것에 매우 가까웠으며; AUC의 평균 차이는 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는 수크로스의 경우 8% 감소에 불과하였다. 따라서, 일부 실시양태에서, 수크로스를 함유하는 드링크는 미갈라스타트와 함께 투여될 수 있다.

[0254]

주요 카페인-미갈라스타트 상호작용이 있었으며; C_{max}는 60%만큼 감소되었고, AUC는 카페인 단독의 경우 57%만큼 감소되었고; 카페인 + 수크로스의 경우 유사한 감소가 관찰되었다. 따라서, 일부 실시양태에서, 미갈라스타트는 카페인-함유 음료와 함께 투여되어서는 안된다.

[0255]

본원에 언급된 특허 및 과학 문헌은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이용할 수 있는 지식을 확립한다. 본원에 인용된 모든 미국 특허 및 공개되거나 공개되지 않은 미국 특허 출원은 참조로 포함된다. 본원에 인용된 모든 공개된 외국 특허 및 특허 출원은 본원에 참조로 포함된다. 본원에 인용된 다른 모든 출판된 참고문헌, 문서, 원고 및 과학 문헌은 본원에 참조로 포함된다.

[0256]

본 발명은 특허 이의 바람직한 실시양태를 참조하여 도시되고 설명되었지만, 첨부된 청구범위에 포함된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 형태 및 세부사항에 있어서 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이해할 것이다.

[0257]

본원에 기재된 실시양태는 본 발명의 조성물 및 방법을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 전체적으로 설명과 일치하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 쉽게 자명한 다양한 변형 및 변경이 포함되는 것으로 의도된다. 첨부된 청구범위는 실시예에 제시된 특정 실시양태에 의해 제한되어서는 안되며, 전체로서 설명과 일치하는 가장 넓은 해석이 주어질 수 있다.

[0258]

특허, 특허 출원, 간행물, 제품 설명, 진뱅크 접속 번호 및 프로토콜은 본 출원 전반에 걸쳐 인용되며, 이의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

도면1a

ccctctctgtaggggagagaggttctacttccattactgogtctcctgggaaggccatcag	60
gactgctggcctaaagtgggaaccaggactctttgtgagttaagaatttgtgtatattat	120
gtgtgttatacacattttttaaactgtaacgacatcagggttagcagctcgtctccgg	180
gtggtgaattatgtgtattttaaaatttatactatattgttatttttcaaatgttcgaa	240
attgaatagtagattgttgttatcagcagaaaaataaacattatcacaactctattc	300
agtaaaagtaatttattgggogccttgtcaagcagcatttgcoctagatgtgactctaca	360
gataaaattcacttggggcctcccttacagacaatcaggcagtgagactgagtgcctg	420
aatggatagaccagcactcagaccactattttcagtatctgtttttcttaactcagggcc	480
gtggttttcaaacgttttgccttacggctcacccttagggtccccgagaccggcccag	540
acagacagatatacaaaaaacacatacacagtcagagcctccaccatttccccaccaggc	600
gcagcacaggcggcttccccgcactgagatgggggggaggggagagagcgcgaggggg	660
gaggggaaagcagagaaogaaagaggcggaggcggccccgaaaccccgcctcgtgtctca	720
tcatcaccaccctgggtcccagttcccacccacacaccaacctctaacgataccgggt	780
aattttcctcctctctcctcaaacggctatagcgagacggtagacgacgaccagaacta	840
cttctgctcaogtaagcagtaatcacgtgagcgcctacgtcatgtgagatctcggctcac	900
gtgagcaactctcggcttaaacctcgggatcactaagggtgcgcacttctctctgtatgg	960
aaatagggcgggtcaatatacaagaaaggaggggtgattgggttagcggaaacgtcttacg	1020
tgactgatattgggtctacctctggggataaccgtcccagtgccagagaaacaataacg	1080
tcattatttaataagtcacgggtgattgggtccgcccctgaggttaactctaaaagcccag	1140
gttaccgcggaaatttatgctgtccggctcaccgtgacaaatgcagctgaggaaccagaa	1200
ctacatctgggctgcgoccttgcccttcccttccctggccctcgtttcctgggacatccct	1260
ggggctagagcaactggacaatggattggcaaggacgcctaccatgggctggctgcactgg	1320
gagcgcctcatgtgcaaccttgactgccaggaagagccagattcctgcacaggtatcag	1380
atattgggtactcccttccctttgcttttccatgtgtttgggtgtgtttgggaaactgga	1440
gagctcaaacgggaacagtgagcccaggggagagctccccaccgactctgctgctgc	1500
ttttttatccccagcaaacctgtcccgaatcaggactagcctaaactttctctgtgtgac	1560
ctttcctgggatgggagtcgggocagcggccctgtttctttctctctctctctctctct	1620
cgttctccttctctttctctttctctctctctctctctctctctctctctctctctct	1680
ttctcttttttactgctccttgacagacagggccaccccataaggcagtggtgccaaagt	1740
agccctgcccgggtctctattcagaccctctctgtgaactctctctctctctctctctctct	1800
ctaaccgttagaacatctagggtgggtaggaggaatggggaactaagattcgtgcoattt	1860
ttctctcttttggggtcgtggatttctcggcagatctcaggggagttagagagaccata	1920
aggtcgcctgagatctctcccacctgcgccatgagcgtggcatcaggctggaaggttgaca	1980
tgagggaactttatacatttacacctttgcgtgaggggtgaggctggattagataggtat	2040
tgaacatactgaccctcacaatccttatctgtaaatgggattacaaccttttaatttcc	2100
agggagctgacaaaaaaaaatctgaaaaatagttctctctcacacaggtgagtttcaag	2160
gagataacctatttaaagtacatagcacagcgttgaccattcaactgoccttacagagc	2220
aaatgttcaatgggaaaaatgaatgtaaatctacaaatctgaatgaatagtgatattttc	2280
tgagagagaggataattaacctttctcaaatctcaaaaggcctctgtgatttaaaaaaggt	2340
taggaatcactgatagatgttggtaaaaaggtggcagtcacagtcacatttctgtgtccata	2400
agttattcctatgaaatctttatagataaagtcaggatgttggtcagacatcacagaag	2460
aaattggccttgaagtttcatgtgacctgtggtacagtatgtgtggcaattttgccc	2520
tcacggatttttttttttggatatttgcatctgattataaaactaatgcatgatoattgc	2580
aaaaaatgtagataaagaagagcaaaatgaaaaataagatttccccaccgctccacca	2640
cccagaaataatcatggtttaaatgttaataatacaaccttacaattgtttctatataaa	2700
tgaaaaacatagattttctttatcttatttttccataaaaaatggatcatgtttatgtca	2760
tgtttgctaatggcaagaccctggcaccagctcgggctcaaatctgcctcattgtta	2820
cttagccctgtgacattgggtaaaattacacttttttttttttttttttttttttttttttt	2880

도면1d

tctatcaacagctcctccaccagtatctctaaaaatctcctgaatcagcccacttccct 8700
 ccatcttcaactacatgcaccctggccttccaagctactatcggctctcaaccagactgct 8760
 gggaccacctgatctctcgttccactctgctcaacccccatctattttccaagcagc 8820
 actagagttatcatatataaaatgtaaatatcagtttttttttaagaaaaaacctga 8880
 gacttaacagagttataaaaaatataaatgtcatcatcagttccctgctaaaaacctta 8940
 actcgttccaattgcacttggaaatgaaaccaaactgcaactgatccagcccttgcctgcc 9000
 tccccaaagtccaaggggtcatggctcttccctggctacactggttttctttctgtccc 9060
 tcaaacctgcaagcctattgctgcccagggccttcaacttgccttttttctgctaga 9120
 acagttcttccccaaagatttttaaggggcgggctcottaacattgaagtgcgagacca 9180
 aacgcacacatagcagacagttctctcctaactacttataaatagccctctgtccattca 9240
 ttcttcatcacattaacctgttaattttctctcagagctccacactatttggagat 9300
 ttgttgacttgttaocatgtctccccactagagtgtaagtttcatgagggcagggacctt 9360
 gctcacttggactgtatctctcgcataatggtaagtgttaaatagtattttatggaatg 9420
 aatccctattatcctcattatctctgcaaaatagtctttttctcaacatcttaaac 9480
 tgatccccactgacctctcaaaaactttttttgagacagagctcactgtcaccca 9540
 ggctagagtgagtgcccatctcgctcactgcaacctcgcctccgggttaagcg 9600
 attctctgctcagcctcccagtagctgggattataggcgtgcctaccacatctggct 9660
 aatttttgtatttttagtagagatgggttccacctgttggccagggcttctcgaactcc 9720
 tgacctcagatgatccacctgctcggcctcccaagtgctgggattacagggcatgagcc 9780
 accgtgcccagcctctcaaaaactttttattccattaaacaaactatgctgggatttaag 9840
 ttttcttaatactttagtgaggtcctatgtaattttcgagcttttaatttactaagacca 9900
 ttttagttctgattatagaagtaaattaactttaagggatttcaagttatattggcctact 9960
 tctgaagcaaaccttctacagtgaaaactcattataagggtttagaacctctatggaga 10020
 cgttcaactctgtaaaccaagagaaggctacaagtgcctcctttaaactgtttctctc 10080
 acaaggatgttagtagaaaagtaaacagaaagagtcataatctgtttccacagcccaattata 10140
 cagaaatccgacagctactgcaactcactggcgaaattttgcctgacattgatgatcctgga 10200
 aaagtataaaagagtatcttggactggacatcttttaaccagagagaaattgtgatgtg 10260
 ctggaccagggggttggaaatgaccagatattggtaaaaacttgagccctccttgttcaag 10320
 accctgcccgtaggcttgttctctattttgacattcaaggtaaatcacaggtaaagtctctg 10380
 ggaggaggctttatgtgagagtagtagagcaggatgctgtggaagtgggttctccata 10440
 tgggtcatctaggttaactttaagaatgttctcctctctcttgtttgaattatttctct 10500
 tttctcagtagtgattggcaactttggcctcagctggaatcagcaagtaactcagatg 10560
 gccctctggctatcatggctgctcctttatcctgctcaatgacctccgacacatcagc 10620
 cctcaagccaaagctcctcaggataaggaogtaattgccatcaatcaggacccttg 10680
 ggcaagcaaggctaccagcttagacaggttaaatagagttatatttttaagatggcttta 10740
 tataaccaataccaactttgtcttgggctaaatctattttttcccttgcctctgatgt 10800
 tactatcagtaataaagctctctgctagaacattactttatttccaaaaataatgctaca 10860
 ggatcattttaatttttctcaaaagtgttgatagttctgacattaaagaatgaatgccaa 10920
 actaacagggccacttatcactagttgctaaagcaaccacacttcttggttttcagggga 10980
 gacaactttgaagtggtggaacgacctctctcaggcttagcctgggtgtagctatgata 11040
 aaccggcagagatgttggtggacctcgtcttataccatcgcagttgcttccctgggtaaa 11100
 ggagggcctgtaactcctgctcctctcaccacagctcctcctgtgaaaaggaagcta 11160
 gggttctatgaatggacttcaaggttaagaagtcacataaatcccacagggcactgtttg 11220
 ctccagctagaaaaatacaatgcagatgtcatataaagacttacttataaatgtttattt 11280
 attgccaactactacttctcctgccaactttttctccattcactttaaaagetcaaggcta 11340
 ggtggctcatgcctgtaatcccagcactttgggaggctgagggcgggagatcactgagg 11400
 tcgggactttgagaccgctggacaacatgggtgaaacccatttctataaaaaatataa 11460
 aaattagccaggtgtggtggcgcacctgtggtccagctactctgggggctgaggcatga 11520

도면1e

gaatcgcttgaaccoggagtgagggttgcattgagctgagatcatgccacctcactcca 11580
 gcctgggcaacaaagattccatctcaaaaaaaaaaaaaaaaaagccaggcacagtggtcatg 11640
 cctggaatcccagcacttttggaaagctgaggcaggcagatcacttgaggttaggatttca 11700
 agaccagcctggctaacatagtaagccctgtctctactaaaaatacaaaaattagccag 11760
 gtatgggtggcagcttctgtagcccagctactcaggagactgaggcaggagaatcactt 11820
 gaaccogggaagtgggggggtgcagtgacccaagatcacgccactgcattccagcctggg 11880
 caacagagcaagactccatctcaaaaaaaaaaagtctctatttcttgaataaaaattttccg 11940
 aagtttaaaacttttaggaataaaaactattaaaccogtatttactcatccagataaccaccc 12000
 ccttgttgagattctctccaattatcaaaaatgtgtagcatatttactaccaagagct 12060
 aaacatcattaaagactgaaatgtatataagaaggatgtataggccaggcacggtgtctcac 12120
 gcctgtaatccaacactttgggaggccaagtcgggcggatcacgaggtcaggagatgga 12180
 gaccatcctggccaacatggtgaaacccctctctactaaaaatacaaaaattagccagg 12240
 caggtggcaggcacctgtaatcccagctactccagaggctgaggcaggacaatcacttga 12300
 acctgggaggcagaggtcagtgagctgaggttgaaccaattgcactccagcctaggta 12360
 acgagcaacactccatctcaaaaaaaaaagaaaaaaaagatgtataatttggaaactgtta 12420
 agaggcattttaaaga 12436

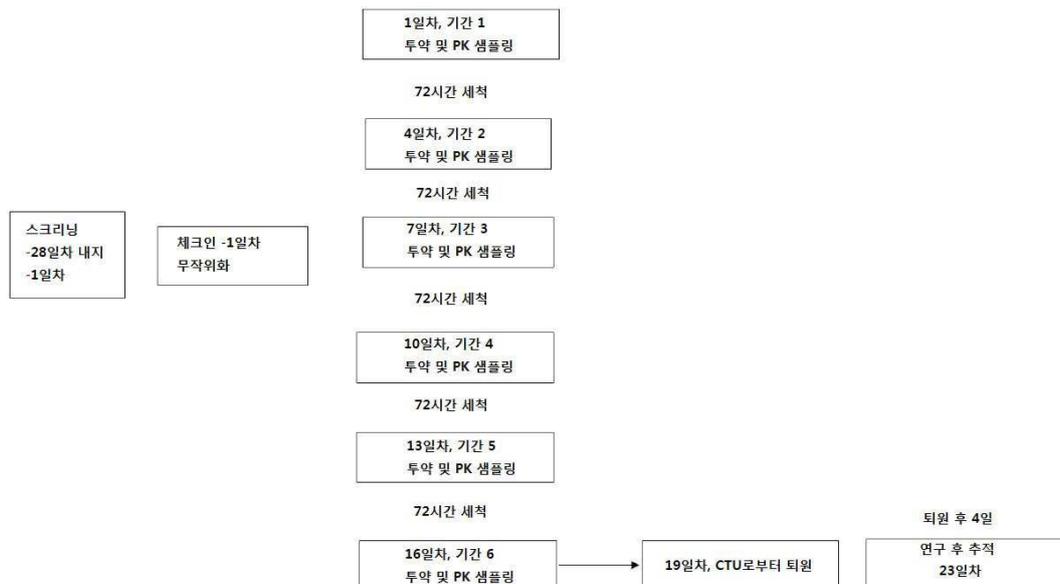
도면2

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

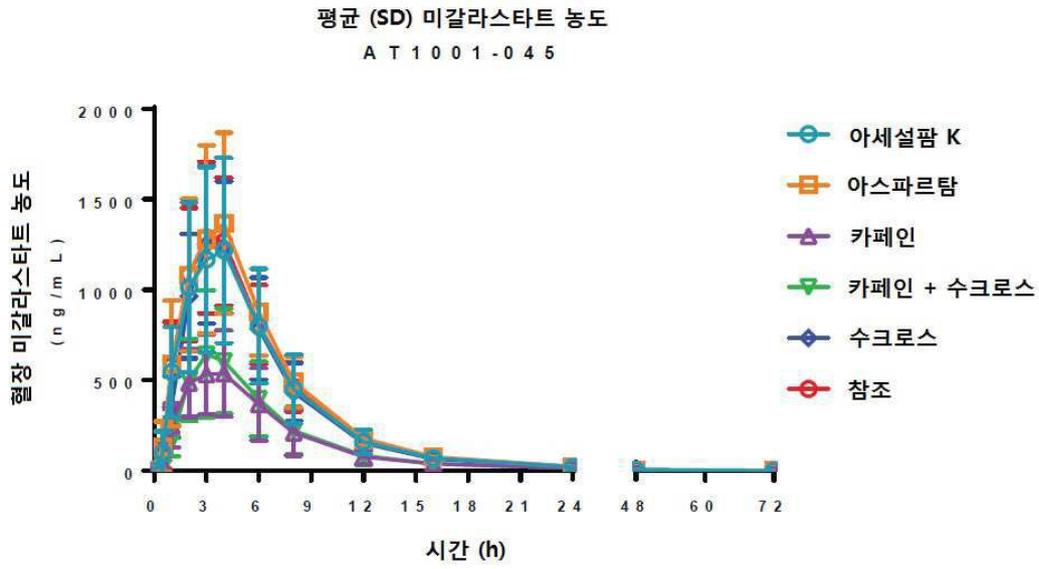
도면3

Atgcagctgaggaatcccgagctccacctgggctgtgctctggctctgcggttctctggcc	60
Ctcgtgtcctgggacatccctggcgctagggcctcgataacggactggcccggaccccc	120
Acaatgggatggctccactgggaaaggttcctgtgcaatctggactgtcaggaggaacc	180
Gactcctgcatcagcgaagagctcttcatggagatggcggagctgatggtgagcggggc	240
Tggaaggacgcggctacgagtatctgtgcatcgatgactgctggatggcccctcaaagg	300
Gactccgaaggcaggctgcaggetgatccccaaaggtttccccacggaatccggcagctc	360
Gccaactacgtgcatccaaggcctcaagctcgccatctacgccgacgtgggcaacaaa	420
Acatgcccggattccccggcagcttcggctactacgacatcgacgccagacattcgtc	480
Gattggggagtgacctgctgaagttcgacggctgttactgcatccctggaaaacctg	540
Gccgacggctacaaacacatgtccctcgccctgaaccggacaggcaggtccatcgtgtac	600
Agctgcgagtggcccctgtacatgtggcctttccagaagcccaactacacagagatcagg	660
Cagtactgcaaccactggaggaacttcgctgacatcgacgactcctggaagagcatcaag	720
Agcatcctggactggaccagcttcaaccaggagaggatcgtggacgtggctggacccgga	780
Ggctggaacgaccccgatagctgggtgattggcaacttcggactgagctggaaccagcag	840
Gtgaccagatggccctgtgggcccattatggccgctcccctgttcatgtccaacgacctg	900
Aggcacatcagccccagggccaaggctctgctgcaggacaaggatgtgatcgccatcaac	960
Caggacccccctgggcaagcagggctaccagctgaggcaaggagataacttcgaggtgtgg	1020
Gagagggcccctgtccggactggcttgggcccgtggccatgatcaatcggcaggagatcggc	1080
Ggaccccggtcctacaccattgctgtggccagcctgggaaaaggagtgcctgcaacccc	1140
Gcctgcttcattaccagctgctccccgtgaagcggaaagctgggcttctatgagtgacc	1200
Agcaggctgaggtcccatatcaatcctaccggcaccgtcctcctccagctcgagaatacc	1260
Atgcagatgagcctcaaggatctgctgtga	1290

도면4



도면5



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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