



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월01일  
(11) 등록번호 10-2790184  
(24) 등록일자 2025년03월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.) (73) 특허권자  
A61K 31/445 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01) **아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드**  
A61P 9/00 (2006.01) 미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 마켓 스트리트 3675
- (52) CPC특허분류 (72) 발명자  
A61K 31/445 (2013.01) **카스텔리, 제프**  
A61P 43/00 (2018.01) 미국 08512 뉴저지주 크랜버리 세다 브룩 드라이브 1, 아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드
- (21) 출원번호 10-2020-7008736 **바트, 제이**  
(22) 출원일자(국제) 2018년08월28일 미국 08512 뉴저지주 크랜버리 세다 브룩 드라이브 1, 아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드  
심사청구일자 2021년08월27일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월26일 **스쿠반, 니나**  
(65) 공개번호 10-2020-0044908 미국 08512 뉴저지주 크랜버리 세다 브룩 드라이브 1, 아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드  
(43) 공개일자 2020년04월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/048257 (74) 대리인 **최은선**  
(87) 국제공개번호 WO 2019/046244  
국제공개일자 2019년03월07일
- (30) 우선권주장 (74) 대리인 **최은선**  
62/550,984 2017년08월28일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20160324839 A1\*  
The Lancet, 2009, 374(9706), 1986-1996\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **파브리병을 앓는 환자에서 심장 기능을 강화 및/또는 안정화시키는 방법**

(57) 요약

환자의 파브리병을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 방법들은 ERT-경험이 있는 또는 ERT-경험이 없는 파브리 환자의 치료와 관련된다. 특정 방법은 심장 기능을 강화 및/또는 안정화시키기 위하여 상기 환자에게 약 100 mg 내지 약 150 mg의 미갈라스타트의 유리 염기 등가물을 투여하는 것을 포함한다.

대표도 - 도1a

```

ccctctctgtagggcagagaggtctatcttactactggtctctccgggaaggccatcag 60
gaactgctggcacaagggpaaacaagatctctgtagtcaagaatctgtgtattatcac 120
gtdgtctatacaactttttaaasactctaacacactcaggttggpccctgctctccg 180
gtggtaattatgtgatatttttaactttataactatgatttttccaatgttcgaa 240
attgaaatgtaggtgtgtttatcaggaasaaataaactattccaactactcttct 300
gtaaaatgattttatgggpcctttgcaagcaagcacttgctagatgtgactcaaca 360
gataaaatctacttggpccctcccttacaacacatcaggcaatggagactgagtgct 420
aatggtagcaagcactcagcaactatttcaagatctctgtttcttaactcaggcc 480
gtggtttcaaacgttttttgccttaccgtcaccttaggttccccggacccggccag 540
aaagacagatatacaaaaacacatacaagatcatgaggtccaccattcccccacagg 600
gcaacaaggpcttccggactgagatggggggagggggagggggaggggggggggg 660
gaggggaaagcagaaacaaaggggggggggggggggggggggggggggggggggg 720
tctcaccccccctgggtcccagcttccacacacacacacacacacacacacacac 780
aatttctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctct 840
ctctgctcaagtaagcagtaactcaagtagcagcactcagctgtagatctcgttca 900
gtgggaactctgggttaactcaggttcaactcaaggtgagcactctctctggtatgg 960
aaatggpctggtcaactcaaggaagaaggtgactggttagcagaagcagcctctct 1020
tgaatgatttggctcaactctggggaataccctccagttccaggaagaacaataag 1080
tcaatttttaagtaactcgggattgggtcggccctggggttaacttcaaaagccag 1140
gttaccgggaatattgctgctcgggtcaactgacatgacatgaggaacccagaa 1200
ctacatctgggtggcagctggtctgctctctggcctctgttctggacatccct 1260
ggpctgagcctcagcaactgtagcagaagcagcactaccactcagcagcagcagc 1320
gagcgtctcaatgcaactgactcaggaagcagcagcactcctcagctcagctcag 1380
atattggatctcctctctcttggcttctcagctggttgggtggttggggaactgga 1440
gagctcaaaagggaactgtagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 1500
ttttttcccccagcaactgtcccagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 1560
cttctcaggaatggggtcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag 1620
cgtctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctct 1680
tctcttttcaactgctctctcagagagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 1740
agcctggcagctctctctcagcagcctctctgagcctctctctctctctctctct 1800
ctaacctgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag 1860
ttctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctct 1920
aggtcgtgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag 1980
tggggaactttatcaacttcaacttctcgtgaggttgggttagataggtat 2040
tgaactatcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 2100
ggpctgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 2160
gagataactttaaagacacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 2220
aaatgtcaatggggaactgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 2280
caggaagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag 2340
tgggaactcaatgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 2400
agttctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctct 2460
aaatggcctgtaattctcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag 2520
tcaagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 2580
aaaaaagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag 2640
cccaggaatcaatcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag 2700
tgaanaatagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag 2760
tgttggcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag 2820
ctagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc 2880

```

(52) CPC특허분류  
*A61P 9/00* (2018.01)

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

파브리병이 있는 환자에게서 중벽 분획 단축 (MWFS)을 증가시키 데 사용하기 위한 효과량의 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형에 있어서, 상기 효과량은 100 mg 내지 150 mg 자유 염기 등가물 (FBE)이고, 상기 제형을 상기 환자에게 격일로 투여하고, 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 손상된 MWFS를 갖는 ERT-경험이 없는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 24 개월 투여 후, 최소한 1%의 MWFS의 평균 증가를 제공하는 것인, 제형.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 환자는 상기 미갈라스타트 또는 이의 염 투여 개시 전 손상된 MWFS를 가지고 있는 것인, 제형.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은  $\alpha$ -갈락토시다제 A 활성을 강화시키는 것인, 제형.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 효과량은 123 mg FBE인 것인, 제형.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 효과량은 123 mg의 미갈라스타트 유리 염기인 것인, 제형.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 효과량은 150 mg의 미갈라스타트 염산염인 것인, 제형.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 제형은 경구 투약형을 포함하는 것인, 제형.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 경구 투약형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함하는 것인, 제형.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 24 개월 동안 투여되는 것인, 제형.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 환자는  $\alpha$ -갈락토시다제 A에 HEK 검정 순응 돌연변이를 갖는 것인, 제형.

**청구항 15**

제2항에 있어서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 환자의 MWFS를 정상화시키는 것인, 제형.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원들에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2017년 8월 28일자로 제출된 U.S. 가특허출원 62/550,984에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전문은 본 명세서에 참고자료에 편입된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명의 원리 및 구체예들은 일반적으로 리소좀 저장 장애의 치료를 위한 약학적 샤페론의 사용, 특히 파브리 병(Fabry disease)의 치료를 위한 미갈라스타트(migalastat)의 사용에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 배경

[0006] 파브리병은 α-Gal A 유전자 (GLA)에서의 돌연변이의 결과로서, 리소좀 효소 α-갈락토시다제 A (α-Gal A)의 결핍에 의해 야기되는, 글리코스핑고리피드 대사의 진행성, X-연계된 선천성 오류이다. X-연계된 장애임에도 불구하고, 여성은 다양한 정도의 임상적 현시를 나타낼 수 있다. 파브리(Fabry)는 남성 40,000 명 중 1명 꼴로, 일반 집단에서 117,000 명 중 1 명 꼴로 추정되는 희귀 질환이다. 더욱이, 파브리병의 후기 발병 개시 표현형의 변이들이 있는데, 이것들은 고전적인 징후 및 증상을 나타내지 않기 때문에 과소-진단될 수 있다. 파브리병에 대한 이러한, 신생 스크리닝은 파브리병의 실제 발생률이 현재 추정치보다 높을 수 있음을 시사한다.

[0007] 치료받지 않은 파브리병 환자의 기대 수명이 감소하고, 사망은 보통 신장, 심장 및/또는 중추 신경계에 영향을 미치는 혈관 질환으로 인해 40 ~ 50대에 주로 발생한다. 효소 결핍은 신체에서 혈관 내피 및 내장 조직에서 기질, 글로보트리아오실세라미드(GL-3)의 세포 내 축적을 초래한다. 글리코스핑고리피드 침착으로 인한 신장 기능의 점진적인 악화 및 고질소혈증(azotemia)의 발생은 일반적으로 30대 내지 50대에서 발생하지만, 20대 초반에 발생할 수 있다. 신장 병변은 반접합성 (남성) 환자와 이중접합성 (여성) 환자 모두에서 발견된다.

[0008] 파브리병으로 인한 심장병은 대부분의 남성과 많은 여성에서 발생한다. 초기 심장에서 좌심실 확대, 판막 연루 및 전도 이상의 발견이 포함된다. 승모판 부전은 유년기 또는 청소년기에 전형적으로 존재하는 가장 빈번한 판막 병변이다. 뇌혈관 현시는 주로 다초점 소-혈관 연루병의 결과이며, 혈전증, 일과성 허혈성 발작, 기저 동맥 허혈 및 동맥류, 발작, 편마비, 혈우병, 실어증, 미로 장애 또는 뇌출혈이 포함될 수 있다. 뇌 혈관 증상 발현의 평균 연령은 33.8 세이다. 성격 변화와 정신병적 거동은 나이가 들어감에 따라, 나타날 수 있다.

[0009] 파브리병 치료를 위한 하나의 승인된 요법은 효소 대체 요법 (ERT)이며, 이는 전형적으로 정제된 형태의 상응하는 야생형 단백질의 정맥 내 주입을 포함한다. 파브리병의 치료를 위해 두 가지 α-Gal A 제품이 있다: 아갈시다제 알파 (Replagal<sup>®</sup>, Shire Human Genetic Therapies) 및 아갈시다제 베타 (Fabrazyme<sup>®</sup>; Sanofi Genzyme Corporation). ERT는 많은 환경에서 효과적이지만, 치료에 한계도 있다. ERT는 뇌졸중의 위험을 감소시키는 것으로 입증되지 않았으며, 심장 근육이 느리게 반응하며, 신장의 일부 세포 유형에서 GL-3 제거가 제한된다. 일부 환자는 ERT에 대항한 면역 반응을 또한 나타낸다.

[0010] 따라서, 파브리병 치료, 특히 심장 기능을 향상시키기 위한 요법이 여전히 필요하다.

**[0011] 요약**

[0012] 본 발명의 다양한 측면은 미갈라스타트 (migalastat)를 사용하여 ERT-경험이 없는( naïve) 환자 및 ERT-경험이 있는 환자에서 파브리병의 치료에 관한 것이다. 이러한 치료는 중간 벽 분획 단축 (MWFS)의 증가 및/또는 안정화와 같은 심장 기능의 강화 및/또는 안정화를 포함할 수 있다.

[0013] 본 발명의 한 측면은 파브리병 환자에서 심장 기능을 향상시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 환자의 심장 기능을 강화시키기 위하여, 상기 환자에게 효과량의 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 격일로 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 효과량은 약 100 mg 내지 약 150 mg 유리 염기 등가물 (FBE)이다.

[0014] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 심장 기능 강화는 좌심실 수축 기능의 강화를 포함한다.

[0015] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 개시 전, 손상된 MWFS를 갖는다.

[0016] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 개시 전, 좌심실 비대 (LVH)를 갖는다.

[0017] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 α-Gal A 활성을 강화시킨다.

[0018] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 FBE 약 123 mg을 격일로 투여한다.

[0019] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 약 123 mg의 미갈라스타트 유리 염기를 격일로 투여한다.

- [0020] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 약 150 mg의 미갈라스타트 염산염을 격일로 투여한다.
- [0021] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 제형은 경구 투약형을 포함한다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 경구 투약형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.
- [0022] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 12 개월 동안 투여된다.
- [0023] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 24 개월 동안 투여된다.
- [0024] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 ERT-경험이 없는 환자다.
- [0025] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 ERT-경험이 없는, 손상된 MWFS를 갖는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 24 개월 투여 후, 최소한 약 1%의 MWFS의 평균 증가를 제공한다.
- [0026] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 ERT-경험이 있는 환자다.
- [0027] 본 발명의 다른 측면은 파브리병이 있는 환자에게서 MWFS를 증가시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 환자의 MWFS를 증가시키기 위하여, 상기 환자에게 효과량의 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 격일로 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 효과량은 약 100 mg 내지 약 150 mg FBE이다.
- [0028] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 개시 전, 손상된 MWFS를 갖는다.
- [0029] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 개시전, LVH를 갖는다.
- [0030] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은  $\alpha$ -Gal A 활성을 강화시킨다.
- [0031] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 FBE 약 123 mg을 격일로 투여한다.
- [0032] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 약 123 mg의 미갈라스타트 유리 염기를 격일로 투여한다.
- [0033] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 약 150 mg의 미갈라스타트 염산염을 격일로 투여한다.
- [0034] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 제형은 경구 투약형을 포함한다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 경구 투약형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.
- [0035] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 12 개월 동안 투여된다.
- [0036] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 24 개월 동안 투여된다.
- [0037] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 ERT-경험이 없는 환자다.
- [0038] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 ERT-경험이 없는, 손상된 MWFS를 갖는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 24 개월 투여 후, 최소한 약 1%의 MWFS의 평균 증가를 제공한다.
- [0039] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 ERT-경험이 있는 환자다.
- [0040] 본 발명의 다른 측면은 파브리병이 있고, 손상된 MWFS를 갖는 환자에게서 MWFS를 정상화시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 환자의 MWFS를 정상화시키기 위하여, 상기 환자에게 효과량의 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 격일로 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 효과량은 약 100 mg 내지 약 150 mg FBE이다.
- [0041] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은  $\alpha$ -Gal A 활성을 강화시킨다.
- [0042] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 FBE 약 123 mg을 격일로 투여한다.
- [0043] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 약 123 mg의 미갈라스타트 유리 염기를 격일로 투여한다.
- [0044] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 약 150 mg의 미갈라스타트 염산염을 격일로 투여한다.
- [0045] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 제형은 경구 투약형을 포함한다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서,

상기 경구 투약형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.

- [0046] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 12 개월 동안 투여된다.
- [0047] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 24 개월 동안 투여된다.
- [0048] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 ERT-경험이 없는 환자다.
- [0049] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 ERT-경험이 없는, 손상된 MWFS를 갖는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 24 개월 투여 후, 최소한 약 1%의 MWFS의 평균 증가를 제공한다.
- [0050] 본 발명의 다른 측면은 파브리병이 있는 환자에게서 MWFS를 안정화시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 환자의 MWFS를 안정화시키기 위하여, 상기 환자에게 효과량의 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함하는 제형을 격일로 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 효과량은 약 100 mg 내지 약 150 mg FBE이다.
- [0051] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 개시 전, 손상된 MWFS를 갖는다.
- [0052] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 개시전, LVH를 갖는다.
- [0053] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은  $\alpha$ -Gal A 활성을 강화시킨다.
- [0054] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 상기 미갈라스타트 또는 이의 염의 FBE 약 123 mg을 격일로 투여한다.
- [0055] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 약 123 mg의 미갈라스타트 유리 염기를 격일로 투여한다.
- [0056] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자에게 약 150 mg의 미갈라스타트 염산염을 격일로 투여한다.
- [0057] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 제형은 경구 투약형을 포함한다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 경구 투약형은 정제, 캡슐 또는 용액을 포함한다.
- [0058] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 12 개월 동안 투여된다.
- [0059] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 30 개월 동안 투여된다.
- [0060] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 환자는 ERT-경험이 있는 환자다.
- [0061] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 손상된 MWFS를 갖는 ERT-경험이 있는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 30 개월 투여 후, 약-0.5% 이상의 MWFS의 평균 변화를 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

- [0062] 도면의 간단한 설명  
본 발명의 추가 특징들은 다음의 설명 및 첨부 도면으로부터 명백해질 것이며, 이때:  
도 1a-e는 인간 야생형 GLA 유전자 (서열 번호: 1)의 전장 DNA 서열을 보여준다;  
도 2는 야생형  $\alpha$ -Gal A 단백질 (서열 번호: 2)을 보여주고; 그리고  
도 3은 야생형  $\alpha$ -Gal A 단백질을 인코딩하는 핵산 서열 (서열 번호: 3)을 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0063] 상세한 설명
- [0064] 본 발명의 몇몇 예시적인 구체예들을 설명하기 전에, 본 발명은 다음 설명에서 설명된 구성 또는 공정 단계들의 세부 사항들로 제한되지 않음을 이해해야 한다. 본 발명은 다른 구체예들이 가능하며, 다양한 방식으로 실시되거나, 또는 수행될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 다양한 측면들은 파브리병의 치료를 위한 미갈라스타트와 같은 약학적 샤페론(chaperones)의 투여를 위한 투여 요법(dosing regimens)에 관한 것이다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 미갈라스타트의 상기 투

여 방법으로 환자에게 하나 또는 그 이상의 심장 매개변수들이 강화된다.

- [0066]     정의
- [0067]     이 발명에서 사용된 용어는 일반적으로 본 개시 내용 및 각 용어가 사용되는 특정 상황에서 당해 분야의 통상적인 의미를 갖는다. 특정 용어는 본 발명의 구성 및 방법을 설명하고, 이를 작성하고 사용하는 방법에 대해 당업자에게 추가 지침을 제공하기 위해 아래 또는 다른 곳에서 논의된다.
- [0068]     용어 "파브리병"이란 리소좀  $\alpha$ -Gal A 활성의 결핍으로 인하여, 글리코스핑고리피드 분해대사의 X-연계된 선천적 오류를 지칭한다. 이러한 결핍은 심장, 신장, 피부 및 다른 조직의 혈관 내피 리소좀에서 기질 글로보트리아오실세라미드 ("GL-3", Gb3 또는 세라미드 트리헥소시드로도 또한 알려짐) 및 관련된 글리코스핑고리피드의 축적을 야기한다. 상기 효소의 또다른 기질은 혈장 글로보트리아오실스핑고신 ("혈장 리소-Gb<sub>3</sub>")이다.
- [0069]     용어 "비정형적 파브리병"이란  $\alpha$ -Gal A 결핍으로 인한 주로 심장 증상, 즉 심근 세포에서 점진적인 GL-3 축적으로 인하여, 심장, 특히 좌심실의 현저한 비대를 갖는 환자를 지칭한다.
- [0070]     "담체(carrier)"는  $\alpha$ -Gal A 유전자 결함을 갖는 하나의 X 염색체와 정상 유전자를 갖는 하나의 X 염색체를 갖는 여성으로서, 이때 정상 대립 유전자의 X 염색체 불활성화는 하나 또는 그 이상의 세포 유형으로 존재한다. 담체는 흔히 파브리병으로 진단된다.
- [0071]     "환자"는 특정 질환으로 진단되었거나 또는 이 질환을 갖는 것으로 의심되는 대상을 지칭한다. 상기 환자는 인간이거나 또는 동물일 수 있다.
- [0072]     "파브리 환자"는 파브리병으로 진단되거나, 파브리병을 갖는 것으로 의심되는 개체를 말하며, 아래에 더 정의된 바와 같이 돌연변이된  $\alpha$ -Gal A를 갖는다. 파브리병의 특징적인 마커는 암컷이 동일한 유병률로써, 남성 반접합체와 여성 담체에서 발생할 수 있지만, 일반적으로 여성이 덜 심각하게 영향을 받는다.
- [0073]     인간  $\alpha$ -갈락토시다제 A ( $\alpha$ -Gal A)는 인간 GLA 유전자에 의해 인코딩된 효소를 지칭한다.  $\alpha$ -Gal A의 인트론 및 엑손을 포함하는 전장의 DNA 서열은 GenBank 기탁 번호. X14448.1에서 이용가능하며, 도 1a-e (서열 번호: 1)에 도시된다. 인간  $\alpha$ -Gal A 효소는 429개의 아미노산으로 구성되며, GenBank 기탁 번호. X14448.1 및 U78027.1로 이용가능하며, 도 2 (서열 번호: 2)에 도시된다. 서열 번호: 1의 오로지 코딩 영역(즉, 엑손)만을 포함하는 핵산 서열은 도 3 (서열 번호: 3)에 도시된다.
- [0074]     용어 "돌연변이체 단백질"은 단백질을 인코딩하는 유전자에 돌연변이를 갖는 단백질을 포함하며, 이로 인하여 단백질이 소포체 (ER)에 정상적으로 존재하는 조건 하에서 단백질이 안정한 입체 형태를 이룰 수 없게 되는 단백질의 불능을 초래한다. 안정한 입체 형태를 달성하지 못하면, 리소좀으로 운반되기보다는 상당한 양의 효소가 분해된다. 이러한 돌연변이는 때때로 "입체형태적(conformational) 돌연변이체"로 불린다. 이러한 돌연변이는 미스센스 돌연변이, 및 프레임-내(in-frame) 작은 결실 및 삽입을 포함 하나, 이에 국한되지는 않는다.
- [0075]     본원의 하나의 구체예에서 사용된 바와 같이, 용어 "돌연변이체  $\alpha$ -Gal A"는  $\alpha$ -Gal A를 인코딩하는 유전자에 돌연변이를 갖는  $\alpha$ -Gal A를 포함하며, 이로 인하여 효소가 ER에 정상적으로 존재하는 조건 하에서 효소가 안정한 입체 형태를 이룰 수 없게 되는 효소의 불능을 초래한다. 안정한 입체 형태를 달성하지 못하면, 리소좀으로 운반되기보다는 상당한 양의 효소가 분해된다.
- [0076]     본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적 샤페론" ("PC")이란 단백질에 특이적으로 결합하는 작은 분자, 단백질, 펩티드, 핵산, 탄수화물 등을 포함하는 임의의 분자를 지칭하며, 다음중 하나 또는 하나 또는 그 이상의 효과를 갖는다: (i) 단백질의 안정적인 분자 형태의 형성을 향상시키고; (ii) ER에서 다른 세포 위치, 바람직하게는 고유의 세포 위치로의 단백질의 트래피킹(trafficking)을 유도하고, 즉 단백질의 ER-연관된 분해를 방지하고; (iii) 미스폴드된(misfolded) 단백질의 응집을 방지하고; 및/또는 (iv) 이 단백질에 최소한 부분적 야생형 기능 및/또는 활성을 복원 또는 강화시킨다. 예를 들어,  $\alpha$ -Gal A에 특이적으로 결합하는 화합물이란 당해 화합물이 이 효소에 결합하여, 관련된 또는 관련되지 않은 효소의 일반적인 그룹이 아닌, 이 효소에 샤페론 효과를 발휘한다는 것을 의미한다. 더욱 구체적으로, 이 용어는 BiP와 같은 내인성 샤페론 또는 다양한 단백질, 예컨대 글리세롤, DMSO 또는 중수소화수, 즉 화학적 샤페론에 대한 비-특이적 샤페론 활성을 나타내는 비-특이적 작용제를 지칭하지 않는다. 본 발명의 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, PC는 가역적 경쟁적 억제제일 수 있다. 한 구체예에서, PC는 미갈라스타트 또는 이의 염이다. 또다른 구체예에서, PC는 미갈라스타트 유리 염기 (예컨대 123 mg의 미갈라스타트 유리 염기)이다. 여전히 또다른 구체예에서, PC는 미갈라스타트의 염 (예컨대, 150 mg의 미갈라스타트 HCl)이다.

- [0077] 효소의 "경쟁적 억제제"는 효소 기질의 화학적 구조 및 분자 구조와 구조적으로 유사하여, 기질과 거의 동일한 위치에서 효소에 결합하는 화합물을 지칭할 수 있다. 따라서, 상기 억제제는 기질 분자와 동일한 활성 부위에 대해 경쟁하여, Km을 증가시킨다. 충분한 기질 분자가 억제제를 대체하기 위해 이용가능한 경우, 즉 경쟁적 억제제가 가역적으로 결합할 수 있는 경우, 경쟁적 억제는 일반적으로 가역적이다. 따라서, 효소 억제량은 억제제 농도, 기질 농도, 및 활성 부위에 대한 억제제 및 기질의 상대적 친화도에 따라 달라진다.
- [0078] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "특이적으로 결합하는"이란 약학적 사페론과 단백질, 예컨대 α-Gal A와의 상호 작용, 구체적으로는 약학적 사페론과의 접촉에 직접 관여하는 단백질의 아미노산 잔기와의 상호 작용을 지칭한다. 약학적 사페론은 표적 단백질, 예를 들어 α-Gal A와 특이적으로 결합하여, 관련된 또는 관련되지 않은 단백질의 일반적인 그룹이 아닌, 이 단백질에 사페론 효과를 발휘한다. 임의의 주어진 약학적 사페론과 상호 작용하는 단백질의 아미노산 잔기는 단백질의 "활성 부위"내에 있거나 또는 없을 수 있다. 특이적 결합은 일상적인 결합 분석 또는 구조 연구, 예를 들어 공-결정화(co-crystallization), NMR 등을 통해 평가될 수 있다. α-Gal A의 활성 부위는 기질 결합 부위이다.
- [0079] "결핍성 α-Gal A 활성"은 파브리병 또는 다른 임의의 질환(특히 혈액 질환)을 가지지 않거나, 가진 것으로 의심되지 않은 정상 개체에서의 활성과 비교하여(동일한 방법으로), 정상 범위 아래에 있는 환자의 세포에서 α-Gal A 활성을 의미한다.
- [0080] 본원에서 사용된 바와 같이, "α-Gal A 활성을 향상시키는" 또는 "α-Gal A 활성을 증가시키는"이라는 용어는 α-Gal A에 특이적인 약학적 사페론에 접촉되지 않은 세포(바람직하게는 동일 유형의 세포 또는 동일 세포, 가령, 초기)에 있는 양과 비교하여, α-Gal A에 특이적인 약학적 사페론과 접촉된 세포에서 안정적인 형태를 채택하는 α-Gal A의 양을 증가시킨다는 것을 의미한다. 이 용어는 또한 해당 단백질에 특이적인 약학적 사페론과 접촉되지 않은 α-Gal A의 트래피킹과 비교하여, α-Gal A에 특이적인 약학적 사페론에 접촉된 세포에서 α-Gal A의 리소좀으로의 트래피킹을 증가시킨다는 것을 또한 의미한다. 이들 용어는 야생형 및 돌연변이체 α-Gal A 모두를 지칭한다. 한 구체예에서, 세포에서의 α-Gal A의 양 증가는 PC로 처리된 세포의 용해물에서 인위적인 기질의 가수분해를 측정함으로써, 측정된다. 가수분해의 증가는 α-Gal A 활성의 증가를 나타낸다.
- [0081] 용어 "α-Gal A 활성"이란 세포에서 야생형 α-Gal A의 생리적으로 정상적인 기능을 지칭한다. 예를 들면, α-Gal A 활성은 GL-3의 가수분해를 포함한다.
- [0082] "응답자(responder)"는 리소좀 저장 장애 (LSD), 예를 들어 파브리병으로 진단되거나 의심되는 개체로서, 이의 세포는 충분히 증가된 α-Gal A 활성을 나타내고, 및/또는 PC와의 접촉에 반응하여 증상의 개선 또는 대리 마커의 강화를 나타낸다. 파브리에 대한 대리 마커의 강화의 비-제한적 예는 리소-GB3이며, 이는 US 특허 출원 공개 번호. 2010/0113517에 기술되어 있으며, 본원의 참고자료에 이의 전문이 편입된다.
- [0083] U.S. 2010/0113517에 기술된 파브리병의 대리 마커에서 개선에 대한 비-제한적인 예들은 다음을 포함한다: 세포 (예컨대, 섬유아세포) 및 조직에서 α-Gal A 수준 또는 활성의 증가; GL-3 축적의 감소; 호모시스테인 및 혈관 세포 흡착 분자-1 (VCAM-1)의 혈장 농도 감소; 심근세포 및 심장판막 섬유세포 안에 GL-3 축적 감소; 혈장 리소-Gb<sub>3</sub> 감소; 심장 비대 (특히 좌심실의) 감소, 판막 기능 부전, 그리고 부정맥의 개선; 단백질뇨의 개선; CTH, 락토실세라미드, 세라미드와 같은 지질의 뇨 농도 감소, 및 글루코실세라미드 및 스펅고미엘린의 뇨 농도 증가; 사구체 상피 세포에서 적층된 붕입체 (Zebra body)의 부재; 신장 기능 개선; 다한증의 완화; 혈관성 혈관종의 부재; 그리고 고주파 감각 신경 청력 손실 진행성 청력 손실, 갑작스런 청각 장애, 또는 이명과 같은 청력 이상 개선. 신경학적 증상의 개선에는 일시적 허혈성 발작 (TIA) 또는 뇌졸중의 예방; 및 신경병성 마비로 나타나는 신경병증성 통증의 개선 (단지의 화상 또는 따끔거림). 파브리병에 대해 평가될 수 있는 다른 유형의 임상 마커는 유해한 심혈관 증상의 유병률이다.
- [0084] "중간벽 분획 단축" 또는 "MWFS"는 표적-장기 손상, 수축성 비축(reserve) 장애 및 사망률 증가의 증거가 있는 고혈압 환자를 식별하는 수축기 기능의 척도다.
- [0085] 용어 "심장 기능"이란 환자의 심장 수행능을 지칭한다. 예를 들어, 심장 기능의 한 가지 평가는 좌심실 수축기 기능이며, 이는 좌심장의 비움(emptying) 특성을 나타낸다. 좌심실 수축 기능은 좌심실 배출분율 (LVEF), 내심근 분획 단축 (EFS) 및 MWFS를 포함하지만, 이에 국한되지 않는 몇 가지 방식으로 평가될 수 있다.
- [0086] 본원에서 사용된 바와 같이, "심장 기능 안정화"라는 문구 및 유사한 용어는 심장 기능의 감소를 감소 또는 정지시키고, 및/또는 심장 기능을 회복시키는 것을 지칭한다. 치료받지 않은 파브리 환자는 시간이 지남에 따라 심장 기능의 현저한 감소를 가질 것으로 예상되므로, 심장 기능 저하 속도의 증가 및/또는 심장 기능의 향상은

본원에 기재된 바와 같은 미갈라스타트 치료의 이점을 입증한다. 다양한 구체예들에서, 심장 기능을 안정화시키는 것은 MWFS 안정화를 포함한다. "MWFS 안정화"는 마찬가지로 MWFS의 저하를 감소시키거나 또는 정지시키는 것을 지칭한다.

[0087] 용어 "심장 기능 강화"란 심장 기능을 평가하는데 이용된 최소한 하나의 매개변수에서 유의한 변화를 지칭한다. 환자의 매개 변수가 정상 범위의 하단에 있거나 또는 해당 매개 변수의 정상 범위보다 낮은 경우, 해당 매개 변수의 유의한 변화는 해당 매개 변수의 증가다. 예를 들어, MWFS가 낮은 환자의 MWFS 증가는 해당 매개 변수의 향상이다. 마찬가지로, 환자의 매개 변수가 정상 범위의 상단에 있거나, 또는 해당 매개 변수의 정상 범위를 초과하는 경우, 해당 매개 변수의 유의한 변화는 해당 매개 변수의 감소다. 한 측면에서, "심장 기능 강화"는 (i) 좌심실 기능의 개선, (ii) 분별 단축의 개선, (iii) 배출분율의 개선, (iv) 단부-이완기 양 감소, 그리고 (v) 심장 형상의 정상화중 하나 또는 그 이상을 포함한다.

[0088] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "손상된 MWFS"란 정상 범위 아래의 MWFS를 갖는 환자를 지칭한다. 여성의 경우 MWFS의 정상 범위는 최소한 15%이고, 남성의 경우 MWFS의 정상 범위는 최소한 14%이다. 따라서, 여성 환자의 손상된 MWFS는 <15%이며, 남성 환자의 경우 손상된 MWFS는 <14%이다.

[0089] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "MWFS의 정상화"란 환자의 손상된 MWFS를 정상 범위의 MWFS로 증가시키는 것을 의미한다. 따라서, 여성 환자의 MWFS 정상화는 MWFS를 <15%에서 최소한 15%로 증가시키는 것이며, 남성 환자의 MWFS를 정상화시키는 것은 MWFS를 <14%에서 최소한 14%로 증가시키는 것을 의미한다.

[0090] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "좌심실 비대" 또는 "LVH"란 여성의 경우 43-95 g/m<sup>2</sup> 및 남성의 경우 49-115 g/m<sup>2</sup>의 정상 범위 이상의 좌심실 체질량지수 (LVMI)를 갖는 환자를 지칭한다. 따라서, LVH는 여성의 경우 LVMI > 95 g/m<sup>2</sup> 또는 남성의 경우 > 115 g/m<sup>2</sup>를 지칭한다.

[0091] 하나 이상의 상기 언급된 반응을 달성하는 용량은 "치료적으로 효과적인 용량"이다.

[0092] "약제학적으로 허용되는"이란 어구는 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때 전형적 유해 반응을 일으키지 않는 분자 엔티티 및 조성물을 의미한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는"이란 동물, 더욱 구체적으로 인간에 사용할 수 있는 것으로 연방 또는 주정부에 의해 승인되거나, 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 등재되었다는 것을 의미한다. 약제학적 운반체와 관련된 용어 "운반체"는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 운반체를 말한다. 이러한 약제학적 운반체는 멸균 유체, 이를 테면 물과 오일일 수 있다. 물 또는 수용성, 식염수 그리고 수성 텍스트로즈 및 글리세롤 용액은 특히 주사용 용액을 위한 운반체로 바람직하게 이용된다. 적합한 약제학적 운반체의 예들은 E. W. Martin의 "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18호 판, 또는 다른 판에서 설명된다.

[0093] 본원에서 사용된 바와 같이, "단리된(isolated)"이라는 용어는 언급된 물질이 일반적으로 발견되는 환경으로부터 제거됨을 의미한다. 따라서, 단리된 생물학적 물질에는 세포 성분, 즉 물질이 발견되거나 또는 만들어지는 세포의 성분이 없을 수 있다. 핵산 분자의 경우, 단리된 핵산은 PCR 제품, 겔 상에 있는 mRNA 밴드, cDNA 또는 제한 단편을 포함한다. 또다른 구체예에서, 단리된 핵산은 바람직하게는 이것이 발견 될 수 있는 염색체로부터 잘려나오고, 그리고 더욱 바람직하게는 염색체에서 발견될 때 단리된 핵산 분자에 의해 함유된 유전자의 상류 또는 하류에 위치한 비-조절, 비-코딩 영역 또는 다른 유전자에 더 이상 연계되지 않는다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 단리된 핵산은 하나 또는 그 이상의 인트론이 걸여된다. 단리된 핵산은 플라스미드, 코스미드, 인공 염색체 및 이와 유사한 것에 삽입된 서열을 포함한다. 따라서, 특이적 구체예에서, 재조합 핵산은 단리된 핵산이다. 단리된 단백질은 세포 안에서 이들과 연합된, 또는 막-연합된 단백질인 경우 세포 막과 연합된 다른 단백질 또는 핵산, 또는 이들 모두와 연합될 수 있다. 단리된 소기관(organelle), 세포 또는 조직은 유기체에서 발견되는 해부학적 부위로부터 제거된다. 단리된 물질은 정제될 수 있지만, 반드시 정제되어야 할 필요는 없다.

[0094] 용어 "효소 대체 요법" 또는 "ERT"라는 용어는 비-천연, 정제된 효소를 이러한 효소가 결핍된 개체에게 도입하는 것을 의미한다. 투여된 단백질은 천연 공급원으로부터, 또는 재조합 발현(하기에보다 상세히 기술됨)에 의해 수득될 수 있다. 상기 용어는 또한 정제된 효소의 투여를 필요로 하거나 또는 이러한 투여로 이익을 얻게 되는, 예를 들어, 효소 불충분을 겪는 개인에게 정제된 효소를 도입시키는 것을 지칭한다. 도입된 효소는 시험 관내에서 생성된 정제된 재조합 효소, 또는 단리된 조직 또는 유체, 예를 들어, 태반 또는 동물 우유 또는 식물로부터 정제된 단백질일 수 있다.

- [0095] 용어 "ERT-경험이 없는 환자"란 ERT를 제공받은 적이 없거나 또는 최소한 6 개월 동안 ERT를 제공받지 않은 파브리 환자를 의미한다.
- [0096] 용어 "ERT-경험이 있는 환자"란 미갈라스타트 치료 개시 직전에 ERT를 받은 파브리 환자를 지칭한다. 일부 국제예들에서, 상기 ERT-경험이 있는 환자는 미갈라스타트 치료를 시작하기 직전 최소한 12개월 동안 ERT를 제공받았다.
- [0097] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유리 염기 등가물" 또는 "FBE"는 상기 미갈라스타트 또는 이의 염에 존재하는 미갈라스타트의 양을 말한다. 환언하면, 용어 "FBE"이란 미갈라스타트 유리 염기의 양, 또는 미갈라스타트 염에 의해 제공되는 미갈라스타트 유리 염기 등가 양을 의미한다. 예를 들면, 염산염 염의 무게로 인하여, 150 mg의 미갈라스타트 염산염은 유리 염기 형태의 미갈라스타트 123 mg만큼 양의 미갈라스타트만을 제공한다. 다른 염은 염의 분자량에 따라 상이한 변환 계수(conversion factors)를 가질 것으로 예상된다.
- [0098] 용어 "미갈라스타트"는 다른 특이적인 반대 기술이 없는 한, 미갈라스타트 유리 염기 또는 약제학적 허용되는 이의 염 (예컨대, 미갈라스타트 HCl)을 포괄한다.
- [0099] 용어 "돌연변이" 및 "변이체" (예컨대, "순응 돌연변이(amenable mutation) 또는 변이체(variant)")란 유전자 또는 염색체의 뉴클레오티드 서열의 변화를 지칭한다. 본원에 언급된 두 용어는 전형적으로 예를 들어 "돌연변이 또는 변이체"에서와 같이 함께 사용되며, 이전 문장에서 언급된 뉴클레오티드 서열의 변화를 지칭한다. 어떤 이유로 두 용어 중 하나만 언급된 경우, 누락된 용어가 포함되는 것으로 의도됨을 이해해야 한다. 더욱이, 용어 "순응 돌연변이" 및 "순응 변이체"란 PC 요법에 순응가능한 돌연변이 또는 변이체, 예컨대, 미갈라스타트 요법에 순응가능한 돌연변이를 지칭한다. 순응 돌연변이 또는 변이체의 특정 유형은 "hek 검정(assay) 순응 돌연변이 또는 변이체"이며, 이는 본원 및 U.S. 특허 번호. 8,592,362(이의 전문이 본원의 참고자료에 편입됨)에 기술된 시험관내 hek 검정에 따른 기준에 따라, 미갈라스타트 치료에 순응가능한 것으로 결정된 돌연변이 또는 변이체다.
- [0100] "약(about)" 및 "대략"이라는 용어는 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대해 허용되는 오차를 의미한다. 전형적인 예시적인 오차는 주어진 값 또는 값의 범위의 20백분율(%), 바람직하게는 10%, 더 바람직하게는 5% 이내이다. 대안으로, 그리고 특히 생물학적 계통에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 크기의 차수, 바람직하게는 주어진 값의 10-배 또는 5-배, 그리고 더 바람직하게는 주어진 값의 2-배 이내의 값을 의미할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 제공된 수치는 대략적인 것으로, 용어 "약" 또는 "대략"은 명시적으로 언급되지 않을 때, 추론될 수 있음을 의미한다.
- [0101] 파브리병(Fabry Disease)
- [0102] 파브리병은 희귀한, 진행성이며, 파괴적인 X-연계된 LSD이다. GLA 유전자의 돌연변이는 글리코스핑고리피드 대사에 필요한 리소좀 효소,  $\alpha$ -Gal A의 결핍을 초래한다. 인생의 초기에 시작하여,  $\alpha$ -Gal A 활성의 감소는 GL-3 및 혈장 리소-Gb3을 비롯한, 글리코스핑고리피드의 축적을 초래하고, 통증, 위장관 증상, 신부전, 심근병증, 뇌혈관 질환 및 조기 사망을 포함하는, 파브리병의 증상 및 수명-제한 후유증을 초래한다. 조기 치료 및 평생 치료는 질병 진행을 늦추고, 수명을 연장할 수 있는 기회를 제공한다.
- [0103] 파브리병은 전통적으로 "고전적(classic)" 및 "늦은-발병(late-onset)"의 2 가지 주요 표현형으로 나뉘어졌지만, 질환 심각성 및 발병 연령의 스펙트럼을 포함한다. 고전적인 표현형은 주로  $\alpha$ -Gal A 활성이 낮아 감지불 가능하며, 신장, 심장 및/또는 뇌 혈관 현시의 조기 발병이 있는 남성에게 주로 발생했다. 늦은-발병 표현형은 주로 더 높은 잔류  $\alpha$ -Gal A 활성을 갖고, 이러한 질환 현시가 더 늦게 발병되는 남성에서 주로 발생했다. 이 종접합성 여성 답체는 전형적으로 후기 표현형으로 발현하지만, X-염색체 불활성화의 패턴에 따라 고전적 표현형을 나타낼 수도 있다.
- [0104] 1,000개 이상의 파브리병-유발 GLA 돌연변이가 확인되었다. 대략 60%는 미스센스(missense) 돌연변이이며,  $\alpha$ -Gal A 효소에서 단일 아미노산 치환을 초래한다. 미스센스 GLA 돌연변이는 종종 비정상적으로 폴딩되고, 불안정한 형태의  $\alpha$ -Gal A의 생성으로 이어지고, 대부분은 고전적인 표현형과 관련있다. ER에서 정상적인 세포질 품질 관리 메커니즘은 이러한 비정상 단백질의 리소좀으로의 이동을 차단시키고, 이들을 조기 분해 및 제거를 위한 표적으로 삼는다. 많은 미스센스 돌연변이체 형태는  $\alpha$ -Gal A-특이적 약학적 사제론인 미갈라스타트의 표적이다.
- [0105] 파브리병의 임상 증상은 광범위한 중증도 범위에 걸쳐 있으며, 환자의 잔류  $\alpha$ -Gal A 수준과 대략적인 상관관

계에 있다. 현재 치료받는 환자의 대부분은 고전적 파브리 환자라고 하며, 이들 대부분은 남성이다. 이 환자들은 신장, 심장 및 뇌를 포함한 다양한 장기의 질병을 경험하며, 이들 질병 증상은 청소년기에 처음으로 나타나며, 일반적으로 40-50대의 사망에 이르기까지 심각하게 진행된다. 최근의 많은 연구에 따르면, 손상된 심장 또는 신장 기능, 및 뇌졸중과 같은 다양한 파브리병 증상을 가지고, 이런 증상은 대개 성인에서 처음 나타나게 되는, 다수의 미확진 남녀가 있음이 제시된다. 늦은-발병 파브리병으로 지칭되는 이러한 유형의 파브리병을 갖는 개체는 고전적인 파브리 환자보다 더 높은 잔류  $\alpha$ -Gal A 수준을 갖는 경향이 있다. 늦은-발병 파브리병을 앓고 있는 개체는 일반적으로 성인기에 처음으로 질병 증상을 경험하고, 좌심실의 비대 또는 진행성 신부전과 같은 단일 기관에 집중된 질병 증상을 겪는다. 또한, 늦은-발병 파브리병은 원인을 알 수 없는 뇌졸중의 형태로 또한 존재할 수 있다.

[0106] 파브리 환자는 진행성 신장 장애가 있고, 치료받지 않은 환자는 50대에 말기 신장 장애를 나타낸다.  $\alpha$ -Gal A 활성의 결핍은 신장 세포를 비롯한 많은 세포 유형에서 GL-3 및 관련된 글리코스핑고리피드의 축적을 초래한다. GL-3은 족세포(podocytes), 상피 세포 및 원위세관(distal tubule)의 관상 세포 그리고 헨레의 루프에 축적된다. 신장 기능 장애는 단백뇨 및 사구체 여과율 감소로 현시될 수 있다.

[0107] 파브리병은 희귀병이며, 여러 기관이 관여하고, 발병 연령이 광범위하고, 이종성(heterogeneous)이기 때문에, 적절한 진단이 쉽지 않다. 의료 전문가들 사이에서 인식이 낮고, 오진이 자주 발생한다. 파브리병의 진단은 환자가 일단 증상이 나타나면, 돌연변이 분석과 함께, 혈장 또는 말초 백혈구 (WBCs)에서 감소된  $\alpha$ -Gal A 활성에 기초하여 대부분 대개 확인된다. 여성에서, 담체 여성의 효소적 식별이 일부 운반체 세포에서 무작위 X-염색체 불활성화로 인해 신뢰성이 떨어지기 때문에 진단은 훨씬 더 어렵다. 예를 들면, 일부 의무적 담체 (고전적 발병 남성의 딸)는 정상 활성에서 매우 낮은 활성에 이르는  $\alpha$ -Gal A 효소 활동을 갖는다. 담체는 백혈구에서 정상적인  $\alpha$ -Gal A 효소 활성을 가질 수 있기 때문에, 유전자 검사에 의한  $\alpha$ -Gal A 돌연변이의 식별 만이 정확한 담체 식별 및/또는 진단을 제공한다.

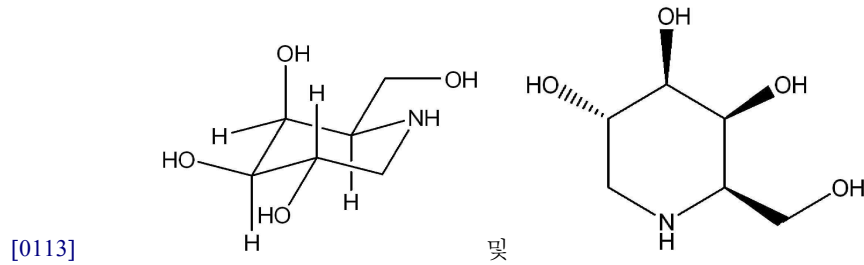
[0108] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, Good Laboratory Practice (GLP)-검증된 시험관내 검증 (GLP HEK 또는 미갈라스타트 순응가능성 검증)에 따라,  $\alpha$ -Gal A의 돌연변이체가 HEK-293 세포에서 발현될 때 ("hek 검정"이라고 지칭됨), 미갈라스타트에 순응가능한 것으로 간주되는  $\alpha$ -Gal A의 돌연변이체 형태는  $\geq 1.20$ -배의 상대적 증가 (+10  $\mu$ M 미갈라스타트), 그리고  $\geq 3.0\%$  야생형 (WT)의 절대적 증가 (+ 10  $\mu$ M 미갈라스타트)를 보이는 것으로 정의된다. 이러한 돌연변이는 또한 본원에서 "순응가능한 hek 검정"돌연변이로 지칭된다.

[0109] 치료를 시작하기 전에 효소 향상을 평가하는 기존의 스크리닝 방법이 제공되었다. 예를 들면, HEK-293 세포를 이용하는 검증은 주어진 돌연변이가 약학적 샤페론 (예컨대, 미갈라스타트) 치료에 반응을 할 것인지를 예측하기 위한 임상 시험에 이용되어 왔었다. 이 검증에서, cDNA 구조체가 만들어진다. 대응하는  $\alpha$ -Gal A 돌연변이체 형태는 HEK-293 세포에서 일시적으로 발현된다. 이어서, 세포를 4 내지 5 일 동안  $\pm$  미갈라스타트 (17 nM 내지 1 mM) 항온처리한다. 이후,  $\alpha$ -Gal A 수준은 합성 형광성 기질 (4-MU- $\alpha$ -Gal) 또는 웨스턴 블랏을 사용하여 세포 용해물에서 측정된다. 알려진 질병-유발 미스센스 또는 작은 프레임-내 삽입/삭제 돌연변이에 대해 수행되었다. 이들 방법을 사용하여 이전에 PC (예컨대, 미갈라스타트)에 반응하는 것으로 확인된 돌연변이는 U.S. 특허 번호 8,592,362에 열거되어 있다.

[0110] 약학적 샤페론

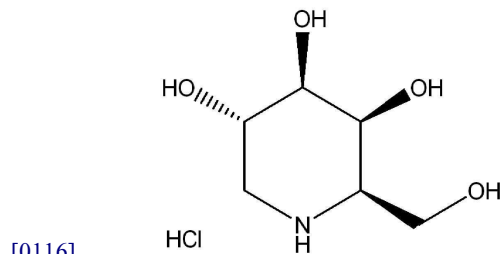
[0111] LSDs와 관련된 효소의 소분자(small molecule) 억제제의 결합은 돌연변이 효소 및 상응하는 야생형 효소 둘 다의 안정성을 증가시킬 수 있다 (U.S. 특허 번호. 6,274,597; 6,583,158; 6,589,964; 6,599,919; 6,916,829, 및 7,141,582 참고, 이들 모두는 본원 참고자료에 편입됨). 특히, 몇 가지 표적 리소좀 효소에 대한 특이적이고, 선택적인 경쟁 억제제인 글루코스 및 갈락토스의 소분자 유도체의 투여는 시험관내 세포에서 효소의 안정성을 효과적으로 증가시켰으며, 따라서 이 효소의 리소좀으로의 트래피킹을 증가시켰다. 따라서, 리소좀에서 효소의 양을 증가시킴으로써, 효소 기질의 가수 분해가 증가할 것으로 예상된다. 이 전략의 기본 이론은 다음과 같았다: 상기 돌연변이체 효소 단백질은 ER에서 불안정하기 때문에 (Ishii 외, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1996; 220: 812-815), 상기 효소 단백질은 정상적인 운송 경로(ER→골지체→엔도솜→리소솜)에서 지연되며, 조기 분해된다. 따라서, 돌연변이 효소에 결합하여 안정성을 증가시키는 화합물은 효소에 대한 "샤페론"으로서 작용할 수 있고, ER을 빠져 나가 리소솜으로 이동할 수 있는 양을 증가시킬 수 있다. 또한, 일부 야생형 단백질의 폴딩 및 트래피킹이 불완전하고, 일부 야생형 단백질의 최대 70%가 최종 세포 위치에 도달하기 전에 일부 경우 분해되기 때문에, 샤페론은 야생형 효소를 안정화시키고, ER을 빠져 나가 리소솜으로 트래피킹될 수 있는 효소의 양을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0112] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 약학적 사페론은 미갈라스타트 또는 이의 염을 포함한다. 1-데옥시갈락토노히리마이신 (1-DGJ) 또는 (2R,3S,4R,5S)-2-(히드록시메틸) 피페리딘-3,4,5-트리올로도 공지되어 있는 상기 화합물 미갈라스타트는 다음의 화학식을 보유하는 화합물이다:



[0114] 미갈라스타트 유리 염기

[0115] 본원에서 논의된 바와 같이, 미갈라스타트의 약제학적으로 허용되는 염 또한 본 발명에 이용될 수 있다. 미갈라스타트의 염이 이용될 때, 염의 투여량은 환자가 제공받는 미갈라스타트의 투여량이 미갈라스타트 유리 염기를 사용했을 때 제공받은 양과 동일하도록 조정될 것이다. 미갈라스타트의 약제학적으로 허용가능한 염의 한 가지 예가 미갈라스타트 HCl이다:



[0117] 미갈라스타트 HCl

[0118] 미갈라스타트는 저 분자량 이미노당(iminosugar)이며, GL-3의 말단 갈락토스의 유사체다. 시험관내 및 생체내 약리학적 연구에서 미갈라스타트는 야생형 α-Gal A 및 α-Gal A의 특이적 돌연변이체 형의 활성 부위에 높은 친화력으로 선택적이며, 가역적으로 결합하는 약학적 사페론으로 작용하는 것으로 설명되었으며 이의 유전자형은 hek 검정 순응 돌연변이로 지칭된다. 미갈라스타트 결합은 소포체(endoplasmic reticulum)에서 α-Gal A의 이들 돌연변이 형태를 안정화시켜, 미갈라스타트의 해리로 α-Gal A가 GL-3 및 다른 기질의 수준을 감소시킬 수 있는 리소좀으로의 적절한 트래피킹을 용이하게 한다. 파브리병 환자의 대략 30-50%는 hek 검정 순응 돌연변이를 가지고; 이의 대부분은 질병의 고전적인 표현형과 관련이 있다.

[0119] hek 검정 순응 돌연변이는 약학적 참조 표에 열거된 돌연변이 (예컨대, 미갈라스타트 제품 이블테면, GALAFOLD<sup>®</sup>에 대한 U.S. 또는 국제 제품 라벨에서 언급된 것들)를 최소한 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "약학적 참조 표(pharmacological reference table)"란 특정 돌연변이 또는 변이체가 미갈라스타트 (예를 들어, GALAFOLD<sup>®</sup>) PC 요법에 반응하는지 여부를 전달하는, 미갈라스타트 제품 (예컨대, GALAFOLD<sup>®</sup>)의 포장 안에 있는 제품 라벨 안에 포함된, 또는 의료(health care) 공급자가 접근가능한 웹사이트에 있는 임의의 공적으로 접근가능하도록 기재된 또는 전자 기록으로서, 반드시 표 형태로 제시된 기록에 국한되지는 않는다. 본 발명의 한 구체예에서, "약학적 참조 표"는 따라서 하나 또는 그 이상의 순응 돌연변이 또는 변이체들을 포함하는 임의의 보관된 정보를 지칭한다. hek 검정 순응 돌연변이의 예시적인 약학적 참조 표는 GALAFOLD<sup>®</sup>의 사용을 승인하는 다양한 국가에서 GALAFOLD<sup>®</sup>에 대한 제품 특징 요약 및/또는 처방 정보, 또는 웹사이트 가령, [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com) 또는 [www.fabrygenevariantsearch.com](http://www.fabrygenevariantsearch.com)에서 찾아볼 수 있으며, 이들 각각은 전문에 본원의 참고자료에 편입된다.

[0120] hek 검정 순응 돌연변이에 대한 예시적인 약학적 참조 표는 하기 표 1에서 제공된다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 만일 이중(double) 돌연변이가 동일한 염색체(남성 및 여성)에 존재한다면, 이중 돌연변이가 표 1의 하나의 항목 (예를 들어, D55V/Q57L)에 존재하는 경우, 환자는 hek 검정 순응가능한 것으로 간주된다. 일부 구체예들에서, 만일 이중 돌연변이가 상이한 염색체(오직 여성에게만)에 존재한다면, 개별 돌연변이 중 하나가

표 1에 존재하는 경우, 환자는 hek 검정 순응가능한 것으로 간주된다.

**표 1**

**표 1**

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.70T>C 또는 c.70T>A	c.T70C 또는 c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C 또는 c.72G>T	c.G72C 또는 c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G 또는 c.102T>A	c.T102G 또는 c.T102A	N34K
c.103G>C 또는 c.103G>A	c.G103C 또는 c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.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.110C>T	c.C110T	A37V
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.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A 또는 c.153G>T 또는 c.153G>C	c.G153A 또는 c.G153T 또는 c.G153C	M51I

[0121]

표 1

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A 또는 c.207C>G	c.C207A 또는 c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A 또는 c.216G>T 또는 c.216G>C	c.G216A 또는 c.G216T 또는 c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C 또는 c.261G>T	c.G261C 또는 c.G261T	E87D
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A 또는 c.288G>T 또는 c.288G>C	c.G288A 또는 c.G288T 또는 c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C 또는 c.339T>A 또는	c.T337C 또는 c.T339A 또는	F113L

[0122]

표 1

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.339T>G	c.T339G	
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A 또는 c.408T>G	c.T408A 또는 c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C 또는 c.471G>T	c.G471C 또는 c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G 또는 c.525C>A	c.C525G 또는 c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup

[0123]

표 1

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
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.572T>A	c.T572A	L191Q
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C 또는 c.609G>T	c.G609C 또는 c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S

[0124]

표 1

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A 또는 c.687T>G	c.T687A 또는 c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C 또는 c.720G>T	c.G720C 또는 c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C 또는 c.729G>T	c.G729C 또는 c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G 또는 c.747C>A	c.C747G 또는 c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.772G>C 또는 c.772G>A	c.G772C 또는 c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S

[0125]

표 1

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T 또는 c.831G>C	c.G831T 또는 c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T 또는 c.840A>C	c.A840T 또는 c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C 또는 c.868A>T	c.A868C 또는 c.A868T	M290L
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.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
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.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G 또는 c.897C>A	c.C897G 또는 c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T 또는 c.924A>C	c.A924T 또는 c.A924C	K308N

[0126]

표 1

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>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.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.959A>T	c.A959T	N320I
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.966C>A 또는 c.966C>G	c.C966A 또는 c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C 또는 c.978G>T	c.G978C 또는 c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q

[0127]

표 1

뉴클레오티드 변화	뉴클레오티드 변화	단백질 서열 변화
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.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

[0128]

[0129]

복용량(Dosing), 제형 및 투여

[0130]

하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 파브리 환자에게 미갈라스타트 또는 이의 염을 격일에 한 번씩의 빈도 ("QOD"로도 지칭됨)로 투여된다. 다양한 구체예들에서, 본원에서 기술된 투여량은 미갈라스타트 염산염 또는 염산염 염 이외의 미갈라스타트 또는 이의 염의 등가 투여량에 관계한다. 일부 구체예들에서, 이들 투여량은 미갈라스타트의 유리 염기에 관계한다. 대체 구체예들에서, 이들 투여량은 미갈라스타트의 염에 관계한다. 추가 구체예들에서, 미갈라스타트의 염은 미갈라스타트 염산염이다. 미갈라스타트 또는 미갈라스타트의 염의 투여는 본원에서 "미갈라스타트 치료"라고 지칭된다.

[0131]

미갈라스타트 또는 이의 염의 효과량은 약 100 mg FBE 내지 약 150 mg FBE 범위일 수 있다. 예시적인 복용량은 약 100 mg FBE, 약 105 mg FBE, 약 110 mg FBE, 약 115 mg FBE, 약 120 mg FBE, 약 123 mg FBE, 약 125 mg FBE, 약 130 mg FBE, 약 135 mg FBE, 약 140 mg FBE, 약 145 mg FBE 또는 약 150 mg FBE를 포함한다.

[0132]

다시, 150 mg의 미갈라스타트 염산염은 미갈라스타트의 유리 염기 123 mg에 대등하다. 따라서, 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 복용량은 150 mg의 미갈라스타트 염산염 또는 염산염 이외의 미갈라스타트 또는 이의 염의 대등한 복용량이며, 격일에 한 번씩의 빈도로 투여된다. 상기에서 제시된 바와 같이, 이 복용량은 미갈라스타트의 FBE 123mg으로 지칭된다. 추가 구체예들에서, 상기 복용량은 격일에 한 번씩의 빈도로 투여되는 150 mg의 미갈라스타트 염산염이다. 다른 구체예들에서, 상기 복용량은 격일에 한 번씩의 빈도로 투여되는 123 mg의 상기 미갈라스타트 유리 염기다.

[0133]

다양한 구체예들에서, 상기 효과량은 약 122 mg, 약 128 mg, 약 134 mg, 약 140 mg, 약 146 mg, 약 150 mg, 약 152 mg, 약 159 mg, 약 165 mg, 약 171 mg, 약 177 mg 또는 약 183 mg의 미갈라스타트 염산염이다.

[0134]

따라서, 다양한 구체예들에서, 미갈라스타트 치료는 123 mg FBE를 격일에 한 번씩의 빈도, 이를 테면, 150 mg

의 미갈라스타트 염산염을 격일에 한 번씩의 빈도로 투여하는 것을 포함한다.

- [0135] 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여는 특정 기간 동안 투여될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 또는 이의 염은 최소한 28일 동안, 이를 테면, 최소한 30, 60 또는 90 일, 또는 최소한 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 또는 36 개월, 또는 최소한 1, 2, 3, 4 또는 5년의 기간 동안 투여된다. 다양한 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 치료는 최소한 6 개월, 이를 테면, 최소한 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 또는 36 개월 또는 최소한 1, 2, 3, 4 또는 5 년의 장기 미갈라스타트 치료다.
- [0136] 본 발명에 따른 미갈라스타트 또는 이의 염은 임의의 투여 경로에 적합한 제형 안에 있을 수 있지만, 그러나 경구 투약형 이를 테면, 정제, 캡슐 또는 용액과 같은 경구 투약형에서 바람직하게 투여된다. 한 가지 예로써, 상기 환자에게 각 캡슐 안에 150 mg 미갈라스타트 염산염 또는 염산염 이외의 미갈라스타트 또는 이의 염의 등가의 복용량을 함유하는 캡슐이 경구 투여된다.
- [0137] 일부 구체예들에서, PC (예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 경구 투여된다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, PC (예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 주사에 의해 투여된다. PC는 투여 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 운반체에 의해 동반될 수 있다.
- [0138] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, PC (예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 단일요법으로 투여되고, 임의의 투여 경로에 적합한 형태, 예컨대, 정제 또는 캡슐 형태 또는 용액 형태로 경구로, 또는 주사용 멸균 수용액의 형태 안에 있을 수 있다. 다른 구체예들에서, PC는 건조 동결 건조된 분말로 제공되고, 시험관에서 효소 응집을 방지하기 위하여 재구성 동안 또는 재구성 직후에 대체 효소의 제형에 첨가된다.
- [0139] PC (예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)가 경구 투여용으로 제형화될 때, 상기 정제 또는 캡슐은 약제학적으로 허용가능한 부형제, 이를 테면, 결합제 (예컨대, 사전젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스); 충전제 (예컨대, 락토스, 미정질 셀룰로오스 또는 인산 수소 칼슘); 윤활제(예컨대, 스테아레이트 마그네슘, 활석 또는 규소); 붕해제 (예컨대, 감자 전분 또는 전분 글리콜레이트 나트륨); 또는 습윤제 (예컨대, 라우릴 설페이트 나트륨)과 함께, 통상적인 수단에 의해 준비될 수 있다. 이 정제는 당분야에 잘 공지된 방법에 의해 피복될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 예를 들어, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 또는 이들은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 구성되기 위한 건조 산물로 제공될 수 있다. 이러한 액체 조제물은 약제학적으로 허용가능한 첨가제, 이를 테면, 현탁제(예컨대, 솔비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소첨가된 식용 지방); 유화제 (예컨대, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클 (예컨대, 아몬드 오일, 오일성 에스테르, 에틸 알코올 또는 분획화된 식물성 오일); 그리고 보존제 (예컨대, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소브르산)과 함께 통상적인 수단에 의해 준비될 수 있다. 상기 조제물은 또한 완충 염, 풍미제, 착색제 및 감미제를 적절하게 함유할 수 있다. 경구 투여용 조제물은 활성 사페론 화합물의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제형화될 수 있다.
- [0140] 비경구/주사용에 적합한 PC (예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)의 약학적 제형은 멸균 수성 용액(물에 가용성) 또는 분산액과 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 조제용 멸균 분말을 일반적으로 포함한다. 모든 경우에, 상기 형태는 멸균되어야 하고, 용이한 주사가능성이 있을 정도로 유동성이 있어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하며, 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대항하여 보존되어야 한다. 상기 운반체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올 (가령, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것들), 그리고 이들의 적합한 혼합물들 그리고 식물성 오일이 포함된 용매 또는 분산액 매질이 될 수 있다. 예를 들면, 피복제, 이를 테면 레시틴의 이용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 이용에 의해 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 벤질 알코올, 소브르산, 및 이와 유사한 것들과 같은 다양한 항박테리아 및 항진균제를 포함시킴으로써 확보될 수 있다. 많은 경우에, 등장성 제제, 예를 들어, 당 또는 염화 나트륨을 포함하는 것이 합당할 것이다. 흡수를 지연시키는 물질, 이를 테면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 물질을 이 조성물에 사용함으로써 주사가능한 조성물의 연장된 흡수를 가져올 수 있다.
- [0141] 상멸균 주사 용액은 필요에 따라 상기에 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분들과 함께 적절한 용매에서 요구되는 양의 정제된 효소 (존재하는 경우)와 PC (예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)를 혼합하고, 필터 또는 최종 살균으로써, 준비된다. 일반적으로, 분산액은 멸균된 활성 성분들을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼합시킴으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분의 분말과 미리 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 추가의 원하는 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조 기술이다.

- [0142] 상기 제형은 부형제를 포함할 수 있다. 상기 제형에 포함될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 부형제는 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제, 중탄산염 완충제, 아미노산, 우레아, 알코올, 아스코르브산 및 포스포리피드와 같은 완충제; 혈청 알부민, 콜라겐 및 젤라틴과 같은 단백질; EDTA 또는 EGTA와 같은 염 및 염화나트륨; 리포솜; 폴리비닐피롤리돈; 텍스트란, 만니톨, 소르비톨 및 글리세롤과 같은 당; 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG-4000, PEG-6000); 글리세롤; 글리신 또는 다른 아미노산; 및 지질이다. 상기 제형과 함께 사용하기 위한 완충 시스템은 시트레이트; 아세테이트; 중탄산염; 및 인산염 완충제를 포함한다. 인산염 완충제가 바람직한 구체예이다.
- [0143] 사페론 화합물의 투여 경로는 경구, 또는 정맥내, 피하, 동맥내, 복강내, 안과, 근육내, 볼(buccal), 직장, 질, 안와내, 뇌내, 피내, 두개내, 척추내, 심실내, 척추강내, 낭내(intracisternal), 관절내(intracapsular), 폐내, 비강내, 경점막, 경피 또는 흡입을 통한 것을 비롯한 비경구 경로일 수 있다.
- [0144] 사페론 화합물의 상-기재된 비경구 제형의 투여는 상기 조제물의 주기적 주사에 의한 것일 수 있거나, 또는 외부 (예를 들어, iv 백) 또는 내부 (예를 들어, 생체침식성 임플란트) 저장소로부터 정맥내 또는 복강내 투여에 의해 투여될 수 있다.
- [0145] 약제학적 제형 및 투여와 관련된 구체예들은 본 발명의 임의의 다른 구체예들, 예를 들면 파브리병 환자를 치료하는 방법에 관한 구체예들, ERT-경험이 없는 파브리 환자를 치료하는 방법에 관한 구체예들, ERT-경험이 있는 파브리 환자를 치료하는 방법에 관한 구체예들, 심장 기능 (예컨대, 좌심실 수축 기능)을 강화시키는 방법에 관한 구체예들, 심장 기능 (예컨대, 좌심실 수축 기능)을 안정화시키는 방법에 관한 구체예들, MWFS를 증가시키는 방법에 관한 구체예들, MWFS를 안정화시키는 방법에 관한 구체예들, MWFS를 정상화시키는 방법에 관한 구체예들, 파브리병으로 진단을 받거나, 또는 이 병에 걸린 것으로 의심되는 환자에게서  $\alpha$ -Gal A를 강화시키는 방법에 관한 구체예들, 파브리병으로 진단받은 환자 치료용 약물 제조를 위하여  $\alpha$ -Gal A의 약학적 사페론으로의 사용 또는 파브리병으로 진단받은 환자 치료에 사용하기 위하여  $\alpha$ -Gal A를 약학적 사프롱에 사용 뿐만 아니라, 순용가능한 돌연변이, PCs 및 이의 적합한 투여량과 관련된 구체예들과 복합될 수 있다.
- [0146] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, PC (예컨대, 미갈라스타트 또는 이의 염)는 ERT와 복합 투여된다. ERT는 주입에 의해 야생형 또는 생물학적 기능성 효소를 외생적으로 도입함으로써 단백질의 양을 증가시킨다. 이 방법은 상기 언급된 바와 같이 파브리병과 같은 LSDs를 비롯한 많은 유전적 장애를 위하여 개발되었다. 주입 후, 외생적 효소는 비-특이적 또는 수용체-특이적 메카니즘을 통해 조직에 의해 흡수될 것으로 예상된다. 일반적으로, 흡수 효율은 높지 않으며, 외생적 단백질의 순환 시간은 짧다. 또한, 외생적 단백질은 불안정하고, 신속한 세포 내 분해 뿐만 아니라 후속 처리에 불리한 면역학적 반응의 가능성이 있다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 사페론은 동시에 대체 효소 (예컨대, 대체  $\alpha$ -Gal A)로서 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 사페론은 대체 효소 (예컨대, 대체  $\alpha$ -Gal A)와 함께 공동-제형화된다.
- [0147] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 환자는 ERT에서 미갈라스타트 치료로 전환된다. 일부 구체예들에서, ERT 상에 환자가 식별되고, 환자의 ERT는 중단되고, 환자는 미갈라스타트 치료를 받기 시작한다. 상기 미갈라스타트 치료는 본원에 기재된 임의의 방법에 따를 수 있다.
- [0148] 심장 기능
- [0149] 본원에서 기술된 투여 요법은 파브리 환자에게서 심장 기능 (예컨대, 좌심실 수축 기능)을 안정화 및/또는 강화시킬 수 있다. 치료받지 않은 파브리 환자는 전형적으로 시간이 지남에 따라 심장 기능의 약화를 나타내기 때문에, 심장 기능의 향상 및 유지는 모두 미갈라스타트 치료의 이점을 나타낸다. 하기 실시예에 추가로 상세히 기술된 바와 같이, 단계 3 연구는 미갈라스타트 치료가 ERT-경험이 있는 환자 및 ERT-경험이 없는 환자 둘 모두에서 MWFS를 증가 및/또는 안정화시키는 것으로 밝혀졌다. 이들 단계 3 연구는 또한 미갈라스타트 치료가 MWFS 손상된 있는 일부 환자에서 MWFS를 정상화시킨다는 것을 발견했다. 따라서, 미갈라스타트 치료는 MWFS 장애가 있는 환자를 포함하여, ERT-경험이 없는 및/또는 ERT-경험이 있는 파브리 환자에서 MWFS를 안정화시키고, MWFS를 증가시키고 및/또는 MWFS를 정상화시킴으로써, 파브리 환자를 치료하는데 사용할 수 있다.
- [0150] 상기 미갈라스타트 치료는 미갈라스타트 치료를 받지 않은 동일한 환자와 비교하여, 파브리 환자에서 MWFS의 감소를 정지시키거나 또는 감소시키고 및/또는 MWFS를 증가시킬 수 있다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 치료는 환자의 MWFS를 -2% 이상(가령, 이보다 더 긍정적), 이를 테면, 약-1.5%, -1.4%, -1.3%, -1.2%, -1.1%, -1%, -0.9%, -0.8%, -0.7%, -0.6%, -0.5%, -0.4%, -0.3%, -0.2%, -0.1%, 0%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2%, 2.1%,

2.2%, 2.3%, 2.4% 또는 2.5% 이상 또는 이와 대등한 변화를 제공한다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 파브리 환자는 ERT-경험이 있는 환자다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 파브리 환자는 ERT-경험이 없는 환자다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 파브리 환자는 미갈라스타트 치료 개시전, 손상된 MWFS를 갖는다.

[0151] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 치료는 ERT-경험이 없는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 12개월 후, 최소한 약 0%의 MWFS 평균 변화를 제공한다. 다양한 구체예들에서, ERT-경험이 없는 환자 집단에서 12 개월의 미갈라스타트 또는 이의 염 투여 후 평균 증가는 최소한 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.15% 또는 약 0.2%이다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, ERT-경험이 없는 환자는 미갈라스타트 치료 개시전, 손상된 MWFS를 갖는다.

[0152] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 치료는 ERT-경험이 없는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 24개월 후, 최소한 약 0%의 MWFS 평균 변화를 제공한다. 다양한 구체예들에서, ERT-경험이 없는 환자 집단에서 12 개월의 미갈라스타트 또는 이의 염 투여 후 평균 증가는 최소한 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.15%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4% 또는 약 1.5%이다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, ERT-경험이 없는 환자는 미갈라스타트 치료 개시전, 손상된 MWFS를 갖는다.

[0153] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 치료는 ERT-경험이 없는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 36개월 후, 최소한 약 0%의 MWFS 평균 변화를 제공한다. 다양한 구체예들에서, ERT-경험이 없는 환자 집단에서 12 개월의 미갈라스타트 또는 이의 염 투여 후 평균 증가는 최소한 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.15%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4% 또는 약 1.5%이다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, ERT-경험이 없는 환자는 미갈라스타트 치료 개시전, 손상된 MWFS를 갖는다.

[0154] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 치료는 ERT-경험이 없는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 48개월 후, 최소한 약 0%의 MWFS 평균 변화를 제공한다. 다양한 구체예들에서, ERT-경험이 없는 환자 집단에서 12 개월의 미갈라스타트 또는 이의 염 투여 후 평균 증가는 최소한 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.15%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9% 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4% 또는 약 2.5%이다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, ERT-경험이 없는 환자는 미갈라스타트 치료 개시전, 손상된 MWFS를 갖는다.

[0155] 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, 상기 미갈라스타트 치료는 ERT-경험이 없는 환자 집단에서 미갈라스타트 또는 이의 염의 투여 30개월 후, 약-1.5% 이상의 MWFS 평균 변화를 제공한다. 다양한 구체예들에서, ERT-경험이 없는 환자 집단에서 12 개월의 미갈라스타트 또는 이의 염 투여 후 평균 증가는-1.5%,-1.4%,-1.3%,-1.2%,-1.1%,-1%,-0.9%,-0.8%,-0.7%,-0.6%,-0.5%,-0.4%,-0.3%,-0.2%,-0.1% 또는 0% 이상이다. 하나 또는 그 이상의 구체예들에서, ERT-경험이 있는 환자는 미갈라스타트 치료 개시전, 손상된 MWFS를 갖는다.

[0156] **실시예**

[0157] 실시예 1:ERT-경험이 없는 파브리 환자 치료를 위하여 미갈라스타트 염산염을 이용한 투여 요법

[0158] 본 실시예는 ERT-경험이 없는 파브리 환자에게서 미갈라스타트 치료의 단계 3 연구를 기술한다.

[0159] **환자 등록.** 적격 환자는 16-74 연령대의, 유전적으로-확인된 파브리병을 가지고; ERT 요법을 받은 적이 없거나 또는 ≥6 개월 동안 제공받지 않았고; 등록 당시 이용된 인간 배아 신장-293 (HEK) 검정에 근거하여 미갈라스타트에 반응할 수 있는 돌연변이체 단백질을 결과하는 GLA 돌연변이를 가지고 있으며; eGFR >30 ml/분/1.73m<sup>2</sup>을 보유하며, 그리고 정상 상한선의 ≥4 배인 뇨 GL-3을 보유한다.

[0160] **연구 기획.** 적격성-기준선 평가 (2 개월) 후, 환자는 단계 1 내지 6 개월로울 격일로 150mg의 미갈라스타트 염산염 또는 위약의 이중 맹검 투여하는 군에 무작위 배정되었다. 단계 1을 완료한 모든 환자는 단계 2 (6-12 개월차) 및 그 후 추가 연도 (13-24 개월차) 동안 오픈-라벨 미갈라스타트를 제공받는데 적격이었다. 일차 목표는 6 개월의 치료 후, 간질 모세혈관내 봉입물(inclusions)의 수에 대한 조직학적 스코어링(scoring)에 의해 평가된 바와 같이, 신장 GL-3에 대한 미갈라스타트의 효과를 위약에 대한 효과와 비교하는 것이었다. 단계 1의 이차 목표는 소변 GL-3 수준, 신장 기능, 24-시간 뇨 단백질, 안전성 및 내약성(tolerability)에 대한 미갈라스

타트의 효과를 위약 효과와 비교하는 것이었다. 3 차 목표는 심장 기능, 환자가-보고한 성과, 탐색 신장 분석 및 백혈구  $\alpha$ -Gal A 활성이었다. 연구 완료자는 최대 5 년 동안 공개-라벨 확장 연구에 등록할 자격이 주어졌다.

[0161] **신장 조직 평가.** 각 환자는 6 개월 및 12 개월에 신장 생검을 반복할 뿐만 아니라 기선(baseline) 신장 생검을 거쳤다. 기준선에서, 그리고 6 개월 및 12 개월차에 환자 마다 신장 간질 모세관의 GL-3 봉입물의 수를 치료 및 방문에 대한 내용을 모르는(blinded) 3 명의 독립적인 병리학자에 의해 300개의 모세 혈관에서 정량적으로 평가되었다. 주어진 시간에 각각의 개별 생검에 대한 모든 값은 통계 분석 전에 평균화되었다.

[0162] 족세포, 내피 세포, 및 혈관사이세포(mesangial cells) 그리고 사구체 경화증에서의 GL-3 변화는 치료/방문에 대한 내용을 모르는 동일한 3 명의 병리학자에 의해 정성적으로 평가되었다.

[0163] **글로보트리아오실세라미드 및 글로보트리아오실스핑고신.** 혈장 리소-Gb3 및 24-시간 뇨 GL-3는 신규한 안정적인 동위원소-라벨된 내부 표준, 13C6-리소-Gb3 (정량-하한: 0.200 ng/mL, 0.254 nmol/L)을 이용한 액체 크로마토그래피-질량 분광을 이용하여 분석되었다.

[0164] **신장 기능 평가.** 연간 변화율( $\text{mL}/\text{분}/1.73\text{m}^2/\text{년}$ )은 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-eGFR<sub>CKD-EPI</sub>을 이용하여 산출하고, 이오헥솔 제거-mGFR<sub>이오헥솔</sub>를 측정했다.

[0165] **심장초음파검사.** LVMI, 좌측 후방(left posterior) 벽 두께, 이완기, 심실 격막 두께, 이완기 및 기타 매개 변수는 맹검, 중앙 집중식 평가를 통해 평가되었다.

[0166] **환자가-보고한 성과.** 환자가-보고한 성과는 위장-증상-등급-척도(GSRs), 약식(Short Form)-36v2TM 및 간이-통증-척도-통증-중증도-요소(Brief-Pain-Inventory-Pain-Severity-Component)를 사용하여 평가되었다.

[0167] **안전성 분석 및 부작용.**  $\geq 1$  용량을 제공받은 무작위 환자들이 안전성 분석에 포함되었으며, 이 분석에는 바이탈 신호, 신체 검사, 심전도, 임상 실험실 및 부작용이 포함된다.

[0168] **신장 간질 모세관 GL-3 기질에 대한 통계 분석.** 일차 단계 1 (6 개월) 종말점 (기선 생검을 갖는 ITT 집단,  $n = 64$ )은 간질 모세관마다 GL-3 봉입물에서  $\geq 50\%$  감소를 보이는 미갈라스타트 및 위약 그룹에서 환자의 비율이었다. 2 개의 다른 단계 1 종점을 평가하였다 (수정된 ITT 집단: 짝을 이룬 기선과 6 개월차 생검을 받은 무작위 환자;  $n = 60$ ): 간질 모세관마다 GL-3 봉입물 변화백분율 및 GL-3 봉입물이 없는 간질 모세 혈관의 백분율.

[0169] 단계 2 (6-12 개월차)에 간질 모세관 및 기타 사전 지정된 종말 점 당 GL-3 봉입물에 대한 효능 분석 및 오픈-라벨-연장(12-24개월차)은 치료(mITT)에 대한 수정된 의향에 기초한다-집단은 검증된 분석법에 의한 미갈라스타트 치료에 적합한 것으로 나타난 돌연변이체  $\alpha$ -Gal A 효소를 갖는 무작위화된 환자로 구성된다;  $n=50$ ).

[0170] **결과**

[0171] 기선 특징(baseline characteristics). 잠재적으로 반응성 돌연변이체  $\alpha$ -Gal A를 갖는 67명 환자 (16-74 연령대; 64% 여성)들이 무작위화되었다 (ITT 집단). 표 2는 적절한 돌연변이체  $\alpha$ -Gal A를 갖는 ITT 집단에서 50 명의 환자에 대한 기선 특징을 제공한다. 기준 매개변수에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

표 2

표 2: 기선 특징

매개변수	치료 군		총합 (N=50)
	미갈라스타트 HCl (N=28)	미갈라스타트 HCl에 대한 위약 (N=22)	
나이 (연령) (n)	28	22	50
평균±SD	41.5±13	45.1±8.0	43.1±11
정중	37.0	45.5	45.0
체중 (kg) (n)	28	22	50
평균±SD	72.6±15.35	76.1±16.52	74.1±15.81
정중	72.3	74.0	72.8
파브리병 진단 횟수(n)	28	21	49
평균±SD	5.6±6.89	7.3±8.80	6.3±7.73
정중	4.1	4.1	4.1
기존 ERT 경험 환자의 수(기선 이전 >6 개월) (%)	4 (14.3%)	7 (31.8%)	11 (22.0%)
기선에서 ACEi/ARB/Ri의 사용			
예 (%)	9 (32.1%)	12 (54.5%)	21 (42.0%)
아니오 (%)	19 (67.9%)	10 (45.5%)	29 (58.0%)
단백뇨 >150mg/24h (%)	17 (60.7%)	18 (81.8%)	35 (70.0%)
단백뇨 >300mg/24h (%)	8 (28.6%)	11 (50.0%)	19 (38.0%)
단백뇨 >1000mg/24h (%)	3 (10.7%)	3 (13.6%)	6 (12.0%)
mGFR 이오핵술 (mL/분/1.73m <sup>2</sup> ) (n)	27	21	48
평균±SD	79.95±30.9	83.12±22.8	81.34±27.5
정중	84.90	82.20	83.40

[0172]

매개변수	치료 군		총합 (N=50)
	미갈라스타트 HCl (N=28)	미갈라스타트 HCl에 대한 위약 (N=22)	
eGFR <sub>CKD-EPI</sub> (mL/분/1.73m <sup>2</sup> )	28	22	50
평균±SD	94.4±27.0	90.6±17.1	92.7±23.0
정중	96.6	93.5	94.0
리소-Gb <sub>3</sub> (n)	18	13	31
평균 (nmol/L) ±SD	47.3±62	41.9±39	45.0±53

[0173]

[0174] 적합한 돌연변이 (n = 50)를 가진 환자의 유전자형과 관련된 임상 표현형(들)의 공개된 보고서에서 30명 (60%)은 파브리 병의 고전적인 표현형과 관련된 돌연변이를 가졌으며, 1명(2%)은 비-고전적 표현형을, 3명(6%)은 이 둘 표현형을 모두 가지며, 그리고 16명(32%)은 미-분류되었다. 잔류 WBC α-Gal A 활성이 <3%인 경우는 16명 중 14명 (87%)의 남성에서 발견되었으며; 31명 중 29명 (94%)의 남성과 여성의 혈장 리소-Gb3가 상승했으며, 50명 중 47명(94%)의 남성과 여성이 다-기관 시스템 질환을 앓고 있었다.

[0175] **기선 MWFS.** 기선에서, 9명의 환자에서 손상된 MWFS (여성의 경우 <15% , 남성의 경우 <14%)가 보고되었다.

[0176] **미갈라스타트 및 심장 기능.** ERT-경험이 없는 환자에 대한 이 연구는 미갈라스타트 치료가 기선에서 MWFS가 손상된 환자의 MWFS를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 아래 표 3은 미갈라스타트 치료 후, MWFS의 기선에서 변화를 보여준다.

**표 3**

**표 3: 기선에서 손상된 MWFS를 갖는 환자 (환자는 수용가능한 돌연변이를 가진다)에서 미갈라스타트 치료에 의해 시간 경과에 따른 MWFS의 기선으로부터의 변화 백분율**

	기선 평균 MWFS = 11.3%				
	시점				
	12 개월차	24 개월차	36 개월차	48 개월차	LOCF
<b>n</b>	7	8	4	3	8
<b>기선으로부터 평균 변화</b>	0.1%	1.4%	1.4%	2.4%	1.9%
<b>95% CI</b>	-1.2%, -1.4%	-1.3%, 4.0%	-1.5%, 4.3%	-2.1%, 6.9%	-0.8%, 4.5%
<b>임의의 증가</b>	2/7 (29%)	5/8 (63%)	3/4 (75%)	3/3 (100%)	6/8 (75%)
<b>정상화</b>	0	2/8 (25%)	2/4 (50%)	2/3 (67%)	3/8 (38%)

최종 관찰 이월 대체 (LOCF) 분석은 예정되지 않은 또는 조기 종료 방문을 비롯한 최종 연구 평가를 기반으로 한다; 비정상 MWFS는 여성의 경우 <15%, 남성의 경우 <14%이다.

[0177]

[0178] 표 3에서 볼 수 있듯이, 기선에서 MWFS가 손상된 ERT-경험이 없는 환자의 LOCF 분석에서 48 개월의 미갈라스타트 치료에서 MWFS는 1.9% (95% CI-0.8%, 4.5%; n = 8)의 평균 변화를 보여주었다. 환자 6/8 (75%)는 미갈라스타트 치료 후 MWFS 증가를 보였고, 3/8 (38%)는 MWFS의 정상화를 나타낸다.

[0179] 기선에서 LVH 환자에서 또한 MWFS가 분석되었다. 기선에서 LVH 환자들에서 MWFS의 기선으로부터의 변화는 하기 표 4에 제공된다:

표 4

표 4: 기선에서 LVH를 갖는 환자 (환자는 수용가능한 돌연변이를 가진다)에서

미갈라스타트에 의해 MWFS의 기선으로부터의 변화

	기선	기선으로부터의 변화				
		12 개월차	24 개월차	36 개월차	48 개월차	LOCF
n	10	9	9	5	4	10
%, 평균 (SD)	12.2	0.2	0.9	0.7	0.6	1.0
또는 (95% CI)	(2.6)	(-0.8, 1.1)	(-1.6, 3.4)	(-2.1, 3.4)	(-5.7, 6.9)	(-1.5, 3.5)
임의의 증가	-	4/9 (44%)	5/9 (56%)	3/5 (60%)	3/4 (75%)	7/10 (70%)
정상화	-	2/9 (22%)	2/9 (22%)	1/5 (20%)	0	2/10 (20%)

LOCF 분석은 예정되지 않은 또는 조기 종료 방문을 비롯한 최종 연구 평가를 기반으로 한다; LVH 하위

그룹: LVMI >95 g/m2 (여성) 또는 >115 g/m2 (남성).

[0180]

[0181]

표 4에서 볼 수 있듯이, 기선에서 LVH를 갖는 ERT-경험이 없는 환자의 LOCF 분석에서 48 개월의 미갈라스타트 치료에서 MWFS는 1.0% (95% CI=-1.5%, 3.5%; n=10)의 평균 변화를 보여주었다. 환자 7/10 (70%)는 미갈라스타트 치료 후 MWFS 증가를 보였고, 2/10 (20%)는 MWFS의 정상화를 나타낸다.

[0182]

**안전성 및 부작용.** 단계 1 동안, 치료-신생(emergent) 부작용은 그룹간에 유사하였다. 위약과 비교하여 미갈라스타트를 제공받는 환자에서 더 높은 빈도의 이상 반응은 두통 (12/34 환자-35% 대 7/33 환자-21%) 비인두염 (6/34 환자-18% 대 2/34-6%)이었다. 단계 2에서 가장 빈번하게 보고된 이상 반응은 두통 (9/63 환자-14%)과 절차상 통증(procedural pain) (7/63 환자-11%-신장 생검과 관련됨), 오픈-라벨-확장의 경우 단백뇨 (9/57 환자-16%), 두통 (6/57 환자-11%) 및 기관지염 (6/57 환자-11%)이었다. 대부분의 부작용은 경증 또는 중증 정도이다. 미갈라스타트 중단해야할 정도의 부작용은 없었다.

[0183]

단계 1(2: 미갈라스타트; 4: 위약)에서 심각한 부작용을 경험한 환자는 6명; 단계 2에서 5명, 그리고 오픈-라벨-확장의 경우는 11명이었다. 조사관은 두 가지 심각한 이상 반응: 피로와 감각 이상이 미갈라스타트와 관련 있을 가능성이 있다고 평가했다. 12-24 개월 사이에 동일한 환자에서 이 두 가지가 모두 발생하였고, 해소되었다. > 1 명의 환자에서 개별적으로 심각한 부작용을 보고하지 않았다. 두 명의 환자가 심각한 부작용으로 인해 미갈라스타트를 중단했다; 이 두명은 미갈라스타트와 관련이없는 것으로 간주되었다. 사망은 보고되지 않았다.

- [0184] 12-24 개월 사이에 9 명의 환자 (16%)에서 치료-신생 단백뇨가 보고되었고, 한명의 경우, 미갈라스타트-관련있는 것으로 판단되었다. 5 명의 환자에서, 24-개월 수치는 기준치와 동일한 범위에 있었다. 적합한 돌연변이를 가진 3 명의 환자는 명백한 기선 단백뇨 (> 1g/24-시간)를 가졌으며, 이는 24 개월에 걸쳐 증가하였다. 기선 단백뇨 <300 mg/24-h를 갖는 23/28 명의 환자에서, 24-시간 뇨 단백질은 미갈라스타트 치료 동안 안정적으로 유지되었다.
- [0185] Banikazemi 외에 정의된 대로 말기 신장 질환으로 진행되지 않았고, 심장 사망과 뇌졸중도 없었다. 미갈라스타트와 관련된 것으로 판단되는-일과성 허혈 발작이 한 건 있었다.
- [0186] 바이탈 신호, 신체적 발견, 실험실 및 ECG 매개변수의 분석에서 미갈라스타트의 임상적으로 관련된 영향을 나타내지 않았다.
- [0187] **실시예 2: ERT-경험이 있는 파브리 환자 치료를 위한 미갈라스타트 염산염을 이용한 투여 요법**
- [0188] 본 실시예는 ERT-경험이 있는 파브리 환자에게서 미갈라스타트 치료의 단계 3 연구를 기술한다.
- [0189] **환자 등록.** 적격 환자는 16-74 연령대의, 유전적으로-확인된 파브리병을 가지고; ≥12 개월 동안 ERT 요법을 받았고; 등록 당시 이용된 인간 배아 신장-293 (HEK) 검정에 근거하여 미갈라스타트에 반응할 수 있는 돌연변이체 단백질을 결과하는 GLA 돌연변이를 가지고 있으며; eGFR ≥30 ml/분/1.73m<sup>2</sup>을 보유하며, 그리고 ERT 용량 수준 및 요법은 적어도 3 개월 동안 안정적이었다.
- [0190] **연구 기획.** 적격성-기선 평가 후, 57 명의 환자는 18 개월의 미갈라스타트 치료 또는 ERT에 무작위 배정되었고, 이어서 12 개월의 미갈라스타트 치료가 이어졌다. 상기 미갈라스타트 복용량 요법은 격일로 150 mg의 미갈라스타트 염산염을 제공받는 것이다. 일차 목표는 18 개월의 치료 후 mGFR<sub>이오핵술</sub>에 의해 평가된 신장 기능에 있어서 ERT에 대한 미갈라스타트의 효과를 비교하는 것이었다. 이차 목표는 신장 기능 (eGFR 및 24-시간 뇨 단백질에 의해 평가됨); 복합 임상 결과 (신장, 심장, 뇌 혈관 사건 또는 사망 발생 시간에 의해 평가됨); 심장 기능 (심장초음파 검사에 의해 평가됨) 그리고 환자가 보고한 성과(통증 및 삶의 질)에 있어서 ERT에 대한 미갈라스타트의 효과를 비교하는 것이었다.
- [0191] **기선 MWFS.** 기선에서, 19명 (14명은 미갈라스타트, 5명은 ERT)의 환자에서 손상된 MWFS (여성의 경우 <15% , 남성의 경우 <14%)가 보고되었다.
- [0192] **결과**
- [0193] **미갈라스타트 및 심장 기능.** ERT-경험이 있는 환자에 대한 이 연구는 미갈라스타트 치료가 기선에서 MWFS가 손상된 환자의 MWFS를 안정화시키는 것으로 밝혀졌다. 기선에서 MWFS가 손상된 환자의 LOCF 분석에서 30 개월의 미갈라스타트 치료에 걸쳐 기선에서-0.2% (95% CI-1.3%, 1.0%; n=14)의 평균 변화를 보여주었다. 기선에서 MWFS가 손상된 환자의 LOCF 분석에서 18 개월의 ERT 치료에 걸쳐 기선에서-0.6% (95% CI-2.6%, 1.4%; n=5)의 MWFS의 평균 변화를 보여주었다.
- [0194] 본 명세서에 기술된 구체예들은 본 조성물 및 방법을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 전체 설명과 일관되고, 당업자에게 자명한 다양한 수정 및 변경이 포함되도록 의도된다. 첨부된 청구 범위는 실시예들에서 제시된 특정 구체예에 의해 제한되지 않아야 하고, 전체적인 기술과 일관되는 가장 넓은 해석이 제공되어야 한다.
- [0195] 특허, 특허 출원, 간행물, 제품 설명, GenBank 기탁 번호 및 프로토콜은 본 출원 전체에 걸쳐 인용되며, 그 개시 내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조자료로 편입된다.

도면

도면1a

```

ccctctgtaggggcagagaggttctacttcattactgogtctcctgggaaggccatcag 60
gactgctgggtctaaagtgggaaccaggactctttgtgagttagaatttgtgtatttat 120
gtgtgtatacacatttttaaaaaactgtaacgacatcaggttgagcagtcgtctccgg 180
gtgggtaattatgtgtattttaaatttatactatattgttattttcaaatgttcgaa 240
attgaatattgtagattgttgtttatcagcagaaaaataaacattattcaaatactctat 300
agtaaaagtaatttttggggcgcctttgtcaagcacgcatttgccctagatgtgactctaca 360
gataaaattcacttggggcctcccctacagacaatcaggecagtgagactgagtgccctg 420
aatggatagaccagcactcagaccactattttcagtatctgtttttcttaactcagggcc 480
gtgggttttcaaacgtttttcgccttacggctacccttagggctcccgcagaccggcccag 540
acagacagatatacaaaaaacacatacacagtcacagcgtccaccatttccccaccaggc 600
gcagcacaggcggcttcccggcactgagatgggggggaggaggggagagagcgcgaggggg 660
gaggggaaagcagagaacgaaagaggcggaggcggcccccgaaccccgcctctggcttca 720
tcatcaccaccocctgggtcccagttcccaccacacaccaaccttaacgataccgggt 780
aattttcctccttcttccctcaaacggctatagcagagcggtagacgacgaccagaacta 840
ctctctgctcagtaagcagtaatcagctgagcgcctacgtcatgtgagatctcggteac 900
gtgagcaactctcggcttaactcgggatcactaagggtgcgcacttcttctggtatgg 960
aaataggcggggctaatatacaaaaagggaaggggtgattgggttagcggaacgtcttacg 1020
tgactgatattgtgtacctctggggataaccgtcccagtgccagagaaacaataacg 1080
tcatatttaataagctcagtggtgatgggtccgcccctgaggttaactttaaagcccag 1140
gttaccocgggaaatttatgctgtccggctcaccgtgacaatgcagctgaggaaccagaa 1200
ctacatctgggctgcgcgcttgcccttccgttctggccctcgtttcctgggacatccct 1260
ggggctagagcactggacaatggattggcaaggacgcctaccatgggctggctgcactgg 1320
gagcgcctcctgtgcaaccttgactgcccaggaagagccagattcctgcacaggtatcag 1380
atattgggtaactcccttccctttgcttttccatgtgtttgggtgtgtttggggaactgga 1440
gagctctcaacgggaacagattgagcccaggggagagctccccaccocgactctgctgctgc 1500
ttttttatecccagcaaaactgtccogaatcaggactagccctaaaactttctctgtgtac 1560
ctttcctgggatgggagtcgggcccagggcccctgtttctttctctctctctctctct 1620
cgttctcctctctcttctctcttctctcttctctctctctctctctctctctctctct 1680
ttctctttttcactgctccttgagagcagggccaccoccataggcagtggtgccc aaag 1740
agccctgcccgggttctattcagacccttcttgtgaacttctgctcttctctgcccgggtg 1800
ctaaccgttagaacatctaggggtgggtaggaggaatggggaactaagattcgtgccattt 1860
ttctccttttggggctcgtggatttctcggcagtatctcaggggagtttagagagaccata 1920
aggctcgtgagatctctcccacctcgcoccatgagcgtggcatcaggctggaaggttgaca 1980
tggaggaaactttatacatttacaccttgcgtgaggggttgaggctggattagataggat 2040
tgacatatactgaccctcacaatccttatctgtaaattgggattacaaccttttaatttc 2100
agggagctgcaaaaaaaaaatctgaaaaatagttcttatctcacacaggtgagttttcaag 2160
gagataacctatttaagttacatagcacagcgccttgaccattcaactgacctacagagc 2220
aaatgttcaatgggaaaaatgaatgtaaatctacaaaatctgaatgaatattgtgtattttc 2280
tggagagaggatattacctttcttcaaatctcaaaagggctctgtgatttaaaaaaggt 2340
taggaatcactgatagatgttggtaaaaggcggcagtcacagttacatttctgtgtccata 2400
agttattcctatgaatattcttatagataaagtcaggatgttggtcagacatcacagaag 2460
aaatggccttgtaagtttcatgtgacctgtggtacagtatgtgtggcaattttgccc 2520
tcacggattttttttattgggtatttgcacatctgattataaaactaatgcacatgatcattgc 2580
aaaaatgtagataaagaagagcaaaatgaaaaataaagatttccccccacggttccacca 2640
cccagaaataatcatgggtttaaatgttaatatcaaaccttacaattgttttctatataaa 2700
tgaaaacatagatttctttatttctatttttccataaaaaatggatcatgtttatgtca 2760
tgtttggctaatggcaagaccctggcaccocagctcgggctcaaatctgcctcattgtta 2820
cttagccctgtgacattgggtaaattacacttttttttttttttttttttttgagacgggg 2880

```

도면1b

tctcgcctctgtcgccaggctggagtgcaagtggcaacgatctcggetcaactgcaagtcgcg	2940
ctcctgggttcacgccattctctgcctcagcctccogagtagctgggactacaggccgc	3000
tgccaccacgcctcgctcttttttttttttttttttttttttttagtacagacgggtttcac	3060
catgttagccagggtgggtctcaatctcctgacctcgtgattogccocgcctcagcctccca	3120
aagtgcctgggtgagccaccgctgcccagccttactttttttttttttttttgagaggggtctcaact	3180
ctgtcaccagggtggagtgcaagtggcgcatctctgctcagtgcaaacctccacctcccg	3240
ggtttaageagttctcctgctgtagtctcctgagtagctgggattacaggcaccaccacca	3300
cgccagctcaatttttgatatttcagtagagacgggtttccaccatggtgcccaggctgggt	3360
ctcgaactcctggccctcaagtgatctgcccgccttggcctccagagtgctgggattaca	3420
ggtgtgagccaccgcaccggcctcttttttttttttttttttttttttagtctatcataccttgcaata	3480
cagtggttctcctatgtgtgggttttgatatttatgtaatacaaacacatcagtttttcc	3540
ttctgatttctgactttggggctatgctgagaaagtcctttcctacctgaagataatcac	3600
agtataacgtttcttactagttttttgtggatttttaaaatatttaaatcttttagtcc	3660
atctgaacttgttctctatcagaatgccacatttaataaataataagtcctatgggtat	3720
cagatggctggaaggacctcttcgaaactttgtttaattccattaatctggttattctt	3780
attcctaagctcaatagttccacactagcttctcttattcttttttttttttttttttttt	3840
ttttgagctggagtttctcctctgtttgccaggctggagtagcaatgtcacgatctcggtt	3900
caccgcaacctcgcctcccagggtcaagcaattctcctgcctcatcctcgcgagtagct	3960
ggaattacaggcatcgcccaccgccttagctatttttgatatttttagtagagatggggtt	4020
ttcccatggtgggtcaggctgggtctcaaacctcccagcctcagggtgactcctcctgcctcgccg	4080
ctcccaaatgctgttattacaggcgtgagccaccaccgcccagcctccatcttttaataga	4140
atgtacatgtatgtaactcttttagtgtaactttttgtaatgtgtgccaaagttcctbaaa	4200
aaqcccttttggagctgggcagggtggccaccgcctgtaataccagcattttgggagctcg	4260
aggcagggtggtcacttgaggccagggttcaagactagcctagccaaaatgcaaaaacc	4320
tgtctctactaaagatacaaaaattagccggatgogatggcacatgctgtaatctcagc	4380
tactcggggagctgaggtagaagaatcgccttgaaccggggaggcagaggttgcagtgagc	4440
aaagatggcgccactgcactccagcctgggtgacagaggggagactccatctcaaaaaaaa	4500
aaaaaaaaaaagataaaaaaggaacctaaagtaactcttgggctttgttaaggattttgtt	4560
aaatatacaaaaggattgcaagggaataaacttatttttaataattgagtagcttatcca	4620
agagcaaaaataatatttctccatttattcaaatcatttaggagcatcatagttttaacat	4680
atgggcttgcacgtatcttaaatttatctctagggcattttaggttgttcagttgttctt	4740
gtgaaatgggatctttttctccaaataggattattgttgatctctgttgattatgttaact	4800
ttgtagttcttgactttactgaactgtctctctagatctaatactctttcaatttcctc	4860
atataattctcattcctattttgtttgggggttttagggcgggaatattaacgggataag	4920
agagcaaaaagaaaatctggaaaaacaattcattttaccttacattgcttgtgattacta	4980
ccacactattactgggttggaaaaaattgtgaaatcccaagggtgcctaaataaaggagg	5040
tacctaaagtgttcaatttaagaaatgtaatgattattggaatttctcttcagtgagaag	5100
ctctcattggagatggcagagctcatggtctcagaaggctggaaggatgcaggttatgag	5160
taacctctgcatgtagactgttggatggctccccaaagagattcagaaggcagacttcag	5220
gcagaccctcagcgtttctcctatgggattcggccagctagctaattatgtgagtttatag	5280
ataatgttcttgttcattcagaggactgtaagcactctctgtacagaagctggtttagaaa	5340
cagccctcatggccggcgctgggtggctcacgctgtaatcccacactttgggaggccgag	5400
gogggtggatcacctgaggtcaagagttcaagaccagcctggccaacatggtgaaacccc	5460
aaactctataaaagtacaaaaaattagctggcctatgggtgaaacgcctgtaacccccagc	5520
tactgggaggctgaggcaggagaatcgcctgaaaccaggagggtggaagtttcagtgagc	5580
tgagatcagccattgcactctagcctgggcaacaaaagagaaactccatctcaaaaaaa	5640
aaaaaaggaaaaaagaaacagccctcatgacacttagaaagtagaatagctggctggt	5700
atctgaacattgaaattgtaaggcttatcaggtggactttgcattccatcagcagacaatt	5760



도면1d

tctatcaacagtccttccaccagtatctcctaaatctcctgaatcagcccaacttcctt 8700  
 ccatcttcaatcaatgacacctggccttccaagctactatcgctctcaaccagactgct 8760  
 gggcaacctgatctctgcttccactctgctcaacccecatctatttccaagcagc 8820  
 actagagttatcatattaaaatgtaaatatcagtttttttttaagaaaaaacctga 8880  
 gaactaacagagttataaaaaatataaatgtcatcatcagttcctgcttaaaacctta 8940  
 acctgcttccaattgcaacttggcaatgaaccaaaactgcaactgatccagccctgctgcc 9000  
 tccccaaagtccaaggggcatggctctttccctggctacactggtttcttctgctcc 9060  
 tcaacctgcaagcctattgctgccccagggcctttacaacttgcctttttctgctaga 9120  
 acagttcttccccaaagatttttaagggcgggctccttaacattgaagtgcagacca 9180  
 aacgcccacatcgagacagttctctcctaactactttaaatagcccctctgctcattca 9240  
 ttcttcatcacattaacctgtttaattttcttctcagagctccacactatttggagat 9300  
 ttggtgacttggtaccatgtctccccactagagtgtaagtttcatgagggcaggacctt 9360  
 gctgactttgactgtatctctcgcatatggtttaagtgttaaatagttatttatggaatg 9420  
 aatccctattatccctcatatctctgcaaaaatagttcttttctcaacatcttaaac 9480  
 tgatccccacctgctctctcaaaaacttttttttggcagacagttcactgtcaccoca 9540  
 ggctagagtgcaaggccactctcgctcactgcaacctccgctccgggttaagcg 9600  
 attctctgctcagcctccagtagctgggatattaggcgtgctaccacatctggct 9660  
 aattttgtatttttagtagagatggtttaccatgttggccaggttctgctgaactcc 9720  
 tgacctcagatgatccacctgctcggcctccaaaagtctgggattacaggcatgagcc 9780  
 accgtgcccagcctctcaaaaacttttattccattaaacaaactatagctgggatttaag 9840  
 tttcttaataacttgatggagtcctatgtaattttcgagcttttaatttactaagaaca 9900  
 ttttagttctgattatagaagtaaattaactttaagggatttcaagttatagggctact 9960  
 tctgaagcaaacctcttcaagtgaaaatctatataagggtttagacctccttatggaga 10020  
 cgttcaactctgtaaaccaagagagggctcaagtgccctcctttaaactgttttcatctc 10080  
 acaaggatggttagtagaaagttaaacagaagagtcatactgtttccagcccattata 10140  
 cagaaatccgacagtaactgcaactcactggcgaattttgctgacattgatgattcctgga 10200  
 aaagtataaagagttcttggactggacatctttaaaccaggagagaattgttgatgtg 10260  
 ctggaccaggggttggaaatgaccagatattggtaaaaacttgagccctcctgttcaag 10320  
 accctgcggtaggcttgtttcctattttgacattcaaggtaaatacaggtaaaagtctctg 10380  
 ggaggaggtttatgtgagagtaacttagagcaggatgctgtggaagtggttctccata 10440  
 tgggtcatctaggttaactttaagaatgtttcctcctctctgtttgaattattcattct 10500  
 tttctcagttagtgattggcaactttggcctcagctggaatcagcaagttaactcagatg 10560  
 gccctctgggctatcatggctgctccttattcatgtctaatgacctccgacacatcagc 10620  
 cctcaagccaaagctctcctcaggtaaaggacgtaattgcoactcaatcaggacccttg 10680  
 ggcaagcaaggtaccagcttagacaggttaataagagtataattttaagatggcttta 10740  
 tatacccaataccaactttgtcttgggctaaactatttttcccttgctcttgatgt 10800  
 tactatcagtaataaagcttcttgcctagaaacattactttatttccaaaataatgctaca 10860  
 ggatcatttaatttttctcaagtgcttgatagttctgacattagaatgaatgocaa 10920  
 actaacagggccacttatcactagttgctaagcaaacacacttcttggttttcagggga 10980  
 gacaactttgaagtgtgggaacgacctctctcaggcttagcctgggctgtagetatgata 11040  
 aaccggcaggagatgggtggacctcgtcttataccatcgcagttgcttccctgggtaaa 11100  
 ggagtggcctgtaactcctgctgcttcatcacacagctcctcctgtgaaaaggaagcta 11160  
 gggttctatgaatggacttcaaggttaagaagtacataaatcccacaggaactgttttg 11220  
 ctccagctagaaaatacaatcgagatgtcatbaaaagactactttaaaatgtttatttt 11280  
 attgccaactactacttctgtcaccctttttctccattcactttaaagctcaaggcta 11340  
 ggtggctcatgctgtaateccagcactttggggagctgagggcggcagatcacctgagg 11400  
 tcgggacttgagaccgcctggacaacatggtgaaaccctatttcaataaaaatataa 11460  
 aaattagccaggtgtggtggcgcacctgtggtcccagctactctggggctgaggcatga 11520

도면1e

gaatcgcttgaaccogggagtgagggttgacattgagctgagatcatgccacctcactcca 11580  
 gcctgggcaacaaagattccatctcaaaaaaaaaaaaaagccaggcacagtggtcatg 11640  
 cctggaatcccagcacttttgaagctgagggcaggcagatcacttgaggttaggatttca 11700  
 agaccagcctggctaacatagtaaaagcctgtctctactaaaaatacaaaaattagccag 11760  
 gtatggtggcgagcttctgtagecccagctactcaggagactgaggcaggagaatcaett 11820  
 gaaccgggaaagtgggggggtgcagtgaaccaagatcacgccaactgcattccagcctggg 11880  
 caacagagcaagactccatctcaaaaaaaaaagttctatttcttgaataaaaatttccg 11940  
 aagtttaacttttaggaataaaaactattaaaccggtatttactcatccagataccacc 12000  
 ccttgttgagattctctcccaattatcaaaatgtgtagcatatttaactaccaagagct 12060  
 aaacatcattaaagactgaaatgtattaaagaggatgtataggccaggcacgggtgtctc 12120  
 gctgtaaatccccaacactttgggagggccaagtggggcggatcacgaggtcaggagatgga 12180  
 gaccatcctggccaacatggtgaaacccccctctctactaaaaatacaaaaattagccagg 12240  
 cagggtggcaggcacctgtaatccagctactccagaggctgaggcaggacaatcacttga 12300  
 acctgggagggcagaggtcagtgagctgaggttgaacaaatgcaactccagcctaggta 12360  
 acgagcaacactccatctcaaaaaagaaaaaaaagatgtataatttggaaactgtta 12420  
 agaggcattttaaaga 12436

도면2

MQLRNPELHL	GCALALRFLA	LVSWDIPGAR	ALDNGLARTP	TMGWLHWERF	MCNLDCQEEP	60
DSCISEKLFM	EMAELMVSEG	WKDAGYEYLC	IDDCWMAPQR	DSEGRLQADP	QRFPHGIRQL	120
ANYVHSGKGL	LGIIYADVGNK	TCAGFPGSFG	YYDIDAQTF	DWGVDLKFD	GCYCDLENL	180
ADGYKHMSLA	LNRTGRSIVY	SCEWPLYMWP	FQKPNYTEIR	QYCNHWRNFA	DIDDSWKSJK	240
SILDWTSFNQ	ERIVDVAGPG	GWNDPDLVI	GNFGLSWNQ	VTQMALWAIM	AAPLFMSNDL	300
RHISPAKAL	LQDKDVIAIN	QDPLGKQGYQ	LRQGNFEVW	ERPLSGLAWA	VAMINRQEIG	360
GPRSYTIAVA	SLGKGVACNP	ACFITQLLPV	KRKLGFYEWT	SRLRSHINPT	GTVLLQLENT	420
MQMSLKDLL						429

도면3

Atgcagctgaggaatcccagagctccacctgggctgtgctctggtctgoggttccctggcc	60
Ctctgtgctctgggacatccctggcgttagggccctcgataaacggactggcccggaccccc	120
Acaatgggatggctccaactgggaaaggttcattgtgcaatctggactgtcaggaggaaccc	180
Gactcctgcatcagcgaaaagctcttcattggagatggcggagctgatggtgagcgagggc	240
Tggaaggacgcgggctacgagtatctgtgcatcgatgactgctggatggccccctcaaagg	300
Gactccgaaggcaggctgcaggctgatccccaaaggtttccccacggaatccggcagctc	360
Gccaactacgtgcaatccaaggccctcaagctcggcatctacgcgcagctgggcaacaaa	420
Acatgcccgggattccccggcagcttcggctactacgacatcgacgcccagacattcgct	480
Gattggggagtggaactgctgaagttcgacggctgttactcgatccctggaaaacctg	540
Gccgacggctacaacacatgtccctcgccctgaaccggacaggcaggtccatcgtgtac	600
Agtgagagtgggccctgtacatgtggcctttccagaagcccaactacacagagatcagg	660
Cagtactgcaaccaactggaggaacttcgctgacatcgacgactcctggaagagcatcaag	720
Agcattcctggactggaccagcttcaaccaggagaggatcgtggcgtggctggaccocgga	780
Ggctggaacgaccccgatattgctgggtgatggcaacttcggactgagctggaaccagcag	840
Gtgaaccagatggccctgtggggccattatggccgctcccctgttcattgtccaacgacctg	900
Aggcacatcagcccccaggccaaaggctctgctgcaggacaaggatgtgatcgccatcaac	960
Caggacccctgggcaagcagggtaccagctgaggcaaggagataaacttcgaggtgtgg	1020
Gagagggccctgtccggactggcttgggcccgtggccatgatcaatcggcaggagatcggc	1080
Ggaccccggtcctacaccattgctgtggccagcctgggaaaaggagtcgctgcaacccc	1140
Gcctgcttcattaccagctgctcccctgaagcggaaagctgggcttctatgagtggacc	1200
Agcaggctgaggtcccatatcaatcctaccggcaccgtcctcctccagctcgagaatacc	1260
Atgcagatgagcctcaaggatctgctgtga	1290

서열목록

- <110> Amicus Therapeutics, Inc.
- <120> METHODS OF ENHANCING AND/OR STABILIZING CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE
- <130> AT17-007-PCT
- <150> US 62/550,984
- <151> 2017-08-28
- <160> 3
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 12436
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

cccttctgta ggggcagaga ggttctactt cattaactgcg tctcctggga aggcatcag 60

gactgctggc taaagtggga accaggactc tttgtgagtt aagaatttgt gtatttatat 120

gtgtgttata cacatTTTTT aaaaaactgt aacgacatca ggttgagcag tcgtctccgg 180

gtggtgaatt atgtgtatTT ttaaattTTa tactatattg ttatTTTTca aatgttcgaa 240

attgaatatg tagattgttg ttatcagcag aaaaataaac attattcaaa tactctattc 300

agtaaagtaa tttattgggc gcctttgtca agcacgcatt tgcctagatg tgactctaca 360

gataaaattc acttggggcc tccccTTaca gacaatcagg cagtggagac tgagtgcctg 420

aatggataga ccagcactca gaccactatt ttcagtatct gTTTTtTTa actcagggcc 480

gtggtTTTTa aacgtTTTTc gccttacggt cacccttagg gtccccgag accggcccag 540

acagacagat atacaaaaac acatacacag tcatgagcgt ccaccatttc cccaccaggc 600

gcagcacagg cggcttcccc gcactgagat gggggggagg agggagagag cgcgaggggg 660

gaggggaaag cagagaacga aagaggcgga ggcggccccc gaaccccct ctggtcttca 720

tcatcaccac ccttgggtcc ccagttccca cccacacacc aaccttaac gataccgggt 780

aattttctc ctcttccct caaacggcta tagcgagacg gtagacgacg accagaacta 840

cttctgctca cgtaagcgag taatcacgtg agcgcctacg tcatgtgaga tctcggtcac 900

gtgagcaact ctcgcttaa actcgggatc actaaggtgc cgcacttct tctggtatgg 960

aaatagggcg ggtcaatatc aagaaaggaa gagggtgatt ggttagcgga acgtcttacg 1020

tgactgatta ttggtctacc tctggggata accgtcccag ttgccagaga aacaataacg 1080

tcattatTTa ataagtcac ggtgattggt ccgccctga ggttaatctt aaaagcccag 1140

gttaccgcg gaaatttatg ctgtccggtc accgtgacaa tgcagctgag gaaccagaa 1200

ctacatctgg gctgcgcgct tgcgcttcgc ttcttggccc tegtttcctg ggacatccct 1260

ggggctagag cactggacaa tggattggca aggacgccta ccatgggctg gctgactgg 1320

gagcgttca tgtgcaacct tgactgccag gaagagccag attcctgcat caggtatcag 1380

atattgggta ctcccttccc tttgcttttc catgtgtttg ggtgtgtttg gggaaactgga 1440

gagtctcaac ggaacagtt gagcccagg gagagctccc ccaccgact ctgctgctgc 1500

TTTTTatcc ccagcaaac gtcccgaatc aggactagcc ctaaacttTc tetgtgtgac 1560

ctttctggg atgggagTcc gggcagcggc cctgtttct ttctctctct ctctctctct 1620

cgttctcctt ctctttctct ttctcttctt tctctctct ttctctctct cctgcccgg 1680

ttctctTTTT tcactgctcc ttgcagagca gggccacccc ataggcagtg tgcccaaagt 1740

agccctgccc ggttctattc agacccttct tgtgaacttc tgctcttct ctgccgggtg 1800

ctaaccgtta gaacatctag ggtgggtagg aggaatgggg aactaagatt cgtgccattt 1860

tttctccttt tggggtcgtg gatttctcgg cagtatctcg agggagttag agagaccata 1920

aggtcgctga gatctctccc acctcgccca tgagcgtggc atcaggctgg aaggttgaca 1980  
 tggaggaact ttatacattt acacctttgc gtgagggttg aggctggatt agataggtat 2040  
 tgaacataatc tgacctcac aatccttatac tftaaattgg gattacaacc ttttaatttc 2100  
 agggagctga caaaaaaaaa ctgaaaaata gttcttatct cacacagggtg agttttcaag 2160  
 gagataacct atttaaagta catagcacag cgcttgacca ttcaactgcg cttacagagc 2220  
 aaatgttcaa tgggaaaatg aatgtaaatc tacaatctg aatgaatatg tgtatttttc 2280  
  
 tggagagagg atatttacct ttcttcaaat tctcaaaggg ctctgtgatt taaaaaggt 2340  
 taggaatcac tgatagatgt tggtaaaagg tggcagtcac agtacatttc tgtgtccata 2400  
 agttattcct atgaatatct ttatagataa agtcaggatg ttggtcagac atcacagaag 2460  
 aaattggcct tgaagtttc atgtgacct gtggtacagt atgtgtggca attttgccca 2520  
 tcacggattt ttttttatg gtatttgcac ctgattataa aactaatgca tgatcattgc 2580  
 aaaaaatgta gataaagaag agcaaaatga aaataaagat ttccccccac cgttccacca 2640  
 ccgaaata atcatggttt aatgttaat atacaacctt acaattgttt tctatataaa 2700  
  
 tgaaaacata gatttcttta tttcattatt ttccataaaa aatggatcat gtttatgtea 2760  
 tgtttggcta atggcaagac cctggcacc agtctgggct caaattctgc ctcatgtta 2820  
 cttagccctg tgacattggg taaattacac ttttttttt ttttttttt tgagacgggg 2880  
 tctcgtctg tgcgccagc tggagtgcag tggcacgac tcggctcact gcaagtcgc 2940  
 ctctgggtt cagccattc ttctgcctca gcctcccag tagctgggac tacaggcgcc 3000  
 tgccaccag cctggctctt ttttttttt ttttttttt tagtacagac ggggtttcac 3060  
 catgttagcc aggttggct caatctctg acctcgtgat tcgccccct cagcctccca 3120  
  
 aagtgcctgt gtgagccacc gtgcccagcc ttacttttt ttttgagagg gggctcact 3180  
 ctgtcaccca ggttggagtg cagtggcgcg atctctgctc agtgcaaact ccacctcccg 3240  
 ggtttaagca gttctcctgt cgtagtctcc tgagtactg ggattacagg cacaccacca 3300  
 cggccagcta atttttgtat tttcagtaga gacgggttt accatgttgc ccaagctggt 3360  
 ctggaactcc tggcctcaag tgatctgccc gccttggcct cccagagtgc tgggattaca 3420  
 ggtgtgagcc accgcacccg gcctctttt tcttttttag tctatcatac cttgcaaata 3480  
 cagtgttct tccatgtgt tggttttgat atttatgtaa tcaaacacat cagtttttcc 3540  
  
 tttctgattt ctgactttgg ggtcatgctg agaaagtcct ttcctacctg aagataatac 3600  
 agtatatacg tttcttacta gtatttttgi ggatttttaa aatatttaa tctttagtcc 3660  
 atctgaactt gttctctat cagaaatgcc acatttaata aataataagt cccatggtat 3720  
 cagatggctg gaaggacctc tttcgaaact ttgtttaatt ccattaatct gtgtattctt 3780

attctaagtc taatagttcc acactagctt cctttatctt tttttcttt ttttttttt 3840  
 ttttgagctg gagtttcgct ctgtgtgcc aggctggagt acaatgtcac gatctcggtt 3900  
 caccgcaacc tccgcctccc aggttcaagc aattctcctg cctcatcctc gcgagtagct 3960

ggaattacag gcatgcgcca ccacgcctag ctattingta ttttagtag agatggggtt 4020  
 tctccatggt ggtcaggctg gtctcaaaact cccagcctca ggtgatctgc ctgcctcggc 4080  
 ctcccaaaat gctgttatta cagcgtgag ccaccacgcc cagccttcat cttttaatga 4140  
 atgtacatgt atgtaatctt ttaggtgaac ttttgaat gttgtgcaa gttccttaa 4200  
 aagccctttt ggaagctggg caggtggcca cgcctgtaat cccagcattt tgggagtctg 4260  
 aggcaggtgg atcacttgag gccaggagt caagactagc ctagccaaaa tgcaaaacc 4320  
 tgtctctact aaagatacaa aaattagccg gatgcatgg cacatgcctg taatctcagc 4380

tactcgggag gctgagtag aagaatcgt tgaaccggg aggcagaggt tgcagtgagc 4440  
 aagatggcgc cactgcactc cagcctgggt gacagaggga gactccatct caaaaaaaaa 4500  
 aaaaaaaaaa aagataaaaa ggaaacctaa gtactcttgg gctttgttaa ggattttgtt 4560  
 aaatatacaa aggattcgag ggaaaaattaa ctattttta atattgagta tgcttatcca 4620  
 agagcaaaat aatatttctc catttattca aatcatttag gagcatcata gttttaacat 4680  
 atgggccttg cacgtatctt aaatttatct ctaggcattt taggttgttc agttgttctt 4740  
 gtgaatggga tcttttctc caaataggat tattgttgat atctgttgat tatgttaact 4800

ttgtagtttc tgactttact gaactgtctt cttagatcta atactctttt caatttcac 4860  
 atatatctt cttcttatt ttgtttgggg ttttagggc gggaatatta acgggataag 4920  
 agagacaaaa gaaaatctgg aaaaacaatt cattttacct tacattgctt gtgattacta 4980  
 ccacactatt actgggttgg aaaaaattgt gaaatcccaa ggtgcctaataaatgggagg 5040  
 tacctaagtg ttcatthaat gaattgtaat gattattgga atttctctt cagtgagaag 5100  
 ctcttcatgg agatggcaga gctcatggtc tcagaaggct ggaaggatgc aggttatgag 5160  
 tactctgca ttgatgactg ttggatggct ccccaagag attcagaagg cagacttcag 5220

gcagaccctc agcgtttcc tcatgggatt cgccagctag ctaattatgt gagtttatag 5280  
 ataagtctt tgttcattca gaggactgta agcacttctg tacagaagct tgtttagaaa 5340  
 cagcctcat ggccgggctt ggtggctcac gctgtaatcc caacactttg ggaggccgag 5400  
 gcgggtggat cacctgaggt caagagttca agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc 5460  
 aactctatta aaagtacaaa aaattagctg ggcattgtgg tgaacgcctg taacccagc 5520  
 tacttgggag gctgaggcag gagaatcgt tgaaccagg aggtggaagt ttcagtgagc 5580

tgagatcacg ccattgcact ctagecctggg caacaaaaga gaaactccat ctcaaaaaaa 5640  
  
 aaaacaagga aaaaaagaaa cagccctcat gacacttaga aagtagaata gctggctggt 5700  
 atctgaacat tgaattgtaa ggcttatcag gtggactttg cattccatca gcagacaatt 5760  
 tttttttttt tttttttttg agatggagtc tcattctgtc tcccaggctg gagggcagtg 5820  
 gtgcgatctc ggctcactgc aagctccacc tcttgggttc atgccattct cctgcctcag 5880  
 cctccaagt agctgggacc acaggcacc gccacatgc ccagttaatt tttgtattt 5940  
 ttagtagaga cggggtttca ccatgttagc caagatggtc tcgatctcct gacctcgtga 6000  
 tccgcccacc tcggcctccc aaagtgtgg gattacaggc atgagccacc gcgcctagcc 6060  
  
 tacaatggtt ttgtaatagc tcttgaggcc catcttgag ttcctctttt gctaaaacca 6120  
 ctgaactctc taggaggaaa aaggaacttg gttcttgaca tatgtgtgca tgtattcca 6180  
 tataaccttt aggaagetat tgcaatggta ctataaacta gaattttaga agatagaagg 6240  
 aaaatattct ggagatcatt gaagagaaat ggagtccaac actagttaa gatgatgaag 6300  
 acagattttt tttttgacg gagtctcgt ctgtcgcca ggctggagtg cagtggcaca 6360  
 atctcagctc actgcaacce tccactctt gggttcaagt gattctcctg cctcagctc 6420  
 ccaagtagct gggactacag gcgcacacca ccacgcccgg ctaattttg tatttttagt 6480  
  
 agagacaagg tttcaccata ttccaggc tggctctgaa ctctgacct tgtaatccgc 6540  
 ccaccttggc ctcccaaagt gctgggatta caggcatgag ccaccagcc cggccgatga 6600  
 agacagattt tattcagtac taccacagta gaggaaagag ccaagttaa ttccaaatac 6660  
 aacaaagaca ggtggagatt tatagccaat gacagattg agggggtcag tggatggaat 6720  
 atttaagaag acatcaaggg tagggagctt cttgctaaag cttcatgtac ttaacaaga 6780  
 aggggtgggg ataggggaaa ttgatcagat atcaatggtg gcagtattga cttagcagga 6840  
 ttcttgctaa gaggtcttgc taggacagac ataggaagcc aaggtggagg tctagtcgaa 6900  
  
 aagaaggctc atcagagaag tctaactaaa gtttggtaaa gaagagtctt tgtcaaggta 6960  
 aatctatcat ttccctcaaa aggtaatatt caggatccca tcaggaagat tagcatggct 7020  
 gctagctttc tctcagttc tgggctatag ctcacatgcc tagtttgaac tagctcagca 7080  
 gaactggggg atttattctt tgtcttcaa caaactcctc tggatgattt tgggggtttg 7140  
 tggggaaaag cccccaatac ctggfagaat aaccttgtct cttccccag cctggaatgg 7200  
 ttctctcttt ctgtacctc acgattgtgc ttctacaatg gtgactcttt tctcctct 7260  
 catttcaggt tcacagcaaa ggactgaagc tagggattta tgcagatgtt ggaaataaaa 7320

cctgcgagg cttccctggg agttttggat actacgacat tgatgccag acctttgctg 7380  
 actggggagt agatctgcta aaatttgatg gttgttactg tgacagtttg gaaaatttg 7440  
 cagatggtaa tgtttcattc cagagattta gccacaaagg aaagaacttt gaggccatgg 7500  
 tagctgagcc aaagaaccaa tcttcagaat tttaaatacc ctgtcacaat actggaaata 7560  
 attattctcc atgtgccaga gctcccatct cttctctttc agttcattaa ttaattaatt 7620  
 aattcatgta aaatccatgc atacctaacc atagctaata ttgtgcactt ataattcaag 7680  
 agggctctaa gagttaatta gtaattgtaa ctctctataa catcatttag gggagtcag 7740  
  
 gttgtcaatc ggtcacagag aaagaagcat cttcattcct gcctttctc aatatacaca 7800  
 ccatctctgc actacttctc cagaacaatc ccagcagtct gggaggtact ttacacaatt 7860  
 taagcacaga gcaactgcct gtcctgtctg ctagttaaaa catgaacctt ccaggtagcc 7920  
 tcttcttaaa atatacagcc ccagctgggc atgatggctc atgcctgtaa tcctagcact 7980  
 ttgggaggct gaggcgggtg gattacttga ggtcaggagt tcgagaccac cctggccaac 8040  
 atggtgaaac cccatctcta gtaaaaatac aaaaattagc tgactttggt ggcacatgcc 8100  
 tgtaatccca gctacttggg aagctgagac agaagagtca cttgaacctg ggaaacagag 8160  
  
 gttgcagtga gccaagatcg caccactgca ctccacctg gatgacagac tgaacccat 8220  
 ctcaaaaaat taaataaaa taaataaaa taactatata tatagccca gctggaatt 8280  
 catttctttc cttatttta cccattgttt tctcatacag gttataagca catgtccttg 8340  
 gccctgaata ggactggcag aagcattgtg tactcctgtg agtggcctct ttatatgtgg 8400  
 cctttcaaa aggtgagata gtgagcccag aatccaatag aactgtactg atagatagaa 8460  
 cttgacaaca aaggaaacca aggtctcctt caaagtccaa cgttacttac tatcatccta 8520  
 ccatctctcc caggttccaa ccacttctca ccatccccac tgctgtaatt atagcctaag 8580  
  
 ctaccatcac ctggaaagtc atccttgtgt cttecccttt attcaccat tcatgtcctg 8640  
 tctatcaaca gtcttccac cagtatctct aaaatatctc ctgaatcagc ccaacttctt 8700  
 ccatcttcaac tacatgcacc ctggccttcc aagctactat cggtctctca ccagactgct 8760  
 gggaccacct gatctctctg ctteactct gtctcaacce ccatctattt tecaagcagc 8820  
 actagagtta tcatattaaa atgtaaatat cagttttttt tttaaagaaa aaaaccctga 8880  
 gacttaacag agttataaaa aatataaatg tcatcatcag ttcctgctt aaaaccctta 8940  
 actcgttcc aattgcactt ggaatgaaac caaactgcac tgatccagcc ctgctgctc 9000  
  
 tccccaaagt ccaaggggtc atggctcttt ccttggtac actggttttc tttctgtccc 9060  
 tcaaacactgc aagcctatig ctgcccagg gcctttacac ttgctttttt tetgctaga 9120  
 acagtcttc cccaagatt tttaaagggc cgggtcctt aacattgaag tcgcagacca 9180

aacgccacat atgcagacag ttcttctcta actacttta aatagccctc tgtccattca 9240  
 ttcttcatca cattaacctg ttttaatttc ttctcagagc tccacactat ttggaagtat 9300  
 ttgttgactt gttaccatgt ctccccacta gagtgttaagt ttcattgaggg cagggacctt 9360  
 gtctgacttt gactgtatct ctgcataatg gttaagtgtt aaatagttat ttatggaatg 9420  
  
 aatccctatt attccctcat tatctctgca aaatagctt ttttctcaac atcttaaac 9480  
 tgatalceca cctgcctatc tacaaacttt tttttgcca cagagtctca ctgtcaccca 9540  
 ggctagagtg cagtggcgcc atctcggctc actgcaacct cgcctcccg ggtttaagcg 9600  
 attctcttgc ctacgctcc cagtagctgg gattataggc gtgcgctacc acatctggct 9660  
 aatTTTTgta ttttagtag agatggtttc accatgttgg ccaggcttgt ctgcaactcc 9720  
 tgacctcaga tgatccacct gcctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgagcc 9780  
 accgtgcccc gcctctacaa actttttatt ccattaacaa actatatgct gggatttaag 9840  
  
 ttttctaat acttgatgga gtccatgta attttcgagc ttttaatttt actaagacca 9900  
 ttttagttct gattatagaa gtaaattaac ttaagggat ttcaagttat atggcctact 9960  
 tctgaagcaa acttcttaca gtgaaaattc attataaggg ttttagacctc cttatggaga 10020  
 cgttcaatct gtaaactcaa gagaaggcta caagtgcctc ctttaactg ttttcatctc 10080  
 acaaggatgt tagtagaaag taaacagaag agtcatatct gttttcacag cccaattata 10140  
 cagaaatccg acagtactgc aatcactggc gaaattttgc tgacattgat gattcctgga 10200  
 aaagtataaa gagtatcttg gactggacat ctttaacca ggagagaatt gttgatgttg 10260  
  
 ctggaccagg gggttggaat gaccagata tggtaaaaac ttgagccctc ctigtccaag 10320  
 accctgcggt aggcttgttt cctattttga cattcaaggt aaatcacaggt aaagtccctg 10380  
 ggaggaggct ttatgtgaga gtacttagag caggatctg tggaaagtgg tttctccata 10440  
 tgggtcatct aggttaacttt aagaatgttt cctcctctct tgtttgaatt atttcattct 10500  
 ttttctcagt tagtgattgg caactttggc ctacagctgga atcagcaagt aactcagatg 10560  
 gcctctggg ctatcatggc tgctccttta ttcattgcta atgacctccg acacatcagc 10620  
 cctcaagcca aagctctcct tcaggataag gacgtaattg ccatcaatca ggacccttg 10680  
  
 ggcaagcaag ggtaccagct tagacaggta aataagagta tatatttta gatggcttta 10740  
 tatacceaat accaacttg tcttgggctt aaatctattt ttttcccttg ctcttgatgt 10800  
 tactatcagt aataaagctt cttgctagaa acattacttt atttcaaaa taatgctaca 10860  
 ggatcatttt aattttctt acaagtgtt gatagtctg acattaagaa tgaatgcca 10920  
 actaacaggg ccaattatca ctagtgtcta agcaaccaca ctttcttgggt ttttcaggga 10980  
 gacaactttg aagtgtggga acgacctctc tcaggcttag cctgggctgt agctatgata 11040

aaccggcagg agattggtgg acctcgctct tataccatcg cagttgcttc cctgggtaaa 11100

ggagtggcct gtaatcctgc ctgcttcac acacagctcc tcctgtgaa aaggaagcta 11160

gggttctatg aatggacttc aaggtaaga agtcacataa atcccacagg cactgttttg 11220

cttcagctag aaaatacaat gcagatgtca ttaaaagact tacittaaaa tgtttatfff 11280

attgccaact actacttctt gtccaccttt ttctccattc actttaaaag ctcaaggcta 11340

ggtggctcat gcctgtaate ccagcacttt gggaggetga ggccggcaga tcacctgagg 11400

tcgggacttt gagaccgcc tggacaacat ggtgaaacc catttctaataaaaaataa 11460

aaattagcca ggtgtggtgg cgcacctgtg gtcccagcta ctctgggggc tgaggcatga 11520

gaatcgcttg aaccgggag tggaggttgc attgagctga gatcatgcca cctcactcca 11580

gcctgggcaa caaagattcc atctcaaaaa aaaaaaaaaa gccaggcaca gtggctcatg 11640

cctggaatcc cagcactttt ggaagctgag gcaggcagat cacttgaggt taggatttca 11700

agaccagcct ggtaacata gtaaagcct gtcttacta aaaatacaaa aattagccag 11760

gtatggtggc gagcttctgt agccccagct actcaggaga ctgaggcagg agaactcatt 11820

gaaccgggga agtggggggg tgcagtgacc caagatcacg ccaactgcatt ccagcctggg 11880

caacagagca agactccatc tcaaaaaaaaa aagttctatt tccttgaata aaattttccg 11940

aagtttaaac tttaggaata aaactattaa acccgtattt actcatccag ataccacc 12000

cccttgttga gattctctcc caattatcaa aatgtgtagc atatttaact accaagagct 12060

aaacatcatt aagactgaaa tgtattaaga aggatgtata ggccaggcac ggtgtctcac 12120

gcctgtaate ccaaacacttt gggaggccaa gtcgggcgga tcacgaggtc aggagatgga 12180

gaccatcctg gccaacatgg tgaaccccc tcttactaa aaatacaaaa attagccagg 12240

caggtggcag gcacctgtaa tcccagctac tccagaggct gaggcaggac aatcacttga 12300

acctgggagg cagaggetgc agtgagctga ggttgtacca attgcactcc agcctagta 12360

acgagcaaca ctccatctca aaaaaagaaa aaaaaaaga tgtataattt ggaactgtta 12420

agaggcattt taaaga 12436

<210> 2

<211> 429

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gln Leu Arg Asn Pro Glu Leu His Leu Gly Cys Ala Leu Ala Leu

1 5 10 15

Arg Phe Leu Ala Leu Val Ser Trp Asp Ile Pro Gly Ala Arg Ala Leu  
 20 25 30  
 Asp Asn Gly Leu Ala Arg Thr Pro Thr Met Gly Trp Leu His Trp Glu  
 35 40 45  
 Arg Phe Met Cys Asn Leu Asp Cys Gln Glu Glu Pro Asp Ser Cys Ile  
 50 55 60  
 Ser Glu Lys Leu Phe Met Glu Met Ala Glu Leu Met Val Ser Glu Gly  
 65 70 75 80  
 Trp Lys Asp Ala Gly Tyr Glu Tyr Leu Cys Ile Asp Asp Cys Trp Met  
 85 90 95  
 Ala Pro Gln Arg Asp Ser Glu Gly Arg Leu Gln Ala Asp Pro Gln Arg  
 100 105 110  
  
 Phe Pro His Gly Ile Arg Gln Leu Ala Asn Tyr Val His Ser Lys Gly  
 115 120 125  
 Leu Lys Leu Gly Ile Tyr Ala Asp Val Gly Asn Lys Thr Cys Ala Gly  
 130 135 140  
 Phe Pro Gly Ser Phe Gly Tyr Tyr Asp Ile Asp Ala Gln Thr Phe Ala  
 145 150 155 160  
 Asp Trp Gly Val Asp Leu Leu Lys Phe Asp Gly Cys Tyr Cys Asp Ser  
 165 170 175  
 Leu Glu Asn Leu Ala Asp Gly Tyr Lys His Met Ser Leu Ala Leu Asn  
 180 185 190  
 Arg Thr Gly Arg Ser Ile Val Tyr Ser Cys Glu Trp Pro Leu Tyr Met  
 195 200 205  
 Trp Pro Phe Gln Lys Pro Asn Tyr Thr Glu Ile Arg Gln Tyr Cys Asn  
 210 215 220  
 His Trp Arg Asn Phe Ala Asp Ile Asp Asp Ser Trp Lys Ser Ile Lys  
 225 230 235 240  
 Ser Ile Leu Asp Trp Thr Ser Phe Asn Gln Glu Arg Ile Val Asp Val  
 245 250 255  
  
 Ala Gly Pro Gly Gly Trp Asn Asp Pro Asp Met Leu Val Ile Gly Asn

260 265 270  
Phe Gly Leu Ser Trp Asn Gln Gln Val Thr Gln Met Ala Leu Trp Ala  
275 280 285  
Ile Met Ala Ala Pro Leu Phe Met Ser Asn Asp Leu Arg His Ile Ser  
290 295 300  
Pro Gln Ala Lys Ala Leu Leu Gln Asp Lys Asp Val Ile Ala Ile Asn  
305 310 315 320  
Gln Asp Pro Leu Gly Lys Gln Gly Tyr Gln Leu Arg Gln Gly Asp Asn

325 330 335  
Phe Glu Val Trp Glu Arg Pro Leu Ser Gly Leu Ala Trp Ala Val Ala  
340 345 350  
Met Ile Asn Arg Gln Glu Ile Gly Gly Pro Arg Ser Tyr Thr Ile Ala  
355 360 365  
Val Ala Ser Leu Gly Lys Gly Val Ala Cys Asn Pro Ala Cys Phe Ile  
370 375 380  
Thr Gln Leu Leu Pro Val Lys Arg Lys Leu Gly Phe Tyr Glu Trp Thr  
385 390 395 400

Ser Arg Leu Arg Ser His Ile Asn Pro Thr Gly Thr Val Leu Leu Gln  
405 410 415  
Leu Glu Asn Thr Met Gln Met Ser Leu Lys Asp Leu Leu  
420 425

- <210> 3
- <211> 1290
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 3

atgcagctga ggaatcccga gctccacctg ggctgtgctc tggctctgcg gttcctggcc 60  
ctcgtgtcct gggacatccc tggcgctagg gcctcgata acggactggc cggaccccc 120  
acaatgggat ggctccactg ggaaaggttc atgtgcaatc tggactgtca ggaggaaccc 180  
gactcctgca tcagcgaaaa gctcttcatg gagatggccg agctgatggt gagcgagggc 240  
tggaaggacg cggctacga gtatctgtgc atcgatgact gctggatggc ccctcaaagg 300  
gactccaag gcaggctgca ggctgatccc caaaggtttc cccacggaat ccggcagctc 360

gccaactacg tgcattccaa gggcctcaag ctcgcatct acgccgacgt gggcaacaaa	420
acatgcgccg gattccccgg cagcttcggc tactacgaca tgcacgccca gacattcgt	480
gattggggag tggacctgct gaagttcgac ggctgttact gcgattccct ggaaaacctg	540
gccgacggct acaaacacat gtccctcgcc ctgaaccgga caggcaggtc catcgtgtac	600
agctgcgagt ggcccctgta catgtggcct ttccagaagc ccaactacac agagatcagg	660
cagtactgca accactggag gaacttcgt gacatcgacg actcctggaa gagcatcaag	720
agcatcctgg actggaccag cttcaaccag gagaggatcg tggacgtggc tggaccgga	780
ggctggaacg accccgatat gctggtgatt ggcaacttcg gactgagctg gaaccagcag	840
gtgaccaga tggcccctgtg ggccattatg gccctcccc tgttcatgic caacgacctg	900
aggcacatca gccccaggc caaggctctg ctgcaggaca aggatgtgat cgccatcaac	960
caggaccccc tgggcaagca gggctaccag ctgaggcaag gagataactt cgaggtgtgg	1020
gagaggcccc tgtccggact ggcttgggcc gtggccatga tcaatcggca ggagatcggc	1080
ggaccccgtt cctacacat tgctgtggcc agcctgggaa aaggagtcgc ctgcaacccc	1140
gcctgcttca ttacceagct gctccccgtg aagcgggaagc tggcttcta tgagtggacc	1200
agcaggctga ggtcccatat caatcctacc ggcaccgtcc tcctccagct cgagaatacc	1260
atgcagatga gcctcaagga tctgctgtga	1290