

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7677910号
(P7677910)

(45)発行日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(24)登録日 令和7年5月7日(2025.5.7)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/445 (2006.01)	F I	A 6 1 K	31/445	Z N A
A 6 1 P	13/12 (2006.01)		A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 1 1
G 0 1 N	33/92 (2006.01)		G 0 1 N	33/92	

請求項の数 48 (全102頁)

(21)出願番号 特願2021-573404(P2021-573404)
 (86)(22)出願日 令和2年6月11日(2020.6.11)
 (65)公表番号 特表2022-536687(P2022-536687
 A)
 (43)公表日 令和4年8月18日(2022.8.18)
 (86)国際出願番号 PCT/US2020/037174
 (87)国際公開番号 WO2020/252129
 (87)国際公開日 令和2年12月17日(2020.12.17)
 審査請求日 令和5年6月12日(2023.6.12)
 (31)優先権主張番号 62/859,904
 (32)優先日 令和1年6月11日(2019.6.11)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 507170099
 アミカス セラピューティックス インコ
 ーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 191
 04, フィラデルフィア, マーケット
 ストリート 3675
 (74)代理人 110002077
 園田・小林弁理士法人
 (72)発明者 ジョンソン, フランクリン
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08
 512, クランベリー, シダー ブル
 ック ドライブ 1
 審査官 田澤 俊樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 腎機能障害を有する患者のファブリー病を治療する方法

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

ミガラスタッフ又はその塩を含む、腎機能障害を有する患者におけるファブリー病の治療のための医薬であって、100m g ~ 300m g 遊離塩基当量(FBE)のミガラスタッフ又はその塩が4日に1回の頻度で前記患者に投与される、医薬。

【請求項2】

前記患者が中等度腎機能障害を有する、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

前記患者が重度腎機能障害を有する、請求項1に記載の医薬。

【請求項4】

前記患者が、-ガラクトシダーゼAにH E K アッセイ適用可能突然変異を有する、請求項1~3のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項5】

前記ミガラスタッフが固形剤形である、請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項6】

前記患者が、123m g FBEを投与される、請求項1~5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項7】

前記患者が、150m g のミガラスタッフH C 1を投与される、請求項1~5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

前記ミガラスタッフが経口投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 9】

ミガラスタッフ又はその塩を含む、腎機能障害を有する患者のファブリー病を治療する医薬であって、100 mg ~ 300 mg 遊離塩基当量 (FBE) のミガラスタッフ又はその塩が 7 日に 1 回の頻度で前記患者に投与される、医薬。

【請求項 10】

前記患者が中等度腎機能障害を有する、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 11】

前記患者が重度腎機能障害を有する、請求項 9 に記載の医薬。 10

【請求項 12】

前記患者が、 - ガラクトシダーゼ A に H E K アッセイ適用可能突然変異を有する、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 13】

前記ミガラスタッフが固形剤形である、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 14】

前記患者が、123 mg FBE を投与される、請求項 9 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 15】

前記患者が、150 mg のミガラスタッフ HC 1 を投与される、請求項 9 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬。 20

【請求項 16】

前記ミガラスタッフが経口投与される、請求項 9 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 17】

ミガラスタッフ又はその塩を含む、腎機能障害を有する患者におけるファブリー病の治療のための医薬であって、

100 mg ~ 300 mg 遊離塩基当量 (FBE) のミガラスタッフ又はその塩が第 1 の期間にわたって 1 日おきに 1 回の第 1 の頻度で前記患者に投与され；及び

100 mg ~ 300 mg FBE のミガラスタッフ又はその塩が第 2 の期間にわたって 1 日おきに 1 回より低い第 2 の頻度で前記患者に投与される。 30

医薬。

【請求項 18】

前記第 2 の頻度が 3 日に 1 回 ~ 7 日に 1 回の範囲である、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 19】

前記第 2 の頻度が 4 日に 1 回又は 7 日に 1 回である、請求項 17 又は 18 に記載の医薬。

【請求項 20】

前記第 2 の頻度での投与が前記患者の推算糸球体濾過率 (eGFR) の低下後に始まる、請求項 17 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 21】

前記患者からの 1 つ以上の血漿試料における $\text{AUC}_{0-\infty}$ が測定され； 40

前記第 1 の期間中の第 1 のベースライン $\text{AUC}_{0-\infty}$ レベルが決定され；

前記第 1 の期間中の前記患者からの 1 つ以上の血漿試料におけるミガラスタッフ濃度、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び / 又は C_{trough} が測定され；及び

前記投与は、

(i) 前記第 1 のベースライン $\text{AUC}_{0-\infty}$ レベルを上回る増加の後、及び

(ii) 前記第 1 の期間が測定される間に前記ミガラスタッフの投与後 48 時間で 5 ng/mL を超えるミガラスタッフが測定された後、又は前記第 1 の期間中に正常腎機能と比較して $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び / 又は C_{trough} の 1.5 倍より大きい増加があった後に前記第 2 の頻度で開始される、

請求項 17 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬。 50

【請求項 2 2】

前記第1のベースライン $1\text{ y s o - G b }3$ レベルを上回る前記増加が、少なくとも 30% 及び / 又は 2 n M である、請求項 2 1 に記載の医薬。

【請求項 2 3】

ミガラスタッフを測定することが、ミガラスタッフ濃度を測定することを含み、前記第1の期間中に前記ミガラスタッフの投与後 48 時間で 10 n g / m L を超えるミガラスタッフが測定された後に、前記第2の頻度での投与が始まる、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の医薬。

【請求項 2 4】

ミガラスタッフを測定することが、 $AUC_0 -$ 又は C_{trough} を測定することを含み、正常腎機能と比較して $AUC_0 -$ 及び / 又は C_{trough} の 2 倍を超える増加があった後に前記第2の頻度での投与が始まる、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の医薬。 10

【請求項 2 5】

前記第2の頻度が 4 日に 1 回であり、 $100\text{ mg} \sim 300\text{ mg FB E}$ のミガラスタッフ又はその塩が第3の期間にわたって 7 日に 1 回の第3の頻度で前記患者に投与される、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 2 6】

前記患者からの 1 つ以上の血漿試料における $1\text{ y s o - G b }3$ が測定され；

第1の期間中の第1のベースライン $1\text{ y s o - G b }3$ レベルが決定され；

前記第1の期間中の前記患者からの 1 つ以上の血漿試料におけるミガラスタッフ濃度、 $AUC_0 -$ 及び / 又は C_{trough} が測定され； 20

前記投与は、

(i) 前記第1のベースライン $1\text{ y s o - G b }3$ レベルを上回る増加の後、及び

(ii) 前記第1の期間が測定される間に前記ミガラスタッフの投与後 96 時間で 5 n g / m L を超えるミガラスタッフが測定された後、又は前記第1の期間中に正常腎機能と比較して $AUC_0 -$ 及び / 又は C_{trough} の 1.5 倍より大きい増加があった後に、前記第2の頻度で開始され；

前記第2の期間中の第2のベースライン $1\text{ y s o - G b }3$ レベルが決定され； 及び

前記投与は、

(i) 前記第2のベースライン $1\text{ y s o - G b }3$ レベルを上回る増加の後、及び

(ii) 前記第2の期間が測定される間に前記ミガラスタッフの投与後 48 時間で 5 n g / m L を超えるミガラスタッフが測定された後、又は前記第2の期間中に正常腎機能と比較して $AUC_0 -$ 及び / 又は C_{trough} の 1.5 倍より大きい増加があった後に、前記第3の頻度で開始される、請求項 2 5 に記載の医薬。 30

【請求項 2 7】

前記第1のベースライン $1\text{ y s o - G b }3$ レベルを上回る前記増加が、少なくとも 30% 及び / 又は 2 n M である、請求項 2 6 に記載の医薬。

【請求項 2 8】

前記第1の期間中に前記ミガラスタッフの投与後 48 時間で 10 n g / m L を超えるミガラスタッフが測定される、請求項 2 6 又は 2 7 に記載の医薬。 40

【請求項 2 9】

前記第2の頻度が 7 日に 1 回である、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 0】

前記患者からの 1 つ以上の血漿試料における $1\text{ y s o - G b }3$ が測定され；

前記第1の期間中の第1のベースライン $1\text{ y s o - G b }3$ レベルが決定され；

前記第1の期間中の前記患者からの 1 つ以上の血漿試料におけるミガラスタッフ濃度、 $AUC_0 -$ 及び / 又は C_{trough} が測定され； 及び

前記投与は、

(i) 前記第1のベースライン $1\text{ y s o - G b }3$ レベルを上回る増加の後、及び

(ii) 前記第1の期間が測定される間に前記ミガラスタッフの投与後 48 時間で 5 n g / m L を超えるミガラスタッフが測定される、請求項 2 6 又は 2 7 に記載の医薬。 50

ng/mL を超えるミガラスタッフが測定された後、又は前記第1の期間中に正常腎機能と比較して AUC_{0-∞} 及び / 又は C_{trough} の 1.5 倍より大きい増加があった後に、前記第2の頻度で開始される、

請求項29に記載の医薬。

【請求項31】

前記第1のベースライン 1 year - Gb3 レベルを上回る前記増加が、少なくとも 30 % 及び / 又は 2 nM である、請求項30に記載の医薬。

【請求項32】

前記第1の期間中に前記ミガラスタッフの投与後 48 時間で $10 \text{ ng}/\text{mL}$ を超えるミガラスタッフが測定される、請求項30又は31に記載の医薬。 10

【請求項33】

前記患者が中等度腎機能障害を有する、請求項17～32のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項34】

前記患者が重度腎機能障害を有する、請求項17～32のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項35】

前記ミガラスタッフが固形剤形である、請求項17～34のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項36】

前記患者が、 123 mg FBE を投与される、請求項17～35のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項37】

前記患者が、 150 mg ミガラスタッフ HC1 を投与される、請求項17～35のいずれか一項に記載の医薬。 20

【請求項38】

前記ミガラスタッフが経口投与される、請求項17～37のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項39】

前記患者が、 - ガラクトシダーゼ A に HEK アッセイ 適用可能突然変異を有する、請求項17～38のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項40】

ミガラスタッフを含む、腎機能障害を有する患者におけるファブリー病の治療のための医薬であって、前記ミガラスタッフが、腎機能障害を有するファブリー病患者に $100 \text{ mg} \sim 300 \text{ mg}$ 遊離塩基当量 (FBE) のミガラスタッフ又はその塩の量で 1 日おきに 1 回より低い頻度で投与される、医薬。 30

【請求項41】

前記頻度が 3 日に 1 回～7日に 1 回の範囲である、請求項40に記載の医薬。

【請求項42】

前記患者が中等度腎機能障害を有する、請求項40または41に記載の医薬。

【請求項43】

前記患者が重度腎機能障害を有する、請求項40または41に記載の医薬。

【請求項44】

前記患者が、 - ガラクトシダーゼ A に HEK アッセイ 適用可能突然変異を有する、請求項40～43のいずれか一項に記載の医薬。 40

【請求項45】

前記ミガラスタッフが固形剤形である、請求項40～44のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項46】

前記患者が、 123 mg FBE を投与される、請求項40～45のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項47】

前記患者が、 150 mg のミガラスタッフ HC1 を投与される、請求項40～45のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項48】

前記ミガラスタッフが経口投与される、請求項 40～47 のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の原理及び実施形態は、概して、特に様々な程度の腎機能障害を有する患者におけるファブリー病の治療への薬理学的シャペロンの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

多くのヒト疾患は、突然変異が引き起こすタンパク質のアミノ酸配列の変化によりタンパク質の安定性が低下し、その適切な折り畳みが妨げられ得ることに起因する。タンパク質は概して、小胞体、又はERとして知られる細胞の特異的な領域内で折り畳まれる。細胞は、概してタンパク質トラフィッキングと称されるプロセスである、タンパク質がその正しい三次元形状に折り畳まれた後にERから細胞内の適切な行き先へと移動できることを確実にする品質管理機構を有する。誤って折り畳まれたタンパク質は、当初ERに保持された後に品質管理機構によって排除されることが多い。場合によっては、誤って折り畳まれたタンパク質が排除される前にERに蓄積し得る。誤って折り畳まれたタンパク質がERに保持されていると、その適切なトラフィッキングの妨げになり、結果として生物学的活性が低下することにより細胞機能が損なわれ、最終的に疾患につながり得る。加えて、誤って折り畳まれたタンパク質がERに蓄積すると、細胞に各種のストレスがかかることになる可能性もあり、これもまた細胞機能不全及び疾患の一因となり得る。

10

【0003】

かかる突然変異は、リソソーム酵素をコードする遺伝子の突然変異に起因するリソソーム酵素の欠損を特徴とするリソソーム蓄積障害(LSD)につながり得る。結果として生じる疾患が、脂質、炭水化物、及び多糖類を含めたこの酵素の基質の病的蓄積を引き起こす。それぞれのLSDに関連して多くの異なる突然変異遺伝子型が存在するが、これらの突然変異の多くは、安定性の低い酵素の産生につながり得るミスセンス突然変異である。こうした安定性の低い酵素は、時にER関連分解経路によって早まって分解される。その結果、リソソームに酵素欠損が起り、基質が病的に蓄積する。かかる突然変異酵素は、時に関連技術分野において「フォールディング突然変異体」又は「コンホメーション突然変異体」と称される。

20

【0004】

ファブリー病は、酵素 - ガラクトシダーゼ A (-Gal A) をコードする GLA 遺伝子の突然変異によって引き起こされる LSD である。-Gal A はスフィンゴ糖脂質代謝に必要である。この突然変異は様々な組織及び器官において基質グロボトリニアオシルセラミド (Gb3、GL-3、又はセラミドトリヘキソシド) の蓄積を引き起こす。疾患遺伝子は X 染色体にコードされるため、ファブリー病の男性はヘミ接合体である。ファブリー病は 40,000 人及び 60,000 人に 1 人の男性に発症すると推定され、女性では発生頻度が低い。

30

【0005】

ファブリー病の治療手法は幾つか存在している。ファブリー病の治療に承認されている一つの療法は酵素補充療法 (ERT) であり、これは典型的には精製された形態の対応する野生型タンパク質 (Fabrazyme (登録商標), Genzyme Corp.) の静脈内注入を伴う。しかしながら、ERT には幾つかの欠点がある。酵素補充療法が複雑化する主な要因の一つは、注入されたタンパク質の急速な分解であり、これは何回もの高額な費用のかかる高用量注入につながる。ERT には更に注意しておくべき点が幾つもあり、例えば、適切に折り畳まれたタンパク質の大規模な产生、精製、及び貯蔵が困難；グリコシル化された天然タンパク質の入手；抗タンパク質免疫応答の発生；及びタンパク質が血液脳関門を通過できず、中枢神経系の病変を軽減できないこと（即ち、低いバイオアベイラビリティ）などである。加えて、補充酵素は、ファブリー病変に顕著にみられる腎臓足細胞又は心筋細胞における基質蓄積を減少させるのに十分な量を心臓又は腎臓に

40

50

浸透させることができない。

【0006】

ある種の酵素欠損についての別の治療手法は、小分子阻害薬を使用して欠損酵素タンパク質の天然基質の産生を抑え、それにより病変を軽減することを伴う。この「基質抑制」手法は、特に、スフィンゴ糖脂質蓄積障害を含むリソソーム蓄積障害と呼ばれる約40の関連酵素障害のクラスについて記載されている。療法として使用が提案されている小分子阻害薬は、糖脂質の合成に関わる酵素の阻害に特異的であり、欠損酵素によって分解される必要のある細胞性糖脂質の量を減少させる。

【0007】

3つ目のファブリー病治療手法は、薬理学的シャペロン（P C）と呼ばれるものによる治療となっている。かかるP Cは -Gal A の小分子阻害薬を含み、これは -Gal A に結合して突然変異酵素及び対応する野生型の両方の安定性を増加させることができる。

10

【0008】

現行の治療の一つの問題は、腎機能障害を呈する患者の治療が困難なことであり、腎機能障害はファブリー患者に極めてよく見られ、疾患と共に進行する。平均して、患者が正常な腎機能から重度腎機能障害に悪化するまでに約10～20年かかり、一部の国では更に速い悪化の報告もある。ある推定によれば、ERTを受けているファブリー患者の約10%が中等度の腎機能障害を有し得る。ERTを受けている更に25%の男性及び5%の女性が、重度腎臓機能障害又は更には腎不全に対応する30未満の推算糸球体濾過率（eGFR）を有する。このうち約半数が重度腎臓機能障害を有し、約半数が透析を受けている。

20

【0009】

残念ながら、腎機能障害はERT治療に関わらず進行することになる。eGFRが30の患者は2～5年で透析が必要になるまでに増悪し得る。ERTを受けている患者の約30%が、最後にはERTの開始時期次第で透析を受けることになるか、又は腎移植が必要になる。ERTの開始が早いほど腎機能が長く保たれ得るが、ファブリー病は希少で誤診されることが多いため、ERTの開始は遅れ得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

30

更に、及び上記で考察したとおり、ERTは多くの場合に基質蓄積を減少させるだけ十分に腎臓に浸透せず、そのため疾患進行中に更なる損害がもたらされる。P C治療では、腎臓は、多くの場合に薬物がいかに体から除去されるかであり、腎機能障害は薬物の薬物動態学及び/又は薬物の薬力学に影響を及ぼし得る。従って、腎機能障害を有するファブリー患者の治療がなおも必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の一態様は、腎機能障害を有する患者におけるファブリー病の治療方法に関し、この方法は、患者に約100mg～約300mg遊離塩基当量（FBE）のミガラスタッフ又はその塩を1日おきに1回より低い頻度で投与することを含む。1つ以上の実施形態において、患者は中等度腎機能障害を有する。1つ以上の実施形態において、患者は重度腎機能障害を有する。一部の実施形態において、ミガラスタッフは固形剤形である。1つ以上の実施形態において、患者は、約123mg FBEを投与される。一部の実施形態において、患者は、約150mg ミガラスタッフHClを投与される。1つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは経口投与される。1つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは少なくとも28日間投与される。1つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは少なくとも6ヶ月間投与される。1つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは少なくとも12ヶ月間投与される。

40

【0012】

本発明の第2の態様は、腎機能障害を有する患者におけるファブリー病の治療方法に関

50

し、この方法は、患者に約 100 mg ~ 約 300 mg FBE のミガラスタッフ又はその塩を 7 日に 1 回の頻度で投与することを含む。一部の実施形態において、患者は中等度腎機能障害を有する。1 つ以上の実施形態において、患者は重度腎機能障害を有する。一部の実施形態において、ミガラスタッフは固形剤形である。1 つ以上の実施形態において、患者は、約 123 mg FBE を投与される。一部の実施形態において、患者は、約 150 mg ミガラスタッフ HC1 を投与される。1 つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは経口投与される。1 つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは少なくとも 28 日間投与される。1 つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは少なくとも 6 カ月間投与される。1 つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは少なくとも 12 カ月間投与される。

10

【 0013 】

本発明の第 3 の態様は、腎機能障害を有する患者におけるファブリー病の治療方法に関し、この方法は、患者に約 100 mg ~ 約 300 mg FBE のミガラスタッフ又はその塩を第 1 の期間にわたって 1 日おきに 1 回の第 1 の頻度で投与すること；及び患者に約 100 mg ~ 約 300 mg FBE のミガラスタッフ又はその塩を第 2 の期間にわたって 1 日おきより低い第 2 の頻度で投与することを含む。1 つ以上の実施形態において、第 2 の頻度は 3 日に 1 回 ~ 7 日に 1 回の範囲である。1 つ以上の実施形態において、第 2 の頻度は 4 日に 1 回である。1 つ以上の実施形態において、第 2 の頻度は 7 日に 1 回である。1 つ以上の実施形態において、第 2 の頻度での投与は、患者の eGFR の低下後に始まる。1 つ以上の実施形態において、eGFR の低下は、30 mL/min/1.73 m² 以上から 30 mL/min/1.73 m² 未満になるものであり、即ち、患者の腎機能の軽度又は中等度腎機能障害から重度腎機能障害への低下である。

20

【 0014 】

一部の実施形態において、本方法は、

- (a) 患者からの 1 つ以上の血漿試料における lyso-Gb3 を測定すること；
- (b) 第 1 の期間中の第 1 のベースライン lyso-Gb3 レベルを決定すること；
- (c) 第 1 の期間中の患者からの 1 つ以上の血漿試料におけるミガラスタッフ濃度、AUC_{0 -} 及び / 又は C_{trough} を測定すること；及び
- (d) 第 2 の頻度での投与を、

(i) 第 1 のベースライン lyso-Gb3 レベルを上回る増加の後、及び

(ii) 第 1 の期間が測定される間にミガラスタッフの投与後 48 時間で約 5 ng/mL を超えるミガラスタッフが測定された後、又は第 1 の期間中に正常腎機能と比較して AUC_{0 -} 及び / 又は C_{trough} の 1.5 倍より大きい増加があった後に開始すること

を更に含む。

30

【 0015 】

1 つ以上の実施形態において、本方法は、

- (a) 患者からの 1 つ以上の血漿試料における lyso-Gb3 を測定すること；
- (b) 第 1 の期間中の第 1 のベースライン lyso-Gb3 レベルを決定すること；
- (c) 第 1 の期間中の患者からの 1 つ以上の血漿試料におけるミガラスタッフ濃度、AUC_{0 -} 及び / 又は C_{trough} を測定すること；及び
- (d) 第 2 の頻度 (frequency) での投与を、

(i) 第 1 のベースライン lyso-Gb3 レベルを上回る増加の後、及び

(ii) 第 1 の期間が測定される間にミガラスタッフの投与後 48 時間で約 5 ng/mL を超えるミガラスタッフが測定された後、又は第 1 の期間中に正常腎機能と比較して AUC_{0 -} 及び / 又は C_{trough} の 1.5 倍より大きい増加があった後に開始すること

を更に含む。

40

【 0016 】

一部の実施形態において、第 1 のベースライン lyso-Gb3 レベルを上回る増加は

50

、少なくとも約 30 %及び／又は2 nMである。1つ以上の実施形態において、ミガラスタッフを測定することは、ミガラスタッフ濃度を測定することを含み、第1の期間中にミガラスタッフの投与後48時間で約10 ng / mLを超えるミガラスタッフが測定された後に第2の頻度で投与が始まる。一部の実施形態において、ミガラスタッフを測定することは、AUC₀₋ 又はC_{trough}を測定することを含み、正常腎機能と比較してAUC₀₋ 及び／又はC_{trough}の2倍を超える増加があった後に第2の頻度で投与が始まる。1つ以上の実施形態において、第2の頻度は4日に1回であり、及び本方法は、患者に約100 mg ~ 約300 mg FBEのミガラスタッフ又はその塩を第3の期間にわたりて7日に1回の第3の頻度で投与することを更に含む。

【0017】

10

一部の実施形態において、本方法は、

- (a) 患者からの1つ以上の血漿試料におけるlys - Gb3を測定すること；
 - (b) 第1の期間中の第1のベースラインlys - Gb3レベルを決定すること；
 - (c) 第1の期間中の患者からの1つ以上の血漿試料におけるミガラスタッフ濃度、AUC₀₋ 及び／又はC_{trough}を測定すること；
 - (d) 第2の頻度での投与を、
 - (i) 第1のベースラインlys - Gb3レベルを上回る増加の後、及び
 - (ii) 第1の期間が測定される間にミガラスタッフの投与後96時間で約5 ng / mLを超えるミガラスタッフが測定された後、又は第1の期間中に正常腎機能と比較してAUC₀₋ 及び／又はC_{trough}の1.5倍より大きい増加があった後に開始すること；
 - (e) 第2の期間中の第2のベースラインlys - Gb3レベルを決定すること；及び
 - (f) 第3の頻度での投与を、
 - (i) 第2のベースラインlys - Gb3レベルを上回る増加の後、及び
 - (ii) 第2の期間が測定される間にミガラスタッフの投与後48時間で約5 ng / mLを超えるミガラスタッフが測定された後、又は第2の期間中に正常腎機能と比較してAUC₀₋ 及び／又はC_{trough}の1.5倍より大きい増加があった後に開始すること
- を更に含む。

【0018】

30

1つ以上の実施形態において、第1のベースラインlys - Gb3レベルを上回る増加は、少なくとも約30 %及び／又は2 nMである。一部の実施形態において、第1の期間中にミガラスタッフの投与後48時間で約10 ng / mLを超えるミガラスタッフが測定される。1つ以上の実施形態において、第2の頻度は7日に1回である。

【0019】

一部の実施形態において、本方法は、

- (a) 患者からの1つ以上の血漿試料におけるlys - Gb3を測定すること；
 - (b) 第1の期間中の第1のベースラインlys - Gb3レベルを決定すること；
 - (c) 第1の期間中の患者からの1つ以上の血漿試料におけるミガラスタッフ濃度、AUC₀₋ 及び／又はC_{trough}を測定すること；及び
 - (d) 第2の頻度での投与を、
 - (i) 第1のベースラインlys - Gb3レベルを上回る増加の後、及び
 - (ii) 第1の期間が測定される間にミガラスタッフの投与後48時間で約5 ng / mLを超えるミガラスタッフが測定された後、又は第1の期間中に正常腎機能と比較してAUC₀₋ 及び／又はC_{trough}の1.5倍より大きい増加があった後に開始すること
- を更に含む。

【0020】

1つ以上の実施形態において、第1のベースラインlys - Gb3レベルを上回る増加は、少なくとも約30 %及び／又は2 nMである。一部の実施形態において、第1の期

40

50

間中にミガラスタッフの投与後 48 時間で約 10 ng / mL を超えるミガラスタッフが測定される。

【0021】

1つ以上の実施形態において、患者は中等度腎機能障害を有する。一部の実施形態において、患者は重度腎機能障害を有する。1つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは 固形剤形である。一部の実施形態において、患者は、約 123 mg FBE を投与される。1つ以上の実施形態において、患者は、約 150 mg ミガラスタッフ HC1 を投与される。一部の実施形態において、ミガラスタッフは経口投与される。

【0022】

本発明の別の態様は、腎機能障害を有する患者のファブリー病の治療におけるミガラスタッフの使用に関し、ここでミガラスタッフは、腎機能障害を有するファブリー病患者に 4 又は 7 日に 1 回の頻度で約 100 mg ~ 約 300 mg FBE のミガラスタッフ又はその塩の量で投与される。1つ以上の実施形態において、頻度は 4 日に 1 回である。一部の実施形態において、頻度は 7 日に 1 回である。1つ以上の実施形態において、患者は中等度腎機能障害を有する。一部の実施形態において、患者は重度腎機能障害を有する。1つ以上の実施形態において、ミガラスタッフは 固形剤形である。一部の実施形態において、患者は、約 123 mg FBE を投与される。1つ以上の実施形態において、患者は、約 150 mg ミガラスタッフ HC1 を投与される。一部の実施形態において、ミガラスタッフは経口投与される。

【0023】

以下に様々な実施形態を挙げる。以下に挙げる実施形態は、以下に挙げるとおりに限らず、本発明の範囲における他の好適な組み合わせで組み合わされてもよいことは理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図 1 A】様々な程度の腎機能障害を有する非ファブリー患者の CLCR の関数としてのミガラスタッフ血漿濃度を示す；

【図 1 B】様々な程度の腎機能障害を有する非ファブリー患者の投与後時間の関数としてのミガラスタッフ血漿濃度を示す；

【図 1 C】様々な程度の腎機能障害を有する非ファブリー患者の曲線下ミガラスタッフ面積 (AUC) を示す；

【図 2】図 2 A ~ 図 2 D は、様々な投与レジメン及び腎機能障害の程度についての時間の関数としてのミガラスタッフ濃度を示す；

【図 3】図 3 A ~ 図 3 B は、様々な投与レジメンについての蓄積比及びミガラスタッフ濃度を示す；

【図 4】様々な程度の腎機能障害を有する非ファブリー患者におけるミガラスタッフ AUC_{0 -} 及び 48 時間後のミガラスタッフ濃度を関数として示す；

【図 5】様々な程度の腎機能障害を有する非ファブリー患者及び腎機能障害を有する 2 例のファブリー患者における eGFRMDRD の関数としての 48 時間後の血漿ミガラスタッフ濃度を示す；

【図 6】様々な程度の腎機能障害を有する非ファブリー患者及び腎機能障害を有する 2 人のファブリー患者についての血漿ミガラスタッフ AUC_{0 -} を示す；

【図 7 A - 7 D】それぞれ、正常、重度、軽度及び中等度腎機能障害対象についての時間に対するシミュレーション上のミガラスタッフ濃度中央値及び実測値を示す；

【図 8 A - 8 D】正常、軽度、中等度及び重度腎機能障害対象における、それぞれ、ミガラスタッフ C_{max}、AUC、C_{min} 及び C_{48 h} を示す；

【図 9 A - 9 D】それぞれ、正常、重度、軽度及び中等度腎機能障害対象についての QOD の定常状態予測を示す；

【図 10 A - 10 D】正常、軽度、中等度及び重度腎機能障害対象についての、それぞれ、ミガラスタッフ C_{max}、AUC、C_{min} 及び C_{48 h} を示す；

10

20

30

40

50

【図11A】中等度腎機能障害を有する患者における100mgミガラスタッフ投与後の96時間にわたるミガラスタッフ濃度を示す；

【図11B】正常腎機能の患者における150mgミガラスタッフ投与後の48時間にわたるミガラスタッフ濃度を示す；

【図12】図12A～図12Dは、正常対象及び中等度腎機能障害対象についての、それぞれ、ミガラスタッフ C_{max} 、AUC、 C_{min} 及び C_{48h} を示す；

【図13】図13A～図13Eは、ヒト野生型GLA遺伝子の完全DNA配列（配列番号1）を示す；

【図14】野生型GLAタンパク質（配列番号2）を示す；及び

【図15】患者P3の時間の経過に伴うlysophosphatidylglycerol及びeGFRを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明の幾つかの例示的実施形態を説明する前に、本発明が以下の説明に示される構築又は方法ステップの詳細に限定されないことが理解されるべきである。本発明は、他の実施形態が可能であり、及び様々な方法で実施されること又は実行されることが可能である。

【0026】

本発明の様々な態様は、腎機能障害を有するファブリー患者のための特定のミガラスタッフ投与レジメン又はその塩に関する。ミガラスタッフは、ファブリー病の治療に使用される薬理学的シャペロンである。この薬理学的シャペロンは、通常は腎臓によって体から除去される。しかしながら、腎機能障害（ファブリー患者によく見られる問題）を有する患者は体からミガラスタッフを除去できないことがあり、ファブリー病及び腎機能障害の両方を有する患者がミガラスタッフ療法にどのように応答し得るかは、これまで分かっていなかった。薬理学的シャペロンはまた阻害薬でもあるため、ミガラスタッフなどの薬理学的シャペロンは酵素増強及び阻害効果の均衡をとることが極めて難しい。更に、ファブリー病と腎機能との間の複雑な相互作用、及び薬理学的シャペロンの役割に関する知識不足に起因して、腎機能障害を有するファブリー患者に対するミガラスタッフの用量設定は、有効な臨床データ及び/又はコンピュータモデリングなしには確認するのが難しい。

20

【0027】

従って、本発明の一態様は、腎機能障害を有する患者におけるファブリー病の治療方法に関する。例示的実施形態において、本方法は、ミガラスタッフ又はその塩を2、3、4、5、6又は7日毎に投与することを含む。4又は7日毎に投与することが具体的に言及されるが、本明細書に開示される方法及び使用はまた、例えば患者の腎臓の状態に基づいて、3、5又は6日毎など、他の間欠投与レジメンでも用いることができる。

30

【0028】

1つ以上の実施形態において、本方法は、患者に約100mg～約300mg FBEのミガラスタッフ又はその塩を4日に1回の頻度で投与することを含む。一部の実施形態において、本方法は、患者に約100mg～約300mg FBEのミガラスタッフ又はその塩を7日に1回の頻度で投与することを含む。一部の実施形態において、本方法は、患者に約100mg～約300mg FBEのミガラスタッフ又はその塩を第1の期間にわたって4日に1回の頻度で投与し、次に患者に約100mg～約300mg FBEのミガラスタッフ又はその塩を第2の期間にわたって7日に1回の頻度で投与することを含む。患者は、軽度、中等度又は重度腎機能障害を有し得る。

40

【0029】

本発明の別の態様は、腎機能障害を有する患者のファブリー病の治療におけるミガラスタッフの使用に関し、ここでミガラスタッフは、腎機能障害を有するファブリー病患者に4又は7日に1回の頻度で約100mg～約300mg FBEのミガラスタッフ又はその塩の量で投与される。患者は、軽度、中等度又は重度腎機能障害を有し得る。1つ以上の実施形態において、患者は、中等度又は重度腎機能障害を有する。具体的な実施形態において、患者は中等度腎機能障害を有する。他の具体的な実施形態において、患者は重度腎機能障害を有する。

50

【0030】

定義

本明細書で使用される用語は、本発明の文脈の中で、及び各用語が使用される具体的な文脈において、概して当該技術分野におけるその通常の意味を有する。本発明の組成物及び方法並びにそれをどのように作成及び使用すればよいかを説明するにおいて実施者に更なる手引きを与えるため、特定の用語を以下で、又は本明細書中の他の箇所で考察する。

【0031】

用語「ファブリー病」は、リソソーム - ガラクトシダーゼ A 活性欠損に起因するスフィンゴ糖脂質異化作用の X 連鎖性先天異常を指す。この欠陥により、心臓、腎臓、皮膚、及び他の組織の血管内皮リソソームにグロボトリアオシリセラミド（セラミドトリヘキソシド）及び関連するスフィンゴ糖脂質の蓄積が引き起こされる。10

【0032】

用語「非定型ファブリー病」は、主に - Gal A 欠損の心臓症状を有し、即ち、心筋細胞への進行性グロボトリアオシリセラミド（GL-3）蓄積が、心臓、特に左心室の著しい拡大につながる患者を指す。

【0033】

「保因者」は、一方の X 染色体が欠陥 - Gal A 遺伝子を含んで一方の X 染色体が正常な遺伝子を含む、且つ 1 つ以上の細胞型に正常な対立遺伝子の X 染色体不活性化が存在する女性である。保因者は多くの場合にファブリー病と診断される。

【0034】

「患者」は、特定の疾患と診断されているか、又はそれを有する疑いがある対象を指す。患者はヒト又は動物であってよい。20

【0035】

「ファブリー病患者」は、ファブリー病と診断されているか、又はそれを有する疑いのある、以下に更に定義するとおりの突然変異型 - Gal A を有する個体を指す。ファブリー病の特徴マーカーはヘミ接合男性及び女性保因者に同じ有病率で出現し得るが、典型的には女性の方が発症しても重症度が低い。

【0036】

ヒト - ガラクトシダーゼ A (- Gal A) は、ヒト GLA 遺伝子によってコードされる酵素を指す。イントロン及びエクソンを含む - Gal A の完全 DNA 配列は GenBank 受託番号 X14448.1 で利用可能であり、配列番号 1 及び図 13A ~ 図 13E に示される。ヒト - Gal A 酵素は 429 アミノ酸からなり、GenBank 受託番号 X14448.1 及び U78027.1 で利用可能であり、配列番号 2 及び図 14 に示される。30

【0037】

用語「突然変異タンパク質」は、タンパク質をコードする遺伝子に、ER に通常存在する条件下ではそのタンパク質が安定したコンホメーションを実現できなくなるような突然変異を有するタンパク質を含む。安定したコンホメーションを実現できないと、相当量の酵素がリソソームに輸送されず、むしろ分解されることになる。かかる突然変異は時に「コンホメーション突然変異体」と呼ばれる。かかる突然変異としては、限定はされないが、ミスセンス突然変異、及びインフレーム小欠失及び挿入が挙げられる。40

【0038】

本明細書で一実施形態において使用されるとき、用語「突然変異 - Gal A」は、 - Gal A をコードする遺伝子に、ER に通常存在する条件下ではその酵素が安定したコンホメーションを実現できなくなるような突然変異を有する - Gal A を含む。安定したコンホメーションを実現できないと、相当量の酵素がリソソームに輸送されず、むしろ分解されることになる。

【0039】

本明細書で使用されるとき、用語「特異的薬理学的シャペロン」（「SPC」）又は「薬理学的シャペロン」（「PC」）は、タンパク質に特異的に結合する、且つ以下の効果50

のうちの1つ以上を有する：(i) タンパク質の安定した分子コンホメーションの形成を増進する；(ii) ERから別の細胞部位、好ましくは天然の細胞部位へのタンパク質のトラフィッキングを誘導し、即ちタンパク質のER関連分解を防止する；(iii) 誤って折り畳まれたタンパク質の凝集を防止する；及び／又は(iv) タンパク質に少なくとも一部の野生型機能及び／又は活性を回復させる又は増強する、小分子、タンパク質、ペプチド、核酸、炭水化物等を含めた任意の分子を指す。例えば -Gal A に特異的に結合する化合物とは、それが一般的な関連する又は無関係の酵素群でなく、その酵素に結合してシャペロン効果を及ぼすことを意味する。より具体的には、この用語は、BiPなどの内因性シャペロン、又はグリセロール、DMSO若しくは重水など、様々なタンパク質に対する非特異的シャペロン活性を実証している非特異的作用物質、即ち化学的シャペロンは指さない。本発明の1つ以上の実施形態において、PCは可逆的競合阻害薬であつてもよい。

【0040】

酵素の「競合阻害薬」は、酵素基質の化学構造及び分子構造に構造的に類似していて、基質とほぼ同じ位置でその酵素に結合する化合物を指し得る。従って、阻害薬は基質分子と同じ活性部位に関して競合し、ひいては K_m を増加させる。競合阻害は、通常、阻害薬に取って代わるのに十分な基質分子が利用可能であるならば可逆的であり、即ち競合阻害薬は可逆的に結合することができる。従って、酵素阻害の量は、阻害薬濃度、基質濃度、並びに活性部位に対する阻害薬及び基質の相対的親和性に依存する。

【0041】

本明細書で使用されるとき、用語「特異的に結合する」は、薬理学的シャペロンと -Gal Aなどのタンパク質との相互作用、具体的には、薬理学的シャペロンとの接触に直接関与するタンパク質中のアミノ酸残基との相互作用を指す。薬理学的シャペロンは標的タンパク質、例えば -Gal A に特異的に結合して、一般的な関連する又は無関係のタンパク質群でなく、そのタンパク質にシャペロン効果を及ぼす。所与の薬理学的シャペロンと相互作用するタンパク質中のアミノ酸残基は、タンパク質の「活性部位」の範囲内にあっても、又はなくてもよい。特異的結合は、ルーチンの結合アッセイによるか、又は構造研究、例えば共結晶化、NMRなどによって評価することができる。 -Gal A の活性部位は基質結合部位である。

【0042】

「 -Gal A 活性欠損」は、ファブリー病又は任意の他の疾患（特に血液疾患）を有しない又はそれを有する疑いがない正常な個体の活性と（同じ方法を用いて）比較したとき正常範囲を下回る患者からの細胞の -Gal A 活性を指す。

【0043】

本明細書で使用されるとき、用語「 -Gal A 活性を増強する」又は「 -Gal A 活性を增加させる」は、 -Gal A に特異的な薬理学的シャペロンと接触していない細胞（好ましくは同じ細胞型のもの、又は同じ細胞であって、例えばより早い時期のもの）における量と比べて、 -Gal A に特異的な薬理学的シャペロンと接触した細胞において安定したコンホメーションをとる -Gal A の量を増加させることを指す。この用語はまた、そのタンパク質に特異的な薬理学的シャペロンと接触していない -Gal A のトラフィッキングと比べて、 -Gal A に特異的な薬理学的シャペロンと接触した細胞においてリソソームへの -Gal A のトラフィッキングを増加させることも指す。これらの用語は、野生型及び突然変異体の両方の -Gal A を指す。一実施形態において、細胞における -Gal A 量の増加は、PCで処理した細胞からのライセート中の人工基質の加水分解を測定することにより測定される。加水分解の増加が -Gal A 活性の増加の指標である。

【0044】

用語「 -Gal A 活性」は、細胞における野生型 -Gal A の正常な生理学的機能を指す。例えば、 -Gal A 活性には GL-3 の加水分解が含まれる。

【0045】

10

20

30

40

50

「奏効例」は、例えばファブリー病など、リソソーム蓄積障害と診断された、又はそれ有する疑いがある個体であって、その細胞が P Cとの接触に応答して、それぞれ、 - G a 1 A 活性の十分な増加、及び / 又は症状の軽減又は代用マーカーの改善を呈する個体である。ファブリーの代用マーカーの改善の非限定的な例は、 l y s o - G b 3 及び米国特許出願公開第 2 0 1 0 - 0 1 1 3 5 1 7 号明細書（本明細書によって全体として参照により援用される）に開示されるものである。

【 0 0 4 6 】

米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 1 3 5 1 7 号明細書に開示されるファブリー病の代用マーカーの改善の非限定的な例としては、細胞（例えば、線維芽細胞）及び組織における - G a 1 A レベル又は活性の増加； G L - 3 蓄積の減少； ホモシステイン及び血管細胞接着分子 - 1 (V C A M - 1) の血漿濃度の低下； 心筋細胞及び弁線維細胞内における G L - 3 蓄積の低下； 血漿グロボトリアオシリスフィンゴシン (l y s o - G b 3) の減少； 心肥大（特に左心室）の減少、弁閉鎖不全、及び不整脈の軽減； タンパク尿の軽減； C T H、ラクトシルセラミド、セラミドなどの脂質の尿中濃度の低下、並びにグルコシルセラミド及びスフィンゴミエリンの尿中濃度の増加； 糸球体上皮細胞に層状封入体（ゼブラ小体）なし； 腎機能の改善； 発汗低下の緩和； 被角血管腫なし； 及び高周波感音難聴、進行性難聴、突発性難聴、又は耳鳴りなどの聽力異常の改善が挙げられる。10 神経症状の改善としては、一過性脳虚血発作 (T I A) 又は脳卒中の予防； 及び先端感覚異常（肢端の灼熱痛又は刺痛）として現れる神経因性疼痛の軽減が挙げられる。ファブリー病を判定し得る別種の臨床マーカーは、有害心血管症状の有病率である。ファブリー病によく見られる心臓関連の徵候及び症状としては、左室肥大、弁膜症（特に僧帽弁逸脱及び / 又は逆流）、早期冠動脈疾患、アンギナ、心筋梗塞、伝導異常、不整脈、うっ血性心不全が挙げられる。20

【 0 0 4 7 】

語句「薬学的に許容可能」は、生理学的に忍容可能な、且つ典型的にはヒトへの投与時に有害な反応を生じさせない分子実体及び組成物を指す。一部の実施形態において、本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能」は、動物、より詳細にはヒトにおける使用が連邦政府若しくは州政府の規制機関によって承認されている、又は米国薬局方若しくは他的一般に認められている薬局方に掲載されていることを意味する。医薬担体に関して用語「担体」は、化合物がそれと共に投与される希釈剤、補助剤、賦形剤、又は媒体を指す。かかる医薬担体は、水及び油などの滅菌液であってもよい。担体としては好ましくは、特に注射溶液用に、水又は水溶液、生理食塩溶液並びにデキストロース及びグリセロール水溶液が利用される。好適な医薬担体については、“ Remington's Pharmaceutical Sciences ” by E . W . Martin , 18 th Edition、又は他の版に記載されている。30

【 0 0 4 8 】

用語「酵素補充療法」又は「 E R T 」は、非天然の精製酵素をかかる酵素が欠損した個体に導入することを指す。投与されるタンパク質は、天然の供給源から又は組換え発現によって（以下に更に詳細に記載するとおり）入手されてもよい。この用語はまた、本来であれば精製酵素の投与が必要な、又はそれから利益を得る個体、例えば酵素欠乏を患っている個体において精製酵素を導入することも指す。導入される酵素は、インピトロで作製された精製組換え酵素であってもよく、又は単離された組織又は体液、例えば胎盤又は動物乳などから精製された、又は植物から精製されたタンパク質であってもよい。40

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用されるとき、用語「単離された」は、言及されている材料が、それが通常見出される環境から取り出されることを意味する。従って、単離された生物学的材料は、細胞成分、即ちその材料が見出される又は產生される細胞の構成成分を含まないものであり得る。核酸分子の場合、単離核酸には、 P C R 産物、ゲル上の m R N A バンド、 c D N A 、又は制限酵素断片が含まれる。別の実施形態において、単離核酸は、好ましくは、それが見出され得る染色体から切り出され、より好ましくは、染色体中に見出されるとき50

その単離核酸分子に含まれる遺伝子の上流又は下流に位置する非調節領域、非コード領域、又は他の遺伝子ともはやつながっていない。更に別の実施形態において、単離核酸は1つ以上のイントロンを欠いている。単離核酸は、プラスミド、コスミド、人工染色体などに挿入される配列を含む。従って、具体的な実施形態において、組換え核酸は単離核酸である。単離タンパク質は、他のタンパク質又は核酸、又は両方と、細胞においてそれが結び付いているものと、又はそれが膜結合性タンパク質である場合には細胞膜と結び付いていてもよい。単離細胞小器官、細胞、又は組織は、生物においてそれが見出される解剖学的部位から取り出される。単離材料は、必須ではないが、精製されてもよい。

【 0 0 5 0 】

用語「約」及び「近似的に」は、概して、計測の性質又は精度を所与として、計測した量の許容可能な誤差程度を意味するものとする。典型的な例示的誤差程度は、所与の値又は値の範囲の20パーセント(%)以内、好ましくは10%以内、及びより好ましくは5%以内である。或いは、特に生体系において、用語「約」及び「近似的に」は、所与の値のオーダー内、好ましくは10倍又は5倍以内、及びより好ましくは2倍以内の値を意味し得る。本明細書に提供される数量は、特に明記しない限り近似であり、つまり、明示的に記載されないときも用語「約」又は「近似的に」が暗示され得る。

10

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用されるとき、用語「遊離塩基当量」又は「F B E」は、ミガラスタッフ又はその塩に存在するミガラスタッフの量を指す。換言すれば、用語「F B E」は、ミガラスタッフ遊離塩基の量、又はミガラスタッフの塩によって提供されるミガラスタッフ遊離塩基の当量のいずれかを意味する。例えば、塩酸塩の重量に起因して、僅か150mgのミガラスタッフ塩酸塩が、123mgの遊離塩基形態のミガラスタッフと同程度のミガラスタッフを提供する。他の塩は、塩の分子量に応じて異なる換算係数を有することが予想される。

20

【 0 0 5 2 】

用語「ミガラスタッフ」は、具体的に反する旨が指示されない限り、ミガラスタッフ遊離塩基又はその薬学的に許容可能な塩(例えば、ミガラスタッフHCl)を包含する。

【 0 0 5 3 】

ファブリー病

ファブリー病は、まれな進行性の重篤なX連鎖性リソソーム蓄積障害である。GLA遺伝子の突然変異が、スフィンゴ糖脂質代謝に必要なリソソーム酵素 β -Gal Aの欠損を引き起こす。幼児期に始まる β -Gal A活性の低下が、GL-3及び血漿lysophosphatidylglycerolを含めたスフィンゴ糖脂質の蓄積を引き起こし、疼痛、胃腸症状、腎不全、心筋症、脳血管イベント、及び早期の死亡を含めたファブリー病の症状及び致死的続発症につながる。早期の療法開始及び生涯にわたる治療が、疾患の進行を遅らせ、平均余命を延ばす機会を提供する。

30

【 0 0 5 4 】

ファブリー病は様々な疾患重症度及び発症年齢を包含するが、従来、2つの主要な表現型、「古典型」と「遅発型」に分けられている。古典型表現型は主に、 β -Gal A活性が検出不能乃至低く、且つ腎臓、心臓及び/又は脳血管症状の発症が早い男性のものと見なされている。遅発型表現型は主に、残存 β -Gal A活性がより高く、これらの疾患症状の発症がより遅い男性のものと見なされている。ヘテロ接合女性保因者は、典型的には遅発型表現型を発現するが、X染色体不活性化のパターンに応じて古典型表現型もまた呈し得る。

40

【 0 0 5 5 】

ファブリー病の原因となるGLA突然変異は800超同定されている。約60%が、 β -Gal A酵素に单一アミノ酸置換をもたらすミスセンス突然変異である。ミスセンスGLA突然変異は、多くの場合に、異常に折り畳まれた不安定な形態の β -Gal Aの産生をもたらし、その大部分が古典型表現型に関連している。小胞体における正常な細胞品質管理機構は、これらの異常なタンパク質がリソソームに移動するのを阻止し、それら

50

を早期分解及び除去の標的とする。多くのミスセンス突然変異形態が、 - G a l A 特異的薬理学的シャペロンであるミガラスタッフの標的である。

【 0 0 5 6 】

ファブリー病の臨床症状は幅広い重症度にわたり、患者の残存 - G A L レベルとおおよそ相関している。現在治療を受けている患者の大多数は古典型ファブリー病患者と称され、そのほとんどが男性である。これらの患者は、腎臓、心臓及び脳を含む様々な器官に疾患を生じ、疾患症状は初め青年期に出現し、典型的には 30 歳代又は 40 歳代に死亡するまで重症度が進行する。幾つもの最近の研究から、心機能又は腎機能障害及び脳卒中など、通常は成人期に初めて出現する様々なファブリー病症状を有する診断未確定の男性及び女性が多数いることが示唆される。遅発型ファブリー病と称されるこの種のファブリー病者は、古典型ファブリー病患者よりも残存 - G A L レベルが高い傾向がある。遅発型ファブリー病者は、典型的には成人期に初めて疾患症状を経験し、左心室の肥大又は進行性腎不全など、単一の器官に集中した疾患症状を有することが多い。加えて、遅発型ファブリー病はまた、原因不明の脳卒中の形でも見られ得る。

10

【 0 0 5 7 】

ファブリー患者は進行性腎臓機能障害を有し、未治療の患者は 40 歳代までに末期腎機能障害を呈する。 - G a l A 活性の欠損は、腎臓の細胞を含め、多くの細胞型におけるグロボトリアオシルセラミド (G b 3) 及び関連するスフィンゴ糖脂質の蓄積につながる。 G b 3 は、タコ足細胞、遠位尿細管及びヘンレ係締の上皮細胞及び尿細管細胞に蓄積する。腎機能の機能障害はタンパク尿及び糸球体濾過率の低下として現れ得る。

20

【 0 0 5 8 】

ファブリー病は進行性の腎機能悪化を引き起こし得るため、腎機能障害者における候補治療剤の薬物動態 (P K) を理解することが重要であり、主に腎排泄によって除去される治療剤については特にそうである。腎機能の機能障害は、毒性となるレベルに至る治療剤の蓄積につながり得る。

【 0 0 5 9 】

ファブリー病はまれであり、多くの臓器が関わり、発症年齢の範囲が幅広く、及び不均一であるため、適切な診断は難題である。医療専門家の間でも認知度が低く、誤診が頻繁に起こる。ファブリー病の診断は、ほとんどの場合、患者が症状を示した後に、突然変異解析と併せて血漿又は末梢白血球 (W B C) における - G a l A 活性の低下に基づき確認される。女性では、保因者の一部の細胞におけるランダムな X 染色体不活性化に起因して保因者女性の酵素的同定の信頼性が低いため、診断は更に一層難題である。例えば、一部の絶対的保因者（古典型罹患男性の娘）は、正常から極めて低い活性にまで及ぶ - G a l A 酵素活性を有する。保因者は白血球では正常な - G a l A 酵素活性を有し得るため、正確な保因者同定及び / 又は診断を与えるのは、遺伝子検査による - G a l A 突然変異の同定のみである。

30

【 0 0 6 0 】

ミガラスタッフが適用可能と見なされる - ガラクトシダーゼ A の突然変異形態は、優良試験所基準 (G L P) でバリデーションされたインビトロアッセイ (G L P H E K 又はミガラスタッフ適用可能性アッセイ) に従い H E K - 293 細胞で突然変異形態の - ガラクトシダーゼ A を発現させたとき（「 H E K アッセイ」と称される）、野生型 (W T) の 1.20 倍の相対的増加 (+ 10 μ M ミガラスタッフ) 及び 3.0 % の絶対的増加 (+ 10 μ M ミガラスタッフ) を示すものとして定義される。かかる突然変異は、本明細書では「 H E K アッセイ適用可能」突然変異とも称される。

40

【 0 0 6 1 】

治療開始前に酵素の増強を判定する先行のスクリーニング方法が提供されている。例えば、 H E K - 293 細胞を使用したアッセイが、所与の突然変異が薬理学的シャペロン（例えばミガラスタッフ）治療に応答性かどうかを予測するため臨床試験において利用されている。このアッセイでは、 c D N A コンストラクトを作成する。 H E K - 293 細胞において対応する - G a l A 突然変異形態を一過性に発現させる。次に細胞を ± ミガラ

50

スタッフ (17 nM ~ 1 mM) で 4 ~ 5 日間インキュベートする。その後、合成蛍光発生基質 (4-MU-Gal) を使用するか、又はウエスタンプロットにより、細胞ライセート中の Gal A レベルを測定する。これは、疾患を引き起こす公知のミスセンス又は小型インフレーム挿入 / 欠失突然変異について行われている。これまでにこれらの方法を用いて PC (例えばミガラスタッフ) に応答性であると同定されている突然変異が、米国特許第 8,592,362 号明細書 (本明細書によって全体として参照により援用される) に列挙されている。

【0062】

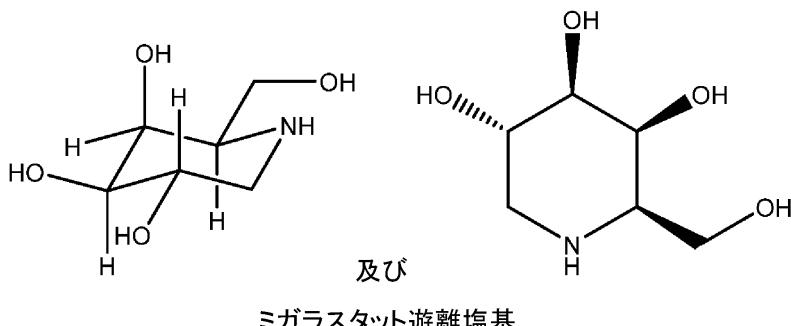
薬理学的シャペロン

LSD に関する酵素の小分子阻害薬の結合は、突然変異酵素及び対応する野生型酵素の両方の安定性を増加させることができる (米国特許第 6,274,597 号明細書; 同第 6,583,158 号明細書; 同第 6,589,964 号明細書; 同第 6,599,919 号明細書; 同第 6,916,829 号明細書、及び同第 7,141,582 号明細書を参照のこと、全て参照により本明細書に援用される)。詳細には、幾つかの標的リソーム酵素の特異的で選択的な競合阻害薬であるグルコース及びガラクトースの小分子誘導体を投与すると、インビトロで細胞内の酵素の安定性が有効に増加し、ひいてはリソームへの酵素のトラフィッキングが増加した。従って、リソーム内の酵素量が増加することにより、酵素基質の加水分解が増加するものと予想される。この戦略の背後にあった当初の理論は以下のとおりであった: 突然変異酵素タンパク質は ER において不安定であるため (Ishii et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1996; 220: 812 - 815)、酵素タンパク質は正常な輸送経路 (ER ゴルジ体 エンドソーム リソーム) において遅れ、早まって分解される。従って、突然変異酵素に結合してその安定性を増加させる化合物が酵素の「シャペロン」として働き、ER を出てリソームに移ることのできる量を増加させ得る。加えて、一部の野生型タンパク質のフォールディング及びトラフィッキングは不完全で、場合によっては一部の野生型タンパク質の最大 70% がその最終的な細胞部位に到達する前に分解されるため、シャペロンを野生型酵素の安定化に使用して、ER を出てリソームに輸送されることのできる酵素の量を増加させることができる。

【0063】

1 つ以上の実施形態において、薬理学的シャペロンはミガラスタッフ又はその塩を含む。1-DGJ 又は (2R,3S,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン (piperidine)-3,4,5-トリオールとしても知られる化合物ミガラスタッフは、以下の化学式を有する化合物である:

【化1】



【0064】

本明細書で考察するとおり、ミガラスタッフの薬学的に許容可能な塩もまた本発明において使用し得る。ミガラスタッフの塩が使用されるとき、塩の投薬量は、ミガラスタッフ遊離塩基が使用されたならば受け取ったであろう量と等価な用量のミガラスタッフを患者が受け取るように調整されることになる。ミガラスタッフの薬学的に許容可能な塩の一例

10

20

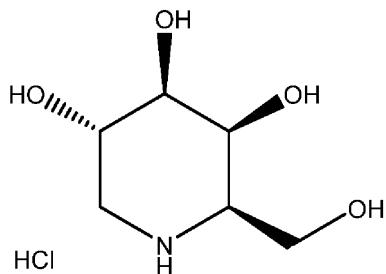
30

40

50

は、ミガラスタッフHClである：

【化2】



ミガラスタッフHCl

10

【0065】

ミガラスタッフは低分子量イミノ糖であり、GL-3の末端ガラクトースの類似体である。インビトロ及びインビボでの薬理学的研究から、ミガラスタッフが薬理学的シャペロンとして働き、野生型(WT) - Gal A 及び特異的突然変異形態の - Gal A (その遺伝子型はHEKアッセイ適用可能突然変異と称される)の活性部位に高親和性で選択的且つ可逆的に結合することが実証されている。ミガラスタッフが結合すると、これらの突然変異形態の - Gal A が小胞体において安定し、リソソームへのその適切なトラフィッキングが促進され、リソソームでミガラスタッフが解離することにより、 - Gal A が GL-3 及び他の基質レベルを低下させることができになる。ファブリー病患者の約 30 ~ 50 % が HEKアッセイ適用可能突然変異を有する；その大多数がこの疾患の古典型表現型に関連する。HEKアッセイ適用可能突然変異のリストには、少なくとも以下の表1に掲載される突然変異が含まれる。1つ以上の実施形態において、同じ染色体上に二重突然変異が存在する場合(男性及び女性)、当該の患者は、表1の1つのエントリにその二重突然変異が存在する場合に(例えば、D55V / Q57L)、HEKアッセイ適用可能と見なされる。一部の実施形態において、二重突然変異が異なる染色体上に存在する場合(女性のみ)、当該の患者は、表1に個々の突然変異のいずれか一方が存在する場合にHEKアッセイに適用可能と見なされる。以下の表1に加えて、HEKアッセイ適用可能突然変異についてはまた、GALAFOLD(商標)が使用を承認されている様々な国におけるGALAFOLD(商標)の製品特性及び/又は処方情報の概要、又はウェブサイトwww.galafoldamenabilitytable.com(これらの各々は本明細書によって全体として参照により援用される)も参照することができる。

20

【0066】

30

40

50

【表 1】

表 1: 適用可能な突然変異

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.13A>G	c.A13G	N5D
c.15C>G	c.C15G	N5K
c.16C>A	c.C16A	P6T
c.16C>T	c.C16T	P6S
c.17C>A	c.C17A	P6Q
c.17C>G	c.C17G	P6R
c.17C>T	c.C17T	P6L
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

【 0 0 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 2】

表1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.29T>C	c.T29C	L10P
c.29T>G	c.T29G	L10R
c.31G>A	c.G31A	G11S
c.31G>C	c.G31C	G11R
c.31G>T	c.G31T	G11C
c.32G>A	c.G32A	G11D
c.32G>T	c.G32T	G11V
c.34T>A	c.T34A	C12S
c.34T>C	c.T34C	C12R
c.34T>G	c.T34G	C12G
c.35G>A	c.G35A	C12Y
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.38C>A	c.C38A	A13E
c.38C>G	c.C38G	A13G
c.40C>G	c.C40G	L14V
c.40C>T	c.C40T	L14F
c.41T>A	c.T41A	L14H
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.49C>A	c.C49A	R17S
c.49C>G	c.C49G	R17G
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

10

20

30

40

【0068】

50

【表3】

表1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.70T>A	c.T70C 又は c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.71G>C	c.G71C	W24S
c.72G>C 又は c.72G>T	c.G72C 又は c.G72T	W24C
c.73G>C	c.G73C	D25H
c.77T>A	c.T77A	I26N
c.79C>A	c.C79A	P27T
c.79C>G	c.C79G	P27A
c.79C>T	c.C79T	P27S
c.80C>T	c.C80T	P27L
c.82G>C	c.G82C	G28R
c.82G>T	c.G82T	G28W
c.83G>A	c.G83A	G28E
c.85G>C	c.G85C	A29P
c.86C>A	c.C86A	A29D
c.86C>G	c.C86G	A29G
c.86C>T	c.C86T	A29V

10

20

30

40

【0069】

50

【表4】

表1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.102T>A	c.T102G 又は c.T102A	N34K
c.103G>C 又は c.103G>A	c.G103C 又は c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.106T>A	c.T106A	L36M
c.106T>G	c.T106G	L36V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C 又は c.108G>T	c.G108C 又は c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.109G>T	c.G109T	A37S

10

20

30

40

【0070】

50

【表 5】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.124A>T	c.A124C 又は 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 又は c.126G>C 又は c.126G>T	c.G126A 又は c.G126C 又は c.G126T	M42I
c.128G>C	c.G128C	G43A
c.133C>A	c.C133A	L45M
c.133C>G	c.C133G	L45V
c.136C>A	c.C136A	H46N
c.136C>G	c.C136G	H46D

10

20

30

40

【0071】

50

【表 6】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.153G>T 又は c.153G>C	c.G153A 又は c.G153T 又は 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 又は c.159C>A	c.C159G 又は 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

10

20

30

40

【0072】

50

【表 7】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.165C>G	c.C165G	D55E
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.168C>G	c.C168G	C56W
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.172G>A	c.G172A	E58K
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.175G>C	c.G175C	E59Q
c.176A>C	c.A176C	E59A
c.176A>G	c.A176G	E59G
c.176A>T	c.A176T	E59V
c.177G>C	c.G177C	E59D
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>G	c.C178G	P60A
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

10

20

30

40

【0073】

50

【表 8】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.185C>T	c.C185T	S62F
c.190A>C	c.A190C	I64L
c.190A>G	c.A190G	I64V
c.193A>G	c.A193G	S65G
c.193A>T	c.A193T	S65C
c.195T>A	c.T195A	S65R
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.197A>T	c.A197T	E66V
c.198G>C	c.G198C	E66D
c.199A>C	c.A199C	K67Q
c.199A>G	c.A199G	K67E
c.200A>C	c.A200C	K67T
c.200A>T	c.A200T	K67M
c.201G>C	c.G201C	K67N
c.202C>A	c.C202A	L68I
c.205T>A	c.T205A	F69I
c.206T>A	c.T206A	F69Y
c.207C>A 又は c.207C>G	c.C207A 又は 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

10

20

30

40

【0074】

【表 9】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.214A>T	c.A214T	M72L
c.215T>C	c.T215C	M72T
c.216G>A 又は c.216G>T 又は c.216G>C	c.G216A 又は c.G216T 又は 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
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

10

20

30

40

【0075】

50

【表 10】

表1

スクレオチド変化	スクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>C	c.G239C	G80A
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.242G>T	c.G242T	W81L
c.244A>G	c.A244G	K82E
c.245A>C	c.A245C	K82T
c.245A>G	c.A245G	K82R
c.245A>T	c.A245T	K82M
c.246G>C	c.G246C	K82N
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.248A>C	c.A248C	D83A
c.248A>G	c.A248G	D83G
c.248A>T	c.A248T	D83V
c.249T>A	c.T249A	D83E
c.250G>A	c.G250A	A84T
c.250G>C	c.G250C	A84P
c.250G>T	c.G250T	A84S
c.251C>A	c.C251A	A84E
c.251C>G	c.C251G	A84G
c.251C>T	c.C251T	A84V
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255 G	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

10

20

30

40

【0076】

50

【表 1 】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.257A>T	c.A257T	Y86F
c.260A>G	c.A260G	E87G
c.261G>C 又は c.261G>T	c.G261C 又は 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 又は c.288G>T 又は c.288G>C	c.G288A 又は c.G288T 又は c.G288C	M96I
c.289G>A	c.G289A	A97T
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.289G>T	c.G289T	A97S
c.290C>A	c.C290A	A97D
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.293C>A	c.C293A	P98H
c.293C>G	c.C293G	P98R
c.293C>T	c.C293T	P98L
c.295C>G	c.C295G	Q99E

10

20

30

40

【 0 0 7 7 】

50

【表 1 2】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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
c.320A>G	c.A320G	Q107R

10

20

30

40

【0078】

50

【表 1 3】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.339T>A 又は c.339T>G	c.T337C 又は c.T339A 又は 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

10

20

30

40

【0079】

50

【表 1 4】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.367T>A	c.T367A	Y123N
c.367T>G	c.T367G	Y123D
c.368A>C	c.A368C	Y123S
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.368A>T	c.A368T	Y123F
c.370G>A	c.G370A	V124I
c.371T>G	c.T371G	V124G
c.373C>A	c.C373A	H125N
c.373C>G	c.C373G	H125D
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>G	c.A374G	H125R
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.376A>T	c.A376T	S126C
c.377G>T	c.G377T	S126I
c.379A>G	c.A379G	K127E
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.383G>C	c.G383C	G128A
c.385C>G	c.C385G	L129V
c.388A>C	c.A388C	K130Q
c.389A>T	c.A389T	K130M
c.390G>C	c.G390C	K130N
c.391C>G	c.C391G	L131V
c.397A>C	c.A397C	I133L
c.397A>G	c.A397G	I133V
c.397A>T	c.A397T	I133F
c.398T>C	c.T398C	I133T
c.399T>G	c.T399G	I133M

10

20

30

40

【0 0 8 0】

50

【表 1 5】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.[399T>G; 434T>C]	c.T399G/T434C	I133M/F145S
c.403G>A	c.G403A	A135T
c.403G>T	c.G403T	A135S
c.404C>A	c.C404A	A135E
c.404C>G	c.C404G	A135G
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.406G>A	c.G406A	D136N
c.407A>C	c.A407C	D136A
c.407A>T	c.A407T	D136V
c.408T>A 又は c.408T>G	c.T408A 又は 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

10

20

30

40

【0081】

50

【表 1 6】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.428C>A	c.C428A	A143E
c.428C>G	c.C428G	A143G
c.428C>T	c.C428T	A143V
c.430G>A	c.G430A	G144S
c.430G>C	c.G430C	G144R
c.430G>T	c.G430T	G144C
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>C	c.G431C	G144A
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.433T>G	c.T433G	F145V
c.434T>A	c.T434A	F145Y
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.434T>G	c.T434G	F145C
c.435C>G	c.C435G	F145L
c.436C>A	c.C436A	P146T
c.436C>G	c.C436G	P146A
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>A	c.C437A	P146H
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.437C>T	c.C437T	P146L
c.440G>C	c.G440C	G147A
c.442A>G	c.A442G	S148G
c.442A>T	c.A442T	S148C
c.443G>C	c.G443C	S148T
c.446T>G	c.T446G	F149C
c.449G>A	c.G449A	G150E
c.449G>T	c.G449T	G150V

10

20

30

40

【0 0 8 2】

50

【表 1 7】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.465T>G	c.T465A 又は c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>G	c.C467G	A156G
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.469C>A	c.C469A	Q157K
c.469C>G	c.C469G	Q157E
c.470A>C	c.A470C	Q157P
c.470A>T	c.A470T	Q157L
c.471G>C 又は c.471G>T	c.G471C 又は 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

10

20

30

40

【0 0 8 3】

50

【表 1 8】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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
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

10

20

30

40

【0 0 8 4】

50

【表 1 9】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.525C>A	c.C525G 又は 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

【0 0 8 5】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.530T>G	c.T530G	L177W
c.531G>C	c.G531C	L177F
c.532G>A	c.G532A	E178K
c.532G>C	c.G532C	E178Q
c.533A>C	c.A533C	E178A
c.533A>G	c.A533G	E178G
c.538T>A	c.T538A	L180M
c.538T>G	c.T538G	L180V
c.539T>C	c.T539C	L180S
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C 又は c.540G>T	c.G540C 又は 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

10

20

30

40

【0 0 8 6】

50

【表 2 1】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.554A>C	c.A554C	K185T
c.554A>T	c.A554T	K185M
c.555G>C	c.G555C	K185N
c.556C>A	c.C556A	H186N
c.556C>G	c.C556G	H186D
c.556C>T	c.C556T	H186Y
c.557A>T	c.A557T	H186L
c.558C>G	c.C558G	H186Q
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>T	c.A559T	M187L
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T 又は c.561G>A 又は c.561G>C	c.G561T 又は c.G561A 又は 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 又は c.567G>T	c.G567C 又は 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

10

20

30

40

【0087】

50

【表 2 2】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.571C>A	c.C571A	L191M
c.571C>G	c.C571G	L191V
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.574A>C	c.A574C	N192H
c.574A>G	c.A574G	N192D
c.575A>C	c.A575C	N192T
c.575A>G	c.A575G	N192S
c.576T>A	c.T576A	N192K
c.577A>G	c.A577G	R193G
c.577A>T	c.A577T	R193W
c.578G>C	c.G578C	R193T
c.578G>T	c.G578T	R193M
c.580A>C	c.A580C	T194P
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.580A>T 又は c.581C>G	c.A580T 又は 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

10

20

30

40

【0 0 8 8】

50

【表 2 3】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.590G>C	c.G590C	S197T
c.590G>T	c.G590T	S197I
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.593T>G	c.T593G	I198S
c.594T>G	c.T594G	I198M
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.595G>C	c.G595C	V199L
c.596T>A	c.T596A	V199E
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.598T>A	c.T598A	Y200N
c.599A>C	c.A599C	Y200S
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.601T>A	c.T601A	S201T
c.601T>G	c.T601G	S201A
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>G	c.C602G	S201C
c.602C>T	c.C602T	S201F
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 又は c.609G>T	c.G609C 又は 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

10

20

30

40

【0 0 8 9】

50

【表 2 4】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.616C>A	c.C616A	L206I
c.616C>G	c.C616G	L206V
c.616C>T	c.C616T	L206F
c.617T>A	c.T617A	L206H
c.617T>G	c.T617G	L206R
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.620A>T	c.A620T	Y207F
c.623T>A	c.T623A	M208K
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.625T>A	c.T625A	W209R
c.625T>G	c.T625G	W209G
c.627G>C	c.G627C	W209C
c.628C>A	c.C628A	P210T
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>A	c.C629A	P210H
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.631T>C	c.T631C	F211L
c.631T>G	c.T631G	F211V
c.632T>A	c.T632A	F211Y
c.632T>C	c.T632C	F211S
c.632T>G	c.T632G	F211C
c.635A>C	c.A635C	Q212P
c.636A>T	c.A636T	Q212H
c.637A>C	c.A637C	K213Q
c.637A>G	c.A637G	K213E
c.638A>G	c.A638G	K213R

10

20

30

40

【0090】

50

【表 2 5】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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
c.650C>T	c.C650T	T217I
c.652G>A	c.G652A	E218K

10

20

30

40

【0091】

50

【表 2 6】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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

10

20

30

40

【0 0 9 2】

50

【表 2 7】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.679C>G	c.C679G	R227G
c.682A>C	c.A682C	N228H
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>C	c.A683C	N228T
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.683A>T	c.A683T	N228I
c.685T>A	c.T685A	F229I
c.686T>A	c.T686A	F229Y
c.686T>C	c.T686C	F229S
c.687T>A 又は c.687T>G	c.T687A 又は 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

10

20

30

40

【0093】

50

【表 2 8】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.713G>C	c.G713C	S238T
c.713G>T	c.G713T	S238I
c.715A>T	c.A715T	I239L
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.718A>G	c.A718G	K240E
c.719A>G	c.A719G	K240R
c.719A>T	c.A719T	K240M
c.720G>C 又は c.720G>T	c.G720C 又は 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 又は c.729G>T	c.G729C 又は c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.730G>T	c.G730T	D244Y

10

20

30

40

【0094】

50

【表 2 9】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.731A>C	c.A731C	D244A
c.731A>G	c.A731G	D244G
c.731A>T	c.A731T	D244V
c.732C>G	c.C732G	D244E
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.735G>C	c.G735C	W245C
c.736A>G	c.A736G	T246A
c.737C>A	c.C737A	T246K
c.737C>G	c.C737G	T246R
c.737C>T	c.C737T	T246I
c.739T>A	c.T739A	S247T
c.739T>G	c.T739G	S247A
c.740C>A	c.C740A	S247Y
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.740C>T	c.C740T	S247F
c.742T>G	c.T742G	F248V
c.743T>A	c.T743A	F248Y
c.743T>G	c.T743G	F248C
c.744T>A	c.T744A	F248L
c.745A>C	c.A745C	N249H
c.745A>G	c.A745G	N249D
c.745A>T	c.A745T	N249Y
c.746A>C	c.A746C	N249T
c.746A>G	c.A746G	N249S
c.746A>T	c.A746T	N249I
c.747C>G 又は c.747C>A	c.C747G 又は c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.748C>G	c.C748G	Q250E

10

20

30

40

【0095】

50

【表 3 0】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.761-763del	c.760_762delGTT 又は c.761_763del	p.V254del
c.760G>T	c.G760T	V254F
c.761T>A	c.T761A	V254D
c.761T>C	c.T761C	V254A
c.761T>G	c.T761G	V254G
c.763G>A	c.G763A	D255N
c.763G>C	c.G763C	D255H
c.763G>T	c.G763T	D255Y
c.764A>C	c.A764C	D255A
c.764A>T	c.A764T	D255V
c.765T>A	c.T765A	D255E
c.766G>C	c.G766C	V256L
c.767T>A	c.T767A	V256D

10

20

30

40

【0096】

50

【表 3 1】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.772G>A	c.G772C 又は 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
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

10

20

30

40

【0097】

50

【表 3 2】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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

10

20

30

40

【0098】

50

【表 3 3】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.831G>T 又は c.831G>C	c.G831T 又は 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 又は c.840A>C	c.A840T 又は 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

10

20

30

40

【0099】

50

【表 3 4】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.862G>T	c.G862T	A288S
c.863C>G	c.C863G	A288G
c.863C>T	c.C863T	A288V
c.865A>C	c.A865C	I289L
c.865A>G	c.A865G	I289V
c.866T>C	c.T866C	I289T
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C 又は c.868A>T	c.A868C 又は c.A868T	M290L
c.868A>G	c.A868G	M290V
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A 又は c.870G>C 又は c.870G>T	c.G870A 又は c.G870C 又は 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

10

20

30

40

【 0 1 0 0 】

50

【表 3 5】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T 又は c.886A>C	c.A886T or c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A 又は c.888G>T 又は c.888G>C	c.G888A 又は c.G888T 又は c.G888C	M296I
c.889T>A	c.T889A	S297T
c.892A>G	c.A892G	N298D
c.893A>C	c.A893C	N298T
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.893A>T	c.A893T	N298I
c.895G>A	c.G895A	D299N
c.895G>C	c.G895C	D299H
c.897C>G 又は c.897C>A	c.C897G 又は 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

10

20

30

40

【0 1 0 1】

50

【表 3 6】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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
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 又は c.924A>C	c.A924T 又は 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

10

20

30

40

【0 1 0 2】

50

【表 3 7】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.936G>C	c.G936T 又は c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.938A>T	c.A938T	D313V
c.939T>A	c.T939A	D313E
c.940A>G	c.A940G	K314E
c.941A>C	c.A941C	K314T
c.941A>T	c.A941T	K314M
c.942G>C	c.G942C	K314N
c.943G>A	c.G943A	D315N
c.943G>C	c.G943C	D315H
c.943G>T	c.G943T	D315Y
c.944A>C	c.A944C	D315A
c.944A>G	c.A944G	D315G
c.944A>T	c.A944T	D315V
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.946G>C	c.G946C	V316L
c.947T>C	c.T947C	V316A
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.949A>C	c.A949C	I317L
c.949A>G	c.A949G	I317V
c.950T>C	c.T950C	I317T

10

20

30

40

【0 1 0 3】

50

【表 3 8】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.963G>T	c.G963C 又は 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 又は c.966C>G	c.C966A 又は c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.970T>G	c.T970G	L324V
c.971T>G	c.T971G	L324W
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.973G>T	c.G973T	G325C

10

20

30

40

【0 1 0 4】

50

【表 3 9】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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 又は c.978G>T	c.G978C 又は 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

10

20

30

40

【0 1 0 5】

50

【表 4 0】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.995G>C	c.G995C	R332T
c.995G>T	c.G995T	R332I
c.996A>T	c.A996T	R332S
c.997C>G	c.C997G	Q333E
c.998A>C	c.A998C	Q333P
c.998A>T	c.A998T	Q333L
c.1000G>C	c.G1000C	G334R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1001G>T	c.G1001T	G334V
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y
c.1004A>C	c.A1004C	D335A
c.1004A>G	c.A1004G	D335G
c.1004A>T	c.A1004T	D335V
c.1005C>G	c.C1005G	D335E
c.1006A>G	c.A1006G	N336D
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y
c.1007A>C	c.A1007C	N336T
c.1007A>G	c.A1007G	N336S
c.1007A>T	c.A1007T	N336I
c.1009T>G	c.T1009G	F337V
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1010T>G	c.T1010G	F337C
c.1011T>A	c.T1011A	F337L
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>C	c.A1013C	E338A
c.1013A>G	c.A1013G	E338G
c.1013A>T	c.A1013T	E338V

10

20

30

40

【0 1 0 6】

50

【表 4 1】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1014A>T	c.A1014T	E338D
c.1015G>A	c.G1015A	V339M
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q
c.1022A>C	c.A1022C	E341A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1027C>G	c.C1027G	P343A
c.1027C>T	c.C1027T	P343S
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

10

20

30

40

【0 1 0 7】

50

【表 4 2】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1052T>C	c.T1052C	V351A
c.1054G>A	c.G1054A	A352T
c.1054G>T	c.G1054T	A352S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1057A>T	c.A1057T	M353L
c.1058T>A	c.T1058A	M353K
c.1058T>C	c.T1058C	M353T
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1061T>G	c.T1061G	I354R
c.1063A>C	c.A1063C	N355H
c.1063A>G	c.A1063G	N355D
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y
c.1064A>G	c.A1064G	N355S
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1067G>T	c.G1067T	R356L
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T 又は c.1074G>C	c.G1074T 又は c.G1074C	E358D
c.1075A>C	c.A1075C	I359L
c.1075A>G	c.A1075G	I359V
c.1075A>T	c.A1075T	I359F

10

20

30

40

【0108】

50

【表 4 3】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1076T>A	c.T1076A	I359N
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1076T>G	c.T1076G	I359S
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>C	c.G1078C	G360R
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1079G>C	c.G1079C	G360A
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1084C>G	c.C1084G	P362A
c.1084C>T	c.C1084T	P362S
c.1085C>A	c.C1085A	P362H
c.1085C>G	c.C1085G	P362R
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>A	c.C1087A	R363S
c.1087C>G	c.C1087G	R363G
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1088G>T	c.G1088T	R363L
c.1090T>C	c.T1090C	S364P
c.1091C>G	c.C1091G	S364C
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F
c.1096A>C	c.A1096C	T366P

10

20

30

40

【0 1 0 9】

50

【表 4 4】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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
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

10

20

30

40

【 0 1 1 0 】

50

【表 4 5】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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

10

20

30

40

【0 1 1 1】

50

【表 4 6】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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

10

20

30

40

【0 1 1 2】

50

【表 4 7】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1179G>C	c.G1179C	K393N
c.1180C>A	c.C1180A	L394I
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q
c.1181T>C	c.T1181C	L394P
c.1181T>G	c.T1181G	L394R
c.1183G>C	c.G1183C	G395R
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1186T>A	c.T1186A	F396I
c.1186T>G	c.T1186G	F396V
c.1187T>G	c.T1187G	F396C
c.1188C>G	c.C1188G	F396L
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1192G>C	c.G1192C	E398Q
c.1193A>G	c.A1193G	E398G
c.1195T>A	c.T1195A	W399R
c.1195T>G	c.T1195G	W399G
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

10

20

30

40

【0 1 1 3】

50

【表 4 8】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1201T>G	c.T1201G	S401A
c.1202_1203insGACTT C	c.1202_1203insGACT TC	p.T400_S401dup
c.1202C>T	c.C1202T	S401L
c.1204A>G	c.A1204G	R402G
c.1204A>T	c.A1204T	R402W
c.1205G>C	c.G1205C	R402T
c.1205G>T	c.G1205T	R402M
c.1206G>C	c.G1206C	R402S
c.1207T>G	c.T1207G	L403V
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1209A>T	c.A1209T	L403F
c.1210A>G	c.A1210G	R404G
c.1211G>A	c.G1211A	R404K
c.1211G>C	c.G1211C	R404T
c.1211G>T	c.G1211T	R404I
c.1212A>T	c.A1212T	R404S
c.1213A>G	c.A1213G	S405G
c.1216C>G	c.C1216G	H406D
c.1217A>T	c.A1217T	H406L
c.1218C>G	c.C1218G	H406Q
c.1219A>T	c.A1219T	I407L
c.1220T>C	c.T1220C	I407T
c.1221A>G	c.A1221G	I407M
c.1222A>C	c.A1222C	N408H
c.1222A>G	c.A1222G	N408D
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1223A>C	c.A1223C	N408T

【0 1 1 4】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
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
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

10

20

30

40

【0 1 1 5】

50

【表 5 0】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1252G>A	c.G1252A	E418K
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q
c.1253A>C	c.A1253C	E418A
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1254A>T	c.A1254T	E418D
c.1255A>G	c.A1255G	N419D
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y
c.1256A>C	c.A1256C	N419T
c.1256A>G	c.A1256G	N419S
c.1256A>T	c.A1256T	N419I
c.1258A>C	c.A1258C	T420P
c.1258A>T	c.A1258T	T420S
c.1259C>A	c.C1259A	T420K
c.1259C>G	c.C1259G	T420R
c.1261A>G	c.A1261G	M421V
c.1261A>T	c.A1261T	M421L
c.1262T>A	c.T1262A	M421K
c.1262T>C	c.T1262C	M421T
c.1262T>G	c.T1262G	M421R
c.1263G>C	c.G1263C	M421I
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P
c.1267A>T	c.A1267T	M423L
c.1268T>A	c.T1268A	M423K
c.1268T>C	c.T1268C	M423T
c.1269G>C	c.G1269C	M423I
c.1271C>T	c.C1271T	S424L
c.1275A>C	c.A1275C	L425F
c.1279G>A	c.G1279A	D427N

10

20

30

40

【0 1 1 6】

【表 5 1】

表 1

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1286T>G	c.T1286G	L429R

50

【0117】

ファブリー患者の腎機能

進行性の腎機能悪化はファブリー病の主要な合併症である。例えば、古典型ファブリー表現型に関連する患者は、透析又は腎移植につながり得る進行性腎機能障害を呈する。

【0118】

当該技術分野において腎機能の評価によく用いられる方法はGFRである。概して、GFRは、単位時間当たりに腎糸球体毛細血管からボーマン嚢へとろ過される体液容積である。臨床では、血清からのクレアチニンのクリアランスに基づきGFRの推算が行われる。推算糸球体濾過率(GFR)は、尿を採取して、所与の時間間隔で血液から取り除かれたクレアチニンの量を決定することにより推算し得る。年齢、体の大きさ及び性別もまた因子として含まれ得る。GFR数値が低いほど、腎臓損傷が進行している。

10

【0119】

一部の研究では、未治療のファブリー患者は平均して1年に7.0~18.9mL/min/1.73m²のGFRの悪化を経験し、一方、酵素補充療法(ERT)を受けている患者は平均して1年に2.0~2.7mL/min/1.73m²のGFRの悪化を経験し得ることが指摘されているが、より深刻なタンパク尿又はより重篤な慢性腎臓病を有する患者では、より急速な悪化が起こり得る。従って、療法を受けている患者であっても、患者の腎機能障害の経過を考慮するように治療薬の適切な用量を決定する必要がある。用量の調整を用いると、治療指数から外れるレベル又は患者が毒性を経験するレベルにまで治療薬が蓄積するのを回避することができる。

20

【0120】

推算GFR(eGFR)は、同位体希釈質量分析(IDMS)のトレーサブルな式を使用して血清クレアチニンから計算される。血清クレアチニンからの糸球体濾過率(GFR)の推算に最も一般的に用いられる式のうちの2つは、慢性腎臓病疫学共同研究(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: CKD-EPI)式及び腎疾患の食事改善療法(Modification of Diet in Renal Disease: MDRD)研究式である。MDRD研究式及びCKD-EPI式の両方とも、年齢、性別、及び人種についての変数を含み、これにより提供者は、血清クレアチニン濃度が正常基準範囲内にあるか又はそれを少し上回るだけのように見えるにも関わらずCKDが存在することを観察可能となり得る。

30

【0121】

CKD-EPI式は2つの傾きの「スプライン」を使用してGFRと血清クレアチニン、年齢、性別、及び人種との間の関係をモデル化する。CKD-EPI式は単一の式として表される：

$$GFR = 141 \times \min(S_{cr} / 1, 1) \times \max(S_{cr} / 1, 1) - 1.209 \times 0.993 \text{ 年齢} \times 1.018 \text{ [女性の場合]} \times 1.159 \text{ [黒人の場合]}$$

式中：

S_{cr} はmg/dL単位の血清クレアチニンであり、

は女性では0.7、及び男性では0.9であり、

は女性では-0.329、及び男性では-0.411であり、

\min は $S_{cr} / 1$ の最小値又は1を示し、及び

\max は $S_{cr} / 1$ の最大値又は1を示す。

40

【0122】

以下は、IDMSトレーサブルMDRD研究式(IDMS基準方法にキャリブレーションしたクレアチニン方法について)である：

$$GFR (\text{mL/min}/1.73\text{m}^2) = 175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} \times (\text{女性の場合 } 0.742) \times (\text{アフリカ系アメリカ人の場合 } 1.212)$$

【0123】

この式は、一般に認められた平均成人体表面積である1.73m²体表面積に正規化した結果が報告されるため、体重又は身長の変数が不要である。この式は、18~70歳の

50

腎機能障害を有する (eGFR < 60 mL/min / 1.73 m²) 白人及びアフリカ系アメリカ人集団で十分にバリデートされており、腎臓病のあらゆる一般的な原因を有する患者について良好な成績を示している。

【0124】

クレアチニクリアランス率 (eCCR) の一つの推算方法はコッククロフト・ゴルト式を用いるものであり、これが次にはmL/min単位のGFRを推算する：

$$\text{クレアチニクリアランス} (\text{mL/min}) = [(140 - \text{年齢}) \times \text{体重} (\text{kg})^*] \div 72 \times \text{血清クレアチニン} (\text{mg/dL})$$

[* 女性の場合、0.85を乗じる]

【0125】

コッククロフト・ゴルト式は、食品医薬品局 (Food and Drug Administration) によって腎機能障害研究に使用が推奨されている式である。コッククロフト・ゴルト式によって計算されるクレアチニクリアランスは、1.73 m² の体表面積で正規化することが一般的である。従って、この式は、mL/min / 1.73 m² 単位の推算 eGFR として表すことができる。体表面積で調整した GFR の正常範囲は、40歳より若い男性で 100 ~ 130 mL/min / 1.73 m²、及び女性で 90 ~ 120 mL/min / 1.73 m² である。

10

【0126】

慢性腎臓病の重症度は 6 段階のステージに定義されている（表 2 もまた参考のこと）：（ステージ 0）正常腎機能 - GFR が 90 mL/min / 1.73 m² を上回り、且つタンパク尿がない；（ステージ 1） - GFR が 90 mL/min / 1.73 m² を上回り、腎臓損傷のエビデンスがある；（ステージ 2）（軽度） - GFR が 60 ~ 89 mL/min / 1.73 m² であり、腎臓損傷のエビデンスがある；（ステージ 3）（中等度） - GFR が 30 ~ 59 mL/min / 1.73 m² である；（ステージ 4）（重度） - GFR が 15 ~ 29 mL/min / 1.73 m² である；（ステージ 5）腎不全 - GFR が 15 mL/min / 1.73 m² 未満である。以下の表 2 は、様々な腎臓病ステージを対応する GFR レベルと共に示す。

20

【0127】

【表 2】

30

表 2:

慢性腎臓病ステージ	GFRレベル (mL/min/1.73 m ²)
ステージ1 (正常)	≥ 90
ステージ2 (軽度)	60 – 89
ステージ3 (中等度)	30 – 59
ステージ4 (重度)	15 – 29
ステージ5 (腎不全)	< 15

40

【0128】

用量設定、製剤化及び投与

本明細書に記載される投与レジメンのうちの 1 つ以上は、何らかの程度の腎機能障害を有するファブリー患者に特に好適である。Amicus Therapeutics は、ファブリー患者において 1 日おき (QOD) のミガラstatt 150 mg を使用した 2 つの第 3 相試験の治験依頼者となった。FACETS (011、NCT00925301)

50

は、67例の酵素補充療法（ERT）未経験患者における6ヵ月間の二重盲検プラセボ対照期間を含む24ヵ月試験であった。ATTTRACT（012、NCT01218659）は、12ヵ月非盲検延長（OLE）を伴う57例のERT経験患者における実薬対照18ヵ月試験であった。FACTS及びATTRACTの両方の研究とも、推算糸球体濾過率（eGFR）が $30\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 以上の患者を組み入れた。従って、両方の研究に正常腎機能のファブリー患者並びに軽度及び中等度腎機能障害を有する患者が含まれたが、いずれの研究も、重度腎機能障害を有する患者は含まなかった。

【0129】

ファブリー患者のミガラスタッフ治療の第3相研究から、1日おきの 150 mg が、代用マーカーによって示されるとおり疾患の進行を遅らせることが確立された。しかしながら、一部の実施形態において、一部のファブリー患者は腎臓の悪化を来し得るため、こうした患者ではミガラスタッフ投与レジメンが調整されてもよい。体内からの薬物のクリアランス能力の減速に伴い、患者の薬物への曝露量が増加することがあり得る。従って、一部の実施形態では、目下の体内からのクリアランスプロファイルを考慮に入れた最良の用量に関する情報を医師に与えるため、用量調整プロトコルが提供される。用量調整は、特にシャペロンで困難であり、これは、シャペロンが阻害薬であり、治療効果を持つのに十分に多いが、しかし同時にシャペロンが酵素機能を阻害する（阻害されれば、疾患が増悪し得る）ほどは多くない量でシャペロンが存在するような微妙な均衡を達成しなければならないためである。そのため、正しい用量設定を予測することは困難であり、ミガラスタッフのクリアランス能力が低下している患者では、これは更に複雑化する。

【0130】

従って、1つ以上の実施形態において、腎機能障害を有するファブリー患者には、約 100 mg ～約 300 mg FBEのミガラスタッフ又はその塩が、1日おきに1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回又は7日に1回の頻度で投与される。1つ以上の実施形態において、ミガラスタッフ又はその塩は、1日おきに1回（「QOD」又は「Q48H」とも称される）、4日毎（「Q4D」又は「Q96H」とも称される）又は7日毎（「Q7D」又は「Q168H」とも称される）の頻度で投与される。一部の実施形態において、腎機能障害を有するファブリー患者には、約 100 mg ～約 300 mg FBEのミガラスタッフ又はその塩が4日に1回の頻度で投与される。他の実施形態において、腎機能障害を有するファブリー患者には、約 100 mg ～約 300 mg FBEのミガラスタッフ又はその塩が7日に1回の頻度で投与される。一部の実施形態において、1日おきに1回の頻度での約 100 mg ～約 300 mg FBEのミガラスタッフ又はその塩の投与レジメンの後、又はそれに対する調整として、より長い間隔の投与レジメン（例えば3日毎～7日毎）が開始されてもよい。

【0131】

様々な実施形態において、本明細書に記載される用量は、ミガラスタッフ塩酸塩又は等価な用量のミガラスタッフ若しくは塩酸塩以外のその塩に関する。一部の実施形態において、これらの用量はミガラスタッフの遊離塩基に関する。代替的実施形態において、これらの用量はミガラスタッフの塩に関する。更なる実施形態において、ミガラスタッフの塩はミガラスタッフ塩酸塩である。ミガラスタッフ又はミガラスタッフの塩の投与は、本明細書では「ミガラスタッフ療法」と称される。

【0132】

ミガラスタッフ又はその塩の有効量は、約 100 mg FBE～約 300 mg FBEの範囲であり得る。例示的用量には、約 100 mg FBE、約 105 mg FBE、約 110 mg FBE、約 115 mg FBE、約 120 mg FBE、約 123 mg FBE、約 125 mg FBE、約 130 mg FBE、約 135 mg FBE、約 140 mg FBE、約 145 mg FBE、約 150 mg FBE、約 155 mg FBE、約 160 mg FBE、約 165 mg FBE、約 170 mg FBE、約 175 mg FBE、約 180 mg FBE、約 185 mg FBE、約 190 mg FBE、約 195 mg FBE、約 200 mg FBE、約 205 mg FBE、約 210 mg FBE、約 215 mg

10

20

30

40

50

FBE、約220mg FBE、約225mg FBE、約230mg FBE、約235mg FBE、約240mg FBE、約245mg FBE、約250mg FBE、約255mg FBE、約260mg FBE、約265mg FBE、約270mg FBE、約275mg FBE、約280mg FBE、約285mg FBE、約290mg FBE、約295mg FBE又は約300mg FBEが含まれる。

【0133】

ここでもまた、150mgのミガラスタッフ塩酸塩は123mgの遊離塩基形態のミガラスタッフと等価であることが注記される。従って、1つ以上の実施形態において、用量は、1日おきに1回の頻度で投与される150mgのミガラスタッフ塩酸塩又は等価な用量のミガラスタッフ若しくは塩酸塩以外のその塩である。上記に示されるとおり、この用量は123mg FBEのミガラスタッフと称される。更なる実施形態において、用量は、1日おきに1回の頻度で投与される150mgのミガラスタッフ塩酸塩である。他の実施形態において、用量は、1日おきに1回の頻度で投与される123mgのミガラスタッフ遊離塩基である。

10

【0134】

様々な実施形態において、有効量は、約122mg、約128mg、約134mg、約140mg、約146mg、約150mg、約152mg、約159mg、約165mg、約171mg、約177mg、約183mg、約189mg、約195mg、約201mg、約207mg、約213mg、約220mg、約226mg、約232mg、約238mg、約244mg、約250mg、約256mg、約262mg、約268mg、約274mg、約280mg、約287mg、約293mg、約299mg、約305mg、約311mg、約317mg、約323mg、約329mg、約335mg、約341mg、約348mg、約354mg、約360mg又は約366mgのミガラスタッフ塩酸塩である。

20

【0135】

従って、1つ以上の実施形態において、用量は、4日に1回又は7日に1回の頻度で投与される150mgミガラスタッフ塩酸塩又は等価な用量のミガラスタッフ若しくは塩酸塩以外のその塩である。更なる実施形態において、用量は、4日毎に投与される150mgミガラスタッフ塩酸塩である。他の実施形態において、用量は、7日毎に投与される150mg 1 ミガラスタッフ塩酸塩である。他の実施形態において、用量は、1日おきに1回、4日に1回又は7日に1回の頻度で投与される123mgのミガラスタッフ遊離塩基である。腎機能障害の程度が重いほど、1日おきの投与頻度と比較して長い投与間隔（例えば3～7日毎）が有用であり得る。かかる長い投与間隔には、3、4、5、6又は7日毎が含まれる。

30

【0136】

一部の実施形態において、投与間隔には、用量間が48時間より長い任意の投与間隔が含まれ得る。例えば、投与間隔には、72、96、120、144、又は168時間毎の投与が含まれ得る。

【0137】

一部の実施形態において、投与間隔には、平均して週3.5回未満の投与が含まれ得る。例えば、投与は、平均して週3回、週2回又は週1回行われ得る。一部の実施形態において、投与は、平均して、週に約2.3回以下、週に約1.75回以下、週に約1.4回以下、又は週に約1.167回以下に行われ得る。

40

【0138】

一部の実施形態において、投与間隔は不規則であってもよい。例えば、投与間隔には、毎週月曜日、水曜日及び金曜日に投与して、火曜日、木曜日、土曜日又は日曜日は投与しないものが含まれ得る。同様に、投与間隔には、毎週月曜日及び木曜日に投与して、他の日は投与しないものが含まれ得る。

【0139】

ミガラスタッフの投与は、ある一定の期間にわたり得る。1つ以上の実施形態において

50

、ミガラスタッフは、少なくとも 28 日、例えば少なくとも 30、60 又は 90 日又は少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、16、20 又は 24 カ月又は少なくとも 1、2 又は 3 年の継続期間にわたって投与される。様々な実施形態において、ミガラスタッフ療法は、少なくとも 6 カ月、例えば少なくとも 6、7、8、9、10、11、12、16、20 又は 24 カ月又は少なくとも 1、2 又は 3 年の長期ミガラスタッフ療法である。

【0140】

本発明に係るミガラスタッフの投与は、任意の投与経路に好適な製剤であってよく、しかし好ましくは、錠剤、カプセル又は溶液などの経口剤形で投与される。一例として、患者には、各々 25 mg、50 mg、75 mg、100 mg 又は 150 mg のミガラスタッフ塩酸塩（すなわち、1-デオキシガラクトノジリマイシン塩酸塩）又は等価な用量のミガラスタッフ若しくは塩酸塩以外のその塩を含有するカプセルが経口投与される。10

【0141】

一部の実施形態において、PC（例えば、ミガラスタッフ又はその塩）は経口投与される。1つ以上の実施形態において、PC（例えば、ミガラスタッフ又はその塩）は注射によって投与される。PC は薬学的に許容可能な担体を伴うこともあり、これは投与方法に依存し得る。

【0142】

本発明の一実施形態において、シャペロン化合物は単剤療法として投与され、例えば、経口用に錠剤若しくはカプセル剤若しくは液剤の形態、又は注射用の滅菌水溶液を含め、任意の投与経路に好適な形態であり得る。他の実施形態において、PC は、投与前にインビトロで酵素凝集を防ぐため再構成している間又はその直後に補充酵素の製剤に加えられることになる乾燥した凍結乾燥粉末で提供される。20

【0143】

シャペロン化合物が経口投与用に製剤化される場合、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース又はリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン又はデンブングリコール酸ナトリウム）；又は潤滑剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容可能な賦形剤と共に従来手段によって錠剤又はカプセルが調製されてもよい。錠剤は当該技術分野において周知の方法によってコーティングされてもよい。経口投与用の液体調合物は、例えば、溶液、シロップ又は懸濁液の形態をとつてもよく、又は使用前に水又は別の好適な媒体で構成するための乾燥製剤として調製されてもよい。かかる液体調合物は、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は硬化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチン又はアカシア）；非水性媒体（例えば、扁桃油、油性エステル類、エチルアルコール又は分画植物油）；及び保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはプロピル又はソルビン酸）などの薬学的に許容可能な添加剤と共に従来手段によって調製されてもよい。調合物はまた、緩衝塩、香味剤、着色剤及び甘味剤も適宜含有し得る。経口投与用の調合物は、活性シャペロン化合物の制御放出をもたらすように好適に製剤化されてもよい。30

【0144】

非経口 / 注射使用に好適なシャペロン化合物の医薬製剤としては、概して、滅菌水溶液（水溶性の場合）、又は滅菌注射用溶液若しくは分散液の即時調製用の分散液及び滅菌粉末が挙げられる。いずれの場合にも、形態は無菌でなければならず、及び易注射針通過性が存在する程度の流動性がなければならない。これは製造及び保管条件下で安定していなければならず、且つ細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコールなど）、これらの好適な混合物、及び植物油を含有する溶媒又は分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合に必要な粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維40

持することができる。微生物作用の防止は、様々な抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ベンジルアルコール、ソルビン酸などによってもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば糖類又は塩化ナトリウムを含めることが妥当となり得る。吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に使用することにより、注射用組成物の持続的吸収をもたらすことができる。

【0145】

滅菌注射用溶液は、適切な溶媒中に必要な量の精製酵素及びシャペロン化合物を、必要に応じて上記に列挙される種々の他の成分と共に配合し、続いてろ過又は最終滅菌することにより調製される。概して、分散液は、基礎分散媒及び上記に列挙されるものからの他の必要な成分を含有する滅菌媒体中に様々な滅菌活性成分を配合することにより調製される。滅菌注射用溶液の調製用の滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分 + 任意の追加的な所望の成分の粉末を予め滅菌ろ過されたその溶液から生じさせる真空乾燥法及び凍結乾燥法である。

10

【0146】

製剤は賦形剤を含有し得る。製剤に含まれ得る薬学的に許容可能な賦形剤は、緩衝液、例えば、クエン酸塩緩衝液、リン酸塩緩衝液、酢酸塩緩衝液、重炭酸塩緩衝液、アミノ酸、尿素、アルコール類、アスコルビン酸、及びリン脂質；血清アルブミン、コラーゲン、及びゼラチンなどのタンパク質；EDTA又はEGTAなどの塩、及び塩化ナトリウム；リポソーム；ポリビニルピロリドン（polyvinylpyrrolidone）；デキストラン、マンニトール、ソルビトール、及びグリセロールなどの糖類；プロピレングリコール及びポリエチレン glycol (PEG - 4000, PEG - 6000)；グリセロール；グリシン又は他のアミノ酸；及び脂質である。製剤と使用する緩衝液系としては、クエン酸塩；酢酸塩；重炭酸塩；及びリン酸塩緩衝液が挙げられる。リン酸塩緩衝液が好ましい実施形態である。

20

【0147】

シャペロン化合物の投与経路は、静脈内、皮下、動脈内、腹腔内、眼内、筋肉内、頬側、直腸、腔内、眼窩内、脳内、皮内、頭蓋内、脊髄内、脳室内、髄腔内、大槽内、囊内、肺内、鼻腔内、経粘膜、経皮、又は吸入によることを含め、経口又は非経口であってよい。

30

【0148】

上述の非経口製剤のシャペロン化合物の投与は、調合物のボーラスの定期的注射によつてもよく、又は外部（例えば、点滴静注バッグ）若しくは内部（例えば、生体内分解性インプラント）のリザーバからの静脈内若しくは腹腔内投与によって投与されてもよい。

【0149】

医薬製剤及び投与に関する実施形態は、本発明の他の実施形態、例えば、ファブリー病患者を治療する方法、ファブリー病と診断された又はそれを有する疑いがある患者において - ガラクトシダーゼ A を増強する方法、ファブリー病と診断された患者の治療用医薬品を製造するための - ガラクトシダーゼ A に対する薬理学的シャペロンの使用に関する、又はファブリー病と診断された患者の治療における使用のための - ガラクトシダーゼ A に対する薬理学的シャペロンに関する実施形態並びに適用可能突然変異、PC 及びその好適な投薬量に関する実施形態のいずれかと組み合わされてもよい。

40

【0150】

1つ以上の実施形態において、シャペロンは、酵素補充療法と組み合わせて投与される。酵素補充療法は、野生型酵素又は生物学的に機能性の酵素を注入によって外因的に導入することによりタンパク質の量を増加させる。この療法は、上述のとおり、ファブリー病などのリソソーム蓄積障害を含めた多くの遺伝的障害向けに開発された。注入後、外因性酵素は非特異的又は受容体特異的機構を介して組織に取り込まれるものと想定される。一般に、取込み効率は高くなく、外因性タンパク質の循環時間は短い。加えて、外因性タンパク質は不安定で、急速な細胞内分解を受けるとともに、続く治療と有害な免疫反応を起こす可能性もある。1つ以上の実施形態において、シャペロンは補充酵素と同時に投与さ

50

れる。一部の実施形態において、シャペロンは補充酵素と共に製剤化される。

【0151】

1つ以上の実施形態において、患者は酵素補充療法（ERT）からミガラスタッフ療法に切り替えられる。一部の実施形態において、ERTを受けている患者が同定され、その患者のERTが中断され、患者はミガラスタッフ療法を受け始める。ミガラスタッフ療法は、本明細書に記載される方法のいずれかに係るものであり得る。様々な実施形態において、患者は、軽度、中等度又は重度腎機能障害など、何らかの程度の腎機能障害を有する。

【0152】

Lyso-Gb3 及びミガラスタッフレベルのモニタリング

Lyso-Gb3（グロボトリアオシルスフィンゴシン）をモニタすると、基質がファブリー患者の体内からクリアランスされるものかどうかを決定することができる。高い1 Lyso-Gb3 レベルは、高い基質レベルと相関する。患者が治療に成功していれば、次には Lyso-Gb3 レベルが下がるものと思われる。ファブリー病に対する一つの投与レジメンは、患者に約 100 mg ~ 約 300 mg FBE のミガラスタッフ又はその塩を 1 日おきに 1 回の頻度で投与することである。

10

【0153】

時間の経過に伴い Lyso-Gb3 レベルが上昇することがあり、これは、疾患の進行及び / 又は腎臓が患者の体内からミガラスタッフをクリアランスする能力の低下のいずれかに起因し得る。ミガラスタッフは、高レベルでは - Ga1-A の阻害薬として働き、ひいてはこの酵素による標的基質への結合を妨げるため、ミガラスタッフレベルが高過ぎると、Lyso-Gb3 レベルは上昇することになる。正常腎機能の個体は、概して 150 mg 用量のミガラスタッフ塩酸塩を 48 時間までにクリアランスすることになる（即ち、C_{48 h} が約 5 ng / mL の定量化レベルを下回るまでになる）。重度腎機能障害の場合、C_{48 h} が 250 又は更には 300 ng / mL を上回り得る。ミガラスタッフは、それ以外に高レベルをもたらし得る他の公知の相互作用を有しないため、高いミガラスタッフレベルは腎機能障害に起因すると考えられる。

20

【0154】

従って、本発明の別の態様は、腎機能障害を有する患者におけるファブリー病の治療方法に関する。1つ以上の実施形態において、本方法は、患者に約 100 mg ~ 約 300 mg FBE のミガラスタッフ又はその塩を第 1 の期間にわたって 1 日おきに 1 回の第 1 の頻度で投与すること；及び患者に約 100 mg ~ 約 300 mg FBE のミガラスタッフ又はその塩を第 2 の期間にわたってより長い投与間隔で（例えば、3 ~ 7 日に 1 回）投与することを含む。一部の実施形態において、投与頻度は、Lyso-Gb3 及び / 又はミガラスタッフレベルの測定後に調整される。一部の実施形態において、投与頻度は、患者の腎機能（例えば eGFR）の変化後に調整される。例えば、投与頻度は、患者の eGFR が軽度腎機能障害から中等度腎機能障害への変化又は中等度腎機能障害から重度腎機能障害への変化を指示していることに伴い調整されてもよい。

30

【0155】

一部の実施形態において、ミガラスタッフ又はその塩は、第 1 の期間にわたって第 1 の頻度で投与され、次に第 2 の期間にわたって第 2 の頻度で投与される。第 1 の頻度は第 2 の頻度よりも多い（即ち、より高頻度である）。第 1 の頻度及び第 2 の頻度は、本明細書に開示される任意の投与間隔であってよい。一部の実施形態において、第 1 の頻度は 1 日おきであり、第 2 の頻度は、3 日毎、4 日毎、5 日毎、6 日毎又は 7 日毎である。一部の実施形態において、第 1 の頻度は 4 日毎であり、第 2 の頻度は、5 日毎、6 日毎、又は 7 日毎である。

40

【0156】

一部の実施形態において、ミガラスタッフ又はその塩は、第 1 の期間にわたって第 1 の頻度で投与され、次に第 2 の期間にわたって第 2 の頻度で投与され、次に第 3 の期間にわたって第 3 の頻度で投与される。第 1 の頻度は第 2 の頻度よりも多く（即ち、より高頻度であり）、第 2 の頻度は第 3 の頻度よりも多い。例えば、一部の実施形態において、ミガ

50

ラスタート又はその塩は第1の期間にわたって1日おきに1回の第1の頻度で投与され、次にミガラスタート又はその塩は第2の期間にわたって4日に1回の第2の頻度で投与され、次にミガラスタート又はその塩は第3の期間にわたって7日に1回の第3の頻度で投与される。

【0157】

一部の実施形態において、投与頻度は、患者のeGFRの低下を受けて調整される。例示的実施形態では、患者のeGFRが $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ を下回るまで低下したとき、投与頻度を1日おきから4日毎へと調整することができる。例示的実施形態では、患者のeGFRが $20 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ を下回るまで低下したとき、投与頻度を4日毎から7日毎へと調整することができる。上記に記載されるとおりの一つの投与間隔から、それより長い投与間隔へと、投与頻度の他の調整が行われてもよい。一部の実施形態において、患者は重度腎機能障害を患っている。

10

【0158】

一部の実施形態において、本方法は、ミガラスタートレベルを測定することを更に含む。1つ以上の実施形態において、ミガラスタート濃度（例えば、ng/mL）が測定される。一部の実施形態において、総曲線下面積（AUC_{0-∞}）が測定される。1つ以上の実施形態において、次の用量までにミガラスタートが達する最低濃度（C_{trough}）が測定される。QODのC_{trough}は、48時間の時点における濃度（C_{48h}）になるであろう。Q4DのC_{trough}は、96時間の時点における濃度（C₉₆）になるであろう。同様に、Q7DのC_{trough}は、168時間の時点における濃度（C₁₆₈）になるであろう。1つ以上の実施形態において、目標とされるC_{trough}値は定量下限未満（BLQ）であるか、又はそれに近い。かかるC_{trough}値は、ミガラスタートが適切な速度で体内からクリアランスされるものである（即ち、次の用量の投与までにほぼ完全にクリアランスされる）ことを指示している。

20

【0159】

ミガラスタートレベルは、当該技術分野において公知の方法で測定することができる。例えば、組織試料からミガラスタートを測定する場合、ホモジナイザー（例えば、M P Biomedical, Irvine, CAからのFast Prep-24）を使用して組織アリコートをホモジナイズし得る（組織1mg当たり7μLの水）。次に100μlの組織ホモジネート又は50μlの血漿が入った微量遠心管を500ng/mL 13Cd2-AT1001 HC1内部標準（MDS Pharma Services製）でスパイクし得る。次に95/5MeOH:H₂O中の600μl容積の5mM HC1を加えることができ、それらのチューブを2分間ボルテックスし、続いて室温にて21000×gで10分間遠心する。次に上清を清浄な96ウェルプレートに収集し、dH₂O中5mM HC1で希釈し、96ウェル固相抽出（SPE）プレート（Waters Corp.、Milford MA）に適用し得る。数回の洗浄ステップ及び清浄な96ウェルプレートへの溶出後、抽出物をN₂下で乾燥させて、移動相Aで再構成し得る。次にミガラスタートレベルを液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）（例えば、LC: Shimadzu; MS/MS: AB Sciex API 5500 MS/MS）によって決定することができる。液体クロマトグラフィーは、Halo HILIカラム（150×4.6mm、2.7μm）（Advanced Materials Technology, Inc.）で流速0.7mL/分としてACN:水:ギ酸塩の二成分系移動相系（移動相A:95:5のACN:水中5mMギ酸アンモニウム、0.5%ギ酸；移動相B:5:47.5:47.5のACN:MeOH:水中5mMギ酸アンモニウム、0.5%ギ酸）を用いて実行することができる。MS/MS分析は、APCIポジティブイオンモード下で行ってもよい。血漿中のミガラスタートの決定についても、ホモジナイゼーションを除き、同じ手順に従い得る。以下のプレカーサーイオンプロダクトイオンの移行をモニタし得る：ミガラスタートについて質量/電荷（m/z）164.1 m/z 80.1及び内部標準についてm/z 167.1 m/z 83.1。12ポイント検量線及びクオリティコントロール試料を調製し得る。次に内部標準に対するミガ

30

40

50

ラスタッツの曲線下面積の比を決定し、検量線に適用される線形最小二乗当てはめの式を用いて各試料のミガラスタッツの最終濃度を計算する。近似モル濃度を導き出すため、1グラムの組織を1mLの容積として推定し得る。

【0160】

様々な時点の血漿試料からミガラスタッツ濃度を測定することにより、体内からのクリアランスをモニタすることができます。C_{trough}の臨床的に関連性のある上昇は、血漿ミガラスタッツ濃度の有意な蓄積を示唆している。次の用量投与前にミガラスタッツが体内から十分にクリアランスされない場合、ひいてはミガラスタッツレベルが増大し、阻害効果につながる可能性がある。従って、1つ以上の実施形態において、投与頻度の変更は、正常腎機能C_{trough}と比較してC_{trough}の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又は3.0倍の増加後に行う。1つ以上の実施形態において、正常腎機能のC_{trough}はBLQである。一部の実施形態において、BLQは5ng/mLのミガラスタッツである。正常腎機能の人は、概して、150mgのミガラスタッツHC1を48時間でクリアランスすることになる。従って、現在150mgのミガラスタッツHC1の投与QODレジメン中の患者は、48時間までにBLQに達するはずであり、それがまたC_{trough}値でもある。QOD投与レジメン中の患者において48時間の時点でBLQを上回る値が測定された場合、ひいてはそれは、投与間隔を変更する必要があることを示すものであり得る。従って、1つ以上の実施形態において、腎機能障害を有する患者のC_{trough}値(QODレジメン中の場合にはC_{48h}、Q4Dレジメン中の場合にはC₉₆又はQ7Dレジメン中の場合にはC₁₆₈)が正常腎機能の人のC_{trough}(C_{48h})と比較されることになる。

【0161】

1つ以上の実施形態において、投与頻度の変更は、正常腎機能AUC₀₋と比較してAUC₀₋の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又は3.0倍の増加後に行う。

【0162】

一部の実施形態において、試料は、投与後0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144及び/又は168時間の時点で採取されてもよい。一部の実施形態において、投与48時間後のミガラスタッツ濃度が測定される。一部の実施形態において、第2の期間の投与は、第1の期間が測定される間にミガラスタッツの投与後48時間で約5、10、15、20、25、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175又は200ng/mLより高いミガラスタッツが測定された後に開始される。

【0163】

更なる実施形態において、本方法は、患者からの1つ以上の血漿試料におけるlysogb3を測定することを更に含む。第1のベースラインlysogb3レベルは第1の期間中に決定されてもよい。本明細書で使用されるとき、「ベースラインlysogb3」は、所与の期間又は投与レジメン中に測定された最も低い血漿lysogb3値を指す。従って、lysogb3レベルがベースラインlysogb3レベルから大幅に上昇した場合、それは腎疾患の進行及び/又はミガラスタッツの不適切なクリアランスを示すものであり得る。従って、更なる実施形態において、第2の期間の投与は、第1のベースラインlysogb3レベルを上回る増加(例えば、少なくとも約20、25、30、33、35、40、45又は50%及び/又は1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5又は3nMの増加)が測定された後に開始される。腎機能の減退及び/又は疾患状態の進行のいずれかによる阻害誘導性ミガラスタッツ曝露を示唆するファブリー患者における第3相データに基づけば、血漿lysogb3のベースラインからの33%及び/又は2nMの増加が、臨床的に関連性があると見なされている。lysogb3レベルは、様々な頻度で測定されてもよい(例えば、約2、3、4又は

10

20

30

40

50

5カ月に1回)。一度投与レジメンが開始された後、ベースラインlysophosphatidylserine - Gb3レベルが確立されるのに約3カ月かかると考えられている。

【0164】

Lysophosphatidylserine - Gb3は、バリデートされたアッセイを用いて当該技術分野において公知の方法で測定することができる。ミガラスタッフと同様に、lysophosphatidylserine - Gb3レベルは液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析(LC-MS/MS)(例えば、LC: Shimadzu; MS/MS: AB Sciex API 5500MS/MS)を用いて決定されてもよい。例えば、血漿lysophosphatidylserine - Gb3の一つの測定方法が、Hamller, Rieck, et al.「液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析法(LC-MS/MS)による正常個体及びファブリー病患者における血漿グロボトリニアオシルスフィンゴシン(lysophosphatidylserine - Gb3)の正確な定量化(Accurate quantitation of plasma globotriaosylsphingosine (lysophosphatidylserine - 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に記載されている。1つ以上の実施形態において、lysophosphatidylserine - Gb3は、患者の尿からの試料で測定される。

10

【0165】

従って、一例示的実施形態において、本方法は、
患者に約100mg～約300mg FBEのミガラスタッフ又はその塩を第1の期間にわたって1日おきに1回の第1の頻度で投与すること；

20

患者に約100mg～約300mg FBEのミガラスタッフ又はその塩を第2の期間にわたって4又は7日に1回の第2の頻度で投与すること；

患者からの1つ以上の血漿試料におけるlysophosphatidylserine - Gb3を測定すること；

第1の期間中の第1のベースラインlysophosphatidylserine - Gb3レベルを決定すること；

第1の期間中の1つ以上の血漿試料におけるミガラスタッフ濃度、AUC₀₋ 及び/又はC_{trough}を測定すること；及び

第2の頻度での投与を、

(i) 第1のベースラインlysophosphatidylserine - Gb3レベルを上回る増加の後、及び/又は
(ii) 第1の期間中にミガラスタッフの投与後48時間で約5ng/mLを超える
ミガラスタッフが測定された後、又は第1の期間中に正常腎機能と比較してAUC₀₋ 及び/又はC_{trough}の1.5倍より大きい増加があった後に開始すること

30

を含む。

【0166】

更なる実施形態において、第2の期間の投与は、第1のベースラインlysophosphatidylserine - Gb3レベルを上回る増加が少なくとも約30%、又は33%であった後、及び/又は第1の期間が測定される間にミガラスタッフの投与後48時間で2nM及び/又は約50ng/mL超のミガラスタッフが測定された後に始まり得る。一部の実施形態において、第2の期間の投与は、第1のベースラインlysophosphatidylserine - Gb3レベルを上回る増加が少なくとも約30%、又は33%であった後、及び/又は第1の期間中にミガラスタッフの投与後48時間で2nM及び/又は約50ng/mL超のミガラスタッフが測定された後、又は第1の期間中に正常腎機能と比較してAUC₀₋ 及び/又はC_{trough}の1.5倍より大きい増加があった後に始まり得る。

40

【0167】

更なる実施形態において、投与は1日おきから4日毎へと調整され、次に7日毎へと更に調整される。かかる実施形態において、第2の期間の頻度は4日に1回であり、本方法は、患者に約100mg～約300mg FBEのミガラスタッフ又はその塩を第3の期間にわたって7日に1回の第3の頻度で投与することを更に含む。更に別の実施形態にお

50

いて、本方法は、

患者からの1つ以上の血漿試料における 1yso-Gb3 を測定すること；

第1の期間中の第1のベースライン 1yso-Gb3 レベルを決定すること；

第1の期間中の患者からの1つ以上の血漿試料におけるミガラスタッフ濃度、 $AUC_0 -$

及び／又は C_{trough} を測定すること；

第2の期間の投与を、

(i) 第1のベースライン 1yso-Gb3 レベルを上回る増加の後、及び

(ii) 第1の期間中にミガラスタッフの投与後48時間で約 5ng/mL を超えるミガラスタッフが測定された後；又は第1の期間中に正常腎機能と比較して $AUC_0 -$ 及び／又は C_{trough} の1.5倍より大きい増加があった後

10

に開始すること

第2の期間中の第2のベースライン 1yso-Gb3 レベルを決定すること；及び

第3の期間の投与を、

(i) 第2のベースライン 1yso-Gb3 レベルを上回る増加の後、及び

(ii) 第2の期間中にミガラスタッフの投与後48時間で約 5ng/mL を超えるミガラスタッフが測定された後、又は第1の期間中に正常腎機能と比較して $AUC_0 -$ 及び／又は C_{trough} の1.5倍より大きい増加があった後

に開始すること

を更に含み得る。

【0168】

20

他の実施形態において、投与は1日おきから、初めに4日に調整するのではなく、直接7日毎に調整される。

【0169】

例示的実施形態において、ファブリー患者は、 150mg のミガラスタッフHC1の投与を1日おきに受け得る。血漿 1yso-Gb3 レベルの測定時に、以下が測定された場合、即ち、(1)現在の用量レジメンについてのベースラインレベルと比べた血漿 1yso-Gb3 の増加(例えば、少なくとも30又は33%の増加)；及び／又は(2)現在の用量レジメンについてのベースラインレベルと比べた血漿 1yso-Gb3 の少なくとも 2nM の増加が測定された場合、その投与レジメンは、4又は7日に1回に変更されてもよい。患者のミガラスタッフレベルが高い場合もまた、ひいてはこのレジメンも4又は7日に1回に変更されてもよい。かかる高いミガラスタッフレベルは、第1の期間中に正常腎機能と比較して高い(例えば、1.5又は2倍の増加) $AUC_0 -$ 及び／又は C_{trough} の測定値であり得る。

30

【0170】

30

用量レジメンを変更した後、新規血漿 1yso-Gb3 ベースラインレベルを確立することになる。いずれの新規用量レジメン改変も、対象の直近のベースラインレベルとの比較に基づくことになる。例えば、新規ベースラインレベルは、以下のとおり確立されてもよい：対象がその前回の測定値と比べて血漿 1yso-Gb3 の低下を示す場合、確認のための再試験が行われ得る。確認のための値もまたその前回の測定値より低い場合、それらの2つの値の平均が対象の新規ベースラインレベルとなる。再試験が対象の前回の測定値よりも低くない場合、前回の測定値が、次回の来院までの現在のベースラインレベルを成すことになる。

40

【0171】

本明細書全体を通じて、「一実施形態」、「特定の実施形態」、「様々な実施形態」、「1つ以上の実施形態」又は「ある実施形態」という表現は、その実施形態に関連して記載される詳細な特徴、構造、材料、又は特性が、本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。従って、本明細書全体を通じて様々な場所に「1つ以上の実施形態において」、「特定の実施形態において」、「様々な実施形態において」、「一実施形態において」又は「ある実施形態において」などの語句が出現するが、それが本発明の同じ実施形態に言及しているとは限らない。更に、詳細な特徴、構造、材料、又は特性は、

50

1つ以上の実施形態において任意の好適な方法で組み合わされてもよい。

【0172】

本明細書では本発明が詳細な実施形態を参照して記載されているが、これらの実施形態は単に本発明の原理及び応用の例示に過ぎないことが理解されるべきである。当業者には、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく本発明の方法及び装置に様々な改良及び変形がなされ得ることは明らかであろう。従って、本発明は、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内にある改良例及び変形例を包含することが意図される。

【0173】

本願全体を通じて特許、特許出願、刊行物、製品説明、及びプロトコルが引用され、これらの開示はあらゆる目的から全体として参照により本明細書に援用される。

10

【実施例】

【0174】

実施例1：腎機能障害を有する非ファブリー患者におけるミガラstattの薬物動態

腎機能障害を有する非ファブリー対象においてミガラstatt HClの薬物動態及び安全性を調べるために、第1相試験を行った。結果は、Johnson, et al. 「腎機能障害を有する対象及び正常腎機能を有する健常対象におけるミガラstatt HClの薬物動態及び安全性を決定する非盲検研究 (An Open-Label Study to Determine the Pharmacokinetics and Safety of Migalastat HCl in Subjects With Impaired Renal Function and Healthy Subjects with Normal Renal Function)」. American College of Clinical Pharmacology 4.4 (2015) : 256-261に報告され、また本明細書にも記載される。軽度、中等度、及び重度腎機能障害、及び正常腎機能を有する対象に、単回150mgミガラstatt HCl用量を投与した。腎機能障害研究に関するFDAガイドラインに従いeGFRをコッククロフト・ゴールト式によつて推算した。

20

【0175】

ボランティアは、クレアチニクリアランス (CLR) についてコッククロフト・ゴールト式を用いて計算した腎機能で層別化した2つのコホートに登録した。対象はスクリーニング時にコッククロフト・ゴールト式を用いて計算したときの推算CLRに基づき群に割り付けた。各対象について、WinNonlin (登録商標) ソフトウェア (Pharsight Corporation、バージョン5.2) によるノンコンパートメント解析により以下の血漿ミガラstatt PKパラメータを決定した。

30

C_{max} 最高実測濃度

t_{max} 最高濃度到達時間

AUC_{0-t} 漸増濃度については線形台形公式及び漸減濃度については対数公式を用いて計算した、時間0から最終計測可能濃度までの濃度・時間曲線下面積

$AUC_{0-} = \text{以下の式を用いて計算した、無限大まで外挿した濃度・時間曲線下面積} :$

$$AUC_{0-} = AUC_{0-t} + Ct / Z$$

[式中、 Ct は最終計測可能濃度であり、及び Z は見かけの終末消失速度定数である]

40

Z 見かけの終末消失速度定数、式中、 Z は終末相における対数濃度対時間プロファイルの線形回帰の傾きの大きさである

$t_{1/2}$ 見かけの終末消失半減期(可能な場合)、式中

$$t_{1/2} = (\ln 2) / Z$$

CL/F 用量 / AUC_{0-} として計算した、経口クリアランス

Vd/F 用量 / $AUC_{0-} \cdot Z$ として計算した、経口分布容積

C_{48h} 投与後48時間濃度

【0176】

決定する薬物動態パラメータは以下とした：時間0から投与後最終計測可能濃度までの(AUC_{0-t})及び無限大まで外挿した(AUC_{0-})濃度・時間曲線下面積(AUC)

50

)、最高実測濃度 (C_{max})、 C_{max} 到達時間 (t_{max})、投与後 48 時間濃度 (C_{48h})、終末消失半減期 ($t_{1/2}$)、経口クリアランス (CL/F)、及び見かけの終末消失速度定数 ($-z$) (Clinical Trials.gov 登録: NCT01730469)。

【0177】

試験対象は、コッククロフト・ゴールト式を用いて決定したときクレアチニクリアランス (CL_{CR}) が 90 mL/min 未満 (即ち $CL_{CR} < 90 \text{ mL/min}$) であった場合に腎機能障害を有すると定義した。対象は腎機能不全の程度によって分類した: 軽度 ($CL_{cr} \geq 60$ 及び $< 90 \text{ mL/min}$)、中等度 ($CL_{cr} \geq 30$ 及び $< 60 \text{ mL/min}$)、又は重度 ($CL_{cr} \leq 15$ 及び $< 30 \text{ mL/min}$)

10

【0178】

ミガラstattの血漿中及び尿中薬物動態が健常ボランティア及び正常乃至軽度の腎機能障害を有するファブリー患者で調査されている。単回用量試験では、ミガラstattは、試験した全用量範囲で経口投与後約 3 時間 (範囲、1 ~ 6 時間) で最高濃度に到達する中程度の吸収速度を有した。平均 C_{max} 及び AUC_{0-t} 値は $75 \text{ mg} \sim 1250 \text{ mg}$ ミガラstattの経口用量後に用量比例的に増加した。平均消失半減期 ($t_{1/2}$) は $3.0 \text{ ~} 4.7 \text{ h}$ の範囲であった。単回用量漸増 (SAD) 試験で評価した用量から尿中に回収された用量の割合の平均値は、 25 mg 、 75 mg 、 225 mg 、及び 675 mg 用量群についてそれぞれ 32.2% 、 43.0% 、 49.3% 、及び 48.5% であった。複数回用量漸増試験では、血漿ミガラstattの最小限の蓄積のみが観察された。TQT 試験では、ミガラstattは 150 mg 及び 1250 mg 単回用量で心再分極に負の効果を及ぼした (Johnson et al. "Pharmacokinetics and Safety of Migalastat HCl and Effects on Agalsidase Activity in Healthy Volunteers." Clin Pharmacol Drug Dev. 2013 Apr; 2(2): 120-32)。

20

【0179】

非ファブリー対象で実施されたこの単回用量腎機能障害試験では、単回用量ミガラstatt HCl 150 mg の血漿濃度は、正常腎機能の対象と比較して腎不全の程度の増加に伴い増加した。ミガラstatt HCl 150 mg の単回経口用量後、平均血漿ミガラstatt AUC_{0-t} は、健常対照対象と比較して、軽度、中等度、又は重度腎機能障害の対象でそれぞれ 1.2 倍、 1.8 倍、及び 4.5 倍に増加した。血漿ミガラstatt 150 mg AUC_{0-t} 値の増加は、単回用量投与後、正常腎機能の対象と比較して中等度又は重度腎機能障害の対象では統計的に有意であったが、軽度腎機能障害の対象では有意でなかった。ミガラstatt t_{max} は重度群でやや遅れた; C_{max} は、健常対照対象と比較して様々な程度の腎機能障害を有する対象においてミガラstatt HCl 150 mg の単回経口用量後に群のいずれにかけても増加しなかった。血漿ミガラstatt C_{48h} レベルは、健常対照対象と比較して中等度 (主に、 $CL_{cr} < 50 \text{ mL/min}$ の対象から) 及び重度腎機能障害の対象で上昇した。血漿中のミガラstattの $t_{1/2}$ は、腎機能障害の程度が増加するにつれ増加した (正常腎機能の対象及び軽度、中等度、又は重度腎機能障害の対象で、それぞれ、算術平均 [最小、最大]: $6.4 [3.66, 9.47]$ 、 $7.7 [3.81, 13.8]$ 、 $22.2 [6.74, 48.3]$ 、及び $32.3 [24.6, 48.0]$ 時間)。平均 CL/F は、腎不全の程度の増加に伴い低下し、軽度 ~ 重度腎機能障害で $12.1 \sim 2.7 \text{ L/hr}$ の範囲であった (Johnson et al. 2014)。

30

【0180】

ミガラstattクリアランスは腎機能障害の増加に伴い低下し、正常腎機能の対象と比較してミガラstatt HCl 血漿 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-t} 、及び C_{48h} が増加する結果となった。有害事象の発生率は全ての腎機能群で同等であった。

【0181】

40

50

150mgミガラスタッフHC1の単回経口用量後、血漿曝露量(AUC_{0-t})として表される)は腎機能障害の程度が増加するに従い増加した。図1Aは、CLR値が低下するに従いミガラスタッフAUC_{0-t}値が増加することを示す。図1Bは、各腎機能群の平均(SE)血漿ミガラスタッフ濃度-時間プロファイルを示す。BLQ値は0として入力し、平均値の計算に含めた。

【0182】

図1Cに示されるとおり、腎機能障害が悪化するに従い血漿ミガラスタッフAUC_{0-t}値が非線形的に増加する。結果から、特に重度腎機能障害の対象において、腎機能障害が悪化するに従い血漿ミガラスタッフのクリアランスが低下し、結果としてt_{1/2}が長くなり、C_{48h}値が高くなり、及び全体的な血漿曝露量(AUC_{0-t})が多くなることが実証された。ミガラスタッフは主に尿中に変化しないまま排泄される。従って、血漿ミガラスタッフ曝露量の増加は腎機能障害の悪化と一致する。

10

【0183】

結論：腎機能障害の程度が増加するに従い血漿ミガラスタッフクリアランスは低下した。

【0184】

PK結果の概要を以下の表3に示す。

【0185】

【表53】

表3:

20

PK	単位	腎機能群			
		正常 (N=8)	軽度 (N=8)	中等度 (N=8)	重度 (N=8)
AUC _{0-t}	(ng·hr/mL)	12306 (27.9)	14389 (31.1)	22126 (42.8)	53070 (27.0)
AUC _{0-∞}	(ng·hr/mL)	12397 (27.7)	14536 (30.7)	22460 (42.2)	56154 (24.9)
C _{max}	(ng/mL)	2100 (26.0)	2191 (28.8)	1868 (32.1)	2078 (45.5)
t _{max}	(hr)	2.50 (1.50, 3.00)	2.50 (1.50, 4.00)	3.00 (1.50, 4.00)	4.27 (3.00, 8.00)
t _{1/2}	(hr)	6.42 (1.93)	7.66 (3.02)	22.2 (14.2)	32.3 (7.35)
CL/F	(L/hr)	12.1 (27.7)	10.3 (30.7)	6.68 (42.2)	2.67 (24.9)
C _{48h}	(ng/mL)	5.70 (3.63)	9.34 (7.57)	64.5 (68.1)	334 (126)

30

【0186】

実施例2：腎機能障害対象に対する複数回用量シミュレーション

実施例1の腎機能障害試験では、正常腎機能の対象と比べてeGFR値35mL/minで、曲線下面積(AUC)及びQOD用量に続く投与後48時間におけるミガラスタッフのトラフ濃度(C_{48h})の2倍~4倍の一貫した増加が観察された。

【0187】

母集団PKモデルを作成して、様々な程度の腎機能障害を有するファブリー患者における曝露量及びIC50を上回る時間を予測した。様々な範囲の腎機能障害(30、20~30、<20mL/min/1.73m²)を有する患者におけるミガラスタッフ曝露量の理解を深めるため、様々な投与レジメンを評価した。判定した投与レジメンには、150mgを1日おき(QOD)、150mgを4日毎(Q4D)、及び150mgを週1回(Q7D)が含まれた。

40

【0188】

モデルベースの用量探索手法を用いることにより、ファブリー患者サブ集団、即ち、腎機能障害を有するファブリー患者における適切なミガラスタッフ用量設定を予測した。一般に、モデルベースの創薬(model-based drug development: MBDD)法を適用し得る用量最適化目標には、(1)ファースト・イン・ヒューマン

50

用量を予測すること；（2）安全性と有効性とが最も均衡した用量又は用量範囲を見付けること；（3）最良の投与頻度を見付けること；（4）共投与される薬物について有望な組み合わせを見付けること；（5）アドヒアランスを含め、現実の対象の行動を考慮すること；（6）用量確認を強化するため初期段階に得られる知識を最大化することが含まれる。

【0189】

この例は、実施例1の腎機能障害対象への投与のコンピュータシミュレーションを提供する。重要な仮定は、腎機能障害を有する非ファブリー対象に特徴付けられる曝露量が腎機能障害を有するファブリー患者と同じであることであった。ソフトウェアプログラムは WinNonlin、バージョン5.2以上であった。モデルの条件は以下に記載する。
モデリング演習にはBSA調整済みeGFRコッククロフト・ゴルト $35 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ の11人の対象を組み入れた；3人は中等度腎機能障害を有したが、 $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 及び $35 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ であり、及び8人は $14 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 及び $< 30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ であった。7番目の用量までに定常状態を仮定した。

10

【0190】

150 mg ミガラスタッフHC1による4つのレジメン：QOD（1日おき又は48時間毎）、Q3D（3日毎又は72時間毎）、Q4D（4日毎又は96時間毎）、及びQ7D（7日毎/週1回又は168時間毎）をシミュレーションした。

20

【0191】

単回投与データから、2コンパートメントモデルを使用して分布容積(V_d)及び消失速度定数を推定した。これらの推定値を各分子的用量シミュレーションレジメンに入力した。

【0192】

図2A～図2Dは、各レジメンの平均シミュレーションプロットを示す。以下の表4に曝露量及び蓄積比を示す。AUCに基づけば、MDシミュレーションは、Q7D投与について蓄積が最小限(5%以下)であることを示唆している。ファブリー患者における最も高いミガラスタッフ曝露量は、 $53035 \text{ ng} \times \text{hr}/\text{mL}$ として記録され、これは 450 mg の単回投与を受けた患者であった。

30

【0193】

以下の表5に、 150 mg レジメンの $C_{min,ss}$ を示す。 $C_{min,ss}$ に基づけば、ほとんどの対象についてQ7DのMDシミュレーションはPPK $C_{min}(8.70 \text{ ng}/\text{mL})$ と同様である。

【0194】

図3A～図3Bは、シミュレーションした全レジメンの R_{ac} 及び C_{min} 値を示す。図3Aは、重度腎機能障害においてQODレジメンでミガラスタッフ蓄積が一層多く、次にQ3D、Q4Dと少くなり、Q7Dでは事実上何もないことを示す。図3Bもまた、 C_{48h} 濃度を別にすれば、この傾向を示す。

40

【0195】

図4は、実施例1からの C_{48h} に対するAUCを示す。このスティックプロットは、全腎機能レベルにわたるAUCと C_{48h} 濃度の視覚的な相関関係を提供し、これらの2つの値に良好な視覚的相関があることが実証される。

【0196】

以下に、母集団PKモデリングの概要及びIC₅₀(阻害)を上回る時間を示す表6～表7を提供する。

【0197】

予測される曝露量データに基づけば、臨床試験シミュレーションは、Q4Dレジメンが $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ より高く $40 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ より低いeGFRである正常腎機能の対象と同程度の曝露量をもたらすであろうこと、及びQ7Dレジメンが $20 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ より高く $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ よ

50

り低い e G F R である正常腎機能対象と同程度の曝露量をもたらすであろうことを示唆している。

【 0 1 9 8 】

このモデリングは、腎機能障害レベルに基づきより遅いミガラスタッフの除去を予測し、酵素活性を阻害するであろうレベルを下回るレベルのミガラスタッフとなるように投与頻度を調整する。

【 0 1 9 9 】

e G F R が $2.0 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満の対象におけるシミュレーション上の Q7D 後のミガラスタッフ曝露量は、正常腎機能と比べて 5 倍 ~ 6 倍高いまま保たれた。

【 0 2 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 4】

表4

対象ID	腎機能群	BSA調整後									
		eGFR _{コックロフト-ドーベル} (ml/min/1.73m ²)	R _{BSA}	AUC _{BSA}							
10-104	中等度 ($\geq 30 \leq 35$)	35.3	31920	1.12	34038	1.05	34978	1.02	35487	1.00	35145
9-102	中等度 ($\geq 30 \leq 35$)	35.0	35320	1.17	36334	1.08	36608	1.05	41252	1.00	41475
5-306	中等度 ($\geq 30 \leq 35$)	32.2	17507	1.12	18671	1.05	19211	1.02	19460	1.00	19560
25-419	重度 (<30)	18.4	59178	1.42	69548	1.20	75485	1.11	81332	1.03	9515
26-111	重度 (<30)	17.0	44124	1.21	48295	1.10	50597	1.05	52861	1.00	9515
27-331	重度 (<30)	20.6	37409	1.28	41912	1.14	44571	1.07	47263	1.01	9515
28-113	重度 (<30)	15.8	41687	1.54	50314	1.28	55234	1.16	61478	1.05	9515
29-213	重度 (<30)	21.9	45790	1.29	52249	1.13	58399	1.07	58554	1.01	9515
30-214	重度 (<30)	29.3	56331	1.17	61017	1.08	63406	1.04	65284	1.00	9515
31-215	重度 (<30)	14.4	23732	1.45	27882	1.24	30325	1.14	33446	1.03	9515
32-114	重度 (<30)	24.4	39012	1.28	43788	1.12	48504	1.06	48776	1.01	9515
幾何平均		22.9	37256	1.27	41786	1.13	44156	1.07	46541	1.01	9515
CV%		33.4	11.1	34.8	6.7	35.7	4.3	36.8	1.7	0.0	37.5
											36.4

NCA SDデータ
シミュレーション2-Cモデル
011 Pop gdPK モデル

【0 2 0 1】

【表 5 5】

表5

対象ID	腎機能群 中等度 ($\geq 30 \sim < 60$)	BSA調整後 eGFR _{>200mL·min⁻¹·1.73m⁻²} (mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)		AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)		QOD $C_{\text{min},\text{SD}}$ $C_{\text{max},\text{SS}}$ (ng/mL)		Q3D $C_{\text{min},\text{SD}}$ $C_{\text{max},\text{SS}}$ (ng/mL)		Q4D $C_{\text{min},\text{SD}}$ $C_{\text{max},\text{SS}}$ (ng/mL)		Q7D $C_{\text{min},\text{SD}}$ $C_{\text{max},\text{SS}}$ (ng/mL)	
		$C_{\text{min},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{max},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{min},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{max},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{min},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{max},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{min},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{max},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{min},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{max},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{min},\text{SD}}$ (ng/mL)	$C_{\text{max},\text{SD}}$ (ng/mL)
9-102	中等度 ($\geq 30 \sim < 60$)	35.0	35.3	357.16	1987	1899	223	260	1976	89.5	33.0	1927	33.3
10-104	中等度 ($\geq 30 \sim < 60$)	35.3	35.3	414.75	1987	155	211.1	169	48.9	14.9	1979	14.8	1887
5-306	中等度 ($\geq 30 \sim < 60$)	32.2	32.2	1956.0	882	87.8	97.1	109	42.8	17.6	89.5	18.1	1.83
25-419	重度 (<30)	18.4	18.4	8380.5	2331	562	3086	876	344	2719	443	243	1.60
26-111	重度 (<30)	17.0	17.0	5321.2	2329	294	2646	368	134	2454	147	61.0	0.446
27-331	重度 (<30)	20.6	20.6	4776.6	1953	297	2306	395	150	2105	171	75.6	1967
28-113	重度 (<30)	15.8	15.8	6415.7	1364	436	1923	709	267	1665	364	173	233.3
29-213	重度 (<30)	21.9	21.9	5923.8	1965	379	2404	518	200	2162	232	105	5.68
30-214	重度 (<30)	29.3	29.3	6575.0	3667	315	3999	381	134	3787	143	209	1950
31-215	重度 (<30)	14.4	14.4	3445.8	900	229	1201	358	140	1056	181	86.1	9.74
32-114	重度 (<30)	22.9	22.9	4916.7	1729	312	2073	405	152	1873	170	73.8	1404
統計平均		22.9	22.9	4723.8	1770	27.0	2114	358	129	1929	149	62.3	1501
CV%		33.8	37.5	43.2	48.4	39.2	62.1	69.6	40.5	83.1	98.6	60.5	260.9

【0 2 0 2】

【表 5 6】

表6

群	$AUC_{0-\infty} (\text{ng}^*\text{hr}/\text{mL})$ 幾何平均(log SD) [%CV] (範囲)	$C_{max} (\text{ng}/\text{mL})$ 幾何平均(log SD) [%CV] (範囲)	$C_{trough} (\text{ng}/\text{mL})$ 幾何平均(log SD) [%CV] (範囲)	$C_{ss} (\text{ng}/\text{mL})$ 幾何平均(log SD) [%CV] (範囲)
正常 q0d	9117(0.3) [33.0%](5486-15382)	1372(0.34) [34.9%](783-2595)	5.8(0.64) [71.6%](2.1-16.5)	5.8(0.64) [71.6%](2.1-16.5)
>40-60 mL/min/1.73m ² q0d	18099(0.3) [33.7%](10581-30566)	1694(0.33) [34.2%](978-2923)	31.2(0.64) [70.8%](16.9-85)	31.2(0.64) [70.8%](10.9-85.0)
>35-40 mL/min/1.73m ² q4d	23270(0.3) [33.6%](13618-39906)	1757(0.34) [35.4%](998-3125)	10(0.67) [75.8%](3.2-30.4)	51.0(0.55) [59.3%](20.2-123.4)
>35-40 mL/min/1.73m ² q1w	23077(0.3) [31.9%](8252-61784)	1745(0.34) [34.8%](540-4776)	1.05(0.76) [86.4%](0.1-10.9)	47.9(0.51) [55.1%](9.8-205.4)
>=30-35 mL/min/1.73m ² q4d	26936(0.3) [33.7%](18631-45727)	1820(0.34) [35.4%](10443-195)	14.9(0.67) [74.9%](4.9-42.9)	73.7(0.53) [56.6%](29.6-166.2)
>=30-35 mL/min/1.73m ² q1w	26376(0.3) [32.1%](8723-75640)	1781(0.34) [34.5%](581-4832)	1.63(0.76) [88.2%](0.14-20.4)	68.0(0.49) [52.5%](14.1-305.1)
>=20-29 mL/min/1.73m ² q4d	34599(0.3) [35.5%](19741-6172)	1905(0.33) [35.6%](10843-420)	30.3(0.70) [79.1%](9.5-97.3)	134.7(0.53) [56.6%](55.3-318.1)
>=20-29 mL/min/1.73m ² q1w	34115(0.3) [33.7%](19948-59635)	1867(0.33) [34.1%](10983-3239)	3.9(0.82) [98.1%](1-15)	124.2(0.49) [52.1%](54.0-271.4)
<20 mL/min/1.73m ² q4d	53850(0.4) [38.3%](30145-101549)	2105(0.33) [35.7%](11893-709)	107.9(0.69) [78.5%](33-320.4)	350.2(0.49) [52.2%](151.3-752.8)
<20 mL/min/1.73m ² q1w	55150(0.4) [37.1%](30510-99679)	2002(0.33) [34.3%](11523-505)	19.7(0.88) [10.8%](4.4-80.2)	312.5(0.45) [47.4%](143.5-628.0)
<20 mL/min/1.73m ² q2w	55167(0.36) [37.4%](30771-99289)	1987(0.34) [35.2%](11323-3468)	0.54(1.38) [24.0%](0.05-4.71)	307.1(0.43) [45.4%](145-598)

【0 2 0 3】

【表57】

表7

群	最大感度IC ₅₀ を上回る時間(h) 幾何平均(log SD) [%CV] (範囲)	最小感度IC ₅₀ を上回る時間(h) 幾何平均(log SD) [%CV] (範囲)	
		正常	
>40-60 mL/min/1.73m ² qod	12.6(0.17) [17.4%] (9.6-16.8)	11.6(0.17) [17.3%] (8.9-15.5)	
>35-40 mL/min/1.73m ² q4d	24.9(0.23) [23.7%] (17.4-37.5)	22.5(0.23) [23.1%] (15.8-33.3)	
>35-40 mL/min/1.73m ² q1w	31.4(0.22) [22.2%] (22.5-46.3)	28.2(0.21) [21.3%] (20.5-40.8)	
>35-40 mL/min/1.73m ² q1w	30.7(0.20) [19.9%] (18.2-65.6)	27.6(0.19) [19.1%] (16.7-56.7)	
>=30-35 mL/min/1.73m ² q4d	36.9(0.23) [23.7%] (25.8-55.3)	33.0(0.23) [22.9%] (23.4-48.3)	
>=30-35 mL/min/1.73m ² q1w	35.6(0.21) [21.4%] (20.5-33.9)	31.9(0.20) [20.8%] (18.2-74.0)	
>=20-29 mL/min/1.73m ² q4d	49.7(0.28) [28.3%] (52.4-82.9)	44.2(0.28) [28.1%] (29.1-73.5)	
>=20-29 mL/min/1.73m ² q1w	47.6(0.26) [26.0%] (32.3-74.2)	42.3(0.25) [25.5%] (29.0-65.3)	
<20 mL/min/1.73m ² q4d	80.4(0.22) [21.9%] (51.6-95.9)	74.5(0.25) [25.8%] (45.8-95.9)	
<20 mL/min/1.73m ² q1w	82.6(0.31) [31.3%] (50.0-137.9)	73.5(0.31) [31.9%] (44.4-123.9)	
<20 mL/min/1.73m ² q2w	82.1(0.30) [30.6%] (50.3-132.8)	72.9(0.30) [31.0%] (44.5-119.5)	

10

20

30

40

【0204】

実施例3：腎機能障害を有するファブリー患者におけるミガラスタッフの薬物動態

上記のコンピュータモデリングは血漿ミガラスタッフ曝露のシナリオを提供するが、ファブリー患者の腎機能障害は考慮しない。即ち、データは薬力学的成分（血漿lysophosphatidylglycerol）を含まない。従って、2人の腎機能障害を有するファブリー患者を評価した。一方の患者（P1）は中等度腎機能障害を有したとともに、他方の患者（P2）は重度腎機能障害を有した。以下の表8は、Amicus Therapeutics, Inc. (the FACETS study, Clinical Trial NCT00925301)による第3相試験及び実施例1の腎機能障害試験からの中等度障害の対象と比較し

50

た P 1 の血漿ミガラスタッフ濃度を示す。6 カ月の間隔をあけてとった 2 組のミガラスタッフ濃度計測値があり、患者は過去にミガラスタッフで治療されたことがあった。表 9 は P 2 についての同様の情報を示し、但し、実施例 1 の腎機能障害試験からの重度障害を有する患者と比較した。適用可能突然変異を有するファブリー患者において F A C E T S 試験を行い、ここではまばらな血液試料採取から母集団 P K を実施した。F A C E T S 試験の結果と比較することにより、大部分が正常な、しかし一部は軽度に、及び幾人かは中等度に障害されたファブリー患者を含むファブリー母集団の P K を比較することが可能となる。重度腎機能障害を有する患者は試験から除外したためいなかった。

【 0 2 0 5 】

【表 5 8 】

10

表 8

時間 名目	時間(h)	ミガラスタッフ 濃度 (ng/mL)	ミガラスタッフ 濃度 6 カ月後 (ng/mL)	FACETS PPK との比較	実施例 1 中等度障害 との比較
0	投与前	19.9	36.4	8.70	64.5 (105.6%)
3	投与後 3 時間	1620	2160	1180 (31.0%)	1868 (29.7%)
24	投与後 24 時間	168	211	-	239 (85.1%)
48	投与後 48 時間	41.8	62.4	8.70	64.5 (105.6%)

20

【 0 2 0 6 】

【表 5 9 】

30

表 9

時間 名目	時間 テキスト	機会	ミガラスタッフ 濃度 (ng/mL)	FACETS PPK との 比較	実施例 1 重度 障害との比較
2	2h	1	564	-	1549 (59.3%)
48	48h	1	322	8.70	334 (38.2%)
24	24h	2	569	-	770 (26.5%)
48	48h	2	260	8.70	334 (38.2%)

40

【 0 2 0 7 】

表 8 に見られるとおり、C_{48 h} 濃度は、6 か月超で 49 % 増加したが、実施例 1 の中等度腎機能障害を有する非ファブリー対象と同様に留まる。C_{max} は 6 か月超で 33 % 増加しているが、実施例 1 と同様に留まる。C_{24 h} は中等度腎機能障害についての実施例 1 と同様である。eGFRMDRD もまた、中等度機能障害の範囲内に留まる (32 mL/miⁿ)。

【 0 2 0 8 】

括弧内の百分率は変動係数であり、これは比較的高く、時間 0 h 又は時間 48 h 濃度の変動性に対応する。この結果は、中等度腎機能障害を有する実施例 1 からの対象の半分が低濃度を有し、その半分が高濃度を有することに起因するものと思われる。

【 0 2 0 9 】

P 1 について 48 時間ににおける濃度は 0 時間ににおける濃度よりも高いが (3 列目及び 4 列目)、実施例 1 からの中等度機能障害を有する人については、48 時間ににおける濃度は 0 時間と同じである。これは、P 1 では時間 0 及び時間 48 に別々に血液試料が採取され

50

たことが理由である。しかしながら、実施例 1 では単回投与データからの反復投与モデリングシミュレーション出力を使用しており、従って値は全く同一である。

【0210】

表 9 からも同様の傾向を見ることができる。従って、表 8 及び表 9 により、同様の腎機能障害を有するファブリー患者及び非ファブリー患者で同様のミガラスタッフ薬物動態が確認される。

【0211】

図 5 は、実施例 1 の腎機能障害試験に対するファブリー患者の血漿ミガラスタッフトラフ濃度 ($C_{48\text{h}}$) を示す。図 6 は、ファブリー患者推定 AUC 対する平均 (SD) 腎機能障害試験曝露量を示す。この図に見られるとおり、P1 及び P2 は非ファブリー患者における腎機能障害試験結果の一般的な傾向に従った。
10

【0212】

以下の表 10 は、P1 についての Lyso-Gb3 / eGFR を示す。

【0213】

【表 60】

表 10:

来院	Lyso-Gb3 (nM/L)	eGFR (MDRD), IDMS トレーサブル
18 カ月来院時	11.1	42
24 カ月来院時	13.1	37
30 カ月来院時	10.8	利用不可
34 カ月来院時	9.3	32

20

【0214】

$32 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ の eGFR に至るまでの腎機能の継続的な悪化にも関わらず、血漿 Lyso-Gb3 は、前回のビジットから臨床的に関連性のある変化をしておらず、血漿ミガラスタッフ濃度は中等度腎機能障害を有する非ファブリー患者で観察されるものと同様のままである。
30

【0215】

この研究は、ファブリー患者における腎機能障害及び薬物動態学的傾向が、非ファブリー患者の傾向と相關することを実証している。従って、適切な投与レジメン（即ち、2、4 又は 7 日毎）の選択にコンピュータモデリングを頼ることができる。

【0216】

実施例 4：腎機能障害対象に関する追加的なシミュレーション

本例は、実施例 1 の腎機能障害対象のミガラスタッフ投与の追加的なコンピュータシミュレーションを提供する。

40

【0217】

図 7A ~ 図 7D は、それぞれ、正常、重度、軽度及び中等度腎機能障害対象における時間に対するミガラスタッフ濃度のシミュレーション上の中央値及び実測値を示す。以下の表 11 にデータを示す：

【0218】

50

【表 6 1】

表 11:

腎機能群 (CL _{CR} 範囲 mL/min), N	C _{max} ^a (ng/ml)	AUC _{0-∞} ^a (hr [*] ng/ml)	AUC 比	t _{1/2} ^c (h)
正常 (>=90), 8	2270 (37.6)	12808 (31.3)	-	6.2 (1.6)
軽度 (>=60-<90), 8	2278 (22.5)	15359 (25.2)	1.2	8.0 (2.8)
中等度 (>=30-<60), 8	2058 (47.1)	23897 (38.9)	1.9	23.0 (13.3)
重度 (<30), 4	2122 (29.1)	61208 (23.1)	4.8	32.5 (2.4)

^a 幾何平均 (CV%)^c 平均値 (SD)

【0 2 1 9】

図 8 A ~ 図 8 D は、正常、軽度、中等度及び重度腎機能障害対象の、それぞれ、C_{max}、AUC、C_{min}及びC_{48h}を示す。

【0 2 2 0】

図 9 A ~ 図 9 D は、QODに関する定常状態予測を示す。破線は、QT研究からの平均値である。図 10 A ~ 図 10 D は、同じシミュレーションについての、それぞれ、C_{max}、AUC、C_{min}及びC_{48h}を示す。

【0 2 2 1】

図 11 A ~ 図 11 B は、中等度腎機能障害を有する患者における 96 時間にわたる 100 mg ミガラスタッフ投与後のミガラスタッフ濃度を、正常腎機能の患者における 48 時間にわたる 150 mg ミガラスタッフの投与と比較する。図 12 A ~ 図 12 D は、同じシミュレーションについて、それぞれ、C_{max}、AUC、C_{min}及びC_{48h}を比較する。

【0 2 2 2】

実施例 5：適用可能突然変異及び重度腎機能障害を有するファブリー患者におけるミガラスタッフ HC 1 の安全性、薬物動態及び薬力学を判定するための提案される研究

適用可能突然変異及び重度腎機能障害（即ち、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満）を有するファブリー対象におけるミガラスタッフ HC 1 の安全性、薬物動態及び薬力学を判定する研究が提案される。投薬量を下げる（即ち、150 mg 未満にする）だけでなく、150 mg のミガラスタッフ HC 1 の用量は維持するが、少ない頻度で投与した。eGFR_{MDRD} が 10 以上 20 未満の対象は、この用量の投与を 7 日毎 (Q7D) に受けすることになる。eGFR_{MDRD} が 20 以上 30 未満の対象は、この用量の投与を 4 日毎 (Q4D) に受けすことになる。Q4D 用量の投与を受ける対象の腎機能が 20 mL/min/1.73 m² を下回るまで減退した場合、その対象の投与レジメンを Q7D に変更する。透析治療を開始するか、又は腎移植を受ける対象はいずれも、本研究を中断することになる。

【0 2 2 3】

本研究に入った全ての対象がスクリーニングを受け（ビジット 1）、登録の適格性が確認されることになる。適格性基準を満たす対象は、PK 評価を含め、スクリーニングから 30 日以内にベースライン来院（ビジット 2）を行うことになる。研究期間中の来院は、3 カ月毎に、合計 12 カ月にわたってスケジュールが組まれることになる。各施設来院時の PK / PD 結果に基づき、必要に応じて 1 カ月後にフォローアップ来院又は電話連絡のスケジュールが組まれることになる。PK / PD 結果から、投与レジメンの変更が必要であることが示される場合、対象は、用量間の期間を調整するよう勧められ、各施設又はその場のいずれかで臨床検査による評価が行われることになる。

【0 2 2 4】

10

20

30

40

50

安全性分析

安全性データは継続的にモニタされることになり、腎機能の減退のエビデンスを示す対象の中止に関する具体的な中止基準が作成されることになる。2回の連続した来院時にeGFRが $10 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満の対象は、ミガラスタッフを中断し、本研究への参加を撤回することになる。

【0225】

薬物動態用試料採取

各対象の開始ミガラスタッフレジメンに応じて、ビジット2で完全PK血液採取を行うことになる。Q4Dレジメンから開始した対象は、投与前及び投与後1、2、3、4、6、8、12、24、48、及び96時間にPK評価が行われることになる。Q7Dレジメンから開始した対象は、投与前及び投与後1、2、3、4、6、8、12、24、48、96、及び168時間にPK評価が行われることになる。以降の来院では、対象は、Q4Dレジメン中の対象については投与後24、48、及び96時間、Q7Dレジメン中の対象については24、48、96、及び168時間における疎な試料採取を受けることになる。

10

【0226】

ビジット2では、Q4Dレジメン中の対象について、投与前1時間以内にスポット尿採尿が行われ、続いて投与後に、0～4時間、4～8時間、8～12時間、12～24時間、24～48時間、48～72時間、及び72～96時間における各投与間隔の間の全尿採尿が行われることになる。採尿間隔は、Q7Dレジメン中の対象と同じであり、Q7Dでは、それに96～120時間、120～144時間、及び144～168時間の採尿が追加されることになる。

20

【0227】

用量レジメンの変更がある対象については、レジメン変更後の来院時に上記に詳述したとおりの完全PK採血及び採尿が行われることになる。

【0228】

用量レジメンの修正

本プロトコルは、対象毎に特異的な用量レジメンの変更が可能である。各対象の開始用量は、上述のとおり、eGFRに基づくレジメンではミガラスタッフHCl 150mgとなり得る。Q4Dレジメンで研究を開始する対象については、2回の連続した来院時（フォローアップ来院を含む）のeGFRが $20 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満に低下すると、自動的にQ7Dレジメンへの切り替えが起こることになる。

30

【0229】

毎回の来院時に、血漿lys-Gb3がモニタされることになる。対象がその前回の測定値と比べて血漿lys-Gb3の増加を示す場合、確認のための再検査が行われることになる。確認のための値もまた、その前回の測定値より高い場合、それら2つの値の平均値が対象の新規基準値となることになる。再検査で対象の前回の測定値よりも高くなっている場合、その来院時に新規基準値はないことになる。

【0230】

本研究全体を通じて、対象毎に中止基準が適用されることになる。2回の連続した来院についてeGFR_{MDRD}が $10 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満の対象又は透析若しくは腎移植を受ける対象は、治療を中断することになる。対象はまた、治験責任医師及びメディカルモニターの裁量によっても治療を中断し得る。

40

【0231】

研究治療の継続期間

最長30日のスクリーニング期間の後、登録した対象はミガラスタッフ治療を12カ月間受けることになる。12カ月の終了時、対象は、個別の非盲検延長研究への登録に適格であり得る。

【0232】

判定基準

50

安全性：安全性パラメータには、理学的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、及び体温）、12誘導心電図、臨床検査パラメータ（血清化学、血液学、及び検尿）、eGFR、及び有害事象が含まれる。

【0233】

PK：利用可能な場合、血漿ミガラスタッフ濃度に基づき以下のPKパラメータを計算することになる：観察される最高濃度(C_{max})、定常状態での投与間隔終了時の濃度($C_{through}$)、投与間にわたる平均血漿ミガラスタッフ濃度(C_{avg})、最高濃度に達するまでの時間(t_{max})、見かけの終末消失半減期($t_{1/2}$)、時間0から最後の測定可能濃度までの濃度 - 時間曲線下面積(AUC_0-t)及び無限大までの外挿(AUC_{0-})、及び血漿クリアランス(CL/F)。

10

【0234】

尿中ミガラスタッフ濃度に基づき以下のPKパラメータを計算することになる：投与間隔で排泄された総量($Aeo-t$)、投与間隔で尿中に回収された用量の割合(F_e)、及び腎クリアランス(CL_r)。

【0235】

PD：PDパラメータには、血漿 lys -Gb3、eGFR_{MDRD}、及びeGFR_{CKD-EPI}が含まれる。

【0236】

統計的方法

Phoenix(登録商標) - WinNonlin(登録商標)ソフトウェア、バージョン7.0以降を使用して、PK採血及び採尿試料系列から血漿ミガラスタッフ濃度をノンコンパートメント解析によって決定することになる。血漿ミガラスタッフの疎なPK採血試料は、母集団PKモデルによって分析することになる。母集団PKモデルは、重度腎機能障害用量レジメンシミュレーションを評価し、バリデートすることになり、別個の報告として提供されることになる。PK / PDモデリングが調査されてもよい。

20

【0237】

連続PD及び安全性データは、記述統計(数値、平均値、中央値、最小値、及び最大値)を用いて要約されることになる。カテゴリー変数は、数値(%)によって表現されることになる。

【0238】

実施例6：重度腎機能障害を有するファブリー患者におけるミガラスタッフHClの薬物動態

30

ある患者(P3)は前回のミガラスタッフ研究に登録したが、2016年5月に重度腎機能障害(即ち $30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満のeGFR)の結果として中断した。P3に、2017年5月に開始して、ミガラスタッフHCl Q4Dを投与した。3カ月毎にPKデータを収集した。表12は、様々なレベルの腎機能を有するQODを投与した患者と比較したP3のPKデータを示す。

【0239】

40

50

【表 6 2】

表12:

腎機能群 (CL _a 範囲mL/分), N	重度RI患者2004-5029におけるQ4Dレジメンと比べたAT1001-015, -011におけるQODレジメンPK								
	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} ^b (hr)	C _{48h} ^c (ng/mL)	C _{96h} ^c (ng/mL)	AUC _{0-t} ^a (hr*ng/mL)	AUC _{0-∞} ^a (hr*ng/mL)	t _{1/2} ^c (hr)	CL/F ^c (L/hr)	F _{rel}
正常 (≥ 90), 8	2100 (26.1)	2.5 (1.5 - 3.0)	5.70 (18.9)	BLQ	12299 (25.0)	12389 (24.8)	6.4 (29.7)	12.5 (30.4)	-
軽度 ($\geq 60 < 90$), 8	2191 (27.5)	2.5 (1.5 - 4.0)	9.34 (62.1)	BLQ	14374 (31.1)	14520 (30.8)	7.7 (39.0)	10.7 (29.0)	1.2
中等度 ($\geq 30 < 60$), 8	1868 (29.7)	3.0 (1.5 - 4.0)	64.5 (105.6)	16.7 (65.3)	22122 (41.4)	22455 (41.2)	22.2 (64.0)	7.16 (39.1)	1.8
重度 ($\geq 15 < 30$), 8	2078 (43.3)	4.0 (3.0 - 8.0)	334 (37.7)	105 (37.4)	53098 (25.3)	56174 (24.2)	32.3 (22.9)	2.74 (25.2)	4.5
011 PPK ($\geq 30 > 90$), 62	1180 (32.9)	3.0 (2.0 - 4.5)	7.54 (84.3)	-	9033 (35.1)	-	20.6 (19.2)	17.1 (54.8)	-
2004-5029 (21), 5/17	2250	2.0	77.4	18.4	31870	32101	13.2	4.67	2.6
2004-5029 (19), 8/17	N/A	N/A	130	61.3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2004-5029 (15), 11/17	N/A	N/A	401	86.2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

^a幾何平均(CV%)^b中央値(最小値 - 最大値)^c平均値(CV%)

N/A = 利用不可

10

【0 2 4 0】

表13は、様々な時点における投与後のP3の血漿ミガラstatt濃度を示す。

【0 2 4 1】

【表 6 3】

表13:

20

時間(h)	血漿ミガラstatt濃度(ng/mL)					
	11年3月	15年2月	15年8月	17年5月	17年8月	17年11月
0	38.1	19.9	36.4	BLQ	-	-
3	1560	1620	2160	2110	-	-
4	1570	-	-	1970	-	-
8	802	-	-	1380	-	-
24	-	168	211	358	-	-
48	-	41.8	62.4	77.4	130	401
96	-	-	-	18.4	61.3	86.2
eGFR(mL/min/1.73m ²)	59	N/A	32	21	19	15

30

【0 2 4 2】

表14は、時間の経過に伴うP3のLyso-Gb3及びeGFRを示す。

【0 2 4 3】

40

50

【表 6 4】

表 14:

来院日	ミガラスタッフ投与頻度	Lyso-Gb3 (nmol/L)	eGFR (MDRD), IDMSトレーサブル
2010年9月	QOD	27.30	54
2011年3月	QOD	24.15	59
2014年2月	QOD	11.10	42
2014年8月	QOD	13.10	37
2015年2月	QOD	10.80	---
2015年6月	QOD	9.30	32
2015年9月	QOD	7.36	33
2016年3月	QOD	8.46	28
2017年5月	Q4D	13.10	21
2017年8月	Q4D	9.85	19
2017年11月	Q4D	8.55	15
2018年1月	Q7D	9.04	13
2018年2月	Q7D	7.04	13

10

20

40

40

【0 2 4 4】

図15は、時間の経過に伴うP3のLyso-Gb3及びeGFRを示す。

【0 2 4 5】

本明細書において言及される特許及び科学論文は、当業者に利用可能な知識を確立する。本明細書に引用される全ての米国特許及び公開されている又は未公開の米国特許出願は、参照によって援用される。本明細書に引用される全ての公開されている外国特許及び特許出願は、本明細書によって参照により援用される。本明細書に引用される他の全ての公開されている参考文献、文書、論稿及び科学論文は、本明細書によって参照により援用される。

【0 2 4 6】

本発明は特にその好ましい実施形態を参照して図示及び説明されているが、当業者は、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱することなくそれらにおいて形態及び詳細の様々な変更を行い得ることを理解するであろう。

50

【図面】

【図 1 A】

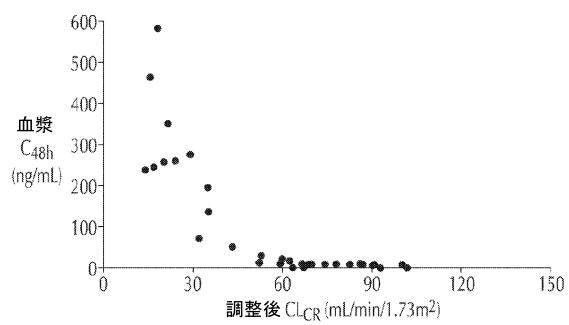
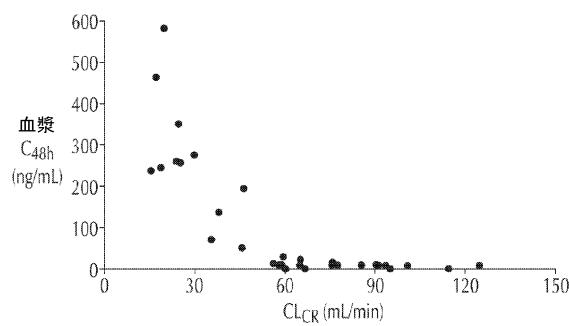


図 1A

【図 1 B - 1 C】

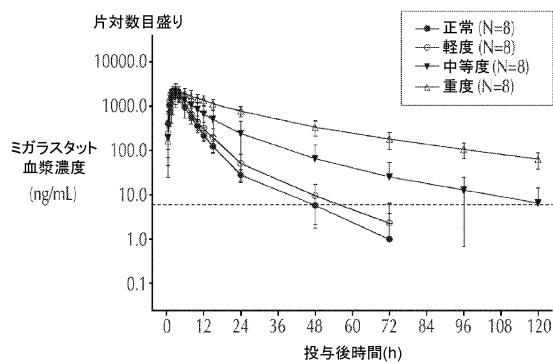


図 1B

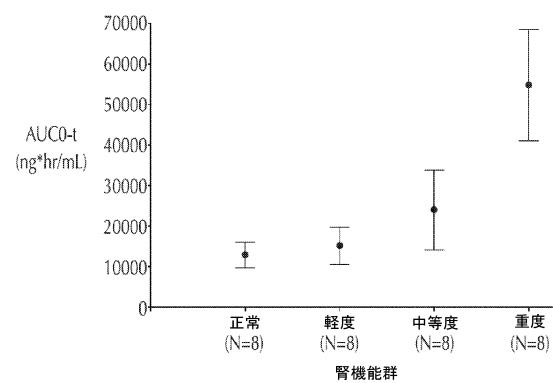


図 1C

10

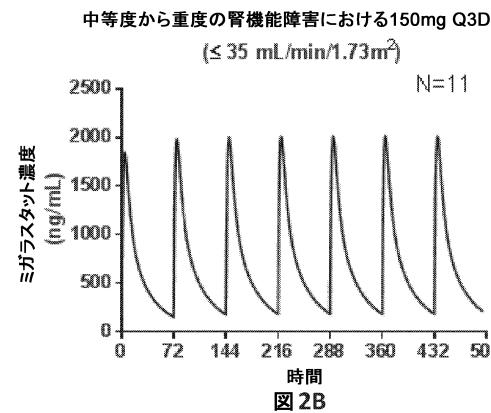
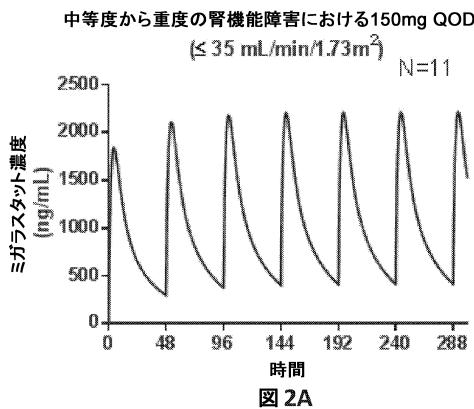
20

30

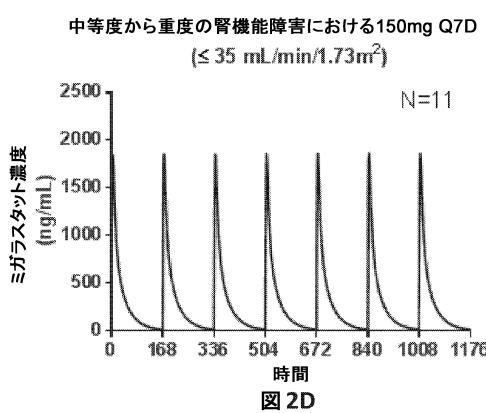
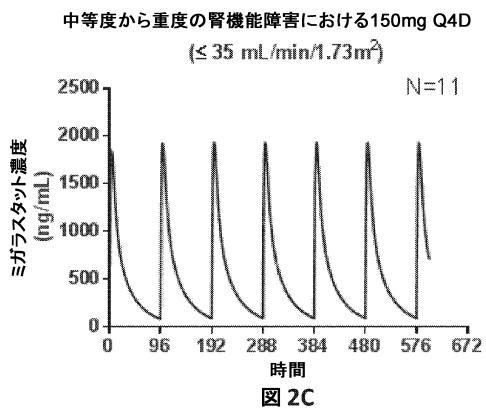
40

50

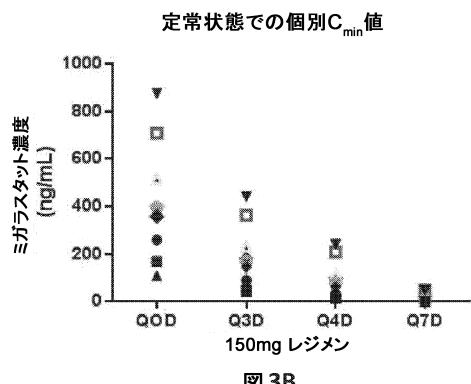
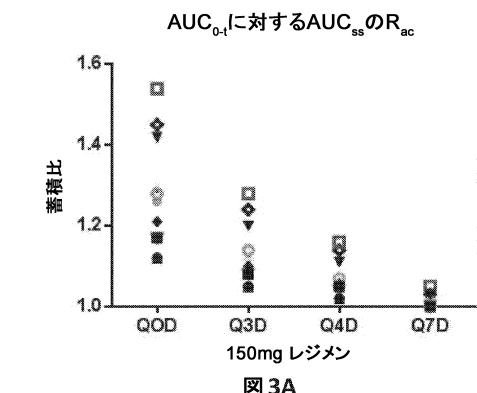
【図 2 A - 2 B】



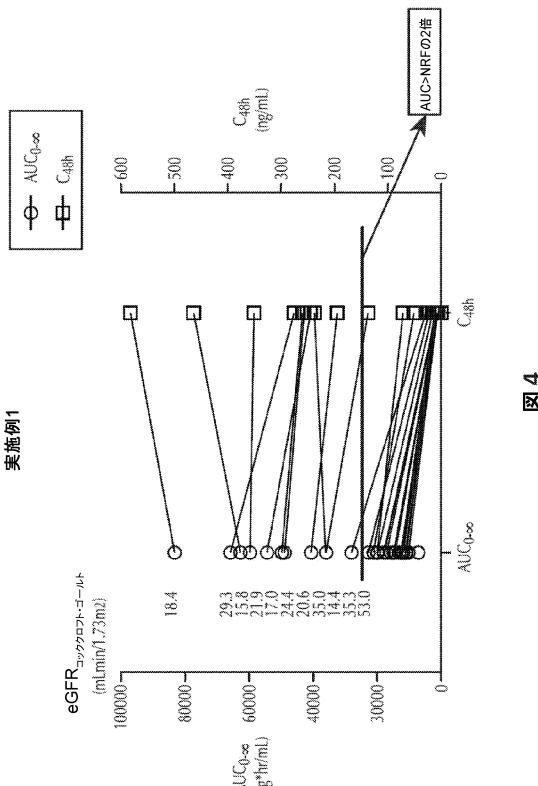
【図 2 C - 2 D】



【図 3 A - 3 B】



【図 4】



10

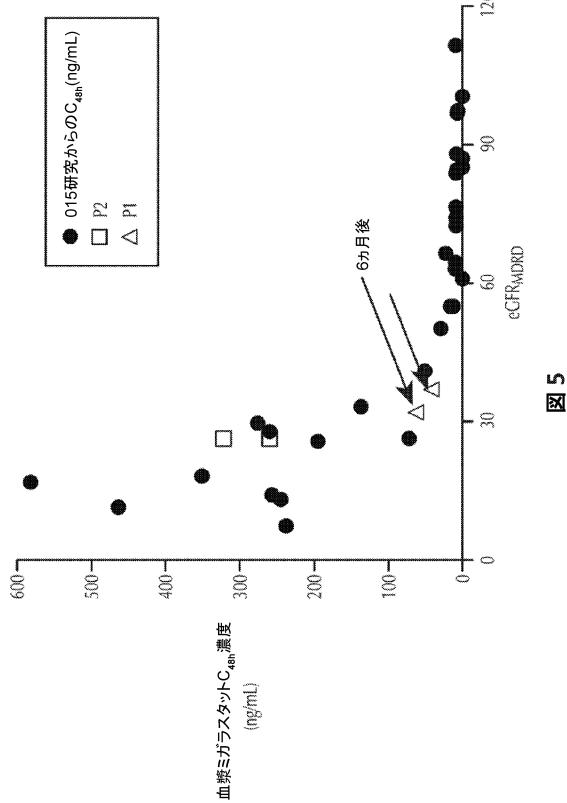
20

30

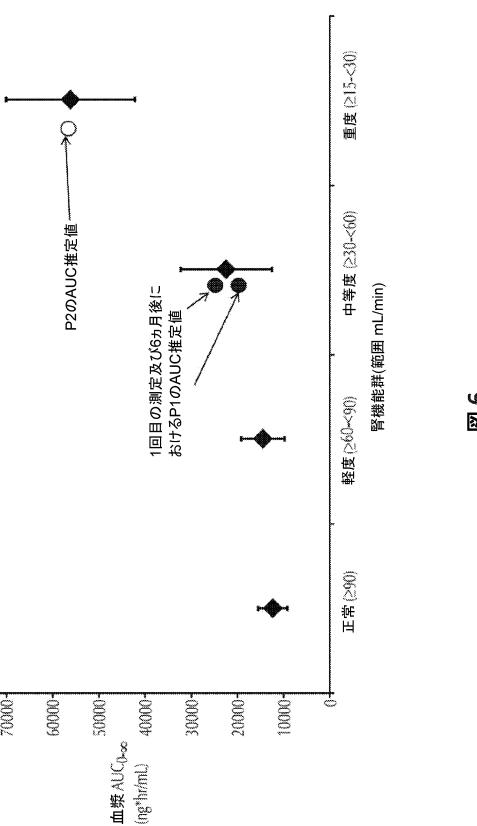
40

50

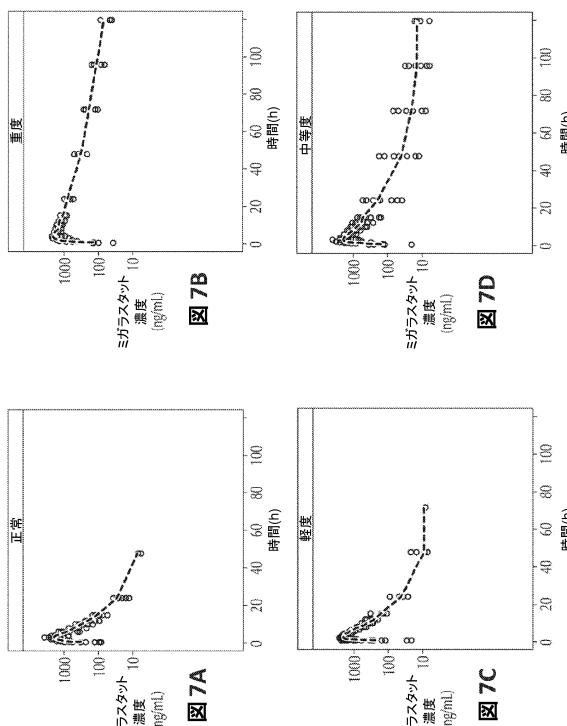
【図 5】



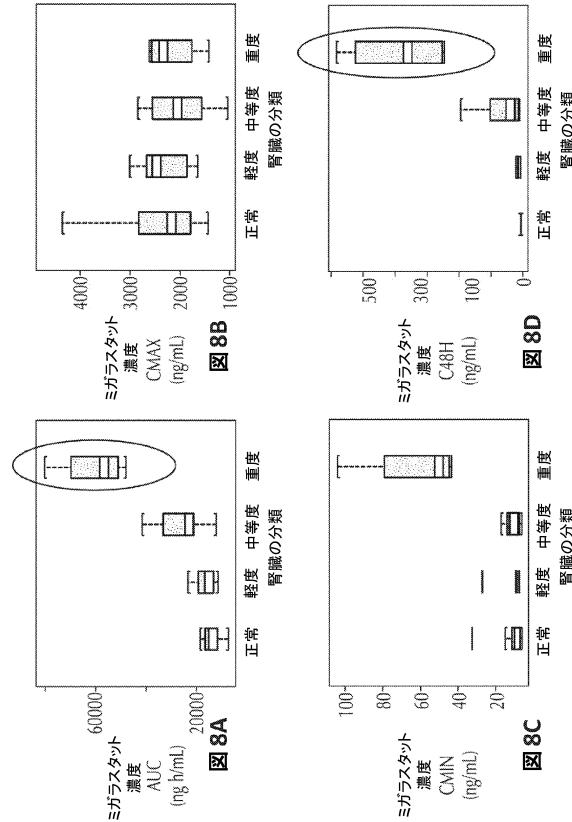
【図 6】



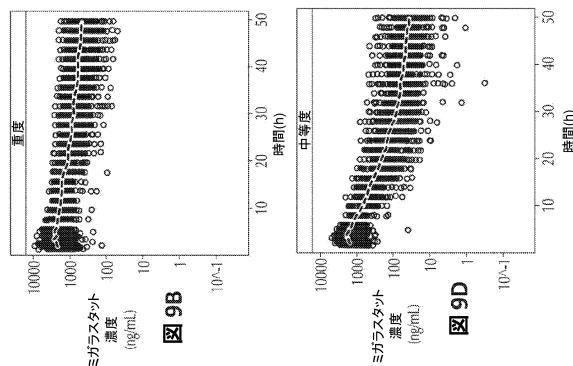
【図 7 A - 7 D】



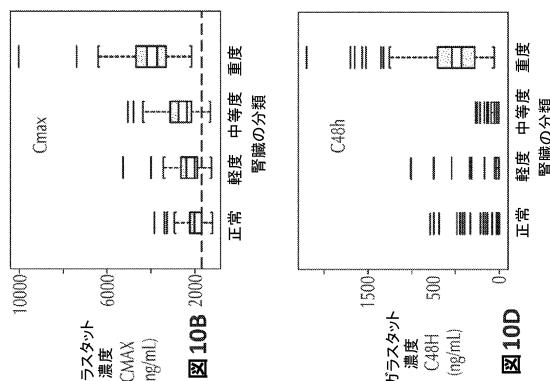
【図 8 A - 8 D】



【図 9 A - 9 D】



【図 10 A - 10 D】



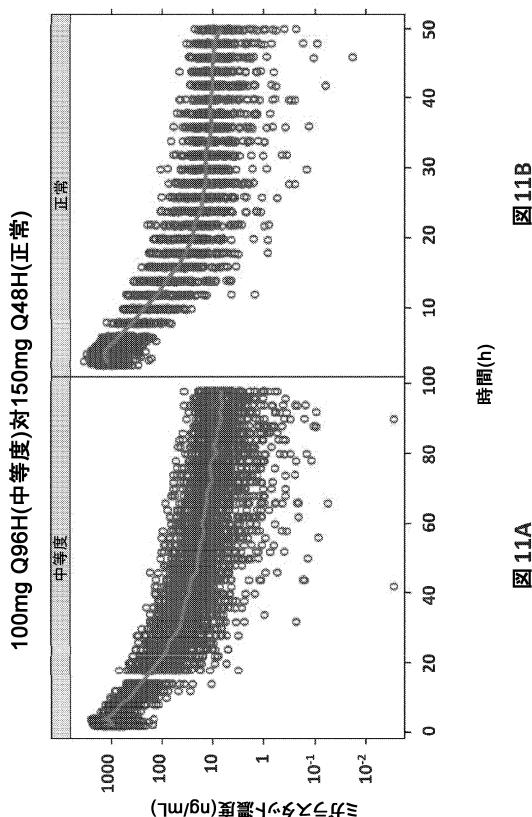
10

20

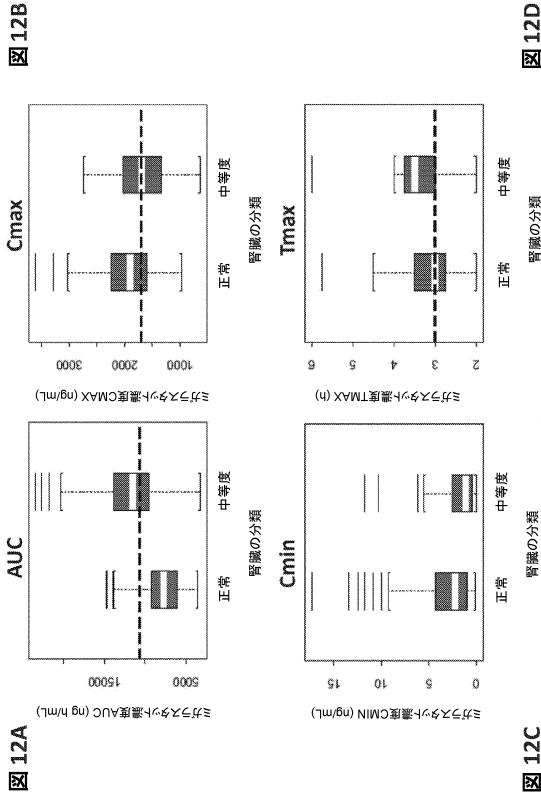
30

40

【図 11 A - 11 B】



【図 12 A - 12 D】



50

【図13A】

FIG. 13A

【図 13B】

10

20

【図13C】

FIG. 13C

【図 1 3 D】

30

10

FIG. 13D

(13 E)

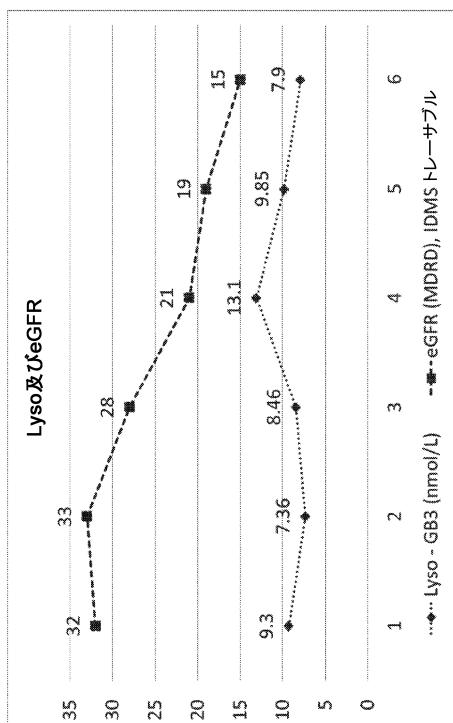
【 义 1 4 】

11580	MQLRNPELHL	GCALALRFLA	LVSWDIPGAR	ALDNGHLARTP	TMGWLHNERPF	MCNLDQCQEEP	60
11640	DSCS1KEKLFM	EMAEMLVMSEG	WKDAGYELYC	IDDCWMAOPR	DSEGRQLQADP	QPFPHCIRQL	120
11700	ANYVHSKGKL	LG1YIADWGNK	TCAGFFGSGF	YYDIDQAQTPA	DWGVQLRDFD	GCYCDLSLNL	180
11760	ADGYKHNNSL	NLRGTSRIVI	SCENFLYMWG	FQPKPNVTEIR	QYCNHWRNFDD	DIDSWKSISK	240
11820	SILDWTSFNS	ERIVAEVAGF	GWNDEPMVLI	GNFGQLSNMQ	QTZJMALWAIN	AAPLFMSNDL	300
11880	RHISPGQAKAL	LQDKVIAIN	QDPLGKQGYI	LRQGDNFPEW	ERFLSGLAWA	VAMINRQKIG	360
11940	GPRSYTIAVA	SLGKGVACNP	ACTITOLLPV	KRKLGFYEW	SLRKGSHINPT	GTVLQLQENT	420
12000	MQMSLKDLL						429
12060							
12120							
12180							
12240							
12300							
12360							
12420							

FIG. 13E

FIG. 14

【図15】



15

【配列表】

00076779100000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(56)参考文献
国際公開第2018/222655 (WO, A1)
特表2018-526368 (JP, A)
特表2014-528901 (JP, A)
国際公開第2018/127920 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A 61K 31/00 - 33/44
A 61P 1/00 - 43/00
G 01N 33/92
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)