

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-513844
(P2025-513844A)

(43)公表日 令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/50 (2006.01)	A 6 1 K 38/50	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	Z N A 4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全90頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2024-560373(P2024-560373)
 (86)(22)出願日 令和5年4月11日(2023.4.11)
 (85)翻訳文提出日 令和6年12月10日(2024.12.10)
 (86)国際出願番号 PCT/US2023/065630
 (87)国際公開番号 WO2023/201228
 (87)国際公開日 令和5年10月19日(2023.10.19)
 (31)優先権主張番号 63/329,867
 (32)優先日 令和4年4月11日(2022.4.11)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)

最終頁に続く

(71)出願人 523170297
 イメディカ・ファーマ・アー・ベー
 IMMEDICA PHARMA AB
 スウェーデン、11363 ストックホルム、ソルナベーゲン、3・ホー
 (74)代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74)代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (74)代理人 100117189
 弁理士 江口 昭彦
 (74)代理人 100134120
 弁理士 内藤 和彦
 (72)発明者
 クイン, アンソニー ジー .
 アメリカ合衆国, テキサス州 78746

最終頁に続く

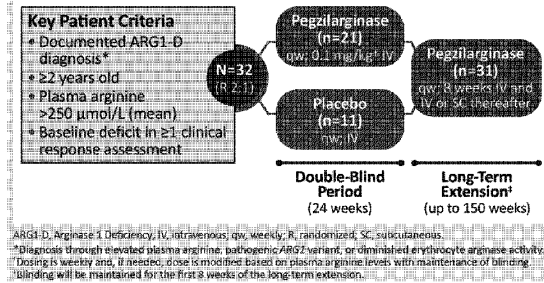
(54)【発明の名称】 アルギナーゼ1欠損症の処置

(57)【要約】

対象におけるアルギナーゼ1 (ARG1) 欠損症 (ARG1-D) を処置する方法であって、ペグジルアルギナーゼを対象に投与することを含み、ペグジルアルギナーゼは、コバルト金属補因子を含むペグ化ヒトアルギナーゼ1であり、ペグジルアルギナーゼは、約0.05 mg/kg ~ 約0.2 mg/kgの用量で毎週投与される方法。

【選択図】なし

Figure 1A



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象におけるアルギナーゼ 1 (ARG1) 欠損症 (ARG1-D) を処置する方法であって、ペグジルアルギナーゼを前記対象に投与することを含み、

前記ペグジルアルギナーゼは、コバルト金属補因子を含むペグ化ヒトアルギナーゼ 1 であり、

前記ペグジルアルギナーゼは、約 0.05 mg/kg ~ 約 0.2 mg/kg の用量で毎週投与される方法。

【請求項 2】

前記対象の血漿アルギニンレベルは、前記ペグジルアルギナーゼの 1 2 回用量後、約 40 μM ~ 約 115 μM である、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

前記ペグジルアルギナーゼの前記初回用量は、約 0.1 mg/kg である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ペグジルアルギナーゼの後続用量は、前記後続用量の投与前に前記対象の血漿アルギニンレベルに基づき調整される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記後続用量の投与前の前記対象の血漿アルギニンレベルが約 115 μM よりも高く、任意選択で約 150 μM よりも高い場合、前記ペグジルアルギナーゼの前記後続用量は増加される、請求項 4 に記載の方法。 20

【請求項 6】

前記後続用量の投与前の前記対象の血漿アルギニンレベルが約 50 μM よりも低く、任意選択で約 40 μM よりも低い場合、前記ペグジルアルギナーゼの前記後続用量は減少される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ペグジルアルギナーゼの前記後続用量は、先行用量から生じる前記対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回 0.01 mg/kg ~ 0.1 mg/kg に調整される、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記ペグジルアルギナーゼの前記後続用量は、前記先行用量から生じる前記対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回 0.05 mg/kg に調整される、請求項 7 に記載の方法。 30

【請求項 9】

前記対象は、前記ペグジルアルギナーゼの前記初回用量前に前投薬を受けない、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に方法。

【請求項 10】

前記対象の血漿アルギニンレベルは、前記ペグジルアルギナーゼの前記初回用量前に少なくとも 250 μM である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象は、少なくとも 2 歳齢である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 12】

前記対象は、GMFCS レベル II、III、IV、又は V と分類される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記対象は、アンモニアスカベンジャーを同時投与される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に方法。

【請求項 14】

前記対象の天然タンパク質の摂取量は、前記ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に増加される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。 50

【請求項 15】

天然タンパク質と比較した前記対象の必須アミノ酸混合物の相対的摂取量は、前記ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に低減される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後、前記対象のタンパク質摂取量の主要資源は、アルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物から、タンパク質を含有する任意の食品の追加に変更される、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後、前記対象のタンパク質摂取量の主要資源は、アルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物から天然タンパク質に変更される、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 18】

前記対象の総タンパク質の摂取量は、前記ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に40g/日超である、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象の総タンパク質の摂取量は、前記ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に少なくとも15%だけ増加する、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記対象の天然タンパク質の摂取量は、前記ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に総タンパク質の前記摂取量の少なくとも50%に増加される、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記対象の天然タンパク質の摂取量は、前記ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に総タンパク質の前記摂取量の少なくとも65%に増加される、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

前記対象の移動能力は、前記ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に改善される、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

アルギニン代謝産物蓄積は、前記ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に低減される、請求項1～22のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 24】

前記対象の血液及び脳脊髄液中の蓄積グアニジノ化合物は低減される、請求項1～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記グアニジノ化合物は、アルファ-N-アセチルアルギニン、アルファ-ケト-d-グアニジノバレリン酸、アルギニン酸、及びグアニジノ酢酸からなる群から選択される、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

前記ペグジルアルギナーゼは、5mg/mLの濃度で投与される、請求項1～25のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 27】

前記ペグジルアルギナーゼは、静脈内投与される、請求項1～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記ペグジルアルギナーゼは、皮下投与される、請求項1～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記ペグジルアルギナーゼは、約5mg/mLの濃度で貯蔵される、請求項1～28の

50

いずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記ペグジラルギナーゼは、50 mMの塩化ナトリウム、5 mMのリン酸カリウム、及び1.5%のグリセロール(w/v)を7.4のpHで含有する緩衝液中で配合される、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記ペグジラルギナーゼは、液体である、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記ペグジラルギナーゼは、凍結乾燥されている、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 33】

前記ペグジラルギナーゼは、バイアル又はアンプル中にある、請求項1～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記バイアル又はアンプルは、約2 mg又は約5 mgの前記ペグジラルギナーゼを含有する、請求項33に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

【0001】本出願は、参照により全体として本明細書に組み込まれる2022年4月11日に出願された米国仮特許出願第63/329,867号の優先権を主張する。

【0002】

技術分野

【0002】本開示は、一般に、ヒトアルギナーゼ1を含む組成物の分野に関する。組成物を使用する方法も本明細書に提供される。

【0003】

配列表

【0003】電子配列表(AEGL_011_01WO_SeqList_ST26.xml; サイズ: 4,605 バイト; 及び作成日: 2023年4月7日)の内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。 30

【背景技術】

【0004】

背景

【0004】ARG1-Dは、希少進行性多系統常染色体劣性疾患である(Summar 2013、Diez-Fernandez 2018、Schlune 2015、Waisbren 2018)。この疾患は、典型的には幼児期早期に現れ、アンモニアレベルのエピソード性上昇をもたらす2つの重要な有害代謝効果: 高レベルのアルギニン及びアルギニン由来代謝産物の蓄積、並びに尿素サイクルの機能障害をもたらす、酵素アルギナーゼ1(ARG1[EC3.5.3.1])の欠損により引き起こされる。 40

【0005】

【0005】高い血漿アルギニンレベルは、幼児期早期に発症し、生涯にわたり進行する痙縮、発育遅延、及び発作の主たるドライバーであると考えられている(De Deyn 1997、Waisbren 2018)。幼児期早期の下肢痙縮は移動能力及び平衡を障害し、歩行及び階段の上りの困難並びに自立の欠如をもたらす。学業成績及び教育到達度は、発育遅延及び認知低下により顕著に影響される。神経筋及び神経認知作用はアルギニンレベルの持続的上昇から生じ、若年時の日常機能及びクオリティオブライフに深く影響し、経時的に次第に悪化し、重度の能力障害及び早期死亡をもたらす(De Deyn 1997、Oeffinger 2008、Prasad 1997、Carvalho 2012)。 50

【0006】

【0006】 臨床像の中心となる重度の神経筋及び神経認知兆候に加え、ARG1-Dを有する対象は、高アンモニア血症、肝細胞損傷、栄養不良、及び成長機能障害に起因する合併症を含む他の医学的に重要な疾患関連異常を示す。これらの異常は、疾患の合併症又は厳密なタンパク質制限での処置の要求の結果であり、又はそれらを伴う。

【0007】

【0007】 ARG1-Dの長期管理の目的は、成長及び発育に悪影響を与えずに血漿アルギニンレベルを低減させることである。現在の疾患管理としては、高アンモニア血症を予防又は処置するためのアンモニাসカベンジャーを使用する又は使用しない、アルギニンを低下させるための厳密なタンパク質制限及びEAA補給が挙げられる。厳密な食事タンパク質制限は疾患関連異常の改善の程度で血漿アルギニンレベルを穏やかに低下させ得、したがってアルギニン低減の有用性を支持する。

10

【0008】

【0008】 しかしながら、このアプローチは、ほとんどの患者が顕著な高アルギニン血症を有し続けるため不適切である。さらに食事は、特に幼児において困難であり、適切な必須アミノ酸摂取量を維持するための不快なEAAフォーミュラの補給を要求する(Haeberle 2012、Huemmer 2016、Lambert 1991、Burrage 2015)。この疾患の進行性質は、現在のアプローチにかかわらず、現在の標準的な疾患管理で達成可能なものを超えてアルギニンレベルを現在のガイドラインに又はさらには正常レベルに低下させ、ARG1-Dを有する患者における神経筋及び/又は神経認知悪化の進行を潜在的に緩徐化又は停止させる治療法の重要なアンメットニーズを強調する。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

概要

【0009】 コバルト置換アルギナーゼ1を使用するアルギナーゼ1欠損症処置の単独の又はもう1つの他の治療法との組み合わせの送達に記載される。アルギナーゼ1治療法との組み合わせで送達される他の治療法は、例えば、食事制限及び/又はアンモニাসカベンジャーであり得る。アルギナーゼ1を含む組み合わせ療法は、複雑な又は多因子疾患にいっそう完全に対処し得る。

30

【0010】

【0010】 一態様において、対象におけるアルギナーゼ1(ARG1)欠損症(ARG1-D)を処置する方法であって、ペグジルアルギナーゼ(pegzilarginase)を対象に投与することを含み、ペグジルアルギナーゼは、コバルト金属補因子を含むペグ化ヒトアルギナーゼ1であり、ペグジルアルギナーゼは、約0.05mg/kg~約0.2mg/kgの用量で毎週投与される方法が本明細書に提供される。

【0011】

【0011】 一態様において、対象におけるアルギナーゼ1(ARG1)欠損症(ARG1-D)処置する方法であって、ヒトアルギナーゼ1を対象に投与することを含み、ヒトアルギナーゼ1は、コバルト金属補因子を含むペグ化ヒトアルギナーゼ1であり、ヒトアルギナーゼ1は、約0.05mg/kg~約0.2mg/kgの用量で毎週投与される方法が本明細書に提供される。

40

【0012】

【0012】 一態様において、アルギナーゼ1欠損症の処置のための組み合わせ療法、特に、(i)血中アルギニンを正常範囲以内に低減させ得るコバルト置換アルギナーゼ又はその断片と、(ii)食事制限及び(iii)アンモニাসカベンジャーのいずれか1つ以上との組み合わせが本明細書に提供される。

【0013】

【0013】 一態様において、コバルト置換アルギナーゼ1を使用するアルギナーゼ1欠損症の、別の薬剤を組み合わせで用いる又は用いない処置が本明細書に提供される。

50

【 0 0 1 4 】

【0014】本開示はまた、疾患の特定の兆候又は特定の症状を示すアルギナーゼ1欠損症患者のサブセットに関する。

【 0 0 1 5 】

【0015】本開示はまた、アルギニン代謝産物蓄積の予防に関する。

【 0 0 1 6 】

【0016】本開示はまた、コバルト置換アルギナーゼ1で処置されるアルギニン1欠損症を有する患者における食事変更（限定されるものではないが、食事制限の排除又は軽減を含む）に関する。

【 図面の簡単な説明 】

10

【 0 0 1 7 】

図面の簡単な説明

【図1A】[0017]図1Aは、臨床試験デザインスキームを示す。

【図1B】[0017]図1Bは、主たる人口統計及びベースライン臨床的特徴を示す。

【図2】[0018]図2は、二重盲検期間中の24週目におけるベースラインからのアルギニン（ μM ）変化のウォーターフォールプロットを示す。

【図3A】[0019]図3Aは、二重盲検期間中の経時的なアルギニンレベル（ μM ）の箱ひげ図を示す。

【図3B】[0019]図3Bは、異なる時点における、血漿アルギニンの正常化を達成した患者の割合を示す。

20

【図4A】[0020]図4Aは、各群についての二重盲検期間中の24週目におけるベースラインからの2分間歩行テスト（メートル）の変化を示す。

【図4B】[0020]図4Bは、各個人についての二重盲検期間中の24週目におけるベースラインからの2分間歩行テスト（メートル）の変化のウォーターフォールプロットを示す。

【図5A】[0021]図5Aは、各群についての二重盲検期間中の24週目におけるベースラインからのGMFM-Eの変化を示す。

【図5B】[0021]図5Bは、各個人についての二重盲検期間中の24週目におけるベースラインからのGMFM-Eの変化のウォーターフォールプロットを示す。

【図6】[0022]図6は、二重盲検期間中の経時的なオルニチン（ μM ）の箱ひげ図を示す。

30

【図7】[0023]図7は、二重盲検期間中の経時的なアルファ-N-アセチルアルギニン（ μM ）の箱ひげ図を示す。

【図8】[0024]図8は、二重盲検期間中の経時的なアルファ-ケト-d-グアニジノバレリン酸（ μM ）の箱ひげ図を示す。

【図9】[0025]図9は、二重盲検期間中の経時的なアルギニン酸（ μM ）の箱ひげ図を示す。

【図10】[0026]図10は、二重盲検期間中の経時的なグアニジノ酢酸（ μM ）の箱ひげ図を示す。

【図11】[0027]図11は、二重盲検期間中の24週目におけるベースラインからのGMFM-Dの変化のウォーターフォールプロットを示す。

40

【図12】[0028]図12は、評価可能対象についてのレスポンスヒートマップを示す。

【図13】[0029]図13は、健常集団についての、幼児及び成人の、並びに妊娠及び授乳中のタンパク質摂取量及びエネルギー必要量のFAO/WHO/UNU安全レベルからの選択値を示す。

【図14】[0030]図14は、他の副次有効性エンドポイントの24週目におけるベースラインからの変化のまとめを示す。

【図15】[0031]図15は、適切化投薬（adaptive dosing）模擬中にIV及びSC投与についてテストされる投薬方針を示す。

50

【図 1 6】[0032]図 1 6 は、静脈内経路を介する最終用量の分布を示す。

【図 1 7】[0033]図 1 7 は、皮下経路を介する最終用量の分布を示す。

【図 1 8】[0034]図 1 8 は、ベースライン L - アルギニン及び最終用量間の関係を示す。

【図 1 9】[0035]図 1 9 は、静脈内経路についての用量増減の数を示す。

【図 2 0】[0036]図 2 0 は、I V 及び S C 投薬間の差を示す。

【図 2 1】[0037]図 2 1 は、推奨範囲内の L - アルギニン時間を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

他の材料

【0038】 以下の特許及び出願が参照により本明細書に全体として組み込まれる：米国特許第 8, 440, 184 号；米国再発行特許出願 R E 46, 423 号；米国特許出願公開第 2019/0167770 号；及び米国特許出願公開第 2021/0189371 号。

【0019】

詳細な説明

【0039】 対象におけるアルギナーゼ 1 (ARG1) 欠損症 (ARG1-D) を処置する方法であって、ペグジルアルギナーゼ又はヒトアルギナーゼ 1 を対象に投与することを含み、ペグジルアルギナーゼ又はヒトアルギナーゼ 1 は、コバルト金属補因子を含むペグ化ヒトアルギナーゼ 1 であり、ペグジルアルギナーゼ又はヒトアルギナーゼ 1 は、約 0.05 mg/kg ~ 約 0.2 mg/kg の用量で毎週投与される方法が本明細書に開示される。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、処置後に約 40 μM ~ 約 115 μM である。実施形態において、II の GMFCS 分類を有する患者は、処置後に移動能力のより大きい改善を実証する。実施形態において、ペグジルアルギナーゼ又はヒトアルギナーゼ 1 の初回用量は、約 0.1 mg/kg である。実施形態において、ペグジルアルギナーゼ又はヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルに基づき調節される。

【0020】

定義

【0040】 本明細書に別途定義されない限り、本詳細な説明において使用される技術及び科学用語は、当業者により一般に理解される意味を有する。本明細書を解釈する目的のため、用語の以下の説明が適宜適用され、内容がそうでないことを明示しない限り単数形で使用される用語には複数形も含まれ、その逆の場合もある。示される用語の任意の説明が参照により本明細書に組み込まれる任意の文献と矛盾する場合、以下に示される用語の説明が優先されるものとする。

【0021】

【0041】 本明細書において使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」には、文脈がそうでないことを明示しない限り複数の参照対象が含まれる。

【0022】

【0042】 本明細書において使用される場合、「及び/又は」という用語は、そうでないことが示されない限り本開示において「及び」又は「又は」のいずれかのために使用される。

【0023】

【0043】 本明細書において使用される場合、「約」、「およそ」、「実質的に」、及び「顕著に」は、当業者により理解され、それらが使用される文脈に応じてある程度変動する。それらが使用される文脈を考慮して当業者に明確でない用語が使用される場合、「約」及び「およそ」は、特定の用語の最大プラス又はマイナス 10%、5%、又は 1% を意味し、「実質的に」及び「顕著に」は、特定の用語のプラス又はマイナス 10% 超を意味する。

【0024】

10

20

30

40

50

【0044】 「投与すること」という用語は、化合物及び開示される前記化合物を含有する組成物の治療有効量の注射を指す。例えば、限定されるものではないが、投与は、静脈内（i.v.）又は皮下（s.c.）であり得る。本発明の組成物は、筋肉内投与（i.m.）することもできる。組成物は、本明細書に開示されるペグジルアルギナーゼ又はヒトアルギナーゼ1であり得る。組成物は、本明細書に開示されるペグジルアルギナーゼ又はヒトアルギナーゼ1を含む組成物であり得る。

【0025】

【0045】 「食事自由化」という用語は、疾患管理の一部としての任意のタイプの食事制限を受けているArg-1 D患者についての食事摂取量の変更を指し、それとしてはアルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物でない任意の食品の追加が挙げられる。

10

【0026】

【0046】 「有効量」という用語は、所望の効果、例えば、以下の1つ以上：アルギニン、アルギニン酸（ArgA）、GVA、N-a-アセチルアルギニン（NAArg）、GAA、及びホモアルギニン（HArg）の血漿レベルの低減を有する、投与されている野生型アルギナーゼ、例えば、ヒトアルギナーゼ1、又はペグ化アルギナーゼ、例えば、ペグジルアルギナーゼの量を指す。一例は、ARG1欠損症を罹患していない正常ヒトにおけるアルギニン、ArgA、GVA、GAA、及び/又はNAArgの正常レベルと同等の各化合物の範囲を達成するように化合物を投与することである。有効量はまた、患者の筋強度、歩行能力（すなわち、走行し、歩行し、自転車に乗り、支えなしで階段を上る能力）を改善し、認知能力（例えば、Wechsler Intelligence Scale for Children（WISC）テスト改善）及び/又は適応行動（例えば、適応行動アセスメントスケール（ABAS）若しくはVineland適応行動スケール（VABS）テスト改善）を改善し得る（Lopata et al., "Comparison of Adaptive Behavior Measures for Children with HFASDs", Autism Research and Treatment, Vol. 2013, pp. 1-10, (2013)）。アルギニンの正常レベルは、Lunenburg, N. et al., (2011)により記載されている。有効量は患者の体重などの因子ごとに変動し得る。

20

【0027】

【0047】 「粗大運動機能分類システム」又は「GMFCS」スケールという用語は、以下に提供されるGMFCSレベルI~Vについての基準を指す。

30

GMFCSレベルI

- 屋内及び屋外で歩行し、両手を支えに使用せずに階段を上ることができる
- 通常の活動、例えば、走行及びジャンプを行うことができる
- 速度、平衡及び協調性が減少している。

GMFCSレベルII

- 屋内及び屋外で歩行し、手すりを有する階段を上る能力を有する
- 非水平面、斜面及び人混みで不自由である
- 走行又はジャンプする能力が最小限しかない。

GMFCSレベルIII

- 屋内及び屋外で補助移動装置を用いて水平面を歩行する
- 手すりを使用して階段を上ることができる
- 手動車椅子を進めることができる（長距離又は非水平面については補助を要求し得る）。

40

GMFCSレベルIV

- 補助装置を用いても歩行能力が重度に限定される
- ほとんどの時間、車椅子を使用し、その自力車椅子を進めることができる
- 立位移動に参加することができる。

GMFCSレベルV

- 移動の随意的制御及び重力に逆らって頭頸部位置を維持する能力を制限する肉体的機能障害を有する

50

- 全ての部位の運動機能が障害されている
- 補装具を用いても自力で座ることも立つこともできない
- 自力で歩行することができないが電動移動機を使用することができる。

【0028】

[0048] 「粗大運動機能尺度」又は「GMFM」スケールという用語は、ある運動を開始及び完了する対象の能力を観測することにより粗大運動機能を評価するためにデザインされた臨床尺度を指す。GMFMの2つのバージョンが存在する。GMFM-88は、オリジナルの88項目の尺度である。項目は、5つの領域の粗大運動活動の範囲に及ぶ：A：臥位及び寝返り、B：座位、C：四つ這い及び膝立ち、D：立位、及びE：歩行、走行及びジャンプ。

10

【0029】

[0049] GMFM-66は、様々な能力の脳性麻痺を有する幼児の粗大運動機能を最良に説明するためのラッシュ分析を介して特定されたオリジナルの88項目の66項目サブセットである。これは、GMFM-88の順序スケール化ではなく間隔スケール化を提供する一次元スケールである。項目は不自由に関して順序付けされ、変化の単位は0～100の範囲のスケール全体にわたり同じ意味を有する。GMFM-66は各項目の不自由のレベルに関する情報を提供し、それにより現実的な目的設定を補助するための情報を提供する。

【0030】

[0050] 「個別化疾患管理」という用語は、処置医師のアセスメントに基づき特定のARG1-D患者に与えられる処置を指し、それには典型的には、厳密なタンパク質制限を伴う規定食と、必須アミノ酸(EAA)補給及び/又はアンモニアスカベンジャーの使用が含まれた。

20

【0031】

[0051] 「天然タンパク質」という用語は、必須アミノ酸のみの混合物でない任意のタンパク質を指し、それとしては、ダイズ、マメ、レンズマメ、穀類、パン、野菜、魚類、肉類、卵、乳、ホエイタンパク質、ヨーグルト、チーズ、ナッツ及び栄養食として消費される他の食料が挙げられる。

【0032】

[0052] 「ペグ化」という用語は、高い生体適合性の程度及び改変の容易性を考慮して薬物担体として広く使用されているポリエチレングリコール(PEG)とのコンジュゲーションを指す(例えば、Harris et al, Clin. Pharmacokinet. 40(7): 539-51, 2001参照)。PEGは、鎖の末端におけるヒドロキシル基を介して、及び他の化学的方法を介して活性剤にカップリング(例えば、共有結合)させることができ；しかしながら、PEG自体は、分子当たり多くとも2つの活性剤に限定される。異なるアプローチにおいては、PEG及びアミノ酸のコポリマーが新規生体材料として探索されており、それは、PEGの生体適合特性を保持するが、分子当たりの多数の付着点を有する(より大きい薬物負荷を提供する)という追加の利点を有する。PEG化アルギナーゼバリエーションは、公知の方法に従って配合して薬学的に有用な組成物を調製することができる。ARG1-D患者には、マンガン金属補因子を天然に含有する野生型アルギナーゼタンパク質(アルギナーゼI又はアルギナーゼIIのいずれか)、又はペグ化されており、マンガン金属補因子を含有する野生型アルギナーゼタンパク質を投与することができる。別の例において、ARG1-D患者には、天然マンガン金属補因子に代えてコバルト金属補因子を有するアルギナーゼを投与することができる。コバルト金属補因子含有アルギナーゼはさらにペグ化することができ、例示的な形態はCo-Arg1-PEG(本明細書においてAEB1102、ペグジルアルギナーゼ、又はCo-hArgIとも称される)であり、例えば、参照により全体として本明細書に組み込まれる米国特許第8,440,184号に記載されているものである。例示的な形態、例えば、ペグジルアルギナーゼは、ペグジルアルギナーゼのタンパク質配列中に存在する1つ以上のリジンに付着している単量体当たりおよそ12個の5K(5000ダルトン)PEG単位を有する。

30

40

50

【0033】

【0053】 「薬学的又は薬理的に許容可能な」という用語は、対象、例えば、ヒトに適宜投与された場合、有害反応もアレルギー性反応も他の不所望な反応も発生しない分子実体及び組成物を指す。少なくとも1つのアルギナーゼバリエーション、例えば、本明細書に開示される方法により単離された安定化多量体アルギナーゼ若しくはペグ化アルギナーゼ、又は追加の活性成分を含有する医薬組成物の調製は、本開示の教示に照らして、REMI NGTON ' S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Ed., 1990により例示されたとおり当業者に公知である。さらに、動物（例えば、ヒト）投与については、調製は、FDA Office of Biological Standardsにより要求される無菌性、発熱性、一般的安全性及び純度標準を満たすべきことが理解される。

10

【0034】

【0054】 「薬学的に許容可能な担体」という用語には、当業者に公知であるあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、酸化防止剤、保存剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定剤、ゲル、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、色素などの材料及びそれらの組み合わせが含まれる（例えば、REMI NGTON ' S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Ed., 1990参照）。任意の慣用の担体が活性成分と不適合性である場合を除き、医薬組成物中のその使用が企図される。

【0035】

【0055】 「主要資源」という用語は、総資源の少なくとも50%を構成する物質を指す。例えば、対象のタンパク質摂取量の主要資源が天然タンパク質であるということは、天然タンパク質が対象のタンパク質摂取量の資源の少なくとも50%を構成することを意味する。

20

【0036】

【0056】 「タンパク質」及び「ポリペプチド」という用語は、ペプチド結合を介して結合しているアミノ酸を含む化合物を指し、互換的に使用される。

【0037】

【0057】 「対象」という用語は、動物、例えば、ヒトを含む哺乳類を指す。

【0038】

【0058】 「処置する」、「処置すること」、又は「処置」という用語には、ARG 1 - Dに関連する既存の症状、障害、病態、又は疾患の進行又は重症度の抑制、緩徐化、停止、軽減、改善、又は好転が含まれる。処置は、予防的又は治療的に適用することができる。

30

【0039】

40

50

【表 1】

略語

略語	定義
2MWT	2分間歩行テスト
ADA	抗薬物抗体
AE	有害事象
AESI	特に注目すべき有害事象
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARG1-D	アルギナーゼ1欠損症
AST	アスパルテートアミノトランスフェラーゼ
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Develepment 第3版
BUN	血中尿素窒素
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CRA	臨床開発モニター
CS	臨床的に有意な
CSR	臨床試験総括報告書
DB	二重盲検
DNA	デオキシリボ核酸
EAA	必須アミノ酸
ECG	心電図
eCRF	電子症例報告書
EDC	電子データ収集
EEG	脳波
EU	欧州連合
FMA	機能的移動能力アセスメント
FMS	機能的移動能力スケール
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GFAQ	Gillette機能的アセスメント質問票
GMFCS	粗大運動機能分類システム
GMFM-88	粗大運動機能尺度-88

10

20

30

40

【 0 0 4 0 】

50

【表 2】

略語	定義
GMFM-D	粗大運動機能尺度-88パートD
GMFM-E	粗大運動機能尺度-88パートE
HLT	高位語
ICF	インフォームドコンセントフォーム
ICH	医薬品規制調和国際会議(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
IDM	個別化疾患管理
IEC	独立倫理委員会
IgE	免疫グロブリンE
IGF-1	インスリン様成長因子1
INR	国際標準比
IP	試験薬
IRB	臨床試験審査委員会
IV	静脈内(に)
IQ	知能指数
IXRS	自動ウェブ/音声応答システム
LS	最小二乗法
LTE	長期継続
MAR	ランダムな欠測
MAS	改変アシュワーススケール
MedDRA	国際医薬用語集
MMRM	反復測定混合効果モデル
NCS	臨床的に有意でない
NIH	National Institutes of Health
NOS	他に記載のないもの
PD	薬力学
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEG	ポリエチレングリコール
PK	薬物動態
QW	毎週
RBC	赤血球
SAE	重篤な有害事象
SAP	統計解析計画

10

20

30

40

【 0 0 4 1 】

50

【表 3】

略語	定義
SC	皮下(的に)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SOC	器官別大分類
sRBP	血清レチノール結合タンパク質
SRC	安全性審査委員会
TEAE	処置下で発現した有害事象
TIBC	総鉄結合能
UK	英国
ULN	正常上限
US	米国
VABS-II	Vineland適応行動スケール第2版
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale第4版
WISC-V	Wechsler Intelligence Scale for Children第5版
WPPSI-IV	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence第4版
ZBI-12	12項目ショートフォームZarit介護負担インタビュー(12-Item Short Form Zarit Burden Interview)

10

20

【0042】

アルギナーゼ

【0059】一態様において、アルギナーゼが本明細書に開示される。野生型アルギナーゼは、マンガン含有酵素である。これは尿素サイクルの最終酵素である。アルギナーゼは、身体が有害アンモニアを廃棄する哺乳類における一連の生物物理学的反応である尿素サイクルにおける5番目及び最終のステップである。具体的には、アルギナーゼはL-アルギニンをL-オミチン(L-omithine)及び尿素に変換する。

30

【0043】

【0060】L-アルギニンは、L-シトルリン及び一酸化窒素(NO)を産生する一酸化窒素合成酵素(NOS)についての窒素供与基質である。L-アルギニンについてのアルギナーゼの K_M (2~5mM)はNOSのもの(2~20mM)よりもはるかに大きいと報告されているが、アルギナーゼはNOS活性の調節における役割も担い得る。ある条件下でアルギナーゼIはCys-S-ニトロシル化され、L-アルギニンについてのより高い親和性及びNOSについての基質の利用可能性の低減をもたらす。

40

【0044】

【0061】アルギナーゼは、いくつかのヘリックスにより包囲された平行8鎖b-シートのa/bフォールドを有するホモ三量体酵素である。この酵素は、L-アルギニンのグアニジニウム炭素上の求核攻撃のための水酸化物の生成に不可欠な複核金属クラスターを含有する。アルギナーゼについての天然金属補因子は、 Mn^{2+} である。これらの Mn^{2+} イオンは水に配位し、分子を配向及び安定化させ、水が求核試薬として作用し、L-アルギニンを攻撃し、それをオルニチン及び尿素に加水分解するのを可能とする。

【0045】

【0062】哺乳類は、L-アルギニンの尿素及びL-オルニチンへの加水分解を触媒する2つのアルギナーゼアイソザイム(EC3.5.3.1)を有する。アルギナーゼI遺伝子は第6染色体(6q23)上に局在し、肝細胞の細胞質ゾル中で高度に発現され、尿

50

素サイクルの最終ステップとしての窒素除去において機能する。アルギナーゼ I I 遺伝子は、第 14 染色体 (14 q 24 . 1) 上に見出される。アルギナーゼ I I は、組織、例えば、腎臓、脳、及び骨格筋中のミトコンドリアに局在し、そこでプロリン及びポリアミン合成のための L - オルニチンの供給を提供すると考えられている (Lopez et al, FEB SJ. 272: 4540-48, 2005)。

【 0 0 4 6 】

[0063] 野生型ヒトアルギナーゼ I I は、以下の配列 (U n i p r o t P 7 8 5 4 0) を有する：

【 化 1 】

MSLRGSLRLLQTRVHSILKKS SVHSVA VIGAPFSQGQKRKGVEHGPA AIREAGLMKR
LSSLGCHLKDFGDL SFTPVPKDDLYNNLIVNPRSVGLANQELAEVVSRAVSDGYSCV
TLGGDHSLAIGTISGHARHCPDLCVVVDAHADINTPLTTSSGNLHGQPVSFLLRELQD
KVPQLPGFSIKPCISSASIVYIGLRDVPPEHFILKNYDIQYFSMRDIDRLGIQKVMERT
FDLLIGKRQRPIHLSFDIDAFDPTLAPATGTPVVGGLTYREGMYIAEEIHNTGLLSALD
LVEVNPQLATSEEEAKTTANLAVDVIASSFGQTREGGHIVYDQLPTPSSPDESENQAR
VRI (配列番号1)

10

20

【 0 0 4 7 】

[0064] 野生型ヒトアルギナーゼ I は、以下の配列 (U n i p r o t / P 0 5 0 8 9) を有する：

【 化 2 】

MSAKSRTIGIIGAPFSKGGQPRGGVEEGPTVLRKAGLLEKLKEQECDVKDYGDLPFADI
PNDSPFQIVKNPRSVGKASEQLAGKVAEVKKNGRISLVLGGDHSLAIGSISGHARVHP
DLGVIWVDAHTDINTPLTTTSGNLHGQPVSFLLKELKKGKIPDVPGFVTPCISAKDI
VYIGLRDVPGEHYILKTLGIKYFSMTEVDRLGIGKVMEETLSYLLGRKKRPIHLSFD
VDGLDPSFTPATGTPVVGGLTYREGLYITEEYKTGLLSGLDIMEVNPSLGKTPEEVT
RTVNTAVAITLACFGLAREGNHKPIDYLNPPK (配列番号2)

30

【 0 0 4 8 】

[0065] N 末端メチオニンを有さない野生型ヒトアルギナーゼ I は、以下の配列を有する：

【 化 3 】

SAKSRTIGIIGAPFSKGGQPRGGVEEGPTVLRKAGLLEKLKEQECDVKDYGDLPFADIP
NDSPFQIVKNPRSVGKASEQLAGKVAEVKKNGRISLVLGGDHSLAIGSISGHARVHP
DLGVIWVDAHTDINTPLTTTSGNLHGQPVSFLLKELKKGKIPDVPGFVTPCISAKDI
VYIGLRDVPGEHYILKTLGIKYFSMTEVDRLGIGKVMEETLSYLLGRKKRPIHLSFD
VDGLDPSFTPATGTPVVGGLTYREGLYITEEYKTGLLSGLDIMEVNPSLGKTPEEVT
RTVNTAVAITLACFGLAREGNHKPIDYLNPPK (配列番号3)

40

【 0 0 4 9 】

[0066] アルギナーゼは、細胞外 L - アルギニンを分解する方法として 50 年近く調

50

査されている (Dillon et al, " Biochemical characterization of the arginined egrading enzymes arginase and arginine deiminase and their effect on nitric oxide production ", Med. Sci. Monit., 8(7): BR248-253(2002))。天然アルギナーゼは循環から数分以内にクリアランスされる (Savoca et al., Cancer Biochem. Biophys. 7: 261-268, 1984) 一方、ラットにおける PEG - アルギナーゼ MW 5, 000 の単回注射は約 3 日間のほぼ完全なアルギニン枯渇を達成するために十分であった (Cheng et al., Cancer Res. 67: 309-17, 2007)。

【0050】

【0067】 細菌アルギニン加水分解酵素、ADI は、良好なキネティクス及び安定性を示し、インビトロでテストされている。残念ながら、ADI は細菌酵素であり、したがってそれはほとんどの患者において強力な免疫応答及び有害効果を誘導し、定期的投与を要求する ARG1 - D 患者における長期投与には好適でない。

10

【0051】

【0068】 ARG1 - D を有する患者における臨床的使用のため、アルギナーゼを人工操作して循環中の長期間 (例えば、数日間) のその持続を可能とすることが不可欠である。あらゆる改変の不存在下で、ヒトアルギナーゼは循環中で数分間のみの半減期を有し、それは主にそのサイズが腎臓を介する濾過を回避するほど十分に大きくないためである。非改変ヒトアルギナーゼは血清中で脱活性化に極めて感受性であり、それは 4 時間のみの半減期で分解される。実施形態において、ヒトアルギナーゼは、ヒトアルギナーゼ 1 である。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、ペグ化されている。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、コバルト金属補因子を有する。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、ペグ化されており、コバルト金属補因子を有する。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、配列番号 2 又は 3 を参照して金属結合部位における少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、及び / 又は 1 つ以上のアミノ酸だけトランケートされている。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、ペグ化されており、コバルト金属補因子を有し、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、ペグ化されており、コバルト金属補因子を有し、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、ペグ化されており、コバルト金属補因子を有し、配列番号 2 又は 3 を参照して金属結合部位における少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、及び / 又は 1 つ以上のアミノ酸だけトランケートされている。

20

30

【0052】

【0069】 実施形態において、本明細書に開示されるペグジルアルギナーゼは、アルギナーゼ I の配列、配列番号 2 を有し、マンガン金属補因子に代えてコバルト金属補因子を有する。実施形態において、本明細書に開示されるペグジルアルギナーゼは、アルギナーゼ I の配列、配列番号 3 を有し、マンガン金属補因子に代えてコバルト金属補因子を有する。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、米国特許第 8, 440, 184 号に記載のとおりペグ化され、米国特許出願公開第 2021 / 0189371 号に記載のとおり製造される。

40

【0053】

【0070】 本開示の態様において、ペグ化アルギナーゼに関連する方法及び組成物が開示される。具体的には、人工操作システム残基 (例えば、N 末端の 3 番目の残基を置換する) におけるアルギナーゼの PEG 化を使用して均一なペグ化アルギナーゼ組成物を産生することができる。重合の一時的断絶に基づくペグ化アルギナーゼの単離方法も開示される。

【0054】

【0071】 PEG 化は、PEG ポリマー鎖の別の分子、通常、薬物又は治療タンパク質への共有結合的付着のプロセスである。「PEG 化」は、PEG の反応性誘導体と標的巨分子とのインキュベーションにより達成することができる。薬物又は治療タンパク質の

50

流体力学的サイズ（溶液中のサイズ）の増加は、腎クリアランスを低減させることによりその循環時間を延長させる。PEG化は、疎水性薬物及びタンパク質に水溶性も提供し得る。本明細書に開示される、ペグジルアルギナーゼを含むヒトアルギナーゼ1は、米国特許第8,440,184号に記載のとおりペグ化することができる。

【0055】

【0072】 PEG化における第1のステップは、タンパク質の一方若しくは両方の末端ドメインにおける、又は内部的にアミノ酸、例えば、リジンへのPEGポリマーの好適な官能化であり得る。各末端で同じ反応性部分で活性化されたPEGは「ホモ二官能性」として公知である一方、存在する官能基が異なる場合、PEG誘導体は「ヘテロ二官能性」又は「ヘテロ官能性」と称される。PEGポリマーの化学的に活性の又は活性化された誘導体は、PEGを所望の分子に付着させるように調製される。

10

【0056】

【0073】 PEG誘導体についての好適な官能基の選択は、PEGにカップリングされる分子上の利用可能な反応性基のタイプに基づく。タンパク質については、典型的な反応性アミノ酸としては、リジン、システイン、ヒスチジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、トレオニン、及びチロシンが挙げられる。N末端アミノ基及びC末端カルボン酸を使用してPEGをポリペプチドに付着させることもできる。

【0057】

【0074】 PEG誘導体を形成するために使用される技術としては、PEGポリマーを、ヒドロキシル基と反応性である基、典型的には、無水物、酸塩化物、クロロホルメート、及びカルボネートと反応させることが挙げられる。PEG化化学反応は、コンジュゲーションに利用される官能基、例えば、アルデヒド、エステル、アミドなども使用し得る。ヘテロ二官能性PEGは、親水性でフレキシブルな生体適合性のスペーサーが必要とされる2つの実体の結合において極めて有用である。ヘテロ二官能性PEGについての好ましい末端基は、マレイミド、ビニルスルホン、ピリジルジスルフィド、アミン、カルボン酸、及びH-ヒドロキシルスクシンイミド(NHS)エステルである。

20

【0058】

【0075】 最も一般的な改変剤、又はリンカーは、メトキシポリエチレングリコール(mPEG)分子をベースとする。これらの活性は、アルコール末端へのタンパク質改変基の付加に依存する。ポリエチレングリコール(PEGジオール)を前駆分子として使用することができ；続いてジオールを両末端で改変してヘテロ又はホモ二量体PEG結合分子を作製する。

30

【0059】

【0076】 タンパク質は、一般に求核部位、例えば、非プロトン化チオール(システイニル残基)又はアミノ基でPEG化される。システイニル特異的改変試薬の例としては、PEGマレイミド、PEGヨードアセテート、PEGチオール、及びPEGビニルスルホンが挙げられる。4つ全ては穏やかな条件下で強力的にシステイニル特異的であり、中性からわずかにアルカリ性pHであるが各々いくらかの欠点を有する。マレイミドを用いて形成されるアミドはアルカリ条件下でいくぶん不安定であり得、したがってこのリンカーを用いる配合オプションに対するいくらかの制限が存在し得る。ヨード-PEGを用いて形成されるアミド結合はより安定的であるが、遊離ヨウ素が一部の条件下でチロシン残基を改変し得る。PEGチオールはタンパク質チオールとのジスルフィド結合を形成するが、この結合もアルカリ条件下で不安定であり得る。PEG-ビニルスルホン反応性は、マレイミド及びヨード-PEGと比較して比較的緩慢であり；しかしながら、形成されるチオエーテル結合は非常に安定的である。このより緩慢な反応速度はまた、PEG-ビニルスルホン反応の制御をより容易にし得る。

40

【0060】

【0077】 天然システイニル残基における部位特異的PEG化は、それらの残基が通常、ジスルフィド結合の形態であるため、又は生物学的活性に要求されるためほとんど実施されない。他方、部位特異的突然変異誘発を使用してチオール特異的リンカーのためのシ

50

ステイニルPEG化部位を取り込むことができる。システイン突然変異は、それがPEG化試薬に接近可能であり、PEG化後に依然として生物学的に活性であるようにデザインしなければならない。

【0061】

【0078】 アミン特異的改変剤としては、PEG NHSエステル、PEGトレシレート、PEGアルデヒド、PEGイソチオシアネート、及びいくつかの他のものが挙げられる。これらのアミン特異的薬剤は一般に穏やかな条件下で反応し、アミノ基に極めて特異的である。

【0062】

【0079】 ほとんどのタンパク質上の複数のリジン残基に起因して、部位特異的PEG化は困難であり得る。幸い、これらの試薬は非プロトン化アミノ基と反応するため、より低いpHにおける反応を実施することによりPEG化をより低いpKのアミノ基に指向することが可能である。一般に、リジン残基のアルファ-アミノ基のpKは、イプシロン-アミノ基よりも1~2pH単位低い。pH7以下で分子をPEG化することにより、N末端についての高い選択性を高頻度で保持することができる。しかしながら、これは、タンパク質のN末端部分が生物学的活性に要求されない場合にのみ実行可能である。それでもやはり、PEG化からの薬物動態上の利益はインビトロ生物活性の顕著な損失を高頻度で上回り、PEG化化学反応にかかわらずかなり大きいインビボ生物活性を有する産物をもたらす。

【0063】

【0080】 ペグ化手順を開発する場合に考慮すべきいくつかのパラメータが存在する。幸い、主たるパラメータは通常4つ又は5つ以下である。ペグ化条件の最適化のための「実験計画法」アプローチは、極めて有用であり得る。チオール特異的ペグ化反応について、考慮すべきパラメータとしては、タンパク質濃度、PEGとタンパク質との比(モル基準)、温度、pH、反応時間、及び一部の場合、酸素の排除が挙げられる。(酸素はタンパク質による分子間ジスルフィド形成に寄与し得、それはPEG化産物の収量を低減させる。)特にN末端アミノ基を標的化する場合にpHがいっそうより重要であり得ることを除きアミン特異的改変について同じ因子が(酸素を除き)考慮されるべきである。

【0064】

【0081】 アミン及びチオール特異的改変の両方について、反応条件はタンパク質の安定性に影響を与え得る。これは、温度、タンパク質濃度、及びpHを限定し得る。加えて、PEGリンカーの反応性は、ペグ化反応の開始前に既知であるべきである。例えば、ペグ化剤が70パーセントのみ活性である場合、使用されるPEGの量は、タンパク質とPEGとの反応の化学量論において活性PEG分子のみがカウントされることを確保すべきである。

【0065】

医薬組成物

【0082】 一態様において、アルギナーゼを含む医薬組成物が本明細書に開示される。実施形態において、アルギナーゼは、コバルト金属補因子を含むペグ化ヒトアルギナーゼ1であるペグジルアルギナーゼである。実施形態において、アルギナーゼは、ヒトアルギナーゼ1である。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1は、ペグ化されており、コバルト金属補因子を有する。

【0066】

【0083】 本明細書に記載されるアルギナーゼ及びそれを含む組成物は、全身又は局所投与することができる。アルギナーゼ及びそれを含む組成物は、静脈内、髄腔内、皮下、筋肉内、腫瘍内、及び/又は腹腔内、又はそれらの組み合わせで投与することができる。本明細書に記載されるアルギナーゼ及びそれを含む組成物は、単独で、又はアンモニアスカベンジャー、例えば、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、及びフェニル酪酸グリセロールとの組み合わせで投与することができる。

【0067】

10

20

30

40

50

【0084】 アルギナーゼ又はその一部を含有する組成物は、配合物中で生理学的に忍容可能な液体、ゲル又は固体担体、希釈剤、及び賦形剤と一緒に提供することができる。このような組成物は、典型的には、液体液剤又は懸濁液として、注射剤として調製される。好適な希釈剤及び賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロールなど、及びそれらの組み合わせである。加えて、所望により、組成物は、少量の助剤物質、例えば、湿潤剤又は乳化剤、安定剤又はpH緩衝剤を含有し得る。臨床適用が企図される場合、医薬組成物 - 発現ベクター、ウイルス原液、タンパク質、抗体及び薬物を、意図される適用に適切な形態で調製することが必要であり得る。一般に、本発明の医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体中で溶解又は分散された有効量の1つ以上のアルギナーゼバリエーション又は追加の薬剤を含む。

10

【0068】

【0085】 アルギナーゼを含有する医薬組成物は、それが固体、液体又はエアロゾル形態で投与されるべきか、及びそれが注射のような投与経路のために無菌であることを必要とするかに応じて異なるタイプの担体を含み得る。本発明は、静脈内、皮内、経皮、髄腔内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、腫瘍内、局所、注射、注入、持続注入、カテーテルを介して、脂質組成物（例えば、リポソーム）中で、又は当業者に公知の他の方法若しくは上記の任意の組み合わせにより投与することができる（例えば、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES参照）。

【0069】

【0086】 アルギナーゼバリエーションは、組成物中に遊離塩基、中性又は塩形態で配合することができる。薬学的に許容可能な塩としては、酸付加塩、例えば、タンパク質性組成物のフリーアミノ基を用いて形成されるもの、或いは無機酸、例えば、塩酸若しくはリン酸など、又は酢酸、シュウ酸、酒石酸若しくはマンデル酸のような有機酸などを用いて形成されるものが挙げられる。フリーカルボキシル基を用いて形成される塩は、無機塩基、例えば、水酸化ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム若しくは鉄など；又はイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン若しくはプロカインのような有機塩基から誘導することもできる。配合時、溶液は、投与配合物と適合性の様式で、治療有効であるような量で投与することができる。配合物は、種々の剤形、例えば、非経口投与のために配合されるもの、例えば、注射溶液、若しくは肺への送達のためのエアロゾル、又は栄養投与のために配合されるもの、例えば、薬物放出カプセルなどで容易に投与される。

20

30

【0070】

【0087】 投与のための組成物は、不活性希釈剤を用いて又は用いずに薬学的に許容可能な担体中で提供することができる。担体は吸収性であるべきであり、それとしては、液体、半固体、すなわち、ペースト、又は固体担体が挙げられる。任意の慣用の培地、薬剤、希釈剤又は担体がレシピエントに又はそれに含有される組成物の治療有効性に有害である場合を除き、本発明の方法の実施における使用のための投与可能な組成物におけるその使用は適切である。

【0071】

【0088】 担体又は希釈剤の例としては、脂肪、油、水、生理食塩水溶液、脂質、リポソーム、樹脂、結合剤、増量剤など、又はそれらの組み合わせが挙げられる。組成物は、1つ以上の構成成分の酸化を遅滞させるための種々の酸化防止剤も含み得る。追加的に、保存剤、例えば、限定されるものではないが、パラベン（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン）、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、メチロサル又はそれらの組み合わせを含む種々の抗菌及び抗真菌剤の使用は、医薬組成物の寿命を改善し得る。

40

【0072】

【0089】 組成物は、任意の簡便で実用的な様式で、すなわち、溶解、懸濁、乳化、混合、カプセル化、吸収などにより担体と組み合わせることができる。このような手順は、当業者には定型的である。

【0073】

50

【0090】 アルギナーゼバリエーションを含む組成物に医薬脂質ビヒクルを使用することができる。脂質ビヒクル組成物は、1つ以上の脂質、及び水性溶媒を含み得る。本明細書において使用される場合、「脂質」という用語は、特徴として水に不溶性であり、有機溶媒を用いて抽出可能な広範な物質のいずれかを含むことを指す。例としては、長鎖脂肪族炭化水素及びその誘導体を含む化合物が挙げられる。脂質は、天然存在又は合成（すなわち、人工的にデザイン又は産生される）であり得る。しかしながら、脂質は通常、生体物質である。

【0074】

【0091】 生体脂質としては、例えば、中性脂肪、リン脂質、ホスホグリセリド、ステロイド、テルペン、リゾ脂質、スフィンゴ糖脂質、糖脂質、スルファチド、エーテル及びエーテル結合脂肪酸を有する脂質及び重合性脂質、並びにそれらの組み合わせが挙げられる。無論、当業者により脂質として理解される、本明細書に具体的に記載されるもの以外の化合物も、本発明の組成物及び方法により包含される。

10

【0075】

【0092】 本明細書に記載されるアルギナーゼを含む組成物の患者への実際の投与量は、患者の物理的及び生理学的因子、例えば、体重、病態の重症度、処置されている疾患のタイプ、以前の又は現在の治療介入、特発性疾患により、並びに投与経路に基づき決定することができる。

【0076】

【0093】 投与量及び投与経路に応じて、好ましい投与量及び/又は有効量の投与の回数は対象ごとに変動し得る。投与量は、以下の少なくとも1つ以上：アルギニン、HArg、ArgA、GVA、GAA、及びNAArgの正常レベルを達成するために患者に必要とされる量に依存する。これらの5つの化合物の1つ以上のARG1-D患者レベルが一般に、患者の血漿中で正常範囲が得られるまでアセスメントされる。5つの化合物の組織レベルをアセスメントすることもできるが必要でないこともあり、又は血漿レベルテストよりも低い頻度で実施することができる。

20

【0077】

【0094】 医薬組成物は、例えば、少なくとも約0.1%の活性化合物を含み得る。実施形態において、活性化合物は、単位の重量の約2%～約75%、又は約25%～約60%、例えば、それに由来し得る任意の範囲を構成し得る。当然、各治療有用組成物中の活性化合物の量は、好適な投与量が化合物の任意の所与の単位用量で得られるように調製することができる。因子、例えば、溶解度、バイオアベイラビリティ、生物学的半減期、投与経路、製品の保存寿命、及び他の薬理学的検討事項がそのような医薬配合物の調製分野の当業者により企図され、したがって種々の投与量及び処置レジメンが望ましいことがある。

30

【0078】

【0095】 実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、約1mg/mL～約8mg/mLの濃度で貯蔵される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、少なくとも約1mg/mLの濃度で貯蔵される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、多くとも約8mg/mLの濃度で貯蔵される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、約1mg/mL～約2mg/mL、約1mg/mL～約3mg/mL、約1mg/mL～約4mg/mL、約1mg/mL～約5mg/mL、約1mg/mL～約6mg/mL、約1mg/mL～約7mg/mL、約1mg/mL～約8mg/mL、約2mg/mL～約3mg/mL、約2mg/mL～約4mg/mL、約2mg/mL～約5mg/mL、約2mg/mL～約6mg/mL、約2mg/mL～約7mg/mL、約2mg/mL～約8mg/mL、約3mg/mL～約4mg/mL、約3mg/mL～約5mg/mL、約3mg/mL～約6mg/mL、約3mg/mL～約7mg/mL、約3mg/mL～約8mg/mL、約4mg/mL～約5mg/mL、約4mg/mL～約6mg/mL、約4mg/mL～約7mg/mL、約4mg/mL～約8mg/mL、約5mg/mL～約6mg/mL、約5mg/mL～約7mg/mL、約5mg/mL～約8mg/mL、約6

40

50

mg/mL ~ 約 7 mg/mL、約 6 mg/mL ~ 約 8 mg/mL、又は約 7 mg/mL ~ 約 8 mg/mL の濃度で貯蔵される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、約 1 mg/mL、約 2 mg/mL、約 3 mg/mL、約 4 mg/mL、約 5 mg/mL、約 6 mg/mL、約 7 mg/mL、又は約 8 mg/mL の濃度で貯蔵される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、約 5 mg/mL の濃度で貯蔵される。

【0079】

【0096】 実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 1 mg/mL ~ 約 8 mg/mL の濃度で貯蔵される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、少なくとも約 1 mg/mL の濃度で貯蔵される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、多くとも約 8 mg/mL の濃度で貯蔵される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 1 mg/mL ~ 約 2 mg/mL、約 1 mg/mL ~ 約 3 mg/mL、約 1 mg/mL ~ 約 4 mg/mL、約 1 mg/mL ~ 約 5 mg/mL、約 1 mg/mL ~ 約 6 mg/mL、約 1 mg/mL ~ 約 7 mg/mL、約 1 mg/mL ~ 約 8 mg/mL、約 2 mg/mL ~ 約 3 mg/mL、約 2 mg/mL ~ 約 4 mg/mL、約 2 mg/mL ~ 約 5 mg/mL、約 2 mg/mL ~ 約 6 mg/mL、約 2 mg/mL ~ 約 7 mg/mL、約 2 mg/mL ~ 約 8 mg/mL、約 3 mg/mL ~ 約 4 mg/mL、約 3 mg/mL ~ 約 5 mg/mL、約 3 mg/mL ~ 約 6 mg/mL、約 3 mg/mL ~ 約 7 mg/mL、約 3 mg/mL ~ 約 8 mg/mL、約 4 mg/mL ~ 約 5 mg/mL、約 4 mg/mL ~ 約 6 mg/mL、約 4 mg/mL ~ 約 7 mg/mL、約 4 mg/mL ~ 約 8 mg/mL、約 5 mg/mL ~ 約 6 mg/mL、約 5 mg/mL ~ 約 7 mg/mL、約 5 mg/mL ~ 約 8 mg/mL、約 6 mg/mL ~ 約 7 mg/mL、約 6 mg/mL ~ 約 8 mg/mL、又は約 7 mg/mL ~ 約 8 mg/mL の濃度で貯蔵される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 1 mg/mL、約 2 mg/mL、約 3 mg/mL、約 4 mg/mL、約 5 mg/mL、約 6 mg/mL、約 7 mg/mL、又は約 8 mg/mL の濃度で貯蔵される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 5 mg/mL の濃度で貯蔵される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の重量は、ヒトアルギナーゼ 1 及びヒトアルギナーゼ 1 とコンジュゲートしているポリエチレングリコールの組み合わせ重量に基づく。

【0080】

【0097】 実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、50 mM の塩化ナトリウム、5 mM のカリウム蛍光体 (potassium phosphor)、及び 1.5 % のグリセロール (w/v) を 7.4 の pH で含む緩衝液中で配合される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、50 mM の塩化ナトリウム、5 mM のカリウム蛍光体、及び 1.5 % のグリセロール (w/v) を 7.4 の pH で含む緩衝液中で配合される。

【0081】

【0098】 実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、液体である。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、凍結乾燥されている。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、バイアル又はアンプル中にある。実施形態において、バイアル又はアンプルは、約 2 mg 又は約 5 mg のペグジルアルギナーゼを含有する。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、液体である。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、凍結乾燥されている。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、バイアル又はアンプル中にある。実施形態において、バイアル又はアンプルは、約 2 mg 又は約 5 mg のヒトアルギナーゼ 1 を含有する。

【0082】

処置の方法

【0099】 一態様において、対象におけるアルギナーゼ 1 (ARG1) 欠損症 (ARG1-D) を処置する方法であって、アルギナーゼを対象に投与することを含む方法が本明細書に開示される。

【0083】

【0100】 実施形態において、アルギナーゼは、コバルト金属補因子を含むペグ化ヒトアルギナーゼ 1 であるペグジルアルギナーゼである。実施形態において、アルギナーゼは

、ヒトアルギナーゼ1である。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1は、ペグ化されており、コバルト金属補因子を有する。

【0084】

[0101] 実施形態において、ペグジラルギナーゼは、毎日、毎週、隔週、毎月投与される。実施形態において、ペグジラルギナーゼは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10日間ごとに投与される。実施形態において、ペグジラルギナーゼは、毎週投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1は、毎日、毎週、隔週、毎月投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1は、毎週投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10日間ごとに投与される。

10

【0085】

[0102] 実施形態において、ペグジラルギナーゼは、約0.01mg/kg~約0.5mg/kgの用量で投与される。実施形態において、ペグジラルギナーゼは、約0.05mg/kg~約0.2mg/kgの用量で投与される。実施形態において、ペグジラルギナーゼは、少なくとも約0.01mg/kgの用量で投与される。実施形態において、ペグジラルギナーゼは、多くとも約0.5mg/kgの用量で投与される。実施形態において、ペグジラルギナーゼは、少なくとも約0.05mg/kgの用量で投与される。実施形態において、ペグジラルギナーゼは、多くとも約0.2mg/kgの用量で投与される。実施形態において、ペグジラルギナーゼは、約0.01mg/kg~約0.05mg/kg、約0.01mg/kg~約0.1mg/kg、約0.01mg/kg~約0.15mg/kg、約0.01mg/kg~約0.2mg/kg、約0.01mg/kg~約0.25mg/kg、約0.01mg/kg~約0.3mg/kg、約0.01mg/kg~約0.35mg/kg、約0.01mg/kg~約0.4mg/kg、約0.01mg/kg~約0.45mg/kg、約0.01mg/kg~約0.5mg/kg、約0.05mg/kg~約0.1mg/kg、約0.05mg/kg~約0.15mg/kg、約0.05mg/kg~約0.2mg/kg、約0.05mg/kg~約0.25mg/kg、約0.05mg/kg~約0.3mg/kg、約0.05mg/kg~約0.35mg/kg、約0.05mg/kg~約0.4mg/kg、約0.05mg/kg~約0.45mg/kg、約0.05mg/kg~約0.5mg/kg、約0.1mg/kg~約0.15mg/kg、約0.1mg/kg~約0.2mg/kg、約0.1mg/kg~約0.25mg/kg、約0.1mg/kg~約0.3mg/kg、約0.1mg/kg~約0.35mg/kg、約0.1mg/kg~約0.4mg/kg、約0.1mg/kg~約0.45mg/kg、約0.1mg/kg~約0.5mg/kg、約0.15mg/kg~約0.2mg/kg、約0.15mg/kg~約0.25mg/kg、約0.15mg/kg~約0.3mg/kg、約0.15mg/kg~約0.35mg/kg、約0.15mg/kg~約0.4mg/kg、約0.15mg/kg~約0.45mg/kg、約0.15mg/kg~約0.5mg/kg、約0.2mg/kg~約0.3mg/kg、約0.2mg/kg~約0.35mg/kg、約0.2mg/kg~約0.4mg/kg、約0.2mg/kg~約0.45mg/kg、約0.2mg/kg~約0.5mg/kg、約0.25mg/kg~約0.3mg/kg、約0.25mg/kg~約0.35mg/kg、約0.25mg/kg~約0.4mg/kg、約0.25mg/kg~約0.45mg/kg、約0.25mg/kg~約0.5mg/kg、約0.3mg/kg~約0.35mg/kg、約0.3mg/kg~約0.4mg/kg、約0.3mg/kg~約0.45mg/kg、約0.3mg/kg~約0.5mg/kg、約0.35mg/kg~約0.4mg/kg、約0.35mg/kg~約0.45mg/kg、約0.35mg/kg~約0.5mg/kg、約0.4mg/kg~約0.45mg/kg、約0.4mg/kg~約0.5mg/kg、又は約0.45mg/kg~約0.5mg/kgの用量で投与される。実施形態において、ペグジラルギナーゼは、約0.01mg/kg、約0.05mg/kg、約0.1mg/kg、約0.15mg/kg、約0.2mg/kg、約0.25mg/kg、約0.3mg/kg、約0.35mg/kg、約0.4mg/kg、約0.45mg/kg、約0.5mg/kgの用量で投与される。

20

30

40

50

g / k g、約 0 . 3 m g / k g、約 0 . 3 5 m g / k g、約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 4 5 m g / k g、又は約 0 . 5 m g / k g の用量で投与される。

【 0 0 8 6 】

[0103] 実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g の用量で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 2 m g / k g の用量で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、少なくとも約 0 . 0 1 m g / k g の用量で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、多くとも約 0 . 5 m g / k g の用量で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、少なくとも約 0 . 0 5 m g / k g の用量で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、多くとも約 0 . 2 m g / k g の用量で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 0 5 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 1 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 1 5 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 2 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 2 5 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 3 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 3 5 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 4 5 m g / k g、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 1 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 1 5 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 2 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 2 5 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 3 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 3 5 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 4 5 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 1 5 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 2 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 2 5 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 3 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 3 5 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 4 5 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 1 5 m g / k g ~ 約 0 . 2 m g / k g、約 0 . 1 5 m g / k g ~ 約 0 . 2 5 m g / k g、約 0 . 1 5 m g / k g ~ 約 0 . 3 m g / k g、約 0 . 1 5 m g / k g ~ 約 0 . 3 5 m g / k g、約 0 . 1 5 m g / k g ~ 約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 1 5 m g / k g ~ 約 0 . 4 5 m g / k g、約 0 . 1 5 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 2 m g / k g ~ 約 0 . 2 5 m g / k g、約 0 . 2 m g / k g ~ 約 0 . 3 m g / k g、約 0 . 2 m g / k g ~ 約 0 . 3 5 m g / k g、約 0 . 2 m g / k g ~ 約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 2 m g / k g ~ 約 0 . 4 5 m g / k g、約 0 . 2 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 2 5 m g / k g ~ 約 0 . 3 5 m g / k g、約 0 . 2 5 m g / k g ~ 約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 2 5 m g / k g ~ 約 0 . 4 5 m g / k g、約 0 . 2 5 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 3 m g / k g ~ 約 0 . 3 5 m g / k g、約 0 . 3 m g / k g ~ 約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 3 m g / k g ~ 約 0 . 4 5 m g / k g、約 0 . 3 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 3 5 m g / k g ~ 約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 3 5 m g / k g ~ 約 0 . 4 5 m g / k g、約 0 . 3 5 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 0 . 4 m g / k g ~ 約 0 . 4 5 m g / k g、約 0 . 4 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、又は約 0 . 4 5 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g の用量で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 0 . 0 1 m g / k g、約 0 . 0 5 m g / k g、約 0 . 1 m g / k g、約 0 . 1 5 m g / k g、約 0 . 2 m g / k g、約 0 . 2 5 m g / k g、約 0 . 3 m g / k g、約 0 . 3 5 m g / k g、約 0 . 4 m g / k g、約 0 . 4 5 m g / k g、又は約 0 . 5 m g / k g の用量で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の重量は、ヒトアルギナーゼ 1 及びヒトアルギナーゼ 1 とコンジュゲートしているポリエチレングリコールの組み合わせ重量に基づく。

【 0 0 8 7 】

[0104] 実施形態において、ペグジルアルギナーゼの初回用量は、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 0 . 2 m g / k g である。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの初回用量は、少なくとも約 0 . 0 1 m g / k g である。実施形態において、ペグジルアルギナーゼ

の初回用量は、多くとも約 0.2 mg / kg である。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの初回用量は、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.03 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.05 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.07 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.09 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.1 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.12 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.14 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.16 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.05 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.07 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.09 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.1 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.12 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.14 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.16 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、約 0.05 mg / kg ~ 約 0.07 mg / kg、約 0.05 mg / kg ~ 約 0.09 mg / kg、約 0.05 mg / kg ~ 約 0.1 mg / kg、約 0.05 mg / kg ~ 約 0.12 mg / kg、約 0.05 mg / kg ~ 約 0.14 mg / kg、約 0.05 mg / kg ~ 約 0.16 mg / kg、約 0.05 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.05 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、約 0.07 mg / kg ~ 約 0.09 mg / kg、約 0.07 mg / kg ~ 約 0.1 mg / kg、約 0.07 mg / kg ~ 約 0.12 mg / kg、約 0.07 mg / kg ~ 約 0.14 mg / kg、約 0.07 mg / kg ~ 約 0.16 mg / kg、約 0.07 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.07 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、約 0.09 mg / kg ~ 約 0.1 mg / kg、約 0.09 mg / kg ~ 約 0.12 mg / kg、約 0.09 mg / kg ~ 約 0.14 mg / kg、約 0.09 mg / kg ~ 約 0.16 mg / kg、約 0.09 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.09 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 0.12 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 0.14 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 0.16 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、約 0.12 mg / kg ~ 約 0.14 mg / kg、約 0.12 mg / kg ~ 約 0.16 mg / kg、約 0.12 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.12 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、約 0.14 mg / kg ~ 約 0.16 mg / kg、約 0.14 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.14 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、約 0.16 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.16 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、又は約 0.18 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg である。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの初回用量は、約 0.01 mg / kg、約 0.03 mg / kg、約 0.05 mg / kg、約 0.07 mg / kg、約 0.09 mg / kg、約 0.1 mg / kg、約 0.12 mg / kg、約 0.14 mg / kg、約 0.16 mg / kg、約 0.18 mg / kg、又は約 0.2 mg / kg である。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの初回用量は、約 0.1 mg / kg である。

【 0 0 8 8 】

[0105] 実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の初回用量は、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg である。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の初回用量は、少なくとも約 0.01 mg / kg である。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の初回用量は、多くとも約 0.2 mg / kg である。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の初回用量は、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.03 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.05 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.07 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.09 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.1 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.12 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.14 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.16 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.18 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 0.2 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.05 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.07 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.09 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.1 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.12 mg / kg、約 0.03 mg / kg ~ 約 0.14 mg / kg、約 0.03

投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 20 μ M よりも低い場合に減少される。

【0090】

【0107】 実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルに基づき調整される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 100 μ M よりも高い場合に増加される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 115 μ M よりも高い場合に増加される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 130 μ M よりも高い場合に増加される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 135 μ M よりも高い場合に増加される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 150 μ M よりも高い場合に増加される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 165 μ M よりも高い場合に増加される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 180 μ M よりも高い場合に増加される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 195 μ M よりも高い場合に増加される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 200 μ M よりも高い場合に増加される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 50 μ M よりも低い場合に減少される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 40 μ M よりも低い場合に減少される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 30 μ M よりも低い場合に減少される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 20 μ M よりも低い場合に減少される。

【0091】

【0108】 実施形態において、ペグジルアルギナーゼの後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回 0.01 mg/kg ~ 0.1 mg/kg に調整される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回少なくとも約 0.01 mg/kg に調整される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回多くとも約 0.2 mg/kg に調整される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回約 0.01 mg/kg ~ 約 0.03 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 0.05 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 0.07 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 0.1 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 0.2 mg/kg、約 0.03 mg/kg ~ 約 0.05 mg/kg、約 0.03 mg/kg ~ 約 0.07 mg/kg、約 0.03 mg/kg ~ 約 0.1 mg/kg、約 0.03 mg/kg ~ 約 0.2 mg/kg、約 0.05 mg/kg ~ 約 0.07 mg/kg、約 0.05 mg/kg ~ 約 0.1 mg/kg、約 0.05 mg/kg ~ 約 0.2 mg/kg、約 0.07 mg/kg ~ 約 0.1 mg/kg、約 0.07 mg/kg ~ 約 0.2 mg/kg、又は約 0.1 mg/kg ~ 約 0.2 mg/kg に調整される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回約 0.01 mg/kg、約 0.03 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.07 mg/kg、約 0.1 mg/kg、又は約 0.2 mg/kg に調整される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回約 0.05 mg/kg に調整される。

【0092】

【0109】 実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、先行用量から生じる

対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 0.1 \text{ mg/kg}$ に調整される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1の後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回少なくとも約 0.01 mg/kg に調整される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1の後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回多くとも約 0.2 mg/kg に調整される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1の後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回約 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 0.03 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 0.05 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 0.07 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 0.1 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 0.2 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.03 \text{ mg/kg} \sim 0.05 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.03 \text{ mg/kg} \sim 0.07 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.03 \text{ mg/kg} \sim 0.1 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.03 \text{ mg/kg} \sim 0.2 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.05 \text{ mg/kg} \sim 0.07 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.05 \text{ mg/kg} \sim 0.1 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.05 \text{ mg/kg} \sim 0.2 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.07 \text{ mg/kg} \sim 0.1 \text{ mg/kg}$ 、約 $0.07 \text{ mg/kg} \sim 0.2 \text{ mg/kg}$ 、又は約 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 0.2 \text{ mg/kg}$ に調整される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1の後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回約 0.01 mg/kg 、約 0.03 mg/kg 、約 0.05 mg/kg 、約 0.07 mg/kg 、約 0.1 mg/kg 、又は約 0.2 mg/kg に調整される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1の後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回約 0.05 mg/kg に調整される。

10

20

【0093】

[0110] 実施形態において、対象は、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に前投薬を受けない。実施形態において、対象は、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に前投薬を受ける。実施形態において、対象は、ヒトアルギナーゼ1の初回用量前に前投薬を受けない。実施形態において、対象は、ヒトアルギナーゼ1の初回用量前に前投薬を受ける。

【0094】

[0111] 実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に少なくとも $200 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に少なくとも $210 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に少なくとも $230 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に少なくとも $250 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に少なくとも $270 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に少なくとも $290 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に少なくとも $310 \mu\text{M}$ である。

30

【0095】

[0112] 実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の初回用量前に少なくとも $200 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の初回用量前に少なくとも $210 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の初回用量前に少なくとも $230 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の初回用量前に少なくとも $250 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の初回用量前に少なくとも $270 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の初回用量前に少なくとも $290 \mu\text{M}$ である。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の初回用量前に少なくとも $310 \mu\text{M}$ である。

40

【0096】

[0113] 実施形態において、対象は、成人である。実施形態において、対象は、18歳未満である。実施形態において、対象は、少なくとも2歳齢である。

50

【 0 0 9 7 】

【0114】 実施形態において、対象は、GMFCSレベルIIとして分類される。実施形態において、対象は、GMFCSレベルIIIとして分類される。実施形態において、対象は、GMFCSレベルIVとして分類される。実施形態において、対象は、GMFCSレベルVとして分類される。

【 0 0 9 8 】

【0115】 アルギニン及び/又はグアニジノ化合物の血漿レベルは正常範囲又は正常レベルに低減され得、それはアルギナーゼの初回用量及び/又は反復用量の投与後のある時点で、アルギニン及び/又は1つ以上のグアニジノ化合物の血漿レベルがLunenburg, N. et al., (2011)に記載のとおりアルギニンについて40 μ M ~ 115 μ Mの範囲以内の値を有することを意味し得る。例えば、アルギニン及び/又はグアニジノ化合物の1つ以上についての患者の血漿レベルは、本明細書に開示されるアルギナーゼでの処置中に正常範囲内外を変動し得る。この患者は、正常レベルに又は正常範囲内に低減されるアッセイアルギニン及び/又はグアニジノ化合物の血漿レベルを有するとみなされる。別の例として、患者は、本明細書に開示されるアルギナーゼの1回以上の投与量を受けた後に正常範囲(例えば、Lunenburg, N. et al. (2011)により記載されているアルギニンについての40 μ M ~ 115 μ M)以内であるアルギニン及び/又は1つ以上のグアニジノ化合物の血漿レベルの平均量を有し得る。したがって、開示される本明細書の組成物及び方法は、アルギナーゼの初回投与量及び/又は反復投与量を受けた後に対象のアルギニン及び/又はグアニジノ化合物の血漿レベルを正常レベルに又は正常範囲に少なくとも1回低減させ得る。一部の患者において、アルギニン及び/又はグアニジノ化合物の血漿レベルは、平均して、開示される本明細書の方法により正常レベルで又は正常範囲以内で維持され得ることが観測された。

【 0 0 9 9 】

【0116】 実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、処置後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの2回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの4回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの6回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの8回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの10回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの12回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの14回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの16回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの18回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの20回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの22回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの24回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。

【 0 1 0 0 】

【0117】 実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、処置後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の2回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の4回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の6回用量後に約40 μ M ~ 約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベル

は、ヒトアルギナーゼ1の8回用量後に約40 μ M～約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の10回用量後に約40 μ M～約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の12回用量後に約40 μ M～約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の14回用量後に約40 μ M～約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の16回用量後に約40 μ M～約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の18回用量後に約40 μ M～約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の20回用量後に約40 μ M～約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の22回用量後に約40 μ M～約115 μ Mである。実施形態において、対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ1の24回用量後に約40 μ M～約115 μ Mである。

10

【0101】

【0118】 実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に増加される。対象の必須アミノ酸混合物の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に低減される。実施形態において、天然タンパク質と比較した対象の必須アミノ酸混合物の相対的摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に低減される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後、対象のタンパク質摂取量の主要資源は、アルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物から、タンパク質を含有する任意の食品の追加に変更される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後、対象のタンパク質摂取量の主要資源は、アルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物から天然タンパク質に変更される。

20

【0102】

【0119】 実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に30g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に35g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に40g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に45g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に50g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に少なくとも5%だけ増加する。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に少なくとも10%だけ増加する。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に少なくとも15%だけ増加する。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に少なくとも20%だけ増加する。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に少なくとも25%だけ増加する。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも45%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも50%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも55%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも60%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも65%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも70%に増加される。

30

40

【0103】

50

【0120】 実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に増加される。対象の必須アミノ酸混合物の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に低減される。実施形態において、天然タンパク質と比較した対象の必須アミノ酸混合物の相対的摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に低減される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後、対象のタンパク質摂取量の主要資源は、アルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物から、タンパク質を含有する任意の食品の追加に変更される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後、対象のタンパク質摂取量の主要資源は、アルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物から天然タンパク質に変更される。

【0104】

10

【0121】 実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に30g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に35g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に40g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に45g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に50g/日超である。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に少なくとも5%だけ増加する。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に少なくとも10%だけ増加する。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に少なくとも15%だけ増加する。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に少なくとも20%だけ増加する。実施形態において、対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に少なくとも25%だけ増加する。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも45%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも50%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも55%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも60%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも65%に増加される。実施形態において、対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ1の1回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも70%に増加される。

20

30

【0105】

【0122】 実施形態において、ペグジルアルギナーゼ若しくはヒトアルギナーゼ1又はそれを含む組成物は、アルギナーゼ1欠損症患者のための食事自由化に使用される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼ若しくはヒトアルギナーゼ1又はそれを含む組成物は、尿素サイクル障害を有する患者におけるタンパク質嫌悪の処置に使用される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼ若しくはヒトアルギナーゼ1又はそれを含む組成物は、ARG1-Dに関連する疾患又は病態の処置に使用される。関連疾患又は病態は、限定されるものではないが、GAMT、S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ欠損症、CNS損傷、及び腎障害であり得る。

40

【0106】

【0123】 実施形態において、対象は、高アンモニア血症エピソードを有さない。実施形態において、対象は、抗感染療法を要求する活動性感染を有さない。実施形態において、対象は、ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎、又はC型肝炎の活動性感染を有さない。実施形態において、対象は、Gillette機能的アセスメント質問票（GFAQ）に基づきアセスメントされるべき不能又はGFAQに基づく1のスコアのいずれかとして定義される

50

極端な移動能力欠陥を有さない。実施形態において、対象は、ポリエチレングリコール (P E G) に対する過敏症の病歴を有さない。実施形態において、対象は、ボツリヌス毒素で処置されたことがない。実施形態において、対象は、肝臓移植も造血細胞移植も有さない。

【 0 1 0 7 】

【 0 1 2 4 】 実施形態において、対象の移動能力は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に改善される。実施形態において、アルギニン代謝産物蓄積は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に低減される。実施形態において、対象の移動能力は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に改善される。実施形態において、アルギニン代謝産物蓄積は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に低減される。実施形態において、対象の血液及び脳脊髄液中の蓄積グアニジノ化合物は、低減され得る。実施形態において、グアニジノ化合物は、アルファ - N - アセチルアルギニン、アルファ - ケト - d - グアニジノバレリン酸、アルギニン酸、及びグアニジノ酢酸からなる群から選択される。

10

【 0 1 0 8 】

【 0 1 2 5 】 実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、約 1 m g / m L ~ 約 8 m g / m L の濃度で投与される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、少なくとも約 1 m g / m L の濃度で投与される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、多くとも約 8 m g / m L の濃度で投与される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、約 1 m g / m L ~ 約 2 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 3 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 4 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 5 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 3 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 4 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 5 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 4 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 5 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 4 m g / m L ~ 約 5 m g / m L、約 4 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 4 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 4 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 5 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 5 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 5 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 6 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 6 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、又は約 7 m g / m L ~ 約 8 m g / m L の濃度で投与される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、約 1 m g / m L、約 2 m g / m L、約 3 m g / m L、約 4 m g / m L、約 5 m g / m L、約 6 m g / m L、約 7 m g / m L、又は約 8 m g / m L の濃度で投与される。実施形態において、ペグジルアルギナーゼは、約 5 m g / m L の濃度で投与される。

20

30

【 0 1 0 9 】

【 0 1 2 6 】 実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 1 m g / m L ~ 約 8 m g / m L の濃度で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、少なくとも約 1 m g / m L の濃度で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、多くとも約 8 m g / m L の濃度で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 1 m g / m L ~ 約 2 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 3 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 4 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 5 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 1 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 3 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 4 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 5 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 2 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 4 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 5 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 3 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 4 m g / m L ~ 約 5 m g / m L、約 4 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 4 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 4 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 5 m g / m L ~ 約 6 m g / m L、約 5 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 5 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、約 6 m g / m L ~ 約 7 m g / m L、約 6 m g / m L ~ 約 8 m g / m L、又は約 7 m g / m L ~ 約 8 m g / m L の濃度で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 1 m g / m L

40

50

、約 2 mg / mL、約 3 mg / mL、約 4 mg / mL、約 5 mg / mL、約 6 mg / mL、約 7 mg / mL、又は約 8 mg / mL の濃度で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 は、約 5 mg / mL の濃度で投与される。実施形態において、ヒトアルギナーゼ 1 の重量は、ヒトアルギナーゼ 1 及びヒトアルギナーゼ 1 とコンジュゲートしているポリエチレングリコールの組み合わせ重量に基づく。

【 0 1 1 0 】

実施形態

【 0 1 2 7 】 実施形態の 1 つのセット (実施形態セット A) において、以下が提供される：
A 1 . 対象におけるアルギナーゼ 1 (ARG 1) 欠損症 (ARG 1 - D) を処置する方法であって、ペグジルアルギナーゼを対象に投与することを含み、

10

1) ペグジルアルギナーゼは、コバルト金属補因子を含むペグ化ヒトアルギナーゼ 1 であり、

2) ペグジルアルギナーゼは、約 0 . 0 5 mg / kg ~ 約 0 . 2 mg / kg の用量で毎週投与される方法。

A 2 . 対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの 1 2 回用量後に約 4 0 μ M ~ 約 1 1 5 μ M である、実施形態 A 1 の方法。

A 3 . ペグジルアルギナーゼの初回用量は、約 0 . 1 mg / kg である、実施形態 A 1 又は A 2 の方法。

A 4 . ペグジルアルギナーゼの後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルに基づき調整される、実施形態 A 1 ~ A 3 のいずれか 1 つの方法。

20

A 5 . ペグジルアルギナーゼの後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 1 1 5 μ M よりも高く、任意選択で約 1 5 0 μ M よりも高い場合、増加される、実施形態 A 4 の方法。

A 6 . ペグジルアルギナーゼの後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 5 0 μ M よりも低く、任意選択で約 4 0 μ M よりも低い場合、減少される、実施形態 A 4 の方法。

A 7 . ペグジルアルギナーゼの後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回 0 . 0 1 mg / kg ~ 0 . 1 mg / kg に調整される、実施形態 A 4 ~ A 6 のいずれか 1 つの方法。

A 8 . ペグジルアルギナーゼの後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回 0 . 0 5 mg / kg に調整される、実施形態 A 7 の方法。

30

A 9 . 対象は、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に前投薬を受けない、実施形態 A 1 ~ A 8 のいずれか 1 つの方法。

A 1 0 . 対象の血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼの初回用量前に少なくとも 2 5 0 μ M である、実施形態 A 1 ~ A 9 のいずれか 1 つの方法。

A 1 1 . 対象は、少なくとも 2 歳齢である、実施形態 A 1 ~ A 1 0 のいずれか 1 つの方法。

A 1 2 . 対象は、GMFCS レベル II、III、IV、又は V と分類される、実施形態 A 1 ~ A 1 1 のいずれか 1 つの方法。

A 1 3 . 対象は、アンモニアスカベンジャーを同時投与される、実施形態 A 1 ~ A 1 2 のいずれか 1 つの方法。

40

A 1 4 . 対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に増加される、実施形態 A 1 ~ A 1 3 のいずれか 1 つの方法。

A 1 5 . 天然タンパク質と比較した対象の必須アミノ酸混合物の相対的摂取量は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に低減される、実施形態 A 1 ~ A 1 4 のいずれか 1 つの方法。

A 1 6 . ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後、対象のタンパク質摂取量の主要資源は、アルギニン不含 (又は低アルギニン) 必須アミノ酸混合物から、タンパク質を含有する任意の食品の追加に変更される、実施形態 A 1 ~ A 1 5 のいずれか 1 つの方法。

A 1 7 . ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後、対象のタンパク質摂取量の主要資源

50

は、アルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物から天然タンパク質に変更される、実施形態 A 1 ~ A 1 5 のいずれか 1 つの方法。

A 1 8 . 対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に 4 0 g / 日超である、実施形態 A 1 ~ A 1 7 のいずれか 1 つの方法。

A 1 9 . 対象の総タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に少なくとも 1 5 % だけ増加する、実施形態 A 1 ~ A 1 8 のいずれか 1 つの方法。

A 2 0 . 対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも 5 0 % に増加される、実施形態 A 1 ~ A 1 9 のいずれか 1 つの方法。

A 2 1 . 対象の天然タンパク質の摂取量は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも 6 5 % に増加される、実施形態 A 2 0 の方法。 10

A 2 2 . 対象の移動能力は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に改善される、実施形態 A 1 ~ A 2 1 のいずれか 1 つの方法。

A 2 3 . アルギニン代謝産物蓄積は、ペグジルアルギナーゼの 1 回以上の用量後に低減される、実施形態 A 1 ~ A 2 2 のいずれか 1 つの方法。

A 2 4 . 対象の血液及び脳脊髄液中の蓄積グアニジノ化合物は、低減される、実施形態 A 1 ~ A 2 3 のいずれか 1 つの方法。

A 2 5 . グアニジノ化合物は、アルファ - N - アセチルアルギニン、アルファ - ケト - d - グアニジノバレリン酸、アルギニン酸、及びグアニジノ酢酸からなる群から選択される、実施形態 A 2 4 の方法。 20

A 2 6 . ペグジルアルギナーゼは、5 m g / m L の濃度で投与される、実施形態 A 1 ~ A 2 5 のいずれか 1 つの方法。

A 2 7 . ペグジルアルギナーゼは、静脈内投与される、実施形態 A 1 ~ A 2 6 のいずれか 1 つの方法。

A 2 8 . ペグジルアルギナーゼは、皮下投与される、実施形態 A 1 ~ A 2 6 のいずれか 1 つの方法。

A 2 9 . ペグジルアルギナーゼは、約 5 m g / m L の濃度で貯蔵される、実施形態 A 1 ~ A 2 8 のいずれか 1 つの方法。

A 3 0 . ペグジルアルギナーゼは、5 0 m M の塩化ナトリウム、5 m M のリン酸カリウム、及び 1 . 5 % のグリセロール (w / v) を 7 . 4 の p H で含む緩衝液中で配合される、実施形態 A 1 ~ A 2 9 のいずれか 1 つの方法。 30

A 3 1 . ペグジルアルギナーゼは、液体である、実施形態 A 1 ~ A 3 0 のいずれか 1 つの方法。

A 3 2 . ペグジルアルギナーゼは、凍結乾燥されている、実施形態 A 1 ~ A 3 0 のいずれか 1 つの方法。

A 3 3 . ペグジルアルギナーゼは、バイアル又はアンプル中にある、実施形態 A 1 ~ A 3 2 のいずれか 1 つの方法。

A 3 4 . バイアル又はアンプルは、約 2 m g 又は約 5 m g のペグジルアルギナーゼを含有する、実施形態 A 3 3 の方法。

【 0 1 1 1 】

40

[0 1 2 8] 実施形態の別のセット（実施形態セット B ）において、以下が提供される：

B 1 . 対象におけるアルギナーゼ 1 (A R G 1) 欠損症 (A R G 1 - D) を処置する方法であって、ヒトアルギナーゼ 1 を対象に投与することを含み、

1) ヒトアルギナーゼ 1 は、コバルト金属補因子を含むペグ化ヒトアルギナーゼ 1 であり、

2) ヒトアルギナーゼ 1 は、約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 0 . 2 m g / k g の用量で毎週投与される方法。

B 2 . 対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 2 回用量後に約 4 0 μ M ~ 約 1 1 5 μ M である、実施形態 B 1 の方法。

B 3 . ヒトアルギナーゼ 1 の初回用量は、約 0 . 1 m g / k g である、実施形態 B 1 又は 50

B 2 の方法。

B 4 . ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルに基づき調整される、実施形態 B 1 ~ B 3 のいずれか 1 つの方法。

B 5 . ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 $115 \mu\text{M}$ よりも高く、任意選択で約 $150 \mu\text{M}$ よりも高い場合、増加される、実施形態 B 4 の方法。

B 6 . ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、後続用量の投与前の対象の血漿アルギニンレベルが約 $50 \mu\text{M}$ よりも低く、任意選択で約 $40 \mu\text{M}$ よりも低い場合、減少される、実施形態 B 4 の方法。

B 7 . ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 0.1 \text{ mg/kg}$ に調整される、実施形態 B 4 ~ B 6 のいずれか 1 つの方法。 10

B 8 . ヒトアルギナーゼ 1 の後続用量は、先行用量から生じる対象の血漿アルギニンレベルに基づき各回 0.05 mg/kg に調整される、実施形態 B 7 の方法。

B 9 . 対象は、ヒトアルギナーゼ 1 の初回用量前に前投薬を受けない、実施形態 B 1 ~ B 8 のいずれか 1 つの方法。

B 10 . 対象の血漿アルギニンレベルは、ヒトアルギナーゼ 1 の初回用量前に少なくとも $250 \mu\text{M}$ である、実施形態 B 1 ~ B 9 のいずれか 1 つの方法。

B 11 . 対象は、少なくとも 2 歳齢である、実施形態 B 1 ~ B 10 のいずれか 1 つの方法。 20

B 12 . 対象は、GMFCS レベル II、III、IV、又は V と分類される、実施形態 B 1 ~ B 11 のいずれか 1 つの方法。

B 13 . 対象は、アンモニアスカベンジャーを同時投与される、実施形態 B 1 ~ B 12 のいずれか 1 つの方法。

B 14 . 対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に増加される、実施形態 B 1 ~ B 13 のいずれか 1 つの方法。

B 15 . 天然タンパク質と比較した対象の必須アミノ酸混合物の相対的摂取量は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に低減される、実施形態 B 1 ~ B 14 のいずれか 1 つの方法。

B 16 . ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後、対象のタンパク質摂取量の主要資源は、アルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物から、タンパク質を含有する任意の食品の追加に変更される、実施形態 B 1 ~ B 15 のいずれか 1 つの方法。 30

B 17 . ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後、対象のタンパク質摂取量の主要資源は、アルギニン不含（又は低アルギニン）必須アミノ酸混合物から天然タンパク質に変更される、実施形態 B 1 ~ B 15 のいずれか 1 つの方法。

B 18 . 対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に 40 g/日超 である、実施形態 B 1 ~ B 17 のいずれか 1 つの方法。

B 19 . 対象の総タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に少なくとも 15% だけ増加する、実施形態 B 1 ~ B 18 のいずれか 1 つの方法。

B 20 . 対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも 50% に増加される、実施形態 B 1 ~ B 19 のいずれか 1 つの方法。 40

B 21 . 対象の天然タンパク質の摂取量は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に総タンパク質の摂取量の少なくとも 65% に増加される、実施形態 B 20 の方法。

B 22 . 対象の移動能力は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に改善される、実施形態 B 1 ~ B 21 のいずれか 1 つの方法。

B 23 . アルギニン代謝産物蓄積は、ヒトアルギナーゼ 1 の 1 回以上の用量後に低減される、実施形態 B 1 ~ B 22 のいずれか 1 つの方法。

B 24 . 対象の血液及び脳脊髄液中の蓄積グアニジノ化合物は、低減される、実施形態 B 1 ~ B 23 のいずれか 1 つの方法。 50

B 2 5 . グアニジノ化合物は、アルファ - N - アセチルアルギニン、アルファ - ケト - d - グアニジノバレリン酸、アルギニン酸、及びグアニジノ酢酸からなる群から選択される、実施形態 B 2 4 の方法。

B 2 6 . ヒトアルギナーゼ 1 は、5 m g / m L の濃度で投与される、実施形態 B 1 ~ B 2 5 のいずれか 1 つの方法。

B 2 7 . ペヒトアルギナーゼ 1 は、静脈内投与される、実施形態 B 1 ~ B 2 6 のいずれか 1 つの方法。

B 2 8 . ヒトアルギナーゼ 1 は、皮下投与される、実施形態 B 1 ~ B 2 6 のいずれか 1 つの方法。

B 2 9 . ヒトアルギナーゼ 1 は、約 5 m g / m L の濃度で貯蔵される、実施形態 B 1 ~ B 2 8 のいずれか 1 つの方法。 10

B 3 0 . ヒトアルギナーゼ 1 は、5 0 m M の塩化ナトリウム、5 m M のリン酸カリウム、及び 1 . 5 % のグリセロール (w / v) を 7 . 4 の p H で含む緩衝液中で配合される、実施形態 B 1 ~ B 2 9 のいずれか 1 つの方法。

B 3 1 . ヒトアルギナーゼ 1 は、液体である、実施形態 B 1 ~ B 3 0 のいずれか 1 つの方法。

B 3 2 . ヒトアルギナーゼ 1 は、凍結乾燥されている、実施形態 B 1 ~ B 3 0 のいずれか 1 つの方法。

B 3 3 . ヒトアルギナーゼ 1 は、バイアル又はアンプル中にある、実施形態 B 1 ~ B 3 2 のいずれか 1 つの方法。 20

B 3 4 . バイアル又はアンプルは、約 2 m g 又は約 5 m g のヒトアルギナーゼ 1 を含有する、実施形態 B 3 3 の方法。

【 0 1 1 2 】

[0 1 2 9] 実施形態のさらに別のセット (実施形態セット C) において、以下が提供される：

C 1 . アルギナーゼ 1 欠損症患者のための食事自由化の方法であって、コバルト置換組換えアルギナーゼ 1 を週 1 回皮下投与し、天然タンパク質の摂取量を増加させることを含む方法。

C 2 . 患者は、天然タンパク質と比較した必須アミノ酸の相対的摂取量を低減させる、実施形態 C 1 の方法。 30

C 3 . 患者は、0 . 0 5 ~ 0 . 2 m g / k g のコバルト置換組換えアルギナーゼ 1 を投与される、実施形態 C 1 の方法。

C 4 . 自由化は、タンパク質摂取量の主要資源としてのアルギニン不含 (又は低アルギニン) 必須アミノ酸混合物からの、タンパク質を含有する任意の食品の追加への変更である、実施形態 C 1 ~ C 3 のいずれかの方法。

C 5 . 自由化は、タンパク質摂取量の主要資源としてのアルギニン不含 (又は低アルギニン) 必須アミノ酸混合物からの、タンパク質の主要摂取量としての天然タンパク質への変更である、実施形態 C 1 ~ C 3 のいずれかの方法。

C 6 . 患者は、成人であり、タンパク質摂取量は、4 0 g / 日超である、実施形態 C 1 ~ C 5 のいずれかの方法。 40

C 7 . 患者は、アンモニアスカベンジャーを同時投与される、実施形態 C 1 ~ C 6 のいずれかの方法。

C 8 . 患者の総タンパク質の摂取量は、1 5 % 超増加される、実施形態 C 1 ~ C 7 のいずれかの方法。

C 9 . 患者の天然タンパク質の摂取量は、総タンパク質摂取量の 5 0 % を超える、実施形態 C 1 ~ C 8 のいずれかの方法。

C 1 0 . 食事改変の方法であって、A R G 1 D を有する患者は、コバルト置換組換えアルギナーゼ 1 を週 1 回投与され、天然タンパク質摂取量は、総タンパク質摂取量の少なくとも 6 5 % に増加される方法。

C 1 1 . 患者は、0 . 0 5 ~ 0 . 2 m g / k g のコバルト置換組換えアルギナーゼ 1 を投 50

与される、実施形態 C 1 0 の方法。

C 1 2 . 尿素サイクル障害を有する患者におけるタンパク質嫌悪を処置する方法であって、本明細書に記載されるとおりコバルト置換組換えアルギナーゼ 1 を投与することを含む方法。

C 1 3 . アルギナーゼ 1 欠損症を処置する方法であって、GMFC S レベル I I と分類された患者のサブセットは、本明細書に記載されるとおりコバルト置換組換えアルギナーゼ 1 を受ける方法。

C 1 4 . アルギニン代謝産物蓄積を予防する方法であって、本明細書に記載されるとおりコバルト置換組換えアルギナーゼ 1 を投与することを含む方法。

C 1 5 . 血液及び脳脊髄液中の蓄積グアニジノ化合物の低減が必要とされる患者の血液及び脳脊髄液中の蓄積グアニジノ化合物を低減させる方法であって、本明細書に記載されるとおりコバルト置換組換えアルギナーゼ 1 を投与することを含む方法。

C 1 6 . グアニジノ化合物は、アルファ - N - アセチルアルギニン、アルファ - ケト - d - グアニジノパレリン酸、アルギニン酸、及びグアニジノ酢酸からなる群から選択される、実施形態 C 1 5 の方法。

C 1 7 . 蓄積グアニジノ化合物を有する患者は、GAMT、アルギナーゼ 1 欠損症、S - アデノシルホモシステインヒドロラーゼ欠損症、CNS 損傷、及び腎障害を含む群から選択される疾患を有する、実施形態 C 1 5 又は C 1 6 の方法。

【実施例】

【0113】

実施例

[0130] 以下は、本研究において使用される種々の方法及び材料の説明である。これらは、どのように本発明を作製及び使用するかの完全な開示及び説明を当業者に提供するために示され、本発明者らがその発明とみなすものの範囲を限定することは意図されず、以下の実験が実施され、実施することができる実験の全てであることを表すことも意図しない。現在時制で記述される例示の説明は、必ずしも実施されたものではなく、説明を実施して本発明の教示と関係するデータなどを生成することができることが理解されるべきである。使用される数字（例えば、量、割合など）に関して精度を確保するために尽力したが、いくらかの実験誤差及び偏差が考慮されるべきである。

【0114】

実施例 1 : アルギナーゼ 1 欠損症を有する患者におけるペグジルアルギナーゼの有効性及び安全性

1 . 1 まとめ

治療法としてのペグジルアルギナーゼ

[0131] ペグジルアルギナーゼ (C o - A R G 1 - P E G , A E B 1 1 0 2) は、向上した安定性及び触媒活性並びに延長した半減期を有するコバルト置換ペグ化ヒト組換えアルギナーゼ 1 酵素である。

【0115】

[0132] ペグジルアルギナーゼは、A R G 1 - D のための酵素療法として調査されている。ペグジルアルギナーゼの生物学的活性は、非臨床試験並びに A R G 1 - D を有する患者における試験 C A E B 1 1 0 2 - 1 0 1 A (試験 1 0 1 A) 及び試験 C A E B 1 1 0 2 - 1 0 2 A (試験 1 0 2 A) からの臨床データに基づき実証されている。当試験 (C A E B 1 1 0 2 - 3 0 0 A [試験 3 0 0 A]) は、A R G 1 - D を有する患者の処置についてのペグジルアルギナーゼの臨床的有用性を確認することを求める。

【0116】

[0133] ペグジルアルギナーゼの特徴及びアルギニンレベルを正常範囲内に低減させるために要求される比較的低い用量を考慮して、静脈内 (I V) 及び皮下 (S C) 投与の両方を試験 1 0 1 A 、試験 1 0 2 A 、及び試験 3 0 0 A において試験した。試験 1 0 1 A 及び試験 1 0 2 A からの結果の簡潔な説明を以下に提示する。

【0117】

10

20

30

40

50

【0134】 試験101A、ARG1-Dを有する患者における安全性、忍容性、薬物動態、薬力学(PD)、及び概念実証を評価するためにデザインされた第1/2相オープンラベル試験は、IVペグジルアルギナーゼが十分に忍容され、許容可能で管理可能な安全性プロファイルを有することを見出した。対象は、有害事象(AE)に起因して処置を中止せず、試験終了時に検出可能な抗薬物抗体(ADA)も有さなかった。特に、試験の第2部における処置の8回の毎週用量後、ペグジルアルギナーゼは、血漿アルギニンレベルを現在の医療ガイドラインレベルである200µM未満に、一部の対象においては正常範囲(40~115µM)以内に急速に持続可能に低減させた。ペグジルアルギナーゼ処置後の改善された血漿アルギニン制御は、試験における早期臨床的利益の根拠を伴い、16人の対象の9人が少なくとも1つの臨床アウトカムの臨床的に有意義な改善を示した。これらの結果は、ペグジルアルギナーゼが、重要な疾患関連異常を改善する能力及び疾患進行を潜在的に改変する能力の両方を有することを示唆する。加えて、臨床並びにインビトロ及びインビボ環境において、ペグジルアルギナーゼはIV及びSC投与についておよその用量比例性を実証した。

10

【0118】

【0135】 試験102A、ARG1-Dを有する小児及び成人対象におけるIV及びSCペグジルアルギナーゼの長期安全性、忍容性、及び有効性を評価するためにデザインされた第2相オープンラベル試験は、試験101AのLTE試験であった。試験101Aを完了した14人全ての対象は登録を継続し、試験102Aにおいてペグジルアルギナーゼで処置された。0.05~0.2mg/kgの用量で毎週IV又はSC投与されたおよそ110~183週間のペグジルアルギナーゼを受けた対象を有する進行中の試験102Aの中間解析結果は、正常範囲以内への血漿アルギニンレベルの一貫した持続的な低減及び血漿グアニジノ化合物レベルの付随する減少を実証した。神経筋機能によりアセスメントされた移動能力の臨床的に有意義な改善は維持され、重要なことに、この試験における長期フォローアップの継続期間は、現在のスタンダードオブケアで臨床的疾患進行が典型的に観測される時間スケールを超えた。

20

【0119】

第3相試験300Aについての論拠

【0136】 上記のとおり、ペグジルアルギナーゼはARG1-Dを有する患者における血漿アルギニンレベルの顕著で、急速で持続的な低減をもたらし、個別化疾患管理(IDM)アプローチで達成され得るものに対して実質的に改善されたアルギニン制御を可能とすることが示された。血漿アルギニンレベルの制御の改善は神経筋機能の1つ以上の質問票の臨床改善を伴い、それは血漿アルギニン制御の改善が罹患患者における疾患進行を緩徐化させる潜在性を有するという仮説と一貫した。第3相試験(試験300A)は、プラセボと比較したアルギニンレベルの低下及びペグジルアルギナーゼの臨床アウトカムの改善における安全性及び有効性をアセスメントするためにデザインした。当試験、試験300Aの目的は、盲検プラセボ対照デザインにおけるこれらの予備的所見を確認すること、及びより広範囲の疾患兆候に対するペグジルアルギナーゼの影響のさらなる理解を得ることであった。データカットオフの日付における中間解析結果をこの報告に提示する。

30

【0120】

試験目的

【0137】 第3相PEACE試験は、アルギニン制御を達成するペグジルアルギナーゼの能力の安全性及び有効性をアセスメントするため、並びにアルギニン低下と神経筋機能/移動能力の改善との関係性を評価するためにデザインした。

40

【0121】

試験デザイン

【0138】 試験は、24週間のランダム化プラセボ対照二重盲検処置期間とそれに続く全ての対象が活性ペグジルアルギナーゼを受ける最大150週間のオープンラベルLTE期間からなる。ペグジルアルギナーゼ又はプラセボを、二重盲検期間の最初の24週間、毎週IV注入とIDMの2:1の比で与えた。24週間のDBの完了後、対象はLTE期

50

間に移行し、試験責任医師は最初の8週間、ランダム化処置に盲検のままであったが全ての対象はLTE期間中にペグジルアルギナーゼを受けた。対象をLTEの8週間のいずれかの時点でIV投与から毎週SC投薬に移行させてLTEの残りの間の容易及び簡便な投与を可能とした。

【0122】

主たる移動能力アウトカムの関連性

[0139] ペグジルアルギナーゼについての臨床開発プログラムの開始前にARG1-Dを有する患者においてこれまで試験されていないが、移動能力についての能力は自立のために重要であり、ARG1-Dの疾患進行につれて経時的に臨床的に降下する。根拠に基づくアウトカム尺度は、患者成績の変化をモニタリングするために必要であり、在宅医療の継続の必要性を支持するために使用することができ、又は歩行に必要とされる追加の支援サービス若しくは装置の必要性を示す。ARG1-Dにおける疾患負荷及び処置効果のアセスメントにおける神経筋アセスメントの有用性に関するデータの欠乏を考慮して、多数のアセスメントを含めてこの超希少疾患における移動能力を含む神経筋アウトカムに対するペグジルアルギナーゼの影響をさらに試験した。ARG1-Dを有する患者は様々な程度の機能障害を有し得、優待アセスメント、例えば、2MWT及びGMFM-Eを臨床試験に関してより広い集団のアセスメントにおける主たる副次エンドポイントとして有用とみなした。

10

【0123】

[0140] 2MWT及びGMFM-Eは、ARG1-Dの前臨床試験において利用された。ペグジルアルギナーゼについての第1/2相及びオープンラベル継続試験からのインサイトに基づき、2つの主たる移動能力アウトカム、2MWT及びGMFM-Eを特定及び選択して第3相試験においてアルギニン低減を超えるペグジルアルギナーゼの臨床的利益をアセスメントした。2MWTは、6分間バージョンの短縮改変である、移動能力の成績アウトカムを測定するための関連ツールである(例えば、NIH Toolbox運動ドメイン-2MWT [Bohannon 2014])。2MWTは、幼児(Bohannon 2018)及び成人(Bohannon 2014)を含む広範な年齢群にわたり検証されている。さらに、6分間歩行テスト及び短縮改変、2MWTの両方が、痙縮によっても特徴付けられる脳性麻痺を有する幼児(Geiger 2007、Maher 2008)及び成人(Andersson 2006、Ammann-Reiffer 2018)において良好に使用されている。2MWTは、歩行能力、及び認知能力並びに指示の理解及び従事への集中を有する対象に対するツールとして限定される。第2のアウトカム、GMFM-Eは、類似の集団、例えば、脳性麻痺においてARG1-Dにより影響を受ける機能移動能力をアセスメントするために使用されている。この尺度は、歩行、走行及び階段を上げる能力をアセスメントし、特に、より重度の罹患者に適切であり得る。このツールは、より軽度の能力障害を有する者についての改善の測定に限定される。それというのも、それらは上位スコア又はその付近であることが多いためである。これは、テストの感度が良好である一方、安全にアセスメントされ得る、より進行性の疾患を有する対象のスコアの増加を測定するより大きい機会が存在することを示唆する。

20

30

【0124】

試験実施

[0141] 試験はCOVID-19パンデミックの間に実施し、それは疾病拡散を防止するための施設閉鎖及びステイホーム措置の結果として試験の実施の変更を要求した。これは、施設閉鎖が生じた際に各対象がいた試験の期間に基づき個々の対象レベルでの休止の履行を要求した。これらを系統的に行い、試験文書に文書化した。COVID-19に起因する来院及びアセスメント欠落の数は、予定総数と比較して小さかった。データ収集がロバストであり、アセスメントが正確に行われ、許容された場合に正しく定刻に収集されることを確保するためのあらゆる試行を行った。パンデミックにかかわらず、試験は十分に実行され、対象安全性及びデータ完全性は維持された。全体として、COVID-19パンデミックは、データカットオフ時点における対象安全性、データ完全性、又は有効性のアセスメントをモニタリング及び管理する能力に顕著に影響を与えなかった。

40

50

【 0 1 2 5 】

有効性結果

【0142】 毎週1回のペグジルアルギナーゼ投与は、プラセボ群の有意義でない変化と比較して二重盲検期間の24週目まで血漿アルギニンレベルの早期の一貫した持続的な低減をもたらした。従来のガイドラインは、 $< 200 \mu\text{M}$ への血漿アルギニンレベルの制御の標的化を推奨した。それというのも、この閾値未満のレベルはほとんどの患者について、食事制限単独での臨床診療において常に事前に到達不可能であったためである。ペグジルアルギナーゼでの処置は、24週間の投薬を介して対象の大多数(90.5%)におけるアルギニンレベルの正常化をもたらした。二重盲検期間の対象はLTE期間における試験を継続し、容易な投与及び簡便性の向上のためにIV投薬からSC投薬にアルギニンレ

10

【 0 1 2 6 】

【0143】 現在の処置アプローチではほとんど達成可能でない主たる目的は、ガイドライン推奨レベル($< 200 \mu\text{M}$)を満たす、理想的には正常レベルを満たすアルギニンレベルを達成することである。二重盲検期間の24週目、ペグジルアルギナーゼで処置された対象の90%超がプラセボ群のゼロと比較して処置ガイドライン($< 200 \mu\text{M}$)以内のアルギニン値を達成した。加えて、ペグジルアルギナーゼで処置された対象の90%超が二重盲検期間の24週目に正常範囲($40 \sim 115 \mu\text{M}$)以内のアルギニン値を達成し、それはこの対象集団において前例がない。

20

【 0 1 2 7 】

【0144】 主たる副次有効性エンドポイントは、神経学的/神経筋アウトカムにフォーカスした。この試験にリクルートされる対象の広い年齢範囲及び疾患の進行性質を考慮して、神経筋機能のベースライン欠陥の程度は対象にわたり変動した。GMFME及び2MWTによりアセスメントされた神経筋機能に対する好ましい効果は、ペグジルアルギナーゼ群において観測された。ペグジルアルギナーゼ群の対象の類似の比率がGMFME及び2MWTアセスメントの臨床的に意味がある及び/又は数値増加(それぞれ、およそ55%[N=11]及び50%[N=10])を実証した。神経筋機能の改善は、プラセボ群の対象においても観測されたが、一般にペグジルアルギナーゼ群において観測されたものよりも低い大きさであった。ペグジルアルギナーゼ投与は、プラセボと比較して24週目に2分間にわたる平均歩行距離(2MWT)のベースラインからの長い増加及びGMFMEスコアのベースラインからの大きい改善をもたらした。数値改善はGMFME及び2MWTの両方においてにおいて観測され、GMFMEについては、プラセボと比較してベースラインからの変化の好ましい傾向($p = 0.1087$)が存在した。サブグループ分析において、ペグジルアルギナーゼで処置された、より重度の制限された移動能力(GMFCSSI)を有する対象は、2MWT及びGMFMEの両方においてGMFCSSIと分類された対象よりも大きい増加を有した。それというのも、その対象はアセスメントの最大改善閾値又は上限により限定されなかったためである。これらの差は、より進行性の疾患を有する患者においてそれらのアウトカムツールで臨床的利益を捕捉するより大きい有効性の反映であり得る。より進行性の疾患を有する患者の改善は、それらの患者におけるペグジルアルギナーゼでの処置についての臨床的有用性を指摘する。これらのアウトカムツールの限定を考慮して、進行が軽度の疾患を有する者における顕著ではない改善は、処置目的でもある進行の予防についての潜在性を除外しない。集団の一部のセグメントにおけるこれらの具体的な臨床的アセスメントの限定の一部としては、以下が挙げられる。2MWTについては、GMFCSSIの分類を有する対象は一般に車椅子に拘束され、歩行することができたとしてもその歩行能力が重度に限定された(N=4)

30

40

50

。GMFM-E アセスメントについては、GMFCS I の分類を有し、能力障害が重度でない者において、改善の測定はテストの上限により限定された。それというのも、一部はベースライン時の応答の上限又は上方境界に近いかその上限又は上方境界であったためである。二重盲検期間中のペグジルアルギナーゼの処置効果のさらなる実証において、LTE 24 を完了した対象について、2MWT 及び GMFM-E についてのベースラインからの増加はペグジルアルギナーゼで処置された対象において観測され続け、さらなる治療法での継続的改善を強調した一方、プラセボからペグジルアルギナーゼに移行した対象は安定的であり、又は改善を示した。

【0128】

[0145] 二重盲検期間における24週間の処置後の進行中の試験300Aの中間解析結果に基づき、0.05~0.20mg/kgの範囲の用量で毎週IV投与されたペグジルアルギナーゼは、主要エンドポイントを満たした($p < 0.0001$)。ペグジルアルギナーゼは、血漿アルギニンの治療及び正常レベルの両方への一貫した持続的な低減を実証した一方、プラセボ群においては有意義な変化は観測されなかった。

10

【0129】

[0146] 血漿アルギニンの低減は、移動能力の臨床的に意味がある改善と関連した。ペグジルアルギナーゼは、プラセボと比較したGMFM-Eの好ましい傾向及びプラセボと比較した2MWTの数値改善を実証した。

【0130】

[0147] プラセボ処置対象と比較して多くのペグジルアルギナーゼで処置された対象が、複数のドメインにわたる応答基準を一般に大きい応答の大きさに満たした。

20

【0131】

[0148] ペグジルアルギナーゼは、ARG1-Dを有する対象において十分に忍容された。TEAEは、一過的、管理可能であり、自己限定的であり、又は標準的な医療で消失した。

【0132】

[0149] LTE期間において、対象を、アルギニンレベルにより左右されない限り同じIV用量で最大104週間の曝露でSC投薬に切り替えて投薬を簡易化し、治療法の簡便性を改善した。安全性プロファイルはIV及びSC投薬間で一貫した

【0133】

[0150] LTE期間中、対象は、SC投薬への移行後に正常アルギニンレベルを維持し続け、移動能力を維持し、又はさらに改善した一方、プラセボからペグジルアルギナーゼに移行した者は安定的であり、又は改善を実証した。

30

【0134】

[0151] 安全性プロファイルはDB及びLTE期間の間で一貫した。

【0135】

[0152] まとめると、ペグジルアルギナーゼはARG1-Dのアンメットメディカルニーズに対処するための新規標的化処置オプションを表し、安全性及び有効性データの全体はこの希少進行性消耗性疾患を罹患している患者についての好ましいベネフィット-リスクプロファイルを実証する。

40

【0136】

1.2 臨床有効性の背景及び概要

[0153] ペグジルアルギナーゼ(Co-Arg1-PEG, AEB1102)は、天然酵素と比較して向上した安定性、より強力な触媒活性、及び延長された半減期を有するコバルト置換ペグ化ヒト組換えアルギナーゼ1酵素である。ペグジルアルギナーゼは、過剰の血漿アルギニンをアルギナーゼ1の天然分解産物オルニチン及び尿素に開裂させる。

【0137】

[0154] ARG1-Dは、アルギニン及びその代謝産物の増加に伴う希少消耗性進行性遺伝性神経毒性代謝疾患であり、クオリティオブライフの顕著な低減、罹患率の増加、及び若年死を伴う(Diez-Fernandez 2018; Schlune 2015; Summar 2013; Wa

50

isbren 2018)。

【0138】

[0155] 遺伝性の肝臓酵素欠損及び血液中のアミノ酸蓄積に関して、別の遺伝性代謝疾患、フェニルケトン尿症 (PKU) とアルギナーゼ1欠損症 (ARG1-D) との類似性が存在する。フェニルケトン尿症は、十分に理解されているわけではないが、処置されないまま又は処置不十分な場合に慢性神経及び精神疾患をもたらす高レベルの循環アミノ酸フェニルアラニン (Phe) をもたらす肝臓中のフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (PAH) の欠損症である。処置は、Phe血漿レベルを低下させて臨床アウトカムを改善することにフォーカスされる。ペグバリアーゼは、現在の処置オプションでは血液Pheレベルを制御することができていないPKU患者における重要なアンメットニーズの対処を支援する承認された新規酵素置換療法である。

10

【0139】

[0156] PKUと同様、ARG1-Dにおいて、肝臓中の酵素欠損は、現在のスタンダードオブケアで処置された場合に痙縮、歩行障害、歩行困難、並びに発育及び認知能力障害をもたらす高い血漿及び組織レベルのアルギニンをもたらす。同様に、ARG1-Dを有する患者における酵素置換療法として使用されることが意図されるペグジルアルギナーゼ、ヒトアルギニン代謝酵素は、過剰の血漿アルギニンをアルギナーゼ1の天然分解産物オルニチン及び尿素に開裂させる。治療法の目的は、血中アルギニン濃度を $< 200 \mu\text{M}$ に低下させて過剰アルギニン、アルギニンに由来する過剰グアニジノ化合物 (GC) の毒性影響、及び一酸化窒素代謝の調節不全を最小化することである (Palynziq USP I)。

20

【0140】

[0157] ARG1-Dの兆候は幼児期早期に現れることが多く、それとしては神経筋及び神経認知欠陥が挙げられる。臨床像は最終的に際立って等しく、痙縮、歩行障害、歩行困難、並びに発育及び認知能力障害により特徴付けられ、一部の患者は発作を有するが、症状の時間枠及び進行の変動が患者間で観測されている (De Deyn 1997; Marescau 1990; Waisbren 2018)。

【0141】

[0158] アルギニン及びその代謝産物の上昇は、疾患兆候及び進行への主たる寄与因子であると考えられている (De Deyn 1997; Marescau 1990; Waisbren 2018)。

前臨床モデルは、ARG1-Dマウスノックアウトモデルの運動皮質の遺伝子発現プロファイリングを介して、アルギナーゼ欠損症が出生後の中枢神経系発達の間皮質脊髄路の脱髄を助長し、運動皮質中のシナプス密度が変更されることを示している。いくつかの他の疾患は、多発性硬化症及び遺伝性痙性対麻痺を含む複数の病因を介して痙縮と髄鞘形成損失との相関を示す。まとめると、文献知見は、ARG1-Dの神経学的兆候の主たるドライバーとしてのアルギニンと後続の代謝産物蓄積の両方の重要性を支持し、中枢神経系異常を改善するためのオリゴデンドロサイトの機能回復のためにARG1の酵素投与又は肝臓発現を介して神経障害を好転させるためのアルギニンの低減の有効性を説明する。

30

【0142】

[0159] この疾患の神経筋合併症はホールマーク特徴であり、典型的には幼児期早期に見られる下肢痙縮は移動能力及び平衡を障害し、歩行及び階段の上りの困難を伴う歩行障害をもたらす。患者は、典型的には何らかの形態の下肢痙縮を発現し、およそ60%~75%が初回発現で痙縮を有し、それは延長されたフォローアップにつれて増加する (Carvalho 2012; Huemer 2016)。この進行性痙直型両麻痺は、不動、日常生活の活動実施の不能の増加、及び介助者の負担の増加をもたらす。

40

【0143】

[0160] 現在、血漿アルギニンを顕著に低減させるARG1-Dの処置のための承認された治療法は存在せず、食事介入は処置ガイドラインにより指定される目的をほとんど達成せず、疾患進行の継続をもたらす。ペグジルアルギナーゼは、ARG1-Dを罹患し

50

ている患者についてのアンメットメディカルニーズに対処するための新規標的化処置オプションを表す。24～120週間超の継続期間に及ぶペグジルアルギナーゼについての有効性データの全体は、ほとんどの患者について治療ガイドランス($< 200 \mu\text{M}$)を満たし、又は超過し、正常レベル($40 \sim 115 \mu\text{M}$)以内の持続的な血漿アルギニンレベルを達成することにより有効性の実質的根拠を実証し、この超希少疾患における試験レベルでの、より重要には個々の対象レベルでの移動能力の改善は臨床的に有意義であった。

【0144】

診断

【0161】 診断は、定型的に利用可能な血漿アルギニンアセスメント又は遺伝子分析を用いて容易に行うことができる (Haeberle 2012 ; Haeberle 2019)。他の発育疾患、例えば、脳性麻痺又は遺伝性痙攣性対麻痺との症状の重複に起因して診断の遅延が生じ得る (Carvalho 2012)。

10

【0145】

現在のスタンダードオブケア

【0162】 ARG1-Dを有する患者におけるアルギニンレベルを有効に低減させることが公知の薬理学的薬剤は存在せず、酵素欠損を特異的に標的化する薬剤はいずれの国においても承認されていない。現在の治療法としては、アルギニンレベルを穏やかに低下させる低タンパク質食が挙げられ、一部の患者、これには神経筋機能の改善が伴う (Haeberle 2012 ; Huemer 2016 ; Lambert 1991 ; Prasad 1997)。ペグジルアルギナーゼは、ARG1-Dに対する最初の潜在的な酵素療法を表す。文献は、厳密な食事タンパク質制限で達成される血漿アルギニンレベルの穏やかな低下が疾患兆候の改善をもたらし得ることを示し；しかしながら、血漿アルギニンを $< 200 \mu\text{M}$ に低減させるという現在推奨される処置目的は達成困難であり、それは部分的には、アルギニンレベルを正常範囲以内又はその付近に低減させるための厳密な食事の厳守が困難であるためである (Haeberle 2012 ; Huemer 2016 ; Lambert 1991 ; Prasad 1997 ; Burrage 2015)。したがって、ペグジルアルギナーゼを用いる血漿アルギニンレベルの実質的低下は、ARG1-Dを有する患者における神経筋、神経認知、及び/又は適応行動の悪化の進行を緩徐化又は停止させる潜在性を有する。

20

【0146】

【0163】 ARG1-Dの現在の処置は、生涯の食事タンパク質制限を介する血漿アルギニンレベルの低下にフォーカスされる。タンパク質摂取量は、タンパク質生合成及び成長を維持するために要求される最小量に限定される。典型的には、食事タンパク質の半分以上が、アルギニン不含必須アミノ酸 (EAA) 混合物の形態で与えられる。このような食事改変は血漿アルギニンレベルの穏やかな低減をもたらし得るが、レベルはほとんどの患者において顕著に上昇したままであり、それはアルギニンフラックスが全身タンパク質代謝回転に大きく依存的であり、食事摂取量による影響は最小であるという事実に起因する可能性が高い (Wu 1998)。さらに、食事は不快であり、特に成長期の幼児において維持及び管理が困難である。アンモニアレベル、並びにしたがってARG1-Dを有する一部の患者において生じる高アンモニア血症のエピソードの数及び重症度の制御を支援するためにアンモニアスカベンジャーを使用することができる。肝臓移植は、一部の患者において疾患正常化を達成することが報告されており、この介入での限定的成功にもかかわらず、移植はほんのわずかの患者にのみ利用可能であり、実質的な死亡及び罹患のリスクをはらむ。

30

40

【0147】

アンメットメディカルニーズ

【0164】 アルギニンレベルを有効に低下させ、又は正常範囲以内への低減を高頻度で達成し、正常アルギニンレベルの生涯の維持を促進し得るアルギナーゼ1を欠損する患者のための処置オプションの欠落は、新たな治療法のアンメットニーズを強調する。このような治療薬の開発は、アルギニン及びその代謝産物の神経毒性効果への曝露を最小化し、これらの患者における正常な神経認知及び神経筋発育の潜在性を提供する試行において有

50

用であり得た (Amayreh 2014)。

【0148】

1.3 試験集団の選択

選択基準

[0165] 試験の選択について、対象は以下の基準の全てを満たすことを要求された：

1. 対象及び/又は親/保護者が、ICF及び実施計画書に列挙される要求及び制限の順守を含む書面によるインフォームドコンセント/アセントを提供した。

2. 以下の1つ：血漿アルギニンレベルの上昇、病原性バリエーションをもたらす突然変異分析、又はRBCアルギナーゼ活性を含む医療記録に文書化されたARG1-Dの現在の診断。この試験へのエントリーについて、対象は以下の血漿アルギニン基準も満たさなければならなかった：

a. ランダム化来院（来院1、試験1日目）前のスクリーニング期間中の血漿アルギニンの全ての測定値の平均が $250 \mu\text{M}$ であった。

b. 対象が再スクリーニングされた場合、適格性アセスメントについて検討された唯一の値が当スクリーニング期間におけるものであった。

3. 対象は、インフォームドコンセント/アセントの日に 2歳齢であった。

4. 対象は、主たる副次/他の副次エンドポイントに含められる1つのアセスメントの少なくとも1つの構成要素の臨床的に有意義な対象内変化（臨床的応答）についてアセスメント可能であった。

5. 対象が実施計画書に提示された食事情報に従ってその食事を維持し得た、すなわち、天然タンパク質及びEAA補給物を含むタンパク質消費量の現在のレベルを維持し得たことの、試験責任医師及び/又は栄養士からの文書化された確定を受けている。

6. アンモニアスカベンジャー療法、抗てんかん薬、及び/又は痙縮の医薬（例えば、バクロフェン）を受けた対象は、ランダム化前少なくとも4週間その医薬の安定用量を受けており、試験の二重盲検期及び盲検フォローアップ期の間安定用量を受け続ける意思があった。

7. 女性及び男性対象であった。妊娠可能性のある女性対象は、試験処置薬の最初の用量を受ける前のスクリーニング期間中の血清妊娠テストの陰性、及び1回目用量の日の1回目用量前の尿妊娠テストの陰性を有した。対象（男性又は女性）が妊娠をもたらし得る性行為を行った場合、その男性若しくは女性は不妊手術をしており、閉経後（別の医学的原因なしで12か月間無月経又はホルモン避妊もホルモン療法も使用しない女性における閉経後範囲の高い濾胞刺激ホルモンレベル）であり、又は試験中及び最後の試験医薬投与後少なくとも30日間、産児制限の高度に有効な方法を使用することに同意した。高度に有効な避妊方法としては、排卵の阻害を伴う組み合わせ（エストロゲン及びプロゲステロン含有）ホルモン避妊；排卵の阻害を伴うプロゲステロン単独ホルモン避妊；子宮内器具；子宮内ホルモン放出系；又は禁欲（試験処置を伴う全リスク期間中に異性間性交を控える）が挙げられた。

【0149】

除外基準

[0166] 以下の基準のいずれかを満たす対象は、試験から除外した：

1. 試験医薬の1回目用量が投与される前6週間以内に高アンモニア血症エピソード（対象が $100 \mu\text{M}$ のアンモニアレベルと、入院又は緊急治療室管理を要求する高アンモニア血症に関連する1つ以上の症状を有した事象と定義）を有した。

2. 1回目用量前3週間以内に抗感染療法を要求する活動性感染を有した。

3. ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎、又はC型肝炎の既知の活動性感染を有した。

4. Gillette機能的アセスメント質問票（GFAQ）に基づきアセスメントされる不能又はGFAQに基づく1のスコアのいずれかとして定義される極度の移動能力欠陥を有した。

5. 試験責任医師の見解において、試験順守又はデータ解釈を妨害する他の医学的病態又は合併症（例えば、要求される試験アセスメントを妨げる重度知的能力障害）を有した。

- 6 . ペグジルアルギナーゼを用いる事前の介入試験に参加した。
- 7 . 試験責任医師の判断において、対象を許容不可能な A E のリスクに晒すポリエチレングリコール (P E G) に対する過敏症の病歴を有した。
- 8 . 対象が、試験の D B 若しくは盲検フォローアップ期の中にボツリヌス毒素含有レジメンを開始するボツリヌス毒素含有レジメン又は計画で処置されており、又はこの試験における試験処置薬の 1 回目用量前 1 6 週間以内に痙縮関連合併症の手術若しくはボツリヌス毒素処置を受けた。
- 9 . 別の治療薬臨床試験に現在参加しており、又はこの試験における試験処置薬の 1 回目用量前 3 0 日 (又は 5 半減期のいずれか長い方) 以内に任意の被験薬を受けた。
- 1 0 . 事前の肝臓又は造血細胞移植手順。

10

【 0 1 5 0 】

1 . 4 試験目的及びエンドポイント

[0 1 6 7] この試験の全体的な目的は、 A R G 1 - D 及び高アルギニン血症を有する小児及び成人対象の処置のためのペグジルアルギナーゼの長期 I V 及び S C 投与の安全性、忍容性、及び有効性を確認することであった。試験目的及びエンドポイントを以下の表 1 に提示する。この試験は、ペグジルアルギナーゼの対象の I D M 計画との組み合わせの効果をアセスメントするためにデザインした。

【 0 1 5 1 】

20

30

40

50

【表 4】

表1

目的	エンドポイント
主要	
血漿アルギニン濃度の統計的に有意な減少に基づきプラセボに対するペグジルアルギナーゼの有効性を実証すること	24週間の試験処置後の血漿アルギニンのベースラインからの変化
主たる副次	
主たる移動能力アウトカム尺度に基づきプラセボに対するペグジルアルギナーゼの有効性を実証すること	<ul style="list-style-type: none"> 2MWTにおける24週目のベースラインからの平均変化 GMFM-88パートEにおける24週目のベースラインからの平均変化
副次	
プラセボに対するペグジルアルギナーゼの臨床及び生化学的有効性をさらに実証すること	
エンドポイントアルギニン値が200 μ Mの標的ガイダンス未満に収まる対象の比率に関してペグジルアルギナーゼをプラセボと比較すること	対象を、24週間の試験処置後にそのエンドポイントアルギニン値が<200 μ Mである場合にレスポンドとみなし、そうでなければ非レスポンドとみなす
エンドポイントアルギニン値が40-115 μ Mの正常範囲以内に収まる対象の比率に関してペグジルアルギナーゼをプラセボと比較すること	対象を、24週間の試験処置後にそのエンドポイントアルギニン値が正常範囲(≥ 40 μ M- ≤ 115 μ M)内である場合にレスポンドとみなし、そうでなければ非レスポンドとみなす
オルニチン及びグアニジノ化合物の変化についてペグジルアルギナーゼをプラセボと比較すること	24週間の試験処置後のオルニチン及びグアニジノ化合物のベースラインからの変化
移動能力の他の態様に関してペグジルアルギナーゼをプラセボと比較すること	<ul style="list-style-type: none"> GMFM-88パートDにおける24週目のベースラインからの平均変化 FMA (FMS及びGFAQ)における24週目のベースラインからの平均変化
適応行動に関してペグジルアルギナーゼをプラセボと比較すること	VABS-IIにおける24週目のベースラインからの平均変化
ペグジルアルギナーゼの安全性及び免疫原性を評価すること	AE及びADAを収集した
ペグジルアルギナーゼのPKプロファイルをさらに特徴付けすること	PK及びPDデータを分析した

10

20

30

40

【 0 1 5 2 】

1 . 5 全般的試験デザイン及び計画

【0168】 この試験（試験300A）は、ペグジルアルギナーゼの安全性及び有効性を評価するためにデザインされ、ARG1-Dを有するおよそ30人の対象において実施することが計画された多施設ランダム化二重盲検（DB）プラセボ対照試験であり、試験の総継続期間は、対象当たりおよそ178週間であると予測された。この試験は、以下からなるものであった：

1 . 全ての必要な情報を収集して対象が試験適格性基準を満たすことを確保し、ベースライン血漿アルギニンデータを確立し、規定食データを収集し、食事日誌を使用して規定食

50

の厳守を決定するための3～4週間の継続期間のスクリーニング期間。

2. 24週間のランダム化DB処置期間。

3. 全ての対象が活性ペグジルアルギナーゼを受けた最大およそ150週間のオープンラベル長期継続(LTE)期間。処置の最初の8週間は、ランダム化期間に関連する試験データが非盲検化前に収集されることを確保するように盲検のままにすべきであった。

【0153】

【0169】 全てのスクリーニングアセスメントの完了及び試験適格性の確定後、24週間の二重盲検処置期間中にペグジルアルギナーゼの毎週IV注入とIDM又はプラセボと個別化疾患管理(IDM)を受けるように対象を処置に2:1の比でランダム化した。

【0154】

【0170】 試験の24週間の二重盲検処置期間の完了時、全ての適格対象は8週間の盲検フォローアップ処置期間を開始し、その間に全ての対象はペグジルアルギナーゼを受けた。最初にペグジルアルギナーゼにランダム化された対象は、24週間の二重盲検処置期間中に対象が受けた最適化用量(臨床的に適応である場合には調整が許容された)を受けた。24週間の二重盲検処置期間中に最初にプラセボにランダム化された対象は8週間のDB処置期間を0.10mg/kgの用量で開始し、それはアルギニンレベルに基づきLTE期間中に調整が許容された。

【0155】

【0171】 盲検LTE期間の最初の8週間後、対象は、試験責任医師及び試験依頼者が承認した場合、毎週皮下(SC)投与によるペグジルアルギナーゼを受けるオプションを有した。最初の4回のSC用量は、試験実施施設で与えた。初回のmg/kg SC用量はIV用量と同じであることが許容され、アルギニンレベルに基づき調整することができた。後続のSC用量は、試験依頼者と協議した試験責任医師の見解において安全で適切とみなされた場合、適切に訓練された在宅医療従事者により試験実施施設外で投与することができた。LTE期間中、全ての対象は、毎週のペグジルアルギナーゼとIDMを受けた。

【0156】

試験デザインスキーム

【0172】 試験デザインスキームを図1Aに提示する。主たる人口統計及びベースライン臨床的特徴を図1Bに提示する。

【0157】

【0173】 合計32人の患者を登録した(ペグジルアルギナーゼ、n=21; プラセボ、n=11)。患者は人種的及び民族的に多様であり; およそ30%がヒスパニック系又はラテン系であった。ランダム化来院前のスクリーニング期間中の血漿アルギニンの全ての測定値の平均は、250µMであった。全ての患者を食事タンパク質制限で管理した。痙縮は患者の65.6%(n=21/32)において明らかであり、GMFCSレベル>2の機能障害は患者の>50%において明らかであった。アンモニアスカベンジャー療法、抗てんかん薬、及び/又は痙縮の医薬(例えば、バクロフェン)を受ける対象は、ランダム化前少なくとも4週間その医薬の安定用量を受けており、試験の二重盲検期及び盲検フォローアップ期間に安定用量を受け続ける意思があった。

【0158】

個別化疾患管理

【0174】 この試験は、ペグジルアルギナーゼの、典型的には厳密なタンパク質制限及びEAA補給を伴う規定食及び/又はアンモニアスカベンジャーの使用を含む対象のIDM計画との組み合わせの効果のアセスメントするためにデザインした。

【0159】

【0175】 対象は、規定タンパク質の量及び規定EAAの量及び/又はアンモニアスカベンジャー医薬の規定用量の使用を適宜含む、試験参加前のスクリーニング期間中に実証された安定的なIDM計画を有した。対象は、試験のDB期の一貫した食事タンパク質摂取量を維持する意思があり、維持が可能であった。対象及び/又はその介助者は、そ

10

20

30

40

50

うする明確な医学的理由が存在しない限り、試験のDB期間にそのIDMを改変しないように試験責任医師及び栄養士により助言された。IDMの順守は、電子症例報告書(eCRF)に収集した。

【0160】

[0176] 対象は、試験の24週間のランダム化期間及びオープンラベル期間の最初の8週間を含む盲検期間の全継続期間、安定的で一貫した食事を有するように要求された。一貫した食事は、規定された天然タンパク質医療食EAA補給物及び/又はアンモニアスカベンジャーの使用、並びにカロリー摂取量が、ベースラインから15%超変化しない食事と定義した。ベースラインからの15%超のあらゆる規定変化を文書化した。

【0161】

処置薬の投与

[0177] 全てのスクリーニングアセスメントの完了及び試験適格性の確定後、24週間のDB処置期間中にペグジルアルギナーゼの毎週IV注入とIDM又はプラセボとIDMを受けるように対象を処置に2:1の比でランダム化した。

【0162】

[0178] 試験の24週間のDB処置期間の完了時、全ての適格対象は8週間の盲検フォローアップ処置期間を開始し、その間、全ての対象はペグジルアルギナーゼを受けた。

【0163】

[0179] 最初にペグジルアルギナーゼにランダム化された対象は、24週間のDB処置期間中に対象が受けた最適化用量(臨床的に適応である場合には調整が許容された)を受けた。24週間のDB処置期間中に最初にプラセボにランダム化された対象は、0.10mg/kgの用量のペグジルアルギナーゼに移行した8週間の盲検処置期間を開始し、それはアルギニンレベルに基づきLTE期間中に調整した。全ての対象は、LTE期間におけるペグジルアルギナーゼ投薬の開始前にその最終DBアセスメント(すなわち、24週目アセスメント)を有した。

【0164】

[0180] 盲検LTE期間の最初の8週間後、対象は、試験責任医師及び試験依頼者が承認した場合、SC投与によるペグジルアルギナーゼを受けるオプションを有した。最初の4回のSC用量は、試験実施施設で与えるべきであった。初回のmg/kg SC用量は、IV用量と同じであった。後続のSC用量は、試験依頼者と協議した試験責任医師の見解において安全で適切とみなされた場合、適切に訓練された在宅医療スクエア従事者により試験実施施設外で投与することが許容された。LTE期間中、全ての対象は、ペグジルアルギナーゼとIDMを受けた。

IV投与に使用された配合物の単位用量強度は、1mg/mlであった。SC投与に使用された配合物の単位用量強度は、5mg/mlであった。ペグジルアルギナーゼは、コバルト置換ペグ化組換えヒトアルギナーゼ1である。ペグジルアルギナーゼは、50mMのNaCl、1mMのK₂HPO₄、4mMのKH₂PO₄、及び1.5%w/vのグリセロール中で配合される。非鎮静性抗ヒスタミン薬の前投薬が投薬の開始30分前に推奨された。開始用量は0.10mg/kgであり;薬学的応答に基づき用量調整が可能であった。IV注入時間はおよそ30分間である。

【0165】

用量選択

[0181] ペグジルアルギナーゼにランダム化された対象について、0.10mg/kgの毎週IV開始用量を、この用量が標的集団の大多数において十分に忍容され、血漿アルギニン制御の所望レベルを提供することが予測されることを示す利用可能な安全性、PK、PD、及び臨床結果(試験101Aから)に基づき選択した。

【0166】

[0182] 試験101Aにおける最終用量は、試験を完了した14人の対象についてデータベースロック時に0.04~0.20mg/kgであった。最終用量の中央値は0.09mg/kgであり;したがって、この試験における0.10mg/kgの開始用量を

10

20

30

40

50

、有効で十分に忍容される用量の代表であるとして選択した。用量改変は、血漿アルギニンレベルに基づき行った。一般に、投薬 168 時間後の対象の血漿アルギニンレベルが 50 ~ 150 μ M の範囲外である場合に用量を改変した。

【0167】

有効性のアセスメント

【0183】 ペグジアルギナーゼの有効性を、血漿アルギニンレベルの変化の大きさ、発生、及び継続期間、並びに以下の臨床アウトカムアセスメントにより測定した：

- ・神経学的及び神経筋兆候
- ・適応行動変化
- ・介助者及び臨床医の変化及び重症度の全般的心象並びに出口インタビュー
- ・他の臨床アウトカム、例えば、発作及び高アンモニア血症エピソードの頻度
- ・神経認知、発育、及びクオリティオブライフの尺度
- ・オルニチン及びグアニジノ化合物並びに他の探索的バイオマーカー（すなわち、グアニジノ酢酸、 γ -N-アセチルアルギニン、 β -ケト- γ -グアニジノバレリン酸、アルギニン酸、クレアチンなど）

10

【0168】

【0184】 身体検査で実施された神経学的検査に加え、神経学的及び神経筋機能のいくつかのアセスメントをテストした：2 MWT、機能的移動能力アセスメント（FMA；機能的移動能力スケール [FMS] 及び GF AQ）、9 ホールペグボードテスト、GMFM-D 及び GMFM-E、並びに改変アシュワーススケール（MAS）。

20

【0169】

【0185】 血漿アルギニン、オルニチン、及びグアニジノ化合物の分析のための血液サンプルを回収した。測定されるべきグアニジノ化合物は、グアニジノ酢酸、 γ -N-アセチルアルギニン、 β -ケト- γ -グアニジノバレリン酸、アルギニン酸、及びクレアチンを含んだ。

【0170】

脳波

【0186】 臨床的に明白な発作に加え、高頻度の異常脳波（EEG）活動が、ARG1D を有する患者において観測されている（Carvalho 2012；Huemer 2016；De Deyn 1997）。脳波検査は、脳内の電気活動を評価するために使用されるテストである。EEG は、頭皮表面から金属電極及び導電媒質によりピックアップされた後に記録される交流タイプの電気活動と定義される（Teplan 2002）。脳波結果は、ARG1D を有する患者のかなりの比率で異常であると示されており、EEG 記録は、緩徐な広汎性活動及び全般化てんかん性活動を示している（Carvalho 2012；De Deyn 1997）。

30

【0171】

【0187】 この試験において、全ての対象はベースライン及びフォローアップルーチン（すなわち、非睡眠、歩行、又はビデオテレメトリー）外来 EEG 記録について同意した。

【0172】

【0188】 脳波（EEG）は、全ての対象についてスクリーニング及び 24 週目に実施した。EEG 結果は、正常、臨床的に有意でない（NC S）異常、又は臨床的に有意な（CS）異常と解釈した。結果が CS 異常と報告された場合、異常を記録した。

40

【0173】

【0189】 CS 異常の結果報告で EEG が異常を発現する対象を DB 分析期間のためにリスト化した。これらのデータについて他の概略報告もリストも作成しなかった。

【0174】

臨床検査機関アセスメント

【0190】 以下の表 2 に示される一連の臨床マーカーを全ての試験対象についてアセスメントした。

【0175】

50

【表 5】

表2

パネル	検査
血液学	RBC、WBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、WBC白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、及び好塩基球）、血小板数、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球容積、平均血小板容積、並びにRBC分布幅。
血清化学	ナトリウム、カリウム、塩化物、重炭酸塩、カルシウム、リン酸塩、BUN、クレアチニン、グルコース、ラクテートデヒドロゲナーゼ、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、総タンパク質、及びアルブミン。
他のバイオマーカー	成長ホルモン、IGF-1。 ベースラインのみ: S-トランスチレチン/プレアルブミン; S-トランスフェリン/TIBC、sRBP。
アルギニン、オルニチン、グアニジノ化合物	アルギニン、オルニチン、グアニジノ酢酸、 α -N-アセチルアルギニン、 α -ケト- δ -グアニジノバレリン酸、アルギニン酸、クレアチン、ホモアルギニンなど。
アミノ酸	タウリン、アスパラギン酸、ヒドロキシプロリン、トレオニン、セリン、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、プロリン、グリシン、アラニン、シトルリン、バリン、メチオニン、シスチン、イソロイシン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、 α -アミノ-n-酪酸、トリプトファン、リジン、及びヒスチジン。
アンモニア（各施設検査機関）	血漿アンモニアをベースラインで、及び試験全体にわたり規則的な間隔で測定した。このサンプルの不安定性に起因してサンプルを各施設検査機関による回収直後に分析した。
検尿	外観、グルコース、ケトン、血液、タンパク質、硝酸塩、ビリルビン、比重、pH、及び白血球エステラーゼ。血液、微量タンパク質、又は白血球エステラーゼについて陽性である場合、顕微鏡観察を含めた。
凝固	aPTT、PT/INR。
妊娠テスト	スクリーニング及び試験終了来院時に妊娠可能性のある全ての女性対象について血清妊娠テストを中央検査機関により実施した。血清又は尿妊娠テストを各施設検査機関においてアセスメントのスケジュールに記載される他の来院時に示されるとおり実施した。試験中の任意の時点で確定した妊娠テスト陽性を有した対象をさらなる試験処置薬投与から中止させ、妊娠アウトカムについて追跡した。
RBC中の突然変異分析及びアルギナーゼ活性	RBC中のアルギナーゼ1遺伝子の突然変異分析及びアルギナーゼ活性を、全ての対象について中央検査機関においてアセスメントした。突然変異分析は、現地又は各国の法律又は規制に従って全ての対象について要求された。対象の医療記録が事前の突然変異分析の結果を含有した場合、それで十分であった。一部の国は別個の任意選択のコンセント/アセントを要求し得;対象がコンセント/アセントを出さなかった場合、依然として対象を試験に登録することができた。
フェニルブチレート代謝産物分析	フェニルブチレート代謝産物分析のためのサンプルをベースライン時及び任意の高アンモニア血症エピソード中に回収した。

10

20

30

40

【 0 1 7 6 】

50

【表 6】

パネル	検査
血清トリプターゼ及び血清補体C3	血清トリプターゼ及び血清補体C3をベースライン時及び過敏性反応の事象において中央検査機関において測定した。サンプルを反応開始の3及び24時間後に得た。
ADA	ADAのためのサンプルをアセスメントのスケジュールに従ってベースライン時及び試験全体にわたる規則的間隔で投与前に回収した。過敏性反応の事象においては、追加のADAサンプルを事象時に、及びその後臨床的に適合である場合に採取した。
PK	ペグジルアルギナーゼレベルの決定のためのサンプルを回収した。結果は試験の完了まで盲検のままにすべきであった。

10

略語: ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; ALP=アルカリホスファターゼ; aPTT=活性化部分トロンボプラスチン時間; AST=アスパルテートアミノトランスフェラーゼ; BUN=血中尿素窒素; IGF 1=インスリン様成長因子1; INR=国際標準比; PK=薬物動態; PT=プロトロンビン時間; RBC=赤血球; sRBP=血清レチノール結合タンパク質; TIBC=総鉄結合能; WBC=白血球。

【0177】

個別化疾患管理計画（及び3日間の食事記録日誌）

20

【0191】 現在の推奨される疾患管理アプローチは、厳密なタンパク質制限及びEAA補給及び/又はアンモニアスカベンジャーの使用のフレームワークを含む。これらの疾患管理の側面は、血漿アルギニンレベルを低減させ、高アンモニア血症を回避しながら適切な成長及び発育のためのタンパク質の適切な摂取量を確保するために異なる構成成分の増減により各患者について個別化される。一般的なガイドラインは、ARG1-Dを有する患者のための食事が天然食料資源からのおよそ50%及びアミノ酸サプリメントからのおよそ50%のタンパク質を含むことを示唆する。この推奨は、臨床的に適応である場合には特定の対象に適切なIDM目的を達成するように調整することができた。

【0178】

【0192】 対象は、試験全体にわたり処置試験責任医師により登録前に規定されたIDMレジメンを維持した。規定されたIDMレジメンは、試験責任医師の見解において臨床的に適応でなければ試験中に改変することを許容されなかった。IDMのあらゆる変更についての論拠並びにあらゆる大規模な（ベースラインの $\pm 15\%$ ）規定変化の日付及び性質をeCRFに記録した。

30

【0179】

【0193】 対象は、試験のランダム化DB及びLTE期間の8週間の盲検期間の全期間、そのベースラインレベルと一貫した食事タンパク質摂取量レベルを維持することが要求された。一貫した食事は、規定及び消費される天然インタクトタンパク質、医療食EAA、及びカロリーがベースラインから $\pm 15\%$ である食事と定義した。

【0180】

【0194】 対象及び/又はその介助者には、スクリーニング及びベースライン期間中、並びにDB6、12、18、及び24回目来院の前に全ての診療所来院前3日間連続で試験対象による全ての食事摂取量（天然食料、医療食/EAA、及びEAA補給物）を記録するように指示した。これらの来院時、規定IDMレジメンも記録した。EAAの最終用量の日付及び時間を3日間の食事記録日誌の各日について記録した。

40

【0181】

既往歴

【0195】 アルギナーゼ欠損症に加え、最も高頻度に報告される既往歴としては、認知障害、高アンモニア血症、発育遅延、及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加が挙げられ、それらはARG1-Dにおける一般的な臨床所見である。プラセボ群の対象と比

50

較して多くの比率のペグジルアルギナーゼ群の対象が、高アンモニア血症の既往歴（すなわち、処置前）を有した。発育遅延及び認知障害は、プラセボ群よりも低い比率のペグジルアルギナーゼ群の対象において報告された（処置前）。

【0182】

[0196] 一般に、試験前に最も一般に使用される医薬は、ARG1-Dのスタンダードオブケアがタンパク質制限食であるため、食事サプリメント、必須アミノ酸フォーミュラ、ビタミン及びミネラルであった。一般にアンモニアレベルを管理するためにアンモニアスカベンジャーが服用され、他の疾患症状を管理するための医薬が服用された。

【0183】

[0197] 全体として、32人全ての対象（100%）が、試験中に併用薬を受けた（表3）。最も高頻度に使用された併用薬は、アンモニアスカベンジャーの安息香酸ナトリウム及びフェニル酪酸グリセロールであった。安息香酸ナトリウム又はフェニル酪酸グリセロールのいずれかを使用した対象の比率は、ペグジルアルギナーゼ群とプラセボ群との間で類似した。全体として、ペグジルアルギナーゼ処置群（95.2%、N=20）及びプラセボ群（81.8%、N=9）のほぼ全ての対象が試験中にアンモニアスカベンジャーを受けた。

10

【0184】

[0198] ペグジルアルギナーゼ及びプラセボ群の両方で高頻度に使用される他の医薬としては、必須アミノ酸フォーミュラ、パクロフェン、イブプロフェン、パラセタモール、ビタミン及びミネラル食料サプリメント、並びにセチリジンが挙げられた。

20

【0185】

30

40

50

【表 7】

表3 併用薬の概要 - ≥2人の対象により報告された好ましい名称及び対応するATCクラス

ATCクラス 好ましい名称	ペグジラルギ ナーゼ (N=21) n (%)	プラセボ (N=11) n (%)	全体 (N=32) n (%)
任意の併用薬	21 (100)	11 (100)	32 (100)
アミド	2 (9.5)	5 (45.5)	7 (21.9)
リドカイン	2 (9.5)	4 (36.4)	6 (18.8)
アミノ酸及び誘導体	3 (14.3)	1 (9.1)	4 (12.5)
アミノ酸及び誘導体	2 (9.5)	0	2 (6.3)
アミノ酸/炭水化物/ミネラル/ビタミンの 組み合わせ	14 (66.7)	7 (63.6)	21 (65.6)
アミノ酸NOS/炭水化物NOS/脂肪 NOS/ミネラルNOS/ビタミンNOS	3 (14.3)	2 (18.2)	5 (15.6)
アミノ酸/炭水化物/ミネラル/ビタミンの 組み合わせ	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
Cyclinex 2	4 (19.0)	2 (18.2)	6 (18.8)
Dialamine	2 (9.5)	2 (18.2)	4 (12.5)
EAA	6 (28.6)	2 (18.2)	8 (25.0)
アミノエルキルエーテル	4 (19.0)	1 (9.1)	5 (15.6)
ジフェニルヒドラミン	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
アニリド	10 (47.6)	3 (27.3)	13 (40.6)
アセトアミノフェン	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
パラセタモール	6 (28.6)	2 (18.2)	8 (25.0)
電解質溶液	1 (4.8)	2 (18.2)	3 (9.4)
塩化ナトリウム	0	2 (18.2)	2 (6.3)
脂肪/炭水化物/タンパク質/ミネラル/ビ タミンの組み合わせ	1 (4.8)	2 (18.2)	3 (9.4)
アミノ酸NOS/炭水化物NOS/脂肪 NOS/ミネラルNOS/タンパク質NOS/ビ タミンNOS	1 (4.8)	2 (18.2)	3 (9.4)
一般栄養素	7 (33.3)	1 (9.1)	8 (25.0)
一般栄養素	3 (14.3)	0	3 (9.4)
栄養素NOS	3 (14.3)	1 (9.1)	4 (12.5)

10

20

30

40

【 0 1 8 6 】

50

【表 8】

ATCクラス 好ましい名称	ベグジラルギ ナーゼ (N=21) n (%)	プラセボ (N=11) n (%)	全体 (N=32) n (%)
H2受容体アンタゴニスト	2 (9.5)	3 (27.3)	5 (15.6)
ファモチジン	0	3 (27.3)	3 (9.4)
Pepcid [ファモチジン]	2 (9.5)	0	2 (6.3)
インフルエンザワクチン	5 (23.8)	2 (18.2)	7 (21.9)
インフルエンザ	3 (14.3)	0	3 (9.4)
マルチビタミンとミネラル	6 (28.6)	3 (27.3)	9 (28.1)
ミネラルNOS/ビタミンNOS	6 (28.6)	2 (18.2)	8 (25.0)
他の抗てんかん薬	5 (23.8)	3 (27.3)	8 (25.0)
Keppra [レベチラセタム]	3 (14.3)	1 (9.1)	4 (12.5)
全身使用のための他の抗ヒスタミン薬	3 (14.3)	1 (9.1)	4 (12.5)
デスロラタジン	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
他の中枢作用剤	4 (19.0)	3 (27.3)	7 (21.9)
バクロフェン	4 (19.0)	3 (27.3)	7 (21.9)
栄養素の他の組み合わせ	3 (14.3)	2 (18.2)	5 (15.6)
クレアチン	3 (14.3)	0	3 (9.4)
栄養素の他の組み合わせ	0	2 (18.2)	2 (6.3)
他のウイルスワクチン	6 (28.6)	4 (36.4)	10 (31.3)
Covid-19ワクチン	2 (9.5)	2 (18.2)	4 (12.5)
Pfizer BioNTech Covid-19ワクチン	1 (4.8)	2 (18.2)	3 (9.4)
Sars-Cov-2ワクチン	2 (9.5)	0	2 (6.3)
広域スペクトルペニシリン	2 (9.5)	3 (27.3)	5 (15.6)
アモキシシリン	1 (4.8)	3 (27.3)	4 (12.5)
ピペラジン誘導体	7 (33.3)	6 (54.5)	13 (40.6)
セチリジン	6 (28.6)	5 (45.5)	11 (34.4)
プロピオン酸誘導体	7 (33.3)	3 (27.3)	10 (31.3)
イブプロフェン	4 (19.0)	3 (27.3)	7 (21.9)
プロトンポンプ阻害剤	1 (4.8)	5 (45.5)	6 (18.8)
ランソプラゾール	1 (4.8)	2 (18.2)	3 (9.4)
オメプラゾール	0	2 (18.2)	2 (6.3)
第二世代セファロスポリン	0	2 (18.2)	2 (6.3)

10

20

30

40

【 0 1 8 7 】

50

【表 9】

ATCクラス 好ましい名称	ペグジルアルギ ナーゼ (N=21) n (%)	プラセボ (N=11) n (%)	全体 (N=32) n (%)
セフォキシチン	0	2 (18.2)	2 (6.3)
セロトニン(5-HT₃)アンタゴニスト	0	4 (36.4)	4 (12.5)
オンダンセトロン	0	3 (27.3)	3 (9.4)
非経口栄養液	5 (23.8)	5 (45.5)	10 (31.3)
デキストロース	2 (9.5)	2 (18.2)	4 (12.5)
グルコース	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
SMOf lipid	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
非経口栄養液	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
置換アルキルアミン	3 (14.3)	2 (18.2)	5 (15.6)
クロルフェニラミン	3 (14.3)	2 (18.2)	5 (15.6)
種々の消化管及び代謝産物	20 (95.2)	9 (81.8)	29 (90.6)
Buphenyl	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
Pheburane	3 (14.3)	0	3 (9.4)
Ravicti	10 (47.6)	5 (45.5)	15 (46.9)
安息香酸ナトリウム	10 (47.6)	5 (45.5)	15 (46.9)
フェニル酪酸ナトリウム	2 (9.5)	2 (18.2)	4 (12.5)
ビタミンD及び類似体	10 (47.6)	3 (27.3)	13 (40.6)
コレカルシフェロール	3 (14.3)	1 (9.1)	4 (12.5)
Uvedose	3 (14.3)	1 (9.1)	4 (12.5)

10

20

30

【0188】

1.6 有効性の評価

【0199】 試験は、2期間、プラセボ対照二重盲検期間及びLTE期間から構成される。

【0189】

主要エンドポイント

【0200】 ペグジルアルギナーゼで処置された対象は、平均血漿アルギニンの急速で持続的な減少を有し、1週目に降下が見られ、12週目までに正常限界以内になり、それは24週目まで持続された。プラセボ群の平均血漿アルギニンはほとんど変化しなかった（図3A）。24週目、プラセボ群の平均血漿アルギニンの448.82 μMと比較してペグジルアルギナーゼ群の平均血漿アルギニンは105.49 μMであった。ペグジルアルギナーゼでの処置は、プラセボと比較して6週目から開始するアルギニンの有意な減少（すなわち、値 < 200 μM）をもたらし、処置の24週目まで維持された。

40

【0190】

主要エンドポイント分析

【0201】 主要分析は、反復測定混合効果モデル(MMRM)法を使用した。対数変換血漿アルギニンデータを分析において使用した。1人の対象が24週目前にドロップアウトし；対応する欠測24週目データは、最終観測値での補完(last observation carried forward)(LOCF)アプローチを使用して代入した。ベースライン時、幾何平

50

均 (SD) 血漿アルギニンレベルは、ペグジルアルギナーゼ群 (354.0 μ M [SD 1.30 μ M]) においてプラセボ群 (464.7 μ M [SD 1.21 μ M]) よりも低かった。ペグジルアルギナーゼでの処置は、プラセボと比較して6週目から開始する血漿アルギニンの有意な低減 ($p < 0.0001$) をもたらし、処置の24週目まで維持された。24週目、ペグジルアルギナーゼは、プラセボと比較して平均血漿アルギニンの76.7%の低減を実証した。

【0191】

[0202] 個々の対象ごとの血漿アルギニンの低減のアセスメントにおいて、ペグジルアルギナーゼ群のほぼ全ての対象 (95%、N = 20) がプラセボ群と比較して24週目に血漿アルギニンの有意な変化を有した (図2)。

10

【0192】

主たる副次エンドポイント

a. 2分間歩行テスト

[0203] 2分間歩行テスト (2MWT) は、6分間バージョンの短縮改変である (例えば、National Institutes of Health [NIH] Toolbox運動ドメイン - 2MWT [Bohannon 2014])。続いてAmerican Thoracic Society (2002)により定義される標準化方法を行った。2MWTの結果を、メートルでの完歩距離及びベースラインからのパーセント変化として記録した。

【0193】

[0204] ペグジルアルギナーゼで処置された対象は、プラセボ群と比較して2MWTの改善を実証した。ベースライン時、ペグジルアルギナーゼを受けた対象についての2分間にわたる平均 (SD) 歩行距離は109.0メートル (SD 55.76メートル) で、プラセボを受けた対象の99.9メートル (SD 38.61メートル) と比較して長かった。24週目、ペグジルアルギナーゼ群の2分間にわたる平均 (SD) 歩行距離は115.9メートル (SD 51.81) であり、ベースラインからの2.7メートルの差を表す102.3メートル (SD 51.10) のプラセボ群の平均歩行距離と比較してベースラインからの7.3メートルの増加を表した。ペグジルアルギナーゼ及びプラセボ群間の2MWTのLS平均差についてのベースラインから24週目までの変化 (5.5メートル) は統計的有意性を満たさなかったが ($p = 0.5961$) (図4A)、これはペグジルアルギナーゼ群の対象がプラセボ群の対象よりも大きい改善を有することを示した (図4A及び4B)。

20

30

【0194】

[0205] 利用可能なベースライン及び24週目のデータ (N = 29) を用いた個々の対象ごとの2MWTのベースラインからの変化のアセスメントにおいて、プラセボ群 (40%、N = 4) と比較して大きい比率のペグジルアルギナーゼ群の対象 (52.6%、N = 10) が2MWT距離のベースラインからの変化の改善を有し、改善の大きさは一般にプラセボ群に対してペグジルアルギナーゼ群の対象が大きかった。

【0195】

b. 粗大運動機能尺度 - 88パートE

[0206] 粗大運動機能尺度 - 88 (GMFM - 88、GMFMとも称される) は、ある運動を開始及び完了する対象の能力を観測することにより粗大運動機能を評価するためにデザインされた臨床尺度である。この試験のため、領域D及びEのみをアセスメントした。スコアリングシステムを、熟練観測者により2つの領域：立位 (パートD) 並びに歩行、走行、及びジャンプ (パートE) をカバーするGMFMの各項目について使用した。

40

【0196】

[0207] ペグジルアルギナーゼで処置された対象は、プラセボ群と比較してGMFM - Eの改善を実証した。ベースライン時、ペグジルアルギナーゼ群の対象についての平均 (SD) GMFM - Eスコアは (48.3 [SD 19.93]) であり、プラセボ群において (46.5 [SD 24.56]) であった。24週目、ペグジルアルギナーゼ群の (SD) GMFM - Eスコアの平均 (SD) は52.0 (SD 21.27) であり、ベース

50

ラインからの 0.4 (51.10) の減少を表すプラセボ群の 46.71 (SD 25.71) の平均 (SD) スコアと比較してベースラインからの 4.2 点の増加を表した。ペグジルアルギナーゼ及びプラセボ群間の GMFM - E スコアの LS 平均差についてのベースラインから 24 週目までの変化は 4.6 点であり、改善の傾向 ($p = 0.1087$) を表した (図 5 A)。

【0197】

[0208] 個々の応答を、GMFM - E のウォーターフォールプロット及びベースラインからの 24 週目の変化でまとめる (図 5 B)。プラセボ群 (54.5%、 $N = 6$) と比較して類似の比率のペグジルアルギナーゼ群の対象 (55.0%、 $N = 11$) が GMFM - E のベースラインからの変化の改善を有したが、改善の大きさは一般にプラセボ対象と比較してペグジルアルギナーゼ対象において大きかった (図 5 B)。

10

【0198】

[0209] 個々の対象ごとの GMFM - E のベースラインからの変化のアセスメントにおいて、プラセボ群 (54.5%、 $N = 6 / 10$) と比較して類似の比率のペグジルアルギナーゼ群の対象 (55.0%、 $N = 11 / 20$) が GMFM - E スコアのベースラインからの 24 週目の変化の改善を有したが、改善の大きさは一般にプラセボ群に対してペグジルアルギナーゼ群の対象が大きかった。

【0199】

c. 200 μ M 未満 ($< 200 \mu$ M) のアルギニン値に基づくレスポナー

[0210] ペグジルアルギナーゼで処置された対象は、プラセボ群と比較して処置ガイドラインを満たす血漿アルギニンレベルの改善を実証した。現在のガイドラインは、200 μ M 未満の血漿アルギニンの処置目的を推奨する。この目的を達成し得る対象 (レスポナー) の比率を処置群ごとにアセスメントした。プラセボ群のゼロと比較してペグジルアルギナーゼ群の 21 人の対象の 19 人 (90.5%) がアルギニン値 $< 200 \mu$ M を達成して 24 週間の処置後にレスポナーであった (表 4)。

20

【0200】

30

40

50

【表 1 0】

表4 二重盲検期間中のアルギニン値<200 μMを有するレスポナーの比率

	ペグジルアルギナーゼ (N=21) n (%)	プラセボ (N=11) n (%)
12週目		
時点のアルギニン値<200 μM		
レスポナー	20 (95.2)	0
非レスポナー	1 (4.8)	11 (100)
p値 - フィッシャーの正確 検定 ^a	<0.0001	-
24週目		
時点のアルギニン値<200 μM		
レスポナー	19 (90.5)	0
非レスポナー	2 ^b (9.5)	11 (100)
p値 - フィッシャーの正確 検定 ^a	<0.0001	-

10

20

【0201】

d. 正常範囲 (40 ~ 115 μM) 以内のアルギニン値に基づくレスポナー

【0211】 ペグジルアルギナーゼ群の対象は、プラセボ群と比較して正常アルギニンレベルをもたらす血漿アルギニンレベルの改善を示した。現在のガイドラインは、200 μM未滿の血漿アルギニンを推奨する一方、正常範囲内の値の達成は重要な治療目的である。この処置目的を達成し得る対象の比率を処置群ごとにアセスメントした。24週目、ペグジルアルギナーゼ群の対象の90.5%が正常範囲以内のアルギニン値を達成してこの応答基準を満たし、プラセボ群の対象はこの応答基準を満たさなかった(表5及び図3B)。

30

【0202】

40

50

【表 1 1】

表5 二重盲検期間中の正常範囲(40-115 μM)以内のアルギニン値を有するレスポナーの比率

	ペグジルアルギナーゼ (N=21) n (%)	プラセボ (N=11) n (%)
12週目のアルギニン値 40-115 μM		
レスポナー	18 (85.7)	0
非レスポナー	3 (14.3)	11 (100)
p値 - フィッシャーの正確検定 ^a	<0.0001	
24週目のアルギニン値 40-115 μM		
レスポナー	19 (90.5)	0
非レスポナー	2 (9.5)	11 (100)
p値 - フィッシャーの正確検定 ^a	<0.0001	

10

20

【0203】

e . 24週目のオルニチン及びグアニジノ化合物の変化

【0212】 ベースラインのオルニチン値及びベースラインからの変化を図6に提示し、ベースラインのグアニジノ化合物値及びベースラインからの変化を図7～10に提示する。

30

【0204】

【0213】 オルニチン及び尿素は、尿素サイクルの最終ステップにおけるアルギナーゼIによるアルギニンの加水分解の産物である。オルニチンレベルは一般に、ARG1-Dを有する対象において、アルギニンからそれを変換するために利用可能な酵素アルギナーゼIの欠落に起因して低い。ベースラインからのオルニチンの変化のまとめを図6に提示する。

【0205】

【0214】 ペグジルアルギナーゼで処置された対象は、平均血漿オルニチンの急速で持続的な増加を有し、増加は1週目に見られ、12週目のレベルまで改善を継続し、それは24週目まで持続された。ベースライン時、ペグジルアルギナーゼ群のオルニチンレベルの中央値は32.1 μM であり、プラセボ群においては29.2 μM であった。ペグジルアルギナーゼで処置された対象は、プラセボ群の最小変化と比較して1週目にオルニチンの増加を有し、それはさらなる投薬につれて増加し続けた(図6)。ペグジルアルギナーゼでの処置は、プラセボと比較して6週目から開始するオルニチンの有意な増加($p < 0.0001$)をもたらし、処置の24週目まで維持された。24週目、ペグジルアルギナーゼ群の平均オルニチンレベルは67.7 μM であり、プラセボと比較して平均オルニチンの106.9%の増加を実証した。6週目から開始し、処置の24週目まで維持され、ペグジルアルギナーゼ群の平均オルニチンレベルは少なくとも60 μM であった。

40

50

【0206】

f. アルギナーゼ - 1 欠損症におけるグアニジノ化合物

[0215] グアニジノ化合物 (GC) は、アルギニン代謝の直接及び間接産物であり、一般に ARG1 - D において上昇する。これらの化合物は、ARG1 - D において高アルギニン血症に加えて病態生理学的変化、例えば、発作及び肝機能不全に寄与し得るが、正確な機序は依然として完全には理解されていない (Deshmukh 1991 ; Franzoi 2018 ; Yu 2013)。

【0207】

[0216] グアニジノ化合物、一酸化窒素、及びホモアルギニン濃度の異常は、Arg - 1 D における病態生理学的役割を担うことに関与するとされている。グアニジノ化合物の上昇は、高アルギニン血症を罹患している動物及びヒトにおいて観測されている。これらは、アルギニン：グリシンアミジノトランスフェラーゼ反応を介するアルギニンレベルの上昇から生じる。グアニジノアセテートのようなグアニジノ化合物はてんかん誘発性であることが示されており、これらの患者における神経学的機能障害及びてんかんの原因となり得る。

10

【0208】

[0217] ベースライン時、グアニジノ化合物の血漿レベルは処置アーム間で類似したが、アルファ - ケト - グアニジノバレリン酸及びアルファ N - アセチルアルギニンの値がペグジルアルギナーゼ群において徐々に高くなった。ペグジルアルギナーゼ群のアルギニン酸、グアニジノ酢酸、アルファ - ケト - グアニジノバレリン酸、及びアルファ N - アセチルアルギニンの中央値は、ペグジルアルギナーゼ群においてそれぞれ 2.5 μ M、3.1 μ M、4.6 μ M、及び 1.1 μ M であり、プラセボ群においてそれぞれ 2.8 μ M、3.5 μ M、5.4 μ M、及び 1.7 μ M であった。

20

【0209】

[0218] ペグジルアルギナーゼ群については、4 つ全ての GC のレベルの減少が 1 週目から開始して観測され、二重盲検期間の 24 週目まで経時的に維持された (それぞれ図 7、図 8、図 9、図 10)。一方プラセボ群については、4 つ全ての GC のレベルが経時的に変動したが、24 週目までベースラインレベルと類似のままであった。ペグジルアルギナーゼでの処置は、プラセボと比較して 6 週目から開始する GC の有意な減少 (p 値範囲：0.0059 ~ < 0.0001) をもたらし、処置の 24 週目まで維持された。24 週目、ペグジルアルギナーゼは (プラセボと比較して) GC の 50% ~ 70% の低減を実証し、血漿アルギニンのレベルの低減を伴った。6 週目から開始し、処置の 24 週目まで維持され、ペグジルアルギナーゼ群の平均アルファ N - アセチルアルギニンレベルは 0.5 μ M 未満 (24 週目に 0.3 μ M) に減少され；ペグジルアルギナーゼ群の平均アルファ - ケト - グアニジノバレリン酸レベルは 2 μ M 未満 (24 週目に 1.3 μ M) に減少され；ペグジルアルギナーゼ群の平均アルギニン酸レベルは 1 μ M 未満 (24 週目に 0.7 μ M) に減少され；ペグジルアルギナーゼ群の平均グアニジノ酢酸レベルは 2 μ M 未満 (24 週目に 1.7 μ M) に減少された。

30

【0210】

[0219] g. 腎障害におけるグアニジノ化合物

40

[0220] 疾患が腎障害を引き起こす場合、毒性グアニジノ化合物が患者中に蓄積し得る。シトルリンから産生されるアルギニンは、大部分が腎臓に由来する。アルギニンは、臓器間の連携を要求するグアニジノ化合物生合成に関与する。腎不全において、シトルリンは腎障害に比例して血漿中で蓄積し得る。したがって、アルギニン及びグアニジノ化合物代謝の障害がいくつかの組織中で予測される。

【0211】

[0221] Levillain et al は、損傷 (左) 及び健常 (右) 腎臓中の同時のアルギニン及びグアニジノ化合物代謝の測定を可能とする腎動脈枝の結紮に基づく腎摘出術のモデルを使用した。

【0212】

50

【0222】いくつかのグアニジノ化合物の代謝及び/又は組織含量がかく乱された。実験的に証明された毒素 - ケト - - グアニジノバレリン酸及びグアニジノコハク酸 (G S A) が損傷腎臓中で蓄積した。腎摘出術は、筋及び肝臓中のグアニジノ化合物レベル及び代謝にも影響した。したがって、腎代謝及び機能 (すなわち、腎損傷) の障害は、毒性グアニジノ化合物の蓄積をもたらし得る。

【0213】

【0223】神経毒性物質グアニジノアセテートが正常レベルを超えて蓄積する場合、それが発作を引き起こす根拠も存在する。同様に、患者血漿中の低減グアニジノアセテートレベルは、G A A のてんかん誘発性効果の低減と関連するとされている。グアニジノアセテートが錐体外路運動障害の発症における病原性役割を担う根拠も存在する。

10

【0214】

【0224】尿毒症毒素が C N S 損傷及び神経変性に直接又は間接的に寄与する可能性が高いことも長きにわたり認識されている (Arnold et al)。

【0215】

【0225】慢性腎疾患 (C K D) を有する患者は、高頻度で神経学的合併症を罹患している。尿毒症性脳症は、急性又は慢性腎不全から生じる毒素の蓄積により引き起こされる脳機能障害である。グアニジノ化合物、例えば、グアニジノコハク酸 (G S A)、メチルグアニジン、グアニジン及びクレアチニンは長きにわたり尿毒症性脳症に関与するとされており、それらは尿毒症患者の血清、脳及び脳脊髄液中で上昇することが示されている。これらの化合物は、実験環境において痙攣を誘導することが公知である。

20

【0216】

【0226】C K D の診断及び管理に関して、E E G 所見は、E E G 変化の程度が脳症の重症度と相関するため診断上有用であり得る。尿毒症性神経障害における E E G の典型的な特徴、例えば、過剰のデルタ及びシータ波を伴うアルファリズムの減速は非特異的であることが多い。E E G 上の三相性の鋭波の存在は、代謝性脳症の特異的特徴とみなされる。三相波は、典型的には尿毒症 g (uraemic g) において見られる。

【0217】

h . 他の障害

【0227】続発的な G A A の増加は、アルギニン血症、S - アデノシルホモシステインヒドロラーゼ欠損症 (S A H H 欠損症)、及びコバラミン障害において実証される。アルギニン補給は、軽度の G A A 増加に寄与することも公知である。脳症。

30

【0218】

i . グアニジノアセテートメチルトランスフェラーゼ (G A M T) 欠損症におけるグアニジノ化合物

【0228】グアニジノアセテートメチルトランスフェラーゼ (G A M T) 欠損症 (M I M 6 0 1 2 4 0) は、クレアチン合成の常染色体劣性先天異常であり、クレアチン欠損並びに脳及び体液中のグアニジノアセテート (G A A) の顕著な蓄積を生化学的に反映し、それは肉体的又は精神的な能力障害、例えば、全般的発育遅滞/知的能力障害 (D D / I D) てんかん、運動障害、言語又は言語発達遅滞、及び行動上の問題をもたらす。罹患者は、言語表現の顕著な機能障害、自閉症特徴、並びにてんかん及び運動障害を含む種々の神経学的兆候を示す。罹患者における G A A は、神経毒性であると考えられている。

40

【0219】

【0229】グアニジノアセテート (G A A) レベルを低減させるための方針としては、アルギニン制限食を介する基質喪失及び高用量 L - オルニチン補給を介するアルギニングリシンアミジノトランスフェラーゼ (A G A T) 活性の競合阻害が挙げられる。A G A T は、G A A 合成を担う酵素である。アルギニン摂取量を低減させ、全身アルギニン利用率を低下させることを目的とする医療食が G A A レベルの低下及び高い G A A レベルに伴う疾患兆候の改善において有効であることが示されているが、要求される食事は多数の理由から問題を抱える。

【0220】

50

j . S - アデノシルホモシステインヒドロラーゼ欠損症におけるグアニジノ化合物

【0230】 A H C Y 遺伝子は、S - アデノシルホモシステインのアデノシン及びホモシステインへの加水分解を触媒するS - アデノシルホモシステインヒドロラーゼ (E C 3 . 3 . 1 . 1) をコードする。グアニジノアセテートは、S - アデノシルホモシステインヒドロラーゼ欠損症において上昇することが観測される。

【0221】

k . 粗大運動機能尺度パートD (G M F M - D) の変化

【0231】 ベースライン時、平均 (S D) G M F M - D スコアはペグジルアルギナーゼ群の対象について28.0点 (S D 9.61) であり、プラセボ群の対象について29.5点 (S D 12.42) であった。24週目、平均 (S D) G M F M - D スコアはペグジルアルギナーゼ群において30.5点 (S D 10.09) であり、プラセボ群において28.2点 (S D 13.28) であった。この変化は、ペグジルアルギナーゼ群の対象における数値改善を実証した。

10

【0222】

【0232】 個々の応答を、G M F M - D のウォーターフォールプロット及びベースラインからの24週目の変化でまとめる (図11) 。プラセボ群 (54.5%、N = 6) と比較して多い比率のペグジルアルギナーゼ群の対象 (65.0%、N = 13) が、G M F M - D スコアにおいてベースラインからの24週目の平均変化の改善を有し、改善の大きさは一般にプラセボ対象に対してペグジルアルギナーゼ対象において大きかった。

20

【0223】

l . アルギニン及び臨床アウトカム個々の及び複合的応答

【0233】 評価可能な対象内の、24週間の処置後のアルギニンレベルの正常化及び機能アセスメントの複合を考慮して、対象レベルにおける及び全体としての応答は、プラセボと比較してペグジルアルギナーゼで処置された対象に有利な示差的応答を実証した。

【0224】

【0234】 アルギニンレベルの正常化の閾値を満たし、2 M W T、G M F M - E、及びG M F M - D における応答の基準を満たした対象を表すヒートマップを展開してアルギニンレベルの低減と臨床アウトカムとの関係の特徴付けした (図12) 。ペグジルアルギナーゼ処置群において、応答について評価可能である、正常化アルギニンレベルを有する17人の対象の13人が有意義な臨床改善の基準を満たす1つ以上のアセスメントを有した一方、プラセボ群の対象は、正常化アルギニンレベルと対応する臨床改善を有さなかったが、9人の評価可能な対象の4人が1つのアセスメントドメインにわたり臨床的に有意義な改善を有した。ペグジルアルギナーゼ群においては悪化無関係、及び悪化なしでそれぞれ臨床的応答の2つの基準を満たす8及び6人の対象が存在し、プラセボ群では0人の対象であった。

30

【0225】

m . 改変アシュワーススケールを使用する痙縮及び他の神経学的 / 神経筋兆候の尺度の改善

【0235】 改変アシュワーススケール (M A S) は、中枢神経系病変を有する対象の痙縮をアセスメントするために開発され、痙縮に起因する関節に関する受動運動への耐性を測定するために使用される。このスケールは、0 (痙縮なし) ~ 4 (完全な硬直) のスコアリングスケールを利用する。したがって、M A S スコアの減少は痙縮の改善を示す。平均M A S 下半身スコアは、スコア値 > 0 を有する全ての筋群についての値の平均と定義された。

40

【0226】

【0236】 ベースライン時、平均 (S D) M A S 下半身スコアはペグジルアルギナーゼ群において0.77 (S D 1.076) であり、プラセボ群において0.25 (S D 0.433) であった。24週目までに、プラセボと比較してペグジルアルギナーゼ群の数値改善が存在した。ペグジルアルギナーゼ群及びプラセボ群の対象についてのM A S 下半身スコアのベースラインからの平均変化は、それぞれ - 0.16 (S D 0.519) 及び -

50

0.03 (SD 0.056)であった。これらの改善されたスコアは、ペグジルアルギナーゼ群のベースライン痙縮を有する5人の対象の4人が改善を実証した一方、プラセボ群においては2人の対象の1人のみが改善を示したことを示す。

【0227】

n. 患者の栄養管理

【0237】 尿素サイクル異常症 (UCD) についての臨床研究はタンパク質忍容性のか
なりの変動を明らかにしており、年齢、性別、及び遺伝子型の全てがこの変動に寄与する
。極めて制限された食事を要求する重度型を有する患者とは対照的に、最軽症型のUCD
を有する患者は通常食を忍容し得る。UCDを有する患者のための処置の目的は、栄養管
理及び薬物療法で正常血漿アンモニア及びアミノ酸濃度を維持することである。UCDの
栄養療法は、必須及び条件付き必須アミノ酸の適切な摂取量を確保するためのEAA混合
物が補給されたタンパク質制限食からなる。全ての年齢に必要なタンパク質の正常な代謝
回転を可能とすること、及び体タンパク質の正味の異化を予防することの両方のために十
分なタンパク質不含エネルギーを投与しなければならない。

10

【0228】

【0238】 長期管理は、尿素サイクル上の窒素負荷を最小化することを求める。各患者
により忍容される天然タンパク質の量は、個々に、アンモニアに対する増減により決定し
なければならない。WHO国際連合食糧農業機関 (Food and Agriculture Organiza
tion) は、指針として使用することができる年齢調整平均として算出される「タンパク
質摂取量の安全レベル」を設定している。より低いタンパク質摂取量が依然として適切で
あり得るが、個別化された過剰制限は成長を減弱させ、代謝不安定性を引き起こし得る。
摂取量が低すぎる場合、追加の補給が適用され得る。適切なエネルギー供給は、異化及び
その結果の高アンモニア血症を予防することも保証しなければならない。FAO/WHO/U
NU 2007 Report (Harberle et alに由来する図13にまとめられる) をエネルギー
摂取量の指針として使用することができる。低減した移動能力を有する患者は、より低い
エネルギー消費量、及びしたがってより低いエネルギー必要量を有する。

20

【0229】

【0239】 必須アミノ酸 (不可欠アミノ酸としても公知) は、ヒト及び他の脊椎動物が
代謝中間体から合成することができないアミノ酸である。これらのアミノ酸は、外部食か
ら供給しなければならない。それというのも、ヒト身体はそれらのアミノ酸を合成するた
めに要求される代謝経路を欠くためである。個人の代謝状態に応じて変動が考えられるが
、9つの必須アミノ酸: フェニルアラニン、バリン、トリプトファン、トレオニン、イソ
ロイシン、メチオニン、ヒスチジン、ロイシン、及びリジンが存在する。これらの必須ア
ミノ酸は、単一の天然存在タンパク質資源、例えば、動物ベースの栄養資源から得ること
ができる。不可欠アミノ酸としても公知の非必須アミノ酸は、食事から除外することができ
る。ヒト身体は、必須アミノ酸のみを使用してそれらのアミノ酸を合成することができる
。

30

【0230】

【0240】 EAA及び他の必須栄養素の補給は、天然タンパク質忍容性が低すぎて正常
な成長及び代謝安定性を達成することができない場合に要求される。現在、天然タンパク
質忍容性を増加させる方法は存在しない。

40

【0231】

【0241】 UCDについての典型的な補給アプローチは、総タンパク質摂取量の20~
30%をEAAサプリメントとして提供することである。しかしながら、ARGD1患者
についてのタンパク質制限はより厳密である可能性が高く、EAAのサプリメントは総タ
ンパク質の最大50%であり得る。EAAは、均等分割用量として3又は4回の主な食事
で与えて利用を向上させ、窒素過剰負荷を予防することができる。

【0232】

【0242】 標準的な健常成人の代謝状態からの逸脱は、窒素平衡であるために標準的必
須アミノ酸だけでないアミノ酸を要求する代謝状態に身体を晒し得る。小児及び幼児も標

50

準的必須アミノ酸だけでないアミノ酸を要求し得る。一般に、必須アミノ酸と非必須アミノ酸との最適比は、個人間で異なる生理学的必要性（異なる疾患状態を含む）に依存的な平衡を要求する。

【0233】

【0243】 個々の変動が存在するものの、世界保健機関（World Health Organization）は、1日当たり0.66g/kgの平均総タンパク質必要量、1日当たり約0.18g/kgの不可欠アミノ酸及び1日当たり0.48g/kgの可欠アミノ酸の摂取量を推定している。

【0234】

【0244】 タンパク質嫌悪は、UCDの共通特徴である。UCDの新生児症状は、通常、正常な妊娠及び分娩の完了時の出生後最初の24～48時間後に発現する。一般的な主症状は、食欲不振、嘔吐、倦怠感、低血圧、呼吸困難、過敏、及び発作である。重度の神経学的症状の発現後に得られた詳細な病歴が重度の事前に認識されないタンパク質嫌悪を明らかにした患者が報告されている。多くの幼児には、出生後最初の数年間は偏食の摂食行動が認められる。野菜についてより多くの問題を抱える傾向があるほとんどの「正常な」偏食の幼児と対照的に、UCDを有する幼児はタンパク質嫌悪を発現し、特に肉、卵、及び乳製品に関して偏食するが果実及び野菜は好む。患者における代謝悪化は、規定食の非順守に起因して生じ得る。好物の断念を渋ること、患者の家族による不十分な承諾、又は重度のピアプレッシャーのために患者が推奨よりも多くのタンパク質を摂食し得ることが示唆されている。

【0235】

o. 食事記録

【0245】 試験登録前、32人全ての対象における疾患管理は、ARG1-D管理についての現在のガイドラインと一貫した食事タンパク質制限及びアミノ酸補給での処置を含んだ。施設には、対象の食事タンパク質摂取量についてのベースラインの15%以内への変化を最小化して試験全体にわたり可能な限り安定的な食事を保持するように指示した。

【0236】

【0246】 ベースライン時の総規定タンパク質（天然及びEAAタンパク質を含む）の中央値は処置群間で類似であった一方、総規定カロリーの中央値はプラセボ群に対してペグジラルギナーゼ群において低かった。ベースライン時の総消費カロリー及び総消費タンパク質（天然及びEAAタンパク質を含む）の中央値は、プラセボ群よりもペグジラルギナーゼ群において低かった。

【0237】

【0247】 12週目から24週目までの総規定EAAタンパク質及び総消費EAAタンパク質の中央値についてのベースラインからの変化は、両方について0.0であった。

【0238】

【0248】 総規定天然タンパク質のベースラインからの変化の中央値は、12及び24週目に両方の処置群について0.0グラムであった。12及び24週目からの総消費天然タンパク質の中央値についてのベースラインからの変化の小さい変動がペグジラルギナーゼ群（それぞれ-0.2及び-0.5）及びプラセボ群（それぞれ0.1及び0.7）において観測された。

【0239】

p. 食事管理計画（及び3日間の食事記録日誌）

【0249】 全体として、ペグジラルギナーゼ群からのほとんどの対象は、その総消費カロリー、総消費タンパク質/日、及び総消費天然タンパク質の>15%の増加を有し、又は15%以内のままであった。総消費EAAタンパク質について、対象の大多数がベースラインの15%以内のままであった。しかしながら、24週目までに、プラセボと比較して高い比率の対象が、ペグジラルギナーゼ群においてその総タンパク質消費量を15%超だけ増加させた（18.2% [2人の対象] に対する42.9% [9人の対象]）（表6）。より高い比率の対象がより高い総タンパク質摂取量を有するにもかかわらず、対

10

20

30

40

50

象は正常化アルギニンを有し、したがって食事の変化はアルギニンを制御するペグジリアルギナーゼの能力に負の影響を与えなかった。

【 0 2 4 0 】

【 表 1 2 】

表6 食事管理のまとめ

タンパク質尺度 週	ペグジリアルギ ナーゼ (N=21) n (%)	プラセボ (N=11) n (%)	合計 (N=32) n (%)
総消費カロリー			
12週目			
>15%の増加	7 (33.3)	2 (18.2)	9 (28.1)
+/- 15%以内	7 (33.3)	6 (54.6)	13 (40.6)
>15%の減少	1 (4.8)	1 (9.1)	2 (6.3)
24週目			
>15%の増加	8 (38.1)	2 (18.2)	10 (31.3)
+/- 15%以内	8 (38.0)	6 (54.5)	14 (43.8)
>15%の減少	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
総消費EAAタンパク質/日 (g)			
12週目			
>15%の増加	0	0	0
+/- 15%以内	13 (61.9)	8 (72.7)	21 (65.6)
>15%の減少	1 (4.8)	1 (9.1)	2 (6.3)
24週目			
>15%の増加	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
+/- 15%以内	10 (47.6)	7 (63.6)	17 (53.1)
>15%の減少	3 (14.3)	1 (9.1)	4 (12.5)
総消費天然タンパク質/日 (g)			
12週目			
>15%の増加	6 (28.6)	4 (36.4)	10 (31.3)
+/- 15%以内	5 (23.3)	4 (36.4)	9 (28.1)
>15%の減少	4 (19.0)	1 (9.1)	5 (15.6)
24週目			
>15%の増加	8 (38.1)	4 (36.4)	12 (37.5)
+/- 15%以内	8 (38.1)	5 (45.5)	13 (40.6)
>15%の減少	2 (9.5)	0	2 (6.3)
総消費タンパク質/日 (g)			

10

20

30

40

【 0 2 4 1 】

50

【表 1 3】

タンパク質尺度 週	ベグジルアルギ ナーゼ (N=21) n (%)	プラセボ (N=11) n (%)	合計 (N=32) n (%)
12週目			
>15%の増加	6 (28.6)	3 (27.3)	9 (28.1)
+/- 15%以内	6 (28.5)	6 (54.6)	12 (37.5)
>15%の減少	3 (14.3)	0	3 (9.4)
24週目			
>15%の増加	9 (42.9)	2 (18.2)	11 (34.4)
+/- 15%以内	7 (33.3)	7 (63.7)	14 (43.8)
>15%の減少	2 (9.5)	0	2 (6.3)

注釈: 見出しのNは最大解析対象集団についてのそれぞれの処置群の対象の総数を表す。割合はそれぞれの各処置群の対象の総数に基づく。

10

20

【0 2 4 2】

【0250】 脂肪及び炭水化物と異なり、タンパク質は体内に貯蔵されるではなく、同化（形成）及び異化（分解）の平衡化状態で存在する。高アンモニア血症クライシスはアルギナーゼ欠損症を有する患者において他の尿素サイクル異常症よりも一般的でない一方、それは幼年期及び成人期の全体にわたり依然として生じ得る。ARG1-Dの現在の処置は、生涯の食事タンパク質制限を介して血漿アルギニンレベルを低下させる試行にフォーカスする。タンパク質摂取量は、タンパク質生合成及び成長を維持するために要求される最小量に限定される。

【0 2 4 3】

【0251】 典型的には、食事タンパク質の半分以上は、アルギニン不含必須アミノ酸（EAA）混合物の形態で与えられる。健常者についての典型的な医師推奨タンパク質摂取量は1日当たりおよそ10～53グラムであり一方、アルギナーゼ1欠損症患者についての推奨摂取量は1日当たりおよそ4～40グラム（約25～60%少ないタンパク質）である。血漿アルギニンを目的レベル未満に低下させるほどの厳しいタンパク質制限食の厳守の課題は、患者及びその家族に顕著な負担を強いる。このタイプの食事の厳守は、既に確立された食習慣に起因して困難であり得；摂食障害を悪化させ得；疾患状態をアセスメントするために定期的なフォローアップが要求される。

30

【0 2 4 4】

q . 脳波

【0252】 EEG結果において全体として処置群間に統計的に有意な差は存在しなかったが、個々の患者は改善を示した。ベースライン時、ベグジルアルギナーゼ群からの28.6%（6人の対象）及びプラセボ群からの45.5%（5人の対象）は、1人の対象を除き、臨床的に有意でない異常EEGを有した。ベグジルアルギナーゼ群からの1人の対象は、ベースライン時に異常に臨床的に有意なEEG結果を有した。この対象には、全般化てんかん型放電が認められた。プラセボ群の対象は、臨床的に有意な異常EEGを有しなかった。

40

【0 2 4 5】

【0253】 24週目、異常EEGであるが臨床的に有意でない結果を有するベグジルアルギナーゼ群からの23.8%（5人の対象）及びプラセボ群からの63.6%（7人の対象）が存在した。（臨床的に有意でない）ベースライン異常EEGを有したベグジルア

50

ルギナーゼ群からの3人の対象は24週目に正常EEGにシフトし；臨床的に有意でないベースライン異常EEG結果を有したプラセボ群からの全ての対象は、24週目に臨床的に有意でない異常EEG結果を有した。ペグジルアルギナーゼ群からの1人の対象及びプラセボ群からの2人の対象は、ベースライン時に正常EEG結果を有し、次いで24週目に臨床的に有意でない異常EEG結果を有した。ペグジルアルギナーゼ群からの1人の対象は臨床的に有意な異常EEGを有し、それを病理学的覚醒-睡眠EEGとして記録した。臨床的に有意な異常EEGを有するプラセボ群の対象は存在しなかった。

【0246】

r . 脳波及びグアニジノ化合物

[0254] EEG状態の変化を有した脳波(EEG)患者(とグアニジノ化合物変化の説明)を以下の表7に示す。

【0247】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表7

対象	処置	EEG		NAArg		GVA		AA		GAA	
		0週目	24週目	0週目	24週目	0週目	24週目	0週目	24週目	0週目	24週目
101-0002	ベグジルアルギナーゼ	NCS異常	正常	0.51 - 0.87 (H)	0.10 - 0.14 (N)	7.21 -9.1 (H)	0.96 - 1.91 (H)	3.39 - 4.17 (H)	0.62 - 0.87 (H)	3.43 - 4.13 (H)	0.61 - 2.12 (N)
107-0001	ベグジルアルギナーゼ	NCS異常	正常	0.12 (N)- 2.77 (H)	BL Q- 0.14 (N)	2.24 - 4.57 (H)	0.13 - 1.41 (H)	1.06 - 2.27 (H)	0.11 - 0.36 (H)	1.68 - 2.03 (N)	BL Q- 0.68 (N)
125-0002	ベグジルアルギナーゼ	NCS異常	正常	0.90 - 0.99 (H)	0.13 - 0.23 (N)	3.27 - 5.64 (H)	0.45 - 1.19 (H)	4.69 - 6.80 (H)	0.32 - 0.71 (H)	3.35 - 3.95 (H)	0.70 - 2.29 (N)
129-0001	ベグジルアルギナーゼ	CS異常	NCS異常	1.4- 1.92 (H)	0.25 (N)- 0.53 (H)	3.47 - 5.57 (H)	0.65 - 1.05 (H)	2.11 - 2.81 (H)	0.38 - 0.61 (H)	2.10 - 2.62 (N)	0.58 - 0.63 (N)
147-0002	ベグジルアルギナーゼ	正常	NCS異常	0.12 (N)- 0.34 (H)	0.04 - 0.11 (N)	1.62 - 3.16 (H)	0.33 - 0.73 (H)	1.27 - 2.70 (H)	0.20 - 0.46 (H)	3.05 - 4.36 (H)	0.81 - 2.56 (N)
151-0001	ベグジルアルギナーゼ	正常	CS異常	1.00 - 1.70 (H)	0.13 (N)- 0.35 (H)	4.30 - 9.82 (H)	1.49 - 3.13 (H)	2.39 - 3.54 (H)	0.55 - 1.43 (H)	3.37 - 3.87 (H)	0.33 (L)- 1.27 (N)
124-0002	プラセボ	正常	NCS異常	0.44 - 2.27 (H)	0.74 - 1.81 (H)	0.81 - 4.04 (H)	3.80 - 7.60 (H)	0.67 - 3.19 (H)	2.36 - 3.48 (H)	1.06 (N)- 5.8 (H)	4.51 - 6.34 (H)
157-0001	プラセボ	正常	NCS異常	0.84 - 1.24 (H)	1.00 - 1.34 (H)	3.72 - 4.47 (H)	3.04 - 5.87 (H)	2.35 - 3.09 (H)	1.22 - 3.58 (H)	2.87 (N)- 3.19 (H)	2.51 (N)- 3.60 (H)

* 正常範囲: グアニジノ酢酸 (0.4-3.0 μM)、a-ケト-d-グアニジノバレリン酸 (ULN <0.05 μM)、a-N-アセチルアルギニン (0.025-0.255 μM)、アルギニン酸 (0.025-0.1 μM); 略語: H = 参照範囲超; L = 参照範囲未満。

【0248】

1.7 患者サマリー

[0255] 101-0002:スクリーニング(0週目)時、EEGは臨床的に有意でない(NCS)異常であった。ベグジルアルギナーゼでの処置の24週目後、EEGは正常であった。スクリーニング中、患者は正常範囲を上回るa-N-アセチルアルギニン(NAArg)、アルギニン酸(AA)、及びグアニジノ酢酸(GAA)のレベルを有した。ベグジルアルギナーゼでの処置の24週目、GAA及びNAArgは正常範囲中に低減した。AAは依然として高いとみなされたが、3.39~4.17 μMから0.62~0.87 μMに低減した。GVAは、スクリーニング(0週目)からベグジルアルギナーゼ

10

20

30

40

50

での処置の24週目まで高いままであったが、7.21~9.1 uMから0.96~1.91 uMに低減した。

【0249】

【0256】 107-0001：スクリーニング（0週目）時、EEGは臨床的に有意でない（NC S）異常であった。ペグジルアルギナーゼでの処置の24週目後、EEGは正常であった。スクリーニング時、この患者は0.12（正常）~2.77（高）のNAArgを有した一方、24週目、それはBLQ~0.14 uM（正常）であった。AAはスクリーニング時及び処置の24週目に正常範囲を上回ったままであったが、1.06~2.27から0.11~0.36 uMに低減した。GAAは、全体にわたり正常範囲中であつた（が、1つの測定値は24週目にBLQであった）。GVAは全体にわたり正常範囲を上回ったが、スクリーニング時の2.24~4.57から24週目の0.13~1.41 uMに低減した。

10

【0250】

【0257】 125-0002：スクリーニング時（0週目）、EEGは臨床的に有意でない（NC S）異常であった。ペグジルアルギナーゼでの処置の24週目後、EEGは正常であった。スクリーニング時、患者は正常範囲を上回るNAArg、GVA、AA、及びGAAレベルを有した。処置の24週目、NAArg及びGAAは正常範囲以内であった。AAは正常範囲を上回ったままであったが、4.69~6.80 uMから0.32~0.71 uMに低減した。GVAは正常範囲を上回ったままであったが、スクリーニング時の3.27~5.64から24週目の0.45~1.19に低減した。

20

【0251】

【0258】 129-0001：スクリーニング時、EEGは臨床的に有意な（CS）異常であった一方、ペグジルアルギナーゼ処置の24週目後、EEGは臨床的に有意でない（NC S）異常であった。スクリーニング時、GAAは正常範囲以内であり、それは処置の24週目に維持された。スクリーニング時、NAArg、GVA及びAAのレベルは正常範囲を上回った。処置の24週目、AAは正常範囲を上回ったが、2.11~2.81 uMから0.38~0.61 uMに低減した。処置の24週目、NAArgは正常~高い範囲であり、1.4~1.92（H）uMから0.25（N）~0.53（H）uMに低減した。処置の24週目、GVAは正常範囲を上回ったが、3.47~5.57（H）から0.65~1.05（H）に低減した。

30

【0252】

【0259】 147-0002：スクリーニング時、EEGは正常であった一方、ペグジルアルギナーゼ処置の24週目、EEGは臨床的に有意でない（NC S）異常であった。スクリーニング時、NAArgは0.12（N）から0.34（H）の範囲であった。処置の24週目、NAArgは正常範囲以内であった。スクリーニング時、GAAのレベルは正常範囲を上回った一方、処置の24週目、GAAは正常範囲内であった。スクリーニング時、AAは正常範囲を上回り、24週目にそのままであったが、それはスクリーニング時の1.27~2.7 uMから処置の24週目の0.2~0.46 uMに低減した。GVAは正常範囲を上回ったままであったが、それはスクリーニング時の1.62~3.16から処置の24週目の0.33~0.73に低減した。

40

【0253】

【0260】 151-0001：スクリーニング時、EEGは正常であった一方、ペグジルアルギナーゼでの処置の24週目、EEGは臨床的に有意な（CS）異常であった。スクリーニング時、NAArgは1.00~1.70であった（正常範囲を上回る）。処置の24週目、NAArgレベルは正常~高（0.13（N）~0.35（H））であった。スクリーニング時、AAは正常上限を上回り、処置の24週目後に正常を上回ったままであったが、それは2.39~3.54から0.55~1.43に低減した。スクリーニング時、GAAは3.37~3.87で正常上限を上回った。処置の24週目、GAAは0.33（L）~1.27（N）に低減された。GVAは正常レベルを上回ったが、スクリーニング時の4.30~9.82から処置の24週目の1.49~3.13に低減した

50

【0254】

【0261】 124 - 0002 : スクリーニング時、EEGは正常であった一方、プラセボを受けた24週目、それはNC5異常であった。スクリーニング時、NAArgは正常上限を上回り、プラセボ期間全体にわたり上回ったままであった(0週目0.44~2.27及び24週目0.74~1.81)。AAはスクリーニング時に正常を上回り、プラセボ期間全体にわたり上回ったままであった(0週目0.67~3.19及び24週目2.36~3.48)。GVAはスクリーニング時に0.81~4.04であり、24週目に3.80~7.60であり、すなわち、正常範囲を上回ったままであった。スクリーニング時、GAAは1.06(N)~5.80(H)であり、すなわち、正常~高レベルであった。24週目、GAAは4.51(H)~6.34(H)であり、すなわち、正常範囲を上回った。

10

【0255】

【0262】 157 - 0001 : スクリーニング時、EEGは正常であった一方、プラセボの24週目、それはNC5異常であった。スクリーニング時、NAArg、GVA、及びAAは正常上限を上回り、プラセボ処置の24週目に上回ったままであった。スクリーニング時、GAAは2.63(N)~3.19(H)であり、24週目に2.51(N)~3.6(H)であった。

【0256】

1.8 薬物動態分析

【0263】 適切なPK曝露は、先行試験において観測された用量応答関係と一貫した0.05~0.2mg/kgの用量範囲以内のIV投与で得られた。最大観測ペグジルアルギナーゼ濃度(t_{max})までの時間の中央値は一般に急速に生じ(注入開始後4.7時間)、それはペグジルアルギナーゼの設定0.5時間QW IV注入後に予測されるものであった。IV投与後のペグジルアルギナーゼPK曝露(C_{max} 及びAUC₀₋₁₆₈)は、反復QW投薬(12週目及び24週目)後に定常状態で0.05~0.2mg/kgの用量範囲にわたりほぼ用量比例的に増加した。平均 $t_{1/2}$ はおよそ40時間(範囲:37.3~43時間)であり、それは用量にわたり類似で、単回用量か定常状態でかを問わなかった。定常状態は、利用可能なデータ及びサンプリング時間に基づき12週目又はそれよりも前に達成され;しかしながら、それは理論的には、 $t_{1/2}$ に基づき2週間の一貫したQW投薬後に到達されることが予測される。曝露は1週目に対して12週目及び24週目について相対的に一定であり、毎週投薬後の蓄積については無視可能であった。

20

30

【0257】

1.9 薬力学的分析

【0264】 ペグジルアルギナーゼの $t_{1/2}$ の作用の急速発生は、血漿アルギニンの早期の一貫した持続的な低減をもたらした。投薬後に評価された全ての時点(1週目、12週目及び24週目)で、アルギニンはQW投薬間隔の大多数について正常上限(115µM)未満のままであった。12及び24週目、用量後の血漿アルギニンレベルは全ての対象及び全ての用量について一般にベースライン値よりも低く、1人の対象を除き全ての対象についてガイドライン推奨レベル未満(<200µM)であった。40µM未満の逸脱はIV投薬後早期に観測され、対象の大多数が96時間までに正常範囲に近づき、全ての対象は168時間の時点で40µMを上回るレベルを有する。

40

【0258】

1.10 有効性の結論

二重盲検期間

【0265】 この試験の目的は、血漿アルギニン濃度の統計的に有意な減少及び神経筋アセスメントに基づきプラセボに対するペグジルアルギナーゼの有効性を実証することであった。ペグジルアルギナーゼの急速発生及び持続 $t_{1/2}$ は、プラセボ対照二重盲検期間の24週目までの血漿アルギニンレベルの早期の一貫した持続的な低減及び移動能力の改

50

善をもたらした。

ベースライン時、平均血漿アルギニンはペグジルアルギナーゼ群において $365.44 \mu\text{M}$ [SD 93.682] であり、プラセボ群において 471.74 [SD 79.928] μM であった。24週間後のペグジルアルギナーゼでの処置後、ペグジルアルギナーゼ群の平均血漿アルギニン値は早期の一貫した持続的な低減を実証した。

【0259】

【0266】 血漿アルギニンレベルはプラセボと比較して 76.7% だけ低減され ($p < 0.0001$)、処置ガイドライン以内 ($< 200 \mu\text{M}$) 及び正常レベルの両方に低減された。

【0260】

【0267】 12週目及び24週目、ペグジルアルギナーゼを受けたほぼ全ての対象が血漿アルギニン値 $< 200 \mu\text{M}$ を達成した (95.2% [20/21人] 及び 90.5% [19/21人]、 $p < 0.0001$)。

【0261】

【0268】 12週目及び24週目、ほぼ全ての対象が正常範囲 ($40 \sim 115 \mu\text{M}$) 以内の血漿アルギニン値を達成した (85.7% [18/21人] 及び 90.5% [19/21人]、 $p < 0.0001$)。

【0262】

【0269】 GMFMEにより測定された機能移動能力のベースラインからの平均改善は、プラセボ群の 0.4 の減少と比較してペグジルアルギナーゼ群について24週目に 4.2 ($N = 20$) であった。24週目のLS平均差は 4.6 ($p = 0.1087$) であり、臨床的に有意な改善の傾向を実証した。この改善は、ARG1-Dにこの障害を有する患者における精神測定分析に基づき適用可能である、類似の神経筋疾患を有する患者についての臨床的に意義がある最小差を超過する。

【0263】

【0270】 2MWTにより測定された2分間にわたる平均歩行距離のベースラインからの増加は、二重盲検期間の24週目に実証された。二重盲検期間では、24週目のベースラインからの平均改善は、プラセボ群の 2.3 メートル ($N = 10$) と比較してペグジルアルギナーゼで処置された対象において 7.3 メートル ($N = 19$) であった。ペグジルアルギナーゼ群とプラセボ群との24週目のLS平均差は 5.5 メートルであり、数値改善を表した ($p = 0.5961$)。

【0264】

【0271】 IIのGMFCS分類を有する対象は、プラセボと比較してペグジルアルギナーゼで処置された場合、GMFCSIを有する対象と比較してGMFME及び2MWTの大きい改善を実証した。

【0265】

【0272】 オルニチンの増加及びGCのおよそ $50 \sim 70\%$ の減少がペグジルアルギナーゼで処置された対象における血漿アルギニンの低減に伴い、プラセボ群において有意な変化は記録されなかった。

【0266】

【0273】 GMFMDのベースラインからの平均改善は、プラセボ群の -1.3 と比較してペグジルアルギナーゼ群について24週目に 2.5 ($N = 20$) であり、数値改善と潜在的な臨床的関連を実証した。

【0267】

【0274】 Vineland適応行動 (VABS-II) 複合スコアのベースラインからの平均 (SD) 改善は、24週目にペグジルアルギナーゼ群において 1.4 (SD 16.54) であり、プラセボ群において -1.6 (SD 8.78) であった。24週目のLS平均差は 4.9 であり、ペグジルアルギナーゼに有利な数値改善を示した。

24週目、臨床的応答の基準を満たした適格対象の比率 (ペグジルアルギナーゼについて $N = 17$ 及びプラセボについて $N = 9$) は、プラセボ群と比較してペグジルアルギナーゼ

10

20

30

40

50

において個々の構成要素（2 MWT、GMFM-D、GMFM-E）について高かった。

- 2 MWT、N = 7 の対象が基準を満たした：
 - ペグジラルギナーゼ群：29.4%（N = 5）
 - プラセボ群：2.2%（N = 2）
- GMFM-E、N = 11 の対象が基準を満たした：
 - ペグジラルギナーゼ群：52.9%（N = 9）
 - プラセボ群：18.2%（N = 2）
- GMFM-D、N = 7 の対象が基準を満たした：
 - ペグジラルギナーゼ群：41.1%（N = 7）
 - プラセボ群：0%（N = 0）

10

【0268】

【0275】 任意の個々の構成要素においていかなる応答の悪化もない（応答基準定義1）ともみなされた場合、複合臨床的応答は、任意の単一エンドポイントに対する応答についてプラセボ群（44.4%；N = 4）と比較してペグジラルギナーゼ群（41.2%；N = 7）において類似であった。

【0269】

【0276】 複合臨床的応答（応答の悪化を有する又は有さない応答基準定義2）を使用すると、ペグジラルギナーゼに有利なペグジラルギナーゼとプラセボとの間に臨床的に有意な差が存在し、レスポナーの数がプラセボ群（44.4%；N = 4）と比較してペグジラルギナーゼ群（64.7%；N = 11）において数値的に高かった。

20

【0270】

【0277】 ゼロであったプラセボ処置群と比較して高い割合の対象が、ペグジラルギナーゼ群において2つ以上のアセスメントにおいて臨床的に有意な応答の基準を満たした（悪化無関係で47.0%；N = 8、悪化なしで35.3%；N = 6）。付加的に、3つ全ての測定値において臨床的応答を達成した対象の割合は、ゼロであったプラセボ群と比較してペグジラルギナーゼ群（11.7%；N = 2）において高かった。応答の大きさは一般にプラセボと比較してペグジラルギナーゼで処置された対象において高かった。

【0271】

【0278】 ペグジラルギナーゼ群において、MAS下半身スコアのベースラインからの平均改善は24週目に0.13（N = 7）であった。プラセボ群において、MAS下半身スコアのベースラインからの平均改善は24週目に0.04（N = 5）であった。この差は臨床的に意味があり得る。

30

【0272】

【0279】 他のエンドポイント（すなわち、9ホールペグボード巧緻性テスト、介助者及び臨床医の変化の全般的心象、VABS-II、FMS/GFAQ、PEDS QL、神経認知アセスメントに基づくレスポナー）において決定的な差は観測されなかった。

【0273】

【0280】 QW IV投与後、PK曝露は評価された用量範囲にわたりほぼ用量比例的に増加し、蓄積については無視可能であり、アルギニン低減と関連した。

40

【0274】

【0281】 抗薬物抗体はわずかであり、一過的であり、有意な臨床的影響なしで消失した。

【0275】

高アンモニア血症事象

【0282】 全体として、対象の21.9%（N = 7）に高アンモニア血症エピソードAEが認められ、プラセボ群（placebo group）と比較してペグジラルギナーゼ群において割合が小さかった（14.3% [N = 3]）。高アンモニア血症は、プラセボ群（27.3% [N = 3]）と比較して低い割合のペグジラルギナーゼ群の対象（9.5% [N = 2]）において報告された。高アンモニア血症性脳症は、ペグジラルギナーゼ群の対象

50

の 4.8% (N = 1) 及びプラセボ群の対象の 9.1% (N = 1) に認められた。高アンモニア血症クライシスの T E A E は報告されなかった。

【0276】

実施例 2 : P E A C E の簡潔なまとめ

[0283] 上記のとおり、P E A C E は、ベースラインから予め設定された 24 週間の処置期間までのプラセボ (n = 11) に対するペグジルアルギナーゼ (n = 21) での処置の効果をアセスメントするためにデザインした。

【0277】

1.1 トップライン結果

[0284] プラセボと比較してペグジルアルギナーゼ処置患者における平均血漿アルギニンの高度に統計的に有意な 76.7% の低減 ($p < 0.0001$) で主要エンドポイントを達成した。

【0278】

[0285] 正常血漿アルギニンレベル (40 ~ 115 μM) は、プラセボアームの 0 人の患者と比較してペグジルアルギナーゼ処置患者の 90.5% において達成された。

【0279】

[0286] プラセボアームの患者と比較したペグジルアルギナーゼ処置患者における主たる副次移動能力アセスメントの付随改善。

○ 粗大運動機能尺度パート E (GMFM - E) : 最小二乗平均スコアは、ペグジルアルギナーゼ処置患者について 4.2 単位だけ改善し、プラセボアームにおいて 0.4 単位だけ悪化し ($p = 0.1087$)、好ましい傾向を確立した。

○ 2 分間歩行テスト (2MWT) : 最小二乗平均距離は、ペグジルアルギナーゼ処置患者において 7.4 メートル増加し、プラセボアームにおいて 1.9 メートル増加した ($p = 0.5961$)。

【0280】

[0287] ペグジルアルギナーゼは十分に忍容され、安全性データは先行臨床試験からの結果と一貫した。有害事象は一般に軽度から中等度の重症度であった。有害事象に起因する試験中止は存在しなかった。

【0281】

1.2 患者レベルアウトカム分析

[0288] 予め定義された臨床的応答基準を用いる粗大運動機能分類システム (GMFC S) レベル I ~ III であった個々の患者の分析において、ペグジルアルギナーゼ処置患者 (n = 17) 及びプラセボ (n = 9) 間に臨床的に意義がある差が存在した。

○ プラセボを受けた 4 人の患者 (44%) と比較してペグジルアルギナーゼで処置された 11 人の患者 (65%) が、少なくとも 1 つの移動能力アセスメントについての予め設定された応答基準に達し、又はそれを超過した。

○ プラセボを受けた 0 人の患者と比較して 8 人の患者 (47%) が、移動能力アウトカムの少なくとも 2 つについての予め設定された臨床的応答基準を満たし、又はそれを超過した。

【0282】

[0289] 少なくとも 2 つの移動能力アウトカムの臨床的応答閾値を満たし、又は超過した患者の 6 人はまた、いかなる他の移動能力エンドポイントに対する悪化も示さなかった。追加の分析をこれらの 6 人の患者に対して実施して年齢及び性別適合度の改善を比較した (以下の表 8)。

【0283】

10

20

30

40

50

【表 15】

表8 患者レベルアウトカム分析

患者 (年齢)	GMFM-E (スコア範囲、0-72 単位)	2MWT	GMFM-D (スコア範囲、0- 39単位)
1 (6歳齢)	<ul style="list-style-type: none"> 7だけ改善した 総スコア: 69 	<ul style="list-style-type: none"> 34m-152mだけ改善した 正常年齢/性別適合平均を達成した 	<ul style="list-style-type: none"> 2だけ改善した 総スコア: 35
2 (6歳齢)	<ul style="list-style-type: none"> 18だけ改善した 総スコア: 45 	<ul style="list-style-type: none"> 46m-96mだけ改善した 	<ul style="list-style-type: none"> 4だけ改善した 総スコア: 32
3 (12歳齢)	<ul style="list-style-type: none"> 6だけ改善した 総スコア: 72 (最大) 	<ul style="list-style-type: none"> 43m-167mだけ改善した 	<ul style="list-style-type: none"> 5だけ改善した 総スコア: 39 (最大)
6 (14歳齢)	<ul style="list-style-type: none"> 9だけ改善した 総スコア: 62 	<ul style="list-style-type: none"> 悪化なし 	<ul style="list-style-type: none"> 8だけ改善した 総スコア: 37
16 (2歳齢)	<ul style="list-style-type: none"> 11だけ改善した 総スコア: 52 	<ul style="list-style-type: none"> 44m*-150mだけ改善した 正常年齢/性別適合平均を超過した 	<ul style="list-style-type: none"> 8だけ改善した 総スコア: 32
17 (3歳齢)	<ul style="list-style-type: none"> 21だけ改善した 総スコア: 62 	<ul style="list-style-type: none"> 95m-164mだけ改善した 正常年齢/性別適合平均を超過した 	<ul style="list-style-type: none"> 悪化なし

年齢は登録時点であり;正常化はNIH toolbox当たり年齢/性別合致平均距離の±15%で定義した

*12週目からの変化を反映し;ベースライン時の距離は年齢に起因してアセスメントせず

【0284】

1.3 追加の副次有効性エンドポイント

[0290] 「アセスメントせず」ではなく0として不適切にスコア付けされた欠測アセスメントを補正する事後分析において、ペグジルアルギナーゼで処置された患者の最小二乗平均GMFM-Dスコアは、プラセボと比較してベースラインから2.25単位だけ改善した ($p = 0.0896$)。ペグジルアルギナーゼ処置患者はまた、プラセボと比較してオルニチン及びグアニジノ化合物の尺度の統計的に有意な生化学的改善も示し、それはペグジルアルギナーゼ作用機序と一貫した (図14)。

【0285】

10

20

30

40

50

実施例 3 : 適切化投薬模擬

【0291】 第3相からの累積患者データに基づき、投薬模擬を実行して種々の投薬方針をアセスメントした。

【0286】

【0292】 開始用量を5週目以降に4週間投与し、以下のアルゴリズムを使用して用量168時間後のL-アルギニンサンプルの値に基づき用量を増減することができた：

- 任意の用量168時間後のL-アルギニンが $> 150 \text{ uM}$ であった場合、用量を増加させ、用量は 0.2 mg/kg を上限とした。
- 2つの連続する用量168時間後のL-アルギニンが $< 50 \text{ uM}$ であった場合、用量を減少させた。

10

【0287】

【0293】 投薬アルゴリズムは、用量168時間後のL-アルギニンが $50 \sim 150 \text{ uM}$ 以内のままであることを確保するように最適化される。図15に示される投薬方針を、IV及びSC投与についてテストした：

【0288】

【0294】 対象の約75%についてのシナリオ1 ($0.1 / 0.1 \text{ mg/kg}$)において、 0.1 mg/kg はL-アルギニン制御を維持するために十分であった。 0.05 mg/kg の開始用量は、対象のおよそ44%についてL-アルギニン制御を維持するために十分であった。類似の結果はSC投薬経路について見られた。(図16及び図17)

【0289】

20

1.1 ベースラインL-アルギニン及び最終用量間の関係(図18)

【0295】 より高いベースラインL-アルギニンを有する対象は、投薬方針にかかわらずより高い最終維持用量を要求する傾向があった。類似の結果はSC投薬経路について見られた。

【0290】

1.2 IV経路に要求される用量増減の数(図19)

【0296】 シナリオ1 ($0.1 / 0.1 \text{ mg/kg}$)は最小数の用量増減を要求した一方、シナリオ3 ($0.05 / 0.05 \text{ mg/kg}$)は最多数の用量増減を要求した(これは、開始用量及び用量増加のサイズの結果であった)。類似の結果はSC投薬経路について見られた。

30

【0291】

【0297】 $0.05 \sim 0.2 \text{ mg/kg}$ (IV及びSC)の用量は、全投薬間隔のほとんど($> 98\%$)について $< 200 \text{ uM}$ (ガイドライン推奨レベル)であるL-アルギニンをもたらし、投薬方針にかかわらず制御のレベルは類似であった。

【0292】

【0298】 全ての投薬シナリオにわたるSC投薬は、投薬間隔にわたりL-アルギニンのIV投薬と比較してタイトな制御をもたらした($< 40 \text{ uM}$ の時間が短く、 $40 \sim 115 \text{ uM}$ の時間が長い)。用量168時間後のL-アルギニン値は投薬間隔の間にL-アルギニンの制御と相関し、モニタリング及び用量増減決定に使用することができる。

【0293】

40

【0299】 $100 \sim 200 \text{ uM}$ の用量168時間後のL-アルギニンは、L-アルギニンが $< 40 \text{ uM}$ のままである時間を最小化する一方、L-アルギニンが正常範囲内で、ガイドライン推奨レベル未満のままである時間を最大化することが考えられた。

【0294】

【0300】 0.05 mg/kg の用量漸増は、投薬のより大きいフレキシビリティを許容するが、より多い用量増減を要求する。

【0295】

1.3 IV及びSC投薬間の差(図20)

【0301】 31の体重を有する2人の対象の模擬を実施した(あらゆる抗薬物抗体の不存在下)。 0.05 mg/kg の8回用量をQWで投与した。1人の対象はIV投薬を受

50

けた一方、1人の対象はSC投薬を受けた。

【0296】

【0302】 SC投薬は、IV投薬と比較して全体として低いペグジラルギナーゼの濃度をもたらし、したがってL-アルギニンの低減は実質的でない。SC投薬は、IV投薬と比較してペグジラルギナーゼ濃度の変動が少なく、したがって応答はより長期間持続される。

【0297】

1.4 推奨範囲内のL-アルギニン時間(図21)

【0303】 全ての投薬方針及び投薬経路は、ほぼ全投薬間隔について<200uMのままであるL-アルギニンをもたらした。SC経路は、IV経路と比較してL-アルギニンが<40uMである時間を最小化した。同様に、SC投薬は、IV投薬と比較して長期間、40~200uM及び40~115uM(正常範囲)のままであるL-アルギニンをもたらした。

10

【0298】

【0304】 上記の実施形態にその広い発明概念から逸脱せずに変更を作製することができるが当業者により認識される。したがって、本発明は開示される特定の実施形態に限定されず、それは本詳細な説明により定義される本発明の主旨及び範囲内の改変をカバーすることが意図されることが理解される。

【0299】

【0305】 種々の刊行物、論文及び特許が背景技術及び本明細書全体にわたり引用又は記載され；それらの参照文献の各々は参照により全体として本明細書に組み込まれる。本明細書に含められた文献、行為、材料、装置、物品などの考察は、本発明についての文脈を提供する目的のものである。このような考察は、開示又は特許請求される任意の発明に関してそれらの事項のいずれか又は全てが先行技術の一部を形成することを許容するものではない。

20

【0300】

参考文献

Amayreh W, Meyer U, Das AM, et al. Treatment of arginase deficiency revisited: guanidinoacetate as a therapeutic target and biomarker for therapeutic monitoring. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(1):1021-1024.

30

American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-117.

Ammann-Reiffer C, Bastianen C, Van Hedel H. Measuring change in gait performance of children with motor disorders: assessing the Functional Mobility Scale and the Gillette Functional Assessment Questionnaire walking scale. *Developmental Medicine & Child Neurology: John Wiley & Sons Ltd on behalf of Mac Keith Press.* Open Access Article 2018.

Andersson C, Asztalos L, Mattsson E. Six-minute walk test in adults with cerebral palsy. A study of reliability. *Clin Rehabil.* 2006;20(6):488-95.

Bohannon RW, Bubela D, Magasi S, et al. Comparison of walking performance over the first 2 minutes and the full 6 minutes of the Six-Minute Walk Test. 2014 *BMC Res Notes.* 2014;7:269. doi: 10.1186/1756-0500-7-269.

40

Bohannon RW, Wang Y-C, Bubela D, Gershon RC. Normative two-minute walk test distances for boys and girls 3 to 17 years of age. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2018;38(1):39-45. doi: 10.1080/01942638.2016.1261981.

Burrage LC, Sun Q, Elsea SH, et al. Human recombinant arginase enzyme reduces plasma arginine in mouse models of arginase deficiency. *Hum Mol Genet.* 2015;24(22):6417-6427.

Carvalho DR, Brand GD, Brum JM, Takata RI, Speck-Martins CE, Pratesi

50

- R. Analysis of novel ARG1 mutations causing hyperargininemia and correlation with arginase I activity in erythrocytes. *Gene*. 2012;509:124-130. doi: 10.1016/j.gene.2012.08.003.
- Cederbaum SD, Shaw KN, Spector EB, Verity MA, Snodgrass PJ, Sugarman GI. Hyperargininemia with arginase deficiency. *Pediatr Res*. 1979;13:827-833.
- Cederbaum SD, Moedjono SJ, Shaw KN, Carter M, Naylor E, Walzer M. Treatment of hyperargininaemia due to arginase deficiency with a chemically defined diet. *J Inherit Metab Dis*. 1982;5:95-99.
- Centers for Disease Control and Prevention (United States). CDC Growth Charts: United States (2002). Accessed from www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm. 10
- Cowley DM, Bowling FG, McGill JJ, van Dongen J Morris D. Adult-onset arginase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(6):677-678.
- De Deyn PP, Marescau B, Qureshi IA, et al. Hyperargininemia: a treatable inborn error of metabolism. In De Deyn PP, Marescau B, Qureshi IA, Mori A, Guanidino Compounds in Biology and Medicine II. London: John Libbey & Company Limited. 1997;53-69.
- Deshmukh DR, Meert K, Sarnaik AP, Marescau B, De Deyn PP. Guanidino compound metabolism in arginine-free diet induced hyperammonemia. *Enzyme*. 1991;45:128-136. 20
- Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:307-335.
- Diez-Fernandez C, Ruefenacht V, Gemperle C, Fingerhut R, Haeberle J. Mutations and common variants in the human arginase 1 (ARG1) gene: Impact on patients, diagnostics, and protein structure considerations. *Hum Mutat*. 2018;39(8):1029-1050.
- Franzoi AEA, Patti MM, Dal Magro DD, et al. The main neurological dysfunctions in hyperargininemia-literature review. *Int J Neurol Neurother*. 2018;5(1). 30
- Geiger R, Strasak A, Trembl B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(4):395-399.
- Haeberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:32.
- Haeberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(6):1192-1230.
- Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, et al. Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(3):331-340. 40
- Jain-Ghai S, Nagamani SCS, Blaser S, Siriwardena K, Feigenbaum A. Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia: more common than reported? *Mol Genet Metab* 2011;104(1-2):107-111.
- Lambert MA, Marescau B, Desjardins M, et al. Hyperargininemia: intellectual and motor improvement related to changes in biochemical data. *J Pediatr*. 1991;118(3):420-424.
- Maher CA, Williams MT, Olds TS. The six-minute walk test for children with cerebral palsy. *Int J Rehabil Res*. 2008;31(2):185-8. doi: 10.1097/ 50

MRR.0b013e32830150f9.

Marescau B, De Deyn PP, Lowenthal A, et al. Guanidino compound analysis as a complementary diagnostic parameter for hyperargininemia: follow-up of guanidino compound levels during therapy. *Pediatr Res.* 1990; 27(3):297-303.

Oeffinger, D, Bagley A, Rogers S, et al. Outcome tools used for ambulatory children with cerebral palsy: responsiveness and minimum clinically important differences. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(12):918-925.

Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, Rosman NP. Argininemia: a treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy: case reports and literature review. *J Child Neurol.* 1997;12(5):301-309. 10

Schlune A, vom Dahl S, Haeussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids.* 2015;47:1751-1762.

Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD. Arginase-1 deficiency. *J Mol Med (Berl).* 2015;93(12):1287-1296.

Sparrow SS, Cicchetti VD, Balla AD. Vineland adaptive behavior scales. 2nd edition. American Guidance Service; Circle Pines, MN; 2005.

Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haeberle J, Lee HS. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):179-180. 20

Teplan M. Fundamentals of EEG Measurement. Measurement Science Review, Volume 2, Section 2, 2002.

Waisbren SE, Cuthbertson D, Burgard P, et al. Biochemical markers and neuropsychological functioning in distal urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(4):657-667.

Wang YC, Magasi SR, Bohannon RW, et al. Assessing dexterity function: a comparison of two alternatives for the NIH Toolbox. *J Hand Ther.* 2011 Oct-Dec;24(4):313-320. 30

Wong D, Cederbaum S, Crombez EA. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews(R)[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2004 Oct 21 [updated 2014 Aug 28].

Wu G, Morris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J.* 1998;336(Pt 1):1-17. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9806879>.

Yu JY, Pearl PL. Metabolic causes of epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res Treat.* 2013. doi: 10.1155/2013/124934.

ATS Statement Guidelines for the Six-Minute Walk, *Am. J Respir. Crit. Care Med.*, 166: 111-117, 2002 40

Cheng et al., *Cancer Res.* 67: 309-17, 2007

Dillon et al, " Biochemical characterization of the arginine degrading enzymes arginase and arginine deiminase and their effect on nitric oxide production ", *Med. Sci.*

Monit., 8(7): BR248-253 (2002)

Harris et al, *Clin. Pharmacokinet.* 40(7): 539-51, 2001

Lopez et al, *FEBSJ.* 272: 4540-48, 2005

Lunenburg, N. et al., " Reference intervals for plasma L-arginine and the L-arginine:asymmetric dimethylarginine ratio in the Framingham Offspr 50

ing Cohort”, J. Nutr. 141(12): 2186-2190 (2011).

Marescau et al. “ Guanidino compound analysis as a complementary diagnostic parameter for hyperargininemia: Follow-up of guanidino compound levels during therapy”, Pediatric. Res. 27(3): 297-303 (1990)

Marescau et al., “ The pathobiochemistry of uremia and hyperargininemia a further demonstrates a metabolic relationship between urea and guanidinosuccinic acid”, 1992 41(9): 1021-1024

Oeffmger et al., “ Outcome tools used for ambulatory children with cerebral palsy: responsiveness and minimum clinically important differences”, Dev. Med. Chile Neurol., 2008; 50(12): 918-925

Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1995

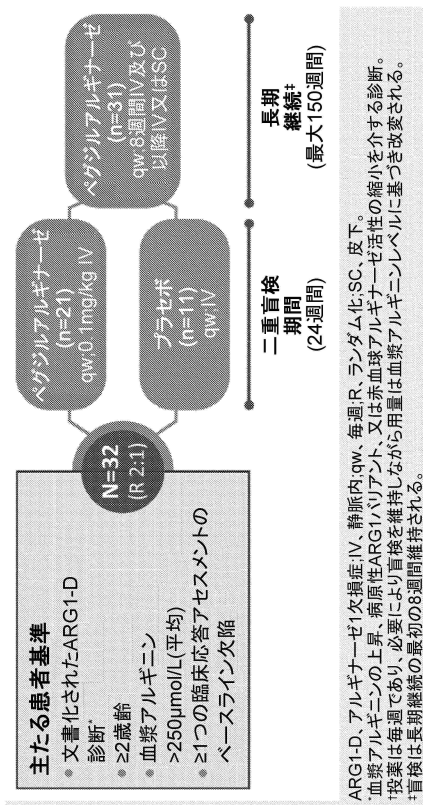
Savoca et al, Cancer Biochem. Biophys. 7: 261-268, 1984

U.S. Pub. 20170240922; U.S. Pub. 20170283830; U.S. Pub. 20170224843; U.S. Pub. 20170191078; U.S. Pub. 20160095884; U.S. Pat. 8,398,968; U.S. Pat. 8,440,184; U.S. Pub. 20160095884; and U.S. Pub. 20140154797.

10

【 図面 】

【 図 1 A 】



【 図 1 B 】

患者情報	ベグジアルギナーゼ (n=21)	プラセボ (n=11)	全体 (n=32)
登録時の年齢、年齢			
平均±SD	9.6±6.16	12.9±6.77	10.7±6.47
範囲	2-28	5-29	2-29
性別、n(%)			
男性	12 (57.1)	7 (63.6)	19 (59.4)
女性	9 (42.9)	4 (36.4)	13 (40.6)
地域、n(%)			
米国	8 (38.1)	6 (54.5)	14 (43.8)
米国外(8か国)	13 (61.9)	5 (45.5)	18 (56.3)
血漿アルギニン、μmol/L			
平均±SD	365.4±93.7	471.7±79.9	402.0±101.8
中央値(範囲)	368.2 (202-572)	483.7 (294-573)	398.2 (202-573)
痙攣、n(%)			
全て	13 (61.9)	8 (72.7)	21 (65.6)
中等度-重度	6 (28.6)	6 (54.5)	12 (37.5)
GMFCSレベル、n(%)			
1	9 (42.9)	5 (45.5)	14 (43.8)
≥2	12 (57.1)	6 (54.5)	18 (56.3)
GMFM-E、点			
平均±SD	48.3±19.9	46.5±24.6	47.7±21
中央値(範囲)	53 (5-71)	56 (0-72)	54 (0-72)
2MWT、m			
平均±SD	109±55.7	99.9±49.0	105.8±52.8
中央値(範囲)	122 (2-202)	102 (0-171)	118 (0-202)

2MWT、2分間歩行テスト;GMFCS、粗大運動機能分類システム;GMFM-E、粗大運動機能尺度パートE。GMFM-Eの考えられるスコア範囲、0-72点、より高いスコアはより良好な能力を示す。

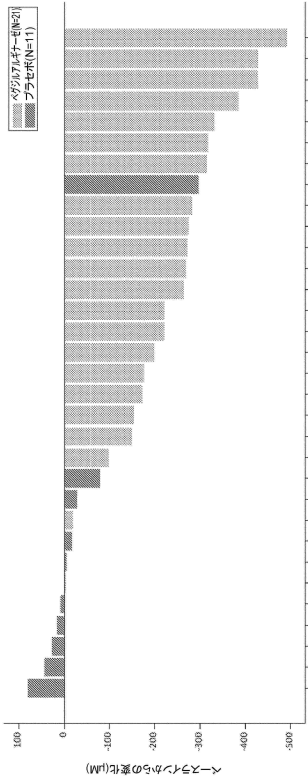
20

30

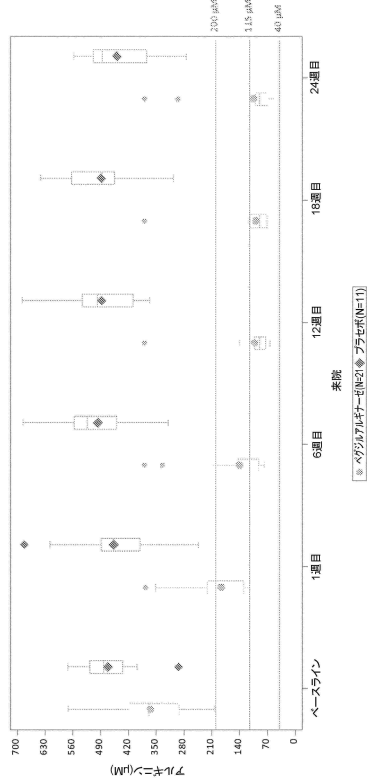
40

50

【 図 2 】



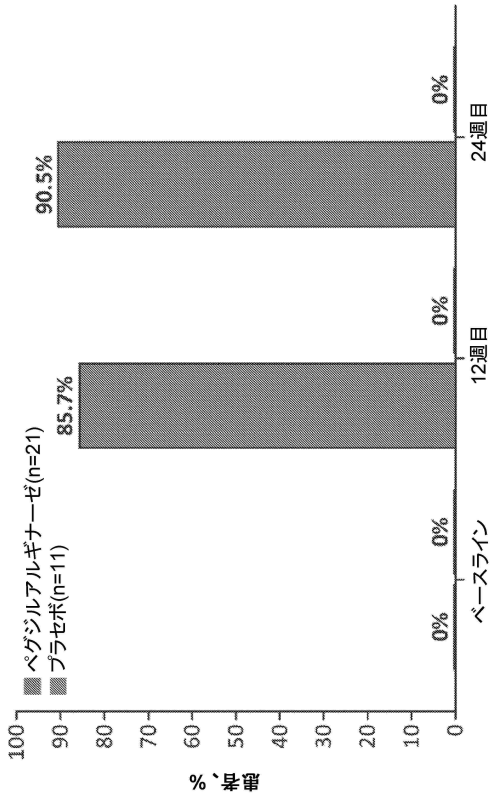
【 図 3 A 】



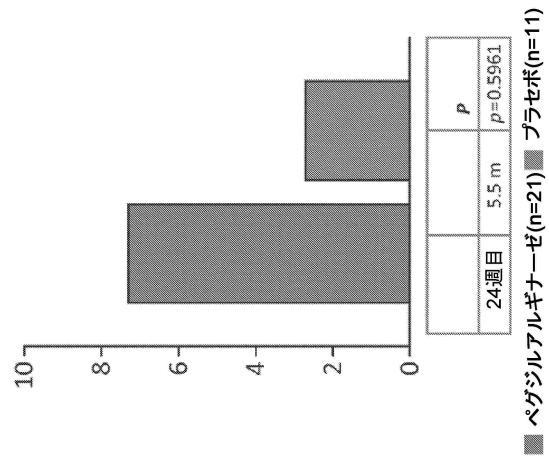
10

20

【 図 3 B 】



【 図 4 A 】

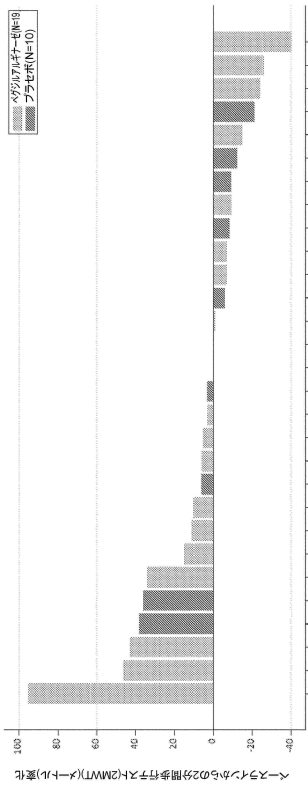


30

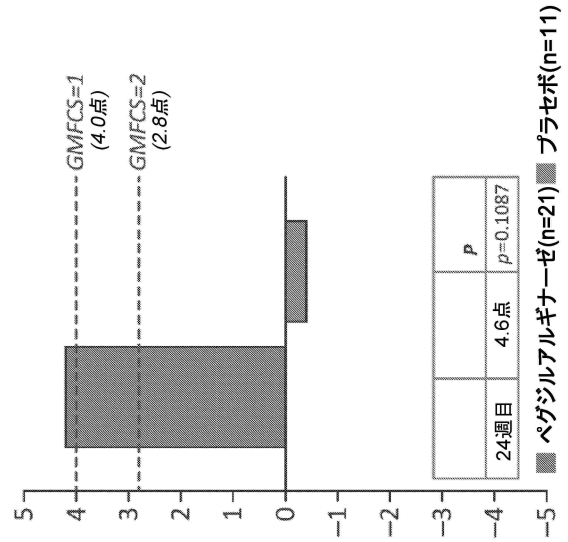
40

50

【 図 4 B 】



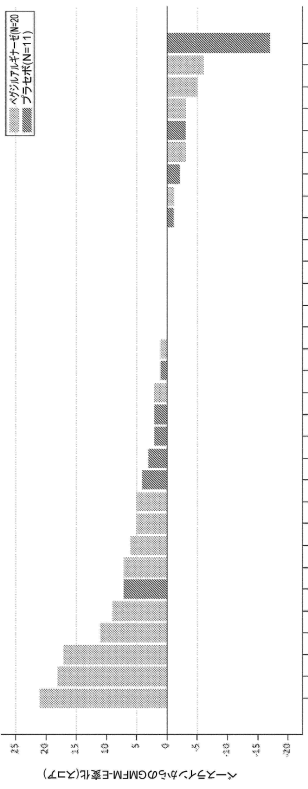
【 図 5 A 】



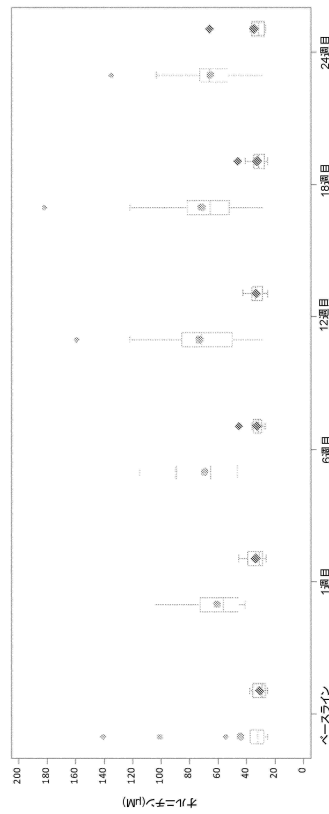
10

20

【 図 5 B 】



【 図 6 】

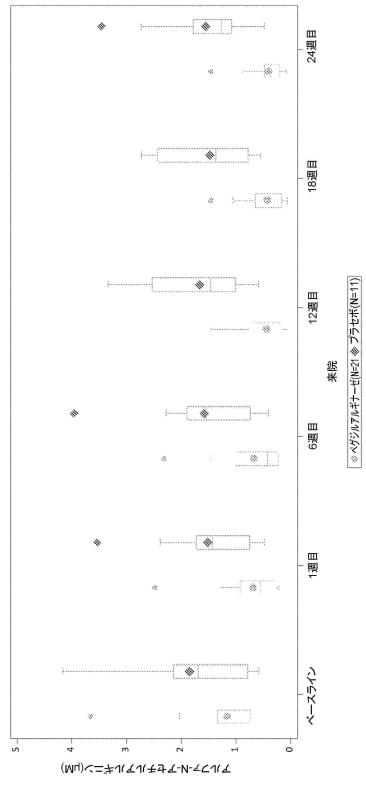


30

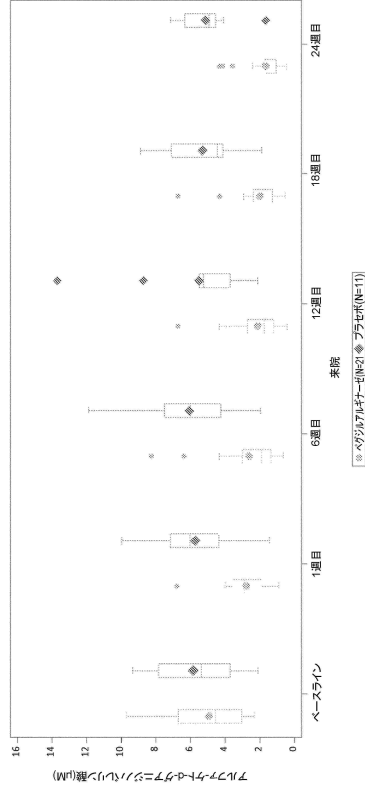
40

50

【 図 7 】



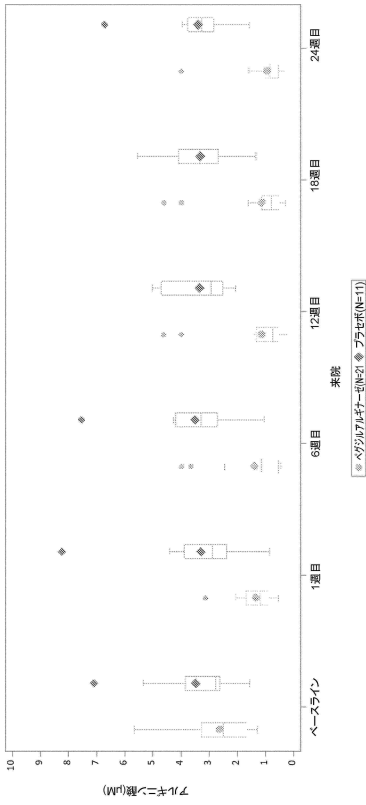
【 図 8 】



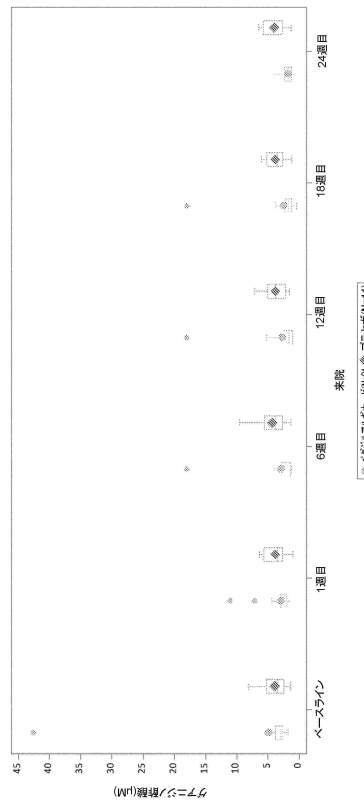
10

20

【 図 9 】



【 図 10 】



30

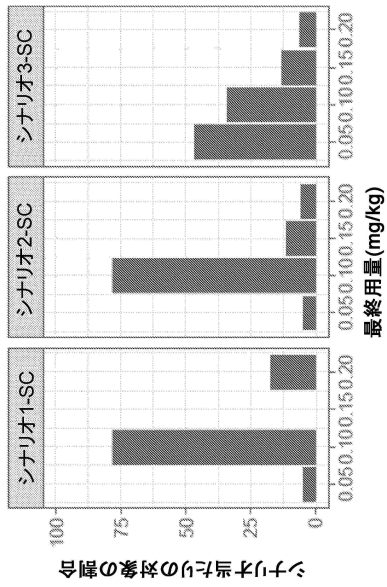
40

50

【 図 1 5 】

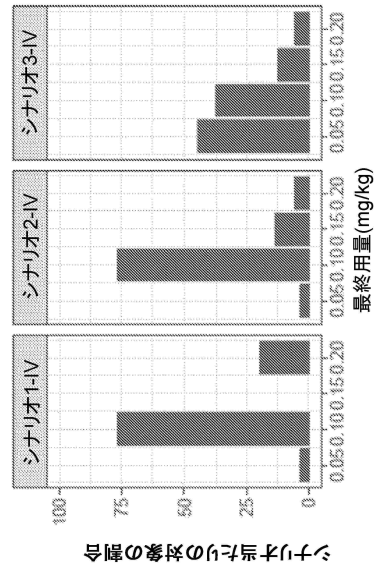
シナリオ	開始用量(mg/kg)	用量増加(mg/kg)	用量減少(mg/kg)	参照名
1	0.1	0.1	0.05	0.1/0.1 mg/kg
2	0.1	0.05	0.05	0.1/0.05 mg/kg
3	0.05	0.05	0.05	0.05/0.05 mg/kg

【 図 1 7 】



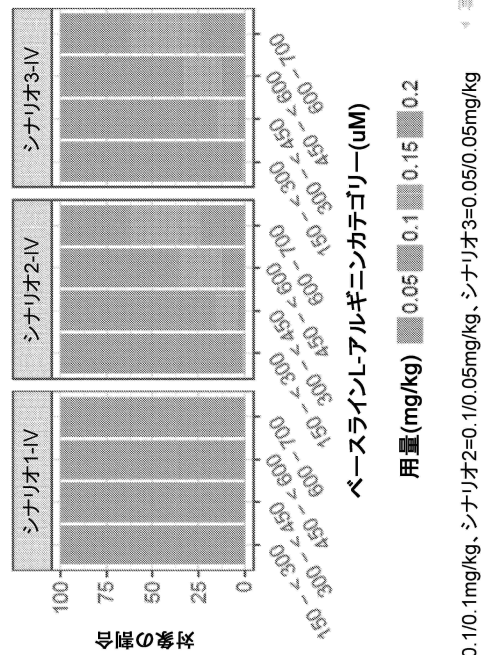
シナリオ1=0.1/0.1mg/kg、シナリオ2=0.1/0.05mg/kg、シナリオ3=0.05/0.05mg/kg

【 図 1 6 】



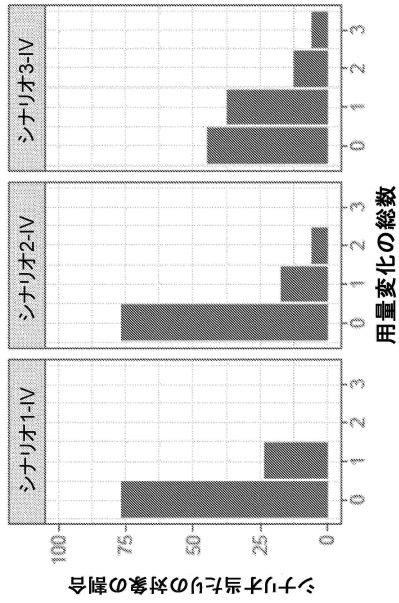
シナリオ1=0.1/0.1mg/kg、シナリオ2=0.1/0.05mg/kg、シナリオ3=0.05/0.05mg/kg

【 図 1 8 】



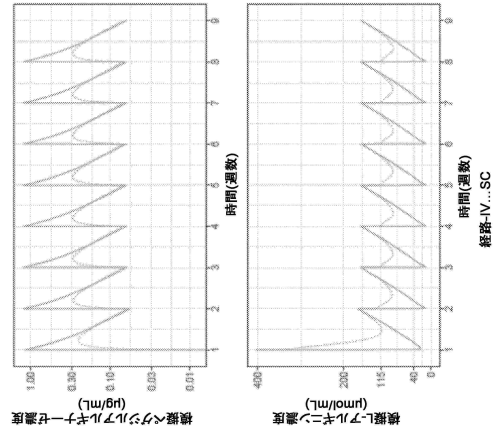
シナリオ1=0.1/0.1mg/kg、シナリオ2=0.1/0.05mg/kg、シナリオ3=0.05/0.05mg/kg

【 図 19 】



シナリオ1=0.1/0.1mg/kg、シナリオ2=0.1/0.05mg/kg、
シナリオ3=0.05/0.05mg/kg

【 図 20 】



10

20

【 図 21 】

シナリオ	L-アルギニン範囲			
	<40 μM	40 ~ < 115 μM	115 ~ < 200 μM	≥200 μM
シナリオ1-IV	41.6 (24.1 - 71.5)	51.7 (27.6 - 63.1)	57.1 (28.5 - 73.9)	99.7 (96.7 - 100)
シナリオ2-IV	39.9 (22.7 - 71.5)	52.1 (27.6 - 63.1)	59.2 (28.5 - 75.2)	99.7 (96.7 - 100)
シナリオ3-IV	30 (15.5 - 50.7)	55.4 (43.7 - 68.9)	67.3 (48.8 - 82.4)	98.3 (93.5 - 100)
シナリオ1-SC	3 (0 - 73.1)	79 (26.2 - 99.2)	95.3 (26.7 - 99.8)	99.7 (98.1 - 100)
シナリオ2-SC	0 (0 - 73.1)	78.4 (26.2 - 99.2)	96.9 (26.7 - 99.8)	99.7 (98.1 - 100)
シナリオ3-SC	0 (0 - 39)	79.1 (45.3 - 99.1)	98.4 (60.9 - 100)	99.3 (89.5 - 100)

データはL-アルギニンが24週間にもわたり範囲の各々に置かれた平均時間を表す。中央値及び90%PIを各シナリオについて示す。範囲内の時間は投薬間隔(168h)の割合として表す。シナリオ1=0.1/0.1mg/kg、シナリオ2=0.1/0.05mg/kg、シナリオ3=0.05/0.05mg/kg。

30

40

50

【配列表】

2025513844000001.xml

10

20

30

40

50

【手続補正書】【提出日】令和6年12月11日(2024.12.11)【手続補正1】【補正対象書類名】特許請求の範囲【補正対象項目名】全文【補正方法】変更【補正の内容】【特許請求の範囲】【請求項1】

アルギナーゼ1 (ARG1) 欠損症 (ARG1-D) を有する対象の処置における使用の
ための組成物であって、

コバルト金属補因子を含むヒトアルギナーゼ1

を含み、

前記対象に、前記ヒトアルギナーゼ1が約0.05mg/kg~約0.2mg/kg対象
体重の用量で毎週投与されるように投与され、

前記ヒトアルギナーゼ1の1回以上の毎週用量後、前記対象の総タンパク質摂取量の1日
量は、前記対象がARG1-Dタンパク質制限食を摂る場合と比較して増加される組成物
。

【請求項2】

前記対象の総タンパク質摂取量の1日量は、前記タンパク質制限食を摂る場合と比較して
少なくとも5%、10%、15%、20%、25%又は45%増加される、請求項1に記
載の組成物。

【請求項3】

前記対象の天然タンパク質摂取量の1日量は、前記天然タンパク質摂取量が前記総タンパ
ク質摂取量の少なくとも45%、50%、55%、60%、65%又は70%であるよう
に増加される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記対象の必須アミノ酸の1日摂取量は、前記タンパク質制限食を摂る場合と比較して低
減される、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記対象は、成人であり、総タンパク質摂取量の前記量は、40g/日超に増加される、
請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記ヒトアルギナーゼ1は、ペグ化ヒトアルギナーゼ1である、請求項1に記載の組成物
。

【請求項7】

前記対象に皮下、静脈内、髄腔内、筋肉内、腫瘍内、及び/又は腹腔内投与される、請求
項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記対象は、アンモニアスカベンジャーを同時投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

アルギナーゼ1 (ARG1) 欠損症 (ARG1-D) を有する対象の処置における使用の
ためのキットであって、

約0.05mg/kg~約0.2mg/kg対象体重の毎週用量のヒトアルギナーゼ1で
あって、コバルト金属補因子を含むアルギナーゼ1、及び

タンパク質制限食を摂るARG1-Dを有する対象についての総タンパク質の1日量より
も多い総タンパク質の1日量

を含むキット。

【請求項10】

総タンパク質の前記1日量は、総タンパク質の前記1日量の少なくとも5%、10%、1

10

20

30

40

50

5%、20%、25%又は45%である天然タンパク質の量を含む、請求項9に記載のキット。

【請求項11】

総タンパク質の前記1日量は、総タンパク質摂取量の少なくとも45%、50%、55%、60%、65%又は70%である、請求項9に記載のキット。

【請求項12】

前記対象は、成人であり、総タンパク質の前記1日量は、40g/日超である、請求項9に記載のキット。

【請求項13】

前記ヒトアルギナーゼ1は、ペグ化ヒトアルギナーゼ1である、請求項9に記載のキット。

10

【請求項14】

アンモニアスカベンジャーをさらに含む、請求項9に記載のキット。

【請求項15】

アルギナーゼ1 (ARG1) 欠損症 (ARG1-D) を有する対象を処置するための医薬品の調製における、コバルト金属補因子を含むヒトアルギナーゼ1の使用であって、前記医薬品は、約0.05mg/kg~約0.2mg/kg対象体重の毎週用量で投与され、前記対象は、タンパク質制限食を摂るARG1-Dを有する対象についての総タンパク質の前記1日量よりも多い総タンパク質の1日量を受ける使用。

【請求項16】

前記対象は、タンパク質制限食を摂るARG1-Dを有する対象についての総タンパク質の前記1日量よりも少なくとも5%、10%、15%、20%、25%又は45%多い総タンパク質の1日量を受ける、請求項15に記載の使用。

20

【請求項17】

総タンパク質の前記1日量は、少なくとも45%、50%、55%、60%、65%又は70%の天然タンパク質を含む、請求項15に記載の使用。

【請求項18】

前記対象は、成人であり、総タンパク質の前記量は、40g/日超である、請求項15に記載の使用。

【請求項19】

前記ヒトアルギナーゼ1は、ペグ化ヒトアルギナーゼ1である、請求項15に記載の使用。

30

【請求項20】

前記対象は、アンモニアスカベンジャーを同時投与される、請求項15に記載の使用。

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/85830

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC - INV. C12N 9/78, A61K 38/50, A61K 38/00 (2023.01)
 ADD. A61K 38/51, A61P 3/00, C07K 14/00 (2023.01)
 CPC - INV. C12N 9/78, A61K 38/50, A61K 38/00
 ADD. A61K 38/51, A61P 3/00, C07K 14/00, C12Y 305/03001
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

10

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,D — Y,D	US 2021/0189371 A1 (AEGLEA BIO THERAPEUTICS INC.) 24 June 2021 (24.06.2021) para [0010], [0062], [0227], [0232], [0256], [0257], Fig. 12(a)	1, 3/1 — 2, 3/2
Y	YAU ET AL. "A phase 1 dose-escalating study of pegylated recombinant human arginase 1 (Peg-rhArg1) in patients with advanced hepatocellular carcinoma" Invest New Drugs, 2013, Vol. 31, pp. 99-107; pg 103, col 2, para 1, Figure 2b	2, 3/2

20

30

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "D" document cited by the applicant in the international application
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 June 2023

Date of mailing of the international search report
JUL 28 2023

40

Name and mailing address of the ISA/US
 Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer
Karl Rodriguez
Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/65630

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/65830

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 4-34
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

20

30

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
C 1 2 N 9/80 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 1 2 N 9/80

テーマコード (参考)

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
 ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
 O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
 R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW
 ,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL
 ,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

オースティン ラス シマス パークウェイ 805内 スイート 100

Fターム (参考)

4C076 AA99 BB13 BB15 BB16 BB21 BB40 CC01 CC17 CC21 CC29
 CC41 EE23 EE59 FF32
 4C084 AA02 AA19 BA01 BA08 BA22 BA23 DC22 MA02 MA55 MA56
 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA021 ZA022 ZA811 ZA812 ZC211 ZC212 ZC751