

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-515159
(P2025-515159A)

(43)公表日 令和7年5月13日(2025.5.13)

(51)国際特許分類			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/47	(2006.01)	A 6 1 K	38/47	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	4 C 0 8 7	
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22		
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08		
			審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全214頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-565157(P2024-565157)		(71)出願人	507170099		
(86)(22)出願日	令和5年5月5日(2023.5.5)			アミカス セラピューティックス インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月18日(2024.12.18)			アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19104, フィラデルフィア, マーケットストリート 3675		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/066657					
(87)国際公開番号	WO2023/215865					
(87)国際公開日	令和5年11月9日(2023.11.9)					
(31)優先権主張番号	63/338,601		(74)代理人	110002077		
(32)優先日	令和4年5月5日(2022.5.5)			園田・小林弁理士法人		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(72)発明者	バース, ジェイ		
(31)優先権主張番号	63/399,491			アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19104, フィラデルフィア, マーケットストリート 3675		
(32)優先日	令和4年8月19日(2022.8.19)					
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(72)発明者	ダス, シーラ シタラマン		
(31)優先権主張番号	63/399,498			アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19104, フィラデルフィア, マーケットストリート 3675		
			最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 ポンペ病の治療方法

(57)【要約】

本明細書には、対象に組換えヒト酸性αーグルコシダーゼ分子の集団又はその医薬組成物若しくは製剤と、酵素安定剤とを投与することによるポンペ病の治療方法が提供される。

【選択図】 図 1 A

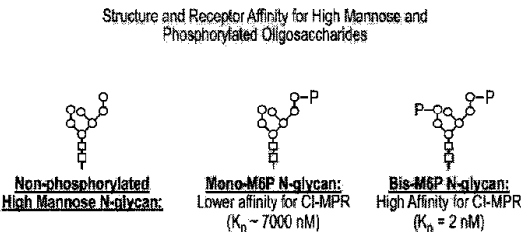


Fig. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポンペ病を有する対象の筋力、運動機能、肺機能又は薬力学評価基準のうちの 1 つ以上の評価基準をベースラインと比べて 24 ヶ月超にわたって改善する及び／又は安定化させる方法であって、前記対象に組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ (rhGAA) 分子の集団を酵素安定剤と共に同時投与又は逐次投与することを含み、各 rhGAA 分子が 7 つの潜在的な N-グリコシル化部位を含み、前記 rhGAA 分子が、第 1 の潜在的な N-グリコシル化部位に 1 mol の rhGAA 当たり少なくとも 0.5 mol のビス-マンノース-6-リン酸 (ビス-M6P) を含む、方法。

【請求項 2】

前記評価基準を 36 ヶ月超にわたって改善する、及び／又は安定化させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記評価基準を少なくとも 48 ヶ月超にわたって改善する、及び／又は安定化させる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 の潜在的なグリコシル化部位におけるビス-M6P の分量が LC MS/MS により決定される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記評価基準が、第 1 の期間でベースラインと比べて改善し、第 2 の期間で安定化する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象が、酵素補充療法 (ERT) 歴のある対象である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記対象が、酵素補充療法 (ERT) 未経験の対象である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

筋力が徒手筋力テスト (MMT) によって測定される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

24 ヶ月超にわたる治療後に、筋力スコアがベースラインと比べて少なくとも 1.5、2.0、又は 2.5 だけ改善する、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

運動機能が 6 分間歩行テストによって測定される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象に ERT 歴があり、24 ヶ月超にわたる治療後に運動機能がベースラインと比べて少なくとも 15、20、又は 25 メートル改善する、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象が ERT 未経験であり、24 ヶ月超にわたる治療後に運動機能がベースラインと比べて少なくとも 30、40、又は 50 メートル改善する、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

肺機能が座位努力肺活量 (FVC) テストによって測定される、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

24 ヶ月超にわたる治療後に前記対象のパーセント対予測値 FVC がベースラインと比較して安定している、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

前記 E R T 歴のある対象が、過去にアルグルコシダーゼアルファで治療されたことがある、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記 E R T 歴のある対象が、過去にアルグルコシダーゼアルファで約 2 年～約 6 年にわたって治療されたことがある、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記 E R T 歴のある対象が、過去にアルグルコシダーゼアルファで少なくとも約 7 年にわたって治療されたことがある、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記対象が歩行不能である、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象が歩行可能である、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記薬力学評価基準が、クレアチンキナーゼ (C K) 又は尿中ヘキサース四糖 (H e x 4) である、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記 r h G A A 分子集団が、5 m g / k g ～ 40 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記 r h G A A 分子集団が、20 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記 r h G A A 分子集団が、隔週投与される、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記 r h G A A 分子集団が、静脈内投与される、請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記酵素安定剤が、ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩が、経口投与される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩が、195 m g 又は 260 m g の用量で投与される、請求項 25 又は 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩が、前記 r h G A A 分子集団の投与前に投与される、請求項 25 ～ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩が、前記 r h G A A 分子集団の投与の 1 時間前に投与される、請求項 25 ～ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記対象が、ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩の投与前に少なくとも 2 時間及び投与後に少なくとも 2 時間絶食する、請求項 25 ～ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記 r h G A A 分子が、配列番号 4 と少なくとも 90 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 32】

前記 r h G A A 分子が、配列番号 6 と少なくとも 98% 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記 r h G A A 分子が、配列番号 4 又は配列番号 6 の前記アミノ酸配列を含む、請求項 1～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記 r h G A A 分子上の N-グリカンの 40%～60% が複合型 N-グリカンである、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記 r h G A A 分子の少なくとも 30% が、1 個のマンノース-6-リン酸残基（モノ-M6P）又はビス-M6P を担持する 1 つ以上の N-グリカン単位を含む、請求項 1～34 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 36】

前記 r h G A A 分子が、平均して 1 mol の r h G A A 当たり 0.5 mol～7.0 mol のモノ-M6P 又はビス-M6P を含む、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記 r h G A A 分子が、平均して 1 mol の r h G A A 当たり 2.0～8.0 mol のシアル酸を含む、請求項 1～36 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 38】

前記 r h G A A 分子が、平均して 1 mol の r h G A A 当たり少なくとも 2.5 mol の M6P 及び 1 mol の r h G A A 当たり少なくとも 4 mol のシアル酸を含む、請求項 1～37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

1 mol の r h G A A 当たり、前記 r h G A A 分子が、平均して、

（a）第 2 の潜在的な N-グリコシル化部位に 0.4～0.6 mol のモノ-M6P；

（b）第 4 の潜在的な N-グリコシル化部位に 0.4～0.6 mol のビス-M6P；

又は

（c）第 4 の潜在的な N-グリコシル化部位に 0.3～0.4 mol のモノ-M6P を含む、請求項 1～38 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 40】

1 mol の r h G A A 当たり、前記 r h G A A 分子が 4 mol～7.3 mol のシアル酸を更に含み、

1 mol の r h G A A 当たり、前記 r h G A A 分子が、平均して、

（a）第 3 の潜在的な N-グリコシル化部位に 0.9～1.2 mol のシアル酸；

（b）第 5 の潜在的な N-グリコシル化部位に 0.8～0.9 mol のシアル酸；又は

（c）第 6 の潜在的な N-グリコシル化部位に 1.5～4.2 mol のシアル酸

を含む、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記 r h G A A 分子集団が、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な緩衝液、賦形剤、又は担体を更に含む医薬組成物に製剤化される、請求項 1～40 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 42】

前記医薬組成物が、クエン酸塩、リン酸塩、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの緩衝液と、マンニトール、ポリソルベート 80、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの賦形剤とを更に含み；前記医薬組成物が 5.0～7.0 の pH を有する、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記医薬組成物が 5.0～6.0 の pH を有する、請求項 41 又は 42 に記載の方法。

50

【請求項 44】

前記医薬組成物が、水、酸性化剤、アルカリ化剤、又はこれらの組み合わせを更に含む、請求項 41～43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記医薬組成物中、前記 r h G A A 分子集団が 5～50 mg/mL の濃度で存在し、前記少なくとも 1 つの緩衝液が、10～100 mM の濃度で存在するクエン酸ナトリウム緩衝液であり、前記少なくとも 1 つの賦形剤が、10～50 mg/mL の濃度で存在するマンニトール及び 0.1～1 mg/mL の濃度で存在するポリソルベート 80 であり、及び前記医薬組成物が水を更に含み、及び任意選択で酸性化剤及び／又はアルカリ化剤を含み；前記医薬組成物が 6.0 の pH を有する、請求項 41～44 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 46】

前記医薬組成物中、前記 r h G A A 分子集団が 15 mg/mL の濃度で存在し、前記クエン酸ナトリウム緩衝液が 25 mM の濃度で存在し、前記マンニトールが 20 mg/mL の濃度で存在し、及び前記ポリソルベート 80 が 0.5 mg/mL の濃度で存在する、請求項 41～45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記 r h G A A が、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞から作製される、請求項 1～46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記 r h G A A 分子上の全 N-グリカン単位の少なくとも 6% が、モノ-M6P 残基を担持するグリカンである、請求項 1～47 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 49】

前記 r h G A A 分子上の全 N-グリカン単位の少なくとも 3% が、ビス-M6P 残基を担持しているグリカンである、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記 r h G A A 分子上の全 N-グリカンの最大 55% が、シアル化された複合型グリカンである、請求項 1～49 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本開示は、組換えヒト α -グルコシダーゼを投与することによるポンペ病の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ポンペ病（別名、II 型糖原病（GSD II）又は酸性マルターゼ欠損症）は、酸性 α -グルコシダーゼ（GAA）活性の欠損によって生じる遺伝性のリソソーム蓄積症である。ポンペ病を有する人は、酸性 α -グルコシダーゼ（GAA）を欠いているか、又はそのレベルが低く、GAA とは、グリコーゲンを分解して、筋肉の主なエネルギー源であるグルコースに変える酵素である。この酵素欠損症は、通常はグリコーゲン及び他の細胞残屑又は老廃物を分解する酵素を持つ細胞内小器官であるリソソームに、過剰なグリコーゲン蓄積を引き起こす。ポンペ病を有する対象のある種の組織、特に筋肉にグリコーゲンが蓄積すると、細胞が正常に機能する能力が損なわれる。ポンペ病では、グリコーゲンが正しく代謝されず、特に骨格筋細胞、及びこの疾患の乳児発症型では心筋細胞のリソソームに徐々に蓄積する。グリコーゲンの蓄積は、筋肉及び神経細胞並びに他の罹患組織の細胞に損傷を与える。

40

【0003】

ポンペ病の現在の非姑息的治療には、LUMIZYME（登録商標）及びMYOZYME（登録商標）の商標で販売されている組換えアルグルコシダーゼアルファ製剤並びに NEXVIAZYME（登録商標）の商標で販売されているアバルグルコシダーゼアルファ

50

製剤を使用した酵素補充療法（ERT）が関わる。この従来の酵素補充療法は、rhGAAを投与することによってリソソームに欠けているGAAを補充し、ひいては細胞がリソソームのグリコーゲンを分解する能力を回復させることによってポンペ病を治療しようとするものである。LUMIZYME（登録商標）／MYOZYME（登録商標）及びNEXVIAZYME（登録商標）は、Sanofi Genzymeによって生物製剤として生産又は販売されている、米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration）の承認を受けている従来型のrhGAAであり、Physician's Desk Reference（2014）（これは本明細書によって参照により援用される）に参照として記載されている。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、現在市販されているERTは、良くて、筋機能、筋力及び呼吸機能の評価基準の限られた改善を一定の期間に限りもたらすものでしかなく、その後これらのパラメータはゆっくりと悪化する（Toscano and Schoser, (2013) J Neurol 260, 951-959; Wyatt et al., (2012) Health Technol Assess 16(39)）。長期改善を提供するポンペ病治療が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

20

本明細書には、ポンペ病を有する対象の運動機能及び／又は肺機能を少なくとも24ヵ月、少なくとも36ヵ月、又は少なくとも48ヵ月にわたって改善する及び／又は安定化させる方法であって、対象に組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ（rhGAA）分子の集団を酵素安定剤と同時に投与又は逐次投与することを含む方法が提供され；ここで各rhGAA分子は7つの潜在的なN-グリコシル化部位を含み；ここでrhGAA分子上のN-グリカンの40%～60%が複合型N-グリカンであり；rhGAA分子は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて決定したとき、第1の潜在的なN-グリコシル化部位に1molのrhGAA当たり少なくとも0.5molのビス-マンノース-6-リン酸（ビス-M6P）を含み；及びこの方法は、対象の運動機能、筋力、及び／又は肺機能をベースラインと比較して改善する、及び／又は安定化させる。

30

【0006】

一部の実施形態において、対象は、酵素補充療法（ERT）歴のある対象である。

【0007】

ERT歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、運動機能は6分間歩行テストによって測定され；及び6分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの改善は、治療開始後12又は24ヵ月で少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、又は35メートルである。

【0008】

40

ERT歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、運動機能は6分間歩行テストによって測定され；及び6分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの改善は、治療開始後36ヵ月で少なくとも5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、41、42、43、44、45、46、又は47メートルである。

【0009】

ERT歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、対象は、（a）少なくとも300メートル；又は（b）300メートル未満のベースライン6MWDを有する。

【0010】

ERT歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、筋力は徒手筋力テスト（MMT）によって測定され；及びMMT下肢スコアのベースラインからの改善は、治療開始

50

後 1 2、2 4、3 6、4 8 カ月で少なくとも 1. 0、1. 1、1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9、2. 0、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4、2. 5、2. 6、2. 7、2. 8、2. 9、3. 0、3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5 点である。

【0011】

E R T 歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、対象は、(a) 少なくとも 2 5 ; 又は (b) 2 5 未満のベースライン M M T 下肢スコアを有する。

【0012】

E R T 歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、肺機能は座位努力肺活量 (F V C) テストによって測定され、対象のパーセント対予測値 F V C は、治療開始後 2 4 カ月又は 3 6 カ月でベースラインと比較して安定している。

【0013】

E R T 歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、対象は、(a) 少なくとも 5 0 % ; 又は (b) 5 0 % 未満のベースラインパーセント対予測値 F V C を有する。

【0014】

一部の実施形態において、E R T 歴のある対象は、過去にアルグルコシダーゼアルファで治療されたことがある。一部の実施形態において、E R T 歴のある対象は、過去にアルグルコシダーゼアルファで約 2 年～約 6 年にわたって治療されたことがある。一部の実施形態において、E R T 歴のある対象は、過去にアルグルコシダーゼアルファで少なくとも約 7 年にわたって治療されたことがある。一部の実施形態において、E R T 歴のある対象は歩行不能である。一部の実施形態において、E R T 歴のある対象は歩行可能である。

【0015】

一部の実施形態において、対象は、E R T 未経験の対象である。

【0016】

E R T 未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、運動機能は 6 分間歩行テストによって測定され ; 及び 6 分間歩行距離 (6 M W D) のベースラインからの改善は、治療開始後 1 2、2 4、3 6 又は 4 8 カ月で少なくとも 4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 2、5 3、5 4、5 5、5 6、5 7、5 8、5 9、又は 6 0 メートルである。

【0017】

E R T 未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、運動機能は 6 分間歩行テストによって測定され ; 及び 6 分間歩行距離 (6 M W D) のベースラインからの改善は、治療開始後 3 6 カ月で少なくとも 3 4、3 5、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、又は 4 5 メートルである。

【0018】

E R T 未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、対象は、(a) 少なくとも 3 0 0 メートル ; 又は (b) 3 0 0 メートル未満のベースライン 6 M W D を有する。

【0019】

E R T 未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、筋力は徒手筋力テスト (M M T) によって測定され ; 及び M M T 下肢スコアのベースラインからの改善は、治療開始後 1 2、2 4、3 6、又は 4 8 カ月で少なくとも 1. 0、1. 1、1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9、2. 0、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4、2. 5、2. 6、2. 7、2. 8、2. 9、3. 0、3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5 点である。

【0020】

E R T 未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、対象は、(a) 少なくとも 2 5 ; 又は (b) 2 5 未満のベースライン M M T 下肢スコアを有する。

【0021】

E R T 未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、肺機能は座位努力肺活量 (F V C) テストによって測定され ; 及び対象のパーセント対予測値 F V C のベースライン

10

20

30

40

50

からの改善は、治療開始後 12、24、36 又は 48 カ月で少なくとも 2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.5、6.0、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、7.0、7.5、8.0 % である。

【0022】

ERT 未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、肺機能は座位努力肺活量 (FVC) テストによって測定され；及び対象のパーセント対予測値 FVC のベースラインからの改善は、治療開始後 36 カ月で少なくとも 5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、又は 6.2 % である。

【0023】

10

ERT 未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、対象は、a) 少なくとも 50 %；又は (b) 50 % 未満のベースラインパーセント対予測値 FVC を有する。

【0024】

本明細書に開示される方法のいずれかの一部の実施形態において、本方法は更に、対象の筋損傷の少なくとも 1 つのマーカー及び／又はグリコーゲン蓄積の少なくとも 1 つのマーカーのレベルをベースラインと比較して減少させる。一部の実施形態において、筋損傷の少なくとも 1 つのマーカーはクレアチンキナーゼ (CK) であり、及び／又はグリコーゲン蓄積の少なくとも 1 つのマーカーは尿中ヘキソース四糖 (Hex 4) である。

【0025】

一部の実施形態において、rhGAA 分子集団は、5 mg / kg ~ 20 mg / kg、任意選択で 20 mg / kg の用量で投与される。

20

【0026】

一部の実施形態において、rhGAA 分子集団は、隔週投与される。一部の実施形態において、rhGAA 分子集団は、静脈内投与される。

【0027】

一部の実施形態において、酵素安定剤はミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩であり、更に任意選択で、ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩は、経口投与される。一部の実施形態において、ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩は、195 mg 又は 260 mg の用量で投与される。

【0028】

30

一部の実施形態において、ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩は、rhGAA 分子集団の投与前、任意選択で rhGAA 分子集団の投与の 1 時間前に投与される。一部の実施形態において、対象は、ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩の投与前に少なくとも 2 時間及び投与後に少なくとも 2 時間絶食する。

【0029】

一部の実施形態において、rhGAA 分子は、配列番号 4 又は配列番号 6 と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む。

【0030】

一部の実施形態において、rhGAA 分子は、配列番号 4 又は配列番号 6 のアミノ酸配列を含む。

40

【0031】

一部の実施形態において、rhGAA 分子の少なくとも 30 % は、LC-MS / MS を用いて決定したとき、1 個のマノース-6-リン酸残基 (モノ-M6P) 又はビス-M6P を担持する 1 つ以上の N-グリカン単位を含む。

【0032】

一部の実施形態において、rhGAA 分子は、LC-MS / MS を用いて決定したとき、平均して 1 mol の rhGAA 当たり 0.5 mol ~ 7.0 mol のモノ-M6P 又はビス-M6P を含む。

【0033】

一部の実施形態において、rhGAA 分子は、LC-MS / MS を用いて決定したとき

50

、平均して1molのrhGAA当たり2.0～8.0molのシアル酸を含む。

【0034】

一部の実施形態において、rhGAA分子は、LC-MS/MSを用いて決定したとき、平均して1molのrhGAA当たり少なくとも2.5molのM6P及び1molのrhGAA当たり少なくとも4molのシアル酸を含む。

【0035】

一部の実施形態において、1molのrhGAA当たり、rhGAA分子は、平均して、(a)第2の潜在的なN-グリコシル化部位に0.4～0.6molのモノ-M6P；(b)第4の潜在的なN-グリコシル化部位に0.4～0.6molのビス-M6P；又は(c)第4の潜在的なN-グリコシル化部位に0.3～0.4molのモノ-M6Pを含み；ここで(a)～(c)は、LC-MS/MSを用いて決定される。

10

【0036】

一部の実施形態において、1molのrhGAA当たり、rhGAA分子は、4mol～7.3molのシアル酸を更に含み；及び、1molのrhGAA当たり、rhGAA分子は、平均して、(a)第3の潜在的なN-グリコシル化部位に0.9～1.2molのシアル酸；(b)第5の潜在的なN-グリコシル化部位に0.8～0.9molのシアル酸；又は(c)第6の潜在的なN-グリコシル化部位に1.5～4.2molのシアル酸を含み；ここで(a)～(c)は、LC-MS/MSを用いて決定される。

【0037】

一部の実施形態において、rhGAA分子集団は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な緩衝液、賦形剤、又は担体を更に含む医薬組成物に製剤化される。

20

【0038】

一部の実施形態において、医薬組成物は、クエン酸塩、リン酸塩、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの緩衝液と、マンニトール、ポリソルベート80、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの賦形剤とを更に含み；ここで医薬組成物は、5.0～7.0のpHを有する。

【0039】

一部の実施形態において、医薬組成物は、5.0～6.0のpHを有する。

【0040】

一部の実施形態において、医薬組成物は、水、酸性化剤、アルカリ化剤、又はこれらの組み合わせを更に含む。

30

【0041】

一部の実施形態において、医薬組成物中には、rhGAA分子集団が5～50mg/mLの濃度で存在し、少なくとも1つの緩衝液は、10～100mMの濃度で存在するクエン酸ナトリウム緩衝液であり、少なくとも1つの賦形剤は、10～50mg/mLの濃度で存在するマンニトール及び0.1～1mg/mLの濃度で存在するポリソルベート80であり、医薬組成物は水を更に含み、及び任意選択で酸性化剤及び／又はアルカリ化剤を含み；ここで医薬組成物は、6.0のpHを有する。

【0042】

一部の実施形態において、医薬組成物中には、rhGAA分子集団が15mg/mLの濃度で存在し、クエン酸ナトリウム緩衝液が25mMの濃度で存在し、マンニトールが20mg/mLの濃度で存在し、及びポリソルベート80が0.5mg/mLの濃度で存在する。

40

【0043】

一部の実施形態において、rhGAAは、チャイニーズハムスター卵巢細胞から作製される。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1A】非リン酸化高マンノース型N-グリカン、モノ-M6P N-グリカン、及びビス-M6P N-グリカンを示す。各四角がN-アセチルグルコサミン(GlcNAc

50

）を表し、各丸がマンノースを表し、及び各Pがリン酸を表す。

【図1B】M6P基の化学構造を示す。

【図2A】M6Pを担持するN-グリカン類によってrhGAAを標的組織（例えば、ポンペ病の対象の筋組織）に向ける生産的ターゲティングを説明する。

【図2B】非標的組織（例えば、肝臓及び脾臓）への又は非M6P N-グリカン類が非標的組織に結合することによる非生産的薬物クリアランスを説明する。

【図3】組換えリソソームタンパク質の例示的な製造、捕捉及び精製工程の概略図である。

【図4】rhGAAをコードするDNAによるCHO細胞の形質転換用DNAコンストラクトを示す。

【図5】陰イオン交換（AEX）カラムへの捕捉あり（実施形態2）及び捕捉なし（実施形態1）でのATB200 rhGAAのCIMPRアフィニティークロマトグラフィーの結果を示すグラフである。

【図6A】図6A～図6Hは、2つの異なるLC-MS/MS分析技法を用いた、ATB200 rhGAAの部位特異的N-グリコシル化分析の結果を示す。図6Aは、ATB200についての7つの潜在的なN-グリコシル化部位の部位占有率を示す。

【図6B】ATB200についての第1の潜在的なN-グリコシル化部位のN-グリコシル化プロファイルの2つの分析を示す。

【図6C】ATB200についての第2の潜在的なN-グリコシル化部位のN-グリコシル化プロファイルの2つの分析を示す。

【図6D】ATB200についての第3の潜在的なN-グリコシル化部位のN-グリコシル化プロファイルの2つの分析を示す。

【図6E】ATB200についての第4の潜在的なN-グリコシル化部位のN-グリコシル化プロファイルの2つの分析を示す。

【図6F】ATB200についての第5の潜在的なN-グリコシル化部位のN-グリコシル化プロファイルの2つの分析を示す。

【図6G】ATB200についての第6の潜在的なN-グリコシル化部位のN-グリコシル化プロファイルの2つの分析を示す。

【図6H】第1、第2、第3、第4、第5、及び第6の潜在的なN-グリコシル化部位についてのモノリン酸化種及びビスリン酸化種の相対的パーセントを要約する。

【図7】LUMIZYME（登録商標）（細い線、左に溶出）及びATB200（太い線、右に溶出）のPolywax溶出プロファイルを示すグラフである。

【図8】LUMIZYME（登録商標）のN-グリカン構造を、BP-rhGAA、ATB200-1及びATB200-2として識別されるATB200 rhGAAの3つの異なる製剤と比較した要約を示す表である。

【図9A】LUMIZYME（登録商標）のCIMPRアフィニティークロマトグラフィーの結果を示すグラフである。

【図9B】MYOZYME（登録商標）のCIMPRアフィニティークロマトグラフィーの結果を示すグラフである。

【図10】CIMPR結合親和性についてATB200 rhGAA（左の線）をLUMIZYME（登録商標）（右の線）と比較するグラフである。

【図11A】様々なGAA濃度での正常な線維芽細胞内部におけるATB200 rhGAA活性（左の線）をLUMIZYME（登録商標）rhGAA活性（右の線）と比較するグラフである。

【図11B】様々なGAA濃度でのポンペ病を有する対象からの線維芽細胞内部におけるATB200 rhGAA活性（左の線）をLUMIZYME（登録商標）rhGAA活性（右の線）と比較する表である。

【図11C】正常な対象及びポンペ病の対象からの線維芽細胞のKuptakeを比較する表である。

【図12】SYPROオレンジを使用した熱安定性アッセイにおいて、タンパク質が変性

10

20

30

40

50

すると色素の蛍光が増加することに伴い判定した、酸性又は中性 pH 緩衝液中での A T B 2 0 0 の安定性を図示する。

【図 1 3】アミログルコシダーゼ消化を用いて決定した、W T マウス又は媒体、アルグルコシダーゼアルファ、若しくは A T B 2 0 0 / ミグルスタットで治療した G a a K O マウスの組織中グリコーゲン含量を示す。バーは、7 匹のマウス / 群の平均値 ± S E M を表す。* $p < 0.05$ 、一元配置 A N O V A 分析下でのダネットの方法を用いた多重比較におけるアルグルコシダーゼアルファとの比較。

【図 1 4】媒体、アルグルコシダーゼアルファ、若しくは A T B 2 0 0 / ミグルスタットで治療した G a a K O マウス又は W T マウスの筋繊維における L A M P 1 陽性小胞を図示する。画像は外側広筋から撮ったものであり、各群 7 匹のマウスの代表的な画像であった。倍率 = 2 0 0 倍（挿入図は 1, 0 0 0 倍）。

10

【図 1 5 A】媒体、アルグルコシダーゼアルファ、若しくは A T B 2 0 0 / ミグルスタットで治療した G a a K O マウス又は W T マウスの筋繊維における L C 3 陽性凝集体を示す。画像は外側広筋から撮ったものであり、各群 7 匹のマウスの代表的な画像であった。倍率 = 4 0 0 倍。

【図 1 5 B】L C 3 I I タンパク質のウエスタンブロット分析を示す。各レーンに合計 3 0 m g のタンパク質をロードした。

【図 1 6】媒体、アルグルコシダーゼアルファ、若しくは A T B 2 0 0 / ミグルスタットで治療した G a a K O マウス又は W T マウスの筋繊維におけるジスフェリン発現を示す。画像は外側広筋から撮ったものであり、各群 7 匹のマウスの代表的な画像であった。倍率 = 2 0 0 倍。

20

【図 1 7】媒体、アルグルコシダーゼアルファ、又は A T B 2 0 0 で治療した G a a K O マウスの白色腓腹筋から単離した単一の繊維における L A M P 1（緑色）（例えば、「B」を参照）及び L C 3（赤色）（例えば、「A」を参照）の共免疫蛍光染色を図示する。「C」は、オートファジー残屑が除去され、肥大したリソソームが存在しないことを図示する。各動物から最低でも 3 0 本の繊維を調べた。

【図 1 8】A T B 2 0 0 単独と比較したときの、それぞれ、1 7 μ M のミグルスタット、及び 1 7 0 μ M ミグルスタットによる A T B 2 0 0 の安定化を図示する。

【図 1 9 A】図 1 9 A ~ 図 1 9 H は、プロテアーゼ消化した A T B 2 0 0 の L C - M S / M S 分析を用いた、第 7 の潜在的な N - グリコシル化部位についての N - グリコシル化プロファイルを含む A T B 2 0 0 r h G A A の部位特異的 N - グリコシル化分析の結果を示す。図 1 9 A ~ 図 1 9 H は、異なる規模で作製した 1 0 ロットの A T B 2 0 0 の平均データを提供する。図 1 9 A は、A T B 2 0 0 についての 7 つの潜在的な N - グリコシル化部位の平均部位占有率を示す。N - グリコシル化部位は、配列番号 1 に従い提供される。C V = 変動係数。

30

【図 1 9 B】図 1 9 B ~ 図 1 9 H は、A T B 2 0 0 についての 7 つ全ての潜在的な N - グリコシル化部位の部位特異的 N - グリコシル化分析を示し、部位の番号は配列番号 5 に従い提供される。バーは、分析した 1 0 ロットの A T B 2 0 0 について特定の N - グリカン基と同定された N - グリカン種の割合の最大値及び最小値を表す。図 1 9 B は、A T B 2 0 0 についての第 1 の潜在的な N - グリコシル化部位の N - グリコシル化プロファイルを示す。

40

【図 1 9 C】A T B 2 0 0 についての第 2 の潜在的な N - グリコシル化部位の N - グリコシル化プロファイルを示す。

【図 1 9 D】A T B 2 0 0 についての第 3 の潜在的な N - グリコシル化部位の N - グリコシル化プロファイルを示す。

【図 1 9 E】A T B 2 0 0 についての第 4 の潜在的な N - グリコシル化部位の N - グリコシル化プロファイルを示す。

【図 1 9 F】A T B 2 0 0 についての第 5 の潜在的な N - グリコシル化部位の N - グリコシル化プロファイルを示す。

【図 1 9 G】A T B 2 0 0 についての第 6 の潜在的な N - グリコシル化部位の N - グリコ

50

シル化プロファイルを示す。

【図 19 H】 A T B 2 0 0 についての第 7 の潜在的な N - グリコシル化部位の N - グリコシル化プロファイルを示す。

【図 20 A】 図 20 A ~ 図 20 B は、図 19 A ~ 図 19 H にもまた示されるとおりの A T B 2 0 0 の N - グリコシル化プロファイルを更に特徴付け、要約する。図 20 A は、A T B 2 0 0 の 2 - アントラニル酸 (2 - A A) グリカンマッピング及び L C / M S - M S 分析を示し、A T B 2 0 0 に同定された N - グリカン種を全蛍光に対するパーセンテージとして要約する。2 - A A グリカンマッピング及び L C - M S / M S 分析のデータは表 6 にも図示する。

【図 20 B】 A T B 2 0 0 の 7 つ全ての潜在的な N - グリコシル化部位についての、平均部位占有率並びに全リン酸化、モノリン酸化、ビスリン酸化、及びシアル化を含めた平均 N - グリカンプロファイルを要約する。ND = 検出せず。

【図 21】 A T B 2 0 0 - 0 3 試験デザインの概略図を示す。

【図 22】 A T B 2 0 0 - 0 3 試験に参加した 1 2 2 例の対象のベースライン 6 分間歩行距離 (6 M W D) 及び座位努力肺活量 (F V C) の特徴を示す。A T - G A A 群 : A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象 ; アルグルコシダーゼアルファ群 : アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。

【図 23 A】 全集団 (n = 1 2 2) についての 6 M W D 及び F V C データを図示し、ベースライン、5 2 週目におけるベースラインからの変化 (「 C F B L 」) 、差、及び P 値を示す。A T - G A A 群 : A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象 ; アルグルコシダーゼアルファ群 : アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。

【図 23 B】 全集団についてのベースラインからの経時的変化を示す 6 M W D 及び F V C データを図示する (n = 1 2 2) 。シパグルコシダーゼアルファ / ミグルスタット群 : A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象 ; アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ : アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。

【図 24】 E R T 歴のある集団 (n = 9 5) についての 6 M W D 及び F V C データを図示し、ベースライン、5 2 週目における C F B L 、差、及び P 値を示す。A T - G A A 群 : A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象 ; アルグルコシダーゼアルファ群 : アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。

【図 25】 E R T 歴のある集団 (n = 9 5) についての 1 2 週目、2 6 週目、及び 3 8 週目、及び 5 2 週目における 6 M W D 及び F V C のベースラインに対する相対的变化を図示する。

【図 26 A】 E R T 未経験集団 (n = 2 7) についての 6 M W D 及び F V C データを図示し、ベースライン、5 2 週目における C F B L 、差、及び P 値を示す。A T - G A A 群 : A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象 ; アルグルコシダーゼアルファ群 : アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。

【図 26 B】 E R T 未経験集団 (n = 2 7) についての 6 M W D 及び F V C データを図示し、ベースラインからの経時的変化を示す。シパグルコシダーゼアルファ / ミグルスタット群 : A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象 ; アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ : アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。

【図 27】 全集団及び E R T 歴のある集団についての鍵となる副次的評価項目及びバイオマーカーに関するベースライン特性を図示する。A T - G A A 群 : A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象 ; アルグルコシダーゼアルファ群 : アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。

【図 28】 全集団 (左) 及び E R T 歴のある集団 (右) についての 1 2 週目、2 6 週目、3 8 週目、及び 5 2 週目における下肢徒手筋力テスト (M M T) のベースラインに対する相対的变化を図示する。

【図 29】 全集団 (左) 及び E R T 歴のある集団 (右) についての 1 2 週目、2 6 週目、3 8 週目、及び 5 2 週目における歩行・階段・ガワーズ・椅子 (G S G C) のベースラインに対する相対的变化を図示する。シパグルコシダーゼアルファ / ミグルスタット群 : A

10

20

30

40

50

T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象；アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ：アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。

【図 3 0】全集団（左）及び E R T 歴のある集団（右）についての 1 2 週目、2 6 週目、3 8 週目、及び 5 2 週目における身体機能のベースラインに対する相対的变化に関する患者報告アウトカム測定情報システム（P R O M I S）を図示する。

【図 3 1】全集団（左）及び E R T 歴のある集団（右）についての 1 2 週目、2 6 週目、3 8 週目、及び 5 2 週目における疲労のベースラインに対する相対的变化に関する P R O M I S を図示する。

【図 3 2】全集団（左）及び E R T 歴のある集団（右）についての 1 2 週目、2 6 週目、3 8 週目、及び 5 2 週目におけるクレアチンキナーゼ（C K）バイオマーカーのベースラインに対する相対的变化を図示する。

【図 3 3】全集団（左）及び E R T 歴のある集団（右）についての 1 2 週目、2 6 週目、3 8 週目、及び 5 2 週目における尿中ヘキソース四糖（H e x 4）バイオマーカーのベースラインに対する相対的变化を図示する。

【図 3 4】全集団（左）及び E R T 歴のある集団（右）についての主要、副次的及びバイオマーカー評価項目ヒートマップを示す。A T - G A A 群：A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象；アルグルコシダーゼアルファ群：アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。

【図 3 5】A T B 2 0 0 - 0 3 試験の安全性データを要約する。A T - G A A 群：A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療を受けた対象；アルグルコシダーゼアルファ群：アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ治療を受けた対象。T E A E：治療中に発生した有害事象；I A R：注入関連反応。

【図 3 6】A T B 2 0 0 - 0 3 試験の結果を要約する。

【図 3 7】A T B 2 0 0 - 0 3 試験の試験目的及び統計的方法を説明する。

【図 3 8】A T B 2 0 0 - 0 3 試験の主要評価項目及び副次的評価項目を説明する。

【図 3 9】A T B 2 0 0 - 0 3 試験の患者の配分を要約する。

【図 4 0】A T B 2 0 0 - 0 3 試験のベースライン人口統計学的特性を要約する。

【図 4 1】A T B 2 0 0 - 0 3 試験における全集団（n = 1 2 2）（S e t A）及び A T B 2 0 0 - 0 3 試験における E R T 歴のある患者（n = 9 5）（S e t B）のベースライン状態別の 6 M W D 及び F V C のベースラインからの変化に関するサブグループ分析を示す。

【図 4 2】A T B 2 0 0 - 0 3 試験の任意の群で 1 0 % 以上の患者において治療中に発生した有害事象（T E A E）の一覧を示す。

【図 4 3】第 I / I I 相 A T B 2 0 0 - 0 2 試験の試験デザインを示す。アスタリスクは、過去の E R T が 2 0 m g / k g アルグルコシダーゼアルファ Q 2 W によるものであったことを指示している。Q 2 W、2 週間毎

【図 4 4】A T B 2 0 0 - 0 2 試験について報告される評価項目及びコホートの概要を示す。

【図 4 5】A T B 2 0 0 - 0 2 試験のベースライン特性及び患者の内訳を示す。アスタリスクは、1 例の E R T 未経験患者が試験登録の 6 カ月より前に 1 用量のアルグルコシダーゼアルファの投与を受けたことがあったことを指示している。M はメートルを意味する；M : F は、男性 : 女性の比を意味する；N / A は、該当なしを意味する；S D は、標準偏差を意味する。

【図 4 6 A - 4 6 D】A T B 2 0 0 - 0 2 試験における E R T 歴あり対象（図 4 6 A、図 4 6 C）及び E R T 未経験対象（図 4 6 B、図 4 6 D）の時間の経過に伴う 6 分間歩行距離（6 M W D）のベースラインからの変化（C F B L）平均値を示す。

【図 4 7 A - 4 7 B】A T B 2 0 0 - 0 2 試験における E R T 歴あり対象（図 4 7 A）及び E R T 未経験対象（図 4 7 B）の時間の経過に伴うパーセンテージ対予測値座位努力肺活量（F V C）のベースラインからの変化（C F B L）平均値を示す。

【図 4 8 A - 4 8 B】A T B 2 0 0 - 0 2 試験における E R T 歴あり対象（図 4 8 A）及

10

20

30

40

50

び E R T 未経験対象（図 4 8 B）の時間の経過に伴う徒手筋力テスト（M M T）下肢スコアのベースラインからの変化（C F B L）平均値を示す。

【図 4 9 A－4 9 B】A T B 2 0 0－0 2 試験における E R T 歴あり対象及び E R T 未経験対象の尿中ヘキソース四糖（H e x 4）レベル（図 4 9 A）及び血漿クレアチンキナーゼ（C K）レベル（図 4 9 B）のベースラインからの変化（C F B L）パーセンテージ平均値を示す。

【図 5 0】A T B 2 0 0－0 2 試験において治療下で発現した有害事象（T E A E）の概要を示す。アスタリスクは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を指示している。I A R は、注入関連反応を意味する；T E A E は、発生日が試験薬の初回投与時又はそれ以降である治療下で発現した有害事象を意味する。

【図 5 1】シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット及びアバルグルコシダーゼアルファが E R T 歴のある対象において 6 M W D 及びパーセンテージ対予測値 F V C（座位）のベースラインからの変化に及ぼす長期効果の比較を示す。

【図 5 2】シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット及びアバルグルコシダーゼアルファが E R T 未経験対象において 6 M W D 及びパーセンテージ対予測値 F V C（座位）のベースラインからの変化に及ぼす長期効果の比較を示す。

【図 5 3 A－5 3 B】E R T 歴のある対象をアルグルコシダーゼアルファで治療する間の 6 分間歩行テスト（6 M W T）パーセンテージ対予測値を示す。図 5 3 B は、図 5 3 A の 2 年目以降のみをプロットし直したデータを示す。

【図 5 4】E R T 歴のある対象をアルグルコシダーゼアルファで治療する間の F V C パーセンテージ対予測値を示す。

【図 5 5】A T B 2 0 0－0 2 試験のコホート 2（E R T 歴のある歩行不能患者）についての評価項目及びコホートの概要を示す。

【図 5 6】A T B 2 0 0－0 2 試験のコホート 2（E R T 歴のある歩行不能患者）についてのベースライン特性及び患者の内訳を示す。アスタリスクは、ベースライン評価が試験薬物の初回用量（2 0 m g／k g シパグルコシダーゼアルファ＋2 6 0 m g ミグルスタット共投与用量）の投与時又はそれ以前における最後の非欠測値結果であることを指示している。M：F は、男性：女性の比を意味する；S D は、標準偏差を意味する。

【図 5 7】コホート 2（E R T 歴のある歩行不能患者）における時間の経過に伴うパーセンテージ対予測値座位努力肺活量（F V C）のベースラインからの変化（C F B L）平均値を示す。

【図 5 8】A T B 2 0 0－0 2 試験のコホート 2（E R T 歴のある歩行不能患者）について、治療下で発現した有害事象（T E A E）の概要を示す。アスタリスクは、I A R と見なされる蕁麻疹を指示している。I A R は、注入関連反応を意味する；T E A E は、発生日が試験薬の初回投与時又はそれ以降である治療下で発現した有害事象を意味する。

【図 5 9】系統的文献レビュー（S L R）によって特定された 7 件の臨床試験のベースライン特性を示す。

【図 6 0】特定された試験の各々について、ベースラインからの変化としての 6 M W D（m）及び F V C（％対予測値）の試験に対する縦断的有効性結果を示す。

【図 6 1】6 M W D（m）及び座位 F V C（％対予測値）のネットワークを示す。

【図 6 2】ベースケースシナリオ（主要分析）における 6 M W D についての相対的効果推定値と 9 5 % 信用区間のフォレストプロットを示す。

【図 6 3】ベースケースシナリオ（主要分析）における F V C についての相対的効果推定値と 9 5 % 信用区間のフォレストプロットを示す。

【図 6 4】E R T 継続期間別の 6 M W D についての相対的効果推定値と 9 5 % 信用区間のフォレストプロットを示す。

【図 6 5】E R T 継続期間別の F V C についての相対的効果推定値と 9 5 % 信用区間のフォレストプロットを示す。

【図 6 6】ベースケースシナリオ（感度分析）における 6 M W D についての相対的効果推定値と 9 5 % 信用区間のフォレストプロットを示す。

10

20

30

40

50

【図 6 7】 ベースケースシナリオ（感度分析）における F V C についての相対的効果推定値と 9 5 % 信用区間のフォレストプロットを示す。

【図 6 8】 A T B 2 0 0 - 0 7 試験の試験デザイン及び患者の内訳を示す。

【図 6 9】 A T B 2 0 0 - 0 7 試験のベースライン人口統計学的情報を要約する。

【図 7 0 A - 7 0 B】 A T B 2 0 0 - 0 7 試験における E R T 歴あり患者及び E R T 未経験患者について % 対予測値 6 M W D（図 7 0 A）及び 6 M W D（図 7 0 B）のベースラインからの変化平均値を示す。

【図 7 1】 A T B 2 0 0 - 0 7 試験における E R T 歴あり患者及び E R T 未経験患者について % 対予測値 F V C のベースラインからの変化平均値を示す。

【図 7 2】 A T B 2 0 0 - 0 7 試験における E R T 歴あり患者及び E R T 未経験患者について血清 C K のベースラインからの変化平均値を示す。

【図 7 3】 A T B 2 0 0 - 0 7 試験における E R T 歴あり患者及び E R T 未経験患者について尿中 H e x 4 のベースラインからの変化平均値を示す。

【図 7 4】 A T B 2 0 0 - 0 7 試験からの安全性の概要を示す。

【図 7 5】 アルグルコシダーゼアルファ及び 3 つのシパグルコシダーゼアルファ製剤について L C - F L D 分析により同定された 2 - A A 標識 N - グリカンの分布を示すグラフである。

【図 7 6 A】 モック処理したアルグルコシダーゼアルファ、モック処理したシパグルコシダーゼアルファ、及び紫色酸性ホスファターゼ（P A P）処理したシパグルコシダーゼアルファについてウエスタンブロットのタンパク質負荷対照を図示する。

【図 7 6 B】 図 7 6 A に示される試料の G A A タンパク質レベルを図示するウエスタンブロットを示す。

【図 7 6 C】 図 7 6 A の試料の C I M P R 結合を決定するためのファーウエスタンブロットの変法を示す。

【図 7 6 D】 図 7 6 A に示される試料の 4 M U - α - グルコシダーゼ酵素活性を示すグラフである。

【図 7 7 A】 様々な r h G A A 濃度で骨格筋筋芽細胞内にインターナライズされた r h G A A 取り込みを示すグラフである。

【図 7 7 B】 2 0 n M G A A 濃度のモック処理したアルグルコシダーゼアルファ、モック処理したシパグルコシダーゼアルファ、及び P A P 処理したシパグルコシダーゼアルファについてポンペ病患者由来線維芽細胞内の G A A 活性を比較する。

【図 7 7 C】 取り込み後の図 7 7 B に示される細胞ライセートの G A A 内容を図示するウエスタンブロットである。

【図 7 8】 長期シパグルコシダーゼアルファ投与（2 0 m g / k g、1 2 回の隔週ボラス注射）が G a a K O マウス四頭筋の平均最小線維直径（F D）による筋線維サイズに及ぼす効果をアルグルコシダーゼアルファと比べて示すグラフである。

【図 7 9】 試験 A T B 2 0 0 - 0 2 のデザイン概略図を示す。

【図 8 0】 試験 A T B 2 0 0 - 0 3 のデザイン概略図を示す。

【図 8 1】 試験 A T B 2 0 0 - 0 3 における対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く E R T 未経験集団についての時間の経過に伴う M M T 下肢スコアのベースラインからの変化の L S 平均値（S E）（I T T - L O C F 解析対象集団）の折れ線グラフである。

【図 8 2】 試験 A T B 2 0 0 - 0 3 における対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く E R T 未経験集団についての時間の経過に伴う P R O M I S 身体機能総スコアのベースラインからの変化の L S 平均値（S E）（I T T - L O C F 解析対象集団）の折れ線グラフである。

【図 8 3】 試験 A T B 2 0 0 - 0 3 における対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く E R T 未経験集団についての P R O M I S 疲労総スコアの変化の L S 平均値（S E）（I T T - L O C F 解析対象集団）の折れ線グラフである。

【図 8 4】 試験 A T B 2 0 0 - 0 3 における対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く E R T 未経験集団についての時間の経過に伴う G S G C 総スコアのベースラインからの変化の L S 平均値（S E）（I T T - L O C F 解析対象集団）の折れ線グラフである。

10

20

30

40

50

【図 8 5】試験 A T B 2 0 0 - 0 3 における外れ値の対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く I T T 解析対象集団について全ての評価項目を要約する棒グラフである。

【図 8 6】試験 A T B 2 0 0 - 0 3 におけるベースラインと比較した 5 2 週目の S G I C 身体的ウェルビーイング全般を示す棒グラフである。

【図 8 7 A】試験 A T B 2 0 0 - 0 3 における併合範囲毎に群分けした 5 2 週目に 6 M W D (メートル) のベースラインからの変化があった対象の比率 (対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く I T T - L O C F) を示す棒グラフである。

【図 8 7 B】試験 A T B 2 0 0 - 0 3 における併合範囲毎に群分けした 5 2 週目に座位 % 対予測値 F V C のベースラインからの変化があった対象の比率 (対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く I T T - L O C F) を示す棒グラフである。

【図 8 7 C】試験 A T B 2 0 0 - 0 3 における 5 2 週目に 6 M W D 及び % 対予測値 F V C の両方に複合的反応があった対象の比率 (対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く I T T - L O C F) を示す棒グラフである。

【図 8 8】試験 A T B 2 0 0 - 0 7 によって提供されたとおりの対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く O L E - E S 解析対象集団についての 6 M W D (メートル) の時間の経過に伴う試験 A T B 2 0 0 - 0 3 ベースラインからの変化の平均値 (± S E) の折れ線グラフである。

【図 8 9】試験 A T B 2 0 0 - 0 7 によって提供されたとおりの対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く O L E - E S 解析対象集団についての座位 % 対予測値 F V C の時間の経過に伴う試験 A T B 2 0 0 - 0 3 ベースラインからの変化の平均値 (± S E) の折れ線グラフである。

【図 9 0 A】試験 A T B 2 0 0 - 0 7 によって提供されたとおりの対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く O L E - E S 解析対象集団についての C K (U / L) の時間の経過に伴う試験 A T B 2 0 0 - 0 3 ベースラインからの変化の平均値 (± S E) の折れ線グラフである。

【図 9 0 B】試験 A T B 2 0 0 - 0 7 によって提供されたとおりの対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く O L E - E S 解析対象集団についての H e x 4 (m m o l / m o l クレアチニン) の時間の経過に伴う試験 A T B 2 0 0 - 0 3 ベースラインからの変化の平均値 (± S E) の折れ線グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0045】

本明細書には、ポンペ病の治療方法であって、個体に組換えヒト α -グルコシダーゼ (r h G A A) と酵素安定剤とを投与することを含む方法が提供され、この方法は、長期的な利益 (例えば、運動機能、筋力及び／又は肺機能の改善及び／又は安定化) を提供する。本明細書に提供される方法はまた、有利な安全性プロファイルも有する。本明細書に提供される方法の長期に及ぶ利益は、ポンペ病の治療についての現行の酵素補充療法 (E R T) 選択肢に優る改善である。

【0046】

ポンペ病治療の現行の E R T 選択肢は、限られた期間だけ改善をもたらし、続いてゆっくりと悪化する。2012年、遅発型ポンペ病 (L O P D) の対象で実施された全ての研究の系統的レビューが実施された (T o s c a n o a n d S c h o s e r, (2013) J N e u r o l 260, 951-959)。このレビューには、既発表の研究からの L O P D の対象 368 例に関するデータが含まれ、その中には、少なくとも直近の2年間にわたってアルグルコシダーゼアルファの投与を受けていた 27 例の若年対象 (年齢範囲: 2 ~ 17 歳) 及び 251 例の成人対象が含まれた。結果が指し示すところは、アルグルコシダーゼアルファによる治療時に 30 % を超える対象で初期の改善が見られず、治療にもかかわらず筋機能及び呼吸機能の増悪が起こり続けたというものであった。当初アルグルコシダーゼアルファ治療に反応した対象の群では、幾つかの更なる長期研究によれば、改善が通常 2 年ほどしか続かないことが明らかになった。その後、対象は概してプラトーに達してから、次第に悪化し始めた。

【0047】

2012年、英国国立健康研究所（National Institute for Health Research）の一部としての英国医療技術評価（United Kingdom Health Technology Assessment）計画（Wyatt et al., (2012) Health Technol Assess 16 (39)）は、現在承認されているERT標準治療、アルグルコシダーゼアルファを受けた81例のポンペ病患者（乳児発症型及び遅発型（小児及び成人）を含む）の縦断的データのレビューから導き出された勧告を出した。ポンペ病進行の主要マーカー（努力肺活量、人工呼吸依存状態、運動性、6分間歩行テスト、筋力、及びボディ・マス・インデックス）が評価され、アルグルコシダーゼアルファ療法を受けている治療時間でモデル化された。この評価の結果が指し示すところは、LOPD患者のFVC、6分間歩行距離、及び筋力の改善が、アルグルコシダーゼアルファによるERTの開始後最初の2年間に起こり、この時間枠を超えると、治療継続の傍ら悪化が起こるというものであった。加えて、アルグルコシダーゼアルファの投与を受けているLOPDの対象38例における3年間の研究では、対象が治療初年度に運動機能の改善を実証し、それが2年目に概して安定したまま、3年目に悪化し始めたことが明らかになった（Regnery et al., (2012) Journal of Inherited Metabolic Disease 35: 837–845）。

10

【0048】

更には、第3相LUMIZYME（登録商標）（Sanofi Genzyme）研究での10年間のフォローアップを提供する報告によれば、治療の最初の数年間に運動及び肺機能の何らかの改善が見られた後、治療が続く一方で、対象はゆっくりと悪化し始めたことが明らかになった（van der Ploeg et al., (2017) European journal of neurology 24.6: 768–e31）。この研究では、療法を受けて3年目から6年目までに、ベースライン6分間歩行距離パーセント対予測値の平均約10%の悪化があり、約80%の対象に悪化が見られた。

20

【0049】

アルグルコシダーゼアルファに関する忍容性の最も重大な問題は、注入関連反応（IAR）の発生であり、これには、一部の例では、生命を脅かすようなアナフィラキシー又は他の重症アレルギー反応が含まれ得る（MYOZYME（登録商標）Summary of Product Characteristics, December 2018）。これらの事象の管理には、用量の減量、注入速度及び長時間に及ぶ注入時間の低減、並びに投与の中断又は中止が含まれる。抗ヒスタミン薬及びステロイド薬の（注入前の）前投薬もまた、アルグルコシダーゼアルファ注入に関係するIAR及び過敏反応の発生及び重症化を予防し及び低減するために通常用いられている。これらの対策にもかかわらず、ポンペ病患者にはなおもIARが起こる恐れがあり、中には現在承認されているERTの定期的な注入を忍容できない患者もいる。

30

【0050】

2017年、欧州11カ国からのポンペ病分野の専門家のネットワークである欧州ポンペ病コンソーシアム（European Pompe Consortium）により、文献の系統的レビューが行われた（van der Ploeg et al., (2017) European journal of neurology 24.6: 768–e31）。総計586例の個別の成人対象を網羅した、1件の臨床試験及び43件の観察研究から得られたデータに基づき、群レベルでのERTの効果のエビデンスがこのコンソーシアムにより評価された。現在の欧州ポンペ病コンソーシアム（European Pompe Consortium）の統一見解では、重篤なIARの発生又は疾患症状の臨床的悪化の進行、並びに高値の中和抗体（Ab）価の発生があれば、それらは既存のERT治療を事実上無効にするものであり、ERT療法を中止することとしている。欧州ポンペ病コンソーシアム（European Pompe Consortium）の統一見解にはまた、ERTを止めた後に疾患の進行及び臨床的悪化が再び起こった場合にERT治療の再開を検討することにも含まれる。

40

50

【0051】

r h G A A 分子の細胞取り込みは、筋細胞などの標的細胞上に存在するカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体 (C I M P R) に結合する特殊化した炭水化物、マンノース-6-リン酸 (M 6 P) によって促進される。結合が起ると、r h G A A 分子は標的細胞に取り込まれ、続いて細胞内のリソソームへと輸送される。しかしながら、従来の r h G A A 製剤の多くは、モノ-M 6 P 担持及びビス-M 6 P 担持 N-グリカン類 (即ち、それぞれ、1 個の M 6 P 残基を担持する N-グリカン類又は 2 個の M 6 P 残基を担持する N-グリカン類) の高い総含量が不足しているため、C I M P R を介したその細胞取り込み及びリソソーム送達に限られており、ひいては従来の酵素補充療法の有効性は不十分となっている。例えば、20 mg / kg 以上の用量の従来の r h G A A 製剤は、実にポンペ病の幾つかの側面を好転させるものの、とりわけ、(i) 根底にある細胞の機能不全の治療、(i i) 筋肉構造の回復、又は (i i i) 骨格筋などの多くの標的組織における蓄積したグリコーゲンの低減という点で、疾患進行を逆転させるだけの十分な能力がない。更に、高用量では、r h G A A の静脈内投与に必要な注入時間が長くなるなど、対象並びに対象の治療を担う医療専門家に更なる負担がかかり得る。

10

【0052】

C a n f i e l d , e t a l . 、米国特許第 6 , 5 3 4 , 3 0 0 号明細書によって記載されるホスホトランスフェラーゼ及び脱被覆酵素によって G A A 又は r h G A A のグリコシル化をインビトロで酵素的に修飾すると、M 6 P 基を作成することができる。しかしながら、酵素的グリコシル化は適切に制御することができず、望ましくない免疫学的及び薬理学的特性を有する r h G A A が作り出され得る。酵素的に修飾された r h G A A は、高マンノース型オリゴ糖のみを含有し得ることになり、その全てが、インビトロでホスホトランスフェラーゼ又は脱被覆酵素によって酵素的にリン酸化される可能性があり得る。追加の末端マンノース残基、特にリン酸化されていない末端マンノース残基は、修飾された r h G A A の薬物動態に悪影響を及ぼすため、インビトロでの G A A の酵素処理によって作り出されるグリコシル化パターンには問題がある。かかる酵素的に修飾された製剤がインビボで投与されると、それらのマンノース基によって G A A の非生産的クリアランスが増加し、酵素的に修飾された G A A の免疫細胞による取り込みが増加して、骨格筋細胞などの標的とする組織に到達する G A A が少なくなるため、r h G A A 治療有効性が低下する。例えば、末端非リン酸化マンノース残基は、肝臓及び脾臓におけるマンノース受容体の公知のリガンドであり、酵素的に修飾された r h G A A の急速なクリアランス及び標的組織に標的化される r h G A A の減少につながる。その上、末端非リン酸化マンノース残基を持つ高マンノース型 N-グリカン類を有するという酵素的に修飾された G A A のグリコシル化パターンは、酵母及びカビで産生される糖タンパク質にあるものと類似しており、酵素的に修飾された r h G A A に対し、生命を脅かす重症アレルギー (アナフィラキシー) 反応又は過敏性反応など、免疫反応又はアレルギー反応が惹起されるリスクが増加する。

20

30

【0053】

従来の組換え r h G A A 製剤及びインビトロでリン酸化された r h G A A と比較すると、本開示に係る二成分療法で使用される r h G A A は、体内分布及びリソソーム取り込みの増強に関して最適化された N-グリカンプロファイルを有し、それによって投与後の r h G A A の非生産的クリアランスを最小限に抑える。本開示は、安定している又は悪化しつつあるポンペ病患者に、細胞レベルで疾患進行を逆転させる有効な療法を-リソソームグリコーゲンを現在の標準治療よりも効率的に除去することを含め、提供する。r h G A A と酵素安定剤 (例えば、ミグルスタット) とを含む本開示の二成分療法で治療される患者は、筋力、運動機能、及び/又は肺機能の改善及び/又は安定化を含め、及び/又は疾患進行の逆転を含め、有意な健康の改善を呈する。

40

【0054】

その上、3つの無作為化臨床試験 (L O T S : アルグルコシダーゼアルファ対プラセボ ; C O M E T : アバルグルコシダーゼアルファ対アルグルコシダーゼアルファ ; 及び P R

50

OPEL：シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット対アルグルコシダーゼアルファ）の比較では、鍵となる主要又は副次的評価項目として6MWD及び%対予測値FVCが共通する。PROPEL無作為化臨床試験（RCT）からの患者レベルデータ+他のRCT、第I／II相及び非盲検延長試験からの集計した既発表データを使用することにより、過去のERT継続期間を含め、様々なベースライン共変量に関して調整してマルチレベルネットワークメタ回帰を行った。ベースケースシナリオには、PROPEL集団（未経験及びERT歴あり）に似た共変量を含め、52週間の時点におけるベースラインからの6MWD及びFVC変化を分析した。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットは6MWD及びFVCに関してアルグルコシダーゼアルファ及びアバルグルコシダーゼアルファと比べて有利であり、6MWDの相対的効果はそれぞれ16.3メートル（95%信頼区間：9.6～24.3）及び29.5メートル（7.4～52.6）、及びFVCの相対的効果はそれぞれ3.1%（2.4～3.8）及び2.8%（1.0～4.6）であった。未経験の対象について、FVCに関するアバルグルコシダーゼアルファと比べたシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット：0.4%（-0.8～1.7）を除き、両方の評価項目ともシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの相対的効果は有意なままであった。こうした知見は、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットは、特にERT歴ありの集団において、鍵となる運動及び呼吸評価項目に関してLOPD患者を臨床的に区別し得ることを示唆している。

10

【0055】

定義

20

本明細書で使用される用語は、本開示の文脈の範囲内で、及び各用語が使用される具体的な文脈において、概して当該技術分野におけるその通常の意味を有する。ある種の用語については、本開示の組成物及び方法、並びにそれらをどのように作成し及び使用すればよいかを説明する中で実施者に追加的な手引きを提供するために、以下で、又は本明細書の他の部分で考察する。冠詞「ある（a）」及び「ある（an）」は、その冠詞の文法上の指示対象の1つ又は2つ以上（即ち、少なくとも1つ）を指す。用語「又は」は、文脈上特に明らかに指示されない限り、用語「及び／又は」を意味し、及びそれと同義的に使用される。本願において、特に具体的に明記されない限り、単数形の使用は複数形を含む。更には、用語「～を含む（including）」並びに他の形、例えば、「～を含む（includes）」及び「～に含まれる」などの使用は、限定するものではない。本明細書に記載される任意の範囲には、それらの端点及び端点の間にある全ての値が含まれることが理解されるであろう。本明細書では、明示的な文言又は必要な含意のために文脈上特に必要となる場合を除き、語句「～を含む（comprises）」、又は変化形、例えば「～を含んでいる（comprising）」などは包括的な意味で使用され、即ち、示される特徴の存在を指定するが、本開示の様々な実施形態における更なる特徴の存在又は追加を除外しない。

30

【0056】

用語「GAA」は、リソソームグリコーゲンの α -1, 4-及び α -1, 6-グリコシド結合の加水分解を触媒するヒト酸性 α -グルコシダーゼ（GAA）酵素並びに酵素活性を発揮するGAAアミノ酸配列の挿入、関係（relational）、又は置換変異体及び長鎖GAA配列の断片を指す。ヒト酸性 α -グルコシダーゼはGAA遺伝子（国立生物工学情報センター（National Centre for Biotechnology Information：NCBI）遺伝子ID 2548）によってコードされ、この遺伝子は、17番染色体の長腕（位置17q25.2～q25.3）にマッピングされているものである。GAAの例示的アミノ酸配列は、NP 000143.2である（これは参照により援用される）。本開示はまた、NP 000143.2のアミノ酸配列をコードするDNA配列も包含する。現在、ヒトGAA遺伝子には500個を超える突然変異が同定されており、その多くがポンベ病に関連している。酸性 α -グルコシダーゼ酵素の誤った折り畳み又は誤ったプロセッシングを生じさせる突然変異としては、T1064C（Leu355Pro）及びC2104T（Arg702Cys）が挙げられる。

40

50

加えて、この酵素の成熟及びプロセッシングに影響を及ぼすG A A突然変異として、L e u 4 0 5 P r o及びM e t 5 1 9 T h rが挙げられる。酸性 α -グルコシダーゼタンパク質の活性には、アミノ酸残基5 1 6～5 2 1にある保存されているヘキサペプチドW I D M N E（配列番号7）が必要である。本明細書で使用されるとき、略語「G A A」は、ヒト酸性 α -グルコシダーゼ酵素を指すことが意図され、一方で斜体で書かれる略語「G A A」は、ヒト酸性 α -グルコシダーゼ酵素をコードするヒト遺伝子を指すことが意図される。斜体で書かれる略語「G a a」は、限定はされないが、ラット又はマウス遺伝子を含めた非ヒト酸性 α -グルコシダーゼ酵素をコードする非ヒト遺伝子を指すことが意図され、略語「G a a」は、非ヒト酸性 α -グルコシダーゼ酵素を指すことが意図される。

【0057】

用語「r h G A A」は、組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ酵素を指すことが意図され、合成の及び／又は組換え産生されるG A A（例えば、G A AをコードするD N Aで形質転換されたC H O細胞又は他の宿主細胞から産生されるG A A）を内因性G A Aと区別するために使用される。よって、r h G A Aには内因性G A Aは含まれない。用語「r h G A A」は、個別のr h G A A分子の集団を包含する。r h G A A分子集団の特性は、本明細書に提供される。用語「従来のr h G A A製剤」は、L U M I Z Y M E（登録商標）又はM Y O Z Y M E（登録商標）など、アルグルコシダーゼアルファ、又はN E X V I A Z Y M E（登録商標）など、アバルグルコシダーゼアルファを含有する製剤を指すことが意図される。

【0058】

用語「遺伝子修飾された」又は「組換えの」は、遺伝子産物をコードするコード配列を、そのコード配列の発現を制御する調節エレメントと共に含む核酸の導入後に、r h G A Aなど、特定の遺伝子産物を発現するC H O細胞などの細胞を指す。核酸の導入は、遺伝子ターゲティング及び相同組換えを含め、当該技術分野において公知の任意の方法により達成されてよい。本明細書で使用されるとき、この用語にはまた、内因性遺伝子又はかかる細胞が通常は発現しない遺伝子産物を発現し又は過剰発現するように、例えば、遺伝子活性化技術によって操作されている細胞も含まれる。

【0059】

本明細書で使用されるとき、用語「アルグルコシダーゼアルファ」は、[199-アルギニン、223-ヒスチジン]プレプロ- α -グルコシダーゼ（ヒト）；ケミカルアブストラクツ登録番号420794-05-0として識別される組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼを指すことが意図される。アルグルコシダーゼアルファは、製剤L U M I Z Y M E（登録商標）及びM Y O Z Y M E（登録商標）として、S a n o f i G e n z y m eによる米国での販売が承認されている。

【0060】

本明細書で使用されるとき、用語「アバルグルコシダーゼアルファ」は、アバルグルコシダーゼアルファ-*ngpt*；ケミカルアブストラクツ登録番号1802558-87-7として識別される組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼを指すことが意図される。アルグルコシダーゼアルファは、製剤N E X V I A Z Y M E（登録商標）として、S a n o f i G e n z y m eによる米国での販売が承認されている。

【0061】

本明細書で使用されるとき、用語「A T B 2 0 0」は、P C T／2015／053252号明細書、米国特許第10,208,299号明細書、及び米国特許第10,961,522号明細書（これらの開示は全体として参照により本明細書に援用される）に記載されている組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼを指すことが意図される。A T B 2 0 0は、「シパグルコシダーゼアルファ」とも称される。一部の実施形態において、「A T B 2 0 0」は、モノ-M 6 P及びビス-M 6 Pを担持しているN-グリカン類の含量が高いr h G A Aを指し、これは本明細書に記載される方法を用いてG A - A T B 2 0 0細胞株から産生され、精製される。

【0062】

10

20

30

40

50

本明細書で使用されるとき、用語「グリカン」は、タンパク質又はポリペプチド上のアミノ酸残基に共有結合的に結合したオリゴ糖を指すことが意図される。本明細書で使用されるとき、用語「N-グリカン」又は「N-結合型グリカン」は、タンパク質又はポリペプチド上のアスパラギン残基に、そのアスパラギン残基の窒素原子との共有結合性の結合を介して結び付いている多糖鎖を指すことが意図される。一部の実施形態において、rhGAAに結び付いているN-グリカン単位は、Thermo Scientific（商標）Orbitrap Velos Pro（商標）質量分析計、Thermo Scientific（商標）Orbitrap Fusion（商標）Lumos Tribid（商標）質量分析計、又はWaters Xevo（登録商標）G2-XS QToF質量分析計などの機器を利用する液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により決定される。

10

【0063】

本明細書で使用されるとき、用語「モノ-M6Pを担持しているグリカン」又は「ビス-M6Pを担持しているグリカン」とは、高マンノース型N-グリカンタイプ又はハイブリッド型N-グリカンクラスであると具体的に定めがない限り、全てのN-グリカンタイプの一部としてのモノリン酸化した（モノ-M6P）又はビスリン酸化した（ビス-M6P）N-グリカン単位を指すことが意図される。

【0064】

本明細書で使用されるとき、努力肺活量、又は「FVC」は、対象が可能な限り深く息を吸い込んだ後に対象の肺から強制的に呼出させることのできる空気の量である。

20

【0065】

本明細書で使用されるとき、「6分間歩行テスト」（6MWT）は、個体が硬い平坦な表面を合計6分間で歩くことのできる距離を測るテストである。このテストは、個体を6分間で可能な限り遠くまで歩かせることによって行われる。

【0066】

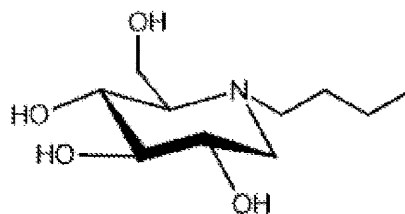
本明細書で使用されるとき、「10メートル歩行テスト」（10MWT）は、ウォーキングシューズを履いた個体が平坦な表面を10メートル歩くのにかかる時間を測るテストである。

【0067】

本明細書で使用されるとき、化合物ミグルスタット、別名N-ブチル-1-デオキシノジリマイシン又はNB-DNJ又は(2R, 3R, 4R, 5S)-1-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオールは、以下の化学式を有する化合物である：

30

【化1】

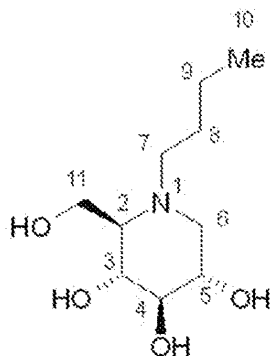


40

或いは、

50

【化 2】



10

として示される。

【0068】

ミグスタットの一つの製剤は、1型ゴーシェ病に対する単剤療法として商標名ZAVESCA（登録商標）で市販されている。一部の実施形態において、ミグスタットは、AT2221と称される。

【0069】

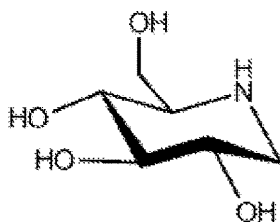
以下で考察するとおり、本開示では、ミグスタットの薬学的に許容可能な塩もまた使用することができる。ミグスタットの塩が使用されるとき、塩の投薬量は、患者が受け取るミグスタットの用量が、ミグスタット遊離塩基を使用したならば受け取ったであろう量と等価になるように調整されることになる。

20

【0070】

本明細書で使用されるとき、化合物ドウボグスタット、別名1-デオキシノジリマイシン又はDNJ又は(2R, 3R, 4R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3, 4, 5-トリオールは、以下の化学式を有する化合物である：

【化 3】



30

【0071】

本明細書で使用されるとき、用語「酵素安定剤」は、酸性α-グルコシダーゼに特異的に結合する、以下の効果のうちの1つ以上を有する分子を指すことが意図される：

- ・タンパク質の安定した分子立体構造の形成を増強する；
- ・タンパク質の小胞体関連分解を防止するため、タンパク質の小胞体から別の細胞部位、好ましくは天然の細胞部位への適切な輸送を増強する；
- ・立体構造的に不安定な、又は誤って折り畳まれたタンパク質の凝集を防止する；
- ・タンパク質の野生型機能、安定性、及び／又は活性を少なくとも部分的に回復させる、及び／又は増強する；
- ・酸性α-グルコシダーゼを内包する細胞の表現型又は機能を改善する；及び／又は
- ・酸性α-グルコシダーゼをインビトロ及び／又はインビボで（例えば、患者の血流中で）安定化させる。

40

【0072】

酵素安定剤はまた、時に「薬理学的シャペロン」としても知られる。

【0073】

50

このように、酸性 α -グルコシダーゼの酵素安定剤は、酸性 α -グルコシダーゼに結合する結果、酸性 α -グルコシダーゼの適切な折り畳み、輸送、非凝集、及び／又は活性をもたらす分子である。少なくとも1つの実施形態において、酵素安定剤は、ミグルスタットである。酸性 α -グルコシダーゼの酵素安定剤の別の非限定的な例は、ドゥボグルスタットである。

【0074】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能」は、生理的に忍容可能な、且つヒトへの投与時に典型的には有害な反応を生じない分子実体及び組成物を指すことが意図される。好ましくは、本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能」は、動物、より詳細にはヒトでの使用が連邦政府若しくは州政府の規制当局によって承認されていること、又は米国薬局方若しくは他の一般に認められている薬局方に収載されていることを意味する。本明細書で使用されるとき、用語「担体」は、化合物と共に投与される希釈剤、補助剤、賦形剤、又は媒体を指すことが意図される。好適な医薬担体は当該技術分野において公知であり、少なくとも1つの実施形態では、E. W. Martin, 18th Edition又は他の版による「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。

【0075】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書で使用されるとき、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などを伴わない、ヒト及び下等動物の組織と接触した使用に好適な、合理的なリスク対効果比に相応の、概して水溶性又は油溶性又は分散性の、且つその使用目的に有効な塩を意味することが意図される。この用語には、薬学的に許容可能な酸付加塩及び薬学的に許容可能な塩基付加塩が含まれる。好適な塩の一覧については、例えば、S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19（本明細書において参照により援用される）が参照される。用語「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、本明細書で使用されるとき、遊離塩基の生物学的有効性及び特性を保持している、且つ生物学的に又は他の点で望ましくないものでない、無機酸と形成される塩を意味することが意図される。用語「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、本明細書で使用されるとき、遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持している、且つ生物学的に又は他の点で望ましくないものでない、無機塩基と形成される塩を意味することが意図される。

【0076】

本明細書で使用されるとき、用語「緩衝液」は、pHの変化を防ぐ助けとなる弱酸及びその共役塩基又は弱塩基及びその共役酸を含有する溶液を指す。

【0077】

本明細書で使用されるとき、用語「治療有効用量」及び「有効量」は、対象に治療反応を生じさせるのに十分な酸性 α -グルコシダーゼの量及び／又はミグルスタットの量及び／又はこれらの二成分療法を指すことが意図される。

【0078】

治療反応にはまた、グリコーゲン蓄積、リソソーム増殖、及びオートファジー領域の形成など、分子反応も含まれてよい。治療反応は、本明細書に記載されるrhGAAによる治療の前及び治療後の筋生検の生理反応及び分子反応を比較することにより判定し得る。例えば、生検試料に存在するグリコーゲンの量を、治療反応を決定する際のマーカーとして使用することができる。別の例としては、リソソーム関連タンパク質1 (lysosome-associated protein 1) (LAMP-1)、微小管結合タンパク質1軽鎖3 (LC3)、及びジスフェルリンなど、リソソーム貯蔵不全の指標として使用することのできるバイオマーカーが挙げられる。更なるバイオマーカーとしては、クレアチンキナーゼ (CK)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) など、筋傷害又は筋損傷のバイオマーカー、及び／又は尿中ヘキソース四糖 (Hex 4) など、グリコーゲン蓄積のマーカーが挙げられる。例えば、本明細書に記載されるrhGAAに

よる治療の前及び治療後に採取した筋生検を、これらのバイオマーカーのうちの1つを認識する抗体で染色しもよい。治療反応にはまた、疲労の低下又は他の患者報告アウトカム（例えば、日常生活動作、ウェルビーイング等）の改善も含まれ得る。

【0079】

本明細書で使用されるとき、用語「酵素補充療法」又は「ERT」は、非天然の精製した酵素の、かかる酵素が欠損している個体への導入を指すことが意図される。投与されるタンパク質は、天然の供給源から、又は組換え発現によって入手することができる。この用語はまた、他の場合には精製酵素の投与が必要な、又はそれから利益を受ける個体における精製酵素の導入も指す。少なくとも1つの実施形態において、かかる個体は酵素の不足を被っている。導入される酵素は、インビトロで作製される精製された組換え酵素であるか、又は、例えば、胎盤若しくは動物の乳汁など、単離された組織若しくは体液から、又は植物から精製されるタンパク質であってもよい。

【0080】

本明細書で使用されるとき、用語「二成分療法」は、2つ以上の個別の療法が同時に又は逐次的に投与される任意の療法を指すことが意図される。一部の実施形態において、二成分療法の結果は、各療法が個別に実施されたときのその効果と比較すると増強される。増強には、様々な療法の効果についての、単独で実施したときのそれらの療法によって実現する結果と比較して有利な結果をもたらし得る何らかの改善が含まれ得る。効果又は結果の増強には、増強された効果が、それ単独で実施したときの各療法の相加効果よりも大きくなる、相乗的増強；増強された効果が、それ単独で実施したときの各療法の相加効果と実質的に等しい、相加的増強；又は増強された効果が、それ単独で実施したときの各療法の相加効果より低い、それ単独で実施したときの各療法の効果よりはなおも良好である、相加未満の効果が含まれ得る。増強された効果は、当該技術分野において治療有効性又はアウトカムを測定できることが公知の任意の手段により測定し得る。

【0081】

「ポンペ病」は、酸性アルファグルコシダーゼ（GAA）活性の欠損によりリソソームグリコーゲン代謝が損なわれることを特徴とする常染色体劣性LSDを指す。この酵素欠損はリソソームグリコーゲン蓄積につながり、進行性の骨格筋脱力、心機能低下、呼吸不全、及び／又は疾患末期にはCNS機能障害をもたらす。GAA遺伝子の遺伝子突然変異が、発現低下をもたらすか、又は安定性、及び／又は生物学的活性が変化している突然変異形態の酵素を生じさせるかのいずれかであり、最終的に疾患につながる（概要として、Hirschhorn R, 1995, 「II型糖原病：酸性α-グルコシダーゼ（酸性マルターゼ）欠損、遺伝性疾患の代謝及び分子基盤（Glycogen Storage Disease Type II: Acid α-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease)」, Scriver et al., eds., McGraw-Hill, New York, 7th ed., pages 2443-2464を参照のこと）。ポンペ病の3つの認識されている臨床型（乳児型、若年型、及び成人型）は、残留α-グルコシダーゼ活性のレベルと相関する（Reuser A J et al., 1995, 「糖原病II型（酸性マルターゼ欠損症）（Glycogenosis Type II (Acid Maltase Deficiency)」, Muscle & Nerve Supplement 3, S61-S69）。乳児型ポンペ病（I型又はA型）は、最も多く見られ、且つ最も重篤であり、生後2年以内の発育障害、全身性筋緊張低下、心肥大、及び心肺不全を特徴とする。若年型ポンペ病（II型又はB型）は中間的な重症度であり、筋肉症状が優勢で、心肥大がないことを特徴とする。若年型ポンペ病の個体は、通常、20歳になる前に呼吸不全が原因で死亡する。成人型ポンペ病（III型又はC型）は、10代又は遅ければ60代で緩徐進行性ミオパチーとして見られることが多い（Felicia K J et al., 1995, 「成人発症型酸性マルターゼ欠損症の臨床的ばらつき：罹患同胞の報告及び文献レビュー（Clinical Variability in Adu

lt-Onset Acid Maltase Deficiency: Report of Affected Sibs and Review of the Literature)」, Medicine 74, 131-135)。ポンペ病では、 α -グルコシダーゼが、グリコシル化、リン酸化、及びタンパク質分解プロセッシングによる広範な翻訳後修飾を受けることが示されている。最適なグリコーゲン触媒作用には、リソソームでのタンパク質分解による110キロダルトン(kDa)前駆体から76及び70kDa成熟形態への変換が必要となる。本明細書で使用されるとき、用語「ポンペ病」は、あらゆる種類のポンペ病を指す。本願に開示される製剤化及び投与レジメンは、例えば、I型、II型又はIII型ポンペ病の治療に使用し得る。

【0082】

ポンペ病は、現在では、連続する一連の表現型と考えられており、臨床的に最も重篤な急速進行性の表現型は、古典的な乳児発症型ポンペ病(IOPD)であり、重症度の低い緩徐進行性の表現型は遅発型ポンペ病(LOPD)である。遅発型ポンペ病は小児期若しくは成人期に現れ得るもので、臨床的に明らかな心臓病変は見られない(Leslie and Bailey, 2017)。遅発型ポンペ病は、LOPDカテゴリーの小児サブ集団に起こるときは、多くの場合に若年発症型ポンペ病と称される。LOPDは、古典的IOPDと比較すると進行速度が遅く、ほとんどの患者に、近位下肢及び上肢、傍脊柱筋群、及び横隔膜における筋肉の病変に起因した進行性の肢帯筋の脱力及び呼吸不全が見られる。臨床症状には、歩行困難、階段上りの困難、及び日常生活の運動動作が徐々に制限され、歩行補助が必要になった後、続いて車椅子に依存するまで進行することが含まれる(Reuser, et al 2001)。この疾患の臨床症状は、当初は睡眠時呼吸障害及び起坐呼吸(仰臥位での息切れ)としての呼吸器病変によって一層ひどくなる。ポンペ病は進行性の性質であるため、概して、侵襲的な機械補助換気を使用することになる。生化学的異常としては、筋傷害のバイオマーカーである血清クレアチンキナーゼ(CK)、及び疾患基質のバイオマーカーである尿中ヘキソース四糖(Hex 4)のレベルの増加が挙げられる(An, et al 2005; Young, et al 2009)。LOPD患者の平均余命は、発症年齢、疾患進行速度、呼吸筋病変の程度、及び共存症の存在に応じて、小児期早期から成人期後期にまで及ぶ範囲であり得る(Hagemans, et al 2004)。未治療の場合、ポンペ病の成人の平均余命は大幅に低下する(Gungor, et al 2011)。

【0083】

本明細書で使用されるとき、「有意」は、統計的有意性を指す。この用語は、2つの治療群間に差があるという統計的証拠を指す。これは、帰無仮説が実際に真実であるときに帰無仮説を棄却するという判断を下す確率として定義することができる。この判断は、多くの場合に比較についての好適な統計分析から導き出される p 値 <0.05 を用いて行われる。例えば、実施例9を参照のこと。

【0084】

「対象」又は「患者」は、好ましくはヒトであるが、グリコーゲンの蓄積に関わる障害を有する他の哺乳類及び非ヒト動物もまた治療され得る。対象は、ポンペ病又は他のグリコーゲン貯蔵若しくは蓄積障害のある胎児、新生児、小児、若年、又は成人であり得る。治療を受ける個体の一例は、GSD-II(例えば、乳児型GSD-II、若年型GSD-II、又は成人発症型GSD-II)を有する個体(胎児、新生児、小児、若年、青年、又は成人ヒト)である。この個体は、残留GAA活性を有することもあり、又は測定可能な活性を有しないこともある。例えば、GSD-IIを有する個体は、正常GAA活性の約1%未満のGAA活性(乳児型GSD-II)、正常GAA活性の約1~10%のGAA活性(若年型GSD-II)、又は正常GAA活性の約10~40%のGAA活性(成人型GSD-II)を有し得る。一部の実施形態において、対象又は患者は、過去に酵素補充療法を受けたことのあるポンペ病患者を指す、「ERT歴のある」又は「ERT変更」患者である。一部の実施形態において、「ERT歴のある」又は「ERT変更」患者は、24ヵ月以上にわたるアルグルコシダーゼアルファの投与を受けたことがあるか、又

10

20

30

40

50

は現在受けているポンペ病患者である。一部の実施形態において、「ERT歴あり」又は「ERT変更」患者は、現在承認されているERT（例えば、MYOZYME（登録商標）又はLUMIZYME（登録商標））を受けているところでありながら悪化しているポンペ病患者である。一部の実施形態において、対象は、遅発型ポンペ病の確定診断（酸性 α -グルコシダーゼ（GAA）欠乏）を有する成人患者（例えば、18歳以上）であって、過去に酵素補充療法（ERT）を受けたことがある患者である。一部の実施形態において、対象は、体重が40kg以上の遅発型ポンペ病（リソソーム酸性 α -グルコシダーゼ〔GAA〕欠乏）を有する成人（例えば、18歳以上）であって、その疾患が酵素補充療法（ERT）を受けて進行した成人である。一部の実施形態において、対象又は患者は、過去に酵素補充療法を受けたことがないポンペ病患者を指す、「ERT未経験」患者である。特定の実施形態において、対象又は患者は、歩行可能（例えば、歩行可能なERT変更患者又は歩行可能なERT未経験患者）である。特定の実施形態において、対象又は患者は、歩行不能（例えば、歩行不能のERT変更患者）である。歩行可能又は歩行不能な状態は、6分間歩行テスト（6MWT）により決定されてもよい。一部の実施形態において、歩行可能な患者とは、6MWTで少なくとも200メートル歩くことが可能なポンペ病患者である。一部の実施形態において、歩行不能の患者とは、補助がないと歩くことができない又は車椅子に拘束されているポンペ病患者である。一部の実施形態において、対象は、有効な避妊法を使用している。一部の実施形態において、対象及び／又は対象のパートナーは、常時正しく用いた場合に失敗率が下がる（例えば、1年に1%未満）ことになる避妊法など、極めて有効な避妊法を使用している。極めて有効な避妊方法の例としては、限定はされないが、全禁欲；排卵抑制に関連するホルモン避妊剤（エストロゲン含有及びプロゲステロン含有）の組み合わせ；排卵抑制に関連する経口、膈内、経皮プロゲステロン単独ホルモン避妊：経口、注射、植え込み型子宮内避妊器具；子宮内ホルモン放出システム；両側卵管閉塞術；及び精管切除術が挙げられる。一部の実施形態において、対象は、閉経後である。一部の実施形態において、対象は、妊娠の可能性がない。一部の実施形態において、対象は、永久避妊している。一部の実施形態において、対象は、妊娠中でない。一部の実施形態において、対象は、授乳中でない。

10

20

【0085】

一部の実施形態において、患者は、以下の少なくとも1つについての文書記録に基づく遅発型ポンペ病の診断を有する：（1）GAA酵素の欠乏；及び／又は（2）ヒト酸性 α -グルコシダーゼ（GAA）をコードする遺伝子の遺伝子タイピング。一部の実施形態において、患者は、18歳以上である。一部の実施形態において、患者は、過去に酵素補充療法（ERT）を受けたことがある。一部の実施形態において、患者は、現在承認されているERT（例えば、MYOZYME（登録商標）又はLUMIZYME（登録商標））を受けているところでありながら悪化している。一部の実施形態において、生殖能力がある場合、男性及び女性の両方の患者とも、全治療期間にわたって、及びその最終回用量後最長90日間が経つまで、極めて有効な避妊方法を使用することに同意している。一部の実施形態において、 β 2受容体作動薬又は非選択的 β 遮断薬（例えば、プロプラノロール、ナドロール、カルベジロール）を服用中の患者は、適宜、治療を行う医師が決定する安定用量を維持する。

30

40

【0086】

用語「治療する」及び「治療」は、本明細書で使用されるとき、疾患に関連する1つ以上の症状の向上、疾患の1つ以上の症状の発生の遅延、及び／又は疾患の1つ以上の症状の重症度又は頻度の軽減を指す。例えば、治療とは、心臓状態の改善（例えば、拡張終期及び／又は収縮終期容積の増加、又はGSD-Iに典型的に見られる進行性心筋症の低減若しくは向上）又は肺機能の改善（例えば、啼泣時肺活量のベースライン量と比べた増加、及び／又は啼泣時の酸素不飽和化の正常化）；神経発達及び／又は運動技能の改善（例えば、AIMSスコアの増加）；疾患に罹患している個体の組織中のグリコーゲンレベルの低減；又はこれらの効果の任意の組み合わせを指し得る。好ましい一実施形態において、治療には、心臓状態の改善、特にGSD-I関連心筋症の低減が含まれる。

50

【0087】

用語「改善する」、「増加する」、及び「減少する」は、本明細書で使用されるとき、ベースライン測定値又は対照治療からの対応する値、例えば、同じ個体における本明細書に記載される治療の開始前の測定値、本明細書に記載される治療がない対照個体（又は複数の対照個体）における測定値、又は対照治療後の測定値などに対する相対的な値を指示する。対照個体とは、治療下の個体と同じ型（乳児型、若年児型、又は成人発症型のいずれか）のGSD-Iに罹患していて、治療下の個体とほぼ同じ年齢の（治療されている個体と1例又は複数の対照個体との疾患のステージが比較可能であることを確実にするため）個体である。一部の実施形態において、対照治療は、アルグルコシダーゼアルファと酵素安定剤のプラセボとを投与することを含む（実施例9を参照）。 10

【0088】

本明細書で使用されるとき、語句「運動機能を安定化させること」、「肺機能を安定化させること」、及び類似の用語は、運動及び肺機能の悪化を低減すること、又は止めること、及び／又は運動及び／又は肺機能を回復させることを指す。未治療のポンペ病患者は時間の経過に伴い運動機能及び肺機能の大幅な低下を呈すると予想されるため、運動及び／肺機能の増悪速度の亢進及び／又は運動及び／肺機能の亢進は、本明細書に記載されるとおりの療法の利益を実証する。その上、ERT歴のあるポンペ病患者は、時間の経過に伴い運動及び／肺機能が悪化し続けることが多いため、本明細書に記載される療法を用いて運動及び／又は肺機能を安定化させることには、過去にERT治療（例えば、MYOZYME（登録商標）又はLUMIZYME（登録商標））を受けているかか患者と比較して運動及び／又は肺機能の悪化を低減すること、及び／又は止めることが含まれ得る。 20

【0089】

本明細書で使用されるとき、用語「約」及び「近似的に」は、測定の性質又は精度を所与とした測定される分量に関する許容できる誤差の程度を指すことが意図される。例えば、誤差の程度は、当該技術分野において理解されているとおり、その測定について提供される有効桁数によって指示されてもよく、限定はされないが、測定について報告される最も正確な有効桁で±1の変動が含まれる。典型的な例示的誤差の程度は、所与の値又は値の範囲から20パーセント（%）以内、好ましくは10%以内、及びより好ましくは5%以内である。本明細書の中で与えられる数量は、特に明記しない限り近似値であり、つまり、明記されないときにも用語「約」又は「近似的に」を推測し得ることを意味する。 30

【0090】

本明細書に引用される参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び特許出願は全て、あらゆる目的から全体として参照により援用される。しかしながら、本明細書に引用されるいずれの参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び特許出願への言及も、それらが有効な先行技術を成す又は世界のどの国においても技術常識の一部を形成するということの承認でなく、又はいかなる形態の示唆でもなく、及びそのように解釈されてはならない。

【0091】

本明細書で使用される節の見出しは、編成を目的としているに過ぎず、記載されている主題を限定するものと解釈されてはならない。 40

【0092】

組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ（rhGAA）

一部の実施形態において、組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ（rhGAA）は、配列番号1、配列番号3、配列番号4、配列番号5、又は配列番号6に示されるとおりのアミノ酸配列を有する酵素である。一部の実施形態において、rhGAAは、配列番号2に示されるとおりのヌクレオチド配列によってコードされる。

【0093】

【表 1】

表1. スクレオチド配列及びタンパク質配列

配列番号	配列
1	MGVRHPPCSHRLLAVALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGA SRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQQCEARGCCYIPAKQGLQGA QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPFYLA LEDGGSAGHVFLNLSNAMDVVLQPSALSWRSTGGILDVYIFLGPPEPKSVVQQYLDVVGY PFMPYPYWGLGFHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNLDDYMSRRDFTFNKDG FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV WPGSTAFPDTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIIRGSEDGCPNNELEN PPVYVGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISR STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR WTQLGAFYFPMRNHNLSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHAVG ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNITVNELVRVTSEGAGLQ LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
2	cagttgggaaagctgaggttgtcgccggggcgccgggtggaggtcggggatgaggcagcaggt aggacagtgaacctcggtgacgcgaaggaccccgccacctctaggttctcctcgtccgcccgt tgttcagcgagggaggtctcgccctgscgcagctgacgggaaactgaggcacggagcgggc ctgtaggagctgtccaggccatctccaacctgggagtgaggcacccgcctgctcccaccgg ctcttgccgtctgcccctcgtgtccttggcaaccgctgcaactcctggggcacatcctaactc catgatttctcgtggttccccgagagctgagtggtcctccccagtcctggaggagactcac ccagctcaccagcagggagccagcagaccagggccccgggatgccaggcacaccccgccgt cccagagcagtgcccacacagtgcgacgtccccccaacagccgttcgattgcgccccgtgac aaggccatcaccaggaacagtgcgagggcccggtgctgctacatccttgcgaagcagggg ctgcagggagcccagatggggcagccctggtgcttcttcccaccagctacccagctacaag ctggagaacctgagctcctctgaaatgggctacacggccacctgacctgaccacccccacc ttcttccccaggacatcctgacctgcggtgagctgatgatggagactgagaaccgcctc cacttcacgatcaaagatccagctaacaggcgctacgaggtgcccttggagaccccgctgtc cacagccgggcaccgtccccactctacagcgtggagtctccgaggagccctcggggtgatc gtgcaccggcagctggacggccgctgctgctgaacacgacggtggcgccctgttcttgcg gaccagttcctcagctgtccacctcgctgccctcgagtatatcacaggcctcgccgagcac ctgagtcctctgatgctcagcaccagctggaccaggatcacctgtggaaccgggaccttgcg cccacgcccgtgcgaaacctctacgggtctcaccctttctacctggcgctggaggacggcggg tcggcacacgggggtgttctcgtctaaacagcaatgccatggatgtggtcctgcagccgagccct gcccttagctggaggtcgacaggtgggatcctggatgtctacatcttctgggcccagagccc aagagcgtggtgcagcagctacctggacgttgtgggataccggtcatgccgccatactggggc ctgggttccacctgtgccgtggggtactcctccaccgctatcacccgcagggtggtggag aacatgaccagggcccacttccccctggacgtccaatggaacgacctggactacatggactcc cggagggacttcaggttcaacaaggatggcttccgggacttcccggccatggtgcaggagctg caccagggcgccggcgctacatgatgatcgaggatcctgccatcagcagctcgggccctgcc gggagctacaggccctacgacgaggggtctgaggaggggggttttcatcaccaacgagaccggc cagccgctgattgggaaggtatggccgggtccactgccttcccgaacttcaccaacccccaca gccctggcctggtgggaggacatggtggctgagttccatgaccaggtgcccttcgacggcatg tggattgacatgaacgagccttccaacttcatcagaggctctgaggacgggtgccccacaat gagctggagaacccaccctacgtgcctgggggtggttggggggacccctcaggcgccaccatc tgtgctccagccaccagtttctctccacacactacaacctgcacaacctctacggcctgacc gaagccatcgctcccacagggcgctggtgaaggctcgggggacacgcccatttgtgatctcc cgctcgaccttctgctggccacggccgatacgccggccactggacgggggacgtgtggagctcc tgggagcagctcgctcctccgtgccagaaatcctgcagtttaacctgctgggggtgctctg

10

20

30

【0094】

40

50

【表 2】

配列番号	配列
	gtcggggcccagctctgcggcttctctgggcaacacctcagaggagctgtgtgtgcgctggacc cagctgggggcttctacccttcatcgcggaaccacaacagcctgctcagctgtccccagga ccgtacagcttcagcgagccggcccagcagccatgaggaaggccctcacctgcgctacgca ctctccccacctctacacactgttccaccaggcccacgtcgcggggagaccgtggcccg cccctcttctggagttcccaaggactctagcacctggactgtggaccacagctcctgtgg ggggagggcctgctcatcaccacagtgctccaggccgggaaggccgaagtactggctacttc cccttgggcacatggtacgacctgcagacggtgccaatagaggcccttggcagcctccaccc ccacctgcagctccccgtgagccagccatccacagcgaggggagtggtgacgctgcccggc cccctggacaccatcaacgtccacctccgggctgggtacatcatccccctgcagggccctggc ctcacaaccacagagtcccgccagcagcccatggccctggctgtggccctgaccaagggtgga gaggcccaggggagctgttctgggacgatggagagagcctggaagtgtgtggagcgagggg tacacacaggtcatcttctggccaggaataaacagatcgtgaatgagctggtacgtgtgacc agtggaggagctggcctgcagctgcagaagggtactgtcctgggctggccacggcgccccag caggtcctctccaacgggtgctcctgtctccaacttcacctacagccccgacaccaaggctcctg gacatctgtgtctcgctgttgatgggagagcagtttctcgtcagctggtgttagccggcgga gtgtgttagtctctccagaggaggtggttccccaggaagcagagcctgtgtgcgggcagc agctgtgtgcgggctgggggttgatgtgtcacctggagctgggcactaacattccaggcc ggcgcatcgctgtttccacctcctgggcccgggctctggcccccaacgtgtctaggagagct ttctccctagatcgcaactgtgggcccgggctggagggtgctctgtgttaataagattgtaa ggtttgccctcctcacctgttgccggcatgcccgtagtattagccacccccctccatctgttc ccagcaccggagaagggggtgctcaggtggaggtgtggggtatgcacctgagctcctgcttcg cgctgctgctctgccccaacgcgacgcttcccggctgccagagggctggtgctgcccgg tccccgagcaagcctgggaactcaggaaaattcacaggacttgggagattctaaatcttaagt gcaattattttataaaaaggggcatttgggaatc
3	MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGA SRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQQCEARGCCYIPAKQGLQGA QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGTATLTRTPTFFPKDILTRLDMVMMETENRLH FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPFYLA LEDGGSAGHGVFLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGY PFMPYPWGLGFHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMSRDRFTFNKDG FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRYPDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV WPGSTAFDPFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIKRGSEDCPNNELEN PPYVPGVVGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVVISR STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR WTQLGAFYFPFMRNHNLSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAG ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQ LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
4	MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGA SRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQQCEARGCCYIPAKQGLQGA QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGTATLTRTPTFFPKDILTRLDMVMMETENRLH FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAPLF FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPFYLA LEDGGSAGHGVFLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGY PFMPYPWGLGFHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMSRDRFTFNKDG FRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRYPDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV WPGSTAFDPFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIKRGSEDCPNNELEN PPYVPGVVGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVVISR STFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR WTQLGAFYFPFMRNHNLSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAG ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPI EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQ

10

20

30

40

【 0 0 9 5 】

【表 3】

配列番号	配列
	LQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
5	QQGASRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQQCEARGCCYIPAKQG LQGAQMGPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTLRLDVMME NRLHFTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTV AFLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSH FYLALEDGGSAGHGVFLNLSNAMDVVLQPSALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLD VVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMSRRDFTF NKDGRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRYPDEGLRRGVFITNETGQPL IGKVWPGSTAFPDFTNPALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNN ELENPPYVPGVVGTTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPF VISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEE LCVRWTLQGAIFYPFMRNHNLSLSPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQA HVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQ TVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTES RQQPMALAVALTGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNTIVNELVRVTSEG AGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
6	QQGASRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQQCEARGCCYIPAKQGLQG AQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTLRLDVMME ENRLHFTIKDPANRRYEVPLETPHVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQF LQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPFYLALEDGGSAG HGVFLNLSNAMDVVLQPSALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGF HLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMSRRDFTFNKDGFRDFPAMVQELHQG GRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRYPDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPALA WWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGTTLQAATICAS SHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQ LASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTLQGAIFYPFMRNHNLSLSPQEPYS FSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEA LLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLD TINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQ VIFLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDIC VSLLMGEQFLVSWC

10

20

【0096】

一部の実施形態において、rhGAAは、米国特許第8,592,362号明細書に記載されるとおりの、配列番号1に示されるとおりのGAAアミノ酸配列を有し、GenBankアクセッション番号AHE24104.1(GI:568760974)を有する。一部の実施形態において、rhGAAは、GenBankアクセッション番号Y00839.1を有するmRNA配列である配列番号2にコードされるとおりのGAAアミノ酸配列を有する。一部の実施形態において、rhGAAは、配列番号3に示されるとおりのGAAアミノ酸配列を有する。一部の実施形態では、rhGAAは、配列番号4に示されるとおりのGAAアミノ酸配列を有し、国立バイオテクノロジー情報センター(National Center for Biotechnology Information:NCBI)アクセッション番号NP_000143.2又はUniProtKBアクセッション番号P10253を有する。

30

【0097】

一部の実施形態において、rhGAAは、最初は配列番号1又は配列番号4に示されるとおりの野生型GAAの完全長952アミノ酸配列を有するものとして発現し、このrhGAAが細胞内プロセッシングを受けると、アミノ酸の一部、例えば、最初の56アミノ酸が除去される。それに応じて、宿主細胞から分泌されるrhGAAは、細胞内で最初に発現するrhGAAよりも短いアミノ酸配列を有し得る。一部の実施形態において、このより短いタンパク質は、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有し、これは、配列番号1と比べると、シグナルペプチド及び前駆体ペプチドを含む配列番号1の最初の56アミノ酸が除去されていて、ひいては896アミノ酸を有するタンパク質となっている点のみが異なる。一部の実施形態において、このより短いタンパク質は、配列番号6に示されるアミノ酸配列を有し、これは、配列番号4と比べると、シグナルペプチド及び前駆体ペプチドを含む配列番号4の最初の56アミノ酸が除去されていて、ひいては896アミノ酸を有

40

50

するタンパク質となっている点のみが異なる。配列番号 1、配列番号 4、配列番号 5、又は配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列に対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 個、又はそれ以上の欠失、置換及び／又は挿入を有するなど、アミノ酸の数に関する他の変形例もまた可能である。一部の実施形態において、rhGAA 産物には、異なるアミノ酸長を有する組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ分子の混合物が含まれる。

【0098】

一部の実施形態において、rhGAA は、配列番号 4 又は配列番号 6 と少なくとも 80%、85%、90%、95%、98% 又は 99% 同一のアミノ酸配列を含む。2つの配列間の同一性の計算には、FASTA、又は GCG 配列解析パッケージ（ウィスコンシン大学（University of Wisconsin）、Madison、Wis.）の一部として利用可能な BLAST を含め、様々なアラインメントアルゴリズム及び／又はプログラムを使用してもよく、これらは、例えば、デフォルト設定で使うことができる。例えば、本明細書に記載される、及び好ましくは実質的に同じ機能を呈する特定のポリペプチドと少なくとも 80%、85%、90%、95%、98% 又は 99% の同一性を有するポリペプチド、並びにかかるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが企図される。特に指示されない限り、類似性スコアは、BLOSUM62 の使用に基づくことになる。BLASTP が使用されるとき、類似性パーセントは BLASTP 正值スコアに基づき、配列同一性パーセントは、BLASTP 同一性スコアに基づく。BLASTP 「同一性」は、高スコア配列対中の同一である総残基の数及び割合を示す；及び BLASTP 「正值」は、アラインメントスコアが正の値を有する、且つ互いに類似している残基の数及び割合を示す。本明細書に開示されるアミノ酸配列とこうした度合いの同一性又は類似性の又は任意の中間的な度合いの同一性又は類似性を有するアミノ酸配列が企図され、本開示に包含される。類似のポリペプチドのポリヌクレオチド配列は、遺伝子コードを用いて推論され、従来の手段により、詳細には、遺伝子コードを用いてそのアミノ酸配列を逆翻訳することによって入手し得る。

【0099】

一部の実施形態において、rhGAA は、タンパク質中の 1 つ以上のアミノ酸残基に翻訳後修飾及び／又は化学修飾を受ける。例えば、メチオニン及びトリプトファン残基は、酸化を受けることができる。別の例として、配列番号 6 の N 末端グルタミンは、更に修飾されて、ピログルタミン酸を形成することができる。別の例として、アスパラギン残基はアスパラギン酸へのアミド分解を受けることができる。更に別の例として、アスパラギン酸残基は、イソアスパラギン酸への異性化を受けることができる。更に別の例として、タンパク質中の対を成さないシステイン残基が、遊離グルタチオン及び／又はシステインとジスルフィド結合を形成することができる。それに応じて、一部の実施形態において、酵素は、最初は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 4、又は配列番号 5 に示されるとおりのアミノ酸配列、又は配列番号 2 によってコードされるアミノ酸配列を有するものとして発現し、その酵素がこれらの翻訳後修飾及び／又は化学修飾の 1 つ以上を受ける。かかる修飾もまた、本開示の範囲内にある。

【0100】

rhGAA の N-結合型グリコシル化

単一の rhGAA 分子上には、潜在的な N-結合型グリコシル化部位が 7 つある。これらの潜在的なグリコシル化部位は、配列番号 6 の以下の位置にある：N84、N177、N334、N414、N596、N826、及び N869。同様に、配列番号 4 の完全長アミノ酸配列について、これらの潜在的なグリコシル化部位は、以下の位置にある：N140、N233、N390、N470、N652、N882、及び N925。rhGAA の他の変異体も、アスパラギン残基の位置に応じて同様のグリコシル化部位を有し得る。概して、タンパク質アミノ酸配列中の Asn-X-Ser 又は Asn-X-Thr の配列が潜在的なグリコシル化部位を指示し、但し、X が His 又は Pro であることはできないものとする。

【0101】

本明細書に記載される rhGAA 分子は、平均してその N-グリカン上に 1、2、3、又は 4 個のマンノース-6-リン酸 (M6P) 基を有し得る。例えば、rhGAA 分子上の 1 個の N-グリカンのみが M6P を担持していてもよく (モノリン酸化型又はモノ-M6P)、単一の N-グリカンが 2 個の M6P 基を担持していてもよく (ビスリン酸化型又はビス-M6P)、又は同じ rhGAA 分子上の 2 個の異なる N-グリカンが、各々、単一の M6P 基を担持していてもよい。一部の実施形態において、本明細書に記載される rhGAA 分子は、平均して rhGAA 1 mol 当たりその N-グリカン上に 3~4 mol の M6P 基を有する。組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ分子はまた、M6P 基を担持しない N-グリカンも有し得る。別の実施形態において、平均して rhGAA は、rhGAA 1 mol 当たり 2.5 mol を超える M6P と、rhGAA 1 mol 当たり 4 mol を超えるシアル酸とを含む。一部の実施形態において、平均して rhGAA は、rhGAA 1 mol 当たり約 3~3.5 mol の M6P を含む。一部の実施形態において、平均して rhGAA は、rhGAA 1 mol 当たり約 4~5.4 mol のシアル酸を含む。平均して rhGAA 上の全 N-グリカンの少なくとも約 3、4、5、6、7、8、9、10%、又は 20% がモノ-M6P N-グリカンの形態であってもよく、及び平均して、rhGAA 上の全 N-グリカンの少なくとも約 0.5、1、1.5、2.0、2.5、3.0、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は 20% が、ビス-M6P N-グリカンの形態であり、及び平均して全 rhGAA の 25% 未満が、CIMP R に結合するリン酸化 N-グリカンを含み、及び平均して rhGAA 上の全 N-グリカンの約 10%~約 14% がモノリン酸化されている。一部の実施形態において、平均して rhGAA 上の全 N-グリカンの約 7%~約 25% がビスリン酸化されている。一部の実施形態において、平均して rhGAA は、rhGAA 1 mol 当たり少なくとも約 1.0、1.1、1.2、又は 1.3 mol のビス-M6P を含む。

10

20

【0102】

本明細書に記載される rhGAA は、平均して rhGAA 1 mol 当たり 0.5~7.0 mol の M6P、又は rhGAA 1 mol 当たり 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、又は 7.0 mol の M6P を含めた、その任意の中間値若しくは部分的範囲を有し得る。rhGAA は、分画して、特定の画分を選択することによるか、又は異なる画分を選択的に組み合わせることにより、種々の平均モノ-M6P 担持 N-グリカン数又はビス-M6P 担持 N-グリカン数の rhGAA 調製物を提供することができ、ひいては、標的組織のリソソームへの rhGAA ターゲティングの更なるカスタマイズが可能となる。

30

【0103】

一部の実施形態において、rhGAA 上の N-グリカンの最大 60% が完全にシアル化されていてもよく、例えば、N-グリカンの最大 10%、20%、30%、40%、50% 又は 60% が完全にシアル化されていてもよい。一部の実施形態において、rhGAA 上の N-グリカンの 50% 以下が完全にシアル化されている。一部の実施形態において、全 N-グリカンの 4%~20% が完全にシアル化されている。他の実施形態において、rhGAA 上の N-グリカンの 5%、10%、20% 又は 30% 以下が、シアル酸及び末端ガラクトース残基 (Gal) を持っている。この範囲には、あらゆる中間値及び部分的範囲が含まれ、例えば、rhGAA 上の全 N-グリカンの 7%~30% が、シアル酸及び末端ガラクトースを持ってもよい。更に他の実施形態において、rhGAA 上の N-グリカンの 5%、10%、15%、16%、17%、18%、19%、又は 20% 以下が末端ガラクトースのみを有し、シアル酸は含有しない。この範囲には、あらゆる中間値及び部分的範囲が含まれ、例えば、組成物中の rhGAA 上の全 N-グリカンの 8%~19% が、末端ガラクトースのみを有し、シアル酸は含有しない。

40

【0104】

一部の実施形態において、rhGAA 上の全 N-グリカンの 30%~60%、35%~

50

60%、40%～60%、45%～60%、50%～60%、又は55%～60%が、複合型N-グリカンである；又はrhGAA上の全N-グリカンの1%、2%、3%、4%、5%、6%、又は7%以下が、ハイブリッド型N-グリカンである；rhGAA上の全N-グリカンの5%、10%、15%、20%、25%、又は30%以下が、リン酸化していない高マンノース型N-グリカンである；rhGAA上の全N-グリカンの少なくとも5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、又は15%が、モノリン酸化した高マンノース型N-グリカンである；及び／又はrhGAA上の全N-グリカンの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、又は20%が、ビスリン酸化した高マンノース型N-グリカンである。これらの値には、全ての間中値及び部分的範囲が含まれる。rhGAAは、上記に記載される含量範囲の1つ以上を満たし得る。

10

【0105】

一部の実施形態において、rhGAAは、平均して1モルのrhGAA当たり2.0～8.0モルのシアル酸残基を担持し得る。この範囲には、rhGAA 1mol当たり2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、及び8.0molのシアル酸残基を含め、そのあらゆる中間値及び部分的範囲が含まれる。理論によって拘束されるものではないが、シアル酸残基を担持するN-グリカン単位の存在が、アジアロ糖タンパク質受容体によるrhGAAの非生産的クリアランスを防止し得ると考えられる。

【0106】

1つ以上の実施形態において、rhGAAは、ある特定の潜在的なN-グリコシル化部位に、ある特定のN-グリコシル化プロファイルを有する。一部の実施形態において、rhGAAは、7つの潜在的なN-グリコシル化部位を有する。一部の実施形態において、rhGAAの少なくとも20%は、第1の潜在的なN-グリコシル化部位（例えば、配列番号6についてN84及び配列番号4についてN140）においてリン酸化されている。例えば、rhGAAの少なくとも20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又は95%が、第1の潜在的なN-グリコシル化部位においてリン酸化されていてもよい。このリン酸化は、モノ-M6P及び／又はビス-M6P単位の結果であり得る。一部の実施形態において、rhGAAの少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又は95%は、第1の潜在的なN-グリコシル化部位にモノ-M6P単位を担持している。一部の実施形態において、rhGAAの少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又は95%は、第1の潜在的なN-グリコシル化部位にビス-M6P単位を担持している。一部の実施形態において、rhGAAは、第1の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり約1.4molのM6P（モノ-M6P及びビス-M6P）を含む。一部の実施形態において、rhGAAは、第1の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり少なくとも約0.5molのビス-M6Pを含む。一部の実施形態において、rhGAAは、第1の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり約0.25molのモノ-M6Pを含む。一部の実施形態において、rhGAAは、第1の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり約0.2mol～約0.3molのシアル酸を含む。少なくとも1つの実施形態において、rhGAAは、図6Aに図示されるとおりの第1の潜在的なN-グリコシル化部位占有率及び図6Bに図示されるとおりのN-グリコシル化プロファイルを含む。少なくとも1つの実施形態において、rhGAAは、図19Aに図示されるとおりの第1の潜在的なN-グリコシル化部位占有率及び図19B又は図20Bに図示されるとおりのN-グリコシル化プロファイルを含む。

20

30

40

【0107】

一部の実施形態において、rhGAAの少なくとも20%は、第2の潜在的なN-グリ

50

コシル化部位（例えば、配列番号 6 について N 1 7 7 及び配列番号 4 について N 2 2 3）においてリン酸化されている。例えば、r h G A A の少なくとも 2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、又は 9 5 % が、第 2 の N-グリコシル化部位においてリン酸化されていてもよい。このリン酸化は、モノ-M 6 P 及び／又はビス-M 6 P 単位の結果であり得る。一部の実施形態において、r h G A A の少なくとも 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、又は 9 5 % は、第 2 の N-グリコシル化部位にモノ-M 6 P 単位を担持している。一部の実施形態において、r h G A A の少なくとも 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、又は 9 5 % は、第 2 の N-グリコシル化部位にビス-M 6 P 単位を担持している。一部の実施形態において、r h G A A は、第 2 の潜在的な N-グリコシル化部位に平均して r h G A A 1 m o l 当たり約 0.5 m o l の M 6 P（モノ-M 6 P 及びビス-M 6 P）を含む。一部の実施形態において、r h G A A は、第 2 の潜在的な N-グリコシル化部位に平均して r h G A A 1 m o l 当たり約 0.4 ~ 約 0.6 m o l のモノ-M 6 P を含む。少なくとも 1 つの実施形態において、r h G A A は、図 6 A に図示されたとおりの第 2 の潜在的な N-グリコシル化部位占有率及び図 6 C に図示されたとおりの N-グリコシル化プロファイルを含む。少なくとも 1 つの実施形態において、r h G A A は、図 1 9 A に図示されたとおりの第 2 の潜在的な N-グリコシル化部位占有率及び図 1 9 C 又は図 2 0 B に図示されたとおりの N-グリコシル化プロファイルを含む。

10

20

【0108】

1 つ以上の実施形態において、r h G A A の少なくとも 5 % は、第 3 の潜在的な N-グリコシル化部位（例えば、配列番号 6 について N 3 3 4 及び配列番号 4 について N 3 9 0）においてリン酸化されている。他の実施形態において、r h G A A の 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、又は 2 5 % 未満が、第 3 の潜在的な N-グリコシル化部位においてリン酸化されている。例えば、第 3 の潜在的な N-グリコシル化部位は、非リン酸化高マンノース型 N-グリカン類と、ジアンテナ型、トリアンテナ型、及びテトラアンテナ型複合型 N-グリカン類と、主要種としてのハイブリッド型 N-グリカン類との混合物を有することができる。一部の実施形態において、r h G A A の少なくとも 3 %、5 %、8 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、又は 5 0 % は、第 3 の潜在的な N-グリコシル化部位においてシアル化されている。一部の実施形態において、r h G A A は、第 3 の潜在的な N-グリコシル化部位に平均して r h G A A 1 m o l 当たり約 0.9 ~ 約 1.2 m o l のシアル酸を含む。少なくとも 1 つの実施形態において、r h G A A は、図 6 A に図示されたとおりの第 3 の潜在的な N-グリコシル化部位占有率及び図 6 D に図示されたとおりの N-グリコシル化プロファイルを含む。少なくとも 1 つの実施形態において、r h G A A は、図 1 9 A に図示されたとおりの第 3 の潜在的な N-グリコシル化部位占有率及び図 1 9 D 又は図 2 0 B に図示されたとおりの N-グリコシル化プロファイルを含む。

30

【0109】

一部の実施形態において、r h G A A の少なくとも 2 0 % は、第 4 の潜在的な N-グリコシル化部位（例えば、配列番号 6 について N 4 1 4 及び配列番号 4 について N 4 7 0）においてリン酸化されている。例えば、r h G A A の少なくとも 2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、又は 9 5 % が、第 4 の潜在的な N-グリコシル化部位においてリン酸化されていてもよい。このリン酸化は、モノ-M 6 P 及び／又はビス-M 6 P 単位の結果であり得る。一部の実施形態において、r h G A A の少なくとも 1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、又は 9 5 % は、第 4 の潜在的な N-グリコシル化部位にモノ-M 6 P 単位を担持している。一部の実施形態において、r h G A A の少なくと

40

50

も10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又は95%は、第4の潜在的なN-グリコシル化部位にビス-M6P単位を担持している。一部の実施形態において、rhGAAの少なくとも3%、5%、8%、10%、15%、20%、又は25%は、第4の潜在的なN-グリコシル化部位においてシアル化されている。一部の実施形態において、rhGAAは、第4の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり約1.4molのM6P（モノ-M6P及びビス-M6P）を含む。一部の実施形態において、rhGAAは、第4の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり約0.4~約0.6molのビス-M6Pを含む。一部の実施形態において、rhGAAは、第4の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり約0.3~約0.4molのモノ-M6Pを含む。少なくとも1つの実施形態において、rhGAAは、図6Aに図示されたとおりの第4の潜在的なN-グリコシル化部位占有率及び図6Eに図示されたとおりのN-グリコシル化プロファイルを含む。少なくとも1つの実施形態において、rhGAAは、図19Aに図示されたとおりの第4の潜在的なN-グリコシル化部位占有率及び図19E又は図20Bに図示されたとおりのN-グリコシル化プロファイルを含む。

10

20

30

40

50

【0110】

一部の実施形態において、rhGAAの少なくとも5%は、第5の潜在的なN-グリコシル化部位（例えば、配列番号6についてN596及び配列番号4についてN692）においてリン酸化されている。他の実施形態において、rhGAAの5%、10%、15%、20%、又は25%未満が、第5の潜在的なN-グリコシル化部位においてリン酸化されている。例えば、第5の潜在的なN-グリコシル化部位は、主要種としてのフコシル化したジアンテナ型複合型N-グリカン類を有することができる。一部の実施形態において、rhGAAの少なくとも3%、5%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又は95%は、第5の潜在的なN-グリコシル化部位においてシアル化されている。一部の実施形態において、rhGAAは、第5の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり約0.8~約0.9molのシアル酸を含む。少なくとも1つの実施形態において、rhGAAは、図6Aに図示されたとおりの第5の潜在的なN-グリコシル化部位占有率及び図6Fに図示されたとおりのN-グリコシル化プロファイルを含む。少なくとも1つの実施形態において、rhGAAは、図19Aに図示されたとおりの第5の潜在的なN-グリコシル化部位占有率及び図19F又は図20Bに図示されたとおりのN-グリコシル化プロファイルを含む。

【0111】

一部の実施形態において、rhGAAの少なくとも5%は、第6のN-グリコシル化部位（例えば、配列番号6についてN826及び配列番号4についてN882）においてリン酸化されている。他の実施形態において、rhGAAの5%、10%、15%、20%又は25%未満が、第6のN-グリコシル化部位においてリン酸化されている。例えば、第6のN-グリコシル化部位は、主要種としてのジアンテナ型、トリアンテナ型、及びテトラアンテナ型複合型N-グリカンの混合物を有することができる。一部の実施形態において、rhGAAの少なくとも3%、5%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%又は95%は、第6のN-グリコシル化部位においてシアル化されている。一部の実施形態において、rhGAAは、第6の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり約1.5~約4.2molのシアル酸を含む。一部の実施形態において、rhGAAは、第6の潜在的なN-グリコシル化部位に平均してrhGAA 1mol当たり約0.9molのアセチル化シアル酸を含む。一部の実施形態において、rhGAAは、第6の潜在的なN-グリコシル化部位にrhGAA 1mol当たり少なくとも平均0.05molの、ポリ-N-アセチル-D-ラクトサミン（ポリ-LacNAc）残基を有するグリカン種を含む。一部の実施形態において、10%を

超える $rhGAA$ が、第 6 の潜在的な N -グリコシル化部位にポリ- $LacNAc$ 残基を担持しているグリカンを含む。少なくとも 1 つの実施形態において、 $rhGAA$ は、図 6 A に図示されるとおりの第 6 の潜在的な N -グリコシル化部位占有率及び図 6 G に図示されるとおりの N -グリコシル化プロファイルを含む。少なくとも 1 つの実施形態において、 $rhGAA$ は、図 19 A に図示されるとおりの第 6 の潜在的な N -グリコシル化部位占有率及び図 19 G 又は図 20 B に図示されるとおりの N -グリコシル化プロファイルを含む。

【0112】

一部の実施形態において、 $rhGAA$ の少なくとも 5 % は、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位（例えば、配列番号 6 について N869 及び配列番号 4 について N925）においてリン酸化されている。他の実施形態において、 $rhGAA$ の 5 %、10 %、15 %、20 %、又は 25 % 未満が、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位においてリン酸化されている。一部の実施形態において、 $rhGAA$ の 40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、又は 65 % 未満が、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に何らかの N -グリカンを有する。一部の実施形態において、 $rhGAA$ の少なくとも 30 %、35 %、又は 40 % は、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に N -グリカンを有する。一部の実施形態において、 $rhGAA$ は、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に平均して $rhGAA$ 1 mol 当たり少なくとも 0.5 mol のシアル酸を含む。一部の実施形態において、 $rhGAA$ は、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に平均して $rhGAA$ 1 mol 当たり少なくとも 0.8 mol のシアル酸を含む。一部の実施形態において、 $rhGAA$ は、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に平均して $rhGAA$ 1 mol 当たり約 0.86 mol のシアル酸を含む。一部の実施形態において、 $rhGAA$ は、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に $rhGAA$ 1 mol 当たり少なくとも平均 0.3 mol の、ポリ- $LacNAc$ 残基を担持しているグリカン種を含む。一部の実施形態において、 $rhGAA$ のほぼ半分が、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位にポリ- $LacNAc$ 残基を担持しているグリカンを含む。少なくとも 1 つの実施形態において、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に同定される全ての N -グリカンが、複合型 N -グリカンである。少なくとも 1 つの実施形態において、 $rhGAA$ は、図 6 A に図示されるとおりの、又は図 19 A に図示されるとおりの第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位占有率及び図 19 H 又は図 20 B に図示されるとおりの N -グリコシル化プロファイルを含む。

【0113】

一部の実施形態において、 $rhGAA$ は、平均して $rhGAA$ 1 mol 当たり 3 ~ 4 mol の M6P 残基及び $rhGAA$ 1 mol 当たり約 4 ~ 約 7.3 mol のシアル酸を含む。一部の実施形態において、 $rhGAA$ は、平均して、第 1 の潜在的な N -グリコシル化部位に $rhGAA$ 1 mol 当たり少なくとも約 0.5 mol のビス-M6P、第 2 の潜在的な N -グリコシル化部位に $rhGAA$ 1 mol 当たり約 0.4 ~ 約 0.6 mol のモノ-M6P、第 3 の潜在的な N -グリコシル化部位に $rhGAA$ 1 mol 当たり約 0.9 ~ 約 1.2 mol のシアル酸、第 4 の潜在的な N -グリコシル化部位に $rhGAA$ 1 mol 当たり約 0.4 ~ 約 0.6 mol のビス-M6P、第 4 の潜在的な N -グリコシル化部位に $rhGAA$ 1 mol 当たり約 0.3 ~ 約 0.4 mol のモノ-M6P、第 5 の潜在的な N -グリコシル化部位に $rhGAA$ 1 mol 当たり約 0.8 ~ 約 0.9 mol のシアル酸、及び第 6 の潜在的な N -グリコシル化部位に $rhGAA$ 1 mol 当たり約 1.5 ~ 約 4.2 mol のシアル酸を更に含む。一部の実施形態において、 $rhGAA$ は、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に平均して $rhGAA$ 1 mol 当たり少なくとも 0.5 mol のシアル酸を更に含む。一部の実施形態において、 $rhGAA$ は、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に平均して $rhGAA$ 1 mol 当たり少なくとも 0.8 mol のシアル酸を含む。少なくとも 1 つの実施形態において、 $rhGAA$ は、第 7 の潜在的な N -グリコシル化部位に平均して $rhGAA$ 1 mol 当たり約 0.86 mol のシアル酸を更に含む。少なくとも 1 つの実施形態において、 $rhGAA$ は、図 6 A ~ 図 6 H に図示されるとおりの占有率及び N -グリコシル化プロファイルの 7 つの潜在的

な N-グリコシル化部位を含む。少なくとも 1 つの実施形態において、rhGAA は、図 19A ~ 図 19H 及び図 20A ~ 図 20B に図示されるとおりの占有率及び N-グリコシル化プロファイルの 7 つの潜在的な N-グリコシル化部位を含む。

【0114】

rhGAA を作成する方法は、PCT/2015/053252 号明細書、米国特許第 10,208,299 号明細書、及び米国特許第 10,961,522 号明細書（これらの開示は全体が参照により本明細書に援用される）に開示されている。

【0115】

リソソーム内に入ると、rhGAA は、蓄積したグリコーゲンを酵素的に分解することができる。しかしながら、従来の rhGAA 製剤はモノ-M6P 及びビス-M6P 担持 N-グリカン類の総レベルが低く、ひいては、筋細胞の標的化が不十分であるため、リソソームへの rhGAA の送達が劣ることになる。こうした従来の製剤における大多数の rhGAA 分子はリン酸化 N-グリカン類を有しないため、CIMPR に対する親和性を欠いている。非リン酸化高マンノース型 N-グリカン類はまた、マンノース受容体によって除去され得るため、ERT の非生産的クリアランスとなる（図 2B）。対照的に、図 2A に示されるとおり、本明細書に記載される rhGAA は、より多量のモノ-M6P 及びビス-M6P 担持 N-グリカン類を含有し得るため、筋肉などの特異的組織への rhGAA の生産的取込みにつながる。

【0116】

N-結合型グリコシル化 rhGAA の作製及び精製

PCT/2015/053252 号明細書、米国特許第 10,208,299 号明細書、及び米国特許第 10,961,522 号明細書（この全体が参照により本明細書に援用される）に記載されるとおり、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞などの細胞を使用して、本明細書に記載される rhGAA を作製し得る。高 M6P rhGAA を CHO 細胞で発現させるというのは、rhGAA のグリカンプロファイルを翻訳後に修飾するのとは比べると、少なくとも一部には、前者のみがグリカン分解によって変換されて、最適なグリコーゲン加水分解の形態の rhGAA になり、ひいては治療有効性が增強されることになり得るため、有利である。

【0117】

一部の実施形態において、rhGAA は、好ましくは、本明細書に記載される rhGAA をコードする DNA コンストラクトで形質転換される 1 つ以上の CHO 細胞株によって作製される。かかる CHO 細胞株は、GAA をコードするポリヌクレオチドの、5、10、15、又は 20 コピー又はそれ以上など、遺伝子の複数のコピーを含有し得る。酸性 α -グルコシダーゼのアレル変異体又は他の変異体酸性 α -グルコシダーゼアミノ酸配列、例えば、配列番号 4 又は配列番号 6 と少なくとも 90%、95%、98%、又は 99% 同一のものなどを発現する DNA コンストラクトを構築し、CHO 細胞で発現させてもよい。当業者は、かかる DNA コンストラクトを作製するための CHO 細胞の形質転換に好適な代替的ベクターを選択し得る。

【0118】

かかる CHO 細胞株を作成する方法は、PCT/2015/053252 号明細書、米国特許第 10,208,299 号明細書、及び米国特許第 10,961,522 号明細書（この全体が参照により本明細書に援用される）に記載されている。簡潔に言えば、これらの方法には、GAA 又は GAA 変異体をコードする DNA で CHO 細胞を形質転換すること、GAA をコードする DNA をその 1 つ又は複数の染色体へと安定に組み込む、且つ GAA を安定に発現する CHO 細胞を選択すること、及びモノ-M6P 又はビス-M6P を担持している N-グリカン類の含量が高い GAA を発現する CHO 細胞を選択すること、及び、任意選択で、高シアル酸含量の N-グリカン類を有する、及び／又は低非リン酸化高マンノース含量の N-グリカン類を有する CHO 細胞を選択することが関わる。選択された CHO 細胞株を使用して rhGAA 及び rhGAA 組成物を、CHO 細胞株を培養すること、及び CHO 細胞の培養物から前記組成物を回収することにより作製し得る。一

10

20

30

40

50

部の実施形態において、選択されたCHO細胞株から作製されるrhGAAは、CIMP Rを標的化するモノ-M6P又はビス-M6Pを担持しているN-グリカン類を高含量で含有する。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり作製されるrhGAAは、末端ガラクトースのある複合型N-グリカン類のレベルが低い。一部の実施形態において、選択されたCHO細胞株は、GA-ATB200又はATB200-X5-14と称される。一部の実施形態において、選択されたCHO細胞株は、かかるCHO細胞培養物の継代培養物又は誘導体を包含する。一部の実施形態において、選択されたCHO細胞株から作製されるrhGAAは、ATB200と称される。

【0119】

本明細書に記載されるとおり作製されるrhGAAは、米国特許第10,227,577号明細書及び米国仮特許出願第62/506,569号明細書（これらは両方とも全体として参照により本明細書に援用される）に記載される方法に従うことによって精製されてもよい。CHO細胞株から作製されるrhGAAの作製、捕捉、及び精製についての例示のプロセスを図3に示す。

【0120】

簡潔に言えば、バイオリアクター601に、rhGAAを発現して周囲の液体培養培地へと分泌するCHO細胞などの細胞の培養物が入っている。バイオリアクター601は、灌流式、バッチ式又はフェドバッチ式バイオリアクターなど、細胞の培養に適切な任意のバイオリアクターであってよい。培養培地は、細胞がrhGAAを産生するのに十分な時間が経った後、バイオリアクターから取り出される。かかる培地の取り出しは、灌流式バイオリアクターでは連続的であってもよく、又はバッチ式若しくはフェドバッチ式リアクターではバッチ毎であってもよい。培地をろ過システム603によりろ過することにより、細胞を取り出し得る。ろ過システム603は、交互タンジェンシャルフローろ過（ATF）システム、タンジェンシャルフローろ過（TFF）システム、及び／又は遠心ろ過システムを含め、任意の好適なろ過システムであってよい。様々な実施形態において、ろ過システムは、約10ナノメートル～約2マイクロメートルの細孔径を有するフィルタを利用する。

【0121】

ろ過後、ろ液をタンパク質捕捉システム605にロードする。タンパク質捕捉システム605は、1つ以上のクロマトグラフィーカラムを備え得る。2つ以上のクロマトグラフィーカラムが使用される場合には、最初のカラムがロードされたところで次のカラムをロードし始めることができるように、カラムを直列に配置し得る。或いは、カラムを切り替えている間は培地取り出しプロセスを中止してもよい。

【0122】

様々な実施形態において、タンパク質捕捉システム605は、rhGAA、特に高M6P含量のrhGAAの直接的な産物捕捉のための1つ以上の陰イオン交換（AEX）カラムを備える。タンパク質捕捉システム605によって捕捉されたrhGAAは、カラムのpH及び／又は塩含量を変更することによって1つ又は複数のカラムから溶出させる。AEXカラムの例示的条件を表2に提供する。

【0123】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 2. AEX カラムの例示的条件

手順	緩衝液	流量 (cm/h)	容量 (CV)	温度 (°C)
使用前の 衛生化	0.1-10 M NaOH	≤ 25- 2500	≥ 1-3 (≥ 10-120 分)	15 – 25
予備平衡化	20-2000 mM リン酸緩衝 液 (PB), pH 6.9-7.3	≤ 25- 2500	≥ 1-5	15 – 25
平衡化	4-400 mM PB, pH 6.9- 7.3	≤ 25- 2500	≥ 1-5	2 – 15
ロード	NA	≤ 10- 1000	NA	2 – 15
洗浄 1	4-400 mM PB, pH 6.9- 7.3	≤ 25- 2500	≥ 2-10	2 – 15
洗浄 2	4-400 mM PB, pH 6.9- 7.3	≤ 25- 2500	≥ 2-10	15 – 25
溶出	4-400 mM PB, 20-2000 mM NaCl, pH 6.1-6.5	≤ 25- 2500	NA	15 – 25
ストリップ	4-400 mM PB, 0.1-10 M NaCl, pH 6.1-6.5	≤ 25- 2500	≥ 1-5	15 – 25
使用後の 衛生化	0.1-10 M NaOH	≤ 25- 2500	≥ 1-3 (≥ 10-120 分)	15 – 25
保存	0.01-1.0 M NaOH	≤ 25- 2500	≥ 1-5	15 – 25

10

20

30

【0124】

溶出した r h G A A は、更なる精製ステップ及び／又は品質保証ステップに供することができる。例えば、溶出した r h G A A をウイルス死滅化ステップ 607 に供してもよい。かかるウイルス死滅化 607 には、低 pH による死滅化、界面活性剤による死滅化、又は当該技術分野において公知の他の技法のうちの 1 つ以上が含まれ得る。ウイルス死滅化ステップ 607 からの r h G A A は、第 2 のクロマトグラフィーシステム 609 に導入して、r h G A A 産物を更に精製してもよい。或いは、タンパク質捕捉システム 605 からの溶出した r h G A A を第 2 のクロマトグラフィーシステム 609 に直接送り込んでもよい。様々な実施形態において、第 2 のクロマトグラフィーシステム 609 には、不純物を更に除去するための 1 つ以上の固定化金属アフィニティークロマトグラフィー (I M A C)

40

【0125】

50

【表 5】

表 3. IMAC カラムの例示的条件

手順	緩衝液	流量 (cm/h)	容量 (CV)
リンス	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
使用前の衛生化	0.01-1.0 M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (10 – 30 分)
平衡化	4-400 mM PB, pH 6.5	≤ 25-2500	≥ 1-5
WFI による洗浄	注射用水 (WFI)	≤ 25-2500	≥ 1-3
キレート化	0.01-1.0 M 酢酸銅	≤ 25-2500	≥ 1-5
WFI による洗浄	WFI	≤ 25-2500	≥ 2-10
酸性緩衝液による洗浄	2-200 mM 酢酸ナトリウム, 0.05-5 M NaCl, pH 3.5-4.5	≤ 25-2500	≥ 2-10
平衡化	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
溶出緩衝液でブランクラン	4-400 mM PB, 15-1500 mM グリシン, pH 6.1-6.5	≤ 25-2500	≥ 2-20
平衡化	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
ロード	NA	≤ 25-2500	≥ 1-5
洗浄 1	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 2-10
洗浄 2	4-400 mM PB, 0.1-10 M NaCl, 5-30%プロピレングリコール, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 2-10
洗浄 3	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 2-10
溶出	4-400 mM PB, 15-1500 mM グリシン, pH 6.1-6.5	≤ 25-2500	NA
ストリップ	4-400 mM PB, 50-5000 mM イミダゾール, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
使用後の衛生化	0.01-1M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (10 – 30 分)
リンス	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
保存	5-30%エタノール	≤ 25-2500	≥ 1-5

10

20

30

40

【0126】

r h G A A を第 2 のクロマトグラフィーシステム 6 0 9 にロードした後、1 つ又は複数のカラムから組換えタンパク質を溶出させる。溶出した r h G A A は、ウイルス死滅化ステップ 6 1 1 に供することができる。ウイルス死滅化 6 0 7 と同様に、ウイルス死滅化 6 1 1 にもまた、低 pH による死滅化、界面活性剤による死滅化、又は当該技術分野において公知の他の技法のうちの 1 つ以上が含まれ得る。一部の実施形態では、ウイルス死滅化 6 0 7 又は 6 1 1 の一方のみが用いられ、又はウイルス死滅化は、精製プロセスにおいて同じ段階で実施される。

【0127】

ウイルス死滅化ステップ 6 1 1 からの r h G A A は、第 3 のクロマトグラフィーシステ

50

ム 6 1 3 に導入して、組換えタンパク質産物を更に精製してもよい。或いは、第 2 のクロマトグラフィーシステム 6 0 9 からの溶出した組換えタンパク質を第 3 のクロマトグラフィーシステム 6 1 3 に直接送り込んでもよい。様々な実施形態において、第 3 のクロマトグラフィーシステム 6 1 3 には、不純物を更に除去するための 1 つ以上の陽イオン交換クロマトグラフィー（CEX）カラム及び／又はサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）カラムが含まれる。次に第 3 のクロマトグラフィーシステム 6 1 3 から r h G A A 産物を溶出させる。CEX カラムの例示的条件を以下の表 4 に提供する。

【 0 1 2 8 】

【表 6】

表 4. CEX カラムの例示的条件

手順	緩衝液	流量 (cm/h)	容量 (CV)
使用前の 衛生化	0.1-10 M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (≥ 10-120 分)
平衡化	2-200 mM クエン酸ナトリウム, pH 4.0-5.0	≤ 30-3000	≥ 2-10
ロード	NA	≤ 30-3000	NA
洗浄	2-200 mM クエン酸ナトリウム, pH 4.0-5.0	≤ 30-3000	≥ 2-10
溶出	2-200 mM クエン酸ナトリウム, 15- 1500 mM NaCl, pH 4.0-5.0	≤ 30-3000	≥ 2-10
ストリップ	2-200 mM クエン酸ナトリウム, 0.1- 10 M NaCl, pH 4.0-5.0	≤ 30-3000	≥ 1-5
使用後の 衛生化	0.1-10 M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (≥ 10-120 分)
保存	0.01-1.0 M NaOH	≤ 30-3000	≥ 1-5

【 0 1 2 9 】

r h G A A 製剤はまた、更なる処理工程に供し得る。例えば、別のろ過システム 6 1 5 を使用してウイルスを除去してもよい。一部の実施形態において、かかるろ過は、5 ～ 5 0 μ m の細孔径のフィルタを利用することができる。他の産物処理工程には、産物調整ステップ 6 1 7 が含まれてもよく、ここでは組換えタンパク質産物の滅菌、ろ過、濃縮、保存、及び／又は最終産物製剤化のための追加的な成分の添加が行われ得る。

【 0 1 3 0 】

医薬組成物

様々な実施形態において、単独、又は他の治療用薬剤との組み合わせのいずれかの本明細書に記載される r h G A A 、及び／又は薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物が提供される。

【 0 1 3 1 】

1 つ以上の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、薬学的に許容可能な塩を含む。

【 0 1 3 2 】

一部の実施形態において、本明細書において使用される薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩である。薬学的に許容可能な酸付加塩としては、限定はされないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸など、及び有機酸であって、限定はされないが、酢酸、トリフルオロ酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラ

ギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、酪酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、ジグルコン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリセロリン酸、ヘミ硫酸 (hemisulfic acid)、ヘキサン酸、ギ酸、フマル酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸 (イセチオン酸)、乳酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メシチレンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パモ酸、ペクチン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸を含めたものなどを挙げることができる。

【0133】

一部の実施形態において、本明細書において使用される薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な塩基付加塩である。薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、限定はされないが、アンモニア又はアンモニウム若しくは金属カチオン、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどの水酸化物、炭酸塩、又は重炭酸塩を挙げることができる。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基から誘導される塩としては、限定はされないが、第一級、第二級、及び第三級アミン、第四級アミン化合物、天然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、テトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレンジアミン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。

【0134】

一部の実施形態において、rhGAA又はその薬学的に許容可能な塩は、静脈内投与に適した医薬組成物として製剤化されてもよい。一部の実施形態において、医薬組成物は、滅菌等張緩衝水溶液中にある溶液である。必要ならば、組成物はまた、可溶化剤及び注射部位の疼痛を和らげるための局所麻酔薬も含み得る。医薬組成物の成分は、例えば、活性薬剤の分量が指示されているアンプル又はサシェなどのハーメチックに密封された容器内にある乾燥した凍結乾燥粉末又は水分のない濃縮物として、別個に供給されても、又は一緒に単位剤形に混合されても、いずれであってもよい。組成物が注入によって投与されることになる場合、それは、滅菌された医薬品グレードの水、生理食塩水又はデキストロス／水が入った注入ボトルで分注され得る。一部の実施形態において、注入は病院又は診療所で行われてもよい。一部の実施形態において、注入は病院又は診療所のセッティング外で、例えば、対象の自宅で行われてもよい。組成物が注射によって投与される場合、投与前に成分を混合し得るようにするため、滅菌注射用水又は生理食塩水のアンプルが提供されてもよい。

【0135】

一部の実施形態において、rhGAA又はその薬学的に許容可能な塩は、約4時間続く静脈内注入として2週間毎に投与される。一部の実施形態において、総注入容積は、患者の体重によって決まる。患者にIARが起こった場合、注入速度を下げ、注入継続時間を増加させることができる。

【0136】

一部の実施形態において、初期注入速度は1mg/kg/時間である。一部の実施形態において、注入速度は、注入関連反応 (IAR) の徴候がない場合、7mg/kg/時間

10

20

30

40

50

の最高速度に達するまで30分毎に2 mg/kg/時間ずつ徐々に増加させる；次に、注入が完了するまで注入速度は7 mg/kg/時間に維持される。一部の実施形態において、およその総注入継続時間は4時間である。

【0137】

注入は、輸液ポンプを使用して段階的に投与しなければならない。注入速度は、初期速度から最高速度に達するまで、以下の表5に示されるとおり患者体重に基づいて30分±5分毎に増加させることができる。

【0138】

【表7】

表5: 20 mg/kg 用量について推奨される注入容積及び速度

対象の体重 範囲 (kg)	総注入容 積 (mL)	段階1 1 mg/kg/hr (mL/hr)	段階2 3 mg/kg/hr (mL/hr)	段階3 5 mg/kg/hr (mL/hr)	段階4 7 mg/kg/hr (mL/hr)
40 – 50	250	13	38	63	88
50.1 – 60	300	15	45	75	105
60.1 – 100	500	25	75	125	175
100.1 – 120	600	30	90	150	210
120.1 – 140	700	35	105	175	245
140.1 – 160	800	40	120	200	280
160.1 – 180	900	45	135	225	315
180.1 – 200	1,000	50	150	250	350

【0139】

rhGAA又はその薬学的に許容可能な塩に関する最も深刻な忍容性の問題は、注入関連反応（IAR）の発生であり、これには、一部の例では、生命を脅かすアナフィラキシー又は他の重度アレルギー反応が含まれ得る。一部の実施形態において、rhGAA又はその薬学的に許容可能な塩の投与前に、抗ヒスタミン薬、解熱剤、及び／又はコルチコステロイドによる前治療が投与される。過去の酵素補充療法（ERT）と共に前治療を用いた場合、rhGAA又はその薬学的に許容可能な塩の投与前に、抗ヒスタミン薬、解熱剤、及び／又はコルチコステロイドによる前治療が投与される。

【0140】

一部の実施形態において、rhGAA又はその薬学的に許容可能な塩は、経口投与用に製剤化されてもよい。経口投与される組成物は、錠剤、カプセル、腫瘍薬、エリキシル剤、溶液又は懸濁液、ゲル、シロップ、洗口液、又は使用前に水若しくは他の好適な媒体で再構成する乾燥粉末の形態で、任意選択で香味料及び着色剤と共に、即時放出、遅延放出、調節放出、持続放出、パルス放出、又は制御放出適用向けに製剤化されてもよい。錠剤、カプセル、ロゼンジ、トローチ、丸薬、巨丸剤、散剤、ペースト、顆粒、弾丸剤（bullet）、糖衣剤、又はプレミックス調合剤などの固体組成物もまた使用することができる。経口使用向けの固体及び液体組成物は、当該技術分野において周知の方法のとおり調製し得る。かかる組成物はまた、固体又は液体剤形であってよい1つ以上の薬学的に許容可能な担体及び賦形剤も含有することができる。錠剤又はカプセルは、限定はされないが、結合剤、充填剤、滑沢剤、崩壊剤、又は湿潤剤を含め、薬学的に許容可能な賦形剤と共に従来手段によって調製することができる。好適な薬学的に許容可能な賦形剤は当該技術分野において公知であり、限定はされないが、アルファ化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシブ

ロピルエチルセルロース（HPEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、スクロース、ゼラチン、アカシア、ラクトース、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、タルク、シリカ、コーン、ジャガイモ又はタピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、グリシンクロスカルメロースナトリウム、及び複合ケイ酸塩が挙げられる。錠剤は、当該技術分野において周知の方法によってコーティングすることができる。

【0141】

一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、米国特許第10,512,676号明細書及び米国仮特許出願第62/506,574号明細書（両方とも全体として参照により本明細書に援用される）のとおりに製剤化されてもよい。例えば、一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物のpHは、約5.0～約7.0又は約5.0～約6.0である。一部の実施形態において、pHは約5.5～約6.0の範囲である。一部の実施形態において、医薬組成物のpHは6.0である。一部の実施形態において、pHは、水酸化ナトリウム及び／又は塩酸など、pH調整剤（例えば、アルカリ化剤及び酸性化剤）を使用することによって目標pHに調整し得る。

10

【0142】

本明細書に記載される医薬組成物は、クエン酸塩システム、リン酸塩システム、及び／又はこれらの組み合わせなどの緩衝システムを含み得る。クエン酸塩及び／又はリン酸塩は、クエン酸ナトリウム又はリン酸ナトリウムであってもよい。他の塩としては、カリウム塩及びアンモニウム塩が挙げられる。1つ以上の実施形態において、緩衝液は、クエン酸塩を含む。更なる実施形態において、緩衝液は、クエン酸ナトリウム（例えば、無水クエン酸ナトリウムとクエン酸一水和物との混合物）を含む。1つ以上の実施形態において、クエン酸塩を含む緩衝溶液は、クエン酸ナトリウムとクエン酸とを含み得る。一部の実施形態において、クエン酸塩及びリン酸塩緩衝液の両方が存在する。

20

【0143】

一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、少なくとも1つの賦形剤を含む。賦形剤は、等張化剤、増量剤、及び／又は安定剤として機能し得る。等張化剤は、製剤がヒト血液と同様の又は同じ浸透圧を有することを確実にする助けとなる成分である。増量剤は、製剤（例えば、凍結乾燥状）の嵩を増やす成分であり、ケーキに適切な構造を与える。安定剤は、疎水性の気液界面での凝集体形成を防止し、又は最小限に抑えることのできる化合物である。1つの賦形剤が、等張化剤及び増量剤として同時に機能し得る。例えば、マンニトールは等張化剤として機能するとともに、増量剤としても有益性をもたらし得る。

30

【0144】

等張化剤の例としては、塩化ナトリウム、マンニトール、スクロース、及びトレハロースが挙げられる。一部の実施形態において、等張化剤は、マンニトールを含む。一部の実施形態において、1つ又は複数の等張化剤の総量は、約10mg/mL～約50mg/mLの量の範囲である。更なる実施形態において、1つ又は複数の等張化剤の総量は、約10、11、12、13、14、又は15mg/mL～約16、20、25、30、35、40、45、又は50mg/mLの量の範囲である。

40

【0145】

一部の実施形態において、賦形剤は、安定剤を含む。一部の実施形態において、安定剤は、界面活性剤である。一部の実施形態において、安定剤は、ポリソルベート80である。1つ以上の実施形態において、安定剤の総量は、約0.1mg/mL～約1.0mg/mLの範囲である。更なる実施形態において、安定剤の総量は、約0.1、0.2、0.3、0.4、又は0.5mg/mL～約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、又は1.0mg/mLの範囲である。更に別の実施形態において、安定剤の総量は、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、又は1.0mg/mLである。

50

【0146】

一部の実施形態において、医薬組成物は、以下の賦形剤のうちの1つ以上を含む：クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸一水和物、マンニトール又はポリソルベート80。

【0147】

一部の実施形態において、医薬組成物は、(a) rhGAA (例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ)、(b) クエン酸塩、リン酸塩、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの緩衝液、及び(c) マンニトール、ポリソルベート80、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの賦形剤を含み、(i) 約5.0～約6.0、又は(ii) 約5.0～約7.0のpHを有する。一部の実施形態において、組成物は、水を更に含む。一部の実施形態において、組成物は、酸性化剤及び／又はアルカリ化剤を更に含み得る。

10

【0148】

一部の実施形態において、医薬組成物は、(a) 約5～50mg/mL、約5～30mg/mL、又は約15mg/mLの濃度のrhGAA (例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ)、(b) 約10～100mM又は約25mMの濃度のクエン酸ナトリウム緩衝液、(c) 約10～50mg/mL、又は約20mg/mLの濃度のマンニトール、(d) 約0.1～1mg/mL、約0.2～0.5mg/mL、又は約0.5mg/mLの濃度で存在するポリソルベート80、(e) 水を含み、約6.0のpHを有する。少なくとも1つの実施形態において、医薬組成物は、(a) 15mg/mL rhGAA (例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ) (b) 25mMクエン酸ナトリウム緩衝液、(c) 20mg/mLマンニトール (d) 0.5mg/mLポリソルベート80、(e) 水を含み、約6.0のpHを有する。一部の実施形態において、組成物は、酸性化剤及び／又はアルカリ化剤を更に含み得る。

20

【0149】

一部の実施形態において、rhGAA (例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ)を含む医薬組成物は、それを必要としている対象に投与する前に希釈される。

【0150】

一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、凍結乾燥(フリーズドライ)処理を受けて、ケーキ又は粉末を提供し得る。それに応じて、一部の実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、凍結乾燥後のrhGAA組成物に関する。凍結乾燥混合物は、本明細書に記載されるrhGAA (例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ)と、クエン酸塩、リン酸塩、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される緩衝液と、トレハロース、マンニトール、ポリソルベート80、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの賦形剤とを含み得る。一部の実施形態において、この凍結乾燥混合物に、他の成分(例えば、他の賦形剤)が加えられてもよい。凍結乾燥製剤を含む医薬組成物はバイアルに提供されてもよく、次にはそれを保存し、輸送し、再構成し、及び／又は患者に投与することができる。

30

【0151】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおりのrhGAA (例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ)を含む医薬組成物は、ガラスバイアルに入った凍結乾燥粉末である。一部の実施形態において、各バイアルに約105mgの凍結乾燥rhGAA (例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ)が入っていてもよい。この粉末は、静脈内注入による投与前に滅菌水で再構成され、次に0.9%塩化ナトリウムでの希釈が続くことになり得る。一部の実施形態において、再構成後、得られた濃縮液は、1mL当たり15mgのrhGAA (例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ)を含有する。一部の実施形態において、7.2mLの希釈剤で再構成後、バイアルには、15mg/mLのrhGAA (例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ)を含有する7.0mLの使用可能容量の濃縮液が入っている。一部の実施形態において、希釈剤は、滅菌水及び／又は0.9%塩化ナトリウムである。一部の実施形態において、各バイアルが、調製中の液体の損失を補うため過充填量を含み得る。一部の

40

50

実施形態において、本開示は、r h G A A（例えば、A T B 2 0 0又はシパグルコシダーゼアルファ）と、クエン酸ナトリウム二水和物と、クエン酸一水和物と、マンニトールと、ポリソルベート80とを含む（各成分の量／濃度は、本明細書に記載されるものから選択され得る）105mgの凍結乾燥r h G A A（例えば、A T B 2 0 0又はシパグルコシダーゼアルファ）組成物が入ったバイアル（例えば、ガラスバイアル）を提供する。

【0152】

一部の実施形態において、再構成するバイアルの本数は、患者の体重及び各バイアルに105mgのr h G A A（例えば、A T B 2 0 0又はシパグルコシダーゼアルファ）が入っているという事実に基づく。よって、一部の実施形態において、患者用量（mg）＝対象の体重（kg）×用量（mg／kg）；及び必要なバイアルの本数＝患者用量（mg単位）／105（バイアル1本当たりのmg数）である。一部の実施形態において、バイアルの本数が分数になる場合、次の整数に切り上げる。

10

【0153】

例えば、20mg／kgを投与する65kgの患者では、患者用量（mg）＝65kg×20mg／kg＝1300mgの総用量；必要なバイアルの本数＝1300／バイアル1本当たり105mg＝12.381を切り上げて、13本の調剤用バイアルとなる。患者用量は20mg／kgであり、従って最初の12本のバイアルは全容積が抜き取られることになるが、13本目のバイアルは、2.7mlを抜き取って注入バッグに加えることになる。

【0154】

一部の実施形態において、再構成方法は、以下の手順を含むか、又はそれから本質的になる：（1）7.2mLの滅菌注射用水を、凍結乾燥ケーキに直接注入するのではなく、各バイアルの内壁にゆっくりと注入することにより各バイアルを再構成する；（2）各バイアルを穏やかに揺らし、逆さにせず、グルグル回し、又は振盪する；（3）再構成後直ちに、患者の体重換算で20mg／kg用量の総注入容積となるように、ある量の再構成したr h G A Aを患者の体重に基づき0.9％注射用塩化ナトリウムで希釈する；（4）再構成したr h G A Aを加える前に、0.9％注射用塩化ナトリウムバッグから空気を取り除き、総量を再構成後の容積に等しくする；（5）再構成した溶液を、シリンジ内の泡立ちを避けながら、各バイアルからゆっくりと抜き取る；（6）再構成したシパグルコシダーゼアルファ溶液を0.9％注射用塩化ナトリウムバッグに直接、注入用バッグ内の泡立ちを避けながら、ゆっくりと加える（注入用バッグ内に残っている可能性のある空隙に直接加えないこと）（或いは、製剤の希釈を適切なサイズの空の注入用バッグを使用して達成し、所要容積の0.9％注射用塩化ナトリウム及び患者体重に基づき再構成したr h G A Aを加えてもよい。プレフィルド型の0.9％注射用塩化ナトリウムバッグの使用が推奨される）；（7）注入用バッグを穏やかに反転させるか、又はマッサージして混合する；及び（8）薬物に光が当たらないように注入用バッグ及びチューブ類を覆う。再構成後、各バイアルが15mg／mLの濃度を生み出すことになる。バイアル1本当たりに抜き出すことが可能な総用量は、7mL当たり105mgである。

20

30

【0155】

一部の実施形態において、患者の体重に基づき再構成したr h G A Aの正確な量だけが希釈される。一部の実施形態において、再構成したバイアルから一部を抜き取るには、小数点以下第1位を切り上げるか、又は切り捨てた量にする。一部の実施形態において、注入用バッグは振盪による混合は行わず、又は注入用バッグの輸送に気送管を使用しない。一部の実施形態において、再構成して希釈した溶液は、最初に調製した後、細い白色の糸状のもの又は半透明の繊維の形態の粒子を含有し、これは時間の経過に伴い増加し得る。

40

【0156】

本開示はまた、酵素安定剤を含む医薬組成物も提供する。一部の実施形態において、酵素安定剤は、ミグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態において、酵素安定剤は、ドウボグルスタット又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0157】

50

一部の実施形態において、本明細書に記載される r h G A A が、ある一つの医薬組成物に製剤化される一方、ミグルスタットなどの酵素安定剤が、別の医薬組成物に製剤化される。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、Z A V E S C A（登録商標）（A c t e l i o n P h a r m a c e u t i c a l s）として市販されている製剤をベースとする。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、E m p r o v e（登録商標）スクラロース粉末、ステアリン酸マグネシウム、及び／又はコロイド状二酸化ケイ素を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 6 5 m g のミグルスタット、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、E m p r o v e（登録商標）スクラロース粉末、ステアリン酸マグネシウム、及び／又はコロイド状二酸化ケイ素を含む経口投与用の硬ゼラチンカプセルである。

【 0 1 5 8 】

10

一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、3 0 ～ 3 5 重量% ミグルスタットなど、2 0 重量% ～ 4 0 重量% ミグルスタットを含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、4 5 ～ 5 5 重量% 微結晶性セルロースなど、4 0 重量% ～ 6 0 重量% 微結晶性セルロースを更に含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、1 0 ～ 2 0 重量% アルファ化デンプンなど、5 重量% ～ 2 5 重量% アルファ化デンプンを更に含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、0 . 2 ～ 1 重量% スクラロースなど、0 . 1 重量% ～ 5 重量% スクラロースを更に含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、0 . 2 ～ 1 重量% ステアリン酸マグネシウムなど、0 . 1 重量% ～ 5 重量% ステアリン酸マグネシウムを更に含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、0 . 2 ～ 1 重量% コロイド状二酸化ケイ素など、0 . 1 重量% ～ 5 重量% コロイド状二酸化ケイ素を更に含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、経口投与用の硬ゼラチンカプセルに提供される。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 2 0 重量% ～ 4 0 重量%（例えば、3 0 ～ 3 5 重量%）のミグルスタット、4 0 重量% ～ 6 0 重量%（例えば、4 5 ～ 5 5 重量%）の微結晶性セルロース、5 重量% ～ 2 5 重量%（例えば、1 0 ～ 2 0 重量%）のアルファ化デンプン、0 . 1 重量% ～ 5 重量%（例えば、0 . 2 重量% ～ 1 重量%）のスクラロース、0 . 1 重量% ～ 5 重量%（例えば、0 . 2 重量% ～ 1 重量%）のステアリン酸マグネシウム、及び／又は 0 . 1 重量% ～ 5 重量%（例えば、0 . 2 重量% ～ 1 重量%）のコロイド状二酸化ケイ素を含む経口投与用の硬ゼラチンカプセルである。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、経口溶液、分散液、又は懸濁液など、経口液体剤形に提供される。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 2 0 重量% ～ 4 0 重量%（例えば、3 0 ～ 3 5 重量%）のミグルスタット、4 0 重量% ～ 6 0 重量%（例えば、4 5 ～ 5 5 重量%）の微結晶性セルロース、5 重量% ～ 2 5 重量%（例えば、1 0 ～ 2 0 重量%）のアルファ化デンプン、0 . 1 重量% ～ 5 重量%（例えば、0 . 2 重量% ～ 1 重量%）のスクラロース、0 . 1 重量% ～ 5 重量%（例えば、0 . 2 重量% ～ 1 重量%）のステアリン酸マグネシウム、及び／又は 0 . 1 重量% ～ 5 重量%（例えば、0 . 2 重量% ～ 1 重量%）のコロイド状二酸化ケイ素を含む経口液体剤形である。

20

30

【 0 1 5 9 】

40

一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 6 5 m g ミグルスタットなど、約 5 0 ～ 約 1 0 0 m g ミグルスタットを含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 7 5 ～ 約 1 2 5 m g 微結晶性セルロースなど、約 5 0 ～ 約 1 5 0 m g 微結晶性セルロースを含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 3 0 ～ 約 4 0 m g アルファ化デンプンなど、約 2 0 ～ 約 5 0 m g アルファ化デンプンを含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 0 . 5 ～ 約 2 m g スクラロースなど、約 0 . 1 ～ 約 5 m g スクラロースを含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 0 . 5 ～ 約 2 m g ステアリン酸マグネシウムなど、約 0 . 1 ～ 約 5 m g ステアリン酸マグネシウムを含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 0 . 2 m g ～ 約 1 m g コロイド

50

状二酸化ケイ素など、約 0.1～約 5 mg コロイド状二酸化ケイ素を含む。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、経口投与用の硬ゼラチンカプセルに提供される。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 50～約 100 mg（例えば、65 mg）のミグルスタット、約 50～約 150 mg（例えば、75 mg～約 125 mg）の微結晶性セルロース、約 20～約 50 mg（例えば、30 mg～約 40 mg）のアルファ化デンプン、約 0.1～約 5 mg（例えば、0.5 mg～約 2 mg）のスクラロース、約 0.1～約 5 mg（例えば、0.5 mg～約 2 mg）のステアリン酸マグネシウム、及び／又は約 0.1～約 5 mg（例えば、0.5 mg～約 2 mg）のコロイド状二酸化ケイ素を含む経口投与用の硬ゼラチンカプセルである。一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、経口溶液、分散液又は懸濁液など、経口液体剤形に提供される。一部の実施形態において、医薬組成物は、約 50～約 100 mg（例えば、65 mg）のミグルスタット、約 50～約 150 mg（例えば、75 mg～約 125 mg）の微結晶性セルロース、約 20～約 50 mg（例えば、30 mg～約 40 mg）のアルファ化デンプン、約 0.1～約 5 mg（例えば、0.5 mg～約 2 mg）のスクラロース、約 0.1～約 5 mg（例えば、0.5 mg～約 2 mg）のステアリン酸マグネシウム、及び／又は約 0.1～約 5 mg（例えば、0.5 mg～約 2 mg）のコロイド状二酸化ケイ素を含む経口液体剤形である。

10

【0160】

一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 65 mg ミグルスタット、約 100 mg 微結晶性セルロース、約 32.6 mg アルファ化デンプン、約 1 mg スクラロース粉末、約 1 mg ステアリン酸マグネシウム、及び約 0.4 mg コロイド状二酸化ケイ素を含む経口投与用の硬ゼラチンカプセルに提供される。

20

【0161】

一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 65 mg ミグルスタット、約 100 mg 微結晶性セルロース、約 32.6 mg アルファ化デンプン、約 1 mg スクラロース粉末、約 1 mg ステアリン酸マグネシウム、及び約 0.4 mg コロイド状二酸化ケイ素を含む経口溶液、分散液又は懸濁液に提供される。

【0162】

一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 130 mg ミグルスタット、約 200 mg 微結晶性セルロース、約 65.2 mg アルファ化デンプン、約 2 mg スクラロース粉末、約 2 mg ステアリン酸マグネシウム、及び約 0.8 mg コロイド状二酸化ケイ素を含む経口溶液、分散液又は懸濁液に提供される。

30

【0163】

一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 195 mg ミグルスタット、約 300 mg 微結晶性セルロース、約 97.8 mg アルファ化デンプン、約 3 mg スクラロース粉末、約 3 mg ステアリン酸マグネシウム、及び約 1.2 mg コロイド状二酸化ケイ素を含む経口溶液、分散液又は懸濁液に提供される。

【0164】

一部の実施形態において、ミグルスタットを含む医薬組成物は、約 260 mg ミグルスタット、約 400 mg 微結晶性セルロース、約 130.4 mg アルファ化デンプン、約 4 mg スクラロース粉末、約 4 mg ステアリン酸マグネシウム、及び約 1.6 mg コロイド状二酸化ケイ素を含む経口溶液、分散液又は懸濁液に提供される。

40

【0165】

治療方法

A. 疾患の治療

本開示の別の態様は、本明細書に記載される rhGAA 又は医薬組成物を投与することによるグリコーゲン貯蔵調節異常に関係する疾患又は障害の治療方法に関する。一部の実施形態において、疾患は、ポンベ病（別名、酸性マルターゼ欠損症（AMD）及びII型糖原病（GSD II））である。一部の実施形態において、rhGAA は、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファである。一部の実施形態において、医薬組成物は、r

50

h G A A（例えば、A T B 2 0 0又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む。また、本明細書には、ポンペ病を治療するためのr h G A A（例えば、A T B 2 0 0又はシパグルコシダーゼアルファ）の使用も提供される。

【0166】

一部の実施形態において、本明細書に開示される方法によって治療される対象は、E R T歴のある患者である。例えば、本明細書に開示される方法によって治療される対象は、遅発型ポンペ病（酸性 α -グルコシダーゼ（G A A）欠乏）の確定診断を有する18歳以上の成人患者であって、過去に酵素補充療法（E R T）を受けたことがある患者である。一部の実施形態において、E R T歴のある患者は、現在は承認済みのE R T（例えば、M Y O Z Y M E（登録商標）又はL U M I Z Y M E（登録商標））を受けている。一部の実施形態において、E R T歴のある患者は、その現在の治療を受けているところでありながら悪化している。一部の実施形態において、本明細書に開示される方法は、最終回E R T用量の約2週間後に始まる。一部の実施形態において、本明細書に開示される方法によって治療される対象は、E R T未経験患者である。

10

【0167】

一部の実施形態において、患者にもたらされる臨床的有益性を確実なものとし、ひいては治療を継続するため、患者は3ヵ月毎に再診を受けることが期待され得る。その医薬品が市販されるまでは、この来院頻度が要求され得る。一部の実施形態では、疾患の主要な診察及び臨床検査パラメータの評価に基づいて、患者の治療反応が定期的に評価される。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおりのr h G A A（シパグルコシダーゼアルファなど）及びミグルスタットは、2週間毎に投与される。一部の実施形態において、シパグルコシダーゼアルファなどのr h G A Aの投薬量は、4時間の注入として与えられる約20mg/kg体重である。一部の実施形態において、注入が遅れる場合、ミグルスタットの経口投与後3時間を超えたら開始すべきではない。一部の実施形態において、体重が50kg以上の患者には、4つの65mgカプセル（合計260mg）。

20

【0168】

上記の実施形態の一部において、体重が40～50kgの患者には、3つの65mgカプセル（合計195mg）の投薬量が投与される。上記の実施形態の一部において、r h G A A（シパグルコシダーゼアルファなど）は、2週間毎に注入によって投与される。

【0169】

本明細書に記載されるr h G A A又は医薬組成物は、適切な経路によって投与される。一実施形態において、r h G A A又は医薬組成物は、静脈内投与される。一部の実施形態において、r h G A A又は医薬組成物は、輸液ポンプを使用して静脈内投与される。一部の実施形態において、静脈内投与されるとき、注入用バッグ及びチューブ類は、光が当たらないように覆われる。他の実施形態において、r h G A A又は医薬組成物は、心筋又は骨格筋（例えば、筋肉内）、又は神経系（例えば、脳内；脳室内；くも膜下腔内への直接注射）など、標的組織への直接投与によって投与される。一部の実施形態において、r h G A A又は医薬組成物は、経口投与される。必要であれば、2つ以上の経路を同時に使用することができる。

30

【0170】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるr h G A A又は医薬組成物の治療効果は、以下の判定基準のうちの1つ以上に基づいて評価されてもよい：（1）心臓状態（例えば、拡張終期容積及び／又は収縮終期容積の増加、又はG S D - I Iに典型的に見られる進行性心筋症の低減、向上若しくは予防）、（2）肺機能（例えば、ベースライン量と比べた啼泣時肺活量の増加、及び／又は啼泣時の酸素不飽和化の正常化）、（3）神経発達及び／又は運動スキル／機能（例えば、A I M Sスコアの増加）、（4）疾患に罹患している個体の組織中のグリコーゲンレベルの低減、（5）筋力；及び／又は（6）クオリティ・オブ・ライフ。

40

【0171】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるr h G A A又は医薬組成物の治療効果

50

は、運動機能、筋力、肺機能、患者報告アウトカム（PRO）及びバイオマーカーの評価基準にわたって評価されてもよい。一部の実施形態において、本明細書に記載される rhGAA 又は医薬組成物の治療効果は、6 分間歩行テスト（6MWT）、% 対予測値 6MWD、10 メートル歩行テスト（10MWT）、GSGC、4 段の階段上り、ガワーズ、椅子テスト、及びタイムアップ・アンド・ゴー（TUG）によって測定されてもよい。本明細書に記載される rhGAA 又は医薬組成物による治療はまた、FVC（例えば、座位、臥位）、静的肺活量（SVC）、最大吸気圧（MIP）、最大呼気圧（MEP）、及び鼻腔内圧（SNIP）によって測定されるとおりの肺機能検査（PFT）の改善、並びに MMT（例えば、下肢 MMT、上肢 MMT、全体 MMT）及び定量的筋力テスト（QMT）によって測定されるとおりの、歩行可能対象及び歩行不能対象の両方の検査した全ての身体部位における筋力の改善ももたらし得る。

10

【0172】

一部の実施形態において、本明細書に記載される rhGAA 又は医薬組成物の 1 つ以上の投薬量の投与後に、対象の心臓状態は、媒体で治療した対象のもの又は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は 50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ改善する。対象の心臓状態は、拡張終期及び／又は収縮終期容積を測定することにより、及び／又は心筋症を臨床的に判定することにより評価し得る。一部の実施形態において、対象の肺機能は、rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）又は rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物の 1 つ以上の投薬量の投与後に、媒体で治療した対象のもの又は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は 50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ改善する。特定の実施形態において、改善は、投与から 1 週間、2 週間、3 週間、1 カ月、2 カ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に実現する。特定の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）又は rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物は、投与から 1 週間、2 週間、3 週間、1 カ月、2 カ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に対象の肺機能を改善する及び／又は安定化させる。

20

【0173】

一部の実施形態において、本明細書に記載される rhGAA 又は医薬組成物の 1 つ以上の投薬量の投与後に、対象の肺機能は、媒体で治療した対象のもの又は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は 50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ改善する。対象の肺機能は、ベースライン量と比した啼泣時肺活量、及び／又は啼泣時の酸素不飽和化の正常化により評価し得る。一部の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）又は rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物の 1 つ以上の投薬量の投与後に、対象の肺機能は、媒体で治療した対象のもの又は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は 50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ改善する。特定の実施形態において、改善は、投与から 1 週間、2 週間、3 週間、1 カ月、2 カ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に実現する。特定の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）又は rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物は、投与から 1 週間、2 週間、3 週間、1 カ月、2 カ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に対象の肺機能を改善する。

30

40

【0174】

一部の実施形態において、本明細書に記載される rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）又は rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）医薬組成物の 1 つ以上の投薬量の投与後に、対象の神経発達及び／又は運動技能は、媒体で治療した対象のもの又は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は 50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ改善

50

する。対象の神経発達及び／又は運動技能は、AIMSスコアを決定することにより評価し得る。AIMSは、臨床医が施行して点数化する12項目のアンカー尺度である（Rush JA Jr., Handbook of Psychiatric Measures, American Psychiatric Association, 2000, 166-168を参照のこと）。項目1～10は、5点のアンカー尺度で評点が付けられる。項目1～4は、口腔顔面の動きを評価する。項目5～7は、四肢及び体幹のジスキネジアを取り扱う。項目8～10は、試験者が判断するとおりの全般的な重症度、並びに動き及びそれに伴う苦痛の患者の意識を取り扱う。項目11～12は、歯及び／又は義歯の問題に関するはい／いいえ形式の質問である（かかる問題はジスキネジアの誤診につながり得る）。一部の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）又はrhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物の1つ以上の投薬量の投与後に、対象の神経発達及び／又は運動技能は、媒体で治療した対象のもの又は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ改善する。特定の実施形態において、改善は、投与から1週間、2週間、3週間、1ヵ月、2ヵ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に実現する。特定の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）又はrhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物は、投与から1週間、2週間、3週間、1ヵ月、2ヵ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に対象の神経発達及び／又は運動技能を改善する及び／又は安定化させる。

10

20

【0175】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるrhGAA又は医薬組成物の1つ以上の投薬量の投与後に、対象の特定の組織のグリコーゲンレベルは、媒体で治療した対象のもの又は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ減少する。一部の実施形態において、組織は、四頭筋、三頭筋、及び腓腹筋などの筋肉である。組織のグリコーゲンレベルは、当該技術分野において公知の方法を用いて分析することができる。アミログルコシダーゼ消化に基づくグリコーゲンレベルの決定が周知であり、Amalfitano et al. (1999), Proc Natl Acad Sci USA, 96:8861-8866などの刊行物に記載されている。一部の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）又はrhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物の1つ以上の投薬量の投与後に、対象の筋肉のグリコーゲンレベルは、媒体で治療した対象のもの又は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ減少する。特定の実施形態において、減少は、投与から1週間、2週間、3週間、1ヵ月、2ヵ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に実現する。特定の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）又はrhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物は、投与から1週間、2週間、3週間、1ヵ月、2ヵ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に対象の筋肉のグリコーゲンレベルを減少させる。

30

40

【0176】

一部の実施形態において、本明細書に示されるものなど、本願の医薬組成物の治療効果は、持続性があり、12、24、36、48ヵ月間の又は48ヵ月を超える治療を通して維持される。一部の実施形態において、運動機能（例えば、6MWD、GSGC、10m歩行、4段の階段上り、ガワーズ、椅子テスト、TUGによって測定されたとおり）、肺機能若しくは呼吸機能の改善又はPFT（例えば、%対予測値FVC（座位及び臥位）、SVC、MIP、MEP、及びSNIPによって測定されたとおり）、バイオマーカーレベル（例えば、血清CK及び尿中Hex4）の改善若しくは安定化、検査した全ての身体部位における筋力（例えば、MMT（下肢、上肢、全体）、QMTによって測定されたとおり）、及び／又は患者報告アウトカム（PROMIS身体機能短縮版[S F] 20a及

50

びPROMIS疲労SF8aを含めたPRO)の安定若しくは改善などを含め、本願の医薬組成物の治療効果は、24、36、又は48ヵ月間の治療の終わりまで又はそれを通して持続する。

【0177】

一部の実施形態において、本願の医薬組成物で治療した患者は、従来のrhGAA製剤(例えば、MYOZYME(登録商標)、LUMIZYME(登録商標)又はNEXVIAZYME(登録商標))で治療した患者より大きい(例えば、より大きい臨床的に有意な)運動機能(例えば、6MWD、GSGC、10m歩行、4段の階段上り、ガワーズ、椅子テスト、TUGによって測定されたとおり)、肺機能若しくは呼吸機能の改善又はPFT(例えば、%対予測値FVC(座位及び臥位)、SVC、MIP、MEP、及びSNIPによって測定されたとおり)、バイオマーカーレベル(例えば、血清CK及び尿中Hex4)の改善若しくは安定化、検査した全ての身体部位における筋力(例えば、MMT(下肢、上肢、全体)、QMTによって測定されたとおり)、及び／又は患者報告アウトカム(PROMIS身体機能短縮版[SF]20a及びPROMIS疲労SF8aを含めたPRO)の安定若しくは改善を実現する。一部の実施形態において、本願の医薬組成物で治療した患者は、従来のrhGAA製剤(例えば、MYOZYME(登録商標)、LUMIZYME(登録商標)又はNEXVIAZYME(登録商標))で治療した患者より大きい(例えば、より大きい臨床的に有意な)運動機能(例えば、6MWDによって測定されたとおり)、肺機能若しくは呼吸機能(例えば、FVCによって測定されたとおり)、及び／又は筋力(例えば、MMTによって測定されたとおり)改善を示す。一部の

10

20

【0178】

一部の実施形態において、従来のrhGAA製剤(例えば、MYOZYME(登録商標)、LUMIZYME(登録商標)又はNEXVIAZYME(登録商標))から本願の医薬組成物に変更した患者など、本願の医薬組成物で治療したERT歴のある変更患者は、従来のrhGAA製剤を続ける患者と比較したとき、より大きい(例えば、より大きい臨床的に有意な)運動機能(例えば、6MWD、GSGC、10m歩行、4段の階段上り、ガワーズ、椅子テスト、TUGによって測定されたとおり)、肺機能若しくは呼吸機能の改善又はPFT(例えば、%対予測値FVC(座位及び臥位)、SVC、MIP、MEP、及びSNIPによって測定されたとおり)、バイオマーカーレベル(例えば、血清CK及び尿中Hex4)の改善若しくは安定化、検査した全ての身体部位における筋力(例えば、MMT(下肢、上肢、全体)、QMTによって測定されたとおり)、及び／又は患者報告アウトカム(PROMIS身体機能短縮版[SF]20a及びPROMIS疲労SF8aを含めたPRO)の安定若しくは改善を示す。一部の実施形態において、従来のrhGAA製剤(例えば、MYOZYME(登録商標)、LUMIZYME(登録商標)又はNEXVIAZYME(登録商標))の投与下にある患者であって、かかる治療によるそれ以上の改善又は悪化がない患者が、本願の医薬組成物への変更後に運動機能(例えば、6MWD、GSGC、10m歩行、4段の階段上り、ガワーズ、椅子テスト、TUGによって測定されたとおり)、肺機能若しくは呼吸機能の改善又はPFT(例えば、%対

30

40

【0179】

B. バイオマーカー

ポンペ病の対象における酵素補充療法の治療効果の評価及び比較には、尿中ヘキソース

50

四糖（Hex 4）など、対象のグリコーゲン蓄積のバイオマーカーが使用されてもよい。一部の実施形態において、rhGAA又はrhGAAを含む医薬組成物がグリコーゲン蓄積に及ぼす治療効果は、対象の尿中Hex 4レベルを測定することにより評価される。

【0180】

ポンペ病の対象における酵素補充療法の治療効果の評価及び比較には、クレアチンキナーゼ（CK）、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）などの筋傷害又は筋損傷のバイオマーカーが使用されてもよい。一部の実施形態において、rhGAA又はrhGAAを含む医薬組成物が筋損傷に及ぼす治療効果は、対象のCK、LDH、ALT、及び／又はASTレベルを測定することにより評価される。少なくとも1つの実施形態において、rhGAA又はrhGAAを含む医薬組成物が筋損傷に及ぼす治療効果は、対象のCKレベルを測定することにより評価される。

10

【0181】

LAMP-1、LC3、及びジスフェリンなどのバイオマーカーもまた、本明細書に記載されるrhGAA又は医薬組成物の治療効果の評価及び比較に使用されてもよい。ポンペ病では、GAAがリソソームグリコーゲンを加水分解できないため、一部の組織でグリコーゲンが詰まった大型リソソームの異常蓄積につながる（Raben et al., JBC 273:19086-19092, 1998）。ポンペ病のマウスモデル研究では、骨格筋における肥大したリソソームによっては機械的性能の低下を適切に説明することができず、分解された筋原繊維が入った大型の封入体の存在（即ち、オートファジービルドアップ）が筋機能障害に寄与することが示されている（Raben et al., Human Mol Genet 17:3897-3908, 2008）。報告からはまた、オートファジーフラックスの障害が、ポンペ病患者における治療アウトカムの不良に関連することも示唆される（Nascimbeni et al., Neuropathology and Applied Neurobiology doi:10.1111/nan.12214, 2015; Fukuda et al., Mol Ther 14:831-839, 2006）。加えて、遅発型ポンペ病は、未分類の肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）によく見られ（Preisler et al., Mol Genet Metab 110:287-289, 2013）、LGMDは、様々な重症度の30を超える遺伝的に定義付けられた亜型のある遺伝的に異質の一群の神経筋疾患である。IHC検査により、Gaa KOマウスの骨格筋繊維にジスフェリンの筋形質存在量が実質的に上昇していることが明らかになった。

20

30

【0182】

様々な公知の方法を用いてかかるバイオマーカーの遺伝子発現レベル及び／又はタンパク質レベルを測定することができる。例えば、本明細書に記載されるrhGAA又は医薬組成物で治療した対象から、組織、詳細には筋肉の生検など、試料を入手することができる。一部の実施形態において、試料は、対象の筋肉の生検である。一部の実施形態において、筋肉は、四頭筋、三頭筋、及び腓腹筋から選択される。対象から入手した試料は、かかるバイオマーカーを検出する1つ以上の抗体又は他の検出剤で染色してもよく、又は質量分析法により同定及び定量化してもよい。試料はまた、又はそれに代えて、バイオマーカーをコードするmRNAなどの核酸の存在を、例えば、RT-qPCR法によって検出するために処理してもよい。

40

【0183】

一部の実施形態において、1つ以上のバイオマーカーの遺伝子発現レベル及び／又はタンパク質レベルが、本明細書に記載されるrhGAA又は医薬組成物による治療の前及び治療後に、個体から入手した筋生検において測定される。一部の実施形態において、1つ以上のバイオマーカーの遺伝子発現レベル及び／又はタンパク質レベルが、媒体で治療した個体から入手した筋生検において測定される。一部の実施形態において、本明細書に記載されるrhGAA又は医薬組成物の1つ以上の投薬量の投与後に、1つ以上のバイオマーカーの遺伝子発現レベル及び／又はタンパク質レベルは、媒体で治療した対象のもの又

50

は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ減少する。一部の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）又はrhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物の1つ以上の投薬量の投与後に、1つ以上のバイオマーカーの遺伝子発現レベル及び／又はタンパク質レベルは、媒体で治療した対象のもの又は治療前の対象のものと比較すると、10%、20%、30%、40%、又は50%（又は間にある任意のパーセンテージ）だけ減少する。特定の実施形態において、減少は、投与から1週間、2週間、3週間、1ヵ月、2ヵ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に実現する。特定の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）又はrhGAA（例えば、ATB200又はシパグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物は、投与から1週間、2週間、3週間、1ヵ月、2ヵ月、又はそれ以上（又は間にある任意の期間）経った後に1つ以上のバイオマーカーの遺伝子発現レベル及び／又はタンパク質レベルを減少させる。

10

【0184】

C. rhGAAの投薬量

医薬製剤又は再構成された組成物は、治療有効量（例えば、一定の間隔で投与したときに、疾患に付随する症状を改善すること、疾患の発生を遅延させること、及び／又は疾患の症状の重症度若しくは頻度を軽減することによるなどして疾患を治療するのに十分である投薬量）で投与される。疾患の治療において治療上有効な量は、疾患の効果の性質及び程度に依存してもよく、標準的な臨床技法により決定することができる。加えて、インビトロ又はインビボアッセイを任意選択で用いると、最適な投薬量範囲を同定する助けとなり得る。少なくとも1つの実施形態において、本明細書に記載されるrhGAA又はrhGAAを含む医薬組成物は、約1mg/kg～約100mg/kg、例えば約5mg/kg～約30mg/kgなど、典型的には約5mg/kg～約20mg/kgの用量で投与される。少なくとも1つの実施形態において、本明細書に記載されるrhGAA又は医薬組成物は、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約50mg/kg、約50mg/kg、約60mg/kg、約70mg/kg、約80mg/kg、約90mg/kg、又は約100mg/kgの用量で投与される。一部の実施形態において、rhGAAは、5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、又は100mg/kgの用量で投与される。少なくとも1つの実施形態において、rhGAA又は医薬組成物は、約20mg/kgの用量で投与される。一部の実施形態において、rhGAA又は医薬組成物は、酵素安定剤と同時投与又は逐次投与される。一部の実施形態において、酵素安定剤は、ミグルスタットである。少なくとも1つの実施形態において、ミグルスタットは、約260mgの経口用量として投与される。少なくとも1つの実施形態において、ミグルスタットは、約195mgの経口用量として投与される。特定の個体に対する有効用量は、時間の経過に伴い個体の必要性に応じて変わり得る（例えば、増加又は減少し得る）。例えば、身体的な病気又はストレスがあるときは、又は抗酸性α-グルコシダーゼ抗体が存在するようになるか、若しくはそれが増加した場合には、又は疾患症状が悪化した場合には、rhGAA及び／又はミグルスタットの量を調整することができる。

20

30

40

【0185】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるrhGAA又は医薬組成物の治療有効用量は、従来のrhGAA製剤よりも低い。例えば、従来のrhGAA製剤の治療有効用量が20mg/kgである場合、本明細書に記載されるrhGAA又は医薬組成物が従来のrhGAA製剤と同じか又はそれより良好な治療効果を生み出すために必要な用量は、20mg/kgよりも低くてよい。治療効果は、上記で考察した1つ以上の判定基準（例えば、心臓状態、グリコーゲンレベル、又はバイオマーカー発現）に基づき評価されてもよい。一部の実施形態において、本明細書に記載されるrhGAA又は医薬組成物の治療

50

有効用量は、従来の r h G A A 製剤と比べて少なくとも約 5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、又はそれ以上低い。

【0186】

一部の実施形態において、本明細書に記載される r h G A A 又は医薬組成物の治療効果は、運動機能の改善及び／又は安定化、筋力（上半身、下半身、又は全身）の改善及び／又は安定化、肺機能の改善及び／又は安定化、疲労の低下、筋傷害に関する少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルの減少、グリコーゲン蓄積に関する少なくとも 1 つのバイオマーカーのレベルの減少、又はこれらの組み合わせを含む。一部の実施形態において、本明細書に記載される r h G A A 又は医薬組成物の治療効果は、筋繊維のリソソーム病変の回復、筋繊維のグリコーゲン含量のより速い及び／又はより有効性の高い減少、6 分間歩行テスト距離の増加、タイムアップアンドゴーテスト時間の減少、階段 4 段上りテスト時間の減少、10 メートル歩行テスト時間の減少、歩行－階段－ガワーズ椅子スコアの低下、上肢筋力の増加、肩の内転の改善及び／又は安定化、肩の外転の改善及び／又は安定化、肘の屈曲の改善及び／又は安定化、肘の伸展の改善及び／又は安定化、上半身強度の改善及び／又は安定化、下半身強度の改善及び／又は安定化、全身強度の改善及び／又は安定化、立位（座位）努力肺活量の改善、最大呼気圧の改善及び／又は安定化、最大吸気圧の改善及び／又は安定化、疲労重症度尺度スコアの低下、尿中ヘキサース四糖レベルの減少、クレアチンキナーゼレベルの減少、アラニンアミノトランスフェラーゼレベルの減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（asparat aminotransferase）レベルの減少、又はこれらの任意の組み合わせを含む。

10

20

【0187】

一部の実施形態において、本明細書に記載される r h G A A 又は医薬組成物は、同じ用量で投与したとき、所望の治療効果を従来の r h G A A 製剤よりも速く実現する。治療効果は、上記で考察した 1 つ以上の判定基準（例えば、心臓状態、グリコーゲンレベル、又はバイオマーカー発現）に基づき評価されてもよい。例えば、単一用量の従来の r h G A A 製剤が治療した個体の組織中のグリコーゲンレベルを 1 週間で 10 % 低下させる場合、同じ用量の本明細書に記載される r h G A A 又は医薬組成物を投与すると、同じ程度の減少を 1 週間未満で実現し得る。一部の実施形態において、同じ用量で投与したとき、本明細書に記載される r h G A A 又は医薬組成物は、従来の r h G A A 製剤と比べて少なくとも約 1.25、1.5、1.75、2.0、3.0、又はそれ以上速く所望の治療効果を実現し得る。

30

【0188】

一部の実施形態において、治療有効量の r h G A A（又は r h G A A を含む組成物若しくは医薬）は、2 回以上投与される。一部の実施形態において、本明細書に記載される r h G A A 又は医薬組成物は、疾患の効果の性質及び程度に応じて一定の間隔で、継続的に投与される。「一定の間隔」での投与とは、本明細書で使用されるとき、その治療有効量が定期的に（1 回限りの用量と区別されるものとして）投与されることを指示している。間隔は、標準的な臨床技法により決定することができる。特定の実施形態において、r h G A A は、隔月、毎月、隔週、毎週、週 2 回、又は毎日投与される。一部の実施形態において、r h G A A は、週 2 回、毎週、又は隔週で静脈内投与される。単一の個体に対する投与間隔が固定的な間隔である必要はなく、時間の経過に伴い個体の必要性に応じて変えることができる。例えば、身体的な病気又はストレスがあるときは、抗 r h G A A 抗体が存在するようになるか、若しくはそれが増加した場合には、又は疾患症状が悪化した場合には、用量間の間隔は減らすことができる。

40

【0189】

一部の実施形態において、同じ用量で使用されるとき、本明細書に記載されるとおりの r h G A A 又は医薬組成物は、従来の r h G A A 製剤よりも低い頻度で投与してもよく、それでも従来の r h G A A 製剤と同じか又はそれより良好な治療効果を生み出す能力がある。例えば、従来の r h G A A 製剤が毎週 20 mg / kg で投与される場合、本明細書に記載されるとおりの r h G A A 又は医薬組成物は、20 mg / kg で投与したとき、r h

50

G A A又は医薬組成物がより低い頻度で、例えば、隔週又は毎月投与されたとしても、従来のr h G A A製剤と同じか又はそれより良好な治療効果を生み出し得る。治療効果は、上記で考察した1つ以上の判定基準（例えば、心臓状態、グリコーゲンレベル、又はバイオマーカー発現）に基づき評価されてもよい。一部の実施形態において、本明細書に記載されるr h G A A又は医薬組成物の2用量間の間隔は、従来のr h G A A製剤よりも長い。一部の実施形態において、r h G A A又は医薬組成物の2用量間の間隔は、従来のr h G A A製剤と比べて少なくとも約1.25、1.5、1.75、2.0、3.0、又はそれ以上長い。

【0190】

一部の実施形態において、同じ治療条件下で（例えば、同じ間隔で投与される同じ用量）、本明細書に記載されるr h G A A又は医薬組成物は、従来のr h G A A製剤によって提供されるものよりも優れた程度の治療効果を提供する。治療効果は、上記で考察した1つ以上の判定基準（例えば、心臓状態、グリコーゲンレベル、又はバイオマーカー発現）に基づき評価されてもよい。例えば、毎週20mg/kgで投与される従来のr h G A A製剤と比較したとき、毎週20mg/kgで投与されるr h G A A又は医薬組成物によれば、治療した個体の組織中のグリコーゲンレベルはより高度に減少し得る。一部の実施形態において、同じ治療条件下で投与されるとき、本明細書に記載されるr h G A A又は医薬組成物は、従来のr h G A A製剤よりも少なくとも約1.25、1.5、1.75、2.0、3.0、又はそれ以上大きい治療効果を提供する。

【0191】

D. 二成分療法

1つ以上の実施形態において、本明細書に記載されるr h G A A又はr h G A Aを含む医薬組成物は、酵素安定剤と同時投与又は逐次投与される。一部の実施形態において、r h G A A又は医薬組成物は、酵素安定剤と比較したとき異なる経路で投与される。例えば、酵素安定剤を経口投与してもよく、一方、r h G A A又は医薬組成物は静脈内投与される。

【0192】

様々な実施形態において、酵素安定剤はミグルスタットである。いかなる理論によっても拘束されることを望むものではないが、ミグルスタットは、共投与したとき、体循環中でr h G A A（例えば、A T B 2 0 0又はシパグルコシダーゼアルファ）を変性から安定化させるため、リソソームへの活性成分r h G A A（例えば、A T B 2 0 0又はシパグルコシダーゼアルファ）の送達が増強されると考えられる。

【0193】

一部の実施形態において、ミグルスタットは、約50mg～約600mgの経口用量で投与される。少なくとも1つの実施形態において、ミグルスタットは、約200mg～約600mgの経口用量、又は約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、又は約600mgの経口用量で投与される。少なくとも1つの実施形態において、ミグルスタットは、約233mg～約500mgの経口用量で投与される。少なくとも1つの実施形態において、ミグルスタットは、約250～約270mgの経口用量、又は約250mg、約255mg、約260mg、約265mg又は約270mgの経口用量で投与される。少なくとも1つの実施形態において、ミグルスタットは、約260mgの経口用量として投与される。

【0194】

当業者は、成人患者には、その体重に応じて、約200mg～600mgの範囲又はこれらによる任意のより小さい範囲のミグルスタットの経口用量が好適であり得ることを理解するであろう。例えば、限定はされないが、乳児、小児、又は低体重の成人を含め、約70kgよりも大幅に軽い体重の患者については、医師によってより低い用量が好適と見なされ得る。従って、少なくとも1つの実施形態において、ミグルスタットは、約50mg～約200mgの経口用量として、又は約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約130mg、約150mg、約175mg、約195mg、約200mg、

又は約 260 mg の経口用量として投与される。少なくとも 1 つの実施形態において、ミグルスタットは、約 65 mg ～約 195 mg の経口用量として、約 65 mg ～約 260 mg の経口用量として、約 195 mg ～約 260 mg の経口用量として、又は約 65 mg 、約 130 mg 、約 195 mg 、又は約 260 mg の経口用量として投与される。

【0195】

一部の実施形態において、rhGAA（例えば、ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ）及びミグルスタットの出発用量は、体重を基準とし得る（例えば、表を参照のこと）。一部の実施形態において、ミグルスタット用量は調整されてもよく、ミグルスタット用量を変更する前に、2 回連続の注入院で体重の増減が確認されてもよい。

【0196】

【表 8】

表 6: 例示的 rhGAA 及びミグルスタット用量レジメン

年齢群	体重群 (kg)	rhGAA の出発用量 (例えば, ATB200 又はシパグルコシダーゼアルファ) (mg/kg)	ミグルスタット 用量 (mg)
成人	40 - <50	20	195 ^a
	≥ 50	20	260 ^b

^a 用量は 3 つの 65 mg カプセルとして投与されるか、又は 195 mg 経口液体投薬形態として投与される

^b 用量は 4 つの 65 mg カプセルとして投与されるか、又は 260 mg 経口液体投薬形態として投与される

【0197】

ミグルスタットは線形薬物動態を呈し、130 mg（体重 50 kg 以上の患者における 260 mg の推奨用量の 0.5 倍）から 260 mg への用量の増加に伴い血漿濃度時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（C_{max}）がほぼ比例的に増加した。260 mg の推奨用量では、平均 C_{max} は約 3 mcg/mL であり、平均 AUC は約 25 mcg × hr/mL であった。最高濃度に達するまでの時間の平均は、2 時間～3 時間の範囲であった。

【0198】

腎機能障害のある患者では、ミグルスタットの血漿濃度は増加した。よって、ミグルスタットの見かけのクリアランスは、腎機能の低下に伴い低下した。利用可能なデータからは、軽度（コッククロフト・ゴルト式に基づくクレアチニンクリアランス、CL_{cr} 60～89 mL/分）、中等度（CL_{cr} 30～59 mL/分）、及び重度（CL_{cr} 15～29 mL/分）の腎機能障害のある患者は、腎機能が正常な患者と比較して、ミグルスタットの AUC_{0～24 hr} がそれぞれ 21%、26%、及び 31% 増加したと推定された。一部の実施形態において、中等度又は重度腎機能障害のある患者では、腎機能が正常な患者と比較してミグルスタットの投薬量は低減される。中等度又は重度腎機能障害のある患者の例示的用量を以下の表 7 に提供する：

【0199】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 7: 中等度又は重度腎機能障害のある患者におけるミグルスタット推奨投薬量

	中等度腎機能障害 ¹ (CLcr 30-59 mL/分)	重度腎機能障害 ¹ (CLcr 15-30 mL/分)
体重が50 kg以上の患者	195 mg	195 mg
体重が40 kg以上 50 kg未満の患者	130 mg	130 mg

¹ コッククロフト・ゴールト式に基づくクレアチニンクリアランスによって分類した腎機能。

10

【0200】

一部の実施形態において、腎機能障害のある患者（コッククロフト・ゴールト式に基づくクレアチニンクリアランス、CLcr 60～89 mL/分）については、ミグルスタット推奨投薬量は、腎機能が正常な患者と同じである。

【0201】

1つ以上の実施形態において、rhGAA用量は、腎機能障害のある患者について調整されない。

【0202】

動物で利用可能な薬力学／毒物学データによれば、シパグルコシダーゼアルファの乳中への排泄が示されている。ミグルスタットが母乳中に分泌されるかどうかは分かっていない。新生児／授乳中の乳児へのリスクは排除できない。授乳の発達上及び健康上の利益を考慮すべきであるとともに、母親がシパグルコシダーゼアルファ及びミグルスタットによる共投与療法を受ける臨床的必要性、並びにシパグルコシダーゼアルファ及びミグルスタットの共投与、又は母体の基礎病態に関係している可能性のある、授乳中の小児に見られる任意の有害反応も考慮すべきである。一部の実施形態において、シパグルコシダーゼアルファ及びミグルスタットを服用する間、授乳は許されない。

20

【0203】

シパグルコシダーゼアルファ及びミグルスタットの共投与療法が受精率に及ぼす効果に関して臨床データはない。前臨床データでは、シパグルコシダーゼアルファによるいかなる有意な有害反応も明らかにならなかった。

30

【0204】

100 mgのミグルスタットを1日2回、6週間にわたって経口投与された7例の健康成人男性において、精子の濃度、運動性、又は形態への効果は観察されなかった。ラットにおける前臨床データでは、ミグルスタットが精子特性（運動性及び形態）に負の影響を及ぼし、それによって受精率が低下することが示されている。

【0205】

一部の実施形態において、rhGAAは、約5 mg/kg～約20 mg/kgの用量で静脈内投与され、及びミグルスタットは、約50 mg～約600 mgの用量で経口投与される。一部の実施形態において、rhGAAは、約5 mg/kg～約20 mg/kgの用量で静脈内投与され、及びミグルスタットは、約50 mg～約200 mgの用量で経口投与される。一部の実施形態において、rhGAAは、約5 mg/kg～約20 mg/kgの用量で静脈内投与され、及びミグルスタットは、約200 mg～約600 mgの用量で経口投与される。一部の実施形態において、rhGAAは、約5 mg/kg～約20 mg/kgの用量で静脈内投与され、及びミグルスタットは、約200 mg～約500 mgの用量で経口投与される。一実施形態において、rhGAAは、約20 mg/kgの用量で静脈内投与され、及びミグルスタットは、約260 mgの用量で経口投与される。一部の実施形態において、rhGAAは、約5 mg/kg～約20 mg/kgの用量で静脈内投与され、及びミグルスタットは、約130 mg～約200 mgの用量で経口投与される。一実施形態において、rhGAAは、約20 mg/kgの用量で静脈内投与され、及びミ

40

50

グルスタットは、約 195 mg の用量で経口投与される。

【0206】

LOPD の成人患者において 20 mg / kg のシバグルコシダーゼアルファを単回経口用量の 260 mg のミグルスタットと組み合わせて投与した後のシバグルコシダーゼアルファの血漿濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿濃度（C_{max}）を以下の表 8 に要約する。

【0207】

【表 10】

表 8. ERT 歴のある LOPD 成人患者におけるシバグルコシダーゼアルファの薬物動態パラメータ
平均値(CV%)

	シバグルコシダーゼアルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の組み合わせ	シバグルコシダーゼアルファ 20 mg/kg ミグルスタットなし
C _{max} (mcg/mL)	345 (18.5)	325 (13.5)
AUC _{0-inf} (mcg*h/mL)	1812 (20.8)	1410 (15.9)

10

20

【0208】

一部の実施形態において、ミグルスタット及び rhGAA は、同時投与される。例えば、ミグルスタットは、rhGAA の投与前又は投与後 10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は 1 分以内に投与されてもよい。一部の実施形態において、ミグルスタットは、rhGAA の投与前又は投与後 5、4、3、2、又は 1 分以内に投与される。

【0209】

一部の実施形態において、ミグルスタット及び rhGAA は、逐次投与される。少なくとも 1 つの実施形態において、ミグルスタットは、rhGAA の投与前に投与される。少なくとも 1 つの実施形態において、ミグルスタットは、rhGAA の投与まで 3 時間未満に投与される。少なくとも 1 つの実施形態において、ミグルスタットは、rhGAA の投与の約 2 時間前に投与される。少なくとも 1 つの実施形態において、ミグルスタットは、rhGAA の投与の 50 分前～90 分前の範囲で投与される。例えば、ミグルスタットは、rhGAA の投与の約 1.5 時間前、約 1 時間前、約 50 分前、約 30 分前、又は約 20 分前に投与されてもよい。少なくとも 1 つの実施形態において、ミグルスタットは、rhGAA の投与の約 1 時間前に投与される。一部の emb 7 liglustat において、ミグルスタットは、rhGAA の投与の約 1 時間前に経口投与される。

30

【0210】

一部の実施形態において、ミグルスタットは、rhGAA の投与後に投与される。少なくとも 1 つの実施形態において、ミグルスタットは、rhGAA の投与後 3 時間以内に投与される。少なくとも 1 つの実施形態において、ミグルスタットは、rhGAA の投与後 2 時間以内に投与される。例えば、ミグルスタットは、rhGAA の投与後約 1.5 時間、約 1 時間、約 50 分、約 30 分、又は約 20 分以内に投与し得る。

40

【0211】

一部の実施形態において、対象は、ミグルスタットの投与前に少なくとも 2 時間絶食する。一部の実施形態において、対象は、ミグルスタットの投与後に少なくとも 2 時間絶食する。一部の実施形態において、対象は、ミグルスタットの投与前に少なくとも 2 時間及び投与後に少なくとも 2 時間絶食する。

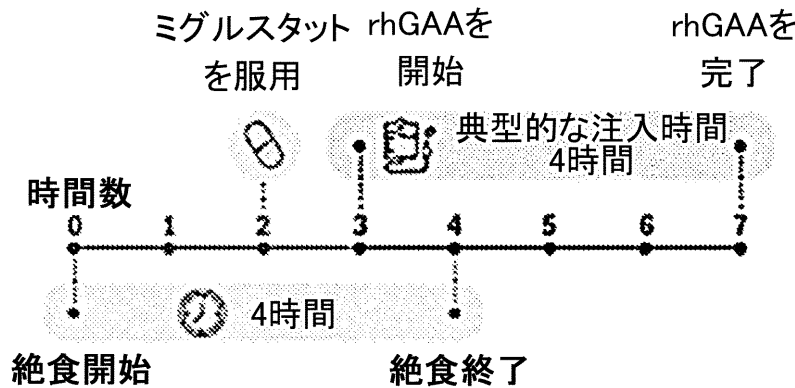
【0212】

50

一部の実施形態において、対象は、ミグルスタットの投与前に少なくとも2時間及び投与後に少なくとも2時間絶食し、ミグルスタットはrhGAAの投与の約1時間前に投与される。一部の実施形態において、絶食、ミグルスタット投与及びrhGAA投与は、以下の投与タイムラインに従う。

【化4】

投与タイムライン



10

【0213】

20

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、(1) ベースライン、又は(2) アルグルコシダーゼアルファと酵素安定剤用のプラセボとを投与することを含む対照治療と比較してポンペ病の対象の1つ以上の疾患症状を改善する。かかる対照治療では、酵素安定剤の代わりにプラセボを投与した。

【0214】

本明細書には、ポンペ病を有する対象の運動機能及び／又は肺機能を少なくとも24ヵ月、少なくとも36ヵ月、又は少なくとも48ヵ月にわたって改善する及び／又は安定化させる方法であって、対象に組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ(rhGAA)分子の集団を酵素安定剤と共に同時投与又は逐次投与することを含む方法が提供され；ここで各rhGAA分子は7つの潜在的なN-グリコシル化部位を含み；rhGAA分子上のN-グリカンの40%~60%は複合型N-グリカンであり；rhGAA分子は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法(LC-MS/MS)を用いて決定したとき、第1の潜在的なN-グリコシル化部位に1molのrhGAA当たり少なくとも0.5molのビス-マンノース-6-リン酸(ビス-M6P)を含み；及びこの方法は、対象の運動機能及び／又は肺機能をベースラインと比較して改善し、及び／又は安定化させる。

30

【0215】

一部の実施形態において、二成分療法によって治療される対象は、ERT歴のある患者である。一部の実施形態において、ERT歴のある対象は、過去にアルグルコシダーゼアルファで治療されたことがある。一部の実施形態において、ERT歴のある対象は、過去にアルグルコシダーゼアルファで約2年~約6年にわたって治療されたことがある。一部の実施形態において、ERT歴のある対象は、過去にアルグルコシダーゼアルファで少なくとも約7年にわたって治療されたことがある。一部の実施形態において、ERT歴のある対象は歩行不能である。一部の実施形態において、ERT歴のある対象は歩行可能である。一部の実施形態において、対象は、ERT未経験の対象である。

40

【0216】

一部の実施形態において、二成分療法によって治療される対象は、ERT未経験患者である。

【0217】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、6分間歩行テスト(6MWT)によって測定したときの対象の運動機能を改善し、及び／又は安定化させる。一部の実施

50

形態において、ベースラインと比較して、対象の6分間歩行距離（6MWD）は、12、26、38、又は52週間の治療後、又は12、18、24、30、36又は48ヵ月間の治療後に少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45又は50メートル又は少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は10%増加する。一部の実施形態において、対象の6MWDは、52週間の治療後に少なくとも20メートル又は少なくとも5%増加する。一部の実施形態において、対象の6MWDは、12、18、24、30、36又は48ヵ月間の治療後に少なくとも20メートル又は少なくとも5%増加する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の6MWDは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、36又は48ヵ月間の治療後に少なくとも5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、30、40、又は50メートル改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の6MWDは、52週間の治療後に少なくとも13メートル改善する。ERT歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、運動機能は6分間歩行テストによって測定され；及び6分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの改善は、治療開始後12、18、24、30、36又は48ヵ月で少なくとも15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、又は35メートルである。ERT歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、運動機能は6分間歩行テストによって測定され；及び6分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの改善は、治療開始後36又は48ヵ月で少なくとも5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、41、42、43、44、45、46、又は47メートルである。

10

20

30

40

50

【0218】

ERT未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、運動機能は6分間歩行テストによって測定され；及び6分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの改善は、治療開始後12、24、36又は48ヵ月で少なくとも40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、又は60メートルである。ERT未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、運動機能は6分間歩行テストによって測定され；及び6分間歩行距離（6MWD）のベースラインからの改善は、治療開始後36又は48ヵ月で少なくとも34、35、40、41、42、43、44又は45メートルである。一部の実施形態において、対象は、300メートル未満のベースライン6MWDを有する。一部の実施形態において、対象は、300メートル以上のベースライン6MWDを有する。

【0219】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、努力肺活量（FVC）テストによって測定されるとおりの対象の肺機能を安定化させる。一部の実施形態において、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、36、又は48ヵ月間の治療後に、対象のパーセント対予測値FVCは、ベースラインと比較して増加するか、又はベースラインと比較して0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は10%未満低下するかのいずれかである。一部の実施形態において、52週間の治療後に、対象のパーセント対予測値FVCは、ベースラインと比較して1%未満低下する。一部の実施形態において、対象のパーセント対予測値FVCは、12、18、24、30、36又は48ヵ月間の治療後にベースラインと比較して少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%又は少なくとも5%増加する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象のパーセント対予測値FVCは、治療後に有意に改善し、及び／又は安定化する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象のパーセント対予測値FVCは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、36、又は48ヵ月間の治療後に少なくとも0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、又は6%有意に改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象のパーセント

対予測値FVCは、52週間の治療後に少なくとも3%有意に改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象のパーセント対予測値FVCは、12、18、24、30、36又は48ヵ月間の治療後に少なくとも3%又は少なくとも5%有意に改善する。ERT歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、肺機能は座位努力肺活量(FVC)テストによって測定され、対象のパーセント対予測値FVCは、治療開始後24、36、又は48ヵ月でベースラインと比較して安定している。ERT未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、肺機能は座位努力肺活量(FVC)テストによって測定され；及び対象のパーセント対予測値FVCのベースラインからの改善は、治療開始後24ヵ月で少なくとも4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.5、6.0、6.4、6.5、6.6、6.7、又は6.8%である。ERT未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、肺機能は座位努力肺活量(FVC)テストによって測定され；対象のパーセント対予測値FVCのベースラインからの改善は、治療開始後36又は48ヵ月で少なくとも5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、又は6.2%である。一部の実施形態において、対象は、55%未満のベースラインFVCを有する。一部の実施形態において、対象は、55%以上のベースラインFVCを有する。一部の実施形態において、対象は、50%未満のベースラインFVCを有する。一部の実施形態において、対象は、50%以上のベースラインFVCを有する。

10

【0220】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、徒手筋力テスト(MMT)によって測定されたとおりの対象の筋力を改善し、及び／又は安定化させる。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象のMMT下肢スコアは、12、26、38又は52週間の治療後、又は12、18、24、30、36又は48ヵ月間の治療後に少なくとも0.1、0.3、0.5、0.7、1.0、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5点の増加によって指示されたとおり改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象のMMT下肢スコアは、治療後に有意に改善し、及び／又は安定化する。ERT歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、筋力は、MMTによって測定され；及びMMT下肢スコアのベースラインからの改善は、治療開始後24ヵ月で少なくとも1.9、2.0、2.1、2.2、又は2.3点である。ERT歴のある対象の治療方法の一部の実施形態において、筋力は、MMTによって測定され；及びMMT下肢スコアのベースラインからの改善は、治療開始後36又は48ヵ月で少なくとも1.5、1.6、1.7、1.8、又は1.9点である。ERT未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、筋力は、MMTによって測定され；及びMMT下肢スコアのベースラインからの改善は、治療開始後24ヵ月で少なくとも1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、又は1.5点である。ERT未経験の対象の治療方法の一部の実施形態において、筋力は、MMTによって測定され；及びMMT下肢スコアのベースラインからの改善は、治療開始後36又は48ヵ月で少なくとも2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、又は3.3点である。一部の実施形態において、対象は、25未満のベースラインMMT下肢スコアを有する。一部の実施形態において、対象は、25以上のベースラインMMT下肢スコアを有する。

20

30

40

【0221】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、歩行、階段、ガワーズ、椅子(GSGC)テストによって測定されたとおりの対象の運動機能を改善し、及び／又は安定化させる。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象のGSGCスコアは、12、26、38又は52週間の治療後、又は18、24、30、36、又は48ヵ月間の治療後に少なくとも0.1、0.3、0.5、0.7、1.0、1.5、又は2.5点の低下によって指示されたとおり改善する。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象のGSGCスコアは、52週間の治療後に少なくとも0.5点の低下によ

50

って指示されるとおり改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の G S G C スコアは、治療後に有意に改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の G S G C スコアは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、36、又は48ヵ月間の治療後に少なくとも0.3、0.5、0.7、1.0、1.5、2.5、又は5点の低下によって指示されるとおり有意に改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の G S G C スコアは、52週間の治療後に少なくとも1.0点の低下によって指示されるとおり有意に改善する。

【0222】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、対象の心機能を改善する。一部の実施形態において、療法は、左室重量係数 (L V M i) によって測定されるとおりの対象の心機能を改善する。

10

【0223】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、治療後に筋損傷の少なくとも1つのマーカーのレベルを低減する。一部の実施形態において、筋損傷のマーカーは、クレアチンキナーゼ (C K)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) のうちの1つ以上を含む。一部の実施形態において、筋損傷の少なくとも1つのマーカーは、C Kを含む。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象の C K レベルは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、又は36ヵ月間の治療後に少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、又は50%減少する。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象の C K レベルは、52週間の治療後に少なくとも20%減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の C K レベルは、治療後に有意に減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の C K レベルは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、又は36ヵ月間の治療後に少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、又は50%有意に減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の C K レベルは、52週間の治療後に少なくとも30%有意に減少する。

20

【0224】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、治療後にグリコーゲン蓄積の少なくとも1つのマーカーのレベルを減少させる。一部の実施形態において、グリコーゲン蓄積の少なくとも1つのマーカーは、尿中ヘキサース四糖 (H e x 4) を含む。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象の尿中 H e x 4 レベルは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、又は36ヵ月間の治療後に少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、又は60%減少する。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象の尿中 H e x 4 レベルは、52週間の治療後に少なくとも30%減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の尿中 H e x 4 レベルは、治療後に有意に減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の尿中 H e x 4 レベルは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、又は36ヵ月間の治療後に少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、又は60%有意に減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の尿中 H e x 4 レベルは、52週間の治療後に少なくとも40%有意に減少する。

30

40

【0225】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、(1) ベースライン、又は(2) アルグルコシダーゼアルファと酵素安定剤用のプラセボとを投与することを含む対照治療と比較すると、E R T 歴のあるポンベ病の患者対象の1つ以上の疾患症状を改善し、及び／又は安定化させる。

【0226】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、欧州クオリティ・オブ・ライフ-5ディメンション5レベル (E u r o p e a n Q u a l i t y o f L i f e - F

50

ive Dimensions Five Level) (EQ 5D 5L / EQ-5D-Y) 質問票及び／又は患者報告アウトカム測定情報システム (PROMIS 身体機能、PROMIS 疲労、PROMIS 呼吸困難) によるなど、クオリティ・オブ・ライフ及び／又は患者報告アウトカム測定値を改善する。

【0227】

一部の実施形態において、本開示に係る二成分療法は、運動性の補助器具の使用の発生／変化及び器具の種類をモニタすることによるか、及び／又は呼吸補助の使用の発生／変化及び補助の種類をモニタすることによるなど、使用者について運動性の器具又は呼吸補助の必要性を低減し、遅延させ、及び／又は維持する。

【0228】

一部の実施形態において、ERT 歴のあるポンペ病の対象に対する二成分療法は、6 MWT によって測定されたとおりの対象の運動機能を改善し、及び／又は安定化させる。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象の 6 MWD は、12、26、38、又は 52 週間の治療後、又は 18、24、30、36、又は 48 カ月間の治療後に少なくとも 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、又は 50 メートル又は少なくとも 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は 10% 増加する。一部の実施形態において、対象の 6 MWD は、52 週間の治療後に少なくとも 15 メートル又は少なくとも 5% 増加する。一部の実施形態において、対象の 6 MWD は、24 カ月間の治療後に少なくとも 25 メートル又は少なくとも 6% 増加する。一部の実施形態において、対象の 6 MWD は、36 カ月間の治療後に少なくとも 10 メートル又は少なくとも 2% 増加する。一部の実施形態において、対象の 6 MWD は、52 週間の治療後に少なくとも 20 メートル又は少なくとも 5% 増加する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の 6 MWD は、治療後に有意に改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の 6 MWD は、12、26、38、又は 52 週間の治療後、又は 18、24、30、36、又は 48 カ月間の治療後に少なくとも 10、12、14、15、16、18、20、30、40、又は 50 メートル有意に改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の 6 MWD は、52 週間の治療後に少なくとも 15 メートル有意に改善する。一部の実施形態において、対象は、300 メートル未満のベースライン 6 MWD を有する。一部の実施形態において、対象は、300 メートル以上のベースライン 6 MWD を有する。

【0229】

一部の実施形態において、ERT 歴のあるポンペ病の対象に対する二成分療法は、FVC 検査によって測定されたとおりの対象の肺機能を改善し、及び／又は安定化させる。一部の実施形態において、12、26、38、又は 52 週間の治療後、又は 18、24、30、36、又は 48 カ月間の治療後に、対象のパーセント対予測値 FVC は、ベースラインと比較して少なくとも 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%、3%、4%、又は 5% 増加する。一部の実施形態において、52 週間の治療後に、対象のパーセント対予測値 FVC は、ベースラインと比較すると少なくとも 0.1% 増加する。一部の実施形態において、対照治療と比較すると、対象のパーセント対予測値 FVC は、治療後に有意に改善する及び／又は安定化する。一部の実施形態において、対照治療と比較すると、対象のパーセント対予測値 FVC は、12、26、38、又は 52 週間の治療後、又は 18、24、30、36、又は 48 カ月間の治療後に少なくとも 1%、2%、3%、4%、5%、6%、8%、又は 10% 有意に改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較すると、対象のパーセント対予測値 FVC は、52 週間の治療後に少なくとも 4% 有意に改善する。一部の実施形態において、対象は、55% 未満のベースライン FVC を有する。一部の実施形態において、対象は、55% 以上のベースライン FVC を有する。

【0230】

一部の実施形態において、ERT 歴のあるポンペ病の対象に対する二成分療法は、GSGC テストによって測定されたとおりの、対象の運動機能を改善する及び／又は安定化さ

せる。一部の実施形態において、ベースラインと比較すると、対象の G S G C スコアは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、36、又は48ヵ月間の治療後に少なくとも0.1、0.3、0.5、0.7、1.0、1.5、又は2.5点の低下によって指示されたとおり改善する。一部の実施形態において、ベースラインと比較すると、対象の G S G C スコアは、52週間の治療後に少なくとも0.5点の低下によって指示されたとおり改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較すると、対象の G S G C スコアは、治療後に有意に改善する及び／又は安定化する。一部の実施形態において、対照治療と比較すると、対象の G S G C スコアは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、36、又は48ヵ月間の治療後に少なくとも0.3、0.5、0.7、1.0、1.5、2.5、又は5点の低下によって指示されたとおり有意に改善する。一部の実施形態において、対照治療と比較すると、対象の G S G C スコアは、52週間の治療後に少なくとも1.0点の低下によって指示されたとおり有意に改善する。

10

20

30

40

50

【0231】

一部の実施形態において、ERT歴のあるポンペ病の対象に対する二成分療法は、治療後に少なくとも1つの筋損傷マーカーのレベルを減少させる。一部の実施形態において、少なくとも1つの筋損傷マーカーは、CKを含む。一部の実施形態において、ベースラインと比較すると、対象のCKレベルは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、36、又は48ヵ月間の治療後に少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、又は50%減少する。一部の実施形態において、ベースラインと比較すると、対象のCKレベルは、52週間の治療後に少なくとも15%減少する。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象のCKレベルは、24ヵ月間の治療後に少なくとも25%減少する。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象のCKレベルは、36ヵ月間の治療後に少なくとも30%減少する。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象のCKレベルは、48ヵ月間の治療後に少なくとも35%減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象のCKレベルは、治療後に有意に減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象のCKレベルは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、36、又は48ヵ月間の治療後に少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、又は50%有意に減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象のCKレベルは、有意に52週間の治療後に少なくとも30%減少する。

【0232】

一部の実施形態において、ERT歴のあるポンペ病の対象に対する二成分療法は、グリコーゲン蓄積の少なくとも1つのマーカーのレベルを治療後に減少させる。一部の実施形態において、グリコーゲン蓄積の少なくとも1つのマーカーは、尿中Hex4を含む。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象の尿中Hex4レベルは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、又は36ヵ月間の治療後に少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、又は60%減少する。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象の尿中Hex4レベルは、52週間の治療後に少なくとも25%減少する。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象の尿中Hex4レベルは、36ヵ月間の治療後に少なくとも35%減少する。一部の実施形態において、ベースラインと比較して、対象の尿中Hex4レベルは、48ヵ月間の治療後に少なくとも30%減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の尿中Hex4レベルは、治療後に有意に減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の尿中Hex4レベルは、12、26、38、又は52週間の治療後、又は18、24、30、又は36ヵ月間の治療後に少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、又は60%有意に減少する。一部の実施形態において、対照治療と比較して、対象の尿中Hex4レベルは、52週間の治療後に少なくとも40%有意に減少する。

【0233】

E. キット

本開示の別の態様は、本明細書に記載される r h G A A 療法の実施に好適なキットに関する。1つ以上の実施形態において、本キットは、r h G A A 又は医薬組成物（凍結乾燥前又は凍結乾燥後のいずれか）を含む容器（例えば、バイアル、チューブ、バッグ等）と、再構成、希釈及び投与に関する説明書とを含む。1つ以上の実施形態において、本キットは、酵素安定剤（例えば、ミグルスタット）及び r h G A A を含む医薬組成物（凍結乾燥前又は凍結乾燥後のいずれか）が入った容器（例えば、バイアル、チューブ、バッグ等）と、酵素安定剤を伴う r h G A A の再構成、希釈、及び投与に関する説明書とを含む。

【実施例】

【0234】

本発明は、以下の非限定的な例によって更に例示される。

【0235】

実施例1：高いモノー又はビス-M6P担持N-グリカン含量を有する r h G A A を産生する CHO 細胞の調製。

D G 4 4 CHO (D H F R -) 細胞に、r h G A A を発現する DNA コンストラクトをトランスフェクトした。この DNA コンストラクトは図4に示す。トランスフェクション後、安定に組み込まれた G A A 遺伝子を持つ CHO 細胞をヒポキサンチン/チミジン不含 (-H T) 培地で選択した。これらの細胞の G A A 発現をメトトレキサート処理 (M T X、500 n M) によって誘導した。

【0236】

G A A の発現量が高い細胞プールを G A A 酵素活性アッセイにより同定し、r h G A A を産生する個別のクローンの樹立に使用した。個別のクローンは半固体培地プレート上で作成し、C l o n e P i x システムによってピッキングして、24ディープウェルプレートに移し替えた。これらの個別のクローンを G A A 酵素活性に関してアッセイし、G A A を高度に発現するクローンを同定した。G A A 活性を決定するための馴化培地は、4-M U - α -グルコシダーゼ基質を使用した。G A A 酵素アッセイにより測定したとき G A A を高度に産生するクローンについて、生存率、成長能力、G A A 産生力、N-グリカン構造及び安定したタンパク質発現を更に判定した。モノー-M6P又はビス-M6P N-グリカンが増強された r h G A A を発現する CHO 細胞株は、CHO 細胞株 G A -A T B 200 を含め、この手順を用いて単離した。

【0237】

実施例2：r h G A A の精製

本開示に係る r h G A A の複数のバッチを CHO 細胞株 G A -A T B 200 を使用して振盪フラスコ及び灌流バイオリアクターに作製した。この産物は「A T B 200」と称される。弱陰イオン交換（「W A X」）液体クロマトグラフィーを用いて A T B 200 r h G A A を末端リン酸塩及びシアル酸に基づき分画した。E R T を漸増量の塩で溶出させることにより、溶出プロファイルを作成した。これらのプロファイルを UV (A 280 n m) によりモニタした。異なる産生バッチからの精製 A T B 200 r h G A A について、同様の C I M P R 受容体結合（少なくとも約70%）プロファイルが観察され（図5）、A T B 200 r h G A A を一貫して作製できることが示された。

【0238】

実施例3：A T B 200 r h G A A のオリゴ糖の特徴付け

A T B 200 r h G A A を部位特異的 N-グリカンプロファイルに関して異なる L C -M S / M S 分析技法を用いて分析した。最初の2つの L C -M S / M S 方法の結果は、図6A～図6Hに示す。2-A A グリカンマッピングによる第3の L C -M S / M S 方法の結果は、図19A～図19H、図20A～図20B、及び表9に示す。

【0239】

最初の L C -M S / M S 分析では、タンパク質を変性させて、還元し、アルキル化し、及び消化した後、L C -M S / M S 分析にかけた。タンパク質の変性及び還元時、200 μ g のタンパク質試料、5 μ L の 1 m o l / L トリス-H C l （最終濃度 50 m M）、7

10

20

30

40

50

5 μ L の 8 mol/L グアニジン HCl (最終濃度 6 M)、1 μ L の 0.5 mol/L EDTA (最終濃度 5 mM)、2 μ L の 1 mol/L DTT (最終濃度 20 mM)、及び Milli-Q (登録商標) 水を 1.5 mL チューブに加え、100 μ L の総容積を提供した。この試料を混合し、乾式浴にて 56 $^{\circ}$ C で 30 分間インキュベートした。アルキル化時、変性させて還元したタンパク質試料を 5 μ L の 1 mol/L ヨードアセトアミド (IAM、最終濃度 50 mM) と混合し、次に暗所下 10~30 $^{\circ}$ C で 30 分間インキュベートした。アルキル化後、試料に 400 μ L の予冷したアセトンを加え、この混合物を -80 $^{\circ}$ C の冷凍下に 4 時間凍結した。次に試料を 4 $^{\circ}$ C にて 13000 rpm で 5 分間遠心し、上清を除去した。ペレットに 400 μ L の予冷したアセトンを加え、それを 4 $^{\circ}$ C にて 13000 rpm で 5 分間遠心し、上清を除去した。次に試料を暗所下に氷上で風乾してアセトン残留分を除去した。試料に 40 マイクロリットルの 8 M 尿素及び 160 μ L の 100 mM NH_4HCO_3 を加えてタンパク質を溶解させた。トリプシン消化時、次に 50 μ g のタンパク質をトリプシン消化緩衝液と共に加えて最終容積を 100 μ L にし、及び 5 μ L の 0.5 mg/mL トリプシン (タンパク質対酵素比 20/1 w/w) を加えた。この溶液を十分に混合し、37 $^{\circ}$ C で一晚 (16 $\pm$ 2 時間) インキュベートした。2.5 マイクロリットルの 20% TFA (最終濃度 0.5%) を加えて反応をクエンチした。次に Thermo Scientific (商標) Orbitrap Velos Pro (商標) 質量分析計を使用して試料を分析した。

10

【0240】

第2の LC-MS/MS 分析では、同様の変性、還元、アルキル化、及び消化手順により ATB200 試料を調製し、但し、アルキル化試薬として IAM の代わりにヨード酢酸 (IAA) を使用し、次に Thermo Scientific (商標) Orbitrap Fusion (商標) Lumos Tribid (商標) 質量分析計を使用して分析した。

20

【0241】

第1及び第2の分析の結果を図6A~図6Hに示す。図6A~図6Hでは、第1の分析の結果を左のバー (濃い灰色) で表し、及び第2の分析の結果を右のバー (薄い灰色) で表す。グリカン表現の記号命名法は、Varki, A., Cummings, R. D., Esko J. D., et al., Essentials of Glycobiology, 2nd edition (2009) に従う。

30

【0242】

図6A~図6Hを見ると分かるとおり、これらの2つの分析は同様の結果を提供し、しかし結果の間で幾らかのばらつきはあった。このばらつきは、使用した機器及び N-グリカン分析の完全さを含め、幾つもの要因に起因し得る。例えば、リン酸化 N-グリカン類の一部の種が同定及び/又は定量化されなかった場合には、そのときリン酸化 N-グリカン類の総数は実際よりも少なく評価されることになり得るとともに、その部位におけるリン酸化 N-グリカン類を担持する rhGAA の割合は実際よりも少なく評価されることになり得る。別の例として、非リン酸化 N-グリカン類の一部の種が同定及び/又は定量化されなかった場合には、そのとき非リン酸化 N-グリカン類の総数は実際よりも少なく評価されることになり得るとともに、その部位にあるリン酸化 N-グリカン類を担持する rhGAA の割合が実際よりも多く評価されることになり得る。

40

【0243】

図6Aは、ATB200の N-グリコシル化部位占有率を示す。図6Aを見ると分かるとおり、第1、第2、第3、第4、第5、及び第6の N-グリコシル化部位は、ほぼ占有されており、両分析とも、90%前後又はそれを超える、最大約100%に至るまでの ATB200 酵素が、潜在的な N-グリコシル化部位の各々に検出された N-グリカン有することを検出した。しかしながら、第7の潜在的な N-グリコシル化部位については、N-グリコシル化されているのは約2分の1であった。

【0244】

図6Bは、第1の潜在的な N-グリコシル化部位、N84の N-グリコシル化プロファ

50

イルを示す。図 6 B を見ると分かる通り、主要な N-グリカン種は、ビス-M 6 P N-グリカンである。第 1 及び第 2 の分析とも、75%を超える A T B 2 0 0 が第 1 の部位にビス-M 6 P を有することを検出し、これは、第 1 の部位における A T B 2 0 0 1 m o l 当たり平均約 0.8 m o l のビス-M 6 P に対応した。

【0245】

図 6 C は、第 2 の潜在的な N-グリコシル化部位、N 1 7 7 の N-グリコシル化プロファイルを示す。図 6 C を見ると分かる通り、主要な N-グリカン種は、モノ-M 6 P N-グリカン及び非リン酸化高マンノース型 N-グリカンである。第 1 及び第 2 の分析とも、40%を超える A T B 2 0 0 が第 2 の部位にモノ-M 6 P を有することを検出し、これは、第 2 の部位における A T B 2 0 0 1 m o l 当たり平均約 0.4 ~ 約 0.6 m o l のモノ-M 6 P に対応した。

10

【0246】

図 6 D は、第 3 の潜在的な N-グリコシル化部位、N 3 3 4 の N-グリコシル化プロファイルを示す。図 6 D を見ると分かる通り、主要な N-グリカン種は、非リン酸化高マンノース型 N-グリカン、ジアンテナ型、トリアンテナ型、及びテトラアンテナ型複合型 N-グリカン、並びにハイブリッド型 N-グリカンである。第 1 及び第 2 の分析とも、20%を超える A T B 2 0 0 が第 3 の部位にシアル酸残基を有することを検出し、これは、第 3 の部位における A T B 2 0 0 1 m o l 当たり平均約 0.9 ~ 約 1.2 m o l のシアル酸に対応した。

【0247】

20

図 6 E は、第 4 の潜在的な N-グリコシル化部位、N 4 1 4 の N-グリコシル化プロファイルを示す。図 6 E を見ると分かる通り、主要な N-グリカン種は、ビス-M 6 P 及びモノ-M 6 P N-グリカンである。第 1 及び第 2 の分析とも、40%を超える A T B 2 0 0 が第 4 の部位にビス-M 6 P を有することを検出し、これは、第 4 の部位における A T B 2 0 0 1 m o l 当たり平均約 0.4 ~ 約 0.6 m o l のビス-M 6 P に対応した。第 1 及び第 2 の分析とも、25%を超える A T B 2 0 0 が第 4 の部位にモノ-M 6 P を有することもまた検出し、これは、第 4 の部位における A T B 2 0 0 1 m o l 当たり平均約 0.3 ~ 約 0.4 m o l のモノ-M 6 P に対応した。

【0248】

図 6 F は、第 5 の潜在的な N-グリコシル化部位、N 5 9 6 の N-グリコシル化プロファイルを示す。図 6 F を見ると分かる通り、主要な N-グリカン種は、フコシル化したジアンテナ型複合型 N-グリカンである。第 1 及び第 2 の分析とも、70%を超える A T B 2 0 0 が第 5 の部位にシアル酸残基を有することを検出し、これは、第 5 の部位における A T B 2 0 0 1 m o l 当たり平均約 0.8 ~ 約 0.9 m o l のシアル酸に対応した。

30

【0249】

図 6 G は、第 6 の潜在的な N-グリコシル化部位、N 8 2 6 の N-グリコシル化プロファイルを示す。図 6 G を見ると分かる通り、主要な N-グリカン種は、ジアンテナ型、トリアンテナ型、及びテトラアンテナ型複合型 N-グリカンである。第 1 及び第 2 の分析とも、80%を超える A T B 2 0 0 が第 6 の部位にシアル酸残基を有することを検出し、これは、第 6 の部位における A T B 2 0 0 1 m o l 当たり平均約 1.5 ~ 約 1.8 m o l のシアル酸に対応した。

40

【0250】

第 7 の部位、N 8 6 9 における N-グリコシル化の分析では、約 40%の N-グリコシル化が明らかとなり、最も多く見られる N-グリカンは、A 4 S 3 S 3 G F (12%)、A 5 S 3 G 2 F (10%)、A 4 S 2 G 2 F (8%) 及び A 6 S 3 G 3 F (8%) であった。

【0251】

図 6 H は、7 つの潜在的な N-グリコシル化部位の各々におけるリン酸化の要約を示す。図 6 H を見ると分かる通り、第 1 及び第 2 の分析の両方とも、第 1、第 2、及び第 4 の潜在的な N-グリコシル化部位に高いリン酸化レベルを検出した。両方の分析とも、8

50

0%を超えるATB200が第1の部位でモノ又はビスリン酸化されていること、40%を超えるATB200が第2の部位でモノリン酸化されていること、及び80%を超えるATB200が第4の部位でモノ又はビスリン酸化されていることを検出した。

【0252】

ATB200の別のN-グリコシル化分析を、以下に記載するとおりのLC-MS/MS方法により実施した。この分析から、10ロットにわたるATB200の平均N-グリコシル化プロファイルが作られた(図19A~図19H、図20A~図20B)。

【0253】

ATB200からのN-結合型グリカン PNGase-F で酵素的に放出させて、2-アントラニル酸(2-AA)で標識した。2-AA標識したN-グリカンを固相抽出(SPE)により更に処理して、過剰な塩及び他の夾雑物を除去した。精製した2-AA N-グリカンをアセトニトリル/水(20/80; v/v)に溶解させ、10マイクログラムをアミノポリマー分析カラム(apHera(商標)、Supelco)にロードして、高速液体クロマトグラフィーと蛍光検出(HPLC-FLD)及び高分解能マスペクトロメトリー(HRMS)分析にかけた。

【0254】

液体クロマトグラフ(LC)分離を順相条件下において移動相A(アセトニトリル中2%酢酸)及び移動相B(5%酢酸; 水酸化アンモニウムでpH4.3に調整した水中20ミリモル酢酸アンモニウム)のグラジエント溶離モードで実施した。開始時移動相の組成は、70%A/30%Bであった。蛍光検出について、検出器(RF-20Axs、Shimadzu)のパラメータは、励起(Ex):320nm; 発光(Em):420nmであった。HRMS分析は、独立データ収集(IDA)モードで動作する四重極飛行時間型質量分析計(Sciex X500B QTOF)を使用して行った。取得されたデータファイルをProteoWizardのMSConvertを使用してmzMLファイルに変換し、次にGRITSツールボックス1.2 Morning Blendソフトウェア(UGA)を利用してグリカンデータベース検索にかけ、続いて同定されたN-グリカンにアノテーションを付けた。N-グリカンは、プレカーサーモノアイソトピック質量(m/z)及びプロダクトイオンm/zの両方を用いて同定した。実験的プロダクトイオン及びフラグメンテーションパターンをGlycoWorkbench 2アプリケーションを使用してインシリコで確認した。

【0255】

ATB200からのN-結合型グリカンの相対的定量化を決定するため、HPLC-FLD-QTOF MS/MS実験から取得されたデータを以下のとおり処理した。FLDクロマトグラムの全てのN-グリカンピークを積分し、各ピークに、FLDクロマトグラムの全てのピークの総面積に対するパーセンテージを割り当てた。ピーク面積として表した蛍光シグナルが、試料中の各N-グリカンの量の定量的尺度である。しかしながら、ほとんどの場合に、複数のN-グリカン種が同じFLDピークに含まれた。従って、各N-グリカン種の相対的定量を入手するには、質量分析データもまた必要であった(表9)。データから各N-グリカンのイオン強度シグナルを「抽出」して、抽出イオンクロマトグラム(XIC)と呼ばれるクロマトグラフィーピークを作り出した。FLDクロマトグラフィーピークと整列したXICは、1つのN-グリカン種に対してのみ特異的であった。次に、イオン強度シグナルから作り出されたXICピークを積分した。このピーク面積が、存在するグリカンの量の相対的定量尺度である。FLDピーク面積及び質量分析計XICピーク面積の両方を用いることにより、本明細書に報告されるATB200の全てのN-結合型グリカン種の相対的定量化が可能となった。

【0256】

このLC-MS/MS分析の結果は、以下の表9に提供する。グリカン表現の記号命名法は、Wopereis W, et al. 2006. 「シアル酸尿症患者における超シアル化O-グリカン類による異常なグリコシル化(Abnormal glycosylation with hypersialylated O-glycans in

10

20

30

40

50

patients with Sialuria)」。Biochimica et Biophysica Acta. 1762:598-607; Gornik O, et al. 2007. 「敗血症及び急性膵炎における血清グリカンの変化 (Changes of serum glycans during sepsis and acute pancreatitis)」。Glycobiology. 17:1321-1332; Kattla JJ, et al. 2011. 「生物学的タンパク質グリコシル化 (Biologic protein glycosylation)」。In: Murray Moo-Young (ed.), Comprehensive Biotechnology, Second Edition, 3:467-486; Tharmalingam-Jaikaran T, et al. 「鍵となる主席卵胞発育段階におけるウシ卵胞液のN-グリカンプロファイリング (N-glycan profiling of bovine follicular fluid at key dominant follicle developmental stages)」。2014. Reproduction. 148:569-580; Clerc F, et al. 「ヒト血漿タンパク質N-グリコシル化 (Human plasma protein N-glycosylation)」。2015. Glycoconj J. DOI 10.1007/s10719-015-9626-2; 及び Blackler RJ, et al. 2016. 「単鎖抗体断片M6P-1は、分岐特異的方法でN-グリカンリン酸化を区別するマンノース6-リン酸単糖特異的結合ポケットを持つ (Single-chain antibody-fragment M6P-1 possesses a mannose 6-phosphate monosaccharide-specific binding pocket that distinguishes N-glycan phosphorylation in a branch-specific manner)」。Glycobiology. 26-2:181-192に従う。

【0257】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 9: 2-AA グリカンマッピング及び LC-MS/MS 同定に基づいて ATB200 上に同定されたオリゴ糖の種類及び出現率

高マン ノース型 N-グリカン	% 合計	複合型 N-グリカン	% 合計	複合型 N-グリカン	% 合計	複合型 N-グリカン	% 合計
2P-M7	11.3 9	FA2G2S1	3.89	A3G3S1+1 Ac	0.65	FA2G2S1+1 Ac	0.29
P-M7	7.97	FA2G2S2	3.42	A3G2S2+1 Ac	0.64	A4G3	0.29
M6	6.89	A2G2S2	3.32	A1G1S1	0.63	A4G4+3KD N	0.29
P-M6	3.42	FA2G2	2.77	A4G3S1	0.61	A4G4S3	0.28
M5	2.06	FA4G4S3	2.26	FA3G3	0.61	FA5G4	0.24
P-M5	1.67	A2G2S1	2.25	A1G1	0.6	A4G3S2	0.21
2P-M8	1.27	FA3G3S1	2.12	FA2G2S2+1 Ac	0.57	FA1	0.21
P-M8	1.17	A3G3S2	1.8	A3G2S1	0.57	FA4G4	0.21
BP-M6	0.9	FA2G1	1.66	A3G2S1	0.56	A3G1	0.21
M7	0.81	A2G2	1.46	A2G2S2+1 Ac	0.5	FA4G3S2	0.21
BP-M7	0.69	FA3G3S1	1.42	FA3G2	0.45	FA3G2S2	0.21
M4	0.14	A4G4S1	1.28	A3G3+3KD N	0.45	A1	0.2
BP2-M5	0.04	FA3G3S2	1.25	A4G3S1	0.45	A4G2	0.19
BP2-M6	0.01	FA4G4(1LN S3)	1.1	A2G1S1	0.41	FA4G3	0.19

【 0 2 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

ハイブリッ ド型 N-グリカン	% 合計	FA4G4S1	1.08	A3G2	0.4	FA3	0.18
FA1P-M6	2.16	A3G3	1.08	FA4G4S1+L N	0.4	A1G1S1	0.18
M5A1G1 S1	1.56	FA4G4S4	1.07	FA3G2S1	0.39	A4G1S1	0.16
FP- M6A1G1 S1	0.42	FA3G3S3	1.04	FA2	0.38	FA1G1	0.15
A1M5	0.36	FA4G4S2	0.94	FA4G4S2+L N	0.38	FA3G1	0.14
A1G1M5	0.32	A2G1	0.94	A3G2S2	0.37	FA5G4S2	0.12
P- M6A1G1 S1	0.17	FA2G1S1	0.94	A2	0.34	A3G1S1	0.11
まとめ	合計	A4G4	0.91	FA4G4(2LN)S3	0.33	A3	0.11
高マン ノース型 N-グリカン	38%	FA1G1S1	0.91	FA2G2Sg1	0.32	FA3G3S3+1 Ac	0.1
ハイブ リッド型 N-グリカン	5%	FA2G2S2+2 Ac	0.76	FA4G4(1LN)S4	0.31	A2G2S1+1A c	0.09
複合型 N-グリカン	57%	A4G4S2	0.69	A3G3S3	0.29	FA3G1S1	0.06

【0259】

この2-A A及びLC-MS/MS分析に基づけば、及び更に要約するとおり、試験したATB200は、1molのATB200当たり3～5molの平均M6P含量（モノ-M6P及びビス-M6Pの両方が占める）及び1molのATB200当たり4～7molのシアル酸含量を有する。

【0260】

図19A～図19Hに示され、及び図20Bに要約されるとおり、ATB200の第1の潜在的なN-グリコシル化部位は、約0.25molのモノ-M6P/mol ATB200の平均モノ-M6P含量及び約0.56molのビス-M6P/mol ATB2

00の平均ビス-M6P含量が占める約1.4molのM6P/mol ATB200の平均M6P含量を有し; ATB200の第2の潜在的なN-グリコシル化部位は、約0.5molのM6P/mol ATB200の平均M6P含量を有し、ここで主要なリン酸化N-グリカン種はモノ-M6P N-グリカンであり; ATB200の第3の潜在的なN-グリコシル化部位は約1molのシアル酸/mol ATB200の平均シアル酸含量を有し; ATB200の第4の潜在的なN-グリコシル化部位は、約0.35molのモノ-M6P/mol ATB200の平均モノ-M6P含量及び約0.52molのビス-M6P/mol ATB200の平均ビス-M6P含量が占める約1.4molのM6P/mol ATB200の平均M6P含量を有し; ATB200の第5の潜在的なN-グリコシル化部位は約0.86molのシアル酸/mol ATB200の平均シアル酸含量を有し; ATB200の第6の潜在的なN-グリコシル化部位は約4.2molのシアル酸/mol ATB200の平均シアル酸含量を有し; 及びATB200の第7の潜在的なN-グリコシル化部位は約0.86molのシアル酸/mol ATB200の平均シアル酸含量を有する。

10

20

30

40

50

【0261】

また、この2-AA及びLC-MS/MS分析的技法によれば、ATB200の第1の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカンの平均約65%が高マンノース型N-グリカンであり、ATB200の第2の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカンの約89%が高マンノース型N-グリカンであり、ATB200の第3の潜在的なN-グリコシル化部位における半分を超えるN-グリカンがシアル化されており(20%近くが完全にシアル化されている)、及びATB200の第3の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカンの約85%が複合型N-グリカンであり、ATB200の第4の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカンの約84%が高マンノース型N-グリカンであり、ATB200の第5の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカンの約70%がシアル化されており(約26%が完全にシアル化されている)、及びATB200の第5の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカンの約100%が複合型N-グリカンであり、ATB200の第6の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカン類の約85%がシアル化されており(27%近くが完全にシアル化されている)、及びATB200の第6の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカンの約98%が複合型N-グリカン類であり、及びATB200の第7の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカンの約87%がシアル化されており(8%近くが完全にシアル化されている)、及びATB200の第7の潜在的なN-グリコシル化部位におけるN-グリカンの約100%が複合型N-グリカンである。

【0262】

実施例4: ATB200及びMYOZYME(登録商標)/LUMIZYME(登録商標)の分析的比較

精製したATB200及びLUMIZYME(登録商標)N-グリカンをMALDI-TOFにより判定して、各ERTに見られる個別のN-グリカン構造を決定した。LUMIZYME(登録商標)を商業的供給元から入手した。図7に示されるとおり、ATB200は、LUMIZYME(登録商標)の右側に溶出した4つの顕著なピークを呈した。この判定はCIMP R親和性よりむしろ、末端電荷によるものであるため、これにより、ATB200がLUMIZYME(登録商標)よりも高度にリン酸化していたことが確認される。図8に要約されるとおり、ATB200試料は、LUMIZYME(登録商標)よりも非リン酸化高マンノース型N-グリカンの含有量が低いことが分かった。

【0263】

MYOZYME(登録商標)及びLUMIZYME(登録商標)における従来のrhGAAがCIMP Rと相互作用する能力を判定するため、2つの従来のrhGAA製剤をCIMP Rアフィニティーカラム(これは、M6P基を有するrhGAAを結合する)に注入し、フロースルーを回収した。結合した材料を遊離M6グラジエントで溶出させた。96ウェルプレートに画分を回収し、4MU-α-グルコシダーゼ基質によってGAA活性

をアッセイした。未結合の r h G A A (フロースルー) と結合した r h G A A (溶出した M 6 P) との相対量を G A A 活性に基づき決定し、全酵素に対する割合として報告した。図 9 A 及び図 9 B は、M Y O Z Y M E (登録商標) 及び L U M I Z Y M E (登録商標) における r h G A A の結合プロファイルを示す: M Y O Z Y M E (登録商標) における r h G A A の 73 % (図 9 B) 及び L U M I Z Y M E (登録商標) における r h G A A の 78 % (図 9 A) が、C I M P R に結合しなかった。実際、M Y O Z Y M E (登録商標) における r h G A A の僅か 27 % 及び L U M I Z Y M E (登録商標) における r h G A A の 22 % のみが、それを筋細胞上の C I M P R へと標的化するのに生産的であり得る M 6 P を含有した。対照的に、図 5 に示されるとおり、同じ条件下で、A T B 200 の 70 % を超える r h G A A が C I M P R に結合することが分かった。

10

【0264】

C I M P R に結合することのできる r h G A A の割合が大きいことに加えて、その相互作用の質を理解することが重要である。L U M I Z Y M E (登録商標) 及び A T B 200 受容体結合を C I M P R プレート結合アッセイを用いて決定した。簡潔に言えば、C I M P R でコートしたプレートを使用して G A A を捕捉した。固定化した受容体に様々な濃度の r h G A A を適用し、未結合の r h G A A を洗い流した。残留している r h G A A の量を G A A 活性により決定した。図 10 に示されるとおり、A T B 200 は L U M I Z Y M E (登録商標) よりも有意に良好に C I M P R に結合した。

【0265】

全体的に見て、A T B 200 における M 6 P N-グリカンの含量が L U M I Z Y M E (登録商標) よりも高いことは、A T B 200 ではより高い割合の r h G A A 分子が筋細胞を標的化できることを指し示している。上記に示すとおり、M A L D I により決定された高い割合のモノリン酸化及びビスリン酸化構造は、A T B 200 が C I M P R 受容体に有意に大きく結合することを説明する C I M P R プロファイルと一致している。M A L D I-TOF 質量分析法による N-グリカン分析により、平均して各 A T B 200 分子が少なくとも 1 つの天然のビス-M 6 P N-グリカン構造を持っていることが確認された。この A T B 200 のでより高いビス-M 6 P N-グリカン含量は、M 6 P 受容体プレート結合アッセイにおける C I M P R に対する高い親和性結合 (K_D 約 2 ~ 4 nM) と直接関連している。

20

【0266】

A T B 200 及び L U M I Z Y M E (登録商標) r h G A A の相対的細胞取込みを正常な及びポンペ病の線維芽細胞株を使用して比較した。比較には、5 ~ 100 nM の本開示に係る A T B 200 と 10 ~ 500 nM の従来の r h G A A 製剤 L U M I Z Y M E (登録商標) が関わった。16 時間のインキュベーション後、外部にある r h G A A をトリス塩基で不活性化し、細胞を P B S で 3 回洗浄した後、回収した。インターナライズされた G A A を 4 M U- α -グルコシド加水分解により測定し、全細胞タンパク質に対してグラフ化した。結果は図 11 A ~ 図 11 C に見られる。

30

【0267】

A T B 200 はまた、細胞に効率的にインターナライズされたことを示した。図 11 A ~ 図 11 B に図示されるとおり、A T B 200 は、正常及びポンペ病の両方の線維芽細胞にインターナライズされ、インターナライズされる程度は従来の r h G A A 製剤 L U M I Z Y M E (登録商標) よりも大きい。A T B 200 は約 20 nM で細胞受容体を飽和させる一方、細胞受容体を飽和させるには約 250 nM の L U M I Z Y M E (登録商標) が必要である。これらの結果から推定される取込み効率定数 (K_{uptake}) は、図 11 C に示されるとおり、A T B 200 について 2 ~ 3 nM 及び L U M I Z Y M E (登録商標) について 56 nM である。これらの結果は、A T B 200 が、ポンペ病に対する良好に標的化された治療であることを示唆している。

40

【0268】

実施例 5: A T B 200 及び酵素安定剤

酸性又は中性 pH 緩衝液中での A T B 200 の安定性を、S Y P R O オレンジを使用し

50

た熱安定性アッセイにおいて、タンパク質が変性すると色素の蛍光が増加することに伴い判定した。図 12 に示されるとおり、ミグルスタットを加えると、ATB200 は pH 7.4 で濃度依存的に安定化し、これは、リソソームの酸性環境を模倣する条件である pH 5.2 における ATB200 の安定性と同等であった。表 10 に要約されるとおり、ミグルスタットを加えると、ATB200 の融解温度 (T_m) がほぼ 10 °C 上昇した。

【0269】

【表 13】

表 10. ミグルスタットがあるときの ATB200 の安定性

試験条件	T_m (°C)
pH 7.4	56.2
pH 7.4 + 10 μ M ミグルスタット	61.6
pH 7.4 + 30 μ M ミグルスタット	62.9
pH 7.4 + 100 μ M ミグルスタット	66.0
pH 5.2	67.3

10

【0270】

実施例 6 : *Gaa* KO マウスにおける ATB200 及びミグルスタットの共投与

Gaa KO マウスにおいて ATB200 及びミグルスタットの治療効果を判定し、アルグルコシダーゼアルファと比較した。この試験には、雄 *Gaa* KO (3~4 カ月齢) 及び年齢対応野生型 (WT) マウスを使用した。アルグルコシダーゼアルファをボーラス尾静脈内 (IV) 注射により投与した。共投与レジメンでは、ATB200 の静脈内注射の 30 分前にミグルスタットを強制経口投与 (PO) により投与した。治療は隔週で与えた。最終回投与から 14 日後に、治療したマウスを犠牲死させ、更なる分析用に様々な組織を採取した。表 11 は、試験デザインを要約する。

20

【0271】

【表 14】

表 11. 共投与試験デザイン

遺伝子型	治療	投与 1 回当たりの薬物投薬量 (隔週)	投与回数
<i>Gaa</i> KO	媒体	N/A	6
<i>Gaa</i> KO	アルグルコシダーゼアルファ	20 mg/kg	6
<i>Gaa</i> KO	ATB200/ミグルスタット	20 mg/kg (ATB200) 10 mg/kg (ミグルスタット)	6
WT (Sve 129)	未治療	N/A	N/A

30

【0272】

組織試料の組織中グリコーゲン含量を、上記で考察したとおり、アミログルコシダーゼ消化を用いて決定した。図 13 に示されるとおり、20 mg/kg ATB200 と 10 mg/kg ミグルスタットとの組み合わせでは、4 つの異なる組織 (四頭筋、三頭筋、腓腹筋、及び心臓) において、同じ投薬量のアルグルコシダーゼアルファと比較したときグリコーゲン含量が有意に低下した。

40

【0273】

組織試料をまた、Khanna R, et al. (2012), 「薬理学的シャペロン AT2220 はポンペ病マウスモデルにおいて組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ取込み及びグリコーゲン低下を増加させる (The pharmacological ch

50

aperone AT2220 increases recombinant human acid α -glucosidase uptake and glycogen reduction in a mouse model of Pompe disease)」, Plos One 7 (7) : e40776 ; 及び Khanna, R et al. (2014) , 「薬理的シャペロンAT2220はポンペ病トランスジェニックマウスモデルにおいて突然変異体酸性 α -グルコシダーゼの特異的活性及びリソソーム送達を増加させ、グリコーゲン低下を促進する (The Pharmacological Chaperone AT2220 Increases the Specific Activity and Lysosomal Delivery of Mutant Acid α -Glucosidase, and Promotes Glycogen Reduction in a Transgenic Mouse Model of Pompe Disease)」, PLoS ONE 9 (7) : e102092 に考察される方法に従い、バイオマーカーの変化に関しても分析した。図14に示されるとおり、WTと比較して、Gaa KO動物の筋繊維には、リソソーム増殖を指示するものであるLAMP1陽性小胞の著明な増加及びその肥大が見られた。ATB200/ミグルスタットの共投与により、正常化したLAMP1レベルの繊維が多くなることにつながった一方、残りのLAMP1陽性小胞もまたサイズが減少した (挿入図)。

10

【0274】

同様に、未治療Gaa KOマウスの筋繊維における著しいLC3陽性凝集体は、オートファジー領域及びオートファジービルドアップの存在の表れである。LC3陽性凝集体 (赤色) は、アルグルコシダーゼアルファで治療したマウスと比較したとき、ATB200/ミグルスタット共投与で治療したマウスで優先的に減少した (図15A)。LC3の発現をウエスタンブロットを用いて評価したときにも、同様の観察が得られた。図15Bに示されるとおり、ATB200/ミグルスタットで治療した動物の大多数が、オートファゴソームに関連する脂質化した形態であるLC3 IIのレベルの有意な低下を示したことから、オートファジーフラックスの改善が示唆される。比較すると、アルグルコシダーゼアルファがオートファジーに及ぼす効果はそれほど大きくなかった。

20

【0275】

膜修復に関与するタンパク質であって、その欠損/誤った輸送が幾つもの筋ジストロフィーに関連するジスフェリンについてもまた評価した。図16に示されるとおり、ジスフェリン (茶色) は、Gaa KOマウスの筋形質に重度に蓄積した。アルグルコシダーゼアルファと比較して、ATB200/ミグルスタットは、より多数の筋繊維の筋鞘にジスフェリンを回復させることができた。

30

【0276】

これらのデータは、ATB200及びミグルスタットで治療したヒトポンペ病患者において実証された細胞レベルでの改善 (例えば、これらの患者はグリコーゲン蓄積及び筋傷害のバイオマーカーレベルの減少を呈する) と一致しており、ポンペ病の有効な治療というだけでなく、疾患の進行を好転させることにもつながる。ヒトポンペ病患者における臨床データは、以下の実施例8及び9に要約する。

【0277】

実施例7：単一繊維分析

40

図17に示されるとおり、媒体治療のマウスの大多数は、著しく肥大したリソソーム (例えば「B」を参照) 及び塊状のオートファジービルドアップの存在 (例えば「A」を参照) を示した。MYOZYME (登録商標) 治療のマウスは、媒体治療マウスと比較したとき、いかなる有意差も示さなかった。対照的に、ATB200で治療したマウスから単離したほとんどの繊維が、リソソームサイズの劇的な減少を示した (例えば、「C」を参照)。更には、オートファジービルドアップの範囲についてもまた、様々な程度の減少があった (例えば、「C」を参照)。結果として、ATB200治療マウスからの分析した筋繊維の大きな割合 (36~60%) が、正常又はほぼ正常であるように見えた。以下の表12は、図17に示す単一繊維分析を要約する。

50

【 0 2 7 8 】

【 表 1 5 】

表 12. 単一繊維分析

治療	分析した動物	分析した総繊維数 (n)	リソソームの肥大	オートファジービルドアップのある繊維	正常な又は正常に近い外観の繊維
WT	2	65	-	-	100%
媒体	2	65	+	>90%	<10%
アルグルコンダーゼアルファ	4	150	+	>90%	<10%
ATB200	5	188	ほとんどの繊維が劇的なサイズ低下	40-64%*	36-60%

* これには、オートファジービルドアップの様々な程度の減少を伴う繊維が含まれた。全体的に見て、ビルドアップの程度は、媒体治療群又はアルグルコンダーゼアルファ治療群と比較して ATB200 治療群で小さかった。

10

20

【 0 2 7 9 】

図 7 8 に示される別の試験では、G a a K O マウスに A T B 2 0 0 (2 0 m g / k g) の隔週ボーラス注射を 1 2 回投与すると、四頭筋 (q u a d r i c e p s) の組織切片から定量化したとき、アルグルコンダーゼアルファ (2 0 m g / k g) で治療したマウスと比較して筋繊維サイズの有意な改善が示された。G a a マウスは、ポンペ病の患者と同様に、筋萎縮の結果として筋繊維サイズの低下を示す。アルグルコンダーゼアルファ治療マウスと比べて A T B 2 0 0 治療マウスの平均最小フェレ径が有意に大きいというのは、有効性に明らかな機能差があることを実証している。

30

【 0 2 8 0 】

全体的に見て、このデータは、その M 6 P 含量が高い A T B 2 0 0 が、単独でも、血液の中性 p H で酵素安定剤ミグルスタットによって更に安定化させたものも両方とも、図 1 8 に図示されるとおりのミグルスタットによる A T B 2 0 0 の安定化と一致して、アルグルコンダーゼアルファと比較して、G a a K O マウスに投与したときの組織標的化及びリソソーム輸送の効率が高いことを指し示している。結果として、A T B 2 0 0 の投与及び A T B 2 0 0 / ミグルスタットの共投与は、グリコーゲン蓄積、リソソーム増殖、及びオートファジー領域の形成など、疾患関連病変の一部を修正することにおける有効性がアルグルコンダーゼアルファよりも高かった。これらの正の治療効果に起因して、A T B 2 0 0 の投与及び A T B 2 0 0 / ミグルスタット共投与は、最適な G A A 活性を欠くことが原因で細胞に蓄積したグリコーゲンを除去することにより、筋繊維を損傷から回復させて、更には損傷を好転させる可能性があることが示される。実施例 6 と同様に、これらのデータはまた、A T B 2 0 0 及びミグルスタットの投与後にポンペ病の有効な治療及び疾患進行の好転の両方につながるヒトポンペ病患者で実証された細胞レベルでの改善とも一致している。ヒトポンペ病患者の臨床データは、以下の実施例 8 及び 9 に要約する。

40

【 0 2 8 1 】

実施例 8 : A T B 2 0 0 - 0 2 治療

ポンペ病を有する成人対象における A T B 2 0 0 とミグルスタットの静脈内注入について安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び暫定的な有効性を評価する第 1 / 2 相 (A T B 2 0 0 - 0 2 、 N C T - 0 2 6 7 5 4 6 5) 非盲検、固定順序、用量漸増臨床試験を行

50

った。このデータは国際公開第2020/163480号パンフレット（この開示は本明細書において参照により援用される）に報告された。

【0282】

実施例9：ATB200-03治験：ポンペ病患者におけるATB200／ミグルスタットの第3相イン・ヒューマン試験

ATB200-03治験は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較した、アルグルコシダーゼアルファによる酵素補充療法を受けたことがある（即ち、ERT歴あり）又はERTを一度も受けたことがない（即ち、ERT未経験）遅発型ポンペ病（LOPD）の成人対象におけるATB200／ミグルスタットの第3相二重盲検、無作為化、多施設、国際試験であった。

10

【0283】

研究デザイン

図21に示されるとおり、この治験は、最長30日間のスクリーニング期間、12カ月の治療期間、及び30日間の安全性フォローアップ期間からなった。適格な対象をATB200／ミグルスタット又はアルグルコシダーゼアルファ／プラセボの投与を受けるように2：1の比で無作為に割り付け、ERT状態別（ERT歴あり、ERT未経験）及びベースライン6分間歩行距離（6MWD）別（75メートル以上150メートル未満、150メートル以上400メートル未満、400メートル以上）に層別化した。

【0284】

有効性評価（即ち、機能評価）には、歩行機能の判定（6MWT）、運動機能テスト（歩行・階段・ガワーズ・椅子動き（GSGC）テスト及びタイムアップアンドゴー（TUG）テスト）、筋力（徒手筋力テスト及び定量的筋力テスト）、及び肺機能検査（FVC、SVC、MIP、MEP、及びSNIP）が含まれた。患者報告アウトカム（Rasch-built Pompe-specific Activity（R-Pact）尺度、EuroQol 5 Dimensions 5レベルインスツルメント（EQ-5D-5L）、身体機能、疲労、呼吸困難、及び上肢についての患者報告アウトカム測定情報システム（PROMIS（登録商標））インスツルメント、及び対象による変化の全般的印象（Subject's Global Impression of Change）を記録した。医師による変化の全般的印象（Physician's Global Impression of Change）もまた実施した。

20

30

【0285】

薬力学的評価には、筋傷害についてのバイオマーカー（クレアチンキナーゼ（CK）及び疾患基質（尿中ヘキソース四糖（Hex4））の測定が含まれた。血漿中の総GAAタンパク質レベル及びミグルスタット濃度を決定するため、ERT歴のある対象における母集団PK分析用の低密度血液試料を採取した。ERT未経験対象では、総GAAタンパク質及びミグルスタットのPKプロファイルを特徴付けるため時系列血液試料採取を行った。

【0286】

安全性評価には、注入関連反応（IAR）を含めた有害事象（AE）のモニタリング、臨床検査（化学、血液学、及び検尿）、バイタルサイン、体重を含む理学的検査、心電図（ECG）、及び免疫原性が含まれた。併用薬及び非薬物療法もまた記録した。

40

【0287】

対象の選択

試験に参加した対象は、以下の組入れ基準を全て満たし、且ついかなる除外基準も満たさなかった。全体では、122例の対象がこのATB200-03治験に参加した。そのうち、85例の対象（ERT歴あり：65例；ERT未経験：20例）がATB200／ミグルスタット治療を受け、37例の対象（ERT歴あり：30例；ERT未経験：7例）がアルグルコシダーゼアルファ／プラセボ治療を受けた。図22に示されるとおり、ベースライン6MWD及びFVCデータは集団の代表であり、2つの治療群で概して同様であった。

50

【0288】

組入れ基準：

1. 任意の試験関連手順を実施する前に、対象は署名したインフォームドコンセントを提出した。
2. 男性及び女性対象はスクリーニング時に18歳以上及び体重40kg以上であった。
3. 妊娠の可能性がある女性対象及び男性対象は、本試験中及び最終回の試験薬投与後90日間は医学上認められている避妊方法を用いることに同意した。
4. 対象は、以下のうちの1つの文書記録に基づくLOPDの診断を有した：
 - a. GAA酵素の欠損
 - b. GAA遺伝子タイピング
5. 対象は、ERT状態に関して以下のうちの1つに分類された：
 - a. ERT歴あり、標準治療ERT（アルグルコシダーゼアルファ）を推奨される用量及びレジメン（即ち、2週間毎に20mg/kg用量）で24ヵ月以上にわたって受けたことがあるとして定義される
 - ・オーストラリアについては特別に、ERT歴あり、標準治療ERT（アルグルコシダーゼアルファ）を2週間毎に除脂肪体重又は理想体重を基準とする20mg/kgの用量で、推奨される用量及びレジメンで受けたことがあるとして定義される
 - b. ERT未経験、治験薬又は市販薬のERTを一度も受けたことがないとして定義される
6. 対象はスクリーニング時に座位FVCが健康成人についての予測値（全国健康栄養調査III（National Health and Nutrition Examination Survey III））の30%以上であった。
7. 対象はスクリーニング時に2回の6MWTを実施し、それらは臨床判定者が決定するとき有効であったとともに、以下の判定基準を全て満たした：
 - a. 6MWDの両方のスクリーニング値とも、75メートル以上であった
 - b. 6MWDの両方のスクリーニング値とも、健康成人についての予測値の90%以下であった
 - c. 6MWDの低い方の値が6MWDの高い方の値から20%以内であった

10

20

【0289】

除外基準：

1. 対象は、1日目に先立つ30日間又はその療法若しくは治療の5半減期のいずれか長い方のうちに、ポンペ病に対する何らかの治験中の療法又はアルグルコシダーゼアルファ以外の薬理学的治療を受けたことがあったか、又は試験中にそれを受ける見込みがあった。
2. 対象はポンペ病に対する遺伝子療法を受けたことがあった。
3. 対象は、1日目に先立つ30日間のうちに以下の禁止薬物のいずれかを服用中であった：
 - ・ミグリトール
 - ・ミグルスタット
 - ・アカルボース
 - ・ボグリボース
4. 対象は、覚醒時に1日6時間を超える侵襲的又は非侵襲的換気補助の使用が必要であった。
5. 対象は、ATB200、アルグルコシダーゼアルファ、又はミグルスタット中の賦形剤のいずれかに対する過敏症を有した。
6. 対象は、治験責任医師又はメディカルモニターの意見によれば、対象に過度の安全性リスクを及ぼす、又は対象がプロトコル要件を順守する能力を損なうか若しくはそれに悪影響を与えるような医学的状态又は任意の他の酌量すべき状況を有した。これには、（精神科医又は他のメンタルヘルスの専門家が診断したとき）制御されない又は制御不良の症状を伴う臨床的うつ病が含まれた。

30

40

50

7. 対象は、女性の場合に、スクリーニング時に妊娠中又は授乳中であった。
 8. 対象は、男女問わず、試験中に妊娠する計画を有した。
 9. 対象は遺伝子検査を受けることを拒否した。

【0290】

治験薬、投薬量、及び投与方法

A T B 2 0 0 / ミグルスタット又はアルグルコシダーゼアルファ / プラセボのいずれかの投与を受けるように対象を少なくとも2 : 1の無作為化比で無作為化した。以下の表13は、登録した対象の治療を要約する。

【0291】

【表16】

表 13. 治療の割付け及びレジメン

治療の割付け	治療	レジメン
ATB200/ミグルスタット	ミグルスタット ^a	50 kg 以上の対象: 2 週間毎に ATB200 注入の 1 時間前に 260 mg (4 × 65 mg 経口カプセル) 40 kg 以上 50 kg 未満の対象: 2 週間毎に ATB200 注入の 1 時間前に 195 mg (3 × 65 mg 経口カプセル)
	ATB200	2 週間毎に 4 時間の時間をかけて 20 mg/kg を IV 注入
アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ	プラセボ	50 kg 以上の対象: 2 週間毎にアルグルコシダーゼアルファ注入の 1 時間前にプラセボ (4 個の経口カプセル) 40 kg 以上 50 kg 未満の対象: 2 週間毎にアルグルコシダーゼアルファ注入の 1 時間前にプラセボ (3 個の経口カプセル)
	アルグルコシダーゼアルファ	2 週間毎に 4 時間の時間をかけて 20 mg/kg を IV 注入

略語: IV = 静脈内

^a 注記: ミグルスタット又はプラセボ投与前の少なくとも2時間及び投与後2時間は、対象は絶食が要求された。

【0292】

データ判定及び統計的考察

主要有効性評価項目は、ベースラインから52週目までの6MWDの変化であった。主要評価項目は、反復測定混合効果モデル (MMRM) 及び正規性が破れた場合には事前指定された非パラメトリック検定を用いて、アルグルコシダーゼアルファ / プラセボに対する A T B 2 0 0 / ミグルスタットの優位性に関して検定した。

【0293】

鍵となる副次的有効性評価項目は、事前指定された階層的重要性の順に、以下のとおりであった。これらの副次的評価項目は、共分散分析 (ANCOVA) モデルと、直近の観測値を代入する欠測値補完法を用いて分析した (ITT LOCF)。

- ・ 座位 F V C (% 対予測値) のベースラインから52週目までの変化
- ・ 下肢徒手筋力テストスコアのベースラインから52週目までの変化
- ・ P R O M I S - 身体機能の総スコアのベースラインから52週目までの変化
- ・ P R O M I S - 疲労の総スコアのベースラインから52週目までの変化

- ・ G S G C 総スコアのベースラインから 5 2 週目までの変化

【 0 2 9 4 】

他の副次的有効性評価項目は、以下のとおりであった：

- ・ 運動機能に関する以下の変数のベースラインから 5 2 週目までの変化：

- － G S G C テストの 1 0 メートル歩行を完了するのにかかる時間（即ち、歩行の評価）
- － G S G C テストの 4 段の階段上りを完了するのにかかる時間
- － G S G C テストのガワーズの動きを完了するのにかかる時間
- － G S G C テストの一部としての椅子から立ち上がるのにかかる時間
- － T U G テストを完了するのにかかる時間

- ・ 筋力に関する以下の変数のベースラインから 5 2 週目までの変化：

- － 上肢徒手筋力テストスコア
- － 徒手筋力テスト総スコア
- － 上肢定量的筋力テスト値（k g）
- － 下肢定量的筋力テスト値（k g）
- － 定量的筋力テスト合計値（k g）

- ・ 患者報告アウトカム尺度からの以下の変数のベースラインから 5 2 週目までの変化：

- － P R O M I S － 呼吸困難の総スコア
- － P R O M I S － 上肢の総スコア
- － R － P A c t 尺度総スコア
- － E Q － 5 D － 5 L 健康状態

・ 対象による変化の全般的印象（S u b j e c t ' s G l o b a l I m p r e s s i o n o f C h a n g e）によって測定されたとおりの、5 2 週目の以下の生活領域における試験薬の効果に関する対象の機能状態（改善、安定、又は悪化）の実測値

- － 全般的な身体的健康
- － 呼吸努力
- － 筋力
- － 筋機能
- － 動き回る能力
- － 日常生活活動
- － 活力の程度
- － 筋肉痛の程度

・ 医師による変化の全般的印象（P h y s i c i a n ' s G l o b a l I m p r e s s i o n o f C h a n g e）によって測定されたとおりの、5 2 週目における対象の機能状態（改善、安定、又は悪化）の実測値

- ・ 以下のとおりの、以下の肺機能尺度のベースラインから 5 2 週目までの変化：

- － 座位 F V C（％対予測値）
- － M I P（c m H₂O）
- － M I P（％対予測値）
- － M E P（c m H₂O）
- － M E P（％対予測値）
- － S N I P（c m H₂O）

【 0 2 9 5 】

薬力学的評価項目は以下のとおりであった：

- ・ 血清 C K レベルのベースラインから 5 2 週目までの変化
- ・ 尿中 H e x 4 レベルのベースラインから 5 2 週目までの変化

【 0 2 9 6 】

E R T 歴のある対象については、総 G A A タンパク質レベル及びミグルスタット濃度の母集団 P K 分析からの薬物動態評価項目を収集した。E R T 未経験対象については、血漿総 G A A タンパク質濃度及びミグルスタットの P K パラメータを計算した。

【 0 2 9 7 】

10

20

30

40

50

A T B 2 0 0 / ミ グ ル ス タ ッ ト の 安 全 性 プ ロ フ ァ イ ル は、 治 療 中 に 発 生 し た 有 害 事 象 (T E A E)、 重 篤 有 害 事 象 (S A E)、 及 び 試 験 薬 の 中 止 に つ な が る A E の 発 生 率、 即 時 及 び 遅 発 I A R の 頻 度 及 び 重 症 度、 並 び に 他 の 安 全 性 評 価 で 認 め ら れ た 任 意 の 異 常 を 用 い て 特 徴 付 け た。 A T B 2 0 0 及 び ア ル グ ル コ シ ダー ゼ ア ル フ ァ に 対 す る 免 疫 原 性 が 安 全 性 及 び 有 効 性 に 及 ぼ す 影 響 も ま た 評 価 し た。

【 0 2 9 8 】

統 計 的 方 法 に は、 標 本 無 作 為 化、 標 本 サ イ ズ 計 算、 有 効 性 分 析、 及 び 安 全 性 分 析 に 関 し て 以 下 の 考 慮 を 含 め た。

【 0 2 9 9 】

無 作 為 化。 以 下 の 2 つ の 因 子 を デ ザ イ ン 層 別 化 変 数 と し て 同 定 し た： 1 . ベー ス ラ イ ン 6 M W D (7 5 以 上 1 5 0 メ ー ト ル 未 満、 1 5 0 以 上 4 0 0 メ ー ト ル 未 満、 4 0 0 メ ー ト ル 以 上)； 及 び 2 . E R T 状 態 (E R T 歴 あり、 E R T 未 経 験)。 こ れ ら の 2 つ の 因 子 が、 6 つ の 因 子 の 組 み 合 わ せ (即 ち、 レ ベ ル、 層) を 形 成 し た。 中 央 施 設 で の ブ ロ ッ ク 無 作 為 化 手 順 を 用 い て 上 記 の リ ス ク 因 子 の 均 衡 を と る こ と に よ り、 1) バ イ ア ス を 低 減 し て 統 計 的 推 定 の 精 度 を 増 加 さ せ、 及 び 2) 様 々 な 計 画 さ れ た 及 び 計 画 外 の サ ブ セ ャ ッ ト 分 析 を 可 能 に し た。 ブ ロ ッ ク 無 作 為 化 ス キー ム は、 6 層 の 各 々 に つ い て 実 施 し た。 無 作 為 化 比 は、 固 定 し た、 2： 1 の A T B 2 0 0 / ミ グ ル ス タ ッ ト 対 ア ル グ ル コ シ ダー ゼ ア ル フ ァ / プ ラ セ ボ で あ る。

【 0 3 0 0 】

標 本 サ イ ズ の 計 算。 0 . 0 5 の 両 側 有 意 水 準 及 び 2： 1 無 作 為 化 ス キー ム (9 9 例 の 対 象 の 合 計 標 本 サ イ ズ に つ い て、 A T B 2 0 0 / ミ グ ル ス タ ッ ト 群 に 6 6 例 の 対 象 及 び ア ル グ ル コ シ ダー ゼ ア ル フ ァ / プ ラ セ ボ 群 に 3 3 例 の 対 象) に よ る 2 標 本 t 検 定 で は、 優 位 性 検 定 に お い て こ れ ら の 2 標 本 間 に 0 . 7 の 標 準 化 効 果 量 を 検 出 す る の に 約 9 0 % の 検 出 力 を 有 す る と 決 定 さ れ た。 こ の 計 算 は、 N q u e r y 8 (著 作 権) (登 録 商 標) を 使 用 し て 実 施 し た。 1 0 % の 脱 落 率 を 仮 定 す る と、 標 本 サ イ ズ は 約 1 1 0 例 の 対 象 と な っ た。

【 0 3 0 1 】

有 効 性 分 析。 パ ラ メ ト リ ッ ク 共 分 散 分 析 (A N C O V A) モ デ ル を 用 い て 主 要 有 効 性 評 価 項 目 (即 ち、 6 M W D の ベー ス ラ イ ン か ら 5 2 週 目 ま で の 変 化) を 分 析 し、 新 規 治 療 と 対 照 と を 比 較 し た。 こ の モ デ ル は、 典 型 的 に は ベー ス ラ イ ン 6 M W D (連 続 共 変 量 と し て の) を 調 整 し、 2 つ の 因 子 を 使 用 し て 無 作 為 化 を 層 別 化 す る こ と に な っ た： E R T 状 態 (E R T 未 経 験 対 E R T 歴 あり) 及 び ベー ス ラ イ ン 6 M W D (7 5 以 上 1 5 0 メ ー ト ル 未 満、 1 5 0 以 上 4 0 0 メ ー ト ル 未 満、 4 0 0 メ ー ト ル 以 上)。 し か し な が ら、 ベー ス ラ イ ン 6 M W D を モ デ ル で 2 回 (連 続 変 数 及 び カ テ ゴ リー 変 数 の 両 方 と し て) 使 用 す る こ と は、 そ れ ら の 間 に 高 い 点 双 列 相 関 が 予 想 さ れ た た め で き な か っ た。 従 っ て、 6 M W D 連 続 変 数 を モ デ ル に 残 し、 し か し カ テ ゴ リー 6 M W D は 除 去 し た。 ひ い て は A N C O V A モ デ ル は、 治 療、 ベー ス ラ イ ン 6 M W D (連 続)、 及 び E R T 状 態 (カ テ ゴ リー) の 頂 を 有 し た。

【 0 3 0 2 】

加 え て、 治 療 × 共 変 量 相 互 作 用 の 可 能 性 (即 ち、 治 療 × E R T 状 態 及 び 治 療 × ベー ス ラ イ ン 6 M W D 連 続) を 調 べ た。 相 互 作 用 項 が 統 計 的 に 有 意 で あ り (例 え ば、 $p < 0.10$ 、 両 側)、 且 つ 論 理 的 な 生 物 学 的 解 釈 が あ っ た 場 合、 ひ い て は そ の 相 互 作 用 項 を 最 終 的 な A N C O V A モ デ ル に 加 え る こ と が で き、 そ れ が 主 要 評 価 項 目 分 析 に 使 用 さ れ る こ と に な る 可 能 性 が あ っ た。 ひ い て は デー タ は A N C O V A モ デ ル に 基 づ き 分 析 し、 全 て の 関 連 性 の あ る 推 定 (例 え ば、 各 治 療 群 の L S 平 均、 差 の L S 平 均、 L S 平 均 差 に つ い て の 9 5 % 信 頼 区 間 (C I)、 及 び 2 つ の 治 療 群 間 の 比 較 に 関 す る p 値) を 提 供 し た。

【 0 3 0 3 】

臨 床 的 有 益 性 の 解 釈 を 裏 付 け る た め、 治 療 ア ウ ト カ ム デー タ の 総 計 に 基 づ き 複 合 対 象 レ ベ ル 反 応 を 定 義 し た。 対 象 を、 治 療 ア ウ ト カ ム に 基 づ き 有 意 な 改 善、 中 程 度 の 改 善、 又 は 僅 か な 改 善 / 改 善 全 く 無 し か ら な る 順 序 反 応 変 数 に よ っ て 分 類 し た。

【 0 3 0 4 】

鍵 と な る 副 次 的 評 価 項 目 は、 段 階 的 閉 検 定 手 順 を 用 い て 第 1 種 の 過 誤 率 を 制 御 し て、 階

10

20

30

40

50

層的順序に従い分析した。鍵となる副次的及び他の副次的評価項目は、主要評価項目分析に使用したのと同様の方法で別個に分析した。

【0305】

安全性分析。安全性データは、カテゴリーデータについてはカウント及びパーセンテージ並びに連続データについては記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を使用して要約した。

【0306】

A T B 2 0 0 - 0 3 治験の有効性結果

全集団では、A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療は、52週目に（図23A）及び時間の経過に伴い（図23B）、ベースラインと比べて6MWDの改善及びパーセント対予測値FVCの安定化を示した。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療は、52週目に全集団における6MWDのより大きい改善を示した（図23A）。更には、図23Aに示されるとおり、A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、52週目に全集団におけるパーセント対予測値FVCの臨床的に有意な改善を示した。

10

【0307】

E R T 歴のある集団では、A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療は、ベースラインと比べて52週目に6MWDの改善及びパーセント対予測値FVCの安定化を示した（図24）。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療は、E R T 歴のある集団において6MWDの時間の経過に伴う改善及びパーセント対予測値FVCの時間の経過に伴う安定化を示した（図25）。更には、図24に示されるとおり、A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、E R T 歴のある集団において52週目に6MWD及びパーセント対予測値FVCの両方の臨床的に有意な改善を示した。

20

【0308】

図26A及び図26Bに示されるとおり、より小さいE R T 未経験の集団では（ $n = 27$ ）、A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療は、ベースラインと比べて52週目に（図26A）及び時間の経過に伴い（図26B）6MWDの改善及びパーセント対予測値FVCの安定化を示した。2つの治療群間のばらつきがより大きく、6MWD又はパーセント対予測値FVCの臨床的に有意な改善は認められなかった（図26A）。

30

【0309】

図28に示されるとおり、全集団、E R T 歴のある集団では、下肢MMTは、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療の方が良好な数値であった。

【0310】

下肢のMMTスコアのベースラインから52週目までの平均変化（SD）については、アルグルコシダーゼアルファ及びプラセボで治療した対象の0.9（2.58）と比較して、シパグルコシダーゼアルファ及びミグルスタットの共投与で治療した対象では1.6（3.78）という数値上の改善が見られた（ $p = 0.191$ ）。

【0311】

図29に示されるとおり、全集団及びE R T 歴のある集団では、A T B 2 0 0 / ミグルスタット治療は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、52週目にGSGCの臨床的に有意な改善を示した。

40

【0312】

GSGC総スコアのベースラインから52週目までの平均変化については、アルグルコシダーゼアルファ及びプラセボで治療した対象の0.77（1.8）と比較して、シパグルコシダーゼアルファ及びミグルスタットの共投与で治療した対象では-0.53（2.5）という改善が見られた（ $p = 0.009$ ）。

【0313】

図30に示されるとおり、全集団及びE R T 歴のある集団では、PROMIS身体機能

50

は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、A T B 2 0 0／ミグルスタット治療の方が良好な数値であった。

【0314】

図31に示されるとおり、全集団及びE R T歴のある集団では、P R O M I S疲労は2つの治療群間で同程度に改善された。

【0315】

A T B 2 0 0－03 治験のバイオマーカー結果

全集団及びE R T歴のある集団では、A T B 2 0 0／ミグルスタット治療により、時間の経過に伴う筋損傷（C K）及び疾患基質（H e x 4）のバイオマーカーの改善が示された（図32及び図33）。更には、図32及び図33に示されるとおり、全集団及びE R T歴のある集団では、C K及び尿中H e x 4の減少が、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、A T B 2 0 0／ミグルスタット治療で52週目に有意に大きかった。

【0316】

E R T歴のある患者において、ベースライン平均尿中G l c 4濃度は、A T B 2 0 0／ミグルスタット治療及びアルグルコシダーゼアルファとプラセボ治療で、それぞれ、4.6mmol/mol及び7.2mmol/molであった。52週目では、平均尿中G l c 4濃度は、A T B 2 0 0／ミグルスタット治療及びアルグルコシダーゼアルファとプラセボ治療群で、それぞれ、2.9mmol/mol及び9.1mmol/molであった。

【0317】

図34に要約されるとおり、全集団及びE R T歴のある集団では、運動機能、肺機能、筋力、患者報告アウトカム（P R O）及びバイオマーカーで見た評価項目について、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボよりもA T B 2 0 0／ミグルスタット治療の方が一貫して良好であった。更には、評価した17個の有効性及びバイオマーカー評価項目のうち、16個について、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボよりもA T B 2 0 0／ミグルスタット治療の方が良好であった。

【0318】

A T B 2 0 0－03 治験の安全性結果

図35に示されるとおり、A T B 2 0 0／ミグルスタット治療群の全体的な安全性プロファイルは、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群と同様であった。

【0319】

図36～図40は、A T B 2 0 0－03 治験の追加的な側面を記載する。

【0320】

実施例10：P R O P E L第3相臨床治験の結果

A T－G A Aは、ピボタル第3相P R O P E L試験において、標準治療と比較して遅発型ポンペ病の筋骨格及び呼吸器の両方の尺度の臨床的に有意且つ有意な改善を示した。P R O P E Lは「A T B 2 0 0－03」とも称される。実施例9を参照のこと。

【0321】

承認されている標準治療E R T（アルグルコシダーゼアルファ）からA T－G A Aに変更した患者は、平均して更に17メートル多く歩いた（ $p=0.046$ ）。

【0322】

A T－G A Aに変更した患者はまた、アルグルコシダーゼアルファで治療した患者の悪化と比較して、ポンペ病における呼吸機能の最も重要な尺度であるパーセント対予測値努力肺活量（F V C）の改善も示した（F V C差4.1%； $p=0.006$ ）。

【0323】

A T－G A Aは、アルグルコシダーゼアルファで治療した患者と比較して、F V Cの第1の鍵となる副次的評価項目の優位性に関して名目上統計的に有意且つ臨床的に有意な差を示した（F V C差3.0%； $p=0.023$ ）。

【0324】

E R T変更患者とE R T未経験患者との組み合わせ試験対象集団では、主要評価項目上

10

20

30

40

50

は A T - G A A がアルグルコシダーゼアルファよりも 14 メートル優れた成績であり (21 m に対して 7 m)、優位性に関しては統計的に有意ではなかった ($p = 0.072$)。

【0325】

組み合わせ試験対象集団についてポンペ病の 2 つの重要なバイオマーカー (Hex-4 及び CK) の改善は、アルグルコシダーゼアルファと比較して A T - G A A の方が有意に良好であった ($p < 0.001$)。

【0326】

PROPEL は、A T - G A A の有効性、安全性及び忍容性を、現在の標準治療、酵素補充療法 (ERT) であるアルグルコシダーゼアルファと比較して評価するように設計された 52 週二重盲検無作為化国際試験であった。この試験には、まだ歩行能力及び機械的換気なしに呼吸する能力のある 123 例の成人ポンペ病患者が登録し、5 大陸の 24 カ国における 62 カ所の臨床施設で行われた。これは、これまでリソソーム障害で行われた中で最も大規模な対照臨床試験であった。

【0327】

PROPEL に登録した患者は 2 : 1 で無作為化し、従って A T - G A A での治療に無作為化される患者 2 例につき、アルグルコシダーゼアルファでの治療に 1 例が無作為化された。PROPEL に登録したポンペ病患者のうち、77 % が登録直前にアルグルコシダーゼアルファによる治療を受けている者であり ($n = 95$)、23 % がいかなる ERT による治療も一度も受けたことがない者であった ($n = 28$)。117 例の患者が PROPEL 試験を完了し、全 117 例が自らの意志で長期延長試験に登録し、現在、そのポンペ病の治療が A T - G A A によってのみ行われているところである。

【0328】

ERT 変更及び ERT 未経験の組み合わせ試験対象集団における 6 分間歩行距離 (6 MWD) 及びパーセント対予測値努力肺活量 (FVC) の事前指定分析：

この試験の主要評価項目は、ERT 変更及び ERT 未経験組み合わせ患者集団での 52 週間時点におけるベースライン測定値と比較したときの 6 分間歩行距離の平均変化であった。この組み合わせ集団では、A T - G A A を服用した患者 ($n = 85$) は、アルグルコシダーゼアルファで治療した患者 ($n = 37$) の 7 メートルと比較して、52 週間時点で平均して更に 21 メートル歩いた (表 14)。組み合わせ集団におけるこの主要評価項目を優位性に関して評価し、数値的には大きいものの、アルグルコシダーゼアルファアームと比較したとき、A T - G A A アームについて、この組み合わせ集団での優位性に関する統計的有意性は実現しなかった ($p = 0.072$)。

【0329】

統計解析計画書の階層によれば、この試験の第 1 の鍵となる副次的評価項目は、組み合わせ集団での 52 週間時点におけるパーセント対予測値 FVC の変化平均であった。この組み合わせ集団では、A T - G A A を服用した患者は、アルグルコシダーゼアルファで治療した患者に対する優位性に関して名目上統計的に有意且つ臨床的に有意味な差を実証した。A T - G A A は、52 週間後に患者の呼吸器悪化速度を有意に遅らせた。A T - G A A で治療した患者は、パーセント対予測値 FVC について、アルグルコシダーゼアルファアームの 4.0 % の絶対的悪化と比較して 0.9 % の絶対的悪化を示した ($p = 0.023$) (表 15)。パーセント対予測値 FVC は、ポンペ病における呼吸筋機能の最も重要な尺度であり、アルグルコシダーゼアルファの承認の基礎となった。

【0330】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 14. ERT 変更及び ERT 未経験の全試験集団における 6MWD (m)

治療	ベースライン	52 週目の CFBL	差	P 値
AT-GAA (n=85)	357.9 (111.8)	+20.8 (4.6)	+13.6 (8.3)	p=0.072
アルグルコシダーゼアル ファ (n=37)	351.0 (121.3)	+7.2 (6.6)		

10

【0331】

【表 18】

表 15. ERT 変更及び ERT 未経験の全試験集団における FVC (%対予測値)

治療	ベースライン	52 週目の CFBL	差	P 値
AT-GAA (n=85)	70.7 (19.6)	-0.9 (0.7)	+3.0 (1.2)	p=0.023
アルグルコシダーゼアルファ (n=37)	69.7 (21.5)	-4.0 (0.8)		

20

【0332】

ERT 変更試験対象集団 (n = 95) における 6 分間歩行距離 (6MWD) 及びパーセント対予測値努力肺活量 (FVC) の事前指定分析:

最低でも 2 年間にわたってアルグルコシダーゼアルファで治療されていた PROPEL 変更患者が試験に参加した。3 分の 2 を超える (67%+) これらの患者が、PROPEL 試験への参加前に 5 年間を超えて ERT 治療中であった (平均 7.4 年)。

30

【0333】

アルグルコシダーゼアルファから変更した患者の 6 分間歩行距離に関する事前指定分析が示したところによれば、AT-GAA 治療患者 (n = 65) は、変更から 52 週間後に、アルグルコシダーゼアルファのまま留まるように無作為化された患者 (n = 30) の 0.0 メートルと比較して、そのベースラインよりも更に 16.9 メートル多く歩いた (p = 0.046) (表 16)。

【0334】

アルグルコシダーゼアルファから変更した患者のパーセント対予測値 FVC に関する事前指定分析が示したところによれば、AT-GAA 治療患者は、この重要な尺度に関してその呼吸機能が安定化し、僅かに改善した一方、アルグルコシダーゼアルファのまま留まった患者は呼吸筋機能が有意に悪化し続けた。AT-GAA 患者は、1 年間でパーセント対予測値 FVC の 0.1% の絶対的増加を示した一方、アルグルコシダーゼアルファ患者は 4.0% の絶対的悪化を示した (p = 0.006) (表 17)。

40

【0335】

50

【表 19】

表 16. ERT 変更試験集団における 6MWD (m)

治療	ベースライン	52 週目の CFBL	差	P 値
AT-GAA (n=65)	346.9 (110.2)	+16.9 (5.0)	+16.9 (8.8)	p=0.046
アルグルコシダーゼアルファ (n=30)	334.6 (114.0)	0.0 (7.2)		

10

【0336】

【表 20】

表 17. ERT 変更試験集団における FVC (%対予測値)

治療	ベースライン	52 週目の CFBL	差	P 値
AT-GAA (n=65)	67.9 (19.1)	+0.1 (0.7)	+4.1 (1.2)	p=0.006
アルグルコシダーゼアルファ (n=30)	67.5 (21.0)	-4.0 (0.9)		

20

【0337】

ERT 治療未経験集団 (n = 28) における 6 分間歩行距離 (6MWD) 及びパーセント対予測値努力肺活量 (FVC) の事前指定分析：

過去にいかなる ERT によっても一度も治療されることがない患者の 6 分間歩行距離に関する事前指定分析が示したところによれば、52 週間後に AT-GAA 治療患者 (n = 20) はそのベースラインよりも更に 33 メートル多く歩いた。アルグルコシダーゼアルファ治療患者 (n = 7) は、そのベースラインよりも更に 38 メートル多く歩いた。この 2 群間の差は、統計的に有意でなかった (p = 0.60) (表 18)。

30

【0338】

過去にいかなる ERT によっても一度も治療されることがない患者の事前指定分析が示したところによれば、パーセント対予測値努力肺活量 (FVC) は 52 週間時点で AT-GAA 治療患者について -4.1% 及びアルグルコシダーゼアルファ治療患者について -3.6% と、同様の悪化であった (表 19)。この 2 群間の差は、統計的に有意でなかった (p = 0.57)。

40

【0339】

50

【表 2 1】

表 18. ERT 治療未経験集団における 6MWD (m)

治療	ベースライン	52 週目の CFBL	差	P 値
AT-GAA (n=20)	393.6 (112.4)	+33.4 (10.9)	-4.9 (19.7)	p=0.60
アルグルコシダーゼ アルファ (n=7)	420.9 (135.7)	+38.3 (11.1)		

10

【0 3 4 0】

【表 2 2】

表 19. ERT 治療未経験集団における FVC (%対予測値)

治療	ベースライン	52 週目の CFBL	差	P 値
AT-GAA (n=20)	80.2 (18.7)	-4.1 (1.5)	-0.5 (2.7)	p=0.57
アルグルコシダーゼアルファ (n=7)	79.1 (22.6)	-3.6 (1.8)		

20

注記: アルグルコシダーゼアルファアームの 1 例の患者は、治験薬のアナボリック様ステロイドの使用によるそのベースライン成績への影響があったため、試験分析から除外した。

【0 3 4 1】

ERT 変更及び ERT 未経験の全試験対象集団における他の鍵となる副次的及バイオマーカー評価項目の事前指定分析:

筋骨格及び他の鍵となる副次的評価項目:

30

G S G C (歩行・階段・ガワーズ・椅子): G S G C は、ポンペ病において重要な、広く使用されている、筋力、協調及び運動性を捕捉する評価項目である。AT-GAA 治療患者は、この重要な評価において、全集団でアルグルコシダーゼアルファ治療患者が悪化したのと比較して、統計的に有意なスコアの改善を実証した ($p < 0.05$)。

【0 3 4 2】

下肢 MMT (徒手筋力テスト)、PROMIS 身体機能: 筋力及び患者報告アウトカムに関するこれらのバリデートされた尺度の両方に関して、AT-GAA 治療患者は数値的にアルグルコシダーゼアルファ治療患者よりも大きく改善したが、それらの結果は統計的に有意でなかった。

【0 3 4 3】

40

PROMIS 疲労: この尺度によって測定されたとおりの疲労については、アルグルコシダーゼアルファ治療患者よりも AT-GAA 治療患者の方が僅かに良好であった。

【0 3 4 4】

疾患に対する治療効果のバイオマーカー:

尿中 Hex-4: ERT 変更患者及び ERT 未経験患者の両方の組み合わせ試験対象集団について、AT-GAA の投与を受けている患者は、このバイオマーカーに関して実質的な改善を示し、52 週間後の Hex-4 の減少の平均は、アルグルコシダーゼアルファ治療患者における Hex-4 の +11.0% の増加 (即ち、悪化) と比較して -31.5% であった ($p = < 0.001$)。尿中 Hex-4 は、ポンペ病においてよく使用されるバイオマーカーであり、ERT の投与を受けているポンペ病患者における骨格グリコーゲ

50

ンクリアランスの程度についての間接的な尺度として使用される。グリコーゲンは、ポンペ病患者の筋肉のリソソームに蓄積する基質である。

【0345】

C K（クレアチンキナーゼ）：52週間後、A T - G A A 治療患者は、このバイオマーカーに関しても同様に実質的な改善を示し、C Kの減少の平均は、アルグルコシダーゼアルファ治療患者における+15.6%の増加（即ち、悪化）と比較して-22.4%であった（ $p < 0.001$ ）。C Kは、損傷した筋細胞から漏れ出す酵素であり、ポンペ病患者で上昇する。

【0346】

A T - G A A は、アルグルコシダーゼアルファと同様の安全性プロファイルを実証した。A T - G A A の投与を受けている2例の患者（2.4%）が、有害事象が原因で治療を中止し、比較してアルグルコシダーゼアルファについては、治療とは無関係な1例（2.6%）であった。A T - G A A 参加者の25%及びアルグルコシダーゼアルファ患者の26%に注射関連反応（I A R）が報告された。

【0347】

事後サブグループ分析：

ベースライン6MWD及びFVCカテゴリー：E R T 未経験集団（ $n = 27$ ）：3例の患者が300m未満のベースライン6MWDを有し、3例が55%未満のベースラインFVCを有した；これらのサブグループでは、患者数が少なかったため、C F B Lの分析は実施しなかった。300m以上のベースライン6MWD：シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット（A T - G A A）群（ $n = 18$ ）及びアルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群（ $n = 6$ ）の両方とも、時間の経過に伴い同様の改善を示した（52週目までのC F B L 平均値 [S E]：それぞれ、+34.4 [12.1] m及び+30.8 [9.6] m）。55%以上のベースラインFVC：シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群（ $n = 19$ ）及びアルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群（ $n = 5$ ）の両方とも、時間の経過に伴い悪化した（52週目までのC F B L 平均値 [S E]：それぞれ、-3.7 [1.5] %及び-3.3 [2.6] %）。図41に示されるとおり、全集団及びE R T 歴のある集団では、ベースライン6MWDが300m未満及び300m以上、及びFVCが55%未満及び55%以上の患者において、アウトカムはシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が一貫して良好であった。

【0348】

E R T 未経験患者及びE R T 歴のある患者を含む全試験対象集団では、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットは、運動及び呼吸機能に関して、ベースライン6MWD及び%FVC評価とは無関係に、並びに事前指定分析及び事後サブグループ分析の両方で、承認されているE R Tと比較してポジティブな傾向又は臨床的に有意な改善を示した。

【0349】

シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットは、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと同様の安全性プロファイルを実証した（図42）。

【0350】

A T - G A A について

A T - G A A は、細胞への取込みが増強されるように最適化された炭水化物構造体、特にビスリン酸化マンノース-6リン酸（ビス-M6P）グリカンをもつユニークな組換えヒト酸性アルファグルコシダーゼ（r h G A A）酵素であるシパグルコシダーゼアルファ（A T B 2 0 0）からなる、シパグルコシダーゼアルファの安定剤であるミグルスタット（A T 2 2 2 1）と併せて投与される治療中の二成分療法である。前臨床試験では、A T - G A A には、成熟リソソーム形態のG A A レベルの増加及び筋肉中のグリコーゲンレベルの減少、オートファジー欠陥の軽減及び筋力の改善が付随した。

【0351】

ポンペ病について

ポンペ病は、酵素酸性アルファグルコシダーゼ（G A A）の欠損によって引き起こされ

10

20

30

40

50

る遺伝性のリソソーム障害である。G A Aレベルのレベル低下又は欠如が、細胞におけるグリコーゲンの蓄積につながり、それがポンペ病の臨床症状をもたらすと考えられている。この疾患は消耗性であることもあり、時間の経過に伴い増悪する重度の筋脱力を特徴とする。ポンペ病は、心臓機能への重大な影響を伴う速やかに死に至る乳児型から、主に骨格筋に発症するより緩徐な進行の遅発型にまで及ぶ。世界で約5,000～10,000人がポンペ病に罹患していると推定される。

【0352】

実施例11：非盲検第I／II相試験（ATB200-02）の結果

ATB200-02（NCT02675465）は、ポンペ病を有する成人におけるシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び有効性を判定することを目的とした非盲検第I／II相臨床試験である。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットは、rhGAAである静脈内シパグルコシダーゼアルファを、酵素安定剤である経口ミグルスタットと併せて投与することで構成される、遅発型ポンペ病（LOPD）に対する治験用二成分療法である。

【0353】

図43は、第I／II相ATB200-02試験の試験デザインを示す。この試験は、全5カ国にわたる16カ所の施設で行われる。ATB200-02試験では、ポンペ病患者の4つのコホートに登録が行われた：

- ・コホート1：ERT歴あり、年齢18～65歳、過去に2～6年にわたって2週間毎の20mg/kgアルグルコシダーゼアルファによるERT（n=11）
- ・コホート2：歩行不能ERT歴あり、年齢18～65歳、過去に2年以上にわたって2週間毎の20mg/kgアルグルコシダーゼアルファによるERT（n=6）
- ・コホート3：ERT未経験、年齢18～65歳（n=6）
- ・コホート4：ERT歴あり、年齢18～75歳、過去に7年以上にわたって2週間毎の20mg/kgアルグルコシダーゼアルファによるERT（n=6）

【0354】

適格性のある歩行可能患者は、6分間歩行距離（6MWD）が少なくとも200m（コホート1及び3）又は75m（コホート4）であり、立位努力肺活量（FVC）が正常予測値の30～80%であった。

【0355】

6MWD、%対予測値座位FVC、徒手筋力テスト（MMT）並びにバイオマーカーである尿中グルコース四糖（Hex4）及び血清クレアチンキナーゼ（CK）のベースラインからの変化（CFBL）を定期的に評価した。本明細書には、ERT歴あり患者及びERT未経験患者における最長36ヵ月間のフォローアップでのデータを提供する。図44は、報告された評価項目及びコホートの概要を示す。図45は、ベースライン特性及び患者の内訳を示す。患者登録のタイミングにずれがあるため、この進行中の試験では、現在利用可能なデータのある患者の数は後の時点で減少する。

【0356】

ERT歴のある患者は、最長48ヵ月まで6MWDのベースラインからの持続性のある平均改善を示した。12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月及び48ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、13/16例、9/13例、6/12例及び6/9例のERT歴のある患者で6MWDが数値上ベースラインから改善した（図46A）。平均増加は、12ヵ月までに33メートル（m）、24ヵ月までに25m、36ヵ月までに9m及び48ヵ月までに20mであった。

【0357】

ERT歴のある患者について、FVCのベースラインからの変化（CFBL）は、最長48ヵ月までのフォローアップの間、概して安定していた。12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月及び48ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、9/16例、11/13例、8/10例及び4/6例の患者で、FVCはベースラインから改善するか（>3%）、又は安定したまま（±3%）であった（図47A）。平均変化は、12ヵ月までに-1.2%、24

10

20

30

40

50

ヵ月までに+1.0%、36ヵ月までに-0.3%及び48ヵ月までに+1.0%であった。

【0358】

ERT歴のある患者では、MMT下肢スコアの平均変化は数値上ベースラインから改善し、改善は、最長48ヵ月までのフォローアップの間にわたって維持された（図48A）。12、24、36及び48ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、14/15例、11/13例、10/10例及び8/8例の歩行可能患者でMMT下肢スコアが数値上ベースラインから改善した。平均増加は、12ヵ月までに3.1点、24ヵ月までに2.1点、36ヵ月までに2.5点及び48ヵ月までに3.5点であった。

【0359】

ERT未経験患者は、最長48ヵ月まで6MWDのベースラインからの持続性のある平均改善を示した。12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月及び48ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、6/6例、6/6例、4/5例及び4/4例のERT未経験患者で6MWDが数値上ベースラインから改善した（図46B）。平均増加は、12ヵ月までに57m、24ヵ月までに54m、36ヵ月までに43m及び48ヵ月までに52であった。

【0360】

ERT未経験患者では、FVCの平均CFBLは、最長48ヵ月までのフォローアップの間に数値上ベースラインから改善した。12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月、及び48ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、5/6例、6/6例、5/5例及び4/4例の患者でFVCはベースラインから改善するか(>3%)、又は安定したまま(±3%)であった（図47B）。図47Bにおいてアスタリスクで指示されるとおり、ERT未経験コホートの1例の患者には21ヵ月目に%対予測値FVCの大幅な下落が見られたが、これはその次の来院時（24ヵ月目）には以前のレベルにまで戻った。平均変化は、12ヵ月までに3.2%、24ヵ月までに4.7%、36ヵ月までに6.2%及び48ヵ月までに8.3%であった。

【0361】

ERT未経験患者では、MMT下肢スコアの平均変化は数値上ベースラインから改善し、改善は、最長48ヵ月までのフォローアップの間にわたって維持された（図48B）。12、24、36及び48ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、4/5例、4/5例、4/4例及び3/4例の歩行可能患者でMMT下肢スコアが数値上ベースラインから改善した。平均増加は、12ヵ月までに2.8点、24ヵ月までに3.0点、36ヵ月までに3.3点及び48ヵ月までに1.0点であった。

【0362】

48ヵ月のフォローアップの間、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットは、概して尿中Hex4のベースラインからの平均減少と関連性があり、ERT未経験患者の方が減少が大きかった。12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月及び48ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、16/16例、11/14例、11/12例及び6/9例のERT歴のある患者、及び5/6例、5/6例、4/5例及び4/5例のERT未経験患者でHex4レベルが数値上ベースラインから低下した（図49A）。

【0363】

48ヵ月のフォローアップの間、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットは、血漿CKの安定レベル、又はそのベースラインからの平均減少のいずれかと関連性があり、ERT未経験患者の方が減少が大きかった。12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月及び48ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、13/15例、14/15例、9/11例及び8/9例のERT歴のある患者、及び6/6例、6/6例、5/5例及び4/5例のERT未経験患者でCKレベルが数値上ベースラインから低下した（図49B）。

【0364】

図50は、発生日がATB200-02試験における試験薬の初回投与時又はそれ以降である治療下で発現した有害事象（TEAE）の概要を示す。治療期間平均値（SD）は、コホート1（過去のERT2～6年）、4（過去のERT7年以上）及び3（ERT未

10

20

30

40

50

経験)において、それぞれ、37.2ヵ月(14.48)、19.9ヵ月(4.13)及び36.9ヵ月(12.14)であった。最も多く見られたTEAEとしては、転倒、鼻咽頭炎、関節痛、頭痛及び下痢が挙げられた；ほとんどのTEAEは重症度が軽度又は中等度であり、試験離脱には至らなかった。

【0365】

シパグルコシダーゼアルファ+ミグルスタットのATB200-02試験からの歩行可能患者における最長48ヵ月間のフォローアップの結果からは、以下のことが指摘される。ERT歴のある患者は、運動機能のベースラインからの持続性のある平均改善、長期ERTを受けている多くの患者で予想される悪化と比べた改善を呈し、これは最長48ヵ月までのフォローアップの間にわたって持続した一方、呼吸機能は安定しており、同期間中維持された。ERT未経験患者は、運動及び呼吸機能のベースラインからの持続性のある平均改善を示し、これは最長48ヵ月までのフォローアップの間にわたって持続した。2つのバイオマーカーHex4及びCKの平均レベルは、最長48ヵ月のフォローアップまで安定していたか、又はベースラインから低下したかのいずれかであり、低下はERT未経験コホートで最も顕著であった。シパグルコシダーゼアルファ+ミグルスタットの安全性プロファイルは、アルグルコシダーゼアルファについての報告と同様であった。

10

【0366】

図55は、コホート2(ERT歴のある歩行不能患者)について報告される評価項目及びコホートの概要を示す。図56は、コホート2のベースライン特性及び患者の内訳を示す。

20

【0367】

これらのERT歴のある歩行不能患者について、FVCのベースラインからの変化(CFBL)は、最長48ヵ月までのフォローアップの間、数値上ベースラインから改善し、及び／又は安定したままであった(図57)。平均変化は、12ヵ月までに+2.5%、24ヵ月までに+2.0%、36ヵ月までに-2.0%及び48ヵ月までに-1.0%であった。

【0368】

これらのERT歴のある歩行不能患者では、MMT総スコア(上半身)の平均変化は、最長36ヵ月までのフォローアップの間、数値上ベースラインから改善し、及び／又は安定したままであった(図57)。平均変化は、12ヵ月までに+1.3点、24ヵ月までに+2.0点及び36ヵ月までに-0.8点であった。

30

【0369】

これらのERT歴のある歩行不能患者における48ヵ月のフォローアップの間、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットは、概して尿中Hex4及び血漿CKのベースラインからの平均減少と関連性があった(図57)。12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月及び48ヵ月間のフォローアップ後、Hex4レベルは数値上ベースラインから低下し、平均減少は、それぞれ、-15.6%、-34.1%、-36.5%及び-4.0%であった。12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月及び48ヵ月間のフォローアップ後、血漿CKレベルは数値上ベースラインから低下し、平均減少は、それぞれ、-20.8%、-25.3%、-27.%及び-23.7%であった。

40

【0370】

図58は、発生日がATB200-02試験における試験薬又はコホート2(ERT歴のある歩行不能患者における)の初回投与時又はそれ以降である治療下で発現した有害事象(TEAE)の概要を示す。治療期間平均値(SD)は46.3ヵ月(22.86ヵ月)であった。最も多く見られたTEAEとしては、鼻咽頭炎及び下痢が挙げられた(両方とも3例の患者に起こった)；ほとんどのTEAEは重症度が軽度又は中等度であり、試験離脱には至らなかった。

【0371】

シパグルコシダーゼアルファ+ミグルスタットのATB200-02試験によるERT歴のある歩行不能患者における最長48ヵ月間のフォローアップの結果からは、以下のこ

50

とが指摘される：これらの患者は、運動機能及び肺機能のベースラインからの持続性のある平均改善及び／又は安定化、長期 E R T を受けている多くの患者で予想される悪化に対する改善を呈し、これは最長 48 カ月までのフォローアップの間にわたって持続した。2 つのバイオマーカー H e x 4 及び C K の平均レベルは、最長 48 カ月のフォローアップまで安定していたか、又はベースラインから低下したかのいずれかであった。シパグルコシダーゼアルファ+ミグルスタットは、この患者群で概して良好に忍容された。

【0372】

実施例 12：ボンペ病患者における E R T の長期効果

図 5 1 は、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット及びアバルグルコシダーゼアルファが E R T 歴のある対象における 6 M W D 及びパーセンテージ対予測値 F V C（座位）についてのベースラインからの変化に及ぼす長期効果の比較を示す。図 5 2 は、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット及びアバルグルコシダーゼアルファが E R T 未経験の対象における 6 M W D 及びパーセンテージ対予測値 F V C（座位）についてのベースラインからの変化に及ぼす長期効果の比較を示す。この比較は、アルグルコシダーゼアルファからアバルグルコシダーゼアルファに変更した E R T 歴のある患者に、6 M W D によって評価したとき、上記でアルグルコシダーゼアルファを長期間服用し続けている患者について示された進行と同様の進行性の運動機能喪失が引き続き見られることを示し、一方、アルグルコシダーゼアルファからシパグルコシダーゼアルファ（c i p a g l u c o s i a d a s e a l f a）／ミグルスタットに変更した患者には、6 M W D によって評価したとき運動機能の進行性の獲得を示す明確な変化が見られる。F V C についてもまた同様の傾向が認められ、ここでアバルグルコシダーゼアルファに変更した患者には、F V C によって評価したとき進行性の肺機能喪失が見られるが、一方、アルグルコシダーゼアルファからシパグルコシダーゼアルファ（c i p a g l u c o s i a d a s e a l f a）／ミグルスタットに変更した患者には、F V C によって評価したとき肺機能の安定性が見られる。

【0373】

図 5 3 A ～図 5 3 B は、アルグルコシダーゼアルファによる治療中の 6 分間歩行テスト（6 M W T）パーセンテージ対予測値を示している。図 5 3 B は、図 5 3 A の 2 年目以降のみをプロットし直したデータを示す。図 5 4 は、アルグルコシダーゼアルファによる治療中の F V C パーセンテージ対予測値を示す。2 年目以降のデータは、アルグルコシダーゼアルファを服用し続けている E R T 歴のある患者では悪化が予想されることを示している。

【0374】

実施例 13：アルグルコシダーゼアルファ（A l g l u）、アバルグルコシダーゼアルファ（A v a l）及びシパグルコシダーゼアルファ+ミグルスタット（C i p a + m i g）の比較

A v a l を C i p a + m i g と比較する直接比較試験が存在しないことに伴い、間接治療比較（I T C）は、L O P D に対する 3 つの治療の臨床上の区別をより良く理解するのに好適な手法である。I T C は、医療技術評価機関（H T A）によって比較による医療経済評価の裏付けに広く要求されている。

【0375】

目的の標的集団（即ち、C i p a + m i g を A l g l u と比較するピボタル第 I I I 相試験 [P R O P E L] にあるような E R T 未経験対象と E R T 歴のある対象との混合を含む L O P D 解析対象集団）における相対的効果推定値を提供する I T C を実施した。

【0376】

系統的文献レビュー（S L R）を行うことにより、L O P D における E R T の関連性のある既発表の臨床試験を特定した。評価したアウトカムは、臨床医、H T A 機関及び支払者が鍵となる L O P D 試験評価項目と確認した、52 週目における 6 分間歩行距離（6 M W D）（m）及び努力肺活量（F V C；% 対予測値）のベースラインからの変化であった。組み入れた研究から、時間の経過に伴う 6 M W D 及び F V C のベースラインからの変化

並びにベースライン特性（年齢、性別、人種、過去のERT継続期間、ベースライン6MWD及びベースラインFVC）に関する集計結果を抜き出した。

【0377】

マルチレベルネットワークメタ回帰（ML-NMR）を実施した。これは、試験レベルの共変量の効果を考慮する、個別の患者レベルデータ（IPD）と集計データとの任意の混合を含む任意のつながっているネットワークに適用することができる標準的なネットワークメタ分析（NMA）の拡張である。ML-NMRは、英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence：NICE）によって費用効果分析の裏付けとして一般に認められている方法である。シングルアーム試験結果は、比較研究の適切な比較用アームに対応させることにより、ネットワークへの組み入れが可能であった。6MWD及びFVCの52週目におけるベースラインからの変化について、平均治療差を95%信用区間（CrI）と共に計算した。

10

【0378】

PROPEL試験の標的集団に対して全ての共変量を設定したベースケースシナリオを判定した。過去のERT継続期間が相対的效果に及ぼす影響を試験するため、ベースケースシナリオのように、共変量値をそのままにしておきながら、ERT継続期間の値を変化させた。ネットワークから全ての対応するシングルアームエビデンスを除外することによって感度分析を実施して、結果へのその影響を評価した。

20

【0379】

固定効果（FE）及び変量効果（RE）の両方のML-NMRモデルを適用し、逸脱度情報量規準（DIC）を用いてモデルの適合度を評価し、データに適切なモデル（FE又はREモデル）を同定した。モデルは、Rパッケージmultinmaの助けを借りてバイズのフレームワークに実装した。

【0380】

SLRにより7つの臨床試験が同定された。それらのベースライン特性を図59に示す。これらの試験には、限定されないが、3つの無作為化臨床試験（LOTS：Alglu対プラセボ；COMET：Aval対Alglu；PROPEL：Cipa+mig対Alglu）が含まれた。各々が、6MWD及びFVCを鍵となる主要評価項目又は副次的評価項目として共有しているが（図60及び図61を参照のこと）、その試験解析対象集団は異なる（PROPELは、ERT未経験対象とERT歴あり対象との両方を含んだ唯一の無作為化対照試験〔RCT〕である）。組み入れた試験の有効性結果を図60に示す。

30

【0381】

両方の評価項目について、ネットワークは同じであり、図61に示される。このネットワークには、青色の枠内に示されるとおり、シングルアーム結果を直接比較試験の適切な比較用結果に対応させることによってシングルアーム試験LOTS OLE、NEO-1/EXT、COMET OLE及びATB200-02からのエビデンスを含めた。

【0382】

ベースケースシナリオでは、共変量を標的集団（即ちPROPEL試験；表20を参照のこと）のベースライン特性に設定し、時間を52週間に設定した。

40

【0383】

【表23】

表 20: ベースケースシナリオ共変量セッティング

年齢 (歳)	%男性	%白人	ERT 継続 期間 (年)	6MWD (m)	FVC (%対予測値)
46.95	45.08	84.43	5.744	355.8	70.42

50

【0384】

DICに基づいて、6MWDにはREモデルを選択し、FVCにはFEモデルを選択した。両方の評価項目について（図62及び図63）：Cipa+migは、Alglu及びAvalと比べて統計的に有意な有利な効果を示し；及びCipa+migは、プラセボと比べて数値上有利な効果を示した。

【0385】

プラセボに対する相対的効果推定値の95%CrIは、Algluに対するもの又はAvalに対するものよりも概してはるかに広いことに留意されたい。これは、プラセボのデータがERT未経験の対象についてのみ利用可能であったとともに、ベースケースシナリオの過去のERT継続期間が比較的長い（5.7年）という理由で、これらの推定値の不確かさが大きいことを反映している。

10

【0386】

異なる過去のERT継続期間（過去のERT継続期間＝0年〔即ち未経験患者〕、2.5年、5年、及び9.2年）についての相対的効果推定値を図64（6MWD）及び図65（FVC）に示す。

【0387】

DICに基づいて、6MWD及びFVCの両方にREモデルを選択した。図66及び図67は、感度分析を使用したベースケースシナリオの相対的効果推定値の概要を95%CrIと共に提供するものであり、以下を示す：

- ・対応するシングルアームエビデンスを主要解析のネットワークに組み入れると、相対的効果推定値の不確かさが減少する

20

- ・Cipa+mig：Algluと比べて統計的に有利；Avalと比べて数値上不利；プラセボと比べて数値上有利（6MWT及びFVC）

- ・Aval：Alglu及びプラセボと比べて数値上有利（6MWT及びFVC）

- ・Alglu：プラセボと比べて数値上有利

【0388】

結論として、ここに提示するML-NMR比較によれば、主要解析のベースケースシナリオでは、6MWD及びFVCについて、Cipa+migがAlglu及びAvalと比べて統計的に有意に有利であったことが示された。Cipa+migはまた、異なるERT継続期間についても、6MWD及びFVCについてAlglu及びAvalと比べて統計的に有意に有利であったが、但し1つの例外があり、FVCについて、ERT未経験セッティングでは、Cipa+migはAvalと比べて数値上のみ有利であった。

30

【0389】

感度分析（RCTデータのみを組み入れる）は、対応するシングルアームエビデンスを主要解析のネットワークに組み入れると、相対的効果推定値の不確かさが減少することを実証している。全体的に見て、これらの結果は、特に何らかのレベルで過去にERT治療を有した個体について、Cipa+migが他のERTと比べて区別される臨床プロファイルを有する可能性があることを指し示している。更なる分析により、追加の長期データが発表されたときに、この知見を検証し、精緻化することが見込まれる。

【0390】

実施例14：シパグルコシダーゼアルファ+ミグルスタット（Cipa+mig）とアルグルコシダーゼアルファ（Alglu）との長期比較

40

上記の実施例9及び10に記載される第III相二重盲検PROPEL試験（NCT03729362；ATB200-03）では、治療用二成分療法シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット（cipa／mig）をアルグルコシダーゼアルファ／プラセボ（alglu）と遅発型ポンベ病（LOPD）の成人において52週間にわたって比較した。PROPELの進行中の非盲検延長（OLE）（NCT04138277；ATB200-07）では、cipa／migの長期安全性及び有効性を判定する。アウトカムには、6分間歩行距離（6MWD）、努力肺活量（FVC）、クレアチンキナーゼ（CK）及びヘキソース四糖（Hex4）レベル並びに安全性が含まれる。データは、PROPEL

50

ベースラインからOLE 52週目（PROPELベースラインから104週間後）までの変化として報告される。試験デザイン及び患者の内訳は図68に示されるとおりであり、ベースライン特性を図69に示す。結果は図70～図74に示し、以下に更に詳細に記載する。OLE（N=119；91例の酵素補充療法〔ERT〕歴あり患者及び28例のERT未経験患者）では、過去にcipa/migで治療された82/85例（96.5%）の患者がcipa/migを継続し、37/38例（97.4%）がalgluからcipa/migに変更した；90.8%の患者がOLE試験に52週目まで残った。%対予測値6MWDの平均変化は、ERT歴のある患者ではcipa/mig-cipa/migについて+3.1（8.07標準偏差）及びalglu-cipa/migについて-0.5（7.76）であり、ERT未経験患者ではcipa/mig-cipa/migについて+8.6（8.57）及びalglu-cipa/migについて+8.9（11.65）であった。%対予測値FVCの平均変化は、ERT歴のある患者ではcipa/mig-cipa/migについて-0.6（7.50）及びalglu-cipa/migについて-3.8（6.23）であり、ERT未経験患者では-4.8（6.48）及び-3.1（6.66）であった。ERT歴あり患者及びERT未経験患者のCK（U/L）の平均減少は、それぞれ、cipa/mig-cipa/migについて-132.1（215.74）及び-216.9（243.66）及びalglu-cipa/migについて-161.0（269.52）及び-218.6（316.47）であった。ERT歴あり患者及びERT未経験患者のHex 4（mmol/mol）の平均減少は、それぞれ、cipa/mig-cipa/migについて-1.9（3.22）及び-2.9（2.45）及びalglu-cipa/migについて-2.6（3.75）及び-2.9（2.22）であった。OLEの52週目までのPROPELの間、84例（98.8%）のcipa/mig-cipa/mig患者及び36例（97.3%）のalglu-cipa/mig患者に、治療下で発現した有害事象が起こった。3例の患者は、注入関連反応（それぞれ、蕁麻疹、蕁麻疹及び低血圧症、及びアナフィラキシー）が原因でOLEを中止した。

10

20

30

40

50

【0391】

PROPEL及びOLEを通してcipa/migで治療したERT歴のある患者は、PROPELを通して6MWD及びバイオマーカーレベルのベースラインからの改善を示し、%対予測値FVCは安定したままであり、OLEを通して104週目まで、これらのアウトカムは安定したままであった。PROPELの間にalglu/plaで治療されたERT歴のある患者は、6MWDは安定したままであり、%対予測値FVC及びバイオマーカーレベルは悪化し、OLEでcipa/migに変更した後に安定化するか、又は改善した。PROPEL及びOLEを通してcipa/migで治療したERT未経験患者について、6MWD及びバイオマーカーレベルはPROPELを通して改善し、OLEを通して安定したままであった。%対予測値FVCはPROPELを通して悪化し、OLEの間に安定化した。PROPELの間はalglu/plaで治療し、OLEでcipa/migに変更したERT未経験患者は、全体を通してcipa/migで治療した患者と同様のパターンを示した。新規の安全性シグナルは特定されなかった。データは、最長104週間までのcipa/migによる治療が持続性のある効果に関連し、良好に忍容されたことを実証しており、LOPD患者の治療の長期的利益を裏付けている。

【0392】

実施例15：シパグルコシダーゼアルファ及びアルグルコシダーゼアルファにおけるN-グリカンプロファイル分布の比較

アルグルコシダーゼアルファ及び3つのシパグルコシダーゼアルファ製剤をLC-FLDを用いて分析し、そのN-グリカンプロファイルを主に電荷及び親水性に基づき10個の個別的なクラスに分けて判定した。LC-FLD分析によれば、アルグルコシダーゼアルファと比較してシパグルコシダーゼアルファ（cipalucosidase alfa）ではビス-M6P（クラス10）N-グリカン種のレベルが一貫して明確に高いことが実証された。シパグルコシダーゼアルファとアルグルコシダーゼアルファとを区別する

相対的存在量の他の差は、モノシアル化（クラス 2）、ジシアル化（クラス 4）、及びモノリン酸化（モノー M 6 P、クラス 6）グリカン種について観察された。結果を図 7 5 及び表 2 1 に示す。

【 0 3 9 3 】

本分析に組み入れた、図 7 5 及び表 2 1 に報告する 3 つのシパグルコシダーゼアルファ製剤は、1 1 0 C 1 6 1 0 0 9 a（作業容積 1 0 0 0 L の初回の 1 0 0 0 L バイオリアクターエンジニアリングランで生成された非臨床原薬）、1 1 0 C 1 7 1 0 1 1 a（臨床原薬）、及び 2 S 1 8 0 2（臨床薬物製品）である。

【 0 3 9 4 】

分析は、蛍光検出と組み合わせた超高速液体クロマトグラフィー（U H P L C）システム（L C - F L D）の制御下で親水性相互作用液体クロマトグラフィー（H I L I C）カラムを使用して、アミダーゼ P N G a s e F によってシパグルコシダーゼアルファから放出される蛍光標識 2 - A A（2 - アントラニル酸（2 - a n t h r a n i l l i c a c i d））N - グリカンを分離することにより完了した。これらのクラス（1 ~ 1 0）を表 2 1 に表示する。

【 0 3 9 5 】

【表 2 4】

表 21: LC-FLD 分析に基づいてシパグルコシダーゼアルファ製剤及びアルグルコシダーゼアルファに同定された 2-AA グリカンパーセント存在率の概要。

グリカン クラス	説明	シパグルコシダーゼアルファ			アルグルコシダーゼアルファ
		バッチ 1	バッチ 2	バッチ 3	
1	中性高マンノース型又は脱シアル化複合型	21.7	25.1	24.6	21.9
2	モノシアル化型	17.8	18.1	18.2	25.8
3	モノシアル化又はジシアル化型	0.8	0.7	0.7	3.1
4	ジシアル化型	14.4	11.9	12.0	31.2
5	トリシアル化型	9.5	8.7	8.4	7.8
6	モノリン酸化型	13.8	13.1	13.4	4.2
7	テトラシアル化型	1.4	1.0	1.4	0.6
8	モノリン酸化型 (ハイブリッド)	2.1	1.7	1.9	1.7
9	ビスリン酸化型 (ハイブリッド)	2.8	2.5	2.6	1.6
10	ビスリン酸化型	15.7	17.0	16.8	2.1
	合計	100.0	100.0	100.0	100.0

【 0 3 9 6 】

L C - F L D 分析では、タンパク質を変性させて、還元し、酵素 P N G a s e F で処

理することにより、N-結合型グリカン放出させた。脱グリコシル化したタンパク質をSDS-PAGEにより分析した。放出されたグリカン2-AAで標識し、順相クロマトグラフィーにより分析した。簡潔に言えば、50 µgのATB200を合計150 µL容積の5% SDS及び400 mMジチオスレイトール(DTT)を含有する15 µLの10×変性緩衝溶液と混合し、100℃で10分間加熱して、20℃に冷却した。変性した各ATB200試料に20 µLの10×NP-40及びNEB Glyco Reaction Buffer 2を190 µLの最終反応容積となるように加えた。10 µLのPNGase Fを加えてN-結合型グリカン放出させ、この反応液を37℃で16～18時間インキュベートした。放出されたグリカン10 kDa MWCO限外ろ過遠心装置を使用して精製した。遠心装置に50 µLの脱グリコシル化反応液を加え、14,000 RCFで10分間遠心した。合計150 µLのddH₂Oを50 µLずつ3段階で加え、洗浄段階毎に限外ろ過装置を14,000 RCFで10分間遠心することにより脱グリコシルATB200からグリカン洗い流した。精製したグリカンspeed-vacにより乾燥させて、2-AAで標識した。標識したグリカン95% CAN/5% H₂Oで沈殿させて、室温にて14,000 RCFで10分間遠心することによりペレット化した。ペレットを水中95% CANで洗浄し、再び遠心し、speed vacを使用して乾燥させた。乾燥した標識グリカン100 µLの水中20% CANに溶解させて、クロマトグラフ分離及び分析まで4℃で保管した。標識反応の間、各2 µLのグリコシル化及び脱グリコシルATB200試料を4～12% SDS-PAGEによって分離した。ゲルをインペリアルブルー染色剤を使用して染色し、BioRad ChemiDoc MPイメージングシステムを使用して可視化した。グリカンクラスの割り付けは、先行研究に基づき、確立されたピーク形状及びクロマトグラフの保持時間に従った。グリカンのピーク積分及び定量化は、Chromeleonを使用して実施した。

10

20

30

40

50

【0397】

全体的に見て、2-AA標識N-グリカンのLC-FLDによるN-グリカンプロファイル分析では、シパグルコシダーゼアルファがアルグルコシダーゼアルファと区別される。上記に示すとおり、シパグルコシダーゼアルファの方がM6Pグリカン含有量が高く、構造の差が強調される。詳細には、シパグルコシダーゼアルファの方がビス-M6Pグリカンが高く、これが、CIMPR結合及び筋細胞への取り込みが有意に多いことの原因である。

【0398】

実施例16：シパグルコシダーゼアルファのCIMPR結合及び細胞取り込みにおけるM6Pの役割

シパグルコシダーゼアルファ上のリン酸基を除去すると、CIMPR結合が遮断され、ポンペ病患者に由来する線維芽細胞へのrhGAA取り込みが妨げられるようになったことから、治療的に関連性のある生物学的効果にとってリン酸化したグリカンが重要な意味を持つことが実証された。モノー及びビス-M6P上のリン酸基を紫色酸性ホスファターゼ(PAP)酵素によって除去することにより、脱リン酸化したシパグルコシダーゼアルファを入手した。

【0399】

リン酸エステルモノー及びビス-M6Pの除去は、紫色酸性ホスファターゼ(PAP)酵素によって完了した。PAPはリン酸エステル類及び無水物を加水分解する。酸性条件下では、リン酸エステルモノー及びビス-M6P上のリン酸がPAPによって除去される一方(図76A及び図76Bに電気泳動移動度の増加によって示される)、図76Dに4MU-α-グルコシドの加水分解によって実証されたとおり、シパグルコシダーゼアルファの酵素活性は保持される。シパグルコシダーゼアルファをPAPで18時間処理し、同じ反応条件の、但しPAPを加えないアルグルコシダーゼアルファをモック処理対照として使用した。PAP処理により、シパグルコシダーゼアルファLC-FLDクロマトグラムからビス-M6Pピークが完全に取り除かれ、ほぼ全てのモノー-M6Pピークが取り除かれた。モノリン酸化及びビスリン酸化高マンノース型グリカンからのリン酸の除去によ

って生じた中性の高マンノース型グリカン領域に、追加のピークが明瞭に観察された。

【0400】

図76Cに示すCIMPRオーバーレイアッセイの結果は、強いバンドによって示されるとおり、シパグルコシダーゼアルファが高親和性でCIMPRに結合することを示している一方、PAP処理したグルコシダーゼアルファではバンドは検出不能であり、CIMPRへの結合がないことが指摘される。加えて、アルグルコシダーゼアルファでは、シパグルコシダーゼアルファについて示されるよりもはるかに低い強度のバンドが見られ、CIMPRに対する結合親和性がより低いことが指摘される。アルグルコシダーゼアルファ及び脱リン酸化シパグルコシダーゼアルファのCIMPR結合がモック処理のシパグルコシダーゼアルファと比較して有意に低いことは、シパグルコシダーゼアルファのその治療用の生物学的効果に重要な特徴にとってN-グリカン構造体モノー及びビス-M6Pが決定的に重要であることを明確に実証している。

【0401】

CIMPRオーバーレイアッセイは、ファウエスタンブロットの一変法であり、タンパク質をSDS-PAGE上で分離し、ニトロセルロース膜に転写して、従来のウエスタンブロットにあるような一次抗体の代わりに、精製したCIMPRと共にインキュベートする。次に、rhGAAタンパク質上のM6P含有グリカンへのCIMPRの結合を抗CIMPR抗体によって可視化する。

【0402】

モック処理のシパグルコシダーゼアルファ及びモック処理のアルグルコシダーゼアルファと比較した脱リン酸化シパグルコシダーゼアルファのポンペ病患者線維芽細胞への相対的な細胞取り込みを評価した。図77Aに示されるとおり、20nMのrhGAA濃度での比較を用いることにより、組織内へと通過するシパグルコシダーゼアルファの間質内濃度を模倣した。18時間のインキュベーションによる酵素取り込みの後、細胞を2時間洗浄し、回収し、溶解させた後、次にGAA活性及びウエスタンブロット分析用に処理した。インターナライズされたGAAを4MU- α -グルコシド加水分解によって測定し、細胞内全タンパク質に対する相対でグラフにした。結果は図77Bに見られる。図77Cに示されるとおり、細胞ライセート(3ug)のCIMPR結合をウエスタンブロット分析により分析した。

【0403】

脱リン酸化したシパグルコシダーゼアルファは、細胞に効率的にインターナライズされないことが示された。図77B及び図77Cの4MU- α -グルコシド加水分解及びCIMPR結合に図示されるとおり、モック処理したグルコシダーゼアルファはポンペ病線維芽細胞内にインターナライズされ、従来のアルファグルコシダーゼアルファよりも大きい程度までインターナライズされる。しかしながら、PAP処理したシパグルコシダーゼアルファの細胞取り込みは消失する。これらの結果はM6Pの重要な役割を実証しており、アルファグルコシダーゼアルファと比較してシパグルコシダーゼアルファの細胞取り込みが、モノー及びビス-M6P N-グリカン構造及び量に起因してより良好であることが示唆される。

【0404】

実施例17：臨床開発計画の概要

本臨床的有効性の概要(SCE)に含まれることになるERT歴あり及びERT未経験の両方(試験ATB200-02及びATB200-03)又はERT歴ありのみ(試験ATB200-07)のポンペ病を有する成人対象(18歳以上)を含む3つの臨床試験(試験ATB200-02、ATB200-03、及びATB200-07)があり、詳細は表22に提示される。シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットについての本臨床開発計画には152例の成人対象が登録し、進行中の第1/2相試験ATB200-02では29例の成人対象がシパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットに曝露され、完了済みの第3相試験ATB200-03では123例の成人対象がシパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット(85例の対象)又はアルグルコシダーゼアルファ/プラセボ(

10

20

30

40

50

38例の対象)に曝露された。試験ATB200-03に登録した123例の対象(シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットで治療された85例;アルグルコシダーゼアルファ/プラセボで治療された38例)のうち、合計117例の対象がこの試験を完了し、次に試験ATB200-07に登録した。2例の追加の対象(1107-1681及び2010-1352)は試験ATB200-03を完了しなかったが、試験ATB200-07に登録したため、試験ATB200-07に登録した対象の合計(OLE-ES解析対象集団)は119例になった(91例のERT歴あり及び28例のERT未経験)。

【0405】

【表25】

表 22: 成人対象における臨床試験の概要

試験番号	試験デザイン	試験の目的	対象の数	治療(投薬量, 剤形, 用量, 及び経路)	鍵となる評価項目
ATB200-02 (進行中)	ファースト・イン・ヒューマン, 非盲検, 固定順序漸増用量 第1/2相	<u>ステージ1</u> : 安全性, 忍容性, 及びPKの判定(完了) <u>ステージ2</u> : 安全性, 忍容性, PK, 及びPD(完了) <u>ステージ3</u> (進行中; 2年) 及び <u>ステージ4</u> (進行中): 長期安全性, 忍容性, 有効性, PK, PD, 及び免疫原性	N = 29	<u>ステージ1</u> : 5, 10, 及び 20 mg/kg シバグルコシダーゼアルファ IV の単回漸増用量 <u>ステージ2</u> : 3 用量の 20 mg/kg シバグルコシダーゼアルファ IV + 130 mg ミグルスタット経口カプセル QOW, 続いて 3 用量の 20 mg/kg シバグルコシダーゼアルファ IV + 260 mg ミグルスタット経口カプセル QOW <u>ステージ3</u> 及び <u>4</u> : 20 mg/kg シバグルコシダーゼアルファ IV + 260 mg ミグルスタット経口カプセル QOW	<u>全てのステージ, 全てのコホート</u> : 安全性評価 <u>ステージ1</u> 及び <u>2</u> , <u>コホート1</u> : 血漿シバグルコシダーゼアルファ及びミグルスタットのPK <u>ステージ3</u> 及び <u>4</u> , <u>コホート2</u> : 筋力及びPRO <u>ステージ3</u> 及び <u>4</u> , <u>コホート1, 3</u> , 及び <u>4</u> : 機能評価(運動機能, 筋力, 肺機能) 及び PRO
ATB200-03 (完了)	多施設, 二重盲検, 無作為化, 実薬対照 第3相	有効性及び安全性 <u>主要評価項目</u> : メートル単位で測定した 6MWD (これは 6MWT で歩いた距離である) のベースラインから 52 週目までの変化	N = 123	20 mg/kg シバグルコシダーゼアルファ IV + 195/260 mg ミグルスタット経口カプセル QOW (85 例の対象) 20 mg/kg アルグルコシダーゼアルファ IV + プラセボ経口カプセル QOW (38 例の対象)	主要評価項目: 52 週目における 6MWD 第1の鍵となる副次的評価項目: %対予測値 FVC 他の鍵となる副次的評価項目, 順番に: ・ MMT 下肢 ・ 26 週目における 6MWD ・ PROMIS 身体機能 ・ PROMIS 疲労 ・ GSGC

【0406】

【表 2 6】

表 22: 成人対象における臨床試験の概要 (続き)

試験番号	試験デザイン	試験の目的	対象の数	治療 (投薬量, 剤形, 用量, 及び経路)	鍵となる評価項目
ATB200-07 (進行中)	多施設, 非盲検, 試験 ATB200-03 第 3 相の延長 試験	安全性及び有効性の判定	N = 119 ^a	20 mg/kg シパグルコシダーゼアルファ IV + 195/260 mg ミグルスタット経口カプセル QOW	長期安全性, 有効性, PD, PK, PRO

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; 6MWT = 6 分間歩行テスト; GSGC = 歩行, 階段, ガワーズの動き方, 及び椅子テスト; IV = 静脈内(に); LOPD = 遅発型ボンペ病; MMT = 徒手筋力テスト; N = 対象の数; PD = 薬力学; PK = 薬物動態; PRO = 患者報告アウトカム; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; QOW = 隔週に 1 回

^a 2 例の対象が試験 ATB200-03 を中止し, 試験 ATB200-07 に登録した。試験 ATB200-07 には合計 119 例の対象が登録し, 118 例が投与を受けた。

注記: 試験 ATB200-03 及び ATB200-07 では, 50 kg 未満の対象のミグルスタットの用量設定は 195 mg に調整する。

10

20

【0 4 0 7】

第 1 / 2 相試験 A T B 2 0 0 - 0 2

上記に実施例 8 及び 1 1 に関連して記載されるとおり、試験 A T B 2 0 0 - 0 2 は、ボンペ病を有する成人対象における単独での及び経口ミグルスタットと共投与したときの I V シパグルコシダーゼアルファの安全性、忍容性、P K、P D、有効性、及び免疫原性を判定する進行中の非盲検固定順序単回及び複数回漸増用量ファースト・イン・ヒューマン試験である。本試験デザインには 4 つのステージ及び 4 つのコホートが含まれ、ステージ 1 及び 2 はコホート 1 のみを含み、ステージ 3 及び 4 は 4 つのコホート全てを含む（図 7 9）。本 S C E に要約するシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの有効性に関するデータは、ステージ 3 及び 4 から入手された。

30

【0 4 0 8】

本試験の 4 つのコホートは、以下のとおりである：

- ・コホート 1：E R T 歴あり（2～6 年）の歩行可能対象（1 1 例の対象）
- ・コホート 2：E R T 歴あり（2 年以上）の歩行不能対象（6 例の対象）
- ・コホート 3：E R T 未経験の歩行可能対象（6 例の対象）
- ・コホート 4：E R T 歴あり（7 年以上）の歩行可能対象（6 例の対象）

【0 4 0 9】

対象には、表 2 2 の治療割り付けに従い、シパグルコシダーゼアルファを単剤として投与するか、又はシパグルコシダーゼアルファをミグルスタットと共投与した。

40

【0 4 1 0】

50

【表 2 7】

表 22: ステージ 1, 2, 3, 及び 4 の治療割付け – 試験 ATB200-02

コホート	ステージ 1 (6 週間)			ステージ 2 (12 週間)	
	期間 1 単 回用量	期間 2 単 回用量	期間 3 単 回用量	期間 4 3 回の複数回用量 共投与	期間 5 3 回の複数回用量 共投与
コホート 1 (n = 11)	5 mg/kg ATB200	10 mg/kg ATB200	20 mg/kg ATB200	20 mg/kg ATB200 + 130 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
コホート 2 (n = 6)	NA				
コホート 3 (n = 6)	NA				
コホート 4 (n = 6)	NA				

10

コホート	ステージ 3 (2 年)	ステージ 4 (承認まで)
	複数回用量, 24 ヶ月, 延長 共投与	複数回用量, 長期, 延長 共投与
コホート 1 (n = 11)	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
コホート 2 (n = 6)	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
コホート 3 (n = 6)	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
コホート 4 (n = 6)	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221

20

略語: AT2221 = ミグルスタット; ATB200 = シパグルコシダーゼアルファ; NA = 該当なし; n = 対象の数; SSC = 安全性運営委員会

注記: 2 例のセンチネル対象のうち少なくとも 1 例が, 期間 5, ステージ 2 の用量投与を完了することになり, コホート 2 及び 3 のいずれの新規登録対象も, SSC により安全性データが精査された後に投与を受けることができる。コホート 2 及び 3 の最初の 2 例の対象はまた, そのそれぞれのコホートのセンチネル対象の役割も果たすことになる。

30

40

【0 4 1 1】

第 1 / 2 相試験 A T B 2 0 0 - 0 2 の主要目的は、単独での及び経口ミグルスタットと共投与したときのシパグルコシダーゼアルファの安全性、忍容性、P K、P D、及び有効性を判定することであった。

【0 4 1 2】

ピボタル第 3 相試験 A T B 2 0 0 - 0 3 の用量選択は、試験 A T B 2 0 0 - 0 2 からの P K、P D / バイオマーカー、有効性、及び安全性データに基づいた。シパグルコシダーゼアルファの P K は試験 A T B 2 0 0 - 0 2 のステージ 1 及び 2 で十分に特徴付けられており、そこでは全体的なシパグルコシダーゼアルファ曝露量の増加及びミグルスタットを

50

加えたときの曝露量の更なる増加が示された。ミグルスタットがあるときのシパグルコシダーゼアルファ血漿曝露量のこの増加は、非臨床試験からのデータと一致し、ここでは曝露量の増加が、グリコーゲンの減少幅が徐々に大きくなること、及び筋力が増加することに関連した。

【0413】

試験ATB200-02は、ステージ1及び2において観察された曝露量の増加が、ステージ3及び4でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットによる治療後に広範囲にわたる評価項目の臨床的に有意な改善につながったことを示すステージ3及び4からの裏付けとなる有効性データを提供する。こうした有効性の改善は、データが利用可能な48ヵ月まで観察され、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの長期有効性を裏付けている。

10

【0414】

第3相試験ATB200-03

ピボタル第3相試験ATB200-03は完了している。試験ATB200-03は、過去にアルグルコシダーゼアルファの投与を受けたことがあるか（即ち、ERT歴あり）、又はERTの投与を一度も受けたことがない（即ち、ERT未経験）、LOPDを患う成人対象におけるアルグルコシダーゼアルファ／プラセボ（既承認の療法）と比較したシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの有効性及び安全性を判定する世界規模の二重盲検無作為化多施設対照試験であった。Myozyme（アルグルコシダーゼアルファ）は、第三者の販売業者経由でSanofi Genzymeから直接調達した。科学的評価はAmicusによってSanofi Genzymeからの文書に則って実施された。結果は、米国製品（Lumizyme）及び非米国製品（Myozyme）が同等であることを実証した。対象は、隔週で52週間にわたってシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット又はアルグルコシダーゼアルファ／プラセボの投与を受けるように2：1の比で無作為に割り付けられた（図80）。

20

【0415】

試験ATB200-03の主要評価項目は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット共投与が6MWTによって測定されるとおりの運動機能に及ぼす有効性を評価することであった。第1の鍵となる副次的評価項目は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット共投与が座位%対予測値FVCによって測定されるとおりの肺機能に及ぼす有効性を評価することであった。追加の鍵となる副次的評価項目には、MMT下肢スコア、26週目における6MWD、PROMIS（登録商標）身体機能短縮版20aの総スコア、PROMIS疲労短縮版8aの総スコア、及びGSGC総スコアが含まれた。他の副次的評価項目としては、運動機能、肺機能、筋力、及びPROの追加の評価が挙げられた。筋損傷（CK）及び疾患基質（Hex4）のバイオマーカーもまた評価した。

30

【0416】

第3相試験ATB200-07

試験ATB200-07は、試験ATB200-03を完了したLOPDを患う成人対象におけるシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの長期安全性及び有効性を評価する進行中の非盲検延長（OLE）試験である。試験ATB200-03においてアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療した対象は、試験ATB200-07でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更された。試験ATB200-03からの試験用量及びスケジュールが維持される。

40

【0417】

試験結果の概要

進行中の第1／2相非盲検試験ATB200-02、完了しているピボタル第3相試験ATB200-03、及び第3相長期延長試験ATB200-07の結果を本節に要約する。これらの試験からのデータは、個別に、及び統合データとして提示される。

【0418】

50

実施例 18：試験 A T B 2 0 0 - 0 2

試験 A T B 2 0 0 - 0 2 は第 1 / 2 相試験であり、シパグルコシダーゼアルファ / ミグルスタットの有効性は、主に本試験のステージ 3 及び 4 からの結果に基づく。

【 0 4 1 9 】

2 0 2 1 年 1 2 月時点で、2 9 例の対象がシパグルコシダーゼアルファ / ミグルスタットを投与され、3 例の対象は早期に中止し、2 6 例の対象が現在、ステージ 4 を進行中である。3 例 (1 0 . 3 %) の対象は、ステージ 3 の最中に試験を中止した。曝露期間の平均値 (標準偏差 [S D]) は、4 8 . 4 カ月 (1 8 . 0 4 カ月) であった。

【 0 4 2 0 】

試験 A T B 2 0 0 - 0 2 では、ベースライン特性に基づけば、全ての E R T 歴あり対象及び E R T 未経験の対象にポンペ病の重大な影響が認められた。コホート 1 及び 4 については (1 6 例の E R T 歴のある歩行可能対象) 、ベースライン時の % 対予測値 6 M W D の平均値 (S D) は 6 0 . 2 % (1 6 . 2 0 %) であった。コホート 3 については (6 例の E R T 未経験歩行可能対象) 、ベースライン時の % 対予測値 6 M W D の平均値 (S D) は 6 7 . 8 % (1 2 . 6 1 %) であった。

【 0 4 2 1 】

E R T 歴のある対象の試験登録前の E R T 治療期間は 2 年超であり、全体で見た用量中央値は 2 0 m g / k g であった。E R T 治療期間平均値 (S D) は、コホート 1 における 5 . 1 年 (1 . 2 7 年) からコホート 4 における 1 0 . 6 年 (2 . 0 6 年) にまで及ぶ範囲であった。

【 0 4 2 2 】

以下で参照する試験 A T B 2 0 0 - 0 2 の結果は、2 0 2 1 年 1 2 月 1 3 日のデータカットオフに基づき、この時点でコホート 4 の対象を除く全ての対象が少なくとも 4 8 カ月間のフォローアップを完了していた (又は中止していた) 。長期有効性を裏付ける 4 8 カ月までのデータをここに提示し、以下の統合分析に更に組み入れる。運動機能、肺機能、及び筋力など、ポンペ病の主要な臨床ドメインを判定する試験 A T B 2 0 0 - 0 2 からのデータは、試験 A T B 2 0 0 - 0 3 で得られた結果を裏付けている。

【 0 4 2 3 】**運動機能**

試験 A T B 2 0 0 - 0 2 では、全ての歩行可能対象 (即ち、コホート 1、3、及び 4) で運動機能を判定した (表 2 3、図 4 6 A ~ 図 4 6 D) 。ステージ 3 及びステージ 4 における 2 0 m g / k g I V 注入シパグルコシダーゼアルファと 2 6 0 m g ミグルスタットとの共投与による 4 8 カ月間の治療後、E R T 歴のある対象 (コホート 1 及び 4) 、E R T 未経験の対象 (コホート 3) 、及び全体 (コホート 1、3、及び 4) で、6 M W T によって測定されるとおりの運動機能に臨床的に有意な改善が観察された (表 2 3) 。初期の改善は 1 ~ 2 年で観察され、それが最長 4 8 カ月目までベースラインを上回って維持された。

【 0 4 2 4 】

E R T 歴あり及び E R T 未経験の両方のコホートとも、% 対予測値 6 M W D のベースラインからの持続性のある平均改善を最長 4 8 カ月まで示し (図 4 6 C 及び図 4 6 D ; 表 2 6 B) 、E R T 歴のある患者の 8 8 . 9 % 及び E R T 未経験患者の 1 0 0 % に、4 8 カ月目に % 対予測値 6 M W D 平均値のベースラインからの改善が見られた。1 2、2 4、3 6、及び 4 8 カ月間のフォローアップ後、それぞれ、1 3 / 1 6 例、9 / 1 3 例、6 / 1 2 例及び 6 / 9 例の E R T 歴のある患者でメートル単位の 6 M W D 平均値が数値上ベースラインから改善した。1 2、2 4、3 6 及び 4 8 カ月間のフォローアップ後、それぞれ、6 / 6 例、6 / 6 例、4 / 5 例及び 4 / 4 例の E R T 未経験患者でメートル単位の 6 M W D 平均値が数値上ベースラインから改善した。

【 0 4 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表23: ベースラインから48ヵ月目までの6-MWD (メートル)の概要 – ステージ3及びステージ4 (有効性解析対象集団) – 試験ATB200-02

来院/統計量	コホート 1 + コホート 4 (N = 16)	コホート 3 (N = 6)	コホート 1 + コホート 3 + コホート 4 (N = 22)
ベースライン			
n	16	6	22
平均値 (SD)	393.5 (119.66)	396.0 (75.20)	394.2 (107.59)
平均値の 95% CI	329.7, 457.2	317.1, 474.9	346.5, 441.9
中央値 (Q1, Q3)	394.5 (330.0, 491.5)	395.2 (378.3, 460.0)	395.2 (332.0, 480.0)
最小値, 最大値	104, 544	267, 480	104, 544
ベースラインから 12 ヶ月目までの変化			
n	16	6	22
平均値 (SD)	33.5 (49.62)	57.0 (29.96)	39.9 (45.69)
平均値の 95% CI	7.0, 59.9	25.6, 88.5	19.6, 60.1
中央値 (Q1, Q3)	20.6 (8.3, 51.9)	55.6 (30.8, 78.9)	27.4 (12.0, 77.8)
最小値, 最大値	-44, 135	27, 95	-44, 135
ベースラインから 24 ヶ月目までの変化			
n	13	6	19
平均値 (SD)	25.2 (63.30)	54.4 (36.18)	34.4 (56.82)
平均値の 95% CI	-13.0, 63.5	16.4, 92.4	7.1, 61.8
中央値 (Q1, Q3)	18.5 (-7.0, 58.0)	49.0 (22.6, 78.2)	22.6 (5.2, 78.2)
最小値, 最大値	-98, 135	21, 107	-98, 135
ベースラインから 36 ヶ月目までの変化			
n	12	5	17
平均値 (SD)	9.8 (85.98)	43.5 (45.19)	19.7 (76.44)
平均値の 95% CI	-44.8, 64.5	-12.6, 99.6	-19.6, 59.0
中央値 (Q1, Q3)	11.6 (-13.7, 51.5)	59.0 (20.5, 80.0)	24.2 (-12.0, 59.0)
最小値, 最大値	-204, 131	-24, 82	-204, 131

【 0 4 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

表 23: ベースラインから 48 ヶ月目までの 6-MWD (メートル)の概要 – ステージ 3 及びステージ 4 (有効性解析対象集団) – 試験 ATB200-02 (続き)

来院/統計量	コホート 1 + コホート 4 (N = 16)	コホート 3 (N = 6)	コホート 1 + コホート 3 + コホート 4 (N = 22)
ベースラインから 48 ヶ月目までの変化			
n	9	4	13
平均値 (SD)	20.7 (101.84)	52.2 (46.59)	30.4 (87.67)
平均値の 95% CI	-57.6, 99.0	-21.9, 126.3	-22.6, 83.4
中央値 (Q1, Q3)	27.0 (-3.3, 83.7)	40.5 (16.3, 88.0)	27.0 (13.7, 83.7)
最小値, 最大値	-215, 138	14, 114	-215, 138

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; CI = 信頼区間; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 登録した対象の総数; n = 対象のサブセット; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差

注記: 6 分間歩行距離(6MWD)は、6 分間歩行テストで歩いたメートル単位の距離である。これは歩行可能な対象のみが実施した。

【0 4 2 7】

20 mg / kg IV 注入シパグルコシダーゼアルファと 260 mg ミグルスタットとの共投与（即ち、ステージ 2 期間 5、ステージ 3、及びステージ 4）により、ERT 歴あり及び ERT 未経験歩行可能対象において、10 MWT、GSGC、及び TUG を含めた運動機能の他の評価基準もまた改善された。初期の改善は 1～2 年で観察され、それが最長 48 ヶ月目までベースラインを上回って維持された。

【0 4 2 8】

肺機能

ステージ 3 及びステージ 4 における 48 ヶ月間の治療後、20 mg / kg IV 注入シパグルコシダーゼアルファと 260 mg ミグルスタットとの共投与（即ち、ステージ 2 期間 5、ステージ 3、及びステージ 4）により、ERT 歴のある対象（コホート 1 及び 4）、ERT 未経験の対象（コホート 3）、及び全体（コホート 1、3、及び 4）について % 対予測値 FVC は安定したか、又は改善した（表 2 4、図 4 7 A～図 4 7 B）。値は 48 ヶ月目の時点でベースライン以上に維持された。コホート 2（歩行不能対象）について、データが利用可能な 2 例の対象で座位 % 対予測値 FVC は 36 ヶ月まで安定していた。

【0 4 2 9】

% 対予測値座位 FVC の平均 CFB L は、ERT 歴のあるコホートにおいて概して最長 48 ヶ月までのフォローアップの間安定しており（CFB L ± 3 % ポイント）（図 4 7 A、表 2 6 B）、48 ヶ月目の時点で ERT 歴あり患者の 66.7 % 及び ERT 未経験患者の 75 % に改善（CFB L > 3 % ポイント）があった。12、24、36 及び 48 ヶ月間のフォローアップ後、それぞれ、9 / 16 例、11 / 13 例、8 / 10 例及び 4 / 6 例の ERT 歴のある患者で % 対予測値座位 FVC はベースラインから改善したか（> 3 % ポイント）、又は安定したままであった（± 3 % ポイント）。これは、ERT 歴のある患者において 12、24、36、及び 48 ヶ月間のフォローアップ時点で同様に数値上ベースラインから改善した最大呼気圧（MEP）の結果により更に裏付けられる（表 2 6 B）。

【0 4 3 0】

ERT 未経験コホートでは、% 対予測値座位 FVC の平均 CFB L は 3 ヶ月で改善し、次にフォローアップの最長 48 ヶ月まで概して安定したままであった（図 4 7 B、表 2 6 B）が、但し、1 例の患者には 21 ヶ月目に % 対予測値座位 FVC の大幅な下落が見られ

、これは24ヵ月目における次の来院時に以前のレベルに戻った。％対予測値座位FVC平均値の改善は、48ヵ月のフォローアップの間、ERT歴のあるコホートと比較してERT未経験コホートで一層顕著であった（図47B、表26B）。12、24、36及び48ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、5／6例、6／6例、5／5例及び4／4例のERT未経験患者において、％対予測値座位FVCはベースラインから改善したか（＞3％ポイント）、又は安定したままであった（±3％ポイント）。パーセント対予測値座位FVCデータは、％対予測値最大吸気圧（MIP）及びMEPを含め、他の肺の評価基準の同様のアウトカムによって裏付けられた。MIPは、ERT未経験患者において12、24、36及び48ヵ月のフォローアップ時点で数値上改善した（表26B）。

【0431】

歩行不能のERT歴のあるコホート2については、利用可能な長期有効性データが限られている。36ヵ月間のフォローアップ後に2例ERT歴のある歩行不能患者、及び48ヵ月間のフォローアップ時点で1例の患者について、パーセント対予測値座位FVCデータを利用可能であった。36ヵ月間のフォローアップ後、ベースラインと比較して1例の患者は改善し、他方の患者は悪化した。48ヵ月間のフォローアップ後のデータが利用可能な患者は、ベースラインと比較して概して安定していた（表26B）。

【0432】

【表30】

表 24: ベースラインから48ヵ月目までの座位％対予測値FVCの概要 – ステージ3 及び ステージ4 (歩行可能対象; 有効性解析対象集団) – 試験 ATB200-02

来院/統計量	コホート1 + コホート4 (N = 16)	コホート3 (N = 6)	コホート1 + コホート3 + コホート4 (N = 22)
ベースライン			
n	16	6	22
平均値 (SD)	57.4 (17.42)	57.2 (20.84)	57.3 (17.89)
平均値の95% CI	48.1, 66.7	35.3, 79.0	49.4, 65.3
中央値 (Q1, Q3)	56.0 (46.0, 70.0)	59.0 (38.0, 77.0)	56.0 (45.0, 70.0)
最小値, 最大値	31, 88	31, 79	31, 88
ベースラインから12ヵ月目までの変化			
n	16	6	22

【0433】

【表 3 1】

来院/統計量	コホート 1 + コホート 4 (N = 16)	コホート 3 (N = 6)	コホート 1 + コホート 3 + コホート 4 (N = 22)
平均値 (SD)	-1.2 (5.95)	3.2 (8.42)	0.0 (6.79)
平均値の 95% CI	-4.4, 2.0	-5.7, 12.0	-3.0, 3.0
中央値 (Q1, Q3)	-1.0 (-5.5, 4.0)	4.5 (-4.0, 11.0)	-0.5 (-5.0, 5.0)
最小値, 最大値	-12, 8	-9, 12	-12, 12
ベースラインから 24 ヶ月目までの変化			
n	13	6	19
平均値 (SD)	1.0 (7.96)	4.7 (5.09)	2.2 (7.24)
平均値の 95% CI	-3.8, 5.8	-0.7, 10.0	-1.3, 5.6
中央値 (Q1, Q3)	1.0 (-2.0, 6.0)	4.0 (0.0, 9.0)	2.0 (-2.0, 6.0)
最小値, 最大値	-14, 15	-1, 12	-14, 15
ベースラインから 36 ヶ月目までの変化			
n	10	5	15
平均値 (SD)	-0.3 (6.68)	6.2 (3.35)	1.9 (6.48)
平均値の 95% CI	-5.1, 4.5	2.0, 10.4	-1.7, 5.5
中央値 (Q1, Q3)	-1.5 (-3.0, 2.0)	5.0 (4.0, 6.0)	2.0 (-3.0, 6.0)
最小値, 最大値	-11, 13	4, 12	-11, 13
ベースラインから 48 ヶ月目までの変化			
n	6	4	10
平均値 (SD)	1.0 (6.42)	8.3 (4.50)	3.9 (6.61)
平均値の 95% CI	-5.7, 7.7	1.1, 15.4	-0.8, 8.6
中央値 (Q1, Q3)	3.5 (-7.0, 5.0)	9.5 (5.0, 11.5)	4.5 (2.0, 8.0)
最小値, 最大値	-7, 8	2, 12	-7, 12

略語: CI = 信頼区間; FVC = 努力肺活量; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 登録した対象の総数; n = 対象のサブセット; PFT = 肺機能検査; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差

注記: PFT は、全ての歩行可能対象及び侵襲的換気補助のない歩行不能対象について、ベースライン時、ステージ 3 では 3 ヶ月毎、及びステージ 4 では 6 ヶ月毎に要約することとした。値が高いほど、肺活量の改善を指示している。

【0 4 3 4】

筋力

ステージ 3 及びステージ 4 における 48 ヶ月間の治療後、20 mg / kg IV 注入シパグルコシダーゼアルファと 260 mg ミグルスタットとの共投与（即ち、ステージ 2 期間 5、ステージ 3、及びステージ 4）により、MMT 及び QMT によって測定されたとおりの、歩行可能な ERT 歴のある対象（コホート 1 及び 4）及び ERT 未経験の対象（コホート 3）の下肢及び上肢並びに近位筋群の筋力は安定するか、又は改善した。歩行不能対象（コホート 2；上肢のみ）では、安定しているという結果が観察された。下肢 MMT の結果を表 2 5 並びに図 4 8 A 及び図 4 8 B に示す。

【 0 4 3 5 】

ベースライン時の E R T 治療状態とは無関係に、M M T 下肢スコアに基づけば、歩行可能患者には初期に筋力の早期改善が見られ、これは最長 4 8 ヶ月までのフォローアップの間、維持された（図 4 8 A 及び図 4 8 B、表 2 6 B）。1 2、2 4、3 6 及び 4 8 ヶ月間のフォローアップ後、それぞれ、1 4 / 1 5 例、1 1 / 1 3 例、1 0 / 1 0 例及び 8 / 8 例の E R T 歴のある患者及び 4 / 5 例、4 / 5 例、4 / 4 例及び 3 / 4 例の E R T 未経験患者で M M T 下肢スコアは数値上ベースラインから改善した。

【 0 4 3 6 】

【表 3 2】

表 25: ベースラインから 48 ヶ月目までの MMT 下肢スコアの概要 – ステージ 3 及びステージ 4 (歩行可能対象; 有効性解析対象集団) – 試験 ATB200-02

来院/統計量	コホート 1 + コホート 4 (N = 16)	コホート 3 (N = 6)	コホート 1 + コホート 3 + コホート 4 (N = 22)
ベースライン			
n	15	5	20
平均値 (SD)	30.0 (3.44)	29.0 (1.73)	29.8 (3.09)
平均値の 95% CI	28.1, 31.9	26.8, 31.2	28.3, 31.2
中央値 (Q1, Q3)	30.0 (28.0, 32.0)	30.0 (29.0, 30.0)	30.0 (28.5, 32.0)
最小値, 最大値	21, 34	26, 30	21, 34
ベースラインから 12 ヶ月目までの変化			
n	15	5	20
平均値 (SD)	3.1 (2.34)	2.8 (4.97)	3.0 (3.04)
平均値の 95% CI	1.8, 4.4	-3.4, 9.0	1.6, 4.4
中央値 (Q1, Q3)	2.0 (2.0, 5.0)	4.0 (0.0, 5.0)	3.0 (2.0, 5.0)
最小値, 最大値	-2, 6	-4, 9	-4, 9
ベースラインから 24 ヶ月目までの変化			
n	13	5	18
平均値 (SD)	2.1 (2.18)	3.0 (3.94)	2.3 (2.68)
平均値の 95% CI	0.8, 3.4	-1.9, 7.9	1.0, 3.7
中央値 (Q1, Q3)	2.0 (1.0, 4.0)	3.0 (2.0, 3.0)	2.0 (1.0, 4.0)
最小値, 最大値	-2, 6	-2, 9	-2, 9

【 0 4 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

来院/統計量	コホート 1 + コホート 4 (N = 16)	コホート 3 (N = 6)	コホート 1 + コホート 3 + コホート 4 (N = 22)
ベースラインから 36 ヶ月目までの変化			
n	10	4	14
平均値 (SD)	2.5 (3.69)	3.3 (2.75)	2.7 (3.36)
平均値の 95% CI	-0.1, 5.1	-1.1, 7.6	0.8, 4.7
中央値 (Q1, Q3)	1.5 (0.0, 4.0)	3.5 (1.0, 5.5)	2.0 (0.0, 4.0)
最小値, 最大値	0, 12	0, 6	0, 12
ベースラインから 48 ヶ月目までの変化			
n	8	4	12
平均値 (SD)	3.5 (2.51)	1.0 (3.83)	2.7 (3.08)
平均値の 95% CI	1.4, 5.6	-5.1, 7.1	0.7, 4.6
中央値 (Q1, Q3)	3.0 (2.0, 5.0)	2.0 (-2.0, 4.0)	3.0 (1.0, 4.0)
最小値, 最大値	0, 8	-4, 4	-4, 8

略語: CI = 信頼区間; FVC = 努力肺活量; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 登録した対象の総数; n = 対象のサブセット; PFT = 肺機能検査; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差

注記: MMT は、全ての対象について、ベースライン時、ステージ 3 では 3 ヶ月毎、及びステージ 4 では 6 ヶ月毎に要約することとした。値が高いほど、筋機能への疾患の影響が小さいことを指示している。

【0 4 3 8】

48 ヶ月間の治療を通して観察された 6 MWD 及び FVC の有利な知見は、筋力、運動機能、及び呼吸機能についての幾つかの他の副次的評価項目に関する有利な方向性のある傾向によって増強される。これらの知見は PRO 結果 (FSS、R-PAct、RHS、及び SGI C) 並びに PGIC 結果によって更に裏付けられ、これらの結果は、対象の知覚疲労、日常生活動作の実施能力、及び身体的ウェルビーイング全般の意味のある改善を実証したもので、この治療の全体的利益を裏付けている。

【0 4 3 9】

PRO は、運動機能、筋力及び肺機能検査について観察される改善を裏付けた。ベースライン時、全ての患者が疲労の影響を大きく受けていたが、これは有利な平均 CFB L FSS によって示されるとおり、48 ヶ月間のフォローアップ後に改善した。48 ヶ月間のフォローアップ後、全ての歩行可能患者が、ベースラインスコアと比較して安定した R-PAct スコア及び RHS を報告した (表 2 6 B)。48 ヶ月間のフォローアップ後に、全コホートでほとんどの患者が身体的ウェルビーイング全般の SGI C アウトカムが改善した (表 2 6 C)。PGIC の結果からは、全てのコホートについて 48 ヶ月間のフォローアップ後の改善又は安定化が指摘され、他の有効性アウトカムの結果が裏付けられた (表 2 6 C)。

【0 4 4 0】

PRO 結果は、2 例の ERT 歴のある歩行不能患者について最長 48 ヶ月間のフォローアップまで利用可能であり、ベースラインと比較した FSS スコアの改善及び RHS スコアの安定を実証している。R-PAct スコアについてもまた、2 例の ERT 歴のある歩

行不能患者において最長４８ヵ月間のフォローアップまでベースラインからの平均改善が示されたことから、日常動作の実施能力及び社会的状況への参加能力の改善が指摘される（表２６Ｂ）。１例の患者は変化なしとの報告であり、１例はＳＧＩＣ身体的ウェルビーイング全般のベースラインからの改善を報告した。２例のＥＲＴ歴のある歩行不能患者についてのＰＧＩＣの結果は、１例の患者が変化なしを示し、他方が悪化を示した（表２６Ｃ）。

【０４４１】

薬力学的アウトカム

４８ヵ月のフォローアップの間、シパグルコシダーゼアルファ＋ミグルスタットは、ＥＲＴ歴あり及びＥＲＴ未経験の両方の歩行可能コホートにおいて血漿ＣＫのベースラインからの平均減少と関連性があった（図４９Ｂ、表２６Ｂ）。１２、２４、３６、及び４８ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、１３／１５例、１４／１５例、９／１１例及び８／９例のＥＲＴ歴のある患者及び６／６例、６／６例、５／５例及び４／５例のＥＲＴ未経験患者で血漿ＣＫレベルは数値上ベースラインから低下した。ベースライン時及び４８ヵ月目の利用可能なＣＫデータを有した患者の中でも、９例中６例（６６．７％）のＥＲＴ歴のある患者はベースライン時に異常なＣＫレベルを有し、そのうち２例（３３．３％）は４８ヵ月目に正常なＣＫレベルを有した；５例中２例（４０．０％）のＥＲＴ未経験患者はベースライン時に異常なＣＫレベルを有し、４８ヵ月目にも異常なままであった。尿中Hex 4でも同様の傾向が観察され、１２、２４、３６、及び４８ヵ月間のフォローアップ後、それぞれ、１６／１６例、１１／１４例、１１／１２例及び６／９例のＥＲＴ歴のある患者及び５／６例、５／６例、４／５例及び４／５例のＥＲＴ未経験患者で数値上、これがベースラインから低下した（図４９Ａ、表２６Ｂ）。ベースライン時及び月の利用可能なHex 4データを有した患者の中でも、９例中５例（５５．６％）のＥＲＴ歴のある患者はベースライン時に異常なHex 4レベルを有し、そのうち４例（８０．０％）は４８ヵ月目に正常なHex 4レベルを有した；５例中４例（８０．０％）のＥＲＴ未経験歩行可能患者はベースライン時に異常なHex 4測定値を有し、そのうち１例（２５．０％）は４８ヵ月目に正常なHex 4レベルに戻った。

【０４４２】

ＥＲＴ歴のある歩行不能患者は、血漿ＣＫレベルのベースラインからの持続性のある減少を示した：それぞれ、１２、２４、３６、及び４８ヵ月において、２０．８％（ $n=5$ ）、２５．３％（ $n=5$ ）、２７．１％（ $n=3$ ）及び２３．７％（ $n=2$ ）。加えて、尿中Hex 4レベルでも、フォローアップ期間にわたるベースラインからの一貫した低下が見られた。１２、２４、３６及び４８ヵ月後、Hex 4レベルは、それぞれ、１５．６％（ $n=5$ ）、３４．１％（ $n=5$ ）、３６．５％（ $n=4$ ）及び９．４％（ $n=2$ ）だけベースラインから低下した（表２６Ｂ）。

【０４４３】

薬物動態アウトカム

コホート１（ＥＲＴ歴あり）及びコホート３（ＥＲＴ未経験）についてのみ、血漿ＧＡＡタンパク質及びミグルスタット濃度用の採血を行った。患者に過度の負荷がかかるのを防ぐため、歩行不能患者（コホート２）についてＰＫ用の採血は実施せず、コホート４についても、コホート１と類似しているため実施しなかった。シグネチャペプチドＴ０９によって測定される血漿総ＧＡＡタンパク質は、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ及び２０ｍｇ／ｋｇシパグルコシダーゼアルファの単回漸増用量投与後、用量依存的に増加した。概して、シグネチャペプチドＴ０９濃度がピークに達するまでの時間（ t_{max} ）の中央値は、全ての治療で同様であり、約４時間のシパグルコシダーゼ注入期間と一致していた。曝露量（ C_{max} 及び血漿中薬物濃度－時間曲線下面積〔ＡＵＣ〕）は用量依存的に増加した。血漿総ＧＡＡタンパク質曝露量は、コホート１とコホート３との歩行可能患者間で同様であった。血漿ミグルスタット曝露量は、コホート１及びコホート３歩行可能患者で用量依存的に増加した。コホート１の対象における４８ヵ月間のまばらなＰＫ試料採取によれば、曝露量が試験初期（ステージ２）の曝露量と同様であることが指摘され、シパグ

ルコシダーゼアルファ曝露量に対する免疫原性の影響がないことが確認された。

【0444】

シバグルコシダーゼアルファ注入開始の1時間前にミグルスタットを投与したところ、AUCが20mg/kgシバグルコシダーゼアルファ単独よりも大きくなった。分布相半減期は、ミグルスタット共投与後に著しく高くなった。ミグルスタットは、循環から急速に除去された。

【0445】

ポンペ病の重要なドメインの有効性データからは、20mg/kg IV注入シバグルコシダーゼアルファと260mgミグルスタットとの共投与により、運動機能、PFT、及び筋力の臨床的に有意な改善が生じたことが示された。歩行可能対象の改善は、様々な有効性ドメインで実証され、表26Aに提示するエビデンスは、概して（データが利用可能であった）48ヵ月までの改善の維持を裏付けている。

【0446】

【表34】

表26A: 歩行可能対象における有効性評価の概要 – 24及び48ヵ月目のステージ3及びステージ4におけるベースラインからの変化 – 試験 ATB200-02

臨床反応評価 (選択の薬力学 及び有効性)	ベースライン並びに24及び48ヵ月時点でのベースラインからの変化平均値 (SD)								
	ERT 歴あり コホート1 + コホート4 (N = 16) ^a			ERT 未経験 コホート3 (N = 6) ^a			全体 コホート1 + コホート3 + コホート4 (n = 22) ^a		
	BSL	24-mo CFB	48-mo CFB	BSL	24-mo CFB	48-mo CFB	BSL	24-mo CFB	48-mo CFB
6MWD (m)	393.5 (119.66) (n=16)	25.2 (63.30) (n=13)	20.7 (101.84) (n=9)	396.0 (75.20) (n=6)	54.4 (36.18) (n=6)	52.2 (46.59) (n=4)	394.2 (107.59) (n=22)	34.4 (56.82) (n=19)	30.4 (87.67) (n=13)
座位 FVC (%対予測値)	57.4 (17.42) (n=16)	1.0 (7.96) (n=13)	1.0 (6.42) (n=6)	57.2 (20.84) (n=6)	4.7 (5.09) (n=6)	8.3 (4.50) (n=4)	57.3 (17.89) (n=22)	2.2 (7.24) (n=19)	3.9 (6.61) (n=10)
MMT (総スコア)	65.1 (6.46) (n=15)	2.5 (3.45) (n=13)	4.0 (3.70) (n=8)	67.2 (3.70) (n=5)	2.0 (5.70) (n=5)	-1.3 (4.99) (n=4)	65.6 (5.88) (n=20)	2.4 (4.02) (n=18)	2.3 (4.71) (n=12)
GSGC	14.3 (5.22) (n=16)	-1.6 (5.20) (n=14)	-1.0 (6.02) (n=9)	12.8 (3.54) (n=6)	-1.7 (2.07) (n=6)	-2.4 (2.70) (n=5)	13.9 (4.79) (n=22)	-1.7 (4.43) (n=20)	-1.5 (5.00) (n=14)

略語: 6MWD = 6分間歩行距離; BSL = ベースライン; CFB = ベースラインからの変化; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量; GSGC = 歩行、階段、ガワーズの動き方、及び椅子テスト; MMT = 徒手筋力テスト; mo = ヲ月; N = 対象の数

注記: GSGCについて、負の数は改善を指示している。

^a ベースライン時のn数。ベースライン時のn数に違いがある場合、括弧内に指示される。

【0447】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

表 26B: 歩行可能例及び歩行不能例についての臨床アウトカムの概要

アウトカム評価 基準	歩行可能患者							
	ERT 歴あり				ERT 未経験			
時点 (月数)	12	24	36	48	12	24	36	48
運動機能								
パーセント対予 測値6MWD								
n	16	13	12	9	6	6	5	4
CFBL平均値 (SD)	6.1 (7.84)	5.4 (10.56)	3.4 (14.66)	5.9 (17.36)	10.7 (3.93)	11.0 (5.06)	9.0 (7.98)	11.7 (7.69)
6MWD, メートル								
n	16	13	12	9	6	6	5	4
CFBL平均値 (SD)	33.5 (49.62)	25.2 (63.30)	9.8 (85.98)	20.7 (101.94)	57.0 (29.96)	54.4 (36.18)	43.5 (45.19)	52.2 (46.59)
10メートル歩行 テスト, 秒								
n	16	14	12	9	6	6	5	5
CFBL平均値 (SD)	-0.1 (1.47)	1.0 (3.19)	3.9 (12.56)	0.6 (1.74)	-0.9 (0.75)	-0.5 (1.00)	0.1 (0.61)	0.7 (1.66)
歩行, 階段, ガワ ーズ, 及び椅子								
n	16	14	12	9	6	6	5	5
CFBL平均値 (SD)	-1.3 (4.39)	-1.6 (5.20)	-1.1 (5.18)	-1.0 (6.02)	-0.8 (2.23)	-1.7 (2.07)	-2.0 (2.12)	-2.4 (2.70)
タイムアップ・ア ンド・ゴー, 秒								
n	15	13	12	9	6	6	5	5
CFBL平均値 (SD)	-1.5 (2.68)	0.1 (2.24)	-1.5 (3.68)	-0.6 (2.41)	-0.7 (1.95)	-1.0 (2.00)	0.5 (3.59)	0.3 (2.33)
肺機能								

【0 4 4 8】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

パーセント対予 測値座位FVC n CFBL平均値 (SD)	16 -1.2 (5.95)	13 1.0 (7.96)	10 -0.3 (6.68)	6 1.0 (6.42)	6 3.2 (8.42)	6 4.7 (5.09)	5 6.2 (3.35)	4 8.3 (4.50)
パーセント対予 測値最大吸気 圧 % n CFBL平均値 (SD)	16 3.7 (11.61)	13 4.5 (20.67)	11 -0.5 (22.23)	6 -3.8 (5.41)	6 8.0 (15.46)	6 18.7 (23.90)	5 12.5 (20.71)	4 16.1 (17.23)
パーセント対予 測値最大呼気 圧 % n CFBL平均値 (SD)	16 9.4 (21.37)	13 16.8 (21.88)	11 13.7 (26.79)	6 17.9 (30.81)	6 11.6 (18.16)	6 17.9 (16.25)	5 14.2 (20.27)	4 24.8 (24.15)
パーセント対予 測値鼻腔吸気 圧 % n CFBL平均値 (SD)	16 2.1 (18.56)	13 5.3 (23.86)	11 -2.3 (23.65)	6 7.3 (21.79)	6 9.4 (13.04)	6 8.1 (11.48)	5 4.3 (9.30)	4 4.6 (7.76)
筋力								
下半身MMTス コア n CFBL平均値 (SD)	15 3.1 (2.34)	13 2.1 (2.18)	10 2.5 (3.69)	8 3.5 (2.51)	5 2.8 (4.97)	5 3.0 (3.94)	4 (3.3 (2.75)	4 (1.0 (3.83)
上半身MMTス コア n CFBL平均値 (SD)	15 1.3 (2.52)	13 0.5 (2.30)	11 0.8 (2.75)	8 0.5 (2.00)	6 0.0 (1.67)	6 -1.5 (2.17)	5 1.0 (1.87)	5 -1.4 (2.61)
全MMTスコア n CFBL平均値 (SD)	15 4.3 (3.20)	13 2.5 (3.45)	10 3.6 (5.23)	8 4.0 (3.70)	5 2.4 (4.39)	5 2.0 (5.70)	4 3.5 (3.00)	4 -1.3 (4.99)
患者報告アウト カム								
ラッシュ生成ボン ベ病特異的動作 n								

10

20

30

40

【 0 4 4 9 】

50

【表 3 7】

CFBL 平均値 (SD)	15 1.3 (2.97)	13 2.2 (1.52)	11 -0.1 (3.24)	9 -0.3 (2.96)	6 2.0 (3.46)	6 2.2 (3.43)	5 1.4 (1.52)	5 -0.6 (5.22)
ロッテルダムハン ディキャップ尺度 n								
CFBL 平均値 (SD)	15 -0.3 (3.01)	14 -1.1 (3.91)	11 -2.3 (4.44)	9 -2.3 (3.16)	6 -0.4 (2.06)	6 -0.4 (2.14)	5 -1.2 (0.84)	5 -1.3 (2.56)
疲労重症度尺度 n								
CFBL 平均値 (SD)	15 -2.9 (10.55)	14 -3.1 (8.82)	11 1.4 (16.74)	9 -3.4 (10.10)	6 -6.3 (7.06)	6 -5.5 (11.40)	5 -6.2 (10.57)	5 1.2 (7.95)
バイオマーカー								
血清クレアチン キナーゼ, U/L n								
% CFBL平均値 (SD)	15 -20.5 (35.38)	15 -29.9 (21.67)	11 -30.0 (35.59)	9 -35.3 (27.11)	6 -50.6 (20.18)	6 -46.5 (19.32)	5 -50.7 (14.70)	5 -35.9 (36.12)
尿中Hex4, mmol/molクレア チン n								
% CFBL平均値 (SD)	16 -36.11 (20.40)	14 -11.8 (68.57)	12 -35.1 (42.20)	9 -4.0 (82.57)	6 -40.7 (40.60)	6 -49.5 (48.06)	5 -39.3 (59.19)	5 -39.9 (44.68)

【 0 4 5 0 】

【表 3 8】

アウトカム評価基準	歩行不能患者			
	ERT 歴あり			
時点 (月数)	12	24	36	48
運動機能	n/a	n/a	n/a	n/a
パーセント対予測値6MWD n CFBL平均値 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
6MWD, メートル n CFBL平均値 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
10メートル歩行テスト, 秒 n CFBL平均値 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
歩行, 階段, ガワーズ, 及び椅子 n CFBL平均値 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
タイムアップ・アンド・ゴー, 秒 n CFBL平均値 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
肺機能				
パーセント対予測値座位 FVC n CFBL平均値 (SD)	2 2.5 (9.19)	1 2.0 (N/A)	2 -2.0 (7.07)	1 -1.0 (N/A)
パーセント対予測値最大吸気圧 % n CFBL平均値 (SD)	3 1.1 (4.71)	2 3.3 (1.39)	3 -0.4 (5.20)	2 3.9 (2.35)
パーセント対予測値最大呼気圧 % n CFBL平均値 (SD)	3 10.6 (10.28)	2 21.1 (25.72)	3 11.5 (22.30)	2 21.0 (27.00)
パーセント対予測値鼻腔吸気圧 % n CFBL平均値 (SD)	3 4.5 (13.96)	2 7.8 (13.65)	3 -0.4 (4.03)	2 -4.1 (3.26)
筋力				

【 0 4 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

下半身MMTスコア n CFBL 平均値 (SD)	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A
上半身MMTスコア n CFBL 平均値 (SD)	4 1.3 (3.40)	4 2.0 (6.63)	4 -0.8 (10.72)	N/A N/A
全MMTスコア n CFBL 平均値 (SD)	4 1.3 (3.40)	4 2.0 (6.63)	4 -0.8 (10.72)	N/A N/A
患者報告アウトカム				
ラッシュ生成ポンペ病特異的動作 n CFBL 平均値 (SD)	5 1.4 (1.95)	4 0.8 (0.96)	4 0.8 (0.96)	2 2.0 (4.24)
ロッテルダムハンディキャップ尺度 n CFBL 平均値 (SD)	4 0.6 (3.15)	4 0.6 (4.66)	4 0.6 (1.67)	2 -1.5 (4.95)
疲労重症度尺度 n CFBL 平均値 (SD)	5 -9.2 (11.37)	5 -23.0 (17.78)	5 -10.0 (9.35)	2 -12.0 (15.56)
バイオマーカー				
血清クレアチンキナーゼ, U/L n % CFBL 平均値 (SD)	5 -20.8 (8.84)	5 -25.3 (16.83)	4 -27.1 (32.43)	2 -23.7 (23.90)
尿中Hex4, mmol/mol クレアチン n % CFBL 平均値 (SD)	5 -15.6 (16.67)	5 -34.1 (14.08)	4 -36.5 (23.13)	2 -9.4 (1.71)

【 0 4 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 0】

表 26C: 48 ヶ月フォローアップ時点の対象及び医師による変化の全般的印象の概要

	歩行可能 ERT 歴あり		歩行不能 ERT 歴あり	歩行可能 ERT 未経験
	コホート 1 N=7	コホート 4 N=6	コホート 2 N=5	コホート 3 N= 6
SGIC; 身体的ウェルビーイング全般				
改善, n (%)	6 (85.7)	4 (66.7)	3 (60.0)	5 (83.3)
変化なし, n (%)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	1 (16.7)
悪化, n (%)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)
PGIC				
改善, n (%)	4 (57.1)	2 (33.3)	3 (60.0)	6 (100.0)
変化なし, n (%)	3 (42.9)	4 (66.7)	2 (40.0)	0 (0)
悪化, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

10

【0 4 5 3】

20

実施例 19 : 試験 A T B 2 0 0 - 0 3

試験 A T B 2 0 0 - 0 3 は、本臨床計画におけるピボタル第 3 相試験であり、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの有効性は、主にこの試験からの主要及び鍵となる副次的有効性結果の要約に基づく。

【0 4 5 4】

合計 1 2 3 例の対象を無作為化して投与し（9 5 例の E R T 歴あり及び 2 8 例の E R T 未経験）、2 4 ヶ国にわたる 6 2 ヶ所の施設で 1 1 7 例が本試験を完了した（E R T 歴あり集団で 6 例の中止）。曝露期間の平均値（S D）は、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット及びアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療した対象間で同様であり（それぞれ、1 1 . 8 ヶ月（1 . 8 0 ヶ月）及び 1 2 . 0 ヶ月（0 . 7 1 ヶ月））、最長期間はそれぞれ 1 4 . 8 ヶ月及び 1 2 . 9 ヶ月であった。脱落率は極めて低く、本試験を完了した 1 1 7 例の対象全員が、続いて非盲検延長試験 A T B 2 0 0 - 0 7 に登録した。

30

【0 4 5 5】

ベースライン人口統計学的情報は集団を代表し、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットとアルグルコシダーゼアルファ／プラセボとの治療アーム間で概して同様であった。ほとんどの対象（9 5 例 [7 7 . 2 %] ）は E R T 歴ありであり、E R T 治療期間平均値（S D）は 7 . 4 年（3 . 4 5 年）であった。対象は過去に E R T をシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群で平均 7 . 5 年及びアルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群で平均 7 . 1 年にわたって受けた。

【0 4 5 6】

40

ベースライン 6 M W D 及び F V C、並びに M M T 及び G S G C スコアは集団を代表し、治療群において概して同様であった。ベースライン 6 M W D 平均値（S D）は、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットアーム及びアルグルコシダーゼアルファ／プラセボアームの対象について、それぞれ、3 5 7 . 9（1 1 1 . 8 4）メートル及び 3 5 0 . 1（1 1 9 . 7 8）メートルであった。各治療群内で、ベースライン 6 M W D 及び F V C は両方とも、E R T 歴のある対象と比較して E R T 未経験の対象でより高かった（表 2 7）。

【0 4 5 7】

50

【表 4 1】

表 27: ベースライン 6MWD 及び%対予測値 FVC – 試験 ATB200-03

評価項目	シパグルコシダーゼアルファ/ミグル スタット		アルグルコシダーゼアルファ	
6MWD, m	(N = 85)		(N = 38)	
平均値 (SD)	357.93 (111.843)		350.14 (119.776)	
中央値 (最小値, 最大値)	359.50 (79.0, 575.0)		358.45 (112.5, 623.0)	
	ERT 歴あり	ERT 未経験	ERT 歴あり	ERT 未経験
n	65	20	30	8
平均値 (SD)	346.94 (110.213)	393.64 (112.388)	334.62 (114.023)	408.34 (130.628)
中央値 (最小値, 最大値)	352.50 (79.0, 557.5)	375.15 (154.0, 575.0)	343.50 (112.5, 532.3)	384.25 (201.0, 623.0)
%対予測値 FVC, 座位	N = 85		N = 38	
平均値 (SD)	70.74 (19.573)		70.04 (21.301)	
中央値 (最小値, 最大値)	70.00 (30.5, 132.5)		71.25 (31.5, 122.0)	
	ERT 歴あり	ERT 未経験	ERT 歴あり	ERT 未経験
n	65	20	30	8
平均値 (SD)	67.85 (19.052)	80.15 (18.689)	67.48 (20.993)	79.63 (20.962)
中央値 (最小値, 最大値)	68.00 (30.5, 132.5)	82.25 (48.0, 111.0)	69.00 (31.5, 122.0)	88.50 (46.5, 98.0)

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各集団中の対象の数; n = ベースライン時に分析した対象の数; SD = 標準偏差

【0 4 5 8】

主要評価項目の検定を初めに片側 0.025 の有意水準で行い、有意な場合には、順位付けされた鍵となる副次的評価項目を同じ有意水準で同様に検定した。鍵となる副次的評価項目の統計的有意性を階層的検定順序に従い、各々片側 α 水準 0.025 で解釈した。いずれかの時点で帰無仮説を棄却できなかった場合、次にその比較及びそれより下にある任意の他の比較は優位性に関して統計的に有意であると主張できず、続く分析で優位性に関して名目上の有意性を評価することになった。有効性の一次解析は、6MWD に関しては、いかなる欠測データ補完も行わない利用可能な全ての観測データが含まれる観測による治療企図 (ITT) 解析対象集団 (ITT-OB S) で反復測定 of 混合効果モデル (MMRM) を用いて実施し、他の全ての評価項目に関しては、治療企図 - 最終観測値による欠測値補完法 (ITT-LOCF) 解析対象集団で共分散分析 (ANCOVA) を用いて実施した。ノンパラメトリックな無作為化ベースの ANCOVA を、6MWD 及び FVC に関する第 1 の感度分析として指定した。パラメトリックな一次解析で正規性の仮定が成り立たなかった場合、このノンパラメトリックな分析を正式に行うべきであった。本文書におけるデータ提示の目的上、特に注記した場合を除き、以下では両側 p 値を報告する。

【 0 4 5 9 】

表 28 に、E R T 歴あり対象及び E R T 未経験の対象の両方を含む I T T 解析対象集団全体の主要評価項目及び 6 つの鍵となる副次的評価項目の結果を要約する。6 M W D は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボに対してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットでより大きい改善を示したが、優位性に関して既承認の治療と比べて統計的有意性には達しなかった ($p = 0.608$)。% 対予測値 F V C に関して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットは、I T T 解析対象集団全体においてアルグルコシダーゼアルファ／プラセボに対して優位性の名目上統計的に有意な ($p = 0.048$) 且つ臨床的に有意な差を実証した。

【 0 4 6 0 】

運動機能、肺機能、筋力、及び P R O についての他の鍵となる副次的評価項目の結果は、数値上、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットが有利であり、G S G C もまた、優位性に関して名目上の統計的有意性を示した。

【 0 4 6 1 】

【表 4 2】

表 28: 主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目の結果概要 (ITT 解析対象集団) – 試験 ATB200-03

レベル 評価項目	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットの解析に使用した観測数	アルグルコシダーゼアルファ/プラセボの解析に使用した観測数	LS 平均値 治療差 (SE) ^a	差の 95% CI	両側 p 値
主要評価項目 ^b					
6MWD の 52 週目までの CHG (m)	81	37	5.33 (10.367)	(-15.21, 25.88)	0.608
第 1 の鍵となる副次的評価項目 ^c					
座位%対予測値 FVC の 52 週目までの CHG	84	38	2.32 (1.162)	(0.02, 4.62)	0.048
追加の鍵となる副次的評価項目					
MMT 下肢スコアの 52 週目までの CHG	80	35	0.99 (0.716)	(-0.43, 2.41)	0.168
6MWD の 26 週目までの CHG (m)	85	38	5.46 (6.484)	(-7.39, 18.30)	0.402

【 0 4 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

表 28: 主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目の結果概要 (ITT 解析対象集団) – 試験 ATB200-03 (続き)

レベル 評価項目	シパグルコシ ダーゼアルファ/ ミグルスタットの解析に使用 した観測数	アルグルコシ ダーゼアルファ/ プラセボの解析に使用し た観測数	LS 平均値 治療差 (SE) ^a	差の 95% CI	両側 p 値
PROMIS 身体機能 総スコアの 52 週目までの CHG ^d	84	38	1.37 (1.714)	(-2.03, 4.77)	0.426
PROMIS 疲労総 スコアの 52 週目 までの CHG ^d	85	38	0.13 (1.079)	(-2.00, 2.27)	0.903
GSGC 総スコアの 52 週目までの CHG	72	31	-1.30 (0.524)	(-2.34, - 0.26)	0.015

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; FVC = 努力肺活量; GSGC = 歩行, 階段, ガワーズの動き方, 及び椅子テスト; ITT = 治療企図; ITT-OBS = 52 週目におけるいかなる欠測データ補完も行わない利用可能な全ての観測データが含まれる治療企図解析対象集団; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; MMRM = 反復測定混合効果モデル; MMT = 徒手筋力テスト; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; SE = 標準誤差

^a シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット – アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ。

^b ITT-OBS 解析対象集団に基づく主要評価項目の一次解析には、MMRM 手法を使用した。

^c ITT-LOCF 解析対象集団に基づく鍵となる副次的評価項目の一次解析には、ANCOVA モデルを使用した。

^d 総スコアは、全項目の点数(1～5 点)を足し合わせることで計算した。

【0 4 6 3】

比較アームには、ERT 未経験の対象である対象 4 0 0 5 – 2 5 1 1 からの異常なデータ点があったことに留意しなければならず、これは極めて影響力の大きい外れ値であることが分かり、生データから計算された平均変化推定値を歪めた。この 1 例の対象からのデータ点単独で、比較アーム（即ち、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ）の 5 2 週目におけるベースラインからの変化平均値の約 5 6 % を占め、比較アームの分散がシパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットアームの分散の約 6 倍に膨れ上がった。

【0 4 6 4】

外部スチューデント化残差の大きさが 3 より大きい外れ値を除外した ITT 解析対象集団全体において 6 MWD の予め指定された外れ値の除外分析を実施し、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットアームで治療した対象は、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボアームの対象よりも平均 1 4 メートル多く歩いた (p = 0 . 1 0 0) (表 2 9)。これらの結果は、対象 4 0 0 5 – 2 5 1 1 を除外した ITT 解析対象集団全体からの結果と一致している。

【0 4 6 5】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

表 29: 主要評価項目の感度分析: 52 週目における 6MWD (メートル) のベースラインからの変化についての ANCOVA (外部スチューデント化残差が 3 より大きい外れ値を除いた ITT-LOCF 解析対象集団) – 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタ ット (N = 85)	アルグルコシダー ゼアルファ/プラセ ボ (N = 37)
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^a		
n	85	37
LS 平均値 (SE)	20.91 (4.519)	6.95 (6.951)
LS 平均値の 95% CI	(11.96, 29.86)	(-6.82, 20.72)
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/ プラセボ)		13.96 (8.421)
差の 95% CI		(-2.72, 30.64)
両側 p 値		0.100

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; ANCOVA = 共分散分析; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT-LOCF = 治療企图-最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; SE = 標準誤差

注記: ANCOVA は、外部スチューデント化残差の大きさ(絶対値)が 3 より大きい外れ値を除いた ITT-LOCF に基づいた。

^a 推定値は全て、治療、ベースライン 6MWD、年齢、身長、体重 (全て連続共変量として)、ERT 状態 (ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、及び性別の項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0 4 6 6】

正規性の仮定を含めた 6 MWD の MMRM 分析の仮定を確認した。診断プロットの検証及びシャピロ・ウィルク検定に基づけば、この MMRM 分析は正規性の仮定に明確に反していた (シャピロ・ウィルク検定 $p < 0.01$)。従って、指定されるとおりのノンパラメトリックな無作為化ベースの共分散分析を実施して、治療効果についての一層良好な推定値を提供した。ノンパラメトリックな無作為化ベースの共分散分析は、最小二乗 (LS) 平均値治療差 (95% 信頼区間 [CI]) が 6.61 (-15.12, 28.35) であり、p 値は 0.551 であった。

【0 4 6 7】

両方ともボンベ病患者の重要な疾患ドメインである 6 MWD 及び % 対予測値 FVC の主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目に対してシパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットが及ぼす治療効果の臨床的有意性及び一貫性を裏付けるため、事後グローバル検定を実施した (表 30)。このグローバル検定は、個々の対象の反応に対し、これらの同じ 2 つの評価項目の各々について個別に最小の改善から最大の改善までの順位を付け、各対象につき 2 つの順位を合計して、合計した順位をウィルクソン順位和検定を用いて分析することにより行い、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボに対するシパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットの優位性を評価した。グローバル検定では、アルグルコシダ

ーゼアルファ／プラセボに対してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した患者で6MWD又はFVCのいずれも改善がより大きいことが示された（ $p = 0.022$ ）。このグローバル検定は、試験したITT解析対象集団全体におけるこれらの評価項目の各々に関して観察された結果を裏付けている。

【0468】

【表45】

表 30: 6MWD 及び FVC の順位の和に基づくウィルコクソン順位和検定 (ITT 解析対象集団) – 試験 ATB200-03

治療	N	スコアの和	平均スコア	統計量	Z 統計量	両側 p 値 ^a
アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ	38	1915.5	50.4	1916	-2.3	0.022
シパグルコシダーゼアルファ / ミグルスタット	84 ^b	5587.5	66.5			

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; FVC = 努力肺活量; ITT = 治療企図; N = 対象の数

注記: このグローバル検定は、各評価項目について個別に個々の対象の反応(即ち、ベースラインから52週目までの変化)に最小の改善から最大の改善までの順位を付け、対象毎に2つの順位を足し合わせ、その足し合わせた順位をウィルコクソン順位和検定を用いて分析することにより行った。

^a P 値は、t 近似を用いるウィルコクソンの 2 標本検定による。

^b %対予測値 FVC について(N=84)、対象 2301-1421 は 70.5%のベースライン結果を有したが、その後、施設に通いたくないとの理由で試験から離脱し、従って分析から除外した。

【0469】

データベースのロック後、主席治験責任医師との討議により、対象 4005-2511 が、組入れ基準に適合して試験への参加が確実に許可されるように、スクリーニング時の6MWD及び肺機能検査で意図的に悪い成績を出したことが明らかになった。外れ値データ点を除外する予め指定された感度分析を実施し、これによってこの対象のデータ点が除外された。対象がそのスクリーニングテストで悪い成績を出したと自ら認めたこと、その臨床的に信じ難い結果、及びその対象を組み入れたITT解析との実質的な差を指示する予め指定された外れ値感度分析を所与として、ITT解析対象集団に関する全ての有効性分析を、この外れ値の対象を含めて、及び含まずに実施した。この対象の詳細並びにこの対象を全集団及びERT未経験の集団に組み入れた二次解析の結果については、試験ATB200-03 CSRを参照することができる。外れ値の対象はERT未経験の集団であったことに留意しなければならない。従って、ERT歴ありの集団の分析結果は、影響を受けなかった。

【0470】

主要評価項目：6MWD

試験ATB200-03では、6MWD（メートル）のベースラインから52週目までの変化平均値（SD）は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群についての8.0（40.56）メートルと比較して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群について20.6（42.27）メートルの平均改善を示した。従って、シパグルコシダーゼアルファで治療した対象は、時間の経過に伴う6MWDの改善を52週間まで実証した。ITT解析対象集団全体と同様に、外れ値の除外後であっても、MMRM分析については、診断プロットの検証及びシャピロ・ウィルク検定（シャピロ・ウィルク検定 p 値 < 0.01 ）に基づけば、正規性の仮定に反していた。従って、外れ値を含むITT解析対象集団全体の場合ようにノンパラメトリック解析ベースのANCOVAを実施した。

【0471】

ノンパラメトリックな無作為化ベースの共分散分析は、LS平均治療差（95%CI）

が 13.66 (−1.17、28.48) であり、p 値は 0.071 であった。

【0472】

表 31 に、ERT 歴ありの集団についての来院別の 6MWD (メートル) の平均変化 (ITT 解析対象集団) 及び MMRM 分析 (ITT-OBS 解析対象集団) を要約する。表 31 はまた、ITT-LOCF 解析対象集団の対象についての 52 週目における 6MWD の変化のノンパラメトリックな無作為化ベースの共分散分析も要約する。図 23B は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0473】

【表 46】

表 31: ベースラインから 52 週目までの来院別の 6MWD (メートル) の変化の概要 (ITT 解析対象集団) 及び MMRM 分析 (対象 4005-2511 を除く ITT-OBS 解析対象集団) – 試験 ATB200-03

	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルス タット (N = 85)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 37)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	85	--	37	--
平均値 (SD)	357.93 (111.843)	--	350.95 (121.322)	--
中央値 (Q1, Q3)	359.50 (298.90, 418.50)	--	365.50 (285.50, 420.00)	--
最小値, 最大値	79.0, 575.0	--	112.5, 623.0	--
52 週目-実測				
n	81	81	36	36
平均値 (SD)	376.41 (122.925)	20.56 (42.266)	359.70 (137.361)	8.02 (40.564)
中央値 (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 465.00)	12.50 (-3.75, 43.50)	371.75 (262.50, 457.50)	3.15 (-21.75, 22.78)
最小値, 最大値	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
52 週目-LOCF				
n	85	85	37	37
平均値 (SD)	378.72 (123.348)	20.79 (42.773)	358.19 (135.750)	7.24 (40.277)
中央値 (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 473.00)	12.50 (-6.90, 43.50)	370.00 (263.00, 446.50)	1.40 (-21.00, 20.00)
最小値, 最大値	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
52 週目における MMRM パラメータ推定及び比較 ^b				
n	81		36	

【0474】

【表 4 7】

	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 85)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 37)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
LS 平均値 (SE)	21.31 (4.649)		7.10 (7.043)	
LS 平均値の 95% CI	(12.10, 30.53)		(-6.86, 21.06)	
LS 平均値の差 (SE) (シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグル コシダーゼアルファ/プラセボ)			14.21 (8.481)	
差の 95% CI			(-2.60, 31.02)	
両側 p 値			0.097	
ノンパラメトリック ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^c				
LS 平均値の差 (SE) (シバグルコシダーゼアルファ - アルグルコシダーゼアル ファ/プラセボ)			13.66 (7.564)	
差の 95% CI			(-1.17, 28.48)	
両側 p 値			0.071	

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; ITT-OBS = 52 週目におけるいかなる欠測データ補完も行わない利用可能な全ての観測データが含まれる治療企図解析対象集団; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; MMRM = 反復測定値の混合効果モデル; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

^a ベースラインは、初回用量投与日又はそれ以前に入手された直近の 2 つの値の平均であった。

^b MMRM 手法(制限付き最尤推定法を用いる)を用いて分析した。モデルには、治療、ベースライン 6MWD、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、ERT 状態(ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、性別、時点、及び治療×時点交互作用の項が含まれた。時間を反復測定値として使用し、非構造化共分散手法を適用した。

^c ノンパラメトリック ANCOVA では、ベースライン 6MWD、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、層としての ERT 状態(ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、及び性別を調整して治療群間を比較した。

【0 4 7 5】

副次的評価項目：座位%対予測値 F V C

第 1 の鍵となる副次的評価項目は、座位%対予測値 F V C であった。F V C に関して、シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットは、全集団において名目上統計的に有意な改善及びアルグルコシダーゼアルファ/プラセボと比べた優位性について臨床的に有意な差を実証した ($p = 0.023$)。シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットでは、シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットで治療した対象における呼吸の悪化速度が有意に緩徐となり、これらの対象は、52 週間後のアルグルコシダーゼアルファ/プラセボで治療した対象における 4.0%の絶対的悪化と比較して、0.9%の絶対的悪化を示した。

【0 4 7 6】

10

20

30

40

50

表 3 2 に、ベースラインから 5 2 週目までの来院別の F V C の平均変化 (I T T 解析対象集団) 及び A N C O V A モデル (正規分布データについて) を要約する。図 2 3 B は E r r o r ! R e f e r e n c e s o u r c e n o t f o u n d . 、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【 0 4 7 7 】

【 表 4 8 】

表 32: ベースラインから 52 週目までの来院別の座位%対予測値 FVC の変化の概要(ITT 解析対象集団)及び ANCOVA モデル(ITT-LOCF 解析対象集団) – 対象 4005-2511 を除く – 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 85)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 37)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	85		37	
平均値 (SD)	70.74 (19.573)		69.68 (21.475)	
中央値 (Q1, Q3)	70.00 (56.00, 84.00)		71.00 (50.00, 89.00)	
最小値, 最大値	30.5, 132.5		31.5, 122.0	
52 週目-LOCF				
n	84 ^b	84	37	37
平均値 (SD)	69.81 (19.861)	-0.93 (6.231)	65.73 (21.109)	-3.95 (4.892)
中央値 (Q1, Q3)	69.00 (57.00, 82.00)	-1.00 (-5.00, 4.00)	69.00 (49.00, 80.00)	-3.00 (-6.50, 0.00)
最小値, 最大値	30.0, 137.0	-17.0, 14.0	28.0, 108.0	-19.5, 2.0
52 週目における ANCOVA パラメータ推定及び比較 ^c				
n	84		37	
LS 平均値 (SE)	-1.04 (0.624)		-3.70 (0.953)	
LS 平均値の 95% CI	(-2.28, 0.19)		(-5.59, -1.81)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			2.66 (1.156)	
差の 95% CI			(0.37, 4.95)	
両側 p 値			0.023	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量; ITT = 治療企图; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

^a ベースラインは、初回用量投与日又はそれ以前に入手された直近の 2 つの値の平均であった。

^b %対予測値 FVC について(N=84)、対象 2301-1421 は 70.5%のベースライン結果を有したが、その後、施設に通いたくないとの理由で試験から離脱し、従って分析から除外した。

^c 推定値は全て、治療、ベースライン座位%対予測値 FVC、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、ERT 状態(ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、及び性別についての項を含む観測データに基づく ANCOVA モデルから得られた。

【 0 4 7 8 】

外れ値の対象を除外して、6 M W D 及び F V C の主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目に関するグローバル検定もまた実施した (表 3 3) 。この事後検定の結果は、 I T T 解析対象集団全体においてシパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットが 6 M W D 及び

F V C に及ぼす治療効果の有意性及び一貫性を更に裏付けている。

【 0 4 7 9 】

【 表 4 9 】

表 33: 6MWD 及び%対予測値 FVC の順位の和に基づくウィルコクソン順位和検定(対象 4005-2511 を除く) – 試験 ATB200-03

治療	N	スコアの和	平均スコア	統計量	Z 統計量	両側 p 値 ^a
アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ	37	1793.5	48.5	1794	-2.6	0.010
シパグルコシダーゼアルファ / ミグルスタット	84 ^b	5587.5	66.5			

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; FVC = 努力肺活量; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数

注記: このグローバル検定は、各評価項目について個別に個々の対象の反応(即ち、ベースラインから 52 週目までの変化)に最小の改善から最大の改善までの順位を付け、対象毎に 2 つの順位を足し合わせ、その足し合わせた順位をウィルコクソン順位和検定を用いて分析することにより行った。

^a P 値は、t 近似を用いるウィルコクソンの 2 標本検定による。

^b %対予測値 FVC について(N=84)、対象 2301-1421 は 70.5%のベースライン結果を有したが、その後、施設に通いたくないとの理由で試験から離脱し、従って分析から除外した。

10

20

【 0 4 8 0 】

MMT 下肢スコア

試験 ATB 200-03 では、MMT 下肢スコアのベースラインから 52 週目までの変化平均値 (SD) は、数値上、アルグルコシダーゼアルファ / プラセボ群についての 0.9 (2.58) と比較して、シパグルコシダーゼアルファ / ミグルスタット群について 1.6 (3.78) の改善が見られたが、この筋力評価に関する統計的優位性は達成されなかった ($p = 0.191$)。

【 0 4 8 1 】

表 34 に、来院別の MMT 下肢スコアのベースラインから 52 週目までの変化 (ITT 解析対象集団) 及び ANCOVA モデル (ITT-LOC F 解析対象集団) を要約する。図 28 は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【 0 4 8 2 】

30

40

50

【表 50】

表 34: ベースラインから 52 週目までの来院別の MMT 下肢スコアの変化の概要(ITT 解析対象集団)及び ANCOVA モデル(ITT-LOCF 解析対象集団) - 対象 4005-2511 を除く - 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 85)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 37)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	84		34	
平均値 (SD)	27.96 (5.757)		27.65 (6.169)	
中央値 (Q1, Q3)	28.00 (24.00, 32.00)		28.00 (24.00, 32.00)	
最小値, 最大値	15.0, 39.0		14.0, 40.0	
52 週目-LOCF				
n	80	80	34	34
平均値 (SD)	29.73 (6.042)	1.56 (3.783)	28.53 (6.999)	0.88 (2.579)
中央値 (Q1, Q3)	30.00 (25.00, 35.00)	1.00 (0.00, 4.00)	29.00 (24.00, 34.00)	1.00 (0.00, 2.00)
最小値, 最大値	14.0, 40.0	-10.0, 18.0	10.0, 40.0	-5.0, 7.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	80		34	
LS 平均値 (SE)	1.64 (0.388)		0.68 (0.603)	
LS 平均値の 95% CI	(0.87, 2.41)		(-0.51, 1.88)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			0.96 (0.727)	
差の 95% CI			(-0.48, 2.40)	
両側 p 値			0.191	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; MMT = 徒手筋力テスト; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: MMT 下肢筋力の総スコアには、以下の 8 つの身体部位が含まれる: 右/左股関節屈曲、右/左股関節外転、右/左膝屈曲、及び右/左膝伸展。MMT スコアの範囲は 0~40 点であり、スコアが低いほど、筋力が弱まっていることを指示している。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の最後の非欠損値とした。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン MMT 下肢スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、ERT 状態(ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0483】

26 週目における 6 MWD

26 週目の結果は、52 週目の結果と概して一致していた。ANCOVA モデルについて、LS 平均治療差 (95% CI) は 8.17 (-4.24, 20.57) メートルであり、p 値は 0.195 であった。

【0484】

PROMIS 身体機能

試験 ATB200-03 では、PROMIS 身体機能総スコアのベースラインから 52 週目までの変化平均値 (SD) は、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群についての

10

20

30

40

50

0.2 (10.82)と比較して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群について1.9 (7.50)の平均改善を示した。PROMIS身体機能は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療した対象と比較して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象で数値上より大きい改善が見られたが、これらの改善は統計的優位性を達成しなかった ($p = 0.276$)。

【0485】

表35に、対象4005－2511を除外したベースラインから52週目までの来院別のPROMIS身体機能短縮版20a総スコアの平均変化 (ITT解析対象集団) 及びANCOVAモデル (ITT-LOCF解析対象集団) を要約する。図30は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

10

【0486】

20

30

40

50

【表 5 1】

表 35: ベースラインから 52 週目までの来院別の PROMIS 身体機能短縮版 20a の変化の概要 (ITT 解析対象集団) 及び ANCOVA モデル (ITT-LOCF 解析対象集団) - 対象 4005-2511 を除く - 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 85)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 37)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	84		37	
平均値 (SD)	66.86 (12.261)		67.97 (13.090)	
中央値 (Q1, Q3)	67.00 (60.00, 75.50)		67.00 (59.00, 74.00)	
最小値, 最大値	37.0, 96.0		44.0, 97.0	
52 週目-LOCF				
n	84	84	37	37
平均値 (SD)	68.80 (12.954)	1.94 (7.498)	68.16 (16.269)	0.19 (10.819)
中央値 (Q1, Q3)	68.00 (59.50, 77.00)	0.00 (-2.50, 6.00)	69.00 (56.00, 79.00)	-1.00 (-6.00, 4.00)
最小値, 最大値	36.0, 99.0	-14.0, 28.0	37.0, 97.0	-30.0, 30.0
52 週目における ANCOVA パラメータ推定及び比較 ^b				
n	84		37	
LS 平均値 (SE)	1.98 (0.921)		0.11 (1.406)	
LS 平均値の 95% CI	(0.15, 3.80)		(-2.68, 2.89)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			1.87 (1.706)	
差の 95% CI			(-1.51, 5.25)	
両側 p 値			0.276	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CI = 信頼区間; CHG = ベースラインからの変化; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企图; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: 総スコアの範囲は 20~100 点であった。スコアが高いほど、身体機能への影響が小さいことを指示している。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の最後の非欠損値とした。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン PROMIS 身体機能総スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、ERT 状態(ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0487】

PROMIS 疲労

PROMIS 疲労総スコアのベースラインから 52 週目までの変化平均値 (SD) は、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群についての -1.9 (0.90) と比較して、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット群について -1.9 (0.59) の平均改善を示した。PROMIS 疲労は、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットとアルグルコシダーゼアルファ/プラセボとで治療した対象間で同様の改善を示した (p = 0.970)。

【0488】

10

20

30

40

50

表 36 に、対象 4005-2511 を除外した ITT 解析対象集団についてのベースラインから 52 週目までの来院別の PROMIS 疲労総スコアの平均変化（ITT 解析対象集団）及び ANCOVA モデル（ITT-LOCF 解析対象集団）を要約する。図 31 は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0489】

【表 52】

表 36: ベースラインから 52 週目までの来院別の PROMIS 疲労短縮版 8a の変化の概要 (ITT 解析対象集団) 及び ANCOVA モデル総スコア (ITT-LOCF 解析対象集団) - 対象 4005-2511 を除く - 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 85)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 37)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	85		37	
平均値 (SD)	22.26 (8.304)		21.08 (6.098)	
中央値 (Q1, Q3)	22.00 (16.00, 29.00)		21.00 (17.00, 24.00)	
最小値, 最大値	8.0, 40.0		8.0, 34.0	
52 週目-LOCF				
n	85	85	37	37
平均値 (SD)	20.24 (7.492)	-2.02 (5.763)	19.41 (6.735)	-1.67 (6.623)
中央値 (Q1, Q3)	19.00 (16.00, 26.00)	-1.00 (-5.00, 2.00)	18.00 (15.00, 24.00)	-1.00 (-5.00, 3.00)
最小値, 最大値	8.0, 40.0	-19.0, 12.0	8.0, 37.0	-21.0, 10.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	85		37	
LS 平均値 (SE)	-1.90 (0.585)		-1.94 (0.901)	
LS 平均値の 95% CI	(-3.06, -0.74)		(-3.73, -0.15)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			0.04 (1.092)	
差の 95% CI			(-2.12, 2.20)	
両側 p 値			0.970	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数;; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: ベースライン後のスコアが部分的に欠測しているが、50%以上の項目が利用可能であった場合、総スコアは、非欠測項目の平均値に期待される総項目数を乗じたものとして計算した。

注記: 総スコアの範囲は 8~40 点であった。スコアが低いほど、疲労による影響が小さいことを指示しており、これは、8 項目全てのスコア(1~5 点)を足し合わせることで計算した。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の最後の非欠損値とした。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン PROMIS 疲労総スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、ERT 状態(ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0490】

G S G C

試験 ATB200-03 では、G S G C 総スコアのベースラインから 52 週目までの変化平均値 (SD) は、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群についての 0.77 (1

10

20

30

40

50

． 8 1) と比較して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群について $-0.53 (2.54)$ の平均改善を示した。全集団では、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットによる治療後に、アルグルコシダーゼアルファと比較して G S G C に名目上有意な改善が見られ、 p 値は 0.009 であった。

【 0 4 9 1 】

表 3 7 に、対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除外した I T T 解析対象集団についてのベースラインから 5 2 週目までの来院別の G S G C 総スコアの平均変化 (I T T 解析対象集団) 及び A N C O V A モデル (I T T - L O C F 解析対象集団) を要約する。図 2 9 は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【 0 4 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

表 37: ベースラインから 52 週目までの来院別の GSGC 総スコアの変化の概要(ITT 解析対象集団)及び ANCOVA モデル(ITT-LOCF 解析対象集団) - 対象 4005-2511 を除く - 試験 ATB200-03

	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 85)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 37)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	74		32	
平均値 (SD)	14.51 (5.171)		14.50 (4.718)	
中央値 (Q1, Q3)	16.00 (12.00, 18.00)		16.00 (10.50, 18.00)	
最小値, 最大値	4.0, 24.0		4.0, 22.0	
52 週目-LOCF				
n	72	72	30	30
平均値 (SD)	13.74 (5.371)	-0.53 (2.542)	15.00 (4.488)	0.77 (1.813)
中央値 (Q1, Q3)	15.00 (9.50, 18.00)	0.00 (-2.00, 1.00)	16.00 (13.00, 18.00)	0.50 (0.00, 2.00)
最小値, 最大値	4.0, 24.0	-8.0, 4.0	5.0, 22.0	-4.0, 5.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	72		30	
LS 平均値 (SE)	-0.567 (0.280)		0.847 (0.440)	
LS 平均値の 95% CI	(-1.123, -0.010)		(-0.026, 1.720)	
LS 平均値の差 (SE) (シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			-1.414 (0.528)	
差の 95% CI			(-2.463, -0.364)	
両側 p 値			0.009	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; GSGC = 歩行, 階段, ガワーズの動き方, 及び椅子テスト; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: 歩行スコアは、10 メートル歩行テストに基づいた; 階段スコアは、対象が階段を上ることに基づいた; ガワーズの動き方スコアは、対象が床に寝そべり、次に床から起き上がって立位になることに基づいた; 椅子スコアは、対象が椅子に腰掛けた座位から立ち上がって立位になることに基づいた。

注記: GSGC 総スコアは 4 テストの合計としたもので、最低 4 点(正常な実施)から最高 27 点(最も悪い点数)の範囲である。

注記: LS 平均値及び SE は ANCOVA モデルから入手した。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の最後の非欠損値とした。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン GSGC 総スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、ERT 状態(ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0 4 9 3】

対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除外した ITT 解析対象集団における G S G C のベースラインから 5 2 週目までの経時的成分の絶対値は、アルグルコシダーゼアルファ / プラセボと比較して、シバグルコシダーゼアルファ / ミグルスタットによる治療が明確に有利であった。

【0 4 9 4】

E R T 歴ありの集団

外れ値の対象 (対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1) は E R T 未経験の集団であったことに留意しなければならない。従って、E R T 歴ありの集団の結果は影響を受けなかった。

【0495】

主要評価項目：52週目における6MWD

ERT歴ありの集団（ $n=95$ ）において、6MWD（メートル）のベースラインから52週目までの変化平均値（SD）は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群についての0.7（39.84）メートルと比較して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群について16.3（39.46）メートルの平均改善を示した。従って、ERT歴のあるシパグルコシダーゼアルファで治療した対象は、時間の経過に伴う6MWDの改善を52週間まで実証した。

【0496】

制限付き最尤推定法を用いたMMRM分析について、LS平均治療差（95%CI）は16.45%（-1.86、34.77）であり、名目p値は0.078であった（表38）。

10

【0497】

外れ値を除外したITT解析対象集団と同様に、診断プロットの検証及びシャピロ・ウィルク検定（シャピロ・ウィルク検定p値<0.01）に基づけば、MMRM分析について正規性の仮定に反していた。従って、予め計画したとおりノンパラメトリックな無作為化ベースのANCOVAを実施し、これにより0.047の名目p値が得られた。図25は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0498】

20

30

40

50

【表 5 4】

表 38: ベースラインから 52 週目までの来院別の 6MWD (メートル)の変化の概要 (ITT 解析対象集団)及び MMRM 分析 (ITT-OBS 解析対象集団) – ERT 歴ありの集団 – 試験 ATB200-03

	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルス タット (N = 65)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 30)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	65		30	
平均値 (SD)	346.94 (110.213)		334.62 (114.023)	
中央値 (Q1, Q3)	352.50 (294.50, 403.00)		343.50 (260.60, 420.00)	
最小値, 最大 値	79.0, 557.5		112.5, 532.3	
52 週目-実測				
n	61	61	29	29
平均値 (SD)	359.79 (122.494)	16.34 (39.462)	335.66 (131.666)	0.70 (39.841)
中央値 (Q1, Q3)	360.50 (296.00, 428.00)	9.65 (-7.90, 41.00)	348.00 (250.40, 438.60)	-8.65 (-24.40, 17.35)
最小値, 最大 値	79.6, 601.5	-57.1, 173.5	67.0, 576.0	-55.6, 127.0
52 週目-LOCF				
n	65	65	30	30
平均値 (SD)	363.83 (123.522)	16.89 (40.393)	334.60 (129.506)	-0.02 (39.345)
中央値 (Q1, Q3)	363.50 (296.00, 435.00)	9.65 (-7.90, 41.00)	339.03 (250.40, 438.60)	-8.93 (-24.40, 17.35)
最小値, 最大 値	79.6, 601.5	-57.1, 173.5	67.0, 576.0	-55.6, 127.0
MMRM によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	61		29	
LS 平均値 (SE)	17.04 (5.151)		0.59 (7.569)	

【 0 4 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 65)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 30)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
LS 平均値の 95% CI	(6.79, 27.29)		(-14.5, 15.65)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグル コシダーゼアルファ/プラセボ)			16.45 (9.209)	
差の 95% CI			(-1.86, 34.77)	
両側 p 値			0.078	
ノンパラメトリック ANCOVA によるパラメータ推定及び比較。				
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ - アルグルコシダーゼア ルファ/プラセボ)			16.76 (8.433)	
差の 95% CI			(0.24, 33.29)	
両側 p 値			0.047	

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企图; ITT-OBS = 52 週目におけるいかなる欠測データ補完も行わない利用可能な全ての観測データが含まれる治療企图解析対象集団; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; MMRM = 反復測定値の混合効果モデル; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数;; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

^a ベースラインは、初回用量投与日又はそれ以前に入手された直近の 2 つの値の平均であった。

^b MMRM 手法(制限付き最尤推定法を用いる)を用いて分析した。このモデルには、治療、ベースライン 6MWD、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、性別、時間、及び治療×時間交互作用

[○] ノンパラメトリック ANCOVA では、ベースライン 6MWD、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別を調整して治療群間を比較した。

【0500】

座位%対予測値 FVC

ERT 歴のあるサブ群では、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットは、名目上統計的に有意な改善及びアルグルコシダーゼアルファ/プラセボと比べた優位性について臨床的に有意な差を実証した ($p = 0.006$)。シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットでは、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットで治療した対象の呼吸の悪化速度がやや改善され、これらの対象は、52 週間後にアルグルコシダーゼアルファ/プラセボで治療した対象の 4.0%の絶対的悪化と比較して 0.1%の絶対的増加を示した。

【0501】

表 39 は、ERT 歴のある対象についてのベースラインから 52 週目までの来院別の%対予測値 FVC の平均変化及び LS 平均治療差 (正規分布したデータの ANCOVA による)を要約する。図 25 は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0502】

10

20

30

40

50

【表 5 6】

表 39: ベースラインから 52 週目までの来院別の座位%対予測値 FVC の変化の概要 (ITT 解析対象集団)及び ANCOVA モデル(ITT-LOCF 解析対象集団) – ERT 歴ありの集団 – 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 65)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 30)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	65		30	
平均値 (SD)	67.85 (19.052)		67.48 (20.993)	
中央値 (Q1, Q3)	68.00 (54.50, 81.00)		69.00 (50.00, 81.50)	
最小値, 最大値	30.5, 132.5		31.5, 122.0	
52 週目-LOCF				
n	64	64	30	30
平均値 (SD)	67.86 (19.777)	0.05 (5.843)	63.47 (20.480)	-4.02 (5.009)
中央値 (Q1, Q3)	67.50 (54.50, 79.50)	0.50 (-4.50, 4.00)	62.00 (49.00, 76.00)	-3.25 (-7.00, 0.00)
最小値, 最大値	30.0, 137.0	-17.0, 14.0	28.0, 108.0	-19.5, 2.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較				
n	64		30	
LS 平均値 (SE)	-0.12 (0.688)		-3.64 (1.019)	
LS 平均値の 95% CI	(-1.49, 1.24)		(-5.66, -1.61)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			3.51 (1.250)	
差の 95% CI			(1.03, 5.99)	
両側 p 値			0.006	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差
注記: 推定値は全て、治療、ベースライン座位%対予測値 FVC、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

^a ベースラインは、初回用量投与日又はそれ以前に入手された直近の 2 つの値の平均であった。

【0503】

MMT 下肢スコア

MMT 下肢スコアのベースラインから 52 週目までの変化平均値 (SD) は、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群についての 0.9 (2.81) と比較して、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット群について 1.6 (4.13) の改善を示した。両方の治療群とも、MMT 下肢スコアの結果は改善を示し、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットの方が方向的に有利であった (p = 0.436)。

【0504】

10

20

30

40

50

表 40 に、ERT 歴ありの集団についての MMT 下肢スコアのベースラインから 52 週目までの来院別の平均変化 (ITT 解析対象集団) 及び ANCOVA モデル (ITT-LOCF 解析対象集団) を要約する。図 28 は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0505】

【表 57】

表 40: ベースラインから 52 週目までの来院別の MMT 下肢スコアの変化の概要 (ITT 解析対象集団) 及び ANCOVA モデル (ITT-LOCF 解析対象集団) - ERT 歴ありの集団 - 試験 ATB200-03

	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 65)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 30)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	64		27	
平均値 (SD)	26.38 (5.144)		26.11 (5.813)	
中央値 (Q1, Q3)	26.00 (23.50, 30.00)		26.00 (23.00, 29.00)	
最小値, 最大値	15.0, 39.0		14.0, 40.0	
52 週目-LOCF				
n	60	60	27	27
平均値 (SD)	28.18 (5.589)	1.63 (4.129)	26.96 (6.802)	0.85 (2.811)
中央値 (Q1, Q3)	28.00 (24.00, 32.50)	1.00 (0.00, 4.00)	28.00 (22.00, 32.00)	1.00 (0.00, 3.00)
最小値, 最大値	14.0, 40.0	-10.0, 18.0	10.0, 40.0	-5.0, 7.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	60		27	
LS 平均値 (SE)	1.60 (0.486)		0.90 (0.735)	
LS 平均値の 95% CI	(0.64, 2.57)		(-0.56, 2.36)	
LS 平均値の差 (SE) (シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			0.70 (0.896)	
差の 95% CI			(-1.08, 2.49)	
両側 p 値			0.436	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; min = 最小値; MMT = 徒手筋力テスト; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差
注記: 下肢の総スコアには、以下の 8 つの身体部位が含まれた: 右/左股関節屈曲、右/左股関節外転、右/左膝屈曲、及び右/左膝伸展。スコアの範囲は 0~40 点であった。スコアが低いほど、筋力が弱まっていることを指示している。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の非欠損値である。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン MMT 下肢スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0506】

ERT 歴のある対象についてのベースラインから 26 週目までの 6 MWD の変化の結果は、52 週目の結果と概して一致していた。ANCOVA モデルについて、LS 平均治療差 (95% CI) は 9.62 メートル (-3.82, 23.06) であり、p 値は 0.1

58であった。

【0507】

PROMIS身体機能

PROMIS身体機能総スコアのベースラインから52週目までの変化平均値(SD)は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群についての1.0(11.20)と比較して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群について1.8(7.18)の平均改善を示した。PROMIS身体機能尺度の結果は改善を示し、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が方向的に有利であった($p=0.110$)。

【0508】

表41に、ERT歴ありの集団についてのPROMIS身体機能総スコアのベースラインから52週目までの来院別の平均変化(ITT解析対象集団)及びANCOVAモデル(ITT-LOCF解析対象集団)を要約する。図30は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0509】

10

20

30

40

50

【表 5 8】

表 41: ベースラインから 52 週目までの来院別の PROMIS 身体機能短縮版 20a の変化の概要(ITT 解析対象集団)及び ANCOVA モデル(ITT-LOCF 解析対象集団) – ERT 歴ありの集団 – 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 65)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 30)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	64		30	
平均値 (SD)	64.43 (11.379)		66.87 (12.286)	
中央値 (Q1, Q3)	64.50 (58.00, 71.00)		67.00 (59.00, 73.00)	
最小値, 最大値	37.0, 94.0		44.0, 97.0	
52 週目-LOCF				
n	64	64	30	30
平均値 (SD)	66.19 (12.325)	1.76 (7.179)	65.90 (15.790)	-0.97 (11.196)
中央値 (Q1, Q3)	66.00 (58.00, 74.00)	0.50 (-2.00, 6.00)	66.00 (56.00, 75.00)	-2.00 (-6.00, 3.00)
最小値, 最大値	36.0, 99.0	-14.0, 26.0	37.0, 97.0	-30.0, 30.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	64		30	
LS 平均値 (SE)	1.90 (1.071)		-1.25 (1.587)	
LS 平均値の 95% CI	(-0.23, 4.02)		(-4.40, 1.91)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			3.14 (1.948)	
差の 95% CI			(-0.73, 7.02)	
両側 p 値			0.110	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: 総スコアの範囲は 20~100 点であり、スコアが高いほど、身体機能への影響が小さいことを指示している。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の最後の非欠損値とした。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン PROMIS 身体機能総スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0510】

PROMIS 疲労

PROMIS 疲労総スコアのベースラインから 52 週目までの変化平均値 (SD) は、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群についての -0.5 (5.72) と比較してシパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット群について -0.1 (5.99) の平均改善を示した。PROMIS 疲労スコアは改善を示したが、それらの改善は、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットとアルグルコシダーゼアルファ/プラセボとで治療した対象間で同程度であった (p = 0.476)。

【0511】

10

20

30

40

50

表 4 2 に、E R T 歴ありの集団についてのベースラインから 5 2 週目までの P R O M I S 疲労総スコアの来院別の平均変化（I T T 解析対象集団）及び A N C O V A モデル（I T T - L O C F 解析対象集団）を要約する。図 3 1 は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【 0 5 1 2 】

【表 5 9】

表 42: ベースラインから 52 週目までの来院別の PROMIS 疲労短縮版 8a 総スコアの変化の概要(ITT 解析対象集団)及び ANCOVA モデル(ITT-LOCF 解析対象集団) – ERT 歴ありの集団 – 試験 ATB200-03

	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 65)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 30)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	65		30	
平均値 (SD)	22.00 (7.924)		20.37 (5.379)	
中央値 (Q1, Q3)	23.00 (16.00, 29.00)		20.00 (17.00, 23.00)	
最小値, 最大値	8.0, 39.0		8.0, 32.0	
52 週目-LOCF				
n	65	65	30	30
平均値 (SD)	21.86 (7.888)	-0.14 (5.986)	19.87 (6.882)	-0.50 (5.722)
中央値 (Q1, Q3)	22.00 (17.00, 28.00)	0.00 (-4.00, 3.00)	18.00 (16.00, 24.00)	0.50 (-5.00, 3.00)
最小値, 最大値	8.0, 39.0	-16.0, 19.0	8.0, 38.0	-11.0, 11.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	65		30	
LS 平均値 (SE)	-1.63 (0.637)		-0.79 (0.953)	
LS 平均値の 95% CI	(-2.89, -0.36)		(-2.68, 1.10)	
LS 平均値の差 (SE) (シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			-0.84 (1.169)	
差の 95% CI			(-3.16, 1.49)	
両側 p 値			0.476	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: 総スコアの範囲は 8~40 点であり、スコアが低いほど、疲労による影響が小さいことを指示しており、これは、8 項目全てのスコア(1~5 点)を足し合わせることによって計算される。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の最後の非欠損値である。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン PROMIS 疲労総スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【 0 5 1 3 】

G S G C

G S G C 総スコアのベースラインから 5 2 週目までの変化平均値 (S D) は、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群についての 0 . 6 (1 . 8 3) と比較して、シバグルコ

シダーゼアルファ／ミグルスタット群について -0.5 (2.53) の平均改善を示した。全集団と同様に、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比較して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットによる治療後に、GSGCには名目上有意な改善が見られた ($p = 0.050$)。

【0514】

表43に、ERT歴ありの集団についてのベースラインから52週目までの来院別のGSGC総スコアの平均変化 (ITT解析対象集団) 及びANCOVAモデル (ITT-LOCF解析対象集団) を要約する。図29は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0515】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

表 43: ベースラインから 52 週目までの来院別の GSGC 総スコアの変化の概要(ITT 解析対象集団)及び ANCOVA モデル(ITT-LOCF 解析対象集団) - ERT 歴ありの集団 - 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 55)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 25)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	55		25	
平均値 (SD)	15.61 (4.073)		15.52 (4.350)	
中央値 (Q1, Q3)	16.00 (13.00, 18.00)		17.00 (14.00, 18.00)	
最小値, 最大値	6.0, 24.0		4.0, 22.0	
52 週目-LOCF				
n	54	54	23	23
平均値 (SD)	14.96 (4.809)	-0.53 (2.534)	15.87 (4.170)	0.61 (1.828)
中央値 (Q1, Q3)	17.00 (11.00, 19.00)	0.00 (-2.00, 1.00)	17.00 (14.00, 18.00)	0.00 (0.00, 2.00)
最小値, 最大値	4.0, 24.0	-7.0, 4.0	5.0, 22.0	-4.0, 5.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	54		23	
LS 平均値 (SE)	-0.54 (0.318)		0.65 (0.494)	
LS 平均値の 95% CI	(-1.18, 0.09)		(-0.34, 1.63)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			-1.19 (0.596)	
差の 95% CI			(-2.38, -0.00)	
両側 p 値			0.050	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; GSGC = 歩行, 階段, ガワーズの動き方, 及び椅子テスト; ITT = 治療企图; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; max = 最大値; 分 = 最小値; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: 歩行スコアは、10 メートル歩行テストに基づいた; 階段スコアは、対象が階段を上ることに基づいた; ガワーズの動き方スコアは、対象が床に寝そべり、次に床から起き上がって立位になることに基づいた; 椅子スコアは、対象が椅子に腰掛けた座位から立ち上がって立位になることに基づいた。GSGC 総スコアは 4 テストの合計としたもので、最低 4 点(正常な実施)から最高 27 点(最も悪い点数)の範囲である。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の最後の非欠損値とした。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン GSGC 総スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0516】

ERT 未経験の集団 (対象 4005 - 2511 を除く)

主要評価項目: 52 週目における 6 MWD

ベースラインから 52 週目までの 6 MWD の変化平均値 (SD) は、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群についての 38.3 (29.32) メートルと比較して、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット群について 33.4 (48.70) メートルの平均改善を示した。ERT 未経験の集団 (n = 27) では、両方の治療群の対象が、52 週目に 6 MWD の改善を示した (p = 0.748)。

【0517】

10

20

30

40

50

表 4 4 に、対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く E R T 未経験集団についての 6 M W D のベースラインから 5 2 週目までの来院別の平均変化（I T T 解析対象集団）及び M M R M 分析（I T T - O B S 解析対象集団）を要約する。図 2 6 B は、対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を含めた、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【 0 5 1 8 】

【表 6 1】

表 44: ベースラインから 52 週目までの来院別の 6MWD(メートル)の変化の概要(ITT 解析対象集団)及び MMRM 分析(ITT-OBS 解析対象集団) - 対象 4005-2511 を除く ERT 未経験の集団 - 試験 ATB200-03

	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 20)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 7)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	20		7	
平均値 (SD)	393.64 (112.388)		420.94 (135.749)	
中央値 (Q1, Q3)	375.15 (329.50, 498.75)		385.50 (351.40, 522.65)	
最小値, 最大値	154.0, 575.0		201.0, 623.0	
52 週目-実測				
n	20	20	7	7
平均値 (SD)	427.09 (112.473)	33.44 (48.704)	459.28 (121.657)	38.34 (29.315)
中央値 (Q1, Q3)	452 (348.75, 505.65)	24.00 (-0.00, 69.73)	446.50 (370.00, 570.65)	33.50 (18.60, 63.50)
最小値, 最大値	166.5, 599.3	-59.5, 120.0	284.5, 648.6	-4.3, 83.5
52 週目-LOCF				
n	20	20	7	7
平均値 (SD)	427.09 (112.473)	33.44 (48.704)	459.28 (121.657)	38.34 (29.315)
中央値 (Q1, Q3)	452.58 (348.75, 505.65)	24.00 (-0.00, 69.73)	446.50 (370.00, 570.65)	33.50 (18.60, 63.50)
最小値, 最大値	166.5, 599.3	-59.5, 120.0	284.5, 648.6	-4.3, 83.5
MMRM によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	20		7	
LS 平均値 (SE)	32.92 (9.912)		39.47 (17.15)	
LS 平均値の 95% CI	(12.40, 53.44)		(4.08, 74.87)	
LS 平均値の差 (SE) (シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			-6.55 (20.207)	
差の 95% CI			(-48.19, 35.08)	
両側 p 値			0.748	

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療集団; ITT-OBS = 52 週目におけるいかなる欠測データ補完も行わない利用可能な全ての観測データが含まれる治療集団解析対象集団; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; min = 最小値; MMRM = 反復測定混合効果モデル; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

^a ベースラインは、初回用量投与日又はそれ以前に入手された直近の 2 つの値の平均であった。

^b MMRM 手法(制限付き最尤推定法を用いる)を用いて分析した。このモデルには、治療、ベースライン 6MWD、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、性別、時間、及び治療×時間交互作用についての項が含まれる。時間を反復測定値として使用し、非構造化共分散手法を適用した。

【 0 5 1 9 】

対象 4 0 0 5 - 2 5 1 1 を除く E R T 未経験の集団について、診断プロットの検証及びシャピロ・ウィルク検定に基づけば、MMRM 分析は正規性の仮定に反していた。標本サイズが小さいこと及び治療群間のベースライン特性（例えば、性別）に差があることを考

えて、ノンパラメトリックウィルコクソン順位和検定を事後に実施した。

【0520】

表45は、ITT-LOCF解析対象集団を使用した、対象4005-2511を除くERT未経験集団についての52週目における6MWDの変化のノンパラメトリックウィルコクソン順位和検定の結果を提示する。この検定について、ロケーションシフト（ロケーションシフトの95%CI）は-9.0（-46.50、34.95）であり、p値は0.604であった。

【0521】

【表62】

表45: 52週目における6MWD(メートル)のベースラインからの変化についてのノンパラメトリックウィルコクソン順位和検定(ITT-LOCF解析対象集団) - 対象4005-2511を除くERT未経験の集団 - 試験ATB200-03

ノンパラメトリックウィルコクソン順位和検定によるパラメータ推定及び比較 ^a	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 20)	アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 7)
n	20	7
ロケーションシフト (漸近 SE)		-9.00 (20.778)
ロケーションシフトの 95% CI		(-46.50, 34.95)
両側 p 値		0.604

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; SE = 標準誤差

^a ロケーションシフト、漸近 SE、及び 95% CI は、ホッジス・レーマン推定による。P 値は、t 近似を用いるウィルコクソン 2 標本検定による。

【0522】

座位%対予測値FVC

座位%対予測値FVCのベースラインから52週目までの変化平均値（SD）は、シバグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群について-4.1%（6.53%）及びアルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群について-3.6%（4.71%）であった。正規分布データについてのANCOVAモデルを用いると、LS平均治療差（95%CI）は-1.95（-8.93、5.03）であり、p値は0.566であった。

【0523】

表46に、対象4005-2511を除くERT未経験集団についてのベースラインから52週目までの来院別の座位%対予測値FVCの平均変化（ITT解析対象集団）及びLS平均治療差（正規分布データについてANCOVAによる）（ITT-LOCF解析対象集団）を要約する。図26Bは、対象4005-2511を含めた、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0524】

10

20

30

40

50

【表 6 3】

表 46: ベースラインから 52 週目までの来院別の座位%対予測値 FVC の変化の概要 (ITT 解析対象集団)及び ANCOVA (ITT-LOCF 解析対象集団) – 対象 4005-2511 を除く ERT 未経験の集団 – 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 20)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 7)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	20		7	
平均値 (SD)	80.15 (18.689)		79.07 (22.578)	
中央値 (Q1, Q3)	82.25 (62.00, 94.75)		93.50 (49.50, 96.00)	
最小値, 最大値	48.0, 111.0		46.5, 98.0	
52 週目-LOCF				
n	20	20	7	7
平均値 (SD)	76.05 (19.300)	-4.10 (6.526)	75.43 (22.604)	-3.64 (4.706)
中央値 (Q1, Q3)	77.00 (61.50, 91.00)	-4.50 (-9.25, -1.00)	85.00 (45.00, 93.00)	-3.00 (-4.50, -1.00)
最小値, 最大値	36.0, 104.0	-12.5, 10.0	42.0, 94.0	-13.0, 2.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	20		7	
LS 平均値 (SE)	-4.49 (1.490)		-2.54 (2.758)	
LS 平均値の 95% CI	(-7.59, -1.38)		(-8.29, 3.22)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			-1.95 (3.346)	
差の 95% CI			(-8.93, 5.03)	
両側 p 値			0.566	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量 ITT = 治療企图; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

^a ベースラインは、初回用量投与日又はそれ以前に入手された直近の 2 つの値の平均であった。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン座位%対予測値 FVC、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0525】

MMT 下肢スコア

MMT 下肢スコアのベースラインから 52 週目までの変化平均値 (SD) は、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群についての 1.0 (1.53) と比較して、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット群について 1.4 (2.55) の改善を示した (p = 0.534)。

【0526】

表 47 に、対象 4005-2511 を除く ERT 未経験集団についての MMT 下肢スコアのベースラインから 52 週目までの来院別の平均変化 (ITT 解析対象集団) 及び AN

10

20

30

40

50

COVAモデル（ITT-LOCF解析対象集団）を要約する。図81は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0527】

【表64】

表 47: ベースラインから52週目までの来院別のMMT下肢スコアの変化の概要(ITT解析対象集団)及びANCOVAモデル(ITT-LOCF解析対象集団) - 対象 4005-2511を除くERT未経験の集団 - 試験 ATB200-03

	シパグルコンダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 20)		アルグルコンダーゼアルファ/プラセボ (N = 7)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	20		7	
平均値 (SD)	33.00 (4.686)		33.57 (3.359)	
中央値 (Q1, Q3)	34.50 (30.00, 36.00)		32.00 (30.00, 37.00)	
最小値, 最大値	22.0, 39.0		30.0, 38.0	
52週目-LOCF				
n	20	20	7	7
平均値 (SD)	34.35 (4.977)	1.36 (2.554)	34.57 (3.910)	1.00 (1.528)
中央値 (Q1, Q3)	36.00 (30.00, 38.00)	1.00 (0.00, 2.00)	34.00 (32.00, 37.00)	2.00 (0.00, 2.00)
最小値, 最大値	25.0, 40.0	-2.0, 7.0	28.0, 40.0	-2.0, 2.0
ANCOVAによるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	20		7	
LS 平均値 (SE)	1.46 (0.547)		0.69 (1.013)	
LS 平均値の95% CI	(0.32, 2.61)		(-1.43, 2.80)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコンダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコンダーゼアルファ/プラセボ)			0.78 (1.230)	
差の95% CI			(-1.79, 3.34)	
両側 p 値			0.534	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; min = 最小値; MMT = 徒手筋力テスト; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第1四分位数; Q3 = 第3四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

^a ベースラインは、初回用量投与日より前の最後の非欠損値とした。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン MMT 下肢スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0528】

26週目における6MWD

対象 4005-2511を除くERT未経験集団についての6MWD（メートル）のベースラインから26週目までの変化の結果は、52週目の結果と概して一致していた。ANCOVAモデルについて、LS平均治療差（95%CI）は-10.38メートル（-49.27、28.51）であり、p値は0.584であった。

【0529】

PROMIS 身体機能

PROMIS 身体機能総スコアのベースラインから52週目までの変化平均値 (SD) は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群についての5.1 (7.82) と比較して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群について2.5 (8.62) の平均改善を示した。両方の治療群とも、PROMIS 身体機能スコアの結果は改善を示し、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットと比べてアルグルコシダーゼアルファ／プラセボの方が方向的に有利であった ($p = 0.249$)。

【0530】

表48に、対象4005-2511を除くERT未経験集団についてのPROMIS 身体機能総スコアのベースラインから52週目までの来院別の平均変化 (ITT解析対象集団) 及びANCOVAモデル (ITT-OBS解析対象集団) を要約する。図82は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0531】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

表 48: ベースラインから 52 週目までの来院別の PROMIS 身体機能短縮版 20a の変化の概要(ITT 解析対象集団)及び ANCOVA モデル(ITT-LOCF 解析対象集団) – 対象 4005-2511 を除く ERT 未経験の対象 – 試験 ATB200-03

	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 20)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 7)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	20		7	
平均値 (SD)	74.65 (11.984)		72.71 (16.317)	
中央値 (Q1, Q3)	76.00 (67.00, 83.00)		67.00 (56.00, 91.00)	
最小値, 最大値	50.0, 96.0		53.0, 93.0	
52 週目-LOCF				
n	20	20	7	7
平均値 (SD)	77.15 (11.536)	2.50 (8.618)	77.86 (15.742)	5.14 (7.819)
中央値 (Q1, Q3)	77.50 (68.50, 87.50)	0.00 (-3.00, 7.50)	80.00 (69.00, 91.00)	5.00 (-1.00, 13.00)
最小値, 最大値	56.0, 95.0	-8.0, 28.0	50.0, 94.0	-6.0, 16.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	20		7	
LS 平均値 (SE)	1.87 (1.917)		6.96 (3.539)	
LS 平均値の 95% CI	(-2.13, 5.86)		(-0.43, 14.34)	
LS 平均値の差 (SE) (シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			-5.09 (4.288)	
差の 95% CI			(-14.04, 3.85)	
両側 p 値			0.249	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: 総スコアの範囲は 20~100 点であり、スコアが高いほど、身体機能への影響が小さいことを指しており、これは、20 項目全てのスコア(1~5 点)を足し合わせることによって計算される。

^a ベースラインは、初回用量投与日より前の最後の非欠損値である。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン PROMIS 身体機能総スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0532】

PROMIS 疲労

PROMIS 疲労総スコアのベースラインから 52 週目までの変化平均値 (SD) は、シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット群について -2.7 (5.17) 及びアルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群について -5.4 (6.61) の平均改善を示した。両方の治療群とも、PROMIS 疲労スコアの結果は改善を示した (p = 0.338)。

【0533】

表 49 に、対象 4005-2511 を除く ERT 未経験集団についての PROMIS 疲

10

20

30

40

50

労総スコアのベースラインから52週目までの来院別の平均変化（ITT解析対象集団）及びANCOVAモデル（ITT-LOCF解析対象集団）を要約する。図83は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0534】

【表66】

表 49: ベースラインから52週目までの来院別の PROMIS 疲労短縮版 8a 総スコアの変化の概要(ITT 解析対象集団)及び ANCOVA モデル(ITT-LOCF 解析対象集団) – 対象 4005-2511 を除く ERT 未経験の集団 – 試験 ATB200-03

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 20)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 7)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	20		7	
平均値 (SD)	23.10 (9.614)		24.13 (8.360)	
中央値 (Q1, Q3)	20.95 (15.00, 29.50)		24.00 (20.00, 31.00)	
最小値, 最大値	10.0, 40.0		9.0, 34.0	
52 週目-LOCF				
n	20	20	7	7
平均値 (SD)	20.60 (9.681)	-2.50 (5.630)	16.43 (7.231)	-7.70 (8.771)
中央値 (Q1, Q3)	16.50 (15.00, 27.50)	-2.00 (-4.50, 0.00)	15.00 (8.00, 25.00)	-6.90 (-16.00, -1.00)
最小値, 最大値	8.0, 40.0	-19.0, 9.0	8.0, 26.0	-21.0, 5.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	20		7	
LS 平均値 (SE)	-2.99 (1.487)		-6.28 (2.757)	
LS 平均値の 95% CI	(-6.09, 0.11)		(-12.03, -0.53)	
LS 平均値の差 (SE) (シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			3.29 (3.346)	
差の 95% CI			(-3.69, 10.27)	
両側 p 値			0.338	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; Q1 = 第1四分位数; Q3 = 第3四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: 総スコアの範囲は 8~40 点であり、スコアが低いほど、疲労による影響が小さいことを指示しており、これは、8 項目全てのスコア(1~5 点)を足し合わせることによって計算される。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の最後の非欠損値である。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン PROMIS 疲労総スコア、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0535】

GSSC

GSSC 総スコアのベースラインから52週目までの変化平均値 (SD) は、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット群について -0.6 (2.64) 及びアルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群について 1.3 (1.80) の改善を示した。ANCOVA

モデルについて、LS 平均治療差 (95% CI) は -1.32 (-4.03, 1.39) であり、p 値は 0.320 であった。

【0536】

表 50 に、対象 4005-2511 を除く ERT 未経験集団についての GSGC 総スコアのベースラインから 52 週目までの来院別の平均変化 (ITT 解析対象集団) 及び ANCOVA モデル (ITT-OBIS 解析対象集団) を要約する。図 84 は、来院別の要約統計量の折れ線グラフを表示する。

【0537】

【表 67】

表 50: ベースラインから 52 週目までの来院別の GSGC 総スコアの変化の概要 (ITT 解析対象集団) 及び ANCOVA モデル (ITT-LOCF 解析対象集団) - 対象 4005-2511 を除く ERT 未経験の対象 - 試験 ATB200-03

	シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 19)		アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 7)	
	絶対値	CHG	絶対値	CHG
ベースライン ^a				
n	19		7	
平均値 (SD)	11.32 (6.650)		10.86 (4.413)	
中央値 (Q1, Q3)	12.00 (5.00, 18.00)		9.00 (8.00, 16.00)	
最小値, 最大値	4.0, 24.0		6.0, 18.0	
52 週目-LOCF				
n	18	18	7	7
平均値 (SD)	10.06 (5.407)	-0.56 (2.640)	12.14 (4.598)	1.29 (1.799)
中央値 (Q1, Q3)	8.50 (5.00, 13.00)	-0.50 (-1.00, 1.00)	10.00 (9.00, 16.00)	1.00 (0.00, 2.00)
最小値, 最大値	4.0, 20.0	-8.0, 4.0	6.0, 19.0	0.0, 5.0
ANCOVA によるパラメータ推定及び比較 ^b				
n	18		7	
LS 平均値 (SE)	-0.41 (0.595)		0.91 (1.042)	
LS 平均値の 95% CI	(-1.66, 0.84)		(-1.28, 3.10)	
LS 平均値の差 (SE) (シバグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット - アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ)			-1.32 (1.289)	
差の 95% CI			(-4.03, 1.39)	
両側 p 値			0.320	

略語: ANCOVA = 共分散分析; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; GSGC = 歩行, 階段, ガワーズの動き方, 及び椅子テスト; ITT = 治療企图; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; LS = 最小二乗; max = 最大値; min = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; Q1 = 第 1 四分位数; Q3 = 第 3 四分位数; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

注記: 歩行スコアは、10 メートル歩行テストに基づいた; 階段スコアは、対象が階段を上ることに基づいた; ガワーズの動き方スコアは、対象が床に寝そべり、次に床から起き上がって立位になることに基づいた; 椅子スコアは、対象が椅子に腰掛けた座位から立ち上がって立位になることに基づいた。GSGC 総スコアは 4 テストの合計としたもので、最低 4 点 (正常な実施) から最高 27 点 (最も悪い点数) の範囲である。

^a ベースラインは、試験薬の初回用量の投与前の最後の非欠損値とした。

^b 推定値は全て、治療、ベースライン GSGC 総スコア、年齢、身長、体重 (全て連続共変量として)、及び性別についての項を含む ANCOVA モデルから得られた。

【0538】

A T B 2 0 0 - 0 3 の結果の概要

表 5 1 及び図 8 5 は、外れ値の対象を除外した I T T 解析対象集団についての主要評価項目、鍵となる副次的評価項目、及び幾つかの他の副次的評価項目（運動及び肺機能、筋力、及び P R O）及びバイオマーカー評価項目（H e x 4 及び C K）の結果を要約し、各評価項目について各治療群内での 5 2 週目におけるベースラインからの変化に対する標準化した効果量を示している。図 8 5 において、評価項目の圧倒的多数について結果は 5 2 週目に改善し（0 を上回るバーで指示される）、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が方向的に有利であった（右側／淡色のバーと比べてより高い左側／濃色のバーで指示される）。

【 0 5 3 9 】

シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットについて、幾つものパラメータ：6 M W D、% 対予測値 6 M W D、M M T 下肢、M M T 上肢、全体 M M T、P R O M I S 身体機能、P R O M I S 疲労、C K、及び H e x 4 でベースラインからの統計的に有意な改善（増加が改善であるパラメータについて 9 5 % C I の下限 > 0；低下が改善であるパラメータについて 9 5 % C I の上限 < 0）が観察され、S V C 座位についてのみ、統計的に有意な悪化が観察された。比較として、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボでは、いずれのパラメータについてもベースラインからの統計的に有意な改善は観察されず、G S G C、F V C 座位、F V C 臥位、S V C 座位、及び C K について統計的に有意な悪化が観察された。

【 0 5 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

表 51: 外れ値の対象 4005-2511 を除く ITT 解析対象集団についての目的の評価項目の概要 – 試験 ATB200-03

カテゴリー	評価項目	評価項目順位	全対象				
			シバグルコシダーゼアルファ/ミグ ルスタット		アルグルコシダーゼアルファ/ブラ セボ		両側 P 値
			BL 平均値	CFBL 52 週目 LOCF 平均値 (95% CI)	BL 平均値	CFBL 52 週目 LOCF 平均値 (95% CI)	
運動機能	6MWD	1	357.93	20.79 (11.56, 30.01)	350.95	7.24 (-6.19, 20.67)	0.071
	6MWD 26 週目	鍵となる 2	357.93	17.44 (9.80, 25.08)	350.95	9.19 (-0.20, 18.59)	0.195
	GSGC	鍵となる 2	14.51	-0.53 (-1.13, 0.06)	14.50	0.77 (0.09, 1.44)	0.009
	%対予測値 6MWD	2	57.82	4.07 (2.56, 5.59)	56.03	1.58 (-0.42, 3.58)	0.077
	10m 歩行 (sec)	2	9.68	-0.53 (-1.81, 0.76)	9.58	1.90 (-0.17, 3.96)	0.025
	4 段の階段上り (sec)	2	14.09	-8.46 (-24.26, 7.34)	8.22	0.32 (-1.66, 2.29)	0.050
	ガワーズ (sec)	2	10.84	-0.26 (-1.74, 1.22)	19.82	-2.19 (-5.04, 0.66)	0.305
	椅子テスト (sec)	2	13.58	-10.17 (-29.40, 9.06)	4.52	-0.50 (-1.92, 0.92)	0.290
	TUG (sec)	2	12.88	-0.30 (-2.24, 1.65)	12.77	-0.13 (-1.11, 0.85)	0.748
肺機能	FVC (座位, % 対予測値)	第 1 の鍵となる 2	70.74	-0.93 (-2.29, 0.42)	69.68	-3.95 (-5.58, -2.32)	0.023
	FVC (臥位, % 対予測値)	2	54.78	-0.24 (-1.46, 0.99)	55.09	-3.00 (-4.67, 1.33)	0.009
	SVC (座位, % 対予測値)	2	69.94	-2.32 (-4.25, -0.38)	68.59	-5.86 (-8.83, -2.90)	0.125
	MIP (%対予測値)	2	61.79	2.06 (-2.11, 6.23)	59.90	-2.70 (-8.32, 2.92)	0.278
	MEP (%対予測値)	2	70.72	0.62 (-4.14, 5.38)	65.08	-1.59 (-5.86, 2.67)	0.617
筋力	下肢 MMT	鍵となる 2	27.96	1.56 (0.72, 2.40)	27.65	0.88 (-0.02, 1.78)	0.191
	上肢 MMT	2	34.30	1.51 (0.76, 2.25)	34.70	0.68 (-0.51, 1.86)	0.117
	全体 MMT	2	62.25	3.07 (1.66, 4.48)	62.35	1.41 (-0.12, 2.94)	0.059
	QMT 合計	2	165.83	6.86 (-5.31, 19.04)	158.8	8.20 (-2.38, 18.77)	0.751
QOL	PROMIS 身体	鍵となる 2	66.86	1.94 (0.31, 3.57)	67.97	0.19 (-3.42, 3.80)	0.276
	PROMS 疲労	鍵となる 2	22.26	-2.02 (-3.26, -0.77)	21.08	-1.67 (-3.88, 0.54)	0.970
バイオ マーカー	CK	2	447.0	-130.5 (-180.4, -80.7)	527.8	60.2 (7.0, 113.3)	<0.001
	HEX4	2	4.61	-1.88 (-2.40, -1.36)	6.92	1.22 (-0.26, 2.70)	<0.001

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; ANCOVA = 共分散分析; BL = ベースライン; CFBL = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; CK = クレアチンキナーゼ; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量; GSGC = 歩行、階段、ガワーズの動き方、及び椅子からの立ち上がりテスト; Hex4 = ヘキサース四糖; ITT = 治療企図; LOCF = 最終観測値による欠測値補完法; MEP = 最大呼気圧; MIP = 最大吸気圧; MMT = 徒手筋力テスト; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; QMT = 定量的筋力テスト; QOL = クオリティ・オブ・ライフ; sec = 秒; SVC = 静的肺活量; TUG = タイムアップ・アンド・ゴーテスト

注記: 評価項目順位 1 = 主要; 評価項目順位 2 = 副次的

注記: 網掛けした CFBL 平均値 = 改善された CFBL; 網掛けのない CFBL 平均値 = 悪化した CFBL。

注記: 網掛けした評価項目は、Cipa/mig 群の方が良好であったことを指示している。

注記: P 値は名目であり、ノンパラメトリックな無作為化ベースの ANCOVA に基づく 6MWD を除いては、ANCOVA に基づく。

注記: LOCF 平均値に基づく。

注記: 太字の p 値は、その指定された集団(例えば、全体、又は ERT 歴あり)における指定された評価項目(例えば、6MWD)の優越性検定が名目上有意であったことを指示している。

【0541】

実評価時点での MMRM を用いた主要及び副次的評価項目の分析 – 試験 ATB200-03

予め指定された分析 (6MWD の主要評価項目についてのノンパラメトリック ANCOVA 及び鍵となる副次的評価項目についての ANCOVA) は Amicus コアポジションであり、企業コアデータシート (CCDS) に含まれるが、欧州医薬品販売承認申請 (Marketing Authorization Application: MAA) の評価時の欧州医薬品委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP) からの要請に応じて追加の事後

分析を実施した。それらの分析には、実際の評価時点によるMMRM手法を用いており、それらの分析の結果は、欧州製品概要（summary of product characteristics：SmPC）に提示する。

【0542】

ITT解析対象集団全体におけるMMRM分析

6MWDの分析は、ITT-OBSでの実際の評価時点によるMMRMモデルを使用し、外れ値の対象4005-2511を除外して実施した。具体的には、従属変数は、評価におけるベースラインからの変化である。独立変数には、治療、ERT状態、及び性別の固定カテゴリー効果、並びに評価時点（日数）、ベースライン6MWD、ベースライン年齢、ベースライン体重、及びベースライン身長、及び治療×時点交互作用の固定連続共変量が含まれる。対象の変量切片もまたモデルに含まれる。次に、各治療群についての52週目におけるベースラインからの変化及び治療群間の差を364日目のLS平均値で95%CIと共に推定した。この分析の結果は表52に要約する。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの6分間歩行距離には、ベースラインからの有意な改善及びアルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べてより大きい改善が見られたが、統計的優位性は実証されなかった。52週目に、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群では、ベースラインからの改善のLS平均値（95%CI）が、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群についての8.3m（-2.2、18.8）と比較して20.0m（13.1、26.9）であった。LS平均治療差（95%CI）は11.7m（-1.0、24.4）であった。

【0543】

【表69】

表 52: MMRM モデル, 実評価時点に基づく6MWDの結果概要 (対象 4005-2511 を除くITT-OBS 解析対象集団) – 試験 ATB200-03

評価項目	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタ ット LS 平均値 (95% CI)	アルグルコシダーゼ アルファ/プラセボ LS 平均値 (95% CI)	LS 平均値 治療差 ^a	差の95% CI ^b
6MWD の 52 週目まで の CHG	20.0 (13.1, 26.9)	8.3 (-2.2, 18.8)	11.7	(-1.0, 24.4)

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; ITT-OBS = 52 週目におけるいかなる欠測データ補完も行わない利用可能な全ての観測データが含まれる治療企図解析対象集団; LS = 最小二乗; MMRM = 反復測定 of 混合効果モデル

^a 差 = シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット – アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ

^b この分析には、ITT-OBS 解析対象集団に基づく MMRM モデルを使用した。このモデルには、治療、評価時間、治療×評価時間の交互作用、ベースライン 6MWD 値、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、ERT 状態(ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、及び性別についての項が含まれる。

【0544】

座位%対予測値FVC、MMT下肢スコア、PROMIS身体機能、PROMIS疲労、及びGSGC総スコアの鍵となる副次的評価項目の分析もまた、実際の評価時点によるMMRMモデルを使用してITT-OBS解析対象集団で実施した。表53に、外れ値の対象（4005-2511）を除外した組み合わせのITT-OBS解析対象集団全体（酵素補充療法〔ERT〕歴あり及びERT未経験）についての5つの鍵となる副次的評価項目の結果を要約する。%対予測値FVCについて、シパグルコシダーゼアルファ／ミグ

ルスタットでは、ITT-OBS 解析対象集団全体においてアルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べて名目上有意な改善（0 を除外した差の 95% CI）が実証された。運動機能（MMT 及び GSGC）及び PRO（PROMIS 身体機能及び PROMIS 疲労）の評価を含め、挙げられている他の鍵となる副次的評価項目の結果は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が数値上有利であり、GSGC についてもまた名目上の優位性が実証された。MMT、PROMIS 身体機能、PROMIS 疲労、及び GSGC については、ベースラインからの変化としてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの平均改善が観察された。まとめると、ポンペ病の幾つかの臨床的次元にわたって結果が一貫していることから、全解析対象集団におけるアルグルコシダーゼアルファ／プラセボに優るシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの有効性の利益の裏付けとなるエビデンスが提供される。

10

【0545】

【表70】

表 53: MMRM モデル、実評価時点に基づく鍵となる副次的評価項目の結果概要 (対象 4005-2511 を除く ITT-OBS 解析対象集団) – 試験 ATB200-03

レベル 評価項目	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタ ット LS 平均値 (95% CI)	アルグルコシダーゼ アルファ/プラセボ LS 平均値 (95% CI)	LS 平均値 治療差 ^a	差の 95% CI ^b
座位%対予測値 FVC の 52 週目までの CHG	-1.4 (-2.5, -0.3)	-3.7 (-5.4, -2.0)	2.3	(0.2, 4.4)
MMT 下肢スコアの 52 週目までの CHG	1.7 (1.1, 2.4)	0.7 (-0.4, 1.7)	1.1	(-0.1, 2.3)
PROMIS 身体機能総ス コアの 52 週目までの CHG ^c	2.2 (0.5, 3.9)	-0.3 (-2.9, 2.3)	2.5	(-0.6, 5.7)
PROMIS 疲労総スコア の 52 週目までの CHG ^c	-2.0 (-3.2, -0.9)	-1.7 (-3.4, 0.0)	-0.3	(-2.4, 1.8)
GSGC 総スコアの 52 週 目までの CHG	-0.7 (-1.2, -0.2)	0.8 (0.0, 1.5)	-1.5	(-2.4, -0.6)

20

略語: CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量; GSGC = 歩行, 階段, ガワーズの動き方, 及び椅子テスト; ITT-OBS = 52 週目におけるいかなる欠測データ補完も行わない利用可能な全ての観測データが含まれる治療企図解析対象集団; LS = 最小二乗; MMRM = 反復測定 of 混合効果モデル; MMT = 徒手筋力テスト; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム

^a 差 = シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット – アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ。

PROMIS 疲労及び GSGC の両方とも、低下が改善を指示している。

^b ITT-OBS 解析対象集団に基づく鍵となる副次的評価項目の分析には、MMRM モデルを使用する。このモデルには、治療、評価時間、治療×評価時間の交互作用、応答変数のベースライン、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、ERT 状態(ERT 未経験か、ERT 歴ありか)、及び性別についての項が含まれる。

^c 総スコアは、全項目の点数(1～5 点)を足し合わせることで計算した。

30

40

【0546】

ERT 状態別の MMRM 分析

主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目の分析はまた、上記と同じモデルを使用して、酵素補充療法（ERT）状態別にも実施した。表 54 に、ITT-OBS ERT 歴あ

50

り集団についての主要評価項目及び5つの鍵となる副次的評価項目の結果を要約する。6 MWDのベースラインから52週目までの変化の主要評価項目について、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットでは、ベースラインからの有意な改善及びアルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べて名目上統計的に有意（0を除外したLS平均治療差の95%CI）且つ臨床的に有意な改善が実証された。同様に、%対予測値FVCの第1の鍵となる副次的評価項目について、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットでは、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べて名目上統計的に有意（0を除外したLS平均治療差の95%CI）且つ臨床的に有意な改善が実証された。挙げられている他の鍵となる副次的評価項目の結果は、筋力及び運動機能（MMT下肢及びGSGC）及びPRO（PROMIS身体機能及びPROMIS疲労）の評価を含め、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が数値上有利であり、GSGCについてもまた名目上の優位性が実証された。MMT、PROMIS身体機能、PROMIS疲労、及びGSGCについては、ベースラインからの変化としてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの平均改善が観察された。まとめると、ポンペ病における臨床症状の幾つかの臨床的次元にわたって結果が一貫していることから、ERT歴ありの集団におけるアルグルコシダーゼアルファ／プラセボに優るシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの有効性の利益の裏付けとなるエビデンスが提供される。

10

20

30

40

50

【0547】

【表 7 1】

表 54: MMRM モデル、実評価時点に基づく主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目の結果概要 (ITT-OBS 解析対象集団 – ERT 歴ありの対象) – 試験 ATB200-03

レベル 評価項目	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタ ット LS 平均値 (95% CI)	アルグルコシダー ゼアルファ/プラセ ボ LS 平均値 (95% CI)	LS 平均値 治療差 ^a	差の 95% CI ^b
主要評価項目				
6MWD の 52 週目までの CHG	15.8 (8.3, 23.4)	0.9 (-10.2, 12.1)	14.9	(1.2, 28.6)
鍵となる副次的評価項目				
座位%対予測値 FVC の 52 週目までの CHG	-0.2 (-1.5, 1.1)	-3.8 (-5.7, -1.9)	3.6	(1.3, 5.9)
MMT 下肢スコアの 52 週目までの CHG	1.8 (1.0, 2.6)	0.9 (-0.3, 2.1)	0.9	(-0.6, 2.3)
PROMIS 身体機能総スコアの 52 週目までの CHG ^c	2.0 (-0.0, 4.0)	-1.6 (-4.5, 1.4)	3.5	(-0.1, 7.1)
PROMIS 疲労総スコアの 52 週目までの CHG ^c	-1.9 (-3.2, -0.6)	-0.7 (-2.6, 1.2)	-1.2	(-3.5, 1.1)
GSGC 総スコアの 52 週目までの CHG	-0.7 (-1.3, -0.1)	0.5 (-0.4, 1.4)	-1.2	(-2.2, -0.1)

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量; GSGC = 歩行, 階段, ガワーズの動き方, 及び椅子テスト; ITT-OBS = 52 週目におけるいかなる欠測データ補完も行わない利用可能な全ての観測データが含まれる治療企図解析対象集団; LS = 最小二乗; MMRM = 反復測定 of 混合効果モデル; MMT = 徒手筋力テスト; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム

^a 差 = シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット – アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ。

PROMIS 疲労及び GSGC の両方とも、低下が改善を指示している。

^b ITT-OBS 解析対象集団に基づく主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目の分析には、MMRM モデルを使用する。このモデルには、治療、評価時間、治療×評価時間の交互作用、応答変数のベースライン、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項が含まれる。

^c 総スコアは、全項目の点数(1～5 点)を足し合わせることで計算した。

【0548】

逆に、ERT 未経験の集団については、%対予測値 FVC の第 1 の鍵となる副次的評価項目は、両方の治療群でベースラインから低下し、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群の方が数値上有利であった。筋力及び運動機能 (MMT 下肢及び GSGC) を評価する鍵となる副次的評価項目の結果は、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット群でベースラインからの改善が実証され、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットの方が有利数値上であった。PRO の鍵となる副次的評価項目 (PROMIS 身体機能及び PROMIS 疲労) については、両方の治療群とも改善を実証し、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群の方が数値上有利であった。全体的に見て、ERT 未経験の集団については、数値上シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットの方が有利な評価項目もあれば、数値上アルグルコシダーゼアルファ

／プラセボの方が有利な評価項目もあったが、いずれの評価項目でも名目上の統計的有意性は達成されなかった。こうした結果は、E R T未経験の集団においてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの有効性はアルグルコシダーゼアルファ／プラセボよりも悪くないことを示唆している。

【0549】

表55に、外れ値の対象を除外したITT-OBS E R T未経験集団についての主要評価項目及び5つの鍵となる副次的評価項目の結果を要約する。6MWDのベースラインから52週目までの変化の主要評価項目について、両方の治療群でベースラインからの臨床的に有意な改善が観察され、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群の方が数値上有利であった。E R T未経験の集団におけるMMRM分析の解釈可能性は、標本サイズが

10

【0550】

20

30

40

50

【表 7 2】

表 55: MMRM モデル、実評価時点に基づく主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目の結果概要 (対象 4005-2511 を除く ITT-OBS 解析対象集団 – ERT 未経験の対象) – 試験 ATB200-03

レベル 評価項目	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルス タット LS 平均値 (95% CI)	アルグルコシダー ゼアルファ/プラセ ボ LS 平均値 (95% CI)	LS 平均値 治療差 ^a	差の 95% CI ^b
主要評価項目				
6MWD の 52 週目までの CHG	28.5 (12.4, 44.7)	52.7 (23.2, 82.3)	-24.2	(-60.0, 11.7)
鍵となる副次的評価項目				
座位%対予測値 FVC の 52 週目までの CHG	-5.2 (-7.5, -2.9)	-2.4 (-6.7, 1.8)	-2.8	(-7.8, 2.3)
MMT 下肢スコアの 52 週目までの CHG	1.4 (0.4, 2.5)	-0.0 (-1.9, 1.9)	1.5	(-0.8, 3.7)
PROMIS 身体機能総スコアの 52 週目までの CHG ^c	2.6 (-1.0, 6.3)	5.8 (-0.9, 12.4)	-3.1	(-11.2, 4.9)
PROMIS 疲労総スコアの 52 週目までの CHG ^c	-3.0 (-5.7, -0.2)	-4.9 (-9.9, 0.0)	2.0	(-4.1, 8.0)
GSGC 総スコアの 52 週目までの CHG	-0.6 (-1.6, 0.4)	1.3 (-0.4, 3.1)	-1.9	(-4.1, 0.2)

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; CHG = ベースラインからの変化; CI = 信頼区間; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量; GSGC = 歩行、階段、ガワーズの動き方、及び椅子テスト; ITT-OBS = 52 週目におけるいかなる欠測データ補完も行わない利用可能な全ての観測データが含まれる治療企図解析対象集団; LS = 最小二乗; MMRM = 反復測定混合効果モデル; MMT = 徒手筋力テスト; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム

^a 差 = シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット – アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ。

PROMIS 疲労及び GSGC の両方とも、低下が改善を指示している。

^b ITT-OBS 解析対象集団に基づく主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目の分析には、MMRM モデルを使用する。このモデルには、治療、評価時間、治療×評価時間の交互作用、応答変数のベースライン、年齢、身長、体重(全て連続共変量として)、及び性別についての項が含まれる。

^c 総スコアは、全項目の点数(1～5 点)を足し合わせることで計算した。

【0551】

患者報告アウトカム及び医師による変化の全般的印象 – 試験 ATB200-03

追加の PRO には、PROMIS – 呼吸困難、PROMIS – 上肢、R-PACT、EQ-5D-5L、SGIC が含まれた。PGIC もまた含まれた。PROMIS、R-PACT、及び EQ-5D-5L の結果は全て、両方の治療群で同様の改善が見られた。SGIC 及び PGIC については、一貫して、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット治療が有利となるより大きい改善が見られた。

【0552】

8 つの異なる SGIC 評価項目: 身体的ウェルビーイング全般、呼吸努力、筋力、筋機能、動き回る能力、日常生活動作、エネルギーレベル、及び筋肉痛を評価した。これらの

ドメイン全てにわたり、アルグルコシダーゼアルファで治療した患者と比較すると、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した患者では、全集団中、改善を報告した割合が高く、悪化を報告した割合が低かった。同様の結果がPGICについても観察された。SGIC身体的ウェルドメイン全般について結果を以下に示し、これは、これらの評価基準で報告される利益を代表している（図86）。

【0553】

6 MWD 及び FVC の改善の臨床的関連性－試験 A T B 2 0 0－0 3

ボンペ病における6 MWD 及び FVC の臨床的に関連性のある変化の閾値は、特に十分に確立されているものではないが、しかしながら他の神経筋及び慢性呼吸器疾患、特に間質性肺線維症（IPF）からのデータが大量に存在する。そこでは、アンカーベース及び分布ベースの両方の方法論を用いて、6 MWD の6 %を超える増加（範囲3～11 %）、FVC の3 %を超える変化（範囲2～6 %）が臨床的に関連性があると見なされる。よって、これらの閾値を試験 A T B 2 0 0－0 3 データの分析に適用した。

【0554】

シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットについて6 MWD 及び FVC で観察された結果は、患者にとっての臨床的に有意な改善を表している。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットアームについての6 MWD の21メートルの平均改善は、ベースライン（平均358メートル）からのおよそ6 %の増加に相当したが、これは、臨床的に有意な群レベルの改善を指示している一方、アルグルコシダーゼアルファアームについての7メートルという平均改善は、この閾値に達しなかった。FVC について、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボに対するシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象の3 %という改善は、臨床的に有意な群レベルの改善を指示しており、これは、L O T S 無作為化対照ピボタル試験でアルグルコシダーゼアルファそれ自体がプラセボに対して実証した臨床的に有意な改善と同程度の大きさである。

【0555】

これらの群レベル分析の臨床的関連性は、上記に注記した医学文献に基づいた、それぞれ、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 3\%$ 、及び $\pm 7\%$ の臨床的に有意な奏効閾値を使用した6 MWD、FVC、及びMMT下肢スコアの奏効を調べる予め指定された複合患者レベルレスポンス分析によって更に裏付けられる。この予め指定された分析では、これらの3つの評価項目全般で、全集団中、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象のより大きい比率が臨床的に有意な改善を実証し、より小さい比率が臨床的に有意な悪化を実証し、全体的に見ると、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボに対してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が有利であった（ $p = 0.012$ ）。

【0556】

6 MWD 及び FVC の両方に臨床的に有意な改善が見られた対象の予め指定された比較では、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットについて、両方のドメインで改善があった対象の比率が有意に大きいことが示された（ $p = 0.041$ ）。6 MWD（ $\pm 6\%$ ）及びFVC（ $\pm 3\%$ ）について、これらの閾値を使用した追加の事後患者レベル分析を別々に行い、組み合わせた。これらの分析は、6 MWD（ $p = 0.018$ ）（図87A）及びFVC（ $p = 0.011$ ）（図87B）について個別に、及び6 MWD 及び FVC の両方（ $p = 0.002$ ）（図87C）について、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象では、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療した患者と比べて臨床的に有意な改善を実証した比率がより大きく、臨床的に有意な悪化を実証した比率がより小さいことを示している。

【0557】

追加の感度分析によれば、ある範囲の奏効閾値（例えば、6 MWD $\pm 30\text{ m}$ 、 $\pm 20\text{ m}$ 、 $\pm 10\text{ m}$ ；FVC $\pm 9\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 3\%$ ）にわたり、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象では、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療した対象と比べて臨床的に有意な改善を示した比率がより大きく、臨床的に有意な悪化を示した比率がより小さいことが実証される。

10

20

30

40

50

【0558】

結論－試験ATB200-03

全集団における6MWDの主要評価項目を優位性に関して検定したところ、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群はアルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群と比較して数値上優れているものの、統計的有意性は達成されなかった ($p = 0.071$)。

【0559】

第1の鍵となる副次的評価項目、FVCに関しては、全集団中、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで優位性についての名目上統計的に有意 ($p = 0.023$) 且つ臨床的に有意な差が実証された。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボに対するFVCの3.0%という改善の絶対値は、アルグルコシダーゼアルファ対プラセボの第3相試験で観察された改善とほぼ同じくらい大きく、医学文献に基づけば患者にとって臨床的に有意であると考えられる大きさである。

10

【0560】

変化の臨床的に関連性のある閾値に基づく患者レベルのレスポナー分析からは、6MWD及びFVCに観察される改善が臨床的に有意であったことが指摘される。

【0561】

ERT歴のあるサブ群では、全ての主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目もまた改善を示し、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が方向的に有利であったことから、6MWD及び%対予測値FVCに関してこの集団での有意な結果が裏付けられる。6MWD及びFVCの分析から、それぞれ、0.047及び0.006のp値が得られた。

20

【0562】

より小さいERT未経験集団では、両方の治療群とも、患者は主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目の圧倒的多数で改善を示し、評価項目が異なると、数値上有利な治療群も異なった。

【0563】

主要評価項目及び第1の鍵となる副次的評価項目6MWD及びFVCを使用した事後グローバル検定では、全ての対象を含むITT解析対象集団全体において名目上の統計的有意性 (両側 $p = 0.022$) が示されたことから、試験した集団におけるこれらの評価項目の各々に関して観察された結果の有意性が個別に裏付けられる。

30

【0564】

全集団、ERT歴あり集団及びERT未経験集団を含めた3つの集団全てにおいて、筋損傷 (CK) 及び疾患基質 (Hex4) のバイオマーカーの減少もまた、アルグルコシダーゼアルファと比較してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで有意に大きく、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群における名目p値は両方のバイオマーカーについて $p < 0.001$ であった。

【0565】

要約すれば、20mg/kg IV注入シパグルコシダーゼアルファと260mgミグルスタットとの共投与により、ポンペ病の重要なドメイン全て (筋力、肺機能及び運動機能、及びPRO) において、ベースラインからの変化として臨床的に有意で関連性のある改善が生じた。更には、全集団においてアルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べると、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が、重要なポンペ病ドメイン全体で入手されるアウトカムに関して方向的に有利であった。

40

【0566】

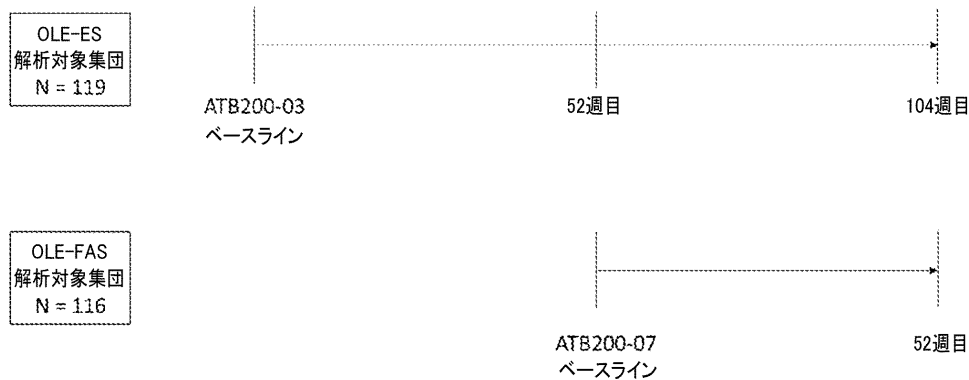
実施例20：試験ATB200-07

この概要で提示される解析対象集団は、1) OLE-ES解析対象集団 (適格性要件 (組入れ基準及び除外基準に基づく)) を満たし、試験ATB200-07に参加した全ての対象、及び2) OLE-FAS解析対象集団 (6つの主要有効性評価項目 [6MWD、座位%対予測値FVC、MMT-下肢、PROMIS身体機能、PROMIS疲労、及びG

50

SGC]のうち少なくとも1つについて有効なATB200-07ベースライン及び少なくとも1つのベースライン後評価を有した、OLE試験ATB200-07に参加した全ての対象)である。6つの主要有効性評価項目のデータは、以下に描出するとおり、1)外れ値を除外したOLE-ES解析対象集団について、及び2)試験ATB200-07ベースラインからのOLE-FAS解析対象集団について提示される。

【化5】



10

【0567】

これは、試験ATB200-03を完了したLOPDを患う成人対象におけるシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの長期安全性及び有効性を評価する進行中の非盲検延長試験である。

20

【0568】

2022年1月11日の中間データカットオフ時点で、試験ATB200-03に登録した123例の対象(シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した85例；アルグルコシダーゼアルファで治療した38例)のうち、合計117例の対象が本試験を完了し、次に試験ATB200-07に登録した。2例の更なる対象(1107-1681及び2010-1352)が、試験ATB200-03を完了していなかったが試験ATB200-07に登録したため、試験ATB200-07(OLE-ES解析対象集団)に登録した対象の合計は119例(91例のERT歴あり及び28例のERT未経験)になった。

30

【0569】

上述のとおり、試験ATB200-03を完了していなかった2例の対象が試験ATB200-07に登録した。対象1107-1681は、SARS-CoV-2ウイルス(COVID-19)関連の肺炎によって引き起こされる新型コロナウイルス感染症の有害事象(AE)に起因して試験ATB200-03でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットを中止し、続いて試験ATB200-07に登録した。対象2010-1352は、COVID-19に対する懸念から試験施設に通いたくないとの理由で試験ATB200-03を中止し、続いて試験ATB200-07に登録した。

【0570】

試験ATB200-07に登録した119例の対象のうち(OLE-ES解析対象集団)、以前は試験ATB200-03においてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療された85例中82例(96.5%)の対象(シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群)が試験ATB200-07に参加してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットによる治療を継続し(シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット-シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群と称される)、以前は試験ATB200-03においてアルグルコシダーゼアルファで治療された38例中37例(97.4%)の対象(アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群)が試験ATB200-07に参加し、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更された(アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ-シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群又は治療変更集団と称され

40

50

る)。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群の1例の対象（対象2024-1101）は、COVID-19パンデミックに起因して同意を撤回し、試験ATB200-07では一度も投与を受けなかった。従って、OLE安全性解析対象集団は、118例の対象で構成された。最後に、2例の対象は、6つの主要有効性評価項目のうちの少なくとも1つについて有効なベースライン及び少なくとも1つのベースライン後評価を提供しなかった；従って、OLE-FAS解析対象集団は、116例の対象で構成された。

【0571】

データカットオフ時点で（2022年1月11日）、試験ATB200-07においてOLE-FAS解析対象集団からの減少は少なく、合計11例（9.2%）の投与を受けた対象が本試験を早期に中止した。早期に中止したシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット-シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群の7例の対象のうち、5例の対象は同意を撤回し、1例の対象はAEが原因で中止となり、1例の対象は追跡不能例であった。早期に中止したアルグルコシダーゼアルファ／プラセボ-シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群の4例の対象のうち、1例の対象は同意を撤回し、2例の対象はAEが原因で中止となり、1例の対象は状態の悪化が原因で中止となった。

10

【0572】

ベースライン人口統計学的情報は、試験ATB200-07でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットを続けた対象（シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット-シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群）と、試験ATB200-03でのアルグルコシダーゼアルファ／プラセボから試験ATB200-07ではシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した対象（アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ-シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群）との間で概して同様であった。試験ATB200-07における各対象のERT状態は、試験ATB200-03でベースライン時に記録されたERT状態に基づいた。試験ATB200-07 OLE-FAS解析対象集団における116例の対象のうち、23.3%はERT未経験であり（n=27）、76.7%の対象はERT歴ありであった（n=89）。試験ATB200-03からの治療群の各々におけるERT歴あり又はERT未経験の対象の割合は、同様であった。両方の治療群とも、大多数の対象（67.4%）が、ERTによる前治療歴を5年以上有した（試験ATB200-03シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群の対象の69.2%及び試験ATB200-03アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群の対象の63.3%）。

20

30

【0573】

本概要では、有効性データは、試験ATB200-03（OLE-E S解析対象集団）のベースラインからの変化として提示される。試験ATB200-07（OLE-FAS解析対象集団）の、ERT歴あり及びERT未経験集団におけるベースラインからのデータは、全OLE-E S解析対象集団で観察されたものと一致している。

【0574】

6 MWD 及び % 対予測値 6 MWD

図88に示されるとおり、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群の対象（試験ATB200-03で52週間にわたってシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療され、試験ATB200-07で更に52週間にわたってシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット治療を継続した）は、試験ATB200-03を通して改善を示し、次にこれが104週目まで維持された。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群の対象（試験ATB200-03で52週間にわたってアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療され、試験ATB200-07で52週間にわたるシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更された）は、52週目までアルグルコシダーゼアルファを継続する間にシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群よりも小さい改善を示し、次にシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットへの変更後104週目まで、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群よりも低いレベルで概して安定化した。

40

【0575】

50

座位%対予測値FVC

図89に示されるとおり、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群の対象（試験ATB200-03で52週間にわたってシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療され、試験ATB200-07で更に52週間にわたってシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットを継続した）は、試験ATB200-03を通してベースラインからの僅かな悪化を示し、次に104週目まで安定化した。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群の対象（試験ATB200-03で52週間にわたってアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療され、試験ATB200-07で52週間にわたるシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更された）は、52週目までアルグルコシダーゼアルファを継続する間にシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群よりも大きい悪化を示し、次にシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットへの変更後104週目までシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群よりも低いレベルで概して安定化し、試験ATB200-07の間、幾らかの来院間変動があった。

10

【0576】

他の主要な副次的評価項目

他の主要な評価項目（MMT下肢、PROMIS身体機能、PROMIS疲労、及びGSGC）の結果は、概して6MWDについて観察された結果と一致していた。試験ATB200-03及びATB200-07を通してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療された対象について、MMT下肢、PROMIS身体機能、PROMIS疲労、及びGSGCは試験ATB200-03を通して改善するか、又は安定したままであるかのいずれかであり、次に試験ATB200-07を通して安定化した。試験ATB200-03を通してアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療され、試験ATB200-07でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更された対象については、MMT下肢、及びPROMIS疲労について、試験ATB200-03ベースラインからの僅かな改善が見られ、次に104週目まで更に改善するか、又は安定化するかのいずれかであった。PROMIS身体機能及びGSGCは、試験ATB200-03ベースラインから試験ATB200-07を通して概して安定したままであった。

20

【0577】

薬力学

PDマーカーCK及びHex4の試験ATB200-03ベースラインから104週目までの平均変化の分析は、6つの主要有効性評価項目について提示される結果を裏付けている（図90A及び図90B）。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群の対象（試験ATB200-03で52週間にわたってシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療され、試験ATB200-07で更に52週間にわたってシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットを継続した）について、CK（女性の正常範囲：34～145 U/L；男性の正常範囲：46～171 U/L）及びHex4（正常範囲：3.0 mmol/molクレアチニン）は両方とも、実質的に52週目まで悪化し、次に52週目から104週目まで安定化した。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群の対象（試験ATB200-03で52週間にわたってアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療され、試験ATB200-07で52週間にわたるシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更された）について、CKは、52週目まで試験ATB200-03ベースライン値又はそれを僅かに上回る値で概して安定したままであり、次に、52週目に対象がシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した後104週目まで実質的に悪化した。対象をアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療する間はHex4はATB200-03ベースラインから52週目まで増加し、次に対象がシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した後104週目まで低下した。

30

40

【0578】

結論

試験ATB200-07は、試験ATB200-02からの有効性データと共に、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット効果の維持及び持続性を裏付けるデータを提供

50

する。表 5 6 は、5 2 週目（試験 A T B 2 0 0 - 0 7 ベースライン）及び 1 0 4 週目（試験 A T B 2 0 0 - 0 7 の 5 2 週目）における試験 A T B 2 0 0 - 0 3 ベースラインからの変化の概要である。

【 0 5 7 9 】

両方の治療群について、6 つの主要評価項目（即ち、6 M W D、M M T 下肢、P R O M I S 身体機能、P R O M I S 疲労、及び G S G C スコア）の大多数は、試験 A T B 2 0 0 - 0 3 を通して安定したままであったか、又は改善した。試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットを継続した対象については、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットによる治療利益が維持された。試験 A T B 2 0 0 - 0 7 でアルグルコシダーゼアルファ／プラセボからシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した対象は、評価項目の大多数に関して安定性又は改善を示した。試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットを継続した対象については、座位％対予測値 F V C は、試験 A T B 2 0 0 - 0 3 を通してベースラインからの僅かな悪化を示し、次に試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通して安定化した。試験 A T B 2 0 0 - 0 7 でアルグルコシダーゼアルファ／プラセボからシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した対象について、座位％対予測値 F V C は、試験 A T B 2 0 0 - 0 3 で実質的な悪化を示し、次に試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通してより低いレベルで安定化した。全体的に見て、これらの結果は、L O P D 患者におけるシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの利益を裏付けている。

10

【 0 5 8 0 】

試験 A T B 2 0 0 - 0 3 及び A T B 2 0 0 - 0 7 を通してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療された O L E - E S 解析対象集団の対象について、C K 及び H e x 4 は試験 A T B 2 0 0 - 0 3 を通して実質的に悪化し、次に試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通して安定化した。試験 A T B 2 0 0 - 0 7 でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した対象について、C K は、対象をアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療する間、5 2 週目まで試験 A T B 2 0 0 - 0 3 ベースライン値又はそれを僅かに上回る値で概して安定したままであり、次に対象がシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した後 1 0 4 週目まで実質的に悪化した。H e x 4 のレベルは、対象をアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療する間、試験 A T B 2 0 0 - 0 3 ベースラインから 5 2 週目まで増加し、次に対象がシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した後 1 0 4 週目まで実質的に低下した。

20

30

【 0 5 8 1 】

E R T 歴ありの対象及び E R T 未経験の対象の分析は、全集団の結果を裏付けている。

【 0 5 8 2 】

40

50

【表 7 3】

表 56: 有効性評価の概要 – 試験 ATB200-07 の 52 週目及び 104 週目における試験 ATB200-03 ベースラインからの変化 (対象 4005-2511 を除く OLE-ES 解析対象集団)

臨床反応評価 (選択の有効性及び薬力学)	ベースライン並びに 52 週目及び 104 週目における ATB200-03 ベースラインからの変化平均値 (SD)					
	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (n = 82) ^a			アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (n = 36) ^a		
	BSL	52-wk CFB	104-wk CFB	BSL	52-wk CFB	104-wk CFB
6MWD (m)	354.9 (112.39) (n = 82)	20.6 (42.27) (n = 81)	20.2 (53.58) (n = 74)	351.7 (122.96) (n = 36)	8.0 (40.56) (n = 36)	3.3 (56.24) (n = 33)
座位 FVC (%対予測値)	70.7 (19.92) (n = 82)	-1.1 (6.32) (n = 74)	-1.6 (7.45) (n = 70)	69.5 (21.75) (n = 36)	-3.6 (4.70) (n = 32)	-3.6 (6.18) (n = 29)
MMT (下肢スコア)	27.9 (5.85) (n = 81)	1.6 (3.91) (n = 73)	1.8 (4.16) (n = 68)	27.8 (6.23) (n = 33)	0.9 (2.65) (n = 32)	1.1 (2.91) (n = 27)
PROMIS 身体機能	67.0 (12.41) (n = 81)	2.2 (7.46) (n = 80)	2.3 (9.11) (n = 75)	67.9 (13.27) (n = 36)	0.3 (10.97) (n = 36)	-0.4 (10.52) (n = 33)
PROMIS 疲労	22.1 (8.40) (n = 82)	-2.3 (5.79) (n = 80)	-1.6 (5.88) (n = 74)	21.2 (6.12) (n = 36)	-1.7 (6.72) (n = 36)	-0.1 (7.94) (n = 33)
GSGC	14.4 (5.25) (n = 71)	-0.6 (2.65) (n = 59)	-1.0 (2.72) (n = 58)	14.3 (4.69) (n = 31)	0.9 (1.93) (n = 25)	0.3 (2.75) (n = 25)
CK	440.6 (403.15) (n = 82)	-129.1 (234.12) (n = 77)	-154.9 (224.89) (n = 67)	527.4 (432.62) (n = 36)	41.0 (140.15) (n = 35)	-173.6 (276.06) (n = 32)
Hex4	4.6 (3.36) (n = 81)	-2.0 (2.52) (n = 72)	-2.1 (3.07) (n = 73)	7.0 (7.01) (n = 36)	1.6 (4.50) (n = 33)	-2.7 (3.48) (n = 32)

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; BSL = ベースライン; CFB = ベースラインからの変化; CK = クレアチンキナーゼ; FVC = 努力肺活量; GSGC = 歩行, 階段, ガワーズの動き方, 及び椅子テスト; Hex4 = ヘキソース四糖; MMT = 徒手筋力テスト; n = 対象の数; PROMIS = 患者報告アウトカム測定情報システム; wk = 週

注記: 52 週目 = 試験 ATB200-07 ベースライン。

注記: PROMIS 疲労及び GSGC の両方とも、低下が改善を指示している。

^a 試験 ATB200-03 ベースライン時の n 数。ベースライン時の n 数に違いがある場合、括弧内に指示される。

【0583】

実施例 21: 試験間での有効性結果の比較

上記 3 件の個別の試験について、本投稿と共に含まれる有効性結果の詳細を提示する。試験デザイン及び方法論に固有の差があるため、有効性の比較は、表 5 7 及び表 5 8 における試験 ATB200-03 / 07 及び ATB200-02 での 6MWD 及び % 対予測値 FVC に限られた。試験 ATB200-03 / 07 のデータは、外れ値を除外している。アルグルコシダーゼアルファ / シパグルコシダーゼアルファ群のデータは、アルグルコシダーゼアルファ / プラセボで 12 ヶ月治療し、続いてシパグルコシダーゼアルファ / ミグルスタットで 12 ヶ月治療したものに相当することに留意されたい。試験 ATB200-

03で6MWD及び%対予測値FVCについて観察され、試験ATB200-07で維持された利益は、試験ATB200-02の方向的に一貫した結果により裏付けられる。試験ATB200-02で観察される%対予測値FVCの改善は、ベースラインが試験ATB200-03より低い対象に起こったことに留意されたい。

【0584】

【表74】

表 57: 試験 ATB200-03/07 及び試験 ATB200-02 における 6MWD 結果の比較

集団	試験	治療	N (ベースライン時)	ベースライン 平均値 (SD)	CFBL M12 (W52) 平均値 (SD)	CFBL M24 (W104) 平均値 (SD)
ERT 歴あり	ATB200-03/07	アルグルコシダーゼアルファ/ シパグルコシダーゼアルファ	29	335.0 (116.03)	0.7 (39.84)	-8.8 (46.19)
		シパグルコシダーゼアルファ	62	342.4 (110.40)	16.3 (39.46)	14.2 (53.44)
	ATB200-02	シパグルコシダーゼアルファ	16 ^a	393.5 (119.66)	33.5 (49.62)	25.2 (63.30)
ERT 未経験	ATB200-03/07	アルグルコシダーゼアルファ/ シパグルコシダーゼアルファ	7	420.9 (135.75)	38.3 (29.32)	48.3 (70.56)
		シパグルコシダーゼアルファ	20	393.6 (112.39)	33.4 (48.70)	38.8 (51.03)
	ATB200-02	シパグルコシダーゼアルファ	6 ^b	396.0 (75.20)	57.0 (29.96)	54.4 (36.18)

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; CFBL = ベースラインからの変化; ERT = 酵素補充療法; M = 月数; N = 各治療群の対象の数; SD = 標準偏差; W = 週数

^a コホート 1 及び 4 を組み合わせた

^b コホート 3

【0585】

10

20

30

40

50

【表 7 5】

表 58: 試験 ATB200-03/07 及び試験 ATB200-02 における%対予測値 FVC 結果の比較

集団	試験	治療	N (ベース ライン 時)	ベース ライン 平均値 (SD)	CFBL M12 (W52) 平均値 (SD)	CFBL M24 (W104) 平均値 (SD)
ERT 歴あり	ATB200-03/07	アルグルコシダーゼアルファ/シパグルコシダーゼアルファ	29	67.2 (21.29)	-3.5 (4.72)	-3.8 (6.23)
		シパグルコシダーゼアルファ	62	67.7 (19.48)	0.1 (5.94)	-0.6 (7.50)
	ATB200-02	シパグルコシダーゼアルファ	16 ^a	57.4 (17.42)	-1.2 (5.95)	1.0 (7.96)
ERT 未経験	ATB200-03/07	アルグルコシダーゼアルファ	7	79.1 (22.58)	-4.0 (5.05)	-3.1 (6.66)
		シパグルコシダーゼアルファ	20	80.2 (18.69)	-4.7 (6.20)	-4.8 (6.48)
	ATB200-02	シパグルコシダーゼアルファ	6 ^b	57.2 (20.84)	3.2 (8.42)	4.7 (5.09)

略語: CFBL = ベースラインからの変化; ERT = 酵素補充療法; FVC = 努力肺活量; M = 月数; N = 治療群中の対象の数; SD = 標準偏差; W = 週数

^a コホート 1 及び 4 を組み合わせた

^b コホート 3

【0586】

外れ値の対象を含む総合的有効性

本節内に提示される統合有効性分析は、外れ値を含む（プール 2）。これらの統合分析の結果は、試験 ATB200-03 の結果と一致している。外れ値の対象を除外した統合有効性分析（プール 2A）もまた実施した。これらの分析によれば、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットアームでは、6 MWD の改善及び FVC の安定化が 24 カ月を超えても維持されたことが示された。

【0587】

6 MWT

データは、6 MWD の初期の改善を実証しており、これはシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの投与を受けた対象では 24 カ月を超えるまでベースラインを上回って維持された。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群の 6 MWD の改善の平均値（SD）は、15 カ月（n = 143）以下で 17.1（44.92）メートル、15 カ月超 24 カ月以下で 17.7（55.61）メートル（n = 108）、24 カ月超で 9.7（67.13）メートル（n = 70）であった。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ群については、試験 ATB200-07 で全ての対象がシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更したため、利用可能な長期データがない。

【0588】

%対予測値 6 MWD のデータは、少なくとも 24 カ月間の治療投与後に、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの投与を受けた対象と同様のパターンを実証した。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群の %対予測値 6 MWD の改善の平均値（SD

) は 3.3 (10.84) (n = 70) であった。

【0589】

6MWD 及び % 対予測値 6MWD のベースラインを上回る改善は、外れ値を含めても、又は除外しても、24 ヶ月を超えて維持された。統合有効性データの曝露間隔別の 6MWD の概要を、表 59 に外れ値を含めて提示する。

【0590】

【表 76】

表 59: 曝露間隔別の 6MWD(メートル)の概要 (プール 2: 試験 ATB200-02/03/07 – 外れ値を含めた有効性解析対象集団)

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 143)			アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 38)
	15 ヶ月以下 (N = 143)	15 ヶ月超 24 ヶ月以下 (N = 121)	24 ヶ月超 (N = 100)	15 ヶ月以下 (N = 38)
ベースライン ^a				
n	143	108	70	38
平均値 (SD)	367.10 (120.278)	366.33 (105.788)	367.77 (105.001)	350.14 (119.776)
中央値 (最小値, 最大値)	373.75 (67.0, 675.4)	369.25 (79.0, 575.0)	376.43 (105.0, 575.0)	358.45 (112.5, 623.0)
ベースラインからの変化 ^b				
n	143	108	70	38
平均値 (SD)	17.13 (44.916)	17.67 (55.609)	9.67 (67.129)	16.40 (69.027)
中央値 (最小値, 最大値)	12.00 (-78.0, 179.5)	11.75 (-173.1, 185.5)	5.23 (-260.0, 179.5)	3.15 (-55.6, 355.2)

略語: 6MWD = 6 分間歩行距離; max = 最大値; 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; SAP = 統計解析計画書; SCE = 臨床的有效性の概要; SD = 標準偏差

^a 試験 ATB200-02 及び ATB200-03 について、ベースラインは当該試験のベースラインと同じであった。試験 ATB200-03 の延長である試験 ATB200-07 について、ベースラインは、対象が試験 ATB200-03 で無作為化された治療群に依存した。詳細な定義については、SCE SAP を参照されたい。

^b ベースラインからの変化 = ベースライン後の最後に利用可能な値 - ベースライン値、欠損値の補完なし

【0591】

肺機能

データは、シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタットの投与を受けた対象における % 対予測値 FVC の小幅な低下を実証しており、これは 24 ヶ月を超えた時点で僅かに大きくなった。シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット群について FVC のベースラインからの変化平均値 (SD) は、15 ヶ月以下で -0.74 (6.121) (n = 139)、15 ヶ月超 24 ヶ月以下で -0.88 (7.103) (n = 97)、及び 24 ヶ月超で -2.55 (8.393) (n = 68) であった。アルグルコシダーゼアルファ/プ

ラセボ群については、試験 A T B 2 0 0 - 0 7 で全ての対象がシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更したため、利用可能な長期データがない。こうした F V C の改善は、外れ値を含めても、又は除外しても、24ヵ月を超えて維持された。外れ値を含めた統合有効性データの曝露間隔別の座位%対予測値 F V C の概要を表 6 0 に提示する。

【 0 5 9 2 】

【表 7 7】

表 60: 曝露間隔別の座位%対予測値 FVC の概要 (プール 2: 試験 ATB200-02/03/07 - 外れ値を含めた有効性解析対象集団)

	シパグルコシダーゼアルファ/ミグルスタット (N = 143)			アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ (N = 38)
	15ヵ月以下 (N = 143)	15ヵ月超 24ヵ月以下 (N = 121)	24ヵ月超 (N = 100)	15ヵ月以下 (N = 38)
ベースライン ^a				
n	139	97	68	38
平均値 (SD)	67.51 (19.836)	66.89 (20.174)	67.15 (19.174)	70.04 (21.301)
中央値 (最小値, 最大値)	68.00 (30.5, 132.5)	67.50 (30.5, 132.5)	69.00 (31.0, 107.0)	71.25 (31.5, 122.0)
ベースラインからの変化 ^b				
n	139	97	68	38
平均値 (SD)	-0.74 (6.121)	-0.88 (7.103)	-2.55 (8.393)	-3.64 (5.170)
中央値 (最小値, 最大値)	-1.00 (-16.0, 22.5)	-1.00 (-24.0, 17.0)	-2.25 - (-25.0, 17.0)	-3.00 (-19.5, 7.5)

略語: FVC = 努力肺活量; max = 最大値, 分 = 最小値; N = 各治療群の対象の数; n = 利用可能なデータのある対象の数; SAP = 統計解析計画書; SCE = 臨床的有效性の概要; SD = 標準偏差

^a 試験 ATB200-02 及び ATB200-03 について、ベースラインは当該試験のベースラインと同じである。試験 ATB200-03 の延長である試験 ATB200-07 について、ベースラインは、対象が試験 ATB200-03 で無作為化された治療群に依存した。詳細な定義については、SCE SAP を参照されたい。

^b ベースラインからの変化 = ベースライン後の最後に利用可能な値 - ベースライン値、欠損値の補完なし

【 0 5 9 3 】

MMT

データは、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの投与を受けた対象において、MMT 下肢スコアのベースラインからの初期の改善が24ヵ月を超えるまで維持されたことを実証している。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群のMMT 下肢スコアのベースラインからの変化の平均値 (SD) は、15ヵ月以下でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに曝露された対象において1.36 (3.807) (n = 135)、15ヵ月超 24ヵ月以下で1.73 (3.675) (n = 101)、及び24ヵ月超で1.98 (4.527) (n = 65)であった。こうしたMMTの改善は、外れ値を含めても、又は除外しても、24ヵ月を超えて維持された。

【 0 5 9 4 】

G S G C

データは、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの投与を受けた対象において、G S G C 総スコアのベースラインからの初期の改善が24ヵ月を超えるまで維持され、更に改善したことを実証している。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット群のG S G C 総スコアのベースラインからの変化の平均値（S D）は、15ヵ月以下でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに曝露された対象において-0.51（2.947）（n=123）、15ヵ月超24ヵ月以下で-0.86（3.086）（n=87）、及び24ヵ月超で-1.12（3.586）（n=56）であった。負のスコアが改善を指していることに留意されたい。こうしたG S G Cの改善は、外れ値を含めても、又は除外しても、24ヵ月を超えて維持された。

【0595】

サブ群分析

以下のサブ群別及び曝露間隔別（15ヵ月以下、15ヵ月超24ヵ月以下、24ヵ月超）に統合有効性データの分析を実施した：

- ・性別：男性又は女性
- ・E R T 状態（E R T 歴ありとE R T 未経験に分類した）
- ・人種：白人、日本人、アジア人（日本人を除く）、黒人又はアフリカ系アメリカ人、及びその他（又は白人、非白人）
- ・ベースライン6 M W D（75メートル以上150メートル未満、150メートル以上400メートル未満、及び400メートル以上に分類した）
- ・年齢：18歳以上35歳未満、35歳以上50歳未満、50歳以上65歳未満、及び65歳以上
- ・過去のE R T 継続期間：2年以上3年未満、3年以上5年未満、5年以上8年未満、及び8年以上
- ・過去の注入関連反応歴：あり及びなし

【0596】

サブ群別の有効性結果は、概して全集団の結果と一致していた。多くのサブ群で標本サイズが限られていたため、結果は慎重に解釈しなければならないが、6 M W Dのベースラインからの変化についてサブ群間の幾つかの差を以下に注記する。人種については、非白人対象が少な過ぎたため、これらのサブ群分析は解釈できなかった。

【0597】

6 M W Dのベースラインからの変化について、男性と女性との結果の間に、又はE R T 歴のある対象の中で、過去のE R T 曝露の継続期間別の又はI A R 既往歴に基づく顕著な差はなかった。C I が重複していたものの、E R T 歴のある対象と比較してE R T 未経験の対象で6 M W Dのベースラインからの変化平均値がより大きいことが一貫して観察され、曝露が15ヵ月未満の対象のE R T サブ群間（シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット又はアルグルコシダーゼアルファ／プラセボのいずれかを服用）で顕著な差があった。同様に、ベースライン6 M W Dが極めて低い対象の数はかなり少なかったものの、ベースライン6 M W Dが最も低い対象の間よりもベースライン6 M W Dが高い対象の間でベースラインからの改善がより大きいことが一貫して観察された。年齢カテゴリーでの観察はまた、年齢が上がると共に改善が下がるという観察について顕著であり、差は最も高い年齢カテゴリーで最も顕著であったが、但し65歳以上の対象の数は少なかった。

【0598】

%対予測値F V Cのベースラインからの変化について、男性と女性、E R T 歴あり対E R T 未経験、ベースライン6 M W D、年齢カテゴリー、又はE R T 歴ありの対象の中で過去のE R T 曝露期間別、又はI A R の既往歴に基づく結果の間に顕著な差はなかった。

【0599】

実施例23：有効性及び／又は忍容性

試験A T B 200-02、A T B 200-03、及びA T B 200-07にわたる長期データは、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの有効性の耐久性及び持続性を

10

20

30

40

50

裏付けている。対照試験 A T B 2 0 0 - 0 3 からのデータでは、開始から 5 2 週目まで改善し続けたことが示され、複数試験にわたる統合分析からのデータによれば、改善は 2 4 カ月超維持されたか、又は継続したことが示された。試験 A T B 2 0 0 - 0 2 は改善を示し、これは最長 4 8 カ月まで維持されるか、又は継続した。

【0600】

3 件の成人ポンペ病臨床試験からの有効性データを統合して分析することにより、成人対象におけるシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの長期有効性を更に裏付けた。歩行不能対象（試験 A T B 2 0 0 - 0 2 コホート 2）からのデータは、6 MWD 及び下肢 MMT など、この群についての有効性評価項目が様々な歩行可能群とほとんど重複していなかったため、この統合に含めなかった。

10

【0601】

3 件の成人ポンペ病臨床試験は、以下のとおり統合した：

- ・シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット治療群は、以下からなる：

- 試験 A T B 2 0 0 - 0 2 の全ての歩行可能対象（コホート 1、3、及び 4）、

- 試験 A T B 2 0 0 - 0 3 でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット治療群に無作為化された全ての対象、及び

- 試験 A T B 2 0 0 - 0 7 に登録した全ての対象。

- ・アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ治療群は、以下からなる：

- 試験 A T B 2 0 0 - 0 3 で E R T 治療群に無作為化された全ての対象。

【0602】

試験 A T B 2 0 0 - 0 2、A T B 2 0 0 - 0 3、及び A T B 2 0 0 - 0 7 では、L O P D を有する合計 1 5 1 例の対象がシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに曝露された。曝露期間の平均値（S D）は 2 8 . 0 カ月（1 4 . 2 7 カ月）であり、1 0 5 例の対象が 2 4 カ月超にわたって曝露された。任意の対象についてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットへの最も長い曝露は 6 4 . 9 カ月であった。試験 A T B 2 0 0 - 0 3 を完了した全ての対象が試験 A T B 2 0 0 - 0 7 に登録して、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットによる治療を継続するか、又は開始したことに留意されたい。

20

【0603】

試験 A T B 2 0 0 - 0 2 からの長期データはまた、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの効果に持続性があり、4 8 カ月間を通して維持されることも裏付けている。2 0 2 1 年 1 2 月 1 3 日のデータカットオフ時点で、合計 2 9 例の対象が試験 A T B 2 0 0 - 0 2 に登録して治療され、大多数の対象は、4 8 カ月以上の曝露を有した。試験 A T B 2 0 0 - 0 2 における主要なポンペ病ドメインにわたる有効性結果の概要を表 2 6 に提示する。簡潔に言えば、1 年目の間に観察された運動機能の改善が、歩行可能対象にでは、E R T 歴にかかわらず全コホートで維持された。治療によりまた、% 対予測値 F V C、M I P、M E P、及び S N I P によって測定したとき、歩行可能状態とは無関係に、E R T 未経験の対象については P F T の改善、及び E R T 歴のある対象については P F T の安定化又は改善、並びに M M T によって測定したとき、歩行可能対象及び歩行不能対象の両方の検査した全ての身体部位における筋力の安定又は改善も生じた。改善は、最長 4 8 カ月間の曝露まで持続した。

30

【0604】

試験 A T B 2 0 0 - 0 3 の非盲検延長である試験 A T B 2 0 0 - 0 7 からの長期データは、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの効果が少なくとも 2 4 カ月間にわたって維持されたことを裏付けている。2 0 2 2 年 1 月 1 1 日のデータカットオフ時点で、試験 A T B 2 0 0 - 0 7 には合計 1 1 8 例の対象が登録して治療され、7 9 例の対象が 2 4 カ月超にわたって曝露された。試験 A T B 2 0 0 - 0 7 における主要なポンペ病ドメインにわたる有効性結果の概要を表 5 6 に提示する。簡潔に言えば、両方の治療群とも、6 つの主要評価項目（即ち、6 MWD、MMT 下肢、P R O M I S 身体機能、P R O M I S 疲労、及び G S G C スコア）の大多数は試験 A T B 2 0 0 - 0 3 を通して安定したままであったか、又は改善した。試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通してシパグルコシダーゼアルファ

40

50

／ミグルスタットを継続した対象については、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットによる治療の利益が維持された。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボから試験 A T B 2 0 0 - 0 7 でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した対象は、評価項目の大多数に関して安定性又は改善を示した。座位%対予測値 F V C については、試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットを継続した対象は、試験 A T B 2 0 0 - 0 3 を通してベースラインからの僅かな悪化を示し、次に試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通して安定化した。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボから試験 A T B 2 0 0 - 0 7 でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した対象は、試験 A T B 2 0 0 - 0 3 では実質的な悪化を示し、次に試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通してより低いレベルで安定化した。

10

【0605】

試験 A T B 2 0 0 - 0 3 及び A T B 2 0 0 - 0 7 を通してシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療された O L E - E S 解析対象集団の対象について、C K 及び H e x 4 は試験 A T B 2 0 0 - 0 3 を通して実質的に悪化し、次に試験 A T B 2 0 0 - 0 7 を通して安定化した。試験 A T B 2 0 0 - 0 7 でシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した対象について、C K は、対象をアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療する間、52週目まで試験 A T B 2 0 0 - 0 3 ベースライン値又はそれを僅かに上回る値で概して安定したままであり、次に、対象がシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した後104週目まで実質的に悪化した。H e x 4 のレベルは、対象をアルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療する間、試験 A T B 2 0 0 - 0 3 ベースラインから52週目まで増加し、次に、対象がシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した後104週目まで実質的に低下した。

20

【0606】

試験 A T B 2 0 0 - 0 2 、 A T B 2 0 0 - 0 3 、 及び A T B 2 0 0 - 0 7 にわたる有効性の総合的な分析によれば、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの効果に持続性があり、24ヵ月間を通して維持されることが示される。

【0607】

結論

ポンペ病は、G A A をコードする遺伝子の突然変異に直接原因を帰することのできる単一遺伝子病 (m o n o g e n e t i c d i s e a s e) であり、結果として主に心臓、骨格筋、及び肝臓で G A A の欠乏が生じ、それがリソソームグリコーゲンの蓄積及び関連する疾患病態生理につながる疾患である。アルグルコシダーゼアルファは、ポンペ病患者に対する r h G A A による I V E R T の臨床的有益性を実証しており、F V C 及び他のパラメータの初期の改善を示している。しかしながら、上記に記載されるとおり、過去10年間の臨床的エビデンスによれば、E R T 治療によっても疾患負荷は高いままであり、実質的な病的状態は続くことが実証されている。初期の改善後、アルグルコシダーゼアルファで治療した多くの患者は、歩行補助及び換気補助が必要になるなど、悪化し続ける。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットは、ポンペ病を治療するためのより有効な療法を求める未だ対処されていない重要な機構的及び臨床的必要性に対処する。

30

【0608】

ピボタル試験 A T B 2 0 0 - 0 3 では、全集団において、運動機能、肺機能、及び筋力を評価する鍵となる試験評価項目がベースラインから改善し、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が有利であった。シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象はベースラインよりも平均21メートル多く歩き、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボ患者の7メートルと比較して14メートルの差があった (p = 0 . 0 7 1) 。

40

【0609】

座位%対予測値 F V C の第1の鍵となる副次的評価項目では、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象は0.9%の絶対的悪化を示し、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボアームにおける4.0%の絶対的悪化と比較して差は3.0%であ

50

ったが、これは名目上統計的に有意であり、FVCの臨床的に有意な安定化に相当した ($p = 0.023$)。アルグルコシダーゼアルファ／プラセボに対するFVCのこの相対的な利益は、第3相試験で観察されたプラセボに対するアルグルコシダーゼアルファの有利と同程度の大きさであり、医学文献に報告される臨床における最小重要差 (Minimal clinically important differences: MCID) に基づけば、患者にとって臨床的に有意であると見なされる。

【0610】

シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットが6MWD及び%対予測値FVCの主要評価項目及び鍵となる副次的評価項目に及ぼす治療効果の有意性及び一貫性を更に裏付けるため、事後グローバル検定を実施して、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボに対するシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの優位性を評価した。このグローバル検定では、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボに対し、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象においてより大きい改善が見られたことから ($p = 0.010$)、これらの評価項目の各々に関して試験した様々な集団で個別に観察される結果が裏付けられる。

10

【0611】

シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットについて6MWD及びFVCで観察された結果は、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボに優る臨床的に有意な改善を表している。FVCについては、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象についてのアルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べた3%という相対的な平均改善は、臨床的に有意な群レベルの改善を指示しており、これは、アルグルコシダーゼアルファそれ自体がプラセボに対して実証した臨床的に有意な改善と同程度の大きさである。追加の患者レベルレスポナー分析によれば、6MWD ($p = 0.018$) 及びFVC ($p = 0.011$) について個別に、及び6MWD及びFVCの両方について ($p = 0.002$)、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療した患者と比べると、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象のうち臨床的に有意な改善のあった比率がより高く、臨床的に有意な悪化のあった比率がより低いことが示される。追加の感度分析は、ある範囲の6MWD及びFVC奏効閾値において、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボで治療した対象と比べると、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットで治療した対象は臨床的に有意な改善を示した比率がより高く、臨床的に有意な悪化を示した比率がより低いことを実証している。6MWD及び%対予測値FVCについて観察された改善は、運動機能及び筋力、肺機能、及びPROにわたる追加の鍵となる副次的評価項目の結果により裏付けられ、これらは全て、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が数値上有利であった。機能的自立の複合的評価基準であるGSGCは、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べたシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの優位性に関して名目上有意な改善を示した ($p = 0.009$)。

20

30

【0612】

大きい必要性がありながらも未だ対処されていないERT歴ありの集団では、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットは、アルグルコシダーゼアルファと比較して、6MWD (17メートルの差; $p = 0.047$) 及び%対予測値FVC (4.1%の差; $p = 0.006$) の両方について臨床的に有意且つ名目上統計的に有意な改善を示した。アルグルコシダーゼアルファを続ける対象では、6MWDの変化がないことが実証され、FVCの有意な悪化が見られたが、一方、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットに変更した対象では、6MWDの改善及びFVCの安定化が実証された。ERT未経験サブ群について、両方の治療群とも、対象は6MWDの同様の臨床的に有意な改善及びFVCの変化を実証した。

40

【0613】

運動機能、筋力、及びPROを評価する筋骨格並びに幾つかの他の副次的評価項目全般で、圧倒的多数が改善を示し、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボと比べてシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットの方が方向的に有利であったことから、主要評価項

50

目及び鍵となる副次的評価項目における観察が裏付けられる。手短に言えば、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットでは、既承認の療法であるアルグルコシダーゼアルファと比べて重要なポンペ病ドメインが改善された。加えて、グリコーゲン減少（Hex 4）及び筋損傷（CK）の鍵となるバイオマーカーに関して、アルグルコシダーゼアルファ／プラセボに対して名目上統計的に有意な（ $p < 0.001$ ）減少が観察され、強力な機序上の非臨床的エビデンスが確認された。試験ATB200-02及びATB200-07からのデータは、試験ATB200-03と一致しており、改善及び安定性が24ヵ月を超えて続くことによる効果の持続性の強力なエビデンスを提供する。まとめると、本臨床試験の結果は、シパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタットが、ポンペ病の治療におけるより有効性の高い次世代療法の大きな必要性に応えるものであることを実証している。

10

【図面】

【図1A-1B】

【図2A-2B】

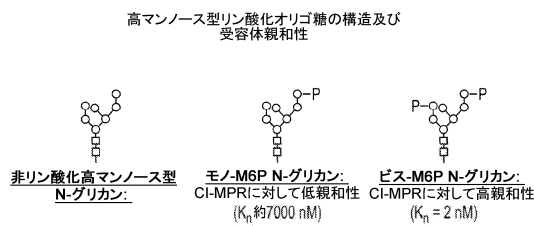


図1A

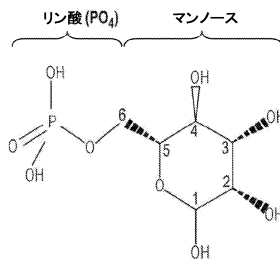
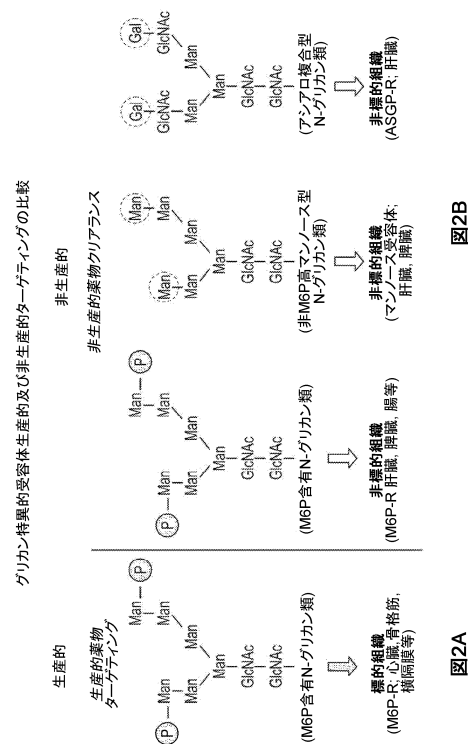


図1B



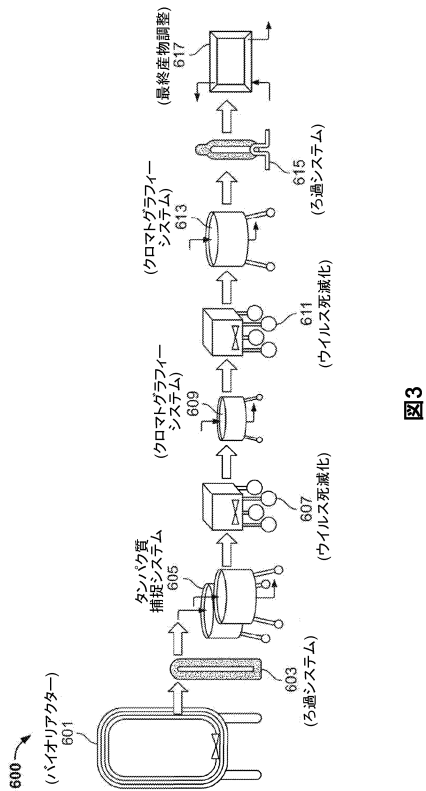
20

30

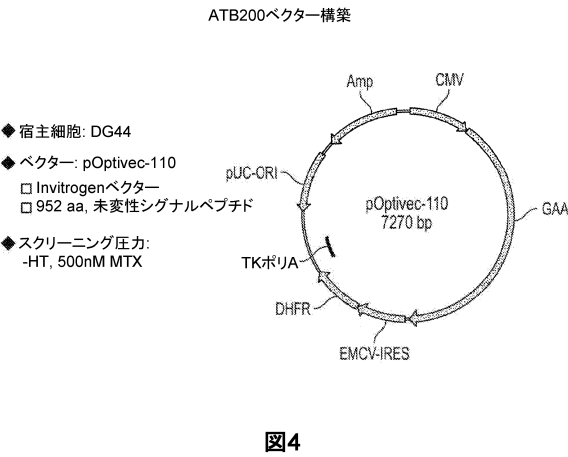
40

50

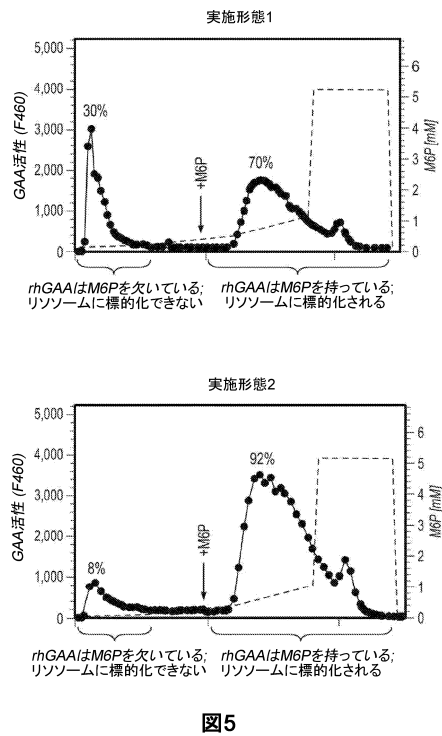
【 図 3 】



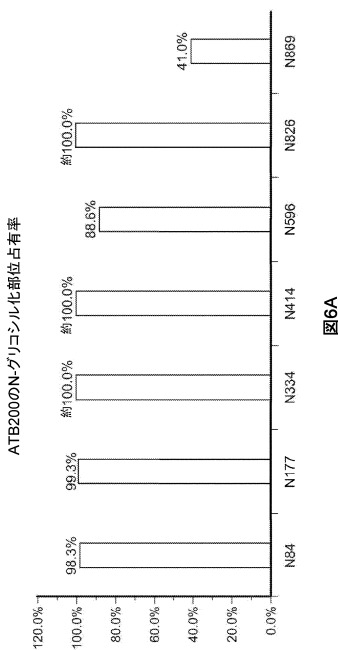
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 A 】



10

20

30

40

50

【図 6 B】

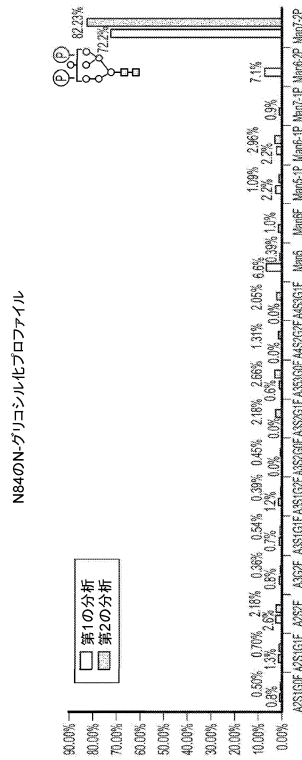


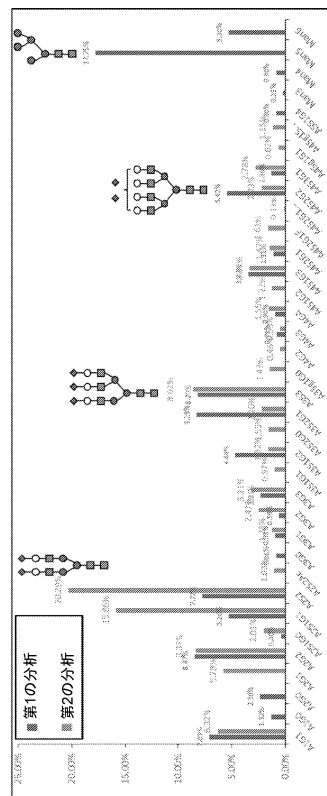
图 6B

【図 6 C】



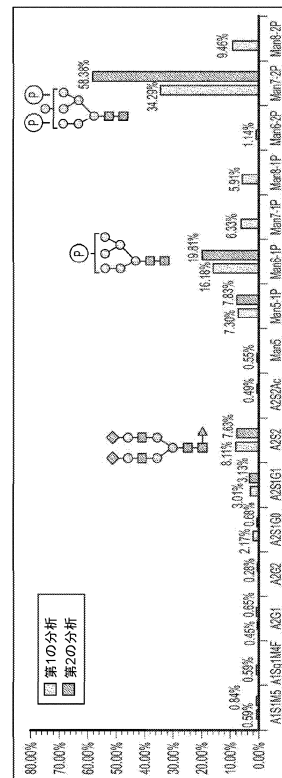
6C

【図 6 D】



6D

【図 6 E】



☒ 6E

【図 6 F】

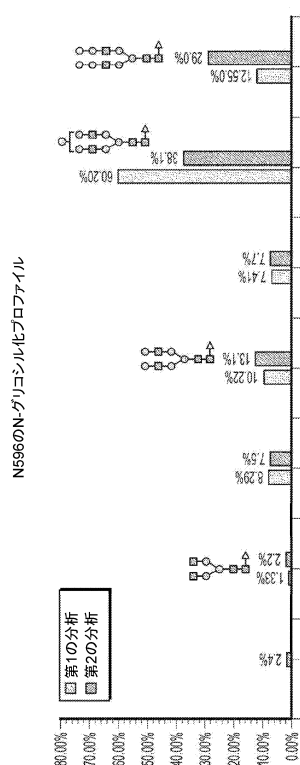
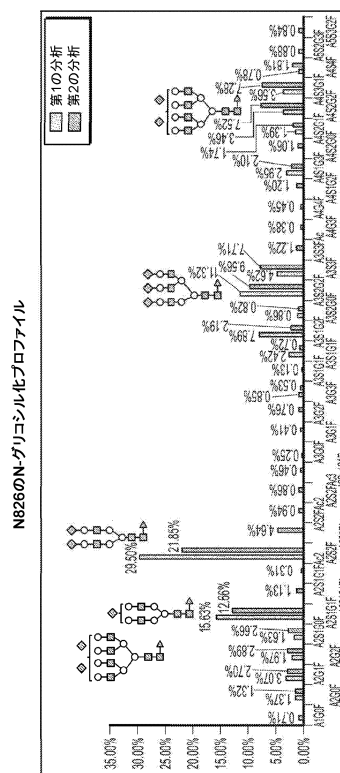


图 6F

【図 6 G】

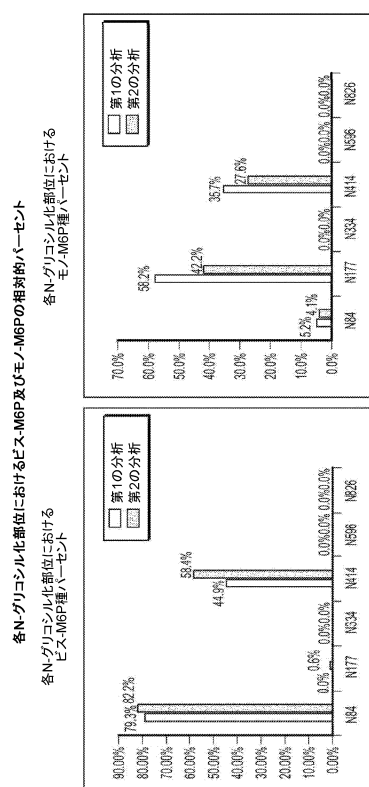


6G

10

20

【図 6 H】



6H

【圖 7】

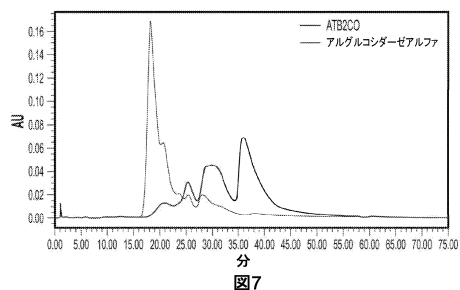


図7

30

40

50

【図 8】

rhGAA製剤上のN-グリカン類の分布				
	Lumizyme	BP-rhGAA*	ATB200	
			1	2
複合型N-グリカン類	70.7%	48.9%	51.0%	47.5%
ハイブリッド型N-グリカン類	6.7%	9.7%	4.4%	3.7%
高マンノース型N-グリカン類				
非リン酸化	15.3%	23.7%	14.0%	9.9%
モノ-M6P	5.2%	10.4%	13.4%	14.2%
ビス-M6P	1.6%	6.8%	17.2%	24.7%

図8

【図 9 A - 9 B】

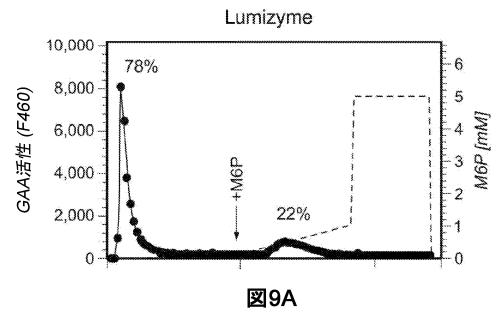


図9A

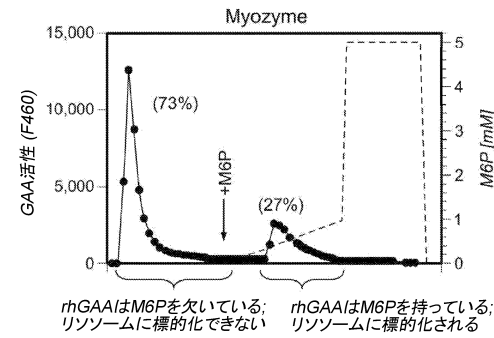


図9B

【図 10 A - 10 B】

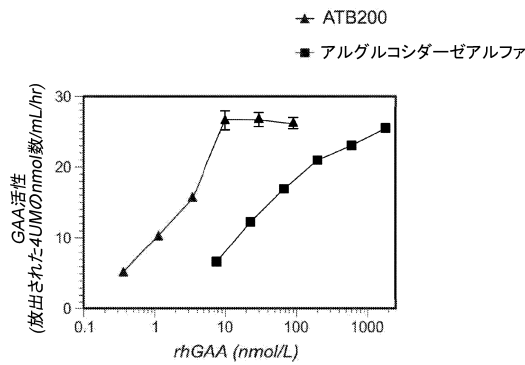


図10A

グリカン	アルグルコシダーゼ アルファ (molビス-グリカン/ molタンパク質)	ATB200 (molビス-グリカン/ molタンパク質)
ビス-M6P	0.1	1.3

図10B

【図 11 A - 11 C】

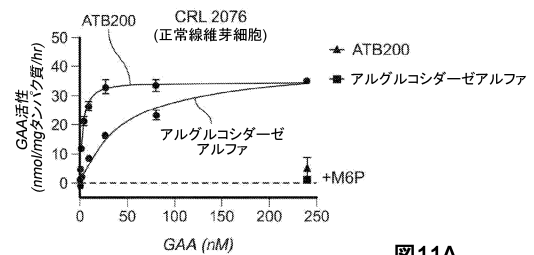


図11A

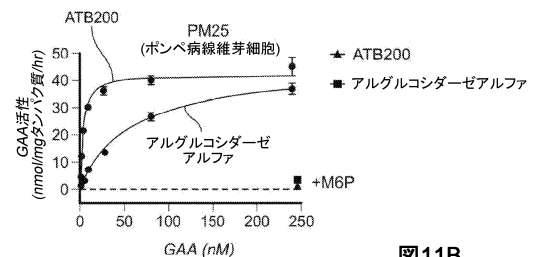


図11B

細胞株	K _{uptake} (nM)	
	ATB200	Lumizyme®
正常	2	56
ボンベ病	3	57

図11C

10

20

30

40

50

【 図 1 2 】

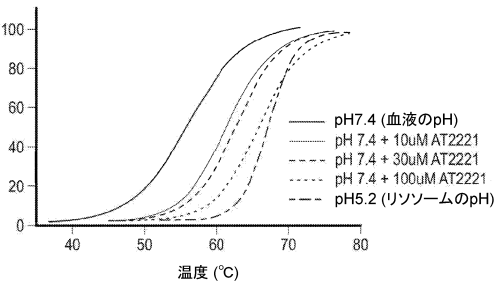


図12

【 図 1 3 】

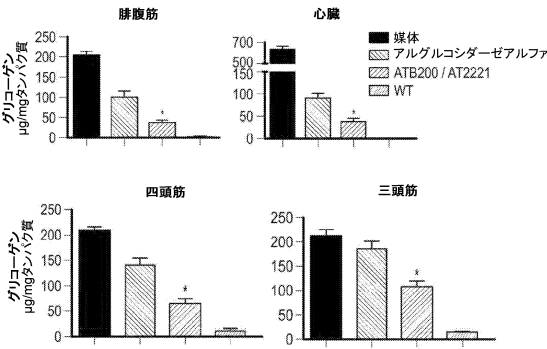


図13

【 図 1 4 】

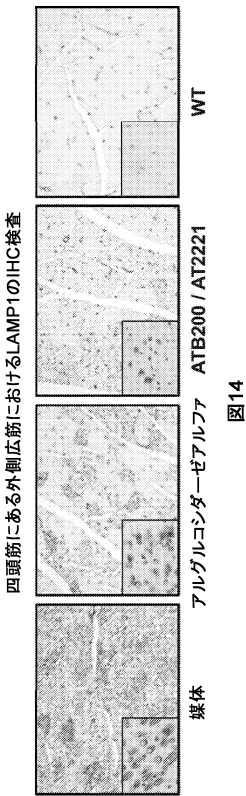


図14

【 図 1 5 A 】

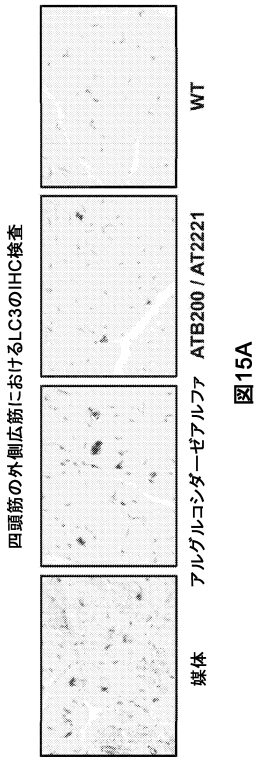


図15A

10

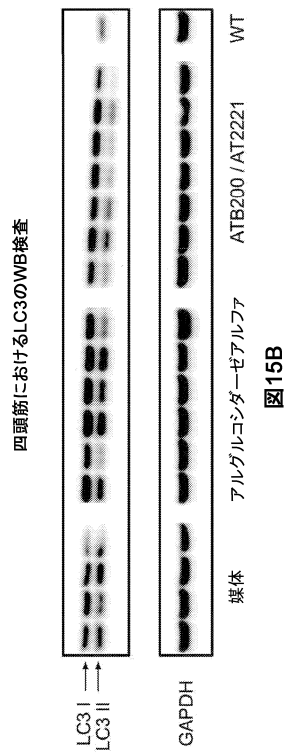
20

30

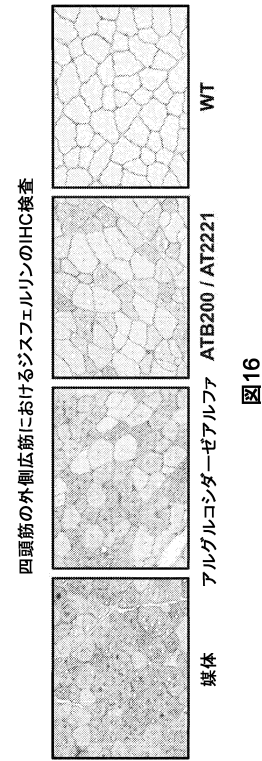
40

50

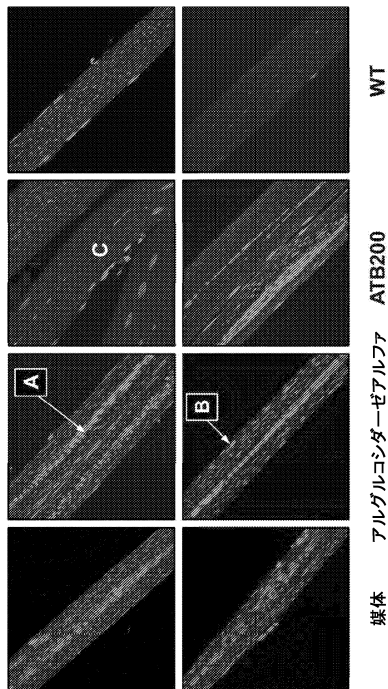
【図 15 B】



【図 16】



【図 17】



【図 18】

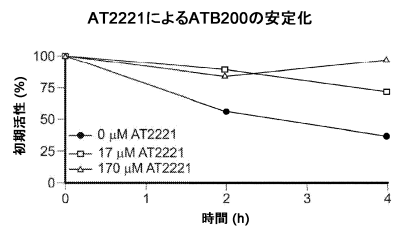


図 18

10

20

30

40

50

【図 19 A - 19 B】

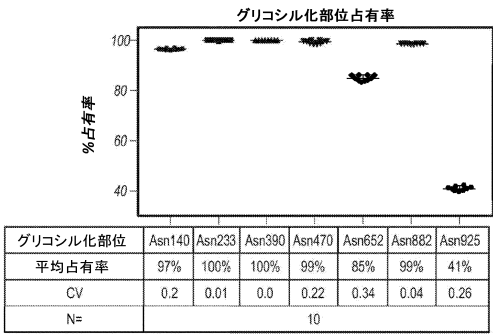


図19A

【図 19 C - 19 D】

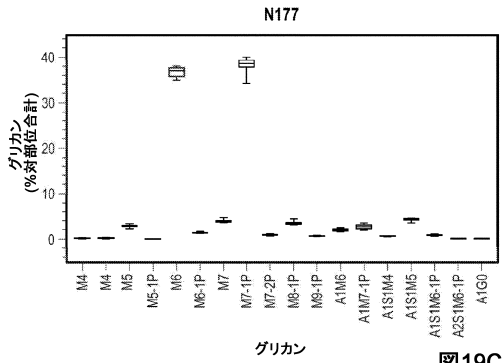


図19C

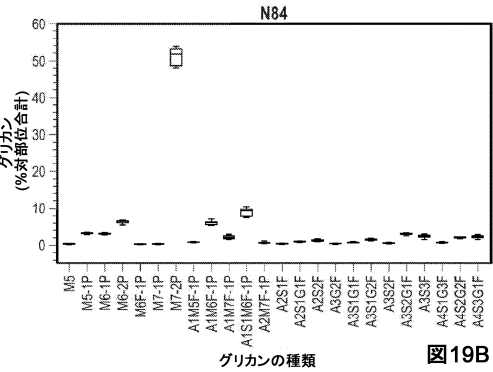


図19B

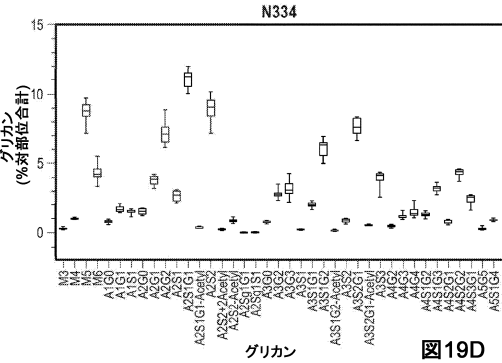


図19D

【図 19 E - 19 F】

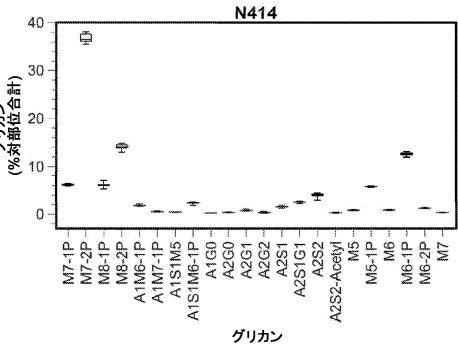


図19E

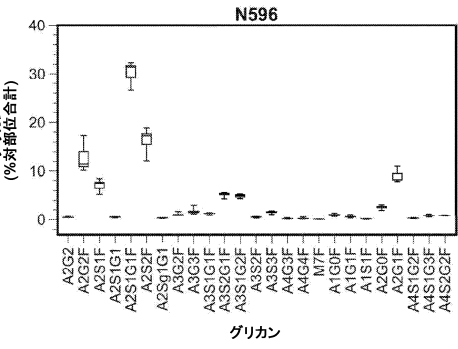


図19F

【図 19 G - 19 H】

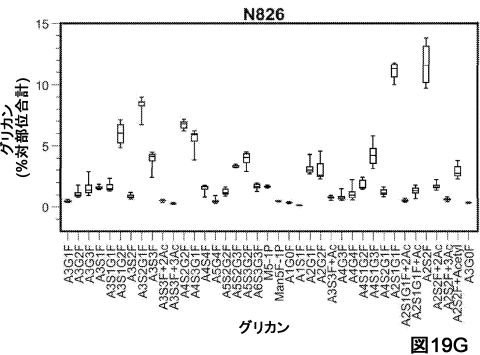


図19G

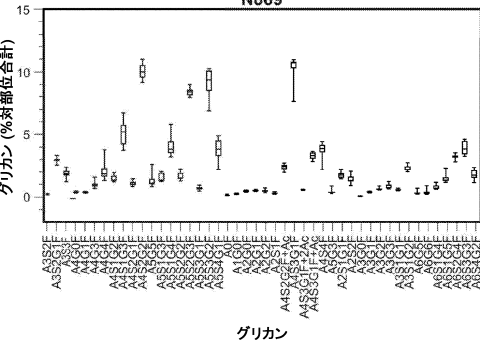


図19H

10

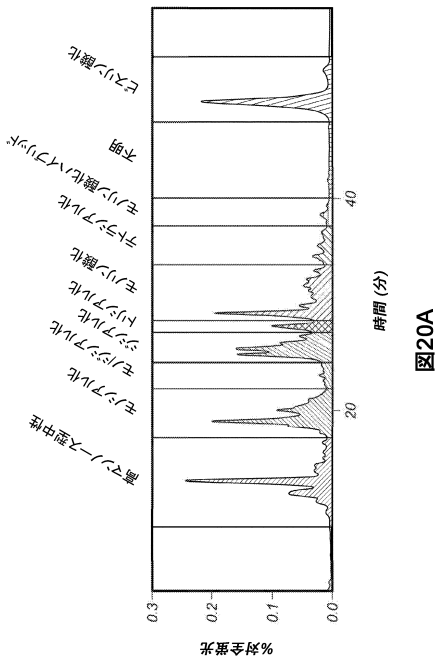
20

30

40

50

【図 20 A】



【図 20 B】

部位特異的グリカンの概要											
N84		N177		N334		N414		N556		N826	
平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
リン酸化グリカン	83.2%	5.4%	48.9%	3.0%	ND	87.4%	3.1%	ND	2.1%	0.1%	ND
モノシアル化	25.6%	2.6%	48.0%	2.9%	ND	35.3%	1.6%	ND	2.1%	0.1%	ND
ビスシアル化	57.6%	2.6%	1.0%	0.1%	ND	52.0%	1.5%	ND	ND	ND	ND
シアル化グリカン	25.0%	3.3%	6.2%	0.6%	54.6%	4.9%	11.2%	1.2%	70.4%	85.4%	10.5%
完全シアル化	13.7%	2.0%	6.2%	0.6%	19.3%	2.3%	8.6%	1.0%	26.0%	26.6%	4.0%
高マanno型	64.9%	3.1%	88.9%	4.1%	14.4%	1.4%	84.7%	2.8%	0.1%	2.1%	0.1%
ハイブリッド	18.7%	2.3%	10.9%	1.4%	ND	5.2%	0.6%	ND	ND	ND	ND
複合	16.4%	2.4%	0.2%	0.0%	85.6%	9.0%	10.1%	1.2%	99.9%	11.8%	97.9%
グリカン数		24		17		39		22		33	
MGP (mol/mol 部位)		1.36		0.50		1.38		0.02		0.02	
モノシアル化 (mol/mol 部位)		0.25		0.48		0.35		0.02		0.02	
ビスシアル化 (mol/mol 部位)		0.56		0.01		0.32		0.02		0.02	
シアル酸 (mol/mol 部位)		0.32		0.04		0.06		0.07		0.07	
部位占有率		96.5%		99.9%		100.0%		99.3%		84.9%	
ND = 検出せず											

図20B

【図 2 1】

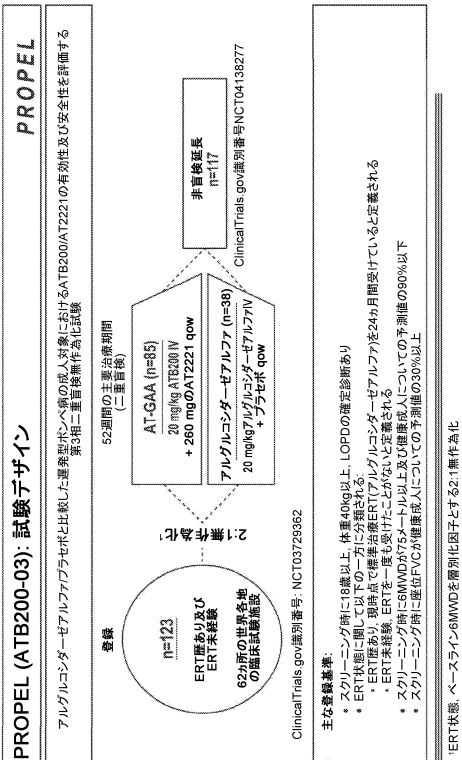


図 21

【図 2 2】

ベースライン時特性			
ベースラインの6MWD及びFVCは集団の代表値であり、順じて2つの治療群で同様であった			
AT-GAA n=85		アルグルコシダーゼアルファ n=37	
6MWD, m			
平均値 (SD)		357.9 (111.8)	
中央値 (最小値, 最大値)		359.5 (79.0, 575.0)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (110.2)	
中央値 (最小値, 最大値)		352.5 (79.0, 557.5)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5, 532.3)	
ERTあり		ERTあり	
ERT未経線		ERT未経線	
平均値 (SD)		348.9 (112.4)	
中央値 (最小値, 最大値)		343.3 (112.5	

6MWD及びFVC結果：全解析対象集団 (n=122)		PROPEL	
6MWDについては、アルグルンダゼアルファと比べてAT-GAAでより大きい改善が認められなかったが、統計的優位性は裏とられなかった。FVCについては、アルグルンダゼアルファと比べてAT-GAAで臨床的に有意な改善が裏とされた。			

6MWD (m)

治療	ベースライン	52週目のOCFB	差	P値
AT-GAA (n=85)	357.9 (111.8)	+20.8 (4.6)	+13.8 (8.3)	p=0.072
アルグルコンダザーゼアルファ (n=37)	351.0 (121.3)	+7.2 (6.6)		

FVC (%対予測値)

治療	ベースライン	52週目のOCFB	差	P値
AT-GAA (n=85)	70.7 (19.6)	-0.9 (0.7)	+3.0 (1.2)	p=0.023
アルグルコンダザーゼアルファ (n=37)	69.7 (21.5)	-4.0 (0.8)		

注記：ベースラインは平均値(標準偏差)である。CFBLは平均LOCF (SE)である。P値は名目両側である。FVCデータは正規分布し、P値はANCOVAによる。試算開始直前に治療を受けるアノポリックステロイドのオスラン選択的アンδροゲン受容体調節薬を使用した1例の臨床的に悪いFVCデータは正規分布でなく、6MWD p値はノンパラメトリックMMRM p値はp=0.087であった。6MWDデータは正規分布でなく、6MWD p値はノンパラメトリックMMRM p値はp=0.087であった。

図23A

6MWD及びFVC結果：ERT歴あり集団 (n=95)		PROPEL
ERT歴あり集団では、アルグルコニダーゼアルファと比べてAT-GAAで6MWD及びFVCの両方の臨床的に有意な改善があった		

6MWD (m)

治療	ベースライン	52週目のOCFB	差	P値
AT-GAA (n=65)	346.9 (110.2)	+16.9 (5.0)	+16.9 (8.8)	p=0.046
アルグルコンダザーゼアルファ (n=30)	334.6 (114.0)	0.0 (7.2)		

FVC (%対予測値)

治療	ベースライン	52週目のOCFB	差	P値
AT-GAA (n=65)	67.9 (19.1)	+0.1 (0.7)	+4.1 (1.2)	p=0.006
アルグルコンダザーゼアルファ (n=30)	67.5 (21.0)	-4.0 (0.9)		

注記：ベースラインは平均値(標準偏差)である。CFBLは平均LOCF (SE)である。P値は名目両側である。FVCデータは正規分布し、P値はANCOVAによる。6MWDデータは正規分布でなく、6MWD p値はノンパラメトリックANCOVAのものである。6MWD/パラメトリックMMRM p値はp=0.078であった。

図24

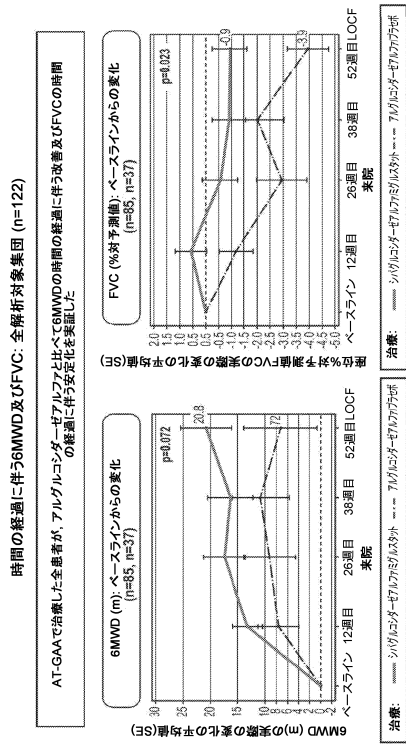


図23B

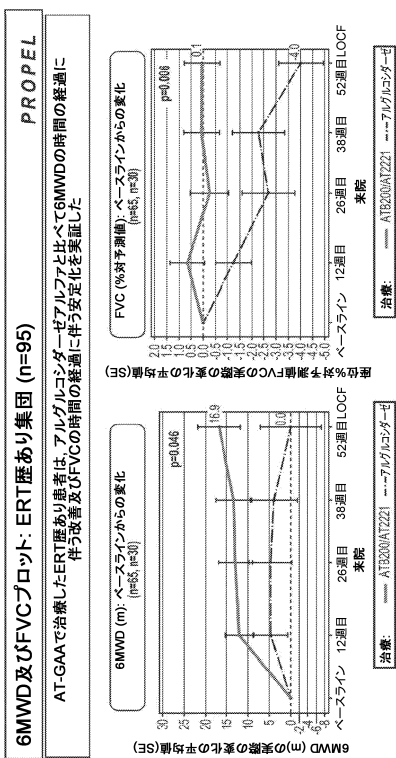
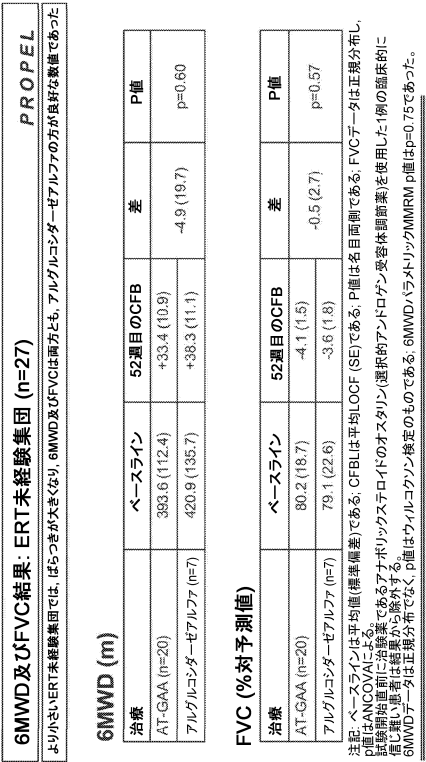


図25



ベースライン特性: 鍵となる副次的評価項目及びバイオマーカー			
パラメータ, 平均値 (SD)	AT-GAA	アルグルコシダーゼアルファ	
	全集団 n=95	ERT歴あり n=37	ERT歴あり n=30
MMT下肢スコア	28.0 (5.8) ^a	27.7 (6.2) ^c	26.1 (5.8) ^d
MMT下肢スコア	68.9 (12.3) ^a	64.4 (1.4) ^b	66.9 (12.3)
MMT下肢スコア	22.3 (8.3)	22.0 (7.9)	20.4 (6.4)
MMT下肢スコア	14.5 (5.2) ^e	15.6 (4.1) ^f	15.5 (4.1) ^h

OSGO=歩行、階段、ガウーズ、椅子、試験開始直前に治療を受けているアナポリックスステロイドのオスタリン(選択的アンドロゲン受容体調節薬)を使用した1例の臨床的に同じ軽い患者は結果から除外する。
^ap=64, ^bp=64, ^cp=34, ^dp=27, ^ep=74, ^fp=55, ^gp=32, ^hp=25.

図 27

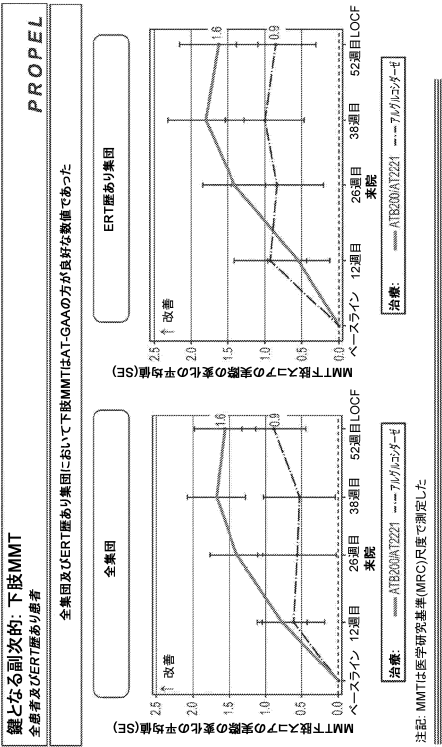


図 28

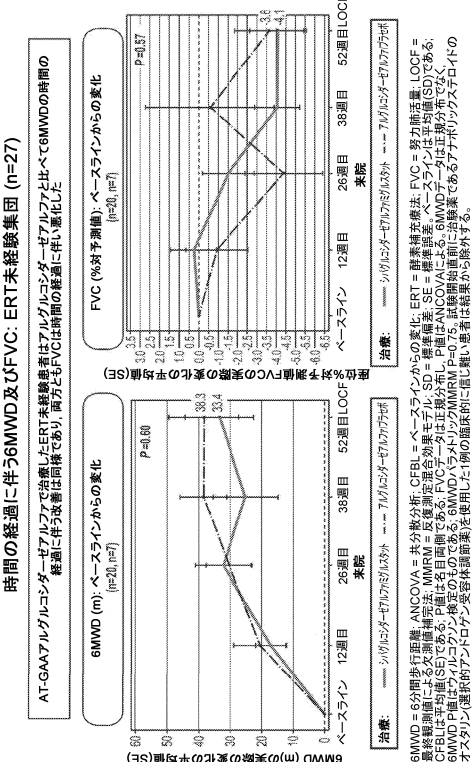
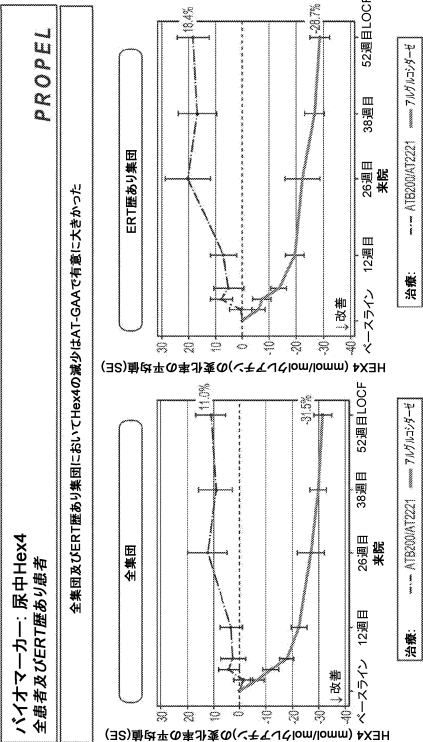


図 26B



安全性の概要			PROPEL
安全性プロファイルはAT-GAA及びアルグルコンダーゼアルファについて同様であった			
TEAE	AT-GAA n=58	アルグルコンダーゼアルファ n=58	
治療に関連する可能性のあるTEAE	81 (85.5%)	37 (67.4%)	
重篤なTEAE	26 (30.6%)	14 (36.8%)	
治療に関連する可能性のある重篤なTEAE	8 (9.4%)	1 (2.6%)	
試験離脱に至るTEAE	1 (1.2%)	0	
死に至るTEAE	2 (2.4%)	1 (2.6%)	
IAR	0	0	
IAR	21 (24.7%)	10 (25.3%)	

• AT-GAAアームからの離脱に至るTEAEは2例のIARであり、そのうちの1例は重篤なAEであった

• アルグルコンダーゼアームからの離脱に至るTEAEは軽症中が原因であった(腸閉塞)

• AT-GAAの全体的な安全性プロファイルはアルグルコンダーゼアルファと同様である

図35

主要、顕となる副次的及びバイオマーカー評価項目ヒートマップ

全集団及びERT歴あり集団

運動機能、肺機能、筋力、PRO及びバイオマーカーに関する評価項目は、全集団及びERT歴あり集団の間でアルグルコンダーゼアルファよりAT-GAAの方が良好であり、ベースラインから改善した

	全集団		ERT歴あり	
	アルグルコンダーゼアルファ	AT-GAA	アルグルコンダーゼアルファ	AT-GAA
運動機能	6MWD	6MWD	6MWD	6MWD
	%対予測値6MWD	%対予測値6MWD	%対予測値6MWD	%対予測値6MWD
	GSGC	GSGC	GSGC	GSGC
	10メートル歩行	10メートル歩行	10メートル歩行	10メートル歩行
肺機能	階段を4段上る	階段を4段上る	階段を4段上る	階段を4段上る
	椅子から立ち上がる	椅子から立ち上がる	椅子から立ち上がる	椅子から立ち上がる
	FVC	FVC	FVC	FVC
	MEP	MEP	MEP	MEP
筋力	下段MMT	下段MMT	下段MMT	下段MMT
	上段MMT	上段MMT	上段MMT	上段MMT
	全MMT	全MMT	全MMT	全MMT
	PROMIS身体	PROMIS身体	PROMIS身体	PROMIS身体
PRO	PROMIS疲労	PROMIS疲労	PROMIS疲労	PROMIS疲労
バイオマーカー	Hex4	Hex4	Hex4	Hex4

図34

6MWD=6分間歩行距離、CK=クレアチニンキナーゼ、FVC=努力肺活量、GSGC=歩行、階段、椅子、Hex4=ヘキサコース四糖、
OCF=遠隔測定による力測定方法、MEP=最大収縮圧、MMT=徒手筋力テスト、PRO=患者報告アウトカム、
PROMIS=患者報告機能と生活の質の測定システム、
LOCF=欠損値に基づく、各日付値<0.05

エグゼクティブサマリー

承認済みのERT、アルグルコンダーゼアルファからAT-GAAに変更した患者は、標準治療ERTで治療した患者よりも更に+16.9メートル多く歩いた (p=0.046)

AT-GAAに変更した患者はまた、ボンベ病における呼吸機能の最も重要な尺度である、ベースラインに対する予測値努力肺活量(FVC)について、現在承認されているERTで治療した患者が悪化したのに対し、改善を示した (FVC差+4.1%, p=0.006)

ERT歴あり患者及びERT未経験患者の全試験解析対象集団において、AT-GAAは、ベースラインに対する予測値努力肺活量の第1の顕となる副次的評価項目に関する優位性の点で、現在承認されているERTで治療した患者と比較して名目上統計的に有意且つ臨床的に有意な差を示した (FVC差+3.0%, p=0.023)

ERT歴あり患者及びERT未経験患者の全試験解析対象集団において、AT-GAAは現在承認されているERTよりも優れていたが (+7メートルと比較して+21メートル)、これは優位性に関して統計的に有意でなかった(p=0.072)

全試験解析対象集団についてのボンベ病の2つの重要なバイオマーカー(Hex-4及びICK)の改善は、現在承認されているERTと比較してAT-GAAの方が有意に良好であった (p<0.001)

8週中8週の顕となる副次的及びバイオマーカー評価項目について、全集団及びERT歴あり集団で標準治療と比較してAT-GAAの方が良好であった

図36

【図 3 7】

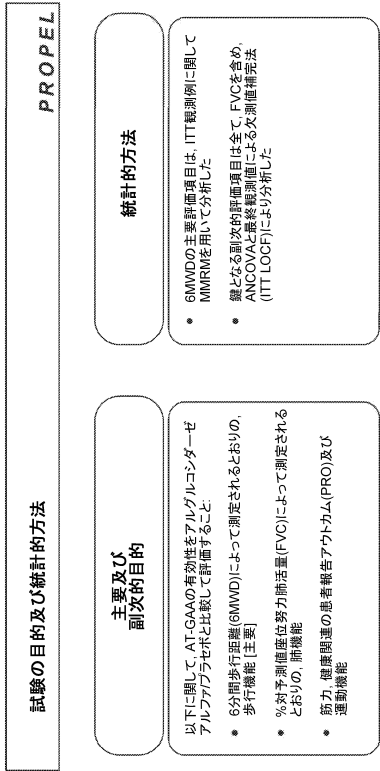


図37

【図 3 9】

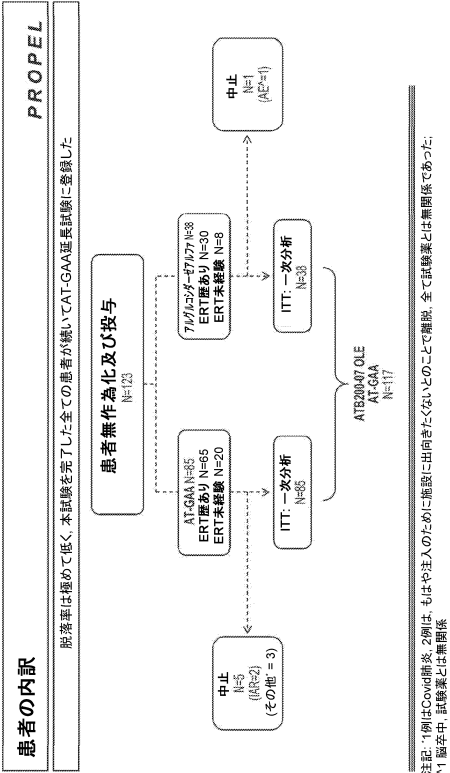


図39

【図 3 8】



図38

【図 4 0】

PROPEL			
ベースライン人口統計学的特性			
ベースライン人口統計学的特性は本解析対象集団を代表するものであり、關して2つの治療群で同様であった			
	AT-GAA n=85	アルグルコングダーゼアルファ n=38	合計 n=123
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	47.6 (13.3)	45.1 (13.3)	46.3 (13.3)
中央値 (最小値、最大値)	48.0 (19, 74)	46.0 (22, 66)	47.0 (19, 74)
性別, n (%)			
男性	38 (42.4)	20 (52.6)	58 (45.9)
女性	49 (57.6)	18 (47.4)	67 (54.5)
過去のERT継続期間 (ERT歴ありのみ)			
3年未満	4 (5.2)	5 (18.7)	9 (6.6)
3〜5年	16 (24.6)	6 (20.0)	22 (23.2)
5年超	45 (69.2)	19 (63.3)	64 (67.4)
人種, n (%)			
白人	74 (87.1)	30 (78.9)	104 (84.6)
アジア人	5 (5.8)	5 (13.2)	10 (8.1)
その他	6 (7.1)	3 (7.9)	9 (7.3)
地域, n (%)			
北米/南米	26 (30.6)	15 (39.5)	41 (33.3)
欧州	43 (50.6)	12 (31.6)	55 (44.7)
アジア太平洋	16 (18.8)	11 (28.9)	27 (22.0)

図40

【図 4 1】

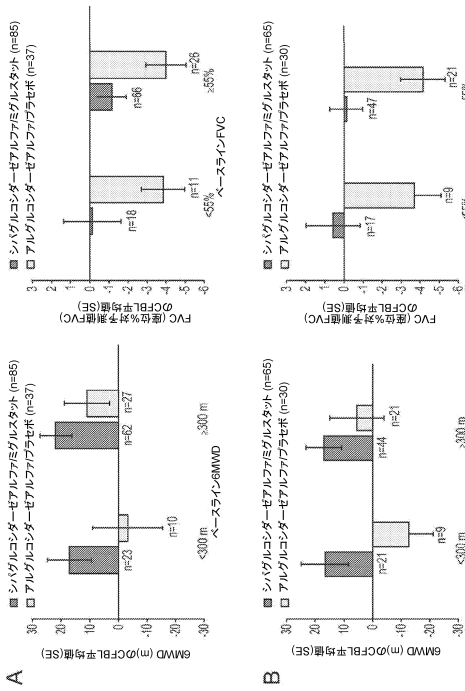


図41

【図 4 3】

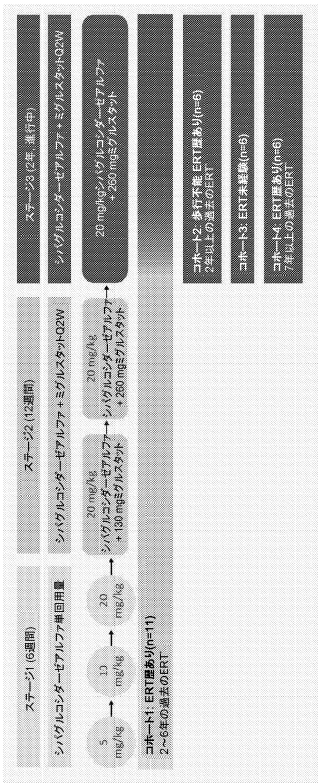


図43

【図 4 4】

評価	ERT歴あり		ERT未経験 コホート3
	コホート1 (2~6年)	コホート4 (7年以上)	
運動機能	統合データ	統合データ	✓
呼吸機能	統合データ	統合データ	✓
筋力	統合データ	統合データ	✓
バイオマーカー	統合データ	統合データ	✓
安全性	統合データ	統合データ	✓

図44

図42

TEAE	シバグルコンダーゼアルファミグリスタット n=85	アルグルコンダーゼアルファミグリスタット n=38
転倒	25 (29.4)	15 (39.5)
頭痛	20 (23.5)	9 (23.7)
鼻咽喉炎	19 (22.4)	3 (7.9)
筋肉痛	14 (16.5)	5 (13.2)
関節痛	13 (15.3)	5 (13.2)
尿路感染症	12 (14.1)	2 (5.3)
下痢	11 (12.9)	4 (10.5)
四肢疼痛	11 (12.9)	2 (5.3)
悪心	10 (11.8)	8 (21.1)
筋骨格痛	10 (11.8)	2 (5.3)
口腔咽喉痛	10 (11.8)	2 (5.3)
背痛	9 (10.6)	7 (18.4)
疲労	8 (9.4)	5 (13.2)

データはn (%)である。

【図 4 7 A】

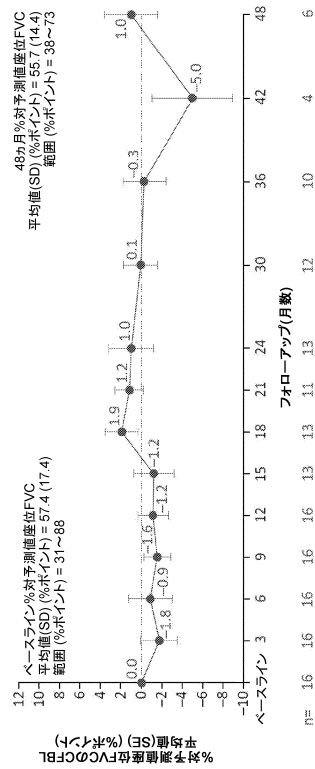


図 47A

【図 4 7 B】

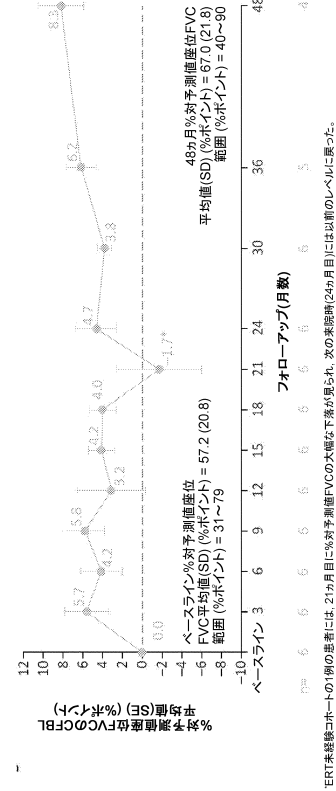


図 47B

【図 4 8 A】

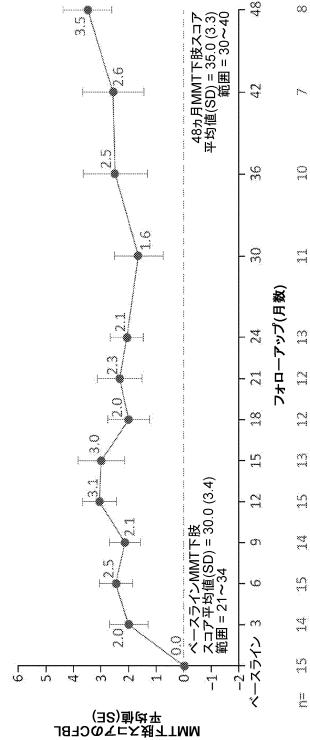


図 48A

【図 4 8 B】

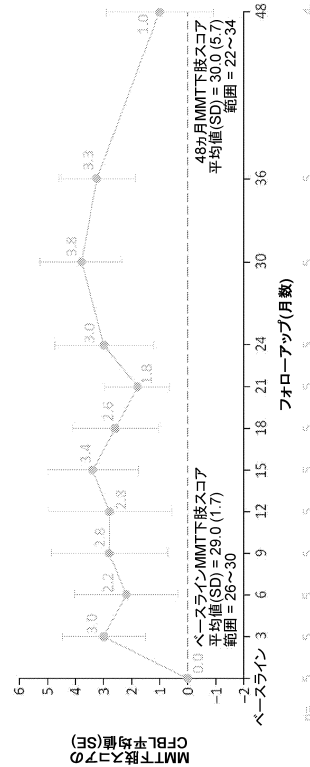


図 48B

10

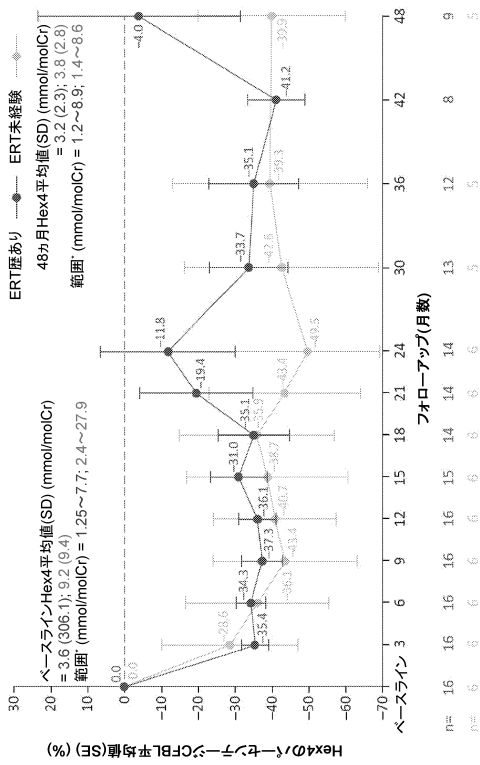
20

30

40

50

【図 4 9 A】



49A

【圖 49 B】

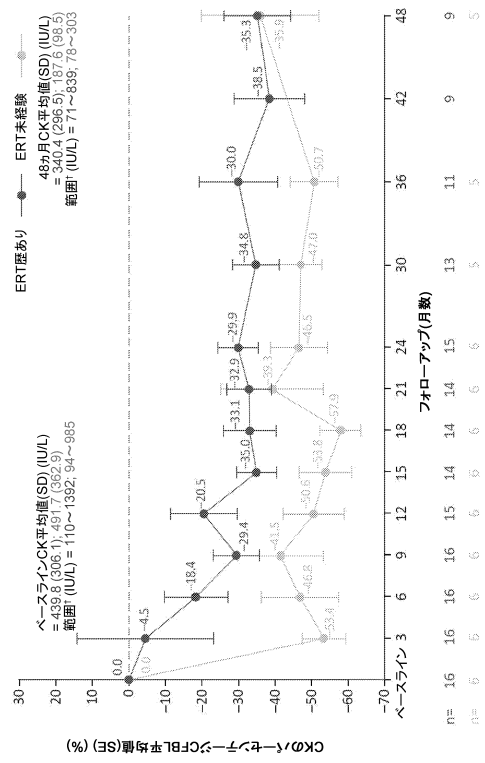


图 49B

【図 50】

	ERTあり n=17	ERT未登録 n=6	全体 N=23
TEAEs, n (%)	17 (100)	6 (100)	23 (100)
治療に関連する可能性のあるTEAE	11 (65)	4 (67)	15 (65)
重篤なTEAE	6 (35)	4 (67)	10 (44)
治療に関連する可能性のある重篤なTEAE	1 (6)	2 (33)	3 (13)
試験離脱に至ったTEAE	1 (6)*	0 (0)	1 (4)
死亡に至ったTEAE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IARs	8 (47)	3 (50)	11 (48)

图 50

TEAEの発生日は試験薬の初回投与時又はそれ以降である。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、IAR、注入関連反応。

【図 5 1】

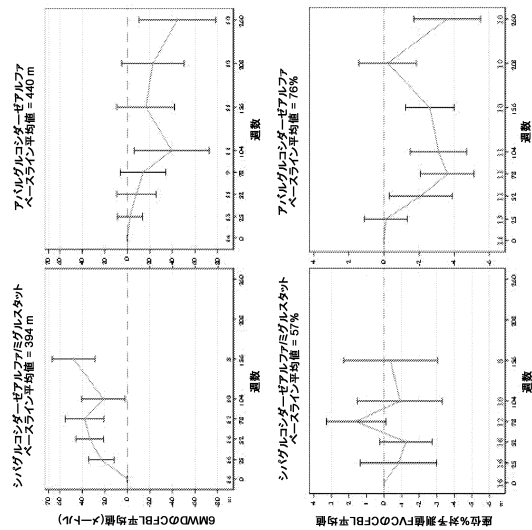


图 51

【図 5 2】

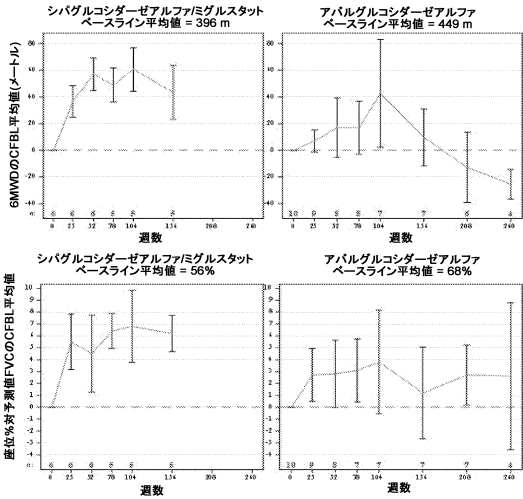


図52

【図 5 3 A – 5 3 B】

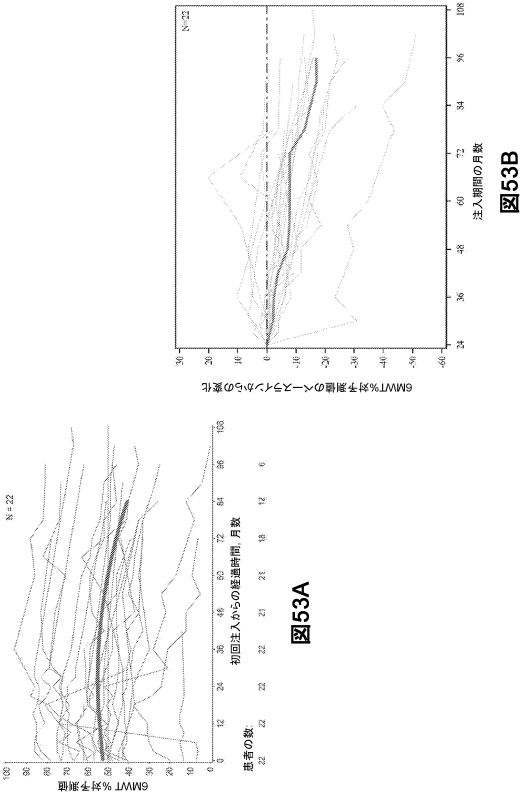


図53B

図53A

【図 5 4】

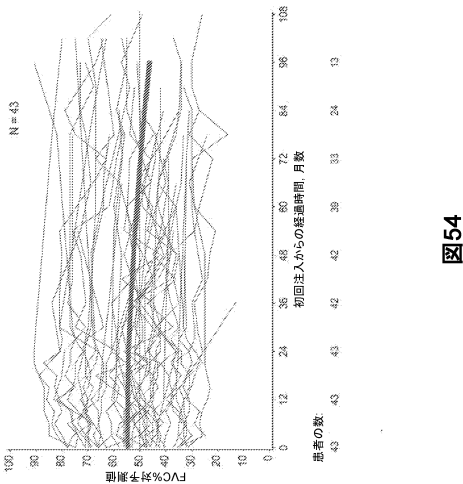


図54

【図 5 5】

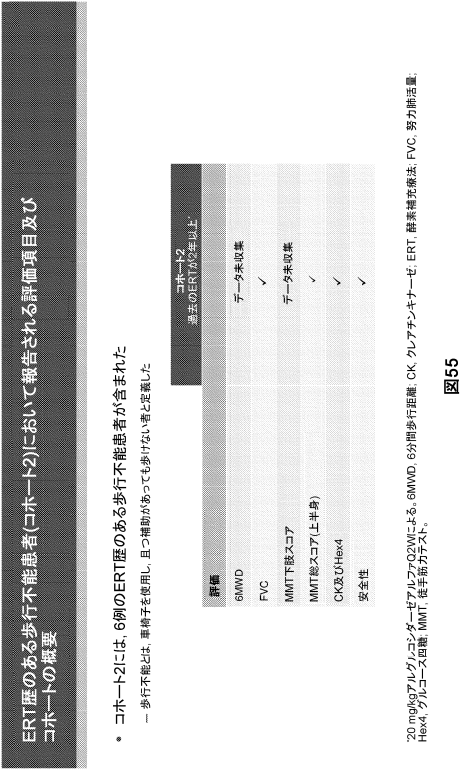


図55

10

20

30

40

50

ERT歴のある歩行不能患者(コホート2)のベースライン特性及び患者の内訳

コホート2 過去のERTが9年以上 N= 6	
ベースライン特性	
年齢中央値(範囲), 歳	49.5 (18-57)
性別, N/F	4/2
アルグルコンダーゼアルファ脳用期間平均値(SD), 年	10.1 (4.8)
座位FVC平均値(SD), %対予測値	42.3 (28.2)
MMTスコア(上半身)平均値(SD)	18.4 (14.0)
患者の内訳	
試験時に脱落中, n (%)	5 (83)

ベースライン評価は、試験薬物の初回用量 (20 mg/kgシバグルコシダーゼアルファ + 260 mgシバグルコシダーゼアルファ) 共投与用量の投与時又はそれ以前における最後の非欠測値である。N/F, 男性/女性; SD, 標準偏差。

図 56

ERT歴のある歩行不能患者(コホート2)における安全性の概要

コホート2 過去のERTが2年以上 N=6	
TEAEs, n (%)	
治療に関連する可能性のあるTEAE	6 (100)
重篤なTEAE	5 (83)
治療に関連する可能性のある重篤なTEAE	2 (33)
試験薬物に至ったTEAE	1 (17)
重篤なTEAE	1 (17)*
死亡に至ったTEAE	2 (33)
IARs	0 (0)
IARs	2 (33)

- 治療期間平均値(SD)は46.3ヵ月(22.86ヵ月)であった
- 最も多く見られたTEAEは鼻咽喉炎及び下痢であった(両方とも3例の患者に起こった)。ほとんどのTEAEは重症度が軽度又は中等度であり、試験薬物には至らなかった

*IARと見なされる事件例。IAR, 注入関連反応; TEAE, 発生日が試験薬物の初回投与時又はそれ以降である治療下で発現した有害事象。

図 58

ERT歴のある歩行不能患者(コホート2)の複数の評価項目及びバイオマーカーのCFBL

評価項目	フォローアップ(月数)							
	12		24		36		48	
	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)
%対予測値座位FVC, %ポイント	2	2.5 (9.2)	1	2.0 (NA)	2	-2.0 (7.1)	1	-1.0 (NA)
MMTスコア(上半身)	4	1.3 (3.4)	4	2.0 (6.6)	4	-0.8 (10.7)	NA	NA
Hex4, %	5	-15.6 (16.7)	5	-34.1 (14.1)	4	-38.5 (23.1)	2	-4.0 (62.6)
CK, %	5	-20.8 (8.8)	5	-25.3 (16.8)	4	-27.1 (32.4)	2	-23.7 (23.9)

CFBL, ベースラインからの変化; NA, 該当なし。

図 57

治験名	集団	治療	N	年齢, 平均値(SD)	男性(%)	白人(%)	ERT薬投与期間の年数, 平均値(SD)	BMDのZスコア, 平均値(SD)	座位FVC(%対予測値), 平均値(SD)
LOTS ¹	ERT未経験	Avg	66	45.3 (12.4)	57.0	95.0	0 (0)	332.2 (125.7)	55.4 (14.4)
	ERT未経験	プラセボ	30	42.6 (11.6)	37.0	90.0	0 (0)	317.9 (132.3)	53.0 (15.7)
LOTS OLE ²	ERT未経験	Avg	28	44.1 (11.6)	37.0	90.0	0 (0)	313.0 (147.2)	51.1 (15.5)
	ERT未経験	Avg	10	44.8 (20.3)	30.0	80.0	0 (0)	449.0 (119.0)	69.2 (19.3)
MEO-IL-EXTA ⁴	ERT歴あり	Avg	14	48.7 (14.1)	84.0	93.0	4.0 (2.0)	440.0 (141.0)	77.3 (16.5)
	ERT未経験	Avg	51	46.6 (14.5)	52.9	92.2	0 (0)	399.3 (119.9)	62.5 (14.4)
COMET ⁵	ERT未経験	Avg	49	50.2 (13.7)	51.0	95.9	0 (0)	375.1 (116.2)	61.6 (12.4)
	ERT歴あり	Avg	43	50.2 (13.7)	51.0	96.0	0.94 (0)	304.0 (141.0)	61.2 (13.5)
ATE200-02 ⁶	ERT歴あり	CpA+mg	17	45.7 (26.0)	66.0	81.0	6.38 (1.3)	334.0 (120.8)	57.1 (17.9)
	ERT未経験及びERT歴あり	CpA+mg	6	46.1 (38.1)	17.0	70.0	0 (0)	336.0 (75.6)	55.8 (19.1)
PROPEL ⁷	ERT未経験及びERT歴あり	CpA+mg	66	47.6 (13.3)	42.4	87.1	5.7 (4.3)	357.9 (111.8)	70.7 (19.6)
	ERT未経験及びERT歴あり	Avg	37	45.4 (13.4)	51.4	78.4	5.8 (4.3)	351.0 (121.3)	70.8 (21.3)

試験を完了したアルグルコンダーゼアルファ脳用剤の1例の患者は、ベースライン時の選別性評価において意図的に高い成績を出したと見なされ、この有効性分析から除外した。
OLE, 開放性ランダム化比較試験; ERT, 酵素置換療法; FVC, 努力肺活量; SD, 標準偏差。
¹LOTS: Lofgren et al. *Brain*. 2015;138(33):945-956. ²OLE: Lofgren et al. *Brain*. 2015;138(33):945-956. ³COMET: Lofgren et al. *Brain*. 2015;138(33):945-956. ⁴MEO-IL-EXTA: Lofgren et al. *Brain*. 2015;138(33):945-956. ⁵COMET: Lofgren et al. *Brain*. 2015;138(33):945-956. ⁶ATE200-02: Lofgren et al. *Brain*. 2015;138(33):945-956. ⁷PROPEL: Lofgren et al. *Brain*. 2015;138(33):945-956.

図 59

【図 60】

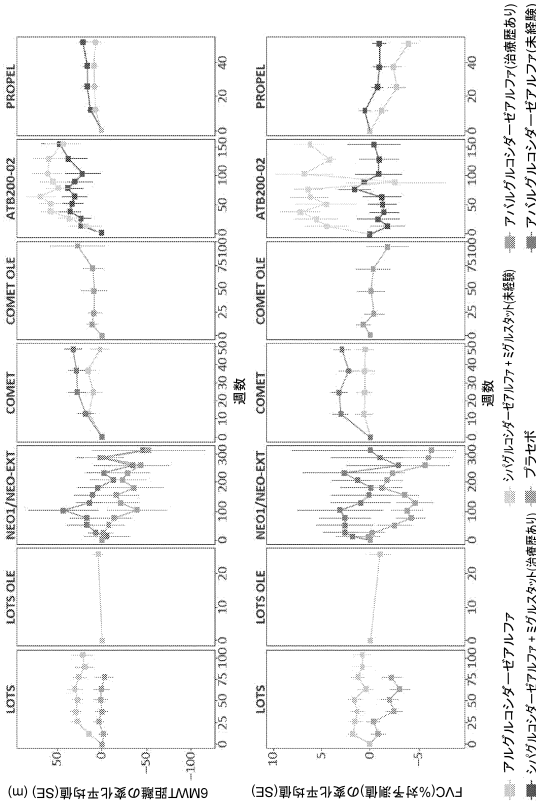


図60

【図 61】

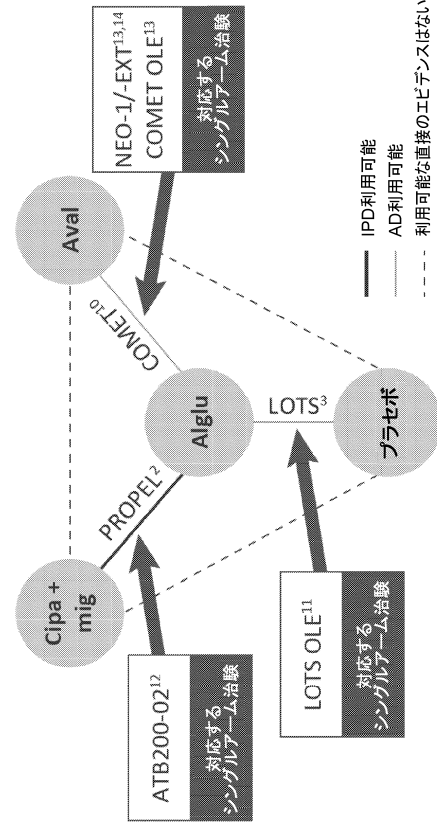


図61

【図 62】

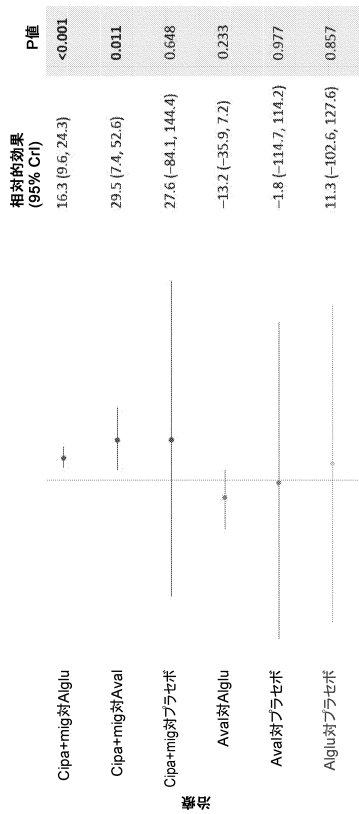


図62

【図 63】

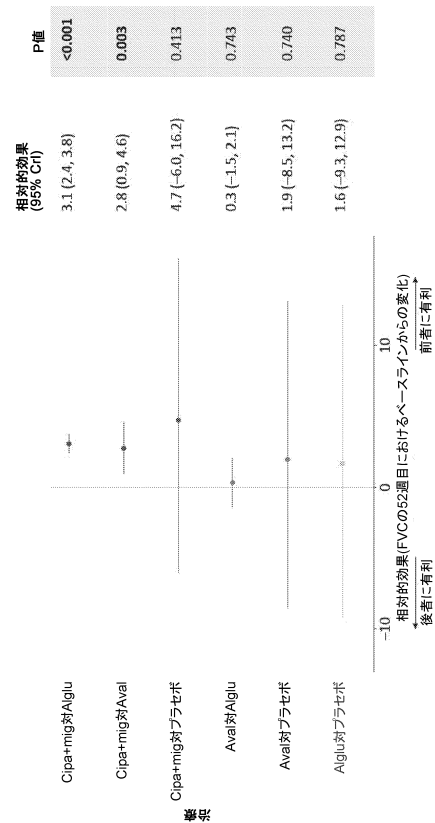


図63

10

20

30

40

50

【図 6 4】

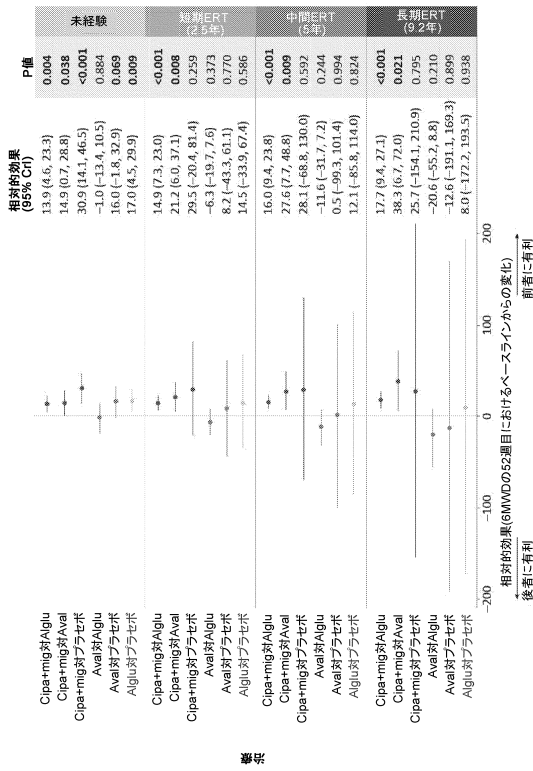


図64

【図 6 5】

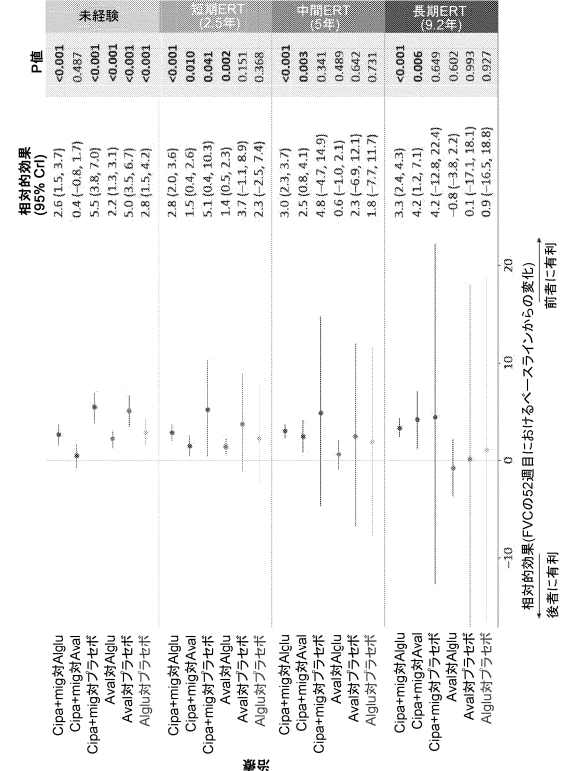


図65

【図 6 6】

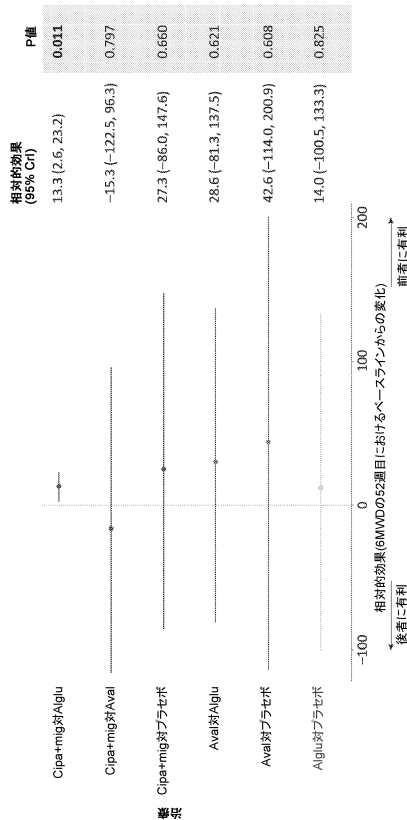


図66

【図 6 7】

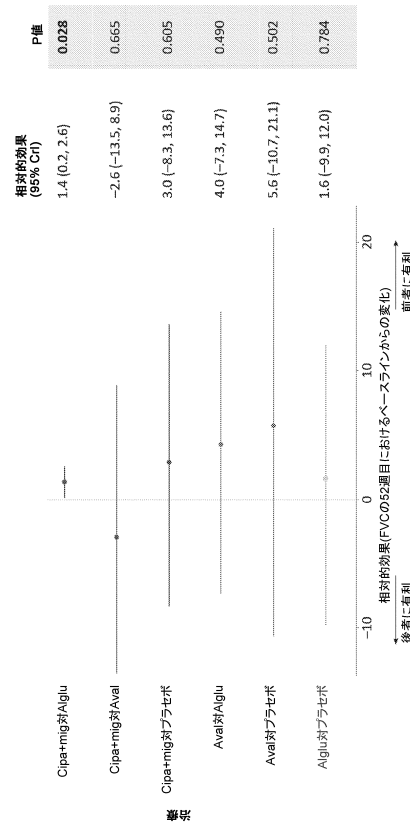


図67

10

20

30

40

50

【図 70 A】

ERT歴あり患者及び未経験患者について、%対予測値6MWDのPROPELベースラインからの改善はOLE全体を通じて維持された

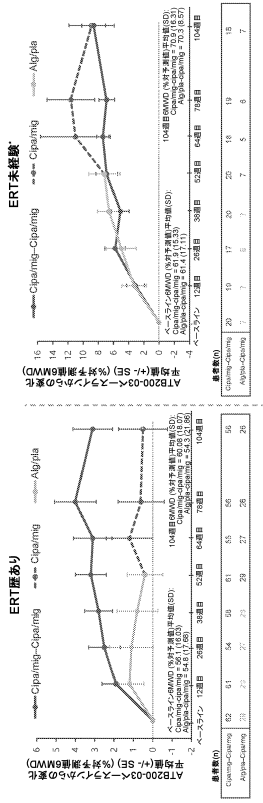


図70A

- 全体を通じてcipalmigで治療したERT歴あり患者及びERT未経験患者は、PROPELにおいて%対予測値6MWDの持続性のある改善を示し、これはOLE全体を通じて104週目まで維持された
- PROPELにおいてcipalmigを受け、OLEでcipalmigに変更したERT歴あり患者及びERT未経験患者は、OLE全体を通じて%対予測値6MWDの安定性を示した

*104週目の外れ値を除く。n: 患者数、SD: 標準偏差。

【図 70 B】

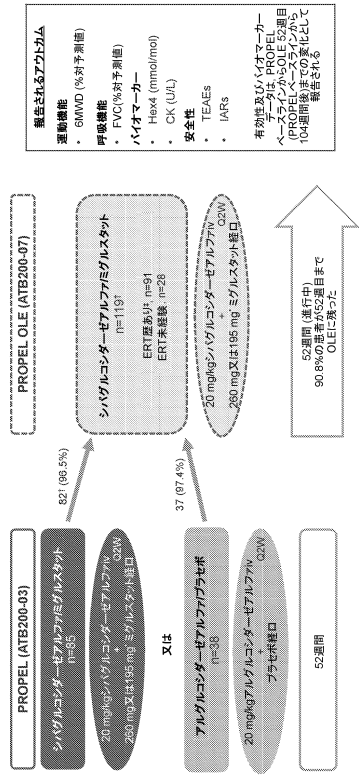
6 MWD, m	ERT歴あり				ERT歴なし			
	シバグルコンダーゼアルファミグリスタット		アルグルコンダーゼアルファミグリスタット		シバグルコンダーゼアルファミグリスタット		アルグルコンダーゼアルファミグリスタット	
	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)
ベースライン	62	342.4 (100.40)	29	335.0 (116.03)	20	339.6 (112.39)	7	420.9 (135.75)
104週目	56	367.1 (128.11)	26	330.5 (142.54)	18	428.0 (107.74)	7	469.3 (106.30)
6MWDのATB200-03ベースラインからの変化, m								
12週目	61	10.0 (23.18)	29	5.3 (21.68)	19	17.1 (20.97)	7	20.6 (22.12)
26週目	55	12.0 (30.64)	27	5.6 (26.60)	17	32.2 (36.75)	6	30.3 (17.94)
38週目	58	13.3 (32.82)	28	4.0 (28.90)	20	25.2 (46.25)	7	38.6 (19.46)
52週目	61	16.3 (36.46)	29	0.7 (39.84)	20	33.4 (46.70)	7	38.3 (23.32)
64週目	55	14.2 (43.27)	27	3.7 (46.81)	18	35.5 (47.65)	5	63.5 (46.66)
78週目	56	19.6 (53.17)	26	0.8 (44.68)	19	31.8 (47.33)	6	66.2 (46.47)
104週目	56	14.2 (53.44)	26	-8.6 (46.19)	18	38.6 (51.03)	7	48.3 (70.55)

*1つの外れ値を除く。6MWD, 6分間歩行距離, SD, 標準偏差。

図70B

【図 68】

ATB200-07試験デザイン及び患者の内訳



*50 kg以上の患者は260 mg及び40 kg未満の患者は195 mgのミグリスタット¹は、1例の患者がATB200-07に参画したが、1回投与を受けなかったことを指示している。ERT歴のある患者は、PROPEL試験への参加前にERT(アルグルコンダーゼアルファミグリスタット)で治療された上で定義される。6MWD, 6分間歩行距離。CK, クレアチニンクリアランス; FVC, 努力肺活量; Hex4, ヘキソース四糖; IAR, 注入関連反応; TEAE, 治療下で発現した有害事象。

図68

【図 69】

OLEにおける患者ベースライン特性

	Cipalmig-cipalmig n=81*	Algipia-cipalmig n=37
年齢中央値(範囲), 歳	49 (20-75)	47 (23-67)
男性患者, 人数(%)	34 (41.5)	19 (51.4)
ERT歴あり, 人数(%)	61 (75.3)	29 (78.4)
ERT継続期間中央値(Q1 - Q3), 年数	7.6 (4.3-10.2)	7.1 (3.8-10.4)

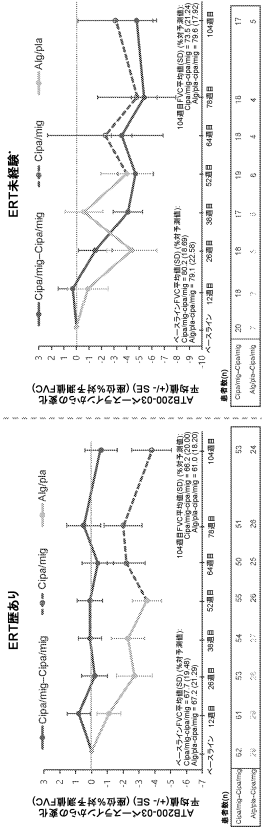
- PROPELの患者で続いてOLEに入らなかったのは4例のみであったため、OLEの患者は、PROPELにおいて無作為化した全ての患者を代表している

図69

* ATB200-07に登録したが治療は受けなかった1例の参加者を除く。Algipia, アルグルコンダーゼアルファミグリスタット; cipalmig, シバグルコンダーゼアルファミグリスタット。

【図 7 1】

OLE全体を通じてERT歴あり患者及び未経験患者の座位%対予測値FVCは安定したままであった



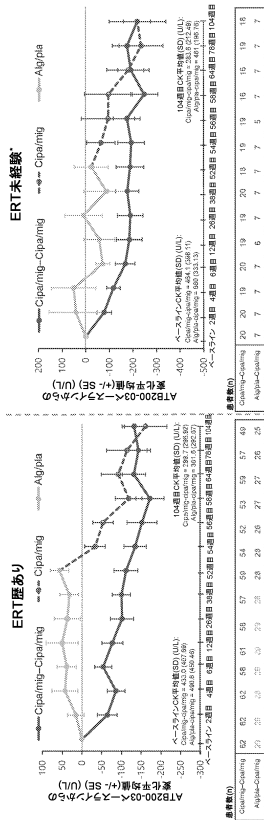
- 全体を通じてCipamigで治療したERT歴のある患者は安定したままであったが、PROPELにおいてcipamigを受けた患者では座位%対予測値FVCの悪化が見られ、これはOLEにおいてcipamigに変更した後、安定化した
- 両方の治療群のERT未経験患者に、PROPELでは何らかの悪化が見られたが、これはOLEにおいて104日目まで安定化した

図71

1つの外れ値を除外する。

【図 7 2】

Cipa/mig治療は、ERT歴あり患者及びERT未経験患者の両方において、PROPEL及びOLEの間の血清CKの持続性のある減少に関連した



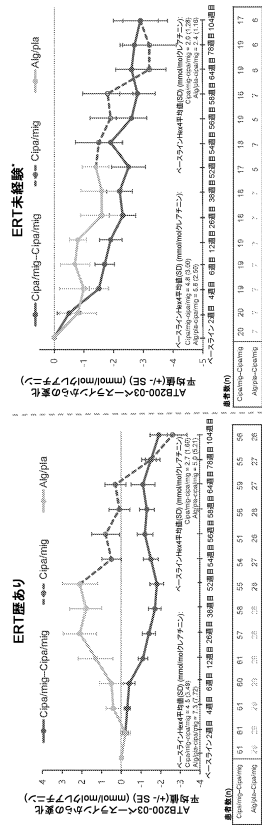
- 全体を通じてCipamigで治療したERT歴あり患者及びERT未経験患者は、PROPELの間に血清CKレベルの悪化を示し、これはOLE全体を通じて維持された
- PROPELにおいてalipgiaを受けたERT歴あり患者及びERT未経験患者は、血清CKレベルの増加又は安定性も52日目まで示し、OLEでcipamigに変更した後、顕著な悪化を示した

図72

1つの外れ値を除外する。

【図 7 3】

Cipa/mig治療は、ERT歴あり患者及びERT未経験患者の両方において、PROPEL及びOLEの間の尿中Hex4の持続性のある減少に関連した



- 全体を通じてCipamigで治療したERT歴のある患者では、PROPELにおいて尿中Hex4レベルの悪化が見られ、これはOLEの間に安定した。PROPELにおいてalipgiaを受けた患者ではHex4の増加が見られ、OLEでCipamigに変更した後、顕著な悪化が見られた
- ERT未経験患者では、PROPELの間、両方の治療群でHex4レベルの悪化が見られ、これはOLEにおいて104日目まで安定化する。又は更に悪化した

図73

1つの外れ値を除外する。

【図 7 4】

安全性の概要

	Cipamig-cipamig n=45	Alipgia-cipamig n=37
TEAE, n(%)	84 (98.8)	36 (97.3)
治療に関連する可能性のあるTEAE	37 (43.5)	15 (40.5)
重篤なTEAE	14 (18.5)	6 (16.2)
治療に関連する可能性のある重篤なTEAE	1 (1.2)	2 (5.4)
OLEの間に試験離脱に至ったTEAE	1 (1.2) ^a	2 (5.4) ^a
死亡に至ったTEAE	0 (0)	0 (0)
IAR	27 (31.8)	10 (27.0)

- ほとんどのTEAEの重症度は軽度又は中等度であった
- 最も多く見られたTEAEとしては、転倒、頭痛、関節痛、鼻咽喉炎、筋肉痛及び背骨痛が挙げられた
- 3例の患者は、OLE中に起こったTEAEが原因で試験から離脱した
- OLEの間、新規の安全性シグナルは特定されなかった

PROPEL及びOLEの両方からのデータを含み、PROPELにおいてCipamigで治療した、且つOLEでCipamigを継続したのであることも、又は継続しなかったものであってもよい患者からのデータを含み、OLEからのデータのみを含む。治療との関連性は治療責任医師が決定した。*過剰症、過剰症、過剰症及び低血圧症、及びアブノーマリティー。

図74

【図 7 5】

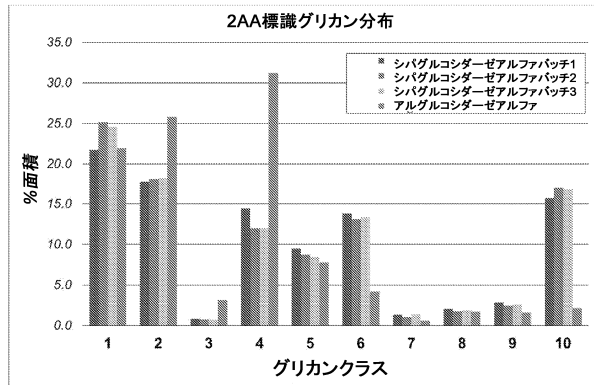


图75

【圖 7 6】

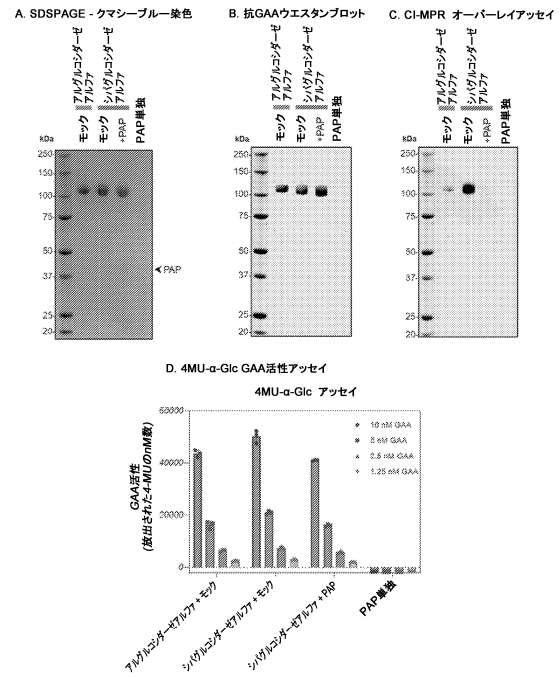


图76

【圖 7 7】

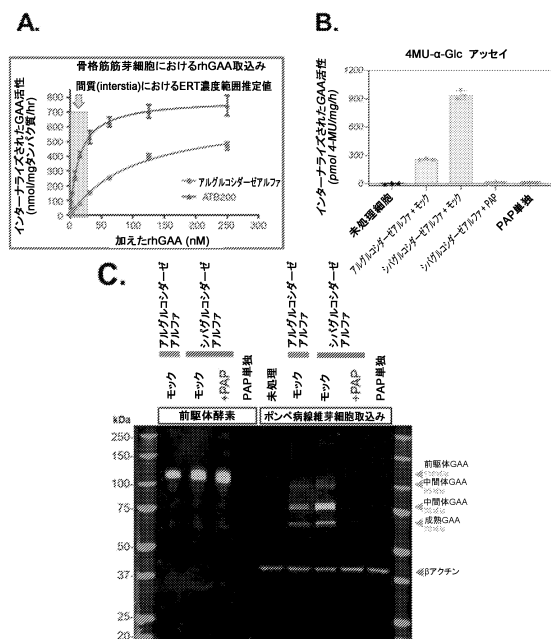


图77

【圖 7 8】

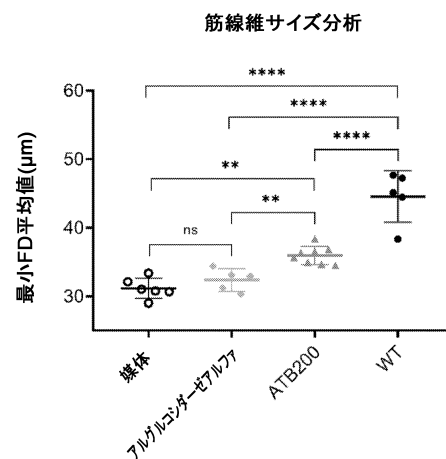


图78

【図 7 9】

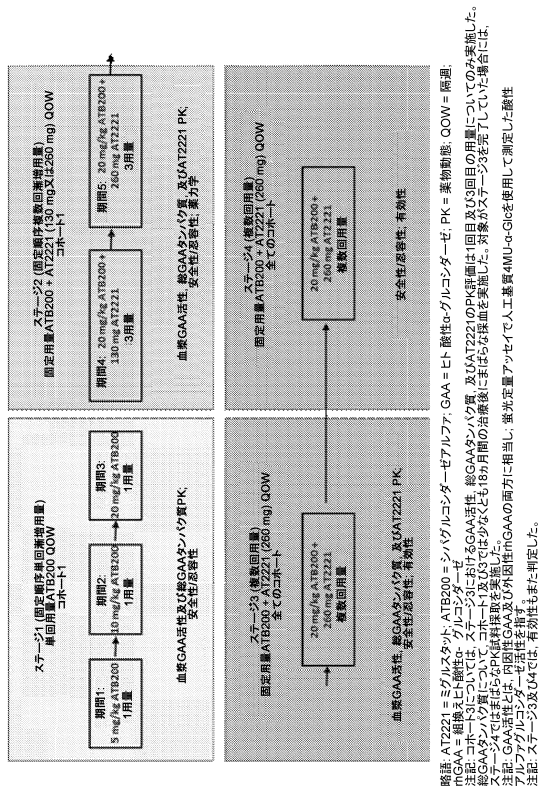


図79

【図 8 0】

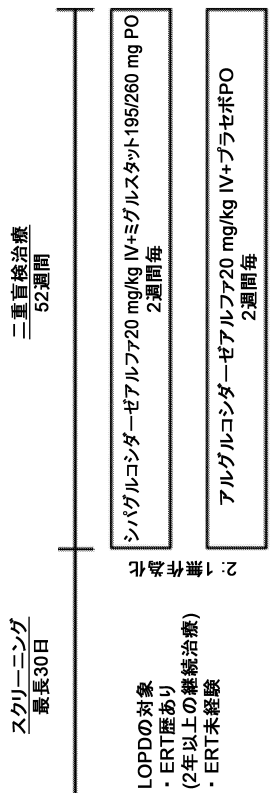


図80

【図 8 1】

時間の経過に伴うMMT下肢スコアのベースラインからの変化のLS平均値(SE) (ITT-LOCF 解析対象集団)の折れ線グラフ - 対象4005-2511を除くERT未経験集団 - 試験ATB200-03

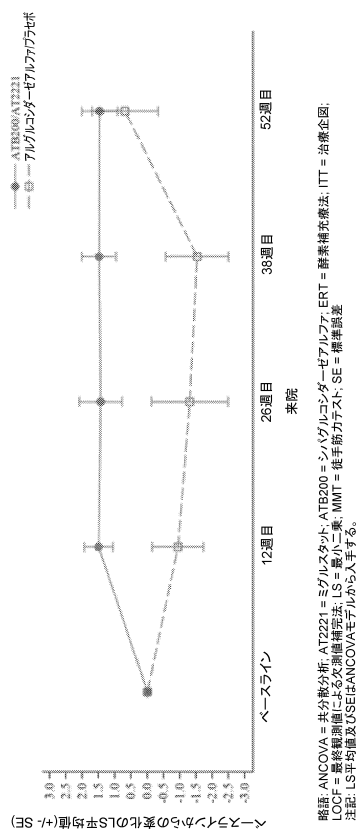


図81

【図 8 2】

時間の経過に伴うPROMIS身体機能総スコアのベースラインからの変化のLS平均値(SE) (ITT-LOCF解析対象集団)の折れ線グラフ - 対象4005-2511を除くERT未経験集団 - 試験ATB200-03

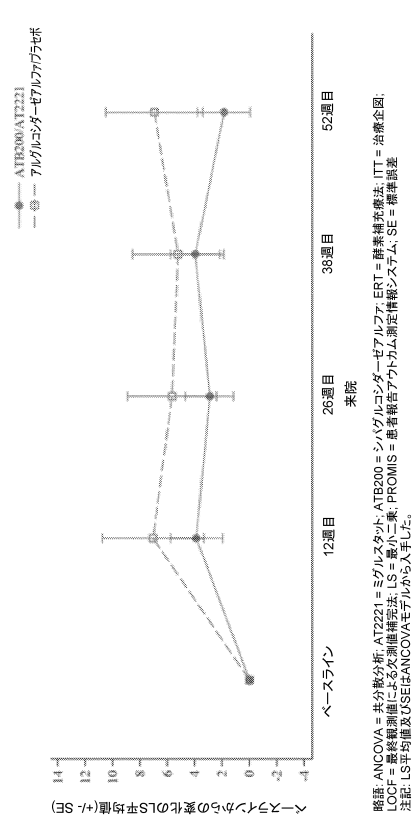


図82

【図 87 A - 87 C】

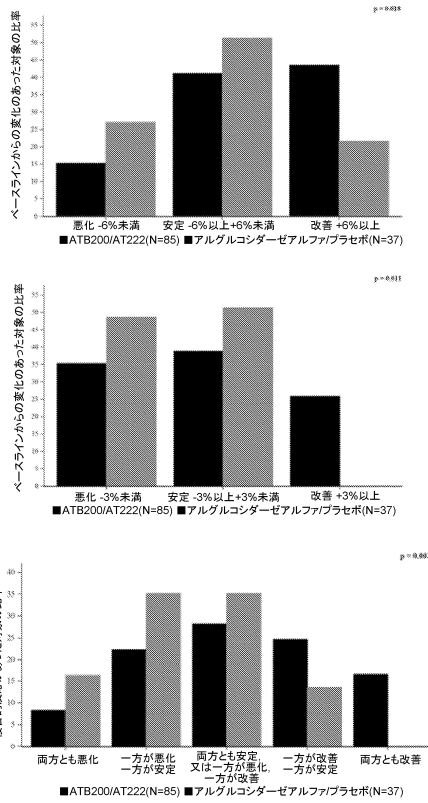


図87A

図87B

図87C

【図 88】

6MWD (メートル)の時間の経過に伴う試験ATB200-03ベースラインからの変化の平均値(±SE)の折れ線グラフ(対象4005 2511を除くOLE-ES解析対象集団) - 試験ATB200-07

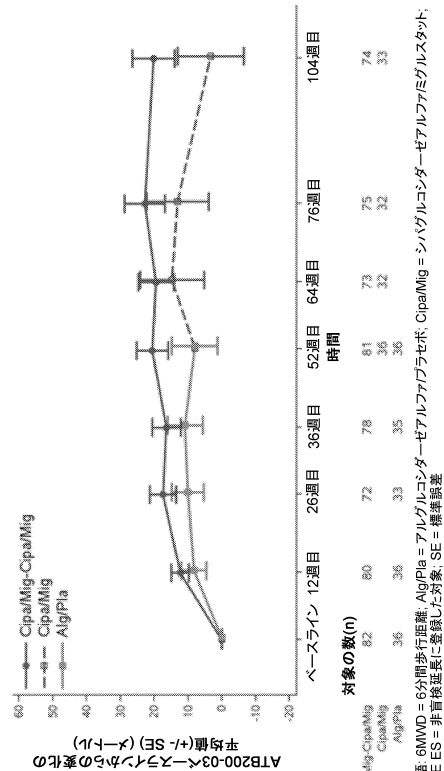


図88

【図 89】

座位%対予測値FVCの時間の経過に伴う試験ATB200-03ベースラインからの変化の平均値(±SE)の折れ線グラフ(対象4005 2511を除くOLE-ES解析対象集団) - 試験ATB200-07

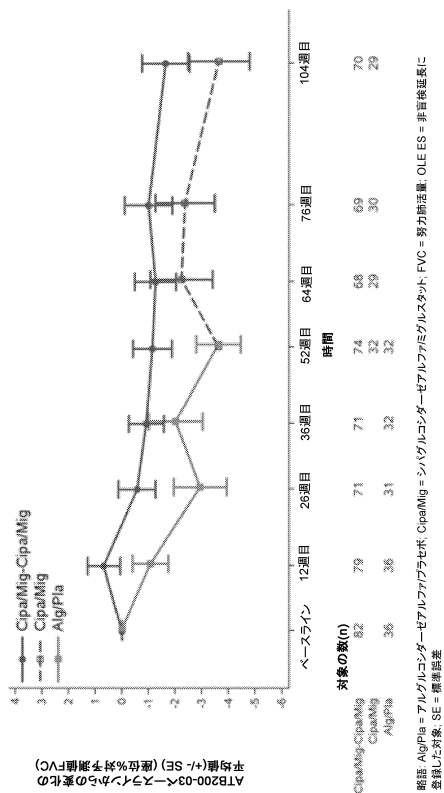


図89

【図 90 A - 90 B】

CK(U/L)の時間の経過に伴う試験ATB200-03ベースラインからの変化の平均値(±SE)の折れ線グラフ(対象4005 2511を除くOLE-ES解析対象集団) - 試験ATB200-07

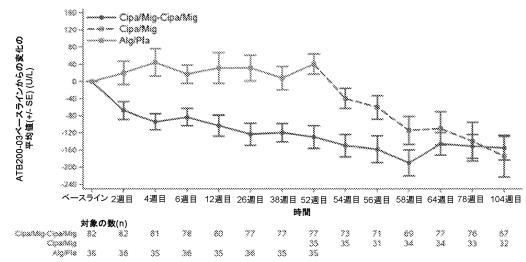


図90A

Hex4 (mmol/molクレアチニン)の時間の経過に伴う試験ATB200-03ベースラインからの変化の平均値(±SE)の折れ線グラフ(対象4005 2511を除くOLE-ES解析対象集団) - 試験ATB200-07

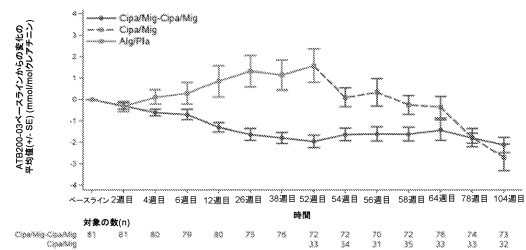


図90B

10

20

30

40

50

【配列表】
2025515159000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/47 A61P3/00 A61P21/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/054231 A1 (AMICUS THERAPEUTICS INC [US]) 7 April 2016 (2016-04-07) cited in the application the whole document	1-50
X	WO 2017/117407 A1 (AMICUS THERAPEUTICS INC [US]) 6 July 2017 (2017-07-06) the whole document	1-50
X	WO 2017/173059 A1 (AMICUS THERAPEUTICS INC [US]) 5 October 2017 (2017-10-05) the whole document	1-50
X	WO 2017/173060 A1 (AMICUS THERAPEUTICS INC [US]) 5 October 2017 (2017-10-05) the whole document	1-50
	----- -/--	
☒ 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 "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 23 July 2023		Date of mailing of the international search report 01/08/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schnack, Anne

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066657

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/213340 A1 (AMICUS THERAPEUTICS INC [US]) 22 November 2018 (2018-11-22) the whole document -----	1-50
X	US 2019/276812 A1 (GOTSCHALL RUSSELL [US] ET AL) 12 September 2019 (2019-09-12) the whole document -----	1-50
X	WO 2020/163480 A1 (AMICUS THERAPEUTICS INC [US]) 13 August 2020 (2020-08-13) the whole document -----	1-50
X,P	WO 2022/174037 A1 (AMICUS THERAPEUTICS INC [US]) 18 August 2022 (2022-08-18) the whole document -----	1-50
X	U.S. National Library Of Medicine: "History of Changes for Study: NCT03729362", / 7 October 2021 (2021-10-07), XP93066440, Retrieved from the Internet: URL:https%3A%2F%2Fclassic.clinicaltrials.gov%2Fct2%2Fhistory%2FNCT03729362%3FV_15%3DView%23StudyPageTop [retrieved on 2023-07-23] the whole document -----	1-50
X	SCHOSER BENEDIKT ET AL: "Safety and efficacy of cipaglucoasidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial", THE LANCET NEUROLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 12, 17 November 2021 (2021-11-17), pages 1027-1037, XP086867488, ISSN: 1474-4422, DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00331-8 [retrieved on 2021-11-17] *Discussion* ----- -/--	1-50

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066657

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Shareholder.Com: "Amicus Therapeutics Announces Additional Positive Data in Pompe Disease Phase 1/2 Study at World Muscle Society", Amicus Therapeutics Press Release, 4 October 2017 (2017-10-04), pages 1-4, XP055553471, Retrieved from the Internet: URL:http://ir.amicusrx.com/static-files/aa38491b-259c-4844-a154-22609eeb49fc [retrieved on 2019-02-07] the whole document -----	1-50
X	Jess Ruggiero: "Pompe Phase 1/2 Study (ATB200-02) Preliminary Data Conference Call & Webcast", Amicus Therapeutics, 8 December 2016 (2016-12-08), pages 1-13, XP055553467, Retrieved from the Internet: URL:http://ir.amicusrx.com/static-files/4670f216-8974-472a-afd9-19f307291b06 [retrieved on 2019-02-07] the whole document -----	1-50
X	CHIEN YIN-HSIU ET AL: "Immunogenicity of cipaglucosidase alfa/miglustat versus alglucosidase alfa/placebo in late-onset Pompe disease (LOPD): A phase III, randomized study (PROPEL)", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 135, no. 2, 1 February 2022 (2022-02-01), page S30, XP93066425, AMSTERDAM, NL ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.11.061 the whole document -----	1-50
X	HUNG DO ET AL: "Stabilized next-generation recombinant human acid alpha-glucosidase ATB200 clears accumulated glycogen and reverses cellular dysfunction to increase functional muscle strength in a mouse model of Pompe disease", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 120, no. 1-2, 1 January 2017 (2017-01-01), page S42, XP055760499, AMSTERDAM, NL ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.083 the whole document ----- -/--	1-50

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066657

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LUN Y ET AL: "METABOLIC MYOPATHIES II P.352A novel recombinant human acid alpha-glucosidase, ATB200, co-administered with a pharmacological chaperone, leads to greater substrate reduction and improvement in Pompe disease-relevant markers compared to alglucosidase alfa in Gaa KO mice", NEUROMUSCULAR DISORDERS, ELSEVIER LTD, GB, vol. 28, 5 September 2018 (2018-09-05), XP085465060, ISSN: 0960-8966, DOI: 10.1016/J.NMD.2018.06.400 the whole document -----	1-50
X	BELLOTTI ANITA SOFIA ET AL: "Molecular Approaches for the Treatment of Pompe Disease", MOLECULAR NEUROBIOLOGY, SPRINGER US, NEW YORK, vol. 57, no. 2, 12 November 2019 (2019-11-12), pages 1259-1280, XP037026997, ISSN: 0893-7648, DOI: 10.1007/S12035-019-01820-5 [retrieved on 2019-11-12] page 1261 -----	1-50
X,P	SCHOSER B ET AL: "FP.17 Long-term follow-up of cipaglucosidase alfa/miglustat in ambulatory patients with Pompe disease: An open-label phase I/II study (ATB200-02)", NEUROMUSCULAR DISORDERS, ELSEVIER LTD, GB, vol. 32, 1 October 2022 (2022-10-01), XP087196213, ISSN: 0960-8966, DOI: 10.1016/J.NMD.2022.07.130 [retrieved on 2022-10-11] the whole document -----	1-50
X	Terry Mark: "Amicus Puts Positive Spin on Failure of its Phase III Trial for Pompe Disease BioSpace", / 12 February 2021 (2021-02-12), XP93066441, Retrieved from the Internet: URL:https%3A%2F%2Fwww.biospace.com%2Farticle%2Famicus-stock-take-a-hit-at-complex-ra-re-disease-results%2F [retrieved on 2023-07-23] the whole document ----- -/--	1-50

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066657

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	BLAIR HANNAH A.: "Cipaglucosidase Alfa: First Approval", DRUGS, vol. 83, no. 8, 15 May 2023 (2023-05-15), pages 739-745, XP93066442, NZ ISSN: 0012-6667, DOI: 10.1007/s40265-023-01886-5 Retrieved from the Internet: URL:https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-023-01886-5/fulltext.html> the whole document	1-50
X,P	----- Cicccone Isabella: "Combination of Cipaglucosidase Alfa and Miglustat Shows Sustained Motor and Respiratory Function in Pompe Disease", , 4 May 2023 (2023-05-04), XP93066443, Retrieved from the Internet: URL:https%3A%2F%2Fwww.neurologylive.com%2Fview%2Fcombination-cipaglucosidase-alfa-miglustat-shows-sustained-motor-respiratory-function-pompe-disease [retrieved on 2023-07-23] the whole document -----	1-50

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/066657

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

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/066657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016054231 A1	07-04-2016	AU 2015325028 A1	16-03-2017
		AU 2022203498 A1	09-06-2022
		BR 112017005810 A2	27-02-2018
		CA 2961762 A1	07-04-2016
		CL 2017000722 A1	15-12-2017
		CN 107075468 A	18-08-2017
		CN 114540327 A	27-05-2022
		CO 2017002776 A2	10-08-2017
		CR 20170107 A	01-09-2017
		DO P2017000079 A	31-05-2017
		EC SP17019103 A	30-06-2017
		EP 3201320 A1	09-08-2017
		IL 277529 A	30-11-2020
		IL 289383 A	01-02-2022
		JP 6851964 B2	31-03-2021
		JP 7225176 B2	20-02-2023
		JP 2017537604 A	21-12-2017
		JP 2021011489 A	04-02-2021
		JP 2023078118 A	06-06-2023
		KR 20170063837 A	08-06-2017
		KR 20210118977 A	01-10-2021
		KR 20220146662 A	01-11-2022
		MY 186336 A	13-07-2021
		NI 201700039 A	05-01-2018
		NZ 729507 A	29-10-2021
		PE 20170906 A1	12-07-2017
		PH 12017500455 A1	31-07-2017
		SG 10202003753P A	28-05-2020
		SG 11201702114T A	27-04-2017
		SV 2017005416 A	08-08-2017
		TN 2017000082 A1	04-07-2018
		US 2017298335 A1	19-10-2017
		US 2019276812 A1	12-09-2019
		US 2021261935 A1	26-08-2021
		US 2022162578 A1	26-05-2022
		US 2023203465 A1	29-06-2023
		WO 2016054231 A1	07-04-2016
		ZA 201701945 B	26-06-2019
		ZA 201901690 B	29-06-2022
WO 2017117407 A1	06-07-2017	AU 2016381832 A1	28-06-2018
		BR 112018013151 A2	18-12-2018
		CA 3010205 A1	06-07-2017
		CL 2018001773 A1	24-08-2018
		CO 2018007680 A2	10-08-2018
		EA 201891507 A1	28-12-2018
		IL 259876 A	31-07-2018
		IL 283837 A	29-07-2021
		IL 299470 A	01-02-2023
		JP 2019501178 A	17-01-2019
		JP 2022058423 A	12-04-2022
		KR 20180099753 A	05-09-2018
		KR 20230041833 A	24-03-2023
		PH 12018501313 A1	27-02-2019
		SG 112018049658 A	30-07-2018
		US 2017189497 A1	06-07-2017
		US 2018228877 A1	16-08-2018
		US 2021268074 A1	02-09-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/066657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2022370571 A1	24-11-2022
		WO 2017117407 A1	06-07-2017
WO 2017173059 A1	05-10-2017	AU 2017239640 A1	25-10-2018
		AU 2022259797 A1	01-12-2022
		BR 112018070189 A2	19-02-2019
		CA 3019354 A1	05-10-2017
		CL 2018002767 A1	11-01-2019
		IL 262060 A	29-11-2018
		IL 295551 A	01-10-2022
		JP 7046003 B2	01-04-2022
		JP 2019509754 A	11-04-2019
		JP 2022101545 A	06-07-2022
		KR 20180128945 A	04-12-2018
		KR 20210157477 A	28-12-2021
		KR 20220145918 A	31-10-2022
		PE 20190127 A1	17-01-2019
		SG 11201808592P A	30-10-2018
		US 2017335301 A1	23-11-2017
		US 2019382742 A1	19-12-2019
		US 2023079225 A1	16-03-2023
		WO 2017173059 A1	05-10-2017
		ZA 201807184 B	24-02-2021
		ZA 202006604 B	26-04-2023
WO 2017173060 A1	05-10-2017	AU 2017239641 A1	18-10-2018
		BR 112018069965 A2	29-01-2019
		CA 3019128 A1	05-10-2017
		CL 2018002768 A1	11-01-2019
		CO 2018011349 A2	08-02-2019
		IL 261995 A	31-10-2018
		IL 283430 A	30-06-2021
		IL 294012 A	01-08-2022
		IL 301319 A	01-05-2023
		JP 2019510068 A	11-04-2019
		JP 2022105010 A	12-07-2022
		KR 20180124120 A	20-11-2018
		KR 20220130258 A	26-09-2022
		SG 11201808455V A	30-10-2018
		US 2017333534 A1	23-11-2017
		US 2020171133 A1	04-06-2020
		WO 2017173060 A1	05-10-2017
		ZA 201807183 B	29-01-2020
WO 2018213340 A1	22-11-2018	AU 2018270925 A1	28-11-2019
		BR 112019024125 A2	02-06-2020
		CA 3063615 A1	22-11-2018
		CL 2019003251 A1	22-05-2020
		CN 111356474 A	30-06-2020
		DK 3624831 T3	26-06-2023
		EP 3624831 A1	25-03-2020
		EP 4223310 A2	09-08-2023
		FI 3624831 T3	12-06-2023
		JP 7193476 B2	20-12-2022
		JP 2020519638 A	02-07-2020
		JP 2023051927 A	11-04-2023
		KR 20200004414 A	13-01-2020
		LT 3624831 T	10-07-2023

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/066657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		TW 201900208 A	01-01-2019
		US 2021393747 A1	23-12-2021
		WO 2018213340 A1	22-11-2018

US 2019276812 A1	12-09-2019	AU 2015325028 A1	16-03-2017
		AU 2022203498 A1	09-06-2022
		BR 112017005810 A2	27-02-2018
		CA 2961762 A1	07-04-2016
		CL 2017000722 A1	15-12-2017
		CN 107075468 A	18-08-2017
		CN 114540327 A	27-05-2022
		CO 2017002776 A2	10-08-2017
		CR 20170107 A	01-09-2017
		DO P2017000079 A	31-05-2017
		EC SP17019103 A	30-06-2017
		EP 3201320 A1	09-08-2017
		IL 277529 A	30-11-2020
		IL 289383 A	01-02-2022
		JP 6851964 B2	31-03-2021
		JP 7225176 B2	20-02-2023
		JP 2017537604 A	21-12-2017
		JP 2021011489 A	04-02-2021
		JP 2023078118 A	06-06-2023
		KR 20170063837 A	08-06-2017
		KR 20210118977 A	01-10-2021
		KR 20220146662 A	01-11-2022
		MY 186336 A	13-07-2021
		NI 201700039 A	05-01-2018
		NZ 729507 A	29-10-2021
		PE 20170906 A1	12-07-2017
		PH 12017500455 A1	31-07-2017
		SG 10202003753P A	28-05-2020
		SG 11201702114T A	27-04-2017
		SV 2017005416 A	08-08-2017
		TN 2017000082 A1	04-07-2018
		US 2017298335 A1	19-10-2017
		US 2019276812 A1	12-09-2019
		US 2021261935 A1	26-08-2021
		US 2022162578 A1	26-05-2022
		US 2023203465 A1	29-06-2023
		WO 2016054231 A1	07-04-2016
		ZA 201701945 B	26-06-2019
		ZA 201901690 B	29-06-2022

WO 2020163480 A1	13-08-2020	NONE	

WO 2022174037 A1	18-08-2022	TW 202245830 A	01-12-2022
		WO 2022174037 A1	18-08-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)
A 6 1 K 47/10 (2017.01)
A 6 1 K 47/34 (2017.01)
A 6 1 K 47/26 (2006.01)
C 1 2 N 9/26 (2006.01)
C 1 2 N 15/56 (2006.01)
A 6 1 K 35/54 (2015.01)

A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/26
C 1 2 N 9/26
C 1 2 N 15/56
A 6 1 K 35/54

Z N A

(32)優先日 令和4年8月19日(2022.8.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/404,475

(32)優先日 令和4年9月7日(2022.9.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/414,897

(32)優先日 令和4年10月10日(2022.10.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/428,970

(32)優先日 令和4年11月30日(2022.11.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/431,920

(32)優先日 令和4年12月12日(2022.12.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/434,791

(32)優先日 令和4年12月22日(2022.12.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/447,222

(32)優先日 令和5年2月21日(2023.2.21)

(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,R
 U,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,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,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,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,IR,IS,IT,J
 M,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,S
 Y,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ストリート 3 6 7 5

(72)発明者 カステリ, ジェフ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 1 0 4, フィラデルフィア, マーケット ストリート 3
 6 7 5

F ターム (参考) 4C076 AA01 AA09 AA11 AA12 AA22 AA30 AA31 AA36 AA53 BB01

BB11 BB13 BB21 CC09 CC21 DD09 DD38 DD43Z DD60Q DD67Q FF02

F ターム (参考)

FF04 FF36 FF61 FF63
4C084 AA01 AA02 AA03 BA44 DC22 MA17 MA23 MA28 MA31 MA35
MA37 MA41 MA43 MA44 MA52 MA56 MA66 NA14 ZA941 ZA942 ZC211
ZC212
4C087 AA01 AA02 BB61 MA17 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41
MA43 MA44 MA52 MA56 MA66 NA14 ZA94 ZC21