(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-530112
(P2023-530112A)
(43)公表日　令和5年7月13日(2023.7.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　38/14　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	38/14	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ　38/47　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	38/47	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ　9/19　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/19	
Ａ６１Ｋ　47/18　(2017.01)		Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ　47/10　(2017.01)		Ａ６１Ｋ	47/10	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全138頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-576792(P2022-576792)
(86)(22)出願日　令和3年6月11日(2021.6.11)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月9日(2023.2.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/037111
(87)国際公開番号　WO2021/257409
(87)国際公開日　令和3年12月23日(2021.12.23)
(31)優先権主張番号　63/038,857
(32)優先日　令和2年6月14日(2020.6.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/076,037
(32)優先日　令和2年9月9日(2020.9.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/147,629
最終頁に続く

(71)出願人　500034653
ジェンザイム・コーポレーション
アメリカ合衆国０２１４１マサチューセッツ州ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林 則幸
(72)発明者　パトリック・フィン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４１．ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０．サノフィ
(72)発明者　アラア・ハメド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　遅発型ポンペ病を処置するための組成物及び方法

(57)【要約】
本出願は、アバルグルコシダーゼアルファのようなオリゴ糖－酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）複合体を含む医薬組成物を使用して、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置する方法を提供する。

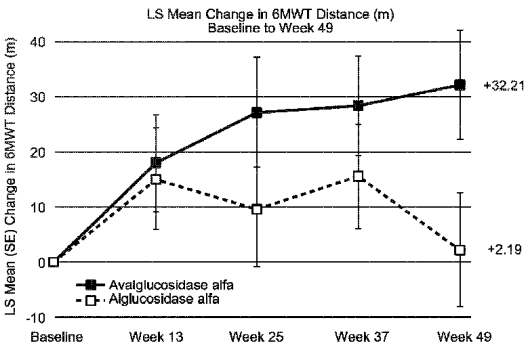
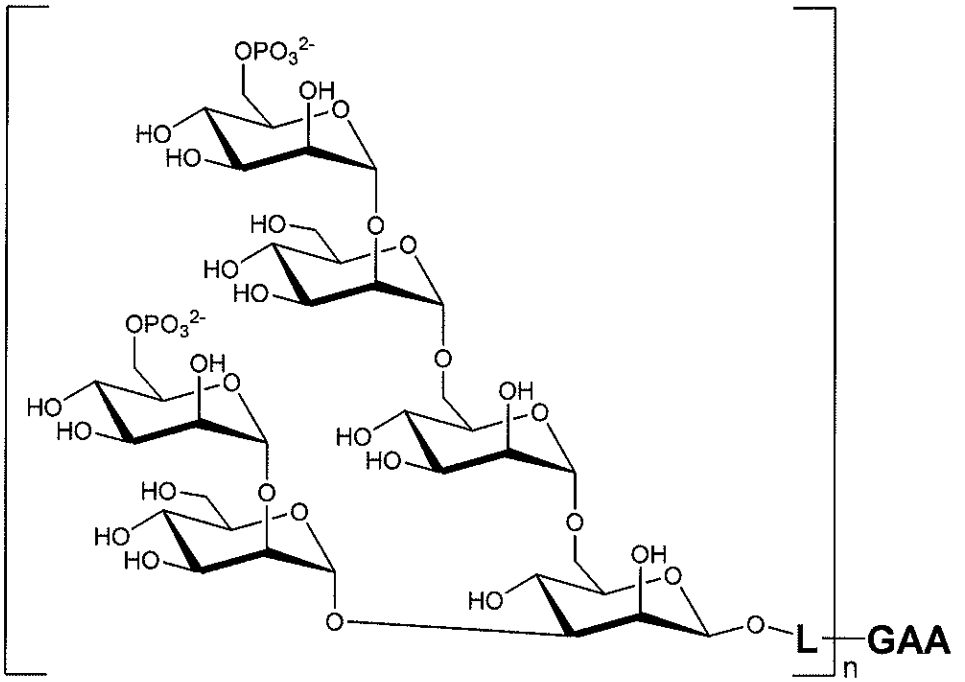


FIG. 11

【特許請求の範囲】
【請求項１】
オリゴ糖－タンパク質複合体及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）の処置を必要とするヒト個体に投与することを含む、該個体において遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置するための方法であって、ここでオリゴ糖－タンパク質複合体は、式Ｉ：
【化１】

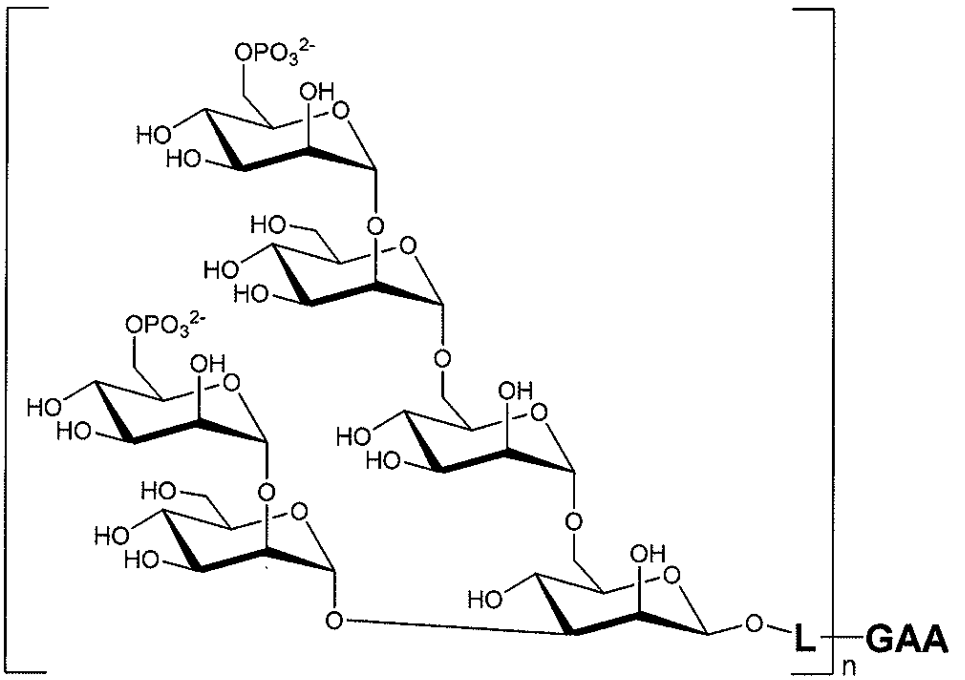


(Ｉ)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡとを連結する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］
の構造を有し、
ここで医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、
ここで個体は以下の特徴：
（ａ）個体は、処置の開始時に約３歳～約１８歳である；
（ｂ）個体は、処置を受ける前に、約３０％～約５０％の予測値の努力肺活量（ＦＶＣ）パーセンテージを有する；及び
（ｃ）個体は、処置を受ける前に、止まることも補助器具を使用することもなく約４０メートル～約５０メートル歩行することができる、
の１つ又はそれ以上を有する、上記方法。
【請求項２】
個体は、処置の開始時に約３歳～約１８歳である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
個体は、処置を受ける前に、約３０％～約５０％の予測値の努力肺活量（ＦＶＣ）パーセンテージを有する、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
個体は、処置を受ける前に、止まることも補助器具を使用することもなく約４０メートル～約５０メートル歩行することができる、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、以下：
（ａ）少なくとも約１．１％、少なくとも約２．３％、又は少なくとも約４．６％の、立

位でのＦＶＣ％の平均増加；
（ｂ）少なくとも約１２．５ｍ、少なくとも約２３ｍ、又は少なくとも約５０ｍの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加；
（ｃ）少なくとも約２％、少なくとも約３．５％、又は少なくとも約８％の、予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加；
（ｄ）少なくとも約４．５％、少なくとも約８．７％、又は少なくとも約１２．５％の、立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加；
（ｅ）少なくとも約５．２％、少なくとも約１０．９％、少なくとも約１４．３％、又は少なくとも約１６．５％の、立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加；
（ｆ）少なくとも約１７０ニュートン（Ｎ）、少なくとも約２５０Ｎ、又は少なくとも約３５０Ｎの、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加；
（ｇ）少なくとも約９５Ｎ、少なくとも約１９０Ｎ、又は少なくとも約２４５Ｎの、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加；
（ｈ）少なくとも約２．７、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．２の、簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加；
（ｉ）少なくとも約－０．９、少なくとも約－０．３５、又は少なくとも約０．４０の、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化；
（ｊ）少なくとも約２．２、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．８の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加；
（ｋ）少なくとも約０．７、少なくとも約４．５、又は少なくとも約５．２の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加；
（ｌ）少なくとも約０．４、少なくとも約３．７、又は少なくとも約４．３％の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加；
（ｍ）少なくとも約０．４５、少なくとも約３．４、又は少なくとも約５．３の、ＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加；
（ｎ）少なくとも約３０％、少なくとも約４３％、又は少なくとも約７８％の、尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少；
（ｏ）少なくとも約１３％、少なくとも約３９％、又は少なくとも約６３％の、クレアチンキナーゼレベルの平均減少；
（ｐ）少なくとも約１９％、少なくとも約３８％、又は少なくとも約６８％の、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少；並びに
（ｑ）少なくとも約２６％、少なくとも約３３％、又は少なくとも約６６％の、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少
の１つ又はそれ以上をもたらす、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
オリゴ糖－タンパク質複合体及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）の処置を必要とするヒト個体に投与することを含む、該個体において遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置するための方法であって、ここでオリゴ糖‐タンパク質複合体は、式Ｉ：

【化２】



（Ｉ）

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡとを連結する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］、
の構造を有し、
ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして
ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、以下：
（ａ）少なくとも約１．１％、少なくとも約２．３％、又は少なくとも約４．６％の、立位でのＦＶＣ％の平均増加；
（ｂ）少なくとも約１２．５ｍ、少なくとも約２３ｍ、又は少なくとも約５０ｍの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加；
（ｃ）少なくとも約２％、少なくとも約３．５％、又は少なくとも約８％の、予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加；
（ｄ）少なくとも約４．５％、少なくとも約８．７％、又は少なくとも約１２．５％の、立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加；
（ｅ）少なくとも約５．２％、少なくとも約１０．９％、少なくとも約１４．３％、又は少なくとも約１６．５％の、立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加；
（ｆ）少なくとも約１７０ニュートン（Ｎ）、少なくとも約２５０Ｎ、又は少なくとも約３５０Ｎの、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加；
（ｇ）少なくとも約９５Ｎ、少なくとも約１９０Ｎ、又は少なくとも約２４５Ｎの、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加；
（ｈ）少なくとも約２．７、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．２の、簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加；
（ｉ）少なくとも約－０．９、少なくとも約－０．３５、又は少なくとも約０．４０の、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化；
（ｊ）少なくとも約２．２、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．８の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加；
（ｋ）少なくとも約０．７、少なくとも約４．５、又は少なくとも約５．２の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加；

（ｌ）少なくとも約０．４、少なくとも約３．７、又は少なくとも約４．３％の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加；
（ｍ）少なくとも約０．４５、少なくとも約３．４、又は少なくとも約５．３の、ＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加；
（ｎ）少なくとも約３０％、少なくとも約４３％、又は少なくとも約７８％の、尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少；
（ｏ）少なくとも約１３％、少なくとも約３９％、又は少なくとも約６３％の、クレアチンキナーゼレベルの平均減少；
（ｐ）少なくとも約１９％、少なくとも約３８％、又は少なくとも約６８％の、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少；並びに
（ｑ）少なくとも約２６％、少なくとも約３３％、又は少なくとも約６６％の、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少
の１つ又はそれ以上をもたらす、上記方法。
【請求項７】
個体は少なくとも約４５歳である、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
個体は約１８歳と約４５歳との間である、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
個体は約１８歳以下である、請求項６に記載の方法。
【請求項１０】
個体は、少なくとも約１８歳の年齢でポンペ病と診断される、請求項６～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
個体は、少なくとも約１８歳の年齢でポンペ病の最初の症状を示す、請求項６～８及び１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、以下：
（ａ）約１．１％～約４．７％の９５％信頼区間内で約２．８９％の立位でのＦＶＣ％の平均増加；
（ｂ）約１２．４メートル～約５２メートルの９５％信頼区間内で約３２．２メートルの６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加；
（ｃ）約１．９％～約８．１％の９５％信頼区間内で約５．０％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加；
（ｄ）約４．５％～約１２．９％の９５％信頼区間内で約８．７％の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加；
（ｅ）約５．２％～約１６．５％の９５％信頼区間内で少なくとも約１０．９％の立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加；
（ｆ）約１６９Ｎ～約３５２Ｎの９５％信頼区間内で約２６０ニュートン（Ｎ）の下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加；
（ｇ）約９７．８Ｎ～約２４９Ｎの９５％信頼区間内で約１７４Ｎの上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加；
（ｈ）約２．７～約５．２の９５％信頼区間内で約４．０の簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加；
（ｉ）約－０．９４～約０．４３の９５％信頼区間内で約－０．２５の歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化；
（ｊ）約２．２～約５．８の９５％信頼区間内で約４．０のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加；
（ｋ）約０．７２～約４．５の９５％信頼区間内で約２．６のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加；

（ｌ）約０．４０～約４．４の９５％信頼区間内で２．４の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加；
（ｍ）約０．４５～約５．３の９５％信頼区間内で２．９のＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加；
（ｎ）標準偏差約２４．０％で約１０．８％の尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少；
（ｏ）標準偏差約２４．９％で約３８．０％のクレアチンキナーゼレベルの平均減少；
（ｐ）標準偏差約２４．７％で約４３．３％のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少；並びに
（ｑ）標準偏差約２０．２％で約４６．１％のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少
の１つ又はそれ以上をもたらす、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。。

【請求項１３】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１．１％、少なくとも約２．３％、又は少なくとも約４．６％の、立位でのＦＶＣ％の平均増加をもたらす、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１４】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１．１％～約４．７％の９５％信頼区間内で約２．８９％の立位でのＦＶＣ％の平均増加をもたらす、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１２．５ｍ、少なくとも約２３ｍ、又は少なくとも約５０ｍの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加をもたらす、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１６】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１２．４メートル～約５２メートルの９５％信頼区間内で約３２．２メートルの６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加をもたらす、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２％、少なくとも約３．５％、又は少なくとも約８％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加をもたらす、請求項１～１６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１８】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１．９％～約８．１％の９５％信頼区間内で約５．０％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加をもたらす、請求項１５に記載の方法。

【請求項１９】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約４．５％、少なくとも約８．７％、又は少なくとも約１２．５％の、立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加をもたらす、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２０】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約４．５％～約１２．９％の９５％信頼区間内で約８．７％の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加をもたらす、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約５．２％、少なくとも約１０．９％、少なくとも約１４．３％、又は少なくとも約１６．５％の、立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加をもたらす、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２２】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約５．２％～約１６．５％の９５％信頼区間内で少なくとも約１０．９％の立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加をもたらす、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１７０ニュートン（Ｎ）、少なくとも約２５０Ｎ、又は少なくとも約３５０Ｎの、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加をもたらす、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２４】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１６９Ｎ～約３５２Ｎの９５％信頼区間内で約２６０ニュートン（Ｎ）の下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加をもたらす、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約９５Ｎ、少なくとも約１９０Ｎ、又は少なくとも約２４５Ｎの、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加をもたらす、請求項１～２４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２６】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約９７．８Ｎ～約２４９Ｎの９５％信頼区間内で約１７４Ｎの上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加をもたらす、請求項２５に記載の方法。

【請求項２７】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２．７、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．２の簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加をもたらす、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２８】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２．７～約５．２の９５％信頼区間内で約４．０の簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加をもたらす、請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約－０．９、少なくとも約－０．３５、又は少なくとも約０．４０の、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化をもたらす、請求項１～２８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３０】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約－０．９４～約０．４３の９５％信頼区間内で約－０．２５の、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化をもたらす、請求項２９に記載の方法。

【請求項３１】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２．２、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．８の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加をもたらす、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３２】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２．２～約５．８の９５％信頼区間内で約４．０のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加をもたらす、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約０．７、少なくとも約４．５、又は少なくとも約５．２の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加をもたらす、請求項１～３２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３４】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．７２～約４．５の９５％信頼区間内で約２．６の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加をもたらす、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約０．４、少なくとも約３．７、又は少なくとも約４．３％の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加をもたらす、請求項１～３４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３６】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．４０～約４．４の９５％信頼区間内で２．４の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加をもたらす、請求項３５に記載の方法。

【請求項３７】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約０．４５、少なくとも約３．４、又は少なくとも約５．３の、ＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加をもたらす、請求項１～３６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３８】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．４５～約５．３の９５％信頼区間内で２．９のＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加をもたらす、請求項３７に記載の方法。

【請求項３９】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約３０％、少なくとも約４３％、又は少なくとも約７８％の、尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少をもたらす、請求項１～３８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４０】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、標準偏差約２４．０％で約１０．８％の尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少をもたらす、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１３％、少なくとも約３９％、又は少なくとも約６３％の、クレアチンキナーゼレベルの平均減少をもたらす、請求項１～４０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４２】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、標準偏差約２４．９％で約３８．０％のクレアチンキナーゼレベルの平均減少をもたらす、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１９％、少なくとも約３８％、又は少なくとも約６８％の、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少をもたらす、請求項１～４２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４４】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、標準偏差約２４．７％で約４３．３％のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少をもたらす、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

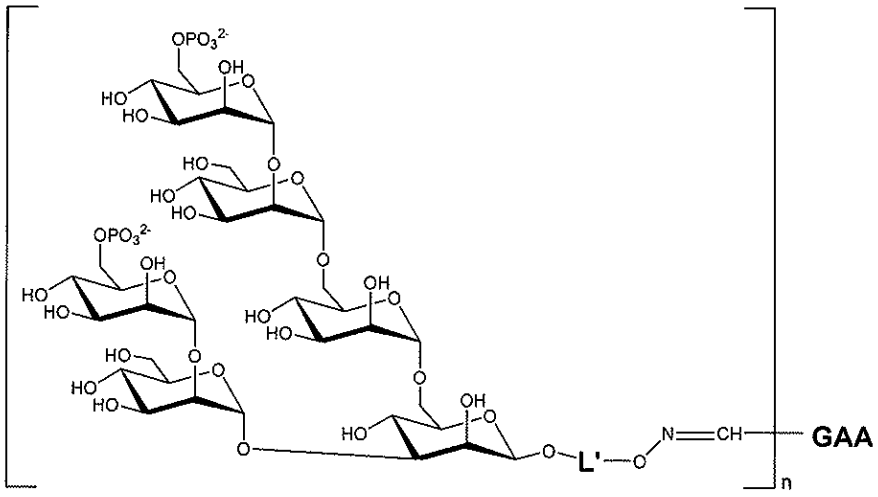
複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２６％、少なくとも約３３％、又は少なくとも約６６％の、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少をもたらす、請求項１～４４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４６】

複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、標準偏差約２０．２％で約４６．１％のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少をもたらす、請求項４５に記載の方法。

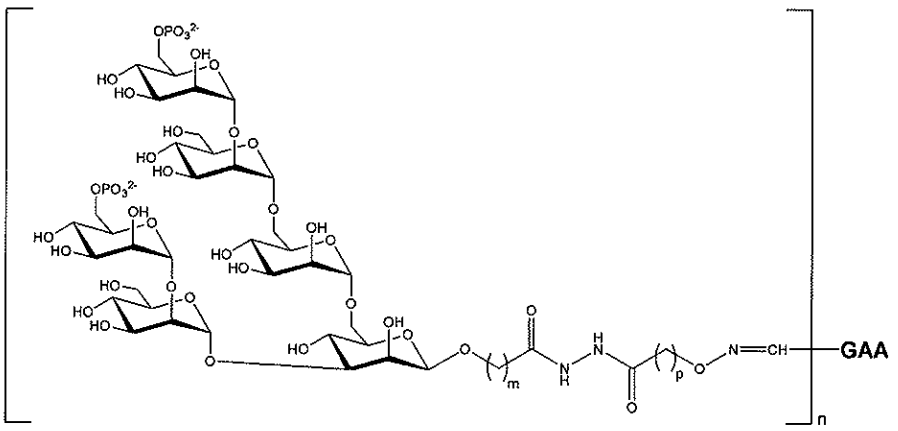
【請求項４７】
個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置を以前に受けたことがない、請求項１～４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４８】
個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置を以前に受けたことがある、請求項１～４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４９】
組み換えＧＡＡはアルグルコシダーゼアルファである、請求項４７又は４８に記載の方法。
【請求項５０】
処置の前に、個体は、約３０％と約８５％との間の、立位での予測値の努力肺活量パーセンテージ（ＦＶＣ％）を有する、請求項６～４９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５１】
処置の前に、個体は、止まることなくかつ歩行補助器具を用いずに、少なくとも約４０メートル歩行することができる、請求項６～５０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５２】
個体は、ポンペ病特異的心肥大を有していない、請求項１～５１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５３】
個体は、任意の組織起源からの確認されたＧＡＡ酵素欠損及び／又は少なくとも２つの確認されたＧＡＡ遺伝子バリアントを有する、請求項１～５２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５４】
個体は、医薬組成物を少なくとも約４９週間投与される、請求項１～５３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５５】
個体は、処置の過程で、骨格筋磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）に従って、安定したＭｅｒｃｕｒｉスコア、３点ディクソン脂肪含有率、及び／又はＢ１補正を用いたもしくは用いないＴ２水を有する、請求項１～５４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
個体は、上記処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、輸液関連反応（ＩＡＲ）のより低い危険性を有する、請求項１～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
個体は、経時的に減少するレベルの、オリゴ糖－タンパク質複合体に対する抗薬物抗体（ＡＤＡ）を有する、請求項１～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
医薬組成物は２週間に１回個体に投与される、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
医薬組成物は静脈内投与される、請求項１～５８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６０】
医薬組成物は、オリゴ糖－タンパク質複合体を含む凍結乾燥製剤から再構成される、請求項１～５９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６１】
薬学的に許容しうる担体は、約１０～５０ｍＭヒスチジン、約０．２５～２％グリシン、約１～４％マンニトール、及び約０．００５～０．０５％ポリソルベート８０を含む、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
薬学的に許容しうる担体は、約１０ｍＭヒスチジン、約２％グリシン、約２％マンニト

ール、及び約０．０１％ポリソルベート８０を含む、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
オリゴ糖－タンパク質複合体は、式ＩＩ：
【化３】



（ＩＩ）

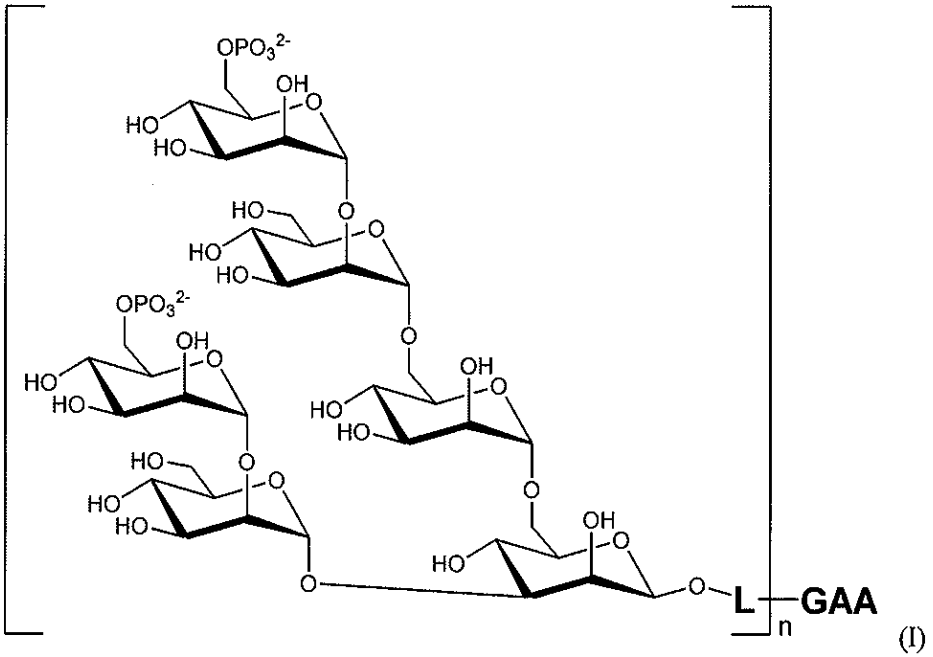
［式中、ＧＡＡは、酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌ’は化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］の構造を有する、請求項１～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６４】
オリゴ糖－タンパク質複合体は、式ＩＩＩ：
【化４】



（ＩＩＩ）
［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、ｎは１～１０であり、そしてここでｍ及びｐは１～１０の範囲に及ぶ整数から独立して選択される］の構造を有する、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
ｍは３であり、そしてｐは１である、請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
ｎは５～７である、請求項６４又は６５に記載の方法。
【請求項６７】
ＧＡＡは、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞において産生されたヒトＧＡＡである、請求項１～６６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６８】
ヒトＧＡＡはグリコフォームアルファである、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである、請求項１～６８のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、米国仮特許出願第６３／０３８，８５７号（２０２０年６月１４日出願）、同第６３／０７６，０３７号（２０２０年９月９日出願）、同第６３／１４７，６２９号（２０２１年２月９日出願）、及び同第６３／１５７，４９０号（２０２１年３月５日出願）の優先権の利益を主張し、これらの各々の内容は、それら全体として参照により本明細書に加入される。
【０００２】
分野
本出願は、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置するための組成物及び方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
ポンペ病（ＩＩ型糖原貯蔵障害、またはＧＳＤ－ＩＩとしても知られる）は、グリコーゲンの分解に関与する酵素であるリソソーム酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）欠損により引き起こされる希少な常染色体劣性の進行性神経筋障害である。その結果生じるリソソームにおけるグリコーゲンの異常な蓄積は、細胞機能障害；進行性の呼吸器、心臓、骨格、及び平滑筋の損傷；並びに機能的障害をもたらす。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）において、いずれの年齢でも症状は現れるが、乳児発症患者において特徴的に見られる心筋症は伴わない。多数の系が侵されるが、呼吸筋機能不全及び障害は、ＬＯＰＤ患者において高い罹患率及び死亡率を生じる。未処置のＬＯＰＤ患者において、進行性の筋損傷は、様々な速度で顕在化する呼吸及び可動性の問題を引き起こし、そして多くの患者について、最終的に呼吸補助の必要及び車椅子の使用に至る。ＬＯＰＤの有効で安全な治療の必要がある。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
簡単な要旨
本出願は、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）の処置を必要とする個体において遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置するための方法及び組成物を提供する。
【０００６】
本出願の一態様は、オリゴ糖－タンパク質複合体及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、該個体においてＬＯＰＤを処置するための方法を提供し、ここでオリゴ糖‐タンパク質複合体は、式Ｉ：

【化１】



(I)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡとを連結する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］の構造を有し、そしてここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０００７】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は少なくとも約４５（例えば、少なくとも５０、６０、６５またはそれ以上）歳である。いくつかの実施形態において、個体は約１８歳と約４５歳との間である。いくつかの実施形態において、個体は、約１８歳以下（例えば、約１６、１２、８または５歳以下）である。

【０００８】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１８（例えば、少なくとも２５、３０、３５、４０、４５、またはそれ以上）歳の年齢でポンペ病と診断される。いくつかの実施形態において、個体は、約１８歳以下（例えば、約１６、１２、８、または５歳以下）の年齢でポンペ病と診断される。

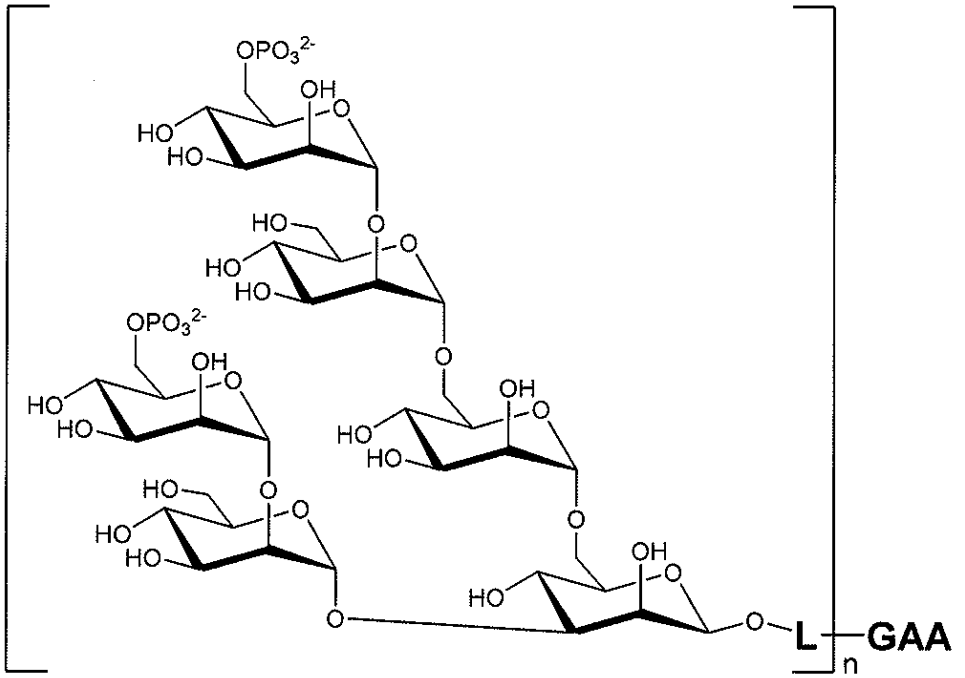
【０００９】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１８（例えば、少なくとも２５、３０、３５、４０、４５、またはそれ以上）歳の年齢でポンペ病の最初の症状を示す。いくつかの実施形態において、個体は、約１８歳以下（例えば、約１６、１２、８、または５歳以下）の年齢でポンペ病の最初の症状を示す。

【００１０】

本出願の一態様は、オリゴ糖－タンパク質複合体及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）の処置を必要とするヒト個体に投与することを含む、該個体において遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置するための方法を提供し、ここでオリゴ糖－タンパク質複合体は、式Ｉ：

【化２】



(I),

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡとを連結する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］
の構造を有し、
ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、
ここで個体は以下の特徴：
（ａ）個体は、処置の開始時に約３歳～約１８歳である；
（ｂ）個体は、処置を受ける前に、約３０％～約５０％の予測値の努力肺活量（ＦＶＣ）パーセンテージを有する；及び
（ｃ）個体は、処置を受ける前に、止まることも補助器具を使用することもなく約４０メートル～約５０メートル歩行することができる、
の１つ又はそれ以上を有する。いくつかの実施形態において、個体は処置の開示に約３歳～約１８歳である。いくつかの実施形態において、個体は、処置を受ける前に、約３０％～約５０％の予測値の努力肺活量（ＦＶＣ）パーセンテージを有する。いくつかの実施形態において、個体は、処置を受ける前に、止まることも補助器具を使用することもなく約４０メートル～約５０メートル歩行することができる。

【００１１】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、以下：
（ａ）少なくとも約１．１％、少なくとも約２．３％、又は少なくとも約４．６％の、立位でのＦＶＣ％の平均増加；
（ｂ）少なくとも約１２．５ｍ、少なくとも約２３ｍ、又は少なくとも約５０ｍの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加；
（ｃ）少なくとも約２％、少なくとも約３．５％、又は少なくとも約８％の、予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加；
（ｄ）少なくとも約４．５％、少なくとも約８．７％、又は少なくとも約１２．５％の、立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加；
（ｅ）少なくとも約５．２％、少なくとも約１０．９％、少なくとも約１４．３％、又は少なくとも約１６．５％の、立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加

；
（ｆ）少なくとも約１７０ニュートン（Ｎ）、少なくとも約２５０Ｎ、又は少なくとも約３５０Ｎの、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ｈａｎｄ－ｈｅｌｄ ｄｙｎａｍｏｍｅｔｒｙ）（ＨＨＤ）スコアの平均増加；
（ｇ）少なくとも約９５Ｎ、少なくとも約１９０Ｎ、又は少なくとも約２４５Ｎの、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加；
（ｈ）少なくとも約２．７、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．２の、簡易運動機能検査（ｑｕｉｃｋ ｍｏｔｏｒ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｔｅｓｔ）（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加；
（ｉ）少なくとも約－０．９、少なくとも約－０．３５、又は少なくとも約０．４０の、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（Ｇａｉｔ、Ｓｔａｉｒ、Ｇｏｗｅｒ’ｓ Ｍａｎｅｕｖｅｒ、ａｎｄ Ｃｈａｉｒ）（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化；
（ｊ）少なくとも約２．２、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．８の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加；
（ｋ）少なくとも約０．７、少なくとも約４．５、又は少なくとも約５．２の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加；
（ｌ）少なくとも約０．４、少なくとも約３．７、又は少なくとも約４．３％の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ｈｅａｌｔｈ－ｒｅｌａｔｅｄ ｑｕａｌｉｔｙ ｏｆ ｌｉｆｅ Ｓｈｏｒｔ Ｆｏｒｍ １２ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｕｒｖｅｙ）（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加；
（ｍ）少なくとも約０．４５、少なくとも約３．４、又は少なくとも約５．３の、ＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加；
（ｎ）少なくとも約３０％、少なくとも約４３％、又は少なくとも約７８％の、尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少；
（ｏ）少なくとも約１３％、少なくとも約３９％、又は少なくとも約６３％の、クレアチンキナーゼレベルの平均減少；
（ｐ）少なくとも約１９％、少なくとも約３８％、又は少なくとも約６８％の、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少；並びに
（ｑ）少なくとも約２６％、少なくとも約３３％、又は少なくとも約６６％の、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少
の１つ又はそれ以上をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１．１％、少なくとも約２．３％、又は少なくとも約４．６％の、立位でのＦＶＣ％の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１２．５ｍ、少なくとも約２３ｍ、又は少なくとも約５０ｍの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２％、少なくとも約３．５％、又は少なくとも約８％の、予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加をもたらす。

【００１２】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１．１％～約４．７％の９５％信頼区間内で約２．８９％の、立位でのＦＶＣ％の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１２．４メートル～約５２メートルの９５％信頼区間内で約３２．２メートルの６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１．９％～約８．１％の９５％信頼区間内で約５．０％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約４．５％～約１２．９％の９５％信頼区間内で約８．７％の、立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物

を４９週間投与することは、約５．２％～約１６．５％の９５％信頼区間内で少なくとも約１０．９％の、立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１６９Ｎ～約３５２Ｎの９５％信頼区間内で約２６０ニュートン（Ｎ）の、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約９７．８Ｎ～約２４９Ｎの９５％信頼区間内で約１７４Ｎの、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２．７～約５．２の９５％信頼区間内で約４．０の簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約－０．９４～約０．４３の９５％信頼区間内で約－０．２５の、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２．２～約５．８の９５％信頼区間内で約４．０のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．７２～約４．５の９５％信頼区間内で約２．６のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．４０～約４．４の９５％信頼区間内で２．４の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．４５～約５．３の９５％信頼区間内で２．９のＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、標準偏差約２４．０％で約１０．８％の尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、標準偏差約２４．９％で約３８．０％のクレアチンキナーゼレベルの平均減少をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、標準偏差約２４．７％で約４３．３％のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少をもたらす。いくつかの実施形態において、複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、標準偏差約２０．２％で約４６．１％のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少をもたらす。

【００１３】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置を以前に受けたことがない。いくつかの実施形態において、個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置を以前に受けたことがある。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも６か月（例えば、少なくとも１２か月）の組み換えＧＡＡを用いた処置を受けたことがある。いくつかの実施形態において、個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置の後に臨床的減退を示し、ここで臨床的減退は、呼吸機能、運動技能及び心臓パラメーターからなる群から選択される１つ又はそれ以上のパラメーターを評価することにより決定される。いくつかの実施形態において、個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置に対して最適以下の臨床応答を有し、ここで臨床応答は呼吸機能、運動技能及び心臓パラメーターからなる群から選択される１つ又はそれ以上のパラメーターを評価することにより決定される。いくつかの実施形態において、組み換えＧＡＡはアルグルコシダーゼアルファである。

【００１４】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、上記処置の前に、個体は、約３０％と約８５％との間（例えば、少なくとも約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、又はそれ以上のいずれか）の、立位での予測値の努力肺活量パーセンテージ（ＦＶＣ％）を有する。

【００１５】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、上記処置の前に、個体は、止まることも歩行補助器具を用いることもなく、少なくとも約４０メートル（例えば、少なくとも約５０、６０、７０、８０、９０、１００メートル又はそれ以上）歩行することができる。

【００１６】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、ポンペ病特異的心肥大を有していない。

【００１７】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、任意の組織起源からの確認されたＧＡＡ酵素欠損を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも２つの確認されたＧＡＡ遺伝子バリアントを有する。いくつかの実施形態において、個体は、任意の組織起源からの確認されたＧＡＡ酵素欠損及び少なくとも２つの確認されたＧＡＡ遺伝子バリアントを有する。

【００１８】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、医薬組成物を、少なくとも約４９週間、例えば、少なくとも１年間、２年間、３年間、４年間、５年間、又はそれ以上投与される。

【００１９】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、立位でのＦＶＣ％の少なくとも約１．１３の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約２．８９％の立位でのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約２．４３％高い、立位でのＦＶＣ％の増加を有する。

【００２０】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の少なくとも約１２．４７メートルの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、６ＭＷＴ距離の少なくとも約３２．２１メートルの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約３０．０１メートル長い、６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約１．９５％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約５．０２％の６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約４．７１％長い６ＭＷＴ％の増加を有する。

【００２１】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、約０．２９％以下の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約２．５８％低い、立位でのＭＩＰ％の減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、少なくとも約８．７０％の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約４．４０％高い、立位でのＭＩＰ％の増加を有す

る。

【００２２】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約２．３９％の立位での予測値の最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．６１％低い、立位でのＭＥＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、少なくとも約１０．８９％の立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．５１％高い立位でのＭＥＰ％の増加を有する。

【００２３】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約１６９．１１ニュートンの下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約２６０．６９ニュートンの下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約１０６．９７ニュートン高い下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。

【００２４】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約９７．８４ニュートンの上肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約１７３．５４ニュートンの上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約６３．８７ニュートン高い上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。

【００２５】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約２．７２の簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約３．９８のＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．０８高いＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。

【００２６】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の少なくとも約０．４０の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約２．３７のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．７７高いＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。

【００２７】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約０．４７のＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受

けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約２．８８のＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．１２高いＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。

【００２８】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、少なくとも約５３．９０％の尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約４３．１４％低い尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する。

【００２９】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、少なくとも約３８．０２％のクレアチンキナーゼレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２３．８９％低いクレアチンキナーゼレベルの減少を有する。

【００３０】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約３３．９％低いアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に少なくとも約４３．３２％のＡＬＴレベルの減少を有する。

【００３１】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約３２．２８％低いアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に少なくとも約４６．１２％のＡＳＴレベルの減少を有する。

【００３２】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、処置の過程で骨格筋磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）に従って安定したＭｅｒｃｕｒｉスコアを有する。いくつかの実施形態において、個体は、処置の過程でＭＲＩ画像法に従って安定した３点ディクソン脂肪含有率を有する。いくつかの実施形態において、個体は、処置の過程でＭＲＩ画像法に従ってＢ１補正を用いたもしくは用いない安定したＴ２水（Ｔ２　ｗａｔｅｒ）を有する。いくつかの実施形態において、骨格筋ＭＲＩは個体の四頭筋及び／又は大腿屈筋において行われる。いくつかの実施形態において、Ｍｅｒｃｕｒｉスコアは、少なくとも３年間（例えば、少なくとも４年間、４．５年間、５年間又はそれ以上）、５％より多く変化しない（例えば、２％以下、１％以下、０．５％以下、又はそれ以下）。

【００３３】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、治療関連有害事象（ＴＥＡＥ）のより低い危険性を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、輸液関連反応（ＩＡＲ）のより低い危険性を有する。

【００３４】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、個体は、経時的に減少するレベルの、オリゴ糖－タンパク質複合体に対する抗薬物抗体（ＡＤＡ）を有する。

【００３５】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、医薬組成物は２週間に

１回個体に投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は静脈内投与される。

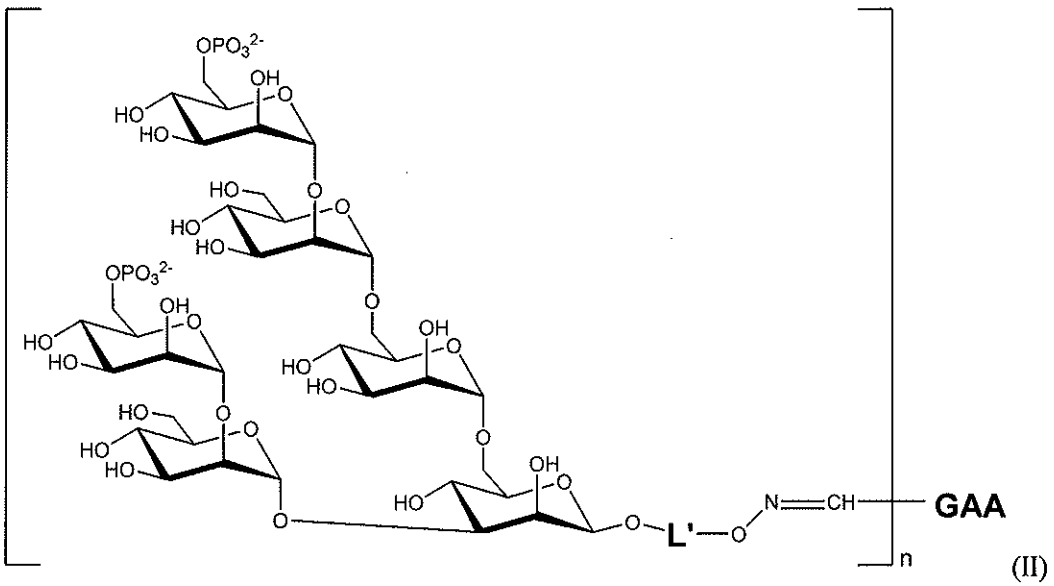
【００３６】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、医薬組成物は、オリゴ糖－タンパク質複合体を含む凍結乾燥製剤から再構成される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容しうる担体はマンニトールを含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容しうる担体はグリシンを含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容しうる担体はヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約６．２のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、薬学的に許容しうる担体は約１０～５０ｍＭヒスチジン、約０．２５～２％グリシン、約１～４％マンニトール、及び約０．００５～０．０５％ポリソルベート８０を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容しうる担体は約１０ｍＭヒスチジン、約２％グリシン、約２％マンニトール、及び約０．０１％ポリソルベート８０を含む。

【００３７】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、式ＩＩ：

【化３】



(II)

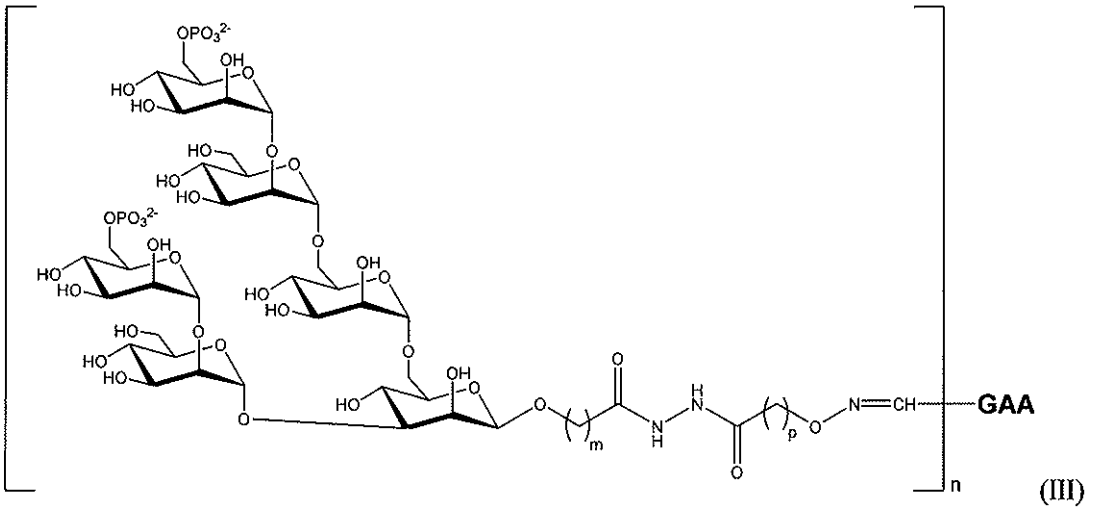
［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌ’は化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］

の構造を有する。

【００３８】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、式III:

【化４】



(III)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、ｎは１～１０であり、そしてここでｍ及びｐは１～１０の範囲に及ぶ整数から独立して選択される］
の構造を有する。いくつかの実施形態において、ｍは３であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｎは５～７である。

【００３９】

上記の方法のいずれか１つに従ういくつかの実施形態において、ＧＡＡは、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞において産生されたヒトＧＡＡである。いくつかの実施形態において、ヒトＧＡＡはグリコフォームアルファを有する。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。

【００４０】

ＬＯＰＤの処置における使用のための組成物、キット及び製品も提供される。

【図面の簡単な説明】

【００４１】

【図１】図１は、実施例１の臨床試験のための患者選択並びに主要な組み入れ基準及び除外基準をまとめる。この試験（ＮＣＴ０２７８２７４１；ＥＦＣ１４０２８；２０１６－０００９４２－７７）は、ＬＯＰＤ患者を処置する際のアルグルコシダーゼアルファと比較した静脈内アバルグルコシダーゼアルファの有効性及び安全性を比較するフェーズ３、多施設、多国籍、無作為化、二重盲検試験である。

【図２】図２は、試験設計、患者及びタイムラインの概略図を提供する。試験の異なる段階及び処置コホートが示される。ＬＯＰＤ（遅発型ポンペ病）のための静脈内（ＩＶ）が示される（ｑｏｗ、２週間ごと）。スクリーニング期（１４日まで）は、事前に指定された状況では８週まで延長され得る。層別化因子を用いた無作為化（Ｒ）１：１比は、ベースライン努力肺活量、性別、年齢及び国（日本又は日本以外）に基づく。主要解析期（ＰＡＰ）は、試験薬注入、安全性評価、及び有効性評価を含んでいた。延長された処置期間（ＥＴＰ）は事前の無作為化にかかわらず全ての患者に適用される。

【図３】図３は患者素因及び解析集団を示す。５６の試験場所からの合計１００人の患者を無作為化した。５人の患者はＰＡＰを永続的に中止した（全てアルグルコシダーゼアルファアームにおいて）。９５人の患者はＥＴＰに入った。４人の患者はＥＴＰにおいて中止した：ＰＡＰアバルグルコシダーゼアルファアームアームからの３人、及び１人は以前にＰＡＰアルグルコシダーゼアルファアームであった。９１人の患者がＥＴＰに参加している。有害事象（ＡＥ）、主要解析期（ＰＡＰ）及び延長処置期（ＥＴＰ）を示す。ＥＴＰは２０２０年３月１９日の時点で継続中である。

【図４】図４は臨床試験のベースライン人口統計を示す。ベースライン人口統計は一般的

なＬＯＰＤ集団を代表しており、そして２つの処置アーム全体で類似している。いくつかのパラメーターについては、最大値（ｍａｘ）、最小値（ｍｉｎ）及び標準偏差（ＳＤ）値が示される。

【図５】図５は、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）、努力肺活量（ＦＶＣ）、最大呼気圧（ＭＥＰ）、及び最大吸気圧（ＭＩＰ）パラメーターについてのベースライン特徴を示す。１人（１）の患者は、アバルグルコシダーゼアルファアームにおいてベースラインでＭＩＰ及びＭＥＰ％（予測値、立位）についての評価を有していなかった；両方のパラメーターについてｎ＝５０。ベースライン特徴は、一般的なＬＯＰＤ集団を代表しており、そして２つの処置アーム全体で類似していた。

【図６】図６は、ハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）、心の健康側面スコア（ＭＣＳ）、ＰＣＳ、身体的側面スコア（ＰＣＳ）、簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）、及び健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）パラメーターについてのベースライン特徴を示す。ｎ値は各パラメーターについてのベースライン評価を有していた患者の数を表す。いくつかのパラメーターについては、最大値（ｍａｘ）、最小値（ｍｉｎ）及び標準偏差（ＳＤ）値を示す。ベースライン特徴は、一般的なＬＯＰＤ集団を代表しており、そして２つの処置アーム全体で類似していた。

【図７】図７は、ＰＡＰの間の曝露期間を示す。試験薬曝露の期間は、両方の群における患者の大部分について９か月と１２か月との間であった：アバルグルコシダーゼアルファ群における患者の５０／５１（９８．０％）及びアルグルコシダーゼアルファ群における患者の４４／４９（８９．８％）。

【図８】図８Ａ～８Ｂは、予測ＦＶＣ％及び６ＭＷＴ距離のベースラインから４９週までの最小２乗（ＬＳ）平均絶対変化を示す。図８Ａは、予測ＦＶＣ％のベースラインから４９週までのＬＳ平均絶対変化を示す。図８Ｂは、６ＭＷＴ距離（ｍ、メートル）のベースラインから４９週までのＬＳ平均絶対変化を示す。アバルグルコシダーゼアルファ処置は、アルグルコシダーゼアルファと比較して、ベースラインから４９週までにＦＶＣ及び６ＭＷＴにおいてより大きな改善をもたらした。

【図９】図９Ａ～９Ｂは、ＦＶＣ及び６ＭＷＴのベースラインから４９週までの変化を示す。図９Ａは、予測ＦＶＣ％のベースラインから４９週までの最小２乗（ＬＳ）平均変化（９５％　ＣＩで）を示す。図９Ｂは、６ＭＷＴのベースラインから４９週までのＬＳ平均変化（９５％ＣＩで）を示す。

【図１０】図１０は、予測ＦＶＣ％のベースラインから４９週までのＬＳ平均変化を示す。アバルグルコシダーゼアルファ処置は、アルグルコシダーゼアルファと比較して、予測ＦＶＣ％の２．４３％大きい増加をもたらした。４９週目に、アバルグルコシダーゼアルファを用いて処置された参加者は、アルグルコシダーゼアルファを用いて処置された参加者と比較して、予測ＦＶＣの２．４３％大きい増加を示した（９５％　ＣＩ：－０．１３％、４．９９％）。ベースラインから４９週までのＬＳ平均変化％（ＳＥ）は、アバルグルコシダーゼアルファ＝２．８９％（０．８８％）（９５％ＣＩ：１．１３％、４．６５％）、及びアルグルコシダーゼアルファ＝０．４６％（０．９３％）（９５％ＣＩ：－１．３９％、２．３１％）であった。「ＣＩ」は信頼区間」を示し、「ＳＥ」は標準誤差を示す。

【図１１】図１１は、６ＭＷＴ距離（ｍ）のベースラインから４９週までのＬＳ平均変化を示す。アバルグルコシダーゼアルファ処置は、６ＭＷＴ距離においてアルグルコシダーゼアルファと比較して３０．０１ｍ大きい増加をもたらした。４９週でのベースラインからのＬＳ平均（ＳＥ）変化（ｍ）は、アバルグルコシダーゼアルファ＝３２．２１ｍ（９．９３ｍ）（９５％ＣＩ：１２．４７ｍ、５１．９４ｍ）、アルグルコシダーゼアルファ＝２．１９ｍ（１０．４０ｍ）（９５％ＣＩ：－１８．４８ｍ、２２．８６ｍ）であり、そして差＝３０．０１ｍ（１４．４３ｍ）（９５％　ＣＩ：１．３３ｍ、５８．６９ｍ；ｐ＝０．０４０５）であった。

【図１２】図１２は、予測６ＭＷＴ距離％のベースラインから４９週までのＬＳ平均変化を示す。アバルグルコシダーゼアルファ処置は、％予測６ＭＷＴ距離においてアルグルコ

シダーゼアルファと比較して４．７１％大きな増加をもたらした。４９週目でのベースラインからのＬＳ平均（ＳＥ）変化％は、アバルグルコシダーゼアルファ＝５．０２％（１．５４％）（９５％ＣＩ：１．９５％、８．０９％）、及びアルグルコシダーゼアルファ＝０．３１％（１．６２％）（９５％ＣＩ：－２．９０％、３．５２％）であり、そして差＝４．７１％（２．２４％）（９５％ＣＩ：０．２５％、９．１７％；ｐ＝０．０３８６）であった。

【図１３】図１３Ａ～１３Ｂは、アルグルコシダーゼアルファと比較してアバルグルコシダーゼアルファについての予測ＭＩＰ％及び予測ＭＥＰ％の４９週目のベースラインからの変化における傾向を示す。図１３Ａは、ベースラインから４９週までの予測ＭＩＰ％ＬＳ平均変化を示す。図１３Ｂは、ベースラインから４９週までの予測ＭＥＰ％　ＬＳ平均変化を示す。ＬＳ平均変化の差が示される。

【図１４】図１４は、ベースラインから４９週までのＨＨＤコンポジットスコアＬＳ平均変化を示す。４９週目のＨＨＤ（下肢）スコアのベースラインからの変化は、アルグルコシダーゼアルファと比較してアバルグルコシダーゼアルファについてポジティブな傾向を示した。差（ＬＳ平均［ＳＥ］）は１０６．９７（６７．１７）であった、ｐ＝０．１１５０、９５％ＣＩ：－２６．５６、２４０．５。

【図１５】図１５は、ベースラインから４９週までのＱＭＦＴ合計スコアのＬＳ平均変化を示す。４９週目のＱＭＦＴ合計スコアのベースラインからの変化は、アルグルコシダーゼアルファと比較してアバルグルコシダーゼアルファについてポジティブな傾向を示した。差（ＬＳ平均［ＳＥ］）は２．０８（０．９４）であった；ｐ＝０．０２８８、９５％ＣＩ：０．２２、３．９５。

【図１６】図１６Ａ～１６Ｂは、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）及び心の健康側面スコア（ＭＣＳ）のベースラインから４９週までのＬＳ平均変化を示す。図１６Ａは、ＳＦ－１２　ＰＣＳスコアのベースラインから４９週までのＬＳ平均変化を示す。図１６Ｂは、ＳＦ－１２　ＭＣＳスコアのベースラインから４９週までのＬＳ平均変化を示す。ＬＳ平均変化の差が示される。４９週目のＳＦ－１２（ＰＣＳ及びＭＣＳスコア）のベースラインからの変化は、アルグルコシダーゼアルファと比較してアバルグルコシダーゼアルファについてポジティブな傾向を示した。

【図１７】図１７は、アバルグルコシダーゼアルファの安全性プロフィールを示す。報告される数は、各カテゴリーにおいて少なくとも１つの治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）を有する患者の数（％）である。輸液関連反応（ＩＡＲ）は、治験中の処置に関連するか関連する可能性のある、注入の間又は注入後の観察期のいずれかに発生した有害事象として定義される。アルグルコシダーゼアルファを用いて処置された１人の患者は、ＰＡＰにおける急性心筋梗塞（無関係）のＳＡＥのために死亡した。４人の患者は、アルグルコシダーゼアルファアームにおけるＡＥに起因して試験を中止した（ＩＡＲを有する２人の患者を含む）；アバルグルコシダーゼアルファアームにおいて中止した患者はいなかった。アバルグルコシダーゼアルファの安全性プロフィールは、新しい安全性シグナルはなく、ＮＥＯ１及びＮＥＯ－ＥＸＴ試験における以前の長期の経験と一致している。

【図１８】図１８Ａ～１８Ｂは、予測ＦＶＣ％及び６ＭＷＴ距離の４９週から９７週までのＬＳ平均変化を示す。２０人の切り替えた（ｓｗｉｔｃｈ）患者の予備的分析は、ＦＶＣ及び６ＭＷＴのさらなる増加を示す。試験への連続参加に起因して、全ての参加した患者が９７週までのデータを有するわけではなかった。

【図１９】図１９は、全ての無作為化された患者についての患者及び解析集団の配置を示す。

【図２０Ａ】修正治療企図（ｍｏｄｉｆｉｅｄ　ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－ｔｒｅａｔ）（ｍＩＴＴ）集団についてのＰＡＰにおけるベースライン人口統計特徴を示す。

【図２０Ｂ】修正治療企図（ｍｏｄｉｆｉｅｄ　ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－ｔｒｅａｔ）（ｍＩＴＴ）集団についてのＰＡＰにおけるベースライン人口統計特徴を示す。

【図２１Ａ】ｍＩＴＴ集団についてのベースラインにおける疾患特徴を示す。

【図２１Ｂ】ｍＩＴＴ集団についてのベースラインにおける疾患特徴を示す。
【図２１Ｃ】ｍＩＴＴ集団についてのベースラインにおける疾患特徴を示す。
【図２１Ｄ】ｍＩＴＴ集団についてのベースラインにおける疾患特徴を示す。
【図２２Ａ】ｍＩＴＴ集団についての　ＰＡＰにおける主な有効性パラメーターについてのベースライン値を示す。
【図２２Ｂ】ｍＩＴＴ集団についての　ＰＡＰにおける主な有効性パラメーターについてのベースライン値を示す。
【図２２Ｃ】ｍＩＴＴ集団についての　ＰＡＰにおける主な有効性パラメーターについてのベースライン値を示す。
【図２３Ａ】安全性集団についてのＰＡＰにおける治験薬の期間を示す。
【図２３Ｂ】安全性集団についてのＰＡＰにおける治験薬の期間を示す。
【図２４】図２４は、ｍＩＴＴ集団についてのＰＡＰにおける立位でのＦＶＣ（％予測）についての来診ごとのベースラインからの推定値及び仮説検定の一次解析を示す。
【図２５】図２５は、ｍＩＴＴ集団についてのＰＡＰにおけるアルグルコシダーゼアルファからＥＴＰにおけるアバルグルコシダーゼアルファに切り替えした患者についての立位でのＦＶＣ（％予測）の４９週から９７週までの変化を示す。
【図２６Ａ】ｍＩＴＴ集団についてのＰＡＰにおける６ＭＷＴ（歩行距離（メートル）及び％予測）についての来診ごとのベースラインからの変化の推定値及び仮説検定を示す。
【図２６Ｂ】ｍＩＴＴ集団についてのＰＡＰにおける６ＭＷＴ（歩行距離（メートル）及び％予測）についての来診ごとのベースラインからの変化の推定値及び仮説検定を示す。
【図２７】図２７は、ｍＩＴＴ集団についてのＰＡＰにおけるアルグルコシダーゼアルファからＥＴＰにおけるアバルグルコシダーゼアルファに切り替えた患者における４９週から９７週までの６ＭＷＴ（歩行距離、メートル）変化を示す。
【図２８】図２８は、ｍＩＴＴ集団（年齢８歳又はそれ以上）についてのＰＡＰにおける立位でのＭＩＰ（％予測）値及びＭＥＰ（％予測）値の来診ごとのベースラインからの変化の推定値及び仮説検定を示す。
【図２９】図２９は、ｍＩＴＴ集団（年齢６歳又はそれ以上）についてのＰＡＰにおけるハンドヘルド筋力測定（下肢筋力）についての来診ごとのベースラインからの変化の推定値及び仮説検定を示す。
【図３０】図３０は、ｍＩＴＴ集団についてのＰＡＰにおける簡易運動機能検査についての来診ごとのベースラインからの変化の推定値及び仮説検定を示す。
【図３１Ａ】ｍＩＴＴ集団（年齢１８歳又はそれ以上）についてのＰＡＰにおけるＳＦ－１２（ＰＣＳ及びＭＣＳスコア）についての来診ごとのベースラインからの変化の推定値及び仮説検定を示す。
【図３１Ｂ】ｍＩＴＴ集団（年齢１８歳又はそれ以上）についてのＰＡＰにおけるＳＦ－１２（ＰＣＳ及びＭＣＳスコア）についての来診ごとのベースラインからの変化の推定値及び仮説検定を示す。
【図３２】図３２Ａ～３２Ｂは、安全性集団についてのＰＡＰにおける治療下で発現した有害事象の概要を示す。
【図３３】図３３Ａ～３３Ｂは、データの再分析後に、アルグルコシダーゼアルファと比較してアバルグルコシダーゼアルファについての４９週目の予測ＭＩＰ％及び予測ＭＥＰ％のベースラインからの変化における傾向を示す。４人の患者（各アーム２人）は、ベースラインにおける信じがたい予測ＭＩＰ％及び予測ＭＥＰ％値のために除外された。図３３Ａは、再分析後にベースラインから４９週までのＭＩＰ％予測のＬＳ平均変化を示す。ＬＳ平均変化の差は、４．４０（３．０４）；ｐ＝０．１５０５；９５％　ＣＩ：－１．６３、１０．４４であった。図３３Ｂは、再分析後のベースラインから４９週までのＭＥＰ％予測のＬＳ平均を示す。ＬＳ平均変化の差は、２．５１（４．１４）；ｐ＝０．５４４９；９５％　ＣＩ：－５．７０、１０．７３であった。
【図３４】図３４は、Ｐｏｍｐｅ病バイオマーカーについてのベースライン特徴を示す：尿中Ｈｅｘ４、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸アミノト

ランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）、及びクレアチンキナーゼ心筋バンド（ＣＫ－ＭＢ）。ポンペ病バイオマーカーは、両方の群においてベースラインにおいて上昇した。正常範囲は以下のとおりである：尿中Ｈｅｘ４（ｍｍｏｌ／ｍｏｌ）：０．１９４～３．３６（男性及び女性、年齢１３～１８歳）、０．１４２～１．９２（男性及び女性、年齢＞１８歳）；ＡＬＴ（ＩＵ／Ｌ）：６～３４（女性、年齢＜６９歳）、６～３２（女性、年齢＞６９歳）、６～４３（男性、年齢１０～１８歳）、６～３５（男性、年齢＞６９歳）；ＡＳＴ（ＩＵ／Ｌ）：１０～４０（男性及び女性、年齢７～１８歳）、９～３４（女性、年齢＞１８歳）、１１～３６（男性、年齢＞１８歳）；ＣＫ（ＩＵ／Ｌ）：１８～１６９（女性、年齢１６～１８）、２６～１９２（女性、年齢＞１８歳）、１８～４０８（男性、年齢１６～１８）、３９～３０８（男性、年齢＞１８歳）；ＣＫ－ＭＢ（μｇ／Ｌ）：０．６～６．３（男性及び女性、全年齢）。ｎ値は、各パラメーターについてベースライン評価を有する患者の数を表す。

【図３５Ａ】図３５Ａ～３５Ｂは、ポンペ病バイオマーカーについてのベースラインから４９週までの平均変化を示す。図３５Ａは、尿中ヘキソース四糖類（Ｈｅｘ４）レベルのベースラインから４９週までの平均変化をパーセント変化で示す。

【図３５Ｂ】図３５Ａ～３５Ｂは、ポンペ病バイオマーカーについてのベースラインから４９週までの平均変化を示す。図３５Ｂは、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）レベルのベースラインから４９週までの平均変化をパーセント変化で示す。

【図３５Ｃ】図３５Ｃは、ベースラインから４９週までの平均尿中Ｈｅｘ４レベルを示す。

【図３５Ｄ】図３５Ｄは、ベースラインから４９週までの平均クレアチンキナーゼレベルを示す。ベースラインと比べた減少（平均±ＳＤ）は、アルグルコシダーゼアームにおける患者に対してアバルグルコシダーゼアルファアームにおける患者において４９週目に見られたより大きな減少とともに、全てのパラメータにおいて経時的に見られ、４９週目にいくつかの値は正常範囲に近づいた。ＰＡＰ、主要解析期；及びＳＤ、標準偏差。尿中Ｈｅｘ４についての正常範囲（図３５Ｃにおいて影付き）（ｍｍｏｌ／ｍｏｌ　ｃｒｅ）：０．１９４～３．３６（男性及び女性、年齢１３～１８歳）；及び０．１４２～１．９２（男性及び女性、年齢＞１８歳。ＣＫ（ＩＵ／Ｌ）についての正常範囲（図３５Ｄにおいて影付き）：１８～１６９（女性、年齢１６～１８）；２６～１９２（女性、年齢＞１８歳）；及び１８～４０８（男性、年齢１６～１８歳）、３９～３０８（男性、年齢＞１８歳）。

【図３６】図３６は、抗薬物抗体（ＡＤＡ）及び中和抗体（ＮＡｂ）応答を示す。ＡＤＡは試験の間毎月評価され、そして全てのＡＤＡは抗アバルグルコシダーゼアルファ抗体又は抗アルグルコシダーゼアルファ抗体のいずれかである。治療下で発現したＡＤＡのパーセントを以下のように計算した：１００×（処置がブーストした　＋　処置により誘導されたＡＤＡ陽性患者）／（評価可能な患者の数）。治療により誘導されたＡＤＡのパーセントを以下のように計算した：１００×（処置により誘導されたＡＤＡ陽性患者）／（ベースラインでＡＤＡ陰性の評価可能な患者の数）。処置がブーストしたＡＤＡのパーセントを以下のように計算した：１００×（処置がブーストしたＡＤＡ陽性患者）／（ベースラインでＡＤＡ陽性の評価可能な患者の数）。

【図３７Ａ】図３７Ａ～３７Ｃは、実施例２に記載されるように、試験設計及びベースラインでの特徴を示す。図３７Ａは試験設計の概要である。試験は２つの試験期間を含んでいた：（１）以前に処置されたＬＯＰＤ参加者及び未処置のＬＯＰＤ参加者におけるアバルグルコシダーゼアルファの非盲検、多施設、多国籍、漸増投与試験（ＮＥＯ１、ＮＴＣ０１８９８３６４）；並びに（２）最初の試験において登録された以前に処置されたＬＯＰＤ参加者及び未処置のＬＯＰＤ参加者におけるアバルグルコシダーゼアルファの非盲検、多施設、多国籍試験（ＮＥＯ－ＥＸＴ、ＮＴＣ０２０３２５２４）。

【図３７Ｂ】図３７Ａ～３７Ｃは、実施例２に記載されるように、試験設計及びベースラインでの特徴を示す。図３７Ｂは、以前に処置されたＬＯＰＤ参加者及び未処置のＬＯＰＤ参加者におけるアバルグルコシダーゼのＮＥＯ１多施設、多国籍、非盲検、漸増投与試

験の概要である（Ｐｅｎａ、Ｌ．Ｄ．Ｍ．ら（２０１９） Ｎｅｕｒｏｍｕｓｃｕｌ Ｄｉｓｏｒｄ． ２９（３）：１６７－１８６）。
【図３７Ｃ】図３７Ａ～３７Ｃは、実施例２に記載されるように、試験設計及びベースラインでの特徴を示す。図３７Ｃは、実施例２に記載されるように、最初の試験のベースラインにおける参加者の特徴を示す。予測された立位ＦＶＣを、Ｑｕａｎｊｅｒ、Ｐ．Ｈ．ら（２０１２） Ｅｕｒ Ｒｅｓｐｉｒ Ｊ． ４０（６）：１３２４-４３に従って計算した。図面中に見られるとおり：ｑｏｗ、隔週；ＬＯＰＤ、遅発型ポンペ病；＊ アルグルコシダーゼアルファ未処置；†事前のアルグルコシダーゼアルファ ≧９か月間；６ＭＷＴ、６分間歩行試験；ＦＶＣ、努力肺活量；ＳＤ、標準偏差。
【図３８】図３８は、実施例２に記載されるように、最初の試験期間のベースラインでの疾病負荷を示す。図面において見られるとおり：６ＭＷＴ、６分間歩行試験；ＧＭＦＭ－８８、粗大運動機能測定（Ｇｒｏｓｓ Ｍｏｔｏｒ Ｆｕｎｃｔｉｏｎ Ｍｅａｓｕｒｅ）－８８；ＧＳＧＣ、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子；ＨＨＤ、ハンドヘルド筋力測定；ＱＭＦＴ、簡易運動機能検査；並びにＳＤ、標準偏差。使用したＭｅｒｃｕｒｉ等級付けは：１＝正常外観；２＝軽度関与（ｉｎｖｏｌｖｅｍｅｎｔ）；３＝中程度関与；４＝重篤関与。Ｂ１を用いたＴ２について、異常値は＞３９ｍｓと定義された。
【図３９】図３９は、ベースライン四頭筋Ｍｅｒｃｕｒｉグレードとグリコーゲン組織面積との間の関係を示す。
【図４０Ａ】図４０Ａ～４０Ｄは、個々の参加者の四頭筋及び大腿屈筋における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図４０Ａ～４０Ｂは、ＮＥＯ１（ベースライン）及びＮＥＯ－ＥＸＴの間の未処置群四頭筋（ｎ＝７）（図４０Ａ）及び大腿屈筋（ｎ＝７）（図４０Ｂ）における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図４０Ａ～４０Ｂは、ＮＥＯ１（ベースライン）及びＮＥＯ－ＥＸＴの間の切り替え群四頭筋（ｎ＝９）（図４０Ｃ）及び大腿屈筋（ｎ＝９）（図４０Ｄ）における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図面中に見られるとおり：ＣＩ、信頼区間；ｑｏｗ、隔週。示される値は、左側性及び右側性の平均に基づく。固定効果として時間（週）及びランダム効果として切片を用いた非構造化共分散構造を仮定する変量切片モデルを使用して傾きを計算した。
【図４０Ｂ】図４０Ａ～４０Ｄは、個々の参加者の四頭筋及び大腿屈筋における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図４０Ａ～４０Ｂは、ＮＥＯ１（ベースライン）及びＮＥＯ－ＥＸＴの間の未処置群四頭筋（ｎ＝７）（図４０Ａ）及び大腿屈筋（ｎ＝７）（図４０Ｂ）における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図４０Ａ～４０Ｂは、ＮＥＯ１（ベースライン）及びＮＥＯ－ＥＸＴの間の切り替え群四頭筋（ｎ＝９）（図４０Ｃ）及び大腿屈筋（ｎ＝９）（図４０Ｄ）における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図面中に見られるとおり：ＣＩ、信頼区間；ｑｏｗ、隔週。示される値は、左側性及び右側性の平均に基づく。固定効果として時間（週）及びランダム効果として切片を用いた非構造化共分散構造を仮定する変量切片モデルを使用して傾きを計算した。
【図４０Ｃ】図４０Ａ～４０Ｄは、個々の参加者の四頭筋及び大腿屈筋における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図４０Ａ～４０Ｂは、ＮＥＯ１（ベースライン）及びＮＥＯ－ＥＸＴの間の未処置群四頭筋（ｎ＝７）（図４０Ａ）及び大腿屈筋（ｎ＝７）（図４０Ｂ）における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図４０Ａ～４０Ｂは、ＮＥＯ１（ベースライン）及びＮＥＯ－ＥＸＴの間の切り替え群四頭筋（ｎ＝９）（図４０Ｃ）及び大腿屈筋（ｎ＝９）（図４０Ｄ）における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図面中に見られるとおり：ＣＩ、信頼区間；ｑｏｗ、隔週。示される値は、左側性及び右側性の平均に基づく。固定効果として時間（週）及びランダム効果として切片を用いた非構造化共分散構造を仮定する変量切片モデルを使用して傾きを計算した。
【図４０Ｄ】図４０Ａ～４０Ｄは、個々の参加者の四頭筋及び大腿屈筋における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図４０Ａ～４０Ｂは、ＮＥＯ１（ベースライ

ン）及びＮＥＯ－ＥＸＴの間の未処置群四頭筋（ｎ＝７）（図４０Ａ）及び大腿屈筋（ｎ＝７）（図４０Ｂ）における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図４０Ａ～４０Ｂは、ＮＥＯ１（ベースライン）及びＮＥＯ－ＥＸＴの間の切り替え群四頭筋（ｎ＝９）（図４０Ｃ）及び大腿屈筋（ｎ＝９）（図４０Ｄ）における３点ディクソン脂肪含有率トラジェクトリーを示す。図面中に見られるとおり：ＣＩ、信頼区間；ｑｏｗ、隔週。示される値は、左側性及び右側性の平均に基づく。固定効果として時間（週）及びランダム効果として切片を用いた非構造化共分散構造を仮定する変量切片モデルを使用して傾きを計算した。

【図４１Ａ】図４１Ａは、呼吸筋機能、機能性持久力、筋力、及び運動機能を測定した主要（ＦＶＣ）、副次的、及びその他の有効性アウトカムにおける、アルグルコシダーゼアルファ群と比較したアバルグルコシダーゼアルファ群についてのベースラインからの変化についてのＬＳ平均（９５％ＣＩ）差を示す。

【図４１Ｂ】図４１Ｂは、健康関連生活の質（ＱｏＬ）を測定した副次的及びその他の有効性アウトカムにおける、アルグルコシダーゼアルファ群と比較したアバルグルコシダーゼアルファ群についてのベースラインからの変化についてのＬＳ平均変化（９５％ＣＩ）差を示す。ＥｕｒｏＱｏｌ　５項目５応答段階スケール（ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ）健康効用値（Ｈｅａｌｔｈ　Ｕｔｉｌｉｔｙ　Ｖａｌｕｅ）を、健康状態効用値（５Ｌ）に基づいて処置ごとにＵＫタリフを使用して（クロスウォーク法）決定した。ポンペ病症状スケール（Ｐｏｍｐｅ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｓｙｍｐｔｏｍ　Ｓｃａｌｅ）（ＰＤＳＳ）について、息切れスコアは呼吸及び横になったときの呼吸を含み；全体的疲労スコアは、疲労（ｔｉｒｅｄｎｅｓｓ）、疲労（ｆａｔｉｇｕｅ）、いずれかの筋力低下、下半身筋力低下、及び上半身筋力低下を含み；上肢筋力低下スコアは腕の筋力低下及び手の筋力低下を含み；そして疼痛スコアは筋痛を含み；疲労／疼痛スコアは、全体的疲労スコア、上肢筋力低下、及び疼痛スコアを含んでいた。ポンペ病影響スケール（Ｐｏｍｐｅ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｉｍｐａｃｔ　Ｓｃａｌｅ）（ＰＤＩＳ）について、気分スコアは不安、心配、及び抑うつを含み；そして活動困難性スコア（ｄｉｆｆｉｃｕｌｔｙ　ｐｅｒｆｏｒｍｉｎｇ　ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ　ｓｃｏｒｅ）は、歩行困難、登ることの困難、起立困難、かがむことの困難、及びしゃがむことの困難を含んでいた。図中で見られるとおり：６ＭＷＴ、６分間歩行試験；ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ、ＥｕｒｏＱｏｌ　５項目５応答段階スケール；ＥＱ－５Ｄ－ＶＡＳ、ＥｕｒｏＱｏｌ　５項目視覚的アナログスケール；ＦＶＣ、努力肺活量；ＨＨＤ、ハンドヘルド測定法；ＭＣＳ、精神的側面サマリー；ＭＥＰ、最大呼気圧；ＭＩＰ、最小呼気圧；ＰＣＳ、身体的側面サマリー；ＰＤＩＳ、ポンペ病影響スケール；ＰＤＳＳ、ポンペ病症状スケール；ＰＧＩＣ、患者の全般的な状態の変化；ＱＭＦＴ、簡易運動機能検査；Ｒ－Ｐａｃｔ、Ｒａｓｃｈ－ｂｕｉｌｔポンペ病特異的動作；並びにＳＦ－１２、１２項目ショートフォーム健康調査。

【図４２】図４２Ａは、ベースラインから４９週までの平均アラニントランスアミナーゼ（ＡＬＴ）レベルを示す。図４２Ｂは、ベースラインから４９週までのＡＬＴレベルの平均パーセント変化を示す。ＳＤ、標準偏差。ＡＬＴについての正常範囲（図４２Ａにおいて影を付けられる）（ＩＵ／Ｌ）：６～３４（女性、年齢＜６９歳）；６～３２（女性、年齢＞６９歳）；６～４３（男性、年齢１０～１８歳）；及び６～３５（男性、年齢＞６９歳）。

【図４３】図４３Ａは、ベースラインから４９週までの平均アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルを示す。図４３Ｂは、ベースラインから４９週までのＡＳＴレベルの平均パーセント変化を示す。ＳＤ、標準偏差。ＡＳＴについての正常範囲（図４３Ａで影を付けた）（ＩＵ／Ｌ）：６～３４（女性、年齢＜６９歳）；６～３２（女性、年齢＞６９歳）；６～４３（男性、年齢１０～１８歳）；及び６～３５（男性、年齢＞６９歳）。

【発明を実施するための形態】

【００４２】

詳細な説明

本出願は、オリゴ糖－酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）複合体を使用して遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置するための組成物及び方法を提供する。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－ＧＡＡ複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。ヒト患者におけるアバルグルコシダーゼアルファの臨床試験は、ＬＯＰＤを処置するための本明細書に記載される組成物の有効性及び安全性を実証する。

【００４３】

Ｉ．　定義

用語は、以下のように別の定義がなければ、当該分野で一般的に使用されるように本明細書で使用される。

【００４４】

用語「酸性α－グルコシダーゼ」及び「ＧＡＡ」は、本明細書において交換可能に使用されて、タンパク質酸性α－グルコシダーゼを指す。いくつかの実施形態において、ＧＡＡは組み換えＧＡＡである。いくつかの実施形態において、ＧＡＡはヒトＧＡＡである。

【００４５】

本明細書において使用されるように、「処置」又は「処置すること」は、臨床結果を含む有益であるか又は望ましい結果を得るためのアプローチである。この出願の目的のために、有益であるか又は望ましい臨床結果としては、限定されないが、以下の１つ又はそれ以上が挙げられる：疾患から生じるもう１つの症状を減少させること、疾患の程度を軽減すること、疾患を安定化すること（例えば、疾患の悪化を防止するか又は遅らせること）、疾患の伝搬を予防するかもしくは遅らせること、疾患の発生もしくは再発を予防するかもしくは遅らせること、疾患の進行を遅らせるかもしくは遅くすること、疾患状態を寛解させること、疾患の寛解をもたらすこと（部分的でも完全でも）、疾患を処置するために必要な１つもしくはそれ以上の他の薬物療法の用量を減少させること、疾患の進行を遅らせること、生活の質を増加させること、及び／又は生存を延長すること。ポンペ病（例えば、ＬＯＰＤ）の病的結果の減少も「処置」により包含される。本出願の方法は、処置のこれらの態様のいずれか１つ又はそれ以上を企図する。

【００４６】

用語「個体」、「被験者」及び「患者」は、本明細書において交換可能に使用されて、ヒトを含む哺乳動物を記載する。いくつかの実施形態において、個体はヒトである。いくつかの実施形態において、個体はＬＯＰＤに罹患している。いくつかの実施形態において、個体は処置を必要とする。

【００４７】

当該分野において理解されるように、「有効量」は、組成物（例えば、アバルグルコシダーゼアルファを含む組成物）の、所望の治療アウトカム（例えば、ＬＯＰＤの重症度もしくは持続期間を減少させること、ＬＯＰＤの重症度を安定化する、又はＬＯＰＤの１つもしくはそれ以上の症状を取り除くこと）を生じるために十分な量を指す。治療上の使用のために、有益であるか又は望ましい結果としては、例えば、その合併症及び疾患の発生の間に示された中間病理学的表現型を含めて疾患から生じた１つもしくはそれ以上の症状を減少させること（生化学的、組織学的及び／又は行動学的）、疾患に罹患している者の生活の質を増加させること、疾患を処置するために必要な他の薬物療法の用量を減少させること、別の薬物療法の効果を増強すること、疾患の進行を遅らせること、並びに／又は患者の生存を延長することが挙げられる。いくつかの実施形態において、有効量の治療剤は、生存（全生存及び無増悪生存を含む）を延長し得；目標応答（完全寛解又は部分応答を含む）を生じ得；疾患もしくは状態の１つもしくはそれ以上の徴候もしくは症状をある程度まで軽減し得；かつ／又は被験者の生活の質を改善し得る。

【００４８】

本明細書において使用されるように、「ベースライン値」は、処置の開始の前又は開始時の個体の臨床パラメーター又はバイオマーカーの値を指す。

【００４９】

用語「医薬組成物」は、その中に含有される活性成分の生物学的活性が効果的であるこ

とを可能にするような形態であり、かつ製剤が投与されるであろう被験者に対して容認し難いほど毒性であるさらなる成分を含有しない調製物を指す。

【００５０】

「薬学的に許容しうる担体」は、対象に対して非毒性である、医薬製剤中の活性成分以外の１つ又はそれ以上の成分を指す。薬学的に許容しうる担体としては、限定されないが、緩衝液、賦形剤、安定化剤、凍結保護物質、等調剤、保存料、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【００５１】

用語「添付文書」は、治療薬の商用パッケージに慣用的に含まれる指示書を指し、上記治療薬の適応症、用法、投薬量、投与、組み合わせ治療、禁忌及び／又は使用に関する警告についての情報を含む。

【００５２】

「製造品」は、少なくとも１つの試薬を含む任意の製品（例えば、パッケージ又は容器）もしくはキット、例えば、疾患もしくは状態（例えば、ＬＯＰＤ）の処置のための医薬品、又は本明細書において記載されるバイオマーカーを特異的に検出するためのプローブである。特定の実施形態において、製品又はキットは、本明細書に記載される方法を実行するための単位として宣伝され、流通され、又は販売される。

【００５３】

本明細書において「約」値又はパラメーターへの言及は、その値又はパラメーター自体に関する変動を含む（かつ記載する）。例えば、「約Ｘ」に言及する記載は「Ｘ」の記載を含む。

【００５４】

本明細書において使用されるように、値又はパラメーター「ではない」への言及は、一般に値又はパラメーター「以外」を意味しかつ記載する。例えば、上記方法がＸ型の疾患を処置するために使用されないとは、該方法がＸ以外の型の疾患を処置するために使用されることを意味する。

【００５５】

本明細書において使用される用語「約Ｘ～Ｙ」は、「約Ｘ～約Ｙ］と同じ意味を有する。

【００５６】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、又は「ｔｈｅ」は、文脈が明確に他のこと指示していなければ、複数の指示物を含む。

【００５７】

本明細書において使用されるように用語「及び／又は」、「Ａ及び／又はＢ」のような句は、Ａ及びＢ；Ａ又はＢ；Ａ（単独）；並びにＢ（単独）の両方を含むと意図される。同様に、本明細書において使用されるように用語「及び／又は」、「Ａ、Ｂ、及び／又はＣ」のような句は、以下の形態の各々を包含することを意図される：Ａ、Ｂ、及びＣ；Ａ、Ｂ、又はＣ；Ａ又はＣ；Ａ又はＢ；Ｂ又はＣ；Ａ及びＣ；Ａ及びＢ；Ｂ及びＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；並びにＣ（単独）。

【００５８】

明確さのために、別々の実施形態の文脈で記載される本発明の技術の特定の特徴は、単一の実施形態で組み合わせて提供されてもよいということが理解される。逆に、簡潔さのために単一の実施形態の文脈で記載される本発明の技術の様々な特徴は、別々に、又は任意の適切な部分組み合わせで提供されてもよい。本明細書に記載される組成物及び方法に関する実施形態の全ての組み合わせは、本発明の技術により具体的に包含され、そしてありとあらゆる組み合わせがまるで個別にかつ明示的に開示されるかのように本明細書に開示される。さらに、上記のような変数を記載する実施形態における組成物及び方法の特徴及び特性の全ての部分組み合わせもまた、本発明の技術に具体的に包含され、そしてありとあらゆるこのような部分組み合わせがまるで個別にかつ明示的に本明細書に開示される

かのように本明細書に開示される。

【００５９】

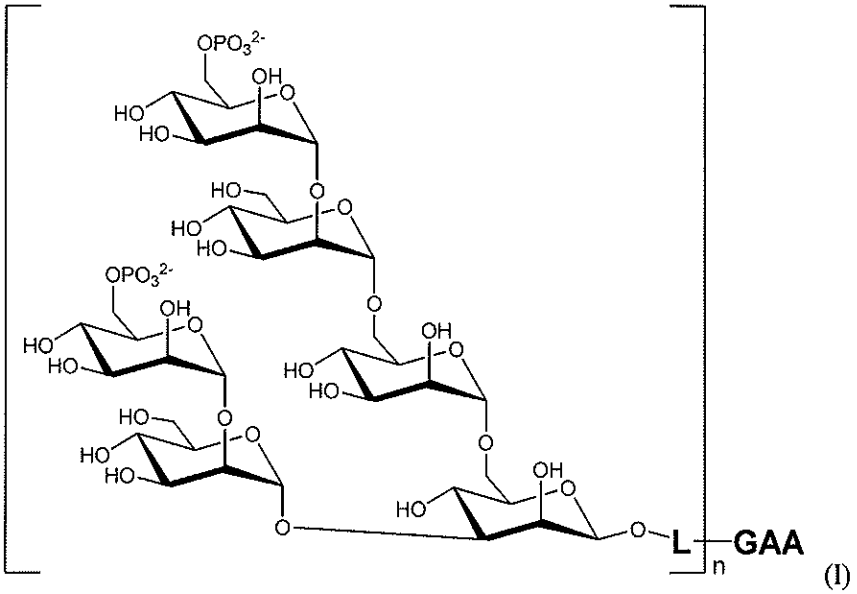
ＩＩ．　処置方法

本出願は、本明細書において記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つを使用して、ポンペ病の処置を必要とする個体において、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）のようなポンペ病を処置する方法を提供する。

【００６０】

いくつかの実施形態において、本開示は、有効量のオリゴ糖－ンパク質複合体、ここでオリゴ糖タンパク質及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、該個体においてポンペ病を処置する方法を提供し、ここでオリゴ糖－タンパク質複合体は、式Ｉ：

【化５】

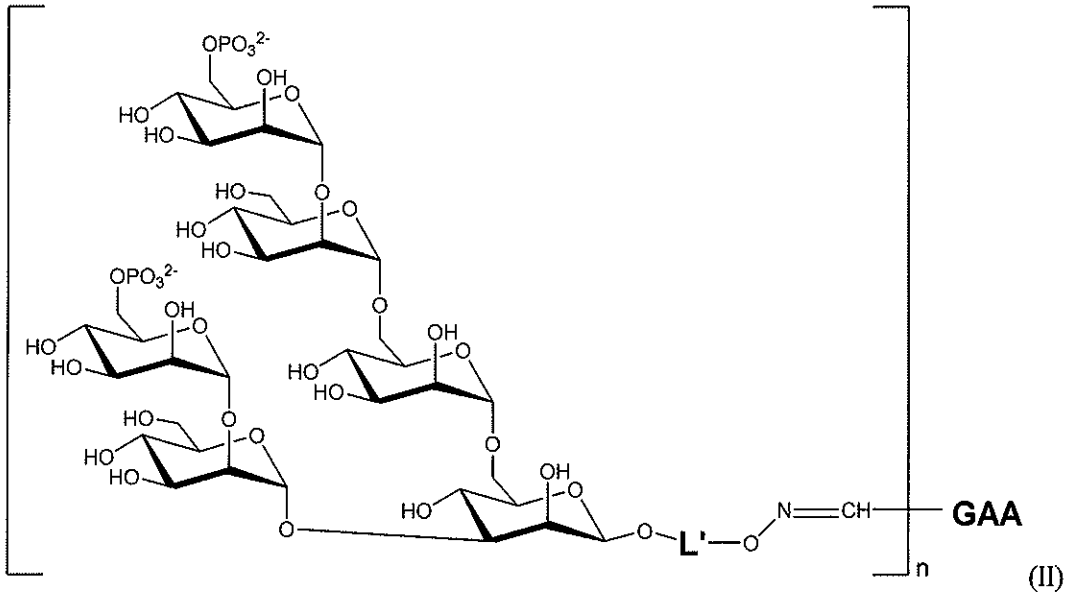


(I)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡとを連結する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］

の構造を有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ（例えば、約２０ｍｇ／ｋｇ）の用量で投与される。いくつかの実施形態において、薬学的に許容しうる担体は、ヒスチジン、グリシン、マンニトール及び／又はポリソルベート８０を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容しうる担体は、約１０～５０ｍＭ（例えば、約１０ｍＭ）ヒスチジン、約０．２５～２％（例えば、約２％）グリシン、約１～４％（例えば、約２％）マンニトール及び約０．００５～０．０５％（例えば、約０．０１％）ポリソルベート８０を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約５．５～約６．５、例えば約６．２のｐＨを有する。いくつかの実施形態において、ポンペ病はＬＯＰＤである。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、式（ＩＩ）：

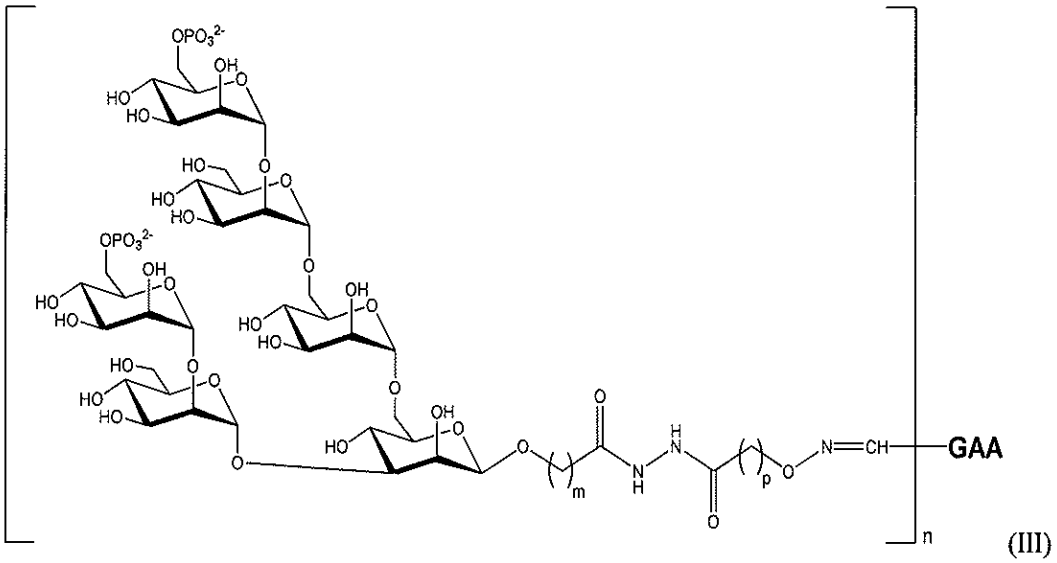
【化６】



(II)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌ’は化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］の構造を有する。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、式（ＩＩＩ）：

【化７】



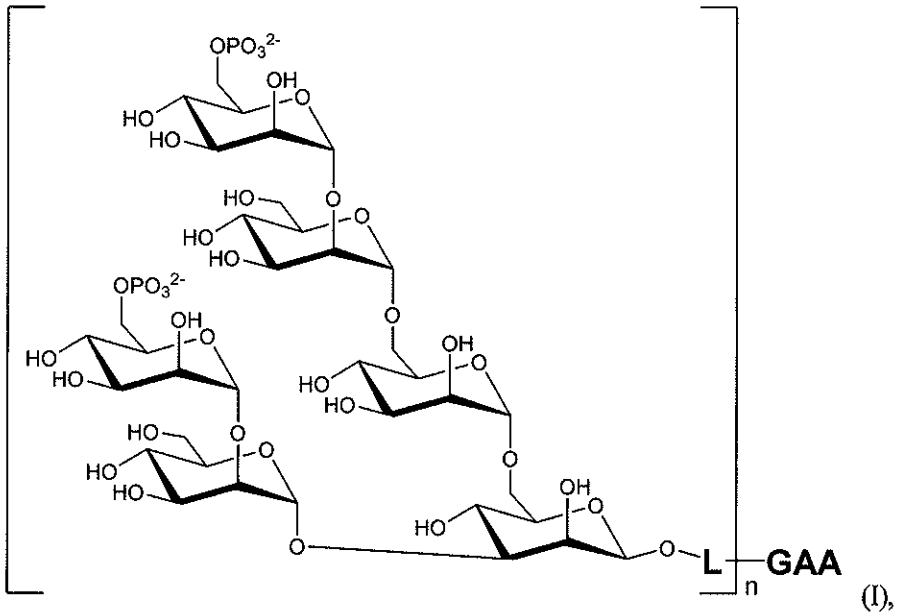
(III)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、ｎは１～１０であり、そしてｍ及びｐは１～１０の範囲に及ぶ整数から独立して選択される］の構造を有する。いくつかの実施形態において、ｍは３であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｎは５～７である。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。いくつかの実施形態において、個体は処置の開始時に約３歳～約１８歳である。いくつかの実施形態において、個体は処置を受ける前に、約３０％～約５０％の予測値の努力肺活量（ＦＶＣ）パーセンテージを有する。いくつかの実施形態において、個体は、処置を受ける前に、止まることも補助器具を使用することもなく、約４０メートル～約５０メートル歩行することができる。

【００６１】

いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、該個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここでオリゴ糖－タンパク質複合体は、式Ｉ：

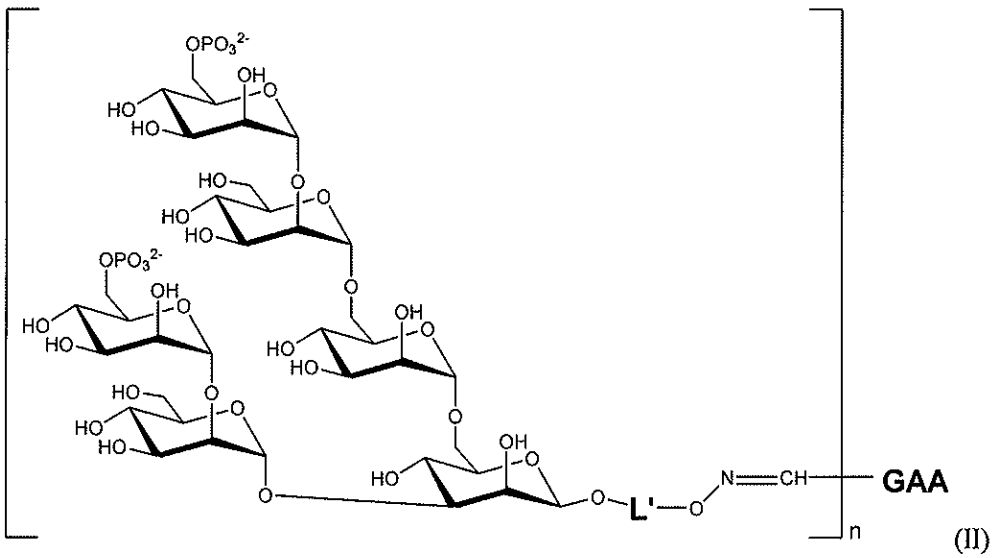
【化８】



(I),

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡはとを連結する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］の構造を有し、そしてここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、式ＩＩ：

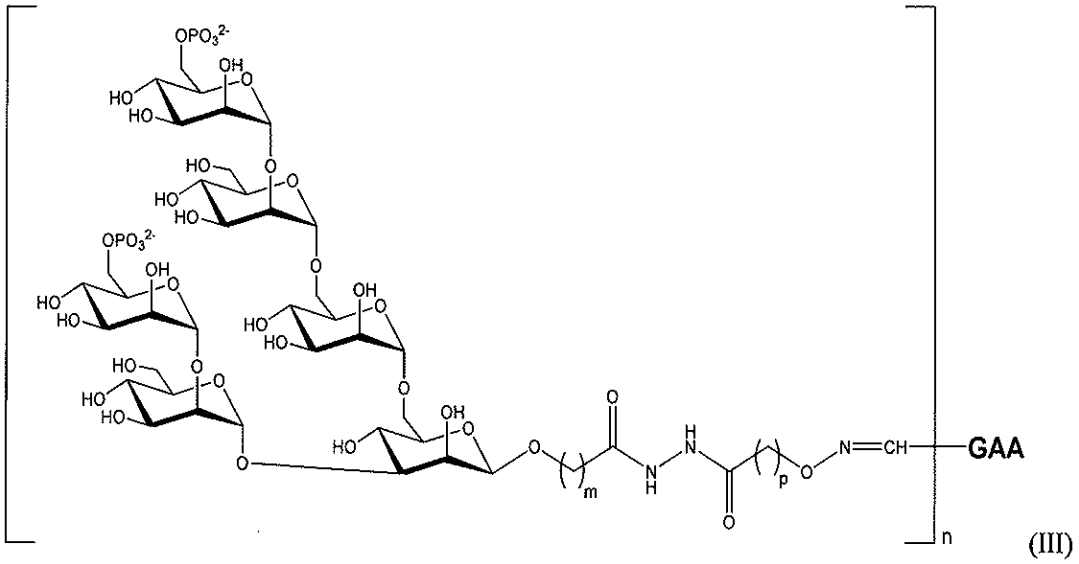
【化９】



(II)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌ’は化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］の構造を有する。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、式ＩＩＩ：

【化１０】



(III)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、ｎは１～１０であり、そしてｍ及びｐは１～１０の範囲に及ぶ整数から独立して選択される］の構造を有する。いくつかの実施形態において、ｍは３であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｎは５～７である。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。いくつかの実施形態において、個体は、処置の開始時に約３歳～約１８歳である。いくつかの実施形態において、個体は、処置を受ける前に、約３０％～約５０％の予測値の努力肺活量（ＦＶＣ）パーセンテージを有する。いくつかの実施形態において、個体は、処置を受ける前に、止まることも補助器具を使用することもなく約４０メートル～約５０メートル歩行することができる。

【００６２】

努力肺活量（ＦＶＣ）は、ポンペ病を有する患者の呼吸筋力を評価するために一般的に使用される臨床パラメーターである。ＦＶＣデータは、典型的にはＦＶＣの予測正常値のパーセントとして報告され、本明細書では「予測値のＦＶＣパーセンテージ」、「予測ＦＶＣ％」、又は「ＦＶＣ％」と呼ばれる。ＦＶＣは、肺活量測定により測定して、可能な最も深く息を吸った後に患者の肺から強制的に吐くことができる空気の量である。ＦＶＣは、患者が立位姿勢である間に評価され得る。ＦＶＣの減少は、呼吸器合併症及び死亡の増加した発生率と関連付けられる。

【００６３】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１．１％、少なくとも約２．３％、又は少なくとも約４．６％の、立位でのＦＶＣ％の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１．１％～約４．７％の９５％信頼区間内で約２．８９％の立位でのＦＶＣ％の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合

体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、少なくとも約４９週の処置を受けた後に少なくとも約１．１３％（例えば、少なくとも約２．８９％）の立位でのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体においてＦＶＣを増加させる方法が提供され、そしてここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．４３％高い、立位でのＦＶＣ％の増加を有する。

【００６４】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．２５％、０．５％、１％、１．２５％、１．５％、１．７５％、２％、２．２５％、２．５％、２．７５％、３％、３．２５％、３．５％、３．７５％、４％、４．２５％、４．５％、４．７５％、５．０％、又はそれ以上のいずれか１つのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約１．５％、１．７５％、２％、２．２５％、２．５％、２．７５％、３％、３．２５％、３．５％、３．７５％、４％、４．２５％、４．５％、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定した場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定した場合、ベースラインと比較して、約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つを超えないＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％のいずれか１つ（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約０．２５％、０．５％、１％、１．２５％、１．５％、１．７５％、２％、２．２５％、２．５％、２．７５％、３％、３．２５％、３．５％、３．７５％、４％、４．２５％、４．５％、又はそれ以上のＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＦＶＣ％は、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【００６５】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置の後に約１．５～約４．５９（例えば、約３．０５又はそれ以上）のＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置の後に、約１．６２～約４．８０（例えば、約３．２１又はそれ以上）のＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置の後に、約０．２３～約４．１９（例えば、約２．２１又はそれ以上）のＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置の後に、約１．１３～約４．６５（例えば、約２．８９又はそれ以上）のＦＶＣ％の増加を有する。

【００６６】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．４０％高い、立

位でのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．６４％高い、立位でのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約１．６６％高い立位でのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約２．４３％高い、立位でのＦＶＣ％の増加を有する。

【００６７】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約２．８９％、又は２％と３％との間の立位でのＦＶＣ％の平均増加を有する。いくつかの実施形態において、立位でのＦＶＣ％の平均増加は、１％と５％との間、又は１．１％と４．７％との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は１．１％～４．７％の間である。他の実施形態において、立位でのＦＶＣ％の平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、１．１％～４．７％の９５％信頼区間で約２．８９％である。

【００６８】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約２．８９％の立位でのＦＶＣ％の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、立位でのＦＶＣ％の平均増加は１．１％～４．７％の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は１．１％～４．６％である。他の実施形態において、立位でのＦＶＣ％の平均増加は、１．１％～４．６％９５％信頼区間で約２．８９％である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【００６９】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２．３％の立位でのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２．０％の立位でのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１．１％と４．６％との間の立位でのＦＶＣ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２．３％と５．０％との間の立位でのＦＶＣ％の増加を有する。

【００７０】

最大吸気圧（ＭＩＰ）及び最大呼気圧（ＭＥＰ）は、呼吸筋の最大努力を測定する。ＭＩＰ及びＭＥＰは、ポンペ病を有する患者の呼吸機能を評価するための臨床パラメーターである。ＭＩＰ及びＭＥＰは、圧力計を使用して測定され得る。「予測値のＭＩＰパーセンテージ」、「予測ＭＩＰ％」、又は「ＭＩＰ％」は、患者のＭＩＰの予測正常値のパーセントを指す。「予測値のＭＥＰパーセンテージ」、「予測ＭＥＰ％」、又は「ＭＥＰ％」は、患者のＭＥＰの予測正常値のパーセントを指す。

【００７１】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約４．５％、少なくとも約８．７％、又は少なくとも約１２．５％の、立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与するこ

とを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約４．５％～約１２．９％の９５％信頼区間内で約８．７％の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加をもたらす。

【００７２】

いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、約０．２９％以下の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．５８％低い立位でのＭＩＰ％の減少を有する。

【００７３】

いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約８．７０％の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約４．４０％高い立位でのＭＩＰ％の増加を有する。

【００７４】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約４％、４．２５％、４．５％、４．７５％、５％、５．２５％、５．５％、５．７５％、６％、６．２５％、６．５％、６．７５％、７％、７．２５％、７．５％、７．７５％、８％、８．２５％、８．５％、８．７５％、９％、９．２５％、９．５％、９．７５％、１０％、１０．２５％、１０．５％、１０．７５％、１１％、１１．２５％、１１．５％、１１．７５％、１２％又はそれ以上のいずれか１つの立位でのＭＩＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約４％、４．２５％、４．５％、４．７５％、５％、５．２５％、５．５％、５．７５％、６％、６．２５％、６．５％、６．７５％、７％、７．２５％、７．５％、７．７５％、８％、８．２５％、８．５％、８．７５％、９％、９．２５％、９．５％、９．７５％、１０％、１０．２５％、１０．５％、１０．７５％、１１％、１１．２５％、１１．５％、１１．７５％、１２％、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの立位でのＭＩＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約０．２５％、０．５％、１％、１．２５％、１．５％、１．７５％、２％、２．２５％、２．５％、２．７５％、３％、３．２５％、３．５％、３．７５％、４％、４．２５％、４．５％、４．７５％、５％、５．２５％、５．５％、５．７５％、６％、６．２５％、６．５％、６．７５％、７％、７．２５％、７．５％、７．７５％、８％、８．２５％、８．５％、８．７５％、９％、９．２５％、９．５％、９．７５％、１０％、１０．２５％、１０．５％又はそれ以上の立位でのＭＩＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体の立位でのＭＩＰ％は、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）の処置の後に測定される。

【００７５】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約８．７％、又は５％と１０％との間又は７％と９％との間の、立位でのＭＩＰ％の平均増加を有する。いくつかの実施形態において、立位でのＭＩＰ％の平均増加は、４．５％～１２．９％の間、又は４％と１５％との間、又は５％と１３％との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は４．５％～１２．９％の間である。他の実施形態において、立位でのＭＩＰ％の平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に４．５％～１２．９％の９５％信頼区間で約８．７％である。

【００７６】
いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約８．７％の立位でのＭＩＰ％の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、立位でのＭＩＰ％の平均増加は４．５％～１２．９％の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は４．５％～１２．９％の間である。他の実施形態において、立位でのＭＩＰ％の平均増加は、４．５％～１２．９％の９５％信頼区間で約８．７％である。いくつかの実施形態において、複数の個体は４８人の個体である。
【００７７】
いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約６．５％の立位でのＭＩＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約６．６％の立位でのＭＩＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、６．６％と８．８％との間の立位でのＭＩＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、６．５％と９％との間の立位でのＭＩＰ％の増加を有する。
【００７８】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約５．２％、少なくとも約１０．９％、少なくとも約１４．３％、又は少なくとも約１６．５％の、立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つ及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約５．２％～約１６．５％の９５％信頼区間内で少なくとも約１０．９％の立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加をもたらす。
【００７９】
いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約２．３９％の立位での予測値の最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．６１％低い、立位でのＭＥＰ％の増加を有する。
【００８０】
いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約１０．８９％の立位での予測値の最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約２．５１％高い立位でのＭＥＰ％の増加を有する。
【００８１】
いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合に、ベースラインと比較して少なくとも約５．０％、５．２５％、５．５％、５．７５％、６％、６．２５％、６．５％、６．７５％、７％、７．２５％、７．５％、７．７５％、８％、８．２５％、８．５％、８．７５％、９％、９．２５％、９．５％、９．７５％、１０％、１０．２５％、１０．５％、１０．７５％、１１％、１１．２５％、１１．５％、１１．７５％、１２％、１２．２５％、１２．５％、１２．７５％、１３％、１３．２５％

、１３．５％、１３．７５％、１４％、１４．２５％、１４．５％又はそれ以上のいずれか１つの、立位でのＭＥＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合に、ベースラインと比較して約５．０％、５．２５％、５．５％、５．７５％、６％、６．２５％、６．５％、６．７５％、７％、７．２５％、７．５％、７．７５％、８％、８．２５％、８．５％、８．７５％、９％、９．２５％、９．５％、９．７５％、１０％、１０．２５％、１０．５％、１０．７５％、１１％、１１．２５％、１１．５％、１１．７５％、１２％、１２．２５％、１２．５％、１２．７５％、１３％、１３．２５％、１３．５％、１３．７５％、１４％、１４．２５％、１４．５％、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、立位でのＭＥＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置比較して少なくとも約０．２５％、０．５％、１％、１．２５％、１．５％、１．７５％、２％、２．２５％、２．５％、２．７５％、３％、３．２５％、３．５％、３．７５％、４％、４．２５％、４．５％、４．７５％、５．０％、５．２５％、５．５％、５．７５％、６％、６．２５％、６．５％、６．７５％、７％、７．２５％、７．５％、７．７５％、８％、８．２５％、８．５％、８．７５％、９％、９．２５％、９．５％、９．７５％、１０％、１０．２５％、１０．５％、又はそれ以上の立位でのＭＥＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体の立位でのＭＥＰ％は、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【００８２】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約１０．９％、又は５％と１５％との間又は８％と１２％との間、又は９％と１１％との間の、立位でのＭＥＰ％の平均増加を有する。いくつかの実施形態において、立位でのＭＥＰ％の平均増加は、５．２％～１６．５％の間、又は５％と１７％との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は、５．２％～１６．５％の間、又は５％と１７％との間である。他の実施形態において、立位でのＭＥＰ％の平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、５．２％～１６．５％、又は５％と１７％との間の９５％信頼区間で約１０．９％である。

【００８３】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約１０．９％の立位でのＭＥＰ％の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、立位でのＭＥＰ％の平均増加は５．２％～１６．５％の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は５．２％～１６．５％の間である。他の実施形態において、立位でのＭＥＰ％の平均増加は、５．２％～１６．５％の９５％信頼区間で約１０．９％である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【００８４】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１１．３％の立位でのＭＥＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約８．１％の立位でのＭＥＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、８．１％と１３．７％との間の立位でのＭＥＰ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１１．３％と１４％との間の立位でのＭＥＰ％の増加を有する。

【００８５】

６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離は、ポンペ病を有する患者の運動機能を評価するための臨床パラメーターである。本明細書において使用されるように、６ＭＷＴは、止まることも補助器具を使用することもなく少なくとも４０メートル歩行することができる患者が

６分間に歩いた距離を評価する。例えば、個体が特定の期間の処置の後にベースラインと比較して、６分間により長い距離を歩くことができる場合に、６ＭＷＴは改善される。本明細書において使用されるように、「予測値の６ＭＷＴパーセンテージ」又は「６ＭＷＴ％」は、患者についての６ＭＷＴ距離の予測正常値のパーセントを指す。

【００８６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１２．５ｍ、少なくとも約２３ｍ、又は少なくとも約５０ｍの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１２．４メートル～約５２メートルの９５％信頼区間内で約３２．２メートルの６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２％、少なくとも約３．５％、又は少なくとも約８％の、予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１．９％～約８．１％の９５％信頼区間内で約５．０％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１２．４７メートル（例えば、少なくとも約３２．２１メートル）の６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１．９５％（例えば、少なくとも約５．０２％）の６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体において６ＭＷＴ距離又は６ＭＷＴ％を増加させる方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置

を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約３０．０１メートル長い、６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約４．７１％長い、６ＭＷＴ％の増加を有する。

【００８７】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．５、１、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０メートル、又はそれ以上のいずれか１つの６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合に、約０．５、１、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０メートル又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合に、少なくとも約０．２５％、０．５％、１％、１．２５％、１．５％、１．７５％、２％、２．２５％、２．５％、２．７５％、３％、３．２５％、３．５％、３．７５％、４％、４．２５％、４．５％、４．７５％、５％、５．２５％、５．５％、５．７５％、６％、６．２５％、６．５％、６．７５％、７％、７．２５％、７．５％、７．７５％、８％、８．２５％、又はそれ以上のいずれか１つの６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合に、約０．２５％、０．５％、１％、１．２５％、１．５％、１．７５％、２％、２．２５％、２．５％、２．７５％、３％、３．２５％、３．５％、３．７５％、４％、４．２５％、４．５％、４．７５％、５％、５．２５％、５．５％、５．７５％、６％、６．２５％、６．５％、６．７５％、７％、７．２５％、７．５％、７．７５％、８％、８．２５％、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合に、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つの６ＭＷＴ距離又は６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合に、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つを超えない、６ＭＷＴ距離又は６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの６ＭＷＴ距離又は６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０メートル又はそれ以上の６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．２５％、０．５％、１％、１．２５％、１．５％、１．７５％、２％、２．２５％、２．５％、２．７５％、３％、３．２５％、３．５％、３．７５％、４％、４．２５％、４．５％、４．７５％、５％、５．２５％、５．５％、５．７５％、６％、６．２５％、６．５％、６．７５％、７％、７．２５％、７．５％、７．７５％、８％、８．２５％又はそれ以上の６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体の６ＭＷＴ距離又は６ＭＷＴ％は、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【００８８】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置の後に、約０．５７ｍ～約３５．４７ｍ（例えば、約１８．０２ｍ又はそれ以上）の６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置の後に、約

０．１６％～約５．５２％（例えば、約２．８４％又はそれ以上）の６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置の後に、約７．４３ｍ～約４７．０９ｍ（例えば、約２７．２６ｍ又はそれ以上）の６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置の後に、約１．１７％～約７．２８％（例えば、約４．２３％又はそれ以上）の６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置の後に、約１０．４４ｍ～約４６．６２ｍ（例えば、約２８．４３ｍ又はそれ以上）の６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置の後に、約１．６６％～約７．２３％（例えば、約４．４４％又はそれ以上）の６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置の後に、約１２．４７ｍ～約５１．９４ｍ（例えば、約３２．２１ｍ又はそれ以上）の６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置の後に、約１．９５％～約８．０９％（例えば、約５．０２％又はそれ以上）６ＭＷＴ％の増加を有する。

【００８９】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．９１ｍ長い６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置の後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．８８％長い６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置と比較して少なくとも約１７．６７ｍ長い６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約３．０９％長い６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約１２．９４ｍ長い６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．３０％長い６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約３０．０１ｍ長い６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約４．７１％長い６ＭＷＴ％の増加を有する。

【００９０】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約３２．２ｍ、又は３０ｍと３５ｍとの間の６ＭＷＴ距離の平均増加を有する。いくつかの実施形態において、６ＭＷＴ距離の平均増加は、１２．５ｍ～５１．９ｍの間、又は１２ｍと５２ｍとの間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は１２．５ｍ～５１．９ｍの間、又は１２ｍと５２ｍとの間である。他の実施形態において、６ＭＷＴ距離の平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後で、１２．５ｍ～５１．９ｍ、又は１２ｍと５２ｍとの間の９５％信頼区間で約３２．２ｍである。

【００９１】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約３２．２ｍの６ＭＷＴ距離の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、６ＭＷＴ距離の平均増加は１２．５ｍ～５１．９ｍの間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は１２．５ｍ～５１．９ｍの間である。他の実施形態において、６ＭＷＴ距離の平均増加は、１２．５ｍ～５１．９ｍの９５％信頼区間で約３２．２Ｍである。いくつかの実施

形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【００９２】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２３ｍの６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２３ｍの６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１２．５ｍと５２ｍとの間の６ＭＷＴ距離の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２３ｍと５２ｍとの間の６ＭＷＴ距離の増加を有する

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約５．０％の６ＭＷＴ％の平均増加を有する。いくつかの実施形態において、６ＭＷＴ％の平均増加は２．０％～８．０％の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は２．０％～８．０％である。他の実施形態において、６ＭＷＴ％の平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、２．０％～８．０％の９５％信頼区間で約５．０％である。

【００９３】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約５．０％の６ＭＷＴ％の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、６ＭＷＴ％の平均増加は２．０％～８．０％の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は２．０％～８．０％の間である。他の実施形態において、６ＭＷＴ％の平均増加は２．０％～８．０％の９５％信頼区間で約５．０％である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【００９４】

いくつかの実施形態において、個体は４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２．０％の６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約３．５％の６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、３．５％と８．０％との間の６ＭＷＴ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２．０％と８．０％との間の６ＭＷＴ％の増加を有する。

【００９５】

ハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアは、ポンペ病を有する患者の筋力を評価するための臨床パラメーターである。ＨＨＤスコアは、試験される筋肉、例えば腕又は脚を使用して筋力計を保持する患者による発揮される力を測定する。ポンペ病患者については、下肢についてのＨＨＤスコアが典型的に測定される。上肢についてのＨＨＤスコアもポンペ病患者について測定され得る。本明細書において使用されるように、「予測値のＨＨＤスコアパーセンテージ」又は「ＨＨＤ％」は、患者についてのＨＨＤスコアの予測正常値のパーセントを指す。

【００９６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１７０ニュートン（Ｎ）、少なくとも約２５０Ｎ、又は少なくとも約３５０Ｎの、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個

体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１６９Ｎ～約３５２Ｎの９５％信頼区間内で約２６０ニュートン（Ｎ）の下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１６９．１１ニュートン（例えば、少なくとも約２６０．６９ニュートン）の下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４．３％（例えば、少なくとも約６．９７％）の下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体において下肢についてのＨＨＤスコア又はＨＨＤ％を増加させる方法が提供され、そしてここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約１０６．９７ニュートン高い下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．１８％高い下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。

【００９７】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約７０、８０、９０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３２５、３５０、３７５ニュートン又はそれ以上のいずれか１つの、下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約７０、８０、９０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３２５、３５０、３７５ニュートン又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約１％、１．５％、２％、２．５％、３％、３．５％、４％、４．５％、５％、５．５％、６％、６．５％、７％、７．５％、８％、８．５％、９％、９．５％、１０％、又はそれ以上のいずれか１つの、下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約１％、１．５％、２％、２．５％、３％、３．５％、４％、４．５％、５％、５．５％、６％、６．５％、７％、７．５％、８％、８．５％、９％、９．５％、１０％、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つの、下肢についてのＨＨＤスコア又はＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下の、下肢についてのＨＨＤスコア又はＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％

、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ以下の、下肢についてのＨＨＤスコア又はＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０ニュートン又はそれ以上の、下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．２５％、０．５％、１％、１．５％、２％、２．５％、３％、３．５％、４％、４．５％、５％、５．５％、６％、６．５％、７％、又はそれ以上の、下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体の下肢についてのＨＨＤスコア又はＨＨＤ％は、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【００９８】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置の後に、約７０．７５Ｎ～約２２２．８６Ｎ（例えば、約１４６．８Ｎ又はそれ以上）の下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置の後に、約１．５８％～約６．１８％（例えば、約３．８８％又はそれ以上）の下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置の後に、約１３２．２２Ｎ～約２９６．８７Ｎ（例えば、約２１４．５４Ｎ又はそれ以上）の下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置の後に、約２．７％～約７．７２％（例えば、約５．２１％又はそれ以上）の下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置の後に、約１４８．８４Ｎ～約３０９．９８Ｎ（例えば、約２２９．４１Ｎ又はそれ以上）の下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置の後に、約３．１６％～約８．０７％（例えば、約５．６１％又はそれ以上）の下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置の後に、約１６９．１１Ｎ～約３５２．２７Ｎ（例えば、約２６０．６９Ｎ又はそれ以上）の下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置の後に、約４．３０％～約９．６３％（例えば、約６．９７％又はそれ以上）の下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。

【００９９】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約５９．５１Ｎ高い下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約１．４９％長い下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約１１５．３８Ｎ高い下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置の後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．０８％長い下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約７０．５７Ｎ高い下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．８１％長い下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約１０６．９７Ｎ高い下肢についてのＨＨＤスコアの増加を

有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．１８％長い下肢についてのＨＨＤ％の増加を有する。

【０１００】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約２６０．７Ｎ、又は２５０Ｎと２７５Ｎとの間、又は２５５Ｎと２６５Ｎとの間の、下肢についてのＨＨＤスコアの平均増加を有する。いくつかの実施形態において、下肢についてのＨＨＤスコアの平均増加は、１６９．１Ｎ～３５２．３Ｎの間、又は１６９Ｎと３５２Ｎとの間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は１６９．１Ｎ～３５２．３Ｎの間、又は１６９Ｎと３６２Ｎとの間である。他の実施形態において、下肢についてのＨＨＤスコアの平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、１６９．１Ｎ～３５２．３Ｎ、又は１６９Ｎと３５２Ｎとの間の９５％信頼区間で約２６０．７Ｎである。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約２６０．７Ｎの下肢についてのＨＨＤスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、下肢についてのＨＨＤスコアの平均増加は、１６９．１Ｎ～３５２．３Ｎである。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は１６９．１Ｎ～３５２．３Ｎである。他の実施形態において、下肢についてのＨＨＤスコアの平均増加は、１６９．１Ｎ～３５２．３Ｎの９５％信頼区間で約２６０．７Ｎである。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２０２．３Ｎの下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２１４．６Ｎの立位での下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２１４．６Ｎと３０６．８Ｎとの間の立位での下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２０２．３Ｎと３０７Ｎとの間の立位での下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約９５Ｎ、少なくとも約１９０Ｎ、又は少なくとも約２４５Ｎの、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約９７．８Ｎ～約２４９Ｎの９５％信頼区間内で約１７４Ｎの上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約９７．８４ニュートン

（例えば、少なくとも約１７３．５４ニュートン）の上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体において上肢についてのＨＨＤスコア又はＨＨＤ％を増加させる方法が提供され、そしてここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約６３．８７ニュートン高い上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３２５、３５０、３７５ニュートン又はそれ以上のいずれか１つの、上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３２５、３５０、３７５ニュートン又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０ニュートン又はそれ以上の、上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体の上肢についてのＨＨＤスコア又はＨＨＤ％は、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置の後に、約９７．８４Ｎ～約２４９．２５Ｎ（例えば、約１７３．５４Ｎ又はそれ以上）の上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約１７３．５Ｎ、又は１７０Ｎと１７５Ｎとの間の、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加を有する。いくつかの実施形態において、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加は、９７．８Ｎ～２４９．３Ｎの間、又は９５Ｎと２５０Ｎとの間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は９７．８Ｎ～２４９．３Ｎの間、又は９５Ｎと２５０Ｎとの間である。他の実施形態において、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、９７．８Ｎ～２４９．３Ｎ、又は９５Ｎと２５０Ｎとの間の９５％信頼区間で約１７３．５Ｎである。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約１７３．５Ｎの上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加は、９７．８Ｎ～２４９．３Ｎの間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は９７．８Ｎ～２４９．３Ｎの間である。他の実施形態において、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加は、９７．８Ｎ～２４９．３Ｎの９５％信頼区間で約１７３．５Ｎである。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１０８】
いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１４８．７Ｎの上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１３５．５Ｎの上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１３５．５Ｎと２１１．６Ｎとの間の上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１４８．７Ｎと２１２Ｎとの間の上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する。
【０１０９】
簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）は、ポンペ病を有する患者の運動機能を評価するための臨床パラメーターである（ｖａｎ　Ｃａｐｅｌｌｅ、Ｃ．Ｉ．ら　Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ．　２０１２　３５：２を参照のこと）。ＱＭＦＴはポンペ病に特異的な機能的運動スケールであり、評価者は１６項目（例えば、胴部を起こす、首の屈曲、物を拾い上げるなど）に関して患者の動作を観察し、そしてそれぞれ５ポイントスケールでそれらを採点する。
【０１１０】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約２．７２（例えば、少なくとも約３．９８）のＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、ＬＯＰＤを有するヒト個体のＱＭＦＴスコアを増加させる方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇで投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．０８高いＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。
【０１１１】
いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、４．７５、５、５．２５又はそれ以上のいずれか１つの、ＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、４．７５、５、５．２５、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、ＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下の、ＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、ＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．２５、０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．

７５、４、又はそれ以上の、ＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＱＭＦＴ合計スコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置の後に、約０．９１～約３．０９（例えば、約２．００又はそれ以上）のＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置の後に、約２．１８～約４．３５（例えば、約３．２７又はそれ以上）のＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置の後に、約２．６０～約４．９９（例えば、約３．７９又はそれ以上）ＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置の後に、約２．７２～約５．２３（例えば、約３．９８又はそれ以上）のＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．９高いＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約１．３２高いＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．１３高いＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．０８高いＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約４．０、又は1と5との間、又は2と3との間の、ＱＭＴＦ合計スコアの平均増加を有する。いくつかの実施形態において、ＱＭＴＦ合計スコアの平均増加は、２．７～５．２の間、又は２．５と５．５との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は、２．７～５．２の間、又は２．５と５．５との間である。他の実施形態において、ＱＭＴＦ合計スコアの平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、２．７～５．２、又は２．５と５．５との間の９５％信頼区間で約４．０である。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約４．０のＱＭＴＦ合計スコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＱＭＴＦ合計スコアの平均増加は２．７～５．２の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は２．７～５．２の間である。他の実施形態において、ＱＭＴＦ合計スコアの平均増加は、２．７～５．２の９５％信頼区間で約４．０である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２．５８のＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約３．４のＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、３．４と４．６との間のＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２．５８と５との間のＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する。

【０１１７】
ＬＯＰＤに関連する筋力低下及び運動機能は、粗大運動機能測定－８８（ＧＭＦＭ－８８）スコアを使用して評価され得る。ＧＭＦＭ－８８は、（１）横臥及び転がり、（２）座ること、（３）腹ばい及び膝立ち、（４）直立、並びに（５）歩行、走行及び跳躍の５つのディメンションにおける個体の粗大運動動作を考慮に入れる８８項目の測定である。各項目は、４点リッカート尺度（すなわち、０＝できない；１＝開始する［課題の＜１０％］；２＝部分的に完了［課題の１０％～＜１００％］；３＝課題完了）で採点される。各ディメンションについてのスコアは、そのディメンションについての最大スコアのパーセンテージとして表される。合計スコアは、各ディメンションについてパーセンテージスコアを加算し、そして合計をディメンションの総数で割ることにより得られる。したがって、各ディメンションは、合計スコアに等しく寄与する。ＧＭＦＭ－８８は、公開されたマニュアル（Ｒｕｓｓｅｌｌ、Ｄ．Ｊ．ら Ｇｒｏｓｓ Ｍｏｔｏｒ Ｆｕｎｃｔｉｏｎ Ｍｅａｓｕｒｅ （ＧＭＦＭ－６６＆ＧＭＦＭ－８８） Ｕｓｅｒ’ｓ Ｍａｎｕａｌ、第２版２０１３年）に従って当該分野で使用される。ＧＭＦＭ－８８は、ポンペ病を有する小児及び成人を評価するために使用されており（Ｗｉｎｋｅｌ、Ｌ．Ｐ．ら、Ａｎｎ Ｎｅｕｒｏｌ． ２００４ ５５：４）、そして筋力の改善又は低下に続発する経時的な運動能力の変化を測定するために使用することができる。

【０１１８】
いくつかの実施形態において、個体は、処置後に増加したＧＭＦＭ－８８スコアを有する。いくつかの実施形態において、ＧＭＦＭ－８８スコアは、少なくとも約３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分増加する。いくつかの実施形態において、ＧＭＦＭ－８８スコアは、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つ分増加する。いくつかの実施形態において、ＧＭＦＭ－８８スコアは、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下だけ増加する。いくつかの実施形態において、ＧＭＦＭ－８８スコアは、約５％、１０％、２０％、３０％、４０ ％、５０％、６０％、７０％、８０％、又は９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分増加する。いくつかの実施形態において、ＧＭＦＭ－８８スコアは、約１か月、３か月、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に決定される。

【０１１９】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２．２、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．８の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２．２～約５．８の９５％信頼区間内で約４．０ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダー

ゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に少なくとも約２．２４（例えば、少なくとも約４．０２）のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に少なくとも約０．７２（例えば、少なくとも約２．６３）のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体の筋力又は運動機能（例えば、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤ及び／又はディメンションＥ）を増加させる方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．２５、０．５０、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、３．５、４、又はそれ以上のいずれか１つのＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．２５、０．５０、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、３．５、４、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つの、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約０．２５、０．５０、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、３．５、４、又はそれ以上の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約４．０２、又は２と６との間、又は３と５との間のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの平均増加を有する。いくつかの実施形態において、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの平均増加は、２．２～５．８の間、又は２と６との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は２．２～５．８の間、又は２と６との間である。他の実施形態において、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、２．２～５．８、又は２と６との間の９５％信頼区間で約４．０２である。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約２．６のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの平均増加は、２．２～５．８の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は２．２～５．８の間である。他の実施形態において、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの平均増加は、２．２～５．８の９５％信頼区間で約２．６である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２．４のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約３．１のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、３．１と４．９との間にＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２．４と５．０との間のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤの増加を有する。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．２５、０．５０、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、３．５、４、又はそれ以上のいずれか１つのＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．２５、０．５０、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、３．５、４、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約０．２５、０．５０、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、３．５、４、又はそれ以上のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）の処置の後に測定される。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約２．６２、又は１と５との間、又は２と３との間の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの平均増加を有する。いくつかの実施形態において、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの平均増加は、０．７～４．５の間、又は０．５と５との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．７～４．５の間、又は０．５と５との間である。他の実施形態において、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、０．７～４．５、又は０．５と５との間の９５％信頼区間で約２．６である。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信

頼区間内で約２．６のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの平均増加は０．７～４．５の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．７～４．５の間である。他の実施形態において、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの平均増加は、０．７～４．５の９５％信頼区間で約２．６である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約３．９のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１．７のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１．７と３．６との間のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、３．６と４．０との間のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥの増加を有する。

【０１２８】

ＬＯＰＤに関連する筋力低下及び運動機能は、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）機能的能力スコアを使用して評価され得る。ＧＳＧＣスコアは、４つの主要運動能力（Ｇ＝１０メートル歩くことによる歩行、Ｓ＝階段を４段登ること、Ｇ＝ガウアーの手技、Ｃ＝椅子から立ち上がること）の定量的尺度及びそれらを達成するための方法の定量的総合評価を含むことにより運動機能の詳細な実態を提供する。例えば、Ａｎｇｅｌｉｎｉ Ｃ．ら、Ｍｕｓｃｌｅ ＆ Ｎｅｒｖｅ、２０１２、４５：８３１－８３４を参照のこと。いくつかの実施形態において、個体は処置後に減少したＧＳＧＣスコアを有する。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約－０．９、少なくとも約－０．３５、又は少なくとも約０．４０の、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約－０．９４～約０．４３の９５％信頼区間内で約－０．２５の歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、該個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約０．２５（例えば、少なくとも約０．９４）のＧＳＣＳの減少を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体の筋力及び運動機能を増加させる（例えば、ＧＳＣＳの減少）方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。

【０１３０】
いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．２５、０．５０、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、又はそれ以上のいずれか１つのＧＳＣＳの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．２５、０．５０、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＧＳＣＳの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＧＳＣＳの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＧＳＣＳの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＧＳＣＳの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．２５、０．５０、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、又はそれ以上のＧＳＣＳの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体のＧＳＣＳは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１３１】
いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約０．２５、又は０と０．５との間のＧＳＣＳの平均変化を有する。いくつかの実施形態において、ＧＳＣＳの平均変化は、－０．４～０．９の間又は－０．５と１との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は－０．４～０．９の間、又は－０．５と１との間である。他の実施形態において、ＧＳＣＳの平均変化は、個体が４９週間の処置を受けた後に、－０．４～０．９、又は－０．５と１との間の９５％信頼区間で約０．２５である。

【０１３２】
いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約０．２５のＧＳＣＳの平均変化をもたらす。いくつかの実施形態において、ＧＳＣＳの平均変化は－０．４～０．９の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は－０．４～０．９の間である。他の実施形態において、ＧＳＣＳの平均変化は、－０．４～０．９の９５％信頼区間で約０．２５である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１３３】
いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１．８のＧＳＣＳの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．６のＧＳＣＳの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．６と１．８との間のＧＳＣＳの減少を有する。

【０１３４】
健康関連生活の質ショートフォーム１２（ＳＦ－１２）は、身体的及び精神的な健康を評価するための８つの健康ドメインを測定する１２の質問からなる質問票である。ＳＦ－１２の身体的側面スコア（ＰＣＳ）は患者の身体的健康を評価するために使用され、そしてＳＦ－１２の精神的側面スコアは患者の精神的健康を評価するために使用される。処置の有効性はまた、例えば、５項目におけるＥｕｒｏＱｏＬ（ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ）、小児の

生活の質一覧表（Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ　Ｑｕａｌｉｔｙ　ｏｆ　Ｌｉｆｅ　Ｉｎｖｅｎｔｏｒｙ）（ＰｅｄｓＱＬ）包括的コアスケール（Ｇｅｎｅｒｉｃ　Ｃｏｒｅ　Ｓｃａｌｅ）を含む他の健康関連生活の質尺度を使用してされ得る。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約０．４、少なくとも約３．７、又は少なくとも約４．３％の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体又は複数のヒト個体の各々に投与することを含む、ヒト個体又は複数のヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．４０～約４．４の９５％信頼区間内で２．４の健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約０．４０（例えば、少なくとも約２．３７）のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約０．４７（例えば、少なくとも約２．８８）のＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、ＬＯＰＤを有するヒト個体の健康関連生活の質（例えば、ＳＦ－１２　ＰＣＳ及び／又はＭＣＳ）を増加させる方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．７７高いＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．１２高いＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、又はそれ以上のいずれか１つのＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベー

スラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．２５、０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、又はそれ以上のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＳＦ－１２　ＰＣＳは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置の後に、約２．５４まで（例えば、約１．０３又はそれ以上）のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置の後に、約１．３２～約４．５４（例えば、約２．９３又は）のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置の後に、約０．７７～約３．９５（例えば、約２．３６又はそれ以上）の　ＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置の後に、約０．４０～約４．３４（例えば、約２．３７又はそれ以上）のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．９高いＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．７７高いＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約２．４、又は０．５と４との間、又は２と３との間の、ＳＦ－１２　ＰＣＳの平均増加を有する。いくつかの実施形態において、ＳＦ－１２　ＰＣＳの平均増加は、０．４～４．３の間、又は０．５と４．５との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．４～４．３の間、又は０．５と４．５との間である。他の実施形態において、ＳＦ－１２　ＰＣＳの平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、０．４～４．３、又は０．５と４．５との間の９５％信頼区間で約２．４である。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約２．４のＳＦ－１２　ＰＣＳの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＳＦ－１２　ＰＣＳの平均増加は０．４～４．３の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．４～４．３の間である。他の実施形態において、ＳＦ－１２　ＰＣＳ平均増加は、０．４～４．３の９５％信頼区間で約２．４である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２．７のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１．４のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。い

くつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１．４と３．４との間のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２．７と３．４との間のＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５又はそれ以上のいずれか１つのＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．２５、０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、又はそれ以上のＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＳＦ－１２　ＭＣＳは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１３週間の処置の後に、約３．１４までの（例えば、約０．９９又はそれ以上）ＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置の後に、約４．００までの（例えば、約１．９８又はそれ以上）ＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置の後に、約０．６９～約４．７４（例えば、約２．７２又はそれ以上）のＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置の後に、約０．４７～約５．３０（例えば、約２．８８又はそれ以上）のＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２５週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．６９高いＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約３７週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約３．１３高いＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約４９週間の処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２．１２高いＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約２．９、又は０．５と５との間、又は２と３との間のＳＦ－１２　ＭＣＳの平均増加を有する。いくつかの実施形態において、ＳＦ－１２　ＭＣＳの平均増加は、０．５～５．３の間、又は０．５と５．５との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．５～５．３の間、又

は０．５と５．５との間である。他の実施形態において、ＳＦ－１２　ＭＣＳの平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、０．５～５．３、又は０．５と５．５との間の９５％信頼区間で約２．９である。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約２．９のＳＦ－１２　ＭＣＳの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＳＦ－１２　ＭＣＳの平均増加は０．５～５．３の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．５～５．３の間である。他の実施形態において、ＳＦ－１２　ＭＣＳの平均増加は、０．５～５．３の９５％信頼区間で約２．９である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２．１のＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１．７のＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１．７と４．１との間のＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２．１と４．１との間のＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する。

【０１４８】

５項目のＥｕｒｏＱｏＬ（ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ、ＥｕｒｏＱｏｌ　５項目５応答段階スケールとしても知られる）は、ポンペ病患者における健康関連の生活の質を測定する。ＥＱ－５Ｄ－５Ｌスコアは、５項目：移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込みにおけるスコアを含む。各項目は５つの段階を有する：問題なし、わずかな問題、中程度の問題、重度の問題及び極度の問題。ＥｕｒｏＱｏｌ　５項目視覚的評価スケール（Ｖｉｓｕａｌ　Ａｎａｌｏｇｕｅ　Ｓｃａｌｅ）（ＥＱ－ＶＡＳ）スコアは、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌスコアの別の構成要素である。いくつかの実施形態において、個体は、処置後に、１つもしくはそれ以上の項目における減少したＥＱ－５Ｄ－５Ｌスコア及び／又はＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約０．２６（例えば、少なくとも約０．４７）のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約０．０７（例えば、少なくとも約０．１３）のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約０．０８（例えば、少なくとも約０．３０）のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そ

して個体は、処置を受けた後に、少なくとも約０．０４（例えば、少なくとも約０．２７）のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約０．１９（例えば、少なくとも約０．３６）のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約３．５３（例えば、少なくとも約７．４９）のＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体の健康関連の生活の質（例えば、１つもしくはそれ以上の項目でのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ及び／又はＥＱ－ＶＡＳ）を増加させる方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２又はそれ以上のいずれか１つの、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つの、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下の、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約０．４７、又は０．３と０．７との間、又は０．４と０．５との間の、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの平均減少を有する。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの平均減少は０．３～０．７の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．３～０．７の間である。他の実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの平均

減少は、個体が４９週間の処置を受けた後に、０．３～０．７の９５％信頼区間で約０．４７である。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約０．４７の、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアにおけるＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコア減少の平均減少をもたらす。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの平均減少は、０．３～０．７の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．３～０．７の間である。他の実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの平均減少は、０．３～０．７の９５％信頼区間で約０．４７である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．３のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．４のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．４と０．６との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．３と１．０との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ移動の程度スコアの減少を有する。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上のいずれか１つの、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つの、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上の、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約０．１３、又は０．１と０．２との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの平均減少を有する。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの平均減少は、０．１～０．３３の間、又は０．１と０．４との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．１～０．３３の間、又は０．１と０．４との間である。他の実施形態において、

ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの平均減少は、個体が４９週間の処置を受けた後に、０．１～０．３３、又は０．１と０．４との間の９５％信頼区間で約０．１３である。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約０．１３の、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの平均減少ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少をもたらす。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの平均減少は０．１～０．３３の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．１～０．３３の間である。他の実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの平均減少は、０．１～０．３３の９５％信頼区間で約０．１３である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．１のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．０３のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．０３と０．２との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．１と０．２との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ身の回りの管理スコアの減少を有する。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上のいずれか１つの、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約０．３のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの平均減少を有する。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの平均減少は、０．１～０．５２の間、又は０．１と０．５との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．１～０．５２の間、又は０．１と０．５との間である。他の実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの平

均減少は、個体が４９週間の処置を受けた後に、０．１～０．５２、又は０．１と０．５との間の９５％信頼区間で約０．３である。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約０．３のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの平均減少ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少をもたらす。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの平均減少は０．１～０．５２の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．１～０．５２の間である。他の実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの平均減少は、０．１～０．５２の９５％信頼区間で約０．３である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．２のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．１のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．１と０．４との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．２と０．４との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ普段の活動スコアの減少を有する。

【０１６２】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約０．２７、又は０．１と０．５との間、又は０．２と０．３との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの平均減少を有する。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの平均減少は、０．０４～０．５の間、又は０．０５と０．５との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．０４～０．５の間、又は０．０５と０．５との間である。他の実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの平均増加は、個体が

４９週間の処置を受けた後に、０．０４～０．５、又は０．０５と０．５との間の９５％信頼区間で約０．２７である。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約０．２７のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの平均減少ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少をもたらす。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの平均減少は０．０４～０．５の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．０４～０．５の間である。他の実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの平均減少は、０．０４～０．５の９５％信頼区間で約０．２７である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．４のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．１のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．１と０．３との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．３と０．４との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ痛み／不快感スコアの減少を有する。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、１、１．５、２、又はそれ以上のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約０．３６、又は０．２と０．５との間、又は０．３と０．４との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの平均減少を有する。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの平均減少は０．２～０．５の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．２～０．５の間である。他の実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ

込みスコアの平均減少は、個体が４９週間の処置を受けた後に、０．２～０．５の９５％信頼区間で約０．３６である。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約０．３６のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの平均減少をもたらす。いくつかの実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの平均減少は０．２～０．５の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は０．２～０．５の間である。他の実施形態において、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの平均減少は、０．２～０．５の９５％信頼区間で約０．３６である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．４のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約０．３のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．３と０．５との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、０．４と０．５との間のＥＱ－５Ｄ－５Ｌ不安／ふさぎ込みスコアの減少を有する。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又はそれ以上のいずれか１つのＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又はそれ以上のＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＥＱ－ＶＡＳスコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約７．４９、又は４と１０との間、又は６と８との間のＥＱ－ＶＡＳスコアの平均増加を有する。いくつかの実施形態において、ＥＱ－ＶＡＳスコアの平均増加は、３．５～１１．４の間、又は３と１２との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は３．５～１１．４の間、又は３と１２との間である。他の実施形態において、ＥＱ－ＶＡＳスコアの平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、３．５～１１．４、又は３と１２との間の９５％信頼区間で約７．４９である。

【０１７２】
いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約７．４９のＥＱ－ＶＡＳスコアの平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＥＱ－ＶＡＳスコアの平均増加は３．５～１１．４の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は３．５～１１．４の間である。他の実施形態において、ＥＱ－ＶＡＳスコアの平均増加は、３．５～１１．４の９５％信頼区間で約７．４９である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。
【０１７３】
いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４．３のＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約５．５のＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、５．５と９．５との間のＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、４．３と１０との間のＥＱ－ＶＡＳスコアの増加を有する。
【０１７４】
処置の有効性を患者報告アウトカムに基づいて評価することができ、これらとしては、限定されないが、ポンペ病症状スケール（ＰＤＳＳ）、ポンペ病影響スケール（ＰＤＩＳ）、Ｒａｓｃｈ－ｂｕｉｌｔポンペ病特異的動作スケール（Ｒ－ＰＡｃｔ）、及び患者の全般的な状態の変化（ＰＧＩＣ）が挙げられる。
【０１７５】
Ｒａｓｃｈ－ｂｕｉｌｔポンペ病特異的動作スケール（Ｒ－ＰＡｃｔ）は、１６歳より上のポンペ病患者の処置の過程で動作の制限及び社会参加の制限を測定する。Ｒ－Ｐａｃｔスコアは、日常生活での制限に関連する１８項目についての患者の報告に基づいて１～３６のスケールで報告される（ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｂｅｅｋ、Ｎ．Ａ．ら　［２０１３］．Ｎｅｕｒｏｍｕｓｃｕｌａｒ　ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ：ＮＭＤ；２３（３）：２５６－６４）。いくつかの実施形態において、患者は処置後にＲ－Ｐａｃｔの増加を有する。
【０１７６】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に少なくとも約２．５５のＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体の健康関連生活の質（例えば、Ｒ－ＰＡｃｔ）を増加させる方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。
【０１７７】
いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、５、又はそれ以上のいずれか１つのＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、５、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％

、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．５、１、１．５、２、２．５、３、４、５、又はそれ以上のＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＲ－ＰＡｃｔは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約２．５５、又は１と４との間、又は２と３との間のＲ－ＰＡｃｔの平均変化を有する。いくつかの実施形態において、Ｒ－ＰＡｃｔの平均変化は、－０．１～５．２の間、又は０と５との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は－０．１～５．２の間、又は０と５との間である。他の実施形態において、Ｒ－ＰＡｃｔの平均変化は、個体が４９週間の処置を受けた後に、－０．１～５．２、又は０と５との間の９５％信頼区間で約２．５５である。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約２．５５のＲ－ＰＡｃｔの平均変化をもたらす。いくつかの実施形態において、Ｒ－ＰＡｃｔの平均変化は－０．１～５．２の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は－０．１～５．２の間である。他の実施形態において、Ｒ－ＰＡｃｔの平均変化は、－０．１～５．２の９５％信頼区間で約２．５５である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１．７のＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１．３のＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１．３と３．８との間のＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１．７と４．０との間のＲ－ＰＡｃｔの増加を有する。

【０１８１】

患者の全般的な状態の変化（ＰＧＩＣ）はまた、ポンペ病患者において処置の有効性を測定するために使用され得る。患者の全般的な状態の変化（ＰＧＩＣ）スコアは、日常生活における痛みの強度及び痛みの干渉を測定する Ｐｅｒｒｏｔ、Ｓ．ら［２０１９］．Ｅｕｒｏｐｅａｎ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｐａｉｎ （Ｌｏｎｄｏｎ、Ｅｎｇｌａｎｄ）；２３（６）：１１１７－２８）。より高いＰＧＩＣスコアは、痛み及び処置有効性の改善を示す。ＰＧＩＣは４つの異なる項目：普段の活動、疾患関連症状、呼吸する能力、及び移動の程度にわたってスコア付けされ得る。いくつかの実施形態において、患者は、処置後に１つ又はそれ以上の項目についてＰＧＩＣの増加を有する。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に少なくとも約４．６３（例えば、少なくとも約４．９７）のＰＧＩＣ普段の活動スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバ

ルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約５．０５（例えば、少なくとも約５．３７）のＰＧＩＣ疾患関連症状スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約４．６６（例えば、少なくとも約４．９８）のＰＧＩＣ呼吸能力スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして個体は、処置を受けた後に、少なくとも約４．６６（例えば、少なくとも約４．８４）のＰＧＩＣ移動の程度スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体の健康関連生活の質（例えば、１つ又はそれ以上の項目におけるＰＧＩＣ）を増加させる方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上のいずれか１つのＰＧＩＣ普段の活動スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＰＧＩＣ普段の活動の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＰＧＩＣ普段の活動スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＰＧＩＣ普段の活動スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＰＧＩＣ普段の活動スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上のＰＧＩＣ普段の活動スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＰＧＩＣ普段の活動スコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約４．９７、又は４と６との間のＰＧＩＣ普段の活動の平均増加を有する。いくつかの実施

形態において、ＰＧＩＣ普段の活動の平均増加は、４．３～５．３の間、又は４と６との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は４．３～５．３の間、又は４と６との間である。他の実施形態において、ＰＧＩＣ普段の活動の平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、４．３～５．３、又は４と６との間の９５％信頼区間で約４．９７である。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約４．９７のＰＧＩＣ普段の活動の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＰＧＩＣ普段の活動の平均増加は、４．３～５．３の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は４．３～５．３の間である。他の実施形態において、ＰＧＩＣ普段の活動の平均増加は、４．３～５．３の９５％信頼区間で約４．９７である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４．６のＰＧＩＣ普段の活動の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４．８のＰＧＩＣ普段の活動の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、４．８と５．１との間のＰＧＩＣ普段の活動の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、４．６と５．１との間のＰＧＩＣ普段の活動の増加を有する。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上のいずれか１つのＰＧＩＣ疾患関連症状スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＰＧＩＣ疾患関連症状スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＰＧＩＣ疾患関連スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＰＧＩＣ疾患関連スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＰＧＩＣ疾患関連スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上のＰＧＩＣ疾患関連スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＰＧＩＣ疾患関連スコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１８８】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約５．３７、又は５と６との間、又は５と５．５との間のＰＧＩＣ疾患関連症状の平均増加を有する。いくつかの実施形態において、ＰＧＩＣ疾患関連症状の平均増加は、５．１～５．７の間、又は５と６との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％

信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は５．１～５．７の間、又は５と６との間である。他の実施形態において、ＰＧＩＣ疾患関連症状の平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、５．１～５．７、又は５と６との間の９５％信頼区間で約５．３７である。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約５．３７のＰＧＩＣ疾患関連症状の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＰＧＩＣ疾患関連症状の平均増加は５．１～５．７の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は５．１～５．７の間である。他の実施形態において、ＰＧＩＣ疾患関連症状の平均増加は、５．１～５．７の９５％信頼区間で約５．３７である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４．７のＰＧＩＣ疾患関連症状の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約５．１のＰＧＩＣ疾患関連症状の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、５．１と５．５との間のＰＧＩＣ疾患関連症状の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、４．７と６との間のＰＧＩＣ疾患関連症状の増加を有する。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上のいずれか１つのＰＧＩＣ呼吸能力スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＰＧＩＣ呼吸能力スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＰＧＩＣ呼吸能力スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＰＧＩＣ呼吸能力スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＰＧＩＣ呼吸能力スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上のＰＧＩＣ呼吸能力スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＰＧＩＣ呼吸能力スコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の範囲又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約４．９８、又は４と６との間のＰＧＩＣ呼吸能力の平均増加を有する。いくつかの実施形態において、ＰＧＩＣ呼吸能力の平均増加は、４．７～５．３の間、又は４．５と５．５との間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の

実施形態において、９５％信頼区間は４．７～５．３の間、又は４．５と５．５との間である。他の実施形態において、ＰＧＩＣ呼吸能力の平均増加は、個体が４９週間の処置を受けた後に、４．７～５．３又は４．５と５．５との間の９５％信頼区間で約４．９８である。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約４．９８のＰＧＩＣ呼吸能力の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＰＧＩＣ呼吸能力の平均増加は４．７～５．３の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は４．７～５．３の間である。他の実施形態において、ＰＧＩＣ呼吸能力の平均増加は、４．７～５．３の９５％信頼区間で約４．９８である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１９４】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４．８のＰＧＩＣ呼吸能力の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４．８のＰＧＩＣ呼吸能力の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、４．８と５．１との間のＰＧＩＣ呼吸能力の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、４．８と５．１との間のＰＧＩＣ呼吸能力の増加を有する。

【０１９５】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上のいずれか１つのＰＧＩＣ移動の程度スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＰＧＩＣ移動の程度スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つのＰＧＩＣ移動の程度スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下のＰＧＩＣ移動の程度スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＰＧＩＣ移動の程度スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の間処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約０．５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．５、５、５．５、又はそれ以上のＰＧＩＣ移動の程度スコアの増加を有する。いくつかの実施形態において、個体のＰＧＩＣ移動の程度スコアは、約１か月、２か月、３か月、１３週間、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、３７週間、４９週間、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）の処置の後に測定される。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、信頼区間内で約４．８４のＰＧＩＣ移動の程度の平均増加を有する。いくつかの実施形態において、ＰＧＩＣ移動の程度の平均増加は４．７～５．３の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は４．７～５．３の間である。他の実施形態において、個体が４９週間の処置を受けた後に、ＰＧＩ

Ｃ移動の程度の平均増加は、４．７～５．３の９５％信頼区間で約４．８４である。

【０１９７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を複数の個体に４９週間投与することは、信頼区間内で約４．８４のＰＧＩＣ移動の程度の平均増加をもたらす。いくつかの実施形態において、ＰＧＩＣ移動の程度の平均増加は４．７～５．３の間である。いくつかの実施形態において、信頼区間は９５％信頼区間である。特定の実施形態において、９５％信頼区間は４．７～５．３の間である。他の実施形態において、ＰＧＩＣ移動の程度の平均増加は、４．７～５．３の９５％信頼区間で約４．８である。いくつかの実施形態において、複数の個体は５１人の個体である。

【０１９８】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４．４のＰＧＩＣ移動の程度の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４．７のＰＧＩＣ移動の程度の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、４．７と５．０との間のＰＧＩＣ移動の程度の増加を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、４．４と５．０との間のＰＧＩＣ移動の程度の増加を有する。

【０１９９】

クレアチンキナーゼ（ＣＫ、クレアチンホスホキナーゼとしても知られる）は、筋肉損傷を示すポンペ病の血清酵素バイオマーカーである；ＣＫレベルは、古典的ＬＯＰＤを有する患者において上昇する。ＣＫ血液試験は、個体の血液中のＣＫ酵素の量を測定するために行われ得る。

【０２００】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約５０ＩＵ／Ｌ、６０ＩＵ／Ｌ、７０ＩＵ／Ｌ、８０、ＩＵ／Ｌ、９０ＩＵ／Ｌ，１００ＩＵ／Ｌ、１１０ＩＵ／Ｌ、１２０ＩＵ／Ｌ、１３０ＩＵ／Ｌ、１４０ＩＵ／Ｌ、１５０ＩＵ／Ｌ、１６０ＩＵ／Ｌ、１７０ＩＵ／Ｌ、１８０ＩＵ／Ｌ、１９０ＩＵ／Ｌ、２００ＩＵ／Ｌ、２５０ＩＵ／Ｌ、３００ＩＵ／Ｌ、４００ＩＵ／Ｌ、５００ＩＵ／Ｌ、６００ＩＵ／Ｌ、７００ＩＵ／Ｌ、８００ＩＵ／Ｌ又はそれ以上のＣＫレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、ＣＫレベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、約５０ＩＵ／Ｌ、６０ＩＵ／Ｌ、７０ＩＵ／Ｌ、８０、ＩＵ／Ｌ、９０ＩＵ／Ｌ，１００ＩＵ／Ｌ、１１０ＩＵ／Ｌ、１２０ＩＵ／Ｌ、１３０ＩＵ／Ｌ、１４０ＩＵ／Ｌ、１５０ＩＵ／Ｌ、１６０ＩＵ／Ｌ、１７０ＩＵ／Ｌ、１８０ＩＵ／Ｌ、１９０ＩＵ／Ｌ、２００ＩＵ／Ｌ、２５０ＩＵ／Ｌ、３００ＩＵ／Ｌ、４００ＩＵ／Ｌ、５００ＩＵ／Ｌ、６００ＩＵ／Ｌ、７００ＩＵ／Ｌ、８００ＩＵ／Ｌ又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、ＣＫレベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、ＣＫレベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下減少する。いくつかの実施形態において、ＣＫレベルは、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、ＣＫレベルは、約１か月、３か月、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０２０１】

いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約３８．０２％のＣＫレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダ

ーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約２３．８９％低いＣＫレベルの減少を有する。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約３８．９％、又は３５％と４５％との間のＣＫレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１３．１％のＣＫレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１３．１％と６３．０％との間、又は１５％と６５％との間のＣＫレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、３８．９％と６３．０％との間のＣＫレベルの減少を有する。

【０２０３】

ＬＯＰＤの別のバイオマーカーはグルコース四糖類であり、これはポンペ病を有する患者の尿及び血漿において上昇する。Ｈｅｘ４はグリコーゲンの分解産物であるので、グルコース四糖類をヘキソース四糖類（Ｈｅｘ４）レベルとして測定することが可能である。したがって、尿中Ｈｅｘ４は糖原貯蔵のバイオマーカーとして役立つ。

【０２０４】

いくつかの実施形態において、個体の尿中Ｈｅｘ４レベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約５ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、６ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、７ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、８ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、９ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１０ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１１ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１２ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１３ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１４ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１５ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、２０ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、２５ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、３０ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、３５ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、４０ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、又は５０ｍｍｏｌ／ｍｏｌのいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、個体の尿中Ｈｅｘ４レベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、約５ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、６ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、７ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、８ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、９ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１０ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１１ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１２ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１３ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１４ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、１５ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、２０ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、２５ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、３０ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、３５ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、４０ｍｍｏｌ／ｍｏｌ、又は５０ｍｍｏｌ／ｍｏｌ（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、尿中Ｈｅｘ４レベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上減少する。いくつかの実施形態において、尿中Ｈｅｘ４レベルは、。特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％以下だけ減少する。いくつかの実施形態において、Ｈｅｘ４レベルは、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、Ｈｅｘ４レベルは、約１か月、３か月、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、少なくとも約５３．９０％の尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、上記処置を受けた後に（例えば、処置の４９週目に）、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して少なくとも約４３．１４％低い尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約４３．１％、又は４０％と６０％との間の尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２９．９％の尿

中ＨＥＸ４レベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２９．９％と７７．９％との間、又は３０％と８０％との間の尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、４３．１％と７８％との間、又は約４０％と８０％との間の尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する。

【０２０７】

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ、アラニントランスアミナーゼとしても知られる）は、筋肉損傷を示すポンペ病の血清酵素バイオマーカーである；ＡＬＴレベルは古典的ＬＯＰＤを有する患者において上昇する。ＡＬＴ血液試験は、個体の血液中のＡＬＴの量を測定するために行われ得る。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約５ＩＵ／Ｌ、１０ＩＵ／Ｌ、１５ＩＵ／Ｌ、２０ＩＵ／Ｌ、２５ＩＵ／Ｌ，３０ＩＵ／Ｌ、３５ＩＵ／Ｌ、４０ＩＵ／Ｌ、４５ＩＵ／Ｌ、５０ＩＵ／Ｌ、５５ＩＵ／Ｌ、６０ＩＵ／Ｌ、６５ＩＵ／Ｌ、７０ＩＵ／Ｌ、７５ＩＵ／Ｌ、１００ＩＵ／Ｌ、１２５ＩＵ／Ｌ、１５０ＩＵ／Ｌ又はそれ以上のいずれか１つのＡＬＴレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、ＡＬＴレベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、約５ＩＵ／Ｌ、１０ＩＵ／Ｌ、１５ＩＵ／Ｌ、２０ＩＵ／Ｌ、２５ＩＵ／Ｌ，３０ＩＵ／Ｌ、３５ＩＵ／Ｌ、４０ＩＵ／Ｌ、４５ＩＵ／Ｌ、５０ＩＵ／Ｌ、５５ＩＵ／Ｌ、６０ＩＵ／Ｌ、６５ＩＵ／Ｌ、７０ＩＵ／Ｌ、７５ＩＵ／Ｌ、１００ＩＵ／Ｌ、１２５ＩＵ／Ｌ、１５０ＩＵ／Ｌ又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、ＡＬＴレベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、ＡＬＴレベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下だけ減少する。いくつかの実施形態において、ＡＬＴレベルは、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、ＡＬＴレベルは、約１か月、３か月、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約３７．４％、又は３０％と５０％との間のＡＬＴレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約１７．１％のＡＬＴレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、１７．１％と６７．０％との間、又は１５％と７０％との間のＡＬＴレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、３７．４％と６７．０％との間、又は３５％と７０％との間のＡＬＴレベルの減少を有する。

【０２１０】

アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼとしても知られる）は、筋肉損傷を示すポンペ病の血清酵素バイオマーカーである；ＡＳＴレベルは、古典的ＬＯＰＤを有する患者において上昇する。ＡＳＴ血液検査は、個体の血液におけるＡＳＴの量を測定するために行われ得る。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、個体は、特定の期間の処置の後に測定された場合、少なくとも約５ＩＵ／Ｌ、１０ＩＵ／Ｌ、１５ＩＵ／Ｌ、２０ＩＵ／Ｌ、２５ＩＵ／Ｌ，３０ＩＵ／Ｌ、３５ＩＵ／Ｌ、４０ＩＵ／Ｌ、４５ＩＵ／Ｌ、５０ＩＵ／Ｌ、５５ＩＵ／Ｌ、

６０ＩＵ／Ｌ、６５ＩＵ／Ｌ、７０ＩＵ／Ｌ、７５ＩＵ／Ｌ、１００ＩＵ／Ｌ、１２５ＩＵ／Ｌ、１５０ＩＵ／Ｌ又はそれ以上のいずれか１つのＡＳＴレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、ＡＳＴレベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、約５ＩＵ／Ｌ、１０ＩＵ／Ｌ、１５ＩＵ／Ｌ、２０ＩＵ／Ｌ、２５ＩＵ／Ｌ，３０ＩＵ／Ｌ、３５ＩＵ／Ｌ、４０ＩＵ／Ｌ、４５ＩＵ／Ｌ、５０ＩＵ／Ｌ、５５ＩＵ／Ｌ、６０ＩＵ／Ｌ、６５ＩＵ／Ｌ、７０ＩＵ／Ｌ、７５ＩＵ／Ｌ、１００ＩＵ／Ｌ、１２５ＩＵ／Ｌ、１５０ＩＵ／Ｌ又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、ＡＳＴレベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれ以上のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、ＡＳＴレベルは、特定の期間の処置の後に測定された場合、ベースラインと比較して約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％のいずれか１つ以下だけ減少する。いくつかの実施形態において、ＡＳＴレベルは、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ分減少する。いくつかの実施形態において、ＡＳＴレベルは、約１か月、３か月、６か月、２５週間、７か月、８か月、９か月、１２か月、２年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの処置の後に測定される。

【０２１２】

いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約３３．３％、又は２５％と４０％との間のＡＳＴレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、少なくとも約２５．９％のＡＳＴレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、２５．９％と６３．６％との間、又は２５％と６５％との間のＡＳＴレベルの減少を有する。いくつかの実施形態において、個体は、４９週間の処置を受けた後に、３３．３％と６６．３％との間、又は３０％と６５％との間のＡＳＴレベルの減少を有する。

【０２１３】

定性的及び定量的な骨格筋ＭＲＩは、ポンペ病を有する個体における疾患負荷を評価するために使用され得る。ＭＲＩは、臨床的に最も弱い筋肉に対応する構造変化を有する筋肉を同定し、そして臨床試験において一般的に使用される機能的筋肉スケールの結果と十分に相互に関連付けるために使用され得る。例えば、Ｆｉｇｕｅｒｏａ－Ｂｏｎａｐａｒｔｅ Ｓら、Ｍｕｓｃｌｅ ＭＲＩ ｆｉｎｄｉｎｇｓ ｉｎ ｃｈｉｌｄｈｏｏｄ／ａｄｕｌｔ ｏｎｓｅｔ Ｐｏｍｐｅ ｄｉｓｅａｓｅ ｃｏｒｒｅｌａｔｅ ｗｉｔｈ ｍｕｓｃｌｅ ｆｕｎｃｔｉｏｎ．ＰＬｏＳ ＯＮＥ．２０１６；１１（１０）：ｅ０１６３４９３を参照のこと。例となる定性的及び／又は定量的骨格筋ＭＲＩパラメーターとしては、限定されないが、グレード１（正常外見）からグレード４（重篤な関与）までのＭｅｒｃｕｒｉ等級付を用いたＴ１Ｗ、０～１００％のスケールでの３点ディクソン脂肪含有率、並びにＢ１補正を用いる及び用いないＴ２水が挙げられる。いくつかの実施形態において、骨格筋ＭＲＩは個体の四頭筋において行われる。いくつかの実施形態において、骨格筋ＭＲＩは個体の大腿屈筋において行われる。

【０２１４】

いくつかの実施形態において、個体は、処置の過程に、骨格筋磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）に従って安定なＭｅｒｃｕｒｉスコアを有する。Ｍｅｒｃｕｒｉスコアは、以下に従って割り当てられる：１は正常外見であり；２は軽度の関与であり；３は中程度の関与であり；４は重篤な関与である。Ｍｅｒｃｕｒｉスコアは、骨格筋組織（例えば、四頭筋）の生検におけるグリコーゲン組織面積とよく相関する。いくつかの実施形態において、Ｍｅｒｃｕｒｉスコアは、個体の下腿の骨格筋ＭＲＩに従って決定される。いくつかの実施形態において、Ｍｅｒｃｕｒｉスコアは、個体の大腿の骨格筋ＭＲＩに従って決定される。いくつかの実施形態において、Ｍｅｒｃｕｒｉスコアは、処置の過程で１０％、５％、２％、１％、０．５％、又はそれ以下よりも多く変化しない。いくつかの実施形態において

、処置の過程は、少なくとも約１年間、２年間、３年間、４年間、４．５年間、５年間又はそれ以上のいずれか１つである。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、個体は、処置の過程の間に骨格筋ＭＲＩ画像法に従って安定なＴ２水を有する。いくつかの実施形態において、Ｔ２水はＢ１補正を用いる。いくつかの実施形態において、Ｔ２水はＢ１補正を用いない。Ｂ１補正を用いるＴ２水について、異常値は約３９ｍｓより大きい値として定義され得る。いくつかの実施形態において、Ｔ２水は、個体の下腿の骨格筋ＭＲＩによるものである。いくつかの実施形態において、Ｔ２水は、個体の大腿の骨格筋ＭＲＩによるものである。いくつかの実施形態において、Ｔ２水は、処置の過程の間に１０％、５％、２％、１％、０．５％、又はそれ以下よりも多く変化しない。いくつかの実施形態において、処置の過程は、少なくとも約１年間、２年間、３年間、４年間、４．５年間、５年間又はそれ以上のいずれか１つである。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、個体は、処置の過程の間に、骨格筋ＭＲＩ画像法に従って安定な３点ディクソン脂肪含有率を有する。３点ディクソン定量的ＭＲＩ技術からの画像を分析して、１ピクセルあたりの脂肪の量を定量することができ、筋肉内脂肪浸潤のわずかな変化をＴ１強調（Ｔ１Ｗ）像よりも正確に検出することができる。いくつかの実施形態において、３点ディクソン脂肪含有率は０～１００％のスケールである。いくつかの実施形態において、３点ディクソン脂肪含有率は、個体の下腿の骨格筋ＭＲＩに従って決定される。いくつかの実施形態において、３点ディクソン脂肪含有率は、個体の大腿の骨格筋ＭＲＩに従って決定される。いくつかの実施形態において、３点ディクソン脂肪含有率は、処置の過程の間に１０％、５％、２％、１％、０．５％、又はそれ以下より多く変化しない。いくつかの実施形態において、処置の過程は、少なくとも約１年間、２年間、３年間、４年間、４．５年間、５年間又はそれ以上のいずれか１つである。

【０２１７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、ＬＯＰＤを有するヒト個体に投与することを含む、該個体において筋肉を維持する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、個体は、処置の過程で、骨格筋磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）に従って安定なＭｅｒｃｕｒｉスコア、３点ディクソン脂肪含有率及び／又はＢ１補正を用いるかもしくは用いないＴ２水を有する。本明細書に記載される方法はまた、有害作用の低いインシデントと関連する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体においてＬＯＰＤを処置する方法が提供され、ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そしてここで個体は、オリゴ糖－タンパク質複合体に対する経時的に減少するレベルの抗薬物抗体（ＡＤＡ）を有する。ＡＤＡは、オリゴ糖－タンパク質複合体のような薬物に対して形成し得る。ＡＤＡは薬物の効果を中和する可能性があり、従って酵素補充療法（ＥＲＴ）では課題を提示し得る。

【０２１８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、医薬組成物を製造することをさらに含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥製剤から再構成される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、オリゴ糖－タンパク質複合体を含む凍結乾燥製剤から再構成される。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、ＬＯＰＤの処置を必要とするヒト個体においてＬＯＰＤを処置するための薬剤の製造における、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）の使用が提供される。いくつかの実施形態において、ＬＯＰＤの処置を必要とするヒト個体において

ＬＯＰＤを処置するための、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）を含む医薬組成物が提供される。

【０２２０】

本明細書に記載される医薬組成物は、個体に静脈内投与されても、別の適切な投与経路を用いて投与されてもよい。医薬組成物の適切な投薬量は、約５ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇであり、これには約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇ／ｋｇ、（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つが含まれる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０２２１】

本明細書に記載される医薬組成物は、適切な頻度で投与され得、これらとしては、例えば、隔週、週に１回、２週ごとに１回、３週ごとに１回、又は月に１回が挙げられる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は個体に２週ごとに１回投与される。

【０２２２】

本出願の医薬組成物の個体への投与は、単回投与で、又は反復投与で行われ得る。例えば、本明細書に記載される医薬組成物は、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０時間にわたって２週ごとに体重１ｋｇあたり約２０ｍｇの用量で静脈内注入により投与され得る。いくつかの実施形態において、投与速度は、例えば、１ｍｇ／ｋｇ／時で開始され、ついで例えば、３０分ごとに２ｍｇ／ｋｇ／時増加され、注入速度に対する患者の寛容性を確立した後に、最大例えば、７ｍｇ／ｋｇ／時まで増加され得る。

【０２２３】

本明細書に記載される医薬組成物は、例えば、少なくとも約１３週間、３か月、２５週間、６か月、７か月、８か月、３７週間、９か月、１０か月、１１か月、４９週間、１２か月、２年間、３年間、４年間、５年間、６年間、７年間、８年間、９年間、１０年間、１２年間、１５年間、２０年間、２５年間、３０年間、又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つを含む長期間にわたって個体に投与され得る。

【０２２４】

Ａ．　患者集団

ポンペ病（酸性マルターゼ欠損症又は糖原貯蔵障害（ＧＳＤ）ＩＩ型としても知られる）は、グリコーゲンを分解する酵素であるリソソーム酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）の欠損により引き起こされる希少な常染色体劣性の遺伝性障害（ＯＭＩＭ　２３２３００を参照のこと）である。ポンペ病は、乳児発症型及び遅発型の形態に分類されてきた。古典的乳児発症型ポンペ病（ＩＯＰＤ）は、特徴的に、未処置では１歳までに死に至る。遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）はより変化する経過を有する。

【０２２５】

活性成分組み換えヒト酸性α－グルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）を含有するアルグルコシダーゼアルファを、ポンペ病の確定診断を受けた患者のための長期酵素補充療法（ＥＲＴ）としてポンペ病を処置するために使用することが可能である。侵襲的人工呼吸器不使用生存及び乳児での全体生存を延長させるためのその有効性、並びにこの疾患を有する小児及び成人において移動の程度を改善し、そして呼吸機能を安定化するその能力に基づいて、アルグルコシダーゼアルファ処置はポンペ病処置について世界的に承認されている（商品名ＭＹＯＺＹＭＥ（登録商標）及びＬＵＭＩＺＹＭＥ（登録商標））。ｒｈＧＡＡの有用性にもかかわらず、ポンペ病には満たされていないニーズが残っている。いずれの理論又は仮説にも拘束されることを望まないが、これは、少なくとも一部分において、アルグルコシダーゼアルファ上のビス－マンノース－６－リン酸（ビス－Ｍ６Ｐ）の比較的低いレベルに起因すると考えられる。アルグルコシダーゼアルファ上のビス－Ｍ６Ｐのレベルを増加させることは、骨格筋への取り込みを推進し、それによりＬＯＰＤのアウトカムを改善する仕組みを提供し得る。

【０２２６】

本明細書に記載される方法は、ＬＯＰＤを有するヒト個体を処置するために適している

。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約１８歳の年齢でＬＯＰＤと診断されるか又はポンペ病の最初の症状を示す。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０歳又はそれ以上のいずれか１つの年齢でＬＯＰＤと診断されるか又はポンペ病の最初の症状を示す。いくつかの実施形態において、個体は、約２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０歳（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの年齢で、ＬＯＰＤと診断されるか又はポンペ病の最初の症状を示す。いくつかの実施形態において、個体は、約１８歳～約４５歳の年齢でＬＯＰＤと診断されるか又はポンペ病の最初の症状を示す。いくつかの実施形態において、個体は、約１８歳以下の年齢でＬＯＰＤと診断されるか又はポンペ病の最初の症状を示す。いくつかの実施形態において、個体は、約１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１歳（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの年齢でＬＯＰＤと診断されるか又はポンペ病の最初の症状を示す。

【０２２７】

いくつかの実施形態において、個体は、血液（例えば、乾燥血液スポット、精製リンパ球）、筋肉生検、及び皮膚生検のようないずれかの組織源からの確定されたＧＡＡ酵素欠損を有する。いくつかの実施形態において、個体は、正常ＧＡＡ酵素活性の約８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１０％、又はそれ以下のいずれか１つ以下のＧＡＡ酵素活性を有する。いくつかの実施形態において、個体は、正常ＧＡＡ酵素活性の約１～４０％を有する。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも２つの確定されたＧＡＡ遺伝子バリアントを有する。ＧＡＡ遺伝子における２００より多くの変異が、これまでに記載されている。例えば、ＲａｂｅｎＮ、Ｎｉｃｈｏｌｓ ＲＣ、Ｂｏｅｒｋｏｅｌ Ｃら、Ｇｅｎｅｔｉｃ ｄｅｆｅｃｔｓ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｇｌｙｃｏｇｅｎｏｓｉｓ ｔｙｐｅ ＩＩ （ａｃｉｄ ｍａｌｔａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ） Ｍｕｓｃｌｅ Ｎｅｒｖｅ． １９９５；３（補遺）：Ｓ７０-Ｓ７４を参照のこと。ＧＡＡ遺伝子バリアントは、例えば、ＤＮＡ配列決定、及びＲＴ－ＰＣＲを含む当該分野において公知の方法を使用して検出することができる。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、個体は、ポンペ病特異的心肥大を有していない。いくつかの実施形態において、個体は、診断時に心筋症を有していない。いくつかの実施形態において、個体は、診断時に不整脈を有していない。いくつかの実施形態において、個体は、診断時に心拡大（ｃａｒｄｉｏｍｅｇａｌｙ）を有していない。いくつかの実施形態において、個体は、診断時に重度の筋緊張低下を有していない。いくつかの実施形態において、個体は、診断時に重度のミオパチーを有していない。

【０２２９】

いくつかの実施形態において、個体は少なくとも３歳である。いくつかの実施形態において、個体は１８歳又はそれ以下である。いくつかの実施形態において、個体は１７歳又はそれ以下、１６歳又はそれ以下、１５歳又はそれ以下、１４歳又はそれ以下、１３歳又はそれ以下、１２歳又はそれ以下、１１歳又はそれ以下、１０歳又はそれ以下、９歳又はそれ以下、８歳又はそれ以下、７歳又はそれ以下、６歳又はそれ以下、５歳又はそれ以下、４歳又はそれ以下、３歳又はそれ以下である。いくつかの実施形態において、個体は約３歳～約１８歳である。いくつかの実施形態において、個体は１８歳より上である。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０歳又はそれ以上のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、個体は、約２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０歳（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、個体は少なくとも約４５歳である。いくつかの実施形態において、個体は、約１８～３５、３５～４５、４５～５５、５５～６５、６５～８０、１８～３０、３０～４０、４０～５０、５０～６０、６０～７０、７

０～８０、１８～４５、２０～３５、３５～５５、４５～８０、１８～５０、５０～８０、又は１８～８０歳のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、個体は約１８～約４５歳である。いくつかの実施形態において、個体は、３歳と５歳との間、５歳と１０歳との間、３歳と１０歳との間、３歳と１２歳との間、１２歳と１８歳との間、又は３歳と１８歳との間である。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも６か月の組み換えＧＡＡを用いた処置を受けたことがある。いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも約８か月、１０か月、１年間、２年間、３年間、４年間、５年間、１０年間又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの組み換えＧＡＡを用いた処置を受けたことがある。他の実施形態において、個体は組み換えＧＡＡを用いた処置を受けたことがない。例となる組み換えＧＡＡとしては、限定されないが、アルグルコシダーゼアルファ、レベグルコシダーゼアルファ（ｒｅｖｅｇｌｕｃｏｓｉｄａｓｅ　ａｌｆａ）（ＢｉｏＭａｒｉｎ）、及びＡＴＢ２００（Ａｍｉｃｕｓ）が挙げられる。

【０２３１】

いくつかの実施形態において、個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置の後に臨床的減退を示し、ここで臨床的減退は、呼吸機能、運動技能及び心臓パラメーターからなる群から選択される１つ又はそれ以上のパラメーターを評価することにより決定される。いくつかの実施形態において、個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置に対して最適以下の臨床応答を有する。最適以下の臨床応答は、呼吸機能、運動技能又は心臓パラメーターを評価することにより決定され得る。呼吸機能、運動技能、及び／又は心臓パラメーターは、努力肺活量（ＦＶ）、簡易運動機能検査、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）、最大吸気圧（ＭＩＰ）、最大呼気圧（ＭＥＰ）、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコア、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）機能的能力スコア、粗大運動機能測定－８８（ＧＭＦＭ－８８）及び／又は呼吸補助の使用により評価され得る。

【０２３２】

いくつかの実施形態において、個体はＬＯＰＤの遅い進行を有する。

【０２３３】

いくつかの実施形態において、処置の前に、個体は約３０％～約８５％の立位でのＦＶＣ％を有する。いくつかの実施形態において、処置の前に、個体は、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの立位でのＦＶＣ％を有する。いくつかの実施形態において、処置の前に、個体は、少なくとも約３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、又はそれ以上のいずれか１つの立位でのＦＶＣ％を有する。いくつかの実施形態において、処置の前に、個体は、３０％と４０％との間、４０％と５０％との間、５０％と８５％との間、又は３０％と５０％との間の立位でのＦＶＣ％を有する。

【０２３４】

いくつかの実施形態において、処置の前に、個体は、止まることなく、かつ歩行補助を用いることなく少なくとも約４０メートル歩行することができる。いくつかの実施形態において、処置の前に、個体は、止まることも歩行補助を用いることもなく、約４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２５０メートル又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つ歩行することができる。いくつかの実施形態において、処置の前に、個体は、止まることも歩行補助を用いることもなく４０ｍと５０ｍとの間歩行することができる。

【０２３５】

Ｂ．　オリゴ糖－タンパク質複合体

本明細書に記載される方法は、オリゴ糖、ＧＡＡ（酸性α－グルコシダーゼとしても知られる）、及び例えば、オキシム基を介してオリゴ糖とＧＡＡとを連結する化学的リンカ

ーを含むオリゴ糖－タンパク質複合体（本明細書では「オリゴ糖ＧＡＡ複合体」とも呼ばれる）を使用する。いくつかの実施形態において、オリゴ糖は六糖である。いくつかの実施形態において、オリゴ糖は２つのマンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）を有する。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、約２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０又はそれ以上（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのＭ６Ｐを有する。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。

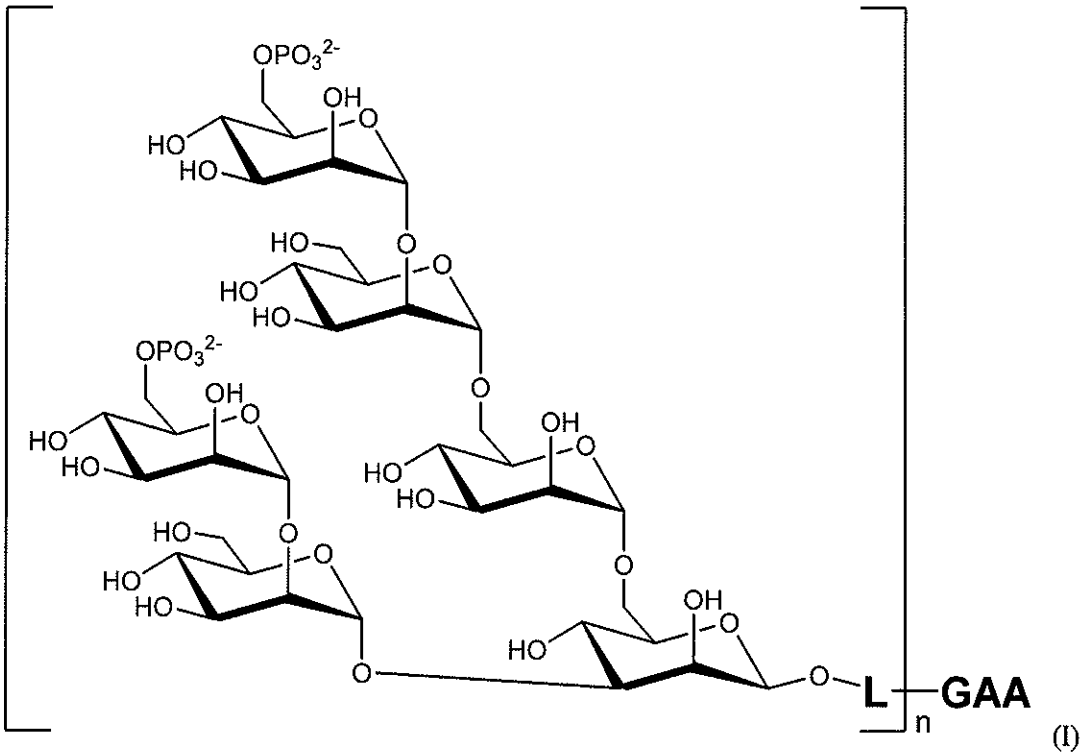
【０２３６】

いくつかの実施形態において、（１）ＧＡＡタンパク質、（２）オリゴ糖、及び（３）ＧＡＡタンパク質とオリゴ糖とを連結するオキシム基を含むオリゴ糖－タンパク質複合体が本明細書に記載される。

【０２３７】

いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、式（Ｉ）：

【化１１】



(I)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡとを接続する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］

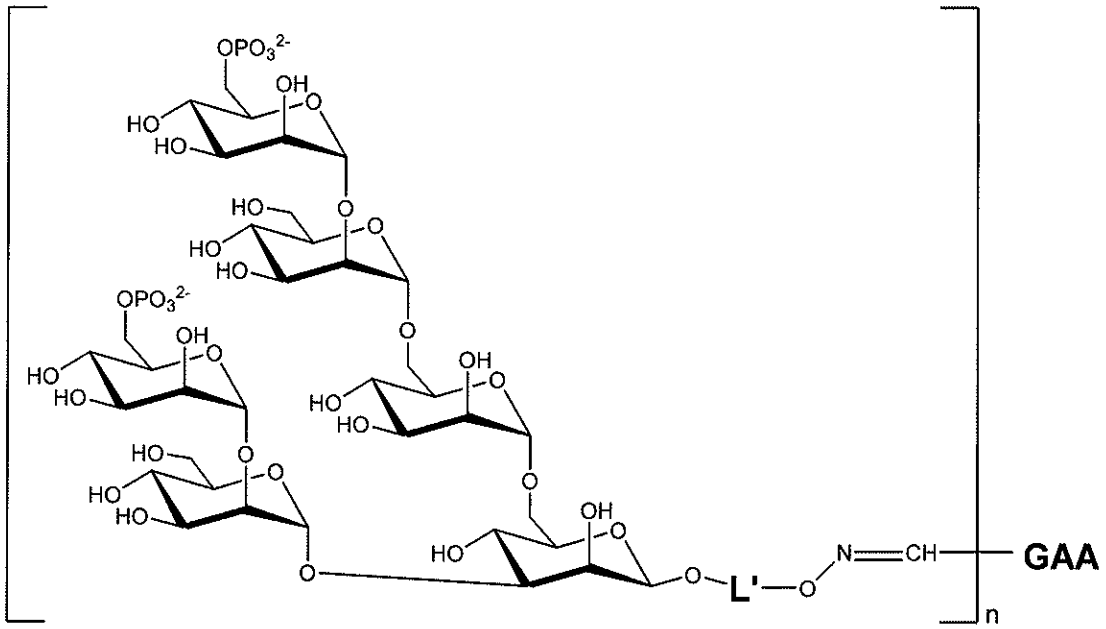
の構造を有する。いくつかの実施形態において、ｎは１である。いくつかの実施形態において、ｎは２である。いくつかの実施形態において、ｎは３である。いくつかの実施形態において、ｎは４である。いくつかの実施形態において、ｎは５である。いくつかの実施形態において、ｎは６である。いくつかの実施形態において、ｎは７である。いくつかの実施形態において、ｎは８である。いくつかの実施形態において、ｎは９である。いくつかの実施形態において、ｎは１０である。いくつかの実施形態において、ｎは少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、又は９である。いくつかの実施形態において、ｎは２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０以下である。いくつかの実施形態において、ｎは以下の範囲から選択される：１～２、２～３、３～４、４～５、５～６、６～７、７～８、８～９、９～１０、１～３、３～５、５～７、７～９、１～４、４～７、７～１０、１～５、５～１０、２～１０、３～９、４～８、２～９、３～８、４～７、５～８、５～９、５～１０、４～７、３～７、２～７、及び１～７。いくつかの実施形態において、ｎ

は５～９である。

【０２３８】

いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、式（ＩＩ）：

【化１２】



(II)

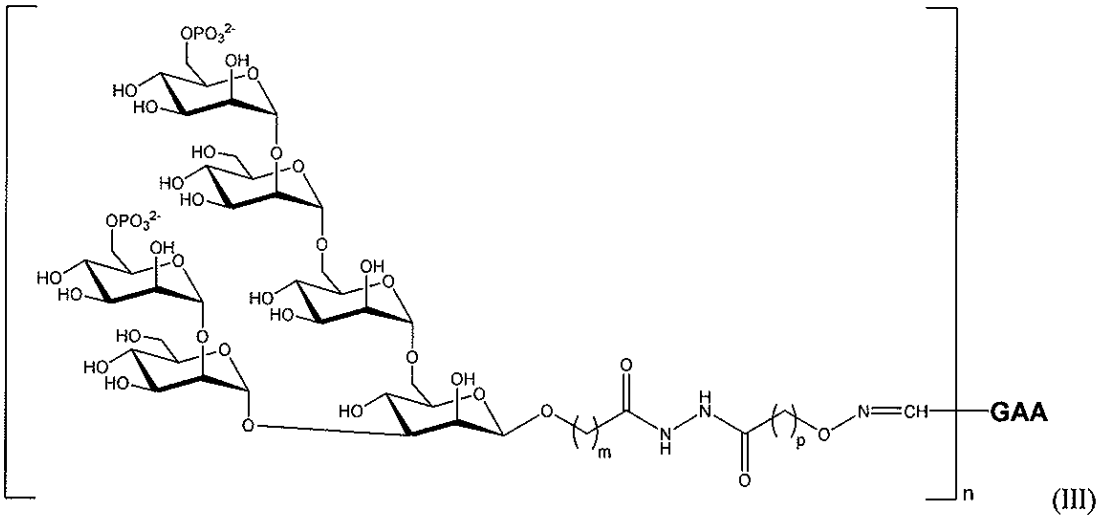
［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌ’は化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］

の構造を有する。いくつかの実施形態において、ｎは１である。いくつかの実施形態において、ｎは２である。いくつかの実施形態において、ｎは３である。いくつかの実施形態において、ｎは４である。いくつかの実施形態において、ｎは５である。いくつかの実施形態において、ｎは６である。いくつかの実施形態において、ｎは７である。いくつかの実施形態において、ｎは８である。いくつかの実施形態において、ｎは９である。いくつかの実施形態において、ｎは１０である。いくつかの実施形態において、ｎは少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、又は９である。いくつかの実施形態において、ｎは２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０以下である。いくつかの実施形態において、ｎは、以下の範囲から選択される：１～２、２～３、３～４、４～５、５～６、６～７、７～８、８～９、９～１０、１～３、３～５、５～７、７～９、１～４、４～７、７～１０、１～５、５～１０、２～１０、３～９、４～８、２～９、３～８、４～７、５～８、５～９、５～１０、４～７、３～７、２～７、及び１～７。いくつかの実施形態において、ｎは５～９である。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、式（ＩＩＩ）：

【化１３】



(III)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、ｎは１～１０であり、そしてｍ及びｐは１～１０の範囲に及ぶ整数から独立して選択される］

の構造を有する。いくつかの実施形態において、ｎは１である。いくつかの実施形態において、ｎは２である。いくつかの実施形態において、ｎは３である。いくつかの実施形態において、ｎは４である。いくつかの実施形態において、ｎは５である。いくつかの実施形態において、ｎは６である。いくつかの実施形態において、ｎは７である。いくつかの実施形態において、ｎは８である。いくつかの実施形態において、ｎは９である。いくつかの実施形態において、ｎは１０である。いくつかの実施形態において、ｎは少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、又は９である。いくつかの実施形態において、ｎは２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０以下である。いくつかの実施形態において、ｎは以下の範囲から選択される：１～２、２～３、３～４、４～５、５～６、６～７、７～８、８～９、９～１０、１～３、３～５、５～７、７～９、１～４、４～７、７～１０、１～５、５～１０、２～１０、３～９、４～８、２～９、３～８、４～７、５～８、５～９、５～１０、４～７、３～７、２～７、及び１～７。いくつかの実施形態において、ｎは５～９である。いくつかの実施形態において、ｍは１、２、３、４、５、６、７、８、又は９、又は１０である。いくつかの実施形態において、ｐは１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。いくつかの実施形態において、ｍ及びｐは以下の範囲から選択される整数から独立して選択される：１～４、４～８、８～１０、２～４、２～６、２～８、２～１０、１～３、３～６、６～９、及び４～１０。いくつかの実施形態において、ｍ及びｐは、１～５の範囲に及ぶ整数から独立して選択される。いくつかの実施形態において、ｍは１、２、３、４、又は５であり、そしてｐは、１、２、３、４、又は５である。いくつかの実施形態において、ｍは１、２、又は３であり、そしてｐは１、２、又は３である。いくつかの実施形態において、ｍは５であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは４であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは３であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは２であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは１であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは　５以下であり、そしてｐは３以下である。いくつかの実施形態において、ｍは４以下であり、そしてｐは２以下である。いくつかの実施形態において、ｍは３以下であり、そしてｐは１以下である。いくつかの実施形態において、ｍは少なくとも１であり、そしてｐは少なくとも１である。いくつかの実施形態において、ｍは少なくとも２であり、そしてｐは少なくとも１である。いくつかの実施形態において、ｍは少なくとも３であり、そしてｐは少なくとも１である。

【０２４０】

いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、又は（ＩＩＩ）の複合体］あたりのリン酸基の数は約２～２０である。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体あたりのリン酸基の数は、２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、又は２０である。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体あたりのリン酸基の数は、少なくとも２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、又は２０である。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体あたりのリン酸基の数は、２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、又は２０以下である。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体あたりのリン酸基の数は、以下の範囲から選択される偶数の整数である：２～４、４～６、６～８、８～１０、１０～１２、１２～１４、１４～１６、１６～１８、１８～２０、２～６、６～１０、１０～１４、１４～１８、２～８、８～１４、１４～２０、２～１０、１０～２０、４～２０、６～１８、８～１６、４～１８、６～１６、８～１４、１０～１６、１０～１８、１０～２０、８～１４、６～１４、４～１４、及び２～１４。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである。アバルグルコシダーゼアルファはｎｅｏＧＡＡ又はＧＺ４０２６６６としても知られる。アバルグルコシダーゼアルファはヒトＧＡＡのオリゴ糖－改変形態であり、ＧＡＡに結合された２つの末端マンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）部分を含有する多数のヘキサマンノース構造を含む。Ｚｈｏｕ　Ｑ．ら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．　２０１１；２２：７４１－７５１を参照のこと。アバルグルコシダーゼアルファのインビトロ研究は、アルグルコシダーゼアルファと比較して筋芽細胞取り込みの１５倍の増加を示した。Ｚｈｏｕ　Ｑ．ら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．　２０１３；２４：２０２５－２０３５を参照のこと。アバルグルコシダーゼアルファは、ポンペ病マウスモデルにおいて５分の１の用量で投与された場合にアルグルコシダーゼアルファと同様の量だけグリコーゲンを減少させた。Ｚｈｕ　Ｙ．ら、Ｍｏｌ．　Ｔｈｅｒ．　２００９；１７（６）：９５４－６３。

【０２４２】

本明細書に記載されるオリゴ糖－タンパク質複合体を製造する方法は、当該分野で公知である。例えば、ＵＳ７７２３２９６、ＷＯ２００８／０８９４０３及びＷＯ２０１０／０７５０１０（これらはそれら全体として参照により本明細書に加入される）を参照のこと。

【０２４３】

オリゴ糖は、天然供給源から単離され得るか、又は化学合成もしくは酵素合成により製造され得る。天然供給源から単離されたオリゴ糖は均一であり得るか、又は関連するオリゴ糖の不均一混合物であり得る。いくつかの実施形態において、オリゴ糖は、天然供給源から単離されたオリゴ糖の化学修飾又は酵素的改変により製造され得る（「半合成」）。いくつかの実施形態において、オリゴ糖は、天然に存在するオリゴ糖の化学構造を有する合成オリゴ糖であり得る。

【０２４４】

ＧＡＡの配列は周知である（例えば、Ｍａｒｔｉｎｉｕｋら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　８３：９６４１－９６４４（１９８６）；Ｈｏｅｆｓｌｏｏｔら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．　Ｊ．　２７２：４９３－４９７　（１９９０）；Ｍｏｒｅｌａｎｄら、Ｊ．　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．　２８０：６７８０－６７９１　（２００５）を参照のこと。ＧｅｎＢａｎｋ受け入れ番号ＮＭ＿０００１５２も参照のこと。ＧＡＡは野生型ＧＡＡでもその配列変異体でもよい。

【０２４５】

ＧＡＡは、天然供給源から得られても組み換えにより得られてもよい。いくつかの実施形態において、ＧＡＡは糖タンパク質である。いくつかの実施形態において、ＧＡＡはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞において産生されたヒトＧＡＡである。いくつかの実施形態において、ヒトＧＡＡはグリコフォームアルファを有する。いくつかの実施

形態において、ＧＡＡは少なくとも１つのカルボニル基を有する。例えば、少なくとも１つのカルボニル基を有するＧＡＡは、当業者に公知のいずれかの手段によるＧＡＡの酸化により得られ得る。いくつかの実施形態において、例えば、少なくとも１つのカルボニル基を有するＧＡＡは、過ヨウ素酸塩（例えば、過ヨウ素酸ナトリウム）又はガラクトースオキシダーゼを用いたＧＡＡの酸化により得られ得る。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのカルボニル基を有するＧＡＡは、還元末端においてカルボニル反応性基（例えば、ヒドラジン、ヒドラジド、アミノオキシ、チオセミカルバジド、セミカルバジド、又はアミン基）を用いて官能基化されたオリゴ糖と化学的に結合されて、オリゴ糖－ＧＡＡ複合体を生じ得る。いくつかの実施形態において、ＧＡＡは約１、２、３、４、５、７．５、１０、又は２２．５ｍＭ過ヨウ素酸を用いて酸化される。いくつかの実施形態において、ＧＡＡは、ＧＡＡのグリカン上のシアル酸残基を酸化し、かつフコース及びマンノースの酸化を最小にするために十分な条件下で酸化される。いくつかの実施形態において、使用される過ヨウ素酸塩濃度は、約２、３、４、又は５ｍＭ未満である。いくつかの実施形態において、過ヨウ素酸塩は過ヨウ素酸ナトリウムである。

【０２４６】

オリゴ糖をＧＡＡタンパク質に結合させる他の方法を使用してもよい。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、第一の反応性基を含むオリゴ糖を、第二の反応性基を有するＧＡＡタンパク質と反応させることにより製造される。いくつかの実施形態において、オリゴ糖－タンパク質複合体は、アミノオキシ基を含むオリゴ糖を、少なくとも１つのカルボニル基を有するＧＡＡと反応させることにより製造される。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、オリゴ糖は、システイン又はリジンのようなＧＡＡタンパク質のアミノ酸と結合され得る。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、オリゴ糖はＧＡＡ上のグリカンに結合され得る。いくつかの実施形態において、オリゴ糖はグリカン上のシアル酸残基に結合され得る。他の実施形態において、オリゴ糖は、グリカン上のマンノース、フコース、ガラクトース、及び／又はシアル酸残基に結合され得る。ガラクトースを介した結合のために、糖タンパク質は、シアル酸残基を除去するために最初にシアリダーゼで処理され、ついでオリゴ糖との反応の前にガラクトースオキシダーゼで処理され得る。

【０２４９】

例えば、オリゴ糖－タンパク質複合体は、存在し得、かつ／又はオリゴ糖上の適切な第二の官能基を有するタンパク質に導入され得る任意の官能基（例えば、アミン、チオール、カルボン酸、ヒドロキシルを含む）の反応により製造され得る。官能基の導入のための方法は、当該分野で周知である。例えば、少なくとも１つのカルボニル基を有する糖タンパク質は、例えば、過ヨウ素酸塩（例えば、過ヨウ素酸ナトリウム）又はガラクトースオキシダーゼを用いてその糖タンパク質を酸化することにより得られ得る。別の例において、カルボニル基は、例えば、Ｗａｎｇら、Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１００：５６－６１　（２００３）に記載されるような拡大された遺伝子コードを有する発現系の使用により導入され得る。例えば、糖タンパク質への反応性基の導入を記載する米国特許出願公開第２００６／０２２８３４８号も参照のこと。

【０２５０】

特定の実施形態において、上記方法は、オリゴ糖－タンパク質複合体に還元剤を加えることを更に含む。還元剤は、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（ＳＴＡＢ）のような、当業者に公知のいずれの還元剤でもよい。

【０２５１】

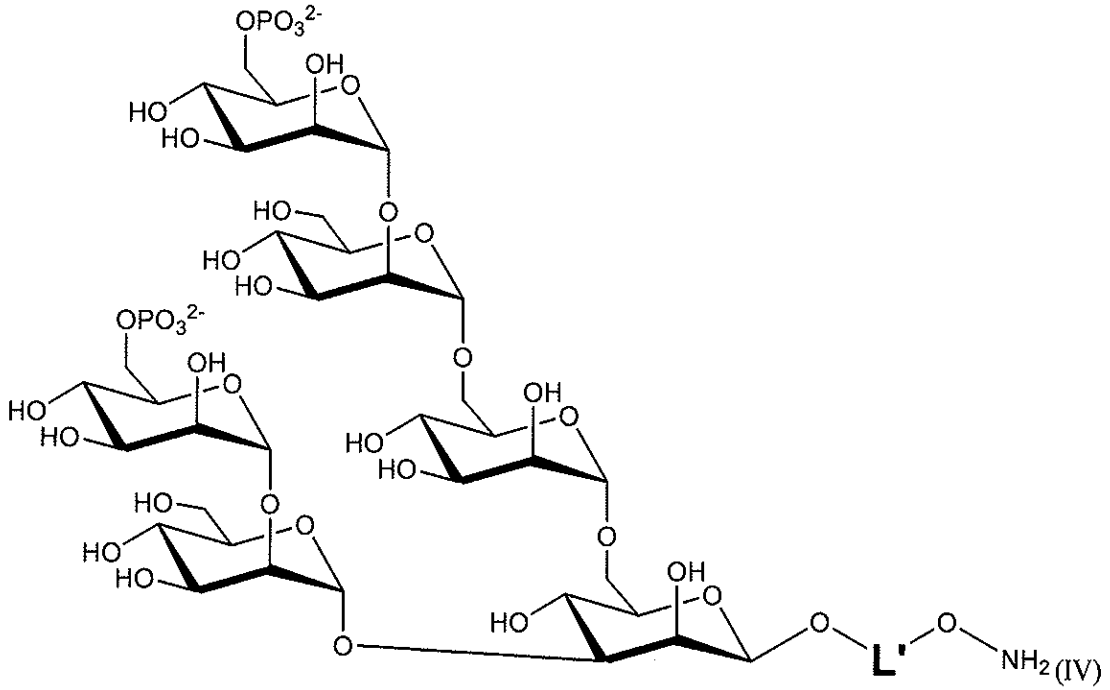
特定の実施形態において、結合の間に形成するタンパク質凝集体は、様々なクロマトグラフィー法を使用して除去することができる。一実施形態において、疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ）が使用され得る。ＨＩＣカラムの例としては、Ｂｕｔｙｌ　６

５０Ｃ及び６５０Ｍ、Ｈｅｘｙｌ ６５０Ｃ、Ｐｈｅｎｙｌ ６ＦＦ、Ｃａｐｔｏ Ｏｃｔｙｌ並びにＣａｐｔｏ Ｐｈｅｎｙｌが挙げられる。他の実施形態において、凝集体は、銅、ニッケル、コバルト、又は水銀のような金属キレート化クロマトグラフィーにより除去され得る。一実施形態において、銅カラムは結合溶出（ｂｉｎｄ－ａｎｄ－ｅｌｕｔｅ）モード又はフロースルーモードで使用され得る。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、第一の反応性基を含むオリゴ糖は、アミノオキシ基を含むオリゴ糖であり、そして式（ＩＶ）：

【化１４】



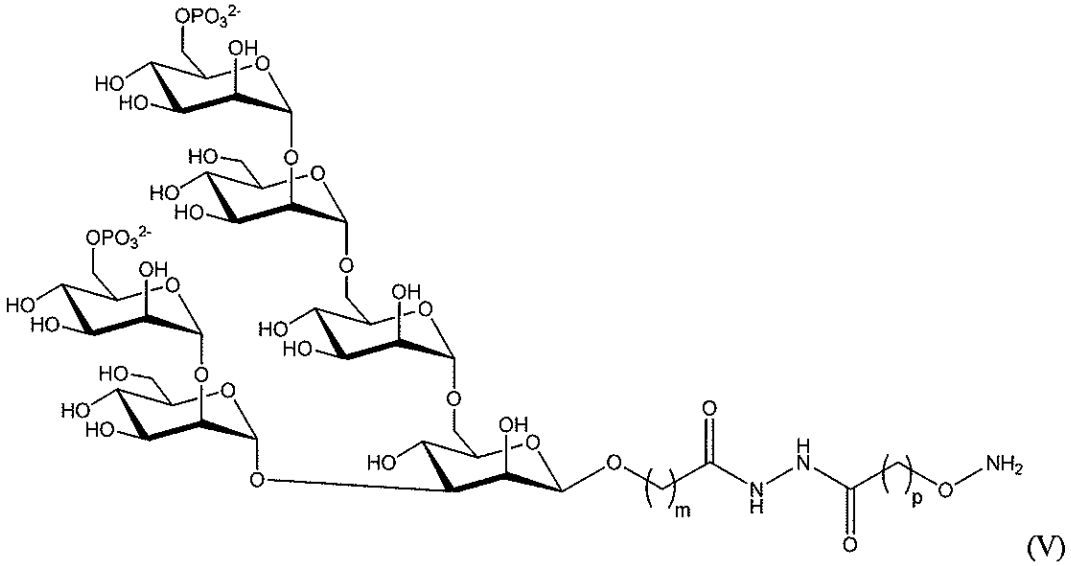
［式中、Ｌ’は化学的リンカーである］

の構造を有する。

【０２５３】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩＩ）のオリゴ糖は、式（Ｖ）：

【化１５】



(V)

［式中、ｍ及びｐは１～１０の範囲に及ぶ整数から独立して選択される］のオリゴ糖である。いくつかの実施形態において、ｍは１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。いくつかの実施形態において、ｐは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。いくつかの実施形態において、ｐは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。いくつかの実施形態において、ｍ及びｐは、以下の範囲から選択される整数から独立して選択される：１～４、４～８、８～１０、２～４、２～６、２～８、２～１０、１～３、３～６、６～９、及び４～１０。いくつかの実施形態において、ｍ及びｐは、１～５の範囲に及ぶ整数から独立して選択される。いくつかの実施形態において、ｍは１、２、３、４、又は５であり、そしてｐは１、２、３、４、又は５である。いくつかの実施形態において、ｍは１、２、又は３であり、そしてｐは１、２、又は３である。いくつかの実施形態において、ｍは５であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは４であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは３であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは２であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは１であり、そしてｐは１である。いくつかの実施形態において、ｍは５以下であり、そしてｐは３以下である。いくつかの実施形態において、ｍは４以下であり、そしてｐは２以下である。いくつかの実施形態において、ｍは３以下であり、そしてｐは１以下である。いくつかの実施形態において、ｍは少なくとも１であり、そしてｐは少なくとも１である。いくつかの実施形態において、ｍは少なくとも２であり、そしてｐは少なくとも１である。いくつかの実施形態において、ｍは少なくとも３であり、そしてｐは少なくとも１である。

【０２５４】

本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つを含む製剤及び医薬組成物がさらに提供される。いくつかの実施形態において、製剤は凍結乾燥製剤である。いくつかの実施形態において、製剤は凍結乾燥可能な（ｌｙｏｐｈｉｌｉｚａｂｌｅ）製剤である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、凍結乾燥製剤から再構成される。ＬＯＰＤを処置するための、本明細書に記載される製剤及び医薬組成物の方法及び使用も提供される。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、製剤は：（ａ）本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つ；及び（ｂ）マンニトールを含む。いくつかの実施形態において、製剤は、ヒスチジンのような緩衝化剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、製剤は、グリシン又はアルギ

ニンのような１つ又はそれ以上の安定化剤を更に含む。いくつかの実施形態において、製剤は、ポリソルベート、例えば、ポリソルベート８０のような界面活性剤を更に含む。いくつかの実施形態において、製剤は凍結乾燥製剤である。いくつかの実施形態において、製剤は凍結乾燥可能な製剤である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は凍結乾燥製剤から再構成される。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は：（ａ）本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つ；（ｂ）マンニトール；（ｃ）アルギニン；及び（ｄ）ヒスチジンのような緩衝化剤を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ポリソルベート、例えばポリソルベート８０のような界面活性剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は凍結乾燥製剤から再構成される。

【０２５７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は：（ａ）本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つ；（ｂ）マンニトール；（ｃ）グリシン；及び（ｄ）ヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は：（ａ）本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つ；（ｂ）マンニトール；（ｃ）グリシン；（ｄ）ヒスチジン；及び（ｅ）ポリソルベート（例えば、ポリソルベート８０）を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は凍結乾燥製剤から再構成される。

【０２５８】

別の指示がなければ、本明細書において記載されるパーセンテージ濃度は質量パーセンテージである。凍結緩衝製剤中のオリゴ糖－ＧＡＡ複合体又は様々な賦形剤の濃度に言及する場合、それらの濃度は、凍結乾燥の前（すなわち、凍結乾燥可能な製剤中）、又は凍結乾燥製剤の再構成の後に、組成物において決定される。凍結乾燥製剤のｐＨはまた、凍結乾燥の前（すなわち、凍結乾燥可能な製剤中）、又は凍結乾燥製剤の再構成の後の組成物のｐＨを指す。

【０２５９】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１％～約５％のマンニトールを含み、これには例えば、約１％、１．５％、２％、２．５％、３％、３．５％、４％、４．５％、又は５％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのマンニトールが含まれる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１％～２％、２％～３％、３％～４％、４％～５％、１％～３％、２％～４％、１％～４％又は１％～５％のマンニトールを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１～４％、例えば約２％マンニトールを含む。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は約０．２５％～約４％のアミノ酸（例えば、グリシン）を含み、これには例えば、約０．２５％、０．５％、１％、１．５％、２％、２．５％、３％、３．５％、又は４％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つのアミノ酸が含まれる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．２５％～０．５％、０．５％～１％、１％～２％、２％～３％、３％～４％、１％～３％、２％～４％、０．２５％～１％、０．２５％～１．５％、又は０．２５％～２％のいずれか１つのアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約０．２５％～２％グリシンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約２％グリシンを含む。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１６：１、８：１、４：１、２：１、１：１、１：２、１：３、１：４又は１：５（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの質量比でマンニトール及びアミノ酸（例えば、グリシン）を含む。い

くつかの実施形態において、医薬組成物は約１：１の質量比のマンニトール及びグリシンを含む。

【０２６２】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５ｍＭ～約５０ｍＭ緩衝化剤（例えば、ヒスチジン）を含み、これには、例えば約５ｍＭ、１０ｍＭ、１５ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ、４０ｍＭ、４５ｍＭ又は５０ｍＭ（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つが含まれる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５～１０ｍＭ、１０～２０ｍＭ、２０～３０ｍＭ、３０～４０ｍＭ、４０～５０ｍＭ、５～２０ｍＭ、１０～４０ｍＭ、１０～５０ｍＭ、５～２５ｍＭ、又は２５～５０ｍＭのいずれか１つの緩衝化剤を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約１０～５０ｍＭヒスチジンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約１０ｍＭヒスチジンを含む。

【０２６３】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は約５．５～約６．５のｐＨを有し、これには、例えば、約５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、又は６．５（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つが含まれる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５．５～６、６～６．５、５．５～５．７５、５．７５～６、６～６．２５、５．７５～６．２５、又は６．２５～６．５のいずれか１つのｐＨを有する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約６．２のｐＨを有する。

【０２６４】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．００５～０．０５％の界面活性剤（例えば、ポリソルベート）を含み、これには、例えば、約０．００５％、０．００７５％、０．０１％、０．０１５％、０．０２％、０．０２５％、０．０３％、０．０３５％、０．０４％、０．０４５％、又は０．０５％（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つが含まれる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約０．００５～０．０１％、０．０１～０．０２％、０．０２～０．０３％、０．０３～０．０４％、０．０４～０．０５％、０．００５～０．０２％、０．０１～０．０４％、又は０．００５～０．０５％のいずれか１つの界面活性剤（例えば、ポリソルベート）を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約０．０１％ポリソルベート８０を含む。

【０２６５】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１～１０ｍｇ／ｍＬのオリゴ糖－ＧＡＡ複合体を含み、これらとしては、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０ｍｇ／ｍＬのいずれか１つののオリゴ糖－ＧＡＡ複合体が挙げられる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約１～５、２～８、３～７、４～６、１～２．５、２．５～５、５～７．５、７．５～１０又は５～１０ｍｇ／ｍＬのいずれか１つのオリゴ糖－ＧＡＡ複合体を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約５～１０ｍｇ／ｍＬのオリゴ糖－ＧＡＡ複合体を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約５ｍｇ／ｍＬのオリゴ糖－ＧＡＡ複合体を含む。

【０２６６】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は：（ａ）本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体のいずれか１つ（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）；（ｂ）約１～４％マンニトール；（ｃ）約０．２５～２％グリシン；（ｄ）約１０～５０ｍＭヒスチジン；及び（ｅ）約０．００５～０．０５％ポリソルベート（例えば、ポリソルベート８０）を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのオリゴ糖－ＧＡＡ複合体を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約５．５～約６．５のｐＨを有する。

【０２６７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は：（ａ）本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか

１つ；（ｂ）約２％マンニトール；（ｃ）約２％グリシン；（ｄ）約１０ｍＭヒスチジン；及び（ｅ）約０．０１％ポリソルベート８０を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約５ｍｇ／ｍＬのオリゴ糖－ＧＡＡ複合体を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は約６．２のｐＨを有する。

【０２６８】

用語「緩衝液」は、凍結乾燥前に許容可能な範囲に溶液ｐＨを維持する薬剤を包含し、そしてこれらとしては、コハク酸塩（ナトリウム又はカリウム）、ヒスチジン、リン酸塩（ナトリウム又はカリウム）、Ｔｒｉｓ（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、ジエタノールアミン、クエン酸塩（ナトリウム）等が挙げられ得る。この範囲にｐＨを制御する緩衝液の例としては、コハク酸塩（例えば、コハク酸ナトリウム）、グルコン酸塩、ヒスチジン、クエン酸塩及び他の有機酸緩衝液が挙げられる。

【０２６９】

用語「凍結保護物質」は、一般的に、おそらくタンパク質表面から優先的に除去されることによる凍結誘発ストレスに対してタンパク質に安定性をもたらす薬剤を含む。これらはまた、一次及び二次乾燥、並びに長期の製品貯蔵の間の保護も提供し得る。例は、デキストラン及びポリエチレングリコールのようなポリマー；マンニトールのような糖類；ポリソルベートのような界面活性剤；並びにグリシン、アルギニン、及びセリンのようなアミノ酸である。

【０２７０】

本明細書に記載される製剤は、増量剤、等張化剤、抗酸化剤及び保存料のような１つ又はそれ以上の薬学的に許容しうる賦形剤を更に含み得る。マンニトール及びグリシンのような本明細書において記載される凍結保護物質は、増量剤及び／又は等張化剤であることを含めて多数の役割を果たし得る。用語「増量剤」は、凍結乾燥された製品の構造を生じる薬剤を含む。薬学的に滑らかなケーキを生じることに加えて、増量剤は、崩壊温度の改変、凍結‐解凍保護の提供、及び長期貯蔵の間のタンパク質安定性の増強に関して有用な性質を付与し得る。用語「等張化剤」は、浸透圧を制御するための等張化剤として使用される塩（ＮａＣｌ、ＫＣｌ、$MgC1_2$、$CaC1_2$など）を含む。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される製剤はメチオニンのような抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される製剤は抗酸化剤を含まない。いくつかの実施形態において、製剤は約１～２０ｍＭの抗酸化剤（例えば、メチオニン）を含み、これには、例えば、約１、２、５、１０、１５、又は２０ｍＭ（これらの値の間の任意の値又は範囲を含む）のいずれか１つの抗酸化剤が挙げられる。

【０２７２】

本明細書に記載される製剤は安定である。「安定な」製剤は、その中のタンパク質が貯蔵の際にその物理的安定性及び／又は化学的安定性及び／又は生物学的活性を本質的に保持している製剤である。タンパク質安定性を測定するための様々な分析技術が当該分野で利用可能であり、そしてＰｅｐｔｉｄｅ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ、２４７－３０１、Ｖｉｎｃｅｎｔ Ｌｅｅ編、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ、Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．、Ｐｕｂｓ．（１９９１）及びＪｏｎｅｓ、Ａ．Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖ．１０：２９－９０ （１９９３）において概説される。安定性は、選択された温度で選択された期間の間測定され得る。

【０２７３】

ＩＩＩ．　キット及び製品

本出願はさらに、本明細書に記載される処置方法のいずれかの実施形態における使用のためのキット及び製品を提供する。キット及び製品は、本明細書に記載される製剤及び医薬組成物のいずれか１つを含み得る。例えば、アバルグルコシダーゼアルファの凍結乾燥製剤を含むキットが提供される。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば

、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つを含む製剤を含む、ＬＯＰＤを処置するためのキットが提供される。いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つ、ヒスチジン、グリシン、マンニトール、及びポリソルベート８０を含む製剤を含む。いくつかの実施形態において、製剤は、約１０～５０ｍＭ（例えば、約１０ｍＭ）ヒスチジン、約０．２５～２％（例えば、約２％）グリシン、約１～４％（例えば、約２％）マンニトール及び約０．００５～０．０５％（例えば、約０．０１％）ポリソルベート８０を含む。いくつかの実施形態において、製剤は、凍結乾燥製剤、凍結乾燥可能製剤、又は再構成された液剤である。いくつかの実施形態において、製剤のｐＨは約５．５～約６．５（例えば、約６．２）である。いくつかの実施形態において、製剤は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのオリゴ糖－ＧＡＡ複合体を含む。いくつかの実施形態において、製剤はアバルグルコシダーゼアルファを含む。

【０２７５】

一実施形態において、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つを含む製剤を含む容器を含む、ＬＯＰＤを処置するための製品が提供される。いくつかの実施形態において、製品は、本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、式Ｉ～ＩＩＩ、又はアバルグルコシダーゼアルファ）のいずれか１つ、約１０～５０ｍＭ（例えば、約１０ｍＭ）ヒスチジン、約０．２５～２％（例えば、約２％）グリシン、約１～４％（例えば、約２％）マンニトール及び約０．００５～０．０５％（例えば、約０．０１％）ポリソルベート８０を含む製剤を含む容器を含む。いくつかの実施形態において、製剤は、凍結乾燥製剤、凍結乾燥可能製剤又は再構成された液剤である。いくつかの実施形態において、製剤のｐＨは約５．５～約６．５（例えば、約６．２）である。いくつかの実施形態において、製剤は約５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのオリゴ糖－ＧＡＡ複合体を含む。いくつかの実施形態において、製剤はアバルグルコシダーゼアルファを含む。いくつかの実施形態において、容器はバイアルである。いくつかの実施形態において、容器は２０ｃｃバイアルである。

【０２７６】

本出願のキット及び製品は適切に包装される。適切な包装としては、限定されないが、バイアル、瓶、広口瓶、可撓性パッケージング（例えば、マイラー又はプラスチックバッグ）などが挙げられる。キットは、緩衝液及び説明情報のようなさらなる構成要素を場合により提供し得る。従って、本出願は、バイアル（例えば、密封バイアル）、瓶、広口瓶、可撓性パッケージングなどを含む製品も提供する。

【０２７７】

キットは、ＬＯＰＤの処置においてオリゴ糖－ＧＡＡ複合体を使用するための指示書を更に含む。いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載される処置方法のいずれか１つの実施形態のプロトコールを記載する取扱説明書のような使用説明書をさらに含む。指示は、オリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、アバルグルコシダーゼアルファ）の投薬量、投薬スケジュール、及び投与経路に関する情報を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、処置方法について個体を選択するための指示書を更に含む。いくつかの実施形態において、キットは、処置を受けた後に個体をモニタリングするための指示書を更に含む。

【０２７８】

容器は、単回用量、大量包装（例えば、複数回用量パッケージ）又は分量単位（ｓｕｂ－ｕｎｉｔ）用量であり得る。例えば、３週間、６週間、９週間、３か月、４か月、５か月、６か月、８か月、９か月、１年間又はそれ以上のいずれかのような長期間、個体の有効な処置を提供するために十分な本明細書に記載されるオリゴ糖－ＧＡＡ複合体（例えば、アバルグルコシダーゼアルファ）を含有するキットが提供され得る。

【０２７９】

本明細書において開示される特徴の全ては、任意の組み合わせで組み合わされ得る。本

明細書において開示される各特徴は、同じ、等価、又は同様の目的を果たす代替の特徴で置き換えられ得る。従って、そうではないと明示的に述べられていなければ、開示される各特徴は、包括的な一連の等価又は同様の特徴の単なる一例である。

【０２８０】

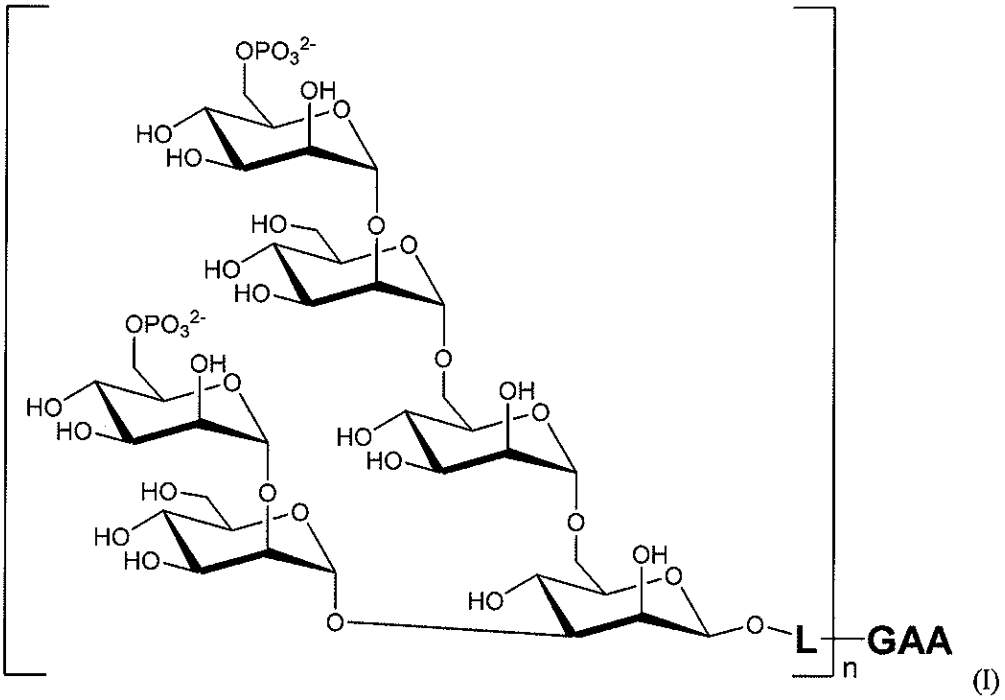
ＩＶ．　例となる実施形態

本発明は、以下の実施形態を提供する：

【０２８１】

実施形態Ｉ－１．　オリゴ糖－タンパク質複合体及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ヒト個体において遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置するための方法であって、ここでオリゴ糖－タンパク質複合体は、式Ｉ：

【化１６】



(I)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡとを連結する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］の構造を有し、そして
ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、上記方法。

【０２８２】

実施形態Ｉ－２．　個体は少なくとも約４５歳である、実施形態Ｉ－１に記載の方法。

【０２８３】

実施形態Ｉ－３．　個体は約１８歳と約４５歳との間である、実施形態Ｉ－１に記載の方法。

【０２８４】

実施形態Ｉ－４．　個体は約１８歳以下である、実施形態Ｉ－１に記載の方法。

【０２８５】

実施形態Ｉ－５．　個体は、少なくとも約１８歳の年齢でポンペ病と診断される、実施形態Ｉ－１～Ｉ－４のいずれか１つに記載の方法。

【０２８６】

実施形態Ｉ－６．　個体は、少なくとも約１８歳の年齢でポンペ病の最初の症状を示す、実施形態Ｉ－１～Ｉ－５のいずれか１つに記載の方法。

【０２８７】

実施形態Ｉ－７．　個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置を以前に受けたことがない、実施形態Ｉ－１～Ｉ－６のいずれか１つに記載の方法。

【０２８８】
実施形態Ｉ－８．　個体は、組み換えＧＡＡを用いた処置を以前に受けたことがある、実施形態Ｉ－１～Ｉ－６のいずれか１つに記載の方法。
【０２８９】
実施形態Ｉ－９．　組み換えＧＡＡはアルグルコシダーゼアルファである、実施形態Ｉ－７又はＩ－８に記載の方法。
【０２９０】
実施形態Ｉ－１０．　処置の前に、個体は、約３０％と約８５％との間の立位での予測値の努力肺活量パーセンテージ（ＦＶＣ％）を有する、実施形態Ｉ－１～Ｉ－９のいずれか１つに記載の方法。
【０２９１】
実施形態Ｉ－１１．　処置の前に、個体は、止まることなくかつ歩行補助器具を用いずに、少なくとも約４０メートル歩行することができる、実施形態Ｉ－１～Ｉ－１０のいずれか１つに記載の方法。
【０２９２】
実施形態Ｉ－１２．　個体は、ポンペ病特異的心肥大を有していない、実施形態Ｉ－１～Ｉ－１１のいずれか１つに記載の方法。
【０２９３】
実施形態Ｉ－１３．　個体は、任意の組織起源からの確認されたＧＡＡ酵素欠損及び／又は少なくとも２つの確認されたＧＡＡ遺伝子バリアントを有する、実施形態Ｉ－１～Ｉ－１２のいずれか１つに記載の方法。
【０２９４】
実施形態Ｉ－１４．　個体は、医薬組成物を少なくとも約４９週間投与される、実施形態Ｉ－１～Ｉ－１３のいずれか１つに記載の方法。
【０２９５】
実施形態Ｉ－１５．　個体は、処置を（例えば、約４９週間）受けた後に、少なくとも約１．１３％の立位でのＦＶＣ％の増加を有する、実施形態Ｉ－１４に記載の方法。
【０２９６】
実施形態Ｉ－１６．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約２．４３％高い、立位でのＦＶＣ％の増加を有する、実施形態Ｉ－１４又はＩ－１５に記載の方法。
【０２９７】
実施形態Ｉ－１７．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約１２．４７メートル６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２９８】
実施形態Ｉ－１８．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約３０．０１メートル長い６ＭＷＴ距離の増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－１７のいずれか１つに記載の方法。
【０２９９】
実施形態Ｉ－１９．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約１．９５％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－１８のいずれか１つに記載の方法。
【０３００】
実施形態Ｉ－２０．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約４．７１％長い６ＭＷＴ％の増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－１９のいずれか１つに記載の方法。
【０３０１】
実施形態Ｉ－２１．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約８．７０％の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の増加を有する

、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２０のいずれか１つに記載の方法。

【０３０２】

実施形態Ｉ－２２．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約４．４０％高い立位でのＭＩＰ％の増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２０のいずれか１つに記載の方法。

【０３０３】

実施形態Ｉ－２３．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約１０．８９％の立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２２のいずれか１つに記載の方法。

【０３０４】

実施形態Ｉ－２４．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約２．５１％高い立位でのＭＥＰ％の増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２３のいずれか１つに記載の方法。

【０３０５】

実施形態Ｉ－２５．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約１６９．１１ニュートンの下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２４のいずれか１つに記載の方法。

【０３０６】

実施形態Ｉ－２６．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して、少なくとも約１０６．９７ニュートン高い下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２５のいずれか１つに記載の方法。

【０３０７】

実施形態Ｉ－２７．　個体は、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後に、少なくとも約９７．８４ニュートン上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２６のいずれか１つに記載の方法。

【０３０８】

実施形態Ｉ－２８．　個体は、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約６３．８７ニュートン高い上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２７のいずれか１つに記載の方法。

【０３０９】

実施形態Ｉ－２９．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約２．７２の簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２８のいずれか１つに記載の方法。

【０３１０】

実施形態Ｉ－３０．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約２．０８高いＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－２９のいずれか１つに記載の方法。

【０３１１】

実施形態Ｉ－３１．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約０．４０の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－３０のいずれか１つに記載の方法。

【０３１２】

実施形態Ｉ－３２．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約０．７７高いＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－３１のいずれか１つに記載の方法。

【０３１３】

実施形態Ｉ－３３．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約０．４７のＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の増加を有する、実施形態Ｉ－１４

～Ｉ－３２のいずれか１つに記載の方法。
【０３１４】
実施形態Ｉ－３４．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約２．１２高いＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－３３のいずれか１つに記載の方法。
【０３１５】
実施形態Ｉ－３５．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約５３．９０％の尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－３４のいずれか１つに記載の方法。
【０３１６】
実施形態Ｉ－３６．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約４３．１４％低い尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－３５のいずれか１つに記載の方法。
【０３１７】
実施形態Ｉ－３７．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約３８．０２％のクレアチンキナーゼレベルの減少を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－３６のいずれか１つに記載の方法。
【０３１８】
実施形態Ｉ－３８．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）を受けた後と比較して少なくとも約２３．８９％低いクレアチンキナーゼレベルの減少を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－３７のいずれか１つに記載の方法。
【０３１９】
実施形態Ｉ－３９．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約３３．９％低いアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの減少を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－３８のいずれか１つに記載の方法。
【０３２０】
実施形態Ｉ－４０．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約４３．３２％のＡＬＴレベルの減少を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－３９のいずれか１つに記載の方法。
【０３２１】
実施形態Ｉ－４１．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置（例えば、約４９週間）の後と比較して少なくとも約３２．２８％低いアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの減少を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－４０のいずれか１つに記載の方法。
【０３２２】
実施形態Ｉ－４２．　個体は、処置（例えば、約４９週間）を受けた後に、少なくとも約４６．１２％のＡＳＴレベルの減少を有する、実施形態Ｉ－１４～Ｉ－４１のいずれか１つに記載の方法。
【０３２３】
実施形態Ｉ－４３．　個体は、処置の過程で、骨格筋磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）に従って、安定したＭｅｒｃｕｒｉスコア、３点ディクソン脂肪含有率、及び／又はＢ１補正を用いたもしくは用いないＴ２水を有する、実施形態Ｉ－１～Ｉ－４２のいずれか１つに記載の方法。
【０３２４】
実施形態Ｉ－４４．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、輸液関連反応（ＩＡＲ）のより低い危険性を有する、実施形態Ｉ－１～Ｉ－４３のいずれか１つに記載の方法。
【０３２５】

実施形態Ｉ－４５．　個体は、経時的に減少するレベルの、オリゴ糖－タンパク質複合体に対する抗薬物抗体（ＡＤＡ）を有する、実施形態Ｉ－１～Ｉ－４４のいずれか１つに記載の方法。

【０３２６】

実施形態Ｉ－４６．　医薬組成物は、２週間に１回個体に投与される、実施形態Ｉ－１～Ｉ－４５のいずれか１つに記載の方法。

【０３２７】

実施形態Ｉ－４７．　医薬組成物は静脈内投与される、実施形態Ｉ－１～Ｉ－４６のいずれか１つに記載の方法。

【０３２８】

実施形態Ｉ－４８．　医薬組成物は、オリゴ糖－タンパク質複合体を含む凍結乾燥製剤から再構成される、実施形態Ｉ－１～Ｉ－４７のいずれか１つに記載の方法。

【０３２９】

実施形態Ｉ－４９．　薬学的に許容しうる担体は、約１０～５０ｍＭヒスチジン、約０．２５～２％グリシン、約１～４％マンニトール、及び約０．００５～０．０５％ポリソルベート８０を含む、実施形態Ｉ－４８に記載の方法。

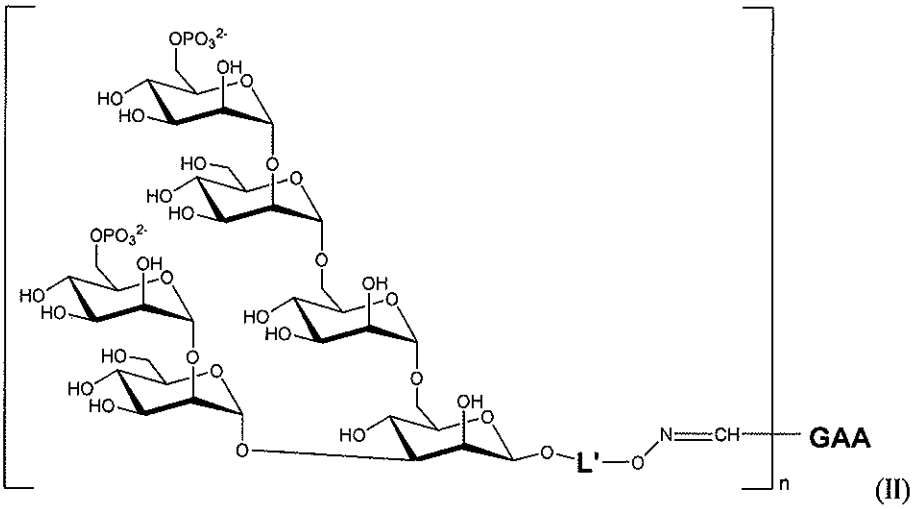
【０３３０】

実施形態Ｉ－５０．　薬学的に許容しうる担体は、約１０ｍＭヒスチジン、約２％グリシン、約２％マンニトール、及び約０．０１％ポリソルベート８０を含む、実施形態Ｉ－４９に記載の方法。

【０３３１】

実施形態Ｉ－５１．　オリゴ糖－タンパク質複合体は、式ＩＩ：

【化１７】



(II)

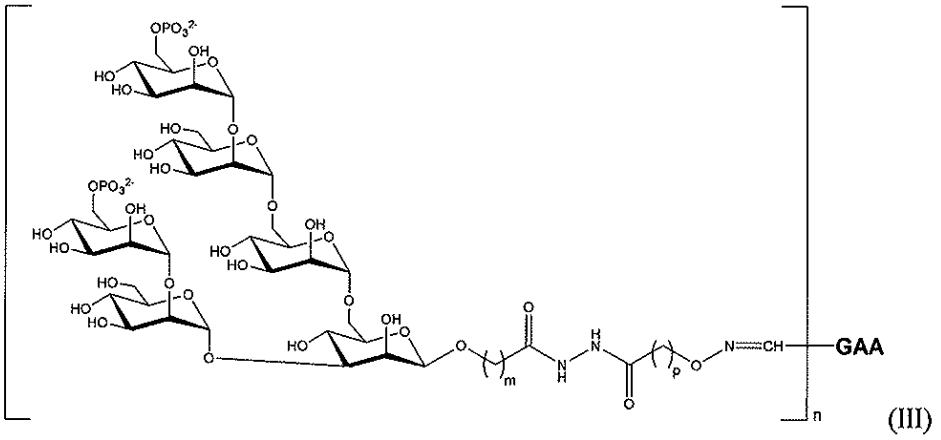
［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌ’は化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］

の構造を有する、実施形態Ｉ－１～Ｉ－５０のいずれか１つに記載の方法。

【０３３２】

実施形態Ｉ－５２．　オリゴ糖－タンパク質複合体は、式ＩＩＩ：

【化１８】



(III)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、ｎは１～１０であり、そしてここでｍ及びｐは１～１０の範囲に及ぶ整数から独立して選択される］
の構造を有する、実施形態Ｉ－５１に記載の方法。

【０３３３】

実施形態Ｉ－５３．　ｍは３であり、そしてｐは１である、実施形態Ｉ－５２に記載の方法。

【０３３４】

実施形態Ｉ－５４．　ｎは５～７である、実施形態Ｉ－５２又はＩ－５３に記載の方法。

【０３３５】

実施形態Ｉ－５５．　ＧＡＡはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞において産生されたヒトＧＡＡである、実施形態１～５４のいずれか１つに記載の方法。

【０３３６】

実施形態Ｉ－５６．　ヒトＧＡＡはグリコフォームアルファを有する、実施形態Ｉ－５５に記載の方法。

【０３３７】

実施形態Ｉ－５７．　オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである、実施形態Ｉ－５６に記載の方法。

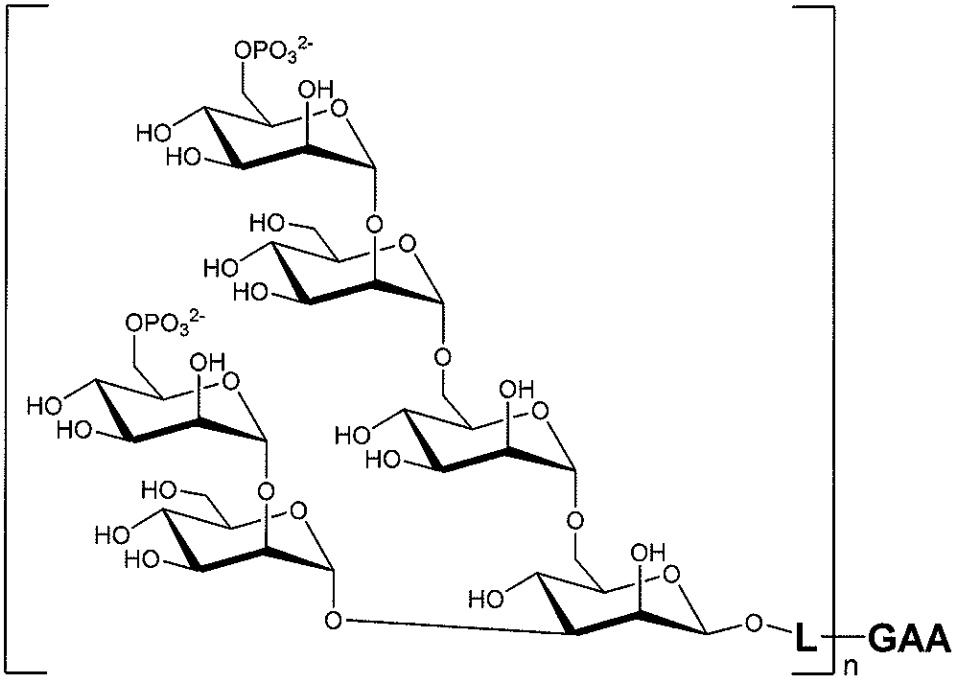
【０３３８】

本出願は、以下の例となる実施形態をさらに提供する：

【０３３９】

実施形態ＩＩ－１．　オリゴ糖－タンパク質複合体及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）の処置を必要とするヒト個体に投与することを含む、該個体において遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置するための方法であって、ここでオリゴ糖－タンパク質複合体は、式Ｉ：

【化１９】



(I)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡとを連結する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］
の構造を有し、
ここで医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、
ここで個体は以下の特徴：
（ａ）個体は、処置の開始時に約３歳～約１８歳である；
（ｂ）個体は、処置を受ける前に、約３０％～約５０％の予測値の努力肺活量（ＦＶＣ）パーセンテージを有する；及び
（ｃ）個体は、処置を受ける前に、止まることも補助器具を使用することもなく約４０メートル～約５０メートル歩行することができる、
の１つ又はそれ以上を有する、上記方法。

【０３４０】

実施形態ＩＩ－２．　個体は、処置の開始時に約３歳～約１８歳である、実施形態ＩＩ－１に記載の方法。

【０３４１】

実施形態ＩＩ－３．　個体は、処置を受ける前に、約３０％～約５０％の予測値の努力肺活量（ＦＶＣ）パーセンテージを有する、実施形態ＩＩ－１又はＩＩ－２に記載の方法。

【０３４２】

実施形態ＩＩ－４．　個体は、処置を受ける前に、止まることも補助器具を使用することもなく約４０メートル～約５０メートル歩行することができる、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－３のいずれか１つに記載の方法。

【０３４３】

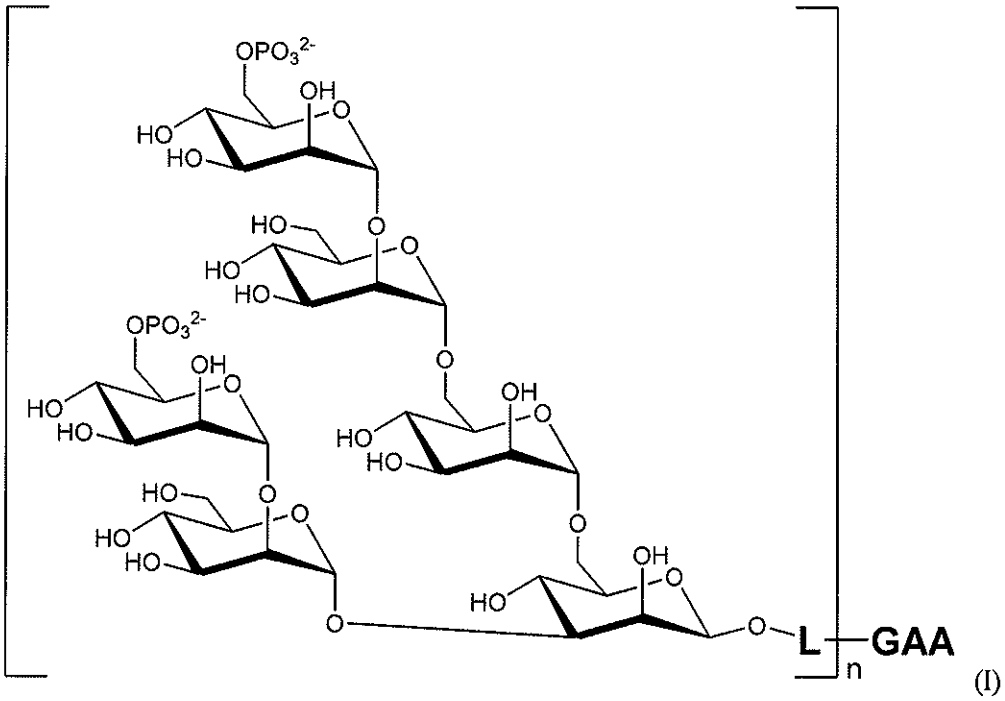
実施形態ＩＩ－５．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、以下：
（ａ）少なくとも約１．１％、少なくとも約２．３％、又は少なくとも約４．６％の、立位でのＦＶＣ％の平均増加；
（ｂ）少なくとも約１２．５ｍ、少なくとも約２３ｍ、又は少なくとも約５０ｍの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加；

（ｃ）少なくとも約２％、少なくとも約３．５％、又は少なくとも約８％の、予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加；
（ｄ）少なくとも約４．５％、少なくとも約８．７％、又は少なくとも約１２．５％の、立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加；
（ｅ）少なくとも約５．２％、少なくとも約１０．９％、少なくとも約１４．３％、又は少なくとも約１６．５％の、立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加；
（ｆ）少なくとも約１７０ニュートン（Ｎ）、少なくとも約２５０Ｎ、又は少なくとも約３５０Ｎの、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加；
（ｇ）少なくとも約９５Ｎ、少なくとも約１９０Ｎ、又は少なくとも約２４５Ｎの、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加；
（ｈ）少なくとも約２．７、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．２の、簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加；
（ｉ）少なくとも約－０．９、少なくとも約－０．３５、又は少なくとも約０．４０の、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化；
（ｊ）少なくとも約２．２、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．８の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加；
（ｋ）少なくとも約０．７、少なくとも約４．５、又は少なくとも約５．２の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加；
（ｌ）少なくとも約０．４、少なくとも約３．７、又は少なくとも約４．３％の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加；
（ｍ）少なくとも約０．４５、少なくとも約３．４、又は少なくとも約５．３の、ＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加；
（ｎ）少なくとも約３０％、少なくとも約４３％、又は少なくとも約７８％の、尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少；
（ｏ）少なくとも約１３％、少なくとも約３９％、又は少なくとも約６３％の、クレアチンキナーゼレベルの平均減少；
（ｐ）少なくとも約１９％、少なくとも約３８％、又は少なくとも約６８％の、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少；並びに
（ｑ）少なくとも約２６％、少なくとも約３３％、又は少なくとも約６６％の、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少
の１つ又はそれ以上をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－４のいずれか１つに記載の方法。

【０３４４】

実施形態ＩＩ－６．　オリゴ糖－タンパク質複合体及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）の処置を必要とするヒト個体に投与することを含む、該個体において遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置するための方法であって、ここでオリゴ糖‐タンパク質複合体は、式Ｉ：

【化２０】



(I)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌはオリゴ糖とＧＡＡとを連結する化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］、
の構造を有し、
ここで医薬組成物は約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、そして
ここで複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、以下：
（ａ）少なくとも約１．１％、少なくとも約２．３％、又は少なくとも約４．６％の、立位でのＦＶＣ％の平均増加；
（ｂ）少なくとも約１２．５ｍ、少なくとも約２３ｍ、又は少なくとも約５０ｍの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加；
（ｃ）少なくとも約２％、少なくとも約３．５％、又は少なくとも約８％の、予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加；
（ｄ）少なくとも約４．５％、少なくとも約８．７％、又は少なくとも約１２．５％の、立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加；
（ｅ）少なくとも約５．２％、少なくとも約１０．９％、少なくとも約１４．３％、又は少なくとも約１６．５％の、立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加；
（ｆ）少なくとも約１７０ニュートン（Ｎ）、少なくとも約２５０Ｎ、又は少なくとも約３５０Ｎの、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加；
（ｇ）少なくとも約９５Ｎ、少なくとも約１９０Ｎ、又は少なくとも約２４５Ｎの、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加；
（ｈ）少なくとも約２．７、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．２の、簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加；
（ｉ）少なくとも約－０．９、少なくとも約－０．３５、又は少なくとも約０．４０の、歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化；
（ｊ）少なくとも約２．２、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．８の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加；
（ｋ）少なくとも約０．７、少なくとも約４．５、又は少なくとも約５．２の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加；

（ｌ）少なくとも約０．４、少なくとも約３．７、又は少なくとも約４．３％の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加；
（ｍ）少なくとも約０．４５、少なくとも約３．４、又は少なくとも約５．３の、ＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加；
（ｎ）少なくとも約３０％、少なくとも約４３％、又は少なくとも約７８％の、尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少；
（ｏ）少なくとも約１３％、少なくとも約３９％、又は少なくとも約６３％の、クレアチンキナーゼレベルの平均減少；
（ｐ）少なくとも約１９％、少なくとも約３８％、又は少なくとも約６８％の、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少；並びに
（ｑ）少なくとも約２６％、少なくとも約３３％、又は少なくとも約６６％の、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少
の１つ又はそれ以上をもたらす、上記方法。

【０３４５】

実施形態ＩＩ－７．　個体は少なくとも約４５歳である、実施形態ＩＩ－６に記載の方法。

【０３４６】

実施形態ＩＩ－８．　個体は約１８歳と約４５歳との間である、実施形態ＩＩ－６に記載の方法。

【０３４７】

実施形態ＩＩ－９．　個体は約１８歳以下である、実施形態ＩＩ－６に記載の方法。

【０３４８】

実施形態ＩＩ－１０．　個体は、少なくとも約１８歳の年齢でポンペ病と診断される、実施形態ＩＩ－６～ＩＩ－８のいずれか１つに記載の方法。

【０３４９】

実施形態ＩＩ－１１．　個体は、少なくとも約１８歳の年齢でポンペ病の最初の症状を示す、実施形態ＩＩ－６～ＩＩ－８及びＩＩ－１０のいずれか１つに記載の方法。

【０３５０】

実施形態ＩＩ－１２．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、以下：
（ａ）約１．１％～約４．７％の９５％信頼区間内で約２．８９％の立位でのＦＶＣ％の平均増加；
（ｂ）約１２．４メートル～約５２メートルの９５％信頼区間内で約３２．２メートルの６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加；
（ｃ）約１．９％～約８．１％の９５％信頼区間内で約５．０％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加；
（ｄ）約４．５％～約１２．９％の９５％信頼区間内で約８．７％の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加；
（ｅ）約５．２％～約１６．５％の９５％信頼区間内で少なくとも約１０．９％の立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加；
（ｆ）約１６９Ｎ～約３５２Ｎの９５％信頼区間内で約２６０ニュートン（Ｎ）の下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加；
（ｇ）約９７．８Ｎ～約２４９Ｎの９５％信頼区間内で約１７４Ｎの上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加；
（ｈ）約２．７～約５．２の９５％信頼区間内で約４．０の簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加；
（ｉ）約－０．９４～約０．４３の９５％信頼区間内で約－０．２５の歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化；
（ｊ）約２．２～約５．８の９５％信頼区間内で約４．０のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加；

（ｋ）約０．７２～約４．５の９５％信頼区間内で約２．６のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加；
（ｌ）約０．４０～約４．４の９５％信頼区間内で２．４の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加；
（ｍ）約０．４５～約５．３の９５％信頼区間内で２．９のＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加；
（ｎ）標準偏差約２４．０％で約１０．８％の尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少；
（ｏ）標準偏差約２４．９％で約３８．０％のクレアチンキナーゼレベルの平均減少；
（ｐ）標準偏差約２４．７％で約４３．３％のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少；並びに
（ｑ）標準偏差約２０．２％で約４６．１％のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少
の１つ又はそれ以上をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－１１のいずれか１つに記載の方法。

【０３５１】

実施形態ＩＩ－１３．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１．１％、少なくとも約２．３％、又は少なくとも約４．６％の、立位でのＦＶＣ％の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－１２のいずれか１つに記載の方法。

【０３５２】

実施形態ＩＩ－１４．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１．１％～約４．７％の９５％信頼区間内で約２．８９％の立位でのＦＶＣ％の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１３に記載の方法。

【０３５３】

実施形態ＩＩ－１５．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１２．５ｍ、少なくとも約２３ｍ、又は少なくとも約５０ｍの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－１４のいずれか１つに記載の方法。

【０３５４】

実施形態ＩＩ－１６．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１２．４メートル～約５２メートルの９５％信頼区間内で約３２．２メートルの６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１５に記載の方法。

【０３５５】

実施形態ＩＩ－１７．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２％、少なくとも約３．５％、又は少なくとも約８％の、予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－１６のいずれか１つに記載の方法。

【０３５６】

実施形態ＩＩ－１８．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１．９％～約８．１％の９５％信頼区間内で約５．０％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１５に記載の方法。

【０３５７】

実施形態ＩＩ－１９．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約４．５％、少なくとも約８．７％、又は少なくとも約１２．５％の、立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－１８のいずれか１つに記載の方法。

【０３５８】

実施形態ＩＩ－２０．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約４．５％～約１２．９％の９５％信頼区間内で約８．７％の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１９に記載の方法。

【０３５９】
実施形態ＩＩ－２１．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約５．２％、少なくとも約１０．９％、少なくとも約１４．３％、又は少なくとも約１６．５％の、立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－２０のいずれか１つに記載の方法。
【０３６０】
実施形態ＩＩ－２２．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約５．２％～約１６．５％の９５％信頼区間内で少なくとも約１０．９％の立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－２１に記載の方法。
【０３６１】
実施形態ＩＩ－２３．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１７０ニュートン（Ｎ）、少なくとも約２５０Ｎ、又は少なくとも約３５０Ｎの、下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－２２のいずれか１つに記載の方法。
【０３６２】
実施形態ＩＩ－２４．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約１６９Ｎ～約３５２Ｎの９５％信頼区間内で約２６０ニュートン（Ｎ）の下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－２３に記載の方法。
【０３６３】
実施形態ＩＩ－２５．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約９５Ｎ、少なくとも約１９０Ｎ、又は少なくとも約２４５Ｎの、上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－２４のいずれか１つに記載の方法。
【０３６４】
実施形態ＩＩ－２６．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約９７．８Ｎ～約２４９Ｎの９５％信頼区間内で約１７４Ｎの上肢についてのＨＨＤスコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－２５に記載の方法。
【０３６５】
実施形態ＩＩ－２７．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２．７、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．２の、簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－２６のいずれか１つに記載の方法。
【０３６６】
実施形態ＩＩ－２８．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２．７～約５．２の９５％信頼区間内で約４．０の簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－２７に記載の方法。
【０３６７】
実施形態ＩＩ－２９．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約－０．９、少なくとも約－０．３５、又は少なくとも約０．４０の歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－２８のいずれか１つに記載の方法。
【０３６８】
実施形態ＩＩ－３０．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約－０．９４～約０．４３の９５％信頼区間内で約－０．２５の歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子（ＧＳＧＣ）スコアの平均変化をもたらす、実施形態ＩＩ－２９に記載の方法。
【０３６９】
実施形態ＩＩ－３１．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少な

くとも約２．２、少なくとも約３．３、又は少なくとも約５．８の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－３０のいずれか１つに記載の方法。

【０３７０】

実施形態ＩＩ－３２．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２．２～約５．８の９５％信頼区間内で約４．０のＧＭＦＭ－８８ディメンションＤスコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－３１に記載の方法。

【０３７１】

実施形態ＩＩ－３３．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約０．７、少なくとも約４．５、又は少なくとも約５．２の、ＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－３２のいずれか１つに記載の方法。

【０３７２】

実施形態ＩＩ－３４．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．７２～約４．５の９５％信頼区間内で約２．６のＧＭＦＭ－８８ディメンションＥスコアの平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－３３に記載の方法。

【０３７３】

実施形態ＩＩ－３５．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約０．４、少なくとも約３．７、又は少なくとも約４．３％の、健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－３４のいずれか１つに記載の方法。

【０３７４】

実施形態ＩＩ－３６．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．４０～約４．４の９５％信頼区間内で２．４の健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－３５に記載の方法。

【０３７５】

実施形態ＩＩ－３７．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約０．４５、少なくとも約３．４、又は少なくとも約５．３の、ＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－３６のいずれか１つに記載の方法。

【０３７６】

実施形態ＩＩ－３８．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約０．４５～約５．３の９５％信頼区間内で２．９のＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の平均増加をもたらす、実施形態ＩＩ－３７に記載の方法。

【０３７７】

実施形態ＩＩ－３９．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約３０％、少なくとも約４３％、又は少なくとも約７８％の、尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－３８のいずれか１つに記載の方法。

【０３７８】

実施形態ＩＩ－４０．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２４．０％の標準偏差で約１０．８％尿中ＨＥＸ４レベルの平均減少をもたらす、実施形態ＩＩ－３９に記載の方法。

【０３７９】

実施形態ＩＩ－４１．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１３％、少なくとも約３９％、又は少なくとも約６３％の、クレアチンキナーゼレベルの平均減少をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－４０のいずれか１つに記載の方法。

【０３８０】

実施形態ＩＩ－４２．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２

４．９％の標準偏差で約３８．０％のクレアチンキナーゼレベルの平均減少をもたらす、実施形態ＩＩ－４１に記載の方法。

【０３８１】

実施形態ＩＩ－４３．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約１９％、少なくとも約３８％、又は少なくとも約６８％の、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－４２のいずれか１つに記載の方法。

【０３８２】

実施形態ＩＩ－４４．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２４．７％の標準偏差で約４３．３％のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの平均減少をもたらす、実施形態ＩＩ－４３に記載の方法。

【０３８３】

実施形態ＩＩ－４５．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、少なくとも約２６％、少なくとも約３３％、又は少なくとも約６６％の、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少をもたらす、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－４４のいずれか１つに記載の方法。

【０３８４】

実施形態ＩＩ－４６．　複数のヒト個体に医薬組成物を４９週間投与することは、約２０．２％の標準偏差で約４６．１％のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの平均減少をもたらす、実施形態ＩＩ－４５に記載の方法。

【０３８５】

実施形態ＩＩ－４７．　個体は組み換えＧＡＡを用いた処置を以前に受けたことがない、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－４６のいずれか１つに記載の方法。

【０３８６】

実施形態ＩＩ－４８．　個体は組み換えＧＡＡを用いた処置を以前に受けたことがある、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－４６のいずれか１つに記載の方法。

【０３８７】

実施形態ＩＩ－４９．　組み換えＧＡＡはアルグルコシダーゼアルファである、実施形態ＩＩ－４７又はＩＩ－４８に記載の方法。

【０３８８】

実施形態ＩＩ－５０．　処置の前に、個体は、約３０％と約８５％との間の立位での予測値の努力肺活量パーセンテージ（ＦＶＣ％）を有する、実施形態ＩＩ－６～ＩＩ－４９のいずれか１つに記載の方法。

【０３８９】

実施形態ＩＩ－５１．　処置の前に、個体は、止まることなくかつ歩行補助器具を用いずに、少なくとも約４０メートル歩行することができる、実施形態ＩＩ－６～ＩＩ－５０のいずれか１つに記載の方法。

【０３９０】

実施形態ＩＩ－５２．　個体はポンペ病特異的心肥大を有していない、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－５１のいずれか１つに記載の方法。

【０３９１】

実施形態ＩＩ－５３．　個体は、任意の組織起源からの確認されたＧＡＡ酵素欠損及び／又は少なくとも２つの確認されたＧＡＡ遺伝子バリアントを有する、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－５２のいずれか１つに記載の方法。

【０３９２】

実施形態ＩＩ－５４．　個体は医薬組成物を少なくとも約４９週間投与される、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－５３のいずれか１つに記載の方法。

【０３９３】

実施形態ＩＩ－５５．　個体は、約４９週間処置を受けた後に、少なくとも約１．１３％の立位でのＦＶＣ％の増加を有する、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－５４のいずれか１つに

記載の方法。

【０３９４】

実施形態ＩＩ－５６．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約２．４３％高い立位でのＦＶＣ％の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４又はＩＩ－５５に記載の方法。

【０３９５】

実施形態ＩＩ－５７．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約１２．４７メートルの６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－５６のいずれか１つに記載の方法。

【０３９６】

実施形態ＩＩ－５８．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約３０．０１メートル長い６ＭＷＴ距離の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－５７のいずれか１つに記載の方法。

【０３９７】

実施形態ＩＩ－５９．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約１．９５％の予測値の６ＭＷＴパーセンテージ（６ＭＷＴ％）の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－５８のいずれか１つに記載の方法。

【０３９８】

実施形態ＩＩ－６０．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約４．７１％長い６ＭＷＴ％の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－５９のいずれか１つに記載の方法。

【０３９９】

実施形態ＩＩ－６１．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約８．７０％の立位での予測値の最大吸気圧パーセンテージ（ＭＩＰ％）の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６０のいずれか１つに記載の方法。

【０４００】

実施形態ＩＩ－６２．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約４．４０％高い立位でのＭＩＰ％の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６０のいずれか１つに記載の方法。

【０４０１】

実施形態ＩＩ－６３．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約１０．８９％の立位での最大呼気圧パーセンテージ（ＭＥＰ％）の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６２のいずれか１つに記載の方法。

【０４０２】

実施形態ＩＩ－６４．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約２．５１％高い立位でのＭＥＰ％の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６３のいずれか１つに記載の方法。

【０４０３】

実施形態ＩＩ－６５．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約１６９．１１ニュートンの下肢についてのハンドヘルド筋力測定（ＨＨＤ）スコアの増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６４のいずれか１つに記載の方法。

【０４０４】

実施形態ＩＩ－６６．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約１０６．９７ニュートン高い下肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６５のいずれか１つに記載の方法。

【０４０５】

実施形態ＩＩ－６７．　個体は、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後に、少なくとも約９７．８４ニュートンの上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６６のいずれか１つに記載の方法。

【０４０６】
実施形態ＩＩ－６８．　個体は、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約６３．８７ニュートン高い上肢についてのＨＨＤスコアの増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６７のいずれか１つに記載の方法。
【０４０７】
実施形態ＩＩ－６９．　個体は、約４９週間処置を受けた後に、少なくとも約２．７２の簡易運動機能検査（ＱＭＦＴ）合計スコアの増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６８のいずれか１つに記載の方法。
【０４０８】
実施形態ＩＩ－７０．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約２．０８高いＱＭＦＴ合計スコアの増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－６９のいずれか１つに記載の方法。
【０４０９】
実施形態ＩＩ－７１．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約０．４０の健康関連生活の質ショートフォーム１２健康調査（ＳＦ－１２）身体的側面スコア（ＰＣＳ）の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７０のいずれか１つに記載の方法。
【０４１０】
実施形態ＩＩ－７２．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを約４９週間用いた処置の後と比較して少なくとも約０．７７高いＳＦ－１２　ＰＣＳの増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７１のいずれか１つに記載の方法。
【０４１１】
実施形態ＩＩ－７３．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約０．４７のＳＦ－１２精神的側面スコア（ＭＣＳ）の増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７２のいずれか１つに記載の方法。
【０４１２】
実施形態ＩＩ－７４．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約２．１２高いＳＦ－１２　ＭＣＳの増加を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７３のいずれか１つに記載の方法。
【０４１３】
実施形態ＩＩ－７５．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約５３．９０％の尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７４のいずれか１つに記載の方法。
【０４１４】
実施形態ＩＩ－７６．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約４３．１４％低い尿中ＨＥＸ４レベルの減少を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７５のいずれか１つに記載の方法。
【０４１５】
実施形態ＩＩ－７７．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約３８．０２％のクレアチンキナーゼレベルの減少を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７６のいずれか１つに記載の方法。
【０４１６】
実施形態ＩＩ－７８．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約２３．８９％低いクレアチンキナーゼレベルの減少を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７７のいずれか１つに記載の方法。
【０４１７】
実施形態ＩＩ－７９．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約３３．９％低いアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルの減少を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７８のいずれか１つに記載の方法。
【０４１８】

実施形態ＩＩ－８０．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約４３．３２％のＡＬＴレベルの減少を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－７９のいずれか１つに記載の方法。

【０４１９】

実施形態ＩＩ－８１．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた約４９週間の処置の後と比較して少なくとも約３２．２８％低いアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの減少を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－８０のいずれか１つに記載の方法。

【０４２０】

実施形態ＩＩ－８２．　個体は、処置を約４９週間受けた後に、少なくとも約４６．１２％のＡＳＴレベルの減少を有する、実施形態ＩＩ－５４～ＩＩ－８１のいずれか１つに記載の方法。

【０４２１】

実施形態ＩＩ－８３．　個体は、処置の過程で骨格筋磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）に従って安定したＭｅｒｃｕｒｉスコア、３点ディクソン脂肪含有率、及び／又はＢ１補正を用いたもしくは用いないＴ２水を有する、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－８２のいずれか１つに記載の方法。

【０４２２】

実施形態ＩＩ－８４．　個体は、処置を受けた後に、アルグルコシダーゼアルファを用いた処置の後と比較して、輸液関連反応（ＩＡＲ）のより低い危険性を有する、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－８３のいずれか１つに記載の方法。

【０４２３】

実施形態ＩＩ－８５．　個体は、経時的に減少するレベルの、オリゴ糖－タンパク質複合体に対する抗薬物抗体（ＡＤＡ）を有する、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－８４のいずれか１つに記載の方法。

【０４２４】

実施形態ＩＩ－８６．　医薬組成物は２週間に１回個体に投与される、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－８５のいずれか１つに記載の方法。

【０４２５】

実施形態ＩＩ－８７．　医薬組成物は静脈内投与される、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－８６のいずれか１つに記載の方法。

【０４２６】

実施形態ＩＩ－８８．　医薬組成物は、オリゴ糖－タンパク質複合体を含む凍結乾燥製剤から再構成される、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－８７のいずれか１つに記載の方法。

【０４２７】

実施形態ＩＩ－８９．　薬学的に許容しうる担体は、約１０～５０ｍＭヒスチジン、約０．２５～２％グリシン、約１～４％マンニトール、及び約０．００５～０．０５％ポリソルベート８０を含む、実施形態ＩＩ－８８に記載の方法。

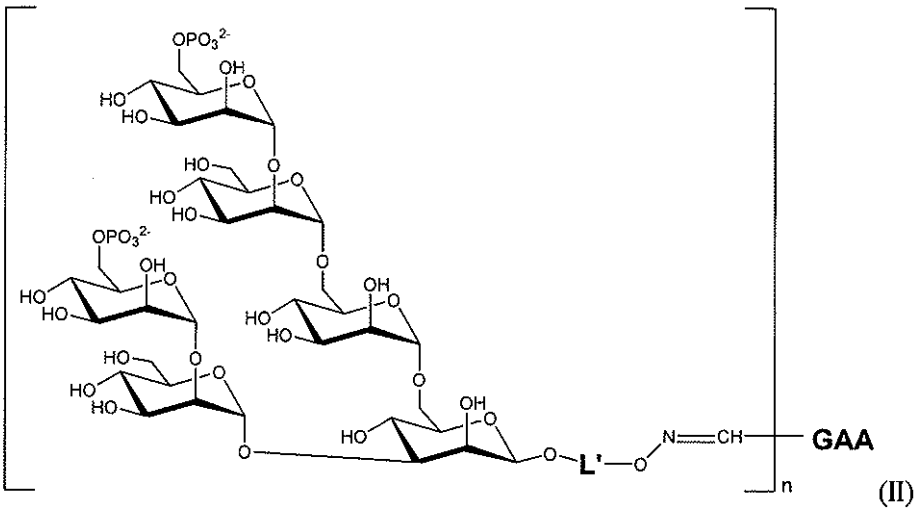
【０４２８】

実施形態ＩＩ－９０．　薬学的に許容しうる担体は、約１０ｍＭヒスチジン、約２％グリシン、約２％マンニトール、及び約０．０１％ポリソルベート８０を含む、実施形態ＩＩ－８９に記載の方法。

【０４２９】

実施形態ＩＩ－９１．　オリゴ糖－タンパク質複合体は、式ＩＩ：

【化２１】



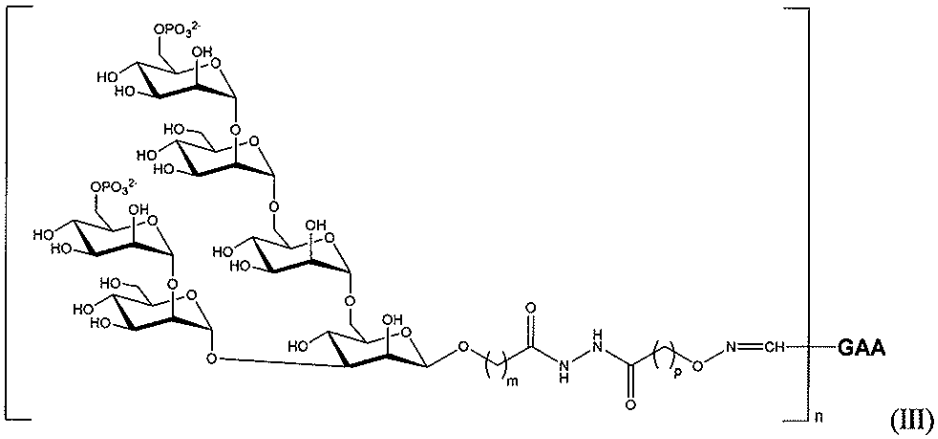
(II)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、Ｌ’は化学的リンカーであり、そしてｎは１～１０である］
の構造を有する、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－９０のいずれか１つに記載の方法。

【０４３０】

実施形態ＩＩ－９２．　オリゴ糖－タンパク質複合体は、式ＩＩＩ：

【化２２】



(III)

［式中、ＧＡＡは酸性α－グルコシダーゼであり、ｎは１～１０であり、そしてここでｍ及びｐは１～１０の範囲に及ぶ整数から独立して選択される］
の構造を有する、実施形態ＩＩ－９１に記載の方法。

【０４３１】

実施形態ＩＩ－９３．　ｍは３であり、そしてｐは１である、実施形態ＩＩ－９２に記載の方法。

【０４３２】

実施形態ＩＩ－９４．　ｎは５～７である、実施形態ＩＩ－９２又はＩＩ－９３に記載の方法。

【０４３３】

実施形態ＩＩ－９５．　ＧＡＡはチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞において産生されたヒトＧＡＡである、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－９４のいずれか１つに記載の方法。

【０４３４】
実施形態ＩＩ－９６．　ヒトＧＡＡはグリコフォームアルファを有する、実施形態ＩＩ－９５に記載の方法。
【０４３５】
実施形態ＩＩ－９７．　オリゴ糖－タンパク質複合体はアバルグルコシダーゼアルファである、実施形態ＩＩ－１～ＩＩ－９６のいずれか１つに記載の方法。
【０４３６】
本明細書において開示される全ての特徴は、任意の組み合わせで組み合わせられ得る。本明細書において開示される各特徴は、同じか、等価か、又は同様の目的に役立つ代替の特徴により置き換えられ得る。従って、明示的にそうではないと述べられていなければ、開示される各特徴は、包括的な一連の等価又は同様の特徴のうちの一例にすぎない。
【０４３７】
本発明のさらなる詳細は、以下の非限定的な実施例により説明される。
【実施例】
【０４３８】
以下の実施例は、本発明の技術の純粋な例となることを意図されるものであり、従っていかなるようにも本発明の技術を限定すると解釈されるべきではない。以下の実施例及び詳細な説明は、例として提供されるのであり、限定として提供されるのではない。
【０４３９】
実施例１．　ｎｅｏＧＡＡを用いたｒｈＧＡＡに対する比較酵素補充試験
以下の実施例は、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を有する患者の処置において、アルグルコシダーゼアルファ（ｒｈＧＡＡとしても知られる）と比較して静脈内アバルグルコシダーゼアルファ（ｎｅｏＧＡＡ又はＧＺ４０２６６６としても知られる）の有効性及び安全性を比較するフェーズ３、多施設、多国籍、無作為化、二重盲検試験を記載する
Ａ．試験設計
目的
この試験の主要目的は、アルグルコシダーゼアルファと比較して、立位での予測努力肺活量（ＦＶＣ）％により測定した呼吸筋力に対するアバルグルコシダーゼアルファ処置の効果を決定することである。副次的目標は、機能的持久力（６分間歩行試験［６ＭＷＴ］）、呼吸筋力（最大吸気圧［ＭＩＰ］）、呼気筋力（最大呼気圧［ＭＥＰ］）、下肢筋力（ハンドヘルド筋力測定［ＨＨＤ］）、運動機能（簡易運動機能試験［ＱＭＦＴ］）、及び健康関連生活の質（ショートフォーム１２［ＳＦ－１２］）に対するアバルグルコシダーゼアルファの安全性及び効果を決定することである。
【０４４０】
他の目標は、アバルグルコシダーゼアルファ処置の薬物動態、探索性薬力学、薬理遺伝学、並びに運動機能（粗大運動機能測定－８８［ＧＭＦＭ－８８］並びに歩行、階段、ガウアーの手技、及び椅子［ＧＳＧＣ］）、上肢筋力（ＨＨＤ）、健康関連生活の質（５項目のＥｕｒｏＱｏＬ［ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ］及び小児の生活の質一覧表［ＰｅｄｓＱＬ］包括的コアスケール）、及び患者報告アウトカム（ポンペ病症状スケール［ＰＤＳＳ］、ポンペ病影響スケール［ＰＤＩＳ］、Ｒａｓｃｈ－ｂｕｉｌｔポンペ病特異的動作スケール［Ｒ－ＰＡｃｔ］、及び患者の全般的な状態の変化［ＰＧＩＣ］）に対する効果を決定することである。
【０４４１】
ポンペ病についての主な臨床検査パラメーター及びバイオマーカー（尿中ヘキソース四糖類［Ｈｅｘ４］、血清クレアチンキナーゼ［ＣＫ］、及び肝臓酵素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］もまた測定された。遺伝子型が歴史的結果に基づいて報告され、又は利用可能な歴史的結果のない患者については、研究の一部としての分析にもとづいて報告された。
【０４４２】
方法論

この試験は、３歳及びそれ以上の未処置ＬＯＰＤ患者においてアバル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（両方とも２０ｍｇ／ｋｇ　ｑｏｗ）の有効性及び安全性を比較するフェーズ３、多施設、多国籍、無作為化、二重盲検、１２か月一次解析期（ＰＡＰ）試験である。試験は、全ての患者について非盲検アバルグルコシダーゼアルファ長期経過観察期（延長された処置期間、ＥＴＰ）を含み、ここでアルグルコシダーゼアルファアームの患者は、１２か月後にアバルグルコシダーゼアルファ処置に切り替えられた。無作為化は、ベースライン予測ＦＶＣ％（＜５５％、≧５５％）、性別、年齢（＜１８歳、≧１８歳）、及び国（日本又は日本外）に基づく層別化因子を用いて１：１比であった。高いベースラインＦＶＣを有する参加者の数を制御するために、予測ベースライン立位ＦＶＣ≧８０～８５％を有する無作為化された参加者のパーセンテージを、集団全体の１５％に保持した。この試験のための組入基準及び除外基準を図１にまとめ、そして試験の図式を図２に示す。

【０４４３】

盲検処置期にアバルグルコシダーゼアルファ又はアルグルコシダーゼアルファは、無作為化来診（１日目／２日目）に開始して４９週目（Ｗ４９）まで継続して合計２５用量について２週間ごとの静脈内（ＩＶ）注入により投与された。

【０４４４】

非盲検アバルグルコシダーゼアルファ長期経過観察期において、アバルグルコシダーゼアルファは、Ｗ５１に開始してＶ７６／Ｗ１４５まで継続して合計４８用量について２週間ごとのＩＶ注入により投与された。

【０４４５】

延長された非盲検アバルグルコシダーゼアルファ延長期において、アバルグルコシダーゼアルファは、Ｖ７７／Ｗ１４７に開始して追加の１４４週間（又はアバルグルコシダーゼアルファが患者の国において承認されるまで、どちらか最初の方）まで継続して、追加の７２用量までについて２週間ごとのＩＶ注入により投与された。

【０４４６】

非盲検長期経過観察期に直接登録した３～＜１８歳の小児患者について、アバルグルコシダーゼアルファは、無作為化来診（１日目／２日目）に開始してＷ９７まで継続して合計４９用量について２週間ごとのＩＶ注入により投与された。これらの患者については、延長された非盲検アバルグルコシダーゼアルファ延長期において、アバルグルコシダーゼアルファは、Ｖ５３／Ｗ９９に開始して追加の１４４週まで継続して（又はアバルグルコシダーゼアルファが患者の国において承認されるまで、どちらか最初の方）、追加の７２用量までについて２週間ごとのＩＶ注入により投与された。

【０４４７】

組み入れ基準及び除外基準

試験のための診断及び組み入れ基準は以下のとおりであった：（１）患者は年齢≧３歳であり、かつ任意の組織起源からの確認された酸性アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）酵素欠損及び／又は２つの確認されたＧＡＡ遺伝子変異を有する、並びに（２）患者は、予測≧３０かつ予測≦８５％の立位での繰り返しＦＶＣ測定を首尾よく行うことができ、かつ止まることも補助器具を用いることもなく少なくとも４０メートル（約１３０フィート）歩行することができる。

【０４４８】

試験からの患者の除外のための基準は以下のとおりであった：（１）ポンペ病特異的心肥大；（２）侵襲的人工呼吸器使用を必要とする（非侵襲的換気は許容される）；（３）車椅子依存性；（４）ポンペ病関連症状とは別の臨床的に重大な器質性疾患；（５）免疫寛容誘導治療の以前の又は現在の使用；（６）妊娠又は母乳育児；（７）受胎調節の高度に有効な避妊法により保護されていない、かつ／又は妊娠検査に応じないもしくは妊娠検査をすることができない妊娠可能な女性患者；（８）患者（及び患者が現地の条例により定義された法律上の未成年者である場合には患者の法的保護者）が臨床プロトコールを遵守することができなかった；（９）患者が　治験中の処置を使用する別の臨床試験に同時

に参加していたか又は無作為化から３０日もしくは５半減期のいずれか長い方以内に他の治験薬もしくは禁止された併用薬物療法を摂取していた；並びに（１０）スクリーニング期間の前６か月以内に薬物又はアルコールの既知の乱用歴。

【０４４９】

主要評価項目及び主な副次的評価項目

有効性について、主要評価項目は、ベースラインから１２か月（４９週）までの立位での予測ＦＶＣ％の変化であった。副次的評価項目（ベースラインから１２か月［４９週目］までの以下のパラメーターの変化）は、６ＭＷＴ歩行距離、ＭＩＰ及びＭＥＰ（予測％）、下肢筋力（ＨＨＤ）、運動機能（ＱＭＦＴ）、及び健康関連生活の質（ＳＦ－１２）であった。

安全性について、評価項目は、輸液関連反応（ＩＡＲ）を含む、有害事象（ＡＥ）／治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）、標準的な生化学、血液学及び尿検査を含む臨床検査、身体検査、バイタルサイン、身長及び体重測定、１２誘導心電図（ＥＣＧ）測定、並びに免疫原性評価であった。

【０４５０】

ＰＡＰの間の免疫原性を、抗薬物抗体（ＡＤＡ）及び中和抗体（ＮＡｂ）応答を測定することにより評価した。

【０４５１】

三次評価項目（Ｔｅｒｔｉａｒｙ　ｅｎｄｐｏｉｎｔｓ）

三次評価項目は、運動機能（ＧＭＦＭ－８８及びＧＳＧＣ）、上肢筋力（ＨＨＤ）、健康関連生活の質（ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ及びＰｅｄｓＱＬ）、並びに薬物動態、薬理遺伝学、及び薬力学評価を含む。

【０４５２】

患者報告アウトカムについての探索性評価項目（Ｅｘｐｌｏｒａｔｏｒｙ　ｅｎｄｐｏｉｎｔｓ）は、ポンペ病症状スケール（ＰＤＳＳ）、ポンペ病影響スケール（ＰＤＩＳ）、Ｒａｓｃｈ－ｂｕｉｌｔポンペ病特異的動作スケール（Ｒ－Ｐａｃｔ）、及び患者の全般的な状態変化（ＰＧＩＣ）を含む。

【０４５３】

ポンペ病についての主な臨床検査パラメーター及びバイオマーカーは尿中ヘキソース四糖類（Ｈｅｘ４）、血清クレアチンキナーゼ（ＣＫ）、及び肝臓酵素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）を含んでいた。

【０４５４】

統計方法

修正治療企図（ｍＩＴＴ）集団は、少なくとも１回の注入（部分的又は合計）を受けた全ての無作為化患者として定義される。ｍＩＴＴ集団は、全ての有効性評価項目についての主要解析集団である。無作為化された処置群において患者を解析した。

【０４５５】

パープロトコール（ｐｅｒ　ｐｒｏｔｏｃｏｌ）（ＰＰ）集団は、主要有効性評価項目に影響を及ぼす可能性のある主要な治験実施計画書からの逸脱のある患者を除外したｍＩＴＴ集団のサブセットとして定義された。ＰＰ集団からの患者の除外についての基準は、データベースロックの前に決定され、そして記録される。ＰＰ集団は、感受性解析目的に使用される。

【０４５６】

全ての安全性解析は、少なくとも１回の注入（部分的又は全体）を受けた全ての患者として定義された安全性集団に対して行われた。患者が受けた処置に基づいて患者を要約した。

【０４５７】

この試験についてのエスティマンド（ｅｓｔｉｍａｎｄ）（すなわち、統計解析において推定しようとする変数）は、併発事象が発生したか否かにかかわらず、ベースラインか

ら４９週目（Ｗ４９）までの予測ＦＶＣ％の平均変化におけるアバル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の差として定義された。このエスティマンドは、「治療方針ストラテジー」に対応する。エスティマンド（推定量）についての解析方法は、欠測データは無作為に欠損されると仮定する繰り返し測定のための混合モデル（ＭＭＲＭ）に基づく。ＭＭＲＭモデルは、連続型変数としてのベースライン予測ＦＶＣ％、並びにジェンダー、年齢、処置群、来診、及び固定効果としての来診ごとの処置相互作用（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｂｙ ｖｉｓｉｔ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ）を含む。処置群にわたって共有される非構造化共分散行列は、患者内誤差のモデルを作成するために使用され、自由度を見積もるためにＫｅｎｗａｒｄ Ｒｏｇｅｒの近似が使用され、そしてモデルは制限付き最尤法を使用してフィッティングされる。試験処置中止後に集められたデータを含む試験の間に観察された全てのデータが解析に使用された。副次的評価項目を同様に解析した。

【０４５８】

安全性解析は、安全性集団及び「治療されたとおりの（ａｓ ｔｒｅａｔｅｄ）」集団を使用して行われた。全てのＡＥを、医薬規制用語集（ＭｅｄＤＲＡ）の最新版を使用してコード化した。有害事象発生率表は、国際的に合意された順序でソートされた器官別大分類（ＳＯＣ）及び各処置アームについてアルファベット順にソートされた基本語（ＰＴ）により、ＡＥを経験した患者の数及びパーセンテージにより示される。同じ患者における同じ事象の複数回の発生は、表中で１回しか計数しなかった。パーセンテージの計算の分母は、各処置アーム内の安全性集団である。全てのＴＥＡＥ、試験薬に関連する可能性のある全てのＴＥＡＥ、処置中止に至る全てのＴＥＡＥ、ＩＡＲである全てのＴＥＡＥ、治療下で発現した全ての重篤な有害事象（ＳＡＥ）（処置関連ＳＡＥを含む）、致死アウトカムを有する全てのＡＥ、及び特に注目すべき有害事象（ＡＥＳＩ）を、処置群ごとに記述的に要約した。臨床検査、バイタルサイン、ＥＣＧ、及び免疫原性を含むさらなる安全性データもまた処置群ごとに記述的に要約した。

【０４５９】

試験期間

各患者についての試験期間は、少なくとも約３年間（１５１週間）又は（非盲検長期経過観察期に直接参加した年齢３～＜１８歳の小児患者の部分群については２年間［９９週間］）までであった。

【０４６０】

試験期間は：（１）１４日までのスクリーニング期間；（２）４９週の盲検処置期間（ＰＡＰ）、非盲検長期経過観察期に直接参加した年齢３～＜１８歳の小児患者の部分群を除く；（３）事前の無作為化群にかかわらず全ての患者について９６週までの非盲検処置期間（非盲検アバルグルコシダーゼアルファ長期経過観察期）；（４）延長非盲検アバルグルコシダーゼアルファ長期経過観察期は、さらに１４４週間まで（又はアバルグルコシダーゼアルファが患者の国で承認されるまで、どちらか最初の方）；及び（５）４週までの処置後観察期で患者の参加は終了となる。

【０４６１】

Ｂ． 結果

集団特徴

図２に示されるように、１００人の患者が無作為化され、そして全員処置された：アバルグルコシダーゼアルファアームの５１人及びアルグルコシダーゼアルファアームの４９人。ベースラインでの患者人口統計及び特徴は、ＬＯＰＤ集団を代表するものであり、概して２つの処置アームにおいて類似していた。参加者の平均±ＳＤ年齢は、アバルグルコシダーゼアルファアームにおいて４６．０±１４．５歳であり、そしてアルグルコシダーゼアルファアームにおいて５０．３±１３．７歳であった。大部分の参加者は≧４５歳であった：アバルグルコシダーゼアルファアームにおいて２７人（５２．９％）及びアルグルコシダーゼアルファアームにおいて３０人（６１．２％）。アバルグルコシダーゼアルファアームにおける１人の参加者は年齢＜１８歳であった。アバルグルコシダーゼアルフ

ァアーム（５．９％、ｎ＝３）と比較してアルグルコシダーゼアルファ群のより多くの参加者（２４．５％、ｎ＝１２）がヒスパニック系／ラテン系民族性であった。アルグルコシダーゼアルファアーム（４２．９％、ｎ＝２１）と比較してアバルグルコシダーゼアルファアームにおけるより多くの参加者（６０．８％、ｎ＝３１）が欧州で登録された。最初の症状開始時の年齢（平均±ＳＤ、歳）は、３２．９４±１６．５８（アバルグルコシダーゼアルファ）及び３７．７３±１５．７４（アルグルコシダーゼアルファ）であった。最初の症状から最初の試験薬注入までの期間（平均±ＳＤ、年）は、１３．３６±１０．９８（アバルグルコシダーゼアルファ）及び１２．６５±１０．０８（アルグルコシダーゼアルファ）であり、そして診断から最初の注入までは１．３±２．６７（アバルグルコシダーゼアルファ）及び２．２１±４．９９（アルグルコシダーゼアルファ）であった。

【０４６２】

５人の患者は、有害事象（４）又はその他の理由（１）によりＰＡＰにおいて永久に中止された（全てアルグルコシダーゼアルファアーム）。９５人の患者はＥＴＰに進み、そして４人の患者はＥＴＰにおいて中止した（３人はＰＡＰにおいてアバルグルコシダーゼアルファアームであり［２人は有害事象のため及び１人はその他の理由のため］そして１人はＰＡＰにおいてアルグルコシダーゼアルファアームであった［有害事象］）。残りの９１人の患者はデータカットオフの時点でＥＴＰを継続中である。

【０４６３】

最も高頻度のバリアント、ｃ．－３２－１３Ｔ＞Ｇは、８９人の参加者全体において２つの対立遺伝子の少なくとも１つにおいて見られた：アバルグルコシダーゼアルファ参加者の４３人（８４．３％）及びアルグルコシダーゼアルファ参加者の４６人（９３．９％）。地域的分布に起因して、ｃ．３２－１３Ｔ＞Ｇバリアントを有する患者の中で、アバルグルコシダーゼアルファ群（７．０％）よりもアルグルコシダーゼアルファ群（２３．９％）においてヒスパニック系／ラテン系民族性由来のより多くの参加者がいた。

【０４６４】

予測ＦＶＣ％及び６ＭＷＴについての平均ベースライン値は、アバルグルコシダーゼアルファアームにおいてそれぞれ６２．５％及び３９９．３ｍ、そしてアルグルコシダーゼアルファアームにおいて６１．６％及び３７８．１ｍであった。予測ＭＩＰ％は、アバルグルコシダーゼアルファについて５１．７４±２４．８５、そしてアルグルコシダーゼアルファについて５３．７１±２３．４７であった。予測ＭＥＰ％は、アバルグルコシダーゼアルファアーム（５９．１７±２１．６０）よりもアルグルコシダーゼアルファアームにおいて（７０．２１±２７．３２）高かった。ＨＨＤ（下肢）コンポジットスコアは、アバルグルコシダーゼアルファアームよりも（１３３０．４５±６２５．４４）アルグルコシダーゼアルファアーム（１４６６．１６±６０４．９１）においてより高かった。ＨＨＤ（上肢）コンポジットスコアはまた、アバルグルコシダーゼアルファ（１５３５．９５±６７３．６０）に対して、アルグルコシダーゼアルファ（１６０８．５６±６３３．９５）についてより高かった。

【０４６５】

未処置ＬＯＰＤ集団において期待されるように、ＣＫ、ＡＬＴ、及びＡＳＴは、両方の群においてベースラインで上昇しており、全てアバルグルコシダーゼアルファアームより高かった。尿中Ｈｅｘ４は、両方の群において全ての参加者においてベースラインで上昇していたが、アルグルコシダーゼアルファアームと比較してアバルグルコシダーゼアルファアームにおいてより高かった：それぞれ１２．７１±１０．１０対８．７４±５．０４ｍｍｏｌ／ｍｏｌ／Ｃｒ（正常：０．１９４～３．３６　［年齢１３～１８歳］；０．１４２－１．９２　年齢＞１８歳］）。

【０４６６】

図３及び図１９は患者の配置及び解析集団を示す。図４及び図２０Ａ～２０Ｂは、患者集団についての人口統計及びベースライン特徴をまとめる。図２１Ａ～２１Ｄはベースラインでの疾患特徴を示すが、図５、図６、及び図２２Ａ～２２Ｃは患者集団についての主

な有効性パラメーターのベースライン値を示す。図３４は、ポンペ病バイオマーカー及び検査パラメーターのベースラインレベルを示す。主要解析期間の間の曝露期間の要旨を図７及び図２３Ａ～２３Ｂに示す。

【０４６７】

有効性結果

予測ＦＶＣ％のベースラインから４９週までの最小二乗（ＬＳ）平均変化（標準誤差、又はＳＥ）は、アバルグルコシダーゼアルファ群において２．８９％（０．８８％）、そしてアルグルコシダーゼアルファ群において０．４６％（０．９３％）であった（図８Ａ～８Ｂ及び図２４を参照のこと）。４９週目に、アバルグルコシダーゼアルファで処置された患者は、アルグルコシダーゼアルファで処置された患者と比較して、予測ＦＶＣの２．４３％大きい増加を示した（９５％ＣＩ：－０．１３％、４．９９％；ｐ＝０．０６２６）（図９Ａ～９Ｂ及び図１０を参照のこと）。

【０４６８】

さらに、予測ＦＶＣ％についてのレスポンダー分析は、４９週目にアルグルコシダーゼアルファ群（ｎ＝３、６．１％）よりもアバルグルコシダーゼアルファ群におけるより多くの参加者が、≧１５％のベースラインからの相対的増加を報告した（ｎ＝１０、１９．６％）ことを示し、ロジスティック回帰からのオッズ比（ＯＲ）３．４７（９５％　ＣＩ：０．８６、１３．９８）であった。

【０４６９】

４９週目の６ＭＷＴ（メートル）のベースラインからのＬＳ平均変化（ＳＥ）は、アバルグルコシダーゼアルファ群において３２．２１ｍ（９．９３ｍ）、そしてアルグルコシダーゼアルファ群において２．１９ｍ（１０．４０ｍ）であった。アバルグルコシダーゼアルファ処置は、アルグルコシダーゼアルファと比較して（ｐ－値＝０．０４０５）６ＭＷＴ距離の３０．０１－ｍ　（ＳＥ＝１４．４３ｍ；９５％　ＣＩ：１．３３ｍ、５８．６９ｍ）大きい増加をもたらし、アルグルコシダーゼアルファと比較してアバルグルコシダーゼアルファでの改善を示した。アバルグルコシダーゼアルファ処置は、アルグルコシダーゼアルファと比較して（ｐ値＝０．０３８６）、予測６ＭＷＴ距離％の４．７１％（ＳＥ＝２．２４％）大きい増加をもたらした。図１１、図１２及び図２６Ａ～２６Ｂを参照のこと。

【０４７０】

６ＭＷＴ距離（メートル）についてのレスポンダー分析は、アルグルコシダーゼアルファ群（ｎ＝６［１２．２％］）よりもアバルグルコシダーゼアルファ群におけるより多くの参加者が４９週目にベースラインからの≧５４メートル（ｎ＝１２　［２３．５％］）の増加を報告したことを示し、ロジスティック回帰からのＯＲは２．０９（９５％ＣＩ：０．７０、６．２５）であった。

【０４７１】

予測ＭＩＰ％及び予測ＭＥＰ％（図１３Ａ～１３Ｂ及び図２８を参照のこと）、ＨＨＤ（下肢）（図１４及び図２９を参照のこと）、ＱＭＦＴ（図１５及び図３０を参照のこと）、並びにＳＦ－１２（ＰＣＳ及びＭＣＳの両方；図１５Ａ～１５Ｂ及び図３１Ａ～３１Ｂを参照のこと）について同様の試験を行った。表１、表２及び図４１Ａ～４１Ｂは、他の副次的評価項目値についての傾向をまとめる。

【０４７２】

【表１】

表１：他の副次的評価項目

W49でのベースラインからのLS平均変化（SE）	アバルグルコシダーゼアルファ	アルグルコシダーゼアルファ	p値（多重性調整なし）
MIP（%予測）	-0.29（3.84）	-2.87（4.04）	0.6451
MEP（%予測）	2.39（4.00）	5.00（4.20）	0.6557
HHD（サマリースコア、%予測）	6.97（1.34）	4.78（1.41）	0.2681
QMFT（合計スコア）	3.98（0.63）	1.89（0.69）	0.0288
SF-12 PCSスコア	2.37（0.99）	1.60（10.7）	0.5996
SF-12 MCSスコア	2.88（1.22）	0.76（1.32）	0.2427

【０４７３】

【表２－１】

表２：他の副次的評価項目及び三次評価項目についてのＬＳ平均変化（ＳＥ）。

パラメーター	アバルグルコシダーゼアルファ (N=51)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)
予測 MIP %		
平均(SE)	8.70 (2.09)	4.29 (2.19)
95% CI	4.54、12.85	-0.07、8.65
予測 MEP %		
LS 平均(SE)	10.89 (2.84)	8.38 (2.96)
95% CI	5.24、16.54	2.49、14.26
HHD、下肢		
LS 平均 (SE)	260.69 (46.07)	153.72 (48.54)
95% CI	169.11、352.27	57.22、250.22
HHD、上肢		
LS 平均 (SE)	173.54 (38.04)	109.67 (38.98)
95% CI	97.84、249.25	32.11、187.24
SF-12 MCS		
LS 平均 (SE)	2.88 (0.76)	0.76 (1.32)
95% CI	0.47、5.30	-1.86、3.39
R-PAct サマリースコア		
LS 平均 (SE)	2.55 (1.29)	1.49 (1.21)
95% CI	-0.07、5.17	-0.95、3.93
PGIC 普段の活動		
LS 平均 (SE)	4.97 (0.17)	4.40 (0.18)
95% CI	4.63、5.30	4.04、4.76
PGIC 疾患関連症状		
LS 平均 (SE)	5.37 (0.16)	4.59 (0.18)
95% CI	5.05、5.69	4.04、4.76
PGIC 呼吸能力		
LS 平均 (SE)	4.98 (0.16)	4.60 (0.17)
95% CI	4.66、5.31	4.26、4.94
PGIC 移動の程度		
LS 平均 (SE)	4.84 (0.16)	4.19 (0.17)
95% CI	4.66、5.31	3.85、4.54
GSCS 合計スコア		
LS 平均 (SE)	-0.25 (0.35)	-1.31 (0.48)
95% CI	-0.94、0.43	-2.25、-0.37
GMFM-88 ディメンション D		
LS 平均 (SE)	4.02 (0.89)	1.44 (0.95)
95% CI	2.24、5.80	-0.45、3.32
GMFM-88 ディメンション E		
LS 平均 (SE)	2.63 (0.96)	2.54 (1.32)
95% CI	0.72、4.54	-0.09、5.18

【表２－２】

パラメーター	アバルグルコシダーゼアルファ (N=51)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)
EQ-5D-5L、移動の程度		
LS平均（SE）	-0.47 (0.11)	-0.15 (0.11)
95% CI	-0.68、-0.26	-0.38、0.07
EQ-5D-5L、身の回りの管理スコア		
LS平均（SE）	-0.13 (0.10)	0.06 (0.11)
95% CI	-0.33、0.07	-0.15、0.28
EQ-5D-5L、普段の活動スコア		
LS平均（SE）	-0.30 (0.11)	-0.07 (0.12)
95% CI	-0.51、-0.08	-0.29、0.16
EQ-5D-5L、痛み/不快感スコア		
LS平均（SE）	-0.27 (0.11)	-0.29 (0.12)
95% CI	-0.50、-0.04	-0.53、-0.05
EQ-5D-5L、不安/ふさぎ込みスコア		
LS平均（SE）	-0.36 (0.09)	-0.33 (0.09)
95% CI	-0.53、-0.19	-0.52、-0.15
EQ-5D-5L、VASスコア		
LS平均（SE）	7.49 (1.99)	2.20 (2.14)
95% CI	3.53、11.44	-2.04、6.44

【０４７４】

予測ＭＩＰ％及び予測ＭＥＰ％について、４人の患者（各アームに２人）がベースラインでの信じ難い予測ＭＩＰ％及び予測ＭＥＰ％値のために除外された後に、データを再解析した。図３３Ａ～３３Ｂは、再解析後の予測ＭＩＰ％及び予測ＭＥＰ％の４９週目におけるベースラインからの平均変化を示す。表３は、再解析後のベースラインでの予測ＭＩＰ％及び予測ＭＥＰ％をまとめる。再解析後に、予測ＭＩＰ％についてのベースラインからの変化の差（ＬＳ平均±ＳＥ）は、４．４０％±３．０４％（９５％ＣＩ：１．６３、１０．４４；ｐ＝０．１５０５）であり、そして予測ＭＥＰ％については２．５１％±４．１４％（９５％　ＣＩ：－５．７０、１０．７３；ｐ＝０．５４４９）であった。

【０４７５】

【表３】

表３：ベースラインでの予測ＭＩＰ％及び予測ＭＥＰ％（再解析後）。

パラメーター	アバルグルコシダーゼアルファ (N=51)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)	合計 (N=100)
予測MIP %、立位	n=48	n=47	
平均（SD）	51.74 (24.85)	53.71 (23.47)	-
中央値（最小、最大）	46.60 (9、116.5)	48.57 (17.7、106.5)	-
予測MEP %、立位	n=48	n=47	
平均（SD）	59.17 (21.60)	70.21 (27.32)	-
中央値（最小、最大）	54.12 (28.7、117.9)	66.54 (19.7、136.2)	-

【０４７６】

ベースラインと比較した減少（平均±ＳＤ）は、ポンペ病バイオマーカー及び全てのパラメーターにおいて時間が経つにつれて見られ、より大きな減少は、アルグルコシダーゼアームにおける患者と比較してアバルグルコシダーゼアルファアームの患者において４９週目に見られ、４９週目にいくつかの値は正常範囲に近づいた。ＣＫは、アバルグルコシダーゼアルファを用いて３０６．７８±５７７．６６ＩＵ／Ｌ減少し（７３９．９±５７７．６２から４４２．３２±４１１．０３ＩＵ／Ｌへ）、そしてアルグルコシダーゼアルファでは１０３．５８±１５４．７８ＩＵ／Ｌ（５６６．３５±４３１．４６から４８４．４２±３８７．０３ＩＵ／Ｌへ）減少した。尿中Ｈｅｘ４は、アバルグルコシダーゼアルファを用いて５３．９±２４．０３％減少し（１２．７１±１０．１０から４．８５±３．３８ｍｍｏｌ／ｍｏｌへ）、そしてアルグルコシダーゼアルファでは１０．７３±３２．３３％減少した（８．７４±５．０４から７．８２±６．１５ｍｍｏｌ／ｍｏｌへ）。図３５Ａ～３５Ｄは、ポンペ病バイオマーカー尿中ＨＥＸ４及びクレアチンキナーゼ（ＣＫ）レベルについての平均パーセンテージ変化を示す。

【０４７７】

４９週後にアルグルコシダーゼアルファ処置アームからアバルグルコシダーゼアルファ処置アームに切り替えた患者について、予測ＦＶＣ％のＷ４９からＷ９７までのＬＳ平均変化（ＳＥ）は、０．１５％（１．０６％）であり（ｐ＝０．８８５４；図２５及び図１８Ａを参照のこと）、そして６ＭＷＴ（メートル）のＬＳ平均変化（ＳＥ）は２３．３２ｍ（１３．６９ｍ）（ｐ＝０．０９１８；図２７及び図１８Ｂを参照のこと）であった。

【０４７８】

安全性結果

治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）の発生率は、ＰＡＰにおいてアバルグルコシダーゼアルファアームにおいて８６．３％であり、そしてアルグルコシダーゼアルファアームにおいて９１．８％であった（図１７、及び図３２Ａ～３２Ｂを参照のこと）。治療下で発現した重篤なＡＥ（ＳＡＥ）は、アバルグルコシダーゼアルファアームにおいて１５．７％の患者（関連する２．０％を含む）及びアルグルコシダーゼアルファアームにおいて２４．５％の患者（関連する６．１％を含む）において発生した。アルグルコシダーゼアルファで処置された１人の患者は、ＰＡＰにおいて急性心筋梗塞（無関係）のＳＡＥのために死亡した。ＥＴＰにおいて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切り替えた１人のさらなる患者は、腺がん膵臓（無関係）のＳＡＥのために死亡した。アルグルコシダーゼアルファアームにおいて４人の患者（ＩＡＲを有する２人の患者を含む）は、ＰＡＰの間の有害事象のために永久に中止し、アバルグルコシダーゼアルファアームには１人もいなかった。アバルグルコシダーゼアルファを用いて処置された患者の２７．５％及びアルグルコシダーゼアルファを用いて処置された患者の３２．７％は、ＰＡＰに少なくとも１回の治験実施計画書に定義されるＩＡＲを経験した。

【０４７９】

ＰＡＰにおいて、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）増加のＡＥが、それぞれアバルグルコシダーゼアルファ処置患者の３．９％及び０％（それぞれ２．０％及び０％においてＡＥＳＩと報告される）並びにアルグルコシダーゼアルファ処置患者の６．１％及び４．１％（それぞれ６．１％及び２．０％においてＡＥＳＩと報告される）において報告された。検査又はＥＣＧ関連の臨床的に意味を持つ可能性のある異常（ＰＣＳＡ）の同様の発生率が両方の群において観察された。

【０４８０】

抗薬物抗体（ＡＤＡ）応答は、両方の処置アームにおいて同様であった。各処置アームにおいて全２人の患者が、ベースラインでＡＤＡについて陽性であると報告された。処置誘導ＡＤＡ（すなわち、ベースラインでＡＤＡについて陰性であった患者において試験の間に発生したＡＤＡ）は、アルグルコシダーゼアームにおける９５．８％の患者に対してアバルグルコシダーゼアルファアームにおける９６．１％の患者において報告された。アルグルコシダーゼアルファアームにおける患者（３３．３％、ｎ＝１９）よりもアバルグ

ルコシダーゼアームにおけるより少ない患者（１９．６％、ｎ＝１０）が≧１２，８００のＡＤＡピーク力価を報告した。持続的な高い力価を有する参加者のより少ない比率は、アルグルコシダーゼアルファ（３４．８％、ｎ＝１６）に対してアバルグルコシダーゼアルファ（２４．４％、ｎ＝１０）で顕著であった。持続的なＡＤＡを有する参加者の中で、高いピーク力価レベルはより高いレベルのままである傾向があったが、中程度及び低い力価は、減少及び寛容化に向かう傾向があった。ピーク力価範囲は、アバルグルコシダーゼアルファについて１００～５１，２００であり、そしてアルグルコシダーゼアルファについて１００～４０９，６００であったが、最後の力価範囲は、アバルグルコシダーゼアルファについて１００～５１，２００、そしてアルグルコシダーゼアルファについて１００～２０４，８００であった。アバルグルコシダーゼアルファアームにおける２人の参加者は、ピークかつ最後の力価５１，２００を有し、そしてアルグルコシダーゼアームにおける１人の参加者は、ピーク力価４０９，６００及び最後の力価２０４，８００を有していた。アルグルコシダーゼアルファアームにおける４人（８．７％）の患者と比較して、アバルグルコシダーゼアルファアームの３人（６．１％）の患者が寛容化した。酵素活性阻害又は酵素活性取り込みのいずれかに基づく中和抗体（ＮＡｂ）応答は、アバルグルコシダーゼアルファよりもアルグルコシダーゼアルファについてより一般的に報告された。図３６及び表４はＡＤＡ及びＮＡｂ応答をまとめる。

【０４８１】

【表４】

表４：抗薬物抗体（ADA）応答

	アバルグルコシダーゼアルファ N=51	アルグルコシダーゼアルファ N=49
ADA 状態、n (%)		
常に陰性	2 (3.9)	2 (4.2)
ベースライン陰性で陽性になった	47 (92.2)	44 (91.7)
ベースラインで陽性	2 (3.9)	2 (4.2)
治療下で発現した ADA、n (%)	49 (96.1)	46 (95.8)
治療誘導 ADA、n (%)	47 (95.9)	44 (95.7)
一過性 ADA	1 (2.0)	1 (2.2)
持続性 ADA	43 (87.8)	39 (84.8)
寛容化 ADA	3 (6.1)	4 (7.7)
処置ブースト ADA、n (%)	2 (100)	2 (100)
ADA ピーク力価、n (%)		
100-800	17 (33.3)	8 (16.7)
1600-6400	20 (39.2)	20 (41.7)
≧12,800	10 (19.6)	16 (33.3)
ADA 最後の力価、n (%)		
100-800	26 (55.3)	13 (29.5)
1600-6400	11 (23.4)	17 (38.6)
≧12,800	10 (21.3)	14 (31.8)

評価可能なＡＤＡを有する参加者について：アバルグルコシダーゼアルファ、ｎ＝４７；アルグルコシダーゼアルファ、ｎ＝４４。

【０４８２】

Ｃ．　結論

主要評価項目及び主な副次的評価項目６ＭＷＴにおける実質的な改善が、アルグルコシダーゼアルファに対してアバルグルコシダーゼアルファについて観察された。一貫性のあ

るポジティブな数値の傾向もまた、筋肉測定（すなわち、ＭＩＰ、ＨＨＤ、ＱＭＦＴ）及び健康関連生活の質（すなわち、ＳＦ－１２　ＭＣＳ、ＰＣＳ）にわたって観察された。

【０４８３】

詳細には、主要評価項目の４９週目の予測ＦＶＣ％は、アルグルコシダーゼアルファに対してアバルグルコシダーゼアルファについて数値上の改善を示した（２．８９％対０．４６％、ｐ＝０．０６２６）。副次的評価項目の４９週目のベースラインからの６ＭＷＴ変化は、アルグルコシダーゼアルファに対してアバルグルコシダーゼアルファについて数値上の改善を示した（３２．２１対２．１９、ｐ＝０．０４０５）。さらなる副次的評価項目は、ＭＩＰ、ＨＨＤ、ＱＭＦＴ及びＳＦ－１２（４９週目のベースラインからの変化）においてアバルグルコシダーゼアルファについて同様のポジティブな数値上の傾向を示したが、傾向はＭＥＰ（４９週目のベースラインからの変化）についてアルグルコシダーゼアルファにとってより有利であった。

【０４８４】

延長期の間に、それらの最初の処置に対して盲検のままにしながら４９週後に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処置を切り替えることの効果の評価は、予測ＦＶＣ％及び６ＭＷＴについて９７週目に数値上の改善を示した。データカットオフの時点で、２０／４９（４１％）及び２１／４９（４３％）の患者が、それぞれ予測ＦＶＣ％及び６ＭＷＴについて９７週目に利用可能なデータを有していたことに留意のこと。

【０４８５】

アバルグルコシダーゼアルファの安全性プロフィールは、アルグルコシダーゼアルファと比較した場合、より有利である可能性がある。２つの処置アーム間で類似したＴＥＡＥの発生率が観察された。治験実施計画書に定義されるＩＡＲは、アルグルコシダーゼアルファ処置アームと比較して、アバルグルコシダーゼアルファ処置アームにおいてより少ない頻度で発生した。

【０４８６】

実施例２：長期アバルグルコシダーゼアルファ処置後のポンペ病患者における筋肉の磁気共鳴画像法

この実施例は、定性的及び定量的磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）測定により遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を有する参加者の疾患負荷を評価するため、並びに継続中の試験において参加者における筋肉構造に対するアバルグルコシダーゼアルファの効果を評価するための、継続中の臨床試験を記載する。

【０４８７】

Ａ．　試験設計

試験は、２つの異なる非盲検、多施設、多国籍試験期間を有していた（図３７Ａ）：（１）試験に登録した以前に処置されたＬＯＰＤ参加者及び未処置のＬＯＰＤ参加者におけるアバルグルコシダーゼアルファの漸増投与試験（ＮＥＯ１、ＮＴＣ０１８９８３６４）；並びに（２）ＮＥＯ１試験（ＮＥＯ－ＥＸＴ、ＮＴＣ０２０３２５２４）に登録した以前に処置されたＬＯＰＤ参加者及び未処置のＬＯＰＤ参加者におけるアバルグルコシダーゼアルファの試験。

【０４８８】

アバルグルコシダーゼアルファの長期安全性及び有効性を、ＮＥＯ－ＥＸＴ試験においてＬＯＰＤを有する成人参加者において評価した。骨格筋磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）は、薬力学的副次的評価項目であった。副次的有効性評価項目は、肺及び運動機能測定を含んでいた（予測努力肺活量％［予測ＦＶＣ％］、最大吸気圧［ＭＩＰ］、最大呼気圧［ＭＥＰ］、及び６分間歩行試験［６ＭＷＴ］）。

【０４８９】

ＮＥＯ１への登録時に、参加者は未処置であるか（未処置群、ｎ＝１０）又は以前にアルグルコシダーゼアルファを≧９か月投与されたことがある（切り替え群、ｎ＝１４）。第一の試験期間に、参加者はアバルグルコシダーゼアルファを５、１０、又は２０ｍｇ／

ｋｇのいずれかの静脈内用量で２週間ごとに（ｑｏｗ）６か月投与された。その後ＮＥＯ－ＥＸＴ期に入った参加者（未処置群、ｎ＝８；切り替え群、ｎ＝１１）は、彼らの最初の試験期間の用量で、２０１６年に全て２０ｍｇ／ｋｇ　ｑｏｗに切り替えられるまで継続した（図３７Ａ～３７Ｂ）。定性的及び定量的骨格筋ＭＲＩ（Ｔ１強調［Ｔ１Ｗ］ＭＲＩ画像化：グレード１［正常外観］からグレード４［重篤関与］までのＭｅｒｃｕｒｉ等級付け；０～１００％のスケールの３点ディクソン脂肪含有率；Ｂ２補正を用いる及び用いないＴ２強調［Ｔ２］水　ＭＲＩ画像法）を使用して、第一の試験期の登録時の参加者の疾患負荷を測定した。

【０４９０】

筋肉構造の様々な構成要素に対するアバルグルコシダーゼアルファの影響を、ＮＥＯ１期の完了時（２７週目）に、そしてその後ＮＥＯ－ＥＸＴ試験において２年ごとに評価した。

【０４９１】

ＮＥＯ１試験において、グリコーゲン含有量を、全ての参加者においてベースライン及び２７週目（Ｗ２７）に採取された骨格筋生検において測定した。ＮＥＯ－ＥＸＴ試験において、筋肉グリコーゲン含有量≧５％（未処置群、ｎ＝０；切り替え群、ｎ＝３）を有する参加者においてのみサンプリングした。有意な臨床的減退のために患者はサンプリングされなかった。

【０４９２】

Ｂ．　結果

ＭＲＩは、臨床的に最も弱い筋肉に対応する構造変化を有する筋肉を効率よく特定することができ、そして臨床試験における機能的筋肉スケールの結果とよく相関する。定性的及び定量的ＭＲＩを使用して、ＮＥＯ１試験（ＮＣＴ０１８９８３６４）への登録時にＬＯＰＤを有する参加者の疾患負荷を測定し、そして進行中のＮＥＯ１試験延長であるＮＥＯ－ＥＸＴ試験（ＮＣＴ０２０３２５２４）における参加者における筋肉構造に対するアバルグルコシダーゼアルファの効果を評価した。

【０４９３】

ＮＥＯ１試験に登録した合計２４人の参加者及びＮＥＯ１とＮＥＯ－ＥＸＴとの試験期間の間に暫定的なデータカットオフにあった１７人の参加者が試験に残った。ＭＲＩ及び筋肉生検の評価までの時間の遅れに起因して、４．５年までの大部分のデータはこれらの参加者について利用可能であった。

【０４９４】

ベースラインでの参加者特徴を図３７Ｃに示す。ＮＥＯ１試験の登録時に、運動評価、筋肉グリコーゲン含有量、Ｔ１強調（Ｔ１Ｗ）ＭＲＩ　Ｍｅｒｃｕｒｉ等級付け、及び３点ディクソン定量的ＭＲＩ脂肪含有率は、以前の自然経過データと一致することがわかった（図３８）。ベースラインでは、大部分の参加者のグリコーゲンレベルが＜５％であり、そして運動機能は中程度に低下しており、そしてベースライン３点ディクソン脂肪含有率は、未処置群と比較して切り替え群においてより高かった（図３８）。ベースラインＭｅｒｃｕｒｉスコアは、グリコーゲンレベル（組織面積％）と逆の相関があった（図３９）：Ｍｅｒｃｕｒｉスコア１（正常）を有する四頭筋は高いグリコーゲン含有量を有していたが、Ｍｅｒｃｕｒｉスコア≧２の四頭筋は低いグリコーゲン含有量を有していた。

【０４９５】

脂肪含有率の進行はベースライン平均大腿脂肪含有率に依存し得、そしてベースラインで２０～５０％の間の含有率を有する参加者は、最も変化する可能性がある者である（Ｎｕｎｅｚ－Ｐｅｒａｌｔａ、Ｃ．ら、（２０２０）　Ｊ　Ｃａｃｈｅｘｉａ　Ｓａｒｃｏｐｅｎｉａ　Ｍｕｓｃｌｅ　１１（４）：１０３２-４６）。四頭筋３点Ｄｉｘｏｎ脂肪含有率は、大部分が＜２０％で開始して＜２０％のままであった（図４０Ａ及び図４０Ｃ）。大腿屈筋３点ディクソン脂肪含有率（図４Ｂ及び図４０Ｄ）は四頭筋よりも高かった。２人の未処置群参加者及び３人の切り替え群参加者は、２０～５０％の間のベースライン大腿屈筋脂肪含有率を有し、そしてＮＥＯ－ＥＸＴ試験において最も大きい変化を経験

した。各群における１人の参加者は、時間が経つにつれて増加する大腿屈筋脂肪含有率を有しており、そしてその他の参加者は安定化した。２人の未処置群及び２人の切り替え群参加者は、ベースライン大腿屈筋脂肪含有率＞５０％を有しており、それらの中で各群において１人が安定化し、そしてその他は時間が経つにつれて低下する大腿屈筋脂肪含有率を有していた。

【０４９６】

ＮＥＯ－ＥＸＴ試験の間、四頭筋及び大腿屈筋３点ディクソン脂肪含有率、水Ｔ２（Ｂ１不均一性補正を用いるか又は用いない）、並びに筋肉量指数は、大部分の参加者においてアバルグルコシダーゼアルファの４．５年間まで概して安定であった。ベースラインからの脂肪含有率％の１年あたりの変化は、未処置群及び切り替え群について四頭筋においてそれぞれ０．３及び－０．０２であり、そして未処置群及び切り替え群について大退屈筋においてそれぞれ１．２及び－１．８であった。

【０４９７】

Ｃ．　結論

試験の開始時に、定量的ＭＲＩ評価は、活動性ポンペ病の影響を受けた筋肉を首尾よく特定し、そして臨床的運動機能評価項目と関連しているようであった。アバルグルコシダーゼアルファは、未処置の（未処置群）及び処置を経験した（切り替え群）の試験参加者において安定化したＭＲＩ脂肪含有率により示されるように、筋肉維持の可能性を示した。これは、未処置のＬＯＰＤ及びいくらかのアルグルコシダーゼアルファレシピエントにおける進行性脂肪置換の報告と対照的であった。グリコーゲン含有量及び脂肪含有率の見かけの逆相関は、グリコーゲン蓄積から脂肪罹患への疾患進行で予期されたように、より大きな集団でのさらなる病態生理学的試験の正当な理由となる。定量的ＭＲＩ脂肪含有率及び筋肉機能検査はまた、臨床試験における層別化及び経時的評価の有用性を提供する。

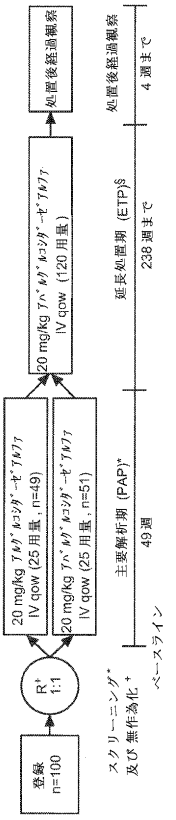
【図面】

【図１】

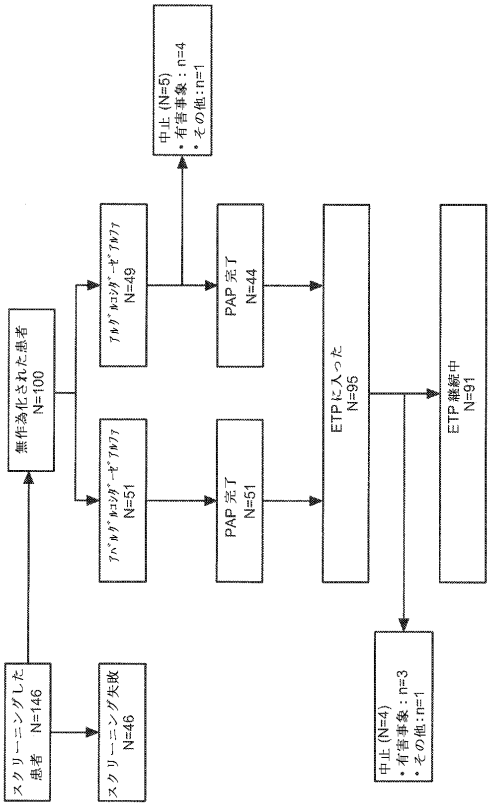
組み入れ基準	除外基準
・　≧３歳 ・　ポンペ病の診断* ・　アルグルコシダーゼアルファを用いた処置又はポンペ病のための任意の治験治療に対して未処置 ・　予測＞30%かつ<85%の繰り返しPVC測定（立位）を首尾よく行うことができる ・　止まることなく、かつ歩行補助器具を用いずに、４０メートル（約130フィート）歩行することができる	・　ポンペ病特異的心肥大 ・　侵襲的人工呼吸器を必要とする（非侵襲的換気は許容される） ・　車椅子依存性 ・　ポンペ病関連症状とは別の臨床的に重大な器質性疾患 ・　免疫寛容誘導療法の以前の又は現在の使用 ・　妊娠又は母乳育児 ・　効能細胞の高度に有効な避妊法により保護されていない、かつ／又は妊娠検査に応じないもしくは妊娠検査をすることができない妊娠可能な女性患者

*任意の組織起源からのＧＡＡ酵素欠損により確認され、かつ／又は少なくとも２つの確認されたＧＡＡ遺伝子バリアント

【図２】



【図３】



【図４】

パラメーター	アバルグルコシダーゼ アルファ N=51	アルグルコシダーゼ アルファ N=49	合計 N=100
年齢（歳）			
平均 (SD)	46.0(14.5)	50.3(13.7)	48.1(14.2)
中央値（最小、最大）	47.7 (16, 78)	48.9 (20, 78)	48.5 (16, 78)
性別、n (%)			
男性	27 (52.9)	25 (51.0)	52 (52.0)
女性	24 (47.1)	24 (49.0)	48 (48.0)
人種、n (%)			
アジア系	3 (5.9)	0	3 (3.0)
黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (3.0)
白人	47 (92.2)	47 (95.9)	94 (94.0)
民族性、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	3 (5.9)	12 (24.5)	15 (15.0)
ヒスパニック系でもラテン系でもない	44 (86.3)	32 (65.3)	76 (76.0)
報告なし	4 (7.8)	5 (10.2)	9 (9.0)
地域、n (%)			
欧州	31 (60.8)	21 (42.9)	52 (52.0)
北アメリカ ica	14 (27.5)	20 (40.8)	34 (34.0)
ラテンアメリカ	2 (3.9)	7 (14.3)	9 (9.0)
アジア太平洋	4 (7.8)	1 (2.0)	5 (5.0)

【図５】

パラメーター	アバルグルコシダーゼ アルファ N=51	アルグルコシダーゼ アルファ N=49	合計 N=100
予測FVC%、立位			
平均 (SD)	62.5(14.4)	61.6(12.4)	62.1(13.4)
中央値（最小、最大）	65.5 (32, 85)	60.8 (39, 85)	63.2 (32, 85)
6MWT（歩いた距離）、m			
平均 (SD)	399.3(110.9)	378.1(116.2)	388.9(113.5)
中央値（最小、最大）	415.7(118, 630)	387.0 (138, 592)	403.5 (118, 630)
予測6MWT%			
平均 (SD)	57.3(15.0)	55.3 (16.6)	56.3(15.8)
中央値（最小、最大）	61.0(19, 86)	56.6(23,102)	59.1(19,102)
予測MIP%、立位*			
平均 (SD)	59.9(47.1)	60.6 (41.0)	60.3 (44.0)
中央値（最小、最大）	47.6 (9, 263)	51.1(18,234)	48.1(9,263)
予測MEP%、立位*			
平均 (SD)	65.77(38.97)	74.83 (35.22)	70.25 (37.25)
中央値（最小、最大）	54.21 (28.7,232.5)	68.00(19.7, 201.1)	59.56 (19.7, 232.5)

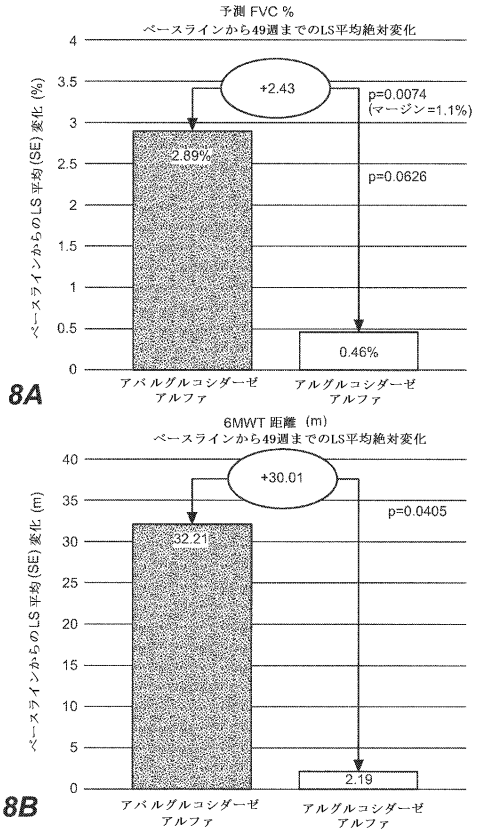
【図６】

パラメーター	アバルグルコシダーゼ アルファ N=51	アルグルコシダーゼ アルファ N=49	合計 N=100
HHD（下肢）、コンポジット	n=50	n=46	n=96
平均 (SD)	1330.45 (625.44)	1466.16 (604.91)	1395.48 (616.23)
中央値（最小、最大）	1193.50 (323.0,3522.0)	1427.50(329.0,3218.0)	1290.00 (323.0,3522.0)
QMFT	n=51	n=46	n=97
平均 (SD)	41.29(10.15)	42.30(10.58)	41.77(10.32)
中央値（最小、最大）	41.00 (17.0, 63.0)	43.50 (19.0, 63.0)	41.00(17.0, 63.0)
SF-12 (PCS)	n=50	n=48	n=98
平均 (SD)	35.95 (7.82)	36.76 (9.40)	36.35 (8.60)
中央値（最小、最大）	35.01 (17.8,55.9)	36.04(16.3,57.3)	35.40(16.3,57.3)
SF-12 (MCS)	n=50	n=48	n=98
平均 (SD)	48.31 (10.11)	50.58 (8.69)	49.42 (9.46)
中央値（最小、最大）	47.53 (24.2,70.8)	52.24 (30.4, 65.0)	50.21 (24.2, 70.8)

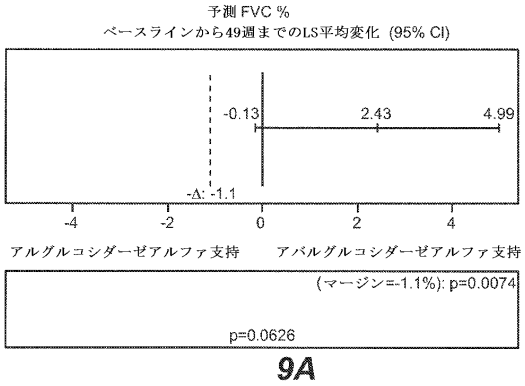
【図７】

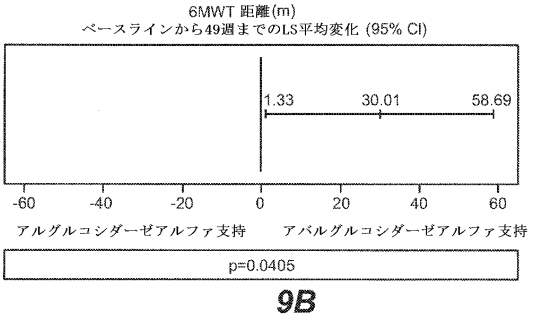
	ｱﾊﾞﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞｱﾙﾌｧ N=51	ｱﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞｱﾙﾌｧ N=49
平均 (SD) 試験薬曝露期間、月	11.56(0.14)	10.69 (2.69)
平均注入数 (SD)	24.8(0.5)	22.8(5.8)
平均患者年	0.96	0.91

【図８】

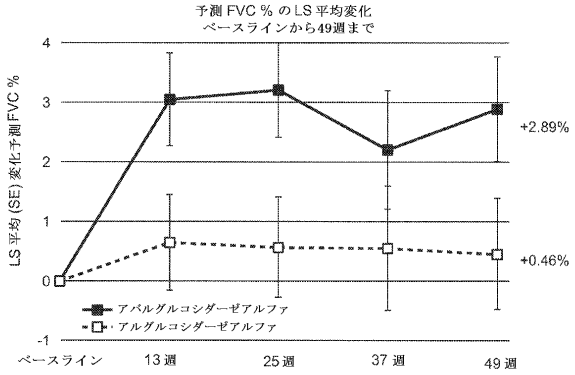


【図９】

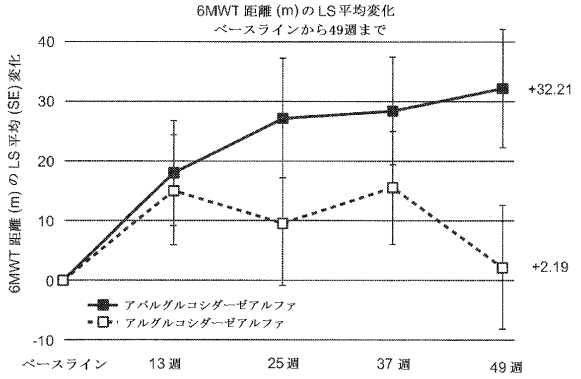




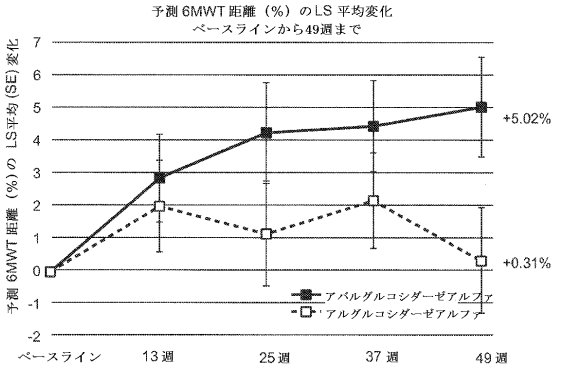
【図１０】



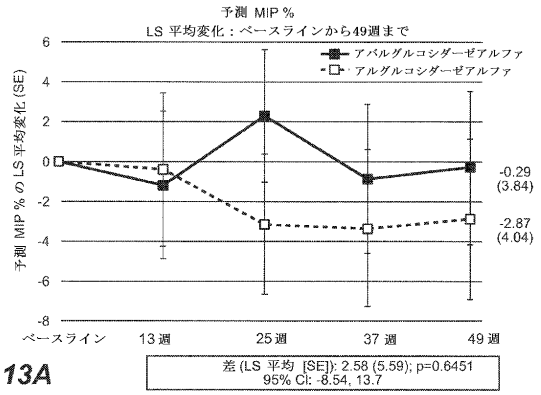
【図１１】

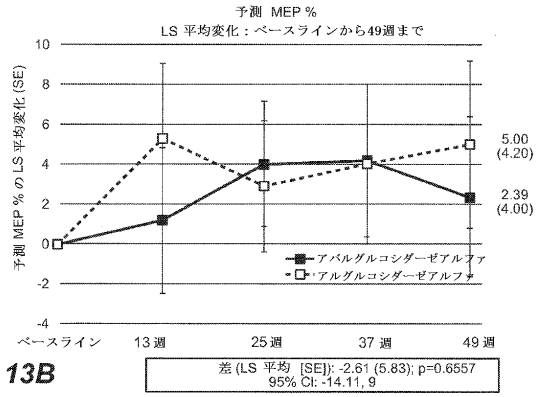


【図１２】

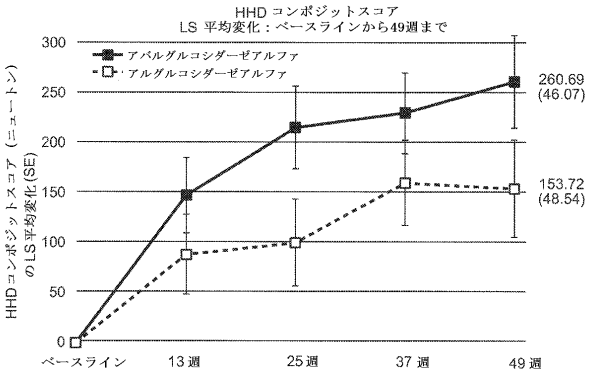


【図１３】

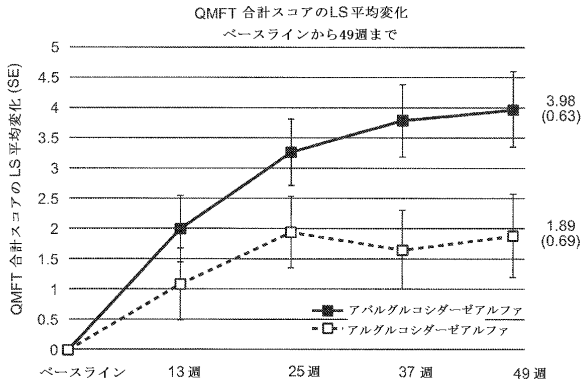




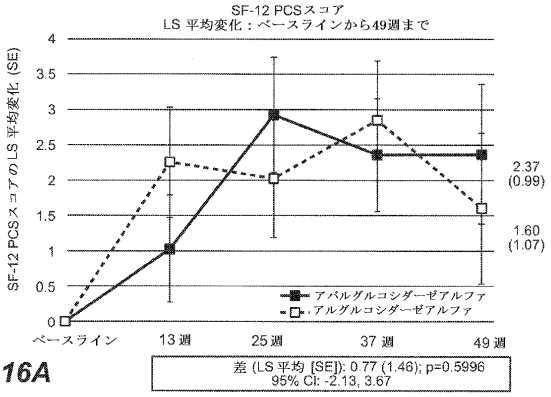
【図１４】



【図１５】

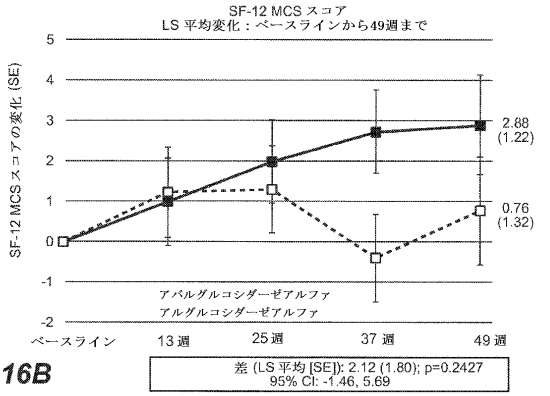


【図１６】



16A

差 (LS 平均 [SE]): 0.77 (1.46); p=0.5996
95% CI: -2.13, 3.67



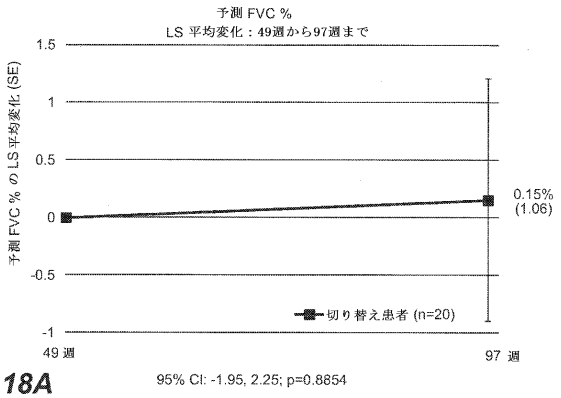
16B

差 (LS 平均 [SE]): 2.12 (1.80); p=0.2427
95% CI: -1.46, 5.69

【図１７】

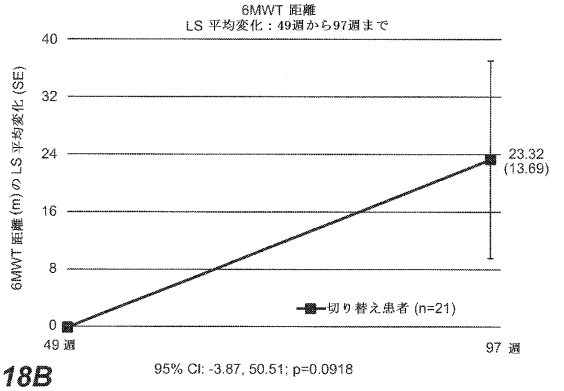
	アバルグルコシダーゼアルファ N=51	アルグルコシダーゼアルファ N=49
TEAE	44 (86.3)	45 (91.8)
処置に関連する可能性のあるTEAE	23 (45.0)	24 (49.0)
重篤なTEAE	8 (15.7)	12 (24.5)
処置に関連する可能性のある重篤なTEAE	**1 (2.0)**	**3(6.1)**
重症TEAE	6 (11.8)	7 (14.3)
試験中止につながるTEAE	0	4(8.2)
死亡につながるTEAE	0	1 (2.0)
IAR（治験実施計画書に定義された）*	**13 (25.5)**	**16 (32.7)**

【図１８】



18A

95% CI: -1.95, 2.25; p=0.8854



18B

95% CI: -3.87, 50.51; p=0.0918

【図１９】

パラメーター , n (%)	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	合計 (N=100)
無作為化されたが処置されていない患者の数。	0	0	0
無作為化され処置された患者の数。	51 (100)	49 (100)	100 (100)
PAPにおける処置を早期に中止	0	5 (10.2)	5(5.0)
PAP早期中止の理由			
有害事象	0	4(8.2)	4 (4.0)
その他	0	1 (2.0)	1 (1.0)
PAPにおける処置を完了	51 (100)	44 (89.8)	95 (95.0)
ETPに入らなかった	0	0	0
ETPに入った	51 (100)	44 (89.8)	95 (95.0)
ETPにおける処置を継続中	48(94.1)	43 (87.8)	91 (91.0)
ETPにおける処置を完了	0	0	0
ETPにおける処置を早期に中止	3(5.9)	1 (2.0)	4 (4.0)
ETP早期中止の理由			
有害事象	2(3.9)	1 (2.0)	3(3.0)
その他	1 (2.0)	0	1 (1.0)
有効性集団			
mITT b	51 (100)	49 (100)	100 (100)
パープロトコール	46(90.2)	39 (79.6)	85 (85.0)
安全性集団 c.	51 (100)	49 (100)	100 (100)
無作為化され処置された患者の97週目の数	24(47.1)	22 (44.9)	46 (46.0)

パーセンテージは分母として無作為化された患者の数を使用して計算される

a. 1回より多く無作為化された任意の被験者については、最初の無作為化に関連したデータのみがいずれかの解析集団において使用される。

b. MITT集団は、少なくとも1回の注入（部分的又は全体）を受けた無作為化された患者を含む。

c. 安全性集団は、少なくとも1回の注入（部分的又は全体）を受けた患者を含む。

d. パープロトコール集団は、主要評価項目の評価を妨げると予期される主要な治療実施計画書からの逸脱のないmITT集団を含む。

【図２０Ａ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	合計 (N=100)
年齢（歳）	数	51	49	100
	平均 (SD)	46.0(14.5)	50.3(13.7)	48.1 (14.2)
	中央値	47.7	48.9	48.5
	最小；最大	16; 78	20; 78	16; 78
年齢（歳）- 分類	数	5l	49	100
	<18	1 (2.0)	0	1 (1.0)
	≥18 かつ <45	23 (45.1)	19(38.8)	42 (42.0)
	≥45	27 (52 9)	30(61.2)	57(57.0)
性別、n(%)	数	51	49	100
	男性	27 (52.9)	25(51.0)	52 (52.0)
	女性	24 (47.1)	24 (49.0)	48 (48.0)
人種、n(%)	数	51	49	100
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0	0
	アジア系	3(5.9)	0	3(3.0)
	黒人又は	1 (2.0)	2(4.1)	3(3.0)
	アフリカ系アメリカ人			
	ハワイ先住民又は他の太平洋諸島住民	0	0	0
	白人	47 (92.2)	47 (95.9)	94 (94.0)
	報告なし	0	0	0
民族性、n(%)	数	51	49	100
	ヒスパニック又はラテン系	3(5.9)	12(24.5)	15(15.0)
	ヒスパニックでもラテン系でもない	44 (86.3)	32 (65.3)	76 (76.0)
	不明	0	0	0
	報告なし	4(7.8)	5(10.2)	9 (9.0)
地域、n(%)	数	51	49	100
	欧州	31(60.8)	21 (42.9)	52 (52.0)
	北米	14 (27.5)	20(40.8)	34 (34.0)
	南米	2(3.9)	7(14.3)	9 (9.0)
	アジア－太平洋	4(7.8)	1(2.0)	5(5.0)
体重 (kg)	数	51	49	100
	平均 (SD)	77.8(22.1)	79.3(18.2)	78 5 (20.2)
	中央値	75.9	78.6	76.4
	最小；最大	38; 129	46; 139	38; 139
身長 (cm)	数	51	49	100
	平均 (SD)	170.9(9.7)	172.0(8.9)	171.5 (9.3)
	中央値	169.8	171.5	170.3

【図２０Ｂ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	合計 (N=100)
	最小；最大	145;193	158; 191	145; 193
BMI (kg/m2)	数	51	49	100
	平均 (SD)	26.39 (6.79)	26.69(5.42)	26.54 (6.13)
	中央値	25.40	27.40	26.45
	最小；最大	14.0; 42.7	16.9; 44.6	14.0; 44.6
飲酒癖 n(%)	数	51	49	100
	なし	21 (41.2)	17(34.7)	38 (38.0)
	たまに	18 (35.3)	20 (40.8)	38 (38.0)
	少なくとも毎月	4(7.8)	3(6.1)	7(7.0)
	少なくとも毎週	5(9.8)	5(10.2)	10 (10.0)
	少なくとも毎日	3(5.9)	4(8.2)	7(7.0)
無作為化層 , n(%)	数	51	49	100
	年齢<18	1 (2.0)	0	1 (1.0)
	年齢≥18, 日本	1 (2.0)	0	1 (1.0)
	年齢≥18, 男性かつ FVC<55%, 日本外	10 (19.6)	11(22.4)	21 (21.0)
	年齢≥18, 女性かつ FVC<55%, 日本外	5(9.8)	5(10.2)	10 (10.0)
	年齢≥18, 男性かつ FVC≥55%, 日本外	15 (29.4)	14(28.6)	29(29.0)
	年齢≥18, 女性かつ FVC≥55%, 日本外	19 (37.3)	19 (38.8)	38 (38.0)

【図２１Ａ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	合計 (N=100)
心血管病歴				
うっ血性心不全 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	1(2.0)	2(4.1)	3(3.0)
	無し	50 (98.0)	47(95.9)	97(97.0)
NYHA 心不全分類 [n(%)]	数	51	49	100
	クラス I	0	2(4.1)	2(2.0)
	クラス II	1(2.0)	0	1 (1.0)
	クラス III	0	0	0
	クラス IV	0	0	0
	無し	50 (98.0)	47(95.9)	97(97.0)
心臓病併発のエビデンス [n(%)]	数	51	49	100
	有り	0	4(8.2)	4(4.0)
	無し	51 (100)	45 (91.8)	96 (96.0)

【図２１Ｂ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	合計 (N=100)
心臓病併発の特定 [n(%)]	数	0	3	3
	不整脈	0	2(66.7)	2(66.7)
	心拡大	0	0	0
	その他	0	1 (33.3)	1 (33.3)
耳/鼻/咽頭病歴 巨大舌 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	2(3.9)	4(8.2)	6 (6.0)
	無し	49(96.1)	45 (91.8)	94(94.0)
難聴 [n(%)]	数	51	48	99
	有り	6(11.8)	4(8.3)	10(10.1)
	無し	45 (88.2)	44(91.7)	89 (89.9)
胃腸病歴 肝腫大 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	0	2(4.1)	2 (2.0)
	無し	51 (100)	47 (95.9)	98 (98.0)
胃食道逆流 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	6(11.8)	6(12.2)	12(12.0)
	無し	45 (88.2)	43 (87.8)	88 (88.0)
呼吸器病歴 気管開口術 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	1(2.0)	0	1 (1.0)
	無し	50 (98.0)	49 (100)	99 (99.0)
肺炎 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	10(19.6)	9 (18.4)	19(19.0)
	無し	41 (80.4)	40(81.6)	81 (81.0)
昨年中の肺炎エピソードの数 [n(%)]	数	10	9	19
	<5	10(100)	9 (100)	19(100)
	5-10	0	0	0
	>10	0	0	0
睡眠障害 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	12(23.5)	18 (36.7)	30(30.0)
	無し	39 (76.5)	31 (63.3)	70(70.0)
睡眠障害の場合に睡眠検査が行われたか？	数	12	18	30
	有り	9 (75.0)	10(55.6)	19(63.3)
	無し	3(25.0)	8 (44.4)	11(36.7)
睡眠時無呼吸 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	10(19.6)	13 (26.5)	23 (23.0)
	無し	41 (80.4)	36 (73.5)	77 (77.0)
非侵襲性呼吸補助の使用 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	13(25.5)	11(22.4)	24(24.0)
	無し	38 (74.5)	38 (77.6)	76(76.0)

【図２１Ｃ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	合計 (N=100)
筋骨格病歴 上肢における筋力低下 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	31 (60.8)	24 (49.0)	55 (55.0)
	無し	20 (39.2)	25(51.0)	45 (45.0)
下肢における筋力低下 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	48(94.1)	42 (85.7)	90 (90.0)
	無し	3 (5.9)	7(14.3)	10(10.0)
脊柱側弯症 [n(%)]	数	50	49	99
	有り	13 (26.0)	9 (18.4)	22 (22.2)
	無し	37 (74.0)	40(81.6)	77 (77.8)
脊柱側弯症のための外科的介入 [n(%)]	数	17	15	32
	有り	0	0	0
	無し	17(100)	15(100)	32 (100)
脊柱側弯症のための整形外科器具を現在使用している [n(%)]	数	17	13	30
	有り	0	1(7-7)	1 (3.3)
	無し	17(100)	12 (92.3)	29 (96.7)
関節拘縮 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	0	2(4.1)	2(2.0)
	無し	51(100)	47 (95.9)	98 (98.0)
関節拘縮のために外科的修復が必要 [n(%)]	数	4	7	11
	有り	0	0	0
	無し	4 (100)	7(100)	11(100)
関節拘縮のために整形外科器具を現在使用している [n(%)]	数	4	8	12
	有り	0	0	0
	無し	4 (100)	8 (100)	12(100)
現在通院している [n(%)]	数	50	49	99
	有り	48 (96.0)	48 (98.0)	96 (97.0)
	無し	2(4.0)	1 (2.0)	3(3.0)
	過去に通院？	0	0	0
歩行補助器具及び車椅子の使用 [n(%)]	数	51	49	100
	無し	41 (80.4)	38 (77.6)	79 (79.0)
	杖	7(13.7)	9 (18.4)	16(16.0)
	歩行器	2(3.9)	3(6.1)	5(5.0)
	車椅子	0	1 (2.0)	1 (10)
	その他	4(7.8)	4(8.2)	8 (8.0)
ポンペ病歴				
ポンペ病診断時の年齢（歳）	数	51	49	100

【図２１Ｄ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	合計 (N=100)
	平均 (SD)	44.73 (14.74)	48.16 (14.64)	46.41 (14.72)
	中央値	47.05	47.34	47.14
	最小；最大	10.8; 77.7	17.1; 76.7	10.8; 77.7
ポンペ病の最初の症状のときの年齢（歳）	数	50	49	99
	平均 (SD)	32.94 (16.58)	37.73 (15.74)	35.31 (16.27)
	中央値	32.35	39.42	38.89
	最小；最大	3.8;66.3	6.1; 73.2	3.8; 73.2
ポンペ病診断から試験薬の最初の注入までの時間（か月）	数	51	49	100
	平均 (SD)	15.60 (32.06)	26.52 (59.86)	20.95 (47.82)
	中央値	6.08	7.85	6.92
	最小；最大	0.5; 155.2	0.3; 328.4	0.3; 328.4
ポンペ病の最初の症状から試験薬の最初の注入までの時間（か月）	数	50	49	99
	平均 (SD)	160.36 (131.71)	151.78 (120.90)	156.11 (125.91)
	中央値	137.91	124.91	128.92
	最小；最大	10.5; 698.9	5.0; 458.4	5.0;698.9
ポンペ病の家族歴 [n(%)]	数	51	49	100
	有り	13 (25.5)	15 (30.6)	28 (28.0)
	無し	38 (74.5)	34(69.4)	72(72.0)
被被験者との関係 [n(%)]	数	13	15	28
	兄弟	12 (92.3)	15 (100)	27(96.4)
	母	0	0	0
	父	0	0	0
	いとこ	1(7.7)	0	1(3.6)
	子	0	0	0

【図２２Ａ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	合計 (N=100)
予測 FVC (%)、立位	数	51	49	100
	平均 (SD)	62.5 (14.4)	61.6(12.4)	62.1 (13.4)
	中央値	65.5	60.8	63.2
	最小；最大	32; 85	39; 85	32; 85
6MWTからの歩行距離 (m)	数	51	49	100
	平均 (SD)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)	388.9 (113.5)
	中央値	415.7	387.0	403.5
	最小；最大	118; 630	138; 592	118; 630
6MWT（予測%）	数	51	49	100

【図２２Ｂ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼアルファ (N=51)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)	合計 (N=100)
	平均 (SD)	57.3 (15.0)	55.3 (16.6)	56.3 (15.8)
	中央値	61.0	56.6	59.1
	最小；最大	19;86	23; 102	19; 102
予測 MIP %(%)[a], 立位	数	50	49	99
	平均 (SD)	59.9(47.1)	60.6(41.0)	60.3 (44.0)
	中央値	47.6	51.1	48.1
	最小；最大	9; 263	18;234	9; 263
予測 MEP % (%)[a], 立位	数	50	49	99
	平均 (SD)	65.77(38.97)	74.83 (35.22)	70.25 (37.25)
	中央値	54.21	68.00	59.56
	最小；最大	28.7; 232.5	19.7; 201.1	19.7; 232.5
HHD（下肢）コンポジットスコア	数	50	46	96
	平均 (SD)	1330.45 (625.44)	1466.16 (604.91)	1395.48 (616.23)
	中央値	1193.50	1427.50	1290.00
	最小；最大	323.0; 3522.0	329.0; 3218.0	323.0; 3522.0
予測 HHD %（下肢）コンポジットスコア	数	50	46	96
	平均 (SD)	40.05 (21.76)	45.02 (23.27)	42.43 (22.52)
	中央値	30.51	40.60	38.61
	最小；最大	7.1; 112.7	9.6; 119.4	7.1; 119.4
HHD（上肢）コンポジットスコア	数	46	47	93
	平均 (SD)	1535.95 (673.60)	1608.56(633.95)	1572.65 (651.32)
	中央値	1380.00	1501.00	1439.00
	最小；最大	350.5; 3869.0	347.0; 3102.0	347.0; 3869.0
予測 HHD %（上肢）コンポジットスコア	数	46	47	93
	平均 (SD)	131.57(59.26)	142.08 (65.59)	136.88 (62.42)
	中央値	104.92	131.10	123.00
	最小；最大	42.1 ; 269.8	34.7; 265.6	34.7; 269.8
QMFT	数	51	46	97
	平均 (SD)	41.29(10.15)	42.30(10.58)	41.77(10.32)
	中央値	41.00	43.50	41.00
	最小；最大	17.0; 63.0	19.0; 63.0	17.0; 63.0
SF-12 (PCS)	数	50	48	98
	平均 (SD)	35.95 (7.82)	36.76(9.40)	36.35 (8.60)
	中央値	35.01	36.04	35.40
	最小；最大	17.8; 55.9	16.3; 57.3	16.3; 57.3
SF-12 (MCS)	数	50	48	98
	平均 (SD)	48.31(10.11)	50.58 (8.69)	49.42 (9.46)
	中央値	47.53	52.24	50.21

【図２２Ｃ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼアルファ (N=51)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)	合計 (N=100)
	最小；最大	24.2; 70.8	30.4; 65.0	24.2; 70.8
GMFCS [n(%)]	数	51	49	100
	レベル I	10(19.6)	14 (28.6)	24 (24.0)
	レベル II	36 (70.6)	27(55.1)	63 (63.0)
	レベル III	5(9.8)	8(16.3)	13 (13.0)
	レベル IV	0	0	0
	レベル V	0	0	0
6MWT での歩行器具 [n(%)]	数	51	49	100
	まっすぐな杖	4(7.8)	3 (6 .1)	7(7.0)
	すその広がった杖	1(2.0)	1(2.0)	2(2.0)
	1本の松葉杖	0	2(4.1)	2(2.0)
	2本の松葉杖	0	0	0
	標準的歩行器	0	0	0
	車輪付き歩行器	0	3 (6.1)	3(3.0)
	装具	0	0	0
	その他	2(3.9)	1(2.0)	3(3.0)
	なし	44 (86.3)	39 (79.6)	83 (83.0)

注　ベースライン値は、最初の処置の前の最後の非欠測値として定義される。
a　参照値は年齢７歳又はそれ以上の患者についてのみ利用可能であるので、予測MIP%及びMEP%は＜７の年齢の患者について導かれない。

【図２３Ａ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼアルファ (N=51)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)
試験薬曝露の期間（か月）	数	51	49
	平均 (SD)	11.56 (0.14)	10.69 (2.69)
	中央値	11.53	11.50
	最小；最大	11.4;12.4	0.5;11.8
試験薬曝露の期間、n (%)	数	51	49
	<=3 か月	0	3 (6.1)
	<3-<=6 か月	0	1 (2.0)
	<6-<=9 か月	0	1 (2.0)
	<9-<=12 か月	50 (98.0)	44 (89.8)
	>12 か月	1 (2.0)	0
患者あたりの注入合計数	数	51	49
	平均 (SD)	24.8 (0.5)	22.8 (5.8)
	中央値	25.0	25.0
	最小；最大	23;25	1;25

【図２３Ｂ】

パラメーター	統計値	アバルグルコシダーゼアルファ (N=51)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)
患者年	数	51	49
	平均 (SD)	0.96 (0.01)	0.91 (0.19)
	中央値	0.96	0.96
	最小；最大	1.0;1.0	0.0;1.0

曝露期間：ETPに入った者について：ETPにおける最初の注入の日　－　PAPにおける最初の注入の日；ETPに入らなかった者について：PAPにおける最後の注入の日＋１４－PAPにおける最初の注入の日。
アバルグルコシダーゼアルファ群は、mITT集団でありかつPAPの間に少なくとも1回アバルグルコシダーゼアルファの注入を受けた患者を含む。
アルグルコシダーゼアルファ群は、mITT集団でありかつPAPの間にアルグルコシダーゼアルファのみを受けた患者を含む。
患者年は最初の注入の日から最後の経過観察来診の日まで計算される。

【図２４】

	統計値[a]	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	差
13週	推定値	3.05	0.65	2.40
	SE	0.78	0.81	1.13
	95% CI	1.50,4.59	-0.95,2.26	0.16,4.63
	非劣性[b]についてのp値			0.0026
	優越性についてのp値			0.0363
25週	推定値	3.21	0.57	2.64
	SE	0.80	0.84	1.17
	95% CI	1.62,4.80	-1.10,2.24	0.32,4.96
	非劣性[b]についてのp値			0.0018
	優越性についてのp値			0.0259
37週	推定値	2.21	0.55	1.66
	SE	1.00	1.05	1.45
	95% CI	0.23,4.19	-1.53,2.64	-1.22,4.54
	非劣性[b]についてのp値			0.0603
	優越性についてのp値			0.2556
49週	推定値	2.89	0.46	2.43
	SE	0.88	0.93	1.29
	95% CI	1.13,4.65	-1.39,2.31	-0.13,4.99
	非劣性[b]についてのp値			0.0074
	優越性についてのp値			0.0626

a．MMRMモデルに基づいて、このモデルは、ベースラインFVC（予測%、連続型）、性別、年齢（ベースライン、歳）、処置群、来診、処置群間の交互作用項及び固定効果としての来診を含む。
b．非劣性マージンは-1.1%である。

【図２５】

統計値	97週と49週との差
49週と97週に値を有する被験者の数	20
推定値	0.15
SE	1.06
95% CI	-1.95,2.25
p値	0.8854

解析は、49週目とその後のETPでの来診からの予測FVC%に基づき、そしてMMRMは、固定効果として来診及びランダム効果として被験者を含む。

【図２６Ａ】

分析来診	統計値	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	差
13週				
6MWT 合計距離 ベースラインからの変化	推定値	18.02	15.11	2.91
	SE	8.79	9.16	12.75
	95% CI	0.57,35.47	-3.09,33.30	-22.41,28.24
	優越性についてのp値			0.8198
予測 6MWT % ベースラインからの変化	推定値	2.84	1.96	0.88
	SE	1.35	1.41	1.96
	95% CI	0.16,5.52	-0.84,4.76	-3.02,4.77
	優越性についてのp値			0.6559
25週				
6MWT 合計距離 ベースラインからの変化	推定値	27.26	9.58	17.67
	SE	9.98	10.41	14.48
	95% CI	7.43,47.09	-11.10,30.27	-11.08,46.42
	優越性についてのp値			0.2253
予測 6MWT % ベースラインからの変化	推定値	4.23	1.13	3.09
	SE	1.54	1.61	2.23
	95% CI	1.17,7.28	-2.06,4.32	-1.34,7.53
	優越性についてのp値			0.1697
37週				
6MWT 合計距離 ベースラインからの変化	推定値	28.43	15.49	12.94
	SE	9.06	9.48	13.17
	95% CI	10.44,46.42	-3.34,34.31	-13.20,39.09
	優越性についてのp値			0.3282

【図２６Ｂ】

分析来診	統計値	アバルグルコシダーゼ アルファ (N=51)	アルグルコシダーゼ アルファ (N=49)	差
予測 6MWT % ベースラインからの変化	推定値	4.44	2.14	2.30
	SE	1.40	1.47	2.04
	95% CI	1.66,7.23	-0.77,5.05	-1.74,6.35
	優越性についてのp値			0.2612
49週				
6MWT 合計距離 ベースラインからの変化	推定値	32.21	2.19	30.01
	SE	9.93	10.40	14.43
	95% CI	12.47,51.94	-18.48,22.86	1.33,58.69
	優越性についてのp値			0.0405
予測 6MWT % ベースラインからの変化	推定値	5.02	0.31	4.71
	SE	1.54	1.62	2.24
	95% CI	1.95,8.09	-2.90,3.52	0.25,9.17
	優越性についてのp値			0.0386

6MWT：6分間歩行試験、MMRM：繰り返し測定のための混合モデル、
6MWT距離についてのMMRMモデルは、固定効果としての、ベースラインにおける6MWT距離、ベースライン予測FVC%及びベースライン6MWT（歩行距離、メートル）、年齢（歳、ベースライン）、性別、処置群、来診、及び来診ごとの処置（treatment-by-visit）相互作用に適応する。
予測6MWT%についてのMMRMモデルは、固定効果としての、ベースラインにおける予測6MWT%、ベースライン予測FVC%及びベースライン6MWT（予測%）、年齢（歳、ベースライン）、性別、処置群、来診、及び来診ごとの処置相互作用に適応する。

【図２７】

統計値	97週と49週との差
49週と97週に値を有する被験者の数	21
推定値	23.32
SE	13.69
95% CI	-3.87,50.51
p 値	0.0918

解析は、49週目とその後のETPでの来診からの6MWTデータに基づき、そしてMMRMは、固定効果として来診及びランダム効果として被験者を含む。

【図２８】

分析来診	統計値	ｱﾊﾞﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ ｱﾙﾌｧ (N=51)	ｱﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ ｱﾙﾌｧ (N=49)	差
13 週				
予測 MIP %、立位	推定値	-1.18	-0.39	-0.78
ベースラインからの変化	SE	3.70	3.84	5.35
	95% CI	-8.55,6.19	-8.03,7.25	-11.43,9.86
	p 値			0.8837
予測 MEP %、立位	推定値	1.19	5.28	-4.09
ベースラインからの変化	SE	3.65	3.78	5.29
	95% CI	-6.07,8.44	-2.23,12.79	-14.60,6.41
	p 値			0.4412
25 週				
予測 MIP %、立位	推定値	2.29	-3.15	5.44
ベースラインからの変化	SE	3.35	3.52	4.88
	95% CI	-4.37,8.95	-10.16,3.85	-4.26,15.14
	p 値			0.2676
予測 MEP %、立位	推定値	4.03	2.90	1.14
ベースラインからの変化	SE	3.12	3.28	4.56
	95% CI	-2.18,10.24	-3.64,9.43	-7.94,10.22
	p 値			0.8034
37 週				
予測 MIP %、立位	推定値	-0.85	3.31	2.45
ベースラインからの変化	SE	3.73	3.92	5.43
	95% CI	-8.28,6.57	-11.12,4.50	-8.35,13.25
	p 値			0.6527
予測 MEP %、立位	推定値	4.19	4.02	0.17
ベースラインからの変化	SE	3.79	3.97	5.52
	95% CI	-3.34,11.72	-3.88,11.92	-10.80,11.14
	p 値			0.9758
49 週				
予測 MIP %、立位	推定値	-0.29	-2.87	2.58
ベースラインからの変化	SE	3.84	4.04	5.59
	95% CI	-7.94,7.36	-10.92,5.17	-8.54,13.71
	p 値			0.6451
予測 MEP %、立位	推定値	2.39	5.00	-2.61
ベースラインからの変化	SE	4.00	4.20	5.83
	95% CI	-5.59,10.36	-3.36,13.36	-14.22,9.00
	p 値			0.6557

MMRM：繰り返し測定のための混合モデル、
予測MIP%についてのMMRMモデルは、固定効果としての、ベースラインにおける予測MIP%、年齢（歳、ベースライン）、性別、処置群、来診、及び来診ごとの処置相互作用に適応する。
予測MEP%についてのMMRMモデルは、固定効果としての、ベースラインにおける予測MEP%、年齢（歳、ベースライン）、性別、処置群、来診、及び来診ごとの処置相互作用に適応する。

【図２９】

分析来診	統計値	ｱﾊﾞﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ ｱﾙﾌｧ (N=51)	ｱﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ ｱﾙﾌｧ (N=49)	差
13 週				
コンポジットスコア	推定値	146.80	87.29	59.51
ベースラインからの変化	SE	38.26	40.18	55.80
	95% CI	70.75,222.86	7.41,167.17	-51.40,170.42
	p 値			0.2891
予測サマリースコア%	推定値	3.88	2.39	1.49
ベースラインからの変化	SE	1.16	1.20	1.68
	95% CI	1.58,6.18	0.01,4.77	-1.84,4.82
	p 値			0.3767
25 週				
コンポジットスコア	推定値	214.54	99.16	115.38
ベースラインからの変化	SE	41.42	43.64	60.43
	95% CI	132.22,296.87	12.44,185.89	-4.71,235.48
	p 値			0.0595
予測サマリースコア%	推定値	5.21	3.13	2.08
ベースラインからの変化	SE	1.26	1.32	1.83
	95% CI	2.70,7.72	0.50,5.75	-1.56,5.73
	p 値			0.2590
37 週				
コンポジットスコア	推定値	229.41	158.83	70.57
ベースラインからの変化	SE	40.53	42.49	59.01
	95% CI	148.84,309.98	74.37,243.29	-46.71,187.86
	p 値			0.2350
予測サマリースコア%	推定値	5.61	4.80	0.81
ベースラインからの変化	SE	1.23	1.29	1.79
	95% CI	3.16,8.07	2.24,7.37	-2.76,4.37
	p 値			0.6536
49 週				
コンポジットスコア	推定値	260.69	153.72	106.97
ベースラインからの変化	SE	46.07	48.54	67.17
	95% CI	169.11,352.27	57.22,250.22	-26.56,240.50
	p 値			0.1150
予測サマリースコア%	推定値	6.97	4.78	2.18
ベースラインからの変化	SE	1.34	1.41	1.96
	95% CI	4.30,9.63	1.98,7.59	-1.71,6.08
	p 値			0.2681

MMRM：繰り返し測定のための混合モデル、HHD：ハンドヘルド筋力測定
筋力はニュートンでまとめられる。
HHD下肢筋力コンポジットスコアについてのMMRMモデルは、固定効果としての、ベースラインにおけるサマリーHHD下肢スコア、ベースライン予測FVC%、年齢（歳、ベースライン）、性別、処置群、来診、及び来診ごとの処置相互作用に適応する。
予測HHDサマリースコア%についてのMMRMモデルは、固定効果としての、ベースラインにおける予測サマリースコア%、ベースライン予測FVC%、年齢（歳、ベースライン）、性別、処置群、来診、ベースライン来診ごと予測HHDスコア%相互作用及び来診ごとの処置相互作用に適応する。

【図３０】

分析来診	統計値	ｱﾊﾞﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ ｱﾙﾌｧ (N=51)	ｱﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ ｱﾙﾌｧ (N=49)	差
13 週				
ベースラインからの QMFT 合計	推定値	2.00	1.09	0.90
スコア変化	SE	0.55	0.59	0.81
	95% CI	0.91,3.09	-0.08, 2.27	-0.70,2.51
	p 値			0.2673
25 週				
ベースラインからの QMFT 合計	推定値	3.27	1.95	1.32
スコア変化	SE	0.55	0.59	0.81
	95% CI	2.18,4.35	0.77,3.12	-0.29,2.92
	p 値			0.1062
37 週				
ベースラインからの QMFT 合計	推定値	3.79	1.66	2.13
スコア変化	SE	0.60	0.65	0.89
	95% CI	2.60,4.99	0.38,2.95	0.37,3.89
	p 値			0.0183
49 週				
ベースラインからの QMFT 合計	推定値	3.98	1.89	2.08
スコア変化	SE	0.63	0.69	0.94
	95% CI	2.72,5.23	0.52,3.26	0.22,3.95
	p 値			0.0288

QMFT：簡易運動機能検査、MMRM：繰り返し測定のための混合モデル
MMRMモデルは、固定効果としての、ベースラインにおける合計QMFTスコア、ベースライン予測FVC%、年齢（歳、ベースライン）、性別、処置群、来診、及び来診ごとの処置相互作用に適応する。

【図３１Ａ】

分析来診	統計値	アバルグルコシダーゼアルファ (N-50)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)	差
25 週				
ベースラインからのSF-12 PCSスコア変化	推定値	1.03	2.25	-1.21
	SE	0.76	0.78	1.09
	95% CI	-0.48,2.54	0.69,3.80	-3.39,0.96
	p 値			0.2700
ベースラインからのSF-12 MCSスコア変化	推定値	0.99	1.22	-0.22
	SE	1.08	1.11	1.56
	95% CI	-1.15,3.14	-0.99,3.42	-3.32,2.87
	p 値			0.8864

【図３１Ｂ】

分析来診	統計値	アバルグルコシダーゼアルファ (N=50)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)	差
25 週				
ベースラインからのSF-12 PCSスコア変化	推定値	2.93	2.03	0.90
	SE	0.81	0.85	1.18
	95% CI	1.32,4.54	0.34,3.72	-1.44,3.24
	p 値			0.4479
ベースラインからの SF-12 MCSスコア変化	推定値	1.98	1.29	0.69
	SE	1.02	1.07	1.48
	95% CI	-0.04,4.00	-0.83,3.41	-2.25,3.63
	p 値			0.6428
37 週				
ベースラインからのSF-12 PCSスコア変化	推定値	2.36	284	-0.48
	SE	0.80	085	1.17
	95% CI	0.77,3.95	1.15,4.52	-2.80,1.84
	p 値			0.6816
ベースラインからの SF-12 MCSスコア変化	推定値	2.72	-0.41	3.13
	SE	1.02	1.08	1.49
	95% CI	0.69,4.74	-2.56,1.73	0.17,6.09
	p 値			0.0388
49 週				
ベースラインからのSF-12 PCSスコア変化	推定値	2.37	1.60	0.77
	SE	0.99	1.07	1.46
	95% CI	0.40,4.34	-0.52,3.72	-2.13,3.67
	p 値			0.5996
ベースラインからの SF-12 MCSスコア変化	推定値	2.88	0.76	2.12
	SE	1.22	1.32	1.80
	95% CI	0.47,5.30	-1.86,3.39	-1.46,5.69
	p 値			0.2427

SF-12：12項目ショートフォーム健康調査、PCS：身体的側面スコア、MCS：精神的側面スコア、
MMRM：繰り返し測定のための混合モデル
MMRMモデルは、固定効果としての、ベースラインスコア（PCS又はMCS）、ベースライン予測FVC%、年齢（歳、ベースライン）、性別、処置群、来診、及び来診ごとの処置相互作用に適応する。

【図３２】

パラメーター, n (%)	アバルグルコシダーゼアルファ (N=51)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)
TEAE	45(88.2)	45 (91.8)
試験処置に関連している可能性があるTEAE	24 (47.1)	24 (49.0)

32A

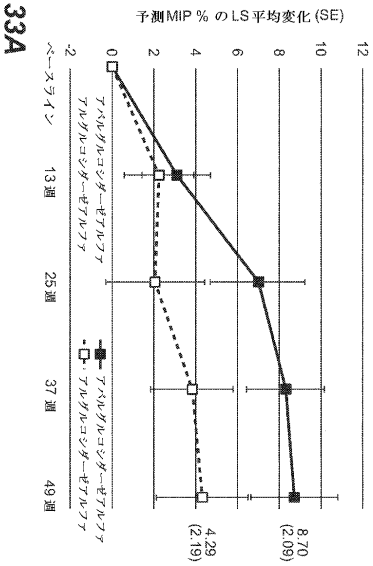
パラメーター, n (%)	アバルグルコシダーゼアルファ (N=51)	アルグルコシダーゼアルファ (N=49)
重篤なTEAE	8(15.7)	12 (24.5)
試験処置に関連している可能性がある重篤なTEAE	1 (20)	3 (6.1)
重症TEAE	6(11.8)	7(14.3)
永久処置中止にるながるTEAE	0	4(8.2)
死亡につながるTEAE	0	1 (2.0)
治療実施計画書に定義されるIAR	14 (27.5)	16(32.7)
アルゴリズムに定義されるIAR	15(29.4)	20 (40.8)

TEAE：治療下で発現した有害事象；IAR：輸液関連反応
n(%) = 各カテゴリーにおいて少なくとも１つのTEAEを有する患者/被験者の数及びパーセンテージ
PAPにおける試験薬の最初の注入中に又は注入後
かつ(1)ETPに入らなかった患者については、PAPにおける最後の注入の28日後まで、
又は(2)ETPに入った患者については、PAPにおける最後の注入の28日後もしくはETPにおける最初の注入の直前の日時のどちらか早い方までに発生したか、悪化したか、又は重篤になった有害事象を含む。
治験実施計画書に定義されるIAR：注入又は注入後の観察期のいずれかの間に発生した、IMPに関連するか又は関連する可能性のあるAESIとして定義されるIAR。治験責任医師の裁量で、注入後観察期の完了後に発生し、関連すると評価されたAEもまたIARとみなされ得る。
アルゴリズムに定義されるIAR：注入の開始から24時間の範囲に発生した任意のIMP関連TEAE又は以下の基準を満たす任意のTEAE：AE開始日は欠測していないが時間成分が欠測である場合、AE開始日を注入開始日（日コンポーネントのみ）及び注入終了日（日コンポーネントのみ）と比較する。AE開始日が注入開始日と注入終了日＋１日との間である場合、このようなAEを、AEが試験薬に関連する場合（関連性が欠測の場合関連すると仮定する）アルゴリズムに定義されるIARとみなす。
IAR報告についての治験実施計画書規則：患者が注入又は注入後観察期後のいずれかの間に、IAR、アレルギー、又はアナフィラキシー反応経験する事例において、その反応を構成する個々の徴候及び／又は症状の各々が個々のAE項目として記録された。

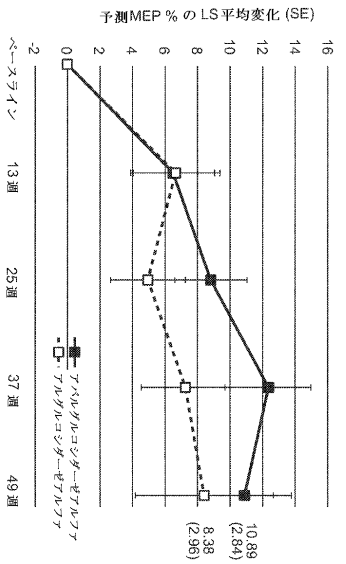
32B

【図３３】

33A



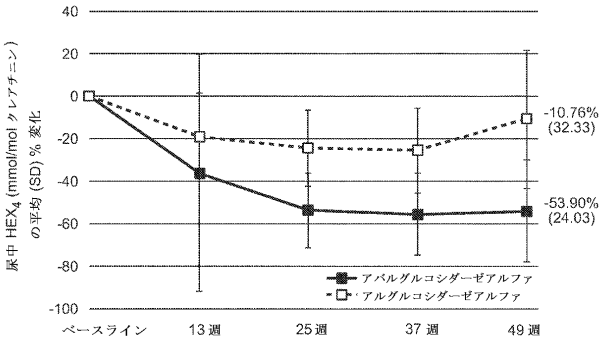
33B



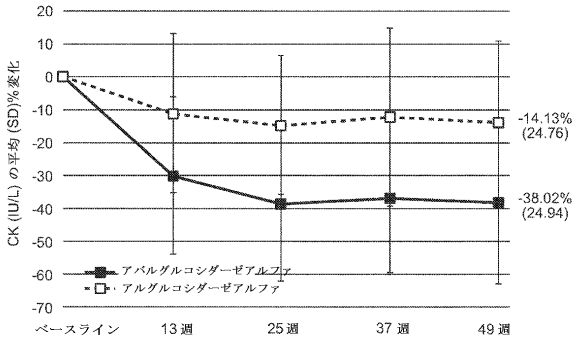
【図３４】

パラメーター	ｱﾊﾞﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞｱﾙﾌｧ N=51	ｱﾙｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞｱﾙﾌｧ N=49	合計 N=100
尿中 Hex4 (mmol/mol)	n=51	n=49	
平均 (SD)	12.71 (10.10)	8.74 (5.04)	-
中央値（最小、最大）	8.55 (3.0, 48.0)	7.30 (2.0, 25.3)	-
ALT (IU/L)	n=50	n=49	
平均 (SD)	81.30(56.51)	60.76 (30.28)	-
中央値（最小、最大）	66.50 (24.0, 319.0)	58.0 (12.0, 186.0)	-
AST (IU/L)	n=50	n=49	
平均 (SD)	79.64 (55.58)	57.73 (25.49)	-
中央値（最小、最大）	59.0 (27.0, 285.0)	54.0(16.0,141.0)	-
クレアチンキナーゼ (IU/L)	n=50	n=48	
平均 (SD)	739.9 (577.62)	566.35 (431.46)	-
中央値（最小、最大）	583.0(158.0, 3128.0)	471.0 (66.0, 2545.0)	-
ｸﾚｱﾁﾝｷﾅｰｾﾞ MB (µg/L)	n=49	n=48	
平均 (SD)	15.64(10.49)	16.69 (12.98)	-
中央値（最小、最大）	12.9 (2.4, 42.7)	13.65 (1.1, 55.1)	-

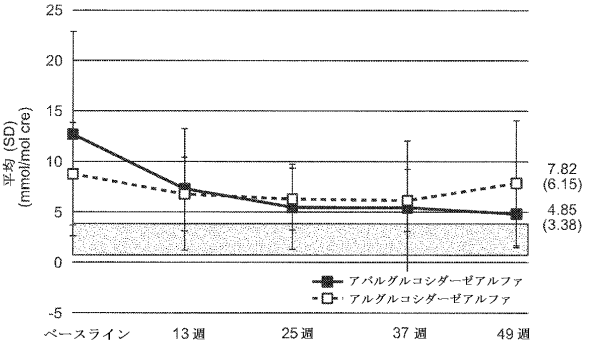
【図３５Ａ】



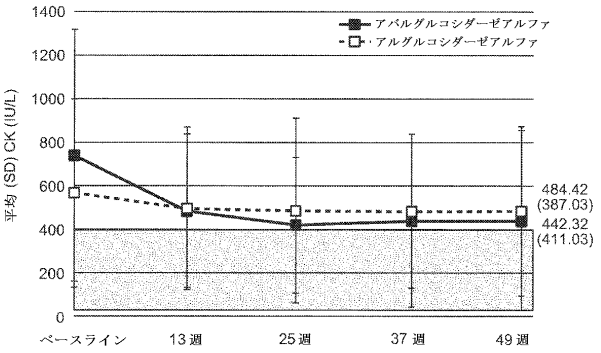
【図３５Ｂ】



【図３５Ｃ】



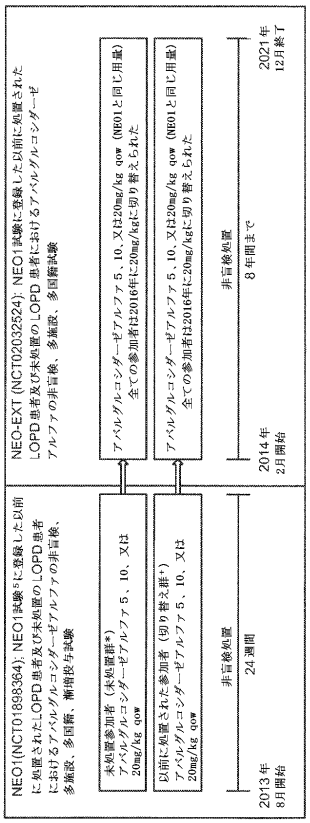
【図３５Ｄ】



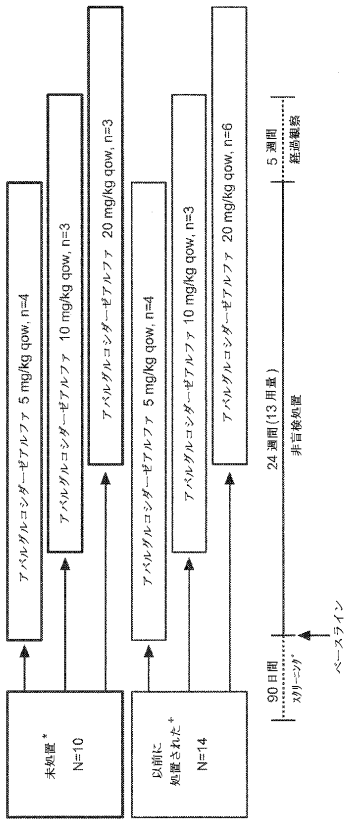
【図３６】

	アバルグルコシダーゼアルファ N=51	アルグルコシダーゼアルファ N=49
ADA 状態、n (%)		
常に陰性	2(3.9)	2 (4.2)
ベースラインで陰性であったがその後陽性	47 (92.2)	44 (91.7)
ベースラインで陽性	2(3.9)	2 (4.2)
治療下で発現した ADA, n (%[a])	49 (96.1)	46 (95.8)
処置により誘導された ADA, n (%[b])	47 (95.9)	44 (95.7)
一過性 ADA	1 (2.0)	1 (2.2)
持続性 ADA	43 (87.8)	39 (84.8)
寛容化 ADA	3(6.1)	4(7.7)
処置がブーストした ADA, n (%[c])	2 (100)	2(100)
ADA ピーク力価、n (%)		
100-800	17 (33.3)	8(16.7)
1600-6400	20 (39.2)	20 (41.7)
≥12,800	10(19.6)	16 (33.3)
酵素活性阻害に基づく NAb 応答型、n (%)		
常に陰性	49 (96.1)	44 (91.7)
ベースラインで陽性	0	0
ベースライン後に陽性	2(3.9)	4(8.3)
酵素取り込み阻害に基づく NAb 応答型、n (%)		
常に陰性	38 (74.5)	28 (58.3)
ベースラインで陽性	1(2.0)	1(2.1)
ベースライン後に陽性	12 (23.5)	19 (39.6)

【図３７Ａ】



【図３７Ｂ】



【図３７Ｃ】

	未処置群 (n=10)	切り替え群 (n=14)
NEO1登録時の年齢、歳、平均±SD(範囲)	44.8±20.3 (20-78)	46.7±14.1 (21-68)
男性、n(%)	3(30)	9(64)
歩行器具の使用、n(%)	2(20)	3(21)
6MWT距離、平均±SD(中央値)	449.2±118.36 (488.5)	440.4±141.02 (439.0)
立位予測FVC%、*平均±SD(中央値)	69.2±19.27 (58.7)	77.3±16.45 (75.9)

6MWT, 6分間歩行試験；FVC, 努力肺活量；SD, 標準偏差

• Quanjer PH, et al. *Eur Respir J.*. 2012;40(6):1324-43 に従って計算された

【図３８】

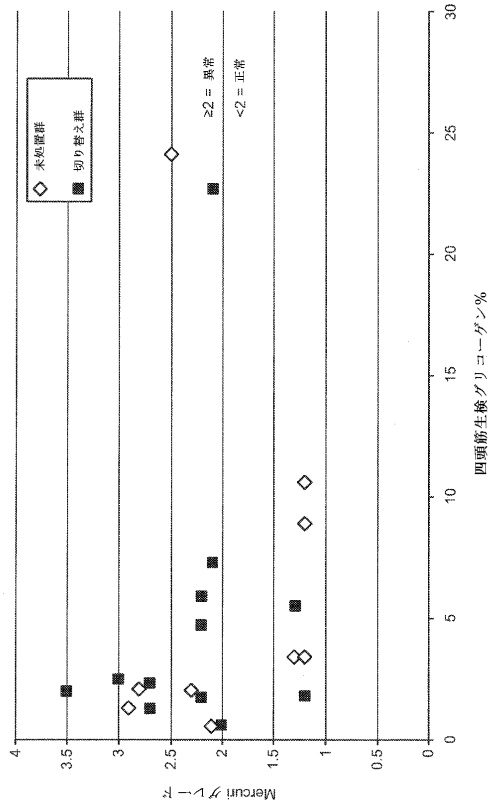
			平均±SD (範囲) 未処置群	切り替え群
四頭筋においてグリコーゲンにより占められる面積、%			6.0±7.13 (0.6-24.1) (n=10)	6.5±7.92 (0.6-24.7) (n=14)
MRI	Mercuri等級付け*	下腿	1.3±0.39 (1.0-2.0) (n=8)	1.3±0.37 (1.0-2.0) (n=13)
		大腿	1.9±0.72 (1.2-2.9) (n=9)	2.3±0.65 (1.2-3.5) (n=13)
	3点ディクソン脂肪含有率、%	下腿	5.7±2.54 (2.0-10.7) (n=9)	7.2±2.10 (4.0-11.0) (n=11)
		大腿	8.1±3.17 (5.6-14.0) (n=9)	17.3±15.31 (3.0-54.9) (n=11)
	B1を用いたT2+水、ms	下腿	37.2±1.82 (34.1-39.7) (n=10)	39.1±3.28 (34.4-43.8) (n=14)
		大腿	37.1±1.52 (34.9-39.8) (n=10)	36.7±2.81 (30.4-41.1) (n=14)
	栄養機能(trophicity)指標、ms	大腿	4296±890 (2956-5388) (n=10)	4642±1807 (1702-7596) (n=14)
運動機能	予測6MWT%		69.6±11.84 (46.7-86.9) (n=10)	67.2±20.43 (29.7-102.2) (n=14)
	GSGC機能的能力スコア		11.0±5.19 (4.0-18.0) (n=10)	11.8±5.98 (4.0-21.0) (n=14)
	GMFM-88機能的筋力合計(D+E)		82.2±14.46 (59.3-95.6) (n=10)	78.5±17.11 (48.5-95.6) (n=14)
	QMFT合計スコア		47.2±10.84 (31.0-61.0) (n=10)	44.7±12.80 (25.0-64.0) (n=14)
	予測HHD%下半身		46.9±15.00 (21.3-67.7) (n=10)	43.6±16.86 (14.2-75.5) (n=14)

6MWT、6分間歩行試験；GMFM-88、粗大運動機能測定-88；GSGC、歩行、階段、ガワアーの手技、椅子；HHD、ハンドヘルド筋力測定；QMFT、簡易運動機能検査；SD、標準偏差

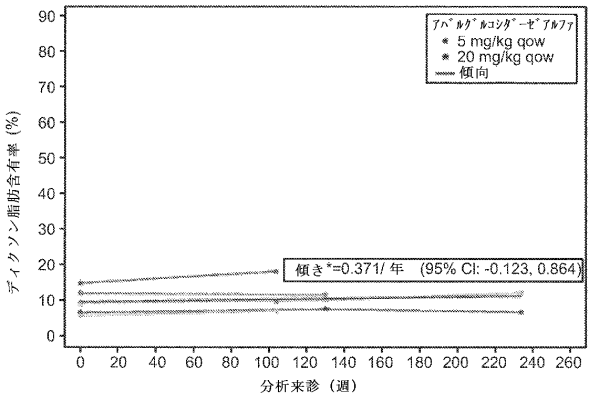
*Mercuri等級付け：1＝正常外観；2＝軽度関与；3＝中程度関与；4＝重篤関与。

+B1を用いたT2：異常値は>39msと定義される

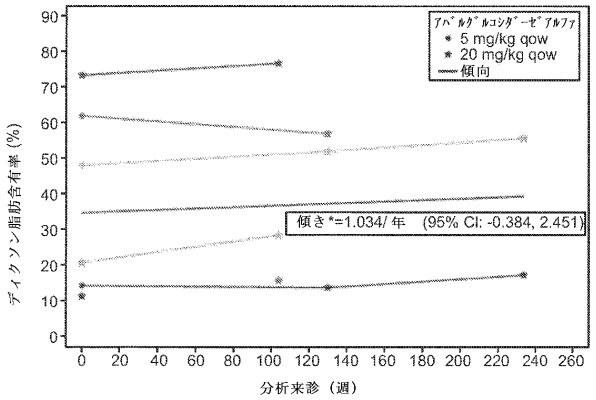
【図３９】



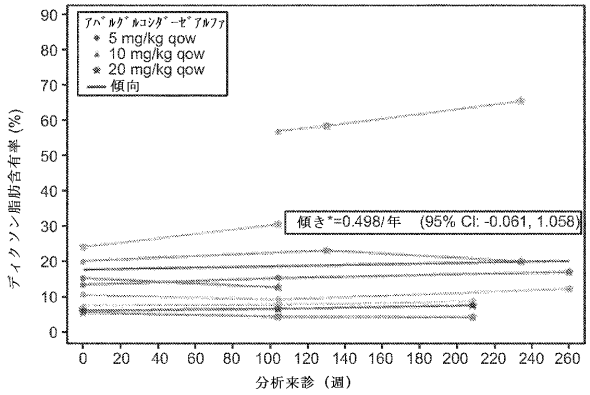
【図４０Ａ】



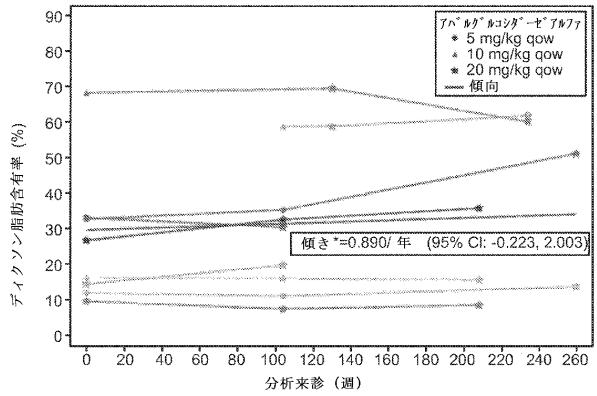
【図４０Ｂ】



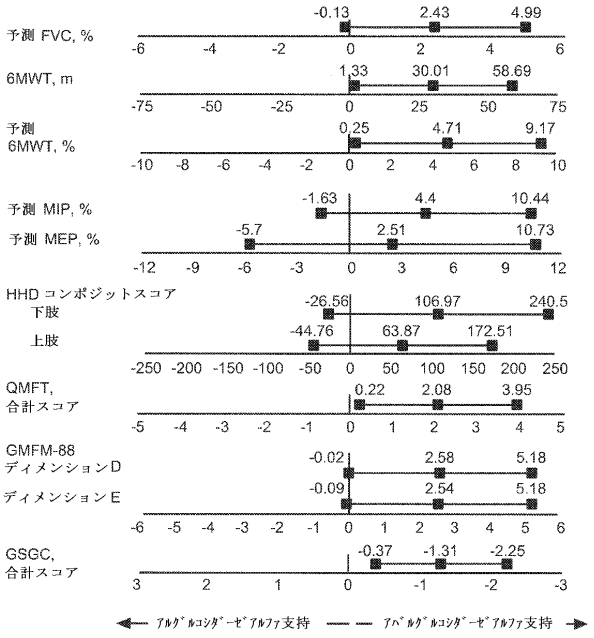
【図４０Ｃ】



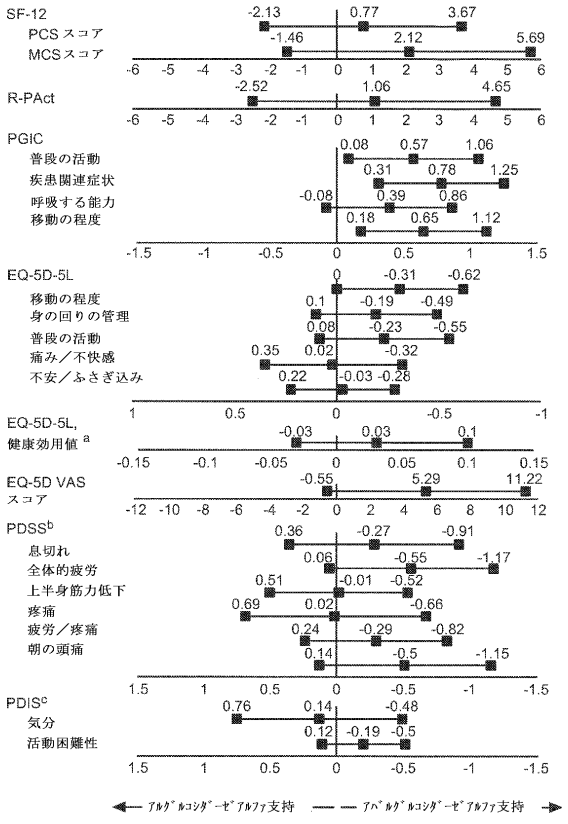
【図４０Ｄ】



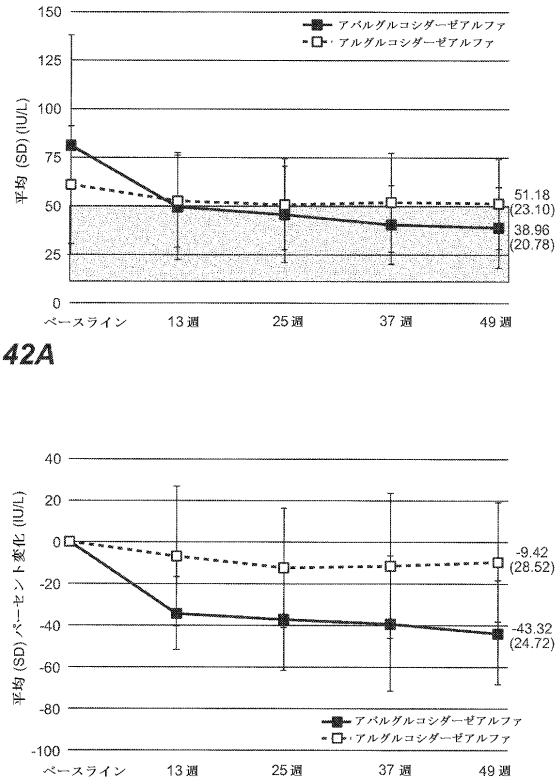
【図４１Ａ】



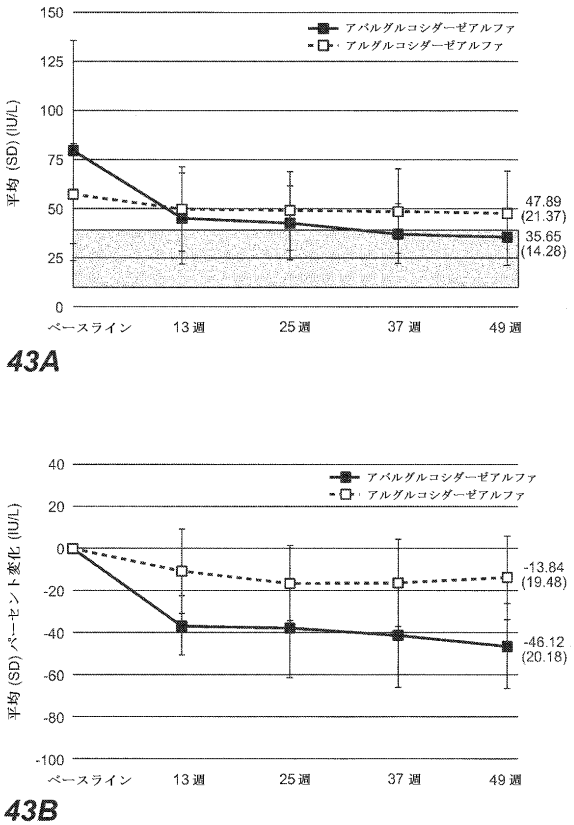
【図４１Ｂ】


SF-12
PCS スコア
MCS スコア
R-PAct
PGIC
普段の活動
疾患関連症状
呼吸する能力
移動の程度
EQ-5D-5L
移動の程度
身の回りの管理
普段の活動
痛み／不快感
不安／ふさぎ込み
EQ-5D-5L,
健康効用値 a
EQ-5D VAS
スコア
PDSS b
息切れ
全体的疲労
上半身筋力低下
疼痛
疲労／疼痛
朝の頭痛
PDIS c
気分
活動困難性
アルグルコシダーゼアルファ支持
アバルグルコシダーゼアルファ支持

【図４２】


アバルグルコシダーゼアルファ
アルグルコシダーゼアルファ
平均 (SD) (IU/L)
51.18
(23.10)
38.96
(20.78)
ベースライン
13 週
25 週
37 週
49 週
42A
平均 (SD) パーセント変化 (IU/L)
-9.42
(28.52)
-43.32
(24.72)
42B

【図４３】


アバルグルコシダーゼアルファ
アルグルコシダーゼアルファ
平均 (SD) (IU/L)
47.89
(21.37)
35.65
(14.28)
ベースライン
13 週
25 週
37 週
49 週
43A
平均 (SD) パーセント変化 (IU/L)
-13.84
(19.48)
-46.12
(20.18)
43B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/037111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/47 A61K47/26 A61P43/00
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, INSPEC, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, 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	STRAUB V ET AL: "792 - COMET Methodology: Comparison of the Efficacy and Safety of the Enzyme Replacement Therapies, NeoGAA and Alglucosidase alfa, in Treatment-Naive Patients With Late-Onset Pompe Disease", JOURNAL OF INBORN ERRORS OF METABOLISM AND SCREENING, vol. 5, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 355-356, XP055846325, ISSN: 2326-4098, DOI: 10.1177/2326409817722292 Retrieved from the Internet: URL:http://journals.sagepub.com/doi/full-xml/10.1177/2326409817722292>	1-5, 12-51, 54,58, 59,63-69
Y	abstract	1-69
	----- -/--	

[X] 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	Date of mailing of the international search report
4 October 2021	18/10/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Orlando, Michele

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/037111

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHOSER B ET AL: "P-370 NEO1/NEO-EXT: Long-term safety of repeat avalglucosidase alfa dosing in late-onset Pompe disease patients for 3.5 years", J INHERIT METAB DIS, vol. 41, no. S.1, 1 January 2018 (2018-01-01), page S187, XP055846160,	6,12-51, 54,58, 59,63-69
Y	abstract	1-69

X	DIMACHKIE MAZEN M ET AL: "NEO1 and NEO-EXT studies: Long-term safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for 5.5?years in late-onset Pompe disease patients", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 129, no. 2, 31 January 2020 (2020-01-31), XP086021380, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2019.11.107	6,12-51, 54,58, 59,63-69
Y	abstract	1-69

Y	YUNXIANG ZHU ET AL: "Glycoengineered Acid [alpha]-Glucosidase With Improved Efficacy at Correcting the Metabolic Aberrations and Motor Function Deficits in a Mouse Model of Pompe Disease", MOLECULAR THERAPY, vol. 17, no. 6, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 954-963, XP055024714, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2009.37 the whole document page 955; figures 1a, 1b	1-69

Y	Figueiredo Marta: "Sanofi's Next-generation ERT Halts Progression of Pompe Disease in Patients, Interim Trial Data Show", , 13 February 2020 (2020-02-13), XP055807770, Retrieved from the Internet: URL:https://pompediseasenews.com/2020/02/13/sanofis-next-generation-ert-halts-progression-of-pompe-disease-in-patients-interim-trial-data-show/ [retrieved on 2021-05-26] the whole document	1-69

	-/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/037111

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	Anonymous: "Sanofi's investigational enzyme replacement therapy shows clinically meaningful improvement in critical manifestations of late-onset Pompe disease", , 16 June 2020 (2020-06-16), XP055846843, Retrieved from the Internet: URL:https://www.globenewswire.com/news-release/2020/06/16/2048709/0/en/Sanofi-s-investigational-enzyme-replacement-therapy-shows-clinically-meaningful-improvement-in-critical-manifestations-of-late-onset-Pompe-disease.html [retrieved on 2021-10-01] the whole document tables -----	1-69
A	PENA LOREN D M ET AL: "Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascend", NEUROMUSCULAR DISORDERS, vol. 29, no. 3, 2019, pages 167-186, XP085634053, ISSN: 0960-8966, DOI: 10.1016/J.NMD.2018.12.004 the whole document -----	1-69

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｋ	*47/34*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｋ	*47/61*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/61	

(32)優先日　令和3年2月9日(2021.2.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/157,490
(32)優先日　令和3年3月5日(2021.3.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

１４１．ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０．サノフィ
(72)発明者　クリスティナ・アン・ハーク
フランス国７５００８パリ．リュ・ラ・ボエテイ５４．サノフィ
(72)発明者　キャサリン・ウィルソン
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７７０１．ダーラム．グリーン・ストリート９１８．キャサリン・ウィルソン・フィジカル・セラピー・エルエルシー

Ｆターム（参考）　4C076　AA30 BB13 CC01 CC09 CC41 DD38 DD51 DD60 EE23 EE30 EE59 FF70
4C084　AA02 BA34 CA59 DC22 MA44 MA66 NA14 ZA02 ZA94