



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118453843 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 09

(21) 申请号 202410508209.2

A61P 19/00 (2006.01)

(22) 申请日 2018.08.22

A61P 19/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 3/00 (2006.01)

17306720.8 2017.12.07 EP

A61P 19/08 (2006.01)

62/549,732 2017.08.24 US

(62) 分案原申请数据

201880067498.X 2018.08.22

(71) 申请人 建新公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 A·C·斯基特-普加

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 史悦

(51) Int.Cl.

A61K 38/46 (2006.01)

权利要求书1页 说明书21页

C12N 9/16 (2006.01)

序列表(电子公布) 附图6页

(54) 发明名称

酸性鞘磷脂酶缺乏症患者中异常骨病症的治疗

(57) 摘要

本发明涉及酸性鞘磷脂酶缺乏症患者中异常骨病症的治疗,具体地涉及人酸性鞘磷脂酶在治疗患有酸性鞘磷脂酶缺乏症的患者的异常骨病症中的用途,提供了使用人酸性鞘磷脂酶(例如,奥立普酶 α)来治疗酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的异常骨病症的方法,所述异常骨病症例如为低骨密度、高骨髓负荷和酸性鞘磷脂酶缺乏症患者中呈现的其他骨骼异常。

1. 重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM) 在制备用于减少有需要的患者中骨髓细胞中鞘磷脂的积累的药物中的用途。
2. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述骨髓细胞为单核巨噬细胞谱系的前体细胞。
3. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述rhASM改善由骨矿物质密度 (BMD) 指示的所述患者的骨病症, 其中在积累后所述BMD改善或不恶化。
4. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述rhASM改善由骨成熟指示的所述患者的骨病症, 其中在积累后所述骨成熟得到改善。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述患者患有尼曼-皮克病B型。
6. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中所述患者患有尼曼-皮克病A/B型。
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的用途, 其中所述患者为成人患者。
8. 根据权利要求1-6中任一项所述的用途, 其中所述患者为儿童患者。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的用途, 其中所述重组人ASM为奥利普酶 α 。

酸性鞘磷脂酶缺乏症患者中异常骨病症的治疗

[0001] 本发明申请是基于申请日为2018年08月22日,申请号为201880067498.X(国际申请号为PCT/IB2018/056346)、名称为“酸性鞘磷脂酶缺乏症患者中异常骨病症的治疗”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2017年8月24日提交的美国临时申请62/549,732;以及于2017年12月7日提交的欧洲申请号17306720.8的优先权。将这两个优先权申请的公开内容通过引用以其整体并入本文。

[0004] 序列表

[0005] 本申请含有序列表,所述序列表以ASCII格式以电子方式提交并且通过引用以其整体特此并入。在2018年8月10日创建的所述ASCII副本被命名为022548_W0047_SL.txt并且大小为21,687字节。

技术领域

[0006] 本申请涉及生物技术领域,具体地涉及人酸性鞘磷脂酶在治疗患有酸性鞘磷脂酶缺乏症(acid sphingomyelinase deficiency,ASMD)的患者的异常骨病症中的用途。

背景技术

[0007] 酸性鞘磷脂酶缺乏症(ASMD)是一种罕见的威胁生命的溶酶体贮积障碍。它是由编码溶酶体酶酸性鞘磷脂酶(ASM)的SMPD1基因中的突变引起的一种常染色体隐性遗传疾病(Schuchman等,Mol.Genet.Metab.120(1-2):27-33(2017))。ASMD患者不能代谢鞘磷脂,其结果是在多个器官中积累溶酶体,在严重的情况下引起内脏疾病和神经变性。ASMD患者的脾、肝、肺和骨髓中胆固醇和其他脂质增加。

[0008] 婴幼儿脑脊髓交感神经系统ASMD(历史上称为尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)A型或NPD A)是最严重的疾病表型,其特征为早期发作和急性神经病变形式,并且导致发育停滞、肝脾肿大和快速进行性神经变性。患者在儿童早期死亡(McGovern等,Neurology 66(2):228-232(2006))。患有慢性内脏ASMD(NPD B)和慢性脑脊髓交感神经系统ASMD(NPD A/B)的患者从婴幼儿期到成年期变化的发作(Wasserstein等,Pediatrics 114(6):e672-677(2004);Wasserstein等,J.Pediatr.149(4):554-559(2006))。NPD B患者通常在儿童期被诊断,典型地在2岁以后。大多数NPD B患者存活至成年期。NPD A/B患者被分类为具有中间形式,所述中间形式表现为可能发展为神经变性疾病的儿童神经症状。

[0009] 肝、肺和血液疾病的发病在所有患有慢性ASMD的患者中发生,并且包括肝脾肿大、肝功能不全、浸润性肺病和血小板减少症(McGovern等,Genet.Med.15(8):618-623(2013);McGovern等,Orphanet J.Rare Dis.12(1):41(2017))。儿童期期间生长受限和骨障碍(如低骨密度)也是慢性ASMD的常见特征(Wasserstein等,J.Pediatr.142(4):424-428(2003))。肺病和肝病是这些患者死亡的主要原因(McGovern等,Pediatrics 122(2):e341-349(2008);Cassiman等,Mol.Genet.Metab.118(3):206-213(2016))。

[0010] 由于ASMD的高发病率和死亡率,因此迫切需要有效治疗这种遗传疾病。

发明内容

[0011] 本发明提供了一种治疗患有酸性鞘磷脂酶缺乏症 (ASMD) 的患者的异常骨病症的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM),测量所述患者的骨指标,以及将所述患者的骨指标与所述给予步骤之前所述患者的基线骨指标进行比较,其中在所述多个剂量的rhASM之后所述患者的骨指标有所改善或不恶化。在一些实施方案中,所述骨指标是骨矿物质密度 (BMD),其中在多个剂量的rhASM之后BMD有所改善(例如增加)或不恶化。在一些实施方案中,所述骨指标是骨髓负荷 (BMB),其中在多个剂量的rhASM之后BMB降低或不增加。在一些实施方案中,所述骨指标是骨骼发育(例如,骨成熟和/或线性生长),其中在多个剂量的rhASM之后骨骼发育有所改善。在某些实施方案中,所述异常骨病症是骨质减少或骨质疏松症。

[0012] 本发明还提供了一种用于降低有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨髓负荷 (BMB) 的方法,所述方法包括以下步骤:确定所述患者的BMB,以及向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM),从而降低所述患者的BMB。

[0013] 本发明还提供了一种用于改善有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨矿物质密度 (BMD) 的方法,所述方法包括以下步骤:确定所述患者的BMD,以及向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM),从而改善所述患者的BMD。

[0014] 本发明还提供了一种用于降低有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨髓负荷 (BMB) 的方法,所述方法包括以下步骤:选择没有正在接受二磷酸盐疗法的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者,以及向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM),从而降低所述患者的BMB。

[0015] 本发明还提供了一种用于改善(例如增加)有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨矿物质密度 (BMD) 的方法,所述方法包括以下步骤:选择没有正在接受二磷酸盐疗法的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者,以及向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM),从而改善所述患者的BMD。

[0016] 本发明还提供了一种改善有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症 (ASMD) 患者的骨骼发育(例如骨成熟和/或线性生长)的方法,所述方法包括以下步骤:选择用于改善骨骼发育的ASMD患者,以及向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM),从而改善所述患者的骨骼发育。

[0017] 本发明还提供了一种改善或维持有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症 (ASMD) 患者的生活质量的方法,所述方法包括以下步骤:选择用于改善生活质量的ASMD患者,以及向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM),从而改善所述患者的生活质量。

[0018] 本发明还提供了一种治疗有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症 (ASMD) 患者的骨质减少的方法,所述方法包括以下步骤:选择用于治疗骨质减少的ASMD患者,以及向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM)。

[0019] 本发明还提供了一种治疗有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨质疏松症的方法,所述方法包括以下步骤:选择用于治疗骨质疏松症的ASMD患者,以及向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶 (rhASM)。

[0020] 在本文所述的任何治疗方法中,可以在六至三十个月的时间段内向所述患者给予所述多个剂量。因此,在所述时间段内获得所述多个剂量rhASM的所列举效果。

[0021] 在本文所述的任何治疗方法中,患者可能患有例如慢性内脏ASMD(尼曼-皮克病B型)或慢性脑脊髓交感神经系统ASMD(NPD A/B)。所述患者可以是成人或儿童患者。

[0022] 在本文所述的任何治疗方法中,rhASM的前两个或更多个剂量可以是递增剂量,并且可以以连续增加的量给予。在一些实施方案中,递增剂量之后的剂量是维持剂量(其可以以例如最高维持剂量开始),并且可以以与最后一个递增剂量相同的量或以比最后一个递增剂量小的量给予。在某些实施方案中,最高维持剂量是所述患者所耐受的最高剂量。对于成人或儿童患者,第一剂量可以是例如0.1mg/kg。最高维持剂量可以是例如以如下的量:0.3mg/kg至3mg/kg(例如1mg/kg至3mg/kg),如1mg/kg、2mg/kg或3mg/kg。维持剂量可以是例如以如下的量:0.1mg/kg至3mg/kg、或0.3mg/kg至3mg/kg,例如0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.8mg/kg、0.9mg/kg、1mg/kg、1.5mg/kg、2mg/kg、2.5mg/kg或3mg/kg。在特定实施方案中,递增剂量可以以0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.6mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg和3.0mg/kg的顺序给予。

[0023] 在一些实施方案中,在本文所述的任何治疗方法中的多个剂量是以每2周的间隔给予。多个剂量的给予可以是例如通过静脉内注射。

[0024] 在本文所述的任何治疗方法中,rhASM可以是奥利普酶 α (olipudase alfa)(SEQ ID NO:2)。

[0025] 本发明还提供了重组人ASM(例如奥利普酶 α)用于制造用于在本文所述的任何治疗方法中使用的药物的用途,并且提供了用于在本文所述的任何治疗方法中使用的重组人ASM(例如奥利普酶 α)。

[0026] 本发明还提供了用于在本文所述的任何治疗方法中使用的、含有重组人ASM(例如奥利普酶 α)的制品(例如试剂盒)。

[0027] 具体地,本发明包括但不限于以下各项:

[0028] 1.一种治疗患有酸性鞘磷脂酶缺乏症(ASMD)的患者的异常骨病症的方法,所述方法包括:

[0029] 向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶(rhASM),

[0030] 测量所述患者的骨指标,以及

[0031] 将所述患者的骨指标与所述给予步骤之前所述患者的基线骨指标进行比较,其中在所述多个剂量的rhASM之后所述患者的骨指标有所改善或不恶化。

[0032] 2.根据项1所述的方法,其中所述骨指标是骨矿物质密度(BMD),其中在所述多个剂量的rhASM之后BMD有所改善或不恶化。

[0033] 3.根据项1所述的方法,其中所述骨指标是骨髓负荷(BMB),其中在所述多个剂量的rhASM之后BMB降低或不增加。

[0034] 4.根据项1所述的方法,其中所述骨指标是骨成熟,并且其中在所述多个剂量的rhASM之后骨成熟有所改善。

[0035] 5.根据项1-4中任一项所述的方法,其中所述异常骨病症是骨质减少或骨质疏松症。

[0036] 6.一种用于降低有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨髓负荷(BMB)的方法,所

述方法包括：

[0037] 确定所述患者的BMB,以及

[0038] 向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶(rhASM),从而降低所述患者的BMB。

[0039] 7.一种用于改善有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨矿物质密度(BMD)的方法,所述方法包括：

[0040] 确定所述患者的BMD,以及

[0041] 向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶(rhASM),从而改善所述患者的BMD。

[0042] 8.一种用于降低有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨髓负荷(BMB)的方法,所述方法包括：

[0043] 选择没有正在接受二膦酸盐疗法的患有酸性鞘磷脂酶缺乏症的患者,以及

[0044] 向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶(rhASM),从而降低所述患者的BMB。

[0045] 9.一种用于改善有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨矿物质密度(BMD)的方法,所述方法包括：

[0046] 选择没有正在接受二膦酸盐疗法的患有酸性鞘磷脂酶缺乏症的患者,以及

[0047] 向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶(rhASM),从而改善所述患者的BMD。

[0048] 10.一种改善有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症(ASMD)患者的骨成熟的方法,所述方法包括：

[0049] 选择用于改善骨成熟的ASMD患者,以及

[0050] 向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶(rhASM),从而改善所述患者的骨成熟。

[0051] 11.一种改善或维持有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症(ASMD)患者的生活质量的方法,所述方法包括：

[0052] 选择用于改善生活质量的ASMD患者,以及

[0053] 向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶(rhASM),从而改善或维持所述患者的生活质量。

[0054] 12.一种治疗有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症(ASMD)患者的骨质减少的方法,所述方法包括：

[0055] 选择用于治疗骨质减少的ASMD患者,以及

[0056] 向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶(rhASM)。

[0057] 13.一种治疗有需要的酸性鞘磷脂酶缺乏症患者的骨质疏松症的方法,所述方法包括：

[0058] 选择用于治疗骨质疏松症的ASMD患者,以及

[0059] 向所述患者给予多个剂量的重组人酸性鞘磷脂酶(rhASM)。

[0060] 14.根据前述项中任一项所述的方法,其中在六至三十个月的时间段内向所述患者给予所述多个剂量。

- [0061] 15. 根据前述项中任一项所述的方法, 其中所述患者患有尼曼-皮克病B型。
- [0062] 16. 根据前述项中任一项所述的方法, 其中所述患者患有尼曼-皮克病A/B型。
- [0063] 17. 根据前述项中任一项所述的方法, 其中所述患者是成人患者。
- [0064] 18. 根据前述项中任一项所述的方法, 其中所述患者是儿童患者。
- [0065] 19. 根据前述项中任一项所述的方法, 其中前两个或更多个剂量是递增剂量, 并且以连续增加的量给予。
- [0066] 20. 根据项19所述的方法, 其中所述递增剂量之后的剂量是维持剂量, 并且以与最后一个递增剂量相同或比最后一个递增剂量小的量给予。
- [0067] 21. 根据项19或20所述的方法, 其中第一剂量是0.1mg/kg的量, 并且所述患者是儿童患者。
- [0068] 22. 根据项19或20所述的方法, 其中第一剂量是0.1mg/kg的量, 并且所述患者是成人患者。
- [0069] 23. 根据项20-22中任一项所述的方法, 其中最高维持剂量是0.3mg/kg至3mg/kg的量。
- [0070] 24. 根据项20-22中任一项所述的方法, 其中最高维持剂量是1mg/kg的量。
- [0071] 25. 根据项20-22中任一项所述的方法, 其中最高维持剂量是2mg/kg的量。
- [0072] 26. 根据项20-22中任一项所述的方法, 其中最高维持剂量是3mg/kg的量。
- [0073] 27. 根据项20-22中任一项所述的方法, 其中最高维持剂量是所述患者所耐受的最高剂量。
- [0074] 28. 根据项19-27中任一项所述的方法, 其中所述递增剂量是以0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.6mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg和3.0mg/kg的顺序给予的。
- [0075] 29. 根据前述项中任一项所述的方法, 其中所述多个剂量是以每2周的间隔给予的。
- [0076] 30. 根据前述项中任一项所述的方法, 其中通过静脉内注射给予所述多个剂量。
- [0077] 31. 根据前述项中任一项所述的方法, 其中所述rhASM是奥利普酶 α 。
- [0078] 32. 重组人ASM用于制造用于在根据项1-31中任一项所述的方法中使用的药物的用途。
- [0079] 33. 根据项32所述的用途, 其中所述重组人ASM是奥利普酶 α 。
- [0080] 34. 一种重组人ASM, 用于在根据项1-31中任一项所述的方法中使用。
- [0081] 35. 根据项34所述的重组人ASM, 其中所述重组人ASM是奥利普酶 α 。

附图说明

[0082] 图1A-C是总结在用奥利普酶 α 治疗30个月期间神经酰胺(A)、溶血鞘磷脂(B)和壳三糖酶(C)活性的变化的图。血浆神经酰胺的正常范围是1.8-6.5mg/L。干血斑中溶血鞘磷脂的正常上限为<69 μ g/L, 并且正常壳三糖酶血清水平为 ≤ 181 nmol/hr/mL(注意: 未校正对壳三糖酶无效突变杂合的两名患者的活性)。

[0083] 图2A和2B是总结奥利普酶 α 对肝和脾体积(A)和肺病(B)的影响的图。图2A: 肝和脾体积通过积分横截面磁共振图像来计算并且表示为正常的倍数(MN), 其中假定正常脾体积(L)为体重的0.2%并且假定正常肝体积(L)为体重的2.5%。图2B: 肺病。使用男性和女性患

者的观察值计算在基线时和治疗期间针对血红蛋白 (Hb) 调节的逐患者预测DLco百分比 (Crapo等, *Am. Rev. Respir. Dis.* 123 (2) :185-189 (1981); Macintyre等, *Eur. Respir. J.* 26 (4) :720-735 (2005))。严重程度:80% = 正常的下限; >60% - 79% = 轻度降低; 40% - 60% = 中度降低; <40% = 严重降低。在基线时和用奥利普酶 α 治疗期间的浸润性肺病的HRCT评估包括在4分系统上评分的毛玻璃样外观 (GGA)、间质性肺病 (ILD) 和网织结节状密度 (RD), 其中0 = 无间质性肺病; 1 = 轻度 (影响肺体积的1% - 25%); 2 = 中度 (影响肺体积的26% - 50%); 3 = 严重 (影响肺体积的51% - 100%)。

[0084] 图3A和3B是描绘奥利普酶 α 对骨髓负荷的影响的照片。图3A (股骨): 患者2 (女性, 基线时32岁) 的冠状股骨中的骨髓负荷变化。将T1加权 (A) 和T2加权 (B) 图像中筛选时近端髌骨髓低强度与治疗30个月后的减少量和稍低强度的骨干骨髓 (T1加权 (C) 和T2加权 (D)) 进行比较。完全垂直的比例尺, 20cm。图3B (脊柱): 患者2的矢状腰椎中的骨髓负荷。在筛选时, 在使用未患病椎间盘的T1加权等强度 (A) 和骶骨前脂肪的T2加权高信号强度 (B) 的情况下观察骨髓的弥漫性浸润。治疗30个月之后, 骨髓的浸润保持不变 (T1加权, C), 而骶骨前脂肪被改善至稍高强度 (T2加权, D)。完全垂直的比例尺, 20cm。

[0085] 图4A-D是描绘在基线时和用奥利普酶 α 治疗 (30个月) 期间的空腹脂质参数的图。显示了总胆固醇 (A)、甘油三酯 (B)、HDL胆固醇 (C) 和LDL胆固醇 (D) 的平均 (SD) 输注前空腹水平。总胆固醇正常范围: 美国 (US) <5.18mmol/L; 英国 (UK) 0-3.9mmol/L。HDL-C正常范围: 美国 (US) 男性>0.777; 美国 (US) 女性>0.9065mmol/L; 英国 (UK) >1.2mmol/L。LDL-C正常范围: 美国 (US) <3.3411mmol/L; 英国 (UK) 0-2mmol/L。甘油三酯正常范围: <1.7mmol/L。

发明详述

[0087] 本发明是基于如下的发现: ASM酶替代疗法 (ERT) 减轻ASMD患者的异常骨病症, 包括增加患者的骨密度和降低患者的骨髓负荷。这种改善可以在疗法的少至6-30个月内看到。此发现是出乎意料的, 因为尚不清楚ASM ERT是否会逆转ASMD的所有症状 (包括低骨密度), 如果这样的话, 疗法将需要多长时间来实现症状的逆转。在其他脂质贮积障碍中, 仅ERT对改善骨矿物质密度非常缓慢。例如, 在另一种遗传性脂质贮积障碍戈谢病 (Gaucher Disease) 中, 患者对用ERT治疗的响应对于骨矿物质密度 (BMD) 而言比对于GD的血液和内脏方面而言更慢。研究已经表明, 需要八年的ERT (伊米苷酶) 使患者的BMD恢复到正常水平 (Wenstrup等, *J Bone Miner Res.* 22 (1) :119-26 (2007))。本发明的发现也很有意义, 原因是由于二磷酸盐会干扰ASM活性, ASMD患者在ASM ERT时不能服用二磷酸盐 (它是低BMD的标准护理药物)。

[0088] 因此, 本发明提供了通过使用ASM ERT来治疗ASMD患者的异常骨病症的方法。ASMD引起骨髓细胞中鞘磷脂的积累, 尤其是单核巨噬细胞谱系的前体细胞。这些细胞变得充血并被截留在骨髓中, 导致骨髓浸润和高骨髓负荷 (BMB)。ASMD患者也经常患有慢性炎症, 包括在骨中的慢性炎症。ASMD中的骨病会对骨代谢和结构产生不利影响。患者患有许多症状, 包括生长延迟、生长迟缓、成熟延迟、骨痛和骨折。实际上, 已经显示ASMD与腰椎骨矿物质密度 (BMD) Z得分呈负相关 (Wasserstein等 *J. Inherit. Metab. Dis.* 36 (1) :123-7 (2013)) 并影响骨骼系统。如本文所用, 异常骨病症或骨病是指与ASMD相关的任何骨问题、以及所导致的表现例如高骨髓负荷、低骨矿物质密度、骨质减少、骨质疏松症、骨骼发育延迟 (例如骨龄

(成熟)延迟和线性生长延迟)、伤残增加、骨痛、移动性降低、骨坏死和骨折风险增加。

[0089] 在一些实施方案中,通过本发明的方法所治疗的ASMD患者的异常骨病症是骨质减少或骨质疏松症。在一些实施方案中,患者是成人(例如18岁或更年长的患者,包括65岁或更年长的老年患者)。在其他实施方案中,患者是儿童患者(小于18岁的患者,例如新生儿至6岁、6至12岁或12至18岁的患者)。在一些实施方案中,患者可能患有尼曼-皮克病A型、尼曼-皮克病B型或尼曼-皮克病A/B型。在特定实施方案中,将本文所述的方法用于治疗患有慢性内脏ASMD(NPD B)的成人患者。在一些实施方案中,将本文所述的方法用于治疗患有慢性内脏ASMD(NPD B)的儿童患者。在其他实施方案中,将本文所述的方法用于治疗患有非神经表现的ASMD的成人和儿童患者。

[0090] 骨病症的评估

[0091] 受试者的骨病症可以通过使用各种方法分析骨参数来评估,所述骨参数在本文中统称为“骨指标”。骨指标可以包含例如骨矿物质密度(BMD)、骨髓负荷(BMB)、骨龄、线性生长和某些骨生物标记的状态。在某些实施方案中,异常骨病症可以通过骨成像(如X射线成像和磁共振成像(MRI))来评估。可以在不同时间点从例如股骨和腰椎获得骨扫描图像,以评价用本发明的组合物治疗之前、期间和之后的作为患者骨病症的指标的骨矿物质密度(BMD)和骨髓负荷(BMB)。在某些实施方案中,使用DXA(双能X射线吸光测定法)或MRI获得图像。在一些实施方案中,可以大约每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每六周、每个月、每2个月、每3个月、每4个月、每5个月、每6个月、每7个月、每8个月、每9个月、每10个月、每11个月、每年、每2年、每3年、每4年或每5年获得骨扫描图像,并且将其与本发明的治疗之前获得的基线图像进行比较。在某些实施方案中,可以大约每6个月或每年获得骨扫描图像。

[0092] 可以使用T得分和Z得分为每名患者计算BMD。T得分对与相同性别的健康人相比的患者的骨密度进行排名。Z得分对与相同年龄、性别、体重和种族的健康人相比的患者的骨密度进行排名。

[0093] 根据连续MRI扫描,可以使用BMB评分系统评价BMB,BMB评分系统依赖于骨髓信号强度评分系统,所述骨髓信号强度评分系统给出针对腰椎和股骨(从左右股骨平均的股骨得分)各自可能的八分中的分类得分,总分为16分。骨髓信号强度评分系统描述于例如Hangartner等,Skeletal Radiol.37(3):185-188(2008);Robertson等,AJM Am J Roentgenol.188(6):1521-1528(2007);和Maas等,Radiology 229(2):554-561(2003)中,将所有这些参考文献通过引用以其整体并入本文。

[0094] 在其他实施方案中,将分析骨生物标记以评估受试者的骨病症。如本文所用,“骨生物标记”是指与骨形成和吸收相关的生物标记。例如,可以在从患者收集的样品中分析骨生物标记,如血清骨特异性碱性磷酸酶(ALP)和C端肽。可以将骨特异性ALP(活性骨形成的标记)和C端肽(骨吸收的指标)用作骨病症的指标。例如,在另一种脂质贮积障碍戈谢病中,C端肽血清浓度降低。在一些实施方案中,可以大约每1个月、每2个月、每3个月、每4个月、每5个月、每6个月、每7个月、每8个月、每9个月、每10个月或每11个月、或者每1年、每2年、每3年、每4年或每5年分析骨生物标记,并且将其与本发明的治疗之前获得的基线水平进行比较。在某些实施方案中,可以每3个月或每6个月分析骨生物标记。

[0095] 大多数患有ASMD的儿童具有生长延迟。ASMD儿童患者的身高和体重的Z得分通常低于未患ASMD的儿童。在ASMD儿童患者中,可分析另外的骨指标(如骨龄(例如通过手X射线

确定))和线性生长以评估骨生长或骨骼发育。在示例性实施方案中,可以进行手X射线以收集患者的手、手指和手腕的图像。可以使用Greulich&Pyle Atlas (1959)由X射线计算骨龄(成熟)。通过身高Z得分测量的线性生长是评估儿童患者的生长的另一种骨指标。

[0096] 用ASM治疗异常骨病症

[0097] 可以用ASM ERT治疗患有异常骨病症的患者(如ASMD患者)。如本文所用,“治疗”(“treat”、“treating”和“treatment”)是指减轻、消除或预防或延迟生物障碍或病症和/或其伴随症状中的至少一种的发作或恶化(即,进展)的方法。如本文所用,“减轻”疾病、障碍或病症意指降低疾病、障碍或病症的症状的严重程度和/或发生频率。

[0098] 在一些实施方案中,用于ASM ERT中的ASM可为人ASM,例如重组人ASM(rhASM)。可使用重组技术在原核或真核宿主细胞(如哺乳动物宿主细胞(例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞))中产生重组ASM。在某些实施方案中,rhASM是奥利普酶 α ,其是在CHO细胞中产生的人ASM(EC-3.1.4.12)的糖型 α 。成熟的奥利普酶 α 是570个氨基酸的多肽,其保留了天然人蛋白的酶促和溶酶体靶向活性。奥利普酶 α 的氨基酸序列(包括其前导序列(残基1-57))如下所示,其中所述前导序列以斜体和粗体表示。成熟的奥利普酶 α 序列(SEQ ID NO:2,其跨越以下序列的残基58-627)不具有前导序列。

MARYGASLRQ SCPRSGREQG QDGTAGAPGL LWMGLALALA LALALSDSRV LWAPAEAHPL
SPQGHPARLH RIVPRLRDVF GWGNLTCPIC KGLFTAINLG LKKEPNVARV GSVAIKLCNL
LKIAPPAVCQ SIVHLFEDDM VEVWRRSVLS PSEACGLLLG STCGHWDIFS SWNISLPTVP
KPPPKPPSPP APGAPVSRIL FLTDLHWDHD YLEGDPDCA DPLCCRRGSG LPPASRPGAG
YWGEYSKCDL PLRTLESLLS GLGPAGPFDM VYWTGDIPAH DVWHQTRQDQ LRALTTVTAL
[0099] VRKFLGPVPV YPAVGNHEST PVNSFPPPI EGNHSSRWLY EAMAKAWEPW LPAEALRTLRL
IGGFYALSPY PGLRLISLNM NFCSRENFWL LINSTDPAGQ LQWLVGELQA AEDRGDKVHI
IGHIPPGHCL KSWSWNYRY VARYENTLAA QFFGHTHVDE FEVFYDEETL SRPLAVAFLA
PSATTYIGLN PGYRVYQIDG NYSGSSHVVL DHETYILNLT QANIPGAIPH WQLLYRARET
YGLPNTLPTA WHNLVYRMRG DMQLFQTFWF LYHKGHPPE PCGTPCRLAT LCAQLSARAD
SPALCRHLMP DGSLPEAQLS WPRPLFC (SEQ ID NO: 1)

[0100] 在一些实施方案中,ASM与奥利普酶 α 在氨基酸序列上是99%、98%、97%、96%或95%相同的。例如,可用于本发明的ASM具有美国专利6,541,218中所示的ASM序列,将所述专利的公开内容以其整体并入本文。该序列如下所示,前导序列以斜体和粗体表示,其中成熟蛋白不具有所述前导序列:

MPRYGASLRQ SCPRSGREQG QDGTAGAPGL LWMGLVLALA LALALALSDS RVLWAPAEAH
 PLSPQGHPAR LHRIVPRLRD VFGWGNLTCP ICKGLFTAIN LGLKKEPNVA RVGSVAIKLC
 NLLKIAPPAV CQSIVHLFED DMVEVWRRSV LSPSEACGLL LGSTCGHWDI FSSWNISLPT
 VPKPPPKPPS PPAPGAPVSR ILFLTDLHWD HDYLEGTDPD CADPLCCRRG SGLPPASRPG
 AGYWGEYSKC DLPLRTLLESL LSGLGPAGPF DMVYWTGDIP AHDVWHQTRQ DQLRALTTVT
 [0101] ALVRKFLGPV PVYPAVGNE SIPVNSFPPP FIEGNHSSRW LYEAMAKAWA PWLPALERT
 LRIGGFYALS PYPGLRLISL NMNFCSRENF WLLINSTDPA GQLQWLVGEL QAAEDRGDKV
 HIIGHIPPGH CLKSSWNY RIVARYENTL AAQFFGHTHV DEFVYDEE TLSRPLAVAF
 LAPSATTYIG LNPGYRVYQI DGNYSRSSHV VLDHETYILN LTQANIPGAI PHWQLLYRAR
 ETYGLPNTLP TAWHNLVYRM RGDMLFQTF WFLYHKGHP SEPCTPCRL ATLCAQLSAR
 ADSPALCRHL MPDGLPEAQ SLWPRPLFC (SEQ ID NO: 3)

[0102] 可用于本发明的ASM还可与UNIPROT数据库中披露的人ASM序列(如序列P17405-1)或其多态性变体在氨基酸序列上是相同的。P17405-1序列如下所示,前导序列以斜体和粗体表示,其中成熟蛋白不具有所述前导序列:

MPRYGASLRQ SCPRSGREQG QDGTAGAPGL LWMGLVLALA LALALALSDS
RVLWAPAEAH PLSPQGHPAR LHRIVPRLRD VFGWGNLTCP ICKGLFTAIN
 LGLKKEPNVA RVGSVAIKLC NLLKIAPPAV CQSIVHLFED DMVEVWRRSV
 LSPSEACGLL LGSTCGHWDI FSSWNISLPT VPKPPPKPPS PPAPGAPVSR
 ILFLTDLHWD HDYLEGTDPD CADPLCCRRG SGLPPASRPG AGYWGEYSKC
 DLPLRTLLESL LSGLGPAGPF DMVYWTGDIP AHDVWHQTRQ DQLRALTTVT
 [0103] ALVRKFLGPV PVYPAVGNE STPVNSFPPP FIEGNHSSRW LYEAMAKAWA
 PWLPALERT LRIGGFYALS PYPGLRLISL NMNFCSRENF WLLINSTDPA
 GQLQWLVGEL QAAEDRGDKV HIIGHIPPGH CLKSSWNY RIVARYENTL
 AAQFFGHTHV DEFVYDEE TLSRPLAVAF LAPSATTYIG LNPGYRVYQI
 DGNYSRSSHV VLDHETYILN LTQANIPGAI PHWQLLYRAR ETYGLPNTLP
 TAWHNLVYRM RGDMLFQTF WFLYHKGHP SEPCTPCRL ATLCAQLSAR
 ADSPALCRHL MPDGLPEAQ SLWPRPLFC (SEQ ID NO: 4)

[0104] 在ASM敲除(ASMKO)小鼠模型中展示了奥利普酶 α 疗法的概念的证明(参见例如Miranda等,FASEB 14(13):1988-95(2000);Dhami等,Lab.Inves.81(7):987-99(2001))。那些研究表明,向ASMKO小鼠重复静脉内给予奥利普酶导致内脏器官中鞘磷脂的剂量依赖性减少。在肺中也观察到鞘磷脂减少。ASMKO研究还表明,当给予高剂量时,奥利普酶 α 可能引起毒性。然而,当向ASMKO小鼠给予多个低剂量随后给予高剂量时,奥利普酶 α 不引起在单个高剂量的情况下观察到的毒性。

[0105] 奥利普酶 α 已在临床研究中用于治疗非神经ASMD表现。小鼠中的观察结果导致1期研究的发展以评价奥利普酶 α 治疗的安全性和药代动力学,其中在11名患者中评价了递增剂量的奥利普酶 α (0.03、0.1、0.3、0.6和1.0mg/kg) (McGovern等, *Genet. Med.* 15 (8) :618-623 (2013) 和WO 2011/025996;将所述参考文献的公开内容通过引用以其整体并入本文)。该研究中的患者显示出急性期反应物(包括神经酰胺、胆红素和高灵敏度C反应蛋白(hsCRP))的剂量相关增加。还报道了涉及全身症状的剂量相关不良事件(疼痛、发烧、恶心和呕吐)与第一剂量毒性一致。

[0106] 对5名成人患者进行1b期研究以评价在26周治疗期期间奥利普酶 α 的安全性和耐受性(Wasserstein等, *Mol. Genet. Metab.* 116 (1-2) :88-97 (2015),通过引用以其整体并入本文)。以剂量递增的方式向本研究中的患者给予奥利普酶 α ,初始剂量为0.1mg/kg,随后每两周逐步增加以达到3.0mg/kg的靶标剂量。研究表明,剂量递增的方案耐受性好,没有危重(serious)或严重(severe)不良事件,并且导致鞘磷脂及其分解代谢物逐渐减积(debulking)。减积(debulking)是指由于ASMD而在患者内脏器官中积累的鞘磷脂的去除。在患者中观察到的改善包括脾和肝体积减少、间质性肺病得分降低、肺功能增加、以及血清壳三糖酶、CCL18、ACE和其他疾病生物标记减少。本发明人现在已发现,当这些患者在长期安全性和功效评估中继续接受治疗并监测30个月时,所述患者显示了持续的安全性谱和临床相关参数的持续改善,所述临床相关参数包括脾和肝体积、肺病得分、脂质谱和ASM生物标记。本发明人还出乎意料地发现,患者在骨矿物质密度(BMD)和骨髓负荷(BMB)中显示出显著的改善。这些数据证明,ASM ERT可以减轻或防止患者异常骨病症(如骨质减少和骨质疏松症)的恶化。

[0107] ASM给予的剂量和途径

[0108] 包含本文所述的ASM的药物组合物将以用于治疗所讨论的病症(例如ASMD相关的异常骨病症)的治疗有效量给予,即以实现所希望的结果所必需的剂量且持续实现所希望的结果所必需的时间段给予。治疗有效量可以根据以下因素而变化,所述因素例如是所治疗的特定病症;患者的年龄、性别和体重;酶替代疗法是作为独立治疗还是与一种或多种另外的治疗组合给予。“治疗有效量”是指所给予的治疗剂的量,所述量将在某种程度上缓解或防止所治疗的障碍或病症的症状中的一种或多种的恶化。可以通过静脉内注射给予ASM组合物。

[0109] 在一些实施方案中,可以根据骨矿物质密度T得分(例如脊柱和/或股骨T得分)的改善来指示功效。在某些实施方案中,T得分提高了至少0.5分。在一些实施方案中,可以根据骨矿物质密度Z得分(例如脊柱和/或股骨Z得分)的改善来指示功效。在某些实施方案中,Z得分提高了至少0.1分。

[0110] 在一些实施方案中,可以根据骨疾病(如骨质减少或骨质疏松症)进展的改善、无恶化或延迟来指示功效。在一些实施方案中,可以通过骨骼发育(如线性生长或骨龄(成熟))的改善来指示功效。在某些实施方案中,可以根据从儿童患者研究中收集的数据来测量骨骼发育的改善(Wasserstein等, *J Pediatr* 142 (4) :424-428 (2003))。在其他实施方案中,可以根据在ASM疗法之前每名患者的生长图表来测量骨骼发育的改善。

[0111] 在一些实施方案中,本发明的方法涉及剂量递增方案,其中,在适当的时期段内给予增加剂量的ASM(例如rhASM,如奥利普酶 α)以逐渐减积先前积累的鞘磷脂并最小化由鞘

磷脂分解代谢物引起的毒副作用。例如,治疗可以涉及向患者给予一个或多个初始、低的、无毒剂量的ASM以减少已在患者体内积累的鞘磷脂的量。每个递增剂量可以与先前的剂量相隔一周、两周或三周。在特定实施方案中,递增剂量以两周的间隔给予。如本文所用,术语“一个或多个无毒剂量”等是指给予至ASMD患者而不导致以下中的一种、两种、三种或全部的ASM剂量:(i) 如由干扰正常的日常功能并需要另外的监测、干预或治疗的临床症状所定义的中度或重度相关不良事件,或者需要进一步监测、治疗或研究的临床关注的异常实验室值或程序结果;参见例如,临床数据交换标准协会研究数据制表模型(Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model)标准术语v.3.1.1;(ii) 在给予rhASM的剂量之后持续大于一周、两周或三周的大于1.5mg/dL、2mg/dL、3mg/dL、或4mg/dL的总胆红素值;(iii) 在给予ASM的剂量之后24小时、36小时、48小时或72小时,大于8.2μg/dL、9μg/dL、10μg/dL、15μg/dL、20μg/dL、30μg/dL、40μg/dL、50μg/dL、60μg/dL、70μg/dL或80μg/dL的血浆神经酰胺浓度;或(iv) 急性期响应/反应。ASM的“无毒剂量”可以取决于例如所用酶的稳定性、所用酶的活性和/或酶的给予途径而变化。例如,具有增加活性的经修饰的ASM酶的剂量可以低于未经修饰的ASM的剂量。本领域技术人员将能够基于酶的稳定性、酶的活性和/或酶的给予途径来调节所给予的酶的剂量。

[0112] 在某一时间段之后,可以递增ASM的剂量,直到实现患者所耐受的最高治疗有效剂量为止。一旦鉴定了此剂量,就可以将其用作维持剂量来治疗所述患者。可替代地,一旦在剂量递增方案之后使患者的ASMD病症稳定了,就可以将维持剂量从最高递增剂量降低。可以每1周、每2周、每3周或每4周向患者给予维持剂量。在某些实施方案中,每两周给予一次维持剂量。

[0113] 如本文所用,术语“维持剂量”是指向ASMD患者给予以维持所希望的治疗效果(例如一种或多种异常骨病症(如本文所述的那些)的改善或不恶化)的本文所述的ASM剂量。在具体实施方案中,一个或多个维持剂量维持以下所希望的治疗效果中的一种、两种、三种、四种或更多种:(i) 通过本领域已知的技术(例如MRI)所评估的脾体积的减少;(ii) 通过本领域已知的技术(例如肝样品的生物化学分析和/或组织形态分析)所评估的肝鞘磷脂水平的降低;(iii) 通过本领域已知的技术(例如通过脚踏车的最大工作负荷(包括预测的最大工作负荷百分比)、峰值氧消耗和二氧化碳产生)所评估的运动能力的增加;(iv) 通过本领域已知的技术(例如,American Thoracic Society,Am.Rev.Respir.Dis.144:1202-1218(1991)中所述的技术,例如扩散能力(DLco)、通过例如肺量测定技术所测量的预测用力肺活量(FVC)百分比、通过例如肺量测定技术所测量的1秒内用力呼气量(FEV1)、和总肺活量)所评估的肺功能的增加;(v) 支气管肺泡灌洗(BAL)鞘磷脂的减少;(vi) 通过本领域已知的技术(例如MRI)所评估的肝体积的减少;(vii) 通过本领域已知的技术(例如高分辨率计算机断层摄影(CT)扫描或胸部X射线)所评估的肺外观的改善;(viii) 通过例如串联质谱所测量的肝、皮肤、血浆和干血斑(DBS)中鞘磷脂或溶血鞘磷脂浓度的降低;(ix) ASMD和/或与其相关的症状的严重程度的降低或改善;(x) 与ASMD相关的症状的持续时间的减少;(xi) 预防与ASMD相关的症状的复发;(xii) 受试者住院的减少;(xiii) 住院时间的减少;(xiv) 受试者存活的增加;(xv) 死亡率的降低;(xvi) 住院率的降低;(xvii) 与ASMD相关的症状的数量减少;(xviii) ASMD患者的无症状存活的增加;(xix) 神经功能(例如,精神运动功能、社会反应力等)的改善;(xx) 通过例如BAL细胞计数和谱所测量的肺清除的改善;(xx) 壳三糖酶的

血清水平的降低;(xxi) 趋化因子 (c-c) 基序配体18(CCL18)的血清水平的降低;(xxii) 脂质谱(例如HDL、LDL、胆固醇、甘油三酯和总胆固醇:HDL比)的改善;(xxiii) 异常骨病症的改善;和(xxiv) 通过例如问卷调查(例如简明疲劳量表(Brief Fatigue Inventory,BFI)(Mendoza等,Cancer85(5):1186-1196(1999))、简明疼痛评估量表-短表(BPI-SF)(Cleeland C.,Acta Paediatr.Suppl.91(439):43-47(2002))、或儿童生活质量(PedsQL)问卷调查(Varmi等,Medical Care 39(8):800-812(2001))或PedsQL多维疲劳量表(Varmi等,J Rheumatol 31(12):2494-2500(2004))所评估的生活质量(QOL)改善。在某些实施方案中,最高维持剂量是患者所耐受的最高或最大剂量。

[0114] 在一些实施方案中,每1个月、每2个月、每3个月、每4个月、每5个月、每6个月、每7个月、每8个月、每9个月、每10个月或每11个月、或者每年或每两年对接受维持剂量的患者监测以下中的一种或多种:(i) 相关不良事件;(ii) 总/直接/间接胆红素浓度;(iii) 血浆神经酰胺浓度;或(iv) 急性期响应。在一些实施方案中,每3个月、每6个月或每年对患者进行监测。如果患者经历了中等强度的相关不良事件、比没有ASMD的人(例如,健康的人)的总胆红素值大的总胆红素浓度、比没有ASMD的人(例如,健康的人)的血浆神经酰胺浓度大的血浆神经酰胺浓度、或急性期响应,那么可以由医师或其他医学专业人员评价给予至患者的剂量以确定是否应当调节所述剂量。

[0115] 在某些实施方案中,用于治疗患有ASMD的人患者的方法包括:(a) 剂量递增方案(例如,用于减积人患者中积累的鞘磷脂底物),所述剂量递增方案包括:(i) 向人患者给予本文所述的初始剂量(例如,低的无毒剂量,如0.1mg/kg)的ASM(例如,奥利普酶 α);(ii) 向人患者给予连续更高剂量的ASM,和(iii) 对患者监测在每个连续剂量之后的一种或多种不良副作用,所述不良副作用由例如升高的总胆红素浓度、升高的血浆神经酰胺浓度、溶血鞘磷脂、壳三糖酶、急性期反应物的产生、炎性介质的产生、或不良事件(例如,如由临床数据交换标准协会研究数据制表模型标准术语v.3.1.1所定义)所指示;以及(b) 维持方案,所述维持方案包括给予等于或小于患者所耐受的最高剂量(例如,等于或小于3mg/kg)的剂量作为患者的维持剂量。

[0116] 在某些实施方案中,用于治疗患有ASMD的人患者的方法包括:(a) 剂量递增方案(例如,用于减积人患者中积累的鞘磷脂底物),所述剂量递增方案包括:(i) 向人患者给予本文所述的初始剂量(例如,低的无毒剂量,例如0.1mg/kg)的ASM(例如,奥利普酶 α);(ii) 如果患者未表现出一种或多种不良副作用,则向人患者给予连续更高剂量的ASM,所述不良副作用由例如升高的总胆红素浓度、升高的血浆神经酰胺浓度、急性期反应物的产生、溶血鞘磷脂、壳三糖酶、炎性介质的产生、或不良事件(例如,如由临床数据交换标准协会研究数据制表模型标准术语v.3.1.1所定义)所指示;以及(b) 维持方案,所述维持方案包括重复给予等于或小于患者所耐受的最高剂量(例如,等于或小于3mg/kg)的维持剂量。在一些实施方案中,对患者监测在给予ASM的剂量之后一段时间(例如6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、每周或直到下一次剂量)的一种或多种不良副作用。在某些实施方案中,可以在患者的治疗过程期间调节所给予的维持剂量。在一些实施方案中,向患者给予的最高维持剂量是患者所耐受的最高剂量。

[0117] 在某些实施方案中,ASM(例如奥利普酶 α)的初始剂量在从0.025mg/kg至0.275mg/kg(例如0.03mg/kg至0.5mg/kg、0.01mg/kg至0.5mg/kg、或0.1mg/kg至1mg/kg)的范围内。在

特定实施方案中,初始剂量是0.03mg/kg或0.1mg/kg。例如,儿童患者的初始剂量可以是0.03mg/kg;成人患者的初始剂量可以是0.1mg/kg。在一些实施方案中,儿童或成人患者的初始剂量可以是0.1mg/kg。

[0118] 在某些实施方案中,在递增至下一个更高剂量之前,将至少两次向患者给予相同剂量的奥利普酶 α 。在一些实施方案中,在先前剂量之后给予连续更高剂量,持续一周、两周、三周或四周。在一些具体实施方案中,在先前剂量之后两周每次给予连续更高剂量。在特定实施方案中,连续更高剂量比先前剂量高0.05-1.0mg/kg、0.1-3.0mg/kg或0.5-2.0mg/kg,例如比先前剂量高大约0.07mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg或1mg/kg。

[0119] 在一些实施方案中,患者所耐受的最高治疗有效剂量是1mg/kg至2.5mg/kg、2mg/kg至3mg/kg、3mg/kg至5mg/kg。在一些实施方案中,患者所耐受的最高治疗有效剂量是1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg或5mg/kg。在某些实施方案中,患者所耐受的最高剂量是1mg/kg至3mg/kg,例如1mg/kg至2.5mg/kg。在一些实施方案中,向人患者给予最高剂量作为最高维持剂量。在某些实施方案中,最高维持剂量是例如0.3mg/kg、0.6mg/kg、1mg/kg、2mg/kg或3mg/kg的量。在特定实施方案中,最高维持剂量是3mg/kg。随后的维持剂量可以以等于或小于最高维持剂量的量来给予。在一些实施方案中,维持剂量是0.3-3mg/kg。

[0120] 在一些实施方案中,剂量递增方案可能需要以例如0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.6mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg和3.0mg/kg (最高维持剂量)的顺序以多个剂量给予ASM,其中在先前剂量之后两周每次给予所述连续剂量。在其他实施方案中,剂量递增方案可能需要以例如0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.6mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg和3.0mg/kg (最高维持剂量)的顺序以多个剂量给予ASM,其中在先前剂量后两周每次给予连续剂量。

[0121] 在某些实施方案中,每周、每2周、每3周或每4周向患者给予本文所述的ASM剂量。在特定实施方案中,通过例如静脉内注射以每两周的间隔给予所述剂量。

[0122] 在一些实施方案中,本发明的方法涉及在6至30个月的时间段内(例如在不超过6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月、19个月、20个月、21个月、22个月、23个月、24个月、25个月、26个月、27个月、28个月、29个月或30个月的时间段内)给予ASM剂量,用于改善一种或多种靶标骨病症。在某些实施方案中,在不超过30个月的时间段内给予ASM剂量。

[0123] 在另外的实施方案中,本发明的方法涉及如在例如W0 2011/025996中所述的给药方案和/或给予途径,将所述专利的公开内容通过引用以其整体并入本文。

[0124] 在特定实施方案中,用于治疗成人或儿童ASMD患者的剂量递增方案可以例如如下表所示:

[0125] 表1剂量递增时间表

	治疗周数	奥利普酶 α 的剂量 (mg/kg)
[0126]	0	0.1
	2	0.3
	4	0.3

[0127]	6	0.6
	8	0.6
	10	1.0
	12	2.0
	14	3.0
	16	3.0

[0128] 在另外的特定实施方案中,用于治疗儿童ASMD患者的剂量递增方案可以例如如下表所示:

[0129] 表2儿童患者的剂量递增时间表

[0130]	治疗周数	奥利普酶 α 的剂量 (mg/kg)
	0	0.03
	2	0.1
	4	0.3
	6	0.3
	8	0.6
	10	0.6
	12	1.0
	14	2.0
	16	3.0

[0131] 在一些实施方案中,儿童患者群体包括ASMD青少年群组(12岁至<18岁)、ASMD儿童群组(6岁至<12岁)和婴幼儿/早期儿童群组(出生至<6岁)。

[0132] 制品和试剂盒

[0133] 本发明还提供了包含本文所述的ASM的制品和试剂盒。在一些实施方案中,所述制品和试剂盒适合用于治疗本文所述的患者,例如患有ASMD的患者。例如,所述制品和试剂盒可适合用于治疗患有ASMD的患者的本文所述的异常骨病症。在一些实施方案中,所述制品和试剂盒中的药物活性成分被制备用于以本文所述的剂量给予,并且被配制用于通过本文所述的方法给予。

[0134] 除非本文另有定义,否则结合本发明使用的科学和技术术语应当具有本领域普通技术人员通常理解的含义。尽管与本文所述的那些方法和材料类似或等同的方法和材料也可以用于本发明的实践或测试中,但是本文描述了示例性方法和材料。在有冲突的情况下,将以本说明书(包括定义)为准。通常,与本文所述的细胞和组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学、分析化学、合成有机化学、医学和药物化学、以及蛋白质和核酸化学和杂交结合使用的术语和其技术是本领域中熟知且通常使用的那些术语和技术。如本领域中通常所完成或如本文所述的,根据制造商的说明书来进行酶促反应和纯化技术。本文提及的所有出版物和其他参考文献都通过引用以其整体并入。尽管本文中引用了许多文献,但是这种引用不构成对这些文献中的任何文献形成本领域公知常识的一部分的承认。此外,除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数,并且复数术语应包括单数。在整个本说明书和实施方案中,词语“具有(have)”和“包含(comprise)”或变体(例如“具有(has)”、“具有

(having)”、“包含(comprises)”或“包含(comprising)”)应被理解成隐含包括所述整体或整体的组,但不排除任何其他整体或整体的组。

[0135] 为了更好地理解本发明,提供了以下实施例。这些实施例仅用于说明的目的,并且不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0136] 实施例1:评估奥利普酶 α 在患有ASMD的患者中的安全性和功效的长期研究

[0137] 患者和研究设计

[0138] 本研究的目的是获得关于在长期给予之后奥利普酶 α 在患有ASMD的患者中的安全性和功效的信息。这种正在进行的开放标签的长期研究(LTS)(NCT02004704;EudraCT编号:2013-000051-40)跟踪了先前参与1b期研究的5名患有慢性ASMD的成人患者(Wasserstein等Mol Genet Metab 116(1-2):88-97(2015))。在治疗30个月之后分析所有患者的数据。在每个研究中心的机构审查委员会(Institutional Review Board)或伦理委员会(Ethics Committee)批准了所述方案,并且所有患者提供了书面知情同意书。所述研究是根据良好临床实践(Good Clinical Practice)并按照赫尔辛基宣言(Declaration of Helsinki)的原则进行的。

[0139] 先前描述了1b期研究的资格标准。同上。以可接受的安全性谱完成1b期研究的患者符合继续进行LTS的资格,并且继续以与1b期研究结束时他们所接受的相同奥利普酶 α 剂量进行。

[0140] 结果测量和分析

[0141] 安全性评估包括标准血液学和化学小组(hematologic and chemistry panel)和连续AE监测,包括先前在McGovern等Genet Med 18(1):34-40(2015)和Wasserstein等Mol.Genet.Metab.116(1-2):88-97(2015)中所述的输注相关反应(IAR)。通过液相色谱-串联质谱(LC/MS/MS)评估鞘磷脂和分解代谢物血浆神经酰胺。骨病症生物标记还包括通过LC/MS/MS确定的壳三糖酶(血清)和溶血鞘磷脂[干血斑(DBS)]。如先前在McGovern等,2015,同上,和Wasserstein等Mol.Genet.Metab.116(1-2):88-97(2015)中所述评估抗药物抗体的开发。

[0142] 由腹部MRI确定脾和肝体积的定量测量,并且将器官体积表示为正常的倍数(MN)。使用标准化公式计算了预测的、经血红蛋白调节的、肺对一氧化碳的扩散能力(DLco)的百分比(Crapo和Morris Am Rev Respir Dis 123(2):185-189(1981),Macintyre等Eur Respir J 26(4):720-735(2005))。高分辨率计算机断层摄影(HRCT)评估了浸润性肺病。如先前在McGovern等,2015,同上和Wasserstein等,2015,同上中所述,针对毛玻璃样外观(GG)、间质性肺病(ILD)和网织结节状密度(reticulonodular density,RND)从0(无疾病)至3(严重疾病)对肺野HRCT图像进行主观评分。

[0143] 在整个研究过程中,测量了空腹血浆脂质谱,包括总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)和甘油三酯的测量。事后计算非HDL水平作为总胆固醇与HDL-胆固醇水平之间的差异(Jacobson等,J.Clin.Lipidol.9(2):129-169(2015))。

[0144] 由腰椎和两个股骨的MRI确定骨髓负荷(BMB),其中图像定量指示通过脂质加载细胞的骨髓浸润程度(Robertson等,AJR.Am.J.Roentgenol.188(6):1521-1528(2007))。由腰

椎和两个股骨的双能X射线吸光测定法 (DXA) 骨扫描图像以及T得分和Z得分的确定来确定骨矿物质密度 (BMD) (WHO JAMA 285 (6) :785-795 (2001))。使用由国际临床密度测定学会提供的指南 (ISCD 2015) 评估BMD。

[0145] 患者使用11分量表 (从0 (不存在) 至10 (最差)) 报告的结果包括经验证的简明疲劳量表 (BFI) (Mendoza等, Cancer 85 (5) :1186-1196 (1999)) 和简明疼痛评估量表-短表 (BPI-SF) 问卷调查以在基线时和整个治疗期间定期评估对日常活动的干扰 (Cleeland C., Acta Paediatr. Suppl. 91 (439) :43-47 (2002))。

[0146] 统计方法

[0147] 提供分类变量和连续变量的描述性统计数据, 计算器官体积和DLco从基线的变化和从基线的变化百分比, 并且通过配对t检验和Wilcoxon-Mann-Whitney检验确定差异。

[0148] 患者与暴露

[0149] 完成1b期研究的所有五名成人患者 (3名男性和2名女性白种人患者) 继续在LTS中接受治疗。在基线时, 所有患者均具有脾肿大 (在7.4至16.1MN范围内)、肝肿大 (在1.2至2.2MN范围内)、气体交换受损 (在预期DLco的43%至80%的范围内) 和促动脉粥样硬化脂质谱。患者特征先前已公开 (Wasserstein等Mol. Genet. Metab. 116 (1-2) :88-97 (2015)) 并将其总结于表3中。在30个月的治疗过程中, 大多数患者 (4/5) 保持在3mg/kg奥利普酶 α 的靶标剂量。对于患者2, 由于如下所述的AE, 剂量降低至2mg/kg, 持续6个月 (第12-18个月), 并且然后降低至1mg/kg (第18个月至今)。

[0150] 表3患者人口统计学和基线特征 (Wasserstein等, 2015)

	患者ID					平均值(SD)
	1	2	3	4	5	
	男性	女性	女性	男性	男性	
ASMD症状发作年龄(岁)	2	1	6	0	12	4.2 (4.9)
ASMD诊断年龄(岁)	2	2	12	8	12	7.2 (5.0)
第一次奥利普酶 α 输注时的年龄(岁)	31	32	47	28	22	32.6 (9.4)
脾体积(MN) ^a	14.49	17.92	7.41	16.07	7.96	12.77 (4.81)
肝体积(MN) ^a	2.23	2.20	1.21	1.76	1.29	1.74 (0.48)
DLco (预测的%) ^b	43.7	48.0	77.0	43.0	80.0	58.3(18.5)
TC (mmol/L) ^c	4.70	3.83	5.26	4.66	3.63	4.42 (0.67)
HDL-C (mmol/L) ^d	0.32	0.36	0.96	0.31	0.57	0.50 (0.28)
非HDL (mmol/L) ^e	4.38	3.47	4.30	4.35	3.06	3.91 (0.61)
LDL-C (mmol/L) ^f	3.38	2.59	3.32	2.69	2.25	2.85 (0.49)
VLDL-C (mmol/L) ^g	0.88	0.88	0.98	1.66	0.80	1.04 (0.35)
甘油三酯 (mmol/L) ^h	2.20	1.55	1.14	4.35	1.38	2.12 (1.31)

ASM=酸性鞘磷脂酶; ASMD=酸性鞘磷脂酶缺乏症; C=胆固醇; DLco=一氧化碳的肺扩散;
HDL=高密度脂蛋白; LDL=低密度脂蛋白; MN=正常的倍数; SD=标准偏差; TC=总胆固醇;
VLDL=非常低密度脂蛋白。
*MN, 所计算的正常的倍数假定正常脾体积(L)为体重(kg)的0.2%, 且正常肝体积(L)为体重(kg)的2.5%
^b 正常DLco > 80%; 轻度降低 > 60%至≤ 80%; 中度降低40%-60%; 严重降低 < 40%
^c 总胆固醇正常范围: 美国 < 5.18 mmol/L; 英国 0-3.9 mmol/L
^d HDL 正常范围: 美国男性 > 0.777 mmol/L; 美国女性 > 0.9065 mmol/L; 英国 > 1.2 mmol/L
^e 计算为TC与HDL-C之间的差异 (Jacobson 等人 2015)
^f LDL 正常范围: 美国 < 3.3411 mmol/L; 英国 0-2 mmol/L
^g VLDL 正常范围: 美国 < 0.518 mmol/L; 英国 0.09-0.71 mmol/L
^h 甘油三酯正常范围: < 1.7 mmol/L

[0152] 安全性

[0153] 在30个月的治疗期间没有死亡、危重(serious)或严重(severe)事件或停药。所有患者都具有至少1次AE,并且几乎所有患者(826/838,98.5%)的强度都是轻度的。在认为与治疗相关的443例AE中,有96例(21.7%)被认为是IAR(包括头痛、恶心、腹痛、关节痛、肌肉骨骼疼痛和肌痛)。在1b期研究期间(前6个月)发生了六例被认为是IAR的中度AE并且先前已有报告(Wasserstein等Mol.Genet.Metab.116(1-2):88-97(2015))。在LTS中从6至30个月,5例被认为是IAR的中度AE包括患者2的腹痛、肝病、恶心、肌肉痉挛和感觉障碍。没有过敏反应、急性期反应或细胞因子释放综合征。没有患者产生针对奥利普酶 α 的IgG抗体。生命体征、血液学或心脏安全性参数没有临床上显著的不良变化。

[0154] 在1b期研究结束时稳定的炎性标记IL-6、IL-8和hsCRP的水平(Wasserstein等Mol.Genet.Metab.116(1-2):88-97(2015))对除患者2以外的所有患者保持稳定,从第6个月至第30个月患者2的hsCRP有波动(1.10至33.3mg/mL;正常范围0-5)。所有患者的血浆神经酰胺水平(图1A)保持在正常限度(1.8-6.5 μ g/mL)内。

[0155] 所有患者的肝功能酶水平保持在正常范围内,直到第30个月,此时患者4的ALT(1.4x正常)和AST(2.9x正常)暂时升高,没有对应的AE,且随后为正常水平。所有患者的总胆红素和GGT水平保持类似于或低于基线水平。铁水平随时间波动,但保持在正常范围内或

接近正常范围。

[0156] 在1b期剂量递增期间,患者2经历了IAR,导致重复2mg/kg剂量(Wasserstein等Mol.Genet.Metab.116(1-2):88-97(2015))。随后,所述患者在1b期试验过程中和在LTS的前6个月期间接受了3mg/kg的靶标剂量,在这段时间里所述患者在大多数输注后7-10天报告了轻度AE,包括恶心、头痛、疲劳、疼痛、间歇性腹痛和偶尔发烧(38.3°C至40.0°C)。发作持续约3天,并在下一次输注后完全消退。减少了奥利普酶 α (2mg/kg持续6个月,然后减少至1mg/kg的当前剂量)。减少剂量没有改变所报告事件的时间、频率或类型。

[0157] 功效

[0158] 脾和肝体积

[0159] 所有患者的脾和肝体积相对于基线都下降(图2A)。平均脾体积从基线时的12.8正常倍数(MN)降低至30个月时的6.7MN,从基线降低了47.3%($p<0.0001$)。平均肝体积从基线时的1.7MN降低至30个月时的1.07MN,从基线降低了35.6%($p=0.006$)。

[0160] 浸润性肺病

[0161] 所有患者的预测DLco百分比中相对于基线值都增加(图2B),并且从基线时的平均值53.2%(中度)改善至30个月时的平均值67.1%(轻度)。在基线时预测DLco值%最低(<40%,在严重范围内)的三名患者中发生了最大变化。图2B还显示了浸润性肺病的评估、以及在基线、6个月、18个月和30个月时各组分的平均得分。数据显示所有参数逐渐降低,特别是GG外观和RND,它们几乎完全消退。

[0162] 空腹脂质参数

[0163] 空腹脂质谱如图4A-4D所示。到30个月时,甘油三酯减少了42.99%($p=0.02$)、总胆固醇减少了12.7%($p=0.04$)、LDL-C减少了22.8%($p=0.007$)并且HDL-C增加了137.6%($p=0.01$)。非HDL胆固醇水平(总胆固醇减HDL-C)在基线时在4/5患者中为 $>3.37\text{mmol/L}$ ($>130\text{mg/dL}$)(平均 3.91mmol/L),并且在30个月时在所有患者中为 $<3.37\text{mmol/L}$ (平均 2.66mmol/L)。

[0164] 生物标记评估

[0165] DBS中的平均溶血鞘磷脂水平比基线时的正常上限($\text{ULN}=69\mu\text{g/L}$)高5倍,并且降低到从6个月至30个月保持稳定的接近正常水平(图1B)。

[0166] 输注前血清壳三糖酶水平稳定地降低了72.3%(从基线时的 735nmol/hr/mL 降低至30个月时的 221nmol/hr/mL)($p=0.0007$),接近正常壳三糖酶范围的上限($\leq 181\text{nmol/hr/mL}$)(图1C)。没有调节数据以解释对降低血清壳三糖酶活性的共同24-bp重复杂合的两名患者。

[0167] 血液学

[0168] 大多数患者维持了血小板计数刚好低于正常或在低正常范围内。在整个研究中,患者1具有低于低正常值($150\times 10^9/\text{L}$)的值($57-102\times 10^9/\text{L}$)。平均血小板计数从基线的变化(增加)随时间波动[在5.9%(第27个月)与25.7%(第9个月)之间],并且在30个月时为20.6%。血红蛋白水平保持与基线水平相似(从基线的平均变化的范围为第12周时的-6.1%至第24个月时的6.9%),并且对于所有患者均在正常水平内(数据未示出)。

[0169] 骨密度

[0170] 在基线时,平均脊柱T得分在骨质减少范围内(在-1.0与-2.5之间),为 $-1.48\pm$

1.14, 而Z得分指示正常BMD (-1.36 ± 1.26), 在低BMD截止值 (-2.0) 的-1标准偏差内。T得分和Z得分在30个月时均有所改善 (分别为 -0.94 ± 1.03 和 -0.78 ± 1.11)。患者2 (女性, 基线时32岁) 具有在骨质疏松症范围内的基线脊柱T得分 (-3.06), 其在18个月 (-2.48) 和30个月 (-2.65) 时改善至在骨质减少/骨质疏松症边界上的值。T得分在基线时在骨质减少范围内的两名患者 (患者1, 男性, 基线时31岁, -1.31 ; 和患者4, 男性, 基线时28岁, -2.14) 在30个月时具有在正常范围内的得分 (分别为 -0.76 和 -0.82)。个体Z得分随时间的结果是相似的。

[0171] 股骨平均T得分和Z得分在基线时 (分别为 -0.38 ± 1.35 和 -0.27 ± 1.46) 和在30个月时 (分别为 -0.28 ± 1.27 和 -0.13 ± 1.4) 均在正常范围内。患者2具有在骨质减少范围内的基线股骨T得分 (-2.23) 和指示低BMD的Z得分 (-2.18); 在30个月时两者都有所轻微改善 (分别为 -1.89 和 -1.82)。

[0172] 骨髓负荷

[0173] BMB的平均分类得分在基线 (6.2 ± 2.5) 和30个月 (5.6 ± 1.1) 时是相似的。患者2在基线时具有最高的总BMB得分10, 在18个月和30个月时改善了3分 (得分7)。患者2在基线时和在30个月的奥利普酶 α 治疗之后的T1和T2加权股骨和脊柱图像示于图3A和图3B中。基线时观察到的近端骺骨髓的低强度在治疗30个月后降低。在脊柱中, 治疗30个月后, 基线时观察到的骨髓弥漫性浸润和骺骨前脂肪的高信号强度分别没有改变和有所改善。

[0174] 患者报告的结果

[0175] 平均BFI \pm SD疲劳得分在基线时为 3.04 ± 2.29 , 且在30个月时为 2.44 ± 3.44 。平均BPI \pm SD疼痛严重程度得分在基线时为 3.45 ± 2.77 , 且在30个月时为 2.90 ± 2.70 , 并且平均BPI \pm SD疼痛干扰得分在基线时为 2.03 ± 1.58 , 且在30个月时为 3.29 ± 3.51 。在所有时间点, 大多数个体BFI和BPI疼痛严重程度得分为轻度 (0-3) 或中度 (4-6) 类别。患者5例外, 其在基线 (6.8) 和30个月 (7) 时的BPI疼痛均为严重 (7-10)。患者2 (在基线时为2, 在30个月时为8.1) 和患者3 (在基线时为1.9, 在30个月时为5.3) 的BPI疼痛干扰得分增加。患者2报告的疲劳在基线时为中度 (5.8), 且在30个月时为严重 (8.3)。

[0176] 本研究证明, 用奥利普酶 α 治疗30个月是ASMD发展中的第一种病因特异性治疗, 耐受性良好并且与相关疾病临床量度中转变生活的持续改善相关。30个月的安全性谱与1b期研究谱相似 (Wasserstein等, Mol.Genet.Metab.116(1-2):88-97(2015))。没有超敏反应并且没有检测到抗药物抗体。迄今为止, 在暴露于奥利普酶 α 的任何患者中都没有观察到细胞因子释放综合征。由于IAR不是免疫反应, 所以它们可能与生物活性鞘磷脂代谢物 (主要是神经酰胺) 的释放相关, 神经酰胺是细胞因子释放、炎症和细胞凋亡的信号传导中间体 (Spiegel等, Curr.Opin.Cell Biol.8(2):159-167(1996); Gulbins等, J.Mol.Med.82(6):357-363(2004))。在治疗的前六个月期间, 奥利普酶 α 剂量引起血浆神经酰胺水平的瞬时增加, 所述血浆神经酰胺水平通常在输注后48小时达到峰值 (Wasserstein等 Mol.Genet.Metab.116(1-2):88-97(2015))。对于每次连续的奥利普酶 α 输注, 输注前和输注后神经酰胺水平都稳定地降低, 治疗3个月之后平稳, 并且在30个月过程中保持稳定。

[0177] 在整个30个月中临床改善得以持续。肝和脾体积的统计学显著的改善 (肝体积平均减少百分比为31.2% 并且脾体积平均减少百分比为39.3%) 与其他溶酶体贮积障碍对ERT的响应相当。在戈谢病中, 在治疗的第一年期间脾体积的治疗目标是30%至50%的减少, 并且在治疗的前2年中肝体积的治疗目标是20%至30%的减少 (Pastores等, Semin

Hematol 41(Supple 5):4-14(2004))。

[0178] 患有慢性内脏或慢性脑脊髓交感神经系统ASMD的患者展示出随年龄的浸润性肺病的恶化(Wasserstein等,Pediatrics 114(6):e672-677(2004))。在30个月的治疗中,肺扩散能力从基线增加了35%,在基线时DLC0最低的3名患者具有明显变化。在治疗的前6个月期间观察到的肺病得分改善(Wasserstein等Mol.Genet.Metab.116(1-2):88-97(2015))在随后的2年治疗期间继续,使得一些参数(例如GG外观和RND)已归一化。

[0179] 患有慢性ASMD的患者的致动脉粥样化脂质谱通常随年龄恶化(Wasserstein等,Pediatrics 114(6):e672-677(2004)),并且脂质异常可能与早期冠状动脉疾病相关(McGovern等,J.Pediatr.145(1):77-81(2004))。在基线时,患者基于脂质谱处于轻度至中度心血管疾病风险中(Wasserstein等Mol.Genet.Metab.116(1-2):88-97(2015)),并且谱在30个月的治疗中有所改善。非HDL胆固醇水平被认为是许多患者群体的心血管疾病风险的良好预测因子,并且期望的水平是 $<3.37\text{mmol/L}$ ($<130\text{mg/dL}$) (Jacobson等,J.Clin.Lipidol.9(2):129-169(2015))。除一名患者以外,所有患者在ERT之前具有高于 3.37mmol/L 的非HDL水平,并且在30个月时,非HDL低于 3.37mmol/L 截止值的所有患者的总胆固醇和HDL水平有所改善。

[0180] 骨骼并发症也是慢性ASMD的明显特征。在一些患者中,特别是在脊柱中,注意到BMD的改善,证明了奥利普酶 α 对患有ASMD的成人的BMD具有有益效果。尽管在成人患者中骨病对单独ERT的响应是缓慢的(Wenstrup等J.Bone Miner.Res.22(1):119-126(2007)),但是在具有低BMD的其他脂质贮积障碍(如戈谢病)中,ERT与抗吸收疗法组合可以改善骨质减少(Wenstrup等,Blood 104(5):1253-1257(2004))。然而,由于ASM活性的抑制,二磷酸盐可能不适合患有ASMD的患者(Arenz Cell Physiol.Biochem.26(1):1-8(2010))。没有研究患者正在接受二磷酸盐疗法。本研究的结果表明单独使用奥利普酶 α 将改善骨质减少。

[0181] 其他临床量度在ERT期间显示出改善或稳定性。血小板计数和血红蛋白水平保持稳定。在基线时和在奥利普酶 α 治疗30个月之后,测量了中度水平的BMB,在一些患者中注意到改善。患者在基线时具有轻度至中度水平的疼痛和疲劳,这对于大多数患者在30个月时保持了稳定。患者3的患者报告结果的恶化与AE不相关。患者2在ERT一年之后报告了疲劳和疼痛的恶化,其中AE以流感样症状为特征。此患者患有非典型红斑狼疮,并且不确定这是否促成了疲劳和疼痛、AE和炎性细胞因子波动。将此患者中的奥利普酶 α 降低到 1mg/kg/周 对AE发生率、疲劳或疼痛没有影响。在较低的奥利普酶 α 剂量(12个月的暴露)下,所述患者继续具有临床益处,包括脾和肝体积减少、以及预测DLco百分比提高、浸润性HRCT参数的持续清除和生物标记的稳定化。

[0182] 壳三糖酶(熟知的用于戈谢病中ERT期间治疗性监测的生物标记(Guo等,J.Inherit.Metab.Dis.18(6):717-722(1995))和慢性炎症性疾病的标记)在奥利普酶 α 治疗期间稳定地降低(Boot等,Clin Chim Acta 411(1-2):31-36(2010))。溶血鞘磷脂(即鞘磷脂的脱酰化形式)在DBS中减少,表明了作为用于监测ERT结果的生物标记的实用性,所述ERT结果通过当患者经历鞘磷脂减积时稳态下降、随后在长期治疗期间稳定来反映。在来自患有慢性内脏ASMD的患者的DBS中,溶血鞘磷脂升高大约5倍(Chuang Mol.Genet.Metab.111(2):209-211(2014))。

[0183] 这项对奥利普酶 α 的开放标签扩展研究证明,使用奥利普酶 α 治疗30个月是耐受良

好和临床有效的。

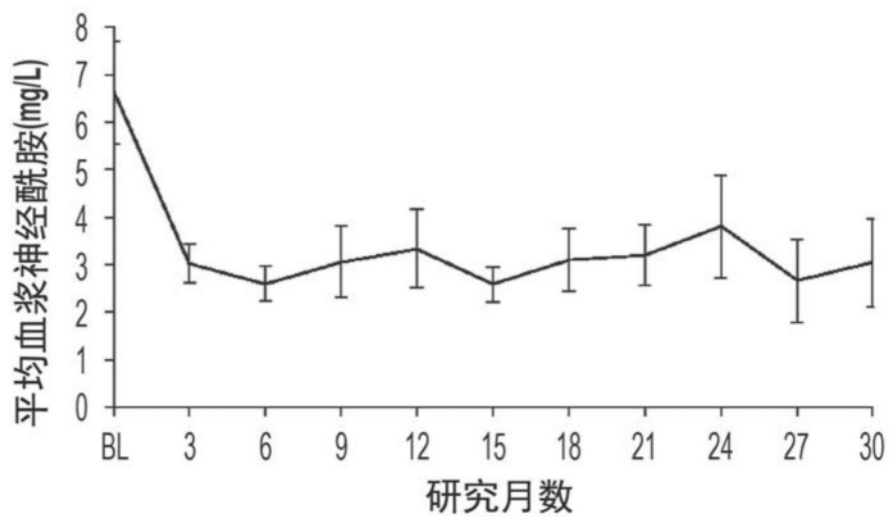


图1A

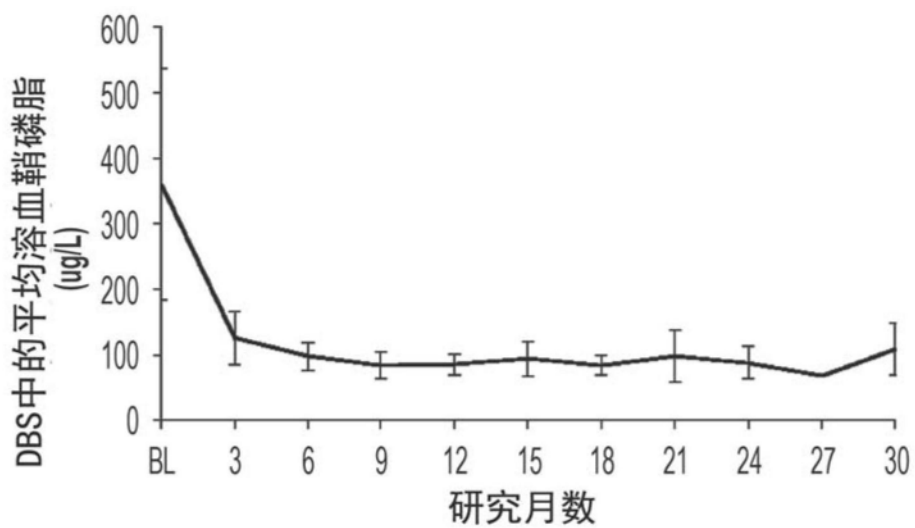


图1B

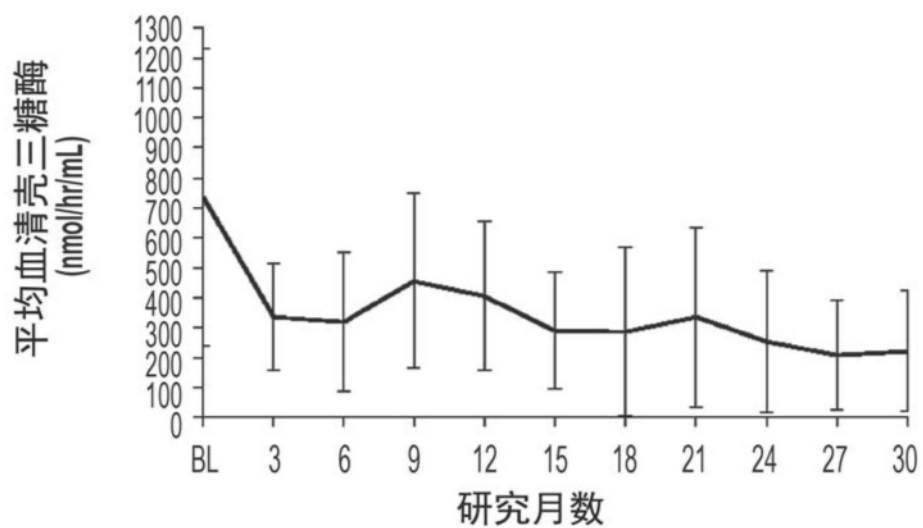


图1C

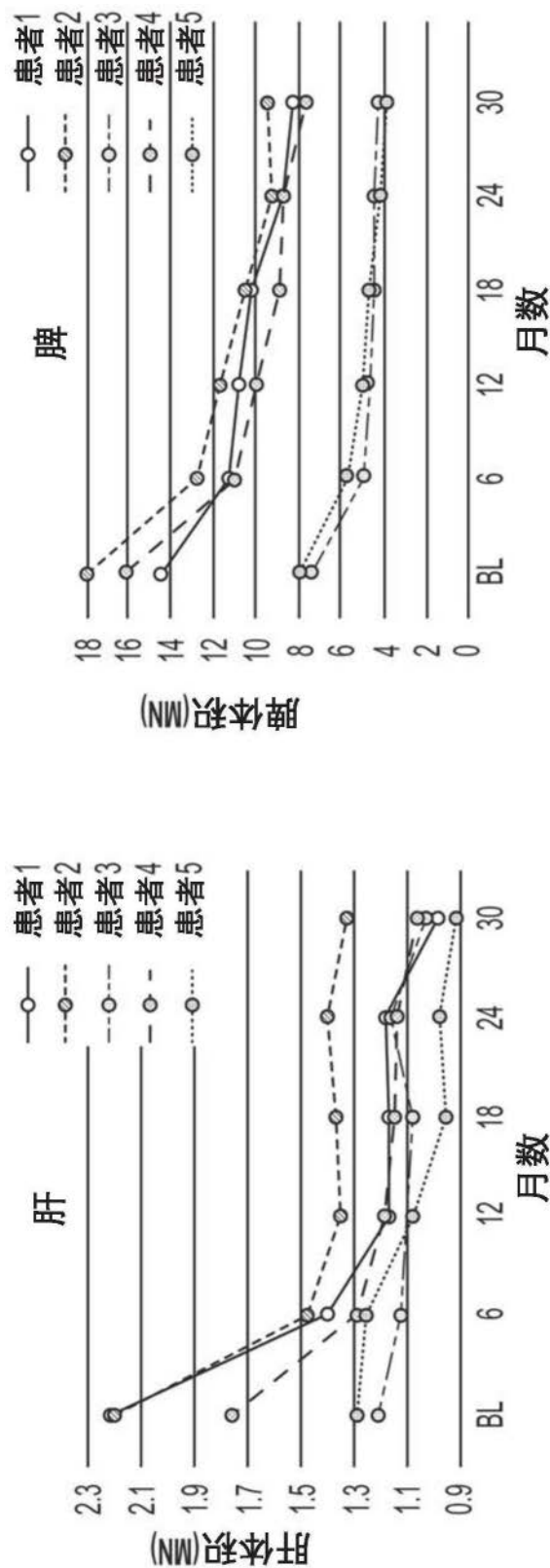


图2A

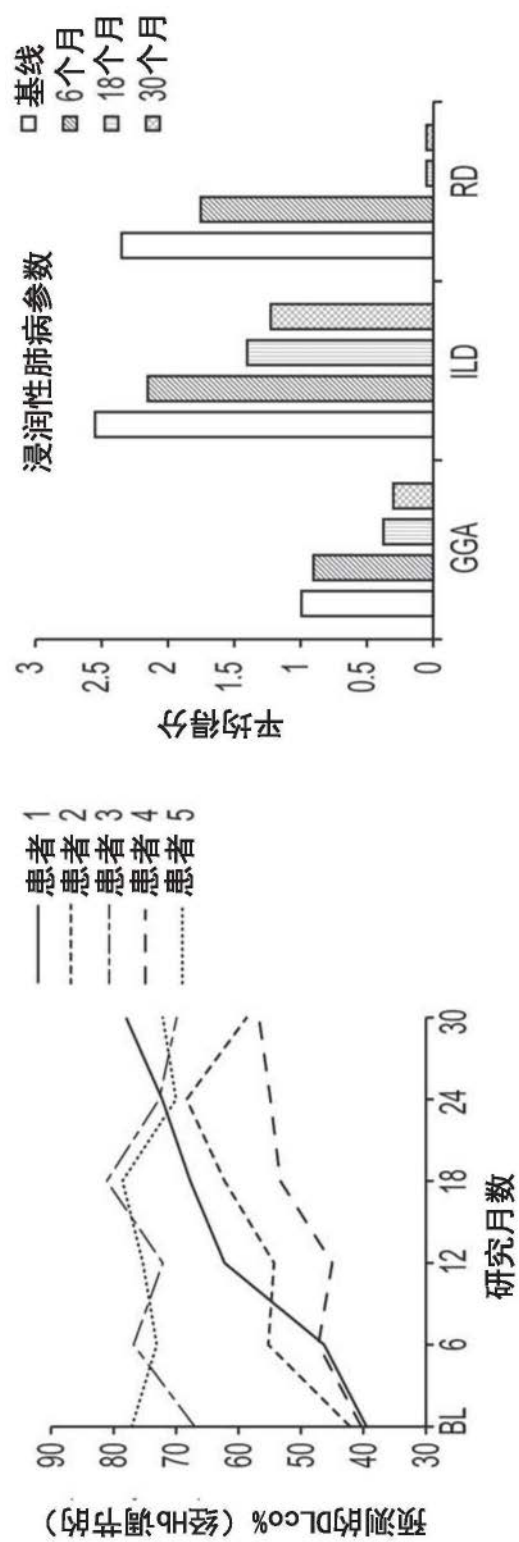


图2B

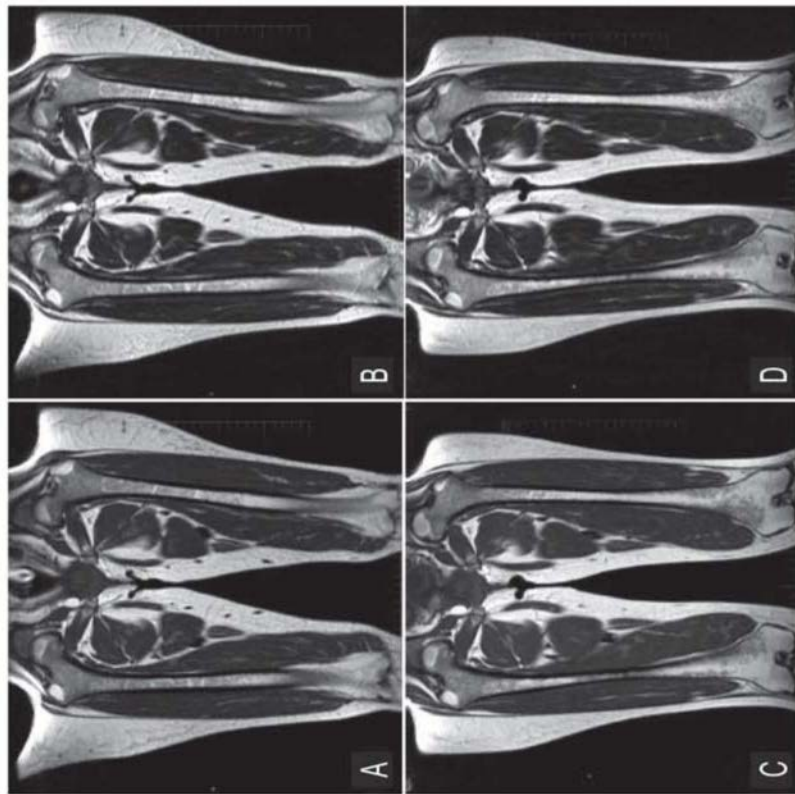


图3A

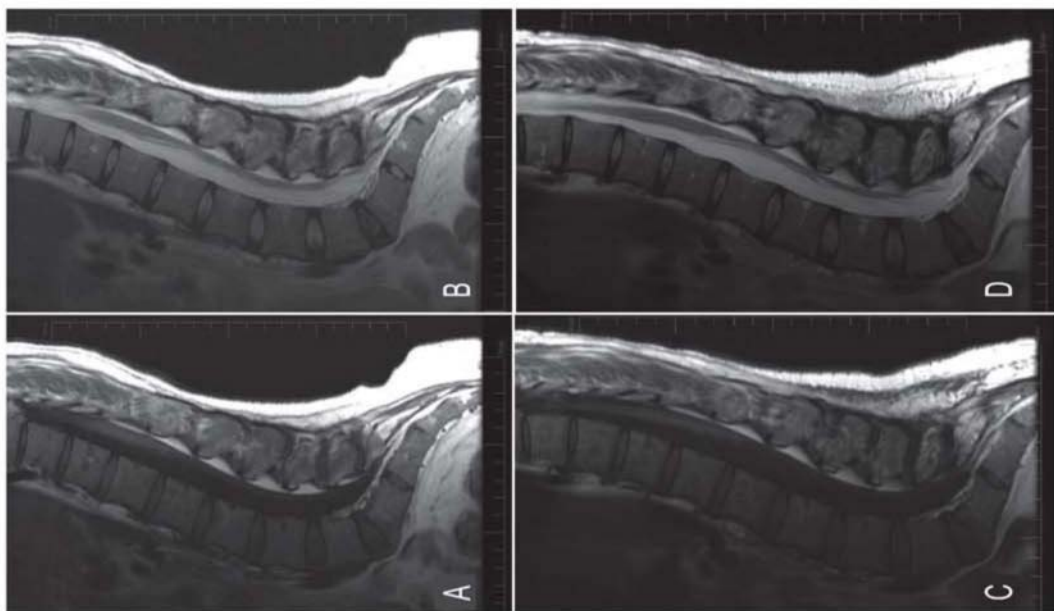


图3B

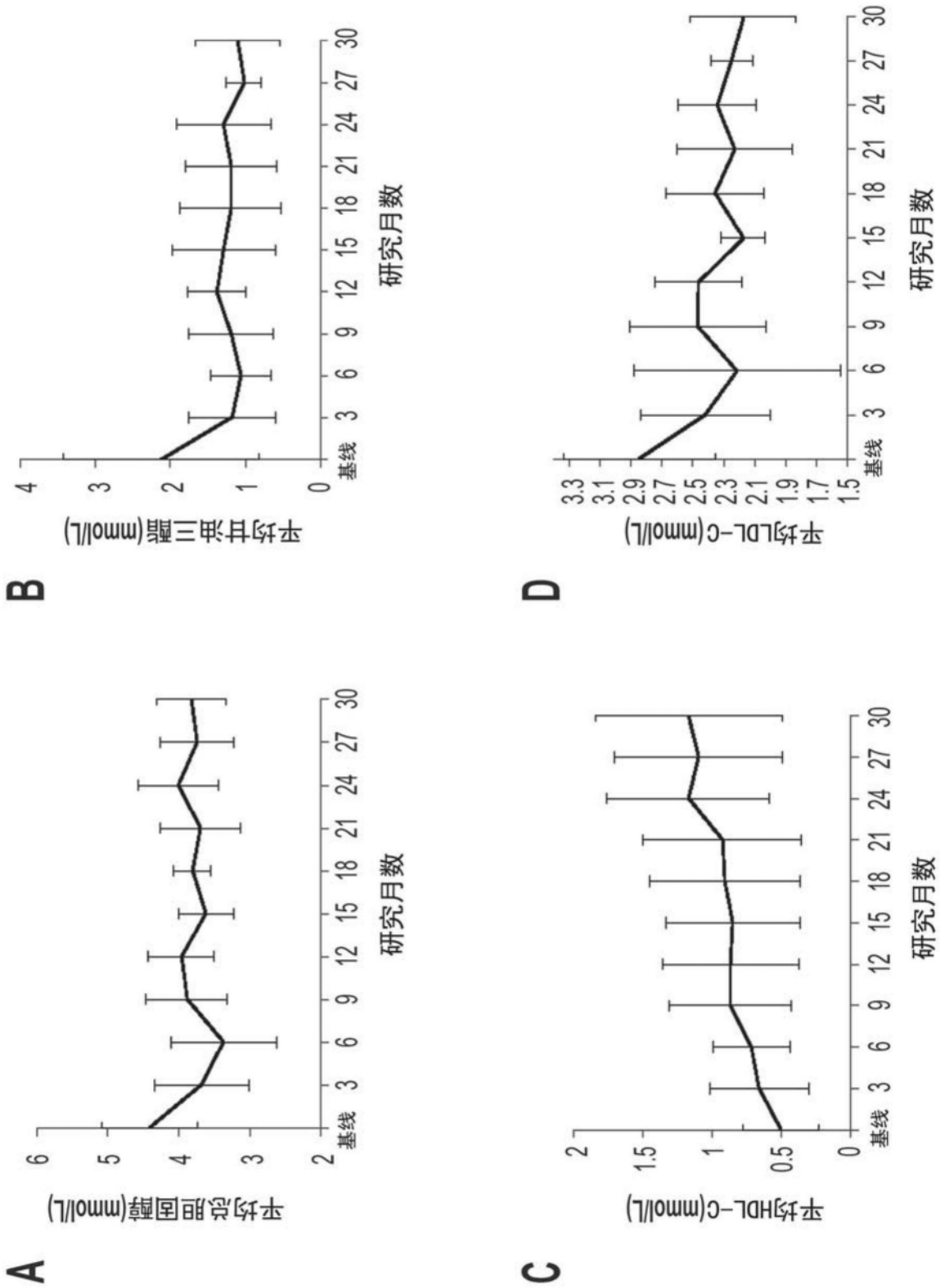


图4A-D