【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-519638(P2020-519638A)
【公表日】令和2年7月2日(2020.7.2)
【年通号数】公開・登録公報2020-026
【出願番号】特願2019-562390(P2019-562390)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　38/47　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　21/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/445　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/56　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　38/47
Ａ６１Ｐ　43/00　１０５
Ａ６１Ｐ　21/00
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｋ　31/445
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ｃ１２Ｎ　15/56　ＺＮＡ

【手続補正書】
【提出日】令和3年5月14日(2021.5.14)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞由来の組換えヒト酸性αグルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）分子の集団を含む、それを必要とする対象におけるポンペ病を処置するための医薬であって、
ｒｈＧＡＡ分子が、７個の潜在的Ｎ－グリコシル化部位を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、平均で３～４個のマンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）残基を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）を使用して決定されたｒｈＧＡＡ　１ｍｏｌあたり平均で少なくとも約０．５ｍｏｌのビス－マンノース－６－リン酸（ビス－Ｍ６Ｐ）を第１の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に含み；かつ
（ａ）ｒｈＧＡＡ分子の集団が、対象において疾患進行を逆転させることができる投薬量で投与される、
（ｂ）処置後の対象の筋肉中のグリコーゲン含有量が、アルグルコシダーゼアルファが同じ投薬量で投与された場合よりも速く低減される、
（ｃ）ｒｈＧＡＡ分子の集団が、対象において運動機能を改善できる投薬量で投与される、
（ｄ）ｒｈＧＡＡ分子の集団が、対象において上半身強度を改善できる投薬量で投与される、

（ｅ）ｒｈＧＡＡ分子の集団が、対象において肺機能を改善できる投薬量で投与される、
（ｆ）ｒｈＧＡＡ分子の集団が、疲労重症度スケール（ＦＳＳ）スコアによって測定される対象における疲労を低減できる投薬量で投与される、かつ／または
（ｇ）ｒｈＧＡＡ分子の集団が、クレアチンキナーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）からなる群から選択される少なくとも１つの筋損傷バイオマーカーのレベルを低減できる投薬量で投与される、医薬。
【請求項２】
（ａ）において、
（ｉ）疾患進行を逆転させることが、対象の筋肉中のリソソームのサイズを低減することを含む、
（ｉｉ）疾患進行を逆転させることが、対象の筋肉中のオートファジーのビルドアップを低減または除くことを含む、
（ｉｉｉ）対象において分析された筋線維の６５％未満が、処置後にオートファジーのビルドアップを有する、
（ｉｖ）対象がＥＲＴ－切り替え患者である、
（ｖ）対象が、少なくとも２年間、アルグルコシダーゼアルファを用いて以前処置されたことがあるＥＲＴ－切り替え患者である、かつ／または
（ｖｉ）対象において分析された筋線維の少なくとも３６％が、処置後に正常または正常に近い所見を有する、請求項１に記載の医薬。
【請求項３】
（ｂ）において、
（ｉ）処置後の対象の筋肉中のグリコーゲン含有量が、アルグルコシダーゼアルファが同じ投薬量で投与された場合の速度より少なくとも約１．２５、１．５、１．７５、２．０または３．０倍速い速度で低減される、
（ｉｉ）１、２、３、４、５または６回投与後に評価した場合に、処置後の対象の筋肉中のグリコーゲン含有量が、アルグルコシダーゼアルファが同じ投薬量で投与された場合よりもさらに有効に低減される、
（ｉｉｉ）処置後の対象の筋肉中のグリコーゲン含有量が、アルグルコシダーゼアルファが同じ投薬量で投与された場合よりも、少なくとも約１０％、２０％、３０％、５０％、７５％または９０％さらに有効に低減され、グリコーゲン含有量が６回投与後に評価される、
（ｉｖ）対象が処置後に尿中ヘキソース四糖のレベルの低減を示す、
（ｖ）処置後６カ月の対象の尿中ヘキソース四糖のレベルが、ベースラインと比較して少なくとも３０％低減される、
（ｖｉ）対象が歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者または歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者であり、処置後６カ月の対象の尿中ヘキソース四糖のレベルが、ベースラインと比較して少なくとも３５％低減される、かつ／または
（ｖｉｉ）対象が、歩行可能ＥＲＴ－未処置患者であり、処置後６カ月の対象の尿中ヘキソース四糖のレベルが、ベースラインと比較して少なくとも４５％低減される、請求項１または２に記載の医薬。
【請求項４】
（ｃ）において、
対象における運動機能の改善が、６分間歩行検査（６ＭＷＴ）、タイムドアップアンドゴー検査、４段上り検査、１０メートル歩行検査、ガワーズ検査、歩行－段－ガワー－椅子（ＧＳＧＣ）検査およびこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも１つの運動機能検査によって測定され、
（ｉ）ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象の６ＭＷＴ距離が、少なくとも２０メートル増加する、処置後６カ月の対象のタイムドアップアンドゴー検査時間が少なく

とも１秒間減少する、処置後６カ月の対象の４段上り検査時間が少なくとも０．６秒間減少する、処置後６カ月の対象の１０メートル歩行検査時間が少なくとも０．７秒間減少する、処置後６カ月の対象のガワーズ検査時間が少なくとも１秒間減少する、または処置後６カ月の対象のＧＳＧＣスコアが少なくとも１減少する、

（ｉｉ）対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象の６ＭＷＴ距離が、少なくとも２０メートル増加する、処置後６カ月の対象のタイムドアップアンドゴー検査時間が少なくとも１．５秒間減少する、処置後６カ月の対象の４段上り検査時間が少なくとも０．６秒間減少する、または処置後６カ月の対象のガワーズ検査時間が少なくとも１秒間減少する、

（ｉｉｉ）対象が、歩行可能ＥＲＴ未処置患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象の６ＭＷＴ距離が、少なくとも４０メートル増加する、処置後６カ月の対象のタイムドアップアンドゴー検査時間が少なくとも１秒間減少する、処置後６カ月の対象の４段上り検査時間が少なくとも０．６秒間減少する、処置後６カ月の対象の１０メートル歩行検査時間が少なくとも０．７秒間減少する、または処置後６カ月の対象のＧＳＧＣスコアが少なくとも１減少する、かつ／または

（ｉｖ）対象が、以前アルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法を受けており、以前のアルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法後の対象の運動機能検査結果と比較して、ｒｈＧＡＡの集団を用いた処置後に、対象が、少なくとも１つの運動機能検査において改善を示す、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項５】

（ｄ）において、

（ｉ）対象における上半身強度の改善が、徒手筋力スコアによって測定され、対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、処置後６カ月にベースラインと比較して上半身徒手筋力スコアにおいて少なくとも１の改善を示す、または対象が、歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者であり、処置後６カ月にベースラインと比較して上半身徒手筋力スコアにおいて少なくとも５．５の改善を示す、

（ｉｉ）対象における上半身強度の改善が、上肢強度の改善であり、上肢強度が、肩内転、肩外転、肘屈曲および肘伸展からなる群から選択される少なくとも１つの上肢筋群の定量的筋力検査または徒手筋力検査によって測定される、

（ｉｉｉ）対象が、歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して処置後６カ月の対象の肩内転が少なくとも８ポンド力改善される、処置後６カ月の対象の肩外転が少なくとも１ポンド力改善される、処置後６カ月の対象の肘屈曲が少なくとも２ポンド力改善される、または処置後６カ月の対象の肘伸展が少なくとも５ポンド力改善される、

（ｉｖ）対象が、歩行可能であり、処置後に下半身強度および／または全身強度の改善をさらに示す、

（ｖ）対象が、以前アルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法を受けており、以前のアルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法後の対象の上半身強度と比較して、ｒｈＧＡＡの集団を用いた処置後に、対象が、上半身強度において改善を示す、請求項１から４のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項６】

（ｅ）において、

対象における肺機能の改善が、直立位努力肺活量（ＦＶＣ）検査、最大呼気圧（ＭＥＰ）検査、最大吸気圧（ＭＩＰ）検査およびこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも１つの肺機能検査によって測定され、

（ｉ）ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のＦＶＣが少なくとも４％改善する、処置後６カ月の対象のＭＥＰが少なくとも１６ｃｍH_2O改善する、または処置後６カ月の対象のＭＩＰが少なくとも０．３ｃｍH_2O改善する、

（ｉｉ）対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のＭＥＰが少なくとも１６ｃｍH_2O改善する、

（ｉｉｉ）対象が、歩行可能ＥＲＴ－未処置患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のＦＶＣが少なくとも４％改善する、または処置後６カ月の対象のＭＩＰが少なくとも１１ｃｍＨ２Ｏ改善する、かつ／または
（ｉｖ）対象が、以前アルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法を受けており、以前のアルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法後の対象の肺機能検査結果と比較して、ｒｈＧＡＡの集団を用いた処置後に、対象が、少なくとも１つの肺機能検査において改善を示す、請求項１から５のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項７】
（ｆ）において、
（ｉ）処置後６カ月の対象のＦＳＳスコアが、ベースラインと比較して少なくとも３．５減少し、対象が歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者である、
（ｉｉ）対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、処置後６カ月の対象のＦＳＳスコアが、ベースラインと比較して少なくとも８減少する、
（ｉｉｉ）対象が、歩行可能ＥＲＴ－未処置患者であり、処置後６カ月の対象のＦＳＳスコアが、ベースラインと比較して少なくとも５減少する、かつ／または
（ｉｖ）対象が、以前アルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法を受けており、以前のアルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法後の対象のＦＳＳスコアと比較して、ｒｈＧＡＡの集団を用いた処置後に、対象のＦＳＳスコアが低下する、請求項１から６のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項８】
（ｇ）において、
（ｉ）少なくとも１つの筋損傷バイオマーカーがクレアチンキナーゼである、
（ｉｉ）ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のクレアチンキナーゼレベルが少なくとも１５％低減する、処置後６カ月の対象のＡＬＴレベルが少なくとも５％低減するまたは処置後６カ月の対象のＡＳＴレベルが少なくとも５％低減する、
（ｉｉｉ）対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のクレアチンキナーゼレベルが少なくとも１５％低減する、処置後６カ月の対象のＡＬＴレベルが少なくとも１５％低減する、または処置後６カ月の対象のＡＳＴレベルが少なくとも１０％低減する、
（ｉｖ）対象が、歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のクレアチンキナーゼレベルが少なくとも２０％低減する、処置後６カ月の対象のＡＬＴレベルが少なくとも５％低減する、または処置後６カ月の対象のＡＳＴレベルが少なくとも５％低減する、かつ／または
（ｖ）対象が、歩行可能ＥＲＴ－未処置患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のクレアチンキナーゼレベルが少なくとも３５％低減する、処置後６カ月の対象のＡＬＴレベルが少なくとも３５％低減する、または処置後６カ月の対象のＡＳＴレベルが少なくとも３０％低減する、請求項１から７のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項９】
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、薬理的シャペロンと同時にまたは連続的に投与され、薬理的シャペロンが、ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項１から８のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１０】
ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、約２００ｍｇから約６００ｍｇの用量で投与される、請求項９に記載の医薬。
【請求項１１】
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、約５ｍｇ／ｋｇから約２０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与され、ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、約２３３ｍｇから約５００ｍｇの用量で経口投与される、請求項９または１０に記載の医薬。
【請求項１２】
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与され、ミグルスタット

または薬学的に許容されるその塩が、約２６０ｍｇの用量で経口投与される、請求項９から１１のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１３】
ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、ｒｈＧＡＡの投与に先行して投与される、請求項９から１２のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１４】
ｒｈＧＡＡ分子が、配列番号１または配列番号５に少なくとも９５％同一のアミノ酸配列を含む、請求項１から１３のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１５】
ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定される、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり平均で約０．５ｍｏｌから約７．０ｍｏｌのモノ－Ｍ６Ｐまたはビス－Ｍ６Ｐを含む、請求項１から１４のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１６】
ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定される、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり平均で少なくとも２．５ｍｏｌのＭ６Ｐおよび１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり少なくとも４ｍｏｌのシアル酸を含む、請求項１から１５のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１７】
ｒｈＧＡＡ分子が、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり平均で：
（ａ）第２の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．４から約０．６ｍｏｌのモノ－Ｍ６Ｐ；
（ｂ）第４の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．４から約０．６ｍｏｌのビス－Ｍ６Ｐ；および
（ｃ）第４の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．３から約０．４ｍｏｌのモノ－Ｍ６Ｐ；
を含み、
（ａ）～（ｃ）がＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定される、請求項１から１６のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１８】
ｒｈＧＡＡ分子が、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり約４ｍｏｌから約７．３ｍｏｌのシアル酸をさらに含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり平均で：
（ａ）第３の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．９から約１．２ｍｏｌのシアル酸；
（ｂ）第５の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．８から約０．９ｍｏｌのシアル酸；および
（ｃ）第６の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約１．５から約４．２ｍｏｌのシアル酸
を含み、
（ａ）～（ｃ）がＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定される、請求項１から１７のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１９】
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、薬学的組成物に製剤化され、薬学的組成物が、クエン酸塩、リン酸塩およびこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも１つのバッファー、ならびにマンニトール、ポリソルベート８０およびこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも１つの賦形剤をさらに含み、薬学的組成物が約５．０から約７．０のｐＨを有する、請求項１から１８のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項２０】
薬学的組成物中の、ｒｈＧＡＡ分子の集団が、約５～５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在し、少なくとも１つのバッファーが、約１０～１００ｍＭの濃度で存在するクエン酸ナトリウムバッファーであり、少なくとも１つの賦形剤が、約１０～５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在するマンニトールおよび約０．１～１ｍｇ／ｍＬの濃度で存在するポリソルベート８０であり、薬学的組成物が、水をさらに含み、任意選択で酸性化剤および／またはアルカリ化

剤を含み；薬学的組成物が、約６．０のｐＨを有する、請求項１から１９のいずれか一項に記載の医薬。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２０２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２０２】
したがって、治療の多次元的影響は、ＡＴＢ２００／ＡＴ２２２１の併用レジメンがポンペ病を有する患者のための重要な処置選択肢である可能性があることを示唆している。これらの臨床結果は、実施例７に記載される単一線維分析研究からの結果を支持しており、処置が筋線維から病態をクリアすることに有効であることを実証している。臨床治験のさらなる研究は進行中である。
＜本発明の更なる実施態様＞
［実施態様１］
チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞由来の組換えヒト酸性αグルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）分子の集団を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるポンペ病を処置する方法であって、
ｒｈＧＡＡ分子が、７個の潜在的Ｎ－グリコシル化部位を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、平均で３～４個のマンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）残基を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）を使用して決定されたｒｈＧＡＡ　１ｍｏｌあたり平均で少なくとも約０．５ｍｏｌのビス－マンノース－６－リン酸（ビス－Ｍ６Ｐ）を第１の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に含み；
ｒｈＧＡＡの集団が、対象において疾患進行を逆転させることができる投薬量で投与される、方法。
［実施態様２］
疾患進行を逆転させることが、対象の筋肉中のリソソームのサイズを低減することを含む、実施態様１に記載の方法。
［実施態様３］
疾患進行を逆転させることが、対象の筋肉中のオートファジーのビルドアップを消滅させることを含む、実施態様１または２に記載の方法。
［実施態様４］
対象において分析された筋線維の６５％未満が、処置後にオートファジーのビルドアップを有する、実施態様３に記載の方法。
［実施態様５］
対象がＥＲＴ－切り替え患者である、実施態様１から４のいずれか一に記載の方法。
［実施態様６］
ＥＲＴ－切り替え患者が、少なくとも２年間、アルグルコシダーゼアルファを用いて以前処置されたことがある、実施態様５に記載の方法。
［実施態様７］
対象において分析された筋線維の少なくとも３６％が、処置後に正常または正常に近い所見を有する、実施態様１から６のいずれか一に記載の方法。
［実施態様８］
チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞由来の組換えヒト酸性αグルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）分子の集団を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるポンペ病を処置する方法であって、
ｒｈＧＡＡ分子が、７個の潜在的Ｎ－グリコシル化部位を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、平均で３～４個のマンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）残基を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定されたｒｈＧＡＡ　１ｍｏｌあた

り平均で少なくとも約０．５ｍｏｌのビス－マンノース－６－リン酸（ビス－Ｍ６Ｐ）を第１の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に含み；
処置後の対象の筋肉中のグリコーゲン含有量が、アルグルコシダーゼアルファが同じ投薬量で投与された場合よりも速く低減される、方法。
［実施態様９］
処置後の対象の筋肉中のグリコーゲン含有量が、アルグルコシダーゼアルファが同じ投薬量で投与された場合の速度より少なくとも約１．２５、１．５、１．７５、２．０または３．０倍速い速度で低減される、実施態様８に記載の方法。
［実施態様１０］
１、２、３、４、５または６回投与後に評価した場合に、処置後の対象の筋肉中のグリコーゲン含有量が、アルグルコシダーゼアルファが同じ投薬量で投与された場合よりもさらに有効に低減される、実施態様８または９に記載の方法。
［実施態様１１］
処置後の対象の筋肉中のグリコーゲン含有量が、アルグルコシダーゼアルファが同じ投薬量で投与された場合よりも、少なくとも約１０％、２０％、３０％、５０％、７５％または９０％さらに有効に低減される、実施態様１０に記載の方法。
［実施態様１２］
グリコーゲン含有量が６回投与後に評価される、実施態様１０または１１に記載の方法。
［実施態様１３］
対象が処置後に尿中ヘキソース四糖のレベルの低減を示す、実施態様８から１２のいずれか一に記載の方法。
［実施態様１４］
処置後６カ月の尿中ヘキソース四糖のレベルが、ベースラインと比較して少なくとも３０％低減される、実施態様１３に記載の方法。
［実施態様１５］
対象が歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者または歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者であり、処置後６カ月の対象の尿中ヘキソース四糖のレベルが、ベースラインと比較して少なくとも３５％低減される、実施態様１３に記載の方法。
［実施態様１６］
対象が、歩行可能ＥＲＴ－未処置患者であり、処置後６カ月の対象の尿中ヘキソース四糖のレベルが、ベースラインと比較して少なくとも４５％低減される、実施態様１３に記載の方法。
［実施態様１７］
チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞由来の組換えヒト酸性αグルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）分子の集団を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるポンペ病を処置する方法であって、
ｒｈＧＡＡ分子が、７個の潜在的Ｎ－グリコシル化部位を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、平均で３～４個のマンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）残基を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定されたｒｈＧＡＡ　１ｍｏｌあたり平均で少なくとも約０．５ｍｏｌのビス－マンノース－６－リン酸（ビス－Ｍ６Ｐ）を第１の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に含み；
ｒｈＧＡＡの集団が、対象において運動機能を改善できる投薬量で投与される、方法。
［実施態様１８］
対象における運動機能の改善が、６分間歩行検査（６ＭＷＴ）、タイムドアップアンドゴー検査、４段上り検査、１０メートル歩行検査、ガワーズ検査、歩行－段－ガワー－椅子（ＧＳＧＣ）検査およびこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも１つの運動機能検査によって測定される、実施態様１７に記載の方法。
［実施態様１９］
ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象の６ＭＷＴ距離が、少なくとも２０メー

トル増加する、処置後６カ月の対象のタイムドアップアンドゴー検査時間が少なくとも１秒間減少する、処置後６カ月の対象の４段上り検査時間が少なくとも０．６秒間減少する、処置後６カ月の対象の１０メートル歩行検査時間が少なくとも０．７秒間減少する、処置後６カ月の対象のガワーズ検査時間が少なくとも１秒間減少する、または処置後６カ月の対象のＧＳＧＣスコアが少なくとも１減少する、実施態様１８に記載の方法。

［実施態様２０］

対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象の６ＭＷＴ距離が、少なくとも２０メートル増加する、処置後６カ月の対象のタイムドアップアンドゴー検査時間が少なくとも１．５秒間減少する、処置後６カ月の対象の４段上り検査時間が少なくとも０．６秒間減少する、または処置後６カ月の対象のガワーズ検査時間が少なくとも１秒間減少する、実施態様１８に記載の方法。

［実施態様２１］

対象が、歩行可能ＥＲＴ未処置患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象の６ＭＷＴ距離が、少なくとも４０メートル増加する、処置後６カ月の対象のタイムドアップアンドゴー検査時間が少なくとも１秒間減少する、処置後６カ月の対象の４段上り検査時間が少なくとも０．６秒間減少する、処置後６カ月の対象の１０メートル歩行検査時間が少なくとも０．７秒間減少する、または処置後６カ月の対象のＧＳＧＣスコアが少なくとも１減少する、実施態様１８に記載の方法。

［実施態様２２］

対象が、以前アルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法を受けており、以前のアルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法後の対象の運動機能検査結果と比較して、ｒｈＧＡＡの集団を用いた処置後に、対象が、少なくとも１つの運動機能検査において改善を示す、実施態様１８に記載の方法。

［実施態様２３］

チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞由来の組換えヒト酸性αグルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）分子の集団を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるポンペ病を処置する方法であって、

ｒｈＧＡＡ分子が、７個の潜在的Ｎ－グリコシル化部位を含み；

ｒｈＧＡＡ分子が、平均で３～４個のマンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）残基を含み；

ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定されたｒｈＧＡＡ　１ｍｏｌあたり平均で少なくとも約０．５ｍｏｌのビス－マンノース－６－リン酸（ビス－Ｍ６Ｐ）を第１の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に含み；

ｒｈＧＡＡの集団が、対象において上半身強度を改善できる投薬量で投与される、方法。

［実施態様２４］

対象における上半身強度の改善が、徒手筋力スコアによって測定される、実施態様２３に記載の方法。

［実施態様２５］

対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、処置後６カ月にベースラインと比較して上半身徒手筋力スコアにおいて少なくとも１の改善を示す、実施態様２４に記載の方法。

［実施態様２６］

対象が、歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者であり、処置後６カ月にベースラインと比較して上半身徒手筋力スコアにおいて少なくとも５．５の改善を示す、実施態様２４に記載の方法。

［実施態様２７］

対象における上半身強度の改善が、上肢強度の改善であり、上肢強度が、肩内転、肩外転、肘屈曲および肘伸展からなる群から選択される少なくとも１つの上肢筋群の定量的筋力検査または徒手筋力検査によって測定される、実施態様２３に記載の方法。

［実施態様２８］

対象が、歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して処置後６カ月の対象の肩内転が少なくとも８ポンド力改善される、処置後６カ月の対象の肩外転が少なくとも１ポンド力改善される、処置後６カ月の対象の肘屈曲が少なくとも２ポンド力改善される、または処置後６カ月の対象の肘伸展が少なくとも５ポンド力改善される、実施態様２７に記載の方法。

［実施態様２９］

対象が、歩行可能であり、処置後に下半身強度および／または全身強度の改善をさらに示す、実施態様２３に記載の方法。

［実施態様３０］

対象が、以前アルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法を受けており、以前のアルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法後の対象の上半身強度と比較して、ｒｈＧＡＡの集団を用いた処置後に、対象が、上半身強度において改善を示す、実施態様２３に記載の方法。

［実施態様３１］

チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞由来の組換えヒト酸性αグルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）分子の集団を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるポンペ病を処置する方法であって、

ｒｈＧＡＡ分子が、７個の潜在的Ｎ－グリコシル化部位を含み；

ｒｈＧＡＡ分子が、平均で３～４個のマンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）残基を含み；

ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定されたｒｈＧＡＡ　１ｍｏｌあたり平均で少なくとも約０．５ｍｏｌのビス－マンノース－６－リン酸（ビス－Ｍ６Ｐ）を第１の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に含み；

ｒｈＧＡＡの集団が、対象において肺機能を改善できる投薬量で投与される、方法。

［実施態様３２］

対象における肺機能の改善が、直立位努力肺活量（ＦＶＣ）検査、最大呼気圧（ＭＥＰ）検査、最大吸気圧（ＭＩＰ）検査およびこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも１つの肺機能検査によって測定される、実施態様３１に記載の方法。

［実施態様３３］

ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のＦＶＣが少なくとも４％改善する、処置後６カ月の対象のＭＥＰが少なくとも１６ｃｍH_2O改善する、または処置後６カ月の対象のＭＩＰが少なくとも０．３ｃｍH_2O改善する、実施態様３２に記載の方法。

［実施態様３４］

対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のＭＥＰが少なくとも１６ｃｍH_2O改善する、実施態様３２に記載の方法。

［実施態様３５］

対象が、歩行可能ＥＲＴ－未処置患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のＦＶＣが少なくとも４％改善する、または処置後６カ月の対象のＭＩＰが少なくとも１１ｃｍH_2O改善する、実施態様３２に記載の方法。

［実施態様３６］

対象が、以前アルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法を受けており、以前のアルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法後の対象の肺機能検査結果と比較して、ｒｈＧＡＡの集団を用いた処置後に、対象が、少なくとも１つの肺機能検査において改善を示す、実施態様３２に記載の方法。

［実施態様３７］

チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞由来の組換えヒト酸性αグルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）分子の集団を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるポンペ病を処置する方法であって、

ｒｈＧＡＡ分子が、７個の潜在的Ｎ－グリコシル化部位を含み；

ｒｈＧＡＡ分子が、平均で３～４個のマンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）残基を含み；

ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定されたｒｈＧＡＡ　１ｍｏｌあたり平均で少なくとも約０．５ｍｏｌのビス－マンノース－６－リン酸（ビス－Ｍ６Ｐ）を

第１の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に含み；
ｒｈＧＡＡの集団が、疲労重症度スケール（ＦＳＳ）スコアによって測定される対象における疲労を低減できる投薬量で投与される、方法。
［実施態様３８］
処置後６カ月の対象のＦＳＳスコアが、ベースラインと比較して少なくとも３．５減少する、実施態様３７に記載の方法。
［実施態様３９］
対象が歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者である、実施態様３８に記載の方法。
［実施態様４０］
対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、処置後６カ月の対象のＦＳＳスコアが、ベースラインと比較して少なくとも８減少する、実施態様３７または３８に記載の方法。
［実施態様４１］
対象が、歩行可能ＥＲＴ－未処置患者であり、処置後６カ月の対象のＦＳＳスコアが、ベースラインと比較して少なくとも５減少する、実施態様３７または３８に記載の方法。
［実施態様４２］
対象が、以前アルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法を受けており、以前のアルグルコシダーゼアルファ酵素補充療法後の対象のＦＳＳスコアと比較して、ｒｈＧＡＡの集団を用いた処置後に、対象のＦＳＳスコアが低下する、実施態様３７に記載の方法。
［実施態様４３］
チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞由来の組換えヒト酸性αグルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）分子の集団を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるポンペ病を処置する方法であって、
ｒｈＧＡＡ分子が、７個の潜在的Ｎ－グリコシル化部位を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、平均で３～４個のマンノース－６－リン酸（Ｍ６Ｐ）残基を含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定されたｒｈＧＡＡ　１ｍｏｌあたり平均で少なくとも約０．５ｍｏｌのビス－マンノース－６－リン酸（ビス－Ｍ６Ｐ）を第１の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に含み；
ｒｈＧＡＡの集団が、クレアチンキナーゼ、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）およびこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも１つの筋損傷バイオマーカーのレベルを低減できる投薬量で投与される、方法。
［実施態様４４］
少なくとも１つの筋損傷バイオマーカーがクレアチンキナーゼである、実施態様４３に記載の方法。
［実施態様４５］
ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のクレアチンキナーゼレベルが少なくとも１５％低減する、処置後６カ月の対象のＡＬＴレベルが少なくとも５％低減するまたは処置後６カ月の対象のＡＳＴレベルが少なくとも５％低減する、実施態様４３に記載の方法。
［実施態様４６］
対象が、歩行可能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のクレアチンキナーゼレベルが少なくとも１５％低減する、処置後６カ月の対象のＡＬＴレベルが少なくとも１５％低減する、または処置後６カ月の対象のＡＳＴレベルが少なくとも１０％低減する、実施態様４３に記載の方法。
［実施態様４７］
対象が、歩行不能ＥＲＴ－切り替え患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のクレアチンキナーゼレベルが少なくとも２０％低減する、処置後６カ月の対象のＡＬＴレベルが少なくとも５％低減する、または処置後６カ月の対象のＡＳＴレベルが少なくとも５％低減する、実施態様４３に記載の方法。

［実施態様４８］
対象が、歩行可能ＥＲＴ－未処置患者であり、ベースラインと比較して、処置後６カ月の対象のクレアチンキナーゼレベルが少なくとも３５％低減する、処置後６カ月の対象のＡＬＴレベルが少なくとも３５％低減する、または処置後６カ月の対象のＡＳＴレベルが少なくとも３０％低減する、実施態様４３に記載の方法。
［実施態様４９］
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、約１ｍｇ／ｋｇから約１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施態様１から４８のいずれか一に記載の方法。
［実施態様５０］
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、実施態様１から４９のいずれか一に記載の方法。
［実施態様５１］
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、２カ月に１回、１カ月に１回、２週間に１回、１週間に１回、１週間に２回または毎日投与される、実施態様１から５０のいずれか一に記載の方法。
［実施態様５２］
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、２週間に１回投与される、実施態様５１に記載の方法。
［実施態様５３］
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、静脈内投与される、実施態様１から５２のいずれか一に記載の方法。
［実施態様５４］
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、薬理的シャペロンと同時にまたは連続的に投与される、実施態様１から５３のいずれか一に記載の方法。
［実施態様５５］
薬理的シャペロンが、ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩である、実施態様５４に記載の方法。
［実施態様５６］
ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、経口投与される、実施態様５５に記載の方法。
［実施態様５７］
ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、約２００ｍｇから約６００ｍｇの用量で投与される、実施態様５５または５６に記載の方法。
［実施態様５８］
ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、約２６０ｍｇの用量で投与される、実施態様５７に記載の方法。
［実施態様５９］
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、約５ｍｇ／ｋｇから約２０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与され、ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、約２３３ｍｇから約５００ｍｇの用量で経口投与される、実施態様５７に記載の方法。
［実施態様６０］
ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、約５０ｍｇから約２００ｍｇの用量で経口投与される、実施態様５６に記載の方法。
［実施態様６１］
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、約２０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与され、ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、約２６０ｍｇの用量で経口投与される、実施態様５６に記載の方法。
［実施態様６２］
ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、ｒｈＧＡＡの投与に先行して投与される、実施態様５５から６１のいずれか一に記載の方法。
［実施態様６３］
ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩が、ｒｈＧＡＡの投与に約１時間先行

して投与される、実施態様６２に記載の方法。
［実施態様６４］
対象が、ミグルスタットまたは薬学的に許容されるその塩の投与前少なくとも２時間および投与後少なくとも２時間絶食する、実施態様６２または６３に記載の方法。
［実施態様６５］
ｒｈＧＡＡ分子が、配列番号１または配列番号５に少なくとも９５％同一のアミノ酸配列を含む、実施態様１～６４のいずれか一に記載の方法。
［実施態様６６］
ｒｈＧＡＡ分子が、配列番号１または配列番号５に同一のアミノ酸配列を含む、実施態様１から６５のいずれか一に記載の方法。
［実施態様６７］
少なくとも３０％のｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定される、１つのマンノース－６－リン酸残基（モノ－Ｍ６Ｐ）またはビス－Ｍ６Ｐを保有する１つまたは複数のＮ－グリカン単位を含む、実施態様１から６６のいずれか一に記載の方法。
［実施態様６８］
ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定される、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり平均で約０．５ｍｏｌから約７．０ｍｏｌのモノ－Ｍ６ＰまたはビスＭ６Ｐを含む、実施態様１から６７のいずれか一に記載の方法。
［実施態様６９］
ｒｈＧＡＡ分子が、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定される、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり平均で少なくとも２．５ｍｏｌのＭ６Ｐおよび１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり少なくとも４ｍｏｌのシアル酸を含む、実施態様１から６８のいずれか一に記載の方法。
［実施態様７０］
ｒｈＧＡＡ分子が、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり平均で：
（ａ）第２の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．４から約０．６ｍｏｌのモノ－Ｍ６Ｐ；
（ｂ）第４の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．４から約０．６ｍｏｌのビス－Ｍ６Ｐ；および
（ｃ）第４の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．３から約０．４ｍｏｌのモノ－Ｍ６Ｐ；
を含み、
（ａ）～（ｃ）がＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定される、実施態様１から６９のいずれか一に記載の方法。
［実施態様７１］
ｒｈＧＡＡ分子が、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり約４ｍｏｌから約７．３ｍｏｌのシアル酸をさらに含み；
ｒｈＧＡＡ分子が、１ｍｏｌのｒｈＧＡＡあたり平均で：
（ａ）第３の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．９から約１．２ｍｏｌのシアル酸；
（ｂ）第５の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約０．８から約０．９ｍｏｌのシアル酸；および
（ｃ）第６の潜在的Ｎ－グリコシル化部位に約１．５から約４．２ｍｏｌのシアル酸
を含み、
（ａ）～（ｃ）がＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して決定される、実施態様７０に記載の方法。
［実施態様７２］
ｒｈＧＡＡ分子の集団が、薬学的組成物に製剤化される、実施態様１から７１のいずれか一に記載の方法。
［実施態様７３］
薬学的組成物が、クエン酸塩、リン酸塩およびこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも１つのバッファー、ならびにマンニトール、ポリソルベート８０およびこれ

らの組合せからなる群から選択される少なくとも１つの賦形剤をさらに含み、薬学的組成物が約５．０から約７．０のｐＨを有する、実施態様７２に記載の方法。

［実施態様７４］

薬学的組成物が約５．０から約６．０のｐＨを有する、実施態様７３に記載の方法。

［実施態様７５］

薬学的組成物が、水、酸性化剤、アルカリ化剤またはこれらの組合せをさらに含む、実施態様７３または７４に記載の方法。

［実施態様７６］

薬学的組成物中の、ｒｈＧＡＡ分子の集団が、約５～５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在し、少なくとも１つのバッファーが、約１０～１００ｍＭの濃度で存在するクエン酸ナトリウムバッファーであり、少なくとも１つの賦形剤が、約１０～５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在するマンニトールおよび約０．１～１ｍｇ／ｍＬの濃度で存在するポリソルベート８０であり、薬学的組成物が、水をさらに含み、任意選択で酸性化剤および／またはアルカリ化剤を含み；薬学的組成物が、約６．０のｐＨを有する、実施態様７３に記載の方法。

［実施態様７７］

薬学的組成物中の、ｒｈＧＡＡ分子の集団が、約１５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在し、クエン酸ナトリウムバッファーが、約２５ｍＭの濃度で存在し、マンニトールが、約２０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在し、ポリソルベート８０が、約０．５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する、実施態様７６に記載の方法。