



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0138850  
(43) 공개일자 2014년12월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 38/46* (2006.01) *A61K 38/47* (2006.01)  
*A61P 19/08* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7027956
- (22) 출원일자(국제) 2013년03월01일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년10월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/028608
- (87) 국제공개번호 WO 2013/130963  
국제공개일자 2013년09월06일
- (30) 우선권주장  
61/606,089 2012년03월02일 미국(US)

- (71) 출원인  
샤이어 휴먼 지네텍 테라피즈 인크.  
미국 매사추세츠 (우편번호 02421) 렉싱턴 샤이어  
웨이 300
- (72) 발명자  
크롬베즈 에릭  
미국 매사추세츠주 보스톤  
비란기 키란  
미국 뉴저지주 데마레스트  
콘 가브리엘 마틴  
미국 매사추세츠주 이스트 롱메도우
- (74) 대리인  
김성기, 김진희

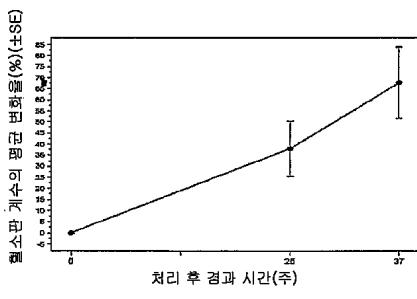
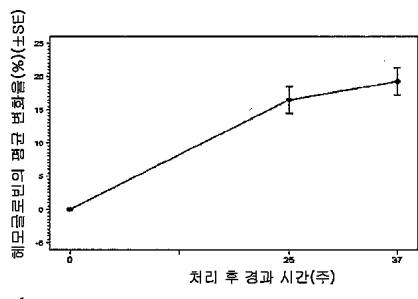
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 I I I 형 고서병을 치료하기 위한 조성물 및 방법

### (57) 요 약

본 발명은 고서병을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

### 대 표 도



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

III형 고서병을 지닌 피험체를 치료하는 방법으로서, 2시간 미만의 기간에 걸쳐 피험체에게 정맥내 주입으로 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(glucocerebrocidase enzyme replacement therapy)을 투여하여 피험체를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 90분 이하의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 60분 이하의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 2시간 미만의 기간에 걸쳐 피험체에게 정맥내 주입으로 제2 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 베라글루세라제(velaglucerase), 이미글루세라제(imiglucerase) 및 유플라이소(uplyso)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 15 내지 60 U/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

### 청구항 7

글루코세레브로시다제 효소 대체 요법으로 치료하기에 적합한 것으로서 피험체를 확인하는 방법으로서,

글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 중화 항체(nutralizing antibody)가 피험체로부터의 시료 중에 존재하는지 여부를 측정하여 그 요법에 대한 항체의 측정값을 수득하는 단계로서, 여기서 피험체는 현재 제1 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 투여받고 있거나, 또는 이전에 제1 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 받은 적이 있는 것인 단계, 및

요법에 대한 항체의 측정값을 표준과 비교하는 단계로서, 여기서 항체 측정값이 표준보다 더 큰 경우, 피험체는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체를 가지는 것으로서, 그리고 베라글루세라제를 사용한 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 후보자로서 확인되고, 항체 측정값이 표준보다 크지 않는 경우, 피험체는 제1 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법, 또는 대안적인 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 사용한 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 후보자로서 확인되는 것인 단계

를 포함하는 방법.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 제1 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 이미글루세라제 또는 유플라이소인 것인 방법.

### 청구항 9

제7항에 있어서, 시료가 혈액 또는 혈청 시료인 것인 방법.

### 청구항 10

제9항에 있어서, 혈액 또는 혈청 시료가 변형된 것인 방법.

### 청구항 11

제10항에 있어서, 시료가 분석용 시약 또는 기질과 접촉되는 것인 방법.

#### 청구항 12

제10항에 있어서, 시료가 혈액 또는 혈청 시료의 농축된 부분인 것인 방법.

#### 청구항 13

제7항에 있어서, 피험체는 베라글루세라제를 사용한 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 후보자로서 확인되고, 방법은 피험체에게 베라글루세라제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 14

현재 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 받고 있거나, 또는 이전에 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 받은 적이 있는 III형 고셔병을 지닌 피험체를 치료하는 방법으로서,

피험체가 고셔병에 대하여 현재 받고 있거나, 또는 이전에 받은 적이 있는 그 요법에 대한 항체 생산에 대하여 피험체가 테스트되어 양성을 보인다는 것에 기초하여 피험체를 선별하는 단계, 및

피험체에게 베라글루세라제를 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 피험체가 고셔병에 대하여 현재 받고 있거나, 또는 이전에 받은 적이 있는 요법에 대한 IgE 항체 생산에 대하여 피험체가 테스트되어 양성을 보이는 것인 방법.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 피험체가 고셔병에 대하여 현재 받고 있거나, 또는 이전에 받은 적이 있는 요법에 대한 IgM 항체 생산에 대하여 피험체가 테스트되어 양성을 보이는 것인 방법.

#### 청구항 17

제14항에 있어서, 피험체가 고셔병에 대하여 현재 받고 있거나, 또는 이전에 받은 적이 있는 요법에 대한 IgG 항체 생산에 대하여 피험체가 테스트되어 양성을 보이는 것인 방법.

#### 청구항 18

제14항에 있어서, 피험체가 고셔병에 대하여 현재 받고 있거나, 또는 이전에 받은 적이 있는 요법이 이미글루세라제인 것인 방법.

#### 청구항 19

제14항에 있어서, 피험체가 고셔병에 대하여 현재 받고 있거나, 또는 이전에 받은 적이 있는 요법이 유플라이소인 것인 방법.

#### 청구항 20

제14항에 있어서, 베라글루세라제가 15 내지 60 U/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 21

제14항에 있어서, 베라글루세라제가 90분 이하의 기간에 걸쳐 피험체에게 정맥내 주입으로 투여되는 것인 방법.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2012년 3월 2일 출원된 미국 가출원 연속 번호 제61/606,089호의 우선권을 주장한다. 이전 출원의 개

시내용은 본 출원의 개시내용의 일부인 것으로 간주된다(그리고 이는 본 출원의 개시내용에서 참조로 포함된다).

## 배경 기술

[0003] 고서병은 리소좀 효소인 글루코세레브로시다제(GCB: glucocerebrocidase) 결핍을 특징으로 하는, 상염색체 열성 리소좀 저장 장애이다. GCB는 백혈구 및 적혈구 막에서의 글리코스핑고리피드의 분해 후에 형성된 당지질 글루코세레브로시드를 가수분해한다. 상기 효소가 결핍되면 글루코세레브로시드는 고서 환자의 간, 비장, 및 골수에 위치하는 식세포의 리소좀에 다량으로 축적된다. 상기 분자의 축적은 비장 비대, 간 비대, 골격 장애, 혈소판 감소증 및 빈혈을 비롯한, 다양한 임상 소견을 유발한다(문헌 [Beutler et al., Gaucher disease; In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (McGraw-Hill, Inc, New York, 1995) pp.2625-2639]).

[0004] 상기 질환을 앓는 환자에 대한 치료는 골통 완화를 위해 진통제 투여, 혈액 및 혈소판 수혈, 및 일부 경우에서, 비장 절제술을 포함한다. 때때로, 골 미란을 경험한 환자의 경우에는 관절 치환술이 필요하다.

[0005] GCB를 이용하는 효소 대체 요법이 고서병 치료법로서 사용되어 왔다. 고서병 환자를 치료하는 현 치료법은 GCB 발현 구조물로 형질감염된 인간 태반 또는 차이니즈 햄스터 난소(CHO: Chinese hamster ovary) 세포로부터 유래되고, 각각 알글루세라제 또는 이미글루세라제로서 알려져 있는, 탄수화물 리모델링된 GCB를 투여하는 것을 포함한다.

## 발명의 내용

### 개요

[0007] 본 개시내용은 부분적으로는 베라글루세라제가 피험체(예컨대, III형 고서병을 지닌 피험체)에게 투여되었을 때에는 이미글루세라제보다 면역 반응을 덜 유도한다(예컨대, 항체를 더 적게 생산하고, 예컨대, 중화 항체를 더 적게 생산한다)는 발견에 기초한다. 본 발명은 특히 III형 고서병을 지닌 피험체를 위한 치료법을 선별하기 위한, 베라글루세라제를 (예컨대, 단독으로 또는 또 다른 요법과 함께 병용하여) 사용하는 치료법에 대한 피험체를 선별하기 위한 조성물 및 방법, III형 고서병 치료법을 받고 있는 피험체에서 주사 부위 반응을 감소시키는 방법, 및 III형 고서병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 특히 III형 고서병에 대한 치료바를 받는 피험체에서 항체 생산, 예컨대, 중화 항체 생산을 측정하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 적어도 부분적으로는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제, 또는 유플라이소)이 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 있을 것이며, 따라서, 이를 사용하여 신경계 파라미터 또는 신경계 증상, 예컨대, III형 고서병과 관련된 신경계 파라미터 또는 신경계 증상을 치료, 또는 예방할 수 있거나, 또는 그의 진행을 막을 수 있다는 것을 전제로 한다.

[0008] 일부 측면에서, 본 개시내용은 III형 고서병을 지닌 피험체를 치료하는 방법으로서,

[0009] 2시간 미만의 기간에 걸쳐, 예컨대, 90분, 80분, 70분, 60분, 50분 또는 45분에 걸쳐 피험체에게 정맥내 주입으로 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제, 또는 유플라이소)을 투여하여 피험체를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0010] 일부 실시양태에서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제, 유플라이소)은 1회 초파로 투여되고, 각각의 추가 용량의 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제, 또는 유플라이소)은 2시간 미만의 기간에 걸쳐, 예컨대, 90분, 80분, 70분, 60분, 50분 또는 45분에 걸쳐 피험체에게 정맥 투여에 의해 투여된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제, 유플라이소)은 15 내지 60 U/kg(예컨대, 30 U/kg 내지 60 U/kg, 예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45U/kg, 또는 60 U/kg)의 용량으로, 22.5 U/kg 이하의 용량으로, 22.5 내지 37.5 U/kg인 용량으로, 37.5 내지 52.5 U/kg인 용량으로, 또는 52.5 U/kg 이상인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제, 유플라이소)은 2.5 U/kg 내지 60 U/kg인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제, 유플라이소)은 격주로 투여된다. 다른 실시양태에서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제, 유플라이소)은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 예컨대, 2.5 U/kg인 용량으로 정맥내 주입에 의해 주 3회 투여된다.

- [0012] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 용량(예컨대, 본원에 기술된 용량)을 주입하는 것은 60분 동안에 걸쳐 이루어진다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 베라글루세라제이고, 본 방법은
- [0014] 동결건조된 베라글루세라제를 제약상 허용되는 담체, 예컨대, 멸균 주사용수로 재구성하여(예컨대, 200개의 유닛 바이알을 2.2 mL의 멸균 주사용수로 재구성하거나, 또는 400개의 유닛 바이알을 4.3 mL의 멸균 주사용수로 재구성하여) 용액을 형성하며, 예컨대, 여기서, 멸균 주사용수 첨가 후에는 바이알을 진탕시키지 않는 것인 단계; 임의적으로, 바이알 중 용액을 검사하는 단계(및, 예컨대, 임의적으로 용액의 변색 여부, 또는 입자상 물질의 존재 여부를 측정하는 단계, 및 임의의 적으로 용액의 변색 여부, 또는 입자상 물질의 존재 여부에 따라 용액의 사용 여부를 결정하는 단계);
- [0015] 일정 부피의 용액을 흡인하여 사전 선택된 용량(예컨대, 본원에 기술된 용량, 예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45 U/kg, 또는 60 U/kg)을 제공하는 단계;
- [0016] 예컨대, 정맥내 투여에 적합한, 100 mL의 0.9% 염화나트륨 용액 중에 상기 부피를 희석시켜 희석액을 형성하는 단계; 임의적으로, 희석액을 완만하게 로킹시키지만, 희석액을 진탕시키지는 않는 단계; 및
- [0017] 피험체에게 정맥내 주입으로 희석액을 투여하며, 예컨대, 여기서 희석액을 1시간 동안에 걸쳐, 또는 1 U/kg/분의 속도로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 2 U/kg/분, 1.5 U/kg/분, 1 U/kg/분, 또는 0.5 U/kg/분의 주입 속도로 투여된다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 요법 투여는 재택 요법(예컨대, 피험체의 집, 직장, 또는 다른 비임상(예컨대, 병원 이외의) 환경에서의 것)을 포함한다. 일부 실시양태에서, (예컨대, 주입을 통해) 요법을 투여하는 것은 건강 관리 전문가(예컨대, 간호사 또는 의사 보조)에 의해 진행된다. 예를 들어, 피험체가 예컨대, (예컨대, 주입을 통한) 1, 2, 또는 3회의 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법 투여 후, 유해 사례(AE: adverse event)(예컨대, 약물 관련 심각한 AE 또는 주입 관련 AE, 예컨대, 본원에 기술된 사례)를 경경험하지 못하였다면, 피험체는 후속 투여를 위해 재택 요법을 받을 자격을 갖춘 것이다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제)으로 치료하기에 적합한 것으로서(예컨대, 상기 치료에 대한 후보자로서) 피험체를 확인하는 방법을 제공한다. 본 방법은 피험체로부터의 시료 중 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한(예컨대, 현재 피험체에게 투여되는 요법에 대한)(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소에 대한) 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)의 존재에 관하여 평가하는 단계(예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해, 예컨대, ELISA 또는 방사면 역침강 검정법(RIP: radioimmunoprecipitation)에 의해 측정하는 단계), 및 예컨대, 상기 요법에 대한 항체 측정값을 표준(예컨대, 음성 대조군)과 비교하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 피험체의 항체 측정값이 음성 대조군(예컨대, ELISA에서 음성 대조군)에 대한 측정값보다 크다면, 피험체는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체를 가지는 것으로 확인된다. 예컨대, 측정값이 표준 값보다 예컨대, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 초과만큼 더 크다면, 피험체는 임의적으로 대체 III형 고서병 치료법(예컨대, 베라글루세라제를 이용하는 치료법)에 적합한 것으로 확인된다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 시료는 혈액 또는 혈청 시료이다. 일부 실시양태에서, 시료는 변형된 것이다. 예를 들어, 시료를 분석용 시약, 예컨대, 표지화된 시약(예컨대, 표지화된 글루코세레브로시다제), 및/또는 기질 또는 세포, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체에 결합하는 기질 또는 세포와 접촉시킴으로써 항체 측정값을 수득하였다. 일부 실시양태에서, 항체가 강화된 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청 시료의 농축된 부분으로부터 항체 측정값을 수득하였다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법에 의해 평가를 구하였다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 본 방법은 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 항체 측정값을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 이용하는 치료법에 대하여 III형 고서병을 지닌 피험체를 선별하는 방법을 제공한다. 임의적으로, 본 방법은 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체) 생산에 대하여 피험체가 양성 반응을 보인다는 것에 기초하여 상기 치료법에 대하여 피험체를 선별하는 단계를 포함한다. 본 방법은 피험체로부터의 시료 중 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한(예컨대, 현재 피험체에게 투여되는 요법에 대한)(예컨대, 이미글루세라제 또는

유플라이소에 대한) 항체의 존재에 관하여 평가하거나(예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해, 예컨대, ELISA 또는 방사면역침강 검정법(RIP)에 의해 측정하거나), 또는 그의 평가를 구하는 단계, 및 예컨대, 상기 요법에 대한 항체 측정값을 표준(예컨대, 음성 대조군)과 비교하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 피험체의 항체 측정값이 음성 대조군(예컨대, ELISA에서 음성 대조군)에 대한 측정값보다 크다면, 피험체는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체를 가지는 것으로 확인된다. 본 방법은 임의적으로 예컨대, 측정값이 표준 값(예컨대, 음성 대조군)보다 예컨대, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 초과만큼 더 크다면, 피험체에 대한 대체 III형 고서병 치료법(예컨대, 베라글루세라제를 이용하는 치료법)으로 선별하는 단계를 포함한다.

- [0024] 일부 실시양태에서, 시료는 혈액 또는 혈청 시료이다. 일부 실시양태에서, 시료는 변형된 것이다. 예를 들어, 시료를 분석용 시약, 예컨대, 표지화된 시약(예컨대, 표지화된 글루코세레브로시다제), 및/또는 기질 또는 세포, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체에 결합하는 기질 또는 세포와 접촉시킴으로써 항체 측정값을 수득하였다. 일부 실시양태에서, 항체가 강화된 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청 시료의 농축된 부분으로부터 항체 측정값을 수득하였다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법에 의해 평가를 구하였다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 본 방법은 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 항체 측정값을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 피험체는, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 IgE 항체 생산에 대하여 양성 반응을 보인다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 피험체는, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 IgM 항체 생산에 대하여 양성 반응을 보인다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 피험체는, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 IgG 및/또는 IgA 항체 생산에 대하여 양성 반응을 보인다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 III형 고서병을 지닌 피험체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체) 생산에 대하여 피험체가 테스트되어 양성을 보인다는 것에 기초하여, 또는 피험체가 III형 고서병에 대한 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)를 발생시킬 위험에 있다는 것에 기초하여 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 피험체를 선별하는 단계, 및 피험체에게 베라글루세라제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0030] 일부 실시양태에서는, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 IgE 항체 생산에 대하여 피험체가 테스트되어 양성을 보인다.
- [0031] 일부 실시양태에서는, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 IgM 항체 생산에 대하여 피험체가 테스트되어 양성을 보인다.
- [0032] 일부 실시양태에서는, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 IgG 및/또는 IgA 항체 생산에 대하여 피험체가 테스트되어 양성을 보인다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 15 내지 60 U/kg(예컨대 30 U/kg 내지 60 U/kg, 예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45U/kg, 또는 60 U/kg)인 용량으로, 22.5 U/kg 이하인 용량으로, 22.5 내지 37.5 U/kg인 용량으로, 37.5 내지 52.5 U/kg인 용량으로, 또는 52.5 U/kg 이상인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 2.5 U/kg 내지 60 U/kg인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 정맥내 주입에 의해 격주로 투여된다. 다른 실시양태에서, 베라글루세라제는 정맥내 주입에 의해 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 예컨대, 2.5 U/kg인 용량으로 정맥내 주입에 의해 주 3회 투여된다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 용량(예컨대, 본원에 기술된 용량)을 주입하는 것은 2시간 미만, 예컨대, 90분, 80분, 70분, 60분, 50분 또는 45분에 걸쳐 이루어진다. 바람직한 실시양태에서, 용량을 주입하는 것은 60분에 걸쳐 이루어진다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 본 방법은
- [0036] 동결건조된 베라글루세라제를 제약상 허용되는 담체, 예컨대, 멜균 주사용수로 재구성하여(예컨대, 200개의 유닛 바이알을 2.2 mL의 멜균 주사용수로 재구성하거나, 또는 400개의 유닛 바이알을 4.3 mL의 멜균 주사용수로 재구성하여) 용액을 형성하며, 예컨대, 여기서, 멜균 주사용수 첨가 후에는 바이알을 진탕시키지 않는 것인 단계; 임의적으로, 바이알 중 용액을 검사하는 단계(및, 예컨대, 임의적으로 용액의 변색 여부, 또는 입자상 물질

의 존재 여부를 측정하는 단계, 및 임의의 적으로 용액의 변색 여부, 또는 입자상 물질의 존재 여부에 따라 용액의 사용 여부를 결정하는 단계);

[0037] 일정 부피의 용액을 흡인하여 사전 선택된 용량(예컨대, 본원에 기술된 용량, 예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45 U/kg, 또는 60 U/kg)을 제공하는 단계;

[0038] 예컨대, 정맥내 투여에 적합한, 100 mL의 0.9% 염화나트륨 용액 중에 상기 부피를 희석시켜 희석액을 형성하는 단계; 임의적으로, 희석액을 완만하게 로킹시키지만, 희석액을 진탕시키지는 않는 단계; 및

[0039] 피험체에게 정맥내 주입으로 희석액을 투여하는 단계를 포함한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 2 U/kg/분, 1.5 U/kg/분, 1 U/kg/분, 또는 0.5 U/kg/분의 속도로 투여된다.

[0041] 일부 실시양태에서, 요법 투여는 재택 요법(예컨대, 피험체의 집, 직장, 또는 다른 비임상(예컨대, 병원 이외의) 환경에서의 것)을 포함한다. 일부 실시양태에서, (예컨대, 주입을 통해) 요법을 투여하는 것은 건강 관리 전문가(예컨대, 간호사 또는 의사 보조)에 의해 진행된다. 예를 들어, 피험체가 예컨대, (예컨대, 주입을 통한) 1, 2, 또는 3회의 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법 투여 후, 유해 사례(AE)(예컨대, 약물 관련 심각한 AE 또는 주입 관련 AE, 예컨대, 본원에 기술된 사례)를 경경험하지 못하였다면, 피험체는 후속 투여를 위해 재택 요법을 받을 자격이 있는 것이다.

[0042] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 피험체를 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제)으로 치료하기에 적합한 것으로서(예컨대, 상기 치료법에 대한 후보자로서) 확인하는 방법을 제공한다. 본 방법은 (예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법 주입 후 12시간 동안 또는 12시간 이내에)(예컨대, 피험체에게 현재 투여되는 요법, 예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소에 대한) 주입 부위 반응(즉, 주입 관련 유해 사례)의 존재에 대하여 피험체를 평가하는 단계(예컨대, 측정하는 단계), 및 예컨대, 부위 반응에 대한 측정값을 표준(예컨대, 음성 대조군)과 비교하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 피험체가, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법에 대하여 음성 대조군에 대한 측정값(예컨대, 피험체에서 위약 주입 후 관찰되는 부위 반응)보다 더 큰, 부위 반응에 대한 측정값을 가지는 경우, 예컨대, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법에 대한 부위 반응에 대한 측정값이 표준 값보다 예컨대, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 초과만큼 더 크다면, 피험체는 대체 III형 고서병 치료법(예컨대, 베라글루세라제를 이용하는 치료법)으로 치치료하기에 적합한 것으로 확인된다.

[0043] 일부 실시양태에서, 본 방법은 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 주입 부위 값을 측정하는 단계를 포함한다.

[0044] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 이용하는 치료법에 대하여 III형 고서병을 지닌 피험체를 선별하는 방법을 제공한다. 임의적으로, 본 방법은 피험체가 감소된(예컨대, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법, 예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소와 관련이 있거나, 또는 그에 의해 유발된 반응과 비교하여 감소된) 주입 부위 반응을 필요로 한다는 것에 기초하여 상기 치료법에 대하여 피험체를 선별하는 단계를 포함한다. 본 방법은 (예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 주입하는 동안 또는 그 후 12시간 이내에)(예컨대, 현재 피험체에게 투여되고 있는 요법, 예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소에 대한) 주입 부위 반응(즉, 주입 관련 유해 사례)의 존재에 관하여 평가하거나(예컨대, 측정하거나), 또는 피험체의 평가를 구하는 단계, 및 예컨대, 부위 반응의 측정 수준을 표준(예컨대, 음성 대조군)과 비교하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 피험체가, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법에 대하여 음성 대조군에 대한 측정값(예컨대, 피험체에서 위약 주입 후 관찰되는 부위 반응)보다 (예컨대, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 초과만큼) 더 큰, 부위 반응에 대한 측정값을 가지는 경우, 예컨대, 피험체가 III형 고서병에 대하여 받고 있는 치료법에 대한 부위 반응에 대한 측정값이 표준 값(예컨대, 음성 대조군)보다 예컨대, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 초과만큼) 더 크다면, 피험체는 대체 III형 고서병 치료법(예컨대, 베라글루세라제를 이용하는 치료법)에 대해 선별된다.

[0045] 일부 실시양태에서, 본 방법은 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 항체 값을 측정하는 단계를 포함한다.

[0046] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 III형 고서병을 지닌 피험체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 피험체가 감소된(예컨대, 피험체가 III형 고서병에 대하여 현재 받고 있는 치료법, 예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소와 관련이 있거나, 또는 그에 의해 유발된 반응과 비교하여 감소된) 주입 부위 반응을 필요로 한다는 것에 기초하여, 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해, 상기 치료법에 대하여 피험체를 선별하는 단계, 및 베라글루

세라제를 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0047] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 15 내지 60 U/kg인 용량으로(예컨대 30 U/kg 내지 60 U/kg, 예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45U/kg, 또는 60 U/kg), 22.5 U/kg 이하인 용량으로, 22.5 내지 37.5 U/kg인 용량으로, 37.5 내지 52.5 U/kg인 용량으로, 또는 52.5 U/kg 이상인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 2.5 U/kg 내지 60 U/kg인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 정맥내 주입에 의해 격주로 투여된다. 다른 실시양태에서, 베라글루세라제는 정맥내 주입에 의해 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 예컨대, 2.5 U/kg인 용량으로 정맥내 주입에 의해 주 3회 투여된다.
- [0048] 일부 실시양태에서, 용량(예컨대, 본원에 기술된 용량)을 주입하는 것은 2시간 미만, 예컨대, 90분, 80분, 70분, 60분, 50분 또는 45분에 걸쳐 이루어진다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 본 방법은
- [0050] 동결건조된 베라글루세라제를 제약상 허용되는 담체, 예컨대, 멸균 주사용수로 재구성하여(예컨대, 200개의 유닛 바이알을 2.2 mL의 멸균 주사용수로 재구성하거나, 또는 400개의 유닛 바이알을 4.3 mL의 멸균 주사용수로 재구성하여) 용액을 형성하며, 예컨대, 여기서, 멸균 주사용수 첨가 후에는 바이알을 진탕시키지 않는 것인 단계; 임의적으로, 바이알 중 용액을 검사하는 단계(및, 예컨대, 임의적으로 용액의 변색 여부, 또는 입자상 물질의 존재 여부를 측정하는 단계, 및 임의의 적으로 용액의 변색 여부, 또는 입자상 물질의 존재 여부에 따라 용액의 사용 여부를 결정하는 단계);
- [0051] 일정 부피의 용액을 흡인하여 사전 선택된 용량(예컨대, 본원에 기술된 용량, 예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45 U/kg, 또는 60 U/kg)을 제공하는 단계;
- [0052] 예컨대, 정맥내 투여에 적합한, 100 mL의 0.9% 염화나트륨 용액 중에 상기 부피를 희석시켜 희석액을 형성하는 단계; 임의적으로, 희석액을 완만하게 로킹시키지만, 희석액을 진탕시키지는 않는 단계; 및
- [0053] 피험체에게 정맥내 주입으로 희석액을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0054] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 2 U/kg/분, 1.5 U/kg/분, 1 U/kg/분, 또는 0.5 U/kg/분의 속도로 투여된다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 요법 투여는 재택 요법(예컨대, 피험체의 집, 직장, 또는 다른 비임상(예컨대, 병원 이외의) 환경에서의 것)을 포함한다. 일부 실시양태에서, (예컨대, 주입을 통해) 요법을 투여하는 것은 건강 관리 전문가(예컨대, 간호사 또는 의사 보조)에 의해 진행된다. 예를 들어, 피험체가 예컨대, (예컨대, 주입을 통한) 1, 2, 또는 3회의 베라글루세라제 투여 후, 유해 사례(AE)(예컨대, 약물 관련 심각한 AE 또는 주입 관련 AE, 예컨대, 본원에 기술된 사례)를 경험하지 못하였다면, 피험체는 후속 투여를 위해 재택 요법을 받을 자격이 있는 것이다.
- [0056] 일부 측면에서, 본 개시내용은
- [0057] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받았고, 표준보다 적은 혈소판 계수를 가지는 III형 고서병을 지닌 피험체를 확인하는 단계; 및
- [0058] 피험체가 표준보다 적은 혈소판 계수를 가진다는 것에 기초하여 베라글루세라제를 이용하는 치료법에 대하여 피험체를 선별하는 단계를 포함하는,
- [0059] 베라글루세라제를 이용하는 치료법에 대하여 III형 고서병을 지닌 피험체를 선별하는 방법을 특징으로 한다.
- [0060] 일부 실시양태에서, 본 방법은 피험체로부터의 시료의 혈소판 계수를 평가하거나(예컨대, 측정하거나), 또는 상기 혈소판 계수의 평가를 구하는 단계, 및 혈소판 계수의 측정값을 표준(예컨대, 음성 대조군)과 비교하는 단계를 포함한다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 시료는 혈액 또는 혈청 시료이다. 일부 실시양태에서, 시료는 변형된 것이다. 일부 실시양태에서, 혈소판이 강화된 시료, 예컨대, 혈액 시료의 농축된 부분으로부터 항체 측정값을 수득하였다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법에 의해 평가를 구하였다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 본 방법은 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 혈소판 계수를 측정하는 단계를 포함한다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 본 방법은 추가로 예컨대, 본원에 기술된 용량으로 및/또는 투약 스케줄로 피험체에게 베라

글루세라제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 2시간 미만, 예컨대, 90분, 80분, 70분, 60분, 50분 또는 45분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 주입은 2 U/kg/분, 1.5 U/kg/분, 1 U/kg/분 또는 0.5 U/kg/분의 속도로 이루어진다.

[0065] 일부 실시양태에서, 표준은  $80 \times 10^3$  개의 혈소판/mm<sup>3</sup> 이하의 혈소판 계수이다. 일부 실시양태에서, 표준은 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 이용하는 치료법을 받은 후 6, 9, 또는 12개월이 경과하였을 때의 평균 혈소판 계수의 증가율(%)에 기초한다. 예를 들어, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가한 피험체는 베라글루세라제를 이용하는 치료법에 대한 것으로 확인된다. 또 다른 일례로서, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가한 피험체는 베라글루세라제를 이용하는 치료법에 대한 것으로 확인된다.

[0066] 일부 측면에서, 본 개시내용은

[0067] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받았고, 표준보다 적은 혈소판 계수를 가지는 III형 고서병을 지닌 피험체, 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 확인된 피험체를 선별하는 단계; 및

[0068] 피험체에게 베라글루세라제를 투여하는 단계를 포함하는,

[0069] III형 고서병을 지닌 피험체를 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 15 내지 60 U/kg인 용량으로(예컨대 30 U/kg 내지 60 U/kg, 예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45 U/kg, 또는 60 U/kg), 22.5 U/kg 이하인 용량으로, 22.5 내지 37.5 U/kg인 용량으로, 37.5 내지 52.5 U/kg인 용량으로, 또는 52.5 U/kg 이상인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 2.5 U/kg 내지 60 U/kg인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 정맥내 주입에 의해 격주로 투여된다. 다른 실시양태에서, 베라글루세라제는 정맥내 주입에 의해 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 예컨대, 2.5 U/kg인 용량으로 정맥내 주입에 의해 주 3회 투여된다.

[0071] 일부 실시양태에서, 용량(예컨대, 본원에 기술된 용량)을 주입하는 것은 2시간 미만, 예컨대, 90분, 80분, 70분, 60분, 50분 또는 45분에 걸쳐 이루어진다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본 방법은

[0073] 동결건조된 베라글루세라제를 제약상 허용되는 담체, 예컨대, 멸균 주사용수로 재구성하여(예컨대, 200개의 유닛 바이알을 2.2 mL의 멸균 주사용수로 재구성하거나, 또는 400개의 유닛 바이알을 4.3 mL의 멸균 주사용수로 재구성하여) 용액을 형성하며, 예컨대, 여기서, 멸균 주사용수 첨가 후에는 바이알을 진탕시키지 않는 것인 단계; 임의적으로, 바이알 중 용액을 검사하는 단계(및, 예컨대, 임의적으로 용액의 변색 여부, 또는 입자상 물질의 존재 여부를 측정하는 단계, 및 임의의 적으로 용액의 변색 여부, 또는 입자상 물질의 존재 여부에 따라 용액의 사용 여부를 결정하는 단계);

[0074] 일정 부피의 용액을 흡인하여 사전 선택된 용량(예컨대, 본원에 기술된 용량, 예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45 U/kg, 또는 60 U/kg)을 제공하는 단계;

[0075] 예컨대, 정맥내 투여에 적합한, 100 mL의 0.9% 염화나트륨 용액 중에 상기 부피를 희석시켜 희석액을 형성하는 단계; 임의적으로, 희석액을 완만하게 로킹시키지만, 희석액을 진탕시키지는 않는 단계; 및

[0076] 피험체에게 정맥내 주입으로 희석액을 투여하는 단계를 포함한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 2 U/kg/분, 1.5 U/kg/분, 1 U/kg/분, 또는 0.5 U/kg/분의 속도로 투여된다.

[0078] 일부 실시양태에서, 요법 투여는 채택 요법(예컨대, 피험체의 짐, 직장, 또는 다른 비임상(예컨대, 병원 이외의) 환경에서의 것)을 포함한다. 일부 실시양태에서, (예컨대, 주입을 통해) 요법을 투여하는 것은 건강 관

리 전문가(예컨대, 간호사 또는 의사 보조)에 의해 진행된다. 예를 들어, 피험체가 예컨대, (예컨대, 주입을 통한) 1, 2, 또는 3회의 베라글루세라제 투여 후, 유해 사례(AE)(예컨대, 약물 관련 심각한 AE 또는 주입 관련 AE, 예컨대, 본원에 기술된 사례)를 경험하지 못하였다면, 피험체는 후속 투여를 위해 재택 요법을 받을 자격이 있는 것이다.

[0079] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 피험체, 예컨대, 현재 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이오)을 투여받고 있는 피험체를 평가하는 방법을 제공한다. 본 방법은 피험체의 하기 파라미터 중 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개):

[0080] 혜모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피(예컨대, 전신 체중에 대한 상대적인 비율(%))로서), 비장 부피(예컨대, 전신 체중에 대한 상대적인 비율(%))로서), 주입 부위 반응, 골격 파라미터, 신경계 파라미터, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)의 존재(예컨대, 이를 파라미터 중 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개)의 평균값)을 평가하거나(예컨대, 측정하거나), 또는 그의 평가를 구하는 단계를 포함한다

[0081] 골격 파라미터는 예컨대, 골 무기질 밀도(BMD: Bone Mineral Density)(예컨대, Z 점수에서 변화(예컨대, 개선)로 측정)일 수 있다. BMD는 예컨대, 이중 에너지 X선 흡수계측법(DEXA: dual energy X-ray absorptiometry)에 의해 평가될 수 있다. 평가될 수 있는 다른 다른 골격 파라미터로는 예컨대, T 점수(예컨대, WHO 부류에 따라 정상 골, 골감소증, 및 골다공증을 측정), 피험체의 성장(예컨대, 소아과 피험체); 피험체의 골격 나이(예컨대, 소아과 피험체); 및 골수 부하량(BMB: bone marrow burden)(예컨대, 성인 피험체에서)을 포함한다.

[0082] 신경계 파라미터는 예컨대, 안구 운동 파라미터(예컨대, 비정상적인 안구 운동, 비정상적인 수직 단속성 운동, 비정상적인 수평 단속성 운동, 느린 수평 단속성 운동, 및 핵상 안근마비)일 수 있다. 안구 운동 파라미터를 평가하는 방법으로는 예컨대, 일반 안과용 평가, 및 단속성 운동 안구 운동 평가(예컨대, 공막 탐색 코일 기법, 비디오 기법, 및 적외선 기법)를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 신경계 파라미터는 청각 파라미터(예컨대, 청력 장애)일 수 있다. 청각 파라미터를 평가하는 방법으로는 일반 청각 평가를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 신경계 파라미터는 예컨대, 비정상적인 뇌간 청각 유발 전위, 뇌 신경 마비, 발작, 진행성 근간대성 발작, 멸림, EEG 이상, 치매, 인지 장애, 실조, 근육 조정력 상실, 및 이동성 저하일 수 있다. 신경계 파라미터를 평가하는 방법으로는 예컨대, EEG, 뇌간 청각 유발 반응(BAER: brainstem auditory evoked response), 청각 유발 전위 측정(예컨대, 전극 캡), 체성 감각 유발 전위 측정(예컨대, 중추 신경 자극 및 신장 유발 방법), 정신 상태 평가(예컨대, 신경 심리 정신 상태 검사), 뇌 신경 검사, 운동 기능 평가(예컨대, 브로닝스-오세레츠키 운동 적합성 검사(Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency), 학업 수행 능력 평가 검사, 비어리 벅테니카 시각 운동 통합 발달 검사(Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration), 운동 기술 및 자세 조절에 관한 임상 관찰(COMPS: clinical observation of motor and postural skill)), 발작 평가(예컨대, 뇌 영상화(예컨대, CT, MRI, 확산 강조 영상화), EEG, 환자 병력, 신체 검사), 손재주 및 손과 눈의 동작을 일치시키는 능력 검사, (예컨대, 퍼듀 페그보드 검사(Purdue Pegboard test)), 표준화된 IQ 검사(예컨대, 웨슬러(Wechsler) IQ 척도), 언어성 동작성 전체 척도 IQ 테스트, 레이 청각 언어성 학습 검사, 집중력 척도(예컨대, 집중력 D2 테스트), 연속 수행 검사, 선로 잊기 검사, 벤톤 시각 기억 검사(Benton visual retention test), 기억력 척도(예컨대, 웨슬러 기억 회복 척도(Wechsler Memory Scale-Revised), 추후 상기되는 자극 제시, 캘리포니아 언어성 학습 검사(California Verbal Learning Test), 레이 청각 언어성 학습 검사, 선별 기억 검사, 벤톤 시각 기억 회복 검사(Benton Test of Visual Retention-Revised), 기억의 디자인 검사(Memory for Designs Test), 레이-O 복합 도형 검사(Rey-O Complex Figure)), 인지 기능 평가(예컨대, 웨슬러 공통성 하위검사(Wechsler Similarities Subtest), 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin card sorting test), 범주 검사, 스트롭 검사, 신경계 종합 검사(예컨대, 선택적 종합 검사, 할스테드 레이탄(Halstead-Reitan) 신경 심리 종합 검사, 루리아 네브래스카(Luria-Nebraska) 신경 심리 종합 검사), 및 심리 측정 검사를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 평가는 치료 과정 동안 예컨대, 대략 매주, 대략 매 2주마다, 대략 매 3주마다, 대략 매 4주마다, 대략 매월, 대략 매 3개월마다, 대략 매 4개월마다, 대략 매 5개월마다, 대략 매 6개월마다, 대략 매 7개월마다, 대략 매 8개월마다, 대략 매 9개월마다, 대략 매 10개월마다, 대략 매 11개월마다, 또는 대략 매 12개월마다 수행될 수 있다. 평가는 또한 (예컨대, 기준선 값을 확립하기 위해) 치료 시작하기 전에 수행될 수 있다. 평가는 피험체로부터의 파라미터 값을 표준(예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, 음성 대조군)과 비교하고, 임의적으로 피험체로부터의 파라미터 값과 표준으로부터의 값 사이에 차이가 존재하는지 여부를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 표준은 예컨대, III형 고려병에 대한 다른 요법(예컨대, 본원에 기술된 치료법)으로 치료받고 있는 III형 고려병을 지닌 피험체에서 측정된 파라미터 값, 또는 (예컨대, 같은 기간

동안의 요법 수행 후) 상기 피험체의 코호트에 대한 평균 값, 또는 요법을 시작하기 전(예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 또는 베라글루세라제)을 시작하기 전) 피험체에 대한 기준선 값(또는 III형 고서병을 지닌 피험체의 코호트에 대한 평균 기준선 값)일 수 있다. 예를 들어, 골격 파라미터(예컨대, 골 무기질 밀도)는 예컨대, 1, 2, 3, 4년 이상의 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소) 수행 후 장기간 동안의 변화에 대해 평가될 수 있다.

[0083] 평가는 하기 중 하나 이상이 존재하는지 여부:

[0084] 혈모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피, 비장 부피, 신경계 파라미터, 또는 골격 파라미터 중 하나 이상과 (주어진 파라미터에 대한) 표준의 것 사이의 차이가 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%보다 큰지 여부를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 별법으로 또는 추가로, 평가는 주입 부위 반응이 (예컨대, 주입하는 동안 또는 그 후 12시간 이내에) 존재하는지 여부, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)가 존재하는지 여부를 측정하는 것을 포함할 수 있다.

[0085] 일부 실시양태에서, 평가는 혈모글로빈 농도, 혈소판 계수 및 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)가 존재하는지 여부 중 하나 이상의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이를 파라미터 중 하나 이상의 것에 대한 평가는 피험체로부터의 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청 시료에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 시료는 변형된 것이다. 예를 들어, 같은 시료를 분석용 시약, 및/또는 기질 또는 세포, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체에 결합하는 기질 또는 세포와 접촉시킴으로써 수득하였다. 일부 실시양태에서, 같은 예컨대, 혈모글로빈, 혈소판 및/또는 항체가 강화된 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청 시료의 농축된 부분으로부터 수득하였다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법에 의해 평가를 구하였다.

[0086] 측정에 기초하여, 피험체에 대한 치료법을 결정할 수 있다. 예를 들어, III형 고서병에 대한 치료법, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법, 예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소를 받은 피험체가 파라미터 중 하나 이상에 대하여 표준(예컨대, 다른 요법(베라글루세라제)을 받고 있는 III형 고서병을 지닌 피험체)에 대한 값과 다른 값을 가질 경우, 현재 글루코세레브로시다제 효소 대체 치료법(예컨대, 이미글루세라제 치료법)을 받고 있는 피험체를 다른 글루코세레브로시다제 효소 대체 치료법(예컨대, 베라글루세라제 치료법)으로 옮기는 것으로 결정할 수 있다. 예를 들어, 이미글루세라제에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)가 이미글루세라제를 이용하는 치료법을 받고 있는 피험체에서 검출된다면, 피험체를 베라글루세라제를 이용하는 치료법으로 옮길 수 있다. 또 다른 일례로서, 주입 부위 반응이 이미글루세라제를 이용하는 치료법을 받고 있는 피험체에게 이미글루세라제를 투여하는 동안, 또는 투여 후 12시간 이내에 검출된다면, 피험체를 베라글루세라제를 이용하는 치료법으로 옮길 수 있다. 또 다른 일례로서, 이미글루세라제를 이용하는 치료법을 받고 있는 피험체에서 평균 혈소판 계수가, 같은 지속 기간 동안 같은 용량으로 및 같은 치료 투여 빈도로 베라글루세라제로 치료받은 III형 고서병을 지닌 피험체의 코호트에 대하여 수득된 평균 혈소판 계수 값보다 낮다면(예컨대, 5%, 10%, %, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 낮다면), 피험체는 베라글루세라제 치료법으로 옮겨질 수 있다.

[0087] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은

[0088] 혈모글로빈 농도를 증가시킬 수 있고/있거나, 혈소판 계수를 증가시킬 수 있고/있거나, 간 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 비장 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 주입 부위 반응의 우도(likelihood)를 감소시킬 수 있고/있거나(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있고/있거나), 골격 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있고/있거나), 신경계 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 신경계 파라미터를 개선시킬 수 있고/있거나), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도를 감소시킬 수 있다는 것(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있다는 것)에 기초하여 치료법을 선별하는 단계를 포함하는, III형 고서병을 지닌 피험체에게 투여하기 위한 치료법을 선별하는 방법을 제공한다. 임의적으로, 본 방법은 피험체에게 치료법을 제공하는 단계를 포함할 수 있고, 예컨대, 제공하는 단계는 치료법을 투여하는 것, 또는 치료법을 피험체의 소유물로 옮기는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료법은 본원에 기술된 용량으로 및/또는 투약 스케줄로 투여될 수 있다.

- [0089] 본 방법은 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 상기 파라미터 중 하나 이상의 것을 평가하거나(예컨대, 측정하거나), 또는 그의 평가를 구하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0090] 한 측면에서, 본 개시내용은 혜모글로빈 농도 증가, 혈소판 수준 증가, 간 부피 감소, 비장 부피 감소, 주사 부위 반응의 우도 감소, 골격 파라미터 변화(예컨대, 골 무기질 밀도 증가), 신경계 파라미터 변화(예컨대, 신경계 파라미터 개선), 및/또는 치료에 대한 항체 생산의 우도 감소를 필요로 하는 피험체에게 투여를 위한 치료법을 선별하는 방법을 제공한다. 본 방법은
- [0091] 혜모글로빈 농도를 증가시킬 수 있고/있거나, 혈소판 계수를 증가시킬 수 있고/있거나, 간 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 비장 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 주입 부위 반응의 우도를 감소시킬 수 있고/있거나(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있고/있거나), 골격 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있고/있거나), 신경계 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 신경계 파라미터를 개선시킬 수 있고/있거나), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도를 감소시킬 수 있다는 것(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있다는 것)에 기초하여 치료법을 선별하는 단계를 포함한다. 임의적으로, 본 방법은 피험체에게 치료법을 제공하는 단계를 포함할 수 있고, 예컨대, 제공하는 단계는 치료법을 투여하는 것, 또는 치료법을 피험체의 소유물로 옮기는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료법은 본원에 기술된 용량으로 및/또는 투약 스케줄로 투여될 수 있다.
- [0092] 본 방법은 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 상기 파라미터 중 하나 이상의 것을 평가하거나(예컨대, 측정하거나), 또는 그의 평가를 구하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0093] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 피험체, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)을 투여받고 있는 피험체를 평가하는 방법을 제공한다. 본 방법은 피험체의 하기 파라미터 중 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개):
- [0094] 혜모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피(예컨대, 전신 체중에 대한 상대적인 비율(%))로서, 비장 부피(예컨대, 전신 체중에 대한 상대적인 비율(%))로서, 주입 부위 반응, 골격 파라미터, 신경계 파라미터, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)의 존재(예컨대, 이들 파라미터 중 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개)의 평균값)을 평가하는(예컨대, 측정하는) 단계를 포함한다.
- [0095] 골격 파라미터는 예컨대, 골 무기질 밀도(BMD)(예컨대, Z 점수에서 변화(예컨대, 개선)로 측정)일 수 있다. BMD는 예컨대, 이중 에너지 X선 흡수계측법(DEXA)에 의해 평가될 수 있다. 평가될 수 있는 다른 골격 파라미터로는 예컨대, T 점수(예컨대, WHO 부류에 따라 정상 골, 골감소증, 및 골다공증을 측정), 피험체의 성장(예컨대, 소아과 피험체); 피험체의 골격 나이(예컨대, 소아과 피험체); 및 골수 부하량(BMB)(예컨대, 성인 피험체에서)을 포함한다.
- [0096] 신경계 파라미터는 예컨대, 안구 운동 파라미터(예컨대, 비정상적인 안구 운동, 비정상적인 수직 단속성 운동, 비정상적인 수평 단속성 운동, 느린 수평 단속성 운동, 및 핵상 안근마비)일 수 있다. 안구 운동 파라미터를 평가하는 방법으로는 예컨대, 일반 안과용 평가, 및 단속성 운동 안구 운동 평가(예컨대, 공막 탐색 코일 기법, 비디오 기법, 및 적외선 기법)를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 신경계 파라미터는 청각 파라미터(예컨대, 청력 장애)일 수 있다. 청각 파라미터를 평가하는 방법으로는 일반 청각 평가를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 신경계 파라미터는 예컨대, 비정상적인 뇌간 청각 유발 전위, 뇌 신경 마비, 발작, 진행성 근간대성 발작, 멸림, EEG 이상, 치매, 인지 장애, 실조, 근육 조정력 상실, 및 이동성 저하일 수 있다. 신경계 파라미터를 평가하는 방법으로는 예컨대, EEG, 뇌간 청각 유발 반응(BAER), 청각 유발 전위 측정(예컨대, 전극 캡), 체성 감각 유발 전위 측정(예컨대, 중추 신경 자극 및 신장 유발 방법), 정신 상태 평가(예컨대, 신경 심리 정신 상태 검사), 뇌 신경 검사, 운동 기능 평가(예컨대, 브로닝스-오세레츠키 운동 적합성 검사, 학업 수행 능력 평가 검사, 비어리 벽테니카 시각 운동 통합 발달 검사, 운동 기술 및 자세 조절에 관한 임상 관찰(COMPS), 발작 평가(예컨대, 뇌 영상화(예컨대, CT, MRI, 확산 강조 영상화), EEG, 환자 병력, 신체 검사), 손재주 및 손과 눈의 동작을 일치시키는 능력 검사, (예컨대, 페듀 폐그보드 검사), 표준화된 IQ 검사(예컨대, 웨슬러 IQ 척도), 언어성 동작성 전체 척도 IQ 테스트, 레이 청각 언어성 학습 검사, 집중력 척도(예컨대, 집중력 D2 테스트), 연속 수행 검사, 선로 잊기 검사, 벤톤 시각 기억 검사, 기억력 척도(예컨대, 웨슬러 기억 회복 척도)

도, 추후 상기되는 자극 제시, 캘리포니아 언어성 학습 검사, 레이 청각 언어성 학습 검사, 선별 기억 검사, 벤톤 시각 기억 회복 검사, 기억의 디자인 검사, 레이-0 복합 도형 검사), 인지 기능 평가(예컨대, 웨슬러 공통성 하위검사, 위스콘신 카드 분류 검사, 범주 검사, 스트롭 검사, 신경계 종합 검사(예컨대, 선택적 종합 검사, 할스테드 레이탄 신경 심리 종합 검사, 르리아 네브래스카 신경 심리 종합 검사), 및 심리 측정 검사를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 평가는 피험체로부터의 파라미터 값을 표준(예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, 음성 대조군)과 비교하고, 임의적으로 피험체로부터의 파라미터 값과 표준으로부터의 값 사이에 차이가 존재하는지 여부를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 표준은 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 요법(예컨대, 본원에 기술된 치료법)으로 치료받고 있는 III형 고서병을 지닌 피험체에서 측정된 파라미터 값, 또는 (예컨대, 같은 기간 동안의 요법 수행 후) 상기 피험체의 코호트에 대한 평균 값, 또는 요법을 시작하기 전 피험체에 대한 기준선 값(또는 III형 고서병을 지닌 피험체의 코호트에 대한 평균 기준선 값)일 수 있다.

[0097] 평가는 혜모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피, 비장 부피, 신경계 파라미터, 또는 골격 파라미터(예컨대, 골무기질 밀도(BMD)로 측정) 중 하나 이상과 (주어진 파라미터에 대한) 표준의 것 사이의 차이가 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%보다 큰지 여부를 측정하는 것을 포함할 수 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 평가는 혜모글로빈 농도, 혈소판 계수 및 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)가 존재하는지 여부 중 하나 이상의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이를 파라미터 중 하나 이상의 것에 대한 평가는 피험체로부터의 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청 시료에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 시료는 변형된 것이다. 예를 들어, 값은 시료를 분석용 시약, 및/또는 기질 또는 세포, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체에 결합하는 기질 또는 세포와 접촉시킴으로써 수득하였다. 일부 실시양태에서, 값은 예컨대, 혜모글로빈, 혈소판 및/또는 항체가 강화된 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청 시료의 농축된 부분으로부터 수득하였다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법에 의해 평가를 구하였다.

[0099] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은

[0100] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 식별자, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 화학 구조식, 화학 명칭, 상품명 또는 일반명을 받는 단계;

[0101] 피험체에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 하기 특성들: 혜모글로빈 농도를 증가시킬 수 있고/있거나, 혈소판 계수를 증가시킬 수 있고/있거나, 간 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 비장 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 주입 부위 반응의 우도를 감소시킬 수 있고/있거나(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있고/있거나), 골격 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있고/있거나), 신경계 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 신경계 파라미터를 개선시킬 수 있고/있거나), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도를 감소시킬 수 있다는 것(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있다는 것) 중 하나 이상의 것을 가진다는 정보를 받는 단계;

[0102] 예컨대, 피험체가 혜모글로빈 농도 증가, 혈소판 계수 증가, 간 부피 감소, 비장 부피 감소, 주입 부위 반응의 우도 감소(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소), 골격 파라미터 변화(예컨대, 골 무기질 밀도 증가), 신경계 파라미터 변화(예컨대, 신경계 파라미터 개선), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도 감소(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소) 중 하나 이상의 것을 필요로 한다는 것에 기초하여, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 필요로 하는 피험체를 선별하는 단계; 및

[0103] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 피험체에게 처방하거나, 조제하거나, 또는 투여하는 단계를 포함하는, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)을 처방하는 방법을 제공한다.

[0104] 일부 실시양태에서, 피험체는 혜모글로빈 농도 증가, 혈소판 계수 증가, 및 글루코세레브로시다제 효소 대체 요

법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 항체(예컨대, 중화 항체) 생산의 우도 감소, 또는 신경계 파라미터 변화(예컨대, 신경계 파라미터 개선) 중 하나 이상의 것을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 피험체가 상기 변화 중 하나 이상의 것을 필요로 하는지 여부를 측정하는 것은 피험체로부터의 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청 시료에서 수행된 상기 파라미터 중 하나 이상의 것에 대한 평가에 기초한다. 일부 실시양태에서, 시료는 변형된 것이다. 예를 들어, 값은 시료를 분석용 시약, 및/또는 기질 또는 세포, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체에 결합하는 기질 또는 세포와 접촉시킴으로써 수득하였다. 일부 실시양태에서, 값은 예컨대, 혼모글로빈, 혈소판 및/또는 항체가 강화된 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청 시료의 농축된 부분으로부터 수득하였다. 일부 실시양태에서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법에 의해 평가를 구하였다.

[0105] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은

[0106] 수혜자에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 식별자, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 화학 구조식, 화학 명칭, 상품명 또는 일반명을 전달하는 단계;

[0107] 수혜자에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 하기 특성들: 혼모글로빈 농도를 증가시킬 수 있고/있거나, 혈소판 계수를 증가시킬 수 있고/있거나, 간 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 비장 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 주입 부위 반응의 우도를 감소시킬 수 있고/있거나(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있고/있거나), 골격 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있고/있거나), 신경계 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 신경계 파라미터를 개선시킬 수 있고/있거나), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도를 감소시킬 수 있다는 것(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있다는 것) 중 하나 이상의 것을 가진다는 정보를 전달하는 단계;

[0108] 수혜자로부터 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법 구입 요청을 받는 단계; 및

[0109] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 수혜자에게 판매, 수송, 또는 전송하는 단계를 포함하는, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 또는 베라글루세라제) 사용에 대한 정보, 또는 그에 대한 설명 지침을 수혜자에게 제공하는 방법을 제공한다.

[0110] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은

[0111] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 식별자, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 화학 구조식, 화학 명칭, 상품명 또는 일반명을 제공하는 단계;

[0112] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 하기 특성들: 혼모글로빈 농도를 증가시킬 수 있고/있거나, 혈소판 계수를 증가시킬 수 있고/있거나, 간 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 비장 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 주입 부위 반응의 우도를 감소시킬 수 있고/있거나(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있고/있거나), 골격 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있고/있거나), 신경계 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 신경계 파라미터를 개선시킬 수 있고/있거나), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도를 감소시킬 수 있다는 것(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있다는 것) 중 하나 이상의 것을 가진다는 정보를 제공하는 단계;

[0113] 예컨대, 데이터베이스에 식별자 및 정보를 기록하는(memorializing) 단계; 및

[0114] 기록(예컨대, 기록된 식별자 및 정보)을 수혜자에게 전송하는 단계를 포함하는, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 정보, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 또는 베라글루세라제) 사용에 대한 설명 지침을 수혜자에게 제공하는 방법을 제공한다.

[0115] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은

[0116] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 식별자, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 화학 구

조식, 화학 명칭, 상품명 또는 일반명을 제공하는 단계;

[0117] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 하기 특성들: 혜모글로빈 농도를 증가시킬 수 있고/있거나, 혈소판 계수를 증가시킬 수 있고/있거나, 간 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 비장 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 주입 부위 반응의 우도를 감소시킬 수 있고/있거나(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고셔병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있고/있거나), 골격 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있고/있거나), 신경계 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 신경계 파라미터를 개선시킬 수 있고/있거나), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도를 감소시킬 수 있다는 것(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고셔병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있다는 것) 중 하나 이상의 것을 가진다는 정보를 제공하는 단계;

[0118] 물리적 연상에 의해 식별자를 예컨대, 데이터베이스로 정보와 연상시키는 단계; 및

[0119] 연상된 식별자 및 정보를 수혜자에게 전송하는. 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 정보, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 또는 베라글루세라제) 사용에 대한 설명 지침을 수혜자에게 제공하는 방법을 제공한다.

[0120] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)에 대한 식별자, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 화학 구조식, 화학 명칭, 상품명 또는 일반명;

[0121] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 하기 특성들: 혜모글로빈 농도를 증가시킬 수 있고/있거나, 혈소판 계수를 증가시킬 수 있고/있거나, 간 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 비장 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 주입 부위 반응의 우도를 감소시킬 수 있고/있거나(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고셔병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있고/있거나), 골격 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있고/있거나), 신경계 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 신경계 파라미터를 개선시킬 수 있고/있거나), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도를 감소시킬 수 있다는 것(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고셔병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있다는 것) 중 하나 이상의 것을 가진다는 정보;

[0122] 식별자를 예컨대, 데이터베이스로 또는 물리적 연상에 의해 정보와 연상시키는 연상 함수를 포함하거나, 또는 포함하도록 프로그래밍된 데이터베이스, 매체, 또는 컴퓨터를 제공한다.

[0123] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은

[0124] 피험체에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 식별자, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 화학 구조식, 화학 명칭, 상품명 또는 일반명을 제공하는 단계;

[0125] 피험체에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 하기 특성들: 혜모글로빈 농도를 증가시킬 수 있고/있거나, 혈소판 계수를 증가시킬 수 있고/있거나, 간 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 비장 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 주입 부위 반응의 우도를 감소시킬 수 있고/있거나(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고셔병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있고/있거나), 골격 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있고/있거나), 신경계 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 신경계 파라미터를 개선시킬 수 있고/있거나), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도를 감소시킬 수 있다는 것(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고셔병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있다는 것) 중 하나 이상의 것을 가진다는 정보를 제공하는 단계; 및

[0126] 피험체에게 투여될 수 있거나, 그에게 제공될 수 있거나, 또는 그가 구입할 수 있는 용량의 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 상업화시키는 단계를 포함하는, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)을 피험체가 이용할 수 있도록 만드는 방법을 제공한다.

- [0127] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은
- [0128] 피험체에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 식별자, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 화학 구조식, 화학 명칭, 상품명 또는 일반명을 제공하는 단계;
- [0129] 피험체에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 하기: 혜모글로빈 농도를 증가시킬 수 있고/있거나, 혈소판 계수를 증가시킬 수 있고/있거나, 간 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 비장 부피를 감소시킬 수 있고/있거나, 주입 부위 반응의 우도를 감소시킬 수 있고/있거나(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있고/있거나), 골격 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있고/있거나), 신경계 파라미터를 변화시킬 수 있고/있거나(예컨대, 신경계 파라미터를 개선시킬 수 있고/있거나), 치료법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체) 생산에 대한 우도를 감소시킬 수 있다는 것(예컨대, 표준, 예컨대, 본원에 기술된 표준, 예컨대, III형 고서병에 대한 다른 치료법(예컨대, 이미글루세라제 또는 유플라이소)을 받은 피험체의 코호트에 대한 우도와 비교하여 감소시킬 수 있다는 것) 중 하나 이상의 것을 가진다는 정보를 제공하는 단계; 및
- [0130] 피험체에게 투여될 수 있거나, 그에게 제공될 수 있거나, 또는 그가 구입할 수 있는 용량의 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 상업화시키는 단계를 포함하는,
- [0131] 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)을 요청하도록 하는 방법을 제공한다.
- [0132] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 III형 고서병을 지닌 피험체를 위한 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)을 사용하는 치료 과정에 대한 지급 부류를 선별하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하는지 여부, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하는지 여부에 관한 평가를 제공하는(예컨대, 받는) 단계; 및 (1) 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였을 경우, 제1 지급 부류를 선별하는 것, 및 (2) 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하지 못하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하지 않았을 경우, 제2 지급 부류를 선별하는 것 중 적어도 하나를 수행하는 단계를 포함한다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 피험체는 제1 부류로 배정되고, 배정이 치료(예컨대, 베라글루세라제) 과정에 대한 지급을 허가한다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 피험체는 제2 부류로 배정되고, 배정이 치료(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소) 과정에 대한 지급을 허가한다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 평가는 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하는지 여부이고, 평가는 본원에 기술된 방법에 의해 구하였다.
- [0136] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 III형 고서병을 지닌 피험체를 위한 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)을 사용하는 치료 과정에 대한 지급 부류를 선별하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 피험체의 신경계 파라미터가 변하였는지 여부(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었는지 여부), 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였는지 여부(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었는지 여부), 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한 평가를 제공하는(예컨대, 받는) 단계; 및 (1) 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전

피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였거나, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였을 경우, 제1 지급 부류를 선별하는 것, 및 (2) 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55%만큼 증가하였거나, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25%만큼 증가하였을 경우, 제2 지급 부류를 선별하는 것 중 적어도 하나를 수행하는 단계를 포함한다.

- [0137] 피험체는 제1 부류로 배정되고, 배정이 치료(예컨대, 베라글루세라제) 과정에 대한 지급을 허가한다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 피험체는 제2 부류로 배정되고, 배정이 치료(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소) 과정에 대한 지급을 허가한다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 평가는 본원에 기술된 방법에 의해 구하였다.
- [0140] 한 측면에서, 본 개시내용은 III형 고려병을 지닌 피험체에 대해 결정하는 것에 관한 정보를 제공하거나, 또는 그와 같은 결정을 하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 본원에 기술된 방법에 의해, 예컨대, 임의적으로 피험체에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)을 투여하고; 투여 후에 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하는지 여부, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하는지 여부에 관해 측정하여 투여 후 측정을 수행하고; 투여 후 측정과 표준(예컨대, 본원에 기술된 표준)을 비교하여 피험체에 대해 결정하는 것에 관한 정보를 제공하거나, 또는 그와 같은 결정을 함으로써 평가가 이루어지는, 피험체의 평가를 제공하는(예컨대, 받는) 단계를 포함한다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 본 방법은 결정하는 단계를 포함한다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 본 방법은 또한 (예컨대, 컴퓨터, 콤팩트 디스크, 전화, 팩시밀리, 이메일, 또는 서신에 의해) 또 다른 당사자에게 정보를 소통하는 단계를 포함한다
- [0143] 일부 실시양태에서, 결정은 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였다며, 제1 조치 과정(예컨대, 베라글루세라제를 이용하는 치료법)에 대해 지급할 피험체를 선택하거나, 상기 조치 과정에 대해 지급하거나, 또는 지급을 허가하고, 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하지 못하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하지 않았다면, 제2 조치 과정(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소를 이용하는 치료법)에 대해 지급할 피험체를 선택하거나, 상기 조치 과정에 대해 지급하거나, 또는 지급을 허가하는 것을 포함한다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였다며, 조치 과정은 요법(예컨대, 베라글루세라제를 이용하는 치료법) 과정을 허가하는 것이다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였다며, 조치 과정은 피험체를 제1 부류로 배정하는 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 부류로 배정되면, 피험체에게 제공되는 치료법(예컨대, 베라글루세라제)에 대해 지급할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자에 의해 제2 당사자에게로 지급된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 피험체 이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 제3 납부자, 보험 회사, 고용자, 고용자 지원 의료 보험, HMO, 또는 정부 단체로부터

선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 보험 회사이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 정부 단체이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 보험 회사, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다.

[0146] 일부 실시양태에서, 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하지 못하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/ 또는 IgA 항체)를 생산하지 않았다면, 조치 과정은 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소) 과정을 허가하는 것이다.

[0147] 일부 실시양태에서, 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하지 못하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/ 또는 IgA 항체)를 생산하지 않았다면, 조치 과정은 피험체를 제2 부류로 배정하는 것이다. 일부 실시양태에서, 제2 부류로 배정되면, 피험체에게 제공되는 치료법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)에 대해 지급할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자에 의해 제2 당사자에게로 지급된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 피험체 이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 제3 납부자, 보험 회사, 고용자, 고용자 지원 의료 보험, HMO, 또는 정부 단체부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 보험 회사이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 정부 단체이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 보험 회사, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체부터 선택된다.

[0148] 한 측면에서, 본 개시내용은 III형 고서병을 지닌 피험체에 대해 결정하는 것에 관한 정보를 제공하거나, 또는 그와 같은 결정을 하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 본원에 기술된 방법에 의해, 예컨대, 임의적으로 피험체에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)을 투여하고; 투여 후에 피험체의 신경계 파라미터가 변하였는지 여부(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었는지 여부), 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였는지 여부(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었는지 여부), 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수과 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관해 측정하여 투여 후 측정을 수행하고; 투여 후 측정과 표준(예컨대, 본원에 기술된 표준)을 비교하여 피험체에 대해 결정하는 것에 관한 정보를 제공하거나, 또는 그와 결정을 함으로써 평가가 이루어지는, 피험체의 평가를 제공하는(예컨대, 받는) 단계를 포함한다.

[0149] 일부 실시양태에서, 본 방법은 결정하는 단계를 포함한다.

[0150] 일부 실시양태에서, 본 방법은 또한 (예컨대, 컴퓨터, 콤팩트 디스크, 전화, 팩시밀리, 이메일, 또는 서신에 의해) 또 다른 당사자에게 정보를 전달하는 단계를 포함한다.

[0151] 일부 실시양태에서, 결정은 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였거나, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수과 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였다면, 제1 조치 과정(예컨대, 베라글루세라제를 이용하는 치료법)에 대해 지급할 피험체를 선택하거나, 상기 조치 과정에 대해 지급하거나, 또는 지급을 허가하고, 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예

컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55%만큼 증가하였거나, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25%만큼 증가하였다면, 제2 조치 과정(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소를 이용하는 치료법)에 대해 지급할 피험체를 선택하거나, 상기 조치 과정에 대해 지급하거나, 또는 지급을 허가하는 것을 포함한다.

[0152] 일부 실시양태에서, 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였거나, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였다면, 조치 과정은 요법(예컨대, 베라글루세라제를 이용하는 치료법) 과정을 허가하는 것이다.

[0153] 일부 실시양태에서, 피험체는 제1 부류로 배정되고, 배정이 치료(예컨대, 베라글루세라제) 과정에 대한 지급을 허가한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 피험체는 제2 부류로 배정되고, 배정이 치료(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소) 과정에 대한 지급을 허가한다.

[0155] 일부 실시양태에서, 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였거나, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였다면, 조치 과정은 피험체를 제1 부류로 배정하는 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 부류로 배정되면, 피험체에게 제공되는 치료법(예컨대, 베라글루세라제)에 대해 지급할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자에 의해 제2 당사자에 계로 지급된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 피험체 이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 제3 납부자, 보험 회사, 고용자, 고용자 지원 의료 보험, HMO, 또는 정부 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 보험 회사이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 정부 단체이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 보험 회사, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다.

[0156] 일부 실시양태에서, 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55%만큼 증가하였거나, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25%만큼 증가하였다면, 조치 과정은 요

법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소) 과정을 허가하는 것이다.

[0157] 일부 실시양태에서, 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수가 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55%만큼 증가하였거나, 또는 피험체의 신경계 파라미터가 변하였고/하였거나(예컨대, 신경계 파라미터가 개선되었고/되었거나), 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수가 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25%만큼 증가하였다면, 피험체를 제2 부류로 배정하는 것이다. 일부 실시양태에서, 제2 부류로 배정되면, 피험체에게 제공되는 치료법(예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소)에 대해 지급할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자에 의해 제2 당사자에게로 지급된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 피험체 이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 제3 납부자, 보험 회사, 고용자, 고용자 지원 의료 보험, HMO, 또는 정부 단체부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 보험 회사이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 정부 단체이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 보험 회사, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체부터 선택된다.

[0158] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 III형 고서병을 지닌 피험체를 위한 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제)을 사용하는 치료 과정에 대한 지급 부류를 선별하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 요법 주입 동안 또는 요법 주입 후 12시간 이내에 주입 부위 반응이 피험체에 존재하는지, 또는 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)가 피험체에 존재하는지를 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 측정하는 단계, 및 선택된 치료 과정, 예컨대, 베라글루세라제에 대한 지급을 승인하거나, 지급하거나, 지급을 허가하거나, 지급을 받거나, 지급을 전송하거나, 또는 다르게는 지급을 허용하는 단계를 포함한다.

[0159] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 III형 고서병을 지닌 피험체를 위한 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 이미글루세라제 베라글루세라제, 또는 유플라이소)을 사용하는 치료 과정에 대한 지급 부류를 선별하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 요법 주입 동안 또는 요법 주입 후 12시간 이내에 주입 부위 반응이 피험체에 존재하는지, 또는 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)가 피험체에 존재하는지를 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 측정하는 단계, 및 선택된 치료 과정, 예컨대, 이미글루세라제, 베라글루세라제 또는 유플라이소에 대한 지급을 승인하거나, 지급하거나, 지급을 허가하거나, 지급을 받거나, 지급을 전송하거나, 또는 다르게는 지급을 허용하는 단계를 포함한다.

[0160] 한 측면에서, 본 개시내용은 데이터를 기록하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 본원에 기술된 방법의 결과를 기록, 예컨대, a 컴퓨터 판독가능 기록에 입력하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 기록은 월드 와이드 웹 상에서 이용가능하다. 일부 실시양태에서, 기록은 제3 납부자, 보험 회사, 고용자, 고용자 지원 의료 보험, HMO, 또는 정부 단체, 또는 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체에 의해 평가되거나, 또는 다르게는 본원에 기술된 방법에 의존한다.

[0161] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 방법으로부터의 결과를 포함하는 것인, 데이터 기록(예컨대, 컴퓨터 판독가능 기록)을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 기록은 월드 와이드 웹 상에서 이용가능하다. 일부 실시양태에서, 기록은 제3 납부자, 보험 회사, 고용자, 고용자 지원 의료 보험, HMO, 또는 정부 단체, 또는 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체에 의해 평가되고/되거나, 그에게 전송된다.

[0162] 한 측면에서, 본 개시내용은 데이터를 제공하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 지급 여부 판단을 위해 본원에 기술된 데이터, 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 작성된 데이터를 기록, 예컨대, 본원에 기술된 기록에 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 데이터는 컴퓨터, 콤팩트 디스크, 전화, 팩시밀리, 이메일, 또는 서신에 의해 제공된다. 일부 실시양태에서, 데이터는 제1 당사자에 의해 제2 당사자에게로 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 당사는 제3 납부자, 보험 회사, 고용자, 고용자 지원

의료 보험, HMO, 또는 정부 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 보험 회사, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택되고, 제2 당사자는 정부 단체이다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 보험 회사, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택되고, 제2 당사자는 보험 회사이다.

[0163] 한 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 기록을 전송하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 제1 당사자가 기록을 예컨대, 컴퓨터, 콤팩트 디스크, 전화, 팩시밀리, 이메일, 또는 서신에 의해 제2 당사자에게 전송하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 보험 회사 또는 정부 단체이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 정부 단체, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 정부 단체 또는 보험 회사이고, 제2 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 보험 회사, 또는 치료법을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다. 한 방법에서, 정보, 예컨대, III형 고서병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부에 관한, III형 고서병을 지닌 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였는지, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였는지 여부에 관한 정보는 제3자, 예컨대, 병원, 진료소, 정부 단체, 변제 당사자 또는 보험 회사(예컨대, 생명 보험 회사)에게 제공된다(예컨대, 전달되고, 예컨대, 전자 방식으로 전달된다). 예를 들어, 의료 시술 선택, 의료 시술 비용 지급, 변제 당사자에 의한 지급, 또는 서비스 또는 보험 비용은 정보와 함수 관계에 있을 수 있다. 예컨대, 제3자는 정보를 받고, 적어도 부분적으로는 정보에 기초하여 결정하고, 임의적으로, 정보를 전달하거나, 정보에 기초하여 시술, 지급, 지급 수준, 적용 범위 등을 선택한다.

[0164] 한 방법에서, 정보, 예컨대, III형 고서병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부에 관한, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 III형 고서병을 지닌 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한 정보(예컨대, 여기서, 정보는 본원에 기술된 바와 같이 수득된다)는 제3자, 예컨대, 병원, 진료소, 정부 단체, 변제 당사자 또는 보험 회사(예컨대, 생명 보험 회사)에게 제공된다(예컨대, 전달되고, 예컨대, 전자 방식으로 전달된다). 예를 들어, 의료 시술 선택, 의료 시술 비용 지급, 변제 당사자에 의한 지급, 또는 서비스 또는 보험 비용은 정보와 함수 관계에 있을 수 있다. 예컨대, 제3자는 정보를 받고, 적어도 부분적으로는 정보에 기초하여 결정하고, 임의적으로, 정보를 전달하거나, 정보에 기초하여 시술, 지급, 지급 수준, 적용 범위 등을 선택한다.

[0165] 한 실시양태에서, 보험료(예컨대, 생명 보험료 또는 의료 보험료)는 III형 고서병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부에 관한, 또는 III형 고서병을 지닌 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였는지, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였는지 여부에 관한 정보의 함수로서 평가된다. 예를 들어, 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였다면, 보험료는 (예컨대, 특정 비율만큼) 인상될 수 있다.

[0166] 한 실시양태에서, 보험료(예컨대, 생명 보험료 또는 의료 보험료)는 III형 고서병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부에 관한, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 III형 고서병을 지닌 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한 정보(예컨대, 여기서, 정보는 본원에 기술된 바와 같이 수득된다)의 함수로서 평가된다. 예를 들어, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한 정보(예컨대, 여기서, 정보는 본원에 기술된 바와 같이 수득된다)의 함수로서 평가된다. 예를 들어, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한 정보(예컨대, 여기서, 정보는 본원에 기술된 바와 같이 수득된다)의 함수로서 평가된다.

제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 III형 고셔병을 지닌 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수과 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부에 따라 보험료는 (예컨대, 특정 비율만큼) 인상될 수 있다.

[0167] III형 고셔병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부, 및/또는 III형 고셔병을 지닌 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였는지 여부, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였는지 여부에 관한 정보는 예컨대, 생명 보험 인수 과정에서 사용될 수 있다. 정보는 피험체에 대한 프로파일에 도입될 수 있다. 프로파일내 다른 정보로는 예를 들어, 출생일, 성별, 혼인 여부, 금융 정보, 신용 정보, 자녀 등을 포함할 수 있다. 보험 증권은 III형 고셔병을 지닌 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였는지 여부, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였는지 여부에 관한 정보의 함수로서 권고될 수 있다. 보험료 또는 위험 평가는 또한 III형 고셔병을 지닌 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였는지 여부, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였는지 여부에 관한 정보의 함수로서 평가될 수 있다.

[0168] III형 고셔병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부에 관한, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 III형 고셔병을 지닌 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수과 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한 정보(예컨대, 여기서, 정보는 본원에 기술된 바와 같이 수득된다)는 예컨대, 생명 보험 인수 과정에서 사용될 수 있다. 정보는 피험체에 대한 프로파일에 도입될 수 있다. 프로파일내 다른 정보로는 예를 들어, 출생일, 성별, 혼인 여부, 금융 정보, 신용 정보, 자녀 등을 포함할 수 있다. 보험 증권은 III형 고셔병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부에 관한, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 III형 고셔병을 지닌 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수과 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한 정보로서 권고될 수 있다. 보험료 또는 위험 평가는 또한 III형 고셔병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부에 관한, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 III형 고셔병을 지닌 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수과 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부에 대한 함수로서 평가될 수 있다.

[0169] 한 실시양태에서, III형 고셔병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부, 및/또는 III형 고셔병을 지닌 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였는지 여부, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항체)를 생산하였는지 여부에 관한 정보는 피험체에게 제공된 서비스 또는 치료법을 결제할 수 있는 자금 전달의 허가 여부를 결정하는(또는 본원에서 언급된 또 다른 결정을 하는) 함수에 의해 분석된다. 예를 들어, 결과(예컨대, 피험체가 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 주입 부위 반응을 경험하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법에 대한 항체(예컨대, 중화 항체)(예컨대, IgE, IgM, IgG 및/또는 IgA 항

체)를 생산하였다는 결과)는 피험체가 치료법(예컨대, 베라글루세라제)에 대해 적합하다는 것을 시사할 수 있고, 이는 (예컨대, 베라글루세라제를 이용하는) 치료 과정이 필요하며, 따라서, 피험체에게 제공된 서비스 또는 치료법(예컨대, 베라글루세라제)에 대한 결제 허가를 나타내거나, 허가하도록 하는 결과를 일으킨다는 것을 시사한다. 예를 들어, 단체, 예컨대, 병원, 간병인, 정부 단체, 또는 보험 회사 또는 의료비를 지급하거나, 변제하는 다른 단체는 당사자, 예컨대, 피험체 환자 이외의 당사자가 환자에게 제공된 서비스(예컨대, 특정 요법) 또는 치료법에 대해 지급할지 여부를 결정하는 데 본원에 기술된 방법의 결과를 사용할 수 있다. 예를 들어, 제1 단체, 예컨대, 보험 회사는 환자에게, 또는 그를 대신하여 금융 결제를 제공할지 여부, 예컨대, 환자에게 제공된 서비스 또는 치료법(예컨대, 베라글루세라제)에 대해 제3자, 예컨대, 상품 또는 서비스 판매 업체, 병원, 의사, 또는 다른 간병인을 변제할지 여부를 결정하는 데 본원에 기술된 방법의 결과를 사용할 수 있다. 예를 들어, 제1 당사자, 예컨대, 보험 회사는 보험 설계 또는 프로그램, 예컨대, 건강 보험 또는 생명 보험 설계 또는 프로그램을 지속시킬지, 중단할지, 개인을 등록시킬지 여부를 결정하는 데 본원에 기술된 방법의 결과를 사용할 수 있다.

[0170] 한 실시양태에서, III형 고서병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였는지 여부, 또는 III형 고서병을 지닌 피험체가 신경계 파라미터의 변화를 경험하였는지 여부, 및/또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부에 관한 정보는 피험체에게 제공된 서비스 또는 치료법을 결제할 수 있는 자금 전달의 허가 여부를 결정하는(또는 본원에서 언급된 또 다른 결정을 하는) 함수에 의해 분석된다. 예를 들어, 결과(예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 9개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 9 또는 12개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만만큼 증가하였거나, 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 6개월 동안 격주로 투여된 이미글루세라제 치료법, 예컨대, 60 U/kg 용량의 이미글루세라제)을 개시하기 전 피험체의 기준선 평균 혈소판 계수와 비교하여, 치료 후 6개월이 경과하였을 때의 피험체의 평균 혈소판 계수가 40%, 35%, 30%, 또는 25% 미만만큼 증가하였는지 여부의 결과)는 피험체가 치료법(예컨대, 베라글루세라제)에 대해 적합하다는 것을 시사할 수 있고, 이는 (예컨대, 베라글루세라제를 이용하는) 치료 과정이 필요하며, 따라서, 피험체에게 제공된 서비스 또는 치료법(예컨대, 베라글루세라제)에 대한 결제 허가를 나타내거나, 허가하도록 하는 결과를 일으킨다는 것을 시사한다. 예를 들어, 단체, 예컨대, 병원, 간병인, 정부 단체, 또는 보험 회사 또는 의료비를 지급하거나, 변제하는 다른 단체는 당사자, 예컨대, 피험체 환자 이외의 당사자가 환자에게 제공된 서비스(예컨대, 특정 요법) 또는 치료법에 대해 지급할지 여부를 결정하는 데 본원에 기술된 방법의 결과를 사용할 수 있다. 예를 들어, 제1 단체, 예컨대, 보험 회사는 환자에게, 또는 그를 대신하여 금융 결제를 제공할지 여부, 예컨대, 환자에게 제공된 서비스 또는 치료법(예컨대, 베라글루세라제)에 대해 제3자, 예컨대, 상품 또는 서비스 판매 업체, 병원, 의사, 또는 다른 간병인을 변제할지 여부를 결정하는 데 본원에 기술된 방법의 결과를 사용할 수 있다. 예를 들어, 제1 당사자, 예컨대, 보험 회사는 보험 설계 또는 프로그램, 예컨대, 건강 보험 또는 생명 보험 설계 또는 프로그램을 지속시킬지, 중단할지, 개인을 등록시킬지 여부를 결정하는 데 본원에 기술된 방법의 결과를 사용할 수 있다.

[0171] 한 측면에서, 본 개시내용은 데이터를 제공하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 지금 여부를 결정하기 위한, 예컨대, 본원에 기술된 방법에 의해 작성된, 본원에 기술된 데이터를 제공하여 기록, 예컨대, 본원에 기술된 기록에 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 데이터는 컴퓨터, 콤팩트 디스크, 전화, 팩시밀리, 이메일, 또는 서신에 의해 제공된다. 일부 실시양태에서, 데이터는 제1 당사자에 의해 제2 당사자에게로 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, 건강 관리 기관(HMO: health maintenance organization), 병원, 정부 단체, 또는 약물을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 당사자는 제3 납부자, 보험 회사, 고용자, 고용자 지원 의료 보험, HMO, 또는 정부 단체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 보험 회사, 또는 약물을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택되고, 제2 당사자는 정부 단체이다. 일부 실시양태에서, 제1 당사자는 피험체, 의료 제공자, 주치의, HMO, 병원, 보험 회사, 또는 약물을 판매하거나, 공급하는 단체로부터 선택되고, 제2 당사자는 보험 회사이다.

- [0172] 일부 측면에서, 본 개시내용은 치료에서 사용하기 위한, 단독의 또는 본원에 기술된 또 다른 작용제(들)(예컨대, 이소파고민 타르트레이트, 미글루스타트, 또는 젠즈112638)와 함께 조합된 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제 또는 유플라이소)의 용도를 제공한다.
- [0173] 일부 측면에서, 본 개시내용은 예컨대, III형 고셔병 치료용의 약제 제조를 위한, 단독의 또는 본원에 기술된 또 다른 작용제(들)(예컨대, 이소파고민 타르트레이트, 미글루스타트, 또는 젠즈112638)와 함께 조합된 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제)의 용도를 제공한다.
- [0174] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 베라글루세라제의 제약 조성물을 제공한다. 조성물은 베라글루세라제, 동결건조보호제(예컨대, 탄수화물(예컨대, 수크로스)), 완충제 염(예컨대, 시트레이트 및/또는 시트르산, 예컨대, 시트르산 나트륨 및 시트르산), 및 안정화제(예컨대, 폴리소르베이트, 예컨대, 폴리소르베이트 20)를 포함한다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 조성물은 동결건조된 조성물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 동결건조된 조성물의 수분 함량은 1% 내지 6%, 예컨대, 1.3% 내지 6.2%이다. 일부 실시양태에서, 동결건조된 조성물의 수분 함량은 1% 내지 5%이다. 일부 실시양태에서, 동결건조된 조성물의 수분 함량은 3% 내지 5%이다. 일부 실시양태에서, 수분 함량은 3% 이상이다. 일부 실시양태에서, 수분 함량은 3%이다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 동결건조된 조성물을 평가할 수 있다. 예를 들어, 동결건조된 조성물의 2차 구조를 예컨대, FT-IR에 의해 평가할 수 있다.
- [0177] 다른 실시양태에서, 조성물은 재구성된 용액일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 제약상 허용되는 담체, 예컨대, 멸균 주사용수 중의 재구성된 용액이다(예컨대, 2.2 mL 멸균 주사용수를 포함하는 200개의 유닛 바이알, 또는 4.3 mL 멸균 주사용수를 포함하는 400개의 유닛 바이알). 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내 투여에 적합한 염화나트륨 용액(예컨대, 정맥내 투여에 적합한 0.9% 염화나트륨 용액)을 추가로 포함할 수 있거나, 또는 그로 구성될 수 있다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 재구성된 용액을 예컨대, 분해에 대하여 평가할 수 있다. 예를 들어, SE-HPLC 및/또는 RP-HPLC에 의해 재구성된 용액을 분해 생성물의 존재에 대하여 평가할 수 있다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 재구성된 용액을 산화에 대하여 평가할 수 있다. 예를 들어, 재구성된 용액을 웨티드 지도화에 의해 평가할 수 있다.
- [0180] 일부 측면에서, 본 개시내용은 시료(예컨대, 환자 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청) 중 항글루코세레브로시다제 항체를 검출하는 검정법(예컨대, 방법)을 특징으로 한다. 본 방법은
- [0181] 표면(예컨대, 마이크로웰)에 고정화된 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제 또는 유플라이소)를 제공하는 단계(예를 들어, 표면은 커플링제, 예컨대, 스트렙트아비딘으로 코팅될 수 있고, 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제 또는 유플라이소)는, 커플링제와 회합, 예컨대, 그에 결합하는 작용제(예컨대, 비오틴)에 결합되어 있을 수 있고, 예컨대, 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제 또는 유플라이소)는 스트렙트아비딘에 결합하는 비오틴을 통해 표면에 고정화되어 있다);
- [0182] 시료 중 항글루코세레브로시다제 항체가 존재할 경우, 상기 항체가 고정화된 글루코세레브로시다제에 결합할 수 있도록 하는 조건하에서 시료를 고정화된 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제 또는 유플라이소)에 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계로서;
- [0183] 임의적으로, 세척 단계를 수행하여 고정화된 글루코세레브로시다제에 결합하지 못한 시료 중 임의 물질을 혼합물로부터 제거하는 단계;
- [0184] 존재할 경우, 표지화된 글루코세레브로시다제가 항글루코세레브로시다제 항체(예컨대, 고정화된 글루코세레브로시다제에 결합되어 있는)에 결합할 수 있도록 하는 조건하에서 검출가능한 표지(예컨대, 루테늄으로 표지화된 글루코세레브로시다제)로 표지화된 것인, 표지화된 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제)를 혼합물에 첨가하는 단계(바람직하게, 표지는 커플링제, 및/또는 커플링제에 결합하는 작용제와 동일한 것이 아니며, 예컨대, 글루코세레브로시다제를 표면에 고정화시키는 데 비오틴이 사용되는 경우, 표지는 비오틴이 아니다);
- [0185] 임의적으로, 세척 단계를 수행하여 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하지 못한 표지화된 글루코세레브로시다제를 혼합물로부터 제거하는 단계; 및
- [0186] 혼합물 중 표지를 검출하는 단계(및 임의적으로 정량화하는 단계)로서, 예컨대, 여기서, 표지가 검출되었다면,

이는 항글루코세레브로시다제 항체가 시료 중에 존재한다는 것을 시사하는 것인 단계를 포함한다.

[0187] 일부 실시양태에서, 검출되는 표지는 값으로 정량화되고, 대조군, 예컨대, 음성 대조군과 비교되며, 여기서, 검출된 표지 값이 음성 대조군보다 크다면, 시료는 항글루코세레브로시다제 항체를 함유하는 것이다. 일부 실시양태에서, 음성 대조군은 복수 개의 음성 대조군에 대한 음성 대조군 평균값(예컨대, 배경)이다. 예를 들어, 음성 대조군은 정상 인간 혈청(NHS: normal human serum)일 수 있고, 음성 대조군 평균값은 복수 개의 NHS 로트에 대한 평균값, 또는 복수 개의 검정법으로부터 수득된 음성 대조군 값의 평균값일 수 있다. 예를 들어, 음성 대조군 값은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 ng/ml의 항체인 값일 수 있고, 예컨대, 값이 시료에 대한 상기 값보다 크다면, 이는 항글루코세레브로시다제 항체가 시료 중에 존재한다는 것을 시사하는 것이다. 또 다른 일례로서, 음성 대조군 값은 200, 250, 300(예컨대, 306), 350, 또는 400일 수 있고, 예컨대, 값이 시료에 대한 상기 값보다 크다면, 이는 항글루코세레브로시다제 항체가 시료 중에 존재한다는 것을 시사하는 것이다.

[0188] 일부 실시양태에서, 본 검정법은 항베라글루세라제 항체를 검출하기 위한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 검정법은 항이미글루세라제 항체를 검출하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 검정법은 항유플라이소 항체를 검출하기 위한 것이다.

[0189] 일부 측면에서, 본 개시내용은 시료(예컨대, 환자 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청) 중 항글루코세레브로시다제 항체(예컨대, IgG 항글루코세레브로시다제 항체)를 검출하는 검정법을 특징으로 한다. 본 방법은

[0190] 시료 중 항글루코세레브로시다제 항체가 존재할 경우, 상기 항체가 표지화된 글루코세레브로시다제에 결합할 수 있도록 하는 조건하에서 시료를 표지화된 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제)에 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계로서, 여기서, 글루코세레브로시다제는 검출가능한 표지로 표지화된 것인 (예컨대, 글루코세레브로시다제는 <sup>125</sup>I로 표지화된 것인) 단계;

[0191] 항글루코세레브로시다제 항체가 존재할 경우, 상기 항체가 수지에 결합할 수 있도록 하는 조건하에서 상기 혼합물을 수지(예컨대, 단백질 G, 단백질 A, 단백질 A/G, 또는 단백질 L 수지)(예컨대, 단백질 G 스핀 칼럼)에 가하는 단계;

[0192] 임의적으로, 세척 단계를 수행하여 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하지 못한 표지화된 글루코세레브로시다제를 혼합물로부터 제거하는 단계; 및

[0193] (예컨대, 수지 상의) 혼합물 중 표지를 검출하는 단계(및 임의적으로 정량화하는 단계)로서, 여기서, 표지가 검출되었다면, 이는 항글루코세레브로시다제 항체가 시료 중에 존재한다는 것을 시사하는 것인 단계를 포함한다.

[0194] 일부 실시양태에서, 본 검정법은 항베라글루세라제 항체를 검출하기 위한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 검정법은 항이미글루세라제 항체를 검출하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 검정법은 항유플라이소 항체를 검출하기 위한 것이다.

[0195] 일부 실시양태에서, 검출되는 표지는 값으로 정량화되고, 대조군, 예컨대, 음성 대조군과 비교되며, 여기서, 검출된 표지 값이 음성 대조군보다 크다면, 시료는 항글루코세레브로시다제 항체를 함유하는 것이다. 일부 실시양태에서, 음성 대조군은 복수 개의 음성 대조군들의 음성 대조군 평균값(예컨대, 배경)이다. 예를 들어, 음성 대조군은 정상 인간 혈청(NHS)일 수 있고, 음성 대조군 평균값은 복수 개의 NHS 로트에 대한 평균값, 또는 복수 개의 검정으로부터 수득된 음성 대조군 값의 평균값일 수 있다.

[0196] 일부 측면에서, 본 개시내용은 시료(예컨대, 환자 시료, 예컨대, 혈액 또는 혈청) 중 인간 항글루코세레브로시다제 항체를 검출하는 검정법을 특징으로 한다. 본 방법은

[0197] 표면(예컨대, 마이크로웰) 상에 고정화된 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제 또는 유플라이소)를 제공하는 단계(예를 들어, 표면은 커플링제, 예컨대, 스트렙타비딘으로 코팅될 수 있고, 글루코세레브로시다제는 커플링제에 회합, 예컨대, 결합하는 작용제(예컨대, 비오틴)에 결합되어 있을 수 있고, 예컨대, 글루코세레브로시다제는 스트렙타비딘에 결합하는 비오틴을 통해 표면에 고정화되어 있다);

[0198] 시료 중 인간 항글루코세레브로시다제 항체가 존재할 경우, 상기 항체가 고정화된 글루코세레브로시다제에 결합할 수 있도록 하는 조건하에서 시료를 고정화된 글루코세레브로시다제에 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계;

[0199] 임의적으로, 세척 단계를 수행하여 고정화된 글루코세레브로시다제에 결합하지 못한, 시료 중의 임의 물질을 혼합물로부터 제거하는 단계;

[0200] 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하는 항체를 혼합물을 첨가하는 단계로서, 여기서, 인간 항글루코세레

브로시다제 항체가 존재할 경우, 상기 항체에 결합하는 표지화된 항체가(예컨대, 고정화된 글루코세레브로시다제에 결합하는) 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합할 수 있도록 하는 조건하에서 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하는 항체를 검출가능한 표지(예컨대, 루테늄 또는 비오틴)로 표지화하는 것인 단계(바람직하게, 표지는 커플링제, 및/또는 커플링제에 결합하는 작용제와 동일한 것이 아니며, 예컨대, 글루코세레브로시다제를 표면에 고정화시키는 데 비오틴이 사용되는 경우, 표지는 비오틴이 아니다);

- [0201] 임의적으로, 세척 단계를 수행하여 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하지 못한 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하는 표지화된 항체를 혼합물로부터 제거하는 단계; 및
- [0202] 혼합물 중 표지를 검출하는 단계(및 임의적으로 정량화하는 단계)로서, 예컨대, 여기서, 표지가 검출되었다면, 이는 인간 항글루코세레브로시다제 항체가 시료 중에 존재한다는 것을 시사하는 것인 단계를 포함한다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 본 검정법은 항베라글루세라제 항체를 검출한다. 일부 실시양태에서, 본 검정법은 항이미글루세라제 항체를 검출한다. 일부 실시양태에서, 본 검정법은 항유플라이소 항체를 검출한다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 검출되는 표지는 값으로 정량화되고, 대조군, 예컨대, 음성 대조군과 비교되며, 여기서, 검출된 표지 값이 음성 대조군보다 크다면, 시료는 항베라글루세라제 항체를 함유하는 것이다. 일부 실시양태에서, 음성 대조군은 복수 개의 음성 대조군들의 음성 대조군 평균값(예컨대, 배경)이다. 예를 들어, 음성 대조군은 정상 인간 혈청(NHS)일 수 있고, 음성 대조군 평균값은 복수 개의 NHS 로트에 대한 평균값, 또는 복수 개의 검정으로부터 수득된 음성 대조군 값의 평균값일 수 있다.
- [0205] 일부 실시양태에서, 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하는 항체는 이소형 특이 항체이며, 여기서, 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하는 이소형 특이 항체는 그에 대해 특이성을 가지는 이소형의 인간 항체에 특이적으로 결합한다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하는 항체는 IgA 특이 항체이고, 시료 중 Ig인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합한다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하는 항체는 IgE 특이 항체이고, 시료 중 IgE 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합한다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하는 항체는 IgM 특이 항체이고, 시료 중 IgM 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합한다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합하는 항체는 IgG 특이 항체이고, 시료 중 IgG 인간 항글루코세레브로시다제 항체에 결합한다.
- [0210] 일부 측면에서, 본 개시내용은 (예컨대, 시료 중) 항글루코세레브로시다제 항체가 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제) 활성을 중화시키는지(예컨대, 억제시키는지) 여부를 측정하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은
- [0211] 인간 대식세포 만노스 수용체(MMR: 대식세포 만노스 수용체)를 발현하는 세포(예컨대, 인간 세포, 예컨대, 인간 섬유아세포 세포)를 제공하는 단계;
- [0212] 항글루코세레브로시다제 항체를 세포와 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- [0213] 항글루코세레브로시다제 항체의 부재하에서 표지화된 글루코세레브로시다제가 MMR에 결합할 수 있도록 하는 조건하에서(예컨대, 글루코세레브로시다제가 MMR에 결합하면, 글루코세레브로시다제는 세포 흡수될 수 있다) 표지화된 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제, 이미글루세라제 또는 유플라이소)를 혼합물에 접촉시키는 단계로서, 여기서, 글루코세레브로시다제는 검출가능한 표지로 표지화된 것인(예컨대, 글루코세레브로시다제는 형광성 표지, 예컨대, 녹색 형광성 염료, 예컨대, 알렉사 플루오르(Alexa FLUOR)® 488 또는 플루오르세인 이소티오시아네이트(FITC: fluorescein isothiocyanate)로 표지화된 것인) 단계;
- [0214] (예컨대, 트립신 분해를 통해) 비결합된 표지화된 글루코세레브로시다제 및 세포 표면에 결합된 표지화된 글루코세레브로시다제를 제거하는 단계; 및
- [0215] 세포 중 표지화된 글루코세레브로시다제의 양을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 표지화된 글루코세레브로시다제 수준을 대조군, 예컨대, 동일한 조건하에 항글루코세레브로시다제 항체의 부재하에서 검출된 표지화된 글루코세레브로시다제의 수준과 비교한다.

- [0217] 일부 실시양태에서, 세포는 Fc 수용체(예컨대, 인간 Fc 수용체)를 발현하지 않는다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 본 방법은 중화 항베라글루세라제 항체가 존재하는지 여부를 검출한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 중화 항이미글루세라제 항체가 존재하는지 여부를 검출한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 중화 항유플라이소 항체가 존재하는지 여부를 검출한다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 본 방법은 항이미글루세라제 항체가 이미글루세라제 활성을 중화시키는지 여부를 검출한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 항베라글루세라제 항체가 베라글루세라제 활성을 중화시키는지 여부를 검출한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 항유플라이소 항체가 유플라이소 활성을 중화시키는지 여부를 검출한다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 본 방법은 항이미글루세라제 항체가 베라글루세라제 및/또는 유플라이소 활성을 중화시키는지 여부를 검출한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 항베라글루세라제 항체가 이미글루세라제 및/또는 유플라이소 활성을 중화시키는지 여부를 검출한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 항유플라이소 항체가 이미글루세라제 및/또는 베라글루세라제 활성을 중화시키는지 여부를 검출한다.
- [0221] 일부 측면에서, 본 개시내용은 (예컨대, 시료 중) 항베라글루세라제 항체가 이미글루세라제 활성을 중화시키는지(예컨대, 억제시키는지) 여부를 측정하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은
- [0222] 인간 대식세포 만노스 수용체(MMR)를 발현하는 세포(예컨대, 인간 세포, 예컨대, 인간 섬유아세포 세포)를 제공하는 단계;
- [0223] 항베라글루세라제 항체를 세포와 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- [0224] 항베라글루세라제 항체의 부재하에서 표지화된 이미글루세라제가 MMR에 결합할 수 있도록 하는 조건하에서(예컨대, 이미글루세라제가 MMR에 결합하면, 이미글루세라제는 세포 흡수될 수 있다) 표지화된 이미글루세라제를 혼합물에 접촉시키는 단계로서, 여기서, 이미글루세라제는 검출가능한 표지로 표지화된 것인(예컨대, 이미글루세라제는 형광성 표지, 예컨대, 녹색 형광성 염료, 예컨대, 알렉사 플루오르® 488 또는 플루오르세인 이소티오시아네이트(FITC)로 표지화된 것인) 단계;
- [0225] (예컨대, 트립신 분해를 통해) 비결합된 표지화된 이미글루세라제 및 세포 표면에 결합된 표지화된 이미글루세라제를 제거하는 단계; 및
- [0226] 세포 중 표지화된 이미글루세라제의 양을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 표지화된 이미글루세라제 수준을 대조군, 예컨대, 동일한 조건하에 항베라글루세라제 항체의 부재하에서 검출된 표지화된 이미글루세라제의 수준과 비교한다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 세포는 Fc 수용체(예컨대, 인간 Fc 수용체)를 발현하지 않는다.
- [0229] 일부 측면에서, 본 개시내용은 (예컨대, 시료 중) 항이미글루세라제 항체가 베라글루세라제 활성을 중화시키는지(예컨대, 억제시키는지) 여부를 측정하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은
- [0230] 인간 대식세포 만노스 수용체(MMR)를 발현하는 세포(예컨대, 인간 세포, 예컨대, 인간 섬유아세포 세포)를 제공하는 단계;
- [0231] 항이미글루세라제 항체를 세포와 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- [0232] 항이미글루세라제 항체의 부재하에서 표지화된 베라글루세라제가 MMR에 결합할 수 있도록 하는 조건하에서(예컨대, 베라글루세라제가 MMR에 결합하면, 베라글루세라제는 세포 흡수될 수 있다) 표지화된 베라글루세라제를 혼합물에 접촉시키는 단계로서, 여기서, 베라글루세라제는 검출가능한 표지로 표지화된 것인(예컨대, 베라글루세라제는 형광성 표지, 예컨대, 녹색 형광성 염료, 예컨대, 알렉사 플루오르® 488 또는 플루오르세인 이소티오시아네이트(FITC)로 표지화된 것인) 단계;
- [0233] (예컨대, 트립신 분해를 통해) 비결합된 표지화된 베라글루세라제 및 세포 표면에 결합된 표지화된 베라글루세라제를 제거하는 단계; 및
- [0234] 세포 중 표지화된 베라글루세라제의 양을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 표지화된 베라글루세라제 수준을 대조군, 예컨대, 동일한 조건하에 항이미글루세라제 항체의 부재하에서 검출된 표지화된 베라글루세라제의 수준과 비교한다.

- [0236] 일부 실시양태에서, 세포는 Fc 수용체(예컨대, 인간 Fc 수용체)를 발현하지 않는다.
- [0237] 일부 측면에서, 본 개시내용은 비인간 항약물 항체 및 인간 면역글로불린(Ig)을 포함하는 하이브리드 항체를 특징을 한다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 비인간 항약물 IgG 항체는 양 항약물 IgG 항체이다.
- [0239] 일부 실시양태에서, 항약물 항체는 베라글루세라제에 결합한다.
- [0240] 일부 실시양태에서, 항약물 항체는 이미글루세라제에 결합한다.
- [0241] 일부 실시양태에서, 항약물 항체는 유플라이소에 결합한다.
- [0242] 일부 실시양태에서, 인간 Ig는 IgA이다.
- [0243] 일부 실시양태에서, 인간 Ig는 IgE이다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 인간 Ig는 IgM.
- [0245] 일부 실시양태에서, 인간 Ig는 IgG이다.
- [0246] 일부 실시양태에서, 비인간 항약물 항체는 IgG 항체이다.
- [0247] 일부 실시양태에서, 비인간 항약물 항체 및 인간 Ig는 화학적 가교제, 예컨대, 장쇄 스페이서 아암 가교제, 예컨대, 숙신이미딜 6-[3'-2-피리딜디티오-프로피온아미도]헥사노에이트(LC-SPDP)에 의해 함께 컨쥬게이트된다.
- [0248] 일부 실시양태에서, 하이브리드 항체는 시료 중 항약물 항체의 수준 및/또는 이소형을 검출 및/또는 측정하는 검정법에서, 예컨대, 본원에 기술된 방법에서 양성 대조군으로서 사용된다.
- [0249] 일부 실시양태에서, 하이브리드 항체는 (예컨대, 시료 중) 항글루코세레브로시다제 항체가 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제) 활성을 중화시키는지(예컨대, 억제시키는지) 여부를 측정하는 검정법에서, 예컨대, 본원에 기술된 방법에서 양성 대조군으로서 사용된다. 예를 들어, 하이브리드 항체는 본 검정법에서 (예컨대, 시료 중) 항글루코세레브로시다제 항체로서 사용된다.
- [0250] 일부 측면에서, 본 개시내용은 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제)의 세포 내로의 세포 흡수(예컨대, 내재화)를 측정하는 방법을 특징으로 한다. 본 방법은
- [0251] 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제)를 세포(예컨대, 인간 백혈병 단핵구 림프 종 세포주(예컨대, U937)의 세포, 또는 뮤린 대식세포 세포주(예컨대, J774)의 세포)에 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- [0252] 혼합물을 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7시간 동안, 또는 밤새도록) 인큐베이션시켜 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제)가 세포 내로 세포 흡수될 수 있도록 하는 단계; 및
- [0253] 세포 내로의 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제) 흡수량을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0254] 일부 실시양태에서, 흡수량은 세포에서 글루코세레브로시다제 효소 활성을 측정함으로써 측정된다. 일부 실시양태에서, 절단시 형광을 발하는 합성 기질(예컨대, 4-MU-glc)이 사용된다.
- [0255] 일부 실시양태에서, 흡수량은 세포내 글루코세레브로시다제 단백질 수준을 측정함으로써 측정된다. 일부 실시양태에서, 웨스턴 블로트 분석법이 사용된다. 일부 실시양태에서, 면역 조직 화학 분석법이 사용된다(예컨대, 투파된 세포에 대한 면역 조직 화학법).
- [0256] 일부 실시양태에서, 측정 단계 이전에 세포를 1회 이상 세척한다.
- [0257] 일부 실시양태에서, 혼합물의 pH는 7.5이다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 만노스-6-포스페이트(M6P)는 혼합물 중에 존재한다.
- [0259] 일부 실시양태에서, 만난은 혼합물 중에 존재한다.
- [0260] 일부 실시양태에서, 칼슘은 혼합물 중에 존재한다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 흡수량을 표준, 예컨대, 글루코세레브로시다제(예컨대, 베라글루세라제 또는 이미글루세라제) 활성을 측정하는 방법으로 측정된다.

제)를 세포에 접촉시키지 않은 상태하에서 측정된 흡수량과 비교하거나, 또는 만노스-6-포스페이트의 존재 및 부재하에서 측정된 흡수량을 비교하거나, 또는 만난의 존재 및 부재하에서 측정된 흡수량을 비교하거나, 또는 칼슘의 존재 및 부재하에서 측정된 흡수량을 비교한다.

- [0262] 일부 실시양태에서, 글루코세레브로시다제는 베라글루세라제이다.
- [0263] 일부 실시양태에서, 글루코세레브로시다제는 이미글루세라제이다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제의 흡수량을 (예컨대, 동일한 조건하에서) 이미글루세라제의 흡수량과 비교한다.
- [0265] "피험체"라는 용어는 인간, 및 비인간 영장류, 영장류, 개코원숭이, 침팬지, 원숭이, 설치류(예컨대, 마우스, 래트), 토끼, 고양이, 개, 말, 소, 양, 염소, 돼지 등으로 분류되는 임의의 동물을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 임의의 포유동물을 의미한다. "피험체"라는 용어는 "환자"라는 용어와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0266] "단리된"이라는 용어는 분자의 천연 환경을 실질적으로 포함하지 않는 분자를 의미한다. 예를 들어, 단리된 단백질은 그의 유래 기점이 된 세포 또는 조직 공급원으로의 세포 물질 또는 다른 단백질을 실질적으로 포함하지 않는다. 상기 용어는
- [0267] 단리된 단백질이 치료 조성물로서 투여될 수 있을 정도로 충분히 순수한, 또는 70% (w/w) 내지 80% (w/w) 이상 순수한, 더욱 바람직하게, 80% (w/w) 내지 90% (w/w) 이상 순수한, 더욱더 바람직하게, 90% 내지 95% 순수한; 및 가장 바람직하게, 95% (w/w), 96% (w/w), 97% (w/w), 98% (w/w), 99% (w/w), 99.5% (w/w), 99.8% (w/w) 또는 100% (w/w) 이상 순수한 시료를 의미한다.
- [0268] 본원에서 사용되는 바, "약"이라는 용어는 상기 용어로 수식되는 값의 최대 ±10%까지의 값을 의미한다. 예를 들어, 약 50 mM이라는 것은 50 mM ± 5 mM을 의미하고; 약 4%는 4% ± 0.4%를 의미한다.
- [0269] "치료학상 유효 용량," 및 "치료학상 유효량"이라는 용어는 III형 고서병의 증상을 예방하거나(예컨대, 증상, 예컨대, III형 고서병을 앓는 것으로 진단받은 피험체에서 III형 고서병의 증상을 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 예방하거나), III형 고서병의 증상 발병을 지연시키거나, III형 고서병의 증상을 호전시키는 화합물의 양을 의미한다. 치료학상 유효량은 예를 들어, III형 고서병과 관련된 장애의 하나 이상의 증상을 치료하고/거나, 예방하고/거나, 그의 중증도를 감소시키고/거나, 그의 발병을 지연시키고/거나, 그의 발병 위험을 감소시키는 데 충분할 것이다. 유효량은 당업계에 주지된 방법에 의해, 및 본 설명서의 다음 섹션에 기술되어 있는 바와 같이 결정될 수 있다.
- [0270] "치료법" 및 "치료 방법"이라는 용어는 현 장애의 치료, 및/또는 예방학적/예방적 조치를 의미한다. 치료를 필요로 하는 대상체로는 특정의 의학적 장애를 이미 앓고 있는 개체 뿐만 아니라, 상기 장애의 위험에 있거나, 그에 걸릴 수 있는 대상체, 또는 최종적으로 상기 장애에 걸릴 수 있는 대상체를 포함할 수 있다. 치료의 필요성은 예를 들어, 장애 발생, 장애의 존재 또는 진행과 관련된 하나 이상의 위험 인자의 존재, 또는 유사하게, 장애를 앓는 피험체의 치료에 대한 감수성에 의해 평가된다. 치료는 장애의 진행을 저속화시키거나, 역전시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0271] "치료하는"이라는 것은 통계학상 유의적인 정도로, 또는 당업자에게 검출가능한 정도로, 장애(예컨대, 본원에 기술된 장애)와 관련된 병증, 증상, 또는 파라미터를 개선시키거나, 예방하는 데, 또는 장애의 발병, 진행, 또는 악화를 막는 데 효과적인 양, 방식 및/또는 모드로 요법을 투여하는 것을 의미한다. 따라서, 치료하는 것은 치료학적 및/또는 예방학적 이익을 달성할 수 있다. 유효량, 방식 또는 모드는 피험체에 따라 달라질 수 있고, 피험체에게 맞게 적합화될 수 있다.
- [0272] 본원에서 사용되는 바, "주입 부위 반응"이란 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 주입 동안 또는 직후(예컨대, 피험체에게 글루코세레브로시다제 효소 대체 치료법의 주입 후 12시간 이내) 피험체에 의해 발생되는 하나 이상의 증상 과민증 증상을 의미한다. 증상으로 예를 들어, 주입 부위의 가려움증, 자열감, 팽윤 또는 농양, 홍조, 두드러기/혈관부종, 가슴 답답함, 빙백, 청색증, 호흡 증상 및 지각이상을 포함한다.
- [0273] "조합"이라는 용어는 같은 환자를 치료하기 위하여 2종 이상의 작용제 또는 요법을 사용하는 것으로, 여기서, 작용제 또는 요법의 사용 또는 작용이 시간적으로 중복되는 것을 의미한다. 작용제 또는 요법은 동시에(예컨대, 환자에게 투여되는 단일 제제로서, 또는 동시에 투여되는 2개의 별개의 제제로서), 또는 임의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다.

[0274] 본원에서 언급된 모든 공개 문헌, 특히 출원, 특히, 및 다른 참고 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서를 통해 조정된다. 추가로, 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적인 것이며, 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0275] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에 관한 상세한 설명은 첨부된 도면 및 하기 설명에 기재되어 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [0276] 도 1 (a)-(f)는 I/II 상 시험에서 혈액학적 값, 기관 값, 및 바이오마커의 평균 변화율(%)을 도시한 것이다.
- 도 2는 I/II 상 시험 및 연장 시험에서 중요한 임상 파라미터의 평균 변화율(%)을 도시한 것이다.
- 도 3은 TKT025에서 기준선으로부터의 TKT025EXT(N=10) 평균 혈액학적 파라미터 변화를 도시한 것이다.
- 도 4는 TKT025에서 기준선으로부터의 TKT025EXT(N=10) 평균 정규화된 기관 부피 변화를 도시한 것이다.
- 도 5는 요추의 평균 Z 점수에서 기준선으로부터의 TKT025 및 TKT025EXT 일시적인 변화를 도시한 것이다.
- 도 6은 대퇴경부의 평균 Z 점수에서 기준선으로부터의 TKT025 및 TKT025EXT 일시적인 변화를 도시한 것이다.
- 도 7은 기준선으로부터의 TKT032(N=25) 평균 혈모글로빈 농도 변화를 도시한 것이다.
- 도 8은 기준선으로부터의 TKT032(N=25) 평균 혈소판 계수 변화를 도시한 것이다.
- 도 9는 기준선으로부터의 TKT032(N=25) 평균 정규화된 비장 부피 변화를 도시한 것이다.
- 도 10은 기준선으로부터의 TKT032(N=25) 평균 정규화된 간 부피 변화를 도시한 것이다.
- 도 11은 기준선으로부터의 HGT-GCB-039(N=34) 평균 혈모글로빈 농도 변화를 도시한 것이다.
- 도 12는 기준선으로부터의 HGT-GCB-039(N=34) 평균 혈소판 계수 변화를 도시한 것이다.
- 도 13은 비장이 없는 환자에서 기준선으로부터의 HGT-GCB-039(N=34) 평균 혈소판 계수 변화를 도시한 것이다.
- 도 14는 기준선으로부터의 HGT-GCB-039(N=34) 평균 정규화된 간 부피 변화를 도시한 것이다.
- 도 15는 기준선으로부터의 TKT034 평균 혈모글로빈 농도 변화를 도시한 것이다.
- 도 16은 기준선으로부터의 TKT034 평균 혈소판 계수 변화율(%)을 도시한 것이다.
- 도 17은 기준선으로부터의 TKT034 평균 정규화된 간 부피 변화율(%)을 도시한 것이다.
- 도 18은 기준선으로부터의 TKT034 평균 정규화된 비장 부피 변화율(%)을 도시한 것이다.
- 도 19는 기준선으로부터의 TKT034 평균 혈장 키토트리오시다제 변화율(%)을 도시한 것이다.
- 도 20은 기준선으로부터의 TKT034 평균 혈장 CCL18 변화율(%)을 도시한 것이다.
- 도 21은 베라글루세라제 알파 임상 연구에서 환자의 면역원성 평가를 도시한 것이다.
- 도 22는 전기화학발광(ECL: electro-chemiluminescence) 면역검정법에 의한 항약물 항체 스크리닝을 도시한 것이다.
- 도 23은 스크리닝 검정의 용량 반응 곡선을 도시한 것이다.
- 도 24는 IgG ADA 확인 검정을 도시한 것이다.
- 도 25는 RIP 검정의 용량 반응 곡선을 도시한 것이다.
- 도 26은 IgA, IgM 및 IgE ADA 확인 검정을 도시한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 상세한 설명

- [0277] 본 개시내용은 부분적으로는 베라글루세라제가 피험체(예컨대, 고서병을 지닌 피험체)에게 투여되었을 때에는 이미글루세라제보다 면역 반응을 덜 유도한다(예컨대, 항체를 더 적게 생산하고, 예컨대, 중화 항체를 더 적게 생산한다)는 발견에 기초한다. 베라글루세라제가 피험체(예컨대, 고서병을 지닌 피험체)에게 투여되었을 때에는

이미글루세라제보다 주입 부위 반응을 덜 유도하고, 베라글루세라제가 피험체(예컨대, 고셔병을 지닌 피험체)에게 투여되었을 때에는 이미글루세라제보다 혈소판 계수를 증가시킬 수 있다는 것을 발견하게 되었다. 본 발명은 특히 고셔병을 지닌 피험체를 위한 치료법을 선별하기 위한, 베라글루세라제를 (예컨대, 단독으로 또는 또 다른 요법과 함께 병용하여) 사용하는 치료법에 대한 피험체를 선별하기 위한 조성물 및 방법, 및 고셔병 치료법을 받고 있는 피험체에서 주사 부위 반응을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

#### [0279] 베라글루세라제

베라글루세라제는 인간 세포주에서 유전자 활성화에 의해 생산되는 인간  $\beta$ -글루코세레브로시다제이다. 유전자 활성화란, 선택된 인간 세포주에서 내인성  $\beta$ -글루코세레브로시다제 유전자를 활성화시키는 프로모터와의 표적화된 재조합을 의미한다. 베라글루세라제는 대략 63 kDa의 단량체 당단백질로서 분비되어, 천연 인간 단백질과 동일한 서열을 가지는 497개의 아미노산으로 구성된 것이다. 베라글루세라제의 아미노산 서열은 문헌 [Zimran et al., (2007) *Blood Cells Mol Dis*, 39: 115-118]에 기술되어 있다.

[0280] 베라글루세라제 알파의 당화는 세포 배양 동안 만노시다제 I 억제제인 키푸네신을 사용함으로써 변경되는데, 그 결과, 주로, 글리칸 1개당 6-9개의 만노스 유닛을 가지는 고-만노스형 글리칸을 함유하는 단백질이 분비된다. 베라글루세라제의 글리칸 구조에 관한 요약은 하기에 제공되어 있다.

당화 부위	우세한 글리칸 <u>고-만노스</u> (Man) <sub>9</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub>	다른 글리칸 <u>고-만노스</u> (Man) <sub>6-8</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub> <u>인산화된 고-만노스</u> (Phos) <sub>1</sub> (Man) <sub>8-9</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub> <u>GlcNAc 캡핑된 포스페이트</u> (Phos) <sub>1</sub> (Man) <sub>8-9</sub> (GlcNAc) <sub>3</sub> <u>하이브리드</u> (Hex) <sub>2</sub> (Man) <sub>3</sub> (GlcNAc) <sub>3</sub> (Fuc) <sub>1</sub>
Asn19		
Asn59	<u>고-만노스</u> (Man) <sub>9</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub>	<u>고-만노스</u> (Man) <sub>5-8</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub> <u>인산화된 고-만노스</u> (Phos) <sub>1</sub> (Man) <sub>7-9</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub> <u>GlcNAc 캡핑된 포스페이트</u> (Phos) <sub>1</sub> (Man) <sub>8-9</sub> (GlcNAc) <sub>3</sub> <u>하이브리드</u> (NeuAc) <sub>1</sub> (Gal) <sub>1</sub> (Man) <sub>5</sub> (GlcNAc) <sub>3</sub> (Fuc) <sub>1</sub> <u>복합체</u> (NeuAc) <sub>0-2</sub> (Gal) <sub>2</sub> (Man) <sub>3</sub> (GlcNAc) <sub>4</sub> (Fuc) <sub>1</sub> (Gal) <sub>3</sub> (Man) <sub>3</sub> (GlcNAc) <sub>5</sub> (Fuc) <sub>1</sub>
Asn146	<u>고-만노스</u> (Man) <sub>9</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub>	<u>고-만노스</u> (Man) <sub>6-8</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub> <u>인산화된 고-만노스</u> (Phos) <sub>1</sub> (Man) <sub>7-9</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub> <u>GlcNAc 캡핑된 포스페이트</u> (Phos) <sub>1</sub> (Man) <sub>9</sub> (GlcNAc) <sub>3</sub> <u>하이브리드</u> (NeuAc) <sub>1</sub> (Gal) <sub>1</sub> (Man) <sub>5</sub> (GlcNAc) <sub>3</sub> (Fuc) <sub>1</sub>
Asn270	<u>고-만노스</u> (Man) <sub>9</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub>	<u>고-만노스</u> (Man) <sub>6-8</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub> <u>인산화된 고-만노스</u> (Phos) <sub>1</sub> (Man) <sub>6-9</sub> (GlcNAc) <sub>2</sub> <u>GlcNAc 캡핑된 포스페이트</u> (Phos) <sub>1</sub> (Man) <sub>9</sub> (GlcNAc) <sub>3</sub> <u>하이브리드</u> (Gal) <sub>1</sub> Man <sub>7</sub> GlcNAc <sub>3</sub> Fuc <sub>1</sub> (NeuAc) <sub>1</sub> (Gal) <sub>1</sub> (Man) <sub>5</sub> (GlcNAc) <sub>3</sub> (Fuc) <sub>1</sub> <u>복합체</u> (NeuAc) <sub>2</sub> (Gal) <sub>2</sub> (Man) <sub>3</sub> (GlcNAc) <sub>4</sub> (Fuc) <sub>1</sub>
Asn462	검출되지 않음	검출되지 않음

#### [0282]

- [0283] 베라글루세라제는 3개의 비인접 도메인인, 도메인 III에 위치하는 촉매 부위(잔기 76-381 및 416-430), (( $\beta/\alpha$ )8 (TIM) 배럴을 가진다.
- [0284] 베라글루세라제(브이프리브(VPRIV)<sup>TM</sup>)는 샤이어 휴먼 지네틱 테라피스 인크.(Shire Human Genetics Therapies, Inc.)로부터 상업적으로 이용가능하다. 베라글루세라제를 제조하는 방법은 예를 들어, 미국 특허 번호 제7,138,262호에 기술되어 있다.
- [0285] **제약 형태.** 베라글루세라제(본원에서 이는 또한 베라글루세라제 알파로도 지칭된다)는 멸균 주사용수로 재구성된 후 정맥내(IV) 주입을 위한 1회용 바이알 중 액제용, 보존제를 함유하지 않는, 백색 내지 회백색의 멸균 동결건조된 분체이다.
- [0286] 정질 및 정량적 조성. 멸균 주사용수를 이용하는 재구성시, 각 바이알은 대략 2.5 mg/mL (40 U/mL)의 베라글루세라제 알파, 50 mg/mL 수크로스, 12.9 mg/mL 시트르산 나트륨 이수화물, 1.3 mg/mL 시트르산 일수화물 및 0.11 mg/mL 폴리소르베이트 20을 함유한다. 각 바이알은 200 U 바이알인 경우, 2.0 mL 및 400 U 바이알인 경우, 4.0 mL의 추출가능한 부피를 함유한다. 베라글루세라제는 200 U/바이알(5 mg) 또는 400 U/바이알(10 mg)의 베라글루세라제 알파로 공급되는데, 1 유닛 (U)의 효소 활성은 37°C에서 분당 1 마이크로몰의 p-니트로페닐  $\beta$ -D-글루코파라노시드를 p-니트로페놀로 전환시키는 데 필요한 효소의 양으로 정의된다.
- [0287] 용기 및 함량. 베라글루세라제는 5 mL (200 U/바이알 제공) 또는 20 mL (400 U/바이알 제공) I형 유리 바이알 중의 것으로 제공되는 액제용 멸균 동결건조된 분체이다. 각 바이알은 200 U (5 mg) 또는 400 U (10 mg)의 베라글루세라제 알파를 함유한다. 바이알은 플루오로 수지 코팅 처리된 부틸 고무 마개로 밀폐되어 있고, 플립 오프 형 플라스틱 캡이 있는 알루미늄 오버실로 실링된다.
- [0288] 사용 설명서. 베라글루세라제는 정맥내 주입용 액제용의 동결건조된 분체이다. 바이알은 1회용 바이알이다. 베라글루세라제는 동일 주입으로 다른 제품과 함께 주입되지 않는다. 총 주입 부피는 60분 동안에 걸쳐 전달된다. 베라글루세라제는 하기와 같이 취급하여야 한다:
1. 개별 환자의 체중 및 처방된 용량에 기초하여 재구성되는 바이알의 개수를 결정한다.
  2. 냉장고로부터 필요한 개수의 바이알을 제거한다. 200개의 유닛 바이알을 2.2 mL의 멸균 주사용수로 재구성하고, 00개의 유닛 바이알은 4.3 mL 멸균 주사용수로 재구성한다. 진탕시키지 않는다.
  3. 희석시키기 전, 바이알 중 용액을 시각적으로 검사한다. 용액이 변색되어 있거나, 입자상 물질이 존재할 경우, 사용하지 않는다.
  4. 적절한 개수의 바이알로부터 약물을 계산된 부피만큼 흡인한다.
  5. IV 투여에 적합한 100 mL의 0.9% 염화나트륨 용액 중에 필요한 총 부피를 희석시키고, 완만하게 로킹하지만, 진탕시키지는 않는다.
- [0294] 용량. 베라글루세라제를 피험체 체중 1 kg당 2.5 U 내지 60 U 사이(및 2.5 U/kg 및 60 U/kg 포함), 예컨대, 예컨대, 15 U/kg 내지 60 U/kg(예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45 U/kg, 또는 60 U/kg)인 용량으로 투여한다. 베라글루세라제를 2 U/kg/분, 1.5 U/kg/분, 1 U/kg/분 또는 0.5 U/kg/분인 속도로 투여할 수 있다. 베라글루세라제의 용량을 피험체에게 격주로 투여한다.
- [0295] 베라글루세라제는 15 내지 60 U/kg(예컨대 30 U/kg 내지 60 U/kg, 예컨대, 15 U/kg, 30 U/kg, 45U/kg, 또는 60 U/kg)인 용량으로, 22.5 U/kg 이하인 용량으로, 22.5 내지 37.5 U/kg인 용량으로, 37.5 내지 52.5 U/kg인 용량으로, 또는 52.5 U/kg 이상인 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 2.5 U/kg 내지 60 U/kg인 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 정맥내 주입에 의해 격주로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 베라글루세라제는 정맥내 주입에 의해 매주 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 예컨대, 2.5 U/kg인 용량으로 정맥내 주입에 의해 주 3회 투여될 수 있다.
- [0296] 일부 실시양태에서, 용량 (예컨대, 본원에 기술된 용량) 주입은 2시간 미만의 기간에 걸쳐, 예컨대, 90분, 80분, 70분, 60분, 50분 또는 45분에 걸쳐 투여된다.
- [0297] **제조합적으로 제조된 인간 글루코세레브로시다제.** 다른 형태의 제조합적으로 제조된 인간 글루코세레브로시다제가 본원에 기술된 조성물, 검정법, 및 방법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 이미글루세라제(세라자임

(Cerazyme)®는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포에서 재조합적으로 제조되고, 상업적으로 이용가능하다. 추가로, 식물 세포에서 발현되는 재조합 글루코세레브로시다제(prGCD)인 유플라이소가 사용될 수 있다. 식물 재조합 글루코세레브로시다제는 예컨대, 미국 공개 번호 US 20090208477 및 US 20080038232 및 PCT 공개 번호 WO 2004/096978 및 WO 2008/132743에 기술되어 있는 방법에 의해 수득될 수 있다.

#### [0298] 유지 용량

피험체의 병증을 개선시킬 때, 필요할 경우, 치료를 유지 용량으로 투여할 수 있다. 이어서, 증상의 함수로서 투여량 또는 투여 빈도, 또는 그 둘 모두를 개선된 병증 유지되는 수준으로 감소시킬 수 있다. 그러나, 피험체는 질환 증상의 임의의 재발에 기초하여 장기적으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.

[0300] 60 U/kg 용량의 베라글루세라제로 격주로 치료받고, 약 15-18개월간의 베라글루세라제를 이용하는 전체 치료 이후에 피험체에서 4가지의 권고된 치료학적 기준(해모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피, 비장 부피) 중 2가지가 개선된 것으로 보일 경우, 격주로 30 U/kg의 감소된 용량으로 교체하였다. 이러한 용량 감량에도 불구하고, 상기 피험체는 48개월간에 걸쳐 4가지 파라미터(해모글로빈 농도, 혈소판 계수, 비장 부피, 및 간 부피) 및 바이오마커(키토티리오시다제 및 CCL18)에서 임상적으로 중요한 변화를 보였다.

[0301] 베라글루세라제와 이미글루세라제의 정질적 비교는, 이미글루세라제 용량의 거의 절반으로 감량하였음에도 불구하고, 환자는 계속해서 해모글로빈 농도의 현저한 증가, 36개월 후 혈소판 계수의 계속적인 증가, 및 간/비장 부피의 감소율을 입증하는 4가지 파라미터에서 임상적으로 개선된 상태로 유지된다는 점에서 고서 피험체에 유익한 잠재적인 추가의 이점을 보여준다.

#### [0302] 대체 요법

[0303] (추가의 작용제와 함께, 또는 그를 포함하지 않고) 베라글루세라제를 투여하는 것이 예컨대, 또 다른 요법(즉, 베라글루세라제 이외의 요법, 예컨대, 이미글루세라제, 알글루세라제, 유플라이소, 이소파고민 타르트레이트, 미글루스타트, 또는 젠즈(Genz)112638)으로 이전에 치료를 받은 적이 있는 피험체를 위한 대체 치료법으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 또 다른 요법으로 고서병 치료를 받고 있는 피험체는, 예컨대, 만약 피험체가 다른 요법으로부터 부작용 또는 유해 효과를 경험하고 있다면, 베라글루세라제를 이용하는 치료법으로 옮길 수 있다. 예를 들어, 이미글루세라제를 이용하는 치료법을 받고 있는 피험체는 베라글루세라제를 이용하는 치료법으로 옮길 수 있고, 예컨대, 베라글루세라제를 이미글루세라제 투여와 동일한 용량으로, 및 그의 동일한 빈도로 투여받을 수 있다. 예를 들어, 피험체는 이미글루세라제 투여시 또는 그 이후에 주입 부위 반응을 경험할 수 있고/있거나, 항이미글루세라제 항체(예컨대, 이미글루세라제에 대한 중화 항체)가 발생할 수 있다.

#### [0304] 병용 요법

[0305] 고서병을 지닌 피험체는 전반적인 치료 효과를 제공하는 양으로, 및 그러한 시간 동안 베라글루세라제를 포함하는 요법을 투여받을 수 있다. 베라글루세라제는 단독으로, 또는 추가의 작용제(들)와 함께 조합하여 투여될 수 있다. 병용 요법인 경우, 투여량 및 투여 시간은 예컨대, 상승적 치료학적 효과, 또는 상가적 치료학적 효과를 제공하는 것일 수 있다.

[0306] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제는 고서병을 위한 또 다른 요법, 예컨대, 효소 대체 요법 이외의 요법, 예컨대, 이소파고민 타르트레이트, 미글루스타트, 또는 젠즈112638과 함께 조합하여 사용될 수 있다.

[0307] 이소파고민 타르트레이트. 이소파고민 타르트레이트(AT-2101, HGT-34100, 플리세라(PLICERA)®) ((3R,4R,5R)-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)페리딘 L-(+)-타르트레이트; CAS 번호 957230-65-8)는 글루코세레브로시다제에 선택적으로 결합하여 그를 안정화시키고, 글루코세레브로시드 분해를 필요로 하는 세포내 구획인 리소좀으로 효소가 적절히 수송될 수 있도록 촉진시킨다. 미국 특허 번호 제7,501,439호 또한 참조할 수 있다.

[0308] 미글루스타트. 미글루스타트(자베스카(자베스카)®) ((2R,3R,4R,5S)-1-부틸-2-(하이드록시메틸)페리딘-3,4,5-트리올; CAS 번호 72599-27-0)는 D 글루코스의 합성 유사체인 N 알킬화된 이미노 당이고, 쓴맛이 나는 백색 내지 회백색 결정질 고체이다. 미글루스타트는 분포 부피가 크고, 심부 기관, 예컨대, 뇌, 뼈, 및 폐로 접근할 수 있는 능력을 가진다.

[0309] 미글루스타트는 대부분의 글리코스핑고리피드의 합성에 대한 필수 효소인 글루코실세라마이드 신타제를 억제시킨다. 미글루스타트는 글루코실세라마이드 신타제 억제제이다. 체내 특정 화학물질(글루코실세라마이드 기반 글리코스핑고리피드)의 형성을 감소시키는 효소를 차단함으로써 작용한다. 미글루스타트는 경미한 내지 중간 정도

의 1형 고셔병을 앓는 성인을 치료하는 데 사용된다.

[0310] 젠즈112638. 젠즈112638은 경구적으로 제공되는 글루코실세라마이드 유사체로서, 글루코실세라마이드 신타제를 부분적으로 억제시킴으로써 글루코실세라마이드 생산을 감소시키도록 디자인된 것이다.

[0311] 일부 실시양태에서, 베라글루세라제가 추가의 작용제와 함께 조합하여 투여되면, 상기 조합을 통해 보다 저용량의 추가의 작용제 또는 베라글루세라제가 필요할 수 있으며, 이로써 부작용은 감소된다. 상기 조합을 통해 상기 두 작용제 중 하나 또는 그 둘 모두의 전달 및 효능은 증진될 수 있다.

[0312] 작용제 또는 요법은 동시에 (예컨대, 환자에게 투여되는 단일 제제로서, 또는 동시에 투여되는 2개의 별개의 제제로서), 또는 임의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 순차 투여는 상이한 시점에 제공되는 투여이다. 한 작용제와 또 다른 작용제 투여 사이의 시간은 수분, 여러 시간, 수일, 또는 수주일 수 있다. 베라글루세라제 사용은 또한 또 다른 요법의 투여량을 감소시키기 위해, 예컨대, 투여되는 또 다른 작용제와 관련된 부작용을 감소시키기 위해, 예컨대, 효소 대체 요법 이외의 요법의 부작용을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 조합은 베라글루세라제의 부재하에서 사용되는 투여량보다 10, 20, 30, 또는 50% 이상 더 낮은 투여량으로 제2 작용제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0313] 병용 요법은 다른 요법의 부작용을 감소시키는 작용제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 코르티코스테로이드는 주입 부위 반응을 감소시키기 위하여 고셔병 치료를 수행하기 이전에 피험체에게 투여될 수 있다. 또 다른 일례로서, 베라글루세라제 요법을 진행하는 동안 철 보충 요법이 제공될 수 있다.

#### 고셔병

[0315] 고셔병은 저장 질환 중 가장 일반적인 것이다. 효소 글루코세레브로시다제(이는 또한  $\beta$  글루코시다제로도 알려져 있다)의 유전성 결핍증에 의해 유발된다. 효소는 지방 물질인 글루코세레브로시드(이는 또한 글루코실세라마이드로도 알려져 있다)에 작용한다. 효소가 결손시, 물질은 특히 단핵구 세포 계통의 세포에 축적된다. 지방 물질은 비장, 간, 신장, 폐, 뇌, 및 골수에 축적될 수 있다. 증상으로는 비장 및 간 비대, 간 기능장애, 통증이 있을 수 있는 골격 장애 및 골 병변, 중증 신경계 합병증, 림프절 및 (가끔) 인접 관절의 팽윤, 복부 팽창, 갈색을 띠는 피부, 빈혈, 낮은 혈액 혈소판 및 눈 흰자위(공막) 상의 황색 지방 침착물을 포함할 수 있다. 가장 중증인 질환에 걸린 환자는 또한 쉽게 감염될 수 있다. 본 질환은 1번 염색체 상의 열성 유전자에 의해 유발되고, 남성 및 여성, 둘 모두 이환된다.

[0316] 고셔병은 3가지 일반 임상 서브유형을 가진다:

[0317] I형(또는 비신경병성형)은 상기 질환의 가장 일반적인 형태로서, 50,000명의 생존아 중 대략 1명에서 발생하는 것이다. 이는 아슈케나지 유대인 혈통(Ashkenazi Jewish heritage)의 사람들 중에서 가장 흔히 발생한다. 증상은 짚은 시기에, 또는 성인일 때 시작될 수 있고, 간 비대 및 극도한 비장 비대(함께 간비장 비대)를 포함할 수 있고; 비장은 파열되어 추가의 합병증을 유발할 수 있다. 골격 쇠약 및 골 질환이 확장성일 수 있다. 비장 비대 및 골수 대체가 빈혈, 혈소판 감소증 및 백혈구 감소증을 유발한다. 뇌는 이환되지 않지만, 폐, 및 드물게는 신장 장애가 있을 수 있다. 본 군에 속하는 환자는 일반적으로 (혈소판 수준이 낮기 때문에) 멍이 쉽게 들고, 적혈구 수치가 낮기 때문에 피로감을 경험한다. 질환 발병 및 중증도에 따라, 1형 환자는 성인이 될 때까지 잘 살 수 있다. 많은 환자들은 경미한 형태의 질환을 앓거나, 또는 어떤 증상도 보이지 않을 수도 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물이 1형 고셔병을 치료하는 데 사용된다.

[0318] II형(또는 급성 영아 신경병성 고셔병)은 전형적으로 출생 후 6개월 이내에 시작되며, 100,000명의 출생아 중 대략 1명인 발병률을 가진다. 증상으로는 간 및 비장 비대, 확장성 및 진행성 뇌 손상, 안구 운동 장애, 경직, 발작, 사지 경축, 및 흡인 및 연하능 불량을 포함한다. 이환된 아동은 보통 2세일 때 사망한다.

[0319] III형(만성 신경병성 형태)은 아동기 또는 심지어는 성년기 어느 시점에서나 시작될 수 있고, 100,000명의 출생아 중 대략 1명에서 발생한다. 서서히 진행되지만, 급성 또는 2형 벼전과 비교하였을 때 신경계 증상은 더 경미한 것을 특징으로 한다. 주요 증상으로는 비장 및/또는 간 비대, 발작, 협응 불량, 골격 불규칙, 안구 운동 장애, 빈혈을 비롯한 혈액 장애 및 호흡기 지환을 포함한다. 환자는 대개 10대 초반 및 성년기까지도 생존해 있다.

#### 골 무기질 밀도

[0320] 본원에서 사용되는 바, 골 밀도(또는 골 무기질 밀도)란 골 1㎠당 물질의 양이다. 골 밀도는 임상 의학에서 골 다공증 및/또는 골절 위험의 간접 지표로서 사용될 수 있다. BMD는 다수의 방법, 예컨대, 이중 에너지 X선 흡수

계측법(DXA 또는 DEXA), 정량적 전산화 단층촬영법(QCT: quantitative computed tomography), 정량적 초음파(QUS: qualitative ultrasound), 단일 광자 흡수계측법(SPA: single photon absorptiometry), 이중 광자 흡수계측법(DPA: dual photon absorptiometry), 디지털 X선 방사선측량법(DXR: digital X-ray radiogrammetry), 및 단일 에너지 X선 흡수계측법(SEXA: single energy X-ray absorptiometry)에 의해 측정될 수 있다. 예컨대, 둔부 위쪽의 요추, 또는 팔뚝에 대해 측정될 수 있다.

[0322] 평균 골 무기질 밀도는 BMC/W [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]로서 정의될 수 있다 (여기서, BMC=골 무기질 함량(bone mineral content)= $\text{g}/\text{cm}^3$ , 및 W=스캔 선 너비).

[0323] 밀도 계측 결과는 예컨대, 밀도 측정치 ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ), z 점수, 및 t 점수로 기록될 수 있다. 음의 점수는 골 밀도 더 낮다는 것을 나타내고, 양의 점수는 더 높다는 것을 나타낸다.

[0324] Z 점수는 환자의 연령, 성별, 및 인종에 대한 평균보다 높거나 또는 아래인 표준 편차의 수를 나타낸다.

[0325] T 점수는 환자와 동일한 성별 및 인종의 건강한 30세 성인에 대한 평균보다 높거나 또는 아래인 표준 편차의 수를 나타낸다. 세계 보건 기구(World Health Organization)의 기준은 하기와 같다:

· 정상은 T 점수가 -1.0 이상이다.

· 골감소증은 -2.5 초과 내지 -1.0 미만으로 정의된다.

[0326] · 골다공증은 -2.5 이하인 것으로 정의되는 것으로 이는 30세 여성의 평균보다 아래인 표준 편차가 2.5인 골 밀도를 의미한다.

#### 투여

[0330] 본원에 기술된 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 예를 들어, 주사에 의해, 정맥내로, 동맥내로, 진피하로, 복강내로, 근육내로, 또는 피하로 투여될 수 있다. 바람직하게 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 또는 80 U/kg 범위의 투여량으로 정맥내로 투여되거나, 격주로 투여되거나, 또는 특정 화합물의 권고 사항에 따라 투여된다. 본원의 방법은 원하는 또는 언급된 효과를 달성하기 위하여 화합물 또는 화합물 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 고려한다. 전형적으로, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 연속 주입으로서, 예컨대, 60분, 90분, 120분, 또는 150분 동안에 걸친 연속 주입으로서 투여될 수 있다. 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 제조할 수 있는 활성 성분의 양은 치료받는 호스트 및 특정 투여 모드에 따라 달라질 것이다. 전형적인 제제는 5%(w/w) 내지 95%(w/w) 활성 화합물을 함유할 것이다. 별법으로, 상기 제제는 20% 내지 80% 활성 화합물을 함유한다.

[0331] 상기 언급된 용량보다 더 낮은 저용량이거나, 또는 더 높은 고용량이 필요할 수도 있다. 임의의 특정 피험체에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용되는 구체적인 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 섭식, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 질환의 중증도 및 과정, 병증 또는 증상, 질환에 대한 피험체의 성향, 병증 또는 증상, 및 주치의의 판단을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0332] 피험체의 병증이 개선되었을 때, 필요할 경우, 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합물을 유지 용량으로 투여할 수 있다. 이어서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 그 둘 모두는 증상에 대한 함수로서 개선된 병증 유지되는 수준으로 감소시킬 수 있다. 그러나, 피험체는 질환 증상의 임의의 재발에 기초하여 장기적으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.

[0333] 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합물은 재택 요법(예컨대, 피험체의 집, 직장, 또는 다른 비임상(예컨대, 병원 이외의) 환경에서의 것)으로서 투여될 수 있다. 건강 관리 전문가(예컨대, 간호사 또는 의사 보조)에 의해 (예컨대, 주입에 의해) 투여될 수 있다. 예를 들어,

[0334] 피험체가 예컨대, (예컨대, 주입을 통한) 1, 2, 또는 3회의 화합물, 조성물 또는 조합물 투여 후, 유해 사례(AE)(예컨대, 약물 관련 심각한 AE 또는 주입 관련 AE, 예컨대, 본원에 기술된 사례)를 경경험하지 못하였다면, 피험체는 후속 투여를 위해 재택 요법을 받을 자격을 갖춘 것이다.

#### 제약 조성물

[0336] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제)은 피험체에게 투여하기 위한 제약 조성물로 혼입될 수 있다. 상기 조성물은 전형적으로 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제) 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

- [0337] 본원에서 사용되는 바, "제약상 허용되는 담체 또는 애주번트"라는 표현은 제약 투여와 화합성인, 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충 활성 화합물 또한 조성물 내로 혼입될 수 있다. "제약상 허용되는 담체 또는 애주번트"라는 용어는 글루코세레브로시다제와 함께 피험체에게 투여될 수 있고, 치료량의 글루코세레브로시다제를 전달하는 데 충분한 용량으로 투여되었을 때, 상기 효소의 약리학적 활성을 파괴시키지 않고, 비독성인 것인 담체 또는 애주번트를 의미한다.
- [0338] 제약 조성물은 그의 의도하는 투여 경로와 화합성이 되도록 제제화된다. 투여 경로의 예로는 비경구, 예컨대, 정맥내, 진피내 및 피하를 포함한다. 비경구, 진피내 또는 피하 적용에 사용되는 액체 또는 혼탁제는 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용수, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대, 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이팅제 예컨대, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대, 아세테이트, 시트레이트, 또는 포스페이트 및 장성 조정 작용제, 예컨대, 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대, 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다. 비경구용 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 1회용 시린지 또는 다회 투약용 바이알에 봉입되어 있을 수 있다.
- [0339] 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 멸균 주사용수, physiological saline, 정균수, 크레모포르 EL(CREMOPHOR EL)™(BASF: 미국 뉴저지주 파시피니) 또는 포스페이트 완충처리된 염수(PBS: phosphate buffered saline)를 포함한다. 모든 경우에서, 조성물은 멸균성이어야 하고, 용이하게 주사될 수 있을 정도로 유동성이어야 한다. 제조 및 보관 조건하에서 안정성이어야 하고, 미생물, 예컨대, 박테리아 및 진균의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성을 예를 들어, 코팅제, 예컨대, 렉시틴을 사용함으로써, 분산액일 경우, 필요한 입자 크기를 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다. 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 미생물 작용을 막을 수 있다. 다수의 경우에서, 조성물 중에 등장제, 예를 들어, 예를 들어, 당, 예컨대, 수크로스, 폴리알콜, 예컨대, 만낫톨, 소르비톨, 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 조성물 중 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써 주사용 조성물의 흡수를 연장시킬 수 있다.
- [0340] 제약 조성물은 예를 들어, 멸균 주사용수, 수크로스, 시트르산 나트륨, 시트르산 및 폴리소르베이트를 포함할 수 있다.
- [0341] 멸균 주사액은 필요에 따라 상기 열거된 성분들 중 하나 또는 그의 조합과 함께 글루코세레브로시다제를 필요한 양으로 적절한 용매 중에 혼입시킨 후, 여과 멸균시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기초 분산 매질, 및 상기 언급된 것으로부터 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 활성 화합물을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사액 제조용 멸균 분제인 경우, 바람직한 제조 방법은 앞서 멸균 여과된 그의 용액으로부터의 활성 성분과 임의의 추가의 원하는 성분의 문제를 수득할 수 있는 진공 건조법 및 냉동 건조법이다.
- [0342] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해서는 비경구용 조성물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 이롭다. 본원에서 사용되는 바, 투여 단위 형태란 치료하고자 하는 피험체용으로 단위 투여량으로 적합화된 물리적으로 분리된 개별 단위를 의미하며; 각 단위는 필요한 제약 담체와 함께 원하는 치료학적 효과를 가져올 것으로 계산된 사전 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다.
- [0343] 제약 조성물은 투여 설명서와 함께 용기, 팩, 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.
- [0344] 키트
- [0345] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법(예컨대, 베라글루세라제)은 키트로 제공될 수 있다. 키트는 (a) 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법, 예컨대, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 포함하는 조성물, 및 (b) 정보 자료를 포함한다. 정보 자료는 본원에 기술된 방법, 및/또는 본원에 기술된 방법을 위한 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 용도에 관한 설명용, 교육용, 마케팅용 또는 다른 자료일 수 있다. 예를 들어, 정보 자료에는 고려 병 치료를 위해 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 투여하는 방법이 기술되어 있다.
- [0346] 한 실시양태에서, 정보 자료는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 적합한 방식으로, 예컨대, 적합한 용량, 투여 형태, 또는 투여 모드(예컨대, 본원에 기술된 용량, 투여 형태 또는 투여 모드)로 투여하는 것에 관한 설명서를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 정보 자료는 적합한 피험체, 예컨대, 인간을 확인하는 것에 관한 설명서를 포함할 수 있다. 키트의 정보 자료는 그의 형태로 한정되지 않는다. 많은 경우에서, 정보 자료, 예컨대,

설명서는 인쇄물, 예컨대, 인쇄된 텍스트, 도면 및/또는 사진, 예컨대, 라벨 또는 인쇄지로 제공된다. 그러나, 정보 자료는 또한 다른 형태, 점자, 컴퓨터 판독가능 물질, 비디오 레코딩, 또는 오디오 레코딩으로도 제공될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 키트의 정보 자료는 링크 또는 연락처, 예컨대, 물리적 주소, 이메일 주소, 하이퍼링크, 웹사이트, 또는 전화 번호이며, 여기서, 키트 사용자는 본원에 기술된 방법에서의 조절인자 및/또는 그의 용도에 관한 실질적인 정보를 입수할 수 있다. 물론, 정보 자료는 또한 포맷의 임의조합으로 제공될 수 있다.

[0347] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법 이외에도, 키트의 조성물은 다른 성분들, 예컨대, 용매 또는 완충제, 안정제 또는 보존제, 및/또는 고려병 치료용 제2 치료제를 포함할 수 있다. 별법으로, 다른 성분이 키트에 포함될 수 있지만, 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법과 다른 조성물 또는 용기에 포함될 수 있다. 상기 실시양태에서, 키트는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 다른 성분과 혼합하는 것(예컨대, 투여하기 전, 동결건조된 요법을 재구성하고/거나, 재구성된 요법을 희석하는 것), 또는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 다른 성분과 함께 사용하는 것에 대한 설명서를 포함할 수 있다.

[0348] 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 임의 형태로, 예컨대, 액체, 건조, 또는 동결건조된 형태로 제공될 수 있다. 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 실질적으로 순수하고/거나, 멸균성인 것이 바람직하다. 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 액체 용액으로 제공될 때, 액체 용액은 바람직하게 수용액이며, 멸균 수용액이 바람직하다. 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법이 건조된 형태로 제공될 때, 재구성은 일반적으로 적합한 용매를 첨가함으로써 이루어진다. 용매, 예컨대, 멸균수 또는 완충제가 임의적으로 키트에 제공될 수 있다.

[0349] 키트는 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 함유하는 조성물에 대한 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 (예컨대, 조성물 중) 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법 및 정보 자료에 대한 별개의 용기, 칸막이, 또는 구획을 함유한다. 예를 들어, (예컨대, 조성물 중) 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 병, 바이알, 또는 실린제에 함유되어 있을 수 있고, 정보 자료는 플라스틱 슬리브 또는 패킷에 포함되어 있을 수 있다. 다른 실시양태에서, 키트의 별개의 소자는 분할되지 않은 단일 용기 내에 포함되어 있다. 예를 들어, (예컨대, 조성물 중) 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 정보 자료가 라벨 형태로 부착되어 있는 병, 바이알, 또는 시린지에 함유되어 있다. 일부 실시양태에서, 키트는, 각각이 (예컨대, 조성물 중) 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법의 하나 이상의 단위 투여 형태(예컨대, 본원에 기술된 투여 형태)를 포함하는 것인, 복수 개(예컨대 팩)의 개별 용기를 포함한다. 예를 들어, 키트는, 각각이 단일 단위 용량의 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 함유하는 것인, 복수 개의 시린지, 앰플, 호일 패킷, 또는 블리스터 팩을 포함한다. 키트의 용기는 밀폐 및/또는 방수성을 가진다.

[0350] (예컨대, 조성물 중) 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법은 고려병을 지닌 피험체에게 투여될 수 있다. 본 방법은 예컨대, 본원에 기술된 바와 같이 피험체를 평가하여 글루코세레브로시다제 효소 대체 요법을 이용하는 치료법을 필요로 하는 피험체를 확인하는 단계를 포함한다.

[0351] 하기 실시예는 본 발명의 예시적인 실시양태를 제공한다. 당업계의 속련가는 본 발명의 정신 또는 범주를 변경시키지 않으면서 수행될 수 있는 다양한 수정 및 변형에 대해 알고 있을 것이다. 그러한 수정 및 변형은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 실시예는 어느 방식으로든 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

## 실시예

[0353] 효소 요법의 도입은 1형 고려병의 자연사에 엄청난 영향을 미쳤다. 불행하게도, 단일 치료 옵션이 존재한다는 점이 1형 고려병 환자 치료에서의 고유한 취약성을 나타낸다. 이미글루세라제로 치료받은 환자 중 대략 15%에서 IgG 항체가 발생한 것으로 보고되었고, 상기 환자 중 대략 절반이 과민증 증상을 보고하였다(문헌 [Starzyk K et al., *Molec Genet Metab.* 2007; 90: 157-163]). 전세계적으로, 고려병 치료에서 단일 제품에 의존하는 것은 최근의 이미글루세라제 부족으로 인해 강조되고 있다(문헌 [Steinbrook R et al., *N Engl J Med.* 2009; 361: 1525-1527]). 이미글루세라제 주입을 받은 환자들 중 정확히 몇 명인지는 알 수 없는 명수의 환자들은 잠재적인 면역 매개 반응을 완화시키기 위하여 예비 투약을 필요로 한다. 일부 경우에, 환자는 그 자체가 AVN을 비롯한 위험과 관련이 있는 것인 히드로코르티손을 필요로 한다. 추가로, 최근 공개된 데이터는 이미글루세라제로 치료 받은 GDI 환자 중 59%가 용량 및 치료 지속 기관과는 상관없이, 최소 4년 후 1가지 이상의 치료 목표 달성을 하지 못하였다는 것을 시사한다 (문헌 [Weinreb N et al., *Am J Hematol.* 2008; 83: 890-895]).

[0354] 베라글루세라제 알파는 이미글루세라제와 구별된 독특한 특징(아생형 아미노산 및 α 만노실 고함량)을 가지는 신규한 효소 대체 요법(ERT)이다. 하기 제공하는 실시예 중 일부는 베라글루세라제 알파의 안전성 및 효능을 평

가하는 임상 시험 연장 연구를 기술한다. 이는 용량 감량 및 재택 요법을 시행하기 위한 ERT를 포함하는 1차 임상 시험이다.

[0355] **실시예 1: TKT025 및 TKT025EXT 연구**

요약

본 실시예는 베라글루세라제 알파의 안전성 및 효능을 평가 수행하는 베라글루세라제 알파에 관한 9개월간의 I/II 상 개방 표지, 단일 기관 시험(TKT025), 및 진행 연장(TKT025EXT) 연구를 기술한다.

[0358] I/II 상 시험의 1차 목적은 증후성 1형 (비신경병성) 고셔병(GD1: 1형 Gaucher disease)을 앓는 성인 환자에서 9개월 동안 격주로 60 U/kg인 용량으로 정맥내로 투여된 베라글루세라제 알파의 안전성을 평가하는 것이었다. 본 시험의 2차 목적은 중요한 질환 특징에 대한 베라글루세라제 알파의 임상 활성을 평가하는 것이었다(문헌 [Barton NW et al. *N Engl J Med.* 1991; 324: 1464-1470]). 장기간 동안 안전성을 평가하고, 4가지 질환 척도, 혈모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피, 및 비장 부피에 대해 베라글루세라제 알파가 미치는 효과를 평가하기 위해 연장 연구를 유사하게 디자인하였다(문헌 [Barton NW et al. *N Engl J Med.* 1991; 324: 1464-1470]).

[0359] 1형 고셔병을 앓고, 무손상 비장을 가지는 12명의 증후성 성인 환자는 I/II 상 연구 동안 베라글루세라제 알파 (60 U/kg/주입)를 받았다. 원래는 13명의 환자가 본 연구에 참여하는 것으로 스크리닝되었지만, 항이미글루세라제 항체 존재로 인해 1명이 배제되었다. 연장 연구는 시험을 완료한 환자에게 제공되었고, 단계식 용량 감량(30 U/kg/주입까지)을 시작하였다. 11명의 환자가 I/II 상을 완료하였고; 10명이 연장 연구에 진입하였고; 9명의 환자는 연장 39개월째에 도달하였다. 어떤 약물 관련 심각한 유해 사례 또는 취소, 및 어떤 항체도 관찰되지 않았다. 연장 동안 재택 요법은 성공적으로 시행되었다. 혈모글로빈(각각 +19.2%, +21.7%), 혈소판 계수(각각 +67.6%, +157.8%), 정규화된 간 부피(각각 -18.2%, -42.8%), 및 정규화된 비장 부피(각각 -49.5%, -79.3%)에 대한 기준선으로부터 9개월째까지, 및 기준선으로부터 48개월째까지의 평균 변화율(%)이 통계학상 유의적으로 개선된 것으로 관찰되었다( $p<0.004$ ). 이러한 유의적인 임상 변화 및 안전성 프로파일을 통해 III상 시험에 도달하게 되었고, 1형 고셔병에 대한 대체 요법으로서 베라글루세라제 알파의 잠재성이 강조되었다.

방법

[0361] 단일 기관(샤레 제데크 메디컬센터 고셔 클리닉(Gaucher Clinic, Shaare Zedek Medical Center: 이스라엘 예루살렘))에서 I/II 상 및 연장 연구를 수행하였다.

[0362] **환자:** 효소를 통해 확인된, GDI를 앓는 성인 증후성 환자를 스크리닝하였다. 적격성 기준은 18세 이상, 무손상 비장, 질환 관련 빈혈(성별로 정상 하한(LLN: lower limit of normal)보다 1 g/dL 이상 더 낮은 혈모글로빈 값), 혈소판 감소증(LLN보다 낮은 혈소판 계수), 및 B 및 C형 간염 항원 및 인간 면역결핍증 바이러스에 대한 음의 결과를 포함하였다. ERT를 받은 적이 없거나, 또는 등록 전 12개월 이내에 이미글루세라제를 받은 적이 없고, 이미글루세라제 항체 음성일 경우, 환자는 자격이 있었다. 환자가 등록 전 30일 이내에 임의의 다른 적응증에 대한 연구용 요법을 받은 적이 있거나, 또는 의학적 또는 비의학적 이유에서 프로토콜을 따를 수 없을 경우, 환자는 배제되었다.

[0363] **제제 및 투약:** 베라글루세라제 알파는 동결건조된 제품으로서 샤이어 HGT로부터 공급받고, 2°C-8°C에서 수송하였다. 제품을 보존제를 함유하지 않는, 멸균 주사용수로 재구성하였다. (체중에 기초한) 적절한 양의 베라글루세라제 알파를 생리 식염수와 천천히 혼합하여 최종 부피가 100 mL가 되도록 만들었다. 희석된 베라글루세라제 알파를 60분이라는 기간 동안 0.2  $\mu\text{m}$  필터를 통해 정맥내로 투여되었다(최대 속도 1.5 mg/kg/시간; 1 U/kg/분).

[0364] I/II 연구 동안, 첫번째 3명의 환자는 시험 현장에서 격주로 스케일로 베라글루세라제 알파를 받았다. 최종 용량이 60 U/kg에 도달할 때까지, 15 U/kg인 초기 용량으로부터 용량을 배가시킴으로써 첫번째 3명의 환자에 대해 용량의 단계적 확대를 착수하였다. 두번째 및 세번째 환자는 오직 첫번째 및 두번째 환자 각각에 대한 7일간의 관찰 기간이 완료된 후에만 그의 초기 15 U/kg 주입을 받았다. 일단 세번째 환자가 60 U/kg의 단일 용량을 받고, 7일간의 기간 동안 관찰되고 나면, 9명의 추가의 환자가 등록하였고, 총 20회의 용량을 격주로 60 U/kg씩 주입 받았다. 용량의 단계적 확대가 이루어진 환자는 계속해서 총 20회의 주입을 위해 60 U/kg씩 격주 스케줄로 17회 추가 주입 받았다.

[0365] 연장 연구 동안, 모든 환자는 계속해서 격주로 60 U/kg/주입 받았다. 대략 6-9개월간의 연장 연구 후, 빈혈, 혈소판 감소증, 간 비대, 및/또는 비장 비대 개선에 대해 4가지 치료 목적 중 2가지 이상을 달성한 환자(문헌 [Pastores GM et al., *Semin Hematol.* 2004; 41:4-14])는 3개월 동안 격주로 45 U/kg/주입하는 것으로 이전된

후, 격주로 30 U/kg/주입하는 것으로 이행되었다. 치료 목적 달성을 기초한 상기와 같은 용량 감량에 관한 관행은 환자에서의 이미글루세라제에 대한 ERT의 개별화를 위한 권고 사항에 따라 진행되었다(문헌 [Andersson HC et al., *Genet Med.* 2005; 7: 105-110]).

[0366] 추가로, 이스라엘에 거주하는 7명의 환자는 연장 단계 동안 재택 요법으로 이행되었다.

[0367] 안전성 평가: 연구 전기간 동안 계속해서 주입 이전, 그 동안 및 그 이후에 수행된 유해 사례(주입 관련 반응), 동시 약물 투여 및, 및 활력 징후에 관한 격주 평가에 의해 안전성을 평가하였다. 추가의 안전성 평가는 대략 매 12주마다 수행되었고, 시험 현장에서의 신체 검사, 임상 실험실 검사(혈액학적 검사, 혈청 화학 검사, 요검사, 및 임신 테스트), 12 리드 심전도 및 심장초음파도를 포함하였다. 항베라글루세라제 알파 항체 존재 여부를 측정하는 샤이어 HGT에서 3개월의 간격을 두고 수행하였다.

[0368] **항체 검정법:** 입증된 간접 ELISA를 사용하여 순환 항베라글루세라제 알파 항체에 대해 참가자 전원을 스크리닝하였다. 마이크로웰 플레이트를 베라글루세라제 알파로 코팅하고, 세척하고, 우혈청 알부민으로 차단시켜 비특이 항체 결합을 제한하였다. 이를, 0.05% 트윈(Tween) 20을 함유하는 포스페이트 완충처리된 염수 중 100배 희석된 환자 혈청 시료와 함께 37°C에서 60분 동안 인큐베이션시켰다. 마이크로웰을 세척한 후, 적절한 호스래디쉬 퍼옥시다제(HRP: horseradish peroxidase) 컨쥬케이트된 2차 항체와 함께 인큐베이션시켰다. 이를 하기 HRP 항체, 이소형 특이 컨쥬케이트: 1) 염소 항인간 IgG Fc, 2) 염소 항 인간 IgA α 쇄, 3) 염소 항인간 IgM μ 쇄, 또는 4) 염소 항인간 IgE ε 쇄 2차 항체로 따로따로 프로빙시켰다. 마이크로웰을 최종적으로 1회 세척하고, HRP 발색성 기질 3, 3', 5, 5' 테트라메틸 벤지딘과 함께 인큐베이션시켰다. 2 N 황산을 첨가하여 반응을 종결시키고, 몰레큘라 디바이시즈 스펙트라맥스 플러스 384(Molecular Devices SPECTRAmax Plus384) 플레이트 판독기 및 소프트맥스 프로(SOFTMax PRO) 소프트웨어를 사용하여 각 웰의 흡광도를 정량화하였다. 항체 양성 혈청 시료는 이미글루세라제를 받은 환자로부터 수득하였다. 상기 환자의 항체는 베라글루세라제 알파와 교차 반응하였고, 이를 항베라글루세라제 항체에 대한 스크리닝 검정법에서 인간 양성 대조군으로서 사용하였다. 따라서, 상기 혈청은 항이미글루세라제 및 항베라글루세라제 알파, 둘 모두에 대해 양성이었다. 음성 뿐만 아니라, 양성 인간 혈청 대조군을 모든 검정 플레이트 내에 포함시켰다.

[0369] 항베라글루세라제 알파 항체에 대한 강건한 ELISA 항체 양성 컷 포인트 흡광도를 ERT를 받은 적이 없는 고서 환자의 혈청 시료(N=108)의 평균 흡광도로부터 확립하였다. ELISA 흡광도 데이터에 관한 파라미터 분석법을 이용하여 각 항체 이소형에 대한 항체 양성 하한을 계산하였다(평균 + 1.645 x 표준 편차; 여기서, 1.645는 정규 분포의 95번째 백분위수에 있고, 따라서, 잠재적으로는 5%의 위양성률을 허용한다)(문헌 [Mire-Sluis AR et al., *J Immunol Methods.* 2004; 289: 1-16]). 모든 항베라글루세라제 알파 항체 이소형 검정에 대해 ERT를 받은 적이 없는 고서 혈청 시료에 대한 ELISA A<sub>450</sub> 배경은 0.040인 것으로 계산되었다. ELISA 항체 양성 컷 오프는 비  $\geq 2.0$  및 A<sub>450</sub>  $\geq 0.040$ 인 것으로서 확립되었고, 여기서, 비는 임의 시점에 채취된 환자 시료의 A<sub>450</sub>을 첫 ERT 치료 이전 기준선에서 채취된 환자 시료의 A<sub>450</sub>으로 나눈 것이다. ELISA 양성 컷 오프를 초과하는 임의 시료는 정량적 방사면역침강 검정으로 확인하는 것으로 하고, 중화 항체에 대하여 테스트하였다; 그러나, 어떤 시료도 확립된 컷 오프 기준을 달성하지는 못하였다(문헌 [Mire-Sluis AR et al., *J Immunol Methods.* 2004; 289: 1-16]).

[0370] **임상 활성:** 사전 결정된 바와 같이 3개월의 간격을 두고 혜모글로빈 농도 및 혈소판 계수에 관한 주요 효능 평가를 평가하였다. 기준선, 6개월째 및 9개월째(하닷에설-히브리 유니버시티 메디컬 센터(Hadassah-Hebrew University Medical Center)에서), 및 연장 연구 동안 24, 33, 및 45개월째(MOR-MAR 이미징(MOR-MAR Imaging) 부서에서) 수행된 (같은 모델의 장치에서 실시되는) 정량적 복부 MRI를 사용하여 간 및 비장 부피를 측정하였다. 시험 종료시, 환자의 신원, 및 정량적 복부 MRI를 수행한 순서에 대해서는 맹검화된 방사선 전문의에 의해 간 및 비장 부피를 평가하였다. 아카데믹 메디컬 센터(Academic Medical Center: 네덜란드 암스테르담)에서 키토티오시다제 및 CCL18을 측정하였다.

[0371] **통계학적 분석법:** 치료 의도 집단이기도 한, 안전성 집단은, 베라글루세라제 알파를 1회 이상 주입(부분적으로 또는 완전하게) 받은 등록 환자 전원으로 정의되었고, 이를 모든 임상 활성에 대하여 사용하였다. 귀속은 사용하지 않았다.

[0372] 혜모글로빈 농도, 혈소판 계수, 및 간 및 비장 부피의 1차 임상 활성 파라미터를 위한 귀무가설은, 기준선 값과 연구 종료 시점의 값(9개월째) 사이, 및 기준선 값과 48개월 종료 시점의 값 사이에는 어떤 차이도 없을 것이다 (즉, 각 관찰쌍의 구성원들 사이의 차이는 중앙값이 0이다)라는 가설이었다. 5% 유의 수준으로 검정하는 양측

가설을 이용하여 비교를 수행하였다. 윌콕슨 부호 순위 검정(Wilcoxon signed-rank test)을 사용하여 기준선 값과 기간 종료 시점의 값 사이의 차이를 분석하였다. 기준선으로부터의 변화를 계산하고, 기술 통계학을 이용하여 기준선으로부터의 변화율(%)을 요약하였다.

[0373] 2차 임상 활성 파라미터에 대한 관측 데이터, 기준선으로부터의 변화, 및 기준선으로부터의 변화율%(평균, 표준 오차(SE: standard error), 및 중앙값 포함)을 요약하였다. 상기 데이터 세트에 대해서는 어떤 공식적인 통계학적 검정은 적용시키지 않았다.

[0374] TKT025 연구(9 M, 60 U/kg 베라글루세라제 알파)로부터의 결과

[0375] 베라글루세라제 알파는 우수한 내성을 가졌고, 어떤 환자에서도 항체는 발생하지 않았다. 3 내지 6개월 정도 빠르게 임상적으로 및 통계학상 유의적으로 혈액학적 파라미터 및 기관 부피가 개선된 것이 관찰되었다(**표 1**).

[0376] [표 1]

TKT025 임상 결과(N=12)

임상 활성 파라미터	중앙값 기준선 값	기준선으로부터의 평균 변화±표준 편차		
		3개월째	6개월째	9개월째
헤모글로빈 농도 (g/dL)	10.95	1.24 ± 0.90	1.92 ± 0.82	2.24 ± 0.89
혈소판 개수 ( $\times 10^9/L$ )	57.5	8.9 ± 11.20	23.4 ± 24.63	40.6 ± 30.68
간(체중에 대한 상대적인 비율(%))	4.43	NA	-0.67 ± 0.64	-0.79 ± 0.48
비장(체중에 대한 상대적인 비율(%))	3.63	NA	-1.62 ± 0.67	-1.89 ± 0.75

[0377]

[0378] **인구 통계 특성 및 성향:** 총 13명의 환자를 스크리닝하였고, 이들 모두 본 연구에 참여하는 것에 동의하였다; 1명의 환자(0004)는 이미글루세라제 항체 때문에 배제되었다. 비록 하기 시점보다 훨씬 더 이전에 2명의 환자(0008 및 0009)는 각각 3회에 걸쳐 이미글루세라제를 주입받은 바 있고, 1명의 환자(0003)는 미글루스타트에 노출된 바 있고, 2명의 환자(0005 및 0007)는 미글루스타트 및 이미글루세라제, 둘 모두에 노출된 바 있기는 하지만, 등록 전 12개월 이내에는 어떤 고려 특이 요법에도 노출된 바 없기 때문에 보다 그 환자 전원은 프로토콜에 따라 초기에는 치료를 받은 적이 없는 상태였다.

[0379] 치료 의도 집단(하기 **표 2**)은 베라글루세라제 알파를 1회 이상 투약 받은 12명의 환자를 포함하였으며; 이중 11명의 환자(92%)가 I/II 상 연구를 완료하였다(환자 1명(0006)은 3회에 걸쳐 주입을 받은 후 가족이 급사한 후에 동의를 취소하였다.

[0380] I/II 상 시험 등록시, 7명의 환자(58%)는 여성이고, 평균 연령은 41.7세( $SD \pm 17.3$ ; 범위 19-70세)였고; 평균 체중은 59.6 kg( $SD \pm 9.1$ ; 범위 50-73 kg)이었고, 평균 신장은 169 cm ( $SD \pm 8.0$ ; 범위 160-184 cm)였다. 2명의 환자(16.7%)는 등록시 고관절 무혈관 괴사(AVN: avascular necrosis)를 앓았고, 또 다른 환자는 각 발목에 파괴성 병변을 가졌다. **표 2**는 기준선에서의 인구 통계, 유전형, 및 임상 특징 뿐만 아니라, I/II 상 연구 내의 중요한 데이터 수집 시점에서 각 치료 의도 환자의 임상 관찰 결과를 제공한다.

[0381]

[표 2]

환자의 인구 통계 특성 및 특징

				해모글로빈(g/dL)				혈소판(10 <sup>3</sup> /L)				정구화된 비정부피, 정구 배수				정구화된 간부피, 정구 배수					
				6	9	24	48	6	9	24	48	BL	6	9	24	45	BL	6	9		
환자	연령	성별	유전자형	BL	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo		
1	24	F	N3705/N3705	10.8	12.2	12.5	12.4	80	123	149	155	130	17.5	11.0	10.0	8.0	6.5	23	1.8	1.9	
2	62	M	N3705/N44P	12.7	14.1	14.8	14.3	14.2	69	74	90	127	142	11.0	7.5	6.0	4.0	3.0	1.0	0.9	0.8
3	35	M	N3705/NOther	13.5	15.7	16.5	15.7	16.0	48	95	128	140	151	17.5	8.0	6.5	*	2.2	1.6	1.7	1.3
5	35	F	N3705/N3705	10.6	11.7	12.0	12.0	52	68	72	95	128	140	151	17.5	8.0	6.5	*	2.2	1.6	1.7
6	44	F	N3705/N324	10.9				56				16.0						1.7	1.8	1.6	
7	42	F	N3705/N3705	10.5	12.5	12.5	13.8	13.0	37	32	39	42	95	21.0	13.5	13.0	7.0	4.0	1.8	1.7	1.6
8	23	F	N3705/ReeNcl	10.0	12.1	12.7	14.2	65	137	150	154	203	19.0	9.0	7.0	3.5	3.5	2.2	1.6	1.6	1.2
9	25	M	N3705/ReeNcl	12.6	15.8	15.9	15.8	15.1	69	97	120	178	183	28.0	12.5	10.0	4.0	2.5	2.0	1.4	1.4
10	60	F	N3705/N3705	10.1	11.1	12.5	12.4	48	60	86	121	139	19.0	11.0	8.5	3.5	3.0	1.4	1.2	1.0	0.8
11	18	F	N3705/Other	11.0	13.8	13.6	13.6	12.6	59	98	110	122	130	15.0	9.0	8.0	3.5	3.5	1.4	1.1	1.1
12	69	M	N3705/N3705	13.5	14.4	14.1	14.1	14.1	59	65	99	130	130	9.0	7.5	7.5	1.0	1.0	1.0	1.0	0.8
13	56	M	N3705/N394L	12.9	15.9	16.6	15.4	16.0	46	40	36	111	135	19.5	10.0	8.0	4.5	2.5	1.0	0.8	0.8

코호트에 대한 각 임상 파라미터에 대해서 수집된 최종 값을 포함하는, 1/11 상 시험 및 연장 시험 동안의 기준선에서의 및 산정된 평가 시점에서의 환자 인구 통계 및 특성 청구화된 간 및 비장 부피는 각각 천선 체중(kg)의 2.5% 및 0.2%인 것으로 정의된다. 문헌(Pastores et al., Semin Hematol. 2004; 41:4-14). 청구 배수는 정규화된 기준 부피로 나눈 기준 부피이다. 24개월까지 모든 환자는 해모글로빈 혈액의 청구화를 입증하였고, 1명을 제외한 모든 환자는 100\*10<sup>9</sup>/L 초과의 혈소판 개수를 입증하였다. BL, 기준선: Mo, 개월: M, 남성: F, 여성: \*, 기술적 이티팩트에 기인하여 해석불가능한 비장 부피.

[0382]

[0383]

편재를 최소화하기 위해 간 및 비장 자가 공명 영상(MRI: magnetic resonance imaging) 스캔의 결과를 맹검화하고, 1명의 검토 위원이 해석하였다. 연구 전 기간 동안에 걸쳐 다양한 시점에 PFT(폐 기능 검사: pulmonary function test), 대퇴경부 및 요추의 MRI, 및 골 밀도 계측을 비롯한 다른 임상 파라미터로부터의 기준선 데이터 수집을 수행하였다.

[0384]

본 연구는 2개의 단계, 용량의 단계적 확대 단계 및 연속 용량 투약 단계로 구성되었다. 용량의 단계적 확대 단계 동안, 첫번째 환자가 등록하였고, 베라글루세라제 알파 15 U/kg을 정맥내(IV)로 투여한 후, 이어서, 7일 동안 안전성에 대하여 평가하였다. 첫번째 환자에 대한 안전성을 확인한 후, 추가로 2명의 환자가 등록하였고, 이에 베라글루세라제 알파 15 U/kg을 IV 투여한 후, 이어서, 7일 동안 안전성에 대하여 평가하였다. 15 U/kg 용량을 투약받은 3명의 환자 전원에 대하여 안전성을 확인한 후, 그 다음으로 더 높은 2개의 고용량(30 및 60 U/kg)을 같은 방식으로 투여하였다. 일단 3명의 환자 전원에 대하여 안전성을 확인한 후, 추가로 9명의 환자가 등록하였고, 60 U/kg 용량을 투여하였다. 이어서, 환자 전원 총 20회의 투약 용량의 베라글루세라제 알파를 격주로 60 U/kg 용량으로 받았다.

- [0385] 인간의 약동학적 성질(PK)을 TKT025에서 1, 3, 5 및 37/39주째에 평가하였다. 연구 TKT025EXT의 65주째에 추가의 PK 연구를 수행하였다. 베라글루세라제 알파는 각 평가시 1차 소실 역학으로 혈액으로부터 신속하게 소실되었다. 베라글루세라제 알파에의 초기 노출 후, 및 베라글루세라제 알파의 반복 투여 후, 환자의 소실 반감기 값은 유사하였다. 대조적으로, 분포 값의 소실 부피 및 겉보기 부피는 베라글루세라제 알파의 반복 투여 후 감소하였다.
- [0386] 연구 TKT025에서 60 U/kg 베라글루세라제 알파의 격주 투약을 개시한 후 3개월이 경과하였을 때, 혜모글로빈 농도 및 혈소판 계수는 기준선으로부터의 통계학상 유의적으로 평균이 증가한 것으로 관찰되었다. TKT025에서 25주째까지(6개월째), 평균 혜모글로빈 농도는  $13.57 \text{ g/dL}$ (정상 범위 이내)였고, 남은 연구 기간 동안에도 정상 범위내로 그대로 유지되었다. 연구 종료시, 11명의 환자 중 10명은 혜모글로빈 농도의 정규화를 경험하였다. 13주째(3개월째)까지 평균 혈소판 계수는 기준선( $57.3 \times 10^3/\mu\text{m}^3$ )으로부터 통계학상 유의적으로 증가한 것으로 관찰되었고, 연구 전 기간 동안에 걸쳐 계속 증가하였다. 37주째, 평균 혈소판 계수는  $98.1 \times 10^3/\mu\text{m}^3$ 으로 증가하였다.
- [0387] 추가로, 베라글루세라제 알파로 치료를 개시한 후 6개월째(25주째) 및 9개월째(37주째)에 평균 간 및 비장 부피 및 (체중에 대한 상대적인 비율(%))로 보정된) 정규화된 간 및 비장 부피는 기준선으로부터 통계학상 유의적으로 감소된 것으로 관찰되었다. 3개월째까지 바이오마커 값(혈청 키트트리오시다제 및 케모카인 (C-C 모티프) 리간드 18 [CCL18])이 현저하게 감소된 것이 관찰되었다. 전반적으로, 베라글루세라제 알파를 투여하는 동안에는 상기 파라미터들 모두가 계속해서 평균적으로 개선되었다. 또한, 각 환자들은 고서병에 대해 특이적인 4가지 파라미터(예컨대, 혜모글로빈 농도, 혈소판 계수, 및 비장 및 간 부피) 중 2가지 이상에서 개선을 경험하였다.
- [0388] 요약하면, 도 1a-1f에는 I/II 상 연구에 대한 혈액학적 파라미터, 기관 부피, 및 바이오마커의 평균 변화율(%)이 제시되어 있다. 25주째 내지 37주째까지 (a) 혜모글로빈 농도 및 (b) 혈소판 계수는 현저하게 증가하였고, 동시에 (c) 간 및 (d) 비장 부피는 현저하게 감소된 것이 관찰되었다. 비록 (e) 키트트리오시다제 및 (f) CCL18에 대한 바이오마커 시료 채취가 완전하지는 못하였지만, 기준선과 비교하여 시간 경과에 따른 상기 두 바이오마커의 일반적인 감소가 환자마다 관찰되었다. 9개월째까지 혜모글로빈 농도(+21.7%), 혈소판 계수(+67.6%), 정규화된 간 부피(-18.2%), 및 정규화된 비장 부피(-49.5%)의 평균 기준선으로부터의 변화율(%)이 통계학상 유의적으로 개선된 것이 관찰되었고( $p<0.003$ ), 혜모글로빈 농도 및 혈소판 계수, 둘 모두의 기준선으로부터의 통계학상 유의적인 개선은 처음 3개월 이내에 달성되었다(도 2). 도 2에서, 혜모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피 및 비장 부피의 평균 변화율(%)은 시간 경과에 따라 플로팅되어 있고, 이는 I/II 상 및 연장 연구, 둘 모두에 대해 경계가 표시되어 있다. 각 파라미터에 대한 기준선부터 9개월째까지의 통계학상 유의적인 기준선으로부터의 변화가 관찰된다( $p<0.003$ ). 가장 현저한 변화는 혈소판 계수 및 비장 부피에 대해 관찰되었다.
- [0389] TKT025에서, 12명의 환자 전원이 1가지 이상의 AC(유해 사례)를 경험하였고; 총 103건의 AE가 보고되었다. 2건의 AE(현기증 및 다한증)가 15 U/kg의 용량으로 투약받는 동안 1명의 환자에 의해 보고되었고; 나머지 101건의 AE는 60 U/kg의 용량으로 투약받은 환자에 의해 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 현기증, 골 통증, 및 두통(각 5명의 환자; 41.7%)이었다. 관절통, 요통, 사지 통증, 인플루엔자, 상복부 통증, 및 무력증이 각각 3명의 환자(25%)에서 발생하였다. 중간 정도(2등급)의 중증도를 가지며, 연구 약물과는 관련이 있는 1건의 골 통증 사례를 제외하면, 모든 AE는 경미한(1등급) 정도였다. 103건의 AE 중 중증이거나, 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급) 사례는 없었다. 어느 환자도 유해 사례로 인해 연구를 취소하지는 않았다.
- [0390] TKT025 동안 관찰된 대부분의 AE는 연구 약물 투여와 관련이 없는 연구원이 측정하였다(표 3A). 열명(10명)의 환자가 22건의 AE를 경험하였는데, 이는 가능하게는 또는 아마도 연구 약물과 관련이 있을 것으로 간주되었고; 현기증(3명의 환자); 요통, 골 통증, 두통, 체온 증가, 및 구역(각각 2명의 환자)이 가장 일반적이었고. 아홉명(9명)의 환자는 총 17건의 주입 관련 유해 사례를 경험하였는데, 이는 프로토콜에서 주입 당일 발생한 AE로서 정의된 것이며, 주입 동안 또는 그 이후에 시작되었고, 가능하게는 또는 아마도 연구 약물과 관련이 있을 것으로 판단되었다. 상기 AE로는 현기증, 두통, 요통, 골 통증, 체온 증가를 포함하였고, 이들은 각각 2명의 환자에서 발생하였다. 주입 관련 유해 사례 모두 60 U/kg의 용량으로 투약받은 환자에 대해 보고되었다. 1명의 환자에서는 골 통증 악화로 용량을 감소시킨 24개월째부터 격주로 60 U/kg/주입으로 용량을 증가시켰지만, 용량을 증가시킨 후에도 완화를 경험하지 못했다. 그러므로, 주입 환경과는 상관없이, 어떤 약물 관련 심각한 유해 사례는 없었다. 어떤 예비 투약도 수행되지 않았고, 어느 환자도 유해 사례로 인해 연구를 취소하지는 않았다. 어느 환자에서도 베라글루세라제 알파에 대한 항체는 발생하지 않았다.

[0391]

[표 3A]

I/II 상 시험(TKT025) 동안 관찰된, 가능하게는 또는 아마도 베라글루세라제 알파(GA-GCB) 투여와 관련이 있는 것으로 판단되는 치료에 기인하여 출현한 유해 사례

제동 기관 부류 마람직한 용어	베라글루세라제 알파 60 U/kg EOW n = 12명의 환자	
	환자 (n(%))	사례 (n(%))
임의 유해 사례	10 (83.3)	22 (21.8)
신경계 장애		
현기증	3 (25.0)	4 (4.0)
두통	2 (16.7)	2 (2.0)
작열감	1 (8.3)	1 (1.0)
편두통	1 (8.3)	3 (3.0)
떨림	1 (8.3)	1 (1.0)
위장관 장애		
구역	2 (16.7)	2 (2.0)
상복부 통증	1 (8.3)	1 (1.0)
근골격 및 결합 조직 장애		
요통	2 (16.7)	2 (2.0)
골 통증	2 (16.7)	2 (2.0)
사지 통증	1 (8.3)	1 (1.0)
전신 장애 및 투여 부위 병증		
무력증	1 (8.3)	1 (1.0)
조사		
체온 증가	2 (16.7)	2 (2.0)

환자의 비율(%)은 처리군 중의 환자의 총수에 기초한 것이다. 유해 사례는 MedDRA 버전 7.0 사전을 사용하여 코딩된 것이다. EOW: 격주로.

[0392]

[0393] TKT025 EXT로부터의 결과(장기간, 30-60 U/Kg 베라글루세라제 알파)

[0394]

**요약:** TKT025EXT는 연구 TKT025를 완료한 1형 고셔병 환자에서 수행된 베라글루세라제 알파 요법의 개방 표지 연장 연구이다. TKT025EXT의 1차 목적은 총 4년 동안 베라글루세라제 알파를 격주로 30 또는 60 U/kg의 용량으로 IV로 투여받았을 때의 베라글루세라제 알파의 장기간 동안의 안전성을 평가하고자 하는 것이었다. 2차 목적은 혈액학적 파라미터 및 간 및 비장 부피 감소로 측정되는 바, 상기 환자에서의 베라글루세라제 알파가 임상 활성에 미치는 효과를 계속해서 평가하고자 하는 것이었다. 혈장 키토티오시다제 및 CCL18 뿐만 아니라, PFT, 대퇴경부 및 요추의 MRI, 골격 조사, 및 골 밀도 계측 또한 평가하였다.

[0395]

10명의 환자가 본 임상 연구에 참여하는 것으로 선발되었다. 60개월 동안의 누적 치료 후(TKT025 + TKT025EXT), 베라글루세라제 알파는 우수한 내성을 가졌고, 어떤 환자에서도 항체는 발생하지 않았다. 연속적이고 지속된, 임상적으로 및 통계학상 유의적인 혈액학적 파라미터 및 기관 부피 개선이 계속해서 관찰되었다(하기 표 4). 도 3은 60개월 동안 베라글루세라제 알파로 치료받은 환자에서 기준선으로부터의 평균 혜모글로빈 농도 및 혈소판 계수 증가를 보여주는 것이다. 도 4는 60개월 동안 베라글루세라제 알파로 치료받은 환자에서 기준선으로부터의 평균 간 및 비장 부피 감소를 보여주는 것이다.

[0396]

[표 4]

TKT025EXT 임상 결과(N=10)

임상 활성 파라미터	중앙값 기준선 값	기준선으로부터의 평균 변화 [95% 신뢰 구간]			
		24개월째	36개월째 <sup>a</sup>	48개월째 <sup>a</sup>	60개월째 <sup>a</sup>
헤모글로빈 농도 (g/dL)	10.90	2.30 [1.78, 2.82]	2.13 [1.59, 2.67]	2.31 [1.66, 2.96]	2.38 [1.60, 3.16]
혈소판 계수 ( $\times 10^9/L$ )	55.5	66.5 [45.3, 87.7]	71.1 [53.6, 88.6]	82.3 [60.1, 104.5]	85.1 [59.8, 110.4]
간(체중에 대한 상대적인 비율(%))	4.40	-1.29 [-1.91, -0.67]	-1.37 [-1.90, -0.84]	-1.74 [-2.40, -1.08]	-1.70 [-2.33, -1.07]
비장(체중에 대한 상대적인 비율(%))	3.80	-2.63 [-3.44, -1.83]	-2.69 [-3.51, -1.87]	-2.88 [-3.72, -2.03]	-2.89 [-3.72, -2.06]

a - 기관 부피는 TKT025 개시 시점으로부터 33, 45 및 57개월째에 평가하였다.

[0397]

[0398]

**인구 통계 특성 및 성향:** TKT025에서 41주째의 평가 완료시, 환자는 TKT025EXT에 참여할 자격이 있었다. 연구 TKT025를 완료한 11명의 환자 중 10명의 환자가 연구 TKT025EXT에 진입하였다. 1명의 환자(0012)는 격주로 병원에 출석해야 하는 애로 사항으로 인해 연장 연구에 진입하는 것에 동의하지 않았고, 1명의 환자(0005)는 입신으로 인해 연장 연구를 취소하였다. 표 2는 기준선에서의 인구 통계, 유전형, 및 임상 특징 뿐만 아니라, 연장 연구 내의 중요한 데이터 수집 시점에서 각 치료 의도 환자의 임상 관찰 결과를 제공한다.

[0399]

환자 전원이 초기에 60 U/kg 베라글루세라제 알파를 격주로 받는 것에 등록하였다. 1년간의 누적 치료 후 환자에서 혈액학적 파라미터(헤모글로빈 농도 또는 혈소판 수준)가 개선된 경우, 및/또는 기관 부피(간 또는 비장)가 개선된 경우, 용량을 30 U/kg으로 감소시키는 것으로 적정하였다. 초기에 TKT025EXT에 등록한 10명의 환자 전원이 요구되는 용량 감소 기준을 충족시켰고, 30 U/kg 용량으로 이행되었다.

[0400]

TKT025EXT에서 9명의 환자 전원이 최대 42개월째까지 이용가능한 혼모글로빈 농도 및 혈소판 계수 데이터를 가진 반면, 3명의 환자는 최대 45개월째까지 이용가능한 데이터를 가졌다. 42개월째 혼모글로빈의 치료 전 기준선으로부터의 평균(표준 오차 [SE]) 변화는 2.18(0.25) g/dL ( $p=0.004$ )이었고, 이에 상응하는 치료 전 기준선으로부터의 평균 변화율(%)은 19.0%였다. 혈소판 계수와 관련하여, 42개월째 치료 전 기준선으로부터의 평균(SE) 변화는  $82.1 (8.4) \times 10^3 / \text{mm}^3$  ( $p=0.004$ )이었고, 이에 상응하는 치료 전 기준선으로부터의 평균 변화율(%)은 149.8%였다.

[0401]

33개월째까지 체중에 대한 상대적인 비율(%)로 정규화된 간 및 비장 부피를 분석하였다: 9명의 환자 전원이 본 평가에 이용가능한 간 데이터를 가졌고, 8명의 환자가 본 평가에 이용가능한 비장 데이터를 가졌다. 33개월째 정규화된 간 및 비장 부피의 치료 전 기준선으로부터의 평균(SE) 변화는 각각 -1.5(0.22) 및 -2.8(0.37)이었다. 상기 결과는 정규화된 간 및 비장 부피에 대한 치료 전 기준선으로부터의 평균 변화율(%) -34.0% 및 -73.5%에 상응하였다(각각  $p=0.004$  및  $p=0.008$ ). 또한, 혈장 키토티오시다제 및 CCL18 파라미터, 둘 모두에 대해서 추가의 개선이 있는 것으로 관찰되었다.

[0402]

요약하면, 도 2에는 시간 경과에 따라 플로팅되어 있고, 연장 연구에 대해 경계가 표시되어 있는, 혼모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피 및 비장 부피의 평균 변화율(%)이 제시되어 있다. 각 파라미터에 대한 기준선부터 48개월째까지의 통계학상 유의적인 변화가 관찰된다( $p<0.004$ ). 가장 현저한 변화는 혈소판 계수 및 비장 부피에 대해 관찰되었다. 혼모글로빈 값은 24개월째까지 환자 전원에 대해 정규화되었다. 간 부피는 정상치에 도달하였다. 연장 연구 전 기간 동안에 걸쳐 상기 임상 파라미터의 계속적인 개선이 관찰되고(도 2), 24개월째까지 환자 전원에서 혼모글로빈의 정규화가 관찰되었다(표 2). 기준선부터 48개월째까지의 평균 변화율(%)은 혼모글로빈 농도(+21.7%), 혈소판 계수(+157.8%), 간 부피(-42.8%), 및 비장 부피(-79.3%)에 대해 통계학상 유의적이었다( $p<0.004$ ).

[0403]

최대 특정일까지 이용가능한 연구 TKT025EXT에 대한 안전성 및 임상 활성 데이터를 분석하였다. 본 연구에 등록한 환자는 43.2개월(범위: 13.2-45.0개월)이라는 누적 평균 노출 지속 기간을 가졌다. 등록한 10명의 환자 전원

에서 총 248건의 유해 사례가 보고되었다. 대부분의 AE는 중증도가 경미한 정도 내지 중간 정도였다. 연구원에 의해 연구 약물과 관련이 없는 것으로 간주된, 3건의 중증(3등급) 유해 사례가 2명의 환자에서 보고되었다(1명의 환자에서는 관절통 및 무균성 괴사 골, 및 1명의 환자에서는 두통). 세건의 (3건의) SAE가 보고되었다(1명의 환자에서 2건의 무균성 골 괴사 사례, 및 1명의 환자에서 1건의 흉터 사례). 연구원에 의해 상기 SAE들은 각각 연구 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었고, 각각은 후유증 없이 해소되었다. 가장 빈번하게 보고된, 치료에 기인하여 출현한 유해 사례는 인플루엔자(8명의 환자, 24건의 사례); 관절통(8명의 환자, 21건의 사례); 두통(6명의 환자, 13건의 사례); 요통(6명의 환자, 10건의 사례); 인후두통(5명의 환자, 7건의 사례); 상복부 통증(5명의 환자, 7건의 사례); 및 치은 출혈, 발열 및 피로(각각 4명의 환자, 4건의 사례)였다.

[0404] TKT025EXT에서 보고된 대부분의 AE는 연구원에 의해 연구 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었다(**표 3B**). 코피(2명의 환자, 각각 1건의 사례) 복부 pain (1명의 환자, 1건의 사례), 상복부 통증(1명의 환자, 1건의 사례), 피로 (1 환자, 1건의 사례), 및 통증 악화(1명의 환자, 1건의 사례)를 비롯한, 치료와 관련된 총 7건의 유해 사례가 4명의 환자에서 보고되었다. 2명의 환자가 각각 1건의 주입 관련 AE를 경험하였는데; 1명의 환자에서는 중간 정도(2등급)의 사지 통증을, 및 1명의 환자에서는 경미한 정도의(1등급) 떨림을 경험하였다. 그러므로, 주입 환경과는 상관없이, 어떤 약물 관련 심각한 유해 사례는 없었다. 추가로, 어느 환자에서도 베라글루세라제 알파 투여 중단을 요구하는 주입 관련 유해 사례는 없었다.

[0405] 어느 환자에서도 베라글루세라제 알파에 대한 항체는 발생하지 않았다. 연장 연구 첫 1년 동안, 이스라엘에 거주하는 7명의 거주자 전원이 재택 요법으로 성공적으로 이행되었다.

[0406] [표 3B]

연장 연구(TKT025 EXT) 동안 관찰된, 가능하게는 또는 아마도 베라글루세라제 알파(GA-GCB) 투여와 관련이 있는 것으로 판단되는 치료에 기인하여 출현한 유해 사례

제통 기관 부류 바람직한 용어	베라글루세라제 알파 30 U/kg - 60 U/kg EOW	
	환자 (n(%)) N=10	사례 (n(%)) N=311
임의 유해 사례	4 (40.0)	7 (2.8)
신경계 장애		
떨림	1 (10.0)	1 (0.32)
호흡기, 흉부 또는 종격 장애		
코피	2 (20.0)	2 (0.6)
위장관 장애		
복통	2 (20.0)	2 (0.6)
근골격 및 결합 조직 장애		
사지 통증	1 (10.0)	1 (0.3)
전신 장애 및 투여 부위 병증		
피로	1 (10.0)	1 (0.3)

환자의 비율(%)은 안전성 집단 중의 환자의 총 수에 기초한 것이다. 유해 사례 비율(%)은 안전성 집단 중의 환자가 경험한 사례의 총 수에 기초한 것이다. 유해 사례는 MedDRA 버전 7.0 사전을 사용하여 코딩된 것이다. EOW: 격주로.

[0407]

[0408]

[0409] TKT025 및 TKT025EXT에서 1형 고서병 환자의 골 무기질 밀도 결과

[0410] 베라글루세라제 알파로 치료받은 1형 고서병 환자에서 장기간 골 무기질 밀도(BMD) 변화를 평가하였다. 환자는 BMD에서 유의적이고, 계속적인 개선을 입증하였다.

[0411] 평가: TKT025에 등록한 동안, 골격 조사 및 이중 에너지 X선 흡수계측법(DEXA)을 사용하여 골격 병리를 평가하였다. 전 연구 기간 동안에 걸쳐 사전 요추 및 대퇴경부의 Z 점수를 사전 정의된 시점에 분석하였다. 일부 환자에 대해서는, DEXA 스캔을 수행하였지만, 상기 스캔으로부터 Z 점수를 평가할 수 없었다. 결측 Z 점수는 하기를 포함하였다 1명의 환자 - 기준선 및 9개월째의 대퇴경부; 1명의 환자 - 기준선에서 요추; 및 1명의 환자 - 9개월째 대퇴경부.

[0412] 2명의 환자: 24개월째 이전의 1명의 환자, 및 57개월째 이전의 1명의 환자가 연구를 취소한 후, 상기 2명의 환자에 대해서는 또한 요추 및 대퇴경부 Z 점수를 평가하지 않았다.

[0413] T 점수를 사용하여 골 밀도를 최고 골 밀도를 가지는 "젊고 정상인" 건강한 30세 성인과 비교하였다. 기준선 및 69개월째의 임상 골 상태를 T 점수에 대한 WHO 기준에 따라 특징 규명하였다:  $\geq -1$ 은 정상이고;  $> -2.5$  내지  $< -1$ 은 골감소증이고;  $\leq -2.5$ 는 골다공증이다.

[0414] 방법;

[0415] 분석 집단: 장기간 연장 연구에 참여하는 것으로 사전 동의서에 서명하고,  $\geq 1$ 회의 전체 또는 부분 용량의 베라글루세라제 알파를 받은 환자 전원으로 정의되는 치료 의도(ITT: intent-to-treat) 집단(N=10)에서 1차 분석을 수행하였다. ERT를 동반하여 비스포스포네이트를 받거나, 또는 받지 않은 서브군에서도 또한 베라글루세라제 알파가 BMD에 미치는 효과를 평가하였다.

[0416] 통계학적 방법: 결측 기준선 Z 점수를 다음 값으로 대체하였다. 후속 결측 Z 점수에 대해 마지막 관측값 진행 대체법(LOCF: Last observation carried forward) 분석을 사용하였다. 선형 혼합형 모델을 시간 경과에 따른 Z 점수를 분석하는 반복 측정 분석법으로서 사용하였다. 매년 Z 점수 단위 증가를 보이는, 절편 및 기울기 추정치를 나타낸다. 골다공증에서 골감소증 또는 정상으로의 변화, 골감소증에서 정상으로의 변화를 기록하고, 보고하였다.

[0417] 결과:

[0418] 기준선에서의 특징: TKT025EXT에 등록한 환자 전원은 GDI와 관련된 골 병리를 가지고 있었다. 요추(LS: lumbar spine) 골 병리의 임상적 상태는 하기와 같았다: 1명의 환자(10%)는 정상 범위였고; 8명의 환자(80%)는 골감소증을 앓았고; 1명의 환자(10%)는 골다공증을 앓았다. 대퇴경부(FN: femoral neck) 골 병리의 임상적 상태는 하기와 같았다: 1명의 환자(10%)는 정상 범위였고; 5명의 환자(50%)는 골감소증을 앓았고; 4명 환자(40%)는 골다공증을 앓았다. DXA Z 점수는 하기와 같았다(중앙값[범위]): LS,  $-1.8[-2.9$  내지  $-0.4]$ , FN  $-1.5[-2.9$  내지  $-0.2]$ . 69개월 동안의 전 기간 동안 평균 베라글루세라제 알파 용량은 40 U/kg이었다. 10명의 환자 중 4명은 또한 비스포스포네이트로 치료받았다.

[0419] Z 점수: ITT 집단(n=10), 동시에 비스포스포네이트를 받은 환자, 및 비스포스포네이트를 받지 않은 환자에 대한 기준선 및 다양한 시점에서의 Z 점수가 각각 하기 표 5-7에 제시되어 있다. 요추 및 대퇴경부의 평균 Z 점수의 일시적인 변화 또한 각각 도 5 및 6에 제시되어 있다.

[0420] [표 5]

Z 점수; N=10, ITT

시점	Z 점수	
	요추 평균 [95% CI]	대퇴경부 평균 [95% CI]
기준선	-1.59 [-2.17, -1.01]	-1.46 [-2.11, -0.81]
9개월째	-1.50 [-2.05, -0.95]	-1.39 [-2.06, -0.72]
24개월째	-1.20 [-1.80, -0.60]	-1.23 [-2.04, -0.42]
33개월째	-1.16 [-1.80, -0.52]	-1.07 [-1.82, -0.32]
45개월째	-1.12 [-1.72, -0.52]	-1.14 [-1.86, -0.42]
57개월째	-1.07 [-1.68, -0.46]	-1.10 [-1.89, -0.31]
69개월째	-0.91 [-1.55, -0.27]	-1.06 [-1.83, -0.29]

[0421]

[0422]

[표 6]

Z 점수; n=4 [비스포스포네이트 처리]

시점	Z 점수	
	요추 평균 [95% CI]	대퇴경부 평균 [95% CI]
기준선	-1.88 [-3.25, -0.50]	-1.70 [-3.13, -0.27]
9개월째	-1.90 [-3.14, -0.66]	-1.68 [-3.15, -0.20]
24개월째	-1.78 [-2.89, -0.66]	-1.75 [-3.52, 0.02]
33개월째	-1.68 [-3.14, -0.21]	-1.45 [-3.19, 0.29]
45개월째	-1.60 [-2.74, -0.46]	-1.48 [-3.23, 0.28]
57개월째	-1.50 [-2.96, -0.04]	-1.40 [-3.25, 0.45]
69개월째	-1.23 [-2.78, 0.33]	-1.48 [-3.22, 0.27]

[0423]

[0424]

[표 7]

Z 점수; n=6 [비스포스포네이트 비처리]

시점	Z 점수	
	요추 평균 [95% CI]	대퇴경부 평균 [95% CI]
기준선	-1.40 [-2.22, -0.58]	-1.30 [-2.30, -0.30]
9개월째	-1.23 [-1.97, -0.50]	-1.20 [-2.22, -0.18]
24개월째	-0.82 [-1.57, -0.06]	-0.88 [-2.03, 0.26]
33개월째	-0.82 [-1.62, -0.02]	-0.82 [-1.91, 0.28]
45개월째	-0.80 [-1.64, 0.04]	-0.92 [-1.95, 0.11]
57개월째	-0.78 [-1.55, -0.01]	-0.90 [-2.07, 0.27]
69개월째	-0.70 [-1.61, 0.21]	-0.78 [-1.91, 0.34]

[0425]

[0426]

69개월간의 과정 동안의 기준선 Z 점수로부터의 요추(LS) 및 대퇴경부(FN) Z 점수의 변화는 하기 표 8에 제시되어 있다.

[0427]

[표 8]

예정된 방문 시점	비스포스포네이트 미처리 (n=6)	비스포스포네이트 처리* (n=4)	ITT 집단 (N=10)
	기준선 Z 점수로부터의 요추 변화(95% CI)		
9개월째	0.17 (-0.03, 0.36)	-0.03 (-0.18, 0.13)	0.09 (-0.04, 0.22)
24개월째	<b>0.58 (0.08, 1.09)</b>	0.10 (-0.27, 0.47)	<b>0.39 (0.06, 0.72)</b>
33개월째	0.58 (-0.06, 1.22)	0.20 (-0.14, 0.54)	<b>0.43 (0.06, 0.80)</b>
45개월째	<b>0.60 (0.03, 1.17)</b>	0.28 (-0.12, 0.67)	<b>0.47 (0.14, 0.80)</b>
57개월째	<b>0.62 (0.05, 1.18)</b>	0.38 (-0.04, 0.79)	<b>0.52 (0.20, 0.84)</b>
69개월째	<b>0.70 (0.16, 1.24)</b>	0.65 (-0.04, 1.34)	<b>0.68 (0.35, 1.01)</b>
기준선 Z 점수로부터의 대퇴경부 변화(95% CI)			
9개월째	0.10 (-0.03, 0.23)	0.03 (-0.18, 0.23)	0.07 (-0.02, 0.16)
24개월째	0.42 (-0.04, 0.87)	-0.05 (-0.47, 0.37)	0.23 (-0.08, 0.54)
33개월째	<b>0.48 (0.10, 0.87)</b>	0.25 (-0.13, 0.63)	<b>0.39 (0.16, 0.62)</b>
45개월째	<b>0.38 (0.18, 0.59)</b>	0.23 (-0.15, 0.60)	<b>0.32 (0.17, 0.47)</b>
57개월째	<b>0.40 (0.06, 0.74)</b>	0.30 (-0.20, 0.80)	<b>0.36 (0.14, 0.58)</b>
69개월째	<b>0.52 (0.22, 0.81)</b>	0.23 (-0.25, 0.70)	<b>0.40 (0.18, 0.62)</b>

P≤0.05 대 기준선 값

[0428]

[0429] 표 8에 제시되어 있는 바와 같이, 치료 의도 집단의 BMD는 24개월째(LS: 0.39(0.06, 0.72)) 및 33개월째(FN: 0.39 (0.16, 0.62)까지 유의적으로 개선되었다. 동시에 비스포스포네이트를 받지 않은 환자의 BMD는 24개월째 (LS: 0.58(0.08, 1.09)) 및 33개월째(FN: 0.48(0.10, 0.87))까지 유의적으로 개선되었다.

[0430]

선형 혼합형 모델 추정된 Z 점수: Z 점수(ITT 집단, n=10, 95% CI)는 참조 집단보다 유의적으로 더 낮았다(LS y 절편=-1.56[-2.09, -1.03]; P<0.0001) 및 FN(y 절편=-1.42[-2.06, -0.79]; P=0.0007). 두 파라미터 모두 시간이 경과함에 따라 유의적으로 개선되었다(LS 기울기/개월=+0.011[0.005, 0.017], P=0.0021 (기울기 +0.011 Z 점수 단위/개월은 +0.132/년에 상응한다); FN 기울기/개월=+0.007[0.004, 0.009], P=0.0005 (기울기 +0.007 Z 점수 단위/개월은 +0.084/년에 상응한다)).

[0431]

오직 베라글루세라제 알파만을 받은 환자(n=6, 95% CI)들 중에서의 Z 점수 LS y 절편은 -1.29[-1.97, -0.62](P=0.0045)이고, FN y 절편은 -1.24[-2.21, -0.27](P=0.0216)이고, 시간 경과에 따른 유의적인 개선이 관찰되었다[LS 기울기/개월=+0.013[0.002, 0.024](P=0.028)(+0.158/년에 상응), FN 기울기/개월=+0.009[0.004, 0.013](P=0.0055)(+0.103/년에 상응)].

[0432]

동시에 비스포스포네이트를 받은 환자(n=4, 95% CI)들 중에서의 Z 점수 LS y 절편은 -1.97[-3.06, -0.88](P=0.0104)이고, FN y 절편은 -1.71[-3.02, -0.40](P=0.0252)이고, 시간 경과에 따른 유의적인 개선이 관찰되었다[LS 기울기/개월=+0.009[0.001, 0.017](P=0.0351)(+0.111/년에 상응), FN 기울기/개월=+0.004[-0.001, 0.010](P=0.0867)(+0.048/년에 상응)].

[0433]

관측 데이터베이스(국제 공동 고서 군 고서 등록소(International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry))의 분석에 기초한 선형 혼합형 모델에서, ERT 이미글루세라제로 치료받은 GDI 환자는 추적 조사를 개시하는 시점에 참조 집단보다 유의적으로 더 낮은 Z 점수를 가졌다(n=340, Y 절편 -1.17, P<0.001)(문헌 [Wenstrup et al., J Bone Min Res. 2007; 22: 119-26]). 그러나, Z 점수 기울기/년에 있어서는 용량 반응 개선이 관찰되었다(15 U/kg[n=113]: +0.064; 30 U/kg[n=116]: +0.086; 60 U/kg[n=111]: +0.132; 모두 P<0.001) (문헌 [Wenstrup et al., J Bone Min Res. 2007; 22: 119-26]).

[0434]

기준선 및 69개월째의 BMP 상태: 기준선 및 69개월째의 임상적 골 상태를 WHO 기준을 사용하여 특징 규명하였다 (정상=T 점수: ≥ -1; 골감소증=T 점수 > -2.5 내지 < -1; 골다공증=T 점수 ≤ -2.5). 동시에 비스포스포네이트를 받지 않고, 베라글루세라제 알파만 받은 환자에서 상태 변화가 관찰되었다(n=6). 69개월째까지, 2명의 LS 및 1명의 FN 골감소증 환자를 정규화하였을 때, 1명의 FN 골다공증 환자가 골감소증이 되었다. 비스포스포네이트를

받은 4명의 환자 전원에서는 WHO 카테고리에서 변화는 없었다.

[0435] 반복 측정 분석(종방향) 기울기 추정치: 반복 측정 분석에서, ITT 집단(N=10)에 대한 Z 점수 추정치[95% CI]는 하기와 같았다: LS 절편=-1.56[-2.09, -1.03], P<0.0001; LS 기울기(1개월당)=0.011[0.005, 0.017], P=0.0021; FN 절편=-1.42[-2.06, -0.79], P=0.0007; LS 기울기(1개월당)=0.007 [0.004, 0.009], P=0.0005. 1개월당 0.011 증가의 요추 기울기는 연간 0.132 증가에 상응하고, 1개월당 0.007 증가의 대퇴경부 기울기는 연간 0.084 증가에 상응한다.

[0436] 비스포스포네이트를 받지 않은 환자(N=6)에 대한 Z 점수 추정치[95% CI]는 하기와 같았다: LS 절편=-1.29[-1.97, -0.62], P=0.0045; LS 기울기(1개월당)=0.013[0.002, 0.024], P=0.0280; FN 절편=-1.24[-2.21, -0.27], P=0.0216; LS 기울기(1개월당)=0.009[0.004, 0.013], P=0.0055. 1개월당 0.013 증가의 요추 기울기는 연간 0.158 증가에 상응하고, 1개월당 0.009 증가의 대퇴경부 기울기는 연간 0.103 증가에 상응한다.

[0437] 비스포스포네이트를 받은 환자(N=4)에 대한 Z 점수 추정치[95% CI]는 하기와 같았다: LS 절편=-1.97[-3.06, -0.88], P=0.0104; LS 기울기(1개월당)=0.009[0.001, 0.017], P=0.0351; FN 절편=-1.71[-3.02, -0.40], P=0.0252; LS 기울기(1개월당)=0.004[-0.001, 0.010], P=0.0867. 1개월당 0.009 증가의 요추 기울기는 연간 0.111 증가에 상응하고, 1개월당 0.004 증가의 대퇴경부 기울기는 연간 0.048 증가에 상응한다.

[0438] 통계학적 모델은 모든 이용가능한 데이터를 사용하였고, 어떤 데이터 귀속도 사용하지 않았다.

[0439] 결론: 베라글루세라제 알파로 치료받은 고서병 환자 및 기준선 골감소증/골다공증에서, 요추(24개월째) 및 대퇴경부(36개월째), 둘 모두에서의 BMD는 개선되었다. 베라글루세라제 알파 용량이 2년 동안 60 유닛/kg/주입에서 30 유닛/kg/주입으로 감소되었기 때문에, 골 병리 개선이 연속 고용량 요법에 의존하는 것은 아니었다.

#### 장기간의 치료 목표 달성

[0441] ERT를 받은 1형 고서병 환자에서의 치료 반응의 달성, 유지 및 지속성을 모니터링하기 위해 치료 목표를 기술하였다(문헌 [Pastores G et al., (2004) *Seminars in Hematology*, 41 (suppl 5): 4-14])

[0442] 1형 고서병에 대한 5가지 중요한 임상 파라미터(빈혈, 혈소판 감소증, 간 비대, 비장 비대 및 골격 병리)에 관한 치료 목표에 대하여 베라글루세라제 알파 치료가 미치는 영향을 벤치마킹하기 위해, 기준선에서 빈혈, 혈소판 감소증, 간 비대 및 비장 비대에 대해 목표에 있는 환자의 비율을 4년째 상기 목표 각각을 달성한 비율과 비교하였다. 기준선 및 4년째의 빈혈, 혈소판 감소증, 간 비대, 비장 비대 및 골격 병리에 대한 완전한 데이터는 8명의 환자(남성 3명, 여성 5명)에 대해 이용가능하였다. 4년째 골격 병리 목표를 달성한 비율은 기준선에서부터 4년째까지의 Z 점수 개선에 기초하여 측정하였다. 추가로, 5가지 목표 모두를 달성하는 환자의 비율을 기준선에서 5가지 파라미터 모두에 대해 목표에 있는 비율과 비교하였다.

[0443] 기준선에서, 임상 파라미터 모두에 대해 목표에 있는 환자는 없었다(하기 표 9). 치료 1년 후, 환자 전원이 기준선에서 존재하는 목표를 유지하였고, 전원이 ≥2가지 목표를 달성하였다. 8명의 환자 전원에서 15 내지 18개월 사이에 용량을 베라글루세라제 알파 30 U/kg EOW로 단계적으로 감소시키기 시작하였다. 치료 4년째까지, 환자 전원은 5가지 임상 파라미터 모두에 대한 목표를 달성하였다; 따라서, 5가지의 장기간의 치료 목표 각각이 100% 달성된 것이 관찰되었다(표 9).

[0444] [표 9]

	기준선	4년째
빈혈	4/8(50%)	8/8(100%)
혈소판 감소증	0/8(0%)	8/8(100%)
간 비대	4/8(50%)	8/8(100%)
비장 비대	0/8(0%)	8/8(100%)
골격 병리	----	8/8(100%)
5가지 모든 목표	0/8(0%)	8/8(100%)

[0445]

[0446] 기준선과 비교하여 4년째의 골 무기질 밀도(BMD) 개선으로서 골격 병리를 측정하였다.

[0447] 상기 베라글루세라제 알파 I/II 상 및 연장 연구에서, 1년 후 용량을 감소시켰음에도 불구하고, 각각의 장기간의 치료 목표가 임상적으로 중요하게 달성된 것이 관찰되었다. 이는 1형 고서병에 대하여 ERT를 받은 환자 전원

이 치료를 개시하는 시점으로부터 4년 이내에 5가지의 상기 장기간의 치료 목표 모두를 달성한 코호트에 관하여 최초로 보고된 것이다.

[0448] TKT025 및 TKT025EXT로부터의 결과 요약

[0449] 베라글루세라제 알파와 관련된 유해 사례는 일반적으로 그 중증도는 경미하고, 대개는 요법과는 관련이 없었다는 것이 본원에서 보고된 관찰 결과를 통해 입증되었다. 치료에 기인하여 출현한 유해 사례는 경미한 정도 내지 중간 정도였고, 대개는 요법과는 관련이 없는 것이었다. 상기 연구에 등록한 환자 중 어느 환자에서도 항체는 발생하지 않았고, 주입 환경 또는 노출 지속 기간과는 상관없이, 어떤 약물 관련 심각한 유해 사례도 관찰되지 않았으며, 어느 환자도 유해 사례로 인해 연구를 취소하지는 않았다. 연구 현자에서의 초기 관찰 기간 이후에, 자격을 갖춘 환자는 재택을 기반으로 하여, 간호사가 투여하는 베라글루세라제 알파로 성공적으로 이행되었다.

[0450] 베라글루세라제 알파는 치료 후 첫 6개월 이내 및 시험 및 연장 연구 전 과정에 걸쳐 관찰된, 기준선으로부터의 통계학상 유의적이고, 임상적으로 중요한 개선으로 연구된 4가지 질환 파라미터에서 효능을 입증하였다. 요법 개시 후 24개월 이내에, 환자 전원이 혜모글로빈 수준 정규화를 달성하였고, 단 1명의 환자를 제외한, 환자 전 원이  $100,000/\text{mm}^3$  초과의 혈소판 계수를 달성하였고, 환자 전원이 간 부피에서는 정규화에 거의 정규화에 가깝게 달성하였고, 단 1명을 제외한 환자 전원이 비장 부피의 50% 초과의 감소를 보였다. 또한, 용량 감소 단계를 포함하는, 연구 전 기간 동안에 걸쳐 상기 개선이 관찰되었다. 60 U/kg/격주로인 원래 용량으로 복귀된 단 1명의 환자는 15개월째의 초기 용량 감소 후, 39개월째에 골 통증 다음으로 상기와 같은 결과를 보였다. 상기 환자는 등록시 그녀의 양쪽 발목 모두에 골 파괴성 병변을 가지고 있었고(영상화 병리를 통해 ANV이 배제될 수는 없었다), 이전에 골수염을 병력을 가지고 있었다. 책임 연구원(AZ)은 통증 악화를 기준의 파괴성 병변 및 이전 병리가 원인이 된다고 보았고, 용량 감소 또는 치료 실패와 관련될 가능성은 없다고 판단하였다.

[0451] 재택 치료법으로의 이행, 및 용량 감소에도 불구하고 관찰되는 임상 파라미터의 유의적인 변화를 비롯한, 관찰된 안전성 프로파일을 통해 베라글루세라제 알파에 대한 추가의 3가지 후속 III상 시험(아동 허용) 뿐만 아니라, 세계 조기 자체 프로그램, 및 FDA 허용 치료 프로토콜에 이르게 되었다.

[0452] 실시예 2: TKT032 연구 (12 M, 45 또는 60 U/kg 베라글루세라제 알파)

[0453] 실시예 2.1: 요약

[0454] 본 실시예는 1형 GD에서 베라글루세라제 알파의 효능 및 안전성을 평가하는 글로벌 다기관 시험을 기술한다. 치료를 받은 적이 없는, 빈혈성 1형 GD 환자 25명(연령 4-62세)을 12개월 동안 격주로 베라글루세라제 알파 60 U/kg(n=12) 또는 45 U/kg(n=13)을 정맥내로 받은 것으로 무작위화하였다.

[0455] 환자를 1:1의 비로 45 U/kg(N=13) 또는 60 U/kg(N=12) 베라글루세라제 알파를 받는 것으로 무작위화하였다. 계층화 인자로는 연령(2-17;  $\geq 18$ ) 및 성별(남성; 여성)을 포함하였다. 환자의 기준선에서의 특징은 하기 표 10에 열거되어 있다.

[0456] 12개월째 혈액학적 파라미터 및 비장 부피의 임상적으로 및 통계학상 유의적인 개선이 관찰되었다(하기 표 11). 도 7 및 8에는 12개월 동안 45 U/kg 또는 60 U/kg 베라글루세라제 알파로 치료받은 환자에서의 기준선으로부터의 평균 혜모글로빈 농도 및 혈소판 계수의 증가가 각각 제시되어 있다. 도 9 및 10에는 12개월 동안 45 U/kg 또는 60 U/kg 베라글루세라제 알파로 치료받은 환자에서의 기준선으로부터의 평균 정규화된 비장 부피 및 간 부피의 감소가 각각 제시되어 있다.

[0457]

[표 10]

TKT032 기준선에서의 특징

기준선 인자	베라글루세라제 알파 45 U/kg N = 13	베라글루세라제 알파 60 U/kg N = 12	전체 N = 25
2 대지 17세 n (%)	3 (23.1)	4 (33.3)	7 (28.0)
2 대지 4세 n (%)	0	1 (8.3)	1 (4.0)
5 대지 17세 n (%)	3 (23.1)	3 (25.0)	6 (24.0)
≥ 18세 n (%)	10 (76.9)	8 (66.7)	18 (72.0)
남성 n (%)	8 (61.5)	7 (58.3)	15 (60.0)
여성 n (%)	5 (38.5)	5 (41.7)	10 (40.0)
해모글로빈 농도 (g/dL) 중앙값[최소, 최대]	10.90 [8.45, 12.85]	10.83 [7.05, 12.25]	10.85 [7.05, 12.85]
혈소판 개수 (x 10 <sup>9</sup> /L) 중앙값[최소, 최대]	58.00 [13.0, 264.0]	66.75 [47.0, 438.0]	65.50 [13.0, 438.0]

[0458]

[표 11]

TKT032 임상 결과 (N=25)

n	기준선 중앙값	12개월째까지의 기준선으로부터의 평균 변화	95% CI	P 값
1차 종점				
해모글로빈 60 U/kg	12	10.83	2.43	[1.72, 3.14] < 0.0001
2차 종점				
해모글로빈 45 U/kg	13	10.90	2.44	[1.49, 3.39] 0.0001
혈소판 60 U/kg	12	66.75	50.88	[23.97, 77.78] 0.0016
혈소판 45 U/kg	13	58.00	40.92	[11.20, 70.64] 0.0111
비정 60 U/kg	12	2.80	-1.92	[-3.04, -0.79] 0.0032
비정 45 U/kg	13	2.90	-1.87	[-3.17, -0.57] 0.0085
간 60 U/kg	12	3.65	-0.84	[-1.58, -0.11] 0.0282a
간 45 U/kg	13	3.50	-0.30	[-0.92, 0.32] 0.3149

a - 다중 검정을 위해 조정한 후 통계학상 유의적이지 않음.

[0460]

[0461]

베라글루세라제 알파는 우수한 내성을 가졌고, 연구 종료시(12개월째) 1명의 환자에서 항체가 발생하였다. 하기 표 12에는 TKT032 안전성 검사 결과가 요약되어 있다.

[0462]

[표 12]

TKT032 안전성

설명	환자 n(%)		
	베라글루세라제 알파 45 U/kg N = 13	베라글루세라제 알파 60 U/kg N = 12	전체 N = 25
어떤 유해 사례도 경험하지 못한 경우	2 ( 15.4)	0	2 ( 8.0)
1건 이상의 유해 사례를 경험한 경우	11 ( 84.6)	12 (100.0)	23 ( 92.0)
1건 이상의 약물 관련 유해 사례를 경험한 경우	9 ( 69.2)	6 ( 50.0)	15 ( 60.0)
1건 이상의 주입 관련 유해 사례를 경험한 경우	8 ( 61.5)	6 ( 50.0)	14 ( 56.0)
1건 이상의 심각한 또는 생명을 위협하는 유해 사례를 경험한 경우	2 ( 15.4)	0	2 ( 8.0)
1건 이상의 심각한 유해 사례를 경험한 경우	0	1 ( 8.3)	1 ( 4.0)
유해 사례로 인해 중단한 경우	0	0	0
사망한 경우	0	0	0
항베라글루세라제 알파 향체가 발생한 경우	1 ( 7.7)	0	1 ( 4.0)

[0463]

[0464]

[0465]

12개월째, 평균 혈소판 계수와 같이(60 U/kg: +65.9%;  $+51 \times 10^9 / L$ [95% 신뢰 구간(CI: confidence interval): 24, 78; P=0.002]; 45 U/kg: +66%;  $+41 \times 10^9 / L$ [95% CI: 11, 71; P=0.01]), 평균 해모글로빈 농도는 증가하였다 (60 U/kg: +23%;  $+2.4 g/dL$ [95% CI: 1.5, 3.4; P<0.001]; 45 U/kg: +24%;  $+2.4 g/dL$ [95% CI: 1.5, 3.4; P<0.001]). 평균 간 부피(60 U/kg: -17%[95% CI: -27, -7%], 1.5에서 1.2 정규 배수[MN: multiples of normal][P=0.03]; 45 U/kg: -6%[95% CI: -18, 6%], 1.4에서 1.2 MN[P=0.32])와 같이, 평균 비장 부피는 감소하였다(60 U/kg: -50%[95% CI: -62, -39%], 14.0에서 5.8 MN[P=0.003]; 45 U/kg: -40%[95% CI: -52, -28%], 14.5에서 9.5 MN[P=0.009]). 약물 관련 심각한 유해 사례 또는 취소는 관찰되지 않았다. 1명의 환자에서 항체가 발생하였다.

[0466]

#### 연구 목적

[0467]

본 연구의 1차 목적은, 해모글로빈 농도 증가로 측정되는 바, 1형 고서병 환자에서 베라글루세라제 알파를 60 U/kg인 용량으로 격주로 투여하였을 때의 효능을 측정하고자 하는 것이었다.

[0468]

본 연구의 2차 목적은 베라글루세라제 알파를 60 및 45 U/kg의 용량으로 격주로 투여하였을 때의 안전성을 평가하고; 해모글로빈 농도 증가로 측정되는 바, 베라글루세라제 알파를 45 U/kg의 용량으로 격주로 투여하였을 때의 효능을 평가하고; 혈소판 계수 증가, 비장 및 간 부피 감소, 및 혈장 키토트리오시다제 및 케모카인 (C-C 모티프) 리간드 18(CCL18) 감소를 평가함으로써 베라글루세라제 알파를 60 및 45 U/kg의 용량으로 격주로 투여하였을 때의 안전성을 평가하고; 베라글루세라제 알파를 60 및 45 U/kg의 용량으로 격주로 투여하는 것이 전반적인 삶의 질(QoL: 삶의 질)에 미치는 효과를 평가하고; 60 및 45 U/kg의 용량으로 투여할 때, 베라글루세라제 알파를 격주로 투여하는 것의 단일 및 반복 투약의 약동학적 성질을 평가하고자 하는 것이었다.

[0469]

본 연구의 3차 목적은 베라글루세라제 알파를 60 또는 45 U/kg의 용량으로 격주로 투여한 후,  $\geq 1 g/dL$ 의 해모글로빈 농도 증가로 정의되는 해모글로빈 반응을 달성하는 데 소요되는, 기준선으로부터의 시간을 측정하고;  $\geq 18$ 세 환자에서 베라글루세라제 알파를 60 및 45 U/kg의 용량으로 격주로 투여하는 것이 폐 기능 검사(PFT)에 미치는 효과를 평가하고; 2세 내지 17세 사이의 환자에서 성장 속도 및 태너(Tanner) 단계 분류를 평가하고; 2세 내지 17세 사이의 환자에서 왼쪽 손 및 손목 방사선촬영에 의해 골격 나이를 평가하고; 2세 내지 17세 사이의 환자에서 요추 및 대퇴경부의 자기 공명 영상(MRI)에 의해 기준선으로부터 골 질환을 평가할 수 있도록 하는 기준선을 확립하고;  $\geq 18$ 세 환자에서 요추 및 대퇴경부의 DXA(관상 영상화 포함); 및 혈청 알칼리성 포스파타제,

N 텔로펩티드 가교 결합(NTx), 및 C 텔로펩티드 가교 결합(CTx)에 의해 베라글루세라제 알파 요법이 고셔 관련 국소 및 전신 골 질환에 미치는 장기간의 효과를 평가할 수 있도록 하는 기준선을 확립하고자 하는 것이었다.

#### [0470] 전반적인 연구 디자인

본 연구는 I형 고셔병을 앓는 환자에 대한 베라글루세라제 알파 요법의 효능 및 안전성을 평가할 수 있도록 디자인된 다기관, III상 무작위화된, 이중 맹검, 병행군, 2 용량 연구였다.

본 연구는 하기와 같이 5 단계로 구성되었다: (1) 스크리닝: -21일째부터 -4일째까지; 기준선: -3일째부터 0일 째까지(첫 투약 이전); 치료 단계: 1주째(1일째: 첫 투약)부터 51주째까지(환자 1명당 총 26회에 걸친 주입을 투여하였다); 연구 종료시 방문: 53주째; 추적 조사: 최종 주입 후 30일째(53주째 이전에 중단하거나, 최소한 환자의 경우, 또는 본 연구는 완료하였지만, 후속되는 장기간의 임상 연구에는 등록할 것으로 선정되지 못한 환자의 경우).

스크리닝시, 본 연구에 참여하는 것에 서면 사전 동의한 환자를 연구 참가 기준에 대해 검토하여 연구 적격성을 판단하고, 스크리닝 평가를 하였다. 특히, 환자는 혜모글로빈 농도 측정을 위해 혈액 시료를 제공하였다. 연령 및 성별로 정상 하한보다 1 g/dL 이상 낮은 혜모글로빈 농도를 가지는 단 1명의 환자만이 계속해서 기준선 단계로 진입할 수 있는 자격이 있었다. 통계학적 분석 목적을 위해, 혜모글로빈 농도 평가를 위해 스크리닝시 추가의 혈액 시료를 수집하였다.

스크리닝 평가를 완료한 후 연구 참가 자격이 있는 환자는 첫 투약 전(즉, -3일째 내지 0일째) 기준선 방법 및 평가를 받았다. 연령 및 성별로 정상 하한보다 1 g/dL 이상 낮은 환자의 혜모글로빈 농도를 확인하기 위해, 환자는 기준선에서 혈액 시료를 제공하였다. 혜모글로빈 농도를 분석하고, 보고하였다. 스크리닝시 및 기준선에서, 둘 모두의 시점에서 연령 및 성별로 정상 하한보다 1 g/dL 이상 낮은 환자의 혜모글로빈 농도를 가지는 단 1명의 환자만이 무작위화될 수 있는 자격이 있었다. 통계학적 분석 목적을 위해, 혜모글로빈 농도 평가를 위해 기준선에서 추가의 혈액 시료를 수집하였다. 추가의 기준선 방법 및 평가를 첫 투여 전에 수행하였다.

기준선 평가 완료 및 적격성 확인 후, 컴퓨터 작성된 무작위화 스케줄을 통해 환자를 1:1의 비로 베라글루세라제 알파 60 U/kg 또는 베라글루세라제 알파 45 U/kg을 받는 것으로 무작위화하였다. 환자는 임상 현장에서 총 51주 동안 격주로 1회씩 총 26회에 걸쳐 이중 맹검 연구 약물 투여를 IV 주입에 의해 받았다. 치료 기간 동안 일정한 간격을 두고 안전성 및 효능 평가를 수행하였다. 안전성 및 효능 최종 평가는 51주째 및 53주째 방문시에 이루어졌다.

유해 사례(주입 관련 유해 사례 포함), 동시 약물 투여, 및 활력 징후를 평가함으로써 연구 전 기간 동안에 걸쳐 안전성을 평가하였다. 12 리드 심전도, 신체 검사, 임상 실험실 검사(혈액학적 검사, 혈청 화학 검사, 및 요 검사)를 비롯한 추가의 안전성 평가를 13, 25, 37, 및 53주째에 수행하였다. 항베라글루세라제 알파 항체 및 효소 중화 항체 존재 여부에 관한 측정은 53주째까지 대략 매 6주마다 수행하였다.

혜모글로빈 농도 및 혈소판 계수, 간 및 비장 부피, 및 혈장 키토프리오시다제 및 CCL18 수준을 통해 효능을 평가하였다. 추가의 효능 평가는 성장 속도 및 태너 단계 분류, QoL 지표, 골격 성장 및 폐 기능 검사를 포함하였다.

연구하는 동안 베라글루세라제 알파를 단일 및 반복 투약하는 것의 약동학적 성질에 관한 프로파일 또한 평가하였다. 상기 분석을 위해 혈액 시료를 1주째(1일째) 및 37주째에 각각 수집하였다.

상기 연구를 완료한 환자에게 후속된 장기간의 임상 연구에 등록할 기회를 제공하였다. 본 장기간 연구에 등록 할 것으로 선정된 환자의 경우, TKT032에서 51주째부터 53주째까지의 방문시 특정 평가를 기준선 평가로서 사용하였고; 환자는 TKT032에 대해 예정된 53주째 방법을 완료한 후, 53주째 방문 시점에 장기간의 임상 연구에 대한 그의 제1 베라글루세라제 알파 주입을 받았다. 따라서, 환자는 2개의 연구에 걸쳐 연속된 베라글루세라제 알파 치료법을 받을 의도가 있는 것으로 하였다. 본 연구를 완료하였지만, 후속되는 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정되지 못한 환자는 그의 베라글루세라제 알파 최종 주입 후 30일이 경과하였을 때 현장 방문에 의해 또는 전화로 안전성 평가를 받도록 하였다.

#### [0480] 연구 집단 선별

평가받은 39명의 환자 중, 14명이 무작위화될 자격이 없었다(12명은 포함 기준을 충족시키지 못했고; 2명은 배제 기준을 충족시키지 못했다). 25명의 참가자를 45 U/kg(n=13) 또는 60 U/kg(n=12) 용량의 베라글루세라제 알파를 받는 것으로 무작위화하였다. 1회 이상 주입(또는 부분 주입)을 받은 무작위화된 환자 전원을 치료 의도

(ITT) 환자 집단에 포함시켰다.

[0482] 자격이 있는 참가자는 1형 고셔병(백혈구에 의해, 또는 유전자형 분석에 의하면 클루코세레브로시다제 활성 결핍) 진단을 받고, 질환 관련 빈혈(연령 및 성별로 지방 실험실의 정상 하한보다  $\geq 1$  g/dL 낮은 혜모글로빈 수준)이 있는,  $\geq 2$ 세의 남성 또는 여성이었다. 참가자는 또한 하기 중 하나 이상을 가졌다: 촉진에 의해 적어도 중간 정도의 비장 비대(좌측 늑골연 아래 2 내지 3 cm); 질환 관련 혈소판 감소증(혈소판 계수 $<90 \times 10^3$ 개의 혈소판/mm<sup>3</sup>); 또는 쉽게 촉진되는 간 비대. 참가자는 연구에 참가하기 전 30개월 이내에는 고셔병에 대한 어떤 치료도 받을 수 없었다.

[0483] 참가자가 비장 절제술을 받았거나; 2형 또는 3형 고셔병을 앓았거나(또는 앓을 것으로 의심되거나); 항체 양성이거나, 또는 이미 글루세라제에 대해 아나필락시스 쇼크를 경험한 적인 있는 경우에는 배제되었다. 다른 배제 기준으로는 연구에 참가하기 전 30일 이내에 임의의 비고셔병 관련 연구용 약물 또는 장치를 이용하는 치료를 받은 경우; HIV, 또는 B 또는 C형 간염에 대해 양성 반응을 보이는 경우; 빈혈이 악화된 경우(비타민 B12, 엽산, 또는 철분 결핍 관련), 또는 연구 데이터에 영향을 줄 수 있는 임의의 유의적인 동시에 환을 보이는 경우를 포함하였다. 임산부 또는 수유 여성은 배제되었고, 출산능을 가진 여성은 항상 의학상 허용되는 피임 방법을 사용하도록 하였다.

#### 연구 치료법

[0485] **치료법 배정:** 환자를 1:1의 비로 51주 동안 격주로 60 U/kg의 베라글루세라제 알파(12명의 환자, 26회 주입); 또는 51주 동안 격주로 45 U/kg의 베라글루세라제 알파(12명의 환자, 26회 주입)를 받는 것으로 무작위화하였다.

[0486] **무작위화:** 기준선 평가 완료 및 적격성 확인 후, 컴퓨터 작성된 무작위화 스케줄을 통해 환자를 1:1의 비로 51주 동안 격주로 베라글루세라제 알파 45 U/kg 또는 60 U/kg을 받는 것으로 무작위화하였다.

[0487] 1차 분석에 대한 통계학적 효능의 이유에서 예후 인자에 대한 균형을 맞추는 것이 소규모 시험에서는 중요하였다. 다수의 예후 인자(예컨대, 연령 및 성별) 간의 이러한 균형을 달성하기 위해, 동적 할당 기법을 사용하였다. 동적 무작위화 방법의 경우, 환자 할당은 해당 환자의 계층화 인자에 대한 현 균형에 영향을 받았다. 이러한 기법은 (Pocock) 및 (Simon)에 의해 제안된 접근법을 사용하였으며, 이는 ICH-9(문헌 [Pocock et al., *Biometrics*. 1975; 31: 105-115])에 제공되어 있는 지침과 매우 일치하였다.

[0488] **치료 스케줄:** 환자는 1주째 그의 첫 주입을 받았다. 환자 전원을 12개월(51주) 동안 격주로 치료하였고; 따라서, 총 26회에 걸쳐 베라글루세라제 알파 주입이 투여되었다.

[0489] **용량 계산:** 연구 약물의 실제 용량은 기준선에서의 환자의 체중에 기초하여 계산되었다. 선행 평가로부터 13, 25, 또는 37주째에  $\geq 5\%$ 의 체중 변화가 있는 경우에는 연구 약물 치료의 용량을 재계산하도록 하였다.

[0490] **베라글루세라제 알파 투여:** 베라글루세라제 알파를 60 및 45 U/kg, 둘 용량 수준으로 연속 IV 주입으로서 투여하였다. 모든 주입은 1시간 동안에 걸쳐 수행되었다. 모든 주입은 4.3 mL의 보존제를 함유하지 않는, 멸균 주사 용수 중에서 재구성되었고, 이어서, 이를 생리 식염수(0.9% 염화나트륨)에 회석시켜 총 100 mL의 부피가 되도록 만들었다. 연구 약물 주입은 각 주의 거의 같은 날에 이루어졌지만, 환자가 용이하게 스케줄을 계획할 수 있도록 하기 위해 예정일의 매 14일( $\pm 3$ 일)마다 수행할 수도 있었다.

#### 연구 방법 및 데이터 수집 방법

[0492] **유전자형 분석:** 환자 전원은 고셔병 유전자형 분석 및 혈장 키토토리오시다제 유전자형 분석을 위해 스크리닝시에 혈액 시료를 제공하였다.

[0493] **병력:** 스크리닝시, 환자의 병력 전체를 기록하였다. 이는 신체 계통 검토, 현재 및 이전 의료 시술에 관한 기록, 및 현재 및 이전 동시 약물 투여 사용에 관한 기록, 및 환자가 연구에 참가하기 전 30개월 이내에 고셔병에 대해 치료를 받은 적이 없다는 것에 관한 기록을 포함하였다.

[0494] **활력 징후:** 기록된 활력 징후 파라미터는 맥박, 혈압, 호흡률, 및 체온을 포함하였다. 하기 스케줄에 따라 주입 방문시에 활력 징후를 기록하였다: 주입 개시 시점(주입을 개시하기 전 10분 이내), 주입 동안(30분( $\pm 5$ 분)), 주입 후(주입을 완료한 후, 5분, 30분( $\pm 5$ 분), 및 60분( $\pm 5$ 분) 이내). 스크리닝시, 기준선, 및 53주째 단 1개의 시점에서만 활력 징후를 수집하였다.

[0495] **신체 검사:** 스크리닝시, 기준선 및 연구 13, 25, 37, 및 53주째에 신체 검사를 수행하였다. 신체 검사는 하기를

포함하였다: 전체적인 모습, 내분비, 두부경부, 심혈관, 눈, 복부, 귀, 비뇨생식계, 코, 피부, 목, 근골격, 흉부 및 폐, 및 신경계. 추가로, 스크리닝하는 동안 간 및 비장 촉진을 수행하여 환자가 중간 정도의 비장 비대(좌측 늑골연 아래 2 내지 3 cm) 및 고여병간 간 비대를 가지는지 확인하였다.

[0496] **신장 및 체중:** 기준선에서, 및 연구 13, 25, 37, 및 53주째에 신장 및 체중을 기록하였다.

[0497] **12 리드 심전도:** 기준선에서, 및 연구 13, 25, 37, 및 53주째에 12 리드 ECG를 수행하였다. 각 12 리드 ECG는 PR, QRS, QT, 및 QTc 간격, 및 심박동수 평가를 포함하였다.

[0498] **임상 실험실 검사:** 임상 실험실 검사를 위해 하기 기술되는 바와 같이 혈액 및 뇨 시료를 수집하였다. 모든 혈액 시료는 정맥 천자를 통해 수집하였다.

[0499] **혈액학적 검사:** 완전한 혈액학적 검사를 위해 스크리닝시, 기준선에서, 및 13, 25, 37, 및 53주째에 혈액 시료를 수집하였다. 하기 혈액학적 파라미터를 평가하였다: 감별 검사를 포함한, 전혈구수(CBC: complete blood count), 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(aPPT: activated partial thromboplastin time), 망상적혈구수(임상 현장의 지방 실험실에서 분석 및 기록), 혈소판 계수, 및 프로트롬빈 시간(PT: prothrombin time). 스크리닝시, 기준선에서, 및 매 연구 방문시마다(1주째 방문은 제외), 혈액 시료를 수집하여 헤모글로빈 농도 및 혈소판 계수를 측정하였다.

[0500] **혈청 화학적 검사:** 혈청 화학적 검사를 위해 스크리닝시, 기준선에서, 및 13, 25, 37, 및 53주째에 혈액 시료를 수집하였다. 하기 혈청 화학적 파라미터를 평가하였다: 나트륨, 알라닌 트랜스페라제, 칼륨, 아스파르테이트 아미노트랜스페라제, 글루코스, 락테이트 데하이드로게나제, 칼슘 총량, 감마 글루타밀 트랜스페라제, 단백질 총량, 크레아티닌 포스포카니제, 알부민, NTx\*, 크레아티닌, CTx\*, 요소 질소, 엽산(오직 스크리닝시에만), 빌리루빈 총량, 비타민 B<sub>12</sub>(오직 스크리닝시에만), 알칼리성 포스파타제(\* 결과는 골 바이오마커 평가를 위해 사용되었다).

[0501] **요검사:** 요검사를 위해 스크리닝시, 기준선에서, 및 13, 25, 37, 및 53주째에 뇨 시료를 수집하였다. 하기 요검사 파라미터를 평가하였다: pH, 육안 평가, 현미경 평가.

[0502] **혈청 항이미글루세라제 항체 측정:** 혈청 항이미글루세라제 항체 측정을 위해 오직 스크리닝 동안에만 환자 전원의 혈액 시료를 수집하였다. 양성 결과를 가진 환자는 연구로부터 배제시켰다.

[0503] **혈청 항베라글루세라제 알파 항체 측정:** 환자는 기준선에서, 및 치료 단계 동안 대략 매 6주마다(7, 13, 19, 25, 31, 37, 43, 및 49주째), 및 53주째에 혈청 중 항베라글루세라제 알파 항체 측정을 위해 혈액 시료를 제공하였다. 치료 단계 동안, 상기 혈액 시료는 주입 이전에 수집하였다.

[0504] **유해 사례:** 연구를 완료하고, 53주째 방문 시점 이전에 연구로부터 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정되지 못한 환자의 경우, 사전 동의/승인 시점에서부터 최종 주입 후 30일째까지 연구 전 기간 동안에 걸쳐 유해 사례를 모니터링하였다. 연구를 완료하고, 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우에는 사전 동의/승인 시점에서부터 53주째 방문 시점까지 유해 사례를 모니터링하였다.

[0505] **이전 및 동시 질병:** 기준선에 존재하는 추가 질병은 동시 질병으로 간주하였고, 병력 CRF의 적절한 페이지 상에 기록하였다. 연구하는 동안 최초로 발생하거나, 검출된 질병, 또는 연구하는 동안 동시 질병의 악화를 AE로 간주하고, 이에 따라 CRF에 기록하였다.

[0506] **간 및 비장 MRI:** 환자는 기준선, 25주째 및 51주째에 간 및 비장 MRI를 찍었다. 정량적 복부 MRI를 이용하여 간 및 비장 크기를 측정하였다.

[0507] **혈장 키토티로시다제 수준:** 혈장 키토티로시다제 수준 평가를 위해 기준선에서, 13, 25, 37, 및 53주째에 혈액 시료(대략 2.5 mL)를 수집하였다.

[0508] **혈장 CCL18 수준:** 혈장 CCL18 수준 평가를 위해 기준선에서, 13, 25, 37, 및 53주째에 혈액 시료(대략 2.5 mL)를 수집하였다.

[0509] **삶의 질 검사:** 기준선에서 및 53주째에 약식 SF-36(SF-36: Short Form 36), 벼전 2( $\geq 18$ 세 환자), 및 아동 건강 평가 설문지(CHQ: Childhood Health Questionnaire), PF50(5 내지 17세 환자)을 비롯한 유효 설문지를 이용하여 환자의 삶의 질을 평가하였다.

- [0510] **성장 속도 및 태녀 단계 분류:** 2 내지 17세 환자의 경우, 기준선에서 및 13, 25, 37, 및 53주째에 성장을 평가하였다. 상기 연구 동안 규칙적인 시간에 신장 및 체중 측정치를 사용하여 성장 속도를 계산하고, 그를 기록하였다. 미국 질병 통제 예방 센터(Centers for Disease Control and Prevention)의 신장 및 체중 데이터로부터 입수한 연령대가 유사한 정상 개체의 성장률과 본 연구의 환자의 성장률을 비교 평가하였다. 기준선에서 및 13, 25, 37, 및 53주째에 태녀 단계 분류를 기록하였다.
- [0511] **골격 성장:** 2 내지 17세 사이의 환자 경우, 골격 나이 평가를 위해 기준선에서 및 51주째에 왼쪽 손 및 손목 방사선촬영을 하였다.
- [0512] **폐 기능 검사:** 기준선에서 및 53주째에, 폐활량 측정을 수행할 수 있는 능력이 있는 것으로 연구 현장에서 등록한  $\geq 18$ 세 환자가 PFT를 받았다.
- [0513] 폐활량 측정은 폐활량 측정 표준화를 위한 미국 흉부 학회(American Thoracic Society) 또는 유럽 호흡기 학회(European Respiratory Society)의 공개된 지침에 따라 수행하였다(문헌 [American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 1107-1136]; [Quanjer et al., Eur Respir J. 1993; 16(Suppl):5-40]). 강제 폐활량(FVC: Forced Vital Capacity) 및 강제 호기량/초(FEV(Forced Expiratory Volume)<sub>1</sub>), 둘 모두 절대값, 및 정상 수준에 대한 상대적인 예측치(%) (이는 성인의 공개된 참조값에 기초하여 계산되었다)로 표시되었다(문헌 [Hankinson et al., Am J Respir. Crit Care Med. 1999; 159: 179-187]). 계산을 위해 현재 신장이 사용되었다.
- [0514] 폐활량 측정 검사와 동시에 폐용량 및 확산능(DL<sub>co</sub>: Diffusion Capacity<sub>co</sub>) 측정을 수행하였다. 폐용량 측정은 총폐용량(TLC: Total Lung Capacity), 및 잔기량(RV: Residual Volume) (이는 절대값 및 공개된 참조값에 기초한 정상치에 대한 상대적인 예측치(%)로 기록되었다)에 포함되었다. DL<sub>co</sub> 또한 절대값, 및 공개된 참조값에 기초한 정상치에 대한 상대적인 예측치(%)로 표시되었다.
- [0515] **약동학적 성질 평가:**  $\geq 18$ 세 환자의 경우, 하기 시점에 혈액 시료를 수집하였다: 1주째(1일째) 및 37주째: 첫 투약 직전, 주입 동안(시료를 5, 10, 15, 20, 40분째 및 60분째(주입 종료 시점) 수집), 및 주입 후(시료를 65, 70, 80, 90, 105 및 120분째에 수집).
- [0516] 2 내지 17세 환자의 경우, 하기 시점에 혈액 시료를 수집하였다: 1주째(1일째) 및 37주째: 첫 투약 직전, 주입 동안(시료를 10, 20, 40 및 60분째(주입 종료 시점) 수집), 및 주입 후(시료를 70, 80 및 90분째에 수집).
- [0517] 글루코세레브로시다제 항원 면역검정법을 사용하여 투여된 베라글루세라제 알파의 존재에 대해 혈청 시료를 평가하였다. 하기 PK 파라미터를 평가하였다: AUC(곡선하 면적: Area under the curve), C<sub>최대</sub>(최대 혈청 농도), T<sub>최대</sub>(최대 혈청 농도까지의 소요 시간), CL(mL/min/kg)(체중에 대하여 정규화된, 혈청 소설), V<sub>ss</sub>(mL) (정상 상태에서의 겉보기 분포 부피), V<sub>ss</sub>(%BW)(체중에 대하여 정규화된 V<sub>ss</sub>), MRT (평균 residence time), 및 T<sub>½</sub>((적절한 PK 모델로 분석된) 제거 반감기).
- [0518] **골 바이오마커:** 오직 기준선에서만,  $\geq 18$ 세 환자는 요추 및 대퇴경부의 DXA(관상 영상화 포함)를 받았고, 이를 통해 고셔 관련 국소 및 전신 골 질환 여부를 측정하였다. 혈청 알칼리성 포스파타제, NTx, 및 CTx를 측정함으로써 골 손실 및 탈회 또한 평가하였다. 상기 파라미터에 대한 결과는 임상 실험실 검사를 위해 오직 기준선에서만 수집된 혈액 시료로부터 수득하였다.
- [0519] 2 내지 17세 환자의 경우, 대퇴경부 및 요추의 MRI는 기준선(즉, 환자가 간 및 비장 MRI를 찍을 때 동시에)에서 수득하였다. 임의 치료 효과가 상기 연구 동안 상기 파라미터에 대해 뚜렷하게 나타날 것이라고는 예상하지 못했다; 따라서, 장기간의 임상 연구 동안 참조 지점으로부터 상기 바이오마커를 모니터링 할 수 있도록 하는 참조지점을 확립하기 위해 오직 기준선에서만 측정치를 수집하였다.
- [0520] 유해 사례
- [0521] **유해 사례 정의:** 유해 사례(AE)는 연구 약물과 관련이 있는 것으로 간주되는지 여부와는 상관없이, 임상 시험의 임의 단계에서 발생하는 신체적 징후, 증상 및/또는 실험상 변화로 나타나는, 임의의 유해한, 병적, 또는 의도하지 않은, 해부학적, 생리학적 또는 대사 기능상의 변화이다. 이는 기존 병증의 악화를 포함한다. 사전 동의/승인 시점에서부터 최종 연구 약물 투여 후 30일째까지, 및/또는 사례가 해소되고/안정화되거나, 결과에 도달할 때까지, 어느 것이든 먼저 발생하는 시점까지 유해 사례를 수집하였다. 연구를 완료하고, 후속되는 장기간의 임

상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우에는 사전 동의한 시점에서부터 TKT032의 53주째 방문 시점까지 유해 사례를 모니터링하였다.

- [0522] AE는 연구 개시점에 존재하는 병증의 악화(성질 변화, 중증도 또는 빈도); 병발성 질병; 약물 상호 작용; 동시 약물 투여와 관련되거나, 또는 가능하게는 그와 관련될 가능성이 있는 사례; 비정상적인 실험실 값(이는 정상 범위내 기준선으로부터 연구원이 임상적으로 중요하다고 간주하는 값으로의 변화를 포함한다); 신체 검사, 활력 정후, 체중, 및 ECG 상의 임상적으로 유의적인 이상을 포함하였다.
- [0523] 추가로, AE는 또한 유의적으로 범위 밖의 값이 되고, 연구원이 임상적으로 유의적인 것으로 판단하는 예상 밖의 실험실 값을 포함할 수 있다.
- [0524] **주입 관련 유해 사례 정의:** 주입 관련 유해 사례는 1) 주입하는 동안, 또는 주입을 개시한 후 12시간 이내에 시작되고, 2) 가능하게는 또는 아마도 연구 약물 투여와 관련이 있을 것으로 판단되는 유해 사례로 정의된다. 주입 이전에 수행된, 프로토콜 정의 검사 및 평가(예컨대, 실험실 검사, ECG, 및 신체 검사)와 관련된 AE와 함께, 주입 이전에 발생한 다른 AE는 주입 관련 유해 사례로 정의되지 않는다.
- [0525] **심각한 유해 사례 정의:** 심각한 AE(SAE: serious AE)는 하기 결과 중 임의의 것: 사망하거나, 생명을 위협하거나, 입원 환자의 입원을 필요로 하거나, 현 입원의 연장을 필요로 하거나, 지속적 또는 유의적인 장애/무력을 유발하거나, 및 선천성 이상/선천적 장애를 유발하는 임의 용량에서 발생하는 임의의 AE이다.
- [0526] 사망에 이르게 하지 않거나, 생명을 위협하지 않거나, 또는 입원을 필요로 하지 않을 수 있는, 중요한 의료 사례는, 적절한 의학적 판단에 기초하여, 환자를 위태롭게 할 수 있거나, 상기 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해 의료적 또는 외과적 개입을 필요로 할 수 있을 때에는 SAE로서 간주될 수 있다.
- [0527] 생명을 위협하는 AE는 초기 보고서를 고려해 볼 때, 그 발생시 AE로부터 환자를 즉각적인 위험에 놓기게 한 AE로서 정의된다(즉, 이는 더욱 중증인 형태로 발생하는 바, 사망을 유발할 수 있는 AE를 포함하지 않는다).
- [0528] **유해 사례 및 심각한 유해 사례 분류:** AE의 중증도를 평가할 때 미국 국립 암 연구소 일반 독성 기준(NCI CTC: The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) 버전 3.0 등급 척도를 참조하였다. AE가 NCI CTC에 기술되어 있지 않은 경우에는, 중증도를 하기 척도에 기초하여 기록하였다. 모든 AE/SAE의 중증도를 각각 경미한 정도, 중간 정도, 중증, 또는 생명 위협인 중증도에 상응하는 1, 2, 3, 또는 4등급으로서 적절한 CRF 페이지에 기록하였다. 1등급(경미한 정도)은 일상 활동에는 제한이 없는 것으로 정의되고; 2등급(중간 정도)는 일상 활동에 약간의 제한이 있는 것으로 정의된다; 3등급(중증)은 일상 활동을 이행할 수 없는 것으로 정의되고; 4등급(생명 위협)은 즉각적인 사망의 위험이 있는 것으로 정의된다.
- [0529] 유해 사례 또는 심각한 유해 사례와 맹검화된 연구 약물 투여와의 관계는 하기 정의에 기초하여 연구원이 판단하였다. "비관련"은 연구 약물과 관련이 없는 것으로 정의된다. "가능하게는 관련이 있을 가능성이 있다"는 것은 임상 사례/실험실 이상이 시간 순서상 타당하게 연구 약물 투여 후 발생하였지만, 이는 또한 동시 질환 또는 다른 약물/화학물질로도 설명될 수 있는 것으로 정의된다. "아마도 관련이 있을 가능성이 있다"는 것은 임상 사례/실험실 이상이 시간 순서상 타당하게 연구 약물 투여 후 발생하고, 동시 질환 또는 다른 약물/화학물질이 원인이 될 가능성은 없으며, 약물 투여 중단시 임상적으로 타당한 반응이 진행되는 것으로 정의된다. 임상 사례/실험실 이상의 관련성은 또한 적어도 이론상의 이유에 근거하여 몇 가지 생물학적 타당성을 가져야 한다.
- [0530] **심각한 것 및 중증의 것 사이의 명확화:** "중증"이라는 것은 대개 (경미한 정도, 중간 정도 또는 중증의 심근 경색에서와 같이) 특이 사례의 강도 (중증도)를 기술하는 데 사용되지만; 사례 그 자체의 의학상 중요성은 상대적으로 중요하지 않을 수 있다(예컨대, 중증 두통). 이는 보통 생명 또는 작용에 위협을 가하는 사례와 관련된 결과 또는 작용 기준에 기초하여 "중증"인 것과 동일한 것은 아니다. (중증도가 아닌) 심각성 및 인과성은 규제 보고 의무를 정의하는 데 있어 길잡이로서의 역할을 한다.
- [0531] **유해 사례 모니터링 및 관찰 기간:** 본 연구 목적을 위해, 관찰 기간은 사전 동의/승인 시점에서부터 연구에서의 환자 최종 평가까지로 연장되었다. 안전성 목적을 위해, 연구를 완료하고, 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정되지 못한 환자의 경우, 최종 평가는 최종 주입 후 대략 30일째 수행된 연구 이후의 안전성 평가로서 정의되었다. 연구를 완료하고, 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우, 환자가 사전 동의서를 제공한 시점부터 TKT032의 53주째 방문 시점까지 유해 사례를 모니터링하였다.
- [0532] 통계학적 방법
- [0533] **일반적인 통계학적 방법:** 통계학적 분석법은 모든 효능 변수에 대한 ITT 원리에 기초하였다. ITT 분석법은 1회

이상 주입(완전 또는 부분 주입)을 받은 무작위화된 환자 전원에 기초하였다. 요약 통계는 처리군에 의한 각 파라미터에 대한 기준선으로부터의 변화 및 변화율(%)에 대해 제공되었다. 기준선으로부터의 변화 및 변화율(%)에서 양측 95% 신뢰 구간은 처리군에 의해서 각 종점으로 나타내었다.

- [0534] 기준선 및 후속된 연구 방문시에 수집된 연속 데이터를 요약하고, 각 변수에 대한 평균, 표준 편차, 최소값, 최대값, 및 중앙값을 표로 작성하여 시간 경과에 따른, 연구 약물이 원인이 될 수 있는 성향에 대해 쉽게 연구할 수 있도록 하였다. 범주형 변수는 빈도 및 비율(%)로 나타내었다. 군 내의 변화는 대응 표본 t 검정을 사용하여 조사하였다. 통계학적 유의도는 0.05 수준으로 정의되었다.
- [0535] 인구 통계 및 기준선에서의 특징은 빈도 및 비율(%)로 요약하였고, 데이터는 기술 통계학을 사용하여 나타내었다. 추가 분석으로 구체적으로 2 대지 17세 사이의 환자에 대해 수행하였다.
- [0536] 일반적으로, 개별적으로 환자에 대하여 및 각 처리군에 대하여 시간 경과에 따른 발생을 보여주는 그래프를 비롯한, 기술 통계학 및 그래프는 관련이 있는 경우, 연구 결과를 보여주는 데 사용되었다.
- [0537] 안전성은 보고된 AE, 임상 실험실 데이터, ECG 기록, 병력, 활력 징후 및 신체 검사에 기초하여 평가되었다. 추가로, 항베라글루세라제 알파 항체 존재 여부를 측정하기 위해 혈액 시료를 분석하였다.
- [0538] **가설 검정:** 모든 가설 검정은 양측 검정이었고, 0.05 유의 수준으로 수행하였다. 각 변수를 평균 기준선으로부터의 변화 또는 평균 기준선으로부터의 변화율(%)로 정량화하였다. 검정하고자 하는 각 변수에 대한 귀무가설은 51주째 또는 53주째에는 기준선으로부터의 변화는 없다는 것이다. 대체 가설은 기준선으로부터 어느 방향으로든 변화가 존재한다는 것이다.
- [0539] **스크린 실패:** 연구 참가에 대해 스크리닝된 환자 전원의 성향을 스크린 실패에 대한 이유와 함께 표로 작성하였다. 무작위화된 환자 전원에 대한 성향을 치료 및 방문에 의해 표로 작성하고, 중단 사유를 치료에 의해 표로 작성하였다.
- [0540] **시료 크기 조정:** 기준선에서부터 12개월째까지의 평균 혜모글로빈 농도의 임상적으로 유의적인 차이를 검출하는 데 높은 검정력을 가지도록 본 연구에 대한 시료 크기를 선택하였다. 1차 분석을 위해서는 처리 아암당 총 12명의 환자가 필요하였다. 이 수치는 기준선 결과로부터의 환자내 변화를 조사하는 I/II 상 연구 TKT025로부터의 결과에 기초하는 것이었다. 25주째 기준선으로부터의 평균 혜모글로빈 증가는 1.92 g/dL(표준 편차=0.824)인 것으로 관찰되었다. 평균 변화의 표준 편자는 대략 동일한 것으로 가정하였다. 양측 알파 수준=0.05를 사용하고, 혜모글로빈의 1 단위 변화가 임상적으로 유의적인 것으로 간주한다고 가정하였을 때, 기준선으로부터의 변화의 표준 편자는 0.824이고, 이때 시험이 90%의 검정력을 가지도록 하기 위해서는 10명의 환자가 필요하였다. 탈락률이 20%라고 가정할 때, 처리군당 12명의 환자가 필요하였다. 추가의 안전성 데이터를 수집하고, 가능한 환자가 탈락되는 것(들)을 막기 위해서, 및 표적 환자 집단을 달성하기 위해서는 환자 최대 30명까지는 본 연구에 등록할 수 있었다.
- [0541] **분석 집단:** 효능 데이터 분석을 위한 1차 집단은 1회 이상 베라글루세라제 알파 주입(또는 부분 주입)을 받은 등록하고, 치료받은 환자 전원으로 정의되는 ITT 환자 집단이었다. 기준선 이후의 데이터 부족으로 인한 원래의 무작위 시료로부터의 소모는 상기 환자 배제에 기인하는 편향과 관련된 문제를 최소화시키기는 데 충분할 정도로 작을 것(5% 이하)으로 예상되었다.
- [0542] 안전성 집단은 1회 이상 연구 주입 (또는 부분 주입)을 받은 무작위화된 환자 전원으로 구성되었다. 연구 주입을 받지 않는 안전성 집단으로 무작위화된 상기 집단 중의 임의 환자는 무작위화된 치료보다는 그들이 주로 받은 주입에 따라 분석되었다. 상기 환자는 프로토콜에 따른(PP:Per-Protocol) 환자 집단으로부터 배제되었다. PP 환자 집단은 예정된 주입의 ≥80%를 받고, 유효한 기준선 및 51주째 및/또는 53주째 평가를 받은 무작위화된 환자 전원으로 정의된다.
- [0543] **효능 분석:** 연구 참가에 대해 스크리닝된 환자 전원의 성향을 스크린 실패에 대한 이유(들)와 함께 표로 작성하였다. 무작위화된 환자 전원에 대한 성향을 처리군 및 방문에 의해 표로 작성하고, 중단(들) 사유(들)를 표로 작성하였다.
- [0544] 1차 임상 활성 변수는 60 U/kg의 베라글루세라제 알파로 무작위화된 환자에서의 혜모글로빈 농도였다. 1차 목적은 60 U/kg의 베라글루세라제 알파로 무작위화된 환자에서 기준선으로부터 12개월째까지의 혜모글로빈의 평균 변화를 보여줌으로써 효능을 입증하고자 하는 것이었다. 분석 목적으로, 스크리닝시 및 기준선에서 수집된 혜모글로빈 값의 평균값을 구하여 변화를 계산하는 데 사용되는 기준선을 확립하였다. 귀무가설은 기준선으로부터

12개월째까지 변화는 없다는 것이 된다. 대응 표본 t 검정 또는 월콕슨 부호 순위 검정을 사용하여 기준선으로부터 12개월째까지의 평균차를 검정하였다. 평균차에 대한 95% 신뢰 구간 또한 나타내었다.

[0545] 2차 및 3차 임상 활성 변수는 하기와 같았다: 혜모글로빈 농도(45 U/kg 균에 대하여 기준선으로부터 12개월(53주째)까지의 변화를 평가하였다); 혈소판 계수(두 처리군 모두에 대해 기준선으로부터 12개월(53주째)까지의 변화를 평가하였다); 비장 부피(두 처리군 모두에 대해 기준선으로부터 12개월(51주째)까지의 변화율(%)을 평가하고; 관측치 이외에도, 비장 부피를 체중에 의해 정규화하고, 또한 정규 배수에 의해 나타내었다); 간 부피(두 처리군 모두에 대해 기준선으로부터 12개월(51주째)까지의 변화율(%)을 평가하고; 관측치 이외에도, 간 부피를 체중에 의해 정규화하고, 또한 정규 배수에 의해 나타내었다); 혈장 키토트리오시다제(두 처리군 모두에 대해 기준선으로부터 12개월(53주째)까지의 변화를 평가하였다; 처리 후 12개월이 경과하였을 때, 통계학상 유의적인 감소가 예상되었다); 혈장 CCL18(두 처리군 모두에 대해 기준선으로부터 12개월(53주째)까지의 변화를 평가하였다; 처리 후 12개월이 경과하였을 때, 통계학상 유의적인 감소가 예상되었다); 삶의 질(SF-36 및 CHQ)(두 처리군 모두에 대해 기준선으로부터 12개월(53주째)까지의 변화를 평가하였다); 혜모글로빈 반응( $\geq 1 \text{ g/dL}$ 의 혜모글로빈 농도 증가로서 정의되는 혜모글로빈 반응을 달성하는 데 소요되는 시간을 두 처리군 모두에 대해 평가하였다); 성장 속도 및 태너 단계 분류(두 처리군 모두에 대해 2 내지 17세 사이의 환자에서 기준선으로부터 12개월(53주째)까지의 변화를 평가하였다); 골격 나이(두 처리군 모두에 대해 2 내지 17세 사이의 환자에서 왼쪽 손 및 손목 방사선촬영에 의해 측정되는, 기준선으로부터 12개월(51주째)까지의 변화를 평가하였다); 및 PFT(두 처리군 모두에 대해  $\geq 18$ 세 환자에서 기준선으로부터 12개월(53주째)까지의 변화를 평가하였다).

[0546] 45 U/kg의 베라글루세라제 알파로 무작위화된 환자에서 기준선으로부터 12개월(53주째)까지 혜모글로빈의 평균 변화를 입증하는 데 사용된 2차 목적을 위해, 귀무가설은 기준선으로부터 12개월째(51주 또는 53주째)까지 변화는 없다는 것이 된다. 분석 목적으로, 스크리닝시 및 기준선에서 수집된 혜모글로빈 값의 평균값을 구하여 변화를 계산하는 데 사용되는 기준선을 확립하였다. 대응 표본 t 검정 또는 월콕슨 부호 순위 검정을 사용하여 기준선으로부터 12개월째(51주 또는 53주째)까지의 평균차를 검정하였다. 평균차에 대한 95% 신뢰 구간 또한 나타내었다.

[0547] 나머지 2차 파라미터에 대한 귀무가설은 각 처리군에 대한 기준선으로부터 12개월째(51주 또는 53주째)까지 변화는 없다는 것이 된다. 분석 목적으로, 스크리닝시 및 기준선에서 수집된 혈소판 값의 평균값을 구하여 두 처리군 모두에 대한 변화를 계산하는 데 사용되는 기준선을 확립하였다. 대응 표본 t 검정 또는 월콕슨 부호 순위 검정을 사용하여 기준선으로부터 12개월째(51주 또는 53주째)까지의 평균차를 검정하였다. 평균차에 대한 95% 신뢰 구간 또한 나타내었다.

[0548] 혜모글로빈 반응까지 소요되는 시간에 대해서는 각 처리군에 대한 카플란 마이어(Kaplan-Meier)(승법극한(product limit)) 생존 곡선을 나타내었다. 시간 중앙값 및 95% 신뢰 구간을 수득하였다. 연구 종료시(즉, 53주째)까지 어떤 사례도 경험하지 못한 환자를 53주째에 검열하였다. 추가로, 본 연구 동안 정상 범위 내의 혜모글로빈 수준에 도달한 환자의 비율을 나타내었다.

[0549] 기준선으로부터의 변화를 조사하는, 나머지 3차 파라미터에 대한 귀무가설은 각 처리군에 대한 기준선으로부터 12개월째(51주 또는 53주째)까지 변화는 없다는 것이 된다. 대응 표본 t 검정 또는 월콕슨 부호 순위 검정을 사용하여 기준선으로부터 12개월째(51주 또는 53주째)까지의 평균차를 검정하였다. 평균차에 대한 95% 신뢰 구간 또한 나타내었다.

[0550] **안전성 분석:** 1회 이상 연구 약물을 투여받은(또는 부분 투여받은) 환자 전원을 임상 안전성 및 내성에 대해 평가하였다. 안전성 파라미터에 대해서는 어떤 공식적인 통계학적 검정도 수행하지 않았다. 활력 징후, 12 리드 ECG, 임상 화학적 검사, 혈액학적 검사, 및 요검사 안전성 모니터링을 각 환자에 대해 열거하고, 비정상적인 값에는 표시해 놓았다. 범주형 변수, 예컨대, AE, 각각의 AE를 경험한 환자의 수 및 비율(%)을 표로 작성하였다. AE를 사례의 중증도에 의해 요약해 놓았다. 약물 관련 AE 뿐만 아니라, 약물과 관련된 것으로 간주되는 것이 아닌 AE를 경험한 환자의 수 및 비율(%) 또한 나타내었다.

[0551] 임상 실험실 평가(혈액학적 검사, 혈청 화학 검사, 요검사 및 항베라글루세라제 알파 항체 측정)를 사용하여 베라글루세라제 알파의 안전성을 평가하였다.

[0552] **서브군 분석:** 구체적으로 2 내지 17세 사이의 환자에 대해 추가 분석을 수행하였다. 또한, 분석에서는 혜모글로빈 기준선 값과 관련된 질환 중증도에 대해서 고려하였다.

[0553] **약동학적 성질 분석:** 각각 1주째 및 37주째 표준 PK 파라미터를 분석함으로써 베라글루세라제 알파를 단일 및

반복 투약하는 것의 약동학적 성질에 관한 프로파일을 확립하였다.

#### [0554] 결과

[0555] 12개월째, 평균 혈소판 계수와 같이(60 U/kg: 66% 증가,  $+51 \pm 12 \times 10^9 / L$ ,  $P=0.0016$ ; 45 U/kg: 66% 증가,  $+41 \pm 12 \times 10^9 / L$ ;  $P=0.0111$ ), 상기 두 군 모두에서 평균 혈모글로빈 농도가 증가하였다(60 U/kg: 23.3% 증가,  $+2.4 \pm 0.3 g/dL$ ,  $P=0.0001$ ; 45 U/kg: 23.8% 증가,  $+2.4 \pm 0.5 g/dL$ ,  $P=0.0001$ ). 간 부피와 같이(60 U/kg: 17% 감소,  $0.8 \pm 3.3\%$  체중,  $P=0.0282$ , 1.5에서 1.2 MN; 45 U/kg: 6% 감소,  $-0.3 \pm 0.3\%$  체중,  $P=0.3149$ , 1.4에서 1.2 MN), 상기 두 군 모두에서 평균 비장 부피는 감소하였다(60 U/kg: 50% 감소,  $-1.9 \pm 0.5\%$  체중,  $P=0.0032$ , 기준선에서의 14.0 정규 배수[MN]에서 5.6 MN; 45 U/kg: 40% 감소,  $-1.9 \pm 0.6\%$  체중,  $P=0.0085$ ; 14.5에서 9.5 MN).

[0556] 상기 두 군 모두에서, 환자의  $\frac{1}{4}$ 이 15주째까지  $\geq 1 g/dL$ 의 혈모글로빈 농도 증가를 달성하였고; 60 U/kg 군에서, 환자 전원이 27주째까지  $\geq 1 g/dL$ 의 농도를 달성한 반면, 45 U/kg 군에서는 37주째 달성하였다.

[0557] 환자가 2 카피의 키토티리오시다제 돌연변이(환자 6, 45 U/kg)을 가진 경우, 또는 환자가 5,700 미만의 기준선 키토티리오시다제 활성을 가진 경우(환자 4, 60 U/kg; 환자 15, 45 U/kg)에는 키토티리오시다제 분석으로부터 배제시켰다. 치료 후 12개월이 경과하였을 때, 평균 혈장 키토티리오시다제 활성은 두 처리군 모두에서 60 U/kg 군의 경우에는 기준선으로부터 83%만큼(95% CI: -91.15, -74.08%; N=11; p<0.001), 및 45 U/kg 군의 경우에는 기준선으로부터 60%만큼(95% CI: -73.26, -46.63%; N=11; p<0.001) 감소하였다.

[0558] 1년간에 걸쳐 베라글루세라제 알파 60 U/kg 및 45 U/kg로 처리하였을 때, 평균 CCL18 수준 또한 각각 66%만큼(95% CI: -77.81, -54.22; p<0.001) 및 47%만큼(95% CI: -63.37, -30.15%; p<0.001) 감소하였다.

[0559] 베라글루세라제 알파는 우수한 내성을 가졌고, 약물 관련 심각한 AE도 없었고, AE로 인해 취소하는 환자도 없었다. 가장 일반적인 AE는 두통, 비인두염, 손상, 관절통, 기침, 및 발열이었다. 1명의 환자에서 항체가 발생하였다.

[0560] 결론적으로, 본 글로벌 다기관 연구에서, 베라글루세라제 알파 60 U/kg 및 45 U/kg은 일반적으로 우수한 내성을 가졌고, 1형 고셔병을 앓는 성인 및 아동을 위한 제1선의 치료법으로서 효과적이었다. 두 용량 모두 혈모글로빈 값의 신속한 개선과 관련이 있었고, 환자 대부분은 빠르면 15주째 반응을 보였다. 측정된 임상 파라미터 모두 12개월 후 임상적으로 중요한 개선을 입증하였으며, 베라글루세라제 알파 60 U/kg에서 보다 큰 반응이 관찰되었다.

#### [0561] 실시예 3: HGT-GCB-039(9M, 60 U/kg 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제)

#### [0562] 요약

[0563] 본 실시예는 I형 고셔병을 앓는 환자 치료에서 효소 대체 요법 베라글루세라제 알파의 효능 및 안전성을 이미글루세라제와 비교하도록 디자인된, 다기관, III상, 무작위화된, 이중 맹검, 병행군 연구를 기술한다.

[0564] 본 실시예의 1차 목적은 41주째(9 M)까지의 혈모글로빈 농도의 기준선으로부터의 변화로 측정되는 바, 베라글루세라제 알파가 이미글루세라제보다 열등한 것이 아님을 입증하고자 하는 것이었다. 중요한 2차 목적은 상기 두 군 사이에는 41주째까지의 혈소판 계수의 증가에 있어서, 및 간/비장 부피 감소에 있어서 어떤 차이도 없다는 것을 입증하고자 하는 것이었다.

[0565] 환자를 1:1의 비로 60 U/kg의 베라글루세라제 알파(N=17) 또는 이미글루세라제(N=17)를 받는 것으로 무작위화하였다. 환자의 기준선에서의 특징은 하기 표 13 및 14에 열거되어 있다. 계층화 인자로는 연령(2-17;  $\geq 18$ ) 및 비장 절제술 상태(Y; N)를 포함하였다. 1차 목적 및 2차 목적, 2가지 모두를 충족시켰다. 1차 및 2차 효능 평가에 대한 결과는 각각 하기 표 15 및 16에 제시되어 있다. 도 11 및 12에는

도 11 및 12에는 41주 동안 60 U/kg 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제로 치료받은 환자에서 기준선으로부터의 평균 혈모글로빈 농도 및 혈소판 계수의 비교할만한 증가가 각각 제시되어 있다. 도 13에는 41주 동안 60 U/kg 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제로 치료받은, 비장이 없는 환자에서 기준선으로부터의 평균 혈소판 계수의 비교할만한 증가가 제시되어 있다. 도 14에는 41주 동안 60 U/kg 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제로 치료받은 환자에서 기준선으로부터의 평균 정규화된 간 부피의 비교할만한 감소가 제시되어 있다. 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 사이의 안전성에 있어 어떤 유의적인 차이도 없었다. 치료에 기인하여 출현한 유해 사례는 하기 표 17에 요약되어 있다. 베라글루세라제 알파를 받은 환자에서는 항체가 발생하지 않

았다(하기 표 18). 이미글루세라제를 받은 환자 중 4명에서 항이미글루세라제 항체가 발생하였다(표 18).

[표 13]

ITT의 HGT-GCB-039 기준선에서의 특징

기준선 인자	베이글루세라제 일파 <b>60 U/kg</b> <b>N = 17</b>	이미글루세라제 <b>60 U/kg</b> <b>N = 17</b>
2 내지 17세 <b>n (%)</b>	4 (23.5)	5 (29.4)
2 내지 4세 <b>n (%)</b>	0	4 (23.5)
5 내지 17세 <b>n (%)</b>	4 (23.5)	1 (5.9)
≥ 18세 <b>n (%)</b>	13 (76.5)	12 (70.6)
남성 <b>n (%)</b>	8 (47.1)	8 (47.1)
여성 <b>n (%)</b>	9 (52.9)	9 (52.9)
비장 절제술을 받은 경우	10 (58.8)	10 (58.8)
비장이 무손상된 경우	7 (41.2)	7 (41.2)
BL 혈모글로빈 농도(g/dL) 중앙값[최소, 최대]	11.40 [9.65, 14.35]	10.60 [8.10, 13.05]
BL 혈소판 ( $\times 10^9/L$ ) 중앙값[최소, 최대]	172.00 [44.0, 310.5]	188.00 [63.0, 430.5]

[0568]

[표 14]

연령군에 의한 HGT-GCB-039 기준선에서의 특징

기준선 인자	2-4세 <b>N = 4</b>	>5세 <b>N = 30</b>
남성 <b>n (%)</b>	4 (100.0)	12 (40.0)
여성 <b>n (%)</b>	0	18 (60.0)
비장 절제술을 받은 경우	1 (25.0)	19 (63.3)
비장이 무손상된 경우	3 (75.0)	11 (36.7)
BL 혈모글로빈 농도(g/dL) 중앙값[최소, 최대]	9.275 [8.10, 9.70]	11.300 [8.95, 14.35]
BL 혈소판 ( $\times 10^9/L$ ) 중앙값[최소, 최대]	70.75 [63.0, 188.0]	176.25 [44.0, 430.5]
BL 비장 부피(체중에 대한 상대적인 비율(%)) 중앙값[최소, 최대]	8.90 [7.3, 8.9]	1.70 [0.6, 6.3]
BL 간 부피(체중에 대한 상대적인 비율(%)) 중앙값[최소, 최대]	5.8 [5.4, 7.0]	3.85 [1.7, 12.2]

[0570]

[0571]

[표 15]

HGT-GCB-039에서의 1차 효능 평가 - 비열등성에 대한 Hgb 단측 CI에서 41주째의 기준선으로부터의 평균 변화(베라글루세라제 알파 - 이미글루세라제)

평균 치료 차이		41주째까지의 기준선으로부터의 변화의 치료 차이				
		ITT 집단		프로토콜에 따른 집단		
파라미터/종점	n	평균 치료 차이	97.5% 단측 CI의 하한	n	평균 치료 차이	97.5% 단측 CI의 하한
해모글로빈 농도(g/dL)						
	34	0.135	-0.596	30	0.157	-0.599

[0572]

[표 16]

HGT-GCB-039에서의 2차 효능 평가 - 41주째의 기준선으로부터의 평균 변화의 차이  
(베라글루세라제 알파 - 이미글루세라제)

		41주째까지의 기준선으로부터의 변화		
파라미터		n	평균 치료 차이	95% CI
혈소판 <sup>a</sup> ( $\times 10^9/L$ )		34	-38.71	( -88.42, 10.99)
정규화된 부피 <sup>a</sup> (체중에 대한 상대적인 비율(%))		34	-0.07	( -0.43, 0.29)
정규화된 비장 <sup>b</sup> 부피 <sup>c</sup> (체중에 대한 상대적인 비율(%))		14	0.08	( -0.52, 0.68)
키토티리오시다제 <sup>d</sup> (nmol/mL/h)		21	-703.6	( -11762.3, 10355.1)
케모카인(C-C 모티프) 리간드 18(ng/mL)		34	145.7	( -188.6, 480.0)

a - 사정 동의 시점의 연령, 비장 절제술 상태 및 기준선 값에 대하여 조정하는 혼합형 모델에 기초한 값.

b - 비장이 절제된 20명의 환자(들)는 배제되었다(10명은 베라글루세라제 알파 60 U/kg; 10명은 이미글루세라제 60 U/kg).

c - 사정 동의 시점의 연령 및 기준선 값에 대하여 조정하는 혼합형 모델에 기초한 값.

d - 키토티리오시다제 활성이 결핍된 13명의 환자(들)는 배제되었다(7명은 베라글루세라제 알파 60 U/kg; 6명은 이미글루세라제 60 U/kg).

[0574]

[0575]

[표 17]

HGT-GCB-039에서의 치료에 기인하여 출현한 유해 사례에 관한 전반적인 요약

설명	환자 n(%)	
	베라글루세라제 알파 60 U/kg N = 17	이미글루세라제 60 U/kg N = 17
어떤 유해 사례도 경험하지 못한 경우	1 ( 5.9)	1 ( 5.9)
1건 이상의 유해 사례를 경험한 경우	16 ( 94.1)	16 ( 94.1)
1건 이상의 약물 관련 유해 사례를 경험한 경우	8 ( 47.1)	6 ( 35.3)
1건 이상의 주입 관련 유해 사례를 경험한 경우	5 ( 29.4)	4 ( 23.5)
1건 이상의 심각한 또는 생명을 위협하는 유해 사례를 경험한 경우	3 ( 17.6)	2 ( 11.8)
1건 이상의 심각한 유해 사례를 경험한 경우	3 ( 17.6)	0
1건 이상의 약물 관련 SAE를 경험한 경우	1 ( 5.9)	0

[0576]

[표 18]

HGT-GCB-039 항체

항이미글루세라제 항체 결과	베라글루세라제 알파 60 U/kg N = 17 n (%)	이미글루세라제 60 U/kg N = 17 n (%)
음성	17 (100.0)	13 ( 76.5)
양성 <sup>a</sup>	0	4 ( 23.5)
IgG	0	4 ( 23.5)
IgA	0	0
IgM	0	0
IgE	0	0
중화 항체	0	1 ( 5.9)
항항베라글루세라제 알파 항체 결과		
음성	17 (100.0)	16 ( 94.1)
양성 <sup>a</sup>	0	1 ( 5.9)
IgG	0	1 ( 5.9)
IgA	0	0
IgM	0	0
IgE	0	0
중화 항체	0	1 ( 5.9)

[0578]

[0579]

연구 목적

[0580]

본 연구의 1차 목적은, 1형 고셔병 환자에서 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 혈모글로빈 농도에 미치

는 효과를 비교하고자 하는 것이었다.

[0581] 본 연구의 2차 목적은 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 혈소판 계수에 미치는 효과를 비교하고; (MRI에 의해) 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 간 및 비장 부피에 미치는 효과를 비교하고; 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 고서병-특이 바이오마커(혈장 키토티오시다제 및 CCL18 수준)에 미치는 효과를 비교하고; 표준 임상 실험실 평가(항체 형성을 및 효소 중화 항체 활성 포함) 및 안전성 평가(주입 관련 유해 사례를 및 주입 관련 유해 사례를 관리하는 데 예비 약물 투여 사용을 필요로 하는 환자의 비율)에 의해 측정되는, 각 처리군에 대한 1형 고서병 환자에서 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제의 안전성을 평가하고; 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 (기준선에 대하여 헤모글로빈 수준의  $\geq 1 \text{ g/dL}$  개선으로 정의되는) 상대적인 헤모글로빈에 대하여 반응하는 데까지의 최초 시점에 미치는 효과를 비교하고자 하는 것이었다.

[0582] 본 연구의 3차 목적은 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 2 내지 17세 사이의 환자에서 성장 속도 및 태녀 단계 분류에 미치는 효과를 평가하고; 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 2 내지 17세 사이의 환자에서 왼쪽 손 및 손목 방사선촬영에 의해 골격 나이 변화에 미치는 효과를 평가하고;  $\geq 18$ 세 환자의 경우, SF-36에 의해, 및 5 내지 17세 환자의 경우, CHQ PF-50에 의해 측정되는, 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 전반적인 QoL의 변화에 미치는 효과를 평가하고;  $\geq 18$ 세 환자에서 선택된 시토카인 평가(TNF  $\alpha$ , IL6, IL1b, IL8, IL13, CD14, 및 GM-CSF) 측정에 의해 측정되는, 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 면역 및 염증 반응에 미치는 효과를 평가하고; 2 내지 17세 사이의 환자에서 요추 및 대퇴경부의 MRI에 의해 기준선으로부터 골 질환을 평가할 수 있도록 하는 기준선을 확립하고;  $\geq 18$ 세 환자에서 요추 및 대퇴경부의 이중 에너지 X선 흡수계측법(DXA)(관상 영상화 포함); 및 혈청 알칼리성 포스파타제, N 텔로펩티드 가교 결합(NTx), 및 C 텔로펩티드 가교 결합(CTx)에 의해 베라글루세라제 알파 요법이 고서 관련 국소 및 전신 골 질환에 미치는 장기간의 효과를 평가할 수 있도록 하는 기준선을 확립하고자 하는 것이었다.

#### 연구 종점

[0584] 본 연구의 1차 종점은 두 처리군 사이의 기준선으로부터의 41주째/연구 종료점(EOS: End of Study)까지의 헤모글로빈 농도의 평균 변화를 측정하는 것이었다.

[0585] 본 연구의 2차 종점은 유해 사례 및 주입 관련 유해 사례(및 주입 관련 유해 사례를 관리하는 데 예비 약물 투여 사용을 필요로 하는 환자의 비율), 임상 실험실 값, 활력 징후, 12 리드 심전도(ECG), 항체 형성 및 효소 중화 항체 활성에 의해 평가되는, 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제의 안전성을 평가하고; 처리군 사이의 혈소판 계수의 기준선으로부터의 평균 및 변화율(%)을 비교하고; 처리군 사이의 MRI에 의한 간 및 비장 부피의 기준선으로부터의 평균 및 변화율(%)을 비교하고; 처리군 사이의 혈장 키토티오시다제 및 혈장 CCL18 수준의 기준선으로부터의 평균 및 변화율(%)을 비교하고; 처리군 사이의 (기준선에 대하여 헤모글로빈 수준의  $\geq 1 \text{ g/dL}$  개선으로 정의되는) 헤모글로빈 농도에 대해 반응하는 데 소요되는 시간을 비교하고자 하는 것이었다.

[0586] 본 연구의 3차 종점은 각 처리군 내의 2 내지 17세 사이의 환자에 대한 성장 속도 및 태녀 단계 분류의 기준선으로부터의 변화를 평가하고; 각 처리군 내의  $\geq 18$ 세 환자에 대한 SF-36 파라미터의 기준선으로부터의 변화를 평가하고;  $\geq 18$ 세 환자에서 선택된 시토카인 평가(TNF  $\alpha$ , IL6, IL1b, IL8, IL13, CD14, 및 GM-CSF) 측정에 의해 측정되는, 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제가 면역 및 염증 반응에 미치는 효과를 평가하고; 각 처리군 내의 5 내지 17세 사이의 환자에 대한 CHQ(PF-50) 파라미터의 기준선으로부터의 변화를 평가하고; 각 처리군 내의 2 내지 17세 사이의 환자에 대한 왼쪽 손 및 손목 방사선촬영에 의해 측정되는, 골격 나이의 기준선으로부터의 변화를 평가하고자 하는 것이었다.

#### 전반적인 연구 디자인

[0588] 본 연구는 하기와 같이 5 단계로 구성되었다: (1) 스크리닝: -21일째부터 -4일째까지; 기준선: -3일째부터 0일째까지(환자 무작위화까지); 치료: 1주째(1일째, 즉, 첫 투약)부터 39주째까지; 연구 종료시 방문: 41주째; 추적 조사 연락: 최종 주입 후 30일째(41주째 이전에 중단하거나, 취소한 환자의 경우, 또는 장기간의 임상 연구에는 등록할 것으로 선정되지 못한 환자의 경우).

[0589] 스크리닝시, 본 연구에 참여하는 것에 서면 사전 동의한 환자를 연구 참가 기준에 대해 검토하여 연구 적격성을 판단하였다. 환자는 헤모글로빈 농도 측정을 위해 혈액 시료를 제공하였다. 연령 및 성별로 정상 하한보다 낮은 헤모글로빈 농도를 가지는 단 1명의 환자만이 등록 자격이 있었다. 통계학적 분석 목적을 위해, 헤모글로빈 농도 평가를 위해 스크리닝시 추가의 혈액 시료를 수집하였다.

[0590] 스크리닝 평가를 완료한 후 연구 참가 자격이 있는 환자는 기준선 방법 및 평가를 받았다(즉, -3일째 내지 0일

째). 연령 및 성별로 정상 하한보다 낮은 환자의 혜모글로빈 농도를 확인하기 위해, 환자는 기준선에서 혈액 시료를 제공하였다. 혜모글로빈 농도를 분석하고, 보고하였다. 스크리닝시 및 기준선에서, 둘 모두의 시점에서 연령 및 성별로 정상 하한보다 낮은 혜모글로빈 농도를 가지는 단 1명의 환자만이 등록 자격이 있었다. 통계학적 분석 목적을 위해, 혜모글로빈 농도 평가를 위해 기준선에서 추가의 혈액 시료를 수집하였다. 추가의 기준선 방법 및 평가를 맹검화된 연구 약물 투여의 첫 투여 전에 수행하였다.

[0591] 스크리닝 및 기준선 방법 완료 및 환자 적격성 확인 후, 환자를 1:1의 비로 이중 맹검화된 연구 약물 투여(베라글루세라제 알파 60 U/kg 또는 이미글루세라제 60 U/kg)를 받는 것으로 무작위화하였다. 무작위화는 중앙 집권화 방법을 통해 달성하였다. 컴퓨터 작성된 무작위화 스케줄을 사용하여 환자를 처리군으로 배정하였다. 특정 예후 변수, 예전대, 연령, 혜모글로빈 농도, 및 환자가 비장 절제술을 받았는지 여부에서 비교할만한 처리군을 수득하는 시도를 수행하였다. 연구 이전에 무작위화 스케줄을 작성하였다.

[0592] 환자는 임상 현장에서 총 39주 동안 격주로 1회씩 총 20회에 걸쳐 이중 맹검 연구 약물 투여를 IV 주입에 의해 받았다. 치료 기간 동안 일정한 간격을 두고 안전성 및 효능 평가를 수행하였다. 안전성 및 효능 최종 평가는 41주째 방문시(최종 주입 후 2주째)에 이루어졌다.

[0593] 유해 사례(주입 관련 유해 사례 포함), 동시 약물 투여, 및 활력 징후를 평가함으로써 연구 전 기간 동안에 걸쳐 안전성을 평가하였다. 12 리드 심전도, 신체 검사, 임상 실험실 검사(혈액학적 검사, 혈청 화학 검사, 및 요 검사)를 비롯한 추가의 안전성 평가를 13, 25, 41주째에 수행하였다. 항베라글루세라제 알파 또는 항이미글루세라제 항체 및 효소 중화 항체 존재 여부에 관한 측정은 41주째까지 대략 매 6주마다 수행하였다.

[0594] 혜모글로빈 농도 및 혈소판 계수, 간 및 비장 부피, 및 혈장 키토티오시다제 및 CCL18 수준을 통해 효능을 평가하였다. 추가의 효능 평가는 성장 속도 및 태너 단계 분류, QOL 지표, 골격 성장 및 폐 기능 검사를 포함하였다. (선택된 시토카인 파라미터에 의해 측정되는) 면역 및 염증 반응을 연구 진입시에 ≥18세 환자에서 측정하였다. 본 연구에서 치료 지속 기간은 39주였고, 본 연구에서 환자 참가 지속 기간은 최대 11개월(스크리닝에서부터 추적 조사까지)이었다. 상기 연구를 완료한 환자에게 후속되는 개방 표지 장기간의 임상 연구에 등록할 기회를 제공하였는데, 여기서, 환자 전원은 베라글루세라제 알파를 받는 것으로 하였다. 후속되는 개방 표지 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우, 41주째 방문으로부터의 특정 평가를 상기 임상 연구에 대한 기준선 평가로서 사용하였고; 환자는 본 연구에 대해 예정된 41주째 방법 및 평가 완료 후, 장기간의 임상 연구를 위한 그의 첫 베라글루세라제 알파 주입을 받는 것으로 하였다. 따라서, 환자는 2개의 연구에 걸쳐 연속된 치료를 받을 의도가 있는 것으로 하였다. 본 연구를 완료하였지만, 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정되지 못한 환자는 본 연구에서 그의 최종 주입 후 30일이 경과하였을 때 현장 방문에 의해 또는 전화로 안전성 평가를 받도록 하였다.

#### 연구 집단 선별

[0595] 34명의 환자가 등록하였다(각 처리군당 17명의 환자 배정).

[0597] 자격이 있는 참가자는 1형 고서병(백혈구에 의해, 또는 유전자형 분석에 의하면 글루코세레브로시다제 활성 결핍) 진단을 받고, 질환 관련 빈혈(연령 및 성별로 지방 실험실의 정상 하한보다 낮은 혜모글로빈 수준)이 있는, ≥2세의 남성 또는 여성이었다. 참가자는 또한 하기 중 하나 이상을 가졌다: 촉진에 의해 적어도 중간 정도의 비장 비대(좌측 늑골연 아래 2 내지 3 cm); 질환 관련 혈소판 감소증(혈소판 계수<120x10<sup>3</sup>개의 혈소판/mm<sup>3</sup>); 또는 쉽게 촉진되는 간 비대. 참가자는 연구에 참가하기 전 12개월 이내에는 고서병에 대한 어떤 치료도 받을 수 없었다.

[0598] 참가자가 비장 절제술을 받았거나; 2형 또는 3형 고서병을 앓았거나(또는 앓을 것으로 의심되거나); 항체 양성이거나, 또는 이미글루세라제에 대해 아나필락시스 쇼크를 경험한 적인 있는 경우에는 배제되었다. 다른 배제 기준으로는 연구에 참가하기 전 30일 이내에 임의의 비고서병 관련 연구용 약물 또는 장치를 이용하는 치료를 받은 경우; HIV, 또는 B 또는 C형 간염에 대해 양성 반응을 보이는 경우; 빈혈이 악화된 경우(비타민 B12, 엽산, 또는 철분 결핍 관련), 또는 연구 데이터에 영향을 줄 수 있는 임의의 유의적인 동시이환을 보이는 경우를 포함하였다. 임산부 또는 수유 여성은 배제되었고, 출산능을 가진 여성은 항상 의학상 허용되는 피임 방법을 사용하도록 하였다.

#### 연구 치료법

[0600] 치료법 배정: 환자를 첫 투여 이전에 1:1의 비로 39주 동안 격주로 베라글루세라제 알파 60 U/kg(최대 16명의

환자, 20회 주입); 또는 39주 동안 격주로 이미글루세라제 60 U/kg(최대 16명의 환자, 20회 주입)으로 무작위화 하였다. 모든 연구 약물 투여는 1시간 동안에 걸쳐 IV 주입에 의해 수행함으로써 치료 맹검을 유지시켰다.

#### [0601] 치료법 수행

**[0602]** 연구 약물 주입: 임상 현자에서 이중 맹검 연구 약물 주입을 1시간 동안에 걸친 연속 IV 주입으로 수행함으로써 치료 맹검을 유지시켰다. 연구 약물 주입은 각 주의 거의 같은 날에 이루어졌지만, 환자가 용이하게 스케줄을 계획할 수 있도록 하기 위해 매 14일( $\pm 3$ 일)마다 수행하였다.

**[0603]** 용량 계산: 이중 맹검 연구 약물 주입의 첫 투여는 기준선에서의 환자의 체중에 기초하였다. 기준선으로부터, 또는 최근 측정된 기록으로부터(13주째 또는 25주째)  $\geq 5\%$ 의 체중 변화가 있는 경우에는 연구 약물 주입 용량을 재계산하도록 하였다.

#### [0604] 연구 약물 설명

**[0605]** 베라글루세라제 알파: 베라글루세라제 알파는 공급받고, 임상 연구 현장으로 수송된, 2°C-8°C에서 보관되는 동결건조된 제품이었다.

**[0606]** 이미글루세라제(세레자임(Cerezyme)®): 이미글루세라제(세레자임)는 멜균, 비발열성, 백색 내지 회백색의 동결 건조된 제품으로 공급받았다.

#### [0607] 연구 방법 및 데이터 수집 방법

**[0608]** 연구 참가 기준: 스크리닝시 환자를 연구 참가 기준에 대해 적격성을 검토하였다. 연구 참가 기준을 충족시키지 못한 환자는 스크린 실패인 것으로 간주되었다.

**[0609]** 적격성 확인: 스크리닝시, 환자는 혜모글로빈 농도 측정을 위해 혈액 시료를 제공함으로써 연구 적격성을 판단하였다. 연령 및 성별로 지방 실험실의 정상 하한보다 낮은 혜모글로빈 농도를 가지는 단 1명의 환자만이 등록 자격이 있었다.

**[0610]** 기준선에서, 환자의 혜모글로빈 농도가 연령 및 성별로 지방 실험실의 정상 하한보다 낮다는 것을 확인하기 위해, 환자는 혈액 시료를 제공하였다. 스크리닝시 및 기준선에서, 둘 모두의 시점에서 연령 및 성별로 정상 하한보다 낮은 혜모글로빈 농도를 가지는 단 1명의 환자만이 본 연구에 등록 자격이 있는 것으로 확인되었다.

**[0611]** 유전자형 분석: 환자 전원은 고셔병 유전자형 분석 및 혈장 키트트리오시다제 유전자형 분석을 위해 스크리닝시에 혈액 시료를 제공하였다.

**[0612]** 병력: 스크리닝시, 환자의 병력 전체를 기록하였다. 이는 신체 계통 검토, 현재 및 이전 의료 시술에 관한 기록, 및 현재 및 이전 동시 약물 투여 사용에 관한 기록, 및 환자가 연구에 참가하기 전 12개월 이내에 고셔병에 대해 치료를 받은 적이 없다는 것에 관한 기록을 포함하였다.

**[0613]** 활력 징후: 기록된 활력 징후 파라미터는 맥박, 혈압, 호흡률, 및 체온을 포함하였다. 하기 스케줄에 따라 주입 방문시에 활력 징후를 기록하였다: 주입 개시 시점(주입을 개시하기 전 10분 이내), 주입 동안( $30\text{분}(\pm 5\text{분})$ ), 주입 후(주입을 완료한 후, 5분, 30분( $\pm 5\text{분}$ ), 및 60분( $\pm 5\text{분}$ ) 이내). 스크리닝시, 기준선, 및 41주째 단 1개의 시점에서만 활력 징후를 수집하였다.

**[0614]** 신체 검사: 스크리닝시, 기준선 및 연구 13, 25, 41주째에 신체 검사를 수행하였다. 신체 검사는 하기를 포함하였다: 전체적인 모습, 내분비, 두부경부, 심혈관, 눈, 복부, 귀, 비뇨생식계, 코, 피부, 목, 근골격, 흉부 및 폐, 및 신경계. 신체상의 관찰 결과에서 임의의 비정상적인 변화는 유해 사례로서 적절한 CRF 페이지(들)에 기록하였다.

**[0615]** 신장 및 체중: 기준선에서, 및 연구 13, 25, 41주째에 신장 및 체중을 기록하였다. 소아과 환자의 경우(즉, 2 대지 17세), 신장 및 체중 평가를 사용하여 성장 속도를 측정하였다.

**[0616]** 12 리드 심전도: 기준선에서, 및 연구 13, 25, 41주째에 12 리드 ECG를 수행하였고, 이는 PR, QRS, QT, 및 QTc 간격, 및 심박동수 평가를 포함하였다.

**[0617]** 임상 실험실 검사: 임상 실험실 검사를 위해 하기 기술되는 바와 같이 혈액 및 뇨 시료를 수집하였다.

**[0618]** 혈액학적 검사: 통계학적 분석을 위해 혜모글로빈 수준을 측정하기 위해서 스크리닝시, 및 기준선에서, 혈액 시료를 수집하였다. 또한 완전한 혈액학적 검사를 위해 스크리닝시, 기준선에서, 및 13, 25, 및 41주째에 혈액 시

료를 수집하였다. 하기 혈액학적 파라미터를 평가하였다: 감별 검사를 포함한, 전혈구수(CBC), 혈소판 계수, 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(aPPT), 망상적혈구수(임상 현장의 지방 실험실에서 분석 및 기록), 및 프로트롬빈 시간 (PT). 스크리닝시, 기준선에서, 및 매 연구 방문시마다(1주째 방문은 제외), 혈액 시료를 수집하여 혈모글로빈 농도 및 혈소판 계수를 측정하였다.

[0619] 혈청 화학적 검사: 혈청 화학적 검사를 위해 스크리닝시, 기준선에서, 및 연구 13, 25, 및 41주째에 혈액 시료를 수집하였다. 하기 혈청 화학적 파라미터를 평가하였다: 나트륨, 알라닌 트랜스퍼라제, 칼륨, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 글루코스, 락테이트 데하이드로게나제, 칼슘 총량, 감마 글루타밀 트랜스퍼라제, 단백질 총량, 크레아티닌 포스포카니제, 알부민, NTX\*, 크레아티닌, CTx\*, 요소 질소, 엽산(연구 적격성 판단), 빌리루빈 총량, 비타민 B<sub>12</sub>(오직 스크리닝시에만), 알칼리성 포스파타제(\* 결과는 골 바이오마커 평가를 위해 사용되었다). 스크리닝시 엽산 및/또는 비타민 B<sub>12</sub> 결핍 관련 빈혈을 앓고 있고, 이에 연구 참가 기준을 충족시키지 못한 환자는 스크린 실패인 것으로 간주되었다.

[0620] 요검사: 요검사를 위해 스크리닝시, 기준선에서, 및 연구 13, 25, 및 41주째에뇨 시료를 수집하였다. 하기 요검사 파라미터를 평가하였다: pH, 육안 평가, 현미경 평가.

[0621] 혈청 항베라글루세라제 알파 항체: 환자는 스크리닝시, 및 치료 단계 동안 대략 매 6주마다(7, 13, 19, 25, 31, 및 37주째), 및 41주째에 혈청 중 항베라글루세라제 알파 항체 측정을 위해 혈액 시료를 제공하였다. 치료 단계 동안, 상기 혈액 시료는 이중 맹검 연구 약물 주입 이전에 수집하였다.

[0622] 항베라글루세라제 알파 항체 측정을 위해 수집된 혈액 시료를 평가하였다. 효소 결합 면역 흡착 검정법(ELISA: enzyme-linked immunosorbence assay)을 사용하여 상기 시료를 스크리닝하였고, 방사면역침강 검정법(RIP)을 사용하여 모든 양성 시료가 양성임을 확인하였다. 양성 시료를 이소형 분류하였다(IgG, IgA, IgM, 또는 IgE). 추가로, 시험관내 검정법을 사용하여 효소 중화 활성에 대해 양성 시료를 테스트하였다.

[0623] 혈청 항이미글루세라제 항체 측정: 혈청 항이미글루세라제 항체 측정을 위해 스크리닝시에 환자는 혈액 시료를 제공하였다. 항베라글루세라제 알파 항체 분석을 위해 수득된 시료와 동일한 시료를 사용하여 항이미글루세라제 항체 분석을 수행하였다.

[0624] 항이미글루세라제 항체 존재를 측정하기 위해 상기 혈액 시료를 평가하였다. 효소 결합 면역 흡착 검정법(ELISA: enzyme-linked immunosorbence assay)을 사용하여 상기 시료를 스크리닝하였고, 방사면역침강 검정법(RIP)을 사용하여 모든 양성 시료가 양성임을 확인하였다. 양성 시료를 이소형 분류하였다(IgG, IgA, IgM, 또는 IgE). 추가로, 시험관내 검정법을 사용하여 효소 중화 활성에 대해 양성 시료를 테스트하였다.

[0625] 스크리닝시 항이미글루세라제 항체에 대해 양성 반응을 보인 환자는 본 연구에 대해 자격이 없었다.

[0626] 본 연구 동안 항이미글루세라제 항체가 발생된 환자에 대해 (베라글루세라제 알파에 대한) 항체 교차 반응 검사를 수행하였다.

[0627] 면역 및 염증 반응 검사: ≥18세 환자는 면역 및 염증 반응 검사를 위해 기준선에서, 및 13, 25, 및 41주째에 혈액 시료를 제공하였다. 기준선에서는 하나의 시료를 수득하였다. 13, 25, 및 41주째에는 각각의 연구 약물 주입 이전, 직후, 및 그 이후 1시간 경과시에 시료를 수득하였다.

[0628] 유해 사례: 연구를 완료하고, 후속되는 개방 표지 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정되지 못한 환자의 경우, 또는 41주째 방문 이전에 연구를 중단하거나, 연구를 취소한 환자의 경우, 사전 동의 시점에서부터 최종 주입 후 30일째까지 연구 전 기간 동안에 걸쳐 유해 사례를 모니터링하였다. 연구를 완료하고, 후속되는 개방 표지 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우, 사전 동의 시점에서부터 41주째 방문 완료 시점 까지 유해 사례를 모니터링하였다.

[0629] 주입 관련 유해 사례 관리: 단백질 주입은 주입에 대한 반응과 관련이 있을 수 있었다. 주입 관련 유해 사례는 1) 주입하는 동안, 또는 주입을 개시한 후 12시간 이내에 시작되고, 2) 가능하게는 또는 아마도 맹검화된 연구 약물 투여와 관련이 있을 것으로 판단되는 유해 사례로 정의된다.

[0630] 간 및 비장 MRI: 환자는 기준선, 및 25 및 41주째/EOS에 간 및 비장 MRI를 찍었다. 정량적 복부 MRI를 이용하여 간 및 비장 크기를 측정하였다.

[0631] 혈장 키토티리오시다제 수준: 혈장 키토티리오시다제 수준 평가를 위해 기준선에서, 및 1, 5, 9, 13, 17, 21,

25, 29, 33, 37, 및 41주째에 혈액 시료를 수집하였다. 효소 활성 검정법을 사용하여 키토트리오시다제를 분석하였다.

[0632] 혈장 CCL18 수준: 혈장 CCL18 수준 평가를 위해 기준선에서, 및 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 및 41주째에 혈액 시료를 수집하였다. 상업적으로 이용가능한 키트에서의 효소 결합 면역 흡착 검정법(ELISA)에 의해 CCL18 수준을 측정하였다.

[0633] 삶의 질 검사: 기준선에서 및 41주째에 약식 36(SF-36), 베전 2( $\geq 18$ 세 환자), 및 아동 건강 평가 설문지(CHQ), PF50(5 내지 17세 환자)을 비롯한 유효 설문지를 이용하여 환자의 삶의 질을 평가하였다(문헌 [Ware Arch Phys Med Rehabil Vol 84, Suppl 2, April 2003:43-51]; [SF-36v2<sup>TM</sup> Health Survey<sup>©</sup> 1996, 2000 by QualityMetric Incorporated and Medical Outcomes Trust. All Rights Reserved]; [Landgraf et al., Child Health Questionnaire: A User's Manual. 2<sup>nd</sup> printing, Health Act, Inc., Boston MA, 1999]; [Landgraf et al., Quality of Life Research. 1998; 7(5):433-445]).

[0634] 성장 속도 및 태너 단계 분류: 2 내지 17세 환자의 경우, 기준선에서 및 13, 25, 및 41주째에 성장을 평가하였다. 상기 연구 동안 규칙적인 시간에 기록된 신장 및 체중 측정치를 사용하여 성장 속도를 계산하고, 태너 단계 분류와 상호 연관시켰다. 기준선에서 및 13, 25, 및 41주째에 태너 단계를 기록하였다. 각 처리군 내의 각각의 2 내지 17세 환자에 대한 기준선으로부터의 변화를 3차 효능 파라미터로서 평가하였다.

[0635] 골격 성장: 2 내지 17세 사이의 환자 경우, 골격 나이 평가를 위해 기준선에서 및 41주째에 왼쪽 손 및 손목 방사선촬영을 하였다.

[0636] 골 바이오마커: 기준선에서 및 41주째에,  $\geq 18$ 세 환자는 요추 및 대퇴경부의 DXA(관상 영상화 포함)를 받았고, 이를 통해 고서 관련 국소 및 전신 골 질환 여부를 측정하였다. 기준선에서 및 41주째에 혈청 알칼리성 포스파타제, NTx, 및 CTx를 측정함으로써 상기 환자에 대한 골 손실 및 탈회 또한 평가하였다.

[0637] 2 내지 17세 환자의 경우, 기준선에서 및 41주째에 대퇴경부 및 요추의 MRI를 수득하고, 동시에 상기 환자는 간 및 비장의 MRI를 찍었다.

[0638] 임의 치료 효과가 상기 연구 동안 상기 파라미터에 대해 뚜렷하게 나타날 것이라고는 예상하지 못했다; 그러나, 후속되는 개방 표지 장기간의 임상 연구 동안 참조 지점으로부터 상기 바이오마커를 모니터링할 수 있도록 하는 참조 지점을 확립하기 위해 기준선에서 및 41주째에 측정치를 수집하였다.

[0639] 이전 및 동시 질병: 기준선에 존재하는 추가 질병은 동시 질병으로 간주하였고, 병력 CRF의 적절한 페이지 상에 기록하였다. 연구하는 동안 최초로 발생하거나, 검출된 질병, 또는 연구하는 동안 동시 질병의 악화를 AE로 간주하고, 이에 따라 CRF에 기록하였다.

[0640] 환자는 상기 연구 동안, 또는 최종 주입 후 30일 이내에 임의 시점에 적혈구 세포 성장 인자 또는 연구용 약물(들) 또는 장치(들)를 이용하는 치료를 받지 않았다.

[0641] 본 연구의 치료 단계 동안 환자는 잠재적인 주입 관련 유해 사례를 완화시키는 예비 약물 투여로서 코르티코스테로이드를 받을 수 있다.

#### 유해 사례

[0643] 유해 사례 정의: 유해 사례(AE)는 연구 약물과 관련이 있는 것으로 간주되는지 여부와는 상관없이, 임상 시험의 임의 단계에서 발생하는 신체적 징후, 증상 및/또는 실험상 변화로 나타나는, 임의의 유해한, 병적, 또는 의도하지 않은, 해부학적, 생리학적 또는 대사 기능상의 변화이다. 이는 기존 병증의 악화를 포함한다. 환자가 사전 동의에 서명한 시점에서부터 맹검화된 최종 연구 약물 투여 후 30일째까지, 및/또는 사례가 해소되고/안정화되거나, 결과에 도달할 때까지, 어느 것이든 먼저 발생하는 시점까지 유해 사례를 수집하였다. 41주째 방문 이전에 중단하거나, 취소한 환자의 경우에는 AE가 그의 최종 주입 후 최대 30일째까지 진행되었다. 연구를 완료하고, 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우, 환자가 사전 동의한 시점에서부터 41주째 방문 시점까지 유해 사례를 모니터링하였다.

[0644] AE는 연구 개시점에 존재하는 병증의 악화(성질 변화, 중증도 또는 빈도); 병발성 질병; 약물 상호 작용; 동시 약물 투여와 관련되거나, 또는 가능하게는 그와 관련될 가능성이 있는 사례; 비정상적인 실험실 값(이는 정상 범위내 기준선으로부터 연구원이 임상적으로 중요하다고 간주하는 값으로의 변화를 포함한다); 신체 검사, 활력 징후, 체중, 및 ECG 상의 임상적으로 유의적인 이상을 포함하였다.

- [0645] 추가로, AE는 또한 유의적으로 범위 밖의 값이 되고, 연구원이 임상적으로 유의적인 것으로 판단하는 예상 밖의 실험실 값을 포함할 수 있다. 예상 밖으로 범위 밖의 값이 되는 경우, 정상으로 복귀할 때까지, 또는 환자의 안전성이 위험에 처해 있지 않다고 설명할 수 있을 때까지 실험실 검사를 반복하였다.
- [0646] **주입 관련 유해 사례 정의:** 주입 관련 유해 사례는 1) 주입하는 동안, 또는 주입을 개시한 후 12시간 이내에 시작되고, 2) 가능하게는 또는 아마도 연구 약물 투여와 관련이 있을 것으로 판단되는 유해 사례로 정의되었다. 주입 이전에 수행된, 프로토콜 정의 검사 및 평가(예컨대, 실험실 검사, ECG, 및 신체 검사)와 관련된 AE와 함께, 주입 이전에 발생한 다른 AE는 주입 관련 유해 사례로 정의되지 않았다.
- [0647] **심각한 유해 사례 정의:** 심각한 AE(SAE)는 하기 결과 중 임의의 것: 사망하거나, 생명을 위협하거나, 입원 환자의 입원을 필요로 하거나, 현 입원의 연장을 필요로 하거나, 지속적 또는 유의적인 장애/무력을 유발하거나, 및 선천성 이상/선천적 장애를 유발하는 임의 용량에서 발생하는 임의의 AE이다.
- [0648] 사망에 이르게 하지 않거나, 생명을 위협하지 않거나, 또는 입원을 필요로 하지 않을 수 있는, 중요한 의료 사례는, 적절한 의학적 판단에 기초하여, 환자를 위태롭게 할 수 있거나, 상기 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해 의료적 또는 외과적 개입을 필요로 할 수 있을 때에는 SAE로서 간주될 수 있다.
- [0649] 생명을 위협하는 AE는 초기 보고서를 고려해 볼 때, 그 발생시 AE로부터 환자를 즉각적인 위험에 놓기게 한 AE로서 정의된다(즉, 이는 더욱 중증인 형태로 발생하는 바, 사망을 유발할 수 있는 AE를 포함하지 않는다).
- [0650] **유해 사례 및 심각한 유해 사례 분류:** AE의 중증도를 평가할 때 미국 국립 암 연구소 일반 독성 기준(NCI CTC) 버전 3.0 등급 척도를 참조하였다. AE가 NCI CTC에 기술되어 있지 않은 경우에는, 중증도를 하기 척도에 기초하여 기록하였다. 모든 AE/SAE의 중증도를 각각 경미한 정도, 중간 정도, 중증, 또는 생명 위협인 중증도에 상응하는 1, 2, 3, 또는 4등급으로서 적절한 CRF 페이지에 기록하였다. 1등급(경미한 정도)은 일상 활동에는 제한이 없는 것으로 정의되고; 2등급(중간 정도)는 일상 활동에 약간의 제한이 있는 것으로 정의된다; 3등급(중증)은 일상 활동을 이행할 수 없는 것으로 정의되고; 4등급(생명 위협)은 즉각적인 사망의 위험이 있는 것으로 정의된다.
- [0651] 유해 사례 또는 심각한 유해 사례와 맹검화된 연구 약물 투여와의 관계는 하기 정의에 기초하여 연구원이 판단하였다. "비관련"은 연구 약물과 관련이 없는 것으로 정의된다. "가능하게는 관련이 있을 가능성"이 있다"는 것은 임상 사례/실험실 이상이 시간 순서상 타당하게 연구 약물 투여 후 발생하였지만, 이는 또한 동시 질환 또는 다른 약물/화학물질로도 설명될 수 있는 것으로 정의된다. "아마도 관련이 있을 가능성"이 있다"는 것은 임상 사례/실험실 이상이 시간 순서상 타당하게 연구 약물 투여 후 발생하고, 동시 질환 또는 다른 약물/화학물질이 원인이 될 가능성은 없으며, 약물 투여 중단시 임상적으로 타당한 반응이 진행되는 것으로 정의된다. 임상 사례/실험실 이상의 관련성은 또한 적어도 이론상의 이유에 근거하여 몇 가지 생물학적 타당성을 가져야 한다.
- [0652] **심각한 것 및 중증의 것 사이의 명확화:** "중증"이라는 것은 대개 (경미한 정도, 중간 정도 또는 중증의 심근 경색에서와 같이) 특이 사례의 강도 (중증도)를 기술하는 데 사용되지만; 사례 그 자체의 의학상 중요성은 상대적으로 중요하지 않을 수 있다(예컨대, 중증 두통). 이는 보통 생명 또는 작용에 위협을 가하는 사례와 관련된 결과 또는 작용 기준에 기초하여 "중증"인 것과 동일한 것은 아니다. (중증도가 아닌) 심각성 및 인과성은 규제 보고 의무를 정의하는 데 있어 길잡이로서의 역할을 한다.
- [0653] **유해 사례 모니터링 및 관찰 기간:** 본 연구 목적을 위해, 관찰 기간은 환자가 사전 동의한 시점에서부터 연구에서의 환자 최종 평가까지로 연장되었다. 안전성 목적을 위해, 연구를 완료하고, 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정되지 못한 환자의 경우, 또는 41주째 방문 이전에 연구를 중단하거나, 취소한 환자의 경우, 최종 평가는 최종 주입 후 대략 30일째 수행된 연구 이후의 안전성 평가로서 정의되었다. 연구를 완료하고, 장기간의 임상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우, 환자가 환자 사전 동의한 시점부터 41주째 방문 시점까지 유해 사례를 모니터링하였다. 필요에 따라, 연구원이 관찰 기간 종료 후 연구 환자에서 AE가 보고된 것으로 간주한 경우에 연구원은 스폰서에 연락하여 어떻게 AE를 기록하고, 보고해야 하는지를 결정할 수 있다.
- [0654] 통계학적 방법
- [0655] **일반적인 통계학적 방법:** 효능에 대한 통계학적 분석을 위해 2가지 데이터 세트: 1) 치료 의도(ITT) 데이터 세트, 및 2) 프로토콜에 따른(PP) 데이터 세트가 고려되었다. ITT 데이터 세트는 연구 약물을 1회 이상 전체적으로 또는 부분적으로 투여받은 무작위화된 환자 전원으로 구성되었다. PP 데이터 세트는 ITT 데이터 세트의 서브 세트로서, 41주간의 연구를 완료하고, 기준선 및 41주째, 모두의 시점에서 1차 효능 변수 측정치가 수집되고,

그의 예정된 용량의 주입의 80% 이상을 받은 환자를 포함하였다.

[0656] 연속 분포를 따르는 변수의 경우, 표로 나타낸 요약은 n, 평균, 표준 편차, 최소값, 최대값, 및 중앙값으로 구성되었다. 중요한 효능 변수에 대한 그래프는 처리군에 의해 제시되었다. 범주형 변수의 경우, 표로 나타낸 요약은 처리군에 의한 각 범주형 빈도 및 비율(%)을 나타내는 것으로 구성되었다. 1차 효능 변수는 처리군에 의해 제시되었고, 이는 원시 값: 원래 보고된 척도로의 변수의 비변환된 값; 기준선으로부터 값의 절대 변화, 즉, X - B(여기서, B는 기준선 값이고, X는 기준선 이후의 값이다); 및 기준선으로부터 값의 변화율(%), 즉,  $100 * (X - B)/B$ (여기서, B는 기준선 값이고, X는 기준선 이후의 값이다)을 포함하였다.

[0657] **가설 검정:** 본 연구에서는 베라글루세라제 알파의 효과와 이미글루세라제의 효과를 비교하였다. 본 의도는 베라글루세라제 알파가 임상적으로는 적어도 이미글루세라제만큼 우수하였다(유의 수준 = 0.025)는 것을 보여주고자 하는 것이었다.

[0658] 1차 효능 종점에 대한 귀무가설은 베라글루세라제 알파에 대한 기준선으로부터 41주째까지 혼모글로빈 농도의 평균 변화는 이미글루세라제에 대한 기준선으로부터 41주째까지 혼모글로빈 농도의 평균 변화보다 1 g/dL 이상 낮다는 것이다. 검정하고자 하는 가설은 하기와 같이 언급될 수 있다:

$$H_0: \mu_{\text{벨라}} - \mu_{\text{이미그}} \leq -1 \quad \text{대} \quad H_A: \mu_{\text{벨라}} - \mu_{\text{이미그}} > -1$$

[0660] 또는

[0661]  $H_0$ : 베라글루세라제 알파가 평균 혼모글로빈 반응에 비하여 낮고,

[0662]  $H_A$ : 베라글루세라제 알파가 평균 혼모글로빈 반응에 비하여 낮지 않다.

[0663] **스크린 실패 및 환자 성향:** 연구 참가에 대해 스크리닝된 환자 전원의 성향을 스크린 실패에 대한 이유와 함께 표로 작성하였다. 무작위화된 환자 전원에 대한 성향을 치료 아암 및 방문에 의해 표로 작성하고, 충단 사유를 치료 아암에 의해 표로 작성하였다.

[0664] **시료 크기 조정:** 각 처리군에서 시료 크기가 14일 때, 양군의 0.025 단측 t 검정은, 평균차의 예상치는 0이고, 일반 표준 편자는 0.90이라고 가정할 때, 평균차가 -1보다 크다는 대체 가설을 지지하며, 혼모글로빈의 평균차가  $\leq -1$  g/dL이라는 귀무가설을 기각하는 데 80%의 검정력을 가질 것이다. 탈락률이 15%라고 가정할 때, 총 32명의 환자(처리 아암당 16명의 환자)가 본 연구에 등록하였다.

### 효능 분석

[0666] **분석 집단:** 효능에 대한 통계학적 분석을 위해 2가지 데이터 세트(치료 의도(ITT) 데이터 세트, 및 프로토콜에 따른(PP) 데이터 세트)가 고려되었다.

[0667] **1차 효능 분석:** 1차 효능 종점은 두 처리군 사이의 기준선으로부터 41주째까지 혼모글로빈 농도의 평균 변화였다. ITT 집단을 이용하여 1차 분석을 수행하였다. 이는 1형 고려병 환자를 치료하는 데 있어 효능면에서 베라글루세라제 알파가 이미글루세라제보다 열등한 것이 아님을 입증하기 위해 디자인된 비열등성 무작위화된 대조군 시험이었다.

[0668] 단측 97.5% 신뢰 구간을 사용하였다. 비열등성은 단측 신뢰 구간에 의해, 또는 혼모글로빈에서 치료 차이가 동등성 한계(-1 g/dL) 이하라는 귀무가설 대 이미글루세라제 치료 차이가 동등성 하한보다 더 크다는 대체 가설을 검정하는 가설 검정에 의해 입증되었다. 다시 말해, 신뢰 구간 중 단 한쪽 끝에만 초점을 맞추고, 나머지 다른 한쪽은 무시함으로써 단측 97.5% 신뢰 구간  $[(a, \infty)]$ (여기서, a는 1측 신뢰 구간의 하한이다)을 얻었고, 효능 결론을 도출해 낼 수 있었다.

[0669] **2차 효능 분석:** 처리군 사이의 변화를 비교하는 1차 효능 파라미터(혈소판 계수, 간, 및 비장 부피, 키토티오시다제, 및 CCL18)에 대해, 두 처리군 사이의 통계학적 검정은 기준선으로부터 41주째까지의 평균 변화가 통계학상 유의적인지 여부(통계학상 유의적이라는 것은 p 값이 0.05 미만인 것으로 정의될 것이다)를 평가하였다. 예컨대, 공변량으로서 기준선에서의 연령을 포함하는 공분산분석(ANCOVA: analysis of covariance)을 이용하여 두 처리 아암 사이의 기준선으로부터의 평균 변화 차이에 대해 95% 신뢰 구간을 나타내었다.

[0670] 사례 결과 척도까지 소요되는 시간(즉, 기준선으로부터 첫 혼모글로빈 반응  $\geq 1$  g/dL까지 소요되는 시간)에 대해서는 각 처리군에 대한 카플란 마이어(승법극한) 생존 곡선을 나타내었고, 로그 순위 검정을 사용하여 처리군 사이의 곡선을 비교하였다. 각 처리군에 대한 시간 중앙값 및 95% 신뢰 구간을 나타내었다. 연구 종료시(즉, 41

주째)까지 어떤 사례도 경험하지 못한 환자를 41주째에 검열하였다. 41주째 평가 이전에 취소하거나, 중단한 환자, 및 취소 또는 중단 시점에 반응을 달성하지 못한 환자는 상기 환자에 대한 공지된 최종 평가 시점에 검열하였다. 추가로, 반응 환자 대 비반응자의 비율을 나타내었고, 피셔 정확 검정(Fisher's Exact Test)을 이용하여 처리군 사이를 비교하였다.

[0671] 안전성 분석: 1회 이상 연구 약물을 투여받은(또는 부분 투여받은) 환자 전원을 임상 안전성 및 내성을 대해 평가하였다. 안전성 파라미터에 대해서는 어떤 공식적인 통계학적 검정도 수행하지 않았다. 활력 정후, 12 리드 ECG, 임상 화학적 검사, 혈액학적 검사, 및 요검사 안전성 모니터링을 요약해 놓았다. 범주형 변수, 예컨대, AE, 각각의 AE를 경험한 환자의 수 및 비율(%)을 표로 작성하였다. AE를 사례의 중증도에 의해 요약해 놓았다. 약물 관련 AE 및 주입 관련 AE 뿐만 아니라, 약물과 관련된 것으로 간주되는 것이 아닌 AE를 경험한 환자의 수 및 비율(%) 또한 나타내었다. 임상 실험실 평가(혈액학적 검사, 혈청 화학 검사, 요검사 및 항베라글루세라제 알파 항체 측정)를 사용하여 베라글루세라제 알파의 안전성을 평가하였다.

[0672] 실시예 4: TKT034 연구(이미글루세라제를 이용하는 치료법으로부터 이행된 환자에서의 다기관 개방 표지 연구)

#### 요약

[0674] 본 실시예는 이전에 이미글루세라제를 받은 1형 고셔병 환자에서 베라글루세라제 알파의 안전성 및 효능을 조사하기 위한 글로벌 다기관 개방 표지, 12개월간의 연구를 기술한다. ≥2세 환자는 그의 이전 이미글루세라제 용량과 동일한 용량으로 베라글루세라제 알파를 받았으며, 주입은 격주로 1시간 동안에 걸쳐 수행되었다.

[0675] 40명의 환자가 베라글루세라제 알파를 받았다(18명 남성; 4명은 이전에 비장 절제술을 받았다; 연령 범위, 9-71세). 이전 이미글루세라제 사용 기간의 중앙값은 67개월(범위 22-192개월)이었다. 베라글루세라제 알파 용량은 15-22.5 U/kg(n=14) ("15 U/kg 군"), 22.5-37.5 U/kg(n=12) ("30 U/kg 군"), 37.5-52.5 U/kg(n=7) ("45 U/kg 군"), 및 >52.5 U/kg(n=7) ("60 U/kg 군")이었다. 베라글루세라제 알파는 일반적으로 우수한 내성을 가졌고, 대부분의 유해 사례(AE)는 경미하거나 중간 정도의 중증도를 가졌다. 11명의 환자(28%)가 가능하게는 또는 아마도 연구 약물 투여와 관련이 있을 것으로 간주되는 AE를 경험하였고; 대부분은 주입과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 어떤 환자도 생명을 위협하는 AE를 경험하지는 못했다. 1건의 심각한 AE가 아마도 치료와 관련이 있을 것으로 간주되었고; 1명의 환자는 첫 주입 동안 2등급 과민증 반응을 보였고, 연구를 중단하는 것을 선택하였다. 상기 환자는 주입시 및 2주 후 IgE, IgM, IgG, IgA 및 중화 항체에 대해 음성 반응을 보였다. 어느 환자에서도 베라글루세라제 알파에 대한 IgG 항체는 발생하지 않았다. 혈모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 및 비장 부피는 1년 동안에 걸쳐 치료학적 수준으로 유지되었다.

[0676] 결론적으로, 이전에 ≥22개월 동안 이미글루세라제로 치료받은, 1형 고셔병을 앓는 성인 및 소아과 환자는 베라글루세라제 알파로 성공적으로 이행되었고, 12개월 동안에 걸쳐 임상 질환 척도는 안정적이었다.

#### 연구 목적

[0678] 본 연구의 1차 목적은 이전에 이미글루세라제로 치료받은 1형 고셔병 환자에서 베라글루세라제 알파를 격주로 투여하는 것의 안전성을 평가하고자 하는 것이었다.

[0679] 2차 목적은 베라글루세라제 알파를 격주로 투여한 이후의 혈모글로빈 농도의 기준선으로부터의 변화를 평가하고, 베라글루세라제 알파를 격주로 투여한 이후의 혈소판 계수의 기준선으로부터의 변화를 평가하고, 베라글루세라제 알파를 격주로 투여한 이후의 복부 MRI에 의한 간 및 비장 부피의 기준선으로부터의 변화를 평가하고자 하는 것이었다.

[0680] 3차/연구 목적은 베라글루세라제 알파를 격주로 투여한 이후의 혈장 키토토리오시다제 및 케모카인(C-C 모티프) 리간드 18(CCL18) 수준의 기준선으로부터의 변화를 평가하고, 2 내지 17세 사이의 환자에서 베라글루세라제 알파를 격주로 투여한 이후의 왼쪽 손 및 손목 방사선촬영에 의해 골격 나이의 변화를 평가하고, 2 내지 17세 사이의 환자에서 베라글루세라제 알파를 격주로 투여한 이후의 성장 속도 및 태너 단계 분류의 변화를 평가하고, ≥18세 환자에서 요추 및 대퇴경부의 골 밀도(DXA)(관상 영상화 포함); 및 혈청 알칼리성 포스파타제, N 텔로펩티드 가교 결합(NTx), 및 C 텔로펩티드 가교 결합(CTx)에 의해 측정되는, 베라글루세라제 알파 요법이 고셔 관련 국소 및 전신 골 질환에 미치는 장기간의 효과를 모니터링할 수 있도록 하는 기준선을 확립하고, 2세 내지 17세 사이의 환자에서 요추 및 대퇴경부의 MRI에 의해 기준선으로부터 골 질환을 평가할 수 있도록 하는 기준선을 확립하고자 하는 것이었다.

#### 전반적인 연구 디자인

- [0682] 본 연구는 현재 I형 고서병에 대해 이미글루세라제 요법을 받고 있는 환자에 대해 베라글루세라제 알파 요법의 안전성을 평가할 수 있도록 디자인된 다기관, II/III상, 개방 표지 연구였다. 그의 이미글루세라제 용량과 동일한 유닛수로 베라글루세라제 알파를 받는 것에 41명의 환자가 등록하였다. 용량 범위는 15 U/kg 내지 60 U/kg이었다. 환자는 연구 등록 전 6개월 동안 같은 용량의 이미글루세라제를 받았다. 각 환자에 대한 전체 연구 지속 기간은 대략 14개월이었다(적절할 경우, 스크리닝 시점에서부터 연구 종료시 및/또는 추적 조사 시점까지).
- [0683] 본 연구는 하기와 같이 5 단계로 구성되었다: (1) 스크리닝(-14일째부터 -4일째까지); 기준선(-3일째부터 0일째 까지(첫 투약 이전)); 치료 단계: 1주째(1일째: 첫 투약)부터 51주째까지(환자 1명당 총 26회에 걸친 주입을 투여하였다); 연구 종료시 방문: 53주째; 추적 조사: 최종 주입 후 30일째(53주째 이전에 중단하거나, 취소한 환자의 경우, 또는 본 연구는 완료하였지만, 후속되는 장기간의 임상 연구에는 등록할 것으로 선정되지 못한 환자의 경우).
- [0684] 서명 사전 동의한 환자(부모님/법적 후견인)는 그의 첫 투약 전 2주 이내에 등록 적격성 판단을 위해 스크리닝 평가를 받았다. 연구 적격성을 판단하기 위해 스크리닝 동안 각 환자로부터 혈액 시료를 수집하여 헤모글로빈 농도 및 혈소판 계수를 평가하였다.
- [0685] 통계학적 분석 목적으로 헤모글로빈 농도 및 혈소판 계수 평가를 위해 스크리닝 동안 추가의 혈액 시료를 수집하였다.
- [0686] 연구 약물의 첫 투여는 1주째(1일째)인 것으로 정의되었다. 베라글루세라제 알파 주입을 총 26회 주입을 위해 12개월(51주) 동안 격주로 투여하였다. 환자는 그의 이미글루세라제 용량과 동일한 유닛수로 베라글루세라제 알파를 받았다. 용량 범위는 15 U/kg 내지 60 U/kg이었다. 주입 시간 60분(1시간)이었다. 자료 문서 및 적절한 CRF에 주입 지속 기간 연장(예컨대, 2시간)을 기록하였다. 주입 지속 기간은 1시간 이상이었다.
- [0687] 각 환자에 대한 처음 3회에 걸친 베라글루세라제 알파 주입을 임상 현장에서 투여하였다. 치료 관련 심각한 유해 사례 또는 베라글루세라제 알파 주입 관련 유해 사례를 경험하지 못한 환자는 연구원의 재량으로 및 지시 내용에 따라 자격이 있는 숙련된 의료인에 의해서 집에서 그의 후속 주입을 받을 수 있었다. 주입 관련 유해 사례를 경험한 환자는 재택 주입으로의 이행을 고려하여 연구하는 동안 후속 시점에 재평가될 수 있었다. 재택 요법으로 베라글루세라제 알파를 받은 환자는 7, 13, 19, 25, 31, 37, 45, 및 51 및 53주째에 임상 현장으로 복귀하여야 했다.
- [0688] 연구 완료 방문은 53주째인 것으로 정의되었다. 일단 환자가 1) 51주간의 치료 기간을 완료하였고, 2) 51주째 및 53주째 연구 방문을 완료한 경우에는 본 연구를 완료한 것으로 간주하였다.
- [0689] 본 연구를 완료한 환자는 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구에 등록할 기회를 제공하였다. 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우, 본 연구(TKT034)를 위한 51주째 및 53주째 방문으로부터의 특정 평가를 본 연구에 대한 기준선 평가로서 사용하였고; 환자는 본 방문에 대한 모든 평가를 완료하고, 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구에 참가하는 것에 서면 사전 동의한 후, 53주째 방문시에 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구를 위해 그의 첫 주입을 받는 것으로 하였다. 따라서, 환자는 2개의 연구에 걸쳐 연속된 치료를 받을 의도가 있는 것으로 하였다. 본 연구를 완료하였지만, 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구에 등록할 것으로 선정되지 못한 환자는 그의 최종 주입 후 30일이 경과하였을 때 현장 방문에 의해 또는 전화로 (유해 사례 수집 및 동시 약물 투여를 위한) 안전성 평가를 받도록 하였다.
- [0690] 연구 집단 선별
- [0691] 1회 이상 주입(또는 부분 주입)을 받은 등록 환자 전원이 ITT 환자 집단에 포함되었다.
- [0692] 자격이 있는 참가자는 1형 고서병(백혈구에 의해, 또는 유전자형 분석에 의하면 글루코세레브로시다제 활성 결핍) 진단을 받고, 최소로 연속하여 30개월 동안 이미글루세라제로 동일한 치료를 받은, ≥2세의 남성 또는 여성 이었으며; 1명의 환자는 연속 22개월간의 이미글루세라제를 이용한 이전 치료를 받는 것에 참여하도록 허용되었다.
- [0693] 헤모글로빈 농도가 ≤10 g/dL이고, 혈소판 계수가 ≤ $80 \times 10^3$  개의 혈소판/mm<sup>3</sup>, 둘 모두일 경우; 스크리닝 전 6개월 동안 헤모글로빈 농도(스크리닝 값의 ±1 g/dL 범위를 초과), 또는 혈소판 계수(스크리닝 값의 ±20% 초과)가 불안정한 경우; 2형 또는 3형 고서병을 앓은 경우(또는 앓을 것으로 의심되는 경우); 이미글루세라제에 대해 아나필락시스 쇼크를 경험한 적인 있는 경우; 이미글루세라제 치료와 일치하지 않거나, 또는 연구 참가 6개월 이전에 미글루스타트를 받은 경우; 또는 스크리닝 12개월 이내에 방사성 방식으로 확인된 활동성인, 임상적으로

유의적인 비장 경색 또는 골 괴사 악화를 않는 경우에 참가자는 배제되었다.

[0694] 다른 배제 기준으로는 연구에 참가하기 전 30일 이내에 임의의 연구용 약물 또는 장치를 이용하는 치료를 받은 경우; HIV, 또는 B 또는 C형 간염에 대해 양성 반응을 보이는 경우; 스크리닝시 비고서병 관련 빈혈이 있는 경우; 또는 연구 데이터에 영향을 줄 수 있는 임의의 유의적인 동시에 환을 보이는 경우를 포함하였다. 임산부 또는 수유 여성은 배제되었고, 출산능을 가진 여성은 항상 의학상 허용되는 피임 방법을 사용하도록 하였다.

#### 연구 치료법

[0696] **치료법 배정:** 환자는 그의 이미글루세라제 용량과 동일한 유닛수로 베라글루세라제 알파 주입을 격주로 받았다. 환자의 현재 이미글루세라제 용량을 기준선에서 기록하였다. 베라글루세라제 알파 용량 범위는 15 U/kg 내지 60 U/kg이었다.

[0697] **치료 스케줄:** 환자는 1주째(1일째) 그의 첫 주입을 받았다. 환자 전원은 12개월(51주) 동안 격주로 1회씩 베라글루세라제 알파를 받았고; 따라서, 총 26회에 걸쳐 주입이 투여되도록 하였다.

[0698] 전 용량의 베라글루세라제 알파를 1 U/kg/분의 최대 속도로 연속 IV 주입으로서 투여하였다. 주입 시간은 60분(1시간)이었다. 자료 문서 및 적절한 CRF에 주입 지속 기간 연장(예컨대, 2시간)을 기록하였다. 주입 지속 기간은 1시간 이상이 될 수 있었다. 환자는 최대 연구 참가 전 30일부터 최소 연구 참가 전 14일까지 그의 최종 이미글루세라제 용량을 받았다.

[0699] **용량 계산:** 기준선으로부터, 또는 13, 25, 또는 37주째 용량을 계산하는 데 사용된 이전에 기록 체중으로부터  $\geq 5\%$ 의 체중 변화가 있는 경우에는 연구 약물 주입 용량을 재계산하도록 하였다.

[0700] **용량 조정:** 환자를 전 치료 기간 동안에 걸쳐 임상 파라미터(즉, 혼모글로빈 농도, 혈소판 계수, 및 간 및 비장 부피)의 변화에 대해 모니터링하였다. 환자가 상기 파라미터에서 임상적으로 유의적인 변화를 보인 경우, 연구원은 환자의 용량을 15 U/kg만큼 증가시키는 옵션에 대해 평가하였다. 하기 4가지 기준 중 2가지 이상을 충족시키고, 연속 2회에 걸친 평가가 일치할 경우, 용량 조정을 고려하였다: 혼모글로빈 농도의 기준선으로부터의  $> 1 \text{ g/dL}$ 의 감소; 혈소판 계수의 기준선으로부터의  $> 20\%$ 의 감소; 기관 측진에 의해 지시되고, MRI에 의해 측정되는 바, 기준선과 비교하여  $> 15\%$ 인 것으로 확인된, 간 부피의 증가; 및 기관 측진에 의해 지시되고, MRI에 의해 측정되는 바, 기준선과 비교하여  $> 15\%$ 인 것으로 확인된, 비장 부피의 증가

[0701] 임상 파라미터 값이 3개월 이내에 기준선 수준으로 복귀하지 못했다면, 연구원은 용량을 15 U/kg씩 충분시키는 옵션을 취하였다. 60 U/kg 용량을 받은 환자에게는 어떤 용량 증가도 제공하지 않았고, 용량이 60 U/kg을 초과하지 않도록 하였다. 환자가 60 U/kg인 최대 용량에 대하여 반응하지 못했다면, 연구원의 임상적 판단에 기초하여 적절한 것으로 간주될 경우, 환자는 취소될 수 있었다.

#### 베라글루세라제 알파 투여

[0703] **베라글루세라제 알파 투여를 위한 일반적 설명:** 베라글루세라제 알파를 정맥내로 투여하였다. 연구 약물 주입은 각 주의 거의 같은 날에 이루어졌지만, 환자가 용이하게 스케줄을 계획할 수 있도록 하기 위해 표적일의 매 14 일(±3일)마다 수행할 수도 있었다. 가능한 한, 주입이 누락되지 않도록 하였다. 환자가 그의 예정된 투여로부터 17일 이내에 투여받지 못한 경우, 환자는 환자가 연구를 계속 진행하는 것에 대한 승인을 받은 후 가능한 빠르게 다음 주입을 받도록 하였다. 이전 주입 후 7일 정도 빠르게 다음 주입을 제공하는 것이 허용될 수 있었다. 후속 주입은 원래 스케줄 내로 복귀되는 것으로 하였다.

#### 베라글루세라제 알파 투여를 위한 재택 주입 설명:

[0705] 처음 3회에 걸친 베라글루세라제 알파 주입을 임상 현장에서 투여하였다. 처음 3회에 걸친 투여 후, 치료 관련 심각한 유해 사례 또는 베라글루세라제 알파 주입 관련 유해 사례를 경험하지 못한 환자는 집에서 그의 후속 주입을 받을 수 있었다. 주입 관련 유해 사례를 경험한 환자는 재택 주입으로의 이행을 고려하여 연구하는 동안 후속 시점에 재평가될 수 있었다. 재택 요법으로 베라글루세라제 알파를 받은 환자는 7, 13, 19, 25, 31, 37, 45, 및 51 및 53주째에 임상 현장으로 복귀하여야 했다.

[0706] 재택 환경에서, 활력 징후 및 유해 사례 기록을 각 방문시마다 수집하였다.

[0707] **주입 관련 유해 사례 관리:** 주입 관련 유해 사례는 1) 주입하는 동안, 또는 주입을 개시한 후 12시간 이내에 시작되고, 2) 가능하게는 또는 아마도 연구 약물과 관련이 있을 것으로 판단되는 유해 사례로 정의된다.

- [0708] **연구 약물 설명:** 베라글루세라제 알파는 자격을 갖춘 유통업체에 의해 공급받고, 임상 연구 현장으로 수송된, 2 °C-8°C에서 보관되는 동결건조된 제품이었다.
- [0709] **고서병 특이 치료 이력:** 스크리닝시, 환자의 현재 이미글루세라제 용량을 비롯한, 모든 고서병 특이 치료법을 기록하였다. 환자의 베라글루세라제 알파 초기 용량은 기록된 현재 이미글루세라제 용량을 기초로 하였다.
- [0710] **과거 혈모글로빈 및 혈소판 값:** 연구에 참가하기 전 30개월 이내의 혈모글로빈 농도 및 혈소판 계수의 모든 평가를 수집하고, 검토하여 환자 적격성을 판단하였다.
- [0711] **고서병 및 키토티오시다제 유전자형 분석:** 오직 스크리닝시에만, 고서병 및 혈장 키토티오시다제 유전자형 분석을 위해 환자 전원의 혈액 시료를 수집하였다.
- [0712] **활력 징후:** 기록된 활력 징후 파라미터는 맥박, 혈압, 호흡률, 및 체온을 포함하였다.
- [0713] 하기 스케줄에 따라 모든 주입 방문시에 활력 징후를 기록하였다: 주입 개시 시점(주입을 개시하기 전 10분 이내), 주입 동안(30분( $\pm 5$ 분)), 주입 후(주입을 완료한 후, 5분 이내, 주입을 완료한 후, 30분( $\pm 5$ 분) 이내, 및 주입을 완료한 후, 60분( $\pm 5$ 분) 이내).
- [0714] **신체 검사:** 기준선 방문 및 13, 25, 37, 51, 및 53주째에 신체 검사를 수행하였다. 신체 검사는 하기를 포함하였다: 전체적인 모습, 내분비, 두부경부, 심혈관, 눈, 복부, 귀, 비뇨생식계, 코, 피부, 목, 근골격, 흉부 및 폐, 및 신경계. 신체상의 관찰 결과에서 임의의 비정상적인 변화는 유해 사례로서 적절한 CRF 페이지(들)에 기록하였다.
- [0715] **신장 및 체중:** 기준선 방문시에, 및 13, 25, 37 및 51주째에 신장 및 체중을 기록하였다. 신장 및 체중 평가를 사용하여 성장 속도를 측정하고, 태너 단계 분류와 상호 연관시켰다.
- [0716] **12 리드 심전도:** 기준선 방문시에, 및 13, 25, 37 및 51주째에 12 리드 ECG를 수행하였다. 각 12 리드 ECG는 PR, QRS, QT, 및 QTc 간격, 및 심박동수 평가를 포함하였다.
- [0717] **임상 실험실 검사:** 하기 평가를 위해 하기 기술되는 바와 같이 혈액 및 뇨 시료를 수집하였다.
- [0718] **혈액학적 검사:** 혈액학적 검사를 위해 스크리닝 및 기준선 방문시에, 및 7, 13, 19, 25, 31, 37, 45, 51 및 53 주째에 혈액 시료를 수집하였다. 하기 혈액학적 파라미터를 평가하였다: 감별 검사를 포함한, 전혈구수(CBC), 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(aPPT), 망상적혈구수(임상 현장의 지방 실험실에서 수행), 혈소판 계수, 및 프로트롬빈 시간(PT). 스크리닝시, 기준선에서, 및 매 연구 방문시마다(1주째 방문은 제외), 혈액 시료를 수집하여 혈모글로빈 농도 및 혈소판 계수를 측정하였다.
- [0719] 통계학적 분석 목적으로 혈모글로빈 농도 및 혈소판 계수를 측정하기 위해 스크리닝 동안 추가의 혈액 시료를 수집하였다.
- [0720] **혈청 화학적 검사:** 혈청 화학적 검사를 위해 기준선 방문시에, 및 13, 25, 37, 51 및 53주째에 혈액 시료를 수집하였다.
- [0721] 하기 혈청 화학적 파라미터를 평가하였다: 나트륨, 빌리루빈 총량, 칼륨, 알칼리성 포스파타제\*, 글루코스, 알라닌 트랜스퍼라제, 칼슘 총량, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 단백질 총량, 락테이트 데하이드로게나제, 알부민, 감마 글루타밀 트랜스퍼라제, 크레아티닌, 크레아티닌 포스포카니제, 요소 질소, CTx, NTx\*(결과는 골 바이오마커 평가를 위해 사용되었다). 스크리닝시 엽산 및/또는 비타민 B<sub>12</sub> 결핍 관련 빈혈을 앓고 있고, 이에 연구 참가 기준을 충족시키지 못한 환자는 스크린 실패인 것으로 간주되었다. 상기 환자는 연구원의 재량으로 임상 현자의 표준 관행에 따라 최대 12주째까지 그의 엽산 및/또는 비타민 B<sub>12</sub> 결핍 관련 빈혈에 대해 치료받을 수 있었다. 상기 환자는 엽산 및/또는 비타민 B<sub>12</sub> 치료 요법을 완료한 후에 본 연구에 대해 재스크리닝될 수 있었다.
- [0722] **요검사:** 요검사를 위해 기준선 방문시에, 및 13, 25, 37, 51 및 53주째에 뇨 시료를 수집하였다. 하기 요검사 파라미터를 평가하였다: pH, 육안 평가, 현미경 평가.
- [0723] **혈청 항이미글루세라제 항체 측정:** 환자 전원은 혈청 항이미글루세라제 항체 측정을 위해 오직 기준선에서만 혈액 시료를 가졌다. 환자는 그의 항이미글루세라제 항체 상태와는 상관없이 본 연구에 등록할 자격이 있었다. 항이미글루세라제 항체 양성인 환자는 본 연구에 참가할 수 있는 것으로 하였다. 항이미글루세라제 항체의 존재에

대해 상기 혈액 시료를 평가하였다.

- [0724] 혈청 항베라글루세라제 알파 항체 측정: 항베라글루세라제 알파 항체 측정을 위해 기준선 방문시에, 및 7, 13, 19, 25, 31, 37, 45 및 51주째에 혈액 시료를 수집하였다. 항베라글루세라제 알파 항체 측정을 위해 수집된 혈액 시료를 평가하였다. 효소 결합 면역 흡착 검정법(ELISA)을 사용하여 상기 시료를 스크리닝하였다.
- [0725] 유해 사례: 연구를 완료하고, 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구에 등록할 것으로 선정되지 못한 환자의 경우, 또는 53주째 방문 이전에 연구를 중단하거나, 연구를 취소한 환자의 경우, 환자가 사전 동의에 서명한 시점에서부터 그의 최종 주입 후 30일째까지 연구 전 기간 동안에 걸쳐 유해 사례를 모니터링하였다. 연구를 완료하고, 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우, 사전 동의 시점에서부터 본 연구(TKT034)의 53주째 방문 시점까지 유해 사례를 모니터링하였다.
- [0726] 이전 및 동시 질병: 기준선에 존재하는 추가 질병은 동시 질병으로 간주하였고, 병력 CRF의 적절한 페이지 상에 기록하였다. 연구하는 동안 최초로 발생하거나, 검출된 질병, 또는 연구하는 동안 동시 질병의 악화를 AE로 간주하고, 이에 따라 CRF에 기록하였다.
- [0727] 효능 평가를 위한 연구 방법
- [0728] 헤모글로빈 농도: 본원에 기술된 시점에 혜모글로빈 농도를 측정하였다. 기준선으로부터 12개월째까지의 혜모글로빈 농도 변화가 본 연구의 2차 종점이었다.
- [0729] 혈소판 계수: 본원에 기술된 시점에 혈소판 계수를 측정하였다. 기준선으로부터 12개월째까지의 혈소판 계수 변화가 본 연구의 2차 종점이었다.
- [0730] 복부 MRI에 의해 측정된 간 및 비장 부피: 환자는 기준선, 25주째 및 51주째에 간 및 비장의 정량적 복부 MRI를 촬영하였다. 기준선으로부터 12개월째까지의 간 및 비장 부피 변화가 본 연구의 2차 종점이었다.
- [0731] 혈장 키토티리오시다제 및 CCL19 수준: 기준선 방문시에, 및 13, 25, 37, 51 및 53주째에 혈장 키토티리오시다제 및 CCL18 수준 평가를 위해 혈액 시료를 수집하였다. 기준선으로부터 12개월째까지의 키토티리오시다제 및 CCL18 수준 변화가 본 연구의 3차 종점이었다.
- [0732] 성장 속도 및 태녀 단계 분류: 2 내지 17세 환자의 경우, 본원에 기술된 시점에 성장을 평가하였다. 상기 연구 동안 규칙적인 시간에 기록된 신장 및 체중 측정치를 사용하여 성장 속도를 계산하고, 태녀 단계 분류와 상호 연관시켰다. 기준선으로부터 12개월째까지의 성장 속도 및 태녀 단계 분류 변화가 본 연구의 3차 종점이었다.
- [0733] 골격 성장: 2 내지 17세 사이의 환자는 골격 나이 평가를 위해 기준선에서 및 51주째에 왼쪽 손 및 손목 방사선 촬영을 하였다. 2 내지 17세 사이의 환자에서 기준선으로부터 12개월째까지의 골격 성장 변화가 본 연구의 3차 종점이었다.
- [0734] 추가의 연구 방법
- [0735] 콜 바이오마커: 오직 기준선에서만, ≥18세 환자는 요추 및 대퇴경부의 DXA(관상 영상화 포함)를 받았고, 이를 통해 고서 관련 국소 및 전신 골 질환 여부를 측정하였다. 혈청 알칼리성 포스파타제, NTx, 및 CTx를 측정함으로써 골 손실 및 탈회 또한 평가하였다. 상기 파라미터에 대한 결과는 임상 실험실 검사를 위해 오직 기준선에서만 수집된 혈액 시료로부터 수득하였다.
- [0736] 2 내지 17세 환자의 경우, 대퇴경부 및 요추의 MRI는 기준선(즉, 환자가 간 및 비장 MRI를 찍을 때 동시에)에서 수득하였다. 임의 치료 효과가 상기 연구 동안 상기 파라미터에 대해 뚜렷하게 나타날 것이라고는 예상하지 못했고, 따라서, 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구 동안 참조 지점으로부터 상기 바이오마커를 모니터링 할 수 있도록 하는 참조 지점을 확립하기 위해 오직 기준선에서만 측정치를 수집하였다.
- [0737] 유해 사례
- [0738] 유해 사례 정의: 유해 사례(AE)는 연구 약물과 관련이 있는 것으로 간주되는지 여부와는 상관없이, 임상 연구의 임의 단계에서 발생하는 신체적 징후, 증상 및/또는 실험상 변화로 나타나는, 임의의 유해한, 병적, 또는 의도하지 않은, 해부학적, 생리학적 또는 대사 기능상의 변화이다. 이는 기존 병증의 악화를 포함한다. 사전 동의 시점에서부터 최종 연구 약물 투여 후 30일째까지, 및/또는 사례가 해소되고/안정화되거나, 결과에 도달할 때까지, 어느 것이든 먼저 발생하는 시점까지 유해 사례를 수집하였다. 53주째 방문 이전에 중단하거나, 취소한 환자의 경우, AE가 그의 베라글루세라제 알파 최종 주입 후 최대 30일째까지 진행되었다.

- [0739] AE는 연구 개시점에 존재하는 병증의 악화(성질 변화, 중증도 또는 빈도); 병발성 질병; 약물 상호 작용; 동시 약물 투여와 관련되거나, 또는 가능하게는 그와 관련될 가능성이 있는 사례; 비정상적인 실험실 값(이는 정상 범위내 기준선으로부터 연구원이 임상적으로 중요하다고 간주하는 값으로의 변화를 포함한다); 신체 검사, 활력 징후, 체중, 및 ECG 상의 임상적으로 유의적인 이상을 포함하였다.
- [0740] 추가로, AE는 또한 유의적으로 범위 밖의 값이 되고, 연구원이 임상적으로 유의적인 것으로 판단하는 예상 밖의 실험실 값을 포함할 수 있다. 예상 밖으로 범위 밖의 값이 되는 경우, 정상으로 복귀할 때까지, 또는 환자의 안전성이 위험에 처해 있지 않다고 설명할 수 있을 때까지 실험실 검사를 반복하였다.
- [0741] **주입 관련 유해 사례 정의:** 주입 관련 유해 사례는 1) 주입하는 동안, 또는 주입을 개시한 후 12시간 이내에 시작되고, 2) 가능하게는 또는 아마도 연구 약물 투여와 관련이 있을 것으로 판단되는 유해 사례로 정의되었다. 주입 이전에 수행된, 프로토콜 정의 검사 및 평가(예컨대, 실험실 검사, ECG, 및 신체 검사)와 관련된 AE와 함께, 주입 이전에 발생한 다른 AE는 주입 관련 유해 사례로 정의되지 않았다. 주입 관련 유해 사례는 상기 정의된 바와 같이 관리하였다.
- [0742] **심각한 유해 사례 정의:** 심각한 AE(SAE)는 하기 결과 중 임의의 것: 사망하거나, 생명을 위협하거나, 입원 환자의 입원을 필요로 하거나, 현 입원의 연장을 필요로 하거나, 지속적 또는 유의적인 장애/무력을 유발하거나, 및 선천성 이상/선천적 장애를 유발하는 임의 용량에서 발생하는 임의의 AE이다.
- [0743] 사망에 이르게 하지 않거나, 생명을 위협하지 않거나, 또는 입원을 필요로 하지 않을 수 있는, 중요한 의료 사례는, 적절한 의학적 판단에 기초하여, 환자를 위태롭게 할 수 있거나, 상기 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해 의료적 또는 외과적 개입을 필요로 할 수 있을 때에는 SAE로서 간주될 수 있다.
- [0744] 생명을 위협하는 AE는 초기 보고서를 고려해 볼 때, 그 발생시 AE로부터 환자를 즉각적인 위험에 놓기게 한 AE로서 정의된다(즉, 이는 더욱 중증인 형태로 발생하는 바, 사망을 유발할 수 있는 AE를 포함하지 않는다).
- [0745] **유해 사례 및 심각한 유해 사례 분류:** AE의 중증도를 평가할 때 미국 국립 암 연구소 일반 독성 기준(NCI CTC) 버전 3.0 등급 척도를 참조하였다. AE가 NCI CTC에 기술되어 있지 않은 경우에는, 중증도를 하기 척도에 기초하여 기록하였다. 모든 AE/SAE의 중증도를 각각 경미한 정도, 중간 정도, 중증, 또는 생명 위협인 중증도에 상응하는 1, 2, 3, 또는 4등급으로서 적절한 CRF 페이지에 기록하였다. 1등급(경미한 정도)은 일상 활동에는 제한이 없는 것으로 정의되고; 2등급(중간 정도)는 일상 활동에 약간의 제한이 있는 것으로 정의된다; 3등급(중증)은 일상 활동을 이행할 수 없는 것으로 정의되고; 4등급(생명 위협)은 즉각적인 사망의 위험이 있는 것으로 정의된다.
- [0746] 유해 사례 또는 심각한 유해 사례와 맹검화된 연구 약물 투여와의 관계는 하기 정의에 기초하여 연구원이 판단하였다. "비관련"은 연구 약물과 관련이 없는 것으로 정의된다. "가능하게는 관련이 있을 가능성이 있다"는 것은 임상 사례/실험실 이상이 시간 순서상 타당하게 연구 약물 투여 후 발생하였지만, 이는 또한 동시 질환 또는 다른 약물/화학물질로도 설명될 수 있는 것으로 정의된다. "아마도 관련이 있을 가능성이 있다"는 것은 임상 사례/실험실 이상이 시간 순서상 타당하게 연구 약물 투여 후 발생하고, 동시 질환 또는 다른 약물/화학물질이 원인이 될 가능성은 없으며, 약물 투여 중단시 임상적으로 타당한 반응이 진행되는 것으로 정의된다. 임상 사례/실험실 이상의 관련성을 또한 적어도 이론상의 이유에 근거하여 몇가지 생물학적 타당성을 가져야 한다.
- [0747] **심각한 것 및 중증의 것 사이의 명확화:** "중증"이라는 것은 대개 (경미한 정도, 중간 정도 또는 중증의 심근 경색에서와 같이) 특이 사례의 강도 (중증도)를 기술하는 데 사용되지만; 사례 그 자체의 의학상 중요성은 상대적으로 중요하지 않을 수 있다(예컨대, 중증 두통). 이는 보통 생명 또는 작용에 위협을 가하는 사례와 관련된 결과 또는 작용 기준에 기초하여 "중증"인 것과 동일한 것은 아니다. (중증도가 아닌) 심각성 및 인과성은 규제 보고 의무를 정의하는 데 있어 길잡이로서의 역할을 한다.
- [0748] **유해 사례 모니터링 및 관찰 기간:** 본 연구 목적을 위해, 관찰 기간은 환자가 사전 동의한 시점에서부터 연구에 서의 환자 최종 평가까지로 연장되었다. 안전성 목적을 위해, 연구를 완료하고, 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구에 등록할 것으로 선정되지 못한 환자의 경우, 또는 53주째 방문 이전에 연구를 중단하거나, 취소한 환자의 경우, 최종 평가는 최종 주입 후 대략 30일째 수행된 연구 이후의 안전성 평가로서 정의되었다. 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구에 등록할 것으로 선정된 환자의 경우, 53주째까지 유해 사례를 모니터링하였다; 본 연구를 위해 53주째 방문 시점에 해소되지 못한 유해 사례는 후속되는 장기간의 개방 표지 임상 연구에 대한 환자 병력으로 기록되었다.

[0749] 통계학적 방법

**[0750] 일반적인 통계학적 방법:** 치료 의도(ITT) 환자 집단은 1회 이상 주입(전체적으로 또는 부분적으로 주입) 받은 등록 환자 전원으로 정의되었다. ITT 집단에 대해 통계학적 데이터 분석을 수행하였다. 기준선에서, 및 후속 연구 방문시에 수집된 연속 데이터는 기술 통계학( $n$ , 평균, 중앙값, 최소값, 최대값, 및 표준 편차)을 사용하여 요약되었다. 범주형 데이터는 빈도 및 비율(%)로 요약되었다. 기술 통계학은 인구 통계 및 기준선에서의 특징에 따라 ITT 집단의 환자 전원에 대하여 제시되었다.

**[0751] 2차 종점(즉, 임상 파라미터)**의 분석은 하기 기술되는 비열등성 가설에 기초하였다.

**[0752] 시료 크기 조정:** 본 시험은 안전성 시험이었고, 본 연구에 대한 단일의 1차 안전성 결과 변수를 확인하는 것은 어려웠다. 그러나, 효능 파라미터에 기초하여 선별된 시료 크기는 일반적인 덜 흔한 유해 효과를 평가하는 데 적합하였다.

**[0753]** 26명 이상의 환자를 포함함으로써 안전성 및 내성에 대한 기초 정보를 제공하였다. TKT025 연구로부터, 환자 간의 6개월째의 평균 변화는 유해 사례(AE)의 기준선으로부터의 어떤 악화도 나타내지 않았다. 일부 환자에서는 그의 AE가 해소되고, 일부 환자에서는 그의 AE가 악화되는 것이었다. 환자의 자연적 가변성을 가정할 때, 환자 1명에 대해 악화가 관찰될 확률은 11%였다. 이러한 11%의 실패율은 1명의 환자에 대한 것이었다. 시험에서 26명의 환자 전원이 SAE를 앓지 않을 우도는 환자 1이 SAE를 앓지 않을 우도  $x$  환자 2가 SAE를 앓지 않을 우도 $\dots x$  환자 26이 SAE를 앓지 않을 우도 값과 같다. 26명 중 1명 이상의 환자가 기준선으로부터 AE를 악화를 보일 우도는 95%였다[ $1 - (0.89)^{26} = 0.95$ ]. 즉, 시료 크기가 26일 경우, 사례의 확률이 0.11일 때, 1건 이상의 사례가 관찰될 확률은 0.95가 된다. 또는, 어떤 사례도 관찰되지 않을 때, 희귀 사례의 확률에 대한 95% 신뢰 구간에 기초하는 0.11의 상한을 얻기 위해서는 시료 크기가 26인 것이 필요할 것이다.

**[0754]** 귀무가설은 선택된 임상 파라미터(헤모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 및 비장 부피) 각각에 대한 기준선(즉, 이미글루세라제 치료 종료 시점)으로부터 12개월째까지의 평균 변화는 사전 명시된 임상적으로 유의적인 값 범위 내에 있다는 것이다. 헤모글로빈에 대한 기준선으로부터 53주째까지의 임상적으로 유의적인 변화는 1 gm/dL 이상의 변화로서 정의되었고, 혈소판 계수에 대한 것은 20% 변화로 정의되었다. 정규화된 간 및 비장 부피의 경우, 기준선으로부터 53주째까지의 변화는 15% 이하의 증가로서 정의되었다. 26명의 환자의 시료 크기 추정치는 평균의 대응 표본 t 검정에 기초하였고, 표준 편자는 0.671이고, 양측 알파 수준은 0.05이고, 검정력은 80%였다.

**[0755] 1차 분석:** 연구 약물을 1회 이상 전체적으로 또는 부분적으로 투여받은 환자 전원을 임상 안전성 및 내성에 대해 평가하였다. 안전성 모니터링을 위해 수집된 활력 징후, 임상 화학적 검사, 혈액학적 검사를 각 환자에 대해 열거하고, 비정상적인 값에는 표시해 놓았다. 범주형 변수, 예컨대, AE, 각각의 AE를 경험한 환자의 수 및 비율(%)을 표로 작성하였다. AE를 사례의 중증도에 의해 요약해 놓았다. 약물 관련 AE 뿐만 아니라, 약물과 관련된 것으로 간주되는 것이 아닌 AE를 경험한 환자의 수 및 비율(%) 또한 나타내었다. 주입 관련 유해 사례 반응 및 항베라글루세라제 알파 형성을 또한 요약해 놓았다.

**[0756] 1차 임상 변수는 이미글루세라제에 대하여 임상적으로 안정한 I형 고셔병을 환자에게 격주로 투여된 베라글루세라제 알파의 안전성을 평가하는 것이었다. 각 연구 방문시마다 활력 징후를 평가하고, 유해 사례를 (유형, 빈도, 및 중증도로) 기록하고, 그뿐만 아니라, 요청 방문시 신체 검사 수행 및 실험실 평가 변경에 의해 안전성을 평가하였다.**

**[0757] MedDRA 코딩 사전(MedDRA Coding Dictionary)을 이용하여 모든 AE를 코딩하였다. AE 요약은 일반적으로 (치료에 기인하여 출현한) 연구 약물을 환자에 최초 주입한 후에 발생한 모든 AE에 기초하였다.**

**[0758] 2차 분석:** 본 연구의 2차 종점은 헤모글로빈 농도의 기준선으로부터 12개월까지의 변화; 혈소판 계수의 기준선으로부터 12개월까지의 변화; (변화율(%)로 평가되는) 복부 MRI에 의한 비장 부피의 기준선으로부터 12개월까지의 변화(비장 부피는 체중에 의해 정규화되었다); 및 (변화율(%)로 평가되는) 복부 MRI에 의한 간 부피의 기준선으로부터 12개월까지의 변화(간 부피는 체중에 의해 정규화되었다)였다.

**[0759] 각 임상 활성 파라미터에 대한, 대체 가설은 평가하고자 하는 파라미터에 대한 기준선(즉, 이미글루세라제 치료 종료 시점)으로부터 12개월째까지의 평균 변화는 명시된 임상적으로 유의적인 범위 내에 있다는 것이다(여기서, 헤모글로빈에 대한 기준선으로부터의 집단의 평균 변화는 1 g/dL 이내이고, 혈소판 계수에 대한 것은 20% 이내이고, 간 및 비장 부피에 대한 것은 15% 이내이다). 이는 상기 임상 파라미터에 대한 기준선으로부터의 실제 차**

이에 대하여 양측 90% 신뢰 구간을 이용하여 평가되었다. 예를 들어, 혈모글로빈의 기준선으로부터의 변화에 대한 신뢰 구간이 -1 내지 1 g/dL 간격 범위 내에 포함되어 있는 경우, 베라글루세라제 알파는 효능이 있는 것으로 결론지어졌다.

[0760] 스폰서는 평균 혈모글로빈 농도는 본질적으로 12개월 동안 걸쳐 일정하게 유지되었다고 예상하였다. 예를 들어, 혈모글로빈에 대한 2차 효능 분석을 위해 90% 신뢰 구간을 사용하는 대신, 각각 알파 수준이 0.05인 하기의 통계학적 가설 검정 쌍이 사용될 수 있었다.

[0761]  $H_{01}: \mu_d \geq 1$  대  $H_{11}: \mu_d < 1$

[0762]  $H_{02}: \mu \leq -1$  대  $H_{21}: \mu > -1$ .

[0763] 첫번째 대체 가설( $H_{11}$ )을 지지하며, 첫번째 귀무가설( $H_{01}$ )을 기각함으로써, 본 발명자들은 0.05 유의 수준으로 혈모글로빈에 대한 기준선으로부터의 치료 평균 변화는 기준선 값보다 1 g/dL 미만으로 더 높다는 결론을 얻었다. 두번째 대체 가설( $H_{21}$ )을 지지하며, 두번째 귀무가설( $H_{02}$ )을 기각함으로써, 본 발명자들은 0.05 유의 수준으로 혈모글로빈에 대한 기준선으로부터의 치료 평균 변화는 기준선 값보다 1 g/dL 초과로 더 크다는 결론을 얻었다.  $H_{01}$  및  $H_{02}$ 가 동시에 실제일 수 없는 바, 상기 가설 검정쌍에 대한 전체 I형 오차율은 0.05였다. 따라서, 대체 가설을 지지하며, 두 귀무가설 모두를 기각함으로써, 본 발명자들은 0.05 유의 수준으로 치료베라글루세라제 알파) 혈모글로빈 농도가 -1 내지 1 g/dL 간격 범위 내에 포함되어 있다는 결론을 얻었다.

[0764] 스폰서는 신뢰 구간 방법이 가설 검정을 사용하는 상응한 방법보다 해석이 더 용이하다고 간주하였다. 따라서, 신뢰 구간 방법이 2차 추론에 사용될 것이다.

[0765] **3차 분석:** 본 연구의 3차 종점은 혈장 키토티오시다제 및 CCL18 수준의 기준선으로부터 12개월까지의 변화; 2 내지 17세 사이의 환자에서 골격 나이의 기준선으로부터 12개월까지의 변화; 및 성장 속도 및 태녀 단계 분류의 기준선으로부터 12개월까지의 변화였다.

[0766] 3차 종점은 각 시점에서 기술 통계학(평균, 중앙값, 표준 편차, 최소값, 및 최대값)을 사용하여 요약되었다. 데이터가 기준선에서 및 연구 동안의 다른 시점에서 수집된 경우의 종점에 대해서는 군내 변화를 조사하였다.

[0767] **서브군 분석:** 구체적으로 2 내지 17세 사이의 환자에 대해 추가 분석을 수행하였다. 또한, 분석에서는 혈모글로빈 기준선 값과 관련된 질환 종종도에 대해서 고려하였다.

### 결과

[0768] 40명의 환자가 치료 의도 (ITT) 분석에 포함되었고(하기 표 19), 38명의 환자(93%)가 연구를 완료하였다. 1명의 환자가 연구 약물을 받기 전에 중단하였고; 15 U/kg 군에서 2명의 환자가 중단하였는데, 1명은 베라글루세라제 알파의 첫 주입 동안 아나필락시스 유사 반응이 나타났기 때문이고, 다른 1명은 31주째 고서 관련 증상의 개선 부족이 지각되었기 때문이다.

[0769] 환자는 그의 이전 이미글루세라제 용량과 동일한 유닛수로 베라글루세라제 알파를 받았다. 이전 이미글루세라제 사용 기간의 중간값은 67개월(범위 22-192개월)이었다. 베라글루세라제 알파 용량은 4개의 범위로 분류되었다: ≤22.5 U/kg(n=14), 22.5-37.5 U/kg(n=12), 37.5-52.5 U/kg(n=7), 및 >52.5 U/kg(n=7). 환자가 혈모글로빈 또는 혈소판 계수에서 임상적으로 유의적인 변화를 보인 경우, 연구원은 베라글루세라제 알파 용량을 (최대 60 U/kg으로 격주로) 증가시키는 옵션을 가졌다. 연구 동안에는 용량을 조정하지 않았다.

[0771]

[표 19]

기준선에서의 TKT034 환자 특징

	ITT 집단 (n=40)
연령(평균(범위))	36 세 (9–71 세); 25% <18 세
성별(n(%))	18 (45%) 남성 / 22 (55%) 여성.
임상적 파라미터(중앙값(범위))	
해모글로빈	13.8 g/dL (10.4–16.5 g/dL)
혈소판 개수	162 x 10 <sup>9</sup> /L (29–399 x 10 <sup>9</sup> /L)
간 부피*	0.8 MN (0.6–1.6 MN)
비장 부피**	2.5 MN (1.0–16.0 MN)
바이오마커(중앙값)	
카토트리오시다제	3071.3 nmol/mL/h
C-C 모티프 리간드 18 케모카인 (CCL18)	325.0 ng/mL
이전 이미글루세라제 사용 (중앙값(범위))	67 개월 (22–192 개월.)
베라글루세라제 알파를 받기 전 항이미글루세라제 항체 양성(n(%))	3 (8%)

\* 정상적인 간 부피는 체중의 2.5%이다.

\*\* 비장 무손상인 36명의 환자에서, 4명의 환자는 등록 이전에 비장 절제술을 받았다. 정상적인 비장 부피는 체중의 0.2%이다. MN=정규 배수.

[0772]

[0773]

[0774] 임상 파라미터는 1년 동안에 걸쳐 치료학적 수준으로 지속되었다(하기 표 20)

[0775]

[표 20]

	n	기준선 중앙값	12개월째까지의 기준선으 로부터의 평균 변화 또는 변화율(%)	90% CI	임상적으로 유의적인 것오프
해모글로빈 농도 (g/dL)	40	10.8	-0.1	-0.3, 0.1	-1, 1
혈소판 개수 ( $\times 10^9/L$ )	40	162	7.0%	0.5%, 13.5%	-20%, 20%
정규화된 간 부피(체중에 대한 상대적인 비율(%))	40	1.9	0.0%	-2.6%, 2.6%	-15%, 15%
정규화된 비장 부피(체중에 대한 상대적인 비율(%))	36	0.5	-5.6%	-10.8%, -0.4%	-15%, 15%

[0776]

[0777]

베라글루세라제 알파는 일반적으로 우수한 내성을 가졌고, 대부분의 유해 사례(AE)는 경미하거나, 중간 정도의 중증도를 가졌다(하기 표 21). 가장 빈번하게 보고된 AE는 비인두염(8명/40명 환자), 관절통(9명/40명 환자),

및 두통(12명/40명 환자)이었다. 전반적으로, 40명의 환자 중 11명(28%)이 가능하게는 또는 아마도 연구 약물과 관련이 있을 것으로 간주되는 AE를 경험하였고; 이들 사례 중 대부분은 주입과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 생명을 위협하는 AE를 경험한 환자는 없었다. 1건의 중증 유해 사례가 아마도 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었고, 이는 중증 과민증 반응을 보인 환자에서 발생하였다. 상기 환자는 주입시 및 2주 후, 두 시점 모두에서 중화 항체를 비롯한 4가지 이소형(IgE, IgM, IgG, IgA) 모두에 대하여 음성 반응을 보였다. (15 U/kg 군 중) 1명의 환자가 아나필락시스 유사 반응을 경험하였고, 이로 인해 중단하였으며 AE로 인해 중단하는 환자는 없었다. 스크리닝시에 항이미글루세라제 알파 항체에 대하여 양성 반응을 보인 환자 3명을 포함하여, 어떤 환자에서도 베라글루세라제 알파에 대한 IgG 항체가 발생하지 않았다.

[0778] [표 21]

TKT034 안전성 요약

	환자(n(%))				
	전체 (n=40)	15 U/kg (n=15)	30 U/kg (n=12)	45 U/kg (n=6)	60 U/kg (n=7)
치료에 기인하여 출현한 AE 경험 $\geq 1^*$	34 (85)	12 (80)	11 (92)	5 (83)	6 (86)
약물 관련 AE 경험 $\geq 1$	11 (28)	6 (40)	3 (25)	1 (17)	1 (14)
주입 관련 AE 경험 $\geq 1^{\dagger}$	9 (23)	6 (40)	2 (17)	0	1 (14)
중증 AE 경험 $\geq 1$	5 (13)	0	2 (17)	1 (17)	2 (29)
생명을 위협하는 AE 경험 $\geq 1$	0	0	0	0	0
심각한 AE 경험 $\geq 1$	4 (10)	1 (7)	1 (8)	2 (33)	0
AE로 인한 중단	1 (3)	1 (7)	0	0	0
사망	0	0	0	0	0
항베라글루세라제 알파 항체 발생	0	0	0	0	0

\* 치료에 기인하여 출현한 AE란 환자의 첫 주입 당일 날 또는 그 이후부터 최종 주입 후 30일째까지 발생한 AE인 것으로 정의되었다.

† 주입 관련 AE는 1) 주입하는 동안, 또는 주입을 개시한 후 12시간 이내에 시작되고, 2) 가능하게는 또는 아마도 연구 약물과 관련이 있을 것으로 판단된 AE로 정의되었다.

[0779]

[0780] 각 환자에 대한 처음 3회에 걸친 주입은 임상 현상에서 투여하였고, 그 이후 약물 관련 심각한 AE 또는 주입 관련 AE를 경험하지 못한 환자가 집에서 후속 주입을 받을 자격이 있었다. 연구 동안, 40명의 자격이 있는 환자 중 25명(63%)이 1회 이상 재택 요법을 받았는데, 이는 15 U/kg 군 중 10명(67%), 30 U/kg 군 중 6명(50%), 45U/kg 군 중 5명(83%), 및 60 U/kg 군 중 4명(57%)이었다.

[0781] 혜모글로빈 농도의 경우, 기준선으로부터의 평균 변화는  $\pm 1 \text{ g/dL}$ 의 사전 정의된 효능 기준 내에서  $-0.1 \text{ g/dL}$ 였고, 90% 신뢰 구간은  $-0.3$  내지  $0.1 \text{ g/dL}$ 였다. 혈소판 계수의 경우, 기준선으로부터의 변화율(%)은  $\pm 20\%$ 의 사전 정의된 효능 기준 내에서  $+7.0\%$ 였고, 90% 신뢰 구간은  $0.5$  내지  $13.5\%$ 였다. 간 부피의 경우, 기준선으로부터의 변화율(%)은  $\pm 15\%$ 의 사전 정의된 효능 기준 내에서  $-0.0\%$ 였고, 90% 신뢰 구간은  $-2.6$  내지  $2.6\%$ 였다. 비장 부피의 경우, 기준선으로부터의 변화율(%)은  $\pm 15\%$ 의 사전 정의된 효능 기준 내에서  $-5.6\%$ 였고, 90% 신뢰 구간은  $-10.8$  내지  $-0.4\%$ 였다. 혜모글로빈 농도, 혈소판 계수, 및 간 및 비장 부피는 임상적으로 유의적인 변화에 대한 사전 명시된 효능 기준에 의해 입증되는 바와 같이, 1년 동안에 걸쳐 베라글루세라제 알파 치료를 수행하는 동안 치료학적 수준으로 지속되었다. 혜모글로빈의 평균 변화 및 혈소판 계수 및 기관 부피의 평균 변화율(%)은 도 15-18에 제시되어 있다. 각 파라미터에 대해, 4개의 투여군 간에 유사한 결과가 관찰되었다.

[0782] 혈장 키토트리오시다제 및 혈장 CCL18의 변화율(%)은 도 19 및 20에 제시되어 있다. 두 바이오마커 모두의 수준은 지속되었고, 가능하게는 12개월간의 치료 기간 동안에 걸쳐 감소되었다.

[0783] 실시예 5: HGT-GCB-058 연구

[0784] 요약

HGT-GCB-058은 새로 진단받았거나(치료를 받은 적이 없거나), 또는 이미글루세라제에서 베라글루세라제 알파로 이행된, 1형 고셔병 환자에서 베라글루세라제 알파의 안전성을 관찰하는 다기관, 개방 표지 치료 연구였다. 연구 디자인은 2세 이상의 남성 또는 여성 환자에 대한 것이었다. 베라글루세라제를 15-60 U/kg의 용량으로 1시간 동안의 정맥(IV) 주입에 의해 격주로(EOW: every other week) 투여하였으며-환자는 그의 이전 이미글루세라제 용량과 동일한 유닛수로 베라글루세라제 알파를 받았다(<15 U/kg의 이미글루세라제를 EOW 투여받은 환자는 15 U/kg의 베라글루세라제 알파를 받았다). 주입 속도는 최대 1 U/kg/분이었다.

[0786] 환자 및 방법

HGT-GCB-058을 개시하여, 공급 제약으로 인해 제한된 이미글루세라제를 가지거나, 이미글루세라제를 사용하지 못할 수도 있는 환자에 대한 대체 치료 옵션을 제공하였다. 1차 종점은 베라글루세라제 알파의 안전성을 관찰하고자 하는 것이었다.

HGT-GCB-058의 경우, 첫 현장 개시 후 3개월 이내에 미국 전역에 걸쳐 20개의 임상 현장에서 환자 등록을 받았다. 2009년 9월 1일부터 2010년 1월 31일 사이에 150명 초과의 환자가 HGT-GCB-058에 등록하였고, 베라글루세라제 알파를 1회 이상 주입받았다. 단 3명의 환자만 치료를 받은 적이 없었고; 나머지 다른 환자들은 모두 이전에 이미글루세라제로 치료를 받은 적이 있었다.

[0789] 예비 안전성 결과

중단: <10%; 동의 취소 & 기타(<10%); SAE를 비롯한 AE 경험(<2%).

**치료에 기인하여 출현한 유해 사례(TE-AE: Treatment emergent adverse event):**

치료를 받은 적이 없는 환자(n=3): 심각한 AE 없음; 중증 AE 없음; 2명의 환자가 중간 정도의 AE 경험: 두통(중간 정도) 및 요통(중간 정도) (주입 관련 - 가능하게는 관련이 있을 가능성이 있다).

이전에 이미글루세라제로 치료받은 적이 있는 환자(n>150): 1건 이상의 TE-AE 35.8%; 1건 이상의 가능하게는/아마도 관련된 TE-AE 18.2%; 1건 이상의 주입 관련 반응 13.8%; 심각한 AE <1%(69세 여성이 뇌혈관 사고를 경험하였고, 이로 인해 입원해야 했다) 비관련; 3.1% - 1건 이상의 중증 AE: 관절통(비관련), 피로(아마도 관련이 있을 가능성이 있다), 골 통증(비관련), 사지 통증(비관련), 백혈구 감소증(가능하게는 관련이 있을 가능성이 있다), 뇌혈관 사고(비관련).

**[0794] 실시예 6: 비교 연구**

본 실시예의 목적은 1형 고셔병 치료에서 세레다제(Ceredase)®, 세레자임®, 베라글루세라제 알파, 젠즈-112638, 및 자베스카(Zavesca)®의 효능을 비교하고자 하는 것이었다. 치료 6, 9, 또는 12개월 후, 혜모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피, 및 비장 부피를 측정하였다.

**용량**: 효소 대체 요법(ERT: Enzyme replacement therapy): 60 U/kg EOW; 젠즈112638: 50 & 100 mg BID; 자베스카: 100 mg TID

**남성 대 여성의 비율**: 세레자임(8:7); 세레다제(3:2); 베라글루세라제 Ph I/II TKT025 연구(5:7); 베라글루세라제-TKT032 연구-45 U/kg 용량(8:5); 베라글루세라제-TKT032 연구-60 U/kg 용량(7:5); 자베스카(1:1); 젠즈112638(3:4).

**[0798] 포함 기준:**

세레자임 & 세레다제: 빈혈 & 비장 비대

베라글루세라제 TKT025: 빈혈 및 혈소판 감소증

젠즈-112638: 빈혈, 혈전증, & 비장 비대

자베스카 투약: 장기비대증 & <100/nL Pl 또는 <11.5 Hb

베라글루세라제 HGT-GCB-039 및 TKT032: 빈혈 및 1건의 다른 소견

치료를 받은 적이 없는 환자에서 기준선 비교는 하기 표 22에 제시되어 있다.

[0805]

[표 22]

	헤모글로빈 (g/dL)	혈소판 (세포/nL)	간 부피 MN (L)	비장 부피 MN (L)
세레다제®	10.8	71	1.83	24
세레자임®	10.7	72	1.65	19
베라글루세라제 (Ph I/II TKT025)	11.6	57	1.95 (2.4L)	19 (2.1L)
베라글루세라제 (TKT032- 45U/kg 용량 )	10.9	58	3.50 (체중에 대한 상대적인 비율(%))	2.90 (체중에 대한 상대적인 비율(%))
베라글루세라제 (TKT032) 60U/kg 용량	10.83	66	3.60 (체중에 대한 상대적인 비율(%))	2.90 (체중에 대한 상대적인 비율(%))
겐즈-112638	11	70	1.7	19
자베스카®	11.9	77	(2.4L)	(1.6L)

MN=정규 배수

[0806]

[0807]

6개월 동안 세레다제®, 세레자임®, 베라글루세라제 알파, 또는 겐즈-112638로 치료받은 환자로부터의 비교 결과는 하기 표 23에 제시되어 있다.

[0808]

[표 23]

	평균 비장 부피 감소율(%)	평균 간 부피 감소율(%)	평균 혈소판 증가율(%) [실측치]	평균 해모글로빈 증가(g/dL)
세레다제® <sup>1</sup> 6mo	32.1 ± 8.8	11.4 ± 9.4	34 [16 /nL]	1.60
세레자임® <sup>1</sup> 6mo	37.3 ± 13.6	13.4 ± 13.1	22 [23 /nL]	1.82
베라글루세라제 <sup>2</sup> 6mo (n=11)	41.3 ± 9.8	14.7 ± 12.0	38 [23.4 ± 24.6 /nL]	1.92 ± 0.82
겐즈-112638 <sup>3</sup> 6mo (n=17-21)	27	7	18 [12.5 /nL <sup>4</sup> ]	0.9

1 문헌 [Grabowski et al. (1995) *Ann. Intern. Med.* 122, 33-39]에 보고된 바와 같은 세레자임 및 세레다제 데이터.

- 세레자임 및 세레다제에 대한 혈소판 개수(세포/nL)의 평균 증가량은 세레자임 SBA로부터의 값이다.

2 베라글루세라제 알파 I/II 상 결과

3 문헌 [Oppenheimer Analyst Report: May 8, 2008 from Genzyme Analyst Day 2008]

4 기준선 값에 변화율(%)을 곱하여 계산된 값

ERT는 60 U/kg EOW로 투여, 젠즈112638은 50 & 100 mg BID로 투여

[0809]

[0810]

[0811]

9개월 및 12개월 동안 세레다제®, 세레자임®, 베라글루세라제 알파, 또는 젠즈-112638로 치료받은 환자로부터의 비교 결과는 하기 표 24에 제시되어 있다.

[0812]

[표 24]

	평균 비장 부피 감소율(%)	평균 간 부피 감소율(%)	평균 혈소판 증가율(%) [실측치]	평균 해모글로빈 증가(g/dL)
세레다제 <sup>1</sup> 9mo (n=15)	42.2 ± 6.9	16.4 ± 8.4	53.2 [25.1 /nL]	2.28
세레자임 <sup>1</sup> 9mo (n=15)	47.1 ± 13.7	21.4 ± 10.8	43.5 [30.9 /nL]	2.54
베라글루세라제 <sup>2</sup> 9mo (n=11)	49.5 ± 12.6	18.2 ± 8.2	67.6 [40.6 ± 30.7 /nL]	2.24 ± 0.89
베라글루세라제 <sup>3</sup> 1yr (n=10)	이용불가	이용불가	95.3 ± 21.2 [54.9 ± 11.1]	2.35 ± 0.3
베라글루세라제 <sup>4</sup> 1yr (n=12)	50.4 ± 5.3	17.0 ± 4.5	65.9 ± 16.9 [50.88 ± 12.2]	2.43 ± 0.3
베라글루세라제 <sup>5</sup> 1yr (n=10)			40.92	2.44
겐즈-112638 <sup>5</sup> 1yr (n=11-13)	40	17	40 [26 /nL4]	1.6

1 문헌 [Grabowski et al. (1995) *Ann. Intern. Med.* 122, 33-39]에 보고된 바와 같은 세레자임 및 세레다제 9 Mo 테이터. 용량은 격주로(EOW) 60 U/kg이었다.

- 원시 데이터로부터 계산된 혈소판 개수(세포/nL)의 평균 증가량.

2 TKT025(Pt 1/11)로부터의 베라글루세라제 알파 9 Mo 테이터 - 60 U/kg 용량 EOW

3 TKT025연장으로부터의 베라글루세라제 알파 12 Mo 테이터 - 60 U/kg 용량 EOW

4 TKT032로부터의 베라글루세라제 알파 12 Mo 테이터 - 60 U/kg 용량 EOW

5 TKT032로부터의 베라글루세라제 알파 12 Mo 테이터 - 45 U/kg 용량 EOW

제3차 국제 학회 프레젠테이션(WORLD meeting presentation)(2009년 2월 20일) - 50 & 100 mg BID로 투여

[0813]

[0814] 결론: 본 연구를 통해 치료를 개시한 후, 6, 9, 또는 12개월째의 해모글로빈 농도, 혈소판 계수, 간 부피, 및 비장 부피에 기초하면, 1형 고려병 치료에 있어 베라글루세라제 알파는 적어도 세레다제®, 세레자임®, 젠즈-112638, 및 자베스카®만큼 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0815] 실시예 7: 항약물 항체(ADA: Anti-Drug Antibody) 검정법

[0816] 요약

[0817] 치료학적 치료학적 단백질에 대한 항체 개발이 환자 안전성, 효능 및 약물 약동학적 성질에 영향을 줄 수 있다. 3개의 베라글루세라제 알파 III상 연구 중 한 연구에서 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제를 받은 환자에서의 항체 반응을 평가하고, 비교하기 위해 항약물 항체(ADA) 및 중화 항체(NAb: neutralizing antibody) 검정법을 개발하고, 입증하였다. 생물학적 요법, 예컨대, 효소 대체 요법(ERT)의 잠재적인 면역원성 평가를 하기 단계에 의해 수행하였다:

[0818] 1. ERT에 대한 항체 스크리닝

[0819] i. 위양성에 대한 허용

[0820] ii. 모든 이소형에 대한 광범위한 특이성

[0821] iii. 약물 존재에 대한 내성

[0822] 2. 확인 단계

[0823] i. 위양성 배제

[0824] i i. 이소형 특이적

[0825] 3. 적정 단계

[0826] i. 상대 농도

[0827] 4. 중화 항체에 대한 테스트

[0828] i. 시험판내 활성

[0829] ii. 시험판내 세포 흡수

[0830] 상기 평가는 임의의 ERT에 대해 수행될 수 있다.

[0831] 상기 평가의 예가 도 21에 제시되어 있다.

#### 면역검정 방법

[0833] 항베라글루세라제 알파 및 항이미글루세라제 항체를, 모두 전기화학발광성 플랫폼에 기초하는, 브릿지 면역검정법 및 면역글로불린 (Ig) 서브부류 특이 간접 면역검정법 뿐만 아니라, RIP 검정법을 사용하여 동일하게 평가하였다. 브릿지 전기화학발광성 면역검정법은 모든 면역글로불린 서브부류를 검출하였고, 항체 스크리닝 검정법으로 간주되었다. Ig 서브부류 전기화학발광성 면역검정법은 IgA, IgM 및 IgE 항체의 존재에 대한 확인 검정법인 반면, RIP 검정법은 IgG 항체의 존재에 대한 확인 검정법이었다. 항체 스크리닝 검정법 및 IgG 검정법은 보정되고 사용되는 정량적 인간 항체 양성 대조군이었다. IgA, IgM 및 IgE 검정법은 사용되는 반정량적 하이브리드(인간-양) 양성 대조군이었다. 모든 항베라글루세라제 알파 및 항이미글루세라제 면역검정법은 양성 컷 오프 기준을 비롯하여 동일하였고, 단, 예외적으로, 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제는 시료를 질의하는 데 사용되었다. 상기 검정법들은 고처리량 검정법이고, 증가된 검출 표면적을 제공하고, 최소로 비특이적인 결합을 하면서 고농도의 혈청 시료 사용을 가능하게 하고, 모든 항체 서브부류를 검출한다.

#### 항체 스크리닝 검정법

[0835] 도 22에 제시되어 있는 바와 같이, 항약물 항체 스크리닝은 전기화학발광 (ECL) 면역검정법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0836] 스트렙트아비딘으로 코팅된 마이크로웰 플레이트 상에 고정화된 비오틴 컨쥬케이트된 베라글루세라제 알파(또는 이미글루세라제)를 사용하여 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) 항체를 검출하였다. 고정화된 비오틴화된 베라글루세라제 알파(또는 이미글루세라제)는 환자의 혈청 중에 존재하는 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) 항체를 포획하였고, 비결합 단백질은 세척하여 제거하였다. 루테늄 복합체로 표지화된 베라글루세라제 알파(또는 이미글루세라제)를 각 마이크로웰에 첨가하여 결합된 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) 항체와의 복합체가 형성되도록 하였다. 이어서, 2차 세척 단계를 수행하여 비결합 표지화된 단백질을 제거하였다.

[0837] 마이크로웰 표면 근처에 결합된 표지화된 분자는 전기화학발광성 반응에 의해 유발되는 과정에서 발광하며, 이는 MSD 섹터 이미저(MSD SECTOR Imager) 2400 장치 ([http://www.mesoscale.com/CatalogSystemWeb/WebRoot/products/imager\\_2400.aspx](http://www.mesoscale.com/CatalogSystemWeb/WebRoot/products/imager_2400.aspx))에 의해 측정되었다.

[0838] 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제에 대한 교차 반응성을 가지는 마우스 모노클로날 항체를 각 검정 플레이트 내에서 교정기로서 사용하고, 베라글루세라제 알파와 교차 반응성을 가지는 인간 항이미글루세라제 항체는 양성 검정 대조군으로서 사용하였다. 테스트 시료 중 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) 항체의 농도는 교정 곡선 상에 비공지된 전기화학발광성 신호 측정치를 보간함으로써 추정하였다.

[0839] 본 검정을 위한 항체 양성 컷 포인트를 설정하기 위해 최소 67개의 고서 환자 기준선을 테스트하였다. 테스트 디자인은 14일 이상의 기간 동안 상이한 플레이트 로트 번호를 사용하여 복제 시료를 테스트하는 3명 이상의 분석가를 포함하였다. 3개 이상의 상이한 마이크로웰 플레이트 로트를 사용하였다. 각 검정에 대해 총 1,269번의 측정을 위해 2개의 이용가능한 MSD 장치가 무작위로 사용되었다. 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) 항체에 대한 검정 컷 포인트는 문헌 [Mire-Sluis, AR et al., *Journal of Immunological Methods* 289 (2004), pp 1-16]에서 권고된 바와 같이 수득된 전기화학발광성 값의 평균 + 1.645 표준 편차로서 확립되었다. 항베라글루세라제 알파 및 항이미글루세라제 항체에 대한 검정 감도는 각각 33.4 및 65.6 ng/mL인 것으로 추정되었다.

[0840] (약물로서 베라글루세라제를 사용하는) 본 검정에 대한 스크리닝 특징은 하기 표 25에 제시되어 있다.

[0841] 각 파라미터에 대한 명세 사항은 고감도의 재현가능한 ADA 스크리닝 검정법이 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제를 받은 환자에서 항체 반응을 평가하는 데 검증되었다는 것을 보여준다.

[0842] [표 25]

파라미터	설명
부정확도(%RSD)	
검정내	≤6.2
검정간	≤8.5
정확도(%)	93.5~107.7
감도(1 ng/mL)	100
LOD(2 ng/mL)	5
LOQ(ng/mL)	15
양성 대조군	인간 & 양 ADA
교정기	마우스 모노클로날 ADA
ADA=항약물 항체; LOD=검출 한계; LOQ=정량 한계; RSD=상대 표준 편차	

[0843]

[0844] 베라글루세라제에 대한 스크리닝 검정 용량 반응 곡선은 도 23에 제시되어 있다.

[0845] 비아코어(BIACORE)® 플랫폼 상에서의 모노클로날 ADA의 친화도 및 결합 동역학적 성질에 대한 예는 하기 표 26에 제시되어 있다. ADA 검정 교정기에 대한 유사한 리간드 친화도 및 결합 동역학적 성질이 관찰되었다.

[0846] [표 26]

리간드	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
베라글루세라제 알파	9.2E+05	2.7E-04	3.0E-10
이미글루세라제	2.8E+06	1.0E-04	3.7E-10
비오티닐화된 베라글루세라제 알파	4.0E+05	2.2E-04	5.4E-10
비오티닐화된 이미글루세라제	2.0E+06	9.5E-04	4.8E-10

[0847]

#### 방사면역침강 검정법

[0848] 항약물 항체가 시료 중에서 검출되었다면, 항체의 Ig 이소형을 측정하는 확인 검정법을 수행할 수 있다. 방사면역침강을 사용하여 면역글로불린 G(IgG) 항체를 검출하였다. 방사면역침강(RIP) 검정법이 도 24에 제시되어 있다.

[0849] 방사면역침강 검정법에서, 환자 혈청 중에 존재하는 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) IgG 항체는 용액 상의 <sup>125</sup>I 베라글루세라제 알파(또는 이미글루세라제)에 결합하였고, 항원/항체 복합체를 형성하였고, 이는 단백질 G 미니 칼럼을 사용하여 포획되었다. 미니 칼럼을 세척하여 유리 표지를 제거하고, 감마 계수기에서 직접 정량화하였다. 미니 칼럼에 남아있는 방사능 계수는 테스트 시료 중 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) IgG 항체의 농도에 비례하였다. 테스트 시료 중 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) IgG 항체의 농도는 상기 논의된 것과 동일한 모노클로날 항체 교정기를 사용하여 교정 곡선으로부터 추정되었다. 상기 기술된 것과 동일한 인간 항체 양성 대조군은 본 검정에서 사용되었다.

[0850] 특징이 잘 규명되어 있는, 농도가 공지된 항체를 사용하는, 고순도 모노클로날 항체 기반 교정 곡선 최소 제곱 적선 적합법(least squares line fit)은 검정 측정에서 불확실도를 계산하는 신뢰가능한 일관된 방법을 제공하였다. 상기 도구를 통해, 비특이 결합 변화 및 시간이 경과함에 따라 발생할 수 있는 검정 판독치 변경을 허용

하면서, 시약 방사성표지 붕괴, 방사성자가용해, 및/또는 검정 처리 가변성으로부터 발생할 수 있는 검정간 변화(계수)에 대한 컷 포인트를 정규화할 수 있었다.

[0852] 본 검정을 위한 항체 양성 컷 포인트를 설정하기 위해 총 59개의 고서 환자 기준선을 테스트하였다. 항베라글루세라제 알파(이미글루세라제) IgG에 대한 검정 컷 포인트는 상기 기술어 있고, 문헌 [Mire-Sluis et al.<sup>2</sup>]에 권고되어 있는 바와 같이 확립하였다. 검정 감도는 항베라글루세라제 알파 IgG 및 항이미글루세라제 IgG 검정에 대해 각각 28.3 및 64.5 ng/mL인 것으로 추정되었다.

[0853] 약물로서 베라글루세라제를 사용한 상기 검정법을 사용하여 수득된 결과의 예는 하기 표 27에 제시되어 있다.

[0854] 고감도의 재현가능한 IgG ADA 확인 검정법은 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제를 받은 환자에서 항체 반응을 평가하는 데 유효하였다.

[0855] [표 27]

파라미터	설명
부정확도(%RSD)	
검정내	≤8.7
검정간	≤12.0
정확도(%)	90.5-132.8
감도(1 ng/mL)	80
LOD(2 ng/mL)	4
LOQ(ng/mL)	13
양성 대조군	인간 & 양 ADA
교정기(Calibrator)	마우스 모노클로날 ADA
ADA=항약물 항체; LOD=검출 한계; LOQ=정량 한계; RSD=상대 표준 편차	

[0856]

[0857] 베라글루세라제를 사용한 RIP 검정법에 대해 수득된 용량 반응 곡선의 예는 도 25에 제시되어 있다.

#### 간접 전기화학발광 면역검정법

[0859] IgG 항체에 대한 스크리닝과 동시에, IgE 항체의 존재에 대해 스크리닝하는 검정을 수행하였다. IgA 및 IgM 항체의 존재를 검출하는 검정법 또한 수행할 수 있었다.

[0860] IgA, IgM, 및 IgE ADA는 ECL 검정법을 사용하여 검출하였다. 상기 검정법의 예는 도 26에 제시되어 있다.

[0861] 간접 전기화학발광성 면역검정법을 사용하여 항베라글루세라제 알파(이미글루세라제) 항체를 그의 Ig 서브부류에 대해 분석하였다. 스트렙트아비딘으로 코팅된 마이크로웰 플레이트 상에 비오티닐화된 베라글루세라제 알파(이미글루세라제)를 검정화시킴으로써 혈청 중 항체를 검출하였다. 희석된 혈청 시료를 고정화된 베라글루세라제 알파(이미글루세라제)에 첨가하였고, 이를 통해 시료 중에 존재하는 임의의 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) 항체가 포획되었다. 시료를 인큐베이션시킨 후, 마이크로웰을 세척하여 비결합 단백질을 제거하였다. 이어서, IgA, IgM 또는 IgE에 대한 루테늄 복합체로 표지화된 항인간 2차 항체를 따로따로 첨가하고, 추가로 인큐베이션시켜 임의의 결합된 항베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제 항체와 Ig 부류 특이 복합체가 형성되도록 하였다. 이어서, 또 다른 세척 단계를 수행하여 비결합 표지화된 2차 항체를 제거하였다. 이어서, 마이크로웰 표면 근처에 결합된 표지화된 분자는 상기 기술된 바와 같이 발광하였다.

[0862] 항베라글루세라제 알파(항이미글루세라제) IgA, IgM 또는 IgE 항체는 이용불가능하였기 때문에, 상기 검정법을 위해 인공 항체 양성 대조군을 제조하였다. 베라글루세라제 알파로 과면역화된 양에서 생성되고, 이미글루세라제와 교차 반응성이 있는 항체에 정제된, 비특이 인간 IgA, IgM 또는 IgE 단편을 화학적으로 가교 결합시킴으로써 인간 IgA, IgM 및 IgE 항체 하이브리드를 합성하였다. 따라서, IgA, IgM 및 IgE 항체 하이브리드는 양 항체 도메인을 통해 베라글루세라제 알파(또는 이미글루세라제)에 결합하였고, 각각 인간 IgA, IgM 또는 IgE 도메인에 대한 루테늄 복합체 태깅된 항인간 2차 항체를 사용하여 검출하였다.

[0863] 항베라글루세라제 알파(이미글루세라제) IgA, IgM 및 IgE에 대한 검정 컷 포인트를 상기 기술되고, 문헌 [Mire-Sluis et al.<sup>2</sup>]에서 권고된 바와 같이 확립하였다. 검정 감도는 항베라글루세라제 알파 IgE 및 항이미글루세라제 IgE 검정법에 대해 각각 10.6 및 11.0 ng/mL 것으로 추정되었다. 항베라글루세라제 알파(이미글루세라제) IgA 및 IgM 항체의 경우, 검정용 양성 컷 포인트는 추가로 시점 신호 대 주입 전 기준선 신호의 비가 2.0 이상인 것

에 충족되어야 했다.<sup>3</sup>

[0864] 상기 검정법을 위해, 예를 들어, 하이브리드 양성 대조군이 사용될 수 있었다:

[0865] - 양 ADA IgG, 및 인간 IgA, IgM 및 IgE를 처리하여 피리딜터을 활성화된 단백질을 수득하였고(문헌 [Gu M. L., Feng S. L., and Glenn J. K. Development of an animal-human antibodies complex for use as a control in ELISA. *J. Pharmaceutical and Biomedical Assays*, 32 (2003), 523-529] 참조),

[0866] - 활성화된 IgA, IgM 및 IgE를 환원시키고, 탈염시켰고,

[0867] - 활성화된 IgG를 환원된 IgA, IgM 또는 IgE와 혼합하였고,

[0868] - 형성된 하이브리드 항체를 크기 배제 크로마토그래피 및 ECL ELISA에 의해 특징 규명하였고,

[0869] - IgA 및 IgM인 경우, 5이고, IgE인 경우, 2인 인간/양 몰비를 수득하였다.

[0870] (베라글루세라제를 약물로서 사용하였을 때) IgA, IgM 및 IgE 확인 검정법 특징의 예는 하기 표 28에 제시되어 있다.

[0871] 고감도의 재현가능한 IgA, IgM, 및 IgE ADA 이소형 분류 검정법은 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제를 받은 환자에서 항체 반응을 평가하는 데 유효하였다.

[0872] [표 28]

파라미터 <sup>4</sup>	IgA 검정법 설명	IgM 검정법 설명	IgE 검정법 설명
부정화도(%RSD)			
검정내	≤3.1	≤6.2	≤6.6
검정간	≤4.8	≤3.7	≤13.3
특이성	α 쇄 Fc	μ 쇄 Fc	ε 쇄 Fc
선형도 <sup>1</sup> (ng/mL)	156 – 2000	156 – 2500	156 – 10000
LOD <sup>2</sup> (ECL 계수)	260	460	240
양성 대조군 <sup>3</sup>	하이브리드 DNA	하이브리드 DNA	하이브리드 DNA

<sup>1</sup> 하이브리드 대조군 반응에 기초; <sup>2</sup> 양성 컷 포인트; 시점 대 기준선의 비는 ≥2.0이어야 한다; <sup>3</sup> 인간/양 ADA 하이브리드 대조군; <sup>4</sup> 고감도의 재현가능한 IgA, IgM 및 IgE ADA 이소형 분류 검정법은 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제를 받은 환자에서 항체 반응을 평가하는 데 유효하였다.

[0873] ADA=항약물 항체; LOD=검출 한계; LOQ=정량 한계; RSD=상대 표준 편차

#### 항체의 시험관내 효소 활성 억제

[0874] 베라글루세라제 알파(이미글루세라제) 활성을 억제시키는 항체를 검출하고 정량화하는 검정법을 사용하여 항베라글루세라제 알파(이미글루세라제) 항체에 의한 시험관내 효소 활성 억제를 테스트하였다. 본 방법은 합성 기질 4-니트로페닐-β-D-글루코파라노시드를 p-니트로페놀 및 D-글루코파라노시드를 가수분해시킬 수 있는 베라글루세라제 알파(이미글루세라제)의 능력을 측정하는 비색 활성 검정법에 기초하는 것이었다.

[0875] 항베라글루세라제 알파(이미글루세라제) 항체 양성 혈청 시료를 각각의 고정량의 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제와 함께 37°C에서 30분 동안 사전 인큐베이션시켰다. 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 시험관내 활성을 억제시키는 것으로 알려져 있는 양 폴리클로날 항체를 양성 대조군으로서 사용하였다. 이어서, 4-니트로페닐-β-D-글루코파라노시드 기질 용액을 첨가하고, 혈청 시료/효소 혼합물을 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 글리신/탄산나트륨 완충제pH 10.7)를 첨가하여 효소 반응을 종결시키고, 생성물(p-니트로페놀)을

405 nm의 흡광도 파장에서 측정하였다. 1 유닛의 베라글루세라제 알파(이미글루세라제) 활성은 37°C에서 1분간 1 μmole의 기질 4-니트로페닐-β-D-글루코파라노시드를 가수분해시키는 데 필요한 효소의 양으로 정의되었다. 테스트 시료 및 검정 대조군 중 유리된 p-니트로페놀을 같은 검정 플레이트에서 측정된 p-니트로페놀 교정 곡선에 대해 비교함으로써 효소 활성을 정량화하였다. 테스트 시료의 결과를 혈청 시료 부재하에서 측정된 베라글루세라제 알파(이미글루세라제)의 활성에 대해 상대적인 값으로 나타내었고, 억제율(%)로 기록하였다.

[0877] 개별 건강한 인간 기증자 혈청(N=52) 및 효소 대체 요법을 받은 적이 없는 고녀 환자(N=35)로부터 검정 컷 포인트를 결정하였다. 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 중화 항체 검정법에 대한 컷 포인트는 상기 87개의 시료에 기초하여 >20.0%의 억제율인 것으로 정의되었다. 따라서, 관찰된 억제 수준이 ≤20.0%인 경우, 환자 시료는 억제성 항체에 대해 음성인 것으로 간주되었고, >20.0%인 경우에는 양성인 것으로 간주되었다.

#### 시험관내 세포 기반 검정법

[0879] 시험관내 세포 기반 검정법을 사용하여 항약물 항체를 평가함으로써 항체가 중화 항체인지 여부를 측정하였다.

[0880] 하기 표 29에는 항약물 항체의 중화 수준에 대한 검정 특징에 관한 설명이 제시되어 있다(베라글루세라제가 약물로서 사용되었다).

[0881] [표 29]

파라미터	설명
부정확도(%RSD)	
검정내	≤12.9
검정간	≤6.1
정확도(%)	86.7-92.7
선형도(mU/mL)	0.3-33.3
양성 컷 포인트 <sup>1</sup> (억제율(%))	>20
LOD(mU/mL)	0.3
LOQ(mU/mL)	1.0
양성 대조군	인간 & 양 ADA

<sup>1</sup> n=104 NHS 및 70개의 ERT를 받은 적이 없는 고녀 혈청  
LOD=검출 한계; LOQ=정량 한계; RSD=상대 표준 편차

[0882]

[0883] ERT, 예컨대, 고녀병에 대한 ERT에서 중화 항체와 관련하여,

[0884] 고려해야 할 점으로는

[0885] · 수용체 맥 세포 흡수가 치료제의 생체내 기능을 위해 중요하고,

[0886] · ADA에 의한 수용체 결합 간섭은 효소 수송을 방해할 수 있고,

[0887] · 세포 흡수 억제는

[0888] · NAb가 생체내에서 효능을 발휘할 수 있는 기전을 매우 유사하게 모사하고,

[0889] · NAb가 치료제의 생물학적 활성을 감소시키거나, 폐기할 수 있는 바,

[0890] 성공적인 ERT를 평가하는 데 있어 중요한 도구가 되고,

[0891] · 세포 기반 검정법은 NAb를 평가하는 데 가장 적절한 생물학적 모델을 제공한다는 점을 포함한다.

[0892] 고녀병에 대한 임상 시험에서 ERT를 받은 환자로부터의 시료를 베라글루세라제 또는 이미글루세라제에 대한 중화 항체에 대해 평가하였다. 결과는 하기 표 30에 제시되어 있다.

[0893]

[표 30]

환자 ID	치료법	이미글루세라제 흡수 억제 (%평균)				베라글루세라제 알파 흡수 억제 (%평균)			
		방문 시점(주째)				방문 시점(주째)			
		0	13	19	41	0	13	19	41
<b>032-191-0002</b>	베라글루세라제	NS <sup>2</sup>	NS						
<b>039-009-0001</b>	이미글루세라제								
<b>039-194-0001</b>	이미글루세라제								
<b>039-194-0002</b>	이미글루세라제								
<b>039-167-0001</b>	이미글루세라제	NT3	38	38	33	NT	4	5	5
<b>034-027-0002</b>	이미글루세라제 <sup>1</sup>	NS	NT <sup>3</sup>			NS	NT		
<b>034-154-0001</b>	이미글루세라제 <sup>1</sup>	5				10			
<b>034-164-0001</b>	이미글루세라제 <sup>1</sup>	38				10			

2명의 ADA 양성 환자에서 이미글루세라제 흡수의 현저한 세포 기반 억제가 관찰되었다.  
베라글루세라제 알파 흡수의 세포 기반 억제는 무시할 수 있을 정도로 작거나, 테스트받은 어느 ADA 양성 환자에서도 관찰되지는 않았다.

<sup>1</sup> 이전에 이미글루세라제 치료법을 받았고, 시험 시작 시점에 베라글루세라제 알파로 바꾸었다;<sup>2</sup> 유의적이지 않음 (정량 한계 미만); <sup>3</sup> 아직까지 테스트되지 않음; 항베라글루세라제 알파 항체에 대해 음성인 시점

[0894]

[0895]

#### 시험관내 세포 기반 검정법 I

[0897]

주요 목적: CD206을 발현하도록 조작된 인간 세포주(HT1080)에 의한 재조합 효소의 CD206 매개 흡수를 억제(차단 또는 중화)시킬 수 있고, 이와 관련하여 이미글루세라제에 대한 반응으로 생산된 항약물 항체(ADA)를 베라글루세라제 알파에 대한 반응으로 생산된 것과 비교할 수 있는, 베라글루세라제 알파 및/또는 이미글루세라제와 반응성인 인간 항체의 능력을 측정하는 실험을 수행하였다. 베라글루세라제 알파와 이미글루세라제 사이에는 항원성 차이가 존재하며; ADA가 치료제의 세포 결합, 세포 내재화 및/또는 세포내 수송에 미치는 기능적 효과와 관련하여, 상기 에피토프는 베라글루세라제를 알파를 이미글루세라제와 구별하게 될 것이라는 가설을 세웠다.

[0898]

#### 물질 및 장비

[0899]

#### 중요 물질

[0900]

1. 세포주 MRC1-18은 세포주 HT1080으로부터 유래된 것으로 인간 CD206으로 안정하게 형질감염된 것이다(대식세포 만노스 수용체; MMR, 이는 또한 MRC1, 만노스 수용체 C 1형으로도 지칭된다). HT1080(saf) 세포를 전기천공에 의해, (인간 간 cDNA 라이브러리로부터 단리된) MMR을 코딩하는 유전자를 보유하는 발현 백터로 형질감염시키고, 즉시 96 웰 플레이트에 플레이팅시켰다. 0.4 mg/mL G418을 함유하는 배지를 사용하여 안정한 클론을 선별하였다. FITC 항MRC1 염색 및 형광 이동에 의한 분석법에 의해 MRC1 발현을 분석하였다. 항MMR Ab로 표면 염색하여 MRC1-18 상의 MMR 발현을 확인하였다. 추가로, 면역염색법 및 유세포 측정법에 의해 MRC1-18은 Fc(감마) 수용체 발현에 대해 음성인 것으로 확인되었다.

[0901]

2. 알렉사 플루오르® 488 컨쥬게이트된 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제: 알렉사 플루오르® 488 단백질 표지화 키트를 사용하여 제조사의 프로토콜(몰레큘라 프로브스(Molecular Probes), 카탈로그 번호 A 10235)에 따라 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제를 알렉사 플루오르® 488과 컨쥬게이트시켰다.

[0902]

3. 임상 시험 TKT-032, TKT-034, 및 HGT-GCB-039로부터의 이미글루세라제 또는 베라글루세라제 알파 ADA 양성 환자 혈청(시료 ID에 대해 표 31 참조).

[0903]

4. 검정용 양성 대조군(PC: Positive Control): 정상 인간 혈청(NHS; BRH127439) 중 250 µg/mL 정제된 폴리클

로날 양 항베라글루세라제 알파 항체(G140).

- [0904] 5. 음성 대조군 시료: 정상적인 건강한 기증자로부터의 인간 혈청 시료(바이오리클리메이션(Bioreclamation), 카탈로그 번호 HMSC, BRH127438, BRH127439), 또는 임상 시험 TKT-032에 등록한 환자로부터의 기준선 혈청 시료(N=25).
- [0905] 6. 만난: 시그마(Sigma) 카탈로그 번호 M7054.
- [0906] 7. D-만노스-6-포스페이트: 시그마 카탈로그 번호 M3655
- [0907] 8. 성장 배지: 4 mM L-글루타민(인비트로겐(Invitrogen) 카탈로그 번호 25230) 및 0.4 mg/mL 계네테신(G418, 인비트로겐 카탈로그 번호 11811-031)으로 보충된, 50% CD-CHO(인비트로겐 카탈로그 번호 10743) 및 50% CD-293(인비트로겐 카탈로그 번호 11913).
- [0908] 9. 0.05% 트립신-EDTA: 인비트로겐 카탈로그 번호 25300
- [0909] 10. 세척용 완충제: PBS/0.5% BSA
- [0910] 11. BD 사이토미터(BD Cytometer) 장치 및 추적 비드: BD 바이오사이언시스(BD Bioscience) 카탈로그 번호 641319.
- [0911] 장비의 부분 목록
- [0912] 1. 5% CO<sub>2</sub>를 포함하는 37°C 인큐베이터: 포르마 사이언티픽 모델(Forma Scientific Model) 3033.
- [0913] 2. 원심분리기: 써모 사이언티픽 소르발 레전드 T+(Thermo Scientific Model Sorvall Legend T+).
- [0914] 3. 세포 계수기: 맥셀롬 바이오사이언스 LLC(Mexcelom Bioscience LLC), 모델 셀로미터 오토 T4(Model Cellometer Auto T 4).
- [0915] 4. 유세포 측정기: BD 바이오사이언스, FACSCanto II.
- [0916] 방법: 항체 스크리닝 및 확인 검정법에 의해 항약물 항체에 대하여 양성 반응을 보이는 환자 혈청을 추가로, 인간 대식세포 만노스 수용체(MMR)를 발현하도록 조작된 HT1080 세포주를 이용하여 시험관내 세포 흡수 검정법에 의해 조사하였다. 간략하면, 0.5 mg/mL G418로 보충된 CD 배지 중에서 MRC1-18 세포를 유지시켰다. 각 검정법에 대하여, G418을 포함하는 CD 배지 중  $1.5 \times 10^5$  개의 세포/웰을 바닥이 평평한 96 웰 플레이트에 첨가하고, 1:20으로 희석된 테스트 환자 혈청 시료, 1:20으로 희석된 정상 인간 혈청(NHS), 또는 1:20으로 희석된 NHS 중 검정용 양성 대조군(G140 항체, 5 mg/mL 만난)과 함께 37°C에서 15분 동안 사전 인큐베이션시켰다. 이어서, 5 nM 알렉사 플루오르® 488 표지화된 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제를 첨가하고, 37°C에서 추가로 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 1:20으로 희석된 NHS 중에서 MRC1-18 세포를 알렉사 플루오르® 488 표지화된 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제(0 - 10 nM)와 함께 37°C에서 2 h 동안 인큐베이션시킴으로써 알렉사 플루오르® 488 표지화된 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제에 대한 교정 곡선을 각 실험에 포함시켰다.
- [0917] 2시간 동안 인큐베이션시킨 후, 원심분리에 의해 배지를 제거하고, 세포를 3분 동안 트립신-EDTA로 처리하여 표면에 결합된 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제를 제거한 후, 10% FBS를 포함하는 동량의 배지를 첨가함으로써 중화시켰다. 세포를 PBS/0.5% BSA로 1회 세척하고, PBS/0.5% BSA 중에 재현탁시키고, 고정된 기기 환경 하에 BD FACS Canto II에 의해 분석하였다. 각 분석 수행 이전에 Canto II 기기에 BD 사이토미터 장치 및 추적 비드를 설치하였다. 결과는 플로우조(FlowJo) 소프트웨어로 분석하고, 각 시료에 대한 평균 형광 강도(MFI: mean fluorescence intensity)를 기록하였다. 각 시료의 MFI로부터 배경 시료(0 nM의 약물을 포함하는 세포)의 MFI를 감산함으로써 조정된 MFI를 계산하였다. 정상 인간 혈청 시료(NHS), 또는 이용가능할 경우, 치료를 받은 적이 없는 환자 자신의 기준선 시료에 대한 상대적인 값으로서 환자 시료에 의한 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 흡수 억제율을 계산하였다.
- [0918] 억제율(%)은 하기 식을 사용하여 계산될 수 있다:
- [0919] 억제율(%) = 1 - (테스트 시료의 조정된 MFI/환자 기준선 또는 NHS의 조정된 MFI) x 100.
- [0920] 결과:
- [0921] 검정법 개발:

- [0922] 본 검정법을 개발하였을 때 하기와 같은 초기 결과를 수득하였다(데이터는 나타내지 않음):
- MRC1-18 세포주에 의한 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제의 내재화는 용량 의존성이었다.
- [0923] · MRC1-18 세포주에 의한 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제의 내재화는 만난(5 mg/mL, >89%)에 의해서는 억제되었지만, M6P(5 mM)에 의해서는 억제되지 않았는 바, 상기 내재화는 만노스 수용체에 의해 매개되는 것이었다.
- [0924] · 1:20으로 희석된 NHS(정상 인간 혈청) 중에 스파이킹된 G140 항체는 MRC1-18 세포주에 의한 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 흡수를 억제시켰다. 억제는 용량 의존성이었다.
- [0925] · 1:20 희석률로 테스트된 12개의 NHS 로트는 MRC1-18 세포주에 의한 베라글루세라제 알파 흡수를 억제시키지 못했다.
- [0926] 검정 가변성:
- [0927] 임상 연구로부터, 치료를 받은 적이 없는 25명의 개체의 고서 혈청 시료를 35일 동안에 걸쳐 테스트하여(N=75) MRC1-18 세포주 내로의 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제 흡수에 미치는 기준선 효과를 확립하였다.
- [0928] 베라글루세라제 알파 흡수에 미치는 평균 기준선 혈청 효과는 이미글루세라제 흡수에 미치는 평균 기준선 혈청 효과과 유사하였다. 그러나, CV%로 계산되는 변동성은 베라글루세라제 알파에 대한 것보다 이미글루세라제에 대한 것이 훨씬 더 컸다(28% vs 15%)(데이터는 나타내지 않음).
- [0929] ADA 양성 환자 혈청 시료 결과 및 감정법의 재현가능성:
- [0930] 이전에 이미글루세라제 또는 베라글루세라제 알파에 대한 항체를 포함하는 것으로 측정된 환자 혈청 시료에 의한 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 흡수 억제를 테스트하였다. 어느 효소 제제가 먼저 항체 생산을 유도하였는지와는 상관없이, 이미글루세라제 흡수 뿐만 아니라, 베라글루세라제 알파 흡수를 차단할 수 있는 그의 능력에 대해 각 혈청 시료를 동시에 테스트하였다. 하기 표 31에는 환자 혈청 시료 및 받은 단백질 치료법이 열거되어 있다(단 1명이 항체 양성 환자, ENU, 베라글루세라제 알파를 이용하는 치료법 받음).
- [0931] [표 31]

ADA 양성 환자 혈청 시료

환자	환자 이니셜	받은 치료법
032-191-0002	ENU	베라글루세라제 알파
039-009-0001	RW	이미글루세라제
039-194-0001	GAJ	이미글루세라제
039-194-0002	AVL	이미글루세라제
039-167-0001	KM	이미글루세라제
034-027-0002	SB	이미글루세라제
034-154-0001	JMS	이미글루세라제
034-164-0001	MPQ	이미글루세라제

- [0932] 환자 ENU, RW, GAJ, AVL, 및 SB로부터의 시료는 이미글루세라제 또는 베라글루세라제 알파 흡수를 억제시키지 않은 것으로 보였다(데이터는 나타내지 않음). (음성 대조군으로서) 환자 시료 JMS, KM, MPQ, 및 SB에 의한 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 흡수의 억제에 대한 재현가능성을 정상 인간 혈청 시료, 또는 이용가능할 경우, 치료를 받은 적이 없는 환자 자신의 기준선 시료에 대한 상대적인 값으로서 3일 동안에 걸쳐 측정하였다(하기 표 32).
- [0933] 환자 KM(039-167-0001)은 기준선에서는 치료를 받은 적이 없었고, 이후 후속 연구에서 이미글루세라제로 치료받았다. 3회 방문 모두로부터 얻은 시료는 베라글루세라제 알파 흡수의 등가의 억제(0-15%, 검정의 변동 범위 내

에 있다)에 대해 상대적으로 이미글루세라제 흡수(그의 기준선과 비교하여 24 - 52% 억제)의 유의적인 억제를 보였다.

[0937] 환자 SB(034-027-0002), JMS(034-154-0001), 및 MPQ(034-164-0001)는 이전에 이미글루세라제로 치료하였다. 환자 SB로부터의 혈청은 정상 인간 혈청 시료와 비교하여 이미글루세라제 흡수를 억제시키지 못하였거나(0%), 또는 베라글루세라제 알파 흡수를 억제시키지 못하였다(0%). 환자 JMS로부터의 혈청에 의한 이미글루세라제 흡수 억제(0 - 14%)는 관찰된 베라글루세라제 알파 흡수 억제(0 - 20%)와 일치하였다. 환자 MPQ로부터의 혈청에 의한 이미글루세라제 흡수 억제(32 - 45%)는 등가의 베라글루세라제 알파 흡수 억제보다 유의적으로 더 컸다(0-15%, 검정의 변동 범위 내에 있다)

[0938] 이러한 예비 결과는 환자 KM 및 MPQ로부터의 혈청 중에 존재하는 중화 항체는 세포 내로의 이미글루세라제 흡수는 억제시키지만, 세포 내로의 베라글루세라제 알파 흡수는 억제시키지 못했다.

[0939] [표 32]

ADA 양성 환자 시료에 의한 이미글루세라제 또는 베라글루세라제 알파 흡수 억제

환자 번호	이니셜	방문	치료법	이미글루세라제 흡수 억제				베라글루세라제 알파 흡수 억제
				1일	2일	3일	평균	
039-167-0001	KM	13주째	기준선에서는, 치료받은 적이 없고, 이후, 이미글루세라제로 치료	38%	24%	52%	38%	0-8%
		19주째		29%	45%	40%	38%	
		조기 종결		28%	38%	33%	33%	
034-027-0002	SB	기준선 방문	이전에 이미글루세라제로 치료	0%	0%	0%	0%	0-14%
034-154-0001	JMS	기준선 방문	이전에 이미글루세라제로 치료	14%	0%	2%	5%	0-20%
034-164-0001	MPQ	기준선 방문	이전에 이미글루세라제로 치료	45%	32%	40%	38%	0-15%

[0940]

만노스 억제제 만난에 의한, 및 폴리클로날 양 항베라글루세라제 알파 항체 G140(양성 대조군)에 의한 이미글루세라제 또는 베라글루세라제 알파 흡수 억제 또한 3일 동안에 걸쳐 측정하였다(하기 표 33). 만난은 만노스 수용체를 통해 이미글루세라제 및 베라글루세라제 알파, 둘 모두의 MRC1-18 세포 내로의 흡수를 억제시킨다. G140 항체는 등가량에 의해 이미글루세라제 및 베라글루세라제 알파, 둘 모두의 MRC1-18 세포 내로의 흡수를 억제시켰다.

[0942] [표 33]

양성 대조군에 의한 이미글루세라제 또는 베라글루세라제 알파 흡수 억제

		이미글루세라제 흡수 억제		베라글루세라제 알파 흡수 억제	
		평균	CV%	평균	CV%
<b>G140</b>	5 µg/mL	52%	37%	42%	14%
<b>G140</b>	10 µg/mL	78%	11%	71%	7%
만난	5 mg/mL	92%	3%	91%	3%

[0943]

- [0944] 결론: 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제는 단백질 서열(예컨대, 이미글루세라제에서 R495H 돌연변이) 및 탄수화물 구조, 둘 모두와 관련하여, 구조상 상이하다. 베라글루세라제 알파와 이미글루세라제 사이에는 항원성 차이가 존재하며, 항약물 항체(ADA)가 각 치료제의 세포 결합 및/또는 세포 내재화를 차단할 수 있는 능력과 관련하여, 상기 에피토프는 베라글루세라제를 알파를 이미글루세라제와 구별하게 될 것이라는 가설을 다루는 실험을 수행하였다. 치료제 흡수는 주로 MMR에 의해 촉진되고, 공지된 다른 세포 흡수 기전에 의해 최소로 교란되는, 최근 개발된 HT1080 세포주를 사용하여 실험을 수행하였다. 환자 혈청 시료에 의한 이미글루세라제 또는 베라글루세라제 알파 흡수 억제를 서로에 대해 상대적으로 측정하였다. 이미글루세라제 치료법에 대한 반응으로 ADA를 생산한 환자로부터 채취된 총 7개의 혈청 시료, 및 베라글루세라제 알파 처리법에 대한 반응으로 ADA를 생산하는 환자로부터 채취된 1개의 혈청 시료 중, 이미글루세라제에 대한 반응으로 ADA를 생산한 환자로부터 2개의 혈청(2/7=29%)은 이미글루세라제의 세포 흡수를 24% 내지 52% 억제시켰을 뿐만 아니라, 검정 변동성 내에서, 베라글루세라제 알파의 세포 흡수를 0-15% 억제시켰다. 비교하였을 때, 단 1명의 환자가, 반응베라글루세라제 알파 치료법에서 항체를 생산하는 데이터와 일치하였다; 상기 혈청은 흡수를 억제시키지 않았다.
- [0945] 어느 효소 제제가 먼저 항체 생산을 유도하였는지와는 상관없이, 이미글루세라제 흡수 및/또는 베라글루세라제 알파 흡수를 차단할 수 있는 그의 능력에 대해 각 혈청 시료를 동시에 테스트하였다. 베라글루세라제 알파 흡수 억제 대 이미글루세라제 흡수 억제의 비교를 통해 각 치료제의 생물학상 관련된 부위에 대한 에피토프의 대략적 "지도화"를 수행할 수 있었다(단, 단서 조항으로 본원에서 테스트된 항혈청은 폴리클로날이고, 따라서, 각 항혈청은 아마도 다중 에피토프를 인식하는, 항원 특이성의 혼합을 포함할 가능성이 있었다). 이를 염두해 두고, 같은 항혈청은 동시에 테스트된 베라글루세라제 알파의 내재화는 억제시키지 못했는 바, 항이미글루세라제 항혈청을 사용하였을 때 관찰되는 흡수 억제는 이미글루세라제로만 한정되는 것으로 보였다. 이러한 데이터는 이미글루세라제에 대한 반응으로 생산된 일부 ADA는 유일하게 이미글루세라제에서만 발현되는 에피토프를 통해서만 세포 내재화를 억제시킨다는 것을 제안한다. 추가로, 이미글루세라제 대 베라글루세라제 알파 흡수에 미치는 혈청 효과에 대해 관찰되는 변동성의 차이는 아마도 번역 후 변형면에 있어서 이미글루세라제 제제에서보다는 베라글루세라제 알파 제제에서 더욱 큰 균질성에 기인하는 것일 수 있다.
- [0946] 대식세포 만노스 수용체(MMR) 매개 베라글루세라제 알파(이미글루세라제) 흡수를 간섭하는 항체를 검출 및 정량화하는 세포 기반 검정법을 사용하여 항베라글루세라제 알파(이미글루세라제) 항체에 의해 효소 흡수를 억제시키는 것을 테스트하였다. 본 방법은 정의된 조건하에서 MRC1-18 세포에 의해 내재화되는 형광 표지화된 베라글루세라제 알파(이미글루세라제)의 정량화에 기초한다. MRC1-18은 인간 대식세포 만노스 수용체 C, 1형으로 안정하게 형질감염된 HT1080 세포로부터 사이어 HGT에서 조작된 세포주였다.
- [0947] 간략하면, 항베라글루세라제 알파(이미글루세라제) 항체 양성 혈청 시료를 바닥이 평평한 96 웰 플레이트 중 배양 배지 중에서 37°C에서 15분 동안 MRC1-18 세포와 함께 사전 인큐베이션시켰다. 폴링된 정상 인간 혈청(NHS)을 음성 대조군을 사용하였다. 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 흡수를 억제시키는 것으로 알려진 양 폴리클로날 항체 뿐만 아니라, MMR-특이 리간드인 만난[문헌 [Sung SJ et al. *J. Cell Biol.* 1983; 96: 160-166]]를 효소 흡수를 차단하는 양성 대조군으로서 사용하였다.
- [0948] 전 인큐베이션시킨 후, 알렉사 플루오르 488 표지화된 베라글루세라제 알파 또는 이미글루세라제를 첨가하고, 37°C에서 추가로 2시간 동안 인큐베이션다. 알렉사 플루오르 488 표지화된 효소의 인큐베이션으로 구성된 교정 곡선이 각 실험에 포함되었다. 인큐베이션 후, 원심분리에 의해 배지를 제거하고, 세포를 3분 동안 트립신-EDTA로 처리하여 표면에 결합된 효소를 제거한 후, 최종적으로 동량의 배양 배지를 첨가함으로써 반응의 pH를 중성으로 복귀시켰다. 세포를 1회 세척하고, 0.5% BSA를 함유하는 포스페이트 완충처리된 염수를 사용하여 재현탁시켰다. 기기의 사이토미터 장치 및 추적 비드를 사용하여 각 분석 전에 교정된 벡톤 디킨슨 FACS Canto II 장치를 사용하여 세포를 분석하였다.
- [0949] 결과는 기기의 플로우조(FlowJo) 소프트웨어로 분석하고, 각 시료에 대한 평균 형광 강도(MFI)를 기록하였다. 각각의 비공지된 시료 및 대조군 시료 MFI 시료의 MFI로부터, 효소를 함유하지 않는 시료 웰로부터의 배경 MFI를 감산함으로써 조정된 MFI를 계산하였다. 환자 혈청 시료에 대한 효소 흡수 억제율(%)은 하기 식에 따라 NHS에 대한 상대적인 값으로서 환자 시료에 의한 효소 흡수 억제율을 계산하였다:
- $$\text{억제율}(\%) = 1 - (\text{테스트 시료의 조정된 MFI}/\text{NHS의 조정된 MFI}) \times 100.$$
- [0950] 치료를 받은 적이 없는 고서 환자로부터 수집된 25개의 개별 항체에 대한 분석에 의해 검정 컷 포인트가 측정되

었다. 각 혈청을 총 100개의 값에 대하여 4개의 별개의 날짜에 테스트하였고, 양성 컷 포인트는 상기 값의 평균 + 1.645 표준 편차보다 큰 억제율로서 정의되었다.

### [0952] 시험관내 세포 기반 검정법 II

본 검정법은 베라글루세라제 알파의 흡수를 이미글루세라제의 흡수와 비교하도록 개발되었다.

**방법:** 실험 디자인(DOE: Design of Experiments) 검정을 위해 일반 인자 디자인은 스테이트아제 디자인 엑스퍼트(Statease DESIGN EXPERT™) 소프트웨어에 의해 지원받았다. DOE는 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA: phorbol myristate acetate) 유도성 U937 세포로부터 유래된 대식세포를 이용하고, 5 mM 만노스-6-포스페이트(M6P)의 존재하에서 수행되었다. 내재화 비교, U937 유래 대식세포를 10 mM 칼슘을 함유하는 GCB(pH 7.5)와 3시간 동안 인큐베이션시켰다. 절단시 형광을 발하는 합성 기질(4-MU-glc)을 사용하는 활성 검정법에 의해 내재화된 약물을 측정하였다.

**결과:** U937 세포에서 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제의 내재화 속도를 비교한 결과, 베라글루세라제 알파가 이미글루세라제보다 최대 2.배 더 큰 효율로 내재화되었다. 세포내 내재화의 차이는 또한 MMR 바현 뮤린 세포주 J774를 사용하여 관찰되었다. 특히 검정 조건하에서, 칼슘 첨가는 미글루세라제의 세포를 경미하게 억제시켰고, 베라글루세라제 알파의 흡수는 증진시킬 수 있다. J774 세포에 의한 베라글루세라제 알파 흡수 억제가 이미글루세라제의 것보다 더욱 완전하기는 하였지만, 두 효소 모두의 내재화는 배양 배지에의 만난의 첨가에 의해 억제될 수 있었다. DOE 검정법을 통해 i) pH와 함께 칼슘의 상호작용은 흡수에 크게 영향을 주었고, ii) 바이오검정 시료 비교는 공지된 MMR의 칼슘 의존성과 일관되게, 칼슘의 존재를 필요로 하였다. DOE 실험내 만노스-6-포스페이트(M6P)가 존재하는 바, U937 세포에 대한 M6P 수용체는 측정된 내재화에 기여하지 않았다.

[0956] 상기 데이터는 베라글루세라제 알파가 이미글루세라제보다 더 효율적으로 내재화된다는 것을 제안한다. 상기 효소는 주로 MMR을 통해 내재화되는 반면, 베라글루세라제 알파보다는 이미글루세라제에 대해 더 큰 작은 부분을 대체 기전에 의해 내재화하였다. 상기 데이터는 베라글루세라제 알파, 이미글루세라제, 및 다른 후속된 요법을 식별하는 데 있어서 가치가 높은 것으로 입증될 수 있다,

### [0957] 요약

본 연구로부터, 항체 검출 방법에 관한 요약은 하기와 같았다:

[0959] · ICH 및 FDA 설명 지침에 따라 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 ADA에 대해 유효한 것으로 입증된 등 가의 검정법. 예컨대,

[0960] <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM128049.pdf> 및  
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>.

[0961] · 스크리닝

[0962] · 확인

[0963] · 역가

[0964] · 이소형

[0965] · 중화

[0966] · 동시에 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 ADA에 대해 평가된 차폐된 환자 종

[0967] · 광범위한 범위의 항체 친화도에 포함된 대조군 및 교정기.

[0968] · 인간 양성 혈청이 발견되지 않았을 때에는 이소형-특이 하이브리드 대조군 개발.

[0969] III상 연구에서 환자의 면역원성 상태:

[0970] · TKT032: 베라글루세라제 알파 60 U/kg 또는 45 U/kg EOW로 무작위화된 환자

[0971] · 기준선에서 ADA 음성인 1명의 환자에서 베라글루세라제 알파에 대한 반응으로 NAb가 발생하였다.

[0972] · TKT034: 이전에 이미글루세라제에 안정하였고 베라글루세라제 알파 15-60 U/kg으로 교체한 환자

[0973] · 기준선에서 항이미글루세라제 양성인 3명의 환자는 12개월 동안의 전 치료 기간 동안 항베라글루세라제 음성

이었다.

- [0974] · HGT-GCB-039: 베라글루세라제 알파 60 U/kg 또는 이미글루세라제 60 U/kg EOW로 무작위화된 환자.
- [0975] · 기준선에서 ADA 음성이고, 이미글루세라제에 대한 반응으로 혈청전환된 4명의 환자.
- [0976] · 이들 중 1명에서는 이미글루세라제 및 베라글루세라제 알파, 둘 모두에 대해 반응성인 NAb가 발생되었고, 3명에서는 오직 이미글루세라제에 대해서만 반응성인 비억제성 IgG ADA가 발생되었다.
- [0977] 환자의 혈청전환에 관한 요약은 하기 표 34에 제시되어 있다. 치료받은 99명의 환자 중 82명이 베라글루세라제 알파를 포함하고, 17명은 이미글루세라제를 받았다. 베라글루세라제 알파를 받은, 82명의 환자 중 1명, 및 이미글루세라제를 받은 17명의 환자 중 4명에서 시험하는 항체가 발생하였다.

[표 34]

연구	개월	치료법	U/kg EOW	n	혈청전환
<b>TKT032</b>					
12개월		베라글루세라제 알파	60	12	0/12 환자
		베라글루세라제 알파	45	13	1/13 환자
<b>TKT034</b>					
12개월		베라글루세라제 알파	15-60	40	현재까지: 0명의 환자 (기준선에서 3명의 환자가 이미글루세라제 항체 양성)
<b>HGT-GCB-039</b>					
9개월		베라글루세라제 알파	60	17	0/17 환자
		이미글루세라제	60	17	4/17 환자

[0979] [0980] 본 실시예에서 논의되는 연구의 임상적 영향은 하기와 같았다:

- [0981] · 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 치료법에 대한 환자 항체 반응을 직접 평가하고 비교하는 고감도의 등가인 방법이 개발되었고, 최적화되었고, 그 방법에 유효하였다.
- [0982] · 그 결과, 베라글루세라제 알파로 치료받은 환자 중 1%에서 혈청전환이 나타났고, 이미글루세라제로 치료받은 환자의 23%에서 혈청전환이 나타났는데, 이는 베라글루세라제 알파 및 이미글루세라제 사이의 유의적인 항원성 차이를 제안하다.
- [0983] · 추가로, 베라글루세라제 알파가 아닌 이미글루세라제의 ADA에 의한 현저한 세포 흡수 억제가 이루어졌다.

#### 실시예 8: 수분 함량이 동결건조된 베라글루세라제 제품의 안정성에 미치는 효과

[0984] 목적: 수분 함량이 동결건조된 베라글루세라제 제품의 안정성에 미치는 효과를 평가하고자 하였다.

[0985] 방법: 단백질을 수크로스 함유 용액으로 제제화하고, FTS 실험실 규모 동결건조기(라이오스타(Lyostar) II)를 사용하여 동결건조시켰다. 시료 디프(thief)를 이용하여 1차 건조 후 일정 간격으로 동결건조된 바이알을 제거하여 다양한 수분 함량의 시료를 수득하였다. FT-IR에 의해 동결건조된 단백질의 2차 구조를 조사하였다. 물리적 외관, 수분 함량, 크기 배제 및 역상 HPLC, 및 펩티드 지도화 방법에 의한 산화에 의해 상기 시료의 열적 안정성에 관한 특징을 규명하였다.

[0986] [0987] 멸균 주사용수으로 재구성할 때, 베라글루세라제 제품은 대략 2.5 mg/mL(40 U/mL)의 베라글루세라제 알파, 50 mg/mL 수크로스, 12.9 mg/mL 시트르산 나트륨 이수화물, 1.3 mg/mL 시트르산 일수화물 및 0.11 mg/mL 폴리소르베이트 20을 함유하였다.

[0988] 결과: 동결건조된 제품에서 수분 함량 범위는 1.3% 내지 6.2%로 달성되었다. 수부 함량이 높은( $\geq 5\%$ ) 약물 제품에서는 가속 온도( $40^{\circ}\text{C}$ )에서 케이크 붕괴가 관찰되었다. 그러나, 재구성된 용액에 대한 화학적 안정성 검사 결과, SE-HPLC 및 RP-HPLC 방법, 둘 모두에 의하면, 수분 함량이 더 높은( $\geq 3\%$ ) 시료가 더욱 건성을 띠는 시료보다 유의적으로 더 적게 분해되는 것으로 나타났고, 그뿐만 아니라, 산화량도 더 적었다는 것이 입증되었다. 이러한 안정성 경향은 건조된 제품의 FT-IR에 의한 2차 구조에서 관찰되는 변화와 상과 관계가 있었다.

[0989] Conclusion: 수분 함량이 높을수록 동결건조된 단백질의 화학적 안정성은 더 우수하였다. 이러한 안정성 경향은 수분 함량이 더 높은 고체상에서는 2차 구조가 더 적게 변화된다는 것으로 설명될 수 있었다. 케이크의 구조상의 안정성과 단백질의 화학적 안정성, 둘 모두의 균형을 유지시키기 위해서는 동결건조된 제품내 적절한 수분 함량을 선택하는 것이 필요하다.

[0990] 실시예 9: 베라글루세라제 알파에 대한 치료 목표 분석

[0991] 치료 목표는 ERT를 받은 1형 고서병 환자에서 치료학적 반응의 달성, 유지 및 연속성을 모니터링하고자 하는 것이라는 것이 기술된 바 있다(문현 [Pastores G et al., (2004) *Seminars in Hematology*, 41 (suppl 5): 4-14])

[0992] 1형 고서병에 대한 임상 파라미터(빈혈, 혈소판 감소증, 간 비대, 및 비장 비대)에 관한 치료 목표에 대하여 베라글루세라제 알파 치료가 미치는 영향을 벤치마킹하기 위해, 기준선에서 빈혈, 혈소판 감소증, 간 비대 및 비장 비대에 대해 목표에 있는 환자의 비율을 9개월째 또는 1년째 상기 목표 각각을 달성한 비율과 비교하였다.

[0993] 데이터 귀속은 하지 않았다. 두 시점 모두에서 각 목표에 대한 데이터를 가지는 단 1명의 환자만을 포함하였다. 혈액학적 파라미터의 경우, 기준선은 스크리닝 및 기준선 값의 평균값이었고; 1년째 치료 목표 값은 TKT032 및 TKT034에 대한 51주째 및 53주째 값의 평균값이고, HGT-GCB-039에 대한 39주째 및 41주째 값의 평균값이었다. 기관 부피의 경우, 41주째 값을 HGT-GCB-039에서 1년째 치료 목표 기준에 적용시켰다.

[0994] TKT032, HGT-GCB-039, 무손상 비장을 가지는 HGT-GCB-039 환자, HGT-GCB-039 비장이 절제된 환자, TKT034, 및 TKT025에 대한 치료 목표는 하기 표 35-40에 기술되어 있다.

[표 35]

치료 목표	베라글루세라제 알파 60 U/kg N=12	베라글루세라제 알파 45 U/kg N=13	베라글루세라제 알파 전체 N=25			
	기준선	1년째	기준선	1년째	기준선	1년째
해모글로빈 농도	2/12 (17%)	11/12 (92%)	3/13 (23%)	12/13 (92%)	5/25 (20%)	23/25 (92%)
혈소판 계수	2/11 (18%)	6/11 (55%)	4/13 (31%)	9/13 (69%)	6/24 (25%)	15/24 (63%)
간	5/11 (45%)	11/11 (100%)	7/12 (58%)	8/12 (67%)	12/23 (52%)	19/23 (83%)
비장	3/11 (27%)	11/11 (100%)	4/12 (33%)	11/12 (92%)	7/23 (30%)	22/23 (96%)
≥3 가지 목표	1/11 (9%)	10/11 (91%)	5/12 (42%)	9/12 (75%)	6/23 (26%)	19/23 (83%)
4가지 모든 목표	1/10 (10%)	6/10 (60%)	0/12 (0%)	7/12 (58%)	1/22 (5%)	13/22 (59%)

[0996]

[표 36]

치료 목표	베라글루세라제 알파 60 U/kg N=17		이미글루세라제 60 U/kg N=17	
	기준선	9개월째	기준선	9개월째
해모글로빈 농도	10/16 (63%)	15/16 (94%)	4/15 (27%)	12/15 (80%)
혈소판 계수	8/16 (50%)	16/16 (100%)	9/15 (60%)	15/15 (100%)
간	8/16 (50%)	15/16 (94%)	4/16 (25%)	16/16 (100%)
비장	1/6 (17%)	6/6 (100%)	3/6 (50%)	6/6 (100%)
≥3 가지 목표	1/16 (6%)	14/16 (88%)	1/15 (7%)	12/15 (80%)
4가지 모든 목표	0/6 (0%)	6/6 (100%)	0/6 (0%)	6/6 (100%)

[0998]

[0999]

[표 37]

치료 목표	베라글루세라제 알파 60 U/kg N=7		이미글루세라제 60 U/kg N=7	
	기준선	9개월째	기준선	9개월째
해모글로빈 농도	5/7 (71%)	7/7 (100%)	2/6 (33%)	6/6 (100%)
혈소판 계수	0/7 (0%)	7/7 (100%)	0/6 (0%)	6/6 (100%)
간	6/7 (86%)	7/7 (100%)	1/6 (17%)	6/6 (100%)
비장	1/6 (17%)	6/6 (100%)	3/6 (50%)	6/6 (100%)
≥3 가지 목표	<b>1/7 (14%)</b>	<b>7/7 (100%)</b>	<b>1/6 (17%)</b>	<b>6/6 (100%)</b>
4가지 모든 목표	<b>0/6 (0%)</b>	<b>6/6 (100%)</b>	<b>0/6 (0%)</b>	<b>6/6 (100%)</b>

[1000]

[1001]

[표 38]

치료 목표	베라글루세라제 알파 60 U/kg N=10		이미글루세라제 60 U/kg N=10	
	기준선	9개월째	기준선	9개월째
해모글로빈 농도	5/9 (56%)	8/9 (89%)	2/9 (22%)	6/9 (67%)
혈소판 계수	8/9 (89%)	9/9 (100%)	9/9 (100%)	9/9 (100%)
간	2/9 (22%)	8/9 (89%)	3/10 (30%)	10/10 (100%)
≥2 가지 목표	<b>6/9 (67%)</b>	<b>9/9 (100%)</b>	<b>5/9 (56%)</b>	<b>9/9 (100%)</b>
3가지 모든 목표	<b>0/9 (0%)</b>	<b>7/9 (78%)</b>	<b>0/9 (0%)</b>	<b>6/9 (67%)</b>

[1002]

[1003]

[표 39]

치료 목표	베라글루세라제 알파 전체 N=40	
	기준선	1년
해모글로빈 농도	37/38 (97%)	37/38 (97%)
혈소판 계수	29/36 (81%)	29/36 (81%)
간	37/37 (100%)	37/37 (100%)
비장	30/34 (88%)	31/34 (91%)
≥3 가지 목표	<b>32/37 (86%)</b>	<b>33/37 (89%)</b>
4가지 모든 목표	<b>26/32 (81%)</b>	<b>26/32 (81%)</b>

[1004]

[1005]

[표 40]

치료 목표	TKT025		TKT032	
	베라글루세라제 알파 60 U/kg N=12	기준선 9개월째	베라글루세라제 알파 60 U/kg N=12	기준선 1년째
해모글로빈 농도	5/10 (50%)	10/10 (100%)	2/12 (17%)	11/12 (92%)
혈소판 계수	0/10 (0%)	7/10 (70%)	2/11 (18%)	6/11 (55%)
간	5/10 (50%)	7/10 (70%)	5/11 (45%)	11/11 (100%)
비장	0/10 (0%)	9/10 (90%)	3/11 (27%)	11/11 (100%)
≥3 가지 목표	<b>0/10 (10%)</b>	<b>8/10 (80%)</b>	<b>1/11 (9%)</b>	<b>10/11 (91%)</b>
4가지 모든 목표	<b>0/10 (10%)</b>	<b>5/10 (50%)</b>	<b>1/10 (10%)</b>	<b>6/10 (60%)</b>

[1006]

#### [1007] 실시예 10. 3형 고셔병을 지닌 아동 및 청소년에서 베라글루세라제 알파의 효능 및 안전성 연구

[1008] 고셔병은 효소 글루코세레브로시다제(GCB)의 결핍에 의해 유발되는 희귀 리소좀 저장 장애이다. 고셔병은 신경계 증상의 존재 여부 및 신경계 증상의 중증도에 기초하여 3가지 임상 서브형으로 분류되었다. 2형 고셔병 환자는 급성 신경계 악화를 보이고, 3형 질환 환자는 전형적으로 아급성 성향이 더 큰 신경계 과정을 보이고; 모든 사례의 90% 초과를 차지하는 가장 일반적인 형태의 1형 고셔병은 중추 신경계를 포함하지는 않는다.

[1009] 베라글루세라제 알파는 1형 고셔병을 앓는 소아과 및 성인 환자용으로 허가받은 효소 대체 요법(ERT)이다. ERT는 장기비대증을 감소시키고, 혈액학적 파라미터를 개선시키고, 건강 관련 삶의 질에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 입증되었다. ERT가 혈액 뇌 장벽을 통과한다는 것에 관해 밝혀진 바 없으며, 그 결과, 고셔병과 관련된 신경계(중枢 신경계: CNS) 소견을 개선시킬 수 있는 능력은 제한되어 있는 것으로 나타났다.

[1010] 본 연구는 3형 고셔병 환자에서의 베라글루세라제 알파의 효능 및 안전성을 설명하는 근거를 제공할 것이다. 본 연구는 3 고셔병을 앓는 아동 및 청소년에서 베라글루세라제 알파 효소 대체 요법에 관한 개입 다기관, 개방 표지, 효능 및 안전성 연구가 될 것이다. 1차 결과 척도로는 해모글로빈 농도의 기준선으로부터의 변화; 혈소판 계수의 기준선으로부터의 변화; 자기 공명 영상(MRI)을 사용하여 측정된 정규화된 간 부피의 기준선으로부터의 변화; 자기 공명 영상(MRI)을 사용하여 측정된 정규화된 비장 부피의 기준선으로부터의 변화; 및 신경계 증상의 기준선으로부터의 변화를 포함하는 것으로 하였다. 안전성 평가는 유해 사례 및 주입 관련 유해 사례; 심각한 유해 사례; 임상 실험실 값; 요검사; 활력 징후; 12 리드 심전도(ECG) 기록; 신체 검사; 및 항베라글루세라제 알파 항체 형성 평가를 포함하는 것으로 하였다. 본 연구의 실험 아암은 베라글루세라제 알파를 격주로 정맥내 주입에 의해 받는 것으로 하였다.

[1011] 연구에 포함되기 위해서는 각 환자는 하기 기준들 모두를 충족시켜야 한다: 3형 고셔병 확진; 등록 시점 연령 ≥2세 내지 <18세; 연구 참가 이전 12개월 이내에 고셔병에 대한 치료를 받은 적이 없거나, (연구용 또는 허가받은) 치료법을 받은 적이 없어야 함; 환자는, 연령 및 성별로 정상 하한보다 낮은 해모글로빈 농도로 정의되는, 고셔병 관련 빈혈을 앓아야 함. 환자는 또한 하기 기준 중 하나 이상을 충족시켜야 한다: 촉진에 의해 적어도 중간 정도의 비장 비대(좌측 늑골연 아래 2 내지 3 cm); 혈소판 계수 <120x10<sup>3</sup> 개의 혈소판/mm<sup>3</sup>으로 정의되는, 고셔병 관련 혈소판 감소증; 또는 고셔병과 관련된, 쉽게 촉진되는 간 비대. 비장 절제술을 받은 적이 있는 환자도 역시 본 연구에 참가할 수 있는 자격이 있을 수 있었다. 출산능이 있는 여성 환자는 연구하는 동안 항상 의학상 허용되는 피임 방법을 사용하는 것에 동의하여야 했다. 임신 테스트는 등록 시점에 및 전 연구 참가 기간 동안에 걸쳐 필요에 따라 수행되도록 하였다. 남성 환자는 연구하는 동안 항상 의학상 허용되는 피임

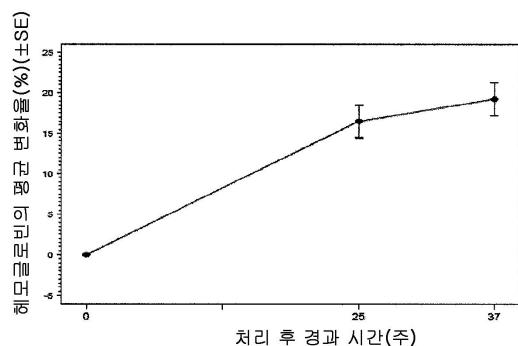
방법을 사용하고, 파트너의 임신을 연구원에게 보고하는 것에 동의하여야 했다. 환자의 아버님 또는 어머님(두부 모두) 또는 환자의 법적 위임 대리인(들)은 임상 시험 심사 위원회/독립 윤리 위원회(IRB/IEC: Institutional Review Board/Independent Ethics Committee)에 의해 승인받은 서면 사전 동의를 제공하여야 했다.

[1012] 하기 기준 중 임의의 것을 충족시키는 환자는 본 연구에서 배제시키는 것으로 하였다: 2형 또는 1형 고서병을 앓는 것으로 의심되는 환자; <2세 환자; 고서병에 대한 (허가받은 또는 연구용) 임의의 효소 대체 요법에 대해 중증(3등급 이상) 주입 관련 과민증 반응(아나필락시스 또는 아나필락시스 유사 반응)을 경험한 환자; 연구 참가 이전 30일 이내에 연구용 약물을 이용하는 임의의 비고서병 관련 치료법을 받은 환자; 임산부 및/또는 수유 여성인 환자.

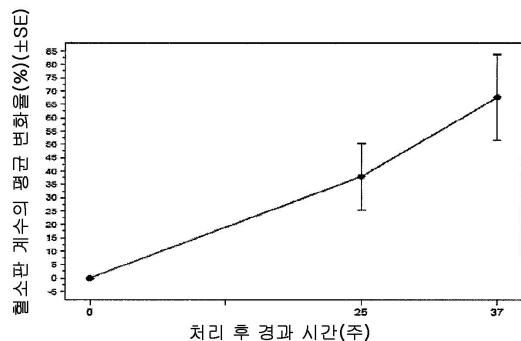
[1013] 본 발명의 다수의 실시양태를 기술하였다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 정신 및 범주로부터 벗어남 없이 다양하게 변형될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 다른 실시양태는 하기 특허청구범위의 범주 내에 포함된다.

## 도면

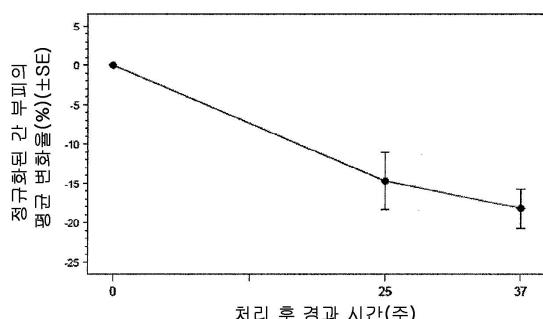
### 도면1a



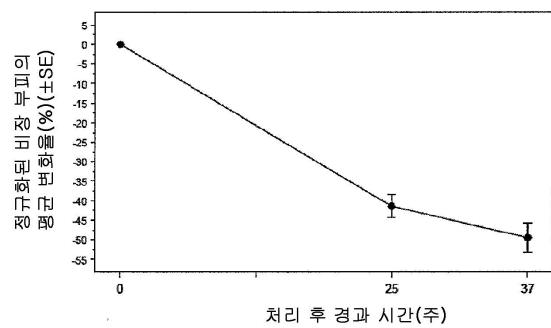
### 도면1b



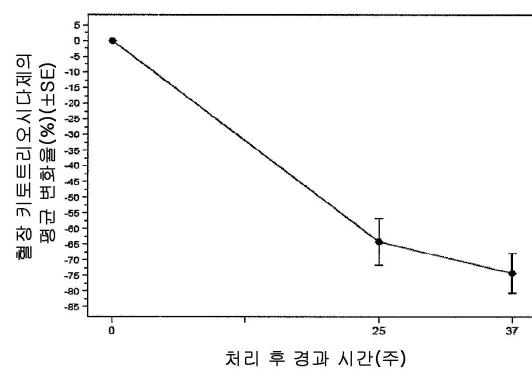
### 도면1c



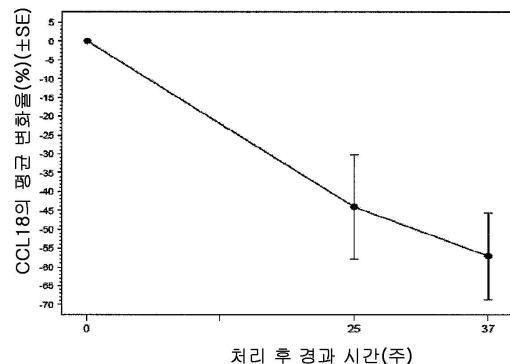
도면1d



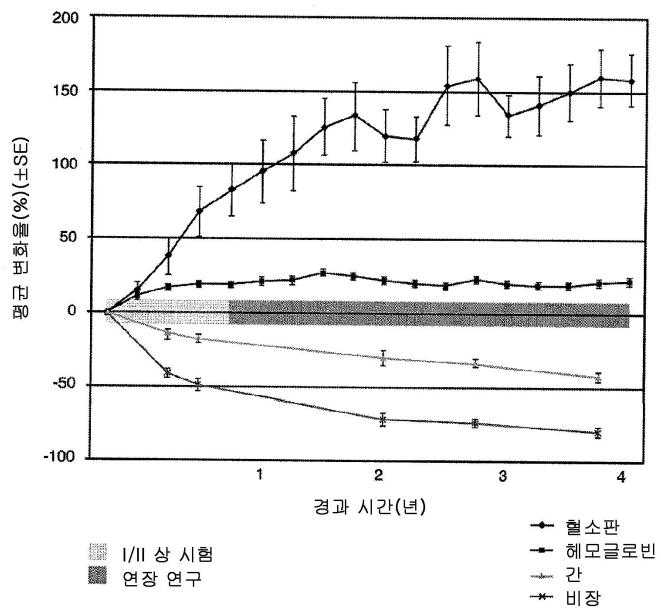
도면1e



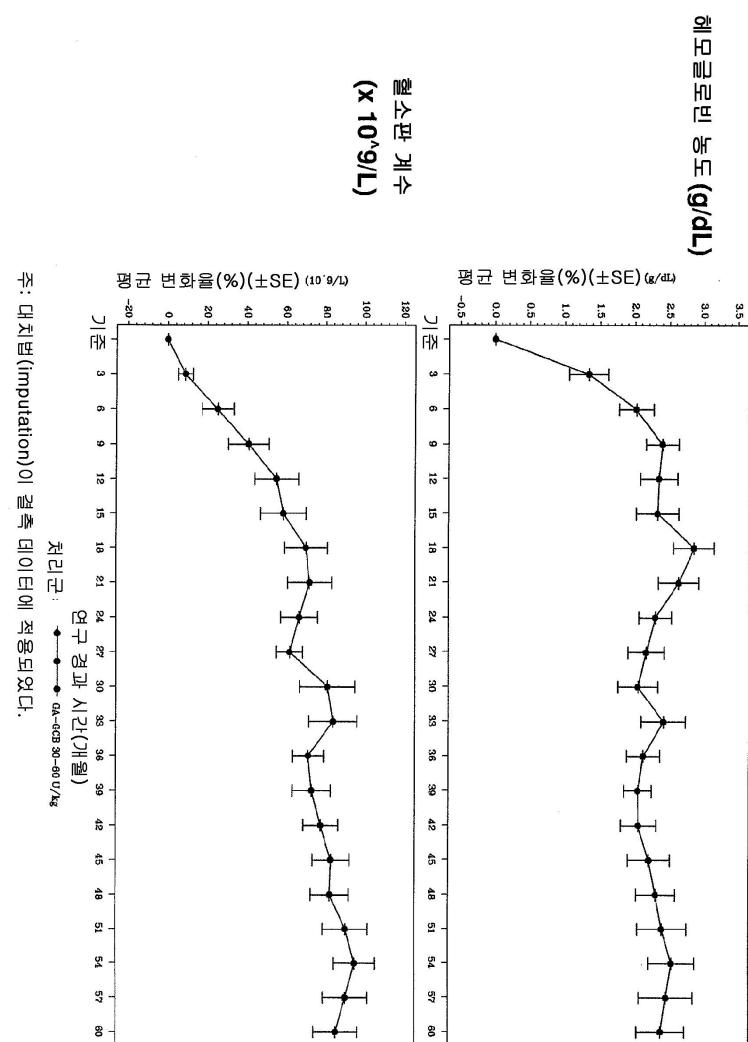
도면1f



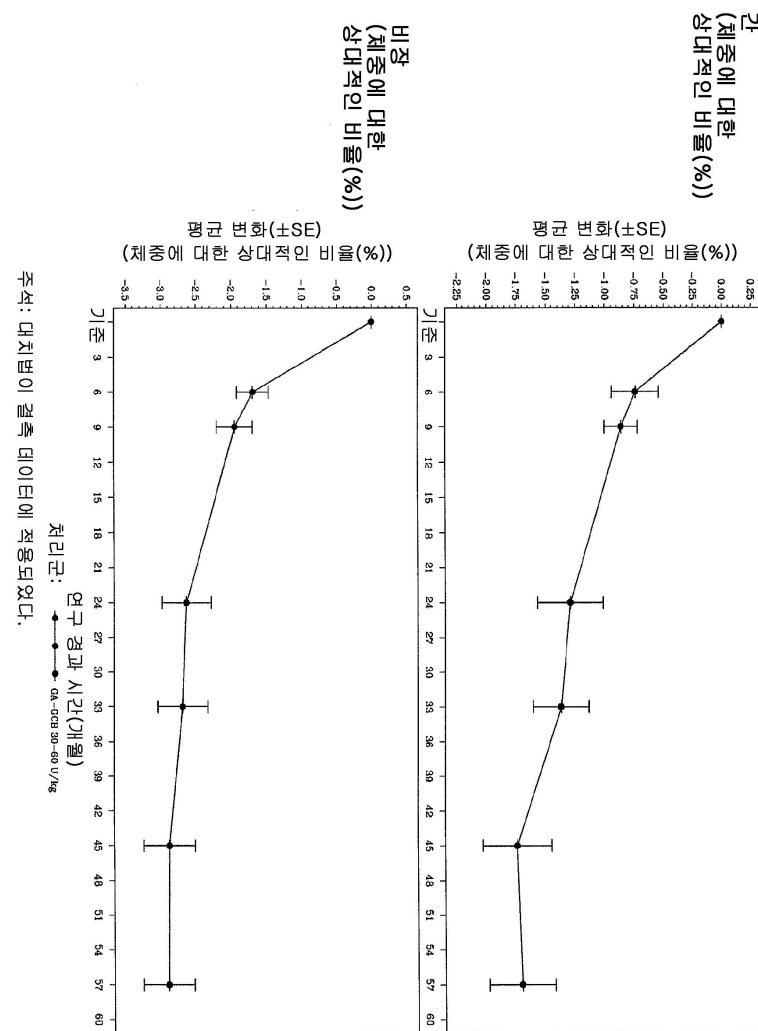
## 도면2



## 도면3

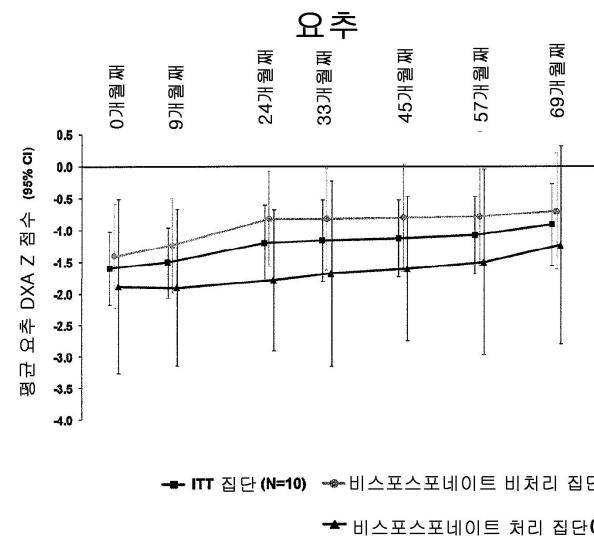


## 도면4

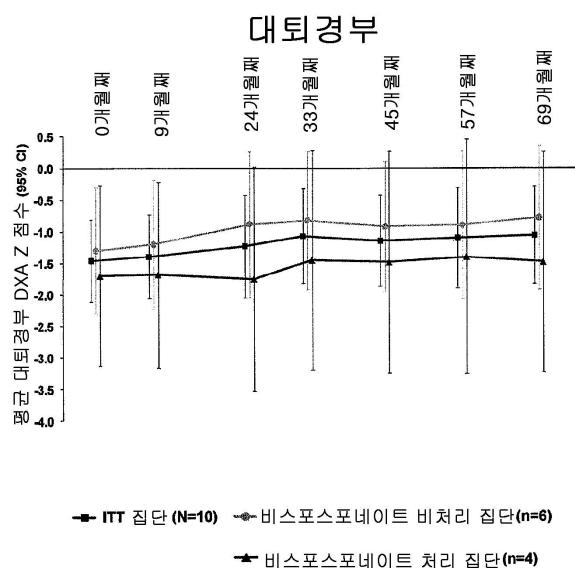


주석: 대지별이 결측 데이터에 적용되었다.

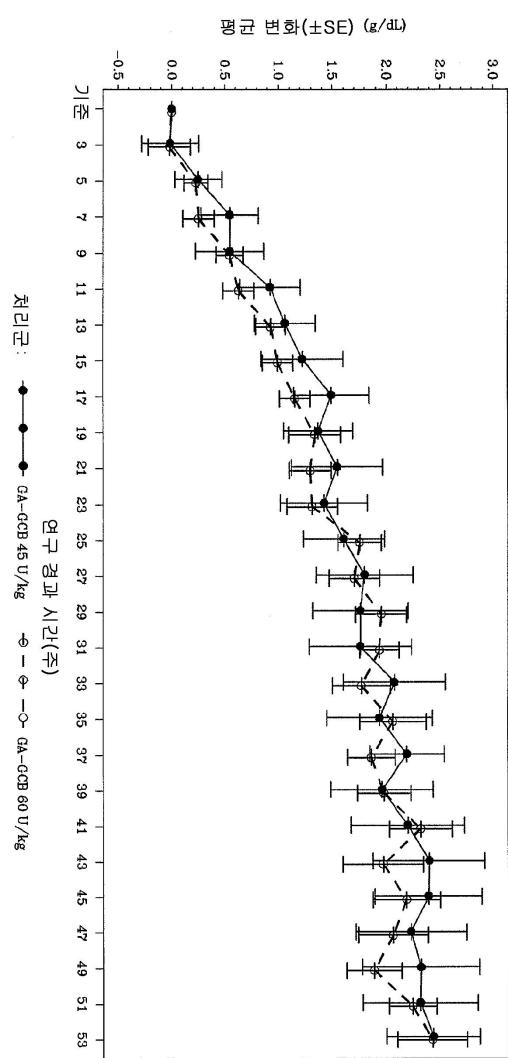
## 도면5



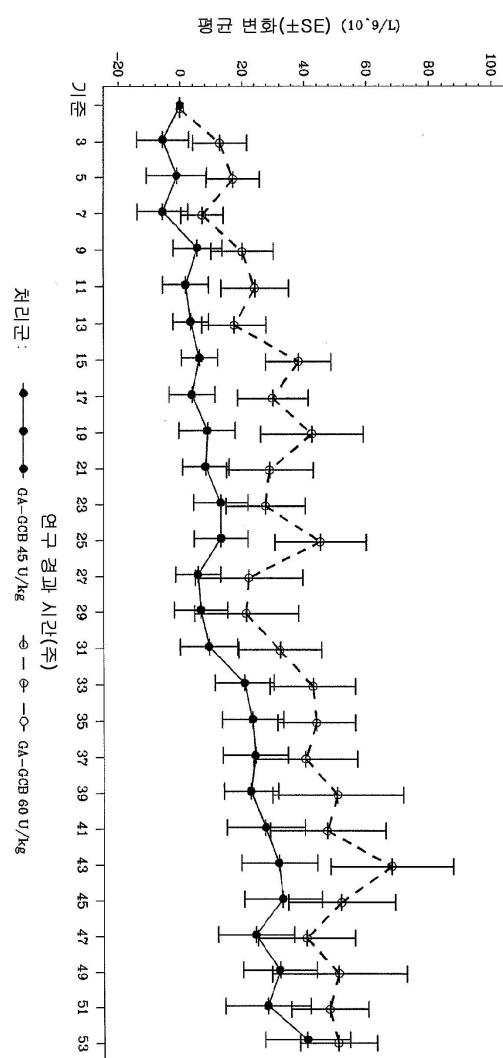
## 도면6



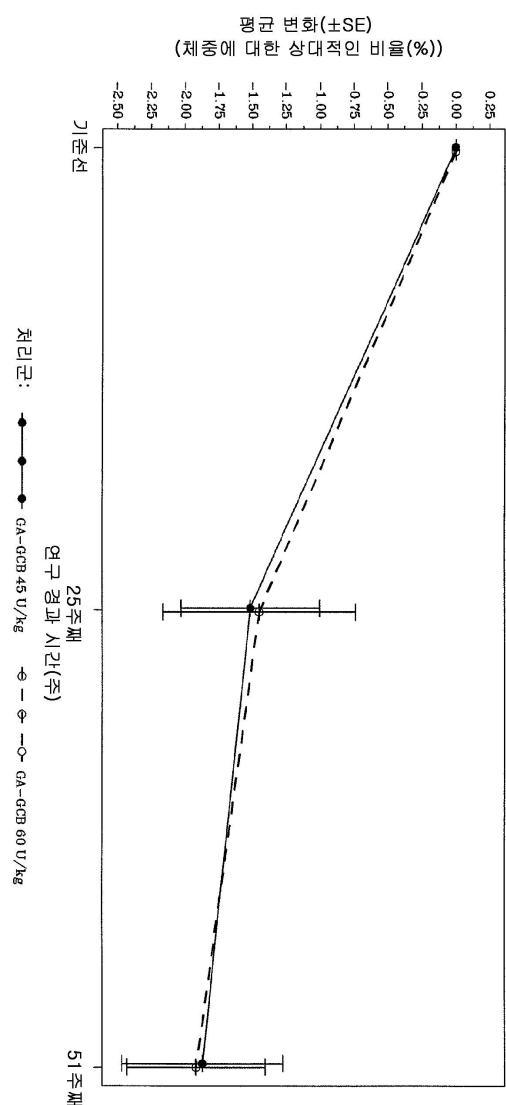
## 도면7



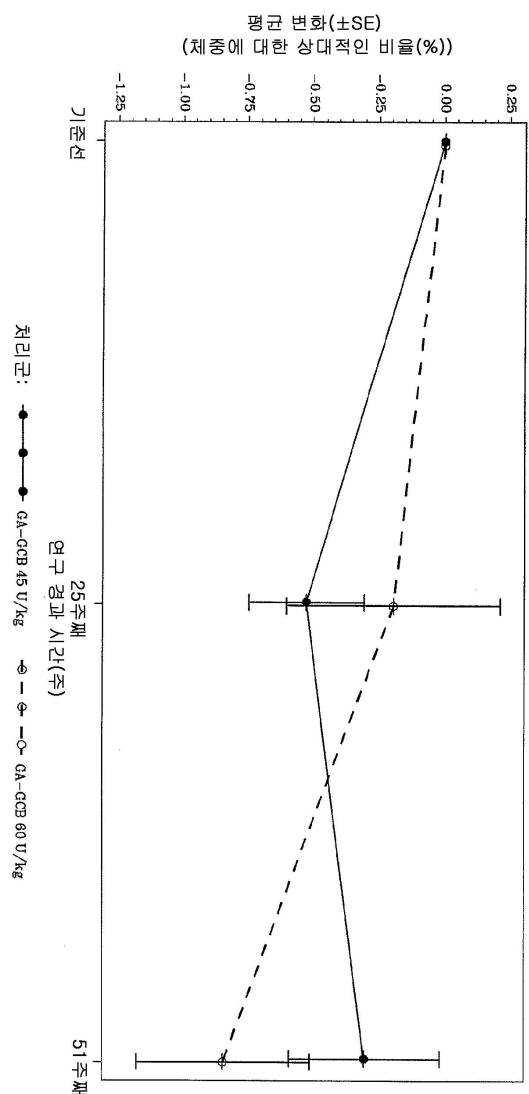
## 도면8



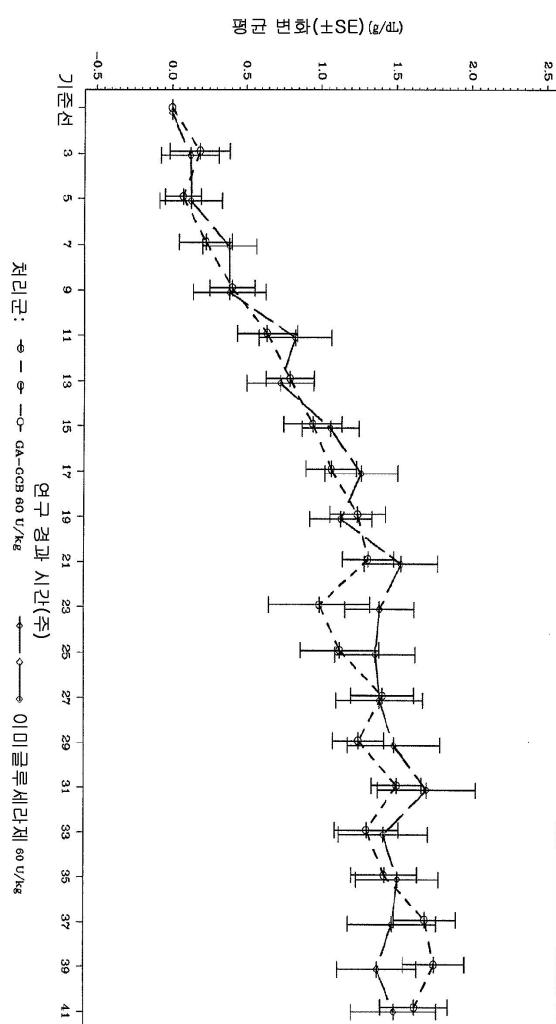
## 도면9



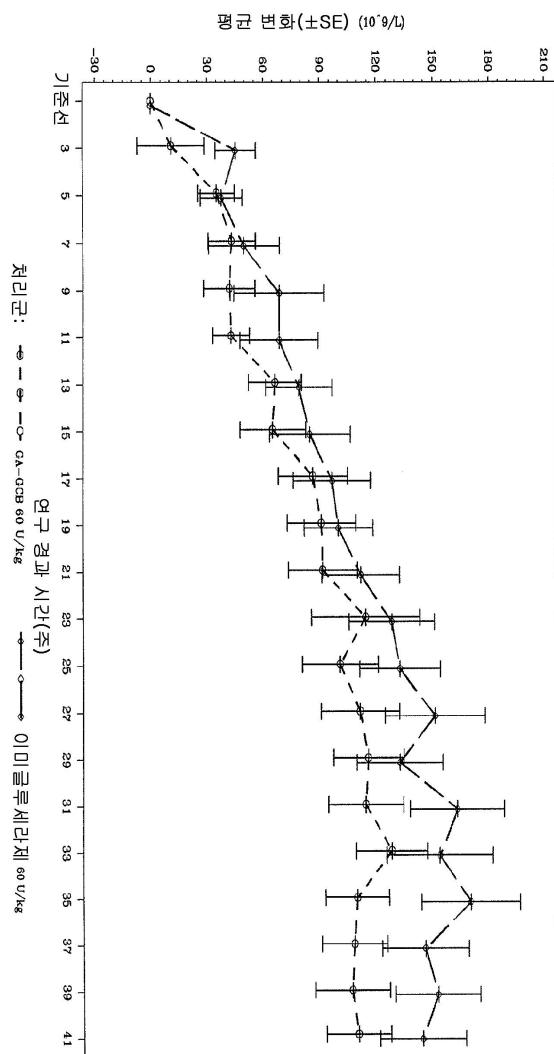
## 도면10



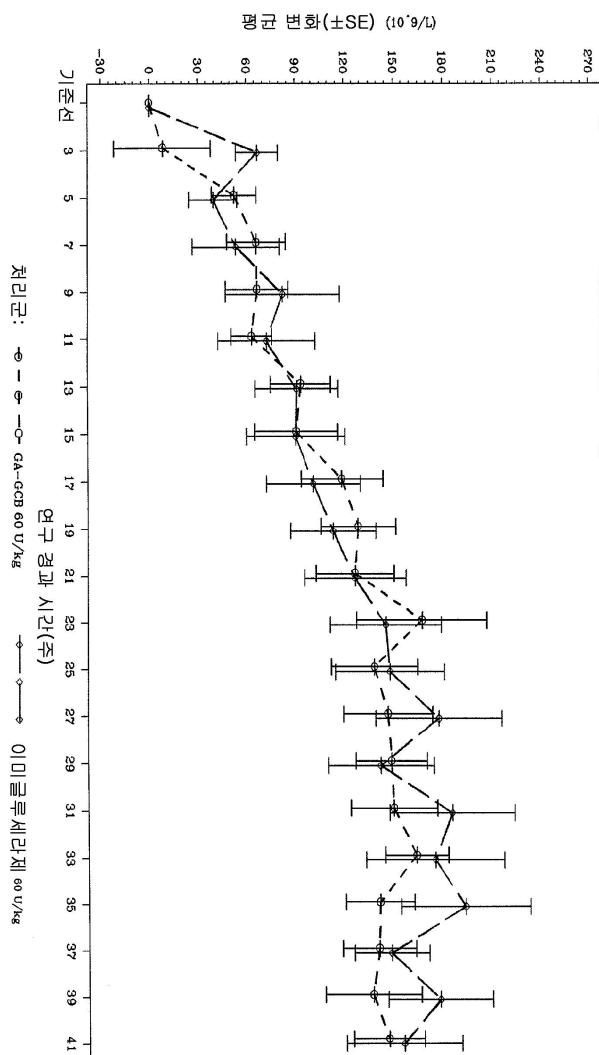
## 도면11



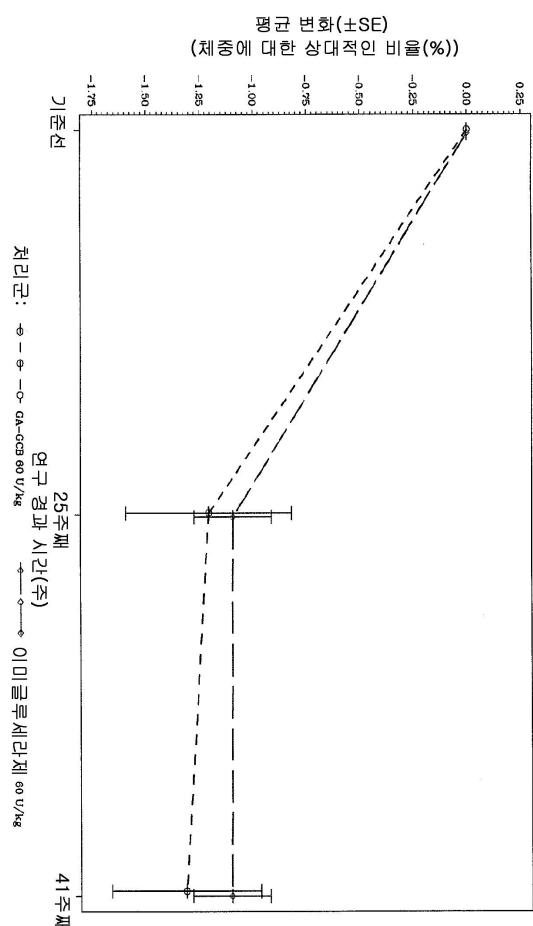
## 도면12



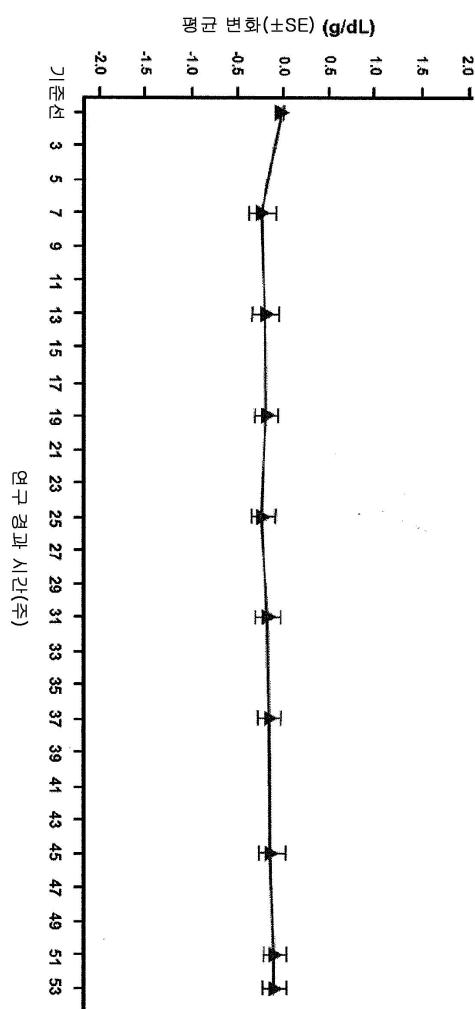
## 도면13



## 도면14

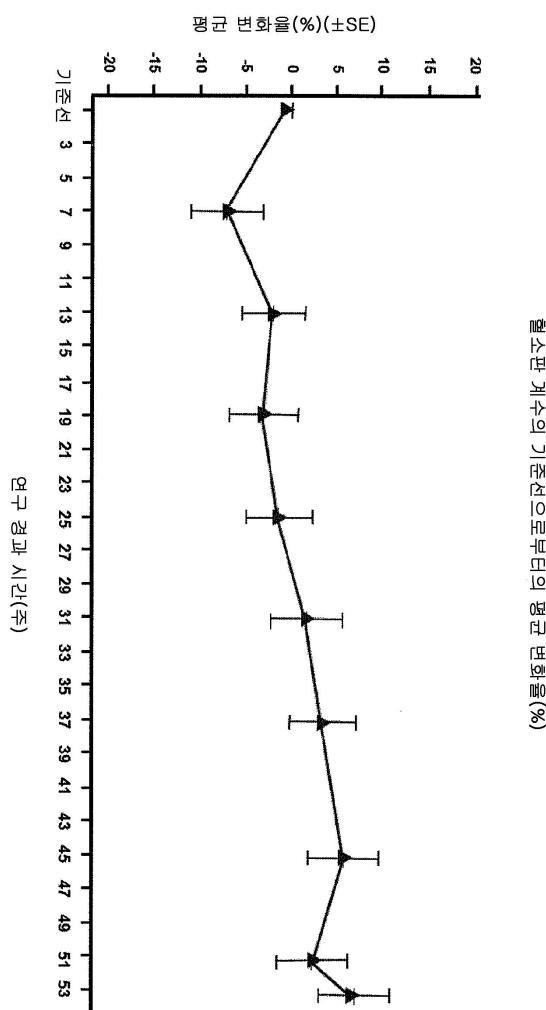


도면15

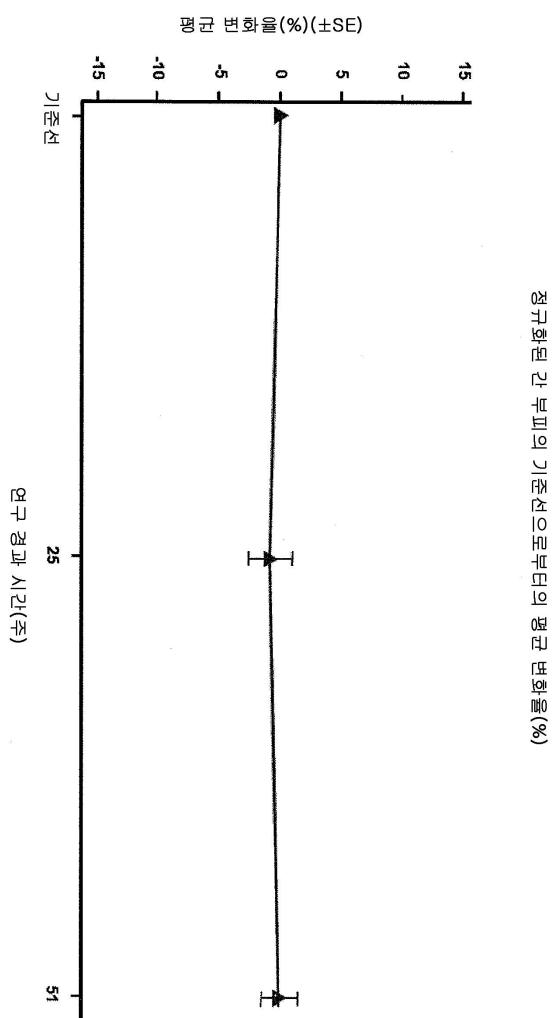


헤모글로빈 농도의 기준선으로부터의 평균 변화

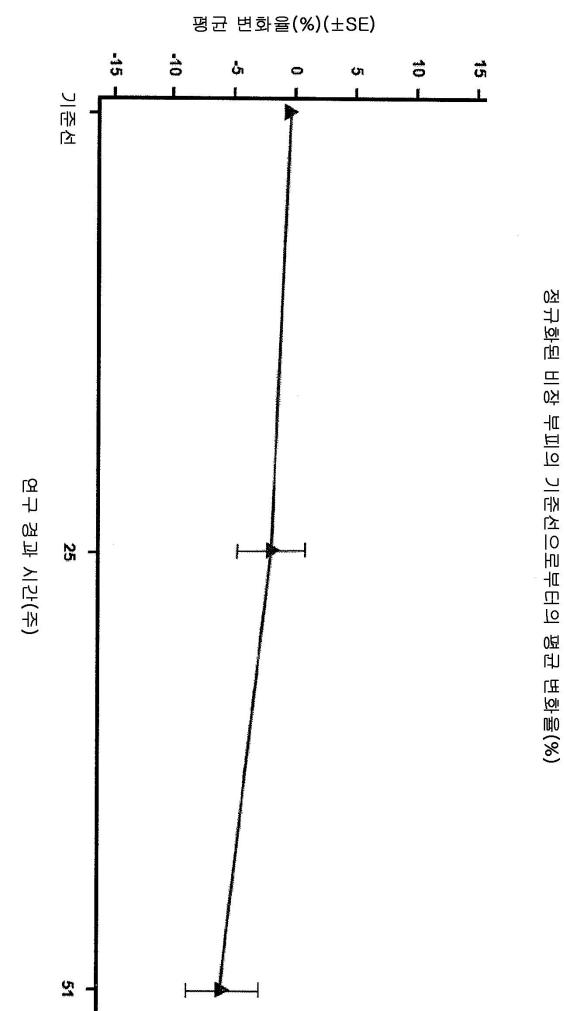
도면16



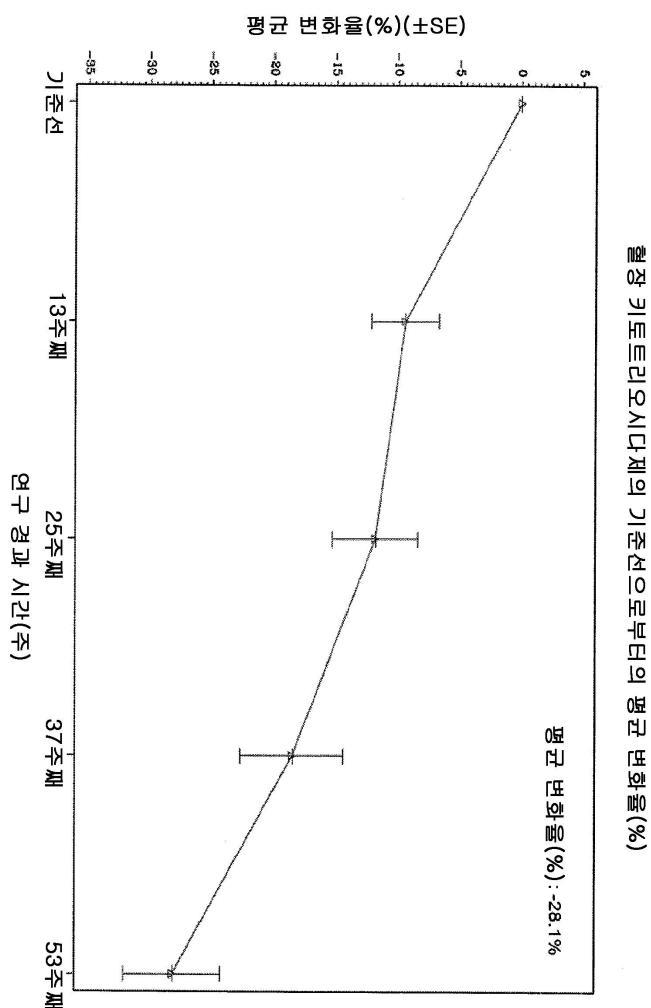
도면17



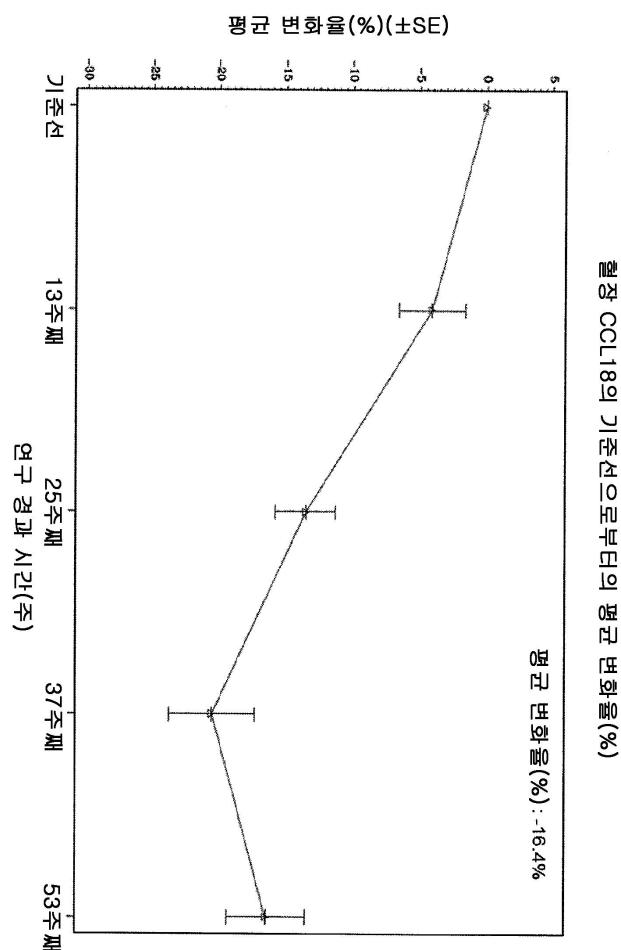
도면18



도면19

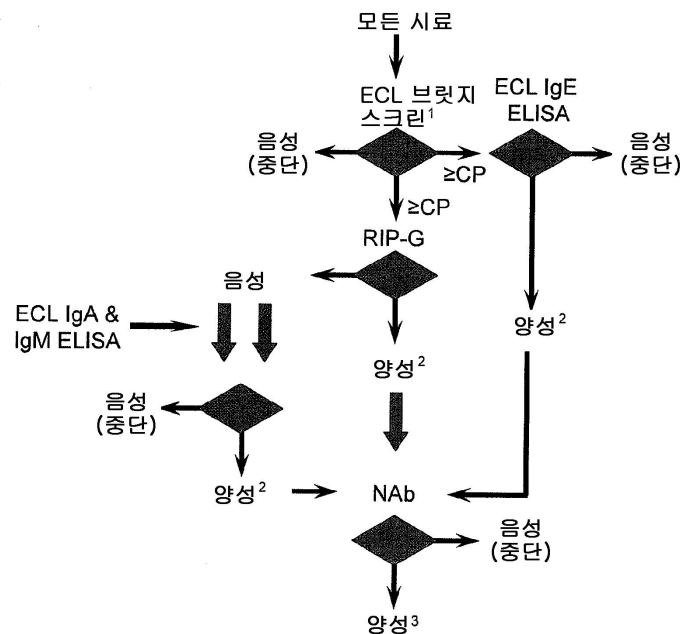


도면20

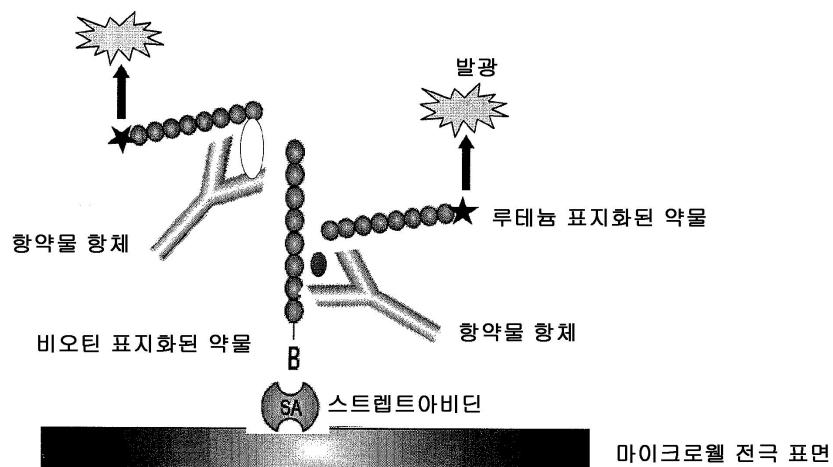


**도면21**

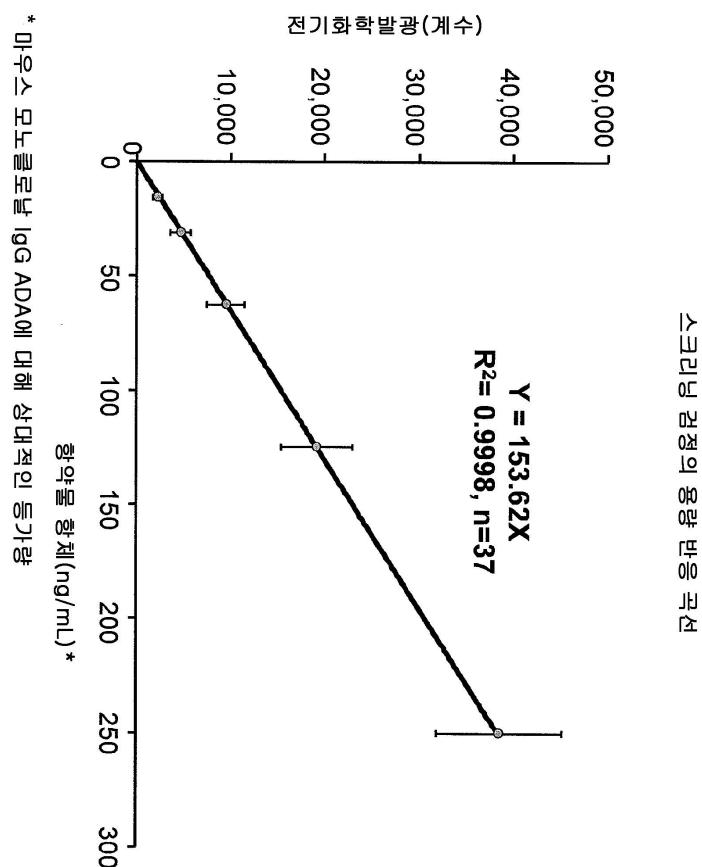
베라글루세라제 알파 임상 연구에서 환자의 면역원성 평가

<sup>1</sup>양성 컷 포인트(CP) (ng/mL) ; <sup>2</sup> 양가 기록 ; <sup>3</sup> NAb(%) 기록**도면22**

전기화학발광(ECL) 면역검정법에 의한 항약물 항체 스크리닝



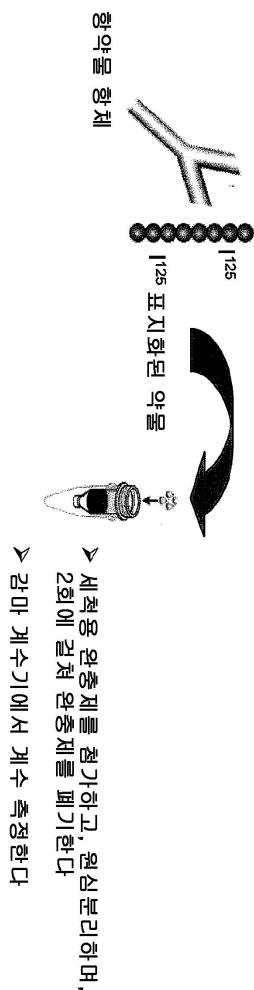
도면23



스크리닝 검정의 용량 반응 곡선

\* 마우스 모노클로날 IgG ADA에 대해 상대적인 등가량

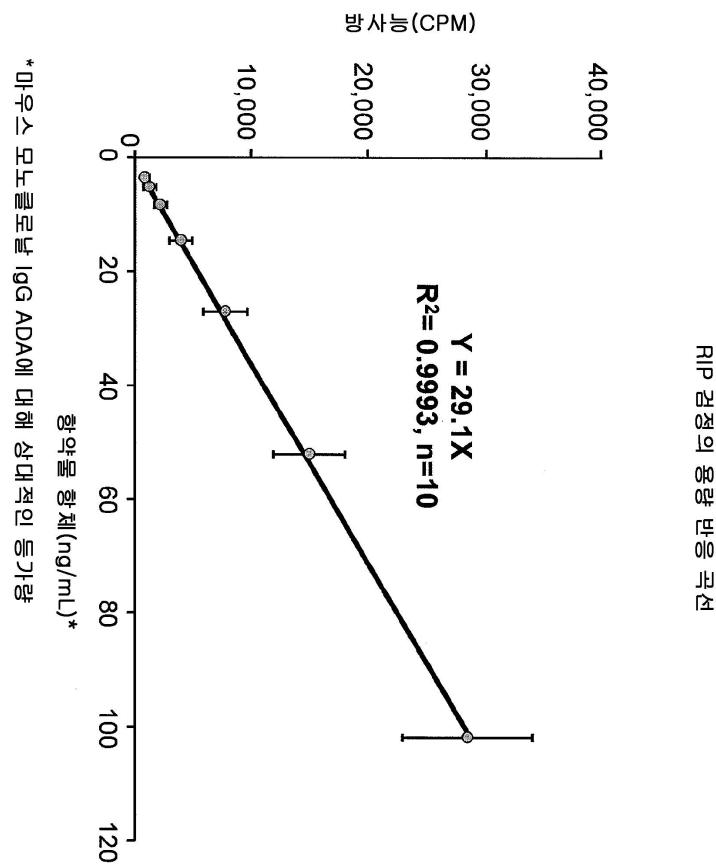
도면24



IgG ADA 확인 검정

방사면 역증강(RIP) 검정법

도면25



도면26

## IgA, IgM, 및 IgE ADA 확인 검정법

