

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0007602

(43) 공개일자 2025년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/47 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/47 (2013.01)

A61P 21/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2024-7039256

(22) 출원일자(국제) 2023년05월05일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년11월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2023/066657

(87) 국제공개번호 WO 2023/215865

국제공개일자 2023년11월09일

(30) 우선권주장

63/338,601 2022년05월05일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드

미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 마켓 스트리트 3675

(72) 발명자

바스, 제이

미국 펜실베이니아 19104, 필라델피아, 마켓 스트리트 3675, 아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드

대스, 월러 시타러먼

미국 펜실베이니아 19104, 필라델피아, 마켓 스트리트 3675, 아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드

카스텔리, 제프

미국 펜실베이니아 19104, 필라델피아, 마켓 스트리트 3675, 아미쿠스 세라퓨틱스, 인코포레이티드

(74) 대리인

최은선

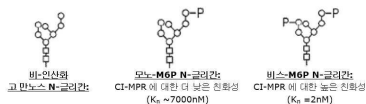
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **폼페병 치료에 대한 방법**

(57) 요약

재조합 인간 산 α -글루코시다제 분자의 집단 또는 이의 약학적 조성물 또는 제형 및 효소 안정화제를 대상체에 투여하여 폼페병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 3/00 (2018.01)

C12Y 302/0102 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/399,491	2022년08월19일	미국(US)
63/399,498	2022년08월19일	미국(US)
63/404,475	2022년09월07일	미국(US)
63/414,897	2022년10월10일	미국(US)
63/428,970	2022년11월30일	미국(US)
63/431,920	2022년12월12일	미국(US)
63/434,791	2022년12월22일	미국(US)
63/447,222	2023년02월21일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

폼페병이 있는 대상체에서 24 개월 초과 기간 동안 근력, 운동 기능, 폐 기능 또는 약리학 지표 중 하나 이상의 지표를 기준선 대비 개선하고/하거나 안정화하는 방법으로서,

방법은 재조합 인간 산 α -글루코시다제(recombinant human acid α -glucosidase; rhGAA) 분자의 집단을 효소 안정화제와, 동시에 또는 순차적으로, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

각각의 rhGAA 분자는 7 개의 잠재적 N-글리코실화 부위를 포함하고,

rhGAA 분자는 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 적어도 0.5 mol의 비스-만노스-6-포스페이트(비스-M6P)를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 지표가 36 개월 초과 기간 동안 개선되고/되거나 안정화되는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 지표가 적어도 48 개월동안 개선되고/되거나 안정화되는 방법

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 잠재적 글리코실화 부위의 비스-M6P의 양은 LC MS/MS에 의해 결정되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 지표가 기준선 대비 제1 기간 동안 개선되고 제2 기간 동안 안정화되는, 방법

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 효소 대체 요법(ERT)-경험 대상체인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 효소 대체 요법(ERT)-미경험 대상체인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 근력은 도수 근력 검사(MMT)에 의해 측정되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 근력 점수가 24 개월 초과 치료 이후 기준선 대비 적어도 1.5, 2.0, 또는 2.5 만큼 개선되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 운동 기능은 6분 보행 검사에 의해 측정되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 ERT-경험이고 24 개월 초과 치료 이후 운동 기능이 기준선 대비 적어도 15 미터, 20 미터, 또는 25 미터만큼 개선되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 ERT-미경험이고 운동 기능이 24 개월 초과의 치료 이후 기준선 대비 적어도 30 미터, 40 미터, 또는 50 미터만큼 개선되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 기능은 좌위 강제 폐활량(FVC) 검사에 의해 측정되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 예측 FVC 퍼센트가 24 개월 초과의 치료 이후 기준선 대비 안정적인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, ERT-경험 대상체가 이전에 알글루코시다제 알파로 치료받았던, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, ERT-경험 대상체가 이전에 알글루코시다제 알파로 약 2년 내지 약 6년 동안 치료받았던, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, ERT-경험 대상체가 이전에 알글루코시다제 알파로 적어도 약 7 년 동안 치료받았던, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 보행불가인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 보행가능인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 약리학 지표는 크레아틴 키나제(CK) 또는 소변 육탄당 사당류(Hex4)인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자의 집단은 5 mg/kg 내지 40 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자의 집단은 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자의 집단은 격주로 투여되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자의 집단이 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 효소 안정화제가 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 경구 투여되는, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 195 mg 또는 260 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 rhGAA 분자의 집단의 투여 전에 투여되는, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 rhGAA 분자의 집단의 투여 1시간 전에 투여되는, 방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 전 적어도 2 시간 동안 및 투여 후 적어도 2시간 동안 금식하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자는 SEQ ID NO: 4와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자는 SEQ ID NO: 6과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자는 SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자 상의 N-글리칸의 40% 내지 60%는 복합형 N-글리칸인, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자의 적어도 30%는 하나의 만노스-6-포스페이트 잔기(모노-M6P) 또는 비스-M6P를 보유하는 하나 이상의 N-글리칸 단위를 포함하는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자는 평균적으로 rhGAA의 mol 당 0.5 mol 내지 7.0 mol의 모노-M6P 또는 비스-M6P를 포함하는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자는 평균적으로 rhGAA의 mol 당 2.0 mol 내지 8.0 mol의 시알산을 포함하는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자는 평균적으로 rhGAA의 mol 당 적어도 2.5 mol의 M6P 및 rhGAA의 mol 당 적어도 4 mol의 시알산을 포함하는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA의 mol 당, rhGAA 분자는 평균적으로:

- (a) 제2 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.4 mol 내지 0.6 mol의 모노-M6P;
- (b) 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.4 mol 내지 0.6 mol의 비스-M6P; 또는
- (c) 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.3 mol 내지 0.4 mol의 모노-M6P를 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, rhGAA의 mol 당, rhGAA 분자는 추가로 4 mol 내지 7.3 mol의 시알산을 포함하고, rhGAA의 mol 당, rhGAA 분자는 평균적으로:

- (a) 제3 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.9 mol 내지 1.2 mol의 시알산;
- (b) 제5 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.8 mol 내지 0.9 mol의 시알산; 또는
- (c) 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에 1.5 mol 내지 4.2 mol의 시알산을 포함하는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자의 집단은 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 완충제, 부형제, 또는 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물에서 제형화되는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 약학적 조성물은 시트레이트, 포스페이트 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 완충제, 및 만니톨, 폴리소르베이트 80, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 부형제를 추가로 포함하고; 약학적 조성물은 5.0 내지 7.0의 pH를 갖는, 방법.

청구항 43

제41항 내지 제42항에 있어서, 약학적 조성물이 5.0 내지 6.0의 pH를 갖는, 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 물, 산성화제, 알칼리화제, 또는 이의 조합을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물에서, rhGAA 분자의 집단은 5 mg/mL 내지 50 mg/mL의 농도로 존재하고, 적어도 하나의 완충제는 10 mM 내지 100 mM의 농도로 존재하는 시트르산나트륨 완충제이고, 적어도 하나의 부형제는 10 mg/mL 내지 50 mg/mL의 농도로 존재하는 만니톨 및 0.1 mg/mL 내지 1 mg/mL의 농도로 존재하는 폴리소르베이트 80이고, 약학적 조성물은 물을 추가로 포함하고, 산성화제 및/또는 알칼리화제를 선택적으로 포함하고; 약학적 조성물은 6.0의 pH를 갖는, 방법.

청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물에서, rhGAA 분자의 집단은 15 mg/mL의 농도로 존재하고, 시트르산나트륨 완충제는 25 mM의 농도로 존재하고, 만니톨은 20 mg/mL의 농도로 존재하고, 폴리소르베이트

트 80은 0.5 mg/mL의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포로부터 생산되는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자 상의 총 N-글리칸 단위의 적어도 6%는 모노-M6P 잔기를 보유하는 글리칸인, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자 상의 총 N-글리칸 단위의 적어도 3%는 비스-M6P 잔기를 보유하는 글리칸인, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, rhGAA 분자 상의 총 N-글리칸의 최대 55%는 시알릴화 복합 글리칸인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 재조합 인간 α -글루코시다제를 투여하여 폼페병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폼페병은 (글리코겐 축적 질환II형 (GSD-II) 또는 산 말타제 결핍 질환으로도 알려져 있으며) 산 α -글루코시다제(GAA) 활성의 결핍으로부터 초래되는 유전적인 리소좀 축적 질환이다. 폼페병이 있는 사람은, 글리코겐을 근육의 주요 에너지원인 글루코스로 분해하는 효소인, 산 α -글루코시다제(GAA) 수치가 결여되어 있거나 감소되어 있다. 이러한 효소 결핍은, 일반적으로 글리코겐 및 다른 세포 잔해물 또는 폐기물을 분해하는 효소를 함유하는 세포내 소기관인 리소좀에 글리코겐이 과도하게 축적되게 한다. 폼페병이 있는 대상체의 특정 조직, 특히 근육 내의 글리코겐 축적은 세포가 정상적으로 기능하는 능력을 손상시킨다. 폼페병에서, 글리코겐은 적절하게 대사되지 않고 리소좀에, 특히 골격근 세포에, 그리고 영아 발병형 질환의 경우에는 심근 세포에 점진적으로 축적된다. 글리코겐의 축적은 영향을 받은 다른 조직 내의 세포뿐만 아니라 근육 및 신경 세포를 손상시킨다.

[0003] 현재의 폼페병 비-완화 치료는 상표 LUMIZYME® 및 MYOZYME® 하에 판매되는 재조합 알글루코시다제 알과 제품을 사용하는 효소 대체 요법 (ERT)을 수반한다. 이러한 통상적인 효소 대체 요법은 rhGAA를 투여하여 리소좀 내의 결손 GAA를 교체하고, 그에 따라 세포가 리소좀 글리코겐을 분해하는 능력을 복원하게 하여 폼페병을 치료하려 한다. LUMIZYME®/MYOZYME® 및 NEXVIAZYME®은 사노피 젠자임에 의해 생물 제제로서 생산 또는 시판되고 미국 식품의약국에 의해 승인된 통상적인 형태의 rhGAA이고, 문헌 [Physician 's Desk Reference (2014)] (이는 본원에 참조로 포함됨)에 참조로 기재되어 있다.

[0004] 그러나, 현재 시중의 ERT는 기껏해야 한정된 지속기간 동안 근육 기능, 근력 및 호흡 기능의 측정에 있어 제한된 개선을 제공한 후 이들 파라미터의 느린 감소를 제공한다(Toscano and Schoser, (2013) J Neurol 260, 951-959; Wyatt et al., (2012) Health Technol Assess 16(39)). 장기적인 개선을 제공하는 폼페병 치료법이 필요하다.

[0005] 요약

[0006] 폼페병이 있는 대상체에서 최소 24개월, 최소 36개월, 또는 최소 48개월동안 운동 기능 및/또는 폐 기능을 개선 및/또는 안정화시키는 방법이 본원에 제공되며, 본 방법에는 대상체에 재조합 인간 산 α -글루코시다제(rhGAA) 분자의 집단을, 효소 안정화제와 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것이 포함되고; 여기서 각각의 rhGAA 분자는 일곱 개의 잠재적 N-글리코실화 부위를 포함하고; 여기서 rhGAA 분자 상의 N-글리칸의 40% 내지 60%는 복합형 N-글리칸이고; 여기서 rhGAA 분자는 액체 크로마토그래피 탠덤 질량 분광법(LC-MS/MS)을 사용하여 결정 시, 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에서 rhGAA의 mol당 적어도 0.5 mol의 비스-만노스-6-포스페이트 (비스-M6P)를 포함하

고; 여기서 본 방법은 대상체에서의 운동 기능, 근력 및/또는 폐 기능을 기준선과 비교하여 개선 및/또는 안정화시킨다.

- [0007] 일부 구현예에서, 대상체는 효소 대체 요법(ERT) 경험이 있는 대상체이다.
- [0008] ERT-경험이 있는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 운동 능력은 6분 보행 검사로 측정되고; 치료 개시 12개월 또는 24개월 차에, 6분 보행 거리(6MWD)는 기준선과 비교하여 적어도 5 미터, 6 미터, 7 미터, 8 미터, 9 미터, 10 미터, 11 미터, 12 미터, 13 미터, 14 미터, 15 미터, 16 미터, 17 미터, 18 미터, 19 미터, 20 미터, 21 미터, 22 미터, 23 미터, 24 미터, 25 미터, 26 미터, 27 미터, 28 미터, 29 미터, 30 미터, 31 미터, 32 미터, 33 미터, 34미터, 또는 35 미터 개선된다.
- [0009] ERT-경험이 있는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 운동 기능은 6분 보행 검사로 측정되고; 치료 개시 36개월 차에, 6분 보행 거리(6MWD)는 기준선과 비교하여 적어도 5 미터, 6 미터, 7 미터, 8 미터, 9 미터, 10 미터, 15 미터, 20 미터, 25 미터, 30 미터, 35 미터, 40 미터, 41 미터, 42 미터, 43 미터, 44 미터, 45 미터, 46 미터, 또는 47 미터 개선된다.
- [0010] ERT-경험이 있는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 6분 보행 거리는 (a) 300 m 이상; 또는 (b) 300 m 이하이다.
- [0011] ERT-경험이 있는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 근력은 도수 근력 검사 (MMT)로 측정되고; 치료 개시 12 개월, 24 개월, 36 개월, 48개월 차에, 하지 MMT 점수는 기준선과 비교하여 적어도 1.0 점, 1.1 점, 1.2 점, 1.3 점, 1.4 점, 1.5 점, 1.6 점, 1.7 점, 1.8 점, 1.9 점, 2 점, 2.1 점, 2.2 점, 2.3 점, 2.4 점, 2.5 점, 2.6 점, 2.7 점, 2.8 점, 2.9 점, 3.0 점, 3.1 점, 3.2 점, 3.3 점, 3.4 점, 3.5 점 개선된다.
- [0012] ERT-경험이 있는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 하지 MMT 점수의 기준선은 (a) 25 점 이상; 또는 (b) 25점 미만이다.
- [0013] ERT-경험이 있는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 폐 기능은 좌위 강제 폐활량 (FVC) 검사로 측정되고, 치료 개시 24 개월 또는 36 개월 차에 대상체의 예측 FVC퍼센트는 기준선과 비교하여 안정적이다.
- [0014]] ERT-경험이 있는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 예측 FVC퍼센트는 (a) 50% 이상; 또는 (b) 50% 미만이다.
- [0015] 일부 구현예에서, ERT-경험이 있는 대상체는 이전에 알글루코시다제 알파로 치료받았다. 일부 구현예에서, ERT-경험이 있는 대상체는 이전에 약 2년 내지 약 6년 동안 알글루코시다제 알파로 치료받았다. 일부 구현예에서, ERT-경험이 있는 대상체는 이전에 최소 약 7년 동안 알글루코시다제 알파로 치료받았다. 일부 구현예에서, ERT-경험이 있는 대상체는 보행이 불가하다. 일부 구현예에서, ERT-경험이 있는 대상체는 보행이 가능하다.
- [0016] 일부 구현예에서, 대상체는 ERT-경험이 없다.
- [0017] ERT-경험이 없는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 운동 기능은 6분 보행 검사로 측정되고; 치료 개시12 개월, 24 개월, 36 또는 48개월 차에 6분 보행 거리 (6MWD)는 기준선으로부터 적어도 40 미터, 41 미터, 42 미터, 43 미터, 44 미터, 45 미터, 46 미터, 47 미터, 48 미터, 49 미터, 50 미터, 51 미터, 52 미터, 53 미터, 54 미터, 55 미터, 56 미터, 57 미터, 58 미터, 59 미터, 또는 60 미터 개선된다.
- [0018] ERT-경험이 없는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 운동 기능은 6분 보행 검사로 측정되고; 치료 개시 36개월 차에 6분 보행 거리는 기준선으로부터 적어도 34 미터, 35 미터, 40 미터, 41 미터, 42 미터, 43 미터, 44 미터, 또는 45 미터 개선된다.
- [0019] ERT-경험이 없는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 기준선은 (a) 300 미터 이상; 또는 (b) 300 미터 미만이다.
- [0020] ERT-경험이 없는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 근력은 도수 근력 검사 (MMT)로 측정되고; 치료 개시 12 개월, 24 개월, 36 개월, 또는 48 개월 차에 하지 MMT 점수는 기준선으로부터 적어도 1.0 점, 1.1 점, 1.2 점, 1.3 점, 1.4 점, 1.5 점, 1.6 점, 1.7 점, 1.8 점, 1.9 점, 2 점, 2.1 점, 2.2 점, 2.3 점, 2.4 점, 2.5 점, 2.6 점, 2.7 점, 2.8 점, 2.9 점, 3.0 점, 3.1 점, 3.2 점, 3.3 점, 3.4 점, 3.5 점 개선된다.
- [0021] ERT-경험이 없는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 하지 MMT 점수의 기준선은 (a) 25 이상; 또는 (b) 25 미만이다.

- [0022] ERT-경험이 없는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 폐 기능은 좌위 강제 폐활량 (FVC) 검사로 측정되고; 치료 개시 12 개월, 24 개월, 36 개월 또는 48 개월 차에 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 기준선으로부터 적어도 2.0 %, 2.5 %, 3.0 %, 3.5 %, 4.0 %, 4.1 %, 4.2 %, 4.3 %, 4.4 %, 4.5 %, 4.6 %, 4.7 %, 4.8 %, 4.9 %, 5.0 %, 5.5 %, 6.0 %, 6.4 %, 6.5 %, 6.6 %, 6.7 %, 6.8 %, 7.0 %, 7.5 %, 8.0% 개선된다.
- [0023] ERT-경험이 없는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 폐 기능은 좌위 강제 폐활량 (FVC) 검사로 측정되고; 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 치료 개시 36개월 차에 기준선으로부터 적어도 5.7 %, 5.8 %, 5.9 %, 6.0 %, 6.1 %, 또는 6.2% 개선된다.
- [0024] ERT-경험이 없는 대상체를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 예측 FVC 퍼센트는 (a) 50% 이상 또는 (b) 50% 미만이다.
- [0025] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 본 방법은 대상체에서 기준선과 비교하여 추가적으로 근손상의 적어도 하나의 마커 및/또는 글리코겐 축적의 적어도 하나의 마커의 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 상기 근손상의 적어도 하나의 마커는 크레아틴 키나제 (CK)이다. 그리고/또는 상기 글리코겐 축적의 적어도 하나의 마커는 소변 육탄당 사당류 (Hex4)이다.
- [0026] 일부 구현예에서, rhGAA 분자의 집단이 5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 선택적으로 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0027] 일부 구현예에서, rhGAA 분자의 집단은 격주로 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA 분자의 집단은 정맥주사로 투여된다.
- [0028] 일부 구현예에서, 효소 안정화제는 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 여기서 추가로 선택적으로 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 195 mg 또는 260 mg의 용량으로 투여된다.
- [0029] 일부 구현예에서, 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 rhGAA 분자의 집단의 투여 전에, 선택적으로 rhGAA 분자의 집단의 투여 1시간 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 전 적어도 2시간 동안 및 투여 후 2시간 동안 금식한다.
- [0030] 일부 구현예에서, rhGAA 분자는 SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 6와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0031] 일부 구현예에서, rhGAA 분자는 SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0032] 일부 구현예에서, rhGAA 분자의 적어도 30%는, LC-MS/MS를 사용하여 결정 시, 하나의 만노스-6-포스페이트 잔기 (모노-M6P) 또는 비스-M6P를 보유하는 하나 이상의 N-글리칸 단위를 포함한다.
- [0033] 일부 구현예에서, rhGAA 분자는, LC-MS/MS를 사용하여 결정 시, 평균적으로 rhGAA의 mol 당 0.5 mol 내지 7.0 mol의 모노-M6P 또는 비스-M6P를 포함한다.
- [0034] 일부 구현예에서, rhGAA 분자는, LC-MS/MS를 사용하여 결정 시, 평균적으로 rhGAA의 mol 당 2.0 mol 내지 8.0 mol의 시알산을 포함한다.
- [0035] 일부 구현예에서, rhGAA 분자는, LC-MS/MS를 사용하여 결정 시, 평균적으로 rhGAA의 mol 당 적어도 2.5 mol의 M6P 및 rhGAA의 mol 당 적어도 4 mol의 시알산을 포함한다.
- [0036] 일부 구현예에서, rhGAA의 mol 당, rhGAA 분자는 평균적으로 (a) 제2 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.4 mol 내지 0.6 mol의 모노-M6P; (b) 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.4 mol 내지 0.6 mol의 비스-M6P; 또는 (c) 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.3 mol 내지 0.4 mol의 모노-M6P를 포함하고; 여기서 (a) 내지 (c)는 LC-MS/MS를 이용하여 결정된다.
- [0037] 일부 구현예에서, rhGAA의 mol 당, rhGAA 분자는 4 mol 내지 7.3 mol의 시알산을 추가로 포함하고; rhGAA의 mol 당, rhGAA 분자는 평균적으로 (a) 제3 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.9 mol 내지 1.2 mol의 시알산; (b) 제5 잠재적 N-글리코실화 부위에 0.8 mol 내지 0.9 mol의 시알산; 또는 (c) 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에 1.5 mol 내지 4.2 mol의 시알산을 포함하고; 여기서 (a) 내지 (c)는 LC-MS/MS를 이용하여 결정된다.
- [0038] 일부 구현예에서, rhGAA 분자의 집단은 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 완충제, 부형제 또는 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물에서 제형화된다.

- [0039] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 시트레이트, 포스페이트 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 완충제, 및 만니톨, 포스페이트 80 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 부형제를 추가로 포함하고, 여기서 약학적 조성물은 5.0 내지 7.0의 pH를 갖는다.
- [0040] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 5.0 내지 6.0의 pH를 갖는다.
- [0041] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 물, 산성화제, 알칼리화제 또는 이의 조합을 추가로 포함한다.
- [0042] 일부 구현예에서, 약학적 조성물에서, rhGAA 분자의 집단은 5 mg/mL 내지 50 mg/mL의 농도로 존재하고, 적어도 하나의 완충제는 10 mM 내지 100 mM의 농도로 존재하는 시트르산나트륨 완충제이고, 적어도 하나의 부형제는 10 mg/mL 내지 50 mg/mL의 농도로 존재하는 만니톨 및 0.1 mg/mL 내지 1 mg/mL의 농도로 존재하는 폴리소르베이트 80이고, 약학적 조성물은 물을 추가로 포함하고, 산성화제 및/또는 알칼리화제를 선택적으로 포함하고; 여기서 약학적 조성물은 6.0의 pH를 갖는다.
- [0043] 일부 구현예에서, 약학적 조성물에서, rhGAA 분자의 집단은 15 mg/mL의 농도로 존재하고, 시트르산나트륨 완충제는 25 mM의 농도로 존재하고, 만니톨은 20 mg/mL의 농도로 존재하고, 폴리소르베이트 80은 0.5 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0044] 일부 구현예에서, rhGAA는 중국 햄스터 난소 세포로부터 생산된다.

도면의 간단한 설명

- [0045] 도 1A는 비-인산화 고 만노스 N-글리칸, 모노-M6P N-글리칸, 및 비스-M6P N-글리칸을 보여준다. 도 1B는 M6P기의 화학 구조를 보여준다. 각각의 정사각형은 N-아세틸글루코사민 (GlcNAc)를 나타내고, 각각의 원은 만노스를 나타내고, 각각의 P는 포스페이트를 나타낸다.
- 도 2A는 M6P를 보유하는 N-글리칸을 통한 rhGAA의, (예를 들어, 품폐병이 있는 대상체의 근육 조직) 표적 조직으로의 생산적 표적화를 기술한다. 도 2B는 비-표적 조직(예를 들어, 간 및 비장)으로의 또는 비-M6P N-글리칸이 비-표적 조직에 결합하는 것에 의한 비-생산적 약물 클리어런스를 기술한다.
- 도3은 재조합 리소솜 단백질의 생산, 포획 및 정제를 위한 예시적인 프로세스의 개략도이다.
- 도 4는 rhGAA를 인코딩하는 DNA로 CHO 세포를 형질전환시키기 위한 DNA 작제물을 보여준다.
- 도 5는 음이온 교환 (AEX) 컬럼 상의 포획의 존재 (구현예 2) 및 부재 (구현예 1) 하에 ATB200 rhGAA의 CIMPR 친화성 크로마토그래피의 결과를 보여주는 그래프이다.
- 도 6A 내지 도 6H는 2개의 상이한 LC-MS/MS 분석 기법을 사용하는, ATB200 rhGAA의 부위-특이적 N-글리코실화 분석의 결과를 보여준다. 도 6A는 ATB200에 대한 7개의 잠재적N-글리코실화 부위의 부위 점유율을 보여준다. 도 6B는 ATB200에 대한 제1 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일의 2개의 분석을 보여준다. 도 6C는 ATB200에 대한 제2 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일의 2개의 분석을 보여준다. 도 6D는 ATB200에 대한 제3 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일의 2개의 분석을 보여준다. 도 6E는 ATB200에 대한 제4 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일의 2개의 분석을 보여준다. 도 6F는 ATB200에 대한 제5 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일의 2개의 분석을 보여준다. 도 6G는 ATB200에 대한 제6 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일의 2개의 분석을 보여준다. 도 6H는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에 대한 모노-인산화 및 비스-인산화 종의 상대 퍼센트를 요약한다.
- 도 7은 LUMIZYME®(가는 선, 좌측에서 용출됨) 및 ATB200 (굵은 선, 우측에서 용출됨)의 폴리왁스(Polywax) 용출 프로파일을 보여주는 그래프이다.
- 도 8은 BP-rhGAA, ATB200-1 및 ATB200-2로 확인된, ATB200 rhGAA의 3개의 상이한 제제와 비교한 LUMIZYME®의 N-글리칸 구조의 요약을 보여주는 표이다.
- 도 9A 및 도 9B는 각각 LUMIZYME® 및 MYOZYME®의 CIMPR 친화성 크로마토그래피의 결과를 보여주는 그래프이다.
- 도 10은 ATB200 rhGAA의 CIMPR 결합 친화성 (좌측 트레이스(left trace))과 LUMIZYME®의 CIMPR 결합 친화성 (우측 트레이스(right trace))을 비교하는 그래프이다.

도 11A는 다양한 GAA 농도에서 정상 섬유모세포 내부의 ATB200 rhGAA 활성 (좌측 트레이스)과 LUMIZYME® rhGAA 활성(우측 트레이스)을 비교하는 그래프이다. 도 11B는 다양한 GAA 농도에서 폼페병이 있는 대상체로부터의 섬유모세포 내부의 ATB200 rhGAA 활성 (좌측 트레이스)과 LUMIZYME® rhGAA 활성(우측 트레이스)을 비교하는 표이다. 도 11C는 정상 대상체 및 폼페병이 있는 대상체로부터의 섬유모세포의 K_{mapp} 를 비교하는 표이다.

도 12는 단백질이 변성될 때 염료의 형광이 증가함에 따라 SYPRO Orange를 사용하여 열안정성 검정에서 평가된 산성 또는 중성 pH 완충제내의 ATB200의 안정성을 도시한다.

도 13은 아밀로글루코시다제 소화를 사용하여 결정된, 비히클, 알글루코시다제 알파, 또는 ATB200/미글루스타트로 처리된 *Gaa* KO 마우스 또는 WT 마우스의 조직 글루코젠 함량을 보여준다. 막대는 7 마리의 마우스/군의 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다. * $p < 0.05$, 일원배치 ANOVA 분석 하에 던넷 방법을 이용한 다중 비교에서 알글루코시다제 알파 대비.

도 14는 비히클, 알글루코시다제 알파 또는 ATB200/미글루스타트로 처리된 *Gaa* KO 마우스 또는 WT 마우스의 근 섬유내의 LAMP1-양성 소포를 도시한다. 영상은 *가쪽넓은근*에서 촬영되었고, 군 당 7마리의 마우스를 대표하는 것이었다. 배율 = 200x (삽도에서는 1,000x)

도 15A는 비히클, 알글루코시다제 알파 또는 ATB200/미글루스타트로 처리된 *Gaa* KO 마우스 또는 WT 마우스의 근 섬유내의 LC3-양성 응집체를 보여준다. 영상은 *가쪽넓은근*에서 촬영되었고, 군 당 7 마리의 마우스를 대표하는 것이었다. 배율 = 400x. 도 15B는 LC3 II 단백질의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다. 총 30 mg의 단백질이 각가의 레인에 로딩되었다.

도 16은 비히클, 알글루코시다제 알파 또는 ATB200/미글루스타트로 처리된 *Gaa* KO 마우스 또는 WT 마우스의 근 섬유 내의 디스펄린(Dysferlin) 발현을 보여준다. 영상은 *가쪽넓은근*에서 촬영되었고, 군 당 7 마리의 마우스를 대표하는 것이었다. 배율 = 200x.

도 17은 비히클, 알글루코시다제 알파 또는 ATB200로 처리된 *Gaa* KO 마우스의 백색 비복근으로부터 단리된 단일 섬유에서의 LAMP1 (녹색) (예를 들어, "B" 참조) 및 LC3 (적색) (예를 들어, "A" 참조)의 공동-면역형광 염색을 도시한다. "C"는 자가포식 잔해물의 클리어런스 및 확대된 리소좀의 부재를 도시한다. 각각의 동물로부터 최소 30개의 섬유가 검사되었다.

도 18은 ATB200 단독과 비교하여, 각각 17 μM 의 미글루스타트 및 170 μM 의 미글루스타트에 의한 ATB200의 안정화를 도시한다.

도 19A 내지 도 19H는 프로테아제-소화 ATB200의 LC-MS/MS 분석을 사용한, 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 대한 N-글리코실화 프로파일을 포함하는 ATB200 rhGAA의 부위-특이적 N-글리코실화 분석의 결과를 보여준다. 도 19A 내지 도 19H는 상이한 규모로 생산된 10개의 ATB200 로트에 대한 평균 데이터를 제공한다.

도 19A는 ATB200에 대한 7개의 잠재적 N-글리코실화 부위의 평균 부위 점유율을 보여준다. N-글리코실화 부위는 SEQ ID NO: 1에 따라 제공된다. CV = 변동 계수.

도 19B 내지 도 19H는 ATB200에 대한 7개의 잠재적 N-글리코실화 부위 모두의 부위-특이적 N-글리코실화 분석을 보여주고, 부위 번호는 SEQ ID NO: 5에 따라 제공된다. 막대는 분석된 10개의 ATB200 로트에 대한 특정 N-글리칸 기로서 확인된 N-글리칸 종의 최대 및 최소 백분율을 나타낸다. 도 19B는 ATB200에 대한 제1 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 19C는 ATB200에 대한 제2 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 19D는 ATB200에 대한 제3 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 19E는 ATB200에 대한 제4 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 19F는 ATB200에 대한 제5 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 19G는 ATB200에 대한 제6 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 19H는 ATB200에 대한 제7 잠재적 N-글리코실화 부위의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다.

도 20A 및 도 20B는 도 19A 내지 도 19H에도 나타난 바와 같이, ATB200의 N-글리코실화 프로파일을 추가로 특징 규명하고 요약한다. 도 20A는 ATB200의 2-안트라닐산 (2-AA) 글리칸 맵핑 및 LC/MS-MS 분석을 보여주고, 총 형광의 백분율로서 ATB200에서 확인된 N-글리칸 종을 요약한다. 2-AA 글리칸 맵핑 및 LC-MS/MS 분석으로부터의 데이터는 표 6에도 나타나 있다. 도 20B는 ATB200에 대한 7개의 잠재적 N-글리코실화 부위 모두에 대한, 총-인산화, 모노-인산화, 비스-인산화 및 시알릴화를 포함한 평균 부위 점유율 및 평균 N-글리칸 프로파일을 요약한다.

ND = 검출되지 않음.

도 21은 ATB200-03 연구 설계 개략도를 보여준다.

도 22는 ATB200-03 연구에 참여한 122명의 대상체의 기준선 6분 보행 거리 (6MWD) 및 좌위 (sitting) 강제 폐활량 (FVC) 특성을 보여준다. AT-GAA 군: ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파 군: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체.

도 23A는 전체 집단(n=122)에 대한 기준선, 52 주차의 기준선으로부터의 변화("CFBL"), 차이 및 P-값을 보여주는 6MWD 및 FVC 데이터를 도시한다. AT-GAA 군: ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파 군: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체.

도 23B는 전체 집단(n=122)에 대한 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화를 보여주는 6MWD 및 FVC 데이터를 도시한다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군: ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파/위약: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체.

도 24는 ERT-경험 집단(n=95)에 대한 기준선, 52 주차의 CFBL, 차이, 및 P-값을 보여주는 6MWD 및 FVC 데이터를 도시한다. ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파 군: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체.

도 25는 ERT-경험 집단(n=95)에 대한 12주차, 26주차, 및 38주차, 및 52 주차의 기준선 대비 6MWD 및 FVC 변화를 도시한다.

도 26A는 ERT-미경험 집단(n=27)에 대한 기준선, 52 주차의 CFBL, 차이, 및 P-값을 보여주는 6MWD 및 FVC 데이터를 도시한다. AT-GAA 군: ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파 군: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체.

도 26B는 ERT-미경험 집단(n=27)에 대한 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화를 보여주는 6MWD 및 FVC 데이터를 도시한다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군: ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파/위약: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체.

도 27은 전체 집단 및 ERT-경험 집단에 대한 주요 이차 종점 및 바이오마커에 대한 기준선 특성을 도시한다. AT-GAA 군: ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파 군: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체.

도 28은 전체 집단(좌측) 및 ERT-경험 집단(우측)의 12주차, 26주차, 38주차, 및 52 주차의 기준선 대비 하지 도수 근력 검사(MMT) 변화를 도시한다.

도 29는 전체 집단(좌측) 및 ERT-경험 집단(우측)의 12주차, 26주차, 38주차, 및 52 주차의 기준선 대비 보행, 계단, 고위, 의자(GSGC) 변화를 도시한다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군: ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파/위약: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체.

도 30은 전체 집단(좌측) 및 ERT-경험 집단(우측)에 대한 12주차, 26주차, 38주차, 및 52 주차의 기준선 대비 신체 기능 변화에 대한 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS)을 도시한다.

도 31은 전체 집단(좌측) 및 ERT-경험 집단(우측)에 대한 12주차, 26주차, 38주차, 및 52 주차의 기준선 대비 피로 변화에 대한 PROMIS를 도시한다.

도 32는 전체 집단(좌측) 및 ERT-경험 집단(우측)에 대한 12주차, 26주차, 38주차, 및 52 주차의 기준선 대비 크레아틴 키나제(CK) 바이오마커 변화를 도시한다.

도 33은 전체 집단(좌측) 및 ERT-경험 집단(우측)에 대한 12주차, 26주차, 38주차, 및 52 주차의 기준선 대비 소변 육탄당 사당류(Hex4) 바이오마커 변화를 도시한다.

도 34는 전체 집단(좌측) 및 ERT-경험 집단(우측)에 대한 일차, 이차 및 바이오마커 종점 히트 맵을 보여준다. AT-GAA 군: ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파 군: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체.

도 35는 ATB200-03 연구로부터의 안전성 데이터를 요약한다. AT-GAA 군: ATB200/미글루스타트 치료를 제공받은 대상체; 알글루코시다제 알파 군: 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받은 대상체. TEAE: 투여 후 이상반응;

IAR: 주입-연관 반응.

도 36은 ATB200-03 연구로부터의 결과를 요약한다.

도 37은 ATB200-03 연구의 연구 목적 및 통계적 방법을 기술한다.

도38은 ATB200-03 연구의 일차 종점 및 이차 종점을 기술한다.

도 39는 ATB200-03 연구의 환자 배치를 요약한다.

도 40은 ATB200-03 연구의 기준선 인구통계를 요약한다.

도 41은 ATB200-03 연구에서 전체 집단 (n=122) (A 세트) 및 ERT-경험 집단 (n=95) (B 세트)의 기준선 상태별 6MWD 및 FVC의 기준선으로부터의 변화에 대한 하위군 분석을 보여준다.

도 42는 ATB200-03 연구의 임의의 군에서 10% 이상의 환자의 투여 후 이상반응 (TEAE) 목록을 보여준다.

도 43은 ATB200-02 연구의 1상/2상에 대한 연구 설계를 보여준다. 별표(*)는 이전의 ERT가 20 mg/kg의 알글루코시다제를 격주 (Q2W)로 사용했음을 나타낸다.

도 44는 ATB200-02 연구에 대하여 보고된 종점 및 코호트의 요약을 보여준다.

도 45는 기준선 특성과 환자 배치를 보여준다. 별표(*)는 1명의 ERT-미경험 환자가 연구 등록 6개월 초과 이전에 알글루코시다제 알파를 1회 투여받았음을 나타낸다. M은 미터를 의미한다; M:F는 남성:여성 비율을 의미한다; N/A는 해당없음을 의미한다; SD는 표준 편차를 의미한다.

도 46A 내지 도 46D는 ATB200-02 연구에서 ERT-경험 대상체(도 46A, 도 46C) 및 ERT-미경험 대상체 (도 46B, 도46D)의 시간 경과에 따른 6분 보행 거리(6MWD)의 기준선으로부터의 변화(CFBL) 평균을 보여준다.

도47A 내지 도 47B는 ATB200-02연구에서 ERT-경험 대상체(도 47A) 및 ERT-미경험 대상체(도 47B)의 시간 경과에 따른 좌위 예측 강제 폐활량(FVC) 퍼센트의 기준선으로부터의 변화(CFBL) 평균을 보여준다.

도 48A 및 도 48B는 ATB200-02 연구에서 ERT-경험 대상체(도 48A) 및 ERT-미경험 대상체(도 48B)의 시간 경과에 따른 하지 도수 근력 검사(MMT) 점수의 기준선으로부터의 변화(CFBL) 평균을 보여준다.

도 49A 및 도 49B는 ATB200-02 연구에서 ERT-경험 대상체 및 ERT-미경험 대상체의 소변 육탄당 사당류(Hex4) 수준(도 49A) 및 혈장 크레아틴 키나제(CK) 수준(도 49B)의 기준선으로부터의 변화(CFBL) 평균 백분율을 보여준다.

도 50은 ATB200-02 연구에서 투여 후 이상반응(TEAE)의 요약을 보여준다. 별표(*)는 미만성 거대 B세포 림프종을 나타낸다. IAR은 주입-연관 반응을 의미한다. TEAE는 발병일이 연구 약물의 1차 투여 시 또는 그 이후인 투여 후 이상반응을 의미한다.

도 51은 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 및 아발글루코시다제 알파의, ERT-경험 대상체의 6MWD 및 (좌위) 예측 FVC 퍼센트에 대한 기준선으로부터의 변화에서의, 장기 효과 비교를 보여준다.

도 52는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 및 아발글루코시다제 알파의, ERT-미경험 대상체의 6MWD 및 (좌위) 예측 FVC 퍼센트에 대한 기준선으로부터의 변화에서의, 장기 효과 비교를 보여준다.

도 53A 및 도 53B는ERT-경험 대상체를 알글루코시다제로 치료하는 동안의 6분 보행 검사(6MWT)의 예측 백분율을 보여준다. 도 53B는 도53A로부터 재플로팅된 데이터로, 2년차 이후의 데이터만을 보여준다.

도 54는 ERT-경험 대상체를 알글루코시다제로 치료하는 동안의 예측 FVC 백분율을 보여준다.

도 55는 ATB200-02 연구의 코호트 2 (보행 불가 ERT-경험 환자)에 대한 종점 및 코호트의 요약을 보여준다.

도 56은 ATB200-02 연구의 코호트 2 (보행불가 ERT-경험 환자)에 대한 기준선 특성 및 환자 배치를 보여준다. 별표(*)는 기준선 평가가 연구 약물 용량 (20 mg/kg 시파글루코시다제 알파 + 260 mg 미글루스타트 공동-투여 용량)의 1차 투여 시 또는 그 이전의 누락되지 않은 최종 결과임을 나타낸다. M:F는 남성:여성 비율을 의미한다; SD는 표준 편차를 의미한다.

도 57은 코호트 2 (보행 불가 ERT-경험 대상체)의 시간 경과에 따른 좌위 강제 폐활량(FVC)의 예측 백분율에서, 기준선으로부터의 변화 (CFBL) 평균을 보여준다.

도 58은 ATB200-02 연구의 코호트 2 (보행 불가 ERT-경험 환자)에 대한 투여 후 이상반응(TEAE)의 요약을 보여준다. 별표(*)는 IAR로 간주되는 두드러기를 나타낸다. IAR은 주입-연관 반응을 의미한다; TEAE는 발병일이 연구 약물의 1차 투여 시 또는 그 이후인 투여 후 이상반응을 의미한다.

도 59는 체계적 문헌 고찰(SLR)로 확인된 7개의 임상 연구의 기준선 특성을 보여준다.

도 60은 확인된 각 연구에 대하여 기준선으로부터 변화된 6MWD (m) 및 FVC (예측 백분율)에 대한 임상 시험 대비 종단적 유효성 결과를 보여준다.

도 61은 6MWD (m) 및 FVC (예측 퍼센트)에 대한 네트워크를 보여준다.

도 62는 기본 시나리오(주 분석)에서 6MWD에 대하여 95% 신뢰 구간을 갖는 상대 효과 추정치의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 63은 기본 시나리오(주 분석)에서 FVC에 대하여 95% 신뢰 구간을 갖는 상대 효과 추정치의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 64는 기본 시나리오(주 분석)에서 ERT 지속기간별로 6MWD에 대하여 95% 신뢰 구간을 갖는 상대 효과 추정치의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 65는 기본 시나리오(주 분석)에서 ERT 지속기간별로 FVC에 대하여 95% 신뢰 구간을 갖는 상대 효과 추정치의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 66은 기본 시나리오 (민감도 분석)에서 6MWD에 대하여 95% 신뢰 구간을 갖는 상대 효과 추정치의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 67은 기본 시나리오 (민감도 분석)에서 FVC에 대하여 95% 신뢰 구간을 갖는 상대 효과 추정치의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 68은 ATB200-07 연구의 연구 설계와 환자 배치를 보여준다.

도 69는 ATB200-07 연구의 기준선 참가자 통계 자료를 요약한다.

도 70A 및 도 70B는 ATB200-07 연구에서 ERT-경험 환자 및 ERT-미경험 환자에 대한 예측 6MWD 퍼센트(도 70A) 및 6MWD(도 70B)의 기준선으로부터의 변화의 평균을 보여준다.

도 71은 ATB200-07 연구에서 ERT-경험 환자 및 ERT-미경험 환자에 대한 예측 FVC 퍼센트의 기준선으로부터의 변화의 평균을 보여준다.

도 72는 ATB200-07 연구에서 ERT-경험 환자 및 ERT-미경험 환자에 대한 혈청 CK의 기준선으로부터의 변화의 평균을 보여준다.

도 73은 ATB200-07 연구에서 ERT-경험 환자 및 ERT-미경험 환자에 대한 소변 Hex4의 기준선으로부터의 변화의 평균을 보여준다.

도 74는 ATB200-07연구로부터의 안전성 요약을 보여준다.

도 75는 알글루코시다제 알파 및 3개의 시파글루코시다제 알파 제제에 대하여 LC-FLD 분석으로 확인된 2AA로 표지된 N-글리칸 분포를 보여주는 그래프이다.

도 76A는 대조군 처리된(mock-treated) 알글루코시다제 알파, 대조군 처리된 시파글루코시다제 알파 및 자주빛 산 포스파타아제(PAP)-처리된 시파글루코시다제 알파에 대하여 웨스턴 블롯의 단백질 로딩 제어를 도시한다. 도 76B는 도 76A에 나타난 샘플의 단백질 수준을 도시하는 웨스턴 블롯을 보여준다. 도 76C는 도 76A의 샘플에 대하여 CI-MPR 결합을 결정하는 파-웨스턴 블롯의 변동을 보여준다. 도 76D는 4MU- α -글루코시다제 효소 활성을 보여주는 그래프이다.

도 77A는 다양한 rhGAA 농도에서 골격근 근원세포내의 내재화된 rhGAA흡수를 보여주는 그래프이다. 도 77B는 대조군-처리된 알글루코시다제 알파, 대조군-처리된 시파글루코시다제 알파, 및 20nM GAA농도로PAP-처리된 시파글루코시다제 알파에 대하여 폼페병 환자에서 유래된 섬유모세포 내부의 GAA 활성을 비교한다. 도 77C는 흡수 후 도 77B에 나타난 세포 용해물의 GAA 함량을 도시하는 웨스턴 블롯이다.

도 78은 Gaa KO 마우스 사두근의 평균 최소 섬유 지름(FD)별로 근섬유 크기상의 알글루코시다제 알파 대비 시파

글루코시다제 알파 장기 투여 (20 mg/kg, 격주로 일시주입 12회)의 효과를 보여주는 그래프이다.

도 79는 ATB200-02 연구에 대한 설계 개략도를 보여준다.

도 80은 ATB200-03 연구에 대한 설계 개략도를 보여준다.

도 81은 ATB200-03 연구에서 4005-2511 대상체를 제외한 ERT-미경험 집단 (ITT-LOCF 집단)에 대하여 시간 경과에 따른 하지 MMT점수의 기준선으로부터의 변화의 LS 평균(SE)을 나타낸 선 그래프이다.

도 82는 ATB200-03 연구에서 4005-2511 대상체를 제외한 ERT-미경험 집단 (ITT-LOCF 집단)에 대하여 시간 경과에 따른 PROMIS-신체 기능 종합 점수(Physical Function Total Score)의 기준선으로부터의 변화의 LS 평균(SE)을 나타낸 선 그래프이다.

[0130] 도 83은 ATB200-03 연구에서 4005-2511 대상체를 제외한 ERT-미경험 집단 (ITT-LOCF 집단)에 대하여 PROMIS-피로도 종합 점수(Fatigue Total Score)의 변화의 LS 평균 (SE)를 나타낸 선 그래프이다.

도 84는 ATB200-03 연구에서 4005-2511 대상체를 제외한 ERT-미경험 집단 (ITT-LOCF 집단)에 대하여 시간 경과에 따른 GSGC의 기준선으로부터의 변화의 LS 평균 (SE)를 나타낸 선 그래프이다.

도 85는 ATB200-03 연구에서 데이터 이상치(outlier)인 4005-2511 대상체를 제외한 ITT 집단에 대한 모든 종점을 요약하는 막대 그래프이다.

도 86은 ATB200-03 연구에서 기준선 대비 52 주치의 SGIC 전반적인 신체 건강 상태(physical well-being)를 나타낸 막대 그래프이다

도 87A는 ATB200-03연구에서 (4005-2511 대상체를 제외한 ITT-LOCF를 이용하여) 통합 범위로 그룹화한 대상체의 비율을 기준선 대비52 주치의 6MWD (미터) 변화와 함께 나타내는 막대 그래프이다. 도 87B는 ATB200-03연구에서 (4005-2511 대상체를 제외한 ITT-LOCF를 이용하여) 통합 범위로 그룹화한 대상체의 비율을 기준선 대비52 주치의 좌위 예측 FVC 퍼센트 변화와 함께 나타낸 막대 그래프이다. 도 87C는 ATB200-03연구에서 (4005-2511 대상체를 제외한 ITT-LOCF를 이용하여) 대상체의 비율을 52 주치의 6MWD 및 예측 FVC 퍼센트 상의 복합 반응 (composite responses)과 함께 나타낸 막대 그래프이다.

도 88은 ATB200-07 연구에 의해 제공된 바와 같이 4005-2511 대상체를 제외한 OLE-ES 집단에 대하여 ATB200-03 연구의 기준선 대비 시간 경과에 따른 6MWD (미터)의 변화의 평균 ($\pm$ SE)에 대한 선 그래프이다.

도 89는 ATB200-07 연구에 의해 제공된 바와 같이 4005-2511 대상체를 제외한 OLE-ES 집단에 대하여 ATB200-03 기준선 대비 시간 경과에 따른 좌위 예측 FVC 퍼센트의 변화의 평균 ($\pm$ SE)에 대한 선 그래프이다.

도 90A는 ATB200-07 연구에 의해 제공된 바와 같이 4005-2511 대상체를 제외한 OLE-ES 집단에 대하여 ATB200-03 기준선 대비 시간 경과에 따른 CK (U/L)의 변화의 평균 ($\pm$ SE)에 대한 선 그래프이다. 도 90B는 ATB200-07 연구에 의해 제공된 바와 같이 4005-2511 대상체를 제외한 OLE-ES 집단에 대하여 ATB200-03 기준선 대비 시간 경과에 따른 Hex4 (mmol/mol creatinine)의 변화의 평균 ($\pm$ SE)에 대한 선 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046]

제조함 인간 α -글루코시다제 (rhGAA) 및 효소 안정화제를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 폼페병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 본 방법은 장기적 이점(예를 들어, 운동 기능, 근력 및/또는 폐 기능의 개선 및/또는 안정화)을 제공한다. 본원에 제공된 방법은 또한 유리한 안전성 프로파일을 갖는다. 본원에 제공된 방법의 지속적인 이점은 폼페병을 치료함에 있어서 현재의 효소 대체 요법(ERT)을 선택하는 것보다 개선된 것이다.

[0047]

폼페병 치료에 있어서 현재의 ERT 옵션은 한정된 지속기간동안 개선을 제공하고, 느린 감소를 제공한다. 2012년에는 후기-발병 폼페병(late-onset Pompe disease; LOPD)이 있는 대상체에서 수행된 모든 연구에 대한 체계적인 검토가 수행되었다 (Toscano and Schoser, (2013) *J Neurol* 260, 951-959). 검토에는 27 명의 소아 대상체(연령 범위: 2세 내지 17세) 및 적어도 지난 2 년 동안 알글루코시다제 알파를 제공받은 251 명의 성인 대상체를 포함하여, 공개된 연구로부터의 LOPD가 있는 368 명의 대상체에 대한 데이터가 포함되었다. 결과는 30%가 초과된 대상체가 알글루코시다제 알파를 이용한 치료 동안 초기 개선을 나타내지 않았고, 치료에도 불구하고 근육 및 호흡 기능의 악화를 계속 경험하였음을 나타냈다. 초기에 알글루코시다제 알파 치료에 반응한 대상체의 군에서, 몇몇 추가 장기 연구는 개선이 일반적으로 단지 대략 2 년 동안만 지속된다는 것을 보여주었다. 그 후에,

대상체는 일반적으로 정체 상태를 유지하였고, 이후에는 점진적으로 감소하기 시작하였다.

- [0048] 2012년에는 영국 의료 기술 평가 프로그램(United Kingdom Health Technology Assessment program)은 국립 보건 연구소((National Institute for Health Research)의 일부로서(Wyatt et al., (2012) *Health Technology Assess* 16(39), 현재 승인된 ERT 표준 치료인 알글루코시다제 알파를 제공받은 (영아-및 후기-발병형 (아동 및 성인)을 포함한) 81명의 폼페병 환자에 대한 종단적 데이터의 검토로부터 도출된 권고를 공표하였다. 폼페병 진행의 주요 마커 (강제 폐활량, 환기 의존성, 이동성, 6분 보행 검사, 근력, 및 체질량 지수)는 알글루코시다제 알파 치료에 대한 치료 시간을 이용하여 평가되고 모델링되었다. 이러한 평가의 결과는 LOPD가 있는 환자에 의한 FVC, 6-분 보행 거리, 및 근력의 개선이 알글루코시다제 알파로 ERT를 시작한 후 처음 2년 동안 발생되었고, 이 기간을 초과하여 치료를 계속함에 따라 감소가 발생하였음을 나타냈다. 추가적으로, 알글루코시다제 알파를 제공받은 LOPD가 있는 38명의 대상체에서의 3년 연구에서 대상체는 치료 첫 해에 운동 능력의 개선을 나타냈는데, 이는 2년차에 일반적으로 안정하게 유지되었고 3년차에 감소하기 시작했음을 보여주었다 (Regnery et al., (2012) *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35:837-845).
- [0049] 또한, 3상 LUMIZYME® (사노피 젠자임) 연구에 대한 10년 추적 조사를 제공하는 보고서는 대상체가 치료의 처음 몇 해 동안은 운동 기능 및 폐 기능에서 어느 정도 개선을 경험한 후, 치료가 계속 진행됨에 따라 서서히 감소되기 시작하였음을 보여주었다 (Regnery et al., (2012) *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35:837-845). 이 연구에서 요법의 3년차부터 6년차까지, 기준선 6분 거리 예측 퍼센트에서 대략 10%의 평균 감소가 있었고, 대략 80%의 대상체가 감소를 경험하였다.
- [0050] 알글루코시다제 알파에 의한 가장 심각한 내약성 문제는 주입-연관 반응(IAR)의 발생인데, 이는 어떤 경우에는 생명을 위협하는 아나필락시스 또는 다른 중증 알레르기 반응을 포함할 수 있다 (MYOZYME® Summary of Product Characteristics, 2018년 12월). 이들 사례의 관리에는 용량 감소, 주입 속도 감소 및 주입 시간 연장, 및 용량 중단 또는 중지가 포함된다. 항히스타민 및 스테로이드를 이용한 (주입 전) 예비 투약이 또한 알글루코시다제 알파 주입과 관련된 IAR 및 과민증의 발생 및 중증도를 예방하고 감소시키기 위해 규칙적으로 사용된다. 이들 조치에도 불구하고, 폼페병이 있는 환자는 여전히 IAR을 경험할 수 있고, 일부는 현재 승인된 ERT의 규칙적 주입을 견디지 못한다.
- [0051] 2017년에는 문헌의 체계적인 검토가 폼페병 분야의 11개 유럽 국가의 전문가 네트워크인 유럽 폼페 컨소시엄 (European Pompe Consortium)에 의해 착수되었다(van der Ploeg et al., (2017) *European journal of neurology* 24.6: 768-e31). 총 586명의 개별 성인 대상체를 포함하는 1개의 임상 연구 및 43개의 관찰 연구로부터 구한 데이터에 기반하여, 군 수준에서 ERT 효과의 증거가 컨소시엄에 의해 평가되었다. 현재 유럽 폼페 컨소시엄(European Pompe Consortium)의 합의는 중증 IAR 또는 질병 증상의 점진적인 임상 악화의 발생, 뿐만 아니라 고 중화 항체 (Ab) 역가의 발생시 ERT 치료를 중단하는 것이며, 이는 기존 ERT 치료를 실질적으로 정지시킨다. 유럽 폼페 컨소시엄 합의 권고에는 또한 ERT 중지 후 질병 진행사항 및 임상 악화가 재발하는 경우 ERT치료의 재개에 대한 고려도 포함된다.
- [0052] rhGAA 분자의 세포 흡수는 표적세포, 예컨대 근육 세포 상에 존재하는 양이온-비의존적 만노스-6-포스페이트 수용체 (CIMPR)에 결합하는, 특수 탄수화물인 만노스-6-포스페이트 (M6P)에 의해 촉진된다. 결합 시, rhGAA 분자는 표적 세포에 의해 흡수되고, 이어서 세포 내의 리소좀 내로 운반된다. 그러나 대부분의 통상적인 rhGAA 산물은 모노-M6P- 및 비스-M6P-보유 N-글리칸 (즉, 각각 1개의 M6P 잔기를 보유하는 N-글리칸 또는 2개의 M6P 잔기를 보유하는 N-글리칸)의 높은 총 함량을 결여하고 있고, 이는 CIMPR을 통한 이의 세포 흡수 및 리소좀 전달을 제한하고, 따라서 통상적인 효소 대체 요법을 불충분하게 효과적인 것으로 만든다. 예를 들어, 20 mg/kg 이상의 용량의 통상적인 rhGAA 산물은 폼페병의 일부 양태를 호전시키지만, 이들은 특히 충분하게, (i) 근원적인 세포 기능장애를 치료하거나, (ii) 근육 구조를 복원하거나, (iii) 다수의 표적 조직, 예컨대 골격근 내의 축적된 글리코겐을 감소시켜, 질병의 진행을 역전시킬 수 없다. 추가로, 더 높은 용량은 대상체, 뿐만 아니라 대상체를 치료하는 의료 전문가에게, rhGAA를 정맥내 투여하는 데 필요한 주입 시간의 연장과 같은 추가적인 부담을 지울 수 있다.
- [0053] M6P 기를 생성하기 위해, Canfield 등의 미국 특허 제6,534,300호에 기재된 포스포트랜스퍼라제 및 노출 효소에 의해 시험관내에서 GAA 또는 rhGAA의 글리코실화가 효소적으로 변형될 수 있다. 그러나, 효소적 글리코실화는 충분하게 제어될 수 없고, 바람직하지 않은 면역학적 및 약리학적 성질을 갖는 rhGAA를 생산할 수 있다. 효소적으로 변형된 rhGAA는 잠재적으로 모두 포스포트랜스퍼라제 또는 노출 효소로 시험관내에서 효소적으로 인산화될 수 있는 고-만노스 올리고당만을 함유할 수 있다. GAA의 시험관내 효소 처리에 의해 생산된 글리코실화 패턴은

추가적인 말단 만노스 잔기, 특히 비-인산화 말단 만노스 잔기가 변형된 rhGAA의 약동학에 부정적으로 영향을 미치기 때문에 문제가 있다. 이와 같은 효소적으로 변형된 산물이 생체내에서 투여되는 경우, 이들 만노스 기는 GAA의 비-생산적 클리어런스를 증가시키고, 면역 세포에 의한 효소적으로 변형된 GAA의 흡수를 증가시키며, 더 적은 GAA가 표적화된 조직, 예컨대, 골격근 근세포에 도달하는 것으로 인해 rhGAA의 치료 효능을 감소시킨다. 예를 들어, 말단 비-인산화 만노스 잔기는 간 및 비장 내의 만노스 수용체에 대한 공지된 리간드이고, 이는 효소적으로-변형된 rhGAA의 급속한 클리어런스 및 표적 조직으로의 rhGAA의 표적화 감소를 야기한다. 또한, 말단 비-인산화 만노스 잔기가 있는 고-만노스 N-글리칸을 갖는 효소적으로-변형된 GAA의 글리코실화 패턴은 효모 및 곰팡이에서 생산된 당단백질 상의 글리코실화 패턴과 유사하고, 효소적으로 변형된 rhGAA에 대한 면역 또는 알레르기 반응, 예컨대 생명을 위협하는 중증 알레르기(아나필라시스) 반응 또는 과민 반응을 촉발할 위험을 증가시킨다.

[0054] 통상적인 제조법 rhGAA 산물 및 시험관내-인산화 rhGAA와 비교하여, 본 개시에 따른 2-성분 요법에 사용되는 rhGAA는 강화된 생체분포 및 리소좀 흡수를 위해 최적화된 N-글리칸 프로파일을 갖고, 그에 의해 일단 투여되면 rhGAA의 비-생산적 클리어런스를 최소화한다. 본 개시는 안정적 또는 쇠퇴성인 폼페 환자에게 현재 표준 치료보다 더 효율적으로 리소좀 글리코젠을 제거하는 것을 포함하여, 세포 수준에서 질병 진행을 역전시키는 효과적인 요법을 제공한다. rhGAA 및 효소 안정화제 (즉, 미글루스타트)를 포함하는 본 개시의 2-성분 요법 치료받은 환자는 근력, 운동 기능 및/또는 폐 기능의 개선 및/또는 안정화를 포함하고/하거나 질병 진행의 역전을 포함하는, 유의미한 건강 개선을 보여준다.

[0055] 또한 3개의 무작위 배정 임상 시험(LOTS: 알글루코시다제 알파 대 위약; COMET: 아발글루코시다제 알파 대 알글루코시다제 알파; 및 PROPEL: 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 대 알글루코시다제 알파)의 비교는 주요 1차 및 이차 종점으로 6MWD 및 예측 FVC 퍼센트를 공유한다. PROPEL 무작위 배정 임상 시험 (RCT; randomized clinical trial)으로부터의 환자-수준 데이터 및 다른 RCT, I/II상 및 오픈라벨 확장 임상시험으로부터의 집계된 공개 데이터를 이용하여, 다층 네트워크 메타-회귀 분석(multi-level network meta-regression)을 수행하고, 이전의 ERT 기간을 포함한 다양한 기준선 공변량을 조정했다. 기준 시나리오는 PROPEL 집단 (ERT-경험 및 미경험)과 유사한 공변량을 가졌고 52 주차에 기준선으로부터의 6MWD와 FVC 변화를 분석하였다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 6MWD 및 FVC에 대하여 알글루코시다제 알파 및 아발글루코시다제 알파 대비 유리했고, 6MWD상대 효과는 각각 16.3 미터 (95% 신뢰구간: 9.6-24.3) 및 29.5 미터 (7.4-52.6)이고, FVC 상대 효과는 각각 3.1% (2.4-3.8) 및 2.8% (1.0-4.6)였다. 미경험 환자에 대하여, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 상대 효과는 두 종점에 대하여 여전히 유의미하지만, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 대비 아발(Aval)의 경우 FVC는 0.4%(-0.8-1.7)였다. 이러한 결과는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 LOPD 환자의 주요 운동 종점 및 호흡기 종점에 대하여, 특히 ERT-경험 환자 집단에서 임상적으로 차별화될 수 있음을 시사한다.

[0056] 정의

[0057] 본 명세서에서 사용된 용어는 일반적으로 당업계에서, 본 개시의 문맥 내에서, 그리고 각 용어가 사용된 구체적인 문맥에서의 그의 통상적인 의미를 갖는다. 본 개시의 조성물 및 방법, 및 어떻게 이를 제조하고 사용하는지를 기술할 시 실행자에게 추가적인 안내를 제공하기 위해, 특정 용어가 하기에서 또는 명세서의 다른 곳에서 논의된다. 단수형(관사 "a" 및 "an")은 1개 또는 1개 초과 (즉, 적어도 1개)의, 관사의 문법적 대상을 지칭한다. "또는"이라는 용어는, 문맥상 명백하게 달리 지시되지 않는 한, "및/또는"이라는 용어를 의미하고, 이와 상호교환 가능하게 사용된다. 본 출원에서, 단수형의 사용은 구체적으로 달리 언급되지 않는 한 복수형을 포함한다. 추가로, 용어 "포함하는(including)", 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대, "포함하다(includes)" 및 "포함되는(included)"의 사용은 제한적이지 않다. 본원에 기재된 임의의 범위는 종점 및 종점 사이의 모든 값을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에서, 표현 언어 또는 필요한 함축으로 인해 문맥적으로 달리 요구되는 경우를 제외하고, 단어 "포함하다", 또는 변형, 예컨대 "포함하는(comprising)"은 포괄적인 의미로, 즉 언급된 특징의 존재를 명시하지만, 본 개시의 다양한 구현예에서 추가 특징의 존재 또는 부가를 배제하지 않는 것으로 사용된다.

[0058] 용어 "GAA"는 리소좀 글리코젠의 α -1,4- 및 α -1,6- 연결의 가수분해를 촉매작용하는 인간 산 α -글루코시다제 (GAA) 효소, 뿐만 아니라 효소 활성을 발휘하는, GAA 아미노산 서열의 삽입, 관련, 또는 치환 변이체 및 더 긴 GAA 서열의 단편을 지칭한다. 인간 산 글루코시다제는 GAA 유전자 (미국 국가생물공학센터(NCBI) 유전자 ID 2548)에 의해 인코딩되고, 이는 17번 염색체의 긴 아암에 맵핑되었다 (위치 17q25.2-q25.3). GAA의 예시적인 아미노산 서열은 참조로 포함되는 NP 000143.2이다. 본 개시는 또한 NP 00143.2의 아미노산 서열을 인코딩하는 DNA서열을 포괄한다. 현재 500개 초과와 돌연변이가 인간 GAA 유전자에서 확인되었고, 이들 중 다수는 폼페병과

연관되어 있다. 산 α -글루코시다제 효소의 미스폴딩 또는 가공오류(misprocessing)를 초래하는 돌연변이에는 T1064C (Leu355Pro) 및 C2104T (Arg702Cys)이 포함된다. 추가로, 효소의 성숙 및 가공에 영향을 미치는 GAA 돌연변이에는 Leu405Pro 및 Met519Thr이 포함된다. 산 α -글루코시다제 단백질의 활성을 위해서는 516번 내지 521번 아미노산 잔기에서 보존된 펩타이드 WINDME (SEQ ID NO: 7)가 필요하다. 본원에서 사용되는 "GAA"라는 약어는 인간 산 α -글루코시다제 효소를 지칭하는 것으로 의도되는 한편, 이탤릭체 약어 "*GAA*"는 인간 산 α -글루코시다제 효소를 코딩하는 인간 유전자를 지칭하는 것으로 의도된다. "*Gaa*"라는 이탤릭체 약어는 비-인간 산 α -글루코시다제 효소를 코딩하는 비-인간 유전자를 지칭하는 것으로 의도되며, 래트 또는 마우스 유전자를 포함하지만 이에 제한되지는 않으며, "*Gaa*"라는 약어는 비-인간 산 α -글루코시다제 효소를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0059] "rhGAA"라는 용어는 재조합 인간 산 α -글루코시다제 효소를 지칭하는 것으로 의도되고, 합성 및/또는 재조합-생산된 GAA (예를 들어, CHO 세포 또는 GAA를 인코딩하는 DNA로 형질전환된 다른 숙주 세포로부터 생산된 GAA)를 내생 GAA와 구분하기 위해 사용된다. 따라서, rhGAA는 내생 GAA는 포함하지 않는다. "rhGAA"라는 용어는 개별적인 rhGAA 분자의 집단을 포괄한다. rhGAA 분자의 집단의 특징이 본원에서 제공된다. "통상적인 rhGAA 산물"이라는 용어는 알글루코시다제 알파를 함유하는 산물, 예컨대, LUMIZYME® 또는 MYOZYME®을, 또는 아발글루코시다제 알파를 함유하는 산물, 예컨대, NEXVIAZYME®을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0060] "유전적으로 변형된" 또는 "재조합"이라는 용어는 코딩 서열의 발현을 제어하는 조절 요소와 함께 유전자 산물을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 핵산의 도입 후에 특정 유전자 산물, 예컨대 rhGAA를 발현하는 세포, 예컨대 CHO 세포를 지칭한다. 핵산의 도입은 유전자 표적화 및 상동성 재조합을 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 이러한 용어에는 또한 정상적으로는 그러한 세포에서 발현되지 않는 내생 유전자 또는 유전자 산물을 발현하거나 과발현하도록, 예컨대 유전자 활성화 기술에 의해 조작된 세포도 포함된다.

[0061] 본원에서 사용되는 "알글루코시다제 알파"라는 용어는 [199-아르기닌, 223-히스티딘]프레프로- α -글루코시다제 (인간); 화학물질 등록 번호(Chemical Abstracts Registry Number) 420794-05-0로 확인되는 재조합 인간 산 α -글루코시다제를 지칭하는 것으로 의도된다. 알글루코시다제 알파는 LUMIZYME® 및 MYOZYME®라는 제품으로 사노피 젠자임에 의해 미국에서의 판매가 허용되었다.

[0062] 본원에서 사용되는 "아발글루코시다제 알파"라는 용어는 아발글루코시다제 알파-ngpt; 화학물질 등록 번호 1802558-87-7로 확인되는 재조합 인간 산 α -글루코시다제를 지칭하는 것으로 의도된다. 아발글루코시다제 알파는 NEXVIAZYME®라는 산물로 사노피 젠자임에 의해 미국에서의 판매가 허용되었다.

[0063] 본원에서 사용되는 "AT200"이라는 용어는 본원에 전문이 참조로 포함되는 국제 특허 출원 번호 PCT/2015/053252, 미국 특허 제10,208,299호 및 미국 특허 제10,961,522호에 기재된 재조합 인간 산 α -글루코시다제를 지칭하는 것으로 의도된다. ATB200은 "시파글루코시다제 알파"로도 지칭된다. 일부 구현예에서, "ATB200"은 모노-M6P 및 비스-M6P를 보유한 고-함량의 N-글리칸을 지닌 rhGAA를 지칭하며, 이는 GA-ATB200 세포주에서 생산되며 본원에 기술된 방법을 사용하여 정제된다.

[0064] 본원에 사용되는 용어 "글리칸"은 단백질 또는 폴리펩티드 상의 아미노산 잔기에 공유 결합된 올리고당을 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에 사용되는 용어 "N-글리칸" 또는 "N-연결 글리칸"은 아스파라긴 잔기의 질소 원자에 공유결합을 통해 단백질이나 폴리펩티드 상의 아스파라긴 잔기에 부착된 다당류 사슬을 지칭하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, rhGAA에 부착된 N-글리칸 단위는 Thermo Scientific™ Orbitrap Velos Pro™ 질량 분광기, Thermo Scientific™ Orbitrap Fusion™ Lumos Tribid™ 질량 분광기 또는, Waters Xevo® G2-XS QToF 질량 분광기와 같은 기기를 이용하여 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광법(LC-MS/MS)에 의해 결정된다.

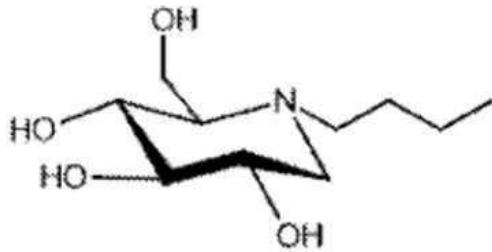
[0065] 본원에서 사용되는 용어 "모노-M6P 보유 글리칸" 또는 "비스-M6P 보유 글리칸"은 특별히 고 만노스 N-글리칸형 또는 하이브리드 N-글리칸 클래스로 언급되지 않는 한, 모든 N-글리칸 형의 일부로서 모노-인산화 (모노-M6P) 또는 비스-인산화 (비스-M6P) N-글리칸 단위를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0066] 본원에서 사용되는 강제 폐활량, 또는 "FVC"는 대상체가 가능한 깊은 숨을 들이마신 후에 대상체의 폐로부터 강제 내쉬어질 수 있는 공기의 양이다.

[0067] 본원에서 사용되는 "6분 보행 검사"(6MWT)는 개체가 딱딱하고 평평한 표면에서 총 6분에 걸쳐 걸을 수 있는 거리를 측정하는 검사이다. 검사는 개체가 6분 안에 가능한 한 멀리 걷게 함으로써 수행된다.

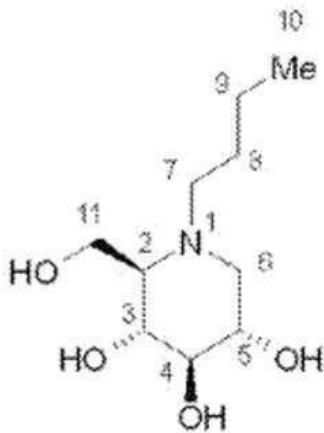
[0068] 본원에서 사용되는 "10 미터 보행 검사" (10MWT)는 보행화를 신은 개체가 평평한 표면에서 10 미터를 걷는 데 걸리는 시간을 측정하는 검사이다.

[0069] 본원에서 사용되는 화합물 미글루스타트는, N-부틸-1-데옥시노지리마이신 또는 NB-DNJ 또는 (2R,3R,4R,5S)-1-부틸-2-(하이드록시메틸) 피페리딘-3,4,5-트리올로도 알려졌으며, 하기 화학식을 갖는 화합물이다:



[0070]

[0071] 하기와 같이 나타낼 수도 있다:

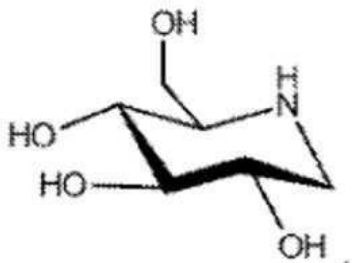


[0072]

[0073] 하나의 미글루스타트 제형이 1형 고체병(type 1 Gaucher disease)에 대한 단독요법으로서 상표명 ZAVESCA®로 상업적으로 판매된다. 일부 구현예에서, 미글루스타트는 AT2221로 지칭된다.

[0074] 하기 논의된 바와 같이, 미글루스타트의 약학적으로 허용되는 염도 본 개시에서 사용될 수 있다. 미글루스타트 염이 사용될 때, 환자가 제공받은 미글루스타트의 용량이, 미글루스타트 유리 염기가 사용된 경우에 제공받았을 양과 등가이도록 염의 투여량이 조절될 것이다.

[0075] 본원에서 사용되는 화합물 두보글루스타트는 1-데옥시노지리마이신 또는 DNJ 또는 (2R,3R,4R,5S)-2-(하이드록시메틸) 피페리딘-3,4,5-트리올로도 알려졌으며, 하기 화학식을 갖는 화합물이다:



[0076]

[0077] 본원에서 사용되는 "효소 안정화제"는 산 α-글루코시다제에 특이적으로 결합하고 하기 효과 중 하나 이상을 갖는 분자를 지칭하는 것으로 의도된다:

[0078] ● 단백질의 안정적인 분자 형태(molecular conformation)의 형성을 강화하는 것;

[0079] ● 단백질이 소포체로부터 또 다른 세포 위치, 바람직하게는 내티브 세포 위치로 올바르게 트래피킹

(trafficking)하는 것을 강화하여, 단백질의 소포체-연관 분해를 방지하는 것;

- [0080] ● 형태적으로 불안정하거나 미스폴딩된 단백질의 응집을 방지하는 것;
- [0081] ● 단백질의 적어도 부분적인 야생형 기능, 안정성, 및/또는 활성을 복원하고/하거나 강화하는 것;
- [0082] ● 산 α -글루코시다제를 보유하는 세포의 표현형 또는 기능을 개선하는 것; 및/또는
- [0083] ● 산 α -글루코시다제를 *시험관내* 및/또는 *체내*(예를 들어, 환자의 혈류)에서 안정화시키는 것.
- [0084] 효소 안정화제는 또한 때때로 "약리학적 사폐론"으로도 알려져 있다.
- [0085] 따라서, 산 α -글루코시다제에 대한 효소 안정화제는 산 α -글루코시다제에 결합하여, 산 α -글루코시다제의 올바른 폴딩, 트래피킹, 비-응집, 및/또는 활성을 초래하는 분자이다. 적어도 하나의 구현예에서, 효소 안정화제는 미글루스타트이다. 산 α -글루코시다제에 대한 효소 안정화제의 또 다른 비제한적 예는 두보글루스타트이다.
- [0086] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 생리적으로 허용가능하고, 전형적으로 인간에게 투여될 때 유해 반응을 일으키지 않는 분자 엔티티 및 조성물을 지칭하는 것으로 의도된다. 바람직하게는, 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 동물, 보다 구체적으로는 인간에게 사용되기 위해 연방 또는 주정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전에 나열되어 있음을 의미한다. 본원에서 사용되는 "담체"라는 용어는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 에주번트, 부형제, 또는 비히클을 지칭하는 것으로 의도한다. 적합한 약학적 담체는 당업계에 공지되어 있고, 적어도 하나의 구현예에서, 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin, ¹⁸th Edition], 또는 다른 판에 기재되어 있다.
- [0087] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는 염"은 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하고, 일반적으로 물 또는 오일에 가용성 또는 분산성이고, 이의 의도하는 용도에 효과적인 염을 의미하는 것으로 의도된다. 이러한 용어는 약학적으로-허용되는 산 부가 염 및 약학적으로-허용되는 염기 부가 염을 포함한다. 적합한 염의 목록은, 예를 들어, 본원에 전문이 참조로 포함되는 문헌 [S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19]에서 발견된다. 본원에서 사용되는 "약학적으로-허용되는 산 부가 염"이라는 용어는 무기 산으로 형성된, 유리 염기의 생물학적 유효성과 성질을 유지하고 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않지 않은 염을 의미하는 것으로 의도된다. 본원에서 사용되는 "약학적으로-허용되는 염기 부가 염"은 무기 염기로 형성된, 유리 산의 생물학적 유효성과 성질을 유지하고 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않지 않은 염을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0088] 본원에서 사용되는 "완충제"라는 용어는 pH의 변화를 방지하는 것을 돕는 약산 및 이의 짝 염기 또는 약염기 및 이의 짝산을 함유하는 용액을 지칭한다.
- [0089] 본원에서 사용되는 "치료적 유효 용량" 및 "유효량"이라는 용어는 대상체에서 치료 반응을 초래하는 데 충분한, 산 α -글루코시다제 및/또는 미글루스타트 및/또는 이의 2-성분 용법의 양을 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0090] 치료 반응은 또한 글리코겐 축적, 리소좀 증식, 및 자가포식 구역의 형성과 같은 분자 반응을 포함할 수 있다. 치료 반응은 본원에 기재된 rhGAA를 이용한 치료 전 및 후에 근육 생검체의 생리학적 및 분자 반응을 비교함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 생검 샘플 내에 존재하는 글리코겐의 양이 치료 반응을 결정하기 위한 마커로서 사용될 수 있다. 또 다른 예는 바이오마커, 예컨대 리소좀-연관 단백질 1 (LAMP-1), 미체소관-연관 단백질 1 경사슬 3 (LC3), 및 디스펠린을 포함하고, 이는 리소좀 축적 기능 장애의 지표로서 사용될 수 있다. 추가적인 바이오마커에는 근육 상해 또는 손상의 바이오마커, 예컨대, 크레아틴 키나제 (CK), 락테이트 탈수소효소 (LDH), 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 및/또는 소변 옥탄당 사당류 (Hex4)와 같은 글리코겐 축적의 마커가 포함된다. 예를 들어, 본원에 기재된 rhGAA를 이용한 치료 전 및 후에 수집된 근육 생검체가 바이오마커 중 하나를 인식하는 형태로 염색될 수 있다. 치료 반응은 또한 피로의 감소 또는 다른 환자-보고 결과(예를 들어, 일상 생활 활동성, 웰빙 등)의 개선을 포함할 수 있다.
- [0091] 본원에서 사용되는 "효소 대체 요법" 또는 "ERT"라는 용어는 비-네이티브 정제 효소를 이러한 효소가 결핍된 개체에 도입하는 것을 지칭하는 것으로 의도된다. 투여된 단백질은 천연 공급원으로부터 또는 재조합 발현에 의해 구할 수 있다. 이러한 용어는 또한 정제 효소가 투여가 달리 필요하거나 유익한 개체에 정제 효소를 도입하는 것을 지칭한다. 적어도 하나의 구현예에서, 이러한 개체는 효소 부족(enzyme insufficiency)을 앓고 있다. 도입된 효소는 시험관내에서 생산되는 정제된 재조합 효소, 또는 예를 들어 태반 또는 동물 유즙 등과 같은 단리된

조직이거나 유체, 또는 식물로부터 정제된 단백질일 수 있다.

[0092] 본원에서 사용되는 "2-성분 요법"이라는 용어는 2 개 이상의 개별 요법이 동시에 또는 순차적으로 투여되는 임의의 치료법을 지칭하는 것으로 의도된다. 임의의 구현예에서, 2-성분 요법의 결과는 개별적으로 수행될 때 각각의 요법의 효과와 비교하여 강화된다. 강화에는 단독으로 수행될 때 요법에 의해 달성된 결과와 비교하여 유리한 결과를 초래할 수 있는 다양한 요법의 효과의 임의의 개선이 포함될 수 있다. 강화된 효과나 결과에는 강화된 효과가, 단독으로 수행될 때의 각각의 요법의 가산 효과보다 더 큰 상승작용적 강화; 강화된 효과가 단독으로 수행될 때의 각각의 요법의 가산 효과와 실질적으로 동등한 가산적 효과; 또는 단독으로 수행될 때의 각각의 요법의 가산 효과보다는 낮지만, 여전히 단독으로 수행될 때의 각각의 요법의 효과보다 우수한 가산 효과 미만의 효과가 포함된다. 강화된 효과는 치료 효능 또는 결과가 측정될 수 있는 당 업계에 공지된 임의의 방법으로 측정될 수 있다.

[0093] "포페병"은 리소좀 글리코젠 대사를 손상시키는 결핍성 산 알파 글루코시다제 (GAA) 활성을 특징으로 하는 상염색체 열성 LSD를 지칭한다. 효소 결핍은 리소좀 글리코젠 축적을 야기하고, 진행성 골격근 저하, 심장 기능 감소, 호흡 부전, 및/또는 말기 질병에서의 CNS 손상을 야기한다. GAA 유전자에서의 유전자 돌연변이는 더 낮은 발현을 초래하거나, 안정성 및/또는 생물학적 활성이 변경된 효소의 돌연변이체 형태의 효소를 생산하여 궁극적으로 질병을 야기한다 (일반적으로, 문헌[Hirschhorn R, 1995, Glycogen Storage Disease Type II: Acid α -Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver et al., eds., McGraw-Hill, New York, 7th ed., pages 2443-2464] 참조). 포페병의 세 가지 인식된 임상 형태 (영아, 소아, 및 성인)는 잔류 α -글루코시다제 활성의 수준과 상관관계가 있다. (Reuser A J et al., 1995, Glycogenosis Type II (Acid Maltase Deficiency), Muscle & Nerve Supplement 3, S61-S69). 영아 포페병 (I형 또는 A형)은 가장 일반적이고 가장 중증이며, 생후 2년 이내의 성장 장애, 전신성 저긴장, 심장 비대, 및 심장 호흡 부전을 특징으로 한다. 소아 포페병 (II형 또는 B형)은 중증도 면에서 중간이고, 심장비대 없이 근육 증상의 우세를 특징으로 한다. 소아 포페 개체는 일반적으로 호흡기능상실로 인해 20세에 이르기 전에 사망한다. 성인 포페병 (III형 또는 C형)은 10대 또는 느리게는 60대에 천천히 진행성인 근병증으로서 흔히 존재한다 (Felicia K J et al., 1995, Clinical Variability in Adult-Onset Acid Maltase Deficiency: Report of Affected Sibs and Review of the Literature, Medicine 74, 131-135). 포페병에서, α -글루코시다제가 번역 후에 글리코실화, 인산화, 및 단백질분해성 가공에 의해 광범위하게 변형되는 것으로 나타났다. 리소좀에서 단백질분해에 의해 110 킬로달톤(kDa)의 전구체가 76 kDa 및 70 kDa의 성숙 형태로 전환되는 것이 최적의 글리코젠 축적작용에 요구된다. 본원에서 사용되는 "포페병"이라는 용어는 모든 유형의 포페병을 지칭한다. 본 출원에 개시된 제형 및 투약 용법은, 예를 들어, I형, II형, 또는 III형 포페병을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0094] 포페병에는 현재 연속적인 범위의 표현형이 존재하는 것으로 간주되며, 임상적으로 가장 심각하며 급속히 진행되는 표현형인 전형적인 영아-발병 포페병 (IOPD) 및 덜 심각하고 서서히 진행되는 표현형인 후기-발병 포페병 (LOPD)이 있다. 후기-발병 포페병은 아동기나 성인일 때 발현될 수 있고 임상적으로 뚜렷한 심장의 관여가 나타나지 않는다 (Leslie and Bailey, 2017). 후기-발병 포페병은 LOPD 범주의 소아청소년 소집단에서 발생할 때 종종 소아청소년-발병 포페병(juvenile-onset Pompe disease)으로 지칭된다. LOPD는 전형적인 IOPD 대비 진행 속도가 더 느리고, 대다수의 환자들은 근위 하지 및 상지, 척추주위근, 및 횡경막내의 근육 침범으로 인한 진행성 지대(limb girdle) 약화 및 호흡 곤란을 겪는다. 임상 증상에는 보행 및 계단 오름 어려움, 일상적인 운동 기능의 제약이 진행되어, 보행 보조 기구가 점차 필요하게 되어 휠체어에 의존하게 되는 것을 포함한다 (Reuser, et al 2001). 임상 증상은 호흡기 침범으로 복잡화되며, 초기에는 수면 장애 호흡 및 기좌호흡(양와위에서의 호흡 곤란)으로 나타난다. 포페병의 진행성 특성은 일반적으로 침습적 환기의 사용을 초래한다. 생화학적인 이상에는 혈청 크레아틴 키나제 (CK) 수준의 증가, 근손상 바이오마커, 및 소변 육탄당 사당류 (Hex4), 질병 기질의 바이오마커가 포함된다 (An, et al 2005; Young, et al 2009). LOPD가 있는 환자의 기대 수명은 아동기 초기부터 성인 후반기까지 걸치며, 발병 연령, 질병 진행 속도, 호흡기 근육 침범 정도 및 공존질환 여부에 따라 다르다 (Hagemans, et al 2004). 치료받지 않으면, 포페병이 있는 성인의 기대수명은 크게 감소한다(Gungor, et al 2011).

[0095] 본원에서 사용되는 "유의미한"은 통계적 유의성을 지칭한다. 이러한 용어는 2개의 치료군 간에 차이가 있다는 통계적 증거를 지칭한다. 이는 귀무 가설이 실제로 참일 때 귀무 가설을 기각하기로 결정할 확률로 정의될 수 있다. 결정은 흔히 비교를 위한 적합한 통계 분석으로부터 도출된 0.05 미만의 p-값을 사용하여 이루어진다. 실시예 9를 참조한다.

[0096] "대상체" 또는 "환자"는 바람직하게는 인간이지만, 글리코겐 축적을 수반하는 장애를 갖는 다른 포유동물 및 비-인간 동물도 치료될 수 있다. 대상체는 폼페병 또는 다른 글리코겐 저장 및 축적 장애가 있는 태아, 신생아, 소아, 청소년 또는 어른일 수 있다. 치료 중인 개체의 일례는 GSD-II(예를 들어, 영아 GSD-II, 청소년 GSD-II, 또는 성인-발병 GSD-II)를 갖는 개체(태아, 신생아, 소아, 청소년, 또는 어른 인간)이다. 개체는 잔여 GAA 활성이 있을 수 있거나, 측정 가능한 활성이 없을 수 있다. 예를 들어, GSD-II를 갖는 개체는 정상 GAA 활성의 약 1% 미만인 GAA 활성(영아 GSD-II), 정상 GAA 활성의 약 1% 내지 10%인 GAA 활성(청소년 GSD-II), 또는 정상 GAA 활성의 약 10% 내지 40%인 GAA 활성(성인 GSD-II)을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체 또는 환자는 "ERT-경험" 또는 "ERT-전환" 환자이며, 효소 대체 요법을 이전에 제공받은 적이 있는 폼페병 환자를 지칭한다. 일부 구현예에서, "ERT-경험" 또는 "ERT-전환" 환자는 알글루코시다제 알파를 24개월 이상 동안 제공받은 적이 있거나 현재 제공받고 있는 폼페병 환자이다. 일부 구현예에서, "ERT-경험" 또는 "ERT-전환" 환자는 현재 승인된 ERT(예를 들어, MYOZYME® 또는 LUMIZYME®)에서 상태가 악화되고 있는 폼페병 환자이다. 일부 구현예에서, 대상체는 후기-발병 폼페병(산 α -글루코시다제(GAA) 결핍)으로 확진받은 성인 환자(예를 들어 18세 이상)이며, 이전에 효소 대체 요법(ERT)을 제공받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 후기-발병 폼페병(리소좀 산 알파-글루코시다제 [GAA] 결핍)이 있는 체중이 40kg 이상이며 효소 대체 요법(ERT)에서 폼페병이 진행되고 있는 성인(18세 이상)이다. 일부 구현예에서, 대상체 또는 환자는, 이전에 효소 대체 요법을 제공받아본 적이 없는 폼페병 환자를 지칭하는, "ERT-미경험" 환자이다. 특정 구현예에서, 대상체 또는 환자는 보행 가능하다(예를 들어, 보행 가능한 ERT-전환 환자 또는 보행 가능한 ERT-미경험 환자). 특정 구현예에서, 대상체 또는 환자는 보행 가능하지 않다(예를 들어, 보행 불능 ERT-전환 환자). 보행 가능 또는 보행 불능 상태는 6-분 보행 검사(6MWT)로 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 보행 가능 환자는 6MWT에서 적어도 200 미터를 걸을 수 있는 폼페병 환자이다. 일부 구현예에서, 보행 불능 환자는 보조 없이 걸을 수 없거나 휠체어에 의존하는 폼페병 환자이다. 일부 구현예에서, 대상체는 실질적인 피임을 이용하고 있다. 일부 구현예에서, 대상체 및/또는 대상체의 파트너는 고효율 피임, 예컨대 지속적으로 그리고 올바르게 사용되면 실패 확률이 낮은(예를 들어, 1년에 1% 미만의) 피임을 사용하고 있다. 고효율 피임법은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 완전한 금욕; 배란 억제와 연관된 복합(에스트로겐-함유 및 프로게스테론-함유) 호르몬 피임법; 배란 억제와 관련된 경구, 질내, 경피 프로게스테론-단일 호르몬 피임법; 경구, 주사용, 이식 가능한 자궁내 장치; 자궁내 호르몬 방출 시스템; 양측 난관 폐쇄 및 정관수술. 일부 구현예에서, 대상체는 폐경기이다. 일부 구현예에서, 대상체는 아이를 낳을 가능성이 없다. 일부 구현예에서, 대상체는 영구 불임이다. 일부 구현예에서, 대상체는 임신 상태가 아니다. 일부 구현예에서, 대상체는 모유수유하지 않는다.

[0097] 일부 구현예에서, 환자는 하기 중 적어도 하나의 기록에 근거하여 폼페병으로 진단된다: (1) GAA 효소 결핍; 및/또는 (2) 유전자 인코딩 인간 산 α -글루코시다제(GAA) 유전자형분석(genotyping). 일부 구현예에서, 환자는 18세 이상이다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 효소 대체 요법(ERT)을 제공받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 현재 승인된 ERT(예를 들어, MYOZYME® 또는 LUMIZYME®)에서 상태가 악화되고 있는 폼페병 환자이다. 일부 구현예에서, 생식 가능성이 있는 경우, 남성 환자 및 여성 환자 모두 치료기간 내내 그리고 최종 투여 후 최대 90일 동안 고효율 피임법을 사용하기로 동의했다. 일부 구현예에서, β 2-수용체 작용제 또는 비-선택적 β -차단제(예를 들어, 프로프라놀롤, 나돌롤, 카르베딜롤)를 복용하고 있는 환자는 치료담당 의사가 결정한 적절하고 안정적인 용량을 유지한다.

[0098] 본원에서 사용되는 "치료하다" 및 "치료"라는 용어는 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 호전, 질병의 하나 이상의 증상의 발병의 지연, 및/또는 질병의 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 치료는 심장 상태의 개선(예를 들어, 확장 말기 및/또는 수축 말기 용적의 증가, 또는 GSD-II에서 전형적으로 발견되는 진행성 심근병증의 감소 또는 호전) 또는 폐 기능의 개선(예를 들어, 기준선 폐활량과 비교하여 울음 폐활량의 증가, 및/또는 우는 동안의 산소 불포화도의 정상화); 신경발달 및/또는 운동 능력의 개선(예를 들어, AIMS 점수 증가); 질병의 영향을 받는 개체의 조직 내의 글리코겐 수준의 감소; 또는 이들 효과의 임의의 조합을 지칭할 수 있다. 바람직한 일 구현예에서, 치료는 심장 상태의 개선, 특히 GSD-II-연관 심근병증의 감소에 있어서의 개선을 포함한다.

[0099] 본원에서 사용되는 "개선하다", "증가시키다" 및 "감소시키다"라는 용어는 기준선 측정치 또는 대조군 치료로부터의 상응하는 값, 예컨대 본원에 기재된 치료를 시작하기 전의 동일한 개체에서의 측정치, 본원에 기재된 치료의 부재 하의 대조군 개체(또는 다중 대조군 개체(들))에서의 측정치, 또는 대조군 치료 후의 측정치에 상대적인 값을 나타낸다. 대조군 개체는 치료받는 개체와 동일한 형태의 GSD-II(영아, 청소년, 또는 성인-발병)를 앓고 있는 개체이며, (치료받는 개체 및 대조군 개체(들)에서의 질병 병기가 비슷하다는 것을 보장하기 위해) 치

료받는 개체와 대략 같은 나이이다. 일부 구현예에서, 대조군 치료에는 효소 안정화제 대신 위약 및 알글루코시다제 알파를 투여하는 것을 포함한다 (실시예 9 참조).

[0100] 본원에서 사용되는 구절 "운동 기능을 안정화시키는", "폐 기능을 안정화시키는", 및 비슷한 용어는 운동 기능 및 폐 기능 악화를 감소시키거나 저지하고/하거나, 운동 기능 및/또는 폐 기능을 회복시키는 것을 지칭한다. 치료받지 않는 폼페병 환자에서 시간 경과에 따라 운동 기능 및 폐 기능에서의 유의미한 감소가 예견되기 때문에, 운동 기능 및/폐 기능 저하 속도 및/또는 운동 기능 및/폐 기능의 개선은 본원에 기재된 바와 같은 치료의 이점을 보여준다. 또한, ERT-경험 폼페병 환자는 흔히 시간 경과에 따라 운동 기능 및/폐 기능의 악화가 지속되기 때문에, 본원에 기재된 치료를 이용하여 운동 기능 및/또는 폐 기능을 안정화시키는 것에는 이전의 ERT 치료(예를 들어, MYOZYME® 또는 LUMIZYME®)를 제공받고 있는 환자와 비교해서 운동 기능 및/또는 폐 기능의 악화를 감소시키거나 저지하는 것이 포함될 수 있다.

[0101] 본원에서 사용되는 "약" 및 "대략"이라는 용어는 측정치의 성질 또는 정밀치를 고려하여 측정된 양에 대한 허용 가능한 정도의 오차를 지칭하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 오차의 정도는, 당 업계에서 이해되는 바와 같이, 측정을 위해 제공된 유효 숫자의 개수에 의해 나타날 수 있고, 측정치에 대해 보고된 가장 정밀한 유효 숫자에서의 ± 1 의 편차를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 전형적인 예시적 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 더욱 바람직하게는 5% 이내이다. 본원에서 제공되는 수량은 달리 언급되지 않는 한 근사치이고, 명백하게 언급되지 않는 경우에 "약" 또는 "대략"이라는 용어가 암시될 수 있다는 것을 의미한다.

[0102] 본원에 인용되는 모든 참고문헌, 기사, 간행물, 특허, 특허 공보, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 포함된다. 그러나, 본원에 인용된 임의의 참고문헌, 기사, 특허 공보 및 특허 출원에 대한 언급은 이들이 유효한 종래 기술을 구성하거나 전 세계 어느 나라의 공통된 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정 또는 임의의 형태의 제안이 아니며, 그러한 것으로 간주되어서도 안 된다.

[0103] 본원에서 사용되는 표제 부분은 단지 조직화 목적을 위한 것이며 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0104] **재조합 인간 산 A-글루코시다제 (rhGAA)**

[0105] 일부 구현예에서, 재조합 인간 산 α -글루코시다제(rhGAA)는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, 또는 SEQ ID NO: 6에서 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 효소이다. 일부 구현예에서, rhGAA는 SEQ ID NO: 2에서 제시된 바와 같은 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.

[0106] 표 1. 뉴클레오타이드 서열 및 단백질 서열

SE Q ID NO	서열
1	MGVRHPPCSHRLLAVALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGA SRPGPRDQAHPGRPRAPVTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGA QMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTALTTRTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH FTIKDPANRRYEVPLETTRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLF FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPPYLA LEDGGSAGHVFLNNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGY FFMPPYWGLGFHLRCRWGYSSTAITRQVENMTRAHFPPLDVQWNLDDYMSRRDFTFNKDG FRDPPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPHYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKV WPGSTAFPDTFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIKRGSEDCGPNNELEN PYPVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLVGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISR STFAGHGGRYAGHWIGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR WTQLGAFYPPMRNHNLSLLPQEPYSFSEPAQAMRKALTLRYALLPHLYTLFQAHVAG ETVARPLFLFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLAGKAQVETGYFPLGTWYDLQTVPI EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGGWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLOGPGGLTTTESRQOP MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQ LOKVTVLGVATAPQOVLNNGVPSNFTVSPDTKVLDTCVSLMGEQFIVSWC cagtgggaaagctgaggttgtcgccggggccgggtggaggtcggggatgagcgagcaggt aggcagctgacctcggtgacgcgaaggacccccggccacctctaggttctctctcgcccggt tgttcagcgagggaggtctgggctgcccagctgacggggaaactgagcgacggagcgggc ctgtaggagctgtccaggccatctccaacctgggagtgaggcaccccgctgctccacccg ctctcgccgtctcgccctcggtgctctggcaaccgctgacctctggggcacatcctactc catgatttctgctggttccccgagagctgagtggtctctccccagtcctggagggagactcac ccagctcaccagcagggagccagcagaccagggccccgggatgccaggcacacccccggcgt cccagagcagtgcccacacagtgccagctcccccccaacagccgcttcgattgcgccccgac aaggccatcaccaggaacagtgccagggccccgggtgctgctacatccctgcaagcagggg ctgcagggagccagatggggcagccctggtgctcttcccacccagctacccagctacaag ctggagaacctgagctctctgaaatgggctacacggccacctgacctaccacccccacc ttcttccccaggaatcctgacctgcggtggagctgatgatggagctgagaaccgctc caacttcacgatcaaatccagctaacaggcgtacgaggtgccttgagagcccccgctgtc cacagccgggacccgtccccactctacagcgtggagttctccgaggagcccttcgggggtgatc gtgcacccggcagctggagggcccggtgctgctgaacacgagcgtggcgccccctgttcttgcg gaccagttccttcagctgtccacctcgctgccctcgagtatatcacaggcctcgccgagcac ctgagtcctctgatgctcagcaccagctggaccaggatcacctgtggaacccggagcttgcg cccagcccggtgcgaacctctacgggtctcacccttctacctggcgctggaggacggcggg tcggcacacgggggtgtctgctaaacagcaatgccatggatgtggtcctgcagccgagccct gcccttagctggaggtcgacaggtgggatcctggatgtctacatcttctgggcccagagccc aagagcgtggtgcagcagctacctggagcttggggataccggttcagccgccatactggggc ctgggcttccacctgtgcccgtggggctactcctccaccgctatcaccgcccaggtggtggag aacatgaccagggccacttccccctggagctccaatggaacgacctggactacatggactcc cggagggacttcacgttcaacaaggatggcttccgggacttccccgcatggtgcagggagctg caccagggcgccggcgctacatgatgatcgtggatcctgccatcagcagctcgggccctgcc gggagctacagggccctacgacgaggggtctgcccaggggggtttcatcaccaacgagaccggc cagccgctgattgggaaggatggcccgggtccactgccttccccgacttcaccaacccccaca gccctggcctggtgggaggacatggtggtgagttccatgaccaggtgcccttcgacggcatg tggattgacatgaacgagccttccaacttcacagaggtctgaggaacggctgccccaaacat gagctggagaacccacctacgtgcctgggggtggttgggggggacccctccagggcgccaccatc tgtgcctccagccaccagtttctctccacacactacaacctgcacaacctctacggcctgacc gaagccatcgctcccacagggcgctggtgaaggctcggggggacacgccatttgtgatctcc cgctcgaccttgcctggccacggcgatacggcgccactggacgggggacgtgtggagctcc tgggagcagctcgctcctccgtgccagaaatcctgcagtttaacctgctgggggtgcctctg
2	cagtgggaaagctgaggttgtcgccggggccgggtggaggtcggggatgagcgagcaggt aggcagctgacctcggtgacgcgaaggacccccggccacctctaggttctctctcgcccggt tgttcagcgagggaggtctgggctgcccagctgacggggaaactgagcgacggagcgggc ctgtaggagctgtccaggccatctccaacctgggagtgaggcaccccgctgctccacccg ctctcgccgtctcgccctcggtgctctggcaaccgctgacctctggggcacatcctactc catgatttctgctggttccccgagagctgagtggtctctccccagtcctggagggagactcac ccagctcaccagcagggagccagcagaccagggccccgggatgccaggcacacccccggcgt cccagagcagtgcccacacagtgccagctcccccccaacagccgcttcgattgcgccccgac aaggccatcaccaggaacagtgccagggccccgggtgctgctacatccctgcaagcagggg ctgcagggagccagatggggcagccctggtgctcttcccacccagctacccagctacaag ctggagaacctgagctctctgaaatgggctacacggccacctgacctaccacccccacc ttcttccccaggaatcctgacctgcggtggagctgatgatggagctgagaaccgctc caacttcacgatcaaatccagctaacaggcgtacgaggtgccttgagagcccccgctgtc cacagccgggacccgtccccactctacagcgtggagttctccgaggagcccttcgggggtgatc gtgcacccggcagctggagggcccggtgctgctgaacacgagcgtggcgccccctgttcttgcg gaccagttccttcagctgtccacctcgctgccctcgagtatatcacaggcctcgccgagcac ctgagtcctctgatgctcagcaccagctggaccaggatcacctgtggaacccggagcttgcg cccagcccggtgcgaacctctacgggtctcacccttctacctggcgctggaggacggcggg tcggcacacgggggtgtctgctaaacagcaatgccatggatgtggtcctgcagccgagccct gcccttagctggaggtcgacaggtgggatcctggatgtctacatcttctgggcccagagccc aagagcgtggtgcagcagctacctggagcttggggataccggttcagccgccatactggggc ctgggcttccacctgtgcccgtggggctactcctccaccgctatcaccgcccaggtggtggag aacatgaccagggccacttccccctggagctccaatggaacgacctggactacatggactcc cggagggacttcacgttcaacaaggatggcttccgggacttccccgcatggtgcagggagctg caccagggcgccggcgctacatgatgatcgtggatcctgccatcagcagctcgggccctgcc gggagctacagggccctacgacgaggggtctgcccaggggggtttcatcaccaacgagaccggc cagccgctgattgggaaggatggcccgggtccactgccttccccgacttcaccaacccccaca gccctggcctggtgggaggacatggtggtgagttccatgaccaggtgcccttcgacggcatg tggattgacatgaacgagccttccaacttcacagaggtctgaggaacggctgccccaaacat gagctggagaacccacctacgtgcctgggggtggttgggggggacccctccagggcgccaccatc tgtgcctccagccaccagtttctctccacacactacaacctgcacaacctctacggcctgacc gaagccatcgctcccacagggcgctggtgaaggctcggggggacacgccatttgtgatctcc cgctcgaccttgcctggccacggcgatacggcgccactggacgggggacgtgtggagctcc tgggagcagctcgctcctccgtgccagaaatcctgcagtttaacctgctgggggtgcctctg
SE Q	서열

[0107]

ID NO	
	gtcggggcgacgtctgcggtctcctgggcaacacctcagaggagctgtgtgtgctggacc cagctgggggctcttacccttcatgcggaaccacaacagctgtcagctgtccccaggag cgtacagcttcagcgagccggccagcagccatgaggaggccctaccctgcgctacgca ctctccccccctctacacactgttccaccaggccacgtcgcgggggagaccgtggccgg ccctcttctggagtccccaggactctagcacctggactgtggaccaccagctctctgtg ggggagggcctgtctacccccagtgctccaggccgggaaggccgaagtactggtacttc cccttgggcacatggtacgacctgcagacggtgccaatagaggcccttggcagcctcccc ccacctgcagctccccgtgagccagccatccacagcaggggagctgggtgacgtgcccgg ccctggacaccatcaacgtccacctccgggtgggtacatcatccccctgagggccctggc ctcacaaccacagagtcggccagcagccatggcctggctgtggccctgaccaagggtgga gagggccgaggggagctgttctgggacgatggagagagcctggaagtgtggagcaggggccc tacacacaggtcatcttctggccagggaataacacagatcgtgaatgagctggtacgtgtgacc agtggggagctggcctgcagctgcagaaggtgactgtcctggcggtggccacggcgccccag caggtcctctccaacggtgtcctgtctccaacttcacctacagccccgacaccaaggtcctg gacatctgtgtctcgctgttgatgggagagcagtttctcgctcagctggtgttagcgggcccga gtgtgttagtctctccagagggaggtggttccccagggaagcagagcctgtgtgcccggcagc agctgtgtgcccggctgggggttgcagtgtgtcacctggagctgggcactaaccttccaagcc gcccagtcgctgttctccacctcctggcgggggtctggcccccaacgtgtctaggagagct ttctcctagatcgcaactgtggcgggggcctggagggtgtctgtgttaataagattgtaa ggtttgccctcctcacctgttgcgggcatgcgggtagtattagccacccccctccatctgttc ccagccgggagaagggggtgtcaggtggaggtgtgggtatgcacctgagctcctgcttcg cgctgtgtctgtcccccaacggcagccgttcccggtgccagaggggtggatgctgcccgg tccccgagcaagcctgggaactcaggaaaattcacaggacttgggagattctaactcttaagt gcaattattttaataaaaggggcatttgggaatc
3	MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSSSPVLEETHPAHQQGA SRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQECCARGCCYIPAKQGLQGA QMGQPCWCFPPSPSYKLENLSSEMGTATLIRTTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTAPLF FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPPFYLA LEDGGSAGHGVFLNLSNAMDVVLQSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQYLDVVG PFMPYPWGLGFHLRCWGYSSAITRQVVENMTRAHFPDQVQWDLQYDMSRRDFTFNKDG FRDFFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPHYDEGLRRGVITNETGQPLIGKV WPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISR STFAGHGRYAGHWITGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR WTQLGAFYFPMRNNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHOAHVAG ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAETGYFPLGTWYDLQTVPI EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLOQGPLTTTESRQOP MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTOVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLO LQKVTVLGVATAPQOVLNSGVVPSNFTYSPDTKVLIDICVSLLMGEQFLVSWC
4	MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSSSPVLEETHPAHQQGA SRPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQECCARGCCYIPAKQGLQGA QMGQPCWCFPPSPSYKLENLSSEMGTATLIRTTPTFFPKDILTLRLDVMETENRLH FTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTAPLF FADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPPFYLA LEDGGSAGHGVFLNLSNAMDVVLQSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQYLDVVG PFMPYPWGLGFHLRCWGYSSAITRQVVENMTRAHFPDQVQWDLQYDMSRRDFTFNKDG FRDFFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPHYDEGLRRGVITNETGQPLIGKV WPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELEN PPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISR STFAGHGRYAGHWITGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVR WTQLGAFYFPMRNNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHOAHVAG ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAETGYFPLGTWYDLQTVPV EALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLOQGPLTTTESRQOP MALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTOVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLO
SE Q ID NO	서열
	LQKVTVLGVATAPQOVLNSGVVPSNFTYSPDTKVLIDICVSLLMGEQFLVSWC

[0108]

5	QQGASRPGPRDAQAHPGRPRVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQECCARGCCYIPAKQG LQGAQMGPWCFFPPSPSYKLENLSSSEMGYTATLTRITPTFFPKDILTLRLDVMME NRLHFTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTV APLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSH FYLALEDGGSAHGVLNLSNAMDVVLQPSALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQYLD VVGYPFMPYPWGLGFHLRCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPDQVNDLDYMSRRDFTF NKDGFRRDFFPAMVQELHQQGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRYPDEGLRRGVFITNETGQPL IGKVPWGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPPDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNN ELENPPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLNLYGLTEAASHRALVKARGTRPF VISRSTFAGHGRYAGHWTDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEE LCVRWTQLGAFYPPMRNHNLSLSLPQEPYSFSEPAQAMRKALILRYALLPHLYTLFHQA HVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAETGYFPLGTWYDLQ TVPVIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGGPLTTES RQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEG AGLOLOKVTVLGVATAPQOVLNSGVPSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
6	QQGASRPGPRDAQAHPGRPRVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQECCARGCCYIPAKQGLQG AQMGQPWCFFPPSPSYKLENLSSSEMGYTATLTRITPTFFPKDILTLRLDVMME TENRLHFTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQF LQLSTSLPSQYITGLAEHLSPMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLALEDGGSAH GVFLNLSNAMDVVLQPSALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQYLDVVGYPFMPYPWGLGF HLRCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPDQVNDLDYMSRRDFTFNKDGFRDFFPAMVQELHQQ GRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRYPDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVPWGSTAFPDFTNPTALA WWEDMVAEFHDQVPPDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELNPPYVPGVVGGLQAATICAS SHQFLSTHYNLNLYGLTEAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTDVWSSWEQ LASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPPMRNHNLSLSLPQEPYS FSEPAQAMRKALILRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEA LLITPVLQAGKAETGYFPLGTWYDLQTVPEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLD TINVHLRAGYIIPLQGGPLTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQ VIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQKQVTVLGVATAPQOVLNSGVPSNFTYSPDTKVLDIC VSLLMGEQFLVSWC

[0109]

[0110]

일부 구현예에서, rhGAA는 미국 특허 제8,592,362호에 기재된 바와 같이 SEQ ID NO: 1에 제시된 바와 같은 GAA 아미노 산 서열을 갖고, GenBank 수탁 번호 AHE24104.1 (GI:568760974)를 갖는다. 일부 구현예에서, rhGAA는 GenBank 수탁번호 Y00839를 갖는 mRNA 서열인, SEQ ID NO: 2로 인코딩된 바와 같은 GAA 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, rhGAA는 SEQ ID NO: 3에 제시된 바와 같은 GAA 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, rhGAA는 SEQ ID NO: 4에 제시된 바와 같은 GAA 아미노산 서열을 가지며, 미국 국가생물공학센터 (NCBI) 수탁 번호 NP_00143.2 또는 UniProKB 수탁번호 P10253을 갖는다. 일부 구현예에서, rhGAA는 초기에는 SEQ ID NO: 1 또는 SEQ ID NO: 4에 제시된 바와 같은 야생형 GAA의 전장 952개 아미노산 서열을 갖는 것으로 발현되고, rhGAA는 아미노산의 일부, 예를 들어 처음 56개의 아미노산을 제거하는 세포내 가공을 거친다. 따라서, 숙주 세포에 의해 분비되는 rhGAA는 초기에 세포 내에서 발현된 rhGAA보다 더 짧은 아미노산 서열을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 더 짧은 단백질은 SEQ ID NO: 5에 제시된 아미노산 서열을 갖고, 이는 신호 펩티드 및 전구체 펩티드를 포함하는 SEQ ID NO: 1의 처음 56개의 아미노산이 제거되어, 896개의 아미노산을 갖는 단백질을 초래하였다는 점에서만 SEQ ID NO: 1과 상이하다. 일부 구현예에서, 더 짧은 단백질은 SEQ ID NO: 6에 제시된 아미노산 서열을 갖고, 이는 신호 펩티드 및 전구체 펩티드를 포함하는 SEQ ID NO: 4의 처음 56개의 아미노산이 제거되어, 896개의 아미노산을 갖는 단백질을 초래하였다는 점에서만 SEQ ID NO: 4와 상이하다. 또한 아미노산 수의 다른 편차, 예컨대 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, 또는 SEQ ID NO: 6에 의해 기재된 아미노산 서열에 비해 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 이상의 결실, 치환 및/또는 삽입을 갖는 것도 가능하다. 일부 구현예에서, rhGAA 산물은 아미노산 길이가 상이한 재조합 인간 산 α -글루코시다제 분자의 혼합물을 포함한다.

[0111]

일부 구현예에서, rhGAA는 SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 6와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 일치하는 아미노산 서열을 포함한다. GCG 서열 분석 패키지 (위스콘신 대학, 위스콘신주 매디슨)의 일부로서 이용 가능한 FASTA 또는 BLAST를 포함하여, 다양한 정렬 알고리즘 및/또는 프로그램이 두 서열사이의 동일성을 계산하기 위해 사용될 수 있으며, 이는 예를 들어, 디폴트 설정으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 특이적 폴리펩티드와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 일치하고 바람직하게는 실질적으로 동일한 기능을 나타내는 폴리펩티드뿐만 아니라, 이러한 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 고려된다. 달리 지시되지 않는 한, 유사성 점수는 BLOSUM62의 사용에 기반할 것이다. BLAST가 사용되는 경우, 유사성 퍼센트는 BLASTP 양의 점수에 기반하며, 서열 동일성 퍼센트는 BLASTP 동일성 점수에 기반한다. BLASTP "동일성"은 동일한 높은 점수의 서열 쌍에서의 총 잔기의 수 및 분율을 나타내고; BLAST "양성"은 정렬 점수가 양의 값을 가지며 서로 유사한 잔기의 수와 분율을 나타낸다. 본원에 개시된 아미노산 서열과 이러한 정도의 동일성 또는 유사성 정도 또는 임의의 중간 정도의 유사성의 동일성의 정도를 갖는 아미노산 서열이 고려되며, 본 개시에 의해 포괄된다. 유사한 폴리펩티드의 폴리뉴클레오티드 서열은 유전자 코드를 사용하여 추론되며, 이는 통상적인 수단, 특히 유전자 코드를 사용한 아미노산 서열의 역번역에 의해 얻어질 수 있다.

[0112]

일부 구현예에서, rhGAA는 단백질 내의 하나 이상의 아미노산 잔기에서 번역-후 변형 및/또는 화학적 변형을 겪

는다. 예를 들어, 메티오닌 및 트립토판 잔기는 산화를 거칠 수 있다. 또 다른 예로서, SEQ ID NO: 6에서 N-말단 글루타민은 피로-글루타메이트를 형성하도록 추가로 변형될 수 있다. 또 다른 예로서, 아스파라긴 잔기는 아스파르트 산으로의 탈아미드화를 거칠 수 있다. 또 다른 추가 예로서, 아스파르트 산 잔기는 이소-아스파르트 산으로의 이성질체화를 거칠 수 있다. 또 다른 추가 예로서, 단백질에서 쌍을 이루지 않은 시스테인 잔기는 유리 글루타티온 및/또는 시스테인과 이황화 결합을 형성할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 이 효소는 초기에는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, 또는 SEQ ID NO: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 2에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 갖는 것으로서 발현되고, 이 효소는 이러한 번역-후 변형 및/또는 화학적 변형 중 하나 이상을 거친다. 이러한 변형은 또한 본 개시의 범위 내에 있다.

[0113]

rhGAA의 N-연결 글리코실화

[0114]

단일 rhGAA 분자 상에 7개의 잠재적 N-연결 글리코실화 부위가 있다. 이들 잠재적 글리코실화 부위는 SEQ ID NO: 6의 하기의 위치에 있다: N84, N177, N334, N414, N596, N826, 및 N869. 유사하게, SEQ ID NO: 4의 전장 아미노산 서열의 경우, 이들 잠재적 글리코실화 부위는 하기의 위치에 있다: N 140, N233, N390, N470, N652, N882, 및 N925. 아스파라긴 잔기의 위치에 따라, rhGAA의 다른 변이체는 유사한 글리코실화 부위를 가질 수 있다. 일반적으로, X가 His 또는 Pro일 수 없다는 것을 제외하고, 단백질 아미노산 서열 내의 Asn-X-Ser 또는 Asn-X-Thr의 서열이 잠재적 글리코실화 부위를 나타낸다.

[0115]

본원에 기재된 rhGAA 분자는 평균적으로 이의 N-글리칸 상에 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 만노스-6-포스페이트 (M6P) 기를 가질 수 있다. 예를 들어, rhGAA 분자 상의 오직 1개의 N-글리칸만이 M6P(모노-인산화 또는 모노-M6P)를 보유할 수 있거나, 단일 N-글리칸이 2개의 M6P 기(비스-인산화 또는 비스-M6P)를 보유할 수 있거나, 동일한 rhGAA 분자 상의 2개의 상이한 N-글리칸이 단일 M6P 기를 각각 보유할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 분자는 평균적으로 rhGAA의 mol 당 이의 N-글리칸 상에 3 mol 내지 4 mol의 M6P 기를 갖는다. 재조합 인간 산 α-글루코시다제 분자는 또한 M6P 기를 보유하지 않는 N-글리칸을 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 평균적으로 rhGAA는 rhGAA의 mol 당 2.5 mol 초과와 M6P, rhGAA의 mol 당 4 mol 초과와 시알산을 포함한다. 일부 구현예에서, 평균적으로 rhGAA는 rhGAA의 mol 당 약 3 mol 내지 3.5 mol의 M6P를 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 rhGAA의 mol 당 약 4 mol 내지 5.4 mol의 시알산을 포함한다. 평균적으로 rhGAA상의 총 N-글리칸의 적어도 약 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 또는 20%가 모노-M6P N-글리칸의 형태일 수 있고, 평균적으로 rhGAA상의 총 N-글리칸의 적어도 약 0.5%, 1%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 또는 20%가 비스-M6P N-글리칸의 형태일 수 있고, 평균적으로 총 rhGAA의 25% 미만이 CIMPR에 대한 인산화 N-글리칸 결합을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 평균적으로 rhGAA 상의 총 N-글리칸의 약 10% 내지 14%가 모노-인산화된다. 일부 구현예에서, 평균적으로 rhGAA 상의 총 N-글리칸의 약 7% 내지 약 25%가 비스-인산화된다. 일부 구현예에서, 평균적으로 rhGAA는 rhGAA의 mol 당 적어도 약 1.0 mol, 1.1 mol, 1.2 mol 또는 1.3 mol의 비스-M6P를 포함한다.

[0116]

본원에 기재된 rhGAA는 평균적으로 rhGAA의 mol 당 0.5 mol 내지 7.0 mol의 M6P를 가지거나 임의의 중간 값 또는 이의 하위 범위(rhGAA의 mol 당 0.5 mol, 1.0 mol, 1.5 mol, 2.0 mol, 2.5 mol, 3.0 mol, 3.5 mol, 4.0 mol, 4.5 mol, 5.0 mol, 5.5 mol, 6.0 mol, 6.5 mol, 또는 7.0 mol의 M6P를 포함함)를 가질 수 있다. rhGAA는 모노-M6P 보유 또는 비스-M6P 보유 N-글리칸의 평균 개수가 상이한 rhGAA 제제를 제공하도록 분획화될 수 있고, 그에 따라 특정 분획을 선택함으로써 또는 상이한 분획을 선택적으로 조합함으로써 표적 조직 내의 리소솜으로 표적화하는 rhGAA의 맞춤형 제작을 추가로 허용한다.

[0117]

일부 구현예에서, rhGAA 상의 N-글리칸의 최대 60%까지 완전히 시알릴화될 수 있고, 예를 들어 N-글리칸의 최대 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 60%까지 완전히 시알릴화될 수 있다. 일부 구현예에서, rhGAA 상의 N-글리칸의 50% 이하가 완전히 시알릴화된다. 일부 구현예에서, 총 N-글리칸의 4% 내지 20%가 완전히 시알릴화된다. 다른 구현예에서, rhGAA 상의 N-글리칸의 5%, 10%, 20%, 또는 30% 이하가 시알산 및 말단 갈락토스 잔기 (Gal)을 보유한다. 이러한 범위는 모든 중간 값과 하위 범위를 포함하고, 예를 들어, rhGAA 상의 총 N-글리칸의 7% 내지 30%가 시알산과 말단 갈락토스를 보유한다. 또 다른 추가 구현예에서, rhGAA 상의 N-글리칸의 5%, 10%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 또는 20% 이하가 말단 갈락토스만을 보유하고, 시알산을 함유하지 않는다. 이러한 범위는 모든 중간 값과 하위 범위를 포함하고, 예를 들어, rhGAA 상의 총 N-글리칸의 8% 내지 19%가 말단 갈락토스만을 보유하고 시알산을 함유하지 않는다.

[0118]

일부 구현예에서, rhGAA 상의 총 N-글리칸의 30% 내지 60%, 35% 내지 60%, 40% 내지 60%, 45% 내지 60%, 50% 내지 60%, 또는 55% 내지 60%가 복합형 N-글리칸이거나; rhGAA 상의 총 N-글리칸의 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%,

또는 7% 이하가 하이브리드-형 N-글리칸이코/이거나; rhGAA 상의 총 N-글리칸의 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 또는 30% 이하가 비-인산화된 고 만노스-형 N-글리칸이코/이거나; rhGAA 상의 총 N-글리칸의 적어도 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 또는 15%가 모노-인산화 고 만노스-형 N-글리칸이코/이거나; rhGAA 상의 총 N-글리칸의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 또는 20%가 비스-인산화 고 만노스-형 N-글리칸이다. 이들 값은 모든 중간 값과 하위 범위를 포함한다. rhGAA는 상기 기재된 함량 범위를 하나 이상 충족시킬 수 있다.

[0119] 일부 구현예에서, rhGAA는 rhGAA의 mol 당 평균적으로 2.0 mol 내지 8.0 mol의 시알산 잔기를 보유할 수 있다. 이러한 범위는 rhGAA의 mol 당 2.0 mol, 2.5 mol, 3.0 mol, 3.5 mol, 4.0 mol, 4.5 mol, 5.0 mol, 5.5 mol, 6.0 mol, 6.5 mol, 7.0 mol, 7.5 mol, 및 8.0 mol의 시알산 잔기를 포함하여, 모든 중간 값과 이의 하위 범위를 포함한다. 이론으로 국한되지 않으면서, 시알산 잔기를 보유하는 N-글리칸 단위의 존재는 아시알로당단백질 수용체에 의한 rhGAA의 비-생산적 클리어언스를 방지할 수 있는 것으로 사료된다.

[0120] 하나 이상의 구현예에서, rhGAA는 특정한 잠재적 N-글리코실화 부위에 특정한 N-글리코실화 프로파일을 갖는다. 일부 구현예에서, rhGAA는 7개의 잠재적 N-글리코실화 부위를 갖는다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 20%가 제1 잠재적 N-글리코실화 부위(SEQ ID NO: 6의 경우 N84 및 SEQ ID NO: 4의 경우 N140)에서 인산화된다. 예를 들어, rhGAA의 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에서 인산화될 수 있다. 이러한 인산화는 모노-M6P 및/또는 비스-M6P 단위로 인한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에 모노-M6P 단위를 보유한다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에 비스-M6P 단위를 보유한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 1.4 mol의 M6P (모노-M6P 및 비스-M6P)를 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 적어도 약 0.5 mol의 비스-M6P를 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.25 mol의 모노-M6P를 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.2 mol 내지 약 0.3 mol의 시알산을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 6A에 도시된 바와 같은 제1 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 6B에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 19A에 도시된 바와 같은 제1 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 19B 또는 도 20B에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다.

[0121] 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 20%가 제2 잠재적 N-글리코실화 부위 (예를 들어, SEQ ID NO: 6의 경우 N177 및 SEQ ID NO: 4의 경우 N223)에서 인산화된다. 예를 들어, rhGAA의 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제2 N-글리코실화 부위에서 인산화될 수 있다. 이러한 인산화는 모노-M6P 및/또는 비스-M6P 단위로 인한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제2 N-글리코실화 부위에 모노-M6P 단위를 보유한다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제2 N-글리코실화 부위에 비스-M6P 단위를 보유한다. 일부 구현예에서 rhGAA는 제2 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.5 mol의 M6P (모노-M6P 및 비스-M6P)를 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제2 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.4 mol 내지 약 0.6 mol의 모노-M6P를 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 6A에 도시된 바와 같은 제2 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 6C에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 19A에 도시된 바와 같은 제2 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 19C 또는 도 20B에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다.

[0122] 하나 이상의 구현예에서, rhGAA의 적어도 5%가 제3 잠재적 N-글리코실화 부위(예를 들어, SEQ ID NO: 6의 경우 N334 및 SEQ ID NO: 4의 경우 N390)에서 인산화된다. 다른 구현예에서, rhGAA의 5%, 10%, 15%, 20%, 또는 25% 미만이 제3 잠재적 N-글리코실화 부위에서 인산화된다. 예를 들어, 제3 잠재적 N-글리코실화 부위는 주요 종으로서 비-인산화 고 만노스 N-글리칸, 디-, 트리-, 및 테트라-안테나 복합 N-글리칸 및 하이브리드 N-글리칸의 혼합물을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 3%, 5%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%가 제3 잠재적 N-글리코실화 부위에서 시알릴화된다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제3 잠재적 N-글리코실화 부위에서 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.9 mol 내지 약 1.2 mol의 시알산을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 6A에 도시된 바와 같은 제3 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 6D에 도시된 바

와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 19A에 도시된 바와 같은 제 3 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 19 D 또는 도 20B에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다.

[0123] 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 20%가 제4 잠재적 N-글리코실화 부위 (예를 들어, SEQ ID NO: 6의 경우 N414 및 SEQ ID NO: 4의 경우 N470)에서 인산화된다. 예를 들어, rhGAA의 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에서 인산화될 수 있다. 이러한 인산화는 모노-M6P 및/또는 비스-M6P 단위로 인한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 모노-M6P를 보유한다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 비스-M6P를 보유한다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 3%, 5%, 8%, 10%, 15%, 20%, 또는 25%가 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에서 시알틸화된다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 1.4 mol의 M6P(모노-M6P 및 비스-M6P)를 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.4 mol 내지 약 0.6 mol의 비스-M6P를 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.3 mol 내지 약 0.4 mol의 모노-M6P를 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 6A에 도시된 바와 같은 제4 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 6E에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 19A에 도시된 바와 같은 제4 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 19E 또는 도 20B에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다.

[0124] 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 5%가 제5 잠재적 N-글리코실화 부위(예를 들어, SEQ ID NO: 6의 경우 N596 및 SEQ ID NO: 4의 경우 N692)에서 인산화된다. 다른 구현예에서, rhGAA의 5%, 10%, 15%, 20%, 또는 25% 미만은 제5 잠재적 N-글리코실화 부위에서 인산화된다. 예를 들어, 제5 잠재적 N-글리코실화 부위는 주요 종으로서 푸코실화 디-안테나 복합 N-글리칸을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 3%, 5%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%가 제5 잠재적 N-글리코실화 부위에서 시알틸화된다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제5 잠재적 N-글리코실화 부위에서 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.8 mol 내지 약 0.9 mol의 시알산을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 6A에서 도시된 바와 같은 제5 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 6F에서 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 19A에서 도시된 바와 같은 제5 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 19F 또는 도 20B에서 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다.

[0125] 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 5%가 제6 N-글리코실화 부위(예를 들어, SEQ ID NO: 6의 경우 N826 및 SEQ ID NO: 4의 경우 N882)에서 인산화된다. 다른 구현예에서, rhGAA의 5%, 10%, 15%, 20% 또는 25% 미만은 제6 N-글리코실화 부위에서 인산화된다. 예를 들어, 제6 N-글리코실화 부위는 주요 종으로서 디-, 트리-, 테트라-안테나 복합 N-글리칸의 혼합물을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 3%, 5%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%가 제6 N-글리코실화 부위에서 시알틸화된다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에서 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 1.5 mol 내지 약 4.2 mol의 시알산을 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에서 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.9 mol의 아세틸화 시알산을 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 폴리-N-아세틸-D-락토사민(폴리-LacNAc) 잔기를 갖는 평균적으로 적어도 0.05 mol의 글리칸 종을 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA의 10% 초과는 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에 폴리-LacNAc 잔기를 보유하는 글리칸을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 6A에 도시된 바와 같은 제6 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 6G에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 19A에 도시된 바와 같은 제6 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 19G 또는 도 20B에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다.

[0126] 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 5%가 제7 잠재적 N-글리코실화 부위(예를 들어, SEQ ID NO: 6의 경우 N869 및 SEQ ID NO: 4의 경우 N925)에서 인산화된다. 다른 구현예에서, rhGAA의 5%, 10%, 15%, 20%, 또는 25% 미만은 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에서 인산화된다. 일부 구현예에서, rhGAA의 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 또는 65% 미만은 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 임의의 N-글리칸을 갖는다. 일부 구현예에서, rhGAA의 적어도 30%, 35%, 또는 40%가 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 N-글리칸을 갖는다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 적어도 0.5 mol의 시알산을 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA

는 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 적어도 0.8 mol의 시알산을 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.86 mol의 시알산을 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 폴리-LacNAc 잔기를 보유하는 평균 적어도 0.3 mol의 글리칸 종을 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA의 거의 절반이 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 폴리-LacNAc 잔기를 보유하는 글리칸을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에서 확인된 모든 N-글리칸은 복합 N-글리칸이다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 6A에 도시된 바와 같은 또는 도 19A에 도시된 바와 같은 제7 잠재적 N-글리코실화 부위 점유율 및 도 19H 또는 도 20B에 도시된 바와 같은 N-글리코실화 프로파일을 포함한다.

[0127] 일부 구현예에서, rhGAA는 평균적으로 rhGAA의 mol 당 3 mol 내지 4 mol의 M6P 잔기 및 rhGAA의 mol 당 약 4 mol 내지 7.3 mol의 시알산을 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 평균적으로 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 적어도 약 0.5 mol의 비스-M6P, 제2 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 약 0.4 mol 내지 약 0.6 mol의 모노-M6P, 제3 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 약 0.9 mol 내지 약 1.2 mol의 시알산, 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 약 0.4 mol 내지 약 0.6 mol의 비스-M6P, 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 약 0.3 mol 내지 약 0.4 mol의 모노-M6P, 제5 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 약 0.8 mol 내지 약 0.9 mol의 시알산, 및 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 약 1.5 mol 내지 약 4.2 mol의 시알산을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 평균적으로 rhGAA의 mol 당 적어도 0.5 mol의 시알산을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, rhGAA는 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 적어도 0.8 mol의 시알산을 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol 당 평균적으로 약 0.86 mol의 시알산을 추가로 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 6A 내지 도 6H에 도시된 바와 같은 점유율과 N-글리코실화 프로파일을 갖는 7개의 잠재적 N-글리코실화 부위를 포함한다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA는 도 19A 내지 도 19H, 및 도 20A 내지 도 20B에 도시된 바와 같은 점유율과 N-글리코실화 프로파일을 갖는 7개의 잠재적 N-글리코실화 부위를 포함한다.

[0128] rhGAA를 제조하는 방법은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 국제특허 출원번호 PCT/2015/053252, 미국특허 제10,208,299, 및 미국특허 제10,961,522에 개시되어 있다.

[0129] 리소좀 내부에서는, rhGAA가 축적된 글리코젠을 효소적으로 분해할 수 있다. 그러나, 통상적인 rhGAA 산물은 모노-M6P- 및 비스-M6P 보유 N-글리칸의 총 수준이 낮고, 그에 따라, 근육 세포를 불량하게 표적화하여, 리소좀으로의 rhGAA의 열악한 전달을 초래한다. 이들 통상적인 산물 내의 대부분의 rhGAA 분자는 인산화 N-글리칸을 갖지 않고, 이에 의해 CIMPR에 대한 친화성이 결여된다. 비-인산화 고 만노스 N-글리칸은 또한 만노스 수용체에 의해 제거될 수 있고, 이는 ERT의 비-생산적인 클리어런스를 초래한다 (도 2B). 대조적으로, 도 2A에 나타난 바와 같이, 본원에 기재된 rhGAA는 더 많은 양의 모노-M6P- 및 비스-M6P 보유 N-글리칸을 함유할 수 있고, 이는 특이적 조직, 예컨대, 근육 내로의 rhGAA의 생산적 흡수를 야기한다.

[0130] **N-연결 글리코실화 rhGAA의 생산 및 정제**

[0131] 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제특허 출원번호 PCT/2015/053252, 미국특허 제10,208,299, 및 미국특허 제10,961,522에 기재된 바와 같이, 중국 햄스터 난소(CHO)와 같은 세포가 상기 특허에 기재된 rhGAA를 생산하는데 사용될 수 있다. CHO 세포에서 고 M6P rhGAA를 발현하는 것이 번역 후에 rhGAA의 글리칸 프로파일을 변형시키는 것에 비해 적어도 부분적으로 유리한데, 왜냐하면 전자만이 글리칸 분해에 의해 최적의 글리코젠 가수분해를 갖는 rhGAA 형태로 전환되어 치료 효능을 강화할 수 있기 때문이다.

[0132] 일부 구현예에서, rhGAA는 바람직하게는 본원에 기재된 rhGAA를 인코딩하는 DNA 작제물로 형질전환된 하나 이상의 CHO 세포주에 의해 생산된다. 이러한 CHO 세포주는 GAA를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 유전자의 다중 카피, 예컨대 5개 10개, 15개, 또는 20개 이상의 카피를 함유할 수 있다. 산 α -글루코시다제의 대립유전자 변이체 또는 다른 변이체 산 α -글루코시다제 아미노산 서열, 예컨대 SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 6와 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일한 것들을 발현하는 DNA 작제물이 작제되고 CHO 세포에서 발현될 수 있다. 당 업자는 이러한 DNA 작제물의 생산을 위해 CHO 세포를 형질전환시키는 데 적합한 대안적인 벡터를 선택할 수 있다.

[0133] 이러한 CHO 세포주를 제조하는 방법은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 국제특허 출원번호 PCT/2015/053252, 미국특허 제10,208,299, 및 미국특허 제10,961,522에 기재되어 있다. 간략하게, 이러한 방법은 GAA 또는 GAA 변이체를 인코딩하는 DNA로 CHO 세포를 형질전환시키고, GAA를 인코딩하는 DNA를 이의 염색체(들) 내로 안정적으로 통합하고 GAA를 안정적으로 발현하는 CHO 세포를 선택하고, 모노-M6P 또는 비스-M6P를 보유하는 N-글리칸의

함량이 높은 GAA를 발현하는 CHO 세포를 선택하고, 선택적으로, 시알산 함량이 높은 N-글리칸을 갖고/갖거나 비-인산화 고-만노스의 함량이 낮은 N-글리칸을 갖는 CHO 세포를 선택하는 것을 수반한다. 선택된 세포주는, CHO 세포주를 배양하고 CHO 세포의 배양물로부터 rhGAA 조성물을 회수함으로써, rhGAA 및 rhGAA 조성물을 생산하는데 사용될 수 있다. 세포주로부터 생산된 rhGAA는 CIMPR을 표적화하는 모노-M6P 또는 비스-M6P를 보유하는 N-글리칸을 높은 함량으로 함유한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같이 생산된 rhGAA는 말단 갈락토스를 갖는 복합 N-글리칸의 수준이 낮다. 일부 구현예에서, 선택된 세포주는 GA-ATB200 또는 ATV200-X5-14로 지칭된다. 일부 구현예에서, 선택된 CHO 세포주는 이러한 CHO 세포 배양물의 계대배양물 또는 유도체를 포괄한다. 일부 구현예에서, 선택된 CHO 세포주로부터 생산된 rhGAA는 ATB200으로 지칭된다.

[0134] 본원에 기재된 rhGAA는, 본원에 그 전체가 둘 다 참고로 포함된, 미국 특허 제10,227,577호 및 미국 가출원 제62/506,569호에 기재된 방법을 따름으로써 정제될 수 있다. CHO 세포주로부터 생산된 rhGAA를 생산, 포획, 및 정제하기 위한 예시적인 프로세스는 도 3에 나타나있다.

[0135] 간략하게, 생물반응기(601)은 rhGAA를 발현하고 주위의 액체 배양 배지 내로 분비하는 세포, 예컨대, CHO 세포의 배양물을 함유한다. 생물반응기(601)은 세포 배양을 위한 임의의 적절한 생물반응기, 예컨대, 관류, 회분식, 또는 유가식 생물반응기일 수 있다. 배양 배지는 세포가 rhGAA를 생산하기에 충분한 기간 후에 생물반응기로부터 제거된다. 이러한 배지 제거는 관류 생물반응기의 경우 연속식일 수 있거나 회분식 또는 유가식 반응기의 경우 배치식(batch-wise)일 수 있다. 여과 시스템(603)에 의해 배지를 여과하여 세포를 제거할 수 있다. 여과 시스템(603)은 교호 접선 유동 여과(ATF), 접선 유동 여과(TFF) 시스템, 및/또는 원심분리 여과 시스템을 포함하는, 임의의 적합한 여과 시스템일 수 있다. 다양한 구현예에서, 여과 시스템은 공극 크기가 약 10 나노미터 내지 약 2 마이크로미터인 필터를 이용한다.

[0136] 여과 후, 여과액을 단백질 포획 시스템(605) 상에 로딩한다. 단백질 포획 시스템(605)은 하나 이상의 크로마토그래피 컬럼을 포함할 수 있다. 하나 초과와 크로마토그래피 컬럼이 사용되는 경우, 제1 컬럼이 로딩되면 다음 컬럼이 로딩을 시작할 수 있도록 컬럼이 직렬로 배치될 수 있다. 대안적으로, 컬럼이 전환되는 시간동안 배지 제거 프로세스가 정지될 수 있다.

[0137] 다양한 구현예에서, 단백질 포획 시스템(605)은 rhGAA, 특히 높은 함량의 M6P를 갖는 rhGAA의 직접적인 산물 포획을 위한 하나 이상의 음이온 교환(AEX) 컬럼을 포함할 수 있다. 단백질 포획 시스템(605)에 의해 포획된 rhGAA는 컬럼 내의 pH 및/또는 염 함량을 변화시킴으로써 컬럼(들)로부터 용출된다. AEX 컬럼에 대한 예시적인 조건은 표2에서 제공된다.

[0138] 표 2. AEX 컬럼에 대한 예시적인 조건

절차	완충제	유량(cm/h)	부피(CV)	온도(°C)
사용 전 위생처리	0.1-10 M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (≥ 10-120 min)	15 - 25
사전- 평형화	20-2000 mM 포스페이트 완충제(PB), pH 6.9-7.3	≤ 25-2500	≥ 1-5	15 - 25
평형화	4-400 mM PB, pH 6.9-7.3	≤ 25-2500	≥ 1-5	2 - 15
로딩	NA	≤ 10-1000	NA	2 - 15
세척 1	4-400 mM PB, pH 6.9-7.3	≤ 25-2500	≥ 2-10	2 - 15
세척 2	4-400 mM PB, pH 6.9-7.3	≤ 25-2500	≥ 2-10	15 - 25
용출	4-400 mM PB, 20-2000 mM NaCl, pH 6.1-6.5	≤ 25-2500	NA	15 - 25
스트립핑	4-400 mM PB, 0.1-10 M NaCl, pH 6.1-6.5	≤ 25-2500	≥ 1-5	15 - 25
사용 후 위생처리	0.1-10 M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (≥ 10-120 min)	15 - 25
저장	0.01-1.0 M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-5	15 - 25

[0139]

[0140] 용출된 rhGAA는 추가 정제 단계 및/또는 품질 보증 단계를 거칠 수 있다. 예를 들어, 용출된 rhGAA는 바이러스 사멸 단계(607)를 거칠 수 있다. 이러한 바이러스 사멸(607)은 저 pH 사멸, 세제 사멸, 또는 당 업제에 공지된 다른 기법 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 바이러스 사멸 단계(607)로부터의 rhGAA를 제2 크로마토그래피 시스템(609)에 도입하여 rhGAA 산물을 추가로 정제할 수 있다. 대안적으로, 단백질 포획 시스템(605)로부터 용출된 rhGAA를 제2 크로마토그래피 시스템(609)에 직접적으로 공급할 수 있다. 다양한 구현예에서, 제2 크로마토그래피

피 시스템(609)은 불순물의 추가 제거를 위한 하나 이상의 고정된 금속 친화성 크로마토그래피(IMAC) 컬럼을 포함한다. IMAC 컬럼에 대한 예시적인 조건은 하기 표 3에서 제공된다.

표 3. IMAC 컬럼에 대한 예시적인 조건

절차	완충제	유량(cm/h)	부피(CV)
세정	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
사용 전 위생처리	0.01-1.0 M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (10 — 30 min)
평형화	4-400 mM PB, pH 6.5	≤ 25-2500	≥ 1-5
WFI를 이용한 세척	주사용수 (WFI)	≤ 25-2500	≥ 1-3
킬레이팅	0.01-1.0 M 아세트산 구리	≤ 25-2500	≥ 1-5
WFI를 이용한 세척	WFI	≤ 25-2500	≥ 2-10
산성 완충제를 이용한 세척	2-200 mM 아세트 산나트륨, 0.05-5 M NaCl, pH 3.5-4.5	≤ 25-2500	≥ 2-10
평형화	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
용출 완충제를 이용한 블랭크 실행	4-400 mM PB, 15-1500 mM 글리신, pH 6.1-6.5	≤ 25-2500	≥ 2-20
평형화	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
로딩	NA	≤ 25-2500	≥ 1-5
세척 1	4-400 PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 2-10
세척 2	4-400 PB, 0.1-10 M NaCl, 5- 30% 프로필렌 글리콜, pH 6.3- 6.7	≤ 25-2500	≥ 2-10
세척 3	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 2-10
용출	4-400 mM PB, 15-1500 mM 글리신, pH 6.1-6.5	≤ 25-2500	NA
스트립핑	4-400 mM PB, 50-5000 mM 이미다졸, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
사용 후 위생처리	0.01-1M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (10 - 30 min)
세정	4-400 mM PB, pH 6.3-6.7	≤ 25-2500	≥ 1-5
저장	5-30% 에탄올	≤ 25-2500	≥ 1-5

rhGAA가 제2 크로마토그래피 시스템(609) 상에 로딩된 후, 재조합 단백질이 컬럼(들)으로부터 용출된다. 용출된 rhGAA는 바이러스 사멸 단계(611)를 거칠 수 있다. 바이러스 사멸(609)과 같이, 바이러스 사멸(611)은 저 pH 사멸, 세제 사멸, 또는 당 업계에 공지된 다른 기법 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 바이러스 사멸(607 또는 611) 중 단지 하나만 사용되거나, 바이러스 사멸이 정제 프로세스 내의 동일한 단계에서 수행된다. 바이러스 사멸 단계(611)로부터의 rhGAA를 제3 크로마토그래피 시스템(613)에 도입하여 재조합 단백질 산물을 추가로 정제할 수 있다. 대안적으로, 제2 크로마토그래피 시스템(609)로부터 용출된 재조합 단백질을 제3 크로마토그래피 시스템(613)에 직접적으로 공급할 수 있다. 다양한 구현예에서, 제3 크로마토그래피 시스템(613)은 불순물 추가 제거를 위한 하나 이상의 양이온 교환 크로마토그래피(CEX) 컬럼 및/또는 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 컬럼을 포함한다. 그 후에, rhGAA 산물이 제3 크로마토그래피 시스템(613)으로부터 용출된다. CEX 컬럼에 대한 예시적인 조건은 하기 표4에 제공된다.

[0144] 표 4. CEX 컬럼에 대한 예시적인 조건

절차	완충제	유량 (cm/h)	부피 (CV)
사용 전 위생처리	0.1-10 M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (≥10-120 min)
평형화	2-200 mM 시트르산나트륨, pH 4.0-5.0	≤ 30-3000	≥ 2-10
로딩	NA	≤ 30-3000	NA
세척	2-200 mM 시트르산나트륨, pH 4.0-5.0	≤ 30-3000	≥ 2-10
용출	2-200 mM 시트르산나트륨, 15-1500 NCl, pH 4.0-5.0	≤ 30-3000	≥ 2-10
스트립핑	2-200 mM 시트르산나트륨, 0.1-10 M NCl, pH 4.0-5.0	≤ 30-3000	≥ 1-5
사용 후 위생처리	0.1-10 M NaOH	≤ 25-2500	≥ 1-3 (≥ 10-120 min)
저장	0.01-1.0 M NaOH	≤ 30-3000	≥ 1-5

[0145]

[0146] rhGAA 산물은 또한 추가 가공을 거칠 수 있다. 예를 들어, 또 다른 여과 시스템(615)을 사용하여 바이러스를 제거할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 여과는 5 μm 내지 50 μm의 공극 크기를 갖는 필터를 이용할 수 있다. 다른 산물 가공은 재조합 단백질 산물이 멸균되고/되거나, 여과되고/되거나, 농축되고/되거나, 저장되고/되거나, 최종 산물 제형을 위해 첨가된 추가적인 성분을 갖는 산물 조정 단계(617)를 포함할 수 있다.

[0147] 약학적 조성물

[0148] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA를 단독으로 또는 다른 치료제 및/또는 약학적으로 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0149] 하나 이상의 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 본원에서 사용된 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로-허용되는 산 부가 염이다. 약학적으로-허용되는 산 부가 염은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 부티르산, 캄포르산, 캄포설폰산, 신남산, 시트르산, 디글루콘산, 에탄설폰산, 글루탐산, 글리콜산, 글리세로인산, 헤미설폰산, 핵산산, 포름산, 푸마르산, 2-하이드록시에탄설폰산(이세티온산), 락트산, 하이드록시말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메시틸렌설폰산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 니코틴산, 2-나프탈렌설폰산, 옥살산, 파모산, 펙틴산, 페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 피발산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스페아르산, 석신산, 설파닐산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 운데칸산 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는 유기산 및 염산, 부름화수소산, 황산, 설파산, 질산, 인산 등을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다.

[0151] 일부 구현예에서, 본원에 사용된 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 염기 부가 염이다. 약학적으로-허용되는 염기 부가 염은 암모니아, 또는 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등과 같은 금속 양이온 또는 암모늄의 수산화물, 탄산염, 또는 중탄산염을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 약학적으로-허용되는 유기 비독성 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 4차 아민 화합물, 천연 발생 치환된 아민, 고리형 아민, 염기성 이온-교환 수지를 포함하는 치환된 아민, 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 이소프로필아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카마인, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 테트라메틸암모늄 화합물, 테트라에틸암모늄 화합물, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 디벤질아민, N,N-디벤질에틸아민, 1-에펜아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0152] 일부 구현예에서, rhGAA 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정맥 내 투여용으로 적합한 약학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 멸균 등장성 수성 완충제 중의 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 주사 부위에서의 통증을 완화하기 위한 국소 마취제 및 가용화제도 포함할 수 있다. 약학적 조성물의 성분은 별개로 공급될 수 있거나, 단위 투여 형으로, 예를 들어 활성제의 양을 나타내는 앰플 또는 사체와 같은 기밀 밀봉 용기 내의 건식 동결건조 분말 또는 무수 농축물로서 함께 혼합될 수 있다. 조성물이 주입에 의해 투

여될 경우, 멸균 제약 등급 물(sterile pharmaceutical grade water), 염수 또는 텍스트로스/물을 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 일부 구현예에서, 주입은 병원 또는 진료소에서 일어날 수 있다. 일부 구현예에서, 주입은 병원이나 진료소 환경 외부, 예를 들어, 대상체의 거주지에서 일어날 수 있다. 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 성분이 투여 전에 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 염수의 앰플이 제공될 수 있다.

[0153] 일부 구현예에서, rhGAA 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 4시간 지속되는 IV 주사로서 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 주입되는 총량은 환자의 체중에 의해 결정된다. 환자가 IAR을 겪는다면 주입 속도를 낮추고 주입 시간을 연장할 수 있다.

[0154] 일부 구현예에서, 초기 주입 속도는 1 mg/kg/hour이다. 일부 구현예에서, 주입-연관 반응(IAR)의 징후가 없다면 최대 속도 7 mg/kg/hour에 도달할 때까지 주입 속도를 매 30분마다 2 mg/kg/hour씩 점진적으로 증가시킨다; 이후 주입이 완료될 때까지 주입 속도는 7 mg/kg/hour로 유지한다. 일부 구현예에서, 대략적인 총 주입 시간은 4시간이다.

[0155] 주입은 주입 펌프를 사용하는 단계적인 방식으로 투여되어야 한다. 주입 속도는 초기 속도에서 환자의 체중을 기준으로 하기 표 5에 나타난 바와 같이 최대 속도에 도달할 때까지 매 30분마다 +/- 5분씩 증가할 수 있다.

[0156] 표 5: 20 mg/kg 투여량에 대한 추천 주입량 및 속도

대상체 체중 범위 (kg)	총 주입량 (mL)	1 단계 1 mg/kg/hr (mL/hr)	2 단계 3 mg/kg/hr (mL/hr)	3 단계 5 mg/kg/hr (mL/hr)	4 단계 7 mg/kg/hr (mL/hr)
40 - 50	250	13	38	63	88
50.1 - 60	300	15	45	75	105
60.1 - 100	500	25	75	125	175
100.1 - 120	600	30	90	150	210
120.1 - 140	700	35	105	175	245
140.1 - 160	800	40	120	200	280
160.1 - 180	900	45	135	225	315
180.1 - 200	1,000	50	150	250	350

[0157]

[0158] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 가장 중대한 내약성 문제는 주입-연관 반응(IAR)의 발생이며, 이는 어떤 경우에는 생명을 위협하는 анафилакти시스 또는 다른 심각한 알레르기 반응을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, rhGAA 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 전에, 항히스타민, 해열제 및/또는 코르티코스테로이드를 이용한 예비 조치가 투여될 수 있다. 이전에 받은 효소 대체 요법(ERT)에서 예비 조치가 사용되었다면, rhGAA 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여에 앞서, 항히스타민, 해열제, 및/또는 코르티코스테로이드가 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 경구 투여될 수 있는 조성물은 즉각-, 지연-, 변형-, 지속-, 펄스-, 또는 제어-방출 적용을 위해, 정제, 캡슐, 오블, 엘릭서 또는 현탁액, 젤, 시럽, 구강 세정제, 또는 사용 전에 물 또는 다른 적절한 비히클로 재구성하기 위한 건조 분말의 형태로 제형화될 수 있고, 선택적으로 착향료 및 착색제와 함께 사용될 수 있다. 고체 조성물, 예컨대, 정제, 캡슐, 로젠지, 향정, 알약, 볼루스, 분말, 페이스트, 과립, 불릿, 당의정, 또는 프리믹스 제제도 사용될 수 있다. 경구 투여용 고체 및 액체 조성물은 당 업계에 널리 공지되어 있는 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 고체 또는 액체 형태일 수 있는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제를 함유할 수 있다. 정제 및 캡슐은 약학적으로 허용되는 결합제, 충전제, 윤활제, 붕해제, 또는 습윤제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 부형제와 함께 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 부형제는 당 업계에 공지되어 있고, 전산화 전분, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필 에틸셀룰로스(HPEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 수크로스, 젤라틴, 아카시아, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 인산수소칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트, 탈크, 실리카, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분, 전분 글리콜산 나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 시트르산나트륨, 탄산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 글리신 크로스카르멜로스 나트륨, 및 복합 실리케이트를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 정제는 당 업계에 널리 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다.

[0159] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 미국 특허 제10,512,676호 및 미국 가출원 제62/506,574호에

따라 제형화될 수 있고, 둘 다 모두 전문이 본원에 참조로 포함되어 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 7.0 또는 약 5.0 내지 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 약 5.5 내지 약 6.0의 범위이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 pH는 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 pH 조정제 (예를 들어, 알칼리화제 및 산성화제), 예컨대, 수산화나트륨 및/또는 염산을 사용함으로써 표적 pH로 조정될 수 있다.

[0160] 본원에 기재된 약학적 조성물은 완충제 시스템, 예컨대, 시트레이트 시스템, 포스페이트 시스템, 및/또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 시트레이트 및/또는 포스페이트는 시트르산나트륨 또는 인산나트륨일 수 있다. 다른 염은 칼륨 및 암모늄 염을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 완충제는 시트레이트를 포함한다. 추가 구현예에서, 완충제는 시트르산 나트륨(예를 들어, 시트르산나트륨 탈수화물 및 시트르산 일수화물의 혼합물)을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 시트레이트를 포함하는 완충제 용액은 시트르산나트륨 및 시트르산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 시트레이트 및 포스페이트 완충제 둘 다 모두가 존재한다.

[0161] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 적어도 하나의 부형제를 포함한다. 부형제는 강장제, 벌크화제, 및/또는 안정화제로서 기능할 수 있다. 강장제는 제형이 인간의 혈액과 유사하거나 동일한 삼투압을 갖는 것을 보장하도록 돕는 성분이다. 벌크화제는 제형(예를 들어, 동결건조된)에 질량을 추가하고 케이크에 충분한 구조를 제공하는 성분이다. 안정화제는 소수성 공기-물 계면 표면에서 응집체 형성을 방지하거나 최소화할 수 있는 화합물이다. 하나의 부형제가 강장제 및 벌크화제로서 동시에 기능할 수 있다. 예를 들어, 만니톨은 강장제로서 기능할 수 있고 또한 벌크화제로서의 이익도 제공할 수 있다.

[0162] 강장제의 예는 염화나트륨, 만니톨, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 강장제(들)의 총량은 약 10 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 양의 범위이다. 추가 구현예에서, 강장제(들)의 총량은 약 10 mg/mL, 11 mg/mL, 12 mg/mL, 13 mg/mL, 14 mg/mL, 또는 15 mg/mL 내지 약 16 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 또는 50 mg/mL의 양의 범위이다.

[0163] 일부 구현예에서, 부형제는 안정화제를 포함한다. 일부 구현예에서, 안정화제는 계면활성제이다. 일부 구현예에서, 안정화제는 폴리소르베이트 80이다. 하나 이상의 구현예에서, 안정화제의 총량은 약 0.1 mg/mL 내지 약 1.0 mg/mL의 범위이다. 추가 구현예에서, 안정화제의 총량은 약 0.1 mg/mL, 0.2 mg/mL, 0.3 mg/mL, 0.4 mg/mL, 또는 0.5 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 0.6 mg/mL, 0.7 mg/mL, 0.8 mg/mL, 0.9 mg/mL, 또는 1.0 mg/mL의 범위이다. 또 다른 추가 구현예에서, 안정화제의 총량은 약 0.1 mg/mL, 0.2 mg/mL, 0.3 mg/mL, 0.4 mg/mL, 0.5 mg/mL, 0.6 mg/mL, 0.7 mg/mL, 0.8 mg/mL, 0.9 mg/mL, 또는 1.0 mg/mL이다.

[0164] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음 부형제 중 하나 이상을 포함한다: 시트르산나트륨 이수화물, 시트르산 일수화물, 만니톨 또는 폴리소르베이트-80.

[0165] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 (a) rhGAA (예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파), (b) 시트레이트, 포스페이트, 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 완충제, 및 (c) 만니톨, 폴리소르베이트 80, 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 부형제를 포함하고, (i) 약 5.0 내지 약 6.0, 또는 (ii) 약 5.0 내지 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 물을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 산성화제 및/또는 알칼리화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0166] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 (a) 약 5 mg/mL 내지 50 mg/mL, 약 5 mg/mL 내지 30 mg/mL, 또는 약 15 mg/mL의 농도의 rhGAA (예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파), (b) 약 10mM 내지 100 mM 또는 약 25 mM의 농도의 시트르산나트륨 완충제, (c) 약 10 mg/mL 내지 50 mg/mL, 또는 약 20 mg/mL의 농도의 만니톨, (d) 0.1mg/mL 내지 1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL 내지 0.5 mg/mL, 또는 약 0.5 mg/mL의 농도로 존재하는 폴리소르베이트 80, 및 (e) 물을 포함하고, 약 6.0의 pH를 갖는다. 적어도 하나의 구현예에서, 약학적 조성물은 (a) 15 mg/mL의 rhGAA (예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) (b) 25mM의 시트르산나트륨 완충제, (c) 20 mg/mL의 만니톨 (d) 0.5 mg/mL의 폴리소르베이트 80, 및 (e) 물을 포함하고, 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 산성화제 및/또는 알칼리화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0167] 일부 구현예에서, rhGAA를 포함하는 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되기 전에 희석된다.

[0168] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 케이크 또는 분말을 제공하기 위해 동결건조(냉동-건조) 프로세스를 거칠 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 동결건조 후의 rhGAA 조성물에 관한 것이다. 동결건조 혼합물은 본원에 기재된 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파), 시트레이트, 포스페이트, 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 완충제, 및 트레할로스, 만니톨, 폴리포스페이트

80, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 다른 성분(예를 들어, 다른 부형제)이 동결건조 혼합물에 첨가될 수 있다. 동결건조 제형을 포함하는 약학적 조성물은 바이알로 제공될 수 있고, 그 후에 보관되고/되거나, 운반되고/되거나, 재구성되고/되거나, 환자에게 투여될 수 있다.

[0169] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA(예를 들어, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물은 유리 바이알에 담긴 동결건조 분말이다. 일부 구현예에서, 각 바이알은 약 105 mg의 동결건조된 rhGAA(예를 들어, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 함유할 수 있다. 분말은 멸균수에 재구성된 후, 0.9% 염화나트륨으로 희석하여 IV 주사로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 재구성된 후, 수득된 농축물은 mL 당 15 mg의 rhGAA(예를 들어, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 함유한다. 일부 구현예에서, 7.2 mL의 희석액으로 재구성된 후, 바이알은 15 mg/mL의 rhGAA(예를 들어, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)을 함유한 가용 용량이 7.0 mL인 농축액을 함유한다. 일부 구현예에서, 희석액은 멸균수 및/또는 0.9% 염화나트륨이다. 일부 구현예에서, 각 바이알에는 제조 과정에서 발생하는 플루이드 손실을 보충하기 위해 오버필이 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시는 105 mg의 동결건조 rhGAA(예를 들어, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 조성물, 시트르산나트륨 이수화물, 시트르산 이수화물, 만니톨, 폴리소르베이트 80을 함유하는 바이알(예를 들어, 유리 바이알)을 제공하고, 여기서 각 성분의 양/농도는 본원에 기재된 것으로부터 선택될 수 있다.

[0170] 일부 구현예에서, 재구성되는 바이알의 수는 환자의 체중과 각 바이알이 105 mg의 rhGAA(예를 들어, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 함유한다는 사실을 기반으로 한다. 따라서, 일부 구현예에서, 환자의 투여량 (mg) = 대상체의 체중 (kg) x 용량 (mg/kg)이고; 필요한 바이알의 수 = 환자의 투여량 (mg 으로 환산)/105 (바이알 당 mg)이다. 일부 구현예에서, 바이알의 수가 분수를 포함하는 경우, 다음 정수로 반올림한다.

[0171] 예를 들어, 20 mg/kg의 용량으로 투여받는 65 kg의 환자의 경우: 환자의 투여량 (mg) = 65 kg X 20 mg/kg = 총 용량 1300 mg; 필요한 바이알의 수 = 1300/105 mg/vial = 12.381을 반올림하여 조제용으로 13개의 바이알이 필요하다. 환자의 용량이 20 mg/kg이므로, 12개의 바이알까지는 전체 용량이 추출되지만, 13번째 바이알에서는 2.7 ml가 추출되어 주입 백에 추가된다.

[0172] 일부 구현예에서, 재구성 방법은 하기 프로세스를 포함하거나 이로 필수적으로 구성된다: (1) 7.2 mL의 주사용 멸균수를 동결건조된 케이크에 직접 닿지 않게 하면서 각 바이알의 안쪽 벽에 천천히 주입함으로써 각 바이알을 재구성한다; (2) 각 바이알을 부드럽게 굴리고, 뒤집거나 빙빙 돌리거나 흔들지 않는다; (3) 환자의 체중을 기반으로 20 mg/kg용량에 대한 총 주입량으로 재구성한 직후에, 환자의 체중을 기반으로 한 재구성된 rhGAA의 양을 0.9% 주사용 염화나트륨에 희석한다; (4) 재구성된 rhGAA를 추가하기 전에, 주사용 0.9% 염화나트륨 백에서 공기와 재구성된 용량과 동일한 양을 제거한다; (5) 주사기에 기포가 생기지 않도록 하면서 재구성된 용액을 각 바이알로부터 천천히 빼낸다; (6) 주입 백에 기포가 생기지 않도록 하면서 재구성된 시파글루코시다제 알파 용액을 주사용 0.9% 염화나트륨 백으로 직접 천천히 추가한다 (주입 백 내에 남아있을 수 있는 공기층으로 직접 추가하지 않는다) (대안적으로, 환자의 체중을 기반으로 주사용 0.9% 염화나트륨 및 재구성된 rhGAA의 필요한 양을 추가하기 위한 적절한 크기의 빈 주입 백을 이용하여 산물 희석을 수행할 수 있다..프리-필드 주사용 0.9% 염화나트륨 백의 사용을 권고한다); (7) 혼합하기 위해 주입 백을 부드럽게 뒤집거나 마사지한다; 그리고 (8) 약물을 차광하기 위해 주입 백과 튜브를 가린다. 재구성 후에, 각 바이알의 농도는 15mg/mL가 될 것이다. 바이알 당 총 추출가능 용량은 7mL 당 105 mg이다.

[0173] 일부 구현예에서, 환자의 체중을 기반으로 재구성된 rhGAA의 정량만이 희석된다. 일부 구현예에서, 재구성된 바이알의 부분적인 추출에 대하여, 추출량은 소수점 첫째 자리로 반올림된다. 일부 구현예에서, 혼합하기 위해 주입 백을 흔들거나 공압 튜브를 사용해 주입 백을 운반하면 안 된다. 일부 구현예에서, 재구성되고 희석된 용액은 초기 제조 후에 가는 흰색 가닥 또는 반투명 섬유질 형태의 입자를 포함할 수 있고 시간이 지남에 따라 증가할 수 있다.

[0174] 본원은 또한 효소 안정화제를 포함한 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 효소 안정화제는 미글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 다른 구현예에서, 효소 안정화제는 두보글루스타트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0175] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA는 하나의 약학적 조성물에서 제형화되는 한편, 효소 안정화제, 예컨대 미글루스타트는 또 다른 약학적 조성물에서 제형화된다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 ZAVESCA® (Actelion Pharmaceuticals)로서 상업적으로 입수 가능한 제형에 기반한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 미세결정질 셀룰로스, 전호화 전분, Emprove® 수크랄로스 분말, 스

테아르산마그네슘, 및/또는 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐이고, 약 65 mg의 미글루스타트, 미세결정질 셀룰로스, 전호화 전분, Emprove® 수크랄로스 분말, 스테아르산마그네슘, 및/또는 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

[0176]

일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 미글루스타트를 중량 기준으로 20% 내지 40%, 예컨대 미글루스타트를 중량 기준으로 30% 내지 35% 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 추가로 미세결정질 셀룰로스를 중량 기준으로 40% 내지 60%, 예컨대 미세결정질 셀룰로스를 중량 기준으로 45% 내지 55% 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 추가로 전호화 전분을 중량 기준으로 5% 내지 25%, 예컨대, 전호화 전분을 중량 기준으로 10% 내지 20% 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 추가로 수크랄로스를 중량 기준으로 0.1% 내지 5%, 예컨대, 수크랄로스를 중량 기준으로 0.2% 내지 1% 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 추가로 스테아르산마그네슘을 중량 기준으로 0.1% 내지 5%, 예컨대, 스테아르산마그네슘을 중량 기준으로 0.2% 내지 1% 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 콜로이드성 이산화규소를 중량 기준으로 0.1% 내지 5%, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소를 중량 기준으로 0.2% 내지 1% 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐에서 제공된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐이고, 중량 기준으로 약 20% 내지 40%(예컨대, 30% 내지 35%)의 미글루스타트, 중량 기준으로 40% 내지 60%(예컨대, 45% 내지 55%)의 미세결정질 셀룰로스, 중량 기준으로 5% 내지 25%(예컨대, 10% 내지 20%)의 전호화 전분, 중량 기준으로 0.1% 내지 5%(예컨대, 0.2% 내지 1%)의 수크랄로스, 중량 기준으로 0.1% 내지 5%(예컨대, 0.2% 내지 1%)의 스테아르산마그네슘, 및/또는 중량 기준으로 0.1% 내지 5%(예컨대, 0.2% 내지 1%)의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 경구 액체 제형, 예컨대 경구 용액, 분산액제, 또는 현탁액에서 제공된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 액체 제형이고, 중량 기준으로 약 20% 내지 40%(예컨대, 30% 내지 35%)의 미글루스타트, 중량 기준으로 40% 내지 60%(예컨대, 45% 내지 55%)의 미세결정질 셀룰로스, 중량 기준으로 5% 내지 25%(예컨대, 10% 내지 20%)의 전호화 전분, 중량 기준으로 0.1% 내지 5%(예컨대, 0.2% 내지 1%)의 수크랄로스, 중량 기준으로 0.1% 내지 5%(예컨대, 0.2% 내지 1%)의 스테아르산마그네슘, 및/또는 중량 기준으로 0.1% 내지 5%(예컨대, 0.2% 내지 1%)의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

[0177]

일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 50 mg 내지 약 100 mg의 미글루스타트, 예컨대, 약 65 mg의 미글루스타트를 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 50 mg 내지 약 150 mg의 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 약 75 mg 내지 약 125 mg의 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 20 mg 내지 약 50 mg의 전호화 전분, 예컨대, 약 30 mg 내지 약 40 mg의 전호화 전분을 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 수크랄로스, 예컨대, 약 0.5 mg 내지 2 mg의 수크랄로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 스테아르산마그네슘, 예컨대, 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 콜로이드성 이산화규소, 예컨대, 약 0.2 mg 내지 약 1 mg의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐에서 제공되고, 약 50 mg 내지 약 100 mg(예컨대, 65 mg)의 미글루스타트, 약 50 mg 내지 약 150 mg(예컨대, 75 mg 내지 약 125 mg)의 미세결정질 셀룰로스, 약 20 mg 내지 약 50 mg(예컨대, 30 mg 내지 약 40 mg)의 전호화 전분, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg(예컨대, 0.5 mg 내지 2 mg)의 수크랄로스, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg(예컨대, 0.5 mg 내지 약 2 mg)의 스테아르산마그네슘, 및/또는 약 0.1 내지 약 5 mg(예컨대, 0.5 mg 내지 약 2 mg)의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 경구 액체 제형, 예컨대, 경구 용액, 분산액 또는 현탁액에서 제공된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 액체 제형이고, 약 50 mg 내지 약 100 mg(예컨대, 65 mg)의 미글루스타트, 약 50 mg 내지 약 150 mg(예컨대, 75 mg 내지 약 125 mg)의 미세결정질 셀룰로스, 약 20 mg 내지 약 50 mg(예컨대, 30 mg 내지 약 40 mg)의 전호화 전분, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg(예컨대, 0.5 mg 내지 약 2 mg)의 수크랄로스, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg(예컨대, 0.5 mg 내지 약 2 mg)의 스테아르산마그네슘, 및/또는 약 0.1 mg 내지 약 5 mg(예컨대, 0.5 mg 내지 약 2 mg)의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

[0178]

일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물이 약 65 mg의 미글루스타트, 약 100 mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 32.6 mg의 전호화 전분, 약 1 mg의 수크랄로스 분말, 약 1 mg의 스테아르산마그네슘, 및 약 0.4 mg의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 경구용 경질 젤라틴 캡슐에서 제공된다.

- [0179] 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 65 mg의 미글루스타트, 약 100 mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 32.6 mg의 전호화 전분, 약 1 mg의 수크랄로스 분말, 약 1 mg의 스테아르산마그네슘, 및 약 0.4 mg의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는, 경구 용액, 분산액, 또는 현탁액에서 제공된다.
- [0180] 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 130 mg의 미글루스타트, 약 200 mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 65.2 mg의 전호화 전분, 약 2 mg의 수크랄로스 분말, 약 2 mg의 스테아르산마그네슘, 및 약 0.8 mg의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는, 경구 용액 분산액 또는 현탁액에서 제공된다.
- [0181] 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 195 mg의 미글루스타트 약 300 mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 97.8 mg의 전호화 전분, 약 3 mg의 수크랄로스 분말, 약 3 mg의 스테아르산마그네슘, 및 약 1.2 mg의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는, 경구 용액, 분산액 또는 현탁액에서 제공된다.
- [0182] 일부 구현예에서, 미글루스타트를 포함하는 약학적 조성물은 약 260 mg의 미글루스타트, 약 400 mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 130.4 mg의 전호화 전분, 약 4 mg의 수크랄로스 분말, 약 4 mg의 스테아르산마그네슘, 및 약 1.6 mg의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는, 경구 용액, 분산액 또는 현탁액에서 제공된다.
- [0183] **치료 방법**
- [0184] **A. 질병 치료**
- [0185] 본 개시의 또 다른 양태는 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물을 투여함으로써 글리코겐 저장 조절장애와 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 질병은 폼페병(산 말타제 결핍(AMD) 및 II형 글리코겐 저장 질환(GSD II)으로도 공지됨)이다. 일부 구현예에서, rhGAA는 ATB200 또는 시파글루코시다제 알파이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함한다. 또한, 폼페병을 치료하기 위한 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)의 용도가 본원에 제공된다.
- [0186] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료받은 대상체는 ERT-경험 환자이다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법에 의해 치료받은 대상체는 후기 발병 폼페병(산 α-글루코시다제(GAA) 결핍)으로 확진된 18세 이상의 성인으로, 이전에 효소 대체 요법(ERT)을 받은 적이 있다. 일부 구현예에서, ERT-경험 환자는 현재 승인된 ERT(MYOZYME® 또는 LUMIZYME®)를 받고 있다. 일부 구현예에서, ERT-경험 환자는 현재 치료에서 상태가 악화되고 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 대략 최종 ERT 투여 2주 후에 시작된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법으로 치료받은 대상체는 ERT-미경험 환자이다.
- [0187] 일부 구현예에서, 환자는 환자에게 제공되는 임상적 이점을 확인하고 그에 따라 치료를 계속하기 위해 3개월마다 재진료를 받을 것으로 예상될 수 있다. 의약품이 시판될 때까지 이러한 방문 빈도가 요구될 수 있다. 일부 구현예에서, 질병의 주요 임상 및 실험 변수에 기반하여 치료에 대한 환자의 반응이 정기적으로 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 rhGAA(예컨대, 시파글루코시다제 알파) 및 미글루스타트는 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 시파글루코시다제 알파와 같은 rhGAA의 투여는 4-시간 주입으로 체중 1kg 당 약 20 mg이다. 일부 구현예에서, 주입이 지연되는 경우, 미글루스타트의 경구 투여 후 3시간 이상 지나서 시작해서는 안 된다. 일부 구현예에서, 체중이 50 kg 이상인 환자의 경우, 65 mg 캡슐이 4개(총 260 mg)이다.
- [0188] 상기 구현예의 일부에서, 체중이 40 kg 내지 50 kg인 환자의 경우, 65 mg 캡슐이 3개(총 195 mg) 투여된다. 상기 구현예의 일부에서, rhGAA(예컨대 시파글루코시다제 알파)는 2주마다 주입을 통해 투여된다.
- [0189] 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물은 적절한 경로에 의해 투여된다. 일 구현예에서, rhGAA 또는 약학적 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA 또는 약학적 조성물은 주입 펌프를 사용하여 정맥 내 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥 내 투여될 때, 주입백과 튜브는 차광을 위해 가린다. 다른 구현예에서, rhGAA 또는 약학적 조성물이 표적 조직, 예컨대 심장 또는 골격근(예를 들어, 근육내) 또는 신경계(예를 들어, 뇌 내로의 직접 주사; 뇌 실내; 수막강내)로의 직접적인 투여에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA 또는 약학적 조성물은 경구 투여된다. 요망되는 경우, 하나 초과와 경로가 동시에 사용될 수 있다.
- [0190] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 치료 효과는 하기 기준 중 하나 이상에 기반하여 평가될 수 있다: (1) 심장 상태(예를 들어, 확장말기 및/또는 수축말기 용적의 증가, 또는 GSDII에서 전형적으로 발견되는 진행성 심근병증의 감소, 호전 또는 예방), (2) 폐 기능(예를 들어, 기준선 폐활량과 비교하여 율음 폐활량의 증가, 및/또는 우는 동안의 산소 불포화도의 정상화), (3) 신경발달 및/또는 운동 능력/기능(예컨대, AIMS 점수의 증가), (4) 질병에 영향을 받는 개체의 조직 내의 글리코겐 수준의 감소, (5) 근력; 및/또는

(6) 삶의 질.

- [0191] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 치료 효과는 운동 기능, 근력, 폐 기능, 환자 보고 결과(PRO) 및 바이오마커의 지표에 걸쳐 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 치료 효과는 6분 보행 검사(6MWT), 예측 6MWD %, 10-미터 보행 검사(10MWT), GSGC, 4-계단 오르기, 고위, 의자 검사 및 일어나 걷기(TUG)에 의해 측정될 수 있다. 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물 치료는 또한 FVC(예컨대, 좌위, 양와위), 느린 폐활량(SVC), 최대 흡기압(MIP), 최대 호기압(MEP), 및 비강 흡기압 (SNIP)에 의해 측정된 폐 기능 검사(PFT)의 개선된 결과뿐만 아니라, 보행 가능 대상체 및 보행 불가 대상체 모두에서 검사된 모든 신체 부위의 근력의 개선된 결과로 이어질 수 있으며, 이는 MMT(예컨대, 하지 MMT, 상지 MMT, 전신 MMT) 및 정량 근육 검사(QMT)에 의해 측정된다.
- [0192] 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 대상체의 심장 상태가 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50%(또는 이들 사이의 임의의 백분율) 개선된다. 확장-말기 및/또는 수축 말기 용적을 측정함으로써 및/또는 심근병증을 임상적으로 평가함으로써 대상체의 심장 상태를 평가할 수 있다. 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 대상체의 폐 기능이 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50%(또는 이들 사이의 임의의 백분율) 개선된다. 특정 구현예에서, 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 개선이 달성된다. 특정 구현예에서, rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물이 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 대상체의 폐 기능을 개선하고/하거나 안정화시킨다.
- [0193] 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 대상체의 폐 기능이 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% (또는 이들 사이의 임의의 백분율) 개선된다. 기준선 폐활량에 비한 울음 폐활량, 및/또는 우는 동안의 산소 불포화도의 정상화에 의해 대상체의 폐 기능을 평가할 수 있다. 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, rhGAA (예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA (예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 대상체의 폐 기능이 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% (또는 이들 사이의 임의의 백분율) 개선된다. 특정 구현예에서, 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 개선이 달성된다. 특정 구현예에서, rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물은 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 대상체의 폐 기능을 개선한다.
- [0194] 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, 본원에 기재된 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 대상체의 신경발달 및/또는 운동 능력이 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% (또는 이들 사이의 임의의 백분율) 개선된다. 대상체의 신경발달 및/또는 운동 능력은 AIMS 점수를 결정함으로써 평가될 수 있다. AIMS는 임상가가 시행 및 채점하는 12개 항목의 앵커링 척도(anchored scale)이다(문헌 [Rush JA Jr., *Handbook of Psychiatric Measures*, American Psychiatric Association, 2000, 166-168] 참조). 항목 1 내지 항목 10은 5점 앵커링 척도로 평가된다. 항목 1 내지 항목 4는 구강안면 운동을 평가한다. 항목 5 내지 항목 7은 사지 및 몸통 운동이상을 다룬다. 항목 8 내지 항목 10은 검사자가 판단한 바와 같은 전반적인 중증도, 및 환자가 운동 및 이와 연관된 고통을 자각하는 것을 다룬다. 항목 11 내지 항목 12는 치아 및/또는 의치의 문제(이러한 문제는 운동이상을 잘못 진단하는 것을 야기할 수 있음)에 관한 예/아니오 질문이다. 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, 본원에 기재된 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 대상체의 신경발달 및/또는 운동 능력이 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% (또는 이들 사이의 임의의 백분율) 개선된다. 특정 구현예에서, 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 개선이 달성된다. 특정 구현예에서, rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물은 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 대상체의 신경발달 및/또는 운동 능력을 개선시키고/시키거나 안정화시킨다.

- [0195] 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 대상체의 특정 조직의 글리코겐 수준이 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% (또는 이들 사이의 임의의 백분율) 감소된다. 일부 구현예에서, 조직은 근육, 예컨대, 사두근, 삼두근, 및 비복근이다. 당 업계에 공지된 방법을 사용하여 조직의 글리코겐 수준을 분석할 수 있다. 아말로글루코시다제 소화에 기반한 글리코겐 수준의 결정은 잘 공지되어 있고, 문헌[Amalfitano et al. (1999), *Proc Natl Acad Sci USA*, 96:8861-8866]과 같은 간행물에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 대상체의 근육 내 글리코겐 수준이 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% (또는 이들 사이의 임의의 백분율) 감소된다. 특정 구현예에서, 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 감소가 달성된다. 특정 구현예에서, rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물은 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 대상체의 근육 내 글리코겐 수준을 감소시킨다.
- [0196] 일부 구현예에서, 본 출원의 약학적 조성물의 치료 효과, 예컨대 본원에 제시된 치료 효과가 12 개월, 24 개월, 36 개월, 48 개월 또는 48개월 초과 내내 지속되고 유지된다. 일부 구현예에서, 본 출원의 약학적 조성물의 치료 효과, 예컨대, (예컨대, 6MWD, GSGC, 10 m 보행, 4 계단 오르기, 고위, 의자 검사, TUG에 의해 측정되는) 운동 능력, 폐 기능 또는 호흡 기능 또는 개선되거나 안정화된 (예컨대, (좌위, 양와위) 예측 FVC 백분율, SVC, MIP, MEP, 및 SNIP에 의해 측정되는) PFT, 바이오마커(예컨대, 혈청 CK 및 소변 Hex4), (예컨대, (하지, 상지, 전신) MMT, QMT에 의해 측정되는) 검사된 모든 신체 부위 내의 안정되거나 개선된 근력 및/또는 환자-보고 결과(PROMIS-신체 기능 단축형 설문지[SF] 20a 및 PROMIS-피로 SF 8a 를 포함한, PRO)의 개선을 포함한 치료 효과는 최대 치료 24 개월, 36 개월, 또는 48 개월까지 또는 그 기간동안 내내 지속된다.
- [0197] 일부 구현예에서, 본 출원의 약학적 조성물로 치료된 환자가 (예컨대, 6MWD, GSGC, 10 m 보행, 4 계단 오르기, 고위, 의자 검사, TUG에 의해 측정되는) 운동 능력, 폐 기능 또는 호흡 기능 또는 개선되거나 안정화된 (예컨대, (좌위, 양와위) 예측 FVC 백분율, SVC, MIP, MEP, 및 SNIP에 의해 측정되는) PFT, 바이오마커 수준(예컨대, 혈청 CK 및 소변 Hex4), (예컨대, (하지, 상지, 전신) MMT, QMT에 의해 측정되는) 검사된 모든 신체 부위 내의 안정되거나 개선된 근력, 및/또는 환자-보고 결과(PROMIS-신체 기능 단축형 설문지[SF] 20a 및 PROMIS-피로 SF 8a 를 포함한, PRO)에서, 통상적인 rhGAA 산물(예컨대, MYOZYME®, LUMYZYME®, 또는 NEXVIAZYME®)로 치료받은 환자보다 더 큰(예컨대, 임상적으로 더 크게 의미있는) 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 본 출원의 약학적 조성물로 치료된 환자가 (예컨대, 6MWD로 측정되는) 운동 능력, (예컨대, FVC로 측정되는) 폐 기능 또는 호흡 기능, 및/또는 (예컨대, MMT로 측정되는) 근력에서 통상적인 rhGAA 산물(예컨대, MYOZYME®, LUMYZYME®, 또는 NEXVIAZYME®)로 치료받은 환자보다 더 큰(예컨대, 임상적으로 더 크게 의미있는) 개선을 보여준다. 일부 구현예에서, 이러한 보다 큰 개선은 최대 12 개월, 24 개월, 36 개월, 48 개월 또는 48 개월 초과까지 또는 그 기간동안 내내 지속된다.
- [0198] 일부 구현예에서, 본 출원의 약학적 조성물로 치료된 ERT-경험 전환 환자, 예컨대, 통상적인 rhGAA 산물(예컨대, MYOZYME®, LUMYZYME®, 또는 NEXVIAZYME®)로부터 본 출원의 약학적 조성물로 전환한 환자가, 통상적인 rhGAA 산물에 머물러있는 환자와 비교할 때, (예컨대, 6MWD, GSGC, 10 m 보행, 4 계단 오르기, 고위, 의자 검사, TUG에 의해 측정되는) 운동 능력, (예컨대, (좌위, 양와위) 예측 FVC 백분율, SVC, MIP, MEP, 및 SNIP에 의해 측정되는) 폐 기능 또는 호흡 기능 또는 개선되거나 안정화된 PFT, 바이오마커 수준(예컨대, 혈청 CK 및 소변 Hex4), (예컨대, (하지, 상지, 전신) MMT, QMT에 의해 측정되는) 검사된 모든 신체 부위 내의 안정되거나 개선된 근력 및/또는 환자-보고 결과(PROMIS-신체 기능 단축형 설문지[SF] 20a 및 PROMIS-피로 SF 8a 를 포함한, PRO)에서 더 큰(예컨대, 임상적으로 더 크게 의미있는) 개선을 보여준다. 일부 구현예에서, 통상적인 rhGAA 산물(예컨대, MYOZYME®, LUMYZYME®, 또는 NEXVIAZYME®)로 치료 하에 있는 환자, 그러한 치료로 더 이상 개선되지 않거나 악화된 환자가, 본 출원의 약학적 조성물로 전환한 후, (예컨대, 6MWD, GSGC, 10 m 보행, 4 계단 오르기, 고위, 의자 검사, TUG에 의해 측정되는) 운동 능력, (예컨대, (좌위, 양와위) 예측 FVC 백분율, SVC, MIP, MEP, 및 SNIP에 의해 측정되는) 폐 기능 또는 호흡 기능 또는 개선되거나 안정화된 PFT, 바이오마커 수준(예컨대, 혈청 CK 및 소변 Hex4), (예컨대, (하지, 상지, 전신) MMT, QMT에 의해 측정되는) 검사된 모든 신체 부위 내의 안정되거나 개선된 근력 및/또는 환자-보고 결과(PROMIS-신체 기능 단축형 설문지[SF] 20a 및 PROMIS-피로 SF 8a 를 포함한, PRO)에서 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 이러한 개선은 최대 12 개월, 24 개월, 36 개월, 48 개월 또는 48 개월 초과까지 또는 그 기간동안 내내 지속된다.

[0199] **B. 바이오마커**

[0200] 대상체에서 글리코겐 축적의 바이오마커, 예컨대 소변 육탄당 사당류(Hex4)를 사용하여, 폼페병이 있는 대상체에서 효소 대체 요법의 치료 효과를 평가 및 비교할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에서 소변 Hex4의 수준을 측정함으로써 글리코겐 축적에 대한 rhGAA 또는 rhGAA를 포함하는 약학적 조성물의 치료 효과가 평가된다.

[0201] 근육 상해 또는 손상의 바이오마커, 예컨대, 크레아틴 키나제(CK), 락테이트 탈수소효소(LDH), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(AST)를 사용하여, 폼페병이 있는 대상체에서 효소 대체 요법의 치료 효과를 평가 및 비교할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에서 CK, LDH, ALT, 및/또는 AST의 수준을 측정함으로써 근손상에 대한 rhGAA 또는 rhGAA를 포함한 약학적 조성물의 치료 효과가 평가된다. 적어도 하나의 구현예에서, 대상체에서 CK의 수준을 측정함으로써, 근손상에 대한 rhGAA 또는 rhGAA를 포함한 약학적 조성물의 치료 효과가 평가된다.

[0202] LAMP-1, LC3, 및 디스펩린과 같은 바이오마커가 또한, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 치료 효과를 평가 및 비교하기 위해 사용될 수 있다. 폼페병에서, GAA가 리소좀 글리코젠을 가수분해하지 못하면, 일부 조직에서 글리코젠으로 채워진 대형 리소좀이 비정상적으로 축적된다(Raben et al., JBC 273: 19086-19092, 1998.). 폼페병의 마우스 모델에서의 연구에 의해, 골격근 내의 확대된 리소좀이 기계적 수행의 감소의 충분한 원인이 될 수 없다는 것, 및 분해된 근원섬유를 포함하는 대형 봉입체의 존재(예컨대, 자가포식 증강)가 근육 기능의 손상에 기여하는 것으로 나타났다(Raben et al., Human Mol Genet 17: 3897-3908, 2008.). 손상된 자가포식 플럭스가 폼페병 환자에서의 좋지 않은 치료 결과와 연관되어 있다는 것도 보고서에서 시사되었다(Nascimbeni et al., Neuropathology and Applied Neurobiology doi: 10.1111/nan.12214, 2015; Fukuda et al., Mol Ther 14: 831-839, 2006.). 추가적으로, 후기-발병 폼페병은 다양한 중증도의 30 가지 초과파의 유전적으로 정의된 서브타입을 갖는 유전적으로 이질적인 신경근육 질환의 그룹인 미분류 지대근디스트로피(LGMD)에서 우세하다(Preisler et al., Mol Genet Metab 110: 287-289, 2013). IHC 검사에서, *Gaa* KO 마우스의 골격근 섬유 내의 디스펩린의 실질적으로 상승된 근형질 존재가 밝혀졌다.

[0203] 다양한 공지된 방법을 이용하여 이러한 바이오마커의 유전자 발현 수준 및/또는 단백질 수준을 측정할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물로 치료된 대상체로부터의 샘플, 예컨대, 조직, 특히 근육의 생검체를 얻을 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 대상체 내의 근육의 생검체이다. 일부 구현예에서, 근육은 사두근, 삼두근, 및 비복근으로부터 선택된다. 대상체로부터 얻어진 샘플을 이러한 바이오마커를 검출하는 하나 이상의 항체 또는 다른 검출체로 염색할 수 있거나, 질량 분광법에 의해 확인 및 정량화 할 수 있다. 샘플은 또한 또는 대안적으로, 예를 들어, RT-qPCR 방법을 통해, 바이오마커를 인코딩하는 핵산, 예컨대 mRNA의 존재를 검출하기 위해 가공될 수 있다.

[0204] 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커의 유전자 발현 수준 및/또는 단백질 수준이 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 치료 전 및 치료 후 개체로부터 얻어진 근육 생검체에서 측정된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커의 유전자 발현 수준 및/또는 단백질 수준이 비히클로 치료된 개체로부터 얻어진 근육 생검체에서 측정된다. 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 하나 이상의 바이오마커의 유전자 발현 수준 및/또는 단백질 수준이 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% (또는 이들 사이의 임의의 백분율) 감소한다. 일부 구현예에서, 비히클로 치료된 대상체 또는 치료 전의 대상체와 비교하여, rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물의 1회 이상의 투여량의 투여 후에 하나 이상의 바이오마커의 유전자 발현 수준 및/또는 단백질 수준이 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% (또는 이들 사이의 임의의 백분율) 감소한다. 특정 구현예에서, 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 감소가 달성된다. 특정 구현예에서, rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파) 또는 rhGAA(예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 포함하는 약학적 조성물은 투여로부터 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월, 또는 그 이상(또는 이들 사이의 임의의 기간) 후에 하나 이상의 바이오마커의 유전자 발현 수준 및/또는 단백질 수준을 감소시킨다.

[0205] **C. rhGAA의 투여량**

[0206] 약학적 제형 또는 재구성된 조성물이 치료적 유효량(예를 들어, 규칙적인 간격으로 투여될 때, 예컨대 질병과 연관된 증상을 호전시킴으로써, 질병의 발병을 지연시킴으로써, 및/또는 질병의 증상의 중증도 및 빈도를 감소시킴으로써, 질병을 치료하기에 충분한 투여량)으로 투여된다. 질병 치료에서 치료적으로 효과적인 양은 질병의 영향의 성질과 정도에 좌우될 수 있고, 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 추가적으로, 최적의 투여량 범위를 확인하는 것을 돕기 위해 시험관내 또는 생체내 검정이 선택적으로 이용될 수 있다. 적어도 하나의 구현예

에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 rhGAA를 포함한 약학적 조성물이 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 전형적으로 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg. 용량으로 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물이 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 90 mg/kg, 또는 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA가 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 또는 100 mg/kg. 용량으로 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, rhGAA 또는 약학적 조성물이 약 20 mg/kg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA 또는 약학적 조성물은 효소안정 화제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 효소 안정화제는 미글루스타트이다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 약 260 mg의 경구 용량으로 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 약 195 mg의 경구 용량으로 투여된다. 특정 개체에 대한 유효 용량은 개체의 요구에 따라, 시간 경과에 따라 변할 수 있다(예를 들어, 증가 또는 감소될 수 있다). 예를 들어, 신체적 병 또는 스트레스가 있는 시기에, 또는 항-산 α-글루코시다제 항체가 존재하게 되거나 증가하는 경우, 또는 질병 증상이 악화되는 경우, rhGAA 및/또는 미글루스타트의 양이 조정될 수 있다.

[0207] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 치료적 유효 용량은 통상적인 rhGAA 산물보다 더 낮다. 예를 들어, 통상적인 rhGAA 산물의 치료적 유효 용량이 20 mg/kg이면, 통상적인 rhGAA 산물과 동일하거나 이보다 더 우수한 치료 효과를 내는 데 요구되는 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 용량은 20 mg/kg보다 더 낮을 수 있다. 상기 논의된 하나 이상의 기준(예를 들어, 심장 상태, 글리코겐 수준, 또는 바이오마커 발현)에 기반하여 치료 효과를 평가할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 치료적 유효 용량은 통상적인 rhGAA 산물보다 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 이상 더 낮다.

[0208] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 치료 효과는 운동 기능 개선 및/또는 안정화, (상체, 하체, 전신) 근력의 개선 및/또는 안정화, 폐 기능의 개선 및/또는 안정화, 피로의 감소, 근육 상해의 적어도 하나의 바이오마커의 수준 감소, 글리코겐 축적의 적어도 하나의 바이오마커의 수준 감소, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 치료 효과는 근섬유 내의 리소좀 병리의 역전, 근섬유 내의 글리코겐 함량의 더 신속하고/하거나 더 효과적인 감소, 6분 보행 검사 거리의 증가, 일거나 걷기 검사 시간의 감소, 4 계단 오르기 검사 시간의 감소, 10 미터 보행 검사 시간의 감소, 보행-계단-고위-의자 점수의 감소, 상지 힘의 증가, 어깨 내전의 개선 및/또는 안정화, 어깨 외전의 개선 및/또는 안정화, 팔꿈치 굽힘의 개선 및/또는 안정화, 팔꿈치 펴기의 개선 및/또는 안정화, 상체 힘의 개선 및/또는 안정화, 하체 힘의 개선 및/또는 안정화, 전신 힘의 개선 및/또는 안정화, 직립(좌위) 강제 폐활량의 개선, 최대 호기압의 개선 및/또는 안정화, 최대 흡기압의 개선 및/또는 안정화, 피로 중증도 척도 점수의 감소, 소변 육탄당 사당류 수준의 감소, 크레아틴 키나제 수준의 감소, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 수준의 감소, 아스파레이트 아미노트랜스퍼라제 수준의 감소, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물은 동량으로 투여되는 경우될 때 요망되는 치료 효과를 통상적인 rhGAA 산물보다 더 신속하게 달성한다. 상기 논의된 하나 이상의 기준(예를 들어, 심장 상태, 글리코겐 수준, 또는 바이오마커 발현)에 기반하여 치료 효과를 평가할 수 있다. 예를 들어, 단일 용량의 통상적인 rhGAA 산물이 치료된 개체의 조직 내의 글리코겐 수준을 1주일 내에 10% 감소시키면, 동일한 용량의 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물이 투여될 때 1주일 미만 내에 동일한 정도의 감소가 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 동일한 용량으로 투여될 때, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물은 요망되는 치료 효과를 통상적인 rhGAA 산물보다 적어도 약 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 3.0, 또는 그 이상 더 신속하게 달성할 수 있다.

[0210] 일부 구현예에서, 치료적 유효 용량의 rhGAA(또는 rhGAA를 포함하는 조성물 또는 약제)가 1회 초과 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물은 질병 효과의 성질 및 정도에 따라, 그리고 지속적으로 규칙적인 간격으로 투여된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "규칙적인 간격"의 투여는 치료적 유효 용량이 (1회 용량과는 구별되는 바와 같이) 주기적으로 투여된다는 것을 나타낸다. 간격은 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, rhGAA는 격월, 매월, 격주, 매주, 주 2회, 또는 매일 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA는 주 2회, 매주, 또는 격주로 정맥 내 투여된다. 단일 개체에 대한 투여 간격은 고정된 간격일 필요는 없고, 개체의 필요에 따라, 시간 경과에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 신체적 병 또는 스트레스가 있는 시기에, 항-rhGAA 항체가 존재하게 되거나 증가하는 경우, 또는 질병 증상이 악화되는 경우, 용량 사이의 간격이 감소될 수 있다.

[0211] 일부 구현예에서, 동일한 용량으로 사용되는 경우, 본원에 기재된 바와 같은 rhGAA 또는 약학적 조성물은 통상

적인 rhGAA 산물보다 덜 빈번하게 사용될 수 있지만, 통상적인 rhGAA 산물과 동일하거나 또는 더 우수한 치료 효과를 낼 수 있다. 예를 들어, 통상적인 rhGAA 산물이 매주 20 mg/kg으로 투여되면, 본원에 기재된 바와 같은 rhGAA 또는 약학적 조성물은, 덜 빈번하게, 예를 들어, 격주 또는 매월 투여되더라도, 20 mg/kg으로 투여될 때의 통상적인 rhGAA 산물과 동일하거나 또는 이보다 더 우수한 치료 효과를 낼 수 있다. 상기 논의된 하나 이상의 기준(예를 들어, 심장 상태, 글리코겐 수준 또는 바이오마커 발현)에 기반하여 치료 효과를 평가할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물의 2회 용량 사이의 간격은 통상적인 rhGAA 산물보다 더 길다. 일부 구현예에서, rhGAA 또는 약학적 조성물의 2회 용량 사이의 간격은 통상적인 rhGAA 산물보다 적어도 약 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 3.0, 또는 그 이상 더 길다.

[0212] 일부 구현예에서, 동일한 치료 조건(예를 들어, 동일한 간격으로 투여된 동일한 용량) 하에, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물은 통상적인 rhGAA 산물에 의해 제공되는 것보다 더 우수한 정도의 치료 효과를 제공한다. 상기 논의된 하나 이상의 기준(예를 들어, 심장 상태, 글리코겐 수준, 또는 바이오마커의 발현)에 기반하여 치료 효과를 평가할 수 있다. 예를 들어, 매주 20 mg/kg으로 투여된 통상적인 rhGAA 산물과 비교할 경우, 매주 20 mg/kg으로 투여된 rhGAA 또는 약학적 조성물은 치료된 개체의 조직 내의 글리코겐 수준을 더 높은 정도로 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 동일한 치료 조건 하에 투여될 때, 본원에 기재된 rhGAA 또는 약학적 조성물은 통상적인 rhGAA 산물보다 적어도 약 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 3.0, 또는 그 이상 더 큰 치료효과를 제공한다.

[0213] D. 2-성분 용법

[0214] 하나 이상의 구현예에서, 본원에 기재된 rhGAA 또는 rhGAA를 포함하는 약학적 조성물은 효소 안정화제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA 또는 약학적 조성물은 효소 안정화제와 비교하여 상이한 경로를 통해 투여된다. 예를 들어, 효소 안정화제는 경구 투여될 수 있는 반면, rhGAA 또는 약학적 조성물은 정맥 내 투여된다.

[0215] 다양한 구현예에서, 효소 안정화제는 미글루스타트이다. 임의의 이론으로 국한시키려는 것은 아니지만, 공동 투여될 때, 미글루스타트가 rhGAA(예를 들어, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)를 체순환에서의 변성으로부터 안정화시켜, 리소좀으로의 활성 성분 rhGAA(예를 들어, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)의 전달을 강화하는 것으로 사료된다.

[0216] 일부 구현예에서, 미글루스타트는 약 50 mg 내지 약 600 mg의 경구 용량으로 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 약 200 mg 내지 약 600 mg의 경구 용량, 또는 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 또는 약 600 mg의 경구 용량으로 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 약 233 mg 내지 약 500 mg의 경구 용량으로 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 약 250 내지 약 270 mg의 경구 용량, 또는 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg 또는 약 270 mg의 경구 용량으로 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 약 260 mg의 경구 용량으로 투여된다.

[0217] 당업자는 성인 환자에게 환자의 체중에 따라 약 200 mg 내지 600 mg의 범위 또는 그 사이의 임의의 더 작은 범위의 미글루스타트의 경구 용량이 적합할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 영아, 아동, 또는 저체중 성인을 포함하지만 이로 제한되지 않는, 약 70 kg 미만의 유의미하게 더 낮은 체중을 갖는 환자의 경우, 의사는 더 작은 용량을 적합한 것으로 간주할 수 있다. 따라서, 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 약 50 mg 내지 약 200 mg의 경구 용량, 또는 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 195 mg, 약 200 mg, 또는 약 260 mg의 경구 용량으로 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 약 65 mg 내지 약 195 mg의 경구 용량, 약 65 mg 내지 약 260 mg의 경구 용량, 약 195 mg 내지 약 260 mg의 경구 용량, 또는 약 65 mg, 약 130 mg, 약 195 mg, 또는 약 260 mg의 경구 용량으로 투여된다.

[0218] 일부 구현예에서, rhGAA(예를 들어, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)의 시작 용량은 체중에 기반할 수 있다(예를 들어, 표 참조). 일부 구현예에서, 미글루스타트 용량은 조정될 수 있고 미글루스타트 용량 변경 전에 연속된 2번의 주입 방문시에 체중 증가 또는 감소가 확인될 수 있다.

표 6: 예시적인 rhGAA 및 미글루스타트 용량 용법

연령 군	체중 군 (kg)	rhGAA (예컨대, ATB200 또는 시파글루코시다제 알파)의 시작 용량 (mg/kg)	미글루스타 트 용량 (mg)
성인	40 내지 50 미만	20	195 ^a
	50 이상	20	260 ^b

^a 65 mg 캡슐 3 개 또는 195 mg 경구 액체 투여량 형태로 투여되는 용량

^b 65 mg 캡슐 4 개 또는 260 mg 경구 액체 투여량 형태로 투여되는 용량

미글루스타트는 선형 약동학을 나타냈으며, 용량이 130 mg (체중 50 kg 이상인 환자에서 권장되는 용량인 260 mg의 0.5배)에서 260 mg으로 증가함에 따라 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)과 최대 농도(C_{max})가 대략 비례적으로 증가했다. 권장 용량인 260 mg에서, C_{max} 평균은 대략 3 mcg/mL였고 AUC 평균은 대략 25 mcg*hr/mL였다. 최대 농도에 도달하는 평균 시간은 2 시간 내지 3 시간의 범위였다.

미글루스타트의 혈장 농도가 신장 장애가 있는 환자에서 증가했다. 따라서, 신장 기능이 감소함에 따라 미글루스타트의 길보기 클리어런스가 감소했다. 입수가 가능한 데이터를 통해, 신장 장애가 경미한(Cockcroft-Gault 방정식에 기반한 크레아틴 클리어런스, CLcr 60-89 mL/minute), 중등도(CLcr 30-59 mL/minute), 심각한(CLcr 15-29 mL/minute) 환자에서 미글루스타트의 AUC_{0-24hr}는 신장 기능이 정상인 환자와 비교하여 각각 21%, 26%, 및 31% 증가했음이 추정되었다. 일부 구현예에서, 신장 기능이 정상인 환자와 비교하여 중등도 또는 심각한 신장 장애가 있는 환자에서 미글루스타트의 용량이 감소된다. 중등도 또는 심각한 신장 장애가 있는 환자에 대한 예시적인 용량은 아래 표 7에 제공된다:

표 7: 중등도 또는 심각한 신장 장애가 있는 환자에게 권장되는 미글루스타트 용량

	중등도 신장 장애 ¹ (CLcr 30-59 mL/minute)	심각한 신장 장애 ¹ (CLcr 15-30 mL/minute)
체중이 50 kg 이상인 환자	195 mg	195 mg
체중이 40 kg 이상 50 kg 미만인 환자	130 mg	130 mg

¹ Cockcroft-Gault 방정식에 기반한 크레아틴 클리어런스로 분류된 신장 기능.

일부 구현예에서, 경미한 신장 장애(Cockcroft-Gault 방정식에 기반한 크레아틴 클리어런스, CLcr 60-89 mL/minute)가 있는 환자에 대하여, 미글루스타트 권장량은 정상적인 신장 기능을 가진 환자의 경우와 동일하다.

하나 이상의 구현예에서, 신장 장애가 있는 환자에 대하여 rhGAA 용량이 조정되지 않는다.

동물에서 입수가 가능한 약력학/독성학 데이터는 시파글루코시다제 알파가 유즙에 배출되는 것을 나타냈다. 미글루스타트가 모유에서 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 신생아/모유 수유 유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 모유 수유의 발달 및 건강상 이점뿐만 아니라, 모체가 시파글루코시다제 알파 및 미글루스타트를 이용한 공동-투여 요법을 받아야 하는 임상적 필요성, 및 시파글루코시다제 알파 및 미글루스타트 공동-투여 또는 모체의 기저 질환과 관련하여 아동이 경험할 가능성이 있는 임의의 부작용을 고려해야 한다. 일부 구현예에서, 시파글루코시다제 및 미글루스타트를 복용하는 동안 모유 수유가 허용되지 않는다.

시파글루코시다제 알파 및 미글루스타트의 공동-투여 요법이 생식력에 미치는 영향에 대한 임상 데이터는 없다. 전임상 데이터에서는 시파글루코시다제 알파가 임의의 유의미한 부작용을 나타내지 않았다.

6주 동안 100 mg의 미글루스타트를 매일 2회 경구 투여받은 7명의 건강한 성인 남성에서 정자 농도, 운동성, 또는 형태에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 래트에서 전임상 데이터는 미글루스타트가 정자의 특성(운동성 및 형태)에 부정적인 영향을 주고, 따라서 생식력을 감소시킴을 보여주었다.

일부 구현예에서, rhGAA가 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되고 미글루스타트는 약 50 mg 내지 약 600 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA가 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되고 미글루스타트는 약 50 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA가 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되고 미글루스타트는 약 200 mg 내지 약 600 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA가 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되고

미글루스타트는 약 200 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA가 약 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되고 미글루스타트는 약 260 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, rhGAA가 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되고 미글루스타트는 약 130 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일 구현예에서, rhGAA가 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여되고 미글루스타트는 약 195 mg의 용량으로 경구 투여된다.

[0231] LOPD가 있는 성인 환자가 20 mg/kg의 시파글루코시다제 알파를 단일 경구 용량 260 mg의 미글루스타트와 조합하여 투여받은 후, 시파글루코시다제 알파의 혈장 농도-시간 곡선하면적(AUC) 및 최대 혈장 농도(Cmax)가 하기 표 8에 요약되어 있다:

[0232] 표 8. LOPD가 있는 ERT-경험 성인 환자에서 시파글루코시다제 알파의 약동학 파라미터 평균(CV%)

	시파글루코시다제 알파 20 mg/kg 과 미글루스타트 260 mg 의 조합	미글루스타트 제외 시파글루코시다제 알파 20 mg/kg
C _{max} (mcg/mL)	345 (18.5)	325 (13.5)
AUC _{0-inf} (mcg*h/mL)	1812 (20.8)	1410 (15.9)

[0233]

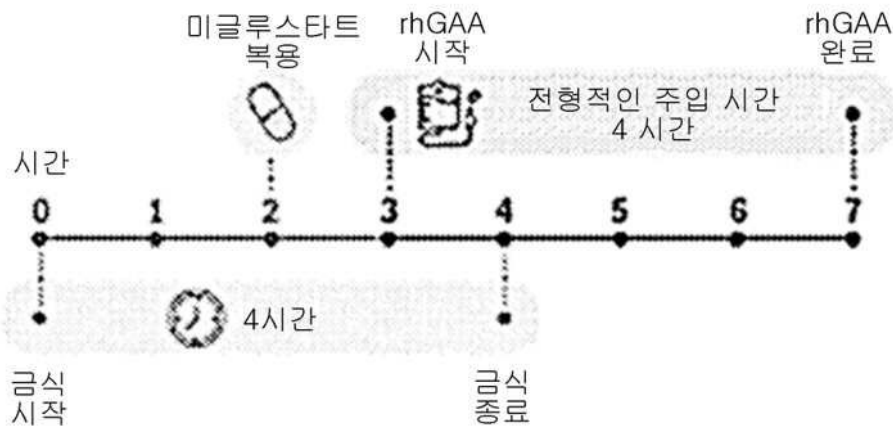
[0234] 일부 구현예에서, 미글루스타트 및 rhGAA가 동시에 투여된다. 예를 들어, 미글루스타트는 rhGAA 투여 전 또는 후 10 분, 9 분, 8 분, 7 분, 6 분, 5 분, 4 분, 3 분, 2 분, 또는 1 분 이내에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 전 또는 후 10 분, 5 분, 4 분, 3 분, 2 분, 또는 1 분 이내에 투여된다. 일부 구현예에서, 미글루스타트 및 rhGAA가 순차적으로 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 전에 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 3시간 미만 전에 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 약 2시간 전에 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 전 50 분 내지 90 분의 범위에서 투여된다. 예를 들어, 미글루스타트는 rhGAA 투여 약 1.5 시간, 약 1 시간, 약 50 분, 약 30분, 또는 약 20 분 전에 투여될 수 있다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 약 1 시간 전에 투여된다. 일부 emb71iglustat 에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 약 1시간 전에 경구 투여된다.

[0235] 일부 구현예에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 후에 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 후 3 시간 이내에 투여된다. 적어도 하나의 구현예에서, 미글루스타트는 rhGAA 투여 후 2시간 이내에 투여된다. 예를 들어, 미글루스타트는 rhGAA 투여 후 약 1.5 시간, 약 1 시간, 약 50 분, 약 30 분, 또는 약 20 분 이내에 투여될 수 있다.

[0236] 일부 구현예에서, 대상체는 미글루스타트 투여 전 적어도 2시간 동안 금식한다. 일부 구현예에서, 대상체는 미글루스타트 투여 후 적어도 2시간 동안 금식한다. 일부 구현예에서, 대상체는 미글루스타트 투여 전 적어도 2시간 동안 및 투여 후 적어도 2시간 동안 금식한다.

[0237] 일부 구현예에서, 대상체는 미글루스타트 투여 전 적어도 2시간 동안 및 투여 후 적어도 2시간 동안 금식하고, 미글루스타트는 rhGAA 투여 약 1시간 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 금식, 미글루스타트 투여 및 rhGAA 투여는 하기 투약 타임라인을 따른다.

투약 타임라인



[0238]

[0239]

일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은 (1) 기준선, 또는 (2) 효소 안정화제에 대해 알글루코시다제 알파 및 위약을 투여하는 것을 포함하는 대조군 치료와 비교하여 폼페병이 있는 대상체에서 하나 이상의 질병 증상을 개선한다. 이러한 대조군 치료에서, 효소 안정화제 대신에 위약이 투여되었다.

[0240]

폼페병이 있는 대상체에서 운동 능력 및/또는 폐 기능을 적어도 24 개월, 적어도 36 개월, 또는 적어도 48 시간 동안 개선 및/또는 안정화시키는 방법이 본원에 제공되며, 그 방법에는, 재조합 인간 산 α -글루코시다제 (rhGAA) 분자 집단 및 효소 안정화제를 동시에 또는 순차적으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하고; 여기서 각 rhGAA 분자는 7개의 잠재적 N-글리코실화 부위를 포함하고; 여기서 rhGAA 분자 상의 N-글리칸의 40% 내지 60%가 복합형 N-글리칸이고; 여기서 액체 크로마토그래피 탠덤 질량 분광법(LC-MS/MS)을 사용하여 결정 시 rhGAA 분자는 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에 rhGAA의 mol당 적어도 0.5 mol의 비스-6-포스페이트(비스-M6P)를 포함하고; 및 여기서 그 방법은 대상체에서 기준선과 비교하여 운동 능력 및/또는 폐 기능을 개선 및/또는 안정화시킨다.

[0241]

일부 구현예에서, 2-성분 요법으로 치료받은 대상체는 ERT-경험 환자이다. 일부 구현예에서, ERT-경험 대상체는 이전에 알글루코시다제 알파로 치료받았었다. 일부 구현예에서, ERT-경험 대상체는 이전에 알글루코시다제 알파로 약 2년 내지 6년 동안 치료받았었다. 일부 구현예에서, ERT-경험 대상체는 이전에 적어도 약 7년 동안 알글루코시다제 알파로 치료받았었다. 일부 구현예에서, ERT-경험 대상체는 보행이 불가능하다. 일부 구현예에서, ERT-경험 대상체는 보행이 가능하다. 일부 구현예에서, 대상체는 ERT-미경험 대상체이다.

[0242]

일부 구현예에서, 2-성분 요법으로 치료받은 대상체는 ERT-미경험 환자이다.

[0243]

일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은 6분 보행 검사(6MWT)로 측정 시 대상체의 운동 기능을 개선 및/또는 안정화시킨다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 6분 보행 거리(6MWD)가 12 주, 26 주, 38 주, 또는 52 주, 또는 12 개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 5 미터, 6 미터, 7 미터, 8 미터, 9 미터, 10 미터, 11 미터, 12 미터, 13 미터, 14 미터, 15 미터, 16 미터, 17 미터, 18 미터, 19 미터, 20 미터, 21 미터, 22 미터, 23 미터, 24 미터, 25 미터, 30 미터, 35 미터, 40 미터, 45 미터 또는 50 미터 또는 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 또는 10% 증가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 6MWD는 52 주의 치료 후 적어도 20 미터 또는 적어도 5% 증가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 6MWD는 12 개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월 또는 48 개월의 치료 후 적어도 20미터 또는 적어도 5% 증가된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 6MWD는 12 주, 26 주, 38 주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월 또는 48 개월의 치료 후 적어도 5 미터, 6 미터, 7 미터, 8 미터, 9 미터, 10 미터, 12 미터, 14 미터, 16 미터, 18 미터, 20 미터, 30 미터, 40 미터, 또는 50 미터만큼 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 6MWD는 52 주의 치료 후 적어도 13 미터만큼 개선된다. ERT-경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 운동 기능은 6분 보행 검사로 측정되고; 치료 시작 후 12 개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월 또는 48 개월 차에 6분 보행 거리(6MWD)에서 기준선으로부터 적어도 15 미터, 16 미터, 17 미터, 18 미터, 19 미터, 20 미터, 21 미터, 22 미터, 23 미터, 24 미터, 25 미터, 26 미터, 27 미터, 28 미터, 29 미터, 30 미터, 31 미터, 32 미터, 33 미터, 34 미터, 또는 35 미터만큼 개선된다. ERT-경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 운동 기능은 6분 보행 검사로 측정되고; 치료 시작 후 36 개월 또는 48 개월 차에 6분 보행 거리(6MWD)에서 기준선으로부터 적어도 5 미터, 6 미터, 7

미터, 8 미터, 9 미터, 10 미터, 15 미터, 20 미터, 25 미터, 30 미터, 35 미터, 40 미터, 41 미터, 42 미터, 43 미터, 44 미터, 45 미터, 46 미터, 또는 47 미터만큼 개선된다.

[0244] ERT-미경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 운동 기능은 6분 보행 검사로 측정되고; 치료 시작 후 12 개월, 24 개월, 36 개월 또는 48 개월 차에 6분 보행 거리(6MWD)에서 기준선으로부터 적어도 40 미터, 41 미터, 42 미터, 43 미터, 44 미터, 45 미터, 46 미터, 47 미터, 48 미터, 49 미터, 50 미터, 51 미터, 52 미터, 53 미터, 54 미터, 55 미터, 56 미터, 57 미터, 58 미터, 59 미터, 또는 60 미터만큼 개선된다. ERT-미경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 운동 기능은 6분 보행 검사로 측정되고; 치료 시작 후 36 개월 또는 48 개월 차에 6분 보행 거리(6MWD)에서 기준선으로부터 적어도 34 미터, 35 미터, 40 미터, 41 미터, 42 미터, 43 미터, 44 미터, 45 미터만큼 개선된다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 6MWD는 300 미터 미만이다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 6MWD는 300 미터 보다 크거나 동일하다.

[0245] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은 강제 폐활량(FVC) 검사로 측정 시 대상체의 폐 기능을 안정화시킨다. 일부 구현예에서, 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 기준선과 비교하여 증가하거나, 기준선과 비교하여 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 또는 10% 미만만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 치료 52 주 후에, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 기준선과 비교하여 1% 미만만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 12 개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월 또는 48 개월의 치료 후 기준선과 비교하여, 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3% 또는 적어도 5%만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 치료 후 유의미하게 개선 및/또는 안정화된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후, 적어도 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 또는 6%만큼 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 예측 FVC 퍼센트가 52 주의 치료 후 적어도 3%만큼 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 12개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 3% 또는 적어도 5%만큼 유의미하게 개선된다. ERT-경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 폐 기능은 좌위 강제 폐활량(FVC) 검사에 의해 측정되고, 치료 시작 후 24 개월, 36 개월, 또는 48 개월차에 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 기준선과 비교하여 안정적이다. ERT-미경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 폐 기능은 좌위 강제 폐활량(FVC) 검사에 의해 측정되고; 대상체의 예측 FVC 퍼센트에서 치료 시작 후 24 개월 차에 기준선으로부터 적어도 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.5, 6.0, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 또는 6.8% 개선된다. ERT-미경험 환자 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 폐 기능은 좌우 강제 폐활량(FVC) 검사에 의해 측정되고; 치료 시작 후 36 개월 또는 48 개월차에 대상체의 예측 FVC 퍼센트에서 기준선으로부터 적어도 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 또는 6.2% 개선된다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 FVC는 55% 미만이다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 FVC는 55%보다 크거나 동일하다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 FVC는 50% 미만이다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 FVC는 50%보다 크거나 동일하다.

[0246] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은 도수 근력 검사(MMT)에 의해 측정 시 대상체의 근력을 개선 및/또는 안정화시킨다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 12 주, 26 주, 38 주 또는 52 주, 또는 12 개월, 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월 또는 48 개월의 치료 후 대상체의 MMT 하지 점수가 적어도 0.1 점, 0.3 점, 0.5 점, 0.7 점, 1.0 점, 1.0 점, 1.1 점, 1.2 점, 1.3 점, 1.4 점, 1.5 점, 1.6 점, 1.7 점, 1.8 점, 1.9 점, 2 점, 2.1 점, 2.2 점, 2.3 점, 2.4 점, 2.5 점, 2.6 점, 2.7 점, 2.8 점, 2.9 점, 3.0 점, 3.1 점, 3.2 점, 3.3 점, 3.4 점, 3.5 점의 증가로 나타나는 바와 같이 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 MMT 하지 점수는 치료 후 유의미하게 개선 및/또는 안정화된다. ERT-경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 근력은 MMT에 의해 측정되고; 치료 시작 후 24개월 차에 MMT 하지 점수에서 기준선으로부터 적어도 1.9 점, 2 점, 2.1 점, 2.2 점, 또는 2.3점 개선된다. ERT-경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 근력은 MMT에 의해 측정되고; 치료 시작 후 36 개월 또는 48 개월 차에 MMT 하지 점수에서 기준선으로부터 적어도 1.5 점, 1.6 점, 1.7 점, 1.8 점, 또는 1.9 점 개선된다. ERT-미경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 근력은 MMT에 의해 측정되고; 치료 시작 후 24 개월 차에 MMT 하지 점수에서 기준선으로부터 적어도 1.0 점, 1.1 점, 1.2 점, 1.3 점, 1.4 점, 또는 1.5 점 개선된다. ERT-미경험 대상체 치료를 위한 방법의 일부 구현예에서, 근력은 MMT에 의해 측정되고; 치료 시작 후 36 개월 또는 48 개월 차에 MMT 하지 점수에서 기준선으로부터 적어도 2.8 점, 2.9 점, 3.0 점, 3.1 점, 3.2 점, 또는 3.3 점 개선된다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 MMT 하지 점수는 25 미만이다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 MMT 하지 점수는 25보다 크거나

동일하다.

- [0247] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은 보행, 계단, 고위, 의자(GSGC) 검사에 의해 측정 시 대상체의 운동 기능을 개선 및/또는 안정화시킨다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 12 주, 26 주, 38주 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 0.1 점, 0.3 점, 0.5 점, 0.7 점, 1.0 점, 1.5 점, 또는 2.5 점의 감소로 나타나는 바와 같이 개선된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 52 주의 치료 후 적어도 0.5 점의 감소로 나타나는 바와 같이 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 치료 후 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 12 주, 26 주, 38주 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 0.3 점, 0.5 점, 0.7 점, 1.0 점, 1.5 점, 2.5점, 또는 5점의 감소로 나타나는 바와 같이 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 52 주의 치료 후 적어도 1.0 점의 감소로 나타나는 바와 같이 유의미하게 개선된다.
- [0248] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은 대상체의 심장 기능을 개선한다. 일부 구현예에서, 본 요법은 좌심실비대지수(LVMi)측정 시 대상체의 심장 기능을 개선한다.
- [0249] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은 치료 후 근손상의 적어도 하나의 마커의 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 근손상의 마커는 크레아틴 키나제(CK), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 근손상의 적어도 하나의 마커는 CK를 포함한다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 CK 수준은 12 주, 26 주, 38주 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월의 치료 후 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 또는 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 CK 수준은 52 주의 치료 후 적어도 20%만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 CK 수준은 치료 후 유의미하게 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 CK 수준은 12 주, 26 주, 38주 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월의 치료 후 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 또는 50% 유의미하게 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 CK 수준은 52 주의 치료 후 적어도 30% 유의미하게 감소된다.
- [0250] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은 치료 후 글리코겐 축적의 적어도 하나의 마커의 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 글리코겐 축적의 적어도 하나의 마커는 소변 옥탄당 사당류(Hex4)를 포함한다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 12 주, 26 주, 38주 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월의 치료 후 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 감소된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 52 주의 치료 후 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 치료 후 유의미하게 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 12 주, 26 주, 38주 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월의 치료 후 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 만큼 유의미하게 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 52 주의 치료 후 적어도 40%만큼 유의미하게 감소된다.
- [0251] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은 (1) 기준선, 또는 (2) 효소 안정화제에 대해 알글루코시다제 알파 및 위약 투여를 포함하는 대조군 치료와 비교하여, 폼페병이 있는 ERT-경험 환자 대상체에서 하나 이상의 질병 증상을 개선 및/또는 안정화시킨다.
- [0252] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은, 예컨대 유럽의 삶의 질-5 차원 5 수준(EQ 5D5L/EQ-5D-Y) 설문 및/또는 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS-신체 기능, PROMIS 피로, PROMIS 호흡곤란)에 의해 측정되는, 삶의 질 및/또는 환자 보고 결과 측정치를 개선한다.
- [0253] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 2-성분 요법은, 예컨대, 이동 보조 기기의 사용 시작/변화 및 기기 종류를 모니터링함으로써 및/또는 호흡 보조 기기의 사용 시작/변화 및 기기 종류를 모니터링함으로써, 이동 보조 기기 및 호흡 보조 기기에 대한 사용 필요성을 감소, 지연 및/또는 유지시킨다.
- [0254] 일부 구현예에서, 폼페병이 있는 ERT-경험 대상체를 위한 2-성분 요법은 6MWT에 의해 측정 시 대상체의 운동 기능을 개선 및/또는 안정화시킨다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 6MWD는 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 10 미터, 11 미터, 12 미터, 13 미터, 14 미터, 15 미터, 16 미터, 17 미터, 18 미터, 19 미터, 20 미터, 21 미터, 22 미터, 23 미터, 24 미터, 25 미터, 30 미터, 또는 50 미터 또는 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 또는

10% 증가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 6MWD는 증가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 6MWD는 52 주의 치료 후 적어도 15 미터 또는 적어도 5% 증가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 6MWD는 24 개월의 치료 후 적어도 25 미터 또는 적어도 6% 증가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 6MWD는 36 개월의 치료 후 적어도 10 미터 또는 적어도 2% 증가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 6MWD는 52 주의 치료 후 적어도 20 미터 또는 적어도 5% 증가된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 6MWD는 치료 후 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 6MWD는 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 10 미터, 12 미터, 14 미터, 15 미터, 16 미터, 18 미터, 20 미터, 30 미터, 40 미터, 또는 50 미터만큼 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 6MWD는 52 주의 치료 후 적어도 15 미터만큼 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 6MWD는 300 미터 미만이다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 6MWD는 300 미터보다 크거나 동일하다.

[0255] 일부 구현예에서, 폐폐병이 있는 ERT-경험 대상체를 위한 2-성분 요법은 FVC 검사로 측정 시 대상체의 폐 기능을 개선 및/또는 안정화시킨다. 일부 구현예에서, 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 기준선 대비 적어도 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 또는 5% 증가된다. 일부 구현예에서, 52 주의 치료 후, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 기준선 대비 적어도 0.1% 증가된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 치료 후 개선 및/또는 안정화된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 또는 10%만큼 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 예측 FVC 퍼센트는 52 주의 치료 후 적어도 4%만큼 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 FVC는 55% 미만이다. 일부 구현예에서, 대상체의 기준선 FVC는 55% 보다 크거나 동일하다.

[0256] 일부 구현예에서, 폐폐병이 있는 ERT-경험 대상체를 위한 2-성분 요법은 GSGC 검사로 측정 시 대상체의 운동 기능을 개선 및/또는 안정화시킨다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 0.1 점, 0.3 점, 0.5 점, 0.7 점, 1.0 점, 1.5 점, 또는 2.5 점의 감소로 나타나는 바와 같이 개선된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 52 주의 치료 후 적어도 0.5 점의 감소로 나타나는 바와 같이 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 치료 후 유의미하게 개선 및/또는 안정화된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 0.3 점, 0.5 점, 0.7 점, 1.0 점, 1.5 점, 2.5 점, 또는 5 점의 감소로 나타나는 바와 같이 유의미하게 개선된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 GSGC 점수는 52 주의 치료 후 적어도 1.0 점의 감소로 나타나는 바와 같이 유의미하게 개선된다.

[0257] 일부 구현예에서, 폐폐병이 있는 ERT-경험 대상체를 위한 2-성분 요법은 치료 후 근손상의 적어도 하나의 마커의 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 근손상의 적어도 하나의 마커는 CK를 포함한다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 CK 수준은 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 또는 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 CK 수준은 52 주의 치료 후 적어도 15% 감소된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 CK 수준은 24 개월의 치료 후 적어도 25% 감소된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 CK 수준은 36 개월의 치료 후 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 CK 수준은 48 개월의 치료 후 적어도 35% 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 CK 수준은 치료 후 유의미하게 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 CK 수준은 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 또는 50%만큼 유의미하게 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 CK 수준은 52 주의 치료 후 적어도 30%만큼 유의미하게 감소된다.

[0258] 일부 구현예에서, 폐폐병이 있는 ERT-경험 대상체를 위한 2-성분 요법은 치료 후 글리코겐 축적의 적어도 하나의 마커의 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 글리코겐 축적의 적어도 하나의 마커는 소변 Hex4를 포함한다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 감소된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 소변 Hex 수준은 52 주의 치료 후 적어도 25% 감

소된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 36 개월의 치료 후 적어도 35% 감소된다. 일부 구현예에서, 기준선과 비교하여, 대상체의 소변 Hex 수준은 48 개월의 치료 후 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 치료 후 유의미하게 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 12 주, 26 주, 38주, 또는 52 주, 또는 18 개월, 24 개월, 30 개월, 36 개월, 또는 48 개월의 치료 후 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 또는 60%만큼 유의미하게 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 치료와 비교하여, 대상체의 소변 Hex4 수준은 52 주의 치료 후 적어도 40%만큼 유의미하게 감소된다.

[0259] **E. 키트**

[0260] 본 개시의 또 다른 양태는 본원에 기재된 rhGAA 요법을 수행하기에 적합한 키트에 관한 것이다. 하나 이상의 구현예에서, 키트는 rhGAA 또는 약학적 조성물(동결건조 전 또는 후)을 포함하는 용기(예를 들어, 바이알, 튜브, 백 등) 및 재구성, 회석 및 투여에 대한 설명서를 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 키트는 효소 안정화제(예를 들어, 미글루스타트) 및 rhGAA를 포함하는 약학적 조성물(동결건조 전 또는 후)을 포함하는 용기(예를 들어, 바이알, 튜브, 백 등), 및 효소 안정화제와 함께 rhGAA의 재구성, 회석, 및 투여에 대한 설명서를 포함한다.

[0261] **실시예**

[0262] 본 발명은 하기의 비-제한적 실시예를 통해 추가로 설명된다.

[0263] **실시예 1: 모노- 또는 비스- M6P-보유 N-글리칸의 함량이 높은 rhGAA를 생산하는 CHO 세포의 제조**

[0264] DG44 CHO (DHFR-) 세포를 rhGAA를 발현하는 DNA 작제물로 형질감염시켰다. DNA 작제물은 도 4에 나타나있다. 형질감염 후, 안정적으로 통합된 GAA 유전자를 함유하는 CHO 세포를 하이포크산틴/티미딘 결핍(-HT) 배지)를 사용하여 선택하였다. 메토타렉세이트 처리(MTX, 200 nM)에 의해 이들 세포에서의 GAA 발현을 유도하였다.

[0265] 다량의 GAA를 발현한 세포풀(cell pool)을 GAA 효소 활성 검정에 의해 확인하고, rhGAA를 생산하는 개별적인 클론을 확립하는데 사용하였다. 개별적인 클론을 반고체 배지 플레이트 상에서 생성하고, ClonePix 시스템에 의해 피킹하고, 24-딤 웰 플레이트로 옮겼다. 개별적인 클론을 GAA 효소 활성에 대해 검정하여 높은 수준의 GAA를 발현하는 클론을 확인하였다. GAA 활성을 결정하기 위한 컨디셔닝된 배지는 4-MU- α -글루코시다제 기질을 사용하였다. GAA 효소 검정에 의해 측정 시 더 높은 수준의 GAA를 생산하는 클론은 생존력, 성장 능력, GAA 생산성, N-글리칸 구조 및 안정적인 단백질 발현에 대해 추가로 평가되었다. 강화된 모노-M6P 또는 비스-M6P N-글리칸을 갖는 rhGAA를 발현하는, CHO 세포주GA-ATB200을 포함하는 CHO 세포주를 이런 절차를 사용하여 단리하였다.

[0266] **실시예 2: rhGAA 정제**

[0267] 본 개시에 따른 rhGAA의 다중 배치를 CHO 세포주 GA-ATB200을 사용하여 진탕 플라스크 및 관류 생물반응기에서 생산하였고, 이의 산물은 "ATB200"으로 지칭된다. 약한 음이온 교환("WAX") 액체 크로마토그래피를 사용하여 말단 포스페이트 및 시알산에 따라 ATB200 rhGAA를 분획화하였다. 염의 양을 증가시키면서 ERT를 용출시킴으로써 용출 프로파일을 생성하였다. 프로파일을 UV(A280nm)에 의해 모니터링하였다. 유사한 CIMPR 수용체 결합(적어도 약 70%) 프로파일이 상이한 생산 배치로부터의 정제된 ATB200 rhGAA에 대해 관찰되었는데 (도 5), 이는 ATB200 rhGAA가 일관되게 생산될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0268] **실시예 3: ATB200 rhGAA의 올리고당류 특징규명**

[0269] ATB200 rhGAA를 상이한 LC-MS/MS 분석 기법을 사용하여 부위-특이적 N-글리칸 프로파일에 대해 분석하였다. 처음 2개의 LC-MS/MS 방법의 결과는 도 6A 내지 도 6H에 나타나 있다. 2-AA 글리칸 맵핑과 제3 LC-MS/MS 방법의 결과는 도19A 내지 도 19H, 도 20A 내지 도 20B, 및 표 9에 나타나있다.

[0270] 제1 LC-MS/MS 분석에서, LC-MS/MS 분석 전에 단백질이 변성, 환원, 알킬화, 및 소화되었다. 단백질 변성 및 환원 동안, 100 μ L의 총 부피를 제공하도록 200 μ g의 단백질 샘플, 5 μ L의 1 mol/L 트리스-HCl(최종 농도 50 mM), 75 μ L의 8 mol/L 구아니딘 HCl(최종 농도 6 M), 1 μ L의 0.5 mol/L EDTA(최종 농도 5 mM), 2 μ L의 1 mol/L DTT(최종 농도 20 mM), 및 Milli-Q® 수를 1.5 mL 튜브에 첨가하였다. 샘플을 혼합하고, 56°C에서 30분 동안 건조 배스에서 인큐베이션시켰다. 알킬화 동안, 변성 및 환원된 단백질 샘플을 5 μ L의 1 mol/L 아이오도아세트아미드(IAM, 최종 농도 50 mM)와 혼합한 후, 암소에서 30분 동안 10°C 내지 30°C에서 인큐베이션시켰다. 알킬화 후, 400 μ L의 사전냉각된 아세톤을 샘플에 첨가하고 혼합물을 4 시간 동안 -80°C 냉동에서 동결시켰다. 그 후에, 샘플을 4°C에서 5 min동안 13000 rpm으로 원심분리하고 상청액을 제거하였다. 400 μ L의 사전냉각된 아세톤을 펠릿에 첨가한 후, 이를 4 °C에서 5 min 동안 13000 rpm으로 원심분리하고 상청액을 제거하였다. 그 후

에 샘플을 암소에서 얼음 위에서 공기 건조시켜 아세톤 잔기를 제거하였다. 40 마이크로리터의 8M 요소 및 160 μ L의 100 mM NH_4HCO_3 를 샘플에 첨가하여 단백질을 용해시켰다. 그 후에, 트립신 소화 동안, 50 μ g의 단백질에 트립신 소화 완충제를 100 μ L의 최종 부피까지 첨가하고, 5 μ L의 0.5 mg/mL 트립신(20/1 w/w의 단백질 대 효소 비)을 첨가하였다. 용액을 잘 혼합하고, 37°C에서 밤새(16 $\pm$ 2) 인큐베이션시켰다. 2.5 마이크로리터의 20% TFA(최종 농도 0.5%)를 첨가하여 반응물을 켄칭시켰다. 그 후에, 샘플을 Thermo Scientific™ Orbitrap Velos Pro™ 질량 분광기를 사용하여 분석하였다.

[0271] 제2 LC-MS/MS 분석에서, 아이오도아세트산(IAA)이 IAM 대신 알킬화 시약으로 사용된 것을 제외하고는 유사한 변성, 환원, 알킬화 및 소화 절차에 따라 ATB200 샘플을 제조한 후, Thermo Scientific™ Orbitrap Fusion™ Lumos Tribid™ 질량 분광기를 사용하여 분석하였다.

[0272] 제1 및 제2 분석의 결과는 도 6A 내지 도 6H에 나타나 있다. 도 6A 내지 도 6H에서, 제1 분석의 결과는 좌측 막대(진회색)으로 표시되고 제2 분석으로부터의 결과는 우측 막대(연회색)으로 표시된다. 글리칸 표현에 대한 기호 명명법은 문헌[Varki, A., Cummings, R.D., Esko J.D., et al., Essentials of Glycobiology, 2nd edition (2009)]에 따른다.

[0273] 도 6A 내지 도 6H로부터 알 수 있는 바와 같이, 두 분석이 유사한 결과를 제공하였지만, 결과 사이에는 약간의 편차가 있었다. 이러한 편차는 사용된 기구 및 N-글리칸 분석의 완전성을 포함하는, 다수의 요인들에 기인할 수 있다. 예를 들어, 인산화 N-글리칸의 일부 종이 확인되지 않았고/않았거나 정량화되지 않은 경우, 인산화 N-글리칸의 총 개수가 과소표시될 수 있고, 이러한 부위에 인산화 N-글리칸을 보유하는 rhGAA의 백분율이 과소표시될 수 있다. 또 다른 예로서, 비-인산화 N-글리칸의 일부 종이 확인되지 않았고/않았거나 정량화되지 않은 경우, 비-인산화 N-글리칸의 총 개수가 과소표시될 수 있고, 이러한 부위에 인산화 N-글리칸을 보유하는 rhGAA의 백분율이 과대표시될 수 있다.

[0274] 도 6A는 ATB200의 N-글리코실화 부위 점유율을 보여준다. 도 6A로부터 알 수 있는 바와 같이, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 N-글리코실화 부위는 대부분 점유되어 있고, 이 때 두 분석 모두에서 ATB200 효소의 대략 90% 또는 90% 초과 및 최대 약 100%가 각각의 잠재적 N-글리코실화 부위에서 검출된 N-글리칸을 갖는 것이 검출된다. 그러나, 제7 잠재적 글리코실화 부위는 약 절반의 시간으로 N-글리코실화된다.

[0275] 도 6B는 제1 잠재적 N-글리코실화 부위인 N84의 글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 6B로부터 알 수 있는 바와 같이, 주요 N-글리칸 종은 비스-M6P N-글리칸이다. 제1 및 제2 분석은 둘 모두에서 75% 초과인 ATB200이 제1 부위에 비스-M6P를 갖는 것이 검출되었고, 이는 제1 부위에서 ATB200의 mol 당 평균 약 0.8 mol의 비스-M6P에 상응한다.

[0276] 도 6C는 제2 잠재적 N-글리코실화 부위인 N177의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 6C로부터 알 수 있는 바와 같이, 주요 N-글리칸 종은 모노-M6P N-글리칸 및 비-인산화 고 만노스 N-글리칸이다. 제1 및 제2 분석 둘 모두에서 40% 초과인 ATB200이 제2 부위에 모노-M6P를 갖는 것이 검출되었고, 이는 제2 부위에서 ATB200의 mol 당 평균 약 0.4 mol 내지 약 0.6 mol의 모노-M6P에 상응한다.

[0277] 도 6D는 제3 잠재적 N-글리코실화 부위인 N334의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 6D로부터 알 수 있는 바와 같이, 주요 N-글리칸 종은 비-인산화 고 만노스 N-글리칸, 디-, 트리-, 및 테트라-안테나 복합 N-글리칸, 및 하이브리드 N-글리칸이다. 제1 및 제2 분석 둘 모두에서 20% 초과인 ATB200이 제3 부위에 시알산을 갖는 것이 검출되었고, 이는 제3 부위에서 ATB200의 mol 당 평균 약 0.9 mol 내지 약 1.2 mol의 시알산에 상응한다.

[0278] 도 6E는 제4 잠재적 N-글리코실화 부위인 N414의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 6E로부터 알 수 있는 바와 같이, 주요 N-글리칸 종은 비스-M6P 및 모노-M6P N-글리칸이다. 제1 및 제2 분석 둘 모두에서 40% 초과인 ATB200이 제4 부위에 비스-M6P를 갖는 것이 검출되었고, 이는 ATB200의 mol 당 평균 약 0.4 mol 내지 약 0.6 mol의 비스-M6P에 상응한다. 제1 및 제2 분석 둘 모두에서 25% 초과인 ATB200이 제4 부위에 모노-M6P를 갖는 것도 검출되었고, 이는 제4 부위에서 ATB200의 mol 당 평균 약 0.3 mol 내지 0.4 mol의 모노-M6P에 상응한다.

[0279] 도 6F는 제5 잠재적 N-글리코실화 부위인 N596의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 6F로부터 알 수 있는 바와 같이, 주요 N-글리칸 종은 푸코실화 디-안테나 복합 N-글리칸이다. 제1 및 제2 분석 둘 모두에서 70% 초과인 ATB200이 제5 부위에 시알산 잔기를 갖는 것이 검출되었고, 이는 제5 부위에서 ATB200의 mol 당 평균 약 0.8 mol 내지 0.9 mol의 시알산에 상응한다.

- [0280] 도 6G는 제6 잠재적 N-글리코실화 부위인 N826의 N-글리코실화 프로파일을 보여준다. 도 6G로부터 알 수 있는 바와 같이, 주요 N-글리칸 종은 디-, 트리-, 및 테트라-안테나 복합 N-글리칸이다. 제1 및 제2 분석 둘 모두에서 80% 초과인 ATB200이 제6 부위에 시알산 잔기를 갖는 것이 검출되었고, 이는 제6 부위에서 ATB200 mol 당 평균 약 1.5 mol 내지 약 1.8 mol의 시알산에 상응한다.
- [0281] 제7 부위인 N869에서의 N-글리코실화의 분석은 대략 40% N-글리코실화를 나타냈고, 이때 가장 일반적인 N-글리칸은 A4S3S3GF(12%), A5S3G2F(10%), A4S2G2F(8%) 및 A6S3G3F(8%)였다.
- [0282] 도 6H는 7개의 잠재적 N-글리코실화 부위 각각에서의 인산화의 요약을 보여준다. 도 6H로부터 알 수 있는 바와 같이, 제1 및 제2 분석 둘 모두에서 제1, 제2 및 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에서 높은 인산화 수준을 검출하였다. 두 분석 모두에서 80% 초과인 ATB200이 제1 부위에서 모노- 또는 비스-인산화되었고, 40% 초과인 ATB200이 제2 부위에서 모노-인산화되었으며, 80% 초과인 ATB200이 제4 부위에서 모노- 또는 비스-인산화된 것을 검출하였다.
- [0283] ATB200의 또 다른 N-글리코실화 분석을 하기 기재된 바와 같은 LC-MS/MS 방법에 따라 수행하였다. 이러한 분석에서 10개의 ATB200 로트에 걸쳐 평균 N-글리코실화 프로파일이 산출되었다(도 19A 내지 도 19H, 도 20A 내지 도 20B).
- [0284] ATB200으로부터의 N-연결 글리칸을 PNGase-F 로 효소적으로 방출시키고 2-안트라닐산(2-AA)으로 표지하였다. 2-AA 표지 N-글리칸을 고체 상 추출(SPE)에 의해 추가로 가공하여 과량의 염 및 다른 오염물을 제거하였다. 정제된 2-AA N-글리칸을 아세트니트릴/물(20/80; v/v)에 용해시키고, 10 마이크로그램을, 형광 검출을 이용한 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC-FLD) 및 고분해능 질량 분광법(HRMS) 분석을 위해 아미노-폴리머 분석 컬럼(apHera™, Supelco) 상에 로딩하였다.
- [0285] 이동상 A(아세트니트릴 중 2% 아세트산) 및 이동상 B(5% 아세트산; 수산화암모늄을 이용하여 pH 4.3으로 조정된 물 중 20 밀리몰 아세트산암모늄)를 갖는 구배 용출 모드로 순상 조건 하에 액체 크로마토그래피(LC) 분리를 수행하였다. 초기 이동상 조성은 70% A/30% B였다. 형광 검출을 위해, 검출기(RF-20Axs, Shimadzu)에 대한 파라미터는 여기(Ex):320 nm; 방출(Em):420 nm였다. 독립적 데이터 획득(IDA) 모드로 작동되는 사중극자 비행 시간 질량 분광기(Sciex X500B QTOF)를 사용하여 HRMS 분석을 수행하였다. 획득된 데이터파일을 ProteoWizard로부터의 MSConvert를 사용하여 mzML 파일로 변환한 후, 글리칸 데이터베이스를 검색하고, 이어서 확인된 N-글리칸에 주석을 달기 위해GRITS 툴박스 1.2 모닝 블랜드 소프트웨어(UGA)를 이용하였다. 전구체 단일동위원소 질량(m/z) 및 산물 이온 m/z 둘 모두를 사용하여 N-글리칸을 확인하였다. 글리코워크벤치(GlycoWorkbench) 2 어플리케이션을 사용하여 실험 산물 이온 및 단편화 패턴을 인-실리로 확인하였다.
- [0286] ATB200으로부터의 N-연결 글리칸의 상대적 정량화를 결정하기 위해, HPLC-FLD-QTOF MS/MS 실험으로부터 획득된 데이터를 하기와 같이 가공하였다. FLD 크로마토그램 내의 모든 N-글리칸 피크를 통합하고, 각각의 피크에 FLD 크로마토그램 내의 모든 피크의 총 면적의 백분율을 할당하였다. 피크 면적으로 표현된 형광 신호는 샘플 내의 각각의 N-글리칸의 양의 정량적 척도이다. 그러나, 대부분의 경우에, 다중 N-글리칸 종을 동일한 FLD 피크 내에 포함시켰다. 따라서, 각각의 N-글리칸 종의 상대적 정량화(표 9)를 얻기 위해 질량 분광기 데이터도 필요하였다. 각각의 N-글리칸에 대한 이온 강도 신호를 데이터로부터 "추출"하여, 추출 이온 크로마토그램(XIC)으로 불리는 크로마토그래피 피크를 생성하였다. XIC는 FLD 크로마토그래피 피크와 정렬되었고, 오직 하나의 N-글리칸 종에 대해 특이적이었다. 그 후에 이온 강도 신호로부터 생성된 XIC 피크를 통합하였고, 이러한 피크 면적은 존재하는 글리칸의 양의 상대적인 정량적 척도이다. 피크 면적 및 질량 분광기 XIC 피크 면적을 둘 모두를 사용하여, 본원에서 보고된 ATB200의 모든 N-연결 글리칸 종이 상대적 정량화를 가능하게 하였다.
- [0287] 이러한 LC-MS/MS 분석의 결과는 하기 표9에서 제공된다. 글리칸 표시를 위한 기호 명명법은 문헌[Wopereis W, et al. 2006 Abnormal glycosylation with hypersialylated O-glycans in patients with Sialuria. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1762:598-607; Gornik O, et al. 2007. Changes of serum glycans during sepsis and acute pancreatitis. *Glycobiology*. 17: 1321-1332; Kattila JJ, et al. 2011. Biologic protein glycosylation. In: Murray Moo-Young (ed.), *Comprehensive Biotechnology*, Second Edition, 3:467-486; Tharmalingam-Jaikaran T, et al. N-glycan profiling of bovine follicular fluid at key dominant follicle developmental stages. 2014. *Reproduction*. 148:569-580; Clerc F, et al. Human plasma protein N-glycosylation. 2015. *Glycoconj J*. DOI 10.1007/s10719-015-9626-2; 및Blackler RJ, et al. 2016. Single-chain antibody-fragment M6P-1 possesses a mannose 6-phosphate monosaccharide-specific binding pocket

that distinguishes N-glycan phosphorylation in a branch-specific manner. Glycobiology. 26-2:181-192]를 따른다.

[0288] 표 9: 2-AA 글리칸 맵핑 및 LC-MS/MS 확인에 기반한 ATB200에서 확인된 올리고당류의 유형 및 함유 비율

고 만노스 N-글리칸	총계 %	복합 N-글리칸	총계 %	복합 N-글리칸	총계 %	복합 N-글리칸	총계 %
2P-M7	11.39	FA2G2S1	3.89	A3G3S1+1Ac	0.65	FA2G2S1+1Ac	0.29
P-M7	7.97	FA2G2S2	3.42	A3G2S2+1Ac	0.64	A4G3	0.29
M6	6.89	A2G2S2	3.32	A1G1S1	0.63	A4G4+3KDN	0.29
P-M6	3.42	FA2G2	2.77	A4G3S1	0.61	A4G4S3	0.28
M5	2.06	FA4G4S3	2.26	FA3G3	0.61	FA5G4	0.24
P-M5	1.67	A2G2S1	2.25	A1G1	0.6	A4G3S2	0.21
2P-M8	1.27	FA3G3S1	2.12	FA2G2S2+1Ac	0.57	FA1	0.21
P-M8	1.17	A3G3S2	1.8	A3G2S1	0.57	FA4G4	0.21
BP-M6	0.9	FA2G1	1.66	A3G2S1	0.56	A3G1	0.21
M7	0.81	A2G2	1.46	A2G2S2+1Ac	0.5	FA4G3S2	0.21
BP-M7	0.69	FA3G3S1	1.42	FA3G2	0.45	FA3G2S2	0.21
M4	0.14	A4G4S1	1.28	A3G3+3KDN	0.45	A1	0.2
BP2-M5	0.04	FA3G3S2	1.25	A4G3S1	0.45	A4G2	0.19
BP2-M6	0.01	FA4G4(1LN)	1.1	A2G1S1	0.41	FA4G3	0.19
하이브리드 N-글리칸	총계 %	FA4G4S1	1.08	A3G2	0.4	FA3	0.18
FA1P-M6	2.16	A3G3	1.08	FA4G4S1+LN	0.4	A1G1S1	0.18
M5A1G1S1	1.56	FA4G4S4	1.07	FA3G2S1	0.39	A4G1S1	0.16
FP-M6A1G1S1	0.42	FA3G3S3	1.04	FA2	0.38	FA1G1	0.15
A1M5	0.36	FA4G4S2	0.94	FA4G4S2+LN	0.38	FA3G1	0.14
A1G1M5	0.32	A2G1	0.94	A3G2S2	0.37	FA5G4S2	0.12
P-M6A1G1S1	0.17	FA2G1S1	0.94	A2	0.34	A3G1S1	0.11
요약	총계	A4G4	0.91	FA4G4(2LN)S3	0.33	A3	0.11
고 만노스 N-글리칸	38%	FA1G1S1	0.91	FA2G2Sg1	0.32	FA3G3S3+1Ac	0.1
하이브리드 N-글리칸	5%	FA2G2S2+2Ac	0.76	FA4G4(1LN)S4	0.31	A2G2S1+1Ac	0.09
복합 N-글리칸	57%	A4G4S2	0.69	A3G3S3	0.29	FA3G1S1	0.06

이러한 2-AA 및 LC-MS/MS 분석에 기반하여, 그리고 추가로 요약된 바와 같이, 검사된 ATB200은 평균 M6P 함량이 ATB200의 mol 당 3 mol 내지 5 mol이고(모노-M6P 및 비스-M6P 둘 모두를 고려함) 시알산 함량이 ATB200의 mol 당 4 mol 내지 7 mol이다. 도 19A 내지 도 19H에 나타나 있고 도 20B에 요약된 바와 같이, ATB200의 제1 잠재적 N-글리코실화 부위는 약 0.25 mol 모노-M6P/mol ATB200의 평균 모노-M6P 함량 및 약 0.56 mol 비스-M6P/mol ATB200의 평균 비스-M6P 함량을 고려하여, 평균 M6P 함량이 약 1.4 mol M6P/mol ATB200이고; ATB200의 제2 잠재적 N-글리코실화 부위는, 주요 인산화 N-글리칸 종이 모노-M6P N-글리칸이면서, 평균 M6P 함량이 약 0.5 mol M6P/mol ATB200이고; ATB200의 제3 잠재적 N-글리코실화 부위는 평균 시알산 함량이 약 1 mol 시알산/mol ATB200이고; ATB200의 제4 잠재적 N-글리코실화 부위는, 약 0.35 mol 모노-M6P/mol ATB200의 평균 모노-M6P 함량 및 약 0.52 mol 비스-M6P/mol ATB200의 평균 비스-M6P 함량을 고려하여, 평균 M6P 함량이 약 1.4 mol M6P/mol ATB200이고; ATB200의 제5 잠재적 N-글리코실화 부위는 평균 시알산 함량이 약 0.86 mol 시알산/mol ATB200이고; ATB200의 제6 잠재적 N-글리코실화 부위는 평균 시알산 함량이 약 4.2 mol 시알산/mol ATB200이며; ATB200의 제7 잠재적 N-글리코실화 부위는 평균 시알산 함량이 약 0.86 mol 시알산/mol ATB200이다.

또한 이러한 2-AA 및 LC-MS/MS 분석 기법에 따르면, ATB200의 제1 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 평균 약 65%가 고 만노스 N-글리칸이고, ATB200의 제2 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 약 89%가 고 만

노스 N-글리칸이고, ATB200의 제3 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 절반 초과가 시알릴화되고(거의 20%가 완전히 시알릴화됨) ATB200의 제 3 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 85%가 복합 N-글리칸이고, ATB200의 제4 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 약 84%가 고 만노스 N-글리칸이고, TB200의 제5 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 약 70%가 시알릴화되고(약 26%가 완전히 시알릴화됨) ATB200의 제5 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 약 100%가 복합 N-글리칸이고, ATB200의 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 약 85%가 시알릴화되고(거의 27%가 완전히 시알릴화됨) ATB200의 제6 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 약 98%가 복합 N-글리칸이고, ATB200의 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 약 87%가 시알릴화되고(거의 8%가 완전히 시알릴화됨) ATB200의 제7 잠재적 N-글리코실화 부위에서 N-글리칸의 약 100%가 복합 N-글리칸이다.

[0292] 실시예 4: ATB200 및 MYOZYME®/ LUMIZYME®의 분석적 비교

[0293] 정제된 ATB200 및 LUMIZYME® N-글리칸을 MADI-TOF에 의해 평가하여, 각각의 ERT 상에서 발견되는 개별적인 N-글리칸 구조를 결정하였다. LUMIZYME®은 상업적 공급원으로부터 입수되었다. 도 7에 나타나 있는 바와 같이, ATB200은 LUMIZYME®의 우측에서 용출되는 4개의 우세한 피크를 나타냈다. 이는 ATB200이 LUMIZYME®보다 더 큰 정도로 인산화되었음을 확인시켜주는데, 그 이유는 이러한 평가가 CIMPR 친화성보다는 말단 전하에 의한 것이기 때문이다. 도 8에 요약된 바와 같이, ATB200 샘플은 LUMIZYME®보다 더 적은 양의 비-인산화 고-만노스형 N-글리칸을 함유하는 것으로 밝혀졌다.

[0294] MYOZYME® 및 LUMIZYME®에서의 통상적인 rhGAA가 CIMPR과 상호작용하는 능력을 평가하기 위해, 2개의 통상적인 rhGAA 제제를 CIMPR 친화성 컬럼(M6P 기를 갖는 rhGAA에 결합함) 상에 주입하고, 관류물을 수집하였다. 결합된 물질을 유리 M6 구배로 용출시켰다. 분획을 96-웰 플레이트에 수집하고, 4MU- α -글루코시다제 기질에 의해 GAA 활성을 검정하였다. 미결합(관류) 및 결합(M6P 용출)의 상대량을 GAA 활성을 기준으로 결정하고, 총 효소의 비율로서 보고하였다. 도 9A 및 도 9B는 MYOZYME® 및 LUMIZYME®내의 rhGAA의 결합 프로파일을 보여준다: MYOZYME®내의 rhGAA의 73%(도 9B) 및 LUMIZYME®내의 rhGAA의 78%가 CIMPR에 결합되지 않았다. 실제로, MYOZYME®내의 rhGAA의 27% 및 LUMIZYME®내의 22%만이 이를 근육 세포 상의 CIMPR에 표적화하도록 생산적일 수 있는 M6를 함유하였다. 대조적으로, 도 5에 나타나 있는 바와 같이, 동일한 조건 하에, ATB200내의 rhGAA의 70% 초과가 CIMPR에 결합하는 것으로 밝혀졌다.

[0295] CIMPR에 결합할 수 있는 rhGAA의 더 큰 백분율을 갖는 것 외에도, 이러한 상호작용의 특질을 이해하는 것이 중요하다. LUMIZYME® 및 ATB200 수용체 결합을 CIMPR 플레이트 결합 검정을 사용하여 결정하였다. 간략하게, CIMPR-코팅 플레이트를 사용하여 GAA를 포획하였다. 다양한 농도의 rhGAA를 고정된 수용체에 적용하였고, 미결합 rhGAA를 세정하여 제거하였다. 남아 있는 rhGAA의 양을 GAA 활성에 의해 결정하였다. 도 10에 나타난 바와 같이, ATB200이 LUMIZYME® 보다 유의미하게 더 우수하게 CIMPR에 결합하였다.

[0296] 전반적으로, LUMIZYME®에서보다 ATB200에서 더 높은 M6P N-글리칸 함량은 ATB200내의 더 높은 부분의 rhGAA 분자가 근육 세포를 표적화할 수 있다는 것을 나타낸다. 상기에 나타나 있는 바와 같이, MALDI에 의해 결정된 모노-인산화 및 비스-인산화 구조의 높은 백분율은 ATB200이 CIMPR 수용체에 유의미하게 더 크게 결합하는 것을 예시한 CIMPR 프로파일과 일치한다. MALDI-TOF 질량 분광법을 통한 N-글리칸 분석에서, 평균적으로 각각의 ATB200 분자가 적어도 하나의 천연 비스-M6P N-글리칸 구조를 함유한다는 것을 확인하였다. ATB200 상에서의 이러한 더 높은 비스-M6P N-글리칸 함량은 직접적인 M6P 수용체 플레이트 결합 검정에서 CIMPR에 대한 고-친화성 결합(K_D 약 2nM 내지 4 nM)과 직접적으로 상관관계가 있다.

[0297] ATB200 및 LUMIZYME® rhGAA의 상대적 세포 흡수를 정상 및 폼페 섬유모세포 세포주를 사용하여 비교하였다. 비교는 5 nM 내지 100 nM의 본 개시에 따른 ATB200과 10 nM 내지 500 nM의 통상적인 rhGAA 산물인 LUMIZYME®을 수반하였다. 16-hr 인큐베이션 후, 외부 rhGAA를 TRIS 염기로 불활성화시키고, 세포를 PBS로 3회 세정한 후 수확하였다. 4MU- α -글루코시다제 가수분해에 의해 측정된 내재화된 GAA를 총 세포 단백질에 대해 그래프화하였으며, 결과는 도 11A 내지 도 11C에 나타나 있다.

[0298] ATB200은 또한 세포 내로 효율적으로 내재화되는 것으로 나타났다. 도 11A 내지 도 11B에 도시된 바와 같이, ATB200은 정상 및 폼페 섬유모세포 둘 모두 내로 내재화되고, 통상적인 rhGAA 산물인 LUMIZYME®보다 더 큰 정도로 내재화된다. ATB200은 약 20 nM에서 세포 수용체를 포화시키는 한편, LUMIZYME®이 세포 수용체를 포화시키는 데는 약 250 nM이 필요하다. 도 11C에 나타나 있는 바와 같이, 이들 결과로부터 외삽된 흡수 효율 상수(K_{eff})는 2 nM 내지 3 nM, 및 LUMIZYME®의 경우 56 nM이다. 이들 결과는 ATB200이 폼페병에 대한 잘 표적화된 치

료라는 것을 시사한다.

실시예 5: ATB200 및 효소 안정화제

산성 또는 중성 pH 완충제에서 ATB200의 안정성을, 단백질이 변성될 때 염료의 형광이 증가함에 따라, SYPRO Orange를 사용한 열 안정성 검정에서 평가하였다. 도 12에 나타나 있는 바와 같이, 미글루스타트의 첨가는 리소좀의 산성 환경을 모방하는 조건인 pH 5.2에서의 ATB200의 안정성과 유사하게, pH 7.4에서 농도-의존적 방식으로 ATB200을 안정화시켰다. 표 10에 요약된 바와 같이, 미글루스타트 첨가는 용융 온도(T_m)를 거의 10℃ 증가시켰다.

표 10. 미글루스타트를 이용한 ATB200의 안정성

시험 조건	T_m (°C)
pH 7.4	56.2
pH 7.4 + 10 μ M 미글루스타트	61.6
pH 7.4 + 30 μ M 미글루스타트	62.9
pH 7.4 + 100 μ M 미글루스타트	66.0
pH 5.2	67.3

실시예 6: *Gaa* KO 마우스에서의 ATB200 및 미글루스타트의 공동-투여 *Gaa* KO 마우스에서 ATB200 및 미글루스타트의 치료 효과를 평가하고, 알글루코시다제 알파와 비교하였다. 연구를 위해, 수컷 *Gaa* KO 마우스(3개월령 내지 4개월령) 및 연령-매칭 야생형(WT) 마우스를 사용하였다. 알글루코시다제 알파를 볼루스 고리 정맥 정맥내(IV) 주사를 통해 투여하였다. 공동-투여 용법에서, ATB200 IV 주사 30분 전에 미글루스타트를 경구 위관영양(PO)을 통해 투여하였다. 격주로 치료를 제공하였다. 처리된 마우스를 마지막 투여로부터 14일 후에 희생시키고, 추가 분석을 위해 다양한 조직을 수집하였다.

표 11. 공동-투여 연구 설계

유전자형	처리	투여 당 약물 투여량 (격주)	투여 횟수
<i>Gaa</i> KO	비히클	N/A	6
<i>Gaa</i> KO	알글루코시다제 알파	20 m /k	6
<i>Gaa</i> KO	ATB200/미글루스타트	20 mg/kg (ATB200) 10m /k (미글루스타트)	6
WT(Sve 129)	비처리	N/A	N/A

조직 샘플 내의 조직 글리코젠을 상기 논의된 바와 같이 아밀로글루코시다제 소화를 사용하여 결정하였다. 도 13에 나타나 있는 바와 같이, 20 mg/kg의 ATB200 및 10 mg/kg의 미글루스타트의 조합이 동일한 투여량의 알글루코시다제와 비교하여 4가지 상이한 조직(사두근, 삼두근, 비복근 및 심장)에서 글리코젠 함량을 유의미하게 감소시켰다. 조직 샘플을 또한 문헌 [Khanna R, et al. (2012), "The pharmacological chaperone AT2220 increases recombinant human acid α -glucosidase uptake and glycogen reduction in a mouse model of Pompe disease," Plos One 7(7): e40776; 및 Khanna, R et al. (2014), "The Pharmacological Chaperone AT2220 Increases the Specific Activity and Lysosomal Delivery of Mutant Acid α -Glucosidase, and Promotes Glycogen Reduction in a Transgenic Mouse Model of Pompe Disease," PLoS ONE 9(7): e102092]에 논의된 방법에 따라 바이오마커 변화에 대해 분석하였다. 도 14에 나타나 있는 바와 같이, WT와 비교하여 LAMP1-양성 세포의 지대한 증가 및 확대가 *Gaa* KO 동물의 근섬유에서 나타났는데, 이는 리소좀 증식을 나타낸다. ATB200 / 미글루스타트의 공동-투여는 정상화된 LAMP1 수준을 갖는 섬유가 더 많아지게 한 반면, 남아있는 LAMP1-양성 세포는 크기 면에서도 감소하였다(삽도).

유사하게, 미처리 *Gaa* KO 마우스의 근섬유에서의 강한 LC3-양성 응집체는 자가포식 구역 및 자가포식 증강의 존재를 의미한다. LC3-양성 응집체(적색)는 알글루코시다제 알파로 처리된 마우스와 비교하여 ATB200 / 미글루스타트로 처리된 마우스에서 우선적으로 감소되었다(도 15A). LC3의 발현을 웨스턴 블롯을 사용하여 평가했을 때 유사한 관찰이 이루어졌다. 도 15B에 나타나 있는 바와 같이, ATB200 / 미글루스타트로 처리된 동물의 대다수가 자가포식소체와 연관된 지질화 형태인 LC3 II 수준에서 유의미한 감소를 나타냈는데, 이는 개선된 자가포식 플

력스를 시사한다. 이와 비교하여, 알글루코시다제 알파의 자가포식에 대한 효과는 그다지 크지 않았다.

[03108] 막 복구에 수반되고 결핍/미스트래피킹이 다수의 근디스트로피와 연관된 단백질인 디스펠린도 평가하였다. 도 16에 나타나 있는 바와 같이, 디스펠린(갈색)이 *Gaa* KO 마우스의 근형질에 다량으로 축적되었다. 알글루코시다제 알파와 비교하여, ATB200 / 미글루스타트는 더 많은 수의 근섬유에서 디스펠린을 근초로 복원할 수 있었다.

[03109] 이들 데이터는 폼페병의 효과적인 치료뿐만 아니라 질병 진행의 역전을 야기한, ATB200 및 미글루스타트로 치료 받은 인간 폼페병 환자에서 입증된 세포 수준에서의 개선(예를 들어, 환자가 글리코겐 축적 및 근육 상해의 바이오마커의 감소된 수준을 나타냄)과 일관된다. 인간 폼페병 환자에서의 임상 데이터는 하기 실시예 8 및 실시예 9에서 요약된다.

[03110] 실시예 7: 단일 섬유 분석

[03111] 도 17에 나타나 있는 바와 같이, 대다수의 비히클-처리 마우스는 총체적으로 확대된 리소좀(예를 들어, "B" 참조) 및 대규모의 자가포식 증강(예를 들어, "A" 참조)의 존재를 나타냈다. MYOZIME®-처리된 마우스는 비히클-처리된 마우스와 비교하여 어떠한 유의미한 차이도 나타내지 않았다. 대조적으로, ATB200으로 처리된 마우스로부터 단리된 대부분의 섬유는 극적으로 감소된 리소좀 크기(예를 들어, "C" 참조)를 나타냈다. 또한, 자가포식 증강이 있는 면적도 다양한 정도(예를 들어, "C" 참조)로 감소되었다. 결과적으로, ATB200-처리된 마우스로부터의 근섬유의 유의미한 부분(36% 내지 60%)이 정상이거나 거의 정상인 것으로 나타났다. 하기 표 12는 도 17에 나타나 있는 단일 섬유 분석을 요약한 것이다.

[03112] 표 12. 단일 섬유 분석

처리	분석된 동물	분석된 섬유의 총 개수 (n)	리소좀 확대	자가포식 증강이 있는 섬유	외관이 정상이거나 거의 정상인 섬유
WT	2	65	-	-	100%
비히클	2	65	+	90% 초과	10% 미만
알글루코시다제 알파	4	150	+	90% 초과	10% 미만
ATB200	5	188	대부분의 섬유에서의 극적인 크기 감소	40%-64%*	36%-60%

* 자가포식 증강에서 다양한 정도의 감소를 보이는 섬유가 포함되었다. 전반적으로, 비히클-처리된 또는 알글루코시다제 알파-처리된 군과 비교하여 ATB200-처리된 군에서 증강의 정도가 더 작았다.

[03113]

[03114] 도 78에 나와 있는 별도의 연구에서, *Gaa* KO 마우스에게 ATB200(20 mg/kg)을 격주로 12회 볼루스 주사로 투여하는 것이 알글루코시다제 알파(20 mg/kg) 로 처리된 마우스와 비교하여 사두근의 조직학 부분으로부터 정량화된 근섬유 크기를 유의미하게 개선시킴을 보여주었다. 폼페병이 있는 환자에서처럼, *Gaa* 마우스는 근육 위축의 결과로 근섬유 크기의 감소를 나타냈다. 알글루코시다제 알파-처리 마우스 대비 ATB200-처리 마우스의 유의미하게 더 큰 최소 페렛 직경 평균은 유효성에서 분명한 기능적 차이를 입증하였다.

[03115] 전반적으로, 데이터는 M6P 함량이 더 높은 ATB200이, 단독으로 및 중성 pH의 혈액에서 효소 안정화제에 의해 추가로 안정화된 경우 둘 모두에서, *Gaa* KO 마우스에 투여될 때 알글루코시다제 알파와 비교하여 섬유 표적화 및 리소좀 트래피킹에서 더욱 효율적임을 나타내고, 이는 도 18에 도시된 바와 같은 미글루스타트에 의한 ATB200의 안정화와 일관된다. 결과적으로, ATB200 및 ATB200/미글루스타트의 공동-투여는 질병-관련 병리 중 일부, 예컨대 글루코겐 축적, 리소좀 증식, 및 자가포식 구역 형성을 수정할 시 알글루코시다제 알파보다 더욱 효과적이었다. 이러한 긍정적인 치료 효과로 인해, ATB200 및 ATB200/미글루스타트 공동-투여는 근섬유를 손상으로부터 회복시킬 가능성을 향상시키고, 최적 GAA 활성의 결여로 인한 세포 내에 축적된 글리코겐을 제거함으로써 손상을 역전시킴을 보여주었다. 실시예 6과 같이, 이들 데이터는 또한 ATB200 및 미글루스타트의 투여 후 폼페병의 효과적인 치료 및 질병 진행의 역전 둘 모두를 야기한 인간 폼페병 환자에서 입증된 세포 수준에서의 개선과 일관된다. 인간 폼페병 환자에서의 임상 데이터는 하기 실시예 8 및 실시예 9에서 요약된다.

[03116] 실시예 8: ATB200-02 시험

[03117] 폼페병이 있는 성인 대상체에서 ATB200과 미글루스타트의 IV 주입의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학, 및 중간

유효성을 평가하기 위해 1/2상(ATB200-02, NCT-02675465) 공개-표지, 고정된-순서, 상승-용량 임상 연구를 수행하였다. 데이터는 그 개시가 본원에 참조로 포함되는 국제 공개 제WO 2020/163480호에 보고되어 있다.

[0318] **실시예 9: ATB200-03 시험: 폼페병이 있는 환자에서 ATB200/미글루스타트의 3상 인간-연구**

[0319] ATB200-03 시험은 알글루코시다제 알파/위약과 비교하여, 알글루코시다제 알파로 효소 대체 요법을 제공받은 적이 있는(즉, ERT-경험) 또는 ERT를 전혀 제공받은 적이 없는(즉 ERT 미경험) 후기 발병 폼페병(LOPD)이 있는 성인 대상체에서 ATB200/미글루스타트의 3상 이중맹검, 무작위, 다기관, 국제 연구였다.

[0320] **연구 설계**

[0321] 도 21에 나타나 있는 바와 같이, 시험은 최대 30일의 스크리닝 기간, 12 개월의 치료 기간, 및 30일의 안전성 추적 조사 기간으로 이루어졌다. 적절한 대상체를 ATB200/미글루스타트 또는 알글루코시다제 알파/위약을 제공받도록 2:1 비로 무작위 배정하였고, ERT 상태(ERT-경험, ERT-미경험) 및 기준선 6분 보행 거리(6MWD)(75 미터 내지 150 미터 미만, 150 미터 내지 400 미터 미만, 400 미터 이상)에 의해 계층화하였다.

[0322] 유효성 평가(즉, 기능 평가)는 보행 기능(6MWT), 운동 기능 검사(보행, 계단, 고위 및 의자 동작(GSGC) 검사) 및 일어서서 걷기(TUG) 검사), 근력(도수 근력 검사 및 정량적 근력 검사), 및 폐 기능 검사(FVC, SVC, MIP, MEP, 및 SNIP)의 평가를 포함하였다. 환자-보고 결과(래쉬-빌트 폼페-특이적 활성(Rasch-built Pompe-specific Activity: R Pact) 척도, EuroQol 5차원 5수준 도구(EQ-5D-5L), 신체 기능, 피로, 호흡곤란, 및 상지에 대한 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS®) 도구 및 변화에 대한 대상체의 전반적 인상)을 기록하였다. 변화에 대한 의사의 전반적 인상(Physician's Global Impression of Change)도 수행하였다.

[0323] 약력학적 평가는 근육 손상의 바이오마커(크레아틴 키나제(CK) 및 질병 기질(소변 육탄당 사당류(Hex4))의 측정을 포함하였다. ERT-경험 대상체에서 집단 PK 분석용으로 혈장 중 총 GAA 단백질 수준 및 미글루스타트 농도의 결정을 위해 회박 혈액 샘플을 수집하였다. 총 GAA 단백질 및 미글루스타트의 PK 프로파일의 특징규명을 위한 연속 혈액 샘플링을 ERT-미경험 대상체에서 수행하였다.

[0324] 안전성 평가는 주입-연관 반응(IAR)을 포함한 이상 사례(AE), 임상 실험실 검사(화학, 혈액학 및 소변검사), 활력 징후, 체중을 포함한 신체 검사, 심전도(ECG), 및 면역원성의 모니터링을 포함하였다. 병용 약물 및 비약물 요법도 기록되었다.

[0325] **대상체 선택**

[0326] 연구에 참여한 대상체는 하기 포함 기준을 모두 충족하고 배제 기준에는 해당되지 않았다. 총 122명의 대상체가 ATB200-03 시험에 참여하였다. 이들 중에서, 85명의 대상체(ERT-경험: 65 명; ERT-미경험: 20 명)가 ATB200/미글루스타트 치료를 제공받았고, 37명의 대상체(ERT-경험: 30 명; ERT-미경험: 7 명)는 알글루코시다제 알파/위약 치료를 제공받았다. 도 22에 나타나 있는 바와 같이, 기준선 6MWD 및 FVC 데이터는 집단을 대표하였고 일반적으로 두 치료 군(arm)에서 유사하였다.

[0327] 포함 기준:

[0328] 1. 대상체는 임의의 연구-관련 절차가 수행되기 전에 서명된 사전 동의서를 제공하였음.

[0329] 2. 남성 및 여성 대상체는 스크리닝 시 18 세 이상이고 체중이 40 kg 이상이었음.

[0330] 3. 가임기 여성 대상체 및 남성 대상체는 연구 동안 및 연구 약물의 마지막 투여 후 90 일 동안 의학적으로 허용되는 피임 방법을 사용하는 데 동의하였음.

[0331] 4. 대상체는 하기 중 하나의 문서에 기반하여 LOPD 진단을 받았음:

[0332] a. GAA 효소의 결핍

[0333] b. GAA 유전자형

[0334] 5. 대상체는 ERT 상태와 관련하여 하기 중 하나로 분류되었음:

[0335] a. ERT-경험, 24 개월 동안 권장 용량 및 용법(즉, 2주 마다 20 mg/kg 용량)으로 표준 치료 ERT(알글루코시다제 알파)를 제공받은 적이 있는 것으로 정의됨

[0336] ● 호주에 특정된, ERT-경험, 2 주 마다 제지방 체중 또는 이상 체중을 기준으로 하여 20 mg/kg의 용량으로, 권장 용량 및 용법으로 표준 치료 ERT(알글루코시다제 알파)를 제공받은 적이 있는 것으로 정의됨

- [0337] b. ERT-미경험, 연구용 또는 상업적으로 입수 가능한 ERT를 전혀 제공받은 적이 없는 것으로 정의됨
- [0338] 6. 대상체는 스크리닝 시 건강한 성인에 대한 예측 값의 30% 이상의 좌위 FVC를 가졌음(국민 건강 및 영양 검사 조사III(National Health and Nutrition Examination Survey III)).
- [0339] 7. 대상체는 임상 평가자에 의해 결정 시 유효하였으며 하기 기준 모두를 충족한, 2회의 6MWT를 스크리닝 시 수행하였음:
- [0340] a. 6MWD의 두 스크리닝 값 모두가 75 미터 이상이었음
- [0341] b. 6MWD의 두 스크리닝 값 모두가 건강한 성인에 대한 예측 값의 90% 이하였음
- [0342] c. 6MWD의 보다 낮은 값이 6MWD의 보다 높은 값의 20% 이내였음
- [0343] [0366] 배제 기준:
- [0344] 1. 1일차 전, 대상체는 요법 또는 치료 30일째 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 내에 알글루코시다제 알파 이외의 품폐병에 대한 임의의 연구용 요법 또는 약리학적 치료를 제공받은 적이 있거나, 연구 동안 그러할 것으로 예상되었음.
- [0345] 2. 대상체는 품폐병에 대한 유전자 요법을 제공받은 적이 있음
- [0346] 3. 1일차 전, 대상체는 30일 이내에 하기 금지 약물 중 임의의 것을 복용하고 있었음:
- [0347] ● 미글리톨
- [0348] ● 미글루스타트
- [0349] ● 아카보스
- [0350] ● 보글리보스
- [0351] 4. 대상체는 깨어 있는 동안 하루에 6 시간 초과 동안 침습적 또는 비침습적 환기 보조의 사용을 필요로 하였음.
- [0352] 5. 대상체는 ATB200, 알글루코시다제 알파, 또는 미글루스타트 중 임의의 부형제에 과민증을 가졌음.
- [0353] 6. 대상체에게는, 조사자 또는 의료 모니터의 의견에 따르면, 대상체에게 과도한 안전 위험을 제기하거나 프로토콜 요건을 준수하는 대상체의 능력이 손상되거나 프로토콜 요건에 부정적인 영향을 미치는 의학적 질환 또는 임의의 다른 참작 가능한 상황이 있었음. 이는 조절되지 않거나 불량하게 조절되는 증상과 함께 임상 우울증(정신과 의사 또는 다른 정신 건강 전문가에 의해 진단 시)을 포함하였음.
- [0354] 7. 대상체는, 여성인 경우, 스크리닝 시 임신 중이거나 모유 수유 중이었음.
- [0355] 8. 대상체는, 남성이든 여성이든, 연구동안 아이를 임신할 계획이 있었음.
- [0356] 9. 대상체는 유전자 검사를 받는 것을 거부하였음.
- [0357] **연구용 산물, 투여량, 및 투여 방식**
- [0358] 대상체를 AT200/미글루스타트 또는 알글루코시다제 알파/위약을 제공받도록 적어도 2:1의 무작위화 비로 무작위 배정하였다. 하기 표 13은 등록된 대상체의 치료를 요약한 것이다.

표 13. 치료 할당 및 용법

치료 할당	치료	용법
ATB200/미글루스타트	미글루스타트 ^a	50 kg 이상의 대상체: 2 주마다 ATB200 주입 1 시간 전에 260 mg (4 x 65-mg 경구 캡슐) 40 kg 이상 50 kg 미만의 대상체: 2 주마다 ATB200 주입 1 시간 전에 195 mg (3 x 65-mg 경구 캡슐)
	ATB200	2 주마다 4 시간의 지속기간에 걸쳐 20 mg/kg IV 주입
알글루코시다제 알파/위약	위약	50 kg 이상의 대상체: 2 주마다 알글루코시다제 알파 주입 1 시간 전에 위약(4 회 경구 캡슐) 40 kg 이상 50 kg 미만의 대상체: 2 주마다 알글루코시다제 알파 주입 1 시간 전에 위약(3 회 경구 캡슐)
	알글루코시다제 알파	2 주마다 4 시간의 지속기간에 걸쳐 20 mg/kg IV 주입

약어: IV = 정맥내

^a 주: 대상체는 미글루스타트 또는 위약 투여 전 적어도 2 시간 및 투여 후 2 시간 동안 금식할 필요가 있었음.

데이터 평가 및 통계적 고려사항

일차 유효성 종점은 6MWD의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화였다. 일차 종점은 반복 측정 혼합-효과 모델(MMRM) 및 정상 상태를 벗어난 경우 사전-지정된 비모수적 검정을 사용하여, 알글루코시다제/위약 대비 ATB200/미글루스타트의 우수성에 대하여 시험되었다.

사전-지정된 계층분포 중요도 순의 주요 이차 유효성 종점은 하기와 같았다. 이들 이차 종점을 마지막 관측값 선행 대체법(ITT LOCF)으로 공변량 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 분석하였다.

- 좌위 FVC의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화(예측 %)
- 하지에 대한 도수 근력 검사 점수의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화
- PROMIS - 신체기능에 대한 총점의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화
- PROMIS - 피로에 대한 총점의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화
- GSGC 총점의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화

다른 이차 유효성 종점은 하기와 같았다:

- 운동 기능과 관련된 하기 변수의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화:
 - GSGC 검사의 10-미터 걷기(즉, 보행 평가)를 완료할 때까지의 시간
 - GSGC 검사의 4-계단 오르기를 완료할 때까지의 시간
 - GSGC 검사의 고위 동작(Gower's maneuver)을 완료할 때까지의 시간
 - GSGC 검사의 일부로서 의자에서 일어날 때까지의 시간
 - TUG 검사를 완료할 때까지의 시간
- 근력과 관련된 하기 변수의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화:
 - 상지에 대한 도수 근력 검사 점수
 - 도수 근력 검사 총점
 - 상지에 대한 정량적 근육 검사 값(kg)

- [0380] - 하지에 대한 정량적 근육 검사 값(kg)
- [0381] - 정량적 근육 검사 총 값(kg)
- [0382] ● 환자-보고 결과 측정으로부터의 하기 변수의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화:
- [0383] - PROMIS - 호흡곤란에 대한 총점
- [0384] - PROMIS - 상지에 대한 총점
- [0385] - R-PAct 척도 총점
- [0386] - EQ-5D-5L 건강 상태
- [0387] ● 대상체에 의한 변화에 대한 전반적 인상(Global Impression of Change)에 의해 측정 시, 52 주차에 하기 생활 부문에서 연구 약물의 효과에 관한 대상체의 기능 상태(개선, 안정, 또는 감소)의 실제 값
- [0388] - 전반적인 신체적 웰빙
- [0389] - 호흡 시도
- [0390] - 근력
- [0391] - 근육 기능
- [0392] - 돌아다닐 수 있는 능력
- [0393] - 일상 생활의 활동성
- [0394] - 에너지 수준
- [0395] - 근육통의 수준
- [0396] ● 의사에 의한 변화에 대한 전반적 인상(Global Impression of Change)에 의해 측정 시, 52 주차에 대상체의 기능 상태(개선, 안정, 또는 감소)의 실제 값
- [0397] ● 하기와 같은 폐 기능의 하기 측정에서 기준선으로부터 52 주차까지의 변화:
- [0398] - 좌위 FVC(예측 %)
- [0399] - MIP(cmH2O)
- [0400] - MIP(예측 %)
- [0401] - MEP(cmH2O)
- [0402] - MEP(예측 %)
- [0403] - SNIP(cmH2O)
- [0404] 약리학적 종점은 하기와 같았다:
- [0405] ● 혈청 CK 수준의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화
- [0406] ● 소변 Hex4 수준의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화
- [0407] ERT-경험 대상체의 경우, 총 GAA 단백질 수준 및 미글루스타트 농도의 집단 PK 분석으로부터 약동학적 종점을 수집하였다. ERT-미경험 대상체의 경우, 혈장 총 GAA 단백질 농도 및 미글루스타트에 대한 PK 파라미터를 계산하였다.
- [0408] 투여 후 이상반응(TEAE), 중대한 이상반응(SAE), 및 연구 약물의 증지를 야기하는 AE, 즉각적 및 후기 IAR의 빈도 및 중증도, 및 다른 안전성 평가에서 주목된 임의의 이상의 발생률을 이용하여 ATB200/미글루스타트의 안전성 프로파일을 특징규명하였다. 안전성 및 유효성에 대한, ATB200 및 알글루코시다제 알파에 대한 면역원성의 영향도 평가하였다.
- [0409] 통계적 방법은 샘플 무작위화, 샘플 크기 계산, 유효성 분석, 및 안전성 분석에 대한 하기 고려사항을 포함하였다.

- [0410] 무작위화. 하기 2개의 인자가 설계 계층화 변수로 확인되었다: 1. 기준선 6MWD(75 미터 내지 150 미터 미만, 150 미터 내지 400 미터 미만, 400 미터 이상); 및 2. ERT 상태(ERT-경험, ERT-미경험). 이러한 두 개의 인자는 6개의 인자 조합(즉, 수준, 계층)을 형성하였다. 상기 위험 인자의 균형을 맞추기 위해 중앙 집중식 블록 무작위화 절차를 이용하여, 1) 편향을 감소시키고 통계적 추론의 정밀성을 증가시키고, 2) 다양한 계획된 및 계획되지 않은 서브세트 분석을 가능하게 하였다. 6개의 계층 각각에 대해 블록 무작위화 방식을 수행하였다. 무작위화 비는 고정된, 2:1의 ATB200/미글루스타트대 알글루코시다제 알파/위약이었다.
- [0411] 샘플 크기 계산. 0.05의 양측 유의 수준 및 2:1 무작위 배정 방식(총 샘플 크기가 99 명의 대상체인 경우, ATB200/미글루스타트 군에 66 명의 대상체 및 알글루코시다제/위약 군에 33 명의 대상체)을 갖는 2-군 t-검정은 우수성 시험에서 2개의 군 사이에 0.7의 표준화된 효과 크기를 검출할 수 있는 대략 90%의 검정력을 갖는 것으로 결정하였다. 이러한 계산은 Nquery8©®을 사용하여 수행하였다. 중도탈락율을 10%로 가정하면, 샘플의 크기는 대략 110 명의 대상체일 것이다.
- [0412] 유효성 분석. 일차 유효성 종점(즉, 6MWD의 기준선으로부터 52 주까지의 변화)을, 새로운 치료와 대조군을 비교하기 위해 모수적 공변량 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 분석하였다. 이 모델은 전형적으로 기준선 6MWD(연속 공변량으로서), 및 무작위화를 계층화하는 데 사용되는 2 개의 인자: ERT 상태(ERT-미경험 대 ERT-경험) 및 기준선 6MWD(75 미터 내지 150 미터 미만, 150 미터 내지 400 미터 미만, 400 미터 이상)에 대해 조정할 것이다. 그러나, 기준선 6MWD는 모델에서 이들 사이의 예상되는 높은 점연상관으로 인해 두 번(연속형 변수와 범주형 변수 둘 모두로서) 사용할 수 없었다. 따라서, 6MWD 연속형 변수는 모델에 남아 있었지만 범주형 6MWD는 제거하였다. 이후, ANCOVA 모델은 치료, 기준선 6MWD(연속형), 및 ERT 상태(범주형)에 대한 항을 가졌다.
- [0413] 추가적으로, 잠재적인 공변량별 치료 상호작용(즉, ERT 상태별 치료 및 연속형 기준선 6MWD별 치료)을 검사하였다. 상호작용 항이 통계적으로 유의미하고(예를 들어, $p < 0.10$, 양측), 논리적인 생물학적 해석이 있는 경우, 상호작용 항을 일차 종점 분석에 사용될 최종 ANCOVA 모델에 잠재적으로 추가할 수 있었다. 이후, 데이터를 ANCOVA 모델에 기반하여 분석하였고, 모든 관련 추정치(예를 들어, 각각의 치료군에 대한 LS 평균, LS 평균차, 및 2개의 치료군 사이의 비교를 위한 p-값)를 제공하였다.
- [0414] 임상적 이익의 해석을 뒷받침하기 위해, 치료 결과 데이터 전체에 기반하여 복합 대상체-수준 반응을 규정하였다. 대상체를 치료 결과에 기반하여 유의미한 개선, 중등도 개선, 또는 경미한 개선/개선 없음으로 이루어진 순서 반응 변수에 의해 분류하였다.
- [0415] I형 오류율을 제어하기 위해 단계적 폐쇄 시험 절차를 사용하여, 계층 순서에 따라 주요 이차 종점을 분석하였다. 일차 종점 분석에 사용된 유사한 방법을 이용하여 주요 이차 및 다른 이차 종점을 별도로 분석하였다.
- [0416] 안전성 분석. 안전성 데이터는 범주형 데이터의 경우 카운트 및 백분율을 사용하고 연속형 데이터의 경우 기술 통계(평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값, 최대값)를 사용하여 요약하였다.
- [0417] **ATB200-03 시험으로부터의 유효성 결과**
- [0418] 전체 집단에서, ATB200/미글루스타트 치료는 52 주차에(도 23A) 및 시간 경과에 따라(도 23B), 기준선 대비 6MWD의 개선 및 예측 FVC 퍼센트의 안정화를 나타냈다. 알글루코시다제 알파/위약과 비교하여, ATB200/미글루스타트 치료는 52 주차에 전체 집단에서 6MWD의 더 큰 개선을 나타냈다(도 23 A). 또한, 도 23A에 나타나 있는 바와 같이, ATB200/미글루스타트 치료는 알글루코시다제 알파/위약과 비교하여, 52 주차에 전체 집단에서 예측 FVC 퍼센트의 임상적으로 유의미한 개선을 나타냈다.
- [0419] ERT-경험 집단에서, ATB200/미글루스타트 치료는 52 주차에 기준선 대비 6MWD의 개선 및 예측 FVC 퍼센트의 안정화를 나타냈다(도 24). 알글루코시다제 알파/위약과 비교하여, ATB200/미글루스타트 치료는 ERT-경험 집단에서 6MWD의 시간 경과에 따른 개선 및 예측 FVC 퍼센트의 시간 경과에 따른 안정화를 나타냈다(도 25). 또한, 도 24에 나타나 있는 바와 같이, ATB200/미글루스타트 치료는 알글루코시다제 알파/위약과 비교하여, 52 주차에 ERT-경험 집단에서 6MWD 및 예측 FVC 퍼센트 둘 모두에서 임상적으로 유의미한 개선을 나타냈다.
- [0420] 도 26A 및 도 26B에 나타나 있는 바와 같이, 더 작은 ERT-미경험 집단($n=27$)에서, ATB200/미글루스타트 치료는 기준선 대비 52 주차에(도 26A) 및 시간 경과에 따라(도 26B) 기준선 대비 6MWD의 개선 및 예측 FVC 퍼센트의 안정화를 나타냈다. 두 치료군 사이의 변동성은 더 컸고, 6MWD 또는 예측 FVC 퍼센트에서 임상적으로 유의미한 개선이 관찰되지 않았다(도 26A).
- [0421] 도 28에 나타나 있는 바와 같이, 전체 집단 ERT-경험 집단에서, 하지 MMT는 알글루코시다제 알파/위약과 비교하

여 수치적으로 ATB200/미글루스타트 치료가 유리하다는 것을 보여주었다.

- [0422] 하지 MMT 점수의 기준선으로부터 52 주치의 평균 변화(SD)는 알글루코시다제 알파 및 위약으로 치료받은 대상체의 0.9(2.56)와 비교하여, 시파글루코시다제 알파 및 미글루스타트의 공동-투여로 치료받은 대상체에서 1.6(3.78)의 수치적인 개선을 나타내었다($p = 0.191$).
- [0423] 도 29에 나타나 있는 바와 같이, 전체 및 ERT-경험 집단에서, ATB200/미글루스타트 치료는 알글루코시다제 알파/위약과 비교하여, 52 주차에 GSGC에서 임상적으로 유의미한 개선을 나타냈다.
- [0424] GSGC 총 점수의 기준선으로부터 52 주치의 평균 변화는 알글루코시다제 알파 및 위약으로 치료받은 대상체의 0.77(1.8)과 비교하여, 시파글루코시다제 알파 및 미글루스타트의 공동-투여로 치료받은 대상체에서 -0.53(2.5)의 개선을 나타냈다 ($p = 0.009$).
- [0425] 도 30에 나타나 있는 바와 같이, 전체 및 ERT-경험 집단에서, PROMIS 신체 기능은 알글루코시다제/위약과 비교하여 수치적으로 ATB200/미글루스타트 치료가 유리하다는 것을 보여주었다.
- [0426] 도 31에 나타나 있는 바와 같이, 전체 및 ERT-경험 집단에서, PROMIS 피로는 두 치료군 사이에 유사하게 개선되었다.
- [0427] ATB200-03 시험으로부터의 바이오마커 결과
- [0428] 전체 및 ERT-경험 집단에서, ATB200/미글루스타트 치료는 시간 경과에 따라 근손상(CK) 및 질병 기질(Hex4)의 바이오마커에서 개선을 나타냈다(도 32 및 도 33). 또한, 도 32 및 도 33에 나타나 있는 바와 같이, 전체 및 ERT-경험 집단에서, CK 및 소변 Hex4에서의 감소가 52 주차에 알글루코시다제 알파/위약과 비교하여 ATB200/미글루스타트 치료를 이용할 시 유의미하게 더 컸다.
- [0429] ERT-경험 환자에서, ATB200/미글루스타트 치료 및 알글루코시다제 알파 병용 위약 치료에서 기준선 소변 Glc4 농도 평균이 각각 4.6 mmol/mol 및 7.2 mmol/mol이었다. 52 주차에, 소변 Glc4 농도 평균은 ATB200/미글루스타트 치료 및 알글루코시다제 알파 병용 위약 치료에서 각각 2.9 mmol/mol 및 9.1 mmol/mol이었다.
- [0430] 도 34에 요약된 바와 같이, 전체 및 ERT-경험 집단에서, 운동 기능, 폐 기능, 근력, 환자-보고 결과(PRO) 및 바이오마터에 걸쳐 중점은 일관되게 알글루코시다제 알파/위약보다 ATB200/미글루스타트 치료가 유리하다는 것을 보여주었다. 또한, 평가된 17개의 유효성 및 바이오마커 중점 중에 16개가 알글루코시다제 알파/위약보다 ATB200/미글루스타트 치료가 유리함을 나타내었다.
- [0431] ATB200-03 시험으로부터의 안전성 결과
- [0432] 도 35에 나타나 있는 바와 같이, ATB200/미글루스타트 치료군의 전체 안전성 프로파일은 알글루코시다제 알파/위약 군과 유사하였다.
- [0433] 도 36 내지 도 40은 ATB200-03 시험의 추가 양태를 설명한다.
- [0434] **실시예 10: PROPEL 3상 임상 시험의 결과**
- [0435] AT-GAA는 핵심 3상 PROPEL 연구에서 표준 치료와 비교하여 후기-발병 폐폐병에서 근골격 및 호흡 측정 둘 모두에 있어 임상적으로 의미있고 유의미한 개선을 나타냈다. PROPEL은 또한 "ATB200-03"으로도 지칭된다(실시예 9 참조).
- [0436] 승인된 표준 치료 ERT(알글루코시다제 알파)로부터 AT-GAA로 전환한 환자는 평균적으로 17 미터를 더 걸었다($p=0.046$).
- [0437] AT-GAA로 전환한 환자는 또한 알글루코시다제 알파로 치료된 환자에서의 감소와 비교하여, 폐폐병에서 호흡 기능의 가장 중요한 척도인 예측 강제 폐활량(FVC) 퍼센트에서 개선을 나타냈다(FVC Diff. 4.1%; $p=0.006$).
- [0438] AT-GAA는 알글루코시다제 알파로 치료된 환자와 비교하여 FVC의 제1 주요 이차 중점에서 우수성에 대해 통계적으로 명목상 유의미하고 임상적으로 의미있는 차이를 나타냈다(FVC Diff. 3.0%; $p=0.023$).
- [0439] ERT 전환 및 ERT 미경험 환자의 조합된 연구 집단에서, AT-GAA는 일차 중점에서 알글루코시다제 알파를 14 미터만큼 능가했는데(7m와 비교하여 14m), 우수성에 대해 통계적으로 유의미하지 않았다($p=0.072$).
- [0440] 조합된 연구 집단에 대한 폐폐병의 2개의 중요한 바이오마커(Hex-4 및 CK)의 개선은 알글루코시다제 알파와 비교하여 AT-GAA가 유의미하게 유리하다는 것을 보여주었다($p<0.001$).

[0441] PROPEL은 현재 표준 치료이자 효소 대체 요법(ERT)인 알글루코시다제 알파와 비교하여 AT-GAA의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 설계된 52 주 이중 맹검 무작위 배정 글로벌 연구였다. 기계적 환기 없이 여전히 걷고 호흡할 능력이 있는 123 명의 성인 폼페 환자가 연구에 등록하였고, 5개 대륙의 24 개국에서 62곳의 임상 현장에서 연구가 수행되었다. 이는 지금까지 리소좀 장애에서 수행된 가장 큰 대조 임상 연구였다.

[0442] PROPEL에 등록된 환자를 2:1로 무작위 배정하여, 2명의 환자를 AT-GAA 로 치료되도록 무작위 배정하고 1명을 알글루코시다제 알파로 치료되도록 무작위 배정하였다. PROPEL에 등록된 폼페 환자 중 77%는 등록 직전에 알글루코시다제 알파로 치료받았었고(n=95), 23%는 임의의 ERT로도 전혀 치료받은 적이 없었다(n=28). 117 명의 환자가 PROPEL 연구를 완료하였고 117 명 모두 장기 연장 연구에 자발적으로 등록하였고, 현재는 이들의 폼페병에 대해 AT-GAA로만 치료받고 있다.

[0443] **조합된 ERT 전환 및 ERT 미경험 연구 집단에서 6분 보행 거리(6MWD) 및 예측 강제 폐활량(FVC) 퍼센트의 사전-지정된 분석:**

[0444] 연구의 일차 종점은ERT 전환 및 ERT 미경험 환자 집단에 걸쳐 52 주차에 기준선 측정치와 비교한 6분 보행 거리의 평균 변화였다. 이러한 조합된 집단에서 AT-GAA를 복용한 환자(n=85)는 알글루코시다제 알파로 치료받은 환자(n=37)의 7 미터와 비교하여 52 주차에 평균 21 미터를 더 걸었다(표 14). 조합된 집단에서 이러한 일차 종점은 우수성에 대해 평가되었고, 수치적으로는 더 크지만, 이러한 조합된 집단에서 우수성에 대한 통계적 유의성은 알글루코시다제 알파 군(arm)과 비교하여 AT-GAA 군(arm)의 경우에는 달성되지 않았다(p=0.072)

[0445] 통계 분석 계획의 계층에 따라, 연구의 첫 번째 주요 이차 종점은 조합된 집단에 걸쳐 52 주차에 예측 FVC 퍼센트의 평균 변화였다. 이러한 조합된 집단에서, AT-GAA를 복용한 환자는 알글루코시다제 알파로 치료된 환자에 비해 우수성에 대해 통계적으로 명목상 유의미하고 임상적으로 의미있는 차이를 나타냈다. AT-GAA는 52 주 후에 환자에서 호흡 감소 속도를 유의미하게 늦췄다. AT-GAA로 치료된 환자는 알글루코시다제 알파 군(arm)에서의 0.4% 절대 감소와 비교하여 예측 FVC 퍼센트에서 0.9% 절대 감소를 나타냈다(p=0.023)(표 15). 예측 FVC 퍼센트는 폼페병에서 호흡근 기능의 가장 중요한 척도이며, 알글루코시다제 알파에 대한 승인의 기준이었다.

[0446] **표 14. ERT 전환 및 ERT 미경험 연구 집단에서의 6MWD(m)**

치료	기준선	52 주차의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=85)	357.9 (111.8)	+20.8 (4.6)	+13.6 (8.3)	p=0.072
알글루코시다제 알파 (n=37)	351.0 (121.3)	+7.2 (6.6)		

[0447]

[0448] **표 15. ERT 전환 및 ERT 미경험 연구 집단에서의 FVC(예측 %)**

치료	기준선	52 주차의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=85)	70.7 (19.6)	-0.9 (0.7)	+3.0 (1.2)	p=0.023
알글루코시다제 알파 (n=37)	69.7 (21.5)	-4.0 (0.8)		

[0449]

[0450] **ERT 전환 연구 집단(n=95)에서 6분 보행 거리(6MWD) 및 예측 강제 폐활량(FVC) 퍼센트의 사전-지정된 분석:**

[0451] PROPEL 전환 환자는 최소 2년동안 알글루코시다제 알파로 치료를 받는 연구에 들어갔다. 이들 환자의 2/3 초과 (67%+)가 PROPEL 연구에 들어가기 전에 5년 초과 동안 ERT 치료를 받은 적이 있었다(평균 7.4년).

[0452] 6분 보행 거리에 대한 알글루코시다제 알파로부터 전환한 환자의 사전-지정된 분석은, 전환으로부터 52 주 후에, 알글루코시다제 알파에 남아 있도록 무작위 배정된 환자(n=30)의 경우의 0.0 미터와 비교하여 AT-GAA 치료 환자(n=65)가 이들의 기준선보다16.9 미터를 더 걸은 것을 보여주었다(p=0.046)(표 16)

[0453] 예측 FVC 퍼센트에 대한 알글루코시다제 알파로부터 전환한 환자의 사전-지정된 분석은 AT-GAA 치료 환자가 이러한 중요한 측정에서 이들의 호흡 기능을 안정화시키고 약간 개선한 반면, 알글루코시다제 알파에 남아 있는 해당 환자는 호흡근 기능이 계속 유의미하게 감소하였음을 보여주었다. AT-GAA 환자는 예측 FVC 퍼센트에서 0.1%의 절대 증가를 나타낸 반면 알글루코시다제 알파 환자는 일년의 기간에 걸쳐 4.0%의 절대 감소를 나타냈다(p=0.006)(표 17)

표 16. ERT 전환 연구 집단에서의 6MWD(m)

치료	기준선	52 주치의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=65)	346.9 (110.2)	+16.9 (5.0)	+16.9 (8.8)	p=0.046
알글루코시다제 알파 (n=30)	334.6 (114.0)	0.0 (7.2)		

표 17. ERT 전환 연구 집단에서의 FVC (예측 %)

치료	기준선	52 주치의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=65)	67.9 (19.1)	+0.1 (0.7)	+4.1 (1.2)	p=0.006
알글루코시다제 알파 (n=30)	67.5 (21.0)	-4.0 (0.9)		

ERT 치료 미경험 집단(n=28)에서 6분 보행 거리(6MWD) 및 예측 강제 폐활량(FVC) 퍼센트의 사전-지정된 분석:

6분 보행 거리에 대한 임의의 ERT로 이전에 전혀 치료를 받은 적이 없는 환자의 사전-지정된 분석은 52 주 후 AT-GAA 치료 환자(n=20)가 이들의 기준선보다 33 미터를 더 걸은 것을 보여주었다. 알글루코시다제 알파 치료 환자(n=7)은 이들의 기준선보다 38 미터를 더 걸었다. 두 군 사이의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다(p=0.60) (표 18).

임의의 ERT로 이전에 전혀 치료를 받은 적이 없는 환자의 사전-지정된 분석은 52 주차에 AT-GAA 치료 환자의 경우 -4.1% 및 알글루코시다제 알파 치료 환자의 경우 -3.6%의 예측 강제 폐활량(FVC) 퍼센트의 유사한 감소를 보여주었다(표 19). 두 군 사이의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다(p=0.57).

표 18. ERT 치료 미경험 집단에서의 6MWD(m)

치료	기준선	52 주차의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=20)	393.6 (112.4)	+33.4 (10.9)	-4.9 (19.7)	p=0.60
알글루코시다제 알파 (n=7)	420.9 (135.7)	+38.3 (11.1)		

표 19. ERT 치료 미경험 집단에서의 FVC(예측 %)

치료	기준선	52 주차의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=20)	80.2 (18.7)	-4.1 (1.5)	-0.5 (2.7)	p=0.57
알글루코시다제 알파 (n=7)	79.1 (22.6)	-3.6 (1.8)		

주: 알글루코시다제 알파 군(arm) 내의 1 명의 환자는 그의 기준선 수행에 영향을 끼친 스테로이드와 같은 연구용 아나볼릭의 사용으로 인해 연구 분석으로부터 배제되었음.

전체 ERT 전환 및 ERT 미경험 연구 집단에 걸친 다른 주요 이차 및 바이오마커 종점의 사전-지정된 분석:

근골격 및 다른 주요 이차 종점:

GSGC (보행, 계단, 고위, 의자): GSGC는 힘, 조정 및 이동성을 포착하는 폼페병에서 중요하고 일반적으로 사용되는 종점이다. AT-GAA 치료 환자는 전체 집단에서 알글루코시다제 알파 치료 환자의 악화와 비교하여 이러한 중요한 평가에서 점수의 통계적으로 유의미한 개선을 나타냈다(p<0.05).

하지 MMT(도수 근력 검사), PROMIS 신체 기능: 근력 및 환자 보고 결과의 이들 검증된 척도 둘 모두에서, AT-GAA 치료 환자는 알글루코시다제 알파 치료 환자보다 수치적으로 더 많이 개선되었지만, 결과는 통계적으로 유의미하지 않았다.

PROMIS 피로: 이 척도에 의해 측정 시 피로는 알글루코시다제 알파 치료 환자보다 AT-GAA 치료 환자가 약간 더 유리하다는 것을 보여주었다.

질병에 대한 치료 효과의 바이오마커:

소변 Hex-4: ERT 전환 및 ERT 미경험 환자 둘 모두의 조합된 연구 집단의 경우, AT-GAA를 제공받은 해당 환자는

이러한 바이오마커에 대해 상당한 개선을 나타냈으며, 52 주 후에 알글루코시다제 알파 치료 환자에서의 Hex-4의 +11.0%의 증가(즉, 악화)와 비교하여 -31.5%의 Hex-4의 평균 감소 있었다. 소변 Hex-4는 폼페병에서 일반적인 바이오마커이며, ERT를 제공받는 폼페 환자에서 골격 글리코젠 클리어런스 정도의 간접적인 척도로서 사용된다. 글리코젠은 폼페 환자의 근육의 리소좀에 축적되는 기질이다.

[0472] **CK (크레아틴 키나제):** 52 주 후, AT-GAA 치료 환자는 이 바이오마커에 대해서도 상당한 개선을 보여주었으며, 알글루코시다제 알파 치료 환자의 +15.6%의 증가(즉, 악화)와 비교하여 CK의 평균 -22.4%의 감소가 있었다 ($p < 0.001$). CK는 손상된 근육 세포로부터 유출되고 폼페 환자에서 상승되는 효소이다.

[0473] AT-GAA는 알글루코시다제 알파와 유사한 안전성 프로파일을 입증하였다. 치료와 관련없는 알글루코시다제 알파의 경우 1명(2.6%)과 비교하여 AT-GAA를 제공받은 2명의 환자(2.4%)는 이상 사례로 인해 치료를 중단하였다. 주사 연관 반응(IAR)은 AT-GAA 참여자의 25% 및 알글루코시다제 알파 환자의 26%에서 보고되었다.

[0474] **사후 하위군 분석:**

[0475] **기준선 6MWD 및 FVC 범주:** ERT 미경험 집단($n=27$) 3 명의 환자는 기준선 6MWD가 300 m 미만이었고 3명은 기준선 FVC가 55% 미만이었다; 환자 수가 적기 때문에 이들 하위군에서 CFBL분석을 수행하지 않았다. 300 m 이상의 기준선 6MWD: 시파글루코시다제 알파/미글루스타트(AT-GAA)($n=18$) 및 알글루코시다제 알파/위약($n=6$) 군 둘 모두에서 시간 경과에 따라 유사한 개선이 있었다(52 주차까지의 평균 [SE] CFBL: 각각 +34.4 [12.1] m 및 +30.8 [9.6] m). 55% 이상의 기준선 FVC: 시파글루코시다제 알파/미글루스타트($n=19$) 및 알글루코시다제 알파/위약($n=5$) 군 둘 모두에서 시간 경과에 따라 감소하였다(52 주차까지의 평균[SE] CFBL: 각각 -3.7 [1.5] % 및 -3.3 [2.6] %). 결과는 도 41에 나타나 있는 바와 같이, 기준선 6MWD가 300 m 미만 및 300 m 이상이고 FVC가 55% 미만 및 55% 이상인 환자의 전체 및 ERT-경험 집단에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 일관되게 유리하다는 것을 보여주었다.

[0476] ERT-미경험 및 ERT-경험 환자를 포함하는 전체 연구 집단에서, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 기준선 6MWD 및 FVC % 평가에 관계없이, 그리고 사전 지정된 및 사후 하위군 분석 둘 모두에 걸쳐, 승인된 ERT와 비교하여 운동 및 호흡 기능에 대해 긍정적인 경향 및 임상적으로 의미있는 개선을 보여주었다.

[0477] 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 알글루코시다제 알파/위약과 유사한 안전성 프로파일을 입증하였다 (도 42).

[0478] **AT-GAA에 관하여**

[0479] AT-GAA는 시파글루코시다제 알파의 안정화제인 미글루스타트(AT2221)과 함께 투여되는, 세포로의 흡수를 강화하는, 최적화된 탄수화물 구조, 특히 비스-인산화 만노스-6-포스페이트(비스-M6P) 글리칸을 갖는 독특한 재조합 인간 산 알파-글루코시다제(rhGAA) 효소인 시파글루코시다제 알파(ATB200)로 이루어진 연구용 2-성분 요법이다. 전임상 연구에서, AT-GAA는 GAA의 성숙한 리소좀 형태의 증가된 수준 및 근육 내 글리코젠 수준 감소, 자가포식 결함의 경감 및 근육의 개선과 연관되어 있었다.

[0480] **폼페병에 관하여**

[0481] 폼페병은 효소 산 알파-글루코시다제(GAA)의 결핍으로 인해 야기된 유전성 리소좀 장애이다. GAA 수준의 감소 또는 부재 수준은 세포에서 글리코젠 축적을 야기하는데, 이는 폼페병의 임상 증상을 초래하는 것으로 사료된다. 이 질병은 쇠약해질 수 있고, 시간 경과에 따라 악화되는 중증 근육 저하를 특징으로 한다. 폼페병은 심장 기능에 유의미한 영향을 미쳐 급속하게 사망을 초래하는 영아 형태로부터 주로 골격근에 영향을 주는 후기-발병 형태에 이르기까지 다양하다. 폼페병은 전 세계적으로 대략 5,000 명 내지 10,000 명의 사람에서 발병한 것으로 추정된다.

[0482] **실시예 11: 공개 표지 I/II 상 연구 결과(ATB200-02)**

[0483] ATB200-02 (NCT02675465)는 폼페병이 있는 성인에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학, 및 유효성의 평가를 목표로 한 공개 표지, I/II 상 임상 시험이다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 효소 안정화제인 경구용 미글루스타트와 함께 투여되는 rhGAA인 정맥주입 시파글루코시다제 알파로 이루어진 후기-발병 폼페병(LOPD)에 대한 연구용, 2-성분 요법이다.

[0484] 도 43은 ATB200-02 연구에 대한 연구 설계를 나타낸다. 연구는 5개국에 걸쳐 16개의 기관에서 수행되었다. 폼페병이 있는 4개의 환자 코호트가 ATB200-02 연구에 등록되었다:

- [0485] ● 코호트 1: ERT-경험, 연령 18세 내지 65세, 이전 ERT 2년 내지 6년 격주로 20 mg/kg의 알글루코시다제 알파 (n=11)
- [0486] ● 코호트 2: 보행불가, ERT-경험, 연령 18세 내지 65세, 이전 ERT 2년 이상 격주로 20 mg/kg의 알글루코시다제 알파(n=6)
- [0487] ● 코호트 3: ERT-미경험, 연령 18세 내지 65세(n=6)
- [0488] ● 코호트 4: ERT-경험, 연령 18세 내지 75세, 이전 ERT 7년 이상 격주로 20 mg/kg의 알글루코시다제 알파(n=6)
- [0489] 보행가능한 적격 환자는 6분 보행 거리(6MWD)가 적어도 200 m(코호트 1 및 3) 또는 75 m (코호트 4)였고 직업 강제 폐활량(FVC)는 예측 정상값의 30% 내지 80%였다.
- [0490] 6MWD, 좌위 예측 FVC %, 도수 근력 검사 및 바이오마커-소변 글루코스 사당류 및 혈청 크레아틴 키나제(CK)-에서의 기준선으로부터의 변화(CFBL)은 정기적인 간격으로 측정되었다. ERT-경험 및 ERT-미경험 환자에서 최대 36개월의 추적 데이터가 본원에 제공된다. 도 45는 기준선 특징과 환자 배치를 나타낸다. 환자 등록의 시차로 인해, 현재 이용가능한 데이터가 있는 환자의 수가 진행 중인 본 연구의 후반 시점에서 감소한다.
- [0491] ERT-경험 환자는 최대 48개월까지 6MWD에서 기준선으로부터 지속적인 평균 개선을 보여주었다. 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, 6MWD는 각각 13/16, 9/13, 6/12 및 6/9의 ERT-경험 환자에서 각각 기준선으로부터 수치상 개선되었다(도 46A). 평균은 12개월까지 33 미터(m), 24개월까지 25 m, 36 개월까지 9 m, 및 48 개월까지 20 m 증가했다.
- [0492] ERT-경험 환자에서, FVC에서 기준선으로부터의 변화(CFBL)는 추적 최대 48 개월동안 일반적으로 안정적이었다. 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, FVC는 각각 9/16, 11/13, 8/10 및 4/6의 환자에서 기준선으로부터 개선되거나(>3%) 안정적으로 유지했다($\pm 3\%$)(도 47A). 평균은 12 개월까지 -1.2%, 24 개월까지 +1.0%, 36 개월까지 -0.3% 및 48 개월까지 +1.0% 변화했다.
- [0493] ERT-경험 환자에서, 하지 MMT 점수의 평균 변화는 기준선으로부터 수치상 개선되었고 추적 최대 48 개월동안 개선이 유지되었다(도 48A). 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, MMT 하지 점수는 각각 14/15, 11/13, 10/10 및 8/8의 보행가능 환자에서 기준선으로부터 수치상 개선되었다. 평균은 12 개월까지 3.1 pts, 24 개월까지 2.1 pts, 36 개월까지 2.5 pts, 48 개월까지 3.5 pts 증가했다.
- [0494] ERT-미경험 환자는 최대 48 개월까지 6MWD에서 기준선으로부터 지속적인 평균 개선을 나타냈다. 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, 6MWD는 각각 6/6, 6/6, 4/5 및 4/4의 ERT-미경험 환자에서 기준선으로부터 수치상 개선되었다(도 46B). 평균은 12 개월까지 57 m, 24 개월까지 54 m, 36 개월까지 43 m, 48 개월까지 52 증가했다.
- [0495] ERT-미경험 환자에서 추적 최대 48 개월동안 FVC에서 평균 CFBL이 기준선으로부터 수치상 개선되었다. 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, 각각 5/6, 6/6, 5/5 및 4/4의 환자에서 기준선으로부터 FVC는 개선되거나(>3%) 안정적으로 유지했다($\pm 3\%$)(도 47B). 도 47B의 별표가 나타내는 바와 같이, ERT-미경험 코호트 환자 1명이 21 개월차에 예측 FVC %에서 큰 하락을 경험했고, 다음 방문시(24 개월) 이전 수준으로 되돌아갔다. 평균은 12 개월까지 3.2%, 24 개월까지 4.7%, 36 개월까지 6.2%, 48 개월까지 8.3% 변화했다.
- [0496] ERT-미경험 환자에서, 하지 MMT 점수의 평균 변화는 수치상 기준선으로부터 개선되었고 추적 최대 48개월동안 개선이 유지되었다(도 48B). 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, MMT 하지 점수는 각각 4/5, 4/5, 4/4 및 3/4의 보행가능 환자에서 기준선으로부터 수치상 개선되었다. 평균은 12 개월까지 2.8 pts, 24 개월까지 3.0 pts, 36 개월까지 3.3 pts 및 48 개월까지 1.0 pts 증가했다.
- [0497] 추적 48 개월동안, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 일반적으로 소변 Hex4에서 기준선으로부터 평균의 감소와 연관이 있었고, ERT-미경험 환자에서 보다 크게 감소되었다. 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, Hex4 수준은 각각 16/16, 11/14, 11/12 및 6/9의 ERT- 경험 환자에서, 그리고 5/6, 5/6, 4/5 및 4/5의 ERT-미경험 환자에서 수치상 기준선으로부터 감소하였다(도 49A).
- [0498] 추적 48 개월동안, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는, 혈장 CK에서, 기준선으로부터 안정적인 수준 또는 평균 감소와 연관이 있었고, ERT-미경험 환자에서 더 크게 감소하였다. 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, CK 수준은 각각 13/15, 14/15, 9/11 및 8/9의 ERT-경험 환자에서, 그리고 6/6, 6/6, 5/5 및 4/5의 ERT-미경험 환자에서 기준선으로부터 수치상 감소하였다(도 49B).

- [0499] 도 50은 ATB200-02 연구에서 연구 약물의 첫번째 투약 시 또는 투약 후 발생한 투여 후 이상반응(TEAE)의 요약 을 나타낸다. 평균(SD) 치료 지속기간은 코호트 1(이전 ERT 2년 내지 6년), 코호트 4(이전 ERT 7년 이상), 코호 트 3(ERT 미경험)에서 각각 37.2(14.48) 개월, 19.9(4.13) 개월 및 36.9(12.14)개월이었다. 가장 일반적인 TEAE에는 낙상, 비인두염, 관절통, 두통 및 설사가 포함되었다; 대부분의 TEAE는 중증도에 있어서 경미하거나 중등도였으며 연구 철회로 이어지지 않았다.
- [0500] 시파글루코시다제 알파와 미글루스타트의 ATB200-02 연구로부터의 보행가능 환자에서 최대 48개월까지의 추적 결과는 다음을 나타낸다. ERT-경험 환자는 운동 기능에서 평균이 기준선으로부터 지속적으로 개선되었고 최대 추적 48 개월동안 계속된 반면, 호흡 기능은 같은 기간동안 안정적이었고 유지되었다: 장기 ERT를 제공받고 있 는 다수의 환자에게 예상되는 감소 대비 상대적인 개선. ERT-미경험 환자는 운동 및 호흡 기능에서 평균이 지속 적으로 기준선으로부터 개선되는 것을 보여주었고 최대 추적 48 개월동안 지속되었다. Hex4 및 CK, 2개의 바이 오마커의 평균 수준은 추적 최대 48 개월까지 안정적이거나 기준선으로부터 감소하였고, 감소는 ERT-미경험 코 호트에서 두드러졌다. 시파글루코시다제와 미글루스타트의 안전성 프로파일은 알글루코시다제 알파에 대해 보고 된 것과 유사하였다.
- [0501] 도 55는 코호트 2(보행불가 ERT-경험 환자)에 대해 보고된 중점과 코호트 요약 을 나타낸다. 도 56은 코호트 2에 대한 기준선 특징 및 환자 배치를 보여준다.
- [0502] 이들 보행불가 ERT-경험 환자의 경우, FVC에서 기준선으로부터의 변화(CFBL)는 최대 추적 48 개월동안 기준선으 로부터 수치상 개선되었고/되었거나 안정적으로 유지되었다(도 57). 평균은 12 개월까지 +2.5%, 24 개월까지 +2.0%, 36 개월까지 -2.0%, 및 48 개월까지 -1.0% 변화하였다.
- [0503] 이들 보행불가 ERT-경험 환자에서, MMT 총점(상체)의 평균 변화는 최대 추적 36개월 동안 기준선으로부터 수치 상 개선되었고/되었거나 안정적이었다(도 57). 평균은 12 개월까지 +1.3 pts, 24 개월까지 +2.0 pts, 및 36 개 월까지 -0.8 pts 변화하였다.
- [0504] 이들 보행불가 ERT-경험 환자에서 추적 48 개월동안, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 소변 Hex4 및 혈장 CK에서 일반적으로 기준선으로부터의 평균 감소와 연관되었다(도 57). 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, Hex 수준은 수치상 기준선으로부터 감소하였고 각각 -15.6%, -34.1 %, -36.5% 및 -4.0%의 평균 감소가 있었다. 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, 혈장 CK 수준은 수치상 기준선으로부터 감소하였고 각 각 -20.8%, -25.3%, -27.% 및 -23.7%의 평균 감소가 있었다
- [0505] 도 58은 ATB200-02 연구의 코호트 2의 연구 약물의 첫번째 투약 시 또는 투약 후 발생한 투여 후 이상반응 (TEAE)의 요약 을 보여준다. 치료 기간의 평균(SD)은 46.3(22.86)개월이었다. 가장 일반적인 TEAE에는 비인두염 및 설사가 포함된다(둘 다 3명의 환자에게 발생했다); 대부분의 TEAE는 중증도에서 경미하거나 중등도였고 연구 철회로 이어지지 않았다.
- [0506] 시파글루코시다제 알파와 미글루스타트의 ATB200-02 연구로부터의 보행불가 ERT-경험 환자들에서 최대 48 개월 까지의 추적 결과는 다음을 나타낸다: 이들 환자는 운동 기능 및 폐 기능에서 지속적으로 평균이 기준선으로부터 개선되었고/되었거나 안정화되었고 최대 추적 48 개월동안 유지되었다: 장기 ERT를 제공받는 다수의 환자 에 게 예상되는 감소 대비 상대적인 개선. Hex4 및 CK, 2개의 바이오마커의 평균 수준은 추적 최대 48 개월까지 안 정적이거나 기준선으로부터 감소하였다. 시파글루코시다제 알파와 미글루스타트는 이 환자 군에서 전반적으로 양호한 내약성을 보였다.
- [0507] **실시예 12: 폼페병 환자에서 ERT의 장기 효과**
- [0508] 도 51은 ERT-경험 대상체에서 6MWD 및 (좌위) 예측 FVC 백분율에 대한 기준선으로부터의 변화에 대하여 시파글 루코시다제 알파/미글루스타트 및 아발글루코시다제 알파의 장기 효과 비교를 나타낸다. 도 52는 ERT-미경험 대 상체에서 6MWD 및 (좌위) 예측 FVC 백분율에 대한 기준선으로부터의 변화에 대하여 시파글루코시다제 알파/미글 루스타트 및 아발글루코시다제 알파의 장기 효과 비교를 나타낸다. 비교해보면, 상기 알글루코시다제 알파에 장 기적으로 남아있는 환자의 경우에 나타나는 진행과 유사하게, 알글루코시다제 알파에서 아발글루코시다제 알파 로 전환한 ERT-경험 환자가 운동 기능에서 6MWD로 평가 시 계속해서 점진적인 손실을 경험하는 것을 보여주는 반면, 알글루코시다제 알파에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 환자는 6MWD로 평가 시 운동 기 능에서 점진적인 이점을 나타내는 뚜렷한 변화를 경험하는 것을 보여준다. FVC에 대해서도 비슷한 경향이 관찰 되었었는데, 아발글루코시다제 알파로 전환한 환자가 FVC로 평가 시 폐 기능의 점진적인 손실을 경험한 반면, 알 글루코시다제 알파로부터 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 환자는 FVC 로 평가 시 폐 기능에서 안

정을 경험한다.

- [0509] 도 53A 내지 도 53B는 알글루코시다제 알파로 치료받는 동안 예측되는 6분 보행 검사(6MWT) 백분율을 보여준다. 도 53B는 도 53A로부터 재플로팅된 2 년차 이후부터의 데이터만을 나타낸다. 도 54는 알글루코시다제 알파로 치료받는 동안 예측되는 FVC 백분율을 보여준다. 2 년차 이후부터의 데이터는 알글루코시다제 알파에 남아있는 ERT-경험 환자들에게서 예상되는 감소를 보여준다.
- [0510] **실시예 13: 알글루코시다제 알파(Alglu), 아발글루코시다제 알파(Aval) 및 시파글루코시다제 알파 + 미글루스타트(Cipa+mig)의 비교**
- [0511] Aval과 Cipa+mig를 비교하는 직접적인 시험이 없는 경우, 간접 치료 비교(ITC)는 LOPD에 대한 세 가지 치료법의 임상적 차별화를 더 잘 이해하기에 적합한 접근법이다. ITC는 비교를 통한 보건의료 경제성 평가를 지원하기 위해 의료 기술 평가 기관(HTA)에 의해 폭넓게 요청된다.
- [0512] 표적 이익 집단(즉, Cipa+mig와 Alglu를 비교하는 핵심 III 상[PROPEL]에서와 같이 ERT-미경험 및 ERT-경험 대상체의 혼합체를 포함하는 LOPD 집단)에서 상대적인 효과 추정치를 제공하는 ITC가 수행되었다.
- [0513] 체계적 문헌 검토(SLR)를 수행하여 LOPD에서 ERT의 관련된 공개 임상 연구를 확인하였다. 평가된 결과는 임상의, HTA 기관 및 지급인이 주요한 LOPD 임상 중점으로 인정한, 52 주차의 6분 보행 거리(6MWD)(m) 및 강제 폐활량(FVC, 예측 %)에서의 기준선으로부터의 변화였다. 6MWD 및 FVC의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화 및 기준선 특성(연령, 성별, 민족, 이전 ERT 기간, 기준선 6MWD 및 기준선 FVC)에 대해 집계된 결과는 포함된 연구로부터 추출되었다.
- [0514] 다층 네트워크 메타 회귀(ML-NMR)가 수행되었는데, 이는 연구 수준 공변량의 효과를 고려하고, 개별 환자-수준 데이터(IPD)와 집계된 데이터를 혼합하여 임의의 연결된 네트워크에 적용될 수 있는 표준 네트워크 메타 회귀(NMR)의 확장판이다. ML-NMR은 미국 국립보건임상평가연구소(NICE)가 비용 효율성 분석을 지원하기 위해 인정한 방법이다. 단일군 연구 결과는 비교 연구의 적절한 비교군과 매칭시켜 네트워크에 포함될 수 있도록 하였다. 52 주차에 6MWD 및 FVC의 기준선으로부터의 변화에 대한 관련된 95% 신뢰 구간(CrIs)을 가진 평균 치료 차이가 계산되었다.
- [0515] 모든 공변량을 PROPEL 시험의 표적 집단으로 설정한 기준 시나리오를 평가하였다. 상대적 효과에 대한 이전 ERT 기간의 영향을 연구하기 위해, 나머지 공변량 값을 기준 시나리오에서처럼 유지한 채로, ERT 기간 값을 변경하였다. 결과에 대한 영향을 평가하기 위해 매칭된 단일군 증거를 모두 네트워크로부터 제외함으로써 민감도 분석을 수행하였다.
- [0516] 고정효과(FE) 및 확률효과(RE) ML-NMR 모델을 적용하고 편차정보기준(DIC)을 사용하여 모델의 적합도를 평가하고 데이터에 적절한 모델(FE 또는 RE 모델)을 확인하였다. R 패키지 multinnma의 도움을 받아 Stan을 사용하여 베이지안 프레임워크(Bayesian framework)에서 모델을 구현하였다.
- [0517] 기준선 특성에 대하여 SLR 확인된 6개의 임상 연구를 도 59에서 보여준다. 이들 연구는 3개의 무작위 배정 임상 연구(LOTS: Alglu 대 위약; COMET: Aval 대 Alglu; PROPEL: Cipa+mig 대 Alglu)를 포함했지만 이에 제한되지 않았다. 각각 주요 1차 및 2차 중점으로 6MWD 및 FVC를 공유하지만(도 60 및 도 61 참조) 임상 집단은 다르다(PROPEL만이 ERT-미경험 및 ERT-경험 대상체 둘 모두를 포함하는 무작위 배정 대조군 시험[RCT]이다). 포함된 연구의 유효성 결과는 도 60에 나타나 있다.
- [0518] 두 개의 중점 모두에 대하여, 네트워크는 동일하며 도 61에 나타나 있다. 단일군 연구 LOTS OLE, NEO-1-EXT, COMET OLE 및 ATB200-02로부터의 증거가, 청색 상자에 나타나 있듯이, 단일군 결과를 직접적인 비교 시험으로부터의 적절한 비교 결과에 매칭함으로써 네트워크에 포함되었다.
- [0519] 기준 시나리오에서, 공변량은 표적 집단(즉, PROPEL 시험, 표 20 참조)의 기준선 특성으로 설정되었고, 시간은 52 주로 설정되었다.
- [0520] **표 20: 기준 시나리오 공변량 설정**

연령(세)	남성 %	백인 %	ERT 기간(년)	6MWD (m)	FVC (예측 %)
46.95	45.08	84.43	5.744	355.8	70.42

- [0521]
- [0522] DIC에 기반하여, 6MWD의 경우 RE 모델 및 FVC의 경우 FE 모델이 선택되었다. 두 중점 모두의 경우(도 62 및 도

63): Cipa+mig가 Alglu 및 Aval 대비 통계상 유의미한 유리한 효과를 나타내었고; Cipa+mig가 위약 대비 수치상 유리한 효과를 보여주었다.

[0523] 위약 대비 상대 효과 추정치의 95% CrIs가 일반적으로 Alglu 대비 또는 Aval 대비 신뢰 구간보다 훨씬 넓은 점을 주목해야 한다. 이는 위약에 대한 데이터가 ERT-미경험 대상체의 경우에만 입수가 가능했고 기준 시나리오의 이전 ERT 기간이 상대적으로 길었기 때문에(5.7 년) 이러한 추정치의 불확실성이 더 크다는 점을 반영한다.

[0524] 상이한 이전 ERT 기간(이전 ERT 기간 = 0 년[즉 미경험 환자], 2.5 년, 5 년, 및 9.2 년)에 대한 상대적인 효과 추정치는 도 64(6MWD) 및 도 65(FVC)에 나타나 있다.

[0525] DIC에 기반하여 RE 모델이 6MWD 및 FVC 둘 모두에 대하여 선택되었다. 도 66 및 도 67은 민감도 분석을 사용한 기준 시나리오에 대한 95% CrIs의 상대 효과 추정치의 개요를 제공하며 다음을 보여준다:

[0526] ● 주 분석에 대하여 매칭된 단일군 증거를 네트워크로 포함시켜 상대 효과 추정치의 불확실성을 감소시킨다

[0527] ● Cipa+mig: Alglu 대비 통계상 유리하고; Aval 대비 수치상 유리하지 않고; 위약 대비 수치상 유리하다(6MWD 및 FVC)

[0528] ● Aval: Alglu 및 위약 대비 수치상 유리하다(6MWD 및 FVC)

[0529] ● Alglu: 위약 대비 수치상 유리하다

[0530] 결론적으로, 본원에 제시된 ML-NMR 비교는 주 분석의 기준 시나리오에서 Cipa+mig가 Alglu 및 Aval 대비 6MWD 및 FVC에 대하여 통계상 유의미하게 유리하였음을 보여주었다. Cipa+mig는 또한 상이한 ERT 기간에 대해서도 한 가지 예외를 제외하고, 6MWD 및 FVC에 대해 Alglu 및 Aval 보다 통계상 유의미하게 유리하였다: FVC에 대해, Cipa+mig는 ERT-미경험 환경에서 Aval 대비 수치상으로만 유리하였다.

[0531] 민감도 분석(RCT 데이터만 포함)은 주 분석에 대하여 매칭된 단일군 증거를 네트워크로 포함하는 것이 상대 효과 추정치의 불확실성을 감소시킴을 입증하였다. 전반적으로, 이들 결과는 Cipa+mig가 다른 ERT 대비, 특히 일부 수준의 이전 ERT 치료를 했던 개인의 경우에, 잠재적으로 차별화된 임상 프로파일을 가진다는 점을 가리킨다. 추가적인 장기 데이터가 발표되면, 추가 분석을 하여 결과를 검사하고 정제할 것으로 예상되고 있다.

[0532] **실시예 14: 시파글루코시다제 알파 + 미글루스타트(Cipa+mig) 및 알글루코시다제 알파(Alglu)의 장기 비교**

[0533] 상기 실시예 9 및 실시예 10에 기재된 이중-맹검 3상 PROPEL 연구(NCT03729362; ATB200-03)에서 52 주에 걸쳐 후기-발병 폐포병(LOPE)이 있는 성인에서 연구용 2-성분 요법 시파글루코시다제 알파/미글루스타트(cipa/mig)를 알글루코시다제 알파/위약(alglu)와 비교하였다. 진행 중인 공개-표지 확장(OLE)의 PROPEL 연구(NCT04138277; ATB200-07)는 cipa/mig의 장기 안전성과 유효성을 평가한다. 결과에는 6분 보행 거리(6MWD), 강제 폐활량(FVC), 크레아틴 키나제(CK) 및 육탄당 사당류(Hex4) 수준 및 안전성이 포함된다. 데이터는 PROPEL 기준선으로부터 OLE 52주차(PROPEL 기준선에서 104 주 후)까지의 변화로서 보고된다. 연구 설계 및 환자 배정은 도 68에 나타나 있고, 기준선 특성은 도 69에 나와 있다. 결과는 도 70 내지 도 74에 나와 있고 추가 세부 사항은 하기에 기재되어 있다. OLE(N=119; 효소 대체 요법[ERT]-경험 91명 및 ERT-미경험 28명)에서, 이전에 cipa/mig로 치료받은 82/85(96.5%)의 환자가 cipa/mig 치료를 계속했고, 37/38(97.4%)명이 alglu로부터 cipa/mig로 전환했고; 90.8%의 환자가 52 주 내내 OLE 연구에 남았다. 예측 6MWD %에서 평균 변화는 ERT-경험 환자에서 cipa/mig-cipa/mig의 경우 +3.1(표준 편차 8.07) 및 alglu-cipa/mig의 경우 -0.5(7.76)이었고, ERT-미경험 환자에서 cipa/mig-cipa/mig의 경우 +8.6(8.57) 및 alglu-cipa/mig의 경우 +8.9(11.65)였다. 예측 FVC %에서 평균 변화는 ERT-경험 환자에서 cipa/mig-cipa/mig의 경우 -0.6(7.50) 및 alglu-cipa/mig의 경우 -3.8(6.23)이었고, ERT-미경험 환자에서는 -4.8(6.48) 및 -3.1(6.66)이었다. CK(U/L)에서 평균 감소는 각각 ERT-경험 및 ERT-미경험 환자에서 cipa/mig-cipa/mig의 경우 -132.1(215.74) 및 -216.9(243.66)였고, alglu-cipa/mig의 경우 -161.0(269.52) 및 -218.6(316.47)이었다. Hex4(mmol/mol)에서 평균 감소는 각각 ERT-경험 및 ERT-미경험 환자에서 cipa/mig-cipa/mig의 경우 -1.9(3.22) 및 -2.9(2.45)이었고 alglu-cipa/mig의 경우 -2.6(3.75) 및 -2.9(2.22)였다. OLE의 PROPEL 연구 52주 내내 동안, 투여 후 이상반응은 84(98.8%)명의 cipa/mig-cipa/mig 환자 및 36(97.3%)명의 alglu-cipa/mig 환자에서 발생했다. 3명의 환자가 주입-연관 반응(각각 두드러기, 두드러기 및 저혈압, 및 아나필락시스)으로 인해 OLE 연구를 중단했다.

[0534] PROPEL 및 OLE 연구 내내 cipa/mig로 치료받은 ERT-경험 환자는 6MWD 및 바이오마커 수준에서 기준선으로부터 개선을 보여주었고 PROPEL 내내 예측 FVC %에서 안정적이었고, 104주차까지 OLE 연구 내내 이들 결과치에서 안정적이었다. PROPEL 연구 동안 alglu/pla로 치료받았던 ERT-경험 환자는 6MWD에서 안정적이었고 예측 FVC % 및 바

이오마커에서 악화되었고 OLE 연구에서 cipa/mig로 전환한 후에는 안정화되거나 개선되었다. PROPEL 및 OLE 내내 cipa/mig로 치료받은 ERT-미경험 환자의 경우, PROPEL 동안 내내 6MWD 및 바이오마커 수준이 개선되었고 OLE 내내 안정적이었다. 예측 FVC %는 PROPEL 내내 감소하였고 OLE에 걸쳐 안정화되었다. PROPEL 동안 alg/pla로 치료받고 OLE에는 cipa/mig로 전환한 ERT-미경험 환자는 cipa/mig로 계속 치료받은 환자와 유사한 패턴을 보여주었다. 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았다. 데이터는 최대 104 주까지의 cipa/mig 치료는 지속적인 효과와 연관성이 있고 내약성이 우수하다는 것을 입증하여, LOPD가 있는 환자에 대한 장기 치료 효과를 뒷받침해준다.

[0535] 실시예 5: 시파글루코시다제 알파 및 알 글루코시다제 알파에서 N-글리칸 프로파일 배치의 비교

[0536] 알글루코시다제 알파 및 3개의 시파글루코시다제 알파 제제를 주로 전하 및 친수성을 기준으로 10개의 구별된 클래스로 나누어진 이들의 N-글리칸 프로파일을 평가하기 위해 LC-FLD를 이용하여 분석하였다. LC-FLD 분석에서 알글루코시다제 알파와 비교하여 시파글루코시다제 알파는 일관되고 명백하게 보다 높은 수준의 비스-M6P(클래스 10) N-글리칸 종을 나타냈다. 시파글루코시다제 알파와 알글루코시다제 알파를 구별짓는 상대적 존재량에서 모노-시알릴화(클래스 2), 디-시알릴화(클래스 4), 및 모노-인산화(모노-M6P, 클래스 6) 글리칸 종의 다른 차이가 관찰되었다. 결과는 도 75 및 표 21에 나와 있다.

[0537] 분석에 포함되고 도 75와 표 21에 기록된 시파글루코시다제 알파의 3가지 제제는 110C161000a(1000L 작업 용량을 갖춘 첫 번째 1000L 생물반응기 엔지니어링 실행에서 생성된 비-임상 약물 물질), 110C171011a(임상 약물 물질), 및 2S1802(임상 약물 제품)이다.

[0538] 아미다제 PNGase F에 의해 시파글루코시다제 알파로부터 방출된 형광 표지된 2-AA(2-안트라닐산) N-글리칸을 분리하기 위해 형광 검출과 결합한 초고성능 액체 크로마토그래피(UHPLC) 시스템의 통제 하에(LC-FLD) 친수성 상호작용 액체 크로마토그래피(HILIC) 컬럼을 이용하여 분석을 완료하였다. 클래스(1-10)는 표 21에 표지되어 있다.

[0539] 표 21: LC-FLD 분석에 기반한 시파글루코시다제 알파 제제 및 알글루코시다제 알파에서 확인된 2-AA 글리칸 백분율 존재량 요약.

글리칸 클래스	설명	시파글루코시다제 알파			알글루코시다제 알파
		배치 1	배치 2	배치 3	
1	중성 고 만노스 또는 탈시알릴화 복합체	21.7	25.1	24.6	21.9
2	모노-시알릴화	17.8	18.1	18.2	25.8
3	모노- 또는 디-시알릴화	0.8	0.7	0.7	3.1
4	디-시알릴화	14.4	11.9	12.0	31.2
5	트리-시알릴화	9.5	8.7	8.4	7.8
6	모노-인산화	13.8	13.1	13.4	4.2
7	테트라-시알릴화	1.4	1.0	1.4	0.6
8	모노-인산화 (하이브리드)	2.1	1.7	1.9	1.7
9	비스-인산화 (하이브리드)	2.8	2.5	2.6	1.6
10	비스-인산화	15.7	17.0	16.8	2.1
	합계	100.0	100.0	100.0	100.0

[0540]

[0541] LC-FLD 분석에서, 단백질은 변성되고, 환원되고 효소 PNGase F로 처리되어 N-연결 글리칸을 방출하였다. 탈글리코실화 단백질을 SDS-PAGE로 분석하였다. 방출된 글리칸을 2-AA로 표지하고 순상 크로마토그래피로 분석하였다. 간단히, 50 µg의 ATB200을 5% SDS 및 400 mM 디티오프레이톨(DTT)을 함유한 15 µL의 10x 변성 완충제(Denaturing Buffer) 용액과 총 부피 150 µL로 혼합하고, 100℃로 10 분 동안 가열하고, 20℃로 냉각한다. 각각의 변성된 ATB200 샘플에 대하여, 20 µL의 10x NP-40 및 NEB 글리코 반응 완충제 2(NEB Glyco Reaction Buffer 2)가 190 µL의 최종 반응물 용량으로 첨가된다. 10 µL의 PNGase F를 첨가하여 N-연결 글리칸을 방출시키고, 반응물을 37℃에서 16시간 내지 18시간동안 인큐베이션시켰다. 10 kDa MWCO한외여과(ultrafiltration) 원심분리 장치를 이용하여 방출된 글리칸을 정제하였다. 50 µL의 탈글리코실화 반응물을 원심분리기에 첨가하고 14,000 RCF로 10분 동안 원심분리하였다. 세 번의 50 µL의 단계로 총 150 µL의 ddH₂O 를 첨가하고 각 세척 단

계에서 10분 동안 14,000 RCF로 한외여과기를 원심분리함으로써 탈글리코실화 ATB200으로부터 글리칸을 세척했다. 정제된 글리칸을 스피드-백(speed-vac)을 이용하여 건조시키고 2AA로 표지하였다. 표지된 글리칸을 95% CAN/5% H₂O에 침전시키고 실온에서 14,000 RCF로 10 분 동안 원심분리를 이용하여 펠릿으로 만들었다. 펠릿을 물 중 95% CAN으로 세척하고, 다시 원심분리하고, 스피드 백을 이용하여 건조시켰다. 건조된, 표지된 글리칸을 100 μ L의 물 중 20% CAN에 용해시키고 크로마토그래피 분리 및 분석까지 4°C에서 보관하였다. 표지 반응동안, 2 μ L의 글리코실화 및 탈글리코실화 ATB200 샘플 각각을 4-12% SDS-PAGE에 의해 분리하였다. 임페리얼 블루 염료를 사용하여 겔을 염색하고 BioRad ChemiDoc MP 이미징 시스템을 이용하여 시각화하였다. 글리칸 클래스 배정은 이전 연구와 확립된 피크 형태 및 크로마토그래피 보유 시간을 기준으로 하였다. 글리칸의 피크 적분 및 정량화는 Chromeleon을 사용하여 수행되었다.

[0542] 전반적으로, 2-AA 표지된 N-글리칸의 LC-FLD에 의한 N-글리칸 프로파일 분석은 시파글루코시다제 알파를 알글루코시다제 알파와 구별해준다. 상기에 나와있는 바처럼, 시파글루코시다제 알파에는 더 높은 함량의 M6P 글리칸이 있어, 구조적 차이를 두드러지게 한다. 특히, 시파글루코시다제 알파는 CIMPR 결합 및 근육 세포로의 흡수가 유의미하게 증가된 것에 기인하는 더 높은 비스-M6P 글리칸을 가지고 있다.

[0543] **실시예 16: 시파글루코시다제 알파의 CIMPR 결합 및 세포 흡수에서 M6P의 역할**

[0544] 시파글루코시다제 알파에서 포스페이트 기의 제거는 CIMPR 결합을 차단하고 폼페 환자로부터 유래한 섬유모세포로의 rhGAA의 흡수를 방지하는 결과로 이어졌고, 이는 인산화 글리칸의 치료 관련 생물학적 효과에 대한 중요성을 입증하였다. 탈인산화 시파글루코시다제 알파는 효소 자주빛 산성 포스파타아제(PAP)에 의해 모노- 및 비스-M6P에서 포스페이트 기의 제거를 통해 수득되었다.

[0545] 인산에스터 모노- 및 비스-M6P의 제거는 효소 자주빛 산성 포스파타아제(PAP)에 의해 완료되었다. PAP는 인산에스터 및 무수물을 가수분해한다. 산성 조건 하에서, 도 76A 및 도 76B에서 전기영동 이동도의 증가로 나타나는 바와 같이, 인산에스터 모노- 및 비스-M6P상의 포스페이트가 PAP에 의해 제거되는 반면, 도 76D의 4MU- α -글루코시다제 가수분해에 의해 입증되는 바와 같이 시파글루코시다제 알파의 효소 활성은 유지된다. 시파글루코시다제 알파는 PAP로 18 시간 동안처리되었으며, 동일한 반응 조건에서 PAP를 추가하지 않은 알글루코시다제 알파는 위약-처리된 대조군으로 사용되었다. PAP처리는 시파글루코시다제 알파 LC-FLD 크로마토그램으로부터 비스-M6P 피크를 완전히 제거하고 거의 모든 모노-M6P피크를 제거하는 결과로 이어졌다. 모노- 및 비스-인산화 고 만노스 글리칸으로부터 포스페이트 기를 제거한 결과 중성 고 만노스 글리칸 부위에서 추가 피크가 명확히 관찰된다.

[0546] CIMPR 오버레이 검정의 결과는 도 76C에 나타나 있듯이, 시파글루코시다제 알파가 높은 친화도로 CIMPR에 결합함을 짚은 밴드로 보여주는 반면, PAP-처리된 글루코시다제 알파는 검출 가능한 밴드가 없어 CIMPR에 결합하지 않음을 나타낸다. 추가로, 알글루코시다제 알파는 시파글루코시다제 알파의 경우보다 훨씬 열은 밴드를 가지고 있어 CIMPR에 대한 결합 친화도가 더 낮음을 나타낸다. 위약-처리된 시파글루코시다제 알파에 비하여 유의미하게 더 낮은 알글루코시다제 알파 및 탈인산화 시파글루코시다제 알파의 CIMPR 결합은 N-글리칸 구조 모노 및 비스-M6P가 시파글루코시다제 알파의 치료적 생물학적 효과에 대해 중요한 특성에 핵심적이라는 것을 입증한다.

[0547] CIMPR 오버레이 검정은 파-웨스턴 블롯의 변형으로, SDS-PAGE에서 단백질이 분리되고, 니트로셀룰로오스 멤브레인으로 전이된 후, 일반적인 웨스턴 블롯에서와 같은 1차 항체 대신 정제된 CIMPR로 인큐베이션되는 방법이다. rhGAA 단백질 상의 M6P-함유 글리칸에 대한 CIMPR 결합은 이후 항-CIMPR 항체에 의해 시각화된다.

[0548] 위약-처리된 시파글루코시다제 알파 및 위약-처리된 알글루코시다제 알파와 비교한 탈인산화 시파글루코시다제 알파의 폼페 환자 섬유모세포로의 상대적인 세포 흡수가 평가되었다. 도 77A에 나와있는 것처럼, 비교에는 조직 내로 침투하는 시파글루코시다제 알파의 사이질 농도를 모방하기 위해 20 nM 농도의 rhGAA가 사용되었다. 효소 흡수를 위한 18-hr의 인큐베이션 후, 세포는 2시간 동안 세척되고, 용해되고 난 다음 GAA 활성 및 웨스턴 블롯 분석을 위해 처리된다. 세포 내화된 GAA는 4MU- α -글루코사이드 가수분해에 의해 측정되고 총 세포 단백질 대비 그래프로 표현되었고 결과는 도 77B에 나와있다. 세포 용해물(3 μ g)의 CIMPR 결합은 도 77C에 나타나 있는 바와 같이 웨스턴 블롯 분석을 이용하여 분석되었다.

[0549] 탈인산화 시파글루코시다제 알파는 세포내로 효율적으로 내화되지 않은 것으로 보였다. 4MU- α -글루코시다제 가수분해 및 CIMPR 결합에 의한 도 77B 및 77C에 도시된 바와 같이, 위약-처리된 글루코시다제 알파는 폼페 섬유모세포 세포내로 내화되고 일반적인 알글루코시다제 알파보다 더 큰 정도로 내화된다. 하지만, PAP-처리된 시파글루코시다제 알파의 세포 흡수는 소멸된다. 이들 결과는 M6P의 필수적인 역할을 입증하며 시파글루코시다제 알

파가 모노- 및 비스-M6P N-글리칸 구조 및 양으로 인해 알글루코시다제 알파에 비해 더 나은 세포 흡수를 하는 것을 시사한다.

[0550] 실시예 17: 임상 발달 프로그램 요약

[0551] 본 임상 유효성 요약(SCE)에 포함되는 임상 시험은 폼페병이 있는 성인 대상체(≥ 18 세) 중 ERT-경험 및 ERT-미경험 환자 둘 모두(ATB200-02 및 ATB200-03 연구)를 또는 ERT-경험 환자만을(ATB200-07 연구) 포함하는 3개(ATB200-02, ATB200-03, 및 ATB200-07 연구)의 연구가 있으며, 세부 사항은 표 22에 나와 있다. 152명의 성인 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에 대한 임상 발달 프로그램에 등록했고, 29명의 성인 대상체는 진행되고 있는 1/2 상 연구 ATB200-02에서 시파글루코시다제/미글루스타트로 처치되었고, 완료된 3상 연구 ATB200-03에서 123명의 성인 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트(85명) 또는 알글루코시다제 알파/위약(38명)으로 처치되었다. ATB200-03 연구에 등록했던 123 명의 대상체(시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료된 85명; 알글루코시다제 알파/위약으로 치료된 38명)중에서; 총 117 명의 대상체가 연구를 완료한 다음 ATB200-07 연구에 등록했다. 2명의 추가 대상체(1107-1681 및 2010-1352)가 ATB200-03 연구를 완료하지 않았지만 ATB200-07 연구에 등록하여, ATB200-07(OLE-ES 집단)에 등록한 총 대상체는 119명(ERT-경험 91명 및 ERT-미경험 28명)이 되었다.

[0552] 표 22: 성인 대상체에서의 임상 요약

연구 번호	연구 설계	연구 목표(들)	대상체 수	치료 (용법, 형태, 용량, 및 경로)	주요 종점
ATB200-02 (진행 중)	최초-인체-적용, 공개-표지, 고정-순서 증량-투여 1/2 상	1 단계: 안전성, 내약성, 및 PK 평가 (완료) 2 단계: 안전성, 내약성, PK, 및 PD 3 단계 (진행 중; 2년) 및 4 단계 (진행 중): 장기 안전성, 내약성, 유효성, PK, PD, 및 면역원성	N = 29	1 단계: 단일용량증량의 5, 10, 20 mg/kg 시파글루코시다제 알파 IV 2 단계: 20 mg/kg 시파글루코시다제 알파 IV + 130 mg 미글루스타트 경구 캡슐 QOW 3 회 투여 후 20 mg/kg 시파글루코시다제 알파 IV + 260 mg 미글루스타트 경구 캡슐 QOW 3 회 투여 3 단계 및 4 단계: 20 mg/kg 시파글루코시다제 알파 IV + 260 mg 미글루스타트 경구 캡슐 QOW	모든 단계, 모든 코호트: 안전성 평가 1 단계 및 2 단계, 코호트 1: PK of 혈장 시파글루코시다제 알파 및 미글루스타트의 PK 3 단계 및 4 단계, 코호트 2: 근력 및 PRO 3 단계 및 4 단계, 코호트 1, 코호트 3 및 코호트 4: 기능 평가(운동 기능, 근력, 폐 기능) 및 PRO
ATB200-03 (완료)	다기관, 이중-맹검, 무작위 배정, 능동-대조 3 상	유효성 및 안전성 일차 종점: 6MWT에서 걸은 거리로, 미터로 측정되는 6MWD에서 기준선으로부터 52 주차까지의 변화	N = 123	20 mg/kg 시파글루코시다제 알파 IV + 195/260 mg 미글루스타트 경구 캡슐 QOW (85 명의 대상체) 20 mg/kg 알글루코시다제 IV + 위약 경구 캡슐 QOW (38 명의 대상체)	일차 종점: 52 주차의 6MWD 첫번째 주요 이차 종점: 예측 FVC % 기타 주요 이차 종점 순서대로 ● 하지 MMT ● 26 주차의 6MWD ● PROMIS-신체 기능 ● PROMIS-피로 ● GSGC

[0553]

[0554] 표 22: 성인 대상체에서의 임상 요약 (계속)

연구 번호	연구 설계	연구 목표(들)	대상체 수	치료 (용법, 형태, 용량, 및 경로)	주요 종점
ATB200-07 (진행 중)	다기관, 공개-표지, ATB200-03 연구에 대한 확장 연구, 3 상	안전성 및 유효성 평가	N = 119*	20 mg/kg 시파글루코시다제 알파 IV + 195/260 mg 미글루스타트 경구 캡슐 QOW	장기 안전성, 유효성, PD, PK, PRO

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; 6MWT = 6-분 보행 검사; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작, 및 의자 검사; IV = 정맥 주사; LOPD = 후기-발병 품폐병; MMT = 도수 근력 검사; N = 대상체 수; PD = 약력학; PK = 약동학; PRO = 환자-보고 결과; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; QOW = 격주에 한 번

*2 명의 대상체가 ATB200-03 연구로부터 중단하였고 ATB200-07 연구에 등록하였다. ATB200-07 연구에 총 119 명의 대상체가 등록하였고 118 명이 투여받았다.

주: ATB200-03 및 ATB200-07 연구에서, 체중이 50 kg 미만인 대상체에서 미글루스타트 용량은 195 mg 으로 조절된다.

[0555]

[0556] 1/2 상 ATB200-02 연구

[0557] 실시예 8 및 실시예 11에 관하여 상기에 기재된 바와 같이, ATB200-02 연구는 진행중인 공개-표지, 고정-순서, 단일- 및 다중-용량증량, 최초-인체-적용 연구이며 품폐병이 있는 성인 대상체에서 시파글루코시다제 알파 IV의, 단독 및 경구 미글루스타트와 공동-투여될 때, 안전성, 내약성, PK, PD, 유효성 및 면역원성을 평가한다. 연구 설계에는 4 단계 및 4 코호트가 포함되며, 코호트 1의 경우에만 1 단계 및 2 단계 그리고 4개의 코호트 모두의 경우에는 3 단계 및 4 단계가 포함된다(도 79). SCE에 요약된 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유효성에 대한 데이터는 3 단계 및 4 단계에서 취득되었다.

[0558] 연구의 4개의 코호트는 하기와 같다:

[0559] ● 코호트 1: ERT-경험(2년 내지 6년) 보행가능 대상체(11명의 대상체)

[0560] ● 코호트 2: ERT-경험(≥ 2 년) 보행불가 대상체(6명의 대상체)

[0561] ● 코호트 3: ERT-미경험 보행가능 대상체(6명의 대상체)

[0562] ● 코호트 4: ERT-경험(≥ 7 년) 보행가능 대상체(6명의 대상체)

[0563] 표 22의 치료 배정에 따라 대상체에게 단일 기능제로서 시파글루코시다제 알파 또는 미글루스타트와 공동 투여된 시파글루코시다제 알파가 투여되었다.

[0564] 표 22: ATB200-02 연구의 1 단계, 2 단계, 3 단계, 4 단계에 대한 치료 배정

코 호 트	1 단계 (6 주)			2 단계 (12 주)	
	기간 1 단일 용량	기간 2 단일 용량	기간 3 단일 용량	기간 4 3 회 다중 용량 공동-투여	기간 5 3 회 다중 용량 공동-투여
코 호 트 1 (n = 11)	5 mg/kg ATB200	10 mg/kg ATB200	20 mg/kg ATB200	20 mg/kg ATB200 + 130 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
코 호 트 2 (n = 6)	NA				
코 호 트 3 (n = 6)	NA				
코 호 트 4 (n = 6)	NA				

[0565]

코호트	3 단계 (2 년)	4 단계 (승인될 때까지)
	다중 용량, 24 개월, 확장 공동-투여	다중 용량, 장기, 확장 공동-투여
코호트 1 (n = 11)	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
코호트 2 (n = 6)	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
코호트 3 (n = 6)	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
코호트 4 (n = 6)	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221

약어: AT2221 = 미글루스타트; ATB200 = 시파글루코시다제 알파; NA = 해당사항 없음; n = 대상체 수; SSC = 안전성 운영 위원회(Safety Steering Committee)

주: 2명의 선행 대상체(sentinel subjects) 중 적어도 1명이 2 단계, 기간 5의 투여를 완료하고, 코호트 2 및 코호트 3에 새로 등록된 피험자들에게 투여가 이루어지기 전에 SSC가 안전성 데이터를 검토할 것이다. 코호트 2와 코호트 3의 첫 번째 2명의 피험자도 각각의 코호트에서 선행 대상체로 역할을 수행할 것이다.

[0566]

[0567]

1/2 상 ATB200-02 연구의 1차 목표는 시파글루코시다제 알파의, 단독 및 경구 미글루스타트와 공동-투여될 때, 안전성, 내약성, PK, PD 및 유효성을 평가하는 것이었다.

[0568]

핵심 3상 ATB200-03 연구에 대한 투여량 선택은 ATB200-02 연구로부터의 PK, PD/바이오마커, 유효성 및 안전성 데이터에 기반하였다. 시파글루코시다제 알파의 PK는 ATB200-02 연구의 1 단계 및 2 단계에서 잘 특성화되었으며, 미글루스타트를 추가할 경우 전반적인 시파글루코시다제 알파 노출이 증가하고 추가적인 노출의 증가를 보여주었다. 이러한 시파글루코시다제 알파 혈장 노출의 증가는 비임상 연구로부터의 데이터와 일치하며 여기서 노출의 증가는 글리코겐의 점진적인 감소 및 근력의 증가와 관련이 있다.

[0569]

ATB200-02 연구는 3 단계 및 4 단계에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료한 후 1 단계 및 2 단계에서 관찰된 노출의 증가가 임상적으로 의미있는 광범위한 중점에서의 개선으로 이어졌음을 보여주는 3 단계 및 4 단계로부터의 보완적인 유효성 데이터를 제공한다. 이러한 유효성에서의 개선은 데이터가 입수가능한 48 개월에 이르기까지 관찰되며, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 장기 유효성을 지지해준다.

[0570]

3상 ATB200-03 연구

[0571]

핵심 3상 ATB200-03 연구가 완료되었다. ATB200-03 연구는 이중-맹검, 무작위 배정, 다기관, 글로벌 대조군 시험으로, 이전에 알글루코시다제 알파를 제공받거나(즉, ERT-경험의) ERT를 제공받은 적이 없는(즉, ERT-미경험의) LOPD가 있는 성인 대상체에서 알글루코시다제 알파/위약(승인된 치료) 대비 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유효성과 안전성을 평가하였다. 미오자임(알글루코시다제 알파)은 제3자 판매자를 통해 사노피 젠자임으로부터 직접 공급받았다. 과학적인 평가는 사노피 젠자임으로부터의 문서에 기반하여 아미쿠스에 의해 수행되었다. 결과는 미국 제품(루미자임) 및 비-미국 제품(미오자임)이 유사함을 보여주었다. 대상체는 2:1 비로 무작위 배정되어 52 주 동안 격주로 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 또는 알글루코시다제 알파/위약을 제공받았다(도 80).

[0572]

ATB200-03 연구의 일차 중점은 6MWT로 측정 시 운동기능에 대한, 알글루코시다제 알파/위약 대비, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 공동-투여의 유효성을 평가하는 것이었다. 첫 번째 주요 이차 중점은 좌위 예측 FVC %로 측정 시 폐 기능에 대한, 알글루코시다제 알파/위약 대비, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 공동-투여의 유효성을 평가하는 것이었다. 부가적인 주요 이차 중점에는 하지 MMT 점수, 26 주치의 6MWD, PROMIS[®]-신체 기능 단축형 설문지 20a, PROMIS-피로 단축형 설문지 8a, 및 GSGC 총점이 포함되었다. 기타 이차 중점에는 운동 기능, 폐 기능, 근력, 및 PRO의 추가 평가가 포함되었다. 근손상(CK) 및 질병 기질(Hex4)의 바이오마커도 평가되었다.

[0573]

3상 ATB200-07 연구

[0574]

ATB200-07 연구는 진행 중인 공개-표지 확장(OLE) 연구로 ATB200-03 연구를 완료한 LOPD가 있는 성인 대상체에

서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 장기 안전성 및 유효성을 평가한다. ATB200-03 연구에서 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받았던 대상체는 ATB200-07 연구에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환하였다. 연구 투여량 및 일정은 ATB200-03 연구로부터 유지되었다.

[0575] **연구 결과 요약**

[0576] 진행중인 1/2 상 공개-표지 ATB200-02 연구, 완료된 핵심 3상 ATB200-03 연구 및 3상 장기 확장 ATB200-07 연구의 결과는 이 부분에 요약되어 있다. 이들 연구로부터의 데이터는 개별적으로 그리고 통합 데이터로 제시되고 있다.

[0577] **실시예 18: ATB200-02 연구**

[0578] ATB200-02 연구는 1/2 상 연구이며 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유효성은 주로 연구의 3 단계 및 4 단계로부터의 결과에 기반하고 있다.

[0579] 2021년 12월부터, 29명의 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 투여받았고, 3명의 대상체가 초기에 중단하였고, 26명의 대상체가 현재 4 단계에 참여하고 있다. 3명(10.3%)의 대상체가 3 단계 도중 중단하였다. 평균(표준 편차[SD]) 노출 기간은 48.4(18.04) 개월이었다.

[0580] ATB200-02 연구에서, 기준선 특성에 기반할 때 ERT-경험 및 ERT-미경험 대상체 모두가 폼페병의 유의미한 영향을 보여주었다. 코호트 1 및 코호트 4의 경우(16명의 ERT-경험 보행가능 대상체), 기준선의 예측 6MWD %의 평균은 60.2%(16.20%)였다. 코호트 3의 경우(6명의 ERT-미경험 보행가능 대상체), 기준선의 예측 6MWD %는 67.8%(12.61%)였다.

[0581] 연구 등록 이전에 ERT-경험 대상체의 경우 ERT 치료 기간은 2년 초과였고, 전반적인 용량 중앙값은 20 mg/kg이었다. ERT 치료 기간의 평균(SD)는 코호트 1의 5.1(1.27)년 내지 코호트 4의 10.6(2.06)년의 범위이다.

[0582] 하기 언급된 ATB200-02 연구의 결과는 2021년 12월의 데이터 컷오프 시점을 기준으로 하며, 이 시점에서 코호트 4를 제외한 모든 대상체가 최소 48개월의 추적 관찰을 완료했다(또는 중단했다.) 장기 유효성을 뒷받침하는 48개월에 이르는 데이터가 본원에 제시되고 있으며 하기 통합 분석에 포함되었다. 폼페병의 주요 임상 영역, 예컨대 운동 기능, 폐 기능, 및 근력을 평가하는 ATB200-02 연구로부터의 데이터는 ATB200-03 연구로 구한 결과를 뒷받침한다.

[0583] **운동 기능**

[0584] ATB200-02 연구에서, 모든 보행가능 대상체(즉, 코호트 1, 코호트 3, 및 코호트 4)에서 운동 기능이 평가되었다(표 23, 도 46A 내지 도 46D). 3 단계 및 4 단계에서 20 mg/kg IV-주입 시파글루코시다제 알파와 260 mg 미글루스타트의 공동-투여로 48개월 치료받은 후, ERT-경험 대상체(코호트 1 및 코호트 4), ERT-미경험 대상체(코호트 3), 및 전체(코호트 1, 코호트 3, 코호트 4)의 운동 기능에서 6MWT로 측정 시 임상적으로 의미있는 개선이 관측되었다. 초기 개선은 1년 내지 2년 내에 관찰되었고 48개월 차까지 기준선보다 높게 유지되었다.

[0585] ERT-경험 및 ERT-미경험 코호트 모두 최대 48개월까지 예측 6MWD % 기준선으로부터 지속적인 평균 개선을 보여 주었고(도 46C 및 도 46D; 표 26B), ERT-경험 환자의 88.9% 및 ERT-미경험 환자의 100%가 48개월차에 예측 6MWD % 평균에서 기준선으로부터 개선을 경험하였다. 추적 12개월, 24개월, 36개월 및 48개월 후, 각각 13/16, 9/13, 6/12 및 6/9명의 ERT-경험 환자에서 6MWD평균 미터가 기준선으로부터 수치상 개선되었다. 추적 12개월, 24개월, 36개월 및 48개월 후, 각각 6/6, 6/6, 4/5 및 4/4명의 ERT-미경험 환자에서 평균 6MWD 미터가 기준선으로부터 수치상 개선되었다.

[0586] 표 23: 기준선으로부터 48개월 차까지의 6-MWD(미터) 요약 - 3단계 및 4 단계 (유효성 집단) - ATB200-02 연구

방문/통계치	코호트 1 + 코호트 4 (N = 16)	코호트 3 (N = 6)	코호트 1+ 코호트 3 + 코호트 4 (N = 22)
기준선			
n	16	6	22
평균 (SD)	393.5 (119.66)	396.0 (75.20)	394.2 (107.59)
평균에 대한 95% CI	329.7, 457.2	317.1, 474.9	346.5, 441.9
중앙값 (Q1, Q3)	394.5 (330.0, 491.5)	395.2 (378.3, 460.0)	395.2 (332.0, 480.0)
Min, max	104, 544	267, 480	104, 544
12 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	16	6	22
평균 (SD)	33.5 (49.62)	57.0 (29.96)	39.9 (45.69)
평균에 대한 95% CI	7.0, 59.9	25.6, 88.5	19.6, 60.1
중앙값 (Q1, Q3)	20.6 (8.3, 51.9)	55.6 (30.8, 78.9)	27.4 (12.0, 77.8)
Min, max	-44, 135	27, 95	-44, 135
24 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	13	6	19
평균 (SD)	25.2 (63.30)	54.4 (36.18)	34.4 (56.82)
평균에 대한 95% CI	-13.0, 63.5	92.4	7.1, 61.8
중앙값 (Q1, Q3)	18.5 (-7.0, 58.0)	49.0 (22.6, 78.2)	22.6 (5.2, 78.2)
Min, max	-98, 135	21, 107	-98, 135
36 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	12	5	17
평균 (SD)	9.8 (85.98)	43.5 (45.19)	19.7 (76.44)
평균에 대한 95% CI	-44.8, 64.5	-12.6, 99.6	-19.6, 59.0
중앙값 (Q1, Q3)	11.6 (-13.7, 51.5)	59.0 (20.5, 80.0)	24.2 (-12.0, 59.0)
Min, max	-204, 131	-24, 82	-204, 131

[0587]

[0588] 표 23: 기준선으로부터 48개월 차까지의 6-MWD(미터) 요약 - 3단계 및 4 단계 (유효성 집단) - ATB200-02 연구 (계속)

방문/통계치	코호트 1 + 코호트 4 (N = 16)	코호트 3 (N = 6)	코호트 1+ 코호트 3 + 코호트 4 (N = 22)
48 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	9	4	13
평균 (SD)	20.7 (101.84)	52.2 (46.59)	30.4 (87.67)
평균에 대한 95% CI	-57.6, 99.0	-21.9, 126.3	-22.6, 83.4
중앙값 (Q1, Q3)	27.0 (-3.3, 83.7)	40.5 (16.3, 88.0)	27.0 (13.7, 83.7)
Min, max	-215, 138	14, 114	-215, 138

약어: 6MWD=6-분 보행 거리; CI=신뢰구간; max=최대값; min=최소값; N=등록한 대상체의 총 수; n=대상체의 부분집합;

Q1=제 1 사분위수; Q3=제 3 사분위수; SD=표준편차

주: 6-분 보행 거리(6MWD)는 6-분 보행 검사에서 걸은 거리로 미터가 단위이다. 보행 가능 대상체에서만 수행되었다.

[0589]

[0590] 20 mg/kg IV-주입 시파글루코시다제 알파 및 260 mg 미글루스타트의 공동-투여(즉, 2 단계 기간 5, 3 단계, 및 4 단계에서)는 또한 ERT-경험 및 ERT-미경험 보행가능 대상체에서, 10MWT, GSGC, 및 TUG를 포함한, 운동 기능의 다른 측정치에서 개선으로 이어졌다. 초기 개선은 1 년 내지 2 년내에 관찰되었고 최대 48 개월 차까지 기준선

또는 그보다 높게 유지되었다.

[0591] 폐 기능

[0592] 3 단계 및 4 단계에서 48 개월의 치료 후, 20 mg/kg IV-주입 시파글루코시다제 알파 및 260 mg 미글루스타트의 공동-투여(즉, 2 단계 기간 5, 3 단계 및 4 단계에서)는 ERT-경험 대상체(코호트 1 및 코호트 4), ERT-미경험 대상체(코호트 3), 및 전체(코호트 1, 코호트 3, 및 코호트 4)에 대하여 예측 FVC %의 안정 또는 개선으로 이어졌다(표 24, 도 47A 내지 도 47B). 측정값은 최대 48 개월차까지 기준선으로 또는 보다 높게 유지되었다. 코호트 2(보행 불가 대상체)의 경우, 데이터가 입수가 가능한 36개월까지 좌위 예측 FVC %는 2명의 대상체에서 안정적이었다.

[0593] 좌위 예측 %에서 평균 CFBL은 ERT-경험 코호트에서 최대 48 개월까지의 추적 기간동안 일반적으로 안정적(CFBL $\pm$ 3% 점수)이었고(도 47A, 표 26B), 48 개월차에 ERT-경험 환자의 66.7% 및 ERT-미경험 환자의 75%에서 개선(CFBL>3% 점수)되었다. 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, 각각 9/16 명, 11/13 명, 8/10 명 및 4/6명의 ERT-경험 환자에서 좌위 예측 FVC %가 기준선으로부터 개선(>3% 점수)되었거나 안정적($\pm$ 3% 점수)이었다. 추가적으로 이는 ERT-경험 환자에서 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월차에 기준선으로부터 수치상 개선되었던 최대 호기압(MEP) 결과로도 뒷받침되었다.

[0594] ERT-미경험 코호트에서, 좌위 예측 FVC %에서 평균 CFBL은 3 개월차에 개선되었고 추적 최대 48 개월까지 일반적으로 안정적으로 유지되었지만(도 47B, 표 26B), 환자 한 명의 경우에서 21 개월차에 좌위 예측 FVC %에서 큰 하락을 경험했고, 다음 방문 24 개월차에는 이전 수준으로 복귀하였다. 추적 48 개월에 걸친 평균 좌위 예측 FVC % 개선은 ERT-경험 코호트 대비 ERT-미경험 코호트에서 더욱 뚜렷했다(도 47B, 표 26B). 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, 좌위 예측 FVC %는 ERT-미경험 환자의 각각 5/6 명, 6/6 명, 5/5 명 및 4/4 명에서 기준선으로부터 개선(>3% 점수)되었거나 안정적($\pm$ 3% 점수)이었다. 좌위 예측 FVC 퍼센트 데이터는 예측 최대 흡기압(MIP) 및 MEP %를 포함한 다른 폐 기능 측정치에서의 비슷한 결과로도 뒷받침되었다. 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 차에 ERT-미경험 환자에서 MIP는 수치상 개선되었다(표 26B).

[0595] 보행불가 ERT-경험 코호트 2의 경우에 입수가 가능한 장기 유효성 데이터가 제한적이다. 추적 36 개월 후 2명의 보행불가 ERT-경험 환자 및 추적 48 개월에는 1명의 환자에 대해서 좌위 예측 FVC 퍼센트 데이터가 입수가 가능했다. 추적 36 개월 후, 기준선 대비 1 명의 환자는 개선되었고 나머지 1 명은 악화되었다. 추적 48 개월 후 데이터가 입수가 가능한 환자는 일반적으로 기준선 대비 안정적이었다(표 26B)

[0596] 표 24: 기준선으로부터 48 개월 차까지의 좌위 예측 FVC % 요약 - 3단계 및 4 단계(보행가능 대상체, 유효성 집단)-ATB200-02 연구

방문/통계치	코호트 1 + 코호트 4 (N = 16)	코호트 3 (N = 6)	코호트 1+ 코호트 3 + 코호트 4 (N = 22)
기준선			
n	16	6	22
평균 (SD)	57.4 (17.42)	57.2 (20.84)	57.3 (17.89)
평균에 대한 95% CI	48.1, 66.7	35.3, 79.0	49.4, 65.3
중앙값 (Q1, Q3)	56.0 (46.0, 70.0)	59.0 (38.0, 77.0)	56.0 (45.0, 70.0)
Min, max	31, 88	31, 79	31, 88
12 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	16	6	22

[0597]

방문/통계치	코호트 1 + 코호트 4 (N = 16)	코호트 3 (N = 6)	코호트 1+ 코호트 3 + 코호트 4 (N = 22)
평균 (SD)	-1.2 (5.95)	3.2 (8.42)	0.0 (6.79)
평균에 대한 95% CI	-4.4, 2.0	-5.7, 12.0	-3.0, 3.0
중앙값 (Q1, Q3)	-1.0 (-5.5, 4.0)	4.5 (-4.0, 11.0)	-0.5 (-5.0, 5.0)
Min, max	-12, 8	-9, 12	-12, 12
24 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	13	6	19
평균 (SD)	1.0 (7.96)	4.7 (5.09)	2.2 (7.24)
평균에 대한 95% CI	-3.8, 5.8	-0.7, 10.0	-1.3, 5.6
중앙값 (Q1, Q3)	1.0 (-2.0, 6.0)	4.0 (0.0, 9.0)	2.0 (-2.0, 6.0)
Min, max	-14, 15	-1, 12	-14, 15
36 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	10	5	15
평균 (SD)	-0.3 (6.68)	6.2 (3.35)	1.9 (6.48)
평균에 대한 95% CI	-5.1, 4.5	2.0, 10.4	-1.7, 5.5
중앙값 (Q1, Q3)	-1.5 (-3.0, 2.0)	5.0 (4.0, 6.0)	2.0 (-3.0, 6.0)
Min, max	-11, 13	4, 12	-11, 13
48 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	6	4	10
평균 (SD)	1.0 (6.42)	8.3 (4.50)	3.9 (6.61)
평균에 대한 95% CI	-5.7, 7.7	1.1, 15.4	-0.8, 8.6
중앙값 (Q1, Q3)	3.5 (-7.0, 5.0)	9.5 (5.0, 11.5)	4.5 (2.0, 8.0)
Min, max	-7, 8	2, 12	-7, 12

약어: CI = 신뢰구간; FVC = 강제 폐활량; max = 최대값; min = 최소값; N = 등록된 대상체의 총 수; n = 대상체의 부분집합;

PFT = 폐 기능 검사; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준편차

주: PFT는 모든 보행가능 대상체 및 보행불가 대상체에 대하여 침습적 환기의 도움 없이 기준선에서, 3 단계에서는 3 개월마다 및 4 단계에서는 6 개월마다 요약되었다. 보다 높은 값은 폐활량이 개선되었음을 나타낸다.

[0598]

[0599]

근력

[0600]

3 단계 및 4 단계에서 48 개월의 치료 후, 20 mg/kg IV-주입 시파글루코시다제 알파 및 260 mg 미글루스타트(즉, 2 단계 기간 5, 3 단계, 및 4 단계에서)의 공동-투여는 MMT 및 QMT로 측정 시 보행가능 ERT-경험 대상체(코호트 1 및 코호트 4) 및 ERT-미경험 대상체(코호트 3)의 하지 및 상지 및 근위근 군에서 근력의 안정적이거나 개선된 결과로 이어졌다. 보행불가 대상체(코호트 2; 상지만 측정)에서는 안정된 결과가 관찰되었다. 하지 MMT 결과는 표 25 및 도 48A 및 도 48에 나와 있다.

[0601]

기준선의ERT-치료 상태와 관계없이, 보행가능 환자는 MMT 하지 점수에 기반한 근력에서 초기 개선을 일찍이 경험하였고, 이는 추적 최대 48 개월에 이르는 동안 유지되었다(도 48A 및 도48B, 표 26B). 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월, 48 개월 후, MMT 하지 점수는 각각 14/15 명, 11/13 명, 10/10 명 및 8/8 명의 ERT-경험 환자 및 4/5 명, 4/5 명, 4/4 명 및 3/4 명의 ERT -미경험 환자에서 기준선으로부터 수치상 개선되었다.

[0602]

표 25: 기준선으로부터 48 개월 차까지의 MMT 하지 점수 요약 - 3 단계 및 4 단계(보행가능 대상체; 유효성 집단) - ATB200-02 연구

방문/통계치	코호트 1 + 코호트 4 (N = 16)	코호트 3 (N = 6)	코호트 1+ 코호트 3 + 코호트 4 (N = 22)
기준선			
n	15	5	20
평균 (SD)	30.0 (3.44)	29.0 (1.73)	29.8 (3.09)
평균에 대한 95% CI	28.1, 31.9	26.8, 31.2	28.3, 31.2
중앙값 (Q1, Q3)	30.0 (28.0, 32.0)	30.0 (29.0, 30.0)	30.0 (28.5, 32.0)
Min, max	31, 34	26, 30	21, 34
12 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	15	5	20
평균 (SD)	3.1 (2.34)	2.8 (4.97)	3.0 (3.04)
평균에 대한 95% CI	1.8,	-3.4, 9.0	1.6, 4.4
중앙값 (Q1, Q3)	2.0 (2.0, 5.0)	4.0 (0.0, 5.0)	3.0 (2.0, 5.0)
Min, max	-2, 6	-4, 9	-4, 9
24 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	13	5	18
평균 (SD)	2.1 (2.18)	3.0 (3.94)	2.3 (2.68)
평균에 대한 95% CI	0.8, 3.4	-1.9, 7.9	1.0, 3.7
중앙값 (Q1, Q3)	2.0 (1.0, 4.0)	3.0 (2.0, 3.0)	2.0 (1.0, 4.0)
Min, max	-2, 6	-2, 9	-2, 9
36 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	10	4	14

방문/통계치	코호트 1 + 코호트 4 (N = 16)	코호트 3 (N = 6)	코호트 1+ 코호트 3 + 코호트 4 (N = 22)
평균 (SD)	2.5 (3.69)	3.3 (2.75)	2.7 (3.36)
평균에 대한 95% CI	-0.1, 5.1	-1.1, 7.6	0.8, 4.7
중앙값 (Q1, Q3)	1.5 (0.0, 4.0)	3.5 (1.0, 5.5)	2.0 (0.0, 4.0)
Min, max	0, 12	0, 6	0, 12
48 개월 차의 기준선으로부터의 변화			
n	8	4	12
평균 (SD)	3.5 (2.51)	1.0 (3.83)	2.7 (3.08)
평균에 대한 95% CI	1.4, 5.6	-5.1, 7.1	0.7, 4.6
중앙값 (Q1, Q3)	3.0 (2.0, 5.0)	2.0 (-2.0, 4.0)	3.0 (1.0, 4.0)
Min, max	0, 8	-4, 4	-4, 8

약어: CI = 신뢰구간; FVC = 강제 폐활량; max = 최대값; min = 최소값; N = 등록된 대상체의 총 수; n = 대상체의 부분집합;

PFT = 폐 기능 검사; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준편차

주: MMT 는 모든 대상체에 대해서 기준선에서, 3 단계에서는 3 개월 마다 및 4 단계에서는 6 개월 마다 요약되었다. 보다 높은 값은 근육 기능에 대한 질병의 영향이 보다 적어졌음을 나타낸다.

48 개월의 치료 기간 내내 6MWD 및 FVC에서 관찰된 우호적인 결과는 근력, 운동 기능 및 호흡 기능에 대한 몇몇 기타 이차 종점에서 우호적인 방향으로 강화되었다. 이러한 결과는 추가로 PGIC 결과뿐만 아니라 PRO 결과(FSS, R-PAct, RHS, 및 SGIC)에 의해서 뒷받침되었고, 이는 대상체가-인지하는 피로, 일상 생활 활동 수행 능력, 및 전반적인 신체적 웰빙에서의 의미있는 개선을 입증하였고, 본 치료의 전반적인 이점을 뒷받침하였다.

- [0606] PRO는 운동 기능, 근력 및 폐 기능 검사에서 관측된 개선을 뒷받침하였다. 기준선에서, 모든 환자는 유의미하게 피로의 영향을 받았고 이는 우호적인 평균 CFBL FSS로 나타난 바와 같이 추적 48 개월 후 개선되었다. 48 개월의 추적 후, 모든 보행가능 환자는 기준선 점수 대비 안정적인 R-PAct 점수 및 RHS를 보고하였다(표 26B). 전반적인 신체 건강 상태에 대한 SGIC 결과는 추적 48 개월 후 모든 코호트에 걸쳐 대부분의 환자에서 개선되었다(표 26C). PGIC 결과는 추적 48 개월 후 모든 코호트에 대하여 개선 또는 안정을 나타내고 다른 유효성 결과물의 결과를 뒷받침한다(표 26C).
- [0607] PRO 결과는 추적 최대 48 개월까지 2명의 보행불가 ERT-경험 환자에 대해 입수가 가능하며 기준선 대비 개선된 FSS 점수 및 안정적인 RHS 점수를 입증한다. R-PAct 점수는 또한 2 명의 보행불가 ERT-경험 환자에서 추적 최대 48 개월까지 기준선으로부터 평균이 개선되었음을 보여주었으며, 이는 일상적인 활동을 수행하고 사회적 상황에 참여할 수 있는 능력이 개선되었음을 가리킨다(표 26B). 1 명의 환자는 변화가 없다고 보고하였고, 1 명은 SGIC 전반적인 신체 건강 상태에서 기준선으로부터 개선되었다고 보고했다. 2명의 ERT-경험 보행불가 환자에 대한 PGIC 결과는 1명의 환자에 대해서는 변화 없음을 그리고 나머지 1 명에 대해서는 감소를 나타냈다(표 26C).
- [0608] **약리학 결과물**
- [0609] 추적 48 개월동안, 시파글루코시다제 알파와 미글루스타트는 ERT-경험 및 ERT-미경험 보행가능 코호트 둘 모두에서 혈장 CK의 기준선으로부터 평균 감소와 관련이 있었다(도 49B, 표 26B). 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월, 48 개월 후, 각각 13/15 명, 14/15 명, 9/11 명 및 8/9 명의 ERT-경험 환자 및 6/6 명, 6/6 명, 5/5 명 및 4/5 명의 ERT-미경험 환자에서 혈장 CK 수준이 기준선으로부터 감소하였다. 기준선과 48 개월차의 데이터가 입수가 가능했던 환자 중, ERT-경험 환자 9명 중 6명(66.7%)의 기준선 CK 수준이 비정상적이었고 이들 중 2 명(33.3%)의 CK 수준이 48 개월차에는 정상이 되었고; ERT-미경험 환자 5명 중 2명(40%)의 비정상적이었던 기준선 CK 수준이 48개월차에도 비정상적이었다. 유사한 경향이 소변 Hex4에서 관찰되었고, 이는 추적 12 개월, 24 개월, 36 개월, 48 개월 후 각각 16/16 명, 11/14 명, 11/12 명 및 6/9 명의 ERT-경험 환자 및 5/6 명, 5/6 명, 4/5 명 및 4/5 명의 ERT-미경험 환자에서 기준선으로부터 수치상 감소하였다(도 49A, 표 26B). 기준선 및 해당 개월차에 Hex4 데이터가 입수가 가능했던 환자 중, 9 명 중 5 명(55.6%)의 ERT-경험 환자의 기준선 Hex4 수준이 비정상적이었고 48 개월차에 이들 중 4명(80.0%)의 Hex4 수준은 정상이었었고; ERT-미경험 보행가능 환자 5명 중 4명(80.0%)의 기준선 당시 Hex4측정치는 비정상적이었고 48 개월차에 이들 중 1명(25.0%)의 Hex4 수준이 정상으로 돌아왔다.
- [0610] 보행불가 ERT-경험 환자들은 혈장 CK 수준에서 기준선으로부터 지속적인 감소를 나타냈다: 12 개월, 24 개월, 36 개월 48 개월차에 각각 20.8% (n=5), 25.3% (n=5), 27.1% (n=3) 및 23.7% (n=2). 추가로, 추적 기간 이후에도 소변 Hex4 수준에서 기준선으로부터 지속적인 감소가 나타났다. 12 개월, 24 개월, 36 개월 및 48 개월 후, Hex4 수준은 각각 기준선으로부터 15.6% (n=5), 34.1% (n=5), 36.5% (n=4) 및 9.4% (n=2) 감소했다(표 26B).
- [0611] **약동학 결과물**
- [0612] 혈장 GAA 단백질 및 미글루스타트 농도에 대한 혈액 샘플링은 코호트 1(ERT-경험) 및 코호트 3(ERT-미경험)에서만 행해졌다. 환자에 과도한 부담을 주지 않기 위해, PK용 혈액 샘플링은 보행불가 환자(코호트 2) 및, 코호트 1과의 유사성으로 인해, 코호트 4 환자의 경우에 수행되지 않았다. 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg의 단일 상승 용량 시파글루코시다제 알파 투여 후, 표지 펩타이드 T09로 측정된 혈장 총 GAA 단백질은 용량-의존적으로 증가하였다. 일반적으로, 표지 펩타이드 T09 최고 농도 시간(t_{max})의 중앙값은 모든 치료에서 유사하였으며 약 4시간의 시파글루코시다제 주입 지속 시간과 일치하였다. 노출(C_{max} 및 혈장 약물 농도-시간 곡선 하 면적[AUC])은 용량-의존적으로 증가하였다. 혈장 총 GAA 단백질 노출은 코호트 1 및 코호트 3의 보행가능 환자 간에 유사하였다. 코호트 1 및 코호트 3 보행가능 환자에서 혈장 미글루스타트 노출은 용량 의존적으로 증가했다. 코호트 1대상체에서 48-개월의 최소 PK 샘플링은 연구 초기(2 단계)와 유사한 노출을 나타냈으며, 시파코시다제 알파 노출에 대한 면역원성의 영향이 없음을 확인했다.
- [0613] 시파글루코시다제 알파 주입 시작 1 시간 전의 미글루스타트 투여는 20 mg/kg 시파글루코시다제 알파 단독 투여보다 더 큰 AUC로 이어졌다. 미글루스타트 공동-투여 후 분포 단계 반감기는 현저히 증가했다. 미글루스타트는 순환계로부터 신속하게 제거되었다.
- [0614] 폼페병의 주요 영역에 걸친 유효성 데이터는 20 mg/kg IV-주입 시파글루코시다제 알파 및 260 mg 미글루스타트의 공동-투여가 운동 기능, PFT, 및 근력에서 임상적으로 유의미한 개선으로 이어짐을 보여주었다. 보행가능 대상체에서 다양한 유효성 영역에 걸쳐 개선이 입증되었고, 표 26A에 제시된 증거는 일반적으로 48 개월(데이터가

입수가능한 기간) 내내 개선이 유지되었음을 뒷받침한다.

[0615]

표 26A: 보행가능 대상체에서 유효성 평가 - 24 개월 및 48 개월 차 3 단계 및 4 단계에서의 기준선으로부터의 변화 - ATB200-02 연구

임상 반응 평가 (선택된 약리학 및 유효성)	평균 (SD) 기준선 및 24 개월 및 48 개월차의 기준선으로부터의 변화								
	ERT-경험 코호트 1 + 코호트 4 (N = 16) ^a			ERT-미경험 코호트 3 (N = 6) ^a			전체 코호트 1 + 코호트 3 + 코호트 4 (n = 22) ^a		
	BSL	24-mo CFB	48-mo CFB	BSL	24-mo CFB	48-mo CFB	BSL	24-mo CFB	48-mo CFB
6MWD (m)	393.5 (119.66) (n=16)	25.2 (63.30) (n=13)	20.7 (101.84) (n=9)	396.0 (75.20) (n=6)	54.4 (36.18) (n=6)	52.2 (46.59) (n=4)	394.2 (107.59) (n=22)	34.4 (56.82) (n=19)	30.4 (87.67) (n=13)
좌위 FVC (예측 %)	57.4 (17.42) (n=16)	1.0 (7.96) (n=13)	1.0 (6.42) (n=6)	57.2 (20.84) (n=6)	4.7 (5.09) (n=6)	8.3 (4.50) (n=4)	57.3 (17.89) (n=22)	2.2 (7.24) (n=19)	3.9 (6.61) (n=10)
MMT (총 점)	65.1 (6.46) (n=15)	2.5 (3.45) (n=13)	4.0 (3.70) (n=8)	67.2 (3.70) (n=5)	2.0 (5.70) (n=5)	-1.3 (4.99) (n=4)	65.6 (5.88) (n=20)	2.4 (4.02) (n=18)	2.3 (4.71) (n=12)
GSGC	14.3 (5.22) (n=16)	-1.6 (5.20) (n=14)	-1.0 (6.02) (n=9)	12.8 (3.54) (n=6)	-1.7 (2.07) (n=6)	-2.4 (2.70) (n=5)	13.9 (4.79) (n=22)	-1.7 (4.43) (n=20)	-1.5 (5.00) (n=14)

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; BSL = 기준선; CFB = 기준선으로부터의 변화; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량;

GSGC = 보행, 계단, 고위 동작 및 의자 검사; MMT = 도수 근력 검사; mo = 개월; N = 대상체의 수

주: GSGC의 경우, 음수는 개선을 나타낸다.

^a 기준선 당시 n(수). 기준선 당시 n과 다를 시 괄호안에 나타냈다.

[0616]

[0617]

표 26B: 보행가능 및 보행불가 대상체에 대한 임상 결과물 요약

측정 결과물	보행가능 환자							
	ERT-경험				ERT-미경험			
시점(개월)	12	24	36	48	12	24	36	48
운동 기능								
예측 6MWD 퍼센트								
n	16	13	12	9	6	6	5	4
CFBL 평균	6.1	5.4	3.4	5.9	10.7	11.0	9.0	11.7
(SD)	(7.84)	(10.56)	(14.66)	(17.36)	(3.93)	(5.06)	(7.98)	(7.69)
6MWD, 미터								
n	16	13	12	9	6	6	5	4
CFBL 평균	33.5	25.2	9.8	20.7	57.0	54.4	43.5	52.2
(SD)	(49.62)	(63.30)	(85.98)	(101.94)	(29.96)	(36.18)	(45.19)	(46.59)
10-미터 보행 검사, 초								
n								

[0618]

CFBL 평균 (SD)	16 -0.1 (1.47)	14 1.0 (3.19)	12 3.9 (12.56)	9 0.6 (1.74)	6 -0.9 (0.75)	6 -0.5 (1.00)	5 0.1 (0.61)	5 0.7 (1.66)
보행, 계단, 고위, 및 의자 n CFBL 평균 (SD)	16 -1.3 (4.39)	14 -1.6 (5.20)	12 -1.1 (5.18)	9 -1.0 (6.02)	6 -0.8 (2.23)	6 -1.7 (2.07)	5 -2.0 (2.12)	5 -2.4 (2.70)
일어나걷기(TUG), 초 n CFBL 평균 (SD)	15 -1.5 (2.68)	13 0.1 (2.24)	12 -1.5 (3.68)	9 -0.6 (2.41)	6 -0.7 (1.95)	6 -1.0 (2.00)	5 0.5 (3.59)	5 0.3 (2.33)
폐 기능								
좌위 예측 FVC 퍼센트 n CFBL 평균 (SD)	16 -1.2 (5.95)	13 1.0 (7.96)	10 -0.3 (6.68)	6 1.0 (6.42)	6 3.2 (8.42)	6 4.7 (5.09)	5 6.2 (3.35)	4 8.3 (4.50)
예측 최대 흡기압 % n CFBL 평균 (SD)	16 3.7 (11.61)	13 4.5 (20.67)	11 -0.5 (22.23)	6 -3.8 (5.41)	6 8.0 (15.46)	6 18.7 (23.90)	5 12.5 (20.71)	4 16.1 (17.23)
예측 최대 호기압 % n CFBL 평균 (SD)	16 9.4 (21.37)	13 16.8 (21.88)	11 13.7 (26.79)	6 17.9 (30.81)	6 11.6 (18.16)	6 17.9 (16.25)	5 14.2 (20.27)	4 24.8 (24.15)
예측 비강 흡기압 (SNIP) % n CFBL 평균 (SD)	16 2.1 (18.56)	13 5.3 (23.86)	11 -2.3 (23.65)	6 7.3 (21.79)	6 9.4 (13.04)	6 8.1 (11.48)	5 4.3 (9.30)	4 4.6 (7.76)
근력								
하지 MMT 점수 n	15	13	10	8	5	5	4	4

[0619]

CFBL 평균 (SD)	3.1 (2.34)	2.1 (2.18)	2.5 (3.69)	3.5 (2.51)	2.8 (4.97)	3.0 (3.94)	(3.3 (2.75)	(1.0 3.83)
상지 MMT 점수								
n	15	13	11	8	6	6	5	5
CFBL 평균 (SD)	1.3 (2.52)	0.5 (2.30)	0.8 (2.75)	0.5 (2.00)	0.0 (1.67)	-1.5 (2.17)	1.0 (1.87)	-1.4 (2.61)
총 MMT 점수								
n	15	13	10	8	5	5	4	4
CFBL 평균 (SD)	4.3 (3.20)	2.5 (3.45)	3.6 (5.23)	4.0 (3.70)	5 (4.39)	2.0 (5.70)	3.5 (3.00)	-1.3 (4.99)
환자-보고 결과								
래쉬 빌트 폼페-특이적 활성 (R-PAct)								
n	15	13	11	9	6	6	5	5
CFBL 평균 (SD)	1.3 (2.97)	2.2 (1.52)	-0.1 (3.24)	-0.3 (2.96)	2.0 (3.46)	2.2 (3.43)	1.4 (1.52)	-0.6 (5.22)
로테르담 핸디캡 척도(RHS)								
n	15	14	11	9	6	6	5	5
CFBL 평균 (SD)	-0.3 (3.01)	-1.1 (3.91)	-2.3 (4.44)	-2.3 (3.16)	-0.4 (2.06)	-0.4 (2.14)	-1.2 (0.84)	-1.3 (2.56)
피로 심각도 척도								
n	15	14	11	9	6	6	5	5
CFBL 평균 (SD)	-2.9 (10.55)	-3.1 (8.82)	1.4 (16.74)	-3.4 (10.10)	-6.3 (7.06)	-5.5 (11.40)	-6.2 (10.57)	1.2 (7.95)
바이오마커								
혈청 크레아틴 키 나제, U/L								
n	15	15	11	9	6	6	5	5
% CFBL 평균 (SD)	-20.5 (35.38)	-29.9 (21.67)	-30.0 (35.59)	-35.3 (27.11)	-50.6 (20.18)	-46.5 (19.32)	-50.7 (14.70)	-35.9 (36.12)
소변 Hex4, mmol/mol 크레아틴								
n	16	14	12	9	6	6	5	5
% CFBL 평균 (SD)	-36.11 (20.40)	-11.8 (68.57)	-35.1 (42.20)	-4.0 (82.57)	-40.7 (40.60)	-49.5 (48.06)	-39.3 (59.19)	-39.9 (44.68)

측정 결과물	보행-불가 환자
--------	----------

[0620]

	ERT-경험			
시점(개월)	12	24	36	48
운동 기능	n/a	n/a	n/a	n/a
예측 6MWD 퍼센트 n CFBL 평균 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
6MWD, 미터 n CFBL 평균 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
10-미터 보행 검사, 초 CFBL 평균 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
보행, 계단, 고위, 및 의자 n CFBL 평균 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
일어나 걷기(TUG), 초 n CFBL 평균 (SD)	n/a	n/a	n/a	n/a
폐 기능				
좌위 예측 FVC 퍼센트 n CFBL 평균 (SD)	2 2.5 (9.19)	1 2.0 (N/A)	2 -2.0 (7.07)	1 -1.0 (N/A)
예측 최대 흡기압 % n CFBL 평균 (SD)	3 1.1 (4.71)	2 3.3 (1.39)	3 -0.4 (5.20)	2 3.9 (2.35)
예측 최대 호기압 % n CFBL 평균 (SD)	3 10.6 (10.28)	2 21.1 (25.72)	3 11.5 (22.30)	2 21.0 (27.00)
예측 비강 흡기압 (SNIP) % n CFBL 평균 (SD)	3 4.5 (13.96)	2 7.8 (13.65)	3 -0.4 (4.03)	2 -4.1 (3.26)
근력				
하지 MMT 점수 n CFBL 평균 (SD)	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A N/A
상지 MMT 점수 n CFBL 평균 (SD)	4 1.3 (3.40)	4 2.0 (6.63)	4 -0.8 (10.72)	N/A N/A
총 MMT 점수 n CFBL 평균 (SD)	4 1.3 (3.40)	4 2.0 (6.63)	4 -0.8 (10.72)	N/A N/A

환자-보고 결과				
래쉬-빌트 폼페-특이적 활성(R-PAct) n CFBL 평균 (SD)	5 1.4 (1.95)	4 0.8 (0.96)	4 0.8 (0.96)	2 2.0 (4.24)
로테르담 핸디캡 척도(RHS) n CFBL 평균 (SD)	4 0.6 (3.15)	4 0.6 (4.66)	4 0.6 (1.67)	2 -1.5 (4.95)
피로 심각도 척도 n CFBL 평균 (SD)	5 -9.2 (11.37)	5 -23.0 (17.78)	5 -10.0 (9.35)	2 -12.0 (15.56)
바이오마커				
혈청 크레아틴 키나제, U/L n % CFBL 평균 (SD)	5 -20.8 (8.84)	5 -25.3 (16.83)	4 -27.1 (32.43)	2 -23.7 (23.90)
소변 Hex4, mmol/mol 크레아틴 n % CFBL 평균 (SD)	5 -15.6 (16.67)	5 -34.1 (14.08)	4 -36.5 (23.13)	2 -9.4 (1.71)

[0623] 표 26C: 추적 48 개월 차 변화에 대한 대상체(SGIC) 및 의사(PGIC)의 전반적 인상

	보행가능 ERT-경험		보행불가 ERT-경험	보행가능 ERT-미경험
	코호트 1 N=7	코호트 4 N=6	코호트 2 N=5	코호트 3 N=6
SGIC: 전반적 신체 건강 상태				
개선됨, n (%)	6 (85.7)	4 (66.7)	3 (60.0)	5 (83.3)
변화없음, n (%)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	1 (16.7)
감소됨, n (%)	0(0)	1 (16.7)	0(0)	0(0)
PGIC				
개선됨, n (%)	4 (57.1)	2 (33.3)	3 (60.0)	6 (100.0)
변화없음, n (%)	3 (42.9)	4 (66.7)	2 (40.0)	0(0)
감소됨, n (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

[0624]

[0625] 실시예 19: ATB200-03 연구

[0626] ATB200-03 연구는 임상 프로그램에서 핵심적인 3상 연구이며 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유효성은 주로 본 연구로부터의 1차 및 주요 2차 유효성 결과에 주로 기반을 두고 있다.

[0627] 24 개국에 걸쳐 62 곳에서 총 123 명의 대상체가 무작위 배정되고 투약되었고(ERT-경험 95 명 및 ERT-미경험 28 명) 117명이 연구를 완료했다(6명의 ERT-경험 모집단이 중단함). 평균 (SD) 노출 기간은 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 및 알글루코시다제 알파/위약 대상체 간에 유사했고(각각, 11.8 (1.80) 개월 및 12.0 (0.71) 개월), 최대 기간은 각각 14.8 개월 및 12.9 개월이었다. 중도-탈락율이 매우 낮았으며, 연구를 완료한 117 명의 대상체 모두가 이어서 공개-표지 확장, ATB200-07 연구에 등록하였다.

[0628] 기준선 참가자 통계자료는 모집단을 대표하며 일반적으로 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 및 알글루코시다제 알파/위약 치료군 간에 유사했다. 대부분의 대상체(95명[77.2%])는 ERT-경험이 있으며, 평균 (SD) ERT 치료 기간은 7.4 (3.45) 년이었다. 대상체는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에서 평균 7.5 년 및 알글루코시다제 알파/위약 군에서는 평균 7.1 년동안 이전에 ERT를 받았다.

[0629] 기준선 6MWD 및 FVC 뿐만 아니라, MMT 및 GSGC 점수도 모집단을 대표하며 일반적으로 치료 군에서 유사하였다. 기준선 6MWD 평균 (SD)는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 및 알글루코시다제 알파/위약 군 내의 대상체에 대하여 각각 357.9 (111.84) 미터 및 350.1 (119.78) 미터였다. 각 치료군 내에서, 기준선 6MWD 및 FVC는 둘 다 ERT-경험 대상체 대비 ERT-미경험 대상체에서 보다 더 높았다.

[0630] 표 27: 기준선 6MWD 및 예측 FVC % - ATB200-03 연구

종점	시파글루코시다제 알파/미글루스타트		알글루코시다제 알파	
6MWD, m	(N = 85)		(N = 38)	
평균 (SD)	357.93 (111.843)		350.14 (119.776)	
중앙값 (min, max)	359.50 (79.0, 575.0)		358.45 (112.5, 623.0)	
	ERT-경험	ERT-미경험	ERT-경험	ERT-미경험
n	65	20	30	8
평균 (SD)	346.94 (110.213)	393.64 (112.388)	334.62 (114.023)	408.34 (130.628)
중앙값 (min, max)	352.50 (79.0, 557.5)	375.15 (154.0, 575.0)	343.50 (112.5, 532.3)	384.25 (201.0, 623.0)
예측 FVC %, 좌위	N = 85		N = 38	
평균 (SD)	70.74 (19.573)		70.04 (21.301)	
중앙값 (min, max)	70.00 (30.5, 132.5)		71.25 (31.5, 122.0)	
	ERT-경험	ERT-미경험	ERT-경험	ERT-미경험
종점	Cipaglusosidase Alfa/Miglustat		Alglucosidase Alfa	
6MWD, m	(N = 85)		(N = 38)	
n	65	20	30	8
평균 (SD)	67.85 (19.052)	80.15 (18.689)	67.48 (20.993)	79.63 (20.962)
중앙값 (min, max)	68.00 (30.5, 132.5)	82.25 (48.0, 111.0)	69.00 (31.5, 122.0)	88.50 (46.5, 98.0)

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량; max = 최대값; min = 최소값; N = 각 모집단의 대상체의 수; n = 기준선 당시 분석된 대상체 수; SD = 표준 편차

[0631]

[0632]

일차 종점에 대한 검정은 단측 0.025 유의수준에서 먼저 수행되었고, 유의한 경우, 순서가 지정된 주요 이차 종점도 동일한 유의수준에서 유사하게 검정되었다. 주요 이차 종점의 통계적 유의성은 각각 0.025의 단측 알파 수준에서 계층적 검정 순서를 따라 해석되었다. 임의의 어떤 시점에서든 귀무 가설을 기각하지 못한다면, 해당 비교와 그 아래에 있는 임의의 기타 비교는 우월성에 대해 통계적으로 유의하다고 주장할 수 없으며, 후속 분석은 우월성에 대한 명목상의 유의성을 평가하는 것으로 진행된다. 유효성의 1차 분석은 6MWD에 대하여 치료-의향 관찰 모집단(Intent-to-treat Observed Population; ITT)에서, 입수 가능한, 결측값 대체 없이, 관찰된 모든 데이터(ITT-OBS)를 포함하는 반복 측정 혼합-효과 모델(Mixed-effect Model for Repeated Measures; MMRM)을 이용하여 수행되었고, 기타 모든 종점에 대해서는 마지막 관측값 선행 대체법을 이용한 치료-의향 모집단(Intent-to-Treat-Last Observation Carried Forward; ITT-LOCF)에서 공변량 분석(ANCOVA)을 사용하여 수행되었다. 6MWD 및 FVC에 대한 제1 민감도 분석으로서 비모수 무작위화 기반 ANCOVA가 지정되었다. 본 비모수 분석은 1차 모수 분석이 정규성 가정을 충족하지 못할 경우 공식적으로 수행이 예정되었다. 본 문서의 데이터 제시를 위해, 달리 언급되지 않는 한, 이후로는 양측 검정 p-값이 보고된다.

[0633]

표 28은 ERT-경험 및 ERT-미경험 대상체 모두를 포함하는 전체 ITT 모집단에 대하여 1차 및 6개의 주요 이차 종점에 대한 결과를 요약한다. 6MWD는 알글루코시다제 알파/위약 대비 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에서 더 크게 개선되었지만 승인된 치료보다 우월함에 대한 통계적 유의성에는 도달하지 못했다. 예측 FVC %에 대하여, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 전체 ITT 모집단에서 알글루코시다제 알파/위약 대비 우월성에 대하여 통계적으로 명목상 유의미하고($p = 0.048$) 임상적으로 의미있는 차이를 입증했다.

[0634]

운동 기능, 폐 기능, 근력, 및 PRO에 대한 다른 주요 이차 종점에 대한 결과에서 알글루코시다제 알파/위약보다 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 수치상 유리하였고, GSGC 또한 우월성에 대해 명목상 통계적 유의성을 나타냈다.

[0635] 표 28: 1차 및 주요 이차 종점에 대한 결과 요약(ITT 모집단)-ATB200-03 연구

수준 종점	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 분석에 사용된 관측치 수	알글루코시다제 알파/위약 분석에 사용된 관측치 수	LS 평균 치료 차이 (SE) ^a	95% CI 차이	양측 p-값
일차 종점 ^b					
6MWD에서 52 주차까지의 CHG(m)	81	37	5.33 (10.367)	(-15.21, 25.88)	0.608
제 1 주요 이차 종점 ^c					
좌위 예측 FVC %에서 52 주차까지의 CHG	84	38	2.32 (1.162)	(0.02, 4.62)	0.048
기타 주요 이차 종점					
하지 MMT 점수에서 52 주차까지의 CHG	80	35	0.99 (0.716)	(-0.43, 2.41)	0.168
6MWD에서 26 주차까지의 CHG(m)	85	38	5.46 (6.484)	(-7.39, 18.30)	0.402

[0636]

[0637] 표 28: 1차 및 주요 이차 종점에 대한 결과 요약(ITT 모집단)-ATB200-03 연구 (계속)

수준 종점	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 분석에 사용된 관측치 수	알글루코시다제 알파/위약 분석에 사용된 관측치 수	LS 평균 치료 차이 (SE) ^a	95% CI 차이	양측 p-값
PROMIS-신체 기능 총점 ^d 에서 52 주차까지의 CHG	84	38	1.37 (1.714)	(-2.03, 4.77)	0.426
PROMIS-피로 총점에서 52 주차까지의 CHG ^d	85	38	0.13 (1.079)	(-2.00, 2.27)	0.903
GSGC 총점에서 52 주차까지의 CHG	72	31	-1.30 (0.524)	(-2.34, -0.26)	0.015

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; FVC = 강제 폐활량; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작 및 의자 검사; ITT = 치료-의향; ITT-OBS = 52 주차에서 결측치 대체 없이, 사용가능한 관찰 데이터를 모두 포함하는 치료-의향 모집단; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; MMRM = 반복 측정 혼합 효과 모델; MMT = 도수 근력 검사; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; SE = 표준 오차

^a 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약

^b 일차 종점의 1차 분석의 경우, ITT-OBS 모집단에 기반하여 MMRM 방법을 사용하였다.

^c 주요 이차 종점의 1차 분석의 경우, ITT-LOCF 모집단에 기반하여 ANCOVA 모델을 사용하였다.

^d 모든 항목에 걸쳐 점수(1 점 내지 5 점)를 합산하여 총점을 계산하였다.

[0638]

[0639] 매우 영향력 있는 이상치로 판명되어 원시 데이터로부터 계산된 평균 변화 추정치를 왜곡시킨 비정상적인 데이터 포인트가, 비교군에 있는 ERT-미경험 대상체인, 대상체4005-2511로부터 있었다는 점을 주목해야 한다. 이 1명의 대상체만으로부터의 데이터가 대조군(즉, 알글루코시다제 알파/위약)에서 52 주차의 기준선으로부터의 평균 변화의 대략 56 %를 차지하였고 비교군의 분산을 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 대략 6배로 높였다.

[0640]

전체 ITT 모집단에서 6MWD의 사전지정된 이상치 제외 분석을 수행하여 외부적으로 학생화된 잔차 크기가 3을 초과하는 이상치를 제외하였고 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체 군은 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받은 군보다 평균 14 미터를 더 많이 걸었다($p = 0.100$)(표 29). 이러한 결과는 대상체 4005-2511을 배제한 ITT 모집단으로부터의 결과와 일관된다.

[0641]

표 29: 일차 종점에 대한 민감도 분석: 6MWD(미터)에서 52 주차의 기준선으로부터의 변화에 대한 ANCOVA (외부적으로 학생화된 잔차가 3을 초과하는 이상치를 제외한 ITT-LOCF 모집단) - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 85)	알글루코시다제 알파/위약 (N = 37)
ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^a		
n	85	37
LS Mean (SE)	20.91 (4.519)	6.95 (6.951)
LS 평균 95% CI	(11.96, 29.86)	(-6.82, 20.72)
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)	13.96 (8.421)	
차이 95% CI	(-2.72, 30.64)	
양측 p-값	0.100	

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; ANCOVA = 공변량 분석; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT-LOCF = 치료-의향-마지막
관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; N = 각 치료군에서 대상체의 수; n = 사용가능한 데이터를 가진 대상체 수; SE = 표준
오차

주: ANCOVA 는 외부적으로 학생화된 잔차 크기가 3 을 초과하는 이상치를 제외한 ITT-LOCF 에 기반하였다(절대값)

^a 모든 추정치는 치료, 기준선 6MWD, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT-상태(ERT-미경험 대 ERT-경험), 및
성별 향이 포함된 ANCOVA 모델로부터 구했다.

[0642]

[0643]

6MWD의 MMRM 분석에 대하여 정규성 가정을 포함한 가정을 확인하였다. 진단 플롯 검사 및 샤피로-윌크 검정에
기반할 때, MMRM 분석에 대한 정규성 가정은 명백히 위배되었다(샤피로-윌크 검정 $p < 0.01$). 따라서, 치료 효
과에 대한 보다 나은 추정치를 제공하기 위해 명시된 대로 비모수적 무작위화-기반 공변량 분석이 실행되었다.
비모수적 무작위화-기반 공변량 분석은 최소 제곱(LS) 평균 치료 차이(95% 신뢰 구간[CI])가 6.61(-15, 12,
28,35)이었고, p-값은 0.551이었다.

[0644]

둘 모두 폼페병 환자에서 중요한 부문인, 1 차 및 주요 2 차 종점인 6MWD 및 예측 FVC %에 대한 시파글루코시다
제 알파/미글루스타트의 치료 효과의 일관성과 임상적 유의성을 지원하기 위해, 사후 글로벌 검정이 수행되었다
(표 30). 이 글로벌 검정은 개별 대상체의 반응을 이들 동일한 2개의 종점 각각에 대하여 최소 개선으로부터 최
대 개선까지 별도로 순위를 매기고, 각 대상체에 대한 두 순위의 합을 계산하고, 윌콕슨 순위-합 검정을 사용하
여 합산된 순위를 분석함으로써 수행되어, 알글루코시다제 알파/위약 대비 시파글루코시다제 알파/미글루스타트
의 우월성을 평가하였다. 글로벌 검정에서 알글루코시다제 알파/위약 대비 시파글루코시다제 알파/미글루스타트
로 치료된 환자가 6MWD 또는 FVC에서 더 큰 개선을 보여주었다($p = 0.022$). 글로벌 검정은 전체 ITT 모집단에서
별도로 연구된 이들 종점 각각에서 관측된 결과를 뒷받침했다.

[0645]

표 30: 6MWD 및 FVC에 대한 윌콕슨 순위 합 검정 (ITT 모집단) - ATB200-03 연구

치료	N	점수 합	평균 점수	통계	Z-통계	양측 p-값 ^a
알글루코시다제 알파/위약	38	1915.5	50.4	1916	-2.3	0.022
시파글루코시다제 알파/미글루스타트	84 ^b	5587.5	66.5			

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; FVC = 강제 폐활량; ITT-치료-의향; N = 대상체의 수

주: 본 글로벌 검정은 개별 대상체 반응(즉, 기준선으로부터의 52 주차까지의 변화)을 각 종점에 대해 최소 개선부터 최대
개선까지 별도로 순위 매기고, 각 대상체별로 두 순위를 합하고, 윌콕슨 순위 합 검정을 사용하여 합산된 순위를
분석함으로써 수행되었다.

^a P-값은 t-근사를 사용한 윌콕슨 2-샘플 검정으로부터 나왔다.

^b 예측 FVC %의 경우(N = 84), 대상체 2301-1421 은 기준선 결과가 70.5%였지만, 차후에 검사 장소로 오는 것을 원하지 않아
연구로부터 탈퇴하였고 따라서 분석으로부터 제외되었다.

[0646]

[0647]

데이터 베이스 잠금(data base lock) 후, 책임 연구자와의 논의에서 대상체 4005-2511이 포함 기준을 만족시키
고 연구에 들어오기 위해 스크리닝 시 6MWD 및 폐 기능 검사에서 고의적으로 낮은 성과를 나타냈다는 점이 밝혀
졌다. 이상치 데이터 포인트를 제외하는 사전지정된 민감도 분석이 수행되어, 이 대상체의 데이터포인트를 제외
했다. 스크리닝 검사 시 낮은 성과를 인정한 대상체, 임상적으로 타당하지 않은 결과, 및 해당 대상체를 포함한
ITT 분석과 상당한 차이를 나타낸 사전지정된 이상치 민감도 분석을 고려하여, ITT 모집단에 대한 모든 유효성
검사는 해당 이상치 대상체를 포함한 경우 및 불포함한 경우 모두 수행되었다. 해당 대상체의 상세 정보 및 전
체 및 ERT-미경험 모집단에 해당 대상체가 포함된 2차 분석 결과는 ATB200-03 CSR에서 찾아볼 수 있다. 이상치
대상체가 ERT-미경험 모집단에 속했다는 점을 주목해야 한다. 따라서, ERT-경험 모집단의 분석 결과는 영향받지

않았다.

일차 종점: 6MWD

6MWD(미터)에서 52 주차까지의 기준선으로부터의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 8.0(40.56) 미터와 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우에는 20.6(42.27) 미터의 평균 개선을 나타냈다. 따라서, 시파글루코시다제 알파로 치료받은 대상체는 6MWD에서, 52주차까지 이르는 시간에 걸쳐 개선을 나타냈다. 전체 ITT 모집단과 유사하게, 이상치를 배제한 후에도, 진단 플롯 검사 및 샤피로-윌크 검정에 기반할 때 MMRM 분석에 대한 정규성 가정은 위배되었다(샤피로-윌크 검정 p -값 < 0.01). 따라서, 이상치를 포함한 전체 ITT 모집단에서처럼 ANCOVA에 기반한 비모수적 분석이 실행되었다.

비모수적 무작위화-기반 공변량 분석의 LS 평균 치료 차이(95% CI)는 13.66(-1.17, 28.48)이고, p -값은 0.071이었다.

표 31은 ERT-경험 모집단에 대하여 방문(ITT 모집단)별 6MWD(미터)에서의 평균 변화 및 MMRM 분석(ITT-OBS 모집단)을 요약한다. 표 31은 또한 ITT-LOCF 모집단에 속한 대상체에 대하여 52 주차의 6MWD의 변화에 대한 비모수적 무작위화-기반 공변량 분석을 요약한다. 도 23B는 방문별 요약 통계를 선 그래프로 나타낸다.

표 31: 6MWD(미터)에서 방문별 52주차까지의 기준선으로부터 변화(ITT 모집단) 및 MMRM 분석(대상체 4004-2011을 제외한 ITT-OBS 모집단) 요약 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 85)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 37)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	85	-	37	-
평균 (SD)	357.93 (111.843)	-	350.95 (121.322)	-
중앙값 (Q1, Q3)	359.50 (298.90, 418.50)	-	365.50 (285.50, 420.00)	-
Min, max	79.0, 575.0	-	112.5, 623.0	-
52 주차-관찰				
n	81	81	36	36
평균 (SD)	376.41 (122.925)	20.56 (42.266)	359.70 (137.361)	8.02 (40.564)
중앙값 (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 465.00)	12.50 (-3.75, 43.50)	371.75 (262.50, 457.50)	3.15 (-21.75, 22.78)
Min, max	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
52 주차-LOCF				
n	85	85	37	37
평균 (SD)	378.72 (123.348)	20.79 (42.773)	358.19 (135.750)	7.24 (40.277)
중앙값 (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 473.00)	12.50 (-6.90, 43.50)	370.00 (263.00, 446.50)	1.40 (-21.00, 20.00)
Min, max	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
52 주차의 MMRM 파라미터 추정치 및 비교 ^b				

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 85)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 37)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
n	81		36	
LS 평균 (SE)	21.31 (4.649)		7.10 (7.043)	
LS 평균 95% CI	(12.10, 30.53)		(-6.86, 21.06)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			14.21 (8.481)	
차이 95% CI			(-2.60, 31.02)	
양측 p-값			0.097	
비모수적 ANCOVA 로부터의 파라미터 추정치 및 비교 ^c				
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			13.66 (7.564)	
차이 95% CI			(-1.17, 28.48)	
양측 p-값			0.071	

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; ITT-OBS = 52 주차에서 결측치 대체 없이, 사용가능한 관찰 데이터를 모두 포함하는 치료-의향 모집단; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; MMRM = 반복 측정 혼합 효과 모델; N = 각 치료 군의 대상체 수; n = 사용가능 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

^a기준선은 첫번째 투여 당일 또는 그 앞서 입수된 마지막 두 값의 평균이었다.

^bMMRM 방법(제한 최대 우도 추정(REML)을 사용한)이 분석에 사용되었다. 모델에는 치료, 기준선 6MWD, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT 상태(ERT-미경험 대 ERT-경험), 성별, 시간, 및 치료-시간 상호작용 항이 포함되었다. 시간은 반복 측정으로 사용되었고, 비구조적 공분산 접근법이 적용되었다.

^c비모수적 ANCOVA 로 기준선 6MWD, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT-상태(ERT-미경험 대 ERT-경험) 층화, 및 성별을 조정하여, 치료 군 간 비교를 수행하였다.

[0654]

[0655]

이차 종점: 좌위 예측 FVC %

[0656]

제1 주요 이차 종점은 좌위 예측 FVC %였다. FVC에서, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 전체 모집단에서 통계적으로 명목상 유의미한 개선 및 알글루코시다제 알파/위약 대비 우월성에 대하여 임상적으로 의미있는 차이를 입증했다($p = 0.023$). 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 52주 후, 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받은 대상체의 4.0% 절대 감소와 비교하여 0.9% 절대 감소를 보이는, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체의 호흡 감소 속도를 유의미하게 늦췄다.

[0657]

표 32는 FVC에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(정규 분포된 데이터에 대한)에 의한 평균 변화를 요약한다. 도 23B요류! 참조 출처 찾을 수 없음. 방문별 요약 통계를 선 그래프로 나타낸다.

[0658]

표 32: 좌위 예측 FVC %에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약- 대상체 4005-2511 제외- ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 85)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 37)	
	절대값	CHG	Absolute Value	절대값
기준선 ^a				
n	85		37	
평균 (SD)	70.74 (19.573)		69.68 (21.475)	
중앙값 (Q1, Q3)	70.00 (56.00, 84.00)		71.00 (50.00, 89.00)	
Min, max	30.5, 132.5		31.5, 122.0	
52 주차-LOCF				
n	84 ^b	84	37	37
평균 (SD)	69.81 (19.861)	-0.93 (6.231)	65.73 (21.109)	-3.95 (4.892)
중앙값 (Q1, Q3)	69.00 (57.00, 82.00)	-1.00 (-5.00, 4.00)	69.00 (49.00, 80.00)	-3.00 (-6.50, 0.00)
Min, max	30.0, 137.0	-17.0, 14.0	28.0, 108.0	-19.5, 2.0
52 주차의 ANCOVA 파라미터 추정 및 비교				
n	84		37	
LS 평균 (SE)	-1.04 (0.624)		-3.70 (0.953)	
LS 평균 95% CI	(-2.28, 0.19)		(-5.59, -1.81)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			2.66 (1.156)	
차이 95% CI			(0.37, 4.95)	
양측 p-값			0.023	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; MMRM = 반복 측정 혼합 효과 모델; N = 각 치료 군의 대상체 수; n = 사용가능 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준편차; SE = 표준 오차

^a 기준선은 첫번째 투여 당일 또는 그 앞서 입수된 마지막 두 값의 평균이었다.

^b 예측 FVC %에 대하여 (N = 84), 대상체 2301-1421은 기준선 결과가 70.5%였지만, 차후에 검사 장소로 이동을 원하지 않아 연구로부터 탈퇴하였고 따라서 분석으로부터 제외되었다

^c 모든 추정치는 치료, 기준선 좌위 예측 FVC %, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT-상태(ERT-미경험 대 ERT-경험), 및 성별 항이 포함된 관측된 데이터에 기반하여 ANCOVA 모델로부터 구했다.

1차 및 주요 이차 종점인 6MWD 및 FVC에 대해서 이상치 대상체를 제외한 글로벌 검정도 수행되었다(표 33). 해당 사후 검정으로부터의 결과는 전체 ITT 모집단에서 6MWD 및 FVC에 대한 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 치료 효과의 유의성과 일관성을 추가로 뒷받침했다.

표 33: 6MWD 및 예측 FVC %에 대한 순위 합에 기반한 윌콕슨 순위 합 검정(대상체 4005-2511 제외) - ATB200-03 연구

치료	N	점수 합	평균 점수	통계	Z-통계	양측 p-값 ^a
알글루코시다제 알파/위약	37	1793.5	48.5	1794	-2.6	0.010
시파글루코시다제 알파/미글루스타트	84 ^b	5587.5	66.5			

약어: 6MWD = 6분 보행 거리; FVC = 강제 폐활량; ITT = 치료-의향; N = 각 치료 군의 대상체 수; n = 사용가능 데이터가 있는 대상체 수

주: 본 글로벌 검정은 개별 대상체 반응(즉, 기준선으로부터의 52 주차까지의 변화)을 각 종점에 대해 최소 개선부터 최대 개선까지 별도로 순위 매기고, 각 대상체별로 두 순위를 합하고, 윌콕슨 순위 합 검정을 사용하여 합산된 순위를 분석함으로써 수행되었다.

^a P-값은 t-근사를 사용한 윌콕슨 2-샘플 검정으로부터 나왔다.

^b 예측 FVC %의 경우(N = 84), 대상체 2301-1421은 기준선 결과가 70.5%였지만, 차후에 검사 장소로 이동을 원하지 않아 연구로부터 탈퇴하였고 따라서 분석으로부터 제외되었다.

하지 MMT 점수

[0664] ATB200-03 연구에서, 하지 MMT 점수의 52주차까지의 기준선으로부터의 평균 (SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 0.9(2.58)와 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에 경우 수치상 1.6(3.78)의 개선을 나타냈지만, 본 근력 평가에 대한 통계적 우월성을 달성하지는 못했다($p = 0.191$)

[0665] 표 34는 하지 MMT 점수에서의 52 주차까지의 기준선으로부터의 방문(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단)에 의한 변화를 요약한다. 도 28은 방문별 요약 통계를 선 그래프로 나타낸다.

[0666]

[0667] 표 34: 하지 MMT 점수에서의 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - 대상체 4005-2511 제외 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 85)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 37)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	84		34	
평균 (SD)	27.96 (5.757)		27.65 (6.169)	
중앙값 (Q1, Q3)	28.00 (24.00, 32.00)		28.00 (24.00, 32.00)	
Min, max	15.0, 39.0		14.0, 40.0	
52 주차-LOCF				
n	80	80	34	34
평균 (SD)	29.73 (6.042)	1.56 (3.783)	28.53 (6.999)	0.88 (2.579)
중앙값 (Q1, Q3)	30.00 (25.00, 35.00)	1.00 (0.00, 4.00)	29.00 (24.00, 34.00)	1.00 (0.00, 2.00)
Min, max	14.0, 40.0	-10.0, 18.0	10.0, 40.0	-5.0, 7.0
ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	80		34	
LS 평균 (SE)	1.64 (0.388)		0.68 (0.603)	
LS 평균 95% CI	(0.87, 2.41)		(-0.51, 1.88)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			0.96 (0.727)	
차이 95% CI			(-0.48, 2.40)	
양측 p-값			0.191	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF

= 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; MMT = 도수 근력 검사; N = 각 치료군의 대상체 수;

n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 하지 근력 MMT의 총점에는 다음 8개의 신체 부위가 포함된다: 우측/좌측 고관절 굴곡, 우측/좌측 고관절 외전, 우측/좌측 무릎 굴곡, 우측/좌측 무릎 신전. MMT 점수는 0 내지 40의 범위이며, 보다 낮은 점수는 보다 약한 근력을 나타낸다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정된 마지막 비-결측 값이었다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 하지 MMT 점수, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT 상태(ERT-미경험 대 ERT-경험) 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0668]

[0669] 26주차의 6MWD

[0670] 26 주차의 결과는 52 주차의 결과와 전반적으로 일치하였다. ANCOVA 모델의 경우, LS 평균 치료 차이(95% CI)는 8.17(-4.24, 20.57) 미터였고, p-값은 0.195였다.

[0671] PROMIS-신체 기능

[0672] ATB200-03 연구에서, PROMIS-신체 기능 총점의 52 주차의 기준선으로부터의 평균(SD) 변화는, 알글루코시다제/위약 군의 0.2(10.82)와 비교하여, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 1.9(7.50)의 평균 개선을 나타낸다. PROMIS-신체 기능은 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받은 대상체와 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체에서 수치상 더 큰 개선을 나타냈지만, 이러한 개선은 통계적 우월성을 달성하지는 못했다($p=0.276$).

[0673] 표35는 대상체 4005-2511을 제외한 PROMIS-신체 기능 단축형 설문지[SF] 20a 총점에서의 52 주차까지 기준선으로부터의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단)을 요약한다. 도 30은 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

[0674]

표 35: PROMIS-기능 단축형 설문지[SF] 20a에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - 대상체 4005-2511 제외 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 85)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 37)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	84		37	
평균 (SD)	66.86 (12.261)		67.97 (13.090)	
중앙값 (Q1, Q3)	67.00 (60.00, 75.50)		67.00(59.00, 74.00)	
Min, max	37.0, 96.0		44.0, 97.0	
52 주차-LOCF				
n	84	84	37	37
평균 (SD)	68.80 (12.954)	1.94 (7.498)	68.16 (16.269)	0.19 (10.819)
중앙값 (Q1, Q3)	68.00 (59.50, 77.00)	0.00 (-2.50, 6.00)	69.00 (56.00, 79.00)	-1.00 (-6.00, 4.00)
Min, max	36.0, 99.0	-14.0, 28.0	37.0, 97.0	-30.0, 30.0
52 주차의 ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				

[0675]

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 85)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 37)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
n	84		37	
LS 평균 (SE)	1.98 (0.921)		0.11 (1.406)	
LS 평균 95% CI	(0.15, 3.80)		(-2.68, 2.89)	
LS 평균 차이 (SE)			1.87 (1.706)	
(시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)				
차이 95% CI			(-1.51, 5.25)	
양측 p-값			0.276	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CI = 신뢰구간; CHG = 기준선으로부터의 변화; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용 가능한 데이터가 있는 대상체 수; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 총점은 20 내지 100의 범위였고, 보다 높은 점수는 신체 기능에 보다 적은 영향을 끼치는 것을 나타낸다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정된 마지막 비-결측 값이었다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 PROMIS-신체 기능 총점, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT 상태(ERT-미경험 대 ERT-경험) 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0676]

[0677]

PROMIS-피로

[0678]

PROMIS-피로 총점에서 52 주차까지의 기준선으로부터의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 -1.9(0.90)에 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 -1.9(0.59)였다. PROMIS-피로에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 및 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받은 대상체 간에 유사한 개선이 나타났다($p = 0.970$).

[0679]

표 36은 PROMIS-피로 총점에서 대상체 4005-2511을 제외한 ITT 모집단에 대하여 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단)을 요약한다. 도 31은 방문별 요약 통계를 선 그래프로 나타낸다.

[0680]

표 36: PROMIS-피로 단축형 설문지[SF] 8a에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델 총점(ITT-LOCF 모집단) 요약 - 대상체 4005-2511 제외 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 85)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 37)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	85		37	
평균 (SD)	22.26 (8.304)		21.08 (6.098)	
중앙값 (Q1, Q3)	22.00 (16.00, 29.00)		21.00 (17.00, 24.00)	
Min, max	8.0, 40.0		8.0, 34.0	
52 주차-LOCF				
n	85	85	37	37
평균 (SD)	20.24 (7.492)	-2.02 (5.763)	19.41 (6.735)	-1.67 (6.623)
중앙값 (Q1, Q3)	19.00 (16.00, 26.00)	-1.00 (-5.00, 2.00)	18.00 (15.00, 24.00)	-1.00 (-5.00, 3.00)
Min, max	8.0, 40.0	-19.0, 12.0	8.0, 37.0	-21.0, 10.0
ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	85		37	
LS 평균 (SE)	-1.90 (0.585)		-1.94 (0.901)	
LS 평균 95% CI	(-3.06, -0.74)		(-3.73, -0.15)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			0.04 (1.092)	
차이 95% CI			(-2.12, 2.20)	
양측 p-값			0.970	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 기준선 이후 점수가 일부 결측되었지만 50% 초과와 항목이 사용가능할 경우에는, 비-결측 항목의 평균을 예정된 항목의 총 수로 곱하여서 총점을 계산하였다.

주: 총점은 8 내지 40의 범위에 있었고, 보다 낮은 점수는 피로에 의한 영향을 보다 적게 받는 것을 나타내고, 모두 8 개의 항목에 걸쳐 점수(1 내지 5)를 합산하여 총점을 계산하였다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정된 마지막 비-결측 값이었다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 PROMIS-피로 총점, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT 상태(ERT-미경험 대 ERT-경험) 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0681]

[0682]

GSGC

[0683]

ATB200-03 연구에서, GSGC 총점에서 52주차까지의 기준선으로부터의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약군의 0.77(1.81)과 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 -0.53(2.54)의 평균 개선을 나타냈다. 전체 모집단에서, GSGC는 알글루코시다제 알파/위약과 비교할 때 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 후에 명목상 유의미한 개선을 나타냈고, p-값은 0.009였다.

[0684]

표 37은 GSGC 총점에서의 대상체 4005-2511을 제외한 ITT 모집단에 대하여 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단)을 요약한다. 도 29는 방문별 요약 통계를 선 그래프로 나타낸다.

[0685]

표 37: GSGC 총점에서의 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - 대상체 4005-2511 제외 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 85)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 37)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	74		32	
평균 (SD)	14.51 (5.171)		14.50 (4.718)	
중앙값 (Q1, Q3)	16.00 (12.00, 18.00)		16.00 (10.50, 18.00)	
Min, max	4.0, 24.0		4.0, 22.0	
52 주차-LOCF				
n	72	72	30	30
평균 (SD)	13.74 (5.371)	-0.53 (2.542)	15.00(4.488)	0.77 (1.813)
중앙값 (Q1, Q3)	15.00 (9.50, 18.00)	0.00 (-2.00, 1.00)	16.00 (13.00, 18.00)	0.50 (0.00, 2.00)
Min, max	24.0	-8.0, 4.0	5.0, 22.0	-4.0, 5.0
ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	72		30	
LS 평균 s (SE)	-0.567 (0.280)		0.847 (0.440)	
LS 평균 95% CI	(-1.123, -0.010)		(-0.026, 1.720)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파-알글루코시다제 알파/위약)			-1.414 (0.528)	
차이 95% CI			(-2.463, -0.364)	
양측 p-값			0.009	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작 및 의자 검사; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 기준선-이후 점수가 일부 결측되었지만 50% 초과인 항목이 사용가능할 경우에는, 비-결측 항목의 평균을 예정된 항목의 총 수로 곱하여서 총점을 계산하였다.

주: 보행 점수는 10-m 보행 검사에 기반하였다; 계단 점수는 대상체가 계단을 오르는 것에 기반하였다; 고위 동작 점수는 대상체가 바닥에 누운 후에, 바닥으로부터 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다; 의자 점수는 대상체가 의자에 앉은 자세로부터 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다.

주: GSGC 총점은 4개 점수의 합계이며 최소 4 점(정상 수행)에서 최대 27 점(최악 점수)이었다.

주: LS 평균 및 SE는 ANCOVA 모델로부터 구했다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정된 마지막 비-결측 값이었다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 GSGC 총점, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT 상태(ERT-미경험 대 ERT-경험) 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0686]

[0687]

대상체 4005-2511을 제외한 ITT 모집단에서 기준선으로부터 52주차까지의 GSGC의 시간(timed) 구성요소에 대한 절대값에서 알글루코시다제 알파/위약에 비해 시파글루코시다제 알파/미글루스타트를 이용한 치료가 명백히 더 유리했다.

[0688]

ERT-경험 모집단

[0689]

이상치 대상체(대상체 4005-2511)가 ERT-미경험 모집단에 속했다는 점을 주목해야 한다. 따라서, ERT-경험 모집단에서의 결과는 영향받지 않았다.

[0690]

일차 종점: 52 주차의 6MWD

[0691]

ERT-경험 모집단(n = 95)에서, 6MWD(미터)에서 52 주차까지의 기준선으로부터의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 0.7(39.84) 미터와 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 16.3(39.46) 미터였다. 따라서, 시파글루코시다제 알파로 치료받은 ERT-경험 대상체는 52 주에 이르기까지, 6MWD에서 시간 경과에 따른 개선을 보여주었다.

[0692]

제한 최대 우도 추정을 이용한 MMRM 분석의 경우, LS 평균 치료 차이(95% CI)는 16.45%(-1.86, 34.77)이었고, 명목 p-값은 0.078이었다(표 38).

[0693]

이상치를 제외한 ITT 모집단과 유사하게, 진단 플롯 검사 및 샤피로-윌크 검정에 기반할 때 MMRM 분석에 대한 정규성 가정은 위배되었다(샤피로-윌크 검정 p-값 < 0.01). 따라서, 미리 계획한 대로 비모수적 무작위화-기반 ANCOVA를 수행하였고, 이는 0.047의 명목 p-값을 산출하였다. 도 25는 방문별 통계 요약물 선 그래프로 보여준다.

[0694]

표 38: 6MWD(미터)에서 기준선으로부터 52주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 MMRM 분석(ITT-OBS 모집단)
요약 - ERT-경험 모집단 - ATB200-03 연구요약

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 65)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 30)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	65		30	
평균 (SD)	346.94 (110.213)		334.62 (114.023)	
중앙값 (Q1, Q3)	352.50 (294.50, 403.00)		343.50 (260.60, 420.00)	
Min, max	79.0, 557.5		112.5, 532.3	
52 주차-관찰(Observed)				
n	61	61	29	29
평균 (SD)	359.79 (122.494)	16.34 (39.462)	335.66 (131.666)	0.70 (39.841)
중앙값 (Q1, Q3)	360.50 (296.00, 428.00)	9.65 (-7.90, 41.00)	348.00 (250.40, 438.60)	-8.65 (-24.40, 17.35)
Min, max	79.6, 601.5	-57.1, 173.5	67.0, 576.0	-55.6, 127.0
52 주차-LOCF				
n	65	65	30	30
평균 (SD)	363.83 (123.522)	16.89 (40.393)	334.60 (129.506)	-0.02 (39.345)
중앙값 (Q1, Q3)	363.50 (296.00, 435.00)	9.65 (-7.90, 41.00)	339.03 (250.40, 438.60)	-8.93 (-24.40, 17.35)
Min, max	79.6, 601.5	-57.1, 173.5	67.0, 576.0	-55.6, 127.0
MMRM 으로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	61		29	
LS 평균 (SE)	17.04 (5.151)		0.59 (7.569)	
LS 평균 95% CI	(6.79, 27.29)		(-14.5, 15.65)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 – 알글루코시다제 알파/위약)			16.45 (9.209)	
차이 95% CI			(-1.86, 34.77)	
양측 p-값			0.078	
ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^c				
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 – 알글루코시다제 알파/위약)			16.76 (8.433)	
차이 95% CI			(0.24, 33.29)	
양측 p-값			0.047	

[0695]

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰 구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; ITT-OBS = 52 주차에 임의의 결측치 대체 없이 모든 사용가능한 관찰 데이터를 포함하는 치료-의향 모집단; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; MMRM = 반복 측정 혼합-효과 모델; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 기준선-이후 결측치가 일부 결측되었지만 50% 초과인 항목이 사용가능할 경우에는, 비-결측 항목의 평균을 예정된 항목의 총 수로 곱하여서 총결측을 계산하였다.

주: 보행 점수는 10-m 보행 검사에 기반하였다. 계단 점수는 대상체가 계단을 오르는 것에 기반하였다. 고위 동작 점수는 대상체가 바닥에 누운 후에, 바닥으로부터 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다. 의자 점수는 대상체가 의자에 앉은 자세로부터 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 당일 또는 이전에 입수한 마지막 2 개 값의 평균이었다.

^b MMRM 방법(제한 최대 우도 추정을 이용한)을 사용하여 분석하였다. 모델에는 치료, 기준선 6MWD, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 성별, 시간, 치료-시간 상호작용 항이 포함되었다. 시간은 반복 측정으로 사용되었고 비구조적 공분산 접근법이 적용되었다.

^c 비모수적 ANCOVA 로 기준선 6MWD, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 및 성별을 조정하여, 치료 군 간 비교를 수행하였다.

[0696]

[0697] 좌위 예측 FVC %

[0698] ERT-경험 하위군에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 알글루코시다제 알파/위약 대비 우월성에 대해 통계적으로 명목상 유의미한 개선 및 임상적으로 의미있는 차이를 보여주었다($p = 0.006$). 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 52 주 후, 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받은 대상체에서 나타난 4.0%의 절대 감소에 비해, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체에서 경미하게 호흡 감소 속도를 개선시켜서 0.1%의 절대 증가를 나타냈다.

[0699] 표 39는 ERT-경험 대상체에 대하여 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 예측 FVC % 평균 변화 및 (정규 분포 데이터에 대해 ANCOVA를 사용한) LS 평균 치료 차이를 요약한다. 도 25는 방문별 요약 통계를 선 그래프로 나타낸다.

[0700] 표 39: 좌위 예측 FVC %에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - ERT-경험 모집단 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 65)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 30)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	65		30	
평균 (SD)	67.85 (19.052)		67.48 (20.993)	
중앙값 (Q1, Q3)	68.00 (54.50, 81.00)		69.00 (50.00, 81.50)	
Min, max	30.5, 132.5		31.5, 122.0	
52 주차-LOCF				
n	64	64	30	30
평균 (SD)	67.86 (19.777)	0.05 (5.843)	63.47 (20.480)	-4.02 (5.009)

[0701]

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 65)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 30)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
중앙값 (Q1, Q3)	67.50 (54.50, 79.50)	0.50 (-4.50, 4.00)	62.00 (49.00, 76.00)	-3.25 (-7.00, 0.00)
Min, max	30.0, 137.0	-17.0, 14.0	28.0, 108.0	-19.5, 2.0
ANCOVA로부터의 파라미터 추정 및 비교				
n	64		30	
LS 평균 (SE)	-0.12 (0.688)		-3.64 (1.019)	
LS 평균 95% CI	(-1.49, 1.24)		(-5.66, -1.61)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			3.51 (1.250)	
차이 95% CI			(1.03, 5.99)	
양측 p-값			0.006	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량; ITT = 치료-의향; ITT-OBS = 52 주차에 임의의 결측치 대체 없이 모든 사용가능한 관찰 데이터를 포함하는 치료-의향 모집단; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차
주: 모든 추정치는 치료, 기준선 좌위 예측 FVC %, 연령, 신장, 체중 (모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 구했다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 당일 또는 이전에 입수한 마지막 2 개 값의 평균이었다.

[0702]

[0703] 하지 MMT 점수

[0704] 하지 MMT 점수에서 52 주차까지의 기준선으로부터의 평균 변화(SD)는 알글루코시다제 알파/위약 군의 경우 0.9(2.81)에 비하여, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우에는 1.6(4.13)의 개선을 보여주었다. 두 치료 군에서 하지 MMT 점수 결과는 개선을 나타냈고 시파글루코시다제/미글루스타트가 알글루코시다제 알파/위약에 비해 우수한 경향을 나타냈다($p = 0.436$).

[0705] 표 40은 ERT-경험 모집단에 대하여 하지MMT 점수에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단)을 요약한다. 도 28은 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

[0706] 표 40: 하지 MMT 점수에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - ERT-경험 모집단 - ATB200-03 연구

	시파코시다제 알파/미글루스타트 (N = 65)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 30)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 *				
n	64		27	
평균 (SD)	26.38 (5.144)		26.11 (5.813)	
중앙값 (Q1, Q3)	26.00 (23.50, 30.00)		26.00 (23.00, 29.00)	
Min, max	15.0, 39.0		14.0, 40.0	
52 주차-LOCF				
n	60	60	27	27
평균 (SD)	28.18 (5.589)	1.63 (4.129)	26.96 (6.802)	0.85 (2.811)
중앙값 (Q1, Q3)	28.00 (24.00, 32.50)	1.00 (0.00, 4.00)	28.00 (22.00, 32.00)	1.00 (0.00, 3.00)
Min, max	14.0, 40.0	-10.0, 18.0	10.0, 40.0	-5.0, 7.0
ANCOVA로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	60		27	
LS 평균 (SE)	1.60 (0.486)		0.90 (0.735)	
LS 평균 95% CI	(0.64, 2.57)		(-0.56, 2.36)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			0.70 (0.896)	
차이 95% CI			(-1.08, 2.49)	
양측 p-값			0.436	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의할; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; MMT = 도수 근력 검사; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차
주: 모든 추정치는 치료, 기준선 좌위 예측 FVC %, 연령, 신장, 체중 (모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 구했다.

주: 하지 근력 총점에는 다음 8 개의 신체 부위가 포함된다: 우측/좌측 고관절 굴곡, 우측/좌측 고관절 외전, 우측/좌측 무릎 굴곡, 우측/좌측 무릎 신전. 점수는 0 내지 40 의 범위이며, 보다 낮은 점수는 보다 약한 근력을 나타낸다.

* 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정한 비-결측 값이다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 하지 MMT 점수, 연령, 신장, 체중 (모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0707]

[0708] 6MWD에서 ERT-경험 대상체에 대하여 26 주차까지의 기준선으로부터의 변화 결과는 52 주차의 결과와 전반적으로 일치하였다. ANCOVA 모델에 대하여, LS 평균 치료 차이(95% CI)는 9.62 미터(-3.82 23.06)였고, p-값은 0.158 이었다.

[0709] PROMIS-신체 기능

[0710] PROMIS-신체 기능 총점에서 52 주차의 기준선으로부터의 평균 변화(SD)는 알글루코시다제 알파/위약 군의 1.0(11.20)에 비교하여, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 1.8(7.18)의 평균 개선을 나타냈다. PROMIS-신체 기능 척도에 대한 결과는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 알글루코시다제 알파/위약에 비해 우수한 경향을 나타냈다($p=0.110$).

[0711] 표 41은 ERT-경험 모집단에 대하여 PROMIS-신체 기능 총점에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 평균 변화 (ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단)을 요약한다. 도 30은 방문별 통계 요약을 선 그래프로

나타낸다.

[0712] 표 41: PROMIS-신체 기능 단축형 설문지 20a에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - ERT-경험 모집단 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 65)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 30)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	64		30	
평균 (SD)	64.43 (11.379)		66.87 (12.286)	
중앙값 (Q1, Q3)	64.50 (58.00, 71.00)		67.00 (59.00, 73.00)	
Min, max	37.0, 94.0		44.0, 97.0	
52 주-LOCF				
n	64	64	30	30
평균 (SD)	66.19 (12.325)	1.76 (7.179)	65.90 (15.790)	-0.97 (11.196)
중앙값 (Q1, Q3)	66.00 (58.00, 74.00)	0.50 (-2.00, 6.00)	66.00 (56.00, 75.00)	-2.00 (-6.00, 3.00)
Min, max	36.0, 99.0	-14.0, 26.0	37.0, 97.0	-30.0, 30.0
ANCOVA로부터의 파라미터 추정 및 변화 ^b				
n	64		30	
LS 평균 (SE)	1.90 (1.071)		-1.25 (1.587)	
LS 평균 95% CI	(-0.23, 4.02)		(-4.40, 1.91)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			3.14 (1.948)	

[0713]

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 65)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 30)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
차이 95% CI of difference			(-0.73, 7.02)	
양측 p-값			0.110	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선형 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 총점은 20 내지 100의 범위였고, 보다 높은 점수는 신체 기능에 보다 적은 영향을 끼치는 것을 나타낸다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정된 마지막 비-결측 값이었다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 PROMIS-신체 기능 총점, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT 상대(ERT-미경험 대 ERT-경험) 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0714]

[0715] PROMIS-피로

[0716] PROMIS-피로 총점에서 52 주차까지의 기준선으로부터의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 -0.5(5.72)와 교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 -0.1(5.99)의 평균 개선을 나타낸다. PROMIS-피로 점수는 개선을 나타냈지만, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 및 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받은 대상체 간에 유사하게 개선되었다($p = 0.476$).

[0717] 표 42는 PROMIS-피로 총점에서 ERT-경험 모집단에 대하여 52 주차까지의 기준선으로부터 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단)을 요약한다. 도 31은 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

[0718] 표 42: PROMIS-피로 단축형 설문지 8a 총점에서 기준선으로부터 52 주까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - ERT-경험 모집단 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 65)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 30)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	65		30	
평균 (SD)	22.00 (7.924)		20.37 (5.379)	
중앙값(Q1, Q3)	23.00 (16.00, 29.00)		20.00 (17.00, 23.00)	
Min, max	8.0, 39.0		8.0, 32.0	
52 주-LOCF				
n	65	65	30	30

[0719]

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 65)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 30)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
평균 (SD)	21.86 (7.888)	-0.14 (5.986)	19.87 (6.882)	-0.50 (5.722)
중앙값(Q1, Q3)	22.00 (17.00, 28.00)	0.00 (-4.00, 3.00)	18.00 (16.00, 24.00)	0.50 (-5.00, 3.00)
Min, max	8.0, 39.0	-16.0, 19.0	8.0, 38.0	-11.0, 11.0
ANCOVA로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	65		30	
LS 평균 (SE)	-1.63 (0.637)		-0.79 (0.953)	
LS 평균 95% CI	(-2.89, -0.36)		(-2.68, 1.10)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			-0.84 (1.169)	
차이 95% CI			(-3.16, 1.49)	
양측 p-값			0.476	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용 가능한 데이터가 있는 대상체 수; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 총점은 8 내지 40의 범위였고, 보다 낮은 점수는 피로에 보다 적은 영향을 끼치는 것을 나타내며, 총 8개 항목에 걸쳐 점수(1 내지 5)를 합산하였다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정된 마지막 비-결측 값이다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 PROMIS-피로 총점, 연령, 성별, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0720]

[0721] GSGC

[0722] GSGC 총점에서 기준선으로부터 52 주차까지의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 0.6(1.83)과 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 -0.5(2.53)의 평균 개선을 나타냈다. 전체 모집단과 유사하게, GSGC는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료 후 알글루코시다제 알파/위약과 비슷하게 명목상 유의미한 개선을 나타냈다($p = 0.050$).

[0723] 표 43은 GSGC에서 ERT-경험 모집단에 대하여 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF)을 요약한다. 도 29는 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

[0724] 표 43: GSGC 총점에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - ERT-경험 모집단 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 55)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 25)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	55		25	
평균 (SD)	15.61 (4.073)		15.52 (4.350)	
중앙값(Q1, Q3)	16.00 (13.00, 18.00)		17.00 (14.00, 18.00)	
Min, max	6.0, 24.0		4.0, 22.0	
52 주-LOCF				
n	54	54	23	23
평균 (SD)	14.96 (4.809)	-0.53 (2.534)	15.87 (4.170)	0.61 (1.828)
중앙값(Q1, Q3)	17.00 (11.00, 19.00)	0.00 (-2.00, 1.00)	17.00 (14.00, 18.00)	0.00 (0.00, 2.00)
Min, max	4.0, 24.0	-7.0, 4.0	5.0, 22.0	-4.0, 5.0
ANCOVA로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	54		23	
LS 평균 (SE)	-0.54 (0.318)		0.65 (0.494)	
LS 평균 95% CI	(-1.18, 0.09)		(-0.34, 1.63)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			-1.19 (0.596)	
차이 95% CI			(-2.38, -0.00)	
양측 p-값			0.050	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작 및 의자 검사; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; max = 최대; min = 최소; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 기준선-이후 점수가 일부 결측되었지만 50% 초과 항목이 사용가능할 경우에는, 비-결측 항목의 평균을 예정된 항목의 총 수로 곱하여서 총점을 계산하였다.

주: 보행 점수는 10-m 보행 검사에 기반하였다; 계단 점수는 대상체가 계단을 오르는 것에 기반하였다; 고위 동작 점수는 대상체가 바닥에 누운 후에, 바닥으로부터 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다. 의자 점수는 대상체가 의자에 앉은 자세로부터 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다. GSGC 총점은 4 개 검사의 합계이며 최소 4 점(정상 수행)에서 최대 27 점(가장 나쁜 점수)이었다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정된 마지막 비-결측 값이었다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 GSGC 총점, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0725]

[0726]

ERT-미경험 모집단 (대상체 4005-2511 제외)

[0727]

일차 종점: 52 주차의 6MWD

[0728]

6MWD에서 기준선으로부터 52 주차까지의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 38.3(29.32)와 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 33.4(48.70)의 평균 개선을 나타낸다. ERT-미경험 모집단(n = 27)에서, 두 치료군에 속한 대상체는 52 주차에 6MWD에서 개선을 나타냈다(p = 0.748).

[0729]

표 44는 6MWD에서 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단에 대하여 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 MMRM 분석(ITT-OBS 모집단)을 요약한다. 도 26B는 대상체 4005-2511을 포함한 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

[0730]

표 44: 6MWD(미터)에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 MMRM 분석(ITT-OBS 모집단) 요약 - 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 20)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 7)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 a				
n	20		7	
평균 (SD)	393.64 (112.388)		420.94 (135.749)	
중앙값(Q1, Q3)	375.15 (329.50, 498.75)		385.50 (351.40, 522.65)	
Min, max	154.0, 575.0		201.0, 623.0	
52 주-관찰				
n	20	20	7	7
평균 (SD)	427.09 (112.473)	33.44 (48.704)	459.28 (121.657)	38.34 (29.315)
중앙값(Q1, Q3)	452 (348.75, 505.65)	24. (-0.00, 69.73)	446.50 (370.00, 570.65)	33.50 (18.60, 63.50)
Min, max	166.5, 599.3	-59.5, 120.0	284.5, 648.6	-4.3, 83.5
52 주-LOCF				
n	20	20	7	7
평균 (SD)	427.09 (112.473)	33.44 (48.704)	459.28 (121.657)	38.34 (29.315)
중앙값(Q1, Q3)	452.58 (348.75, 505.65)	24. (-0.00, 69.73)	(370.00, 570.65)	33.50 (18.60, 63.50)
Min, max	166.5, 599.3	-59.5, 120.0	284.5, 648.6	-4.3, 83.5

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 20)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 7)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
MMRM 으로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	20		7	
LS 평균 (SE)	32.92 (9.912)		39.47 (17.15)	
LS 평균 95% CI	(12.40, 53.44)		(4.08, 74.87)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			-6.55 (20.207)	
차이 95% CI			(-48.19, 35.08)	
양측 p-값			0.748	

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의할; ITT-OBS = 52 주차에서 결측치 대체 없이, 사용가능한 관찰 데이터를 모두 포함하는 치료-의할 모집단; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; MMRM = 반복 측정 혼합 효과 모델; N = 각 치료 군의 대상체 수; n = 사용가능 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차
^a 기준선은 첫번째 투여 당일 또는 그 앞서 입수된 마지막 두 값의 평균이었다.
^b MMRM 방법(제한 최대 우도 추정(REML)을 사용한)이 분석에 사용되었다. 모델에는 치료, 기준선 6MWD, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 성별, 시간, 및 치료-시간 상호작용 항이 포함되었다. 시간은 반복 측정으로 사용되었고, 비구조적 공분산 접근법이 적용되었다.

대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단에 대하여, 진단 플롯 검사 및 샤피로-윌크 검정에 기반할 때 MMRM 분석에 대한 정규성 가정은 위배되었다. 작은 샘플 크기와 치료군 간 기준선 특성(예컨대, 성별)의 차이를 고려하여, 비모수적 윌콕슨 순위 합 검정을 사후에 수행하였다.

표 45는 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단에 대하여 ITT-LOCF를 사용한, 52 주차에 6MWD에서의 변화에 대한 비모수적 윌콕슨 순위 합 검정에 대한 결과를 나타낸다. 본 검정에서, 위치 이동(location shift 95% CI)은 -9.0((-46.50, 34.95)이었고, p-값은 0.604였다.

표 45: 6MWD(미터)에서 52 주차의 기준선으로부터의 변화에 대한 비모수적 윌콕슨 순위 합 검정(ITT-LOCF 모집단) - 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단 - ATB200-03 연구

비모수적 윌콥슨 순위 합 검정으로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^a	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 20)	알글루코시다제 알파/위약 (N = 7)
n	20	7
위치 이동 (점근 SE)		-9.00 (20.778)
위치 이동 95% CI		(-46.50, 34.95)
양측 p-값		0.604

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법;

N = 각 치료 군의 대상체 수; n = 사용 가능 데이터가 있는 대상체 수; SE = 표준 오차

^a 위치 이동(location shift), 점도 SE(asymptotic SE), 및 95% CI 는 핫지스-레만 추정(Hodges-Lehmann estimation)으로부터 나왔다. P-값은 t-검사를 사용한 윌콥슨 2-샘플 검정으로부터 나왔다.

[0736]

[0737]

좌위 예측 FVC %

[0738]

좌위 예측 FVC %에서 기준선으로부터 52 주차까지의 평균(SD) 변화는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 -4.1%(6.53%)였고, 알글루코시다제 알파/위약 군의 경우 -3.6%(4.71%)였다. 정규 분포 데이터에 대해 ANCOVA 모델을 사용했을 때, LS 평균 치료 차이(95% CI)는 -1.95(-8.93, 5.03)이었고, p-값은 0.566이었다.

[0739]

표 46은 좌위 예측 FVC%에서 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단에 대해 기준선으로부터 52 주차 (ITT-LOCF 모집단)까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 LS 평균 치료 차이(정규 분포 데이터에 대해 ANCOVA 를 이용한)를 요약한다. 도 26B는 대상체 4005-2511을 포함한, 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

[0740]

표 46: 좌위 예측 FVC %에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA(ITT-LOCF 모집 단) 요약 - 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 20)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 7)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	20		7	
평균 (SD)	80.15 (18.689)		79.07 (22.578)	
중앙값 (Q1, Q3)	82.25 (62.00, 94.75)		93.50 (49.50, 96.00)	
Min, max	48.0, 111.0		46.5, 98.0	
52 주-LOCF				
n	20	20	7	7
평균 (SD)	76.05 (19.300)	-4.10 (6.526)	75.43 (22.604)	-3.64 (4.706)
중앙값 (Q1, Q3)	77.00 (61.50, 91.00)	-4.50 (-9.25, -1.00)	85.00 (45.00, 93.00)	-3.00 (-4.50, -1.00)
Min, max	36.0, 104.0	-12.5, 10.0	42.0, 98.0	-13.0, 2.0
ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	20		7	
LS 평균 (SE)	-4.49 (1490)		-2.54 (2.758)	
LS 평균 95% CI	(-7.59, -1.38)		(-8.29, 3.22)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			-1.95 (3.346)	
차이 95% CI			(-8.93, 5.03)	
양측 p-값			0.566	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량;

ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용 가능한 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 당일 또는 이전에 입수한 마지막 2 개 값의 평균이었다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 좌위 예측 FVC %, 연령, 신장, 체중 (모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 값을 포함한 ANCOVA 모델로부터 구했다.

[0741]

[0742]

MMT 하지 점수

[0743] 하지 MMT 점수에서 기준선으로부터 52 주차까지의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 1.0(1.53)과 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 경우 1.4(2.55)였다($p = 0.534$).

[0744] 표 47은 하지 MMT 점수에서 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단에 대해 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단)을 요약한다. 도 81은 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

[0745] 표 47: 하지 MMT 점수에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 20)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 7)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	20		7	
평균 (SD)	33.00 (4.686)		33.57 (3.359)	
중앙값 (Q1, Q3)	34.50 (30.00, 36.00)		32.00 (30.00, 37.00)	
Min, max	22.0, 39.0		30.0, 38.0	
52 주-LOCF				
n	20	20	7	7
평균 (SD)	34.35 (4.977)	1.36 (2.554)	34.57 (3.910)	1.00 (1.528)
중앙값 (Q1, Q3)	36.00 (30.00, 38.00)	1.00 (0.00, 2.00)	34.00 (32.00, 37.00)	2.00 (0.00, 2.00)
Min, max	25.0, 40.0	-2.0, 7.0	28.0, 40.0	-2.0, 2.0
ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	20		7	
LS 평균 (SE)	1.46 (0.547)		0.69 (1.013)	
LS 평균 95% CI	(0.32, 2.61)		(-1.43, 2.80)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			0.78 (1.230)	
차이 95% CI			(-1.79, 3.34)	
양측 p-값			0.534	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; MMT = 도수 근력 검사; N = 각 치료군의 대상체 수;

n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 모든 추정치는 치료, 기준선 좌위 예측 FVC %, 연령, 신장, 체중 (모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 구했다.

^a 기준선은 첫 번째 투여일 이전에 측정된 마지막 비-결측 값이었다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 하지 MMT 점수, 연령, 신장, 체중 (모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0746]

[0747] 26 주차의 6MWD

[0748] 6MWD(미터)에서 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단에 대한 기준선으로부터 26 주차까지의 변화 결과는 52 주차의 결과와 전반적으로 일치하였다. ANCOVA 모델의 경우, LS 평균 치료 차이(95% CI)는 -10.38 미터(-49.27, 28.51)이었고, p-값은 0.584였다.

[0749] PROMIS-신체 기능

[0750] PROMIS-신체 기능 총점에서 기준선으로부터 52 주차까지의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 5.1(7.82)와 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 군의 경우 2.5(8.62)의 평균 개선을 나타냈다. 두 치료 군 모두에서 PROMIS-신체 기능 점수 결과는 개선을 보여주었고 알글루코시다제 알파/위약이 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에 비해 우수한 경향을 나타냈다($p = 0.249$).

[0751] 표 48은 PROMIS-신체 기능 총점에서 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단에 대하여 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-OBS 모집단)을 요약한다. 도 82는 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

[0752] 표 48: PROMIS-신체 기능 단축형 설문지 20a에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 대상체 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 20)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 7)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	20		7	
평균 (SD)	74.65 (11.984)		72.71 (16.317)	
중앙값 (Q1, Q3)	76.00 (67.00, 83.00)		67.00 (56.00, 91.00)	
Min, max	50.0, 96.0		53.0, 93.0	
52 주-LOCF				
n	20	20	7	7
평균 (SD)	77.15 (11.536)	2.50 (8.618)	77.86 (15.742)	5.14 (7.819)

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 20)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 7)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
중앙값 (Q1, Q3)	77.50 (68.50, 87.50)	0.00 (-3.00, 7.50)	80.00 (69.00, 91.00)	5.00 (-1.00, 13.00)
Min, max	56.0, 95.0	-8.0, 28.0	50.0, 94.0	-6.0, 16.0
ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	20		7	
LS 평균 (SE)	1.87 (1.917)		6.96 (3.539)	
LS 평균 95% CI	(-2.13, 5.86)		(-0.43, 14.34)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			-5.09 (4.288)	
차이 95% CI			(-14.04, 3.85)	
양측 p-값			0.249	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 총점은 20 내지 100의 범위였고, 보다 높은 점수는 신체 기능에 보다 적은 영향을 끼치는 것을 나타내고, 총 20 항목에 걸쳐 점수(1 내지 5)를 합산한다.

^a 기준선은 첫 번째 용량 투여일 이전에 측정된 마지막 비-결측 값이다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 PROMIS-신체 기능 총점, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

PROMIS-피로

PROMIS-피로 총점에서 기준선으로부터 52 주차까지의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약 군의 -5.4(6.61)과 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 -2.7(5.17)의 평균 개선을 나타냈다. 두 치료 군 모두에서 PROMIS-피로 점수 결과는 개선을 나타냈다(p = 0.338).

표 49는 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단에 대한 PROMIS-피로 총점에서의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단)을 요약한다. 도 83은 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

표 49: PROMIS-피로 단축형 설문지 8a 총점에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 20)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 7)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	20		7	
평균 (SD)	23.10 (9.614)		24.13 (8.360)	
중앙값 (Q1, Q3)	20.95 (15.00, 29.50)		24.00 (20.00, 31.00)	
Min, max	10.0, 40.0		9.0, 34.0	
52 주-LOCF				
n	20	20	7	7
평균 (SD)	20.60 (9.681)	-2.50 (5.630)	16.43 (7.231)	-7.70 (8.771)
중앙값 (Q1, Q3)	16.50 (15.00, 27.50)	-2.00 (-4.50, 0.00)	15.00 (8.00, 25.00)	-6.90 (-16.00, -1.00)
Min, max	8.0, 40.0	-19.0, 9.0	8.0, 26.0	-21.0, 5.0
ANCOVA 로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	20		7	
LS 평균 (SE)	-2.99 (1.487)		-6.28 (2.757)	
LS 평균 95% CI	(-6.09, 0.11)		(-12.03, -0.53)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			3.29 (3.346)	
차이 95% CI			(-3.69, 10.27)	
양측 p-값			0.338	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용 가능한 데이터가 있는 대상체 수; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 총점은 8 내지 40의 범위였고, 보다 낮은 점수는 피로에 보다 적은 영향을 끼치는 것을 나타내며, 총 8개 항목에 걸쳐 점수(1 내지 5)를 합산하였다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정한 마지막 비-결측 값이다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 PROMIS-피로 총점, 연령, 성별, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0759]

[0760]

GSSC

[0761]

GSGC 총점에서 기준선으로부터 52 주차까지의 평균(SD) 변화는 알글루코시다제 알파/위약의 1.3(1.80)과 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 경우 -0.6(2.64)의 개선을 나타냈다. ANCOVA 모델의 경우, LS 평균 치료 차이(95% CI)는 1.32(-4.03, 1.39)였고, p-값은 0.320이었다.

[0762]

표 50은 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 모집단에 대한 GSGC 총점에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 평균 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-OBS 모집단)을 요약한다. 도 84는 방문별 통계 요약을 선 그래프로 나타낸다.

[0763]

표 50: GSGC 총점에서 기준선으로부터 52 주차까지의 방문별 변화(ITT 모집단) 및 ANCOVA 모델(ITT-LOCF 모집단) 요약 - 대상체 4005-2511을 제외한 ERT-미경험 대상체 - ATB200-03 연구

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 19)		알글루코시다제 알파/위약 (N = 7)	
	절대값	CHG	절대값	CHG
기준선 ^a				
n	19		7	
평균 (SD)	11.32 (6.650)		10.86 (4.413)	
중앙값 (Q1, Q3)	12.00 (5.00, 18.00)		9.00 (8.00, 16.00)	
Min, max	4.0, 24.0		6.0, 18.0	
52 주-LOCF				
n	18	18	7	7
평균 (SD)	10.06 (5.407)	-0.56 (2.640)	12.14 (4.598)	1.29 (1.799)
중앙값 (Q1, Q3)	8.50 (5.00, 13.00)	-0.50 (-1.00, 1.00)	10.00 (9.00, 16.00)	1.00 (0.00, 2.00)
Min, max	4.0, 20.0	-8.0, 4.0	6.0, 19.0	0.0, 5.0
ANCOVA로부터의 파라미터 추정 및 비교 ^b				
n	18		7	
LS 평균 (SE)	-0.41 (0.595)		0.91 (1.042)	
LS 평균 95% CI	(-1.66, 0.84)		(-1.28, 3.10)	
LS 평균 차이 (SE) (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약)			-1.32 (1.289)	
차이 95% CI			(-4.03, 1.39)	
양측 p-값			0.320	

약어: ANCOVA = 공변량 분석; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; ERT = 효소 대체 요법; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작 및 의자 검사; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 사용가능한 데이터가 있는 대상체 수; Q1 = 제 1 사분위수; Q3 = 제 3 사분위수; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차

주: 기준선-이후 점수가 일부 결측되었지만 50% 초과와 항목이 사용가능할 경우에는, 비-결측 항목의 평균을 예정된 항목의 총 수로 곱하여서 총점을 계산하였다.

주: 보행 점수는 10-m 보행 검사에 기반하였다; 계단 점수는 대상체가 계단을 오르는 것에 기반하였다; 고위 동작 점수는 대상체가 바닥에 누운 후에, 바닥으로부터 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다; 의자 점수는 대상체가 의자에 앉은 자세로부터 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다. GSGC 총점은 4 개 검사의 합계이며 최소 4 점(정상 수행)에서 최대 27 점(최악 점수)이었다.

^a 기준선은 연구 약물의 첫 번째 용량 투여 전에 측정한 마지막 비-결측 값이었다.

^b 모든 추정치는 치료, 기준선 GSGC 총점, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 항을 포함한 ANCOVA 모델로부터 입수하였다.

[0764]

[0765]

ATB200-03에 대한 결과 요약

[0766]

표 51 및 도 85는 이상치 대상체를 제외한 ITT 모집단에 대한 1차, 주요 2차, 및 몇몇 기타 2차(운동 및 폐 기능, 근력, 및 PRO들) 및 바이오마커 중점(Hex4 및 CK)에 걸친 결과를 요약하고, 각 중점에 대하여 각 치료 군 내에서 52 주차의 기준선으로부터의 변화에 대한 표준화된 유효성 크기를 나타낸다. 다양한 대부분의 중점에 걸쳐 개선된 52주차의 결과(0보다 위에 있는 막대로 표시되었음) 및 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 알글루코시다제 알파/위약 대비 우수한 경향(좌측/진한 막대가 우측/연한 막대 대비 보다 높게 표시되었음)은 도 85에 나타나있다.

[0767]

통계적으로 유의미한 기준선으로부터의 개선(증가가 개선을 의미하는 파라미터의 경우 95% CI의 하한이 0보다 크고; 감소가 개선을 의미하는 파라미터의 경우 95% CI의 상한이 0보다 작음)이 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 경우 다수의 파라미터: 예컨대, 6MWD, 예측 6MWD %, 하지 MMT, 상지 MMT, 전신 MMT, PROMIS-신체 기능, PROMIS-피로, CK, 및 Hex4에 걸쳐 관찰되었고, 통계적으로 유의미한 감소는 좌위 SVC에서만 관찰되었다. 비교하자면, 통계적으로 유의미한 기준선으로부터의 개선이 알글루코시다제 알파/위약의 임의의 파라미터에서는 관찰되지 않았고, GSGC, 좌위 FVC, 양와위 FVC, 좌위 SVC, 및 CK에 대해서 통계적으로 유의미한 감소가 관찰되었다.

[0768] 표 51: 이상치 대상체 4005-2511을 제외한 ITT 모집단에 대한 관심 종점 요약 - ATB200-03 연구

분류	종점	종점 순위	전체 대상체				
			시파글루코시다제 알파/미글루스타트		알글루코시다제 알파/위약		양측 P-값
			평균	52 주 CFBL LOCF 평균 (95% CI)	BL 평균	52 주 CFBL LOCF 평균 (95% CI)	
운동 기능	6MWD	1	357.93	20.79 (11.56, 30.01)	350.95	7.24 (-6.19, 20.67)	0.071
	6MWD 26 주	주요 2	357.93	17.44 (9.80, 25.08)	350.95	9.19 (-0.20, 18.59)	0.195
	GSGC	주요 2	14.51	-0.53 (-1.13, 0.06)	14.50	0.77 (0.09, 1.44)	0.009
	예측 6MWD %	2	57.82	4.07 (2.56, 5.59)	56.03	1.58 (-0.42, 3.58)	0.077
	10 m 보행	2	9.68	-0.53 (-1.81, 0.76)	9.58	1.90 (-0.17, 3.96)	0.025
	4 계단 오르기 (sec)	2	14.09	-8.46 *-24.26, 7.34)	8.22	0.32 (-1.66, 2.29)	0.050
	고위 (sec)	2	10.84	-0.26 (-1.74, 1.22)	19.82	-2.19 (-5.04, 0.66)	0.305
	의자 검사 (sec)	2	13.58	-10.27 (-29.40, 9.06)	4.52	-0.50 (-1.92, 0.92)	0.290
	TUG (sec)	2	12.88	-0.30 (-2.24, 1.65)	12.77	-0.13 (-1.11, 0.85)	0.748
폐 기능	FVC (좌위, 예측 %)	제 1 주요 2	70.74	-0.93 (-2.29, 0.42)	69.68	-3.95 (-5.58, -2.32)	0.023
	FVC (양좌위, 예측 %)	2	54.78	-0.24 (-1.46, 0.99)	55.09	-3.00 (-4.67, 1.33)	0.009
	SVC (좌위, 예측 %)	2	69.94	-2.32 (4.25, -0.38)	68.59	-5.86 (-8.83, -2.90)	0.125
	MIP (예측 %)	2	61.79	2.06 (-2.11, 6.23)	59.90	-2.70 (-8.32, 2.92)	0.278
	MEP (예측 %)	2	70.72	0.62 (-4.14, 5.38)	65.08	-1.59 (-5.86, 2.67)	0.617
근력	하지 MMT	주요 2	27.96	1.56 (0.72, 2.40)	27.65	0.88 (-0.02, 1.78)	0.191
	상지 MMT	2	34.30	1.51 (0.76, 2.25)	34.70	0.68 (-0.51, 1.86)	0.117
	전신 MMT	2	62.25	3.07 (1.66, 4.48)	62.35	1.41(-0.12, 2.94)	0.059
	총 QMT	2	165.83	6.86(-5.31, 19.04)	158.8	8.20 (-2.38, 18.77)	0.751
QOL	PROMIS- 신체	주요 2	66.86	1.94 (0.31, 3.57)	67.97	0.19 (-3.42, 3.80)	0.276
	PROMIS- 피로	주요 2	22.26	-2.02 (-3.26, 0.77)	21.08	-1.67 (-3.88, 0.54)	0.970
바이오마커	CK	2	447.0	-130.5 (-180.4, -80.7)	527.8	60.2 (7.0, 113.3)	<0.001
	HEX4	2	4.61	-1.88 (-2.40, -1.36)	6.92	1.22 (-0.26, 2.70)	<0.001

[0769]

약어: 6MWD = 6-분 보행 거리; ANCOVA = 공변량 분석; BL = 기준선; CFBL = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰 구간; CK = 크레아틴 키나제; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작 및 의자에서 일어나기 검사; Hex4 = 육탄당 사당류; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; MEP = 최대 호기압; MIP = 최대 흡기압; MMT = 도수 근력 검사; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; QMT = 정량 근육 검사; QOL = 삶의 질; sec = 초; SVC = 느린 폐활량; TUG = 일어나 걷기 검사

주: 종점 순위 1 = 일차; 종점 순위 2 = 이차

주: 음영처리된 CFBL 평균 = 개선된 CFBL; 음영처리되지 않은 CLFBL 평균 = 악화된 CFBL.

주: 음영처리된 종점은 Cipa/mig 군이 유리함을 가리킨다.

주: P-값은 명목값(nominal value)이며, 비모수적 무작위화-기반 ANCOVA에 기반한 6MWD의 경우를 제외하고, ANCOVA에 기반하였다.

주: LOCF 평균에 기반하였다.

주: 강조체로 된 p-값은 해당 특정 모집단(예컨대, 전체, 또는 ERT-경험 모집단)에서 특정 종점(예컨대, 6MWD)의 우월성 검사가 명목상 유의미함을 가리킨다.

[0770]

[0771] 실제 평가 시점을 반영한 MMRM을 사용한 일차 및 이차 종점 분석 - ATB200-03 연구

[0772]

사전지정된 분석(일차 종점인 6MWD의 경우 비모수적 ANCOVA, 및 주요 이차 종점의 경우에는 ANCOVA)이 아미쿠스의 중심 입장이고 CCDS(Company Core Data Sheet)에 포함되어 있지만, EU 품목허가 신청(MAA; Marketing Authorization Appliaction) 평가를 받는 중 약물사용자문위원회(CHMP; Committee for Medicinal Products for Human Use)의 요청에 의하여 추가로 사후 분석을 수행하였다. 이들 분석에는 실제 평가 시점을 반영한 MMRM 방

법을 사용했고 이들 분석의 결과는 EU 제품특성요약 보고(SmPC; summary of product characteristics)에 제시되어 있다.

[0773] 전체 ITT 모집단에서 MMRM 분석

[0774] ITT-OBS에 실제 평가 시점을 반영한 MMRM 모델을 사용하고 이상치 대상체 4005-2511을 제외하여 6MWD 분석을 수행하였다. 구체적으로, 기준선으로부터의 변화는 평가에서 종속 변수이다. 독립 변수에는 고정된 범주 효과인 치료, ERT 상태, 및 성별뿐만 아니라, 고정된 연속형 공변량인 평가 기간(일), 기준선 6MWD, 기준선 연령, 기준선 체중, 기준선 신장 및 치료-시간 상호작용이 포함된다. 대상체의 랜덤 절편(random intercept)도 모델에 포함되었다. 그 다음, 각 치료군의 52주차의 기준선으로부터의 변화와 치료군 간의 차이가 364일차의 LS 평균과 95% 신뢰구간을 사용하여 추정되었다. 이 분석의 결과는 표 52에 요약되어 있다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 경우 6분 보행 거리가 기준선으로부터 유의미한 개선 및 알글루코시다제 알파/위약보다 더 큰 개선을 나타냈지만, 통계적 우월성을 입증하지 못했다. 52 주차에, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군은 기준선으로부터 20.0 m(13.1, 26.9)의 개선(95% CI)을 보였고, 알글루코시다제 알파/위약 군의 경우는 8.3 m (-2.2, 18.8)이었다. LS 평균 치료 차이(95% CI)는 11.7 m(-1.0, 24.4)였다.

[0775] 표 52: MMRM 모델, 실제 평가 시점(대상체 4005-2511을 제외한 ITT-OBS 모집단)에 기반한 6MWD 결과 요약 - ATB200-03 연구

종점	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 LS 평균 (95% CI)	알글루코시다제 알파/위약 LS 평균 (95% CI)	LS 평균 치료 차이 ^a	차이 95% CI ^b
6MWD에서 52 주차까지의 CHG	20.0 (13.1, 26.9)	8.3 (-2.2, 18.8)	11.7	(-1.0, 24.4)

약어: 6MWD=6분 보행 거리; CHG=기준선으로부터의 변화; CI=신뢰 구간; ERT=효소 대체 요법; ITT-OBS=52 주차에서

결속치 대체 없이, 사용가능한 관찰 데이터를 모두 포함하는 치료-의향 모집단; LS=최소 제곱; MMRM=반복 측정 혼합

효과 모델

^a차이=시파글루코시다제 알파/미글루스타트-알글루코시다제 알파/위약

^bMMRM 모델은 ITT-OBS 모집단에 기반한 분석에 사용된다. 본 모델은 치료, 평가 기간, 평가기간별 치료 상호작용, 기준선

[0776] 6MWD 값, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT-상태(ERT-미경험 대 ERT-경험) 및 성별 항을 포함한다.

[0777] 주요 이차 종점인 좌위 예측 FVC %, 하지 MMT 점수, PROMIS-신체 기능, PROMIS-피로, 및 GSGC 총점의 분석도 ITT-OBS 모집단에 대해 실제 평가 시점을 반영한 MMRM 모델을 이용하여 수행되었다. 표 53은 이상치 대상체 (4005-2511)을 제외한 조합된 전체 ITT-OBS 모집단(효소 대체 요법 [ERT]-경험 및 ERT-미경험)에 대한 5개의 주요 이차 종점에 대한 결과를 요약한다. 예측 FVC %의 경우, 전체 ITT-OBS 모집단에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 알글루코시다제 알파/위약 대비 명목상 유의미한 개선(차이의 95% CI에 0이 포함되지 않았다)을 나타냈다. 운동 기능(MMT 및 GSGC) 및 PRO(PROMIS-신체 기능 및 PROMIS-피로) 평가를 포함한, 언급된 다른 주요 이차 종점의 결과는 수치상 알글루코시다제 알파/위약 보다 시파글루코시다제 알파가 우월하였고, GSGC는 또한 명목상 우월성을 나타냈다. 기준선으로부터의 변화로서, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 경우에 MMT, PROMIS-신체 기능, PROMIS-피로 및 GSGC에 대한 평균 개선이 관찰되었다. 종합적으로 볼 때, 폼페병의 여러 임상 차원에 걸친 일관된 결과는 전체 모집단에서 알글루코시다제 알파/위약보다 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유효성이 우수하다는 보강 증거를 제공한다

[0778] 표 53: MMRM 모델, 실제 평가 시점에 기반한 주요 이차 종점에 대한 결과 요약(대상체 4005-2511을 제외한 ITT-OBS 모집단) - ATB200-03 연구

수준 종점	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 LS 평균 (95% CI)	알글루코시다제 알파/위약 LS 평균 (95% CI)	LS 평균 치료 차이 ^a	차이 95% CI ^b
좌위 예측 FVC %에서 52 주차까지의 CHG	-1.4 (-2.5, -0.3)	-3.7 (-5.4, -2.0)	2.3	(0.2, 4.4)
MMT 하지 점수에서 52 주차까지의 CHG	1.7 (1.1, 2.4)	0.7 (-0.4, 1.7)	1.1	(-0.1, 2.3)
PROMIS-신체 기능 총점에서 52 주차까지의 CHG	2.2 (0.5, 3.9)	-0.3 (-2.9, 2.3)	2.5	(-0.6, 5.7)
PROMIS-피로 총점 ^c 에서 52 주차까지의 CHG	-2.0 (-3.2, -0.9)	-1.7 (-3.4, 0.0)	-0.3	(-2.4, 1.8)
GSGC 총점에서 52 주차까지의 CHG	-0.7 (-1.2, -0.2)	0.8 (0.0, 1.5)	-1.5	(-2.4, -0.6)

약어: CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰 구간; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작, 및 의자 검사; ITT-OBS = 52 주차에서 결측치 대체 없이, 사용 가능한 관찰 데이터를 모두 포함하는 치료-의향 모집단; LS = 최소 제곱; MMRM = 반복 측정 혼합 효과 모델; MMT = 도수 근력 검사; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템
^a 차이 = 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약. PROMIS-피로 및 GSGC 두 경우 모두, 감소가 개선을 나타낸다.

^b MMRM 모델이 ITT-OBS 모집단에 기반하여 주요 이차 종점 분석에 사용되었다. 본 모델에는 치료, 평가 기간, 평가 기간별 치료 상호작용, 반응 변수의 기준선, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT-상태(ERT-미경험 대 ERT-경험), 및 성별 함이 포함된다.

^c 총점은 모든 항목에 걸쳐 점수(1 내지 5)를 합산하였다.

ERT 상태별 MMRM 분석

상기와 같은 모델을 이용하여, 효소 대체 요법(ERT) 상태별로 일차 및 주요 이차 종점 분석을 수행하였다. 표 54는 ITT-OBS ERT-경험 모집단에 대해 일차 종점 및 5개의 주요 이차 종점에 대한 결과를 요약한다. 일차 종점인 6MWD의 기준선으로부터 52 주차까지의 변화에 대해, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 알글루코시다제 알파/위약 대비 기준선으로부터 유의미한 개선 및 통계적으로 명목상 유의미하고(LS 평균 치료 차이의 95% CI에 0이 포함되지 않았고) 임상적으로 의미있는 개선을 나타냈다. 유사하게, 제1 주요 이차 종점인 예측 FVC %의 경우, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 알글루코시다제 알파/위약 대비 통계적으로 명목상 유의미하고(LS 평균 치료 차이의 95% CI에 0이 포함되지 않았고) 임상적으로 의미있는 개선을 나타냈다. 근력 및 운동 기능(하지 MMT 및 GSGC) 및 PRO(PROMIS-신체 기능 및 PROMIS-피로)의 평가를 포함한, 언급된 다른 주요 이차 종점의 결과에서, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 알글루코시다제 알파/위약보다 수치상 우월했고, GSGC는 또한 명목상 우월성을 나타냈다. 기준선으로부터의 변화로서, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 경우 MMT, PROMIS-신체 기능, PROMIS-피로, 및 GSGC에 대해 평균 개선이 관찰되었다. 종합해 볼 때, 폼페병 임상 증상의 여러 차원에 걸친 일관된 결과는 ERT-경험 모집단에서 알글루코시다제 알파/위약보다 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유효성이 우수하다는 보강 증거를 제시한다.

표 54: 실제 평가 시점, MMRM 모델에 기반한 일차 및 주요 이차 종점에 대한 결과 요약(ITT-OBS 모집단 - ERT-경험 대상체) - ATB200-03 연구

수준 종점	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 LS 평균 (95% CI)	알글루코시다제 알파/위약 LS 평균 (95% CI)	LS 평균 치료 차이 ^a	차이 95% CI ^b
일차 종점				
6MWD에서 52 주차까지의 CHG	15.8 (8.3, 23.4)	0.9 (-10.2, 12.1)	14.9	(1.2, 28.6)
주요 이차 종점				
좌위 예측 FVC %에서 52 주차까지의 CHG	-0.2 (-1.5, 1.1)	-3.8 (-5.7, -1.9)	3.6	(1.3, 5.9)
하지 MMT 점수에서 52 주차까지의 CHG	1.8 (1.0, 2.6)	0.9 (-0.3, 2.1)	0.9	(-0.6, 2.3)
PROMIS-신체 기능 총점 ^c 에서 52 주차까지의 CHG	2.0 (-0.0, 4.0)	-1.6 (-4.5, 1.4)	3.5	(-0.1, 7.1)
PROMIS-피로 총점 ^c 에서 52 주차까지의 CHG	-1.9 (-3.2, -0.6)	-0.7 (-2.6, 1.2)	-1.2	(-3.5, 1.1)

[0783]

수준 종점	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 LS 평균 (95% CI)	알글루코시다제 알파/위약 LS 평균 (95% CI)	LS 평균 치료 차이 ^a	차이 95% CI ^b
GSGC 총점에서 52 주차까지의 CHG	-0.7 (-1.3, -0.1)	0.5 (-0.4, 1.4)	-1.2	(-2.2, -0.1)

약어: 6MWD = 6분 보행 거리; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰 구간; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작, 및 의자 검사; ITT-OBS = 52 주차에서 결측치 대체 없이, 사용가능한 관찰 데이터를 모두 포함하는 치료-의향 모집단; LS = 최소 제곱; MMRM = 반복 측정 혼합 효과 모델; MMT = 도수 근력 검사; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템

^a차이 = 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약. PROMIS-피로 및 GSGC 두 경우 모두, 감소가 개선을 가리킨다.

^b일차 및 주요 이차 종점 분석에 ITT-OBS 모집단에 기반한 MMRM 모델을 사용했다. 본 모델은 치료, 평가 기간, 평가기간별 치료 상호작용, 기준선 6MWD 값, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT-상태(ERT-미경험 대 ERT-경험) 및 성별 향을 포함한다. 본 모델에는 치료, 평가기간, 평가기간별 치료 상호작용, 반응 변수의 기준선, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 향이 포함된다.

^c총점은 모든 항목에 걸쳐 점수(1 내지 5)를 합산하였다.

[0784]

[0785]

반대로, ERT-미경험 모집단의 경우, 제1 주요 이차 종점인 예측 FVC %가 두 치료군에서 모두 기준선으로부터 감소하였고, 수치상 알글루코시다제 알파/위약 군이 유리하였다. 근력 및 운동 기능(하지 MMT 및 GSGC)을 평가하는 주요 이차 종점 결과는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에서 기준선으로부터 개선을 나타냈고 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 알글루코시다제 알파/위약보다 수치상 우수했다. PRO 주요 이차 종점(PROMIS-신체 기능 및 PROMIS-피로)의 경우, 두 치료 군 모두 개선을 나타냈고, 수치상 알글루코시다제 알파/위약 군이 우수했다. 전체적으로, ERT-미경험 모집단의 경우, 몇몇 종점에서는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 수치상 우수했고 몇몇 종점에서는 알글루코시다제 알파/위약이 수치상 우수했고 통계적 명목 유의성을 달성한 종점은 없었다. 이들 결과는 ERT-미경험 모집단에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유효성이 알글루코시다제 알파/위약보다 뒤지지 않음을 시사한다.

[0786]

표 55는 이상치 대상체를 제외한 ITT-OBS ERT-미경험 모집단에 대한 일차 종점 및 5개의 주요 이차 종점에 대한 결과를 요약한다. 일차 종점인 6MWD에서 기준선으로부터 52 주차까지의 변화의 경우, 임상적으로 의미있는 기준선으로부터의 개선이 두 치료군 모두에서 관찰되었고, 수치상 알글루코시다제 알파/위약 군에 우호적이었다. ERT-미경험 인구에서의 MMRM 분석의 해석가능성은 작은 샘플 크기로 인한 공변량의 불균형에서 기인한 불안정한 추정치에 의해 영향을 받을 가능성이 있고, 따라서 공변량 조정을 포함하지 않는 분석(예컨대, 기준선으로부터의 조정되지 않은 평균 변화)이 해당 군에서의 6MWD(6분 걷기 거리)를 평가하기 위한 주요 접근법으로 고려되어야 한다.

[0787]

표 55: 실제 평가 시점, MMRM 모델에 기반한 일차 및 주요 이차 종점에 대한 결과 요약(대상체 4005-2511을 제외한 ITT-OBS 모집단 - ERT-미경험 대상체) - ATB200-03 연구

수준 종점	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 LS 평균 (95% CI)	알글루코시다제 알파/위약 LS 평균 (95% CI)	LS 평균 치료 차이 ^a	차이 95% CI ^b
일차 종점				
6MWD에서 52 주차까지의 CHG	28.5 (12.4, 44.7)	52.7 (23.2, 82.3)	-24.2	(-60.0, 11.7)
주요 이차 종점				
좌위 예측 FVC %에서 52 주차까지의 CHG	-5.2 (-7.5, -2.9)	-2.4 (-6.7, 1.8)	-2.8	(-7.8, 2.3)
하지 MMT 점수에서 52 주차까지의 CHG	1.4 (0.4, 2.5)	-0.0 (-1.9, 1.9)	1.5	(-0.8, 3.7)
PROMIS-신체 기능 총점 ^c 에서 52 주차까지의 CHG	2.6 (-1.0, 6.3)	5.8 (-0.9, 12.4)	-3.1	(-11.2, 4.9)
PROMIS-피로 총점 ^c 에서 52 주차까지의 CHG	-3.0 (-5.7, -0.2)	-4.9 (-9.9, 0.0)	2.0	(-4.1, 8.0)
GSGC 총점에서 52 주차까지의 CHG	-0.6 (-1.6, 0.4)	1.3 (-0.4, 3.1)	-1.9	(-4.1, 0.2)

약어: 6MWD = 6분 보행 거리; CHG = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰 구간; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작, 및 의자 검사; ITT-OBS = 52 주차에서 결측치 대체 없이, 사용가능한 관찰 데이터를 모두 포함하는 치료-의향 모집단; LS = 최소 제곱; MMRM = 반복 측정 혼합 효과 모델; MMT = 도수 근력 검사; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템

^a차이 = 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 알글루코시다제 알파/위약. PROMIS-피로 및 GSGC 두 경우 모두, 감소가 개선을 가리킨다.

^b일차 및 주요 이차 종점 분석에 ITT-OBS 모집단에 기반한 MMRM 모델을 사용했다. 본 모델은 치료, 평가 기간, 평가기간별 치료 상호작용, 기준선 6MWD 값, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), ERT-상태(ERT-미경험 대 ERT-경험) 및 성별 향을 포함한다. 본 모델에는 치료, 평가기간, 평가기간별 치료 상호작용, 반응 변수의 기준선, 연령, 신장, 체중(모두 연속형 공변량으로서), 및 성별 향이 포함된다.

^c총점은 모든 항목에 걸쳐 점수(1 내지 5)를 합산하였다.

[0788]

[0789] 환자-보고 결과 및 변화에 대한 의사의 전반적 인상 - ATB200-03 연구

[0790]

추가 PRO에는 PROMIS-호흡곤란, PROMIS-상지, R-PACT, EQ5D-5L, SGIC가 포함되었다. PROMIS, R-PACT, 및 EQ-5D-5L에 대한 결과는 모두 두 치료군에서 비슷한 개선을 나타냈다. SGIC 및 PGIC는 일관되게 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료에서 보다 더 우호적인 개선을 나타냈다.

[0791]

8가지 다른 SGIC 종점이 평가되었다: 전반적 신체 건강 상태, 호흡 노력, 근력, 근기능, 이동 능력, 일상 생활 활동, 에너지 수준, 및 근육 통증. 이들 영역 모두에 걸쳐 전체 모집단에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 환자들이 알글루코시다제 알파로 치료받은 환자에 비해 더 높은 비율로 개선을 보고하였고, 악화를 보고한 비율은 더 낮았다. PGIC의 경우에도 유사한 결과가 관찰되었다. 이들 측정치에 걸쳐 보고된 이점을 대표하는, SGIC 전반적 신체 건강-영역에 대한 결과는 하기에 나와있다(도 86).

[0792]

6MWD 및 FVC 개선의 임상적 관련성(Clinical Relevance) - ATB200-03 연구

[0793]

폐폐병에서 6MWD 및 FVC에 대한 임상적으로 유의한 변화에 대한 역치는 아직 확립되지 않았지만, 다른 신경근 및 만성 호흡기 질환, 특히 간질성 폐섬유증(IPF)으로부터 많은 데이터가 존재한다. 앵커-기반 및 분포-기반 방법론 둘 다 사용하여 6MWD가 6%(3% 내지 11%의 범위) 초과 증가하고 FVC가 3%(2% 내지 6%) 초과 변화하는 경우, 임상적으로 관련이 있다고 간주된다. 따라서, 이들 역치가 ATB200-03 연구 데이터 분석에 적용되었다.

[0794]

시파글루코시다제 알파/미글루스타트에 대한 6MWD 및 FVC에서 관찰된 결과는 환자에게 임상적으로 의미있는 개선을 나타냈다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 6MWD에서 21 미터의 평균 개선은 기준선(평균 358 미터)으로부터 대략 6% 증가를 나타냈고, 이는 임상적으로 의미있는 그룹-수준의 개선을 시사하는 반면, 알글루코시다제 군의 평균 7 m의 개선은 해당 역치에 미치지 못했다. FVC의 경우, 알글루코시다제 알파/위약에 상대적으로 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체의 3% 개선은 임상적으로 의미있는 군-수준의 개선을 시사하며, 이는 LOTS 무작위화 대조군 핵심 연구에서 알글루코시다제 알파 자체가 위약 대비 나타냈던 임상적으로 의미있는 개선과 비슷한 크기이다.

[0795]

이들 군 수준 분석의 임상적 관련성은 6MWD, FVC, 및 하지 MMT 점수에서의 반응을 상기 언급된 의학 문헌에 근

거하여 각각 $\pm 6\%$, $\pm 3\%$, 및 $\pm 7\%$ 의 임상적으로 의미있는 반응 역치를 사용하여 검사하는 사전지정된 복합 환자-수준 반응자 분석(composite patient-level responder analysis)에 의해 추가로 뒷받침된다. 이런 사전지정된 분석은 이들 3 가지 종점에 걸쳐 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 전체 모집단에서, 전체적으로 알글루코시다제 알파/위약 대비 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 유리함을, 보다 높은 비율의 대상체가 임상적으로 의미있는 개선을 나타냈고 보다 낮은 비율이 (0.012)이 임상적으로 의미있는 악화를 나타냈음을 보여주었다($p=0.012$).

[0796] 6MWD 및 FVC 둘 모두에서 임상적으로 의미있는 개선을 경험한 대상체 대상의 사전지정된 비교는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 경우에 유의미하게 더 높은 비율의 대상체가 두 개의 영역 모두에서 개선되었음을 나타냈다($p = 0.041$). 추가로 이들 6MWD($\pm 6\%$) 및 FVC($\pm 3\%$)의 역치를 따로 및 같이 사용하여 사후 환자-수준 분석을 수행하였다. 이들 6MWD($p = 0.018$)(도 87A) 및 FVC($p = 0.011$)(도 87B)를 개별적으로, 또한 6MWD 및 FVC($p = 0.002$)(도 87C)를 같이 분석한 경우, 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받은 환자보다, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체의 더 높은 비율이 임상적으로 의미있는 개선을 나타냈고, 더 낮은 비율이 임상적으로 의미있는 악화를 나타냈음을 보여주었다.

[0797] 추가 민감도 분석은 반응 역치의 범위(예컨대, 6MWD $\pm 30m$, $\pm 20m$, $\pm 10m$; FVC $\pm 9\%$, $\pm 6\%$, $\pm 3\%$)에 걸쳐 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받은 대상체 대비 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체의 더 높은 비율이 임상적으로 의미있는 개선을 나타냈고 더 낮은 비율이 임상적으로 의미있는 악화를 나타냈음을 보여주었다.

[0798] 결론 - ATB200-03 연구

[0799] 전체 모집단에서 일차 종점인 6MWD를 우월성에 대해 검사하였고, 알글루코시다제 알파/위약 군과 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 수치상으로는 우수하지만, 통계적 유의성에는 이르지 못했다($p = 0.071$).

[0800] 제1 주요 이차 종점인 FVC에 대하여, 전체 모집단에서 알글루코시다제 알파/위약 대비 우월성에 대해 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 통계적으로 명목상 유의성($p = 0.023$) 및 임상적으로 의미있는 차이를 나타냈다. FVC에서 알글루코시다제 알파/위약 대비 3.0%의 절대 개선은 위약 대비 알글루코시다제 알파의 3상 연구에서 관찰된 개선과 거의 같고, 의학 문헌에 기반한 환자에게 임상적으로 의미있다고 간주되는 정도의 개선이다.

[0801] 임상적으로 유의한 변화 역치에 기반한 환자-수준 반응자 분석은 6MWD 및 FVC에서 관찰된 개선이 임상적으로 의미있었음을 나타낸다.

[0802] ERT-경험 서브군에서, 또한 일차 및 주요 이차 종점 모두에서 개선이 나타났고 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 우수한 경향을 보였고, 이 모집단에서 6MWD 및 예측 FVC%에 대한 유의한 결과를 뒷받침했다. 6MWD 및 FVC 분석에서, p -값은 각각, 0.047 및 0.006이었다.

[0803] 보다 적은 수의 ERT-미경험 모집단에서, 두 치료군 모두의 환자들은 다수의 일차 및 주요 이차 종점에 걸쳐 개선을 나타냈고, 상이한 종점들은 상이한 군에 수치상 우호적이었다.

[0804] 일차 및 제1 주요 이차 종점인 6MWD 및 FVC를 이용한 사후 글로벌 검사에서 통계상 명목 유의성이 모든 대상체를 포함하는 전체 ITT-모집단에서 나타났고(양측 $p = 0.022$) 연구 모집단에서 이들 각 종점을 따로 관찰한 결과의 유의성을 뒷받침했다.

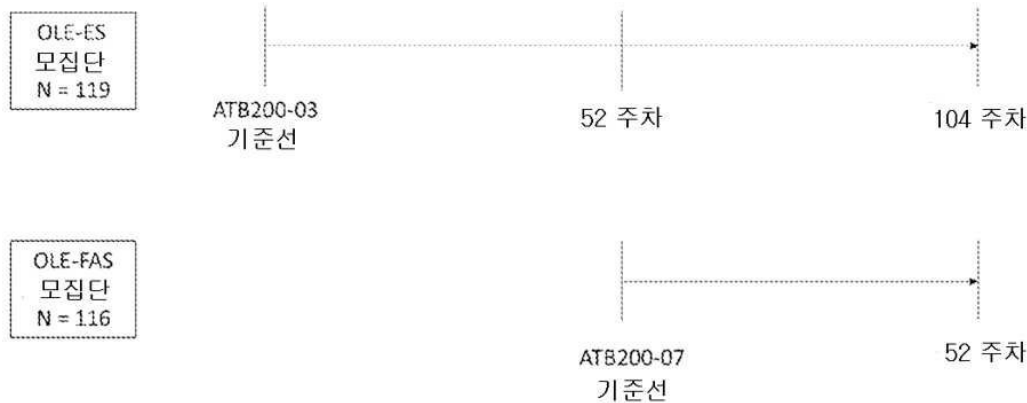
[0805] 전체 모집단, ERT-경험 모집단 및 ERT-미경험 모집단을 포함한, 총 3개의 모집단에서, 바이오마커인 근손상(CK) 및 질병 기질(Hex4)이 알글루코시다제 알파에 비해 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에서 유의미하게 더 큰 정도로 감소되었고, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에서 두 바이오마커 모두에서 명목 p -값은 0.001 미만이었다.

[0806] 요약하자면, 20 mg/kg IV-주입 시파글루코시다제 및 260 mg 미글루스타트의 공동-투여는 폐폐병의 모든 주요 영역(근력, 폐 및 운동 기능, 및 PRO)에서 기준선으로부터의 변화로서 임상적으로 유의미하고 관련된 개선의 결과로 이어졌다. 더욱이, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 중요한 폐폐병 영역 전체에 걸쳐 평가된 결과물에 대해 전체 모집단에서 알글루코시다제 알파/위약보다 우호적인 경향을 나타냈다.

[0807] 실시예 20: ATB200-07 연구

[0808] 본 요약에 제시된 분석 모집단은 1) OLE-ES 모집단(자격 요건(포함 및 배제 기준에 기반한)을 만족시키고

ATB200-07 연구에 참여한 모든 대상체 및 2) OLE-FAS 모집단(OLE 연구 ATB200-07에 참여하고 ATB200-07의 유효한 기준선 데이터를 가지고 있으며 6개의 주요 유효성 종점[6MWD, 좌위 예측 FVC %, 하지 MMT, PROMIS-신체 기능, PROMIS-피로, 및 GSGC]중 최소 하나에 대해 기준선-이후 최소 1회 이상의 평가를 받은 대상체)이다. 6개의 주요 유효성 종점에 대한 데이터는, 하기에 나와 있는 바와 같이, 1) 이상치를 제외한 OLE-ES 모집단에 대해 및 2) ATB200-07 연구 기준선으로부터의 OLE-FAS 모집단에 대해 제시되어 있다.



[0809]

[0810]

본 연구는 ATB200-03 연구를 완료한 LOPD가 있는 성인 대상체에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 장기 안전성과 유효성을 평가하는 진행중인 공개-표지 확장 연구이다.

[0811]

중간 데이터 마감 시점인 2022년 1월 11일 기준으로, ATB200-03 연구에 등록한 123 명(85명은 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료; 38 명은 알글루코시다제 알파로 치료)의 대상체 중, 총 117 명의 대상체가 상기 연구를 완료한 후 ATB200-07 연구에 등록했다. 두 명의 추가 대상체(1107-1681 및 2010-1352)는 ATB200-03 연구를 완료하지 않았지만 ATB200-07연구에 등록하여, ATB200-07 연구(OLE-ES 모집단)에 등록한 총 대상체는 119명(ERT-경험 91 명 및 ERT-미경험 28명)이 되었다.

[0812]

상기에 언급한 바와 같이, ATB200-03연구를 완료하지 않은 2명이 ATB200-07 연구에 등록했다. 대상체 1107-1681은 ATB200-03 연구에서 SARS-Cov-2 바이러스(COVID-19)-관련 폐렴으로 인한 코로나바이러스 질병 2019의 이상 반응(AE)으로 인해 시파글루코시다제 알파/미글루스타트를 중단하였고, 이후에 ATB200-07 연구에 등록하였다. 대상체 2010-1352는 COVID-19에 대한 염려로 인해 연구 장소로 오는 것을 내켜하지 않아 ATB200-03 연구를 중단하였고, 차후에 ATB200-07 연구에 등록하였다.

[0813]

ATB200-07(OLE-ES 모집단) 연구에 등록한 119 명의 대상체 중, 이전에 ATB200-03 연구에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 85 명(시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군) 중 82 명(96.5%)이 ATB200-07 연구에 참여했고 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 계속 치료했고(시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군으로 지정됨), 이전에 ATB200-03 연구에서 알글루코시다제 알파로 치료받은 38명(알글루코시다제 알파/위약 군) 중 37 명(97.4%)이 ATB200-07 연구에 참여했고 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환했다(알글루코시다제 알파/위약 - 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군 또는 치료 전환 모집단(Treatment Switched Population)으로 지정됨). 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에 속한 1명의 대상체(대상체 2024-1101)은 COVID-19 팬데믹으로 인해 동의를 철회했고 ATB200-07 연구에서 투여받지 않았다. 따라서 OLE 안전성 모집단은 118 명의 대상체로 구성되었다. 최종적으로, 2 명의 대상체가 유효한 기준선 데이터 및 6 개의 주요 유효성 종점 중 최소 1개에 대한 최소 1회의 기준선-이후 평가를 제공하지 않았다; 따라서 OLE-FAS 모집단은 116 명의 대상체로 구성되었다.

[0814]

데이터 마감시점(2022년 1월 11일) 기준으로, ATB200-07 연구에서 OLE-FAS 모집단으로부터의 탈락율은 적었고, 총 11 명(9.2%)의 투여 대상체가 연구를 도중에 중단하였다. 일찍이 중단한 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 7명의 대상체 중, 5 명의 대상체는 동의를 철회하였고, 1 명의 대상체는 AE로 인해 중단하였고, 1 명의대상체는 추적 관찰이 되지 않았다. 일찍이 연구를 중단한 알글루코시다제 알파/위약 - 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 4 명의 대상체 중, 1 명의 대상체는 동의를 철회했고, 2 명의 대상체는 AE로 인해 중단했고, 1명의 대상체는 상태 악화로 인해 중단했다.

[0815]

기준선 참가자 통계 자료는 ATB200-07 연구에서도 계속해서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에 있었던 대상체(시파글루코시다제 알파/미글루스타트 - 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군) 및 ATB200-03 연구의

알글루코시다제 알파/위약에서 ATB200-07 연구에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 대상체(알글루코시다제 알파/위약 - 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군) 간에 일반적으로 유사했다. 각각의 대상체에 대하여 ATB200-07 연구의 ERT 상태는 ATB200-03 연구의 기준선에서 기록된 ERT 상태에 기반하였다. ATB200-07 연구 OLE-FAS 모집단의 116 명의 대상체 중, 23.3%가 ERT-미경험(n = 27) 및 76.7%의 대상체가 ERT-경험(n = 89)이었다. ATB200-03 연구로부터의 각 치료군에서 ERT-경험 또는 ERT-미경험 대상체의 백분율은 유사했다. 두 치료군 모두에서 다수(67.4%)의 대상체가 이전에 5년 이상의 ERT 치료를 받았다(ATB200-03 연구의 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에서 69.2%의 대상체 및 ATB200-03연구의 알글루코시다제 알파/위약 군에서 63.3%의 대상체).

[0816] 본 요약문에서 유효성 데이터는 ATB200-03 연구(OLE-ES 모집단)의 기준선으로부터의 변화로서 제시된다. ATB200-07 연구(OLE-FAS 모집단)의 기준선으로부터의 데이터 및 ERT-경험 및 ERT-미경험 모집단에서의 데이터는 전체 OLE-ES 모집단에 대해 관찰된 데이터와 일관된다.

[0817] **6MWD 및 예측 6MWD %**

[0818] 도 88에 나타난 바와 같이, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에 속한 대상체(ATB200-03 연구에서 52 주 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받고 ATB200-07 연구에서 추가 52 주 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 계속했던)는 ATB200-03 연구 내내 개선을 나타냈고, 그 후 104 주차까지 내내 개선이 유지되었다. 알글루코시다제 알파/위약 군에 속한 대상체(ATB200-03 연구에서 52 주 동안 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받고 ATB200-07 연구에서 52 주 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환해 치료받은)는 52 주차까지 알글루코시다제 알파로 치료받는 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군보다 더 적은 폭의 개선을 나타냈고, 그 다음 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 후 104 주차까지 내내 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군보다 더 낮은 수준으로 전반적으로 안정화되었다.

[0819] **좌위 예측 FVC %**

[0820] 도 89에 나타난 바와 같이, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에 속한 대상체(ATB200-03 연구에서 52 주 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받고 ATB200-07 연구에서 추가 52 주 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 계속했던)는 ATB200-03 연구 내내 기준선으로부터 경미한 감소를 나타냈고, 그 이후 104 주차까지 줄곧 안정화되었다. 알글루코시다제 알파/위약 군에 속한 대상체(ATB200-03 연구에서 52 주 동안 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받고 ATB200-07 연구에서 52 주 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환해 치료받은)는 52 주차까지 알글루코시다제 알파로 치료받는 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군보다 더 큰 폭의 감소를 나타냈고, 그 다음 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 후 104 주차까지 내내 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군보다 더 낮은 수준으로 전반적으로 안정화되었고, ATB200-07 연구동안 방문마다 약간의 변동은 있었다.

[0821] **기타 주요 이차 종점**

[0822] 기타 주요 종점(하지 MMT, PROMIS-신체 기능, PROMIS-피로, 및 GSGC)에 대한 결과는 6MWD에 대해 관찰된 결과와 전반적으로 일관되었다. ATB200-03 연구 및 ATB200-07 연구 내내 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체의 경우, 하지 MMT, PROMIS-신체 기능, PROMIS-피로, 및 GSGC는 ATB200-03 연구 내내 개선되거나 안정적 상태를 유지했고, 그 다음 ATB200-07 연구 내내 안정화되었다. ATB200-03 연구 내내 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받고 ATB200-07 연구에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 대상체의 경우, 하지 MMT, 및 PROMIS-피로는 ATB200-03 기준선으로부터 경미한 개선을 나타냈고, 그 다음 104 주차까지 추가 개선되거나 안정화되었다. PROMIS-신체 기능 및 GSGC는 ATB200-07 연구 내내 ATB200-03 기준선으로부터 전반적으로 안정적 상태를 유지했다.

[0823] **약리학**

[0824] PD 마커인 CK 및 Hex4의 ATB200-03 연구 기준선으로부터 104 주차까지의 평균 변화 분석은 6개의 주요 유효성 종점에 대해 제시된 결과를 뒷받침한다(도 90A 및 도90B). 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에 속한 대상체(ATB200-03 연구에서 52 주 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받고 ATB200-07 연구에서 추가 52 주 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 계속했던)의 경우, CK (여성 정상 범위: 34 U/L 내지 145 U/L; 남성 정상 범위: 46 U/L 내지 171 U/L) 및 Hex4 (정상 범위: 3.0 mmol/mol creatinine) 둘 모두 52 주차까지 상당히 감소하였고, 그 이후 52 주차부터 104 주차까지 줄곧 안정화되었다. 알글루코시다제 알파/위약 군에 속한 대상체(ATB200-03 연구에서 52 주 동안 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받고 ATB200-07 연구에서 52

주 동안 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환해 치료받은)의 경우, CK는 전반적으로 52 주차까지 줄곧 ATB200-03 연구 기준선 값 또는 경미하게 이를 초과한 상태를 유지하였고, 그 다음 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 후 52 주차에서 104 주차까지 상당히 감소하였다. Hex4는 대상체가 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받는 동안 ATB200-03 기준선으로부터 52 주차까지 증가하였고, 그 다음 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 후 104 주차까지 감소하였다.

결론

ATB200-07 연구는, ATB200-03 연구로부터의 유효성 데이터와 함께, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 효과의 유지와 지속성을 뒷받침하는 데이터를 제시한다. 표 56은 ATB200-03 연구 기준선으로부터의 52 주차(ATB200-07 연구 기준선)와 104주차(ATB200-07 연구 52 주차)의 변화를 요약한 것이다.

두 치료군 모두에서 6개의 주요 종점(즉, 6MWD, 하지 MMT, PROMIS-신체 기능, PROMIS-피로, 및 GSGC 점수) 중 다수가 ATB200-03 연구 내내 안정적 상태를 유지하거나 개선되었다. ATB200-07 연구까지 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 계속 치료받은 대상체의 경우, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유익성은 유지되었다. ATB200-07 연구에서 알글루코시다제 알파/위약에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 대상체는 다수의 종점에서 안정성 또는 개선을 나타냈다. ATB200-07 연구까지 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 계속 치료받은 대상체의 경우, 좌위 예측 FVC %가 ATB200-03 연구 동안 기준선으로부터 경미한 감소를 나타냈고, 그 다음 ATB200-07 연구 동안 안정화되었다. ATB200-07 연구에서 알글루코시다제 알파/위약에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 대상체의 경우, 좌위 예측 FVC %가 ATB200-03 연구에서 상당한 감소를 나타냈고, 그 다음 ATB200-07 연구 내내 보다 낮은 수준으로 안정화되었다. 종합적으로, 이들 결과는 LOPD가 있는 환자에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유익성을 뒷받침해준다.

ATB200-03 연구 및 ATB200-07 연구 내내 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 OLE-ES 모집단에 속한 대상체의 경우, CK 및 Hex4가 ATB200-03 연구 동안 상당히 감소하였고, 그 다음 ATB200-07 연구 동안 안정화되었다. ATB200-07 연구에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 대상체의 경우, CK는 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받는 동안 52 주차까지 줄곧 전반적으로 ATB200-03 연구 기준선 값 또는 경미하게 초과한 상태를 유지하였고, 그 다음 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 후 104 주차까지 상당히 감소하였다. Hex4 수준은 대상체가 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받는 동안 52 주차까지 ATB200-03 기준선으로부터 증가했고, 그 다음 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 후 104 주차까지 상당히 감소하였다.

ERT-경험 대상체 분석 및 ERT-미경험 대상체 분석은 전체 모집단의 결과를 뒷받침한다.

표 56: 유효성 평가 요약 - ATB200-07 연구에서 52 주차 및 104 주차의 ATB200-03 연구 기준선으로부터의 변화 (4005-2511 대상체를 제외한 OLE-ES 모집단)

임상 반응 평가 (선택 유효성 및 약력학)	평균 (SD) 기준선 및 52 주차 및 104 주차의 ATB200-03 기준선으로부터의 변화					
	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (n = 82) ^a			알글루코시다제 알파/위약 (n = 36) ^a		
	BSL	52-wk CFB	104 -wk CFB	BSL	52-wk CFB	104-wk CFB
6MWD (m)	354.9 (112.39) (n = 82)	20.6 (42.27) (n = 81)	20.2 (53.58) (n = 74)	351.7 (122.96) (n = 36)	8.0 (40.56) (n = 36)	3.3 (56.24) (n = 33)
좌위 FVC (예측 %)	70.7 (19.92) (n = 82)	-1.1 (6.32) (n = 74)	-1.6 (7.45) (n = 70)	69.5 (21.75) (n = 36)	-3.6 (4.70) (n = 32)	-3.6 (6.18) (n = 29)

임상 반응 평가 (선택 유효성 및 약력학)	평균 (SD) 기준선 및 52 주차 및 104 주차의 ATB200-03 기준선으로부터의 변화					
	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (n = 82) ^a			알글루코시다제 알파/위약 (n = 36) ^a		
	BSL	52-wk CFB	104 -wk CFB	BSL	52-wk CFB	104-wk CFB
MMT (하지 점수)	27.9 (5.85) (n = 81)	1.6 (3.91) (n = 73)	1.8 (4.16) (n = 68)	27.8 (6.23) (n = 33)	0.9 (2.65) (n = 32)	1.1 (2.91) (n = 27)
PROMIS-신체 기능	67.0 (12.41) (n = 81)	2.2 (7.46) (n = 80)	2.3 (9.11) (n = 75)	67.9 (13.27) (n = 36)	0.3 (10.97) (n = 36)	-0.4 (10.52) (n = 33)
PROMIS-피로	22.1 8.40 (n = 82)	-2.3 (5.79) (n = 80)	-1.6 (5.88) (n = 74)	21.2 (6.12) (n = 36)	-1.7 (6.72) (n = 36)	-0.1 (7.94) (n = 33)
GSGC	14.4 (5.25) (n = 71)	-0.6 (2.65) (n = 59)	-1.0 (2.72) (n = 58)	14.3 (4.69) (n = 31)	0.9 (1.93) (n = 25)	0.3 (2.75) (n = 25)
CK	440.6 (403.15) (n = 82)	-129.1 (234.12) (n = 77)	-154.9 (224.89) (n = 67)	527.4 (432.62) (n = 36)	41.0 (140.15) (n = 35)	-173.6 (276.06) (n = 32)
Hex4	4.6 (3.36) (n = 81)	-2.0 (2.52) (n = 72)	-2.1 (3.07) (n = 73)	7.0 (7.01) (n = 36)	1.6 (4.50) (n = 33)	-2.7 (3.48) (n = 32)

약어: 6MWD = 6분 보행 거리; BSL = 기준선; CFB = 기준선으로부터의 변화; CK = 크레아틴 키나제 FVC = 강제 폐활량;

GSGC = 보행, 계단, 고위 동작, 의자 검사; Hex4 = 육탄당 사당류; MMT = 도수 근력 검사; n = 대상체 수; PROMIS = 환자-

보고 결과 측정 정보 시스템; wk = 주

주: 52 주차 = ATB200-07 연구 기준선

주: PROMIS-피로 및 GSGC 두 경우 모두, 감소가 개선을 나타낸다.

^aATB200-03 연구 기준선의 대상체 수. 기준선 대상체 수(n)에 변동이 있을 시 괄호 안에 나타냈다.

실시예 21: 여러 연구에 걸친 유효성 결과 비교

본 제출 문서에 포함된 상세한 유효성 결과는 상기 언급된 3개의 개별 연구에 대해 나타낸다. 연구 설계 및 방법론에 내재하는 차이로 인해, 표 57 및 표 58에 나와 있는 ATB200-03/07 및 ATB200-02에 걸친 유효성 비교는 6MWD 및 예측 FVC %로 제한되었다. ATB200-03/07 연구 데이터는 이상치를 제외한다. 알글루코시다제 알파/시파글루코시다제 알파 군에 대한 데이터는 알글루코시다제 알파/위약으로 치료한 12 개월 후 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료한 12 개월을 나타낸다는 점을 주목해야 한다. ATB200-03 연구에서 관찰되고 ATB200-07 연구에서 유지된 6MWD 및 예측 FVC %에서의 이점은 일관된 경향의 ATB200-02 연구 결과에 의해 뒷받침된다. ATB200-02 연구의 예측 FVC %에서 관찰된 개선은 ATB200-03 연구의 대상체보다 더 낮은 기준선을 가진 대상체에서 발생했다는 점을 주목해야 한다.

[0835] 표 57: ATB200-03/07 연구 및 ATB200-02 연구에 걸친 6MWD 결과 비교

모집단	연구	치료	N (기준선 당시)	기준선 평균 (SD)	CFBL M12 (W52) 평균 (SD)	CFBL M24 (W104) 평균 (SD)
ERT-경험	ATB200-03/07	알글루코시다제 알파/ 시파글루코시다제 알파	29	335.0 (116.03)	0.7 (39.84)	-8.8 (46.19)
		시파글루코시다제 알파	62	342.4 (110.40)	16.3 (39.46)	14.2 (53.44)
	ATB200-02	시파글루코시다제 알파	16 ^a	393.5 (119.66)	33.5 (49.62)	25.2 (63.30)
ERT-미경험	ATB200-03/07	알글루코시다제 알파/ 시파글루코시다제 알파	7	420.9 (135.75)	38.3 (29.32)	48.3 (70.56)
		시파글루코시다제 알파	20	393.6 (112.39)	33.4 (48.70)	38.8 (51.03)
	ATB200-02	시파글루코시다제 알파	6 ^b	396.0 (75.20)	57.0 (29.96)	54.4 (36.18)

약어: 6MWD = 6분 보행 거리; CFBL = 기준선으로부터의 변화; ERT = 효소 대체 요법; M = 개월; N = 각 치료군의 대상체 수; SD = 표준 편차; W = 주

*코호트 1 및 코호트 4의 조합

^b코호트 3

[0836]

[0837] 표 58: ATB200-03/07 연구 및 ATB200-02 연구에 걸친 예측 FVC % 결과 비교

모집단	연구	치료	N (기준선 당시)	기준선 평균 (SD)	CFBL M12 (W52) 평균 (SD)	CFBL M24 (W104) 평균 (SD)
ERT-경험	ATB200-03/07	알글루코시다제 알파/ 시파글루코시다제 알파	29	67.2 (21.29)	-3.5 (4.72)	-3.8 (6.23)
		시파글루코시다제 알파	62	67.7 (19.48)	0.1 (5.94)	-0.6 (7.50)
	ATB200-02	시파글루코시다제 알파	16 ^a	57.4 (17.42)	-1.2 (5.95)	1.0 (7.96)
ERT-미경험	ATB200-03/07	알글루코시다제 알파	7	79.1 (22.58)	-4.0 (5.05)	-3.1 (6.66)
		시파글루코시다제 알파	20	80.2 (18.69)	-4.7 (6.20)	-4.8 (6.48)
	ATB200-02	시파글루코시다제 알파	6 ^b	57.2 (20.84)	3.2 (8.42)	4.7 (5.09)

약어: CFBL = 기준선으로부터의 변화; ERT = 효소 대체 요법; FVC = 강제 폐활량; M = 개월; N = 치료군의 대상체 수; SD =

표준 편차; W = 주

*코호트 1 및 코호트 4의 조합

^b코호트 3

[0838]

[0839] 이상치 대상체를 포함한 통합 유효성

[0840] 본 섹션에 제시된 통합 유효성 분석은 이상치를 포함한다(폴 2). 이들 통합 분석 결과는 ATB200-03 연구로부터의 결과와 일관된다. 이상치 대상체를 제외한 통합 유효성 분석(폴 2A)도 또한 수행되었다. 이들 분석은 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에서 6MWD의 개선 및 FVC의 안정화가 24개월 이상 유지되는 것을 보여주었다.

[0841]

6MWT

[0842] 데이터는 6MWD의 초기 개선이 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 받고 있는 대상체에서 24 개월을 넘어서도 기준선보다 더 높게 유지되었음을 나타낸다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군에 대하여 6MWD의 평균(SD) 개선은 15 개월(n = 143)까지 17.1(44.92) 미터, 15개월 초과 24 개월(n = 108)까지 17.7(55.61) 미

터 및 24 개월 초과(n = 70)에 9.7(67.13) 미터였다. ATB200-07 연구에서 모든 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환했기 때문에, 알글루코시다제 알파/위약 군에 대해 입수가 가능한 장기 데이터가 없다.

[0843] 예측 6MWD %에 대한 데이터도 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 받는 대상체에서 적어도 24개월의 치료 투여 후에도 유사한 패턴을 보여준다. 예측 6MWD %에서의 평균(SD) 개선은 3.3(10.84)이었다(n = 70).

[0844] 6MWD 및 예측 6MWD %에서의 개선은 이상치를 포함 또는 불포함해도 24 개월 넘게 기준선 초과 상태를 유지했다. 이상치를 포함한 통합 유효성 데이터의 노출 간격별 6MWD 요약이 표 59에 제시되어 있다.

[0845] 표 59: 노출 간격별 6MWD(미터) 요약 (폴 2: ATB200-02/03/07 연구 - 이상치를 포함한 유효성 모집단)

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 143)			알글루코시다제 알파/위약 (N = 38)
	15 개월 이하 (N = 143)	15 개월 초과 24 개월 이하 (N = 121)	24 개월 초과 (N = 100)	15 개월 이하 (N = 38)
기준선 ^a				
n	143	108	70	38
평균 (SD)	367.10 (120.278)	366.33 (105.788)	367.77 (105.001)	350.14 (119.776)
중앙값 (min, max)	373.75 (67.0, 675.4)	369.25 (79.0, 575.0)	376.43 (105.0, 575.0)	358.45 (112.5, 623.0)
기준선으로부터의 변화 ^b				
n	143	108	70	38
평균 (SD)	17.13 (44.916)	17.67 (55.609)	9.67 (67.129)	16.40 (69.027)
중앙값 (min, max)	12.00 (-78.0, 179.5)	11.75 (-173.1, 185.5)	5.23 (-260.0, 179.5)	3.15 (-55.6, 355.2)

약어: 6MWD = 6 분 보행 거리; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 입수가 가능한 데이터가 있는 대상체 수;

SAP = 통계 분석 계획; SCE = 임상 유효성 요약; SD = 표준 편차

^a ATB200-02 및 ATB200-03 연구의 경우, 기준선은 해당 연구 기준선과 동일했다. ATB200-03 연구의 확장인 ATB200-07 연구의 경우, 기준선은 대상체가 ATB200-03 연구에 무작위 배정된 치료군에 따라 달랐다. 자세한 정의는 SCE SAP 를 참조바란다.

^b 기준선으로부터의 변화 = 가장 최신의 입수가 가능한 사후 기준선 값 - 기준선 값, 결측치 대체 없음.

[0846]

[0847] 폐 기능

[0848] 데이터는 예측 FVC %에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 받는 대상체에서의 적은 폭의 감소를 나타냈는데 24 개월 초과시에는 그 폭이 경미하게 더 커졌다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 FVC 에서 기준선으로부터의 평균(SD) 변화는 15 개월(n = 139)에 -0.74(6.121), 15 개월 초과 24 개월 이하(n = 97)에는 -0.88 (7.103), 및 24 개월(n = 68) 초과에는 -2.55 (8.393)였다. 알글루코시다제 알파/위약 군의 경우에는 모든 대상체가 ATB200-07 연구에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환했기 때문에 입수가 가능한 장기 데이터가 없다. FVC에서의 이들 개선은 이상치를 포함 또는 불포함해도 24 개월 넘게 유지되었다. 통합 유효성 데이터의 노출 기간별 좌위 예측 FVC % 요약은 표 60에 제시되어 있다.

[0849] 표 60: 노출 기간별 좌위 예측 FVC % 요약 (폴2: ATB200-02/03/07 연구 - 이상치를 포함한 유효성 모집단)

	시파글루코시다제 알파/미글루스타트 (N = 143)			알글루코시다제 알파/위약 (N = 38)
	15 개월 이하 (N = 143)	15 개월 초과 24 개월 이하 (N = 121)	24 개월 초과 (N = 100)	15 개월 이하 (N = 38)
기준선 ^a				
n	139	97	68	38
평균 (SD)	67.51 (19.836)	66.89 (20.174)	67.15 (19.174)	70.04 (21.301)
중앙값 (min, max)	68.00 (30.5, 132.5)	67.50 (30.5, 132.5)	69.00 (31.0, 107.0)	71.25 (31.5, 122.0)
기준선으로부터의 변화 ^b				
n	139	97	68	38
평균 (SD)	-0.74 (6.121)	-0.88 (7.103)	-2.55 (8.393)	-3.64 (5.170)
중앙값 (min, max)	-1.00 (-16.0, 22.5)	-1.00 (-24.0, 17.0)	-2.25 - (-25.0, 17.0)	-3.00 (-19.5, 7.5)

약어: FVC = 강제 폐활량; max = 최대; min = 최소; N = 각 치료군의 대상체 수; n = 입수가 가능한 데이터가 있는 대상체 수; SAP

= 통계 분석 계획; SCE = 임상 유효성 요약; SD = 표준 편차

* ATB200-02 및 ATB200-03 연구의 경우, 기준선은 해당 연구 기준선과 동일했다. ATB200-03 연구의 확장인 ATB200-07 연구의 경우, 기준선은 대상체가 ATB200-03 연구에 무작위 배정된 치료군에 따라 달랐다. 자세한 정의는 SCE SAP 를 참조바라다.

^b 기준선으로부터의 변화 = 가장 최신의 입수가 가능한 사후 기준선 값 - 기준선 값, 결측치 대체 없음.

[0850]

[0851]

MMT

[0852]

데이터는 하지 MMT 점수에서 기준선으로부터의 초기 개선이 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 받는 대상체에서 24 개월을 초과해서도 유지되었음을 나타냈다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 하지 MMT 점수에서 기준선으로부터의 평균(SD) 변화는 15 개월 이하(n = 135)에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에 노출된 대상체에서 1.36(3.807), 15 개월 초과 24 개월 이하(n = 101)에서 1.73(3.675), 및 24 개월 초과(n = 65)에서 1.98(4.527)이었다. MMT에서의 이들 개선은 이상치를 포함 또는 불포함시에도 24 개월 넘게 유지되었다.

[0853]

GSGC

[0854]

데이터는 GSGC 총점에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 받는 대상체에서 24 개월을 넘어서도 기준선으로부터의 초기 개선이 유지되고 추가 개선되었음을 나타냈다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 군의 경우 GSGC 총점에서 기준선으로부터의 평균(SD) 변화는 15 개월 이하(n = 123)에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에 노출된 대상체에서 -0.51(2.947), 15 개월 초과 24 개월 이하(n = 87)에서 -0.86 (3.086), 및 24 개월 초과(n = 56)에서 -1.12(3.586)였다. 음수 점수가 개선을 나타냄을 주의해야 한다. GSGC에서 이들 개선은 이상치를 포함 또는 불포함해도 24 개월 넘게 유지되었다.

[0855]

서브군 분석

[0856]

하기 서브군 및 노출 간격(15 개월 이하, 15 개월 초과 내지 24 개월 이하, 24 개월 초과)별로 통합 유효성 데이터 분석이 수행되었다:

[0857]

● 성별: 남성 또는 여성

[0858]

● ERT 상태(ERT-경험 대 ERT-미경험으로 분류)

[0859]

● 인종: 백인, 일본인, 아시아인(일본인 제외), 흑인 또는 아프리카계 미국인, 및 기타(또는, 백인, 비-백인)

[0860]

● 기준선 6MWD (75 미터 내지 150 미터 미만, 150 미터 내지 400 미터 미만, 및 400 미터 이상으로 분류)

[0861]

● 연령: 18 세 이상 내지 35 세 미만, 35 세 이상 내지 50 세 미만, 50 세 이상 내지 65세 미만, 및 65 세 이

상

- [0862] ● 이전 ERT 기간: 2 년 이상 내지 3년 미만, 3 년 이상 내지 5년 미만, 5년 이상 내지 8년 미만, 및 8년 이상
- [0863] ● 이전 주입-연관 반응: 예 및 아니오
- [0864] 서브군의 유효성 결과는 전반적으로 전체 모집단 결과와 일관되었다. 다수의 서브군 내 샘플 크기가 한정적이었고 주의깊게 결과를 해석해야 하지만, 서브군에 걸친 6MWD에서 기준선으로부터의 변화에 대한 몇 가지 차이는 하기에 언급되어 있다. 인종의 경우, 이들 서브군 분석을 해석하기에는 비-백인 대상체가 너무 적었다.
- [0865] 6MWD에서 기준선으로부터의 변화의 경우, 남성 및 여성, 또는 ERT-경험 대상체 중 이전 ERT 노출 기간별 또는 IAR 기록에 기반한 결과 간에 주목할만한 차이는 없었다. CI가 겹쳐지기는 했지만, ERT-경험 대상체 대비 ERT-미경험 대상체에서 6MWD의 기준선으로부터의 평균 변화가 더 크다는 점이 일관되게 관찰되었고, ERT 서브군간에도 15 개월 미만 (시파글루코시다제 알파/미글루스타트 또는 알파글루코시다제 알파/위약에) 노출 이력이 있는 대상체의 경우에 주목할만한 차이가 있었다. 유사하게, 기준선 6MWD가 매우 낮은 대상체의 수가 꽤 적었지만, 기준선 6MWD가 더 높은 대상체 중에서 기준선 6MWD가 가장 낮은 대상체 중에서도 개선 폭이 더 크다는 점이 일관되게 관찰되었다. 연령 범주에 걸쳐 관찰한 결과 연령이 높아질수록 개선 정도가 더 낮아지는 점도 주목할 만했고, 65 세 이상의 대상체 수가 적었지만, 가장 높은 연령대에서 가장 뚜렷한 차이가 나타났다.
- [0866] 예측 FVC %에서 기준선으로부터의 변화의 경우, 남성 및 여성, ERT-경험 대 ERT-미경험, 기준선 6MWD, 연령 범주, 또는 이전 ERT 노출 기간별 ERT-경험 대상체 중 또는 IAR 이력에 기반한 결과 간에 뚜렷한 차이는 없었다.
- [0867] **실시예 23: 유효성 및/또는 내성**
- [0868] ATB200-02, ATB200-03, 및 ATB200-07 연구에 걸친 장기 데이터는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 유효성이 지속적이고 오래 유지된다는 것을 뒷받침한다. 대조군 연구인 ATB200-03으로부터의 데이터는 초기부터 52 주 차까지 개선이 지속되는 점을 나타내고, 여러 연구에 걸친 통합 분석으로부터의 데이터는 24 개월 넘게 개선이 유지되고 지속된다는 점을 나타낸다. ATB200-02 연구는 최대 48 개월에 이르기까지 유지되거나 지속된 개선을 보여주었다.
- [0869] 성인 대상체에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 장기 유효성을 추가 뒷받침하기 위해 3개의 성인 폐폐병 임상 연구로부터의 유효성 데이터를 통합하여 분석하였다. 보행 불가 대상체(ATB200-02 연구의 코호트 2)로부터의 데이터는 해당 군의 유효성 종점이 여러 보행 가능군의 종점, 예컨대 6MWD 및 하지 MMT와 거의 겹쳐지지 않았기 때문에 풀(pool)에 포함되지 않았다.
- [0870] 3개의 성인 폐폐병 임상 연구는 하기와 같이 통합되었다:
- [0871] ● 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료군의 구성은 다음과 같다:
- [0872] ○ ATB200-02 연구의 모든 보행가능 대상체(코호트 1, 코호트 3, 코호트 4),
- [0873] ○ ATB200-03 연구에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료군에 무작위 배정된 모든 대상체, 및
- [0874] ○ ATB200-07 연구에 등록한 모든 대상체.
- [0875] ● 알글루코시다제 알파/위약 치료군의 구성은 다음과 같다:
- [0876] ○ ATB200-03 연구에서 해당 ERT 치료군에 무작위 배정된 모든 대상체.
- [0877] ATB200-02, ATB200-03, 및 ATB200-07연구에서 LOPD가 있는 총 151 명의 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에 노출되었다. 평균(SD) 노출 기간은 28.0(14.27) 개월이었고, 105 명의 대상체는 25 개월 넘게 노출되었다. 대상체 중 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에 가장 오래 노출된 기간은 64.9 개월이었다. ATB200-03 연구를 완료한 대상체 모두가 ATB200-07 연구에 등록했고 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 계속했거나 새로 시작했다는 점을 주목해야 한다.
- [0878] ATB200-02 연구로부터의 장기 데이터도 또한 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 효과가 지속적이며 48 개월에 이르기까지 유지되었음을 뒷받침해준다. 데이터 마감 시점인 2021년 12월 13일 기준으로, 총 29 명의 대상체가 ATB200-02 연구에 등록하여 치료받았고, 대다수의 대상체가 48 개월동안 노출되었다. ATB200-02 연구의 주요 폐폐병 영역에 걸친 유효성 결과의 요약은 표 26에 제시되어 있다. 간략히, ERT 경험에 상관없이 여러 코호트에 걸쳐 첫 1년간 보행가능 대상체에서 운동 기능 개선이 유지되었다. 치료결과 보행가능 여부에 상관없이, 예측 FVC %, MIP, MEP, 및 SNIP로 측정 시, ERT-미경험 대상체의 경우 PFT가 개선되었고 ERT-경험 대상체의 경우,

PFT가 안정적이거나 개선되었을 뿐만 아니라, MMT로 측정 시, 보행 가능 및 보행 불가 대상체 모두의 검사된 신체 부위 모두에서 근력이 안정적이거나 개선되었다. 최대 48 개월의 노출에 이르기까지 개선이 유지되었다.

[0879] ATB200-03 연구의 공개 표지 확장 연구인 ATB200-07로부터의 장기 데이터는, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 효과가 최소 24 개월동안 유지되었음을 뒷받침한다. 데이터 마감 시점인 2022년 1월 11일 기준으로, 총 118 명의 대상체가 ATB200-07 연구에 등록하여 치료받았고, 79 명의 대상체는 24 개월 넘게 노출되었다. ATB200-07 연구의 주요 폼페병 영역에 걸친 유효성 결과의 요약은 표 56에 제시되어 있다. 간략히, 두 치료군 모두에 대하여 대다수의 6개의 주요 종점(즉, 6MWD, 하지 MMT, PROMIS-신체 기능, PROMIS-피로, 및 GSGC 점수)이 ATB200-03 연구 내내 안정적이거나 개선되었다. ATB200-07 연구까지 계속 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 유지했던 대상체의 경우, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 치료 이점이 유지되었다. ATB200-07 연구에서 알글루코시다제 알파/위약에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 대상체는 대다수의 종점에서 안정성 또는 개선을 나타냈다. 좌위 예측 FVC %의 경우, ATB200-07 연구까지 계속 시파글루코시다제 알파/미글루스타트 치료를 유지했던 대상체는 ATB200-03 연구동안 기준선으로부터 경미한 감소를 나타냈고, 그 다음 ATB200-07 연구동안 안정화되었다. ATB200-07 연구에서 알글루코시다제 알파/위약에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 대상체는 ATB200-03 연구에서 상당한 감소를 나타냈고, 그 다음 ATB200-07 연구동안 보다 낮은 수준으로 안정화되었다.

[0880] ATB200-03 및 ATB200-07 연구 내내 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 OLE-ES 모집단에 속한 대상체의 경우, CK 및 Hex4가 ATB200-03 연구동안 상당히 감소하였고 ATB200-07 연구동안 안정화되었다. ATB200-07 연구에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 대상체의 경우, CK는 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받는 동안 52 주차까지는 일반적으로 안정적이었거나 ATB200-03 연구 기준선 값보다 살짝 높았고, 그 다음 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 이후 104 주차까지 상당히 감소하였다. Hex4 수준은 대상체가 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받는 동안 52 주차까지는 ATB200-03 연구 기준선으로부터 증가했고, 그 다음 대상체가 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 이후 104 주차까지는 상당히 감소하였다.

[0881] ATB200-02, ATB200-03, 및 ATB200-07 연구에 걸친 유효성 통합 분석은 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 효과가 24 개월 내내 오래 유지되고 지속되었다는 점을 보여주었다.

[0882] 결론

[0883] 폼페는 GAA를 인코딩하는 유전자의 돌연변이 및 이로 인한, 주로 심장, 골격근, 및 간에서의, GAA의 결핍에 직접적으로 기인하는 단일유전자(monogenetic) 질환이며, 리소좀 글리코겐의 축적 및 관련 질병 병태생리를 초래한다. 알글루코시다제 알파는 폼페병 환자에 대해 rhGAA를 이용한 IV ERT의 임상적 이점을 보여주었고, FVC 및 기타 파라미터에서 초기 개선을 나타냈다. 하지만 상기 언급한 바와 같이, 지난 10년 동안의 임상 증거는 ERT 치료를 받더라도 질병 부담이 여전히 높고 상당한 이환율이 지속된다는 것을 보여주었다. 초기 개선 이후, 알글루코시다제 알파로 치료받은 많은 환자들이 보행 및 호흡 보조기가 필요할 정도로 악화가 계속된다. 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 폼페병 치료를 위한 보다 효과적인 치료법에 대해 충족되지 못한 중요한 기전적 및 임상적 요구를 다룬다.

[0884] 핵심 연구 ATB200-03에서, 전체 모집단에서, 운동 기능, 폐 기능, 및 근력을 평가하는 주요 연구 종점이 기준선으로부터 개선되었고, 알글루코시다제 알파/위약보다 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 유리했다. 알글루코시다제 알파/위약 환자의 7 미터와 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체는 기준선보다 평균 21 미터를 더 멀리 걸었고, 14 미터의 차이가 났다($p = 0.071$)

[0885] 제1 주요 이차 종점인 좌위 예측 FVC %에서, 알글루코시다제 알파/위약 군의 4.0% 절대 감소와 비교하여 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체는 0.9% 절대 감소를 나타냈고, 3.0%의 차이가 났으며, 이런 차이는 통계적으로 명목상 유의하며 임상적으로 의미있는 FVC의 안정화를 나타낸다($p = 0.023$). FVC에서 알글루코시다제 알파/위약 대비 이와 같은 상대적 이점은 알글루코시다제 알파 대 위약의 3 상 연구에서 관찰된 이점과 비슷한 정도의 크기이고 의학 문헌에 보고된 임상적으로 중요한 최소 차이(MCID)에 기반하여 환자에게 임상적으로 의미있다고 여겨진다.

[0886] 일차 및 주요 이차 종점인 6MWD 및 예측 FVC %에 대한 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 치료 효과의 중요성과 일관성을 추가로 뒷받침하기 위해, 알글루코시다제 알파/위약 대비 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 우월성을 평가하기 위해 사후 글로벌 검사가 수행되었다. 이런 글로벌 검사는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료받은 대상체에서 알글루코시다제 알파/위약 대비 보다 더 큰 개선을 나타냈고($p = 0.010$) 다양한 연

구 모집단에서 이들 각각의 종점에 대해 개별 관찰된 결과를 뒷받침했다.

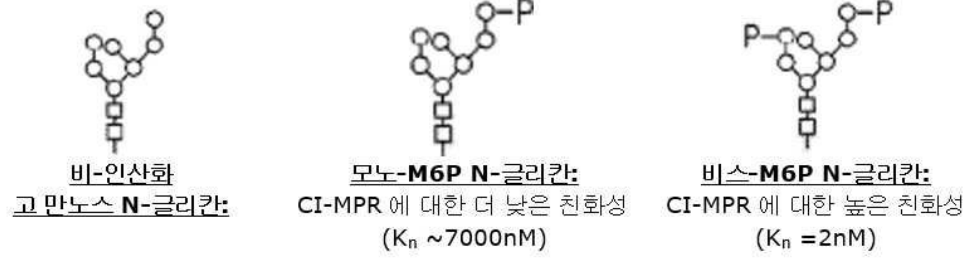
[0887] 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 6MWD 및 FVC에서 관찰된 결과는 알글루코시다제 알파/위약보다 임상적으로 의미있는 개선을 나타냈다. FVC의 경우, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료된 대상체의 알글루코시다제 알파/위약에 상대적으로 3%의 평균 개선은 임상적으로 의미있는 군-수준의 개선을 나타내며 알글루코시다제 알파가 위약 대비 나타냈던 임상적으로 의미있는 개선과 비슷한 정도의 크기이다. 추가 환자-수준 반응자 분석은 개별적으로 각각 6MWD($p = 0.018$) 및 FVC($p = 0.011$), 및 6MWD와 FVC둘 모두($p = 0.002$)의 경우에서 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 치료된 대상체에서 알글루코시다제 알파/위약으로 치료된 환자보다 더 높은 비율이 임상적으로 의미있는 개선을, 보다 낮은 비율이 임상적으로 의미있는 악화를 겪었음을 보여주었다. 추가 민감도 분석은 6MWD 및 FVC 반응 역치 범위에 걸쳐, 알글루코시다제 알파/위약으로 치료받은 대상체 대비 시파글루코시다제로 치료받은 대상체에서 보다 높은 비율이 임상적으로 의미있는 개선을 나타내고 보다 낮은 비율이 임상적으로 의미있는 악화를 나타냈음을 보여주었다. 6MWD 및 예측 FVC %에 대해 관찰된 개선은 운동 기능 및 근력, 폐 기능, 및 PRO를 포괄하는 추가 주요 이차 종점의 결과에 의해서도 뒷받침되었고, 모두 수치상 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에 유리했다. 기능적 독립성을 종합적으로 측정하는 GSGC는 알글루코시다제 알파/위약 대비 시파글루코시다제 알파/미글루스타트의 우월성에 대하여 명목상 유의한 개선을 나타냈다($p = 0.009$).

[0888] 충족되지 않은 요구가 높은 ERT-경험 모집단에서, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 6MWD(17 미터 차이; $p = 0.047$) 및 예측 FVC %(4.1% 차이; $p = 0.006$) 둘 모두에서 알글루코시다제 알파와 비교하여 임상적으로 의미있고 통계적으로 명목상 유의한 개선을 나타냈다. 알글루코시다제 알파 치료를 계속 유지한 대상체는 6MWD에서 변화가 없었고 FVC에서 상당한 감소를 겪은 반면, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트로 전환한 대상체는 6MWD의 개선 및 FVC의 안정화를 나타냈다. ERT-미경험 서브군의 경우, 두 치료군 모두에서 대상체들은 유사한 임상적으로 의미있는 6MWD의 개선 및 FVC의 변화를 나타냈다.

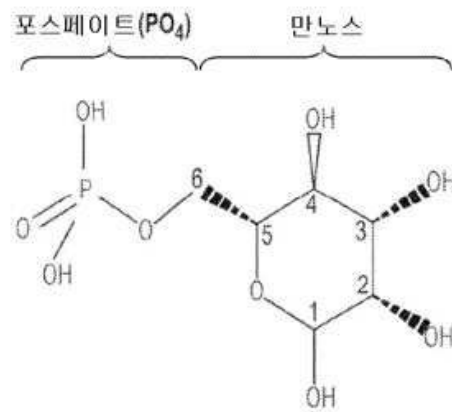
[0889] 운동 기능, 근력 및 PRO를 평가하는 근골격 및 여러 다른 이차 종점에 걸쳐, 대다수가 개선을 나타냈고 알글루코시다제 알파/위약보다 시파글루코시다제 알파/미글루스타트에 우호적인 경향을 보였고, 일차 및 주요 이차 종점에서 관찰된 바를 뒷받침했다. 간략히, 시파글루코시다제 알파/미글루스타트는 승인된 치료제 알글루코시다제 알파보다 중요한 폼페병 영역을 더 개선시켰다. 또한, 주요 바이오마커인 글리코겐 감소(Hex4) 및 근손상(CK)에서 알글루코시다제 알파/위약 대비 통계적으로 명목상 유의한($p < 0.001$) 감소가 관찰되어, 강한 기전적 비임상 증거를 확인시켰다. ATB200-02 및 ATB200-07 연구로부터의 데이터는 ATB200-03 연구와 일관되고 24 개월 넘게 유지되는 안정성 및 개선 효과의 지속성에 대한 강한 증거를 제시한다. 전체적으로, 임상 연구 결과는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트가 폼페병 치료에 있어 보다 효과적인, 차세대 치료법에 대한 상당한 요구에 부응한다는 점을 입증한다.

도면

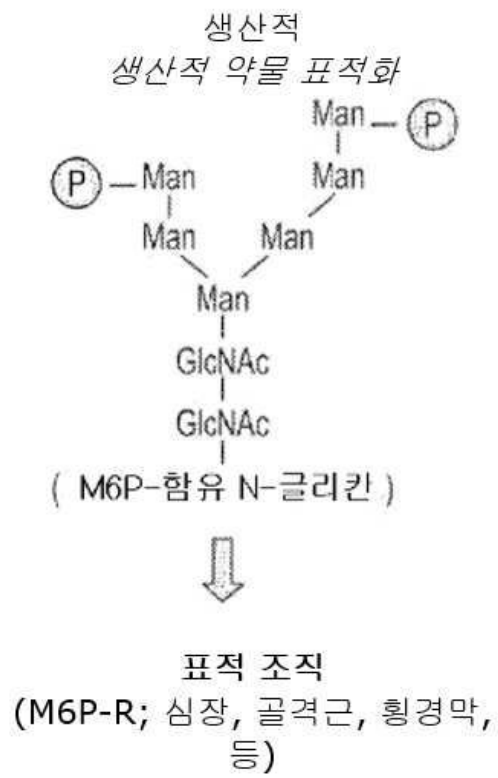
도면1a



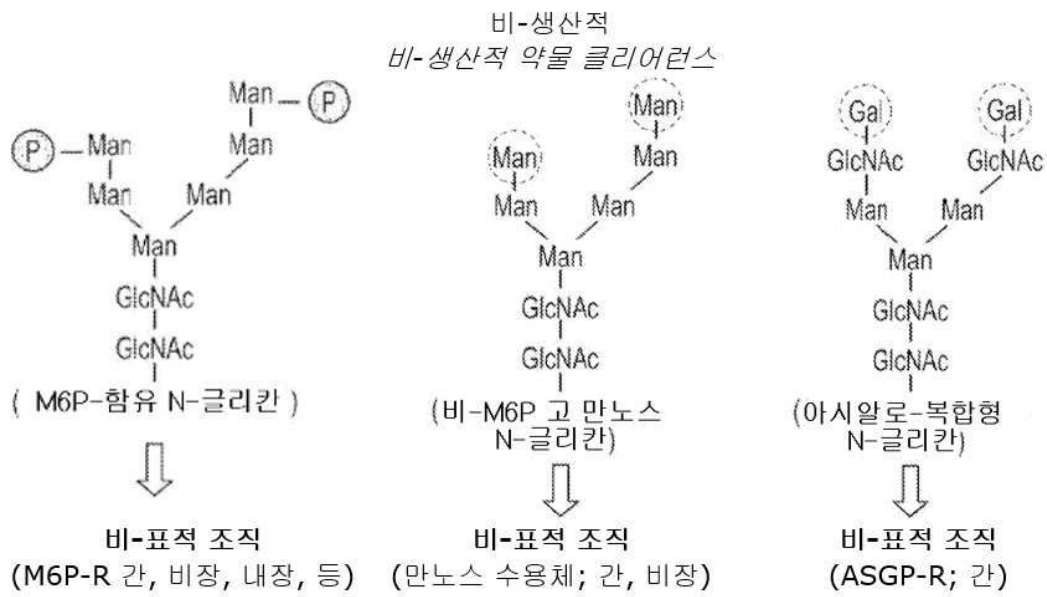
도면1b



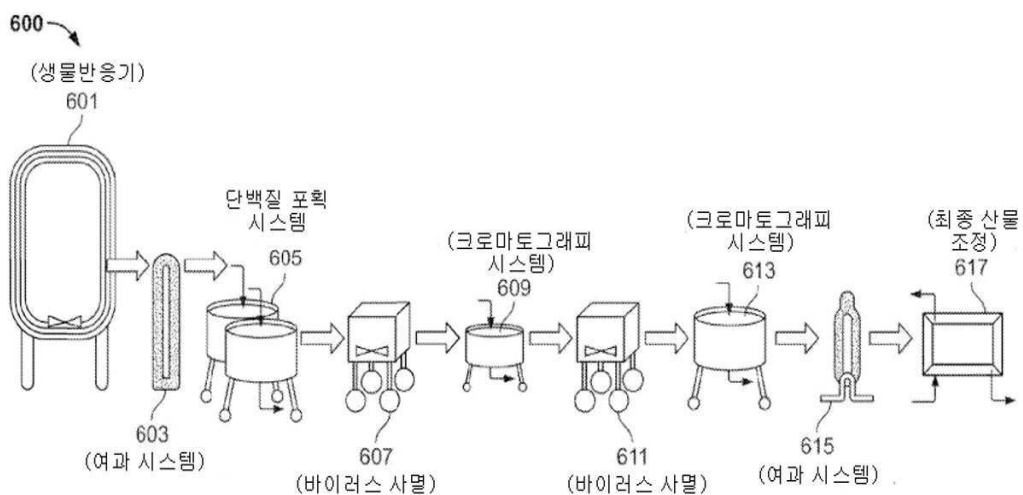
도면2a



도면 2b



도면3



도면4

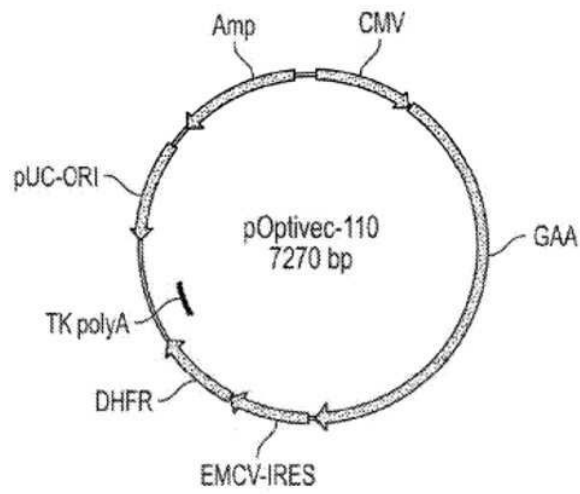
ATB200 벡터 작제

◆ 숙주 세포: **DG44**

◆ 벡터: **pOptivec-110**

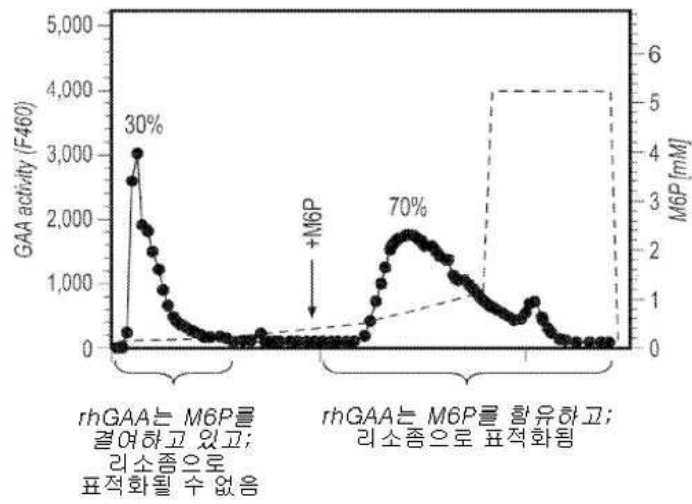
- ☐ 인비트로겐 벡터
- ☐ **952 aa**, 네이티브
신호 펩티드

◆ 스크리닝 압력: **-HT,
500nM MTX**

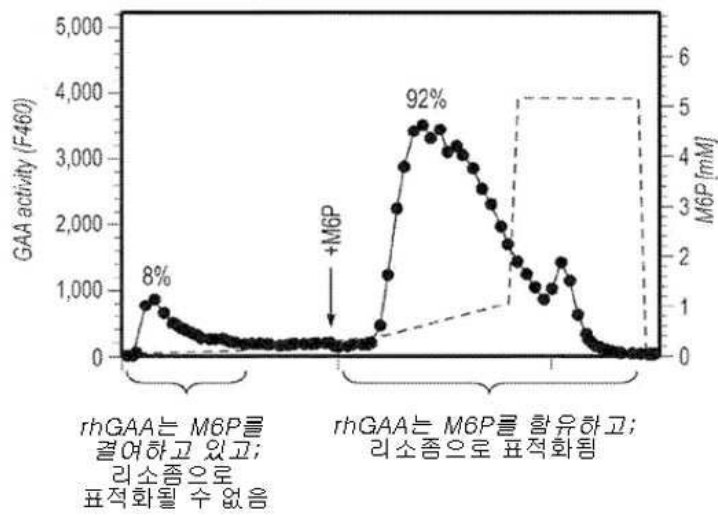


도면5

구현예 1

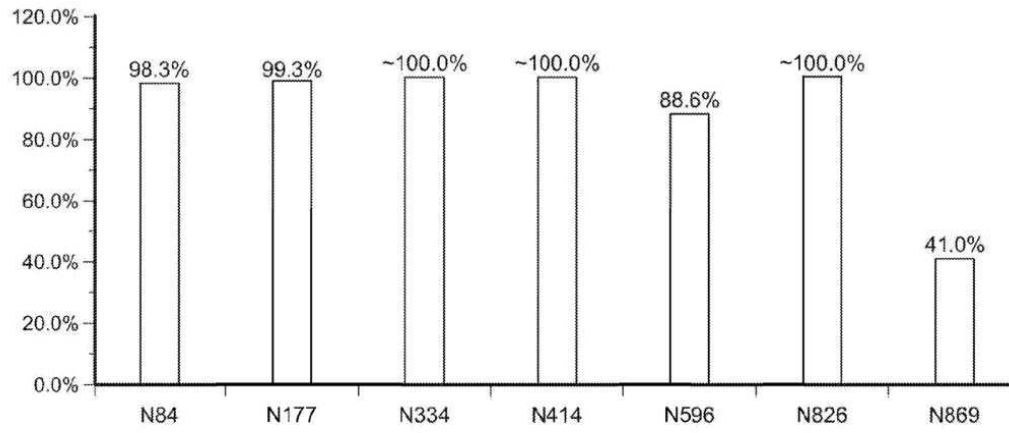


구현예 2



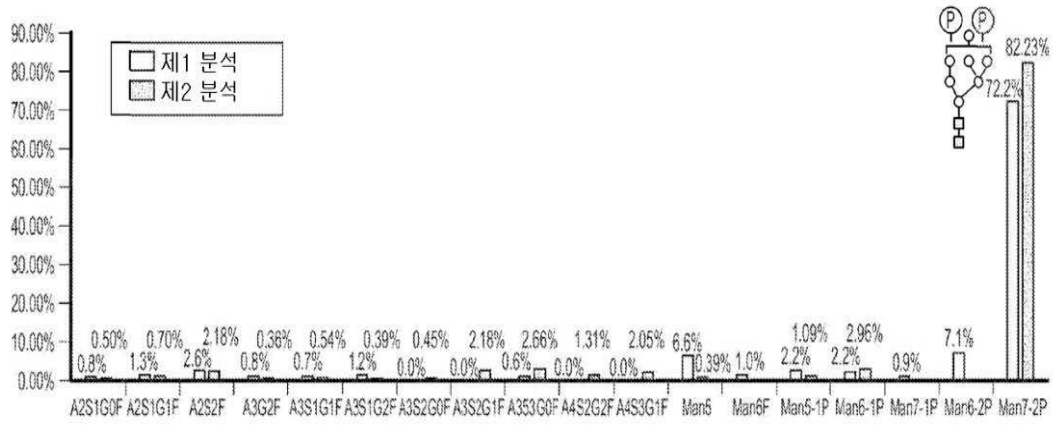
도면6a

ATB200의 N-글리코실화 부위 점유율



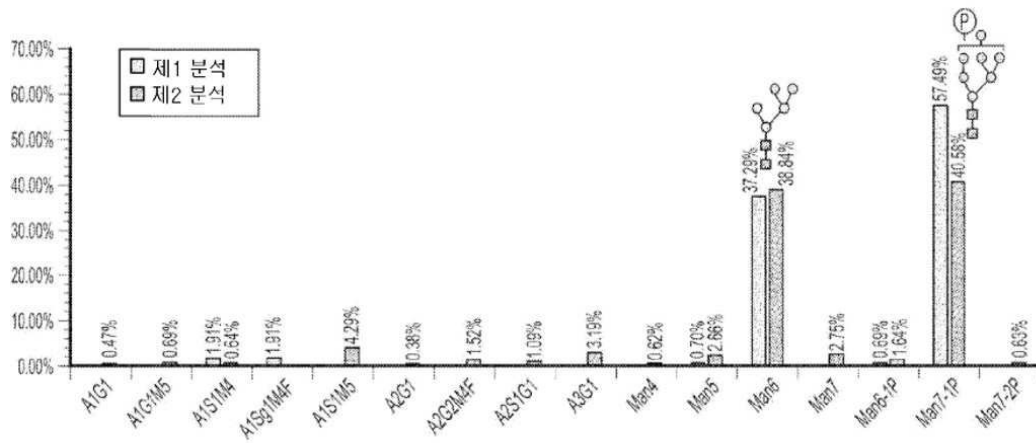
도면6b

N84의 N-글리코실화 프로파일



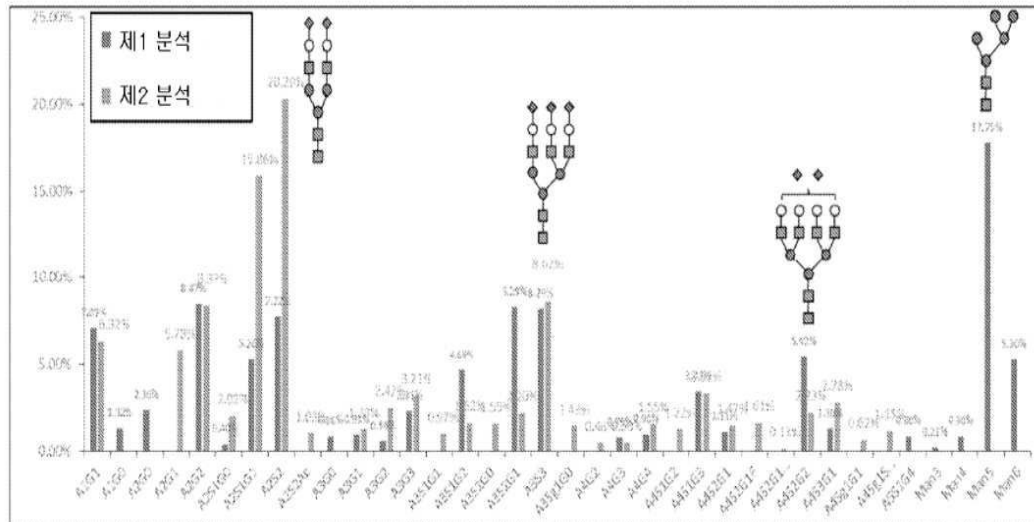
도면6c

N177의 N-글리코실화 프로파일



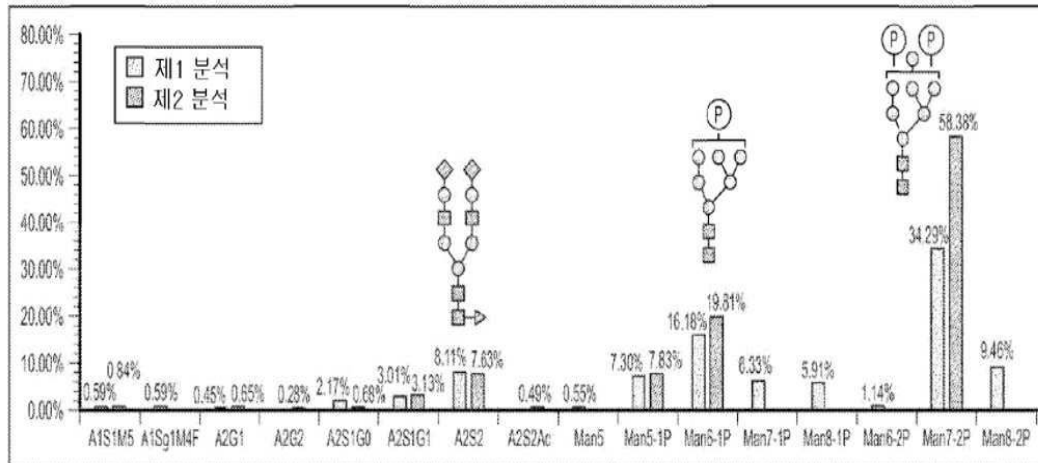
도면6d

N334 의 N-글리코실화 프로파일



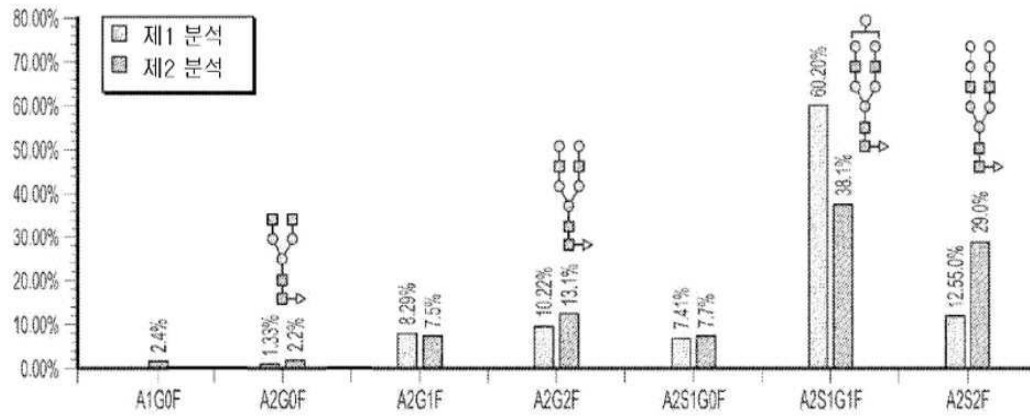
도면6e

N414의 N-글리코실화 프로파일



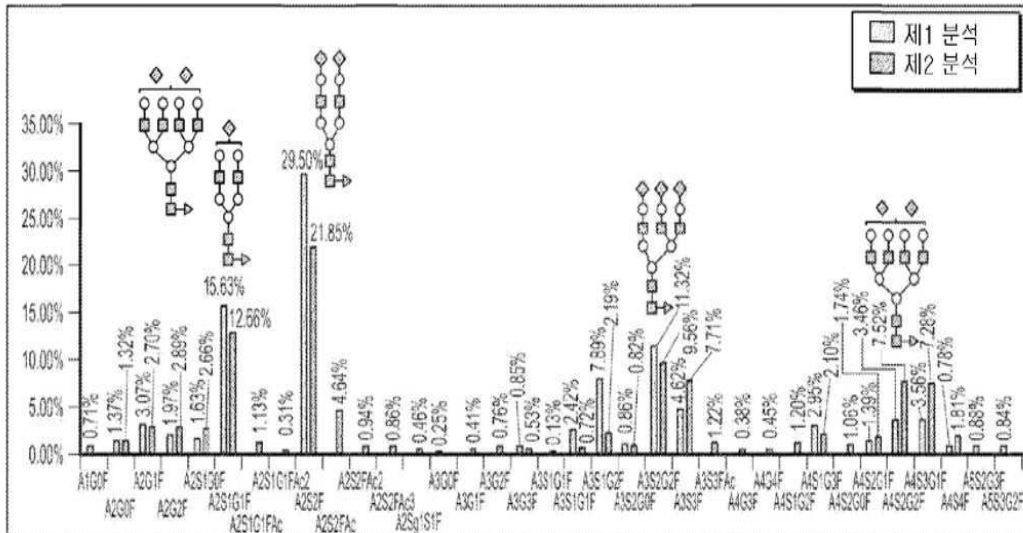
도면6f

N596 의 N-글리코실화 프로파일



도면6g

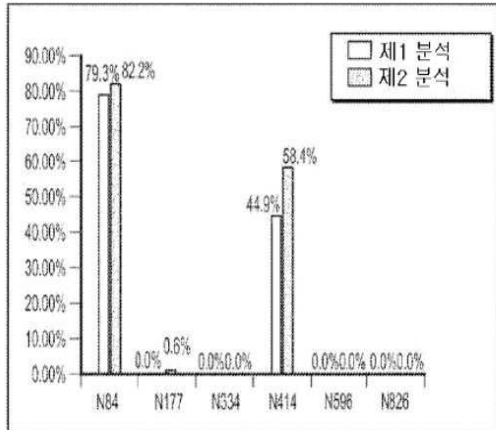
N826 의 N-글리코실화 프로파일



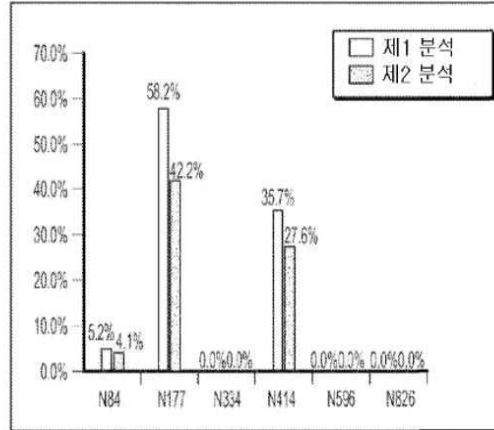
도면6h

각각의 N-글리코실화 부위에서 비스-M6P 및 모노-M6P의 상대 퍼센트

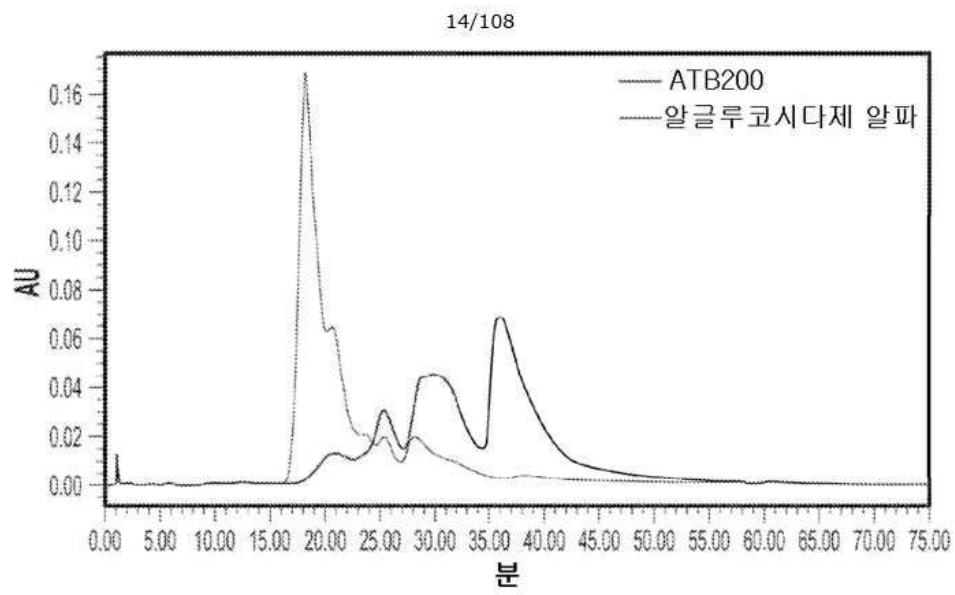
각각의 N-글리코실화 부위에서
비스-M6P 중 퍼센트



각각의 N-글리코실화 부위에서
모노-M6P 중 퍼센트



도면7

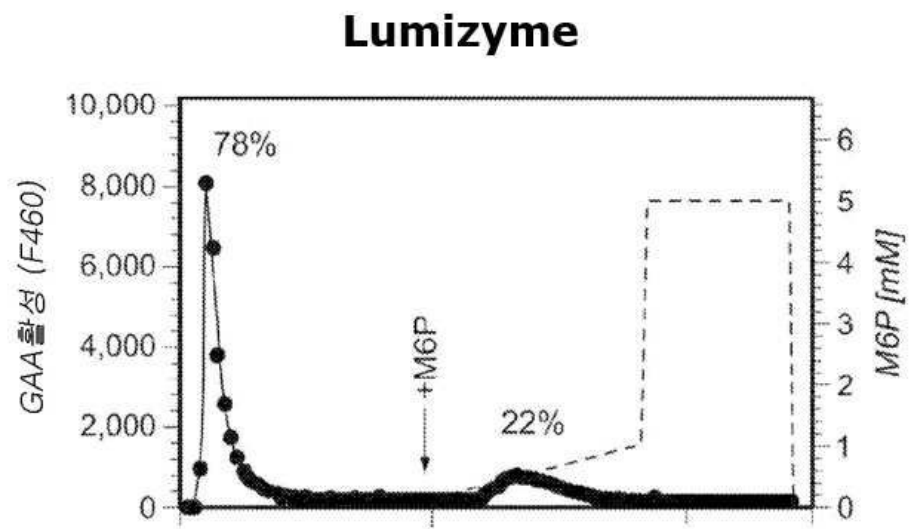


도면8

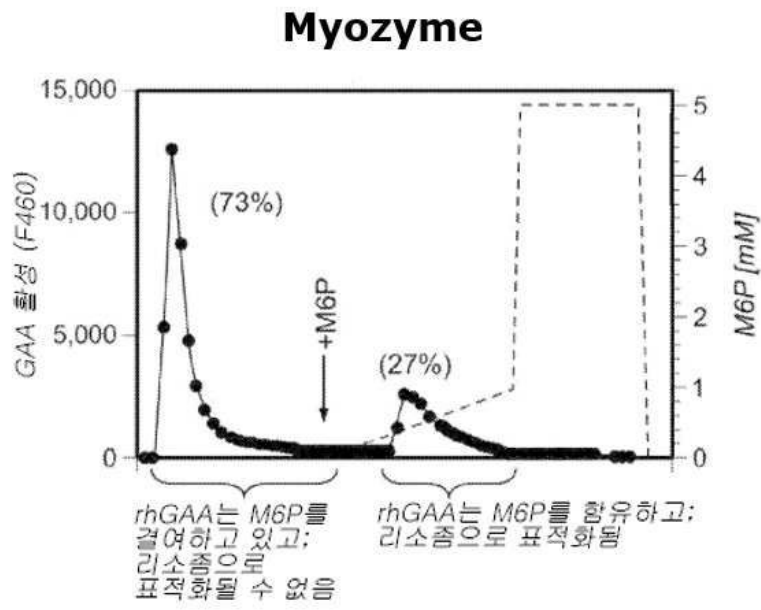
rhGAA 제제 상의 N-글리칸의 분포

	Lumizyme	BP-rhGAA*	ATB200	
			1	2
복합형 N-글리칸	70.7%	48.9%	51.0%	47.5%
하이브리드형 N-글리칸	6.7%	9.7%	4.4%	3.7%
고 만노스형 N-글리칸				
비-인산화	15.8%	23.7%	14.0%	9.9%
모노-M6P	5.2%	10.4%	13.4%	14.2%
비스-M6P	1.6%	6.8%	17.2%	24.7%

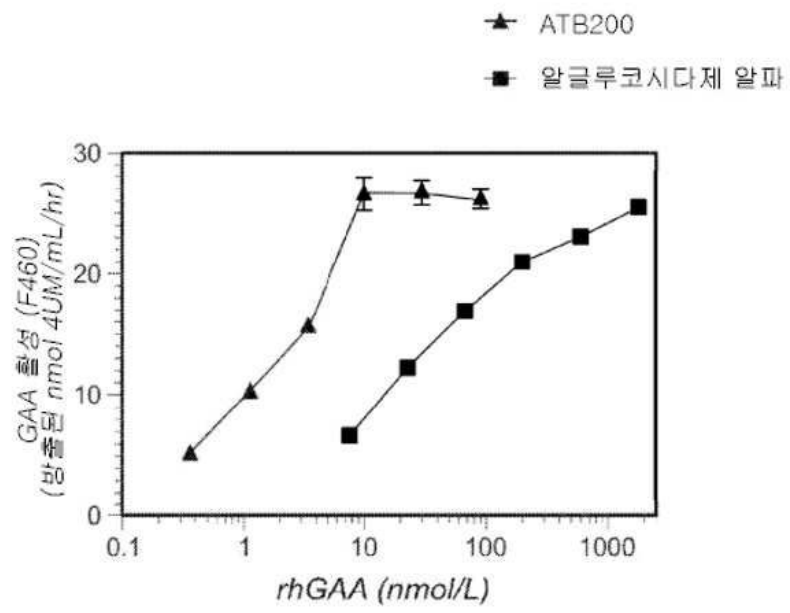
도면9a



도면9b



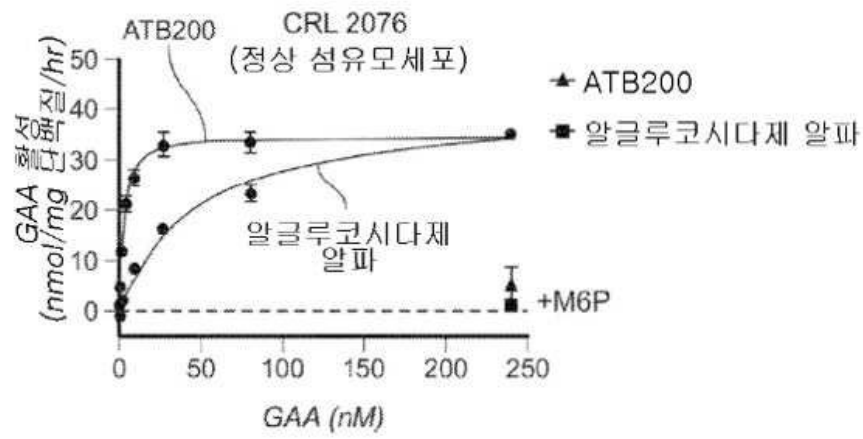
도면10a



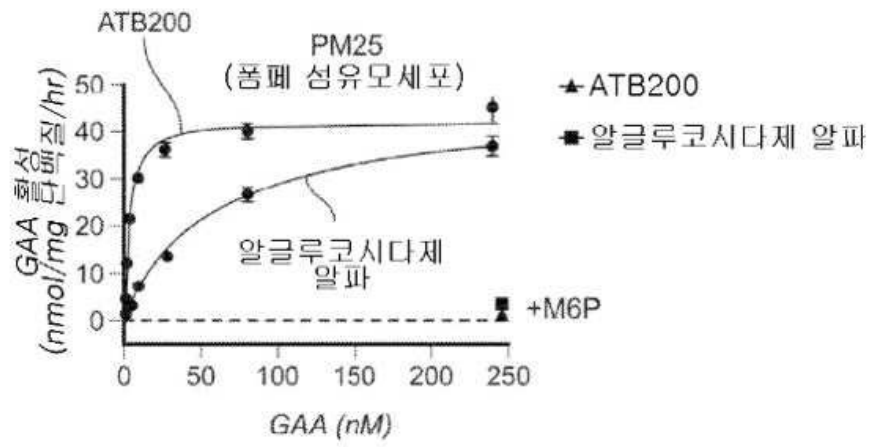
도면10b

글리칸	알글루코시다제 알파 (mol 비스-글리칸/ mol 단백질)	ATB200 (mol 비스-글리칸/ mol 단백질)
비스-M6P	0.1	1.3

도면11a



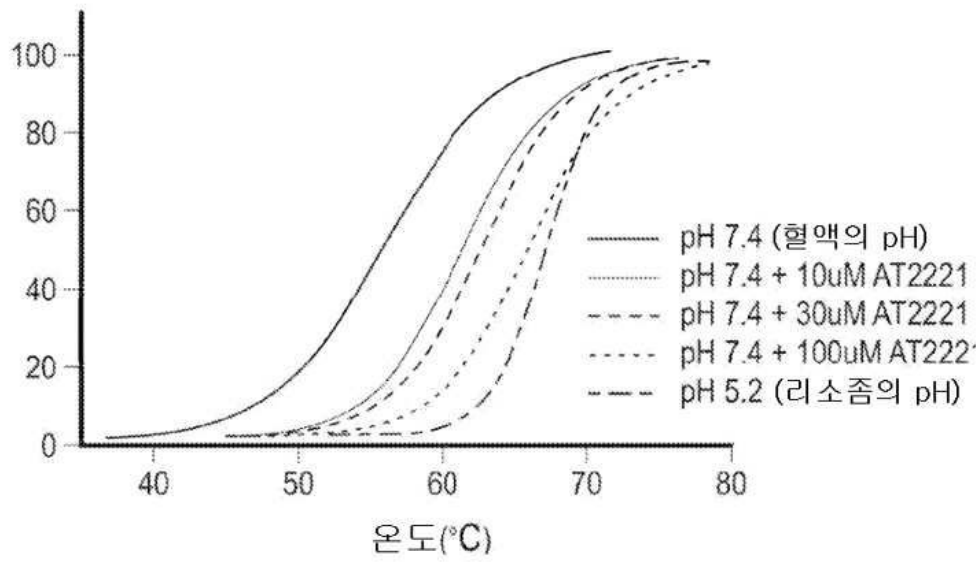
도면11b



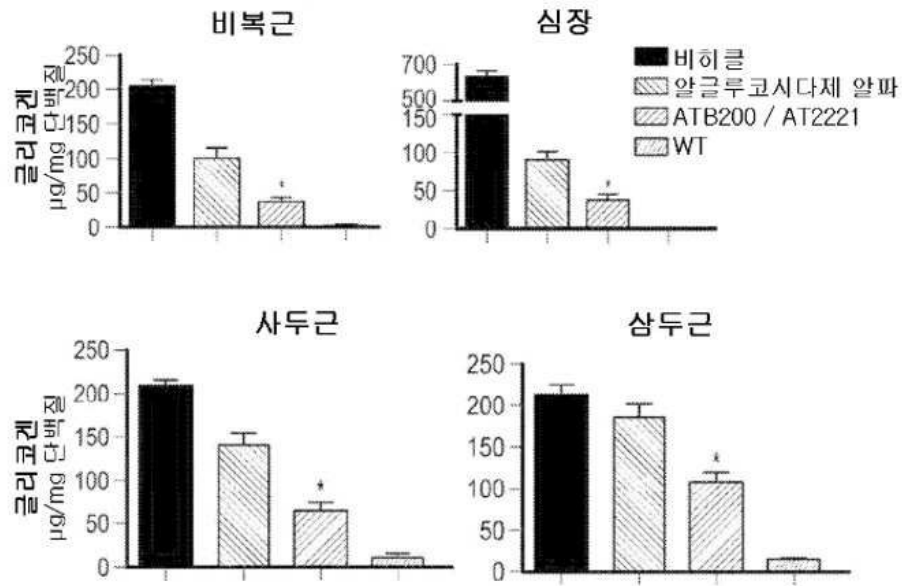
도면11c

세 포 주	K _{클수} (nM)	
	ATB200	Lumizyme®
정상	2	56
폼페	3	57

도면12

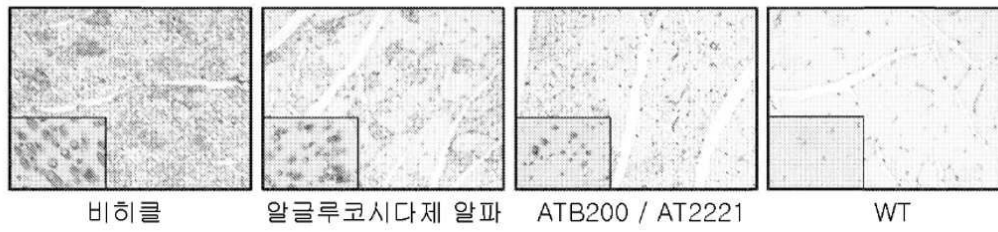


도면13



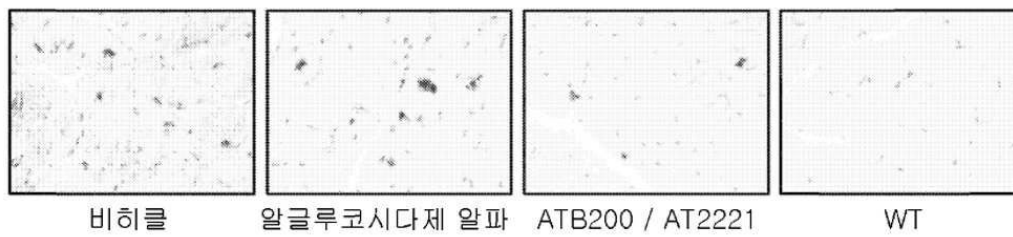
도면14

사두근의 *가쪽넓은근* 내의 **LAMP1** 의 **IHC** 검사

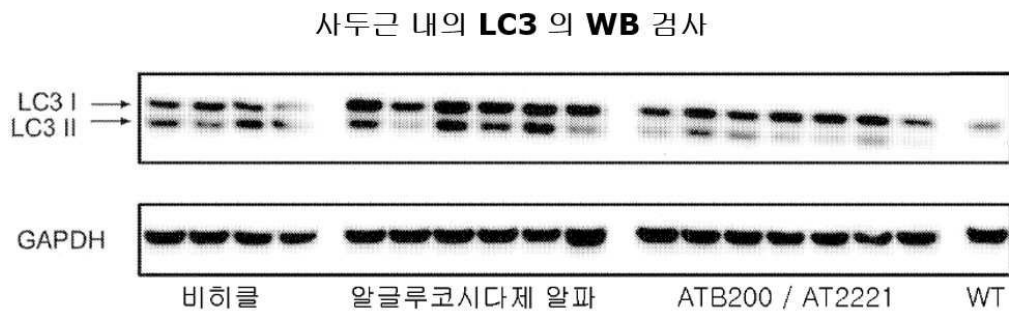


도면15a

사두근의 *가쪽넓은근* 내의 **LC3** 의 **IHC** 검사

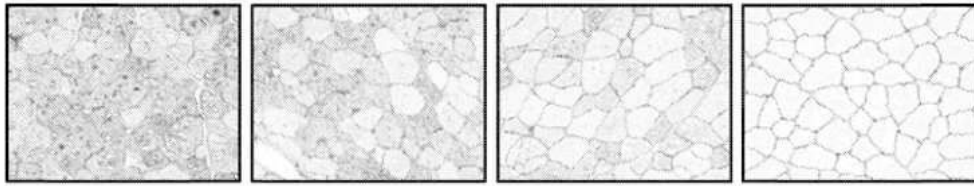


도면15b



도면16

사두근의 *가쪽넓은근* 내의 디스펄린의 **IHC** 검사



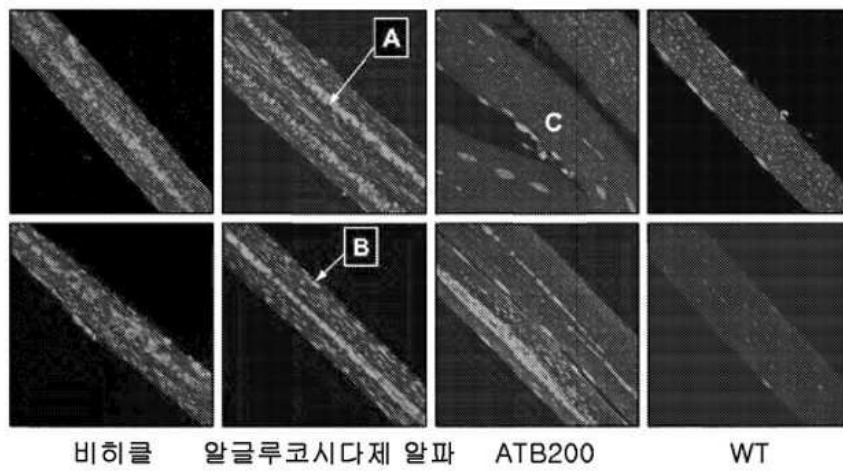
비히클

알글루코시다제 알파

ATB200 / AT2221

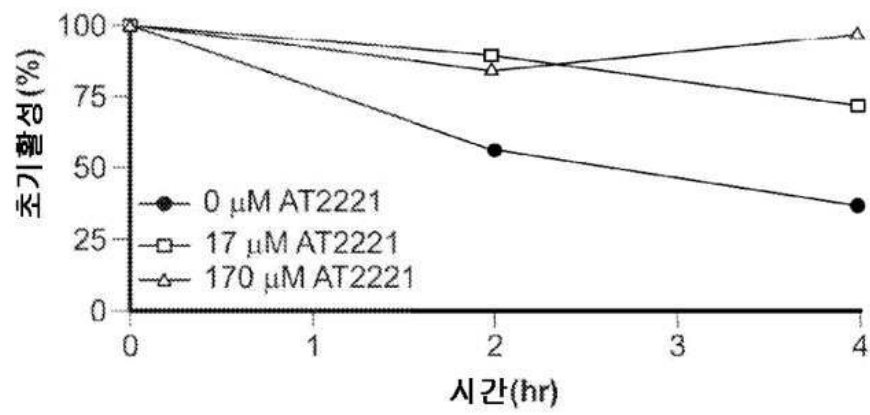
WT

도면17

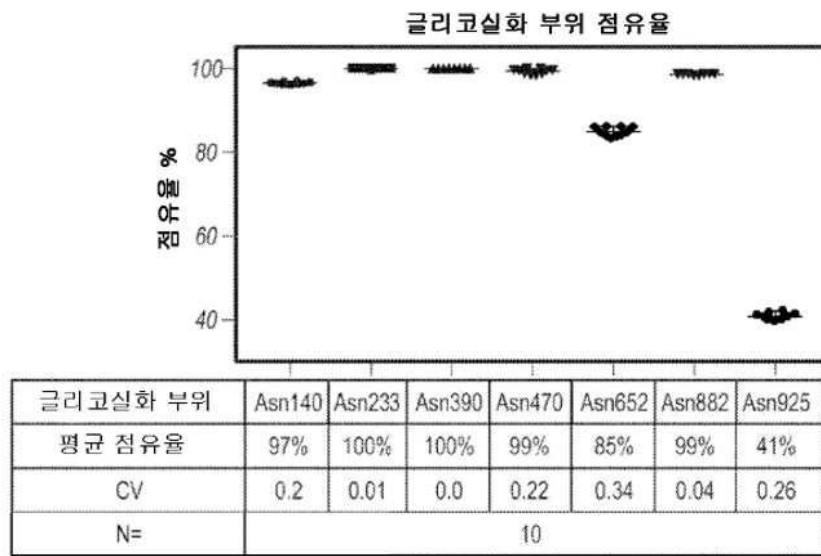


도면18

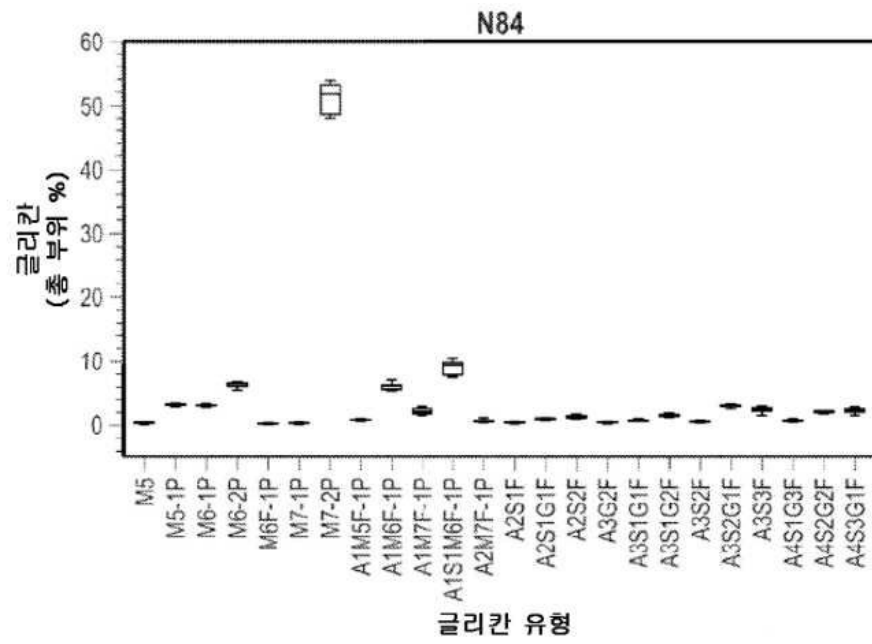
AT2221 에 의한 ATB200 의 안정화



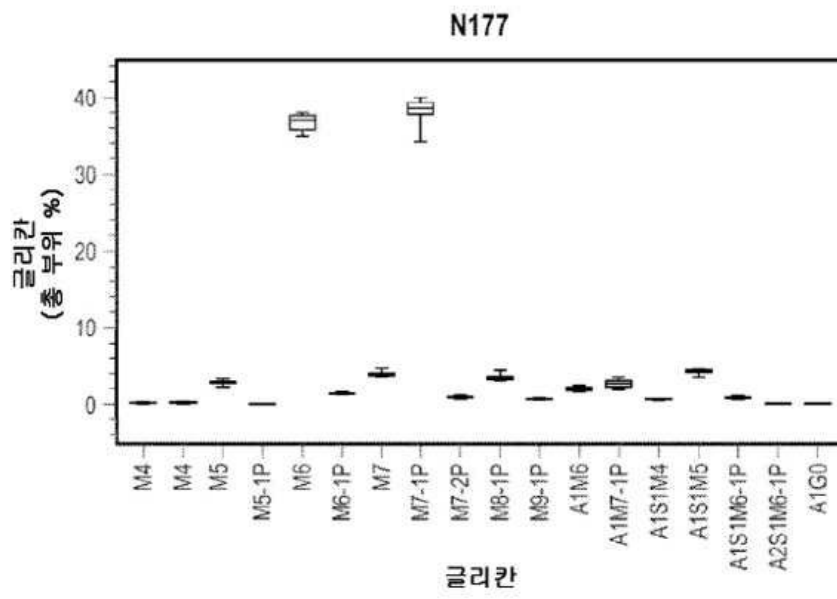
도면19a



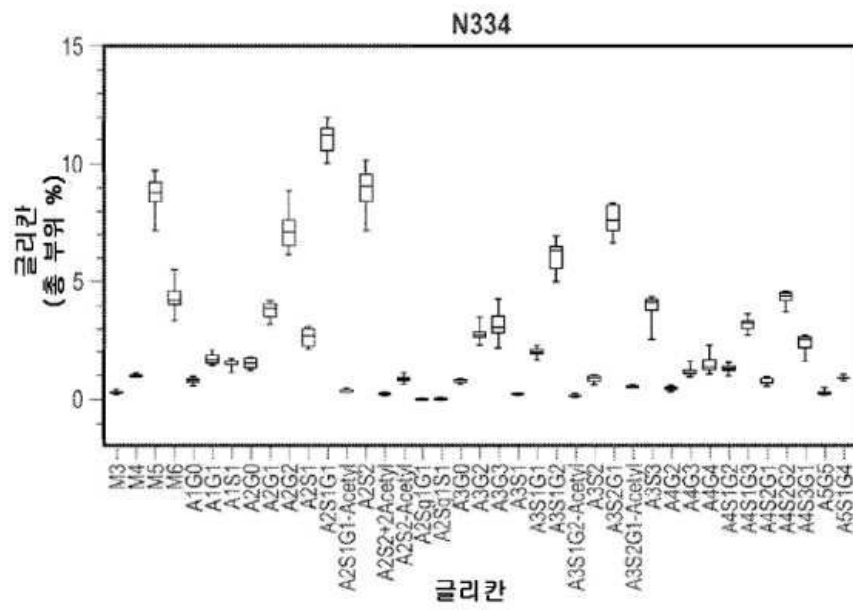
도면19b



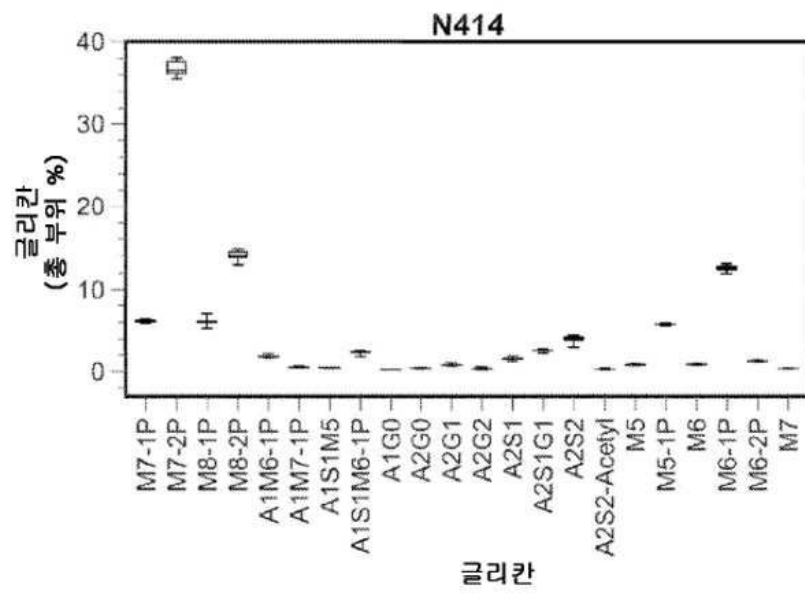
도면19c



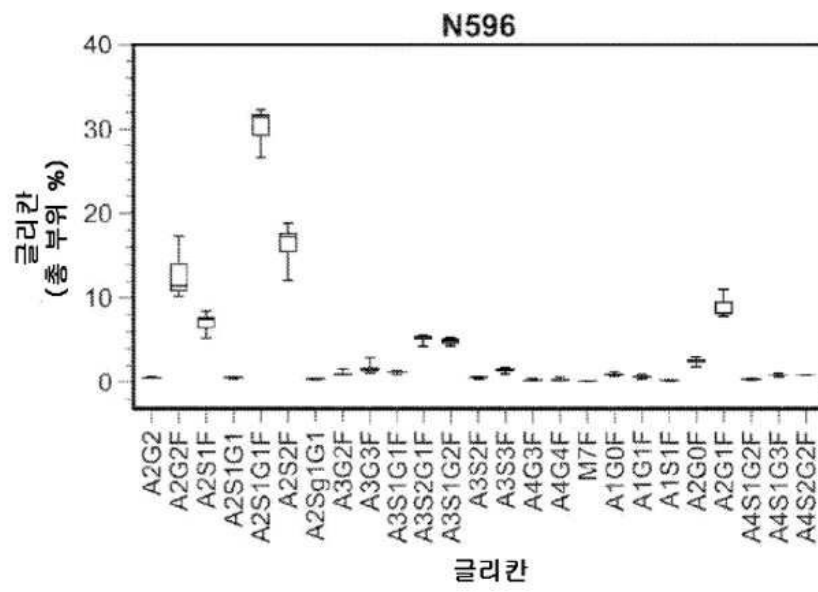
도면19d



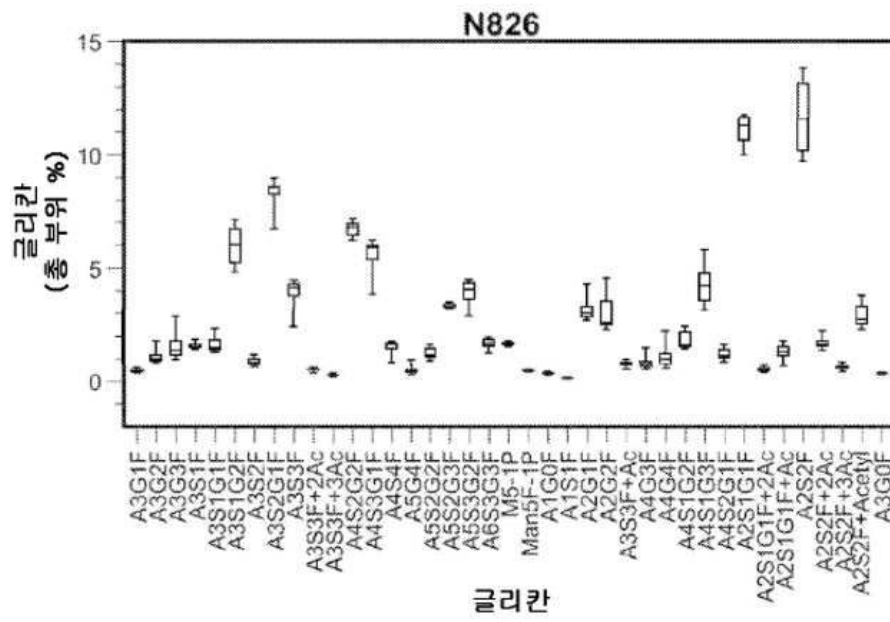
도면19e



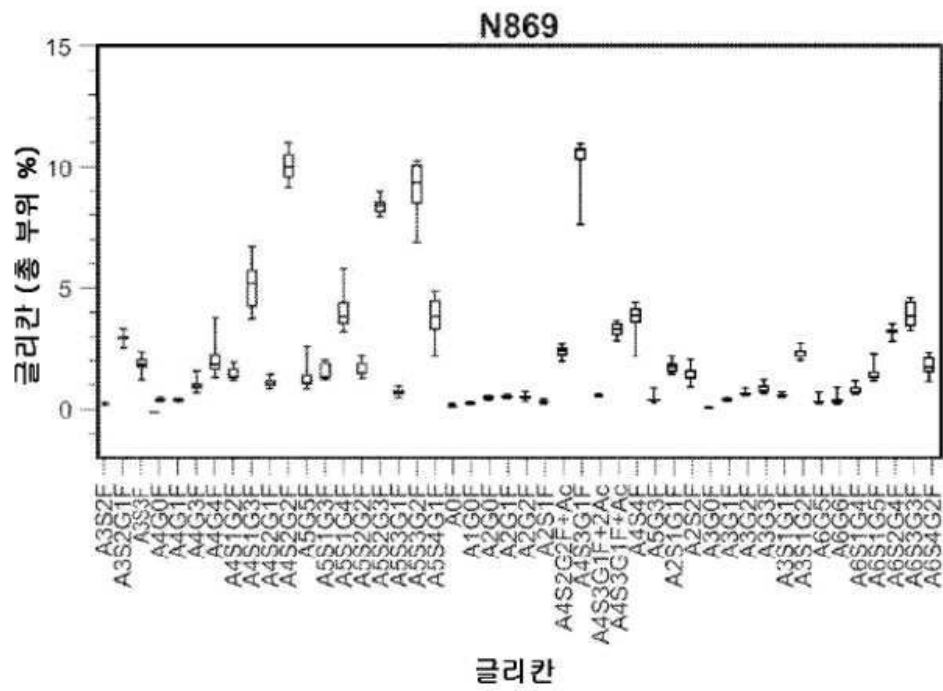
도면19f



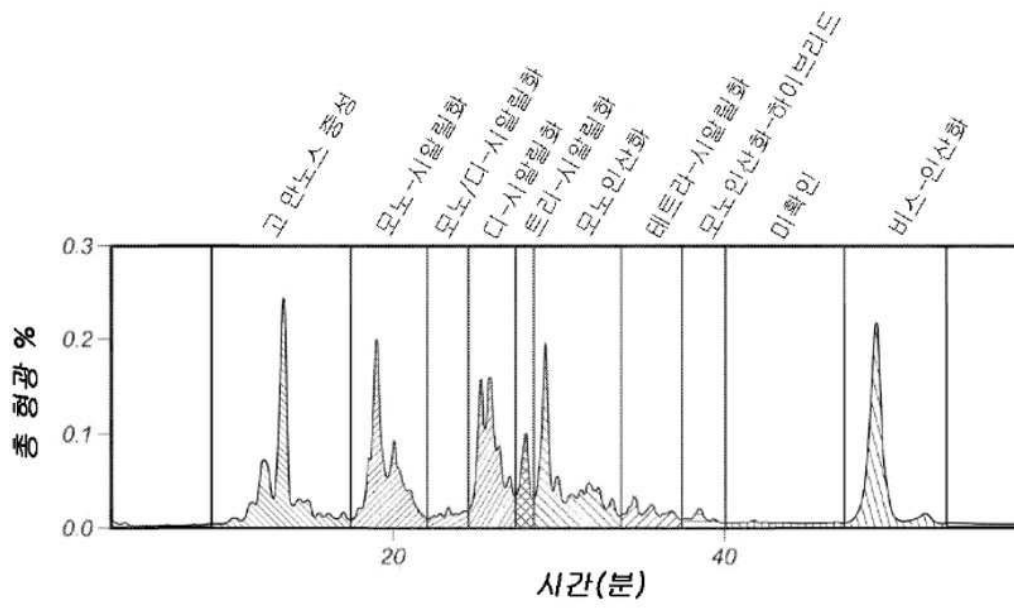
도면19g



도면 19h



도면20a



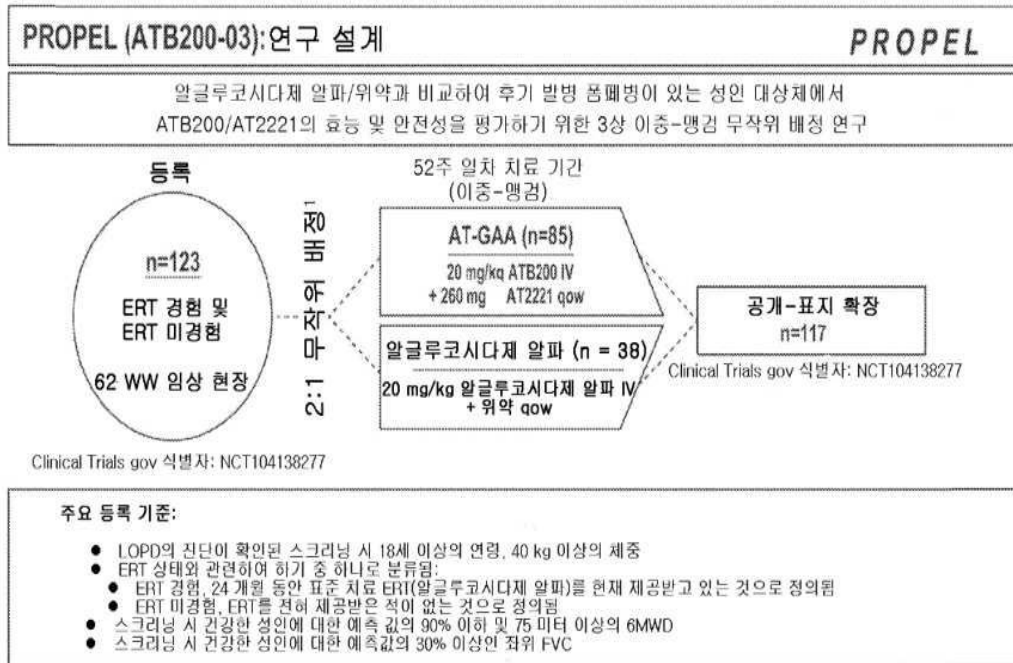
도면 20b

부위 특이적 글리칸 요약

	N84		N177		N334		N414		N596		N826		N869	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
인산화 글리칸	83.2%	5.4%	48.9%	3.0%	ND		87.4%	3.1%	ND		2.1%	0.1%	ND	
모노-인산화	25.6%	2.8%	48.0%	2.9%	ND		35.3%	1.6%	ND		2.1%	0.1%	ND	
비스-인산화	57.6%	2.6%	1.0%	0.1%	ND		52.0%	1.5%	ND		ND		ND	
시알릴화 글리칸	25.0%	3.3%	6.2%	0.6%	54.6%	4.9%	11.2%	1.2%	70.4%		85.4%	10.5%	86.7%	10.8%
완전히 시알릴화된	13.7%	2.0%	6.2%	0.6%	19.3%	2.3%	8.6%	1.0%	26.0%		26.6%	4.0%	7.6%	1.4%
고-만노스	64.9%	3.1%	88.9%	4.1%	14.4%	1.4%	84.7%	2.8%	0.1%	0.0%	2.1%	0.1%	ND	
하이브리드	18.7%	2.3%	10.9%	1.4%	ND		5.2%	0.6%	ND		ND		ND	
복합	16.4%	2.4%	0.2%	0.0%	85.6%	9.0%	10.1%	1.2%	99.9%	11.8%	97.9%	13.9%	100.0 %	14.3%
글리칸 개수	24		17		39		22		25		39		46	
M6P (mol/mol 부위)	1.36		0.50				1.38				0.02			
모노 글리칸 (mol/mol 부위)	0.25		0.48				0.35				0.02			
비스 글리칸 (mol/mol 부위)	0.56		0.01				0.52							
시알산 ((mol/mol 부위)	0.32	0.04	0.06	0.01	0.97	0.06	0.074	0.004	0.86	0.07	4.2	0.1	0.86	0.07
부위 점유율	96.5%	0.2%	99.9%	0.0%	100.0 %	0.0%	99.3%	0.7%	84.9%	1.1%	98.6%	0.1%	41.0%	0.8%

ND = 검출되지 않음; SD = 표준편차

도면21



¹ ERT 상태, 기준선 6MWD에 대한 계층화 인자로 2:1 무작위 배정

도면22

기준선 특성		PROPEL			
기준선 6MWD 및 FVC는 모집단을 대표하였고, 두 치료군에서 일반적으로 유사했다					
	AT-GAA n=85		알글루코시다제 알파 n=37		
6MWD, m					
평균 (SD)	357.9 (111.8)		351 (121.3)		
중앙값(Min, Max)	359.5 (79.0, 575.0)		365.5 (112.5, 623.0)		
	ERT 경험 n=65	ERT 미경험 n=20	ERT 경험 n=30	ERT 미경험 n=7	
평균 (SD)	346.9 (110.2)	393.6 (112.4)	334.6 (114.0)	420.9 (135.7)	
중앙값(Min, Max)	352.5 (79.0, 557.5)	375.2 (154.0, 575.0)	343.3 (112.5, 532.3)	385.5 (201.0, 623.0)	
	AT-GAA n=85		알글루코시다제 알파 n=37		
예측 좌위 FVC %					
평균 (SD)	70.7 (19.6)		65.7 (21.5)		
중앙값 (Min, Max)	70.0 (30.5, 132.5)		71.0 (31.5, 122.0)		
	ERT 경험 n=65	ERT 미경험 n=20	ERT 경험 n=30	ERT 미경험 n=7	
평균 (SD)	67.9 (19.1)	80.2 (18.7)	67.5 (21.0)	79.1 (22.6)	
중앙값 (Min, Max)	68 (30.5, 132.5)	82.3 (48.0, 111.0)	69.0 (31.5, 122.0)	93.5 (46.5, 98.0)	

6MWD=6 분 보행 거리; FVC=강제 폐활량

연구 시작 직전에 연구용 아나볼릭 스테로이드 오스타린(선택적 안드로겐 수용체 조절제)을 사용한 한 명의 임상적으로 타당해보이지 않는 환자는 결과에서 제외한다.

도면23a

6MWD 및 FVC 결과: 전체 모집단 (n=122)	PROPEL
6MWD 는 알글루코시다제 알파 대비 AT-GAA 를 이용할 시 더 큰 개선을 나타냈지만 통계적 우월성을 입증하지 못했고; FVC 는 알글루코시다제 알파보다 AT-GAA 에서 임상적으로 유의미한 개선을 나타냈다	

6MWD (m)

치료	기준선	52 주치의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=85)	357.9 (111.8)	+20.8 (4.6)	+13.6 (8.3)	p=0.072
알글루코시다제 알파 (n=37)	351.0 (121.3)	+7.2 (6.6)		

FVC(예측 %)

치료	기준선	52 주치의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=85)	70.7 (19.6)	-0.9 (0.7)	+3.0 (1.2)	p=0.023
알글루코시다제 알파 (n=37)	69.7 (21.5)	-4.0 (0.8)		

주: 기준선은 평균 (표준편차)이고; CFBL 은 평균 LOCF (SE) 이고; P-값은 명목상 양측이고; 정규 분포된 FVC 데이터 및 p-값은 ANCOVA 로부터의 것이다.

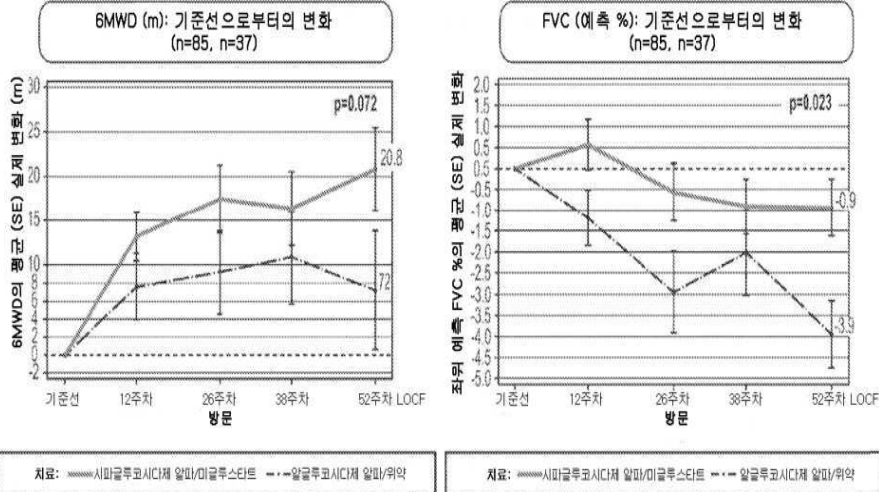
연구 시작 직전에 연구용 아나볼릭 스테로이드 오스타린(선택적 안드로겐 수용체 조절제)을 사용한 한 명의 임상적으로 타당해보이지 않는 환자는 결과에서 제외한다.

정규 분포되지 않은 6MWD 데이터 및 6MWD p-값은 비모수적 ANCOVA 에 대한 것이고; 6MWD 모수적 MMRM p-값은 p=0.097 이었다.

도면23b

시간 경과에 따른 6MWD 및 FVC: 전체 모집단 (n=122)

AT-GAA 로 치료받은 전체 환자는 알글루코시다제 알파 대비 6MWD 에서 시간 경과에 따라 개선을 나타냈고
FVC 에서 시간 경과에 따라 안정화를 나타냈다



6MWD=6 미 보행 거리; ANCOVA=공변량 분석; CFBL=기준선으로부터의 변화; ERT=효소 대체 요법; FVC=강제폐활량; LOCF=마지막 관측값 선행 대체법; MMRM=반복 측정혼합 효과 모델; SD=표준 편차; SE=표준 오차. 기준선은 평균(SD)이고; CFBL은 평균(SD)이고; P 값은 명목상 양측이고; 정규 분포된 FVC 데이터 및 P 값은 ANCOVA로부터의 것이다. 정규 분포되지 않은 6MWD 데이터 및 6MWD P 값은 비모수적 ANCOVA에 대한 것이고; 6MWD 모수적 MMRM P=0.097 이다. 연구 시작 직전에 연구용 아나볼릭 스테로이드 오스테로인(선택적 안드로겐 수용체 조절제)을 사용한 한 명의 임상적으로 타당해보이지 않는 환자는 결과에서 제외한다.

도면24

6MWD 및 FVC 결과: ERT 경험 모집단 (n=95)

PROPEL

ERT 경험 모집단에서 6MWD 및 FVC 둘 모두에서 알글루코시다제 알파보다
AT-GAA 를 이용할 시 임상적으로 유의미한 개선이 있었다

6MWD (m)

치료	기준선	52 주차의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=65)	346.9 (110.2)	+16.9 (5.0)	+16.9 (8.8)	p=0.046
알글루코시 다제 알파 (n=30)	334.6 (114.0)	0.0 (7.2)		

FVC(예측 %)

치료	기준선	52 주차의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=65)	67.9 (19.1)	+0.1 (0.7)	+4.1 (1.2)	p=0.006
알글루코시 다제 알파 (n=30)	67.5 (21.0)	-4.0 (0.9)		

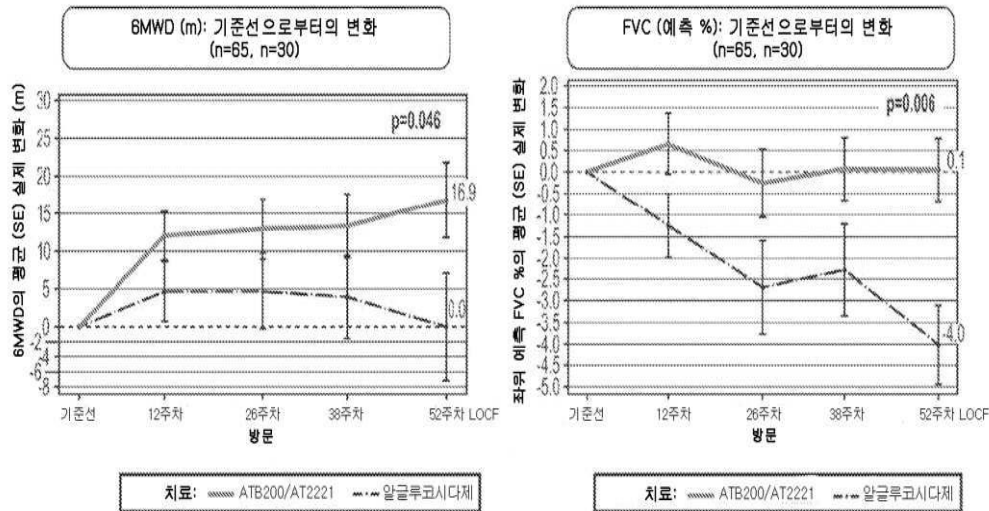
주: 기준선은 평균 (표준편차)이고; CFBL은 평균 LOCF (SE) 이고; P-값은 명목상 양측이고; 정규 분포된 FVC 데이터 및 p-값은 ANCOVA로부터의 것이다. 정규 분포되지 않은 6MWD 데이터 및 6MWD p-값은 비모수적 ANCOVA에 대한 것이고; 6MWD 모수적 MMRM p-값은 p=0.078 이었다.

도면25

6MWD 및 FVC 플롯: ERT 경험 모집단 (n=95)

PROPEL

AT-GAA 로 치료받은 ERT 경험 환자는 알글루코시다제 알파 대비 시간 경과에 따라 6MWD 에서 개선을 나타냈고 시간 경과에 따라 FVC 에서 안정화를 나타냈다.



주: 기준선은 평균(SD)이고; CFBL은 평균 (SD)이고; P 값은 명목상 양측이고; 정규 분포된 FVC 데이터 및 P 값은 ANCOVA로부터의 것이다. 정규 분포되지 않은 6MWD 데이터 및 6MWD p-값은 비모수적 ANCOVA에 대한 것이며; 6MWD 모수적 MMRM p-값은 p=0.0778 이었다.

도면26a

6MWD 및 FVC 결과: ERT 미경험 모집단 (n=27)

PROPEL

더 작은 ERT 경험 모집단에서, 변동성은 더 컸고 6MWD 및 FVC 둘 모두에서 수치상 알글루코시다제 알파가 유리했다

6MWD (m)

치료	기준선	52 주치의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=20)	393.6 (112.4)	+33.4 (10.9)	-4.9 (19.7)	p=0.60
알글루코시다제 알파 (n=7)	420.9 (135.7)	+38.3 (11.1)		

FVC(예측 %)

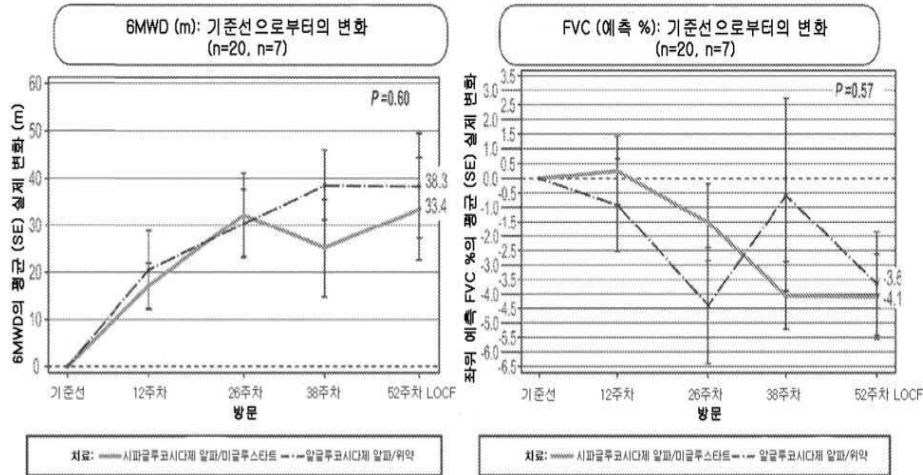
치료	기준선	52 주치의 CFBL	차이	P-값
AT-GAA (n=20)	80.2 (18.7)	-4.1 (1.5)	-0.5 (2.7)	p=0.57
알글루코시다제 알파 (n=7)	79.1 (22.6)	-3.6 (1.8)		

주: 기준선은 평균 (표준편차)이고; CFBL은 평균 LOCF (SE) 이고; P-값은 명목상 양측이고; 정규 분포된 FVC 데이터 및 p-값은 ANCOVA로부터의 것이다. 연구 시작 직전에 연구용 아나볼릭 스테로이드 오스타린(선택적 안드로겐 수용체 조절제)을 사용한 한 명의 임상적으로 타당해보이지 않는 환자는 결과에서 제외한다. 정규 분포되지 않은 6MWD 데이터 및 p-값은 윌콕슨 검정에 대한 것이고; 6MWD 모수적 MMRM p-값은 p=0.75 이었다.

도면26b

시간 경과에 따른 6MWD 및 FVC: ERT-미경험 모집단 (n=27)

AT-GAA 알글루코시다제 알파로 치료받은 ERT 미경험 환자는 알글루코시다제 알파 대비
시간 경과에 따라 6MWD 에서 유사한 개선이 있었고 둘 모두 시간 경과에 따라 FVC 에서 감소가 있었다



6MWD=6 분 보행 거리; ANCOVA=공변량 분석; CFBL=기준선으로부터의 변화; ERT=효소 대체 요법; FVC=강제폐활량; LOCF=마지막 관측값 선행 대체법; MMRM=반복 측정혼합 효과 모델; SD=표준 편차; SE=표준 오차. 기준선은 평균(SD)이고; CFBL은 평균 (SD)이고; P 값은 명목상 양측이고; 정규 분포된 FVC 데이터 및 P 값은 ANCOVA로부터의 것이다. 정규 분포되지 않은 6MWD 데이터 및 6MWD P 값은 윌콕슨 검정에 대한 것이며; 6MWD 모수적 MMRM P=0.75 이다. 연구 시작 직전에 연구용 아나볼릭 스테로이드 오스타린(선택적 안드로겐 수용체 조절제)을 사용한 한 명의 임상적으로 타당해보이지 않는 환자는 결과에서 제외한다.

도면27

기준선 특성: 주요 이차 종점 및 바이오마커

파라미터, 평균 (SD)	AT-GAA		알글루코시다제 알파	
	전체 n=85	ERT-경험 n=65	전체 n=37	ERT-경험 n=30
하지 MMT 점수	28.0 (5.8) ^a	26.4 (5.1) ^b	27.7 (6.2) ^c	26.1 (5.8) ^d
하지 MMT 점수	66.9 (12.3) ^a	64.4 (1.4) ^b	68.0 (13.1)	66.9 (12.3)
하지 MMT 점수	22.3 (8.3)	22.0 (7.9)	21.1 (6.1)	20.4 (5.4)
하지 MMT 점수	14.5 (5.2) ^e	15.6 (4.1) ^f	14.5 (4.7) ^g	15.5 (4.4) ^h

GSGC=보행, 계단, 고위, 의자.

연구 시작 직전에 연구용 아나볼릭 스테로이드 오스타린(선택적 안드로겐 수용체 조절제)을 사용한 한 명의 임상적으로 타당해보이지 않는 환자는 결과에서 제외한다.

^an=84; ^bn=64; ^cn=34; ^dn=27; ^en=74; ^fn=55; ^gn=32; ^hn=25.

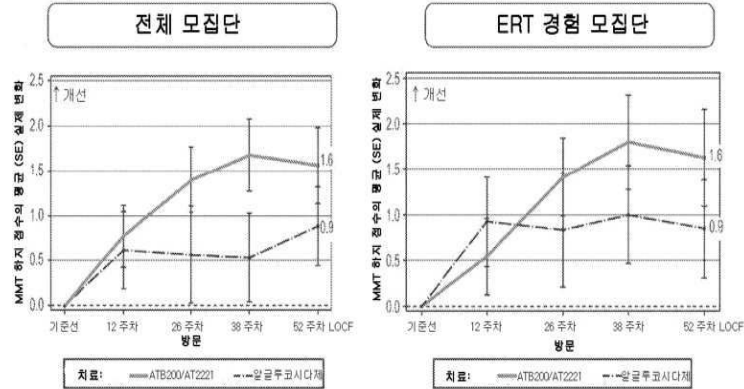
도면28

주요 이차: 하지 MMT

모든 환자 & ERT 경험 환자

PROPEL

전체 모집단 및 ERT 경험 모집단에서 하지 MMT는 수치상 AT-GAA가 유리했다



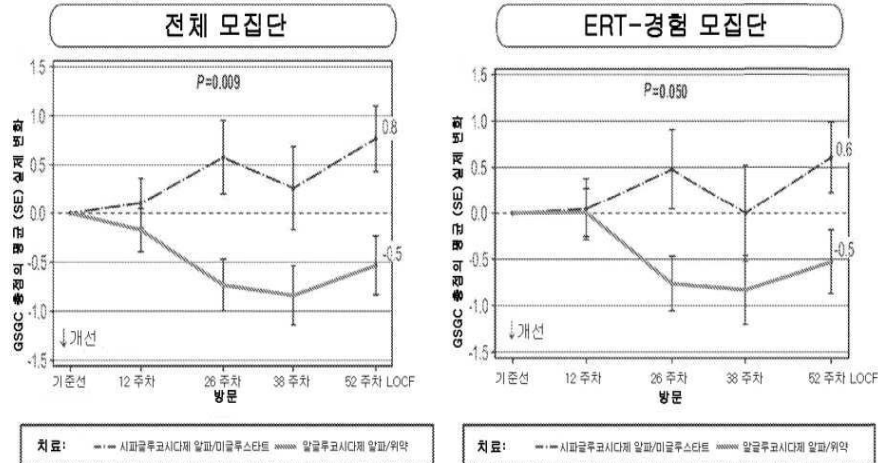
주: MMT는 의료 연구 기준(MRC) 척도를 통해 측정되었다

도면29

주요 이차: GSGC (보행, 계단, 고위, 의자)

모든 환자 및 ERT 경험 환자

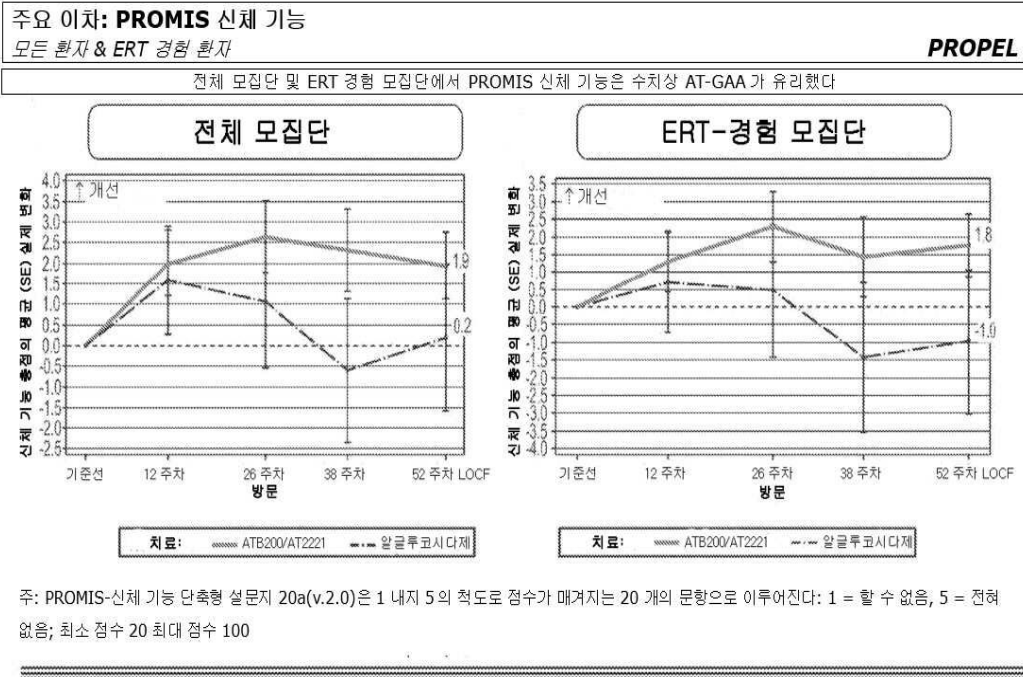
전체 모집단 및 ERT 경험 모집단에서, 알루미늄옥시다제 알파/위약과 비교하여 AT-GAA를 이용할 시 GSGC 총점에서 임상적으로 통계적으로 명목상 유의미한 개선이 관찰되었다



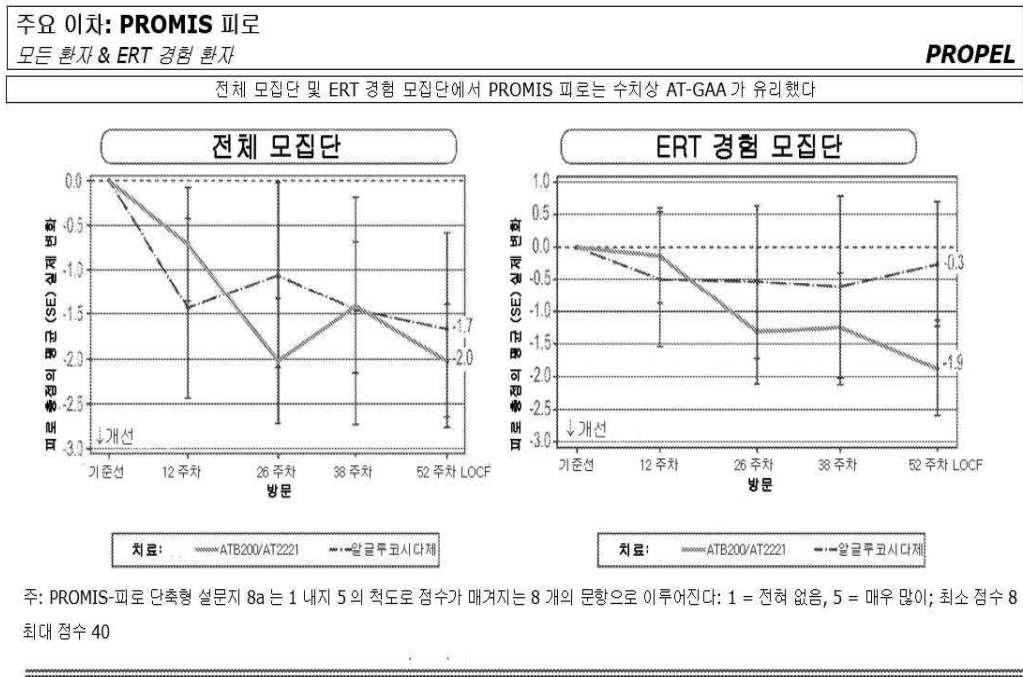
ERT=효소 대체 요법; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; SE, 표준 오차.

GSGC 총점은 4개 시험의 합이고 최소 4 점(정상 수행)에서 최대 27 점(최악의 점수)의 범위이다.

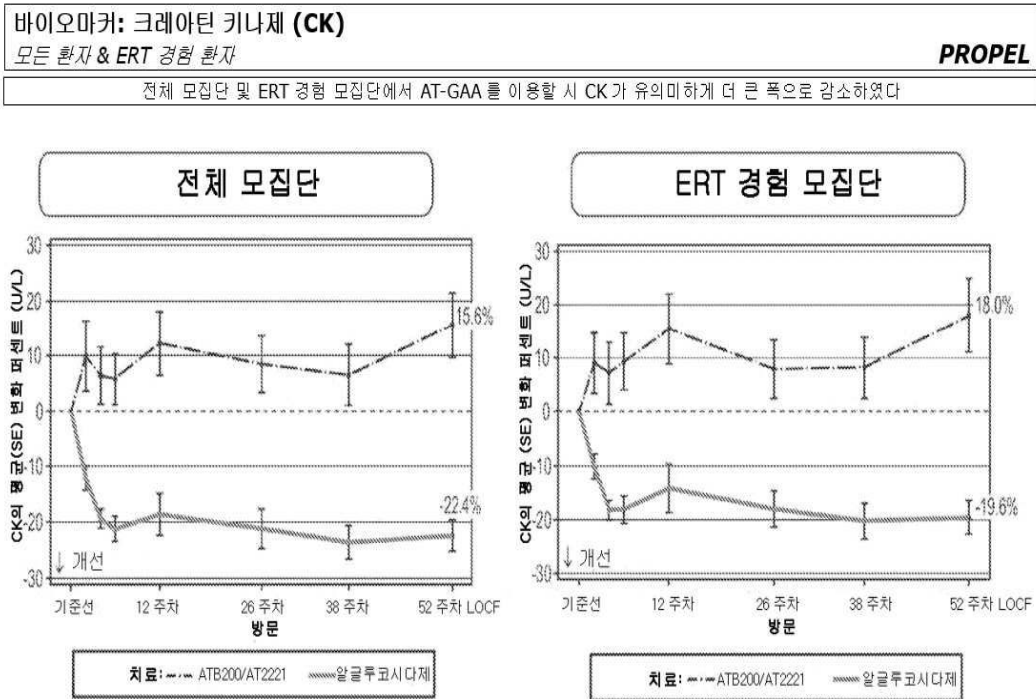
도면30



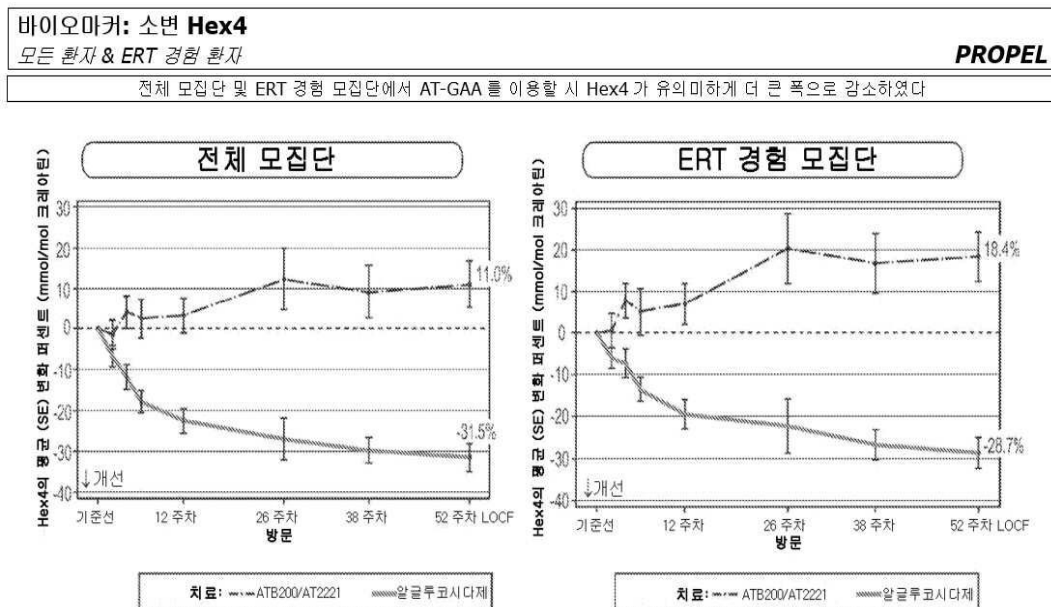
도면31



도면32



도면33



도면34

일자, 주요 일자 및 바이오마커 종점 히트 맵

전체 & ERT-경험 모집단

운동 기능, 폐 기능, 근력, **PRO** 및 바이오마커에 걸친 종점은 전체 및 **ERT**-경험 모집단 둘 모두에서 알글루코시다제 알파보다 **AT-GAA** 가 유리했고 기준선으로부터 개선되었다.

전체 모집단				ERT-경험			
알글루코시다제 알파		AT-GAA		알글루코시다제 알파		AT-GAA	
운동 기능		6MWD		운동 기능		6MWD	
		예측 6MWD %				예측 6MWD %	
		GSGC*				GSGC*	
		10 미터 보행*				10 미터 보행*	
		4-계단 오르기*				4-계단 오르기*	
	고위				고위		
		의자에서 일어나기				의자에서 일어나기	
폐 기능		FVC*		폐 기능		FVC*	
		MIP				MIP	
		MEP				MEP	
근력		하지 MMT		근력		하지 MMT	
		상지 MMT				상지 MMT	
		총 MMT				총 MMT	
피로		PROMIS-신체		피로		PROMIS-신체	
		PROMIS-피로				PROMIS-피로	
바이오마커		Hex4*		바이오마커		Hex4*	
		CK*				CK*	

6MWD=6 분 보행 거리; CK=크레아틴 키나제; FVC=강제 폐활량; GSGC=보행, 계단, 고위, 의자; Hex4=육탄당 사당류 4; LOCF=마지막 관측값 선행 대체법;

MEP=최대 호기압; MIP=최대 흡기압; MMT=도수 근력 검사; PRP=환자-보고 결과 측정 정보 시스템.

LOCF 평균 기준; *명목상 P-값<0.05

도면35

안전성 요약

PROPEL

안전성 프로파일은 AT-GAA 및 알글루코시다제 알파에 대하여 유사했다

	AT-GAA n=85	알글루코시다제 알파 n=38
TEAE	81 (95.3%)	37 (97.4%)
치료와 잠재적으로 관련이 있는 TEAE	26 (30.6%)	14 (36.8%)
심각한 TEAE	8 (9.4%)	1 (2.6%)
치료와 잠재적으로 관련이 있는 심각한 TEAE	1 (1.2%)	0
연구 철회를 야기하는 TEAE	2 (2.4%)	1 (2.6%)
사망을 야기하는 TEAE	0	0
IAR	21 (24.7%)	10 (26.3%)

* AT-GAA 군에서 철회를 야기하는 TEAE 는 2개의 IAR 이었고, 이 중 하나는 심각한 AE였다

* 알글루코시다제 알파 군에서 철회를 야기하는 TEAE 는 뇌졸중(관련없음)으로 인한 것이었다

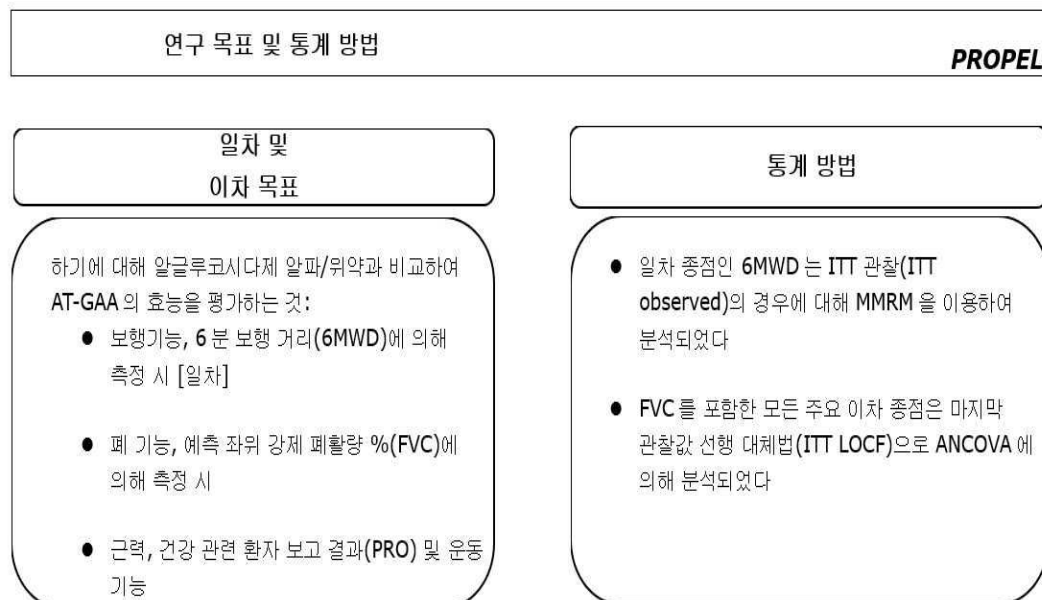
* AT-GAA 의 전체 안전성 프로파일은 알글루코시다제 알파와 유사했다

도면36

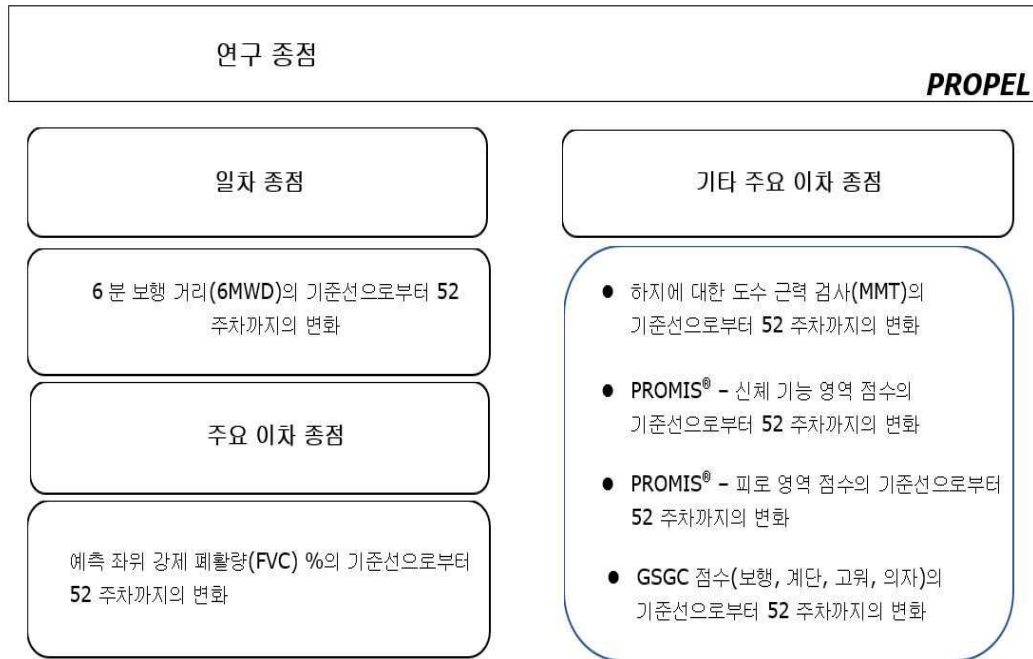
개요서

- 승인된 ERT 인 알글루코시다제 알파로부터 AT-GAA 로 전환한 환자는 표준 치료 ERT 로 치료된 환자보다 **+16.9** 미터를 더 걸었다 ($p=0.046$)
- AT-GAA 로 전환한 환자는 또한, 현재 승인된 ERT 로 치료된 환자에서의 감소와 비교하여, 폐폐병에서 호흡 기능의 가장 중요한 척도인 예측 강제 폐활량(FVC) 퍼센트에서 개선을 나타냈다 (FVC Diff, **+4.1%** $p=0.006$)
- ERT 경험 및 ERT 미경험 환자의 전체 연구 모집단에서, AT-GAA 는 현재 승인된 ERT 로 치료된 환자와 비교하여, 제 1 주요 이차 종점인 예측 강제 폐활량 퍼센트에 대한 우수성에 대하여 통계적으로 명목상 유의미하고 임상적으로 의미있는 차이를 나타냈다 (FVC Diff, **+3.0%**; $p=0.023$)
- ERT 경험 및 ERT 미경험 환자의 전체 연구 모집단에서, AT-GAA 는 현재 승인된 ERT 를 능가하였는데(+7 미터 대비 +21 미터), 이는 우수성에 대해 통계적으로 유의미하지는 않았다($p=0.072$)
- 전체 연구 모집단에 대한 폐폐병의 2 개의 중요한 바이오마커(Hex4 및 CK)의 개선은 현재 승인된 ERT 와 비교하여 AT-GAA 가 유의미하게 유리함을 보여주었다 ($p=0.001$)
- 8 개의 주요 이차 및 바이오마커 종점 중 8 개가 전체 및 ERT 경험 모집단에서 표준 치료와 비교하여 AT-GAA 가 유리함을 보여주었다

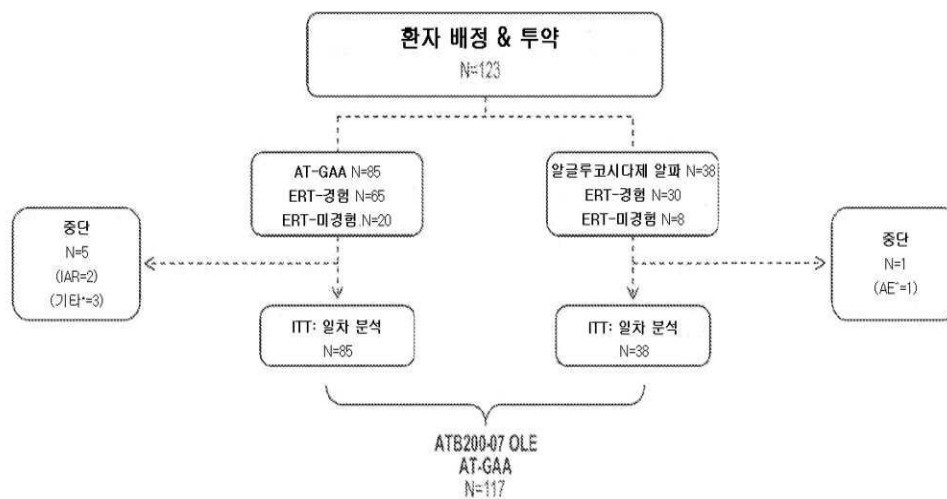
도면37



도면38



도면39

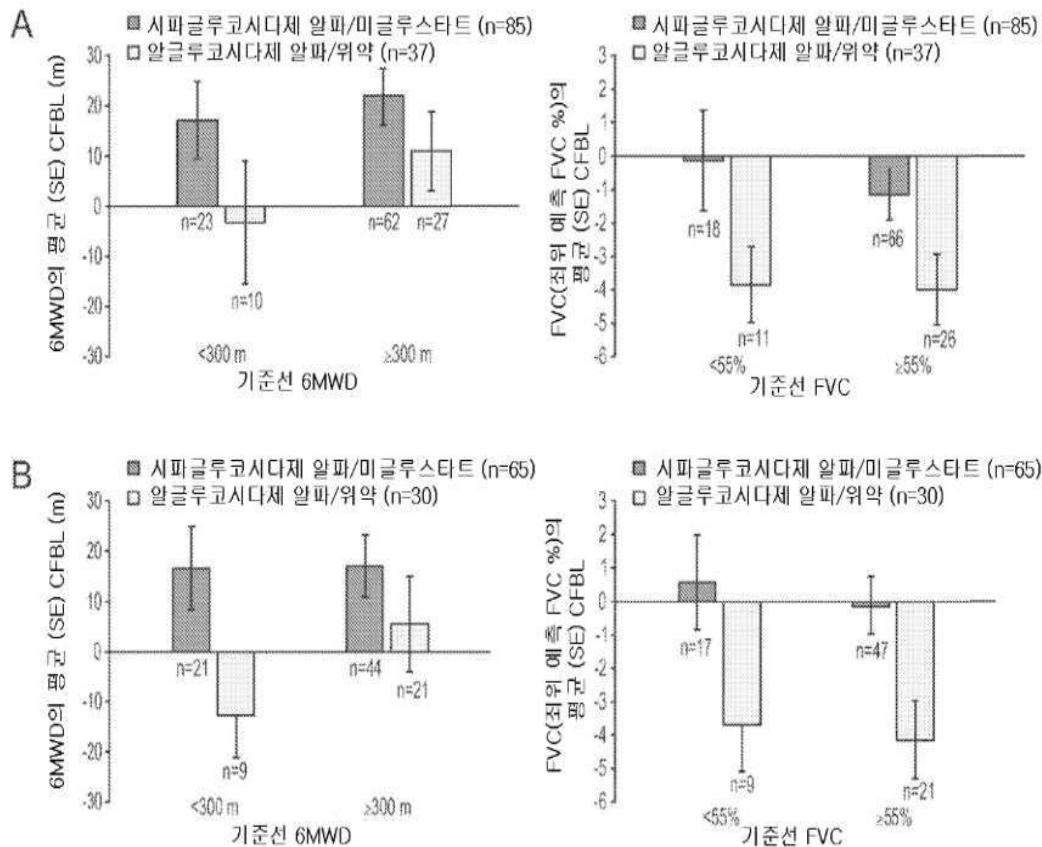


주 * 1 명 코로나 폐렴, 2명 주입 현상으로 오는 것을 더 이상 원치 않아 철회함, 모두 연구 약물과 관련성 없음. ^ 1명 뇌졸중, 연구 약물과 관련성 없음

도면40

기준선 참가자 통계 자료		PROPEL	
기준선 참가자 통계 자료는 모집단을 대표하며 일반적으로 두 치료군에서 유사했다			
	AT-GAA n=85	알글루코시다제 알파 n=38	총계 n=123
연령(세)			
평균 (SD)	47.6 (13.3)	45.1 (13.3)	46.8 (13.3)
중앙값 (Min, Max)	48.0 (19.74)	46.0 (22.66)	47.0 (19, 74)
성별, n (%)			
남성	36 (42.4)	20 (50.8)	56 (45.5)
여성	49 (57.6)	18 (47.4)	67 (54.5)
이전 ERT 지속기간 (ERT 경험만)			
3년 미만	4 (6.2)	5 (16.7)	9 (9.5)
3년 내지 5년	16 (24.6)	6 (20.0)	22 (23.2)
5년 초과	45 (69.2)	19 (63.3)	64 (67.4)
인종			
백인	74 (87.1)	30 (78.9)	104 (84.6)
아시아인	5 (5.8)	5 (13.2)	10 (8.1)
기타	6 (7.1)	3 (7.9)	9 (7.3)
지역, n (%)			
북미/남미	26 (30.6)	15 (39.5)	41 (33.3)
유럽	43 (50.6)	12 (31.6)	55 (44.7)
아시아 태평양	16 (18.8)	11 (28.9)	27 (22.0)

도면41

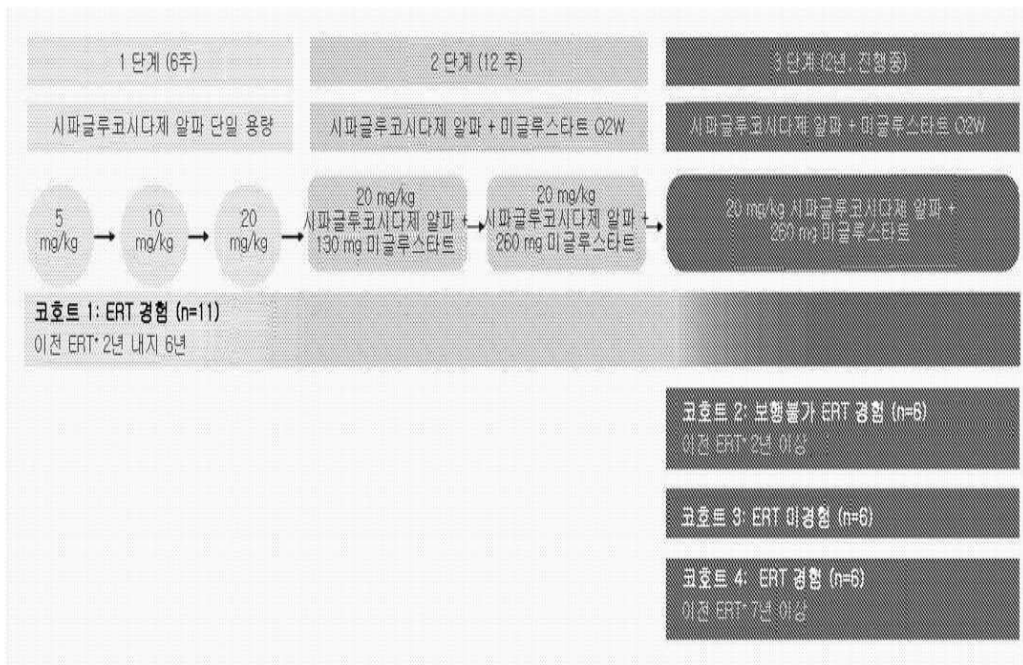


도면42

TEAE	시파글루코시다제 알파/ 미글루스타트 n=85	알글루코시다제 알파/ 위약 n=38
낙상	25 (29.4)	15 (39.5)
두통	20 (23.5)	9 (23.7)
비인두염	19 (22.4)	3 (7.9)
근육통	14 (16.5)	5 (13.2)
관절통	13 (15.3)	5 (13.2)
요로 감염	12 (14.1)	2 (5.3)
설사	11 (12.9)	4 (10.5)
사지 통증	11 (12.9)	2 (5.3)
메스꺼움	10 (11.8)	8 (21.1)
근골격 통증	10 (11.8)	2 (5.3)
구강인두 통증	10 (11.8)	2 (5.3)
요통	9 (10.8)	7 (18.4)
피로	8 (9.4)	5 (13.2)

데이터는 n (%)이다.

도면43



* 20 mg/kg 알글루코시다제 알파 Q2W 이용. Q2W는 격주마다.

도면44

평가	ERT 경험*		ERT 미경험 코호트 3
	코호트 1 (2-6 년)	코호트 4 (≥ 7 년)	
운동 기능 ● 6MWD	통합 데이터		✓
호흡 기능 ● FVC	통합 데이터		✓
근력 ● 하지 MMT 점수	통합 데이터		✓
바이오마커 ● Hex4 및 CK	통합 데이터		✓
안전성	통합 데이터		✓

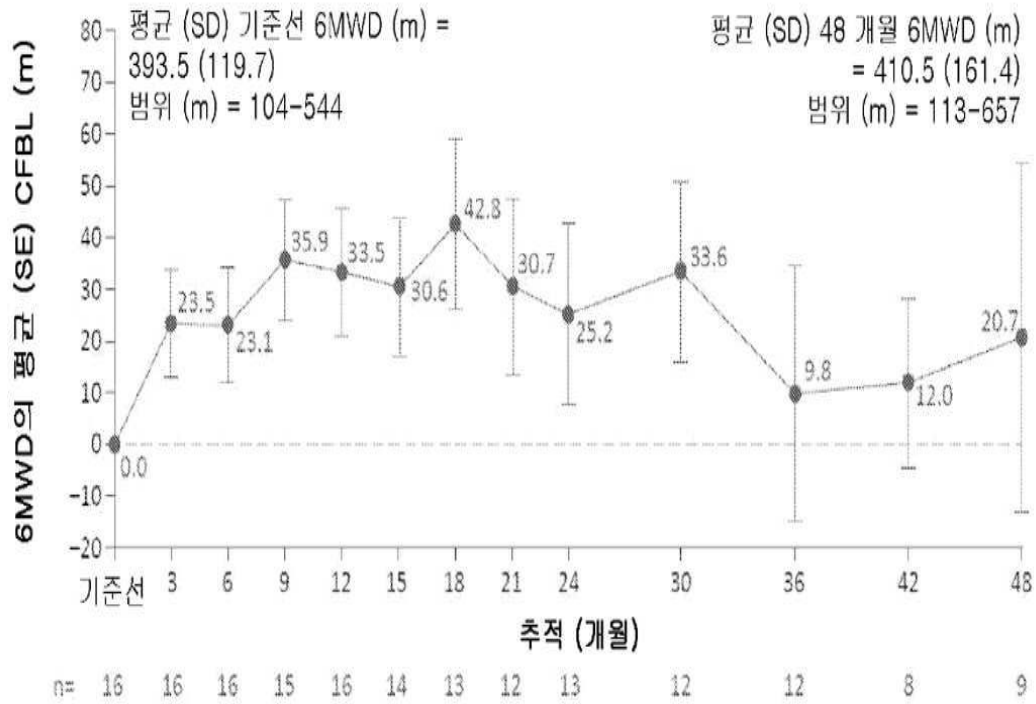
* 20 mg/kg 알글루코시다제 알파 Q2W 이용. 6MWD는 6 분 보행 거리; CK는 크레아틴 키나제; FVC는 강제 폐활량; Hex4는 글루코스 사당류; MMT는 도수 근력 검사.

도면45

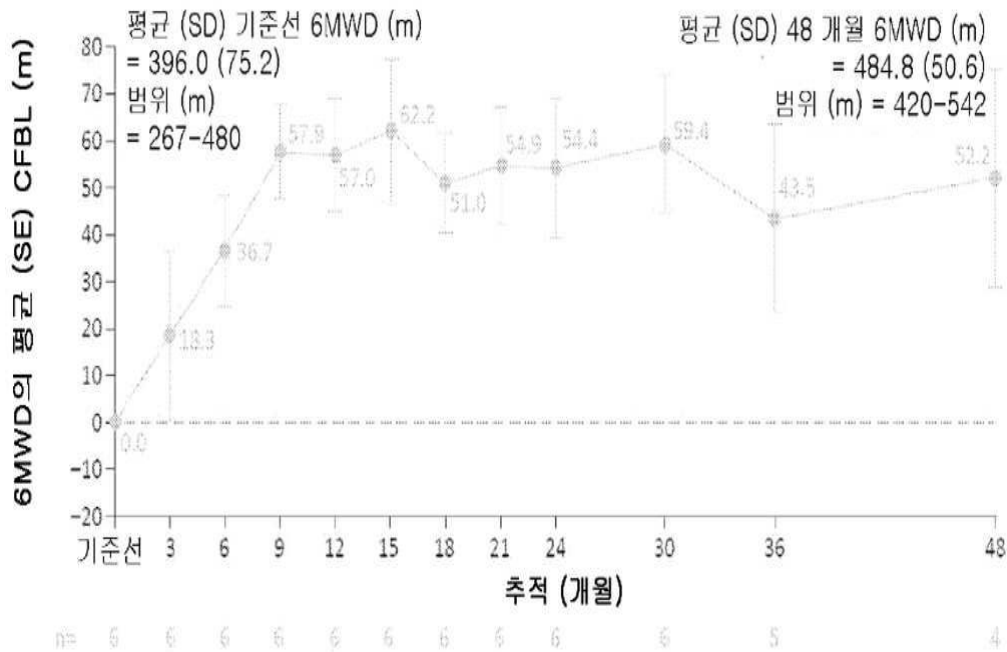
	ERT 경험		ERT 미경험 코호트 3 n=6
	코호트 1 이전 ERT 2-6 년 n=11*	코호트 4 이전 ERT ≥7 년 n=6	
기준선 특성			
중앙값 (범위) 연령, 세	50.0 (28-66)	43.0 (20-65)	51.0 (24-65)
성별, 남:여	9:2	2:4	1:5
평균 (SD) 알글루코시다제 알파 치료 기간, 년	4.7 (1.4)	9.4 (1.2)	N/A*
평균 (SD) 6MWD, m	397.2 (96.8)	387.3 (161.3)	396.0 (75.2)
평균 (SD) 좌위 FVC, 예측 %	52.6 (13.9)	65.3 (21.1)	57.2 (20.8)
평균 (SD) MMT 하지 점수	31.8 (1.9)	27.3 (3.7)	29.0 (1.7)
환자 배경			
연구 참여중, n (%)	9 (82)	6 (100)	6 (100)

* 기준선 이후 유효성 평가 이전에 동의를 철회해서 유효성 모집단으로부터 배제되었던 코호트 1 에 속한 한 명의 환자를 제외한 등록 환자 모두가 유효성 모집단 및 안전성 모집단 둘 다에 포함되었다. *한 명의 ERT-미경험 환자가 연구 등록 6 개월 초과 이전에 알글루코시다제 알파를 1 회 투여받았었다; 남:여는 남성:여성; N/A 는 해당없음; SD 는 표준편차.

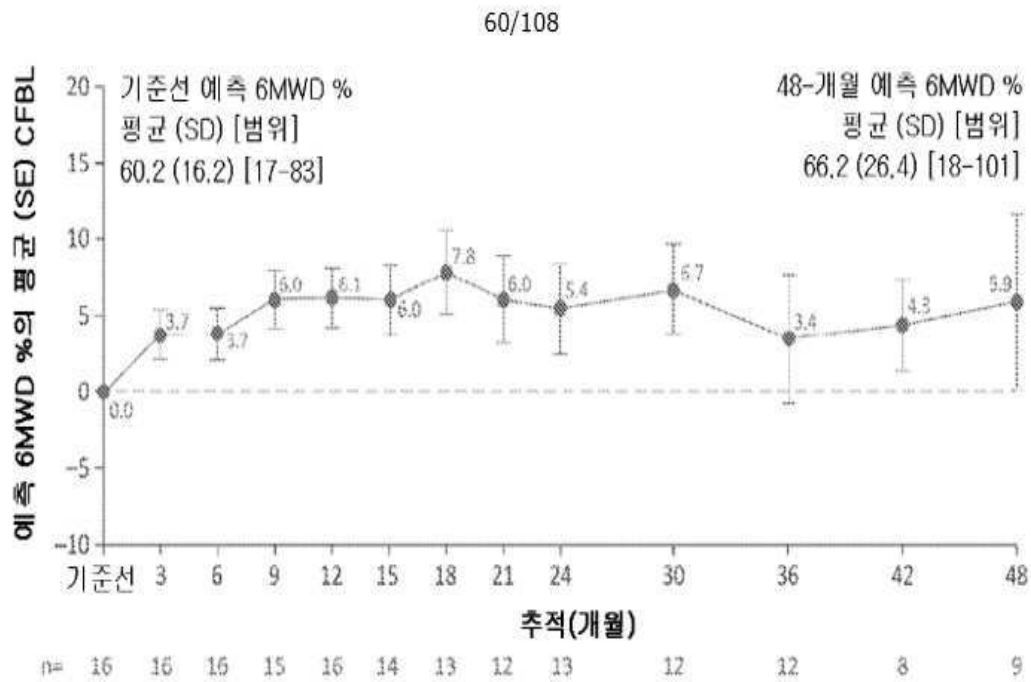
도면46a



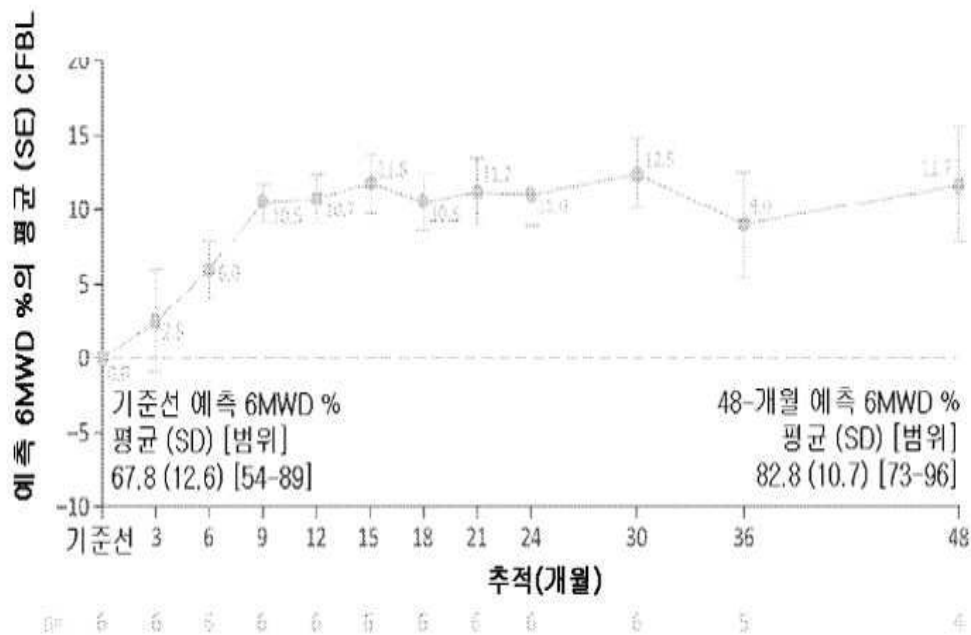
도면46b



도면46c

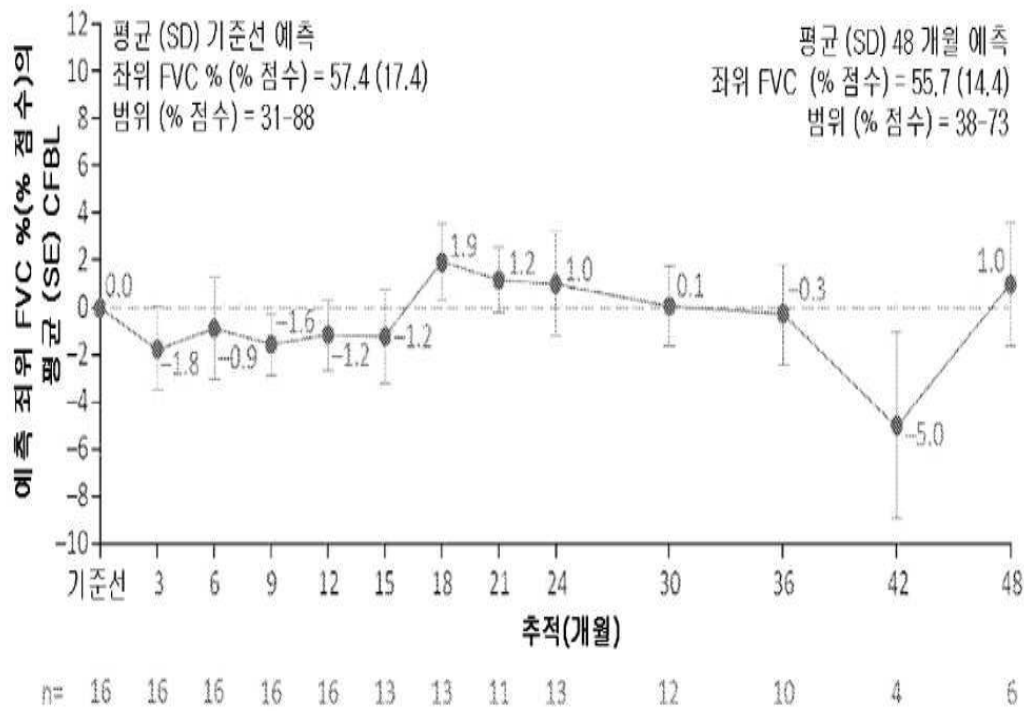


도면46d

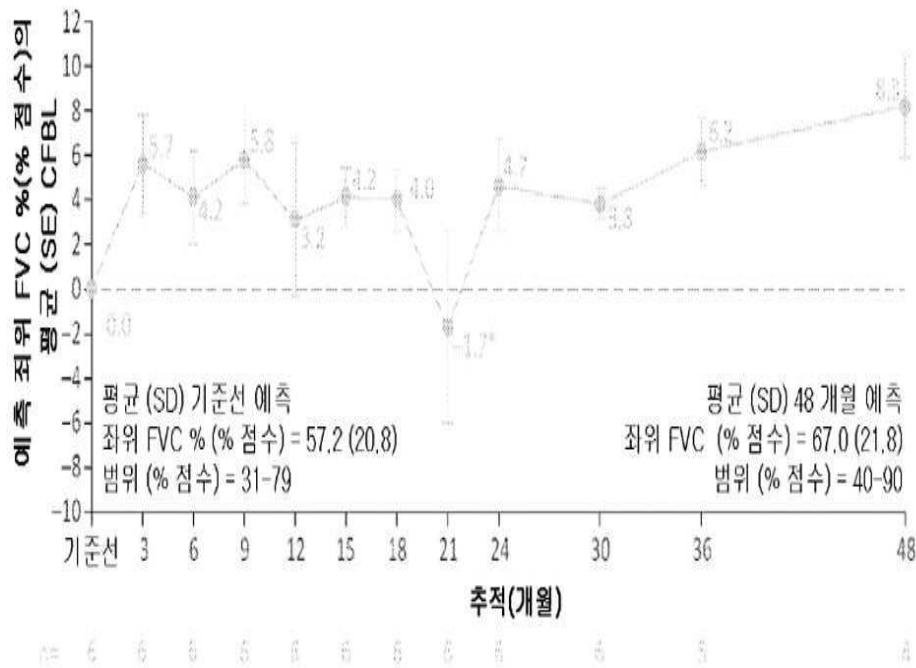


CFBL은 기준선으로부터의 변화; SE는 표준 오차

도면47a

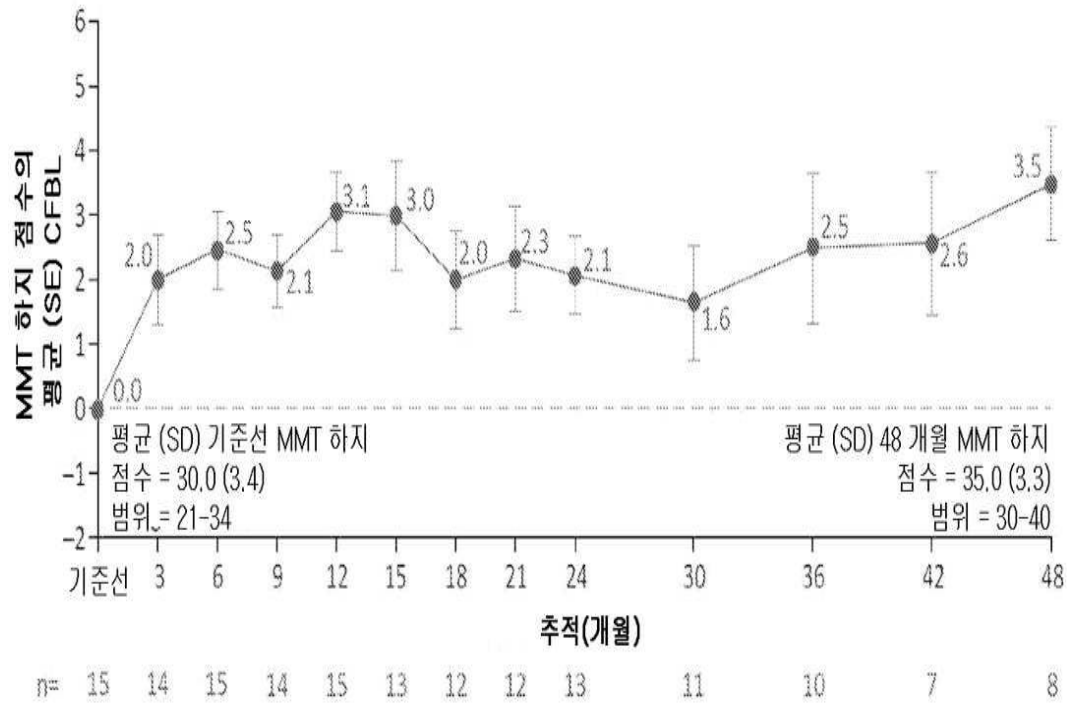


도면47b

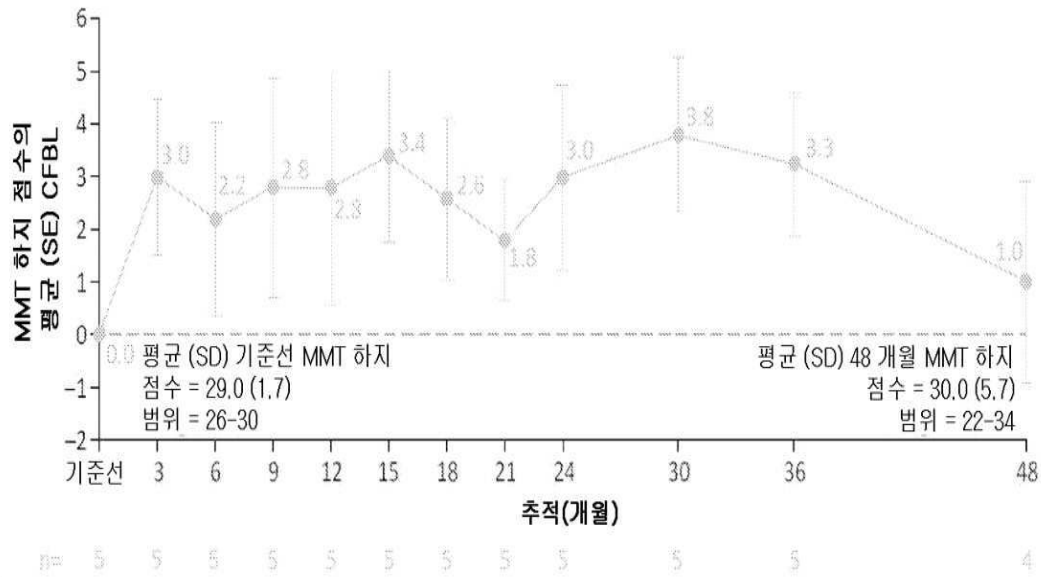


*ERT-미경험 코호트에 속한 한 명의 환자가 21 개월차에 예측 FVC %에서 큰 폭의 하락을 경험했고, 다음 방문(24 개월차)에는 이전 수준으로 회복했다.

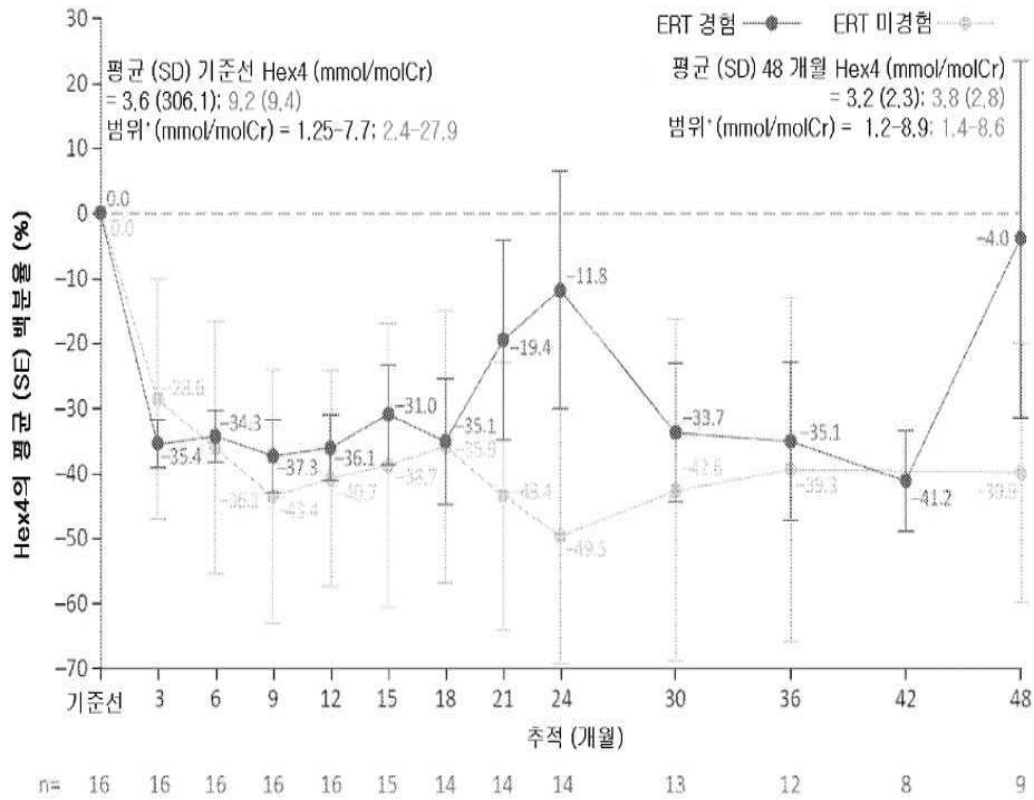
도면48a



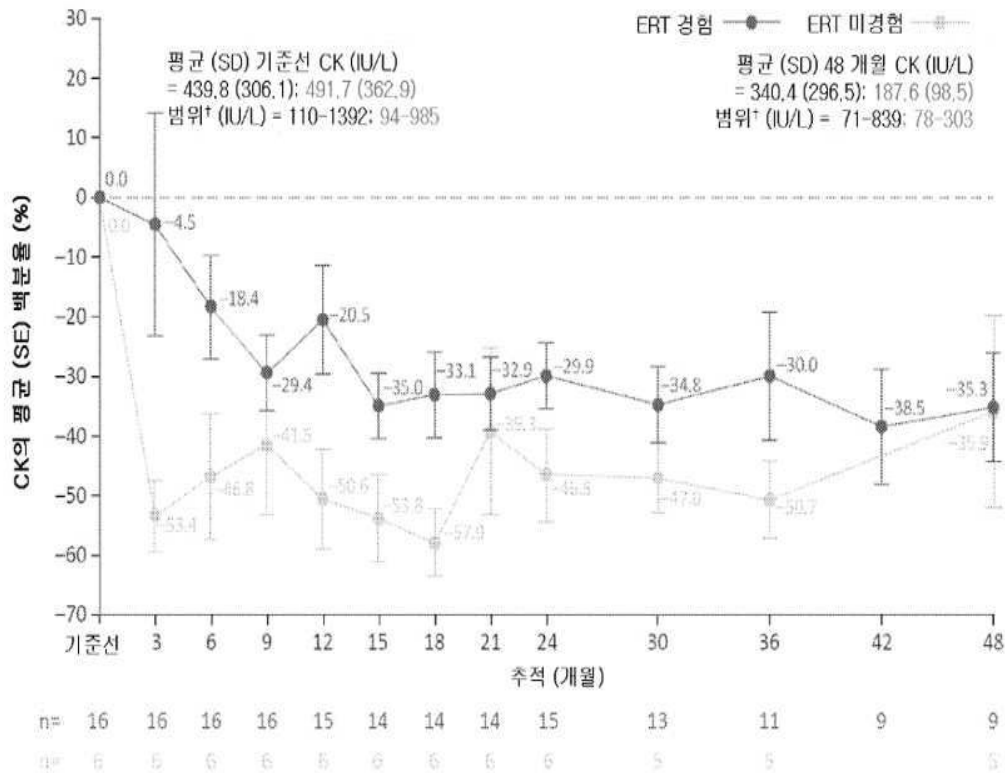
도면48b



도면49a



도면49b

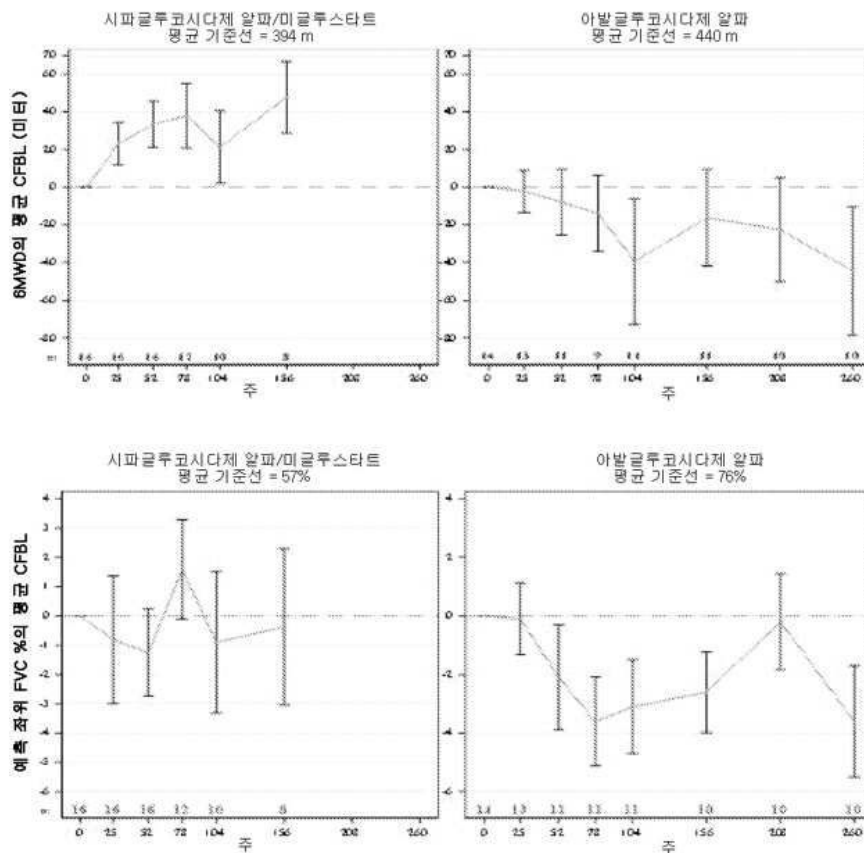


도면50

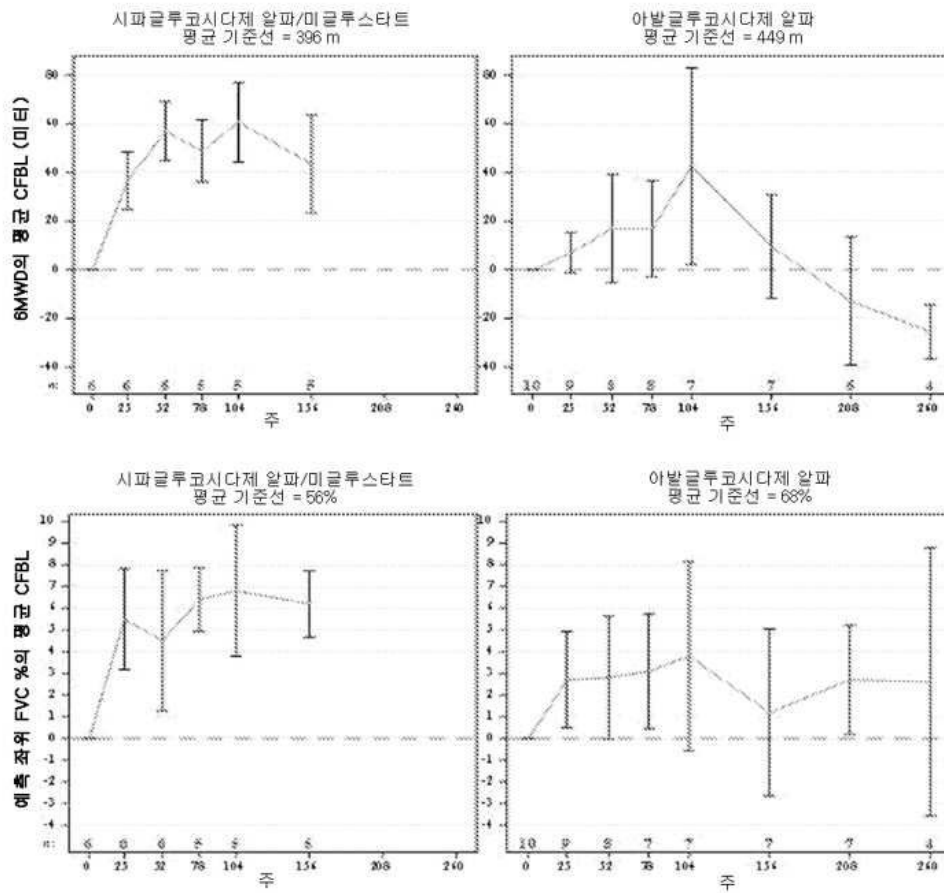
	ERT 경험 n=17	ERT 미 경험 n=6	전체 n=23
TEAE, n (%)	17 (100)	6 (100)	23 (100)
치료와 잠재적으로 관련이 있는 TEAE	11 (65)	4 (67)	15 (65)
심각한 TEAE	6 (35)	4 (67)	10 (44)
치료와 잠재적으로 관련이 있는 심각한 TEAE	1 (6)	2 (33)	3 (13)
연구 철회를 야기하는 TEAE	1 (6)*	0 (0)	1 (4)
사망을 야기하는 TEAE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IAR	8 (47)	3 (50)	11 (48)

TEAE 발생 날짜는 연구 약물의 첫 번째 투여 당일 또는 그 이후이다. *미만성 거대 B 세포 림프종. IAR은 주입-연관 반응.

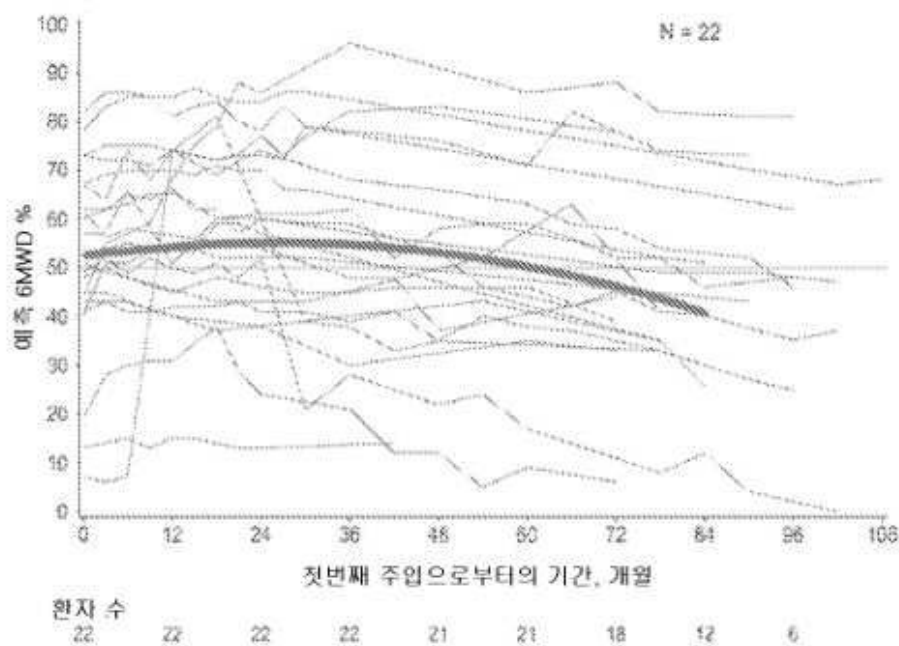
도면51



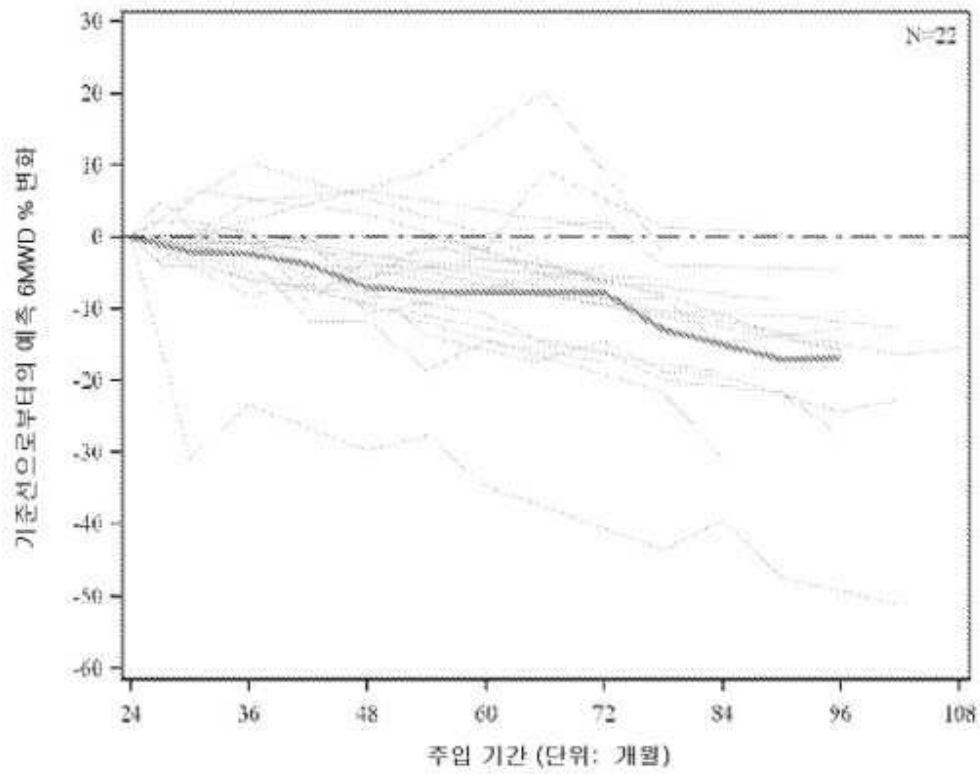
도면52



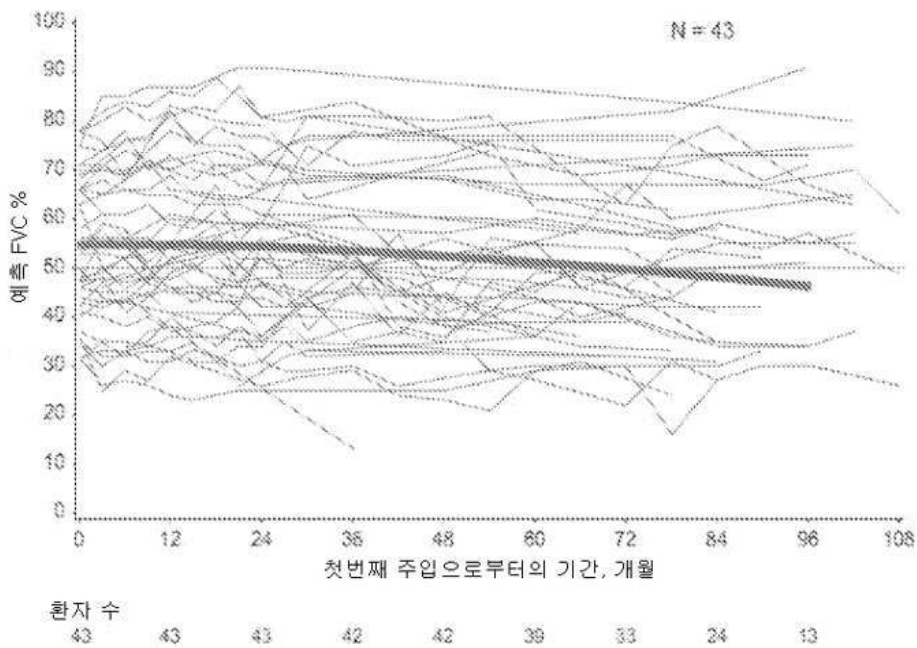
도면53a



도면53b



도면54



도면55

보행-불가 ERT-경험 환자(코호트 2)에서 보고된 종점 및 코호트 요약

- 코호트 2에는 6명의 보행-불가 ERT-경험 환자가 포함되었다
 - 휠체어를 사용하거나 도움을 받아 걸을 수 없는 환자를 보행-불가로 정의하였다

코호트 2 이전 ERT 2년 이상	
평가	
6 MWD	데이터 수집 안 됨
FVC	✓
하지 MMT 점수	데이터 수집 안 됨
MMT 총점 (상체)	✓
CK 및 Hex4	✓
안전성	✓

*20 mg/kg 알글루코시다제 알파 Q2W 이용. 6MWD는 6분 보행 거리; CK는 크레아틴 키나제; ERT는 효소 대체 요법; FVC는 강제 폐활량; Hex4 글루코스 사당류; MMT는 도수 근력 검사.

도면56

보행-불가 ERT-경험 환자(코호트 2)의 기준선 특성 및 환자 배정

코호트 2 이전 ERT 2년 이상 N=6	
기준선* 특성	
중앙값 (범위) 연령, 세	49.5 (18-57)
성별, M:F	4:2
평균 (SD) 알글루코시다제 알파 기간, 년	10.1 (4.8)
평균 (SD) 좌위 FVC, 예측 %	42.3 (28.2)
평균 (SD) MMT 총점 (상체)	18.4 (14.0)
환자 배정	
연구 참여중, n (%)	5 (83)

*기준선 평가는 연구 약물(20 mg/kg 시파글루코시다제 알파 + 260 mg 미글루스타트 공동-투여 용량)의 첫 번째 투여시 또는 그 이전에 측정된 마지막 비-결측 결과이다. M:F는 남성:여성; SD는 표준 편차

도면57

보행-불가 ERT-경험 환자(코호트 2)에 대한
여러 종점 및 바이오마커의 CFBL

	추적 (개월)							
	12		24		36		48	
	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)
종점								
예측 좌위 FVC %, % 점수	2	2.5 (9.2)	1	2.0 (N/A)	2	-2.0 (7.1)	1	-1.0 (N/A)
MMT 종점 (상체)	4	1.3 (3.4)	4	2.0 (6.6)	4	-0.8 (10.7)	N/A	N/A
Hex4, %	5	-15.6 (16.7)	5	-34.1 (14.1)	4	-36.5 (23.1)	2	-4.0 (82.6)
CK, %	5	-20.8 (8.8)	5	-25.3 (16.8)	4	-27.1 (32.4)	2	-23.7 (23.9)

CFBL은 기준선으로부터의 변화; NA는 해당 없음.

도면58

보행-불가 ERT-경험 환자 (코호트 2)에서의 안전성 요약

	코호트 2 이전 ERT 2년 이상 N=6
TEAE, n (%)	6 (100)
치료와 잠재적으로 관련이 있는 TEAE	5 (83)
심각한 TEAE	2 (33)
치료와 잠재적으로 관련이 있는 심각한 TEAE	1 (17)
연구 철회를 야기하는 TEAE	1 (17)*
심각한 TEAE	2 (33)
사망을 야기하는 TEAE	0 (0)
IAR	2 (33)

- 평균 (SD) 치료 지속 기간은 46.3 (22.86)개월이었다.
- 가장 공통된 TEAE는 비인두염 및 설사였다 (3명의 환자에서 둘 다 발생하였다); 대부분의 TEAE는 중증도에서 경미하거나 중증도였고 연구 철회로 이어지지 않았다.

*두드러기는 IAR로 간주되었다. IAR은 주입-연관 반응; TEAE는 연구 약물의 첫번째 용량 투여 당일 또는 그 후에 발생한 투여 후 이상 반응.

도면59

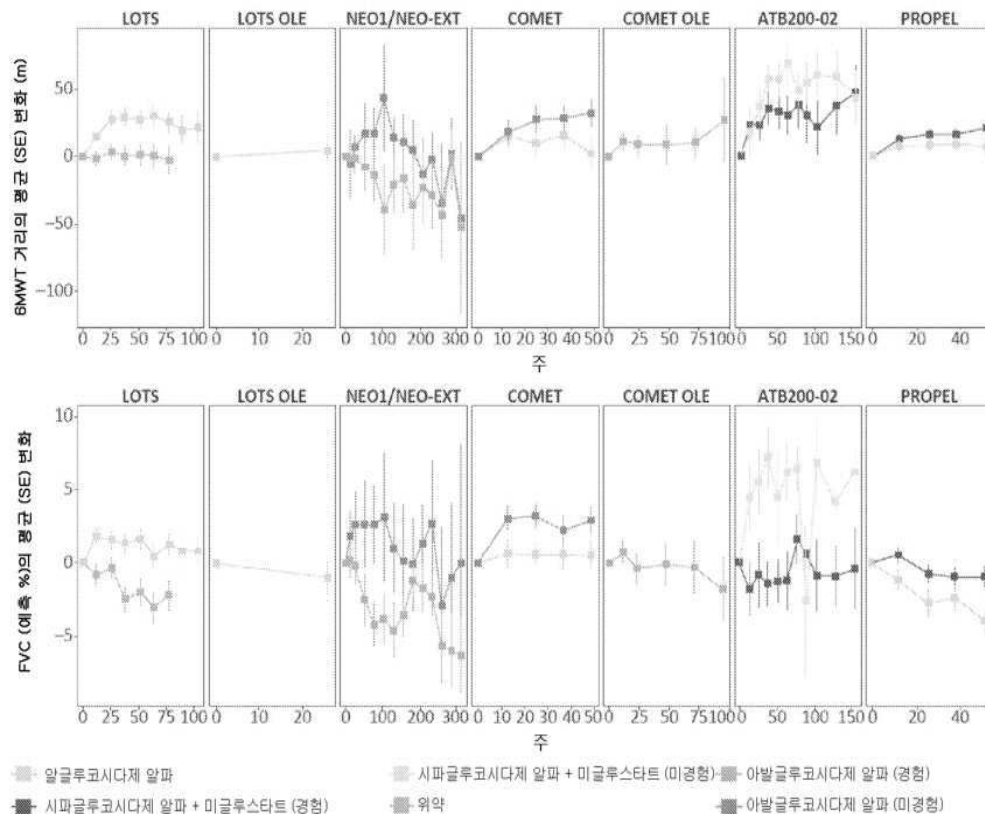
시험명	모집단	치료	N	연령, 평균 (SD)	남성 (%)	백인 (%)	ERT 지속기간 (년), 평균 (SD)	BMWD (미터), 평균 (SD)	좌위 FVC (예측 %), 평균 (SD)
LOTS ¹	ERT 미경험	Alglu	60	45.3 (12.4)	57.0	95.0	0 (0)	332.2 (126.7)	55.4 (14.4)
	ERT 미경험	Placebo	30	42.6 (11.6)	37.0	90.0	0 (0)	317.9 (132.3)	53.0 (15.7)
LOTS OLE ²	ERT 미경험	Alglu	28	44.1 (11.8)	37.0	90.0	0 (0)	313.0 (147.0)	51.1 (15.8)
NEO-1/EXT ^{3, 4}	ERT 미경험	Aval	10	44.8 (20.3)	30.0	60.0	0 (0)	449.0 (119.0)	69.2 (19.3)
	ERT 경험	Aval	14	46.7 (14.1)	64.0	93.0	4.0 (2.0)	440.0 (141.0)	77.3 (16.5)
COMET ⁵	ERT 미경험	Aval	51	46.0 (14.5)	52.9	92.2	0 (0)	396.3 (110.9)	62.5 (14.4)
	ERT 미경험	Alglu	49	50.3 (13.7)	51.0	95.9	0 (0)	378.1 (116.2)	61.6 (12.4)
COMET OLE ²	ERT 경험	Aval	43	50.3 (13.7)	51.0	96.0	0.94 (0)	394.0 (141.0)	61.2 (13.5)
ATB200-02 ⁶	ERT 경험	Cipa+mg	17	45.7 (36.0)	65.0	81.0	6.36 (1.3)	394.0 (120.0)	57.1 (17.9)
	ERT 미경험	Cipa+mg	6	46.1 (39.1)	17.0	70.0	0 (0)	396.0 (75.0)	55.6 (18.1)
PROPEL ⁷	ERT 미경험 및 ERT 경험	Cipa+mg	85	47.6 (13.3)	42.4	87.1	5.7 (4.3)	357.9 (111.8)	70.7 (19.6)
	ERT 미경험 및 ERT 경험	Alglu ⁸	37	45.4 (13.4)	51.4	78.4	5.6 (4.3)	351.0 (121.3)	70.6 (21.3)

¹입글루코시다제 알파와 위약 병행군에서 연구를 완료한 환자 한 명이 적격성 평가 기준선에서 외도적으로 저조한 결과를 낸 것으로 판단되어 유효성 분석에서 제외되었다

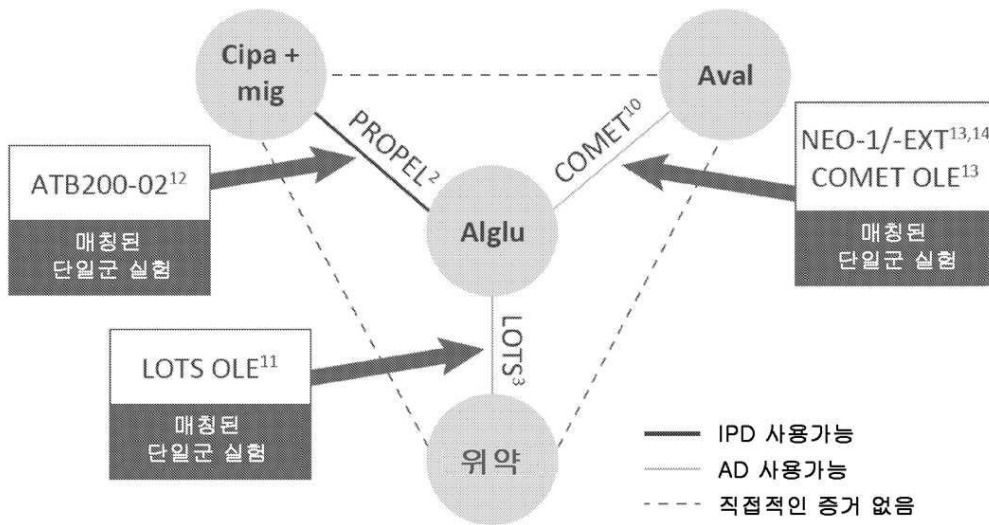
BMWD는 6초 보행 거리; ERT는 효소 대체 요법; FVC는 강제 폐활량; SD는 표준 편차.

¹van der Ploeg et al, *N Engl J Med* 2010;362:1396-1406; ²van der Ploeg et al, *Mol Genet Metab* 2012;107:456-61; ³Center for Drug Evaluation and Research, BLA Integrated Review 761194 Nervazyme (Avalglucosidase Alfa-Nano), 2021; ⁴Dimaichie MM et al, *Neurology* 2022;99:e536-48; ⁵Diaz-Manera J et al, *Lancet Neurol* 2021;20:1012-26; ⁶Byrne BJ et al, Poster presented at Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical & Scientific Conference, 2022-P82, <https://www.mdaconference.org/abstract-library/Schooner-B-et-al-Lancet-Neurol-2021-20-1027-37>.

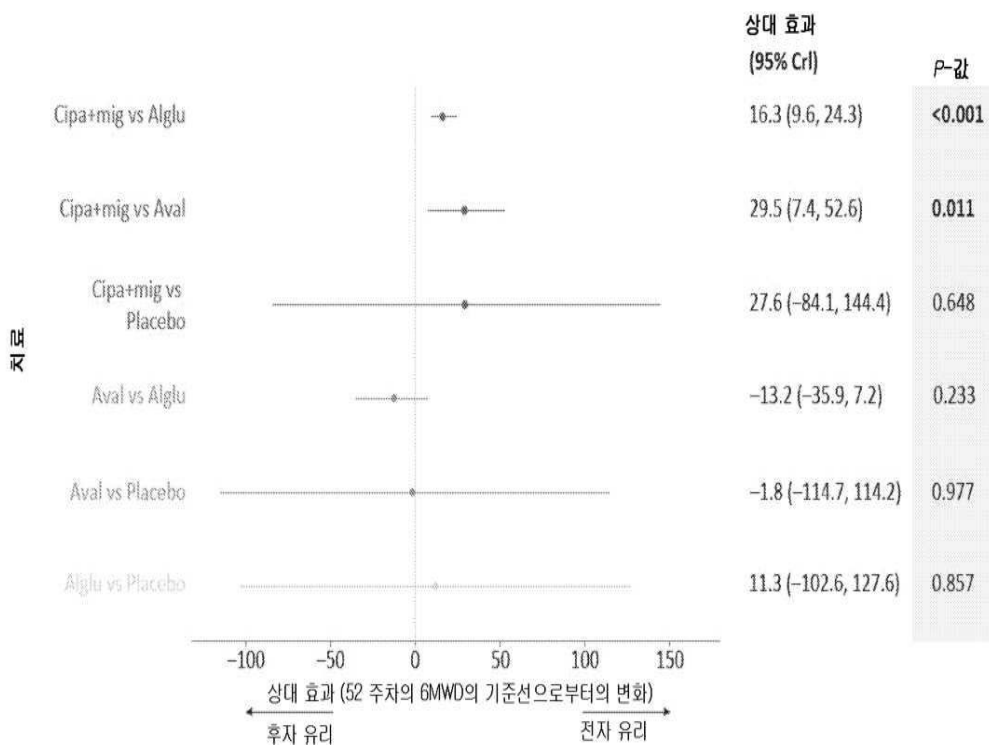
도면60



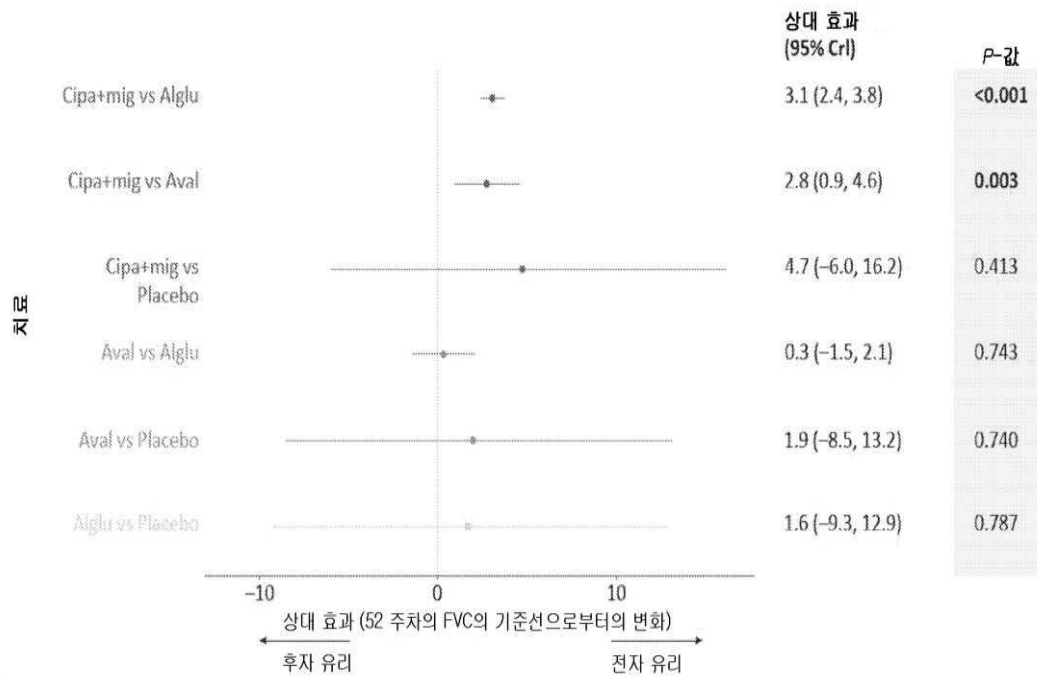
도면61



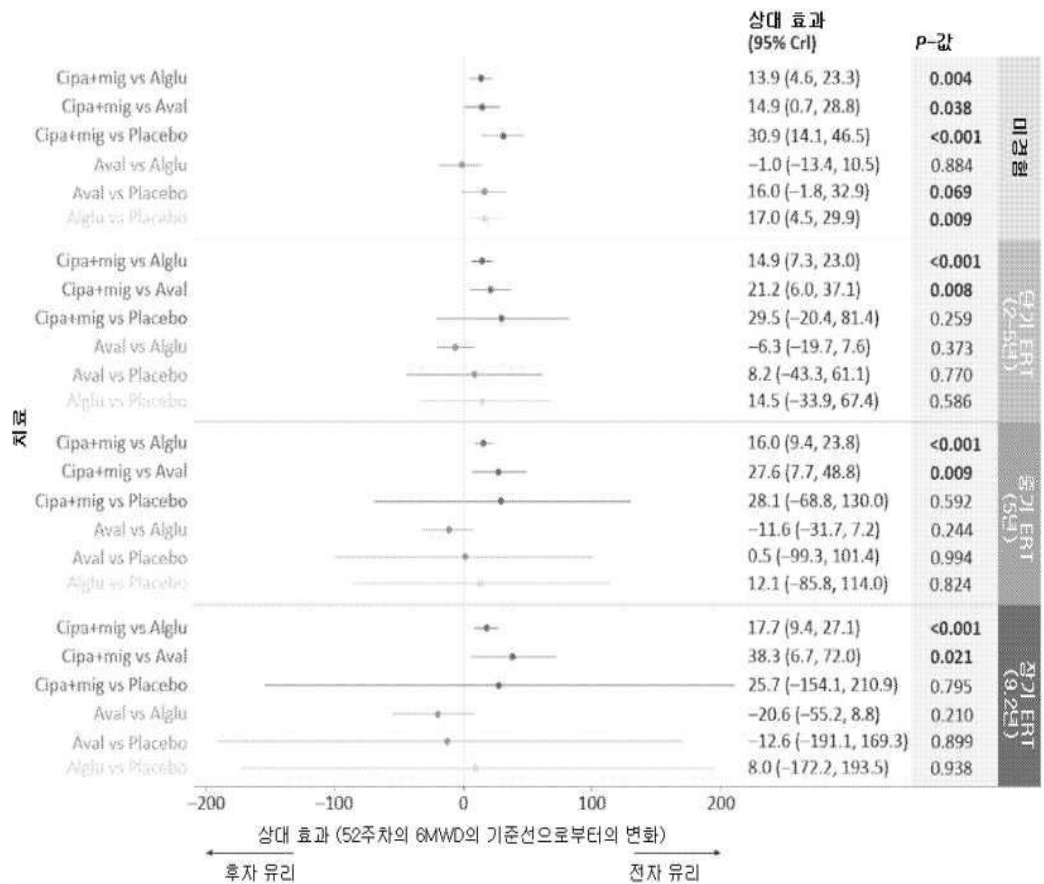
도면62



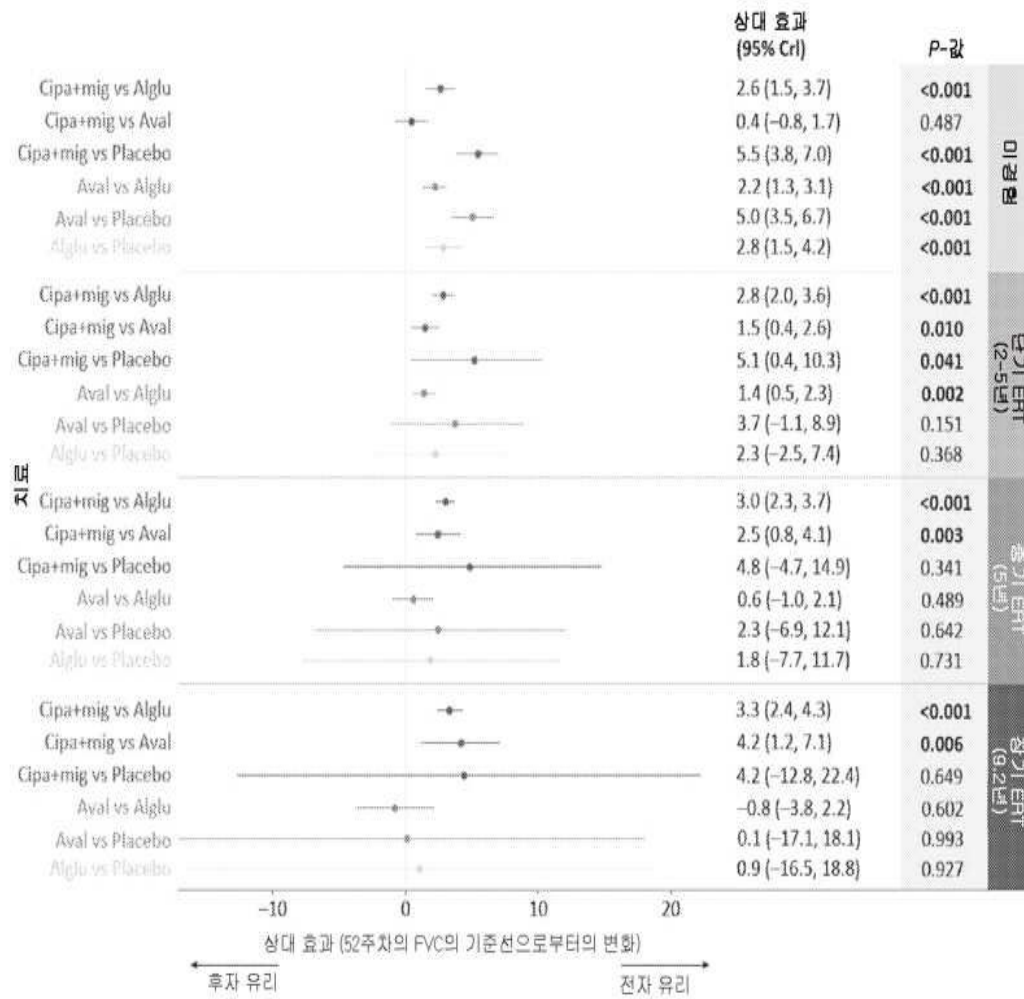
도면63



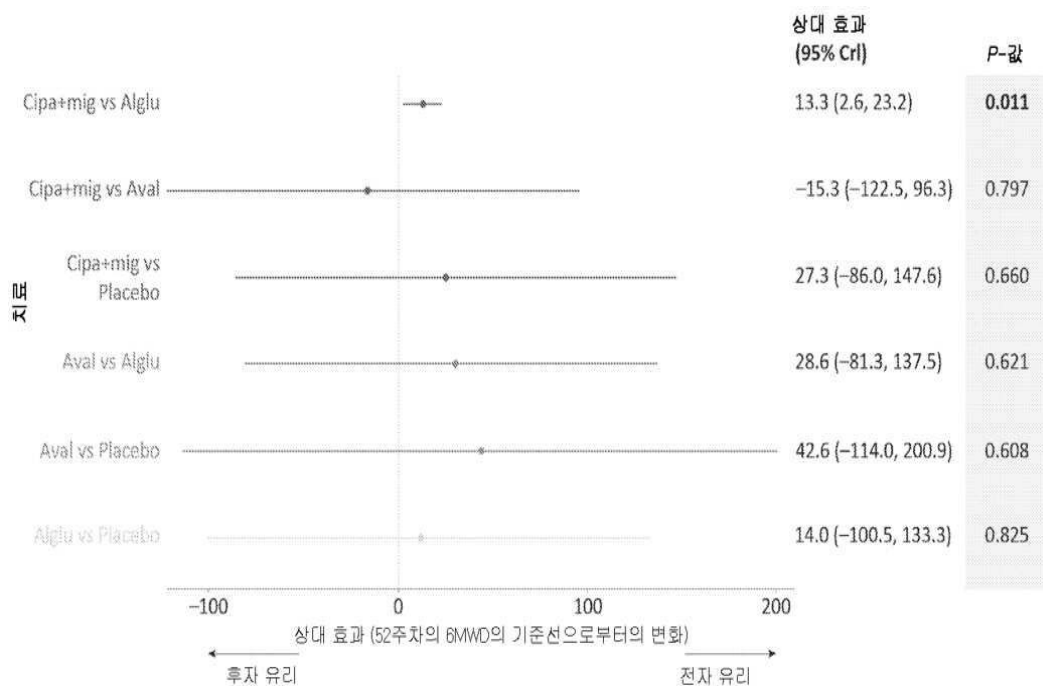
도면64



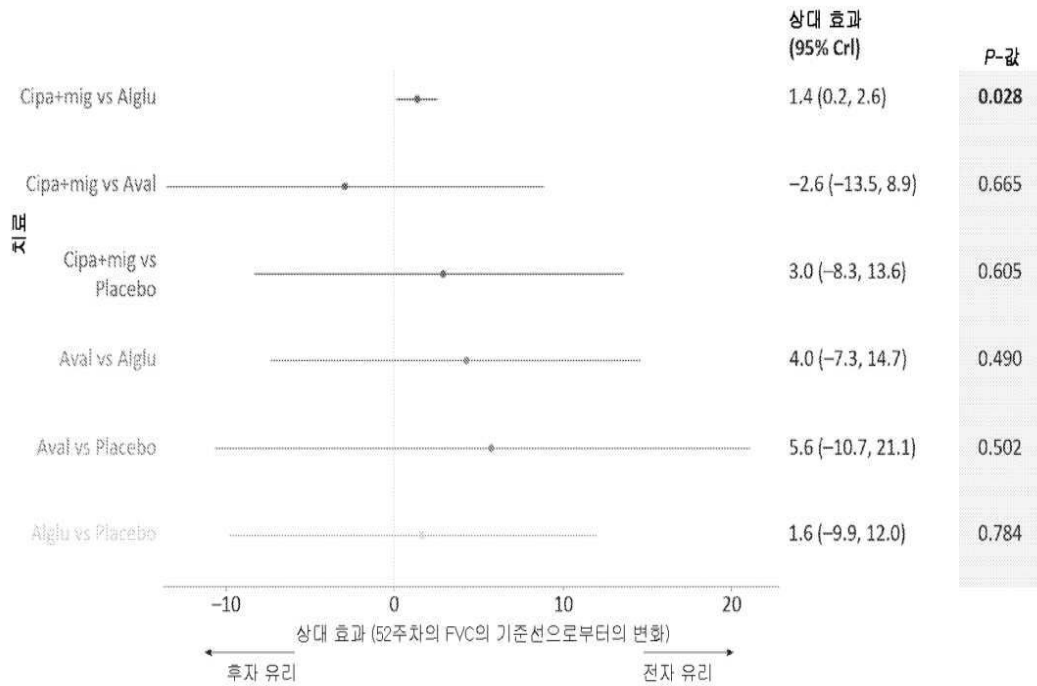
도면65



도면66

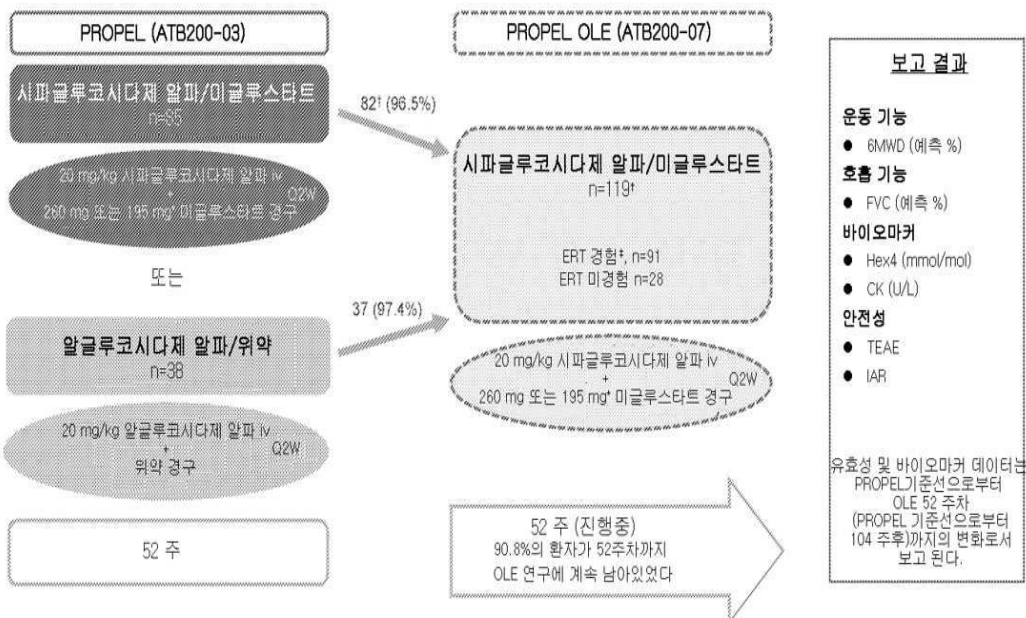


도면67



도면68

ATB200-07 연구 설계 및 환자 배정



*체중이 50 kg 이상인 환자의 경우 260 mg 미글루스타트 및 체중이 50 kg 미만인 환자의 경우 195 mg; *ATB200-07에 등록했지만 한 번도 투약되지 않은 1명의 환자가 포함된다; †ERT-경험 환자는 PROPEL 연구 참여 이전에 ERT(알글루코시다제 알파)로 치료받은 환자로 정의한다. 6MWD는 6분 보행 거리; CK는 크레아틴 키나제; FVC는 강제 폐활량; Hex4는 육탄당 사당류; IAR은 주입-연관 반응; iv는 정맥 주사; OLE는 공개-표지 확장; Q2W는 격주마다; TEAE는 투여 후 이상 반응.

도면69

OLE의 환자 기준선 특성

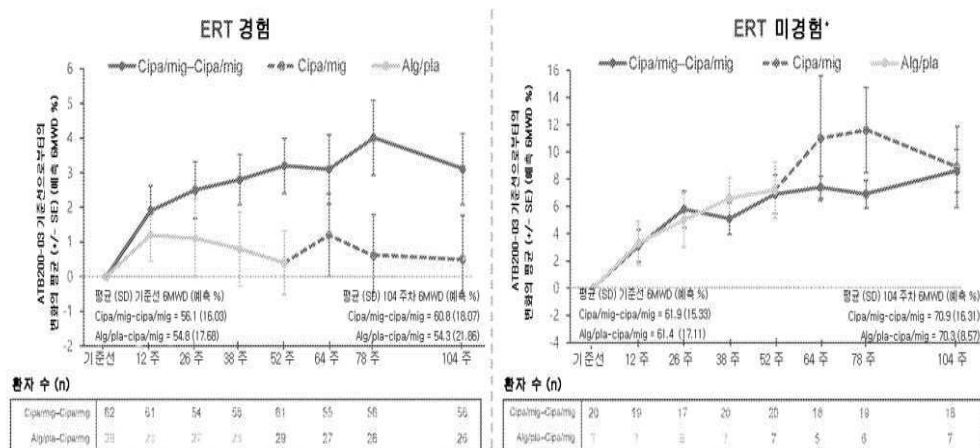
	Cipa/mig-cipa/mig n=81*	Alg/pla-cipa/mig n=37
중앙값 (범위) 연령, 세	49 (20-75)	47 (23-67)
남성 환자, n (%)	34 (41.5)	19 (51.4)
ERT 경험, n (%)	61 (75.3)	29 (78.4)
중앙값 (Q1-Q3) ERT 지속기간, 년	7.6 (4.3-10.2)	7.10 (3.8-10.4)

- PROPEL의 환자 중 단 4명만 계속해서 OLE에 참여하지 않았으므로, OLE에 참여한 환자는 PROPEL에서 무작위 배정된 환자 모두를 대표한다

*ATB20-07에 등록했지만 치료받지 않은 1명의 환자를 제외한다. Alg/pla는 알글루코시다제 알파/위약; cipa/mig는 시파글루코시다제 알파/미글루스타트.

도면70a

ERT-경험 및 미경험 환자에 대하여 예측 6MWD %에서 PROPEL 기준선으로부터의 개선이 OLE 기간 계속 유지되었다



- cipa/mig로 계속 치료받은 ERT-경험 및 미경험 환자는 PROPEL의 예측 6MWD %에서 지속적인 개선을 나타냈고 OLE 내내 104 주차까지 개선이 유지되었다.
- PROPEL에서 alg/pla를 제공받았고 OLE에서 cipa/mig로 전환한 ERT-경험 및 미경험 환자는 OLE 내내 예측 6MWD %에서 안정성을 보여주었다.

*한 명의 이상치 데이터를 제외한다. SE는 표준 오차.

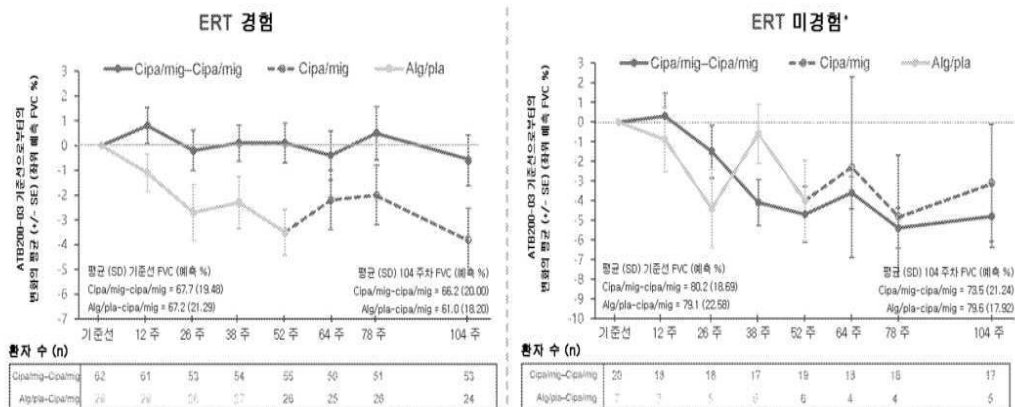
도면70b

	ERT 경험				ERT 미경험*			
	시파글루코시타제 알파/피글루스타트		알글루코시타제 알파/피글루스타트		시파글루코시타제 알파/피글루스타트		알글루코시타제 알파/피글루스타트	
	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)
6MWD, m								
기준선	62	342.4 (100.40)	29	335.0 (116.03)	20	393.6 (112.39)	7	420.9 (135.75)
104 주차	56	367.1 (129.11)	26	330.5 (142.54)	18	428.0 (107.74)	7	469.3 (106.30)
6MWD의 ATB200-03 기준선으로부터의 변화, m								
12 주차	61	10.9 (23.18)	29	5.3 (21.68)	19	17.1 (20.97)	7	20.5 (22.12)
26 주차	55	12.9 (30.64)	27	5.6 (26.60)	17	32.2 (36.75)	6	30.3 (17.94)
38 주차	58	13.3 (32.82)	28	4.0 (28.90)	20	25.2 (46.25)	7	38.5 (19.46)
52 주차	61	16.3 (39.46)	29	0.7 (39.84)	20	33.4 (48.70)	7	36.3 (29.32)
64 주차	55	14.2 (43.27)	27	5.7 (49.81)	18	35.5 (47.65)	5	63.3 (49.66)
78 주차	56	19.8 (53.17)	26	0.8 (44.88)	19	31.8 (47.83)	6	66.2 (49.47)
104 주차	56	14.2 (53.44)	26	-8.8 (46.19)	18	38.8 (51.03)	7	48.3 (70.55)

*한 명의 이상치 데이터를 제외한다. 6MWD는 6 분 보행 거리; SD 는 표준 편차.

도면71

ERT-경험 및 미경험 환자에서 좌위 예측 FVC %가 OLE 내내 안정적으로 유지되었다

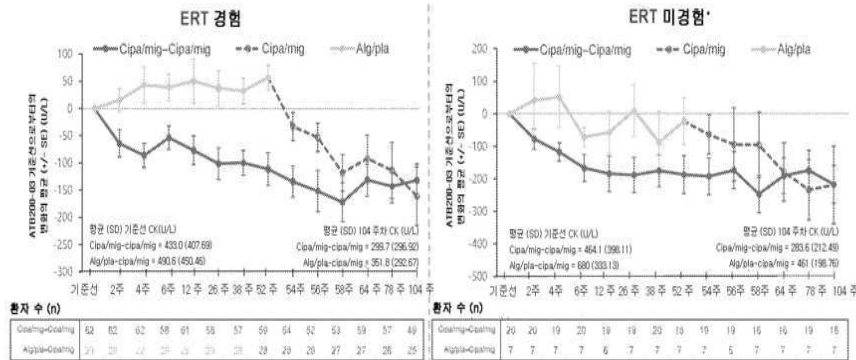


- cipa/mig 로 계속 치료받은 ERT-경험 환자는 안정적으로 유지된 반면 PROPEL 에서 alg/pla 를 제공받았던 환자는 좌위 예측 FVC %에서 감소를 경험했고 OLE 에서 cipa/mig 로 전환한 후 안정화되었다
- 두 치료군 모두에서 ERT-미경험 환자는 PROPEL 에서 어느정도 감소를 경험했고 104 주차까지의 OLE 에서 안정화되었다.

*한 명의 이상치 데이터를 제외한다.

도면72

Cipa/mig 치료는 ERT-경험 및 ERT-미경험 환자 모두에서 PROPEL 및 OLE 동안 혈청 CK의 지속적인 감소와 관련이 있었다

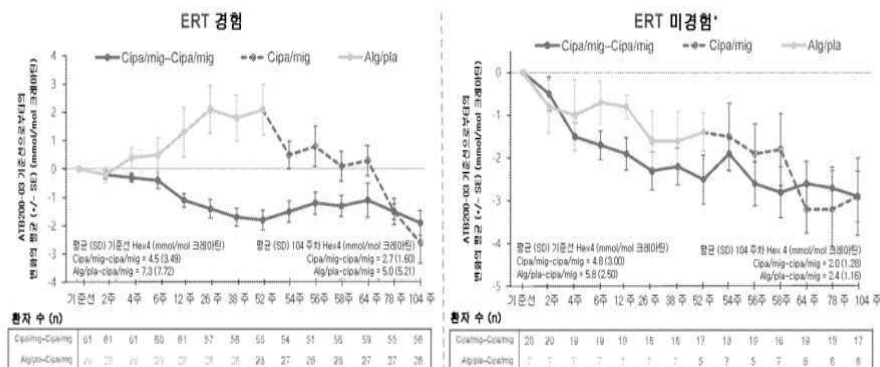


- cipa/mig로 계속 치료받은 ERT-경험 및 -미경험 환자는 PROPEL 동안 혈청 CK 수준에서 감소를 보여줬고 OLE 기간 내내 유지되었다.
- PROPEL에서 alg/pla를 제공받은 ERT-경험 및 -미경험 환자는 혈청 CK 수준에서 52주차까지 경미한 증가 또는 안정성을 보여줬지만 OLE에서 cipa/mig로 전환한 후 눈에 띄는 감소를 나타냈다.

*한 명의 이상치 데이터를 제외한다.

도면73

Cipa/mig 치료는 ERT-경험 및 ERT-미경험 환자 모두에서 PROPEL 및 OLE 동안 소변 Hex4의 지속적인 감소와 관련이 있었다



- cipa/mig로 계속 치료받은 ERT-경험 환자는 PROPEL 동안 소변 Hex4 수준에서 감소를 경험했고 OLE 기간동안 안정적이었다. PROPEL에서 alg/pla를 제공받은 환자는 Hex4에서 증가를 경험했고 OLE에서 cipa/mig로 전환한 후에는 눈에 띄는 감소를 나타냈다
- ERT-미경험 환자는 두 치료군 모두에서 PROPEL 동안 Hex4 수준에서 감소를 경험했고 OLE 동안 104주차까지 안정화되거나 추가 감소를 나타냈다

*한 명의 이상치 데이터를 제외한다

도면74

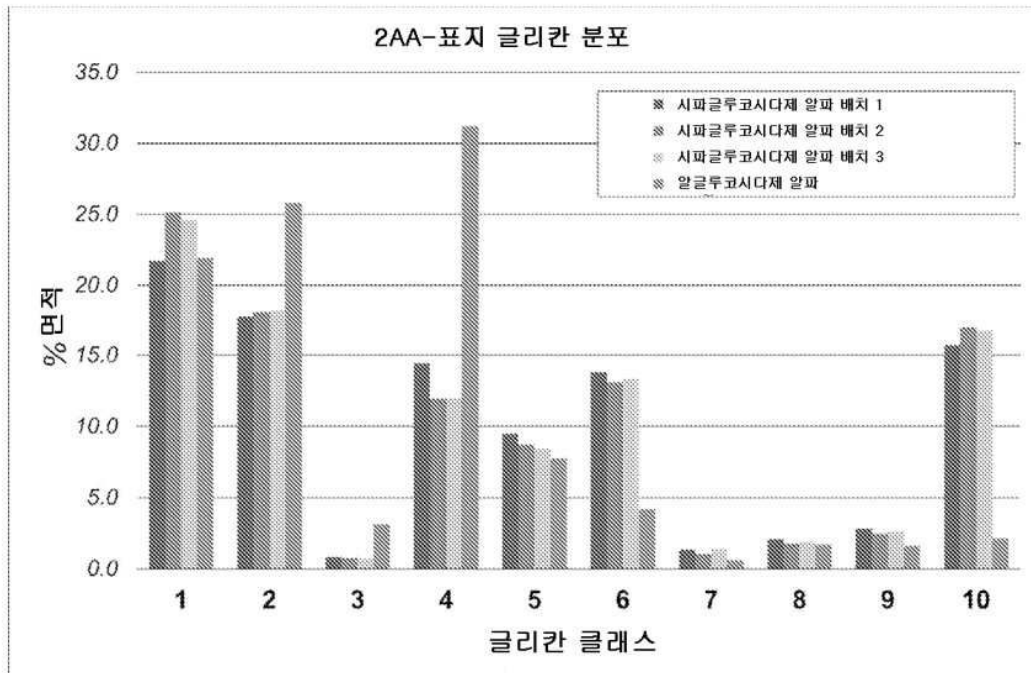
안전성 요약

	Cipa/mig-cipa/mig n=85*	Alg/pla-cipa/mig n=37†
TEAE, n (%)	84 (98.8)	36 (97.3)
치료와 잠재적으로 관련있는 TEAE	37 (43.5)	15 (40.5)
심각한 TEAE	14 (16.5)	6 (16.2)
치료와 잠재적으로 관련있는 심각한 TEAE‡	1 (1.2)	2 (5.4)
OLE동안 연구 철회를 야기하는 TEAE	1 (1.2)§	2 (5.4)‡
사망을 야기하는 TEAE	0 (0)	0 (0)
IAR	27 (31.8)	10 (27.0)

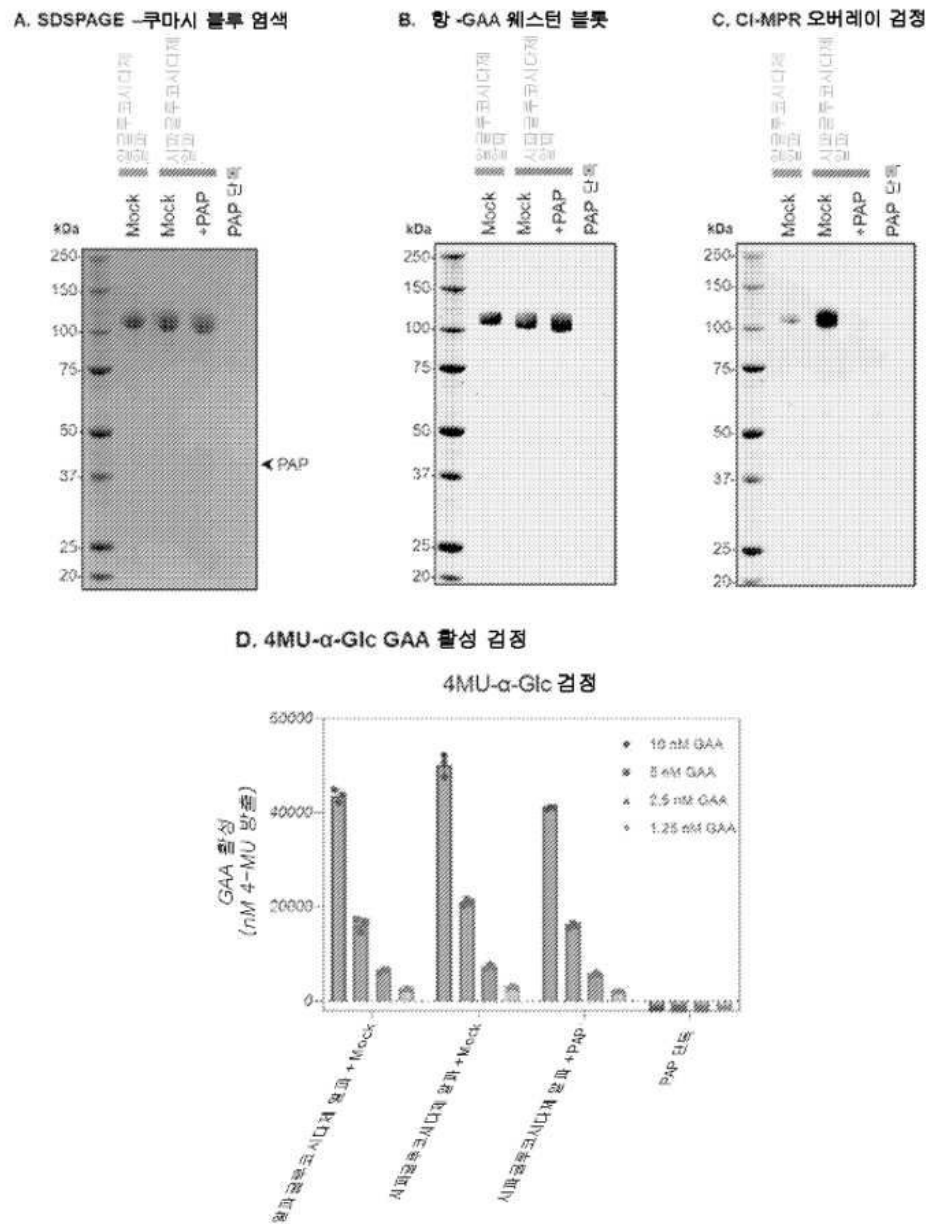
- 대부분의 TEAE 는 중증도에서 경미하거나 중증도였다
- 가장 일반적인 TEAE 에는 낙상, 두통, 관절통, 비인두염, 근육통, 요통이 포함되었다
- OLE 동안 세 명의 환자가 TEAE 로 인해 연구로부터 철회하였다
- OLE 동안 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았다

*PROPEL 에서 cipa/mig 로 치료받은 환자로부터의 데이터를 포함하며, 이들 환자는 OLE 에서 cipa/mig 를 지속했을 수도 아닐 수도 있으며, PROPEL 과 OLE 두 연구 모두의 데이터가 포함된다; †OLE 로부터의 데이터만 포함한다; ‡치료와의 연관성은 연구자가 결정하였다; §두드러기; ‡두드러기 및 저혈압, 및 아나필락시스.

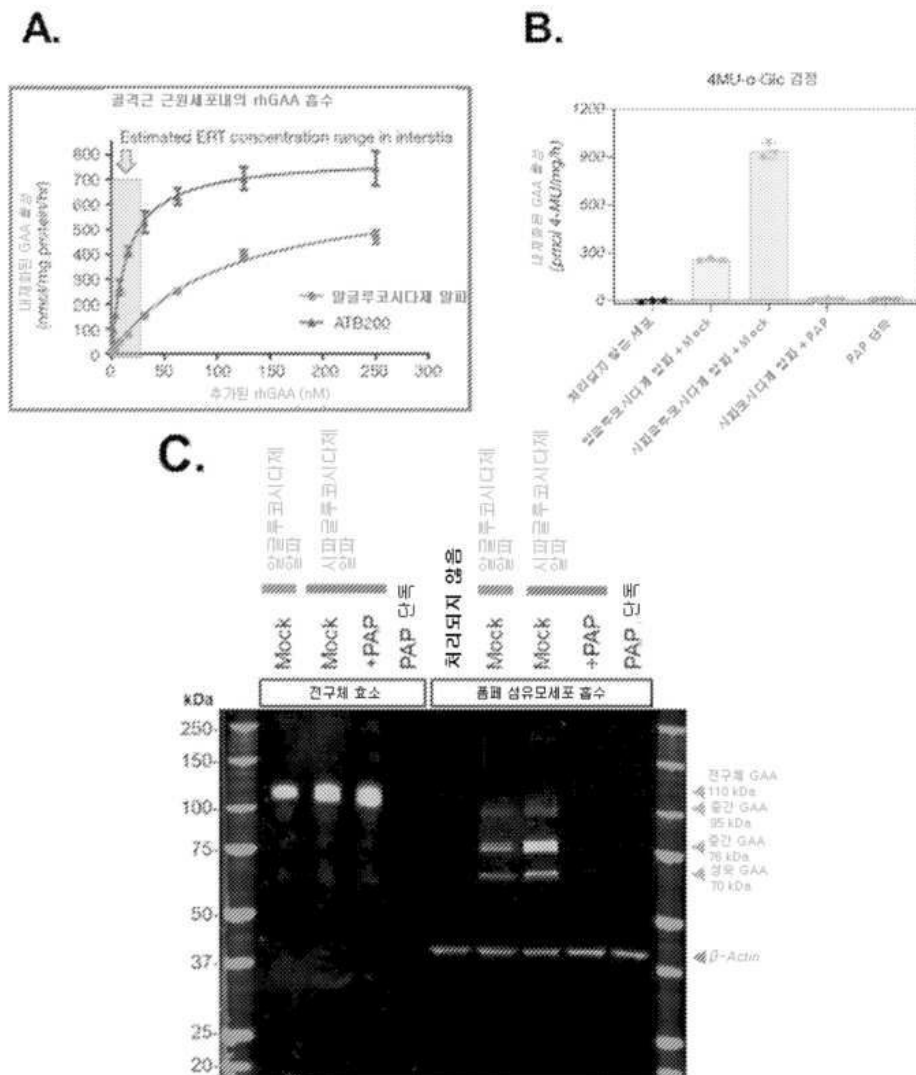
도면75



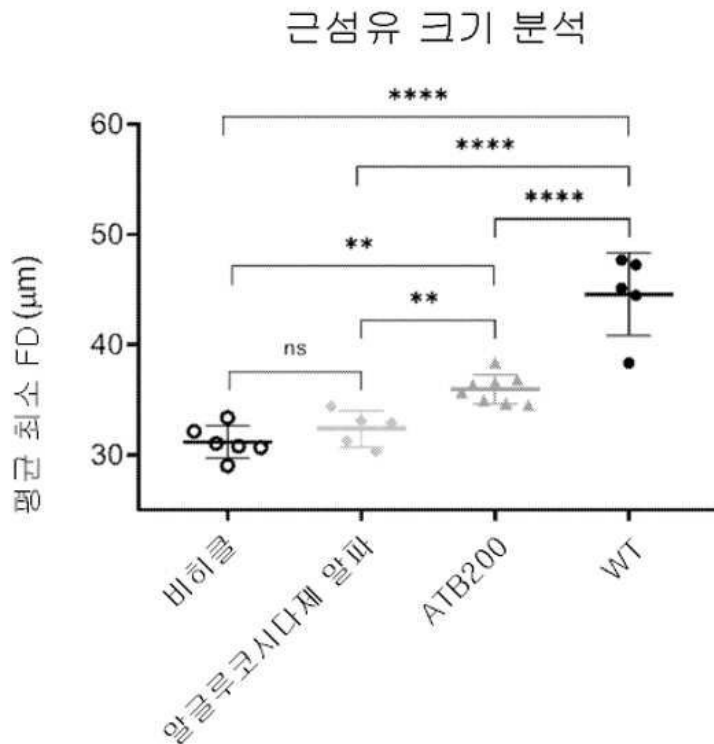
도면 76



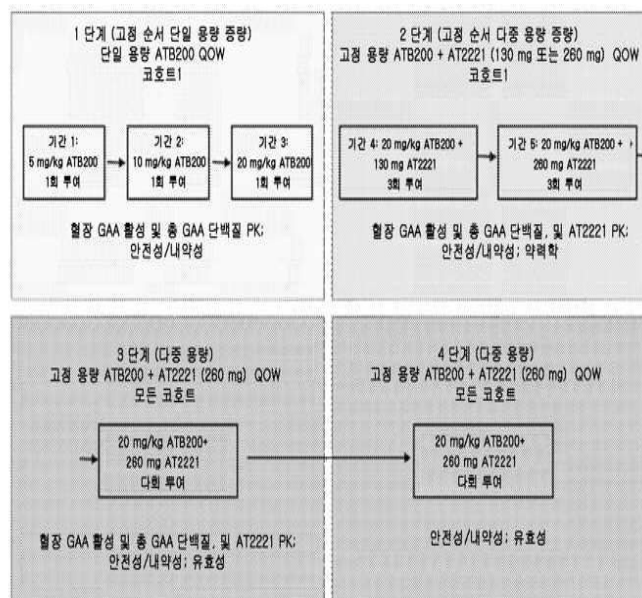
도면 77



도면78



도면79



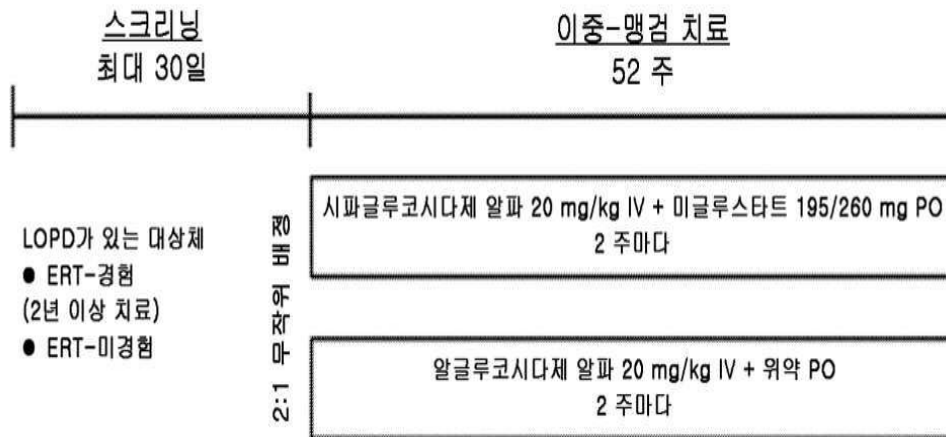
약어: AT2221 = 미글루스탄트; ATB200 = 시파글루코시다제 알파; GAA = 인간 산 α -글루코시다제; PK = 약력학; QOW = 격주마다; rhGAA = 재조합 인간 산 α -글루코시다제

주: 3 단계에서 GAA 활성, 총 GAA 단백질, 및 AT2221에 대한 PK 평가는 코호트 3을 대상으로 첫 번째 및 세 번째 투여에 대해서만 수행되었다. 총 GAA 단백질에 대한 희소 혈액 샘플은 코호트 1 및 코호트 3에서 적어도 18개월의 치료 후에 수행되었다. 대상체가 3 단계를 완료한 경우에는, 희소 PK 샘플링이 4 단계에서 수행되었다.

주: GAA 활성은 내생 GAA 및 외인성 rhGAA 둘 다를 나타내고; 형광 검정에서 인공 기질 4 MU- α -Glc를 이용하여 측정된 산 알파-글루코시다제 활성을 가리킨다.

주: 유효성은 3 단계 및 4 단계에서도 평가되었다.

도면80

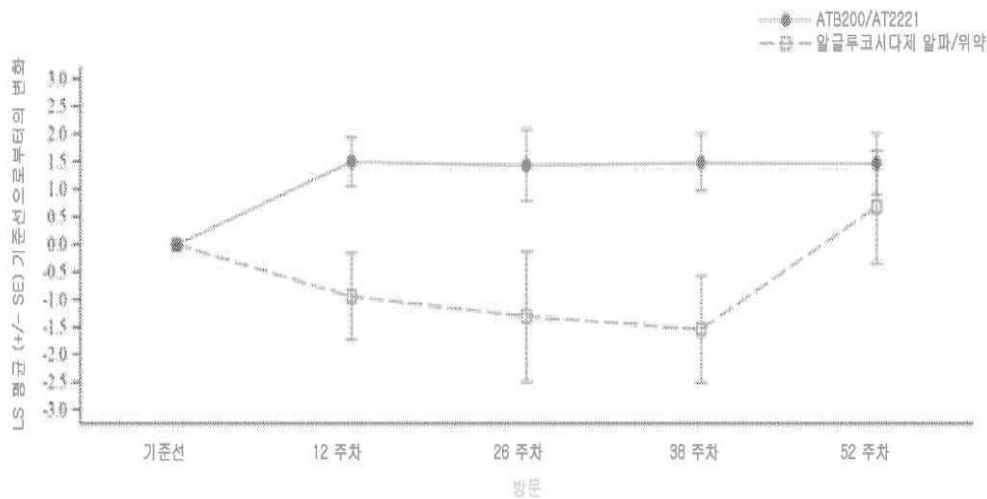


약어: ERT = 효소 대체 요법; IV = 정맥 주입; LOPE = 후기 발병 폼페병; PO = 경구

도면81

시간 경과에 따른 **MMT** 하지 점수의 기준선으로부터의 변화의 **LS** 평균 (**SE**) 선 그래프 (**ITT-LOCF** 모집단)

- 대상체 **4005-2511** 을 제외한 **ERT-미경험** 모집단-**ATB200-03** 연구

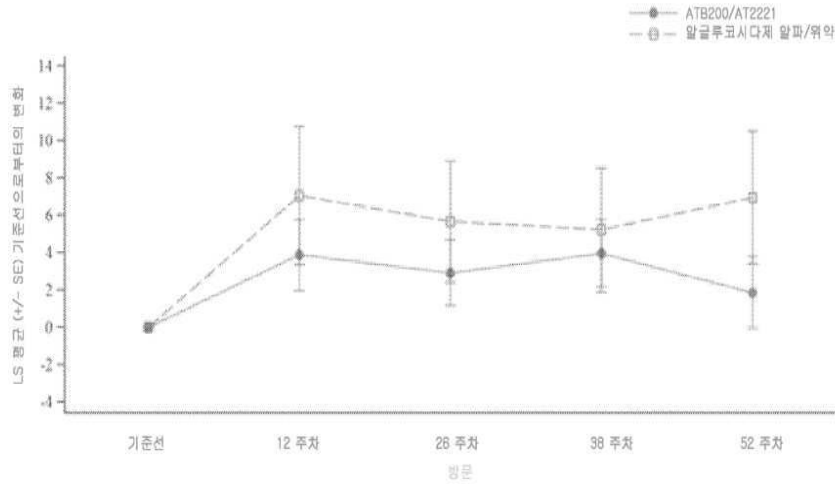


약어: ANCOVA = 공변량 분석; AT2221 = 미글루스타트; ATB200 = 시파글루코시다제 알파; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; MMT = 도수 근력 검사; SE = 표준 오차

주: LS 평균 및 SE는 ANCOVA 모델로부터 구했다.

도면82

시간 경과에 따른 **PROMIS-신체 기능** 총점의 기준선으로부터의 변화의 **LS 평균 (SE)** 선 그래프 (**ITT-LOCF 모집단**) - 대상체 **4005-2511** 을 제외한 **ERT-미경험 모집단-ATB200-03** 연구

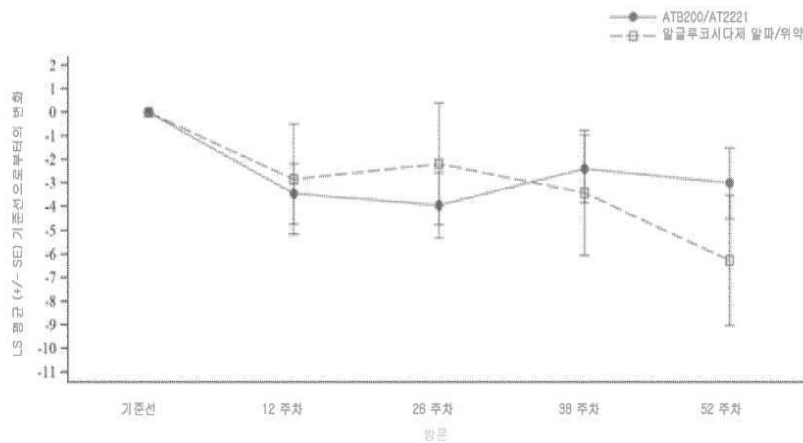


약어: ANCOVA = 공변량 분석; AT2221 = 미글루스타트; ATB200 = 시파글루코시다제 알파; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; SE = 표준 오차

주: LS 평균 및 SE 는 ANCOVA 모델로부터 구했다.

도면83

PROMIS-피로 총점의 변화의 **LS 평균 (SE)** 선 그래프 (**ITT-LOCF 모집단**) - 대상체 **4005 2511** 을 제외한 **ERT-미경험 모집단-ATB200-03** 연구

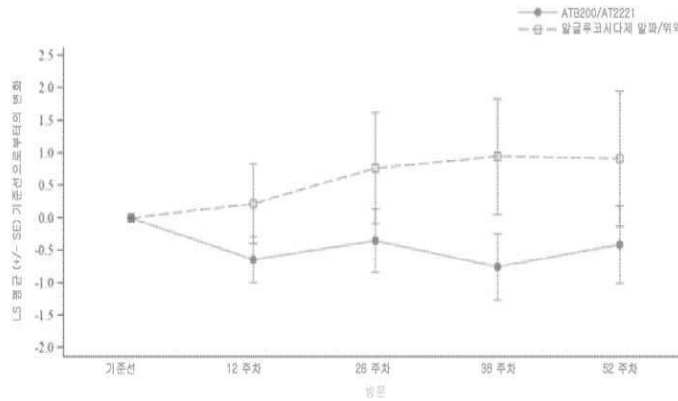


약어: ANCOVA = 공변량 분석; AT2221 = 미글루스타트; ATB200 = 시파글루코시다제 알파; ERT = 효소 대체 요법; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; SE = 표준 오차

주: LS 평균 및 SE 는 ANCOVA 모델로부터 구했다.

도면84

시간 경과에 따른 **GSGC** 총점의 기준선으로부터의 변화의 **LS** 평균 (**SE**) 선 그래프 (**ITT-LOCF** 모집단) - 대상체 **4005 2511** 을 제외한 **ERT**-미경험 모집단-**ATB200-03** 연구



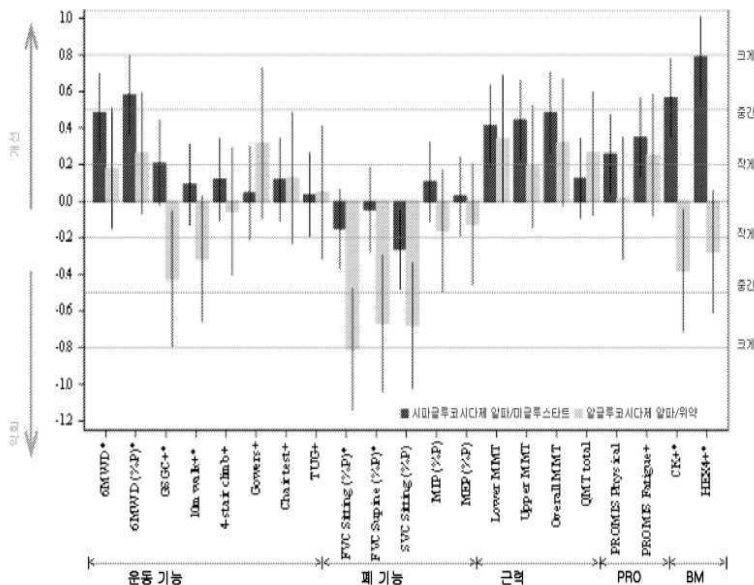
약어: ANCOVA = 공변량 분석; AT2221 = 미글루스틴트; ATB200 = 시파글루코시디제 알파; ERT = 효소 대체 요법; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작, 및 의자 검사; ITT = 치료-의향; LOCF = 마지막 관측값 선행 대체법; LS = 최소 제곱; SE = 표준 오차

주: 보행 점수는 10 미터 보행 검사에 기반하였다; 계단 점수는 대상체가 계단을 오르는 것에 기반하였다; 고위 동작은 대상체가 바닥에 누운 후에, 바닥으로부터 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다; 의자 점수는 대상체가 의자에 앉아있는 자세에서 일어나 서 있는 자세를 취하는 것에 기반하였다. GSGC 총점은 4 개 검사의 합계이며 최소 4 점(정상 수행) 내지 최대 27 점(최악 점수)의 범위에 있다.

주: LS 평균 및 SE는 ANCOVA 모델로부터 구했다.

도면85

이상치 대상체 **4005 2511** 을 제외한 **ITT** 모집단에 대한 모든 총점 요약 - **ATB200-03** 연구



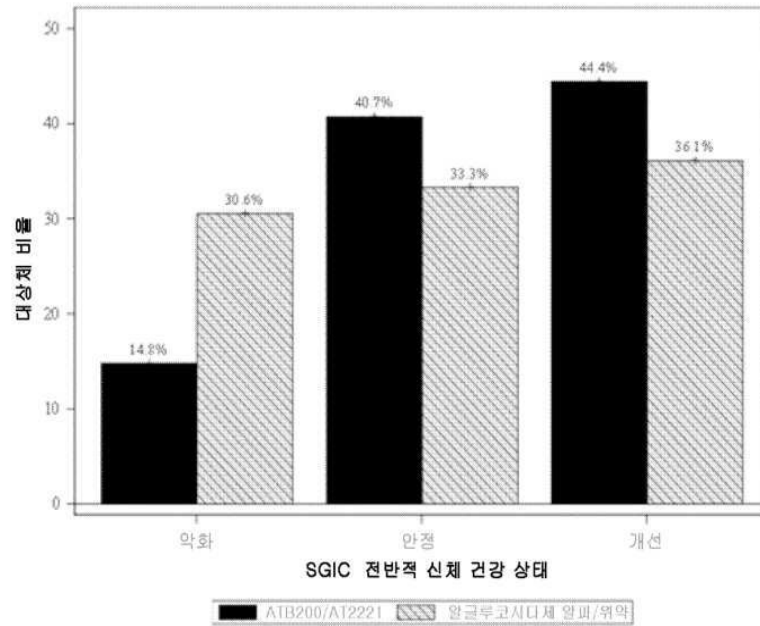
약어: 6MWD = 6 분 보행 거리; BM = 바이오마커; CFBL = 기준선으로부터의 변화; CI = 신뢰구간; CK = 크레아틴 키나제; FVC = 강제 폐활량; GSGC = 보행, 계단, 고위 동작 및 의자 검사; Hex4 = 육단당 사당류; ITT = 치료-의향; MEP = 최대 호기압; MIP = 최대 흡기압; MMT = 도수 근력 검사; P = 예측; PRO = 환자-보고 결과; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; QMT = 정량 근육 검사; SVC = 느린 폐활량; TUG = 일어나 걸기

주: 원래의 평균 CFBL 값 및 95% 신뢰구간(CI)을 각각 표준 편차로 나눔으로써 스케일링하여 표준화된 효과 크기 및 95% 신뢰구간을 산출하고, 이를 그래프로 나타냈다. 표준화된 평균 값에서 영점-선까지의 그래프는 단색 막대로 나타났고; 오차 막대(표준화된 95% 신뢰구간)는 검은색 선으로 표시되었다.

주: CFBL 값이 음수일 때 개선을 나타내는 점을 반영하기 위해 그래프로 나타내기 전에 결과값을 반전시켰다.

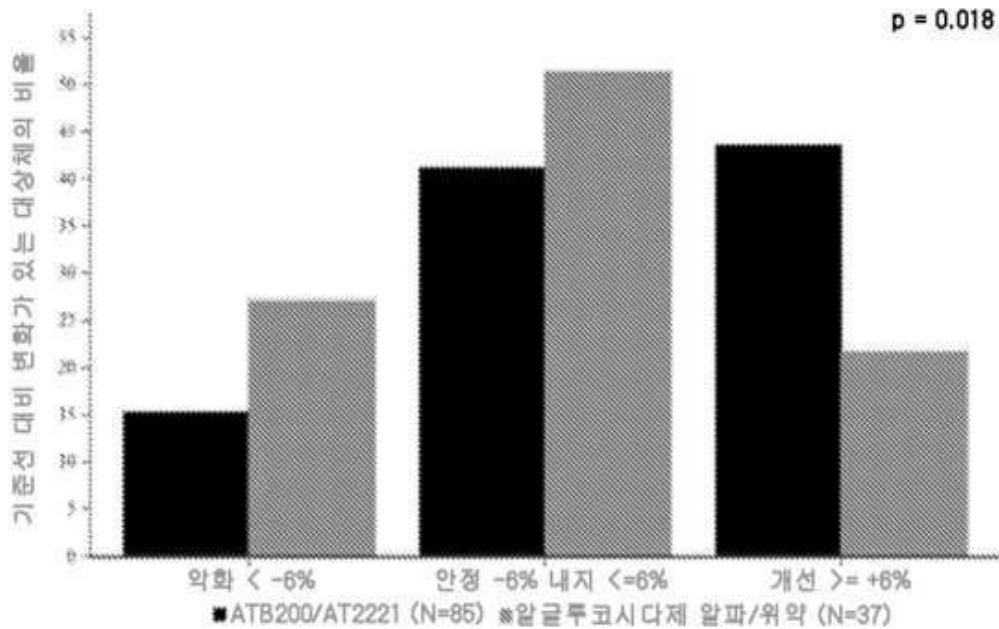
도면86

기준선 대비 52 주차의 SGIC 전반적인 신체 건강 상태 - ATB200-03 연구

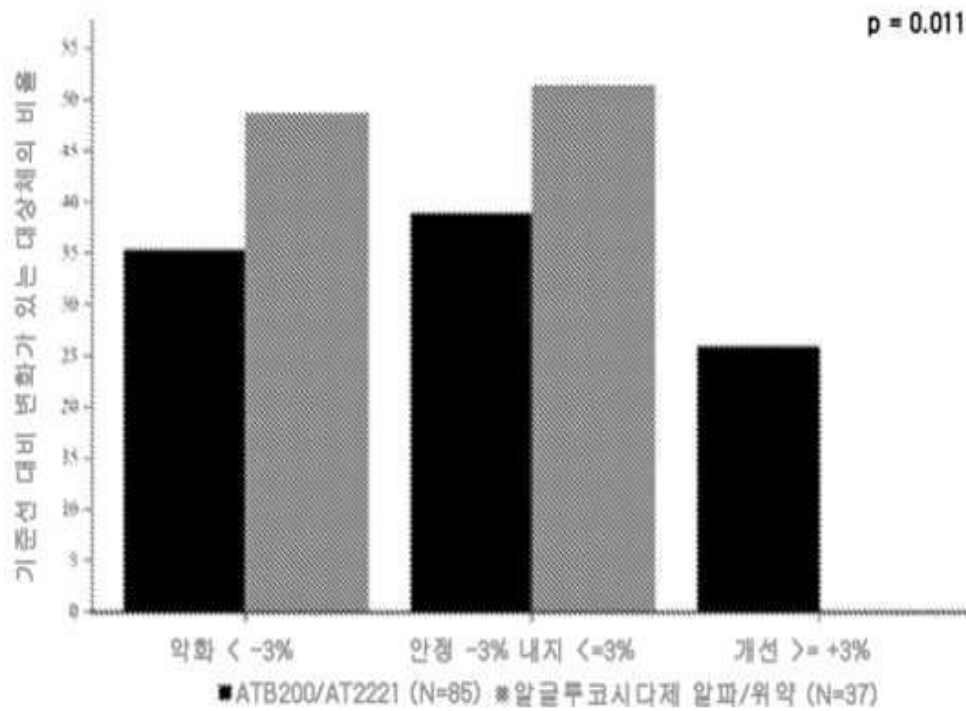


약어: AT2221 = 미글루스타트; ATB200 = 시파글루코시다제 알파; SGIC = 대상체의 전반적 변화 인식

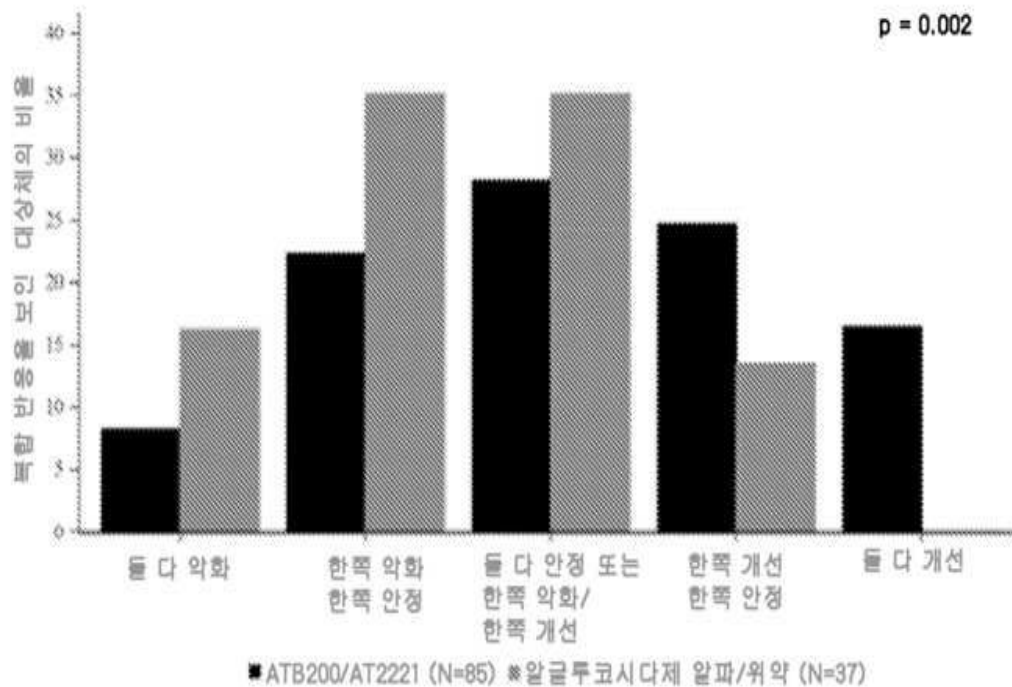
도면87a



도면87b

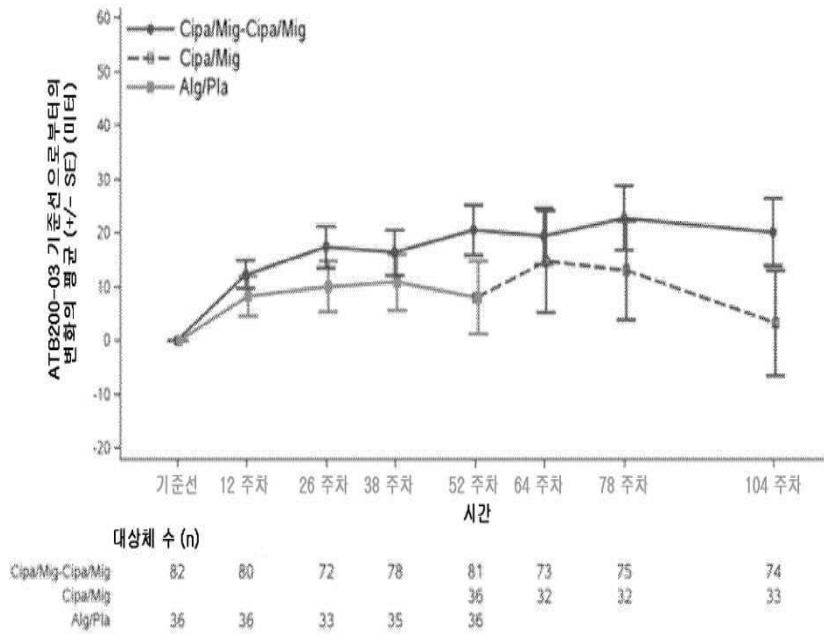


도면87c



도면88

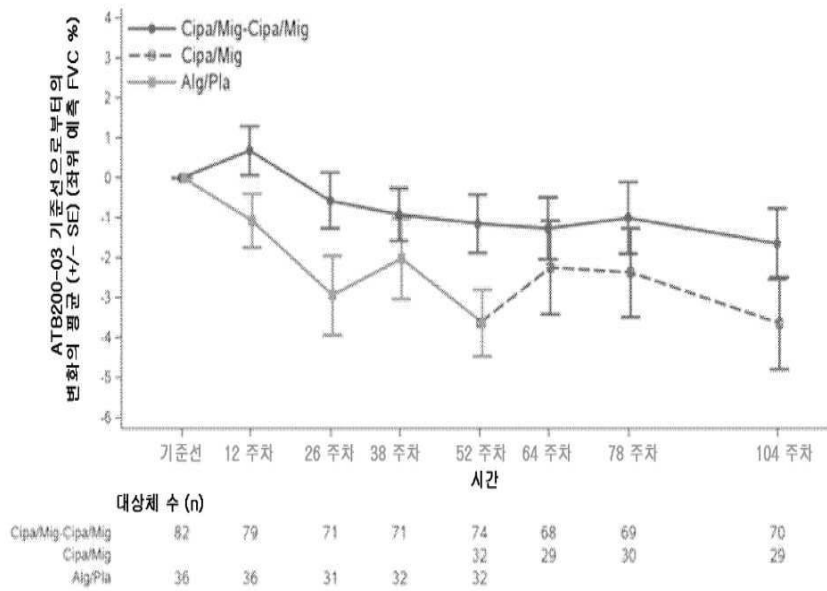
6MW(미터)의 시간 경과에 따른 ATB200-03 연구 기준선으로부터의 변화의 평균($\pm$ SE)에 대한 선 그래프
(대상체 4005 2511 을 제외한 OLE-ES 모집단) -ATB200-07 연구



약어: 6MWD = 6분 보행 거리; Alg/Pla = 알글루코시다제 알파/위약; Cipa/Mig = 시파글루코시다제 알파/미글루스타트; OLE ES = 공개-표지 확장-등록 대상체; SE = 표준 오차

도면 89

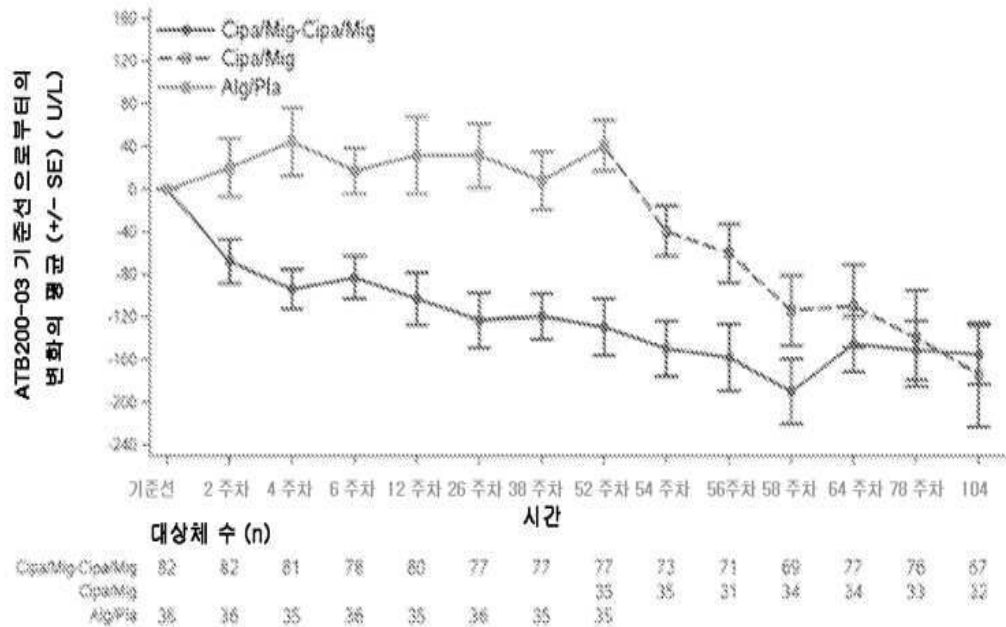
좌위 예측 FVC %의 시간 경과에 따른 ATB200-03 연구 기준선으로부터의 변화의 평균($\pm$ SE)에 대한 선 그래프 (대상체 4005 2511 을 제외한 OLE-ES 모집단) -ATB200-07 연구



약어: Alg/Pla = 알글루코시다제 알파/위약; Cipa/Mig = 시파글루코시다제 알파/미글루스타트; FVC = 강제 폐활량; OLE ES = 공개-표지 확장-등록 대상체; SE = 표준 오차

도면90a

CK(U/L)의 시간 경과에 따른 ATB200-03 연구 기준선으로부터의 변화의
 평균($\pm$ SE)에 대한 선 그래프 (대상체 4005 2511 을 제외한 OLE-ES 모집단) -
 ATB200-07 연구

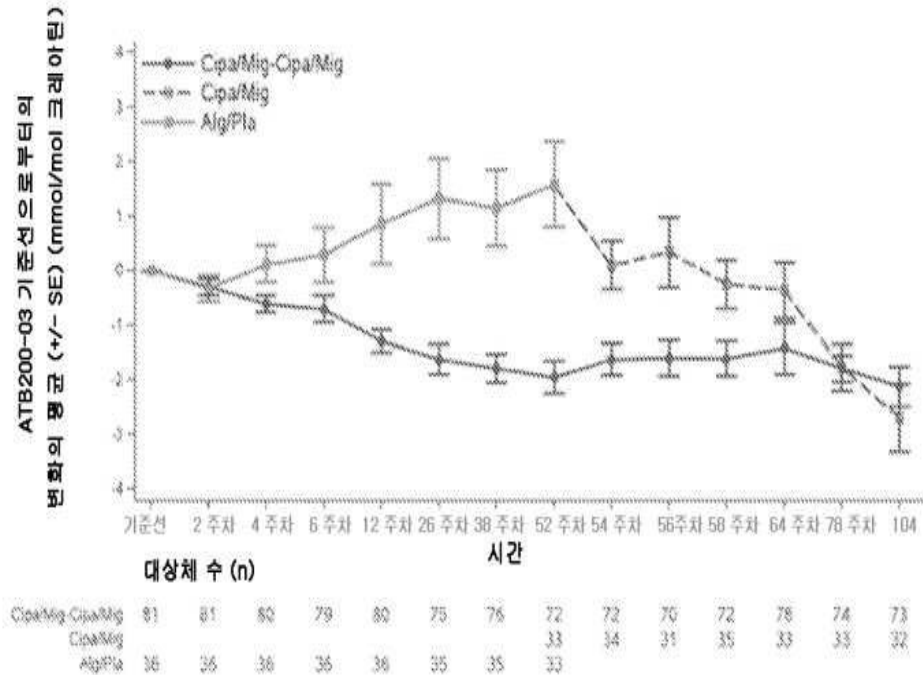


도면90b

Hex4(mmol/mol 크레아틴)의 시간 경과에 따른 ATB200-03 연구

기준선으로부터의 변화의 평균($\pm$ SE)에 대한 선 그래프 (대상체 4005 2511 을

제외한 OLE-ES 모집단) -ATB200-07 연구



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.