【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和2年4月23日(2020.4.23)

【公表番号】特表2019-513711(P2019-513711A)
【公表日】令和1年5月30日(2019.5.30)
【年通号数】公開・登録公報2019-020
【出願番号】特願2018-551309(P2018-551309)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　38/46　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　21/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/08　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　9/16　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/55　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/64　(2017.01)
Ａ６１Ｋ　47/68　(2017.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　38/46　ＺＮＡ
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　21/04
Ａ６１Ｐ　19/08
Ｃ１２Ｎ　9/16　Ｂ
Ｃ１２Ｎ　15/55
Ａ６１Ｋ　47/64
Ａ６１Ｋ　47/68

【手続補正書】
【提出日】令和2年3月13日(2020.3.13)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
筋力低下疾患を有するまたはその傾向があるヒト対象において筋力低下を治療するまたは改善するための、アルカリホスファターゼ活性を有する治療上有効な量の少なくとも１つの組換えポリペプチドを含む組成物であって、前記対象はピロホスフェート（ＰＰｉ）血清濃度が上昇しており、かつ前記対象は、
（ａ）過去に低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）であると診断されていない、
（ｂ）ＨＰＰを有し、かつＨＰＰに付随する他のいかなる症状も有していない、または
（ｃ）ＨＰＰを有していない、
前記組成物。
【請求項２】
ａ）前記対象が、低いアルカリホスファターゼ活性を有する、
ｂ）前記筋力低下疾患が、ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇及び／または低いアルカリホスファターゼ活性によって引き起こされる、
ｃ）ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇が、前記対象における筋力低下を強める、及び／または

ｄ）アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、前記対象においてピロホスフェート（ＰＰｉ）の濃度を低下させる、
請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記対象の筋肉が、筋線維型の比率及び線維の収縮性から選択される少なくとも１つの特性において前記筋力低下疾患のない正常対象の筋肉と有意には異ならない、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
前記筋肉は脚筋の少なくとも１つの種類である、請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５】
前記脚筋はヒラメ筋及び長趾伸（ＥＤＬ）筋から選択される少なくとも１つの種類である、請求項４に記載の組成物。
【請求項６】
前記筋力低下疾患が、低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）、ピロリン酸カルシウム二水和物結晶沈着（ＣＰＰＤ）、及び家族性低リン酸血症の少なくとも１つである、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
前記家族性低リン酸血症が、常染色体優性低リン酸血症性くる病（ＡＤＨＲ）、常染色体劣性低リン酸血症性くる病、Ｘ連鎖低リン酸血症性くる病、及びＸ連鎖低リン酸血症（ＸＬＨ）の少なくとも１つを含む、請求項７に記載の組成物。
【請求項８】
前記治療が、
（ｉ）前記筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の集団を特定することと、
（ｉｉ）工程（ｉ）の前記集団の中で対象の亜集団を特定すること、その際、
（ａ）前記亜集団における前記対象がピロホスフェート（ＰＰｉ）血清濃度の上昇及び／または低いアルカリホスファターゼ活性を有する、
（ｂ）ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇が前記亜集団の前記対象にて筋力低下を強める、または
（ｃ）（ａ）且つ（ｂ）であることと、
（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記亜集団の対象に前記組成物を投与すること
とを含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９】
ａ）工程（ｉｉ）における前記対象の前記筋肉が、筋線維型の比率及び線維の収縮性の少なくとも１つの特性において筋力低下の前記種類がない正常対象の前記筋肉と有意には異ならない、
ｂ）筋力低下の前記種類が無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇及び／または低いアルカリホスファターゼ活性によって引き起こされる、
ｃ）ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇が工程（ｉｉｉ）における前記対象にて筋力低下を強める、
ｄ）アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが前記対象にて前記ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度を低下させる、並びに／または
ｅ）工程（ｉｉｉ）における前記対象が、低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）、ピロリン酸カルシウム二水和物結晶沈着（ＣＰＰＤ）、及び家族性低リン酸血症の少なくとも１つを有するまたはその傾向がある、
請求項６に記載の組成物。
【請求項１０】
前記組成物が、
ａ）少なくとも１週間、１ヵ月間、３ヵ月間、６ヵ月間、または１年間、毎日前記対象に投与するためのものである、及び／または

ｂ）皮下、静脈内、筋肉内、舌下、クモ膜下、及び皮内の少なくとも１つから選択される経路によって投与するためのものである、
請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１】
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、
ａ）組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＡＬＰ）、胎盤アルカリホスファターゼ（ＰＡＬＰ）、生殖細胞アルカリホスファターゼ（ＧＣＡＬＰ）、腸管アルカリホスファターゼ（ＩＡＬＰ）、及び生物学的に機能的なその断片、融合体、またはキメラ構築物の少なくとも１つを含む、
ｂ）ＴＮＡＬＰ、ＰＡＬＰ、ＧＣＡＬＰ、及びＩＡＬＰの可溶性断片の少なくとも１つを含む、
ｃ）配列番号１のアミノ酸１～４８５のアミノ酸配列を含む、
ｄ）融合タンパク質である、
ｅ）免疫グロブリン分子を含む、
ｆ）負に荷電したペプチドを含む、並びに／または
ｇ）構造：Ｚ－ｓＡＬＰ－Ｙ－スペーサー－Ｘ－W_n－Ｖ
（構造中、ｓＡＬＰは前記アルカリホスファターゼの前記細胞外ドメインであり、
Ｖは非存在または少なくとも１つアミノ酸のアミノ酸配列であり、
Ｘは非存在または少なくとも１つアミノ酸のアミノ酸配列であり、
Ｙは非存在または少なくとも１つアミノ酸のアミノ酸配列であり、
Ｚは非存在または少なくとも１つアミノ酸のアミノ酸配列であり、かつ
W_nはｎが１０～１６であるポリアスパラギン酸またはポリグルタミン酸である）
を有するポリペプチドを含む骨を標的とするアルカリホスファターゼを含む、
請求項１～１０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２】
ａ）前記スペーサー及び／または前記免疫グロブリンが断片結晶化可能領域（Ｆｃ）を含む、
ｂ）前記負に荷電したペプチドがD_{10}、D_{16}、E_{10}及びE_{16}の少なくとも１つを含む、
ｃ）アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、ｓＡＬＰ－Ｆｃ－D_{10}の構造を含む、並びに／または
ｄ）アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸配列の単量体を含む二量体を含む、
請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
前記Ｆｃが配列番号２０のアミノ酸配列を含む、請求項１２に記載の組成物。
【請求項１４】
前記組成物が、
ａ）約０．１ｍｇ／ｋｇ／日～約２０ｍｇ／ｋｇ／日の投与量または匹敵する毎週の投与量で投与するために製剤化されている、
ｂ）約０．５ｍｇ／ｋｇ／日～約２０ｍｇ／ｋｇ／日の投与量または匹敵する毎週の投与量で投与するために製剤化されている、
ｃ）約０．５ｍｇ／ｋｇ／日～約１０ｍｇ／ｋｇ／日の投与量または匹敵する毎週の投与量で投与するために製剤化されている、
ｄ）約１ｍｇ／ｋｇ／日～約１０ｍｇ／ｋｇ／日の投与量または匹敵する毎週の投与量で投与するために製剤化されている、及び／または
ｅ）アスホターゼアルファであり、週当たり６ｍｇ／ｋｇの投与量で１回、週当たり３ｍｇ／ｋｇの投与量で２回、週当たり２ｍｇ／ｋｇの投与量で３回、または週当たり１ｍｇ／ｋｇの投与量で６回、皮下に投与される、
請求項１２に記載の組成物。

【請求項１５】
前記治療が、
ａ）前記組成物の投与に先立って、前記対象が約３５０メートル以下の６分間での平均歩行距離を有することを特徴とすること、
ｂ）前記組成物の投与が少なくとも１００メートル以上の６分間の平均歩行距離の増加を生じること、
ｃ）前記組成物の投与の後、前記対象が約５００メートル以上の６分間での平均歩行距離を示すこと、
ｄ）前記組成物の投与の後、前記対象が、支援型移動用具への依存性の低下を示すことであって、任意選択で、前記支援型移動用具が、歩行器、車椅子、固定具、松葉杖、及び矯正器具からなる群から選択される少なくとも１つの用具であること、
ｅ）前記組成物の投与に先立って、前記対象が約４．５μＭ以上の血漿ＰＰｉ濃度を有することを特徴とすること、
ｆ）前記組成物の投与が前記患者に由来する血漿試料にてＰＰｉ濃度における少なくとも約１μＭの中央値低下を生じること、
ｇ）前記組成物の投与の後、前記対象が約２μＭ～約５μＭの血漿ＰＰｉ濃度を示すこと、
ｈ）前記組成物の投与に先立って、前記対象が、０～１４日齢の対象では約９０Ｕ／Ｌ以下、１５日齢～１歳未満の対象では約１３４Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１歳～１０歳未満の対象では約１５６Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１０歳～ほぼ１３歳未満の対象では約１４１Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の女性対象では約６２Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の男性対象では約１２７Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の女性対象では約５４Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の男性対象では約８９Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１７歳以上の女性対象では約４８Ｕ／Ｌ以下、またはほぼ１７歳以上の男性対象では約５９Ｕ／Ｌ以下の血漿ＡＬＰ濃度を有することを特徴とすること、
ｉ）前記組成物の投与が、前記対象に由来する血漿試料にてＡＬＰ濃度における少なくとも約１００Ｕ／Ｌ以上の中央値増加を生じること、
ｊ）前記組成物の投与の後、前記対象が、０～１４日齢の対象では約２７３Ｕ／Ｌ以上；１５日齢～１歳未満の対象では約５１８Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１歳～１０歳未満の対象では約３６９Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１０歳～ほぼ１３歳未満の対象では約４６０Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の女性対象では約２８０Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の男性対象では約５１７Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の女性対象では約１２８Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の男性対象では約３６５Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１７歳以上の女性対象では約９５Ｕ／Ｌ以上；またはほぼ１７歳以上の男性対象では約１６４Ｕ／Ｌ以上の血漿ＡＬＰ濃度を示すこと、
ｋ）前記組成物の投与に先立って、前記対象が、約１０以下のＢｒｕｉｎｉｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版（ＢＯＴ－２）の強度平均スコアを有することを特徴とすること、
ｌ）前記組成物の投与が約１０以上の前記対象のＢＯＴ－２強度平均スコアを生じること、
ｍ）前記組成物の投与に先立って、前記対象が約５以下のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性の平均スコアを有することを特徴とすること、
ｎ）前記組成物の投与が約５以上の前記対象のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性の平均スコアを生じること、
ｏ）前記組成物の投与に先立って、前記対象が約０．８以上の小児健康調査質問票（ＣＨＡＱ）の指標平均スコアを有することを特徴とすること、
ｐ）前記組成物の投与が約０．５以下の前記対象のＣＨＡＱ指標平均スコアを生じること、
ｑ）前記組成物の投与に先立って、前記対象が約４０以下の小児転帰データ収集法（ＰＯＤＣＩ）の平均スコアを有することを特徴とすること、

ｒ）前記組成物の投与が、約４０以上の前記対象のＰＯＤＣＩの平均スコアを生じること、
ｓ）前記組成物の投与に先立って、前記対象が約５未満の平均筋力評価を有することを特徴とすること、
ｔ）前記組成物の投与が、前記対象の筋力評価における約１以上の平均増加を生じること、
ｕ）前記組成物の投与が、前記対象の筋力評価における約１以上の平均増加を生じること、
ｖ）前記組成物の投与に先立って、前記対象が予測されたハンドヘルドダイナモメーター測定（ＨＨＤ）値の約８０％未満の平均ＨＨＤ値を有することを特徴とすること、並びに
ｗ）前記組成物の投与が、予測されたＨＨＤ値の約８０％以上の前記対象の平均ＨＨＤ値を生じることであって、任意選択で、前記ＨＨＤ値が前記対象の握力、膝の屈曲、膝の伸展、腰の屈曲、腰の伸展、または腰の外転を表すこと
の少なくとも１つを含む、請求項１～１４のいずれか１項に記載の組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７５】
本開示の他の特徴及び利点は以下の詳細な説明、図面及びクレームから明らかであろう。
本発明はまた、以下に関する。
［項目１］
筋力低下疾患を有するまたはその傾向があるヒト対象にて筋力低下を治療するまたは改善する方法であって、
アルカリホスファターゼ活性を有する治療上有効な量の少なくとも１つの組換えポリペプチドを前記対象に投与することを含む、前記方法。
［項目２］
前記対象が、ピロホスフェート（ＰＰｉ）血清濃度の上昇及び／または低いアルカリホスファターゼ活性を有する項目１に記載の方法。
［項目３］
前記対象の筋肉が、筋線維型の比率及び線維の収縮性から選択される少なくとも１つの特性において前記筋力低下疾患のない正常対象の筋肉と有意には異ならない先行項目のいずれか１項に記載の方法。
［項目４］
前記筋肉は脚筋の少なくとも１つの種類、特にヒラメ筋及び長趾伸（ＥＤＬ）筋から選択される筋肉の少なくとも１つの種類である先行項目のいずれか１項に記載の方法。
［項目５］
前記筋力低下疾患がピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇及び／または低いアルカリホスファターゼ活性によって引き起こされる項目１に記載の方法。
［項目６］
ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇が前記対象における筋力低下を強める項目１に記載の方法。
［項目７］
前記筋力低下疾患が、低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）、ピロリン酸カルシウム二水和物結晶沈着（ＣＰＰＤ）及び家族性低リン酸血症の少なくとも１つである項目１に記載の方法。
［項目８］

前記家族性低リン酸血症が、常染色体優性低リン酸血症性くる病（ＡＤＨＲ）、常染色体劣性低リン酸血症性くる病、Ｘ連鎖低リン酸血症性くる病、Ｘ連鎖低リン酸血症（ＸＬＨ）の少なくとも１つを含む項目７に記載の方法。

［項目９］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが前記対象にてピロホスフェート（ＰＰｉ）の濃度を低下させる項目１に記載の方法。

［項目１０］

（ｉ）筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の集団を特定することと、

（ｉｉ）工程（ｉ）の前記集団の中で対象の亜集団を特定すること、その際、

（ａ）前記亜集団における前記対象がピロホスフェート（ＰＰｉ）血清濃度の上昇及び／または低いアルカリホスファターゼ活性を有し；

（ｂ）ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇が前記亜集団の前記対象にて筋力低下を強め、または

（ｃ）（ａ）且つ（ｂ）であることと、

（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）での前記亜集団における対象の少なくとも１つの症状を治療するまたは改善することとを含む方法であって、

アルカリホスファターゼ活性を有する治療上有効な量の少なくとも１つの組換えポリペプチドを前記対象に投与することを含む、前記方法。

［項目１１］

工程（ｉｉｉ）における前記対象の前記筋肉が、筋線維型の比率及び線維の収縮性から選択される少なくとも１つの特性において筋力低下の前記種類がない正常対象の前記筋肉と有意には異ならない項目１０に記載の方法。

［項目１２］

前記筋肉がヒラメ筋及び長趾伸（ＥＤＬ）筋から選択される少なくとも１つの種類である項目１１に記載の方法。

［項目１３］

筋力低下の前記種類が無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇及び／または低いアルカリホスファターゼ活性によって引き起こされる項目１０に記載の方法。

［項目１４］

ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇が工程（ｉｉｉ）における前記対象にて筋力低下を強める項目１０に記載の方法。

［項目１５］

工程（ｉｉｉ）における前記対象が、低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）、ピロリン酸カルシウム二水和物結晶沈着（ＣＰＰＤ）及び家族性低リン酸血症の少なくとも１つを有するまたはその傾向がある項目１０に記載の方法。

［項目１６］

前記家族性低リン酸血症が、常染色体優性低リン酸血症性くる病（ＡＤＨＲ）、常染色体劣性低リン酸血症性くる病、Ｘ連鎖低リン酸血症性くる病、Ｘ連鎖低リン酸血症（ＸＬＨ）の少なくとも１つを含む項目１５に記載の方法。

［項目１７］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが前記対象にて前記ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度を低下させる項目１０に記載の方法。

［項目１８］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが少なくとも１週間、１ヵ月間、３ヵ月間、６ヵ月間または１年間、毎日前記対象に投与される先行項目のいずれか１項に記載の方法。

［項目１９］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、皮下、静脈内、筋肉内、舌下、クモ膜下及び皮内の経路の少なくとも１つによって投与される先行項目のいずれか１項に記載の方法。

［項目２０］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが皮下に投与される項目１９に記載の方法。
［項目２１］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＡＬＰ）、胎盤アルカリホスファターゼ（ＰＡＬＰ）、生殖細胞アルカリホスファターゼ（ＧＣＡＬＰ）、腸管アルカリホスファターゼ（ＩＡＬＰ）、及び生物学的に機能的なその断片、融合体またはキメラ構築物の少なくとも１つを含む先行項目のいずれか１項に記載の方法。
［項目２２］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、ＴＮＡＬＰ、ＰＡＬＰ、ＧＣＡＬＰ及びＩＡＬＰの可溶性断片の少なくとも１つを含む項目２１に記載の方法。
［項目２３］
前記組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＡＬＰ）が配列番号１のアミノ酸１～４８５のアミノ酸配列を含む項目２１に記載の方法。
［項目２４］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、融合タンパク質である先行項目のいずれか１項に記載の方法。
［項目２５］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、免疫グロブリン分子を含む先行項目のいずれか１項に記載の方法。
［項目２６］
前記免疫グロブリン分子が断片結晶化可能領域（Ｆｃ）である項目２５に記載の方法。
［項目２７］
前記Ｆｃが配列番号２０のアミノ酸配列を含む項目２６に記載の方法。
［項目２８］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、負に荷電したペプチドを含む項目１～２７のいずれか１項に記載の方法。
［項目２９］
前記負に荷電したペプチドがD_{10}、D_{16}、E_{10}及びE_{16}の少なくとも１つを含む項目２８に記載の方法。
［項目３０］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、構造Ｚ－ｓＡＬＰ－Ｙ－スペーサー－Ｘ－W_n－Ｖ
（構造中、ｓＡＬＰは前記アルカリホスファターゼの前記細胞外ドメインであり、
Ｖは非存在または少なくとも１つアミノ酸のアミノ酸配列であり、
Ｘは非存在または少なくとも１つアミノ酸のアミノ酸配列であり、
Ｙは非存在または少なくとも１つアミノ酸のアミノ酸配列であり、
Ｚは非存在または少なくとも１つアミノ酸のアミノ酸配列であり、
W_nはｎが１０～１６であるポリアスパラギン酸塩またはポリグルタミン酸塩である）
を有するポリペプチドを含む骨を標的とするアルカリホスファターゼを含む項目１または１０に記載の方法。
［項目３１］
前記スペーサーが断片結晶化可能領域（Ｆｃ）を含む項目３０に記載の方法。
［項目３２］
前記Ｆｃが配列番号２０のアミノ酸配列を含む項目３１に記載の方法。
［項目３３］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、ｓＡＬＰ－Ｆｃ－D_{10}の構造を含む項目３０に記載の方法。

［項目３４］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸配列の単量体を含む二量体を含む項目３０に記載の方法。
［項目３５］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、約０．１ｍｇ／ｋｇ／日～約２０ｍｇ／ｋｇ／日の投与量または匹敵する毎週の投与量で投与される項目３４に記載の方法。
［項目３６］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、約０．５ｍｇ／ｋｇ／日～約２０ｍｇ／ｋｇ／日の投与量または匹敵する毎週の投与量で投与される項目３４に記載の方法。
［項目３７］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、約０．５ｍｇ／ｋｇ／日～約１０ｍｇ／ｋｇ／日の投与量または匹敵する毎週の投与量で投与される項目３４に記載の方法。
［項目３８］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、約１ｍｇ／ｋｇ／日～約１０ｍｇ／ｋｇ／日の投与量または匹敵する毎週の投与量で投与される項目３４に記載の方法。
［項目３９］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドが、アスホターゼアルファであり、６ｍｇ／ｋｇ／週の投与量で皮下に投与される先行項目のいずれか１項に記載の方法。
［項目４０］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約３５０メートル以下の６分間での平均歩行距離を有することを特徴とする項目１～３９のいずれか１項に記載の方法。
［項目４１］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が少なくとも１００メートル以上の６分間の平均歩行距離での増加を生じる項目１～４０のいずれか１項に記載の方法。
［項目４２］
前記対象が、アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与の後、約５００メートル以上の６分間での平均歩行距離を示す項目１～４１のいずれか１項に記載の方法。
［項目４３］
前記対象が、アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与の後、支援型移動用具への依存性の低下を示す項目１～４２のいずれか１項に記載の方法。
［項目４４］
前記支援型移動用具が、歩行器、車椅子、固定具、松葉杖、及び矯正器具から成る群から選択される少なくとも１つの用具である項目４３に記載の方法。
［項目４５］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約４．５μＭ以上の血漿ＰＰｉ濃度を有することを特徴とする項目１～４４のいずれか１項に記載の方法。
［項目４６］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が前記患者に由来する血漿試料にてＰＰｉ濃度における少なくとも約１μＭの平均低下を生じる項目１～４５のいずれか１項に記載の方法。

［項目４７］
前記対象が、アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与の後、約２μＭ～約５μＭの血漿ＰＰｉ濃度を示す項目１～４６のいずれか１項に記載の方法。
［項目４８］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が、０～１４日齢の対象では約９０Ｕ／Ｌ以下、１５日齢～１歳未満の対象では約１３４Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１歳～１０歳未満の対象では約１５６Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１０歳～ほぼ１３歳未満の対象では約１４１Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の女性対象では約６２Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の男性対象では約１２７Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の女性対象では約５４Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の男性対象では約８９Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１７歳以上の女性対象では約４８Ｕ／Ｌ以下、またはほぼ１７歳以上の男性対象では約５９Ｕ／Ｌ以下の血漿ＡＬＰ濃度を有することを特徴とする項目１～４７のいずれか１項に記載の方法。
［項目４９］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、前記対象に由来する血漿試料にてＡＬＰ濃度における少なくとも約１００Ｕ／Ｌ以上の平均増加を生じる項目１～４８のいずれか１項に記載の方法。
［項目５０］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与の後、前記対象が、０～１４日齢の対象では約２７３Ｕ／Ｌ以上；１５日齢～１歳未満の対象では約５１８Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１歳～１０歳未満の対象では約３６９Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１０歳～ほぼ１３歳未満の対象では約４６０Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の女性対象では約２８０Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の男性対象では約５１７Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の女性対象では約１２８Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の男性対象では約３６５Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１７歳以上の女性対象では約９５Ｕ／Ｌ以上；またはほぼ１７歳以上の男性対象では約１６４Ｕ／Ｌ以上の血漿ＡＬＰ濃度を示す項目１～４９のいずれか１項に記載の方法。
［項目５１］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が、約１０以下のＢｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版（ＢＯＴ－２）の強度平均スコアを有することを特徴とする項目１～５０のいずれか１項に記載の方法。
［項目５２］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が約１０以上の前記対象のＢＯＴ－２強度平均スコアを生じる項目１～５１のいずれか１項に記載の方法。
［項目５３］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約５以下のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性の平均スコアを有することを特徴とする項目１～５２のいずれか１項に記載の方法。
［項目５４］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が約５以上の前記対象のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性の平均スコアを生じる項目１～５３のいずれか１項に記載の方法。
［項目５５］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約０．８以上の小児健康調査質問票（ＣＨＡＱ）の指標平均スコアを有することを特徴とする項目１～５４のいずれか１項に記載の方法。
［項目５６］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が約０．５以下の前記対象のＣＨＡＱ指標平均スコアを生じる項目１～５５のいずれか１項に記載の方法。

［項目５７］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約４０以下の小児転帰データ収集法（ＰＯＤＣＩ）の平均スコアを有することを特徴とする項目１～５６のいずれか１項に記載の方法。

［項目５８］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、約４０以上の前記対象のＰＯＤＣＩの平均スコアを生じる項目１～５７のいずれか１項に記載の方法。

［項目５９］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約５未満の平均筋力評価を有することを特徴とする項目１～５８のいずれか１項に記載の方法。

［項目６０］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、前記対象の筋力評価における約１以上の平均増加を生じる項目１～５９のいずれか１項に記載の方法。

［項目６１］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、前記対象の筋力評価における約１以上の平均増加を生じる項目１～６０のいずれか１項に記載の方法。

［項目６２］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が予測されたハンドヘルドダイナモメーター測定（ＨＨＤ）値の約８０％未満の平均ＨＨＤ値を有することを特徴とする項目１～６１のいずれか１項に記載の方法。

［項目６３］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、予測されたＨＨＤ値の約８０％以上の前記対象の平均ＨＨＤ値を生じる項目１～６２のいずれか１項に記載の方法。

［項目６４］

前記ＨＨＤ値が前記対象の握力、膝の屈曲、膝の伸展、腰の屈曲、腰の伸展または腰の外転を表す項目６２または６３に記載の方法。

［項目６５］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、６分間での平均歩行距離において少なくとも１００メートル以上の増加を生じる項目１または１０に記載の方法。

［項目６６］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与の後、前記対象が、約５００メートル以上の６分間での平均歩行距離を示す項目１または１０に記載の方法。

［項目６７］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与の後、前記対象が、支援型移動用具への依存性の低下を示す項目１または１０に記載の方法。

［項目６８］

前記支援型移動用具が、歩行器、車椅子、固定具、松葉杖、及び矯正器具から成る群から選択される少なくとも１つの用具である項目６７に記載の方法。

［項目６９］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約４．５μＭ以上の血漿ＰＰｉ濃度を有することを特徴とする項目１または１０に記載の方法。
［項目７０］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が前記患者に由来する血漿試料にてＰＰｉ濃度における少なくとも約１μＭの平均低下を生じる項目１または１０に記載の方法。
［項目７１］
前記対象が、アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与の後、約２μＭ～約５μＭの血漿ＰＰｉ濃度を示す項目１または１０に記載の方法。
［項目７２］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が、０～１４日齢の対象では約９０Ｕ／Ｌ以下、１５日齢～１歳未満の対象では約１３４Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１歳～１０歳未満の対象では約１５６Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１０歳～ほぼ１３歳未満の対象では約１４１Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の女性対象では約６２Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の男性対象では約１２７Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の女性対象では約５４Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の男性対象では約８９Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１７歳以上の女性対象では約４８Ｕ／Ｌ以下、またはほぼ１７歳以上の男性対象では約５９Ｕ／Ｌ以下の血漿ＡＬＰ濃度を有することを特徴とする項目１または１０に記載の方法。
［項目７３］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、前記対象に由来する血漿試料にてＡＬＰ濃度における少なくとも約１００Ｕ／Ｌ以上の平均増加を生じる項目１または１０に記載の方法。
［項目７４］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与の後、前記対象が、０～１４日齢の対象では約２７３Ｕ／Ｌ以上；１５日齢～１歳未満の対象では約５１８Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１歳～１０歳未満の対象では約３６９Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１０歳～ほぼ１３歳未満の対象では約４６０Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の女性対象では約２８０Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の男性対象では約５１７Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の女性対象では約１２８Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の男性対象では約３６５Ｕ／Ｌ以上；ほぼ１７歳以上の女性対象では約９５Ｕ／Ｌ以上；またはほぼ１７歳以上の男性対象では約１６４Ｕ／Ｌ以上の血漿ＡＬＰ濃度を示す項目１または１０に記載の方法。
［項目７５］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が、約１０以下のＢｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版（ＢＯＴ－２）の強度平均スコアを有することを特徴とする項目１または１０に記載の方法。
［項目７６］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が約１０以上の前記対象のＢＯＴ－２強度平均スコアを生じる項目１または１０に記載の方法。
［項目７７］
アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約５以下のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性の平均スコアを有することを特徴とする項目１または１０に記載の方法。
［項目７８］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が約５以上の前記対象のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性の平均スコアを生じる項目１または１０に記載の方法。

［項目７９］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約０．８以上の小児健康調査質問票（ＣＨＡＱ）の指標平均スコアを有することを特徴とする項目１または１０に記載の方法。

［項目８０］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が約０．５以下の前記対象のＣＨＡＱ指標平均スコアを生じる項目１または１０に記載の方法。

［項目８１］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約４０以下の小児転帰データ収集法（ＰＯＤＣＩ）の平均スコアを有することを特徴とする項目１または１０に記載の方法。

［項目８２］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、約４０以上の前記対象のＰＯＤＣＩの平均スコアを生じる項目１または１０に記載の方法。

［項目８３］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が約５未満の平均筋力評価を有することを特徴とする項目１または１０に記載の方法。

［項目８４］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、前記対象の筋力評価における約１以上の平均増加を生じる項目１または１０に記載の方法。

［項目８５］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、前記対象が予測されたハンドヘルドダイナモメーター測定（ＨＨＤ）値の約５０％未満の平均ＨＨＤ値を有することを特徴とする項目１または１０に記載の方法。

［項目８６］

アルカリホスファターゼ活性を有する前記少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与が、予測されたＨＨＤ値の約５０％以上の前記対象の平均ＨＨＤ値を生じる項目１または１０に記載の方法。

［項目８７］

前記ＨＨＤ値が前記対象の握力、膝の屈曲、膝の伸展、腰の屈曲、腰の伸展または腰の外転を表す項目８５または８６に記載の方法。