(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7613826号
(P7613826)

(45)発行日　令和7年1月15日(2025.1.15)

(24)登録日　令和7年1月6日(2025.1.6)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　38/46　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	38/46	ＺＮＡ		
Ａ６１Ｐ　21/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	21/00			
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１		
Ａ６１Ｋ　47/64　(2017.01)	Ａ６１Ｋ	47/64			
Ａ６１Ｋ　47/68　(2017.01)	Ａ６１Ｋ	47/68			

ＦＩ

請求項の数　9　（全70頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-551309(P2018-551309)
(86)(22)出願日　平成29年3月31日(2017.3.31)
(65)公表番号　特表2019-513711(P2019-513711A)
(43)公表日　令和1年5月30日(2019.5.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/025618
(87)国際公開番号　WO2017/173413
(87)国際公開日　平成29年10月5日(2017.10.5)
審査請求日　令和2年3月13日(2020.3.13)
審判番号　不服2022-3040(P2022-3040/J1)
審判請求日　令和4年3月1日(2022.3.1)
(31)優先権主張番号　62/317,125
(32)優先日　平成28年4月1日(2016.4.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　503102674
アレクシオン ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， シーポート ブールバード １２１
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　マロジャン，アンドレ
アメリカ合衆国 ０６４６０ コネチカット州，ミルフォード，ユニット エー，シップヤード レーン ２３
合議体
審判長　松波 由美子
審判官　田村 直寛

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アルカリホスファターゼによって筋力低下を治療すること

(57)【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、配列番号１のアミノ酸１～４８５に対して少なくとも９５％配列同一性を有する治療有効量の組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＡＬＰ）を含む組成物であって、前記対象の筋肉は、線維型の比率、筋肉量、強度、力収縮頻度、疲労パラメータ、及び線維の収縮性から選択される少なくとも１つの特性において正常対象の筋肉と有意には異ならないものであり、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、ＨＰＰを有し、かつＨＰＰに付随するいかなる検出可能な骨石灰化の欠損も有していない、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）前記ＴＮＡＬＰ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】

前記筋肉は脚筋の少なくとも１つの種類である、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
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３に記載の組成物。
【請求項５】
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１～４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
前記ＴＮＡＬＰが、
ａ）配列番号１のアミノ酸１～４８５のアミノ酸配列を含む、
ｂ）融合タンパク質である、
ｃ）免疫グロブリン分子を含む、
ｄ）負に荷電したペプチドを含む、並びに／または
ｅ）構造：Ｚ－ｓＡＬＰ－Ｙ－スペーサー－Ｘ－W_n－Ｖ
（構造中、ｓＡＬＰは前記ＴＮＡＬＰ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つの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つの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つの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つの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１～５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】
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）前記ＴＮＡＬＰが、ｓＡＬＰ－Ｆｃ－D_{10}の構造を含む、並びに／または
ｄ）前記ＴＮＡＬＰ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６に記載の組成物。
【請求項８】
前記Ｆｃが配列番号２０のアミノ酸配列を含む、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
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７に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はアルカリホスファターゼによって筋力低下を治療することに関する。
【０００２】
配列表
添付の配列表でリストにされているアミノ酸配列は３７Ｃ．Ｆ．Ｒ．１．８２２で定義されたようなアミノ酸についての標準の３文字コードを用いて示す。配列表は、２０１７年３月３０日に作られた約８４ＫＢのＡＳＣＩＩテキストファイルとして提出され、参照によって本明細書に組み入れられる。
【背景技術】
【０００３】
低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）は、その疾患の最も重症の型については１００，０００人の出生当たり１人の発生率での稀な遺伝性の骨疾患である。ＨＰＰは出生時に認められると致命的であることが多く、約７０％の乳児死亡率を有する。重度に冒された患者は進行性の胸郭変形のために呼吸不全で幼児期に死亡することが多い。
【０００４】
ＨＰＰは、組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＡＬＰ）をコードする遺伝子における機能喪失型突然変異の結果生じることがある。ＨＰＰは、くる病（骨軟化症）から子宮内での骨石灰化のほぼ完全な欠如に至る幅広い範囲の症状及び重症度をもたらす。ほとんどの患者は、骨格の変化、小人症、疼痛のある下肢、歩行困難、及び早過ぎる歯抜けの特徴を呈する。たとえば、ＨＰＰの乳児の症状には、不適切な体重増加、くる病の様子、損傷された骨格の石灰化、進行性の骨格の脱石灰化、肋骨骨折及び胸郭変形を挙げることができる一方で、ＨＰＰの小児の症状には、小人症及び、広がった骨幹端の結果としての湾曲した足及び肥大した手首、膝及び足首のような骨格の変形を挙げることができる。筋力低下（または筋緊張低下）もまたＨＰＰに関連する重要な症状である。ＨＰＰに関連した身体障害のゆえに、ＨＰＰを患った患者は、支援を求めることなく普通の生活を送る健康な患者が日常ベースで行う日常活動を行う能力の低下またはその能力がないことを示すことが多い。
【０００５】
ＨＰＰにおける筋緊張低下は、データなしでＰＰｉの毒性の結果であると強く主張されている（Ｗｈｙｔｅ，Ｍ．；Ｊ．Ｂｏｎｅ　Ｍｉｎｅｒａｌ　Ｒｅｓ．（Ｊａｎ．２０１７））。論文の１つはＰＰｉがウシ筋肉モデルにてアクチン／ミオシンの相互作用を妨害できることを示した（Ｍｅａｔ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，８４：３６４－３７０（２０１０））。しかしながら、筋力低下及びＰＰｉ／ＡＬＰのレベルに関する具体的なデータはない。早期のデータは骨格変化（Ｘ線画像所見の全般的変化（ＲＧＩ－Ｃ）を中心に）を暗に示したが、ＨＰＰの表現型の多様性から筋力低下を切り分けることはできなかった。
【０００６】
とりわけ、ＨＰＰ、特に、たとえば、筋力低下のようなＨＰＰに関連する進行中の機能障害の長期間の治療は不明である。従って、ＨＰＰまたは他の疾患に関連する筋力低下を治療するのに使用することができる方法についてのニーズが存在する。さらに、ＰＰｉ活性の上昇及び／または低いアルカリホスファターゼが原因で生じるまたはそれに関連するようなヒト対象における筋緊張低下または筋力低下の治療の方法についてのニーズが存在する。
【発明の概要】
【０００７】
筋力低下はＨＰＰ及び他の疾患または障害を持つ一部の患者における症状として報告されている。ＨＰＰでは、ＰＰｉ濃度の上昇は、無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）、ホスホエタノールアミン（ＰＥＡ）及びピリドキサール５’－ホスフェート（ＰＬＰ）のような基質に対する酵素であるアルカリホスファターゼの組織非特異的なアイソザイム（ＴＮＡＬ

Ｐ；ａ．ｋ．ａ．肝臓／骨／腎臓型ＡＬＰ）をコードする遺伝子ＡＬＰＬにおける機能喪失型の突然変異（複数可）のせいである。本開示は、ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇及び／またはアルカリホスファターゼ濃度の低下を特徴とする対象において筋力低下疾患を治療する方法を教示する。

【０００８】

ＨＰＰ患者の筋力低下の表現型は、二次的なものと見なされ、骨石灰化の欠損が原因で生じる場合があり、それはＨＰＰの特性として解釈される。驚くべきことに、ヒラメ筋線維型の比率またはヒラメ筋もしくはＥＤＬ筋の生体外での収縮性において野生型（ＷＴ）マウス及びＡＫＰ２－／－マウスに由来する筋肉間で差異が観察されなかったので、本開示はＨＰＰにおける筋力低下はたぶん骨欠損のせいではないことを教示する。対照的に、アスホターゼアルファを投与することによるＰＰｉの低下がＡＫＰ２－／－マウス筋肉の握力を改善したので、ＨＰＰにおける筋力低下はＰＰｉ濃度の上昇とさらに相関することが見いだされた。従って、ＰＰｉ濃度の上昇を特徴とする筋力低下疾患を有する対象は、他のＨＰＰの症状がなくてもまたはまだＨＰＰであると診断されていなくても、アスホターゼアルファによってさらに治療されてもよい。握力を検査する方法は開示されており、たとえば、Ｗｈｙｔｅ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｏｎｅ，２０１６，Ｄｅｃ；９３：１２５－１３８；Ｗｈｙｔｅ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．ＪＣＩ　Ｉｎｓｉｇｈｔ，２０１６；２７：８７－１０２；Ｗｈｙｔｅ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｏｎｅ，２０１５，Ｊｕｎ；７５：２２９－３９を参照のこと。

【０００９】

開示されているのは、（１）アルカリホスファターゼ活性を有する組換えポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療のための筋力低下疾患を有するまたは有する傾向がある対象（たとえば、ヒト）を特定する方法、及び（２）アルカリホスファターゼ活性を有する組換えポリペプチドによるそのような対象の治療である。アルカリホスファターゼ活性を有する組換えポリペプチドを用いた治療の必要性または有効性を評価するのに有用な例となる測定基準には、（１）血漿ＰＰｉ及び／またはアルカリホスファターゼの濃度、（２）Ｂｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版（ＢＯＴ－２）、（３）小児健康調査質問票（ＣＨＡＱ）、（４）小児転帰データ収集法（ＰＯＤＣＩ）、（５）Ｂａｙｌｅｙ乳幼児発達検査第３版（ＢＳＩＤ－ＩＩＩ）、（６）Ｐｅａｂｏｄｙ発達運動検査第２版（ＰＤＭＳ－２）、（７）６分間歩行検査（６ＭＷＴ）、（８）筋力評価及び（９）ハンドヘルドダイナモメーター測定（ＨＨＤ）が挙げられる。方法にはさらに、記載された測定基準（たとえば、血漿ＰＰｉの濃度、アルカリホスファターゼの濃度、ＢＯＴ－２、ＣＨＡＱ、ＰＯＤＣＩ、ＢＳＩＤ－ＩＩＩ、ＰＤＭＳ－２、６ＭＷＴ、筋力評価、及びＨＨＤ）を単独でまたは組み合わせで使用して、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象にてアルカリホスファターゼ活性を有する組換えポリペプチドを用いた治療の有効性を評価することを含み、その際、特定のスコアまたは値に比べた改善はアルカリホスファターゼ活性を有する組換えポリペプチドが筋力低下疾患を治療するのに有効であることを実証している。

【００１０】

態様の１つでは、本開示は、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対象に投与することを含む、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある前記対象にて筋力低下を治療するまたは改善する方法を提供する。一部の実施形態では、前記対象は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の活性または濃度を有する。一実施形態では、前記対象は無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）血清濃度の上昇を有する。他の実施形態では、前記対象は少なくとも１つのアルカリホスファターゼ基質（たとえば、ＰＰｉ、ＰＬＰ、ＰＥＡ等）濃度の上昇を有する。

【００１１】

別の態様では、本開示は、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の亜集団を特定する方法も提供し、その際、前記亜集団における対象は高い無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度を有する。

【００１２】

一部の実施形態では、前記対象の筋肉は、そのような筋肉の少なくとも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は有意に異ならない。そのような特性は、筋肉線維型の比率、線維の収縮性または当該技術で既知の他の筋肉特性から選択されてもよい。そのような筋肉には、たとえば、骨格筋または横紋筋、心筋、または平滑筋を含む対象の任意の筋肉が挙げられてもよい。一部の実施形態では、そのような筋肉には、腕及び脚の筋肉の少なくとも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つの種類が挙げられる。

【００１３】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている筋力低下疾患は、無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇、たとえば、約４．５μＭを超えるＰＰｉ濃度が原因で生じる。一実施形態では、本明細書に記載されている筋力低下疾患は、高い血清濃度の無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）が原因で生じる。たとえば、乳児または小児（たとえば、ほぼ１２歳未満の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．７１μＭ以上であってもよく、青年期の人（たとえば、ほぼ１３歳～ほぼ１８歳の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約４．７８μＭ以上であってもよく、成人（たとえば、１８歳を超える対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．８２μＭ以上であってもよい。他の実施形態では、本明細書に記載されている筋力低下疾患は、少なくとも１つのアルカリホスファターゼ基質（たとえば、ＰＰｉ、ＰＬＰ、ＰＥＡ等）の上昇した濃度が原因で生じる。一部の実施形態では、ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇は前記対象における本明細書に記載されている筋力低下疾患を亢進する。一実施形態では、ＰＰｉ血清濃度の上昇は前記対象における本明細書に記載されている筋力低下疾患を亢進する。たとえば、筋力低下疾患を亢進する無機ＰＰｉの上昇した血清濃度は、たとえば、乳児または小児（たとえば、１２歳未満の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）では約５．７１μＭ以上、青年期の人（たとえば、ほぼ１３歳～ほぼ１８歳の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）では約４．７８μＭ以上、及び成人（たとえば、ほぼ１８歳を超える対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）では約５．８２μＭ以上であることができる。

【００１４】

一部の実施形態では、筋力低下疾患は対象における低いアルカリホスファターゼ濃度によって引き起こされるまたは亢進される。たとえば、対象に由来する試料（たとえば、血漿試料）における低いアルカリホスファターゼ濃度は、たとえば、０～１４日齢の対象では約９０Ｕ／Ｌ以下、１５日齢から１歳未満の対象では約１３４Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１歳から１０歳未満までの対象では約１５６Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１０歳からほぼ１３歳未満までの対象では約１４１Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１３歳からほぼ１５歳未満までの女性対象では約６２Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１３歳からほぼ１５歳未満までの男性対象では約１２７Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１５歳からほぼ１７歳未満までの女性対象では約５４Ｕ／Ｌ以下、ほぼ１５歳からほぼ１７歳未満までの男性対象では約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以下であってもよい。

【００１５】

他の実施形態では、少なくとも１つのアルカリホスファターゼ基質（たとえば、ＰＰｉ、ＰＬＰ、ＰＥＡ等）濃度の上昇は前記対象における本明細書に記載されている筋力低下疾患を亢進する。

【００１６】

本明細書に記載されている筋力低下疾患には、たとえば、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）、家族性低リン酸血症（たと

えば、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）等）、または筋力低下の表現型及び少なくとも１つのアルカリホスファターゼ基質（たとえば、ＰＰｉ、ＰＬＰ、ＰＥＡ等）濃度の上昇を有する他の疾患の少なくとも１つが挙げられる。一実施形態では、本明細書に記載されている筋力低下疾患には、たとえば、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）、家族性低リン酸血症（たとえば、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）等）、または筋力低下の表現型及び無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇を有する他の疾患の少なくとも１つが挙げられる。

【００１７】

一部の実施形態では、アルカリホスファターゼを有する少なくとも１つの組換えポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与は前記対象に由来する試料（たとえば、血漿試料）にてＰＰｉの濃度を低下させる。たとえば、対象へのアルカリホスファターゼを有する少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与は、試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの濃度を乳児または小児では約５．７１μＭ未満（たとえば、約３．５μＭ、約４μＭ、約４．５μＭ、約５μＭまたは約５．５μＭの血漿ＰＰｉ濃度、または約３．５μＭ～約５．５μＭの範囲内での血漿ＰＰｉ濃度）に、青年期の人では約４．７８μＭ未満（たとえば、約３．５μＭ、約４μＭ、約４．５μＭの血漿ＰＰｉ濃度、または約３．５μＭ～約４．５μＭの範囲内での血漿ＰＰｉ濃度）に、成人では約５．８２μＭ未満（たとえば、約３．５μＭ、約４μＭ、約４．５μＭ、約５μＭまたは約５．５μＭの血漿ＰＰｉ濃度、または約３．５μＭ～約５．５μＭの範囲内での血漿ＰＰｉ濃度）に低下させる。

【００１８】

別の態様では、本開示はまた、（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）の集団の間で対象の亜集団を特定し、前記亜集団における対象が（ａ）無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇、（ｂ）前記亜集団における対象にて筋力低下を亢進する無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇、または（ａ）と（ｂ）の双方を有することと、（ｉｉｉ）工程（ｉｉ）の前記亜集団を治療することとを含む方法も提供する。

【００１９】

別の態様では、本開示はまた、（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）の集団の間で対象の亜集団を特定し、前記亜集団における対象が（ａ）無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇、（ｂ）前記亜集団における対象にて筋力低下を亢進する無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇、または（ａ）と（ｂ）の双方を有することと、（ｉｉｉ）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、工程（ｉｉ）の亜集団における対象の筋力低下疾患の少なくとも１つの症状を治療することとを含む方法も提供する。一実施形態では、亜集団における前記対象は無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）血清濃度の上昇を有する。

【００２０】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている工程（ｉｉｉ）における対象の筋肉は、筋肉の少なくとも１つの特性において前記型の筋肉低下のない正常対象の筋肉と有意には異ならない。一実施形態では、筋肉の少なくとも１つの特性には、たとえば、線維型の比率及び／または線維の収縮性が挙げられる。そのような筋肉には、たとえば、骨格筋または横紋筋、心筋、または平滑筋を含む対象の任意の筋肉が挙げられてもよい。一部の実施形態では、そのような筋肉には、腕及び脚の筋肉の少なくとも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つの種類が挙げられる。一部の実施形態では、方法には、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある、且つＰＰｉ

濃度の上昇、上昇した濃度のアルカリホスファターゼ、低下した握力、たとえば、１０未満のＢＯＴ－２強度平均スコア、たとえば、５未満のＢＯＴ－２走行速度及び敏捷性平均スコア、たとえば、約０．８を超えるＣＨＡＱ指標平均スコア、たとえば、約４０未満のＰＯＤＣＩ平均スコア、たとえば、予測６ＭＷＴ値の約８０％未満の平均６ＭＷＴ、及び／またはたとえば、５未満の筋力評価を有する対象を特定することが含まれる。

【００２１】

たとえば、乳児または小児（たとえば、ほぼ１２歳未満の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．７１μＭ以上であってもよく、青年期の人（たとえば、ほぼ１３歳～ほぼ１８歳の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約４．７８μＭ以上であってもよく、成人（ほぼ１８歳を超える対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．８２μＭ以上であってもよい。さらに、対象に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるアルカリホスファターゼの上昇した濃度は、たとえば、０～１４日齢の対象では約９０Ｕ／Ｌ未満；１５日齢～１歳未満では約１３４Ｕ／Ｌ未満；ほぼ１歳～１０歳未満の対象では約１５６Ｕ／Ｌ未満；ほぼ１０歳～ほぼ１３歳未満の対象では約１４１Ｕ／Ｌ未満；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の女性対象では約６２Ｕ／Ｌ未満；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の男性対象では約１２７Ｕ／Ｌ未満；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の女性対象では約５４Ｕ／Ｌ未満；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の男性対象では約８９Ｕ／Ｌ未満；ほぼ１７歳以上の女性対象では約４８Ｕ／Ｌ未満；またはほぼ１７歳以上の男性対象では約５９Ｕ／Ｌ未満であってもよい。

【００２２】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている筋力低下疾患は無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇が原因で生じる。一実施形態では、本明細書に記載されている筋力低下疾患は無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）血清濃度の上昇が原因で生じる。たとえば、乳児または小児（たとえば、ほぼ１２歳未満の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．７１μＭ以上であってもよく、青年期の人（たとえば、ほぼ１３歳～ほぼ１８歳の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約４．７８７μＭ以上であってもよく、成人（たとえば、ほぼ１８歳を超える対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．８２μＭ以上であってもよい。他の実施形態では、本明細書に記載されている筋力低下疾患は少なくとも１つのアルカリホスファターゼ基質（たとえば、ＰＰｉ、ＰＬＰ、ＰＥＡ等）の濃度の上昇が原因で生じる。

【００２３】

一部の実施形態では、ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇は本明細書に記載されている工程（ｉｉｉ）にて前記対象における本明細書に記載されている筋力低下疾患を亢進する。一実施形態では、無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）血清濃度の上昇は前記対象にて本明細書に記載されている筋力低下疾患を亢進する。たとえば、乳児または小児（たとえば、ほぼ１２歳未満の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．７１μＭ以上であってもよく、青年期の人（たとえば、ほぼ１３歳～ほぼ１８歳の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約４．７８μＭ以上であってもよく、成人（たとえば、ほぼ１８歳を超える対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．８２μＭであってもよい。

【００２４】

他の実施形態では、少なくとも１つのアルカリホスファターゼ基質（たとえば、ＰＰｉ、ＰＬＰ、ＰＥＡ等）濃度の上昇が前記対象にて本明細書に記載されている筋力低下疾患を亢進する。

【００２５】

亜集団選択のための本明細書に記載されている筋力低下疾患には、たとえば、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）、家族性

低リン酸血症（たとえば、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）等）、または筋力低下の表現型及び少なくとも１つのアルカリホスファターゼ基質（たとえば、ＰＰｉ、ＰＬＰ、ＰＥＡ等）濃度の上昇を有する他の疾患の少なくとも１つが挙げられる。一実施形態では、本明細書に記載されている筋力低下疾患には、たとえば、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）、家族性低リン酸血症（たとえば、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）等）、または筋力低下の表現型及び無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇（たとえば、血清濃度）を有する他の疾患の少なくとも１つが挙げられる。

【００２６】

一部の実施形態では、アルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与は、前記対象に由来する試料（たとえば、血漿試料）における無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）の濃度を低下させる。たとえば、アルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドの対象への投与は、試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの濃度を乳児または小児では約５．７１μＭ未満（たとえば、約３．５μＭ、約４μＭ、約４．５μＭ、約５μＭまたは約５．５μＭの血漿ＰＰｉ濃度、または約３．５μＭ～約５．５μＭの範囲内での血漿ＰＰｉ濃度）に、青年期の人では約４．７８μＭ未満（たとえば、約３．５μＭ、約４μＭ、約４．５μＭの血漿ＰＰｉ濃度、または約３．５μＭ～約４．５μＭの範囲内での血漿ＰＰｉ濃度）に、成人では約５．８２μＭ未満（たとえば、約３．５μＭ、約４μＭ、約４．５μＭ、約５μＭまたは約５．５μＭの血漿ＰＰｉ濃度、または約３．５μＭ～約５．５μＭの範囲内での血漿ＰＰｉ濃度）に低下させる。

【００２７】

一部の実施形態では、アルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与は、前記対象に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるアルカリホスファターゼの濃度を高める。たとえば、アルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与は、対象に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるアルカリホスファターゼ濃度を、たとえば、０～１４日齢の対象では約２７３Ｕ／Ｌ以上に；１５日齢～１歳未満では約５１８Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１歳～１０歳未満の対象では約３６９Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１０歳～ほぼ１３歳未満の対象では約４６０Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の女性対象では約２８０Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の男性対象では約５１７Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の女性対象では約１２８Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の男性対象では約３６５Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１７歳以上の女性対象では約９５Ｕ／Ｌ以上に；またはほぼ１７歳以上の男性対象では約１６４Ｕ／Ｌ以上に高める。

【００２８】

一部の実施形態では、対象はアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与後に支援型移動用具（たとえば、歩行器、車椅子、固定具、松葉杖、及び矯正器具）への依存性の低下を示してもよい。

【００２９】

上記態様のいずれかでは、アルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与に先立って、対象は、予測されるハンドヘルドダイナモメーター測定（ＨＨＤ）の値（たとえば、ほぼ同年齢、同じ性別及び／または同じ身長の正常対象と比べて）の約８０％未満の平均ＨＨＤ値を有することを特徴とし、特に、その際、ＨＨＤ値は対象の握力、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。たと

えば、アルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドの投与は、予測されるＨＨＤ値の約５０％以上の対象の平均ＨＨＤ値を生じ、たとえば、その際、ＨＨＤ値は対象の握力、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。

【００３０】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは、毎日、週に２回、週に１回またはさらに少ない頻度で対象に投与される、または投与することができる。一実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは対象に毎日投与される。本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは対象に少なくとも１週間、２週間、１ヵ月間、３ヵ月間、６ヵ月間、または１年間、または対象の終身までさらに長い間、投与することができる。

【００３１】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは、少なくとも１つの経路によって投与される、または投与することができる。そのような経路には、たとえば、皮下、静脈内、筋肉内、舌下、クモ膜下、皮内の経路、または当該技術で既知の他の経路が挙げられる。一実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは皮下に投与される。

【００３２】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは、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。一実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは、ＴＮＡＬＰ、ＰＡＬＰ、ＧＣＡＬＰ及びＩＡＬＰの可溶性断片の少なくとも１つを含む。一実施形態では、本明細書に記載されている組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＡＬＰ）は配列番号１のアミノ酸１～４８５のアミノ酸配列を含むまたはそれから成る。別の実施形態では、本明細書に記載されている組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＡＬＰ）は配列番号１のアミノ酸配列を含むまたはそれから成る。

【００３３】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは融合タンパク質である。一実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは免疫グロブリン分子を含む。そのような免疫グロブリン分子は、たとえば、ＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、ＩｇＧ$_4$、ＩｇＧ$_{2/4}$、または他のＩｇＧ融合体を含むが、これらに限定されないＩｇＧの断片結晶化可能領域（Ｆｃ）、または完全長、またはその断片であってもよい。一実施形態では、本明細書に記載されているＦｃは配列番号２０のアミノ酸配列を含む。

【００３４】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは負に荷電したペプチドを含む。そのような負に荷電したペプチドは、少なくとも１つのポリ（グルタミン酸）（ポリＥ）またはポリ（アスパラギン酸）（ポリＤ）ペプチドを含んでもよく、たとえば、アルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６の連続する酸性残基、特にアスパラギン酸（Ｄ）またはグルタミン酸（Ｅ）、たとえば、Ｄ$_{10}$、Ｄ$_{16}$、Ｅ$_{10}$、及びＥ$_{16}$の少なくとも１つを含む。一部の実施形態では、アルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換

えポリペプチドは、E_6、E_7、E_8、E_9、E_{10}、E_{11}、E_{12}、E_{13}、E_{14}、E_{15}、E_{16}、D_6、D_7、D_8、D_9、D_{10}、D_{11}、D_{12}、D_{13}、D_{14}、D_{15}、またはD_{16}、たとえば、E_6、E_{10}、D_6、またはD_{10}を含む。

【００３５】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは、構造：Ｚ－ｓＡＬＰ－Ｙ－スペーサー－Ｘ－Ｗｎ－Ｖ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み、その際、ｓＡＬＰはアルカリホスファターゼの細胞外ドメインであり、Ｖは非存在または少なくとも１つの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つの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つの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つのアミノ酸のアミノ酸配列であり、Ｗｎ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。

【００３６】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているスペーサーは断片結晶化可能領域（Ｆｃ）を含む。一実施形態では、本明細書に記載されているＦｃは配列番号２０のアミノ酸配列を含む。

【００３７】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドはｓＡＬＰ－Ｆｃ－D_{10}の構造を含む。一実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは配列番号１のアミノ酸配列の単量体を含む二量体を含む。

【００３８】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは約０．１ｍｇ／ｋｇ／日～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。一実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは約０．５ｍｇ／ｋｇ／日～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。別の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは約０．５ｍｇ／ｋｇ／日～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。別の実施形態では、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼ活性を有する少なくとも１つの組換えポリペプチドは約１ｍｇ／ｋｇ／日～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。

【００３９】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている対象は哺乳類（たとえば、ヒト）である。

【００４０】

定義

本明細書で使用されるとき、「ａ」または「ａｎ」は指示されない限り、「少なくとも１つ」または「１以上」を意味する。加えて、単数形態「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は文脈が明瞭に指示しない限り複数の指示対象を含む。

【００４１】

本明細書で使用されるとき、「約」は引用された値の±１０％である、好ましくは引用された値の±５％である、またはさらに好ましくは引用された値の±２％である量を指す。

【００４２】

本明細書で使用されるとき、「少なくとも」は引用された値の≦１０％である、好ましくは引用された値の≦５％である、またはさらに好ましくは引用された値の≦２％である量を指す。

【００４３】

「アスホターゼアルファ」によって、ＨＰＰの治療のために製剤化されたヒトＴＮＡＬ

Ｐ（ｈＴＮＡＬＰ）融合タンパク質を意味する。アスホターゼアルファは２つの同一のポリペプチド鎖の可溶性糖タンパク質を含む融合タンパク質であり、各ポリペプチド鎖は配列番号１のアミノ酸残基１～７２６を含む。各ポリペプチド鎖の構造は、ｈＴＮＡＬＰの触媒ドメインと、ヒト免疫グロブリンＧ$_1$のＦｃドメインと、骨を標的とするドメインとして使用される１０個のアスパラギン酸ペプチドと（構造ｈＴＬＡＬＰ－Ｆｃ－Ｄ$_{10}$）を含む。２つのポリペプチド鎖は２つのジスルフィド結合によって共有結合する。アスホターゼアルファは、米国、欧州、日本、カナダ、イスラエル、オーストラリア及び韓国にて商品名ストレンジック（登録商標）（Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｈａｖｅｎ，ＣＴ）のもとで認可されている。

【００４４】

用語「個体」、「対象」、及び「患者」は相互交換可能に使用され、診断、処置または治療が所望される任意の対象、特にヒトを指す。他の対象には、たとえば、ウシ、イヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ等が挙げられてもよい。本明細書で使用されるとき、「リスクがある」対象または疾患の「傾向がある」対象は筋力低下疾患に関連する疾患、障害または症状を発症するリスクを有すると特定される対象である。

【００４５】

本明細書で使用されるとき、「平均」はデータセットの平均値または中央値を表現する数値を指す。データセットの平均値はデータセットにおける値の合計をその数で割ることによって算出される。データセットの中央値は、奇数のリストデータにおける中央の値を決定することによって、または偶数のリストデータの中央の２つのデータ値の平均を決定することによって算出される。

【００４６】

本開示におけるＴＮＡＬＰまたは他の遺伝子またはタンパク質について使用される用語「野生型」または「野生型配列」は、正常なヒト、非ヒト哺乳類または他の生物にてそれが自然界に存在するとき、そのような遺伝子またはタンパク質の典型的な形態を指す。標準ではない「変異体」の対立遺伝子またはアミノ酸配列／修飾／相互作用によって作られるものとは対照的に、野生型配列は、ポリペプチドまたはタンパク質についての遺伝子の遺伝子座における標準の「正常な」対立遺伝子または標準の「正常な」一次アミノ酸配列（任意でアミノ酸残基に対する標準の「正常な」翻訳後修飾及び／またはそれらの間での鎖間結合及び／または相互作用を伴う）を指してもよい。「変異体」の対立遺伝子は大きな程度に変化することができ、集団内で遺伝子の不連続変異が生じると野生型になることさえある。ほとんどのまたはすべての遺伝子座（ほとんどのポリペプチド配列について頻度は少ないが、依然として可能である）は、種の地理的範囲全体にわたって頻度という点で異なり、均一な野生型が必ずしも存在しなくてもよい種々の対立遺伝子の形態で存在することは今や十分に理解されている。しかしながら一般に、最も高頻度の対立遺伝子またはアミノ酸配列―すなわち、正常な個人または他の生物の間で最高の頻度のもの―は本開示で野生型と見なされるものである。

【００４７】

本明細書にてヒトまたは他の生物について使用される用語「正常な」は、別に特定されるものを除いて、関連する遺伝子またはポリペプチド／ペプチドの異常な活性（たとえば、遺伝子またはタンパク質産物の欠損または欠如及び／または遺伝子またはタンパク質産物の欠損のある機能または機能喪失によるものであってもよい）が原因で生じるまたはそれに関連する任意の疾患（たとえば、ＨＰＰ）、障害及び／または症状または生理的な結果（たとえば、筋力低下）のないヒトまたは他の生物を指す。正常なヒトの最も明白な例は、筋力低下または筋力低下の症状を欠いている、及びＨＰＰに関連する筋力低下を生じてもよい遺伝子またはタンパク質（たとえば、ＡＬＰＬ遺伝子及びＡＬＰタンパク質）に対する突然変異または修飾を欠いているヒトである。ＡＬＰ機能に焦点を置く別のシナリオでは、本開示における「正常な」ヒトの範囲を拡大して異常な内在性のアルカリホスファターゼ活性（たとえば、基質（ＰＰｉ、ＰＥＡ及びＰＬＰ）のレベルによって調べられ、他の健常なまたは正常なヒトにおける相当する活性と比較されてもよい）を有さない任

意のヒトを含めてもよい。

【００４８】

本明細書で使用されるとき、「上昇した」または「増加した」濃度は、野生型対象における、筋力低下疾患のない別の対象における、対象がそのような筋力低下疾患を有さない時点での同一対象における、または対象がそのような筋力低下疾患を有したことがなければ同一対象における濃度より高い本明細書に記載されている筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象における濃度（たとえば、ＰＰｉの）を指す。そのような「濃度の上昇」は、対象の細胞、組織、臓器または一部を含む本明細書に記載されている対象の内部における濃度の上昇を指す。一実施形態では、そのような「濃度の上昇」は対象の血清における濃度の上昇を含む。

【００４９】

用語「Ｂａｙｌｅｙ乳幼児発達検査第３版」または「ＢＳＩＤ－ＩＩＩ」は本明細書で使用されるとき、患者の運動（微細及び肉眼）、言語（理解できる及び表現できる）及び認知の発達を評価するのに使用される標準化された一連の測定を指す。その全体が参照によって本明細書に組み入れられるＢａｙｌｅｙ，（２００６）．Ｂａｙｌｅｙ ｓｃａｌｅｓ ｏｆ ｉｎｆａｎｔ ａｎｄ ｔｏｄｄｌｅｒ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ：ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｍａｎｕａｌ．Ｓａｎ Ａｎｔｏｎｉｏ，ＴＸ：Ｈａｒｃｏｕｒｔ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔを参照のこと。ＢＳＩＤ－ＩＩＩの測定には患者に対して施行される一連の発達遊戯課題が含まれる。上手く完了した項目の生のスコアがスケール化したスコアに変換される。次いでスケール化したスコアを用い、健常な年齢を調整した患者と比べて患者の成績を判定する。ＢＳＩＤ－ＩＩＩには、患者の適応的行動の範囲を確立するために患者／保護者が完成する社会的／情緒的適応行動調査票も含まれ得る。たとえば、ＢＳＩＤ－ＩＩＩスコア（たとえば、ＢＳＩＤ－ＩＩＩ肉眼運動機能スコア）を決定するための測定には、捕捉、知覚・運動の統合、運動の計画及び速度、視覚追跡、手を伸ばすこと、物を握ること、物の操作、機能的な手の技能、触覚情報への反応、四肢及び胴体の動き、静止位置決め、動的動き、平衡、及び運動計画が含まれ得る。次いでこれらの患者の測定値は、約７～約１３のスコアが不自由のない患者の正常範囲と見なされる０から１４に及ぶＢＳＩＤ－ＩＩＩのスケール化したスコア（たとえば、ＢＳＩＤ－ＩＩＩの肉眼運動機能のスケール化したスコア）に変換される。

【００５０】

用語「骨を標的とする部分」は本明細書で使用されるとき、骨を標的とする部分が単独で、約10^{-6}Ｍ～約10^{-15}Ｍ（たとえば、10^{-7}Ｍ、10^{-8}Ｍ、10^{-9}Ｍ、10^{-10}Ｍ、10^{-11}Ｍ、10^{-12}Ｍ、10^{-13}Ｍ、10^{-14}Ｍ、または10^{-15}Ｍ）の骨基質に対する生体内の結合親和性を有するように、骨基質に対して十分な親和性を有する長さの１～５０アミノ酸残基のアミノ酸配列を指す。

【００５１】

用語「Ｂｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版」または「ＢＯＴ－２」は本明細書で使用されるとき、たとえば、ほぼ４歳からほぼ２１歳までの患者についての肉眼的な及び微細な運動能力の標準検査の第２版を指す。その全体が参照によって本明細書に組み入れられるＢｒｕｉｎｉｎｋｓ，Ｒ．Ｈ．（２００５）．Ｂｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ Ｔｅｓｔ ｏｆ Ｍｏｔｏｒ Ｐｒｏｆｉｃｉｅｎｃｙ，（ＢＯＴ－２）．Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ：Ｐｅａｒｓｏｎ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔを参照のこと。ＢＯＴ－２は様々な患者の肉眼的及び微細な運動技能を評価するために個々に施行される。特に、ＢＯＴ－２を用いてＨＰＰを有する患者における身体障害及び可動性制限を評価することができる。ＢＯＴ－２は、以下の領域：強度、走行速度と敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調における複合ＢＯＴ－２スコアを提供する。たとえば、ＢＯＴ－２の強度スコアは患者に腹筋運動、Ｖアップ、立ち幅跳び、壁空気椅子、及び腕立て伏せを行わせることによって決定することができる。走行速度と敏捷性のスコアは、患者に平均台をまたがせる、シャトルラン、二足横跳びまたは片足横跳びを行わせることによって決定することがで

きる。ＢＯＴ－２強度及びＢＯＴ－２走行速度と敏捷性のスコアは双方とも０から２５に及び、その際、約１０～２０のスコアは不自由のない患者の代表値と見なされる。

【００５２】

用語「小児健康調査質問票」または「ＣＨＡＱ」は本明細書で使用されるとき、たとえば、ＨＰＰ患者のような１歳～１９歳の患者の健康状態（たとえば、日常生活の活動を行う能力（ＡＤＬ）及び疼痛の発生）を評価するのに使用される質問票を指す。ＣＨＡＱ指標の記載については、その全体が参照によって本明細書に組み入れられるＢｒｕｃｅ及びＦｒｉｅｓ（Ｊ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．３０（１）：１６７－１７８，２００３）を参照のこと。ＣＨＡＱは８歳を超える小児については面接または自己記録によって施行されてもよい。ＣＨＡＱは、身支度／身繕い、起床、摂食、歩行、衛生、手伸ばし、握り方及び活動についての８つのサブスケールを含む。各カテゴリー内でのスコアの範囲は０～３であり、０のスコアは困難がないことを示し；１のスコアは若干の困難さを示し；２のスコアは多くの困難さを示し；３のスコアは患者が活動を行うことができないことを示す。ＣＨＡＱ指標を用いて疼痛の存在及び重症度も判定してもよい。

【００５３】

「細胞外ドメイン」によってネイティブのタンパク質、たとえば、アルカリホスファターゼの任意の機能的な細胞外の部分を意味する。特に、細胞外ドメインはシグナルペプチドを欠く。

【００５４】

「Ｆｃ」によって、免疫グロブリン重鎖のＣＨ２及びＣＨ３のドメインを含む、免疫グロブリン、たとえば、ＩｇＧ－１、ＩｇＧ－２、ＩｇＧ－３、ＩｇＧ－３またはＩｇＧ－４の断片結晶化可能領域を意味する。Ｆｃはまた、Ｆａｂ及びＦｃの領域を連結するヒンジ領域の部分も含んでもよい。Ｆｃはヒトを含む哺乳類のものであることができ、翻訳後修飾されてもよい（たとえば、グリコシル化によって）。非限定例では、Ｆｃは配列番号２０のアミノ酸配列を有するヒトＩｇＧ－１の断片結晶化可能領域であることができる。

【００５５】

「断片」によって、参照の核酸分子またはポリペプチドの全長の好ましくは少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上を含有するポリペプチドまたは核酸分子の一部を意味する。断片は、ポリペプチドの全長までの、たとえば、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、４００、５００、６００、７００以上のアミノ酸残基を含有してもよい。例となるｓＡＬＰ断片はＡＬＰ（たとえば、配列番号２～６）のアミノ酸残基１８～４９８、１８～４９９、１８～５００、１８～５０１、１８～５０２、１８～５０３、１８～５０４、１８～５０５、１８～５０６、１８～５０７、１８～５０８、１８～５０９、１８～５１０、１８～５１１、または１８～５１２を有し、追加のＣ末端及び／またはＮ末端の部分を含んでもよい。

【００５６】

用語「ハンドヘルドダイナモメーター測定」及び「ＨＨＤ」は本明細書で相互交換可能に使用されるとき、対象の、特に筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の握力及び筋力を測定する方法を指す。ダイナモメーターを用いて対象（たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象）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評価することができる。たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の膝の屈曲及び伸展、及び腰の屈曲、伸展及び外転は、たとえば、ＭＩＣＲＯＦＥＴ２（商標）ダイナモメーターを用いて測定することができる一方で、対象の握力はＪａｍａｒＧｒｉｐダイナモメーターを用いて測定することができる。特に、施行者がダイナモメーターを固定して保持し、対象がダイナモメーターに対して最大の力を発揮する。ピークの力のデータをポンドで収集し、次いでニュートン（Ｎ）に変換する。次い

でＮメートルでの四肢長を用いてトルク値を算出する。次いで、たとえば、ほぼ同年齢、同じ性別及び／または同じ身長の正常対象の値とトルク値を比較することができ、比率値として表して対象のＨＨＤ値を生成することができる。

【００５７】

用語「低ホスファターゼ血症」または「ＨＰＰ」は本明細書で使用されるとき、たとえば、組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＡＬＰ）をコードするＡＬＰＬ（アルカリホスファターゼ、肝臓／骨／腎臓）遺伝子における１以上の機能喪失型の突然変異が原因で生じる稀な遺伝性の骨格疾患を指す。ＨＰＰはさらに、乳児ＨＰＰ、小児期ＨＰＰ、周産期ＨＰＰ（たとえば、良性の周産期ＨＰＰまたは致死性の周産期ＨＰＰ）、または歯限定型ＨＰＰとして特徴付けられてもよい。

【００５８】

「ナイーブ患者」または「ナイーブ対象」によって、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療を今までに受けたことがない本明細書に記載されている筋力低下疾患を有する患者または対象を意味する。

【００５９】

「疼痛」によって本明細書で使用されるとき、たとえば、筋肉痛のような本明細書に記載されている筋力低下疾患が原因で生じる身体的苦しみまたは不快感を指す。たとえば、疼痛の症状には、たとえば、苦痛、こわばりまたは凝りを挙げることができる。疼痛の重症度は患者間で異なることができる（たとえば、慢性疼痛または急性疼痛）。特に、慢性疼痛は、３～６ヵ月を超えて長く続く疼痛または治癒の予想期間を超えて延びる疼痛を指す。対照的に、急性疼痛は、通常３～６ヵ月未満続く疼痛を指す。本明細書に記載されているように、治療用組成物（たとえば、アスホターゼアルファのようなｓＡＬＰを含む）は、疼痛の症状（たとえば、不快感、苦痛、こわばりまたは凝り）及びその合併症（たとえば、疲労感、不眠、免疫系の弱化、うつ、不安感、ストレス、刺激性または無力）を緩和するまたは少なくとも部分的に緩和するのに十分な量で疼痛（たとえば、筋肉痛）に苦しむ患者に投与することができる。

【００６０】

用語「ペプチド」、「ポリペプチド」及び「タンパク質」は相互交換可能に使用され、本明細書に記載されているように、天然に存在するまたは天然に存在しないポリペプチドまたはペプチドのすべてまたは一部を構成する、翻訳後修飾（たとえば、グリコシル化またはリン酸化）にかかわらず、２以上の天然のまたは非天然のアミノ酸残基の任意の鎖を指す。

【００６１】

「薬学上許容できるキャリア」または「薬学上許容できる賦形剤」によって、それが一緒に投与される化合物の治療特性を保持しながら、治療される患者に生理的に許容可能である、それぞれ少なくとも１つのキャリアまたは賦形剤を意味する。例となる薬学上許容できるキャリア物質の１つは生理的な生理食塩水である。たとえば、薬学上許容できるキャリアには塩化ナトリウム（たとえば、１５０ｍＭの塩化ナトリウム）及びリン酸ナトリウム（たとえば、約２５ｍＭのリン酸ナトリウム）を挙げることができる。他の生理的に許容できるキャリア及びその製剤は当業者に既知であり、たとえば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎの Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，（２０ｔｈ．ｅｄｉｔｉｏｎ），Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，２０００，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡに記載されている。

【００６２】

「医薬組成物」によって、少なくとも１つの薬学上許容できる賦形剤、希釈剤またはキャリアと共に製剤化される本明細書に記載されているようなポリペプチドまたは核酸分子を含有する組成物を意味する。医薬組成物は、患者における疾患または事象の治療または

予防のための治療用投薬計画の一部として政府規制当局の承認によって製造され、または販売されてもよい。医薬組成物は、たとえば、皮下投与、静脈内投与（たとえば、粒子状塞栓を含まない無菌溶液として及び静脈内使用に好適な溶媒系にて）、経口投与（たとえば、常在、カプセル剤、カプレット、ゲルキャップまたはシロップ）用に、または本明細書に記載されている他の製剤、たとえば、単位剤形にて製剤化することができる。一実施形態では、本開示の医薬組成物は皮下に投与される、または皮下投与用に製剤化される。

【００６３】

用語「身体障害」は本明細書で使用されるとき、たとえば、患者の移動、機能的な耐久性及び日常生活の活動（ＡＤＬ）を行う能力を制約するまたは排除することができる本明細書に記載されている骨力低下及び筋力低下のような生理的な状態を指す。特に、身体障害は、患者の、たとえば、機能的な可動性または移動（たとえば、歩行）、入浴及びシャワー浴、身支度、自給、及び個人衛生及び身繕いのような、不自由のない患者が支援を必要とせずに日常ベースで行う日常活動であるＡＤＬを行う患者の能力を制約してもよく、または排除してもよい。本明細書に記載されているように、治療用組成物（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、アスホターゼアルファを含む組成物）を患者に投与して筋力低下に関連する身体障害の重症度及び／または頻度を減らすことができる。

【００６４】

用語「小児転帰データ収集法」または「ＰＯＤＣＩ」は本明細書で使用されるとき、１９歳未満の患者、特にＨＰＰ患者のような慢性の健康障害を持つ患者における全般的な健康、疼痛の発生及びＡＤＬを行う能力を評価するのに使用される質問票を指す。ＰＯＤＣＩの記載については、その全体が参照によって本明細書に組み入れられるＰｌｉｎｔ，ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｐｅｄｉａｔｒ．Ｏｒｔｈｏｐ．２３（６）：７８８－７９０，２００３）を参照のこと。質問票は患者によって、または患者の状態の知識を持つ患者の両親もしくは保護者によって完成されてもよい。ＰＯＤＣＩから生成される８つのスケールには以下：（１）毎日の身の回りの世話及び学生活動を行うことで遭遇する困難さを測定する上肢及び身体機能のスケール；（２）日常活動における日常の動き及び運動活動を行うことで経験される困難さを測定する移動及び基本的可動性のスケール；（３）さらに活発な活動又はスポーツに参加することで遭遇する困難さまたは制約を測定するスポーツ／身体機能のスケール：（４）この１週間で経験された疼痛のレベルを測定する疼痛／癒しのスケール；（５）治療の長期予想を測定する治療予想スケール；（６）自身の年齢の友人及び他人との類似性の個人的な見方及び感覚による全般的な満足を測定する幸福スケール；（７）これが生涯の状態であれば現在の制約の患者の許容を測定する症状による満足のスケール；及び（８）上記でリストにした最初の４つのスケールから算出される一般的な組み合わせスケールである全般的な機能スケールが挙げられる。標準化されたスコアはＰＯＤＣＩにおける一連の質問から生成され、０～１００のスケールに変換され、０は重大な身体障害を表し、１００は少ない身体障害を表す。

【００６５】

用語「Ｐｅａｂｏｄｙ発達運動検査第２版」または「ＰＤＭＳ－２」は本明細書で使用されるとき、出生から小児期に至る患者（たとえば、乳児及び小児）における肉眼的な及び微細な運動技能の評価を提供する早期小児期運動発達プログラムを指す。ＰＤＭＳ－２の記載については、その全体が参照によって本明細書に組み入れられるｖａｎ　Ｈａｒｔｉｎｇｓｖｅｌｄｔ，ｅｔ　ａｌ．（Ｏｃｃｕｐ．Ｔｈｅｒ．Ｉｎｔ．１２（１）：１－１３，２００５）を参照のこと。ＰＤＭＳ－２は早期発達の相互関連する運動能力を測定する６つのサブテストで構成される。６つのサブテストには、以下：（１）１つの場所から別の場所に移動する患者の能力を測定する歩行運動サブテスト（測定は、はい歩き、歩行、走行、跳ねること及び前に跳ぶことを含む）；（２）環境事象に自動的に反応する患者の能力を測定する反射サブテスト；（３）重力の中心内で彼女または彼の身体の制御を持続し、平衡を保持する患者の能力を測定する静止サブテスト；（４）たとえば、ボールを取る、投げる及び蹴ることのような物体を操作する患者の能力を測定する物体操作サブテスト；（５）片手で物体を保持する能力及び両手の指の制御された使用を含む行動のよ

うな彼または彼女の手を使う患者の能力を測定する握力サブテスト；ならびに（６）たとえば、物体について手を伸ばし、握ること、ブロックで組み立てること、及び図柄をコピーすることのような複雑な目と手の協調作業を行う彼または彼女の視覚的知覚技能を使用する患者の能力を測定する視覚運動統合サブテストが挙げられる。各サブテストについてのＰＤＭＳ－２の測定は０から１３に及ぶＰＤＭＳ－２歩行運動標準スコアのようなＰＤＭＳ－２スコアに変換され、その際、不自由のない患者の範囲は約７～約１３である。

【００６６】

用語「ｓＡＬＰ」、「可溶性アルカリホスファターゼ」及び「アルカリホスファターゼの細胞外ドメイン」は相互交換可能に使用され、可溶性の膜非結合性のアルカリホスファターゼまたはそのドメイン、生物学的に活性のある断片、または生物学的に活性のある変異体を指す。ｓＡＬＰには、たとえば、Ｃ末端の糖脂質アンカーを欠くアルカリホスファターゼ（ＧＰＩシグナル配列、たとえば、ヒトＴＮＡＬＰ（配列番号２、３、４、５または６）のアミノ酸残基１８～５０２を含むまたはそれから成るポリペプチド）が含まれる。特に、ＴＮＡＬＰには、たとえば、配列番号１のアミノ酸残基１～４８５を含むまたはそれから成るポリペプチド、たとえば、アスホターゼアルファ、または配列番号１のアミノ酸残基１～４８５に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体が含まれてもよい。ｓＡＬＰにはさらに、たとえば、アカゲザルＴＮＡＬＰ（配列番号７）、ラットＴＮＡＬＰ（配列番号８）、イヌＴＮＡＬＰ（配列番号９）、ブタＴＮＡＬＰ（配列番号１０）、マウスＴＮＡＬＰ（配列番号１１）、ウシＴＮＡＬＰ（配列番号１２～１４）、またはネコＴＮＡＬＰ（配列番号１５）のようなヒトＴＮＡＬＰの哺乳類オルソログが含まれる。ｓＡＬＰにはまた、ヒトＰＡＬＰの可溶性の膜非結合形態（たとえば、配列番号１６または１７のアミノ酸残基１８～５０２を含むまたはそれから成るポリペプチド）、ＧＣＡＬＰ（たとえば、配列番号１８のアミノ酸残基１８～５０２を含むまたはそれから成るポリペプチド）、及びＩＡＬＰ（たとえば、配列番号１９のアミノ酸残基１８～５０２を含むまたはそれから成るポリペプチド）、及びアルカリホスファターゼ活性、たとえば、ＰＰｉを加水分解する能力を保持するその追加の変異体及び類似体も含まれる。ｓＡＬＰは特にＮ末端シグナルペプチド（たとえば、配列番号２～６、８、１１～１３または１５のａａ１～１７、または配列番号７のａａ１～２５）を欠いている。

【００６７】

「ｓＡＬＰポリペプチド」によって、構造Ａ－ｓＡＬＰ－Ｂを有するポリペプチドを意味し、その際、ｓＡＬＰは本明細書で定義されたとおりであり、Ａ及びＢのそれぞれは非存在または少なくとも１つのアミノ酸のアミノ酸配列である。例となるｓＡＬＰポリペプチドは配列番号１のアミノ酸１～４８５を含むまたはそれから成るアミノ酸配列を有する。他の例となるｓＡＬＰポリペプチドには、本明細書に記載されているｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、配列番号１のｓＡＬＰ融合ポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）が挙げられる。

【００６８】

「シグナルペプチド」によって、ポリペプチドを分泌経路（たとえば、細胞外空間）に向けるポリペプチドのＮ末端における短いペプチド（５～３０アミノ酸の長さ）を意味する。シグナルペプチドは通常ポリペプチドの分泌の間に切断される。シグナル配列はポリペプチドを細胞内区画または細胞小器官、たとえば、ゴルジ装置に向けてもよい。シグナル配列は、細胞の特定の領域に対してポリペプチドを標的化する既知の能力を持つペプチドとの相同性またはそれに対する生物活性によって特定されてもよい。当業者は容易に入手できるソフトウエア（たとえば、Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｃｅｎｔｅｒ，１７１０ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ａｖｅｎｕｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．５３７０５，ＢＬＡＳＴ，ｏｒ ＰＩＬＥＵＰ／ＰＲＥＴＴＹＢＯＸ ｐｒｏｇｒａｍｓ）を使用することによってシグナルペプチドを特定することができる。シグナルペプチドは、たと

えば、配列番号２～６のアミノ酸残基１～１７または配列番号７のアミノ酸残基１～２５と実質的に同一であるものであることができる。

【００６９】

本明細書で使用されるとき、「Ｘ」が実数であり、ポリペプチドまたは核酸の配列が参照配列に対して「少なくともＸ％の配列同一性」を有すると言われる場合、それは、ポリペプチドまたは核酸におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドの少なくともＸパーセントが配列が最適に並べられた場合の参照配列のものと同一であることを意味する。配列の最適な配列比較は、当該技術の技量の範囲内である種々の方法、たとえば、Ｓｍｉｔｈ Ｗａｔｅｒｍａｎの配列比較アルゴリズム（Ｓｍｉｔｈ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１４７：１９５－７，１９８１）及びＢＬＡＳＴ（Ｂａｓｉｃ Ｌｏｃａｌ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｓｅａｒｃｈ Ｔｏｏｌ；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０，１９９０）にて決定することができる。これらの及び他の配列比較アルゴリズムは、ＧｅｎｅＭａｔｃｈｅｒ Ｐｌｕｓ（Ｓｃｈｗａｒｚ ａｎｄ Ｄａｙｈｏｆｆ、Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、Ｄａｙｈｏｆｆ、Ｍ．Ｏ．、Ｅｄ ｐｐ３５３－３５８、１９７９）に組み込まれたような「Ｂｅｓｔ Ｆｉｔ」（Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ，Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍａｔｈｅｍａｔｉｃｓ，４８２－４８９，１９８１）、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＢＬＡＳＴ－Ｐ、ＢＬＡＳＴ－Ｎ、ＢＬＡＳＴ－Ｘ、ＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、ＡＬＩＧＮ－２、ＣＬＵＳＴＡＬ、Ｍｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）のような公的に利用できるコンピュータソフトウエア、または配列比較のための他のソフトウエア／ハードウェアを用いてアクセスすることができる。加えて、当業者は、比較される配列の長さにわたる最適な配列比較を達成するのに必要とされるアルゴリズムを含む、配列比較を測定するための適当なパラメータを決定することができる。

【００７０】

用語「患者」及び「対象」は相互交換可能に使用され、ヒト、または非ヒト哺乳類、たとえば、ウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、またはネコを含むが、これらに限定されない哺乳類を指す。

【００７１】

「治療上有効な量」によって、ＨＰＰも少なくとも１つの症状を実質的に改善する、治療する、予防する、遅延させる、抑制するまたは停止させるのに十分である本明細書に記載されているポリペプチドまたは核酸分子の量を意味する。本明細書に記載されている組成物の治療上有効な量は、治療される疾病及び状態の重症度、患者の体重及び全身状態に左右されてもよく、そのような因子を考慮して普通の技量の熟練者によって決定され得る。本明細書に記載されている組成物の治療上有効な量は、単回用量またはある期間にわたって投与される複数回用量で患者に投与することができる。

【００７２】

「治療すること」、「治療する」または「治療」によって、たとえば、医薬組成物を投与することによる、筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰの患者における）を治癒させる、改善する、安定化する、その可能性を軽減する、またはそれを防ぐ目的での患者の医学的管理、及び／または（たとえば、ＨＰＰ患者における）筋力低下疾患を示すまたは有していそうな患者の管理を意味する。

【００７３】

この用語には、積極的な治療、すなわち、疾患、病的な状態、障害または事象の改善に具体的に向かう治療またはその治癒に関連する治療が含まれ、且つ、原因治療、すなわち、関連する疾患、病的な状態、障害または事象の原因の除去に向かう治療も含まれる。加えて、この用語には、緩和治療、すなわち、疾患、病的な状態、障害または事象の治癒ではなく少なくとも１つの症状の緩和または改善のために考案される治療；対症療法、すなわち、関連する疾患、病的な状態、障害または事象の全身症状に向かう治療；予防的治療、すなわち、たとえば、まだ病気ではないが、特定の疾患、病的な状態、障害または事象

に罹り易いまたはそのリスクがある患者における関連する疾患、病的な状態、障害または事象の発症を出来るだけ抑えるまたは部分的にもしくは完全に抑制することに向かう治療；及び支持療法、すなわち、関連する疾患、病的な状態、障害または事象の改善に向けた別の具体的な治療法を補うのに採用される治療が含まれる。

【００７４】

本明細書で使用されるとき、「歩行能力」は各足を順番に上げ下ろす患者（たとえば、本明細書に記載されている筋力低下を有する患者）の能力を指す。歩行能力は検査、特に６分間歩行検査（６ＭＷＴ）によって評価されてもよい。その全体が参照によって本明細書に組み入れられる、６分間歩行検査に関する米国胸部学会の声明：指針（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｃａｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１６６（１）：１１１－７，２００２）を参照のこと。

【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１

２７Ｕ／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Ｂｒｕｉｎｋｓ－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。
【図面の簡単な説明】
【００７６】
【図１】野生型（ＷＴ）マウスまたはＡＫＰ２$^{-}$／$^{-}$マウスに由来するヒラメ筋線維すべてにおけるミオシンの線維型の比率を示すグラフである。
【図２】野生型（ＷＴ）マウスまたはＡＫＰ２$^{-}$／$^{-}$マウスから取り出されたヒラメ筋における線維サイズの分布を示すグラフである。様々な最小サイズ（μｍ^{2}）の繊維の比率を線維すべて（２Ａ）、Ｉ型線維（２Ｂ）、ＩＩａ型線維（２Ｃ）またはＩＩｂ型線維（２Ｄ）について示す。
【図３】野生型（ＷＴ）マウスまたはＡＫＰ２$^{-}$／$^{-}$マウスに由来するヒラメ筋の収縮性を示すグラフである。筋肉量（３Ａ）、強度（３Ｂ）、力収縮頻度（３Ｃ）及び疲労特性（３Ｄ）をオス及びメス双方のマウスで比較した。
【図４】野生型（ＷＴ）マウスまたはＡＫＰ２$^{-}$／$^{-}$マウスに由来する長趾伸（ＥＤＬ）筋の収縮性を示すグラフである。筋肉量（４Ａ）、強度（４Ｂ）、力収縮頻度（４Ｃ）及び疲労特性（４Ｄ）をオス及びメス双方のマウスで比較した。
【図５】ＰＰｉの濃度に関連した、野生型（ＷＴ）マウスまたはＡＫＰ２$^{-}$／$^{-}$マウスに由来する切断したヒラメ筋（５Ａ）及び長趾伸（ＥＤＬ）筋（５Ｂ）の収縮性を示すグラフである。
【図６】３５日目の後、アスホターゼアルファの連続処理（Ｔｘ－Ｔｘ）を受けている野生型（ＷＴ）マウス、ＡＫＰ２$^{-}$／$^{-}$マウスまたは３５日目の後、アスホターゼアルファの不連続処理（Ｔｘ－Ｖ）を受けているＡＫＰ２$^{-}$／$^{-}$マウスの前肢または後肢の握力を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】

【００７７】
筋力低下はＨＰＰの幾つかの症状の１つとして報告されている（Ｓｅｓｈｉａ，ｅｔａｌ．１９９０，Ａｒｃｈｉｖｅｓ ｏｆ Ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ Ｃｈｉｌｄｈｏｏｄ，６５：１３０－１３１）。ＨＰＰに加えて、他の疾患または障害も筋力低下をもたらす場合がある。たとえば、ピロリン酸カルシウム沈着疾患（ＣＰＰＤまたはＣＰＤＤ）の患者にてマグネシウム欠乏は筋力低下を生じる（Ｈａｈｎ，ｅｔ ａｌ．２０１２，ＢＭＣ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ，１２－１９）。たとえば、ＨＰＰ、ＣＰＰＤ、家族性低リン酸血症（たとえば、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）等）のような一部の筋力低下の疾患または障害は、その疾患または障害を患っている対象にてピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇という特徴的な特徴を共有する。ＨＰＰでは、ＰＰｉ濃度の上昇は、たとえば、ＰＰｉ、ホスホエタノールアミン（ＰＥＡ）及びピリドキサール５’－ホスフェート（ＰＬＰ）のような基質についての酵素であるアルカリホスファターゼの組織非特異的アイソザイム（ＴＮＡＬＰ、ａ．ｋ．ａ．肝臓／骨／腎臓型ＡＬＰ）をコードする遺伝子ＡＬＰＬにおける機能喪失型の突然変異（複数可）のせいである。ＣＰＰＤでは、種々のホスファターゼの補因子として作用するＭｇの欠乏がＣＰＰＤ結晶の形成のために必要な前駆体であるＰＰｉの高い量をもたらす。ピロリン酸カルシウムの沈着はさらに、慢性炎症性関節炎、低ホスファターゼ血症、低マグネシウム血症、及び軟骨石灰化症と「偽痛風」の急性発作とを伴う副甲状腺機能亢進症をもたらす可能性がある。

【００７８】
本開示は、以下：ＰＰｉ濃度の上昇、アルカリホスファターゼ濃度の低下、たとえば、１０未満のＢＯＴ－２強度平均スコア、たとえば、５未満のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性の平均スコア、たとえば、約０．８を超えるＣＨＡＱ指標平均スコア、たとえば、約４０未満のＰＯＤＣＩ平均スコア、予測された６ＭＷＴ値（たとえば、予測された６ＭＷＴ値が年齢の一致した及び／または性別の一致した正常対象の６ＭＷＴ値である）の約８０％未満の平均６ＭＷＴ、たとえば、５未満の筋力評価、及び／または予測されたＨＨＤ値（たとえば、予測されたＨＨＤ値が年齢の一致した及び／または性別の一致した正常対象のＨＨＤ値である）の、たとえば、約５０％未満の平均ＨＨＤ値（たとえば、平均ＨＨＤ筋力または握力の値）の１以上を有することを特徴とする対象にて筋力低下疾患を治療する方法を教示する。特に、対象は筋力低下を有するまたはその傾向があるとして特定されている。

【００７９】
たとえば、開示されているのは、ＰＰｉ濃度の上昇、低下したＡＬＰ濃度、たとえば、１０未満のＢＯＴ－２強度平均スコア、たとえば、５未満のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性の平均スコア、たとえば、約０．８を超えるＣＨＡＱ指標平均スコア、たとえば、約４０未満のＰＯＤＣＩ平均スコア、予測された６ＭＷＴ値の約８０％未満の平均６ＭＷＴ、たとえば、５未満の筋力評価、及び／または予測されたＨＨＤ値の、たとえば、約８０％未満の平均ＨＨＤ値（たとえば、平均ＨＨＤ筋力または握力の値）を有することを特徴とする、アルカリホスファターゼ活性を有する組換えポリペプチド（たとえば、ＡＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療のための筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象（たとえば、ヒト）を特定する方法である。たとえば、乳児または小児（たとえば、１２歳未満の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．７１μＭ以上であってもよく、青年期の人（たとえば、ほぼ１３歳～ほぼ１８歳の対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約４．７８μＭ以上であってもよく、成人（たとえば、１８歳を超える対象）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの上昇した濃度は約５．８２μＭ以上であってもよい。特に、対象に由来する試料（たとえば、血漿試料）における低いＡＬＰ濃度は、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４８Ｕ／Ｌ以下、またはほぼ１７歳以上の男性対象では５９Ｕ／Ｌ以下であってもよい。

【００８０】

本開示は、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対象に投与することを含む、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある前記対象にて筋力低下を治療するまたは改善する方法を提供する。特に、対象は筋力低下を有するまたはその傾向があると特定されている。

【００８１】

本開示はまた、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の亜集団を特定する方法も提供し、その際、前記亜集団における対象はＰＰｉ濃度の上昇、アルカリホスファターゼ濃度の低下及び／または低下した握力または筋力（たとえば、ＢＯＴ－２、６ＭＷＴ、ＣＨＡＱ、ＰＯＤＣＩ、筋力評価、及び／またはＨＤＤを用いて評価されるような）を有する。

【００８２】

（１）筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の亜集団を特定し（前記亜集団における対象はＰＰｉ濃度の上昇、ＡＬＰ濃度の低下及び／または低下した握力または筋力を有する）、（２）次いで前記亜集団における対象にて筋力低下疾患の少なくとも１つの症状を治療するまたは改善する方法も記載されている。

【００８３】

ＰＰｉ濃度の上昇、アルカリホスファターゼ濃度の低下及び／または低下した握力または筋力を特徴とする筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の亜集団を特定する方法も記載されている。

【００８４】

対象の亜集団は、彼らが以前、低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）、ピロリン酸カルシウム沈着疾患（ＣＰＰＤ）または家族性低リン酸血症（たとえば、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）等）であると診断されているかどうかにかかわらず、特定することができる。亜集団は、たとえば、そのような対象におけるＰＰｉ濃度の上昇に基づいて特定される。ＰＰｉ濃度の上昇の原因には、たとえば、シグナル伝達分子における欠損、または産生、分解を調節するそのようなシグナル伝達分子をコードする遺伝子における突然変異、またはＰＰｉの安定性に影響を及ぼす他の方法が挙げられる。たとえば、シグナル伝達分子に対する欠損または突然変異は、ＰＰｉの過剰発現、またはＰＰｉの分解もしくは加水分解の減少を生じてもよい。ＨＰＰ患者は、ＰＰｉを加水分解することができる組織非特異的アルカリホスファターゼの欠損または不足を有する。従って、ＨＰＰに類似して、アルカリホスファターゼにおける欠損による他の疾患ではＰＰｉ濃度が上昇してもよい。シグナル伝達分子における欠損には、補因子またはシグナル伝達分子の機能を促進する他の分子における欠損も含まれてもよい。たとえば、ＣＰＰＤでは、種々のホスファターゼの補因子として作用するＭｇの欠乏が高いレベルのＰＰｉをもたらす。

【００８５】

本明細書に記載されているのは、筋力低下疾患に関連する症状を示す、またはそのような筋力低下疾患に関連する症状を発症するリスクがある対象の亜集団を特定する方法である。特定される集団には、そのような筋力低下疾患を有すると以前特定されている対象または以前の診断がなく無症候である対象が含まれ得る。本開示の筋力低下疾患には、たとえば、ＨＰＰまたはＨＰＰ関連疾患、ＣＰＰＤまたはＣＰＰＤ関連疾患、家族性低リン酸血症（たとえば、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）等）、または上昇したＰＰｉを伴う他の筋力低下疾患が挙げられる。対象の亜集団を特定する方法には、たとえば、そのような対象にて上昇した無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の検出が含まれる。

【００８６】

標的とされる筋力低下疾患

本明細書で提供されているのは、筋力低下疾患を有するまたはその傾向があ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方法である。本明細書に記載されている筋力低下疾患、「ミオパチー」または「筋無力症」は、その原因が筋力低下の少なくとも１つの症状のせいであるまたはそれに関係する疾患または障害を含んでもよい。本開示における用語「筋力低下」、「ミオパチー」、「筋無力症」、または他の類似の表現は、そのような状態を有さない他の対象またはそのような状態を有する前の時点での同一対象に比べて筋力の欠乏または欠損のような筋肉機能の損傷された状況に関連する状態を指す。筋力低下は真の筋力低下または認識される筋力低下を有する状態に分けることができる。真の筋力低下には、筋肉によって発揮される力が予想されるものより小さい状態が含まれてもよい。たとえば、真の筋力低下には、筋ジストロフィ及び炎症性ミオパチーを含む種々の骨格筋疾患が含まれる。例となる疾患または障害には、たとえば、重症筋無力症のような神経筋接合部疾患が挙げられる。筋力低下はまた、筋肉細胞内での低レベルのカリウム及び他の電解質が原因で生じることもでき、その際、筋肉によって発揮される力は予想されるものより小さい。認識される筋力低下（または非神経筋力低下）は、対象が正常（すなわち、そのような状態を有さない他の対象またはそのような状態を有する前の時点での同一対象に比べて）よりも多くの努力を感じる状態が特定の量の力を発揮するのに必要とされるが、実際の筋力は正常であること、たとえば、慢性疲労性症候群を記載している。

【００８７】

重症筋無力症のような一部の状態では、筋力は休息時正常であるが、筋肉が運動に供された後、真の低下が起きる。このことは慢性疲労性症候群の一部の症例についても真実であり、その際、遅延した回復時間を伴った客観的な労作後筋力低下が測定され、それは公開された定義の一部の特徴である。これらの疾患または障害もまた本開示の「筋力低下疾患」に含まれる。

【００８８】

筋力低下はまた、それが冒される筋肉の位置に基づいて「近位」または「遠位」としても分類することができる。近位筋力低下は生体の正中線に近い筋肉を冒す一方で、遠位筋力低下はさらに孤立した筋肉を冒す。近位筋力低下はクッシング症候群及び甲状腺機能亢進症で見ることができる。

【００８９】

筋力低下の他のカテゴリーは実践面で存在する。たとえば、神経筋疲労はその原因に応じて「中枢型」または「末梢型」に分類することができる。中枢性の筋肉疲労は全般的なエネルギー欠乏感として現れる一方で、末梢性の筋肉疲労は局所の筋肉特有の作業不能として現れる。

【００９０】

筋力低下の重症度は以下の例となる基準：

等級０：収縮及び筋運動なし

等級１：微量の収縮、しかし、関節での動きなし

等級２：重力なしでの関節での動き

等級３：重力に対する動きがあるが、加えた抵抗に対して動きはない

等級４：普通より弱い力で外的抵抗に対する動きがある

等級５：正常の強度

に基づいて様々な「等級」に分類することができる。

【００９１】

低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）及び筋力低下

低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）は、組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＳＡＬＰ）遺伝子の機能喪失型の突然変異（複数可）の結果生じる稀な遺伝性の代謝性疾病である。生化学的な特質は、血清における正常以下のＡＬＰ活性（低ホスファターゼ血症）であり、それは３種のリン化合物基質：無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）、ホスホエタノールアミン（ＰＥＡ）及びピリドキサール５’－ホスフェート（ＰＬＰ）の高い血液レベル及び／または尿レベルをもたらす。ＴＮＳＡＬＰの欠乏は、乳歯の早すぎる喪失、くる病、不十分な成長、筋力低下、身体機能の障害及び疼痛を含む幅広い続発症を引き起こすことがある。筋力低下またはミオパチーは数十年前ＨＰＰに関連して見いだされた。たとえば、Ｓｅｓｈｉａら（１９９０）はＨＰＰの３人の小児が筋肉の疼痛、こわばり、及び疾病の早期に生じた（彼らのうち２人では存在したままである）近位下肢筋力低下の症状も有することを報告した。興味深いことに、Ｓｅｓｈｉａら（１９９０）はそれらの症状が「骨格の損傷によっては説明できない」が、むしろ「骨軟化症ミオパチーにおけるものに類似する」ことを見いだした。ＨＰＰによる他の兆候及び症状には、筋肉または関節の長期の疼痛、関節炎（成人及び小児における）、関節におけるカルシウムの沈着が原因で生じる偽痛風、松葉杖、歩行器または車椅子のような支援用具なしでの歩行不能、等が挙げられてもよい。最近、組換えの骨標的型のヒトＴＮＳＡＬＰ（すなわち、ｓＡＬＰ－Ｆｃ－Ｄ１０）であるアスホターゼアルファが上昇した無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度を下げること報告し、ＨＰＰ患者の骨石灰化、成長及び身体機能を改善した。アスホターゼアルファによって３年を超えて治療された５～１２歳のＨＰＰの小児は、ハンドヘルドダイナモメーター測定（ＨＨＤ）ならびに強度及び走行速度／敏捷性のスケール化スコアを含むＢｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版（ＢＯＴ－２）の個々のサブテストによって測定された筋力で改善を示した。その結果、彼らは日常生活の活動を行う能力に影響を与える筋肉の身体機能で有意な前進を有した。

【００９２】

アスホターゼアルファを投与して、たとえば、周産期ＨＰＰ、乳児期ＨＰＰ、小児期ＨＰＰ及び歯限局型ＨＰＰを治療することができる。たとえば、小児期ＨＰＰ（たとえば、ＨＰＰを有するほぼ５歳～ほぼ１２歳の小児）または乳児期ＨＰＰ（たとえば、ほぼ３歳または３歳未満の乳児）を有する患者をｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）によって少なくとも１年（たとえば、少なくとも５年、少なくとも６年、少なくとも７年、少なくとも８年、少なくとも９年、少なくとも１０年、または１０年を超えて（たとえば、患者の生涯））の期間治療することができる。

【００９３】

アスホターゼアルファ治療は患者における骨石灰化を劇的に改善するので、患者の筋力に対する効果が単に、回復した骨形成及びその後の骨格筋の付着／成長の回復の結果なのか、または患者の筋肉への直接的な治療効果なのかどうかは不明確だった。本明細書に記載されているように、我々は、アスホターゼアルファが患者（たとえば、ＨＰＰを有する患者における筋力低下のような筋力低下疾患を有する患者）の筋肉に対する治療効果を有することを発見した。

【００９４】

ピロリン酸カルシウム沈着疾患（ＣＰＰＤまたはＣＰＤＤ）及び筋力低下

ピロリン酸カルシウム沈着疾患（ＣＰＰＤまたはＣＰＤＤ）またはピロリン酸カルシウム二水和物結晶沈着疾患は、関節にて及び関節の周囲で、特に関節軟骨及び線維軟骨におけるピロリン酸カルシウム二水和物結晶の沈着が原因で生じる代謝性関節症である。ＣＰＰＤはＸ線写真の変化でのみ見える（すなわち、軟骨石灰化症）無症候性であることが多いが、急性の（偽痛風）及び慢性の関節炎を含む種々の臨床兆候が発生することがある。結晶の沈着は関節の炎症を誘発し、それは関節軟骨を破壊させ得る。疾患は、わずかに異なる関節炎関連の形態：変形性関節症、慢性関節リウマチ（ＲＡ）様の炎症性関節炎または偽痛風と呼ばれる急性に疼痛性の炎症性状態を取ることがある。偽痛風の名称はそれが

痛風と呼ばれる別の急性に疼痛性の状態に類似するという事実に由来する。主な差異は炎症及び損傷に関与する結晶の種類である。膝、手首及び腰が冒されることが最も多いが、ほとんどの関節がＣＰＰＤに関与する可能性がある。この状態は、二次性代謝性の変形性関節症の最も一般的な原因である。ＣＰＰＤの患者は偽痛風の急性発作の疼痛または慢性関節症の症状のせいで著しい病的状態を経験することがある。症候性のＣＰＰＤの治療はさらなる末梢臓器の損傷を防ぐために重要であるが、それは関節の疾患を元に戻すことはできない。

【００９５】

ＣＰＰＤの発症についての正確なメカニズムは不明のままである。加齢、遺伝要因またはその双方から、患者は関節での無機ピロホスフェート濃度の増加を生じるアデノシン三リン酸の分解の増加を有する。軟骨基質における変化は、ピロリン酸カルシウム二水和物結晶の沈着を促進するのに重要な役割を担ってもよい。たとえば、ヌクレオシド三リン酸ピロホスホヒドロラーゼのような三リン酸を分解する酵素の過度の活性がＣＰＰＤ患者の軟骨で観察されている。従って、無機ピロホスフェートはカルシウムに結合することができ、軟骨及び滑膜にて沈着をもたらす（Ｂｅｕｔｌｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，１９９３，Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　Ｒｈｅｕｍ．３６（５）：７０４－７１５を参照のこと）。硝子軟骨が最も一般に冒されるが、たとえば、膝の半月板軟骨のような線維軟骨も関与することができる（Ｐｒｉｔｚｋｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，１９８８，Ｊ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．１５（５）：８２８－８３５）。

【００９６】

他の疾患及び筋力低下

ＨＰＰ及びＣＰＰＤ（またはＣＰＤＤ）に類似して、他の疾患または障害には筋力低下の少なくとも１つの症状が含まれてもよい。とりわけ、筋力低下疾患の一部の種類は特徴的な無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度の上昇を有する。ＰＰｉ濃度の上昇を伴うこれらの筋力低下疾患も本開示のアスホターゼアルファによる治療の標的である。

【００９７】

たとえば、家族性低リン酸血症（たとえば、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）等）は通常、筋力低下の表現型を有する。低リン酸血症または低リン酸血症性くる病は、低い血清リン酸レベルを特徴とし、紫外線照射またはビタミンＤ摂取による治療に抵抗性である、くる病の一形態である。Ｘ連鎖低リン酸血症（ＸＬＨ）は優性疾病であり、家族性低リン酸血症すべての８０％超を占める。ＸＬＨはＸ染色体上のエンドペプチダーゼに相同のリン酸調節遺伝子（ＰＨＥＸ）の突然変異に由来する全身性疾病であると見なされている。ＸＬＨの患者は１,２５－ジヒドロキシビタミンＤ３の正常または低い血清濃度を示し、このビタミンＤ代謝産物の不適切な形成を示唆する。家族性低リン酸血症患者の残りの２０％は、機能獲得型の常染色体劣性低リン酸血症性くる病に由来する常染色体優性低リン酸血症性くる病及び高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン酸血症性くる病を有する。

【００９８】

治療の方法

本明細書で提供されているのは、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象、小児、青年または成人の少なくとも１つの症状を治療するまたは改善する方法である。そのような治療には、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドを投与してそのような対象におけるＰＰｉ濃度の上昇を低下させることが含まれてもよい。たとえば、可溶性アルカリホスファターゼ（ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、小児、青年または成人の対象の年齢の範囲を超えて投与されてもよい。

【００９９】

対象は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペ

プチド（ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与に先立って筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ、ＣＰＰＤ、本明細書に記載されている家族性低リン酸血症）であると診断されることができる。さらに、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療を前に受けたことがないナイーブな対象であることができる。

【０１００】

方法には、単回投与量でまたはある期間にわたる複数回投与量で、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象にアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を投与することに関与する。特に、アスホターゼアルファのようなｓＡＬＰは、上昇した無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度を有する、または筋力低下に関する少なくとも１つの所定の生体マーカー／スコア、たとえば、１０未満のＢＯＴ－２強度平均スコア、５未満のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性の平均スコア、約０．８を超えるＣＨＡＱ指標平均スコア、約４０未満のＰＯＤＣＩ平均スコア、予測された６ＭＷＴ値の約８０％未満の平均６ＭＷＴ、５未満の筋力評価、及び／または、たとえば、予測されたＨＨＤ値の約８０％未満の平均ＨＨＤ値（たとえば、平均ＨＨＤ筋力または握力の値）を有すると以前判定された対象に投与することができる。たとえば、ｓＡＬＰは、乳児または小児（たとえば、１２歳未満の対象）では約５．７１μＭ以上、青年期の人（たとえば、ほぼ１３歳～ほぼ１８歳の対象）では約４．７８μＭ以上、または成人（たとえば、１８歳を超える対象）では約５．８２μＭ以上の試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉの濃度を有すると以前判定された対象に投与することができる。他の実施形態では、本明細書に記載されている筋力低下疾患は少なくとも１つのアルカリホスファターゼ基質（たとえば、ＰＰｉ、ＰＬＰ、ＰＥＡ等）の濃度の上昇が原因で生じる。或いは、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、そのようなスコア（たとえば、ＢＯＴ－２強度スコア、ＢＯＴ－２走行速度と敏捷性のスコア、ＣＨＡＱ指標スコア、ＢＳＩＤ－ＩＩＩスケール化スコア、ＰＤＭＳ－２標準スコア、筋力スコア、６ＭＷＴ値、及び／またはＨＨＤ値）の判定に先立って、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象に投与し、たとえば、ＡＤＬの活動の増加、疼痛の低下及び／または改善された運動発達を可能にする。

【０１０１】

さらに、本明細書に記載されている筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の記載されているスコア（たとえば、ＢＯＴ－２強度スコア、ＢＯＴ－２走行速度と敏捷性のスコア、ＣＨＡＱ指標スコア、ＢＳＩＤ－ＩＩＩスケール化スコア、ＰＤＭＳ－２標準スコア、６ＭＷＴ値、１２－ＰＯＭＡ－Ｇ、改変された動作本位の可動性評価（ｍＰＯＭＡ－Ｇ，たとえば、Ｐｈｉｌｌｉｐｓ，ｅｔ ａｌ．２０１５，Ｂｏｎｅ Ａｂｓｔｒａｃｔｓ，４：Ｐ１３６にて説明されたもの）、またはＨＨＤ値）のそれぞれを単独でまたは任意の組み合わせで用いて、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を用いた治療の有効性を評価することができ、その際、特定の検査スコアと比べた改善はｓＡＬＰがそのような筋力低下疾患を治療するのに有効であることを実証している。

【０１０２】

たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象へのアルカリホスファター

ゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与が約１０以上のＢＯＴ－２強度スコアの平均上昇を生じるとき、対象が約１０未満のＢＯＴ－２強度平均スコアを以前有していた場合、そのとき、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの治療は、たとえば、筋力低下疾患に関連する身体障害を治療することにて有効である。或いは、ｓＡＬＰの投与が約１０以上のＢＯＴ－２強度スコアの平均上昇を生じない場合、対象のためのアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの有効量を決定するためにアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与の投与量及び／または頻度を変更することができる。たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与量をたとえば、約３ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ／ｋｇ／週に、または約６ｍｇ／ｋｇ／週から約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。

【０１０３】

さらに、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象へのアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与が対象の筋力評価のカテゴリー化での１以上の改善（たとえば、前の低い筋力評価から１、２、３、４または５の筋力評価への改善）を生じるとき、対象が約５未満の平均筋力評価を以前有していた場合、そのとき、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの治療は、たとえば、筋力低下疾患に関連する身体障害を治療することにて有効である。或いは、ｓＡＬＰの投与が、前の低い筋力評価から対象の筋力評価のカテゴリー化での１以上の改善を生じない場合、対象のためのアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの有効量を決定するためにアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与の投与量及び／または頻度を変更する（たとえば、増やす）ことができる。たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与量をたとえば、約３ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ／ｋｇ／週に、または約６ｍｇ／ｋｇ／週から約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。

【０１０４】

筋力低下疾患の診断及び／または治療についての生体マーカー／評価項目

好まれる実施形態では、筋力低下疾患（たとえば、本明細書に記載されているような周産期ＨＰＰ、乳児期ＨＰＰ、小児期ＨＰＰ、歯限局型ホスファターゼ血症、ＣＰＰＤ、及び家族性低リン酸血症を含むＨＰＰ）は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）によって治療される。本明細書に記載されている方法はまた、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象を診断すること、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の特定の亜集団におけるメンバーとして対象を特定すること、または筋力低下疾患の治療の有効性を調べることでも有用である。たとえば、対象が特定の特徴的な生体マーカーを示せば、そのような対象は筋力低下疾患を有するまたはその傾向があると診断されてもよい。対象はアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペ

プチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）によって治療されてもよい一方で、治療の有効性または効果は特定の特徴的な生体マーカーまたは評価項目を用いて分析されてもよい。そのような生体マーカーには、たとえば、対象の血清、骨または筋肉の組織、または尿における上昇した無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）濃度及び／または低下したアルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）が挙げられてもよい。筋力低下の治療について本明細書に記載されている方法にて有用な例となる評価項目には、以下でさらに詳細に記載されている（１）Ｂｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版（ＢＯＴ－２）、（２）小児健康調査質問票（ＣＨＡＱ）、（３）小児転帰データ収集法（ＰＯＤＣＩ）、（４）Ｂａｙｌｅｙ乳幼児発達検査第３版（ＢＳＩＤ－ＩＩＩ）、（５）Ｐｅａｂｏｄｙ発達運動検査第２版（ＰＤＭＳ－２）、（６）６分間歩行検査（６ＭＷＴ）、（７）筋力評価及び（８）ハンドヘルドダイナモメーター測定（ＨＨＤ）が挙げられてもよい。

【０１０５】

血漿の無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）及びアルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）の濃度

たとえば、患者に由来する血漿または尿の試料のような試料にて無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）及び／またはアルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）の濃度を決定することによって、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療のために、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象を特定することができる。当業者に既知の任意の方法を用いて、その全体が参照によって本明細書に組み入れられるＷｈｙｔｅ，ｅｔ　ａｌ．，１９９５（Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９５（４）：１４４０－１４４５）にて詳細に記載されたように、血漿試料、または代わりに尿試料にてＰＰｉ及び／またはＡＬＰの濃度を定量することができる。血漿または尿の試料にてＰＰｉ濃度を定量する方法は、それぞれその全体が参照によって本明細書に組み入れられるＣｈｅｕｎｇ，ｅｔ　ａｌ．，１９７７（Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．８３：６１－６３），Ｃｏｏｋ，ｅｔ　ａｌ．，１９７８（Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．９１：５５７－５６５），及びＪｏｈｎｓｏｎ，ｅｔ　ａｌ，１９６８（Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２６：１３７－１４５）にも記載されている。

【０１０６】

特に、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、約６μＭまで（たとえば、約４．５μＭ、約５μＭ、または約５．５μＭまたは約４．５μＭ～約６μＭの範囲内での血漿ＰＰｉ濃度）の血漿ＰＰｉ濃度を有すると前に判定された筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象（たとえば、ヒト）に投与することができる。たとえば、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドは、たとえば、約５．７１μＭ以上の血漿ＰＰｉ濃度を有する乳児または小児（たとえば、ほぼ１２歳未満の対象）、約４．７８μＭ以上の血漿ＰＰｉ濃度を有する青年期の人（たとえば、ほぼ１３歳～ほぼ１８歳の対象）、または５．８２μＭ以上の血漿ＰＰｉ濃度を有する成人（たとえば、ほぼ１８歳を超える対象）に投与される。さらに、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドは、たとえば、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４８Ｕ／Ｌ以下、またはほぼ１７歳以上の男性対象では５９Ｕ／Ｌ以下の血漿ＡＬＰ濃度を有すると前に判定された筋力低下疾患を有す

るまたはその傾向がある対象（たとえば、ヒト）に投与することができる。
【０１０７】
筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象（たとえば、ヒト）の血漿ＰＰｉ濃度及び／または血漿ＡＬＰ濃度を正常対象の血漿のＰＰｉ濃度及び／またはＡＬＰと比較して、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を投与された対象における治療の効果を判定することができる。特に、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドは、少なくとも１年（たとえば、少なくとも２年、少なくとも３年、少なくとも４年、少なくとも５年、少なくとも６年、少なくとも７年、少なくとも８年、少なくとも９年、少なくとも１０年、または１０年を超えて、たとえば、患者の生涯にわたって）の治療期間投与することができる。或いは、方法には、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドを投与してアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドによる治療の対象における効果を評価することに先立って血漿ＰＰｉ濃度及び／または血漿ＡＬＰ濃度を決定することが含まれ得る。
【０１０８】
方法は、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象（たとえば、ヒト）に由来する試料（たとえば、血漿試料）にてＰＰｉの低下及び／またはＡＬＰ濃度の上昇を生じる。たとえば、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療は、約１μＭ、約１．５μＭ、約２μＭ、約２．５μＭ、または約３μＭまたは２５％以上（たとば、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、または６０％を超える）の患者に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＰＰｉ濃度の低下を生じる。従って、患者は、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与の後、たとえば、約２μＭ～約５μＭ、約３μＭ～約５μＭ、約２μＭ～約４μＭ、または約２μＭ～約３μＭの血漿ＰＰｉの濃度を示す。
【０１０９】
同様に、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドによる治療は、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象（たとえば、ヒト）に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＡＬＰ濃度での、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与前の対象に比べて３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％の、または６０％を超える上昇を生じる。たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与は、対象に由来する試料（たとえば、血漿試料）におけるＡＬＰ濃度を、たとえば、０～１４日齢の対象では約２７３Ｕ／Ｌ以上に；１５日齢～１歳未満では約約５１８Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１歳～１０歳未満の対象では約３６９Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１０歳～ほぼ１３歳未満の対象では約４６０Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の女性対象では約２８０Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１３歳～ほぼ１５歳未満の男性対象では約５１７Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の女性対象では約１２８Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１５歳～ほぼ１７歳未満の男性対象では約３６５Ｕ／Ｌ以上に；ほぼ１７歳以上の女性対象では約９５Ｕ／Ｌ以上に；またはほぼ１７歳以上の男性対象では約１６４Ｕ／Ｌ以上に高める。
【０１１０】
筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象（たとえば、ヒト）の血漿ＰＰｉの低下及び／またはＡＬＰ濃度の上昇は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえ

ば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与の全体にわたって持続することができる。たとえば、血漿ＰＰｉ濃度はｓＡＬＰによる治療の間、約２５％低下し、低下したＰＰｉ濃度の±１０％のままであり、血漿ＡＬＰ濃度はアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドによる治療の間、約５０％上昇し、上昇した血漿ＡＬＰ濃度の±１０％のままである。

【０１１１】

或いは、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与が筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象（たとえば、ヒト）に由来する血漿試料にてＰＰｉ濃度の約２５％以上の平均低下を生じない場合、対象のためのｓＡＬＰの有効量を決定するためにｓＡＬＰ投与の投与量及び／または頻度を変更することができる。同様に、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与が対象に由来する血漿試料にてＡＬＰ濃度の約５０％以上の平均上昇を生じない場合、対象のためのアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの有効量を決定するためにアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド投与の投与量及び／または頻度を変更することができる。たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与量は、たとえば、約２．１ｍｇ／ｋｇ／週または約３．５ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ／ｋｇ／週または約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。

【０１１２】

Ｂｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版（ＢＯＴ－２）

例となるＢｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版（ＢＯＴ－２）は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられるＢｒｕｉｎｉｎｋｓ，Ｒ．Ｈ．（２００５）．Ｂｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ Ｔｅｓｔ ｏｆ Ｍｏｔｏｒ Ｐｒｏｆｉｃｉｅｎｃｙ，（ＢＯＴ－２），Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ：Ｐｅａｒｓｏｎ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔに記載されている。特に、ＢＯＴ－２は筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象にて身体障害及び可動性制約を評価するのに使用されて対象についてのＢＯＴ－２スコアを生成する。

【０１１３】

ＢＯＴ－２には、対象の身体障害を評価するための様々な検査が含まれ、それは、たとえば、検査を含むキットで実施することができる。ＢＯＴ－２は、以下の領域：強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調における複合ＢＯＴ－２スコアを提供する。たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は腹筋運動、Ｖアップ、立ち幅跳び、壁空気椅子、及び腕立て伏せを行ってＢＯＴ－２の強度スコアを決定することができ；筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は平均台をまたぎ、及び／またはシャトルラン、二足横跳び及び／または片足横跳びを行ってＢＯＴ－２の走行速度及び敏捷性のスコアを決定することができ；筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は円を切り抜き、及び／または点を接続してＢＯＴ－２の細かい運動の正確さのスコアを決定することができ；筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は星をコピーし及び／または四角形をコピーしてＢＯＴ－２の細かい運動の統合のスコアを決定することができ；筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象はペニー硬貨を移動させ、カードを選別し、及び／またはブロックを並べてＢＯＴ－２の手先の器用さのスコアを決定することができ；筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は自身の手足を叩き及び／または挙手跳躍運動を行ってＢＯＴ－２の両側性の協調のスコアを決定することができ；筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象はライン上を前に向かって歩行し、及び／または平均台上で片足で立ってＢＯＴ－２の平衡のスコアを決定することができ；ならびに筋力低下疾患を有

するまたはその傾向がある対象は的にめがけてボールを投げ、及び／または投げられたボールを捕ってＢＯＴ－２の上肢の協調のスコアを決定することができる。

【０１１４】

筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象は、記載されている領域（強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）の１以上にて検査を行い、対象における身体障害を示すＢＯＴ－２スコアを生成してもよい。各ＢＯＴ－２領域（強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）の範囲内で、そのような対象は１以上の検査を行って対象のＢＯＴ－２スコアを決定してもよく、たとえば、対象は腹筋運動、Ｖアップ、立ち幅跳び、壁空気椅子、及び腕立て伏せの１以上を行ってＢＯＴ－２の強度スコアを決定してもよい。従って、たった１つの検査（腹筋運動、Ｖアップ、立ち幅跳び、壁空気椅子、及び腕立て伏せの群から選択される１つの検査）を行って、筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のＢＯＴ－２スコア（たとえば、ＢＯＴ－２の強度スコア）を決定することができる。

【０１１５】

筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のＢＯＴ－２スコア（強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）のそれぞれを筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）ではない対象のＢＯＴ－２スコアと比較して、たとえば、ＢＯＴ－２スコアの標準偏差を決定することができる。筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のＢＯＴ－２スコア（強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）のそれぞれを筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある他の対象のＢＯＴ－２スコアと比較して対象についてのＢＯＴ－２平均スコアを決定することができる。

【０１１６】

ＢＯＴ－２スコア（強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）は約０から約２５以下までに及び、その際、約１０～約２０のスコアは健常対象（たとえば、筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）ではない対象）の代表であると見なされる。約１０未満のＢＯＴ－２平均スコア（強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）を持つ対象はアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファによって治療することができる。

【０１１７】

たとえば、１０未満（たとえば、約０、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、または約１０）のＢＯＴ－２強度スコアを持つ筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は患者の寿命までの一時期、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）によって治療することができる。同様に、１０未満（たとえば、約０、約１、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、または約１０）のＢＯＴ－２走行速度と敏捷性のスコアを持つ筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は患者の寿命までの一時期、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）によって治療することができる。

【０１１８】

方法は、筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のＢＯ

Ｔ－２スコア（たとえば、強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）の改善を生じることができる。たとえば、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療、たとえば、ｓＡＬＰによる一時期の治療は、ＢＯＴ－２強度スコアの約１０から約２０（約１０、約１１、約１２、約１３、約１４、約１５、約１６、約１７、約１８、約１９、または約２０）までの平均上昇を生じることができる。さらに、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療は、ＢＯＴ－２走行速度と敏捷性のスコアの約５から約２０（たとえば、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、約１３、約１４、約１５、約１６、約１７、約１８、約１９、または約２０）までの平均上昇を生じることができる。

【０１１９】

ＢＯＴ－２スコア（強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）における上昇は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与の全体にわたって、たとえば、一時期持続することができる。同様に、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与後の筋肉の身体障害の減少はアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与の全体にわたって持続することができる。

【０１２０】

筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のＢＯＴ－２スコア（強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）を、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を用いた治療の有効性を評価するために単独で使用することができ、または他の評価項目と組み合わせて使用することができ、その際、特定の検査スコアと比べた改善は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドが筋力低下疾患に関連する身体障害を治療するのに有効であることを実証している。たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象へのｓＡＬＰの投与がＢＯＴ－２走行速度と敏捷性のスコアにて約５以上への平均上昇を生じるとき、対象が約５未満の平均ＢＯＴ－２走行速度と敏捷性のスコアを以前有した場合、そのとき、ｓＡＬＰはたとえば、筋力低下疾患に関連する身体障害を治療するのに有効であると見なされる。

【０１２１】

さらに、各ＢＯＴ－２領域（強度、走行速度及び敏捷性、細かい運動の正確さ、細かい運動の統合、手先の器用さ、両側性の協調、平衡及び上肢の協調）の範囲内で、筋力低下疾患（たとえば、本明細書に記載されているＨＰＰ，ＣＰＰＤ、家族性低リン酸血症、等）を有するまたはその傾向がある対象は１以上の検査を行って対象のＢＯＴ－２スコアを決定してもよい。たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は腹筋運動、Ｖアップ、立ち幅跳び、壁空気椅子、及び腕立て伏せをの１以上を行ってＢＯＴ－２強度スコアを決定し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価してもよい。筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は平均台、シャトルラン、二足横跳びまたは片足横跳びの１以上を行ってＢＯＴ－２走行速度と敏捷性のスコアを決定し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価することができる。筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は円を切り抜き

、及び／または点を接続してＢＯＴ－２の細かい運動の正確さのスコアを決定し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価することができる。筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は星をコピーし及び／または四角形をコピーしてＢＯＴ－２の細かい運動の統合のスコアを決定し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価することができる。筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象はペニー硬貨を移動すること、カードを選別すること、及び／またはブロックを並べることの１以上を行ってＢＯＴ－２の手先の器用さのスコアを決定し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価してもよい。筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は自身の手足を叩き及び／または挙手跳躍運動を行ってＢＯＴ－２の両側性の協調のスコアを決定し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価することができる。筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象はライン上を前に向かって歩行し、及び／または平均台上で片足で立ってＢＯＴ－２の平衡のスコアを決定し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価することができる。筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は的にめがけてボールを投げ、及び／または投げられたボールを捕ってＢＯＴ－２の上肢の協調のスコアを決定し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価することができる。

【０１２２】

或いは、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの、たとえば、ｓＡＬＰの投与がＢＯＴ－２走行速度と敏捷性のスコアにて約５を超える平均上昇を生じない場合、筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のためのアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの有効量を決定するために投与の投与量及び／または頻度を変更することができる。たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与量を、たとえば、約３ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ／ｋｇ／週に、または約６ｍｇ／ｋｇ／週から約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。

【０１２３】

小児健康調査質問票（ＣＨＡＱ）

その全体が参照によって本明細書に組み入れられるＢｒｕｃｅ及びＦｒｉｅｓ（Ｊ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．３０（１）：１６７－１７８，２００３）ならびにＫｌｅｐｐｅｒ（Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　＆　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，４９：Ｓ５－Ｓ１４，２００３）に記載されているように、小児健康調査質問票（ＣＨＡＱ）を施行して筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有する小児の健康状態を評価し、小児についてのＣＨＡＱ指標スコアを生成することができる。ＣＨＡＱは、身支度／身繕い、起床、摂食、歩行、衛生、手伸ばし、握力及び活動についての質問の８つのカテゴリーを含み、両親または保護者は筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）の小児が各活動を行うことで有する困難さの量を記録する。各カテゴリー内でのスコアの範囲は０～３であり、０のスコアは困難がないことを示し；１のスコアは若干の困難さを示し；２のスコアは多くの困難さを示し；３のスコアは小児が活動を行うことができないことを示す。

【０１２４】

約０．８を超える（たとえば、約０．８、約１、約１．２、約１．４、約１．６、約１．８、約２．０、約２．２、約２．４、約２．６、約２．８、または約３．０）のＣＨＡＱ指標平均スコア（たとえば、日常生活の活動（ＡＤＬ）での障害及び／または疼痛を示す）を持つ筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を投与することによって治療することができる。たとえば、約０．８を超えるＣＨＡＱ指標平均スコアを持つ小児は、患者の寿命までの一時期、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号

１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を投与することによって治療することができる。さらに、本明細書で開示されている筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児は、８つのカテゴリー（身支度／身繕い、起床、摂食、歩行、衛生、手伸ばし、握力及び活動）の１以上における１以上の質問を尋ねられ、ＣＨＡＱ指標平均スコアに達してもよく、ＣＨＡＱ指標平均スコアが約０．８を超えるのであれば、小児はアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰを投与することによって治療することができる。

【０１２５】

本明細書で開示されている筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児のＣＨＡＱ指標平均スコアをそのような筋力低下疾患のない小児のＣＨＡＱ指標スコアと比較して、たとえば、ＣＨＡＱ指標スコアの標準偏差を決定することができる。さらに、本明細書で開示されている筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児のＣＨＡＱ指標スコアを筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある他の小児のＣＨＡＱ指標スコアと比較して、たとえば、ＣＨＡＱ指標スコアの標準偏差を決定することができる。

【０１２６】

方法は、本明細書で開示されている筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児のＣＨＡＱ指標スコア（たとえば、日常生活の活動（ＡＤＬ）での障害及び／または疼痛を示す）での改善を生じることができる。たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療、たとえば、ｓＡＬＰによる小児の寿命までの一時期の治療は、ＨＰＰの小児において約０から約０．５以下（たとえば、約０、約０．１、約０．２、約０．３、約０．４または約０．５）までのＣＨＡＱ指標スコアでの平均低下を生じることができる。

【０１２７】

筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある小児のＣＨＡＱ指標スコアにおける低下は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の小児の寿命までの一時期の投与の全体にわたって持続することができる。同様に、小児のＡＤＬにおける増加及び／または疼痛の減少はｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の小児の寿命までの一時期の投与の全体にわたって持続することができる。

【０１２８】

筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある小児のＣＨＡＱ指標スコアを用いてアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を用いた治療の有効性を評価することができ、その際、特定の検査スコアに比べた改善は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドが、たとえば、筋力低下疾患に関連する日常生活の活動（ＡＤＬ）での障害及び／または疼痛を治療するのに有効であることを実証している。特に、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児は８つのカテゴリー（身支度／身繕い、起床、摂食、歩行、衛生、手伸ばし、握力及び活動）の１以上における１以上の質問を尋ねられ、ＣＨＡＱ指標平均スコアに達し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価してもよい。たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児へのｓＡＬＰの投与が約０．５以下までのＣＨＡＱ指標スコアの平均低下を生じるとき、小児が約０．８を超えるＣＨＡＱ指標平均スコアを以前有した場合、そのとき、ｓＡＬＰは、

たとえば、筋力低下疾患に関連する日常生活の活動（ＡＤＬ）での障害及び／または疼痛を治療するのに有効である。或いは、ｓＡＬＰの投与が約０．５以下までのＣＨＡＱ指標スコアの平均低下を生じない場合、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児のためのｓＡＬＰの有効量を決定するためにｓＡＬＰ投与の投与量及び／または頻度を変更することができる。たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与量を、たとえば、約３ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ／ｋｇ／週に、または約６ｍｇ／ｋｇ／週から約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。

【０１２９】

小児転帰データ収集法（ＰＯＤＣＩ）

筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある特定の対象は、小児転帰データ収集法（ＰＯＤＣＩ）を用いて、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療のために特定することができる。Ｐｌｉｎｔ，ｅｔ ａｌ．（Ｊ．Ｐｅｄｉａｔｒ．Ｏｒｔｈｏｐ．２３（６）：７８８－７９０，２００３）に記載されているように、ＰＯＤＣＩを施行して小児の健康状態を評価し、患者のためのＰＯＤＣＩスコアを生成することができる。ＰＯＤＣＩは、筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象によって、または対象の両親もしくは保護者によって完成させることができる質問の８つのカテゴリーを含む。筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象のＰＯＤＣＩを決定するのに使用することができるカテゴリーには、以下（１）毎日の身の回りの世話及び学生活動を行うことで遭遇する困難さを測定する上肢及び身体機能のスケール；（２）日常活動における日常の動き及び運動活動を行うことで経験される困難さを測定する移動及び基本的可動性のスケール；（３）さらに活発な活動又はスポーツに参加することで遭遇する困難さまたは制約を測定するスポーツ／身体機能のスケール；（４）この１週間で経験された疼痛のレベルを測定する疼痛／癒しのスケール；（５）治療の長期予想を測定する治療予想スケール；（６）自身の年齢の友人及び他人との類似性の個人的な見方及び感覚による全般的な満足を測定する幸福スケール；（７）これが生涯の状態であれば現在の制約の患者の許容を測定する症状による満足のスケール；及び（８）上記でリストにした最初の４つのスケールから算出される一般的な組み合わせスケールである全般的な機能スケールが挙げられる。カテゴリーのそれぞれでは、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象について標準化されたスコアが決定され、次いで０～１００のスケールに変換され、その際、０は有意な障害を表し、１００は障害が少ないことを表す。

【０１３０】

約４０未満（たとえば、約５、約１０、約１５、約２０、約２５、約３０、約３５または約３９）の平均ＰＯＤＣＩスコア（たとえば、ＡＤＬでの障害及び／または疼痛を示す）を持つ筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を投与することによって治療することができる。たとえば、４０未満のＰＯＤＣＩ平均スコアを持つ対象は、患者の寿命までの一時期ｓＡＬＰを投与することによって治療することができる。さらに、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は上記で記載されている８つのスケール（たとえば、移動及び基本的可動性のスケール、スポーツ／身体機能のスケール及び疼痛／癒しのスケール）の１以上における１以上の質問を尋ねられ、ＰＯＤＣＩ平均スコアに到達し、ＰＯＤＣＩ平均スコアが４０未満であれば、患者はｓＡＬＰを投与することによって治療することができる。

【０１３１】

本明細書に記載されている方法は、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象のＰＯＤＣＩスコア（たとえば、ＡＤＬでの障害及び／または疼痛を示す）での上昇を生じることができる。たとえば、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療、たとえば、ｓＡＬＰによる対象の寿命までの一時期の治療は、約４０～約５０（たとえば、約４１、約４２、約４３、約４４、約４５、約４６、約４７、約４８、約４９、または約５０）までのＰＯＤＣＩスコアの平均上昇を生じることができる。

【０１３２】

ＰＯＤＣＩスコアにおける上昇は、たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の寿命までの一時期のアルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与の全体にわたって持続することができる。同様に、ＡＤＬにおける増加及び／または疼痛の減少は、対象の寿命までの一時期のｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与の全体にわたって持続することができる。

【０１３３】

筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のＰＯＤＣＩスコアを用いて、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を用いた治療の有効性を評価することができ、その際、特定の検査スコアと比べた改善は、アルカリホスファターゼ、またはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドが、たとえば、筋力低下疾患に関連する日常生活の活動（ＡＤＬ）での障害及び／または疼痛を治療するのに有効であることを実証している。特に、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は８つのスケール（上肢と身体機能のスケール、移動と基本的可動性のスケール、スポーツ／身体機能のスケール、疼痛／癒しのスケール、治療予想のスケール、幸福スケール、症状による満足スケール及び全般的な機能のスケール）の１以上における１以上の質問が尋ねられ、ＰＯＤＣＩ平均スコアに達し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価してもよい。

【０１３４】

たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象へのｓＡＬＰの投与が約４０以上までのＰＯＤＣＩスコアにおける平均上昇を生じるとき、対象が約４０未満のＰＯＤＣＩ平均スコアを以前有した場合、そのとき、ｓＡＬＰは筋力低下疾患に関連する、たとえば、日常生活の活動（ＡＤＬ）での障害及び疼痛を治療するのに有効である。或いは、ｓＡＬＰの投与が約４０以上までのＰＯＤＣＩスコアにおける平均上昇を生じない場合、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象のためのｓＡＬＰの有効量を決定するためにｓＡＬＰ投与の投与量及び頻度を変更することができる。たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与量は、たとえば、約３ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ／ｋｇ／週に、または約６ｍｇ／ｋｇ／週から約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。

【０１３５】

Ｂａｙｌｅｙ乳幼児発達検査第３版（ＢＳＩＤ－ＩＩＩ）

Ｂａｙｌｅｙ．（２００６）．Ｂａｙｌｅｙ ｓｃａｌｅｓ ｏｆ ｉｎｆａｎｔ ａｎｄ ｔｏｄｄｌｅｒ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ：ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｍａｎｕ

ａｌ．Ｓａｎ　Ａｎｔｏｎｉｏ，ＴＸ：Ｈａｒｃｏｕｒｔ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔにて記載されているように、別の評価項目であるＢａｙｌｅｙ乳幼児発達検査第３版（ＢＳＩＤ－ＩＩＩ）を施行して筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象の出生からの健康状態を評価し、対象についてのＢＳＩＤ－ＩＩＩスコアを生成することができる。ＢＳＩＤ－ＩＩＩには、対象に対して施行されて生のＢＳＩＤ－ＩＩＩスコアを決定することができる一連の発達遊戯課題が含まれる。たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象（たとえば、ＨＰＰを有するほぼ３歳以下の乳児）のＢＳＩＤ－ＩＩＩスコアを決定するためのカテゴリーには、捕捉、知覚・運動の統合、運動の計画及び速度、視覚追跡、手を伸ばすこと、物を握ること、物の操作、機能的な手の能力、触覚情報への反応、四肢及び胴体の動き、静止位置決め、動的動き、平衡、及び運動計画を挙げることができる。次いでＢＳＩＤ－ＩＩＩの測定値はスケール化されたＢＳＩＤ－ＩＩＩスコアに変換され、それは、健常で年齢を調整した対象と比較した対象の能力を判定するのに使用することができる。筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象（たとえば、ＨＰＰ患者）のＢＳＩＤ－ＩＩＩのスケール化されたスコアは０から１４までに及ぶことができ、その際、約７～約１３のスコアは健常対象の正常範囲と見なされる。

【０１３６】

筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は、乳児（たとえば、ほぼ３歳以下で）として記載されたカテゴリー（捕捉、知覚・運動の統合、運動の計画及び速度、視覚追跡、手を伸ばすこと、物を握ること、物の操作、機能的な手の能力、触覚情報への反応、四肢及び胴体の動き、静止位置決め、動的動き、平衡、及び運動計画）の１以上で検査を行って運動発達の遅延を示すＢＳＩＤ－ＩＩＩスコアを生成してもよい。乳児として記載されたカテゴリー（捕捉、知覚・運動の統合、運動の計画及び速度、視覚追跡、手を伸ばすこと、物を握ること、物の操作、機能的な手の能力、触覚情報への反応、四肢及び胴体の動き、静止位置決め、動的動き、平衡、及び運動計画）の１以上で約２未満のＢＳＩＤ－ＩＩＩ平均スコアを持つ筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を投与することによって治療することができる。特に、乳児として約２未満のＢＳＩＤ－ＩＩＩ平均スコアを持つ筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は、対象の寿命までの一時期ｓＡＬＰを投与することによって治療することができる。

【０１３７】

方法は、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象のＢＳＩＤ－ＩＩＩ平均スコア（たとえば、運動発達の遅延を示す）にて改善を生じることができる。たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療、たとえば、対象の寿命までの一時期のｓＡＬＰによる治療は、約５を超える（たとえば、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、または約１３）までのＢＳＩＤ－ＩＩＩスコアにおける平均上昇を生じることができる。

【０１３８】

ＢＳＩＤ－ＩＩＩスコアにおける上昇は、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の寿命までの一時期の投与の全体にわたって持続することができる。同様に、運動発達の向上は、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルフ

ァ）の、対象の寿命までの一時期の投与の全体にわたって持続することができる。
【０１３９】
筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のＢＳＩＤ－ＩＩＩスコアを用いてアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を用いた治療の有効性を評価することができ、その際、特定の試験スコアに比べた改善は、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドが筋力低下疾患に関連する、たとえば、運動発達の遅延を治療するのに有効であることを実証している。特に、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は、乳児（たとえば、ＨＰＰを有するほぼ３歳以下で）として記載されたカテゴリー（捕捉、知覚・運動の統合、運動の計画及び速度、視覚追跡、手を伸ばすこと、物を握ること、物の操作、機能的な手の能力、触覚情報への反応、四肢及び胴体の動き、静止位置決め、動的動き、平衡、及び運動計画）の１以上で検査を行い、ＢＳＩＤ－ＩＩＩ平均スコアに達し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価してもよい。
【０１４０】
たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児へのｓＡＬＰの投与が約５を超えるＢＳＩＤ－ＩＩＩスケール化スコアの平均上昇を生じるとき、小児が乳児（たとえば。ほぼ３歳以下での）として約２未満のＢＳＩＤ－ＩＩＩ平均スケール化スコアを以前有した場合、そのとき、ｓＡＬＰはＨＰＰに関連する、たとえば、運動発達の遅延を治療するのに有効である。或いは、ｓＡＬＰの投与が約５を超えるＢＳＩＤ－ＩＩＩスケール化スコアの平均上昇を生じない場合、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児のためのｓＡＬＰの有効量を決定するためにｓＡＬＰ投与の投与量及び／または頻度を変更することができる。たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与量は、たとえば、約３ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ／ｋｇ／週に、または約６ｍｇ／ｋｇ／週から約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。
【０１４１】
Ｐｅａｂｏｄｙ発達運動検査第２版（ＰＤＭＳ－２）
ｖａｎ Ｈａｒｔｉｎｇｓｖｅｌｄｔ，ｅｔ ａｌ．（Ｏｃｃｕｐ．Ｔｈｅｒ．Ｉｎｔ．１２（１）：１－１３，２００５）にて記載されているように、別の評価項目であるＰｅａｂｏｄｙ発達運動検査第２版（ＰＤＭＳ－２）を施行して筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象の出生からの健康状態を評価し、対象についてのＰＤＭＳ－２スコアを生成することができる。ＰＤＭＳ－２は６つのカテゴリーのサブテストを含んで、たとえば、ＨＰＰを有する患者のような対象の運動技能を測定する。
【０１４２】
特に、ＰＤＭＳ－２の測定値は以下のサブテスト：（１）１つの場所から別の場所に移動する対象の能力を測定する歩行運動サブテスト（測定は、はい歩き、歩行、走行、跳ねること及び前に跳ぶことを含む）；（２）環境事象に自動的に反応する対象の能力を測定する反射サブテスト；（３）重力の中心内で身体の制御を持続し、平衡を保持する対象の能力を測定する静止サブテスト；（４）たとえば、ボールを取る、投げる及び蹴ることのような物体を操作する対象の能力を測定する物体操作サブテスト；（５）片手で物体を保持する能力及び両手の指の制御された使用を含む行動のような彼または彼女の手を使う対象の能力を測定する握力サブテスト；ならびに（６）たとえば、物体について手を伸ばし、握ること、ブロックで組み立てること、及び図柄をコピーすることのような複雑な目と手の協調作業を行う彼または彼女の視覚的知覚技能を使用する対象の能力を測定する視覚運動統合サブテスト、から決定することができる。ＰＤＭＳ－２測定値は筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のためにこれらのカテゴリーの１以上について決定され、次いで、たとえば、０から１３に及ぶＰＤＭＳ－２歩行運動標準

スコアのようなＰＤＭＳ－２スコアに変換することができ、その際、健常対象（たとえば、筋力低下疾患のない対象）の範囲は約７～約１３である。

【０１４３】

ＰＤＭＳ－平均スコア（たとえば、運動発達の遅延を示す）を持つ筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象は、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を投与することによって治療することができる。

【０１４４】

本明細書に記載されている方法は、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象のＰＤＭＳ－２スコア（たとえば、運動発達の遅延を示す）にて改善を生じることができる。たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療は、約７～約１３（たとえば、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、または約１３）までのＰＤＭＳ－２スコアにおける平均上昇を生じることができる。

【０１４５】

ＰＤＭＳ－２スコアにおける上昇は、長い時間、たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の寿命までの一時期、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与の全体にわたって持続することができる。同様に、運動発達の向上は、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の寿命までの一時期、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与の全体にわたって持続することができる。

【０１４６】

筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ）を有するまたはその傾向がある対象のＰＤＭＳ－２スコアを用いてアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド、たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を用いた治療の有効性を評価することができ、その際、特定の検査スコアと比べた改善は、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドが筋力低下疾患に関連する、たとえば、運動発達の遅延を治療するのに有効であることを実証している。たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児はほぼ５歳以下で記載されているカテゴリー（歩行運動、反射、静止、物体操作、把持及び視覚・運動）の１以上で検査を行ってＰＤＭＳ－２平均スコアに達し、ｓＡＬＰ投与の治療有効性を評価してもよい。

【０１４７】

たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある小児へのｓＡＬＰの投与が約７までのＰＤＭＳ－２標準スコアにおける平均上昇を生じるとき、その小児が約５のＰＤＭＳ－２平均標準スコアを以前有した場合、そのとき、ｓＡＬＰはＨＰＰに関連する、たとえば、運動発達の遅延を治療するのに有効である。或いは、ｓＡＬＰの投与が約７までのＰＤＭＳ－２標準スコアにおける平均上昇を生じない場合、小児のためのｓＡＬＰの有効量を決定するためにｓＡＬＰ投与の投与量及び／または頻度を変更することができる。たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、たとえば、約３ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ

／ｋｇ／週に、または約６ｍｇ／ｋｇ／週から約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。

【０１４８】

６分間歩行検査（６ＭＷＴ）

６ＭＷＴを用いて、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療のために筋力低下疾患を有する対象を特定することができる。特に、６ＭＷＴを用いて筋力低下疾患を有する成人にて歩行能力を評価し、成人のための６ＭＷＴ値を生成することができる。６ＭＷＴは、硬質表面の平坦な、直線の閉鎖型通路（たとえば、長さ約３０メートルの）を用いて屋内または屋外で実施することができる。ストップウォッチまたは他のタイマーを用いて時間を追い、機械的なカウンタまたは他の装置を用いて筋力低下疾患を有する対象が歩く距離を測定する（たとえば、メートルで）ことができる。たとえば、３メートルごとに通路の長さに印を付け、筋力低下疾患を有する対象が歩行したメートル数を決定することができ、３０メートルでの転回点及び出発線も印を付けることができる。次いで、筋力低下疾患を有する対象が６分間で歩行した距離を、たとえば、ほぼ同じ年齢、同じ性別及び／または同じ身長の正常対象が歩行する予測されたメートル数と比較し、比率値として表現して対象の６ＭＷＴ値を生成することができる。筋力低下疾患を有する対象の６ＭＷＴ値は対象のベースラインでの６ＭＷＴ値と比較することができる。さらに、筋力低下疾患を有する対象の６ＭＷＴ値は正常対象の６ＭＷＴ値と比較することができる。

【０１４９】

予測された６ＭＷＴ値（たとえば、ほぼ同じ年齢、同じ性別及び／または同じ身長の正常対象と比べた）の約８０％未満の平均６ＭＷＴを持つ筋力低下疾患を有する対象は、たとえば、少なくとも２週間（たとえば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも４ヵ月間、少なくとも５ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも７ヵ月間、少なくとも８ヵ月間、少なくとも９ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間、少なくとも８年間、少なくとも９年間、または少なくとも１０年間、または患者の生涯；特に少なくとも６週間）の治療期間の間、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を投与することによって、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドにより治療することができる。たとえば、予測された６ＭＷＴ値の約８０％未満（たとえば、予測された６ＭＷＴ値の約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、または約７５％）の平均６ＭＷＴを持つ筋力低下疾患を有する対象は、少なくとも２週間（たとえば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも４ヵ月間、少なくとも５ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも７ヵ月間、少なくとも８ヵ月間、少なくとも９ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間、少なくとも８年間、少なくとも９年間、または少なくとも１０年間、または患者の生涯；特に少なくとも６週間）の治療期間の間、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドによって治療することができる。

【０１５０】

方法は筋力低下疾患を有する対象の６ＭＷＴ値にて改善を生じることができる。たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプ

チドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療、たとえば、少なくとも２週間（たとえば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも４ヵ月間、少なくとも５ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも７ヵ月間、少なくとも８ヵ月間、少なくとも９ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間、少なくとも８年間、少なくとも９年間、または少なくとも１０年間、または患者の生涯；特に少なくとも６週間）の治療期間の間のアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドによる治療は患者の予測された６ＭＷＴ値の約８０％以上（たとえば、予測された６ＭＷＴ値の約８２％、約８４％、約８６％、約８８％、約９０％、約９２％、約９４％、約９６％、約９８％以上）までの６ＭＷＴ値での平均上昇を生じることができる。

【０１５１】

筋力低下疾患を有する対象の６ＭＷＴ値における上昇は、たとえば、少なくとも２週間（たとえば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも４ヵ月間、少なくとも５ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも７ヵ月間、少なくとも８ヵ月間、少なくとも９ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間、少なくとも８年間、少なくとも９年間、または少なくとも１０年間、または患者の生涯；特に少なくとも６週間）の治療期間の間のアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与の全体にわたって持続することができる。たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドによる治療の間、６ＭＷＴ値は、筋力低下疾患を有する対象について予測された６ＭＷＴ値の約８０％を超えるまで上昇し、上昇した６ＭＷＴ値の±１０％でのままである。

【０１５２】

同様に、筋力低下疾患を有する対象の歩行能力における改善は、たとえば、少なくとも２週間（たとえば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも４ヵ月間、少なくとも５ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも７ヵ月間、少なくとも８ヵ月間、少なくとも９ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間、少なくとも８年間、少なくとも９年間、または少なくとも１０年間、または患者の生涯；特に少なくとも６週間）の治療期間の間のアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与の全体にわたって持続することができる。たとえば、筋力低下疾患を有する対象は、ｓＡＬＰによる治療の間、たとえば、歩行器、車椅子、固定具、松葉杖、または矯正器具のような支援型移動用具に対する依存の低下を示す。

【０１５３】

或いは、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与が予測された６ＭＷＴ値（たとえば、ほぼ同じ年齢、同じ性別及び／または同じ身長の正常対象の）の８０％を超えるまでの６ＭＷＴ値の平均上昇を生じない場合、筋力低下疾患を有する対象のためのアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの有効量を決定す

るためにアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与の投与量及び／または頻度を変更することができる。たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与量は約２．１ｍｇ／ｋｇ／週または約３．５ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ／ｋｇ／週または約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。

【０１５４】

ハンドヘルドダイナモメーター測定（ＨＨＤ）

筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の握力及び筋力はハンドヘルドダイナモメーター測定（ＨＨＤ）を用いて評価することができる。たとえば、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の膝の屈曲及び伸展、また腰の屈曲、伸展及び外転は、たとえば、ＭＩＣＲＯＦＥＴ２（商標）ダイナモメーターを用いて測定することができる一方で、対象の握力は、たとえば、Ｊａｍａｒ　Ｇｒｉｐダイナモメーターを用いて測定することができる。特に、施行者がダイナモメーターを静止して保持し、対象がダイナモメーターに対して最大の力を発揮する。ピークの力のデータをポンドで収集し、次いでニュートン（Ｎ）に変換する。次いでＮメートルでの四肢長を用いてトルク値を算出する。次いで、たとえば、ほぼ同年齢、同じ性別及び／または同じ身長の正常対象のトルク値とそのトルク値を比較することができ、比率値として表して対象のＨＨＤ値を生成することができる。

【０１５５】

予測されたＨＨＤ値（たとえば、ほぼ同じ年齢、同じ性別及び／または同じ身長の正常対象と比べた）の約８０％未満の平均ＨＨＤ値を持つ筋力低下疾患を有する対象は、たとえば、少なくとも２週間（たとえば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも４ヵ月間、少なくとも５ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも７ヵ月間、少なくとも８ヵ月間、少なくとも９ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間、少なくとも８年間、少なくとも９年間、または少なくとも１０年間、または患者の生涯；特に少なくとも６週間）の治療期間の間アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を投与することによって、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドにより治療することができる。たとえば、予測されたＨＨＤ値の約８０％未満（たとえば、予測されたＨＨＤ値の約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、または約７５％）の平均ＨＨＤを持つ筋力低下疾患を有する対象は、少なくとも２週間（たとえば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも４ヵ月間、少なくとも５ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも７ヵ月間、少なくとも８ヵ月間、少なくとも９ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間、少なくとも８年間、少なくとも９年間、または少なくとも１０年間、または患者の生涯；特に少なくとも６週間）の治療期間の間、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドによって治療することができる。

【０１５６】

方法は、筋力低下疾患を有する対象のＨＨＤ値における改善を生じることができる。たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチ

ド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）による治療、たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドによる少なくとも２週間（たとえば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも４ヵ月間、少なくとも５ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも７ヵ月間、少なくとも８ヵ月間、少なくとも９ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間、少なくとも８年間、少なくとも９年間、または少なくとも１０年間、または患者の生涯；特に少なくとも６週間）の治療期間の間の治療は、患者についての予測されたＨＨＤ値の約８０％以上（たとえば、予測されたＨＨＤ値の約８３％、約８５％、約８７％、約９０％、約９３％、約９５％、約９７％、または約１００％、または約１００％）のＨＨＤ値における平均上昇を生じることができる。

【０１５７】

筋力低下疾患を有する対象のＨＨＤ値における上昇は、たとえば、少なくとも２週間（たとえば、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも４ヵ月間、少なくとも５ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも７ヵ月間、少なくとも８ヵ月間、少なくとも９ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間、少なくとも８年間、少なくとも９年間、または少なくとも１０年間、または患者の生涯；特に少なくとも６週間）の治療期間の間のアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与の全体にわたって持続することができる。たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドによる治療の間、ＨＨＤ値は、筋力低下疾患を有する対象について予測されたＨＨＤ値の約８０％を超えるまで上昇し、上昇したＨＨＤ値の±１０％のままである。

【０１５８】

或いは、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰ、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の投与が予測されたＨＨＤ値（たとえば、ほぼ同年齢、同じ性別及び／または同じ身長の筋力低下疾患を有する対象の）８０％を超えるＨＨＤ値における平均上昇を生じない場合、筋力低下疾患を有する対象のためのアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの有効量を決定するためにアルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与の投与量及び／または頻度を変更することができる。たとえば、アルカリホスファターゼまたはアルカリホスファターゼ活性を有するポリペプチドの投与量は、約２．１ｍｇ／ｋｇ／週または約３．５ｍｇ／ｋｇ／週から約６ｍｇ／ｋｇ／週または約９ｍｇ／ｋｇ／週に増やすことができる。

【０１５９】

アルカリホスファターゼ

アスホターゼアルファは、ＨＰＰの治療のために製剤化されたヒトＴＮＡＬＰ（ｈＴＮＡＬＰ；配列番号１）融合タンパク質である。特に、アスホターゼアルファ（配列番号１）は、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象における低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）、その症状及びそれに関連する身体障害を長期間（たとえば、少なくとも１日間、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも１ヵ月間、少なくとも３ヵ月間、少なくとも６ヵ月間、少なくとも１年間、少なくとも２年間、少なくとも３年間、少なくとも４年間、少なくとも５年間、少なくとも６年間、少なくとも７年間

、少なくとも８年間、少なくとも９年間、少なくとも１０年間、または１０年間を超えて（たとえば、対象の生涯にわたって）治療するのに効果的に使用することができる。

【０１６０】

本明細書に記載されている成績を考えると、本開示は特定のアルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）またはＡＬＰをコードする核酸配列に限定されない。アルカリホスファターゼはホスフェート部分の切断（たとえば、ピロホスフェート、ＰＰｉの加水分解）を触媒する酵素の群を包含する。４つの既知の哺乳類アルカリホスファターゼのアイソザイム：組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＡＬＰ；以下でさらに記載されている）、胎盤アルカリホスファターゼ（ＰＬＡＬＰ）（たとえば、受入番号Ｐ０５１８７、ＮＰ＿１１２６０３、及びＮＰ＿００１６２３）、生殖細胞アルカリホスファターゼ（ＧＡＬＰ）（たとえば、受入番号Ｐ１０６９６）及び腸管アルカリホスファターゼ（ＩＡＬＰ）（たとえば、受入番号Ｐ０９９２３及びＮＰ＿００１６２２）がある。上記で議論された例となるＡＬＰに加えて、本開示はまた、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象を治療するためにＡＬＰについて同一のまたは類似する触媒部位構造及び／または酵素活性を有する任意のポリペプチドも提供する。ｓＡＬＰを含む骨送達コンジュゲートはＰＣＴ公開番号ＷＯ２００５／１０３２６３及びＷＯ２００８／１３８１３１にてさらに記載されている。

【０１６１】

本明細書に記載されている方法に従って使用することができるＴＮＡＬＰには、たとえば、ヒトＴＮＡＬＰ（受入番号ＮＰ＿０００４６９、ＡＡＩ１０９１０、ＡＡＨ９０８６１、ＡＡＨ６６１１６、ＡＡＨ２１２８９、及びＡＡＩ２６１６６）；アカゲザルＴＮＡＬＰ（受入番号ＸＰ＿０１１０９７１７）；ラットＴＮＡＬＰ（受入番号ＮＰ＿０３７１９１）；イヌＴＮＡＬＰ（受入番号ＡＡＦ６４５１６）；ブタＴＮＡＬＰ（受入番号ＡＡＮ６４２７３）、マウス（受入番号ＮＰ＿０３１４５７）、ウシＴＮＡＬＰ（受入番号ＮＰ＿７８９８２８、ＮＰ＿７７６４１２、ＡＡＭ８２０９、及びＡＡＣ３３８５８）、及びネコＴＮＡＬＰ（受入番号ＮＰ＿００１０３６０２８）が挙げられる。特に、ＴＮＡＬＰは、筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の治療に使用される組換えヒトＴＮＡＬＰ（たとえば、配列番号１、アスホターゼアルファ；その全体が参照によって本明細書に組み入れられる米国特許第７，７６３，７１２号及び同第７，９６０，５２９号を参照のこと）であることができる。ＴＮＡＬＰはまた、上述のＴＮＡＬＰのポリペプチドまたは核酸の配列に対して少なくとも約９５％の配列同一性を示すものであることもできる。

【０１６２】

可溶性アルカリホスファターゼ

本発明のＡＬＰには、本明細書に記載されているアルカリホスファターゼのいずれかの可溶性（たとえば、細胞外または非膜結合型の）形態が含まれる。本発明のｓＡＬＰは、たとえば、ヒト組織非特異的アルカリホスファターゼ（ヒトＴＮＡＬＰ（ｈＴＮＡＬＰ））の可溶性形態であることができる。本開示は特定のｓＡＬＰに限定されず、たとえば、ホスホエタノールアミン（ＰＥＡ）、無機ピロホスフェート（ＰＰｉ）及びピリドキサール５’－ホスフェート（ＰＬＰ）に対して生理的に活性がある任意のｓＡＬＰポリペプチドを含むことができる。特に、本発明のｓＡＬＰは、骨における骨格石灰化を改善するのに触媒として能力がある。本開示はさらに、ＨＰＰ、ＣＰＰＤ、家族性低リン酸血症（たとえば、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）等）等を含む、本明細書に記載されている筋力低下疾患を治療するのに使用することができる本明細書に記載されているｓＡＬＰをコードする核酸を含む。

【０１６３】

ＴＮＡＬＰは、Ｃ末端での糖脂質部分によって繋ぎ止められた膜結合型タンパク質である（Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ、Ｐ０５１８６）。この糖脂質アンカー（ＧＰＩ）は疎水性Ｃ末端の取り外しの後、翻訳後に付加され、一時的な膜アンカーとして及びＧＰＩの付加に

ついてのシグナルとしての双方で役立つ。ＧＰＩアンカーが細胞膜に位置する一方で、ＴＮＡＬＰの残りの部分は細胞外である。特に、ＴＮＡＬＰ（たとえば、ヒトＴＮＡＬＰ（ｈＴＮＡＬＰ））は、疎水性Ｃ末端配列の最初のアミノ酸（アラニン）を停止コドンで置き換えるように操作することができ、それによってＴＮＡＬＰのネイティブの繋ぎ止められた形態のアミノ酸残基すべてを含有し、且つＧＰＩ膜アンカーを欠く操作されたｈＴＮＡＬＰを作製する。当業者は、ＧＰＩ膜アンカーの位置は様々なＡＬＰで異なるであろうし、ポリペプチドのＣ末端での最後の１０、１２、１４、１６、１８、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４５、５０以上のアミノ酸残基を含むことができることを十分に理解するであろう。組換えｓＴＮＡＬＰには、たとえば、アミノ酸１～５０２（分泌されると１８～５０２）、アミノ酸１～５０１（分泌されると１８～５０１）、アミノ酸１～５０４（分泌されると１８～５０４）、アミノ酸１～５０５（分泌されると１８～５０５）、またはアミノ酸１～５０２が含まれ得る。従って、ネイティブＡＬＰのＣ末端はＡＬＰ活性に影響を及ぼすことなく特定のアミノ酸によって切り詰めることができる。

【０１６４】

Ｃ末端ＧＰＩアンカーに加えて、ＴＮＡＬＰはＮ末端のシグナルペプチド配列も有する。Ｎ末端のシグナルペプチドは合成される場合、合成されたタンパク質に存在するが、ＥＲに位置を変えた後、ＴＮＡＬＰから切断される。本発明のｓＡＬＰには、その分泌型（すなわち、Ｎ末端のシグナルを欠く）及び非分泌型（すなわち、Ｎ末端のシグナルを有する）の双方が含まれる。当業者は、Ｎ末端のシグナルペプチドの位置は様々なアルカリホスファターゼで異なるであろうし、たとえば、ポリペプチドのＮ末端における最初の５、８、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２７、３０以上のアミノ酸残基を含むことができることを十分に理解するであろう。たとえば、Ｂｅｎｄｔｓｅｎ，ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（４）：７８３－７９５，２００４）にて記載され、ｗｗｗ．ｃｂｓ．ｄｔｕ．ｄｋ／ｓｅｒｖｉｃｅｓ／ＳｉｇｎａｌＰ／でのウェブ上で利用できるもののような適当なコンピュータアルゴリズムによって、当業者はシグナル配列の切断部位の位置を予測することができる。

【０１６５】

本発明はまた、ＡＬＰアイソザイム（たとえば、ＴＮＡＬＰ、ＰＡＬＰ、ＧＣＡＬＰ、ＩＡＬＰ等）の細胞外ドメインに由来するｓＡＬＰコンセンサス配列も含む。従って、上記で議論されたｓＴＮＡＬＰに類似して、本開示はまた、他の可溶性ヒトＡＬＰアイソザイム、すなわち、ペプチドシグナルのない、好ましくはＡＬＰの細胞外ドメインを含むアイソザイムも提供する。本発明のｓＡＬＰにはまた、ヒトＡＬＰアイソザイム及び哺乳類ＴＮＡＬＰのオルソログ（ヒト、マウス、ラット、ウシ、ネコ及びイヌ）のＡＬＰ細胞外ドメインに由来するコンセンサス配列または単に哺乳類ＴＮＡＬＰのオルソログ（ヒト、マウス、ラット、ウシ、ネコ及びイヌ）のＡＬＰ細胞外ドメインに由来するコンセンサスを満たすポリペプチド配列も含まれる。本発明のｓＡＬＰにはまた、これらのＴＮＡＬＰオルソログまたはヒトＡＬＰアイソザイムの種々の組み合わせに由来する類似のコンセンサス配列を満たすものも含まれる。そのようなコンセンサス配列は、たとえば、ＷＯ２００８／１３８１３１にて与えられている。

【０１６６】

本発明のｓＡＬＰは、上記に記載されているｓＡＬＰの野生型配列だけでなく、これらのアルカリホスファターゼ（たとえば、配列番号１～２４；たとえば、配列番号１のｓＡＬＰ配列または配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）に対する少なくとも５０％（たとえば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上）の配列同一性を有する任意のポリペプチドも含むことができる。ＡＬＰ配列に導入することができる突然変異の例は、その全体が参照によって本明細書に組み入れ

られる米国公開番号２０１３／０３２３２４４に記載されている。ｓＡＬＰは適当な１以上のアミノ酸残基にて任意でグリコシル化することができる。加えて、ｓＡＬＰは、本明細書に記載されているｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）のいずれかに対する少なくとも５０％（たとえば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上）の配列同一性を有することができる。ｓＡＬＰは、本明細書に記載されているｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）のいずれかに対して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０以上の付加、欠失または置換を有することができる。

【０１６７】

ｓＡＬＰ融合ポリペプチド

ｓＡＬＰポリペプチド、たとえば、Ａ及びＢのそれぞれが非存在または少なくとも１つのアミノ酸のアミノ酸配列であるＡ－ｓＡＬＰ－ＢのｓＡＬＰポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）において本明細書に記載されているｓＡＬＰのいずれかとリンカーとを組み合わせることができる。存在する場合、Ａ及び／またはＢは本明細書に記載されているリンカーであることができる。一部のｓＡＬＰポリペプチドでは、Ａが非存在であり、Ｂが非存在であり、またはＡ及びＢが双方とも非存在である。本発明のｓＡＬＰポリペプチドは、本明細書に記載されているように、任意でＦｃ領域を含んでｓＡＬＰ融合ポリペプチドを提供することができる。ｓＡＬＰポリペプチドは任意で本明細書に記載されているような骨を標的とする部分を含むことができる。一部のｓＡＬＰポリペプチドでは、たとえば、ジペプチド配列（たとえば、ロイシン・リシンまたはアスパラギン酸・イソロイシン）のようなリンカー、たとえば、柔軟性のリンカーは骨を標的とする部分とｓＡＬＰとの間に含まれ得る。さらに、例となるＦｃ領域、リンカー及び骨を標的とする部分は以下に記載されている。

【０１６８】

融合ポリペプチド、たとえば、構造Ｚ－ｓＡＬＰ－Ｙ－スペーサー－Ｘ－W_n－Ｖ、Ｚ－W_n－Ｘ－スペーサー－Ｙ－ｓＡＬＰ－Ｖ、Ｚ－ｓＡＬＰ－Ｙ－W_n－Ｘ－スペーサー－Ｖ、及びＺ－W_n－Ｘ－ｓＡＬＰ－Ｙ－スペーサー－Ｖを含む組換え融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）において本明細書に記載されているｓＡＬＰ、リンカー及びＦｃ領域のいずれかを組み合わせることができる。特に、構造はＺ－ｓＡＬＰ－Ｙ－スペーサー－Ｘ－W_n－ＶまたはＺ－W_n－Ｘ－スペーサー－Ｙ－ｓＡＬＰ－Ｖであることができる。ｓＡＬＰは、完全長、または、たとえば、本明細書に記載されているＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、ＰＡＬＰ、ＧＣＡＬＰ、及びＩＡＬＰ）の可溶性の細胞外ドメインのようなＡＬＰの機能的な断片であることができる。Ｘ、Ｙ、Ｚ及びＶのいずれか１つ及び／またはスペーサーは非存在または少なくとも１つのアミノ酸のアミノ酸配列であることができる。W_nは、たとえば、一連の連続するＡｓｐまたはＧｌｕの残基を有する骨を標的とする部分であることができ、ｎ＝１～５０、たとえば、ｎ＝３～３０、たとえば、５～１５、たとえば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３６、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、または５０である。骨を標的とする部分は、存在するならば、融合ポリペプチドのどこでも、たとえば、Ｎ末端またはその近傍、またはＣ末端またはその近傍、及び／またはリンカー領域に位置することができる

。たとえば、骨を標的とする部分はＣ末端にある。また、ｓＡＬＰポリペプチド及び融合ポリペプチドは骨を標的とする部分を含まなくてもよい。

【０１６９】

本発明のｓＡＬＰ融合ポリペプチドは構造ｈＴＮＡＬＰ－Ｆｃ－Ｄ$_{10}$のものであることができる。特に、ｓＡＬＰ融合ポリペプチドは、配列番号１のアミノ酸配列または配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファを含むことができる。

【０１７０】

有用なスペーサーには、Ｆｃを含むポリペプチド、及び末端での高度に負に荷電したペプチド（たとえば、Ｗ$_n$）の存在が原因で生じる反発力を緩和することができる親水性で柔軟なポリペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。たとえば、ｓＡＬＰは、Ｎ末端またはＣ末端のドメインにて免疫グロブリンのＦｃ領域を含む融合ポリペプチドであることができる。免疫グロブリン分子は当該技術で周知である構造を有する。それは鎖間ジスルフィド結合によって結合された２本の軽鎖（各約２３ｋＤ）及び２本の重鎖（各約５０～７０ｋＤ）を含む。免疫グロブリンはタンパク分解で容易にＦａｂ（軽鎖と重鎖のＶＨ及びＣＨ１のドメインとを含有する）及びＦｃ（隣接している配列と共に重鎖のＣＨ２及びＣＨ３のドメインを含有する）に切断される。本明細書に記載されているような有用なＦｃ断片には、任意の哺乳類（たとえば、ヒト）に由来するＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、またはＩｇＥ、及びそれらの種々のサブクラス（たとえば、ＩｇＧ－１、ＩｇＧ－２、ＩｇＧ－３、ＩｇＧ－４、ＩｇＡ－１、ＩｇＡ－２）を含む免疫グロブリン分子のＦｃ断片が挙げられる。たとえば、Ｆｃ断片はヒトＩｇＧ－１である。本発明のＦｃ断片は、たとえば、重鎖のＣＨ２及びＣＨ３のドメイン及びヒンジ領域の部分を含むことができる。Ｆｃ領域は、当業者に既知の適当な１以上のアミノ酸残基にて任意でグリコシル化することができる。特に、融合ポリペプチドのＦｃ断片は配列番号２０のアミノ酸配列を有する、または配列番号２０に対する少なくとも５０％（たとえば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上）の配列同一性を有する。たとえば、参照によって本明細書に組み入れられる国際出願公開番号ＷＯ２００５／００７８０９に記載されたような操作された、たとえば、天然に存在しないＦｃ領域を本発明の方法で利用することができる。本明細書に記載されているＦｃ断片は、本明細書に記載されているＦｃ断片のいずれかに対して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、３０、３５、４０、５０以上の付加、欠失または置換を有することができる。

【０１７１】

本明細書に記載されているｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）はＦＣ断片との間でペプチドリンカー領域を含むことができる。加えて、ペプチドリンカー領域はＦｃ断片と任意の骨を標的とする部分との間に含まれ得る。リンカー領域はｓＡＬＰが生物学的に活性があるままにする、たとえば、立体的に障害されないようにする任意の配列及び長さであることができる。例となるリンカーの長さは１～２００のアミノ酸残基の間であり、たとえば、１～５、６～１０、１１～１５、１６～２０、２１～２５、２６～３０、３１～３５、３６～４０、４１～４５、４６～５０、５１～５５、５６～６０、６１～６５、６６～７０、７１～７５、７６～８０、８１～８５、８６～９０、９１～９５、９６～１００、１０１～１１０、１１１～１２０、１２１～１３０、１３１～１４０、１４１～１５０、１５１～１６０、１６１～１７０、１７１～１８０、１８１～１９０、または１９１～２００のアミノ酸残基である。たとえば、リンカーは柔軟な部分、たとえば、意味のある固定した二次構造または三次構造のない領域を含む、またはそれから成る。例となる柔軟なリンカーは、少なくとも５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％

、８５％、９０％、９５％またはさらに１００％のグリシン残基を含有するグリシンが豊富な残基である。リンカーはまた、たとえば、セリン残基も含有することができる。場合によっては、リンカーのアミノ酸配列はグリシン及びセリンの残基のみから成る。リンカーは適当な１以上のアミノ酸残基にて任意でグリコシル化することができる。さらに、本明細書に記載されているようなリンカーは、共有結合された、または非共有結合された他の配列または部分を含むことができる。リンカーは非存在であることもでき、その際、Ｆｃ断片及びｓＡＬＰは介在残基なしで直接一緒に融合される。特定のＦｃ－ｓＡＬＰまたはｓＡＬＰ－Ｆｃ融合ポリペプチドは本開示に従って、（１）リンカーを有さない、または（２）ｓＡＬＰの一部に相当するリンカーを有すると見なすことができる。たとえば、ｈｓＴＮＡＬＰ（１～５０２）に直接融合したＦｃは、たとえば、ｈｓＴＮＡＬＰがアミノ酸１～５０２であるリンカーを有さない、またはｈｓＴＮＡＬＰがアミノ酸（１８～５０２）である１７アミノ酸のリンカーを有すると見なすことができる。

【０１７２】

融合ポリペプチドを作製するのに使用されるクローニング戦略に従って追加のアミノ酸残基をポリペプチドに導入することができる。たとえば、追加のアミノ酸残基は、可溶性形態でポリペプチドを維持できるように追加のＧＰＩアンカーシグナルを提供しない。さらに、そのような追加のアミノ酸残基は、本発明のポリペプチドに組み込まれる場合、宿主細胞のエンドプロテアーゼのための切断部位を提供しない。設計された配列が宿主細胞のエンドプロテアーゼによって切断される可能性は、たとえば、Ｉｋｅｚａｗａ（Ｂｉｏｌ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．２５：４０９－４１７，２００２）によって記載されたように予測することができる。

【０１７３】

本発明のｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は二量体または四量体に結合させることができる。たとえば、Ｆｃ断片のヒンジ領域に位置する２つのジスルフィド結合を介して２つのｓＡＬＰ－Ｆｃ単量体を共有結合させることができる。さらに、本発明のポリペプチドまたは融合ポリペプチド（たとえば、ｓＡＬＰポリペプチドまたは融合ポリペプチド）はグリコシル化またはペグ化することができる。

【０１７４】

核酸及びポリペプチドの作製

本発明のｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）をコードする核酸は当該技術で既知の任意の方法によって作製することができる。通常、所望の融合ポリペプチドをコードする核酸は分子クローニング法を用いて生成され、一般に、たとえば、プラスミドまたはウイルスのようなベクター内に入れられる。ベクターを用いて融合ポリペプチドの発現に適する宿主細胞を核酸で形質転換する。たとえば、Ｍａｎｉａｔｉｓ，ｅｔ ａｌ．（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇｓ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８９）にて代表的な方法が開示されている。哺乳類細胞は適当な翻訳後修飾を付与することができるので好ましいけれども、多くの細胞型を適当な宿主細胞として使用することができる。本発明の宿主細胞には、たとえば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、Ｌ細胞、Ｃ１２７細胞、３Ｔ３細胞、ＢＨＫ細胞、ＣＯＳ－７細胞、または当該技術で既知の他の好適な宿主細胞を挙げることができる。たとえば、宿主細胞はチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（たとえば、ＣＨＯ－ＤＧ４４細胞）である。

【０１７５】

ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を、宿主細胞にてｓＡＬＰポリペプチドの発現を達成するのに好適な条件下で作製することができる。そのような

条件には、緩衝液、重炭酸塩及び／またはＨＥＰＥＳ、塩化物、リン酸塩、カルシウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、鉄のようなイオン、単糖のような炭素源、アミノ酸、潜在的に脂質、ヌクレオチド、ビタミン及びインスリンのような増殖因子のような成分で調製される培地；２～４ｍＭのＬ－グルタミン及び５％ウシ胎児血清で補完されるα－ＭＥＭ、ＤＭＥＭ、Ｈａｍ’ｓ－Ｆ１２、及びＩＭＤＭのような標準的な市販の培地；２～４ｍＭのＬ－グルタミンで補完されるＨｙｃｌｏｎｅ（商標）ＳＦＭ４ＣＨＯ、Ｓｉｇｍａ　ＣＨＯ　ＤＨＦＲ－、Ｃａｍｂｒｅｘ　ＰＯＷＥＲ（商標）ＣＨＯ　ＣＤのような標準の市販の動物タンパク質を含まない培地の適当な選択が含まれる。これらの培地は望ましくはチミジン、ヒポキサンチン及びＬ－グリシンを含まずに調製されて、安定なタンパク質・産物の発現を可能にする選択圧を維持する。

【０１７６】

医薬組成物及び製剤

本発明の組成物（たとえば、ｓＡＬＰまたはｓＡＬＰ融合ポリペプチド、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファを含む）は当該技術で既知の種々の方法によって投与することができる。技量のある熟練者によって十分に理解されるように、投与の経路及び／または方式は所望の成績に応じて異なるであろう。投与の経路は、たとえば、環境的な目標及び治療目標のような種々の因子に左右され得る。特に、本明細書に記載されているポリペプチド及び融合ポリペプチドは当該技術で既知の任意の経路によって、たとえば、皮下に（たとえば、皮下注射によって）、静脈内に、経口で、鼻内に、筋肉内に、舌下に、クモ膜下に、または皮内に投与することができる。例として、本発明の医薬組成物は、液体、溶液、懸濁液、丸薬、カプセル剤、錠剤、ジェルキャップ、粉剤、ジェル、軟膏、クリーム、噴霧剤、ミスト、霧状蒸気、エアロゾルまたはフィトソームの形態であることができる。

【０１７７】

投与量

筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象に任意の量の医薬組成物（たとえば、ｓＡＬＰまたはｓＡＬＰ融合ポリペプチド、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファを含む）を投与することができる。投与量は投与の方式及び患者の年齢を含む多数の因子に左右されるであろう。通常、単回用量内に含有される組成物（たとえば、ｓＡＬＰまたはｓＡＬＰ融合ポリペプチド、たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の量は、重大な毒性を誘導せずに本明細書に記載されているような状態（たとえば、ＨＰＰ）を治療するのに有効である量であろう。

【０１７８】

たとえば、本明細書に記載されているｓＡＬＰポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、たとえば、０．０１ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇ（たとえば、０．０５ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇ、または２．０ｍｇ／ｋｇ～３．０ｍｇ／ｋｇ）または１μｇ／ｋｇ～１、０００μｇ／ｋｇ（たとえば、５μｇ／ｋｇ～１、０００μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇ～７５０μｇ／ｋｇ、５μｇ／ｋｇ～７５０μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇ～７５０μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇ～５００μｇ／ｋｇ、５μｇ／ｋｇ～５００μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇ～５００μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇ～１００μｇ／ｋｇ、５μｇ／ｋｇ～１００μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇ～１００μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋ

ｇ～５０μｇ／ｋｇ、５μｇ／ｋｇ～５０μｇ／ｋｇ、または１０μｇ／ｋｇ～５０μｇ／ｋｇ）の範囲である個々の用量で筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象に投与することができる。

【０１７９】

ｓＡＬＰの例となる用量には、たとえば、０．０１、０．０５、０．１、０．５、１、２、２．５、５、１０、２０、２５、５０、１００、１２５、１５０、２００、２５０、または５００ｍｇ／ｋｇ；または１、２、２．５、５、１０、２０、２５、５０、１００、１２５、１５０、２００、２５０、５００、７５０、９００、または１、０００μｇ／ｋｇが挙げられる。本明細書に引用されている投与量または範囲すべてについて、用語「約」を用いて、引用される値または範囲の端点の±１０％これらの投与量を修正することができる。特に、本開示に係る組成物（たとえば、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を含む）は、約０．００１ｍｇ／ｋｇ／日から約５００ｍｇ／ｋｇ／日まで、約０．０１ｍｇ／ｋｇ／日から約１００ｍｇ／ｋｇ／日まで、または約０．０１ｍｇ／ｋｇ／日から約２０ｍｇ／ｋｇ／日までに及ぶ用量で患者に投与することができる。たとえば、ｓＡＬＰ組成物（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、たとえば、約０．５ｍｇ／ｋｇ／週から約１４０ｍｇ／ｋｇ／週まで、たとえば、約０．８ｍｇ／ｋｇ／週から約５０ｍｇ／ｋｇ／週まで、または約１ｍｇ／ｋｇ／週から約１０ｍｇ／ｋｇ／週（たとえば、約６または約９ｍｇ／ｋｇ／週）までに及ぶ毎週の投与量で患者に投与することができる。特に、ｓＡＬＰ（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、２ｍｇ／ｋｇを週３回（合計用量６ｍｇ／ｋｇ／週）、１ｍｇ／ｋｇを週６回（合計用量６ｍｇ／ｋｇ／週）、３ｍｇ／ｋｇを週３回（合計用量９ｍｇ／ｋｇ／週）、０．５ｍｇ／ｋｇを週３回（１．５ｍｇ／ｋｇ／週の合計用量）、または９．３ｍｇ／ｋｇを週３回（合計用量２８ｍｇ／ｋｇ／週）の投与量で投与することができる。投与量は、たとえば、疾患の程度及び筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象に由来する様々なパラメータのような従来の因子に従って臨床医によって適合させられるであろう。

【０１８０】

ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を含む組成物の投与量は単回または複数回の投与量の投薬計画で提供され得る。用量は、たとえば、１時間に１回、２時間に１回、１日１回、２日１回、週に２回、週に３回、週に４回、週に５回、週に６回、週に１回、２週に１回、月に１回、２ヵ月に１回また年に１回、投与することができる。或いは、用量は、たとえば、１日当たり２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、または１２回投与することができる。特に、投薬計画は週に１回である。投薬計画の持続期間は、たとえば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０日（複数可）、週（複数可）、または月（複数可）であることができ、または筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象の残りの生涯であることさえできる。投与の量、頻度及び持続期間は、たとえば、疾患の程度及び筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象に由来する様々なパラメータのような従来の因子に従って臨床医によって適合させられるであろう。

【０１８１】

たとえば、ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は注射用溶液

として製剤化することができ、それは透明で、無色からやや黄色のｐＨ７．４の水溶液である。ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は１２ｍｇ／０．３ｍＬ、１８ｍｇ／０．４５ｍＬ、２８ｍｇ／０．７ｍＬ、４０ｍｇ／１ｍｌ、または８０ｍｇ／０．８ｍＬの濃度で製剤化されてもよい。特に、組成物は４０ｍｇ／ｍＬの注射用溶液として製剤化することができ、その際、溶液の各ｍＬは４０ｍｇのｓＡＬＰまたはｓＡＬＰポリペプチドを含有する（たとえば、各バイアルは０．３ｍｌの溶液と１２ｍｇのｓＡＬＰを含有し（４０ｍｇ／ｍｌ）、各バイアルは０．４５ｍｌの溶液と１８ｍｇのｓＡＬＰを含有し（４０ｍｇ／ｍｌ）、各バイアルは０．７ｍｌの溶液と２８ｍｇのｓＡＬＰを含有し（４０ｍｇ／ｍｌ）、または各バイアルは１．０ｍｌの溶液と４０ｍｇのアスホターゼアルファを含有する（４０ｍｇ／ｍｌ））。ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、１００ｍｇ／ｍｌの濃度での注射用溶液として製剤化することができ、その際、各１ｍｌの溶液は１００ｍｇのｓＡＬＰまたはｓＡＬＰポリペプチドを含有する（たとえば、各バイアルは０．８ｍｌの溶液と８０ｍｇのアスホターゼアルファを含有する（１００ｍｇ／ｍｌ））。

【０１８２】

たとえば、ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）の推奨される投与量は、週３回皮下で投与される２ｍｇ／体重ｋｇである、または週６回皮下で投与される１ｍｇ／体重ｋｇの投薬計画である。追加の投与量情報は以下に提供されている（表１）。

【０１８３】

表１．アスホターゼアルファの投薬

【表１】

体重(kg)	週３回注射するならば			週６回注射するならば		
	注射する用量	注射する体積	注射に使用するバイアル型	注射する用量	注射する体積	注射に使用するバイアル型
3	6 mg	0.15 ml	0.3 ml			
4	8 mg	0.20 ml	0.3 ml			
5	10 mg	0.25 ml	0.3 ml			
6	12 mg	0.30 ml	0.3 ml	6 mg	0.15 ml	0.3 ml
7	14 mg	0.35 ml	0.45 ml	7 mg	0.18 ml	0.3 ml
8	16 mg	0.40 ml	0.45 ml	8 mg	0.20 ml	0.3 ml
9	18 mg	0.45 ml	0.45 ml	9 mg	0.23 ml	0.3 ml
10	20 mg	0.50 ml	0.7 ml	10 mg	0.25 ml	0.3 ml
11	22 mg	0.55 ml	0.7 ml	11 mg	0.28 ml	0.3 ml
12	24 mg	0.60 ml	0.7 ml	12 mg	0.30 ml	0.3 ml
13	26 mg	0.65 ml	0.7 ml	13 mg	0.33 ml	0.45 ml
14	28 mg	0.70 ml	0.7 ml	14 mg	0.35 ml	0.45 ml
15	30 mg	0.75 ml	1 ml	15 mg	0.38 ml	0.45 ml
16	32 mg	0.80 ml	1 ml	16 mg	0.40 ml	0.45 ml
17	34 mg	0.85 ml	1 ml	17 mg	0.43 ml	0.45 ml
18	36 mg	0.90 ml	1 ml	18 mg	0.45 ml	0.45 ml
19	38 mg	0.95 ml	1 ml	19 mg	0.48 ml	0.7 ml
20	40 mg	1.00 ml	1 ml	20 mg	0.50 ml	0.7 ml
25	50 mg	0.50 ml	0.8 ml	25 mg	0.63 ml	0.7 ml
30	60 mg	0.60 ml	0.8 ml	30 mg	0.75 ml	1 ml
35	70 mg	0.70 ml	0.8 ml	35 mg	0.88 ml	1 ml
40	80 mg	0.80 ml	0.8 ml	40 mg	1.00 ml	1 ml
50				50 mg	0.50 ml	0.8 ml
60				60 mg	0.60 ml	0.8 ml
70				70 mg	0.70 ml	0.8 ml
80				80 mg	0.80 ml	0.8 ml
90				90 mg	0.90 ml	0.8 ml(x2)
100				100 mg	1.00 ml	0.8 ml(x2)

【０１８４】

製剤化

ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を含む組成物は常法に従って製剤化することができる。医薬の製剤化は十分に確立された技術であり、たとえば、Ｇｅｎｎａｒｏ，（２０００），“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，”２０th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ（ＩＳＢＮ：０６８３３０６４７２）；Ａｎｓｅｌ，ｅｔ ａｌ．（１９９９），“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，”７th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（ＩＳＢＮ：０６８３３０５７２７）；及びＫｉｂｂｅ，（２０００），“Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ，”３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ（ＩＳＢＮ：０９１７３３０９６Ｘ）にてさらに記載されている。たとえば、ｓＡＬＰ組成物（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、たとえば、好適な濃度での及び２～８℃（たとえば、４℃）にて保存するのに好適な緩衝化された溶液として製剤化することができる。組成物は０℃を

下回る温度（たとえば、－２０℃または－８０℃）での保存のために製剤化することもできる。組成物はさらに、２年まで（たとえば、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、４ヵ月、５ヵ月、６ヵ月、７ヵ月、８ヵ月、９ヵ月、１０ヵ月、１１ヵ月、１２ヵ月、１年、１年半、または２年）の２～８℃（たとえば、４℃）での保存のために製剤化することができる。従って、本明細書に記載されている組成物は２～８℃（たとえば、４℃）での少なくとも１年間の保存にて安定であることができる。

【０１８５】

ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を含む組成物は種々の形態であることができる。これらの形態には、たとえば、液体、半固体及び固体の剤形、たとえば、溶液（たとえば、注射用及び点滴用の溶液）、分散液または懸濁液、錠剤、丸薬、リポソーム及び坐薬が挙げられる。好まれる形態は意図される投与の方式及び治療応用にある程度左右される。

【０１８６】

たとえば、全身性送達用または局所送達用の組成物は注射用または点滴用の溶液の形態であることができる。従って、組成物（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）は、非経口方式（たとえば、皮下の、静脈内の、腹腔内のまたは筋肉内の注射）による投与のために製剤化することができる。「非経口投与」、「非経口で投与される」及び他の文法的に同等の語句は、本明細書で使用されるとき、腸内及び局所の投与以外の普通注射による投与の方式を指し、それには、限定しないで、皮下の、皮内の、静脈内の、鼻内の、眼内の、肺の、筋肉内の、動脈内の、クモ膜下の、嚢内の、眼窩内の、心臓内の、皮内の、肺内の、腹腔内の、気管内の、表皮下の、関節内の、被膜下の、クモ膜下の、脊髄内の、硬膜外の、脳内の、頭蓋内の、頸動脈内の及び胸骨内の注射及び点滴が挙げられる。

【０１８７】

ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を含む組成物は、溶液、マイクロエマルション、分散液、リポソームまたは高温での安定な保存に好適な他の秩序構造として製剤化することができる。無菌の注射用溶液は、上記で列挙された成分の１つまたは組み合わせと共に適当な溶媒にて必要な量で本明細書に記載されている組成物を組み込み、必要に応じて、その後フィルター滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、基礎的な分散培地と上記で列挙されたものに由来する必要とされる他の成分とを含有する無菌の溶剤に本明細書に記載されている組成物を組み込むことによって調製される。無菌の注射用溶液の調製のための無菌の粉末の場合、調製の方法には、前に無菌濾過したその溶液から本明細書に記載されている組成物と追加の所望の成分（以下を参照）との粉末を得る真空乾燥及び凍結乾燥が含まれる。溶液の適正な流動性は、たとえば、レシチンのようなコーティングの使用によって、分散液の場合必要とされる粒度の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。注射用組成物の長期の吸収は、吸収を遅らせる試薬、たとえば、モノステアリン酸塩及びゼラチンを組成物に含めることによってもたらすことができる。

【０１８８】

本明細書に記載されている組成物は免疫リポソーム組成物にも製剤化することができる。そのような製剤は、たとえば、Ｅｐｓｔｅｉｎ，ｅｔ ａｌ．（１９８５），Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：３６８８；Ｈｗａｎｇ，ｅｔ ａｌ．（１９８０），Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４０３０；及び米国特許第４，４８５，０４５号及び同第４，５４４，５４５号に記載された方法のような当該技術で既知の方法によって調製することができる。循環時間が増加したリポソームは

、たとえば、米国特許第５，０１３，５５６号にて開示されている。
【０１８９】
ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を含む組成物は、たとえば、埋没物及びマイクロカプセル化送達システムを含む制御放出製剤のように、迅速な放出に対して組成物（たとえば、ｓＡＬＰポリペプチドまたはｓＡＬＰ融合ポリペプチド）を保護するであろうキャリアと共に製剤化することもできる。たとえば、エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルソエステル、及びポリ酢酸のような生分解性、生体適合性のポリマーも使用することができる。そのような製剤の調製のための多数の方法が当該技術で既知である。たとえば、Ｊ．Ｒ．Ｒｏｂｉｎｓｏｎ，（１９７８），“Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ａｎｄ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，”Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照のこと。
【０１９０】
組成物が第２の活性剤との併用で使用されるべきである場合、組成物は第２の作用剤と同時製剤化することができ、または組成物は第２の作用剤の製剤化とは別に製剤化することができる。たとえば、各医薬組成物を投与直前に混合し、一緒に投与することができ、または、たとえば、同時にもしくは異なる時間に別々に投与することができる。
【０１９１】
ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を含む組成物は、患者への投与のために製剤化することができ、または胎児に投与するのであれば、静脈内γグロブリン療法（ＩＶＩＧ）、プラズマフェレーシス、血漿置換または血漿交換と併せてそのような胎児を持つ女性への投与のために製剤化することができる。
【０１９２】
キャリア／溶剤
ｓＡＬＰ及びｓＡＬＰ融合ポリペプチド（たとえば、ＴＮＡＬＰ、たとえば、配列番号１のｓＡＬＰポリペプチドまたは配列番号１の配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリペプチド変異体、たとえば、アスホターゼアルファ）を含む製剤は、薬学上許容できる無菌の水性または非水性の溶媒、懸濁液またはエマルションとの組み合わせで筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある対象に提供され得る。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、魚油、及び注射用有機エステルである。水性キャリアには、生理食塩水及び、塩化ナトリウム溶液、リンガーのデキストロース溶液、デキストロース＋塩化ナトリウム溶液、ラクトースを含有するリンガーの溶液、または固定油を含む緩衝化された医療用非経口溶剤を含む水、水・アルコールの溶液、エマルションまたは懸濁液が挙げられる。たとえば、薬学上許容できるキャリアには塩化ナトリウム及び／またはリン酸ナトリウムを挙げることができ、その際、組成物は、たとえば、約１５０ｍＭの塩化ナトリウム及び／または約２５ｍＭのリン酸ナトリウム、ｐＨ７．４を含む。
【０１９３】
静脈内溶剤には、たとえば、リンガーのデキストロース等に基づくもののような流体及び栄養補液、電解質補液を挙げることができる。薬学上許容できる塩、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等のような鉱酸塩、及び、たとえば、酢酸塩、プロピオン酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩等のような有機酸の塩をその中に含めることができる。さらに、たとえば、湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝化物質等のような補助物質がそのような溶剤に存在することができる。薬学上許容できるキャリアの十分な議論はＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｎ．Ｊ．１９９１）にて利用できる。

【０１９４】
以下の実施例は、本開示を限定するのではなく説明するように意図されている。
【実施例】
【０１９５】
実施例１．ＡＫＰ２－／－マウスの研究
ヒト組織非特異的アルカリホスファターゼ（ＴＮＳＡＬＰ）のマウス対応物をコードする遺伝子ＡＫＰ２を不活化することによってＡＫＰ２－／－ノックアウトマウスを作り出す。ＡＫＰ２－／－ノックアウトマウスは乳児期に発症するＨＰＰを再現するヒトＨＰＰのモデルとして使用されている（Ｎａｒｉｓａｗａ，ｅｔ　ａｌ．Ｄｅｖ．Ｄｙｎ．１９９７；２０８：４３２－４４６）。この実施例は、野生型（ＷＴ）マウスと比べたＡＫＰ２－／－マウスにおける筋線維の組成及び強度を調べ、ＡＫＰ２－／－マウスにて筋力低下の表現型を是正することにおけるアスホターゼアルファの効果を判定する要点を要約する。
【０１９６】
具体的には、ヒラメ筋及び長趾伸（ＥＤＬ）筋を調べた。筋線維の組成を判定するために、線維のサイズ及び型を測定、または検出した。以前記載された（Ｂａｒｔｏｎ，ｅｔａｌ．２００５，Ｊ．Ｏｒｔｈｏｐ．Ｒｅｓ．２３：２５９－２６５；Ｂａｒｔｏｎ，ｅｔ　ａｌ．２０１２，Ｆａｓｅｂ　Ｊ．２６：３６９１－３７０２；及びＥｖａｎｓ，ｅｔａｌ．２００８，Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｇｅｎｏｍｉｃｓ，３５：８６－９５を参照のこと）ように、筋肉を回収し、切片にし、ラミニンまたはミオシンの重鎖Ｉ、ＩＩａまたはＩＩＢを認識する抗体による免疫組織化学法に供した。ＯｐｅｎＬａｂソフトウエアを用いてＬｅｉｃａＤＭＲ落射蛍光顕微鏡にて画像取得を行った。ＭａｔＬＡＢを用いて線維のサイズ及び型を決定し、その際、ラミニンのシグナルは各筋線維の境界を定義し、抗ミオシン抗体は繊維の型を検出した。
【０１９７】
筋線維の強度を決定するために、マウスのヒラメ筋及びＥＤＬ筋の収縮性を生後２週間モニターした。測定される特性には、最大上刺激電流での１２０及び１００Ｈｚを用いた最大力発生能力；特定力（断面積当たりの力）；カルシウム処理を介した力収縮頻度及び／または線維型の差異；及び１秒ごとの３３０ミリ秒の刺激期間（３３％デューティー比）を用いた疲労が挙げられる。様々な濃度のＰＰｉ（たとえば、２、４、８及び１０μＭ）に切断された筋肉をさらすことによってヒラメ筋及びＥＤＬ筋の収縮機能に対するＰＰｉレベルの効果を測定した。例となる実験の１つでは、第１群の筋肉は１及び８μＭまたは４及び１０μＭにさらされ、第２群の筋肉は４及び８μＭまたは２及び１０μＭにさらされた。
【０１９８】
その結果、ＡＫＰ２－／－マウスのヒラメ筋と野生型（ＷＴ）マウスのヒラメ筋との間では、線維型の比率についての差異は観察されなかった（図１）。野生型（ＷＴ）マウスの筋肉に比べて、ＡＫＰ２－／－の筋肉は全体にわたって小さな線維を有した（図２）。たとえば、ＡＫＰ２－／－の筋肉は、短いサイズ（たとえば、２６０μｍ^{2}未満）のＩ型線維（図２Ｂ）、ＩＩａ型線維（図２Ｃ）及びＩＩｂ型線維（図２Ｄ）について大きな比率を有した。興味深いことに、ＡＫＰ２－／－の筋肉は大きなミオシンＩＩｂ線維の小さな集団を有した一方で、野生型の筋肉はそのような線維を欠いた（図２Ｄ）。これを説明してもよい因子の１つはヒラメ筋内での小さな比率のＩＩｂ線維である（約２％）。成熟ヒラメ筋は稀にしかＩＩｂ線維を有さないが、未熟な筋肉は成熟筋肉よりもさらに速筋の表現型を有するので、残留ＩＩｂ線維がこの歳で未だに明らかである。総合すると、ＡＫＰ２－／－マウスは線維型の明らかなシフトは示さずに小さな線維を有した。
【０１９９】
２週齢のＡＫＰ２－／－マウス及びＷＴ対照に由来するＥＤＬ筋及びヒラメ筋にて単離した筋肉の機能検査を行った。オス及びメスの双方を調べて性別に応じた力の発生での差異を区別した。
【０２００】

最大上刺激電流にてＥＤＬ筋及びヒラメ筋について１２０Ｈｚ及び１００Ｈｚを用いて最大力発生能力を調べた。特定力（断面積当たりの力）を筋肉すべてについて測定した。異なる系統間及び異なる性別間で強度には統計的な差異はなかった。カルシウム処理及び／または線維型の差異の評価として力収縮頻度の関係も測定した。群間で明らかな差異はなかった。１秒ごとに３３０ミリ秒の刺激期間（３３％デューティー比）を用いて疲労検査も行った。群間で明らかな差異はなかった。図３に示すように、質量（図３Ａ）、強度（図３Ｂ）、力収縮頻度（図３Ｃ）または疲労パラメータ（図３Ｄ）についてＡＫＰ２－／－マウスのヒラメ筋と野生型（ＷＴ）マウスのヒラメ筋との間では差異は認められなかった。同様に、質量（図４Ａ）、強度（図４Ｂ）、力収縮頻度（図４Ｃ）または疲労パラメータ（図４Ｄ）についてＡＫＰ２－／－マウスのＥＤＬ筋と野生型（ＷＴ）マウスのＥＤＬ筋との間では差異は認められなかった。収縮頻度及び疲労の図については明確にするためにエラーバーを表示しなかったことに留意のこと。疲労及び力・収縮頻度の結果についてはＮが少ない（Ｎ＝３）けれども、群間でのあからさまな差異の欠如は本当に差異がなかったことを示唆している。この結果は以前測定された線維型の分布に一致する（図２）。

【０２０１】

ＨＰＰ患者、ＣＰＰＤ患者及びＡＫＰ２－／－マウスはすべてその循環中に上昇したＰＰｉを有する。従って、これらの上昇したレベルが筋肉で平衡化することはありそうなことである。次いで筋肉の収縮機能に対するＰＰｉ濃度の影響を調べた。１０μＭのＰＰｉを用いて予備試験を行ったが、野生型（ＷＴ）の筋肉は１０μＭのＰＰｉにさらすと力発生で可逆的な喪失を示した。次いでＷＴ及びＡＫＰ２－／－マウスの筋肉における力に対する高いＰＰｉの影響を様々な濃度（２、４、８、１０μＭ）で調べて、ＡＫＰ２－／－マウス及びＨＰＰ患者で見いだされる生理的レベルをグループ化した。筋肉の最初のコホートは２及び８μＭまたは４及び１０μＭのＰＰｉ濃度について調べた。筋肉の第２のコホートは４及び８または２及び１０μＭについて調べた。筋肉は先ず、正常リンガー溶液で調べ、その後２つの試験条件でそれぞれ３０分間調べ、正常リンガーに戻して終えた。正常リンガーで最初の力値に戻らなかった筋肉のデータを廃棄した。図５Ｂに示すように、ＡＫＰ２－／－マウスのＥＤＬ筋は野生型（ＷＴ）マウスのＥＤＬ筋よりも上昇したＰＰｉに感受性だった。たとえば、４μＭを超えるＰＰｉはＡＫＰ２－／－マウスのＥＤＬ筋の相対力を低下させた一方で、野生型（ＷＴ）マウスのＥＤＬ筋の相対力はＰＰｉ濃度が少なくとも１０μＭでなければ、劇的に変化することはなかった（図５Ｂ）。対照的に、ＡＫＰ２－／－マウス及び野生型（ＷＴ）マウスに由来するヒラメ筋は上昇したＰＰｉに同程度に感受性だった（図５Ａ）。

【０２０２】

ＰＰｉの影響を研究する将来の実験が実施されてもよい。たとえば、上昇したＰＰｉでは、力・収縮頻度または疲労性が変化して弱化を悪化させ得る。これが追求されるのであるならば、単一のＰＰｉ濃度（たとえば、８μＭ）を使用することは試験を単純化することになる。

【０２０３】

次いでアスホターゼアルファをＡＫＰ２－／－マウスに投与してＡＫＰ２－／－マウスにおける低下した筋力と上昇したＰＰｉの循環レベルとの間に相関があるかどうかを判定し、関連する表現型の是正におけるアスホターゼアルファの有効性を評価した。未処理のＡＫＰ２－／－マウスは通常、およそ１２日齢で死亡し（ピリドキシンで補完すれば寿命は１８～２０日齢まで延びうるが、筋肉の測定には依然として十分ではない）、生体内で筋力を測定するには若すぎるので、アスホターゼアルファの治療効果を分析するための対照として未処理のＡＫＰ２－／－マウスを使用するには困難さがあった。代わりに、離脱実験を使用した。具体的には、ＡＫＰ２－／－マウスを出生から３５日齢までアスホターゼアルファで処理した。そのとき、一部のマウスは処理から離脱させ、それらのＰＰｉ濃度及び筋力を継続した処理を受けているマウスのそれらと比較した。試験全体の設計を以下のように要約する。

【０２０４】

表２．並行無作為化対照試験の設計による非盲検処理
【表２】

群番号	群の記載	被験物質	経路	アスホターゼアルファによる処理期間（日）	溶剤による処理期間（日）	投薬間隔	用量レベル（mg/kg）	採血及び握力の数（36，39，42日目）
1	Homo_Tx-V	アスホターゼアルファで35日、その後溶剤で3または6日	SC注射	35（1日目～35日目）	3または6（36日目～38日目または41日目）	1日1回	8.2	12 Akp2$^{-/-}$（合計：24*） *36日目は実施されないであろう（36日目の第2群と同等）
2	Homo_Tx-Tx	アスホターゼアルファ	SC注射	35，38，または41（1日目～35，38または41日目）	---	1日1回	8.2	12 Akp2$^{-/-}$（合計：36）
3	WT	---	---	---	---	---回	---	12 WT（合計：36）
4	WT_Tx-V	アスホターゼアルファで35日、その後溶剤で3または6日	SC注射	35（1日目～35日目）	0，3または6（なし、または36日目～38または41日目）	1日1回	8.2	12 WT（合計：36）

ＷＴ：ＡＫＰ２$^{－／－}$マウスの野生型同腹仔を表す
【０２０５】
８．２ｍｇ／ｋｇのアスホターゼアルファを出生から出生後３５日目まで１日１回ＡＫＰ２$^{－／－}$マウスに皮下（ＳＣ）投与した。次いでノックアウトマウスの半分は同じ投薬計画でアスホターゼアルファの皮下投与を受け続けた一方で、他の半分は同じ投薬計画で対照溶剤の皮下投与を受けた。４２日目に、ＡＫＰ２$^{－／－}$マウスの双方の群と同様に未処理

の野生型（ＷＴ）Ｃ５７ＢＬ／６－１２９Ｊマウスをそれらの把持力について調べた。

【０２０６】

試験を５回行った。これらの試験の間でスコアを平均化し、体重について基準化した。前肢及び後肢の把持力を測定し、野生型マウス（ＷＴ）、連続処理を受けたＡＫＰ２－／－マウス（Ｔｘ－Ｔｘ）及び３５日後処理を中止したＡＫＰ２－／－マウス（Ｔｘ－Ｖ）の間で比較した。連続処理を受けたＡＫＰ２－／－マウス（Ｔｘ－Ｔｘ）が３５日後処理を中止したＡＫＰ２－／－マウス（Ｔｘ－Ｖ）に比べて前肢及び後肢の双方で強い把持力を示したということは、筋力低下疾患に対するアスホターゼアルファの連続処理の有益な効果を実証している（図６）。

【０２０７】

これらのマウスの試験は筋力低下（ＨＰＰで観察される）がマウスのモデルで存在することを示唆している。さらに驚くべきことに、ＡＫＰ２－／－マウスがある程度小さな筋線維を有したとしてもヒラメ筋線維型の比率またはヒラメ筋もしくはＥＤＬ筋の生体外での収縮性には野生型（ＷＴ）マウス及びＡＫＰ２－／－マウスの間で差異が観察されなかったので、それらは、ＨＰＰにおける筋力低下がたぶん骨の欠損（ＨＰＰの特徴的な特徴として解釈される）のせいではないことを示唆している。対照的に、アスホターゼアルファを投与することによるＰＰｉの低下はＡＫＰ２－／－マウスの握力を改善したので、ＨＰＰにおける筋力低下はＰＰｉ濃度の上昇にさらに相関した。従って、ＰＰｉ濃度の上昇を特徴とする筋力低下疾患を有するヒト患者は、他のＨＰＰの症状がなくても、またはまだＨＰＰと診断されていなくても、アスホターゼアルファによってさらに治療されてもよい。同様に、たとえば、ＣＰＰＤ患者及び家族性低リン酸血症の患者のような他の筋力低下疾患を有するまたはその傾向がある患者は、アスホターゼアルファの投与により上昇したＰＰｉまたは他のアルカリホスファターゼ基質（たとえば、ＰＬＰ、ＰＥＡ、等）を低下させることによっても治療されてもよい。

【０２０８】

実施例２．ヒトで筋力低下を治療すること

上記に記載されているＡＫＰ２－／－ノックアウトマウスにおける試験で説明されたように、上昇したＰＰｉの循環レベル（低下したアルカリホスファターゼ活性のせいで）と低下した筋力の間には相関がある。そのような相関はＨＰＰ患者にも存在してもよい。アスホターゼアルファの治療はＨＰＰ患者または低いアルカリホスファターゼ活性及び／またはＰＰｉ濃度の上昇を特徴とする他の筋力低下疾患（たとえば、ＣＰＰＤ及び／または家族性低リン酸血症）の患者の筋力低下の表現型を是正するのにも有効であってもよい。この実施例は、低いアルカリホスファターゼ活性及び／またはＰＰｉ濃度の上昇を伴う筋力低下疾患（たとえば、ＨＰＰ、ＣＰＰＤ、家族性低リン酸血症）を有する患者の亜集団を特定する方法、及びそのような亜集団の患者の筋力低下の表現型をアスホターゼアルファによって治療するまたは改善する方法を開示する。患者は、ＰＰｉ濃度の上昇（または、たとえば、ＰＬＰ及びＰＥＡのような少なくとも１つのアルカリホスファターゼ基質の濃度の上昇）及び筋力低下の表現型（たとえば、筋力の喪失）を有するならば、そのような亜集団の１人として特定されてもよい。さらに、患者は低いアルカリホスファターゼ濃度を有すると特定されてもよい（図４）。

【０２０９】

表３．年齢群による女性及び男性における低い及び正常なアルカリホスファターゼ濃度

【表３】

年齢	女性		男性	
	低 ALP (U/L)	正常 ALP (U/L)	低 ALP (U/L)	正常 ALP (U/L)
0 - 14 日	90	273	90	273
15 日～< 1 歳	134	518	134	518
1～< 10 歳	156	369	156	369
10～< 13 歳	141	460	141	460
13～< 15 歳	62	280	127	517
15～< 17 歳	54	128	89	365
17～< 19 歳	48	95	59	164

【０２１０】
筋力低下の疾患または表現型の特定は当該技術で既知の日常的な技術を用いて行われてもよい。そのような患者におけるＰＰｉ（またはＰＬＰ、ＰＥＡまたは他のアルカリホスファターゼ基質）濃度の測定も当該技術で既知の日常的な技術を用いて行われてもよく、正常な対象またはそのような筋力低下の疾患または表現型のない対象のＰＰｉ濃度と比較されてもよい（表３）。次いでＰＰｉ濃度の上昇はこの比較を介して特定されてもよい。

【０２１１】
表４．乳児及び小児、青年期の人及び成人におけるピロホスフェート（ＰＰｉ）の正常範囲

【表４】

カテゴリー	年齢	試料(N)	範囲 (μM)
乳児及び小児	< 12	100	1.33 － 5.71
青年期の人	13-18	120	<0.75 － 4.78
成人	> 18	120	1.00 － 5.82

【０２１２】
さらに一般的には、血清または血漿におけるアルカリホスファターゼ活性のレベルを測定し、年齢と性別を調整した基準データと比較する。筋緊張低下症の基礎にある病因を理解するために、ヒトで行うと過剰に侵襲性の試験であると見なされるＡＫＰ２－／－ノックアウトマウスの試験をマウスヒラメ筋及びマウスＥＤＬ筋に対して行った。さらに、マウスの筋肉組織は生理的に可塑性なので、マウスの筋肉のデータは相当するヒト筋肉組織よりも影響を受けにくいことが予想される。従って、マウスの反応における小さな変化がヒト筋肉組織における大きな反応に相関することになる。加えて、ＰＰｉは市販のアッセイではないので、アルカリホスファターゼ活性がＰＰｉレベルについての受け入れられている代わりのマーカーである（そして逆相関する）。

【０２１３】
動物またはヒトにおいて筋力低下の疾患または表現型を診断するために同一のまたは異なる筋肉を調べてもよい。たとえば、他の骨格筋または横紋筋、または心筋または平滑筋を種々の特性について調べてもよい。たとえば、筋肉（たとえば、腓腹筋及びアキレス腱）の受動的な機械的特性（たとえば、踵骨セグメント特性）を当該技術で既知の方法によって調べてもよい。筋硬直の粘弾性特性も調べてもよい。

【０２１４】
アスホターゼアルファはＨＰＰ患者を治療するのに有効であることが以前示され、３、６または９ｍｇ／ｋｇ／週の投与量が週３回または１日１回の皮下投与について提案された。同じ投薬計画または実施例１で説明されたような類似の試験の後の異なるものがＨＰ

Ｐ患者、ＣＰＰＤ患者、またはＨＰＰがない低リン酸血症患者に与えられて筋力低下の表現型を治療してもよい。治療効果を調べるために、複数の評価項目が使用されてもよい。ＨＰＰの治療で使用される一部のそのような評価項目には、たとえば、Ｂｒｕｉｎｉｎｋｓ－Ｏｓｅｒｅｔｓｋｙ運動習熟度検査第２版（ＢＯＴ－２）、Ｘ線画像所見の全般的変化（ＲＧＩ－Ｃ）のスケール（－３の採点が重度の悪化を表し、且つ＋３の採点がほぼまたは完全な治癒を表す７点スケール）、Ｂａｙｌｅｙ乳幼児発達検査第３版（ＢＳＩＤ－ＩＩＩ）、小児健康調査質問票（ＣＨＡＱ）、小児転帰データ収集法（ＰＯＤＣＩ）、Ｐｅａｂｏｄｙ発達運動検査第２版（ＰＤＭＳ－２）、６分間歩行検査（６ＭＷＴ）、１２点の動作本位の可動性評価（ＰＯＭＡ－Ｇ）、改変された動作本位の可動性評価（ｍＰＯＭＡ－Ｇ，たとえば、Ｐｈｉｌｌｉｐｓ，ｅｔ ａｌ．２０１５，Ｂｏｎｅ Ａｂｓｔｒａｃｔｓ，４：Ｐ１３６にて説明されたもの）、及び当該技術で既知の他の方法または検査が挙げられる。投与を受けたことのない患者及び他のアルカリホスファターゼ療法を投与されている患者は双方ともアスホターゼアルファまたはアルカリホスファターゼ活性を有する他の関連するポリペプチドによって治療されてもよい。

【０２１５】

実施例３．患者１にて筋力低下を治療すること

患者は、低いＡＬＰ（高いＰＰｉと相関した）、上昇したＰＬＰ及び上昇した尿ＰＥＡと併せて筋緊張低下を有すると特定された。６歳の患者は未知の病因の筋緊張低下を呈した。患者の追加の状態には、低ホスファターゼ血症（ＨＰＰ）の診断を支持する臨床的な及び生化学的な知見と共に脳の萎縮、軸索障害型の感覚性及び運動性末梢多発性神経障害、及び発達遅延が挙げられた。患者は出生以来、進行中の理学療法を受けており、支援なしで歩行することは決してできなかったし、フルタイムで車椅子を使用した。患者は自分自身で食べることができず、Ｇチューブ依存性であり、ミルクを自分ですすることのみでき、受容言語及び表現言語の双方の遅延を示した。

【０２１６】

当初の内分泌評価は分野横断的な筋ジストロフィの臨床の一部であったが、その際、患者は来診全体で一言もしゃべらず、コンピュータに基づくコミュニケーション用具を用いたのみだった。複数の医師は、患者が神経学的評価の間に繰り替えすことができたわずかな単語を除いて発語数がないことを本質的に確認した。患者はパルミコート吸入器を使用していた。当初の臨床検査値は、ＡＬＰ：１４９（正常１５０～４２０Ｕ／Ｌ）；ＰＬＰ：１７２．４（正常範囲２０～１２５ナノモル／Ｌ）；及び尿ＰＥＡ：１８０（正常０～１０６ナノモル／ｍｇＣｒ）だった。

【０２１７】

患者の最初の来診の３ヵ月後、６ｍｇ／ｋｇ／週でのアスホターゼアルファの皮下注射を開始した。３ヵ月の経過観察の取り決めにて、両親は、治療の開始以来、患者が立った際さらに強度を有するように見え、歩行器を使用し始めることによって車椅子を卒業したことを報告した。患者は依然として十分な支援を必要としたが、患者は重量に耐える能力で改善を示した。患者は彼女の脚を動かすことができ、かなり良好な強さで上肢の若干の使用を示した。全体として、患者の胴体及び首の改善された姿勢制御が言及された。これらの改善は全般的な筋緊張及び筋力における患者の全般的な改善に起因し、試験管内でのマウスのデータによって生成された仮説を裏付けている。

【０２１８】

複数の医療専門家及び両親は患者の発話能力で顕著な増加に気付いた。改善は、多くの単語を使用すること及び単語を一緒にして単純な文を形成することを含む患者の全般的な言語獲得でも言及された。患者の増大した会話能力も治療に反応して改善された筋緊張及び筋力の結果であってもよい。

【０２１９】

具体的には、３ヵ月の診察では、アスホターゼアルファ治療の後の以下の改善：改善された成長速度（治療前の１．３ｃｍ／年に比べて５．８ｃｍ／年）；改善された強度；改善された発話能力、すなわち、自然に言葉を話すこと及びさらに単純な文を形成すること

；ならびに腰椎内での０．５ＳＤによる改善された骨ミネラル濃度であった。
【０２２０】
患者はアスホターゼアルファ治療を開始するのに先立つその月に２本の歯を失った。放射線知見では、手首のＸ線写真は低下した骨石灰化を示したが、別の方法では正常であり、膝のＸ線写真は低下した骨ミネラル濃度、細い骨及び異常な脛骨骨端を示した。患者は低い骨ミネラル濃度の証拠を示した。ベースラインでは、ＤＸＡ走査は、腰椎及び頭部以外の全身についてそれぞれ－４．６及び－３．３のＺスコアを示した。アスホターゼアルファを開始した３ヵ月後に行った反復ＤＸＡは、Ｚスコアは依然として低かったが、０．５ＳＤ改善されたＬＢＤ　Ｚスコアを示した。ＢＭＤ　Ｚスコアは腰椎及び頭部以外の全身についてそれぞれ－４．１及び－３．３だった。患者は、治療開始の約１ヵ月後で上腕骨の特発性骨折を持続し；アスホターゼアルファによる治療を継続し、骨折は上手く治癒した。腎臓の超音波検査及び眼の検査はベースラインで正常だった。
【０２２１】
実施例４．患者２における筋力低下を治療すること
第２の患者は、低いＡＬＰ（高いＰＰｉと相関した）、上昇したＰＬＰ及び上昇した尿中ＰＥＡと併せて筋緊張低下症を有すると特定された。染色体重複、発達遅延、自閉症スペクトラム障害（アスペルガー症候群）及び感覚処理困難を呈する１２歳の患者は９０Ｕ／Ｌでの低いＡＬＰレベル（正常範囲１４１～４６０）を有することも言及された。反復したレベルは再び９１で低かった（４日後に調べたとき）。患者は非常に疲れやすく、最少限の歩行を含む正常な生活活動の間で休息する必要があり、長距離を歩行することはできなかった。患者はまた肩、上背及び他の領域の漠然とした痛みも訴えた。患者は疼痛で目を覚まし、目覚めると肩の痛みがあることがあり、脚に一定の痛みを有することを示した。
【０２２２】
患者には早期の歯の喪失または骨折の既往歴はなかった。当初の作業療法の評価は１３の良い運動スコア（第１の百分位数）であった。反応速度についての年齢同等性は６．２歳だった。視覚運動制御は複数年の遅延、すなわち、７．９年レベルの遅延を示した。上肢の速度と機敏さについては、患者は４．７歳レベルだった。しかしながら、歯の喪失については、家族歴は、両親の一方が２１歳で総入れ歯を開始し、同様に母方の祖父も早期に永久歯を失い、若年で総入れ歯であることを示した。母親のＡＬＰレベルは５０Ｕ／Ｌ（検査の参照値４０～１５０）であることが見いだされた。患者の当初の臨床検査値はＡＬＰ：８２（正常１５０～４２０Ｕ／Ｌ）；ＰＬＰ：２１０（正常範囲２０～１２５ナノモル／Ｌ）；及び尿中ＰＥＡ：４６（正常０～４４ナノモル／ｍｇＣｒ）だった。
【０２２３】
患者は早期の歯の喪失の既往歴を有さなかった一方で、家族の一部は早期の歯の喪失を示した。Ｘ線写真の分析は正常な手首及び膝のＸ線写真を示した。ＤＸＡ走査を介した骨ミネラル濃度解析は正常なＢＭＤ（Ｌ１－Ｌ４　Ｚスコア２．１、ＴＢＬＨ　Ｚスコア２．４）を示した。患者には骨折の既往はなかった。患者は、睡眠を妨げるのに十分な頻繁な脚の痛み、起立／歩行の５～１０分での足底面の痛み、疲労感を伴った大腿四頭筋の硬化／痛み、両側性の膝の痛み及び漠然とした肩／胸の痛みを含む、種々の時間で複数の部位に存在する疼痛を報告した。腎臓の超音波検査は腎石灰沈着症を示さなかった。患者の測定値は一貫して身長については９０％の百分位数で及び体重については９２％の百分位数であった。
【０２２４】
患者は完全に休息した場合、重大な身体活動の損傷を有さなかったが、２分を超えて歩き回った後、背屈の筋力低下のせいで膝の制御の損傷と両側性の足底の急速な接地を伴った大腿四頭筋の疲労を示した。患者はつま先で歩行することができたが、かかとで歩き回ろうとすると重大な代償を示した。患者の最初の６分間歩行検査は３２０メートルであったが、年齢／性別の正常＝６７２＋５５メートルを有意に下回る。患者は疲労に続発する壁にもたれる立位の休憩時間を２回要求した。患者は、背屈の筋力低下のせいでの大腿四

頭筋の疲労及び足底の急速な接地を含む徐々に増えた歩行障害を示し、６ＭＷＴに続いて座った休憩時間を要求した。患者は訓練でのトラブルを有し、息切れを起こし易くなった。

【０２２５】

患者は６ｍｇ／ｋｇ／週でのアスホターゼアルファの皮下注射を開始し、治療の４ヵ月後に再評価された。全般的に、患者は、強度、敏捷性及び持久力を含む複数の改善を示した。患者の６分間歩行検査は５９７メートルに改善した（３２０メートルの当初の値から）。全般的に、治療の後、患者はずっと少ない疼痛（前の来診の間に報告された１０のうちの５の代わりに１０のうちの２のスコア）及び改善された可動性を有した。これらの改善は、全般的な筋緊張及び筋力における患者の全般的な改善に起因し、試験管内のマウスのデータによって生成された仮説を裏付けた。

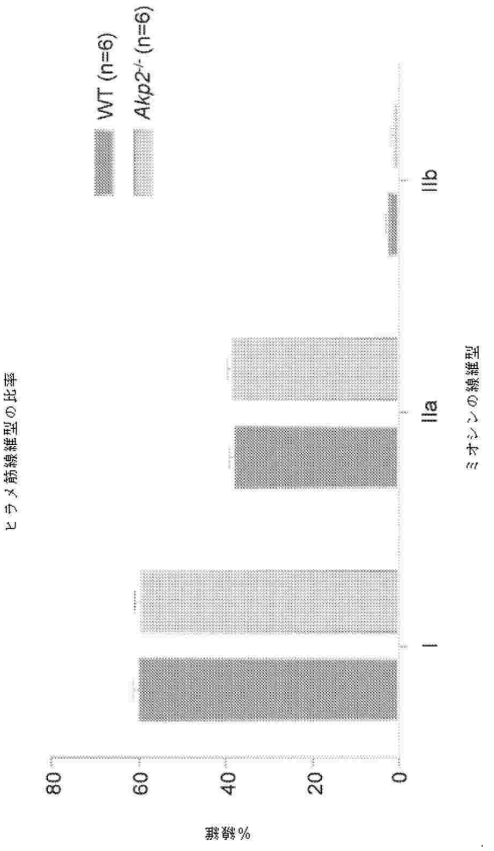
【０２２６】

他の実施形態

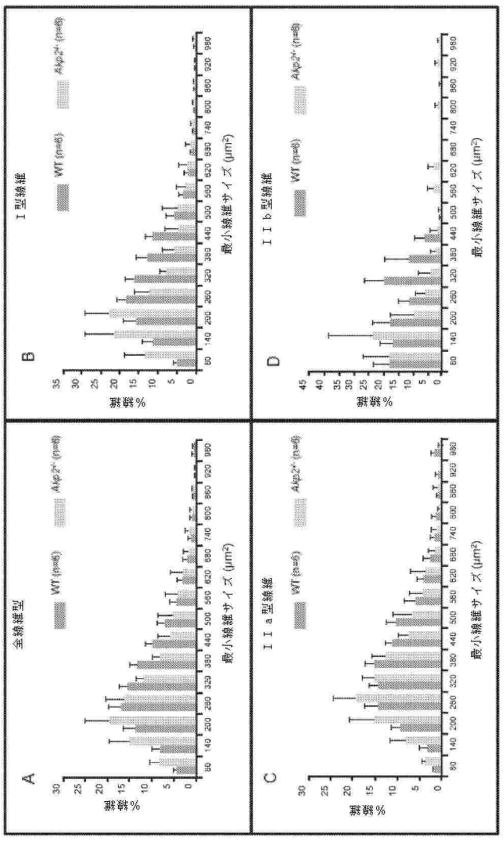
上記明細書にて言及された出版物、特許及び特許出願はすべて各個々の出版物、特許及び特許出願が全体として具体的に且つ個々に参照によって組み入れられるように指示されたかのように同程度に参照によって本明細書に組み入れられる。本発明の記載されている方法、医薬組成物及びキットの種々の改変及び変更は請求されている発明の範囲及び精神を逸脱することなく当業者に明らかであろう。本開示は具体的な実施形態と併せて記載されているが、それはさらなる改変が可能であり、請求されているような発明はそのような具体的な実施形態に過度に限定されるべきではないことが理解されるであろう。

【図面】

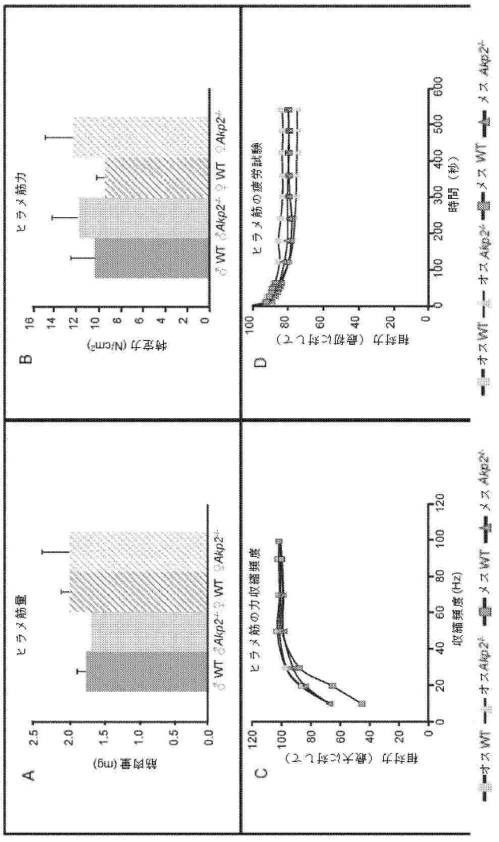
【図１】


WT (n=6)
Akp2-/- (n=6)
ヒラメ筋線維型の比率
% 線維
I
IIa
IIb
ミオシンの線維型

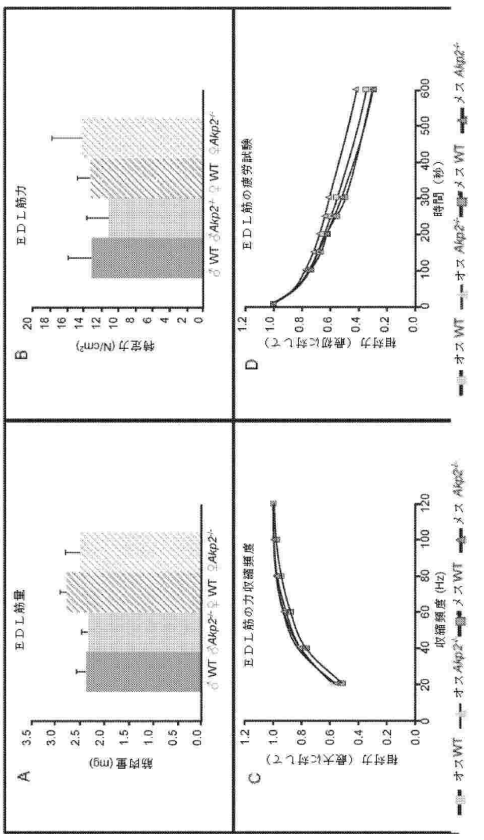
【図２】


A
全線維型
B
I型線維
C
IIa型線維
D
IIb型線維
% 線維
最小線維サイズ (μm²)
WT (n=6)
Akp2-/- (n=6)

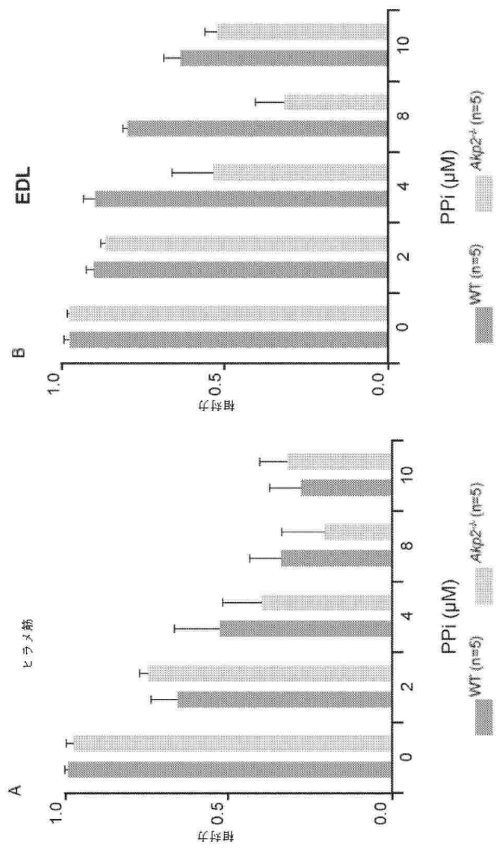
【図３】


A
ヒラメ筋重
絶対量 (mg)
B
ヒラメ筋力
特定力 (N/cm²)
C
ヒラメ筋の力収縮頻度
相対力 (最大に対して)
収縮頻度 (Hz)
D
ヒラメ筋の疲労試験
相対力 (最初に対して)
時間 (秒)
♂WT ♂Akp2-/- ♀WT ♂Akp2-/-
オスWT
オスAkp2-/-
メスWT
メスAkp2-/-

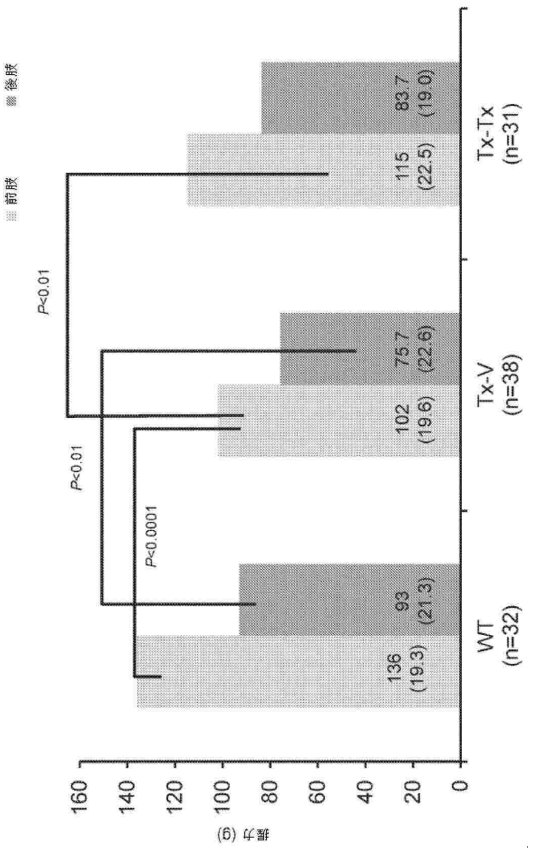
【図４】


A
EDL筋重
絶対量 (mg)
B
EDL筋力
特定力 (N/cm²)
C
EDL筋の力収縮頻度
相対力 (最大に対して)
収縮頻度 (Hz)
D
EDL筋の疲労試験
相対力 (最初に対して)
時間 (秒)
♂WT ♂Akp2-/- ♀WT ♂Akp2-/-
オスWT
オスAkp2-/-
メスWT
メスAkp2-/-

【図５】



【図６】



【配列表】

0007613826000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類
Ｃ１２Ｎ　9/16 (2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/55 (2006.01)

ＦＩ
Ｃ１２Ｎ　9/16　Ｂ
Ｃ１２Ｎ　15/55

審判官　冨永 みどり

(56)参考文献
特表２０１５－５０２３３６（ＪＰ，Ａ）
ＥＮＤＯＣＲＩＮＥ ＳＯＣＩＥＴＹ’Ｓ ９７ＴＨ ＡＮＮＵＡＬＭＥＥＴＩＮＧ ＡＮＤ ＥＸＰＯ（２０１５－０３－０７），ＯＲ２９－４，ｈｔｔｐｓ：／／ｅｎｄｏ．ｃｏｎｆｅｘ．ｃｏｍ／ｅｎｄｏ／２０１５ｅｎｄｏ／ｗｅｂｐｒｏｇｒａｍ／Ｐａｐｅｒ２０９０６．ｈｔｍｌ
Ｂｕｌｌ．Ｇｒｏｕｐ Ｉｎｔ．Ｒｅｃｈ．Ｓｃｉ．Ｓｔｏｍａｔｏｌ．Ｏｄｏｎｔｏｌ．（２０１２）Ｖｏｌ．５１，Ｎｏ．１，ｐ．ｅ３５
Ｃａｌｃｉｆ．Ｔｉｓｓｕｅ Ｉｎｔ．（Ｎｏｖ－２０１５）Ｖｏｌ．９８，Ｎｏ．４，ｐｐ．３９８－４１６
臨床化学，２００４年，Ｖｏｌ．３３，ｐｐ．３６－４４
Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，２０１２，Ｖｏｌ．３６６，ｐｐ．９０４－１３
ＤＥＶＥＬＯＰＭＥＮＴＡＬ ＤＹＮＡＭＩＣＳ，１９９７，Ｖｏｌ．２０８，ｐｐ．４３２－４４６
Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｏｎｅ ａｎｄ Ｍｉｎｅｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２０１１，Ｖｏｌ．２６，Ｎｏ．１，ｐｐ１３５－１４２

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
ＰｕｂＭｅｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＢＩＯＳＩＳ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＧｅｎＢａｎｋ／ＥＭＢＬ／ＤＤＢＪ／ＧｅｎｅＳｅｑ
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ
Ａ６１Ｋ３８