

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和2年9月24日(2020.9.24)

【公表番号】特表2019-531270(P2019-531270A)  
 【公表日】令和1年10月31日(2019.10.31)  
 【年通号数】公開・登録公報2019-044  
 【出願番号】特願2019-508967(P2019-508967)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/46 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/6883 (2018.01)  
 C 1 2 N 9/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/02 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/55 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/46 Z N A  
 C 1 2 Q 1/6883 Z  
 C 1 2 N 9/16 B  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 K 9/08  
 A 6 1 K 47/02  
 C 1 2 N 15/55

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月17日(2020.8.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

アスホターゼアルファ(配列番号1)又は配列番号1のアミノ酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可溶性アルカリホスファターゼ(sALP)を含む、低ホスファターゼ症(HPP)を有する患者において気管気管支軟化症(TBM)の治療において使用するための組成物であって、前記sALPが前記患者に6mg/kg/週以上の投与量を提供するレジメンにおいて投与されるものであり、且つ前記sALPの投与が前記患者においてTB Mの改善をもたらす、前記組成物。

【請求項2】

以下の少なくとも1つである、請求項1記載の使用するための組成物。

- a) 前記sALPが週2回、週3回、週4回、週5回、週6回、又は週7回投与される；
- b) 前記レジメンが前記患者に約6.5mg/kg/週～約25mg/kg/週の前記sALPを提供する；及び、
- c) 前記レジメンが、約3mg/kgの前記sALPを週3回、約2.5mg/kgの前記sALPを週3回、約1.3mg/kgの前記sALPを週6回、又は約5mg/kgの前記sALPを週3回投与することを含む。

【請求項3】

前記投与レジメンが前記患者に約6.5mg/kg/週の前記sALP、約7mg/kg/週の前記sALP、約7.5mg/kg/週の前記sALP、約7.8mg/kg/週の前記sALP、約8mg/kg/週の前記sALP、約8.5mg/kg

g/週の前記sALP、約9mg/kg/週の前記sALP、約10mg/kg/週の前記sALP、約10.5mg/kg/週の前記sALP、約11mg/kg/週の前記sALP、約11.5mg/kg/週の前記sALP、約12mg/kg/週の前記sALP、約12.5mg/kg/週の前記sALP、約13mg/kg/週の前記sALP、約13.5mg/kg/週の前記sALP、約14mg/kg/週の前記sALP、約14.5mg/kg/週の前記sALP、約15mg/kg/週の前記sALP、約16mg/kg/週の前記sALP、約17mg/kg/週の前記sALP、約18mg/kg/週の前記sALP、約19mg/kg/週の前記sALP、約20mg/kg/週の前記sALP、約21mg/kg/週の前記sALP、約22mg/kg/週の前記sALP、約23mg/kg/週の前記sALP、約24mg/kg/週の前記sALP、又は約25mg/kg/週の前記sALPを提供する、請求項1又は2記載の使用するための組成物。

【請求項4】

前記TBMが、心肺停止、気管切開、心停止、呼吸窮迫、痰貯留、喘鳴、咳嗽、無酸素発作、チアノーゼ、徐脈、頻脈性不整脈、頸部自然過伸展、長時間呼気相、成長不全、胸骨陥没、胸骨下陥没、肋間陥没、間欠性呼吸困難、持続性呼吸困難、反復性気管支炎、及び反復性肺炎から成る群より選択されるTBMの1つ以上の症状を含む、請求項1～3のいずれか1項記載の使用するための組成物。

【請求項5】

以下の少なくとも1つである、請求項4記載の使用するための組成物。

- a) 前記患者が前記sALPの投与後にTBMの前記1つ以上の症状の改善を呈する；
- b) 少なくとも2週間、3週間、1ヶ月間、2ヶ月間、3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、又は6ヶ月間の治療期間にわたる前記sALPの投与後に前記患者がTBMの前記1つ以上の症状の改善を呈さない場合、前記使用が、前記sALPの投与量を増加させることをさらに含む；
- c) TBMの前記1つ以上の症状が出生時の前記患者に存在する；及び
- d) TBMの前記1つ以上の症状が出生後の前記患者に発生する。

【請求項6】

前記患者が増加投与量の前記sALPの投与後にTBMの前記1つ以上の症状の改善を呈する、請求項5記載の使用するための組成物。

【請求項7】

前記患者が、約1週間、約2週間、約3週間、約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約5ヶ月間、約6ヶ月間、約7ヶ月間、約8ヶ月間、約9ヶ月間、約10ヶ月間、約11ヶ月間、又は約1年間の治療期間の後にTBMの前記1つ以上の症状の改善を呈する、請求項6記載の使用するための組成物。

【請求項8】

以下の少なくとも1つである、請求項1～7のいずれか1項記載の使用するための組成物。

- a) 前記患者が前記sALPの投与前に人工呼吸器サポートを必要とする；
- b) 前記患者が、前記sALPの投与後に、人工呼吸器サポートへの依存度の減少を呈するか、又はもはや人工呼吸器サポートを必要としない；
- c) 前記患者が前記sALPの投与前にTBMと診断される；
- d) TBMの前記改善が、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、又はそれ以上の治療期間にわたる前記sALPの投与全体を通じて持続される；
- e) 前記患者への前記sALPの投与の前、該投与と同時に、又は該投与の後に、前記使用が、前記患者に対して気管切開を実施すること、前記患者に対して気管支鏡検査を実施すること、又は前記患者に対して呼吸サポートを施すことをさらに含む；及び
- f) TBMの前記改善が、TBMを有する未治療HPP患者と対比したものである。

【請求項9】

前記患者が、前記sALPの投与の前及び/又はそれと同時に、高頻度振動換気、呼気終末陽圧(PEEP)、持続気道陽圧(CPAP)、バイレベル気道陽圧又は二相性気道陽圧(BiPAP)、及び間欠陽圧換気(IPPV)の少なくとも1つを必要とする、請求項1～8のいずれか1項記載の使用するための組成物。

**【請求項 1 0】**

以下の少なくとも1つである、請求項 9 記載の使用するための組成物。

- a) 前記PEEPが約5cmH<sub>2</sub>O～約15cmH<sub>2</sub>Oである；
- b) 前記sALPの投与が、前記患者により必要とされる前記PEEPの減少をもたらす；
- c) 前記CPAPが週に約1回又は2回提供される；
- d) 前記sALPの投与が、CPAPの頻度及び/又は期間の減少を促進する；及び
- e) 前記使用が前記sALPの投与後のPEEPからCPAPへの移行を含む。

**【請求項 1 1】**

以下の少なくとも1つである、請求項 1 0 記載の使用するための組成物。

- a) 前記PEEPが約5cmH<sub>2</sub>O、約6cmH<sub>2</sub>O、約7cmH<sub>2</sub>O、約8cmH<sub>2</sub>O、約9cmH<sub>2</sub>O、約10cmH<sub>2</sub>O、約11cmH<sub>2</sub>O、約12cmH<sub>2</sub>O、約13cmH<sub>2</sub>O、約14cmH<sub>2</sub>O、又は約15cmH<sub>2</sub>Oからである；及び
- b) 前記sALPの投与後に、前記患者により必要とされる前記PEEPが、約1cmH<sub>2</sub>O、約2cmH<sub>2</sub>O、約3cmH<sub>2</sub>O、約4cmH<sub>2</sub>O、約5cmH<sub>2</sub>O、約6cmH<sub>2</sub>O、約7cmH<sub>2</sub>O、約8cmH<sub>2</sub>O、約9cmH<sub>2</sub>O、又は約10cmH<sub>2</sub>O減少する。

**【請求項 1 2】**

以下の少なくとも1つである、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項記載の使用するための組成物。

- a) 前記患者に以前に前記sALPが投与されていない；
- b) 前記患者が乳児である；
- c) 前記sALPの投与が、出生の約1ヶ月後、約2ヶ月後、約3ヶ月後、約4ヶ月後、約5ヶ月後、又は約6ヶ月後に行われる；
- d) 前記患者が周産期発症HPP及び乳児期発症HPPの少なくとも1つを有する；
- e) 前記患者がヒトである；
- f) 前記患者が、骨格変形、緊張低下、運動障害、骨変形、関節痛、骨痛、筋肉痛、骨折、筋力低下、くる病、乳歯早期喪失、不完全骨ミネラル化、ホスホエタノールアミン(PEA)の血中レベル及び/又は尿中レベルの上昇、無機ピロリン酸(PPi)の血中レベル及び/又は尿中レベルの上昇、ピリドキサル5'-リン酸(PLP)の血中レベル及び/又は尿中レベルの上昇、低ミネラル化、くる病肋骨、高カルシウム尿症、低身長症、動揺性歩行、HPP関連発作、不適正体重増加、頭蓋骨癒合症、及びピロリン酸カルシウム二水和物結晶沈着から成る群より選択されるHPPの1つ以上の症状を呈する；及び
- g) 前記sALPが、約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約5ヶ月間、約6ヶ月間、約7ヶ月間、約8ヶ月間、約9ヶ月間、約10ヶ月間、又はそれ以上の治療期間にわたり投与される。

**【請求項 1 3】**

以下の少なくとも1つである、請求項 1 2 記載の使用するための組成物。

- a) HPPの前記1つ以上の症状が出生時の前記患者に存在する；
- b) HPPの前記1つ以上の症状が出生後の前記患者に発生する；及び
- c) 前記患者が、前記sALPの投与後にHPPの前記1つ以上の症状の改善を呈する。

**【請求項 1 4】**

以下の少なくとも1つである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項記載の使用するための組成物。

- a) 前記sALPの投与が前記患者の生存性を向上させる；
- b) 前記使用が、前記患者が前記患者の組織非特異的アルカリホスファターゼ(TNALP)遺伝子に突然変異を有するかを決定することをさらに含む；及び
- c) 前記使用が、前記患者に由来する血清サンプル及び/又は血液サンプルにおいてsALP活性を決定することをさらに含む。

**【請求項 1 5】**

前記TNALP遺伝子の突然変異がHPPに関連する、請求項 1 4 記載の使用するための組成物。

**【請求項 1 6】**

前記sALPが、

- a) 薬学的に許容可能な賦形剤、担体、又は希釈剤を含む組成物に入れて前記患者に投与される；
- b) 連日又は隔日で投与される；
- c) PEA、PPi、及びPLPに対して生理活性である；
- d) 骨の骨格ミネラル化を改善する触媒能がある；
- e) ALPの可溶性細胞外ドメインである；又は
- f) 配列番号1のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%、99%又は100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれから成る。

【請求項17】

前記薬学的に許容可能な賦形剤、担体又は希釈剤が、

- a) 生理食塩水；及び
- b) 塩化ナトリウム及びリン酸ナトリウム

のうち少なくとも1つを含む、請求項13記載の使用するための組成物。

【請求項18】

前記薬学的に許容可能な賦形剤、担体又は希釈剤が150mM塩化ナトリウム及び25mMリン酸ナトリウムを含む、請求項17記載の使用するための組成物。

【請求項19】

前記組成物が前記患者に非経口的、経腸的、又は外用的に投与される、請求項17又は18記載の使用するための組成物。

【請求項20】

前記組成物が前記患者の皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、又は腹腔内に投与される、請求項19記載の使用するための組成物。

【請求項21】

前記組成物が前記患者に皮下注射により投与される、請求項20記載の使用するための組成物。

【請求項22】

前記sALP活性を決定することが、前記血清サンプル及び/又は血液サンプルにおいてホスホエタノールアミン(PEA)、無機ピロリン酸(PPi)、及びピリドキサル5'-リン酸(PLP)の少なくとも1つの濃度を測定することを含む、請求項14記載の使用するための組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0159

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0159】

他の実施形態

以上の明細書に挙げた出版物、特許、および特許出願はすべて、あたかも個々の出版物、特許、または特許出願が具体的かつ個別的に明示されてその全体が参照により組み込まれたのと同程度まで、本出願をもって参照により組み込まれる。記載された本発明の方法、医薬組成物、およびキットの種々の修正形態および変形形態は、特許請求された本発明の範囲および趣旨から逸脱することなく当業者に自明なものであろう。特定の実施形態との関連では本開示を説明してきたが、さらなる修正が可能であることおよび特許請求された本発明がかかる特定の実施形態に不当に限定されるべきでないことは理解されよう。

以下、本発明の実施形態を示す。

(1) 低ホスファターゼ症(HPP)患者において気管気管支軟化症(TBM)を治療する方法であって、前記患者に6mg/kg/週以上の可溶性アルカリホスファターゼ(sALP)を提供する投与レジメンで前記患者に前記sALPを投与することを含み、前記sALPが、アスホターゼアルファ(配列番号1)を含むかまたは配列番号1のアミノ酸

配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ前記sALPの投与が前記患者においてTBMの改善をもたらす、方法。

(2) 前記sALPが週2回、週3回、週4回、週5回、週6回、または週7回投与される、(1)に記載の方法。

(3) 前記投与レジメンが前記患者に約6.5mg/kg/週~約25mg/kg/週の前記sALPを提供する、(1)または(2)に記載の方法。

(4) 前記投与レジメンが前記患者に約6.5mg/kg/週の前記sALP、約7mg/kg/週の前記sALP、約7.5mg/kg/週の前記sALP、約7.8mg/kg/週の前記sALP、約8mg/kg/週の前記sALP、約8.5mg/kg/週の前記sALP、約9mg/kg/週の前記sALP、約10mg/kg/週の前記sALP、約10.5mg/kg/週の前記sALP、約11mg/kg/週の前記sALP、約11.5mg/kg/週の前記sALP、約12mg/kg/週の前記sALP、約12.5mg/kg/週の前記sALP、約13mg/kg/週の前記sALP、約13.5mg/kg/週の前記sALP、約14mg/kg/週の前記sALP、約14.5mg/kg/週の前記sALP、約15mg/kg/週の前記sALP、約16mg/kg/週の前記sALP、約17mg/kg/週の前記sALP、約18mg/kg/週の前記sALP、約19mg/kg/週の前記sALP、約20mg/kg/週の前記sALP、約21mg/kg/週の前記sALP、約22mg/kg/週の前記sALP、約23mg/kg/週の前記sALP、約24mg/kg/週の前記sALP、または約25mg/kg/週の前記sALPを提供する、(1)~(3)のいずれか一に記載の方法。

(5) 前記投与レジメンが、約3mg/kgの前記sALPを週3回、約2.5mg/kgの前記sALPを週3回、約1.3mg/kgの前記sALPを週6回、または約5mg/kgの前記sALPを週3回投与することを含む、(1)~(4)のいずれか一に記載の方法。

(6) 前記TBMが、心肺停止、気管切開、心停止、呼吸窮迫、痰貯留、喘鳴、咳嗽、無酸素発作、チアノーゼ、徐脈、頻脈性不整脈、頸部自然過伸展、長時間呼気相、成長不全、胸骨陥没、胸骨下陥没、肋間陥没、間欠性呼吸困難、持続性呼吸困難、反復性気管支炎、および反復性肺炎を含む群から選択されるTBMの1つ以上の症状を含む、(1)~(5)のいずれか一に記載の方法。

(7) 前記患者が前記sALPの投与後にTBMの前記1つ以上の症状の改善を呈する、(6)に記載の方法。

(8) 少なくとも2週間、3週間、1ヶ月間、2ヶ月間、3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、または6ヶ月間の治療期間にわたる前記sALPの投与後に前記患者がTBMの前記1つ以上の症状の改善を呈さない場合、前記方法が、前記sALPの投与量を増加させることをさらに含む、(6)に記載の方法。

(9) 前記患者が増加投与量の前記sALPの投与後にTBMの前記1つ以上の症状の改善を呈する、(8)に記載の方法。

(10) 前記患者が、約1週間、約2週間、約3週間、約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約5ヶ月間、約6ヶ月間、約7ヶ月間、約8ヶ月間、約9ヶ月間、約10ヶ月間、約11ヶ月間、または約1年間の治療期間の後にTBMの前記1つ以上の症状の改善を呈する、(9)に記載の方法。

(11) TBMの前記1つ以上の症状が出生時の前記患者に存在する、(6)~(10)のいずれか一に記載の方法。

(12) TBMの前記1つ以上の症状が出生後の前記患者に発生する、(6)~(10)のいずれか一に記載の方法。

(13) 前記患者が前記sALPの投与前に人工呼吸器サポートを必要とする、(1)~(12)のいずれか一に記載の方法。

(14) 前記患者が、前記sALPの投与後に、人工呼吸器サポートへの依存度の減少を呈するかまたはもはや人工呼吸器サポートを必要としない、(13)に記載の方法。

(15) 前記患者が前記sALPの投与前にTBMと診断される、(1)~(14)のい

いずれかーに記載の方法。

(16) TBMの前記改善が、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、またはそれ以上の治療期間にわたる前記sALPの投与全体を通じて持続される、(1)~(15)のいずれかーに記載の方法。

(17) 前記患者への前記sALPの投与の前または後に、前記方法が、前記患者に対して気管切開を実施することをさらに含む、(1)~(16)のいずれかーに記載の方法。

(18) TBMの前記改善が、TBMを有する未治療HPP患者と対比したものである、(1)~(17)のいずれかーに記載の方法。

(19) 前記患者への前記sALPの投与の前または後に、前記方法が、前記患者に対して気管支鏡検査を実施することをさらに含む、(1)~(18)のいずれかーに記載の方法。

(20) 前記患者が、前記sALPの投与の前および/またはそれと同時に、高頻度振動換気、呼気終末陽圧(PEEP)、持続気道陽圧(CPAP)、バイレベル気道陽圧または二相性気道陽圧(BiPAP)、および間欠陽圧換気(IPPV)の少なくとも1つを必要とする、(1)~(19)のいずれかーに記載の方法。

(21) 前記PEEPが約5cmH<sub>2</sub>O~約15cmH<sub>2</sub>Oである、(20)に記載の方法。

(22) 前記PEEPが約5cmH<sub>2</sub>O、約6cmH<sub>2</sub>O、約7cmH<sub>2</sub>O、約8cmH<sub>2</sub>O、約9cmH<sub>2</sub>O、約10cmH<sub>2</sub>O、約11cmH<sub>2</sub>O、約12cmH<sub>2</sub>O、約13cmH<sub>2</sub>O、約14cmH<sub>2</sub>O、または約15cmH<sub>2</sub>Oである、(21)に記載の方法。

(23) 前記sALPの投与が、前記患者により必要とされる前記PEEPの減少をもたらす、(20)~(22)のいずれかーに記載の方法。

(24) 前記患者により必要とされる前記PEEPが、約1cmH<sub>2</sub>O、約2cmH<sub>2</sub>O、約3cmH<sub>2</sub>O、約4cmH<sub>2</sub>O、約5cmH<sub>2</sub>O、約6cmH<sub>2</sub>O、約7cmH<sub>2</sub>O、約8cmH<sub>2</sub>O、約9cmH<sub>2</sub>O、または約10cmH<sub>2</sub>O減少する、(23)に記載の方法。

(25) 前記sALPが、約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約5ヶ月間、約6ヶ月間、約7ヶ月間、約8ヶ月間、約9ヶ月間、約10ヶ月間、またはそれ以上の治療期間にわたり投与される、(23)または(24)に記載の方法。

(26) 前記患者に以前に前記sALPが投与されていない、(1)~(25)のいずれかーに記載の方法。

(27) 前記患者が乳児である、(1)~(26)のいずれかーに記載の方法。

(28) 前記sALPの投与が、出生の約1ヶ月後、約2ヶ月後、約3ヶ月後、約4ヶ月後、約5ヶ月後、または約6ヶ月後に行われる、(1)~(27)のいずれかーに記載の方法。

(29) 前記患者が周産期発症HPPおよび乳児期発症HPPの少なくとも1つを有する、(1)~(28)のいずれかーに記載の方法。

(30) 前記患者がヒトである、(1)~(29)のいずれかーに記載の方法。

(31) 前記患者が、骨格変形、緊張低下、運動障害、骨変形、関節痛、骨痛、筋肉痛、骨折、筋力低下、くる病、乳歯早期喪失、不完全骨ミネラル化、ホスホエタノールアミン(PEA)の血中レベルおよび/または尿中レベルの上昇、無機ピロリン酸(PPi)の血中レベルおよび/または尿中レベルの上昇、ピリドキサル5'-リン酸(PLP)の血中レベルおよび/または尿中レベルの上昇、低ミネラル化、くる病肋骨、高カルシウム尿症、低身長症、動揺性歩行、HPP関連発作、不適正体重増加、頭蓋骨癒合症、およびピロリン酸カルシウム二水和物結晶沈着からなる群から選択されるHPPの1つ以上の症状を呈する、(1)~(30)のいずれかーに記載の方法。

(32) HPPの前記1つ以上の症状が出生時の前記患者に存在する、(31)に記載の

方法。

( 3 3 ) H P P の前記 1 つ以上の症状が出生後の前記患者に発生する、( 3 1 ) に記載の方法。

( 3 4 ) 前記患者が、前記 s A L P の投与後に H P P の前記 1 つ以上の症状の改善を呈する、( 3 1 ) ~ ( 3 3 ) のいずれかーに記載の方法。

( 3 5 ) 前記 s A L P の投与が前記患者の生存性を向上させる、( 1 ) ~ ( 3 4 ) のいずれかーに記載の方法。

( 3 6 ) 前記方法が、前記患者が前記患者の組織非特異的アルカリホスファターゼ ( T N A L P ) 遺伝子に突然変異を有するかを決定することをさらに含む、( 1 ) ~ ( 3 5 ) のいずれかーに記載の方法。

( 3 7 ) 前記 T N A L P 遺伝子の突然変異が H P P に関連する、( 3 6 ) に記載の方法。

( 3 8 ) 前記 s A L P が、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤を含む組成物に入れて前記患者に投与される、( 1 ) ~ ( 3 7 ) のいずれかーに記載の方法。

( 3 9 ) 前記薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤が生理食塩水を含む、( 3 8 ) に記載の方法。

( 4 0 ) 前記薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤が塩化ナトリウムおよびリン酸ナトリウムを含む、( 3 9 ) に記載の方法。

( 4 1 ) 前記薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤が 1 5 0 m M 塩化ナトリウムおよび 2 5 m M リン酸ナトリウムを含む、( 4 0 ) に記載の方法。

( 4 2 ) 前記組成物が前記患者に非経口的、経腸的、または外用的に投与される、( 3 8 ) ~ ( 4 1 ) のいずれかーに記載の方法。

( 4 3 ) 前記組成物が前記患者の皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、または腹腔内に投与される、( 4 2 ) に記載の方法。

( 4 4 ) 前記組成物が前記患者に皮下注射により投与される、( 4 3 ) に記載の方法。

( 4 5 ) 前記 s A L P が連日または隔日で投与される、( 1 ) ~ ( 4 4 ) のいずれかーに記載の方法。

( 4 6 ) 前記 s A L P が P E A 、 P P i 、および P L P に対して生理活性である、( 1 ) ~ ( 4 5 ) のいずれかーに記載の方法。

( 4 7 ) 前記 s A L P に骨の骨格ミネラル化を改善する触媒能がある、( 1 ) ~ ( 4 6 ) のいずれかーに記載の方法。

( 4 8 ) 前記 s A L P が A L P の可溶性細胞外ドメインである、( 1 ) ~ ( 4 7 ) のいずれかーに記載の方法。

( 4 9 ) 前記方法が、前記患者に由来する血清サンプルおよび/または血液サンプルにおいて s A L P 活性を決定することをさらに含む、( 1 ) ~ ( 4 8 ) のいずれかーに記載の方法。

( 5 0 ) 前記 s A L P 活性を決定することが、前記血清サンプルおよび/または血液サンプルにおいてホスホエタノールアミン ( P E A ) 、無機ピロリン酸 ( P P i ) 、およびピリドキサル 5 ' - リン酸 ( P L P ) の少なくとも 1 つの濃度を測定することを含む、( 4 9 ) に記載の方法。

( 5 1 ) 前記 s A L P が、配列番号 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、または 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、( 1 ) ~ ( 5 0 ) のいずれかーに記載の方法。

( 5 2 ) 前記 s A L P が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる、( 1 ) ~ ( 5 1 ) のいずれかーに記載の方法。

( 5 3 ) 投与レジメンに従って患者において気管気管支軟化症 ( T B M ) を治療するための医薬の製造における、配列番号 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可溶性アルカリホスファターゼ ( s A L P ) の使用であって、前記投与レジメンが前記患者に 6 m g / k g / 週以上の前記 s A L P を提供するものである、使用。

( 5 4 ) 低ホスファターゼ症 ( H P P ) 患者において気管気管支軟化症 ( T B M ) を治療

するための、配列番号 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む可溶性アルカリホスファターゼ ( s A L P ) であって、前記 s A L P が、前記患者に 6 m g / k g / 週以上の前記 s A L P を提供する投与レジメンで前記患者に投与され、かつ前記 s A L P が前記患者において T B M の改善を促進するものである、前記可溶性アルカリホスファターゼ ( s A L P ) 。