

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-526833

(P2005-526833A)

(43) 公表日 平成17年9月8日(2005.9.8)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61K 31/59**  
**A61K 31/585**  
**A61K 31/592**  
**A61K 31/593**  
**A61K 31/663**

F 1

A 61 K 31/59  
A 61 K 31/565  
A 61 K 31/592  
A 61 K 31/593  
A 61 K 31/663

テーマコード(参考)

4 C 08 4  
4 C 08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-585728 (P2003-585728)	(71) 出願人	502227594 ボーン ケア インターナショナル イン コーポレイテッド アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53 562 ミドルトン アスピン コモンズ 1600
(86) (22) 出願日	平成15年4月17日 (2003.4.17)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賴男
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月19日 (2004.10.19)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/012013	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(87) 國際公開番号	W02003/088976	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開日	平成15年10月30日 (2003.10.30)		
(31) 優先権主張番号	10/127,005		
(32) 優先日	平成14年4月19日 (2002.4.19)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】上皮小体機能亢進症の治療及び予防方法

## (57) 【要約】

本発明は種々の有効な治療プロトコルを利用して充分な量の活性ビタミンD化合物を投与することによる老化及び/又は老化関連ビタミンD欠乏(ARVDD)症候群と関連する上皮小体機能亢進症の治療又は予防方法に関する。更に、本発明はARVDDの症候群内に含まれる下記の症状、例えば、(1)一次ビタミンD欠乏、(2)1,25-(OH)2D3欠乏、及び(3)1,25-(OH)2D3耐性の一つ以上の治療又は予防に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

老化と関連する上皮小体機能亢進症を患う患者に血液上皮小体ホルモン(PHT)レベルを低下し、又は低下された血液上皮小体ホルモン(PHT)レベルを維持するのに充分な量の活性ビタミンD製剤を投与することを特徴とする、前記疾患の治療方法。

## 【請求項 2】

上皮小体機能亢進症が老化関連ビタミンD欠乏(ARVDD)症候群と関連している、請求項1記載の方法。

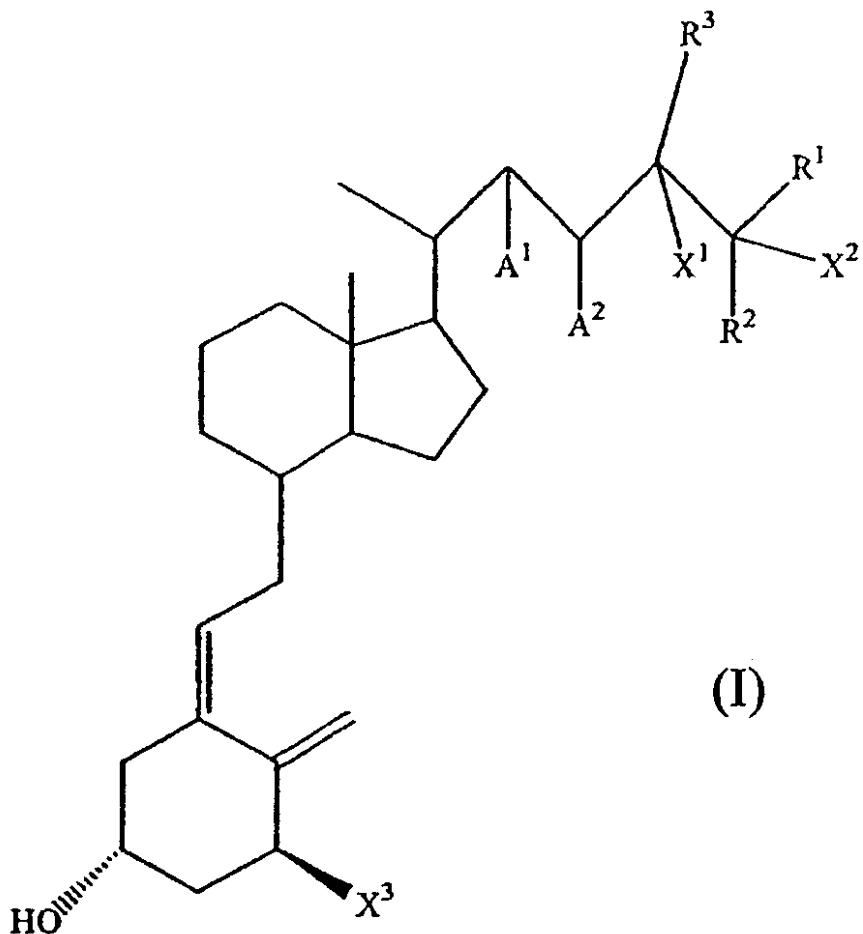
## 【請求項 3】

ARVDD症候群が(1)一次ビタミンD欠乏、(2)1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏、及び(3)1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>耐性である一種以上の症状を含む、請求項2記載の方法。 10

## 【請求項 4】

活性ビタミンDが式(I):

## 【化1】



(式中、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は夫々水素であり、又は一緒になって炭素-炭素結合を表し、こうしてC-22とC-23の間に二重結合を形成し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同じであり、又は異なり、水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級フルオロアルキル、O-低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルケニル、O-低級アルケニル、O-低級アシル、O-芳香族アシル、低級シクロアルキルであり、但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両方が共にアルケニルであり得ず、又はそれらが結合される炭素と一緒にされてC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>炭素環を形成し得ないことを条件とし、R<sup>3</sup>は低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルキル、低級フルオロアルケニル、O-低級アルキル、O-低級アルケニル、O-低級アシル、O-芳香族アシル又は低級シクロアルキルであり、X<sup>1</sup>は水素又はヒドロキシルであり、X<sup>2</sup>は水素又はヒドロキシルであり、又はR<sup>1</sup>もしくはR<sup>2</sup>と一緒にされて二重結合を構成し、X<sup>3</sup>は水素又はヒドロキシルであり、但し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>の少なくとも一つがヒドロキシルであることを条件とする) 40

10

20

30

40

50

のヒドロキシビタミンD化合物である、請求項2記載の方法。

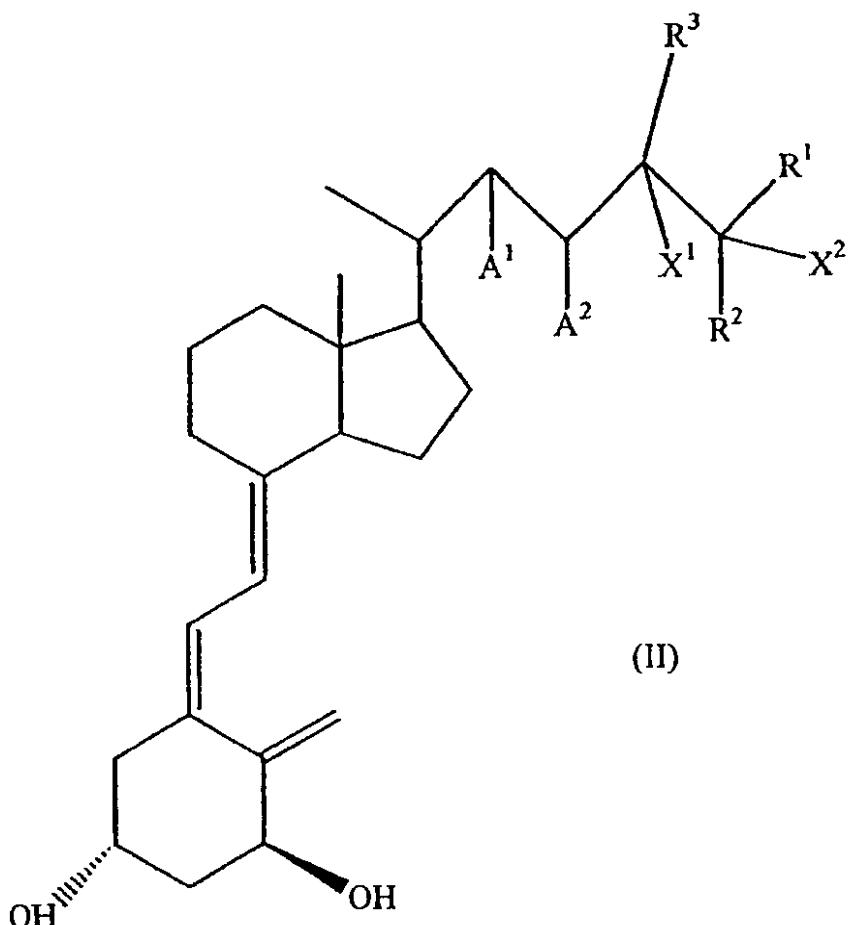
**【請求項5】**

式(I)の化合物が低カルシウム性ヒドロキシビタミンD化合物である、請求項3記載の方法。

**【請求項6】**

活性ビタミンDが式(II)：

**【化2】**



10

20

30

40

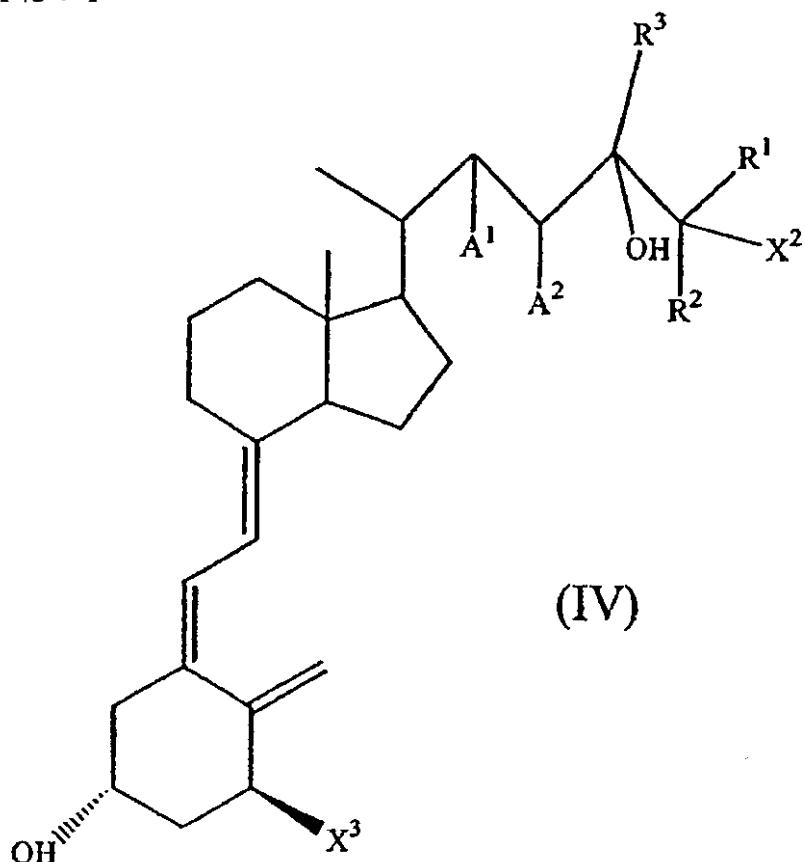
(式中、 $A^1$ 及び $A^2$ は夫々水素であり、又は一緒にになって炭素-炭素結合を表し、こうしてC-22とC-23の間に二重結合を形成し、 $R^1$ 及び $R^2$ は同じであり、又は異なり、水素、ヒドロキシリル、低級アルキル、低級フルオロアルキル、0-低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル、低級シクロアルキルであり、但し、 $R^1$ 及び $R^2$ の両方が共にアルケニルであり得ず、又はそれらが結合される炭素と一緒にされて $C_3-C_8$ 炭素環を形成し得ないことを条件とし、 $R^3$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルキル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルキル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル又は低級シクロアルキルであり、 $X^1$ は水素又はヒドロキシリルであり、 $X^2$ は水素又はヒドロキシリルであり、又は $R^1$ もしくは $R^2$ と一緒にされて二重結合を構成する)

の1 -ヒドロキシビタミンD化合物である、請求項2記載の方法。

**【請求項7】**

活性ビタミンDが式(IV)：

## 【化3】



10

20

30

40

(式中、 $A^1$ 及び $A^2$ は夫々水素であり、又は一緒になって炭素-炭素結合を表し、こうしてC-22とC-23の間に二重結合を形成し、 $R^1$ 及び $R^2$ は同じであり、又は異なり、水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級フルオロアルキル、0-低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル、低級シクロアルキルであり、但し、 $R^1$ 及び $R^2$ の両方が共にアルケニルであり得ず、又はそれらが結合される炭素と一緒にされて $C_3-C_8$ 炭素環を形成し得ないことを条件とし、 $R^3$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルキル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルキル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル又は低級シクロアルキルであり、 $X^3$ は水素又はヒドロキシルであり、 $X^2$ は水素もしくはヒドロキシルであり、又は $R^1$ もしくは $R^2$ と一緒にされて二重結合を構成する)

の24-ヒドロキシビタミンD化合物である、請求項2記載の方法。

## 【請求項8】

活性ビタミンDが1-ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1,24-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1,24,25-トリヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、1,24,25-トリヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、24-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、又は24-ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>である、請求項2記載の方法。

## 【請求項9】

ARVDD症候群により含まれる症状が一次ビタミンD欠乏である、請求項3記載の方法。

## 【請求項10】

ARVDD症候群内に含まれる症状が1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏である、請求項3記載の方法。

## 【請求項11】

ARVDD症候群内に含まれる症状が1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>耐性である、請求項3記載の方法。

## 【請求項12】

50

活性ビタミンD化合物が患者の骨質量、又は骨ミネラル含量の損失を減少する薬剤の能力を特徴とする少なくとも一種の薬剤と同時投与される、請求項2記載の方法。

【請求項13】

薬剤がその他のビタミンD化合物、複合エストロゲン、フッ化ナトリウム、ビスホスホネート、コバラミン、百日咳毒素又はホウ素である、請求項12記載の方法。

【請求項14】

ビタミンD化合物がその他の薬剤の前、後又は同時に投与される、請求項12記載の方法。

【請求項15】

活性ビタミンDが間欠投薬養生法又はエピソード投薬養生法で高用量で投与される、請求項2記載の方法。 10

【請求項16】

活性ビタミンDの量が約10μg～約300μgである高用量である、請求項15記載の方法。

【請求項17】

活性ビタミンD化合物が1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>又は1-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>である、請求項16記載の方法。

【請求項18】

高用量が1週当たり1回～12週毎に1回投与される、請求項15記載の方法。

【請求項19】

或る量のビタミンD化合物が医薬上許される担体と組み合わせて非経口又は経口投与される、請求項2記載の方法。 20

【請求項20】

或る量のビタミンD化合物が非経口投与される、請求項19記載の方法。

【請求項21】

或る量のビタミンD化合物が静脈内投与される、請求項20記載の方法。

【請求項22】

活性ビタミンD化合物が経口投与される、請求項19記載の方法。

【請求項23】

活性ビタミンD化合物が約1μg～約300μgのエピソード用量で投与される、請求項2記載の方法。 30

【請求項24】

活性ビタミンD化合物が約20μg～約100μgのエピソード用量で投与される、請求項23記載の方法。

【請求項25】

活性ビタミンD化合物がホスフェート結合剤と同時投与される、請求項19記載の方法。

【請求項26】

活性ビタミンD化合物が静脈内注射、鼻咽頭吸収もしくは粘膜吸収、又は経皮吸収により投与される、請求項20記載の方法。 40

【請求項27】

被験者に上昇した血清上皮小体ホルモンレベルを低下し、又は低下された血清上皮小体ホルモンレベルを維持するのに充分な量の活性ビタミンD化合物を投与することを特徴とする老化関連ビタミンD欠乏(ARVDD)症候群内に含まれる一種以上の症状を患う患者の前記症状の治疗方法。

【請求項28】

活性ビタミンD化合物が骨質量又は骨ミネラル含量の損失を経験し、又はその傾向がある患者の骨質量又は骨ミネラル含量の損失を減少する薬剤の能力を特徴とする少なくとも一種の薬剤と同時投与される、請求項27記載の方法。

【請求項29】

10

20

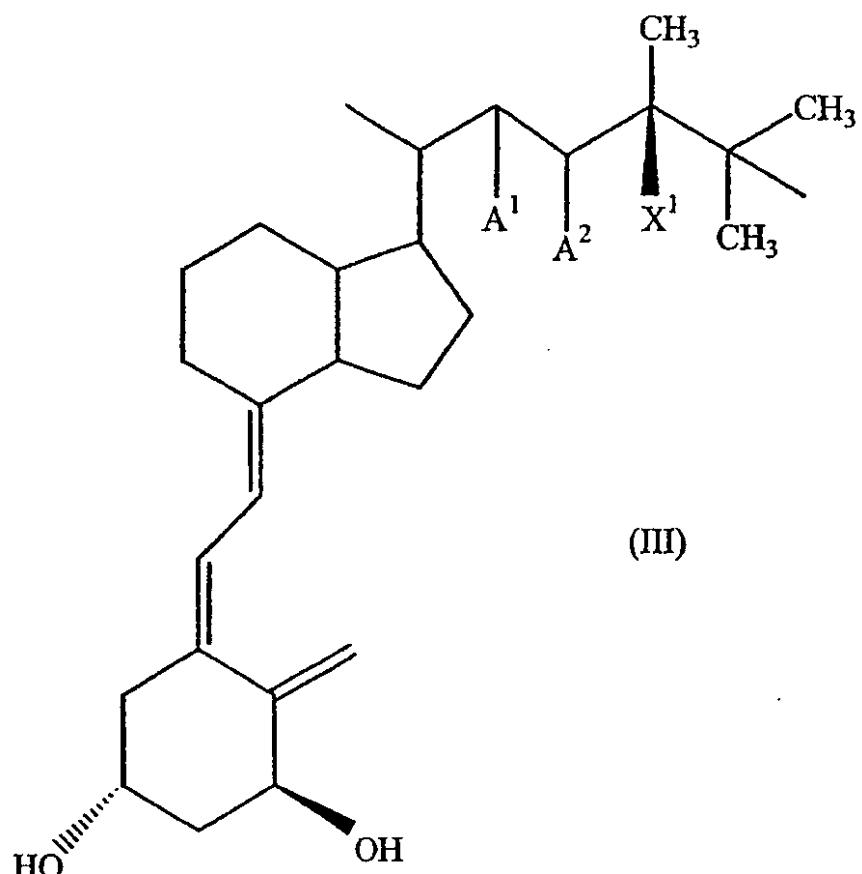
30

40

50

有効量の式(III) :

【化4】



10

20

30

40

(式中、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は夫々水素であり、又は一緒になってC-22とC-23の間の炭素-炭素二重結合を表し、かつX<sup>1</sup>は水素又はヒドロキシルである)の化合物(前記有効量は単位投薬形態中で約1μg～約300μgを含む)、及びその化合物の医薬上許されるビヒクルを含み、その量がヒトへの投与後に、それを要するヒトの上昇した血清上皮小体ホルモンレベルを低下し、又は低下された血清上皮小体ホルモンレベルを維持するのに有効であることを特徴とする、単位投薬形態の、血清上皮小体ホルモンレベル低下組成物。

【請求項30】

骨質量又は骨ミネラル含量の損失を経験し、又はその傾向がある哺乳類の骨質量又は骨ミネラル含量の損失を減少する薬剤の能力を特徴とする少なくとも一種の同時投与可能な薬剤を更に含む、請求項29記載の組成物。

【請求項31】

薬剤が複合エストロゲン、カルシトニン、フッ化ナトリウム、ビスホスホネート、カルシウムサプリメント、コバラミン、百日咳毒素又はホウ素である、請求項30記載の組成物。

【請求項32】

請求項29記載の組成物、及びホスフェート結合剤を含むことを特徴とする同時投与可能な医薬組み合わせ。

【請求項33】

前記ホスフェート結合剤が炭酸カルシウム又は酢酸カルシウムである、請求項32記載の組み合わせ。

【請求項34】

被験者に上昇した上皮小体活性を抑制するのに充分な量の活性ビタミンD化合物を投与することを特徴とする、ARVDDと関連する上皮小体機能亢進症を患う被験者の上皮小体機能亢進症の回復又は予防方法。

50

**【請求項 3 5】**

(i) 低カルシウム性ビタミンD化合物及び(ii)複合エストロゲン、カルシトニン、フッ化ナトリウム、ビスホスホネート、カルシウムサプリメント、コバラミン、百日咳毒素又はホウ素である骨薬剤を含むことを特徴とする同時投与可能な医薬組み合わせ。

**【請求項 3 6】**

ビタミンD化合物が骨薬剤の前、後又は同時に投与される、請求項35記載の組み合わせ。

**【請求項 3 7】**

被験者に有効量の活性ビタミンD化合物を投与することを含み、その活性ビタミンDが間欠投薬養生法で高用量で投与されることを特徴とする $1,25-(OH)_2 D_3$ 耐性を患う被験者のその耐性の治療方法。 10

**【請求項 3 8】**

活性ビタミンD化合物及び骨薬剤を含む組み合わされた医薬製剤であって、その製剤が上皮小体機能亢進症及び/又はARVDDを有する被験者へのエピソード基準の活性ビタミンDの投与、及び毎日又はエピソードの基準の骨薬剤の投与に適していることを特徴とする医薬製剤。

**【請求項 3 9】**

(i) 複数の容器(これらの容器の少なくとも一つが活性ビタミンD化合物を含み、これらの容器の少なくとも一つが骨薬剤を含む)、及び(ii)上皮小体機能亢進症及び/又はARVDDを有する被験者への活性ビタミンD化合物及び骨薬剤の同時投与についての指示を含むことを特徴とする医薬パッケージング。 20

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】****関連出願の相互参照**

この出願は1997年8月8日に出願された米国特許出願第08/907,659号(現在の米国特許第5,869,473号)の一部継続出願である1998年5月29日に出願された米国特許出願第09/086,969号の一部継続出願である2000年2月9日に出願された米国特許出願第09/501,093号の一部継続出願であり、かつこの出願は1995年4月3日に出願された米国特許出願第08/415,488号(現在の米国特許第5,602,116号)の継続出願である1997年2月11日に出願された米国特許出願第08/798,958号(現在の米国特許第5,707,980号)の分割出願である1997年8月8日に出願された米国特許出願第08/907,660号の一部継続出願である。 30

**連邦支援研究又は開発に関する記載****適用不能**

本発明は種々の有効な治療プロトコルを利用して充分な量の活性ビタミンD化合物を投与することによる老化と関連する上皮小体機能亢進症の治療又は予防方法に関する。又、その方法は老化関連ビタミンD欠乏(ARVDD)症候群と関連する上皮小体機能亢進症の治療又は予防に関する。ARVDDの症候群内に、下記の症状、(1)一次ビタミンD欠乏、(2) $1,25-(OH)_2 D_3$ 欠乏、及び(3)標的器官の低下された応答のための $1,25-(OH)_2 D_3$ 耐性の一つ以上が含まれる。ARVDDは典型的には上昇した血液上皮小体ホルモンレベル、即ち、上皮小体機能亢進症を生じる。本発明は又ARVDDの症候群内に含まれる症状の一つ以上の治療方法である。 40

**【背景技術】****【0002】**

一般に、老化により生じる幾つかの生理学的变化がある。一つのこのような变化は老化により増大することがわかった血清上皮小体ホルモン(PTH)レベルである。PTHのこの増大(これは30才で見られる基準レベルと較べて80才で50%以上の程度に高いことがわかった)の原因は全く明らかではない。ビタミンD欠乏の或る形態がおそらく関係していることが示唆されていた〔例えは、Lau, K.-H.W.及びBaylink, D.J., Calcif. Tissue Int. 65: 295-306 (1999); Pattanaungkul, S.ら, J. Clinical Endocrinol. & Metab. 85:11 402 50

3-4027 (2000)を参照のこと）。老化と関連する別の変化は筋肉の強さの低下である。又、ビタミンD欠乏の或る形態が関係しているかもしれないことが示唆されていた〔Grady, D.ら, J. Clin. Endocrinol. & Metab. 73:1111-1117 (1991); Bischoff, H.A.ら, Arch. Phys. Med. Rehabil. 80:54-58 (1999); Theiler, R.ら, Arch. Phys. Med. Rehabil. 80:485-489 (1999); Bischoff, H.A.ら, Histochem. J. 33:19-24 (2001); Glerup, H. “筋肉機能におけるビタミンDの役割に関する研究”, Ph.D. Thesis, Aarhus Bone and Mineral Research Group, University of Aarhus, Denmark (1999); Gulbrandsen, C.E. 及びMoss, R.L.の米国特許第5,350,745号(1994年9月27日発行)〕。

#### 【0003】

ARVDDの症候群内に、ビタミンD欠乏の少なくとも三つの異なるサブタイプがあることが明らかであり、これらの夫々が老化により生じることがあり、不適当な量又は不十分な生物学的作用の1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を特徴とする。ビタミンD欠乏のこれらのサブタイプとして、(1)一次ビタミンD欠乏、即ち、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の不十分な生成をもたらす前駆体、ビタミンD及び/又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の不適切な供給、(2)1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏、即ち、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を生成する腎臓の低下された能力、及び(3)1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>耐性、即ち、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>作用に対する標的器官の低下された応答性が挙げられる〔例えば、Lau, K.-H.W.及びBaylink, D.J., Calcif. Tissue Int. 65:295-306 (1999); Pattanangkul, Sら, J. Clinical Endocrinol. & Metab. 85:11 4023-4027 (2000)を参照のこと〕。

一次ビタミンD欠乏は1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の低血清レベルを生じる、前駆体、即ち、ビタミンD及び/又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の不適切な供給により生じられる。ビタミンDは日光のUV-B放射線に対する応答として皮膚中の光合成により人体に供給され、又はそれは食事源により得られる。不適切な日光暴露（これは北の地方の国で規則的に見られる）〔Heikinehimo, Rら, (1992) Calcif Tissue Int 51:105-110〕、又は不十分な栄養ビタミンD摂取（これは老人の共通の問題である）〔Toss, Gら, Acta Med Scand 208:87-89 (1980)〕が、一次ビタミンD欠乏の頻繁な原因である。光合成又は吸収されたビタミンDは肝臓中で25-ヒドロキシル化を受けて25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を生成する。この肝臓のヒドロキシル化は調節されず、単に基質依存性である。肝臓中の生成後に、25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は腎臓の25-ヒドロキシビタミンD-1 -ヒドロキシラーゼにより腎臓中で生理学的に活性な1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に変換される。不適切なビタミンD供給は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の低下されたレベルをもたらすことがあり、次いでこれが1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>生成を制限して、低い1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベル、即ち、ビタミンD欠乏をもたらす〔Ooms, MEら, J. Bone Miner Res. 10: 1177-1184 (1995)〕。こうして、低い血清25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベルが一次ビタミンD欠乏について頻繁に使用される診断特徴である。一次ビタミンD欠乏は単なる生物化学的異常ではない。それは又二次上皮小体機能亢進症、増大された骨ターンオーバー、骨損失、骨多孔症〔同上；Khaw, K.T.ら, Br. Med. J. 305:273-277 (1992)〕、及び破損の増大されたリスク〔Eastell, R及びRoggs, B.L., “ビタミンD及び骨多孔症”, ビタミンD, Feldman D, Glorieux FH, Pike JW (編集) Academic Press, San Diego, CA 695-711頁 (1997); Chapuy, M.C.及びMeunier, P.J., “成人及び老人のビタミンD不足”, ビタミンD, Feldman D, Glorieux FH, Pike JW (編集) Academic Press, San Diego, CA 679-693頁 (1997); Lau, K.-H.W.及びBaylink, D.J., 上記文献〕と関連している。

#### 【0004】

1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>欠乏は、一次ビタミンD欠乏と違って、前駆体、例えば、ビタミンD及び/又は25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の制限により生じられないが、むしろ1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の合成の欠陥により生じられる。1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏は腸のカルシウム吸収の減少、増大された血清PTH、増大された骨吸収、骨損失、及び骨多孔症を生じる。1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏の病因は基質25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の不適切な供給ではなく1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の適切な量を合成する腎臓の損なわれ

10

20

30

40

50

た能力に関係している。1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏は腎不全、腎臓破損、又はその他の腎臓疾患の患者で共通である。こうして、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の低い血清レベルは1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏の特徴ではない。低い血清1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベル、正常な血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベル、カルシウム吸収不良、二次上皮小体機能亢進症、増大された骨ターンオーバー、及び骨損失が1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏の診断徵候である〔Lau, K.-H.W.及びBaylink, D.J., 上記文献を参照のこと〕。

### 【0005】

又、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>耐性が老人中に存在するという証拠がある。老人の種々の組織及び器官の機能の老化関連低下が1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に対する標的器官の耐性を生じ、そのホルモンの低下された生物学的作用をもたらし得る。1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の高レベルが正常な個体に見られるレベルと同じレベルの1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>ホルモン作用を得るために1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>耐性を有する患者に必要とされる。“正常な”1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベル（これらは正常な被験者について適切である）は、耐性患者の生理学的要求を満たすのに不十分である。しかしながら、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏（これは低い血清1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベルを有する）と違って、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>耐性は正常な、又はわずかに上昇した（フィードバック調節のために）血清1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベルを示すと予想されるであろう。しかも、上昇したレベルの血清1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>にもかかわらず、これらの患者はビタミンD欠乏の全ての代謝特徴、即ち、低下された腸のカルシウム吸収、二次上皮小体機能亢進症、増大された骨ターンオーバー、及び骨損失を示すであろう。従って、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>耐性を有する典型的な患者は正常な血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベル、及び正常な、又はわずかに上昇した1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>血清レベルを有するであろうが、同時に低下された腸のカルシウム吸収、二次上皮小体機能亢進症、増大された骨吸収、骨損失、及び骨多孔症を示すであろう〔Lau, K.-H.W.及びBaylink, D.J., 上記文献を参照のこと〕。

本明細書で先に注目されたように、血清PTHレベルは年齢とともに増大し、二次上皮小体亢進症は老化と関連していた。上皮小体機能亢進症の疾患は一つ以上の上皮小体による上皮小体ホルモンの過度の分泌から生じる汎発性障害である。その疾患は上昇した血液上皮小体ホルモンレベル及び上皮小体の肥大を特徴とする。

### 【0006】

上皮小体機能亢進症は一次、二次及び三次の上皮小体機能亢進症に下位カテゴリー化される。一次上皮小体機能亢進症では、上皮小体の成長はその性質が自律性であり、通常腫瘍、例えば、上皮小体アデノーマのためであり、おそらく不可逆性である。このようなアデノーマは典型的にはビタミンD受容体を示さず、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に対する抵抗性を示す。例えば、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠乏及び／又は耐性と関連する、二次上皮小体機能亢進症では、上皮小体過形成が典型的にはそのホルモンの代謝作用に対する耐性のために適応性であり、おそらく可逆性である。二次上皮小体機能亢進症は、例えば、腎不全、骨軟化症、及び腸の吸収不良症候群を有する患者で生じる。三次上皮小体機能亢進症は生物学的機能亢進による上皮小体の自律性増殖状態を特徴とする。三次上皮小体機能亢進症は二次上皮小体機能亢進症を有する患者で生じることがあり、二次上皮小体機能亢進症と関連する可逆性過形成が不可逆性成長欠陥に転化し、その肥大した組織がビタミンD受容体を有する。上皮小体機能亢進症の全ての形態では、骨異常、例えば、骨質量の損失又は減少されたミネラル含量が普通であり、腎臓損傷が可能である。こうして、上皮小体機能亢進症は又異常なカルシウム、リン及び骨の代謝を特徴とする。

歴史的には、ビタミンDはカルシウム代謝を調節する重要な役割を果たすことが長い間知られていた。1970年代のビタミンDの活性形態〔Holick, M.F.ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68, 803-804 (1971); Jones, G.ら, Biochemistry 14, 1250-1256 (1975)〕及び活性ビタミンD類似体〔Holick, M.F.ら, Science 180, 190, 191 (1973); Lam, H.Y.ら, Science 186, 1038-1040 (1974)〕の発見が極めて大きい興奮及び骨枯渇障害の治療

10

20

30

40

50

におけるこれらの化合物の有用性についての考察を生じた。

【0007】

これらの活性ビタミンD化合物の効果を調べる動物研究及び早期臨床研究はこのような薬剤がカルシウムバランスを回復するのに有益であろうと示唆した。しかしながら、枯渴性骨障害を予防又は治療するビタミンD化合物の効力の最良のインジケーターはカルシウム吸収又はカルシウムバランスではなく骨それ自体(又は、腎臓骨ジストロフィーの場合には、上皮小体ホルモン(PTH)の血清レベル)である。1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、及び1<sub>α</sub>-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>による或る種の臨床研究は失われた骨質量又は骨ミネラル含量を回復するこれらの薬剤の能力が用量に関連することを示す [Ott, S.M.及びChesnut, C.H., Annals of Int. Med.; 110:267-274 (1989); Gallagher, J.C.ら, Annals of Int. Med.; 113:649-655 (1990); Aloia, J.ら, Amer. J. Med. 84:401-08 (1988); 及びShiraki, M.ら, Endocrinol. Japan 32, 305-315 (1985)を参照のこと]。

又、これらの臨床研究はこれらの薬剤が真に有効であるために必要とされる用量範囲では、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の形態の毒性が重大な問題になることを示す。1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の量を0.5μg/日より上に増加しようとする試みは毒性を頻繁に生じた。0.5μg/日より下の用量レベルでは、骨に関する臨床上有意な効果が稀に観察される [Jensen, G.F.ら, Clin. Endocrinol. 16, 515-524 (1982); Christiansen, C.ら, Eur. J. Clin. Invest. 11, 305-309 (1981)を参照のこと]。2μg/日の1<sub>α</sub>-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(1<sub>α</sub>-(OH)D<sub>3</sub>)の用量は老人性骨多孔症を示す患者で骨質量を増大するのに効力を有することがわかった [Sorensen, O.H.ら, Clin. Endocrinol. 7, 169S-175S (1977)]。日本(低カルシウム摂取を有する集団)における臨床研究からのデータは、効力が1μg/日で投与された場合の1<sub>α</sub>-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で見られることを示す [Shiraki, M.ら, Endocrinol. Japan. 32:305-315 (1985); Orimo, H.ら, Bone and Mineral 3, 47-52 (1987)]。しかしながら、2μg/日では、1<sub>α</sub>-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>による毒性が患者の約67%で生じ、1μg/日では、この%が約20%である。

【0008】

こうして、それらの毒性のために、1-ヒドロキシル化ビタミンD<sub>3</sub>化合物は、骨又は骨ミネラル含量の損失を予防又は治療するのに、せいぜい、控えめに有益である用量でのみ投与し得る。実際に、Aloiaらは、毒性問題を回避し、高用量レベルが得られることを可能にし得る投与の別の経路が探求されることを推奨する [Aloia, J.ら, Amer. J. Med. 84: 401-408 (1988)]。1<sub>α</sub>-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の報告された毒性にもかかわらず、これらの2種の化合物は多くの骨枯渇疾患の治療に特別な薬物に留まっている。

1<sub>α</sub>-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の両方が研究され、アジア及びヨーロッパの或る国で骨多孔症を治療するのに臨床使用されている [Gillespie, W.J.ら, Abstract, The Cochrane Library, 2001年2月発行; DeChant, K.L.及びGoa, K.L., Drugs & Aging, 5(4):300-317 (1994); Ikeda, K及びOgata, E., Mechanisms of Aging & Development 116:103-111 (2000); Tanizawa, T., Osteoporos. Int. 9:163-170 (1999); Civitelli, R., Calcif. Tissue 57:409-414 (1995); Parfitt, A.M., Drugs 36:513-520 (1988); Thompson, S.P.ら, Brit. Edit. Soc. Bone Joint Surgery, 72:1053-1056 (1990); Sairanen, S.ら, Calcif. Tissue Int. 67:122-127 (2000); Haas, H.G.ら, Horm. Metab. Res. 11:168-171 (1979); Tilyard, M.W.ら, New England J. Med. 326:357-362 (1992); Aloia, J.F.ら, Am. J. Med. 84:401-408 (1988); Avioli, L., Calcif. Tissue Int. 65:2392-294 (1999); Orimi, H.ら, Calcif. Tissue Int. 54:370-376 (1994); Sorensen, O.H.ら, Clinical Endocrinol. 7 (Suppl.): 169S-175S (1997)]。幾つかの研究は活性ビタミンD、例えば、1<sub>α</sub>-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>が、例えば、骨多孔症を治療するのに前駆体、例えば、ビタミンDよりも有効であることが明らかであることを示唆している。これらの薬物は、例えば、骨多孔症で欠陥のカルシウム吸収を有する患者に最も有効であることが明らかである。又、活性ビタミンDは標的器官中の1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>耐性、1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシ

10

20

30

40

50

ビタミンD<sub>3</sub>合成のPTH誘発に対する応答性の低下、及び特に老化による1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の低い生成を治療するのに一層有効であることが明らかである〔Zerwekh, J.E.ら, J. Clin. Endocrinol. Metab. 56:410-413 (1983); Nordin, B.E.C.ら, Calcif. Tissue Int. 65:307-310 (1999); Morris, H.A.ら, Calcif. Tissue Int. 49:240-243 (1991); Shiraishi, A.ら, Calcif. Tissue Int. 65:311-316 (1999); Silverberg, S.J.ら, New England J. Med. 320(5):277-281 (1989); Francis, R.M. Calcif. Tissue Int. 60:111-114 (1997); Francis, R.M.ら, Osteoporosis Int. 6:284-290 (1996); Theiler, R.ら, Int. J. Vit. Nur. Res. 68:36-41 (1998)〕。

## 【0009】

又、先に注目されたように、二次上皮小体機能亢進症は腎不全及び腸の吸収不良症候群と関連する重大な臨床上の問題であり、又本明細書に上記された老化と関連していた。腎不全について、米国では、末期腎臓疾患が約300,000の個体を冒している。この疾患では、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>からのビタミンDホルモン（集約して“1',25-(OH)<sub>2</sub>D”）の合成のための主たる部位である、近位ネフロンの細胞の漸進的損失がある。加えて、機能しているネフロンの損失がその反応を触媒作用してDホルモンを生成する酵素である、腎臓の25-ヒドロキシビタミンD-1'-ヒドロキシラーゼの活性を低下する過剰のリンの保持をもたらす。これらの二つのイベントが軽度から中間の末期腎臓疾患有する患者に普通に見られる1',25-(OH)<sub>2</sub>Dの低血清レベルを説明する。

1',25-(OH)<sub>2</sub>Dの低下した血清レベルは直接及び間接のメカニズムによりPTHの増大され、最終的には過度の分泌を生じる。得られる上皮小体機能亢進症は著しく増大された骨ターンオーバー及びその腎性骨ジストロフィーの後遺症をもたらし、これらは種々のその他の疾患、例えば、う胞性纖維性骨炎、骨軟化症、骨多孔症、骨格外カルシウム沈着並びに関連障害、例えば、骨の痛み、関節周囲の炎症及びモッカーベルグ硬化症を含み得る。又、1',25-(OH)<sub>2</sub>Dの低下した血清レベルは骨格変形（小児患者で最もしばしば見られる）とともに筋肉の弱さ及び成長遅延を生じ得る。

## 【0010】

末期腎臓疾患有する患者におけるホルモン活性ビタミンD薬物の従来の臨床研究、即ち、二次上皮小体機能亢進症の治療は、ビタミンD<sub>3</sub>から誘導された化合物に集中していた。1',25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>及び1'-OH-D<sub>3</sub>は治療又は予防について1'-ヒドロキシル化ビタミンDの主要な認可された形態であるが、これらの薬物は全ての主要な医薬マーケットで現在認可されていない。置換療法としての1',25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>及び1'-OH-D<sub>3</sub>の使用は末期腎臓疾患有する患者で上皮小体機能亢進症を治療又は予防することにより腎性骨ジストロフィーを治療又は防止しようとする。先に注目されたように、1',25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>は、特に同時投与されるホスフェート結合剤、例えば、カルシウム化合物が血清リンをコントロールするのに使用される場合に、0.5 μgより上の用量で毒性副作用（高カルシウム血症及び高リン酸塩血症）をしばしば生じる。上皮小体機能亢進症を予防するための最小有効用量は0.25~0.50 μg/日の範囲である。殆どの患者が0.5~1.0 μg/日の経口治療用量又は週当り3回の0.5~3.0 μgの静脈内用量に応答する。上記のように、その他の普通に使用されるビタミンD薬物は1'-OH-D<sub>3</sub>であり、これは特にホスフェート結合剤とともに使用される場合に、1.0 μg/日以上の用量で毒性作用をしばしば生じる。上皮小体機能亢進症を予防するための最小有効用量は0.25~1.0 μg/日の範囲であり、殆どの患者が1.0 μg/日以上の治療用量を必要とする。薬物、1',25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>又は1'-OH-D<sub>3</sub>が高用量で投与される場合、効力及び毒性の両方が増大することがわかる。こうして、ホルモン活性D<sub>3</sub>化合物はそれらの固有の毒性のためにそれらの治療有用性の点で制限される。

腎不全セッティングで活性ビタミンD<sub>3</sub>の毒性副作用を低減しようとする試みは1.25mMのイオン化カルシウム濃度を有する低カルシウム透析物の投与を含んでいた。しかしながら、低カルシウム透析物の使用は経口カルシウムサプリメント及びホスフェート結合剤の増大された用量を受けない患者で高血清PTH及び高いリンレベルをもたらすことがわかった。カルシウムサプリメント及びホスフェート結合剤の用量が増大される場合、リンの血清レベルが調節し得るが、高カルシウム血症の発生率が著しく上昇する。こうして、二次上

10

20

30

40

50

皮小体機能亢進症についての現在のビタミンD療法の使用と関連する多くの問題がある。

老化と関連する二次上皮小体機能亢進症について、 $1\text{-OH-D}_3$ による治療はビタミンDよりも有利であることが示唆されていた〔Shiraishi, Aら, Calcif. Tissue Int. 65:292-294 (1999)〕。しかしながら、ビタミンD<sub>3</sub>の活性形態は前駆体よりも増大された効力を有し得るが、それらの固有の毒性が広範囲の治療上の使用を依然として制限する。

上皮小体機能亢進症についてのホルモン活性ビタミンD<sub>3</sub>の使用によるこれらの既知の問題にもかかわらず、ビタミンD化合物、誘導体又は類似体、及び低い固有の毒性を有する治療プロトコルに対する要望がある。

#### 【発明の開示】

##### 【課題を解決するための手段】

10

##### 【0011】

一局面において、本発明は老化と関連する上皮小体機能亢進症を治療、即ち、回復又は予防する方法を提供する。その方法はその治療を要する被験者に上昇した血液上皮小体ホルモン(PTH)レベルを低下し、又は低下された血液上皮小体ホルモン(PTH)レベルを維持するのに充分、即ち、上皮小体活性を抑制するのに充分な量の活性ビタミンD化合物を投与することを含む。

別の局面において、本発明は老化関連ビタミンD欠乏(ARVDD)症候群と関連する上皮小体機能亢進症の治療又は予防方法を提供する。その方法は治療又は予防を要する被験者に上昇した血液上皮小体ホルモンレベルを低下し、又は低下された血液上皮小体ホルモンレベルを維持するのに充分な量の活性ビタミンD化合物を投与することを含む。ARVDDは一次ビタミンD欠乏、 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 欠乏及び $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 耐性の一つ以上を含む。こうして、更なる局面において、本発明はARVDDと関連する症状の一つ以上を治療又は予防する方法を提供する。

その方法は更に種々の有効治療プロトコルによる活性ビタミンDの投与を含む。一つのこのようなプロトコールは活性ビタミンD化合物の間欠又はエピソードの高用量養生法を含む。本発明の活性ビタミンD化合物は通常のビタミンD療法と均等の生物活性を有するが、それより低い毒性を有する。

本発明の更に充分な理解が特許請求の範囲と一緒にされた、下記の記載の吟味後に得られるであろう。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

30

##### 【0012】

本発明は種々の治療プロトコルを利用して有効量の活性ビタミンD化合物を投与することによる老化と関連し、かつ／又は老化関連ビタミンD欠乏(ARVDD)症候群と関連する上皮小体機能亢進症の回復又は予防に関する。ARVDDは症候群内に下記の症状、(1)一次ビタミンD欠乏、(2) $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 欠乏、及び(3) $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 耐性の一つ以上を含む。上昇した血液上皮小体ホルモンレベル、即ち、上皮小体機能亢進症は、典型的には老化及びARVDDの症候群内の症状の一つ以上と関連している。それ故、本発明はこのような試みに関して詳しく今記載されるが、当業者は本発明のこのような記載が例示にすぎないことを意味し、本発明の全範囲についての限定と見なされるべきではないことを認めるであろう。

更に詳しくは、上皮小体ホルモン(PTH)の上昇した血液レベルを低下し、かつ／又は老化及び／又はARVDDと関連する低下された血清PTHレベルを維持する治療方法に関する。その方法は、例えば、ビタミンD欠乏を最小にし、 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ の腎臓生成を増大し、標的器官中の $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 耐性を低下することによりARVDDの症候群内に含まれる症状の一つ以上を回復又は予防するのに有益である。本発明の方法は、特に経口カルシウムをホスフェート結合剤として使用して血清リンレベルを調節する患者で有意に少ない結果として生じる高カルシウム血症及び高リン酸塩血症を有する。更に、高用量養生法で間欠的又はエピソード的に投与された場合の活性ビタミンD化合物は高効力及び低下された毒性を生じる。これらの属性は老化及び／又はARVDDと関連する症状の一つ以上と関連する上皮小体機能亢進症を患っている患者の新規治療方法により得られる。

##### 【0013】

50

本明細書に使用される“老化関連ビタミンD欠乏症候群(ARVDD)”という用語は老人に生じ得る一次ビタミンD欠乏、 $1,25-(OH)_2D_3$ 欠乏及び $1,25-(OH)_2D_3$ 耐性の症状の一つ以上を表す。不十分な日光暴露及び低下されたビタミンD摂取に加えて、このARVDD症候群におそらく寄与するその他の因子として、 $1,25-(OH)_2D_3$ の欠陥の腎臓生成、及びその生物学的作用を腸及び骨に導入し得る $1,25-(OH)_2D_3$ 受容体(VDR)複合体の数の漸進的減少が挙げられる。

又、本明細書に使用される“上皮小体機能亢進症”という用語は一次、二次及び／又は三次上皮小体機能亢進症を表す。

以下に記載される、式(I)の類似体が上昇した血清上皮小体ホルモンを有する患者に投与される場合、PTH濃度が従来知られている製剤及び投薬養生法で投与された同じ量の活性化ビタミンD<sub>3</sub>後に観察されるよりも有意に少ない高カルシウム血症及び高リン酸塩血症とともに低下されることがわかった。こうして、式(I)の化合物は通常のプロトコルを使用して投与される活性ビタミンD<sub>3</sub>類似体に対して改良された治療インデックスを有する。

1 -ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>(1 -(OH)D<sub>2</sub>)は1 -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(1 -(OH)D<sub>3</sub>)及び1 ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(1 ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)と同じ生物効力を有するが、極めて毒性ではないことが示されていた〔米国特許第5,403,831号及び同第5,104,864号を参照のこと〕。閉経後の骨多孔症を有する婦人における10 μg/日までの1 -(OH)D<sub>2</sub>の用量でさえもが(オープンラベル試験及び二重盲検試験の両方で)ほんの軽度の高カルシウム血症を示し(>300mg/24時間)、1 -(OH)D<sub>2</sub>のみによる顕著な高カルシウム血症(>11.0mg/dL)が明らかではなかった。更に、1 -(OH)D<sub>2</sub>はクレアチニクリアランス及びBUNにより測定して腎臓機能に悪影響せず、又それはヒドロキシプロリンの尿排泄を増大せず、骨吸収に対する刺激作用の不在を示した。8 μg/日までの用量の健康な成体の雄への1 -(OH)D<sub>2</sub>の投与は高カルシウム血症又はその他の悪影響を示さなかった。

#### 【0014】

更に、ビタミンD<sub>3</sub>はそれが活性化される前に、即ち、それが生物学的応答を生じる前にC-1位及びC-25位でヒドロキシリ化される必要があることが知られている。同様の代謝がビタミンDのその他の形態、例えば、ビタミンD<sub>2</sub>及びビタミンD<sub>4</sub>を活性化するのに必要とされることが明らかである。それ故、本明細書に使用される“活性化ビタミンD”又は“活性ビタミンD”という用語は分子のC-1位、C-24位又はC-25位の少なくとも一つでヒドロキシリ化されたビタミンD化合物又は類似体(即ち、ヒドロキシビタミンD)を表すことが意図されており、化合物それ自体、又はプロドラッグの場合にはその代謝産物の一種がビタミンD受容体(VDR)に結合する。例えば、ビタミンD“プロドラッグ”として、C-1位でヒドロキシリ化されている化合物が挙げられる。このような化合物はin vivoで更なるヒドロキシリ化を受け、それらの代謝産物がVDRを結合する。

又、本明細書に使用される、アルキル、アルケニル、アシル、又はシクロアルキルについての修飾語としての“低級”という用語は1~4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐、飽和又は不飽和炭化水素基を表すと意味される。このような炭化水素基の特別な例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、エテニル、プロペニル、ブテニル、イソブテニル、イソプロペニル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル又はシクロプロピルである。“芳香族アシル”という用語は未置換又は置換ベンジル基を表すと意味される。

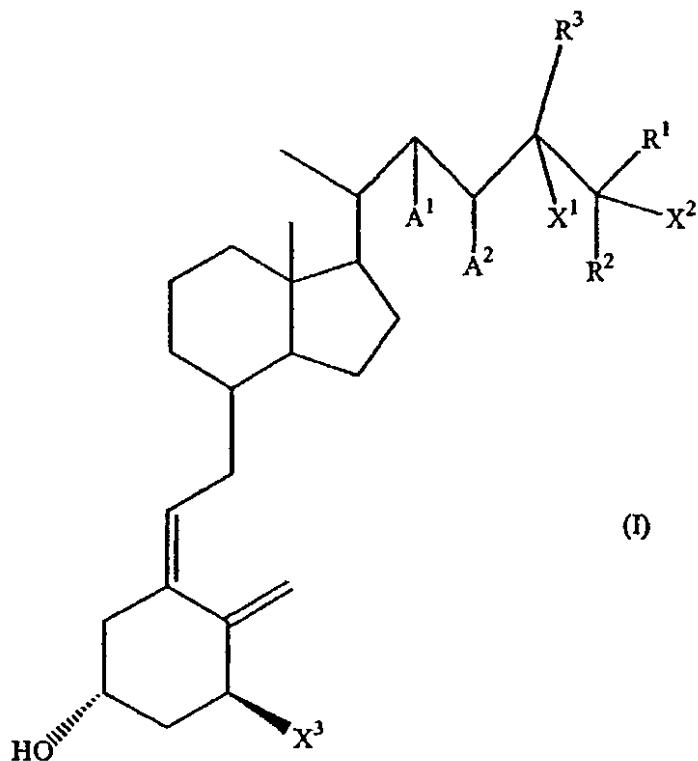
本明細書に使用される“炭化水素部分”という用語は低級アルキル、低級アルケニル、低級アシル基又は低級シクロアルキル、即ち、直鎖又は分岐、飽和又は不飽和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>炭化水素基を表す。

更に、本発明の活性ビタミンDは不飽和側鎖を有してもよく、例えば、C-22とC-23の間、C-25とC-26の間又はC-26とC-27の間に二重結合があることが好適である。

本発明の活性ビタミンD、即ち、ヒドロキシビタミンDは式(I)：

#### 【0015】

【化1】



10

20

30

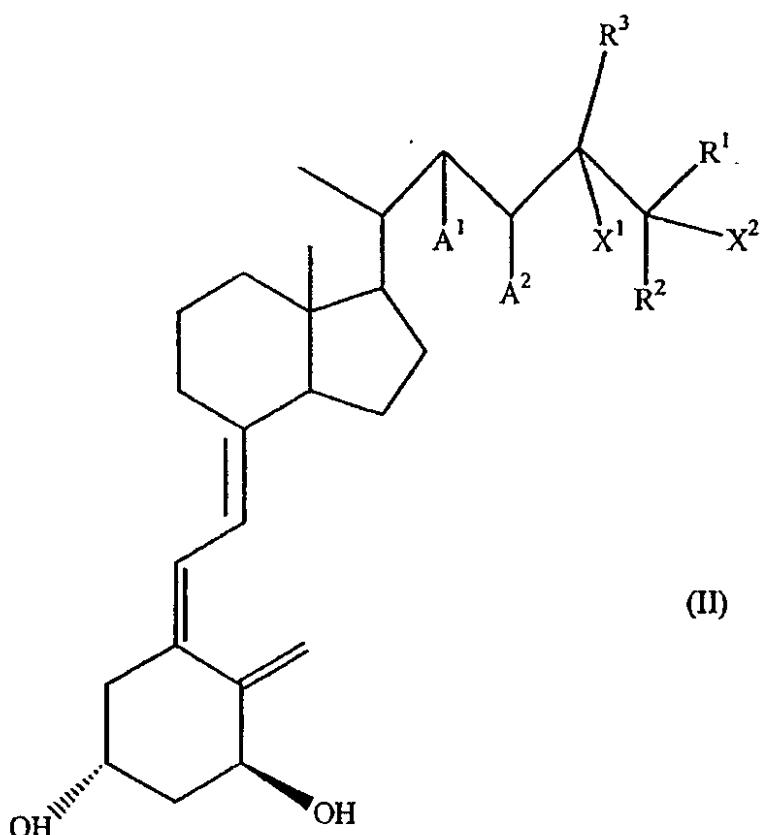
【0016】

(式中、 $A^1$ 及び $A^2$ は夫々水素であり、又は一緒になって炭素-炭素結合を表し、こうしてC-22とC-23の間に二重結合を形成し、 $R^1$ 及び $R^2$ は同じであり、又は異なり、水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級フルオロアルキル、0-低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル、低級シクロアルキルであり、但し、 $R^1$ 及び $R^2$ の両方が共にアルケニルであり得ず、又はそれらが結合される炭素と一緒にされて $C_3-C_8$ 炭素環を形成し得ないことを条件とし、 $R^3$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルキル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルキル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル又は低級シクロアルキルであり、 $X^1$ は水素又はヒドロキシルであり、 $X^2$ は水素又はヒドロキシルであり、又は $R^1$ もしくは $R^2$ と一緒にされて二重結合を構成してもよく、 $X^3$ は水素又はヒドロキシルであり、但し、 $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ の少なくとも一つがヒドロキシルであることを条件とする)  
に記載された一般式を有する。

本発明の特別な1-ヒドロキシビタミンD化合物は一般式(I)：

【0017】

【化2】



10

20

30

【0018】

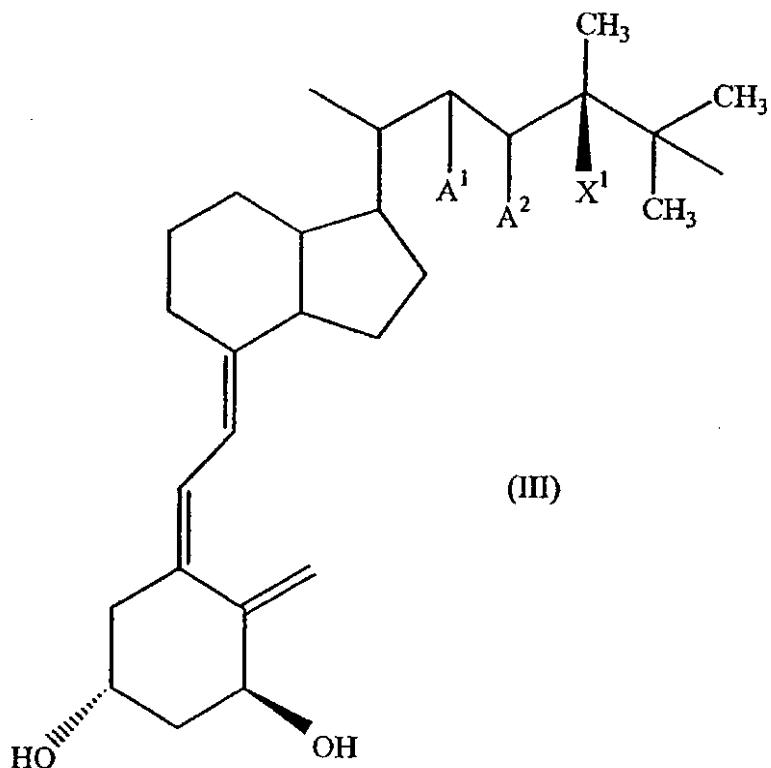
(式中、 $A^1$ 及び $A^2$ は夫々水素であり、又は一緒になって炭素-炭素結合を表し、こうしてC-22とC-23の間に二重結合を形成し、 $R^1$ 及び $R^2$ は同じであり、又は異なり、水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級フルオロアルキル、0-低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル、低級シクロアルキルであり、但し、 $R^1$ 及び $R^2$ の両方が共にアルケニルであり得ず、又はそれらが結合される炭素と一緒にされて $C_3-C_8$ 炭素環を形成し得ないことを条件とし、 $R^3$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルキル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルキル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル又は低級シクロアルキルであり、 $X^1$ は水素又はヒドロキシルであり、 $X^2$ は水素又はヒドロキシルであり、又は $R^1$ もしくは $R^2$ と一緒にされて二重結合を構成してもよい)

を特徴とする。

$R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ が全てメチル基であり、かつ $X^2$ が水素である本発明の活性1-ヒドロキシル化ビタミンD類似体は、一般式(III)：

【0019】

【化3】



【0020】

(式中、 $A^1$ 及び $A^2$ は夫々水素であり、又は一緒になって炭素-炭素二重結合を表し、かつ $X^1$ は水素又はヒドロキシルである)  
を有する。

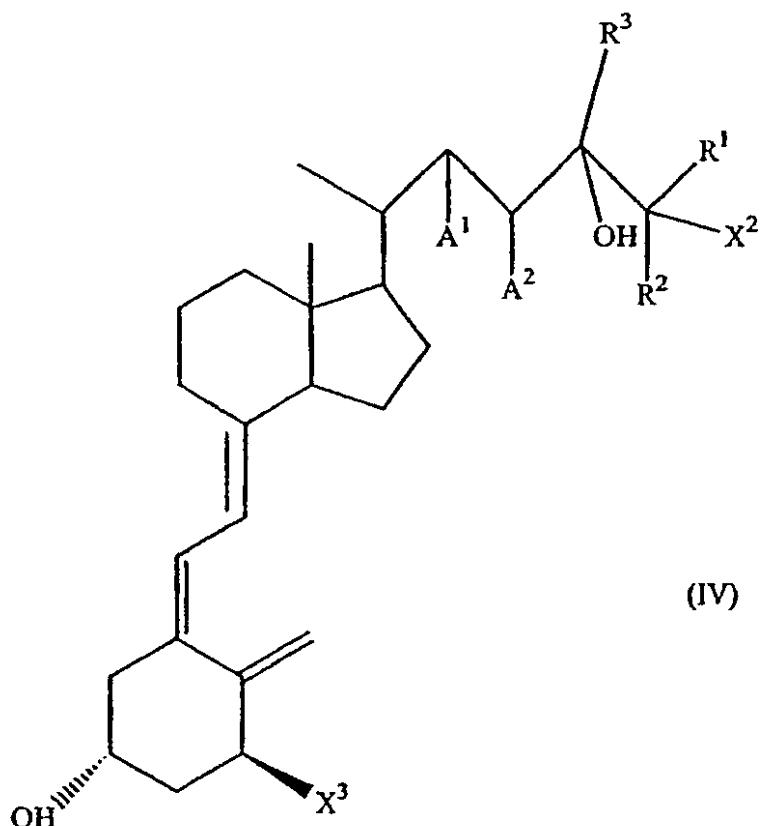
本発明の特別な24-ヒドロキシビタミンD化合物は一般式(IV)：

30

40

【0021】

【化4】



10

20

30

40

50

【0022】

(式中、 $A^1$ 及び $A^2$ は夫々水素であり、又は一緒になって炭素-炭素結合を表し、こうしてC-22とC-23の間に二重結合を形成し、 $R^1$ 及び $R^2$ は同じであり、又は異なり、水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級フルオロアルキル、0-低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル、低級シクロアルキルであり、但し、 $R^1$ 及び $R^2$ の両方が共にアルケニルであり得ず、又はそれらが結合される炭素と一緒にされて $C_3-C_8$ 炭素環を形成し得ないことを条件とし、 $R^3$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級フルオロアルキル、低級フルオロアルケニル、0-低級アルキル、0-低級アルケニル、0-低級アシル、0-芳香族アシル又は低級シクロアルキルであり、 $X^3$ は水素又はヒドロキシルであり、 $X^2$ は水素もしくはヒドロキシルであり、又は $R^1$ もしくは $R^2$ と一緒にされて二重結合を構成してもよい)を特徴とする。

【0023】

式I-IVのこのような化合物として、一般に24-ヒドロキシビタミンD化合物、25-ヒドロキシビタミンD化合物及び1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD化合物が挙げられる。式(I)-(IV)のこのような化合物の特別な例として、1 $\alpha$ ,24-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1 $\alpha$ ,24-ジヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1 $\alpha$ ,24,25-トリヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ,24,25-トリヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>が挙げられるが、これらに限定されず、またプロドラッグ又はプロホルモン、例えば、1 $\beta$ -ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1 $\beta$ -ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、24-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、24-ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、及び25-ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>が挙げられる。

本発明の化合物は典型的には天然Dホルモン、1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と較べて低カルシウム性である。“低カルシウム性”は天然ビタミンDホルモン、1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のカルシウム活性と較べて低下されたカルシウム活性を有する活性ビタミンD化合物を表すと意味される。換言すれば、カルシウム性インデックスが1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のそれより小さい。これらの化合物のカルシウム活性は典型的に

は $1\alpha$ , $25$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のそれの0.001~0.5倍の範囲である。“カルシウム性インデックス”はカルシウム応答を生じる薬物の能力の相対的目安であり、 $1\alpha$ , $25$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のカルシウム活性が1と表示される。このような低カルシウム性ビタミンD化合物は高用量で投与された場合でさえも高カルシウム血症の低下されたリスクを与える。

更に、例えば、C-24位にキラル中心を有する式(I)-(IV)の化合物について、両方のエピマー(例えば、R及びS)及びエピマー混合物は本発明の範囲内にあることが理解される。或る種のエピマー形態が好ましい場合、その好ましい形態はその他のエピマー形態を実質的に含まず、例えば、 $1\alpha$ , $24(S)$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>はその(R)エピマーを実質的に含まないことが好ましく、 $1\alpha$ , $24(R)$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>はその(S)エピマーを実質的に含まないことが好ましい。  
10

#### 【0024】

式(I)-(IV)のビタミンD類似体は医薬組成物中の活性化合物として有益である。本発明の活性ビタミンD化合物として、その分子のC<sub>1</sub>位、C<sub>24</sub>位又はC<sub>25</sub>位の少なくとも一つに置換されたヒドロキシ基を有するビタミンD化合物、即ち、ヒドロキシビタミンDが挙げられる。式(III)の類似体が特に有益である。何とならば、それらが上皮小体機能亢進症を経験している患者に通常のプロトコルにより投与された場合にそれらのビタミンD<sub>3</sub>相当物よりも実質的に毒性ではないからである。例えば、ホスフェート結合剤として経口カルシウム、例えば、炭酸カルシウム又は酢酸カルシウムを使用する患者では、ビタミンD<sub>3</sub>化合物で可能であるよりも高い用量レベルでの式(III)の類似体の投与は上皮小体機能亢進症を治療するのに従来可能であるよりも大きい効力を与える。  
20

本発明の活性ビタミンD化合物の有効量が毎日又はエピソードの基準で投与し得る。用量は毎日与えられる週当たり1μgから150μg又はエピソード的もしくは間欠的に与えられる10μg/投薬もしくは更に大きく200μg/投薬以上まであってもよい。

又、本発明の方法は老化と関連する上皮小体機能亢進症を治療し、ARVDD症候群と関連する症候を抑制するために、間欠又はエピソード基準で投与される、高用量形態の、活性ビタミンD化合物、及び特に有益には、低カルシウム性活性ビタミンD化合物、特にビタミンD<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>及びD<sub>4</sub>の化合物の使用を含む。エピソード又は間欠の高用量で与えられる活性ビタミンD化合物はその他の治療薬(以下に詳しく記載されるような)と同時投与されてもよい。活性ビタミンDの投与はその他の治療薬の投与の前、同時、又はその後であってもよい。  
30

#### 【0025】

本発明のエピソード又は間欠の投薬プロトコルにより、ARVDDを有する患者に投与される高用量は $1\alpha$ , $25$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(カルシトリオール)、又は $1\alpha$ -(OH)-D<sub>3</sub>(アルファカルシドール)さえをも含んでもよい。“高用量”は10μg以上、例えば、20μg~100μg以上、例えば、300μgの用量を意味する。その他の用語では、“高用量”はin vivoのビタミンDの通常の生理学的レベルより高い生理学的レベルを生じ、又はこれらの受容体を発現する細胞でビタミンD受容体をアップレギュレートするのに単一投薬で充分である用量である。間欠投薬養生法は週当たり1回~12週毎に1回、例えば、3週毎に1回であることが好適である。体重の関数として、有効用量は患者の体重1キログラム当り約0.2μgから約4.5μgまでの範囲である。  
40

本発明のエピソードプロトコル又は投薬養生法は通常の養生法による投与と較べてビタミンD類似体の活性形態について改良された治療インデックスを与える。エピソード投薬は又コスト有効である。何とならば、少ない活性薬剤が必要とされるからである。

更に、間欠の高用量養生法は活性ビタミンDに特有であるあらゆる治療効果、例えば、骨質量の損失の軽減、等に影響するのに使用し得ると考えられる。間欠投薬の価値はビタミンD受容体のアップレギュレーションが周期的な毎日の投薬で生じる高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の副作用を生じないで单一投薬で生じることである。

エピソード投薬は単一投薬であってもよく、又は必要により2~4回のサブ投薬に分けられてもよく、これらは、所望により、全用量が与えられるまで20分~1時間離れて与えら  
50

れてもよい。本発明の化合物は高カルシウム血症を生じないで、又は高カルシウム血症の実質的に低減されたりスクでもって、例えば、 $1,25-(OH)_2D_3$ 欠乏及び／又は耐性を軽減するのに充分な時間の期間にわたって血清ビタミンDレベルを生理学的レベルより上のレベルに上昇する量で投与される。本発明の低カルシウム性ビタミンD化合物の性質はこのような生理学的レベルより上のレベルを可能にするのに特に有益である。

### 【0026】

一般に、本発明の薬理学上活性な化合物は通常の製薬方法に従って処理されて患者、例えば、ヒトを含む哺乳類への投与のための医薬を生じ得る。例えば、本発明の活性ビタミンD化合物は一種以上の通常の賦形剤（これらは活性化合物と有害に反応しない）、例えば、腸投与（例えば、経口）、非経口、局所、舌下もしくは直腸の適用に適した医薬上許される担体物質を使用して、又は吸入もしくはガス注入（例えば、口又は鼻中の）による投与により通常の様式で医薬組成物中で製剤化し得る。10

一般に、医薬製剤に許される担体として、水、塩溶液、アルコール、アラビアゴム、植物油（例えば、アーモンド油、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、オリーブ油、ヤシ油）、鉛油、魚肝油、油状エステル、例えば、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物（例えば、ラクトース、アミロース又は澱粉）、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘稠パラフィン、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、等が挙げられるが、これらに限定されない。

非経口の、例えば、注射可能な、投薬形態が特に重要である。投与の非経口経路の使用が腸中の活性ビタミンD化合物の最初の通過のバイパスを可能にし、こうして腸のカルシウム吸収の刺激を回避し、更に、高用量経口投与と関連し得る食道刺激のリスクを低減する。投与の注射可能な経路は典型的には健康ケア専門家により行なわれる所以、投薬は正確な量及び時期について一層有効に調節し得る。非経口投与として、好適には皮下、筋肉内、もしくは静脈内の注射、鼻咽頭もしくは粘膜の吸収、又は経皮吸収が挙げられる。20

注射可能な組成物は無菌懸濁液、溶液、又は油状ビヒクル（例えば、ヤシ油、綿実油、ゴマ油、落花生油又は大豆油）もしくは水性ビヒクル中のエマルションの如き形態をとってもよく、又種々の製剤化薬剤を含んでもよい。又、活性成分は好適なビヒクル、例えば、無菌水による送出の時点における再生のために粉末（凍結乾燥又は非凍結乾燥）形態であってもよい。30

### 【0027】

注射可能な組成物において、担体は典型的には無菌であり、発熱物質を含まず、例えば、筋肉内注射について水、食塩水、水性プロピレングリコール、又は別の注射可能な液体、例えば、落花生油である。又、種々の緩衝剤、防腐剤、懸濁剤、安定剤又は分散剤、表面活性剤等が含まれてもよい。水溶液は、必要により、好適に緩衝されてもよく、液体希釈剤が最初に充分な食塩水又はグルコースで等張性にされてもよい。水溶液が静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内の注射目的に特に適している。これに関して、使用される無菌水性媒体は当業者に公知の通常の技術により全て容易に行なわれる。油性溶液が関節内、筋肉内及び皮下の注射目的に特に適している。無菌条件下の全てのこれらの溶液の調製は当業者に公知の通常の医薬技術により容易に行なわれる。40

注射による非経口投与のために製剤化された本発明の化合物は巨丸剤注射又は連続注入により投与されてもよい。注射用の製剤は単位投薬形態で、例えば、防腐剤が添加された、アンプル又は多投薬容器中で都合よく提供されてもよい。

前記製剤化に加えて、化合物はデポー製剤として又製剤化されてもよい。このような長く作用する製剤は移植（例えば、皮下又は筋肉内）又は筋肉内注射により投与されてもよい。こうして、例えば、化合物は好適なポリマー材料もしくは疎水性材料（例えば、許される油中のエマルションとして）又はイオン交換樹脂で、或いは難溶性誘導体、例えば、難溶性塩として製剤化されてもよい。

腸適用について、錠剤、糖剤、液体、ドロップ、座薬、ロゼンジ剤、粉末、又はカプセルが特に適している。シロップ、エリキシル剤等は甘味料入りのビヒクルが所望される場50

合に使用し得る。経口投与について、医薬組成物は、例えば、医薬上許される賦形剤、例えば、結合剤（例えば、前ゼラチン化されたトウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース又はリン酸水素カルシウム）、滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモ澱粉又はナトリウム澱粉グリコレート）、又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）による通常の手段により調製された、錠剤又はカプセル、例えば、軟質もしくは硬質のゲルカプセルの形態をとってもよい。錠剤は当業界で公知の方法により被覆されてもよい。

#### 【0028】

経口投与のための液体製剤は、例えば、溶液、シロップもしくは懸濁液の形態をとってもよく、又はそれらは使用前の水もしくはその他の好適なビヒクルによる再生のための乾燥製品として提供されてもよい。このような液体製剤は医薬上許される添加剤、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は水素化食用脂肪）、乳化剤（例えば、レシチン又はアカシア）、非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油状エステル、エチルアルコール又は分別された植物油）、及び防腐剤（例えば、メチルもしくはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸）とともに通常の手段により調製されてもよい。製剤は又適當な緩衝塩、風味料、着色剤及び甘味料を含んでもよい。

経口投与のための製剤は又活性化合物の調節された放出を生じるように好適に製剤化されてもよい。多くの調節された放出系が当業界で知られている。

舌下投与について、組成物は通常の様式で製剤化された錠剤、ロゼンジ剤又は吸収ウエハの形態をとってもよい。

吸入による投与について、本発明による使用のための化合物は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又はその他の好適なガスの使用により、加圧パック又はネプライザーからのエアロゾール噴霧提供の形態で都合よく送出される。加圧エアロゾールの場合、投薬単位は計量された量を送出するための弁を用意することにより決められてもよい。吸入器又は注入器中の使用のための、例えば、ゼラチンのカプセル及びカートリッジが活性化合物とラクトース又は澱粉の如き好適な粉末ベースの粉末混合物を含んで製剤化されてもよい。

化合物は又直腸又は腔用の組成物、例えば、通常の座薬ベース又は保持浣腸を含む座薬中で製剤化されてもよい。これらの組成物は活性成分を好適な非刺激性賦形剤（これは室温（例えば、10 ~ 32）で固体であるが、直腸温度で液体であり、直腸又は腔中で融解して活性成分を放出するであろう）と混合することにより調製し得る。このような材料はポリエチレングリコール、ココアバター、その他のグリセリド及びワックスである。貯蔵寿命を延長するために、組成物は有利には酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール又はヒドロキノンを含んでもよい。

#### 【0029】

組成物は、所望により、パック又は分配装置（これらは活性成分を含む一つ以上の単位投薬形態を含んでもよい）中で提供されてもよい。パックは、例えば、金属又はプラスチックの箔、例えば、プリスターパックを含んでもよい。パック又は分配装置は投与についての指示により伴われることが好適である。

局所適用について、好適な噴霧できない粘稠な、半固体又は固体形態が使用でき、これらは局所適用と適合性であり、水より大きいことが好ましい動的粘度を有する担体、例えば、鉛油、アーモンド油、自己乳化性蜜蠍、植物油、白色軟質パラフィン、及びプロピレングリコールを含む。好適な製剤として、クリーム、ゼリー、ゲル、ペースト、軟膏、ローション、溶液、懸濁液、エマルジョン、粉末、リニメント、軟膏剤、エアロゾール、経皮パッチ等が挙げられるが、これらに限定されず、これらは、所望により、滅菌され、又は助剤、例えば、防腐剤、安定剤、解乳化剤、湿潤剤等と混合される。本発明のクリーム製剤は、例えば、水、アーモンド油、鉛油及び自己乳化性蜜蠍の混合物を含むことが好適である。軟膏製剤は、例えば、アーモンド油及び白色軟質パラフィンを含むことが好適で

10

20

30

40

50

あり、又ローション製剤は、例えば、乾燥プロピレングリコールを含むことが好適である。経皮投与の目的のために、希薄な無菌の、水性又は部分水性の溶液（通常約0.1%～5%の濃度）（それ以外は、上記非経口溶液と同様）が調製される。

#### 【0030】

当業者は良好な医療慣例及び個々の患者の臨床状態により決められるような有効用量及び同時投与養生法（以下に記載されるような）を容易に最適化するであろう。投与の様式にかかわらず、特別な場合の活性化合物の実際の好ましい量は使用される特別な化合物、製剤化される特別な組成物、適用の様式、並びに治療される特別な位置及び生物に従って変化することが認められるであろう。例えば、特別な患者についての特別な用量は年齢、性別、体重、健康の一般状態、食事、投与の時期及び様式、排泄の速度、並びに組み合わせて使用される薬物及び治療が適用される特別な障害の重度に依存する。所定の患者についての用量は通常の考慮を使用して、例えば、主題化合物と既知の薬剤の差別的活性の通例の比較により、例えば、適当な通常の薬理学的プロトコルにより決められる。通常のスキルの医師は症状の進行に逆らい、又は停止するのに必要とされる薬物の有効量を容易に決め、規定することができる。毒性を生じないで効力を生じる範囲内の薬物の濃度を得ることの最適の正確さは標的部位についての薬物の有用性の速度論に基づく養生法を必要とする。これは薬物の分布、平衡、及び排除の考慮を伴う。本発明の組成物中の活性成分の用量は変化されてもよい。しかしながら、活性成分の量は有効な用量が得られるようなものであることが必要である。活性成分は最適の医薬効力を与える用量で治療を要する患者（動物及びヒト）に投与される。

又、典型的には上皮小体機能亢進症及びARVDD症候群と関連する骨疾患又は障害を回復すると知られているホルモン又はその他の治療薬、例えば、エストロゲンと連係しての有効用量の式(I)-(IV)の類似体の同時投与が本発明の範囲内に含まれる。このような骨薬剤として、その他のビタミンD化合物、複合エストロゲン又はそれらの均等物、カルシトニン、ビスホスホネート、カルシウムサプリメント、コバラミン、百日咳毒素及びホウ素が挙げられる。

#### 【0031】

“同時投与”という用語は2種以上の薬剤が患者又は被験者に投与されるあらゆる投与経路による組み合わせ療法を表すと意味される。薬剤の同時投与は組み合わせ療法又は組み合わせ治療と称されてもよい。薬剤は同じ投薬製剤又は別々の製剤中にあってもよい。一種より多い活性薬剤による組み合わせ治療について、活性薬剤が別々の投薬製剤中にある場合、活性薬剤は同時に投与でき、又はそれらは別々にずらした時点で投与し得る。両方の薬剤が生体中で有効濃度を得ることを可能にするのに充分な様式でそれらが与えられる限り、薬剤は同時又は逐次投与されてもよい（即ち、一種の薬剤が別の薬剤の投与に直接追随してもよく、又は薬剤がエピソード的に与えられてもよく、即ち、一方が一度に与えられ、続いて他方がその後の時点、例えば、1週以内に与えられる）。又、薬剤は異なる経路により投与されてもよく、例えば、一種の薬剤が静脈内投与されてもよく、一方、第二の薬剤が筋肉内、静脈内又は経口投与される。換言すれば、別の治療薬との本発明の活性ビタミンD化合物の同時投与は活性ビタミンD化合物及び、例えば、骨薬剤を含む組み合わされた医薬製剤と考えられることが好適であり、その製剤は毎日又は間欠基準の活性ビタミンD化合物の投与、及び毎日又は間欠基準の、例えば、骨薬剤の投与に適している。又、薬剤は、例えば、単一錠剤中のような、混合物として製剤化されてもよい。

例示の同時投与薬剤に可能な用量範囲が表1に示される。

#### 【0032】

【表1】

式(I)-(IV)の活性ビタミンD化合物と同時投与される種々の薬剤に可能な経口投薬範囲

薬剤	用量範囲		
	広い	好ましい	最も好ましい
複合エストロゲン又は均等物(mg/日)	0.3-5.0	0.4-2.4	0.6-1.2
フッ化ナトリウム(mg/日)	5-150	30-75	40-60
カルシトニン(IU/日)	5-800	25-500	50-200
ビスホスホネート(mg/日)	50-2000	100-1500	250-1000
カルシウムサプリメント(mg/日)	250-2500	500-1500	750-1000
コバラミン(μg/日)	5-200	20-100	30-50
百日咳毒素(mg/日)	0.1-2000	10-1500	100-1000
ホウ素(mg/日)	0.10-3000	1-250	2-100

## 【0033】

上記用量は経口投与についてであるが、同時投与される薬剤は鼻内、経皮、直腸内、腔内、皮下、静脈内、及び筋肉内を含む、別の様式で又投与し得ることが理解される。又、同時投与される薬剤の幾つかが毎日以外の基準で与えられてもよいことが意図されている。

便宜のために、本発明の活性ビタミンD化合物及び同時投与される治療薬は、例えば、プリスター・パック又は分配装置中で、一緒に包装されてもよい。換言すれば、活性ビタミンD化合物及びその他の治療薬は共通のパッケージ中に含まれてもよく、夫々がその中の別々の容器中に含まれ、又、上皮小体機能亢進症の治療におけるその化合物及び薬剤の使用についての指示、例えば、活性ビタミンD化合物及び治療薬を毎日又はエピソードの基準で上皮小体機能亢進症を有し、かつ/又はARVDDを患っている被験者に投与するための指示を有する。

本発明のビタミンD類似体の大量が、例えば、米国特許第3,907,843号、同第4,195,027号、同第4,202,829号、同第4,234,495号、同第4,260,549号、同第4,555,364号、同第4,554,106号、同第4,670,190号、及び同第5,488,120号; WO 94/05630、並びにStrugnellら, 3 Biochem. J. 233-241 (1995) (これらの全てが参考として本明細書に完全に含まれる)に記載されたような、多くの広く知られている方法に従って容易に得られる。

本発明が以下の実施例により更に説明され、これらは本発明の範囲を何ら限定しないと見なされるべきである。

## 【実施例】

## 【0034】

1-OH-ビタミンD<sub>3</sub>との1-OH-ビタミンD<sub>2</sub>の比較

1-(OH)D<sub>3</sub>との1-(OH)D<sub>2</sub>の比較を行なった。1-(OH)D<sub>2</sub>はくる病の治癒、腸のカルシウム吸収の刺激及びくる病のラットの血清無機リンの上昇で1-(OH)D<sub>3</sub>と等しく活性である〔G. Sjodenら, J. Nutr. 114, 2043-2946 (1984)〕。同じ実験動物では、1-OH-D<sub>2</sub>は1-OH-D<sub>3</sub>よりも5~15倍低い毒性であることがわかった〔又、G. Sjodenら, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 178, 432-436 (1985)を参照のこと〕。又、例えば、1-OH-D<sub>2</sub>は2年間までにわたって3 μg/日より大きい用量で骨質量又は骨ミネラル含量の損失を経験し、又はその傾向を有する被験者に安全に投与し得ることが今わかった。

下記の実施例は1-(OH)D<sub>2</sub>及び1,24-(OH)<sub>2</sub>D<sub>4</sub>が上昇した血液PTHレベルを低下又は防止するだけでなく、骨質量又は骨ミネラル含量の損失を防止又は回復するのに有効であるとともに、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>及び1-(OH)D<sub>3</sub>よりも実質的に毒性が小さいことを実証する。以下の実施例は1-(OH)D<sub>2</sub>及び1,24-(OH)<sub>2</sub>D<sub>4</sub>の使用を詳述するが、1,24(S)-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>が実質的に均等の結果でもって本発明の治療に容易に利用し得ることが理解されるべきである。例えば、1,24(S)-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>は1,24(R)-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に等しい活性を示し、又

10

20

30

30

40

50

そのビタミンD<sub>3</sub>相当物よりも有意に毒性が小さい。

### 【0035】

#### 実施例1：良好な安全性を実証する研究

ヒト患者における1-(OH)D<sub>2</sub>の低毒性を15人の閉経後の骨多孔症の婦人を伴う臨床研究〔J. Bone Min. Res.; 9:607-614 (1994)〕で実証した。選ばれた患者は55~75才の年齢であり、LUNAR二重光子吸収計による測定により測定して0.7~1.05g/cm<sup>2</sup>のL2-L3脊椎骨ミネラル密度（“BMD”）を示した（骨多孔症を有する婦人における平均骨ミネラル密度は約0.85±0.17g/cm<sup>2</sup>であり、その結果、これらの限界は約第15の100分位数~第85の100分位数に相当する）。

研究への参加の際に、全ての患者が400~600mgのカルシウムを含む毎日の食事を選ぶことについての指示を受けた。この食事に対するコンプライアンスを24時間の食物記録及び夫々の患者とのインタビューにより週間隔で確かめた。

全ての患者が1週の基準線期間、5~7週の治療期間、及び1週の治療後の観察期間を完了した。治療期間中に、患者は最初の週にわたって0.5μg/日の初期用量、並びにその後の週の夫々で1.0、2.0、4.0、5.0、8.0及び10.0μg/日の連続して高い用量で1-(OH)D<sub>2</sub>を経口自己投与した。全ての用量を朝食前に投与した。

血液及び尿の化学をその研究中に週基準で監視した。主要血液化学はカルシウム、リン、オステオカルシン、クレアチニン及び血液尿素窒素の断食血清レベルを含んだ。主要尿化学はカルシウム、リン及びクレアチニンの24時間排泄を含んだ。

研究からのデータは1-(OH)D<sub>2</sub>が数週の期間にわたって毎日の投薬養生法で高用量レベルで安全に投与し得ることを明らかに実証した。特に、その化合物はクレアチニンクリアランス及び尿素窒素の血液レベルにより測定して、腎臓機能に悪影響しなかったし、又それはヒドロキシプロリンの尿排泄を増大せず、骨吸収についての刺激作用の不在を示した。その化合物は常套で監視される血清化学に影響を有さず、不利な代謝作用の不在を示した。

カルシウムホメオスタシスに関する1-(OH)D<sub>2</sub>の陽性効果が24時間の尿カルシウムレベルで観察された用量に関連する増大から明らかであり、その化合物が腸のカルシウム吸収を増大することを確かめ、又血清オステオカルシンの用量に関連する増大から、その化合物が骨形成を直接に刺激することを示唆した。

### 【0036】

#### 実施例2：ヒトの骨多孔症に関する安全性及び効力を実証する研究

骨多孔症についての経口治療としての1-(OH)D<sub>2</sub>の安全性及び効力を60人の閉経後の骨多孔症の外来患者を伴う研究で確かめた。選ばれた被験者は60~70才の年齢を有し、二重エネルギーX線吸収法(DEXA)により測定して、0.7~1.05g/cm<sup>2</sup>のL2-L3脊椎BMDを示した。排除基準は重大な医療障害及び骨又はカルシウム代謝に影響すると知られている薬剤の最近の使用を含んでいた。

研究への参加の際に、夫々の被験者を二つの治療グループの一つにランダムに帰属した。一つのグループは1-(OH)D<sub>2</sub>による治療の104週までのコースを受けた。別のグループは偽薬治療のみを受けた。全ての被験者が700-900mgのカルシウムを含む毎日の食事を選ぶことについての指示を受け、その研究の経過にわたってこの食事に従うようにアドバイスされた。食事に対するコンプライアンスを24時間の食物記録及び夫々の被験者とのインタビューにより規則的な間隔で確かめた。

### 【0037】

治療期間中に、一つのグループからの被験者が1週間にわたって1.0μg/日の初期用量で1-(OH)D<sub>2</sub>を経口自己投与し、その後の週の夫々で用量を2.0、3.0、4.0μg/日に増大し、5.0μg/日の最大用量に増大した。尿のカルシウム排泄の速度が約275-300mg/24時間に上昇されるまで、所定の被験者についての用量をこのようにして増大し、その時点で被験者が得られる最高レベルで用量を一定に保った。第二グループからの被験者が毎日マッチする偽薬薬剤を自己投与し、見掛け用量を1-(OH)D<sub>2</sub>で治療される被験者と同じ様式で上向きに滴定した。

10

20

30

40

50

脊髄及び大腿首部のBMDを研究の開始時、そしてその後に6ヶ月間隔でDEXAにより全ての被験者で測定した。腸のカルシウム吸収を単一同位元素技術により研究の開始時、そして12ヶ月間隔で全ての被験者で推定した。ビタミンD代謝産物の血清レベルを放射性受容体結合アッセイにより基準線そして6ヶ月間隔で測定した。又、血清オステオカルシン、血清PTH及び尿のヒドロキシプロリンを基準線そして6ヶ月間隔で測定した。

その他の血液及び尿化学を治療期間中に規則的な間隔で監視した。これらの化学は血清カルシウム、血清イオン化カルシウム、尿カルシウム、血液尿素窒素、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスを含んでいた。腎臓-尿管-膀胱(KUB)X線を基準線そしてその後の12ヶ月間隔で得た。

#### 【0038】

10

研究の結果を以下に要約する。

被験者：60人の被験者が52週の研究であることが初期に意図されたものに応じた。これらの60人の被験者のうち、55人が1年の治療を完了し(28人：活性；27人：偽薬)、41人の被験者が任意の2年の治療を終了した。

試験薬物用量：1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ を受けた被験者についての平均規定用量は52週で4.2 $\mu g$ /日であり、104週で3.6 $\mu g$ /日であった。偽薬被験者についての平均規定用量は52週で見掛けの4.8 $\mu g$ /日であり、104週で4.8 $\mu g$ /日であった。

排除：1人の被験者が研究中のいずれかの時点での血清1 $\alpha$ ,25-(OH) $D_2$ の不在により確かめて、試験薬物の規定用量に従うことができなかった。この被験者についてのデータを分析から排除した。PTHアッセイを研究の結論時に完了した場合(バッチで)、3人の患者を上皮小体機能亢進症と診断した。これらの被験者についてのデータを分析から排除した。被験者を700-900mg/日の必要とされる食事のカルシウム摂取との非コンプライアンスについて分析から排除しなかった。

20

高カルシウム血症／高カルシウム尿症のエピソード：顕著な高カルシウム血症(>10.8mg/dL)が介入性疾患と関連して1人の被験者で生じた。このエピソードの時点における1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ の規定用量は5.0 $\mu g$ /日であった。中間の高カルシウム血症(10.4-10.8mg/dL)が5.0 $\mu g$ /日の規定用量での研究の経過にわたって2人の被験者で生じた。軽度の高カルシウム血症(10.2-10.4mg/dL)が最初の年に4人の被験者で生じ、2年目に2人の被験者で生じた。高カルシウム尿症が1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ で治療された17人の被験者で2年の研究にわたって時折観察された。

30

#### 【0039】

血清カルシウム／イオン化カルシウム：平均血清カルシウムは偽薬で治療された被験者よりも1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ で治療された被験者で約0.1~0.2mg/dL高かった。この差は治療の2年目中でのみ有意であった( $P<0.05$ )。平均血清イオン化カルシウムは1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ で治療された被験者で約0.05~0.10mg/dL高かった。

尿カルシウム：平均尿カルシウムは初期の滴定期間に用量-応答様式で増大した。滴定期後に、平均尿カルシウムは偽薬治療よりも1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ 治療で50~130%高かった( $P<0.01$ )。

腎臓機能：重大な変化がBUN、血清クレアチニン又はクレアチニンクリアランスの点で長期1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ 治療で観察されなかった。KBU X線は研究の経過中に両方の治療グループで異常を明らかにしなかった。

40

骨：L2-L4脊椎中の骨ミネラル密度(BMD)は2年の研究にわたって1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ 治療で漸進的に増大し、偽薬治療で減少した。治療グループ間の脊髄BMDの差は24ヶ月の治療後に統計上有意になった( $P<0.05$ )。同様の変化が18ヶ月( $P<0.001$ )及び24ヶ月( $P<0.05$ )の治療後に観察された統計上の有意差で大腿首部BMD中で観察された。

#### 【0040】

カルシウム摂取：経口投与された $^{45}\text{Ca}$ の腸の吸収が、偽薬対照に対して、52週の1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ 治療後に40%( $P<0.001$ )増大し、104週の1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ 治療後に29%( $P<0.5$ )増大した。

ビタミンD代謝産物：1 $\alpha$ -(OH) $D_2$ による治療は偽薬治療に対して平均血清全1 $\alpha$ ,25-(

50

$0\text{H})_2\text{D}_3$ において6ヶ月で21% ( $P<0.05$ ) から24ヶ月で49% ( $P<0.01$ ) まで漸進的増大を生じた。この増大は血清 $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ の50%減少により部分的に相殺される血清 $1\text{,}25(\text{OH})_2\text{D}_2$ の著しい上昇から生じた。治療に関連する変化は血清全 $25-(\text{OH})\text{D}$ では明らかではなかった。

#### 生化学的パラメーター：

PTHの血清レベルは偽薬治療に対して52週で $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ 治療で17%、そして1-4週で25%減少した。

オステオカルシンの血清レベルは長期の $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ 治療で変化されなかった。

断食尿ヒドロキシプロリン：クレアチニン比は長期の $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ 治療で減少する傾向があったが、 $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ 治療グループと偽薬治療グループの間で観察された差は有意に異ならなかった。

この研究の結果は $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ が普通に使用されるビタミン $\text{D}_3$ 類似体よりも高い長期の毎日の用量で寛容し得ることを明らかに示した。又、それらは $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ が $2.0\sim 3.0\mu\text{g}/\text{日}$ の長期の用量で閉経後の婦人で良く寛容されることを示し、但し、異常に高い尿カルシウムレベルを示す個体（ビタミンD治療を受けない場合）が治療から排除されることを条件とする。このような高用量の $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ の長期投与は脊椎及び大腿首部、骨多孔症の破損の最も頻繁な部位における骨損失を有意に減少した。骨に関するこれらの陽性効果は腸のカルシウム吸収の持続した増大及び血清PTHの持続した減少により伴われた。それらは血清オステオカルシン及び尿ヒドロキシプロリンの明らかな長期の傾向により伴われなかった。一緒にされると、この研究の結果は $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ が閉経後又は老人性の骨多孔症の治療に安全かつ有効であることを実証した。

#### 【0041】

#### 二次上皮小体機能亢進症研究

実施例3：二次上皮小体機能亢進症を示す末期腎疾患者におけるオープンレベル研究

5人の末期腎疾患者がオープンラベル研究に応じた。選ばれた患者は36~72歳の年齢を有し、入会前に少なくとも4ヶ月にわたって血液透析されていた。患者は夫々入会の前に2ヶ月中に $3.0\sim 6.9\text{mg/dL}$ 以下の範囲の平均血清リンを有し（ホスフェート結合剤としての経口カルシウム、例えば、炭酸カルシウム又は酢酸カルシウムによりしばしば調節された）、 $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 治療を受けない場合に $400\text{pg/mL}$ より大きい上昇した血清PTH値の履歴を有していた。

夫々の患者は入会の前に $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ を受けており、 $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ を受ける前に8週にわたって $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 治療を中断した。8週後に、患者が6週にわたって $4\mu\text{g}/\text{日}$ の用量で $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ の治療を受けた。8週のウォッシュアウト期間及び治療期間中に、患者を血清の無傷のPTHレベルについて毎週又は2週毎に、又カルシウム及びリンの血清レベルの過度の上昇について毎週監視した。

ウォッシュアウト期間及び治療期間中に、患者が $1.25\text{mM}$ のカルシウム透析物を使用して常套の血液透析を受けた（週当たり3回）。又、彼らはホスフェート結合剤としてのかなりの量のカルシウム（元素Ca $1\text{-}10\text{g}$ ）を摂取して血清リンレベルを $6.9\text{mg/dL}$ 以下に保った。

平均基準線値は以下のとおりであった：血清PTH -  $480\pm\text{pg/mL}$ ；血清Ca -  $8\pm 0.3\text{mg/mL}$ 及び血清リン -  $5.1\pm 0.2\text{mg/mL}$ 。3人の患者では、血清PTHが2週後に68%、74%及び87%減少した。別の2人の患者では、血清PTHが4週後に1人で33%そして別の人で3%減少した。総合して、血清PTHは夫々、 $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ の2週後及び4週後に $49\pm 17\%$ 及び $33\pm 9\%$ 減少した ( $p<0.05$ )。血清カルシウム ( $\text{mg/dL}$ ) は夫々2週及び4週で $10.2\pm 0.4$  ( $p<0.05$ ) 及び $9.8\pm 0.2$ (NS)であり、血清リン ( $\text{mg/dL}$ ) は $5.4\pm 0.5$ 及び $5.5\pm 0.8$ (NS)であった。

$1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ 治療の第2週から第4週までの血清PTHの上昇は $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ が血清PTH $<130$ を有する3人の患者で制止された場合に生じた。彼らは $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ を停止した後に反転した軽度の高カルシウム血症（血清カルシウム、 $10.3\text{-}11.4\text{mg/dL}$ ）を発生した。その他の不利な作用は生じなかった。週3回の、 $4\mu\text{g}$ の $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ 治療の4-6週で、5人の患者のうちの4人が血清PTHの標的範囲であった。血清カルシウムは $10.0\pm 0.2\text{mg/dL}$ であり、血清リンは $5.3\pm 0.2\text{mg/dL}$ であった。6週の $1\text{,}25-(\text{OH})_2\text{D}_2$ 治療に応答することができなかつた

10

20

30

40

50

患者は先の静脈内及び経口の両方のカルシトリオールに対し遅延応答を有し、血清PTHが低下する前に数ヶ月の治療を必要とした。この患者の血清PTH値は8週の $1\text{-}(OH)D_2$ 治療後に38%低下した。これらのデータは $1\text{-}(OH)D_2$ が末期腎疾患患者で二次上皮小体機能亢進症の防除に有効かつ安全であることを示す。

#### 【0042】

##### 実施例4：末期腎疾患患者の骨の二重盲検研究

12ヶ月の二重盲検偽薬対照臨床試験を慢性血液透析を受けている腎疾患有する35人の男性及び婦人で行なう。全ての患者は彼らが管理用量のビタミンD<sub>3</sub>(400IU/日)を受ける8週のコントロール期間に入る。このコントロール期間後に、患者を二つの治療グループにランダム化する。一つのグループは一定用量の $1\text{-}(OH)D_2$ (u.i.d.; 3.0 μg/日より大きい用量)を受け、別のグループはマッチする偽薬を受ける。両方の治療グループは管理用量のビタミンD<sub>3</sub>を受け、食事カルシウムの通常の摂取を維持し、カルシウムサプリメントを使用することを控える。経口リン酸カルシウム結合剤を必要に応じて使用してリンの血清レベルを7.0mg/dL以下に維持する。効力を(a)腸のカルシウム吸収の直接測定、(b)全生体カルシウム保持、(c)撓骨及び椎骨のミネラル密度、及び(d)血清カルシウム及びオスティオカルシンの測定に関して二つの患者グループの治療前及び治療後の比較により評価する。安全性を血清カルシウムの規則的な監視により評価する。

臨床データの分析は $1\text{-}(OH)D_2$ が二重同位元素技術を使用する直接測定により測定して血清オスティオカルシンレベル及び腸のカルシウム吸収を有意に増大することを示す。1

$-(OH)D_2$ で治療された患者は基準線値に対して標準化された血清カルシウムレベル、全生体カルシウムについて安定な値、及び安定な撓骨及び椎骨の密度を示す。対照的に、偽薬で治療された患者は頻繁な低カルシウム血症、全生体カルシウムの有意な低下並びに撓骨及び椎骨密度の有意な低下を示す。高カルシウム血症のわずかな発生率が治療グループで観察される。

#### 【0043】

##### 実施例5：二次上皮小体機能亢進症を示す末期腎疾患(ESRD)患者における二重盲検研究

慢性血液透析を受けている120人までのESRD(末期腎疾患)患者をマルチセンター、二重盲検、偽薬対照研究で研究する。選ばれた患者はアメリカ大陸内の二つの主要都市地域に居住し、20~75才の年齢を有し、二次上皮小体機能亢進症の歴史を有する。彼らは少なくとも4ヶ月にわたって血液透析を受けており、通常(又は通常付近)の血清アルブミンを有し、制御された血清リン(しばしば経口リン酸カルシウム結合剤を使用することにより)を有する。

その研究への入会の際に、夫々の患者を二つの治療グループの一つにランダムに指定する。これらのグループの一つが $1\text{-}(OH)D_2$ による治療の二つの連続の12週コースを受ける。別のグループが $1\text{-}(OH)D_2$ による治療の12週コース、続いて、中断しないで、偽薬治療の12週コースを受ける。夫々の患者は $1\text{-}(OH)D_2$ 治療(4 μg/日)を開始する前に8週にわたって $1\text{,}25\text{-}(OH)_2D_3$ 治療を中断する。この8週のウォッシュアウト(又はコントロール)期間及び二つの連続の12週の治療期間中に、患者を血清カルシウム及びリンについて毎週監視する。血清の無傷PTHを毎週又は2週毎に監視し、骨特異性血清マーカー、血清ビタミンD代謝産物、血清アルブミン、血液化学、ヘモグロビン及びヘマトクリットを選ばれた間隔で監視する。

#### 【0044】

その研究中に、患者は1.24mMのカルシウム透析物を使用してルーチン血液透析(週当たり3回)を受け、制御された血清ホスフェート(6.9mg/dL)を保つのに充分な量のリン酸カルシウム結合剤(例えば、炭酸カルシウム又は酢酸カルシウム)を摂取する。治療期間中に持続性の軽度の高カルシウム血症又は軽度の高リン酸塩血症を発生する患者は彼らの1

$-(OH)D_2$ 用量を週当たり3回の4 μg(又はそれ以下)に減少する。顕著な高カルシウム血症又は顕著な高リン酸塩血症を発生する患者は治療を直ちに停止する。血清カルシウム又はリンが標準化されるまで、このような患者を週2回の間隔で監視し、毎週3回の4 μg(又はそれ以下)である割合で $1\text{-}(OH)D_2$ 投薬を再開する。

10

20

30

40

50

8週のウォッシュアウト期間中に、PTHの平均血清レベルは漸進的かつ有意に増大する。1<sub>-</sub>(OH)D<sub>2</sub>投薬の開始後に、平均血清PTHは前治療レベルの50%以下に有意に減少する。血清PTHのこの低下のために、或る患者は1<sub>-</sub>(OH)D<sub>2</sub>の彼らの用量を週当たり3回の4μg(又は更に低いレベル)に減少して血清PTHの過度の抑制を防止する。血清PTHの過度の抑制を示す、このような患者では、一時的な軽度の高カルシウム血症が観察され、これが1<sub>-</sub>(OH)D<sub>2</sub>用量の適当な減少により修正される。

最初の12週の治療期間の終了時に、平均血清PTHは130~240pg/mLの所望の範囲であり、カルシウム及びリンの血清レベルは末期腎疾患患者について通常又は通常付近である。偽薬グループについて、第二の12週の治療期間(その時間中に、1<sub>-</sub>(OH)D<sub>2</sub>治療が停止され、偽薬治療により置換される)の終了時に、平均血清PTH値が著しく増大し、前治療レベルに達する。この研究は(1)1<sub>-</sub>(OH)D<sub>2</sub>が血清PTHレベルを低下するのに有効であり、かつ(2)1<sub>-</sub>(OH)D<sub>2</sub>がその高用量及び高レベルの経口リン酸カルシウム結合剤の同時の使用にもかかわらず、現在使用される治療よりも安全であることを実証する。

#### 【0045】

実施例6：二次上皮小体機能亢進症からの上昇した血液PTHを有する老人被験者のオープンラベル研究

二次上皮小体機能亢進症を有する30人の老人患者がオープンラベル研究に応じる。選ばれた被験者は60~100才の年齢を有し、上昇した血清PTHレベル(若者の通常の範囲の上限より大きい)を有する。又、被験者は大腿首部のオステオペニア(0.70g/cm<sup>2</sup>以下の大腿首部の骨ミネラル密度)を有する。

被験者にカルシウムサプリメントを使用しないで毎日約500mgのカルシウムを与える食事を保つように依頼する。12週の治療期間にわたって、被験者は2.5μg/日の1<sub>-</sub>(OH)D<sub>2</sub>を自己経口投与する。治療期間中の規則的な間隔で、被験者を血清PTHレベル、血清カルシウム及びリン、並びに尿のカルシウムレベル及びリンレベルについて監視する。効力を血清PTHレベルの治療前及び治療後の比較により評価する。安全性を血清及び尿のカルシウムレベル及びリンレベルにより評価する。

1<sub>-</sub>(OH)D<sub>2</sub>の投与は高カルシウム血症、高リン酸塩血症、高カルシウム尿症及び高リン酸塩尿症のわずかな発生率とともにPTHレベルを有意に低下することが示される。

#### 【0046】

実施例7：二次上皮小体機能亢進症からの上昇した血液PTHを有する老人患者のオープンラベル研究の二重盲検研究

12ヶ月の二重盲検偽薬対照臨床試験を二次上皮小体機能亢進症を有する40人の被験者で行なう。選ばれた被験者は60~100才の年齢を有し、二次上皮小体機能亢進症の履歴を有する。又、被験者は大腿首部のオステオペニア(0.70g/cm<sup>2</sup>以下の大腿首部の骨ミネラル密度)を有する。

全ての被験者は6週のコントロール期間に入り、その後に被験者を二つの治療グループにランダム化する。一つのグループが15μg/日の一定用量の1<sub>,24</sub>-(OH)<sub>2</sub>D<sub>4</sub>(u.i.d.;7.5μg/日より大きい用量)を受け、別のグループがマッチする偽薬を受ける。両方のグループがカルシウムサプリメントを使用しないで食事カルシウムの通常の摂取を維持する。効力を(a)無傷のPTH(iPTH)、(b)撓骨、大腿骨及び椎骨のミネラル密度、及び(c)骨特異性尿マーカー(例えば、ピリジニウム架橋)に関して二つの患者グループの治療前及び治療後の比較により評価する。安全性を(a)血清のカルシウム及びリン、及び(b)尿のカルシウム及びリンにより評価する。

臨床データの分析は1<sub>,24</sub>-(OH)<sub>2</sub>D<sub>4</sub>がiPTH及び骨特異性尿マーカーを有意に減少することを示す。この化合物で治療された被験者は基準線値に対して正常な血清カルシウムレベル並びに安定な撓骨及び椎骨密度を示す。対照的に、偽薬で治療された患者はiPTH及び骨特異性尿マーカーの減少を示さない。高カルシウム血症のわずかな発生率が治療グループで観察される。

#### 二次及び三次の上皮小体機能亢進症の研究

実施例8：二次及び三次上皮小体機能亢進症からの充分に上昇した血液PTHを有する腎臓

10

20

30

40

50

### 患者のオープンラベル研究

二次上皮小体機能亢進症を研究する臨床試験に応じた14人の腎臓患者は1000pg/mLより大きい基準線iPTHレベル（範囲：1015-4706pg/mL）を示した。この大いに上昇したレベルは腺に三次の疾患の成分（即ち、腺の拡大しかしビタミンD受容体の持続した存在）だけでなく、腎機能の損失に二次の成分を示した。 $1\text{-}(OH)D_2$ の初期の用量（10μg・3回/週）を150-300pg/mLの範囲のiPTHを得、維持する必要に応じて増加し（最大、20μg・3回/週）、又は減少した。治療の11-12週後に、二人を除く全ての患者のiPTHレベルは1000pg/mL以下に減少し、患者の9人のiPTHレベルは510pg/mL以下に減少していた。その研究中に患者の高カルシウム血症のエピソードはなかった。

#### 【0047】

実施例9：ARVDD症候群と関連する $1,25(OH)_2D_3$ 欠乏からの上昇した血液PTHを有する老人被験者の偽薬対照研究

ARVDD症候群と関連する $1,25(OH)_2D_3$ 欠乏からの上昇したPTHを有する60人の老人被験者が盲検偽薬対照研究に応じる。選ばれた被験者は50~80才の年齢を有し、上昇した血清PTHレベル（正常な範囲の上限よりも大きい）及び低下した血清 $1,25(OH)_2D_3$ レベル（正常な範囲の下限より下）を有する。又、被験者は大腿首部オステオペニア（0.70g/cm<sup>2</sup>以下の大腿首部の骨ミネラル密度）を有する。

被験者に毎日約500mgのカルシウムを与える食事を保ち、カルシウムサプリメントを使用しないように依頼する。12ヶ月の治療期間にわたって、30人の被験者が20μgの $1\text{-}(OH)D_2$ を週当たり1回自己経口投与する。別の30人の被験者が偽薬カプセルを週当たり1回自己投与する。治療期間中の規則的な間隔で、被験者を大腿骨ミネラル密度、血清PTHレベル、カルシウム、リン及びオステオカルシン、並びに尿のカルシウムレベル、リンレベル及びヒドロキシプロリンレベルについて監視する。監視した他の安全性パラメーターとして、血液尿素窒素、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスが挙げられる。効力を血清PTHレベル及び大腿首部の骨ミネラル密度の治療前及び治療後により評価する。安全性を血清及び尿のカルシウム値及びリン値により評価する。

$1\text{-}(OH)D_2$ の投与はPTHレベルを有意に減少し、高カルシウム血症及び高リン酸塩血症のわずかな発生率、並びに腎臓機能パラメーターに関する無影響とともに大腿首部の骨ミネラル密度を安定化又は増大することが示された。

#### 【0048】

実施例10：ARVDD症候群と関連する $1,25(OH)_2D_3$ 欠乏からの上昇した血液PTHを有する老人被験者の偽薬対照研究

ARVDD症候群と関連する $1,25(OH)_2D_3$ 欠乏からの上昇したPTHを有する60人の老人患者が盲検偽薬対照研究に応じる。選ばれた被験者は50~80才の年齢を有し、上昇した血清PTHレベル（正常な範囲の上限よりも大きい）及び低下した血清 $1,25(OH)_2D_3$ レベル（正常な範囲の下限より下）を有する。又、被験者は大腿首部オステオペニア（0.70g/cm<sup>2</sup>以下の大腿首部骨ミネラル密度）を有する。

被験者に毎日約500mgのカルシウムを与える食事を保ち、カルシウムサプリメントを使用しないように依頼する。12ヶ月の治療期間にわたって、30人の被験者が100μgの $1,24(OH)_2D_2$ を週当たり1回自己経口投与する。別の30人の被験者が偽薬カプセルを週当たり1回自己投与する。治療期間中の規則的な間隔で、被験者を大腿骨ミネラル密度、血清PTHレベル、カルシウム、リン及びオステオカルシン、並びに尿のカルシウムレベル、リンレベル及びヒドロキシプロリンレベルについて監視する。監視した他の安全性パラメーターとして、血液尿素窒素、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスが挙げられる。効力を血清PTHレベル及び大腿首部の骨ミネラル密度の治療前及び治療後により評価する。安全性を血清及び尿のカルシウム値及びリン値により評価する。

$1,24(OH)_2D_2$ の投与はPTHレベルを有意に減少し、高カルシウム血症及び高リン酸塩血症のわずかな発生率、並びに腎臓機能パラメーターに関する無影響とともに大腿首部の骨ミネラル密度を安定化又は増大することが示される。

#### 【0049】

10

20

30

40

50

要するに、本発明は老化及び／又はARVDDと関連する上皮小体機能亢進症を治療するための治疗方法を提供する。又、本発明はARVDDの症候群内に含まれる症状、例えば、(1)一次ビタミンD欠乏、(2) $1,25-(OH)_2D_3$ 欠乏、及び(3) $1,25-(OH)_2D_3$ 耐性の一つ以上を治療し、予防する方法を提供する。これらの方法は上昇した上皮小体ホルモンレベルを低下し、又はARVDD症候群を有する被験者の低下した血液PTHレベルを維持するのに適している。これらの方法は種々の治療プロトコルを利用して有効量の活性ビタミンD化合物を投与することを含む。本発明の方法は有意に少ない、結果として得られる高カルシウム血症及び高リン酸塩血症を有する。

本発明が或る特殊性でもって今記載され、例示されたが、当業者は変化、追加、及び省略を含む、種々の改良が記載されたものになし得ることを認めるであろう。それ故、これらの改良が又本発明により包含されること及び本発明の範囲が法律的に特許請求の範囲に一致し得る最も広い解釈のみにより限定されることが意図されている。10

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/12013
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : A61K 31/59; C07C 401/00 US CL : 514/167; 552/653 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  U.S. : 514/167; 552/653		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  STN search terms: Vitamin D, trihydroxy, dihydroxy, hyperparathyroidism		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,929,610 A (MEIER et al.) 29 May 1990 (29.05.90), see entire document.	1-39
Y	US 5,414,098 A (DELUCA et al) 09 May 1995, (09.05.95) see entire document.	1-39
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  16 JUNE 2003		Date of mailing of the international search report  03 JUL 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3250		Authorized officer  THEODORE J. CRIARES Telephone No. (703) 308-1235

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/714	A 6 1 K 31/714	
A 6 1 K 33/16	A 6 1 K 33/16	
A 6 1 K 38/00	A 6 1 P 3/02	1 0 2
A 6 1 K 38/22	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 3/02	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/10	A 6 1 K 37/24	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 マゼス リチャード ビー

アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 5 3 7 0 5 マディソン ブラックホーク ドライヴ 3 5  
3 4

(72)発明者 ストラグネル スティーブン エイ

アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 5 3 7 1 1 マディソン エイア レーン 4 9 1 7

(72)発明者 クヌットソン ジョイス シー

アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 5 3 7 2 6 マディソン ノース プロスペクト アベニュー  
— 2 4

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 BA44 CA04 CA32 DA33 DB31 MA02 MA52 MA66

NA14 ZA972 ZC032 ZC232

4C086 AA01 AA02 CB14 DA09 DA15 DA16 DA34 HA02 HA24 MA52

MA66 NA14 ZA97 ZC03 ZC23