

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5563296号  
(P5563296)

(45) 発行日 平成26年7月30日(2014.7.30)

(24) 登録日 平成26年6月20日(2014.6.20)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/593	(2006.01) A 61 K 31/593
A 61 K 31/592	(2006.01) A 61 K 31/592
A 61 K 45/00	(2006.01) A 61 K 45/00
A 61 P 5/20	(2006.01) A 61 P 5/20
A 61 P 3/02	(2006.01) A 61 P 3/02 102

請求項の数 30 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2009-516725 (P2009-516725)
(86) (22) 出願日	平成19年6月21日 (2007.6.21)
(65) 公表番号	特表2009-541348 (P2009-541348A)
(43) 公表日	平成21年11月26日 (2009.11.26)
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/071791
(87) 國際公開番号	W02008/008608
(87) 國際公開日	平成20年1月17日 (2008.1.17)
審査請求日	平成22年6月18日 (2010.6.18)
(31) 優先権主張番号	60/815,148
(32) 優先日	平成18年6月21日 (2006.6.21)
(33) 優先権主張国	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	508111051 プロヴェンティヴ セラピュティックス リミテッド ライアビリティ カンパニー アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53 572 マウント ホーレブ バーケン ロード 8550
(73) 特許権者	508372445 シクロマ インコーポレイテッド カナダ エル3アール 8イー4 オンタ リオ マーカム コクラン ドライヴ 3 30
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】二次性副甲状腺機能亢進症の治療及び予防方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療用薬物であって、25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンとの組み合わせである、前記薬物。

## 【請求項2】

25-ヒドロキシビタミンD化合物が、主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む、請求項1に記載の薬物。

## 【請求項3】

薬物が、25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンのいずれか又は両方を制御放出する手段を含む、請求項1又は2に記載の薬物。 10

## 【請求項4】

(i) 25-ヒドロキシビタミンD化合物及び活性ビタミンDホルモンが、異なる分離した間隔で投与されるが、25-ヒドロキシビタミンD化合物及び活性ビタミンDホルモンの定期的投与の期間と重なる；

(ii) 25-ヒドロキシビタミンD化合物及び活性ビタミンDホルモンが同時に投与される；又は、

(iii) 25-ヒドロキシビタミンD化合物及び活性ビタミンDホルモンのいずれかが投与された後に、残りのもう一方が投与されることを特徴とする、  
請求項1～3のいずれか1項に記載の薬物。

## 【請求項5】

20

前記患者が慢性腎臓病を患っている、請求項1～4のいずれか1項に記載の薬物。

【請求項 6】

前記慢性腎臓病が病期1、病期2、病期3、病期4又は病期5である、請求項5に記載の薬物。

【請求項 7】

前記慢性腎臓病が病期3又は病期4である、請求項6に記載の薬物。

【請求項 8】

前記慢性腎臓病が病期5である、請求項6に記載の薬物。

【請求項 9】

活性ビタミンDホルモンが1- ヒドロキシビタミンDである、請求項1～8のいずれか1項に記載の薬物。 10

【請求項 10】

活性ビタミンDホルモンが1- ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>である、請求項1～9のいずれか1項に記載の薬物。

【請求項 11】

ホスフェート結合剤をさらに含んでなる請求項1～10のいずれか1項に記載の薬物。

【請求項 12】

カルシウム擬態薬をさらに含んでなる請求項1～11のいずれか1項に記載の薬物。

【請求項 13】

25-ヒドロキシビタミンD化合物及び活性ビタミンDホルモンの、患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療用薬物の調製のための使用。 20

【請求項 14】

前記25-ヒドロキシビタミンD化合物が主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む、請求項13に記載の使用。

【請求項 15】

二次性副甲状腺機能亢進症と診断された患者の治療用キットであって、25-ヒドロキシビタミンD化合物及び活性ビタミンDホルモンを含んでなる前記キット。

【請求項 16】

前記25-ヒドロキシビタミンD化合物が主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む、請求項15に記載のキット。 30

【請求項 17】

25-ヒドロキシビタミンD化合物が経口投与される、請求項1～12のいずれか1項に記載の薬物。

【請求項 18】

25-ヒドロキシビタミンD化合物が経口投与される、請求項13又は14に記載の使用。

【請求項 19】

25-ヒドロキシビタミンD化合物が経口投与される、請求項15又は16に記載のキット。

【請求項 20】

超生理学的濃度を回避しつつ25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度を30ng/mL以上に増やすか又は維持するのに有効な量の25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンの両方を含む、請求項1～12のいずれか1項に記載の薬物。 40

【請求項 21】

前記薬物が、超生理学的濃度を回避しつつ25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度を30ng/mL以上に増やすか又は維持するのに有効な量の25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンの両方を含む、請求項13又は14に記載の使用。

【請求項 22】

超生理学的濃度を回避しつつ25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度を30ng/mL以上に増やすか又は維持するのに有効な量の25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンの両方を含む、請求項15又は16に記載のキット。

【請求項 23】

50

前記患者が病期3又は病期4の慢性腎臓病を患っている、請求項13又は14に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記患者が病期3又は病期4の慢性腎臓病を患っている、請求項15又は16に記載のキット

。

【請求項 2 5】

前記患者がビタミンD欠乏又はビタミンD不足の患者である、請求項1~12のいずれか1項に記載の薬物。

【請求項 2 6】

前記患者がビタミンD欠乏又はビタミンD不足の患者である、請求項13又は14に記載の使  
用。

10

【請求項 2 7】

前記患者がビタミンD欠乏又はビタミンD不足の患者である、請求項15又は16に記載のキット。

【請求項 2 8】

1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度を患者の正常な歴史的生理範囲まで増やすか又は前記範囲内で維持するのに有効な量の25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンの両方を含む、請求項1~12のいずれか1項に記載の薬物。

【請求項 2 9】

前記薬物が、1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度を患者の正常な歴史的生理範囲まで増やすか又は前記範囲内で維持するのに有効な量の25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンの両方を含む、請求項13又は14に記載の使用。

20

【請求項 3 0】

1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度を患者の正常な歴史的生理範囲まで増やすか又は前記範囲内で維持するのに有効な量の25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンの両方を含む、請求項15又は16に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

ここに、2006年6月21日提出の米国仮特許出願第60/815,148号の米国特許法第119条(e)に基づく利益を主張し、かつその開示を本明細書で援用する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

〔開示の分野〕

本開示は、一般的にビタミンD補充及び活性ビタミンDホルモン置換に関する。さらに詳細には、本開示は、必要に応じて、ビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の両方を投与することによって、患者の25-ヒドロキシビタミンDと1,25-ジヒドロキシビタミンDの両方の血中濃度を増やすか又は維持することによって、二次性副甲状腺機能亢進症におけるような、インタクトな副甲状腺ホルモン(intact parathyroid hormone)(iPTH)の上昇血中濃度を治療する方法に関する。

【0 0 0 3】

40

〔関連技術の簡単な説明〕

二次性副甲状腺機能亢進症は、主にビタミンD欠乏のために発生する障害である。この疾患は、副甲状腺ホルモン(PTH)の異常に上昇した血中濃度によって特徴づけられ、かつ早期に発見かつ治療しないと、上皮小体過形成及び一群の代謝性骨疾患を随伴するようになる。この疾患は慢性腎臓病(CKD)の合併症であり、CKDが進行するにつれて発症率が上昇する。二次性副甲状腺機能亢進症は、健康な腎臓の個体においても、十分なビタミンDの供給を妨げる環境的、文化的又は食事性因子によって発生しうる。

「ビタミンD」は、カルシウムとリンのホメオスタシスに影響する、ビタミンD<sub>2</sub>、ビタミンD<sub>3</sub>、ビタミンD<sub>4</sub>等と称する有機物質、並びにその代謝物及びホルモン形を広範に表す用語である。「ビタミンD欠乏」は、直前で定義したビタミンDの血中濃度が減少したか又

50

は低いことを広範に表す用語である。

ビタミンDの最も広く認識されている形態はビタミンD<sub>2</sub>(エルゴカルシフェロール)及びビタミンD<sub>3</sub>(コレカルシフェロール)である。ビタミンD<sub>2</sub>は太陽光曝露中にエルゴステロールから植物内で産生され、食餌中に限られた範囲内で存在する。ビタミンD<sub>3</sub>は、太陽光への曝露中、ヒト皮膚内で7-デヒドロコレステロールから生成され、ビタミンD<sub>2</sub>より広範にヒトの食餌中、主に乳製品(ミルク及びバター)、特定の魚油、及び卵黄中でも見られる。

ビタミンD<sub>2</sub>とビタミンD<sub>3</sub>は両方とも、肝臓にある1種以上の酵素で代謝されてプロホルモンになる。関与する酵素は、ミトコンドリア及びミクロソームチトクロムP450(CYP)イソ型、例えばCYP27A1、CYP2R1、CYP3A4、CYP2J3であり、他のものもありうる。これらの酵素はビタミンD<sub>2</sub>を代謝して25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>及び24(S)-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>として知られる2つのプロホルモンとし、かつビタミンD<sub>3</sub>を代謝して25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>として知られるプロホルモンとする。2つの25-ヒドロキシル化プロホルモンは血中でより顕著であり、「25-ヒドロキシビタミンD」と総称される。ビタミンD<sub>2</sub>及びビタミンD<sub>3</sub>は、肝臓外で、同一(又は同様)の酵素を含有する特定の上皮細胞、例えば腸細胞内で前記同一プロホルモンに代謝されうるが、肝外プロホルモン産生は25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度にほとんど寄与しないと思われる。10

#### 【0004】

ビタミンDプロホルモンの肝臓産生及び肝外産生の速度は厳重には制御されず、かつ主に前駆体(ビタミンD<sub>2</sub>及びビタミンD<sub>3</sub>)の細胞内濃度によって変わる。どちらかの前駆体の濃度が高いほどプロホルモン産生が増え、濃度が低いほど産生が減る。プロホルモンの肝臓産生は、高濃度の25-ヒドロキシビタミンDによって阻害される。その機序は十分に理解されていないが、過剰な血中プロホルモン濃度の阻止に明らかに関係する。20

ビタミンDプロホルモンは、近位腎尿細管内にあるCYP27B1(又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>-1'-ヒドロキシラーゼ)として知られる酵素によって、腎臓内でさらに代謝されて強力なホルモンになる。プロホルモン25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>及び24(S)-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>が代謝されて、1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>及び1',24(S)-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>として知られるホルモンになる。同様に、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>が代謝されて1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(又はカルシトリオール)として知られるホルモンになる。これらのホルモンは、全身送達のため腎臓によって血中に放出される。通常、血液中では1',24(S)-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>よりずっと顕著な2つの25-ヒドロキシル化ホルモンは「1,25-ジヒドロキシビタミンD」と総称される。ビタミンDプロホルモンは、腎臓外で、CYP27B1又は同様の酵素を含有するケラチノサイト、肺上皮細胞、腸細胞、免疫系の細胞(例えば、マクロファージ)及び特定の他の細胞内で代謝されてホルモンになりうるが、このような腎外のホルモン産生は、進行型CKDにおいて1,25-ジヒドロキシビタミンDの正常な血中濃度を維持できない。30

#### 【0005】

1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度は、PTHに関するフィードバックメカニズムによって正確に制御される。腎臓の1'-ヒドロキシラーゼ(又はCYP27B1)はPTHによって刺激され、1,25-ジヒドロキシビタミンDによって阻害される。1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度が下がると、上皮小体が細胞内ビタミンD受容体(VDR)を介してこの変化を感じてPTHを分泌する。分泌されたPTHは腎臓のCYP27B1の発現を刺激し、ひいてはビタミンDホルモンの産生を増やす。1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度が再び上昇するにつれ、上皮小体はさらなるPTHの分泌を減ずる。血中PTH濃度が下がるにつれて、ビタミンDホルモンの腎臓産生が低減する。1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度を上げることもCYP27B1によるさらなるビタミンDホルモンの産生を直接阻害する。特定の障害において、又は大量瞬時投与量のビタミンDホルモン置換療法の結果として起こりうるように、血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度が過剰に上昇した状況では、PTH分泌が異常に抑制されうる。PTH分泌の過剰抑制は、カルシウムホメオスタシスの障害を引き起こすか又は悪化させうる。上皮小体及び腎臓CYP27B1は、ビタミンDホルモンの血中濃度の変化に非常に感受性なので、血清1,25-ジヒドロキシビタミンDが厳密に制御され、いずれの24時間という期間の4050

間にも20%未満だけ上下に変動する。ビタミンDホルモンの腎臓産生とは対照的に、腎外産生は正確なフィードバックコントロール下にない。

#### 【0006】

ビタミンDホルモンは、細胞内VDRによって媒介される、ヒトの健康に必須の役割を有する。特に、ビタミンDホルモンは、食物カルシウムの腸吸収及び腎臓によるカルシウムの再吸収を制御することによって、血中カルシウム濃度を調節する。ビタミンDホルモンは、細胞の分化と成長及び正常な骨の形成と代謝の調節にも関与する。さらに、ビタミンDホルモンは、筋骨格系、免疫系及びレニン-アンギオテンシン系の正常な機能性のために必要である。ほとんどあらゆるヒト組織内の細胞内VDRの実証された存在に基づいて、ビタミンDホルモンの多くの他の役割が推論及び説明されている。

10

ビタミンDホルモンが特定組織に及ぼす作用は当該組織内でビタミンDホルモンが細胞内VDRに結合(又は細胞内VDRを占有)する度合によって左右される。3つのビタミンDホルモン、 $1\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、 $1\alpha$ ,24(S)-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、及び $1\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、VDRに対してほとんど同一の親和性を有するので、これらの3つのビタミンDホルモンは、同じ細胞内濃度で存在する場合、本質的に等価なVDR結合性を有する。該ホルモンの細胞内濃度が上昇するにつれてVDR結合性が増し、細胞内濃度が下がるにつれて結合性が低減する。全ての細胞において、ビタミンDホルモンの細胞内濃度は血中ホルモン濃度の変化に比例して変化する。CYP27B1(又は同様の酵素)を含有する細胞では、ビタミンDホルモンの細胞内濃度は、上述したような血中及び/又は細胞内プロホルモン濃度の変化にも比例して変化する。

20

#### 【0007】

ビタミンD<sub>2</sub>、ビタミンD<sub>3</sub>及びそのプロホルモン形は、ビタミンDホルモンの親和性よりも100倍低いと推定される、VDRに対する親和性を有する。結果として、これらのホルモン前駆体の生理的濃度は、ビタミンDホルモンへの前代謝なしでは、たとえあっても、生物学的作用にはほとんど影響しない。しかし、正常より10~1,000倍高い範囲の超生理的レベルのこれらのホルモン前駆体、特にプロホルモンは、十分にVDRを占有して、ビタミンDホルモンのような作用を発揮しうる。

太陽光曝露からの持続性の十分なビタミンDの供給と非補充食餌が与えられれば、ビタミンD<sub>2</sub>及びビタミンD<sub>3</sub>の血中レベルは、一般的にヒト血液中で安定した濃度で存在する。非補充食餌は、ビタミンD強化食物を含む食餌でさえ、低いビタミンD含量なので、たとえあるとしても、食後に血中ビタミンD濃度のわずかな増加が起こるだけである。ヒト食餌のビタミンD含量は非常に低いので、国立衛生研究所(National Institutes of Health)(NIH)は「天然の食物源から十分なビタミンDを得ることは困難だろう」と警戒している[非特許文献1参照]。ほとんど全てのヒトのビタミンD供給は強化食品、太陽光への曝露又は食餌補充に由来しており、食餌補充がますます重要になっている。多少なりともあるとしても、太陽光曝露後、皮膚の7-デヒドロコレステロールはUV線によってプレ-ビタミンD<sub>3</sub>に変性され、血液中で循環する前に数日の期間にわたって皮膚内で熱変換を受けてビタミンD<sub>3</sub>に変化するるので、血中ビタミンD濃度は徐々に上昇するだけである。

30

#### 【0008】

血中ビタミンDホルモン濃度も健康な個体内では通常一日中一定のままであるが、太陽光曝露の季節的变化又はビタミンD摂取の持続的变化に応じて長期間にわたって有意に変化しうる。正常なビタミンDホルモン濃度の顕著な差異が一般的に健康な個体間で観察され、ある個体は約20pg/mLという低い安定した濃度を有し、他の個体は約70pg/mLという高濃度を有する。この広い正常範囲のため、医師は、血清全 $1,25$ -ジヒドロキシビタミンDの単独の検査室判断を説明するときに困難を有し；25pg/mLという値は、ある個体では正常値に相当するが、別の個体では相対的な欠乏を示すことがある。

40

$1,25$ -ジヒドロキシビタミンDの一時的に低い血中濃度は上皮小体を刺激して短期間PTHを分泌し、正常な血中ビタミンDホルモン濃度が回復されると分泌が終了する。対照的に、 $1,25$ -ジヒドロキシビタミンDの慢性的に低い血中濃度は連続的に上皮小体を刺激してPTHを分泌し、二次性副甲状腺機能亢進症として知られる障害をもたらす。慢性的に低い血

50

中濃度は、腸のカルシウム吸収をも減らし、血中カルシウム濃度の低減につながり(低カルシウム血症)、さらにPTH分泌を刺激する。連続して刺激された上皮小体は、ますます過形成になり、究極的にビタミンDホルモンによる調節に対して抵抗が発生する。早期に発見して治療しないと、二次性副甲状腺機能亢進症の重症度が次第に増し、骨粗しょう症及び腎性骨異常養症といった衰弱させる代謝性骨疾患を引き起こす。

#### 【0009】

1,25-ジヒドロキシビタミンDの慢性的に低い血中濃度は、ビタミンDホルモンの必要な供給をもたらすために不充分な腎臓CYP27B1があるときに発現し、一般的にCKDで起こる状況である。機能性ネフロンの損失のため糸球体ろ過率(glomerular filtration rate)(GFR)が約60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満に下がると、腎臓のCYP27B1の活性が低下する。最終期の腎臓病(ESRD)において、腎臓が完全に衰えて、生きるためにホメオスタシスが必要な場合、腎臓のCYP27B1は全体的に不在となることが多い。いずれの残存CYP27B1も、食物リンの不十分な腎臓排出によって引き起こされる血清リンの上昇(高リン酸塩血症)によって大いに阻害される。10

腎臓のホルモン産生は必要な前駆体なしでは進行できないので、1,25-ジヒドロキシビタミンDの慢性的に低い血中濃度は、ビタミンDプロホルモンの欠乏のためにも発現する。しばしば「ビタミンD不足」、「ビタミンD欠乏」又は「低ビタミンD症」などの用語で記述される状態である、コレカルシフェロールとエルゴカルシフェロールが供給不足の場合、プロホルモン産生が顕著に低減する。従って、25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度の測定が、保健医療の専門家の間でビタミンDの状態をモニターするため的一般に認められる方法になってきた。最近の研究は、大多数のCKD患者は25-ヒドロキシビタミンDの低い血中濃度を有し、かつCKDが進行するにつれてビタミンD不足及びビタミンD欠乏の有病率が増すことを実証した。20

その結果として、1,25-ジヒドロキシビタミンDの慢性的に低い血中濃度を来たすこと最も弱い個体は、CKDを患う当該個体であるということになる。多くのCKD患者は典型的に腎臓のCYP27B1濃度が下がり、かつ25-ヒドロキシビタミンDプロホルモンが不足している。驚くべきことではないが、多くのCKD患者は二次性副甲状腺機能亢進症を発現する。残念なことに、CKDにおける二次性副甲状腺機能亢進症の予防は言うまでもなく、発見及び治療さえまれである。

#### 【0010】

最近、国立腎財団(National Kidney Foundation)(NKF)は、Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI)の慢性腎臓病における骨代謝及び骨疾患の治療ガイドライン(Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease)を発表することによって、二次性副甲状腺機能亢進症の早期発見及び治療の必要に医療界の注意を集めた[非特許文献2参照]。K/DOQIのガイドラインは、二次性副甲状腺機能亢進症の主な原因を1,25-ジヒドロキシビタミンの慢性的に低い血中濃度と特定し、かつ病期特有のPTH標的範囲に関して上昇した血中PTH濃度についてCKD病期3～5における規則的なスクリーニングを推奨した。30～70pg/mLのインタクトなPTH(iPTH)の標的範囲を有する中程度に低下した腎臓機能(30～59mL/分/1.73m<sup>2</sup>のGFR)としてCKD病期3を定義し；70～110pg/mLのiPTH標的範囲を有する激しく低下した腎臓機能(15～29mL/分/1.73m<sup>2</sup>のGFR)として病期4を定義し；150～300pg/mLのiPTH標的範囲を有する腎不全(15mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満のGFR又は透析)として病期5を定義した。スクリーニングの結果、iPTH値がCKDの病期(病期3又は4)の標的範囲を超えることが明らかになった場合、前記ガイドラインは、ビタミンD不足又は欠乏の可能性を検出するため、血清全25-ヒドロキシビタミンDの追跡評価を推奨した。30ng/mL未満の25-ヒドロキシビタミンDが観察された場合、推奨される措置は、エルゴカルシフェロールを経口投与するビタミンD補充療法だった。30ng/mL以上の25-ヒドロキシビタミンDが観察された場合、推奨される措置は、経口又は静脈内ビタミンDホルモン若しくは類似体を用いるビタミンDホルモン置換療法だった。前記ガイドラインは、ビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の同時適用を推奨しなかった。これは、ビタミンDホルモン置換製品用の能書中で食品医薬品局(Food and Drug Administrati4050

on)によって義務付けられる警告と一致している。

#### 【0011】

NKF K/DOQI ガイドラインは、ビタミンDの十分量を血清25-ヒドロキシビタミンD濃度 30ng/mLと定義した。16~30ng/mLの血清25-ヒドロキシビタミンDとして定義される「ビタミンD不足」の患者のために推奨されるビタミンD補充療法は、6ヶ月間1ヶ月当たり50,000IUの経口ビタミンD<sub>2</sub>であり、1ヶ月の用量を1回で与えるか、又は1日に約1,600IUの分割量で与える。「ビタミンD欠乏」の患者のために推奨される補充療法はさらに積極的であり：5~15ng/mLの血清25-ヒドロキシビタミンDとして定義される「軽度の」欠乏では、前記ガイドラインは、1週間当たり50,000IUのビタミンD<sub>2</sub>を4週間、次いでさらに5ヶ月間1ヶ月当たり50,000IUのビタミンD<sub>2</sub>を推奨し；5ng/mL未満の血清25-ヒドロキシビタミンDとして定義される「重度」の欠乏では、前記ガイドラインは、12週間50,000IU/週の経口ビタミンD<sub>2</sub>、次いでさらに3ヶ月間50,000IU/月のビタミンD<sub>2</sub>を推奨した。1週間当たり50,000IUという用量は、1日当たり7,000IUとほぼ等価である。  
10

K/DOQIのガイドラインは、最適な血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を達成かつ維持するため、現在入手可能な経口ビタミンD製品、特にビタミンD<sub>2</sub>を含有する当該製品を推奨した。不運なことに、これらの製剤は、CKD患者で使うための理想からは遠く、結局は最近公表された臨床治験に基づいても不十分であろう。これらの製剤は、典型的に400IU~5,000IUのビタミンD<sub>3</sub>又は50,000IUのビタミンD<sub>2</sub>を含み、胃腸管内での迅速又は即時放出用に製剤化される。補充のために通常必要なように、慢性的に高い用量で投与されると、これらの製品には有意な限界があり、多くの場合、厳しい限界がある。これらの製品は、十二指腸の内腔中において、該局所腸細胞内での26-ヒドロキシル化によるビタミンDの異化作用を促す薬理学的濃度のビタミンDをもたらし、血中ビタミンD濃度の全身バイオアベイラビリティーの低下及び超生理的な急上昇を引き起こす。このような急上昇は、脂肪組織内におけるビタミンDの貯蔵を促し、後の25-ヒドロキシビタミンDへの肝臓による変換及びビタミンDの肝臓による異化作用に有効でないことから望ましくない。さらに、該急上昇は、血中及び細胞内の25-ヒドロキシビタミンD濃度の突然の上昇を引き起こすことによって、ビタミンDプロホルモンの肝臓産生の下方制御である、腎臓及び他の組織内における24-及び/又は26-ヒドロキシル化によるビタミンDと25-ヒドロキシビタミンDの両者の顕著な異化作用（ビタミンD不足又は欠乏の有効な補充を不必要に妨害する）、及びVDRへの直接結合によって媒介されるカルシウム及びリンのホメオスタシスの局所異常を促す。  
20  
30

#### 【0012】

NKF臨床実施ガイドライン(Clinical Practice Guidelines)によってビタミンD<sub>3</sub>より潜在的に安全であるとみなされている、ビタミンD<sub>2</sub>の全てではないが2つのFDA-承認「迅速放出」高単位用量(50,000IU)の処方製剤が、保健医療の専門家による不十分な受入れのため米国市場から廃止された。ビタミンD補充の代替方法として、即時放出経口製剤での25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の投与が試された。このアプローチは、その後放棄されたが、現在使用されているビタミンD補充がもたらすような問題をもたらした。詳しくは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の投与は、血中及び細胞内の25-ヒドロキシビタミンD濃度の急上昇又は乱高下をもたらすことによって、(a)競合的な、血清ビタミンD結合タンパク質(Binding Protein)(DBP)からのビタミンDホルモンの置換と、その置換されたホルモンの、VDR含有組織への過剰送達、及び(b)一時的に過剰な、ビタミンDホルモンの腎臓及び腎外産生をもたらし、総合してカルシウムとリンの代謝の局所及び全身異常につながる。さらに、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度のこれらの急上昇は、ビタミンDプロホルモンの肝臓産生の下方制御である、腎臓及び他の組織内における24-及び/又は26-ヒドロキシル化によるビタミンDと25-ヒドロキシビタミンDの両者の異化作用（ビタミンD不足又は欠乏の有効な補充を不必要に妨害する）、及びVDRへの直接結合によって媒介されるカルシウムとリンのホメオスタシスのさらなる局所異常を促した。重要なことに、即時放出される25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、血清DBPへの結合ではなく、実質的にカイロミクロンの肝臓への輸送に関するメカニズムによって、その腸管吸収を促した。カイロミクロンを介する25-ヒドロキシビタミンDの肝臓への送達は、その異化作用の可能性を有意に高める。  
40  
50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】NIH, Office of Dietary Supplements, Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D (2005)

【非特許文献2】National Kidney Foundation, Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, Am. J. Kidney Dis. 42:S1-S202, 2003)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0014】

現在利用可能な経口ビタミンD補充及び以前に使用された経口25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>が遭遇する問題を考慮すると、明らかに、ビタミンD療法に対する新規な代替アプローチが非常に必要である。本明細書で述べる該代替アプローチを考えると、まず第一に、効率的に治療して、その後の二次性副甲状腺機能亢進症を予防するための両タイプの療法が必要なCKD患者において、同時にビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法を適用できるようになる。

【課題を解決するための手段】

【0015】

20

一局面では、本発明は、必要に応じて、ビタミンD補充療法と活性ビタミンDホルモン置換療法の両方を投与することによって、患者の25-ヒドロキシビタミンDと1,25-ジヒドロキシビタミンDの両方の血中濃度を増やすか又は維持する方法を提供する。患者の高カルシウム血症、高リン酸塩血症又は血漿iPTHの過剰抑制の危険を実質的に高めることなく、25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度を30ng/mL以上に増やして維持し、かつ1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度を患者の正常な歴史的生理範囲まで増やすか又は前記範囲内で維持する。25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度をビタミンD補充療法の用量間の30ng/mL以上で維持し、かつ1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度をビタミンDホルモン置換療法の用量間で患者の正常な歴史的生理範囲内で維持する。好ましい一実施形態では、治療中の25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度は、主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含み、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の量は少ない。別の好ましい実施形態では、本方法は、25-ヒドロキシビタミンD補充及び/又は維持のため、主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を投与し、より少量の25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を投与するか、又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のみを投与する工程を含む。

30

【0016】

別の局面では、本発明は、ヒト患者に必要に応じて、ビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の両方を投与することによって、同時に前記患者の前記患者の血漿iPTH濃度を減らすか又は維持し、血清カルシウム濃度を増やすか又は維持し、血清リン濃度を維持し、血清25-ヒドロキシビタミンDを増やすか又は維持し、及び血清1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度を増やすか又は維持する方法を提供する。本方法は、さらに、必要に応じて、ホスフェート結合剤及び/又はカルシウム擬態薬(calcimimetic agent)の投与を含むことができる。好ましい一実施形態では、治療中の25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度は主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含み、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の量は少ない。別の好ましい実施形態では、本方法は、25-ヒドロキシビタミンD補充及び/又は維持のため、主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を投与し、より少量の25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を投与するか、又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のみを投与する工程を含む。

40

さらに別の局面では、本発明は、血漿iPTHの上昇濃度の治療を受けている患者の血漿iPTH濃度の過剰抑制の危険を低減させる方法であって、必要に応じて、異常に低い骨代謝回転速度を回避しながら、上昇した血漿iPTH濃度を下げるために十分な量でビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の両方を投与することによる前記方法を提供する。好ましい一実施形態では、治療中の25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度は主に25-ヒドロキ

50

シビタミンD<sub>3</sub>を含み、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の量は少ない。別の好ましい実施形態では、本方法は、25-ヒドロキシビタミンD補充及び/又は維持のため、主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を投与し、より少量の25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を投与するか、又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>のみを投与する工程を含む。

( 0 0 1 7 )

本発明の別の局面は、二次性副甲状腺機能亢進症のような本明細書で述べる状態の治療用薬物の調製のための少なくとも1種の25-ヒドロキシビタミンD及び少なくとも1種の活性ビタミンDホルモンの使用である。該使用の好ましい一実施形態では、25-ヒドロキシビタミンDは主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含み、より少ない量の25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を含む。

本発明の別の局面は、二次性副甲状腺機能亢進症のような本明細書で述べる状態の治療用キットであり、25-ヒドロキシビタミンD化合物、若しくは活性ビタミンDホルモン、又はその組合せ、及び25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンによる共治療について記載した使用説明書を含む。

任意に、本発明の方法から、腎性骨異栄養症(例えば、骨軟化症及び囊腫纖維性骨炎)を患う対象の治療的処置を除外しうる。

以下の好ましい実施形態の詳細な説明、及び添付の特許請求の範囲を精査すれば、この発明の特有の属性のさらに完全な理解が得られるだろう。本発明の実施形態を詳細に説明する前に、以下の説明で述べる構成の詳細及び成分の割付への本発明の適用に本発明は限定されないことを理解すべきである。本発明は他の実施形態が可能であり、かつ種々のやり方で実施又は実行できる。また、本明細書で使用する表現及び専門用語は、説明目的のためであり、限定するものとみなすべきでない。本明細書における「含む(including)」、「有する(having)」、「含む(comprising)」及びその変形の使用は、その後に列挙するアイテム及びその等価物並びにさらなるアイテム及びその等価物を包含することを意味する。

### 【発明を実施するための形態】

( 0 0 1 8 )

### [ 詳細な説明 ]

本発明は、必要に応じて、有効量のビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の両方を投与することによって、二次性副甲状腺機能亢進症及び1,25-ジヒドロキシビタミンDの内在する慢性的に低い血中濃度、並びにミネラル及び骨の代謝の種々の他の関連異常性を治療及び予防することに関する。

一局面では、本発明は、25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度を30ng/mL以上に増やしてから維持し、かつ1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度を、1,25-ジヒドロキシビタミンDについて患者の正常な歴史的生理範囲まで増やしてから前記範囲内で維持する方法を提供する。上述したように、北緯度並びにコレカルシフェロール及び/又はエルゴカルシフェロールの不十分な摂取で暮らしていると、多くの条件が、CKD(例えば、病期3及び4、並びに病期5)といった、1,25-ジヒドロキシビタミンDの慢性的に低い血中濃度をもたらしうる。必要に応じて、治療が必要な当該患者のビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の両方で治療すると、30ng/mL以上の25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度と、前記患者の正常な歴史的生理範囲内の1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度を与えることができる。ビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の一方又は両方、好ましくは両方を、好ましくは腸内腔又は血液中のビタミンDの大量瞬時急上昇を回避することによって、実質的に患者の高カルシウム血症、高リン酸塩血症又は血漿iPTHの過剰抑制(すべてビタミンD療法による処置を受けるときの危険として認識されている)の危険上昇を回避する様式で投与する。さらに、治療用量間で、25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度を30ng/mL以上に維持し、かつ1,25-ジヒドロキシビタミンDの血中濃度を患者の歴史的生理範囲内で維持する。好ましい一実施形態では、25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度は、主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む。別の好ましい実施形態では、本方法は、25-ヒドロキシビタミンD補充及び/又は維持のため、主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を投与するか又は25-ヒ

ドロキシビタミンD<sub>3</sub>のみを投与する工程を含む。

【0019】

別の局面では、本発明は、ヒト患者に、必要に応じて、有効量のビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法を投与することによって、同時に、ヒト患者の血漿iPTH濃度を減らすか又は維持し、血清カルシウム濃度を増やすか又は維持し、血清リン濃度を維持し、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度を増やすか又は維持し、及び血清1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度を増やすか又は維持する方法を提供する。多くの疾患は、1種より多くのホルモン及びミネラルについて異常な濃度を示す。例えば、CKDでは、患者は血清全1,25-ジヒドロキシビタミンDの低減、血漿iPTHの増加、血清カルシウムの増加及び血清リンの増加を経験しうる。本発明の治療は、これらの種々のホルモン及びミネラルの濃度の同時の標準化及び維持を提供する。好ましい一実施形態では、25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度は主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む。別の好ましい実施形態では、本方法は、25-ヒドロキシビタミンD補充及び/又は維持のため、主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を投与するか又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のみを投与する工程を含む。特に病期3若しくは4のCKD、又は病期5のCKDを有する患者の治療を想定する。  
10

【0020】

対象のPTH濃度を、好ましくは少なくとも30%だけ、或いはCKDの病期の標的範囲に下げる(例えば病期3では35~70pg/mL(3.85~7.7pmol/Lに等価)、病期4では70~110pg/mL(7.7~12.1pmol/Lに等価)、及び病期5では150~300pg/mL(16.5~33.0pmol/Lに等価)(K/DOQIのガイドライン番号1で定義される))。  
20

本発明の別の局面は、ビタミンD欠乏症又は二次性副甲状腺機能亢進症などの本明細書で述べる状態の治療用キットであって、25-ヒドロキシビタミンD化合物、若しくは活性ビタミンDホルモン、又はその組合せ、及び25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンによる共治療について記載した使用説明書を含む。例えば、本キットは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>等の25-ヒドロキシビタミンD化合物、及び25-ヒドロキシビタミンD化合物と、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>等の活性ビタミンDホルモンとによる対象の共治療について記載した使用説明書を含むことができる。別の例として、キットは、活性ビタミンDホルモン及び活性ビタミンDホルモンと25-ヒドロキシビタミンD化合物による対象の共治療について記載した使用説明書を含むことができる。さらに別の例として、キットは、25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンの両方、及び25-ヒドロキシビタミンD化合物と活性ビタミンDホルモンによる対象の共治療について記載した使用説明書を含むことができる。共治療は本明細書の以下の開示に従い、かつ前記化合物の共投与及び前記化合物の定期的投与の期間と重なるが、異なる分離した間隔での投与を包含しうる。共投与は同時投与を含むが、同時投与に限定されない。共治療は、同一又は異なる経路の投与による投与を包含しうる。  
30

「共投与」は、2種以上の化合物を同一患者に投与することを意味する。例えば、共投与は、(a)第1化合物と第2化合物の同時投与及び(b)第1化合物の投与後の第2化合物の投与を包含する。例えば、第1及び第2の化合物を24時間、8時間、4時間、2時間、又は1時間以内で相互に投与することができる。他の実施形態では、第1及び第2の化合物の投与間で異なる時間を適用しうる。  
40

【0021】

ビタミンDの腔内、細胞内及び血中濃度に関係する「超生理学的」という表現は、少なくとも30日間ビタミンD補充を差し控えた場合、いずれの24時間の経過にわたっても実験室測定によってビタミンD-置換対象、動物又はヒト患者で観察される一般的に安定した濃度より顕著に高い該ビタミンD化合物の全濃度を指す。「有害な超生理学的急上昇」という表現は、過剰な腎外ホルモン産生(カルシウムとリンの代謝に及ぼす局所的な有害な作用をもたらす)、ビタミンDの肝臓25-ヒドロキシル化の阻害、ビタミンDと25-ヒドロキシビタミンDの両者の異化作用、高カルシウム尿症、高カルシウム血症及び/又は高リン酸塩血症の増加などの、おそらく心血管続発症を伴うであろう有害な作用を誘発する、ビタミンDの局所又は血清濃度を指す。  
50

本明細書では、用語「血清1,25-ジヒドロキシビタミンDの患者の正常な歴史的生理範囲」とは、腎臓が健康な間に取った血清1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度の少なくとも2つの年間又は隔年示度に基づく、患者の1,25-ジヒドロキシビタミンDの平均血中濃度を意味する。

本明細書では、用語「高カルシウム血症」とは、患者が10.2mg/dLを超えるカルシウムの修正血清濃度を有する患者の状態を指す。ヒトでは、カルシウムの正常な修正血清濃度は、8.6~10.2mg/dLである。

#### 【0022】

本明細書では、用語「副甲状腺機能亢進症」とは、原発性副甲状腺機能亢進症、二次性副甲状腺機能亢進症及び慢性腎臓病(病期3、4又は5)続発性副甲状腺機能亢進症を指す。10

本明細書では、用語「対象」は、一般的にヒト、哺乳動物(例えば、イヌ、ネコ、げっ歯類、ヒツジ、ウマ、ウシ、ヤギ)、家畜及び動物園の動物を包含する。

本明細書では、用語「高リン酸塩血症」とは、正常な腎臓機能、又は病期1~4のCKDの患者の、該患者が4.6mg/dL以上の血清リン濃度を有する状態を指す。病期5のCKDを有する患者では、該患者が5.5mg/dLを超える血清濃度を有するとき高リン酸塩血症が起こる。ヒトの血清リン酸塩の正常値は2.4~4.5mg/dLである。

本明細書では、用語「血漿iPTHの過剰抑制」とは、正常な腎臓機能、又は病期1~3のCKDの患者の、該患者が15pg/mL未満の血漿iPTH濃度を有する状態を指す。病期4のCKDを有する患者では、該患者が30pg/mL未満の血漿iPTH濃度を有するとき血漿iPTHの過剰抑制が起こる。病期5のCKDを有する患者では、該患者が100pg/mL未満の血漿iPTH濃度を有するとき血漿iPTHの過剰抑制が起こる。20

本明細書では、用語「異常に低い骨代謝回転速度」とは、骨形成の速度より骨吸収の速度が高い、患者の状態を指す。

#### 【0023】

本明細書では、用語「ビタミンD補充療法」とは、有効量のビタミンD、ビタミンD類似体、ビタミンDプロホルモン、及びビタミンDプロホルモン類似体の患者への投与を意味する。特に好ましくは、エルゴステロール、コレカルシフェロール、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>3</sub>である。ビタミンD補充療法はいずれの経路の投与でもよい。好ましい一実施形態では、この療法は主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度をもたらすだろう。例えば、本明細書で述べるいずれの方法でも、25-ヒドロキシビタミンDの血中濃度は、50%超えの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、又は少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、若しくは少なくとも90%の25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含むだろう。別の好ましい実施形態では、この療法は、25-ヒドロキシビタミンD補充及び/又は維持のため、主に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を投与するか又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のみを投与する工程を含む。例えば、本明細書で述べるいずれの方法でも、25-ヒドロキシビタミンDの投与は、50%超えの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、又は少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%の25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のみを含むだろう。30

本明細書では、用語「ビタミンDホルモン置換療法」とは、有効量の1種以上の活性ビタミンDホルモンの患者への投与を意味する。該活性ビタミンDホルモンは、活性ビタミンDホルモン代謝物、及び活性ビタミンDホルモン類似体、例えば1 -ヒドロキシル化ビタミンD化合物を包含する。実質的に細胞内VDRを占有するか又は該VDRを活性化できる、ビタミンDの代謝物及び類似体が好ましい。1,25-ジ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>、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、及びその類似体が好ましい。40

#### 【0024】

本明細書では、用語「制御放出」及び「徐放」は相互交換可能に使用され、ある意味で即時放出を免れる、投与されたビタミンD化合物の放出を意味する。用語「制御放出」は、任意に遅延放出特性を包含しうる。例えば、遅延放出型の制御放出製剤は、即時放出製剤のCmaxより高い一時のCmaxによって特徴づけられる。別の例として、投与されたビタミンD化合物の放出は、好ましくはビタミンD化合物の全血清濃度又は血中濃度が長時間、投50

与前濃度より高く維持又は上昇する、例えば、4~24時間又はさらに長時間上昇するような速度でよい。別の例として、徐放型の制御放出製剤は、活性ビタミンDホルモンの全血清濃度又は血中濃度が長時間、例えば、20~40分、1~15時間又はさらに長時間投与前濃度より高く維持又は上昇するような速度での放出によって特徴づけられる。

ビタミンD化合物(すなわちビタミンD補充用及び活性ビタミンDホルモン置換用化合物の一方又は両方)の制御放出を含む方法では、ビタミンDの放出速度を制御して、Cmaxを減らし、及び/又はTmaxを遅らせ、及び/又は本明細書で述べる通りのCmax<sub>24 hr</sub>/C<sub>24 hr</sub>を下げる。好ましくはCmaxを減らし、かつTmaxを遅らせる(高める)。

そこで、一実施形態は、投与間隔内のビタミンD化合物の最大血清濃度(Cmax)が、大量瞬時IV注射及び/又は等価の即時放出経口剤形によって投与される等価量のビタミンD化合物のCmaxと比較した場合、低減するような量のビタミンD化合物を対象に投与する方法を含む。例えば、低減は、好ましくは少なくとも50%、60%、70%、又は80%の係数による。10

#### 【0025】

別の実施形態は、ビタミンD化合物の血清濃度の最大変化が、大量瞬時IV注射及び/又は等価の即時放出経口剤形によって投与される等価量のビタミンD化合物と比較した場合、低減するような量のビタミンD化合物を対象に投与する方法を含む。例えば、低減は、好ましくは少なくとも50%、60%、70%、又は80%の係数による。

さらに別の実施形態は、ビタミンD化合物の投与後24時間以内の最大血清濃度の投与24時間後の濃度に対する比率(Cmax<sub>24 hr</sub>/C<sub>24 hr</sub>)が、大量瞬時IV注射及び/又は等価の即時放出経口剤形によって投与される等価量のビタミンD化合物と比較した場合、低減するような量のビタミンD化合物を患者に投与する方法を含む。例えば、低減は、好ましくは少なくとも50%、60%、70%、又は80%の係数による。20

さらに別の実施形態は、ビタミンD化合物の排出半減期(t<sub>1/2</sub>)が、大量瞬時IV注射及び/又は等価の即時放出経口剤形によって投与される等価量のビタミンD化合物のt<sub>1/2</sub>と比較した場合、増加するような量のビタミンD化合物を対象に投与する方法を含む。例えば、増加は、好ましくは少なくとも25%、30%、40%、50%、又は60%の係数による。

さらなる実施形態は、投与後の投与間隔内でビタミンD化合物の血漿濃度がその最大に達する時間(Tmax)が、大量瞬時IV注射及び/又は等価の即時放出経口剤形によって投与される等価量のビタミンD化合物のTmaxと比較した場合、増加するような量のビタミンD化合物を対象に投与する方法を含む。例えば、増加は、好ましくは少なくとも25%、30%、40%、50%、又は60%の係数による。30

#### 【0026】

さらに、任意に、ヒト又は動物の胃腸管の回腸中への遅延放出用に組成物を設計することができる。ある型の実施形態では、該組成物は、体内で所望のビタミンD化合物の実質的に一定の濃度、及びさらに持続性の血中濃度を保証する。経時的に遅くかつ安定した放出を与えることによって、血中、腔内及び細胞内濃度の乱高下、例えば有害な超生理的濃度が軽減又は排除される。

エルゴステロール、コレカルシフェロール、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>及び/又は25-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>、1,25-ジ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>4</sub>、及びビタミンDの他の代謝物及び類似体は、医薬組成物中の活性化合物としても有用である。この発明の薬理学的に活性な類似体を薬学の常法に従つて加工して、患者に投与するための医薬を、例えば、腸管外、経腸(例えば、経口)、局所若しくは経皮投与に適した医薬的に許容しうる有機若しくは無機担体物質などの、前記活性化合物と有害に反応しない通常の賦形剤との混合物で製造することができる。好適な医薬的に許容しうる担体として、限定するものではないが、水、塩(緩衝)溶液、アルコール、アラビアゴム、鉱物油、植物油、ベンジルアルコール、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、アミロース又はデンプン)ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、香油、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ペントエリト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。40

医薬製剤を殺菌し、かつ所望により、補助剤、例えば、潤沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝液、着色剤、調味料及び/又は芳香活性化合物と混合することができる。医薬的に許容しうる固形担体を使用する場合、類似体の剤形は錠剤、カプセル剤、散剤、座剤、又はロゼンジ剤でよい。液状担体を使用する場合、その剤形は、軟ゼラチンカプセル剤、経皮パッチ、エアロゾル噴霧剤、局部クリーム、シロップ剤又は液状座剤、エマルション又は溶液でよい。

腸管外投与では、注射用滅菌溶液、好ましくは油性又は水性溶液、並びに懸濁液、エマルション、又はインプラントが特に好適であり、座剤が含まれる。アンプルは便利な単位投薬量である。

経腸投与では、錠剤、糖衣錠、液剤、ドロップ剤、剤座、又はカプセル剤、例えば軟ゼラチンカプセル剤が特に好適である。甘くしたビヒクルを利用する場合、シロップ剤、エリキシル剤などを使用できる。10

#### 【0027】

制御放出組成物は、例えば、リポソーム、又はマイクロカプセル化、複数コーティング等によってのように活性化合物が差次的に分解しうるコーティング剤で保護された当該リポソームで製剤化されうる。新規化合物を凍結乾燥させ、得られた凍結乾燥物を例えば、注射用製品の調製に使用できる。本発明の化合物の医薬組成物の経皮送達も可能である。

局所投与では、局所投与に適合性の担体を含み、かつ好ましくは水より高い動的粘度を有する非噴霧形態、粘性乃至半固体又は固体形態として利用される。好適な製剤形態として、限定するものではないが、溶液、懸濁液、エマルション、クリーム、軟膏、散剤、リニメント剤、膏薬、エアロゾル等が挙げられ、所望により、滅菌又は補助剤、例えば保存剤などと混合される。20

所望により、本発明の化合物の特定のものの代謝物を、特に非化学的手段で製造することができる。この目的のため、前記本発明の化合物の特定のものを少なくとも1種のビヒクル又は補助剤と一緒に投与するため、適切な場合、1種以上の他の活性化合物と併用するのに適した形態に変換することができる。

剤形は、アジュバント、例えば保存又は安定化アジュバントをも含有しうる。剤形は、他の治療に有益な物質を含んでもよく、或いは本明細書及び特許請求の範囲で特定する1種より多くの化合物を混合物中に含有しうる。

上述したように、ビタミンD補充療法及びビタミンDホルモン置換療法は、好ましくは経口又は静脈内剤形でヒト患者に投与される。本発明による該療法の投与は、好適には毎日乃至週1~3回の偶発性ベースに基づいてよい。好適には、ビタミンD補充療法又はビタミンDホルモン置換療法の用量は1週間当たり約0.5 μg~約400 μgであり、選択した薬剤によって決まる。好適には、1単位投薬量当たり約0.5 μg~約100 μg、又は約0.5 μg~約10 μgの単位投薬量で該療法を与えることができる。偶発性用量は単回用量でよく、或いは任意に、2~4回の部分用量(subdose)に分割して、例えば、全用量を与えるまで20分~1時間離して与えてもよい。30

経口投与のための1,25-ジヒドロキシビタミンDの用量は、一般的に約0.1 μg/週~100 μg/週、好ましくは約0.7 μg/週~約70 μg/週であり、毎日又は他の周期的用量、例えば透析と同時投与のため1週間に3回に分割することができる。典型的実施形態では、1日当たり約1、2、3、4、5、6、7、8又は9 μgに等価な経口用量が考えられる。40

一般に、単位用量当たり約0.1 μg~約10 μg、例えば約1 μg~約4 μg、約2 μg~約10 μg、又は約3 μg~約5 μgを含む単位剤形で、1,25-ジヒドロキシビタミンD化合物を調剤することができる。

治療の持続期間は少なくとも4週間、又は少なくとも12週間想定され、数年又は数十年でさえ継続することができる。

#### 【0028】

本明細書で述べる方法のビタミンD補充のため経口投与を意図した制御放出組成物は、好ましくは例えば、単位用量当たり1~100 μgという25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の濃度を含むように設計され、かつ任意に長期間にわたってヒト又は動物の胃腸管の回腸中に、制御50

されるか又は実質的に一定の25-ヒドロキシビタミンDの放出を達成するような様式で調製される。本組成物及び方法は、DBP上の輸送による25-ヒドロキシビタミンDの吸収を実質的に増やし、かつカイロミクロン内の輸送による吸収を減少させうる。本組成物及び方法は、24時間の投与後期間中、25-ヒドロキシビタミンDの実質的に一定した血中濃度の維持を与える。25-ヒドロキシビタミンDの逐次の持続した直接放出及び優先的に(カイロミクロンへではなく)循環しているDBPへの吸収を与えることによって、血中、腔内及び細胞内25-ヒドロキシビタミンD濃度の乱高下、すなわち超生理学的濃度及び関連する望ましくない異化作用を軽減又は排除することができる。

有利なことに、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>などの化合物を他の治療薬と共に、上記実施形態に従って1~100 μg/日の投薬量、好ましくは1日当たり5~50 μg、例えば約10~25 μgの投薬量で経口又は静脈内投与することができる。好ましい用量は、約1~3ng/mLの血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の平均上昇を与えるだろう。10

実施形態では、本方法は、本明細書で述べる製剤を投与して、血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度を長期間、例えば少なくとも1ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、又はさらに長期間、25pg/mL、30pg/mL、又はそれより高く上昇させ、かつ好ましくは維持する工程を含むことを想定する。

#### 【0029】

当業者は、良い医療プラクティス及び個々の患者の臨床状態によって決定される、有効な用量及び投与計画を容易に最適化するだろう。投与様式とは無関係に、特定ケースの活性化合物の実際に好ましい量は、利用する該特定化合物の効力、処方された特定組成物、投与の態様、及び治療する特定の場所及び生物によって変化するだろう。例えば、特定患者に特有の用量は、年齢、性別、体重、全身の健康状態、食事、投与のタイミングと態様、排出速度、及び併用する薬物並びに該療法を適用する特定障害の重症度によって決まる。例えば、対象化合物と既知薬剤の差次活性の慣習的な比較によって、例えば適切な従来の薬理学プロトコルを利用して、所定患者の服用量を決定できる。通常スキルの医師は、容易に、該状態の進行を反対にするか又は抑止するために必要な薬物の有効量を決定して処方することができる。毒性なしで効力を生じさせる範囲内の薬物濃度を達成する際に最適な正確さは、該薬物の標的部位に対する利用能のキネティクスに基づく処方計画を必要とする。これには、薬物の分布、平衡、及び排出を考慮することが含まれる。この発明の組成物中の活性成分の用量は変化しうるが、有効な用量が得られるような活性成分の量が必要である。治療が必要な患者に、最適な医薬の効力を与えるであろう薬用量で活性成分を投与する。20

多くの広範な既知法に従って大量の本発明のビタミンD及びビタミンD類似体を容易に得ることができる。

#### 【実施例】

#### 【0030】

以下の実施例によって本発明をさらに説明するが、実施例は本発明の範囲を制限するものと解釈すべきでない。以下の実施例は、ビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の同時投与は、上昇血中PTH濃度を低減又は阻止すること並びに血清カルシウム、血清リン、血清全25-ヒドロキシビタミンD及び血清全1,25-ジヒドロキシビタミンDの十分かつ適切な濃度を維持することにおいて改良された効力を有することを実証する。30

以下の実施例は説明のために提供され、本発明の範囲を制限することを意図しない。

#### 【実施例1】

#### 【0031】

(CKD及び二次性副甲状腺機能亢進症の成人患者における効力の研究)

二次性副甲状腺機能亢進症及びCKDと診断された非肥満患者の26週間の研究において、上昇した血漿iPTHの制御における3つの異なるビタミンD治療計画の効率を調べる。ビタミンDを含有する2つの製剤を調製する。1つの製剤(製剤#1)は、2,500IUのコレカルシフェロールと2,500IUのエルゴステロールの混合物で構成される5,000IUのビタミンDを含有する軟ゼラチンカプセル剤であり、遅延徐放製剤の形で調製される。第2の製剤(製剤#2)は、4050

遅延徐放製剤の形で調製された、0.5mcgの1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を含有する同一外観の軟ゼラチンカプセル剤である。全部で100名の白色人種とアフリカ系アメリカ人の患者がこの研究に参加し、すべて30～70歳であり、病期4のCKDを有し、8.6～10.2mg/dL(8.6と10.2を含む)の血清カルシウム濃度を示し、4.5mg/dL未満の血清リン濃度を示し、5～15ng/mL(5と15を含む)の血清全25-ヒドロキシビタミンD濃度を有し、5～15pg/mL(5と15を含む)の血清全1,25-ジヒドロキシビタミンDを有し、かつ250pg/mLを超える血漿iPTHを有する。全ての対象は、研究が始まる前60日間、かつ試験終了を通り越して継続する試験製剤を除き、如何なる種類のビタミンD療法をも受けることを控える。研究の1日目と2日目に、全ての対象は空腹時朝血液試料を準備して、血清全25-ヒドロキシビタミンD、血清全1,25-ジヒドロキシビタミンD、血漿iPTH、血清カルシウム及び血清リンの治療前基線値を確立する。10 3日目の朝、対象はさらなる空腹時血液試料(t=0)を準備し、4つの治療群の1つに対象をランダムに割り当て、26週間毎日、朝食を取る前に投薬する：群#1の対象はそれぞれ製剤#1の單一カプセルを受け；群#2の対象はそれぞれ製剤#2の單一カプセルを受け；群#3の対象はそれぞれ製剤#1の單一カプセルと製剤#2の單一カプセルを受け；かつ群#4の対象はマッチングプラシーボカプセル剤を受ける。各対象から、治療群に関係なく、週間隔で投薬直前に空腹時朝血液試料を採取する。集めた全血液を25-ヒドロキシビタミンD、1,25-ジヒドロキシビタミンD、血漿iPTH、血清カルシウム及び血清リンの含有濃度について分析し、そのデータを治療群で分析する。4つの全治療群の対象は、1日目～3日目に採取した空腹時血液試料の分析に基づき、約8～11ng/mLの平均基線血清全25-ヒドロキシビタミンD濃度を示す。群#4(対照群)の対象は、研究の過程にわたって測定したいずれのパラメーターでも有意な変化を示さない。群#1の対象は、治療中、絶え間なく上昇して約34ng/mLに達する平均血清25-ヒドロキシビタミンD、血漿iPTHの有意な減少を示し、他の測定パラメーターは有意な変化を示さない。群#2の対象は血清全1,25-ジヒドロキシビタミンDの有意な増加、iPTHの有意な減少、血清カルシウムと血清リンのわずかに増える傾向を示し、平均血清25-ヒドロキシビタミンDの変化は有意でない。群#3の対象は、(a)治療期間の過程にわたるiPTHの減少は研究終了までに群#1及び#2におけるより有意に大きく、かつ(b)血清全25-ヒドロキシビタミンDは、絶え間なく上昇して26週までに36ng/mLに達する平均血清25-ヒドロキシビタミンDを示すことを除き、群#2で観察されたのと同じ変化を示す。この研究のデータは、ビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の両方の投与は、CKD病期4の患者の血清カルシウム及び血清リンの望ましくない異常を引き起こすことなく、二次性副甲状腺機能亢進症を制御すること及び25-ヒドロキシビタミンDと1,25-ジヒドロキシビタミンDの両方の血清全濃度を正規化することにおいてかなり有効であることを実証する。20

【実施例2】

【0032】

(CKD及び二次性副甲状腺機能亢進症の成人患者における効力の研究)

二次性副甲状腺機能亢進症及びCKDと診断された非肥満患者の26週間の研究において、上昇した血漿iPTHの制御における3つの異なるビタミンD治療計画の効率を調べる。ビタミンDを含有する2つの製剤を調製する。1つの製剤(製剤#1)は、4,000IUのコレカルシフェロールと1,000IUのエルゴステロールの混合物で構成される5,000IUのビタミンDを含有する軟ゼラチンカプセル剤であり、遅延徐放製剤の形で調製される。第2の製剤(製剤#2)は、遅延徐放製剤の形で調製された、0.5mcgの1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を含有する同一外観の軟ゼラチンカプセル剤である。全部で100名の白色人種とアフリカ系アメリカ人の患者がこの研究に参加し、すべて30～70歳であり、病期4のCKDを有し、8.6～10.2mg/dL(8.6と10.2を含む)の血清カルシウム濃度を示し、4.5mg/dL未満の血清リン濃度を示し、5～15ng/mL(5と15を含む)の血清全25-ヒドロキシビタミンD濃度を有し、5～15pg/mL(5と15を含む)の血清全1,25-ジヒドロキシビタミンDを有し、かつ250pg/mLを超える血漿iPTHを有する。全ての対象は、研究が始まる前60日間、かつ試験終了を通り越して継続する試験製剤を除き、如何なる種類のビタミンD療法をも受けることを控える。研究の1日目と2日目に、全ての対象は空腹時朝血液試料を準備して、血清全25-ヒドロキシビタミンD、血清全30

カルシフェロールとエルゴステロールの混合物で構成される5,000IUのビタミンDを含有する軟ゼラチンカプセル剤であり、遅延徐放製剤の形で調製される。第2の製剤(製剤#2)は、遅延徐放製剤の形で調製された、0.5mcgの1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を含有する同一外観の軟ゼラチンカプセル剤である。全部で100名の白色人種とアフリカ系アメリカ人の患者がこの研究に参加し、すべて30～70歳であり、病期4のCKDを有し、8.6～10.2mg/dL(8.6と10.2を含む)の血清カルシウム濃度を示し、4.5mg/dL未満の血清リン濃度を示し、5～15ng/mL(5と15を含む)の血清全25-ヒドロキシビタミンD濃度を有し、5～15pg/mL(5と15を含む)の血清全1,25-ジヒドロキシビタミンDを有し、かつ250pg/mLを超える血漿iPTHを有する。全ての対象は、研究が始まる前60日間、かつ試験終了を通り越して継続する試験製剤を除き、如何なる種類のビタミンD療法をも受けることを控える。研究の1日目と2日目に、全ての対象は空腹時朝血液試料を準備して、血清全25-ヒドロキシビタミンD、血清全40

カルシフェロールとエルゴステロールの混合物で構成される5,000IUのビタミンDを含有する軟ゼラチンカプセル剤であり、遅延徐放製剤の形で調製される。第2の製剤(製剤#2)は、遅延徐放製剤の形で調製された、0.5mcgの1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を含有する同一外観の軟ゼラチンカプセル剤である。全部で100名の白色人種とアフリカ系アメリカ人の患者がこの研究に参加し、すべて30～70歳であり、病期4のCKDを有し、8.6～10.2mg/dL(8.6と10.2を含む)の血清カルシウム濃度を示し、4.5mg/dL未満の血清リン濃度を示し、5～15ng/mL(5と15を含む)の血清全25-ヒドロキシビタミンD濃度を有し、5～15pg/mL(5と15を含む)の血清全1,25-ジヒドロキシビタミンDを有し、かつ250pg/mLを超える血漿iPTHを有する。全ての対象は、研究が始まる前60日間、かつ試験終了を通り越して継続する試験製剤を除き、如何なる種類のビタミンD療法をも受けることを控える。研究の1日目と2日目に、全ての対象は空腹時朝血液試料を準備して、血清全25-ヒドロキシビタミンD、血清全50

1,25-ジヒドロキシビタミンD、血漿iPTH、血清カルシウム及び血清リンの治療前基線値を確立する。3日目の朝、対象はさらなる空腹時血液試料(t=0)を準備し、4つの治療群の1つに対象をランダムに割り当て、26週間毎日、朝食を取る前に投薬する：群#1の対象はそれぞれ製剤#1の單一カプセルを受け；群#2の対象はそれぞれ製剤#2の單一カプセルを受け；群#3の対象はそれぞれ製剤#1の單一カプセルと製剤#2の單一カプセルを受け；かつ群#4の対象はマッチングプラシーボカプセル剤を受ける。各対象から、治療群に関係なく、週間隔で投薬直前に空腹時朝血液試料を採取する。集めた全血液を25-ヒドロキシビタミンD、1,25-ジヒドロキシビタミンD、血漿iPTH、血清カルシウム及び血清リンの含有濃度について分析し、そのデータを治療群で分析する。4つの全治療群の対象は、1日目～3日目に採取した空腹時血液試料の分析に基づき、約8～11ng/mLの平均基線血清全25-ヒドロキシビタミンD濃度を示す。群#4(対照群)の対象は、研究の過程にわたって測定したいずれのパラメーターでも有意な変化を示さない。群#1の対象は、治療中、平均血清25-ヒドロキシビタミンD(優勢な種は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>である)の有意な増加、血漿iPTHの有意な減少を示し、他の測定パラメーターは有意な変化を示さない。群#2の対象は血清全1,25-ジヒドロキシビタミンDの有意な増加、iPTHの有意な減少、血清カルシウムと血清リンのわずかに増える傾向を示し、平均血清25-ヒドロキシビタミンDの変化は有意でない。群#3の対象は、(a)治療期間の過程にわたるiPTHの減少は研究終了までに群#1及び#2におけるより有意に大きく、かつ(b)血清全25-ヒドロキシビタミンDは、26週までに有意に増加した平均血清25-ヒドロキシビタミンDを示すことを除き、群#2で観察されたのと同じ変化を示す。この研究のデータは、ビタミンD補充療法とビタミンDホルモン置換療法の両方の投与は、CKD病期4の患者の血清カルシウム及び血清リンの望ましくない異常を引き起こすことなく、二次性副甲状腺機能亢進症を制御すること及び25-ヒドロキシビタミンDと1,25-ジヒドロキシビタミンDの両方の血清全濃度を正規化することにおいてかなり有功であることを実証する。

#### 【0033】

いくつかの特異性で本発明を記述かつ例示したが、当業者は、記載されたことで為しする変更、付加、及び省略といった種々の修正を認めるだろう。従って、これらの修正も本発明に包含され、かつ本発明の範囲は、合法的に添付の特許請求の範囲に授けられる最も広い解釈によってのみ限定されることを意図する。

本明細書で引用した全ての特許、公報及び参考文献は本明細書で完全に援用される。本開示と援用特許、公報及び参考文献とが矛盾する場合、本開示が制御するものとする。

---

フロントページの続き

(74)代理人 100084663  
弁理士 箱田 篤  
(74)代理人 100093300  
弁理士 浅井 賢治  
(74)代理人 100119013  
弁理士 山崎 一夫  
(74)代理人 100123777  
弁理士 市川 さつき  
(74)代理人 100137626  
弁理士 田代 玄  
(72)発明者 ビショップ チャールズ ダブリュー  
アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53572 マディソン バーケン ロード 8550  
(72)発明者 クローフォード キース エイチ  
アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53711 フィッチバーグ ハートウィック ドライヴ  
3024  
(72)発明者 メスナー エリック ジェイ  
アメリカ合衆国 イリノイ州 60045 レイク フォレスト エッジウッド ロード 130  
8  
(72)発明者 ペトコヴィッチ マーティン ピー  
カナダ ケイエム 4イ-8 キングストン レイクランド ポイント ドライヴ 35  
(72)発明者 エルヴィッゲ クリストヤン エフ  
カナダ エル3ピー 5ヴィ-8 マーカム アーサー コート 18

審査官 池上 京子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2002/0183288(US, A1)  
特開平07-242550(JP, A)  
特表2005-513419(JP, A)  
Osteoporos Int, 2002年, vol.13, p.257-264

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/80  
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)