

(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2010-525080
(P2010-525080A)

(43) 公表日 平成22年7月22日(2010.7.22)

(51) Int.Cl.

A61K 31/593 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/592 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/593
A 61 P 43/00 1 1 1
A 61 P 13/12
A 61 K 31/592

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2010-506524 (P2010-506524)
(86) (22) 出願日 平成20年4月25日 (2008. 4. 25)
(85) 翻訳文提出日 平成21年12月22日 (2009.12.22)
(86) 国際出願番号 PCT/US2008/061594
(87) 国際公開番号 WO2008/134523
(87) 国際公開日 平成20年11月6日 (2008.11.6)
(31) 優先権主張番号 60/913,850
(32) 優先日 平成19年4月25日 (2007. 4. 25)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 509295387
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 イリノイ州 60015
バノックバーン ウォーキーガン ロード 2333 スイート イー100
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 賢男
(74) 代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74) 代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(74) 代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】慢性腎臓病における続発性副甲状腺機能亢進症の安全かつ効果的な治療および予防方法

(57) 【要約】

25 - ヒドロキシビタミンD₃を、25 - ヒドロキシビタミンD₂および必要ならビタミンDホルモン補充療法としての1, 25 - ジヒドロキシビタミンD₂を伴ってまたは伴わないで投与して、患者における25 - ヒドロキシビタミンDおよび1, 25 - ジヒドロキシビタミンDの両方の血中濃度を高めるまたは維持することによって、CKDにおける続発性副甲状腺機能亢進症を治療および予防する方法。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

慢性腎臓病を患う患者における続発性副甲状腺機能亢進症を治療および予防する方法であって、 25-ヒドロキシビタミンD_3 および任意選択で 25-ヒドロキシビタミンD_2 を投与することによって患者における 25-ヒドロキシビタミンD および $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}$ の両方の血中濃度を高めるまたは維持することを含み、ここで、 25-ヒドロキシビタミンD_3 が、循環中の支配的なプロホルモンである、該方法。

【請求項 2】

血中 25-ヒドロキシビタミンD 濃度を 30 ng / mL 以上に高め、かつ維持するよう 10
に、前記 25-ヒドロキシビタミンD 化合物を投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

患者に対するビタミン D ホルモン補充療法として $1,25\text{-ヒドロキシビタミンD}_2$ を投与することをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

血清中総 $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_2$ の血中濃度を、高カルシウム血症、高リ 20
ン血症、高カルシウム尿症および i P T H の過剰抑制を含む副作用を引き起こさないで、血清中総 $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}$ に関する患者の正常な経歴の生理学的範囲内に高め、または維持するように、 $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_2$ を投与することを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

早期 C K D と診断されたヒト患者において、同時に、血漿中 i P T H 濃度を低下させる、または維持する；血清中カルシウム濃度を高める、または維持する；血清中リン濃度を維持する；血清中 25-ヒドロキシビタミンD を高める、または維持する；あるいは血清中 $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}$ 濃度を高める、または維持する方法であって、患者における血中 25-ヒドロキシビタミンD を、 30 ng / mL 以上に高め、かつ維持するように、および血中 $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}$ 濃度を、 $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}$ に関する患者の正常な経歴の生理学的範囲内に高める、または維持するように、患者に 25-ヒドロキシビタミンD_3 、任意選択で 25-ヒドロキシビタミンD_2 、およびさらに任意選択で必要なら $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_2$ を投与することを含み、ここで、 25-ヒドロキシビタミンD_3 が支配的なプロホルモンである、該方法。 30

【請求項 6】

高められた血清中 i P T H の濃度に対する治療、または続発性副甲状腺機能亢進症に対する維持 / 予防療法を受けている患者における血漿中 i P T H 濃度の過剰抑制の危険を低減する方法であって、血中 25-ヒドロキシビタミンD 濃度を、 30 ng / mL 以上に高め、かつ維持するように、および血中 $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}$ 濃度を、 $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}$ に関する患者の正常な経歴の生理学的範囲内に高める、または維持するように、および高められた血漿中 i P T H 濃度を、異常に低い骨代謝回転速度を回避しながら、低下または調節するように、 25-ヒドロキシビタミンD_3 、任意選択で 25-ヒドロキシビタミンD_2 、およびさらに任意選択で必要なら $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_2$ を投与することを含み、ここで、 25-ヒドロキシビタミンD_3 が支配的なプロホルモンである、該方法。 40

【請求項 7】

ビタミン D の不足または欠乏症のため続発性副甲状腺機能亢進症を発症する可能性を有する早期 C K D 患者に、 25-ヒドロキシビタミンD_3 および / またはビタミン D₃を、任意選択で 25-ヒドロキシビタミンD_2 、および / またはビタミン D₂の投与と同時に、予防的に投与することを含む治療方法。

【請求項 8】

患者における血中 25-ヒドロキシビタミンD 濃度を少なくとも 30 ng / mL の濃度に高めるために、前記 25-ヒドロキシビタミンD_3 を投与することを含む、請求項 1 か 50

ら 7 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

患者における血中 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度を少なくとも 30 ng / mL の濃度で少なくとも 30 日間維持するために、前記 25 - ヒドロキシビタミン D₃ を投与することをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

患者における血中 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度を少なくとも 30 ng / mL の濃度で少なくとも 90 日間維持するために、前記 25 - ヒドロキシビタミン D₃ を投与することを含む、請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(関連出願の相互参照)

米国特許法第 119 条第 (e) 項により 2007 年 4 月 25 日出願の米国特許仮出願第 60/913850 号の利益をこれによって請求する。

続発性副甲状腺機能亢進症は、主としてビタミン D 欠乏症のため発症する障害である。それは、異常に高められた血中副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度によって特徴付けられ、早期の発見および治療が欠如すると、副甲状腺過形成および一連の代謝性骨疾患が付随するようになる。それは、慢性腎臓病 (CKD) の広く知られた合併症であり、CKD が進行するにつれて発生率が上昇する。続発性副甲状腺機能亢進症は、健康な腎臓を有する個体でも、十分なビタミン D の供給を妨げる環境、文化または食事因子によって発症する場合がある。

【0002】

「ビタミン D」は、広くは、ビタミン D₂、ビタミン D₃、ビタミン D₄などと呼ばれる有機物質、ならびにカルシウムおよびリンの恒常性に影響を及ぼすそれらの代謝産物およびホルモン性形態を指す用語である。「ビタミン D 欠乏症」は、広くは、直前で定義したようなビタミン D の低下したまたは低い血中濃度を指す用語である。

【0003】

ビタミン D の最も広く認められた形態は、ビタミン D₂ (エルゴカルシフェロール) およびビタミン D₃ (コレカルシフェロール) である。ビタミン D₂ は、植物中でエルゴステロールから日光曝露中に產生され、ヒトの食餌中には限られた量で存在する。ビタミン D₃ は、ヒトの皮膚内で 7 - デヒドロコレステロールから日光への曝露中に作り出され、また、ヒトの食餌中では、主として酪農製品 (牛乳およびバター)、脳、特定の魚および魚油、および卵黄中に、ビタミン D₂ に比べてより大きな量で見出される。ヒトが使用するためのビタミン D サプリメントは、ビタミン D₂ またはビタミン D₃ のいずれかからなる。

【0004】

ビタミン D₂ およびビタミン D₃ は、両方とも、肝臓中に存在する 1 種または複数の酵素によって代謝されてプロホルモンになる。関連する酵素は、CYP27A1、CYP2R1、CYP3A4、CYP2J3 およびことによるとその他をも含む、ミトコンドリアおよびミクロソームのシトクロム P450 (CYP) アイソフォームである。これらの酵素は、ビタミン D₂ を代謝して、25 - ヒドロキシビタミン D₂ および 24 (S) - ヒドロキシビタミン D₂ として知られる 2 種のプロホルモンに変え、ビタミン D₃ を代謝して 25 - ヒドロキシビタミン D₃ として知られるプロホルモンに変える。2 種の 25 - ヒドロキシル化プロホルモンは、血液中でより重要であり、単独にまたは集合的に「25 - ヒドロキシビタミン D」と呼ばれる。ビタミン D₂ およびビタミン D₃ は、同一 (または類似の) 酵素を含む腸細胞などの特定の上皮細胞中で代謝されて、肝臓外でこれらと同様のプロホルモンになり得るが、肝外でのプロホルモン產生は、おそらく血中 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度へほとんど寄与しない。

【0005】

ビタミン D プロホルモンの肝内および肝外產生の速度は、厳重には調節されておらず、

10

20

30

40

50

それらの速度は、主として前駆体（ビタミンD₂およびビタミンD₃）の細胞内濃度によって変動する。どちらかの前駆体のより高い濃度は、プロホルモンの産生を高め、一方、より低い濃度は、産生を低下させる。プロホルモンの肝内産生は、過剰な血中ホルモン濃度の防止に向けられるらしいが十分には判明していない機構を介して、高濃度の25-ヒドロキシビタミンDによって阻害される。しかし、肝外でのプロホルモン産生のフィードバック調節の証拠はほとんど存在しない。

【0006】

ビタミンDプロホルモンは、近位尿細管中に存在するCYP27B1（または25-ヒドロキシビタミンD₃-1'-ヒドロキシラーゼ）として知られる酵素によって腎臓中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D₂および24(S)-ヒドロキシビタミンD₂は、代謝されて1',25-ジヒドロキシビタミンD₂および1',24(S)-ジヒドロキシビタミンD₂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D₃は、代謝されて1',25-ジヒドロキシビタミンD₃（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、全身送達のために腎臓によって血液中に分泌される。血液中で1',24(S)-ジヒドロキシビタミンD₂に比べてはるかにより重要であるのが通常である2種の25-ヒドロキシル化ホルモンは、単独でまたは集合的に「1',25-ジヒドロキシビタミンD」と呼ばれる。ビタミンDプロホルモンは、CYP27B1または類似の酵素を含む角化細胞、肺上皮細胞、腸細胞、免疫系の細胞（例えば、マクロファージ）および特定のその他の細胞中で代謝されて腎臓外でホルモンになり得るが、このような腎外でのホルモン産生は、進行性CKDにおいて正常な血中1',25-ジヒドロキシビタミンD濃度を維持する能力がない。腎外でのホルモン産生は、細胞内1',25-ジヒドロキシビタミンD濃度が、血中1',25-ジヒドロキシビタミンD濃度を超え、血中1',25-ジヒドロキシビタミンD濃度に無関係であることを可能にする。

10

20

30

40

【0007】

血中1',25-ジヒドロキシビタミンD濃度は、PTHを含むフィードバック機構によって精密に調節される。腎臓の1'-ヒドロキシラーゼ（または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。血中1',25-ジヒドロキシビタミンD濃度が降下すると、副甲状腺は、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、それによって、ビタミンDホルモンの産生を増大させる。血中1',25-ジヒドロキシビタミンD濃度が再び上昇するにつれて、副甲状腺は、さらなるPTHの分泌を減衰させる。血中PTH濃度が降下するにつれて、ビタミンDホルモンの腎臓での産生が減少する。血中1',25-ジヒドロキシビタミンD濃度の上昇は、また、CYP27B1によるさらなるビタミンDホルモンの産生を直接的に阻害する。いくつかの障害において、またはより普通には、ビタミンDホルモン補充療法でのボラス（通常は静脈内）投与の結果として発生し得るような、血中1',25-ジヒドロキシビタミンD濃度が過剰に高くなる状況で、PTHの分泌は異常に抑制され得る。PTH分泌の過剰抑制は、カルシウム恒常性の搅乱を引き起こす、または悪化させる場合があり、血管石灰化に関連している。副甲状腺および腎CYP27B1は、血中ビタミンDホルモン濃度の変化に鋭敏であるため、血清中1',25-ジヒドロキシビタミンDは、任意の24時間中に20%未満で上下させて厳重に制御される。ビタミンDホルモンの腎臓での産生と対照的に、腎臓外での産生は、精密なフィードバック制御下にない。

【0008】

ビタミンDホルモンは、ヒトの健康において、細胞内VDRによって仲介される重要な役割を有する。特に、ビタミンDホルモンは、食事性カルシウムの腸内吸収、およ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、また、細胞の分化および増殖の調節、および正常な骨形成および骨代謝に関与する。さらに、ビタミンDホルモンは、筋骨格、免疫およびレニン-アンジオテンシン系を正常に機能させるのに必要とされる。ビタミンDホルモンに関するその他多く

50

の役割は、ほとんどあらゆるヒト組織内で報告されている細胞内 V D R の存在に基づいて仮定され、説明されている。

【 0 0 0 9 】

特定組織に対するビタミン D ホルモンの作用は、それらのホルモンがそれらの組織中の細胞内 V D R に結合（または占有）する程度によって左右される。本明細書中で具体的に考察する 3 種のビタミン D ホルモンは、V D R に対してほぼ等しい親和性を有し、それゆえ、同じ細胞内濃度で存在するなら本質的に同等の V D R 結合を有する。V D R 結合は、細胞内ホルモン濃度が上昇するにつれて増加し、細胞内濃度が降下するにつれて減少する。細胞内ビタミン D ホルモン濃度は、上記で考察したように、C Y P 2 7 B 1 （または類似の酵素）を含む細胞中で、細胞内ビタミン D ホルモン濃度も、血中および / または細胞内プロホルモン濃度の変化に直接的に比例して変化することを除いて、血中ホルモン濃度の変化に直接的に比例して変化する。このような細胞中で、細胞内プロホルモン濃度が十分であると、低い血中 1 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D 濃度による細胞内 1 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D 濃度の低下を予防できる。

10

【 0 0 1 0 】

ビタミン D₂、ビタミン D₃およびそれらのプロホルモン性形態は、V D R に対して、ビタミン D ホルモンのそれに比べて少なくとも 1 0 0 分の 1 より低いと見積もられる親和性を有する。結果として、これらのホルモン前駆体の生理学的濃度は、ビタミン D ホルモンへの事前の代謝がなければ、あったとしてもわずかな生物学的作用しか発揮しない。しかし、これらのホルモン前駆体の超生理学的濃度、特に通常に比べて 1 0 ~ 1 , 0 0 0 倍高い範囲のプロホルモンは、十分に V D R を占拠し、ビタミン D ホルモンに似た作用を発揮する。

20

【 0 0 1 1 】

ビタミン D₂およびビタミン D₃の血中濃度は、日光曝露および栄養非補給食から継続的で十分なビタミン D の供給が与えられるなら、ヒトの血液中で安定な濃度で存在するのが通常である。栄養非補給食は、ビタミン D で強化された食品を含むものでさえビタミン D 含有量が低いので、食事後に生じる血中ビタミン D 濃度の増加は、あってもわずかである。ヒトの食餌のビタミン D 含有量は、非常に低いので、国立保健研究所（N I H）は、「天然食品供給源から十分なビタミン D を取得することは困難である可能性がある」と警告している [N I H 、食餌サプリメント局（O f f i c e o f D i e t a r y S u p p l e m e n t s ）、食餌サプリメントデータ表（D i e t a r y S u p p l e m e n t F a c t S h e e t ）；ビタミン D (2 0 0 5)] 。ヒトのビタミン D 供給のほとんどすべては、強化食品、日光曝露または食餌サプリメントに由来し、最後の供給源がますます重要になりつつある。皮膚内の 7 - デヒドロコレステロールは、U V 照射によってプレ - ビタミン D₃に変えられ、そのプレビタミンは、皮膚内で数日にわたって熱転化を受けてビタミン D₃となった後に血液中に循環するので、日光曝露後、血中ビタミン D 濃度は、上昇するにしても徐々にしか上昇しない。

30

【 0 0 1 2 】

健康な個体では、血中ビタミン D ホルモン濃度も、一般には 1 日を通して一定なままであるが、日光曝露の季節的变化またはビタミン D 摂取量の継続的变化に応答して長期にわたって相当に変化する場合がある。健康な個体の間で、ビタミン D ホルモンの通常濃度に関して著しい差異が普通に観察され、若干の個体は、ほぼ 2 0 p g / m L 程度の低い、他の者はほぼ 7 0 p g / m L 程度の高い安定した濃度を有する。この広い通常範囲のため、医療専門家は、血清中総 1 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D に関する実験室での孤立的測定値を解釈する上で困難性を有し； 2 5 p g / m L の値は、ある個体にとっては正常値に、あるいは別の個体では相対的欠乏症に相当する可能性がある。

40

【 0 0 1 3 】

一時的に低い血中 1 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D 濃度は、副甲状腺を刺激して、P T H を短時間分泌させるが、正常な血中ビタミン D ホルモン濃度に戻ると終了する。対照的に、慢性的に低い血中 1 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D 濃度は、副甲状腺を絶えず刺

50

激してPTHを分泌させ、続発性副甲状腺機能亢進症として知られる障害をもたらす。慢性的に低いホルモン濃度は、また、腸でのカルシウム吸収を低下させ、血中カルシウム濃度の低下（低カルシウム血症）に至らしめ、このことがさらにPTH分泌を刺激する。絶えず刺激される副甲状腺は、ますます過形成となり、ついにはビタミンDホルモンによる調節に対する抵抗性を発現する。早期の発見および治療、それに続く一貫した維持または予防療法がないと、続発性副甲状腺機能亢進症は、次第に重症度を増し、骨粗鬆症および腎性骨ジストロフィーを含む弱体化する代謝性骨疾患を引き起こす。早期CKDに対する適切な予防療法は、続発性副甲状腺機能亢進症の発症を遅延または予防することができる。

【0014】

10

慢性的に低い血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度は、CKDにおいて普通に発生する事態である、必要とされるビタミンDホルモンの供給量を產生するための腎CYP27B1の不足が存在する場合に発生する。腎CYP27B1の活性は、機能するネフロンの減少により糸球体濾過値(GFR)がほぼ $60\text{ mL}/\text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 未満に低下すると減退する。末期腎疾患(ESRD)において、腎臓が完全に衰え、生存のために血液透析が必要とされる場合、腎CYP27B1は、まったく存在しないようになることが多い。任意の残存CYP27B1は、食事性リンの不十分な腎排泄によって引き起こされる高い血清中リン（高リン血症）によって大きく阻害される。

【0015】

20

慢性的に低い血中1,25-ジヒドロキシビタミン濃度は、また、ビタミンDプロホルモンの欠乏のため発生する。なぜなら、腎でのホルモン產生は、必要とされる前駆体がないと進行できないからである。プロホルモンの產生は、しばしば「ビタミンD不足」、「ビタミンD欠乏症」または「低ビタミンD症」などの用語で医学文献において説明される状態である、コレカルシフェロールおよびエルゴカルシフェロールが供給不足である場合に著しく低下する。したがって、血中プロホルモン（血清中総25-ヒドロキシビタミンD）濃度の測定は、ヘルスケア専門家の間では認されたビタミンDの状態を監視するための方法になっている。最近の研究は、大部分のCKD患者が低い血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を有すること、およびビタミンD不足および欠乏症の有病率はCKDが進行するにつれて増大することを報告している。

【0016】

30

結果として、慢性的に低い血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度を最も発生しやすい個体は、CKDを有する者である。ほとんどのCKD患者は、典型的には、低下した腎CYP27B1濃度をおよび25-ヒドロキシビタミンDプロホルモンの不足を有する。驚くべきことではないが、ほとんどのCKD患者は、続発性副甲状腺機能亢進症を発症する。残念ながら、CKDにおける続発性副甲状腺機能亢進症の早期の発見および治療は、まれであり、ましてや予防は稀有である。

【0017】

40

米国腎臓財団(The National Kidney Foundation)(NKF)は、最近、Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI)の慢性腎臓病における骨代謝および骨疾患の臨床実践ガイドライン(Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease)を発表することによって、続発性副甲状腺機能亢進症の早期の発見および治療に対する必要性に関する医療界の注意に焦点をあわせている(Am. J. Kidney Dis. 42:S1~S202, 2003)。K/DOQIガイドラインは、続発性副甲状腺機能亢進症の主な病因を慢性的に低い血中1,25-ジヒドロキシビタミン濃度と認め、CKDのステージ3~5において、ステージ3では35~70 pg/mL(3.85~7.7ピコモル/Lに等価)、ステージ4では70~110 pg/mL(7.7~12.1ピコモル/Lに等価)、ステージ5では150~300 pg/mL(16.5~33.0ピコモル/Lに等価)であるステージに特異的なPTH目

50

標範囲に比較して高められた血中 PTH 濃度について規則的にスクリーニングを行うことを推奨した（K/DQGI ガイドライン No. 1 で規定）。スクリーニングにより iPTH 値が CKD のステージ 3 および 4 に対して目標とされる範囲を超えていることが明らかになった場合に、ガイドラインは、ビタミン D 不足または欠乏症の可能性を発見するためには、血清中総 25 - ヒドロキシビタミン D の追跡評価を推奨した。30 ng / mL 未満の 25 - ヒドロキシビタミン D が観察された場合、推奨される介入は、経口で投与されるエルゴカルシフェロールを使用するビタミン D 充足療法であった。30 ng / mL を超える 25 - ヒドロキシビタミン D が観察されたなら、推奨される介入は、経口または静脈内ビタミン D ホルモンもしくは類似体を使用する、ビタミン D ホルモン補充療法であった。

【0018】

CKD 患者が利用可能な現在のビタミン D ホルモン補充療法は、1, 25 - ジヒドロキシビタミン D₃、19 - ノル - 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D₂、または 1, - - ヒドロキシビタミン D₂を含み、消化管での急速または即放用に、あるいはボーラス静脈内投与用に製剤化される。これらの製品は、十分なホルモン補充のために通常必要とされるような慢性的高投与量（通常的には、経口で 0.25 ~ 2.0 μg、または静脈内で 1.0 ~ 10 μg）で投与すると、大部分の患者で、血清中総 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D を 20 pg / mL を超える濃度まで効果的に戻し、iPTH を少なくとも 30 % 低下させることができる。しかし、それらの製品は、すべての患者の高められた iPTH を調節するのに十分な高投与量で投与することができず、少数ではあるが相当数の患者において、高カルシウム血症、高リン血症、高カルシウム尿症および iPTH の過剰抑制を含む副作用を散発的に引き起こす。ヘルスケアの専門家は、このような副作用を引き起こす危険が増大するため、過剰な iPTH 濃度を有する患者における続発性副甲状腺機能亢進症の調節を改善させる目的でこれらのホルモン補充療法の投与量を高めることに慎重である。

【0019】

上記で説明したように、すべての CKD 患者は、腎不全がより重症になるにつれ、結局、腎内 CYT27B1 濃度の低下を発現し、ビタミン D 充足療法だけで続発性副甲状腺機能亢進症を治療することをさらに困難にし、ついには不可能にする。したがって、ビタミン D ホルモン補充療法の安全で効果的な使用は、後期 CKD において必須である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

現在利用可能な経口および静脈内ビタミン D ホルモン療法で遭遇する諸問題を考慮すると、ステージ 3 ~ 5 の CKD における続発性副甲状腺機能亢進症の治療および予防のために、ビタミン D ホルモン補充の新規な代替的取り組みが極めて必要とされていることは明らかである。

【課題を解決するための手段】

【0021】

一態様において、本発明は、ビタミン D ホルモン補充療法として、25 - ヒドロキシビタミン D₃を、25 - ヒドロキシビタミン D₂および必要なら 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D₂を伴ってまたは伴わないで投与して、患者における 25 - ヒドロキシビタミン D および 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D の両方の血中濃度を高めるまたは維持することによって、CKD における続発性副甲状腺機能亢進症を治療および予防する方法を提供する。血中 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度（25 - ヒドロキシビタミン D₃が支配的なホルモンである）を、30 ng / mL 以上に高め、かつ維持し、血清中総 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D₂の血中濃度を、少数ではあるが相当数の患者における高カルシウム血症、高リン血症、高カルシウム尿症および iPTH の過剰抑制を含む副作用を引き起こさないで、血清中総 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D に関する患者の正常な経歴の生理学的範囲内に高め、または維持する。

【0022】

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明は、早期 C K D 患者に、血中 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度（25 - ヒドロキシビタミン D₃が、支配的なホルモンである）を 30 ng / mL 以上に高め、かつ維持するように、血中 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D 濃度を、1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D に関する患者の正常な経歴の生理学的範囲内に高め、または維持するように、25 - ヒドロキシビタミン D₃を、25 - ヒドロキシビタミン D₂および必要なら 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D₂を伴ってまたは伴わないで投与することによって、同時に、ヒト患者における血漿中 i P T H 濃度を低下させる、または維持する；血清中カルシウム濃度を高める、または維持する；血清中リン濃度を維持する；血清中 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度を高める、または維持する；あるいは血清中 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D 濃度を高める、または維持する方法を提供する。

10

【 0 0 2 3 】

さらに別の態様において、本発明は、血中 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度（25 - ヒドロキシビタミン D₃が、支配的なホルモンである）を、30 ng / mL 以上に高め、かつ維持するように、血中 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D 濃度を、1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D に関する患者の正常な経歴の生理学的範囲内に高め、または維持するよう、および高められた血漿中 i P T H 濃度を、異常に低い骨の代謝回転速度を回避しながら低下させ、または調節するよう、25 - ヒドロキシビタミン D₃を、25 - ヒドロキシビタミン D₂および必要なら 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D₂を伴って、または伴わないで投与することによって、高められた血漿中 i P T H 濃度に対する治療、または続発性副甲状腺機能亢進症に対する維持 / 予防療法を受けている患者における血漿中 i P T H 濃度の過剰抑制の危険を低減する方法を提供する。

20

【 0 0 2 4 】

別の態様において、本発明は、ビタミン D の不足または欠乏症のため続発性副甲状腺機能亢進症を発症する可能性を有する早期 C K D 患者に、25 - ヒドロキシビタミン D₃を、25 - ヒドロキシビタミン D₂を伴ってまたは伴わないで；および / またはビタミン D₃を、ビタミン D₂を伴ってまたは伴わないで前以て投与する方法を提供する。

【 0 0 2 5 】

本明細書中でより詳細に説明される本発明を考慮すれば、初めて、（1）早期 C K D におけるビタミン D の不足または欠乏症による続発性副甲状腺機能亢進症を治療するために、25 - ヒドロキシビタミン D₃を、25 - ヒドロキシビタミン D₂を伴ってまたは伴わないで、および / またはビタミン D₃を、ビタミン D₂を伴ってまたは伴わないで効果的および安全に使用すること；（2）この集団における続発性副甲状腺機能亢進症のより効果的な治療のために、これらのビタミン D 充足療法およびビタミン D ホルモン補充療法を同時に適用すること；（3）最初の診断およびビタミン D 充足療法での治療後のビタミン D の不足または欠乏症による続発性副甲状腺機能亢進症の再発を予防すること；ならびに（4）一緒にビタミン充足療法を前以て適用することによってビタミン D の不足および欠乏症の発症を予防することが可能になる。

30

【 0 0 2 6 】

本発明の具体的な特性のより完全な認識は、好ましい実施形態に関する以下の詳細な説明および添付の特許請求の範囲を吟味することで得られるであろう。本発明の実施形態を詳細に説明する前に、本発明は、その適用において、以下の説明中で述べられる要素の構成および配置の詳細に限定されないことを理解されたい。本発明は、他の実施形態を受け入れる余地があり、種々の方式で実施または実行され得る。また、本明細書中で使用される語法および術語は、説明用であって、限定するものと見なすべきではないと解される。本明細書中で、「含む」、「有する」および「含有する」ならびにこれらの変形体は、その後に挙げられる項目およびその同等物、ならびにさらなる項目およびその同等物を包含することを意味する。

40

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 7 】

本発明は、安全かつ有効な量のビタミン D 充足療法を、必要なら 1 , 25 - ジヒドロキ

50

シビタミンD₂を伴って適用することによって、続発性副甲状腺機能亢進症およびその基礎をなす慢性的に低い血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度を治療および予防することに関する。CKDで起こる続発性副甲状腺機能亢進症は、ビタミンD充足療法が、血清中総25-ヒドロキシビタミンDを少なくとも30ng/mLの濃度まで特定的に上昇させ、支配的な循環プロホルモンが25-ヒドロキシビタミンD₃であることを確実にする方式でこのような濃度を一貫して維持しなければ、このような療法に応答しないことがしばしばあることが判っている。循環25-ヒドロキシビタミンD₃の優勢を確実にしないと、残存腎内CYPP271Bによる1,25-ジヒドロキシビタミンDの十分な産生は、完全には支援されず、慢性的に高められたPTH（または続発性副甲状腺機能亢進症）の調節を不完全にするか、あるいはうまくいきそうもなくする。CKD患者にビタミンD補充療法を適用するための最近の取り組みは、その認められた安全上の利点により25-ヒドロキシビタミンD₂が、支配的な循環プロホルモンになるような方式での血清中総25-ヒドロキシビタミンDの上昇を圧倒的に支持または促進する。

10

20

30

40

50

【0028】

循環している25-ヒドロキシビタミンD₂または25-ヒドロキシビタミンD₄のどちらかの高められた循環濃度が、25-ヒドロキシビタミンD₃の存在下で、それぞれ1,25-ジヒドロキシビタミンD₂または1,25-ジヒドロキシビタミンD₄の産生を強力には支援せず、その代わりに、24,25-ジヒドロキシビタミンD₂および24,25-ジヒドロキシビタミンD₄を含む他の代謝産物の優勢な産生を支援することがさらに見出されている。1,25-ジヒドロキシビタミンD₂または1,25-ジヒドロキシビタミンD₄と異なり、これら代替の代謝産物は、続発性副甲状腺機能亢進症における副甲状腺によるPTHの分泌を強力には阻害しない。

【0029】

一態様において、本発明は、25-ヒドロキシビタミンD₃を、より少ない量の25-ヒドロキシビタミンD₂を伴って、または伴わないで；および／またはビタミンD₃を、より少ない量のビタミンD₂を伴って、または伴わないで投与することによって、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を、30ng/mL以上に；および血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度を、1,25-ジヒドロキシビタミンDに関する患者の正常な経歴の生理学的範囲内に高め、次いで維持することからなる。上記で言及したように、CKDの発症、北方地方での生活、およびコレカルシフェロールおよび／またはエルゴカルシフェロールの不十分な摂取を含む多くの状況が、慢性的に低い血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度につながる場合がある。治療を必要とするこれらCKD患者の、必要なら1,25-ジヒドロキシビタミンD₂を伴う適切で効果的かつ漸進的に調整されるビタミンD充足療法を用いる慢性治療は、一貫して30ng/mL以上の血中25-ヒドロキシビタミンD濃度（25-ヒドロキシビタミンD₃が支配的な循環ホルモンである）、および一貫して患者の正常な経歴の生理学的範囲内である血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度を提供することができ、これらの濃度は、一緒にになって、高められた血漿中PTH濃度を低下させ、しばしば正常化し、続いて低下したまたは正常化した血漿中PTH濃度を維持することができる事が見出された。

【0030】

別の態様において、本発明は、患者に、適切で有効かつ漸進的に調整された量のビタミンD補充療法を、必要なら1種または複数のビタミンDホルモン補充療法を伴って慢性的に適用することによって、同時に、ヒト患者における血漿中iPTH濃度を低下させる、または維持する；血清中カルシウム濃度を高める、または維持する；血清中リン濃度を維持する；血清中25-ヒドロキシビタミンD濃度を高める、または維持する；血清中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度を高める、または維持する方法を提供する。多くの疾患は、1種または複数のプロホルモン、ホルモンおよびミネラルの異常な血中濃度となって現われる。CKDにおいて、例えば、患者は、血清中総25-ヒドロキシビタミンDおよび／または1,25-ジヒドロキシビタミンDの減少、血清中iPTHの増加、血清中カルシウムの減少、および血清中リンの増加を経験する可能性がある。本発明による一貫

した治療的およびその後の予防的処置は、プロホルモン、ホルモンおよびミネラル濃度の協働的な平坦化および/または維持をもたらす。

【0031】

さらに別の態様において、本発明は、ビタミンD不足またはビタミンD欠乏症による続発性副甲状腺機能亢進症を発症する可能性を有する早期CKD患者に、25-ヒドロキシビタミンD₃を、より少量の25-ヒドロキシビタミンD₂を伴ってまたは伴わないで、および/またはビタミンD₃を、より少量のビタミンD₂を伴ってまたは伴わないで前以て投与する方法を提供し、結果として、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度(25-ヒドロキシビタミンD₃が支配的な循環ホルモンである)は、一貫して30ng/mL以上に維持され、血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度は、患者の正常な経験の生理学的範囲内に一貫して維持され、血漿中PTHは、低下したまたは正常な濃度に維持される。10

【0032】

好ましくは、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度(25-ヒドロキシビタミンD₃が、支配的な循環ホルモンである)は、一貫して30ng/mL以上に、少なくとも14日間、少なくとも1ヶ月間、少なくとも30日間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも90日間、または少なくとも6ヶ月間維持される。さらに好ましくは、血中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度が、患者の正常な経験の生理学的範囲内に一貫して維持され、血漿中PTHは、低下したまたは正常な濃度に、少なくとも14日間、少なくとも1ヶ月間、少なくとも30日間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも90日間、または少なくとも6ヶ月間維持される。20

【0033】

「ビタミンD不足および欠乏症」は、一般に、30ng/mL(約75nmol/Lに等価)未満の血清中25-ヒドロキシビタミンD濃度を有することと定義される(参照により本明細書に組み込まれる、米国腎臓財団のガイドライン、NKF、Am.J.Kidney Dis. 42:S1~S202(2003))。

【0034】

用語「ビタミンD₂化合物」は、本明細書中で使用する場合、エルゴカルシフェロールの前駆体、類似体または誘導体、25-ヒドロキシビタミンD₂または1,25-ジヒドロキシビタミンD₂を指す。

【0035】

用語「ビタミンD₃化合物」は、本明細書中で使用する場合、ビタミンD受容体を活性化する、またはヒト中で代謝的に転化されてビタミンD受容体を活性化する化合物になり得る、ビタミンD₃(コレカルシフェロール)の前駆体、類似体または誘導体、25-ヒドロキシビタミンD₃、または1,25-ジヒドロキシビタミンD₃(1-ヒドロキシビタミンD₃を含む)を指す。30

【0036】

本明細書中で使用する場合、用語「血清中1,25-ジヒドロキシビタミンDに関する患者の正常な経験の生理学的範囲」は、腎臓が健康である間に採取された血清中1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度の少なくとも1年にまたは2年に2回の測定値に基づく、患者の1,25-ジヒドロキシビタミンDに関する平均血中濃度範囲を指す。40

【0037】

本明細書中で使用する場合、用語「高カルシウム血症」は、10.2mg/dLを超える補正後血清中カルシウム濃度を有する患者の状態を指す。ヒトの正常な補正後血清中カルシウム濃度は、約8.6~10.2mg/dLである。

【0038】

本明細書中で使用する場合、用語「高リン血症」は、4.6mg/dLを超える血清中リン濃度を有し、正常な腎機能またはステージ3~4のCKDを有する患者の状態を指す。ステージ5のCKDを有する患者において、高リン血症は、該患者が5.5mg/dLを超える血清中濃度を有する場合に見出される。ヒトにおける血清中リンの正常値は、2.5~4.5mg/dLである。50

【0039】

本明細書中で使用する場合、用語「血漿中 i P T H の過剰抑制」は、15 p g / m L 未満の血漿中 i P T H 濃度を有し、十分な腎機能、またはステージ 1 ~ 3 の C K D を有する患者の状態を指す。ステージ 4 の C K D を有する患者において、血漿中 i P T H の過剰抑制は、該患者が、30 p g / m L 未満の血漿中 i P T H 濃度を有する場合に見出される。ステージ 5 の C K D を有する患者において、血漿中 i P T H の過剰抑制は、該患者が、150 p g / m L 未満の血漿中 i P T H 濃度を有する場合に見出される。

【0040】

本明細書中で使用する場合、用語「ビタミン D 充足療法」は、患者に、有効量のビタミン D₃化合物を、ビタミン D 化合物を伴って、例えば、例えれば、コレカルシフェロールを、より小量のエルゴカルシフェロールを伴ってまたは伴わないで、および / または 25 - ヒドロキシビタミン D₃を、より少量の 25 - ヒドロキシビタミン D₂を伴ってまたは伴わないで、任意の投与経路を経由して投与することを指す。10

【0041】

本明細書中で使用する場合、用語「ビタミン D ホルモン補充療法」は、患者に、有効な量の 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D₂、1, 25 - ジヒドロキシビタミン D₃、1, 25 - ジヒドロキシビタミン D₄、または細胞内 V D R を実質的に占拠できるビタミン D の他の代謝産物および類似体を投与することを指す。

【0042】

用語「治療上有効な量」は、患者の状態により左右され、所望の臨床効果を達成するのに、例えれば、検査室試験値を正常範囲内またはその患者の状態に対して推奨される範囲内に維持するのに有効な量、あるいは疾患の臨床徵候または症状の発生または重症度を低減するのに有効な量である。いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、血清中 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度または 25 - ヒドロキシビタミン D₃濃度を約 30 n g / m L (約 75 ナノモル / L に相当) 以上に維持するのに概して有効な量である。このような濃度は、長期にわたって、例えれば、少なくとも 1 カ月間、少なくとも 3 カ月間、少なくとも 6 カ月間、9 カ月間、1 年間、またはそれ以上維持することができる。他の実施形態において、治療上有効な量は、血清中副甲状腺ホルモン濃度 (i P T H) の非治療のベースライン濃度から少なくとも 15 %、20 %、25 %、または 30 % の低下を達成するのに概して有効な量である。さらに他の実施形態において、治療上有効な量は、ステージ 3 では 35 ~ 70 p g / m L (3.85 ~ 7.7 ピコモル / L に相当) であり、ステージ 4 では 70 ~ 110 p g / m L (7.7 ~ 12.1 ピコモル / L に相当) であり、ステージ 5 では 150 ~ 300 p g / m L (16.5 ~ 33.0 ピコモル / L に相当) である、 C K D のステージに特異的である i P T H の目標範囲 (K / D O Q I ガイドライン N o . 1 に規定) に到達するのに概して有効である量である。ビタミン D₃化合物の量に関して使用する場合、「治療上有効」は、単独で投与する場合にはビタミン D₃サプリメントの有効量を、またはビタミン D₂化合物と組み合わせて投与する場合にはビタミン D₃化合物の有効量を指すことがある。2030

【0043】

また、本明細書中で列挙される任意の数値は、低い方の数値から高い方の数値までのすべての値を含み、換言すれば、列挙された最低値と最高値の間の数値のすべての可能な組合せが、本出願中で明白に指定されていると考えるべきであることを、具体的に理解されたい。例えれば、濃度範囲または有益な効果の範囲が 1 % ~ 50 % と指定されているなら、2 % ~ 40 %、10 % ~ 30 %、または 1 % ~ 3 % などの値は、本明細書中で明白に列挙されていると解釈される。これらは、具体的に解釈されるものの例にすぎない。40

【0044】

エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、25 - ヒドロキシビタミン D₂および / または 25 - ヒドロキシビタミン D₃、1, 25 - ジヒドロキシビタミン D₂、およびこれらの類似体は、本発明の薬理学的に活性な化合物として有用である。本発明の薬理学的に活性な化合物を、従来の製薬方法により加工処理して、患者に投与するための医薬を50

、例えば、非経口、経腸（例えば、経口）、局所または経皮適用に適し、活性化合物と有害に反応しない医薬として許容し得る有機または無機担体物質などの従来の賦形剤との混合物の状態で製造することができる。医薬として許容し得る担体には、限定はされないが、水、塩（緩衝剤）溶液、アルコール、アラビアゴム、ミネラルオイルおよび植物油、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（乳糖、アミロースまたはデンプンなど）、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、各種パラフィン、香油、脂肪酸のモノグリセリドおよびジグリセリド、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などが含まれる。

【0045】

医薬製剤は、滅菌することができ、所望なら、補助剤、例えば、滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧変更用塩類、緩衝剤、着色剤、着香剤および／または芳香活性化合物と混合できる。医薬として許容し得る固体担体を使用するなら、類似体の剤形は、錠剤、カプセル、粉末、坐剤、またはロゼンジでよい。液状担体を使用するなら、剤形は、軟質ゼラチンカプセル、経皮パッチ、エアゾルスプレー、局所クリーム、シロップまたは液状の懸濁液、乳液または溶液でよい。

10

【0046】

非経口適用の場合、特に適切なのは、注射可能な無菌溶液、好ましくは油性または水性溶液、および懸濁液、乳液、あるいはインプラント（坐剤を含む）である。アンプルは、便利な単位剤形である。

20

【0047】

経腸適用の場合、特に適切なのは、錠剤、糖衣錠、液体、ドロップ、坐剤、またはカプセル（軟質ゼラチンカプセルなど）である。加糖ビヒクルを採用するシロップ、エレキシルなどを使用できる。

【0048】

例えば、リポソーム、または活性化合物を、マイクロカプセル化、多層コーティングなどによって分解性の異なるコーティングで保護されているものなどの維持または管理（directed）放出組成物を製剤化することができる。また、新たな化合物を凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を例えば注射用製品の調製に使用することが可能である。本発明の化合物からなる医薬組成物の経皮送達も可能である。

30

【0049】

局所適用の場合、噴霧できない形態として、局所適用に適合性のある担体を含み、好ましくは水を超える動的粘度を有する粘性のある形態から半固体または固体の形態が採用される。適切な製剤には、限定はされないが、溶液、懸濁液、乳液、クリーム、軟膏、粉末、リニメント剤、膏薬、エアゾルなどが含まれ、それらは、所望であれば、滅菌され、あるいは補助剤、例えば保存剤などと混合される。

【0050】

所望であれば、本発明の化合物のいくつかの代謝産物を、特に非化学的手段で製造することができる。この目的のために、それらの化合物を少なくとも1種のビヒクルまたは補助剤と一緒に、および適切なら1種または複数のその他の活性化合物と組み合わせて投与するのに適した形態に転換することが可能である。

40

【0051】

剤形は、また、保存または安定化用補助剤などの補助剤を含むことができる。これらの剤形は、また、他の治療上価値のある物質を含むことができ、あるいは本明細書中および特許請求の範囲中に示す化合物の2種以上を混合物の形態で含むことができる。

【0052】

上記で説明したように、ビタミンD充足療法およびビタミンDホルモン補充療法は、好ましくは、経口または静脈内投与製剤でヒト患者に適用される。本発明によるこのような療法の適用は、間欠的基準で、適切には毎日から1週に1～3回でよい。適切には、ビタミンD補充療法またはビタミンDホルモン補充療法の投与量は、選択された薬剤に応じて1週につき約0.5 μg～約400 μgである。適切には、このような療法は、医薬とし

50

て許容し得る担体中、単位投与量につき約0.5μg～約100μg、または約0.5μg～約10μgの単位剤形で付与される。間欠的投与は、単回投与、あるいは所望なら全投与量を付与するまで任意選択で例えば20分～1時間隔てて付与できる2～4回の分割投与に分けることができる。

【0053】

当業者は、個々の患者の妥当な医療実践および臨床状態によって決定されるような、有効投与量および共投与計画を容易に最適化するであろう。投与方式にかかわらず、特定の症例における活性化合物の実際の好ましい量は、採用される具体的化合物の効力、製剤化された個々の組成物、適用方式、治療される個々の位置および生物体によって変化することが理解されよう。例えば、個々の患者に対する具体的投与量は、年齢、性別、体重、一般的健康状態によって、食餌によって、投与の時期および方式によって、排泄速度によって、ならびに組み合わせて使用される医薬および療法が適用される個々の障害の重症度によって左右される。所与の患者に対する投与量は、従来の考察を行使して、例えば、適切な従来の薬理学的プロトコールなどを使用して、対象化合物および既知薬剤の特異な活性を通例的に比較することによって決定できる。通常の医師は、状態の進行に反撃するにまたは進行を阻止するのに必要とされる薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。毒性なしに効力をもたらす範囲内の薬物濃度を最適の精度で達成するには、標的部位に対する薬物の利用能に関する動力学をベースにした投与計画が必要とされる。それには、薬物の分布、平衡および排除に関する考察が必要とされる。本発明の組成物における活性成分の投与量は、変更できるが、活性成分の量は、効果的な投与量が獲得されるような量であることが必須である。活性成分は、治療を必要とする患者（動物およびヒト）に最適な医薬としての効力を提供する投与量で投与される。

10

20

30

【0054】

大量の本発明によるビタミンDおよびビタミンD類似体は、多くの広く知られている方法により容易に得ることができる。

【0055】

本発明の組成物、方法およびキットは、ビタミンDの不足または欠乏症を予防的に防止するための、または低い血清中ビタミン25(OH)D濃度を正常範囲以上まで治療的に充足するためのビタミンDの栄養補給を必要とする任意の対象を治療するのに有用である。本発明の組成物および方法は、また、低いビタミンD濃度に由来する続発性副甲状腺機能亢進症を予防または治療するのに有用である。一般に、5ng/ml未満の血清中25(OH)D値は、くる病および骨軟化症と関連する重症の欠乏症を暗示する。正常範囲の下端として、30ng/mlが提唱されているが、より最近の研究は、PTH濃度およびカルシウム吸収は、血清中総25(OH)D濃度がほぼ40ng/mlに到達するまで最適化されないことを示唆している [Viecht, R. Prog Biophys Mol Biol. 2006 Sep; 92(1): 26~32も参照されたい]。用語「対象」または「患者」には、本明細書中で使用する場合、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）、獣医動物および動物園動物が含まれる。

【0056】

ビタミンDの栄養補給を必要とする患者には、健康な対象、およびビタミンDの不足または欠乏症の危険にさらされている対象、例えば、ステージ1、2、3、4または5の慢性腎臓病を有する対象；ビタミンD強化牛乳を飲用しない乳児、子供および成人（例えば、乳糖不耐性の対象、牛乳アレルギーを有する対象、牛乳を摂取しないベジタリアン、および母乳栄養乳児）；くる病を有する対象；黒い皮膚を有する対象（例えば、米国で、15～49歳のアフリカ系アメリカ人女性の42%は、ビタミンD欠乏であるが、白人女性では4%であった）；高齢者（日光曝露中に皮膚内でビタミンDを合成する能力が低下し、また、より屋内により多く留まりそうな人）；施設に収容された成人（アルツハイマー病または精神病を有する対象を含む屋内に留まりそうな人、）；露出された皮膚のすべてを覆う対象（特定の宗教または文化のメンバーなど）；日焼け止めを常用する対象（例えば、日光保護係数（Sun Protection Factor）（SPF）が8の日

40

50

焼け止めを塗布すると、ビタミンDの産生が95%まで低下し、SPF値が大きいほど、皮膚でのビタミンDの産生がさらに減少する可能性がある) ; 脂肪吸收不全症候群を有する対象(限定はされないが、囊胞性線維症、胆汁鬱滯性肝疾患、その他の肝疾患、胆囊疾患、膵臓酵素欠乏症、クローン病、炎症性腸疾患、スブルーまたはセリアック病、あるいは胃および/または腸の部分または全部の外科的除去を含む) ; 炎症性腸疾患有する対象; クローン病を有する対象; 小腸切除を受けた対象; 齒肉疾患有する対象; フェニトイン、フォスフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンおよびリファンピンをはじめとするビタミンDの異化を増大させる薬物を服用している対象; コレスチラミン、コレスチポール、オルリストット、ミネラルオイル、および脂肪代替物をはじめとするビタミンDの吸収を低下させる医薬を服用している対象; ケトコナゾールをはじめとするビタミンDの活性化を阻害する医薬を服用している対象; コルチコステロイドをはじめとするカルシウム吸収を低下させる医薬を服用している対象; 肥満を有する対象(体脂肪貯蔵部に蓄えられたビタミンDは生物学的に利用されにくい); 骨粗鬆症を有する対象および/または閉経後女性が含まれる。ビタミンDの食事摂取基準に関する医学研究所の報告によれば、食品摂取データは、若年および高齢女性の両方にとってのビタミンDの中位摂取量が現推奨量よりも低いことを示唆しており; データは、若年および高齢女性の50%超が、ビタミンDの推奨量を摂取していないことを示唆している。本発明の方法から任意選択で除外されるのは、腎性骨ジストロフィー(骨軟化症および囊胞性線維性骨炎を含む)を患う対象の治療処置である。

10

20

30

40

50

【0057】

他の態様において、本発明の組成物および方法は、ビタミンDに応答する疾患、すなわち、ビタミンD、25(OH)Dまたは活性型ビタミンD(例えば、1,25(OH)₂D)が疾患の開始または進行を予防するか、あるいは疾患の徴候または症状を減弱する疾患の予防または治療処置に有用である。ビタミンDに応答するこのような疾患には、癌(例えば、乳房、肺、皮膚、黒色腫、結腸、結腸直腸、直腸、前立腺および骨の癌)が含まれる。1,25(OH)₂Dは、いくつかの細胞に関してインビトロで細胞分化を誘導し、および/または細胞増殖を阻害することが観察されている。ビタミンDに応答する疾患には、また、自己免疫疾患、例えば、I型糖尿病、多発性硬化症、リウマチ様関節炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、線維症、グレーブス病、橋本病、急性または慢性の移植拒絶、急性または慢性の移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、全身性紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、湿疹および乾癬、皮膚炎(アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎および/または慢性皮膚炎を含む)が含まれる。ビタミンDに応答する疾患には、また、他の炎症性疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、多囊胞性腎臓病(PKD)、多囊胞性卵巣症候群、膵炎、腎炎、肝炎、および/または感染症が含まれる。ビタミンDに応答する疾患には、高血圧および心血管疾患が含まれることも報告されている。したがって、本発明は、心血管疾患の危険にさらされているまたは該疾患を患う対象、例えば、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、心筋梗塞、心筋虚血、脳虚血、脳卒中、鬱血性心不全、心筋症、肥満またはその他の体重障害、脂質障害(例えば、高脂血症、糖尿病付随性異脂肪血症および混合性異脂肪血症(mixed dyslipidemia)、低アルファリポタンパク血症、高クリセリド血症、高コレステロール血症および低HDL(高密度リポタンパク)を含む異脂肪血症)、代謝性障害(例えば、メタボリック症候群、II型糖尿病、I型糖尿病、高インスリン血症、耐糖能障害、インスリン抵抗性、神経障害、腎障害、網膜症、糖尿病性足部潰瘍および白内障を含む糖尿病性合併症)、および/または血栓症を有する対象の予防または治療処置を考えている。

【0058】

以下の実施例によって本発明をさらに説明するが、該実施例を、本発明の範囲を限定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充足療法およびビタミンDホルモン補充療法の随伴適用が、高めたれた血中PTH濃度を低下または予防する上での、ならびに十分で適切な血清中カルシウム濃度、血清中リン濃度、血清中総25-ヒドロキシ

ビタミンD濃度および血清中総1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度を維持するまでの効力を改善したことを立証している。

【0059】

(実施例1)

ステージ4のCKD、およびビタミンDの不足に付随する続発性副甲状腺機能亢進症を有する患者での効力研究

血清中総25-ヒドロキシビタミンDを最適濃度($> 30 \text{ ng/mL}$)に、および血清中総1,25-ジヒドロキシビタミンDを十分な濃度($> 25 \text{ pg/mL}$)に戻すまでの25-ヒドロキシビタミンD₃および必要なら1,25-ジヒドロキシビタミンD₂の有効性を、ステージ4のCKDおよびビタミンDの不足に関連する続発性副甲状腺機能亢進症を有する成人の男性および女性患者のオープンエンド型研究で調べる。研究には2種の製剤を使用する。製剤のうちの1種(製剤#1)は、30 μgの25-ヒドロキシビタミンD₃を含む軟質ゼラチンカプセルであった。第2の製剤(製剤#2)は、0.25 μgの1,25-ジヒドロキシビタミンD₂を含む軟質ゼラチンカプセルである。本研究には、全部で100名の対象が参加し、そのすべては、30~70歳であり、15~29 ng/mL(両端を含む)の血清中25-ヒドロキシビタミンD濃度、および登録時点で最新のK/DOQIガイドライン中に発表されている目標濃度を超える血清中インタクト副甲状腺ホルモン(iPTH)濃度を有する。すべての対象は、研究開始前の60日間および続いて研究終了までの他のビタミンDサプリメントの摂取、ならびに特に問題となるほどの日光曝露を絶つ。すべての対象は、製剤#1を1日2カプセルで投与を開始する。血清中総25-ヒドロキシビタミンDを隔週間隔で測定し、血清中iPTHを3ヶ月置きの間隔で測定する。1ヶ月後、製剤#1の1日当たり投与量を、血清中総25-ヒドロキシビタミンDが50~90 ng/mLである患者では変えないで維持し、血清中総25-ヒドロキシビタミンDが50 ng/mL未満である患者では1カプセルだけ増やし、血清中総25-ヒドロキシビタミンDが90 ng/mLを超える患者では1日1カプセルだけ減らす。血清中総25-ヒドロキシビタミンDを50~90 ng/mLに維持するために、1日当たり投与量のさらなる調整を必要に応じて行う。6ヶ月後、血清中iPTH濃度がK/DOQIの目標を超える対象は、また、1日当たり1カプセルの製剤#2の服用を始める。製剤#2の投与は、血清中iPTH濃度がK/DOQIの目標に漸進的に低下するまで、1ヶ月の間隔で1カプセルの増分で上向きに調整する。製剤#1および#2の投与は、両方とも、高カルシウム血症、高カルシウム尿症および高リン血症を発症しないとの条件で期限を決めずに継続されるが、その場合には、投与量の適切な調整がなされる。1年後、対象の実施中の血清中総25-ヒドロキシビタミンD濃度は、50~90 ng/mLで安定なままであることが見出され、血清中総1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度は、進行性CKDの開始に先立つ対象の正常な経歴の範囲内である濃度で安定なままであることが見出され、血清中iPTHは、K/DOQIのガイドライン中に公表されている目標と一致した濃度で安定なままであることが見出される。高カルシウム血症、高カルシウム尿症および高リン血症の発症は、いったん安定した投与が達成されると稀である。

【0060】

本明細書中で引用されるすべての特許、刊行物および参考文献は、これにより参照によって完全に組み込まれる。本開示と組み込まれる特許、刊行物および参考文献との間に矛盾が存在する場合には、本開示が、優先するものとする。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/61594
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/59 (2008.04) USPC - 514/167 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> USPC- 514/167		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB) and Google Patent/Scholar: calcidiol, 25-hydroxyvitamin D3, 25-hydroxyvitamin D2, 1,25-dihydroxyvitamin D2, PTH, hyperparathyroidism, hypocalcemia		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,288,849 B1 (Thys-Jacobs) 08 May 2001 (08.05.2001); col 2, ln 10-12, 22-24; col 5, ln 7-8, 50, 62-64; col 6, ln 2-6, 10	1, 2, 5-7
Y	US 2002/0183288 A1 (Mazess et al.) 05 Dec 2002 (05.12.2002); para [0016], [0031], [0045]	3, 4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
<small>* Special categories of cited documents:</small> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts 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 22 July 2008 (22.07.2008)	Date of mailing of the international search report 28 JUL 2008	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/61594

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 8-10 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,
BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100152032

弁理士 新谷 雅史

(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 マウント ホーレブ バーケン ロード 85
50

(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

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA16 MA02 MA04 NA05 NA14 NA15 ZA81 ZB21