

(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2006-519854

(P2006-519854A)

(43) 公表日 平成18年8月31日(2006.8.31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/59 (2006.01)	A 6 1 K 31/59	4 C O 7 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 C O 8 6
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 K 31/593 (2006.01)	A 6 1 K 31/593	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁)

(21) 出願番号	特願2006-508652 (P2006-508652)	(71) 出願人	502227594
(86) (22) 出願日	平成16年2月4日 (2004. 2. 4)		ボーン ケア インターナショナル イン
(85) 翻訳文提出日	平成17年9月12日 (2005. 9. 12)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/003059		アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 5 3
(87) 国際公開番号	W02004/080467		5 6 2 ミドルトン アスピン コモンズ
(87) 国際公開日	平成16年9月23日 (2004. 9. 23)		1 6 0 0
(31) 優先権主張番号	10/385, 327	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成15年3月10日 (2003. 3. 10)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 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】 ビタミンD2及びD4化合物により上皮小体機能亢進症を治療しかつ予防する方法

(57) 【要約】

本発明は、様々な効果的治療プロトコールを用いて、十分な量の活性ビタミンD化合物を投与することによって、慢性腎疾患と関連する上皮小体機能亢進症を治療し、又は予防する方法に係り、該腎疾患は、段階1-4の腎疾患である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

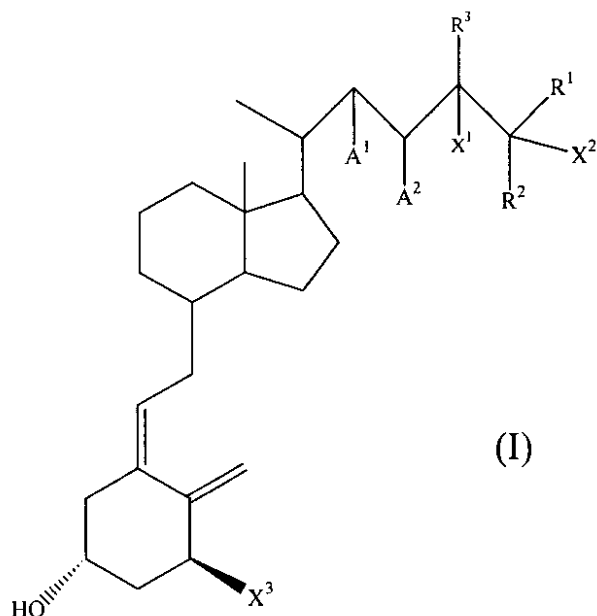
慢性腎疾患と関連する上皮小体機能亢進症の治療方法であって、該機能亢進症に罹患した対象に、高い血中副甲状腺ホルモン(PTH)のレベルを下げ、あるいは低い血中副甲状腺ホルモンのレベルを維持するのに十分な量の、ビタミンD化合物を投与する工程を含み、該対象が、段階1-4の慢性腎疾患に罹っていることを特徴とする、上記方法。

【請求項 2】

該ビタミンD化合物が、以下の式(I)で表されるヒドロキシビタミンD化合物である、請求項1記載の方法：

【化 1】

10



20

ここで、 A^1 及び A^2 は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素結合を表して、C-22とC-23との間に二重結合を形成し； R^1 及び R^2 は同一又は異なっており、水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級フルオロアルキル基、0-低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基、低級シクロアルキル基を表すが、 R^1 及び R^2 の両者が、共にアルケニル基を表すことはできず、あるいはこれらが結合している炭素原子と共に C_3 - C_8 環式炭素リングを形成し； R^3 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルキル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルキル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基又は低級シクロアルキル基を表し； X^1 は水素原子又はヒドロキシル基を表し； X^2 は水素原子又はヒドロキシル基を表し、あるいは R^1 又は R^2 と共に、二重結合を形成し； X^3 は水素原子又はヒドロキシル基を表すが、 X^1 、 X^2 及び X^3 の少なくとも1つがヒドロキシル基であることを条件とする。

30

【請求項 3】

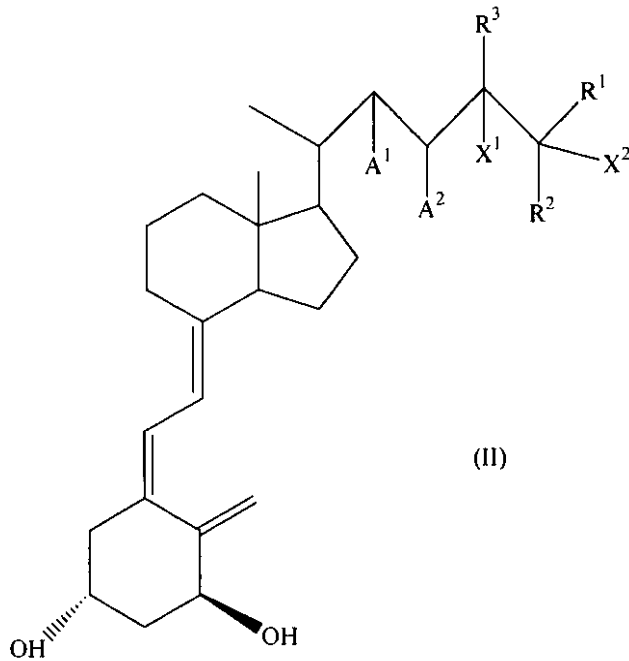
上記式(I)の化合物が、血中カルシウム濃度低下性のヒドロキシビタミンD化合物である、請求項2記載の方法。

40

【請求項 4】

該ビタミンD化合物が、以下の式(II)で表される 1α -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：

【化 2】



10

ここで、 A^1 及び A^2 は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素結合を表して、C-2 と C-23 との間に二重結合を形成し； R^1 及び R^2 は同一又は異なっており、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級フルオロアルキル基、0-低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基、低級シクロアルキル基を表すが、 R^1 及び R^2 の両者が、共にアルケニル基を表すことはできず、あるいはこれらが結合している炭素原子と共に C_3 - C_8 環式炭素リングを形成し； R^3 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルキル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルキル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基又は低級シクロアルキル基を表し； X^1 は水素原子又はヒドロキシ基を表し；かつ X^2 は水素原子又はヒドロキシ基を表し、あるいは R^1 又は R^2 と共に、二重結合を形成する。

30

【請求項 5】

上記 X^2 が水素原子であり、かつ該 R^1 、 R^2 及び R^3 が各々 CH_3 である、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

該ビタミン D 化合物が、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 、 $1\alpha, 24$ -ジヒドロキシビタミン D_2 又は $1\alpha, 24(S)$ -ジヒドロキシビタミン D_2 である、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

該ビタミン D 化合物が、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 である、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

該ビタミン D 化合物が $1\alpha, 24$ -ジヒドロキシビタミン D_2 である、請求項 6 記載の方法。

【請求項 9】

該ビタミン D 化合物が、 $1\alpha, 24(S)$ -ジヒドロキシビタミン D_2 である、請求項 6 記載の方法

40

【請求項 10】

慢性腎疾患と関連する上皮小体機能亢進症の治療方法であって、該機能亢進症に罹患した対象に、高い血中副甲状腺ホルモン (PTH) のレベルを下げ、あるいは低い血中副甲状腺ホルモンのレベルを維持するのに十分な量の、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 、 $1\alpha, 24$ -ジヒドロキシビタミン D_2 、 $1\alpha, 24(S)$ -ジヒドロキシビタミン D_2 及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるビタミン D 化合物を投与する工程を含むことを特徴とする、上記方法。

【請求項 11】

該ビタミン D 化合物が、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 である、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

50

該ビタミンD化合物が、 $1\alpha, 24$ -ジヒドロキシビタミン D_2 である、請求項10記載の方法。

【請求項13】

該ビタミンD化合物が、 $1\alpha, 24(S)$ -ジヒドロキシビタミン D_2 である、請求項10記載の方法。

【請求項14】

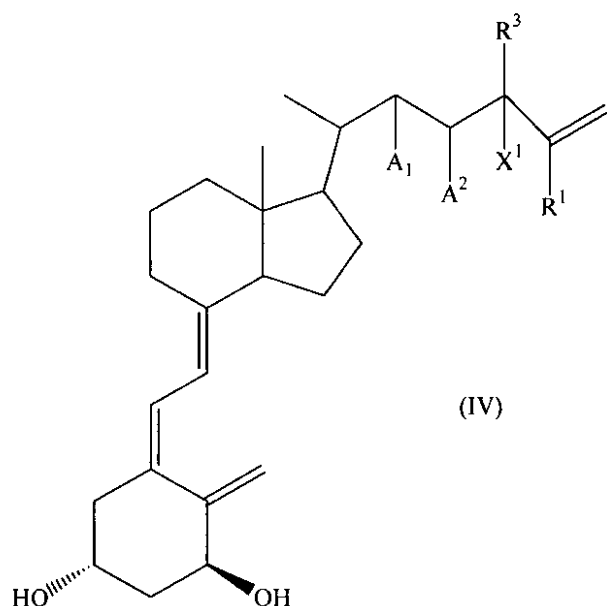
慢性腎疾患に対して二次性の、上皮小体機能亢進症の治療方法であって、該機能亢進症に罹患した対象に、高い血中副甲状腺ホルモン(PTH)のレベルを下げ、あるいは低い血中副甲状腺ホルモンのレベルを維持するのに十分な量の、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 を投与する工程を含むことを特徴とする、上記方法。

【請求項15】

該ビタミンD化合物が、以下の式(IV)で表される 1α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD化合物である、請求項2記載の方法：

10

【化3】



20

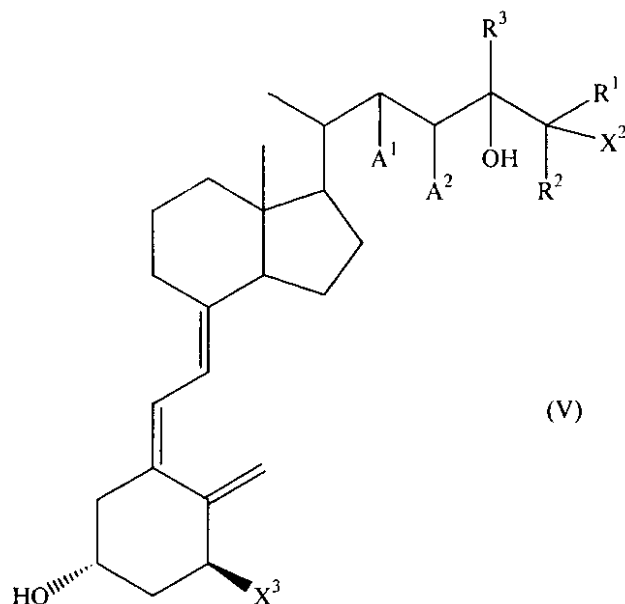
ここで、 A^1 及び A^2 は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素二重結合を形成し； X^1 は水素原子又はヒドロキシル基を表し；かつ R^1 及び R^3 は夫々独立に、低級アルキル基又は低級フルオロアルキル基を表す。

30

【請求項16】

該ビタミンD化合物が、以下の式(V)で表される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：

【化 4】



(V)

ここで、 A^1 及び A^2 は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素結合を表して、C-2とC-23との間に二重結合を形成し； R^1 及び R^2 は同一又は異なっており、水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級フルオロアルキル基、0-低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基、低級シクロアルキル基を表すが、 R^1 及び R^2 の両者が、共にアルケニル基を表すことはできず、あるいはこれらが結合している炭素原子と共に C_3 - C_8 環式炭素リングを形成し； R^3 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルキル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルキル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基又は低級シクロアルキル基を表し； X^3 は水素原子又はヒドロキシル基を表し； X^2 は水素原子又はヒドロキシル基を表し；あるいは R^1 又は R^2 と共に、二重結合を形成する。

【請求項 17】

該ビタミンD化合物が、1 α -ヒドロキシビタミンD₄、1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₂、1 α ,24,25-トリヒドロキシビタミンD₂、1 α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂、1 α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₄、1 α ,24-ジヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂、1 α ,24-ジヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₄、1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₄、1 α ,24,25-トリヒドロキシビタミンD₄、24-ヒドロキシビタミンD₂、又は24-ヒドロキシビタミンD₄である請求項2記載の方法。

【請求項 18】

該ビタミンD化合物が、1 α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂又は1 α ,24-ジヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂である、請求項2記載の方法。

【請求項 19】

該ビタミンD化合物が、1 α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂である、請求項2記載の方法。

【請求項 20】

該患者が、 $<90\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ なるGFRを持つ、請求項1記載の方法。

【請求項 21】

該患者が、 $<60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ かつ $<90\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ なるGFRを持つ、請求項1記載の方法。

【請求項 22】

該患者が、 $<30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ かつ $<60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ なるGFRを持つ、請求項1記載の方法。

【請求項 23】

該患者が、 $>15\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ かつ $<30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ なるGFRを持つ、請求項1記載の方法。

【請求項 24】

10

20

30

40

50

該患者が、60-89mL/分/1.73m²なる範囲のGFRを持つ、請求項1記載の方法。

【請求項25】

該患者が、30-59mL/分/1.73m²なる範囲のGFRを持つ、請求項1記載の方法。

【請求項26】

該患者が、15-29mL/分/1.73m²なる範囲のGFRを持つ、請求項1記載の方法。

【請求項27】

該慢性腎疾患が、段階2又は段階3にある、請求項1記載の方法。

【請求項28】

該ビタミンD化合物の上記量を、製薬上許容される担体との組合せで、腸管外又は経口的に投与する、請求項1記載の方法。

10

【請求項29】

上記量の該ビタミンD化合物を、腸管外投与する、請求項28記載の方法。

【請求項30】

上記量の該ビタミンD化合物を、静脈内投与する、請求項29記載の方法。

【請求項31】

上記量の該ビタミンD化合物を、経口的に投与する、請求項28記載の方法。

【請求項32】

該ビタミンD化合物を、リン酸塩バインダと共に、同時に投与する、請求項1記載の方法

。

【請求項33】

該リン酸塩バインダが、カルシウムを主成分とするバインダである、請求項32記載の方法。

20

【請求項34】

該リン酸塩バインダが、カルシウムを主成分とするバインダ以外のバインダである、請求項32記載の方法。

【請求項35】

該ビタミンD化合物を、静脈内注射、鼻咽頭又は粘膜吸収、又は経皮吸収によって投与する、請求項28記載の方法。

【請求項36】

該ビタミンD化合物を、約0.5μg～約100μgなる範囲の、1週間当たりの用量にて投与する、請求項2記載の方法。

30

【請求項37】

該ビタミンD化合物を、約0.5μg～約25μgなる範囲の、1週間当たりの用量にて投与する、請求項2記載の方法。

【請求項38】

該ビタミンD化合物の単位投与剤形当たりの用量が、0.5μgである、請求項36記載の方法。

【請求項39】

該ビタミンD化合物の単位投与剤形当たりの用量が、2.5μgである、請求項36記載の方法。

40

【請求項40】

該ビタミンD化合物の単位投与剤形当たりの用量が、1μgである、請求項36記載の方法

。

【請求項41】

該ビタミンD化合物を、約1μg～約300μgなる範囲の、1週間当たりの用量にて投与する、請求項2記載の方法。

【請求項42】

該ビタミンD化合物を、約30μg～約200μgなる範囲の、1週間当たりの用量にて投与する、請求項2記載の方法。

【請求項43】

50

該ビタミンD化合物を、約30 μ g～約100 μ gなる範囲の、1週間当たりの用量にて投与する、請求項2記載の方法。

【請求項44】

該ビタミンD化合物を、約30 μ g～約100 μ gなる範囲の、2週当たりの用量にて投与する、請求項2記載の方法。

【請求項45】

該ビタミンD化合物を、約30 μ g～約100 μ gなる範囲の、3週当たりの用量にて投与する、請求項2記載の方法。

【請求項46】

該ビタミンD化合物を、約30 μ g～約100 μ gなる範囲の、1ヶ月当たりの用量にて投与する、請求項2記載の方法。

10

【請求項47】

該ビタミンD化合物を、少なくとも1種の薬剤と共に同時に投与し、該薬剤が、該対象における、骨質量損失を低下し、骨の無機物含有率の損失を低下し、カルシウム感受性レセプタを変性し、若しくは副甲状腺活性を抑制する能力によって特徴付けられる、請求項2記載の方法。

【請求項48】

該薬剤が、第二ビタミン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、ハウ素、カルシウム模擬体、PTHアンタゴニスト、又はPTH抗体である、請求項50記載の方法。

20

【請求項49】

該薬剤がカルシウム模擬体である、請求項50記載の方法。

【請求項50】

該ビタミンD化合物を、該薬剤の投与前に、その投与後に、あるいはその投与と同時に投与する、請求項50記載の方法。

【請求項51】

上記量の該ビタミンD化合物を、製薬上許容される担体と共に、腸管外又は経口的に投与する、請求項2記載の方法。

【請求項52】

上記量の該ビタミンD化合物を、腸管外投与する、請求項51記載の方法。

30

【請求項53】

該ビタミンD化合物を、デポー製剤として投与する、請求項52記載の方法。

【請求項54】

上記量の該ビタミンD化合物を、静脈内投与する、請求項51記載の方法。

【請求項55】

該ビタミンD化合物を、経口的に投与する、請求項50記載の方法。

【請求項56】

該ビタミンD化合物を、リン酸塩バインダと共に、同時に投与する、請求項50記載の方法。

【請求項57】

40

該リン酸塩バインダが、カルシウムを主成分とするバインダである、請求項56記載の方法。

【請求項58】

該リン酸塩バインダが、カルシウムを主成分とするバインダ以外のバインダである、請求項56記載の方法。

【請求項59】

該ビタミンD化合物を、静脈内注射、鼻咽頭又は粘膜吸収、又は経皮吸収によって投与する、請求項2記載の方法。

【請求項60】

結合製剤であって、ビタミンD化合物及び他の治療用薬剤を含み、該製剤が、慢性腎疾

50

患に対する二次的な上皮小体機能亢進症に罹患した対象に、エピソードを基準としてビタミンDを投与し、かつ毎日又はエピソードを基準として、該他の治療用薬剤を投与するのに適しており、かつ該治療用薬剤が、骨薬剤、カルシウム模擬体、PTH又はPTHrPアンタゴニスト、又はPTHレセプタ抗体若しくはこれらの組合わせであることを特徴とする、上記結合製剤。

【請求項 6 1】

該ビタミンD化合物が、 1α -ヒドロキシビタミンD₂、 $1\alpha,24$ -ジヒドロキシビタミンD₂、 1α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂、又は $1\alpha,24$ -ジヒドロキシ-25-エン-ビタミンDである請求項60記載の製剤。

【請求項 6 2】

該ビタミンDが、 1α -ヒドロキシビタミンD₂である請求項61記載の製剤。

【請求項 6 3】

該ビタミンDが、 $1\alpha,24$ -ジヒドロキシビタミンD₂である請求項61記載の製剤。

【請求項 6 4】

該ビタミンDが、 1α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂又は $1\alpha,24$ -ジヒドロキシ-25-エン-ビタミンDである、請求項61記載の製剤。

【請求項 6 5】

(i) 複数の容器と、ここで該容器の少なくとも1つは、ビタミンD化合物を含み、かつ該容器の少なくとも1つは、他の治療用薬剤を含む；及び(ii) 該ビタミンD化合物及び該他の治療用薬剤を、慢性腎疾患に対する二次的な上皮小体機能亢進症に罹患している対象に、同時に投与するための使用説明書を含み、該他の治療用薬剤が、骨薬品、カルシウム模擬体、PTHアンタゴニスト又は抗体、若しくはこれらの組み合わせであることを特徴とする、薬剤製品。

【請求項 6 6】

該使用説明書が、医薬品の製造、使用並びに販売を規制する、政府の取締り機関によって、定められた形式での注意を含み、この注意は、上皮小体機能亢進症を治療する目的での、ヒト又は獣医学的動物に対する、該ビタミンD化合物の投与に関する、該機関による承認を反映するものである、請求項65記載の薬剤製品。

【請求項 6 7】

該ビタミンD化合物が、 1α -ヒドロキシビタミンD₂、 $1\alpha,24$ -ジヒドロキシビタミンD₂、 1α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD又は $1\alpha,24$ -ジヒドロキシ-25-エン-ビタミンDである、請求項65記載の薬剤製品。

【請求項 6 8】

該ビタミンD化合物が、 1α -ヒドロキシビタミンD₂である請求項65記載の薬剤製品。

【請求項 6 9】

該ビタミンD化合物が、 1α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンDである、請求項65記載の薬剤製品。

【請求項 7 0】

該ビタミンD化合物が、 $1\alpha,24$ -ジヒドロキシビタミンD₂である、請求項65記載の薬剤製品。

【請求項 7 1】

以下の式(I)で表される、ビタミンD化合物：

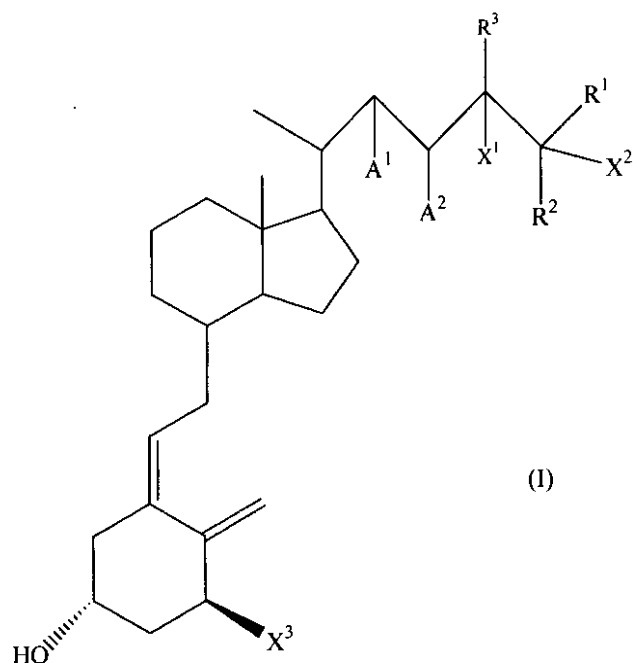
10

20

30

40

【化 5】



10

20

ここで、 A^1 及び A^2 は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素結合を表して、C-22とC-23との間に二重結合を形成し； R^1 及び R^2 は同一又は異なっており、水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級フルオロアルキル基、0-低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基、低級シクロアルキル基を表すが、 R^1 及び R^2 の両者が、共にアルケニル基を表すことはできず、あるいはこれらが結合している炭素原子と共に C_3 - C_8 環式炭素リングを形成し； R^3 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルキル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルキル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基又は低級シクロアルキル基を表し； X^1 は水素原子又はヒドロキシル基を表し； X^2 は水素原子又はヒドロキシル基を表し、あるいは R^1 又は R^2 と共に、二重結合を形成し； X^3 は水素原子又はヒドロキシル基を表すが、 X^1 、 X^2 及び X^3 の少なくとも1つがヒドロキシル基であることを条件とする；及び

30

慢性腎疾患に対して二次的な上皮小体機能亢進症を治療し、またこれを予防するための、この組成物の使用に関する指示を含み、該腎疾患が1-4段階にあることを特徴とする、包装された組成物。

【請求項 7 2】

該ビタミンD化合物が1 α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD、1 α ,24-ジヒドロキシ-25-エン-ビタミンD、1 α -ジヒドロキシビタミンD₂、1 α ,24-ジヒドロキシビタミンD₂又は1 α ,24(S)-ジヒドロキシビタミンD₂である、請求項55記載の包装された組成物。

40

【請求項 7 3】

該ビタミンD化合物が、1 α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンDである、請求項72記載の包装された組成物。

【請求項 7 4】

該ビタミンD化合物が、1 α -ヒドロキシビタミンD₂である、請求項72記載の包装された組成物。

【請求項 7 5】

該ビタミンD化合物が、1 α ,24-ジヒドロキシビタミンD₂である、請求項72記載の包装された組成物。

【請求項 7 6】

該ビタミンD化合物が、1 α ,24(S)-ジヒドロキシビタミンDである、請求項72記載の包装

50

【請求項 77】

【請求項 7 8】

【請求項 79】

10

【請求項 8 1】

20

段階1-4にある慢性腎疾患に対して二次的な上皮小体機能亢進症を治療する方法であって、該疾患に罹患している対象に、所定量の、以下の式(II)で表される1 α -ヒドロキシビタミンD化合物を投与する工程を含むことを特徴とする、上記方法：

【化 6】



50

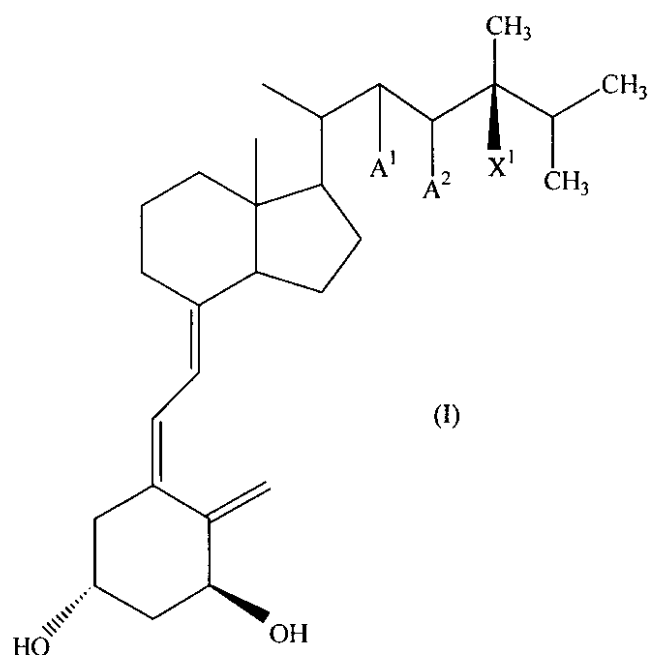
とはできず、あるいはこれらが結合している炭素原子と共にC₃-C₈環式炭素リングを形成し；R³は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルキル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルキル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基又は低級シクロアルキル基を表し；X¹は水素原子又はヒドロキシル基を表し；かつX²は水素原子又はヒドロキシル基を表し、あるいはR¹又はR²と共に、二重結合を形成する。

【請求項 8 3】

慢性腎疾患に対して二次的な上皮小体機能亢進症に罹患している対象における血清内副甲状腺ホルモンレベルを低下し、若しくは低下された該副甲状腺ホルモンレベルを維持する方法であって、該対象が、<90mL/min/1.73m²かつ≥15mL/min/1.73m²なる範囲の糸球体濾過量(GFR)を有し、該方法が、高められた血清内副甲状腺ホルモンレベルを下げ、若しくは低下された該ホルモンレベルを維持するのに有効な量のビタミンD類似体を、該対象に投与する工程を含み、該類似体が以下の式(I)で表される化合物を含むことを特徴とする、上記方法：

10

【化 7】



20

30

ここで、A¹及びA²は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素二重結合を表し；かつX¹は水素原子又はヒドロキシル基を表す。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本件国際特許出願は、2003年3月10日付で提出された、米国特許出願第10/385,327号の一部継続出願である。

40

米連邦の後援に係る研究並びに開発であることに関する陳述

適用なし。

【0002】

本発明は、効果的な治療プロトコルを利用して、活性なビタミンD化合物を投与することにより、慢性腎疾患と関連する上皮小体機能亢進症を治療しかつ予防する方法に関するものである。

【背景技術】

【0003】

歴史的に、かなり以前から、カルシウムの代謝において、ビタミンDが決定的な役割を演じていることが知られていた。1970年代におけるビタミンDのこの活性形状[Holick, M.

50

F.等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1971, 68:803-804; Jones, G.等, Biochemistry, 1975, 14:1250-1256]及び活性ビタミンD類似体[Holick, M.F.等, Science, 1973, 180:190-191; Lam, H.Y.等, Science, 1974, 186:1038-1040]の発見は、骨欠乏性疾患の治療におけるその有用性について、大変な刺激と魅力とを引起した。

これら活性ビタミンD化合物の効果を検討するための、動物を用いた研究及び初期の臨床的な研究は、このような薬剤が、カルシウムバランスを回復するであろうことを示唆した。しかし、欠乏性骨疾患を予防並びに治療するためのビタミンD化合物の効力に関する指示薬は、カルシウムの吸収又はカルシウムバランスではなく、寧ろ骨それ自体(あるいは、腎性骨ジストロフィーの場合には、副甲状腺ホルモン(PTH)の血清レベル)である。 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃(同様に、カルシトリオールとしても知られている)及び 1α -ヒドロキシビタミンD₃は、これら薬剤の、骨質量又は骨の無機質含有率の損失を回復する能力が、服用量-依存性であることを示している[Ott, S.M. & Chesnut, C.H., Annals of Int. Med., 1989, 110:267-274; Gallagher, J.C. 等, Annals of Int. Med., 1990, 113:649-655; Aloia, J.等, Amer. J. Med., 1988, 84:401-08; Shiraki, M.等, Endocrinol. Japan, 1985, 32:305-315を参照のこと]。

10

【0004】

これらの臨床的研究は、またこれらの薬剤が真に有効であるために必要とされる、投与範囲において、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症として現れる毒性が、主な問題となることを示している。 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃の量を、 $0.5\mu\text{g}$ /日以上に高める試みは、往々にして毒性を惹起する結果となった。 $0.5\mu\text{g}$ /日以下の投与レベルにおいて、骨に対する臨床的に有意な作用が、希に観測される[Jensen, G.F.等, Clin. Endocrinol., 1982, 16:515-524; Christiansen, C.等, Eur. J. Clin. Invest., 1981, 11:305-309を参照のこと]。 $2\mu\text{g}$ /日なる 1α -ヒドロキシビタミンD₃の用量は、老人性の骨粗鬆症に罹っている患者における、骨質量の増加において効力を持つことが分かった[Sorensen, O.H.等, Clin. Endocrinol., 1977, 7:169S-175S]。カルシウム摂取量の低い集団に関する、日本における臨床的研究データは、 $1\mu\text{g}$ /日なる用量で投与した場合に、 1α -ヒドロキシビタミンD₃について、効力があることを示している[Shiraki, M.等, Endocrinol. Japan, 1985, 32:305-315; Orimo, H.等, Bone and Mineral, 1987, 3:47-52]。しかしながら、 $2\mu\text{g}$ /日なる用量では、 1α -ヒドロキシビタミンD₃による毒性が、患者の約67%において発生し、また $1\mu\text{g}$ /日では、この割合は約20%となる。

20

30

このように、 1 -ヒドロキシル化ビタミンD₃化合物は、その毒性のために、骨又は骨の無機質含有率の喪失を予防し又は治療する上で、最良でも僅かに有効な用量で投与できるに過ぎない。事実、Aloia, J.等は、上記毒性の問題を回避し、かつより高い用量レベルの達成を可能とする、もう一つの投与経路を探すことを推奨している[Aloia, J.等, Amer. J. Med., 1988, 84:401-408]。

【0005】

報告されている 1α -ヒドロキシビタミンD₃及び $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃の毒性にも拘らず、これら二種の化合物は、依然として、多くの骨欠乏性疾患を治療する目的で選択される薬物の地位を占めている。 1α -ヒドロキシビタミンD₃及び $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃の両者は、骨粗鬆症を治療するために、アジア及びヨーロッパの幾つかの国々において研究され、かつ臨床的に使用されている[Gillespie, W.J., Abstract, The Cochrane Library, issue 2, 2001; Dechant, K.L. & Goa, K.L., Drugs & Aging, 1994, 5(4): 300-317; Ikeda, K. & Ogata, E., Mechanisms of Aging & Development, 2000, 116:103-111; Tanizawa, T., Osteoporos. Int., 1999, 9:163-170; Civitelli, R., Calcif. Tissue, 1995, 57:409-414; Parfitt, A.M., Drugs, 1988, 36:513-520; Thompson, S.P.等, Brit. Edit. Soc. Bone Joint Surgery, 1990, 72:1053-1056; Sairanen, S.等, Calcif. Tissue Int., 2000, 67:122-127; Haas, H.G., Horm. Metab. Res., 1979, 11:168-171; Tilyard, M.W.等, New England J. Med., 1992, 326:357-362; Aloia, J.F.等, Am. J. Med., 1988, 84:401-408; Avioli, L., Calcif. Tissue Int., 1999, 65:2392-294; Orimi, H.等, Calcif. Tissue Int., 1994, 54:370-376; Sorensen, O.H.等, Clinica

40

50

l Endocrinol., 1997, 7(Suppl.):169S-175S]。幾つかの研究は、活性ビタミンD、例えば1 α -ヒドロキシビタミンD₃及び1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃が、例えば骨粗鬆症の治療において、プリカーサ、例えばビタミンDよりも、一層効果的であると考えられることを、示唆している。これらの薬物は、カルシウム吸収性障害、例えば骨粗鬆症に罹っている患者において、最も有効であると考えられる。活性ビタミンDは、また目標とする器官における1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃に対する抵抗性、PTHによる1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃合成誘発性の応答における減退、及び特に加齢に伴う、低い1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃生産性の治療において、より一層効果的であると考えられる[Zerwekh, J.E.等, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1983, 56:410-413; Nordin, B.E.C.等, Calcif. Tissue Int., 1999, 65:307-310; Morris, H.A.等, Calcif. Tissue Int., 1991, 49:240-243; Shiraishi, A.等, Calcif. Tissue Int., 1999, 65:311-316; Silverberg, S.J.等, New England J. Med., 1989, 320(5):277-281; Francis, R.M., Calcif. Tissue Int., 1997, 60:111-114; Francis, R.M.等, Osteoporosis Int., 1996, 6:284-290; Theiler, R.等, Int. J. Vit. Nur. Res., 1998, 68:36-41]。 10

【0006】

これらの薬物1 α -ヒドロキシビタミンD₃及び1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃両者が、腎疾患の末期段階における、二次的な上皮小体機能亢進症の治療並びに予防に対して承認されているが、これら両者の薬物は、あらゆる主要な薬剤市場において、承認されている訳ではない。

この上皮小体機能亢進症という疾患は、1種以上の副甲状腺によるPTHの過度の分泌の結果として生じる、全身化された障害である。この疾患は、高い血中PTHレベル及び副甲状腺肥大によって特徴付けられる。 20

上皮小体機能亢進症は、一次、二次及び三次上皮小体機能亢進症に、さらに分類されている。一次上皮小体機能亢進症において、該副甲状腺の成長は、事実上自律的なものであり、通常は腫瘍、例えば副甲状腺腺腫によるものであり、また恐らくは不可逆性のものである。このような腺腫(アデノーマ)は、典型的には、ビタミンDレセプタを示さず、ビタミンDの天然ホルモン型、即ち1,25-ジヒドロキシビタミンD₃に対して抵抗性を示す。例えば、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の欠乏性及び/又は抵抗性と関連する、二次的な上皮小体機能亢進症においては、副甲状腺の過形成が、典型的に、このホルモンの代謝活性に対する抵抗性のために、適応性となり、また恐らく可逆性のものである。二次的な上皮小体機能亢進症は、例えば腎疾患、骨軟化症、及び腸の吸収不良症候群に罹患した患者において起こる。三次上皮小体機能亢進症は、生物学的な機能亢進を伴う、該副甲状腺の自律的な増殖状態によって特徴付けられる。三次上皮小体機能亢進症は、二次的な上皮小体機能亢進症に罹っている患者において起こり得る。ここで、二次的な上皮小体機能亢進症と関連する可逆的な過形成は、不可逆的な生育欠陥に転化され、この肥大した組織は、ビタミンDレセプタを持つ。上皮小体機能亢進症のあらゆる形態、骨異常においては、例えば骨質量の損失又は低下されたその無機質含有率の点で共通しており、また腎臓損傷の恐れがある。このように、上皮小体機能亢進症は、また異常なカルシウム、リン及び骨の代謝によっても特徴付けられる。 30

【0007】

二次的(及び三次的)上皮小体機能亢進症は、慢性腎疾患と関連する重大な臨床上の問題である。慢性腎疾患は、世界的な公衆衛生上の問題である。米国においては、成人人口の11%が、様々な段階の慢性腎疾患に罹患しており、米国の成人人口の約4%が、青年の正常な腎機能の半分未満の機能を持つものと見積もられている。さらに、末期段階にある腎臓疾患(即ち、腎不全)の罹患率は、過去10年間で2倍以上となっている。現在のところ、推定300,000人が、末期段階にある腎臓疾患に苦しめており、この数値は、2010年には600,000人を越えるレベルに達するものと予想されている。 40

慢性腎疾患は、腎臓の損傷又は糸球体濾過量(GFR)が、3ヶ月以上に及び、90mL/min/1.73m²未満である状態として定義される。このGFRのレベルは、健康な腎機能及び疾患状態にある腎機能に関する最良の全体的尺度として、広く受容られている。慢性腎疾患は、GF 50

Rによって測定された、推定腎機能に基いて、今では幾つかの段階に分類されている。段階1は、幾分かの腎臓の損傷を持ち、 $\geq 90\text{mL/min/1.73m}^2$ なるGFRを持つ、正常な腎機能として定義され；段階2は、幾分かのGFRにおける低下を示す、即ち $60\text{--}89\text{mL/min/1.73m}^2$ なるGFRを持つ、幾分かの腎機能の減少を含む。段階3は、 $30\text{--}59\text{mL/min/1.73m}^2$ なるGFRを持つ、中程度に低下した腎機能を持つものとして定義される。段階4は、 $15\text{--}29\text{mL/min/1.73m}^2$ なるGFRを持つ、腎機能がかなり低下した状態として定義される。段階5は、 $<15\text{mL/min/1.73m}^2$ なるGFRを持つ、あるいは透析を要する腎不全である。段階5は、また末期段階の腎疾患(ESRD)としても知られている。

【0008】

上記のように、二次的上皮小体機能亢進症は、慢性腎疾患に罹患した患者において共通に見られるものである。腎臓による1,25-ジヒドロキシビタミンD₃合成能の低下が、これら患者において、二次的上皮小体機能亢進症に導く主なメカニズムの一つであることが確立されており、また1,25-ジヒドロキシビタミンD₃が、PTHの合成に対して、直接的な抑制作用を持つことが明らかにされた。従って、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の投与が、これら患者における二次的上皮小体機能亢進症の治療のために推奨されている。しかし、以下に記載するように、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃は、強い高カルシウム血作用を持ち、このことは特に高い用量での使用を制限する、狭い治療窓(therapeutic window)を与える。

慢性腎疾患においては、基部ネフロン細胞、即ち25-ヒドロキシビタミンD₃及び25-ヒドロキシビタミンD₂から、ビタミンDホルモン(集合的には、「1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD」)を合成するための主なサイトを段階的に失う。さらに、この機能性ネフロンの喪失は、腎臓の25-ヒドロキシビタミンD-1 α -ヒドロキシラーゼ、即ち該ビタミンDホルモン生産反応を触媒する酵素の活性を低下する、過剰量のリンの保持に導く。これら2つの事象は、中程度乃至重度の慢性腎疾患に罹っている患者において、共通して見られる、1 α ,25-ジヒドロキシビタミンDの血清における低いレベルを説明するものである。

1 α ,25-ジヒドロキシビタミンDの低い血清レベルは、直接的又は間接的なメカニズムにより、PTHの高い、及び最終的には過度の分泌を引起す。結果として起こる上皮小体機能亢進症は、極端に高い骨の交代及び腎性の骨ジストロフィーの続発症に導く。該続発症は、他の様々な疾患、例えば嚢胞性線維性骨炎、骨軟化症、骨粗鬆症、骨格外石灰化及び関連疾患、例えば骨痛、動脈周囲の炎症及びメンケベルグ硬化症を包含し得る。また、1 α ,25-ジヒドロキシビタミンDの低い血清レベルは、筋肉の弱化及び骨格奇形を伴う発育遅延(小児科の患者において最も頻繁に見られる)を引起す可能性がある。

【0009】

ホルモンとして活性なビタミンD薬剤を使用した、末期段階の腎臓疾患を持つ患者における、即ち二次的上皮小体機能亢進症の治療に関する、以前の臨床的研究は、ビタミンD₃から導かれる化合物に中心が置かれていた。1,25-ジヒドロキシビタミンD₃及び1 α -ヒドロキシビタミンD₃(α -カルシジオール)が、1 α -ヒドロキシ化ビタミンDの主な承認された形状であるが、上記のように、これらの薬物は、あらゆる主要な薬品市場において、一般的に承認されているものではない。1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃及び1 α -ヒドロキシビタミンD₃の使用に代わる、治療法が、末期段階の腎臓疾患患者における、上皮小体機能亢進症を治療し、かつ予防することによる、腎性の骨ジストロフィーを治療し又は予防するために、探求されている。上記の如く、1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃は、しばしば $0.5\mu\text{g}$ を越える用量において、特にリン酸塩バインダ、例えばカルシウム化合物を同時に投与する場合に、有害な副作用(高カルシウム血症及び高リン酸塩血症)が起り、血清中のリンを調節する目的で使用される。上皮小体機能亢進症を予防するための最低有効投与量は、 $0.25\text{--}0.50\mu\text{g/日}$ なる範囲にあり、大抵の患者は、 $0.5\text{--}1.0\mu\text{g/日}$ なる範囲の経口治療用の用量、又は一週間当たり3回の $0.5\text{--}3.0\mu\text{g/日}$ なる範囲の静脈内用量に対して応答する。上記のように、他の一般的に使用されるビタミンD薬物は、 $1.0\mu\text{g/日}$ を越える用量において、特にリン酸塩バインダと共に使用する場合に、しばしば有害な作用を引起す、1 α -ヒドロキシビタミンD₃である。上皮小体機能亢進症を予防するための最小有効投

与量は、0.25～1.0 μg /日なる範囲にあり、また大抵の患者は、1.0 μg /日又はそれ以上の治療的用量を必要とする。1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃又は1 α -ヒドロキシビタミンD₃の何れかの薬物を、より高い用量で投与する場合、効力及び毒性両者共に、増大することが分かる。このように、ホルモンとして活性なビタミンD₃化合物は、その固有の毒性のために、上皮小体機能亢進症の治療における、治療上の有用性が制限される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

活性ビタミンD₃の腎不全の矯正における、有害な副作用を減じる試みは、イオン化されたカルシウムの濃度1.25mMを持つ低カルシウム透析物の投与を含んでいた。しかし、低カルシウム透析物の使用は、リン酸塩バインダとしての、経口用カルシウムサプリメントを、高い用量で受容れていない患者における、高い血清PTHレベル及びリンのレベルをもたらした。カルシウムを主成分とするリン酸塩バインダの用量が高い場合、リンの血清レベルを調節することができるが、高カルシウム血症の発生率が顕著なものとなる。このように、二次的上皮小体機能亢進症に対する、一般的なビタミンD療法の利用に関連する、多くの問題点がある。

上皮小体機能亢進症に関する、このホルモンとして活性なビタミンD₃の利用に係る、これら既知の問題点にも拘らず、ビタミンD化合物、その誘導体又は類似体、並びに低い固有の毒性をもつ治療プロトコールに対する需要がある。

【課題を解決するための手段】

【0011】

一局面において、本発明は、慢性腎疾患(即ち、段階1-4の)に関連する上皮小体機能亢進症を、該疾患に罹っている患者における、高い血中PTHレベルを低下させ、又は低下されたそのレベルを維持することによって治療、即ち軽減又は予防する方法を提供する。この方法は、高い血中PTHレベルを低下させ、又は低下されたそのレベルを維持するのに十分な、即ち副甲状腺活性を抑制するのに十分な量の、活性ビタミンD化合物を、その投与を必要とする対象に投与することを含む。

具体的には、本発明は、慢性腎疾患(即ち、段階1-4の)に関連する上皮小体機能亢進症に罹っている患者における、高い又は過度のPTH(即ち、15-65pg/mLなる正常な範囲を越える血中PTHレベル)を低下させ、又は治療によって低下された血中PTHを維持する方法を提供し、この方法は、高い血中PTHレベルを低下させ、又は低下されたそのレベルを維持するのに十分な量で、以下に記載するような式(I)のビタミンD類似体を、これらの患者に投与する工程を含む。この式(I)のビタミンD類似体は、腎疾患患者の、段階5の慢性腎疾患(即ち、末期段階にある腎疾患)への進行を延期し、若しくは遅延させる上で有効である可能性がある。この式(I)の類似体は、高い生物学的な活性を持つが、ビタミンD₃の活性型に対する、低いカルシウム血症活性を示す、任意の活性ビタミンD化合物である。適当なこの種の化合物は、1 α -ヒドロキシビタミンD₂、1 α ,24-ジヒドロキシビタミンD₂、1 α ,24(S)-ジヒドロキシビタミンD₂、1 α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂、1 α ,24-ジヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂、1 α -ヒドロキシビタミンD₄、1 α ,24-ジヒドロキシビタミンD₄及び1 α ,24(R)-ジヒドロキシビタミンD₄を含む。適当な該式(I)の類似体は、平均して約0.5 μg /週～約100 μg /週なる範囲の用量で投与される。ここで使用する用語「ビタミンD類似体」とは、ビタミンDホルモン性の生物活性を持つ化合物を意味するものとする。

【0012】

もう一つの局面において、本発明は、血清(又は血漿)内PTH低下活性を持つ薬理組成物を提示し、これは単位投与型の剤形として、以下のような適当なビタミンD類似体：1 α -ヒドロキシビタミンD₂、1 α ,24-ジヒドロキシビタミンD₂、1 α ,24(S)-ジヒドロキシビタミンD₂、1 α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂、1 α ,24-ジヒドロキシ-25-エン-ビタミンD₂、1 α -ヒドロキシビタミンD₄、1 α ,24-ジヒドロキシビタミンD₄及び1 α ,24(R)-ジヒドロキシビタミンD₄の1種以上、及び製薬上許容される賦形剤を含む。より適当には、この組成物は、1 α -ヒドロキシビタミンD₂、1 α ,24-ジヒドロキシビタミンD₂又はその(S)エピマ

10

20

30

40

50

ーである $1\alpha, 24(S)$ -ジヒドロキシビタミン D_2 、 1α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミン D_2 、又は $1\alpha, 24$ -ジヒドロキシ-25-エン-ビタミン D_2 、及び製薬上許容される賦形剤を含む。この組成物は、慢性腎疾患と関連する上皮小体機能亢進症に罹っている患者における、高い血清(又は血液)中PTHレベルを低下させ、又は低下されたそのレベルを維持する上で、特に製薬的に価値がある。

本発明の治療法は、従来の $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 又は 1α -ヒドロキシビタミン D_3 を用いる治療に代わるものであり、この方法は、等価な生物活性を持つ活性ビタミンD化合物を与え、かつ従来のこれら治療よりも大幅に低い毒性を持つことによって特徴付けられる。このことは、特に血清中のリンを調節するために、経口的にカルシウムを主成分とするリン酸塩バインダを、同時に使用する場合において正しい。従って、本発明の方法は、上皮小体機能亢進症の治療において、長い間必要と思われていたものである。 10

本発明のこれら特定の属性の、より完全な理解は、以下の本発明に関する詳細な説明及び添付した特許請求の範囲を検討することにより達成される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明は、様々な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り、慢性腎疾患と関連する上皮小体機能亢進症を治療、軽減又は予防することに関連する。高い血中PTHレベル、即ち上皮小体機能亢進症は、典型的に慢性腎疾患と関連している。従って、本発明は、このような真剣な試みに関して、以下に詳細に説明するであろう。しかし、当業者は、このような本発明の説明は、単なる例示であり、本発明の完全な範囲を限定するものと考えるべきではない。 20

より具体的には、本発明は、特に段階1-4の、慢性腎疾患に関連する、過度に高いレベルを含む、高いPTHの血中レベルを低下し、及び/又は低い、例えば治療によって低下された血清PTHレベルを維持する方法に関する。この方法は、以下に記載するように、式(I)の活性ビタミンD化合物を投与することによる、上皮小体機能亢進症の軽減又は予防において価値がある。本発明によるこの方法は、特に血清内のリンレベルを調節するために、リン酸塩バインダとして、経口的にカルシウムを使用している患者において、高カルシウム血症及び高リン酸塩血症の発生を有意に低下する。その上、該活性ビタミンD化合物は、高い用量での養生において、間歇的に又はエピソードに応じて、投与することができ、その際に高い効力及び低毒性をもたらす。これらの特質は、慢性腎疾患と関連する上皮小体機能亢進症に罹患している患者の、新規な治療法によって達成できる。 30

【0014】

本発明の方法の、以下の説明において、方法の各段階は、特に述べない限り、室温にて、大気圧下で実施する。また、ここに列挙するあらゆる数値範囲は、その下限値から上限値までの全ての数値を包含する。例えば、濃度範囲が1%~50%であると述べられている場合、2%~40%、10%~30%、又は1%~3%等の値が、本明細書に明確に述べられているものとする。更なる例として、薬理組成物の単位投与量が、 $0.5\mu\text{g}$ ~ $100\mu\text{g}$ なる範囲にあると述べられている場合、 $1.0\mu\text{g}$ 、 $2.0\mu\text{g}$ 、 $10\mu\text{g}$ 及び $30\mu\text{g}$ が、明確に列挙されているものとする。これらは、特別に意図された事項の、単なる例示であり、列挙された該最低の値乃至最大の値の範囲内の、あらゆる可能な数値的組合せが、本出願に明確に述べられているものとする。 40

ここで使用する用語「慢性腎疾患」とは、低下されたGFR及び/又は腎臓の損傷によって測定したような、段階1~段階5の腎疾患を意味する。また、ここで使用する用語「上皮小体機能亢進症」とは、一次、二次及び/又は三次上皮小体機能亢進症を意味する。

以下に記載するように、上記式(I)の類似体を、高い血清(又は血漿、即ち血液)内PTHレベルを持つ患者に投与した場合には、PTHレベルは低下され、しかも以前に知られていた処方及び投与養生にて、同一量の活性ビタミン D_3 を投与した後に観測される、高カルシウム血症及び高リン酸塩血症の発生を有意に低下する。従って、式(I)の化合物は、従来のプロトコルを利用して投与された活性ビタミン D_3 類似体に対して改善された治療指数を持つ。

【0015】

1 α -ヒドロキシビタミンD₂、即ち式(I)の類似体が、1 α -ヒドロキシビタミンD₃及び1 α ,25-ヒドロキシビタミンD₃と同程度の生物学的効力を持ち、しかもより毒性が低いことが示された[米国特許第5,403,831号及び同第5,104,864号を参照のこと]。1 α -ヒドロキシビタミンD₂は、クル病の治癒において、腸内カルシウム吸収の刺激において、及びクル病に罹っているラットの血清無機リン量を高めるために、1 α -ヒドロキシビタミンD₃と同様に活性を持つ[G. Sjoden等, J. Nutr., 1984, 114:2043-2946]。正常なラットにおいては、1 α -ヒドロキシビタミンD₂は、1 α -ヒドロキシビタミンD₃と比較して、5~15倍も毒性が低いことが分かっている[G. Sjoden等, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1985, 178:432-436をも参照のこと]。同様に、例えば1 α -ヒドロキシビタミンD₂を、ヒト対象に対して、二年間まで安全に投与することができ、3 μ g/日を越える投与量において、骨質量又は骨の無機質含有率を低下する傾向があることを経験又は観測した。閉経後の骨粗鬆症に罹っている女性(オープンラベルテスト及び二重盲検法両者で)においては、10 μ g/日までの1 α -ヒドロキシビタミンD₂の投与量においてさえ、僅かに中程度の高カルシウム血症(>300mg/24hr)が見られるに過ぎず、一方1 α -ヒドロキシビタミンD₂のみによる、顕著な高カルシウム血症(>11.0mg/dL)は、立証されなかった。さらに、1 α -ヒドロキシビタミンD₂は、クレアチニンクリアランス及びBUNによって測定されたような、腎機能に対する悪影響は示さず、しかもヒドロキシプロリンの尿排泄量を増大することも無かった。このことは、骨の再吸収に対して、如何なる刺激作用もないことを示している。8 μ g/日までの1 α -ヒドロキシビタミンD₂の投与量にて、健康な成人男性に1 α -ヒドロキシビタミンD₂を投与した場合、如何なる高カルシウム血症又は他の悪影響も示されなかった。

【0016】

ビタミンD₃は、その活性化前に、即ちこれが生物学的応答を生じる前に、そのC-1及びC-25位置においてヒドロキシル化されなければならない。同様な代謝は、ビタミンDの他の形状、例えばビタミンD₂及びビタミンD₄を活性化する必要があると思われる。従って、ここで使用する用語「活性ビタミンD」及び「活性化ビタミンD」は、該分子(即ち、ヒドロキシビタミンD)のC-1、C-24又はC-25位置の少なくとも一つにおいてヒドロキシル化されている、ビタミンD化合物又はその類似体を意味するものとし、また該化合物自体又はプロドラッグの場合には、その代謝産物の一種は、ビタミンDレセプタと結合する。例えば、ビタミンD「プロドラッグ」は、適当にはそのC-1位置においてヒドロキシル化されている化合物を含む。このような化合物は、さらにインビボでヒドロキシル化され、またその代謝産物は、ビタミンDレセプタと結合する。

また、アルキル、アルケニル、アシル、又はシクロアルキルに関する修飾として、ここで使用する用語「低級」とは、炭素原子数1~4の直鎖又は分岐の、飽和又は不飽和の炭化水素基を表すものとする。このような炭化水素基の具体的な例は、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基である。

ここで使用する用語「炭化水素部分」とは、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アシル基又は低級シクロアルキル基、即ち直鎖又は分岐の、飽和又は不飽和のC₁-C₄炭化水素基を表すものとする。また、ここで使用する用語「薬理学的」及び「薬理学的に活性な」とは、「生物学的」及び「生物学的に活性な」なる用語と互換的に使用される。

【0017】

さらに、式(I)の活性ビタミンDは、不飽和の側鎖を持つことができ、即ち一つ又はそれ以上の二重結合を持つことができ、例えば適当にはC-22とC-23と間の、C-25とC-26と間の、C-25とC-27と間の二重結合を持つことができる。

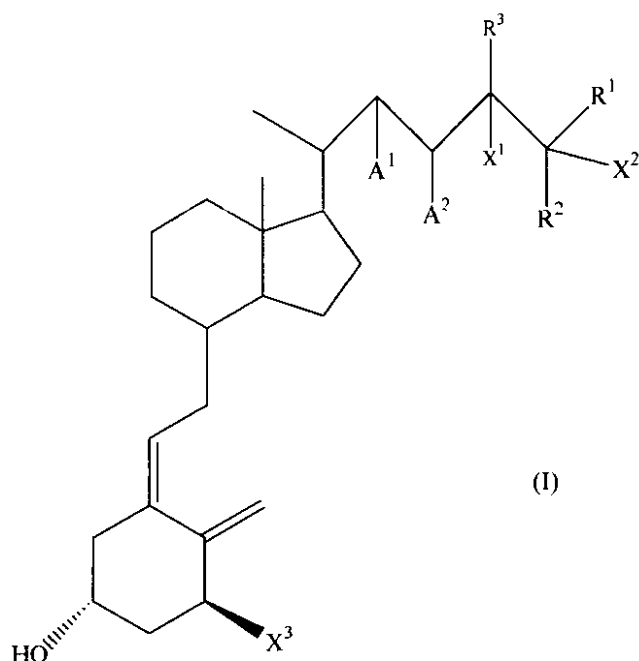
本発明の化合物は、PTHの高いレベルを示す疾患を治療する上で有用である。一局面において、本発明の化合物は、慢性腎疾患と関連する二重的な上皮小体機能亢進症の治療において、また同時にこの疾患と関連する骨の喪失を減少又は逆に増大させるために使用される。このようにして治療された患者は、一般に<90mL/min/1.73m²、かつ $\geq$ 15mL/min/1.7

3m²なる範囲のGFR値を持つ。換言すれば、本発明による化合物は、未だ透析処置を受けていない、慢性腎疾患に罹患している患者にとって、特に価値あるものである。このような患者は、また透析-前患者としても知られている。本発明の他の局面は、遅い段階の二次的上皮小体機能亢進症と関連する腎性の骨ジストロフィーの治療及び初期上皮小体機能亢進症の治療を含む。

【0018】

本発明の活性ビタミンD、即ちヒドロキシビタミンDは、以下の式(I)で表される一般式を持つ：

【化1】



ここで、A¹及びA²は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素結合を表して、C-2とC-23との間に二重結合を形成し；R¹及びR²は同一又は異なっており、水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級フルオロアルキル基、0-低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基、低級シクロアルキル基を表すが、R¹及びR²の両者が、共にアルケニル基を表すことはできず、あるいはこれらが結合している炭素原子と共にC₃-C₈環式炭素リングを形成し；R³は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルキル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルキル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基又は低級シクロアルキル基を表し；X¹は水素原子又はヒドロキシル基を表し；X²は水素原子又はヒドロキシル基を表し、あるいはR¹又はR²と共に、二重結合を形成し；X³は水素原子又はヒドロキシル基を表すが、X¹、X²及びX³の少なくとも1つがヒドロキシル基であることを条件とする。

【0019】

具体的な1α-ヒドロキシビタミンD化合物は、以下の一般式(II)によって特徴付けられる：

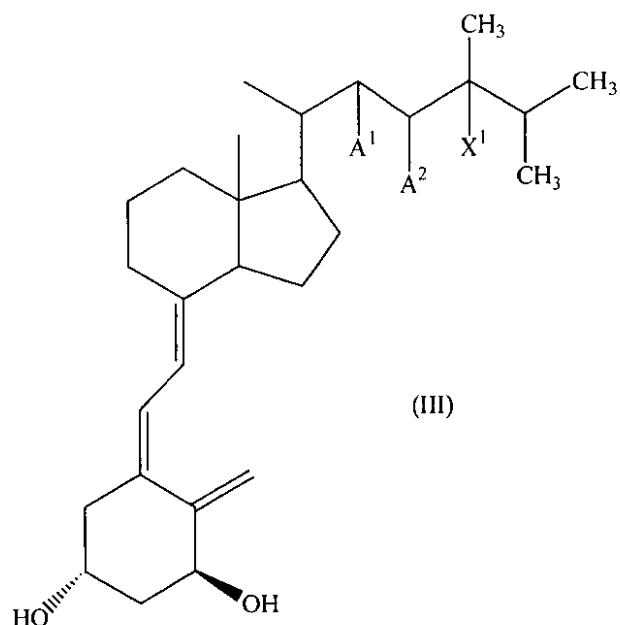
10



30

R^1 、 R^2 及び R^3 が全てメチル基であり、かつ X^2 が水素原子である、活性 1α -ヒドロキシル化ビタミンD類似体は、以下の一般式(III)を有する：

【化 3】



10

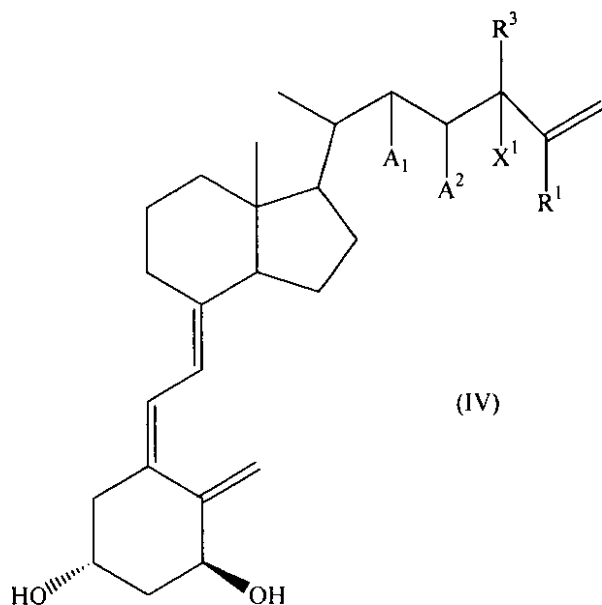
ここで、 A^1 及び A^2 は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素二重結合を表し、かつ X^1 は水素原子又はヒドロキシル基を表す。

20

【0021】

他の 1α -ヒドロキシ化ビタミンD類似体は、以下の式(IV)で表すことができる：

【化 4】



30

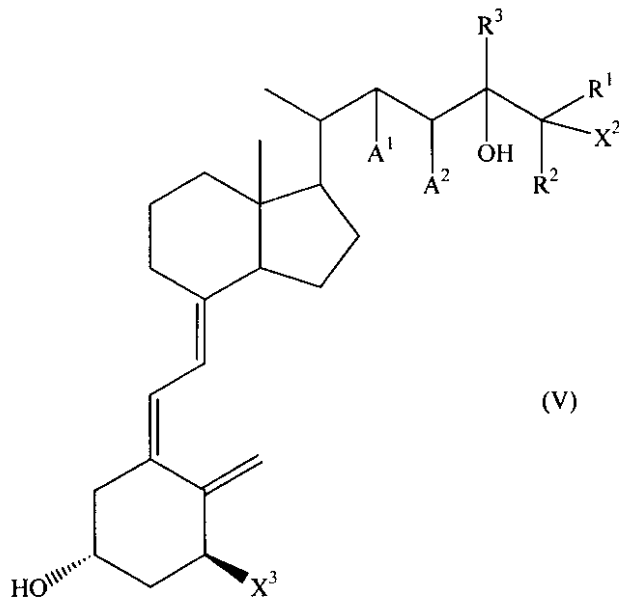
ここで、 A^1 及び A^2 は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素二重結合を形成し； X^1 は水素原子又はヒドロキシル基を表し；かつ R^1 及び R^3 は夫々独立に、低級アルキル基又は低級フルオロアルキル基を表す。式(IV)で表される化合物は、 1α -ヒドロキシ-5-エンビタミンD及び $1\alpha, 24$ -ジヒドロキシ-5-エンビタミンDを含む。

40

【0022】

本発明による具体的な 24 -ヒドロキシビタミンD化合物は、以下の式(V)で表される：

【化 5】



10

ここで、 A^1 及び A^2 は各々水素原子を表すか、あるいは一緒に炭素-炭素結合を表して、C-22とC-23との間に二重結合を形成し； R^1 及び R^2 は同一又は異なっており、水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級フルオロアルキル基、0-低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基、低級シクロアルキル基を表すが、 R^1 及び R^2 の両者が、共にアルケニル基を表すことはできず、あるいはこれらが結合している炭素原子と共に C_3 - C_8 環式炭素リングを形成し； R^3 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級フルオロアルキル基、低級フルオロアルケニル基、0-低級アルキル基、0-低級アルケニル基、0-低級アシル基、0-芳香族アシル基又は低級シクロアルキル基を表し； X^3 は水素原子又はヒドロキシル基を表し； X^2 は水素原子又はヒドロキシル基を表し、あるいは R^1 又は R^2 と共に、二重結合を形成することができる。

20

上記式 (I) ~ (V) に従う化合物は、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 1α -ヒドロキシビタミン D 化合物を含む。上記式 (I) ~ (V) で示されるこのような化合物の具体的な例は、限定的なものではなく、 1α , 24-ジヒドロキシビタミン D_2 、 1α , 24-ジヒドロキシ-25-エン-ビタミン D_2 、 1α , 24-ジヒドロキシビタミン D_4 、 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_4 、 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_2 、 1α , 24, 25-トリヒドロキシビタミン D_2 を含み、また以下に列挙するようなプロドラッグ又はプロホルモン、例えば 1α -ヒドロキシビタミン D_2 、 1α -ヒドロキシ-25-エン-ビタミン D_2 、 1α -ヒドロキシビタミン D_4 、24-ヒドロキシビタミン D_2 、24-ヒドロキシビタミン D_4 、25-ヒドロキシビタミン D_2 及び 25-ヒドロキシビタミン D_4 を包含する。

30

【0023】

本発明による化合物は、典型的に天然 D ホルモン、 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 と比較して、低カルシウム血症性である。「低カルシウム血症性」とは、天然 D ホルモン、 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 と比較して、低いカルシウム血症作用を持つ、即ち 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 よりも低いカルシウム血症指数を持つ活性ビタミン D 化合物を意味する。これら化合物のカルシウム血症活性は、典型的に 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 のカルシウム血症活性の 0.001 ~ 0.5 倍なる範囲にある。「カルシウム血症指数」とは、ある薬物の持つカルシウム血症応答性を引起す能力の相対的な尺度であり、 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 の該カルシウム血症指数は、1 であるとされている。このような低カルシウム血症性ビタミン D 化合物は、高い用量で投与された場合でさえ、高カルシウム血症に対する低い危険率を与える。

40

さらに、例えば C-24 位置におけるような、キラル中心を持つ、上記式 (I) ~ (V) の化合物

50

に関連して、あらゆるエピマー(例えば、R及びS)及びエピマー混合物が、本発明の範囲内にあるものと理解すべきである。幾つかのエピマー形状のものがより相応しい場合には、該形状は、実質的にその他のエピマー形状を含まず、例えば1 α ,24(S)-ジヒドロキシビタミンD₂は、適当には実質的にその(R)エピマーを含まず、また1 α ,24(R)-ジヒドロキシビタミンD₄は、実質的にその(S)エピマーを含まないことが適している。

【0024】

上記式(I)~(V)のビタミンD類似体は、薬理組成物における活性化化合物として有用である。本発明の活性ビタミンD化合物は、該分子のC₁、C₂₄又はC₂₅位置の少なくとも一つにおいて置換されているヒドロキシル基を持つビタミンD化合物、即ちヒドロキシビタミンDを含む。上記式(III)、(IV)及び(V)の類似体は、上皮小体機能亢進症を経験した患者に、従来のプロトコールにより投与した場合に、そのビタミンD₃型の等価物よりも実質的に毒性が低いことから、特に価値の高いものである。例えば、カルシウム、例えば炭酸カルシウム又は酢酸カルシウム等を、リン酸塩バインダとして、経口的に利用している患者においては、ビタミンD₃化合物を用いた場合に可能なレベル以上の高い用量での、上記式(III)、(IV)及び(V)の類似体の投与は、これまでに上皮小体機能亢進症の治療において可能であった以上の高い効力を与える。特に、式(I)の類似体は、カルシウムを主成分とするリン酸塩バインダ及びカルシウムを主成分とするもの以外のリン酸塩バインダ両者、例えば炭酸ランタン(フォスレノール(FosrenolTM))及びセブラマー(sevelamer)塩酸塩(レナゲル(RenagelTM))と共に同時に投与することができるものとする。

10

【0025】

一般に、本発明の薬理学的に活性な化合物は、患者、例えばヒトを含む哺乳動物に投与する目的で、薬剤を製造するための、薬学の公知の方法に従って、処理することができる。例えば、本発明の活性ビタミンD化合物は、一種又はそれ以上の公知の賦形剤を用いて、該活性化化合物との有害な反応を示さない、例えば小腸内(例えば、経口)投与、腸管外投与、局所投与、舌下投与又は直腸投与、あるいは吸入又は通気法(例えば、経口又は経鼻何れか)によって投与するのに適した、製薬上許容される担体物質を用いて、公知の方法で、薬理組成物に処方することができる。

20

薬理処方物用の許容される担体は、一般に水、塩溶液、アルコール類、アラビアゴム、植物油(例えば、アーモンドオイル、コーン油、綿実油、ピーナッツオイル、オリーブオイル、ココナッツオイル)、鉱物油、魚の肝油、油状エステル、例えばポリソルベート(Polysorbate) 80、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物類(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、珪酸、粘性の高いパラフィン、脂肪酸モノグリセライド及びジグリセライド、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を含むが、これらに制限されない。

30

【0026】

経小腸投与は、特に興味深いものである。経小腸によって適用するのに特に適したものは、錠剤、糖衣錠、液剤、ドロップ、坐剤、トローチ剤、粉剤、又はカプセル剤である。シロップ、エリキシル剤等も、甘味を付与した賦形剤が望ましい場合には、使用することが可能である。例えば、経口投与のためには、該薬理組成物は、錠剤又はカプセル剤、例えば軟質又は硬質カプセル剤であり得、これらは公知の手段によって、製薬上許容される賦形剤、例えばバインダ(予めゲル化させ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等)；フィラー(ラクトース、ミクロクリスタリンセルロース又はリン酸水素カルシウム等)；潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ等)；崩壊剤(ポテト澱粉又はナトリウム澱粉グリコレート等)；又は湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)を用いて、製造することができる。錠剤は、当分野において周知の方法により被覆することができる。

40

経口投与用の液状処方物は、例えば液剤、シロップ又は懸濁剤等の形状をとることができる、あるいはこれらは、使用に先立って、水又は他の適当な賦形剤を用いて構成するための、乾燥製品として与えることができる。適当な液状処方物は、製薬上許容される添加剤

50

、例えば懸濁剤(ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は水添食用油脂等)；乳化剤(レシチン又はアカシアガム等)；非水性賦形剤(アーモンドオイル、油状エステル、エチルアルコール又は分画植物油等)；及び保存剤(メチル又はプロピル-p-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸等)を用いて、公知の方法により製造できる。これらの製剤は、またバッファ用塩、香料、着色剤及び甘味料等を適宜含むことができる。

【0027】

経口投与用の製剤は、該活性化合物の制御放出性を与えるのに適した処方とすることも可能である。多くの制御放出系は、当分野において公知である(例えば、米国特許第5,529,991号を参照のこと)。

上記の処方物に加えて、これらの化合物は、またデポー製剤として処方することも可能である。このような長時間作用性の処方物は、体内移植(例えば、皮下又は筋肉内)若しくは筋肉内注射によって、投与することができる。これらの化合物は、適当なポリマー又は疎水性材料(例えば、許容されるオイル中のエマルジョンとして)、あるいはイオン交換樹脂と共に処方し、あるいは難溶性の誘導体、例えば難溶性の塩として処方することができる。徐放性放出用のデポー製剤は、例えば米国特許出願第US2003/0009145号及びUS2002/0151876号に詳しく記載されている。

注射可能なデポー製剤は、一般には容器に収納されていない、かつ活性ビタミンDの貯蔵体として機能でき、そこから該活性ビタミンDが放出されるような、注射可能で、生分解性の徐放性デバイスである。デポー製剤は、ポリマー材料又はポリマー以外の材料を含み、また固体、液体又は半固体形状であり得る。例えば、本発明において使用するデポー製剤は、粘性の高い液体、例えば非-ポリマー型の、非-水溶性の液体担体物質、例えばスクロースアセテートイソブチレート(SAIB)又は米国特許第5,747,058号及び同第5,968,542号に記載されている他の化合物であり得る。

【0028】

このデポー製剤は、米国特許第6,331,311号に記載されているように、ポリマー、該ポリマーを溶解して、粘性の高いゲルを生成し得る溶剤、及び該化合物、並びに該粘稠なゲル中の、分散された液滴相としての乳化剤を含む注射可能な、デポーゲル組成物として処方できる。この注射可能なデポーゲル組成物は、該ポリマーと該溶剤とを、該溶剤が該ポリマーを溶解して、粘性の高いゲルを生成するように混合することにより、製造することができる。次いで、この化合物を、該粘性の高いゲル中に溶解又は分散させ、次いで該乳化剤を、該化合物及び該粘性の高いゲルと混合する。該乳化剤は、該粘稠なゲル中に分散された液滴相を生成し、該注射可能な液滴ゲル組成物を与える。この注射可能な液滴ゲル組成物は、所定の放出プロフィールによって、ヒト又は動物に、有利に薬剤を放出することができる。

該薬物の枯渇したデバイスを除去する必要が無いことから、生分解性のマトリックスが有用である。薬物放出用の最も一般的なマトリックス材料は、ポリマーである。ポリ乳酸、及びポリ無水物、ポリエステル、例えばポリグリコライド及びポリラクチド-co-グリコライド、ポリアミノ酸、例えばポリリジン、ポリエチレンオキシドのポリマー又はコポリマー、アクリル末端を持つポリエチレンオキシド、ポリアミド、ポリウレタン、ポリオルトエステル、ポリアクリロニトリル、及びポリホスファゼンを含むが、これらに限定されない他のポリマーが、放出デバイス用のマトリックス材料として有用である。

【0029】

生体起源の分解性材料、例えば架橋ゼラチン又は架橋ヒアルロン酸が、生物医学的用途にとって、分解性の膨潤性ポリマーとして有用である。生分解性のヒドロゲルも、制御された薬物放出において、生物学的に活性な物質製の担体として使用すべく、開発されている。ヒドロゲルマクロマーを適当に選択することによって、様々な用途に適した、所定範囲の透過性、孔径及び分解速度を持つ、膜の製造が可能となる。

分散系(即ち、懸濁液又はエマルジョン)は、本発明の化合物を放出するためのデポー製剤として使用できる。懸濁剤を用いて、液状媒体に分散させた、固体粒子を含む懸濁液(即ち、微小球、マイクロカプセル、又はナノスフェア)を使用することも可能である。エ

10

20

30

40

50

マルションは、乳化剤、例えば界面活性剤及び脂質によって安定化した、一方の液体の他方の液体に対する分散体として定義される。エマルション処方物は、油中水型、及び水中油型エマルションマイクロエマルション、微小液滴、及びリポソームを包含する。微小液滴(micro droplets)は、内側に油相を持つ、球状の脂質層からなる、単層リン脂質小胞である。リポソームは、水不溶性の極性脂質と水性溶液とを混合することにより調製される、リン脂質小胞体であり、リン脂質と封入された水性溶液との、本質的に同心円状の、密な膜からなるアセンブリーを生成する。

【0030】

このデポー製剤は、米国特許第4,938,763号に記載のようにして、非-反応性の、水不溶性熱可塑性ポリマーを、生体適応性の水溶性溶媒中に溶解して、液体を生成し、この液体を身体内に配置し、該溶媒が散逸した際に、固体インプラントを生成することによって得られる、その場で形成されるインプラントの形状を持つことができる。このポリマー溶液は、例えば注射により体内に配置することができる。このインプラントは、その周囲の空洞の形状をとることができる。同様に、該インプラントは、溶媒を含まず、かつ硬化用の触媒を添加した場合には、その場で硬化して、固体を生成する、反応性の液状オリゴマーポリマーから製造できる。

このデポー製剤は、米国特許第4,181,721号に記載されているように、油状の不飽和担体中に、本発明の化合物を溶解することにより製造できる。

腸管外投与型の、例えば注射可能な剤形も興味深いものである。腸管外投与経路を利用することにより、小腸を通過する活性ビタミンD化合物の最初の通過を迂回させて、小腸のカルシウム吸収の刺激を回避し、またさらに高用量での経口投与に関連する可能性のある、食道刺激の恐れを減じることができる。注射による投与経路が、健康管理の専門家により典型的に採用されることから、投薬は、正確な量及び投与時期に関して、より一層効果的に調節できる。腸管外投与は、適当には皮下投与、筋肉内投与、又は静脈内注射、鼻咽頭又は粘膜吸収、若しくは経皮吸収を包含する。

【0031】

注射可能な組成物は、油状賦形剤(例えば、ココナッツオイル、綿実油、胡麻油、ピーナッツ油又は大豆油)又は水性賦形剤中の無菌懸濁剤、液剤又はエマルション等の形状をとることができ、また様々な処方剤を含むことができる。

注射用組成物において、該担体は、典型的に無菌かつ発熱源を含まないもの、例えば水、塩水、水性プロピレングリコール、又は他の注射用の液体、例えば筋肉注射で用いられるピーナッツオイル等である。同様に、様々な緩衝剤、保存剤、懸濁剤、安定化剤又は調剤薬、界面活性剤等を含めることができる。水性溶液は、必要ならば適宜緩衝処理することができる。その場合、まず該液状稀釈剤を、十分な塩水又はグルコースで等張性とすることができる。水性溶液は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、及び腹腔内注射の目的にとって特に適したものである。これに関連して、使用する無菌水性媒体は全て、当業者には周知の標準的な技術によって、容易に得ることができる。これら油溶液は、動脈内、筋肉内、及び皮下注射の目的にとって、特に適したものである。無菌条件化にあるこれら溶液全ての製造は、当業者には周知の標準的な製薬技術によって、容易に達成することができる。

注射による腸管外投与用に処方される化合物は、丸塊注射又は連続的な注入によって投与することができる。注射用の処方物は、有利には単位投与形状、例えばアンプル、又は多重使用用の容器に収納して提供することができる。この際に、必要に応じて保存剤を添加する。腸管外投与用の類似体の用量は、一般に約0.5-30 μ gであり、1週間当たり1~3回投与される。より長期間の、より高い用量での養生も意図しており、例えば二週当たり、三週当たり、又は一月に一度、30~100 μ gであり、これについては以下においてさらに詳述する。

【0032】

以下に記載するように、式(I)の類似体は、経口投与処方物として、患者であるヒトに投与するのに適している。式(I)の類似体を、該経口投与処方物から放出する場合、これ

10

20

30

40

50

は、小腸から血管内に吸収される。一般に、経口投与のためには、本発明の類似体は、単位用量当たり、製薬上許容される担体中に、約 $0.25\mu\text{g}$ ～約 $25\mu\text{g}$ なる範囲の量で含む、単位投与形状で分配することが適している。例えば、ある類似体は、単位投与剤形中に $0.25\mu\text{g}$ ～ $5\mu\text{g}$ なる範囲の量で存在し得る。これら類似体の用量は、一般的に1週当たり約 $0.5\mu\text{g}$ ～1週当たり約 $100\mu\text{g}$ なる範囲、適当には1週当たり約 $0.5\mu\text{g}$ ～1週当たり約 $25\mu\text{g}$ なる範囲、あるいは1週当たり約 $3.5\mu\text{g}$ ～1週当たり約 $17.5\mu\text{g}$ なる範囲である。投薬養生は、1週当たり、二週当たり又は月当たりであり、これについては以下においてさらに詳述する。

バッカル剤として投与するためには、本発明の組成物は、公知の様式で錠剤、ロゼンジ又は吸収用ウエハ処方をとることができる。

10

【0033】

吸入による投与のためには、本発明で使用する上記化合物は、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、二酸化炭素又は他の適当なガス等の適当な推進剤を使用した、加圧パック又はネブライザーから、エーロゾル噴霧剤として、有利に放出することができる。加圧エーロゾルの場合、該投与単位は、計量された量を放出するように、バルブを設けることによって、決定することができる。吸入器又は通気装置内で使用するための、例えばゼラチン製のカプセル及びカートリッジを処方することができ、これらは、該活性化合物及び適当な粉末状の基剤、例えばラクトース又は澱粉を含む粉末混合物を含有する。

また、これらの化合物は、直腸又は腔投与用の組成物、例えば公知の坐剤用の基剤を含む坐剤又は滞留型の浣腸剤として処方することもできる。これらの組成物は、該活性成分を、室温(例えば、 $10\sim 32^{\circ}\text{C}$)にて固体であるが、該直腸又は腔温度において液状となる、適当な非-刺激性の賦形剤と共に混合することによって調製することができ、該直腸又は腔内で溶融して、該活性成分を放出する。このような物質は、ポリエチレングリコール、ココアバター、他のグリセライド又はワックスを含む。貯蔵寿命を延長するために、該組成物は、有利にはアスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール又はヒドロキノン等の酸化防止剤を含むことができる。

20

【0034】

これらの組成物は、所望によって、該活性成分を含有する1又はそれ以上の単位投与剤形を含むことのできる、パック又は分配装置内に入れることができる。このパックは、例えば金属又はプラスチックホイル、例えばブリスターパックを含むことができる。このパック又は分配装置は、投与のための指示、例えば薬剤の製造、使用又は市販を規制する行政府により定められた形式での、該パック又は分配装置に係る注意を添付することが適当であり、この注意は、ヒト又は獣医学的動物に投与するための、該組成物の製造、使用並びに販売に関する、該機関の承認を反映するものである。

30

局所的投与のためには、適当な、非-噴霧性で粘稠な、半固体又は固体形状のものを使用することができ、これらは局所的投与に適した、かつ好ましくは水よりも高い動的粘度を持つ担体、例えば鉱油、アーモンドオイル、自己乳化性の蜜蝋、植物油、白色ワセリン、及びプロピレングリコールを含む。適当な処方物は、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、エマルション、粉剤、リニメント剤、膏薬、エーロゾル、経皮パッチ等を含むが、これらに限定されない。これらは、所望に応じて、滅菌処理され、又は助剤、例えば保存剤、安定化剤、乳化破壊剤、湿潤剤等と混合することができる。本発明によるクリーム製剤は、例えば水、アーモンドオイル、鉱油及び自己乳化性蜜蝋の混合物を含むことが適当であり、軟膏製剤は、例えばアーモンドオイル及び白色ワセリンを含むことが適当であり、またローション製剤は、例えば無水プロピレングリコールを含むことが適当である。経皮投与のためには、希薄な、滅菌された、水性の又は部分的に水性の溶液(通常は、約 0.1% ～ 5% なる範囲の濃度)、あるいは上記の腸管外投与用の溶液が、調製される。

40

【0035】

式(I)の類似体の投与剤形は、また添加剤、例えば保存又は安定化用の添加剤を含むこ

50

とができる。これらは、また他の治療上価値ある物質を含むことができ、また一種を越える、本明細書及び特許請求の範囲に特定した化合物を、混合物として含むこともできる。

エピソードに基く投薬が、慢性腎疾患に関連する上皮小体機能亢進症の治療に関する本発明による化合物又は類似体の投与において意図されている。「エピソードに基く投薬」とは、間欠的な、即ち毎日ではない投薬、例えば1週間に、2週間に、3週間に、1ヶ月に一回、又は1週間に二回、又は1週間に三回の投薬等を意味する。式(I)の化合物、例えば1 α -ヒドロキシビタミンD₂(同様にドキサールカルシフェロール(doxercalciferol)又は1 α -ヒドロキシエルゴカルシフェロールとしても知られている)は、例えば1週間に一回、10-30 μ gなる用量で、あるいは1週間に三回3 μ gなる用量で投与することができる。間欠的又はエピソードに基く投薬養生は、1週間に一回~12週間毎に1回なる範囲で、例えば3週毎に1回が適当である。体重の関数として、有効投与量は、1週間に一回を基本に、患者の体重1 kg当たり約0.2 μ g~約3.0 μ gなる範囲にある。

【0036】

如何なる特定の理論にも拘泥するつもりはないが、指定した投与レベルにおける各一回の投与は、ビタミンDホルモンレセプタの上向き調節にとって十分であり、またビタミンD化合物による結合及び上向き調節が、レセプタの結合と共に起こる、細胞内代謝過程のカスケードを開始するのに十分であることから、連続的投薬が必要とされないものと考えられる。間欠的又はエピソードに基く投薬は、高カルシウム血症の危険性を減じる。エピソードに基く投薬も、活性ビタミンDの投与によって治療的に低下されたPTHレベルが、該活性ビタミンDの治療的投薬の休止後の、所定期間に渡り、抑制されたままであることを見出した。このように、本発明の方法は、任意の活性ビタミンD化合物を投与することにより、上皮小体機能亢進症を治療するのに使用できる。同時に、本発明によれば、該活性ビタミンD化合物が、低カルシウム血症性活性ビタミンD化合物である場合には、高カルシウム血症の危険性を、さらに緩和することを可能とする。

【0037】

当業者は、良好な医療の実施及び個々の患者に関する臨床的な状態によって決定されるように、有効投与量及び同時投薬養生(以下に記載する)を、容易に最適化するであろう。投薬様式とは無関係に、特別な場合における活性化合物の実際の量が、使用した特定の化合物、特定の処方及び適用の様式に応じて変動するであろうことを理解するであろう。例えば、特定の患者に対する特定の用量は、年齢、性別、体重、一般的な健康状態、食事、投与の時期及び様式、排泄率、及び組合わせて使用される医薬及びこの治療を適用する特定の脂環の重篤度に依存する。与えられた患者に対する用量は、公知の考察を利用して、例えば該対象とする化合物及び既知の薬剤の活性における差異を、例えば適当な公知の薬理的なプロトコールによって、通例の通りに比較することにより、決定することができる。熟練した医師は、該状態の進行を抑制し、又は停止するのに必要な、薬剤の有効量を容易に決定し、かつ処方箋とすることができる。毒性を示すことなしに効力を生じる範囲の、薬剤の濃度を達成する際の最適の精度は、該薬剤の利用性に関する速度論に基く養生を必要とする。これは、薬物の分布、平衡及び排除の考察を含む。本発明の組成物における活性成分の投与量は、変更することが可能であるが、該活性成分の量は、有効な投薬が達成されるようなものである必要がある。該活性成分は、治療の必要に応じて、最適の薬理的効能を与えるように、患者(動物及びヒト)に投与される。

【0038】

式(I)-(V)の類似体の有効投与量を、他の治療薬、例えば典型的に上皮小体機能亢進症と関連する骨の疾患又は障害を改善し、あるいは異常なカルシウム恒常性を改善し、あるいはPTHレベルを低下することが知られている、エストロゲン等のホルモンと共に同時投与することも、本発明の範囲に入る。このような薬剤は、他のビタミンD化合物、複合エストロゲン又はその等価物、カルシトニン、フッ化ナトリウム、ゾレンドロネート及びパミドロネートを包む(これらに限定されない)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、ハウ素、カルシウム模擬体、及び幾つかのアンタゴニスト、抗体、及びオリゴヌクレオチド(以下を参照)を含むことができる。

該用語「同時投与」とは、任意の投与経路による組合わせ治療を意味し、そこでは二種又はそれ以上の薬剤が、患者又は対象に投与される。薬剤の同時投与は、組合わせ療法又は組合わせ治療と呼ぶこともできる。これらの薬剤は、同一の服用処方物又は別々の処方物中に存在し得る。一種以上の活性薬剤が、別々の投薬処方物中に存在する場合において、これら活性薬剤との組合わせ治療を行うためには、該活性薬剤は、同時に投与することができ、あるいはこれら各々を、別々に時間的に交互に投与することも可能である。これらの薬剤は、その両者が、身体内で有効な濃度を達成するのに十分な様式で与えられている限りにおいて、これらを同時に又は周期的に投与する(即ち、ある薬剤を他の薬剤投与の直後に投与でき、あるいはこれら薬剤を、エピソードに応じて投与でき、即ちある時点で一方を、またその後の、例えば一週間以内に他方を投与する)ことができる。

10

【0039】

これらの薬剤は、また異なる投与経路で投与することができ、例えば一方の薬剤を静脈内投与し、第二の薬剤を筋肉内、静脈内又は経口投与する。換言すれば、本発明の活性ビタミンD化合物と、他の治療薬との同時投与は、活性ビタミンD化合物と、例えば骨薬剤とを含有する、組合わせ製剤であると考えることが適当であり、この製剤は、毎日又は間欠的に、活性ビタミンD化合物を投与し、かつ毎日又は間欠的に、例えば骨薬剤を投与するのに適したものである。これら薬剤は、また例えば単一の錠剤又はカプセル内に、混合物として処方することができる。

様々な骨及び抗-上皮小体機能亢進症薬物、例えばカルシウム模擬体(例えば、米国特許第5,688,938号、同第5,763,569号、同第5,962,314号及び同第6,001,884号を参照のこと)、PTHのアンタゴニスト及び副甲状腺ホルモン関連タンパク質(PTHrP)、PTHレセプタに対する抗体(モノクローナル又はポリクローナル)、及び上皮小体機能亢進症に対するゲノム成分の場合には、PTHレセプタRNAに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド(例えば、米国特許出願公開2003/10153041号を参照のこと)が、上皮小体機能亢進症に罹っている患者における、過度の副甲状腺活性又は過度のホルモンレベルの、有意に増強された低下作用を引起す可能性があり、このようにして高い治療効果を与える。具体的には、有意に高められたPTH阻害作用又は増強された骨喪失阻害作用が、該薬物を単独で使用した治療養生と比較して、これら薬物をより低濃度で使用した、上記のような組合わせにより達成されるので、これら薬物に関連するあらゆる有害な副作用が、より高い用量にて該薬物を単独で使用した場合に、通常観測されるよりも、大幅に低下された、治療法を提供する可能性

20

30

【0040】

例示的に同時投与された薬物に関する、可能な用量範囲を、以下の表1に与える：

【表1】

表1：式(I)-(V)の活性ビタミンD化合物を含む、様々な同時投与される薬物の、可能な経口投与量範囲

薬物	投与量範囲		
	一般的	好ましい	最も好ましい
複合エストロゲン又は等価物(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(μ g/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

40

【0041】

カルシウム感受性レセプタを変性するカルシウム模擬体、例えばシナカルセット(cinac

50

alcet)塩酸塩は、4-400mg/用量なる範囲の可能な経口投薬量にて使用して、活性ビタミンD化合物と同時投与することができる。活性ビタミンD化合物と同時投与される、PTHアンタゴニスト又は抗体の可能な投与量範囲は、1ng~10mg/kg体重なる範囲であり得る。

幾つかの薬剤について、経口投与のための用量を上を与えたが、これらの同時投与される薬剤は、特定の薬剤について相応しいものであれば、鼻内、経皮、直腸内、腔内、皮下、静脈内、及び筋肉内投与を包含する、別の様式で投与することも可能である。これら同時投与される薬剤の幾つかは、毎日を基本とする養生以外の養生に従って投与することも、意図されている。

【0042】

便宜的に、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剤は、例えばブリスターパック又は分配装置等に、一緒に包装することができる。換言すれば、該活性ビタミンD化合物及び該他の治療薬剤は、共通の包装内に収容することができ、その各々は、別々の容器内に、あるいはその中の別々の区画内に含まれ、また上皮小体機能亢進症の治療における該化合物及び該薬剤の使用に関する指示、例えば毎日又はエピソードを基礎として、上皮小体機能亢進症に罹患した対象に、該活性ビタミンD化合物及び該他の治療薬剤を投与するための指示をも含む。このような指示は、医薬品の製造、使用並びに販売を規制する、政府の取締り機関によって、定められた形式での注意を含み、この注意は、上皮小体機能亢進症及び骨の喪失を治療する目的での、ヒト又は獣医学的動物に対する、該ビタミンD化合物及び該治療薬の投与に関する、該機関による承認を反映するものである。

投与、処方及び活性成分のあらゆる形式が、政府機関、例えば米国食品医薬品局によって規制されており、また投与に関する注意又は指示の形式は、このような機関によって定められている。

大量の本発明によるビタミンD類似体が、多くの広く知られた方法、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、同第5,488,120号及び同第5,972,917号、W0 94/05630及びStrugnelli等、Biochem. J., 1995, 310:233-241に記載されているような方法に従って得ることができる。これら全ての文献の内容全体を、本発明の参考とする。

【0043】

以下、本発明を、例に従ってさらに詳細に説明するが、これらの例が、本発明の範囲を限定するものと考えるべきではない。

1 α -ヒドロキシビタミンD₂と1 α -ヒドロキシビタミンD₃との比較を行った。以下の例は、1 α -ヒドロキシビタミンD₂と1 α ,24-ジヒドロキシビタミンD₄とが、高い血中PTHレベルを低下又は該レベルの上昇を予防し、並びに骨質量の損失又は骨の無機質含有率の低下を阻止又は回復する上で有効であり、しかも1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃及び1 α -ヒドロキシビタミンD₃よりも実質的に低毒性であることを立証している。以下の例は、1 α -ヒドロキシビタミンD₂及び1 α ,24-ジヒドロキシビタミンD₄の使用を詳細に説明するが、式(I)の化合物は、本発明の治療において容易に使用でき、本質的に等価な結果を与え得ることを理解すべきである。例えば、1 α ,24(S)-ジヒドロキシビタミンD₂は、1 α ,24(R)-ジヒドロキシビタミンD₃と等価な活性を示し、かつこのビタミンD₃等価物よりも毒性が大幅に低い。

【0044】

例1：良好な安全性を立証する研究

ヒト患者における1 α -ヒドロキシビタミンD₂の低毒性は、15名の閉経期後の骨減少症に罹っている女性を含む、臨床的研究において立証した[J. Bone Min. Res., 1994, 9:607-614]。これらの選択された患者は、55~75歳であり、LUNARデュアル-フォトン吸収測定装置を用いて測定した、0.7~1.05g/cm²なる範囲の、L2-L3椎骨の無機質密度(BMD)を示す患者であった。(骨減少症に罹っている女性における、平均の骨無機質密度は、約0.85±0.17g/cm²なる範囲であり、従って上記のような限界は15~85%に相当する)。

10

20

30

40

50

この研究に関する承諾を得て、全ての患者には、400～600mgなる範囲のカルシウムを含む毎日の食事を選択するように指示した。この食事に関する承諾は、24-時間に及ぶ食品の記録及び各患者とのインタビューによって、一週間間隔で確認された。

全ての患者は、1-週間のベースライン期間、5-週間～7-週間の治療期間及び1-週間の治療後の観察期間を完了した。この治療期間中、第一週目に、0.5 μ g/日なる初期服用量で、1 α -ヒドロキシビタミンD₂を、自身で経口的に投与し、これに続く週の各々において、徐々に増大する1.0、2.0、4.0及び5.0 μ g/日なる服用量で、該ビタミンD化合物を摂取し、幾人かの患者は、夫々6週目及び7週目において、順次より高い用量、即ち8.0及び10.0 μ g/日の該化合物を摂取した。全ての服用量は、朝食前に投与した。

【0045】

この研究全体を通して、血液及び尿の化学的性質を、週毎に追跡した。重要な血液の化学的性質は、絶食時のカルシウム、リン、オステオカルシン、クレアチニン及び血中ウレア窒素の血清内濃度を含んでいた。重要な尿の化学的性質は、カルシウム、リン及びクレアチニンの24-時間に及ぶ排出量を含んでいた。

この研究によって得られたデータは、1 α -ヒドロキシビタミンD₂が、数週間に及ぶ期間に渡る、毎日の投薬養生にて、安全に、高い用量レベルで投与できることを明らかにした。特に、該化合物は、クレアチニークリアランス及び血中ウレア窒素濃度によって決定されたように、腎機能に悪影響を及ぼさず、しかもヒドロキシプロリンの尿排泄率を増大することも無かった。これらの事実は、骨の再吸収に対する如何なる刺激作用もないことを示している。該化合物は、ルーチンワークにより追跡した血清の化学的性質に対して、何

の影響も与えなかった。従って、このことは不利な代謝作用がないことを示している。カルシウムホメオスタシスに及ぼす1 α -ヒドロキシビタミンD₂の正の効果は、24-時間に及ぶ尿中カルシウム濃度において観測された、用量-関連性増加から明らかとなった。このことは、この化合物が、腸におけるカルシウム吸収を増大させることを明らかにしており、また血清中のオステオカルシンの用量-関連性増加から、該化合物が、直接骨の形成を刺激することを示唆している。

【0046】

例2：ヒト骨粗鬆症に対する安全性及び効能を立証する研究

骨粗鬆症の経口的な治療薬としての、1 α -ヒドロキシビタミンD₂の安全性及び効能を、60名の閉経期後の骨粗鬆症に罹っている外来患者を含む研究において明らかにした。これらの選択された対象は、年齢60～70歳であり、またデュアル-エネルギーX-線吸収測定装置(DEXA)を用いて測定した、0.7～1.05g/cm²なる範囲の、L2-L3椎骨BMDを示す患者であった。排除基準は、重大な医学的障害及び骨及びカルシウム代謝に影響を及ぼすことが知られている薬剤治療の、最近の利用を含んでいた。

この研究に対する承諾を得た際に、各対象を、以下の2群の治療群の何れかに、ランダムに割当てた：即ちその一群には、104-週間に及ぶ期間の、1 α -ヒドロキシビタミンD₂を用いた治療を受け；他方の群は、プラシーボ治療のみを受けた。全ての対象は、700-900mgのカルシウムを含む毎日の食事を選択するように指示され、本研究中ずっと、この食事を堅持するように推奨された。この食事に関する承諾は、24-時間に及ぶ食品の記録及び各患者とのインタビューによって、一週間間隔で確認された。

【0047】

この治療期間中、一群の対象は、第一週目に、1.0 μ g/日なる初期服用量で、1 α -ヒドロキシビタミンD₂を、自身で経口的に投与し、これに続く週の各々において、服用量を2.0、3.0、4.0 μ g/日及び最大投与量5.0 μ g/日なる値まで増大した。任意の与えられた対象における投薬量は、このようにして、尿中のカルシウム排泄量が、約275-300mg/24hrに上昇するまで、増大させた。該排泄量に達した時点において、該対象には、達せられた最大レベルにてその投薬量を一定に維持した。第二群の対象は、毎日適当なプラシーボの投薬を自身で行い、1 α -ヒドロキシビタミンD₂で治療を行っている対象と同様に、見かけ上の投薬量を高めた。

この研究の開始時点の及びその後6ヶ月間隔で、DEXAにより、全ての対象における、脊

10

20

30

40

50

椎及び大腿頸部BMDを測定した。腸内のカルシウム吸収量を、単一同位元素技術によって、この研究の開始時点において、及び12ヶ月間隔で全ての対象において評価した。ビタミンD代謝産物の血清濃度を、ベースライン及び6ヶ月間隔で、放射能レセプタ結合アッセイにより測定した。血清オステオカルシン、血清PTH、及び尿内ヒドロキシプロリンをも、ベースライン及び6ヶ月間隔で測定した。

他の血液及び尿の化学的性質を、この治療期間中、規則的な間隔で追跡した。これら化学的性質は、血清カルシウム、血清のイオン化カルシウム、尿中カルシウム、血中ウレア窒素、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-尿管-膀胱(KUB)X-線を、ベースライン及びその後の12ヶ月間隔で測定した。

【0048】

10

本研究の結果を以下にまとめる：

対象：60名の対象を、52-週間の研究で、本来意図していたことのために登録した。これら60名の対象のうち、55名が、1年間の治療を完結し(28名に、活性ビタミンD化合物を投与し、27名にプラシーボを投与した)、また41名の対象が、随意の第二年目の治療を完了した。

テスト薬物の投薬量：1 α -ヒドロキシビタミンD₂の投与を受けた対象に関する、平均の処方された投薬量は、52週において4.2 μ g/日また104週において3.6 μ g/日であった。プラシーボの投与を受けた対象に関する、平均の処方された投薬量は、見かけ上、52週において4.8 μ g/日及び104週において4.8 μ g/日であった。

排除：一名の患者は、本研究中のあらゆる時点において、血清中に1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₂が存在しないことによって確認された如く、テスト薬物の処方された用量を承諾しなかった。この対象に関するデータは、この分析から排除した。3名の患者は、本研究の結論を出す時点において、該PTHアッセイを完了した際に(バッチ)、上皮小体機能亢進症であると診断され、これら対象に関するデータは、この分析から排除した。如何なる対象も、食事による700-900mg/日なるカルシウム摂取の依頼に不同意であったことに対して、分析から排除することはなかった。

20

【0049】

高カルシウム血症/高カルシウム尿症のエピソード：1名の対象において、併発疾患と関連する顕著な高カルシウム血症(>10.8mg/dL)が発生した。このエピソードの発生時点において、1 α -ヒドロキシビタミンD₂の処方された投薬量は、5.0 μ g/日であった。本研究中に、処方された投薬量5.0 μ g/日において、2名の対象に、穏やかな高カルシウム血症(10.4-10.8mg/dL)が発生した。第一年目に4名、及び第二年目に2名の対象において、穏やかな高カルシウム血症(10.2-10.4mg/dL)が発生した。高カルシウム尿症は、この2年間に渡る研究において、1 α -ヒドロキシビタミンD₂で治療した17名の対象中で、時々観測された。

30

血清カルシウム/イオン化カルシウム：平均の血清カルシウムレベルは、プラシーボで治療した対象におけるよりも、1 α -ヒドロキシビタミンD₂で治療した対象において、約0.1~0.2mg/dL高かった。この差は、治療の第二年目においてのみ有意(P<0.05)であった。平均の血清内イオン化カルシウムレベルは、1 α -ヒドロキシビタミンD₂で治療した対象において、約0.05~0.10mg/dL高かった。

尿中カルシウム：平均の尿中カルシウムは、用量-応答様式で、初期力価測定期間中に増大した。力価測定後に、平均尿中カルシウムレベルは、プラシーボで治療した対象に対して、1 α -ヒドロキシビタミンD₂で治療した対象において、50~130%高かった。

40

腎機能：長期間に渡り1 α -ヒドロキシビタミンD₂で治療した対象について、BUN、血清クレアチニン又はクレアチニンクリアランスにおける、優位な変化は観測されなかった。KUB X-線は、何れの治療群においても、この研究全体を通して、異常は何等みられなかった。

【0050】

骨：L2-L4椎骨における骨無機質密度(BMD)は、この2年間に渡る研究全体を通して、段階的に1 α -ヒドロキシビタミンD₂による治療群において増加し、かつプラシーボによる治療群において減少した。脊椎BMDにおけるこれら治療群間の差異は、治療の24ヵ月後に、統

50

計的に有意($P<0.05$)となった。同様な変化は、大腿頸部BMDにおいて観測され、統計的に有意な差は、治療の18ヵ月後($P<0.001$)及び24ヵ月後($P<0.05$)に観測された。

カルシウムの取込み：経口的に投与された ^{45}Ca の小腸における吸収は、プラシーボコントロールに対して、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 による治療群において、52週間後に40% ($P<0.001$)及び 1α -ヒドロキシビタミン D_2 による治療群において、104週間後に29% ($P<0.5$)増大した。

ビタミンD代謝物： 1α -ヒドロキシビタミン D_2 による治療は、プラシーボによる治療群に対して、6ヶ月目における21% ($P<0.05$)から24ヵ月後における49% ($P<0.01$)まで、平均血清内全 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンDにおける、段階的な増加をもたらした。この増加は、血清内 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D_2 における劇的な増加に起因するが、これは、血清内 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 における50+%の減少によって、部分的に相殺された。治療に関連する、血清内全25-ヒドロキシビタミンDの変動は、見られなかった。

10

【0051】

生化学的パラメータ：

血清中のPTHレベルは、プラシーボによる治療群に対して、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 による治療により、52週目において17%及び1-4週目において25%減少した。

血清中のオステオカルシンのレベルは、長期間に及び 1α -ヒドロキシビタミン D_2 で治療しても不変であった。

絶食時における尿ヒドロキシプロリン：クレアチニン比は、長期間に及び 1α -ヒドロキシビタミン D_2 での治療により減少する傾向を示したが、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 による治療群及びプラシーボによる治療群間に観測された差異は、有意な差ではなかった。

20

この研究の結果は、明らかに 1α -ヒドロキシビタミン D_2 が、一般に使用されているビタミン D_3 類似体よりも、より高い長期間に及び毎日の投薬量において、許容度が高いことを示した。これらの結果は、また 1α -ヒドロキシビタミン D_2 が、 $2.0\sim 3.0\mu\text{g}/\text{日}$ なる範囲の、長期に渡る投薬量にて、閉経期後の女性において十分に許容されることを示した。但し、(ビタミンD治療を受けない場合に)異常に高い尿中カルシウムレベルを示した個人は、治療から排除されている。このような高投薬量での、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 の長期に及び投与は、骨粗鬆症による骨折の最も頻度の高い部位である、脊椎及び大腿頸部における骨の損失を有意に低下した。これらの骨に対する正の効果は、腸のカルシウム吸収における持続的な増加及び血清PTHにおける持続的な減少を伴った。これらは、血清内オステオカルシンレベル及び尿中ヒドロキシプロリンレベルにおける、明確な長期に渡る傾向を伴わなかった。本研究の、これらの結果と一緒に考察すると、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 が安全であり、しかも閉経期後の又は老年期の骨粗鬆症の治療において有効であることを立証している。

30

【0052】

例3：二次的な上皮小体機能亢進症を示す、末期段階の腎性疾患患者における、オープンラベル研究

段階5の末期段階にある腎疾患患者を、オープンラベル研究において登録した。これらの選択された患者は、年齢36~72歳であり、またこの登録前の少なくとも4ヶ月において血液透析を受けたものであった。これら患者各々は、登録前の2ヶ月間に、 3.0 から $6.9\text{mg}/\text{dL}$ 以下なる範囲の、平均血清内リンレベルを有しており(しばしば、リン酸塩バインダ、例えば炭酸カルシウム又は酢酸カルシウムとして、経口的なカルシウム投与によって調節された)、また $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 による治療を受けていない場合に、 $400\text{pg}/\text{mL}$ を越える高い血清PTH値を示す履歴を有していた。

40

各患者は、登録前に、 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 の投与を受けており、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 の投与を受ける8週間前に、この $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 による治療を中断した。8週間後に、これら患者は、6週間に渡り、一週当たり3回、 $4\mu\text{g}$ なる投薬量での 1α -ヒドロキシビタミン D_2 による治療を受けた。この8週間の洗浄期間及び治療期間全体に渡り、毎週又は1週おきに血清中の完全なPTHレベル、及び毎週カルシウム及びリンの血清内レベルにおける過度の上昇につき、追跡を行った。

50

該洗浄期間及び治療期間全体を通して、患者は、1.25mMカルシウム透析液を用いて、日常的な血液透析(1週当たり3回)を受けた。患者は、またリン酸塩バインダとしての有意な量のカルシウム(元素カルシウム1-10g)の摂取を受け、血清内リンレベルを6.9mg/mL以下に維持した。

【0053】

平均ベースライン値は、以下の通りであった：血清PTH：480±21pg/mL；血清内Ca：8±0.3mg/dL；及び血清内リンレベル：5.1±0.2mg/dL。3名の患者において、血清PTHは、2週間後に68%、74%及び87%減少した。別の2名の患者において、4週間後に、血清PTHは、その一方について33%及び他方について3%減少した。全体として、血清PTHは、夫々1α-ヒドロキシビタミンD₂投与の2週後及び4週後に、49±17%及び33±9%の減少を示した(p<0.05)。夫々2週後及び4週後に、血清内カルシウム(mg/dL)は、10.2±0.4(p<0.05)及び9.8±0.2(NS)であり、また血清内リンレベル(mg/dL)は、5.4±0.5及び5.5±0.8(NS)であった。1α-ヒドロキシビタミンD₂による治療の第二週から第四週における血清内PTHの上昇が、1α-ヒドロキシビタミンD₂の投与を控えた場合に、血清内PTH<130pg/mlの3名の患者において見られ、これらの患者は、穏やかな高カルシウム血症(血清内カルシウムレベル：10.3-11.4mg/dL)を発症しており、これは1α-ヒドロキシビタミンD₂の投与を中断した後に逆転した。他の有害な作用は起こらなかった。週3回、4μgの1α-ヒドロキシビタミンD₂で治療した場合の4-6週目に、5名の患者の内4名が、血清PTH値の目標範囲に達し、血清内カルシウムレベルは10.0±0.2mg/dLであり、また血清内リンレベルは、5.3±0.2mg/dLであった。1α-ヒドロキシビタミンD₂による治療の6週間に対応できなかった患者は、初めの1,25-ジヒドロキシビタミンD₃による、静脈内及び経口両者の治療に対する対応の遅れを示した患者であり、血清PTH値が降下するまでに、数ヶ月の治療を要した。この患者における血清PTH値は、1α-ヒドロキシビタミンD₂による治療の8週間後に38%だけ低下した。これらデータは、1α-ヒドロキシビタミンD₂が、末期段階の腎疾患に罹っている患者における、二次的な上皮小体機能亢進症の抑制において有効であり、かつ安全であることを示している。

【0054】

例4：末期段階の腎疾患を持つ患者における、骨の二重盲検法による研究

長期に渡り血液透析を受けている、腎疾患を持つ35名の男性及び女性について、12ヶ月に及ぶ、二重盲検法によるプラシーボ-制御臨床実験を行う。全患者に対して、8週間に及ぶ調整期間を設け、該期間中これらの患者は、ビタミンD₃(400IU/日)の持続投与を受けた。この調整期間の経過後、これら患者を、2群の治療群にランダムに分割する。即ち、その一方の群は、一定投薬量の1α-ヒドロキシビタミンD₂(u.i.d.; 3.0μg/日を越える投薬量)による治療を受け、また他方の群は、適合するプラシーボの投与を受ける。これら両治療群は、ビタミンD₃の持続投与を受け、食事によるカルシウムの正常な摂取を維持し、しかもカルシウムサプリメントの使用を差し控える。必要に応じて、経口的にカルシウムを主成分とするリン酸塩バインダを使用して、血清内のリンレベルを7.0mg/dL以下に維持する。効能は、(a)腸内カルシウム吸収性の直接的な測定、(b)全身体内のカルシウム滞留率、(c)トウ骨及び脊椎の無機質密度、及び(d)血清内カルシウム及びオステオカルシンレベルの測定に関して、これら2群の患者を、治療前後で比較することにより評価する。安全性は、血清内カルシウムレベルの通常の追跡により評価する。

これら臨床的データの解析は、1α-ヒドロキシビタミンD₂が、二重同位体技術を用いた直接測定により決定された、血清内オステオカルシンレベル及び腸内カルシウム吸収を有意に増大することを示す。α-ヒドロキシビタミンD₂で治療した患者は、ベースライン値に対する、正常化された血清内カルシウムレベル、全体内カルシウムに関する安定した値、及び安定なトウ骨及び脊椎の無機質密度を示す。これに対して、プラシーボで処置した患者は、高頻度の低カルシウム血症、全体内カルシウム及びトウ骨及び脊椎の無機質密度に関する有意な減少を示す。有意でない高カルシウム血症の発症が、この治療群において観測される。

【0055】

例5：二次的上皮小体機能亢進症の治療を示す、末期段階の腎疾患を持つ患者(ESRD)における、二重盲検法による研究

長期に渡り血液透析を受けている、120名までのESRD患者について、多中心二重盲検法による、プラシーボ-制御研究において検討する。これらの選択された患者は、米大陸内の主な2つの都市領域に居住しており、年齢構成は、20～75歳の範囲内にあり、かつ二次的上皮小体機能亢進症の治療の履歴を持つ患者である。彼らは、少なくとも4ヶ月に渡り血液透析を受けており、正常な(又はほぼ正常な)血清アルブミンレベルを持ち、かつ調節された血清内リンレベル(しばしば、経口的にカルシウムを主成分とするリン酸塩バインダを使用して)を有する。

この研究に対する承諾を得た際に、各患者を、2群の治療群の何れかに、ランダムに割当てた：即ちその一群は、2つの連続する、12-週間に及ぶ期間の、1 α -ヒドロキシビタミンD₂を用いた治療を受け；他方の群は、12-週間に及ぶ1 α -ヒドロキシビタミンD₂を用いた治療後に、中断なしに、12-週間に及ぶプラシーボ治療を受けた。各患者は、一週当たり3回、4 μ gなる投薬量での、1 α -ヒドロキシビタミンD₂による治療を受ける8週間前に、あらゆる1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃による治療を中断した。この8週間に及ぶ洗い流し期間(又はコントロール)期間及びその後の2度の12週間の治療期間全体を通して、これら患者を、毎週その血清内カルシウムレベル及びリンレベルについて追跡する。血清内の完全なPTHを毎週又は1週おきに追跡し、また骨特異的血清マーカー、血清ビタミンD代謝物、血清アルブミン、血液の化学的性質、ヘモグロビン及びヘマトクリットを選択された間隔で追跡する。

10

20

【0056】

この研究中、患者は、1.25mMカルシウム透析物を用いた、ルーチンとしての血液透析(週3回)を受け、また血清内リンレベルの制御値(≤ 6.9 mg/dL)を維持するのに十分な量の、カルシウムを主成分とするリン酸塩バインダ(例えば、炭酸カルシウム又は酢酸カルシウム)を摂取する。この治療期間中に、持続性の穏やかな高カルシウム血症又は穏やかな高リン酸塩血症を発症した患者では、その1 α -ヒドロキシビタミンD₂の投薬量を、週3回の、4 μ gなる投薬量(又はそれ以下)に減じる。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症した患者では、治療を即座に中断する。このような患者は、週2回の間隔で、血清カルシウム又はリンレベルが正常となるまで追跡を続け、週3回の、4 μ gなる投薬量(又はそれ以下)での、1 α -ヒドロキシビタミンD₂による治療を再開する。

30

この8週間の洗い流し期間中、PTHの平均血清内レベルは、段階的に、かつ有意に増大する。1 α -ヒドロキシビタミンD₂の投薬を開始した後、平均血清内PTHレベルは、治療前レベルの50%未満に有意に低下する。この血清内PTHレベルの降下のために、幾人かの患者では、その1 α -ヒドロキシビタミンD₂の投薬量を、週3回の、4 μ gなる投薬量以下に(又はそれ以下のレベルに)減じて、過度の血清内PTHレベルの抑制を防止する必要がある。過度の血清内PTHレベルの抑制を示す、このような患者においては、一時的で穏やかな高カルシウム血症が観測され、これは、適当に1 α -ヒドロキシビタミンD₂の投薬量を下げることにより改善される。

【0057】

最初の12週に及ぶ治療期間の終了時点において、平均血清内PTHレベルは、130～240pg/mLなる範囲の所定範囲にあり、カルシウム及びリンの血清内レベルは、末期段階にある腎疾患患者に関して、正常又はほぼ正常である。プラシーボ投与群に関連して、該第二の12週に及ぶ処置期間(この間、1 α -ヒドロキシビタミンD₂による治療は中断され、プラシーボによる処置に切替えられている)の終了時点において、平均血清内PTH値は、顕著に増大し、処置前のレベルに達する。この研究は、(1) 1 α -ヒドロキシビタミンD₂が、血清内PTHレベルを低下する上で有効であり、また(2) 1 α -ヒドロキシビタミンD₂が、その高い投薬量及び経口的に高レベルのカルシウムを主成分とするリン酸塩バインダを同時に使用しているにも拘らず、従来使用されていた治療よりも安全性が高いことを明らかにしている。

40

【0058】

50

例6：二次的上皮小体機能亢進症に起因する、高い血中PTHを持つ年配の患者に関するオープンラベル研究

二次的上皮小体機能亢進症に罹っている年配の患者を、オープンラベル研究のために登録する。これらの選択された対象は、60～100歳の範囲内の年齢構成をもち、高い血清内PTHレベル(青年の正常な範囲の上限を越える)を持っている。これら対象は、また大腿頸部の骨減少症(大腿頸部の骨無機質密度 $\leq 0.70\text{g/cm}^2$)をも有する。

対象には、カルシウムサプリメントを利用せずに、1日あたり約500mgのカルシウムを与える食事を取るように依頼した。12週に及ぶ治療期間に対して、対象は、自身で経口経路により、 1α -ヒドロキシビタミン D_2 を、 $2.5\mu\text{g}$ /日なる用量で摂取する。この治療期間全体に渡り、定期的な間隔で、対象を、血清内PTHレベル、血清内カルシウム及びリンレベル、及び尿中のカルシウム及びリンレベルについて追跡する。効能は、血清内PTHレベルの治療前後での比較により評価する。安全性は、血清内及び尿中のカルシウム及びリン値により評価する。

10

この 1α -ヒドロキシビタミン D_2 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有意な発症を伴うことなしに、PTHレベルの顕著な減少をもたらすことを示している。

【0059】

例7：二次的上皮小体機能亢進症に起因する、高い血中PTHを持つ年配の患者に関する二重盲検法による研究

二次的上皮小体機能亢進症に罹っている40名の患者について、12ヶ月に及ぶ二重盲検プラシーボ-制御臨床実験を行う。これらの選択された対象は、60～100歳の範囲内の年齢構成をもち、二次的上皮小体機能亢進症を患った履歴を持つ。これら対象は、また大腿頸部の骨減少症(大腿頸部の骨無機質密度 $\leq 0.70\text{g/cm}^2$)をも有する。

20

【0060】

全ての対象は、6週間の調整期間に置かれ、その後該対象は、2つの治療群にランダムに分割される。一方の群は、一定の投与量 $15\mu\text{g}$ /日にて、 $1\alpha, 24$ -ジヒドロキシビタミン D_4 の投与($7.5\mu\text{g}$ /日よりも高い投薬量)を受け、また他方の群は、適合するプラシーボの投与を受ける。両群とも、カルシウムサプリメントを利用することなしに、食事によるカルシウムの正常な摂取状態を維持する。効能は、(a) 完全なPTH(iPTH); (b) トウ骨、大腿及び脊椎の骨無機質密度; 及び(c) 骨-特異的尿マーカー(例えば、ピリジニウム架橋)に関して、これら2群の患者を、治療前後で比較することによって評価する。安全性は、(a) 血清内カルシウム及びリンレベル; 及び(b) 尿中カルシウム及びリンレベルにより評価される。

30

これらの臨床的データの分析は、 $1\alpha, 24$ -ジヒドロキシビタミン D_4 が、iPTH及び骨-特異的尿マーカーを有意に低下することを示す。この化合物で治療した対象は、ベースライン値に対して、正常な血清内カルシウムレベル及び安定なトウ骨及び脊椎の骨密度を示す。これに対して、プラシーボで処置した対象は、iPTH及び骨-特異的尿マーカーの低下を示さない。ほんの些細な高カルシウム血症の発症が、この処置群で観測される。

【0061】

例8：二次及び三次的上皮小体機能亢進症に起因する、高い血中PTHを持つ腎疾患患者に関するオープンラベル研究

40

14名の腎疾患患者を、臨床的研究のために登録して、 1000pg/mL を越えるベースラインiPTHレベル(範囲： $1015\text{--}4706\text{pg/mL}$)を示した、二次的上皮小体機能亢進症を検討した。これらの著しく高いレベルは、この腺に対して三次(即ち、腺肥大、かつ継続的なビタミンDレセプタの存在)としてのこの疾患の成分、並びに腎機能の喪失に関して二次的な成分を示した。 1α -ヒドロキシビタミン D_2 の初期用量($10\mu\text{g}$ -3回/週)は、必要に応じて増大(最大 $20\mu\text{g}$ -3回/週)又は減少させて、 $150\text{--}300\text{pg/mL}$ なる範囲のiPTHレベルを達成し、かつ維持した。11-12週の治療の後、患者のうち二人のiPTHレベルが、 1000pg/mL 以下に低下し、また患者中の9名において、iPTHレベルは、 510pg/mL 以下に低下した。この研究中、患者には、高カルシウム血症のエピソードは、全く見られなかった。

50

【0062】

例9：加齢-関連ビタミンD欠乏症症候群と関連する、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃欠乏症に起因する高い血中PTHを持つ、年配の患者に関するプラシーボ-制御研究

加齢に関連するビタミンD欠乏症 (ARVDD) 症候群と関連する、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃欠乏症に起因する、高い血中PTHを持つ60名の年配の患者を、ブラインドプラシーボ-制御のために登録した。これらの選択された対象は、50～80歳の範囲内の年齢構成をもち、高い血清内PTHレベル(正常な範囲の上限よりも大きい)を有し、かつ抑制された血清内1,25-ジヒドロキシビタミンD₃レベル(正常な範囲の加減よりも低い)を持つ。これらの対象は、また大腿頸部の骨減少症(大腿頸部の骨無機質密度 $\leq 0.70\text{g/cm}^2$)をも有する。

【0063】

対象には、カルシウムサプリメントを利用せずに、1日あたり約500mgのカルシウムを与える食事を取るように依頼した。12ヶ月に及ぶ治療期間中、30名の対象は、自身で経口経路により、1 α -ヒドロキシビタミンD₂を、週1回、20 μg なる用量で摂取し；もう一つの30名からなる群を構成する患者群は、週1回、プラシーボカプセルを、自身で摂取する。この治療期間全体に渡り、定期的な間隔で、対象を、大腿部骨の無機質密度、血清内PTHレベル、カルシウム、リン及びオステオカルシンレベル、及び尿中のカルシウム、リン及びヒドロキシプロリンレベルについて追跡する。他の追跡された安全性パラメータは、血中ウレア窒素、血清内クレアチニン及びクレアチニンクリアランスを含む。効能は、血清内PTHレベル及び大腿部骨の無機質密度の治療前後での比較により評価する。安全性は、血清内及び尿中のカルシウム及びリン値により評価する。

この1 α -ヒドロキシビタミンD₂の投与は、有意なPTHレベルの低下を示し、また大腿部骨の無機質密度を安定化又は増大し、高カルシウム血症及び高リン酸塩血症の有意な発症を伴うことがなく、また腎機能パラメータに対して何の影響も与えない。

【0064】

例10：慢性腎疾患に起因する、高い血中PTHを持つ、対象に関するプラシーボ-制御研究

特に、段階1-4の慢性腎疾患に関連する上皮小体機能亢進症の治療としての、1 α -ヒドロキシビタミンD₂(ドキサールカルシフェロール)の安全性及び効能は、55名の、18-85歳なる範囲の年齢構成を持つ、穏やか乃至中程度の慢性腎疾患に罹っている成人を含む研究において確認した。これらの対象は、85pg/mLを越える血漿iPTHレベルを有し、また8週間のベースライン期間及び24週間のドキサールカルシフェロール又はプラシーボの経口投与による治療を完結した。

【0065】

テスト薬物の最初の投薬量は、毎日2カプセル(ドキサールカルシフェロール治療にランダムに割振られた対象に対して、全体で1.0 μg)であり、4週間後に、一日当たり一カプセルづつ、段階的に増やした。最大用量は、一日当たり10カプセル(5.0 μg /日なるドキサールカルシフェロール)に制限した。これらの対象を、規則的な間隔で、血漿iPTHレベル、血清カルシウム及びリンレベル、24時間及び絶食時の尿中カルシウムレベル、骨-特異的血清マーカー、血漿中の全1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD、及び日常的な血液の化学的性質及び血液学的性質を追跡した。GFRは、この治療の開始前及びこの研究の終了時点において測定した。治療開始前に、これら2つの群における、物理的又は生化学的な差異は、何等検出されなかった。

ドキサールカルシフェロール治療中、平均の血漿iPTHレベルは、ベースラインレベルから、段階的に減少し、24週間後に最大の抑制率45.6% ($p < 0.001$)に達した。対応する変化は、プラシーボ処置中には、観測されなかった。平均のiPTHレベルは、全治療週において、プラシーボ投与群に対して、ドキサールカルシフェロールを投与した対象において低かった ($p < 0.001$)。平均の血清内カルシウム、血清内リン及び尿中カルシウムにおいて、あるいは高カルシウム血症、高リン酸塩血症及び高カルシウム尿症の割合における、如何なる臨床的に有意な差異も、治療群間に観測されなかった。血清C-及びN-テロペプチド及び骨特異的アルカリホスフェートは、ベースライン及びプラシーボ処置群に対して、ドキサールカルシフェロールを用いた治療に応じて減少した ($p < 0.01$)。腎機能及び悪影響の割合に関し

10

20

30

40

50

ては、治療群間に如何なる差異も観測されなかった。これらのデータは、ドキサールカルシフェロールが、慢性腎疾患に罹っている患者における二次的な上皮小体機能亢進症を抑制するために、安全かつ効果的に使用できることを明らかにしている。

【0066】

本研究の特別な構想を、以下にまとめる：

研究構想：予め透析した、穏やかな乃至中程度の慢性腎疾患と関連した、二次的な上皮小体機能亢進症を示す患者を、一般的なプロトコールに従って行われる、2種の多中心の、二重盲検法による、プラシーボ-制御研究に参加するように募集を行った。登録後に、各対象を、ランダムに、二重盲検的に、2つの治療群の一方に割当てた。これら2群の治療群両者は、8週間のベースライン期間(-8週乃至0週)を完了し、次いで24週の治療期間(1週乃至24週)に対する、経口的なドキサールカルシフェロール又はプラシーボの投与による治療を受けた。治療群の割り当てとは無関係に、各対象は、この研究期間中、あらゆる $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 ($1\alpha, 25$ ジヒドロキシビタミン D_3)による治療を中断した。該ベースライン期間及びその後の治療期間全体を通して、これらの対象を、規則的な間隔で、血漿iPTHレベル、血清内カルシウムレベル、血清内リンレベル、及び24時間並びに絶食時の尿中カルシウム、リン及びクレアチニンレベルについて追跡した。日常的な血液の化学的性質及び血液学的特性、骨特異的血清マーカー、及び血漿内の全 $1\alpha, 25$ ジヒドロキシビタミンDについても、選択された間隔で追跡した。GFRは、治療を開始する前に及びその終了時点で測定した。

【0067】

対象：対象の年齢構成が18～85歳なる範囲にある場合、該ベースライン期間に含めるべく資格が認められた該対象は、穏やか乃至中程度の慢性腎疾患、即ち $1.8\sim 5.0\text{mg/dL}$ (男性)又は $1.6\sim 4.0\text{mg/dL}$ (女性)なる範囲内の血清内クレアチニンを含む、段階1-4にあり、また高い血漿iPTH値($>85\text{pg/mL}$)を有していた。継続中のエストロゲンによる治療を受けている対象に対しては、この研究全体に渡り、同一のエストロゲン投薬量での養生を維持するように依頼した。透析治療を開始した又は腎臓の移植を受けている対象には、早々に研究への関与を中止するように依頼した。スクリーニングされた患者から以下のような場合を排除した：アルコール又は薬物乱用の履歴を持つもの、妊娠しているもの、妊娠の可能性のあるもの、保育者、突発性尿カルシウム石疾患の履歴のあるもの、腎臓移植手術を受けている者、あるいは過去において、抗-痙攣剤、経口ステロイド、ビスホスホネート、フッ化物、又はリチウムによる治療を受けたもの。以下のような患者も排除した：高カルシウム血症、甲状腺機能亢進症、サルコイドーシス、化学療法、ホルモン療法及び/又は放射線療法を必要とする悪性疾患、慢性の胃腸管疾患(例えば、吸収不良、外科的に影響された吸収、及び慢性潰瘍性大腸炎)、肝臓障害、又は患者に不当な危険性をもたらす恐れのある任意の他の状態にあるもの。有資格の、登録された対象は、該ベースライン期間に該対象が、血清アルブミン $\leq 3.5\text{g/dL}$ と関連する尿タンパク $\geq 4\text{g/24時間}$ 、 150mg/24時間 を超える、尿中のカルシウムレベル(-4週において)、又は顕著に高い血清クレアチニン値(男性に対して $>5.0\text{mg/dL}$ 又は女性に対して $>4.0\text{mg/dL}$)を示す場合には、該対象は、該治療期間に送る群から排除され、かつ早々にこの研究への関与を中断させた。

【0068】

ランダム化：これら2つの研究は、各地理的領域において、二重盲検条件下で行った。これら2つの治療群への対象の割当ては、登録順に従って、地理的な領域によって、ランダムに行った。このランダム化は、サイズ10の亜群において達成し、5名の対象を該2つの治療群の各々に割当てた。このランダム化は、統計分析装置(SAS)を使用して、独立した統計家によって行われた。

テスト製品： 1α -ヒドロキシビタミン D_2 (ボーンケアインターナショナル(Bone Care International)社から、ドキサールカルシフェロールとして入手できる)を、 $0.5\mu\text{g/カプセル}$ なる単位で、軟質の弾性ゼラチンカプセルとして、経口投与用に処方した。適合するプラシーボは、ドキサールカルシフェロールを含んでおらず、また同等な割合の、同一の不活性成分から処方した。量の多い順に、これら不活性成分は、以下に列挙する通りである：分画

10

20

30

40

50

したココナッツ油、ゼラチン、グリセリン、二酸化チタン、FD&Cレッド (Red) #40、D&C イエロー (Yellow) #10、エタノール及びブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)。活性及び プラシーボカプセル両者共に、外観はオレンジ色であり、「BCI」なるロゴが印刷されて おり、高密度ポリエチレンボトルに、ボトル当たり50カプセル当て収容されている。これ らのボトルは、熱誘導、タンパー防止式シール及び再利用可能なチャイルドプルーフクロ ージャーで封止された。

【0069】

用量：テスト薬物 (ドキサーカルシフェロール又はプラシーボ) の初期用量は、毎日、朝食 前に2カプセル (ドキサーカルシフェロールの投与を受けている対象に対して、全体として $1.0\mu\text{g}$ なる用量) であった。この投薬量は、必要により、月単位の間隔で増大させて、ベ ースラインから少なくとも30%だけ、血漿iPTHレベルを抑制した。血清カルシウムレベル が $\leq 9.6\text{mg/dL}$ であり、血清内リンレベルが $\leq 5.0\text{mg/dL}$ であり、尿中カルシウムレベルが $\leq 200\text{mg/24時間}$ であり、絶食時の尿中カルシウム/尿中クレアチニン比 (尿中Ca/Cr) が ≤ 0.25 である場合にのみ、一日当たり1カプセル ($0.5\mu\text{g}$) なる、段階的な投薬量の増加を許諾し た。最大投薬量は、10カプセル/日 (ドキサーカルシフェロール $5.0\mu\text{g/日}$ 又は $35.0\mu\text{g/週}$) に制限した。

対象が、該治療期間中に、中程度の高カルシウム血症 (血清アルブミンに関して補正さ れた血清内カルシウム $>10.7\text{mg/dL}$) 及び/又は高カルシウム尿症 (尿中カルシウムレベル $>200\text{mg/24時間}$ 又は絶食時尿中Ca/Cr >0.25) を発症した場合には、治療を中断した。このよう な対象を、週間隔で、血清又は尿中カルシウムレベルが、正常化されるまで (夫々 $\leq 10.2\text{mg/dL}$ 及び/又は $\leq 150\text{mg/24時間}$ 又は <0.25) 追跡 (監視) し、次いでカルシウムを主成分とす るリン酸塩バインダの消費率を適宜調節しつつ、低い割合でのテスト薬物の投薬による養 生を行った。この治療期間中に、穏やかな高カルシウム血症 ($10.3\sim 10.7\text{mg/dL}$ なる範囲の 血清内カルシウムレベル) 又は高リン酸塩血症 (血清内リンレベル $>5.0\text{mg/dL}$) を発症した対 象では、そのカルシウムを主成分とするリン酸塩バインダの消費率を調節し、及び/又は そのテスト薬物の投薬量を減じた。地域のインベスティゲータ (site Investigator(s)) の 裁量で、低カルシウム血症 ($\leq 9.0\text{mg/dL}$) の症状を示した対象に対して、カルシウムを主成 分とするリン酸塩バインダの投与量を増やした。

【0070】

与えられた対象について、その投与量レベルの一つが最適でなかった場合 (即ち、ベ ースラインからの血漿iPTHの抑制率 $\leq 30\%$ 及び $>15\text{pg/mL}$ を維持)、地域のインベスティゲ ータは、規定のスケジュール (例えば、 $1.0\mu\text{g}$ と $0.5\mu\text{g}$ との、交互の投薬量) に従って投与す べき毎日の投薬量を、週毎の全投薬量が、該対象の要求にとって最適化されるように変え ることができる。

実権的手順：血清の化学的性質、血液学的性質及び血漿iPTH分析用の血液サンプルを採取 した。血漿iPTHサンプルは、2-サイト免疫放射線アッセイ技術 (IRMA) によって分析した。

全タンパク質分析用の24-時間尿サンプル及びカルシウム、リン及びクレアチニン分析 用のスポット尿サンプルは、臨床実験を行っている地域において処理した。カルシウム、 リン及びクレアチニン分析用の尿サンプルは、6M HClを使用して、 $\text{pH}<2.0$ の酸性にした。 各尿サンプルの、体積4mLの2つのアリコート进行分析した。

血清内オステオカルシン、骨-特異的アルカリホスファターゼ、血清内C-テロペプチ ド (sCTX) 及び血清内N-テロペプチド (sNTx) 分析用の血液サンプルを、これら臨床実験を行 っている地域にて集めた。各サンプルから、体積1mLの3つのアリコート进行分析した。所定 のパラメータを得るための、各対象から得たサンプルの全ては、同一のバッチ内で一緒に 分析した。

【0071】

血清内の全 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンDに関して、血液サンプルを分析した。各対象 由来の血清サンプルを、高速液体クロマトグラフィー分析を伴う、放射線レセプターアッセ イにより、バッチ式で分析した。

GFRを、ベースライン及び終了時点において、テクネチウム又はロタラメート (lothalam

10

20

30

40

50

ate; グロフィル (GlofilTM)) 法により測定した。各地域では、該当する研究地域における全ての対象について、同一の標準化された方法を用いた。GFR測定のために集められた、一連の血液及び尿サンプルは、各地域で分析され、あるいは分析の目的で、OH州、クリーブランドのクリーブランドクリニックに、冷凍状態で送られた。

データ処理：全てのパラメータに関するベースライン値を、該ベースライン期間の、-4～0週中に集められたデータの平均として定義する。正の応答は、20週及び24週における平均血漿iPTHにおけるベースラインからの減少、 $\chi \geq 30\%$ として定義した。各時間点において、n、平均、標準偏差及び標準誤差を含む、記述統計を計算した。

また、各時間点における、ベースラインからの平均の差に関する意味を、対t-テストによって評価した。この評価は、各治療群について、別々に行い、欠測値は、前方向に行われた最後の観測 (last observation carried forward; LOCF) により置換された。 10

治療群は、ベースライン及びその後の各時点において比較され、また平均における差の意味は、2-サンプルt-テストにより評価した。幾つかのパラメータについては、ベースラインに対する百分率を再度求め、絶対データ値についてではなく、これらの百分率につき分析を行った。

【0072】

スタッフにより観測されたものか、対象により提示されたものかとは無関係に、あらゆる不利な事象を記録して、型、発病、期間、重篤度、研究中の薬物処理との関連性、及び必要な処置、並びに各治療群について決定したその頻度を提示する。重度の、予想外の不利益な事象 (SAE) 又は薬物に関連する不利な経験の各型に対して、これら治療群を、フィッシャーの正確なテストによって、この悪影響を経験した対象の割合に関連して比較した。 20

この研究の結果を以下にまとめる：

スクリーニングにおいて不適当な(無資格の)患者：133名の対象をスクリーニングし、72名の対象 (54%) がベースライン期間に編入された。該61名のスクリーニング不適格者は、不十分な高さの血漿iPTHレベル ($\leq 85\text{pg/mL}$) を示した28名の患者、許容範囲外の血清クレアチニンレベルを持つ9名の患者、血漿iPTHレベルが $\leq 85\text{pg/mL}$ であり、しかも許容範囲外の血清クレアチニンレベルを持つ12名の患者、経口的にステロイド治療を受けていた3名の患者、前年に抗-痙攣剤による治療を受けていた1名の患者、突発性の腎臓結石疾患の履歴をもつ1名の患者、登録前に死亡した1名の患者、参加を辞退した5名の患者、及び一年のうち6ヶ月を、実験地から著しく遠い地域に居住している1名の患者からなっていた。 30

【0073】

中断した対象：72名の対象が、ベースライン期間に編入された。この編入された72名の対象のうち、55名 (76%) は、本研究の治療期間に編入すべく許諾された。17名の対象 (24%) は、該ベースライン中に中断したか、あるいは資格が無いものと判断され、また該治療期間への編入から、排除された。そのうちの8名の対象は、血清アルブミン $\leq 3.5\text{g/dL}$ と関連した、尿中の全タンパク質レベル $\geq 4\text{g/24時間}$ を示し、3名の対象は、初めの2回に渡る (-8週又は4週)、洗浄のための来訪において、顕著に高い血清クレアチニンレベル (弾性について $>5.0\text{mg/dL}$ 又は女性について $>4.0\text{mg/dL}$) を有し、1名の対象は、参加基準によって許容されたレベルよりも低い血清クレアチニンレベルを持つことが明らかとなり、3名の対象は、個人的な理由から参加を辞退し、また2名の対象はSAEを経験し、そのために早々とテストを中断した。 40

9名の対象が、該治療期間に編入された後、かつ該期間の完了前に、このテストを中断した。この研究を行っている地域から、転居した対象のうちの1名は、腸の吸収不良を持つことが分かり、6名のSAEを経験した対象は、テストを中断し、また重篤ではない不利な事象を経験した1名は、テストを中断した。

登録人口統計：該治療期間に編入された55名の対象は、指定された許容範囲内の、物理的及び生化学的特性を持ち、またそうでない場合には、この研究に参加する資格を持つものであった。これら対象の年齢構成は、36～84歳 (平均 ($\pm$ SE) = 64.6 ± 8.7 歳) なる範囲であった。45名は男性であり、また10名は女性であり、22名はアフリカ系-アメリカ人であり、28名は白色人種であり、4名はスペイン系であり、また1名は「その他」であると自称した 50

。

【0074】

投薬のコンプライアンス：投薬に関するコンプライアンスは、治療された55名の対象のうち、52名において80%以上であった。投薬コンプライアンスは、プラシーボ処置群にランダムに割当てられた1名の対象において71%であり、また活性化合物による治療群にランダムに割当てられた他の対象において79%であった。第三の対象(活性化合物投与群)は、薬物とは無関係の不利な事象のために、僅かに67%で達成された。この対象は、第5週目にこの研究への参加を中断した。

処方された投薬量：テスト薬物投与の、平均(±SE)の週当たりで処方された投薬量は、本研究のプロトコルにより要求されたように、初めの1ヶ月については、1カプセル/日(ドキサーカルシフェロールを投与された対象について、 $1.0\mu\text{g}$)なる初期レベルを維持した。その後、活性化合物投与群における平均投与量を増大し、第24週(範囲： $1.0\sim 3.5\mu\text{g}/\text{日}$)までに、 3.28 ± 0.39 カプセル/日($1.61\pm 0.20\mu\text{g}/\text{日}$)に達した。該プラシーボ投与群においても、その平均投与量を増大し、第24週(範囲： $2.0\sim 10.0$ カプセル/日)までに、 5.13 ± 0.49 カプセル/日に達した。平均の週当たりで処方された投薬量は、第6週～第24週の期間、該プラシーボ投与群において高くなる傾向があり、第20週と第24週との間で、統計的有意性に差が生じた。

テスト薬物の投薬量における低下が、幾人かの対象において生じた。処方された用量の低下に係る主な理由は、ベースラインレベルからの30%を越える、血漿iPTHの抑制であった。幾つかの場合において、テスト薬物投与に関連する薬物投与を、介在的な疾病のために中断し、また可能な場合には、同一のレベルにてテストを再開した。

【0075】

臨床的実験的評価：この報告に含まれる実験データは、このプロトコルにおいて特定されたものに限定される。幾つかの場合において、不利な事象を追跡し、あるいは以前の測定値を確認するために、追加の実験データを得た。実験室の正常な基準範囲の内外で、該ベースライン期間及び該治療期間中に、対象の実験室的測定値に大幅な変動があった。このような変動は、慢性腎疾患に罹っている対象においては予想されたことである。というのは、腎臓疾患と関連する随伴性の疾病及び合併症は、一般的であるからである。個々の対象における実験的な異常性は、テスト投薬法の利用に起因するものではなく、また重度の不利な事象と関連していない限り、この報告では、具体的に議論しない。

血漿iPTH：ベースラインにおいて、平均(±SE)の血漿PTHは、活性化合物投与群において $19.1\pm 22.3\text{pg}/\text{mL}$ であり、その範囲は $57\sim 583\text{pg}/\text{mL}$ であり、またプラシーボ投与群においては、 $171\pm 14\text{pg}/\text{mL}$ であり、その範囲は $63\sim 330\text{pg}/\text{mL}$ であった。治療群間で、ベースラインiPTHレベルに差異は見られなかった($p=0.07$)。ドキサーカルシフェロールによる治療を開始することにより、平均のiPTHは、第4週目において $165\pm 15\text{pg}/\text{mL}$ まで低下(ベースラインに対して、 $p=0.001$)し、第24週まで減らし続け、この時点で該平均のiPTHレベルは、 $118\pm 17\text{pg}/\text{mL}$ (ベースラインに対して、 $p<0.001$)であった。これに対して、平均iPTHは、全治療期間に渡り、該プラシーボ投与群では、ベースラインレベルに対して不変に維持され($p\geq 0.17$)、第24週目において 167 ± 15 で終端した。平均iPTHは、第16-24週目において、ドキサーカルシフェロールを受容れた対象において有意に低かった(プラシーボに対して $p<0.05$)。

【0076】

治療の終了時点において、該活性化合物投与群の対象27名の内20名(74%)が、ベースラインから $\geq 30\%$ なる血漿iPTHの抑制を達成した。この正の終点応答は、第20週及び第24週における血漿iPTH測定値の平均に基いていた。他の7名の対象の内の3名は、夫々24.0%、24.2%及び19.6%のiPTHにおける減少を示し、また1名の対象は、3.9%なるiPTHにおける増加を示した。残りの3名の対象は、以下のような応答を示した：その1名は、第17週目にこのテストへの参加を中断したが、この時点で血漿iPTHは、44.4%抑制されており；もう一人は、第8週目において、ドキサーカルシフェロールによる治療を中断したが、この時点において血漿iPTHは、ベースラインから27.9%だけ抑制され；第三の対象は、第5週目

に治療を断念したが、この時点で、iPTHは22.8%増加した。プラシーボで治療した28名の対象の内の、僅かに2名(7.1%)が、 $\geq 30\%$ なるiPTHの抑制を達成した。

ドキサーカルシフェロールによる治療群にランダムに割当てられた対象は、該治療期間中に、段階的に大きく低下する平均血漿iPTHを示した。iPTHの平均低下率は、第8週目において、ベースラインから26.3%、及び第24週目において45.6%であった。平均のiPTH低下は、第2週から第24週目において、有意であった(ベースラインに対して、 $p < 0.05$)。プラシーボ処置群にランダムに割当てられた対象は、ベースラインに対する百分率で表して、平均iPTHにおける変化は見られなかった($p > 0.17$)。平均のiPTH低下は、第6週($p < 0.05$)を除き、全週において、該活性化化合物投与群において有意に高いものであった。

【0077】

血清内カルシウム及びリン：ベースライン平均($\pm$ SE)の血清内カルシウムレベルは、該活性化化合物投与群において 8.74 ± 0.12 mg/dLであり、また該プラシーボ処置群($p = \text{NS}$)において 8.82 ± 0.13 mg/dLであった。第24週目において、平均の血清内カルシウムレベルは、該活性化化合物投与群において 9.14 ± 0.11 mg/dLであり、また該プラシーボ処置群($p = \text{NS}$)において 8.95 ± 0.13 mg/dLであった。ベースラインからの平均の血清内カルシウムレベルにおける増加は、ドキサーカルシフェロールで治療した対象において、第4週目及び第12-24週において有意($p < 0.05$)であったが、該プラシーボ処置群には、有意性は見られなかった。平均の血清内カルシウムは、第20週($p < 0.04$)においてのみ、治療群間で異なっていた。

ベースラインにおいて、平均($\pm$ SE)の血清内リンレベルは、該活性化化合物投与群において 4.02 ± 0.15 mg/dLであり、また該プラシーボ処置群($p = \text{NS}$)において 3.89 ± 0.13 mg/dLであった。24週目において、平均血清内リンレベルは、該活性化化合物投与群において 4.27 ± 0.13 mg/dLであり、また該プラシーボ処置群($p = \text{NS}$)において 3.92 ± 0.12 mg/dLであった。ベースラインに対する平均血清内リンレベルの増加は、何れの治療群においても統計的有意性はなく、また平均血清内リンは、第2週及び第24週($p < 0.05$)においてのみ、群間に差が見られた。

【0078】

高カルシウム血症(補正された血清内カルシウム > 10.7 mg/dLとして決定)の2つのエピソードが、ドキサーカルシフェロールによる治療を受けた1名の対象において観測され、夫々第4週目及び第16週目に発症した。これらエピソードの各々において記録された、最大の血清内カルシウムレベルは、夫々10.9及び11.0mg/dLであり、また各エピソードの持続期間は、夫々5及び8週間であった。この対象は、ベースラインにおいて10.4mg/dLなる血清内カルシウムレベルを持ち、また該ベースライン期間中に、10.7mg/dL程度の高い血清内カルシウムレベルを示した。高カルシウム血症(補正された血清内カルシウム > 10.7 mg/dLとして定義される)の一エピソードが、プラシーボによる処置を受けた対象の一人において起こり、その発症は第12週目であった。このエピソード中に記録された、最大の血清内カルシウムレベルは、10.9mg/dLであり、またこのエピソードの持続期間は、約8週間であった。このベースライン期間中に、9名の対象中において、高リン酸塩血症(血清内リンレベル > 5.0 mg/dLとして定義される)の9例に及ぶエピソードが観測された。該治療期間中に、活性化化合物による治療を受けた10名の対象において、高リン酸塩血症の15例に及ぶエピソード、及びプラシーボによる処置を受けた8名の対象において、9例に及ぶエピソードが見られた。CaXP > 65 なるただ一例のエピソードが、該治療期間において、プラシーボによる処置を受けた1名の対象において発生した。

【0079】

尿中カルシウム：平均の24-時間尿中カルシウムレベル又は平均の絶食時尿(Ca/Cr)における、ベースラインに相対的な、統計的に有意な如何なる変化も、該治療期間全体を通じて、活性化化合物治療群又はプラシーボ処置群の何れにおいても観測されなかった。該治療期間中、治療群間の差異には、統計的な有意性はなかった。

高カルシウム尿症(200mgを越える、24-時間尿中カルシウム排泄レベル又は0.25を越える、絶食時尿の比：Ca/Crとして定義される)のエピソードは、活性化化合物治療群又はプラシーボ処置群の何れにおいても、該治療期間中に観測されなかった。

10

20

30

40

50

腎機能：ベースラインに相対的な、平均のBUN及び平均の血清内クレアチニンレベルにおける上昇傾向は、これらの治療群両者において認められたが、ベースラインからの変動は、活性化化合物治療群についてのみ、時として有意であった($p<0.05$)。しかし、該治療期間中に、これら群間に有意な違いは観測されなかった。

GFRはベースライン及びこの研究の終了時点において、存在する可能性のある、活性化化合物治療及びプラシーボ処置の、腎疾患の進行に及ぼす作用を比較するために測定した。該活性化化合物治療群の5名の対象(18.5%)及び該プラシーボ処置群の8名の対象(28.6%)が、この研究を中断した場合に又は完了した際に、GFR測定値を持たなかった。ベースラインにおいて、平均GFRレベルは、該活性化化合物治療群において $33.5\pm 3.0\text{mL/分}$ 及び該プラシーボ処置群において $36.9\pm 3.3\text{mL/分}$ であった。第24週において、平均GFRは、該活性化化合物治療群において $29.7\pm 3.0\text{mL/分}$ 及び該プラシーボ処置群において $35.1\pm 3.3\text{mL/分}$ であった。第24週におけるこれら群間のGFRの差は、統計的に有意ではなかった($p=0.24$)。

10

【0080】

日常的な化学的性質及び血液学的性質：平均のアルカリンホスファターゼは、第16週及び24週にて、該活性化化合物治療群において、ベースラインから有意に($p<0.05$)減少したが、該治療期間中に、該プラシーボ処置群においては、有意な減少は見られなかった。他の日常的な実験的パラメータ又は血液学的性質に関連して、ベースラインからの臨床的に重要な他の変化、又はこれら群同士の間におけるその変化は観測されなかった。

血清骨-特異的マーカー及び $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD：ドキサーカルシフェロールにより治療した対象は、第16週目までに $19.7\pm 3.7\%$ ($p<0.01$)及び第24週までに $27.9\pm 4.6\%$ ($p<0.01$)なる、ベースラインからの、血清骨-特異的アルカリンホスファターゼ(BSAP)における平均の減少を示した。プラシーボで処置した対象は、任意の治療週において、ベースラインに相対的なBSAPにおける変動は何等示さなかった。平均のBSAPにおける変動は第8週目と第24週目の治療群間で有意に異なっていた($p\leq 0.01$)。同様な減少は、ドキサーカルシフェロールで治療することにより、血清中のN-及びC-テロペプチドレベルにおいて観測された。平均血清内オステオカルシンレベルは、ドキサーカルシフェロールで治療することにより、第4週目にほぼ10%ベースラインから上昇し、次いで段階的にベースラインから減少して、第24週目に約20%まで減少した。平均血清内全 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンDレベルは、全治療週において、該活性化化合物治療群では、ベースラインから有意に増大するが、任意の治療週において、これら群間に有意な差異はなかった。

20

30

【0081】

不利な(有害な)事象(SAE)：27例のSAEが、これら研究の実施中に、17名の対象において観測された。これらSAEの全ては、このテスト薬物投与とは無関係であることが明らかにされた。18例のSAE(67%)が、ドキサーカルシフェロールが対象に投与されなかった場合に起こった。314例の重篤でない不利な事象が、これら2つの研究を実施した際に起こり、113例(36%)の事象は、活性化化合物治療群にランダムに割当てられた対象において起こった。ドキサーカルシフェロールの投与を受けた対象において報告された、1例の重篤でない不利な事象(0.3%)、即ち中程度に重篤な吐気は、このテスト薬物投与と「関連している可能性がある」と決定された。残りの313例の重篤でない事象は、このテスト薬物投与とは「無関係」(95.6%)、「恐らく無関係」(3.5%)又は「恐らく他の医薬と関連している」(0.6%)ものと決定された。治療群による、重篤な又は重篤でない不利な事象に関する発症率の分析は、有意な差を何等示さなかった。

40

同時の投薬：この研究の50%以上に対して処方された、最も一般的な処方薬剤は、フロセミド、炭酸カルシウム、ワルファリン、インシュリン(あらゆる型のもの)及びエポエチン α を含んでいた。該治療期間に編入された55名の対象の内の30名(54.5%)は、カルシウムを主成分とするリン酸塩結合製品の投与を受けた。

【0082】

このように、上記の結果は、ドキサーカルシフェロールによる治療中、平均血漿iPTHは、ベースラインレベルから段階的に減少し、24週後に最大45.6%の抑制に至り($p<0.001$)、一方対応する平均のiPTHにおける変動は、プラシーボ処置中に観測されなかった。平均

50

iPTHは、全治療週に渡り、プラシーボ処置群よりも、ドキサーカルシフェロールの投与を受けた対象において低かった($p<0.0001$)。平均血清内カルシウムレベル、血清内リンレベル及び尿中カルシウム又は高カルシウム血症、高リン酸塩血症及び高カルシウム尿症の割合における、臨床的に有意な差異は、治療群同士の間には観察されなかった。血清中のN-及びC-テロペプチド及び骨-特異的アルカリンホスファターゼレベルは、ベースラインに対して、ドキサーカルシフェロールを用いた治療により、またプラシーボ処置により減少した($p<0.01$)。腎機能及び不利な事象の発生率に関して、治療群同士の間には、何等差異が観察されなかった。本研究におけるこれら結果は、ドキサーカルシフェロールが、慢性腎疾患に罹っている患者における二次的な上皮小体機能亢進症の治療において安全かつ効果的であることを立証している。

10

要約すると、本発明は、特に段階1-4の慢性腎疾患と関連する上皮小体機能亢進症の治療法を提供する。これらの方法は、上皮小体機能亢進症に罹っている対象における、高い血中副甲状腺ホルモンレベルを下げ、又は低下された、例えば治療によって低下された血中副甲状腺ホルモンレベルを維持するのに適している。これら方法は、様々な治療プロトコルを用いて、有効量の、活性ビタミンD化合物を投与することを含む。本発明によるこの方法は、大幅に低下された、高カルシウム血症及び高リン酸塩血症の発生率を持つ。

【0083】

要約すると、本発明は、特に段階1-4の慢性腎疾患と関連する上皮小体機能亢進症の治療法を提供する。これらの方法は、上皮小体機能亢進症に罹っている対象における、高い血中PTHレベルを下げ、又は低下された、例えば治療によって低下された血中PTHレベルを維持するのに適している。これら方法は、様々な治療プロトコルを用いて、有効量の、活性ビタミンD化合物を投与することを含む。本発明によるこの方法は、著しく低い、高カルシウム血症及び高リン酸塩血症の発生率を持つ。

20

以上本発明を、幾分特異的に説明並びに例示してきたが、当業者は、ここに記載された事項に対して行い得る、変更、付加及び省略等を包含する、様々な改良を理解するであろう。従って、これらの改良も本発明に含まれ、また本発明の範囲は、添付した特許請求の範囲に、法律的に許容される、最も広い解釈によってのみ限定されるものである。

本明細書において引用されたあらゆる特許、刊行物及び参考文献の全体を、本発明の参考文献として、本明細書に組込む。本開示と組込まれた特許、刊行物及び参考文献との間に不一致が存在する場合には、本開示を照査すべきである。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/003059

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/592 A61P5/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COBURN JACK W ET AL: "A comparison of controlled trials of doxercalciferol (1alphaD2) versus alfacalcidol (1alphaD3) for 2degree hyperparathyroidism in chronic kidney disease (CKD)" NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, vol. 17, no. Abstracts Supplement 1, 2002, page 7, XP008032553 & XXXIX CONGRESS OF THE EUROPEAN RENAL ASSOCIATION AND THE EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATIO; COPENHAGEN, DENMARK; JULY 14-17, 2002 ISSN: 0931-0509 the whole document ----- -/--	1-7,10, 11,14, 20-46, 51-59, 65-68, 71,72, 74,77-83

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 but published on or after the international filing date

"L" 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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 2004

Date of mailing of the international search report

18. 11. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Langer, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARTIN K J ET AL: "Strategies to minimize bone disease in renal failure." AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. DEC 2001, vol. 38, no. 6, December 2001 (2001-12), pages 1430-1436, XP008032532 ISSN: 1523-6838	1-7,10, 11,14, 20-46, 51-59, 65-68, 71,72, 74,77-83
Y	abstract page 1432, left-hand column, paragraph 2 page 1432, right-hand column, paragraph 2 - page 1433, left-hand column, paragraph 2 page 1433, right-hand column, last paragraph - page 1434, right-hand column, paragraph 1 figure 3	8,9,12, 13,16, 70,75,76
X	----- US 5 602 116 A (KNUTSON JOYCE C ET AL) 11 February 1997 (1997-02-11)	14, 65-68, 70-72, 74-80
Y	abstract claims 1-9	1-11, 20-59, 81-83
X	----- US 2002/183288 A1 (STRUGNELL STEPHEN A ET AL) 5 December 2002 (2002-12-05) claims 1,2,4,6,8,35,36,39	47-50, 60-63, 65-68,70
X	----- US 5 869 473 A (KNUTSON JOYCE C ET AL) 9 February 1999 (1999-02-09)	14, 65-68, 70-72, 74-80
Y	abstract claims 1-14 column 12, line 6 - column 13, line 4 ----- -/--	1-7,10, 11, 20-59, 81-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 376 479 B1 (KNUTSON JOYCE C ET AL) 23 April 2002 (2002-04-23)	14, 65-68, 70-72, 74-80
Y	abstract claims 1-25	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	----- BROWN A J ET AL: "VITAMIN D ANALOGS NEW THERAPEUTIC AGENTS FOR SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM" TREATMENTS IN ENDOCRINOLOGY, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 1, no. 5, 2002, pages 313-327, XP001155877 ISSN: 1175-6349	14, 65-68, 70-72, 74-80
Y	abstract page 314 - page 316, left-hand column page 319, right-hand column, paragraph 2 - page 320, right-hand column, paragraph 1 figures 2,8	1-13,16, 20-63, 81-83
Y	----- DAHL E ET AL: "Predialysis calcitriol administration: effects on pre- and post-transplant renal osteodystrophy." JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE. JUN 1996, vol. 239, no. 6, June 1996 (1996-06), pages 537-540, XP001193882 ISSN: 0954-6820 abstract page 539, right-hand column, paragraph 3 - paragraph 4	1-13,16, 20-63, 81-83
Y	----- BIANCHI M L ET AL: "Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure." NEPHROLOGY, DIALYSIS, TRANSPLANTATION : OFFICIAL PUBLICATION OF THE EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATION - EUROPEAN RENAL ASSOCIATION. 1994, vol. 9, no. 11, 1994, pages 1595-1599, XP008032555 ISSN: 0931-0509 abstract ----- -/--	1-13,16, 20-63, 81-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MASSRY S G: "ASSESSMENT OF 1,25 DIHYDROXYVITAMIN D-3 IN THE CORRECTION AND PREVENTION OF RENAL OSTEODYSTROPHY IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE RENAL FAILURE" NORMAN, A. W. ET AL. (ED.). VITAMIN D: CHEMICAL, BIOCHEMICAL AND CLINICAL UPDATE; SIXTH WORKSHOP, MERANO, ITALY, MAR. 1985. XLIII+1248P. WALTER DE GRUYTER: BERLIN, WEST GERMANY; NEW YORK, N.Y., USA. ILLUS. MAPS, 1985, pages 935-937, XP008032540 ISSN: 3-11-010181-5 0-89925-066-1 the whole document -----	1-13,16, 20-63, 81-83
Y	NORDAL K P ET AL: "Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure." THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM. NOV 1988, vol. 67, no. 5, November 1988 (1988-11), pages 929-936, XP008032548 ISSN: 0021-972X abstract -----	1-13,16, 20-63, 81-83
Y	BAKER L R ET AL: "1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: a prospective double-blind trial." KIDNEY INTERNATIONAL. FEB 1989, vol. 35, no. 2, February 1989 (1989-02), pages 661-669, XP008032535 ISSN: 0085-2538 abstract page 668, left-hand column, paragraph 2 - paragraph 4 -----	1-13,16, 20-63, 81-83
Y	COEN G ET AL: "Treatment of secondary hyperparathyroidism of predialysis chronic renal failure with low doses of 1,25(OH)2D3: humoral and histomorphometric results." MINERAL AND ELECTROLYTE METABOLISM. 1986, vol. 12, no. 5-6, 1986, pages 375-382, XP008032552 ISSN: 0378-0392 abstract -----	1-13,16, 20-63, 81-83
Y	PANICHI V ET AL: "Calcitriol oral therapy for the prevention of secondary hyperparathyroidism in patients with predialytic renal failure." CLINICAL NEPHROLOGY. APR 1998, vol. 49, no. 4, April 1998 (1998-04), pages 245-250, XP008032556 ISSN: 0301-0430 abstract -----	1-13,16, 20-63, 81-83

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PRZEDLACKI J ET AL: "Bone mineral density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry after one-year treatment with calcitriol started in the predialysis phase of chronic renal failure." NEPHRON. 1995, vol. 69, no. 4, 1995, pages 433-437, XP008032536 ISSN: 0028-2766 abstract page 436 - page 437	1-13,16, 20-63, 81-83
Y	NORDAL K P ET AL: "Long-term low-dose calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure: can it prevent hyperparathyroid bone disease?" NEPHROLOGY, DIALYSIS, TRANSPLANTATION : OFFICIAL PUBLICATION OF THE EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATION - EUROPEAN RENAL ASSOCIATION. 1995, vol. 10, no. 2, 1995, pages 203-206, XP008032550 ISSN: 0931-0509 abstract page 205, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 4	1-13,16, 20-63, 81-83
Y	HAMDY N A ET AL: "Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure." BMJ (CLINICAL RESEARCH ED.) 11 FEB 1995, vol. 310, no. 6976, 11 February 1995 (1995-02-11), pages 358-363, XP002287863 ISSN: 0959-8138 the whole document	1-13,16, 20-63, 81-83
X	BROWN ALEX J ET AL: "Vitamin D analogues for secondary hyperparathyroidism." NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, vol. 17, no. Supplement 10, 2002, pages 10-19, XP008032528 ISSN: 0931-0509	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	abstract page 13, left-hand column, paragraph 4 - right-hand column, paragraph 3	1-7,10, 11, 20-59, 81-83

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BROWN A J: "Therapeutic uses of vitamin D analogues." AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. NOV 2001, vol. 38, no. 5 Suppl 5, November 2001 (2001-11), pages S3-S19, XP008032526 ISSN: 1523-6838	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	abstract; table 1 figure 1 page S8, paragraph 3 page S9, right-hand column, last paragraph - page S10, left-hand column, paragraph 1 -----	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	MAUNG H M ET AL: "Doxercalciferol (Hectorol(R)) lowers PTH levels without causing hypercalcemia in patients with chronic renal insufficiency and 2degree hyperparathy-roidism" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 12, no. Program and Abstract Issue, September 2001 (2001-09), page 768A, XP002287880 & ASN (AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY)/ISN (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY) WORLD CONGRESS OF NEP; SAN FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 10-17, 2001 ISSN: 1046-6673	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document ----- -/--	1-7,10, 11, 20-59, 81-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STRUGNELL STEPHEN A ET AL: "Doxercalciferol is several-fold less toxic than calcitriol in rats" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 12, no. Program and Abstract Issue, September 2001 (2001-09), page 773A, XP002287881 & ASN (AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY)/ISN (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY) WORLD CONGRESS OF NEP; SAN FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 10-17, 2001 ISSN: 1046-6673	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	COBURN J W ET AL: "Duration of doxercalciferol (1 α phad2) therapy determines continued suppression of PTH after 1 α phad2 withdrawal" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 11, no. Program and Abstract Issue, September 2000 (2000-09), page 573A, XP002287882 & 33RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY AND THE 2000 RENAL WEEK; TORONTO, ONTARIO, CANADA; OCTOBER 10-16, 2000 ISSN: 1046-6673	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document	1-7,10, 11, 20-59, 81-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAUNG H M ET AL: "Doxercalciferol therapy safely suppresses PTH levels in chronic renal insufficiency with 2degree hyperparathyroidism" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 11, no. Program and Abstract Issue, September 2000 (2000-09), page 579A, XP002287883 & 33RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY AND THE 2000 RENAL WEEK; TORONTO, ONTARIO, CANADA; OCTOBER 10-16, 2000 ISSN: 1046-6673	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	FRAZAO J M ET AL: "Use of one-alpha-hydroxyvitamin D2 (1alphaD2) in 121 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A phase 3 trial" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 9, no. PROGRAM AND ABSTR. ISSUE, September 1997 (1997-09), page 573A, XP002287884 & 30TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY; SAN ANTONIO, TEXAS, USA; NOVEMBER 2-5, 1997 ISSN: 1046-6673	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRAZAO J M ET AL: "Comparison of intravenous with oral one-alpha-hydroxyvitamin D2 (1alphaD2) in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 9, no. PROGRAM AND ABSTR. ISSUE, September 1998 (1998-09), page 233A, XP002287885 & 31ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY; PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA, USA; OCTOBER 25-28, 1998 ISSN: 1046-6673	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	ACCHIARDO SERGIO R ET AL: "Efficacy of pulse dose oral 1-alpha hydroxyvitamin D2(1alpha-OH-D2) as a therapy for 2 degrees hyperparathyroidism (HPT) in hemodialysis (HD) patients (pts)" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 9, no. PROGRAM AND ABSTR. ISSUE, September 1997 (1997-09), page 547A, XP002287886 & 30TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY; SAN ANTONIO, TEXAS, USA; NOVEMBER 2-5, 1997 ISSN: 1046-6673	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document	1-7,10, 11, 20-59, 81-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHESNEY R W ET AL: "One-alpha-hydroxyvitamin D2 (1-alpha-OH-D-2): Initial results from U.S. phase 3 trials in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism" NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, vol. 12, no. 9, 1997, page A31, XP002287887 & ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN RENAL ASSOCIATION AND THE EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATI; GENEVA, SWITZERLAND; SEPTEMBER 21-24, 1997 ISSN: 0931-0509	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	TAN A U JR ET AL: "Efficacy of intermittent 1-alpha (OH)-vitamin D-2 in suppressing 2 degrees hyperparathyroidism in hemodialysis patients" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 7, no. 9, 1996, page 1465, XP002287888 & 29TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY; NEW ORLEANS, LOUISIANA, USA; NOVEMBER 3-6, 1996 ISSN: 1046-6673	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	TAN A U JR ET AL: "Suppression of 2-o hyperparathyroidism by 1-alpha(OH)-vitamin D-2 in hemodialysis patients" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 6, no. 3, 1995, page 565, XP002287889 & INT CONGR OF NEPHROL JULY 1995, MADRID, SPAIN ISSN: 1046-6673	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	the whole document	1-7,10, 11, 20-59, 81-83

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRAZAO J M ET AL: "Intermittent oral 1alpha-hydroxyvitamin D2 is effective and safe for the suppression of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. 1alphaD2 Study Group." NEPHROLOGY, DIALYSIS, TRANSPLANTATION : OFFICIAL PUBLICATION OF THE EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATION - EUROPEAN RENAL ASSOCIATION. 1998, vol. 13 Suppl 3, 1998, pages 68-72, XP002287890 ISSN: 0931-0509	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	abstract page 69, left-hand column, paragraph 2 -----	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	GILBREATH A: "Secondary hyperparathyroidism and vitamin D hormone replacement therapy: New treatment perspectives" DIALYSIS AND TRANSPLANTATION 2001 UNITED STATES, vol. 30, no. 2, 2001, pages 109-111+125, XP009005512 ISSN: 0090-2934	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	page 109, left-hand column, paragraph 1 page 109, right-hand column, paragraph 2 page 110, column 2, last paragraph - page 111, left-hand column, paragraph 5 ----- -/--	1-7,10, 11, 20-59, 81-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAUNG H M ET AL: "Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D(2)) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a sequential comparison." AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. MAR 2001, vol. 37, no. 3, March 2001 (2001-03), pages 532-543, XP008032466 ISSN: 1523-6838	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	abstract page 534, left-hand column, paragraph 3 -----	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	TAN A U JR ET AL: "Effective suppression of parathyroid hormone by 1 alpha-hydroxy-vitamin D2 in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism." KIDNEY INTERNATIONAL. JAN 1997, vol. 51, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 317-323, XP008032464 ISSN: 0085-2538	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	abstract page 317, left-hand column, paragraph 1 - right-hand column, paragraph 4 page 320, right-hand column, paragraph 2 - page 322, right-hand column, paragraph 1 -----	1-7,10, 11, 20-59, 81-83
X	FRAZÃO J M ET AL: "Intermittent doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D(2)) therapy for secondary hyperparathyroidism." AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. SEP 2000, vol. 36, no. 3, September 2000 (2000-09), pages 550-561, XP008032465 ISSN: 1523-6838	14, 65-68, 71,72, 74,77-80
Y	abstract page 559, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 2 ----- -/--	1-13,16, 20-63, 81-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STEDDON S J ET AL: "Vitamin D analogues: how do they differ and what is their clinical role?" NEPHROLOGY, DIALYSIS, TRANSPLANTATION : OFFICIAL PUBLICATION OF THE EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATION - EUROPEAN RENAL ASSOCIATION. OCT 2001, vol. 16, no. 10, October 2001 (2001-10), pages 1965-1967, XP002287904 ISSN: 0931-0509	8,9,12, 13,16, 70,75,76
A	abstract page 1966, left-hand column, paragraph 4 page 1966, right-hand column, last paragraph - page 1967, left-hand column, paragraph 1	1,2
A	----- MARTIN K J ET AL: "Vitamin D analogues for the management of secondary hyperparathyroidism." AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. NOV 2001, vol. 38, no. 5 Suppl 5, November 2001 (2001-11), pages S34-S40, XP008032527 ISSN: 1523-6838 abstract figure 1 page 337, right-hand column - page 338, left-hand column, paragraph 2	1,2
A	----- COBURN J W ET AL: "Factors predicting hypercalcemia during treatment with 1alpha-hydroxyvitamin D2: Role of pre-treatment serum calcium and bone turnover" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 10, no. PROGRAM AND ABSTR. ISSUE, September 1999 (1999-09), page 607A, XP002287905 & 32ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY; MIAMI BEACH, FLORIDA, USA; NOVEMBER 1-8, 1999 ISSN: 1046-6673 the whole document ----- -/--	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/003059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEARY E T ET AL: "Serum bone turnover markers in chronic renal insufficiency patients treated with doxercalciferol (1-alpha-hydroxyvitamin D2)" JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, vol. 16, no. Suppl. 1, September 2001 (2001-09), page S466, XP002287906 & TWENTY-THIRD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH; PHOENIX, ARIZONA, USA; OCTOBER 12-16, 2001 ISSN: 0884-0431 the whole document	1,2
P,A	SLATOPOLSKY E ET AL: "Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy" BLOOD PURIFICATION 2003 SWITZERLAND, vol. 21, no. 4-5, 2003, pages 318-326, XP008032520 ISSN: 0253-5068 page 318, right-hand column, last paragraph - page 319, left-hand column, paragraph 1 table 2	1,2
P,X	COBURN JACK W ET AL: "Use of active vitamin D sterols in patients with chronic kidney disease, stages 3 and 4." KIDNEY INTERNATIONAL. SUPPLEMENT. JUN 2003, no. 85, June 2003 (2003-06), pages S49-S53, XP002287907 ISSN: 0098-6577 abstract page S49 - page S50, right-hand column, paragraph 1 page S52, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 tables 1,2	1-7,10, 11,14, 20,22, 23, 25-46, 59, 65-68, 71,72, 74-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/003059**Box 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:
Although claims 1-14, 16, 20-59 and 77-83 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/compositions.
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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

see additional sheet

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:
**1-5, 16, 20-61, 65-67, 71, 72, 77-83 (all partially), 6-14, 62, 63, 68, 70
74-76 (all completely)**

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US2004/003059

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 6-14, 62, 63, 68, 70 and 74-76; and partially 1-5, 16, 20-61, 65-67, 71, 72, 77-83

A method of treating hyperparathyroidism (HPT) associated with chronic kidney disease (CKD) in a subject having stage 1-4 CKD using a compound selected from the group consisting of 1.alpha.-hydroxyvitamin D₂ (1a-(OH)-D₂); 1.alpha.,24-dihydroxyvitamin D₂ (1a,24-(OH)₂-D₂) and 1.alpha.,24(S)-dihydroxyvitamin D₂ (1a,24(S)-(OH)₂-D₂); a method of treating HPT secondary to CKD using a compound selected from the group defined before; pharmaceutical preparations, products and kits comprising a compound selected from the group defined before.

2. claims: 1-5, 16, 17, 20-60, 65, 66, 71, 77-80, 82, 83 (all partially)

A method of treating hyperparathyroidism (HPT) associated with chronic kidney disease (CKD) in a subject having stage 1-4 CKD using 1.alpha.-hydroxyvitamin D₄ (1a-(OH)-D₄); a method of treating HPT secondary to CKD using 1.alpha.-hydroxyvitamin D₄; pharmaceutical preparations, products and kits comprising 1.alpha.-hydroxyvitamin D₄.

3. claims: 1-4, 16, 17, 20-60, 65, 66, 71, 77-80, 82 (all partially)

A method of treating hyperparathyroidism (HPT) associated with chronic kidney disease (CKD) in a subject having stage 1-4 CKD using a compound selected from the group consisting of 1.alpha.,25-dihydroxyvitamin D₂ (1a,25-(OH)₂-D₂); 1.alpha.,24,25-trihydroxyvitamin D₂ (1a,24,25-(OH)₃-D₂); 1.alpha.,25-dihydroxyvitamin D₄ (1a,25-(OH)₂-D₄) and 1.alpha.,24,25-trihydroxyvitamin D₄ (1a,24,25-(OH)₃-D₄); a method of treating HPT secondary to CKD using a compound selected from the group defined before; pharmaceutical preparations, products and kits comprising a compound selected from the group defined before.

4. claims: 15, 18, 19, 64, 69, 73; and partially 1-4, 16, 17, 20-61, 65-67, 71, 72, 77-82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/ US2004/ 003059

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method of treating hyperparathyroidism (HPT) associated with chronic kidney disease (CKD) in a subject having stage 1-4 CKD using a compound selected from the group consisting of 1.alpha.-hydroxy-25-ene-vitamin D2 (1a-(OH)-25-ene-D2); 1.alpha.-hydroxy-25-ene-vitamin D4 (1a-(OH)-25-ene-D4); 1.alpha.,24-dihydroxy-25-ene-vitamin D2 (1a,24-(OH)2-25-ene-D2) and 1.alpha.,24-dihydroxy-25-ene-vitamin D4 (1a,24-(OH)2-25-ene-D4); a method of treating HPT secondary to CKD using a compound selected from the group defined before; pharmaceutical preparations, products and kits comprising a compound selected from the group defined before.

5. claims: 1-3, 16, 17, 20-60, 65, 66, 71, 77-80 (all partially)

A method of treating hyperparathyroidism (HPT) associated with chronic kidney disease (CKD) in a subject having stage 1-4 CKD using a compound selected from the group consisting of 24-hydroxyvitamin D2 (24-(OH)-D2); 24-hydroxyvitamin D4 (24-(OH)-D2); a method of treating HPT secondary to CKD using a compound selected from the group defined before; pharmaceutical preparations, products and kits comprising a compound selected from the group defined before.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/003059

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5602116	A	11-02-1997	US 5403831 A	04-04-1995
			US 5104864 A	14-04-1992
			AU 719773 B2	18-05-2000
			AU 5384096 A	23-10-1996
			BR 9604940 A	09-06-1998
			CA 2217260 A1	10-10-1996
			CN 1185109 A	17-06-1998
			DE 69629184 D1	28-08-2003
			DE 69629184 T2	06-05-2004
			EP 0820290 A1	28-01-1998
			ES 2206570 T3	16-05-2004
			FI 973868 A	02-10-1997
			HK 1008180 A1	20-02-2004
			HU 9801777 A2	30-11-1998
			JP 3529790 B2	24-05-2004
			JP 11503164 T	23-03-1999
			NO 974480 A	14-11-1997
			NZ 316662 A	27-04-2001
			PL 322613 A1	02-02-1998
			WO 9631215 A1	10-10-1996
			US 2002183288 A1	05-12-2002
			US 2004043971 A1	04-03-2004
			US 2004023934 A1	05-02-2004
			US 6376479 B1	23-04-2002
			US 6537982 B1	25-03-2003
			US 5763429 A	09-06-1998
			US 5707980 A	13-01-1998
			US 5861386 A	19-01-1999
			US 5869473 A	09-02-1999
			AT 114471 T	15-12-1994
			AU 634490 B2	25-02-1993
			AU 4220389 A	05-03-1990
			CA 1341408 C	10-12-2002
			DE 3990902 T0	19-07-1990
			DE 68919673 D1	12-01-1995
			DE 68919673 T2	01-06-1995
			EP 0381750 A1	16-08-1990
			GB 2231794 A ,B	28-11-1990
			JP 3030854 B2	10-04-2000
			JP 3501388 T	28-03-1991
			MX 9203760 A1	01-09-1992
			NL 8920901 A	02-07-1990
			SE 9001308 A	10-04-1990
			WO 9001321 A2	22-02-1990
US 2002183288	A1	05-12-2002	US 6376479 B1	23-04-2002
			US 6242434 B1	05-06-2001
			US 5869473 A	09-02-1999
			US 5707980 A	13-01-1998
			US 5602116 A	11-02-1997
			WO 03088976 A1	30-10-2003
			US 2004043971 A1	04-03-2004
			AT 250566 T	15-10-2003
			AU 757740 B2	06-03-2003
			AU 4324399 A	13-12-1999
			BR 9910671 A	19-06-2001
			CA 2332146 A1	02-12-1999
			CN 1379675 T	13-11-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/003059

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002183288 A1		DE 69911596 D1	30-10-2003
		DE 69911596 T2	01-07-2004
		EP 1080055 A2	07-03-2001
		ES 2209518 T3	16-06-2004
		JP 2002516299 T	04-06-2002
		NZ 507855 A	28-11-2003
		WO 9961398 A2	02-12-1999
		US 2001002397 A1	31-05-2001
		US 5861386 A	19-01-1999
		AU 719773 B2	18-05-2000
		AU 5384096 A	23-10-1996
		BR 9604940 A	09-06-1998
		CA 2217260 A1	10-10-1996
		CN 1185109 A	17-06-1998
		DE 69629184 D1	28-08-2003
		DE 69629184 T2	06-05-2004
		EP 0820290 A1	28-01-1998
		ES 2206570 T3	16-05-2004
		FI 973868 A	02-10-1997
		HK 1008180 A1	20-02-2004
		HU 9801777 A2	30-11-1998
		JP 3529790 B2	24-05-2004
		JP 11503164 T	23-03-1999
		NO 974480 A	14-11-1997
		NZ 316662 A	27-04-2001
		PL 322613 A1	02-02-1998
		WO 9631215 A1	10-10-1996
		US 2004023934 A1	05-02-2004
		US 6537982 B1	25-03-2003
		US 5763429 A	09-06-1998
US 5869473 A	09-02-1999	US 5707980 A	13-01-1998
		US 5602116 A	11-02-1997
		US 5403831 A	04-04-1995
		US 5104864 A	14-04-1992
		US 6242434 B1	05-06-2001
		US 2002183288 A1	05-12-2002
		US 6376479 B1	23-04-2002
		US 2004043971 A1	04-03-2004
		US 5861386 A	19-01-1999
		AU 719773 B2	18-05-2000
		AU 5384096 A	23-10-1996
		BR 9604940 A	09-06-1998
		CA 2217260 A1	10-10-1996
		CN 1185109 A	17-06-1998
		DE 69629184 D1	28-08-2003
		DE 69629184 T2	06-05-2004
		EP 0820290 A1	28-01-1998
		ES 2206570 T3	16-05-2004
		FI 973868 A	02-10-1997
		HK 1008180 A1	20-02-2004
		HU 9801777 A2	30-11-1998
		JP 3529790 B2	24-05-2004
		JP 11503164 T	23-03-1999
		NO 974480 A	14-11-1997
		NZ 316662 A	27-04-2001
		PL 322613 A1	02-02-1998
		WO 9631215 A1	10-10-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/003059

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5869473 A		US 2004023934 A1	05-02-2004
		US 6537982 B1	25-03-2003
		US 5763429 A	09-06-1998
		AT 114471 T	15-12-1994
		AU 634490 B2	25-02-1993
		AU 4220389 A	05-03-1990
		CA 1341408 C	10-12-2002
		DE 3990902 T0	19-07-1990
		DE 68919673 D1	12-01-1995
		DE 68919673 T2	01-06-1995
		EP 0381750 A1	16-08-1990
		GB 2231794 A ,B	28-11-1990
		JP 3030854 B2	10-04-2000
		JP 3501388 T	28-03-1991
		MX 9203760 A1	01-09-1992
		NL 8920901 A	02-07-1990
		SE 9001308 A	10-04-1990
		WO 9001321 A2	22-02-1990
US 6376479 B1	23-04-2002	US 6242434 B1	05-06-2001
		US 5869473 A	09-02-1999
		US 5707980 A	13-01-1998
		US 5602116 A	11-02-1997
		US 2002183288 A1	05-12-2002
		US 2004043971 A1	04-03-2004
		AT 250566 T	15-10-2003
		AU 757740 B2	06-03-2003
		AU 4324399 A	13-12-1999
		BR 9910671 A	19-06-2001
		CA 2332146 A1	02-12-1999
		CN 1379675 T	13-11-2002
		DE 69911596 D1	30-10-2003
		DE 69911596 T2	01-07-2004
		EP 1080055 A2	07-03-2001
		ES 2209518 T3	16-06-2004
		JP 2002516299 T	04-06-2002
		NZ 507855 A	28-11-2003
		WO 9961398 A2	02-12-1999
		US 2001002397 A1	31-05-2001
		US 5861386 A	19-01-1999
		AU 719773 B2	18-05-2000
		AU 5384096 A	23-10-1996
		BR 9604940 A	09-06-1998
		CA 2217260 A1	10-10-1996
		CN 1185109 A	17-06-1998
		DE 69629184 D1	28-08-2003
		DE 69629184 T2	06-05-2004
		EP 0820290 A1	28-01-1998
		ES 2206570 T3	16-05-2004
		FI 973868 A	02-10-1997
		HK 1008180 A1	20-02-2004
		HU 9801777 A2	30-11-1998
		JP 3529790 B2	24-05-2004
		JP 11503164 T	23-03-1999
		NO 974480 A	14-11-1997
		NZ 316662 A	27-04-2001
		PL 322613 A1	02-02-1998
		WO 9631215 A1	10-10-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/003059

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6376479	B1	US 2004023934 A1	05-02-2004
		US 6537982 B1	25-03-2003
		US 5763429 A	09-06-1998

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 メイゼス リチャード ビー

アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53705 マディソン ブラックホーク ドライヴ 3534

(72)発明者 ストラッグネル スティーブン エイ

アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53711 マディソン エアー レーン 4917

(72)発明者 ナットソン ジョイス シー

アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53726 マディソン ノース プロスペクト アベニュー 24

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA94 BB11 BB13 BB22 BB25 BB31 CC17 DD26 FF11

FF31 GG41

4C086 AA01 AA02 DA15 DA16 MA02 MA05 MA17 MA57 MA59 MA63

MA66 NA12 NA14 ZA81