

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-100644

(P2010-100644A)

(43) 公開日 平成22年5月6日(2010.5.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/663 (2006.01)	A 6 1 K 31/663	
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-66 (P2010-66)	(71) 出願人	505166351
(22) 出願日	平成22年1月4日 (2010.1.4)		エヌピーエス ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願平11-504259の分割		インコーポレイテッド
原出願日	平成10年6月8日 (1998.6.8)		NPS PHARMACEUTICALS
(31) 優先権主張番号	9702401-2		, INC.
(32) 優先日	平成9年6月19日 (1997.6.19)		アメリカ合衆国07921ニュージャージー
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		州 ベッドミンスター、サード・フロア
			ー、ヒルズ・ドライブ550番
		(74) 代理人	100102978
			弁理士 清水 初志
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 副甲状腺ホルモンおよび骨吸収抑制剤を含む複合型薬学的製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 骨関連疾患、特に骨粗鬆症の治療または予防の方法の提供。

【解決手段】 (a) ほぼ6から24カ月の期間にわたる副甲状腺ホルモンの投与、および(b) 副甲状腺ホルモンの投与終了後のほぼ12から36カ月の期間にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された製剤である、副甲状腺ホルモンおよび骨吸収抑制剤を含む複合型薬学的製剤。骨吸収抑制剤はビスフォスフォネート、エストロゲン、選択的エストロゲン受容体調節因子たとえばタモキシフェン、カルシトニン等である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) ほぼ6から24カ月の期間にわたる副甲状腺ホルモンの投与、および(b) 副甲状腺ホルモンの投与終了後のほぼ6から36カ月の期間にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された製剤である、副甲状腺ホルモンおよび骨吸収抑制剤を含む複合型薬学的製剤。

【請求項 2】

ほぼ12から24カ月にわたる副甲状腺ホルモンの投与に関して適合化された、請求項1記載の複合型薬学的製剤。

【請求項 3】

ほぼ18カ月にわたる副甲状腺ホルモンの投与に関して適合化された、請求項2記載の複合型薬学的製剤。 10

【請求項 4】

ほぼ12から36カ月にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された、請求項1から3のいずれか一項に記載の複合型薬学的製剤。

【請求項 5】

ほぼ12から18カ月にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された、請求項4記載の複合型薬学的製剤。

【請求項 6】

ほぼ12カ月にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された、請求項5記載の複合型薬学的製剤。 20

【請求項 7】

副甲状腺ホルモンが以下のものからなる群より選択される、請求項1から6のいずれか一項に記載の製剤：

- (a) 完全長副甲状腺ホルモン、
- (b) 完全長副甲状腺ホルモンの生物活性のある変異体、
- (c) 生物活性のある副甲状腺ホルモンの断片、および
- (d) 副甲状腺ホルモンの断片の生物活性のある変異体。

【請求項 8】

骨吸収抑制剤がビスフォスフォネートである、請求項1から7のいずれか一項に記載の製剤。 30

【請求項 9】

ビスフォスフォネートがアレンドロネートである、請求項8記載の製剤。

【請求項 10】

骨吸収抑制剤がエストロゲン様効果をもつ物質である、請求項1から7のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 11】

エストロゲン様効果をもつ物質がエストロゲンである、請求項10記載の製剤。

【請求項 12】

骨吸収抑制剤が選択的エストロゲン受容体調節因子である、請求項1から7のいずれか一項に記載の製剤。 40

【請求項 13】

選択的エストロゲン受容体調節因子がラロキシフェン、タモキシフェン、ドロロキシフェン、トレミフェン、イドキシフェンまたはレボルメロキシフェンからなる群より選択される、請求項12記載の製剤。

【請求項 14】

骨吸収抑制剤がカルシトニン様物質である、請求項1から7のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 15】

カルシトニン様物質がカルシトニンである、請求項14記載の製剤。

【請求項 16】 50

骨吸収抑制剤がビタミンD類似体である、請求項1から7のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項17】

骨吸収抑制剤がカルシウム塩である、請求項1から7のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項18】

(a) ほぼ6から24カ月の期間にわたる副甲状腺ホルモンの投与、および(b)副甲状腺ホルモンの投与終了後のほぼ12から36カ月の期間にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された医薬品である、骨関連疾患の治療または予防のための医薬品の製造における骨吸収抑制剤と組み合わせての副甲状腺ホルモンの使用。

【請求項19】

医薬品がほぼ12から24カ月にわたる副甲状腺ホルモンの投与に関して適合化された、請求項18記載の使用。

【請求項20】

医薬品がほぼ18カ月にわたる副甲状腺ホルモンの投与に関して適合化された、請求項19記載の使用。

【請求項21】

医薬品がほぼ12から36カ月にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された、請求項18から20のいずれか一項に記載の使用。

【請求項22】

ほぼ12から18カ月にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された、請求項21記載の使用。

【請求項23】

ほぼ12カ月にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された、請求項22記載の使用。

【請求項24】

副甲状腺ホルモンが

- (a) 完全長副甲状腺ホルモン、
- (b) 完全長副甲状腺ホルモンの生物活性のある変異体、
- (c) 生物活性のある副甲状腺ホルモンの断片、および
- (d) 副甲状腺ホルモンの断片の生物活性のある変異体

から選択される、請求項18から23のいずれか一項に記載の使用。

【請求項25】

骨吸収抑制剤が請求項8から17のいずれか一項によって定義される、請求項18から24のいずれか一項に記載の使用。

【請求項26】

骨粗鬆症の治療のための医薬品の製造における請求項18から25のいずれか一項に記載の使用。

【請求項27】

骨関連疾患の治療または予防の方法であって、該治療を必要とするヒトを含む哺乳動物に対して、請求項1から17のいずれか一項に記載の薬学的製剤の有効量を投与することを含む方法。

【請求項28】

骨関連疾患の治療または予防の方法であって、該治療を必要とするヒトを含む哺乳動物に対して、(a) ほぼ6から24カ月の期間にわたる副甲状腺ホルモンの有効量、および(b) 副甲状腺ホルモンの投与終了後のほぼ6から36カ月の期間にわたる骨吸収抑制剤の有効量を投与することを含む方法。

【請求項29】

ほぼ6から24カ月の期間にわたり副甲状腺ホルモンによる治療をすでに受けた患者に対して、副甲状腺ホルモンの投与終了後にほぼ12から36カ月の期間にわたって骨吸収抑制剤の有効量を投与することを含む、骨関連疾患の治療または予防の方法。

【請求項30】

ほぼ12から24カ月にわたる副甲状腺ホルモンの投与に関して適合化された、請求項27か

10

20

30

40

50

ら29のいずれか一項に記載の骨関連疾患の治療または予防の方法。

【請求項31】

ほぼ18カ月にわたる副甲状腺ホルモンの投与に関して適合化された、請求項30記載の骨関連疾患の治療または予防の方法。

【請求項32】

ほぼ12から36カ月にわたる該骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された、請求項27から31のいずれか一項に記載の骨関連疾患の治療または予防の方法。

【請求項33】

ほぼ12から18カ月にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された、請求項32記載の骨関連疾患の治療または予防の方法。

【請求項34】

ほぼ12カ月にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された、請求項33記載の骨関連疾患の治療または予防の方法。

【請求項35】

副甲状腺ホルモンが

- (a) 完全長副甲状腺ホルモン、
- (b) 完全長副甲状腺ホルモンの生物活性のある変異体、
- (c) 生物活性のある副甲状腺ホルモンの断片、および
- (d) 副甲状腺ホルモンの断片の生物活性のある変異体

から選択される、請求項27から34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

骨吸収抑制剤が請求項8から17のいずれか一項によって定義される、請求項27から35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

骨粗鬆症の治療のための、請求項27から36のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

薬学的な用途

【背景技術】

【0002】

骨の形成および吸収

成人個体（男性、女性とも）において、骨は絶えず再構築を受けている。これは、骨の活動性細胞、すなわち骨形成性の骨芽細胞および骨吸収性の破骨細胞の協調的な作用によって、骨吸収が骨形成と密接に関連づけられる過程である。これらの細胞は集合して、いわゆる基底多細胞（代謝）単位（basal multicellular (metabolic) unit）すなわちBMUを形成する。再構築過程は、被覆細胞（lining cell）（非石灰化骨（unmineralized bone）を覆う細胞）の活性化に始まる。被覆細胞は非石灰化骨を吸収した後に収縮して破骨細胞が進入する余地をもたらす、破骨細胞は古い石灰化骨を吸収して同じ部位に骨芽細胞を誘引する環境を作り出す。その後、骨芽細胞は有機基質を構築し、これが後に石灰化されて新骨を形成する。このため、この結果生じる骨量は、破骨細胞による吸収と骨芽細胞による形成とのバランスによって決定される。

【0003】

以上の帰結として、この2種類の細胞の作用の間には「カップリング」と呼ばれる密接な関係があり、骨吸収は必ず骨形成に先行して生じる。このカップリング現象は、1サイクル当たりで正のバランスを生じさせようとする場合であっても、まず骨吸収から始める必要があることを意味する。典型的には、1回のBMUサイクルが完了するためには3から6カ月を要する。

【0004】

基底多細胞（代謝）単位が活性化される割合、すなわち活性化頻度（activation frequency

10

20

30

40

50

ency) も一定の役割を果たす。活性化頻度が高いと、再構築サイクル1回当たりで負のバランスにある場合には骨が減少する速度が増す。活性化頻度が高まると、再構築によって占められる空間、すなわち再構築空間 (remodeling space) も拡大する。これは、再構築過程の一部として吸収にさらされる骨の部分が增多することから、骨量の減少をもたらすと考えられる。

【0005】

以上に概要を述べた一連のイベントは当技術分野では周知であり、代謝性骨疾患およびそれらの治療に関して考えられる手法の理解の基礎をなしている。

【0006】

骨粗鬆症は骨組織の量の減少を特徴とする疾患であり、骨組織の組成は通常は正常であるが、低骨量と構造異常が共存するため強度が低く、このため骨折のリスクが高い。再構築の観点からいえば、骨粗鬆症は再構築サイクル1回当たりの骨バランスが負であること、すなわち形成される骨よりも吸収される方が多いことの結果である。患者のごく一部では骨減少の原因となる特定の疾患（例えば、カルシウム吸収不良および副腎皮質ホルモンの過剰分泌）を特定しうるが、大半の患者ではこのような疾患は同定されない。このような患者は「原発性」骨粗鬆症であると分類される。骨は男女とも年齢を重ねるにつれて減少するが、女性では一般に閉経後の最初の数年間の減少速度が大きい（「閉経後」骨粗鬆症という用語はこれによる）。

【0007】

骨吸収抑制剤

骨減少および骨粗鬆症の予防および治療のために、例えばエストロゲン、ビタミンD、およびアレンドロネートなどのビスフォスフォネートといった数多くの薬剤が用いられている（総説については、骨粗鬆症 (Osteoporosis) (Marcus, R., Feldman, D.およびKelsey, F.編) Academic Press, San Diego, 1996 (非特許文献1) を参照されたい)。この種の薬剤は主として骨吸収の抑制によって作用する。各再構築サイクルでの吸収量を減らしつつ、形成を元の状態に維持することにより、負の骨バランスを軽減して骨減少を遅らせることが可能となる。同時にそれらは活性化頻度を低下させ、再構築空間が縮小することから骨量の増加もわずかな程度に限定される。

【0008】

ビスフォスフォネートを用いた大部分の試験では、ビスフォスフォネートの用量および種類によって幅はあるが、それらが治療の最初の1年間で、積極的な治療を受けた患者の腰椎の骨密度 (bone mineral density) を、プラセボを投与された対照患者と比べて1~5%前後増加させることが示されている。患者および対照例はいずれも一般に、十分なカルシウム摂取が確実になされるようにカルシウム補給を受ける。

【0009】

吸収抑制剤 (antiresorptive agent) は骨減少を遅らせることはできるが、定義上、各再構築単位内で骨量を増加させることはない。骨折患者の多くは、臨床的に注目されるようになった時点には高度の骨減少を有する。骨吸収の抑制だけでは骨折の再発を予防するには十分ではないと考えられる。このため、骨量を増加させる治療法、すなわち同化性薬剤 (anabolic agent) を開発することが急務である。

【0010】

副甲状腺ホルモン

副甲状腺ホルモン (PTH) は、副甲状腺から通常分泌される84アミノ酸からなるポリペプチドである。PTHには血清カルシウムを狭い範囲に維持するという重要な生理的役割がある。さらに、これは間欠的に投与された際に同化作用を有する。このことは多くの動物試験およびオープン臨床試験で詳細に報告されており、これに関してはデンプスター (Dempsster, D.W.) らによる最近の総説 (Endocrine Reviews 1993, vol.14, 690~709 (非特許文献2)) がある。PTHは骨に対して多様な作用を及ぼす。その一部は再構築サイクルを介したものである。PTHは活性化頻度の上昇および1サイクル当たりでの正のバランスの両方をもたらす。

10

20

30

40

50

【0011】

ヒトPTHはペプチド合成により、または遺伝的に操作された酵母、細菌もしくは哺乳動物細胞宿主から入手することができる。合成ヒトPTHはスイス、ブーベンドルフ（Bubendorf, Switzerland）のパーケム社（Bachem Inc.）から市販されている。組換えヒト副甲状腺ホルモンの製造は、例えば欧州特許EP-B-0383751（特許文献1）に開示されている。

【0012】

PTHは骨粗鬆症患者に単独で投与されると、各再構築サイクル内で骨形成を促し、各サイクル内で正の骨バランスをもたらす。同時に再構築単位の数も大きく増加する、すなわち活性化頻度も高まると考えられる。これらの2つの機構は骨量に対して異なる方向から作用する。

10

【0013】

PTHによる治療中には活性化頻度が2倍に高まることが算出されている。このことは再構築空間が拡大することを意味すると思われるが、骨量（または骨密度）は海綿骨では増加する。このため、骨密度は腰椎では1年当たり5から10%増加するが、皮質骨の比率がより高い大腿骨頸部ではほとんど影響がみられない。これらの2つの部位は、男女ともに集団において最も高頻度かつ臨床的に重要な骨折が起こる箇所である。

【0014】

現在知られている骨粗鬆症の治療のための方法は、BMUサイクルの骨吸収の抑制を利用するものであるが、その効果の発現が遅く限定的であり、しかも骨密度（骨量）を中程度増加させるに過ぎないといった欠点があるため、再発性骨折のリスクが高い段階にある骨粗鬆症の患者の治療には不十分であると考えられる。さらに、現在の方法が、進行性骨粗鬆症に顕著な特徴である構造変化を改善させうことは示されていない。

20

【0015】

BMUサイクルにおける一連のイベントを利用した、骨活性型ホスホネートの投与に続いて副甲状腺ホルモンを投与することを含む骨代謝性疾患の治療の方法が、国際公開公報第96/07417号（The Procter & Gamble Company）（特許文献2）において開示されている。この方法では、PTHに常に先行する形の種々の投薬方式で、骨活性型ホスホネートが約6カ月間を上回る期間にわたって投与される。

【0016】

ホズマン（Hodsman, A.）ら（J. Bone and Mineral Research, Vol.10, Suppl.1, abstract No. P288, p.S200, 1995）（非特許文献3）は、42日間のカルシトニン連続投与の存在下または非存在下において28日間のPTHの投与を行うというサイクルを3カ月間隔で2年間にわたって反復した臨床試験を開示している。続いて患者は、3カ月当たり28日間のクロドロネートのクロスオーバー投与を1年間受けている。しかし、このPTH/ビスフォスフォネート連続投与方式では骨密度に有益な効果は認められなかった。

30

【0017】

国際公開公報第97/31640号（発行日1997年9月4日）（特許文献3）は、(a)エストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト、および(b)副甲状腺ホルモンなどの骨活性化化合物を含む薬学的組成物を開示している。しかし、治療期間は広範に規定されており、前記化合物は約3カ月から約3年間までの期間にわたり投与しうると述べられている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0018】

【特許文献1】 欧州特許EP-B-0383751

【特許文献2】 国際公開公報第96/07417号

【特許文献3】 国際公開公報第97/31640号

【非特許文献】

【0019】

【非特許文献1】 骨粗鬆症（Osteoporosis）（Marcus, R., Feldman, D.およびKelsey, F.編）Academic Press, San Diego, 1996

50

【非特許文献2】デンプスター (Dempster, D.W.) ら、Endocrine Reviews 1993, vol.14, 690~709

【非特許文献3】ホズマン (Hodsman, A.) ら、J. Bone and Mineral Research、Vol.10、Suppl.1、abstract No. P288、p.S200、1995

【発明の概要】

【0020】

骨粗鬆症の治療には、吸収抑制剤および同化性薬剤による種々の併用を考えることができる。治療の開始点、すなわち患者が臨床的治療を要するようになる時点は、正味の形成速度が正味の吸収速度を下回ることによるBMD（骨密度）の減少時である。吸収抑制剤を最初に投与することにより、再構築空間の縮小および活性化頻度の低下によって吸収速度は低下すると考えられる。続いて同化性薬剤を投与すると、活性化頻度が上昇し、再構築空間も広がると考えられる。この吸収と再構成との間のカップリングによって形成速度が吸収速度を上回るようになり、BMDの増加がもたらされる。吸収活性はそのBMU内におけるその後の骨形成のための必要条件である。

10

【0021】

しかし驚くべきことに、同化性薬剤を最初に、すなわち開始点で投与し、次に吸収抑制剤を投与した場合には、BMDの全体的な増加が維持されるだけでなく、増加の程度もはるかに大きいことが明らかになった。同化性薬剤による活性化頻度の最初の上昇は、新骨形成のみならず、大きな再構築空間も作り出すように思われる。続いて吸収抑制剤を投与すると、活性化頻度の低下により、再構築空間のさらなる拡大が抑制される。既存の再構築空間が閉鎖または縮小すると、BMDは同化性薬剤のみによる治療時に最初の時点で達成されるよりも増加するようになる。

20

【0022】

このため、本発明は再構築の概念に基づく。連続した数サイクルにわたってBMUの吸収相を優先することにより、PTHの同化作用が強化される。さらに、数回のBMUサイクルにわたって治療を延長することにより、活性化頻度に対する正反対の影響が得られる、すなわちPTHによって上昇し、後にビスフォスフォネートによって低下するという利点も得られる。

【0023】

上記の通り、国際公開公報第96/07417号は、骨活性型ホスホネートの投与に続いて副甲状腺ホルモンを投与することを含む、骨代謝性疾患の治療の方法を開示している。したがって、骨活性型ホスホネートはPTHの前に投与される。治療方式の順序は原理的に異なる治療反応をもたらす。吸収抑制剤によって再構築サイクルを遅らせることにより、PTHによって得られる最大の同化効果は制限されることが考えられる。これに対して、PTHを数回のBMUサイクルにわたって最初に投与すれば、BMUの正の骨バランスを有意に増加させるだけでなく、続いての抗吸収療法の効果が増強されるような程度に活性化頻度も上昇すると考えられる。

30

【0024】

本発明によれば、その抗吸収作用によって骨量をより高いレベルに維持するためだけでなく、活性化頻度の低下を介して、拡大した再構築空間の充填によってBMDを増加させる目的からも、PTHの投与後にビスフォスフォネートが投与される。

40

【0025】

活性化、吸収、形成を含む1回のBMUサイクルが完了するには、典型的には3から6カ月を要する。同時に作用するBMUサイクルの数が再構築空間を決定する。拡大した持続的な再構築空間を作り出すためには、活性化頻度を高める薬剤による治療は十分な期間にわたる必要があり、すなわち数回のBMUサイクル（例えば、6から12カ月）に及ぶ必要がある。BMDの増加という点で治療の完全な能力が発揮されるのはそれ以降である。

【0026】

このように、本発明に係る治療方法は、PTHによる活性化が事前になされずにビスフォスフォネートのみによって達成される結果に比べて、骨量がPTH治療中にまず急速に増加

50

し、その後に骨密度がさらに得られるという有利な結果を達成することが驚くべきことに明らかになった。これらの所見はヒトでの従来の研究とは対照的である。

【0027】

以上の帰結として、本発明は第1の局面において、(a)ほぼ6から24カ月、好ましくは約12カ月（もしくは12カ月を上回る）から24カ月、もしくは約12カ月（もしくは12カ月を上回る）から18カ月、またはより好ましくは約18カ月の期間にわたる副甲状腺ホルモンの投与、および(b)前記副甲状腺ホルモンの投与終了後の、ほぼ6から36カ月、好ましくは約12から36カ月もしくは約12から18カ月、またはより好ましくは約12カ月の期間にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された製剤である、副甲状腺ホルモンおよび骨吸収抑制剤を含む複合型薬学的製剤を提供する。

10

【0028】

この一連の治療は、BMDが「若年正常平均」に対応する値に達するまで、1年から5年の間隔で反復することができる。治療の間隔は、1回の治療サイクルの長さ、すなわち12から60カ月、好ましくは24から60カ月もしくは24から42カ月、またはより好ましくは30から36カ月と一致することが好ましい。

【0029】

「副甲状腺ホルモン」（PTH）という用語には、天然にみられるヒトPTHに加えて、合成または組換えPTH（rPTH）も含まれる。

【0030】

さらに、「副甲状腺ホルモン」という用語には、完全長のPTH（1-84）に加えて、PTH断片も含まれる。このため、PTH（1-84）と等価な生物活性をもたらす量のPTH変異体の断片も、必要に応じて本発明に係る製剤に組み入れられることは理解されると思われる。PTHの断片には少なくとも、完全なPTHのものと同程度の生物活性のために必要なPTHのアミノ酸残基が組み込まれているものとする。このような断片の例には、PTH（1-31）、PTH（1-34）、PTH（1-36）、PTH（1-37）、PTH（1-38）、PTH（1-41）、PTH（28-48）およびPTH（25-39）がある。

20

【0031】

「副甲状腺ホルモン」という用語には、PTHの変異体および機能的類似体も含まれる。このため、本発明には、置換、欠失、挿入、逆位もしくは環化といった改変を有するが、それにもかかわらず副甲状腺ホルモンの生物活性を実質的に有するようなPTH変異体および機能的類似体などを含む薬学的製剤が含まれる。安定性が増強されたPTHの変異体は、例えば国際公開公報第92/11286号および国際公開公報第93/20203号などにより当技術分野では公知である。PTHの変異体には、例えば、第8位および／または18位のメチオニン残基の置換、ならびに第16位のアスパラギンの置換などの、PTHの安定性および半減期を改善するアミノ酸置換を組み入れることができる。環化されたPTH類似体は、例えば国際公開公報第98/05683号に開示されている。

30

【0032】

以上の帰結として、本発明は、前記副甲状腺ホルモンが以下のものからなる群より選択される、上記の製剤を含む：

- (a)完全長副甲状腺ホルモン、
- (b)完全長副甲状腺ホルモンの生物活性のある変異体、
- (c)生物活性のある副甲状腺ホルモンの断片、および
- (d)副甲状腺ホルモンの断片の生物活性のある変異体。

40

本文脈において、「生物活性のある」という用語は、PTH刺激によるアデニル酸シクラーゼ産生に関するラット骨肉腫細胞に基づくアッセイ（Rodanら（1983）J. Clin. Invest. 72, 1511およびRabbaniら（1988）Endocrinol. 123, 2709を参照）などの、PTH活性に関するバイオアッセイにおいて十分な反応を誘発するものと理解されるべきである。

【0033】

本発明に係る薬学的製剤に用いようとするPTHは、完全長組換えヒトPTHなどの組換えヒトPTHであることが好ましい。副甲状腺ホルモンは、ほぼ0.1から5 $\mu\text{g/kg}$ 体重、好ましく

50

は0.5から3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、またはより好ましくは1から2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の量で皮下投与を行うことが可能である。PTHの経口、経鼻または肺への投与は、0.1 μg から15mg/kgの量で行うことができる。

【0034】

前記の骨吸収抑制剤は、アレンドロネートなどのビスフォスフォネートでもよく、エストロゲンなどのエストロゲン様効果をもつ物質でも、ラロキシフェン、タモキシフェン、ドロキシフェン、トレミフェン、イドキシフェンもしくはレボルメロキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体調節因子でも、カルシトニンなどのカルシトニン様物質でも、ビタミンD類似体でも、またはカルシウム塩でもよい。

【0035】

前記の骨吸収抑制剤は、0.05から500mg、好ましくは10mg前後の量で投与されることが好ましい。

【0036】

1つのさらなる局面において、本発明は、(a)ほぼ6から24カ月の期間にわたる副甲状腺ホルモンの投与、および(b)副甲状腺ホルモンの投与終了後の約12から36カ月の期間にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合化された医薬品である、骨関連疾患、特に骨粗鬆症の治療または予防のための医薬品の製造における骨吸収抑制剤と組み合わせての副甲状腺ホルモンの使用を提供する。副甲状腺ホルモンおよび骨吸収抑制剤は上記の通りである。

【0037】

さらなるもう1つの局面において、本発明は、骨関連疾患、特に骨粗鬆症の治療または予防の方法であって、このような治療を必要とするヒトを含む哺乳動物に対して上記に定義した通りの薬学的製剤の有効量を投与することを含む方法を提供する。以上の帰結として、このような方法は、このような治療を必要とするヒトを含む哺乳動物に対して、(a)ほぼ6から24カ月の期間にわたる副甲状腺ホルモンの有効量、および(b)副甲状腺ホルモンの投与終了後のほぼ12から36カ月の期間にわたる骨吸収抑制剤の有効量を投与することを含む。

【0038】

また、本発明には、ほぼ6から24カ月の期間にわたり副甲状腺ホルモンによる治療をすでに受けた患者に対して、副甲状腺ホルモンの投与終了後にほぼ12から36カ月の期間にわたって骨吸収抑制剤の有効量を投与することを含む、骨関連疾患の治療または予防の方法も含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0039】

発明の実施例

骨粗鬆症である閉経後の女性 ($n=172$) に対して、完全型ヒトPTH (1-84) を皮下注射により、1日当たり50から100 μg までの用量で1年にわたり投与した。腰椎における脊椎の骨密度は平均8%増加したことが示された。個々の患者における増加は10%以上とかなり高かった。大腿骨頸部の変化はこれよりも小さく、1から3%の範囲であった。

【0040】

PTHの投与を中断した時点で、一部の患者（ほぼ60例）に対して、ビスフォスフォネート製剤であるアレンドロネートを標準的な用量である10mgで1年間投与した。併用治療の後、この群の患者では骨密度がさらに増加した。大腿骨頸部での2年間の平均増加率は6%であり、腰椎では15%であった。さらに、一部の個体での反応はかなり大きく、脊椎で25%を上回った例もあった。

【0041】

これらの新たな観察結果は、PTHおよびビスフォスフォネートの連続投与によって骨密度に対する効果の増強を達成しうることを示している。

【手続補正書】

【提出日】平成22年2月3日(2010.2.3)

【手続補正1】

10

20

30

40

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a)ほぼ6から24カ月の期間にわたる副甲状腺ホルモンの投与、および(b)副甲状腺ホルモンの投与終了後のほぼ6から36カ月の期間にわたる骨吸収抑制剤の投与に関して適合理化された製剤である、副甲状腺ホルモンおよび骨吸収抑制剤を含む複合型薬学的製剤。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
A 6 1 K 38/23 (2006.01)	A 6 1 K 37/30	
(74)代理人 100129506 弁理士 小林 智彦		
(74)代理人 100130845 弁理士 渡邊 伸一		
(74)代理人 100142929 弁理士 井上 隆一		
(74)代理人 100114340 弁理士 大関 雅人		
(72)発明者 ディートリッヒ ジョン カナダ国 オンタリオ州 イトビコーク ディクソン ロード 1 6 5 ユニット 1 7		
(72)発明者 リュングホルム スベルケル スウェーデン王国 メルンダル 8 3 アストラ ヘスル アーバー		
(72)発明者 シェグレン スベン スウェーデン王国 メルンダル 8 3 アストラ ヘスル アーバー		
F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 DB31 DB32 MA02 NA05 ZA97 ZA971 ZA972 4C086 AA01 AA02 DA09 DA34 MA02 MA04 NA05 ZA97 4C206 AA01 AA02 FA17 MA02 MA04 NA05 ZA97		