

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
【部門区分】第 3 部門第 2 区分
【発行日】令和 5 年 2 月 14 日(2023.2.14)

【国際公開番号】WO2020/161543
【公表番号】特表 2022-519789(P2022-519789A)
【公表日】令和 4 年 3 月 24 日(2022.3.24)
【年通号数】公開公報(特許)2022-052
【出願番号】特願 2021-569596(P2021-569596)
【国際特許分類】

10

A 6 1 K 31/593(2006.01)

A 6 1 P 5/20(2006.01)

A 6 1 P 13/12(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/593

A 6 1 P 5/20

A 6 1 P 13/12

【手続補正書】
【提出日】令和 5 年 2 月 6 日(2023.2.6)

20

【手続補正 1】
【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】

治療前のベースラインから > 10 % の血漿 i P T H の増加として定義される患者または患者集団の S H P T 進行を予防、停止、または逆転させることにおいて使用するための、有効量の 25 - ヒドロキシビタミン D を含む医薬組成物であって、前記使用が、前記組成物の効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を 50 ng / mL を超える、任意選択で少なくとも 50 . 8 ng / mL、任意選択で少なくとも 51 ng / mL または少なくとも 60 ng / mL の濃度に増加させかつ維持し、それによって前記患者または前記患者集団の S H P T 進行を予防、停止、または逆転させることを含む、医薬組成物。

30

【請求項 2】

治療前のベースラインから > 10 % の血漿 i P T H の増加として定義される患者または患者集団における S H P T 進行を予防、停止、または逆転させることにおいて使用するための、有効量の徐放性 25 - ヒドロキシビタミン D を含む医薬組成物であって、前記使用が、前記組成物の効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を 50 ng / mL を超える、任意選択で少なくとも 50 . 8 ng / mL、任意選択で少なくとも 51 ng / mL または少なくとも 60 ng / mL の濃度に増加させかつ維持し、それによって前記患者または前記患者集団における S H P T 進行を予防、停止、または逆転させることを含む、医薬組成物。

40

【請求項 3】

患者集団において、S H P T 進行を経験している患者の割合が 30 %、25 %、20 %、15 %、10 % 未満、または 9 . 7 % 以下、または 3 % 未満、または 2 . 8 % 以下である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

患者集団において、S H P T 進行を経験している患者の割合が 30 %、25 %、20 %、

50

15%、10%未満、または9.7%以下、または3%未満、または2.8%以下である、請求項2に記載の組成物。

【請求項5】

前記SHP T進行の予防、停止、または逆転が26週間以上にわたって達成される、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

患者のベースラインからのiPTHの増加に関連する疾患、状態、または障害の治療を必要とする患者においてそれを治療することにおいて使用するための、有効量の25-ヒドロキシビタミンD、任意選択で徐放性25-ヒドロキシビタミンDを含む医薬組成物であって、前記使用が、前記組成物の効果的な投与で、前記患者の血清総25-ヒドロキシビタミンDを、慢性投与中、約50～約300 ng/mL、任意選択で約60 ng/mL～約300 ng/mLの範囲に増加させかつ維持し、それによって、前記疾患、状態、または障害を治療することを含む、医薬組成物。

10

【請求項7】

前記使用が、25-ヒドロキシビタミンDを増加させて、前記患者または前記集団における平均値の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを、約50 ng/mL～約300 ng/mL、任意選択で約60 ng/mL～約300 ng/mLの範囲の濃度に維持することを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

前記使用が、25-ヒドロキシビタミンDを増加させて、前記患者または前記集団における平均値の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを、約50 ng/mL～約200 ng/mLの範囲の濃度に維持することを含む、請求項7に記載の組成物。

20

【請求項9】

前記使用が、25-ヒドロキシビタミンDを増加させて、前記患者または前記集団における平均値の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを、約50 ng/mL～約100 ng/mLの範囲の濃度に維持することを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記組成物の効果的な投与が、治療前のベースラインと比較して、前記患者の補正された血清カルシウムレベルの有意な増加を回避することを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項11】

前記組成物の効果的な投与が、治療前のベースラインと比較して、前記患者の血清リンレベルの有意な増加を回避することを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記組成物の効果的な投与が、治療前のベースラインと比較して、前記患者の血清FGF 23レベルの有意な増加を回避することを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物の効果的な投与が、血清総25-ヒドロキシビタミンDの増加中に、3 ng/mL以下の血清総25-ヒドロキシビタミンDの1日平均上昇を提供することを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項14】

前記組成物の効果的な投与が、血清総25-ヒドロキシビタミンDの増加中に、少なくとも0.2 ng/mLの血清総25-ヒドロキシビタミンDの1日平均上昇を提供することを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記組成物の効果的な投与が、少なくとも8週間、または少なくとも10週間、または少なくとも12週間、または少なくとも14週間の期間にわたって、血清総25-ヒドロキシビタミンDを約50もしくは約60～約300 ng/mL、または約50もしくは約

50

60 ~ 約 200 ng / mL、または約 50 もしくは約 60 ~ 約 100 ng / mL、または 50 もしくは 60 超 ~ 約 300 ng / mL、または 50 もしくは 60 超 ~ 約 200 ng / mL、または 50 もしくは 60 超 ~ 約 100 ng / mL の範囲の定常状態レベルに増加させることを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記組成物の効果的な投与が、前記患者の血清総 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D を少なくとも 40 pg / mL、または少なくとも 45 pg / mL、および任意選択で 62 pg / mL 以下の定常状態レベルに増加させることを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記患者が、療法開始時に 30 ng / mL 未満の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を有する、ビタミン D 不十分である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記患者が、療法開始時に少なくとも 10 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を有する、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記患者が、療法開始時に 30 ng / mL 以上、任意選択で療法開始時に 40 ng / mL 以上の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記患者が、CKD ステージ 3 ~ 5、またはステージ 3 ~ 4、またはステージ 5 を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記患者がまた、血液透析による治療を受けている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記 25 - ヒドロキシビタミン D が、25 - ヒドロキシビタミン D₃ であり、前記組成物の投与が、25 - ヒドロキシビタミン D₃ の投与を含む、25 - ヒドロキシビタミン D₃ の投与から本質的になる、または 25 - ヒドロキシビタミン D₃ の投与からなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記組成物の投与が、放出調節投与を含む、請求項 1 または 3 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物の投与が経口投与を含む、または前記組成物を長時間にわたって、任意選択で少なくとも 1 時間にわたって、任意選択で最大 5 時間にわたって静脈内投与する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記組成物の投与が、任意選択で 5 以下、または 4 . 8 以下の、血清 24, 25 - ジヒドロキシビタミン D₃ / 血清総 25 - ヒドロキシビタミン D₃ × 100、として計算されるビタミン D 代謝物の比率 (VMR) を特徴とする、CYP24A1 の実質的な誘導を回避することを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 25 - ヒドロキシビタミン D が、毎日またはそれ以下の頻度で、任意選択で週に 2 回または週に 3 回投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記 25 - ヒドロキシビタミン D が、30 μg ~ 600 μg、任意選択で 60 μg、または 90 μg、または 200 μg の 25 - ヒドロキシビタミン D を含む単位用量形態で投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記使用が、週あたり 100 μg ~ 約 900 μg、または週あたり約 300 μg ~ 約 90

10

20

30

40

50

0 μ g の範囲、任意選択で週あたり 600 μ g で 25 - ヒドロキシビタミン D を投与することを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記使用が、療法開始時の前記患者の体重に基づいて選択される 25 - ヒドロキシビタミン D の用量を前記患者に投与することを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記用量が、療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 0.1 mcg ~ 約 1 mcg の、任意選択で、療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 0.15 mcg ~ 療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 0.85 mcg の、1 日用量であるか、または 1 日用量に相当する、請求項 29 に記載の組成物。

10

【請求項 31】

前記 1 日用量が、療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 0.4 mcg ~ 約 0.8 mcg である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記使用が、開始時の前記患者の体重が 140 kg 以上である場合、60 mcg の開始用量を前記患者に投与することを含む、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 33】

CKD を有する患者の SHPT を治療することにおいて使用するための、25 - ヒドロキシビタミン D を含む医薬組成物であって、前記使用が、前記患者の体重およびベースラインの血清 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度に基づいて、または前記患者の体重および血清 25 - ヒドロキシビタミン D の所望の上昇に基づいて選択される 25 - ヒドロキシビタミン D の用量を前記患者に投与することを含み、任意選択で、mcg での前記用量 (D) が、キログラムでの療法開始時の前記患者の体重 (W) および ng/ml での血清 25 - ヒドロキシビタミン D の所望の上昇 (R) に、スケーリングファクタ (F) を含めた関数として、 $D = (R \times W) / F$ の関係によって選択される 1 日用量であるかまたは 1 日用量に相当する量であり、式中、F は、約 50 ~ 約 80、または約 55 ~ 約 80、または約 65 ~ 約 75、または約 68 ~ 約 72、または約 69 ~ 約 71、または約 70 の範囲にあり、

20

さらに任意選択で、mcg での前記用量 (D) が、キログラムでの療法開始時の前記患者の体重 (W) および ng/ml での血清 25 - ヒドロキシビタミン D の所望の上昇 (R) に、スケーリングファクタ (F) を含めた関数として、 $D = (R \times W) / F$ の関係によって選択される 1 日用量であるかまたは 1 日用量に相当する量であり、式中、F は、サブファクタ f および前記患者の体重 W に基づくさらなる調整 Y に基づいて、 $F = f - (Y \times W)$ となり、式中 f は、約 60 ~ 約 80、または約 65 ~ 約 75、または約 68 ~ 約 72、または約 69 ~ 約 71、または約 70 の範囲であり、Y は、0.01 ~ 0.1 の範囲である、医薬組成物。

30

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0167

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0167】

本明細書で引用されるすべての特許、刊行物および参考文献は、参照により本明細書に完全に組み込まれる。本開示と、組み込まれる特許、刊行物、および参考文献との間に矛盾がある場合は、本開示が優先されるべきである。

次に、本発明のまた別の好ましい態様を示す。

1. 治療前のベースラインから > 10% の血漿 iPTH の増加として定義される患者の SHPT 進行を予防、停止、または逆転させる方法であって、25 - ヒドロキシビタミン D の効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を 50 ng/ml を

50

超える、任意選択で少なくとも 50.8 ng/mL 、任意選択で少なくとも 51 ng/mL または少なくとも 60 ng/mL の濃度に増加させかつ維持し、それによって前記患者の SHPT 進行を予防、停止、または逆転させることを含む、方法。

2. 治療前のベースラインから $> 10\%$ の血漿 iPTH の増加として定義される患者の SHPT 進行を予防、停止、または逆転させる方法であって、徐放性 25 - ヒドロキシビタミン D の効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を 50 ng/mL を超える、任意選択で少なくとも 50.8 ng/mL 、任意選択で少なくとも 51 ng/mL または少なくとも 60 ng/mL の濃度に増加させかつ維持し、それによって前記患者の SHPT 進行を予防、停止、または逆転させることを含む、方法。

3. 治療前のベースラインから $> 10\%$ の血漿 iPTH の増加として定義される患者集団における SHPT 進行を予防、停止、または逆転させる方法であって、 25 - ヒドロキシビタミン D の効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を 50 ng/mL を超える、任意選択で少なくとも 50.8 ng/mL 、任意選択で少なくとも 51 ng/mL または少なくとも 60 ng/mL の平均濃度に増加させかつ維持し、それによって前記患者集団における SHPT 進行を予防、停止、または逆転させることを含み、 SHPT 進行を経験している対象の割合が 30% 、 25% 、 20% 、 15% 、 10% 未満、または 9.7% 以下、または 3% 未満、または 2.8% 以下である、方法。

4. 治療前のベースラインから $> 10\%$ の血漿 iPTH の増加として定義される患者集団における SHPT 進行を予防、停止、または逆転させる方法であって、徐放性 25 - ヒドロキシビタミン D の効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を 50 ng/mL を超える、任意選択で少なくとも 50.8 ng/mL 、任意選択で少なくとも 51 ng/mL または少なくとも 60 ng/mL の平均濃度に増加させかつ維持し、それによって前記患者集団における SHPT 進行を予防、停止、または逆転させることを含み、 SHPT 進行を経験している対象の割合が 30% 、 25% 、 20% 、 15% 、 10% 未満、または 9.7% 以下、または 3% 未満、または 2.8% 以下である、方法。

5. 治療前のベースラインから $> 10\%$ の血漿 iPTH の増加として定義される患者の SHPT 進行を予防、停止、または逆転させる方法であって、ビタミン D 類似体 (VDA) または栄養ビタミン D (NVD)、ヒドロフェロール (hydroferol)、またはこれらの任意の組み合わせで達成されるよりも優れた程度まで、任意選択で、 VDA 、 NVD 、ヒドロフェロールまたはこれらの任意の組み合わせで達成されるよりも少なくとも 2 倍である程度まで、

- a. 患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を増加させかつ維持すること、
- b. 前記患者の血清 iPTH を減少させること、または
- c. これらの組み合わせ、を含む、方法。

6. 治療前のベースラインから $> 10\%$ の血漿 iPTH の増加として定義される患者の SHPT 進行を予防、停止、または逆転させる方法であって、ビタミン D 類似体 (VDA) または栄養ビタミン D (NVD)、ヒドロフェロール、またはこれらの任意の組み合わせで達成されるよりも優れた程度まで、任意選択で、 VDA 、 NVD 、ヒドロフェロールまたはこれらの任意の組み合わせで達成されるよりも少なくとも 2 倍である程度まで、

- a. 患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を増加させかつ維持すること、
- b. 前記患者の血清 iPTH を減少させること、または
- c. これらの組み合わせ、を含む、

前記患者に徐放性 25 - ヒドロキシビタミン D を投与することを含む、方法。

7. 血清総 25 - ヒドロキシビタミン D が、治療前のレベルと比較して 20 ng/mL を超えて増加する、上記 6 に記載の方法。

8. 血清 iPTH が、治療前のレベルと比較して少なくとも 10 pg/mL 減少する、上記 6 または 7 に記載の方法。

9. 血清 iPTH が、治療前のレベルと比較して少なくとも 20 pg/mL 減少する、上記 8 に記載の方法。

10. 血清 iPTH が、治療前のレベルと比較して少なくとも 30 pg/mL 減少する

10

20

30

40

50

、上記 9 に記載の方法。

11. 血清 iPTH が、治療前のレベルと比較して 30 % を超えて減少する、上記 10 に記載の方法。

12. 治療前のベースラインから > 10 % の血漿 iPTH の増加として定義される患者の SHPT 進行を予防、停止、または逆転させる方法であって、

a. 患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を治療前のレベルと比較して 20 ng / mL を超えて増加させかつ維持すること、

b. 前記患者の血清 iPTH を治療前のレベルと比較して少なくとも 30 % 減少させること、または

c. これらの組み合わせ、を含む、方法。

10

13. 治療前のベースラインから > 10 % の血漿 iPTH の増加として定義される患者の SHPT 進行を予防、停止、または逆転させる方法であって、

a. 患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を治療前のレベルと比較して 20 ng / mL を超えて増加させかつ維持すること、

b. 前記患者の血清 iPTH を治療前のレベルと比較して少なくとも 30 % 減少させること、または

c. これらの組み合わせ、を含み、

前記患者に徐放性 25 - ヒドロキシビタミン D を投与することを含む、方法。

14. 前記 SHPT 進行の予防、停止、または逆転が 26 週間以上にわたって達成される、上記 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

20

15. 患者のベースラインからの iPTH の増加に関連する疾患、状態、または障害の治療を必要とする患者においてそれを治療する方法であって、25 - ヒドロキシビタミン D の効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を、慢性投与中、約 50 ~ 約 300 ng / mL、任意選択で約 60 ng / mL ~ 約 300 ng / mL の範囲で増加させかつ維持し、それによって、前記疾患、状態、または障害を治療することを含む、方法。

16. 患者のベースラインからの iPTH の増加に関連する疾患、状態、または障害の治療を必要とする患者においてそれを治療する方法であって、徐放性 25 - ヒドロキシビタミン D の効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を、慢性投与中、約 50 ~ 約 300 ng / mL、任意選択で約 60 ng / mL ~ 約 300 ng / mL の範囲で、増加させかつ維持し、それによって、前記疾患、状態、または障害を治療することを含む、方法。

30

17. SHPT 進行の治療を必要とする患者において SHPT 進行を軽減する方法であって、25 - ヒドロキシビタミン D の、週に 100 ~ 900 μ g の範囲の投与量での効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを、約 50 ~ 300 ng / mL、任意選択で約 60 ng / mL ~ 約 300 ng / mL の範囲の濃度に、徐々に増加させかつその後維持し、それによって、前記患者の SHPT 進行の進行を軽減することを含む、方法。

18. SHPT 進行の治療を必要とする患者において SHPT 進行を軽減する方法であって、徐放性 25 - ヒドロキシビタミン D の、週に 100 ~ 900 μ g の範囲の投与量での効果的な投与で、前記患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを、約 50 ~ 300 ng / mL、任意選択で約 60 ng / mL ~ 約 300 ng / mL の範囲の濃度に、徐々に増加させかつその後維持し、それによって前記患者の SHPT 進行の進行を軽減することを含む、方法。

40

19. (a) 患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を 20 ng / mL を超えるまで増加させかつ維持すること、(b) 前記患者の血清 iPTH を少なくとも 30 pg / mL まで減少させること、または (c) これらの任意の組み合わせによって、患者を治療する方法であって、前記方法が、少なくとも 6 ヶ月の治療期間にわたって、ある量の 25 - ヒドロキシビタミン D を前記患者に投与することを含む、方法。

20. (a) 患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を 20 ng / mL を超えるまで

50

増加させかつ維持すること、(b)前記患者の血清 iPTH を少なくとも 30 pg/mL まで減少させること、または(c)これらの任意の組み合わせによって、患者を治療する方法であって、前記方法が、少なくとも6ヶ月の治療期間にわたって、ある量の徐放性 25 - ヒドロキシビタミンDを前記患者に投与することを含む、方法。

21. 治療期間中に前記患者において血清カルシウムおよびリンレベルが変化しない、上記1~20のいずれか一項に記載の方法。

22. 25 - ヒドロキシビタミンDを増加させて、前記患者の血清総25 - ヒドロキシビタミンDレベルを、 50 ng/mL 超~約 300 ng/mL 、任意選択で約 60 ng/mL ~約 300 ng/mL の範囲の濃度に維持することを含む、上記1~21のいずれか一項に記載の方法。

23. 25 - ヒドロキシビタミンDを増加させて、前記患者の血清総25 - ヒドロキシビタミンDレベルを、 50 ng/mL 超~約 200 ng/mL 、任意選択で約 60 ng/mL ~約 200 ng/mL の範囲の濃度に維持することを含む、上記22に記載の方法。

24. 25 - ヒドロキシビタミンDを増加させて、前記患者の血清総25 - ヒドロキシビタミンDレベルを、 50 ng/mL 超~約 100 ng/mL 、任意選択で約 60 ng/mL ~約 100 ng/mL の範囲の濃度に維持することを含む、上記23に記載の方法。

25. 前記25 - ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、治療前のベースラインと比較して、前記患者の補正された血清カルシウムレベルの有意な増加を回避することを含む、上記1~24のいずれか一項に記載の方法。

26. 前記25 - ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、治療前のベースラインと比較して、前記患者の血清リンレベルの有意な増加を回避することを含む、上記1~25のいずれか一項に記載の方法。

27. 前記25 - ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、治療前のベースラインと比較して、前記患者の血清FGF23レベルの有意な増加を回避することを含む、上記1~26のいずれか一項に記載の方法。

28. 前記25 - ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、血清総25 - ヒドロキシビタミンDの増加中に、 3 ng/mL 以下の血清総25 - ヒドロキシビタミンDの1日平均上昇を提供することを含む、上記1~27のいずれか一項に記載の方法。

29. 前記25 - ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、血清総25 - ヒドロキシビタミンDの増加中に、少なくとも 0.2 ng/mL の血清総25 - ヒドロキシビタミンDの1日平均上昇を提供することを含む、上記1~28のいずれか一項に記載の方法。

30. 前記25 - ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、少なくとも8週間、または少なくとも10週間、または少なくとも12週間、または少なくとも14週間の期間にわたって、血清総25 - ヒドロキシビタミンDを約50もしくは約60~約 300 ng/mL 、または約50もしくは約60~約 200 ng/mL 、または約50もしくは約60~約 100 ng/mL 、または50もしくは60超~約 300 ng/mL 、または50もしくは60超~約 200 ng/mL 、または50もしくは60超~約 100 ng/mL の範囲の定常状態レベルに増加させることを含む、上記1~29のいずれか一項に記載の方法。

31. 前記25 - ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、前記患者の血清総1,25 - ジヒドロキシビタミンDを少なくとも 40 pg/mL 、または少なくとも 45 pg/mL の定常状態レベルに増加させることを含む、上記1~30のいずれか一項に記載の方法。

32. 前記25 - ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、血清総1,25 - ジヒドロキシビタミンDを 62 pg/mL 以下の定常状態レベルに増加させることを含む、上記1~31のいずれか一項に記載の方法。

33. 前記患者が、療法開始時に 30 ng/mL 未満の血清総25 - ヒドロキシビタミンDを有する、ビタミンD不十分である、上記1~32のいずれか一項に記載の方法。

34. 前記患者が、療法開始時に少なくとも 10 ng/mL の血清総25 - ヒドロキシビタミンDを有する、上記33に記載の方法。

10

20

30

40

50

35. 前記患者が、療法開始時に 30 ng/mL 超または約 30 ng/mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を有する、上記 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。
36. 前記患者が、療法開始時に 40 ng/mL 超または約 40 ng/mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を有する、上記 35 に記載の方法。
37. 投与される前記 25 - ヒドロキシビタミン D の量が、患者、または前記集団の平均の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルの最大約 300 ng/mL 、または最大約 200 ng/mL 、または最大約 100 ng/mL 、または最大約 93 ng/mL 、または最大 92.5 ng/mL 、または最大約 90 ng/mL 、または最大約 85 ng/mL 、または最大約 80 ng/mL 、または最大約 70 ng/mL 、または最大約 69 ng/mL 、または最大 68.9 ng/mL を達成するのに効果的である、上記 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。 10
38. 前記患者が、CKD ステージ 3 ~ 5、またはステージ 3 ~ 4、またはステージ 5 を有する、上記 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。
39. 前記患者が、CKD ステージ 3 または 4 を有する、上記 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。
40. 前記患者が、CKD ステージ 5 を有する、上記 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法。
41. 前記患者がまた、血液透析による治療を受けている、上記 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。
42. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D の投与が、25 - ヒドロキシビタミン D₃ の投与を含む、25 - ヒドロキシビタミン D₃ の投与から本質的になる、または 25 - ヒドロキシビタミン D₃ の投与からなる、上記 1 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。 20
43. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D の投与が、放出調節投与を含む、上記 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。
44. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D の投与が、持続放出性投与を含む、上記 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。
45. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D の投与が、経口投与を含む、上記 1 ~ 44 のいずれか一項に記載の方法。
46. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D の投与が、25 - ヒドロキシビタミン D を長時間にわたって、任意選択で少なくとも 1 時間にわたって、任意選択で最大 5 時間にわたって静脈内投与することを含む、上記 1 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。 30
47. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D の投与が、任意選択で 5 以下、または 4.8 以下の VMR を特徴とする、CYP24A1 の実質的な誘導を回避することを含む、上記 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。
48. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D が、毎日またはそれ以下の頻度で投与される、上記 1 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。
49. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D が、毎日投与される、上記 1 ~ 48 のいずれか一項に記載の方法。
50. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D が、週に 2 回投与される、上記 1 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。 40
51. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D が、週に 3 回投与される、上記 1 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。
52. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D が、毎週投与される、上記 1 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。
53. 前記 25 - ヒドロキシビタミン D が、 $30 \mu\text{g}$ ~ $600 \mu\text{g}$ の 25 - ヒドロキシビタミン D を含む単位用量形態で投与される、上記 1 ~ 52 のいずれか一項に記載の方法。
54. 単位用量形態が、 $30 \mu\text{g}$ の 25 - ヒドロキシビタミン D を含む、上記 1 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。
55. 単位用量形態が、 $60 \mu\text{g}$ の 25 - ヒドロキシビタミン D を含む、上記 1 ~ 54 50

のいずれか一項に記載の方法。

56. 単位用量形態が、 $90\text{ }\mu\text{g}$ の25 - ヒドロキシビタミンDを含む、上記1 ~ 55のいずれか一項に記載の方法。

57. 単位用量形態が、 $200\text{ }\mu\text{g}$ の25 - ヒドロキシビタミンDを含む、上記1 ~ 56のいずれか一項に記載の方法。

58. 週あたり約 $100\text{ }\mu\text{g}$ ~ 約 $900\text{ }\mu\text{g}$ 、または週あたり約 $300\text{ }\mu\text{g}$ ~ 約 $900\text{ }\mu\text{g}$ 、任意選択で週あたり $600\text{ }\mu\text{g}$ の範囲で25 - ヒドロキシビタミンDを投与することを含む、上記1 ~ 57のいずれか一項に記載の方法。

59. 療法開始時の前記患者の体重に基づいて選択される25 - ヒドロキシビタミンDの用量を前記患者に投与することを含む、上記1 ~ 58のいずれか一項に記載の方法。

10

60. 前記用量が、療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 0.1 mcg ~ 療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 1 mcg の、任意選択で、療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 0.15 mcg ~ 療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 0.85 mcg の、1日用量であるか、または1日用量に相当する、上記59に記載の方法。

61. 前記1日用量が、療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 0.4 mcg ~ 約 0.8 mcg である、上記60に記載の方法。

62. 開始時の前記患者の体重が 140 kg 以上である場合、 60 mcg の開始用量を前記患者に投与することを含む、上記59 ~ 61のいずれか一項に記載の方法。

63. 週に2回または3回用量に、任意選択で透析治療時に週に3回に、分割された25 - ヒドロキシビタミンDの週用量を投与することを含む、上記1 ~ 62のいずれか一項に記載の方法。

20

64. 前記患者の骨吸収マーカーの血中レベルを低下させることを含む、上記1 ~ 63のいずれか一項に記載の方法。

65. 前記骨吸収マーカーが、血清総アルカリホスファターゼ、B S A P、C T X - 1、P 1 N PおよびF G F - 23から選択される1つ以上のマーカーである、上記64に記載の方法。

66. 前記低下が、前記マーカーの正常な基準範囲内までである、上記64または65に記載の方法。

67. 前記低下が少なくとも約10%、または少なくとも約20%、または少なくとも約30%である、上記64 ~ 66のいずれか一項に記載の方法。

30

68. 前記S H P T進行が、(a)未治療の患者、または(b)活性型ビタミンD療法(任意選択でカルシトリオール、パリカルシトール、またはドキセルカルシフェロール)で治療された患者、(c)栄養ビタミンD(エルゴカルシフェロールおよび/またはコレカルシフェロール)で治療された患者、または(d)ヒドロフェロールで治療された患者と比較した26週間の治療に基づく、上記1 ~ 67のいずれか一項に記載の方法。

69. C K Dを有する患者のS H P Tを治療する方法であって、前記患者の体重およびベースラインの血清25 - ヒドロキシビタミンD濃度に基づいて、または前記患者の体重および血清25 - ヒドロキシビタミンDの所望の上昇に基づいて選択される25 - ヒドロキシビタミンDの用量を前記患者に投与することを含む、方法。

70. 少なくとも 50 ng/ml 、または少なくとも 50.8 ng/ml 、または少なくとも 51 ng/ml 、または少なくとも 60 ng/ml の治療後血清25 - ヒドロキシビタミンD濃度を提供するように前記患者の用量を選択することを含む、上記69に記載の方法。

40

71. 少なくとも 50 ng/ml 、または少なくとも 50.8 ng/ml 、または少なくとも 51 ng/ml 、または少なくとも 60 ng/ml の定常状態の血清25 - ヒドロキシビタミンD濃度を提供するように前記患者の用量を選択することを含む、上記69に記載の方法。

72. 前記投与が、徐放性経口投与によるものである、上記69 ~ 71のいずれか一項に記載の方法。

73. 前記用量が、1日用量である、上記69 ~ 72のいずれか一項に記載の方法。

50

74. mcg での前記用量(D)が、キログラムでの療法開始時の前記患者の体重(W)および ng/ml での血清25-ヒドロキシビタミンDの所望の上昇(R)に、スケールリングファクタ(F)を含めた関数として、 $D = (R \times W) / F$ の関係によって選択される1日用量であるかまたは1日用量に相当する量であり、式中、Fは、約50~約80、または約55~約80、または約65~約75、または約68~約72、または約69~約71、または約70の範囲にある、上記72または73に記載の方法

75. mcg での前記用量(D)が、キログラムでの療法開始時の前記患者の体重(W)および ng/ml での血清25-ヒドロキシビタミンDの所望の上昇(R)に、スケールリングファクタ(F)を含めた関数として、 $D = (R \times W) / F$ の関係によって選択される1日用量であるかまたは1日用量に相当する量であり、式中、Fは、サブファクタfおよび前記患者の体重Wに基づくさらなる調整Yに基づいて、 $F = f - (Y \times W)$ となり、式中fは、約60~約80、または約65~約75、または約68~約72、または約69~約71、または約70の範囲であり、Yは、0.01~0.1の範囲である)、上記72または73に記載の方法。

10

76. 前記患者の体重Wが、50kg~180kgの範囲にある、上記74~75のいずれか一項に記載の方法。

77. 前記患者が、ステージ3またはステージ4のCKDを有する、上記69~76のいずれか一項に記載の方法。

78. 前記患者の用量が、少なくとも50 ng/ml 、または少なくとも50.8 ng/ml 、または少なくとも51 ng/ml 、または少なくとも60 ng/ml の治療後血清25-ヒドロキシビタミンD濃度を提供するように、患者の体重およびベースライン血清25-ヒドロキシビタミンD濃度に基づいて選択される、上記69~77のいずれか一項に記載の方法。

20

79. 前記方法が、治療前のベースラインと比較して、前記患者の血漿iPTH濃度の少なくとも30%の低下をさらに提供する、上記69~78のいずれか一項に記載の方法。

80. CKDを有する患者においてSHP Tを治療する方法であって、前記患者の体重およびベースライン血清25-ヒドロキシビタミンD濃度に基づいて、または前記患者の体重および血清25-ヒドロキシビタミンDの所望の上昇に基づいて選択される徐放性25-ヒドロキシビタミンDの用量を前記患者に投与することを含む、方法。

30

81. 25-ヒドロキシビタミンDおよび薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物であって、前記組成物が、ベースラインからのiPTHの増加に関連する疾患または状態を治療するために投与され、前記投与が、前記組成物の慢性投与中、患者の25-ヒドロキシビタミンDの血清レベルを約50~300 ng/mL または約60~300 ng/ml に増加させかつ維持する、薬学的組成物。

40