

【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】

A 61K 31/593(2006.01)

A 61P 5/20(2006.01)

A 61P 13/12(2006.01)

10

【F I】

A 61K 31/593

A 61P 5/20

A 61P 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iPTHの増加として定義される患者または患者集団のSHP-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50ng/mLを超える、任意選択で少なくとも50.8ng/mL、任意選択で少なくとも51ng/mLまたは少なくとも60ng/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SHP-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iPTHの増加として定義される患者または患者集団におけるSHP-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50ng/mLを超える、任意選択で少なくとも50.8ng/mL、任意選択で少なくとも51ng/mLまたは少なくとも60ng/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SHP-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、SHP-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、SHP-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 S H P 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 i P T H 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。

【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50ng / mL～約300ng / mL、任意選択で約60ng / mL～約300ng / 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50ng/mL～約200ng/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。

【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50ng/ml～約100ng/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。

【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 1 2】

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 2 3 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 1 3】

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、3ng/ml以下での血清総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。

【請求項 1 4】

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0.2ng/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

60～約200ng/mL、または約50もしくは約60～約100ng/mL、または50もしくは60超～約300ng/mL、または50もしくは60超～約200ng/mL、または50もしくは60超～約100ng/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40pg/mL、または少なくとも45pg/mL、および任意選択で62pg/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30ng/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10ng/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30ng/mL以上、任意選択で療法開始時に40ng/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、CYPP24A1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、30μg～600μg、任意選択で60μg、または90μg、または200μg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100μg～約900μg、または週あたり約300μg～約90

10

20

30

40

50

$0 \mu\text{g}$ の範囲、任意選択で週あたり $600 \mu\text{g}$ 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 1kg あたり約 0.1mcg ~ 約 1mcg の、任意選択で、療法開始時の前記患者の体重 1kg あたり約 0.15mcg ~ 療法開始時の前記患者の体重 1kg あたり約 0.85mcg 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 1kg あたり約 0.4mcg ~ 約 0.8mcg 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 140kg 以上である場合、 60mcg 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 SHP T 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、
20

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、

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

【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 SHP T 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 50ng/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S H P T 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i P T Hの増加として定義される患者のS H P T 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S H P T 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i P T Hの増加として定義される患者集団における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S H P T 進行を予防、停止、または逆転させることを含み、S H P T 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i P T Hの増加として定義される患者集団における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S H P T 進行を予防、停止、または逆転させることを含み、S H P T 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i P T Hの増加として定義される患者のS H P T 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(V D A)または栄養ビタミンD(N V D)、ヒドロフェロール(hidroferol)、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、V D A、N V D、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i P T H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i P T Hの増加として定義される患者のS H P T 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(V D A)または栄養ビタミンD(N V D)、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、V D A、N V D、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i P T Hを減少させること、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。

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i P T H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i P T H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i P T H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 i P T H 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 i P T H の増加として定義される患者の S H P T 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 n g / m L を超えて増加させかつ維持すること、

b. 前記患者の血清 i P T H 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 i P T H の増加として定義される患者の S H P T 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 n g / m L を超えて増加させかつ維持すること、

b. 前記患者の血清 i P T H 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 S H P 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、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 i P T H 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 n g / m L、任意選択で約 60 n g / m L ~ 約 300 n g / m L 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 i P T H 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 n g / m L、任意選択で約 60 n g / m L ~ 約 300 n g / m L 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. S H P T 進行の治療を必要とする患者において S H P T 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 n g / m L、任意選択で約 60 n g / m L ~ 約 300 n g / m L 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 S H P T 進行の進行を軽減することを含む、方法。

18. S H P T 進行の治療を必要とする患者において S H P T 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 n g / m L、任意選択で約 60 n g / m L ~ 約 300 n g / m L 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 S H P T 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 n g / m L 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 i P T H を少なくとも 30 p g / m L 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 n g / m L 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30pg/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。

2.1. 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1~2.0のいずれか一項に記載の方法。

2.2. 2.5-ヒドロキシビタミンDを増加させて、前記患者の血清総2.5-ヒドロキシビタミンDレベルを、50ng/mL超~約300ng/mL、任意選択で約60ng/mL~約300ng/mLの範囲の濃度に維持することを含む、上記1~2.1のいずれか一項に記載の方法。

10

2.3. 2.5-ヒドロキシビタミンDを増加させて、前記患者の血清総2.5-ヒドロキシビタミンDレベルを、50ng/mL超~約200ng/mL、任意選択で約60ng/mL~約200ng/mLの範囲の濃度に維持することを含む、上記2.2に記載の方法。

2.4. 2.5-ヒドロキシビタミンDを増加させて、前記患者の血清総2.5-ヒドロキシビタミンDレベルを、50ng/mL超~約100ng/mL、任意選択で約60ng/mL~約100ng/mLの範囲の濃度に維持することを含む、上記2.3に記載の方法。

2.5. 前記2.5-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1~2.4のいずれか一項に記載の方法。

2.6. 前記2.5-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1~2.5のいずれか一項に記載の方法。

20

2.7. 前記2.5-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1~2.6のいずれか一項に記載の方法。

2.8. 前記2.5-ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、血清総2.5-ヒドロキシビタミンDの増加中に、3ng/mL以下の血清総2.5-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1~2.7のいずれか一項に記載の方法。

2.9. 前記2.5-ヒドロキシビタミンDの効果的な投与が、血清総2.5-ヒドロキシビタミンDの増加中に、少なくとも0.2ng/mLの血清総2.5-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1~2.8のいずれか一項に記載の方法。

30

3.0. 前記2.5-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2.5-ヒドロキシビタミンDを約50もしくは約60~約300ng/mL、または約50もしくは約60~約200ng/mL、または約50もしくは約100ng/mL、または50もしくは60超~約200ng/mL、または50もしくは60超~約300ng/mL、または50もしくは60超~約100ng/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1~2.9のいずれか一項に記載の方法。

3.1. 前記2.5-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40pg/mL、または少なくとも45pg/mLの定常状態レベルに増加させることを含む、上記1~3.0のいずれか一項に記載の方法。

40

3.2. 前記2.5-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62pg/mL以下の定常状態レベルに増加させることを含む、上記1~3.1のいずれか一項に記載の方法。

3.3. 前記患者が、療法開始時に30ng/mL未満の血清総2.5-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1~3.2のいずれか一項に記載の方法。

3.4. 前記患者が、療法開始時に少なくとも10ng/mLの血清総2.5-ヒドロキシビタミンDを有する、上記3.3に記載の方法。

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、CYPA24A1 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。

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。 40

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 µg ~ 600 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、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 µg 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 µg 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 m c g ~ 療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 1 m c g 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 m c g ~ 療法開始時の前記患者の体重 1 kg あたり約 0.85 m c g 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 m c g ~ 約 0.8 m c g 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 m c g 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 - 2 3 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/m l 、または少なくとも 50.8 ng/m l 、または少なくとも 51 ng/m l 、または少なくとも 60 ng/m l 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/m l 、または少なくとも 50.8 ng/m l 、または少なくとも 51 ng/m l 、または少なくとも 60 ng/m l 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. m c g 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 n g / m l 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 の範囲にある、上記 72 または 73 に記載の方法。

75. m c g 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 n g / m l 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)、上記 72 または 73 に記載の方法。

76. 前記患者の体重 W が、50 kg ~ 180 kg 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 / m l、または少なくとも 50.8 ng / m l、または少なくとも 51 ng / m l、または少なくとも 60 ng / m l 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。

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 SHPT 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。

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。

10

20

30

40

50