

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2022-519789  
(P2022-519789A)

(43)公表日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード ( 参考 )

A 6 1 K 31/593 (2006.01) A 6 1 K 31/593 4 C 0 8 6

A 6 1 P 5/20 (2006.01) A 6 1 P 5/20

A 6 1 P 13/12 (2006.01) A 6 1 P 13/12

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 ( 全53頁 )

(21)出願番号	特願2021-569596(P2021-569596)	(71)出願人	521353274
(86)(22)出願日	令和2年2月6日(2020.2.6)		エアジェン ファーマ リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年10月5日(2021.10.5)		アイルランド エックス91 ワイヴィー
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/000089		67 ウォーターフォード オールド キ
(87)国際公開番号	WO2020/161543		ルミーデン ロード ウェストサイド ビ
(87)国際公開日	令和2年8月13日(2020.8.13)		ジネス パーク
(31)優先権主張番号	62/802,148	(74)代理人	100094569
(32)優先日	平成31年2月6日(2019.2.6)		弁理士 田中 伸一郎
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100103610
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 吉 田 和彦
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100109070
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 須田 洋之
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(74)代理人	100119013
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		弁理士 山崎 一夫
	最終頁に続く	(74)代理人	100123777
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カルシフェジオールを用いた副甲状腺機能亢進症の進行を制御する方法、およびそれに使用するための組成物

(57)【要約】  
副甲状腺機能亢進症を制御するための方法および組成物が開示される。

## 【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  $50\text{ ng/mL}$  を超える、任意選択で少なくとも  $50.8\text{ ng/mL}$ 、任意選択で少なくとも  $51\text{ ng/mL}$  または少なくとも  $60\text{ ng/mL}$  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。

## 【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の  $SHPT$  10  
 $PT$  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  $50\text{ ng/mL}$  を超える、任意選択で少なくとも  $50.8\text{ ng/mL}$ 、任意選択で少なくとも  $51\text{ ng/mL}$  または少なくとも  $60\text{ ng/mL}$  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。

## 【請求項 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 20  
 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  $50\text{ ng/mL}$  を超える、任意選択で少なくとも  $50.8\text{ ng/mL}$ 、任意選択で少なくとも  $51\text{ ng/mL}$  または少なくとも  $60\text{ ng/mL}$  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。

## 【請求項 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 30  
 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  $50\text{ ng/mL}$  を超える、任意選択で少なくとも  $50.8\text{ ng/mL}$ 、任意選択で少なくとも  $51\text{ ng/mL}$  または少なくとも  $60\text{ ng/mL}$  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。

## 【請求項 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  $SHPT$  40  
 $PT$  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。

## 【請求項 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  $SHPT$  50  
 $PT$  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 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。

【請求項 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、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 6 または 7 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 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 20  
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 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。

【請求項 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 30  
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 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。

【請求項 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、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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 40  
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。

【請求項 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 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 50

、方法。

【請求項 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  $\mu$ 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 S H P T 進行の進行を軽減することを含む、方法。

【請求項 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  $\mu$ 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 S H P T 進行の進行を軽減することを含む、方法。

10

【請求項 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 i P T H 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

20

【請求項 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 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。

【請求項 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、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 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、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 23 に記載の方法。

40

【請求項 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、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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、請求項 1 ~ 25 のいずれ

50



か一項に記載の方法。

【請求項 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、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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、 $3 \text{ ng/mL}$  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 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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  $0.2 \text{ ng/mL}$  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 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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  $\text{ng/mL}$ 、または約 50 もしくは約 60 ~ 約 200  $\text{ng/mL}$ 、または約 50 もしくは約 60 ~ 約 100  $\text{ng/mL}$ 、または 50 もしくは 60 超 ~ 約 300  $\text{ng/mL}$ 、または 50 もしくは 60 超 ~ 約 200  $\text{ng/mL}$ 、または 50 もしくは 60 超 ~ 約 100  $\text{ng/mL}$  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 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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  $40 \text{ pg/mL}$ 、または少なくとも  $45 \text{ pg/mL}$  の定常状態レベルに増加させることを含む、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 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  $62 \text{ pg/mL}$  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 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記患者が、療法開始時に  $30 \text{ ng/mL}$  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 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

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

【請求項 35】

前記患者が、療法開始時に  $30 \text{ ng/mL}$  超または約  $30 \text{ ng/mL}$  の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を有する、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記患者が、療法開始時に  $40 \text{ ng/mL}$  超または約  $40 \text{ ng/mL}$  の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を有する、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 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  $300 \text{ ng/mL}$ 、または最大約  $200 \text{ ng/mL}$ 、または最大約  $100 \text{ ng/mL}$ 、または最大約  $93 \text{ ng/mL}$ 、または最大  $92.5 \text{ ng/mL}$ 、または最大約  $90 \text{ ng/mL}$ 、または最大約  $85 \text{ ng/mL}$ 、または最大約  $80 \text{ ng/mL}$ 、または最大約  $70 \text{ ng/mL}$ 、または最大約  $69 \text{ ng/mL}$ 、または最大  $68.9 \text{ ng/mL}$  を達成するのに効果的である、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

10

20

30

40

50

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１～３７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３９】

前記患者が、ＣＫＤステージ３または４を有する、請求項１～３８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４０】

前記患者が、ＣＫＤステージ５を有する、請求項１～３９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４１】

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１～４０のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項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Ｄ<sub>３</sub>の投与を含む、２５－ヒドロキシビタミンＤ<sub>３</sub>の投与から本質的になる、または２５－ヒドロキシビタミンＤ<sub>３</sub>の投与からなる、請求項１～４１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項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、請求項１～４２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項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、請求項１～４３のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項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、請求項１～４４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項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、請求項１～４５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項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、請求項１～４６のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項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、請求項１～４７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４９】

前記２５－ヒドロキシビタミンＤが、毎日投与される、請求項１～４８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５０】

前記２５－ヒドロキシビタミンＤが、週に２回投与される、請求項１～４９のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項５１】

前記２５－ヒドロキシビタミンＤが、週に３回投与される、請求項１～５０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５２】

前記２５－ヒドロキシビタミンＤが、毎週投与される、請求項１～５１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５３】

前記２５－ヒドロキシビタミンＤが、３０μｇ～６００μｇ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１～５２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５４】

50

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、請求項1～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項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、請求項1～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

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

【請求項57】

単位用量形態が、 $200\mu\text{g}$ の25 - ヒドロキシビタミンDを含む、請求項1～56のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項58】

週あたり約 $100\mu\text{g}$ ～約 $900\mu\text{g}$ 、または週あたり約 $300\mu\text{g}$ ～約 $900\mu\text{g}$ 、任意選択で週あたり $600\mu\text{g}$ 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、請求項1～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項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、請求項1～58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項60】

前記用量が、療法開始時の前記患者の体重 $1\text{kg}$ あたり約 $0.1\text{mcg}$ ～療法開始時の前記患者の体重 $1\text{kg}$ あたり約 $1\text{mcg}$ の、任意選択で、療法開始時の前記患者の体重 $1\text{kg}$ あたり約 $0.15\text{mcg}$ ～療法開始時の前記患者の体重 $1\text{kg}$ あたり約 $0.85\text{mcg}$ の、1日用量であるか、または1日用量に相当する、請求項59に記載の方法。 20

【請求項61】

前記1日用量が、療法開始時の前記患者の体重 $1\text{kg}$ あたり約 $0.4\text{mcg}$ ～約 $0.8\text{mcg}$ である、請求項60に記載の方法。

【請求項62】

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

【請求項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、請求項1～62のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項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、請求項1～63のいずれか一項に記載の方法。

【請求項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、BSAP、CTX-1、PINPおよびFGF-23から選択される1つ以上のマーカーである、請求項64に記載の方法。 40

【請求項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、請求項64または65に記載の方法。

【請求項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、請求項64～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項68】

前記SHP-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、パリカルシトリオール、またはドキシ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 50

エロール)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、請求項1~67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項69】

CKDを有する患者の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。

【請求項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、請求項69に記載の方法。

10

【請求項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、請求項69に記載の方法。

【請求項72】

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

20

【請求項73】

前記用量が、1日用量である、請求項69~72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項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、請求項72または73に記載の方法

【請求項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)、請求項72または73に記載の方法。

30

【請求項76】

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

40

【請求項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、請求項69~76のいずれか一項に記載の方法。

【請求項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、請求項69~77のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 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、請求項 69 ~ 78 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 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。

## 【請求項 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

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

2019 年 2 月 6 日に出願された米国仮特許出願第 62 / 802 , 148 号の米国特許法第 119 条 (e) に基づく利益がここに主張され、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる。 20

## 【背景技術】

## 【0002】

本開示は、一般に、血清 intact 副甲状腺ホルモンが増加した患者、例えば副甲状腺機能亢進症患者の治療に関する。本開示はまた、SHPT、例えば慢性腎臓病、の治療、および慢性腎臓病 (CKD) における SHPT 進行の制御に関する。

## 【0003】

連技術の簡単な説明

SHPT は、主にビタミン D 不足 (VDI) および欠乏症が原因で発症する障害である。副甲状腺ホルモン (PTH) の異常に高い血中レベルを特徴とし、早期発見および治療がない場合、副甲状腺過形成および一連の代謝性骨疾患に関連するようになる。これは CKD の一般的な合併症であり、CKD が進行するにつれて発生率が上昇する。SHPT は、適切なビタミン D の供給を妨げる環境的、文化的、または食事的要因により、健康な腎臓を持つ個人でも発症する可能性がある。 30

## 【0004】

SHPT および CKD でのその発生に関しては、25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> および 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> からのビタミン D ホルモン (総称して「1, 25 - ジヒドロキシビタミン D」) の合成の主要部位である近位ネフロンの細胞の進行性の喪失がある。さらに、機能しているネフロンが失われると、過剰なリンが保持され、D ホルモンを生成する反応を触媒する酵素である腎臓の 25 - ヒドロキシビタミン D - 1 - ヒドロキシラーゼの活性が低下する。これらの 2 つの事象は、ビタミン D の供給が適切な場合に、中等度から重度の CKD の患者に一般的に見られる 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D の血清レベルが低いことを説明している。 40

## 【0005】

CKD は、intact 副甲状腺ホルモン ( $iPTH$ ) の過剰産生、および副甲状腺の肥大を特徴としている。これは、血清総 25 - ヒドロキシビタミン D の低下、血清リンおよび線維芽細胞成長因子 23 (FGF23) の上昇、および血清 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D およびカルシウムの減少に関連している。未治療の SHPT は、骨疾患、骨折率の増加、血管石灰化の増加、罹患率および死亡率の増加につながる可能性がある。1, 25 - ジヒドロキシビタミン D の血清レベルが低下すると、直接的および間接的なメカニズム 50

によってPTHの分泌が増加し、最終的には過剰になる。結果として生じる副甲状腺機能亢進症は、骨代謝回転の著しい増加およびその後遺症である腎性骨異栄養症をもたらし、これには、嚢胞性線維性骨炎、骨軟化症、骨粗鬆症、骨外性石灰化、ならびに関連障害、例えば、骨痛、関節周囲炎、およびモッカーバーグ硬化症（Mockerberg's sclerosis）など、様々な他の疾患が含まれ得る。1, 25-ジヒドロキシビタミンDの血清レベルの低下はまた、筋力低下および骨格の変形を伴う成長遅延も引き起こし得る（ほとんどの場合、小児患者で見られる）。

#### 【0006】

ビタミンD化合物は、従来、即時放出製剤中で投与されてきた。いくつかの徐放性剤形を含む、活性型ビタミンD、その類似体、およびそのプロホルモンを送達するための製剤が開示されている。例えば、ワックスマトリックス型の、ビタミンD化合物のいくつかの放出調節（modified release）剤形が記載されている。そのような製剤の1つは、ステージ3および4の慢性腎臓病（CKD）患者のSHPTを治療するために承認されている製品である、商標名RAYALDEE（登録商標）（カルシフェジオール）で販売されている。この薬物の処方情報は、RAYALDEE（登録商標）の持続放出性製剤が、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のワックスベースの徐放性製剤であることを示している。米国特許出願公開第US 2009/311316 A1号（2009年12月17日）、同第US 2009/017674 A1号（2009年7月9日）、同第US 2013/013766 A1号（2013年5月30日）、同第US 2014/034997 A1号（2014年11月27日）、WO 2017/18223 A1（2017年10月26日）、および米国特許出願第62/725940号（2018年8月31日出願）を参照されたく、これらの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0007】

診療ガイドラインは、ビタミンDの充足性を目標に定めている。しかしながら、CKDにおけるビタミンDの充足性の定義についてはコンセンサスが不足している。2003年、全米腎臓財団（NKF）は、ビタミンDの充足性を血清総25-ヒドロキシビタミンD濃度が30 ng/mLを超えると定義し、2011年、内分泌学会はそれを30~100 ng/mLの濃度と定義した。米国（US）医学研究所（IOM）は異論を唱え、2011年に「実質的にすべての人が少なくとも20 ng/mLの血清25-ヒドロキシビタミンDレベルで十分である」と述べた。本明細書に記載の結果は、CKDが進行するにつれて血清iPTHの上昇を制御し、副甲状腺機能亢進症の進行を制御するために、より高いレベルが必要であることを示している。

#### 【発明の概要】

#### 【0008】

本開示の一態様は、対象、例えば成人のヒトにおける、治療前のベースラインからのiPTHの>10%の増加として定義される、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、対象の血清総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濃度に増加させかつ維持し、それによって患者のSHPT進行を予防、停止、または逆転させる方法、を提供する。

#### 【0009】

本開示の別の態様は、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、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、を提

供する。

【0010】

本開示のさらなる態様は、治療前のベースラインからの血漿 i P T H の  $> 10\%$  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 ( h i d r o f e r o l )、またはこれらの組み合わせで達成されるよりも優れた程度まで、( 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 ) 患者の血清 i P T H を減少させること、または ( c ) これらの任意の組み合わせ、を含む、方法である。任意選択で、本方法は、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 ) 患者の血清 i P T H を減少させること、または ( c ) これらの任意の組み合わせ、を含む。様々な態様では、血清総 25 - ヒドロキシビタミン D は、治療前のレベルと比較して  $20 \text{ ng / mL}$  を超えて増加する。様々な態様では、血清 i P T H は、治療前のレベルと比較して、少なくとも  $10 \text{ pg / mL}$ 、少なくとも  $20 \text{ pg / mL}$ 、または少なくとも  $30 \text{ pg / mL}$  減少する。様々な例では、血清 i P T H は治療前のレベルと比較して  $30\%$  を超えて減少する。

10

【0011】

さらに、本開示の一態様は、治療前のベースラインからの血漿 i P T H の  $> 10\%$  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  $20 \text{ ng / mL}$  を超えて増加させかつ維持すること、( b ) 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、を含む方法である。S H P T 進行の予防、停止、または逆転の本開示されている方法の様々な例では、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。

20

【0012】

本開示の別の態様は、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、患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を、慢性投与中、約  $50 \sim 300 \text{ ng / mL}$ 、任意選択で少なくとも  $50 \sim 8 \text{ ng / mL}$ 、任意選択で少なくとも  $51 \text{ ng / mL}$ 、任意選択で約  $60 \text{ ng / mL} \sim 300 \text{ ng / mL}$  の範囲で増加させかつ維持し、それによって疾患、状態、または障害を治療することを含む、方法である。

30

【0013】

本開示の別の態様は、S H P T 進行の治療を必要とする患者の 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  $100 \sim 900 \mu \text{g}$  の範囲の投与量での効果的な投与で、患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを約  $50 \sim 300 \text{ ng / mL}$ 、任意選択で少なくとも  $50 \sim 8 \text{ ng / mL}$ 、任意選択で少なくとも  $51 \text{ ng / mL}$ 、任意選択で約  $60 \text{ ng / mL} \sim 300 \text{ ng / mL}$  の範囲の濃度に、徐々に増加させかつその後維持し、それによって患者の S H P T 進行の進行を軽減することを含む、方法である。

40

【0014】

本開示の別の態様は、( a ) 患者の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を  $20 \text{ ng / mL}$  を超えるまで増加させかつ維持すること、( b ) 患者の血清 i P T H を少なくとも  $30 \text{ pg / mL}$  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、当該方法が、少なくとも 6 ヶ月の治療期間にわたって 25 - ヒドロキシビタミン D のある量を患者に投与することを含む、方法である。本開示されている方法のいずれか 1 つの様々な例では、治療期間中に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。

【0015】

本開示の別の態様は、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、患者の体

50

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 の用量を患者に投与することを含む。様々な態様では、本方法は、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用量を選択することを含む。様々な例では、本方法は、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患者の用量を選択することを含む。任意選択で、投与は徐放性経口投与による。様々な態様では、用量は 1 日用量である。様々な態様では、mcg での用量 (D) は、キログラムでの療法開始時の患者の体重 (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 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 の範囲にある。様々な場合では、患者の体重 W は、50 kg ~ 180 kg の範囲にある。患者は、いくつかの態様では、ステージ 3 またはステージ 4 の CKD を有している。また、様々な態様では、患者の用量は、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。例示的な例では、本方法は、治療前のベースラインと比較して、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。

#### 【0016】

本開示の別の態様は、本明細書に記載の方法で使用するための薬学的組成物、例えば、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、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、当該投与が、当該組成物の慢性投与中、25 - ヒドロキシビタミン D の血清レベルを約 50 ~ 約 300 ng / mL、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、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する、薬学的組成物である。

#### 【0017】

本開示の方法のいずれか 1 つの様々な例では、本方法は、25 - ヒドロキシビタミン D を増加させて、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、または 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、または 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、任意選択で、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、維持することを含む。様々な態様において、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、治療前のベースラインと比較して、患者の補正された血清カルシウムレベル、血清リンレベル、血清 FGF 23 レベル、またはこれらの任意の組み合わせの有意な増加を回避することを含む。

#### 【0018】

様々な態様において、患者は、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。任意選択で、患者は、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。

#### 【0019】

本開示の方法のいずれか 1 つの様々な態様では、本方法は、療法開始時の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 の用量を患者に投与することを含む。様々な場合では、用量は、療法開始時の患者の体重 1 kg あたり約 0 . 1 mcg ~ 療法開始時





れる特定の実施形態に限定されることを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0024】

本発明の理解をさらに容易にするために、3つの図面が、本明細書に添付されている。

【0025】

【図1-1】血清25-ヒドロキシビタミンD、1,25-ジヒドロキシビタミンD、血漿iPTHの、治療群およびCKDステージ別の変化を示す。治療前のベースライン(0週目)、8~12週目、および20~26週目のPP対象の平均(SE)データを、治療群およびCKDステージごとに分析した。活性群と対応するプラセボ群との間、またはCKDステージ間の違いは、t検定によって計算された。図1(A)は血清総25-ヒドロキシビタミンD(25-OH-D)を示す図1(B)は血清総1,25-ジヒドロキシビタミンD(1,25(OH)2D)を示す図1(C)は血漿iPTHを示す¶は対応するプラセボ群と有意差があることを示し、 $p < 0.05$ ; ¶¶は、対応するプラセボ群と有意差があることを示し、 $p < 0.01$ ; ¶¶¶¶は、対応するプラセボ群と有意差があることを示す、 $p < 0.0001$ 。図1(A)~1(C)のそれぞれで、棒グラフが、各群の左から右に、プラセボ-CKD3、プラセボ-CKD4、ER-CKD3、およびER-CKD4の順序で示されている。

10

【図1-2】表2

【図1-3】表3

【図2】治療期間および治療後の25-ヒドロキシビタミンDの五分位点(quintile)による血漿iPTHの分析を示す。PP対象からの平均(SE)データは、治療期間[ベースライン(0週)、12週目(治療8~12週の平均)およびEAP(有効性評価期間、治療20~26週の平均)、図2(A)]ごとに所与の五分位点内(図2Aおよび図2Bの上部)で、および25-ヒドロキシビタミンD治療後五分位点ごとに(それぞれ $n = 71 - 72$ )(図2Bの下部)分析した。ベースライン(図2Aに示されている)およびEAPでの五分位点1(Quintile 1)(図2Bに示されている)との違いは、ANOVAとそれに続くボンフェローニ補正によって計算された。ULN = 正常上限。\*は、ベースラインと有意差があることを示し、 $p < 0.05$ ; \*\*は、ベースラインと有意差があることを示し、 $p < 0.01$ ; \*\*\*\*は、ベースラインと有意差があることを示し、 $p < 0.0001$ ; + + +は、五分位点1と有意差があることを示す、 $p < 0.0001$ 。

20

30

【図3】治療後25-ヒドロキシビタミンD五分位点ごとの血漿iPTH奏効率の分析である。治療前のベースラインからの血漿iPTHの平均30%の減少として定義されるiPTH応答を達成するプロトコルごと(PP)の対象の割合を、平均の、治療後の血清総25-ヒドロキシビタミンD五分位点の関数として、分析した。+ + +は、五分位点1とは有意差があることを示し、 $p < 0.05$ である。

【図4】以下の実施例2に関連して、試験コホート間の患者分布を示す。

【図5】以下の実施例1に関連して、1日30mcgのERCで12週間治療後の血清25-ヒドロキシビタミンDレベルにおける患者の体重と用量応答との関係を示す。

【図6】以下の実施例1に関連して、1日30mcgのERCで12週間治療後の血清25-ヒドロキシビタミンDレベルにおける患者の体重と用量応答との関係を示す。

40

【図7】以下の実施例1に関連して、1日30mcgのERCで12週間治療後の血清25-ヒドロキシビタミンDレベルにおける患者の体重と用量応答との関係を示す。

【図8】以下の実施例1に関連して、1日30mcgのERCで12週間治療後の血清25-ヒドロキシビタミンDレベルにおける患者の体重と用量応答との関係を示す。

【図9】表6

【図10】表7

【図11】表9

【図12】表10

【図13】表10 続き

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0026】

本明細書に記載されるのは、SHPT進行を予防、軽減、停止、または逆転させるための材料および方法、ベースラインからのiPTHの増加に関連する疾患、状態、または障害を治療するための材料および方法、ならびにそのような方法および使用のための関連組成物である。

## 【0027】

本明細書に記載の結果は、徐放性カルシフェジオール(ERC)を有するCKDステージ3および4の患者において平均血清総25-ヒドロキシビタミンDが26週間にわたって92.5 ng/mLのレベルへ上昇しても平均血清カルシウム、リン、FGF23、eGFR、VMR、または尿中のCa:Cr比に悪影響を及ぼさず、平均血清1,25-ジヒドロキシビタミンDが正常上限(ULN、62 pg/mL)を超えて増加することはなかったことを示している。これらの試験を52週間のERC治療に延長しても、これらのパラメータに関連するリスクの増加は見られなかった。血清総25-ヒドロキシビタミンDと1,25-ジヒドロキシビタミンDとの間に正の相関が観察されたが、血清総25-ヒドロキシビタミンDと血清カルシウムまたはリンとの間に相関は観察されなかった。

10

## 【0028】

少なくとも50.8 ng/mLの血清総25-ヒドロキシビタミンDの平均レベル、および本明細書に記載のこれらのレベルの達成は、血清1,25-ヒドロキシビタミンDの比例した増加、ならびに血漿iPTHおよび血清骨代謝回転マーカーの減少と関連し、治療前のベースラインからのEOT iPTHの>10%の増加として定義されるSHPT進行を減弱させ、平均血清カルシウム、リン、FGF23、eGFR、または尿中Ca:Cr比の有害な変化とは関連しない。

20

## 【0029】

本明細書に記載の25-ヒドロキシビタミンD曝露の増加はまた、血清骨代謝回転マーカーの進行性上昇を減弱させるだけでなく、実際にこれらのマーカーのレベルを低下させ、高代謝回転骨疾患の制御の改善および関連する有害な後遺症のリスクの低下を示唆する。骨の劣化およびその結果生じる骨折は、SHPTのCKD患者の罹患率および死亡率の重要な原因である。わずかに上昇したPTHでさえ、最近、骨の構造に大きな変化をもたらし、脊椎のBMDを低下させることが実証されている。骨の健康状態の悪化は、CKDにおける血管石灰化ならびに関連する高率の心血管系の罹患率および死亡率と強く関連しており、腎臓病患者の骨疾患を診断および補正することで、骨の健康状態を改善し、医療費を削減することに大きな関心が寄せられている。

30

## 【0030】

本明細書の方法の別の態様は、本明細書に記載の方法によって患者の血清総25-ヒドロキシビタミンDを92.5 ng/mL超に、例えば、少なくとも95 ng/mL、または少なくとも100 ng/mL、または少なくとも125 ng/mL、または少なくとも150 ng/mL、少なくとも175 ng/mL、少なくとも200 ng/mLのレベルに、高くすることにより、例えばSHPTを有するステージ3もしくは4、または5のCKD患者の血漿iPTHを、カルシウム代謝、またはリン代謝、またはこれらのマーカー、または前述の任意の組み合わせを妨害することなく、正常化する。本方法は、例えば、約120 ng/mL~約200 ng/mL、または約120 ng/mL~約160 ng/mL、または約150 ng/mL~約200 ng/mLの範囲の血清25-Dレベルを達成するための反復投与を含み得る。

40

## 【0031】

材料および方法は、別途記述がない限り、以下に詳述される、任意選択のさらなる要素、特徴、およびステップのうちの1つ以上の任意の組み合わせを含む実施形態を含むことが企図される。

## 【0032】

人体に対して実施される方法の特許を禁止する管轄区域においては、組成物のヒト対象へ

50

の「投与」の意味は、ヒト対象が任意の手法（例えば、経口、吸入、局所適用、注射、挿入など。）で自己投与するであろう調整された物質を処方することに限定されるものとする。特許可能な主題を定義する法律または規制に則った最も広い合理的な解釈が意図されている。人体に対して実施される方法の特許を禁止しない管轄区域では、組成物の「投与」は、人体に対して実施される方法と前述の活動の両方を含む。

【0033】

本明細書で使用される場合、「含む (comprising)」という用語は、指定されたものに加えて、他の薬剤、要素、ステップ、または特徴を含む可能性を示す。

【0034】

本明細書で使用する場合、「ビタミンD不足症および欠乏症」は一般に、血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルが30 ng/mL未満であると定義される。 10

【0035】

本明細書で使用する場合、「高カルシウム血症」は、補正血清カルシウムレベルが10.2 mg/dLを超えている患者の状態を指す。ヒトの正常な補正血清カルシウムレベルは約8.6~10.2 mg/dLである。本明細書で使用される場合、「高カルシウム尿症」という用語は、患者が男性で275 mgを超え、女性で250 mgを超える尿中カルシウム排泄を有する患者の状態を指す。代替の方法では、高カルシウム尿症は、体重1 kgあたり4 mgを超えるカルシウムの毎日の尿中排泄として定義することができる。別の代替案として、高カルシウム尿症は、尿1リットルあたり200 mgを超えるカルシウムの24時間尿中カルシウム濃度として定義することができる。 20

【0036】

本明細書で使用する場合、「高リン血症」という用語は、血清リンレベルが4.6 mg/dLを超えている患者の状態を指す。

【0037】

本明細書で使用する場合、25-ヒドロキシビタミンDという用語は一般的に、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、および25-ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>を含む、25-ヒドロキシビタミンDの形態を指す。本明細書に記載のいかなる方法においても、25-ヒドロキシビタミンDの使用は、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>と25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の組み合わせを含む、それらからなる、または本質的にそれらからなり得ることが企図される。本明細書に記載されるいかなる方法においても、25-ヒドロキシビタミンDの使用は、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む、それからなる、または本質的にそれらからなり得ることが企図される。 30

【0038】

本明細書で使用する場合、「血清総25-ヒドロキシビタミンD」という用語は、血清中の25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>と25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の合計を指す。

【0039】

本明細書で使用する場合、1,25-ジヒドロキシビタミンDという用語は一般的に、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>および1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む、25-ヒドロキシビタミンDの形態を指す。「血清総1,25-ジヒドロキシビタミンD」という用語は、血清中の1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>と1,25-ジヒドロキシ 40

【0040】

本開示による任意の方法または使用において、25-ヒドロキシビタミンDの効果的な投与は、例えば、1日あたり平均30~150 μgの量での投与を含み得る。例えば、1日用量は30 μg、60 μg、90 μg、または120 μgであり得る。個々の用量は、例えば、5~1,000 μgの範囲であり得る。

【0041】

25-ヒドロキシビタミンDは、任意の好適なスケジュールで投与され得る。例えば、投薬スケジュールは、例えば毎日、またはより少ない頻度で、または隔日、または週2回、または週3回、または毎週、または隔週であり得る。効果的な投与は、週あたり約100 50

$\mu\text{g}$  ~ 約  $900\mu\text{g}$  の範囲、または週あたり約  $300\mu\text{g}$  ~ 約  $900\mu\text{g}$  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み得る。週用量は、例えば、週に 2 回または 3 回の用量に分割することができる。例えば、用量を透析治療時に週 3 回投与することができる。

#### 【0042】

25 - ヒドロキシビタミン D は、食物と一緒にあっても、食物と一緒になくても、または食物とは関係なく投与することができる。ある種の実施形態では、25 - ヒドロキシビタミン D は、食物と一緒にではなく、例えば、就寝時に投与され、食物による 25 - ヒドロキシビタミン D の吸収の変動を低下させる。

#### 【0043】

本開示による任意の方法または使用では、方法は、療法開始時の患者の体重に基づいて、さらに任意選択で療法開始時の患者の血清 25 - ヒドロキシビタミン D レベルおよび / または治療の結果としての患者の血清 25 - ヒドロキシビタミン D の所望の上昇に基づいて、選択される用量の 25 - ヒドロキシビタミン D を患者に投与することを含む。様々な態様では、用量は、療法開始時の患者の体重  $1\text{kg}$  あたり約  $0.1\text{mcg}$  ~ 療法開始時の患者の体重  $1\text{kg}$  あたり約  $1\text{mcg}$  の、任意選択で、療法開始時の患者の体重  $1\text{kg}$  あたり約  $0.15\text{mcg}$  ~ 療法開始時の患者の体重  $1\text{kg}$  あたり約  $0.85\text{mcg}$  の 1 日用量であるか、または 1 日用量に相当する量である。いくつかの態様では、1 日用量は、療法開始時の患者の体重  $1\text{kg}$  あたり約  $0.4\text{mcg}$  ~ 約  $0.8\text{mcg}$  であり、任意選択で、本方法は、開始時の患者の体重が  $140\text{kg}$  以上である場合、 $60\text{mcg}$  の開始用量を患者に投与することを含む。

#### 【0044】

本開示の別の態様は、CKD を有する患者の SHPT を治療する方法であって、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 の用量を患者に投与することを含む。様々な態様では、本方法は、少なくとも  $50\text{ng/ml}$ 、または少なくとも  $50.8\text{ng/ml}$ 、または少なくとも  $51\text{ng/ml}$ 、または少なくとも  $60\text{ng/ml}$  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用量を選択することを含む。様々な例では、本方法は、少なくとも  $50\text{ng/ml}$ 、または少なくとも  $50.8\text{ng/ml}$ 、または少なくとも  $51\text{ng/ml}$ 、または少なくとも  $60\text{ng/ml}$  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患者の用量を選択することを含む。任意選択で、投与は徐放性経口投与による。様々な態様では、用量は 1 日用量である。様々な態様では、 $\text{mcg}$  での用量 (D) は、キログラムでの療法開始時の患者の体重 (W) および  $\text{ng/ml}$  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 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 の範囲にある。様々な場合では、患者の体重 W は、 $50\text{kg}$  ~  $180\text{kg}$  の範囲にある。患者は、いくつかの態様では、ステージ 3 またはステージ 4 の CKD を有している。また、様々な態様では、患者の用量は、少なくとも  $50\text{ng/ml}$ 、または少なくとも  $50.8\text{ng/ml}$ 、または少なくとも  $51\text{ng/ml}$ 、または少なくとも  $60\text{ng/ml}$  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。例示的な例では、本方法は、治療前のベースラインと比較して、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。

#### 【0045】

本開示による任意の方法または使用において、25 - ヒドロキシビタミン D の効果的な投与は、25 - ヒドロキシビタミン D を投与して、血清総 25 - ヒドロキシビタミン D を  $50\text{ng/ml}$  を超える、任意選択で少なくとも  $50.8\text{ng/ml}$ 、任意選択で少なくとも  $51\text{ng/ml}$  または少なくとも  $60\text{ng/ml}$  のレベルに増加させることを含み得る

10

20

30

40

50

。母集団の観点から、SHP T進行を経験している対象の割合は、例えば、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%以下である可能性がある。投与される25-ヒドロキシビタミンDの量は、患者、または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300 ng/mL、最大200 ng/mL、または最大150 ng/mL、または最大120 ng/mL、または最大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り、さらに高カルシウム血症、高リン血症、および/または高カルシウム尿症を引き起こすことがない。例えば、本方法は、25-ヒドロキシ  
10  
ビタミンDを増加させて、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、または50 ng/mL超～約200 ng/mL、または50 ng/mL超～約100 ng/mLの範囲の、任意選択で60 ng/mL～約300 ng/mL、または60 ng/mL超～約200 ng/mL、または60 ng/mL超～約100 ng/mLの範囲の、濃度に維持することを含むことができる。本方法は、25-ヒドロキシビタミン療法を開始後、少なくとも12週間、少なくとも19週間、または少なくとも26週間にわたり、血清総25-ヒドロキシビタミンDをそのようなレベルおよび/またはそのような量に増加させる25-ヒドロキシビタミンD療法を含むことができ、任意の所望の期間、例えば、少なくとも39週間、または少なくとも52週間以上継続  
20  
することができる。様々な態様では、SHP T進行の予防、停止、または逆転は、26週間以上にわたって達成される。本方法は、血清総25-ヒドロキシビタミンDを、療法目標範囲、例えばそのような範囲で定常状態の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを維持するようなレベルに、および/または例えば、そのような量に増加させるための25-ヒドロキシビタミンD療法を含むことができる。

#### 【0046】

様々な態様では、SHP T進行は、(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、パリカルシトリオール、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週間の治療に基づいている。例えば、26週間の治療後のSHP T  
30  
進行の比較は、毎日1 mcgのパリカルシトリオールを投与されている患者、または1日あたり0.25 µgのカルシトリオールを投与されている患者、または1日あたり0.5 µgのカルシトリオールを投与されている患者、または1日あたり0.25 µgのドキセルカルシフェロールを投与されている患者、またはエルゴカルシフェロール(1日あたり14,000 IU、もしくは1日あたり35,000 IU、もしくは1日あたり50,000 IU、もしくは1日あたり105,000 IU)を投与されている患者、またはコレカルシフェロール(1日あたり5,000 IU、もしくは1日あたり7,000 IU、もしくは1日あたり14,000 IU、もしくは1日あたり28,000 IU、もしくは1日あたり35,000 IU、もしくは1日あたり50,000 IU)を投与されている患者、と  
40  
比較できる。また、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が提供され、当該方法が、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、(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)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。任意選択で、本方法は、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)患者の血清iPTHを減少させること、または(c)これらの任意の組み合わせ、を含む。様々な態様では、血清総25-ヒドロキシビタミンDは、治療前のレベルと比較して20 ng/mLを超えて増加する。様々な態様では、血清i  
50

P T Hは、治療前のレベルと比較して、少なくとも10 pg/mL、少なくとも20 pg/mL、または少なくとも30 pg/mL減少する。様々な例では、血清i P T Hは治療前のレベルと比較して30%を超えて減少する。

【0047】

さらに、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 ng/mLを超えて増加させかつ維持すること、(b)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、方法が提供される。S H P T進行の予防、停止、または逆転の本開示されている方法の様々な例では、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。

10

【0048】

さらに、(a)患者の血清総25-ヒドロキシビタミンDを20 ng/mLを超えて増加させかつ維持すること、(b)患者の血清i P T Hを少なくとも30 pg/mL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、当該方法が、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を患者に投与することを含む、方法が提供される。

【0049】

本開示の別の態様は、S H P TおよびC K D(例えば、ステージ3またはステージ4)を有する患者を、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(例えば、25ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)の用量で治療して、患者の血清25-ヒドロキシビタミンDレベルの所望の増加(上昇)をもたらす、方法である。加えて、または代替的に、S H P TおよびC K D(例えば、ステージ3またはステージ4)を有する患者を、患者の体重および治療前のベースライン血清25-ヒドロキシビタミンD濃度に基づいて選択される25-ヒドロキシビタミンD(例えば、25ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)の用量で治療して、例えば治療後または定常状態での所望の血清25-ヒドロキシビタミンDレベルをもたらす、方法がある。

20

【0050】

30 mcgのR a y a l d e e(登録商標)徐放性カルシフェジオールを12週間毎日投与した後、療法開始時に低体重の患者では、比較的大きい血清25-ヒドロキシビタミンDの上昇を経験し、一方、療法開始時に比較的高体重の患者は、比較的低い血清25-ヒドロキシビタミンDの上昇を経験したことが観察された(下記の実施例1の図5を参照)。12週間の療法後に得られた患者の血清25-ヒドロキシビタミンD濃度も、比較的低体重患者では比較的高レベルになる傾向があったが、レベルは、また患者のベースライン血清25-ヒドロキシビタミンD濃度によっても影響を受けた(以下の実施例1の図6を参照)。言い換えれば、高体重の患者は、血清25-ヒドロキシビタミンDの同等の上昇を経験するために、より高い用量の25-ヒドロキシビタミンDを必要とする。同様に、ビタミンDが不十分または不足している高体重の患者(例えば、10 ng/mLのベースライン血清25-ヒドロキシビタミンD)の場合、その患者が50 ng/mLの血清25-ヒドロキシビタミンDレベルに達するには比較的高用量が必要であり、またその患者が血漿i P T Hの少なくとも30%の低下を経験するためにはより高用量が必要である。ベースライン体重(kg)あたりの用量(30 mcg)の関数としての血清25-ヒドロキシビタミンD濃度(ng/mL)の患者の増加が、正の相関関係を示し、例えば、線形モデルに適合させた場合、傾きは約63であり、切片がゼロに調整された場合、約70であったことも、観察された(以下の実施例1の図7を参照)。

30

40

【0051】

上記を考慮して、本明細書に提供されるのは、患者(例えば、C K Dを有する患者)における副甲状腺機能亢進症(例えばS H P T)を治療する方法であって、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

50

ビタミンDの用量を患者に投与することを含む、方法である。また、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の増加から利益を得るであろう任意の状態（例えば、ビタミンD不足）を治療する方法であって、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の用量を患者に投与することを含む、方法も提供される。用量は、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の任意の所望の上昇（例えば、少なくとも10 ng/ml、または20 ng/ml、または30 ng/ml、または40 ng/ml、または45 ng/ml、または50 ng/ml）または任意の治療後（または定常状態）血清25-ヒドロキシビタミンD濃度（例えば、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）を提供するように選択することができる。投与は、任意の適切な形態および投与経路、例えば、任意の経路による徐放性投与、任意の放出メカニズムによる経口投与であり得、そしてまた、徐放性経口投与として企図される。投与の頻度は、例えば、毎日、隔日、毎週3回、毎週、隔週、または毎月など、必要に応じて選択することができる。徐放性経口投与による毎日の投与が企図されている。毎日の投薬以外の頻度が選択された場合、用量は、同等の毎日の投与濃度に基づいて単純にスケールリング（比率化（ratioed））することができ、例えば、毎日30 mcgではなく毎週210 mcgである。

#### 【0052】

ある種の実施形態では、mcgでの用量（D）は、キログラムでの療法開始時の患者の体重（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60～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。例えば、血清25-ヒドロキシビタミンDの40 ng/mlの上昇を必要とする70 kgの患者には、40 mcgの1日用量を与えることができ、血清25-ヒドロキシビタミンDの40 ng/mlの上昇を必要とする120 kgの患者には、70 mcgの1日用量を与えることができる。別のタイプの実施形態では、スケールリングファクタFは、療法開始時の患者の体重に基づいて追加の構成要素を有することができる、例えば、より高体重を有する患者は、比較的より低体重を有する患者と比較して、比較的高mcg/kg用量を得る（例えば、 $F = f - (Y \times W)$ ）、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の範囲にあり、Yは0.01～0.1の範囲の単位のない調整ファクタである）。

#### 【0053】

前述の用量選択は、本明細書の開示の一態様である任意の他の方法で、任意選択で本明細書に記載の他の投薬および結果要素と組み合わせて使用することができる。

#### 【0054】

本明細書の開示による任意の方法または使用において、25-ヒドロキシビタミンDの効果的な投与は、カルシウム代謝、またはリン代謝、またはこれらのマーカー、または前述の任意の組み合わせを妨害することを回避することを含み得る。例えば、本方法は、治療前のベースライン濃度に関して、血清カルシウムを有意に増加させないこと、または血清リンを有意に増加させないこと、またはFGF23を有意に増加させないことを含み得る。本方法は、治療前のベースライン濃度に関して、血清カルシウムを有意に増加させないこと、および血清リンを有意に増加させないことを含むことができる。本方法は、治療前のベースライン濃度に関して、血清カルシウムを有意に増加させないこと、血清リンを有意に増加させないこと、およびFGF23を有意に増加させないことを含むことができる。本方法は、治療前のベースライン濃度に関して、高カルシウム血症を引き起こすことを回避するか、または高リン血症を引き起こすことを回避するか、または高カルシウム尿症を引き起こすことを回避するか、またはFGF23を上昇させることを回避することがで



きる。例えば、本方法は、高カルシウム血症および高リン血症を引き起こさないことを含み得る。本方法は、治療前のベースライン濃度に関して、高カルシウム血症、高リン血症、およびFGF23の上昇を、引き起こさないことを含むことができる。本方法は、治療前のベースライン濃度に関して、高カルシウム血症、高リン血症、高カルシウム尿症、およびFGF23の上昇を、引き起こさないことを含むことができる。

#### 【0055】

本明細書の開示による任意の方法または使用では、25 - ヒドロキシビタミンDの効果的な投与は、血清総25 - ヒドロキシビタミンDが定常状態の目標レベルに増加する間に、血清総25 - ヒドロキシビタミンDの比較的低い1日平均上昇、例えば、4 ng/mL以下、または3.5 ng/mL以下、または3 ng/mL以下、または2 ng/mL以下の1日平均上昇、を提供することを含み得る。任意選択で、血清総25 - ヒドロキシビタミンDの増加中の血清総25 - ヒドロキシビタミンDの1日平均上昇は、少なくとも0.2 ng/mL、または少なくとも0.3 ng/mL、または少なくとも0.5 ng/mL、または少なくとも1 ng/mL、または少なくとも2 ng/mL、または少なくとも2.5 ng/mLであり得、例えば、約0.2 ng/mL ~ 約4 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約3.5 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約3 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約2.5 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約2 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約1 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約4 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約3.5 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約3 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約2.5 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約2 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約1 ng/mLの範囲であり得る。約3 ng/mLの上限が特に考慮される。同様に、個々の投与後24時間以内に最大血清総25 - ヒドロキシビタミンDの上昇(C<sub>24</sub>)が、4 ng/mL以下、または3.5 ng/mL以下、または3 ng/mL以下、または2 ng/mL以下であり得、および任意選択で少なくとも0.2 ng/mL、または少なくとも0.3 ng/mL、または少なくとも0.5 ng/mL、または少なくとも1 ng/mL、または少なくとも2 ng/mL、または少なくとも2.5 ng/mL、例えば約0.2 ng/mL ~ 約4 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約3.5 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約3 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約2.5 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約2 ng/mL、または約0.2 ng/mL ~ 約1 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約4 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約3.5 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約3 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約2.5 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約2 ng/mL、または約0.3 ng/mL ~ 約1 ng/mLの範囲であり得る。約3 ng/mLの上限が特に考慮される。

#### 【0056】

本明細書の開示による代替方法では、本方法は、任意選択で例えば毎月、隔週、または毎週などの低頻度投与によって、3 ng/mLを超える可能性のある、例えば、少なくとも0.2 ng/mL、0.3 ng/mL、1 ng/mL、2 ng/mL、3 ng/mL、5 ng/mL、もしくは10 ng/mLおよび最大30 ng/mL、もしくは20 ng/mL、もしくは10 ng/mLであり得る、例えば約0.2 ng/mL ~ 30 ng/mL、もしくは0.3 ng/mL ~ 10 ng/mL、もしくは0.3 ng/mL ~ 20 ng/mL、または> 3 ng/mL ~ 30 ng/mL、> 3 ng/mL ~ 20 ng/mL、もしくは> 3 ng/mL ~ 10 ng/mL、または> 3 ng/mL ~ 7 ng/mL、もしくは> 3 ng/mL ~ < 7 ng/mL、または> 3 ng/mL ~ 6 ng/mL、もしくは> 3 ng/mL ~ 5 ng/mL、もしくは> 3 ng/mL ~ 4 ng/mLの範囲であり得る、C<sub>24</sub>を提供しながら、血清総25 - ヒドロキシビタミンDが定常状態の目標レベルに増加する間に、例えば4 ng/mL以下、または3 ng/mL以下、または2 ng/mL以下、および任意選択で少なくとも0.2 ng/mL、または少なくとも0.3 ng/mLの血清総25 - ヒドロキシビタミンDの比較的低い1日平均上昇を提供することを含み得る。

## 【 0 0 5 7 】

本明細書の開示による別の代替方法では、本方法は、任意選択で例えば毎月、隔週、または毎週などの低頻度投与によって、少なくとも  $0.2 \text{ ng/mL}$ 、 $0.3 \text{ ng/mL}$ 、 $1 \text{ ng/mL}$ 、 $2 \text{ ng/mL}$ 、 $3 \text{ ng/mL}$ 、 $5 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $10 \text{ ng/mL}$  および最大  $30 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $20 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $10 \text{ ng/mL}$  であり得る、例えば約  $0.2 \text{ ng/mL} \sim 30 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $0.3 \text{ ng/mL} \sim 10 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $0.3 \text{ ng/mL} \sim 20 \text{ ng/mL}$ 、または  $> 3 \text{ ng/mL} \sim 30 \text{ ng/mL}$ 、 $> 3 \text{ ng/mL} \sim 20 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $> 3 \text{ ng/mL} \sim 10 \text{ ng/mL}$ 、または  $> 3 \text{ ng/mL} \sim 7 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $> 3 \text{ ng/mL} \sim < 7 \text{ ng/mL}$ 、または  $> 3 \text{ ng/mL} \sim 6 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $> 3 \text{ ng/mL} \sim 5 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $> 3 \text{ ng/mL} \sim 4 \text{ ng/mL}$  の範囲であり得る、約  $C_{24}$  を提供しながら、血清総  $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  が定常状態の目標レベルに増加する間に、約  $0.2 \text{ ng/mL} \sim 約 10 \text{ ng/mL}$ 、または約  $0.3 \text{ ng/mL} \sim 約 10 \text{ ng/mL}$ 、または約  $0.5 \text{ ng/mL} \sim 約 10 \text{ ng/mL}$ 、または約  $1 \text{ ng/mL} \sim 約 10 \text{ ng/mL}$  の範囲、約、例えば  $3 \text{ ng/mL}$  以下または  $2 \text{ ng/mL}$  以下、および任意選択で少なくとも  $0.2 \text{ ng/mL}$ 、または少なくとも  $0.3 \text{ ng/mL}$  である、血清総  $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  の1日平均上昇を提供することを含み得る。

## 【 0 0 5 8 】

本明細書の開示による任意の方法または使用では、 $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  の効果的な投与は、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、例えば8～14週間、8～12週間、または10～12週間の期間にわたって血清総  $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  を定常状態レベルに増加させることを含み得る。例えば、 $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  の効果的な投与は、血清総  $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  を、少なくとも8週間、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、例えば、8～14週間、8～12週間、または10～12週間の期間にわたって、約  $50 \sim 約 300 \text{ ng/mL}$ 、もしくは約  $50 \sim 約 200 \text{ ng/mL}$ 、もしくは約  $50 \sim 約 100 \text{ ng/mL}$ 、または  $50 \text{ 超} \sim 約 300 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $50 \text{ 超} \sim 約 200 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $50 \text{ 超} \sim 約 100 \text{ ng/mL}$  の範囲、任意選択で少なくとも  $50.8 \text{ ng/mL}$ 、任意選択で少なくとも  $51 \text{ ng/mL}$ 、任意選択で、約  $60 \sim 約 300 \text{ ng/mL}$ 、もしくは約  $60 \sim 約 200 \text{ ng/mL}$ 、もしくは約  $60 \sim 約 100 \text{ ng/mL}$ 、または  $60 \text{ 超} \sim 約 300 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $60 \text{ 超} \sim 約 200 \text{ ng/mL}$ 、もしくは  $60 \text{ 超} \sim 約 100 \text{ ng/mL}$  以上の範囲の定常状態レベルに増加させることを含み得る。

## 【 0 0 5 9 】

本明細書の開示による任意の方法または使用では、 $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  の効果的な投与は、 $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  を投与して、患者の血清総  $1,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}$  を少なくとも  $40 \text{ pg/mL}$ 、または少なくとも  $45 \text{ pg/mL}$ 、および任意選択で  $62 \text{ pg/mL}$  以下、例えば  $40 \text{ pg/mL}$  または  $45 \text{ pg/mL}$  の範囲の定常状態レベルに増加させることを含み得る。

## 【 0 0 6 0 】

本明細書の開示による任意の方法または使用では、患者は、療法開始時にビタミンDが不十分である、例えば、 $30 \text{ ng/mL}$  未満の血清総  $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  を有する患者であり得る。任意選択で、療法開始時の患者の血清総  $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  は  $30 \text{ ng/mL}$  未満であり得る。

## 【 0 0 6 1 】

本明細書の開示による任意の方法または使用では、患者は、療法開始時に  $30 \text{ ng/mL}$  超または約  $30 \text{ ng/mL}$  の血清総  $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  を有する患者であり得る。任意選択で、患者は、療法開始時に  $40 \text{ ng/mL}$  超または約  $40 \text{ ng/mL}$  の血清総  $25\text{-ヒドロキシビタミンD}$  を有する患者であり得る。

## 【 0 0 6 2 】

10

20

30

40

50

本明細書の開示による任意の方法または使用では、患者は、C K D、任意選択でC K Dステージ3～5、またはステージ3～4、またはステージ5を有する患者であり得る。任意選択で、患者は、血液透析による治療も受けている患者であり得る。

【0063】

本方法は、血漿i P T Hレベルを低下させるため25-ヒドロキシビタミンD療法を含むことができる。本方法は、その治療前のレベルと比較して、血漿i P T Hを少なくとも約15%、例えば、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、または少なくとも約50%低下させるために25-ヒドロキシビタミンDを含むことができる。別の態様では、25-ヒドロキシビタミンDの反復投与は、任意選択で、その治療前のレベルと比較して、患者集団の平均血漿インタクトP T Hレベルを少なくとも約15%、例えば、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、または少なくとも約50%低下させるのに有効な量で、患者集団に投与される。

10

【0064】

本方法は、骨塩密度を、例えば、Tスコアが少なくとも-2.5、または-2.5より大きい、または少なくとも-2.0、または少なくとも-1.5、または少なくとも-1.0、または-1.0より大きくなるまで増加させる25-ヒドロキシビタミンD療法を含み得る。本方法は、骨吸収マーカー、例えば1つ以上の、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の、血中レベルを減少させるための25-ヒドロキシビタミンD療法を含むことができる。例えば、マーカーは、検査室測定技術の基準範囲内まで低下させることができる。別の態様では、マーカーは、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%低下させることができる。

20

【0065】

別の態様では、本方法は、本明細書に記載の25-ヒドロキシビタミンD療法を、1, 25-ジヒドロキシビタミンD療法の非存在下、またはカルシトリオール療法の非存在下、またはドキセルカルシフェロール療法の非存在下、またはアルファカルシドール療法の非存在下、またはバリカルシトール療法の非存在下、またはマキサカルシトール療法の非存在下、またはファレカルシトリオール療法の非存在下、または活性型ビタミンD類似体による療法の非存在下で投与することを含み得る。

30

【0066】

別の態様では、本方法は、本明細書に記載されているように、かつシナカルセト療法の非存在下で、25-ヒドロキシビタミンD療法を投与することを含み得る。

【0067】

別の態様では、本方法は、本明細書に記載されているように25-ヒドロキシビタミンD療法の投与、およびシナカルセト療法の同時投与を含むことができる。

【0068】

25-ヒドロキシビタミンDは任意の形態で投与することができるが、一態様では、25-ヒドロキシビタミンDは、放出調節、例えば持続放出または遅延型持続放出によって投与することができる。例えば、持続放出を経口剤形により達成することもでき、または持続放出を経皮パッチにより達成することもできる。別の態様では、持続送達は、時間をかけて化合物をゆっくりと注射または注入すること、例えば、静脈内送達をゆっくりと押し進めることにより提供され得る。例えば、静脈内送達は、少なくとも1時間の間にわたって、任意選択で1時間～5時間にわたって行うことができる。投与は、例えば、血液透析治療と並行して行うことができる。別の態様では、投与は、患者が血液透析を受けていない間に行うことができる。

40

【0069】

ある種の実施形態では、25-ヒドロキシビタミンDは経口投与される。例えば、25-ヒドロキシビタミンDは、経口持続放出性製剤で投与され得る。代替の方法では、25-

50

ヒドロキシビタミンDは、経口持続放出性製剤によって達成される場合と同様の血清25-ヒドロキシビタミンDの薬物動態プロファイルを生成するために、経口即放性製剤にして、1日を通して長時間かけて、複数回投与で投与され得る。

#### 【0070】

本明細書の開示による任意の方法または使用では、25-ヒドロキシビタミンDの効果的な投与は、CYP24A1の実質的な誘導を回避するために25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含み得る。例えば、本方法は、血清24,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>/血清総25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>×100、として計算されるビタミンD代謝物の比率(VMR)が5以下、または4.8以下を達成するために、25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含むことができる。

10

#### 【0071】

副甲状腺機能亢進症は、慢性的に低い血清カルシウムレベル、ビタミンD欠乏症、および腎臓病によって引き起こされる可能性がある。副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺の良性腫瘍(腺腫)、または頻度は低いが癌性腫瘍によっても引き起こされる可能性がある。副甲状腺機能亢進症は、2つ以上の副甲状腺が肥大した場合にも引き起こされる可能性がある(過形成)。副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺の肥大、多発性内分泌腫瘍症、放射線被曝、およびリチウム療法の使用など、副甲状腺の他の機能障害によって引き起こされる可能性がある。副甲状腺機能亢進症を引き起こす副甲状腺腫瘍には、多発性内分泌腫瘍症MEN1およびMEN2Aが含まれる。

#### 【0072】

正常なベースライン値を超える血漿iPTHの増加に関連する疾患および状態には、腎性骨異栄養症、嚢胞性線維性骨炎、骨軟化症、骨粗鬆症、骨減少症、骨外性石灰化、および関連する障害、例えば、骨痛、関節周囲炎およびモッカーバーグ硬化症が含まれる。肺血管石灰化および肺高血圧症、心血管疾患、および尿毒症性最小動脈石灰化症(CUA)を含む軟部組織および血管石灰化は、副甲状腺機能亢進症の追加の深刻な結果である。副甲状腺機能亢進症の他の症状には、心血管の構造および機能の変化、免疫機能障害、腎性貧血、神経障害、血液学的異常、および内分泌機能異常が含まれる。副甲状腺機能亢進症は、加齢に伴うビタミンD欠乏症(ARVD)症候群と関連している可能性がある。

20

#### 【0073】

経口を意図した制御放出組成物は、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>および/または25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>が単位用量あたり1~1000μgの濃度で含有するように設計し、例えば、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>および/または25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>が長期間にわたって、例えば、少なくとも4時間、または少なくとも8時間、または少なくとも12時間、または少なくとも24時間にわたって、実質的に一定に放出されるように調製することができる。

30

#### 【0074】

経口投与に適した25-ヒドロキシビタミンDの持続放出形態の調製は、多くの異なる技術に従って実施することができる。例えば、1つ以上の25-ヒドロキシビタミンD化合物をマトリックス内に分散させることができ、すなわち、速度制御成分と賦形剤との比率が選択されている選択混合物をマトリックス内に分散させ、任意選択でコーティング材料で覆うことができる。また別の方法では、1つ以上の様々なコーティング技術を利用して、医薬製剤からの25-ヒドロキシビタミンDの放出速度を制御することができる。例えば、コーティングが経時的に徐々に溶解することにより、任意選択でマトリックスに入った剤形内容物を局所環境の体液に曝露することができる。ある種の実施形態では、コーティングが透過性になった後、そのコーティングを通して、例えば、コーティング内に含有されるマトリックスの外表面から25-ヒドロキシビタミンDが拡散する。そのようなマトリックスの表面で25-ヒドロキシビタミンDが使い果たされるか、または枯渇すると、下層にある蓄えは、マトリックスを介した外部溶液への拡散によって枯渇し始める。別の種類の実施形態では、透過性のコーティングまたは構造を介した25-ヒドロキシビタミンDの放出は、そこに含有されるマトリックスの段階的な崩壊または侵食、例えば、マ

40

50

トリックスの1つ以上の成分の溶解度によって影響を受ける。別の種類の実施形態では、25 - ヒドロキシビタミンDの放出は、マトリックスの段階的な崩壊または侵食による、例えば、マトリックスの1つ以上の成分の溶解度によるものであり、かつ/または物理的完全性の欠如、マトリックスを取り囲む任意のコーティングまたは他の構造がないことによるものである。剤形は、任意選択で、25 - ヒドロキシビタミンDと同じ領域または異なる領域に別の活性剤をさらに含み得る。例えば、追加の活性剤は、カルシウムを含み得る。

#### 【0075】

一態様では、製剤は、胃管、例えば胃、小腸、または結腸の内容物に曝露された場合に、持続放出用成分を放出可能に結合するマトリックス内に1つ以上の25 - ヒドロキシビタミンD化合物を提供する。 10

#### 【0076】

本発明の一実施形態では、25 - ヒドロキシビタミンDの制御放出経口製剤は、一般に以下の手順に従って調製される。十分な量の25 - ヒドロキシビタミンD、例えば、カルシフェジオールを、USPグレードの無水エタノール（または他の好適な溶媒）の最小容量に完全に溶解させ、好適な量および種類の医薬品グレードの賦形剤と混合して、室温でも人体の正常な体温でも固体または半固体であるマトリックスを形成する。マトリックスは、腸および/または結腸で徐々に崩壊する。

#### 【0077】

好適な製剤では、マトリックスは25 - ヒドロキシビタミンD化合物と結合し、25 - ヒドロキシビタミンDが、単純な拡散および/または段階的な崩壊によって、4 ~ 8時間、またはそれ以上の期間にわたり小腸および/または結腸の内容物に緩徐に比較的安定して、例えば、実質的に一定して放出されるようにする。 20

#### 【0078】

上記のように、25 - ヒドロキシビタミンDの制御放出を提供するための手段は、活性成分を約4時間以上の時間をかけて送達する既知の制御放出送達システムのいずれかを含む任意の好適な制御放出送達システムから選択されてよく、それらには、ワックスマトリックスシステム、およびEUDRAGIT RS / RLシステム（Rohm Pharma, GmbH, Weite rstadt, Germany）が含まれる。

#### 【0079】

ワックスマトリックスシステムは、一種の親油性マトリックスを提供する。ワックスマトリックスシステムは、例えば、蜜ろう、白色ワックス、マッコウクジラワックスまたは類似の組成物を利用することができる。ある種の実施形態では、ワックスは、非消化性ワックス、例えば、パラフィンである。活性成分はワックス結合剤中に分散され、腸液中でゆっくりと崩壊して活性成分を徐々に放出する。25 - ヒドロキシビタミンDを含浸させたワックス結合剤は、ソフトゲルカプセル内に充填され得る。ソフトゲルカプセルは、1つ以上のゲル形成剤、例えば、ゼラチン、デンプン、カラギーナン、および/または他の薬学的に許容されるポリマーを含んでよい。一実施形態では、部分的に架橋された軟ゼラチンカプセルが使用される。別の選択肢として、植物系のカプセルを使用できる。ワックスマトリックスシステムでは活性成分がワックス結合剤に分散されており、これが体温で軟化し、腸液でゆっくりと崩壊して活性成分を徐々に放出する。システムは、ワックスの混合物を、任意選択のさらなる油と共に好適に含んで、体温より高いが、軟カプセルもしくは硬カプセルのシェル、または植物性カプセルシェルを作製するために使用される選択された製剤、あるいはシェルケーシングまたは他のコーティングを作製するために使用される他の製剤の溶融温度よりは低い融点を達成することができる。 30 40

#### 【0080】

具体的には、好適な一実施形態では、マトリックス用に選択されたワックスを溶融して、完全に混合する。その後、所望量の油を加えた後、十分に混合して均質化する。次に、ワックス状混合物をその融点のすぐ上の温度まで徐々に冷却する。エタノールに溶解した所望量の25 - ヒドロキシビタミンDを溶融マトリックスに均一に分配し、マトリックスを 50

カプセル、例えば、植物系またはゼラチン系のカプセルに充填する。充填されたカプセルは、任意選択で、アセトアルデヒドなどのアルデヒドを含有する溶液で適切な時間処理され、使用時に、カプセルシェル内のポリマー、例えば、ゼラチンを部分的に架橋する。カプセルシェルは、数週間にわたって次第に架橋され、それにより、胃および腸上部の内容物への溶解に対してより耐性になる。適切に構築されている場合、このゼラチンシェルは経口投与後に徐々に溶解し、小腸に到達する頃には（完全に崩壊することなく）十分に多孔質になり、25 - ヒドロキシビタミンDがワックスマトリックスから小腸および/または結腸の内容物中にゆっくりと拡散できるようにする。

【0081】

本発明の方法での使用に好適な他の脂質マトリックスの例には、グリセリド、脂肪酸および脂肪アルコール、ならびに脂肪酸エステルの中の1つ以上が含まれる。 10

【0082】

ワックスマトリックスは、その予想される有効期間にわたって剤形の放出特性を安定させる安定化成分を含有することができる。安定化成分は、セルロース成分、例えば、セルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり得る。

【0083】

一実施形態では、製剤は、25 - ヒドロキシビタミンD化合物のための油性ビヒクルを含んでよい。薬学的に許容される任意の油を使用することができる。例としては、動物（例えば、魚）、植物（例えば、大豆）、および鉱油が挙げられる。油は、使用される25 - ヒドロキシビタミンD化合物を容易に溶解することが好ましい。油性ビヒクルは、鉱油、特に流動パラフィンなどの非消化性油、およびスクアレンを含み得る。ワックスマトリックスと油性ビヒクルとの比率は、25 - ヒドロキシビタミンD化合物の所望の放出速度を達成するために最適化することができる。したがって、より重い油成分が使用される場合、比較的少ないワックスマトリックスを使用することができ、より軽い油成分が使用される場合、比較的多いワックスマトリックスが使用され得る。 20

【0084】

別の好適な制御放出経口薬物送達システムは、活性25 - ヒドロキシビタミンD成分が、例えば、寸法が25 / 30メッシュである顆粒に形成されるEUDRAGIT RL / RSシステムである。次いで、顆粒は、薄いポリマーラッカーで均一にコーティングされ、これは水不溶性であるが緩徐な水透過性である。コーティングされた顆粒は、酸化防止剤、安定剤、結合剤、潤滑剤、加工助剤などのうちの1つ以上を含む任意の添加剤と混合することができる。混合物は、圧縮して、使用前は硬く乾燥した、さらにコーティングが可能な錠剤にしてもよく、またはカプセルに注入してもよい。錠剤またはカプセルが飲み込まれ、胃液および腸液と接触すると、薄いラッカーが膨潤し始め、ゆっくりと腸液が浸透する。腸液がラッカーコーティングにゆっくりと浸透すると、含有されている25 - ヒドロキシビタミンDがゆっくりと放出される。約4 ~ 8時間、またはそれ以降に、錠剤またはカプセルが小腸を通過するまでには、25 - ヒドロキシビタミンDはゆっくりではあるが、完全に放出されている。したがって、摂取された錠剤は、25 - ヒドロキシビタミンD、ならびに任意の他の活性成分を絶え間なく放出する。 30

【0085】

EUDRAGITシステムは、高透過性ラッカー（RL）と低透過性ラッカー（RS）で構成されている。RSは中性の膨潤性メタクリル酸エステルと少量のトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライドをベースにした水不溶性のフィルム形成剤であり、第四級アンモニウム基と中性エステル基のモル比は約1 : 40である。RLも、中性メタクリル酸エステルと少量のトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライドをベースにした水不溶性の膨潤性フィルム形成剤であり、第四級アンモニウム基と中性エステル基のモル比は約1 : 20である。コーティングの透過性、ひいては薬物放出の時間経過は、コーティング材料のRSとRLの比率を変えることによって調節することができる。Eudragit RL / RSシステムの詳細については、参照により本明細書に組み込まれる、Rohm Tech, Inc., 195 Canal Street, Maiden, 40 50

Mass., 02146 および K. Lehmann, D. Dreher "Coating of tablets and small particles with acrylic resins by fluid bed technology," Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 2 (r), 31-43 (1981) から入手可能な技術出版物を参照されたい。

#### 【0086】

不溶性ポリマーの他の例には、ポリビニルエステル、ポリビニルアセタール、ポリアクリル酸エステル、ブタジエンスチレンコポリマーなどが含まれる。

#### 【0087】

剤形はまた、保存剤または安定化アジュバントなどのアジュバントを含有してもよい。例えば、好ましい製剤は、25 - ヒドロキシビタミンD (例えば、約 30  $\mu$ g、約 60  $\mu$ g、または約 90  $\mu$ g の 25 - ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)、約 2 重量%の無水エタノール、約 10 重量%のラウロイルポリオキシシルグリセリド、約 20 重量%の固形パラフィン、約 23 重量%のモノステアリン酸グリセロール、約 35 重量%の流動パラフィンまたは鉱油、約 10 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および任意選択で少量の抗酸化性保存剤 (例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン) を含む。本発明による製剤はまた、治療的に価値のある他の物質を含有してよく、または本明細書および特許請求の範囲において特定された 2 つ以上の化合物を混合して含有してもよい。

#### 【0088】

経口 25 - ヒドロキシビタミンD の代替として、25 - ヒドロキシビタミンD の静脈内投与も企図される。一実施形態では、25 - ヒドロキシビタミンD は、無菌静脈内ボラスとして投与され、任意選択で、持続放出性プロファイルをもたらす組成物のボラス注射として投与される。別の実施形態では、25 - ヒドロキシビタミンD は、段階的な注射 / 注入を介して、例えば、1 ~ 5 時間かけて投与され、患者の血液中の DBP へ 25 - ヒドロキシビタミンD が制御されて、または実質的に一定に放出される。例えば、組成物は、少なくとも約 1 時間、少なくとも約 2 時間、少なくとも約 3 時間、少なくとも約 4 時間、少なくとも約 5 時間、または少なくとも約 6 時間かけて注射または注入されてもよい。一実施形態では、本発明による静脈内投与を目的とする組成物は、単位用量あたり 1 ~ 100  $\mu$ g の濃度の 25 - ヒドロキシビタミンD 化合物を含有するように設計される。25 - ヒドロキシビタミンD の無菌等張製剤は、25 - ヒドロキシビタミンD を無水エタノール、プロピレングリコールまたは別の好適な溶媒に溶解し、得られた溶液を、1 つ以上の界面活性剤、塩、および保存剤と適切な量の注射用水中で化合させることにより調製され得る。そのような製剤は、例えば、ヘパリンロックを介して、または経時的に安定して注入されるより大量の無菌溶液 (例えば、生理食塩水) への添加によって、シリンジからゆっくりと投与することができる。

#### 【0089】

25 - ヒドロキシビタミンD の好適な持続放出剤形は、以下に挙げられる米国特許および米国特許出願公開などに記載されており、その開示は、参照により本明細書に組み入れられる：2010/0120728 A1、2010/0144684 A1、2013/0137663 A1、8,329,677、8,361,488、8,426,391、8,962,239、および 9,861,644。

#### 【0090】

以下の実施例は、単に本発明を例示するためだけに提供され、その範囲を如何様にも限定するためではない。

#### 【実施例】

#### 【0091】

以下の実施例は、例示のために提供され、本発明の範囲を限定することを意図しない。

#### 【0092】

##### 実施例 1

S H P T、V D I、およびステージ 3 または 4 の C K D の成人被験者 (n = 429) をス

ステージごとに層別化し、2つの同一の並行ランダム化二重盲検試験で、徐放性カルシフェジオール（ERC）またはプラセボのいずれかで毎日治療した。26週間の治療後、すべての被験者を血清総25-ヒドロキシビタミンDのレベルでランク付けし、五分位に分けて、ビタミンDの補充度と、それに関連する血漿iPTH、血清骨代謝回転マーカー、カルシウム、リン、インタクトな線維芽細胞成長因子23（FGF23）およびビタミンD代謝物、推算糸球体濾過率（eGFR）および尿中カルシウム対クレアチニン（Ca：Cr）比の変化との関係を調べた。

#### 【0093】

具体的には、ランダム化二重盲検プラセボ対照デザインを用いた2つの同一の26週間多施設共同試験で、SHPT（血漿iPTH 85および<500 pg/mL）、ステージ3または4のCKD（15および<60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>のeGFR）、およびVDI（血清総25-ヒドロキシビタミンD 10および<30 ng/mL）を有する89の米国の実施施設（site）からの合計429人の被験者が登録された。その他の適格基準には、血清カルシウム 8.4および<9.8 mg/dLならびに血清リン 2.0および<5.0 mg/dLが含まれていた。除外基準には、スポット尿中カルシウム：クレアチニン（Ca：Cr）比>0.2、ネフローゼ範囲タンパク尿（>3 mg/mg Cr）、およびSHPTまたは腎移植のための副甲状腺摘出術の病歴が含まれていた。被験者は、平均ベースライン血清総25-ヒドロキシビタミンDの季節変動を最小限に抑えるために、多くの異なる緯度の部位に段階的に登録された。これらの試験に関する詳細は、Sprague et al., Use of extended-release calcifediol to treat secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease, Am J Nephrol 2016; 44:316-325、およびSprague et al., Extended-release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease, Expert Review of Endocrinology & Metabolism 2017; 12:289-301により以前に公表され、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0094】

被験者はCKDステージによって層別化され、2：1の比率でランダム化され、就寝時に1日1回30 μgのERC（または対応するプラセボ）の経口投与を12週間受け、その後就寝時に1日1回の30または60 μgのERC（またはプラセボ）のさらなる14週間の治療を受けた。血漿iPTHが>70 pg/mL（検査基準範囲の上限）、血清総25-ヒドロキシビタミンDが<65 ng/mL（100 ng/mLを超える値を駆動するリスクを低下させるため）、および血清カルシウムが<9.8 mg/dLの場合、13週目の初めに1日用量を60 μgに増やした。唯一の有効性主要評価項目は、治療20週目から26週目までと定義された有効性評価期間（EAP）の治療前ベースラインからの血漿iPTHの30%の平均減少を達成した治療意図（ITT）集団における被験者の割合であった。

#### 【0095】

合計213人の被験者がこれら2つのRCTの最初のRCT（141人のERCおよび72人のプラセボ）に参加し、216人の被験者が他のRCT（144人のERCおよび72人のプラセボ）に参加し、354人の被験者（83%）が試験を完了した。両方のRCTからのデータは、次の理由でプールされた：（a）試験は共通のプロトコルによって管理されており、（b）米国本土内の複数の実施施設を使用して同時に実施され、（c）被験者集団は、選択基準および実際のベースラインの人口統計学的および生化学的特性に従って類似しており、（d）血清総25-ヒドロキシビタミンD、血清総1,25-ジヒドロキシビタミンD、および血漿iPTHで観察された変化は、ERCまたはプラセボ治療中に類似していた。全体として、222人の被験者（51.7%）がステージ3のCKD



( 1 5 1 人の E R C および 7 1 人の プラセボ ) を有し、 2 0 7 人の被験者 ( 4 8 . 3 % ) がステージ 4 の C K D ( 1 3 4 人の E R C および 7 3 人の プラセボ ) を有していた。

【 0 0 9 6 】

I T T 集団には、試験薬のためにランダム化されたすべての被験者 (  $n = 429$  ) が含まれていた。I T T 集団の被験者の平均年齢は 6 6 歳 ( 範囲 2 5 ~ 8 5 歳 ) で、5 0 % が男性、6 5 % が白人、3 2 % がアフリカ系アメリカ人または黒人、2 1 % がヒスパニック、3 % がその他であった。C K D の最も一般的な原因は、糖尿病および高血圧症であり、平均 e G F R は  $31 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  であった。

【 0 0 9 7 】

プロトコルごとの ( P P ) 集団には、主要なプロトコル偏差がなく、少なくとも 2 つの血清総 2 5 - ヒドロキシビタミン D および 2 つの血漿 i P T H 測定値が、計算されたベースライン値および治療 2 0 週目から 2 6 週目までと定義された E A P に含まれているすべての被験者 (  $n = 356$  ) が含まれていた。P P 集団の人口統計学的およびベースラインデータは、C K D ステージごとにグループ化された表 1 にまとめられている。I T T 集団の分析に基づく結果と実質的に異ならない結果が得られ、被験者数が 2 6 週間の治療期間を通じて一定であったためここでは、P P 集団の分析のみを報告する。6 2 人の I T T 被験者が E A P の前に治療を中止したため除外され、1 1 人は主要なプロトコル違反：禁止されている併用薬の受領 (  $n = 4$  )、すべての選択基準を満たしていない (  $n = 3$  )、投薬コンプライアンス < 8 0 % (  $n = 3$  )、および時期尚早の非盲検化 (  $n = 1$  )、のために除外された。

10

20

30

40

50

表 1

	CKD3	CKD4	合計
被験者数	185	171	356
男性	98	91	189
女性	87	80	167
平均(SE)			
ベースライン eGFR	38.5 (0.6)	23.7 (0.4) <sup>3</sup>	31.4 (0.5)
体重(kg)	98.7 (1.8)	96.8 (1.9)	97.8 (1.3)
BMI	35.1 (0.6)	34.2 (0.6)	34.7 (0.4)
年齢(歳)	65.4 (0.8)	65.3 (0.9)	65.4 (0.6)
血清総 25(OH)D(ng/mL)	19.9 (0.4)	19.2 (0.4)	19.6 (0.3)
血清総 1,25(OH)2D(pg/mL)	39.7 (1.0)	29.9 (1.0) <sup>3</sup>	34.5 (0.7)
血清 24,25(OH)2D <sub>3</sub> (ng/mL)	1.09 (0.04)	1.02 (0.03)	1.05 (0.02)
血漿 iPTH(pg/mL)	129.5 (3.0)	160.1 (4.9) <sup>3</sup>	144.2 (2.9)
血清総アルカリホスファターゼ(U/L)	92.4 (2.1)	94.2 (2.5)	93.2 (1.6)
血清 BSAP(U/L)	36.8 (1.3)	39.3 (1.5)	38.0 (1.0)
血清 CTx-1(pg/mL)	602 (24)	841(32) <sup>3</sup>	717.6 (20.8)
血清 PINP(ng/mL)	86.1 (3.5)	110.5 (5.5) <sup>2</sup>	98.0 (3.3)
血清カルシウム(mg/dL)	9.3 (0.03)	9.2 (0.03) <sup>1</sup>	9.3 (0.02)
血清リン(mg/dL)	3.6 (0.04)	3.9 (0.04) <sup>3</sup>	3.7 (0.03)
血清 FGF-23(pg/mL)	38.2 (3.2)	42.0 (4.0)	40.3 (2.6)
尿中 Ca/Cr 比	0.046 (0.005)	0.031 (0.003) <sup>1</sup>	0.039 (0.003)
	<sup>1</sup> CKD3 被験者と有意差あり、p<0.05		
	<sup>2</sup> CKD3 被験者と有意差あり、p<0.001		
	<sup>3</sup> CKD3 被験者と有意差あり、p<0.0001		

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 8 】

血液およびスポット尿サンプルは、毎週または隔週の間隔で収集され、O O D グローバル セントラルラボ（ケンタッキー州ハイランドハイツ）の該当する安定性ウィンドウ（検証 レポートに記載）中に分析された。血漿 i P T H レベルは、2 サイトサンドイッチ電気化 学発光（R o c h e E l e c s y s、基準範囲 1 5 - 6 5 p g / m L、C V % 2 . 7） によって決定された。血清総 2 5 - ヒドロキシビタミン D は化学発光（D i a S o r i n） によって決定され、血清総 1 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D はラジオイムノアッセイ （I D S）によって決定された。血清 2 5 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub>（定量下限：5 . 0 0 n g / m L、0 . 8 2 ~ 1 . 8 4 の C V % 実行中（w i t h i n - r u n）と 2 . 0 1

～ 4.26% の実行間 (between-run) ) および 24, 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (定量下限: 0.52 ng/mL、CV% 2.18 ~ 4.60 実行中、3.79 ~ 9.29 実行間) を、血清 24, 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> / 血清総 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> \* 100 として計算されたビタミン D 代謝物比 (VMR) を計算する目的で、LC-MS (Synneos) によって決定された。血清 (血漿ではなく) のインタクトな FGF23 レベルは、検証中の回復が良好で長期安定性があるため、酵素結合免疫吸着測定法 (Millipore、基準範囲 0 - 50 pg/mL、CV% 10.6) によって決定された。血清コラーゲン 1 型 C-テロペプチド (CTX-1) は、電気化学発光 (Roche Cobas、基準範囲 0 ~ 856 pg/mL、CV% 1.4) によって測定された。インタクトプロコラーゲン 1 型 N 末端プロペプチド (PINP) は、化学発光免疫測定法 (Roche Cobas 基準範囲 13.8 - 88 ng/mL、CV% 5.0) によって決定され、これは、CKD 患者に蓄積する可能性のあるモノマーを測定し、誤って上昇した結果をもたらすアッセイである。骨特異的アルカリホスファターゼ (BSAP) は、質量ではなく活性を測定するアッセイである ELISA (Quidel、基準範囲 14.9 - 42.4 U/L、CV% 7.7) によって決定された。総アルカリホスファターゼは酵素アッセイによって測定された (Roche Cobas、基準範囲 43 - 115 U/L、CV% 2.0)。その他のパラメータは、標準的な手順で決定された。血清カルシウム値は、低アルブミンのために補正された。

#### 【0099】

ERC またはプラセボによる治療に応じた平均血清総 25 - ヒドロキシビタミン D および 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D および血漿 iPTH の治療前ベースラインからの変化を、試験の途中 (治療 8 ~ 12 週目) および EAP (治療 20 - 26 週目) の両方で CKD ステージによって調べた。ERC は、試験中期および EAP の両方の CKD ステージで、プラセボと同様に平均血清 25 - ヒドロキシビタミン D を増加させた ( $P < 0.0001$ ) (図 1A)。ERC はまた、試験中期および EAP の両方の CKD ステージで、プラセボと比較して平均血清 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D を増加させ、平均血漿 iPTH を低下させた ( $P < 0.05 \sim 0.0001$ ) (図 1B および 1C)。血清 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D および血漿 iPTH の値は、ステージ 3 CKD の被験者の平均ベースライン値がステージ 4 CKD の被験者とは異なるため、ベースラインのパーセンテージとして表された (表 1)。これらの 3 つの主要なパラメータに対するステージ特有の応答がないため、すべての以降の分析は CKD ステージを考慮せずに遂行された。

#### 【0100】

治療後の 25 - ヒドロキシビタミン D の五分位点ごとにグループ化された P 被験者の人口統計学的データおよびベースラインデータを表 2 に示す。治療期間および治療後の 2 - ヒドロキシビタミン D の 5 分位点ごとの血漿 iPTH および血清骨代謝マーカーの分析を表 3 に示す。

#### 【0101】

ERC とプラセボのどちらを投与したかにかかわらず、全被験者をその後、治療後 (EAP) の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D の平均値でランク付けし、五分位に分け、五分位点 1 を最も低いレベルの被験者、五分位点 2 ~ 5 を徐々に高いレベルの被験者と定義した。各五分位点における治療後の平均 (SE) 25 - ヒドロキシビタミン D 値は、PP 被験者の人口統計学的特性およびベースライン特性を (五分位点ごとに) まとめた表 2 の上部と、表 3 の左側に記載されている。各五分位点 2 ~ 5 の平均はすべて、五分位点 1 の対応する平均よりも有意に大きかった ( $p < 0.0001$ )。五分位点 1 および 2 でプラセボを投与された被験者の割合は、それぞれ 96% および 76% であった。五分位点 3 ~ 5 にはプラセボ投与被験者はいなかった。五分位点 2 ~ 5 のデータを、一元配置分散分析とそれに続くボンフェローニ補正によって五分位点 1 のデータと比較した。ベースラインでの平均 (SE) 血清総 25 - ヒドロキシビタミン D は、個々の五分位内で 16.1 (0.6) ~ 21.7 (0.6) ng/mL ( $P < 0.05$ ) の範囲であった。記載されているように、ベースラインでの五分位点間の有意な変動は、平均体重、肥満度指数 (BMI)

、および年齢でも明らかであったが、平均 e G F R、またはミネラルおよび骨の代謝に関連する平均血清と尿のパラメータに違いは検出されなかった。

#### 【 0 1 0 2 】

平均 ( S E ) 治療後血清総 1 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D は、五分位点 1 の 3 4 . 3 ( 1 . 3 ) p g / m L から五分位点 5 の 4 8 . 5 ( 2 . 1 ) p g / m L へ、五分位点全体にわたって徐々に増加した。五分位点 2 ~ 5 の平均は、すべて五分位点 1 の平均よりも有意に大きかった (  $p < 0 . 0 1$  )。

#### 【 0 1 0 3 】

平均 ( S E ) 治療後血清 2 4 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> は、五分位点 1 の 0 . 7 ( 0 . 0 4 ) から五分位点 5 の 5 . 6 ( 0 . 2 7 ) n g / m L へ徐々に増加した。値は、最も上位の 2 つの五分位点についてのみ五分位 1 と異なった (  $P < 0 . 0 5$  )。 10

#### 【 0 1 0 4 】

平均 ( S E ) 治療後 V M R は、五分位点 1 の 3 . 6 ( 0 . 2 2 ) から五分位点 4 の 4 . 8 ( 0 . 2 2 ) に徐々に上昇したが、その後、五分位点 5 の 4 . 7 ( 0 . 1 9 ) で安定したままであった。

#### 【 0 1 0 5 】

平均 ( S E ) 血漿 i P T H は、五分位点 1 および 2 で治療中に上昇傾向にあり、主にプラセボ被験者が含まれていたが、上位 3 つの五分位点では徐々に減少した (  $P < 0 . 0 5$  ) ( 表 3 および図 2 A ) 治療後の平均 i P T H は五分位点 1 で 1 6 6 ( 1 0 ) p g / m L であり、五分位点 3 ~ 5 で有意に低く (  $p < 0 . 0 0 1$  )、それぞれ 1 1 5 ( 6 )、1 0 1 ( 5 )、9 7 ( 5 ) p g / m L に達した ( 図 2 B )。観察された i P T H の低下は、平均血清総 2 5 - ヒドロキシビタミン D が最高レベルに近づくにつれて減弱するように見えた。E A P の治療前のベースラインから血漿中 i P T H が平均 3 0 % 減少した被験者の割合は、五分位点 1 および五分位点 2 では 8 . 5 % であったが、その後五分位点 3 では 2 7 . 8 %、五分位点 4 では 4 2 . 3 %、五分位点 5 では 5 7 . 7 % と直線的に増加した ( 図 3 )。 20

#### 【 0 1 0 6 】

治療期間では所与の五分位点内でおよび治療の終りには五分位点全体にわたって、平均 ( S E ) 血清 C T x - 1、P 1 N P、B S A P、および総アルカリホスファターゼの変化は、血漿 i P T H で観察されたものと同様であった ( 図 2 A および 2 B )。 30

#### 【 0 1 0 7 】

治療後の平均値は、五分位点 1 ~ 3 で上昇したままであった P 1 N P を除いて、すべての五分位点で検査の正常範囲内であった。

#### 【 0 1 0 8 】

血清カルシウムおよびリンの平均 ( S E ) 治療後レベルは、五分位点 1 でそれぞれ 9 . 3 ( 0 . 0 5 ) および 3 . 8 ( 0 . 0 6 ) m g / d L であり、他の 4 つの五分位点でわずかに上昇傾向にあり、五分位点 5 でそれぞれ 9 . 4 5 ( 0 . 0 3 ) および 4 . 0 ( 0 . 0 7 ) m g / d L に達した。e G F R および尿中 C a : C r 比の平均 ( S E ) 治療後値は、5 つの五分位点の間で、それぞれ 2 7 . 8 ( 1 . 1 ) ~ 3 2 . 3 ( 1 . 6 ) m L / 分 / 1 . 7 3 m<sup>2</sup>、および 0 . 0 3 ( 0 . 0 0 4 ) ~ 0 . 0 4 ( 0 . 0 0 6 ) で明らかな傾向なしに変化した。五分位点 1 ~ 5 の血清インタクト F G F 2 3 の平均 ( S E ) 治療後レベルは、それぞれ 5 1 . 7 ( 9 . 6 )、6 3 . 3 ( 1 6 . 1 )、5 0 . 6 ( 8 . 7 )、4 4 . 9 ( 7 . 5 )、および 6 2 . 8 ( 7 . 9 ) p g / m L であった。これらの 5 つのパラメータについて、五分位点 1 と任意の上位五分位点 (  $P = N S$  ) との間に有意差は観察されなかった。 40

#### 【 0 1 0 9 】

治療前のベースラインからの E O T i P T H の > 1 0 % の増加として定義される S H P T 進行も、各五分位点について計算された。

#### 【 0 1 1 0 】

ベースラインおよび E O T での平均 ( S E ) 血漿 i P T H レベルを、S H P T 進行を経験 50

している被験者の割合と共に、治療後の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D の五分位点ごとに以下の表 4 にまとめた。

表 2

血清 25D 五分位点	EOT	n	血漿 iPTH		SHPT 進行の被験者 %
			ベースライン	EOT	
	ng/mL		pg/mL	pg/mL	
	平均		平均(SE)	平均(SE)	
1	13.9	71	157 (8)	166 (10)	36.6
2	26.2	71	141 (6)	149 (10)	33.8
3	50.8	72	142 (7)	115 (6) <sup>a</sup>	9.7 <sup>a</sup>
4	68.9	71	134 (4)	101 (5) <sup>a</sup>	2.8 <sup>a</sup>
5	92.5	71	147 (7)	97 (5) <sup>a</sup>	4.2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>五分位点 1 からの低下、 $p < 0.05$

#### 【0111】

不十分なビタミン D 補充療法を受けている被験者の 3 分の 1 以上（五分位点 1 および 2）が SHPT 進行を経験した。平均 iPTH および SHPT 進行のある被験者の割合は、ERC 治療により平均血清総 25 D が少なくとも 51 ng/mL に増加した場合にのみ低下した。結果は、ステージ 3 ~ 4 の CKD での SHPT 進行の減弱には、50 ng/mL を超える血清総 25 - ヒドロキシビタミン D 目標値が必要であることを示している。

#### 【0112】

ステージ 3 または 4 の CKD 患者を対象に ERC を用いて実施された 2 つの同一の 26 週間前向き多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験からのプールデータの本事後分析では、血漿 iPTH および血清骨代謝回転マーカーの平均低下が、平均血清総 25 - ヒドロキシビタミン D の増加に比例し、CKD ステージに依存しないことが示された。これらの発見は、ERC が 25 - ヒドロキシビタミン D の循環レベルを徐々に上げることによって上昇した iPTH および骨代謝回転マーカーを抑制するという結論を支持する。さらに、CKD 患者の iPTH の低下、SHPT 進行の減弱、および骨代謝回転マーカーの低下には、少なくとも 50.8 ng/mL の平均血清 25 - ヒドロキシビタミン D レベルが必要であり、20 または 30 ng/mL の診療ガイドラインの目標をはるかに上回っており、iPTH の正常化には、必要に応じて、ここで評価したレベルよりもさらに高いレベルが必要であることを示唆している。より高いレベルの血清 25 - ヒドロキシビタミン D は、ERC 治療で容易に達成され、投与量に比例する。しかしながら、本明細書で調べた平均血清総 25 - ヒドロキシビタミン D (92.5 ng/mL) の最高レベルでの平均 iPTH 低下の明らかな減弱を考慮すると、iPTH の正常化は達成できない可能性がある。この減弱は、より長い治療で克服される可能性があるか、または、iPTH の過剰抑制からの保護、およびステージ 3 ~ 4 の CKD 患者での iPTH 低下の適切な目標の表示の両方を提供する可能性がある。

#### 【0113】

今回の試験では、ERC によって平均血清総 25 - ヒドロキシビタミン D が 26 週間にわたって 92.5 ng/mL まで徐々に上昇しても、平均血清カルシウム、リン、FGF23、eGFR、VMR、または尿中 Ca : Cr 比に悪影響はなく、かつ平均血清 1,25 - ジヒドロキシビタミン D が ULN (62 pg/mL) を超えて増加しないことが示された。これらの試験を 52 週間の ERC 治療に延長しても、これらのパラメータに関連するリスクの増加は見られなかった。ある観察試験では、血清 25 - ヒドロキシビタミン D レベルと全死因死亡率との間に J 字型の関連が示唆されているが、別の試験では、血清 25 - ヒドロイビタミン D のレベルが低い場合にのみハザード比が増加することが示されてい

る。今回の試験では、血清総 25 - ヒドロキシビタミン D と 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D との間に正の相関が認められたが、血清総 25 - ヒドロキシビタミン D と血清カルシウムまたはリンとの間には相関が認められなかった。E R C で治療された被験者の 2 % で観察された高カルシウム血症のいくつかの症状の発現は、血清総 25 - ヒドロキシビタミン D とは無関係であるように見えた。また、本試験のデータは、25 - ヒドロキシビタミン D 曝露の増加が血清骨代謝回転マーカーの進行性の上昇を減弱するだけでなく、実際にこれらのマーカーのレベルを低下させることを示し、高代謝回転骨疾患の管理の改善および関連する有害な後遺症のリスクの低下を示唆している。骨の劣化およびその結果生じる骨折は、S H P T の C K D 患者の罹患率および死亡率の重要な原因である。わずかに上昇した P T H でさえ、最近、骨の構造に大きな変化をもたらし、脊椎の B M D を低下させることが実証されている。骨の健康状態の悪化は、C K D における血管石灰化ならびに関連する高率の心血管系の罹患率および死亡率と強く関連しており、腎臓病患者の骨疾患を診断および補正することで、骨の健康状態を改善し、医療費を削減することに大きな関心が寄せられている。

10

#### 【0114】

驚くべきことに、E R C 治療は、血清総 25 - ヒドロキシビタミン D と 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D、および血漿 i P T H に対して、ステージ 3 または 4 の C K D の患者で同様の効果を示した。この発見は、C K D が進行すると、残存する腎臓で C Y P 27 B 1 の発現が低下するために、カルシフェジオールが 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> に変換されにくくなるという従来の常識を覆すものである。しかしながら、カルシフェジオールは副甲状腺および他の多くの組織で C Y P 27 B 1 によって腎外で活性化される可能性がある。腎外ホルモン産生は、25 - ヒドロキシビタミン D の十分な循環レベルに依存し、20 ~ 30 ng / mL をはるかに超えるレベルでは可能になる場合がある。現在の発見は、( a ) 透析前の患者に 25 - ヒドロキシビタミン D を活性化するのに十分な腎 C Y P 27 B 1 活性があること、および / または ( b ) 25 - ヒドロキシビタミン D が腎臓外で発現し循環に放出される C Y P 27 B 1 によって活性化されることを示している。血清 24, 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> レベルが E R C 治療で増加したが、V M R は中程度にしか上昇せず、C Y P 24 A 1 の実質的な誘導がなかったことを示唆している。

20

#### 【0115】

図 5 ~ 8 は、E R C を 1 日 30 mcg、12 週間治療した後の、患者の体重と血清 25 - ヒドロキシビタミン D レベルにおける用量反応との関係を示している。図 5 ~ 6 は、治療開始時の患者の体重 ( ベースライン ) と、1 日 30 mcg の E R C による 12 週間の治療後に得られた血清 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度 ( ベースラインを差し引いた血清濃度および実際の血清濃度の両方 ) との関係を示している。図 7 ~ 8 は、1 日 30 mcg の E R C による 12 週間の治療後の血清 25 - ヒドロキシビタミン D とベースライン体重あたりの用量 ( それぞれベースラインを差し引いた血清濃度および実際の血清濃度の両方 ) との関係を示している。

30

#### 【0116】

結論として、2 つの大規模な前向き R C T からのプールされたデータは、E R C がステージ 3 または 4 の C K D 患者の 25 - ヒドロキシビタミン D 曝露を現在の診療ガイドラインで推奨されているレベルをはるかに超えるレベルまで安全に増加させたことを示した。少なくとも 50 . 8 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D の平均レベルは、血清 1, 25 - ヒドロキシビタミン D の比例した増加、血漿 i P T H および血清骨代謝回転マーカーの減少と関連し、治療前のベースラインからの E O T i P T H の > 10 % の増加として定義される S H P T 進行を減弱させ、平均血清カルシウム、リン、F G F 23、e G F R、または尿中 C a : C r 比の有害な変化とは関連しない。平均血清総 25 - ヒドロキシビタミン D の 92 . 5 ng / mL まで上昇させても、血漿 i P T H を正常化するには不十分であり、ステージ 3 または 4 の C K D で S H P T を最適に治療するにはより高い曝露が必要である可能性があることが示唆される。

40

#### 【0117】

50

## 実施例 2

本実施例では、ビタミンD不足および続発性副甲状腺機能亢進症を患い、徐放性カルシフェジオールまたは他の関連する比較薬で治療されていたステージ3または4の慢性腎臓病患者の構造化チャートレビュー (structured chart review) について説明する。この試験は、透析前のミネラルおよび骨障害に関連している：現在のSHPT治療アプローチのリスクおよび有効性のリアルワールド評価 (MBD-AWARE)

### 【0118】

#### 目的

この試験の全体的な目的は、以下を実証する予備的なリアルワールドエビデンスを生成することであった：(a) ステージ3または4の慢性腎臓病 (CKD) およびビタミンD不足 (VDI) の成人患者における続発性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) の治療に対する徐放性カルシフェジオール (ERC) の安全性と有効性：および (b) これらの患者の治療におけるSHPTの標準治療とみなされる他のビタミンD療法 (OVDT) の利用、安全性、および有効性。OVDTは、経口投与されたエルゴカルシフェロールまたはコレカルシフェロールとして定義される栄養ビタミンD (NVD)、または経口投与されたカルシトリオール、パリカルシトール、またはドキセルカルシフェロールとして定義される活性型 (1 - ヒドロキシル化) ビタミンD類似体 (VDA) で構成される。

### 【0119】

この試験の具体的な目的は、6ヶ月のフォローアップ期間の前および期間中に、3つのコホート (以下の試験デザインで定義) のそれぞれで以下を説明または推定することであった：(1) 血清カルシウムおよびリンの変化、(2) 血清総25 - ヒドロキシビタミンD (25D) および副甲状腺ホルモン (PTH) レベルの変化、(3) 正常25Dレベルの達成、(4) 30%のPTH低下の達成、ならびに (5) 補助的な検査値の変化。

### 【0120】

#### 背景技術

ERC 30mcgカプセルは、ステージ3または4のCKDおよびVDIの成人患者におけるSHPTの治療薬として、2016年6月に食品医薬品局によって承認された。活性成分であるカルシフェジオールは、25 - ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>であり、VDIのビタミンDホルモンである1, 25 - ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> (カルシトリオール) の生理学的前駆体である。カルシフェジオールは、肝臓でビタミンD<sub>3</sub> (コレカルシフェロール) から合成される。ビタミンD<sub>3</sub>は、日光にさらされた後、皮膚で内因的に生成されるか、食事やサプリメントから得られる。別のプロホルモンである、25 - ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>は、内因的に産生することができず、食事またはサプリメントからのみ得られるビタミンD<sub>2</sub> (エルゴカルシフェロール) から肝臓で合成される。これらの2つのプロホルモンはまとめて「25 - ヒドロキシビタミンD」と呼ばれる。個人が相当量のエルゴカルシフェロール補給を受けていない限り、血中の25 - ヒドロキシビタミンDの本質的にすべてがカルシフェジオールで構成されている。

### 【0121】

CKDは、米国 (US) で着実に増加している健康問題であり、人口の高齢化と、高血圧および糖尿病に関連する合併症を伴う肥満の有病率の増加とによって引き起こされている。CKDは5つのステージに分類され、それぞれがステージ1~5に徐々に減少する推定糸球体濾過量 (eGFR) 範囲によって定義される。ミネラル代謝および骨組織学の異常は、CKDの初期段階で始まり、eGFRが低下するにつれて悪化する [Levin et al 2007]。eGFRの最小限の低下でさえ、骨量減少 (骨粗鬆症) のリスクの増加および股関節骨折の発生率に関連している。CKDに関連する併存疾患には、SHPT、VDI、広範な軟部組織の石灰化、心血管 (CV) 疾患、感染症、および生活の質の低下が含まれる [Souberbielle et al 2010]。

### 【0122】

CKD患者のビタミンD不足 (VDI) は、栄養不足、日光への曝露の減少、タンパク尿

、カルシフェジオールの肝臓合成の減少、およびビタミンD異化酵素CYP24A1の過剰発現によって引き起こされる[Helvig et al 2010]。血清総25Dが患者のビタミンD状態の最良の指標であることは広く受け入れられている。30 ng/mLの血清総25 - ヒドロキシビタミンD (25D) レベルはCKD患者では適切であるとみなされ、<30 ng/mLのレベルは「不十分」であるとみなされる[Holick et al 2011]。血清総25Dの一般的に使用される基準範囲は、30 ~ 100 ng/mLである[Souberbielle et al 2010]。観察試験によると、CKD患者では、糸球体濾過量(GFR)が低下するため、PTH目標を達成するためにより高い25Dレベルが必要になる可能性がある[Ennis et al 2016]。

10

#### 【0123】

一般集団の血清総25Dのレベルは、日光の強度(地理的な場所および季節によって異なる)、日光への曝露(皮膚の色素沈着、日焼け止めの使用、およびその他の文化的要因の影響を受ける)、年齢、および食事摂取量など、多くの要因によって異なる。[Holick 1995]。冬の間、高緯度ではレベルが低くなる傾向がある。CKDの患者では、低い総血清25Dレベル(VDI)は季節または緯度とは無関係であり、腎臓病が進行するにつれてより一般的になる。

#### 【0124】

カルシトリオールの腎臓および腎臓外での産生は、カルシフェジオールの適切な供給に依存しているため、VDIは不十分なカルシトリオール産生を引き起こす。腎機能の低下は、腎1 - ヒドロキシラーゼ(CYP27B1)によるカルシフェジオールのカルシトリオールへの変換をさらに損なう。循環カルシトリオールが慢性的に低いと、食事のカルシウムの腸管吸収が減少し、副甲状腺によるPTHの分泌が増加し、最終的にはSHPTとなる。

20

#### 【0125】

CKDにおけるSHPTの治療に関する診療ガイドラインでは、ステージ3のCKDの患者から始まるPTH上昇の定期的なスクリーニングが推奨されている。全米腎臓財団が腎臓病アウトカムクオリティイニシアチブ(National Kidney Foundation from the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)(KDOQI)から発行したガイドライン[National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease 2003, Guideline 8A]、より最近の、慢性腎臓病 - ミネラルおよび骨障害(CKD-MBD)の診断、評価、予防、および治療のための腎臓病改善グローバル転帰(KDIGO)臨床診療ガイドライン(Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)) [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group 2009]および最新の更新版KDIGOガイドライン[KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD]では、PTHの上昇に遭遇した場合のVDIの検査、および積極的なビタミンD補給による補正を推奨している。しかしながら、医学文献は、ステージ3または4のCKDの患者では、血清総25DがNVD(エルゴカルシフェロールまたはコレカルシフェロール)の補給によって一貫性がないかまたは不十分に治療され、PTHの上昇はNVDによって補正されないままであると記述する。1

30

40

50



973年以來、エルゴカルシフェロールまたはコレカルシフェロールがステージ3～5のCKDの患者に投与された30を超える試験が発表されている。この一連の作業からの全体的な結論は、K a l a n t a r - Z a d e hおよびK o v e s d yによって要約されている：「これらの試験のほとんどは、通常はCKDの一部のステージでのみ、PTHレベルの変化がないか、最小限または不十分であるか、またはK / D O Q Iが推奨するPTHの目標範囲を未だ満たしていない変化を示している」[ K a l a n t a r - Z a d e h and K o v e s d y 2009]。公開されたランダム化臨床試験の最近のレビューでは、ビタミンDはステージ3～5のCKD患者のiPTHレベルを低下させる効果がないと結論付けられた[ A g a r w a l and G e o r g i a n o s 2016]。したがって、この患者集団において血清総25Dを増加させ、iPTHの上昇を制御するための効果的な治療が必要である。ERCは、この差し迫ったニーズを満たすことを目的としている。

10

#### 【0126】

##### 理論的根拠

ステージ3または4のCKDおよびVDIの成人患者におけるSHPTの治療としてのERCの安全性と有効性の証拠は、ランダム化対照臨床試験で実証されている[ S p r a g u e et al 2016、S p r a g u e et al 2017]。しかしながら、販売承認の最新性を考慮すると、これらの患者におけるERCの利用、安全性、および有効性に関するリアルワールドの設定から発信されたデータは不足している。さらに、OVDの現在の利用、安全性、および有効性に関するエビデンスは限られており、これらは標準治療とみなされている。この後ろ向き試験は、米国におけるERCおよびOVDの利用、安全性、および有効性に関する新しいリアルワールドエビデンスを生成することを目的としていた。

20

#### 【0127】

##### 試験デザインおよび方法論

18の米国腎臓クリニックが試験に参加し、遡及的分析のための試験選択基準を満たした最初の376人の患者の医療記録を提供した。スクリーニングツールが開発され、試験参加クリニックのデータ入力ポータルとして機能した。データは、試験の研究者によって決定された締切日まで収集された。

#### 【0128】

##### 試験対象集団

376人の患者が募集され、この後ろ向き試験に参加した。患者は、ステージ3またはステージ4のCKD、VDIおよびSHPTの病歴があり、日付以降にERC、NVD、またはVDAによる治療を開始したことが記録されている場合、試験の選択基準を満たしているとみなされた。1,917人の被験者が適格性についてスクリーニングされたことが分かった。しかしながら、実施施設がデータ収集ツールで適格な患者を試行または入力する前に被験者をスクリーニングした可能性があるため、実際の数は不明である。選択基準を満たした患者は、次の3つのコホートにグループ化された：1)ERC Any Use (ERCAU)コホート、ERCを最低1ヶ月使用した患者として定義される；2)栄養ビタミンD (NVD)コホート、栄養ビタミンD (エルゴカルシフェロールまたはコレカルシフェロール)を最低1ヶ月間使用した患者として定義され；および、(栄養ビタミンDは、1週間の総投与量に変換されて示される)；ならびに3)活性型ビタミンD類似体 (VDA)コホート、活性型 (1 - ヒドロキシル化) ビタミンD類似体 (カルシトリオール、パリカルシトリール、またはドキセルカルシフェロール) を最低1ヶ月間使用した患者として定義される。

30

40

#### 【0129】

図4は、試験コホート間の患者分布を示している。

#### 【0130】

##### 選択基準

試験に含まれるすべての患者は、SHPT (PTHが検査の正常上限 (ULN) を超える

50

）、V D I（血清合計 2 5 D が 3 0 n g / m L 未満）、およびステージ 3 または 4 の C K D（e G F R インデックス日付（I n d e x D a t e）（以下に定義）の 1 5 ~ < 6 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m<sup>2</sup>）であり、上記の 3 つのコホートのうちの 1 つに含めるための基準を満たしている（試験集団を参照）。

#### 【0131】

含まれるすべての患者には、E R C または O V D T による最初の治療の日付として定義されるインデックス日付が割り当てられた。インデックス日付を定義する際、患者がこの試験に適格であるとみなされるためには、各患者について以下の基準を満たす必要があった：

- ・インデックス日付の 6 ヶ月前の利用可能な医療記録（ベースライン記録）、
- ・インデックス日付から 6 ヶ月後の利用可能な医療記録（フォローアップ記録）、
- ・活性型（1 - ヒドロキシル化）V D A の変化を除いて、フォローアップ期間中に腎心の S H P T 療法を 1 つだけ受け、この期間中に療法を切り替えない、
- ・インデックス日付前の 3 ヶ月間に R a y a l d e e および V D A にナীবな患者、
- ・インデックス日付前 1 年以内の利用可能な少なくとも 1 つの血清総 2 5 D および P T H 測定値、ならびに
- ・インデックス日付から 6 ヶ月後、および治療中止から 3 0 日以内の利用可能な少なくとも 1 つの 2 5 D および P T H 測定値。

10

#### 【0132】

ソースデータ

20

この試験のソースデータには、次のものが含まれている：

・電子または紙の医療記録：診断、過去の病歴、治療、およびその他のリソース利用に関するデータは、インデックス日付前の 6 ヶ月間、およびインデックス日付後の少なくとも 6 ヶ月間キャプチャされた。データタイプ、レベル、および収集日が収集された。患者が選択された施設の外でケアを求めた可能性がある。特に、C V 疾患など、C K D に関連する併発状態に関連する外来患者の来診であるため、一部の医療記録が不完全である可能性がある（他の施設からのリソース利用を常にキャプチャできるとは限らないため）。潜在的な情報バイアスが導入された可能性のあるデータポイントがすべての実施施設にわたってキャプチャされ、フラグが付けられた。すべてではないが一部の実施施設、および診療所内のすべてではないが一部の患者で利用可能な他のデータポイントにもフラグが付けられ、サブグループ分析で分析された。患者データを補足するために、緊急治療室への来診、外来患者の来診、および薬局情報など、利用可能な場合は他の医療現場からの他の医療記録が組み込まれた。

30

・臨床検査データベース：2 5 D、P T H、線維芽細胞成長因子 2 3（F G F 2 3）、カルシウム、リン、ヘモグロビン、e G F R / クレアチニン、尿タンパク質、コレステロール、アルブミン、C 反応性タンパク質、フィブリノーゲン、ホモシステイン、およびカルシウムリン生成物を含む任意の関心のある臨床検査データは、インデックス日付前の 6 ヶ月間、およびインデックス日付後の 6 ヶ月間キャプチャされた。ラボのタイプ、レベル、および収集日が取得された。2 5 D および P T H レベルは、インデックス日付の前後最大 1 年間収集された。

40

#### 【0133】

結果

試験の選択基準を満たした患者が試験に含まれた。1, 9 1 7 人の患者のうち 3 7 6 人（1 9 . 6 %）がスクリーニングされ、試験の適格性について評価され、試験に登録された。登録された患者のうち、1 7 4 人（4 6 . 3 %）が E R C による治療を開始し、5 5 人（1 4 . 6 %）が V D A による治療を開始し、1 4 7 人（3 9 . 1 %）が N V D による治療を開始した。これらの患者は、インデックス基準（セクション 3 . 1 で定義）に基づいてコホートに割り当てられた。図 4 は、試験のコンソートダイアグラムを示し、患者の数およびインデックス用量（週用量に変換されて表示）ごとの概要を示している。

#### 【0134】

50

ERCコホート内では、173人(99.4%)の患者が1日あたり30mcgで治療を開始した。カルシトリオールは、VDAコホート内で処方された最も一般的なビタミンD療法(90.9%)であった。NVDコホートでは、エルゴカルシフェロールが患者の66.0%に処方され、月に50,000IUが最も一般的に処方された用量であった。

#### 【0135】

登録されたコホートの平均(SE)年齢は69.5(13.2)歳であった。コホートは、男性(49.2%)と女性(50.8%)との間でほぼ均等に分布し、主に非ヒスパニック系(88.8%)および白人(64.6%)であった。被験者の平均(SD)身長は167.6(12.0)cm、体重は90.8(25.0)kg、肥満度指数(BMI)は32.8(15.2)であった。CKDの主な原因は、113人(30.2%)の被験者にのみ記載されており、既知の原因の中で最も一般的なのは高血圧(55.6%)および糖尿病(38.9%)であった。eGFRは、腎疾患の修正食(Modified Diet)(MDRD)方程式を使用してベースラインで計算された。CKDステージ4(45.7%)と比較して、CKDステージ3(54.3%)の登録患者が多かった。最も一般的な3つの併存疾患は、糖尿病(51.6%)、高血圧(80.6%)、および貧血(40.2%)であった。合計71人(18.9%)の患者が貧血薬を同時に服用したが、リン吸着剤を服用したのはわずか14人(3.7%)であった。

10

#### 【0136】

年齢、性別、人種、および身長は、3つのインデックス療法コホート間で類似していた。ERCコホートは、VDA(7.3%)およびNVD(7.5%)コホートと比較して、ヒスパニック(15.5%)がほぼ2倍の割合で構成されていた。平均して、ERCで治療された人はVDA(29.4)およびNVD(32.4)で治療された人よりも高いBMI(34.2)を有していた。さらに、CKDの主な原因はコホート間で類似していた。ERCおよびVDAで治療された患者の大多数はそれぞれCKDステージ4で、53.4%および61.8%であったが、NVDで治療された患者のほとんどはCKDステージ3(69.4%)であった。さらに、コホート間で併存疾患の割合は様々であった。コホート間で多くの類似点があるにもかかわらず、治療群間には微妙な違いがあり、治療効果のばらつきに寄与している可能性がある。詳細については、表5に記載されている。

20

30

40

50

表 5

変数	全被験者 (n = 374)	ERC、 (n = 174)	VDA、(n=55)	NVD、 (n = 147)
年齢、平均(SD)	69.5 (13.2)	69.0 (13.2)	71.8 (13.1)	69.3 (13.4)
男性、n(%)	185 (49.2%)	84 (48.3%)	30 (54.5%)	71 (48.3%)
ヒスパニック、n(%)	42 (11.2%)	27 (15.5%)	4 (7.3%)	11 (7.5%)
人種、n(%)				
白人	243 (64.6%)	113 (64.9%)	35 (63.6%)	95 (64.6%)
アフリカ系アメリカ人	75 (19.9%)	34 (19.5%)	10 (18.2%)	31 (21.1%)
アジア系アメリカ人	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.7%)
ネイティブアメリカン	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (1.8%)	0 (0%)
その他	27 (7.2%)	19 (10.9%)	2 (3.6%)	6 (4.1%)
利用不可	29 (7.7%)	8 (4.6%)	7 (12.7%)	14 (9.5%)
身長(cm)、平均(SD)	167.6 (12.0)	167.1 (13.7)	168.0 (9.0)	167.9 (10.8)
体重(kg)、平均(SD)	90.8 (25.0)	92.4 (25.9)	83.3 (22.3)	91.6 (13.4)
BMI、平均(SD)	32.8 (15.2)	34.2 (20.7)	29.4 (7.2)	32.4 (7.6)
CKD の主な原因、n(%)				
既知の原因	n = 113	n = 69	n = 13	n = 31
糖尿病	44 (38.9%)	30 (43.5%)	2 (15.4%)	12 (38.7%)
高血圧	64 (55.6%)	36 (52.2%)	11 (84.6%)	17 (54.8%)
その他	5 (4.4%)	3 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
CKD ステージ、n(%)				
CKD ステージ 3	204 (54.3%)	81 (46.6%)	21 (38.2%)	102 (69.4%)
CKD ステージ 4	172 (45.7%)	93 (53.4%)	34 (61.8%)	45 (30.6%)
併存疾患、n(%)				
糖尿病	194 (51.6%)	90 (51.7%)	29 (52.7%)	75 (51.0%)
高血圧	303 (80.6%)	128 (73.6%)	46 (83.6%)	129 (87.8%)
貧血	151 (40.2%)	67 (38.5%)	23 (41.8%)	61 (41.5%)
心不全	48 (12.6%)	14 (8.0%)	10 (18.2%)	24 (16.3%)
冠動脈疾患	42 (11.2%)	17 (9.8%)	5 (9.1%)	20 (13.6%)
狭心症	3 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (1.8%)	1 (0.7%)
末梢血管疾患	7 (1.9%)	3 (1.7%)	1 (1.8%)	3 (2.0%)
脳血管疾患	4 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
癌	4 (1.1%)	3 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
高脂血症	132 (35.1%)	48 (27.6%)	16 (29.1%)	68 (46.3%)
なし	50 (13.3%)	39 (22.4%)	4 (7.3%)	7 (4.8%)
併用薬、n(%)				
リン吸着剤	14 (3.7%)	6 (3.4%)	3 (5.5%)	5 (3.4%)
貧血薬	71 (18.9%)	25 (14.4%)	15 (27.3%)	31 (21.1%)

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 7 】

## 主要分析

主要分析では、インデックス療法治療開始前後のすべての登録患者の、主要な臨床的有効性（25DおよびPTH）と安全性（血清CaおよびP）の検査値、およびeGFRを評価した。結果は、インデックス療法コホートによって分類された（表3）。

## 【 0 1 3 8 】

174人のERC患者の場合、ベースラインの25DおよびPTHレベルはそれぞれ平均  $20.3 \pm 0.7$  (SE) ng/mL および  $181 \pm 7.4$  pg/mL であった。ERC治療は、25Dを  $23.7 \pm 1.6$  ng/mL ( $p < 0.001$ ) 上昇させ、PTHを3

4.1 ± 6.6 pg/mL ( $p < 0.001$ ) 低下させたが、血清カルシウムおよびリンレベルは統計的に有意ではなかった。さらに、eGFRは3.1 ± 0.7 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 減少した ( $p < 0.001$ )。

#### 【0139】

55人のVDA患者の場合、ベースラインの25DおよびPTHレベルはそれぞれ平均23.5 ± 1.0 (SE) ng/mLおよび156.9 ± 9.7 pg/mLであった。VDA治療は、PTHおよび血清リンレベルに統計的に有意な影響を与えることなく、25Dを5.5 ± 1.3 ng/mL ( $p < 0.001$ ) 上昇させた。さらに、血清カルシウムレベルは0.2 ± 0.1 mg/dL ( $p < 0.001$ ) 上昇し、eGFRは1.6 ± 0.6 ( $p < 0.01$ ) 減少した。

10

#### 【0140】

147人のNVD患者の場合、ベースラインの25DおよびPTHレベルはそれぞれ平均18.8 ± 0.6 (SE) ng/mLおよび134.8 ± 6.8 pg/mLであった。NVD治療は、PTH、血清カルシウムおよびリンレベルに統計的に有意な影響を与えることなく、25Dを9.7 ± 1.5 ng/mL ( $p < 0.001$ ) 上昇させた。さらに、eGFRは1.2 ± 0.6 減少した ( $p < 0.05$ )。NVD患者の平均週用量は38,392.2 IUであった。

#### 【0141】

平均して、ERCで治療された患者はフォローアップ中に最大の25D増加が見られた。さらに、ERCはPTHレベルの有意な平均減少をもたらした唯一の治療であり、ERCで治療された患者のみが25Dの正常レベル(30 ng/mL)への平均増加が見られた。VDAで治療された患者の血清Caの増加を除いて、カルシウムまたはリンレベルに対する治療の影響はなかった(表6)。

20

#### 【0142】

臨床試験のエンドポイント(NCT01651000)ごとの有効性を評価する追加の分析が実施された。ERCで治療された174人の患者のうち、122人(70.1%)が血清25D 30 ng/mLを達成し、71人(40.8%)がPTHレベルの30%低下を達成した。VDAで治療された55人の患者のうち、24人(43.6%)が25D 30 ng/mLを達成し、12人(21.8%)がPTHレベルの30%低下を達成した。NVDで治療された147人の患者のうち、54人(36.7%)が25D 30 ng/mLを達成し、22人(15.0%)がPTHレベルの30%低下を達成した。コホート全体で、ERCで治療された患者は、VDAおよびNVDと比較して臨床試験のエンドポイントを達成する割合が最も高かった。さらに、ERCで治療された患者は、PTHが10%以上増加した患者の割合が最も低かった。患者がベースラインで25D < 20 ng/mLであったかどうか、およびフォローアップでPTH < 70 pg/mLを達成したかどうかについて、追加の分析も実施された(表7)。

30

#### 【0143】

さらに、SHPT進行の分析が行われた。SHPT進行は、ベースラインから少なくとも10%のPTHの増加として定義された。表8に、各コホートの結果を示す。

表8

40

	ERC	VDA	NVD
コホートの合計患者数	174	55	147
SHPT 進行を経験している患者数(コホート全体の%)	38 (21.8%)	17 (30.9%)	58 (39.5%)

#### 【0144】

表8に示すように、ERCで治療された患者のコホートは、他の2つのコホートと比較してSHPT進行を経験している患者の割合が最も低かった。

50

## 【 0 1 4 5 】

## 副次的分析

i P T H 分析の変化率 - E R C で処理されたものの 2 5 D 五分位点

E R C で治療された患者の P T H の変化を評価するために、副次的分析が実施された。この分析では、治療開始後の実験室で 2 5 D レベルに基づいて被験者を 5 つの等しいグループに分割した。五分位点 1 の患者の中で、P T H に統計的に有意な影響はなかった。五分位点 2、3、および 4 は、それぞれ 1 9 . 3 %、1 4 . 5 %、および 2 6 . 6 % の平均 P T H 低下を達成した。2 5 D が平均  $79.1 \pm (2.1) \text{ ng / mL}$  に増加した五分位点 5 まで、 $> 30\%$  の平均 P T H 低下は達成されなかった (表 9)。

## 【 0 1 4 6 】

コホート全体の P T H の変化を評価するために、追加の副次的分析が実施された。さらに、安全性 (血清 C a および P) の実験室測定、および  $> 30\%$  P T H 低下の臨床エンドポイント。結果は、インデックス療法コホートによって分割された。この分析では、インデックス療法および 2 5 D 達成レベルに基づいて被験者をグループに分けた。2 5 D が  $> 60 \text{ ng / mL}$  に増加するまで、 $> 30\%$  の平均 P T H 低下は達成されなかった。V D A で治療された 0 人 (0 %) の患者および N V D で治療された 2 人 (1 . 3 %) の患者だけが 2 5 D  $> 60 \text{ ng / mL}$  を達成したが、E R C で治療された 4 1 人 (2 3 . 6 %) の患者で達成された。すべての 2 5 D 達成レベルにわたって、E R C による治療は血清カルシウムまたはリン酸塩に影響を与えなかった (表 1 0)。

## 【 0 1 4 7 】

この試験の重要なポイントは次のとおりである。

- ・平均して、E R C は 2 5 D を正常レベル ( $30 \text{ ng / mL}$ ) に上昇させた唯一の治療法であった。
- ・ほぼすべてのサブグループ分析において、E R C による治療は主要な安全性マーカー (血清カルシウムおよびリン) に影響を与えなかった。
- ・リアルワールドで E R C で治療された被験者で、フォローアップ期間中に最高の割合の  $30 \text{ ng / mL}$  および i P T H の  $30\%$  低下の達成が見られた。
- ・2 5 D 達成レベルで i P T H 低下を評価した場合、2 5 D が  $60 \text{ ng / mL}$  に増加するまで、 $30\%$  の平均 i P T H 低下は達成されなかった。
- ・ベースラインでの患者の人口統計学的と臨床的特徴の違いにもかかわらず、リアルワールドでの患者は、臨床試験の結果と比較した場合、同様の臨床的有效性と安全性の結果が見られた。
- ・しかしながら、E R C コホートにおける 2 5 D の全体的な変化の違いは、用量漸増または併用薬の使用による可能性がある。
- ・リアルワールドで E R C による主要な臨床試験のエンドポイント治療を評価する場合、臨床試験と比較して同様の結果が得られる。
- ・E R C で治療された 1 2 2 人 (7 0 . 1 %) の患者は、臨床試験での  $80\% \sim 83\%$  と比較して、フォローアップ時に  $> 30 \text{ ng / mL}$  を達成した。
- ・E R C で治療された 7 1 人 (4 0 . 8 %) の患者は、 $33\% \sim 34\%$  と比較して、フォローアップ時に P T H の  $> 30\%$  低下を達成した。
- ・ベースラインレベル、投与パターン、および併用薬の変動により、臨床試験のエンドポイントの達成に違いが生じる可能性がある。
- ・ $60 \text{ mcg / 日}$  の用量漸増推奨を順守すると、2 5 D がさらに上昇し、P T H レベルが低下する可能性がある。

## 【 0 1 4 8 】

## 結論

このチャートレビューは、リアルワールドでの E R C による治療が、より重症の集団およびより低いレベルの投薬にもかかわらず、臨床試験と同様の臨床的有效性および安全性の結果をもたらしたことを示している。さらに、臨床試験のエンドポイントの同様の達成率がリアルワールドの設定で生成された。リアルワールドでは用量漸増の割合が低くなって

10

20

30

40

50

いるが、E R C の用量を増やすと、リアルワールドでは 2 5 D がさらに増加し、P T H レベルが低下する可能性がある。全体として、この試験は、E R C 治療の臨床的有効性と安全性がリアルワールドの設定で維持されているという強力な証拠を提供する。

【0149】

参考文献

【0150】

Agarwal R, Georgiannos PI. Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016 31: 706 - 713.

10

【0151】

Ennis JL, Worcester EM, Coe FL et al. Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low. *J Nephrol*. 2016 29: 63 - 70.

【0152】

Helvig CF, Cuerrier D, Hosfield CM et al. Dysregulation of renal vitamin D metabolism in the uremic rat. *Kidney Int*. 2010 78: 463 - 472.

20

【0153】

Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995 61: 638S - 645S.

【0154】

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911 - 1930.

30

【0155】

Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 4: 1529 - 1539.

【0156】

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009 76: S1 - S130

40

【0157】

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017; 7: S1 - S59.

【0158】

50

Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007 71: 31 - 38.

【0159】

National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 42: S1 - S202.

10

【0160】

Souberbielle J, Body J, Lappe JM et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010 9: 709 - 715.

【0161】

Sprague, SM et al. Use of Extended - Release Calcifediol to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2016 44 (4) 316 - 325.

20

【0162】

Sprague, SM et al. Extended - release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3 - 4 chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017; 12 (5): 289 - 301.

【0163】

上述の説明は、理解を明確にするためにのみ提供されており、本発明の範囲内の修正は当業者には明らかであり得るので、そこからいかなる不必要な制限も解釈されるべきではない。

30

【0164】

本明細書および以下の特許請求の範囲を通して、文脈上別段の要求がない限り、「含む (comprise)」という単語ならびに「含む (comprises)」および「含む (comprising)」などの変形は、記載された整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を含むが、任意の他の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を除外しないことを意味すると理解される。

【0165】

本明細書を通して、組成物が成分または材料を含むものとして記載されている場合、当該組成物は、特に記載のない限り、列挙された成分または材料の任意の組み合わせから本質的に構成され得る、または、その組み合わせから構成され得ると考えられる。同様に、方法が特定のステップを含むものとして記載される場合、その方法は、別途記載のない限り、列挙されるステップの任意の組み合わせから本質的になるか、またはそれらからなり得ることが企図される。本明細書に例示的に開示される発明は、本明細書に具体的に開示されていない要素または工程を欠いた状態で適切に実施され得る。

40

【0166】

本明細書に開示される方法の実施およびその個々のステップは、手動で実施することができ、および/または電子機器によってもたらされるもしくは自動化を用いて実施することができる。特定の実施形態を参照してプロセスを説明してきたが、当業者は、上記方法に

50



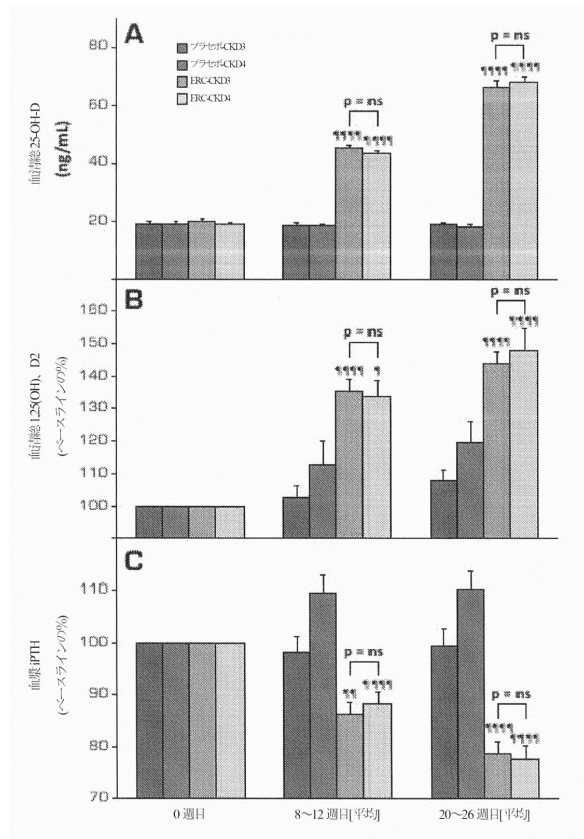
関連する行為を実施する他の方法を使用できることを容易に理解するであろう。例えば、特に記載のない限り、本方法の範囲または趣旨から逸脱することなく、様々なステップの順序を変更することができる。さらに、個々のステップのいくつかは、組み合わせられてもよく、省略されてもよく、または追加のステップにさらに細分されてもよい。

【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。

【図面】

【図1-1】



【図1-2】

表2

	五分位点1	五分位点2	五分位点3	五分位点4	五分位点5
	25(OH)D 13.9 (0.4) ng/mL	25(OH)D 26.2 (0.6) ng/mL	25(OH)D 50.8 (0.8) ng/mL	25(OH)D 68.9 (0.6) ng/mL	25(OH)D 92.5 (1.4) ng/mL
被験者数	71	71	72	71	71
男性	34	41	49	27	27
女性	37	30	23	44	44
	平均(SD)				
ベースラインαFR	31.5 (1.0)	33.0 (1.4)	32.0 (1.3)	30.5 (1.1)	29.9 (1.2)
体重 (kg)	96.5 (2.7)	101.2 (3.0)	105.9 (3.1)	96.2 (2.7)	89.0 (2.5) <sup>3,6</sup>
BMI	34.6 (0.9)	35.3 (1.0)	36.5 (1.0)	34.4 (0.8)	32.5 (0.9) <sup>5</sup>
年齢 (歳)	63.4 (1.3)	63.0 (1.5)	64.9 (1.2)	67.0 (1.3)	68.5 (1.0) <sup>3</sup>
血清25(OH)D(ng/mL)	16.1 (0.6)	21.7 (0.6) <sup>2</sup>	18.5 (0.6) <sup>1,4</sup>	20.8 (0.6) <sup>2</sup>	20.7 (0.6) <sup>2</sup>
血清1,25(OH)2D(pg/mL)	33.4 (1.6)	38.3 (1.8)	33.9 (1.6)	34.0 (1.6)	35.4 (1.5)
血清24,25(OH)2D(ng/mL)	0.8 (0.07)	1.1 (0.05)	0.9 (0.05)	1.0 (0.06)	1.2 (0.07) <sup>2</sup>
血清PTH(pg/mL)	157.0 (8.1)	140.6 (5.7)	142.3 (6.8)	134.5 (4.4)	146.7 (6.9)
血清アルカリホスファターゼ(U/L)	97.8 (3.4)	85.9 (2.7)	93.7 (3.8)	94.4 (3.9)	94.4 (4.3)
血清BSAP(U/L)	40.8 (2.2)	35.0 (1.8)	35.5 (1.7)	39.3 (2.5)	39.4 (2.6)
血清CTX-I(pg/mL)	724 (49)	731 (53)	684 (41)	721 (44)	728 (46)
血清PIN(pg/mL)	96.7 (6.3)	103.0 (10.7)	100.5 (6.6)	92.2 (5.9)	97.4 (6.4)
血清カルシウム(mg/dL)	9.3 (0.03)	9.2 (0.03)	9.3 (0.04)	9.2 (0.03)	9.2 (0.03)
血清リン(mg/dL)	3.7 (0.06)	3.7 (0.07)	3.8 (0.06)	3.7 (0.07)	3.8 (0.07)
血清FGF-23(pg/mL)	34.7 (3.8)	44.1 (5.2)	45.4 (10.1)	36.1 (3.2)	43.1 (5.3)
尿中Ca/Cr Htg クレアチニン	0.038 (0.006)	0.045 (0.009)	0.036 (0.006)	0.039 (0.006)	0.037 (0.006)

<sup>1</sup>五分位点1と有意差あり、p=0.05

<sup>2</sup>五分位点1と有意差あり、p=0.001

<sup>3</sup>五分位点2と有意差あり、p=0.05

<sup>4</sup>五分位点2と有意差あり、p=0.01

<sup>5</sup>五分位点3と有意差あり、p=0.05

<sup>6</sup>五分位点3と有意差あり、p=0.001

10

20

30

40

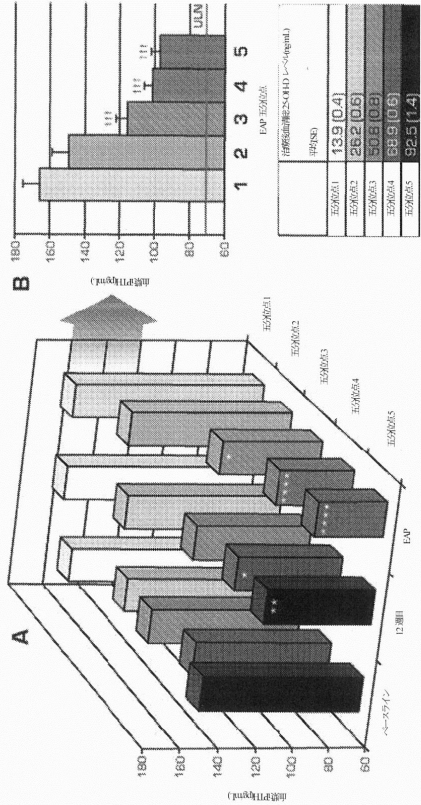
50

【図 1 - 3】

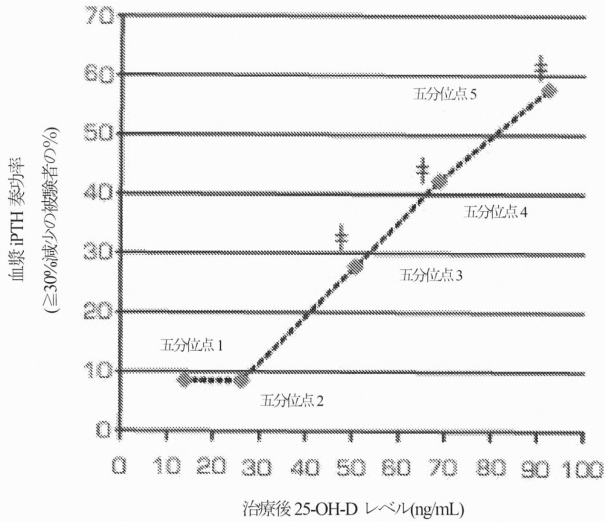
表3

試験群/年齢/性別 n	PTH (pg/mL)		CTX-1 (pg/mL)		PINP (ng/mL)		BSAP (U/L)	アルカリホスファターゼ (U/L)
	ベースライン	12週間	ベースライン	12週間	ベースライン	12週間	ベースライン	12週間
E5060601 173名(平均年齢: 65.5)	157 (8)	165 (11)	724 (49)	722 (44)	99 (5.4)	111 (7.4)	35 (1.8)	98 (3.4)
	141 (84)	134 (85)	891 (420)	837 (533)	88 (76)	102 (71)	34 (23)	83 (39)
	141 (6)	146 (8)	149 (10)	731 (53)	103 (11)	104 (11)	33 (2.4)	86 (2.7)
E5060602 26.2 ng/mL	134 (51)	132 (77)	637 (424)	653 (547)	77 (78)	83 (41)	27 (20)	84 (27)
	142 (7)	123 (77)	684 (41)	675 (41)	101 (6.6)	93 (5.9)	26 (1.3)	94 (3.8)
	123 (50)	112 (50)	106 (49)	631 (529)	83 (88)	75 (88)	24 (14)	86 (37)
E5060603 50.8 ng/mL	134 (4)	118 (6)	721 (44)	664 (42)	92 (6.9)	82 (6.5)	35 (1.9)	94 (3.9)
	127 (49)	117 (58)	99 (52)	585 (39)	85 (47)	75 (50)	25 (12)	87 (36)
	147 (7)	118 (6)	97 (5)	725 (46)	88 (43)	93 (6.3)	26 (1.4)	89 (3.6)
E5060605 92.5 ng/mL	138 (70)	106 (63)	85 (47)	632 (433)	80 (63)	82 (68)	23 (15)	89 (46)

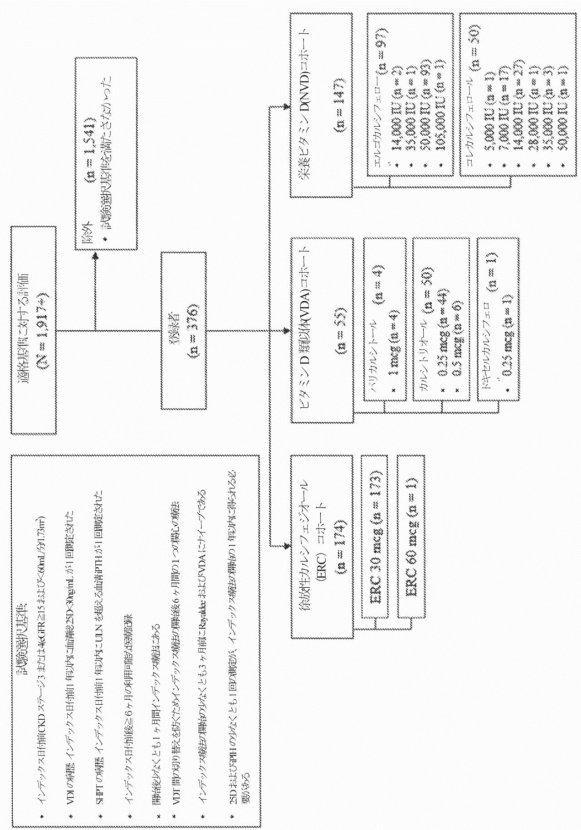
【図 2】



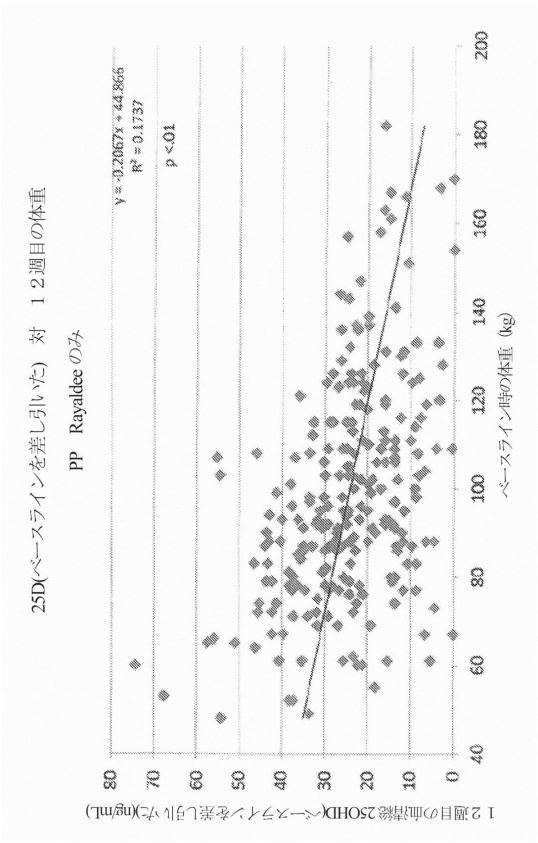
【図 3】



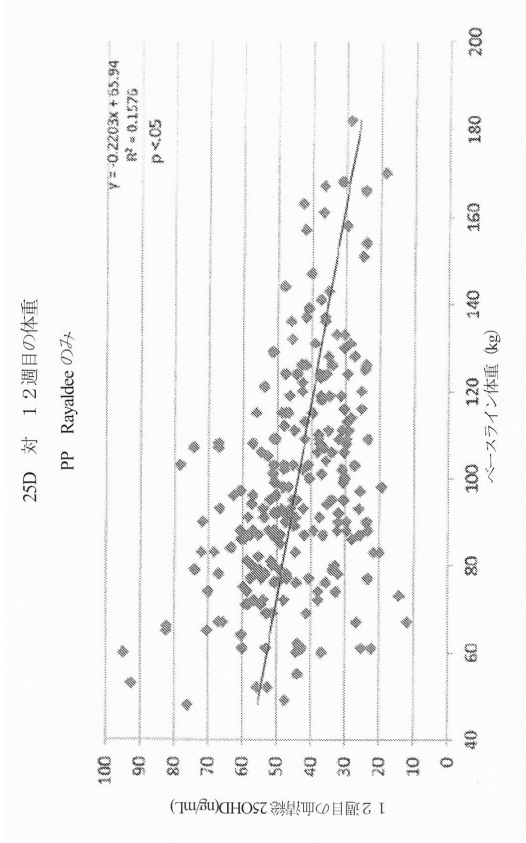
【図 4】



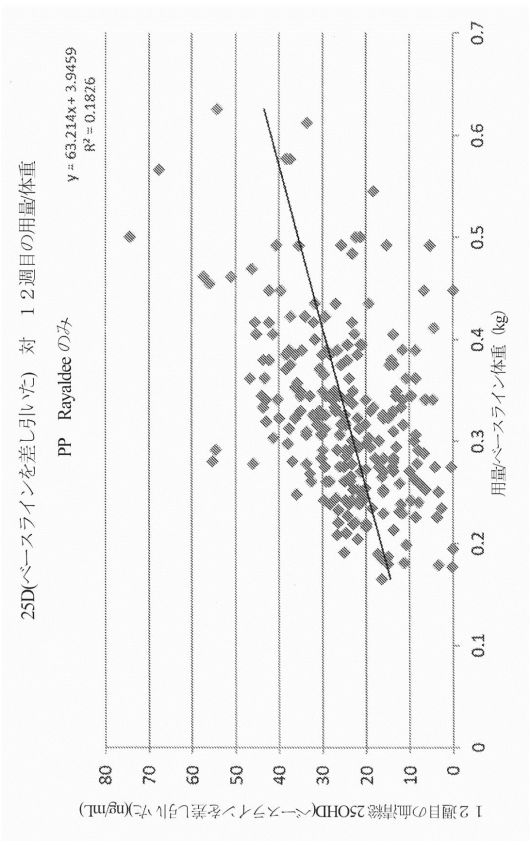
【図 5】



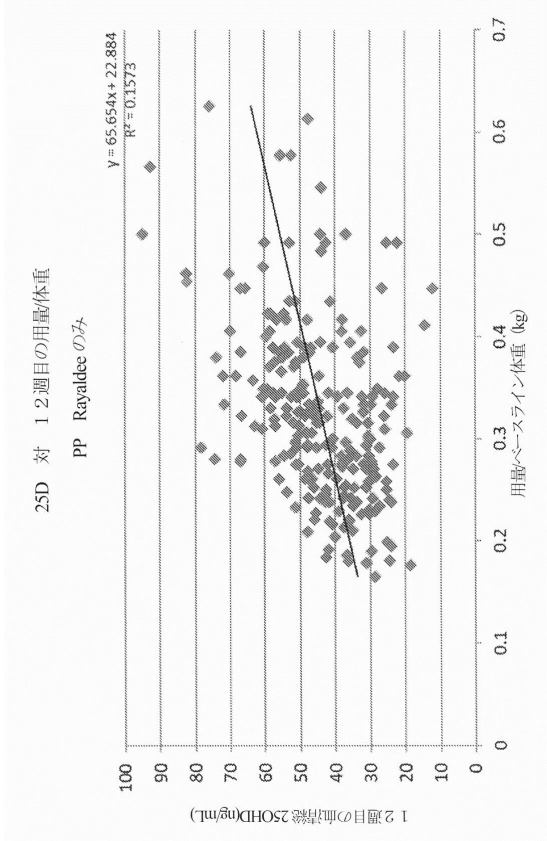
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

20

30

40

50

【 図 9 】

[illegible]

【 図 1 0 】

[illegible]

【 図 1 1 】

表9

ERC で治療された患者の 25D 五分位点による PTH の変化

	治療前 25D	治療後 25D	$\Delta$	治療前 PTH	$\Delta$	% $\Delta$
五分位点 1	16.1 (1.2)	16.0 (0.8)	-0.1 <sup>a</sup> (1.2)	202.0 (17.1)	14.0 <sup>a</sup> (11.8)	-3.3%
五分位点 2	16.9 (1.0)	29.3 (0.7)	12.3 <sup>a</sup> (1.2)	165.6 (18.7)	-39.6 <sup>a</sup> (15.3)	-19.3%
五分位点 3	20.8 (1.4)	41.2 (0.5)	20.4 <sup>a</sup> (1.5)	165.6 (11.7)	-32.7 <sup>a</sup> (12.6)	-14.5%
五分位点 4	22.7 (1.3)	55.0 (0.9)	32.3 <sup>a</sup> (1.7)	149.9 (16.7)	-54.2 <sup>a</sup> (20.9)	-26.6%
五分位点 5	25.1 (2.1)	79.1 (2.1)	54.0 <sup>a</sup> (2.8)	143.8 (10.7)	-49.3 <sup>a</sup> (9.1)	-34.3%

【 図 1 2 】

表 10

フォローアップで測定された 25D レベルによるサブグループ分析

30 - 39.9 ng/mL			ERC, (n = 35)			VDA, (n = 18)			NVD, (n = 33)		
併用療法	併用療法	Δ	併用療法	併用療法	Δ	併用療法	併用療法	Δ	併用療法	併用療法	Δ
25D, ug/mL*	18.9 (1.1)	35.7 (0.5)	16.8* (1.1)	26.0 (0.9)	33.2 (0.7)	7.2* (1.0)	21.1 (1.1)	33.6 (0.5)	12.5* (1.3)		
PTH, pg/mL*	168.5 (11.1)	127.0 (12.8)	-41.5 (12.7)	140.6 (14.2)	140.3 (21.7)	0.3* (12.7)	117.9 (13.3)	140.4 (21.3)	22.5* (11.2)		
%Δ in PTH			-24.6%			0.2%					
Ca, mg/dL	9.2 (0.1)	9.2 (0.1)	0.0 (0.0)	9.3 (0.1)	9.5 (0.1)	0.2* (0.1)	9.4 (0.1)	9.4 (0.3)	0.0 (0.3)		
P, mg/dL	4.2 (0.3)	4.0 (0.2)	-0.2* (0.2)	3.8 (0.3)	3.9 (0.3)	0.1* (0.1)	3.8 (0.1)	3.9 (0.2)	0.1* (0.1)		
eGFR	26.7 (2.0)	24.4 (1.5)	-2.4* (1.1)	34.2 (2.7)	33.3 (2.9)	4.02 (2.2)	37.4 (2.0)	35.8 (2.4)	-1.6* (1.5)		
≥30%減少の患者			16 (45.7%)			4 (22.2%)			2 (6.1%)		
40 - 49.9 ng/mL			ERC, (n = 24)			VDA, (n = 3)			NVD, (n = 11)		
併用療法	併用療法	Δ	併用療法	併用療法	Δ	併用療法	併用療法	Δ	併用療法	併用療法	Δ
25D, ug/mL*	21.8 (1.8)	41.8 (23.0)	23.0* (1.9)	26.1 (2.1)	43.1 (1.6)	-37.5*	17.1* (3.7)	23.2 (2.8)	42.5 (0.7)	19.3* (3.0)	
PTH, pg/mL*	174.0 (17.2)	131.5 (11.1)	-42.5* (16.5)	146.3 (20.3)	183.8 (48.5)	37.6%	181.9 (31.2)	178.3 (32.8)	-3.6* (10.2)		
%Δ in PTH			-24.4%			25.2%			2.0%		
Ca, mg/dL	9.1 (0.4)	9.3 (0.4)	0.2* (0.1)	9.1 (0.2)	9.2 (0.2)	0.1* (0.1)	9.3 (0.1)	9.2 (0.1)	-0.1* (0.1)		
P, mg/dL	3.6 (0.2)	3.9 (0.3)	0.3* (0.3)	3.1 (1.2)	3.7 (1.4)	0.6* (0.4)	3.8 (0.2)	4.0 (0.2)	0.2* (0.1)		
eGFR	32.2 (2.6)	27.9 (2.6)	-4.3* (1.6)	27.1 (4.5)	24.6 (5.7)	-2.5* (1.5)	34.9 (3.5)	34.0 (3.2)	-0.9* (1.5)		
≥30%減少の患者			11 (45.8%)			0 (0%)			1 (9.1%)		
50 - 59.9 ng/mL			ERC, (n = 22)			VDA, (n = 3)			NVD, (n = 8)		
併用療法	併用療法	Δ	併用療法	併用療法	Δ	併用療法	併用療法	Δ	併用療法	併用療法	Δ
25D, ug/mL*	22.7 (1.8)	54.9 (0.7)	32.2* (2.0)	26.5 (2.0)	51.9 (1.6)	-25.4* (12.2)	19.6 (2.4)	55.6 (1.1)	36.0* (2.8)		
PTH, pg/mL*	226.8 (29.0)	169.8 (24.0)	-57.0*	183.6 (31.1)	83.6 (29.7)	102.3 (37.9)	23.3%	110.9 (10.9)	103.6 (22.6)	-7.3* (17.7)	
%Δ in PTH			-25.1%			22.0%			-6.6%		
Ca, mg/dL	9.2 (0.4)	9.2 (0.4)	0.0* (0.1)	9.0 (0.9)	8.7 (0.9)	-0.3* (0.1)	9.3 (0.2)	9.5 (0.3)	0.2* (0.2)		
P, mg/dL	3.6 (0.3)	3.6 (0.4)	0.0* (0.4)	3.8 (0.1)	4.5 (0.4)	0.7* (0.4)	3.7 (0.2)	3.8 (0.5)	0.1* (0.1)		
eGFR	29.0 (2.0)	26.8 (2.1)	-2.2* (0.9)	24.4 (2.0)	21.5 (4.1)	-2.9* (3.0)	32.1 (3.4)	30.7 (3.2)	-1.4* (3.2)		
≥30%減少の患者			10 (45.5%)			0 (0%)			3 (37.5%)		

2D, 25 ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> PTH, 甲状線ホルモン P, 骨形成ホルモン C, New, 平均 yearly アップテンション \*Mdx, 中絶\*  
 eGFR, 糸球体濾過率 \*VDA, ビタミンD欠乏, 25D レベルによるサブグループ分析 \*ERC, 25D レベルによるサブグループ分析  
 \*基礎値で, 2D レベルの主な50%増の患者は, 25D PTHの減少は基礎値から

表10  
(単位)

フォローアップで測定された2SD レベルによるサブグループ分析

60-69.9 ug/mL		ERC, (n = 17)		VDA, (n = 0)		NVD, (n = 1)	
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
2SD, ug/mL*	23.6 (3.6)	65.4 (0.7)	41.8* (3.8)	-	-	19.2	67.0
PTH, pg/mL*	143.0 (13.9)	93.6 (12.8)	-49.4* (11.7)	-	-	117.0	61.4
%Ca in PTH			-34.5%	-	-		-47.5%
Ca, mg/dL	9.3 (0.6)	9.1 (0.6)	0.2* (0.0)	-	-	8.3	8.9
P, mg/dL	4.2 (0.3)	4.0 (0.2)	-0.2* (0.2)	-	-	4.2	4.1
eGFR	32.8 (3.3)	31.9 (3.3)	-0.9* (1.2)	-	-	30.5	34.3
Mean			8 (47.1%)	-	-		1 (100%)
70+ ug/mL		ERC, (n = 24)		VDA, (n = 0)		NVD, (n = 1)	
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
2SD, ug/mL*	25.5 (1.8)	84.6 (2.4)	59.2* (2.7)	-	-	16.7	70.0
PTH, pg/mL*	143.8 (13.6)	98.1 (7.7)	-43.8* (10.3)	-	-	237.5	166.1
%Ca in PTH			-31.8%	-	-		-32.6%
Ca, mg/dL	9.1 (0.1)	9.8 (0.4)	0.7* (0.4)	-	-	9.2	9.9
P, mg/dL	3.7 (0.3)	3.8 (0.3)	0.3* (0.2)	-	-	5.4	3.7
eGFR	33.5 (2.6)	32.8 (2.8)	-0.6* (0.9)	-	-	25.8	21.9
Mean			14 (58.3%)	-	-		1 (100%)

2SD, 25.5 ug/mL; PTH, 143.8 pg/mL; %Ca, 9.1%; eGFR, 31.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; VDA, ビタミンD欠乏; ERC, 低カルシウム血症; Mean, 平均; SD, 標準偏差; NVD, 正常範囲内。

\*2SD, 25.5 ug/mL; PTH, 143.8 pg/mL; %Ca, 9.1%; eGFR, 31.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; VDA, ビタミンD欠乏; ERC, 低カルシウム血症; Mean, 平均; SD, 標準偏差; NVD, 正常範囲内。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2020/000089

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/592 A61K31/593 A61P3/02 A61P5/18 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"MODIFIED-RELEASE CALCIFEDIOL IS EFFECTIVE FOR SHPT IN BOTH STAGES 3 AND 4 CKD ED - Collins Allan J; Chan Christopher T", AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES, vol. 65, no. 4, 2015, XP029205920, ISSN: 0272-6386, DOI: 10.1053/J.AJKD.2015.02.263	1-18, 22-26, 30,33, 38-40, 42-45, 48,49, 53-55, 58, 64-68,81
Y	abstract ----- -/--	1-81
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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  3 June 2020		Date of mailing of the international search report  19/06/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Venturini, Francesca

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2020/000089

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STUART M. SPRAGUE ET AL: "Extended-release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease", EXPERT REVIEW OF ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, vol. 12, no. 5, 11 July 2017 (2017-07-11), pages 289-301, XP55700728, GB ISSN: 1744-6651, DOI: 10.1080/17446651.2017.1347501 paragraphs 3.2-5.5	1-16, 22-26, 30,33, 38-40, 42-45, 48,49, 53-55, 58, 64-68,81
Y	-----	1-81
X	STUART M. SPRAGUE ET AL: "Modified-Release Calcifediol Effectively Controls Secondary Hyperparathyroidism Associated with Vitamin D Insufficiency in Chronic Kidney Disease", AMERICAN JOURNAL OF NEPHROLOGY, vol. 40, no. 6, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 535-545, XP055275509, CH ISSN: 0250-8095, DOI: 10.1159/000369939 results, discussion	1-16, 22-26, 30,33, 38-40, 42-45, 48,49, 53-55, 58, 64-68,81
Y	-----	1-81
X	WO 2017/182237 A1 (OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD) 26 October 2017 (2017-10-26)	1-16, 22-26, 30,33, 38-40, 42-45, 48,49, 53-55, 58,68,81
Y	claims; examples	1-81
X	WO 2008/134523 A1 (PROVENTIV THERAPEUTICS LLC [US]; BISHOP CHARLES W [US] ET AL.) 6 November 2008 (2008-11-06) claims; examples	1-81
	-----	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/000089

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2017182237 A1	26-10-2017	AU 2017253821 A1	04-10-2018
		BR 112018069727 A2	05-02-2019
		CA 3018019 A1	26-10-2017
		CL 2018002734 A1	04-01-2019
		CN 108883120 A	23-11-2018
		CO 2018011063 A2	08-02-2019
		CR 20180510 A	15-05-2019
		EA 201892189 A1	29-03-2019
		EC SP18080294 A	30-11-2018
		EP 3436026 A1	06-02-2019
		JP 2019510045 A	11-04-2019
		KR 20180123100 A	14-11-2018
		PH 12018502027 A1	11-02-2019
		SG 10201913863T A	30-03-2020
		SG 11201808227Y A	30-10-2018
		TW 201801733 A	16-01-2018
		US 2019083513 A1	21-03-2019
		W0 2017182237 A1	26-10-2017
W0 2008134523 A1	06-11-2008	CA 2683514 A1	06-11-2008
		EP 2148683 A1	03-02-2010
		EP 3225243 A1	04-10-2017
		EP 3335712 A1	20-06-2018
		JP 2010525080 A	22-07-2010
		JP 2014098034 A	29-05-2014
		JP 2017075183 A	20-04-2017
		JP 2018009040 A	18-01-2018
		JP 2019196402 A	14-11-2019
		US 2010144684 A1	10-06-2010
		US 2014274977 A1	18-09-2014
		US 2018021355 A1	25-01-2018
		W0 2008134523 A1	06-11-2008

10

20

30

40

50



## フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K  
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N  
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,  
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100154988

弁理士 小林 真知

(72)発明者 ビショップ チャールズ ダブリュー

アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 4 1 マイアミビーチ アトランティック ウェイ 7 7 4 0

F ターム ( 参考 ) 4C086 AA01 AA02 DA16 MA01 MA04 MA52 NA12 ZA81