

(19)日本国特許庁(JP)

**(12)特許公報(B2)**

(11)特許番号  
**特許第7432069号**  
**(P7432069)**

(45)発行日 令和6年2月16日(2024.2.16)

(24)登録日 令和6年2月7日(2024.2.7)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/59 (2006.01)	F I	A 6 1 K	31/59
A 6 1 K	9/54 (2006.01)		A 6 1 K	9/54
A 6 1 K	31/137(2006.01)		A 6 1 K	31/137
A 6 1 P	3/14 (2006.01)		A 6 1 P	3/14
A 6 1 P	13/12 (2006.01)		A 6 1 P	13/12

請求項の数 24 (全39頁)

(21)出願番号	特願2018-515438(P2018-515438)
(86)(22)出願日	平成28年2月10日(2016.2.10)
(65)公表番号	特表2018-534254(P2018-534254)
	A)
(43)公表日	平成30年11月22日(2018.11.22)
(86)国際出願番号	PCT/EP2016/052866
(87)国際公開番号	WO2017/050438
(87)国際公開日	平成29年3月30日(2017.3.30)
審査請求日	平成31年2月12日(2019.2.12)
審判番号	不服2021-2668(P2021-2668/J1)
審判請求日	令和3年3月1日(2021.3.1)
(31)優先権主張番号	14/866,155
(32)優先日	平成27年9月25日(2015.9.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73)特許権者	521353274 エアジェン ファーマ リミテッド アイルランド エックス91 ワイヴィー 67 ウォーターフォード オールド キ ルミーデン ロード ウエストサイド ビ ジネス パーク
(74)代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74)代理人	100103610 弁理士 吉田 和彦
(74)代理人	100109070 弁理士 須田 洋之
(74)代理人	100119013 弁理士 山崎 一夫
(74)代理人	100123777

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 25 - ヒドロキシビタミンDを用いる補助的療法及びそのための物品

**(57)【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

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>、又はその組合せから選択される25-ヒドロキシビタミンD化合物、及び、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む、治療中に低カルシウム血症又は続発性副甲状腺機能亢進症(SHPT)を起こすことなく、シナカルセトによる治療が必要な患者の治療に使用するための、経口投与用医薬製剤であって、25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域を含む経口持続放出製剤、及び低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域を含む、経口投与用医薬製剤。

**【請求項 2】**

第1の領域が第2の領域と物理的に区別され、ここで前記第1の領域及び第2の領域は少なくとも1つのカプセル殻で分離されているか又は個別チャンバー内に収容されていてもよく、及び／又は、第1の領域の組成が第2の領域の組成と異なる、請求項1に記載の医薬製剤。

**【請求項 3】**

25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域が医薬的に許容される賦形剤をさらに含むか、又は低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域が医薬的に許容される賦形剤をさらに含むか、又は第1及び第2の両領域がそれぞれ医薬的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項1又は2に記載の医薬製剤。

**【請求項 4】**

a) 25-ヒドロキシビタミンD化合物と遊離可能に結合し、かつ制御可能に25-ヒドロキシビタミンD化合物を放出するマトリックスを第1の領域内に含み、前記マトリックスは、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域をさらに含んでもよい、及び/又は、

b) 25-ヒドロキシビタミンD化合物、制御放出剤、乳化剤、吸収増強剤、及び安定剤を含む第1の領域を含むワックスマトリックスを含み、前記ワックスマトリックスは、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域をさらに含んでもよい、

請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬製剤。

#### 【請求項5】

25-ヒドロキシビタミンD化合物、約20wt%のパラフィン、約20wt%～約25wt%のグリセロールモノステアラート、約10wt%の、ラウロイルマクロゴールグリセリドとラウロイルポリオキシルグリセリドの混合物、約30wt%～約35wt%の鉱油、及び約10wt%～約15wt%のヒドロキシルプロピルメチルセルロースを含む第1の領域を含むマトリックスを含み、ワックスマトリックスは、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域をさらに含んでもよい、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬製剤。

10

#### 【請求項6】

a) 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域が第1のカプセル殻中に配置され、25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域が第2のカプセル殻中に配置され、前記第2のカプセル殻は、前記第1のカプセル殻内に配置されている、及び/又は、

20

b) 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤が顆粒形態にある、及び/又は、

c) 製剤が、25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域を含むコア領域と、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域を含む外側領域とを含む、及び/又は、

d) 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域が、コーティング中に配置されている、及び/又は、

e) コーティングが、少なくとも1つのノンパレイユ上に配置されている、

請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬製剤。

#### 【請求項7】

低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域がコーティング中に配置され、前記コーティングが少なくとも1つのノンパレイユ上に配置されている、1～5のいずれか1項に記載の医薬製剤であって、

30

1つ以上のコーティングされたノンパレイユが、非水溶液中で25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域とブレンドされ、前記ブレンドはカプセル殻内に配置されており、

25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域が、2チャンバー-カプセルの第1のチャンバー中に配置されていてもよく、1つ以上のコーティングされたノンパレイユが、2チャンバー-カプセルの第2のチャンバー中に配置されていてもよい、

前記医薬製剤。

#### 【請求項8】

25-ヒドロキシビタミンD化合物が25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>である、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬製剤。

#### 【請求項9】

25-ヒドロキシビタミンD化合物が、

40

a) 約1mcg～約1000mcgの量で存在する、又は、

b) 約1mcg～約100mcgの量で存在する、

請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬製剤。

#### 【請求項10】

低カルシウム血症のリスクを高める薬剤がシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を約1mg～約100mgの量で含み、前記シナカルセト又はその医薬的に許容される塩がシナカルセトHClを含んでもよい、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬製剤。

#### 【請求項11】

さらに崩壊剤を、任意で約1wt%～10wt%の量で、含む、請求項1～10のいずれか1

50

項に記載の医薬製剤。

**【請求項 1 2】**

低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む領域が、約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩、約45質量%～約85質量%の少なくとも1種の希釈剤、及び約1質量%～約10質量%の少なくとも1種の崩壊剤を含み、約1質量%～約5質量%の少なくとも1種の結合剤をさらに含んでもよく、ここで、質量百分率は前記領域の総質量に対するものである、請求項1～1 1のいずれか1項に記載の医薬製剤。

**【請求項 1 3】**

低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む領域が下記：

- (a) 約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩；
- (b) 約40質量%～約75質量%の微結晶性セルロース；
- (c) 約5質量%～約35質量%のデンプン；
- (d) 約1質量%～約10質量%のクロススポビドン；
- (e) 約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び
- (f) 約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウム

を含み；ここで、質量百分率は前記領域の総質量に対するものである、請求項1～1 1のいずれか1項に記載の医薬製剤。

**【請求項 1 4】**

低カルシウム血症のリスクを高める薬剤が、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩である、請求項1～1 3のいずれか1項に記載の医薬製剤。

**【請求項 1 5】**

請求項1～1 4のいずれか1項に記載の医薬製剤であって、前記治療が下記：

- (i)透析を受けている患者の慢性腎臓病；又は
- (ii)副甲状腺癌；又は
- (iii)副甲状腺摘出術を受けることができない原発性副甲状腺機能亢進症を有する患者のための治療であり、上記(i)から(iii)のいずれにおいても、前記医薬製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物の持続放出製剤及び1日360mg未満の量の有効用量のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む、

前記医薬製剤。

**【請求項 1 6】**

患者が、慢性腎臓病ステージ1、2、3、4、又は5を伴っていてもよい腎機能障害を有する、請求項1 5に記載の医薬製剤。

**【請求項 1 7】**

患者が透析を受けている、請求項1 5又は1 6に記載の医薬製剤。

**【請求項 1 8】**

患者が透析を受けていない、請求項1 5又は1 6に記載の医薬製剤。

**【請求項 1 9】**

25-ヒドロキシビタミンD化合物を約100mcg～約300mcgの範囲内で含む、請求項1 5～1 8のいずれか1項に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 0】**

1日当たり1mcg～1000mcgの用量の25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む、請求項1 5～1 8のいずれか1項に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 1】**

シナカルセトHClを含む、請求項1 5～2 0のいずれか1項に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 2】**

1日当たり1mg～400mgの用量のシナカルセトを含む、請求項1 5～2 1のいずれか1項に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 3】**

さらに抗癌薬を含む、請求項1～2 2のいずれか1項に記載の医薬製剤。

**【請求項 2 4】**

10

20

30

40

50

抗癌薬が、アロマターゼ阻害薬；抗エストロゲン薬；抗アンドロゲン薬；ゴナドレリン作動薬；トポイソメラーゼI阻害薬；トポイソメラーゼII阻害薬；微小管活性薬；アルキル化薬；レチノイド、カロテノイド、トコフェロール；シクロオキシゲナーゼ阻害薬；MMP阻害薬；mTOR阻害薬；代謝拮抗薬；白金化合物；メチオニニアミノペプチダーゼ阻害薬；ビスホスホナート；抗増殖性抗体；ヘパラナーゼ阻害薬；Ras発癌性イソ型の阻害薬；テロメラーゼ阻害薬；プロテアソーム阻害薬；Flt-3阻害薬；Hsp90阻害薬；キネシンスピンドルタンパク質阻害薬；MEK阻害薬；抗腫瘍抗生物質；ニトロソウレア、タンパク質又は脂質キナーゼ活性を標的にする／低下させる化合物、タンパク質又は脂質ホスファターゼ活性を標的にする／低下させる化合物、抗血管新生化合物、アザシチジン、アキサチオプリン、ベバシズマブ、ブレオマイシン、カペシタビン、カルボプラチン、クロラブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヘルセプチン、イダルビシン、メクロレタミン、メルファラン、メルカブトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、タフルボシド、テニポシド、チオグアニン、レチノイン酸、バルルビシン、ピンプラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ビノレルビン、及び受容体チロシンキナーゼ阻害薬を含む群の1つ以上の薬剤を含む、請求項2-3に記載の医薬製剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年9月25日に出願された米国特許出願第14/866,155号の米国特許法第120条に基づく優先権を主張する。米国特許出願第14/866,155号は、2014年8月7日に出願された米国仮特許出願第62/034,604号の米国特許法第119条(e)に基づく優先権の利益を主張する、2015年8月6日に出願された国際特許出願第PCT/EP2015/068219号の一部継続出願である。各関連出願の開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

##### 【背景技術】

##### 【0002】

背景

25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>及び25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(「25-ヒドロキシビタミンD」と総称される)として知られるビタミンD代謝物は、血流中の十分なレベルのビタミンDホルモン、カルシウム及びリンの維持に寄与するビタミンDプロホルモンである。主に肝臓にある1種以上の酵素によって、プロホルモン25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>はビタミンD<sub>2</sub>(エルゴカルシフェロール)から産生され、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(カルシフェジオール)はビタミンD<sub>3</sub>(コレカルシフェロール)から産生される。これらの2種のプロホルモンは、肝臓に見られる酵素と同一又は同様の酵素を含有する腸細胞等の特定細胞内でビタミンD<sub>2</sub>及びビタミンD<sub>3</sub>(「ビタミンD」と総称される)から肝臓の外部で産生されることもある。

ビタミンDプロホルモンは、腎臓内で1'-ヒドロキシラーゼ酵素CYP27B1によってさらに代謝されて強力なホルモンになる。プロホルモン25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>は代謝されて、1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>(エルカルシリオール)として知られるホルモンになり；同様に、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は代謝されて1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(カルシリオール)になる。これらのホルモンのプロホルモンからの産生は、腎臓外で、所要の酵素を含有する細胞内で起こることもあり得る。

##### 【0003】

ビタミンDホルモンは、細胞内ビタミンD受容体(VDR)によって媒介されるヒトの健康に必要不可欠な役割を果たす。ビタミンDホルモンは、細胞の分化と成長、副甲状腺による副甲状腺ホルモン(PTH)分泌、並びに正常な骨の形成及び代謝の調節に関する。特に、ビタミンDホルモンは、小腸による食事性カルシウム及びリンの吸収並びに腎臓によるカルシウムの再吸収を制御することによって血中カルシウムレベルを調節する。正常な状態下では、腸管のカルシウム吸収を刺激することに対するビタミンDの作用が優勢であり、

10

20

30

40

50

その結果、食事性カルシウムが血清カルシウムの主要源である。しかしながら食事性カルシウム又はビタミンDが不十分な場合、副甲状腺はPTHの分泌を増やして骨からのカルシウムの動員を促して血清カルシウムレベルを維持する。過剰なホルモンレベルは、一時的であろうと持続的であろうと、異常に高い尿中カルシウム(高カルシウム尿症)、血中カルシウム(高カルシウム血症)及び血中リン(高リン血症)につながる恐れがある。不十分なホルモンレベルは、異常に低い血中カルシウムレベル(低カルシウム血症)という反対の症候群をもたらすことがある。ビタミンDホルモンは、筋骨格系、免疫系及びレニン・アンジオテンシン系が正常に機能するために必要である。ほぼ全てのヒト組織において実証された細胞内VDRの存在に基づいて、ビタミンDホルモンの多数の他の役割が想定又は解明されている。

10

#### 【 0 0 0 4 】

治療せずに放置すると、不十分なビタミンD供給は、くる病及び骨軟化症を含めた重症骨障害を引き起こす恐れがあり、かつ骨粗鬆症、脊椎及び股関節の非外傷性骨折、肥満症、糖尿病、筋力低下、免疫不全、高血圧症、乾癬、及び種々の癌を含めた多くの他の障害の発症の一因となり得る。

全米科学アカデミーの医学研究所(IOM)は、健康な個体にとってビタミンDの適正摂取量(Adequate Intake)(AI)は、個体の年齢と性別に応じて、1日200~600IUの範囲であると結論づけた(食事摂取基準の科学的評価に関する常設委員会 : Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press (1997)、この内容は参照により援用される)。ビタミンDに関するAIは主に、ビタミンD欠乏性くる病又は骨軟化症を予防するのに十分な血清25-ヒドロキシビタミンDレベル(又は11ng/mL以上)に基づいて定義された。またIOMは、より高い用量は高カルシウム尿症、高カルシウム血症並びに心不整脈、発作、並びに全身血管及び他の軟組織石灰化を含めた関連症のリスク上昇を伴うという証拠に基づいて、ビタミンDに関する許容上限摂取量(Tolerable Upper Intake Level)(UL)を1日2,000IUと確立した。

20

現在入手可能な経口ビタミンDサプリメントは、最適の血中25-ヒドロキシビタミンDレベルを達成及び維持するための理想から懸け離れている。これらの調製品は典型的に400IU~5,000IUのビタミンD<sub>3</sub>又は50,000IUのビタミンD<sub>2</sub>を含有し、胃腸管内の急速又は即時放出用に処方されている。ビタミンD充足によく必要とされるように、慢性的に高用量で投与されるときには、これらの製品は非常に、場合によっては厳しく制限される。

30

#### 【 0 0 0 5 】

ビタミンDのシグナル伝達及び代謝の異常は種々多様の腫瘍に存在し(Krishnan et al., (2012). Rheum Dis Clin North Am 38, 161-178)、CYP24の発現増加に起因すると考えられている(Luo et al., (2013) J Steroid Biochem Mol Biol 136, 252-257)。癌患者は一般的にビタミンD不足を示すので、骨カルシウムストアからのカルシウムの再吸収は血中カルシウムレベルの正規化において主要な役割を果たす。癌のタイプにかかわらず、25-ヒドロキシビタミンDの低い血清レベル及びVDR活性化の低下は転移増加と関連している。癌による死亡は一般的に転移の結果である。特定タイプの癌では、特に乳癌及び前立腺癌では、死亡時の腫瘍負荷の大部分が骨にある。骨代謝及び結果としての罹患率に及ぼす転移の影響は相当であり、原発腫瘍の起源に応じて、本質的に溶骨性(例えば、乳癌、骨髄腫)又は造骨性(例えば、前立腺癌)である。しかしながら、骨形成及び骨吸収は連関するので、「溶骨性」及び「造骨性」分類は転移と関連する骨代謝の正味のバランスに対応する。腫瘍から放出されるいくつかの因子は、副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHRP)、トランスフォーミング成長因子- (TGF- )、インスリン様成長因子(IGF)、骨形成因子(BMP)及び血小板由来成長因子(PDGF)を含め、骨代謝の正味のバランスに影響を及ぼし得る。

40

#### 【 0 0 0 6 】

PTHRPは、乳癌細胞等の特定タイプの癌細胞によって産生され、NF B活性化受容体リガンド(RANKL)(ligand for the receptor activator of NF B)の産生を刺激すること

50

によって正味の骨吸収を誘発し得る(Rabbani, S.A. (2000). Int J Oncol 16, 197-206.; Soyfoo et al. (2013). Support Care Cancer 21, 1415-1419)。PTHのように、PTHRPは、ビタミンDシグナル伝達経路を活性化することによって調節され得る(Bhatia et al. (2009). Mol Cancer Ther 8, 1787-1798; El Abdai et al. (1999). Cancer Res 59, 3325-3328.)。結果として、ビタミンD及び関連類似体の使用は、乳癌及び前立腺癌におけるPTHRPの過剰発現に起因する過剰な高カルシウム血症の制御に役立つと提唱されている(Richard et al. (2005) Crit Rev Eukaryot Gene Expr 15, 115-132.)。癌患者における高カルシウム血症例の大部分は、PTHRPの産生に関係があると考えられる(Motellon et al. (2000) Clin Chim Acta 290, 189-197.)。一部の例では、悪性腫瘍の高カルシウム血症がビタミンD又はカルシフェジオールの使用に付随したことがあり、これはPTHRP発現上昇に関係がある。PTHのように、PTHRP発現は、カルシフェジオールの活性化に関する腎臓酵素であるCYP27B1の発現を増やす可能性がある。従ってビタミンD不足でPTHRPが正常レベルより高い癌患者は、高レベルの非占有CYP27B1を発現する可能性があり；カルシフェジオールの突然のボーラスは1,25-ジヒドロキシビタミンDの急上昇を引き起こすことがあり、高カルシウム血症性エピソード(Motellon et al 2000, 上記；Sato et al. (1993). Intern Med 32, 886-890.)及びCYP24のさらなる上方制御をもたらす可能性がある。これらの高カルシウム血症性エピソードは、RANKLのPTHRP刺激によって引き起こされるものとは対照的に、Caの腸管吸収率増加に起因する。

#### 【 0 0 0 7 】

腫瘍転移の進行と骨代謝との間の関係は、かなりの程度まで骨内の腫瘍微小環境によって決まる。前立腺癌等の特定タイプの癌においては、TGF- $\beta$ 、IGF、PDGF及びBMPによって骨形成が刺激される可能性があり、これらの因子は骨微小環境の確立に重要な役割を果たす。これらの患者は、血液中の血清カルシウムレベルの低下である低カルシウム血症を患うことがある。重症低カルシウム血症は「飢餓骨」症候群と呼ばれることがある。従って、骨の健康状態は、骨の腫瘍細胞浸潤、血管新生反応、及び腫瘍細胞増殖、並びに骨細胞前駆体の骨芽細胞及び破骨細胞への分化を含めた転移プロセスの進行の重要な決定要因であり得る。ビタミンD状態がこれらの各パラメーターに影響を与えるという証拠があり、ビタミンDの妥当性は骨転移の進行を最小限にするために必要不可欠であり得ることを示唆している。多くの臨床研究が種々の癌の治療のためにビタミンDレベルを高めようと試みてきたが、現在利用可能な療法は、25-ヒドロキシビタミンDが腫瘍の成長及び転移又は関連病的状態に与える影響を確立するのに十分に高く25-ヒドロキシビタミンDレベルを安全には上昇させない。

骨吸収は、原発腫瘍型とは関係なく骨転移の共通の病態生理であるので、患者は典型的に、骨の破骨細胞を標的にしてそれらの溶骨活性を低下させることによって骨吸収を抑制する骨吸収抑制薬で治療される。骨温存薬としても知られる骨吸収抑制薬は、骨吸収の癌関連増加の影響を少なくする。骨吸収抑制薬は、骨関連事象(SRE)を予防するか又は遅延させることができる。SREは、病的骨折、骨への放射線照射又は外科術、及び脊髄圧迫と定義され、SREは予後不良及び生活の質に関連するので、骨吸収抑制薬の臨床効果を評価するために用いられる。骨吸収抑制薬は骨減少を遅らせることができるので、それらは骨粗鬆症その他の骨障害の患者にも処方される。骨吸収抑制薬の例としては、ビスホスホナート、例えばゾレドロン酸、選択的エストロゲン受容体修飾薬(SERM)、カルシトニン、エストロゲン、及びモノクローナル抗体、例えばデノスマブが挙げられる。骨吸収抑制薬による治療は、PTH刺激骨吸収効率をも低下させるので、患者は血清カルシウムレベルを維持するためにカルシウムの腸管吸収に依存しなければならない。

#### 【 0 0 0 8 】

骨吸収抑制薬の最も重要な即時の副作用の1つは低カルシウム血症である。低カルシウム血症のリスクを高め得る他の治療薬としては、抗痙攣薬、コルチコステロイド、抗高カルシウム血症薬、抗菌薬、及びその組合せが挙げられる。血清カルシウムは、体内における神経及び筋肉の正常な機能にとって重要であり、健康対象では血清カルシウムレベルは狭い制限範囲内に厳しく調節される。低カルシウム血症は、罹患及び死亡の重要な原因

10

20

30

40

50

になり得る。血清カルシウムレベルが正常の下限未満まで低下した重症低カルシウム血症は、筋強縮及び心停止を含めた致命的結果をもたらし得る。このような医原性としても知られる治療誘発低カルシウム血症は、重症であり、死に至ることさえあり得るので、制御しなければならない。

骨吸収抑制薬デノスマブの投与後、低カルシウム血症は、骨吸収性破骨細胞の活性と数に対するデノスマブの抑制効果に直接起因すると考えられる。臨床研究により、デノスマブ治療の開始後1日ですぐに血中のカルシウムレベルが低下すると示唆されている。同様に、骨吸収抑制薬ゾレドロン酸で治療した骨転移を有する患者の最近の研究では、39%の患者が低カルシウム血症を発症した(Zuradelli et al., (2009) Oncologist 14, 548-556)。低カルシウム血症は、ゾレドロン酸又はデノスマブによる治療の中止につながる最も一般的な有害反応の1つである。10

#### 【0009】

低カルシウム血症のリスクを高め得る治療薬の別の例は、抗高カルシウム血症薬シナカルセト(SENSIPAR, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA)である。シナカルセトは、体内のカルシウム感知受容体を活性化し、血清カルシウムを減らす。例えば、参照によってここに援用する米国特許第6,001,884号及び第6,211,244号を参照されたい。シナカルセトは、現在、透析を受けている(すなわち、CKDステージ5)慢性腎臓病(CKD)を有する患者の続発性副甲状腺機能亢進症及び副甲状腺癌又は原発性副甲状腺機能亢進症を有する患者の高カルシウム血症の治療に必要とされている。シナカルセトは、血清カルシウムの顕著な低減を引き起こすことがあり、低カルシウム血症及び/又は発作につながる恐れがあり、既に低カルシウム血症である患者に使用することは禁忌であり、低カルシウム血症のリスク上昇のため透析を受けていないCKD患者の使用にも適応しない。本明細書の組成物及び方法は、CKDステージ5を有する患者に有用であり、又は別の実施形態ではCKDステージ4を有する患者に役立ち得ると考えられる。本明細書の組成物及び方法は、CKDを有し、かつ透析を受けてい患者に有用であし、又は別の実施形態では透析を受けていない患者に役立ち得ると考えられる。20

#### 【0010】

従って、骨吸収抑制療法及び/又はシナカルセト等の低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を伴う治療を受けている患者にはビタミンDの補給が推奨される。デノスマブに関する公表された反復用量臨床研究における治療プロトコルは、低カルシウム血症を予防するため、一様にデノスマブ治療対象に毎日カルシウムのサプリメント(0.5~1.0g以上)及び少なくとも400~800IUのビタミンD(コレカルシフェロール及び/又はエルゴカルシフェロール)を受けることを求めてきた。デノスマブ治療対象のカルシウム及びビタミンD補給に関する推奨は、デノスマブに関するFDAが承認した標識に含められている。しかしながら、現在入手可能な経口ビタミンDサプリメントは、25-ヒドロキシビタミンD又は1,25-ジヒドロキシビタミンDの血清レベルを望ましいレベルに上昇させて維持するためには最適でない。デノスマブ治療対象の低カルシウム血症を完全に緩和するときの現在入手可能なビタミンDサプリメントの欠点がカナダ保健省の最近の勧告によって強調されており、この勧告は、致命的であるいくつかの症例を含めて1~2%の推定率でデノスマブ治療対象において重篤な症候性低カルシウム血症の市販後症例が生じたことを指摘した。30

#### 【0011】

低カルシウム血症のリスクを高める骨吸収抑制薬及び他の薬剤の別の副作用は、続発性副甲状腺機能亢進症(SHPT)である。血清カルシウムの減少はPTHの産生増加という結果になり得る。PTHレベル上昇は、骨吸収抑制薬による治療を受けている患者に共通しており、ビタミンD要求の増加を示している。血中カルシウムの調節は、食事性カルシウムの腸管吸収及び腎臓によるカルシウムの再吸収を刺激するカルシトリオールの十分な産生を必要とする。PTH上昇に呼応してカルシトリオールも骨からカルシウムを動員する。十分なカルシトリオール産生は、前駆体カルシフェジオールの十分な供給を必要とし、不十分なカルシトリオール産生の最初の兆候は血漿PTHの増加である。PTHは、腎臓内のCYP27B1の発現を刺激し、それによって、カルシフェジオールのカルシトリオールへの変換を増40

やす。血清カルシトリオールレベルが適切なレベルに回復されると、PTH分泌は減少する。カルシフェジオール供給不足の場合(すなわち、ビタミンD不足)のように、血清カルシトリオールレベルを是正できなければ、血漿PTHは上昇したままであり、骨からカルシウムを動員し続けることになる。最近の研究(Berruti et al. (2012) Oncologist 17, 645-652)により、骨への前立腺癌転移を有し、かつゾレドロン酸を受けていた対象は、プラセボを受けていた患者の17%に比べて82%~90%がPTH上昇を示すことが報告された。PTH上昇は、生存期間と負の関係がある。骨吸収抑制薬治療中の患者においてビタミンD及びカルシウムによる補給にもかかわらずSHPTの有病率及び持続は、この患者集団に対して適切な補給レジメンが未だに明確に定義されておらず、軽度の低カルシウム血症及び/又はSHPTによってさえ骨吸収抑制薬の有効性が制限され得ることを示唆している。

10

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0012】

明らかに、癌患者及び低カルシウム血症のリスクを高める薬剤で治療された患者には、現在利用可能なビタミンD補給への代替手法が必要である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0013】

##### 概要

本開示は、補助的療法としての25-ヒドロキシビタミンD療法及び/又は患者の癌を治療することに関する。

20

一態様においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤で治療された患者の医原性低カルシウム血症及び/又は続発性副甲状腺機能亢進症を治療又は予防する方法は、患者に有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与すること、例えば、(a)25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域及び(b)低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、任意で本明細書に記載のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む第2の領域を含む医薬製剤を投与することを含む。

別の態様においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤で治療された患者の骨ミネラル密度を上昇させる方法は、患者に有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含む。

#### 【0014】

30

別の態様においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤で治療された患者の骨吸収マーカーの血中レベルを低下させる方法は、患者に有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含む。別の態様においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤で治療された患者の骨痛を治療する方法は、患者に有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含む。

別の態様においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤で治療された患者の治療後最初の骨関連事象までの時間を増加させる方法は、患者に有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含む。別の態様においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤で治療された患者を治療する方法は、患者に有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与して、効果的かつ安全に血中25-ヒドロキシビタミンDレベルを少なくとも30ng/mLまで回復させ、かつ該最適レベルで血中25-ヒドロキシビタミンDレベルを維持することを含む。

40

#### 【0015】

本明細書に開示するいずれの方法においても、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤は、骨吸収抑制薬、抗痙攣薬、コルチコステロイド、抗高カルシウム血症薬、抗菌薬、及びその組合せから成る群より選択される。一態様においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤は、任意にビスホスホナート(例えば、ゾレドロン酸、アレンドロナート、リセドロナート、イバンドロナート、エチドロナート、及びパミドロナート)、選択的エストロゲン受容体修飾薬(例えば、ラロキシフェン)、カルシトニン、ホルモン(例えば、エストロゲン)、及びモノクローナル抗体(例えば、デノスマブ)から成る群より選択される骨吸収

50

抑制薬である。別の態様においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤は、抗高カルシウム血症薬、例えば、シナカルセトである。

一態様においては、透析を受けている患者の慢性腎臓病の続発性副甲状腺機能亢進症の治療方法は、調節放出による有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物及び1日約360mg未満の量の有効用量のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を前記患者に投与することを含み、ここで、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩の前記有効量は、前記25-ヒドロキシビタミンDの投与がない場合のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩の有効用量に比べて低減した用量である。

#### 【0016】

別の一態様においては、副甲状腺癌を有する患者の高カルシウム血症の治療方法は、調節放出による有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物及び1日約360mg未満の量の有効用量のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を前記患者に投与することを含み、ここで、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩の前記有効量は、前記25-ヒドロキシビタミンDの投与がない場合のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩の有効用量に比べて低減した用量である。

10

さらに別の態様では、副甲状腺摘出術を受けることができない原発性副甲状腺機能亢進症を有する患者の重症高カルシウム血症の治療方法は、調節放出による有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物及び1日約360mg未満の量の有効用量のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を前記患者に投与することを含み、ここで、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩の前記有効量は、前記25-ヒドロキシビタミンDの投与がない場合のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩の有効用量に比べて低減した用量である。

20

別の態様においては、骨転移を有し、かつ骨吸収抑制薬で治療された患者の上昇した血清副甲状腺ホルモンレベルを低下させる方法は、有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含む。別の態様においては、骨転移を有し、かつ骨吸収抑制薬で治療された患者の血清カルシウムレベルを安定させる方法は、有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含む。さらに別の態様においては、飢餓骨症候群を治療する方法は、治療が必要な患者に有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含む。

#### 【0017】

本開示のいずれの方法においても、患者は場合により骨粗鬆症及び/又は癌を有する。一態様においては、骨吸収抑制薬で治療された骨転移を有する患者の医原性低カルシウム血症及び続発性副甲状腺機能亢進症を管理する方法は、有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与して、医原性低カルシウム血症を予防するか又は逆転させ、かつ患者の血清副甲状腺ホルモンレベルを低下させることを含む。別の態様においては、骨腫瘍、場合により 固形腫瘍からの骨転移を有する患者の癌の進行及び/又は骨関連事象を緩和する方法は、(a)抗癌薬；(b)骨吸収抑制薬；及び(c)25-ヒドロキシビタミンD化合物で患者を治療することを含み、(a)、(b)、及び(c)の組合せは、腫瘍の成長及び/又は転移を遅らせ、並びに/あるいは治療後最初の骨関連事象までの時間を増加させるのに有効である。さらに別の態様においては、癌及び骨転移を有する患者を治療する方法は、(a)高カルシウム血症を引き起こすか又は悪化させることなく患者の25-ヒドロキシビタミンDレベル及びカルシウムレベルを安定させるための予防的及び継続的コースの有効量の25-ヒドロキシビタミンDの投与；続いて(b)医原性低カルシウム血症のリスクを高めることが知られている薬剤による治療を含み、工程(a)の治療は、患者の医原性低カルシウム血症を予防及び/又は治療する。

30

#### 【0018】

別の態様においては、患者の骨における癌の進行を緩和する方法は、有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含む。別の態様においては、癌細胞の増殖及び遊走を抑制する方法は、抑制が必要な患者に有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与することを含む。別の態様においては、患者の癌を治療する方法は、患者に有効量の、25-ヒドロキシビタミンDと抗癌薬の組合せを投与することを含む。前述のいずれの方法においても、患者は、場合により骨癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、白血病、肺癌、リンパ腫、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、甲状腺癌、及びその転移形から成る群より選択さ

40

50

れる癌を有する。

本開示は、治療が必要な患者の低カルシウム血症を治療するための補助的療法としての25-ヒドロキシビタミンDの使用、場合により調節放出製剤での使用にも関する。一態様においては、本開示は、(a)25-ヒドロキシビタミンD並びに(b)低カルシウム血症のリスクを高める薬剤及び/又は抗癌薬を含む医薬組成物を提供する。一態様においては、本開示は、(a)25-ヒドロキシビタミンD化合物及び(b)低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、場合によりシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む経口投与用医薬製剤を提供する。例えば、一実施形態においては、医薬製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域及び低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、場合によりシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む第2の領域を含む。

別の態様においては、本開示は、(a)25-ヒドロキシビタミンD；(b)低カルシウム血症のリスクを高める薬剤及び/又は抗癌薬；並びに(c)投与が必要な患者に有効量の(a)及び(b)を同時投与するための説明書を含むキットを提供する。

#### 【0019】

別の態様においては、本開示の方法又は医薬製剤は、調節放出製剤、場合により経口調節放出製剤に25-ヒドロキシビタミンDを含む。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンDは無菌静脈内製剤で投与される。種々の態様においては、25-ヒドロキシビタミンDは、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>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>5</sub>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>及びその組合せから成る群より選択可能である。別の態様においては、本開示に記載の方法又は医薬製剤は、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩を即時放出製剤、場合により経口速溶性製剤に含む。

本明細書に記載の組成物及び方法では、限定するものではないが、成分、その組成範囲、置換基、条件、及び工程を含めた任意選択的な特徴は、本明細書で提供する種々の態様、実施形態、及び実施例から選択されるよう企図される。

以下の詳細な説明の精査により、当業者にはさらなる態様及び利点が明らかになるであろう。組成物及び方法は、種々の形の実施形態が可能であるが、本開示は例示であり、本明細書に記載の具体的実施形態に本発明を限定する意図でないという了解の下で後述の説明に具体的実施形態を含める。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0020】

##### 詳細な説明

本開示は、補助的療法として及び癌の治療における25-ヒドロキシビタミンD療法に関する。種々の実施形態において、本開示は、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤及び/又は抗癌薬による治療を受ける対象に、場合により調節放出経口製剤として又は静脈内形態で投与される有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与する方法を提供する。本開示によれば、例えば、25-ヒドロキシビタミンD及び低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、例えばシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む医薬製剤での患者への25-ヒドロキシビタミンDの投与は、以下の1つ以上を効果的に達成する：(a)低カルシウム血症、例えば、医原性低カルシウム血症を治療又は予防する；(2)例えば、慢性腎臓病を有する患者の続発性副甲状腺機能亢進症を治療又は予防する；(3)骨ミネラル密度を上昇させる；(4)骨吸収マーカーの血中レベルを低下させる；(5)骨痛を減少させる；(6)治療後最初の骨関連事象までの時間を増加させる；(6)低カルシウム血症又は高カルシウム血症を引き起こすことなく血中25-ヒドロキシビタミンDレベルを最適レベル(ヒト対象では30ng/mLより高いと規定)まで安全に回復させ、かつ該最適レベルで血中25-ヒドロキシビタミンDレベルを維持する；(7)上昇した血清副甲状腺ホルモンレベルを低下させる；(8)血清カルシウムレベルを安定させる；(9)飢餓骨症候群を治療する；(10)骨腫瘍患者の医原性低カルシウム血症及び続発性副甲状腺機能亢進症を管理する；(11)癌進行を緩和する、すなわち、癌細胞の増殖及び/又は遊走を抑制することによって；(12)血清アルブミンを補正した血清カルシウムレベルを少なくとも8.0mg/dLに、場合により少なくとも8.3mg/dL又は8.5mg/dLに、さらに場合により11.6mg/dLまで、例えば8.3mg/dL～11.6mg/dLの範囲内に

10

20

30

40

50

回復させるか又は維持する；(13)安全に1,25-ジヒドロキシビタミンDの血清レベルを場合により少なくとも50pg/mLに上昇させる；(14)安全な血清リンレベルを達成又は維持し、かつ低リン血症を治療又は予防する；(15)骨形成マーカーの血清レベルにプラス効果を与える；(16)腫瘍負荷を維持するか又は減少させる並びに/或いは(17)例えば、副甲状腺癌又は原発性副甲状腺機能亢進症を有する患者、場合により副甲状腺摘出術を受けることができない患者の高カルシウム血症を治療する。

#### 【0021】

本開示は、低カルシウム血症を治療するための補助的療法としての25-ヒドロキシビタミンDの使用、並びに(a)25-ヒドロキシビタミンD及び(b)低カルシウム血症を引き起こす薬剤、例えばシナカルセト等、及び/又は抗癌薬を含む組成物及びキットにも関する。

本開示の方法、組成物、及びキットは、特に指定のない限り、追加の任意的要素、特徴、及び工程の1つ以上のいずれの組合せをも含む実施形態を含めるよう企図される。

ヒトの体に対して実施する方法の特許の取得を禁止する管轄権においては、ヒト対象に組成物を「投与する」の意味は、ヒト対象がいずれかの手法(例えば、経口、吸入、局所適用、注射、挿入等)によって自己投与することになる制御物質を処方することに制限されるものとする。特許を受けることができる主題を定義する法律又は規制と一致する最も広い妥当な解釈を意図している。ヒトの体に対して実施する方法の特許の取得を禁止しない管轄権においては、組成物を「投与する」には、ヒトの体に対して実施する方法及び前述の活動が両方とも含まれる。

本明細書で使用する場合、下記定義は、本発明を理解する際に熟練施術者の援助に役立ち得る。

本明細書で使用する場合、用語「含む」は、規定したものに加えて、他の薬剤、要素、工程、又は特徴を含める可能性があることを示す。

#### 【0022】

本明細書で使用する場合、用語「25-ヒドロキシビタミンD」は、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>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>5</sub>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>、前述のものの類似体、及びその組合せの1つ以上を意味する。特に本明細書のいずれの実施形態においても、25-ヒドロキシビタミンDは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の組合せを包含し得ることを企図している。例えば、特に本明細書に記載のいずれの実施形態においても、25-ヒドロキシビタミンDは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を包含し得ることを企図している。血清総25-ヒドロキシビタミンDは、特定の25-ヒドロキシビタミンD形に言及していない限り、アッセイにより測定された全ての該25-ヒドロキシビタミンD形の総計を意味する。

本明細書で使用する場合、用語「1,25-ジヒドロキシビタミンD」は、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>4</sub>、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>5</sub>、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>、前述のものの類似体、及びその組合せの1つ以上を意味する。例えば、1,25-ジヒドロキシビタミンDは、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、又は1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>と1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の組合せを包含し得る。血清総1,25-ジヒドロキシビタミンDは、特定の1,25-ジヒドロキシビタミンD形に言及していない限り、当然のことながらアッセイによる全ての該1,25-ジヒドロキシビタミンD形の総計を意味する。

#### 【0023】

本明細書で使用する場合、用語「シナカルセト」は、化合物N-[1-(R)-(-)-(1-ナフチル)エチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-アミノプロパン(C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N)又はその医薬的に許容される塩を指し、塩としては、限定するものではないが、アセタート、アジパート、アルギナート、シトラート、アスパルタート、ベンゾアート、ベンゼンスルホナート、ビスルファート、ブチラート、カンホラート、ショウノウスルホナート、ジグルコナート、シクロペンタンプロピオナート、ドデシルスルファート、エタンスルホナート、グルコヘプタノアート、グリセロホスファート、ヘミスルファート、ヘプタノアート、ヘ

10

20

30

40

50

キサノアート、フマラート、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、2-ヒドロキシ-エタンスルホナート、ラクタート、マレアート、マンデラート、メタンスルホナート、ニコチナート、2-ナフタレンスルホナート、オキサラート、パルモアート、ペクチナート、ペルスルファート、2-フェニルプロピオナート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、サリチラート、スクシナート、スルファート、タルトラート、チオシアナート、トシラート、メシラート、及びウンデカノアートのいずれか1つ以上を含むシナカルセト塩、例えば、シナカルセトHClが挙げられる。シナカルセト又はその医薬的に許容される塩は、いずれの形態であってもよく、例えば、非晶質固体並びに／又は多形、偽多形、及びその組合せを含めた結晶性固体が挙げられる。

## 【0024】

10

本明細書で使用する場合、用語「補助的療法」は、25-ヒドロキシビタミンDでない治療薬による治療を(a)現在受けているか、(b)以前に受けたことがあるか、又は(c)受ける予定である患者への25-ヒドロキシビタミンDの投与を意味する。一態様においては、補助的療法は、25-ヒドロキシビタミンDでない治療薬の投与前に患者に25-ヒドロキシビタミンDを投与することを意味する。別の態様においては、補助的療法は、25-ヒドロキシビタミンDでない治療薬の投与と同時に患者に25-ヒドロキシビタミンDを投与することを意味する。別の態様においては、補助的療法は、25-ヒドロキシビタミンDでない治療薬の投与と後に患者に25-ヒドロキシビタミンDを投与することを意味する。25-ヒドロキシビタミンDでない治療薬は、場合により低カルシウム血症のリスクを高める薬剤又は抗癌薬である。

本明細書で使用する場合、用語「骨吸収抑制薬」は、骨吸収を抑制する化合物、すなわち、「骨温存」薬を意味する。骨吸収抑制薬の例としては、限定するものではないが、ビスホスホナート(例えば、ゾレドロン酸、アレンドロナート、リセドロナート、イバンドロナート、エチドロナート、及びパミドロナート)、選択的エストロゲン受容体修飾薬(例えば、ラロキシフェン)、カルシトニン、ホルモン(例えば、エストロゲン)、及びモノクローナル抗体(例えば、デノスマブ)が挙げられる。

## 【0025】

20

本明細書で使用する場合、用語「同時投与する」及び「併用療法」は、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、例えばシナカルセト、又は抗癌薬及び25-ヒドロキシビタミンDを、重複する時間中にそれらのそれぞれの薬理作用を発揮することを可能にし、かつ補助的療法の形態の様式で対象に投与することを意味する。同時投与薬及び25-ヒドロキシビタミンDは、同一又は異なる経路によって、同一又は異なる組成物で投与可能である。同時投与薬及び25-ヒドロキシビタミンDは、治療コース中に同時に、又は異なる時に(例えば、交互の日又は同日の異なる時に)投与可能である。例えば、同時投与は、互いに6カ月以内、又は互いに3カ月以内、又は互いに1カ月以内、又は互いに2週間以内、又は互いに1週間以内、又は互いに2日以内、又は同日の骨吸収抑制薬又は低カルシウム血症のリスクを高める別の薬剤、例えばシナカルセトと、25-ヒドロキシビタミンD化合物の両方の投与を包含し得ることを企図する。低カルシウム血症のリスクを高める薬剤又は抗癌薬のコースは、比較的長い投与間隔、例えば、6カ月毎を包含し得るが、25-ヒドロキシビタミンD治療はより短い間隔、例えば、毎日であり得る。

## 【0026】

30

本明細書で使用する場合、医薬製剤における用語「領域」は、医薬製剤の別の部分と物理的に区別される(physically distinct)医薬製剤の部分を指し、例えば、1つ以上のカプセル殻で分離されるか又は別個のチャンバー内に収容される。これとは別に又はこれに加えて、用語「領域」は、医薬製剤の隣接部分と異なる組成を有する医薬製剤の部分、例えば、第2の組成と混合された、ある組成のノンパレイユ又はナノ粒子のような異なるコーティング層又は分離した粒子を指す。

本明細書で使用する場合、25-ヒドロキシビタミンDの血清又は血中レベルに関する用語「実質的に一定」は、本明細書に詳述するように投与されるいずれの製剤の放出プロファイルも単位用量の投与後に約3ng/mLを超える25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の総血清又は血中レベルの一時的増加を含むべきでないことを意味する。

40

50

本明細書で使用する場合、用語「調節放出」は、即時放出プロファイルからの放出のいずれの調節をも意味し、制御又は持続放出及び／又は遅延放出特性を包含し得る。本明細書で使用する場合、用語「制御放出」及び「持続放出」は互換的に用られ、長時間、例えば4～24時間又はそれより長い時間にわたって、組成物から、投与された25-ヒドロキシビタミンDを放出することを意味する。

本明細書で使用する場合、用語「迅速放出」又は「速溶性」は、医薬製剤が患者に投与された後の最初の30分以内で医薬製剤からの、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の50%超の放出を指す。

#### 【0027】

本明細書で使用する場合、用語「ビタミンD毒性」は、25-ヒドロキシビタミンDの過剰投与及び過剰に上昇した25-ヒドロキシビタミンD血中レベルに伴う副作用を意味し、限定するものではないが、恶心、嘔吐、多尿症、高カルシウム尿症、高カルシウム血症及び高リン血症がある。

本明細書で使用する場合、用語「低カルシウム血症」は、患者が約8.3mg/dL未満又は約8.5mg/dL未満のカルシウム補正血清レベルを有する状態を意味する。重症低カルシウム血症は、患者が7mg/dL未満のカルシウム補正血清レベルを有する状態を意味する。ヒトにとって正常かつ安全なカルシウム補正血清レベルは、約8.3～約11.6mg/dLの範囲内である。カルシウム補正血清レベルは、4.0g/dL未満の血清アルブミンを補正した値を意味する。用語「医原性低カルシウム血症」は、治療薬、すなわち、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤による治療後に生じる低カルシウム血症を意味する。低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の例としては、限定するものではないが、骨吸収抑制薬、抗痙攣薬、コルチコステロイド、抗高カルシウム血症薬、抗菌薬、及びその組合せが挙げられる。

本明細書で使用する場合、用語「高カルシウム血症」は、患者が約11.6mg/dLより高いカルシウム補正血清レベルを有する患者の状態を意味する。

本明細書で使用する場合、用語「低リン血症」は、患者が約2.5mg/dL未満の血清リンレベルを有する状態を意味する。ヒトの血清リンについて正常かつ安全な値は、約2.5mg/dL～約4.5mg/dLの範囲内である。

本明細書で使用する場合、用語「高リン血症」は、患者が約4.5mg/dLより高い血清リンレベルを有する患者の状態を意味する。

#### 【0028】

本明細書で使用する場合、25-ヒドロキシビタミンDの管腔内、細胞内及び／又は血中濃度に関する用語「超生理的」は、24時間の投与後時間中の25-ヒドロキシビタミンD形の合計濃度が、検査室測定によって先行する24時間にわたって観察された一般的に安定なレベルより5ng/mLを超えて大きいことを意味する。1,25-ジヒドロキシビタミンDの管腔内、細胞内及び／又は血中濃度に関する用語「超生理的」は、検査室測定によって先行する24時間にわたって観察された一般的に安定なレベルより5pg/mLを超えて大きい1,25-ジヒドロキシビタミンD形の合計濃度を意味する。

本明細書で使用する場合、用語「ビタミンD不足及び欠乏」は、一般的にヒトでは30ng/mL未満の血清25-ヒドロキシビタミンDレベルを有すると定義される(参照によりここに援用するNational Kidney Foundation guidelines, NKF, Am. J. Kidney Dis. 42:S1-S202 (2003))。

#### 【0029】

本明細書で使用する場合、用語「顆粒形態」は、固体粒子の混合物であって、該混合物の粒径分布の50パーセンタイルの粒径(D<sub>50</sub>)が約50μm～約150μmの範囲内、例えば、約50μm、約60μm、約70μm、約80μm、約90μm、約100μm、約110μm、約120μm、約130μm、約140μm、又は約150μmであるものを指す。顆粒のD<sub>50</sub>は、例えば、米国特許第7,829,595号に記載のふるい分析等の技術上周知の方法によって測定可能である。

本明細書で使用する場合、用語「ノンパレイユ」は、10μm～1000μmの範囲の粒径を有する医薬的に許容される物質、例えば、糖及び／又はデンプンでできている、例えば

10

20

30

40

50

、球体、橢円体、立方体又は立方体に似た形状を有する固体粒子を指す。

特に当然のことながら、本明細書に記載のいずれの数値も小さい値から大きい値の全ての値を包含する。すなわち、列挙した最小値と最大値の間の数値の全ての可能な組合せをこの出願で明示的に述べたものとみなすべきである。例えば、濃度範囲又は有利な効果の範囲を1%～50%と述べている場合、2%～40%、10%～30%、又は1%～3%等のような値を本明細書で明示的に列挙したこと意図している。これらは、具体的に意図したことの例にすぎない。

#### 【0030】

一態様においては、本開示は、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、例えばシナカルセト、及び／又は抗癌薬で治療された患者の25-ヒドロキシビタミンDを用いる補助的治療方法を提供する。本開示方法は、長期間にわたって継続した規則的投与により、血中25-ヒドロキシビタミンDを最適レベルまで回復させる際の卓越した有効性と、ビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDの現在利用可能な製剤に比べて卓越した安全性という二重の予想外の利益を与える。本開示の方法は、循環しているDBPへ(カイロミクロンへではなく)優先的に有効量の25-ヒドロキシビタミンDの漸進的な持続性及び直接放出をもたらすことを含み、その結果、血中、管腔内及び細胞内の25-ヒドロキシビタミンD濃度スパイク、及び関連する望ましくない異化作用を緩和又は排除することができる。本開示の25-ヒドロキシビタミンDの投与は、カルシウムの腸管吸収を増強し、PTH媒介骨吸収を減少させる。これは低カルシウム血症性事象の可能性を減少させ、同時にPTHの発現を減らし、それによって骨吸収への転移性影響を緩和する。本明細書に記載のように患者の25-ヒドロキシビタミンレベルを上昇させると、血清カルシウムレベルを安定させ、骨の微小環境、癌の進行、及び骨関連事象に影響を与えることができる。

10

20

30

40

#### 【0031】

本開示の25-ヒドロキシビタミンDを含む補助的療法は、低カルシウム血症のリスクを高める同時投与薬(例えば、骨吸収抑制薬又は抗高カルシウム血症薬、例えばシナカルセト)の有効性を1つ以上の尺度によって改善する。一実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は医原性低カルシウム血症及びSHPTを治療又は予防するのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、骨ミネラル密度を上昇させるのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、骨痛を減少させるのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、上昇した血漿PTHレベルを、場合により少なくとも30%低下させることによって、続発性副甲状腺機能亢進症を治療するのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、低カルシウム血症の発症率又はリスクを低下させるのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、血清カルシウムレベルを、場合により8.3mg/dL～11.6mg/dLの範囲内の、血清アルブミンを補正したレベルで安定させるのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、骨形成マーカーの血中レベルを上昇させるのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、骨吸収マーカーの血中レベルを低下させるのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、治療後最初のSREまでの時間を遅らせるのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、さらなる骨転移までの時間を遅らせるのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを少なくとも30ng/mLまで、場合により超生理的レベルまで安全に上昇させるのに有効である。別の実施

50

形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、血清総1,25-ヒドロキシビタミンDレベルを、場合により超生理的レベルまで上昇させるのに有効である。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、例えば、癌細胞の増殖及び遊走を抑制するか又は腫瘍負荷を維持若しくは減少させることによって、癌の進行を減弱又は停止させるのに有効であろう。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と有効量の25-ヒドロキシビタミンDの同時投与は、高カルシウム血症、例えば、副甲状腺癌又は原発性副甲状腺機能亢進症を有する患者、場合により副甲状腺摘出術を受けることができない患者の重症高カルシウム血症を治療するのに有効であろう。

#### 【0032】

一実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤による治療を受けているか又は以前に受けたことがある患者に有効量の25-ヒドロキシビタミンDを投与する。例えば、一実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、例えば骨吸収抑制薬又は抗高カルシウム血症薬、例えばシナカルセトの投与後に25-ヒドロキシビタミンDを投与する。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤による治療を受ける前に25-ヒドロキシビタミンDを予防的に患者に投与する。さらに別の実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDを、例えば、単一組成物又は個別組成物で、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と同時投与する。種々の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤は、場合により骨吸収抑制薬、抗痙攣薬、コルチコステロイド、抗高カルシウム血症薬、抗菌薬、及びその組合せから成る群より選択される。例えば、一実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤は抗高カルシウム血症薬、例えばシナカルセトである。別の実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤は骨吸収抑制薬であり、場合によりビスホスホナート(例えば、ゾレドロン酸)、RANKL抑制薬(例えば、デノスマブ)、モノクローナル抗体(例えば、デノスマブ)、及びその組合せから成る群より選択される。

#### 【0033】

本開示の別の態様は、患者の癌の治療である。ほとんどの癌患者はビタミンD不足(すなわち、30ng/mL未満の血清総25-ヒドロキシビタミンD)を示す。食事及び日光への暴露低下を含め、いくつかの考えられる原因があるが、最近の証拠により、加速度的ビタミンD異化作用も寄与因子であり得ると示唆されている。CYP24A1(Albertson et al. (2000) Nat Genet 25, 144-146)をコードする20q.13染色体座におけるゲノム増幅がいくつかの腫瘍型で同定された(Krishnan et al., 上記)。乳癌(Friedrich et al. (2003) Recent Results Cancer Res 164, 239-246)、肺癌(Parise et al. (2006) Int J Cancer 119, 1819-1828)及び結腸直腸癌を含めた種々多様のヒト癌でCYP24A1 mRNAの過剰発現が報告され、場合によっては、予後不良及び全体的な生存期間の減少に関連づけられている(Mimori et al. (2004) Ann Oncol 15, 236-241)。CYP24A1の過剰発現は腫瘍細胞の増殖能を高め、内在性カルシトリオールの抗癌効果への腫瘍の反応性を低下させる(Ander son et al. (2006) Cancer Chemother Pharmacol 57, 234-240; Friedrich et al., 上記)。従って、正常な細胞機能及び生理機能にとって十分なビタミンDを獲得するため及び最適の抗腫瘍効果を発揮するためにはより高いレベルの25-ヒドロキシビタミンDが必要とされ得る。本明細書に記載の25-ヒドロキシビタミンDの投与は、ビタミンD受容体経路の活性化を介して作用して正常なカルシウム恒常性を維持し、それによって種々の腫瘍型を標的にすることができる。

#### 【0034】

癌を有する患者への25-ヒドロキシビタミンDの投与及び25-ヒドロキシビタミンDと抗癌薬を含む補助的療法は、1つ以上の尺度によって治療効果を有するよう企図される。一実施形態においては、有効量の25-ヒドロキシビタミンDを、場合により抗癌薬及び/又は低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と共に患者に投与することは、例えば、癌細胞の増殖及び遊走を抑制することによって、癌を治療するのに有効である。別の実施形態においては、有効量の25-ヒドロキシビタミンDを、場合により抗癌薬及び/又は低カルシウム血症

10

20

30

40

50

血症のリスクを高める薬剤と共に投与することは、患者の腫瘍負荷を維持するか又は減少させるのに有効である。別の実施形態においては、有効量の25-ヒドロキシビタミンDを、場合により抗癌薬及び／又は低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と共に投与することは、骨における癌の進行を緩和するのに有効である。別の実施形態においては、有効量の25-ヒドロキシビタミンDを、場合により抗癌薬及び／又は低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と共に投与することは、腫瘍の成長及び／又は転移を遅らせ、並びに骨腫瘍、場合により 固形腫瘍からの骨転移を有する患者の治療後最初のSREまでの時間を増加させるのに有効である。別の実施形態においては、予防的かつ継続的コースの有効量の25-ヒドロキシビタミンDを患者に投与して血清25-ヒドロキシビタミンD及びカルシウムレベルを安定させた後に、医原性低カルシウム血症のリスクを高めることが知られている薬剤で治療すると、医原性低カルシウム血症を予防又は治療するのに有効である。

#### 【 0 0 3 5 】

本明細書で開示するいずれの方法においても、患者、例えば、記載のように、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤又は抗癌薬で治療された患者への25-ヒドロキシビタミンDの投与は、後述する1つ以上の尺度によって、個々に又は組み合わせて特徴づけ得る。一態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、患者の補正血清カルシウムレベルを少なくとも約8.0mg/dL、場合により約8.3mg/dL～約11.6mg/dLの範囲内に回復させるか又は維持するのに有効である。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、患者の補正血清カルシウムレベルを少なくとも約8.3mg/dL、8.5mg/dL、少なくとも約9.0mg/dL、少なくとも約9.5mg/dL、少なくとも約10mg/dL、少なくとも約10.5mg/dL、又は少なくとも約11.0mg/dL、場合により例えば、約8.5mg/dL～約11.0mg/dL、約8.3mg/dL～約10.2mg/dL、約8.3mg/dL～約11.0mg/dL、又は約8.5mg/dL～約10.2mg/dLの範囲内に回復させるか又は維持するのに有効であり得る。

別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、患者の25-ヒドロキシビタミンD血清レベルを安全に少なくとも約30ng/mL、場合により約30ng/mL～約100ng/mL、約35ng/mL～約90ng/mL、約40ng/mL～約100ng/mL、又は約50ng/mL～約100ng/mLの範囲内に上昇させるのに有効であり得る。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、患者の25-ヒドロキシビタミンD血清レベルを安全に少なくとも約35ng/mL、少なくとも約40ng/mL、少なくとも約50ng/mL、少なくとも約60ng/mL、少なくとも約70ng/mL、少なくとも約80ng/mL、少なくとも約90ng/mL、少なくとも約100ng/mL、少なくとも約150ng/mL、少なくとも約200ng/mL、少なくとも約250ng/mL、又は少なくとも約300ng/mLに上昇させるのに有効であり得る。

#### 【 0 0 3 6 】

別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、患者の血清副甲状腺ホルモンレベルを、場合により少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、又は少なくとも約50%低下させるのに有効であり得る。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、患者の血清副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)レベルを、場合により少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、又は少なくとも約50%低下させるのに有効であり得る。

別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、安全に患者の1,25-ジヒドロキシビタミンD血清レベルを、場合により少なくとも約50pg/mL、少なくとも約60pg/mL、少なくとも約70pg/mL、少なくとも約80pg/mL、少なくとも約90pg/mL、又は少なくとも約100pg/mLに上昇させるのに有効である。

10

20

30

40

50

## 【0037】

別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、安全な血清リンレベルを達成又は維持し、かつ低リン血症を予防するのに有効であり得る。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、約2.5mg/dL超え、約3.0mg/dL超え、約3.5mg/dL超え、約4.0mg/dL超え、又は約4.5mg/dL超え、場合により約2.5mg/dL～約4.5mg/dLの範囲内の血清リンレベルを達成又は維持するのに有効であり得る。

別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、未治療又は骨吸収抑制薬のみによる治療に比べて、患者の骨形成マーカー血清レベルにプラス効果を与えるのに有効であり得る。例えば、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、未治療又は骨吸収抑制薬のみによる治療に比べて、患者の骨形成マーカー、例えば、骨形態形成タンパク質又はオステオカルシンの血清レベルを少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、又は少なくとも約50%上昇させるのに有効であり得る。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、未治療又は骨吸収抑制薬のみによる治療に比べて、患者の骨吸収マーカー血清レベルを、場合により少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、又は少なくとも約50%低下させるのに有効であり得る。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、未治療又は骨吸収抑制薬のみによる治療に比べて、患者の骨吸収マーカー血清レベルの上昇を緩和するのに有効であり得る。種々の実施形態において、骨吸収マーカーは、PTHrP、FGF23、NTX、CTX、TRAC-5b、及びその組合せから成る群より選択される。

## 【0038】

別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、免疫媒介(meditating)サイトカイン、例えばC反応性タンパク質(CRP)、インターロイキン12、又はインターロイキン10の患者の血清レベルを、場合により少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも40%、又は少なくとも約50%減少又は増加させるのに有効であり得る。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンDの量は、スポットカルシウム/クレアチニン(Ca/Cr)比を増加させるのに有効であり得る。

別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、患者の腫瘍負荷を維持するか又は減少させるのに有効であり得る。腫瘍負荷は、技術上周知のアッセイ、例えば、X線撮影、コンピュータ断層撮影(CT)、又は磁気共鳴断層撮影(MRI)を用いて測定可能である。腫瘍負荷は、腫瘍負荷の1つ以上のマーカーを測定することによっても評価可能である。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、未治療又は抗癌薬及び／若しくは低カルシウム血症のリスクを高める薬剤のみによる治療に比べて、患者の腫瘍負荷マーカー血清レベルを、場合により少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、又は少なくとも約50%低下させるのに有効であり得る。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDと低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とを含む併用療法の投与量は、未治療又は抗癌薬及び／若しくは低カルシウム血症のリスクを高める薬剤による治療に比べて、患者の腫瘍負荷又は腫瘍負荷マーカー血清レベル上昇を緩和するのに有効であり得る。実施形態において、腫瘍負荷マーカーは、場合によりCEA、CA 125、CA15-3、CA 27-29、前立腺特異抗原(PSA)、及びその組合せから成る群より選択可能である。

## 【0039】

10

20

30

40

50

一態様においては、有効量の25-ヒドロキシビタミンD及び有効量の低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、例えばシナカルセトを含む併用療法は、場合により透析を受けている患者の慢性腎臓病において続発性副甲状腺機能亢進症を治療するのに有効であり得る。ここで、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の前記有効量は、前記25-ヒドロキシビタミンD投与がない場合の低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の有効用量に比べて低減した量である。別の態様においては、有効量の25-ヒドロキシビタミンD及び有効量の低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、例えばシナカルセトを含む併用療法は、例えば、副甲状腺癌又は原発性副甲状腺機能亢進症を有する患者の高カルシウム血症を治療するのに有効であり得る。ここで、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の前記有効量は、前記25-ヒドロキシビタミンD投与がない場合の低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の有効用量に比べて低減した量である。例えば、25-ヒドロキシビタミンDと同時投与する低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の有効量は、前記25-ヒドロキシビタミンD投与がない場合の低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の有効用量より約5%少ないか、約10%少ないか、約15%少ないか、約20%少ないか、約25%少ないか、約30%少ないか、約35%少ないか、約40%少ないか、約45%少なく、又は約50%少なくてよい。例えば、一実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDと同時投与される低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の有効量は、1日360mg未満の量、例えば1日1回、2回、3回、又は4回投与される30mg～90mg、30mg～60mg、20mg～60mg、又は20mg～25mgの範囲内のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩である。

#### 【0040】

一分類の実施形態においては、有効量の25-ヒドロキシビタミンDを、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤及び／又は抗癌薬と同時投与する。一実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDをシナカルセト又はその医薬的に許容される塩と、場合により単一製剤で、例えば、両薬剤を含むカプセル剤で同時投与する。

本開示は、(a)25-ヒドロキシビタミンD、(b)低カルシウム血症のリスクを高める薬剤及び／又は抗癌薬、並びに(c)投与が必要な患者に有効量の(a)及び(b)を同時投与するための説明書を含むキットをも提供する。本発明に従って25-ヒドロキシビタミンDと同時投与する薬剤の效能及び用法は特に限定されず、文献に既に教示されたものと同等であつてよい。

本開示の方法は、述べたように25-ヒドロキシビタミンDの投与に反応性の状態を有する患者の治療に適している。あるタイプの実施形態においては、患者は骨粗鬆症を有する。別のタイプの実施形態においては、患者は飢餓骨症候群を有する。別のタイプの実施形態においては、患者は腎機能障害を有し、例えば、慢性腎臓病(CKD)ステージ1、2、3、4、又は5を有する患者である。一実施形態においては、患者は透析を受けている。別の実施形態においては、患者はCKDを有するが、透析を受けていない。

別のタイプの実施形態においては、患者は癌、場合により骨癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、白血病、肺癌、リンパ腫、膵臓癌、副甲状腺癌、前立腺癌、皮膚癌、甲状腺癌、及びその転移形から成る群より選択される癌を有する。一実施形態においては、患者は癌及び骨腫瘍、すなわち、固形腫瘍からの骨転移を有する。例えば、患者は転移性骨癌、転移性前立腺癌、転移性肺癌、及び／又は転移性乳癌を有してよい。

#### 【0041】

場合により、患者は癌を有し、抗癌薬による治療を受けているか、以前に受けたことがあるか、又は受ける予定である。典型的分類の抗癌薬としては、限定するものではないが、アロマターゼ阻害薬；抗エストロゲン薬；抗アンドロゲン薬；ゴナドレリン作動薬；トポイソメラーゼI阻害薬；トポイソメラーゼII阻害薬；微小管活性薬；アルキル化薬；レチノイド、カロテノイド、又はトコフェロール；シクロオキシゲナーゼ阻害薬；MMP阻害薬；mTOR阻害薬；代謝拮抗薬；白金化合物；メチオニニアミノペプチダーゼ阻害薬；ビスホスホナート；抗増殖性抗体；ヘパラナーゼ阻害薬；Ras発癌性イソ型の阻害薬；テロメラーゼ阻害薬；プロテアソーム阻害薬；Flt-3阻害薬；Hsp90阻害薬；キネシンスピンドルタンパク質阻害薬；MEK阻害薬；抗腫瘍抗生物質；ニトロソウレア、タンパク質又は脂質キナーゼ活性を標的にする／低下させる化合物、タンパク質又は脂質ホスファターゼ活

10

20

30

40

50

性を標的にする／低下させる化合物、抗血管新生化合物、及びその組合せが挙げられる。種々のタイプの実施形態において、アザシチジン、アキサチオプリン、ベバシズマブ、ブレオマイシン、カペシタビン、カルボプラチン、クロラブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヘルセプチン、イダルビシン、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、タフルポシド、テニポシド、チオグアニン、レチノイン酸、バルルビシン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、受容体チロシンキナーゼ阻害薬、及びその組合せから成る群より選択される抗癌薬で患者を治療することができる。

10

#### 【0042】

場合により、25-ヒドロキシビタミンDで治療すべき上記状態を有する患者は、場合により骨吸収抑制薬、抗痙攣薬、コルチコステロイド、抗高カルシウム血症薬、抗菌薬、及びその組合せから成る群より選択される、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤による治療を受けているか、以前に受けたことがあるか、又は受ける予定である。あるタイプの実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤は、抗高カルシウム血症薬、場合により抗高カルシウム血症薬シナカルセトである。別のタイプの実施形態においては、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤は、場合によりビスホスホナート、選択的エストロゲン受容体修飾薬、カルシトニン、ホルモン、及びモノクローナル抗体から成る群より選択される骨吸収抑制薬である。あるタイプの実施形態においては、骨吸収抑制薬はRANKL阻害薬、場合によりRANKL阻害薬デノスマブを含む。別のタイプの実施形態においては、骨吸収抑制薬はビスホスホナート、場合によりビスホスホナートゾレドロン酸を含む。場合により、癌を有する患者は、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤と抗癌薬による治療を受けているか、以前に受けたことがあるか、又は受ける予定である。

20

#### 【0043】

前述の各尺度について、25-ヒドロキシビタミンDを用いてる補助的療法は、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤及び／又は抗癌薬のみの投与に比べて、前述したような増加、減少及び／又は遅延をかなりの程度まで達成することになるよう企図される。別の態様においては、25-ヒドロキシビタミンDを用いる補助的療法は、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤とコレカルシフェロール、場合により抗癌薬との同時投与に比べて、前述したような増加、減少及び／又は遅延をかなりの程度まで達成することになるよう企図される。25-ヒドロキシビタミンDを用いる補助的療法は、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤及び／若しくは抗癌薬のみ又は骨吸収抑制薬とコレカルシフェロール若しくはエルゴカルシフェロール、場合により抗癌薬との同時投与に比べて、望ましくない作用を緩和、すなわちその重症度を軽減することになるようにも企図される。望ましくない作用の例としては、限定するものではないが、正常範囲外のレベルへの血清カルシウム又はリンの増減、骨形成マーカー血中レベルの低下、骨吸収マーカー血中レベルの上昇、及び腫瘍負荷の増加(例えば、腫瘍進行マーカーの増加)が挙げられる。

30

#### 【0044】

本開示は、25-ヒドロキシビタミンDの経口又は静脈内製剤を含む組成物及び関連投与方法をも企図する。該組成物及び関連投与方法は、十二指腸において可能性のある25-ヒドロキシビタミンDプロホルモンの初回通過効果なしで；25-ヒドロキシビタミンDの管腔内、細胞内及び血中レベルの超生理的サージ並びにそれらの結果なしで；投与された25-ヒドロキシビタミンDの実質的に上昇した異化作用を引き起こさずに；及びビタミンD補給に伴う重大な副作用、すなわちビタミンD毒性なしで25-ヒドロキシビタミンDの血中レベルを上昇させることを含めた1つ以上の特徴を有するように選択可能である。

あるタイプの実施形態においては、本発明に従う経口投与を意図した調節放出組成物は

40

50

、例えば、第1の領域に、1~1000mcg/単位用量、又は1~500mcg/単位用量又は1~100mcg/用量、又は1~50mcg/用量、又は10~40mcg/用量の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>、又は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>の組合せ)の投薬量、例えば、単位用量当たり30mcg、60mcg、90mcg、100mcg、200mcg、300mcg、400mcg、500mcg、600mcg、700mcg、800mcg、900mcg、又は1000mcgの25-ヒドロキシビタミンDを含有するようにデザインされ、かつ長時間にわたって対象の胃腸管への25-ヒドロキシビタミンDの制御放出又は実質的に一定の放出をもたらすような様式で調製される。一実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDは25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>である。別の実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDは25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の組合せであり、ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンD<sub>2</sub>の両方の内分泌系を補助するのに有用である。現在利用可能な経口ビタミンDサプリメント及び以前市販された25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の経口製剤は、一方又は他方の系だけを補助した。あるタイプの実施形態においては、放出は回腸内又はその後、例えば結腸内であり得る。別のタイプの実施形態においては、組成物は、DBPに基づく輸送経由の実質的に増加した25-ヒドロキシビタミンDの吸収、及びカイロミクロンにおける輸送経由の低減した吸収をもたらすことができる。別のタイプの実施形態においては、組成物は、投与後24時間にわたる25-ヒドロキシビタミンDの実質的に一定の血中レベルの維持をもたらすことができる。25-ヒドロキシビタミンDの調節放出組成物の例は、参照によりここに援用する米国特許第8,207,149号、第8,361,488号、及び第8,426,391号、並びに米国特許出願第14/213,285号に記載されている。

#### 【0045】

一態様においては、25-ヒドロキシビタミンDを含む本開示の組成物は、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤をさらに含む。一実施形態においては、本開示の経口投与用医薬製剤は、(a)25-ヒドロキシビタミンD化合物(例えば、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び/又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>)及び(b)低カルシウム血症のリスクを高める薬剤(例えば、シナカルセト又はシナカルセトHCl)を含む。一実施形態においては、医薬製剤は、單一カプセル、例えば、硬殼又は軟カプセル、場合により多層又はマルチチャンバー-カプセルに(a)及び(b)を含む。例えば、一実施形態においては、本開示の医薬製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域及び低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域を、例えば、第1の領域として25-ヒドロキシビタミンDコアを有する多層組成物及び第2の領域として低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む外層若しくは表面コーティングに含み、或いは第1のカプセル殻中に配置された低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域及び第2のカプセル殻中に配置された25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域を含み、第2のカプセル殻は、第1のカプセル殻内に配置されている。別の実施形態においては、医薬製剤は、隣接する第1及び第2の、例えば、タンデム領域/チャンバーを含むマルチチャンバー組成物を含む。他の実施形態においては、医薬製剤は、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、例えば、シナカルセトを含む粒子を、例えば、参照によりここに援用する米国特許第7,829,595号に記載されているように、顆粒形態で含み、或いは低カルシウム血症のリスクを高める薬剤でコーティングされたノンパレイユを含む。低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む粒子は、25-ヒドロキシビタミンDを含む第1の領域から全体的に離れた第2の領域にあってよく、或いはカプセル内に配置された25-ヒドロキシビタミンDを含む非水溶液を含む第1の領域内に分散していくよい。種々の実施形態において、本開示の組成物は、例えば、第1の領域に、25-ヒドロキシビタミンDを単位用量当たり1mcg~1000mcg、又は単位用量当たり1mcg~500mcg、又は1用量当たり1mcg~100mcg、又は1用量当たり1mcg~50mcg、又は1用量当たり10mcg~40mcg、又は1用量当たり100mcg~300mcg、例えば、単位用量当たり30mcg、60mcg、90mcg、100mcg、200mcg、300mcg、400mcg、500mcg、600mcg、700mcg、800mcg、900mcg、又は1000mcgの25-ヒドロキシビタミンDの量で含み、かつシナカルセトを、例えば、第2の領域に、単位用量当たり1mg~500mg、又は単位用量当たり1mg~100mg、又は1用量当たり100mg~400mg、又は1用量当

10

20

30

40

50

たり1mg～50mg、又は1用量当たり10mg～40mg、例えば、単位用量当たり10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、60mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、又は500mgのシナカルセトの量で含む。本開示のいずれの実施形態においても、医薬製剤は、場合により(a)25-ヒドロキシビタミンD及び(b)低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を、本明細書に記載の投薬量と生物学的同等性である量で含む。

#### 【0046】

本開示の医薬製剤は、場合により25-ヒドロキシビタミンDを本明細書に記載の調節放出製剤中に含み、及び/又は低カルシウム血症のリスクを高める薬剤、例えばシナカルセトを即時放出製剤中に含む。例えば、一実施形態においては、組成物は、25-ヒドロキシビタミンDの調節放出組成物を、例えば、本明細書に記載又は参照によりここに援用する米国特許第8,207,149号、第8,361,488号、及び第8,426,391号、並びに米国特許出願第14/213,285号に記載のように、第1領域に含み、及び/又はシナカルセトを、例えば、第2領域に、参照によりここに援用する米国特許第7,829,595号に記載のように即時放出製剤、例えば速溶性製剤中に含む。一実施形態においては、医薬製剤は、調節放出製剤中に25-ヒドロキシビタミンDを含むコア領域及び速溶性製剤等の即時放出製剤中にシナカルセトを含む外層、例えば表面コーティングを含む。別の実施形態においては、医薬製剤は、25-ヒドロキシビタミンDを調節放出製剤中に含む第1の領域及び第1の領域内又は第2の領域内に分散したシナカルセトを含む粒子を含む。あるタイプの実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンD及びシナカルセトHClを有する同時に処方された剤形は、1mg当たりのmgに基づいて、SENSIPARと生物学的同等性である量のシナカルセトHClを送達することになる。

10

20

30

#### 【0047】

種々の実施形態においては、本開示の医薬製剤は、希釈剤、結合剤、崩壊剤、及びその組合せの1つ以上をさらに含む即時放出製剤にシナカルセトを含む領域(例えば、層、チャンバー、顆粒、又はカプセル若しくはノンパレイユ上のコーティング)を含む。医薬的に許容される希釈剤の例としては、限定するものではないが、デンプン、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、スクロース、メチルデキストリン、及びその組合せが挙げられる。結合剤の例としては、限定するものではないが、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ジヒドロキシプロピルセルロース、ナトリウムカルボキシルメチルセルロース、ゼラチン、アカシア、トラガカント、アルギン酸、セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリメタクリラート、ポリビニルカブロラクタム、及びその組合せが挙げられる。崩壊剤の例としては、限定するものではないが、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋セルロース、架橋ポリマー、架橋デンプン、及びその組合せが挙げられる。

#### 【0048】

一実施形態においては、医薬製剤は、約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩、約45質量%～約85質量%の少なくとも1種の希釈剤、及び約1質量%～約10質量%の少なくとも1種の崩壊剤を含み、場合により約1質量%～約5質量%の少なくとも1種の結合剤をさらに含む即時放出製剤中にシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む領域を含む。ここで、質量百分率は、この領域の総質量に対するものである。

40

例えば、一実施形態においては、本開示の組成物は、約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩、約40質量%～約75質量%の微結晶性セルロース、約1質量%～約5質量%のポビドン、約5質量%～約10質量%のデンプン、及び約1質量%～約10質量%のクロスポビドンを含み、場合により約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素及び約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムをさらに含む即時放出製剤中にシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む領域を含む。ここで、質量百分率は、この領域の総質量に対するものである。

50

別の実施形態においては、本開示の組成物は、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩、約40質量%～約75質量%の微結晶性セルロース、約1質量%～約5質量%のポビドン、及び約5質量%～約35質量%のデンプンを含み、場合により約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素及び約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムをさらに含む領域を含む。ここで、質量百分率は、この領域の総質量に対するものである。

#### 【0049】

別の実施形態においては、本開示の組成物は、約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩、約40質量%～約75質量%の微結晶性セルロース、約15質量%～約50質量%のデンプン、並びにクロスカルメロース、デンブングリコール酸ナトリウム、架橋セルロース、架橋ポリマー、架橋デンプン、及びその組合せから選択される約1質量%～約10質量%の崩壊剤を含み、場合により約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素及び約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムをさらに含む即時放出製剤中にシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む領域を含む。ここで、質量百分率は、この領域の総質量に対するものである。

10

別の実施形態においては、本開示の組成物は、約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩、約40質量%～約75質量%の微結晶性セルロース、約1質量%～約5質量%のポビドン、並びにクロスカルメロース、デンブングリコール酸ナトリウム、架橋セルロース、架橋ポリマー、架橋デンプン、及びその組合せから選択される約1質量%～約10質量%の崩壊剤を含み、場合により約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素及び約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムをさらに含む即時放出製剤中にシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む領域を含む。ここで、質量百分率は、この領域の総質量に対するものである。

20

別の実施形態においては、本開示の組成物は、約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩、約40質量%～約75質量%の微結晶性セルロース、約1質量%～約5質量%のゼラチン、アカシア、トラガカント、アルギン酸、セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、HPMC、HPC、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、PEG、PVA、ポリメタクリレート、ポリビニルカプロラクタム、及びその組合せから成る群より選択される結合剤、約5質量%～約35質量%のデンプン、及び約1質量%～約10質量%のクロスポビドンを含み、場合により約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素及び約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムをさらに含む即時放出製剤中にシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む領域を含む。ここで、質量百分率は、この領域の総質量に対するものである。

30

#### 【0050】

一実施形態においては、医薬製剤は、2時間で30%未満、6時間で45%超、及び12時間で80%超、さらに場合により6時間で60%未満の25-ヒドロキシビタミンDの放出をもたらす溶解放出プロファイルを特徴とし得る。別のタイプの実施形態においては、本製剤は、100～140分で30%未満、5～7時間で45%超、及び11～13時間で80%超の25-ヒドロキシビタミンDの放出をもたらすインビトロ溶解プロファイルを特徴とし得る。別の実施形態においては、本組成物は、2時間で30%未満、6時間で45%超、及び12時間で80%超の25-ヒドロキシビタミンDの放出をもたらすインビトロ溶解プロファイルを特徴とし得る。これらのタイプの実施形態においては、場合により5～7時間でのビタミンD化合物の放出が60%未満であるか又は6時間で60%未満である。

40

別のタイプの実施形態においては、本組成物は、2時間で約20%～約40%、6時間で少なくとも35%、及び12時間で少なくとも70%の25-ヒドロキシビタミンDの放出をもたらすインビトロ溶解プロファイルを特徴とし得る。別の実施形態においては、本製剤は、2時間で約25%～約35%、6時間で少なくとも40%、及び12時間で少なくとも75%の25-ヒドロキシビタミンD化合物の放出をもたらすインビトロ溶解プロファイルを特徴とし得る。これらの実施形態においては、場合により25-ヒドロキシビタミンDの放出は、例えば、6時間で75%以下、又は6時間で65%以下、又は6時間で60%以下である。

#### 【0051】

50

本明細書に記載のいずれの実施形態においても、本組成物は、30分以下で約50%～約100%のシナカルセトの放出をもたらすインピトロ溶解プロファイルを特徴とし得る。場合により、シナカルセトの放出は、15分で少なくとも80%、30分で少なくとも90%、45分で少なくとも97%、又は60分で少なくとも98%である。例えば、一部の実施形態においては、シナカルセトの放出は、15分で少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも98%である。

25-ヒドロキシビタミンD又はシナカルセトの放出は、適切なインピトロ溶解法、例えば当技術分野で既知の方法の1つを用いて測定可能である。United States Pharmacopeia, USP 29-NF 24, Dissolution 711 physical tests and determinations, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, pp.2673-2682. ; European Pharmacopoeia 2.9.3 Dissolution Test for Solid Dosage Forms、又はJapanese Pharmacopoeia 6.10 Dissolution Testに記載の溶解研究のいずれを用いても、本開示に従うインピトロ溶解プロファイルを決定することができる。  
10

#### 【0052】

あるタイプの実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDを経口投与する。例えば、25-ヒドロキシビタミンDは経口調節放出製剤で投与可能である。代替実施形態においては、経口調節放出又は持続放出製剤によって達成されるのと同様の血清25-ヒドロキシビタミンDの薬物動態プロファイルを生じさせるために、1日複数用量の経口即時放出製剤で25-ヒドロキシビタミンDを投与することができる。

経口投与に適した25-ヒドロキシビタミンDの調節放出形の調製は、多くの様々な技術により行なうことができる。例えば、1種以上の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る。すなわち、慎重に選択された比の速度制御成分と賦形剤の特有の混合物を、場合によりコーティング材で包まれたマトリックス内に分散させ得る。別の代替実施形態においては、種々の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の放出の速度及び／又は場所を制御することができる。例えば、コーティングの溶解は周囲媒体のpHによって誘発されることがあり、結果としてのコーティングの経時的な漸進的溶解がマトリックスを局所環境の体液にさらす。あるタイプの実施形態においては、コーティングが浸透性になった後に、25-ヒドロキシビタミンDがマトリックスの外表面から拡散する。この表面から25-ヒドロキシビタミンDが消耗又は枯渇されると、根底にあるストアが、外部溶液へのマトリックスの崩壊を通じた拡散によって枯渇し始める。別のタイプの実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDの放出は、マトリックスの漸進的崩壊又は浸食、例えば、マトリックスの1種以上の成分の溶解性により及び／又は物理的統合性の欠如による。マトリックスは、場合によりさらにシナカルセト又はその医薬的に許容される塩をそこに、例えば、第2の領域に含む。  
20  
30

#### 【0053】

一態様においては、本発明の製剤は、例えば、回腸及び／又は結腸の内容物にさらされると、解放可能なように持続放出用成分と結合するマトリックス内に1種以上の25-ヒドロキシビタミンD化合物を与える。

場合により、胃液内での崩壊に耐えるコーティングで25-ヒドロキシビタミンD含有マトリックスを適宜被覆することができる。そして、25-ヒドロキシビタミンDの被覆調節放出製剤を対象、例えば、動物又はヒト患者に投与する。製剤が小腸の近位部を進むにつれて、腸溶コーティングは進行的にさらに浸透性になるが、適切な実施形態においては、それは25-ヒドロキシビタミンD含有マトリックスの周りに持続性構造フレームワークを形成する。25-ヒドロキシビタミンD含有マトリックスが浸透性オーバーコーティングを介して回腸内で著しく腸液にさらされてきて、その結果、マトリックスの単純な拡散及び／又は遅い崩壊によって25-ヒドロキシビタミンDが徐々に放出される。  
40

#### 【0054】

回腸の管腔に放出されるとすぐに、25-ヒドロキシビタミンDはリンパ系又は門脈血流に吸収され、そこでそれはDBPに結び付いてDBPによって輸送される。この実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDは主に十二指腸及び空腸を越えた点で吸収される。小腸の  
50

これらの近位部は、25-ヒドロキシビタミンDの高い管腔内レベルに応答することができ、このプロセスでは、有意な量の25-ヒドロキシビタミンDを異化することができる。回腸及び／又は結腸まで実質的に25-ヒドロキシビタミンD放出を遅らせることによって、本明細書に記載の医薬組成物は、近位腸内のこれらの可能性のある初回通過効果を事実上排除し、望ましくない異化作用を低減させる。投与された25-ヒドロキシビタミンDが血流に吸収される前の有意な異化作用は、そのバイオアベイラビリティを著しく低減させる。初回通過効果の排除は、ビタミンD毒性のリスクを減らす。25-ヒドロキシビタミンDの実質的に遅延した(すなわち、十二指腸及び空腸を越えた)放出は、小腸からカイロミクロン経由で取り込まれて吸収される25-ヒドロキシビタミンDの量を顕著に減らし(カイロミクロン形成及び吸収は主に空腸内で起こるので)、それに応じて、腸管壁を通って、リンパ液又は門脈血液中で循環するDBP上に直接吸収される25-ヒドロキシビタミンDの量を増やす。

#### 【0055】

本発明の一実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDの制御放出経口製剤は一般的に下記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を最小体積のUSPグレード無水アルコール(又は他の適切な溶媒)に完全に溶かし、適量かつ適切なタイプの医薬品グレードの賦形剤と混合して、室温でも人体の標準温度でも固体又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、完全に又はほとんど全体的に胃及び上部小腸内での消化に耐性であり、それは下部小腸及び／又は結腸内で徐々に崩壊する。

適切な製剤では、マトリックスは25-ヒドロキシビタミンD化合物と結合して、4～8時間以上にわたって単純な拡散及び／又は漸進的崩壊によって、下部小腸及び／又は結腸の管腔の内容物中への25-ヒドロキシビタミンDの、遅く、比較的定常、例えば実質的に一定の放出を可能にする。製剤は、場合によりさらに、約7.0～8.0のpHを有する水溶液に部分的に溶解するか、又は単に、製剤の十二指腸及び空腸の通過後まで25-ヒドロキシビタミンDの有意な放出を遅らせるのに十分にゆっくり溶解する腸溶コーティングを有する。

#### 【0056】

上述したように、25-ヒドロキシビタミンDの制御放出をもたらす手段は、約4時間以上にわたる活性成分のいずれの既知の制御放出デリバリーシステムを含めたいずれの適切な制御放出デリバリーシステムを利用してよく、例えばワックスマトリックスシステム、及びEUDRAGIT RS/RLシステム(Rohm Pharma, GmbH, Weiterstadt, Germany)がある。

ワックスマトリックスシステムは親油性マトリックスを与える。ワックスマトリックスシステムは、例えば、蜜蠍、白蠍、キャシャロット蠍又は同様の組成物を利用することができます。腸液内でゆっくり崩壊して活性成分を徐々に放出するワックスマトリックス結合剤に活性成分を分散させる。25-ヒドロキシビタミンDで含浸されたワックス結合剤をソフトゲルカプセルに充填することができる。ソフトゲルカプセルは、1種以上のゲル形成剤、例えば、ゼラチン、デンプン、カラギーナン、及び／又は他の医薬的に許容できるポリマーを含んでよい。一実施形態においては、部分的に架橋した軟ゼラチンカプセルを使用する。別の選択肢として、植物ベースカプセルを使用することができる。ワックスマトリックスシステムは、体温で軟化し、腸液内でゆっくり崩壊して活性成分を徐々に放出するワックス結合剤の中に活性成分を分散させる。このシステムは、適宜ワックスの混合物を含めて、場合により油を添加して、体温より高いが、軟カプセル若しくは硬カプセルの殻を作るために用いる選択製剤、又は殻外皮若しくは他のコーティングを作るために用いる他の製剤の融解温度より低い融点を達成することができる。

#### 【0057】

詳細には、適切な一実施形態においては、マトリックス用に選択したワックスを融かして徹底的に混合する。引き続き所望量の油を添加した後、十分に混合して均質にする。次にワックス混合物を徐々にその融点のちょうど上の温度まで冷ます。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中に均一に分散させ、マトリックスをカプセル、例えば植物ベース又はゼラチンベースカプセルに充填する。使用時、場合により充填カプセルを適切な時間アセトアルデヒド等のアルデヒドを含有する溶液で処理

10

20

30

40

50

して、カプセル殻内でポリマー、例えば、ゼラチンを部分的に架橋させる。カプセル殻は、数週間にわたってますます架橋してきて、それによって、胃及び上部腸の内容物における溶解に対する耐性が増す。適切に構築されると、このゼラチン殻は、経口投与後徐々に溶解し、それが回腸に到達して25-ヒドロキシビタミンDをワックスマトリックスから下部小腸及び/又は結腸の内容物中にゆっくり拡散できるようになる時まで十分に多孔性に(完全には崩壊せずに)なる。

本発明の方法で使用するのに適した他の脂質マトリックスの例としては、グリセリド、脂肪酸及びアルコール、並びに脂肪酸エステルの1種以上が挙げられる。

#### 【0058】

一実施形態においては、製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物用の油性ビヒクルを含んでよい。いずれの医薬的に許容できる油をも使用することができる。例としては、動物(例えば、魚油)、植物(例えば、大豆油)、及び鉱物油が挙げられる。油は、好ましくは、使用する25-ヒドロキシビタミンDを容易に溶かすことになる。油性ビヒクルには、消化されない油、例えば鉱物油、特に液体パラフィン、及びスクアレンを含めてよい。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ワックスマトリックスと油性ビヒクルとの間の比を最適化することができる。従って、より重質の油成分を使用する場合は相対的に少ないワックスマトリックスを使用することができ、より軽質の油成分を使用する場合は、相対的に多くのワックスマトリックスを使用することができる。一実施形態においては、油性ビヒクルの特定の選択により、製剤が回腸及び/又は結腸に到達するまで25-ヒドロキシビタミンDの吸収が遅延されるような制御放出が可能になる。

#### 【0059】

別の適切な制御放出経口薬物デリバリーシステムは、活性な25-ヒドロキシビタミンD成分が、25/30メッシュの寸法を有する顆粒に形成されるEUDRAGIT RL/RSシステムである。次に顆粒は、水溶性であるがゆっくり透水性になる薄いポリマーラッカーで均一に被覆される。被覆顆粒は、抗酸化剤、安定剤、結合剤、潤滑剤、加工助剤等の1種以上を含めた任意的な添加剤と混合可能である。混合物は圧縮されて錠剤になり得る。この錠剤は使用前は堅く乾燥しており、さらに被覆することができ、或いはカプセル中に注いでもよい。錠剤又はカプセル剤が嚥下され、水性腸液と接触してから、薄いラッカーが膨潤し始め、ゆっくり腸液による浸透が可能となる。腸液がラッカーコーティングにゆっくり浸透しながら、含有25-ヒドロキシビタミンDがゆっくり放出される。錠剤又はカプセル剤が小腸を通過する時までに、約4~8時間以上後に、25-ヒドロキシビタミンDはゆっくりであるが、完全に放出されることになる。従って、摂取錠剤は、25-ヒドロキシビタミンDのみならず、いずれの他の活性成分のストリームをも次々と放出することになる。

#### 【0060】

EUDRAGITシステムは、高浸透性ラッカー(RL)及び低浸透性ラッカー(RS)を含む。RSは、中性膨潤性メタクリル酸エステルと小比率のメタクリル酸トリメチルアンモニオエチル塩化物に基づく水不溶性膜形成剤であり；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小部分のメタクリル酸トリメチルアンモニオエチル塩化物に基づく水不溶性膨潤性膜形成剤であり、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。コーティング材RSとRLの比率を変えることによって、コーティングの浸透性、ひいては薬物放出の時間経過を滴定することができる。Eudragit RL/RSシステムのさらなる詳細については、参照により本明細書に援用する下記から入手可能な技術刊行物を参照されたい：Rohm Tech, Inc. 195 Canal Street, Malden, Mass., 02146 and 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)。

不溶性ポリマーの他の例としては、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等が挙げられる。

#### 【0061】

一実施形態においては、被覆顆粒が錠剤に形成されるか又はカプセルに注入されるとす

10

20

30

40

50

ぐに、錠剤又はカプセルは、7.0～8.0のpHで溶解する腸溶コーティング材で被覆される。1つのこのようなpH依存性腸溶コーティング材は、腸液には溶解するが胃液には溶解しないEUDRAGIT L/Sである。胃液による溶解に対しては耐性であるが、腸エステラーゼの加水分解作用によって容易に崩壊する酢酸フタル酸セルロース(CAP)等の他の腸溶コーティング材を使用してもよい。

一実施形態においては、腸溶コーティング材及び制御放出コーティング材の特定の選択により、製剤が回腸に到達するまで実質的な放出が遅延されるように4～8時間以上にわたって制御された実質的に一定の放出がもたらされる。場合により、本発明の制御放出組成物は、1日1回投与されると、1日1回投与される25-ヒドロキシビタミンDの等用量の即時放出組成物に比べて、実質的に一定の管腔内、細胞内及び血中25-ヒドロキシビタミンDレベルを好適にもたらすことができる。10

#### 【0062】

剤形は、補助剤、例えば保存又は安定化補助剤を含有してもよい。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30mcg、約60mcg、又は約90mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)、約2wt%の無水エタノール、約10wt%のラウロイルポリオキシルグリセリド、約20wt%の固体パラフィン、約23wt%のグリセロールモノステアラート、約35wt%の液体パラフィン又は鉛物油、約10wt%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び場合により小量の保存剤(例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン)を含む。本発明の製剤は、他の治療に有用な物質を含有してもよく、或いは本明細書及び特許請求の範囲で規定する1種より多くの化合物を混合して含有してよい。20

#### 【0063】

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の静脈内投与をも企図する。一実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDを無菌静脈内ボーラス、場合により持続放出プロファイルをもたらす組成物のボーラス注射として投与する。別の実施形態においては、25-ヒドロキシビタミンDを例えば、1～5時間にわたって、漸進的注射／注入により投与して、患者の血液中のDBPへの直接的な制御された又は実質的に一定の25-ヒドロキシビタミンDの放出を果たす。例えば、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、又は少なくとも約6時間かけて組成物を注射又は注入してよい。一実施形態においては、本発明に従う静脈内投与を意図した組成物は、単位用量当たり1～100mcgの25-ヒドロキシビタミンD化合物の濃度を含有するようにデザインされる。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又は別の適切な溶媒に溶解させ、結果として生じる溶液を適量の注射用水中で1種以上の界面活性剤、塩及び保存剤と混ぜ合わせることによって無菌の等張製剤を調製し得る。該製剤は、注射器から、例えば、ヘパリンロック経由で、或いは経時に着実に注入される大量の無菌溶液(例えば、生理食塩水)の添加によって投与可能である。一実施形態においては、組成物を抗癌薬と同時注射又は同時注入することができる。30

#### 【0064】

別の態様においては、本開示の有効量の組成物の投与は、安全に、すなわち、高カルシウム血症及び／又は高リン血症を引き起こすことなく、25-ヒドロキシビタミンD及び／又は1,25-ジヒドロキシビタミンDの超生理的レベルを達成するのに有効であり得る。40

有利なことに、25-ヒドロキシビタミンD並びに低カルシウム血症のリスクを高める薬剤及び／又は抗癌薬を、場合により他の治療薬と共に含む補助的療法は、上記実施形態に従って1日1～1000mcgの25-ヒドロキシビタミンDの投薬量で経口又は静脈内投与することができ、好ましい投薬量は、1日5mcg～50mcg、30mcg～90mcg、100mcg～500mcg、600mcg～900mcg、200mcg～700mcg、又は500mcg～1000mcgの25-ヒドロキシビタミンDである。25-ヒドロキシビタミンD並びに低カルシウム血症のリスクを高める薬剤及び／又は抗癌薬を他の治療薬と組み合わせて同時投与する場合、投与する組合せ中の各化合物の比率は、取り扱う特定疾患の状態によって決まることになる。例えば、1種以上のカルシウム塩(カルシウムサブリメント又は食事性ホスファート結合剤として意図した)、カルシウム模倣薬、ニコチン酸、鉄、ホスファート結合剤、コレカルシフェロール、50

エルゴカルシフェロール、活性ビタミンDステロール、又は血糖及び高血圧コントロール薬と共に25-ヒドロキシビタミンDを経口投与するように選択してよい。さらに、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、活性ビタミンDステロール、又は血糖及び高血圧コントロール薬と共に25-ヒドロキシビタミンDを静脈内投与するように選択してよい。実際には、疾患状態の治療処置が所望の目標である場合には、より高量の本開示の化合物を用いるが、予防目的では一般的に低用量が用いられ、当業者には周知なように、当然のことながら、いずれの所与の場合にも投与する特定の投薬量は、投与する特定の化合物、治療すべき疾患、対象の状態並びに薬物の活性又は対象の反応を変更し得る他の関連する医学的事実に応じて調整されることになる。

本発明の範囲を限定する目的で解釈すべきでない下記実施例により本発明をさらに説明する。

10

#### 【実施例】

##### 【0065】

###### 実施例 1

###### 経口投与用調節放出製剤の一実施形態

精製黄色蜜蠍及び分画ヤシ油を1:1の比で混ぜ合わせ、均一混合物が得られるまで連続混合しながら75℃に加熱する。蠍混合物を持続的に均質化しながら約45℃まで冷ます。活性化合物、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>及び25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を1:1の比で無水エタノールに溶かし、このエタノール溶液を持続的に均質化しながら溶融蠍混合物に加える。添加するエタノールの量は1~2v/v%の範囲内である。混合物が均一になるまで混合を続ける。均一混合物を軟ゼラチンカプセルに充填する。カプセルを即座にすすいでいずれの加工用潤沢剤をも除去し、短時間アセトアルデヒドの水溶液に浸してゼラチン殻を架橋させる。アセトアルデヒド溶液の濃度及び浸漬時間を選択して、近赤外分光光度法により測定した場合に所望の架橋度を達成する。完成カプセル剤を洗浄し、乾燥させ、梱包する。

20

##### 【0066】

###### 実施例 2

###### 静脈内投与用製剤の一実施形態

TWEENポリソルベート20を約50~60華氏度(10~16℃)に温め、攪拌を続けながら、最小体積の無水エタノールに溶かした25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を加える。結果として生じる25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、無水エタノール及びTWEENポリソルベート20の均一溶液を、徹底的に窒素を流して全ての溶解酸素を除去した適量の注射用水に移す。塩化ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(二塩基性及び一塩基性)、及びエデト酸二ナトリウムの添加後、保護窒素雰囲気下で十分に攪拌して、2mL単位体積当たり下記: 20mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>; 0.01%未満の無水アルコール; 0.40%(w/v)のTWEENポリソルベート20; 0.15%(w/v)の塩化ナトリウム; 1.00%(w/v)のアスコルビン酸ナトリウム; 0.75%(w/v)の無水二塩基性リン酸ナトリウム; 0.18%(w/v)の一塩基性リン酸ナトリウムー水和物; 及び0.11%(w/v)のエデト酸二ナトリウムを含有する等張性均質混合物を生成する。混合物を濾過により滅菌し、酸素の混入から適宜保護しながら、酸素ヘッドスペースが1%未満の琥珀色ガラスアンプルに詰める。

30

##### 【0067】

###### 実施例 3

###### イヌにおける薬物動態試験

12匹の雄ビーグル犬をランダムに2つの比較群に分割し、次の30日間補足ビタミンDを与えない。この期間の最後に、群#1の各犬には、実施例1で開示したものと同様の制御放出製剤で調製した25mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を含有する単一のソフトゲルカプセル剤を与える。他の群(群#2)の各犬には、中鎖トリグリセリド油に溶解した25mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を含有する単一の即時放出ソフトゲルカプセル剤を与える。全ての犬に、投与前少なくとも8時間は食物を与えなかった。用量投与の0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、15、24、36、及び72時間後に各犬から採血する。採取血液を25-ヒドロ

40

50

キシビタミンDの含有レベルについて分析し、データを治療群別に解析する。群#1の犬は、25-ヒドロキシビタミンDの平均血中レベルが群#2の犬より緩徐に上昇し、低い最大値( $C_{max}$ )を示す。しかしながら、群#1の犬は、群#1で記録された $C_{max}$ がより低いという事実にかかわらず、群#2の犬に比べて長い持続時間の25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の平均血中レベル上昇を示す。25-ヒドロキシビタミンDに関して、投与前背景レベル( $t=0$ で記録)について補正した曲線下平均面積(AUC)は、群#1で実質的に大きい。これらの手順は、本発明に記載の製剤での25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の犬への投与の結果、25-ヒドロキシビタミンDの血中レベルは、即時放出用に(中鎖トリグリセリド油中で)処方された同量の25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の投与後よりずっと多く徐々に上昇し、安定した状態が保たれることを実証する。群#1における25-ヒドロキシビタミンDの血中レベルについて計算された、より大きいAUCは、本明細書に記載通りに処方された25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>のバイオアベイラビリティが顕著に改善されることを実証する。

10

#### 【0068】

##### 実施例4

###### 健正常志願者における薬物動態試験

16名の18～24歳の健康な非肥満成人が11週間の薬物動態研究に参加する。彼らには連続的に、かつ二重盲検様式で、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の2つの製剤を与える。製剤の1つ(製剤#1)は、実施例1で開示したものと同様の制御放出製剤で調製した100mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を含有するソフトゲルカプセル剤である。他の製剤(製剤#2)は、中鎖トリグリセリド油に溶解した100mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>を含有する同一外観の即時放出ソフトゲルカプセル剤である。試験開始前60日及び研究終了まで継続的に、被験者には他のビタミンDサプリメントの摂取を断ってもらう。研究の日1、3及び5に、全ての被験者に早朝空腹時血液サンプルを提供してもらって治療前ベースライン値を確立する。日8に、被験者に追加の空腹時血液サンプル( $t=0$ )を提供してもらい、被験者を2つの治療群の1つにランダムに割り当てる。朝食前に両群に单一の試験カプセル剤を投与する。一方の群には製剤#1のカプセル剤を与え、他方の群には製剤#2のカプセル剤を与える。用量投与の0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、15、24、36、48、72及び108時間後に各被験者から採血する。日70の朝には、被験者に追加の早朝空腹時血液サンプル( $t=0$ )を提供してもらい、朝食前に他の試験製剤の单一カプセル剤を投与する。用量投与の0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、15、24、36、48、72及び108時間後に再び各被験者から採血する。全ての採取血液を25-ヒドロキシビタミンDの含有レベルについて分析し、ベースライン含量に対する補正後に治療製剤別にデータを解析する。製剤#1は、製剤#2より遅い25-ヒドロキシビタミンDの平均血中レベルの上昇及び低い $C_{max}$ をもたらすことが分かる。しかしながら、製剤#1は、記録された $C_{max}$ がより低いという事実にかかわらず、製剤#2に比べて長い持続時間の25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の平均血中レベル上昇をもたらす。25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>に関する平均AUCは、製剤#1の投与後が実質的により大きい。これらの手順は、本発明に記載の製剤での25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の健康ヒト成人への投与の結果、25-ヒドロキシビタミンDの血中レベルは、即時放出用に(中鎖トリグリセリド油中で)処方された同量の25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の投与後よりずっと多く徐々に上昇し、安定した状態が保たれることを実証する。製剤#1の投与後に25-ヒドロキシビタミンDの血中レベルについて計算された大きいAUCは、本明細書に記載通りに処方された25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>のバイオアベイラビリティがより良いことを実証する。

20

30

40

#### 【0069】

##### 実施例5

###### ビタミンD不足の健康成人男性志願者における有効性研究

血清総25-ヒドロキシビタミンDを最適レベル(>30ng/mL)まで回復させる際のビタミンDの3つの異なる製剤の有効性を、ビタミンD不足と診断された健康な非肥満男性の23日の研究で調べる。製剤の1つ(製剤#1)は、本開示で説明した通りに調製した30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含有する持続放出ソフトゲルカプセル剤である。第2の製剤(

50

製剤#2)は、中鎖トリグリセリド油に溶解した50,000IUのエルゴカルシフェロールを含有する同一外観の即時放出ソフトゲルカプセル剤である。第3の製剤(製剤#3)は、中鎖トリグリセリド油に溶解した50,000IUのコレカルシフェロールを含有する、この場合もやはり同一外観の即時放出ソフトゲルカプセル剤である。全部で100名の健康コーカサス人及びアフリカ系アメリカ人の男性がこの研究に参加し、彼らは全て30~45歳であり、15~29ng/mL(境界を含めて)の血清25-ヒドロキシビタミンDレベルを有する。全ての被験者には研究開始前60日及び研究終了まで続けて他のビタミンDサプリメントの摂取、及び著しい日光暴露を断ってもらう。研究の日1及び2に、全ての被験者に早朝空腹時血液サンプルを提供してもらって血清総25-ヒドロキシビタミンDの治療前ベースライン値を確立する。日3の朝に、被験者に追加の空腹時血液サンプル(t=0)を提供してもらい、被験者を4つの治療群の1つにランダムに割り当て、朝食前に单一の試験カプセル剤を投与する。群#1の各被験者には製剤#1の單一カプセル剤を与え、群#2及び群#3の各被験者には、それぞれ製剤#2又は製剤#3の單一カプセル剤を与える。群#4の被験者にはマッチングプラセボカプセル剤を与える。群#1の各被験者には日4~22の朝に朝食前に製剤#1の追加カプセル剤を与えるが、群#2、#3及び#4の被験者には追加カプセル剤を与えない。日4、5、6、10、17及び23(又は投与開始後1、2、3、7、14及び20日)に、治療群に無関係に、各被験者から早朝空腹時血液サンプルを採取する。全ての採取血液を25-ヒドロキシビタミンDの含有レベルについて分析し、ベースライン値に対する補正後に治療製剤別にデータを解析する。4つの全ての治療群の被験者は、日1~3に採取した空腹時血液サンプルの解析に基づいて、約16~18ng/mLの平均ベースライン血清25-ヒドロキシビタミンDレベルを示す。群#4(コントロール群)の被験者は、研究の間に平均血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルの有意な変化を示さない。群#1の被験者は、日23までに少なくとも30ng/mLに達する平均血清総25-ヒドロキシビタミンDの着実な上昇を示す。著しく対照的に、群#2の被験者は、投与後最初の数日は平均血清25-ヒドロキシビタミンDの顕著な増加を示し、それは実際に25ng/mL超の最大に達してから、その後急速に低下する。研究終了までに、血清総25-ヒドロキシビタミンDは、群#2のベースラインより有意に低くなる。群#3の被験者は、投与後徐々に最初の2週間は平均血清総25-ヒドロキシビタミンDの継続的な増加を示すが、その後進行的な低下が起こる。研究終了までに、平均血清総25-ヒドロキシビタミンDは、30ng/mL未満になる。この研究のデータは、25-ヒドロキシビタミンDの低い血清レベルを最適レベルに回復させる際に、本明細書に記載通りに処方し、20日間1日30mcgの用量で投与した600mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の投与は、現在NKF及び経口ビタミンD補充療法に関する他の一人者によって推奨されているように単一用量で投与される50,000IUのエルゴカルシフェロール又はコレカルシフェロールの即時放出製剤より実質的に有効であることを実証する。

#### 【0070】

##### 実施例 6

###### 骨吸収抑制薬で治療された骨粗鬆症患者における有効性研究

骨ミネラル密度を上昇させる時に血清総25-ヒドロキシビタミンDを最適レベル(>30ng/mL)まで回復させ、それによって骨吸収抑制薬の有効性を最適化する際の経口調節放出25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の有効性を、骨粗鬆症を有する成人男性及び女性患者の24ヶ月の研究で調べる。ランダム化二重盲検制御研究において、患者をデノスマブ(治療開始時に60mg及び6ヶ月毎に再び)で治療する。全てのデノスマブ治療患者をランダム化し、調節放出製剤で30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含有するか又は即時放出製剤で400IUのビタミンD<sub>3</sub>(コレカルシフェロール)を含有するどちらか1つのソフトゲルカプセル剤で毎日経口治療する。合計500名の被験者がこの研究に参加し、登録時に250名の男性と250名の女性の全てが60~85歳(境界を含む)であり、-2.0~-4.0の骨ミネラル密度Tスコアを有し、かつ30ng/mL未満の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを有する。全ての被験者にカルシウムサプリメント(500mg/日)を与え、研究前60日間及び研究終了まで続けて他のビタミンDサプリメントの摂取、及び著しい日光暴露を断ってもらう。全ての被験者は、デノスマブ治療の開始時にソフトゲルカプセル剤を毎日投与し始める。血清総25-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシビタミンD、PTH、カルシウム、リン、N-テロペプチド、C-テロペプチド、及びP1NP、並びに尿中カルシウム、リン及びクレアチニンを毎月測定する。年に4回、4つの部位(股関節、大腿骨頸部、1/3橈骨及び腰椎)の骨ミネラル密度を測定する。

#### 【0071】

3カ月後、血清総25-ヒドロキシビタミンDが50～90ng/mLである患者においては、毎日のソフトゲルカプセル剤投与量を変えずに維持し、血清総25-ヒドロキシビタミンDが50ng/mL未満である患者では1カプセル増やす。血清総25-ヒドロキシビタミンDが100ng/mLより高いか又は10.3mg/dL超えの血清カルシウムが確認された患者においては、即座に投与量を1日当たり1カプセル減らす。6～9カ月後、全ての被験者は、継続的投与で本質的に安定した状態を保ち、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>治療では約50～100ng/mLまで上昇するか又はビタミンD<sub>3</sub>治療で約25～35ng/mLまで上昇する血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを示す。25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者においては、一旦安定投与が達成されたら、低カルシウム血症の発症率及び続発性副甲状腺機能亢進症の重症度が顕著に低減する。しかしながら、ビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者においては、低カルシウム血症及び続発性副甲状腺機能亢進症がより頻繁に起こる。24カ月の治療後には、デノスマブと25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者は、デノスマブとビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者より高く、一貫した25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の血清レベル及び低い血清PTHレベルを有することが分かる。デノスマブと25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者は、デノスマブとビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者より骨ミネラル密度の上昇が大きいことも分かる。この研究のデータは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の調節放出製剤は、カルシウム及びPTH代謝に関連する許容できない副作用を引き起こすことなく血清総25-ヒドロキシビタミンDを増やし、またデノスマブによってもたらされた骨ミネラル密度上昇を増大させるのに有効であることを実証する。10

#### 【0072】

##### 実施例7

###### 前立腺癌患者における有効性研究

前立腺癌患者の骨関連事象を緩和する時に血清総25-ヒドロキシビタミンDを最適レベル(30ng/mLより高い)まで回復させ、それによって医原性低カルシウム血症及び続発性副甲状腺機能亢進症を緩和し、かつ骨吸収抑制薬の有効性を最適化する際の経口調節放出25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の有効性を、骨転移した去勢抵抗性前立腺癌の成人男性患者の24カ月の研究で調べる。ランダム化二重盲検制御研究において、患者をデノスマブ(4週間毎に120mg)で治療する。全てのデノスマブ治療患者をランダム化し、調節放出製剤で30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含有するか又は即時放出製剤で400IUのビタミンD<sub>3</sub>を含有するどちらか1つのソフトゲルカプセル剤で毎日経口治療する。合計500名の被験者がこの研究に参加し、全て組織学的に確認された前立腺癌を患う18歳以上の被験者である。研究入院前に、患者は前立腺癌の治療(例えば、両側精巣摘除又は少なくとも6カ月間のアンドロゲン遮断療法)を受けたことがあり、50ng/dL未満の総血清テストステロンを有し、かつ少なくとも2週間隔てたPSA検査で3回連続して上昇し、最後の2回のPSA測定値が1.0mcg/L以上でなければならなかった。全ての患者は、登録時に30ng/mL未満の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを有する。全ての患者にスクリーニング中放射性同位体骨スキャンを受け、骨転移を確認するために必要な場合は引き続きCT、MRI又は単純X線写真による画像診断を受ける。全ての被験者にカルシウムサプリメント(500mg/日)を与え、研究前60日間及び研究終了まで続けて他のビタミンDサプリメント及び著しい日光暴露を断つてもらう。30

#### 【0073】

全ての被験者はデノスマブ治療の開始時にソフトゲルカプセル剤を毎日投与し始める。血清総25-ヒドロキシビタミンD、PTH、カルシウム、リン、N-テロペプチド、C-テロペプチド、及びP1NP、並びに尿中カルシウム、リン及びクレアチニンを毎月測定する。6カ月毎に放射性骨スキャンを行なって骨格転移を検出し、検出されたいずれの転移の診断をも二次画像診断法(CT、MRI、又は単純X線写真)を用いて確認する。研究開始時、及びそ40

の後は1年間隔で4つの部位(股関節、大腿骨頸部、1/3橈骨及び腰椎)の骨ミネラル密度を測定する。3か月後、血清総25-ヒドロキシビタミンDが50~90ng/mLである患者においては、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>カプセル剤の毎日の投与量を変えずに維持し、血清総25-ヒドロキシビタミンDが50ng/mL未満である患者では1つの30mcgカプセル剤を増やす。血清総25-ヒドロキシビタミンDが100ng/mLより高いか又は10.3mg/dL超えの血清カルシウムが確認された患者においては、即座に投与量を1日当たり1つの30mcgカプセル剤を減らす。

#### 【0074】

6~9ヶ月後、全ての被験者は、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>治療で約50ng/mL~100ng/mL又はビタミンD<sub>3</sub>治療で約25ng/mL~35ng/mLの範囲内の本質的に安定した血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを示す。25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者においては、一旦安定投与が達成されたら、低カルシウム血症の発症率並びにSHPT及び高カルシウム血症の重症度が顕著に低減する。対照的に、ビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者は、低カルシウム血症及びSHPTをより頻繁に示す。24ヶ月の治療後には、デノスマブと25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者は、デノスマブとビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者より高く、一貫した25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の血清レベル及び低い血清PTHレベルを有することが分かる。デノスマブと25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者は、デノスマブとビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者と比べて、低カルシウム血症の顕著に低い発症率、血漿PTHレベル低下及び骨ミネラル密度の大きい増加を示し、かつ治療後最初のSREまでの時間が顕著に遅延することが分かる。この研究のデータは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の調節放出製剤は、カルシウム及びPTH代謝に関連する許容できない副作用を引き起こすことなく、血清25-ヒドロキシビタミンDを増やし、また低カルシウム血症を緩和し、デノスマブによってもたらされた骨ミネラル密度上昇及び最初の骨転移までの遅延時間を増大させるのに有効であることを実証する。

#### 【0075】

##### 実施例 8

###### 乳癌患者における有効性研究

乳癌患者のSREを緩和する時に血清総25-ヒドロキシビタミンDを最適レベル(30ng/mLより高い)まで回復させ、それによって低カルシウム血症及びSHPTを緩和し、かつデノスマブの有効性を最適化する際の経口調節放出25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の有効性を、乳癌の成人女性患者の24ヶ月の研究で調べる。ランダム化二重盲検制御研究において、患者をデノスマブ(4週間に毎に120mg)で治療する。全てのデノスマブ治療患者をランダム化し、調節放出製剤で30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含有するか又は即時放出製剤で400IUのコレカルシフェロールを含有するどちらか1つのソフトゲルカプセル剤で毎日経口治療する。この研究に参加する全ての被験者は、組織学的又は細胞学的に確認された乳腺癌を患い、少なくとも1つの骨転移の現在又は以前の放射線学的(X線、CT又はMRI)の証拠がある18歳以上の被験者である。全ての被験者にカルシウムサプリメント(500mg/日)を与え、研究前60日間及び研究終了まで続けて他のビタミンDサプリメント、及び著しい日光暴露を断つてもらう。全ての被験者はデノスマブ治療の開始時にソフトゲルカプセル剤を毎日投与し始める。血清総25-ヒドロキシビタミンD、PTH、カルシウム、リン、N-テロペプチド、C-テロペプチド、及びP1NP、並びに尿中カルシウム、リン及びクレアチニンを毎月測定する。6ヶ月毎に放射性骨スキャンを行なって骨格転移をモニターし、検出されたいずれの転移をも二次画像診断法(CT、MRI、又は単純X線写真)を用いて確認する。研究開始時及びその後は1年間隔で4つの部位(股関節、大腿骨頸部、1/3橈骨及び腰椎)の骨ミネラル密度を測定する。3か月後、血清総25-ヒドロキシビタミンDが50~90ng/mLである患者においては、毎日のソフトゲルカプセル剤投与量を変えずに維持し、血清総25-ヒドロキシビタミンDが50ng/mL未満である患者では1つのmcgカプセル剤を増やす。血清総25-ヒドロキシビタミンDが100ng/mLより高いか又は10.3mg/dL超えの血清カルシウムが確認された患者においては、即座に投与量を1日当たり1つのカプセル剤を減らす。6~9ヶ月後、被験者の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルは、継続投与で本質的

10

20

30

40

50

に安定した状態を保ち、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>治療で約50ng/mL～100ng/mLのレベル又はコレカルシフェロール治療で約25ng/mL～35ng/mLまで上昇する。

#### 【0076】

25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者においては、一旦安定投与が達成されたら、低カルシウム血症の発症率及び続発性副甲状腺機能亢進症の重症度が顕著に低減する。しかしながら、ビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者においては、低カルシウム血症及び続発性副甲状腺機能亢進症がより頻繁に起こる。24カ月の治療後には、デノスマブと25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者は、デノスマブとビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者より高く、一貫した25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の血清レベル及び低い血清PTHレベルを有することが分かる。デノスマブと25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者は、デノスマブとビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者と比べて、低カルシウム血症の顕著に低い発症率及び骨ミネラル密度の大きい增加を有し、かつさらなる骨転移までの時間が顕著に遅延されることが分かる。この研究のデータは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の調節放出製剤は、カルシウム及びPTH代謝に関連する許容できない副作用を引き起こすことなく血清総25-ヒドロキシビタミンDを増やし、また低カルシウム血症を緩和し、デノスマブによってもたらされた骨ミネラル密度上昇及び骨転移までの遅延時間を増大させるのに有効であることを実証する。10

#### 【0077】

##### 実施例 9

###### 骨吸収抑制薬による治療を受けている転移性骨疾患有する患者における安全性研究

経口調節放出25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の安全性及び耐容性を、少なくとも3カ月間のデノスマブ又はゾレドロン酸による進行中の治療を受けている乳癌又は前立腺癌に起因する骨の転移と診断された成人患者の非盲検反復投与研究で調べる。研究開始時に、全ての患者は、SHPTの証拠として70pg/mLより高い血漿PTH、9.8mg/dL未満の血清カルシウム、スポット尿中Ca : Cr比 0.25( 250mg/gクレアチニン)及び15mL/分/1.73m<sup>2</sup>より大きい推定糸球体濾過率を有する。乳癌又は前立腺癌後の骨転移と診断された24名の患者を、調節放出製剤で30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含有する1つ以上のカプセル剤で52週間まで治療する。各患者の状態に適したケアの典型的基準に従ってデノスマブ又はゾレドロン酸を投与する。ケアの典型的基準がカルシウム及び/又はビタミンD補充を必要とする患者は、1000mg/日未満の元素カルシウム及び/又は2000IU/日以下のビタミンD(エルゴカルシフェロール及び/又はコレカルシフェロール)を受ける。患者は、いずれの他のビタミンD類似体(例えば、カルシトリオール、パリカルシトール、ドキセルカルシフェロール等)を受けない。20

#### 【0078】

52週間の研究は、40週間の用量増大期後の12週間の維持期から成る。維持期の最後に、2週間の追跡期がある。研究開始時に、全ての患者は30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含有する初期1日用量を受け、300mcgの最大1日用量まで用量増大期の間に4週間間隔で用量が増える。用量増大研究の最後までに達する1日用量は、維持期中に投与される1日用量である。従って血清カルシウムレベル 10.3mg/dLの研究経過を示す患者は、下記：研究開始時に30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；4週間後に60mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；8週間にて90mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；12週間にて120mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；16週間にて150mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；20週間にて180mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；24週間にて210mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；28週間にて240mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；32週間にて270mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；36週間及び維持期を通して300mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の1日用量を受ける。2回の連続来診で10.3mg/dLを超える血清カルシウムレベルを示す患者は、血清カルシウムが 10.0mg/dLに戻るまで投与を中止してから、1日用量を減らして治療を再開し、12週間の維持期に入った後に2週間の追跡期となる。40

#### 【0079】

カルシウムとリンの血清レベルのモニタリングのため2週間間隔で血液サンプルを採取する。PTHとPTHrPの血漿レベル及び血清総25-ヒドロキシビタミンD、24,25-ジヒドロ

10

20

30

40

50

キシビタミンD<sub>3</sub>、カルシリオール、並びに遊離及び総カルシフェジオールのモニタリングのためには4週間間隔で採血する。用量増大開始時及び維持期の開始時と終了時に、血清ビタミンD代謝物並びに骨代謝、免疫機能、及び腫瘍負荷のマーカーを測定する。Ca/Cr比及び尿化学のモニタリングのために4週間間隔で尿サンプルを採取する。用量増大開始時に、各被験者についてビタミンD結合タンパク質の遺伝子型を決定する。

用量増大期においては、血清カルシウムは徐々に上昇するが、血漿PTHは減少する。血漿PTHが過度に抑制されると、持続的用量増大に伴って急速に血清カルシウムが増加し、高カルシウム血症のリスクを高める。患者は血清総25-ヒドロキシビタミンD、1,25-ジヒドロキシビタミンD、及び24,25-ジヒドロキシビタミンDの顕著な増加、並びに血漿PTHの減少を示す。30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の開始用量レベルを受ける患者は、約50ng/mLの平均血清25-ヒドロキシビタミンDレベルを示す。90mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の用量レベルを受ける患者は約100mg/mLの平均血清25-ヒドロキシビタミンDレベルを示す。最高用量レベルの300mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を受ける患者は約200～約300ng/mL、例えば、約230ng/mLの平均血清25-ヒドロキシビタミンDレベルを示す。この研究のデータは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の調節放出製剤は、カルシウム及びPTH代謝に関連する許容できない副作用を引き起こすことなく、血清総25-ヒドロキシビタミンDを高めるのに有効であることを実証する。

#### 【 0 0 8 0 】

##### 実施例 1 0

###### 骨吸収抑制薬による治療を受けている転移性骨疾患有する患者における有効性研究

血清25-ヒドロキシビタミンD及び1,25-ジヒドロキシビタミンDを増やし、癌の進行を遅延させる際の経口調節放出25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の有効性を、少なくとも3カ月間デノスマブ又はゾレドロン酸による進行中の治療を受けている乳癌又は前立腺癌に起因する骨の転移と診断された成人患者の6カ月のランダム化二重盲検プラセボ制御研究で調べる。調節放出製剤で30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含有するか又はプラセボを含有する1つ以上のカプセル剤で患者を治療する。各患者の状態に適したケアの典型的基準に従ってデノスマブ又はゾレドロン酸を投与する。ケアの典型的基準がカルシウム及び/又はビタミンD補充を必要とする患者には1000mg/日未満の元素カルシウム及び/又は200IU/日以下のビタミンD(エルゴカルシフェロール及び/又はコレカルシフェロール)を与える。カルシウムの血清及び尿中レベル、PTHの血漿レベル並びに血清総25-ヒドロキシビタミンDのモニタリングのため1カ月間隔で採血する。腫瘍負荷及び骨代謝、並びに癌進行の血清マーカーは3カ月間隔で評価する。

25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者は、プラセボを受けた患者に比べて血清カルシウム増加及び血漿PTH減少が大きく、結果として低カルシウム血症のリスク低減につながることが分かる。デノスマブ又はゾレドロン酸及び25-ヒドロキシビタミンDで治療した患者は、プラセボと共にデノスマブ又はゾレドロン酸を受けた患者に比べて、さらなる骨転移までの時間の大きな遅延を示す。この研究のデータは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の調節放出製剤は、カルシウム及びPTH代謝に関連する許容できない副作用を引き起こすことなく、血清総25-ヒドロキシビタミンD、1,25-ジヒドロキシビタミンDを増やし、癌の進行を遅延させるのに有効であることを実証する。

#### 【 0 0 8 1 】

##### 実施例 1 1

###### SRE予防用の骨吸収抑制薬による治療を受けている転移性骨疾患有する患者における有効性研究

治療後最初のSREまでの時間を遅延させる際の経口調節放出25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の有効性を、少なくとも3カ月間デノスマブ又はゾレドロン酸による進行中の治療を受けている骨転移性の去勢抵抗性前立腺癌を患う成人男性又は骨転移性のエストロゲン依存性乳癌を患う成人女性の24カ月のランダム化二重盲検プラセボ制御研究で調べる。調節放出製剤で30mcgの25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含有するか又はプラセボを含有する1つ以上のカプセル剤で患者を治療する。各患者の状態に適したケアの典型的基準に従ってデノス

10

20

30

40

50

マブ又はゾレドロン酸を投与する。適切な非侵襲的画像処理技術によることを含め、SREについて、また腫瘍負荷及び骨代謝の血清マーカーについては3カ月間隔で、また血清及び尿中カルシウムレベル並びに血漿PTHについては1カ月間隔で患者をモニターする。癌の進行については年に4回モニターする。

25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>で治療した患者は、プラセボを受けた患者に比べて、血清カルシウム増加及び血漿PTH減少が大きく、低カルシウム血症のリスク低下につながることが分かる。デノスマブ又はゾレドロン酸及び25-ヒドロキシビタミンDで治療した患者は、プラセボと共にデノスマブ又はゾレドロン酸を受けた患者に比べて、さらなる骨転移又はSREまでの時間延長の増加を示す。この研究のデータは、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、プラセボに比べて治療後SREまでの観測時間を有意に減らし、腫瘍の進行を抑制するのに有効であることを実証する。10

#### 【 0 0 8 2 】

##### 実施例 1 2

CKDを有する患者における25-ヒドロキシビタミンD及びシナカルセトを含む併用療法の有効性研究

低カルシウム血症を予防及び治療し、続発性副甲状腺機能亢進症を治療する際の、調節放出25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び即時放出シナカルセトを含む組成物の有効性を、CKDを有する成人患者のランダム化二重盲検研究で調べる。透析を受けているCKDを有する(すなわち、CKDステージ5を有する)患者、及び透析を受けていない(すなわち、CKDステージ1、2、3、又は4を有する)患者を、第1の領域に30mcg～100mcgの25-ヒドロキシビタミンD及び第2領域に1mg～100mgのシナカルセトHClを含む少なくとも1つのカプセル剤を含む併用療法で毎日治療し、プラセボ又は25-ヒドロキシビタミンD若しくはシナカルセトのみを受ける患者と比較する。全ての患者は、登録時に30ng/mL未満の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを有する。治療前及びその後毎月、血清総25-ヒドロキシビタミンD、副甲状腺ホルモン、カルシウム、及びリンを測定する。20

1～3カ月後、併用療法を受けた全ての患者は、50ng/mL～90ng/mLの範囲の本質的に安定な血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを示し、低カルシウム血症の発症率及び続発性副甲状腺機能亢進症の重症度が顕著に低減する。透析を受けているCKDを有する患者は、非常に著しく低下した腎機能又は腎機能不全を有するかにもかかわらず、併用療法による治療後に血清25-ヒドロキシビタミンD、カルシウム、及び副甲状腺ホルモンレベルの改善を示す。併用療法を受けた、透析を受けていないCKDを有する患者は、透析を受けていないCKDを有するシナカルセト治療患者が、透析を受けているCKDを有するシナカルセト治療患者に比べて低カルシウム血症に対して上昇したリスクを有したことを示唆する以前の報告とは対照的に、透析を受けていないCKDを有する患者に匹敵する低カルシウム血症の発症率を有する。30

#### 【 0 0 8 3 】

前述の説明は、本発明の特徴的態様の概要を一般的に述べた。このようなことに関して、本発明は、本明細書に記載の製造、化学組成物、又は使用の適用の方法又は詳細に限定されないことを明白に理解すべきである。製造、化学組成物、使用、又は適用のいずれの他の変形形態をも本発明の代替実施形態として明白に考慮すべきである。詳細な説明を調査すると、本発明の特定の適応、組成の多様性並びに化学的及び物理的属性の他の利点及びさらに完全な認識が得られることになる。40

また、当然のことながら、本明細書で使用する表現及び用語法は、説明のためであり、限定するものとみなすべきでない。本明細書及び下記特許請求の範囲の全体を通じて、文脈により他の意味を必要としない限り、本明細書で使用する「含める(including)」、「有する(having)」、及び「含む(comprising)」並びにその変形は、明記した整数及び工程並びにその等価物のみならず追加項目及びその等価物をも包含することを意味する。

#### 【 0 0 8 4 】

明細書全体を通じて、組成物が成分及び物質を含むと記載されている場合、組成物は、特に指定のない限り、明記した成分又は物質の任意の組合せから基本的には成るか、又はそ50

れらから成り得ることをも企図する。同様に、方法が特定の工程を含むと記載されている場合、特に指定のない限り、明記した工程の任意の組合せから基本的に成るか、又はそれから成り得ることをも企図する。本明細書に例示的に開示した本発明は、本明細書に具体的に開示しないいずれの要素又は工程の非存在下でも適宜実施可能である。

前述の説明は、理解の明瞭さのためのみに与えてあり、当業者には本発明の範囲内の変更形態が明らかになり得るので、前述の説明から不必要的制限を認めるべきでない。本明細書で引用した全ての特許、刊行物及び参考文献は、参照により全体的に本明細書に組み込まれる。本開示と引用特許、刊行物及び参考文献との間で矛盾する場合は、本開示が制御すべきである。

#### 【0085】

前述の説明を考慮して企図される実施形態には、以下の番号付きパラグラフに記載のものが含まれる。

1. (a) 25-ヒドロキシビタミンD化合物及び(b)低カルシウム血症のリスクを高める薬剤(任意でシナカルセト又はその医薬的に許容される塩)を含む経口投与用医薬製剤。
2. 25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域及び低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域を含む、パラグラフ1の医薬製剤。

2a. 第1の領域が第2の領域と物理的に区別され、ここで前記第1の領域及び第2の領域は少なくとも1つのカプセル殻で分離されているか又は個別チャンバー内に収容されていてもよく、及び/又は第1の領域の組成が第2の領域の組成と異なる、パラグラフ2の医薬製剤。

3. 25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域が医薬的に許容される賦形剤をさらに含むか、又は低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域が医薬的に許容される賦形剤をさらに含むか、又は第1及び第2の両領域がそれぞれ医薬的に許容される賦形剤をさらに含む、パラグラフ2又は2aの医薬製剤。

4. 第1の領域内に、25-ヒドロキシビタミンD化合物と遊離可能に結合し、かつ制御可能に25-ヒドロキシビタミンD化合物を放出するマトリックスを含み、前記マトリックスは、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域をさらに含んでもよい、パラグラフ1~3のいずれか1つの医薬製剤。

5. 25-ヒドロキシビタミンD化合物、制御放出剤、乳化剤、吸収増強剤、及び安定剤を含む第1の領域を含むワックスマトリックスを含み、前記ワックスマトリックスは、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域をさらに含んでもよい、パラグラフ1~4のいずれか1つの医薬製剤。

6. 25-ヒドロキシビタミンD化合物、約20wt%のパラフィン、約20wt%~約25wt%のグリセロールモノステアラート、約10wt%の、ラウロイルマクロゴールグリセリドとラウロイルポリオキシルグリセリドの混合物、約30wt%~約35wt%の鉱油、及び約10wt%~約15wt%のヒドロキシルプロピルメチルセルロースを含む第1の領域を含むマトリックスを含み、ワックスマトリックスは、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域をさらに含んでもよい、パラグラフ1~5のいずれか1つの医薬製剤。

7. 2時間で約20%~約40%、6時間で少なくとも35%、及び12時間で少なくとも70%の25-ヒドロキシビタミンDの放出をもたらすインピトロ溶解プロファイルを特徴とする、パラグラフ1~6のいずれか1つの医薬製剤。

8. 30分で少なくとも50%の、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤の放出をもたらすインピトロ溶解プロファイルを特徴とする、パラグラフ1~7のいずれか1つの医薬製剤。

9. 製剤が、硬殻を有するカプセルを含む、パラグラフ1~8のいずれか1つの医薬製剤。

10. 製剤が軟カプセルを含む、パラグラフ1~8のいずれか1つの医薬製剤。

#### 【0086】

11. 第1のカプセル殻に配置された低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域と、第2のカプセル殻に配置された25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域とを含み、第2のカプセル殻が、第1のカプセル殻内に配置されている、パラグラフ1

10

20

30

40

50

~ 10のいずれか 1 つの医薬製剤。

12. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を顆粒形態で含む、パラグラフ1~11のいずれか 1 つの医薬製剤。

13. 25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域を含むコア領域と、低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域を含む外側領域とを含む、パラグラフ1~12のいずれか 1 つの医薬製剤。

14. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む第2の領域が、コーティング内に配置されている、パラグラフ1~13のいずれか 1 つの医薬製剤。

15. コーティングが、少なくとも 1 つのノンパレイユ上に配置されている、パラグラフ14の医薬製剤。 10

16. 1つ以上のコーティングされたノンパレイユが、非水溶液中で25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域とブレンドされ、前記ブレンドはカプセル殻内に配置されている、パラグラフ15の医薬製剤。

17. 25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む第1の領域が、2チャンバー-カプセルの第1のチャンバー中に配置され、1つ以上のコーティングされたノンパレイユが、2チャンバー-カプセルの第2のチャンバー中に配置されている、パラグラフ15の医薬製剤。

18. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤が、迅速放出用に処方されている、パラグラフ1~17のいずれか 1 つの医薬製剤。

19. 25-ヒドロキシビタミンD化合物が、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>、又はその組合せである、パラグラフ1~18のいずれか 1 つの医薬製剤。 20

20. 25-ヒドロキシビタミンD化合物が25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>である、パラグラフ19の医薬製剤。

#### 【 0 0 8 7 】

21. 25-ヒドロキシビタミンD化合物を約1mcg ~ 約1000mcgの量で含む、パラグラフ1~20のいずれか 1 つの医薬製剤。

22. 25-ヒドロキシビタミンD化合物を約1mcg ~ 約100mcgの量で含む、パラグラフ1~21のいずれか 1 つの医薬製剤。

23. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を約1mg ~ 約100mgの量で含む、パラグラフ1~22のいずれか 1 つの医薬製剤。

24. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤が、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む、パラグラフ1~23のいずれか 1 つの医薬製剤。 30

25. シナカルセト又はその医薬的に許容される塩がシナカルセトHClを含む、パラグラフ24の医薬製剤。

26. さらに崩壊剤を、約1wt% ~ 10wt%の量で含んでもよい、パラグラフ1~25のいずれか 1 つの医薬製剤。

27. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む領域が、約10質量% ~ 約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩、約45質量% ~ 約85質量%の少なくとも1種の希釈剤、及び約1質量% ~ 約10質量%の少なくとも1種の崩壊剤を含み、約1質量% ~ 約5質量%の少なくとも1種の結合剤をさらに含んでもよく、ここで、質量百分率は領域の総質量に対するものである、パラグラフ2~26のいずれか 1 つの医薬製剤。 40

28. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む領域が、(a)約10質量% ~ 約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩；(b)約40質量% ~ 約75質量%の微結晶性セルロース；(c)約5質量% ~ 約35質量%のデンプン；(d)約1質量% ~ 約10質量%のクロスポビドン；(e)約0.05質量% ~ 約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び(f)約0.05質量% ~ 約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムを含み；ここで、質量百分率は領域の総質量に対するものである、パラグラフ2~26のいずれか 1 つの医薬製剤。

#### 【 0 0 8 8 】

29. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む領域が、(a)約10質量% ~ 約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩；(b)約40質量% ~ 約75質量%の微結晶性セルロース；(c)約1質量% ~ 約5質量%のポビドン；(d)約5質量% ~ 約35質量%のデンプン 50

; (e) 約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び(f)約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムを含み；ここで、質量百分率は領域の総質量に対するものである、パラグラフ2～26のいずれか1つの医薬製剤。

30. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む領域が、(a)約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩；(b)約40質量%～約75質量%の微結晶性セルロース；(c)約15質量%～約50質量%のデンプン；(d)約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び(e)約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムを含み；ここで、質量百分率は領域の総質量に対するものである、パラグラフ2～26のいずれか1つの医薬製剤。

31. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む領域が、(a)約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩；(b)約40質量%～約75質量%の微結晶性セルロース；(c)約1質量%～約5質量%のポビドン；(d)クロスカルメロース、デンブングリコール酸ナトリウム、架橋セルロース、架橋ポリマー、架橋デンプン、及びその組合せから成る群より選択される約1質量%～約10質量%の崩壊剤；(e)約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び(f)約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムを含み；ここで、質量百分率は領域の総質量に対するものである、パラグラフ2～26のいずれか1つの医薬製剤。

32. 低カルシウム血症のリスクを高める薬剤を含む領域が、(a)約10質量%～約40質量%のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩；(b)約40質量%～約75質量%の微結晶性セルロース；(c)ゼラチン、アカシア、トラガカント、アルギン酸、セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、HPMC、HPC、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、PEG、PVA、ポリメタクリラート、ポリビニルカプロラクタム、及びその組合せから成る群より選択される約1質量%～約5質量%の結合剤；(d)約5質量%～約35質量%のデンプン；(e)約1質量%～約10質量%のクロスポビドン；(f)約0.05質量%～約1.5質量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び(g)約0.05質量%～約1.5質量%のステアリン酸マグネシウムを含み；ここで、質量百分率は領域の総質量に対するものである、パラグラフ2～26のいずれか1つの医薬製剤。

#### 【0089】

33. シナカルセト又はその医薬的に許容される塩による療法を受けている患者の医原性低カルシウム血症及び続発性副甲状腺機能亢進症を管理する方法であって、パラグラフ1～32のいずれか1つの医薬製剤を前記患者に投与することを含む方法。

34. 患者が、慢性腎臓病ステージ1、2、3、4、又は5を伴っていてもよい腎機能障害を有する、パラグラフ33の方法。

35. 患者が透析を受けている、パラグラフ33又は34の方法。

36. 患者が透析を受けていない、パラグラフ33又は34の方法。

37. 有効量の25-ヒドロキシビタミンDが、患者の血清カルシウムレベルを少なくとも約8.0mg/dLに、任意で約8.3mg/dL～約11.6mg/dLの範囲内に、回復させるか又は維持するのに有効である、パラグラフ33～36のいずれか1つの方法。

38. 有効量の25-ヒドロキシビタミンDが、25-ヒドロキシビタミンDの患者の血清レベルを安全に少なくとも30ng/mLに、任意で約30ng/mL～約100ng/mLの範囲内に、上昇させるのに有効である、パラグラフ33～37のいずれか1つの方法。

39. 有効量の25-ヒドロキシビタミンDが、患者の血清副甲状腺ホルモンレベルを、任意で30%以上、低減させるのに有効である、パラグラフ33～38のいずれか1つの方法。

#### 【0090】

40. 有効量の25-ヒドロキシビタミンDが、経口調節放出製剤、任意で持続放出製剤で投与される、パラグラフ33～39のいずれか1つの方法。

41. 25-ヒドロキシビタミンDが、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩を含む経口製剤で同時投与される、パラグラフ33～40のいずれか1つの方法。

42. 25-ヒドロキシビタミンDが、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、又はその組合せを含む、パラグラフ33～41のいずれか1つの方法。

10

20

30

40

50

43. 25-ヒドロキシビタミンDが25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む、パラグラフ42の方法。

44. 25-ヒドロキシビタミンDが、1日当たり1mcg～1000mcgの用量で投与される、パラグラフ33～43のいずれか1つの方法。

45. シナカルセト又はその医薬的に許容される塩がシナカルセトHClを含む、パラグラフ33～44のいずれか1つの方法。

46. 患者が、1日当たり1mg～400mgの用量で投与されるシナカルセトを受けている、パラグラフ33～45のいずれか1つの方法。

#### 【0091】

47. 透析を受けている患者の慢性腎臓病における続発性副甲状腺機能亢進症の治療方法 10 であって、調節放出による有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物及び1日360mg未満の量の有効用量のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を前記患者に投与することを含み、ここで、シナカルセトの前記有効量は、前記25-ヒドロキシビタミンD投与がない場合のシナカルセトの有効用量に比べて低減した用量である、方法。

48. 1日1回、約20mg～約25mgの範囲の初期用量のシナカルセトを含む、パラグラフ 47の方法。

49. 副甲状腺癌を有する患者の高カルシウム血症の治療方法であって、調節放出による有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物及び1日360mg未満の量の有効用量のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を前記患者に投与することを含み、ここで、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩の前記有効量は、前記25-ヒドロキシビタミンD投与がない場合のシナカルセトの有効用量に比べて低減した用量である、方法。 20

50. 副甲状腺摘出術を受けることができない原発性副甲状腺機能亢進症を有する患者の重症高カルシウム血症の治療方法であって、調節放出による有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物及び1日360mg未満の量の有効用量のシナカルセト又はその医薬的に許容される塩を前記患者に投与することを含み、ここで、シナカルセト又はその医薬的に許容される塩の前記有効量は、前記25-ヒドロキシビタミンD投与がない場合のシナカルセトの有効用量に比べて低減した用量である、方法。

51. 1日1回、約20mg～約25mgの範囲の初期用量のシナカルセトを含む、パラグラフ 49又は50の方法。

52. 25-ヒドロキシビタミンDの有効量が、約100mcg～約300mcgの範囲内である、パラグラフ33～51のいずれか1つの方法。 30

---

フロントページの続き

弁理士 市川 さつき  
(74)代理人 100111796  
弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766  
弁理士 松田 七重

(74)代理人 100137626  
弁理士 田代 玄

(72)発明者 メルニック ジョエル ゼット  
アメリカ合衆国 イリノイ州 60091 ウィルメット ブルックサイド ドライヴ 408

(72)発明者 ホワイト ジェイ エイ  
カナダ エル3エックス 1ティー3 オンタリオ ニューマーケット ステリック アベニュー 194

(72)発明者 ペトコヴィッチ ピー マーティン  
カナダ ケイ7エム 4イー8 オンタリオ キングストン レイクランド ポイント ドライヴ 35

(72)発明者 タバシュ サミール ピー  
カナダ エル1アール 2ゼット9 オンタリオ ホイットビー トスカーナ ドライヴ 131

(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 33141 マイアミビーチ コリンズ アベニュー 7741

(72)発明者 ピアーズ スーザン エイチ  
カナダ エム4ピー 1ゼット6 オンタリオ トロント アースキン アベニュー 293

(72)発明者 ストラグネル スティーブン エイ  
アメリカ合衆国 フロリダ州 33154 ベイ ハーバー アイランズ ウエスト ベイ ハーバー ドライヴ 10180 アパートメント 3エイ

合議体  
審判長 前田 佳与子  
審判官 田中 耕一郎  
審判官 藤原 浩子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2013/0085121(US, A1)  
特表2005-531532(JP, A)  
特表2005-528383(JP, A)  
特表2005-538189(JP, A)  
国際公開第2014/143941(WO, A1)  
特表2009-525985(JP, A)  
特表2007-505108(JP, A)  
Modified-Release Calcifediol Effectively Controls Secondary Hyperparathyroidism Associated with Vitamin D Insufficiency in Chronic Kidney Disease, American Journal of Nephrology, 2015年1月7日, 40 (6), 535-545  
ビタミン、1990年、64巻9号、509~516頁  
昭和学士会誌、2013年、73巻6号、526~531頁

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
A61K  
Caplus / MEDLINE / BIOSIS / EMBASE / REGISTRY (STN)