

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-513419**(P2005-513419A)**(43) 公表日 **平成17年5月12日(2005.5.12)**

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 33/53	G O 1 N 33/53	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/59	A 6 1 K 31/59	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/592	A 6 1 K 31/592	4 H O 4 5
A 6 1 K 33/14	A 6 1 K 33/14	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-541863 (P2003-541863)	(71) 出願人	501027108
(86) (22) 出願日	平成14年11月4日 (2002. 11. 4)		スキャンティ ボディーズ・ラボラトリー,
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月6日 (2004. 5. 6)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/035516		アメリカ合衆国カリフォルニア州9270
(87) 国際公開番号	W02003/039572		1, サンティ, エイブラハム・ウェイ 9
(87) 国際公開日	平成15年5月15日 (2003. 5. 15)		336
(31) 優先権主張番号	10/002, 818	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成13年11月2日 (2001. 11. 2)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	10/286, 465		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成14年11月1日 (2002. 11. 1)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングおよび誘導するための方法

(57) 【要約】

本発明は、続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングおよび誘導するための新規の方法に関する。腎性患者における上皮小体ホルモンアンタゴニストおよび上皮小体ホルモンアンタゴニストのレベルを決定およびモニタリングする。上皮小体ホルモン抑制治療剤は、上皮小体ホルモンアンタゴニストのレベルを最少にするように患者に投与される。1つの実施形態において、後発性上皮小体機能亢進症を罹患する腎性患者における上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングし管理するための方法が、提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングおよび誘導するための方法であって、該方法は、以下の工程：

a) 続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモン (PTH) アゴニストのレベルを決定およびモニタリングする工程；

b) 該患者における PTH アнтаゴニストのレベルを決定およびモニタリングする工程；ならびに

c) PTH アゴニストを抑制する該患者に治療剤を投与する工程であって、投与された治療剤の量は、PTH アゴニストレベルが減少され、かつ PTH アнтаゴニストのレベルが最小化されるように調整される、工程、
を包含する、方法。

10

【請求項 2】

前記治療剤が、名目上の量から漸増して投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の方法であって、前記患者は既に治療剤を受けており、また、PTH アнтаゴニストのレベルが最小化されるまで、治療剤の量を調整する工程を包含する、方法。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記治療剤投与が、ビタミン D 処置またはビタミン D アナログ処置、カルシウム処置、あるいはカルシウム模倣物投与からなる群より選択される、方法。

20

【請求項 5】

前記ビタミン D アナログが、パリカルシトロール、カルシトリオール、マキサカルシトール、アルファカルシドール、カルシフェジオール、またはエルゴカルシフェロールを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 a) および b) が、腎性患者から得られたサンプルを用いて実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記サンプルが、血清サンプル、血漿サンプルおよび血液サンプルからなる群より選択される、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記 PTH アゴニストレベルが、前記 PTH アнтаゴニストレベルと比較される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 PTH アнтаゴニストレベルが、前記上皮小体ホルモンの全レベルから前記 PTH アゴニストレベルを減算することによって決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 PTH アゴニストレベルが、前記上皮小体ホルモンの全レベルと比較される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記 PTH アнтаゴニストレベルが、前記上皮小体ホルモンの全レベルと比較される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 PTH アゴニストレベルが、比率または割合の形式で前記 PTH アнтаゴニストレベルと比較される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記上皮小体機能亢進症が、慢性腎不全によって引き起こされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

50

前記 P T H アゴニストレベルおよび P T H アンタゴニストレベルが、イムノアッセイを用いて決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 P T H アゴニストレベルが、P T H アンタゴニストと P T H アゴニストを区別する抗体を用いて決定される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 P T H アンタゴニストレベルが、P T H アンタゴニストと P T H アゴニストを区別する抗体を用いて決定される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記患者における血管石灰化をモニタリングする工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 18】

前記血管石灰化が、アルカリフォスファターゼレベルをモニタリングすることによってモニタリングされる、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記患者は既に治療剤を受けており、また、該患者が少なくとも 1 つの比較的抑制されていない状態に戻ることを可能にするのに十分な時間の間、該治療剤投与を休止させる工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記患者が少なくとも 1 つの比較的抑制されていない状態に戻ることを可能にするのに十分な時間が、約 3 ヶ月～約 6 ヶ月の間である、請求項 19 に記載の方法。 20

【請求項 21】

前記患者が少なくとも 1 つの比較的抑制されていない状態に戻ることを可能にするのに十分な時間が、約 3 分～約 20 分の間である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 P T H アゴニストが、配列番号 1 (P T H₁₋₈₄) に記載されるアミノ酸配列を有するヒト P T H の隣接部分を含み、そして該 P T H アゴニストが、以下の特徴：

a) 該 P T H アゴニストの N 末端アミノ酸残基が、P T H₁₋₈₄ の位置 1 で開始すること、ならびに 30

b) 該 P T H アゴニストの C 末端アミノ酸残基が、P T H₁₋₈₄ の位置 34～位置 84 にわたるいずれかの位置で終結すること、
を有する、方法。

【請求項 23】

前記 P T H アゴニストが、ヒト P T H₁₋₈₄ のアミノ酸配列を有するペプチドである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 P T H アンタゴニストが、配列番号 1 (P T H₁₋₈₄) に記載されるアミノ酸を有するヒト P T H の隣接部分を含み、そして該 P T H アンタゴニストが、以下の特徴：

a) 該 P T H アンタゴニストの N 末端アミノ酸残基が、P T H₁₋₈₄ の位置 2～位置 33 にわたるいずれかの位置で開始すること、 40

b) 該 P T H アンタゴニストの C 末端アミノ酸残基が、P T H₁₋₈₄ の位置 35～位置 84 にわたるいずれかの位置で終結すること、ならびに

c) 該 P T H アンタゴニストが、3 つのアミノ酸残基の最少長を有すること、
を有する、方法。

【請求項 25】

前記 P T H アンタゴニストが、ヒト P T H₇₋₈₄ のアミノ酸配列を有するペプチドである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 P T H アゴニストレベルおよび前記 P T H アンタゴニストレベルの決定が、骨生検データと比較される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

前記 P T H アゴニストレベルおよび前記 P T H アンタゴニストレベルの決定が、前記治療剤の投与後の骨生検データと比較される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記比率または割合の決定が骨生検データと比較される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 29】

続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングおよび誘導するための方法であって、該方法は、以下の工程：

10

a) 続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者からサンプルを得る工程、

b) 該腎性患者における上皮小体ホルモン (P T H) アンタゴニストのレベルを決定およびモニタリングする工程；ならびに

c) 該患者に P T H アゴニストを抑制し得る治療剤を投与する工程であって、投与された治療剤の量は、該患者において、P T H アンタゴニストのレベルが最小化されるように調整される、工程、
を包含する、方法。

【請求項 30】

前記治療剤が、名目上の量から漸増して投与される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

20

請求項 29 に記載の方法であって、ここで、前記治療剤投与が、ビタミン D 処置またはビタミン D アナログ処置、カルシウム処置、あるいはカルシウム模倣物投与からなる群より選択される、方法。

【請求項 32】

前記ビタミン D アナログが、パリカルシトロール、カルシトリオール、マキサカルシトール、アルファカルシドール、カルシフェジオール、またはエルゴカルシフェロールを含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記患者における血管石灰化をモニタリングする工程をさらに包含する、請求項 29 に記載の方法。

30

【請求項 34】

前記血管石灰化が、アルカリフォスファターゼレベルをモニタリングすることによってモニタリングされる、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記患者は既に治療剤を受けており、また、該患者が少なくとも 1 つの比較的抑制されていない状態に戻ることを可能にするのに十分な時間の間、該治療剤投与を休止させる工程を包含する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 36】

前記患者が少なくとも 1 つの比較的抑制されていない状態に戻ることを可能にするのに十分な時間が、約 3 ヶ月～約 6 ヶ月の間である、請求項 35 に記載の方法。

40

【請求項 37】

前記患者が少なくとも 1 つの比較的抑制されていない状態に戻ることを可能にするのに十分な時間が、約 3 分～約 20 分の間である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 P T H アンタゴニストレベルが、決定する工程によって決定され、そして前記 P T H の全レベルと前記 P T H アゴニストレベルとが比較される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 39】

続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングおよび誘導するのに有用なキットであって、該キットは、以下：

a) 続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモン (P T H)

50

アゴニストのレベルをモニタリングするための手段；

b) 該患者におけるPTHアゴニストのレベルをモニタリングするための手段；ならびに

c) 該患者にPTHアゴニストを抑制する治療剤を投与するための手段であって、投与された治療剤の量は、PTHアゴニストレベルが減少され、かつPTHアゴニストのレベルが最小化されるように調整される、手段、
を備える、キット。

【請求項40】

請求項39に記載のキットであって、ここで、前記治療剤投与が、ビタミンD処置またはビタミンDアナログ処置、カルシウム処置、あるいはカルシウム模倣物投与からなる群より選択される、キット。

10

【請求項41】

前記ビタミンDアナログが、パリカルシトロール、カルシトリオール、マキサカルシトール、アルファカルシドール、カルシフェジオール、またはエルゴカルシフェロールを含む、請求項40に記載のキット。

【請求項42】

使用するための指示書をさらに備える、請求項39に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

(関連出願の相互参照)

本願は、現在特許になっている米国特許出願10/002,818(2001年11月2日出願)に関し、これは本明細書中で参考として援用される。

【0002】

(技術分野)

本発明は、続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングおよび誘導するための新規の方法に関する。当業者は、腎性患者における上皮小体ホルモンアゴニストおよび上皮小体ホルモンアンタゴニストのレベルを決定し、そしてモニタリングする。上皮小体ホルモン抑制薬は、上皮小体ホルモンアンタゴニストのレベルを最小限にするように、患者に投与される。

30

【背景技術】

【0003】

(背景技術)

カルシウムは、細胞透過性、骨および歯の形成、血液凝固、神経インパルスの伝達および正常な筋肉収縮において、不可欠な役割を果たす。血液中のカルシウム濃度は、カルシトリオールおよびカルシトニンと一緒に、上皮小体ホルモン(PTH)により主に調節される。カルシウムの取込みおよび排出は、変化し得るが、PTHは、フィードバック機構を通して、細胞および周辺流体中の一定のカルシウム濃度を維持するように働く。血清カルシウムが低下した場合、上皮小体はPTHを分泌して、貯蔵されたカルシウムの放出に影響を与える。血清カルシウムが増加した場合、貯蔵されたカルシウム放出が、PTHの低下した分泌によって遅らされる。

40

【0004】

完全形態のヒトPTHは、時折、当該分野において、hPTHと称されるが、本発明においては、PTHアゴニストの一例と称され、図1に示されるように、特有の84アミノ酸ペプチド(配列番号1)である。研究者によって、このペプチドが、プロテインキナーゼCの活性化のためのドメイン(アミノ酸残基28~34)およびアデニレートシクラーゼの活性化のためのドメイン(アミノ酸残基1~7)を含む、骨に対する同化効果を有することが見出された。しかし、種々の異化形態の短縮化PTHペプチドまたはフラグメント化PTHペプチドはまた、循環において見出され、腺内代謝または周辺代謝により形成される可能性が最も高い。例えば、総PTHは、アミノ酸34とアミノ酸35との間で切

50

断されて、(1-34) PTH N末端フラグメントおよび(35-84) PTH C末端フラグメントを生成し得る。同様に、クリッピング (clipping) が、アミノ酸36と37との間または37と38との間のいずれかで生じ得る。最近、「非(1-84) PTH」と称される、PTHのN末端近くでクリッピングされたラージPTHフラグメントが開示された(R. LePageら「A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples」、Clin. Chem. (1998); 44: 805-810を参照のこと)。

10

【0005】

PTHの正確な測定の臨床的必要性が、十分に証明される。血清PTHレベルは、以下の疾患を有する患者についての最も重要な指数の1つである：家族性低カルシウム尿症；高カルシウム血症；多発性内分泌腺腫症I型およびII型；骨粗鬆症；パジェット骨疾患；原発性上皮小体機能亢進症（上皮小体の原発性過形成またはアデノーマにより生じる）；偽性上皮小体機能低下症；および腎不全（これは、続発性上皮小体機能亢進症を引き起こし得る）。

【0006】

PTHは、慢性腎不全を有する患者において、疾患の過程において役割を果たす。腎臓腎性骨形成異常症(RO)は、複雑な骨格疾患であり、この骨格疾患は、嚢胞性線維性骨炎(PTH過剰により生じる)、骨軟化症-非石灰化骨マトリクス(ビタミンD不足により生じる)、骨外性石灰化/骨形成(異常なカルシウムおよびリンの代謝により生じる)、および無形成低骨代謝回転疾患(dynamic low bone turnover disease)(PTHの抑制により寄与される)。慢性腎不全患者は、ROを発症し得る。腎臓の不全により、血清中リンが増加し(高リン酸塩血症)、そして腎臓による1,25-ジヒドロキシビタミンD(1,25-D)産生を減少する。前者は、減少した胃腸のカルシウム吸収から続発性上皮小体機能亢進症を生じ、そして血清リンの増加に応答して増加したPTHから嚢胞性線維性骨炎を生じる。後者は、低カルシウム血症および骨軟化症を生じる。続発性上皮小体機能亢進症の発症に伴い、上皮小体は、そのカルシウムレセプターおよびビタミンDレセプターの減少した発現に起因して、そのホルモン調節因子に対してあまり応答性ではなくなる。血清カルシウムは、低下する。ROは、遠位壊疽、骨の痛み、骨折および筋肉の衰弱を生じ得る。

20

30

【0007】

続発性上皮小体機能亢進症を有する慢性腎不全患者について、多くの異なる治療的処置が利用可能である。当業者は、炭酸カルシウムを投与して、有効なカルシウムイオンレベルを直接調整し得る。しかし、異所性石灰化の発生が増加した場合、カルシウム取込みを増加することは、しばしば、望ましくない。当業者は、カルシウム模倣物(calcimimetics)(例えば、Thousand Oaks, CaliforniaのAmgen, Inc.により製造されるAMG073)を投与し得る。しかし、AMG073は、米国においては、使用が許可されていなかった。当業者は、ビタミンDアナログ(例えば、Abbott Labs (Abbott Park, Illinois)製のCalcijex(登録商標)またはZemplar(登録商標)ブランド；Roche Laboratories (Basle, Switzerland)製のRocaltrol(登録商標)ブランド；Chugai Pharmaceutical製のOxarolブランド)を投与して、PTHを下げ得る。しかし、研究者によって、ビタミンDアナログは、PTHを過剰抑制し得、それにより、患者を異所性石灰化および血管石灰化の危険性を有するようになる無形成低骨代謝回転疾患を生じることが見出された。(Zemplar(登録商標)、Abbott Reference 06-9998-R1-Rev, April 1998のパッケージ挿入物を参照のこと。Rocaltrol(登録商標)、Roche Laboratories, inc. November 1998

40

50

Product identification Guide, 334頁のパッケージ挿入物を参照のこと)。

【0008】

研究者によってまた、大循環PTHフラグメント(例えば、シクラーゼ不活化上皮小体ホルモン)が、天然に存在するPTHアンタゴニストとして機能することが見出された。シクラーゼ不活化PTHは、無形成低骨代謝回転を有する患者から、高い骨代謝回転を有する未処置の末期の腎臓疾患(ESRD)患者を分離する際の指標として、全PTHと並んで有用であることが見出された(Faugere, M. C. ら「Improved Assessment of Bone Turnover by the PTH 1-84/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients」, Kidney International 2001; 60: 1460-1468を参照のこと)。さらに、研究者によって、シクラーゼ不活化PTHは、破骨細胞の形成、骨再吸収および骨代謝回転の阻害によって、無形成低骨代謝回転を引き起こし得ることが見出された(Divieti, P. ら、「In vitro Inhibition of Bone Resorption by Human PTH (7-84)」, J. Bone Miner Res 2001: suppl 1, S307を参照のこと。Faugere, M. C. ら, 「The Effects of PTH (1-84) on bone turnover are Antagonized by PTH (7-84) in Thyroparathyroidectomized and Nephrectomized Rats」; J Am Soc Nephrol 12: 2001, 764Aもまた参照のこと)。

【0009】

ヒトにおける循環している生物学的に活性なPTHレベルを決定することは、興味をもたれてきた。1つの主な問題は、PTHが、低いレベル(通常10pg/mL~65pg/mL)で見出されることである。PTHおよびその多くの循環フラグメントの異質性の問題は、非常に低い循環レベルと組み合わせる。多くの場合、免疫アッセイは、循環PTHフラグメントからの実質的に有意な妨害に直面している。例えば、いくつかの市販のPTHキットは、非(1-84)PTHフラグメントとのほぼ100%の交差反応性を有する(LePage物品を参照のこと)。

【0010】

PTH免疫アッセイは、数年かけて変化している。1つの初期のアプローチは、二重抗体沈降免疫アッセイであり、これは、Arnold W. Lindallらの米国特許第4,369,138号において見出される。一次抗体は、(65-84)PTHフラグメントに対する高い親和性を有する。放射標識(65-84)PTHペプチドが、内在性非標識ペプチドと競合するように、この一次抗体と共にサンプルに加えられる。任意の一次抗体および放射標識PTHフラグメント複合体と結合する二次抗体が添加され、それにより沈殿物を形成する。沈殿物および上清の両方を、放射活性について測定し、そして内在性PTHレベルを、これから算出し得る。

【0011】

PTHフラグメント干渉を克服するための奮闘において、インタクトなPTH(I-PTH)についてのイムノラジオメトリック2部位アッセイ(例えば、San Juan Capistrano, CaliforniaのNichol研究所によるAllegra(登録商標)Intact PTHアッセイ)が導入された。1つのバージョンにおいて、捕捉抗体は、hPTHのC末端部分に特異的に結合するのに対して、標識抗体は、捕捉hPTHのN末端部分に特異的に結合する。別のバージョンにおいて、2つのモノクローナル抗体が、使用され、これらの両方は、hPTHのN末端部分に結合する。不幸なことに、これらのアッセイは、測定するが、全(whole)PTHと全てでないPTHペプチドフラグメントとの間を区別しないということにおいて問題を有する。この不能性は、上皮小体機能亢進症患者および有意な大きく全てでないPTHフラグメントの体内濃度を有する腎不全患者において表立って来る。

【0012】

最近、Scantibodies Laboratory, Inc. (Santee, California USA) は、PTHアゴニストとPTHアンタゴニストの両方の正確な測定を可能にする、一連の新規のキットを導入した。PTHアゴニストアッセイは、直接測定であるが、全PTHアンタゴニストアッセイは、PTHアゴニストアッセイ値と総 (total) PTH (PTHアゴニストおよびPTHアンタゴニスト両方を含む) アッセイ値の差から計算される。多くの予期されない利点は、臨床医に利用可能になり、この利点としては、HBTおよびALBTを用いた、後発性上皮小体機能亢進症患者の識別を補助するための第1の非侵襲性的方法が挙げられる。

【0013】

10

(発明の開示)

1つの実施形態において、後発性上皮小体機能亢進症を罹患する腎性患者 (renal patient) における上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングし管理するための方法が、提供され、この方法は、以下の工程：a) 後発性上皮小体機能亢進症を罹患する腎性患者における上皮小体ホルモン (PTH) アゴニストのレベルを決定しモニタリングする工程；b) この患者におけるPTHアンタゴニストのレベルを決定しモニタリングする工程；およびc) PTHアゴニストを抑制する患者に医薬を投与し、それによって、投与された医薬の量を調節し、その結果、PTHアンタゴニストのレベルが最小化される工程、を包含する。しばしば、医薬は、わずかな量から漸増量投与される。さらに、しばしば、工程a) および工程b) は、腎性患者から得られたサンプルを使用して実施され、これらのサンプルは、血清サンプル、血漿サンプルおよび/または血液サンプルであり得る。

20

【0014】

1つの局面において、腎性患者は、既に医薬を受容しており、医薬投与は、患者が、少なくとも相対的に抑制されていない状態にまで戻されるのに十分な時間で終了される。1つの局面において、このタイミングは、上皮小体の状態および/または骨の状態に関して測定され得る。関連して、患者が少なくとも相対的に抑制されていない状態にまで戻されるのに十分な時間は、骨の状態に関しては、しばしば、約3ヶ月と約6ヶ月との間である。患者が少なくとも相対的に抑制されていない状態にまで戻されるのに十分な時間は、上皮小体の状態に関しては、しばしば、約3分と約20分との間である。時折、患者が少なくとも相対的に抑制されていない状態にまで戻されるのに十分な時間は、約2週間と約6週間との間であるか、または時々約4週間である。さらに、これらの患者の治療を管理する間、投与される医薬の量は、PTHアンタゴニストのレベルが最小化されるまで調整され得る。

30

【0015】

本発明の別の局面において、投与される医薬は、カルシウム、ビタミンD、ビタミンDアナログ、およびカルシウム類似物 (calcimimetic) (例えば、AMG073) からなる群から選択される。しばしば、ビタミンDアナログが使用される場合、これらは、パリカルシトロール (paricalcitol)、カルシトリオール、マクサカルシトール (maxacalcitol)、アルファカルシドール、カルシフェジオール (calcifediol)、またはエルゴカルシフェロールから選択される。

40

【0016】

本発明のさらなる局面において、PTHアゴニストレベルは、PTHアンタゴニストレベルと比較される。別の局面において、PTHアゴニストレベルは、総上皮小体ホルモンレベルと比較される。さらに別の局面において、PTHアンタゴニストレベルは、総上皮小体ホルモンレベルと比較される。さらなる局面において、PTHアゴニストレベルは、比または割合の形態において、PTHアンタゴニストレベルと比較される。

【0017】

1つの局面において、PTHアンタゴニストレベルは、総PTHレベルを決定することおよび総PTHアゴニストレベルを決定すること、その後の総PTHレベルから総PTH

50

アゴニストレベルを減算することによって決定される。

【0018】

別の局面において、PTHアゴニストレベルおよびPTHアンタゴニストレベルは、免疫学的検定法を使用して決定される。さらに別の局面において、PTHアゴニストレベルは、PTHアンタゴニストからPTHアゴニストを区別する抗体を使用して決定される。さらなる局面において、しばしば、PTHアンタゴニストレベルは、PTHアンタゴニストからPTHアゴニストを区別する抗体を使用して決定される。

【0019】

1つの実施形態において、上記方法は、患者における脈管カルシウム沈着についてモニタリングする工程をさらに包含する。しばしば、脈管カルシウム沈着は、患者におけるアルカリホスファターゼレベルをモニタリングすることによってモニターされる。

10

【0020】

別の実施形態において、PTHアゴニストレベルとPTHアンタゴニストレベルとが、個々にまたは一緒に対応する骨生検データと比較される。1つの局面において、PTHアゴニストのPTHアンタゴニストに対する比または割合が、対応する骨生検データと比較される。時折、骨生検データは、PTHアゴニストレベル決定および/もしくはPTHアンタゴニストレベル決定ならびに/またはPTHアゴニスト/アンタゴニスト比の結果を検証するために使用される。しばしば、PTHアゴニストレベルおよびPTHアンタゴニストレベルの決定は、医薬投与後の対応する骨生検データと比較される。時折、医薬の投与後の比較は、患者のPTH療法をモニターするために有用である。しばしば、このような処置は、PTHアゴニストレベルの減少およびPTHアンタゴニストレベルの最小化に関する。

20

【0021】

さらなる局面において、PTHアゴニストは、配列番号1 (PTH₁₋₈₄) に示されるアミノ酸配列を有するヒトPTHの連続部分を含み、PTHアゴニストは、以下の特徴を有する：PTHアゴニストのN末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄ の1位で開始し；そしてPTHアゴニストのC末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄ の34位～84位にわたる任意の位置で終結する。別の局面において、PTHアンタゴニストは、配列番号1 (PTH₁₋₈₄) に示されるアミノ酸配列を有するヒトPTHの連続部分を含み、そしてPTHアンタゴニストは、以下の特徴を有する：PTHアンタゴニストのN末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄ の2位～33位にわたる任意の位置で開始し；PTHアンタゴニストのC末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄ の35位～84位にわたる任意の位置で終結し；PTHアンタゴニストは、3つのアミノ酸残基の最小の長さを有する。

30

【0022】

別の実施形態において、後発性上皮小体機能亢進症を罹患する腎性患者において上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングし管理するための方法が提供される、この方法は、以下の工程：a) 後発性上皮小体機能亢進症を罹患する腎性患者からサンプルを得る工程；b) 腎性患者におけるPTHアンタゴニストのレベルを決定しモニタリングする工程；およびc) 医薬を、PTHアゴニストを抑制し得る患者に投与し、それによって、投与される医薬の量を調整し、PTHアンタゴニストのレベルが、患者において最小化される工程、を包含する。

40

【0023】

さらなる実施形態において、後発性上皮小体機能亢進症を罹患する腎性患者における上皮小体ホルモンの治療的抑制をモニタリングし管理するのに有用なキットが提供され、このキットは、以下：a) 後発性上皮小体機能亢進症を罹患する腎性患者において、上皮小体ホルモン (PTH) のアゴニストのレベルをモニタリングするための手段；b) 患者におけるPTHアンタゴニストのレベルをモニタリングするための手段；およびc) 医薬を、PTHアゴニストを抑制し得る患者に投与し、それによって、投与される医薬の量を調整し、その結果、PTHアゴニストのレベルが減少し、PTHアンタゴニストのレベルが、患者において最小化される手段、を含む。

50

【 0 0 2 4 】

(発明の詳細な説明)

開示を明瞭にするために、そして限定ではなく、本発明の詳細な説明は、以下の小節に分割される。

【 0 0 2 5 】

(A . 定義)

他に規定されない限り、本明細書で使用される全ての技術的用語および科学的用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての特許、出願、公開出願および他の出版物は、それら全体が参考として援用される。この節に示される定義が、本明細書で参考として援用される特許、出願、公開出願および他の出版物において示される定義に反するか、そうでなければ矛盾する場合、この節に示される定義は、本明細書で参考として援用される定義より優勢である。

10

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される場合、「 a 」または「 a n 」は、「少なくとも 1 つ」または「 1 つ以上」を意味する。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される場合、「上皮小体ホルモン (P T H) アゴニスト」は、 P T H の完全な分子または血中カルシウムレベルを増加させるために破骨細胞形成および骨代謝回転を刺激するそのフラグメント、誘導体またはアナログをいう。 P T H アゴニストは、さらに、 P T H アゴニスト特性を有するペプチドをいう。 P T H の他の名称としては、パラトルモンおよびパラチリンが挙げられる。本明細書での目的のために、名称「上皮小体ホルモン (P T H) 」が、本明細書で使用されるが、他の全ての名称が、意図される。その生物学的活性を実質的に変更しない保存的アミノ酸置換をとまなう P T H アゴニストを包含することが意図される。アミノ酸の適切な保存的置換は、当業者に公知であり、そして一般的に、生じる分子の生物学的活性を変更することなく作製され得る。当業者は、一般的に、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換は、生物学的活性を実質的に変更しない (例えば、 W a t s o n ら , M O L E C U L A R B I O L O G Y O F T H E G E N E , 第 4 版、 1 9 8 7 , T h e B e j a m i n / C u m m i n g s P u b . C o . , 2 2 4 ページを参照のこと) を認識する。 P T H アゴニストアッセイ値は、 S c a n t i b o d i e s W h o l e P T H アッセイまたは S c a n t i b o d i e s C A P アッセイまたは第 3 世代 P T H アッセイまたは N i c h o l s B i o I n t a c t P T H アッセイまたは I m m u t o p i c s H u m a n B i o a c t i v e P T H アッセイを用いてサンプルを測定することにより得られ得る。「シクラーゼ活性化 P T H」、「全体 P T H」、および「 C A P 」は、 P T H アゴニストの代表的な例である。

20

30

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される場合、「上皮小体ホルモン (P T H) アンタゴニスト」は、 P T H アゴニストの効果を打ち消すか、またはそうでなければ P T H アゴニスト活性を欠く P T H フラグメントまたは P T H 誘導体をいう。その活性を実質的に変更しない保存的アミノ酸置換を有する P T H アンタゴニストを包含することが意図される。アミノ酸の適切な保存的置換は、当業者に公知であり、そして一般的に、生じる分子の生物学的活性を変更することなく作製され得る。当業者は、一般的に、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換は、生物学的活性を実質的に変更しない (例えば、 W a t s o n ら , M O L E C U L A R B I O L O G Y O F T H E G E N E , 第 4 版、 1 9 8 7 , T h e B e j a m i n / C u m m i n g s P u b . c o . , 2 2 4 ページを参照のこと) を認識する。「シクラーゼ不活性 P T H」および「 C I P 」は、 P T H アンタゴニストの代表的な例である。

40

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される場合、「全 P T H」、「インタクトな P T H」および「全インタクトな P T H」は、相互交換可能であり、そして P T H アゴニストレベルおよび P T H ア

50

ンタゴニストレベルの測定に指向されるアッセイをいう。

【0030】

本明細書で使用される場合、PTHアゴニストまたはPTHアンタゴニストの「機能的誘導体またはフラグメント」は、PTHアゴニストまたはPTHアンタゴニストとしての機能を依然として実質的に保持するPTHの誘導体またはフラグメントをいう。通常、誘導体またはフラグメントは、そのPTHアゴニスト活性またはPTHアンタゴニスト活性の少なくとも50%を保持する。好ましくは、誘導体またはフラグメントは、そのPTHアゴニスト活性またはPTHアンタゴニスト活性の少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%および100%を保持する。PTHアゴニストまたはPTHアンタゴニストの機能的誘導体またはフラグメントが、機能的誘導体またはフラグメントが由来する親分子より高いPTHアゴニスト活性またはPTHアンタゴニスト活性を有することもまた、可能である。

10

【0031】

本明細書で使用される場合、「処置」は、状態、障害または疾患の症状が、緩和されるか、またはそうでなければ有益に変更される任意の様式を意味する。処置はまた、本明細書の組成物の任意の薬学的使用を包含する。

【0032】

本明細書で使用される場合、「疾患または障害」とは、例えば、感染または遺伝的欠陥から生じ、そして同定可能な症状によって特徴付けられる、生物における病理学的状態をいう。

20

【0033】

本明細書で使用される場合、「無形成低骨代謝回転疾患 (adynamic low bone turnover disease)」とは、個人における異常なPTHアゴニストレベルおよび/またはアンタゴニストレベルを包含する種々の障害をいう。この定義は、1つの特定の疾患のみをいわない点で非限定的であり、個人における異常なPTHまたはPTH成分レベルから生じ得る種々の障害をいう。PTHレベルが、骨代謝回転速度に関連しているので、異常に低いレベルのPTHアゴニスト、異常に低いレベルのPTHアゴニスト/アンタゴニスト比、および異常に高いレベルのPTHアンタゴニストは、個人における異常に低い骨代謝回転をもたらし得る。個人において、この型の状態は、無形成低骨代謝回転疾患の存在、またはそれに対する疑わしさを示し得る。逆に、異常に高いレベルのPTHアゴニスト、異常に高いレベルのPTHアゴニスト/アンタゴニスト比、および異常に低いレベルのPTHアンタゴニストは、個人における異常に高い骨代謝回転をもたらし得る。

30

【0034】

本明細書で使用される場合、用語「サンプル」とは、分析物アッセイが所望される分析物を含むことが疑われるもの全てをいう。サンプルは、生物学的サンプル（例えば、生物学的流体または生物学的組織）であり得る。生物学的流体の例としては、尿、血液、血漿、血清、唾液、精液、便、痰、脳髄液、涙、粘液、羊水などが挙げられる。生物学的組織は、細胞の凝集体、通常は、ヒト、動物、植物、細菌、真菌またはウイルス構造物の構造的物質（接着組織、上皮組織、筋組織および神経組織が挙げられる）のうちの1つを形成するそれらの細胞間物質に付随する特定の種の凝集体である。生物学的組織の例としてはまた、器官、腫瘍、リンパ節、動脈および個々の細胞も挙げられる。頻繁に、本発明の使用のために得られるサンプルは、本明細書に記載される方法および実施される方法を介して検出可能なレベルのPTHアゴニストおよび/またはPTHアンタゴニストを含むか、または含むと疑われる。

40

【0035】

本明細書で使用される場合、用語「ビタミンDアナログ」とは、臨床的使用または実験的使用のための種々の供給源からの合成ビタミンDの任意の入手可能な供給源をいう。例えば、ビタミンDアナログは、Abbott Laboratories, Bone Care International, Hoffman-La Roche, Ltd.,

50

Chugai Pharmaceutical Co., Amgen, Inc., NPS Pharmaceuticals, Inc., Kirin Brewing Company, Ltd., Sumitomo Corp., などの供給源から得られ得る。これらの供給源から入手可能なビタミンDアナログとしては、Calcijex (登録商標)、Zemplar (登録商標)、Hectoral (登録商標)、Rocaltrol (登録商標)、Oxarolなどが挙げられる。さらに、本明細書で意図される種々の合成ビタミンD供給源中の活性成分としては、パリカルシトロール (paricalcitol)、カルシトリオール (calcitriol)、マキサカルシトール (maxacalcitol)、アルファカルシドール (alfacalcidol)、カルシフェジオール (calcifediol)、またはエルゴカルシフェロール (ergocalciferol) が挙げられ得る。 10

【0036】

(B・PTHアゴニストレベルおよびPTHアンタゴニストレベルに基づく危険性決定および治療決定)

本発明は、続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモンの治療抑制をモニタリングおよび誘導するための新規な方法に関する。1つの局面において、腎性患者におけるPTHアゴニストレベルおよびPTHアンタゴニストレベルを決定し、そしてモニタリングする。別の局面において、腎性患者におけるPTHアゴニストレベルを決定し、そしてモニタリングする。頻繁に、治療を抑制する上皮小体ホルモンは、PTHアゴニストのレベルを最小限にするために、患者に投与される。 20

【0037】

続発性上皮小体機能亢進症は、腎臓を損なった患者、特に、ESRDを有する患者における共通の疾患である。実質的に、全てのESRD患者は、骨疾患および鉱物代謝障害、高い骨代謝回転疾患または無形成低骨代謝回転疾患のいずれかを有する。上昇したPTHアゴニストレベル (PTHアンタゴニストに対して) は、高骨代謝回転疾患 (HBT) をもたらす。上昇したPTHアンタゴニストレベル (PTHアゴニストに対して) は、無形成低骨代謝回転疾患 (ALBT) をもたらす。一般的に、これら2つの障害のうちより医学的に重篤な障害は、この障害に付随する軟組織石灰化の高い危険性に起因するALBTである。ALBTにおいて、異所性組織石灰化は、血管狭窄 (冠動脈の閉塞を含む) および大動脈の硬直性を生じる。それゆえに、ALBT患者は、循環器系障害 (例えば、HBTに付随する以外の心筋梗塞) に起因する重篤な医学的合併症の高い可能性に供される。このことに対する1つの理由は、過去において、ALBTに対する信頼できる治療処置を見出すことが困難であったということである。さらに、治療的PTH抑制の使用は、治療的PTH過剰抑制をもたらし得、次いで、ALBTをもたらし得る。言い換えると、信頼できる指標を欠くことによって、PTHアゴニスト抑制治療は、PTH過剰抑制に起因するALBTを意図せずもたらし得る。 30

【0038】

PTH抑制治療の実施の困難性は、過去10年以内の、少なくとも10の異なるPTH標的推薦の設定に見出され得る。治療的指標におけるこの不確実性の正味の結果は、血管石灰化の発生率が、ESRD患者について88%であると報告されていることである。(Goodman, W.ら, 「Coronary Artery Calcification in Young Adults with End Stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis」; NEJM 2000, 5月18日; 342: 20, 1478~1483を参照のこと。) 40

本発明のもたらした新規な知見は、PTHアゴニストレベルが、PTHアゴニスト抑制剤の投与に応答して減少し、一方、PTHアンタゴニストレベルは減少し得ないということである。さらに、PTHアゴニスト抑制剤の使用を介する過剰抑制は、PTHアンタゴニストレベルを上昇させ得る。上昇したPTHアゴニストレベルを有する未処置の腎性患者について、PTH抑制剤の投与はまた、初期にPTHアンタゴニストレベルも抑制する。しかし、PTH抑制剤投与量が増加するにつれて、PTHアンタゴニストレベルは、最 50

小限レベルに達し、次いで、PTHアゴニストレベルの減少が停止する前に、増加し始める。このような患者においてALBTの誘導を回避するために、PTH抑制剤の投与は、PTHアンタゴニストレベルが、上記の最小限レベルにまで達し、そしてそれを維持するように調節されるべきである。当業者は、このレベルは、患者から患者へと変化し得るが、治療に対するPTHレベル応答のモニタリングを介して、特定の患者に対して何が最善であるかを決定し得ることを知る。

【0039】

好ましくは、PTHアゴニストレベルは、血液、血漿または血清のいずれかにおいてPTHアンタゴニストを検出しないアッセイを用いて直接測定される。例えば、Scantibodies Laboratory Whole PTHアッセイまたはScantibodies Laboratory CAPアッセイが、適切なアッセイである。 10

【0040】

PTHアンタゴニストレベルは、直接PTHアンタゴニストを検出する（しかしPTHアゴニストは検出しない）アッセイかまたはPTHアゴニストおよびPTHアンタゴニストの合計を測定する総PTH測定により間接的に検出するアッセイのいずれかを使用して測定されるはずである。間接的測定は、全PTH値からPTHアゴニスト値を差し引き、PTHアンタゴニスト値を導く。従って、PTHアンタゴニストおよびPTHアゴニストについて本質的に100%の交差反応性を有するように設計された総PTHアッセイを使用すべきである。例えば、Scantibodies Laboratory総インタクト(Total Intact)PTHアッセイまたはScantibodies LaboratoryインタクトPTHアッセイが適切なアッセイである。 20

【0041】

本発明の方法は、PTH抑制剤型治療が使用される場合に使用されるべきである。適用可能な処置としては、カルシウム投与、ビタミンDおよびビタミンDアナログ投与、ならびにカルシウム模倣物(calcimimetic)投与が挙げられる。未処置のESRD患者については、治療は、選択されたPTH抑制剤についての名目上の量から漸増して投与されるべきである。患者が、すでにPTH抑制剤型治療を受けている場合、その患者を比較的抑制されていない状態まで復帰させるのに十分な時間の間その治療投与を停止し得る。比較的抑制されていない状態まで復帰させるのにかかる時間は、約3～5分から約20分まで、約3～約6ヶ月までの範囲にわたり得る。 30

【0042】

比較的抑制されていない状態は、上皮小体状態および/または骨状態のいずれかの原因となり得る。例えば、理論に束縛されることなく、ある人物は、上皮小体状態に関して、約3～約5分間、頻繁には約20分までの範囲で比較的抑制されていない状態に復帰し得る。これは、上皮小体状態に関して、ある患者におけるPTHレベルが、PTH抑制剤の用量の変化から数分以内に变化し得、そして比較的抑制されていない状態への復帰が、数分以内に起こると考えられ得るからである。しばしば、上皮小体状態に関してこの比較的抑制されていない状態への復帰は、約10分から1時間以上または1日以上までの範囲にわたり得る。また、例えば、理論に束縛されることなく、ある人物は、骨状態に関して比較的抑制されていない状態に、約3週間～約6ヶ月で復帰し得、頻繁には約3～約6ヶ月にわたり得る。この範囲は、3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月または約6ヶ月であり得る。しばしば、この比較的抑制されていない状態への復帰は、約3～約4週から約6週にわたり得る。また、頻繁には、比較的抑制されていない状態に復帰するのにかかる時間は、数週または数ヶ月のより広い範囲のうちの日毎または同様の増分で（例えば、1週間隔内の約1日から約6日または約7日の間）測定され得る。 40

【0043】

不連続式PTH型抑制剤治療の代替として、患者がすでにPTH型抑制剤治療を受けている場合、治療の量を、PTHアンタゴニストのレベルが最小になるまで、上下して調整し得る。頻繁には、PTHアンタゴニストのレベルを最小にするように治療を調節する間、PTHアゴニストレベルを考慮に入れる。投与している医師は、患者毎に適切な投薬量 50

を容易に決定し得る。当業者は、PTH抑制剤の投薬量変化が、それぞれ異なり得ることを理解する。しかし、医師は常に、本発明の手順により導かれて、PTH過剰抑制と異常に上昇したPTHとの間の個々の患者のそれぞれに最良の妥協策をとり得る。

【0044】

(C. 上皮小体ホルモンアンタゴニスト)

一般的に、本発明のPTHアンタゴニストは、配列番号1に記載のアミノ酸配列(PTH₁₋₈₄)を有するヒトPTHの連続的な一部分、またはヒトPTHのその一部をコードする核酸を含み、このPTHアンタゴニストは、以下の特徴を有する：a) このPTHアンタゴニストのN末端アミノ酸残基が、上記PTH₁₋₈₄の2位から33位にわたる任意の位置において開始する；b) このPTHアンタゴニストのC末端アミノ酸残基が、上記PTH₁₋₈₄の35位から84位にわたる任意の位置で終止する；およびc) このPTHアンタゴニストは、3アミノ酸残基の最小の長さを有する。好ましくは、このPTHアンタゴニストは、薬学的組成物の形態であり、この薬学的組成物は、有効量のPTHアンタゴニストおよび薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤を含む。

10

【0045】

このPTHアンタゴニストのN末端アミノ酸残基は、上記PTH₁₋₈₄の2位から33位にわたる任意の位置において開始し得る。例えば、このPTHアンタゴニストのN末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄の2位で開始し得る。このPTHアンタゴニストのC末端アミノ酸残基は、上記PTH₁₋₈₄の35位から84位にわたる任意の位置で終止し得る。例えば、このPTHアンタゴニストのC末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄の84位で終止し得る。

20

【0046】

特定の実施形態において、PTHアンタゴニストは、タンパク質もしくはペプチドであるか、またはこのタンパク質もしくはペプチドをコードする核酸であり、以下からなる群から選択される：PTH₂₋₈₄、PTH₃₋₈₄、PTH₄₋₈₄、PTH₅₋₈₄、PTH₆₋₈₄、PTH₇₋₈₄、PTH₈₋₈₄、PTH₉₋₈₄、PTH₁₀₋₈₄、PTH₁₁₋₈₄、PTH₁₂₋₈₄、PTH₁₃₋₈₄、PTH₁₄₋₈₄、PTH₁₅₋₈₄、PTH₁₆₋₈₄、PTH₁₇₋₈₄、PTH₁₈₋₈₄、PTH₁₉₋₈₄、PTH₂₀₋₈₄、PTH₂₁₋₈₄、PTH₂₂₋₈₄、PTH₂₃₋₈₄、PTH₂₄₋₈₄、PTH₂₅₋₈₄、PTH₂₆₋₈₄、PTH₂₇₋₈₄、PTH₂₈₋₈₄、PTH₂₉₋₈₄、PTH₃₀₋₈₄、PTH₃₁₋₈₄、PTH₃₂₋₈₄、およびPTH₃₃₋₈₄。別の特の実施形態において、PTHアンタゴニストは、タンパク質もしくはペプチドであるか、またはこのタンパク質もしくはペプチドをコードする核酸であり、以下からなる群から選択される：PTH₇₋₆₉、PTH₇₋₇₀、PTH₇₋₇₁、PTH₇₋₇₂、PTH₇₋₇₃、PTH₇₋₇₄、PTH₇₋₇₅、PTH₇₋₇₆、PTH₇₋₇₇、PTH₇₋₇₈、PTH₇₋₇₉、PTH₇₋₈₀、PTH₇₋₈₁、PTH₇₋₈₂、PTH₇₋₈₃ および PTH₇₋₈₄。

30

【0047】

PTHアンタゴニストは、そのアンタゴニスト活性を維持する限り、任意の適切な長さを有し得る。例えば、PTHアンタゴニストは、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82または83のアミノ酸残基長を有し得る。

40

【0048】

(D. 上皮小体ホルモンアゴニスト)

一般的に、本発明のPTHアゴニストは、配列番号1に記載のアミノ酸配列(PTH₁₋₈₄)を有するヒトPTHの連続した部分を含み、そしてこのPTHアゴニストは、以

50

下の特徴を有する：a) PTHアゴニストのN末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄の1位において開始する；およびb) PTHアゴニストのC末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄の34位から84位にわたる任意の位置において終止する。

【0049】

理論に束縛されることなく、PTHアゴニストのN末端アミノ酸残基は、一般的に上記PTH₁₋₈₄の1位で開始し得る。例えば、PTHアゴニストのN末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄の1位で開始し得る。上記PTHアゴニストのC末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄の34位から84位にわたる任意の位置において終止し得る。例えば、PTHアゴニストのC末端アミノ酸残基は、PTH₁₋₈₄の84位で終止し得る。

【0050】

PTHアゴニストは、そのアゴニスト活性を維持する限り、任意の適切な長さを有し得る。たとえば、PTHアゴニストは、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82または83のアミノ酸残基長を有し得る。

【0051】

本発明は、以下の実施例によりさらに記載される。これらの実施例は、特定の実施形態を参照することにより本発明を例示するためのみに提供される。これらの例示は、本発明の特定の具体的な局面を例示するが、限定を表すものでも、開示される本発明の範囲を限定するのでもない。

【0052】

(E. キット)

本発明はまた、本発明の方法を実施するためのキットを提供する。このようなキットは、以下を備える：1つ以上の容器内に、続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者における上皮小体ホルモン(PTH)アゴニストのレベルを測定およびモニタリングするための手段；1つ以上の容器内に、患者単独または他の薬剤と組み合わせたPTHアンタゴニストのレベルを測定およびモニタリングするための手段；ならびに、患者にPTHアゴニストを抑制する治療剤を投与するための手段(投与される治療剤の量は、PTHアゴニストレベルが低下しかつPTHアンタゴニストのレベルが最小になるように、調節される)。患者におけるPTHアゴニストレベルを測定およびモニタリングするための手段の例は、本明細書中でさらに記載される種々のPTHアッセイを含む。そして、患者におけるPTHアンタゴニストレベルを測定およびモニタリングするための手段の例は、本明細書中でさらに記載される種々のアッセイを含む。好ましい形態は、滅菌生理食塩水、デキストロース溶液、あるいは緩衝溶液、または他の薬学的に受容可能な滅菌流体との組み合わせであり得る。あるいは、有用な治療組成物は、凍結乾燥されていても乾燥(dessicate)されていてもよく、この場合において、このキットは、容器内に、薬学的に受容可能な溶液(好ましくは、滅菌溶液)を必要に応じてさらに備え、複合体を再構築して注射目的のための溶液を形成する。例示的な薬学的に受容可能な溶液は、生理食塩水およびデキストロース溶液である。

【0053】

1つの局面において、本発明のキットは、治療剤(好ましくは、滅菌形態でパッケージングされた)を患者に投与するための手段、組成物および/またはパッケージングされたアルコールパッドを注射するための手段として、ニードルまたはシリンジをさらに備える。医師または患者によって組成物を投与するための指示書が、必要に応じて備えられる。

【0054】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明、および特許請求の範囲から明らかとなる。

【0055】

本発明は、以下の例によってさらに記載される。これらの例は、特定の実施形態を参照

10

20

30

40

50

することによって本発明を例示するために、単に提供されているにすぎない。本発明のある特定の局面を例示しているものの、これらの例示は、制限を記述していないし、開示される本発明の範囲を制限もしない。

【実施例】

【0056】

(実施例1)

臨床試験を、90人のESRD患者に対して行った。各患者は、製造業者のガイドラインに従って、ビタミンD抑制剤治療を受けた。各患者を、4週間の洗浄期間の間、治療から解放し、そして治療の解放後、PTH測定値の上昇によって、これを確認した。洗浄後、3日毎の5.5 μ gの一定静脈内投与にて、PTHマキサカルシトール(Chugai Pharmaceutical Corporation of Tokyo, Japan製)の抑制剤治療を開始した。洗浄後(0週目)、治療の再開から6週間後(6週目)、および治療の再開から12週間後(12週目)に、血液サンプルを各患者から得た。これらのサンプルを、Scantibodies Laboratory, Inc.によって作製されたPTHアゴニストアッセイおよび総PTHアッセイを使用して、PTHアゴニストレベルおよびPTHアンタゴニストレベルについてアッセイした。これらのサンプルを、San Diego, CaliforniaのHybritech, Inc.から市販されている免役アッセイを使用して、骨特異的アルカリホスファターゼについてアッセイした。

【0057】

(臨床結果)

90人の患者についてのアッセイの結果を、平均値として、図2および以下の表に示す：

(表)

【0058】

【表1】

パラメータ	時間 0週目	時間 6週目	時間 12週目
総PTH pg/ml	886	531 (41% 低下)	525 (1% 低下)
PTH アゴニスト pg/ml	609	361 (41% 低下)	331 (8% 低下)
PTH アンタゴニスト pg/ml	276	160 (42% 低下)	194 (21% 増加)
アルカリホスファターゼ U/ml	396	344 (13% 低下)	290 (16% 低下)

この表は、PTH抑制剤が、PTHアゴニスト値および総PTH値の両方をどの程度低下させたかを示している。6週間後、PTHアゴニスト値および総PTH値は、41%低

下した。しかし、12週間後、これらの値は、8% (PTHアゴニスト) および0.8% (総PTH) しか低下しなかった。これらの結果は、PTH抑制剤が、PTHアゴニストレベルをさらに下げるのに困難性を有することを示している。さらに、総PTHおよびPTHアゴニストのレベルは、依然として一般的に、非ESRD患者に対する正常レベル (PTHアゴニストについて37 pg/ml未満のレベルおよび総PTHについて65 pg/ml未満のレベル (例えば、Nussbaum SRら「Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia」Clin. Chem. 1987; 33: 1364-67を参照のこと)) よりも高いとみさな 10

【0059】

上で与えられる表は、PTH抑制剤に対するPTHアンタゴニストの応答 対 総PTHおよびPTHアゴニスト応答の差異を示している。6週間後に、PTHアンタゴニストレベルは、42%低下し、6週間後のPTHアゴニストレベルと一致した。しかし、12週間後に、このPTHアンタゴニストレベルは、PTHアゴニストレベルとは対照的に、21%増加した。このレベルでのPTH抑制剤の連続使用は、PTHアンタゴニストレベルを高める。一定期間にわたる、PTHアンタゴニストレベルの増加は、ALBTおよび引き続く脈管カルシウム沈着を誘導する (表では、12週目でのアルカリホスファターゼのさらなる低下によって確認される)。これらの患者は、PTH抑制剤の投薬量を低下して、PTHアンタゴニストを最小レベル (この場合、160 pg/ml) で維持する必要 20

がある。わずかなパーセンテージでさえも、特定のレベルを超えるPTHアゴニストレベルを低下させる際に認識される医学的利点は、結果的なPTHアンタゴニストレベルの上昇によって引き起こされる危害をかなり下回る。このPTHアンタゴニストレベルの上昇は、破骨細胞の形成 (骨の吸収および骨の代謝回転を含む健康な骨成形に必要な構成要素) を阻害することによって、ALBTを引き起こし得る。

【0060】

(実施例2)

PTHアゴニスト濃度およびPTHアンタゴニスト濃度、ならびにPTHアゴニスト/アンタゴニスト比が、腎性患者における骨の高い代謝回転と骨の低い代謝回転との間を正 30

確に区別することを確認するために、骨生検データを、続発性上皮小体機能亢進症を有する腎性患者から得る。Faugere, M-Cら、Kidney Int'l. 2001; 60: 1460-68を参照のこと。骨生検データはまた、腎性患者におけるPTHアゴニストレベルおよびPTHアンタゴニストレベルの両方のレベルデータの計算および評価が、PTHアゴニストデータ単独の評価よりも、より有用な治療指標および診断指標を与えることを確認する。

【0061】

(実験設計)

200 pg/ml よりも高い総PTHを有する患者 (Intact PTHアッセイによって測定される) は、Scantibodies (登録商標) CAP PTHアッセイ 40

(PTHアゴニスト)、Scantibodies (登録商標) Whole PTHアッセイ (PTHアゴニスト)、Scantibodies (登録商標) 総インタクト (total intact) PTHアッセイ (総PTH) および/またはScantibodies (登録商標) インタクトPTHアッセイ (総PTH) によって決定される、PTHアゴニストレベルおよびPTHアンタゴニストレベル、ならびにPTHアゴニスト/アンタゴニスト比を有する。400 pg/ml より高いかまたは200~400 pg/ml の間の総PTHレベル、および1.5未満のPTHアゴニスト/アンタゴニスト比を有する患者は、二重テトラサイクリン骨標識を受け、そして外来患者は、局所麻酔下で、骨盤稜 (pelvic crest) 骨の経皮針生検を受ける。

【0062】

これらの患者はまた、既知の手段を介して測定される、骨特異的アルカリホスファターゼおよび T R A P (酒石酸耐性ホスファターゼ) を有する。さらに、当該分野で公知のマノグラフィ (m a m o g r a p h i c) X 線技術の使用を介して、各患者から X 線データを得る。

【 0 0 6 3 】

(患者集団および選択基準)

血液透析患者および腹膜透析患者の広い断面を、本研究において評価する。全ての透析患者は、初期患者集団選択に含まれる。しかし、排除基準は、一般的に状態が悪過ぎて本研究に参加することができず、抗凝固が、約 4 8 ~ 7 2 時間の間で停止させ得ず、かつ本研究の必要条件と協同することができない患者である。少なくとも 3 0 ~ 5 0 % の透析集団が、骨生検を考慮するために必要とされる範囲内の P T H 値を有するようである。 10

【 0 0 6 4 】

(結果)

骨生検結果は、患者の骨の代謝回転比を決定する際に、P T H アゴニスト測定値単独に対する P T H アゴニスト / アンタゴニスト比の正確さを確認するための P T H レベルのアッセイの結果と相関する。生化学データおよび放射線学データを使用して、これらの結果を確認する。公知の臨床学的共存症および治療は、骨の代謝回転に対する効果を有し、これらの効果は、データを評価する際に考慮される。

【 0 0 6 5 】

骨生検データは、P T H アゴニスト / アンタゴニストレベルの比較の有効性を確認し、そして治療は、P T H アゴニストレベルと P T H アンタゴニストレベルとの比較に基づいて導かれる。治療は、患者における P T H アゴニストレベルを低下しかつ P T H アンタゴニストレベルを最小にするように施される。 20

【 0 0 6 6 】

1 2 ヶ月後、生化学パラメータおよび放射線医学パラメータを再分析し、そして P T H アゴニスト / アンタゴニスト比の分析アプローチの臨床学的利点を評価するために、繰り返し骨生検を実施する。

【 0 0 6 7 】

上記の実施例は、例示目的のみのために含まれており、本発明の範囲を制限することを意図していない。上記のものに対する多くの改変が可能である。上記の実施例に対する改変およびバリエーションは、当業者に明らかであるので、本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ制限されることが意図される。 30

【 0 0 6 8 】

上記の刊行物または文献の引用は、それら前出のもののいずれもが関連する先行技術であることの承認として意図されておらず、これらの刊行物または文献の内容またはデータに関していかなる承認をも構成しない。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 6 9 】

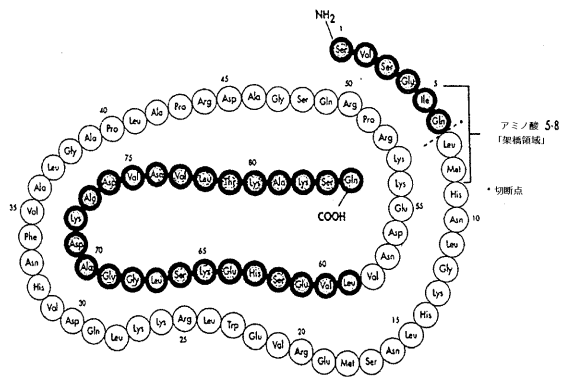
【 図 1 】 図 1 は、ヒト w P T H の概略図である。

【 図 2 】 図 2 は、P T H 抑制療法を受けた患者に対する P T H 測定パラメータの経時変化を比較するグラフである。 40

【 図 1 】

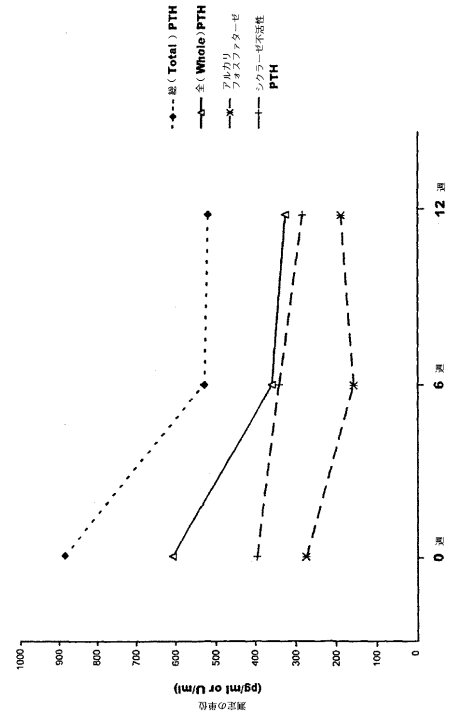
FIG. 1

全ヒト PTH (1-84)



【 図 2 】

FIG. 2



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/35516
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 38/00, 38/16, 31/59; G01N 33/53 US CL : 514/12, 167; 435/7.1; 424/198.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/12, 167; 435/7.1; 424/198.1 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) EAST, STN/MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JOHN et al, A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999, Vol. 84, pages 4287-4290. Especially page 4287, third paragraph of right column; Fig. 1; page 4290, middle of second paragraph of left column.	1-42
Y	MONIER-FAUGERE et al, Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. Kidney International, October of 2001, Vol. 60, pages 1460-1468. Especially left column of page 1460; fifth paragraph of left column of page 1462; top of left column of page 1466.	1-42
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt 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 16 December 2002 (16.12.2002)		Date of mailing of the international search report 07 JAN 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer <i>Valerie Bell-Harris for</i> Ruixiang Li Telephone No. (703) 308-0196

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/00	A 6 1 P 19/00	
// C 0 7 K 14/575	C 0 7 K 14/575	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カンター , トーマス エル .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 , エル ケジョン , シャイニング ライト ウェ
イ 1 1 1 4 9

F ターム(参考) 4C084 AA17 NA05 NA10 NA14 ZA81 ZA96

4C086 AA01 AA02 DA14 HA02 MA01 MA04 NA05 NA10 NA14 ZA81
ZA96

4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 DA30 EA20 FA74