

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-520591  
(P2023-520591A)

(43)公表日 令和5年5月17日(2023.5.17)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	31/593 (2006.01)	A 6 1 K 31/593	4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/592 (2006.01)	A 6 1 K 31/592	4 C 0 8 6
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	4 H 0 4 5
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全99頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-560917(P2022-560917)	(71)出願人	521353274
(86)(22)出願日	令和3年4月6日(2021.4.6)		エアジェン ファーマ リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和4年11月28日(2022.11.28)		アイルランド エックス91 ワイヴィー
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/000220		67 ウォーターフォード オールド キ
(87)国際公開番号	WO2021/205225		ルミーデン ロード ウェストサイド ビ
(87)国際公開日	令和3年10月14日(2021.10.14)		ジネス パーク
(31)優先権主張番号	63/012,781	(74)代理人	100094569
(32)優先日	令和2年4月20日(2020.4.20)		弁理士 田中 伸一郎
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100103610
			弁理士 吉 田 和彦
(31)優先権主張番号	63/006,034	(74)代理人	100109070
(32)優先日	令和2年4月6日(2020.4.6)		弁理士 須田 洋之
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫
(31)優先権主張番号	63/009,155	(74)代理人	100123777
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 SARS - COV - 2 感染症の治療のための 25 - ヒドロキシビタミンD

(57)【要約】

本明細書では、25 - ヒドロキシビタミンD化合物を対象に投与することを含む、COVID - 19 の治療を必要とする対象におけるCOVID - 19 を治療する方法が提供される。また、本明細書では、25 - ヒドロキシビタミンのハードカプセル剤形も提供される。態様では、25 - ヒドロキシビタミンDは、制御放出製剤、任意選択でRayaldee (登録商標) 徐放性カルシフェジオールカプセルなどの徐放性経口製剤として投与される。SARS - CoV - 2 ウイルス負荷の低減を含むSARS - CoV - 2 感染症を治療する方法が提供される。免疫応答を増加させることを含む、SARS - CoV - 2 感染症を治療する方法が提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

SARS-CoV-2 感染症を治療する方法であって、SARS-CoV-2 感染症の治療を必要とする対象に、有効量の 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物の持続放出製剤を投与して、少なくとも 50 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成し、SARS-CoV-2 感染症を治療することを含む、方法。

## 【請求項 2】

ウイルス負荷の減少を必要とし、SARS-CoV-2 に感染した対象のウイルス負荷を減少させる方法であって、前記対象に、有効量の 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物の持続放出製剤を投与して、少なくとも 50 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成し、前記対象の SARS-CoV-2 ウイルス負荷を減少させる、方法。

10

## 【請求項 3】

SARS-CoV-2 感染症を有すると確認された対象における軽度から中等度の SARS-CoV-2 感染症を治療する方法であって、前記対象に、25 - ヒドロキシビタミン D 化合物を投与して、少なくとも 50 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成する、方法。

## 【請求項 4】

患者が、胸部 / 呼吸器及び身体 / 全身ドメインの各々について少なくとも 1.5 の FLU-PRO (著作権) スコアを有し、より重度の疾患を示す臨床徴候がない、請求項 3 に記載の方法。

20

## 【請求項 5】

前記より重度の疾患を示す臨床徴候が、室内空気に対する 94% 未満の酸素飽和度、及び 30 bpm 超の呼吸数のうちの 1 つ又は両方から選択される、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

SARS-CoV-2 に感染した対象における免疫応答を増加させる方法であって、前記対象に 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物の持続放出製剤を投与して、少なくとも 50 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成することを含む、方法。

## 【請求項 7】

前記免疫応答が、適応免疫応答である、請求項 6 に記載の方法。

30

## 【請求項 8】

前記免疫応答が、体液性免疫応答である、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記体液性免疫応答が、SARS-CoV-2 タンパク質に結合する中和抗体の産生を含む、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記量が、前記対象における抗菌ペプチド (AMP) の免疫細胞介在性合成を増加させるのに有効である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記 AMP が、LL37 である、請求項 10 に記載の方法。

40

## 【請求項 12】

前記免疫細胞が、単球、マクロファージ、及び樹状細胞の群における 1 つ以上の細胞型である、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記量が、前記対象における 50 ng / mL ~ 100 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成するのに有効である、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記量が、前記対象における少なくとも 60 ng / mL、又は 60 ng / mL 超の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成するのに有効である、先行請求項のいずれか

50

一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルが、少なくとも 7 日間、少なくとも 50 ng / mL、又は少なくとも 60 ng / mL、又は 60 ng / mL 超の上昇したレベルで維持される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルが、少なくとも 14 日間、又は少なくとも 21 日間、又は少なくとも 28 日間、又は少なくとも 35 日間、又は少なくとも 42 日間、少なくとも 50 ng / mL、又は少なくとも 60 ng / mL、又は 60 ng / mL 超の上昇したレベルで維持される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 17】

前記対象に前記持続放出 25 - ヒドロキシビタミン D 製剤の負荷用量を投与し、続いて 1 回以上の維持用量の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物を投与することを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記負荷用量が、約 500  $\mu$ g 超である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記負荷用量が、約 1000  $\mu$ g 未満である、請求項 17 又は 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記負荷用量が、少なくとも又は約 900  $\mu$ g の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である、請求項 17 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記負荷用量が、2 日以上にわたって分割される、請求項 17 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記負荷用量が、3 日にわたって分割される、請求項 17 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記負荷用量が、治療の最初の 3 日間、1 日当たり 300  $\mu$ g である、請求項 17 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 24】

前記負荷用量が、少なくとも 22  $\mu$ g の生物学的に利用可能な量の 25 - ヒドロキシビタミン D、任意選択で、22  $\mu$ g ~ 250  $\mu$ g の範囲での生物学的に利用可能な量の 25 - ヒドロキシビタミン D である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 25】

前記 1 回以上の維持用量が、約 50  $\mu$ g 超の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である、請求項 17 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記 1 回以上の維持用量が、100  $\mu$ g 未満又は約 100  $\mu$ g の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である、請求項 25 に記載の方法。

40

【請求項 27】

前記 1 回以上の維持用量が、約 60  $\mu$ g の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である、請求項 17 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記対象に前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物の 900  $\mu$ g の負荷用量を投与し、続いて少なくとも 1 週間、又は少なくとも 13 日間、又は少なくとも 14 日間、又は 19 日間、又は少なくとも 20 日間、又は少なくとも 26 日間、又は 1 日 ~ 20 日の範囲、又は 1 日 ~ 19 日の範囲、又は 1 日 ~ 30 日の範囲で毎日の維持用量を投与することを含む、請求項 17 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

50

各毎日の維持用量が、 $60\ \mu\text{g}$ の前記25 - ヒドロキシビタミンD化合物である、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記維持用量が、少なくとも $6\ \mu\text{g}$ の生物学的に利用可能な量の25 - ヒドロキシビタミンD、任意選択で、約 $6\ \mu\text{g} \sim 25\ \mu\text{g}$ の範囲での生物学的に利用可能な量の25 - ヒドロキシビタミンDである、請求項17又は24に記載の方法。

【請求項31】

前記25 - ヒドロキシビタミンDが、絶食状態で投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記患者のビタミンD代謝物比(VMR、血清24, 25 - ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>対血清25 - ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の比の100倍として計算される)が、任意選択の第1の負荷用量期間において4 ~ 12の範囲にあり、維持投薬期間中3 ~ 11の範囲にある、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記患者のVMRが、維持投薬期間中、5未満、又は4 . 8未満である、請求項31又は32に記載の方法。

【請求項34】

前記患者のVMRが、少なくとも28日間、任意選択で維持投薬期間中、実質的に一定のままであるか、又は減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記患者が、徐放によって25 - ヒドロキシビタミンDを投与され、前記患者の28日間にわたるVMRの変化率が、即時放出によって投与された生物学的当量の前記25 - ヒドロキシビタミンDで生じるであろう前記VMRの変化率よりも小さい、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

少なくとも13日間、又は少なくとも2週間、又は少なくとも19日間、又は少なくとも20日間、又は少なくとも21日間、又は少なくとも24日間、毎日の維持用量を投与することを含む、請求項17 ~ 34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

前記25 - ヒドロキシビタミンD化合物が、調節放出製剤、任意選択で、徐放性製剤、及び更に任意選択で遅延放出製剤で投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

前記25 - ヒドロキシビタミンD化合物が、経口投与される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

前記25 - ヒドロキシビタミンD化合物が、局所投与される、請求項1 ~ 17又は36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

前記25 - ヒドロキシビタミンD化合物が、経皮パッチによって投与される、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記25 - ヒドロキシビタミンD化合物が、静脈内投与される、請求項1 ~ 2又は36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項42】

前記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>若しくは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>及び25 - ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の組み合わせを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項43】

10

20

30

40

50

前記 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、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記対象が、以下の症状、発熱、疲労、咳、及び / 又は呼吸困難のうちの 1 つ以上を示す、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記対象が、肺炎又は肺炎様症状を示す、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記対象が、コロナウイルス疾患 2019 (COVID-19) を有する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

25 - ヒドロキシビタミン D の前記投与が、プラセボと比較して、末梢血単核細胞における急性、亜急性、及び遅発性炎症応答関連のメチローム及びトランスクリプトームを加速する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記対象の末梢血単核細胞 (PBMC) 数が、プラセボと比較して増加する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記対象の末梢血好中球数が、プラセボと比較して増加する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記対象の SARS-CoV-2 力価レベル又はバイアル負荷 (viral load) が、プラセボと比較して減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記対象の SARS-CoV-2 力価レベル又はウイルス負荷が、プラセボと比較して治療の 7 日目に減少する、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記対象の SARS-CoV-2 力価レベル又はウイルス負荷が、プラセボと比較して 14 日目の治療又は治療の 20 日目、又は治療の 28 日目、又は治療の 35 日目、又は治療の 42 日目に減少する、請求項 50 又は 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記対象の COVID-19 疾患の期間が、プラセボと比較して、例えば、治療の 7 日目まで、又は治療の 14 日目まで、又は治療の 21 日目まで、又は治療の 27 日目までに、1 つ以上の COVID-19 関連症状 (例えば、1 つ以上の FLU-PRO (著作権) 症状スコア、又は発熱、咳、息切れ、労作時の息切れ、呼吸困難 (difficulty breathing)、悪寒、下痢、呼吸困難 (dyspnea)、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛 (muscle pain)、筋肉痛 (myalgia)、頭痛、喉の痛み、衰弱 / 疲労、味覚喪失、及び嗅覚喪失) の重症度によって測定される場合、減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

前記対象の COVID-19 疾患の期間が、プラセボと比較して、鼻、喉、目、胸部 / 呼吸器、胃腸及び身体 / 全身から選択され、任意選択で、胸部 / 呼吸器、及び身体 / 全身からの 1 つ又は両方から選択される 1 つ以上の平均 FLU-PRO (著作権) 症状ドメインスコアの重症度によって測定される場合、減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記対象の COVID-19 疾患の期間が、プラセボと比較して、平均総 FLU-PRO (著作権) スコアによって測定される場合、減少する、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 56】

前記対象の COVID-19 疾患の期間が、(a) 症状の発症から通常の状態に戻る

10

20

30

40

50

るまでの時間、及び/又は(b)症状の発症から通常の活動に戻るまでの時間によって測定される場合、減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記対象のCOVID-19疾患の期間が、最低連続した3日間、平均総FLU-PRO(著作権)症状スコアが0.5に、又はそれ未満低減することとして定義される症状の解消までの時間によって測定される場合、減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

前記対象の抗SARS-CoV-2抗体レベルが、プラセボと比較して増加する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項59】

前記対象の抗SARS-CoV-2抗体レベルが、プラセボと比較して、治療の7日目に増加する、請求項58に記載の方法。

【請求項60】

前記対象の抗SARS-CoV-2抗体レベルが、プラセボと比較して、14日目の治療、又は治療の20日目、又は治療の28日目に増加する、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

前記対象の血清LL37レベルが、プラセボと比較して増加する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

前記対象のエオタキシンレベルが、プラセボと比較して減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項63】

前記対象の単球走化性タンパク質レベルが、プラセボと比較して減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項64】

前記対象のIL-12レベルが、プラセボと比較して減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項65】

前記対象のIL-6レベルが、プラセボと比較して減少する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項66】

前記対象のIL-6レベルが、100pg/mL未満、又は80pg/mL未満、又は30pg/mL未満に維持される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項67】

前記対象のIL-8レベルが、62pg/mL未満、又は31pg/mL未満に維持される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項68】

前記対象のTNFレベルが、11pg/mL未満、又は8.1pg/mL未満に維持される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項69】

前記患者が、慢性腎臓病を有する、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項70】

前記患者が、ステージ3又は4の慢性腎臓病を有する、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

前記患者が、ステージ5の慢性腎臓病を有する、請求項69に記載の方法。

【請求項72】

前記患者が、透析療法を受けている、請求項69又は71に記載の方法。

【請求項73】

前記患者が、血液透析療法を受けている、請求項72に記載の方法。

50

## 【請求項 74】

前記患者のベースライン血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルが、約 20 ng / mL ~ 約 25 ng / mL の範囲にある、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 75】

任意選択で先行請求項のいずれか一項に記載の、SARS - CoV - 2 感染症を治療するための薬剤の製造における 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の持続放出剤の、使用。

## 【請求項 76】

用量が、絶食状態で投与される複数の 30 μg ソフトカプセルを含み、前記用量が血清総 25 ヒドロキシビタミン D レベルを少なくとも 50 ng / mL まで上昇させる、請求項 75 に記載の使用。

10

## 【請求項 77】

SARS - CoV - 2 感染症を治療する方法であって、SARS - CoV - 2 感染症の治療を必要とする対象に、有効量の 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物の即時放出剤を投与して、少なくとも 50 ng / mL、又は少なくとも 60 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成し、SARS - CoV - 2 感染症を治療することを含む、方法。

## 【請求項 78】

ウイルス負荷の減少を必要とし、SARS - CoV - 2 に感染した対象のウイルス負荷を減少させる方法であって、前記対象に、有効量の 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物の即時放出剤を投与して、少なくとも 50 ng / mL、又は少なくとも 60 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成し、前記対象の SARS - CoV - 2 ウイルス負荷を減少させる、方法。

20

## 【請求項 79】

SARS - CoV - 2 に感染した対象における、又は対象における軽度から中等度の COVID - 19 の免疫応答を増加させる方法であって、前記対象に 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物の即時放出剤を投与して、少なくとも 50 ng / mL、又は少なくとも 60 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成することを含む、方法。

## 【請求項 80】

前記免疫応答が、適応免疫応答である、請求項 79 に記載の方法。

## 【請求項 81】

前記免疫応答が、体液性免疫応答である、請求項 79 に記載の方法。

30

## 【請求項 82】

前記体液性免疫応答が、SARS - CoV - 2 タンパク質に結合する中和抗体の産生を含む、請求項 81 に記載の方法。

## 【請求項 83】

前記量が、前記対象における抗菌ペプチド (AMP) の免疫細胞介在性合成を増加させるのに有効である、請求項 77 ~ 82 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 84】

前記 AMP が、LL37 である、請求項 83 に記載の方法。

## 【請求項 85】

前記免疫細胞が、単球、マクロファージ、及び樹状細胞の群における 1 つ以上の細胞型である、請求項 84 に記載の方法。

40

## 【請求項 86】

前記量が、前記対象における 50 ng / mL ~ 100 ng / mL の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成するのに有効である、請求項 77 ~ 85 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 87】

前記量が、前記対象における少なくとも 60 ng / mL、又は 60 ng / mL 超の血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを達成するのに有効である、請求項 77 ~ 86 のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 88】

前記血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルが、少なくとも 7 日間、少なくとも 50 ng / mL、又は少なくとも 60 ng / mL、又は 60 ng / mL 超の上昇したレベルで維持される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 89】

前記血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルが、少なくとも 14 日間、又は少なくとも 21 日間、又は少なくとも 28 日間、又は少なくとも 35 日間、又は少なくとも 42 日間、少なくとも 50 ng / mL、又は少なくとも 60 ng / mL、又は 60 ng / mL 超の上昇したレベルで維持される、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 90】

前記対象に持続放出 25 - ヒドロキシビタミン D 製剤の負荷用量を投与し、続いて 1 回以上の維持用量の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物を投与することを含む、請求項 77 ~ 89 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 91】

前記負荷用量が、約 160  $\mu$ g 超である、請求項 90 に記載の方法。

## 【請求項 92】

前記負荷用量が、約 350  $\mu$ g 未満である、請求項 90 又は 91 に記載の方法。

## 【請求項 93】

前記負荷用量が、少なくとも又は約 300  $\mu$ g の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である、請求項 90 ~ 92 のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 94】

前記負荷用量が、2 日以上にわたって繰り返される、請求項 90 ~ 93 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 95】

前記負荷用量が、3 日にわたって繰り返される、請求項 90 ~ 94 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 96】

前記負荷用量が、治療の最初の 3 日間、1 日当たり 300  $\mu$ g である、請求項 90 ~ 95 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 97】

前記負荷用量が、少なくとも 22  $\mu$ g の生物学的に利用可能な量の 25 - ヒドロキシビタミン D、任意選択で、22  $\mu$ g ~ 250  $\mu$ g の範囲での生物学的に利用可能な量の 25 - ヒドロキシビタミン D である、請求項 90 に記載の方法。

30

## 【請求項 98】

前記 1 回以上の維持用量が、約 30  $\mu$ g 超の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である、請求項 90 ~ 97 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 99】

前記 1 回以上の維持用量が、100  $\mu$ g 未満又は約 100  $\mu$ g の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である、請求項 90 ~ 98 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 100】

前記 1 回以上の維持用量が、約 60  $\mu$ g の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である、請求項 90 ~ 99 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 101】

前記対象に、3 日間前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物の 300  $\mu$ g の負荷用量を投与し、続いて少なくとも 1 週間、又は少なくとも 13 日間、又は少なくとも 14 日間、又は 19 日間、又は少なくとも 20 日間、又は少なくとも 26 日間、又は 1 日 ~ 20 日の範囲、又は 1 日 ~ 19 日の範囲、又は 1 日 ~ 30 日の範囲で毎日の維持用量を投与することを含む、請求項 90 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 102】

各毎日の維持用量が、60  $\mu$ g の前記 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である、請求

50

項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記維持用量が、少なくとも  $6 \mu\text{g}$  の生物学的に利用可能な量の 2 5 - ヒドロキシビタミン D、任意選択で、約  $6 \mu\text{g} \sim 25 \mu\text{g}$  の範囲での生物学的に利用可能な量の 2 5 - ヒドロキシビタミン D である、請求項 9 0 又は 1 0 2 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

前記 2 5 - ヒドロキシビタミン D が、絶食状態で投与される、請求項 7 7 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記患者のビタミン D 代謝物比 (VMR、血清 2 4 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> 対血清 2 5 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の比の 1 0 0 倍として計算される) が、任意選択の第 1 の負荷用量期間において 4 ~ 1 2 の範囲にあり、維持投薬期間中 3 ~ 1 1 の範囲にある、請求項 7 7 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 0 6】

前記患者の VMR が、維持投薬期間中、5 未満、又は 4 . 8 未満である、請求項 1 0 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記患者の VMR が、少なくとも 2 8 日間、任意選択で維持投薬期間中、実質的に一定のままであるか、又は減少する、請求項 7 7 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

前記患者が、徐放によって 2 5 - ヒドロキシビタミン D を投与され、前記患者の 2 8 日間にわたる VMR の変化率が、即時放出によって投与された生物学的当量の前記 2 5 - ヒドロキシビタミン D で生じるであろう前記 VMR の変化率よりも小さい、請求項 7 7 ~ 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 0 9】

少なくとも 1 3 日間、又は少なくとも 2 週間、又は少なくとも 1 9 日間、又は少なくとも 2 0 日間、又は少なくとも 2 1 日間、又は少なくとも 2 4 日間、毎日の維持用量を投与することを含む、請求項 7 7 ~ 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記 2 5 - ヒドロキシビタミン D 化合物が、調節放出製剤、任意選択で、徐放性製剤、及び更に任意選択で遅延放出製剤で投与される、請求項 7 7 ~ 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 1 1】

前記 2 5 - ヒドロキシビタミン D 化合物が、経口投与される、請求項 7 7 ~ 1 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記 2 5 - ヒドロキシビタミン D 化合物が、局所投与される、請求項 7 7 ~ 9 0 又は 1 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

前記 2 5 - ヒドロキシビタミン D 化合物が、経皮パッチによって投与される、請求項 1 1 2 に記載の方法。

40

【請求項 1 1 4】

前記 2 5 - ヒドロキシビタミン D 化合物が、静脈内投与される、請求項 7 7 ~ 9 0 又は 1 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

前記 2 5 - ヒドロキシビタミン D 化合物が、2 5 - ヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> 若しくは 2 5 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub>、又は 2 5 - ヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> 及び 2 5 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の組み合わせを含む、請求項 7 7 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記 2 5 - ヒドロキシビタミン D 化合物が、2 5 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> である、請

50

求項 77 ~ 115 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 117】

前記対象が、以下の症状、発熱、疲労、咳、及び / 又は呼吸困難のうちの 1 つ以上を示す、請求項 77 ~ 116 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 118】

前記対象が、肺炎又は肺炎様症状を示す、請求項 77 ~ 117 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 119】

前記対象が、コロナウイルス疾患 2019 (COVID-19) を有する、請求項 77 ~ 118 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 120】

25 - ヒドロキシビタミン D の前記投与が、プラセボと比較して、末梢血単核細胞における急性、亜急性、及び遅発性炎症応答関連のメチローム及びトランスクリプトームを加速する、請求項 77 ~ 119 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 121】

前記対象の末梢血単核細胞 (PBMC) 数が、プラセボと比較して増加する、請求項 77 ~ 120 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 122】

前記対象の末梢血好中球数が、プラセボと比較して増加する、請求項 77 ~ 121 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 123】

前記対象の SARS-CoV-2 力価レベル又はバイアル負荷が、プラセボと比較して減少する、請求項 77 ~ 122 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 124】

前記対象の SARS-CoV-2 力価レベル又はウイルス負荷が、プラセボと比較して治療の 7 日目に減少する、請求項 123 に記載の方法。

【請求項 125】

前記対象の SARS-CoV-2 力価レベル又はウイルス負荷が、プラセボと比較して治療の 14 日目、又は治療の 20 日目、又は治療の 28 日目に減少する、請求項 123 又は 124 に記載の方法。

30

【請求項 126】

前記対象の COVID-19 疾患の期間が、プラセボと比較して、14 日間又は 20 日間又は 21 日間、又は 27 日間、又は 28 日間、又は 35 日間、又は 42 日間、1 日 2 回、4 段階スケール (0、なし; 3、重度) を使用する 1 つ以上の COVID-19 関連症状 (例えば、1 つ以上の FLU-PRO (著作権) 症状スコア、発熱、咳、息切れ、労作時の息切れ、呼吸困難、悪寒、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛 (muscle pain)、筋肉痛 (myalgia)、頭痛、喉の痛み、味覚喪失、及び嗅覚喪失) の記録された重症度によって証明される場合、減少する、請求項 77 ~ 125 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 127】

前記対象の COVID-19 疾患の期間が、プラセボと比較して、鼻、喉、目、胸部 / 呼吸器、胃腸及び身体 / 全身から選択され、任意選択で、胸部 / 呼吸器、及び身体 / 全身からの 1 つ又は両方から選択される 1 つ以上の平均 FLU-PRO (著作権) 症状ドメインスコアの重症度によって測定される場合、減少する、請求項 126 に記載の方法。

40

【請求項 128】

前記対象の COVID-19 疾患の期間が、プラセボと比較して、平均総 FLU-PRO (著作権) スコアによって測定される場合、減少する、請求項 126 に記載の方法。

【請求項 129】

前記対象の COVID-19 疾患の期間が、(a) 症状の発症から通常の状態に戻るまでの時間、及び / 又は (b) 症状の発症から通常の状態に戻るまでの時間によって測

50

定される場合、減少する、請求項 77 ~ 128 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 130】

前記対象の COVID-19 疾患の期間が、最低連続した 3 日間、平均総 FLU-PRO (著作権) 症状スコアが 0.5 に又はそれ未満低減することとして定義される症状の解消までの時間によって測定される場合、減少する、請求項 77 ~ 129 のいずれか一項に記載の方法)。

【請求項 131】

前記対象の抗 SARS-CoV-2 抗体レベルが、プラセボと比較して増加する、請求項 77 ~ 130 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 132】

前記対象の抗 SARS-CoV-2 抗体レベルが、プラセボと比較して、治療の 7 日目に増加する、請求項 131 に記載の方法。

【請求項 133】

前記対象の抗 SARS-CoV-2 抗体レベルが、プラセボと比較して、14 日目、又は治療の 20 日目、又は治療の 28 日目に増加する、請求項 132 に記載の方法。

【請求項 134】

前記対象の血清 LL37 レベルが、プラセボと比較して増加する、請求項 77 ~ 133 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 135】

前記対象のエオタキシンレベルが、プラセボと比較して減少する、請求項 77 ~ 134 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 136】

前記対象の単球走化性タンパク質レベルが、プラセボと比較して減少する、請求項 77 ~ 135 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 137】

前記対象の IL-12 レベルが、プラセボと比較して減少する、請求項 77 ~ 136 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 138】

前記対象の IL-6 レベルが、プラセボと比較して減少する、請求項 77 ~ 137 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 139】

前記対象の IL-6 レベルが、100 pg/mL 未満、又は 80 pg/mL 未満、又は 30 pg/mL 未満に維持される、請求項 77 ~ 138 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 140】

前記対象の IL-8 レベルが、62 pg/mL 未満、又は 31 pg/mL 未満に維持される、請求項 77 ~ 139 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 141】

前記対象の TNF レベルが、11 pg/mL 未満、又は 8.1 pg/mL 未満に維持される、請求項 77 ~ 140 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 142】

前記対象の臨床疾患重症度スコアが、プラセボと比較して減少する、請求項 77 ~ 141 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 143】

前記増加が、1 日目のレベルと比較した 42 日目、0 日目の治療前レベルと比較した 28 日目、又は 1 日目のレベルと比較した 28 日目、又は 14 日目のレベルと比較した 28 日目、又は 7 日目のレベルと比較した 28 日目を、又は 0 日目の治療前レベルと比較した 21 日目、又は治療の 1 日目のレベルと比較した 21 日目、又は治療の 7 日目のレベルと比較した 21 日目、又は治療の 14 日目のレベルと比較した 21 日目、又は 0 日目の治療前レベルとの比較した治療の 20 日目のレベル、又は治療の 1 日目のレベルとの比較した治療の 20 日目のレベル、又は治療の 7 日目のレベルとの比較した治療の 20 日目のレベ

10

20

30

40

50

ル、又は治療前の0日目のレベルとの比較した治療の14日目、又は治療の1日目のレベルとの比較した治療の14日目、又は治療の7日目のレベルとの比較した治療の14日目のレベルにある、請求項121、122、及び131~134のいずれか一項に記載の方法。

【請求項144】

前記増加が、1日目のレベルと比較した治療の28日目にある、請求項121、122、及び131~134のいずれか一項に記載の方法。

【請求項145】

前記増加が、治療の7日目のレベルと比較した治療の28日目にある、請求項121、122、及び131~134のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項146】

前記減少が、1日目のレベルと比較した42日目、0日目の治療前レベルと比較した28日目、又は1日目のレベルと比較した28日目、又は14日目のレベルと比較した28日目、又は7日目のレベルと比較した28日目を、又は0日目の治療前レベルと比較した21日目、又は0日目の治療前レベルと比較した21日目、又は治療の1日目のレベルと比較した21日目、又は治療の7日目のレベルと比較した21日目、又は治療の14日目のレベルと比較した21日目、又は0日目の治療前レベルとの比較した治療の20日目のレベル、又は治療の1日目のレベルとの比較した治療の20日目のレベル、又は治療の7日目のレベルとの比較した治療の20日目のレベル、又は治療前の0日目のレベルとの比較した治療の14日目、又は治療の1日目のレベルとの比較した治療の14日目、又は治療の7日目のレベルとの比較した治療の14日目のレベルにある、請求項123~130及び135~138のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項147】

前記減少が、1日目のレベルと比較した治療の28日目にある、請求項123~130及び135~138のいずれか一項に記載の方法。

【請求項148】

前記減少が、治療の7日目のレベルと比較した治療の28日目にある、請求項123~130及び135~138のいずれか一項に記載の方法。

【請求項149】

前記患者が、慢性腎臓病を有する、請求項77~148のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項150】

前記患者が、ステージ3又は4の慢性腎臓病を有する、請求項149に記載の方法

【請求項151】

前記患者が、ステージ5の慢性腎臓病を有する、請求項149に記載の方法。

【請求項152】

前記患者が、透析療法を受けている、請求項149又は151に記載の方法。

【請求項153】

前記患者が、血液透析療法を受けている、請求項152に記載の方法。

【請求項154】

前記患者のベースライン血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルが、約20ng/mL~約25ng/mLの範囲にある、請求項77~153のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項155】

対象の血清総25-ヒドロキシビタミンDを少なくとも50ng/mL、又は50ng/mL超、又は少なくとも60ng/mL、又は60ng/mL超まで上昇させ、かつSARS-CoV-2感染症を治療するための即時放出医薬の製造における25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の製剤の、使用。

【請求項156】

対象におけるSARS-CoV-2感染症を予防する方法であって、血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを約50~100ng/mLに上昇させるのに十分な薬学的有効量の25-ヒドロキシビタミンDを有する医薬組成物の予防量を投与することを含み、前記組成

50

物は、同等の強度を有するポーラス剤形に対して、約 25 ~ 50 % の 25 - ヒドロキシビタミン D 生物学的利用能を有する、方法。

【請求項 157】

25 - ヒドロキシビタミン D 化合物を含む固体又は半固体組成物を含有するハードシェルカプセルを含む、ハードカプセル剤形。

【請求項 158】

25 - ヒドロキシビタミン D 及びワックスベースの制御放出剤を含むソフトカプセル制御放出剤形であって、前記剤形のインビトロ及びインビボ放出プロファイルが参照剤形 RAYALDEE よりも速く、任意選択で 1 ~ 10 % 速い、ソフトカプセル制御放出剤形。

【請求項 159】

患者における SARS - CoV - 2 感染症に関連する状態を治療する方法であって、経口剤形の 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の薬学的有効量の維持用量を前記患者に投与することを含み、前記患者のビタミン D 代謝物比 (VMR、血清 24, 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> 対血清 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の比の 100 倍として計算される) は、維持投薬期間を通して実質的に一定のままであるか、又は減少する、方法。

【請求項 160】

SARS - CoV - 2 感染症を有するか、又は有する疑いがある患者を治療するための投薬レジメンであって、制御放出賦形剤及び薬学的有効量の 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> を含む徐放性剤形を前記患者に投与することを含み、前記剤形は、30 ~ 70 µg / 日の量の維持投薬期間において投与され、任意選択で、治療の 1 日目、2 日目、又は 3 日目に 300 ~ 900 µg / 日の範囲の量の負荷投薬期間が先行し、前記患者のビタミン D 代謝物比 (VMR、血清 24, 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> 対血清 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の比の 100 倍として計算される) は、維持投薬期間中、実質的に一定のままであるか、又は減少する、投薬レジメン。

【請求項 161】

前記患者の VMR が、任意選択の第 1 の負荷用量期間において 4 ~ 12 の範囲にあり、前記維持投薬期間において 3 ~ 11 の範囲にある、請求項 160 に記載の投薬レジメン。

【請求項 162】

患者の 28 日間にわたる VMR の変化率が、即時放出によって投与された生物学的当量の前記 25 - ヒドロキシビタミン D で生じるであろう前記 VMR の変化率よりも小さい、請求項 160 又は 161 に記載の投薬レジメン。

【請求項 163】

前記用量が、絶食状態で前記対象に投与される、請求項 160 ~ 162 のいずれか一項に記載の投薬レジメン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

2020 年 4 月 6 日に出願された米国仮特許出願第 63 / 006, 034 号、2020 年 4 月 7 日に出願された同第 63 / 006, 563 号、2020 年 4 月 13 日に出願された同第 63 / 009, 155 号、2020 年 4 月 20 日に出願された同第 63 / 012, 781 号、及び 2020 年 5 月 31 日に出願された同第 63 / 032, 714 号の米国特許法第 119 条 (e) に基づく利益は、本明細書により請求され、それらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表の参照による組み込み

本明細書と同時に提出され、以下の 55530 ESeq . txt という名前で、156, 198 バイトのサイズで、2021 年 4 月 4 日に作成された ASCII (テキスト) ファイルとして同定されるコンピュータで読み取り可能なヌクレオチド / アミノ酸配列表は、その全体が参照により組み込まれる。

10

20

30

40

50

## 【背景技術】

## 【0003】

本開示は、概して、SARS-CoV-2感染症の治療に関する。より具体的には、本開示は、徐放性カルシフェジオール(ERC)を含むカルシフェジオールでのSARS-CoV-2感染症の治療に関し、標的血清総25-ヒドロキシビタミンD濃度閾値によって特徴付けられる。

## 【0004】

関連技術の簡単な説明

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)は、エンベロープウイルスのコロナウイルス科に属する新規のウイルスである。SARS-CoV-2は、コウモリコロナウイルスと遺伝的類似性を有するプラスセンス一本鎖RNAウイルスであり、2020年1月に中国の武漢の患者から最初に分離された(Hui et al., International J Infectious Diseases 91:264-266(2020))。2020年3月末の時点で、90万人を超える人々が、SARS-CoV-2に感染し、45,000人を超える人々が、SARS-CoV-2感染によって引き起こされる疾患であるコロナウイルス疾患2019(COVID-19)で死亡した。2020年5月末までに、世界中で約600万人の人々が感染症と診断され、35万人を超える人々が死亡している。

## 【0005】

現在、COVID-19の治療のための又はSARS-CoV-2感染症のための治療薬として、政府の規制機関によって承認されたものはない。抗マラリア薬である、クロロキン及びヒドロキシクロロキンは、抗生物質(例えば、アジスロマイシン)の有無にかかわらず、SARS-CoV-2患者の治療に評価されているが(Liu et al., Cell Discov 6:16(2020)、Yao et al., Clin Infect Dis PMID 32150618、及びGautret et al., Int J Antimicro Agents PMID 32205204, 105949(2020))、治療有効性は、大規模な適切に管理された臨床試験環境ではまだ実証されていない。例えば、Yazdany and Kim, Annals of Internal Medicine DOI:10.7326/M20-1334(2020)を参照されたい。したがって、SARS-CoV-2の感染症を予防する方法、及びSARS-CoV-2に感染した対象又はCOVID-19に感染した対象を治療する方法の必要性が存在する。

## 【0006】

徐放性カルシフェジオール(ERC)剤形及び関連する方法は、例えば、米国特許第8,2207,149号、同第8,426,391号、同第9,861,644号、及び米国特許出願公開第2019/0083513A1号、及び国際特許出願公開第2020/044314A1号に記載されており、これら全開示は参照により本明細書に組み込まれる。関連するFDA承認産物は、Rayaldee(登録商標)カルシフェジオール徐放性カプセルとして販売されている。

## 【発明の概要】

## 【0007】

本開示の一態様は、SARS-CoV-2感染症又はCOVID-19疾患を治療又は予防するための方法であって、SARS-CoV-2感染症又はCOVID-19疾患の治療又は予防を必要とする対象に、有効量の25-ヒドロキシビタミンD、任意選択で、その持続放出製剤を投与して、少なくとも50ng/mL、又は少なくとも60ng/mLの血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを達成することを含む、方法を提供する。

## 【0008】

本開示の別の態様は、ウイルス負荷の減少を必要とし、SARS-CoV-2に感染した対象のウイルス負荷を減少させる方法であって、ウイルス負荷の減少を必要とする対象に、有効量の25-ヒドロキシビタミンD、任意選択で、その持続放出製剤を投与して、

10

20

30

40

50

少なくとも50 ng/mL、又は少なくとも60 ng/mLの血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを達成することを含む、方法を提供する。

【0009】

本開示の別の態様は、本明細書に更に記載されるように、SARS-CoV-2感染症又はCOVID-19疾患を治療する方法で使用するための、25-ヒドロキシビタミンD組成物、任意選択で、徐放性25-ヒドロキシビタミンD組成物を提供する。

【0010】

本開示の別の態様は、本明細書に更に記載されるように、SARS-CoV-2感染症又はCOVID-19疾患を治療するための薬剤、任意選択で、25-ヒドロキシビタミンDの持続放出製剤の製造における25-ヒドロキシビタミンDの、使用を提供する。

10

【0011】

本開示の別の態様は、25-ヒドロキシビタミンD及びワックススペースの制御放出剤を含むソフトカプセル制御放出剤形であって、剤形のインビトロ及びインビボ放出プロファイルが参照剤形RAYALDEEよりも速く、任意選択で1~10%速い、ソフトカプセル制御放出剤形を提供する。

【0012】

本開示の別の態様は、患者におけるSARS-CoV-2感染症に関連する状態を治療する方法であって、経口剤形の25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の薬学的有効量の維持用量を患者に投与することを含み、患者のビタミンD代謝物比(VMR、血清24, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>対血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の比の100倍として計算される)は、維持投薬期間を通して実質的に一定のままであるか、又は減少する、方法を提供する。

20

【0013】

本開示の別の態様は、SARS-CoV-2感染症を有するか、又は有する疑いがある患者を治療するための投薬レジメンであって、制御放出賦形剤及び薬学的有効量の25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含む徐放性剤形を患者に投与することを含み、剤形は、30~70 µg/日の量の維持投薬期間において投与され、任意選択で、治療の1日目、2日目、又は3日目に300~900 µg/日の範囲の量の負荷投薬期間が先行し、患者のビタミンD代謝物比(VMR、血清24, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>対血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の比の100倍として計算される)は、維持投薬期間中、実質的に一定のままであるか、又は減少する、投薬レジメンを提供する。

30

【0014】

本開示の別の態様は、25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む固体又は半固体組成物を含有するハードシェルカプセルを含む、ハードカプセル剤形を提供する。

【0015】

本明細書中に記載される組成物及び方法について、成分、その組成範囲、置換基、条件及びステップを含むがこれらに限定されない任意選択の特徴は、本明細書中に提供される様々な態様、実施形態及び実施例から選択されることが企図される。

【0016】

更なる態様及び利点は、以下の詳細な説明を図面と併せて検討することにより、当業者には明らかになるであろう。方法、使用、及び組成物は、様々な形態の実施形態が可能であるが、以下の説明は、本開示が例示的であり、本発明を本明細書に記載の特定の実施形態に限定することを意図するものではないという理解とともに、特定の実施形態を含む。

40

【0017】

本発明の理解を更に容易にするために、10個の図が添付されている。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】ベースラインの血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを25 ng/mLと仮定し、1日目に532 mcg、3、7、14、21、及び28日目に266 mcgを投薬することにより、成人への即時放出25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(生物学的利用能 約

50

75%)の投薬の関数として予測される血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを示す。

【図2】絶食時に投薬する対象(図2)、食物とともにそれらの用量を投薬する対象(図3)、並びに摂食及び絶食投薬の平均でそれらの用量を投与する対象(図4)における、実施例4に記載の投薬方法による対象のモデル化された血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベルを示す。

【図3】絶食時に投薬する対象(図2)、食物とともにそれらの用量を投薬する対象(図3)、並びに摂食及び絶食投薬の平均でそれらの用量を投与する対象(図4)における、実施例4に記載の投薬方法による対象のモデル化された血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベルを示す。

【図4】絶食時に投薬する対象(図2)、食物とともにそれらの用量を投薬する対象(図3)、並びに摂食及び絶食投薬の平均でそれらの用量を投与する対象(図4)における、実施例4に記載の投薬方法による対象のモデル化された血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>レベルを示す。

【図5】実施例4による、通常の活動に戻った対象及び正常な健康状態に戻った対象の頻度分布を示す。

【図6】実施例4による、通常の活動に戻った対象及び正常な健康状態に戻った対象の頻度分布を示す。

【図7】900mcgの修飾放出カルシフェジオールカプセルの経口投与後の25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の平均血清濃度の曲線を示す。

【図8】開示による剤形のインビトロ溶解プロファイルを示す。

【図9】二次性副甲状腺機能亢進症(SHPT)、ステージ3又は4の慢性腎臓病(CKD)、及びビタミンD不足を有する成人患者におけるERC(Rayaldee(登録商標)型製剤)、IRカルシフェジオール、高用量コレカルシフェロール、及びパリカルシトール及び低用量コレカルシフェロールの反復投薬での時間の関数としての血清総25-D濃度を示す。

【図10】二次性副甲状腺機能亢進症(SHPT)、ステージ3又は4の慢性腎臓病(CKD)、及びビタミンD不足を有する成人患者におけるERC(Rayaldee(登録商標)型製剤)、IRカルシフェジオール、高用量コレカルシフェロール、及びパリカルシトール及び低用量コレカルシフェロールの反復投薬での時間の関数としてのVMRを示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

抗原提示細胞(単球/マクロファージ及び樹状細胞)における先天性免疫応答は、パターン認識受容体(例えば、Toll様受容体[TLR])と相互作用する感染ウイルスの病原体関連分子パターン(PAMP)によって開始及び永續化される。TLR活性化は、細胞内ビタミンD受容体(VDR)及びCYP27B1(25-ヒドロキシビタミンD[25D]-1-ヒドロキシラーゼ)の発現の上方調節をもたらす。後者の事象は、活性型ビタミンD代謝産物である1,25-ジヒドロキシビタミンDの局所生成を上方調節する。次いで、1,25-ジヒドロキシビタミンDは、VDRに細胞内分泌の様式で関与し得、次いで、カテリシジン抗菌ペプチド(CAMP)及びインターロイキン1(IL-1)遺伝子発現を制御する。IL-1は適応免疫応答の中心的な開始因子である。マクロファージに十分な量の25-ヒドロキシビタミンDが供給されると、細胞は、ビタミンD受容体(VDR)に結合する1,25-ジヒドロキシビタミンDを局所的に産生する。マクロファージのような免疫細胞におけるVDRの活性化は、カテリシジン抗菌ペプチド(CAMP)遺伝子のプロモーターにおけるビタミンD応答要素の存在により、この遺伝子の上方調節をもたらす。CAMPの発現により、CAP-18と呼ばれる前駆体ペプチドの産生の増加がもたらされ、その切断により、LL37及びFALL39と称される2つの抗菌ペプチド(AMP)の産生がもたらされる。

【0020】

10

20

30

40

50

1, 25 - ジヒドロキシビタミンDの酵素的産生は、基質25 - ヒドロキシビタミンDの血清供給に依存する。25 - ヒドロキシビタミンDは、ヒトにおけるビタミンDの主要な循環代謝産物である。LL37の発現及び分泌は、他の多くの内因性抗菌活性とともに、誘導及びプライミングを必要とする。感染部位でのLL37の配置を含む、迅速で堅牢な抗菌応答のためにヒトマクロファージをプライミングし得る重要な調節シグナルは、ビタミンD、特に25 - ヒドロキシビタミンDである (Gombart AF, Saito T, Koefler HP. Exaptation of an ancient Alu short interspersed element provides a highly conserved vitamin D-mediated innate immune response in humans and primates. BMC Genomics. 2009; 10:321)。

#### 【0021】

十分な血清総25 - ヒドロキシビタミンDを有さないマクロファージは、LL37を放出できなくなり、次いで宿主を保護できなくなる。ヒト血清中の総25 - ヒドロキシビタミンDが不足のレベルであると、i) 1, 25 Dの適切な細胞内生成、ii) VDRの適切な活性化、iii) カテリシジン遺伝子の適切なトランス活性化、及びiv) 宿主への微生物の侵入と闘うためのLL37の適切な産生及び放出が妨げられる。最終的な結果は、先天性及びその後の適応免疫不全である。

#### 【0022】

いかなる特定の理論によっても拘束されることを意図するものではないが、血清総25 - ヒドロキシビタミンDを十分に高いレベルまで上昇させることにより、ヒト宿主における免疫易感染性状態を解消し、感染症及び関連する合併症の進行の悪化を回避し得ると考えられている。別の観点から、血清総25 - ヒドロキシビタミンDを十分に高いレベルまで上昇させることにより、ヒト宿主における免疫易感染性状態又はより深刻な免疫易感染性状態を予防し、感染又は感染症及び関連する合併症の進行の悪化を回避し得ると考えられている。ビタミンD栄養補助食品でこれを達成することは信頼できず、非極性ビタミンの分布量が増加するため、肥満では困難である。最新の報告された米国のデータによると、多くのSARS-CoV-2対象は、正常の肥満度指数(BMI)よりも高いと予想される。対照的に、25 - ヒドロキシビタミンD及び/又はERCを上昇させることは、より迅速で信頼性が高く、投与される用量によるが、わずか4、8、又は9~12時間しかかからない可能性がある。25 - ヒドロキシビタミンDでの治療は、安全であることが示されている。ERCでの治療は、Rayaldee (登録商標) (カルシフェジオール) 徐放性カプセルの米国FDA承認による証拠として、ステージ3又は4の慢性腎臓病(CKD)を有する患者への投与について安全であることが示されている。Rayaldee (登録商標) (カルシフェジオール) 徐放性カプセルは、血清総25 - ヒドロキシビタミンDを30 ng/mL未満から30~100 ng/mLの範囲に上昇させることによりステージ3又は4のCKDを有する成人患者における二次性副甲状腺機能亢進症(SHPT)を治療するために、2016年にUS Food and Drug Administration (FDA) によって承認された。25 - ヒドロキシビタミンDが慢性腎臓病(CKD)を有する患者において、おそらく腎外CYP27B1による活性化を介して、ビタミンD応答エンドポイントを産生するためには、50 ng/mL以上の血清総25 - ヒドロキシビタミンDレベルが必要であることが最近示された (Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A et al. Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2019; 49:284-293)。

いかなる特定の理論によっても拘束されることを意図するものではないが、ウイルス刺激マクロファージにおいて発現されたCYP27B1によってインビボで25 - ヒドロキシビタミンDが活性化されるためには、25 - ヒドロキシビタミンDの腎外活性化を誘導する同様のレベルが必要であると思われる。更に

、少なくとも50 ng/mLの血清総25-ヒドロキシビタミンDレベル(1, 25-ジヒドロキシビタミンDの経時的な関連する上昇を伴う)の安全で効果的な達成が、ERCで示されている。いかなる特定の理論によっても拘束されることを意図するものではないが、修飾放出(徐放及び/又は遅延放出)による25-ヒドロキシビタミンDの送達は、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化合物を異化するCYP24酵素を上方調節することなく、1, 25-ジヒドロキシビタミンDの腎外産生に関与し、したがってより効果的な治療を提供すると考えられる。

【0023】

したがって、本明細書での開示の1つの態様は、成人、例えば、7日以内に症状を示す成人におけるSARS-CoV-2による合併症のない急性疾患の治療方法である。小児対象(任意選択で12歳~17歳の対象)、例えば、7日以内の症状を示す対象における、SARS-CoV-2による合併症のない急性疾患の治療方法もまた提供される。任意選択で、感染した対象は、5日以内、又は3日以内に症状を示す可能性がある。他の態様では、感染した対象は、症状が示される前であり得る。更に他の態様では、感染した対象は、10日以内、又は14日以内で症状を示す可能性がある。

10

【0024】

本方法の別の態様は、カルシフェジオール、任意選択で、ERCでSARS-CoV-2感染症を治療することであり、患者における血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを少なくとも50 ng/mL、任意選択で、少なくとも60 ng/mL、任意選択で、60 ng/mL超に達成することを含む。任意選択で、血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルは、治療期間の全て又は実質的に全て、例えば、少なくとも13日間、若しくは少なくとも14日間、若しくは19日間、若しくは20日間、若しくは21日間、若しくは27日間、若しくは28日間、又は2~30日間、若しくは2~28日間、若しくは2~27日間、若しくは2~21日間、若しくは2~20日間、若しくは2~19日間、若しくは7~30日間の範囲で、7~14日間、7~20日間、若しくは13~30日間、若しくは14~30日間の範囲で、維持される。

20

【0025】

別の態様には、SARS-CoV-2又はCOVID-19ワクチン(該当する場合は1回目及び/又は2回目の用量)を受け、かつ疾患を予防するための感染性であるワクチン接種前に症候性COVID-19疾患をもたらした対象の治療が含まれる。

30

【0026】

別の態様には、SARS-CoV-2又はCOVID-19ワクチン(該当する場合は1回目及び/又は2回目の接種)を受け、かつSARS-CoV-2バリエーション、例えば、配列番号1を有するゲノムヌクレオチド配列全体にわたって少なくとも80%の配列同一性を有するバリエーションに基づく症候性COVID-19疾患をもたらした対象の治療が含まれる。

【0027】

特定の理論に拘束されないが、SARS-CoV-2に感染した対象における本明細書に記載の血清総25-ヒドロキシビタミンDの上昇は、AMP、例えば、LL37の産生をもたらし、AMPはかかる対象の治療的処置を提供する。

40

【0028】

したがって、本開示は、SARS-CoV-2感染症を治療する方法を提供する。実施形態では、本方法は、投与を必要とする対象に、SARS-CoV-2感染症を治療するために有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物を投与することを含む。本開示はまた、SARS-CoV-2感染症を治療するための25-ヒドロキシビタミンDの関連した使用、及びSARS-CoV-2感染症を治療するための医薬品の製造における2-ヒドロキシビタミンDの使用も提供する。

【0029】

本開示はまた、ウイルス負荷の低減を必要とし、SARS-CoV-2に感染している対象のウイルス負荷を低減させる方法を提供する。例示的な実施形態では、本方法は、対

50

象のSARS-CoV-2ウイルス負荷を低減させるために有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物を対象に投与することを含む。

【0030】

SARS-CoV-2に感染した対象における免疫応答を増大させる方法が、本開示によって更に提供される。実施形態では、本方法は、対象に十分な量の25-ヒドロキシビタミンD化合物を投与することを含む。

【0031】

態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、例えば、サイトカインストームとしても知られるサイトカイン放出症候群の過炎症反応を治療及び/又は回避することを含む。蓄積されたデータは、COVID-19に対する過活性な免疫応答が心血管系に特有のリスクをもたらし、疾患の重症度において役割を担っていることを示唆している。10  
 疾患が進行するにつれて、炎症性サイトカインのレベルが同時に上昇し、T細胞集団の消耗及び枯渇を引き起こす可能性がある。一方、ビタミンDは、免疫調節剤であり、全身性エリテマトーデス及び多発性硬化症を含む自己免疫疾患の病態生理に関与している。ビタミンD不足は、多発性硬化症の危険因子であり、疾患の重症度と相関している。したがって、25-ヒドロキシビタミンDでの適切な治療は、COVID-19と闘うために抗  
 菌タンパク質LL37を上方調節することに加えて、過活性な免疫系を緩和し、免疫細胞の枯渇を改善するのに役立つ可能性があると考えられている。25-ヒドロキシビタミンDでの適切な治療は、過活性で適応性のTリンパ球及びBリンパ球の免疫系を緩和するの  
 に役立つ可能性がある。研究により、入院しているCOVID-19患者の血液中の炎症を誘導するサイトカインのレベルが上昇していることが示されている。Huangらは、  
 血漿IL-1、IL-1RA、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、塩基性FGF、GCSF、GMCSF、IFN、IP10、MCP1、MIP1A、MIP1B、PDGF、TNF、及びVEGFの濃度は、ICU患者及び非ICU患者の両方にお  
 いて健常の成人より高かったと記載した。Huang et al. "Clinical features of patients infected with 2019  
 novel coronavirus in Wuhan, China" Lancet. 2020 15-21 February; 395(10223): 497-506。Zhangらは、SARS-Cov-2感染患者においてはIL-6レベルが上昇していると記載した。Zhang et al. "The cytokine release s  
 yndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality" Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 29: 105954。実施形態では、本方法は、例えば、未治療の患者と比較して、対象に十分な  
 量の25-ヒドロキシビタミンD化合物を投与して、1つ以上の炎症促進性サイトカインを正常化するか、又は1つ以上の炎症促進性サイトカインの上昇を回避することを含む。Heroldらは、IL-6の上昇は人工呼吸器の必要性と強く関連しており、疾患中  
 の各患者の最大IL-6レベル(カットオフ80pg/mL)が呼吸不全を予測していたことを報告した。IL-6レベルが80pg/mLの患者の呼吸不全のリスクは、IL-  
 6レベルが低い患者と比較して22倍高かった。Herold et al. "Level of IL-6 predicts respiratory failure in  
 hospitalized symptomatic COVID-19 patients" medRxiv preprint April 10, 2020 (doi:ht  
 tps://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381)。Gongらは、重篤な患者では、IL-6が100pg/mL超、IL-8が62pg/mL超、IL-10が20pg/mL超、及びTNFが11pg/mL超である患者の割合が高いこと  
 を含む、疾患の重症度のIL-6、IL-8、IL-10、及びTNFレベル間の相関関係を報告した。Gong et al. "Correlation  
 Analysis Between Disease Severity and In 40 50

flammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia” medRxiv preprint February 27, 2020 (doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643)。更に、Gongらは、重度の患者では、IL-6が30pg/mL超、IL-8が31pg/mL超、IL-10が9.1pg/mL超、及びTNFが8.1pg/mL超のレベルである患者の割合が高いことを報告した。したがって、本明細書の方法の態様は、炎症促進性サイトカインの過剰な産生を回避するために25-ヒドロキシビタミンD療法を施すことを含む。本明細書の方法の一態様は、IL-6レベルを100pg/mL、又は80pg/mL、又は30pg/mL未満に維持するために25-ヒドロキシビタミンD療法を施すことを含む。本明細書の方法の別の態様は、IL-8レベルを62pg/mL又は31pg/mL未満に維持するために25-ヒドロキシビタミンD療法を施すことを含む。本明細書の方法の別の態様は、IL-10レベルを20pg/mL又は9.1pg/mL未満に維持するために25-ヒドロキシビタミンD療法を施すことを含む。本明細書の方法の別の態様は、TNFレベルを11pg/mL又は8.1pg/mL未満に維持するために25-ヒドロキシビタミンD療法を施すことを含む。

10

#### 【0032】

態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、SARS-CoV-2感染症に関連する小児の炎症性症候群を治療及び/又は回避することを含み、これは、SARS-CoV-2に一時的に関連する小児多系統炎症性症候群(PIMS-TS)及び小児における多系統炎症性症候群(MIS-C)と称されている。PIMS-TSを有する小児では、ウイルスが免疫系を過剰反応を引き起こし、全身に広範囲の炎症を引き起こすことが疑われている。World Health Organizationの科学的概要は、多臓器不全及びショックにつながる過炎症性症候群を伴う急性疾患のプレゼンテーションである。“Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19”, WHO Scientific Brief, May 15, 2020 (https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19で入手可能)。この症候群は、以下によって定義される。(a) 3日超の発熱を伴う0~19歳の小児及び青年、並びに(b) 次のうちの2つ:(1) 発疹又は両側性非化膿性結膜炎又は粘膜皮膚炎症の徴候(口、手又は足)、(2) 低血圧又はショック、(3) 心筋機能障害、心膜炎の特徴、弁炎、又は冠状動脈異常(ECHO所見又はトロポニン/NT-proBNPの上昇を含む)、(4) 凝固障害の証拠(PT、PTT、上昇したd-ダイマーによる)、(5) 急性胃腸の問題(下痢、嘔吐、又は腹痛)、並びに(c) ESR、C反応性タンパク質、又はプロカルシトニンなどの炎症のマーカーの上昇、並びに(d) 細菌性敗血症、ブドウ球菌性又は連鎖球菌性ショック症候群を含む、炎症の他の明らかな微生物の原因がない、並びに(e) SARS-CoV-2感染症の証拠(RT-PCR、抗原検査又は血清学的陽性による)、又はSARS-CoV-2感染症を有する患者との接触の可能性。実施形態では、本方法は、例えば、未治療の患者と比較して、対象に十分な量の25-ヒドロキシビタミンD化合物を投与して、炎症のマーカーを正常化するか、又は関連症状を低減させるか、又は炎症の1つ又はマーカーの上昇を回避するか、又は関連症状を回避することを含む。

20

30

40

#### 【0033】

態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、症状の発症から通常の状態に戻るまでの期間を減少させることを含む。例えば、症状の発症から通常の状態に戻るまでの期間は、20日未満又は13日未満であり得る。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、症状の発症から通常の状態に戻るまでの期間を減少させることを含む。例えば、症状の発症

50

から通常の活動に戻るまでの期間は、10日未満又は7日未満であり得る。

【0034】

症状は、例えば、記録された結果を経時的に追跡することによって、InFLUenza Patient - Reported Outcome (FLU - PRO (著作権)) アンケートを使用して評価され得る。Powers et al. Development of the Flu - PRO: a patient - reported outcome (PRO) instrument to evaluate symptoms of influenza. BMC Infect Dis 2016; 16: 1及びPowers et al. Reliability, Validity, and Responsiveness of InFLUenza Patient - Reported Outcome (FLU - PRO (著作権)) Scores in Influenza - Positive Patients, Value in Health, Vol. 21, Issue 2, 2018, p. 210 - 218を参照されたい。

10

【0035】

FLU - PRO (著作権) アンケートは、患者から報告されたインフルエンザ症状の存在及び重症度の評価基準を提供する32項目の日誌である。FLU - PROは、患者から報告された以下の6つの身体系にわたる症状の存在及び重症度の評価基準を提供する32項目の日誌である。鼻(4項目: 鼻水又は滴り、詰まり又は息苦しさ、くしゃみ、副鼻腔圧)、喉(3項目: 喉のいがらっぽさ又はムズムズしたかゆみ、喉の痛み(sore)又は痛み(painful)、飲み込みにくさ)、目(3項目: 涙目又は潤んだ目、目の痛み(sore)又は痛み(painful)、光に過敏な目)、胸部/呼吸器(7項目: 呼吸困難、胸部うっ血、胸部圧迫感、乾いた咳又は空咳、湿った又は緩い咳、咳、粘液又は痰を吐く)、胃腸(4項目: 吐き気(吐きたいような気分)、腹痛、嘔吐(頻度)、下痢(頻度))、身体/全身(11項目: めまいを感じる、頭のうっ血、頭痛、食欲不振、いつもより多く眠る、体の痛み(aches)又は痛み(pain)、衰弱又は疲れ、悪寒又は震え、寒がる、熱がる、汗をかく)。対象は、スコアが高いほど、徴候又は症状の頻度が高いことを示す、5段階序数スケールで各徴候又は症状を評価するように求められる。27項目について、スケールは、0(まったくない)、1(少しある)、2(ややある)、3(かなりある)、4(非常にある)である。残りの5項目については、重症度は、発生を数字で表した頻度で評価され、嘔吐又は下痢(0回、1回、2回、3回、又は4回以上)、くしゃみ、咳、及び粘液又は痰を吐く頻度は、0(まったくない)~4(常に)のスケールで評価される。Han et al., Using the Influenza Patient - reported Outcome (FLU - PRO) diary to evaluate symptoms of influenza viral infection in a healthy human challenge model. BMC Infect Dis 18, 353 (2018)を参照されたい。

20

30

【0036】

Blair et al., in "The Clinical Course of COVID - 19 in the Outpatient Setting: A Prospective Cohort Study," Open Forum Infect Dis. 2021 Jan 5; 8(2): ofab007は、未治療のCOVID - 19参加者は、症状の発症から20(13 - 38)日の中央値(IQR)で通常の健康状態に戻り、症状の発症から17(11 - 28)日の中央値(IQR)で通常の活動に戻ったと報告した。Blairらはまた、様々な症状の期間及び有病率についても報告した。

40

【0037】

態様では、SARS - CoV - 2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、平均総FLU - PRO (著作権) 症状スコアを減少させることを含む。態様では、SARS - CoV - 2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、FLU - PRO (著作権) アンケートを使用して1つ以上のドメイン(鼻、喉、目、胸部/呼吸器、胃腸、及

50

び身体 / 全身)における平均症状スコアを減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、FLU-PRO(著作権)アンケートを使用して平均鼻ドメイン症状スコアを減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、FLU-PRO(著作権)アンケートを使用して平均喉ドメイン症状スコアを減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、FLU-PRO(著作権)アンケートを使用して平均目ドメイン症状スコアを減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、FLU-PRO(著作権)アンケートを使用して平均胸部 / 呼吸器ドメイン症状スコアを減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、FLU-PRO(著作権)アンケートを使用して平均胃腸ドメイン症状スコアを減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、FLU-PRO(著作権)アンケートを使用して平均身体 / 全身ドメイン症状スコアを減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、FLU-PRO(著作権)アンケートを使用して1つ以上の個々の症状スコアを減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、無味覚症の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、無嗅覚症の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、悪寒の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、咳の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、下痢の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、呼吸困難の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、発熱の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、頭痛の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、筋肉痛の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、喉の痛みの有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。態様では、SARS-CoV-2感染症を治療する方法は、未治療の患者と比較して、衰弱 / 疲労の有病率及び / 又は期間を減少させることを含む。

#### 【0038】

本明細書中に記載される組成物及び方法について、成分、その組成範囲、置換基、条件及びステップを含むがこれらに限定されない任意選択の特徴は、本明細書中に提供される様々な態様、実施形態及び実施例から選択されることが企図される。本明細書に記載の方法及び組成物は、様々な形態の実施形態が可能であるが、以下の説明は、本開示が例示であり、本発明を本明細書に記載の特定の実施形態に限定することを意図するものではないという理解とともに特定の実施形態を含む。

#### 【0039】

SARS-CoV-2は、コウモリコロナウイルスと遺伝的類似性を有するプラスセンス一本鎖RNAウイルスであり、2020年1月に中国の武漢の患者から最初に分離された(Huira(2020)、上記)。SARS-CoV-2は、ベータコロナウイルス属の種であり、オルソコロナウイルス(Orthocoronavirinae)サブファミリーの一部であり、次いで、これはコロナウイルス科の一部である。SARS-CoV-2の種々の株の完全なゲノム配列が決定されており、National Center for Biotechnology Information(NCBI)のウェブサイト(ncbi.nlm.nih.gov)のGenBankデータベースでオンライン

で公的に入手可能である。参照ゲノム配列とみなされる1つの完全なゲノム配列は、GenBankアクセッション番号NC\_045512として入手可能である。コードされたタンパク質のアミノ酸配列も提供するこのGenBank記録は、本明細書において(配列番号1)として提供される。SARS-CoV-2ゲノム配列は、スパイク(S)タンパク質(配列番号2)、膜タンパク質(配列番号3)、エンベロープタンパク質(配列番号4)、又はヌクレオキャプシドタンパク質(配列番号5)を含むがこれらに限定されないいくつかのタンパク質をコードする。他のSARS-CoV-2タンパク質には、ORF1abポリタンパク質(QIQ50091.1)(配列番号6)、ORF3aタンパク質(QIQ50093.1)(配列番号7)、エンベロープタンパク質(QIQ50094.1)(配列番号8)、膜糖タンパク質(QIQ50095.1)(配列番号9)、ORF6タンパク質(QIQ50096.1)(配列番号10)、ORF7aタンパク質(QIQ50097.1)(配列番号11)、ORF8タンパク質(QIQ50098.1)(配列番号12)、ヌクレオキャプシドタンパク質(QIQ50099.1)(配列番号13)、及びORF10タンパク質(QIQ50100.1)(配列番号14)が含まれるが、これらに限定されない。別段の明示的な記載がない限り、本明細書で使用される場合、「SARS-CoV-2」という用語は、配列番号1によって特徴付けられるウイルス、及びゲノムヌクレオチド配列全体にわたって少なくとも80%の配列同一性を有するその誘導体又はバリエーションを包含する。実施形態では、誘導体は、ゲノムヌクレオチド配列全体にわたって少なくとも85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.8%、99.9%、又は99.99%の配列同一性を有し得る。

#### 【0040】

現在、宿主細胞へのSARS-CoV-2の侵入には、宿主細胞によって発現されるACE2へのウイルススパイク(S)タンパク質の結合が必要であると考えられている。宿主細胞へのSARS-CoV-2の成功裏な侵入には、セリンプロテアーゼTMPRSS2によるSタンパク質のタンパク質分解処理も必要である。例えば、Hoffmann et al., Cell 181:1-10(2020)を参照されたい。宿主細胞に侵入した後、一本鎖RNAウイルスは、宿主細胞の機序(例えば、宿主細胞のリボソーム)を利用して、宿主細胞の細胞質においてそのRNAゲノム及びそのウイルスタンパク質の複製を開始する。

#### 【0041】

##### SARS-CoV-2感染症の治療

本開示は、SARS-CoV-2感染症を治療する方法を提供する。例示的な実施形態では、本方法は、投与を必要とする対象に、SARS-CoV-2感染症を治療するために有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物を投与することを含む。本明細書の目的のために、SARS-CoV-2感染症は、臨床徴候及び症状に関係なく、喉又は鼻のぬぐい検体試料の陽性のウイルス核酸検査結果に基づいて診断され得る。いくつかの態様では、SARS-CoV-2感染症は、症状及び曝露のみに基づいて臨床的に診断されるものであり得る。例示的な態様では、SARS-CoV-2感染症は、コロナウイルス肺炎と一致する肺画像化の特徴の存在に基づいて臨床的に診断されるものであり得る。

#### 【0042】

本明細書で使用される場合、「治療する」という用語、並びにそれに関連する語は、必ずしも100%又は完全な治療を意味するものではない。むしろ、当業者が潜在的な利益又は治療効果を有するものとして認識する様々な程度の治療がある。この点で、原則として、本開示のSARS-CoV-2感染を治療する方法は、未治療の患者に対して、任意の量又は任意のレベルの治療利益を提供することができる。

#### 【0043】

更に、本方法によって提供される治療は、治療されるSARS-CoV-2感染症の1つ以上の症状又は兆候の治療を含み得る。例えば、本開示の治療方法は、発熱、疲労、咳、息切れ、呼吸困難、寒気、筋肉痛、頭痛、喉の痛み、味覚の喪失、又は嗅覚の喪失を含

むがこれらに限定されないSARS-CoV-2感染症の重症度を低減させるか、又は1つ以上の症状を排除し得る。一態様では、SARS-CoV-2感染症の症状には、痛み、悪寒、喉の痛み、吐き気、及び下痢のうちの1つ以上が含まれる。別の態様では、SARS-CoV-2感染症の症状には、発熱、咳、息切れ、呼吸困難、悪寒、筋肉痛、頭痛、喉の痛み、及び味覚又は嗅覚の喪失のうちの1つ以上が含まれる。したがって、本開示は、SARS-CoV-2感染症を有する対象における、発熱、疲労、咳、息切れ、呼吸困難、痛み、悪寒、筋肉痛、頭痛、喉の痛み、吐き気、味覚の喪失、嗅覚の喪失、及び下痢のうちの1つ以上を低減させる方法を提供する。様々な態様では、SARS-CoV-2感染症を有する対象は、呼吸困難、胸部の持続的な痛み又は圧迫感、新たな混乱又は覚醒不能、青みがかった唇などを含むがこれらに限定されない緊急警告兆候を示す。したがって、本開示は、1つ以上の緊急警告兆候を予防又は低減させる方法を提供する。様々な態様では、SARS-CoV-2感染症を有する対象は、肺炎（例えば、コロナウイルス肺炎）を発症するか、又は肺炎様症状を示す。したがって、本開示は、SARS-CoV-2に感染した対象の肺炎を予防若しくは治療するか、又は肺炎様症状を低減させる方法を提供する。

10

#### 【0044】

また、本開示の方法によって提供される治療は、SARS-CoV-2感染症の進行を遅くすることを包含し得る。例えば、本開示の方法によって提供される治療は、対象におけるSARS-CoV-2ウイルス負荷を低減させ得る。したがって、本開示はまた、ウイルス負荷の低減を必要とし、SARS-CoV-2に感染している対象のウイルス負荷を低減させる方法を更に提供する。例示的な実施形態では、本方法は、対象のSARS-CoV-2ウイルス負荷を低減させるために有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物を対象に投与することを含む。また、例えば、SARS-CoV-2感染症のスペクトルは、伝えられるところによると、軽度から重篤の範囲にある。非肺炎又は軽度の肺炎の症例は、「軽度」とみなされ、「重度」の症例は、呼吸困難、30/分以上の呼吸頻度、93%以下の血中酸素飽和度、300未満の吸気酸素画分に対する動脈酸素分圧比、及び/又は24~48時間以内の50%超の肺浸潤を示し、「重篤な」症例は、呼吸不全、敗血症性ショック、多臓器機能障害又は多臓器不全を示す(Wu and McGoogan, JAMA doi: 10.1001/jama.2020.2648)。したがって、本開示の方法は、軽度のSARS-CoV-2感染症から重度のSARS-CoV-2感染症への進行を遅くするか、遅延するか、若しくは予防するか、又は重度のSARS-CoV-2感染症から重篤なSARS-CoV-2感染症への進行を緩慢、遅延、若しくは予防し得る。また、本開示は、軽度のSARS-CoV-2感染症、重度のSARS-CoV-2感染症、又は重篤のSARS-CoV-2感染症を治療する方法を提供する。

20

30

#### 【0045】

「治療する」という用語はまた、疾患の予防的処置を包含する。例えば、対象は、SARS-CoV-2に感染している可能性があるが、対象はまだ、SARS-CoV-2感染症によって引き起こされる軽度から重大な呼吸器疾患であるCOVID-19を発症していおらず、対象は、すぐに生命を脅かす可能性がある発熱、深い乾いた咳、息切れを示す。したがって、本開示の方法によって提供される治療は、COVID-19の発症又は再発(reoccurrence)/再発(relapse)を遅延し得る。態様では、本方法は、COVID-19の発症を、1日、2日、4日、6日、8日、10日、15日、30日、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、1年、2年、4年、又はそれ以上遅延させる。予防的処置は、COVID-19のリスクを低減させることを包含する。態様では、本方法は、疾患のリスクを、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、又はそれ以上、低減させる。したがって、本開示は、SARS-CoV-2に感染した対象におけるCOVID-19の発症を遅延させる方法を提供する。

40

#### 【0046】

改善の程度（例えば、症状又は転帰の発生率及び/又は重症度の低減）は、例えば、本明細書の実施例に記載されているように、例えば、治療及び未治療の集団群の比較に基づ

50

いて、患者が治療されていなかった場合の予測評価基準と比較であり得る。

【0047】

本明細書で使用される場合、「低減させる」という用語及びそれから派生する語は、100%又は完全な低減ではない場合がある。むしろ、当業者が潜在的な利益又は治療効果を有するとして認識する様々な程度の低減が存在する。本開示の方法は、原則として、未治療の患者と比較して、任意の量又はレベルに、症状を低減し、ウイルス負荷を低減し、COVID-19のリスクを減らし得る。実施形態では、本方法によって提供される低減は、少なくとも又は約10%の低減（例えば、少なくとも又は約20%の低減、少なくとも又は約30%の低減、少なくとも又は約40%の低減、少なくとも又は約50%の低減、少なくとも又は約60%の低減、少なくとも又は約70%の低減、少なくとも又は約80%の低減、少なくとも又は約90%の低減、少なくとも又は約95%の低減、少なくとも又は約98%の低減）である。

10

【0048】

本開示は更に、SARS-CoV-2に感染した対象における免疫応答を増大させる方法を提供する。例示的な実施形態では、本方法は、対象に25-ヒドロキシビタミンD化合物を投与することを含む。様々な場合では、免疫応答は、適応免疫系を過剰に活性化することなく、適応免疫応答である。様々な態様では、25-ヒドロキシビタミンD化合物の投与は、SARS-CoV-2に対する液性免疫及び/又は細胞媒介免疫を増加させる。例えば、対象に投与された25-ヒドロキシビタミンD化合物は、SARS-CoV-2タンパク質に結合し、宿主細胞への侵入を防ぐ中和抗体の産生をもたらす得る。また、例えば、対象に投与された25-ヒドロキシビタミンD化合物は、食細胞、抗原特異的細胞障害性Tリンパ球の活性化、及びウイルスに応答した様々なサイトカインの放出をもたらす得る。

20

【0049】

本明細書で使用される場合、「増加する」という用語及びそれから派生する語は、100%又は完全な増加ではない場合がある。むしろ、様々な程度の増加があり、当業者は、潜在的な利点又は治療効果を有すると認識している。本開示の方法は、原則として、未治療の患者と比較して、任意の量又はレベルに免疫応答を増加させ得る。実施形態では、本方法によって提供される増加は、少なくとも又は約10%の増加（例えば、少なくとも又は約20%の増加、少なくとも又は約30%の増加、少なくとも又は約40%の増加、少なくとも又は約50%の増加、少なくとも又は約60%の増加、少なくとも又は約70%の増加、少なくとも又は約80%の増加、少なくとも又は約90%の増加、少なくとも又は約95%の増加、少なくとも又は約98%の増加）である。

30

【0050】

態様では、免疫応答は、先天性免疫応答である。態様では、先天性免疫応答は、感染部位への免疫細胞の動員、補体カスケードの活性化、又は白血球（例えば、マスト細胞、マクロファージ、好中球、及び樹状細胞を含む食細胞、好塩基球、好酸球、ナチュラルキラー細胞などを）を介した器官組織、血液及びリンパ液に存在する抗原の除去を含む。様々な態様では、その量は、対象における抗菌ペプチド（AMP）の免疫細胞介在性合成を増加させるのに有効である。いくつかの場合では、AMPは、LL37、若しくはFALL-39、又はその両方である。AMPの合成を媒介する免疫細胞は、単球、マクロファージ、及び樹状細胞の群における1つ以上の細胞型であり得る。

40

【0051】

実施形態では、本開示の方法は、未治療の対象と比較して、治療を受けた対象の入院を低減させる（例えば、入院の発生率及び/又は期間）。実施形態では、本開示の方法は、未治療の対象と比較して、治療を受けた対象の緊急治療室への訪問を低減させる（例えば、緊急治療室の訪問の発生率及び/又は期間）。実施形態では、本開示の方法は、未治療の対象と比較して、治療を受けた対象の機械的換気の必要性を低減させる。実施形態では、本開示の方法は、未治療の対象と比較して、治療を受けた対象の死亡率を低減させる。実施形態では、本開示の方法は、未治療の対象と比較して、治療を受けた対象の重大な有

50

害事象の発生率を低減させ、SAEは、1)死亡、2)入院、3)生命を脅かす事象(事象の時点で死のリスクにさらされている参加者として定義)、4)永続的又は重大な障害/無能力をもたらす事象、及び5)適切な医学的判断に基づいて、事象が対象を危険にさらす可能性があり、上に列挙した転帰のうちの1つを予防するために医学的又は外科的介入が必要である可能性がある、重大とみなされ得る上記の結果の1つをもたらさない場合がある他の重要な医学的事象として定義される。実施形態では、治療は、プラセボと比較して、14日間、又は20日間、又は21日間、又は35日間、又は42日間、1日2回の4段階の数値評価スケール(NRS; 0、なし; 3、重度)を使用する、6つの症状、それらの個別又は平均の記録された重症度(咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱)又は、代替的な8つの症状、それらの個別又は平均(発熱、咳、喉の痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛(myalgia)(筋肉痛(muscle pain))、胃腸症状及び労作時の息切れ)によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度及び/又は期間を低減させる(Treanor et al., JAMA vol. 283, no. 8, February 23, 2000)。実施形態では、治療は、プラセボと比較して、14日間、又は20日間、又は21日間、又は27日間、又は28日間、又は35日間、又は42日間、1日2回の4段階NRS(0、なし; 3、重度)を使用する1つ以上の症状(発熱、咳、息切れ(任意選択で労作時の息切れ)、呼吸困難、悪寒、倦怠感、筋肉痛、頭痛、胃腸症状、喉の痛み、及び味覚又は嗅覚の喪失)の記録された重症度によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度及び/又は期間を低減させる(Treanor et al., JAMA vol. 283, no. 8, February 23, 2000)。例えば、本開示の方法は、SARS-CoV-2感染症を有する個体中で、治療薬の開始から症状の緩和時までの時間として定義される疾患の解消までの時間を(プラセボと比較して)低減させる。症状の軽減は、6つの症状全てのスコアが1以下(軽度又はなし)であり、24時間そのままである、最初の24時間の開始時に生じるとみなすことができる。加えて、又は代替として、疾患の重症度に対する治療の効果は、総症状スコアの曲線下面積分析によって評価され得、本明細書の開示による方法は、プラセボと比較して効果を改善する。更に、本明細書に記載の投薬期間中の毎日、治療中の対象は、11段階NRS(正常な活動を実施することができない、0;正常な活動を完全に実施することができる、10)を使用して、通常の活動を実施する能力を日誌カードに記録することができる、正常活動への回復は、治療開始から、対象が正常レベルの活動に戻る最初の24時間までの時間(時間単位)として定義され、本明細書の開示による方法は、プラセボと比較して期間を低減させる。更に、治療中の対象は、正常な、SARS-CoV-2発生前の健康状態を含む全体的な健康状態の意見を11段階スケール(0、最悪の健康状態及び10、可能な限り最高の健康状態)で視覚的アナログスケールで完成させることができる。これに続いて、患者は、ベースライン時と24時間にわたる健康状態の評価を1日1回夕方に記録でき、正常な健康状態への回復は、治療開始から対象が正常な健康レベルに戻る最初の24時間までの時間(時間単位)として定義され、本明細書の開示による方法は、プラセボと比較して期間を低減させる。これらのスケールの使用は、1997年にオーストラリアでインフルエンザの季節に英語を話すボランティアの間で実施されたパイロット研究で検証されている(Treanorら、2000)。患者は、デジタル体温計で1日2回口腔体温を測定し、日誌カードに記録することもでき、本明細書の開示による方法は、プラセボと比較して、正常な体温に戻るまでの期間を低減させる。本明細書で使用される場合、プラセボとの比較は、集団ベースに基づく個々の評価基準であり得る。

#### 【0052】

実施形態では、25-ヒドロキシビタミンDを受けているSARS-CoV-2対象は、投薬期間中、毎日、i)4段階NRS(0、なし; 3、重度)を使用してSARSCoV-2の6つの症状(咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱)の重症度を1日2回記録し得、ii)11段階NRS(正常な活動を実施することができない、0;正常な活動を完全に実施することができる、10)を使用して通常の活動を実施する能力を1日

1 回日誌カードに記録し得、かつ i i i ) 1 1 段階 N R S ( 0、最悪の健康状態及び 1 0、可能な限り最高の健康状態 ) を使用して全体的な健康状態の意見を 1 日 1 回記録し得る。これらの評価基準 ( 個別に及び組み合わせて ) は、治療効果を評価するために、未治療の対象と比較するために使用され得る。

【 0 0 5 3 】

実施形態では、25 - ヒドロキシビタミン D を受けている S A R S - C o V - 2 対象は、投薬期間中、毎日、i ) 8 つの S A R S C o V - 2 症状 (

【 0 0 5 4 】

発熱、咳、のどの痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛、胃腸症状、及び労作時の息切れ ) の重症度を 4 段階 N R S ( 0、なし ; 3、重度 ) を使用して 1 日 2 回記録し得、更に任意選択で、i i ) 1 1 段階 N R S ( 正常な活動を実施できない場合は 0、正常な活動を完全に実施できる場合は 1 0 ) を使用して通常の活動を実施する能力を 1 日 1 回記録し得、かつ i i i ) 1 1 段階 N R S ( 0、最悪の健康状態及び 1 0、可能な限り最高の健康状態 ) を使用して、全体的な健康状態の意見を 1 日 1 回記録し得る。これらの評価基準 ( 個別に及び組み合わせて ) は、治療効果を評価するために、未治療の対象と比較するために使用され得る。

【 0 0 5 5 】

本開示の方法の態様では、治療される対象の特徴は、25 - ヒドロキシビタミン D を受けなかった対象、及び 25 - ヒドロキシビタミン D のより低い血清レベルを活性化する対象の特徴とは異なる。態様では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、末梢血単核細胞における急性、亜急性、及び遅発性炎症反応関連のメチローム及びトランスクリプトームを加速する。様々な態様では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、対象の末梢血単核細胞 ( P B M C ) 数の増加をもたらす。場合によっては、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、対象の末梢血好中球数の増加をもたらす。更に、場合によっては、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、対象の S A R S - C o V - 2 力価レベル又はバイアル負荷 ( v i a l l o a d ) の低減をもたらす。任意選択で、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、治療の 7 日目に対象の S A R S - C o V - 2 力価レベル又はウイルス負荷の低減をもたらす。また、例えば、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、治療 1 4 日目に対象の S A R S - C o V - 2 力価レベル又はウイルス負荷の低減をもたらし得る。また、例えば、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、治療 2 0 日目に対象の S A R S - C o V - 2 力価レベル又はウイルス負荷の低減をもたらし得る。態様では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、対象の抗 S A R S - C o V - 2 抗体レベル ( 例えば、血清レベル ) の増加をもたらす。様々な場合では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、治療の 7 日目に対象の抗 S A R S - C o V - 2 抗体レベルの増加をもたらす。様々な場合では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、治療の 1 4 日目に対象の抗 S A R S - C o V - 2 抗体レベルの増加をもたらす。様々な場合では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、治療の 2 0 日目に対象の抗 S A R S - C o V - 2 抗体レベルの増加をもたらす。様々な場合では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、治療の 2 7 日目又は 2 8 日目に対象の抗 S A R S - C o V - 2 抗体レベルの増加をもたらす。例示的な態様では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、未治療の対象と比較して、対象の L L 3 7 の血清レベル、及び抗 S A R S - C o V 2 抗体レベルの増加をもたらす。例示的な態様では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、未治療の対象と比較して、エオタキシン、単球走化性タンパク質 ( M C P - 1 )、I L - 1 2、I L - 6、I L - 1、及びカスパーゼ - 3 のうちの 1 つ以上の対象の血清レベルの減少をもたらす。

【 0 0 5 6 】

態様では、25 - ヒドロキシビタミン D の投与は、プラセボと比較して、対象の臨床疾患重症度スコアの低減をもたらす。任意選択で、上記の増加に関して、上記増加は、治療

10

20

30

40

50

前のレベルと比較した治療の28日目又は27日目、又は治療の7日目のレベルと比較した治療の28日目又は27日目、又は治療の14日目のレベルと比較した治療の28日目又は27日目にある。任意選択で、上記の増加に関して、上記増加は、治療前のレベルと比較した治療の7日目、治療前のレベルと比較した治療の14日目、治療前のレベルと比較した治療の20日目、又は治療の7日目のレベルと比較した治療の20日目、又は治療の14日目のレベルと比較した治療の20日目、又は治療の7日目のレベルと比較した治療の14日目にある。任意選択で、上記の低減に関して、上記低減又は減少は、治療前のレベルと比較した治療の7日目、治療前のレベルと比較した治療の14日目、治療前のレベルと比較した治療の20日目、治療前のレベルと比較した治療の27日目、治療前のレベルと比較した治療の28日目、治療の7日目のレベルと比較した治療の27日目若しくは28日目、治療の7日目のレベルと比較した治療の20日目、治療の14日目のレベルと比較した治療の20日目、又は治療の7日目のレベルと比較した治療の14日目にある。

10

#### 【0057】

例えば、本明細書に開示される方法は、7、14、21、及び28日目に達成された血清25D濃度（25Dが50 ng/mL未満又は50 ng/mL以上）に応じて、COVID-19の症状スコアの変化に基づいて転帰を改善し得る（例えば、1日目～42日目を比較して）。本明細書に開示される方法は、7、14、21、及び28日目に達成された血清25D濃度（25Dが50 ng/mL未満又は50 ng/mL以上）に応じて、0日目に重度のビタミンD欠乏症を有する患者（血清25Dが20 ng/mL未満）におけるCOVID-19の症状スコアの変化に基づいて（例えば、1日目～42日目を比較して）転帰を改善し得る。

20

#### 【0058】

本開示の方法に関して、25-ヒドロキシビタミンD化合物の量は、治療期間中、対象において少なくとも50 ng/mLの血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを達成及び維持するのに有効である。任意選択で、その量は、治療期間中に少なくとも60 ng/mLの血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを達成及び維持するのに有効である。本方法は、治療の最初の24時間で、例えば少なくとも50 ng/mL若しくはそれを超える、又は少なくとも60 ng/mL又はそれを超える血清レベルを達成することを含み得る。実施形態では、治療中の血清レベルは、200 ng/mL以下、又は100 ng/mL以下であり得る。例えば、本方法は、治療の最初の24時間で少なくとも50 ng/mLかつ100 ng/mL未満の血清レベルを達成することを含み得る。様々な場合では、その量は、治療期間中、対象において60 ng/mL超、例えば、70 ng/mL超、80 ng/mL超、90 ng/mL超、100 ng/mL超、125 ng/mL超、150 ng/mL超、175 ng/mL超、200 ng/mL超、250 ng/mL超、300 ng/mL超、350 ng/mL超、400 ng/mL超、450 ng/mL超、若しくは最大500 ng/mL、又は治療期間中、約50 ng/mL～約100 ng/mL、若しくは約60 ng/mL～約100 ng/mL、若しくは60 ng/mL超～約100 ng/mLの範囲の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを達成及び維持するのに有効である。

30

40

#### 【0059】

様々な態様では、25-ヒドロキシビタミンD化合物は、例えば、毎日（1日当たり1回、1日当たり2回、1日当たり3回、1日当たり4回、1日当たり5回、1日当たり6回）、週3回、週2回、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、毎週、隔週、3週間毎、毎月、又は隔月を含む任意のレジメンに従って投与される。

#### 【0060】

場合によっては、本方法は、25-ヒドロキシビタミンD化合物の1回以上の維持用量の前に対象に投与される25-ヒドロキシビタミンD化合物の負荷用量を含む。様々な態様では、負荷用量は、約90 µg超、又は少なくとも100 µg、又は少なくとも200 µg、又は少なくとも250 µg、又は約250 µg超、又は約500 µg超である。任

50

意選択で、負荷用量は、約1200  $\mu\text{g}$ 以下、1000  $\mu\text{g}$ 以下である。様々な態様では、負荷用量は、約90  $\mu\text{g}$ ～約250  $\mu\text{g}$ 、又は約500  $\mu\text{g}$ ～約900  $\mu\text{g}$ 、約500  $\mu\text{g}$ ～約800  $\mu\text{g}$ 、約500  $\mu\text{g}$ ～約700  $\mu\text{g}$ 、約500  $\mu\text{g}$ ～約600  $\mu\text{g}$ 、約600  $\mu\text{g}$ ～約1000  $\mu\text{g}$ 、約700  $\mu\text{g}$ ～約1000  $\mu\text{g}$ 、約800  $\mu\text{g}$ ～約1000  $\mu\text{g}$ 、又は約900  $\mu\text{g}$ ～約1000  $\mu\text{g}$ である。様々な場合では、負荷用量は、少なくとも又は約900  $\mu\text{g}$   $\pm$  90  $\mu\text{g}$ の25 - ヒドロキシビタミンD化合物である。前述の用量のうちいずれも、絶食状態で、例えば、就寝時を含む食事の少なくとも3時間後に、食物なしで投与され得る。前述の用量のうちいずれも、本明細書に記載のRayaldee（登録商標）型製剤として、又は約25%の生物学的利用能を有する徐放性経口製剤として投与され得る。別の態様では、負荷用量は、即時放出25 - ヒドロキシビタミンD製剤である。例えば、Rayaldee（登録商標）型製剤の3倍、又は約70%～80%の生物学的利用能を有する即時放出経口製剤は、約200  $\mu\text{g}$ ～約750  $\mu\text{g}$ 、又は約200  $\mu\text{g}$ ～400  $\mu\text{g}$ 、又は500  $\mu\text{g}$ ～600  $\mu\text{g}$ 、又は500  $\mu\text{g}$ ～550  $\mu\text{g}$ 、又は532  $\mu\text{g}$ 、又は600  $\mu\text{g}$ ～700  $\mu\text{g}$ 、又は650  $\mu\text{g}$ ～750  $\mu\text{g}$ の負荷用量で提供され得る。即時放出負荷用量の後に、即時放出又は徐放性製剤による維持投薬が続き得、ある型の実施形態では、徐放性製剤での維持投薬が続き得る。実施形態では、負荷用量は、第1の用量、例えば1日目の用量であり得る。他の実施形態では、負荷用量は、分割用量で、例えば、1日以上、例えば1～5日、又は2～5日の期間にわたって投与される。例えば、負荷用量は、2日以上又は3日間にわたって投与され得、例えば、900  $\mu\text{g}$ の負荷用量を、1、2、及び3日目に1日当たり300  $\mu\text{g}$ として投与し、続いて記載の維持用量を投与し得るか、又は、900  $\mu\text{g}$ の負荷用量を、1及び2日目に1日当たり450  $\mu\text{g}$ として投与し、続いて本明細書に記載の維持用量を投与し得る。実施形態では、負荷用量は、絶食状態で投与される。

#### 【0061】

様々な態様では、1日以上毎日の維持用量は、少なくとも25  $\mu\text{g}$ 、又は少なくとも30  $\mu\text{g}$ 、又は30  $\mu\text{g}$ 超、又は約50  $\mu\text{g}$ 超の25 - ヒドロキシビタミンD化合物である。任意選択で、各維持用量は、100  $\mu\text{g}$ 未満又は約100  $\mu\text{g}$ の25 - ヒドロキシビタミンD化合物である。様々な場合では、各維持用量は、約50  $\mu\text{g}$ ～約100  $\mu\text{g}$ 、約50  $\mu\text{g}$ ～約80  $\mu\text{g}$ 、約50  $\mu\text{g}$ ～約70  $\mu\text{g}$ 、約50  $\mu\text{g}$ ～約60  $\mu\text{g}$ 、約60  $\mu\text{g}$ ～約100  $\mu\text{g}$ 、約70  $\mu\text{g}$ ～約100  $\mu\text{g}$ 、約80  $\mu\text{g}$ ～約100  $\mu\text{g}$ 、又は約90  $\mu\text{g}$ ～約100  $\mu\text{g}$ である。様々な場合では、各維持用量は、約60  $\mu\text{g}$   $\pm$  6  $\mu\text{g}$ の25 - ヒドロキシビタミンD化合物である。前述の用量のうちいずれも、絶食状態で、例えば、就寝時を含む食事の少なくとも3時間後に、食物なしで投与され得る。前述の用量のうちいずれも、本明細書に記載のRayaldee（登録商標）型製剤として、又は約25%の生物学的利用能を有する徐放性経口製剤として投与され得る。あるいは、維持用量は、即時放出製剤、例えば約70～80%の生物学的利用能を有する即時放出剤で投与され得る。実施形態では、維持用量は、絶食状態で投与される。維持用量は、毎日投与され得るか、又は毎日の維持用量は、1日を通して分割用量で投与され得るか、又は等量の25 - ヒドロキシビタミンDは、毎日より少ない頻度で、例えば、毎日30  $\mu\text{g}$ の代わりに隔日で60  $\mu\text{g}$ 、毎日30  $\mu\text{g}$ の代わりに1週間に約210  $\mu\text{g}$ で投与され得る。

#### 【0062】

負荷用量及び維持用量は、対象の体重に基づいて、すなわち比較的高いBMIレベルを有する患者が比較的多くの25 - ヒドロキシビタミンDを受け取るように、更に調整され得る。

#### 【0063】

負荷用量及び維持用量は、対象の血清総25 - ヒドロキシビタミンDレベルに基づいて更に調整され得る。例えば、ビタミンD不足又は欠乏ではないが、依然として血清総25 - ヒドロキシビタミンDレベルが50  $\text{ng/ml}$ 又は60  $\text{ng/ml}$ 未満である患者は、ビタミンD不足又は欠乏である対象よりも比較的低い量の負荷用量を受けることができる。

## 【0064】

用量、例えば負荷用量及び/又は維持用量は、対象の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを少なくとも40 ng/ml、又は少なくとも50 ng/ml、又は少なくとも60 ng/ml、例えば、40 ng/ml~100 ng/ml、又は50 ng/ml~200 ng/ml、50 ng/ml~100 ng/ml、又は60 ng/ml~100 ng/ml、又は40 ng/ml~80 ng/mlの範囲に維持する量で提供され得る。

## 【0065】

様々な場合では、本方法は、任意選択で、少なくとも3日間、5日間、1週間、10日間、12日間、13日間、2週間、19日間、20日間、3週間、26日間、4週間、又はそれ以上、毎日の維持用量を対象に投与することを含む。任意選択で、本方法は、対象に25-ヒドロキシビタミンD化合物の900 µgの負荷用量を投与し、続いて、少なくとも1週間、又は少なくとも2週間、又は少なくとも19日間、少なくとも20日間、又は少なくとも26日間、毎日の維持用量を投与することを含む。様々な場合では、各毎日の維持用量は、60 µgの25-ヒドロキシビタミンD化合物であり得る。任意選択で、かかる方法は、少なくとも13日間、又は少なくとも2週間、又は少なくとも19日間、又は少なくとも20日間、任意選択で少なくとも3週間、又は少なくとも26日間、又は少なくとも4週間、又はそれ以上、毎日の維持用量を投与することを含む。例えば、SARS-CoV-2感染症、又は感染症の進行(例えば、潜伏期から前駆期、又は前駆期からCOVID-19病期)を予防する方法では、その方法には、初期負荷用量なし、又は比較的低い負荷用量を伴う維持投薬(例えば、60 µg/日のRayaldee(登録商標)型製剤)が含まれ得る。

10

20

## 【0066】

絶食状態では、Rayaldee(登録商標)型製剤(約25%の生物学的利用能)の900 µgの負荷用量は、対象の体重に応じて、血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを約10時間以内に約20 ng/mL~30 ng/mL上昇させる(体重が高いほど、血清総25-ヒドロキシビタミンDの予想される増加は低くなる)。Rayaldee(登録商標)型製剤の毎日60 µgの維持用量は、血清総25-ヒドロキシビタミンDを更に0.6 ng/mL増加させる。約25 ng/mLのベースライン血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを有する対象は、絶食状態で投与した場合、負荷用量後に約45 ng/mL~55 ng/mLレベルに達し、14日間の維持投薬後に約53~63 ng/mL、26日間の維持投薬後に61~71 ng/mLに達する。他の実施形態では、本方法及び製剤は、最初の用量後の最初の24時間で、少なくとも50 ng/mL、又は少なくとも60 ng/mL、及び最大200 ng/mL、又は最大100 ng/mLの血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを提供するように選択され得る。

30

## 【0067】

摂食状態では、絶食状態と比較して、ERC(例えば、Rayaldee(登録商標)型製剤)の投薬後、血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルが約3~4倍以上増加する。この理由から、及び投薬による吸収の一貫性を改善するために、全ての投薬は、就寝時(対象の最後の食事の少なくとも約3時間後、任意選択で最後の食事の少なくとも約4時間後と定義される絶食状態)に生じ得る。

40

## 【0068】

即時放出カルシフェジオール(MCTオイル中に製剤化)は、Rayaldee(登録商標)型製剤よりも約3倍高い生物学的利用能を有している。その結果、絶食状態での上記の負荷及び維持用量は、3分の2までスケールリング(減少)することができる。経口及び他の投薬量経路を介する両方の他の製剤の用量は、それらの生物学的利用能及び/又は薬物動態に基づいて、当業者によってスケールリングされ得る。例えば、Rayaldee(登録商標)型製剤は、約25%の生物学的利用能を有するため、3倍の生物学的利用能を有する別の型の製剤の負荷用量は、製剤によって送達される約63 µg超の生物学的利用可能な量の25-ヒドロキシビタミンD、又は約125 µg超の生物学的利用可能な量であり得る。任意選択で、負荷用量は、製剤によって送達される約250 µg未満の生物

50

学的利用可能な量の 25 - ヒドロキシビタミン D である。様々な態様では、負荷用量は、約 125  $\mu\text{g}$  ~ 約 300  $\mu\text{g}$ 、約 125  $\mu\text{g}$  ~ 約 225  $\mu\text{g}$ 、約 125  $\mu\text{g}$  ~ 約 200  $\mu\text{g}$ 、約 125  $\mu\text{g}$  ~ 約 175  $\mu\text{g}$ 、約 125  $\mu\text{g}$  ~ 約 150  $\mu\text{g}$ 、約 150  $\mu\text{g}$  ~ 約 250  $\mu\text{g}$ 、約 175  $\mu\text{g}$  ~ 約 250  $\mu\text{g}$ 、約 200  $\mu\text{g}$  ~ 約 250  $\mu\text{g}$ 、又は約 225  $\mu\text{g}$  ~ 約 250  $\mu\text{g}$  の生物学的利用可能な量である。同様に、1 回以上の維持用量は、少なくとも約 7  $\mu\text{g}$ 、又は 7  $\mu\text{g}$  超、又は約 12  $\mu\text{g}$  超の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D であり得る。任意選択で、維持用量は、約 25  $\mu\text{g}$  以下の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D である。様々な場合では、各維持用量は、約 12  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$ 、約 12  $\mu\text{g}$  ~ 約 20  $\mu\text{g}$ 、約 12  $\mu\text{g}$  ~ 約 17  $\mu\text{g}$ 、約 12  $\mu\text{g}$  ~ 約 15  $\mu\text{g}$ 、約 15  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$ 、約 17  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$ 、約 20  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$ 、又は約 22  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$  の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D であり得る。様々な場合では、各維持用量は、かかる製剤中、約 15  $\mu\text{g} \pm 1.5 \mu\text{g}$  の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D である。

10

#### 【0069】

別の観点から、Rayaldee (登録商標) 型製剤は、約 25 % の生物学的利用能を有するため、投薬量は、任意の型の製剤における 25 - ヒドロキシビタミン D の生物学的利用可能な量に基づいて表すことができる。様々な態様では、負荷用量は、約 22  $\mu\text{g}$  超、又は少なくとも 25  $\mu\text{g}$ 、又は少なくとも 50  $\mu\text{g}$ 、又は少なくとも 62  $\mu\text{g}$ 、又は約 62  $\mu\text{g}$  超、又は約 125  $\mu\text{g}$  超の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D である。任意選択で、負荷用量は、約 250  $\mu\text{g}$  未満である。様々な態様では、負荷用量は、約 22  $\mu\text{g}$  ~ 約 62  $\mu\text{g}$ 、又は約 125  $\mu\text{g}$  ~ 約 225  $\mu\text{g}$ 、約 125  $\mu\text{g}$  ~ 約 200  $\mu\text{g}$ 、約 125  $\mu\text{g}$  ~ 約 175  $\mu\text{g}$ 、約 125  $\mu\text{g}$  ~ 約 150  $\mu\text{g}$ 、約 150  $\mu\text{g}$  ~ 約 250  $\mu\text{g}$ 、約 175  $\mu\text{g}$  ~ 約 250  $\mu\text{g}$ 、約 200  $\mu\text{g}$  ~ 約 250  $\mu\text{g}$ 、又は約 225  $\mu\text{g}$  ~ 約 250  $\mu\text{g}$  である。様々な場合では、負荷用量は、少なくとも又は約 225  $\mu\text{g} \pm 22 \mu\text{g}$  の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D である。前述の用量のいずれも、絶食状態で、例えば就寝時を含む食事の少なくとも 3 時間後に、食物なしで投与され得る。様々な態様では、1 回以上の毎日の維持用量は、少なくとも約 6  $\mu\text{g}$ 、又は少なくとも約 7  $\mu\text{g}$ 、又は 7  $\mu\text{g}$  超、又は約 12  $\mu\text{g}$  超の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D である。任意選択で、維持用量は、約 25  $\mu\text{g}$  以下の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D である。様々な場合では、各維持用量は、約 12  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$ 、約 12  $\mu\text{g}$  ~ 約 20  $\mu\text{g}$ 、約 12  $\mu\text{g}$  ~ 約 18  $\mu\text{g}$ 、約 12  $\mu\text{g}$  ~ 約 15  $\mu\text{g}$ 、約 15  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$ 、約 17  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$ 、約 20  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$ 、又は約 22  $\mu\text{g}$  ~ 約 25  $\mu\text{g}$  の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D である。様々な場合では、各維持用量は、約 15  $\mu\text{g} \pm 1.5 \mu\text{g}$  の生物学的利用可能な 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物である。前述の用量のうちいずれも、絶食状態で、例えば、就寝時を含む食事の少なくとも 3 時間後に、食物なしで投与され得る。

20

30

#### 【0070】

ビタミン D ホルモンの細胞内レベルが急速に上昇又は過剰になると、ビタミン D 受容体を含む細胞において CYP24A1 として知られるシトクロム P450 酵素の発現が刺激される。CYP24A1 酵素は、1, 25 - ジヒドロキシビタミン D、25 - ヒドロキシビタミン D、及びビタミン D を高い特異性で異化し、それによって正常な細胞内ビタミン D ホルモンレベルを回復する。これは、ビタミン D ホルモンへの過剰で潜在的に有害な局所曝露を制限する重要なフィードバック機序である。したがって、CYP24A1 の発現をアップレギュレートすることなく、25 - ヒドロキシビタミン D を投与することが企図される。一方、25 - ヒドロキシビタミン D の利用能に基づいた迅速な免疫応答を提供するために、例えば、ビタミン D 欠乏症の是正のために、投薬の最初の 24 時間以内に血清総 25 - ヒドロキシビタミン D レベルを、例えば、少なくとも 50  $\text{ng/mL}$ 、又は 50  $\text{ng/mL}$  超、又は少なくとも 60  $\text{ng/mL}$ 、又は 60  $\text{ng/mL}$  超、及び任意選択で、最大 200  $\text{ng/mL}$ 、又は最大 100  $\text{ng/mL}$  に安全に上昇させることが企図される。同様に、本明細書の方法で使用するための製剤は、例えば、4 ~ 24 時間、又は

40

50

4～18時間、又は4～16時間、又は4～12時間、又は4～8時間の範囲のインビボTmaxを提供し得ることが企図される。

【0071】

患者のビタミンD代謝物比（VMR、血清24, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>対血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の比、又はビタミンD<sub>3</sub>型産物、例えば25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の投与後の24, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>対血清25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の比の100倍として計算）は、CYP24A1の誘導の指標として使用され得る。Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A et al. "Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease" Am. J. Nephrol. 2019; 49(4): 284-293を参照されたい。Strugnellらは、ビタミンD欠乏症及びSHPTを有し、26週間にわたって30又は60µgのERCで治療されたステージ3及び4のCKD患者において、平均治療後VMRが中程度（最大4.8）しか上昇せず、これはCYP24A1の実質的な誘導がなかったことを示唆することを示した。同様に、以下の実施例7に記載されるように、ビタミンD欠乏症及びSHPTを有し、60µgのERCで8週間治療されたステージ3及び4のCKD患者において、平均治療後VMRも5未満のままであった（最大約4.2）。25-ヒドロキシビタミンDの投薬後のVMRは、用量依存的である。25-ヒドロキシビタミンDの十分に高用量、特に即時放出型25-ヒドロキシビタミンDを投与すると、VMRはより高いレベルを達成できる。同様に、25-ヒドロキシビタミンDを十分に頻繁に繰り返し投薬すると、VMRは時間の経時的に加し、望ましいレベルよりも高いレベルに達し得る。更に、25-ヒドロキシビタミンDの十分に迅速で強力な送達により、VMRの速度は、比例して増加する。したがって、一態様では、本明細書の治療方法は、任意選択で、VMRが少なくとも28日間にわたって、更に任意選択で、維持投薬期間中、実質的に一定のままである投薬レジメンを用いる。別の態様では、本明細書の治療方法は、任意選択で、VMRが少なくとも28日間にわたって、更に任意選択で、維持投薬期間中、実質的に減少する投薬レジメンを用いる。別の態様では、本明細書の治療方法は、任意選択で、例えば28日間のVMRの変化率が、即時放出により投与された生物学的等価量の25-ヒドロキシビタミンDについてのVMRの変化率よりも小さい徐放性投薬レジメンを用いる。別の態様では、本明細書の治療方法は、任意選択で、VMRが12を超えない、又は11を超えない、又は5を超えない、又は4.8を超えない投薬レジメンを用いる。他の態様では、本明細書に記載のように、患者がビタミンD不足の是正、及び少なくとも50ng/mlの血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルの達成から利益を得ることができることを認識して、本明細書の治療方法は、任意選択で、VMRが負荷用量段階中では4.8、又は5、又は11、又は12を超える可能性があり、維持投薬段階では11を超えない、又は5を超えない、又は4.8を超えない投薬レジメンを用いる。更に別の態様では、本明細書の治療方法は、任意選択で、VMRが負荷用量段階中では12を超えず（例えば、4～12の範囲）、維持投薬段階では11を超えない（例えば、3～11の範囲）投薬レジメンを用いる。

【0072】

様々な態様では、25-ヒドロキシビタミンD化合物は、修飾放出製剤で投与される。本明細書で使用される場合、「制御放出」及び「修飾放出」という用語は互換的に使用され、即時放出から逸脱する方法での投与されたビタミンD化合物の放出を指す。調節放出製剤は、徐放性製剤であり得る。任意選択で、放出調節製剤は、遅延放出態様を含み得る。本明細書で使用される場合、「持続放出」、「徐放」、及び「長期放出」という用語は互換的に使用され、同等の即時放出製剤よりも長期間にわたる投与されたビタミンD化合物の放出を指す。

【0073】

25-ヒドロキシビタミンD化合物は、任意の好適な方法によって対象に投与され得る

。経口投与に好適な製剤は、(a)水、生理食塩水、オレンジジュース、牛乳、オイル、又は他のキャリアなどの希釈剤中に溶解、又は懸濁した有効量の25-ヒドロキシビタミンD化合物などの液体溶液又は懸濁液、(b)各々が所与の量の25-ヒドロキシビタミンD化合物を固体又は顆粒として含有するカプセル、小袋、錠剤、ロゼンジ、及びトローチ、(c)粉末、並びに(d)好適なエマルジョンからなり得るか、又はそれらを含み得る。液体製剤は、薬学的に許容される界面活性剤の添加して、又は添加しないいずれかで、水又はアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコール、及びポリエチレンアルコールなどの希釈剤を含み得る。カプセル形態は、例えば、油、ワックス、又は他の脂質などの担体、界面活性剤、潤滑剤、及びラクトース、スクロース、リン酸カルシウムなどの不活性充填剤、及びコーンスターチを含有する通常のハードシェル又はソフトシェルのゼラチン型のものであり得る。錠剤形態は、ラクトース、スクロース、マンニトール、コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、グアーガム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、及び他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、保存剤、香味剤、並びに他の薬理的に適合性のある賦形剤、のうちの1つ以上を含み得る。ロゼンジ形態は、香味剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に本開示の25-ヒドロキシビタミンD化合物を含み、並びに、トローチ(pastille)は、ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシア、エマルジョン、ゲルなどの不活性基剤中に本開示の誘導体を含み、加えて当該技術分野で知られているような他の賦形剤を含む。25-ヒドロキシ

10

20

#### 【0074】

25-ヒドロキシビタミンD化合物を、ポリマー組成物中に分散させることができる。25-ヒドロキシビタミンD化合物を、ポリマーネットワークに埋め込むことができる。ポリマーは、水不溶性であり得、任意選択で、例えば、膨潤性であり得る。製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む球状化ペレット製剤であり得る。かかるペレットを、任意選択で腸溶コーティングすることができ、あるいは、ペレットを、腸溶コーティングされたカプセルシェル(例えば、ゼラチン、植物ベース、又はポリマーベース)に入れることができる。製剤は、脂肪酸グリセリド混合物中に分散された25-ヒドロキシビタミンD化合物を含み得る。製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含むナノ/マイクロ粒子製剤からなるか、又はそれを含み得る。製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物及び薬学的に許容される脂質を含む脂質微粒子製剤からなるか、又はそれを含み得る。製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含むノンパレルシード製剤からなるか、又はそれを含み得る。製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物、並びに吸収促進剤、球状化助剤、水不溶性ポリマー、及び結合剤の群における1つ以上の賦形剤から選択される薬学的に許容される賦形剤からなるか、又はそれらを含み得る。製剤は、25-ヒドロキシビタミンD化合物、徐放剤、及び界面活性剤を含む噴霧凝固脂質ビタミンD製剤からなるか、又はそれらを含み得る。実施形態では、製剤は、例えば経口使用のための、徐

30

40

#### 【0075】

本開示の25-ヒドロキシビタミンD化合物は、単独で、又は他の好適な成分と組み合わせ、肺投与を介して送達され得、吸入を介して投与されるエアロゾル製剤にし得る。これらのエアロゾル製剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などの加圧された許容可能な噴射剤に入れることができる。それらはまた、ネブライザー又はアトマイザーなどの非加圧調製剤用の医薬品として製剤化され得る。かかるスプレー製剤は、粘膜にスプレーするためにも使用され得る。いくつかの実施形態では、25-ヒドロキシビタミンD化合物は、粉末ブレンド又はマイクロ粒子若しくはナノ粒子に製剤化される。好適な経肺製剤型は、当該技術分野で既知である。例えば、Qian et al., Int J

50

Pharm 366:218-220(2009)、Adjei and Garren, Pharmaceutical Research, 7(6):565-569(1990)、Kawashima et al., J Controlled Release 62(1-2):279-287(1999)、Liu et al., Pharm Res 10(2):228-232(1993)、国際特許出願公開第2007/133747号及び同第2007/141411号を参照されたい。

#### 【0076】

非経口投与に好適な製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を目的のレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る、水性及び非水性の等張無注射菌溶液、並びに懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び防腐剤を含み得る、水性及び非水性の無菌懸濁液が含まれる。「非経口」という用語は、消化管を介してではなく、局所（経皮パッチを含む）、皮下、筋肉内、脊髄内、又は静脈内などの他の経路によることを意味する。本開示の25-ヒドロキシビタミンD化合物は、水、生理食塩水、デキストロース水溶液及び関連する糖溶液、エタノール若しくはヘキサデシルアルコールなどのアルコール、プロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールなどのグリコール、ジメチルスルホキシド、グリセロール、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノールなどのケタール、エーテル、ポリ（エチレングリコール）400、油、脂肪酸、脂肪酸エステル若しくはグリセリド、又はアセチル化脂肪酸グリセリドとともに、石鹼若しくは洗剤などの薬学的に許容される界面活性剤、ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、若しくはカルボキシメチルセルロースなどの懸濁剤、又は乳化剤及び他の薬学的アジュバントの添加の有無にかかわらず、投与され得る。局所製剤は、任意の好適な形態、例えば、クリーム、軟膏、ペースト、ローション、ゲル、又はパッチを取り得る。

10

20

#### 【0077】

経腸及び非経口製剤に使用され得る油には、石油、動物、植物、又は合成油が含まれる。油の具体例には、ピーナッツ、大豆、ゴマ、綿実、とうもろこし、オリーブ、ワセリン、及びミネラルが含まれる。一部の実施形態では、非消化性油が企図される。非経口製剤で使用するのに好適な脂肪酸には、オレイン酸、ステアリン酸、及びイソステアリン酸が含まれる。オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルは、好適な脂肪酸エステルの例である。

30

#### 【0078】

非経口製剤は、約0.5重量%～約25重量%の本開示の25-ヒドロキシビタミンD化合物を溶液中に含有し得る。防腐剤及び緩衝剤が、使用され得る。注射部位での刺激を最小化又は排除するために、かかる組成物は、約12～約17の親水性-親油性バランス（HLB）を有する1つ以上の非イオン性界面活性剤を含有し得る。そのような製剤中の界面活性剤の量は、典型的には、約5重量%～約15重量%の範囲である。好適な界面活性剤には、ソルビタンモノオレエートなどのポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、及びプロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合によって形成される、エチレンオキシドと疎水性塩基との高分子量付加物が挙げられる。非経口製剤は、アンブル及びバイアルなどの単位投与又は複数回投与用の密封容器内に提供することができ、注射のための使用直前に、無菌液体賦形剤、例えば、水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保存することができる。即時注射溶液及び懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製され得る。

40

#### 【0079】

注射可能な製剤は、本発明によるものである。注射可能な組成物のための有効な薬学的賦形剤の要件は、当業者に周知である（例えば、Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., pages 238-250(1982)、及びASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., pages 6

50

22-630(1986)を参照されたい)。

【0080】

様々な態様では、25-ヒドロキシビタミンD化合物は、経口投与される。様々な場合では、25-ヒドロキシビタミンD化合物は、25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>若しくは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>及び25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の組み合わせを含む。本明細書に開示される組成物及び方法のあらゆる態様及び実施形態では、25-ヒドロキシビタミンD化合物は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>であり得ることが特に企図される。本明細書で使用される場合、「25-ヒドロキシビタミンD化合物」という用語は、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>、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>、又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>7</sub>のうちの1つ以上を指し、それに対する任意の参照において、好ましい実施形態は、25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>のうちの1つ以上、好ましくは25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>であると企図される。したがって、本明細書に記載のあらゆる製剤では、活性物質は、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>のうちの1つ又は両方、特に25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含み得ることが特に企図される。

10

【0081】

本明細書で使用される場合、25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む製剤は、安定化された製剤であり得、「安定化された製剤」とは、最初の製造後のある期間、例えば、実際の棚保管又は加速安定性保管条件の後、安定したインビトロ溶解プロファイル(本明細書で更に説明されるパラメータのうちのいずれかによる)及びビタミンD化合物のインビボでの制御放出(例えば、徐放)を示す製剤を指す。活性成分の放出は、当技術分野で既知の方法のうちの1つなどの好適なインビトロ溶解法を使用して測定され得る。原則として、United States Pharmacopeia, USP 43-NF 382S, Dissolution<711> physical tests and determinations、United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md., 2020、European Pharmacopoeia 2.9.3 Dissolution Test for Solid Dosage Forms、又はJapanese Pharmacopoeia 6.10 Dissolution Testにおいて記載される溶解研究のうちのいずれかを使用して、製剤が安定しているかどうかを決定し得る。本開示の目的のために、単一媒体インビトロ溶解法は、以下の実施形態で説明するように、装置2を使用するUnited States Pharmacopeia, USP 43-NF 382S, Dissolution<711> physical tests and determinations、United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md., 2020(パドル法)である。あるいは、溶解特性は、装置1又は2、任意選択で装置2を使用するUSP 43-NF 382S, Dissolution<711>の方法2などの2相法を使用して測定され得る。

20

30

【0082】

本明細書の開示による安定化された製剤は、一定期間の保存後、インビトロ溶解において、製造直後及び保存前の同じ製剤の溶解と実質的に異ならない、25-ヒドロキシビタミンDの量を放出する。例えば、一実施形態では、製剤は、25及び60%の相対湿度で2ヶ月の保存条件に曝露した後、インビトロ溶解中、4時間後の任意の溶解時点で、製剤を保存条件に曝露する前(すなわち、新鮮な生産された製品)のインビトロ溶解中の同じ溶解時点で放出された量と比較して30%以下に変化する、25-ヒドロキシビタミンDの量を放出する。

40

【0083】

以下の表は、初期製造後の様々な時間、及び溶解試験中の様々な時間で、25及び60%RH並びに代替的に、40及び75%RHでの保存後、本発明の実施形態について

50

企図される有利な程度の保存安定性の例を提供する。貯蔵安定性の程度は、名目上の活性効力からの最大偏差、すなわちLCからの最大変化%の点で表される。最大偏差の代替実施形態も提供される。

【表 1 - 1】

時間 (時)	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
25°C及び60%RHで保存							
2	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%
4	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%
6	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%
8	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%
12	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%
40°C及び75%RHで保存							
2	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%
4	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%
6	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%
8	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

12	30%、又は25%、 又は20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%	30%、又は 25%、又は 20%、又は 15%、又は10%
----	-------------------------------------	---	---	---	---	---	---

## 【0084】

1つの型の実施形態では、製剤は、溶解試験中の複数の時点、例えば、少なくとも2及び4時間の時点の両方、任意選択で6時間の時点でも、更に任意選択で8時間の時点でも、及び更に任意選択で12時間の時点でも、保存後の溶解プロファイルが新鮮な産物の溶解プロファイルに従うように、すぐ上の表に記載される有利な程度の安定性を有する。あるいは、製剤は、少なくとも2時間、6時間、及び12時間の時点で、すぐ上の表に記載される有利な程度の安定性を有する。あるいは、製剤は、少なくとも4時間、8時間、及び12時間の時点で、すぐ上の表に記載される有利な程度の安定性を有する。あるいは、製剤は、少なくとも2時間、4時間、及び6時間の時点で、すぐ上の表に記載される有利な程度の安定性を有する。あるいは、製剤は、少なくとも4、6、8、及び12時間の時点で、又は4時間以降の全ての時点で、すぐ上の表に記載される有利な程度の安定性を有する。

10

20

## 【0085】

すぐ上の表に記載されたあらゆる実施形態では、偏差は新鮮な産物に関して正（放出が多い）又は負（放出が少ない）であり得ることが企図される。1つの型の実施形態では、偏差は、複数の時点で負（放出が少ない）の方向であることが企図される。更に、1つの型の実施形態では、溶解放出の偏差は、製剤中に安定化剤が存在する場合を除いて、複数の時点で負（放出が少ない）であったことが企図される。

## 【0086】

本明細書で企図される実施形態のうちのいずれでは、製剤の溶解放出プロファイルは、本明細書で以下に提供される実施例のうちのいずれか1つの特徴を有し得る。例えば、製剤は、2時間で30%未満、6時間で45%超、及び12時間で80%超、更に任意選択で、6時間で60%未満のビタミンD化合物の放出を提供する溶解放出プロファイルによって特徴付けられ得る。

30

## 【0087】

別の型の実施形態では、製剤は、100分～140分で30%未満、5～7時間で45%超、及び11～13時間で80%超のビタミンD化合物の放出を提供するインビトロ溶解プロファイルによって特徴付けられ得る。別の型の実施形態では、製剤は、2時間で30%未満、6時間で45%超、及び12時間で80%超のビタミンD化合物の放出を提供するインビトロ溶解プロファイルによって特徴付けられ得る。これらの型の実施形態では、任意選択で、5～7時間でのビタミンD化合物の放出は、60%未満であるか、又は6時間での放出は、60%未満である。

40

## 【0088】

別の型の実施形態では、製剤は、2時間で約20%～約40%未満、6時間で少なくとも35%及び12時間で少なくとも70%のビタミンD化合物の放出を提供するインビトロ溶解プロファイルによって特徴付けられ得る。別の型の実施形態では、製剤は、2時間で約25%～約35%未満、6時間で少なくとも40%及び12時間で少なくとも75%のビタミンD化合物の放出を提供するインビトロ溶解プロファイルによって特徴付けられ得る。これらの型の実施形態では、任意選択で、ビタミンD化合物の放出は、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。

## 【0089】

様々な場合では、25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む製剤は、ビタミンD化合物

50

に放出可能に結合し、ビタミンD化合物を制御可能に放出するマトリックス成分（例えば、親油性マトリックス）、及び安定剤（例えば、セルロース化合物）を含む。様々な場合では、安定化剤は、セルロース化合物である。本明細書で使用される場合、「セルロース化合物」という用語は、別段の明示されない限り、セルロース（ $C_6H_{10}O_5$ ）<sub>n</sub>又はセルロースの誘導体を含み得る。様々な態様では、セルロース化合物は、セルロースエーテルである。「セルロースエーテル」は、セルロース分子中のヒドロキシル基の部分的又は完全なエーテル化をもたらすように化学修飾されたセルロース誘導体である。安定化剤として使用され得るセルロース誘導体の例としては、例えば、セルロース酸、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリアニオン性セルロース、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、分子量、粘度、溶解度、及び水和の変化に対応する、各セルロース化合物又は安定化剤の異なるグレードも、これらの用語に包含される。

10

**【0090】**

一実施形態では、安定化された製剤は、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>のうちの1つ又は両方、ワックスマトリックス、並びにセルロース化合物を含む。一態様では、安定化された製剤は、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>のうちの1つ又は両方、ワックスマトリックス、並びにセルロース安定化剤を含む。別の態様では、製剤は、安定化された製剤は、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>のうちの1つ又は両方と、ワックスマトリックスと、本明細書に記載の有利な程度の安定性、例えば、すぐ上の表に関して、又は以下に記載の実施例のうちのいずれかと一致する有利な程度の安定性を提供するセルロース安定化剤と、を含む。例えば、この量は、25 及び60%の相対湿度で少なくとも1ヶ月の貯蔵条件に曝露した後、インビトロ溶解中の溶解時点で放出される活性物質の量と、製剤を保存条件にさらす前に行われたインビトロ溶解中の同じ溶解時点での放出量との間で30%以下の差を提供するのに有効であり得、一方、安定化剤を欠く比較製剤は、同じ保管条件後、溶解放出においてより大きな差をもたらすであろう。

20

**【0091】**

一態様では、製剤は、製剤を摂取する対象の胃腸管におけるビタミンD化合物の制御放出のための改良された製剤である。一実施形態では、改善は、製剤を摂取する対象の胃腸管におけるビタミンD化合物の制御放出のために、セルロース安定化剤を製剤に混合することを含む。別の実施形態では、改善は、本明細書に記載の有利な程度の安定性、例えば、すぐ上の表に関して、又は以下に記載の実施例のうちのいずれかと一致する有利な程度の安定性を提供するために、製剤を摂取する対象の胃腸管におけるビタミンD化合物の制御放出のための製剤に混合された有効量のセルロース化合物を含む。例えば、この量は、25 及び60%の相対湿度で少なくとも1ヶ月の貯蔵条件に曝露した後、インビトロ溶解中の溶解時点で放出される活性物質の量と、製剤を保存条件にさらす前に行われたインビトロ溶解中の同じ溶解時点での放出量との間で30%以下の差を提供するのに有効であり得、一方、安定化剤を欠く比較製剤は、同じ保管条件後、溶解放出においてより大きな差をもたらすであろう。

30

40

**【0092】**

安定化剤は、セルロース化合物を含み得る。本開示の安定化された製剤で使用するためのセルロース化合物及び安定化剤の例としては、セルロース酸、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシルエチルセルロース、ヒドロキシルプロピルセルロース、ヒドロキシルプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリアニオン性セルロース、及びそれらの組み合わせが挙げられ得るが、これらに限定されない。ポロクサマー（例えば、ポラクサマー407）、ポリ（エチレンオキシド）ポリマー（例えば、ダウのPOLYOXポリマー）、ポビドン、及びヒュームドシリカ（例えば、AEROSIL 200、Evonik Industries AG, Essen, Germany）のうちの1つ以上も企図される。安定剤、例えば、セルロース化合物は、好ましくは、任意

50

の追加のコーティング又はシェルを除いた製剤の総重量に基づいて、製剤の少なくとも約5%の量で存在する(重量%)。例えば、セルロース化合物は、製剤の少なくとも5重量%、又は製剤の少なくとも10重量%、又は製剤の少なくとも15重量%、又は製剤の5重量%超、又は製剤の10重量%超、又は製剤の15重量%超の量で存在し得る。好適な範囲には、5重量%~30重量%、10重量%~20重量%、10重量%~15重量%、5重量%~15重量%、及び7.5重量%~12.5重量%が含まれる。例としては、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、及び約15重量%が挙げられる。本明細書で言及される安定化剤は、貯蔵条件、例えば、典型的な棚貯蔵条件中の経時的な実質的な変化に対して溶解放出プロファイル(したがってインビボ放出プロファイルも)を安定化させる薬剤であることが理解される。活性成分自体の分解を予防するための防腐剤として当技術分野で既知の他の薬剤は、「安定化剤」及び「安定剤」という用語に包含されることを意図していないが、かかる防腐剤も本発明の製剤で使用するために企図されている。

10

#### 【0093】

1クラスの実施形態では、セルロース化合物は、セルロースエーテルである。セルロースエーテルの例としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0094】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)が、特に企図される。HPMCは、以下の特徴のうちの一つ以上によって特徴付けることができ、これらは特に、個別に及び組み合わせて企図される。HPMCのメトキシル成分%は、19~24の範囲にあり得る。ヒドロキシプロピル成分%は、7~12の範囲にあり得る。見かけの粘度(20の水中2%の溶液)は、少なくとも50,000cP、又は少なくとも80,000cP、又は約80~120,000cP、又は3000~120,000cP、又は11,000~120,000cP、又は80,000~120,000cPの範囲にあり得る。特に、見かけの粘度(20の水中2%の溶液)は、80,000~120,000cPの範囲にあり得る。pH(水中1%の溶液)は、5.5~8.0の範囲にあり得る。例えば、80,000~120,000cPの範囲の見掛け粘度(20で水中2%の溶液)を含む、前述の特性の全てを有する好適なヒドロキシプロピルメチルセルロースは、METHOCEL K100M CR(Dow Wolff Cellulosics、Midland、Mich.)である。

20

30

#### 【0095】

1つの型の実施形態では、セルロース化合物は、マトリックスの主成分の融点、例えば65で、又は60~75の範囲でマトリックス製剤に不溶である。

#### 【0096】

1つの型の実施形態では、セルロース化合物は、親水性である。安定化されたワックスマトリックス製剤(Rayaldee(登録商標)型)は、以下の組成物をSoftOptiShell(登録商標)植物性多糖シェルに充填することができる。カプセル充填の0.02重量%のカルシフェジオール、カプセル充填の20.0重量%のパラフィン、カプセル充填の35.34重量%の鉱油、カプセル充填の10.0%のヒプロメロース、カプセル充填の22.56重量%のモノ-及びジ-グリセリド、カプセル充填の9.75重量%のラウロイルポリオキシグリセリド、カプセル充填の2.32重量%の脱水アルコール、及びカプセル充填の0.02重量%のBHT。

40

#### 【0097】

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>のうちの一つ以上及びセルロース化合物を含む本開示による医薬製剤は、セルロース化合物を欠く製剤と比較して改善された安定性を有する。一実施形態では、本開示による安定化された製剤は、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>のうちの一つ又は両方を

50

含む活性負荷親油性マトリックス、並びにセルロース系安定化剤の混合物を含み、製剤は、25 及び60%の相対湿度で少なくとも1ヶ月の保存条件に曝露後のインビトロ溶解中、新鮮な産物で実施されたインビトロ溶解中の同じ溶解時点で放出された量と比較して任意の所与の溶解時点で30%以下変化する、25 - ヒドロキシビタミンDの量を放出する。

【0098】

安定化されていない製剤は、組成物が一定期間保存された後に放出される活性成分の量に変化を示す。安定化されていない製剤は、保存条件にさらされた後、新鮮な産物で実施されたインビトロ溶解中の同じ溶解時点で放出された量と比較して所与の溶解時点で、例えば30%以上変化し得る25 - ヒドロキシビタミンDの量を放出する。その変化は、所与の時点での溶解速度の増加又は減少であり得、かかる変化は、曲線が初期溶解プロファイルの形状とは異なる溶解プロファイルを産生する。安定化されていない製剤はまた、本明細書に記載の保存後、例えば、25 及び60%RHで3ヶ月以上の保存後、本開示による安定化された製剤と比較して異なるインビボ効果を示す。安定化された製剤は、本明細書に記載の保存後、例えば、25 及び60%RHで3ヶ月以上保存した後、安定化されていない製剤と比較して、改善された生物学的利用能などの異なる臨床薬物動態パラメータを示す。本開示による安定化された製剤は、本明細書に記載されるように、製剤を貯蔵安定性にする安定化剤と組み合わせられた、貯蔵不安定な基本製剤を有し得る。

10

【0099】

活性成分に放出可能に結合し、それを制御可能に放出するマトリックスは、例えば、ワックスマトリックスを含む親油性マトリックスであり得る。ワックスマトリックスは、室温で固体又は半固体であり、体温で固体、半固体又は液体、好ましくは体温で半固体又は液体である製剤を提供し得る。一態様では、ワックスマトリックスは、制御放出剤、乳化剤、及び吸収促進剤を含む。

20

【0100】

使用に好適な制御放出剤の例としては、合成ワックス、微晶質ワックス、パラフィンワックス、カルナバワックス、及び蜜ろうを含むワックス；ポリエトキシ化ヒマシ油誘導體、硬化植物油、グリセリルモノ、ジ又はトリベヘナート；ステアリルアルコール、セチルアルコール、ポリエチレングリコールなどの長鎖アルコール；及び前述のうちのいずれかの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ハードパラフィンワックスなどの非消化性ワックス状物質が、好ましい。

30

【0101】

制御放出剤は、安定化マトリックス製剤の少なくとも5重量%、又は製剤の約5重量%超の量で存在し得る。例えば、使用される制御放出剤に応じて、制御放出剤は、製剤の少なくとも5重量%又は製剤の少なくとも10重量%、又は製剤の少なくとも15重量%、又は製剤の少なくとも20重量%、又は製剤の少なくとも25重量%、又は製剤の5重量%超、又は製剤の10重量%超、又は製剤の15重量%超、又は20重量%超、及び又は製剤の25重量%超を構成し得る。制御放出剤は、50重量%以下、40重量%以下、35重量%以下、又は30重量%以下の量で存在し得る。好適な範囲には、5重量%～40重量%、10重量%～30重量%、及び15重量%～25重量%が含まれる。例としては、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、及び約25重量%が挙げられる。

40

【0102】

安定化されたマトリックス製剤で使用するのに好適な乳化剤の例には、混合脂肪酸モノグリセリドなどのHLBが7未満の親油性剤；混合脂肪酸ジグリセリド；脂肪酸モノ及びジグリセリドの混合物；親油性ポリグリセロールエステル；モノオレイン酸グリセリル、ジオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、モノパルミチン酸グリセリル、及びジパルミチン酸グリセリルを含むグリセロールエステル；脂肪酸のグリセリルラクトエステル；モノパルミチン酸プロピレングリコール、モノス

50

テアリン酸プロピレングリコール、及びモノオレイン酸プロピレングリコールなどのプロピレングリコールエステル；モノステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタンを含むソルビタンエステル；ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸を含む脂肪酸及びその石鹼；及びそれらの混合物モノオレイン酸グリセリル、ジオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、モノパルミチン酸グリセリル、及びジパルミチン酸グリセリル；脂肪酸のグリセリルラクトエステル；モノパルミチン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸プロピレングリコール、及びモノオレイン酸プロピレングリコールを含むプロピレングリコールエステル；モノステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタンを含むソルビタンエステル；ステアリン酸、パルミチン酸、及びオレイン酸を含む脂肪酸及びそれらの石鹼；及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

10

## 【0103】

安定化されたマトリックス製剤で使用するのに好ましいリポイド剤は、グリセリド及びその誘導体から選択される。好ましいグリセリドは、中鎖又は長鎖グリセリド、カプリロカプロイルマクロゴルグリセリド、及びそれらの混合物からなる群から選択される。好ましい中鎖グリセリドには、中鎖モノグリセリド、中鎖ジグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、モノラウリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、カプリル酸/カプリン酸グリセリド、モノカプリル酸グリセリル、モノジカプリル酸グリセリル、カプリル酸/カプリン酸リノール酸トリグリセリド、及びカプリル酸/カプリン酸/コハク酸トリグリセリドが含まれるが、これらに限定されない。

20

## 【0104】

低融点を有するモノグリセリドは、安定化されたマトリックス製剤を製造するために好ましい。好ましいモノグリセリドには、モノステアリン酸グリセリル、モノパルミチン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル、モノラウリン酸グリセリルなど、好ましくはモノステアリン酸グリセロール(GMS)が含まれるが、これらに限定されない。GMSは、天然の乳化剤である。油溶性であるが、水には溶けにくい。GMSは、3.8のHLB値を有する。親油性乳化剤は、例えば、約10重量%～約40重量%、又は約20重量%～約25重量%の範囲の量で存在し得る。他の例には、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、及び約25重量%が挙げられる。

30

## 【0105】

安定化されたマトリックス製剤で使用するのに好適な吸収促進剤の例として、ポリグリコール化グリセリド又はペグ化グリセリドとしても知られるポリエチレングリコシル化グリセリドなどのカプリロカプロイルマクロゴルグリセリドが挙げられるが、これらに限定されない。組成物中に使用され得るペグ化グリセリドは、モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドの混合物、並びにポリエチレングリコール、ポリエチレングリコシル化アーモンドグリセリド、ポリエチレングリコシル化コーングリセリド、及びポリエチレングリコシル化カプリリック/カプリクトリグリセリドのモノエステル及びジエステルを含むが、これらに限定されない。吸収促進剤は、13～18、又は13～15のHLB値を有し得る。

40

## 【0106】

1つの好ましい吸収促進剤は、GELUCIRE (Gattefosse Corporation, Paramus, N.J., USA)の商品名で知られている。GELUCIREは、ポリグリコール化グリセリドとしても知られる、グリセロール及びペグエステルの脂肪酸エステルのファミリーである周知の賦形剤である。GELUCIREは、持続放出医薬組成物の調製を含む様々な用途において使用される。GELUCIRE化合物は、両親媒性であり、融点、HLB、様々な溶媒への溶解度などの様々な物理的特性を伴って入手可能な、不活性な半固体のワックス状材料である。それらは本質的に界面活性であり、水性媒体に分散又は可溶化して、ミセル、微視的小球又は小胞を形成する。それらは融点/HLB値によって特定される。融点は摂氏で表される。融点及び/又はHLB値

50

の所望の特性を実現するように、異なるグレードの G E L U C I R E 賦形剤の 1 つ又は混合物を選択することができる。好ましい G E L U C I R E 組成物は、44 の融点及び 14 の H L B を有する、ラウロイルマクロゴルグリセリド及びラウロイルポリオキシグリセリドの混合物である G E L U C I R E 44 / 14 である。吸収促進剤は、例えば、約 5 重量% ~ 約 20 重量%、又は約 8 重量% ~ 約 15 重量%の量で存在し得る。他の例には、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%、約 13 重量%、約 14 重量%、及び約 15 重量%が挙げられる。

【0107】

ワックスマトリックスの低融点は、ワックスマトリックスの融点を超える約 0 ~ 約 50 の温度で、薬学的活性成分、例えば 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>2</sub>、25 - ヒドロキシ

10

【0108】

一態様では、安定化マトリックス製剤は、25 - ヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> 及び / 又は 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> のための油性ビヒクルを更に含み得る。薬学的に許容される任意の油を使用することができる。例としては、動物（例えば、魚）、植物（例えば、大豆）、及び鉱油が挙げられる。油は、使用される 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物を容易に溶解することが好ましい。好ましい油性ビヒクルは、鉱油、特に流動パラフィン及びスクアレンなどの非消化性油を含み得る。油性ビヒクルは、例えば、製剤の約 10 重量% ~ 約 50 重量%、又は約 15 重量% ~ 約 45 重量%、又は約 20 重量% ~ 約 40 重量%、又は約 30 重量% ~ 40 重量%の範囲の濃度で存在し得る。1つの型の実施形態では、好適な流動パラフィンは、以下のパラメータのうちの一つ以上によって特徴付けられ得る。比重が約 0.88 ~ 0.89；動粘度（40）が約 64 cSt ~ 約 70 cSt；分子量が 424；パラフィン系炭化水素が約 59%；及び流動点が -24。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率は、最適化され得る。したがって、より重い油成分が使用される場合、比較的少ないワックスマトリックスを使用することができ、より軽い油成分が使用される場合、比較的多いワックスマトリックスが使用され得る。

20

30

【0109】

本開示による安定化された制御放出組成物は、好ましくは、例えば、単位用量当たり 1 ~ 1000 µg の濃度の 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> 及び / 又は 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> を含むように設計され、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> の制御された又は実質的に一定の放出を、任意選択でヒト又は動物の胃腸管の回腸に長期間にわたってもたらずような方法で調製される。例示的な投薬量としては、単位用量当たり 1 µg ~ 1000 µg、1 µg ~ 600 µg、1 µg ~ 400 µg、1 µg ~ 200 µg、1 µg ~ 100 µg、5 µg ~ 90 µg、30 µg ~ 80 µg、20 µg ~ 60 µg、30 µg ~ 60 µg、35 µg ~ 50 µg、5 µg ~ 50 µg、及び 10 µg

40

【0110】

前述の製剤は、任意選択で、ハードカプセル製剤として存在し得る。したがって、本明細書における開示の別の態様は、例えば、経口投与のための、25 - ヒドロキシビタミン D 化合物を含有する徐放性ハードカプセル製剤である。製剤はまた、任意選択で、遅延放出特性を有し得る。本明細書に記載の方法のいずれかでは、25 - ヒドロキシビタミン D 化合物は、本明細書に記載のハードカプセル製剤の形態で投与され得る。

【0111】

25 - ヒドロキシビタミン D のハードカプセル製剤は、25 - ヒドロキシビタミン D を

50

必要とするあらゆる患者を治療するために使用され得る。ビタミンDの補給を必要とする患者には、健常な対象、ビタミンDの不足又は欠乏のリスクがあるか、それを有する対象、例えば、ステージ1、2、3、4、又は5のCKDを有する対象；ビタミンD強化ミルクを飲まない幼児、小児及び成人（例えば、乳糖不耐性の対象、牛乳アレルギーのある対象、牛乳を摂取しない菜食主義者、及び母乳で栄養を取る幼児）；くる病を有する対象；肌の色が濃い対象（例えば、米国では、白人女性の4%と比較して15~49歳のアフリカ系アメリカ人女性の42%がビタミンD欠乏である）；高齢者（日光に曝露されている間に皮膚でビタミンDを合成する能力が低下しており、また屋内に留まりやすい人）；施設に収容された成人（アルツハイマー病又は精神疾患を有する対象を含む、屋内に留まりやすい人）；露出する全ての皮膚を覆う対象（特定の宗教又は文化のメンバーなど）；日焼け止めを常用している対象（例えば、日焼け防御指数（SPF）が8の日焼け止めを塗布すると、ビタミンDの産生が95%低減し、SPFが高いほど皮膚のビタミンD産生が更に低減する可能性がある）；脂肪吸収不良症候群を有する対象（嚢胞性線維症、胆汁うっ滞性肝疾患、他の肝疾患、胆嚢疾患、膵臓酵素欠損症、クローン病、炎症性腸疾患、スブルー若しくはセリアック病、又は胃及び/若しくは腸の部分又は全部の外科的除去及び/若しくはバイパスを含むがこれらに限定されない）；炎症性腸疾患を有する対象；クローン病を有する対象；小腸切除を受けた対象；歯周病を有する対象；フェニトイン、フォスフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、及びリファンピンを含むビタミンDの異化作用を増加させる薬を服用している対象；コレステラミン、コレステポール、オルリスタット、鉱油、及び脂肪代替物を含むビタミンDの吸収を低減させる薬を服用している対象；ケトコナゾールを含むビタミンDの活性化を阻害する薬を服用している対象；コルチコステロイドを含むカルシウム吸収を低下させる薬を服用している対象；肥満を有する対象（体脂肪貯蔵部に蓄えられたビタミンDは生物学的利用能が低い）；骨粗鬆症を有する対象及び/又は閉経後の女性が含まれる。ビタミンDの食事摂取基準に関する医学研究所の報告によると、食物消費データは、若年及び高齢女性の両方のビタミンD摂取量の中央値が現在の推奨値を下回っていることを示唆しており、データは、若年及び高齢女性の50%超が、推奨量のビタミンDを摂取していないことを示唆している。

10

20

#### 【0112】

他の態様では、本発明の組成物及び方法は、ビタミンD応答性疾患、すなわち、ビタミンD、25-ヒドロキシビタミンD又は活性型ビタミンD（例えば、1,25-ジヒドロキシビタミンD）が疾患の発症若しくは進行を予防するか、又は疾患の兆候若しくは症状を低減する疾患の予防的又は治療的処置に有用である。そのようなビタミンD応答性疾患には、がん（例えば、乳がん、肺がん、皮膚がん、黒色腫、結腸がん、結腸直腸がん、直腸がん、前立腺がん、及び骨がん）が含まれる。1,25-ジヒドロキシビタミンDは、多くの細胞についてインビトロでの細胞分化を誘導し、かつ/又は細胞増殖を阻害することが観察されている。ビタミンD応答性疾患には、自己免疫疾患、例えば、I型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、多発性筋炎、皮膚筋炎、硬化性皮膚炎、線維症、グレーブス病、橋本病、急性又は慢性移植片拒絶、急性又は慢性移植片対宿主疾患、炎症性腸疾患、クローン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、湿疹及び乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎及び/又は慢性皮膚炎を含む皮膚炎も含まれる。ビタミンD応答性疾患には、他の炎症性疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、多発性嚢胞腎、多嚢胞性卵巣症候群、膵炎、腎炎、肝炎及び/又は感染症も含まれる。ビタミンD応答性疾患には、高血圧及び心血管疾患も含まれることが報告されている。したがって、本発明は、心血管疾患のリスクがあるか、又は罹患している対象、例えば、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、心筋梗塞、心筋虚血、脳虚血、脳卒中、うっ血性心不全、心筋症、肥満又は他の体重障害、脂質障害（例えば、高脂血症、関連する糖尿病性脂質異常症及び混合型脂質異常症を含む脂質異常症、低アルファリポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、及び低HDL（高密度リポタンパク質））、代謝障害（例えば、メタボリックシンドローム、II型真性糖尿病、I型真性糖尿病、高インスリン血症、耐糖能障害、インスリン抵抗性

30

40

50

、神経障害、腎症、網膜症、糖尿病性足潰瘍及び白内障を含む糖尿病性合併症)、及び/又は血栓症を有する対象の予防的又は治療的処置を企図する。

【0113】

ビタミンD化合物のレベルの調節から利益を得ることができる疾患には、(i)副甲状腺では - 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、二次性副甲状腺機能亢進症、(ii)膵臓では - 糖尿病、(iii)甲状腺では - 髄様がん、(iv)皮膚では - 乾癬、創傷治癒；(v)肺では - サルコイドーシス及び結核、(vi)腎臓では - 慢性腎臓病、低リン血症性VDRR、ビタミンD依存性くる病、(vii)骨では - 抗けいれん治療、骨線維形成不全症、嚢胞性線維性骨炎、骨軟化症、骨粗鬆症、骨減少症、骨硬化症、腎性骨萎縮症、くる病、(viii)腸内では - グルココルチコイド拮抗作用、特発性高カルシウム血症、吸収不良症候群、脂肪便症、熱帯性スプルー、並びに(ix)自己免疫障害が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0114】

実施形態では、ビタミンD化合物のレベルの調節から利益を得る疾患は、がん、皮膚障害(例えば、乾癬)、副甲状腺障害(例えば、副甲状腺機能亢進症及び二次性副甲状腺機能亢進症)、骨障害(例えば、骨粗鬆症)及び自己免疫障害から選択される。実施形態では、ハードカプセル25 - ヒドロキシビタミンD製剤は、SARS - CoV - 2感染症の治療に使用され得る。実施形態では、ハードカプセル製剤は、慢性腎臓病、任意選択で、ステージ3、4、又は5のCKD、任意選択でステージ3又は4のCKD、任意選択で、ステージ5のCKDを有する患者、及び任意選択で、血液透析を受けている患者における二次性副甲状腺機能亢進症の治療に使用され得る。25 - ヒドロキシビタミンDのハードカプセル製剤は、血清iPTHレベルの低下に使用され得る。

20

【0115】

限定するものではないが、本明細書に記載の製剤及び剤形は、慢性腎臓病(ステージ3、4、又は5)及び二次性副甲状腺機能亢進症を有する患者を治療するため、並びにビタミンD不足及びCOVID - 19に関連する症状を治療するために使用され得る。製剤は、CKD患者における副甲状腺ホルモンの有効な低減を達成するため、及び/又はSARS - CoV - 2に感染した患者を治療するために、長時間にわたってカルシフェジオールの制御放出に特に有用である。ハードカプセル製剤はまた、投与後最初の2時間でのAPIの早期放出を予防するのにも効果的である。したがって、本発明は、2相の酸性/中性条件下、例えばpH1.2又は1.5で2時間、次いでpH6.5又は6.8の緩衝化された水性媒体に移す条件下でインビトロ溶解プロファイルを有するカルシフェジオールの徐放性剤形を含み、最初の2時間の間に、約5%未満、又は約4%、又は約3%、又は約2%、又は約1%のカルシフェジオールが放出される。一態様では、溶解方法は、pH1.5で2時間、次いでpH6.5の緩衝媒体に移すことができる。別の態様では、溶解方法は、pH1.2で2時間、次いでpH6.8の緩衝媒体に移すことができる。例えば、溶解方法は、装置1又は2及び方法Bを使用し、任意選択で装置2を使用するUSP - NF方法<711>(1000mLの0.1NのHClを37.2で時間、排出し、次いで1000mLのpH6.8リン酸緩衝液を添加する)に従い得る。その後、pH6.8の緩衝媒体では、カルシフェジオールの放出は、4時間で最大約40%又は36%(2相溶解試験手順の開始から測定)、6時間で少なくとも60又は62%、及び8時間で少なくとも80又は84%であり得る。実施形態では、剤形は、カプセル、任意選択でハードカプセルであり得る。溶解条件は、本明細書に更に記載される標準的な条件であり得る。

30

40

【0116】

ハードカプセル製剤の1つの型は、親油性(任意選択でワックス状)充填剤、乳化剤、及び吸収促進剤、例えば、上記のワックスベースのマトリックス製剤と同一又は類似のものを含むか、又はワックスを省略し、代わりにより高濃度の他の親油性放出剤を含む、放出修飾剤を有する。マトリックスは、室温及び人体の正常な体温の両方で固体又は半固体であり得る。それはゆっくりと実質的に一定の様式で放出を開始し、少なくとも4時間、又は少なくとも8時間、又は少なくとも10時間、又は少なくとも12時間、任意選択で

50

、4～24時間、又は6～20時間、又は8～18時間、又は10～16時間、又は約12時間の期間で活性物質を制御放出する。放出機序は、例えば、下部小腸及び/又は結腸の管腔の内容物への、機械的浸食及び/又は漸進的崩壊によって支配され得る。

【0117】

ハードカプセルシェルは、ハードゼラチンカプセル及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、任意の好適な組成物から作製され得る。HPMCカプセルは、任意選択で、他の薬剤、例えば、ゲル化剤又はゲル化助剤で修飾され得る。ハードカプセルシェルは、約0.01～約10重量%のゲル化剤を含み得る。ゲル化剤は、ジェランガムを含み得る。

【0118】

米国特許第5,264,223号及び同第5,431,917号は、HPMCをカラギーナンなどのゲル化剤とともに使用することによって産生されたカプセルを記載している。かかるカプセルの産生は、ゼラチンカプセルと同様の温度設定で行われると主張されていた。Shionogi Qualicaps Co. (Japan)は、ゲル化助剤としてのカラギーナン(例えばカップ及び/又はイオタカラギーナン)及びゲル化促進剤としての塩化カリウムを含有するHPMCカプセルを産生する。米国特許第6,410,050B1号は、ペクチン及びグリセリンを含有するセルロースカプセル(HPMCを含む)を記載している。米国特許第6,517,865B2号は、ジェランガムなどの親水コロイド及び金属イオン封鎖剤(EDTA、クエン酸ナトリウム、及びクエン酸など)を含むHPMCカプセルを記載している。例えば、それは、2～10%の含水量、及び2%水溶液中で20で測定された3～15cpsの粘度を有する少なくとも1つのセルロースエーテルを90～99.98重量%、ジェランガムを0.01～5重量%、並びにEDTA、クエン酸ナトリウム、クエン酸及びそれらの組み合わせからなる群から選択される金属イオン封鎖剤を0.01～8重量%有するカプセル材料を記載している。例えば、2～10%の含水量、及び2%水溶液中で20で測定された3～15cpsの粘度を有する、少なくとも1つのセルロースエーテル、任意選択で、HPMC、並びにジェランガム、任意選択で、約0.01～約10重量%、又は約1%～約8%、又は約2%～約7%、又は約4%～約6%、又は約5重量%の量のジェランガムを含有するHPMCカプセルを使用することが企図される。かかるゼラチン化HPMCカプセルは、ゼラチン化助剤を含まないHPMCカプセルと比較して、例えば、胃内で破裂又は崩壊時間がより遅くなると考えられている。更に、又は代替的に、HPMCカプセルは、胃環境におけるカプセルシェルの溶解又は崩壊を遅延又は予防するための腸溶性コーティングを含み得る。酸性媒体での溶解に抵抗し、中性及びアルカリ性媒体で溶解する腸溶性コーティング材料が知られており、例えば、アクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、セラック、セルロースアセテートトリメリート、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、並びにエチルセルロース、中鎖トリグリセリド、オレイン酸、アルギン酸ナトリウム、及びステアリン酸の混合物を含むコーティング溶液が含まれる。ゲル化剤を含まないが、又はそのパーセンテージが小さい(例えば、0～4%w/w)のハードカプセルは、任意選択で、腸溶性コーティングされ、投薬後0～2時間で最小限からゼロの放出を達成することができる。

【0119】

ハードゼラチンシェル中に25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む組成物は、本明細書に記載の任意のもの、例えば固体又は半固体組成物、任意選択でワックスマトリックスを含み得る。ワックスの量は、固体又は半固体組成物の重量に基づいて、約20重量%～約36重量%であり得る。ワックスマトリックスのワックスは、非消化性ワックス、任意選択で、パラフィンワックスを含み得る。25-ヒドロキシビタミンD化合物を含む組成物は、油性ビヒクルを、任意選択で、固体又は半固体組成物の重量に基づいて約25重量%～約41重量%の量で更に含み得る。油性ビヒクルは、非消化性油、任意選択で鉱油を

10

20

30

40

50

含むか、又はそれからなり得る。25 - ヒドロキシビタミンD化合物を含む組成物は、安定化剤を、任意選択で、固体又は半固体組成物の重量に基づいて約2重量% ~ 約18重量%の範囲の量で更に含み得る。安定化剤は、セルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み得る。25 - ヒドロキシビタミンD化合物を含む組成物は、乳化剤を、例えば、固体又は半固体組成物の重量に基づいて約10重量% ~ 約26重量%の範囲の量で更に含み得る。乳化剤は、例えば、長鎖の飽和及び不飽和脂肪酸のモノ及びジグリセリルエステルを含み得る。25 - ヒドロキシビタミンD化合物を含む組成物は、吸収促進剤を、任意選択で、固体又は半固体組成物の重量に基づいて約3重量% ~ 約17重量%の範囲の量で更に含み得る。吸収促進剤は、グリセロールの脂肪酸エステル及びペグエステル、任意選択で、ラウロイルポリオキシグリセリドを含むか、又はそれらからなり得る。25 - ヒドロキシビタミンD化合物を含む組成物は、25 - ヒドロキシビタミンDのための溶媒を、任意選択で、固体又は半固体組成物の重量に基づいて約0.2重量% ~ 約6重量%の範囲の量で更に含み得る。溶媒は、アルコール、任意選択で、エタノールを含むか、又はそれからなり得る。ハードカプセル剤形は、例えば、約0.1  $\mu\text{g}$  ~ 約2 mgの範囲の量で25 - ヒドロキシビタミンD化合物を含み得る。25 - ヒドロキシビタミンD化合物は、25 - ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含むか、又はそれからなり得る。剤形は、例えば、6  $\mu\text{g}$  ~ 500  $\mu\text{g}$ の生物学的利用可能な25 - ヒドロキシビタミンDを含み得る。ハードカプセル剤形は、ステージ3、4又は5の慢性腎臓病を有する患者における二次性副甲状腺機能亢進症を治療するために使用され得る。

10

**【0120】**

20

カルシフェジオールハードカプセル製剤は、カプセルシェルに流動性材料を充填すること、又はカプセルシェルに固体若しくは半固体材料の塊若しくはスラグを充填すること、又は固体若しくは半固体の塊をシェル組成物でエンローピング又はコーティングすることを含む、任意の好適な方法によって調製され得る。ハードカプセルのサイズは、パラフィン及び他の賦形剤の特定の充填比に応じて、例えば、サイズ3 ~ サイズ4に調整され、薬物の放出を更に制御し得る。

**【0121】**

以下の表に、様々な割合の賦形剤を含む25 - ヒドロキシビタミンDのHPMCハードカプセル製剤の例を示す(全てのパーセンテージは、カプセル中の充填材料の重量に基づいている)。

30

40

50

【表 2】

材料	約0%のパラ フィンワッ クス カプセル 中%	0%のパラ フィンワ ックス カプセル 中%	0%のパラフ インワッ クス カプセル 中%	10%のパラ フィンワッ クス カプセル 中%	20%のパラ フィンワッ クス カプセル 中%	30%のパラ フィンワッ クス カプセル 中%	40%のパラ フィンワッ クス カプセル 中%
カルシフェジオー ル	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%
パラフィン	0~2%	0.00%	0.00%	10.00%	20.00%	30.00%	40.00%
鉱油	45.34%	35.34%	55.34%	45.34%	35.34%	25.34%	15.34%
ヒプロメロース K100	10~15%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
モノ及びジグリセ リド	22~28%	41.5%	22.55%	22.55%	22.55%	22.55%	22.55%
ラウロイルポリオ キシグリセリド	14.75%	10.75%	9.75%	9.75%	9.75%	9.75%	9.75%
脱水エタノール	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%
BHT	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
合計	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

10

20

## 【0122】

実験計画法(DOE)研究を実施し、パラフィンワックスを製剤の20~40重量%(シェル材料を含まない)、ラウロイルポリオキシグリセリドを4.75~14.75%、モノグリセリド及びジグリセリドを22.5~12.5%、並びにHPMCを6~14%に変化させた。鉱油は、全ての製剤において30%に一定に保たれた。このDOEから、Rayaldee(登録商標)ERC製剤よりも遅いインピトロ放出プロファイルを達成するには、パラフィンワックスのパーセンテージを35%超、ラウロイルポリオキシグリセリドを約4.75%にし得ることがわかった。

30

## 【0123】

以下の表に、追加のワックスベースのハードカプセル製剤、植物ベースのカプセルシェルを備えたRayaldee(登録商標)型ソフトカプセル製剤(参照)、及び修飾ワックスベースのソフト植物ベースカプセル製剤の例を提供する。ソフトカプセルは、例えば、修飾デンプン及びイオタカラギーナンを含有するOptiShell(登録商標)植物ベースのカプセルであり得る。

40

50

【表 3】

賦形剤	機能	Rayaldee(登録商標)型ソフトカプセル (参照)	修飾ワックスペースソフトカプセル(遅い)	修飾ワックスペースソフトカプセル(速い)	HPMCハードカプセル(サイズ3)	HPMCハードカプセル(サイズ4)
		参照	試験2	試験1	試験3	試験4
カルシフェジオール	25-ヒドロキシビタミンD活性物質	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0194%
パラフィンワックス	制御放出剤	20.00%	39.00%	5.00%	28.00%	19.95%
鉱油	担体	35.34%	30.34%	45.34%	27.39%	35.26%
ヒプロメロース	安定剤	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	9.98%
モノ及びジグリセリド	乳化剤	22.55%	13.55%	22.55%	20.50%	22.50%
ラウロイルポリオキシシルグリセリド	吸収促進剤	9.75%	4.75%	14.75%	11.75%	9.73%
脱水エタノール	溶媒	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.54%
BHT	抗酸化剤	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
合計	-	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

10

20

30

## 【0124】

下の表に記載されているのは、ゼラチン化されたHPMCカプセルシェルを備えた、25-ヒドロキシビタミンDの別のハードカプセル製剤である。ジェランガムは親水性ポリマーであり、上記参照ソフトカプセル製剤の植物カプセルシェルに使用されるカラギーナンと同様の特性を有する。ゼラチン化HPMCカプセルは、非ゼラチン化HPMCカプセルよりも胃内での破裂/崩壊時間が遅くなる。

40

50

【表 4】

充填材料	充填の重量%	mg/カプセル
カルシフェジオール	0.0194%	0.03
パラフィン	27.95%	43.32
鉱油	32.26%	50
ヒプロメロースk100	9.98%	15.47
モノ及びジグリセリド	17.5%	27.13
ラウロイルポリオキシグリセリド	9.73%	15.08
脱水エタノール	2.54%	3.94
BHT	0.02%	0.03
合計	100%	155
シェル材料	シェルの重量%	mg/カプセル
ヒプロメロース	qsp100	35.283
ジェランガム	5	1.9
二酸化チタン	2	0.76
有機着色剤	0.15	0.057
合計	100	38

10

20

## 【0125】

組成物は、サイズ4のゼラチン化HPMCカプセルシェル、例えばジェランガムを含有するHPMCカプセルに充填することができる。

## 【0126】

したがって、本明細書の開示の別の態様は、25-ヒドロキシビタミンDのゼラチン化HPMCハードカプセル製剤である。製剤は、単位用量当たり0.1µg～約2mgの25-ヒドロキシビタミンD化合物、任意選択で25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>及び/又は25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を含み得る。25-ヒドロキシビタミンD化合物の量は更に、約1µg～約1mg、又は約10µg～約900µg、又は約20µg～約600µg、又は約30µg～約300µg又は約60µg～約300µgの範囲、例えば、約20µg、又は約25µg、又は約30µg、又は約40µg、又は約50µg、又は約60µg、又は約70µg、又は約80µg、又は約200µg、又は約300µg、又は約600µg、又は約900µgであり得る。製剤は、ハードカプセルシェル中の充填材料の総重量に基づいて、約20重量%～約36重量%のワックス、任意選択で、非消化性ワックス、例えばパラフィンワックスを含み得る。ワックスの量は更に、約22重量%～約34重量%、又は約24重量%～約32重量%、又は約26重量%～約30重量%の範囲、例えば、約25重量%、約26重量%、約27重量%、約28重量%、約29重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、又は約33重量%であり得る。製剤は、ハードカプセルシェル中の充填材料の総重量に基づいて、約25重量%～約41重量%の油性ビヒクル、任意選択で、上記の油性ビヒクル、例えば非消化性油、例えば鉱油を含み得る。油性ビヒクルの量は更に、約27重量%～約39重量%、又は約29重量%～約37重量%、又は約31重量%～約35重量%の範囲、例えば、約29重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、約33重量%、約34重量%、約35重量%、約36重量%、又は約37重量%であり得る。製剤は、ハードカプセルシェル中の充填材料の総重量に基づいて、約2重量%～約18重量%の安定化剤、任意選択で、上記の安定化剤、

30

40

50

例えばセルロースエーテル、例えばヒプロメロースを含み得る。安定化剤の量は更に、約 4 重量% ~ 約 16 重量%、又は約 6 重量% ~ 約 14 重量%、又は約 8 重量% ~ 約 12 重量% の範囲、例えば、約 5 重量%、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%、又は約 13 重量% であり得る。製剤は、ハードカプセルシェル中の充填材料の総重量に基づいて、約 10 重量% ~ 約 26 重量% の乳化剤、任意選択で、上記の乳化剤、例えば、長鎖飽和及び不飽和脂肪酸のモノ及びジグリセリルエステルを含む混合物、例えば、モノ及びジグリセリド NF を含み得る。乳化剤の量は更に、約 12 重量% ~ 約 24 重量%、又は約 14 重量% ~ 約 22 重量%、又は約 16 重量% ~ 約 20 重量% の範囲、例えば、約 13 重量%、約 14 重量%、約 15 重量%、約 16 重量%、約 17 重量%、約 18 重量%、約 19 重量%、約 20 重量%、約 21 重量%、約 22 重量%、又は約 23 重量% であり得る。製剤は、ハードカプセルシェル中の充填材料の総重量に基づいて、約 3 重量% ~ 約 17 重量% の吸収促進剤、任意選択で上記の吸収促進剤、例えばグリセロールの脂肪酸エステル及びペグエステル、例えば、ラウロイルポリオキシグリセリド (44 / 14) を含み得る。吸収促進剤の量は更に、約 5 重量% ~ 約 15 重量%、又は約 7 重量% ~ 約 13 重量%、又は約 9 重量% ~ 約 11 重量% の範囲、例えば、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%、又は約 13 重量% であり得る。25 - ヒドロキシビタミン D 活性物質は、製剤中に約 0.2 重量% ~ 約 6 重量%、又は約 0.5 重量% ~ 約 5 重量%、又は約 1 重量% ~ 約 4 重量%、又は約 2 重量% ~ 約 4 重量%、例えば、約 1.5 重量%、又は約 2.0 重量%、又は約 2.5 重量%、又は約 3 重量%、又は約 3.5 重量%、又は約 4 重量% の量で存在するアルコール担体、例えばエタノールに溶解することができる。製剤は、少量の防腐剤、例えば抗酸化剤、例えば BHT を、例えば約 0.005 重量% ~ 約 1 重量%、又は約 0.01 重量% ~ 約 0.05 重量% の範囲、例えば、約 0.02 重量% 含み得る

【0127】

10

20

別のハードカプセル製剤型では、ワックスを省略でき、例えば、乳化剤及び/又は吸収促進剤の濃度を増加させることができる。製剤は、単位用量当たり 0.1 µg ~ 約 2 mg の 25 - ヒドロキシビタミン D 化合物、任意選択で 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> 及び/又は 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> を含み得る。25 - ヒドロキシビタミン D 化合物の量は更に、約 1 µg ~ 約 1 mg、又は約 10 µg ~ 約 900 µg、又は約 20 µg ~ 約 600 µg、又は約 30 µg ~ 約 300 µg 又は約 60 µg ~ 約 300 µg の範囲、例えば、約 20 µg、又は約 25 µg、又は約 30 µg、又は約 40 µg、又は約 50 µg、又は約 60 µg、又は約 70 µg、又は約 80 µg、又は約 200 µg、又は約 300 µg、又は約 600 µg、又は約 900 µg であり得る。製剤は、ハードカプセルシェル中の充填材料の総重量に基づいて、約 25 重量% ~ 約 50 重量% の油性ビヒクル、任意選択で、上記の油性ビヒクル、例えば非消化性油、例えば鉱油を含み得る。油性ビヒクルの量は更に、約 25 重量% ~ 約 45 重量%、又は 27 重量% ~ 約 45 重量%、又は 27 重量% ~ 約 39 重量%、又は約 29 重量% ~ 約 37 重量%、又は約 31 重量% ~ 約 35 重量% の範囲、例えば、約 30 重量%、約 32 重量%、約 34 重量%、約 36 重量%、約 38 重量%、約 40 重量%、約 42 重量%、約 44 重量%、又は約 46 重量% であり得る。製剤は、ハードカプセルシェル中の充填材料の総重量に基づいて、約 2 重量% ~ 約 20 重量% の安定化剤、任意選択で、上記の安定化剤、例えばセルロースエーテル、例えばヒプロメロースを含み得る。安定化剤の量は更に、約 4 重量% ~ 約 16 重量%、又は約 6 重量% ~ 約 14 重量%、又は約 8 重量% ~ 約 12 重量% の範囲、例えば、約 5 重量%、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%、又は約 14 重量% であり得る。製剤は、ハードカプセルシェル中の充填材料の総重量に基づいて、約 15 重量% ~ 約 45 重量% の乳化剤、任意選択で、上記の乳化剤、例えば、長鎖飽和及び不飽和脂肪酸のモノ及びジグリセリルエステルを含む混合物、例えば、モノ及びジグリセリド NF を含み得る。乳化剤の量は更に、

30

40

【0128】

約 17 重量% ~ 約 42 重量%、若しくは 18 重量% ~ 約 40 重量%、若しくは 20 重量

50

% ~ 約 36 重量%、若しくは 20 重量% ~ 約 34 重量%、若しくは 約 20 重量% ~ 約 32 重量%、若しくは 約 20 重量% ~ 約 30 重量%、若しくは 約 22 重量% ~ 約 28 重量% の範囲、又は例えば、約 18 重量%、約 20 重量%、約 22 重量%、約 24 重量%、約 26 重量%、約 28 重量%、約 30 重量%、約 32 重量%、約 34 重量%、約 36 重量%、若しくは 約 40 重量% であり得る。製剤は、ハードカプセルシエル中の充填材料の総重量に基づいて、約 8 重量% ~ 約 22 重量% の吸収促進剤、任意選択で上記の吸収促進剤、例えばグリセロールの脂肪酸エステル及びペグエステル、例えば、ラウロイルポリオキシグリセリド (44 / 14) を含み得る。吸収促進剤の量は更に、約 8 重量% ~ 約 20 重量%、又は約 9 重量% ~ 約 18 重量%、又は約 10 重量% ~ 約 16 重量% の範囲、例えば、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%、約 13 重量%、約 14 重量%、約 15 重量%、又は約 16 重量% であり得る。25 - ヒドロキシビタミン D 活性物質は、製剤中に約 0.2 重量% ~ 約 6 重量%、又は約 0.5 重量% ~ 約 5 重量%、又は約 1 重量% ~ 約 4 重量%、又は約 2 重量% ~ 約 4 重量%、例えば、約 1.5 重量%、又は約 2.0 重量%、又は約 2.5 重量%、又は約 3 重量%、又は約 3.5 重量%、又は約 4 重量% の量で存在するアルコール担体、例えばエタノールに溶解することができる。製剤は、少量の防腐剤、例えば抗酸化剤、例えば BHT を、例えば約 0.005 重量% ~ 約 1 重量%、又は約 0.01 重量% ~ 約 0.05 重量% の範囲、例えば、約 0.02 重量% 含み得る

10

#### 【0129】

別の態様では、25 - ヒドロキシビタミン D 化合物は、小児患者への投薬に好適なかかる製剤を含む国際 (PCT) 出願公開第 2020 / 044314A1 号に記載の製剤の形態で投与され得る。

20

#### 【0130】

かかる製剤は、ポリマーネットワークに埋め込まれたビタミン D 化合物、任意選択で 25 - ヒドロキシビタミン D 又はカルシフェジオールを含み得る。ポリマーは水不溶性であり得、任意選択で膨潤性であり得る。実施形態では、製剤は、例えば経口使用のための、徐放性製剤であり得る。

#### 【0131】

かかる製剤は、ビタミン D 化合物、任意選択で、25 - ヒドロキシビタミン D 又はカルシフェジオールと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む球状化ペレット製剤を含み得る。実施形態では、製剤は、例えば経口使用のための、徐放性製剤であり得る。実施形態では、製剤は、遅延放出製剤又は遅延持続放出製剤であり得る。球状化ペレットは、任意選択で腸溶性コーティングされたカプセルに入れることができる。あるいは、ペレットを腸溶コーティングすることができる。

30

#### 【0132】

かかる製剤は、脂肪酸グリセリド混合物中に分散されたビタミン D 化合物、任意選択で、25 - ヒドロキシビタミン D 又はカルシフェジオールを含むビタミン D 製剤を含み得る。実施形態では、製剤は、例えば経口使用のための、徐放性製剤であり得る。

#### 【0133】

かかる製剤は、ビタミン D 化合物、任意選択で、25 - ヒドロキシビタミン D 又はカルシフェジオールと、薬学的に許容される賦形剤と、を含むナノ / マイクロ粒子製剤を含み得る。実施形態では、ナノ / マイクロ粒子製剤は、例えば、賦形剤として徐放性ポリマーを使用することにより、ビタミン D 化合物の徐放を提供することができる。

40

#### 【0134】

かかる製剤は、ビタミン D 化合物、任意選択で、25 - ヒドロキシビタミン D 又はカルシフェジオールと、薬学的に許容される脂質と、を含む脂質微粒子製剤を含み得る。実施形態では、製剤は、例えば経口使用のための、徐放性製剤であり得る。

#### 【0135】

かかる製剤は、ビタミン D 化合物、任意選択で、25 - ヒドロキシビタミン D 又はカルシフェジオールと、薬学的に許容される賦形剤と、を含むノンパレルシード製剤を含み得る。実施形態では、製剤は、例えば経口使用のための、徐放性製剤であり得る。実施形態

50

では、賦形剤は、徐放性ポリマーコーティングを含むことができる。

【0136】

かかる製剤は、ビタミンD化合物、任意選択で、25-ヒドロキシビタミンD又はカルシフェジオールと、吸収促進剤、球状化助剤、水不溶性ポリマー、及び結合剤の群における1つ以上の賦形剤から選択される薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物を含み得る。実施形態では、製剤は、例えば経口使用のための、徐放性製剤であり得る。

【0137】

かかる製剤は、ビタミンD化合物、任意選択で25-ヒドロキシビタミンD又はカルシフェジオールと、徐放剤と、界面活性剤と、を含む噴霧凝固させた脂質ビタミンD製剤を含み得る。実施形態では、製剤は、例えば経口使用のための、徐放性製剤であり得る。

10

【0138】

ハードカプセル又はソフトカプセルのいずれかのシェル組成物は、好ましい実施形態では、低pH環境で安定な組成物であり得る。

【0139】

本明細書に記載の25-ヒドロキシビタミンDの投与及びCOVID-19の治療は、追加の療法の存在下又は非存在下で実施され得る。例えば、COVID-19の追加治療には、抗ウイルス薬、抗マラリア薬（クロロキン、ヒドロキシクロロキン）、及び抗生物質のクラスにおける1つ以上の化合物を含み得る。別の例として、ビタミンD作用の増強のための薬剤、例えば25-ヒドロキシビタミンD化合物及び1,25-ジヒドロキシビタミンD化合物の異化作用を遅らせることができるCYP24阻害剤を投与し得る。

20

【0140】

抗ウイルス剤には、抗レトロウイルス剤、SARS-CoV-2ウイルスに対する抗体、逆転写酵素の阻害剤が含まれ、マラビロック、エンフビルチド、アマンタジン、ラミブジン、ネビラピン、エファビレンツ、ドルテグラビル、エルピテグラビル、ラルテグラビル、アシクロビル及びアシクロビルのヌクレオシド類似体、ガンシクロビル、シドフォビル、フォルカルネット、リバビリン、インターフェロナルファ、ペグ化インターフェロナルファ、ボセプレビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、オセルタミビル、ザナミビル、リマンタジン、ペレミビル、バラシクロビル、ペンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、テノホビル、アデフォビル、エンテカビル、ラミブジン、テルビブジン、リバビリン、グレカプレビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、シメプレビル、ボキシラプレビル、ダクラタスビル、エルバスビル、レディパスビル、オンピタスビル、ピブレンタスビル、ベルパタスビル、ダサブビル、ファムシクロビル、レムデシビル、トリフルリジン並びにソフォビルのうちの1つ以上が含まれ得る。他の抗ウイルス剤には、ウイルス/非ウイルス標的を標的とすることができるペプチドベースの化合物、及びウイルス/非ウイルス標的を標的とすることができるDNAベースの化合物が含まれる。

30

【0141】

組み合わせのための抗ウイルス剤は、例えば、GlaxoSmithKlineのRetrovir（登録商標）（3'-アジド-3'-デオキシピリミジン、ジドブジン）及び3'-アジド-3'-デオキシチミジン（AZT）、Hoffmann-LaRocheのHMD（登録商標）（2',3'-ジデオキシシチジン、ザルシタピン）、Bristol Myers-SquibbのVidex（登録商標）又はVidex EC（登録商標）（2',3'-ジデオキシイノシン、ジダノシン）、GlaxoSmithKlineのEpiVir（登録商標）（ラミブジン）、Bristol Myers-SquibbのZerit（登録商標）（スタブジン）、GileadのViread（登録商標）（テノホビルDF）、GlaxoSmithKlineのziagen（登録商標）（アバカビル）、Gilead SciencesのEmtriva（登録商標）（エムトリシタピン、FTC）；又は非ヌクレオシド類似体、例えば、Pfizerのrescriptor（登録商標）（デラビルジン）、Bristol Meyer SquibbのSustiva（登録商標）（エファビレンツ）、Boehringer-Ingelheim

50

の *viramune* (登録商標) (ネビラピン、11-シクロプロピル-4-メチル-5, 11-ジヒドロ-6H-ジピリド[3, 2-b:2', 3'-e][1, 4]ジアゼピン-6-オン)、ホスホノギ酸三ナトリウム、アンモニウム-21-タングステンナト-9-アンチモネート、1-D-リボフラノキシル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; ウイルス又はレトロウイルスプロテアーゼの阻害剤、例えばウイルスアスパラギン酸プロテアーゼの阻害剤、例えば *GlaxoSmithKline* の *Aganerasase* (登録商標) (アンブレナビル)、*Bristol-Myers Squibb* の *reyataz* (登録商標) (アタザナビル)、*GSK* の *lexiva* (登録商標) (フォサンブレナビル)、*Merck & Co* の *Crixivan* (登録商標) (インジナビル) などの HIV プロテアーゼの阻害剤; *Agouron* の *Viracept* (登録商標) (ネルフィナビル)、*Abbott* の *Norvir* (登録商標) (リトナビル); *Hoffmann-La Roche* の *Fortovase* (登録商標) 及び *Invirase* (登録商標) (サキナビル); 及びラシナビル(5(S)-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4(S)-ヒドロキシ-6-フェニル-2(R)(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)-ヘキサノイル-(L)-バリル-N-(2-メトキシ-エチル)-アミド)、アドリアマイシン、*GlaxoWellcome* の *KVX-478* などの他の化合物; *Vertex* の *VX-478*; *Kissei Pharmaceuticals* の *141W94*; *Agouron* の *AG-1343*; *Nippon Mining* の *KN I-272*; *Upjohn* の *U-96988*; *Boehringer-Ingelheim* の *BILA-2011BS* (パリナビル); 例えば、ポリマンノアセテートなどのウイルス侵入を防止する化合物; 例えば、*Hoffmann-La Roche* の *Fuzeon* (登録商標) (エンフビルチド、T-20) などの融合阻害剤; 又は、*GlaxoKlineSmith* の *Epzicom* (登録商標) (アバカビル及びラミブジン)、*GlaxoKlineSmith* の *Trizivir* (登録商標) (アバカビル、ラミブジン及びジドブジン)、*Gilead Sciences* の *Truvada* (登録商標) (エムトリシタピン及びテノフィルDF)、*GlaxoKlineSmith* の *Combivir* (登録商標) (ラミブジン及びジドブジン)、*Abbott* の *Kaletra* (登録商標) (ロピナビル及びリトナビル) などの任意の組み合わせのうち1つ以上であり得る。

10

20

30

40

50

#### 【0142】

抗菌剤には、スルホンアミド、クロロフェニコールなどのアンフェニコール、スペクチノマイシン、トリメトプリム、チジェンサイクリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、リネゾリド、デオキシクリン、イミペネムなどのカルバペネム、メロペネム、アズトレオナム、チカラシリンクルブネート、ピペラシイン-タゾバクタム、セファロスポリン、例えば、セフトリアキソン、セフトジジム、及びセフェピム、ゲンタマイシン、トブラマイシン、及びアミカシン、ケトライド、アキサキン(ロメフロキサシン)、フロキシ(オフロキサシン)、ノロキシ(ノルフロキサシン)、テキン(ガチフロキサシン)、シプロ(シプロフロキサシン)、アベロックス(モキシフロキサシン)、レバキン(レボフロキサシン)、ファクティブ(ゲミフロキサシン)、シノバック(シノキサシン)、ネグラム(ナリジクス酸)、トラバン(トロバフロキサシン)、及びザガム(スバルフロキサシン)を含むキノロン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、及びオキシフロキサシンなどのフルオロキノロン、バンコマイシン、ポリミキシンB及びコリスチンなどのポリミキシン、セファロスポリン、カルベペネム、アキサキン(ロメフロキサシン)、フロキシ(オフロキサシン)、ノロキシ(ノルフロキサシン)、テキン(ガチフロキサシ)、シプロ(シプロフロキサシン)、アベロックス(モキシフロキサシン)、レバキン(レボフロキサシン)、ファクティブ(ゲミフロキサシン)、シノビック(シノキサシン)、ネグラム(ナリジクス酸)、トラバン(トロバフロキサシン)、及びザガム(スバルフロキサシン)を含むマクロライド、バンコマイシン、クリンダマイシン、イソニアジド、リコサミド、ムピロシン、リファンピン、エタンブトール、ピラジナミド、バシトラシン、ポリミキシン、スルホンアミド、グリコペプチド及びニトロイミダ

ゾール、チカルシリン、カルボキシペニシリン、フェニコール、テトラサイクリン、ストレプトグラミン、オキサゾリジノン、クロラムフェニコール、リファマイシン、並びにペニシリン、例えば、ペニシリンV、ペニシリンG、プロカインペニシリンG、ベンザチンペニシリンG、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン及びフルクロキサシリン、アンピシリン、アモキシシリン、プロピシリン、フェネシリン、アジドシリン、クロメトシリン、及びペナメシリン、又はそれらの組み合わせのうちの一つ以上を含み得る。

【0143】

別の態様では、治療は、コルチコステロイド、例えば、クラスA（ヒドロコルチゾン型）、クラスB（トリアムシノロンアセトニド型）、クラスC（ベタメタゾン型）、及びクラスD（ヒドロコルチゾン - 17 - ブチレート及びクロベタゾン - 17 - ブチレート型）における一つ以上の投与を含み得る。例えば、コルチコステロイドには、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ブデソニド、フルオシノロン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、フルチカゾン、及びモメタゾンが含まれ得る。プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（Becloment（登録商標）、Qvar（登録商標）、Vanceneril（登録商標））、トリアムシノロンアセトニド（Azmacort（登録商標））、モメタゾン（Asthmanex（登録商標））、ブデソニド（Pulmocort（登録商標））、Symbicort（登録商標））、フルニソリド（Aerobid（登録商標））、サルメテロールを伴うフルチカゾン（Advair（登録商標））、及びフマル酸ホルメテロール二水和物を伴うフロ酸モメタゾン（Dulera（登録商標））などのコルチコステロイドは、吸入によって送達され得る。

【0144】

対象は、マウス及びハムスターなどの齧歯目の哺乳動物、並びにウサギなどの兔形目の哺乳動物、ネコ科（ネコ）及びイヌ科（イヌ）を含む食肉目からの哺乳動物、ウシ科（ウシ）及びイノシシ科（ブタ）を含む偶蹄目の哺乳動物、又はウマ科（ウマ）を含む奇蹄目の哺乳動物を含むが、これらに限定されない哺乳動物であり得る。いくつかの態様では、哺乳動物は、霊長目、Ceboid目又はSimoid目（サル）に属するか、又は真猿亜目（ヒト及び類人猿）に属する。いくつかの態様では、哺乳動物は、ヒトである。

【0145】

様々な態様では、対象は、SARS-CoV-2に感染している。様々な態様では、対象は、SARS-CoV-2感染症と診断されている。場合によっては、診断は、臨床徴候及び症状に関係なく、臨床検査に基づくことができる。例えば、診断は、喉のぬぐい検体試料での陽性のウイルス核酸検査結果に基づくことができる。態様では、対象は、ウイルス核酸検査ではなく、症状及び曝露のみに基づいて、SARS-CoV-2感染症であると臨床的に診断される。様々な態様では、臨床的に診断された対象は、コロナウイルス肺炎と一致する肺画像化特徴の存在を示す対象である。様々な場合では、対象は、SARS-CoV-2に感染した対象であり、診断されておらず、そうでなければ感染症に気づいていない。場合によっては、対象は、無症候性であり得る。

【0146】

様々な態様では、患者のベースライン血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルは、約30 ng/mL未満、又は約20 ng/mL未満、又は20 ng/mLから30 ng/mLの範囲、又は約20 ng/mLから約25 ng/mLの範囲であり得る。

【0147】

様々な態様では、対象は、以下の症状、発熱、疲労、咳、及び/又は呼吸困難のうちの一つ以上を示す。例示的な場合では、対象は、肺炎又は肺炎様症状を示す。任意選択で、対象は、コロナウイルス疾患2019（COVID-19）と診断されている。COVID-19の確認された症例のWorld Health Organizationの定義は、臨床的徴候及び症状に関係なく、臨床検査によってSARS-CoV-2に感染していることが示された人である。様々な場合では、対象は、少なくとも又は50歳以上、

10

20

30

40

50

60歳、70歳、又は80歳である。様々な態様では、対象は、心血管疾患、真性糖尿病、肥満、高血圧、慢性肺疾患、がん、慢性腎臓病（CKD）を含むがこれらに限定されない、少なくとも1つの基礎疾患を有する。任意選択で、その対象はステージ3又はステージ4のCKDを有する。任意選択で、対象は、ステージ5のCKDを有する。任意選択で、患者は、少なくとも15 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>のeGFRを有し、更に任意選択で、60 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>未満のeGFRを有する。様々な態様では、患者は、透析療法、例えば血液透析療法を受けている。

【0148】

化合物及び方法は、別段記載しない限り、追加の任意選択の要素、特徴、及び以下に更に記載される（図面に示されるものを含む）ステップのうちの一つ以上の任意の組み合わせを含む、実施形態を含むことが企図される。

10

【0149】

人体に対して実施される方法の特許を禁止する管轄区域においては、組成物のヒト対象への「投与」の意味は、ヒト対象が任意の手法（例えば、経口、吸入、局所適用、注射、挿入など）で自己投与するであろう制御された物質を処方することに限定されるものとする。特許可能な主題を定義する法律又は規制と一致する最も広い合理的な解釈が意図されている。人体に対して実施される方法の特許を禁止しない管轄区域では、組成物の「投与」は、人体に対して実施される方法及び前述の活動の両方を含む。

【0150】

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

20

【実施例】

【0151】

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

【0152】

実施例 1

これは、「ドライブスルー」検査センターに来院しているSARS-CoV-2患者におけるERC（Rayaldee（登録商標）として市販されている）の二重盲検ランダム化プラセボ対照試験である。

【0153】

目的は、SARS-CoV-2感染患者における血清総25-ヒドロキシビタミンDを十分に高いレベルまで急速に上昇させるか、又は十分に高い血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを維持することにより、以下のうちの一つ以上によって証明される転帰の改善をもたらされることを実証することである。（1）プラセボと比較して、14日間又は20日間又は21日間、1日2回、記録された4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用する6つの症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛及び発熱）によって証明されるCOVID-19疾患の重症度及び期間（Treanor et al., JAMA vol. 283, no. 8, February 23, 2000）、（2）プラセボと比較して、SARS-CoV-2感染症による入院数の顕著な減少、（3）プラセボと比較して、SARS-CoV-2感染症による死亡率の顕著な減少、（4）プラセボと比較して、SARS-CoV-2感染症による入院期間の顕著な減少、及び（5）プラセボと比較して、2週間、20日間、又は3週間にわたるウイルス力価のより急速な低下、及び（6）プラセボと比較して、2週間、20日間、又は3週間にわたる血清抗SARS-CoV-2抗体価のより急速な低下。上昇した血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルは、少なくとも50 ng / mL、又は少なくとも60 ng / mL、又は60 ng / mL超である。別の目的は、ERCの900 µgの負荷用量及び60 µg / 日の維持用量が、プラセボと比較して、血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルを少なくとも50 ng / mLまで迅速に確実に増加させ、維持することを実証することである。

30

40

【0154】

別の目的は、ERC処置がSARS-CoV-2感染患者の先天性免疫及び適応免疫応

50

答の血清バイオマーカーを高めることを実証することである。別の目的は、E R C処置が、プラセボ群のS A R S - C o V - 2感染患者と比較して、末梢血単核細胞における急性、亜急性、及び遅発性炎症反応関連のメチローム及びトランスクリプトームを加速させることを実証することであり、後者は、E R C処置された対象及びプラセボ処置された対象の対応する亜群におけるバルク及び単一細胞R N A配列決定が実施した。

【0155】

ほぼ等しい数の対象が、E R C群及びプラセボ群に属する。約83人の対象が、E R C処置群及びプラセボ群の各々に属し、合計で約166人の対象である。

【0156】

参加基準では、参加者は少なくとも18歳であり、過去3日以内にS A R S - C o V - 2に感染していることが確認されている必要がある。更に、参加者は、i) 男性及び女性であり得、i i) 18~70歳の間であり得、i i i) 排卵中の女性の場合は、登録時及び最初の治験薬用量を摂取する前に、尿試料によって妊娠検査が陰性であることが確認されている必要があり、i v) 排卵中の女性が研究に効果的な避妊法を使用する意思がある必要があり(女性の参加者は妊娠を避ける必要がある)、v) 2週間の研究の経過中、正常な強化食品(例えば、牛乳)を除いて、ビタミンD栄養補助食品の使用を制限する意思がある必要があり、v i) 全ての研究要件に準拠する能力を実証する必要があり、かつv i i) 安全性の評価を損なう可能性のある、若しくは験責任医師の意見で治験への参加を妨げる病状又は身体的状態がない必要がある。

【0157】

除外基準は、以下の次の基準のうちのいずれかを満たす対象が研究から除外されることを示している。i) 妊娠中の人、i i) 過去6ヶ月においてグルココルチコイド薬を服用している人、i i i) 副甲状腺機能亢進症、腎臓結石、高カルシウム尿症又は高カルシウム血症の病歴を有する人、i v) 慢性肉芽腫形成疾患(サルコイドーシスなど)の病歴がある人、v) ビタミンD又は25-ヒドロキシビタミンDの吸収、分布、代謝、若しくは排泄を著しく変化させる可能性のある任意の外科的又は医学的状態(例えば、小腸切除)を有する人、v i) チアジド若しくは高用量の利尿薬による継続的な治療を受けている人、v i i) 採血時の血清クレアチニンのスクリーニングで $60\text{ ml} / \text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 未満のe G F Rと測定された腎障害を有する人、及び/又はv i i i) 採血時に $9.8\text{ mg} / \text{dL}$ 超の血清総カルシウム値を有する人、i x) 既存若しくは差し迫った脱水症状の証拠を示す人、x) 治験薬のいずれかの成分に対する過敏症があることが知られているか、若しくは疑われる人、及び/又はx i) 現在、介入/調査研究に参加しているか、若しくは試験スクリーニング前の30日以内に介入/調査研究に参加したことがある人。試験の経過中に高カルシウム血症の徴候又は症状を報告し、血清カルシウムが $10.3\text{ mg} / \text{dL}$ 超と確認された対象は、試験から除外され、無作為化の状態が担当の治験責任医師に開示され、適切な医療提供者に警告される。7日目又は14日目に血清総25-ヒドロキシビタミンDが $100\text{ ng} / \text{mL}$ を超える場合、投薬は中断される。

【0158】

処置群の適格な対象は、1日目に $900\text{ }\mu\text{g}$ の負荷用量で経口E R C ( R a y a l d e e (登録商標)徐放性カルシフェジオールカプセル)を受け、続いて、その後の19日間(2~20日目)1日当たり $60\text{ }\mu\text{g}$ の維持用量を受ける。用量は、就寝時、又は少なくとも3時間絶食した後の別の時間に経口投与される。負荷用量後、対象は少なくとも3時間断食を続ける。

【0159】

プラセボ群の適格な対象は、処置群と同じスケジュールで経口類似製剤を受ける。

【0160】

(1) チアジド又は高用量の非チアジド系利尿薬、(2) 脂溶性栄養素の吸収を損なう可能性のある薬剤、及び(3) 1日当たり $1.0\text{ g}$ を超える元素カルシウムを提供する栄養補助食品を除いて、併用薬は許可されている。

【0161】

10

20

30

40

50

血液試料、スポット尿試料、鼻ぬぐい検体 S A R S - C o V - 2 力価レベル、及び血清抗 S A R S - C o V - 2 抗体力価は、以下に説明するように、研究中に定期的に取得される。血液試料は、以下について分析される。i ) 血清総 2 5 - ヒドロキシビタミン D、i i ) 無血清 2 5 - ヒドロキシビタミン D、i i i ) 血清インタクト副甲状腺ホルモン ( i P T H、2 5 - ヒドロキシビタミン D 不足による副甲状腺機能亢進症のマーカー)、i v ) L L 3 7、v ) 増強された先天性免疫の 3 つの循環バイオマーカー、エオタキシン、単球走化性タンパク質 M C P 1 ( C C L 2 としても知られる)、及びインターロイキン - 1 2 ( I L - 1 2 ) T 細胞インターフェロンガンマ ( I F N - ) 産生の強力な誘導因子、v i ) S A R S - C O V - 2 感染症に対する適応免疫応答のマーカーとしての血清インターロイキン - 6 ( I L - 6 )。採取された末梢血好中球及び単核単球 ( P B M C ) は、蛍光活性化細胞選別 ( F A C S ) による差分細胞計数、免疫細胞表面マーカー表現型検査、並びに単球及び好中球におけるメチル化されていない転写活性遺伝子の「署名」を確認するためのデコンボリューション分析による差次的全ゲノムバイサルファイト D N A 配列決定に供される。介入前後の比較臨床疾患重症度は、毎日のスコアリングによって評価される。スポット尿試料は、カルシウム：クレアチニン比 ( 正常は 0 . 2 未満 ) について分析される。

10

【 0 1 6 2 】

投薬期間中毎日、処置中の対象は、1 1 段階 N R S ( 正常な活動を実施することができない、0 ; 正常な活動を完全に実施することができる、1 0 ) を使用して、通常の活動を実施する能力を日誌カードに記録する。処置中の対象は、1 1 段階 N R S ( 0、最悪の健康状態及び 1 0、可能な限り最高の健康状態 ) で、正常な S A R S - C o V - 2 以前の健康状態を含む全体的な健康状態の意見を記録し、これに続いて、ベースラインでの健康状態の評価を記録し、2 4 時間にわたって 1 日 1 回夕方に記録する。対象はまた、1 日 2 回、デジタル体温計で口腔体温を測り、記録する。追加の詳細は、以下の表及びスケジュールで説明されている。

20

【 表 5 】

表1 評価

身体検査:	●スクリーニング訪問時及び1日目の身長、体重及びBMI測定
バイタルサイン測定:	●血圧及び心拍数は、毎回の訪問時に任意の予定された採血の前に対象が少なくとも2分間座った後に測定され、記録される。
COVID-19疾患の重症度の評価:	●投薬期間中、毎日、対象は、i) 4段階NRS (0、なし;3、重度) を使用して6つのCOVID-19の症状(咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱)の重症度を1日2回記録し、ii) 11段階NRS (正常な活動を実施することができない、0;正常な活動を完全に実施することができる、10) を使用して通常の活動を実施する能力を1日1回日誌カードに記録し、かつiii) 11段階NRS (0、最悪の健康状態及び10、可能な限り最高の健康状態) を使用して全体的な健康状態の意見を1日1回記録する。

30

40

【 0 1 6 3 】

0、1、7、1 4、及び 2 1 日目に採血し、表 2 に指定されているように分析する。試料は、S A R S - C o V - 2 感染症、宿主の免疫状態、ビタミン D 代謝に関連するバイオマーカーの分析のためにも収集される。

50

## 【 0 1 6 4 】

全ての血清カルシウム値は、血清アルブミン値が 4 . 0 g / d L 未満になるように調整される。1、7、14、及び21日目にスポット尿試料を取得し、表2に指定されているように分析する。-3～0、1、7、14、及び21日目に鼻ぬぐい検体試料を採取し、表2に指定されているように分析する。

## 【表6】

表2 臨床検査の一覧

血液学:	血清化学:	
ヘマトクリット	アルブミン	10
ヘモグロビン	アルカリホスファターゼ	
血小板数	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	
赤血球数	抗SARS-CoV-2抗体価	
白血球数	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	
末梢血好中球	(AST)	
末梢単核球	血中尿素窒素	
	カルシウム(補正)	
血清b-hCG妊娠検査(出産の可能性のある女性のみ、 外科的に不妊ではないか、又は閉経後と診断されて いないとのいずれか定義されている)	二酸化炭素	
	塩化物	20
	クレアチニン	
	推定糸球体濾過率 (eGFR)	
バイオマーカー、PD及びPKパラメータ:	グルコース	
血清1, 25-ジヒドロキシビタミンD(1, 25D) (盲検)	乳酸脱水素酵素	
血清iPTH	リン	
血清総25-ヒドロキシビタミンD(25D) (盲検)	カリウム	
血清カルシフェジオール(25D <sub>3</sub> ) (盲検)	ナトリウム	
血清1, 25-ジヒドロキシビタミンD <sub>3</sub> (盲検)	総ビリルビン	
血清LL37	直接ビリルビン	
血清IL-1β	総コレステロール	30
血清カスパーゼ-3	総タンパク質	
血清エオタキシン	トリグリセリド	
血清MCP1 (CCL2)	尿酸	
血清IL12		
血清IL6		
活性化された先天性免疫及び適応免疫の指標のた めのPBMC	スポット尿化学: カルシウム クレアチニン	40
蛍光活性化細胞選別(FACS):		
免疫細胞表面マーカー表現型検査		
差次的全ゲノムバイサルファイブDNA配列決定	鼻ぬぐい検体: SARS-CoV2力価	

## 【 0 1 6 5 】

研究活動は、以下で更に詳しく説明する。

## 【 0 1 6 6 】

スクリーニング期間 (- 3 ~ 0 日目)

50

## スクリーニング訪問（訪問1 / - 3 ~ 0目）

スクリーニング訪問は、SARS-CoV-2感染症の検査の陽性から3日以内に行われる。身体検査（体重、身長及びBMI）及びバイタルサインの評価が実施される。SARS-CoV-2感染症の鼻ぬぐい検体を得る。血液試料は、臨床化学（フルパネル及びeGFR測定）、血液学、血清iPTH、及び血清総25-ヒドロキシビタミンDのために採取される。

## 【0167】

無作為化及び処置期間（1 ~ 20日目）

## 訪問2（1日目）

朝一番のポイドスポット尿の収集を実施する（訪問のタイミングによっては訪問前に行われる場合がある）。身体検査（体重、身長及びBMI）及びバイタルサインの評価が実施される。SARS-CoV-2感染症の鼻ぬぐい検体を得る。血液試料は、臨床化学（フルパネル及びeGFR決定）、血液学、バイオマーカー、PD及びPKパラメータ（表2を参照されたい）、抗SARS-CoV-2抗体価、並びに宿主免疫応答検出及び定量のための血液PBM C及び血清のために採取される。対象は、ERC又はプラセボでの処置に無作為化される。

10

## 【0168】

対象は、訪問時に、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛及び発熱）の重症度、及びデジタル温度計を使用して口腔体温を評価して日誌カードに記録する。

20

## 【0169】

対象は、少なくとも3時間絶食した後、「負荷用量」ボトルから割り当てられた医薬品のカプセルの900µgの用量を自己投与する。服用後少なくとも3時間は食事を摂らない。投薬は、日誌カードに記録される。

## 【0170】

対象は、就寝時に、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱）の重症度、11段階視覚的アナログNRS（0、正常な活動を実施できない；10、正常な活動を完全に実施できる）を使用して通常の活動を実施する能力、11段階NRS（0、最悪の健康状態；10、可能な限り最高の健康状態）を使用して全体的な健康状態の意見、及びデジタル温度計を使用して口腔体温を評価して日誌カードに記録する。

30

## 【0171】

2 ~ 6日目

2 ~ 6日目には、研究訪問又は手順は実施されない。対象は、朝、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛及び発熱）の重症度、及びデジタル温度計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。対象は、毎日就寝時に、割り当てられた「維持用量」ボトルから60µgの用量のカプセルを自己投与し、用量を日誌に記録する。対象は、就寝時に、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱）の重症度、11段階NRS（0、正常な活動を実施できない；10、正常な活動を完全に実施できる）を使用して通常の活動を実施する能力、11段階NRS（0、最悪の健康状態；10、可能な限り最高の健康状態）を使用して全体的な健康状態の意見、及びデジタル温度計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。

40

## 【0172】

訪問3（7日目）

対象は、朝、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛及び発熱）の重症度、及びデジタル温度計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。

## 【0173】

50

現地訪問中に実施される活動には、朝一番のポイドスポット尿の収集（訪問のタイミングによっては、訪問前に行われる場合がある）、バイタルサインの評価、及びSARS-CoV-2感染症についての鼻ぬぐい検体が含まれる。血液試料は、臨床化学（eGFR決定を含むフルパネル）、バイオマーカー、PD及びPKパラメータ（表2を参照されたい）、抗COVID-19抗体価、並びに宿主免疫応答検出及び定量的ための血液PBM C及び血清のために採取される。

【0174】

対象は、就寝時に、割り当てられた「維持用量」ボトルから60 µgの用量のカプセルを自己投与し、日誌に記録する。対象は、就寝時に、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱）の重症度、11段階NRS（0、正常な活動を実施できない；10、正常な活動を完全に実施できる）を使用して通常の活動を実施する能力、11段階NRS（0、最悪の健康状態；10、可能な限り最高の健康状態）を使用して全体的な健康状態の意見、及びデジタル体温計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。

10

【0175】

8～13日目

8～13日目には、研究訪問又は手順は実施されない。対象は、朝、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛及び発熱）の重症度、及びデジタル温度計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。対象は、毎日就寝時に、割り当てられた「維持用量」ボトルから60 µgの用量のカプセルを自己投与し、用量を日誌に記録する。対象は、就寝時に、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱）の重症度、11段階NRS（0、正常な活動を実施できない；10、正常な活動を完全に実施できる）を使用して通常の活動を実施する能力、11段階NRS（0、最悪の健康状態；10、可能な限り最高の健康状態）を使用して全体的な健康状態の意見、及びデジタル体温計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。

20

【0176】

訪問4（14日目）

対象は、朝、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛及び発熱）の重症度、及びデジタル温度計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。

30

【0177】

現地訪問中に実施される活動には、朝一番のポイドスポット尿の収集（訪問のタイミングによっては、訪問前に行われる場合がある）、バイタルサインの評価、及びSARS-CoV-2感染症についての鼻ぬぐい検体が含まれる。血液試料は、臨床化学（eGFR決定を含むフルパネル）、バイオマーカー、PD及びPKパラメータ（表2を参照されたい）、抗SARS-CoV-2抗体価、並びに宿主免疫応答検出及び定量的ための血液PBM C及び血清のために採取される。

【0178】

対象は、就寝時に、割り当てられた「維持用量」ボトルから60 µgの用量のカプセルを自己投与し、日誌に記録する。対象は、就寝時に、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱）の重症度、11段階NRS（0、正常な活動を実施できない；10、正常な活動を完全に実施できる）を使用して通常の活動を実施する能力、11段階NRS（0、最悪の健康状態；10、可能な限り最高の健康状態）を使用して全体的な健康状態の意見、及びデジタル体温計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。

40

【0179】

15～20日目

15～20日目には、研究訪問又は手順は実施されない。対象は、朝、4段階NRS（

50

0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛及び発熱）の重症度、及びデジタル温度計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。対象は、毎日就寝時に、割り当てられた「維持用量」ボトルから60 $\mu$ gの用量のカプセルを自己投与し、用量を日誌に記録する。対象は、就寝時に、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱）の重症度、11段階NRS（0、正常な活動を実施できない；10、正常な活動を完全に実施できる）を使用して通常の活動を実施する能力、11段階NRS（0、最悪の健康状態；10、可能な限り最高の健康状態）を使用して全体的な健康状態の意見、及びデジタル体温計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。

10

## 【0180】

追跡期間、訪問5（21日目）

対象は、朝、4段階NRS（0、なし；3、重度）を使用して6つのCOVID-19の症状（咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛及び発熱）の重症度、及びデジタル温度計を使用して口腔体温を自己評価して日誌カードに記録する。

## 【0181】

現地訪問中に実施される活動には、朝一番のポイドスポット尿の収集（訪問のタイミングによっては、訪問前に行われる場合がある）、バイタルサインの評価、及びSARS-CoV-2感染症についての鼻ぬぐい検体が含まれる。血液試料は、化学（eGFR決定を含むフルパネル）、及び血液学、バイオマーカー、PD及びPKパラメータ（表2を参照）、抗SARS-CoV-2抗体価、並びに宿主免疫応答検出及び定量的ための血液PBMC及び血清のために採取される。

20

## 【0182】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、及びCOVID-19疾患の重症度の評価を含むベースラインの対象の特徴は、対象が感染が確認されてからできるだけ早くスケジュールされたスクリーニング訪問で実施される。一次、二次、及び探索的（利用可能な場合）転帰は、現地内、全体、及び処置群ごとの対象の平均、中央値、標準偏差、四分位数、四分位範囲、最小値、及び最大値を含む記述統計を提示するように、CONSORTガイドラインを使用して、研究群及び追跡時点ごとに要約される。連続変数は平均、標準偏差、及び四分位数を使用して要約され、カテゴリ変数は度数及びパーセンテージを使用して要約される。

30

## 【0183】

2つの試料のlogランク試験を使用して、群間で症状の解消の時間のエンドポイントを比較する。二次分析では、Cox比例ハザード回帰モデルを使用して、共変量（例えば、年齢、性別、症状の発症から無作為化までの時間）を調整する。追加の分析では、各人-各日について症状スコアを計算し、追跡期間にわたるこれらのスコアの合計である曲線下面積（AUC）を計算する。研究群間のAUCを比較するために、二試料t検定が使用される。一貫して、50ng/mL以上の血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルの割合をフィッシャーの直接確率検定で比較する。二次分析では、ロジスティック回帰を使用して、上記の追加の共変量を調整する。

40

## 【0184】

定量的転帰のベースラインからの変化の分析は、固定研究群効果（ERC）、線形時間効果（時間相互作用効果による研究群）、共変量としてのベースライン対象の特徴（例えば、年齢、性別、人種）及び繰り返し測定を説明するための無作為対象効果を含む線形混合効果モデルを使用して実施される。群間の変化の差は、モデルの対比を使用して推定される。

## 【0185】

処置群の対象は、プラセボ群と比較して血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルの顕著な上昇、例えば少なくとも50ng/mL超を示す。処置群の対象は、プラセボ群と比較して、最初の試験からウイルス力価の顕著な定量的低減を示す（7日目、14日目、2

50

0日目、21日目)。処置群の対象はまた、プラセボ群と比較して、血清抗SARS-CoV-2抗体の顕著な加速的で定量的な増加を示す(7、14、20、21日目)。処置群の対象はまた、プラセボと比較して、(7、14、20、21日目)に6つのCOVID-19の症状(咳、呼吸困難、疲労、頭痛、筋肉痛、及び発熱)のうちの1つ以上の重症度の顕著な低減も示す。処置群の患者は、プラセボ群の対象と比較して、末梢血単核細胞における急性、亜急性、及び遅発性炎症反応関連のメチローム及びトランスクリプトームの加速を示し、後者は、処置群及びプラセボ群の対象の対応する亜群におけるバルク及び単一細胞RNA配列決定が実施された。

#### 【0186】

疾患の経過は、減弱する。プラセボと比較して、処置群ではCOVID-19による入院が顕著に減少している。プラセボと比較して、ウイルス力価は、処置群では2週間又は20日間、又は3週間にわたってより急速に減少する。本治療方法は、SARS-CoV-2感染症を有する個体中で、治験薬の開始から症状の緩和時までの時間として定義される疾患の解消までの時間を(プラセボと比較して)低減させる。症状の軽減は、6つの症状全てのスコアが1以下(軽度又はなし)であり、24時間そのままである最初の24時間の開始時に生じるとみなされる。本治療方法は、総症状スコアの曲線下面積分析によって評価されるように、プラセボと比較して疾患の重症度を低減させる。本治療方法は、プラセボと比較して、正常な活動に戻るまでの期間を低減させる。本治療方法は、プラセボと比較して、正常な健康状態に戻るまでの期間を低減させる。本治療方法は、プラセボと比較して、正常な口腔体温に戻るまでの期間を低減させる。

#### 【0187】

##### 実施例2

これは、COVID-19患者におけるERC(Rayaldée(登録商標)として市販されている)の二重盲検無作為化プラセボ対照試験である。

#### 【0188】

900 $\mu$ gの負荷用量で30 $\mu$ gのERCカプセルを1日目に投与し、続いて、その後の26日間(2~27日目)、1日当たり60 $\mu$ gの維持用量を投与する。プラセボは、1日目に類似の900 $\mu$ g負荷用量で投与され、続いて、その後の26日間(2~27日目)、1日当たり60 $\mu$ gの類似維持用量が投与される。ERC及びプラセボの用量は、少なくとも3時間絶食した後、就寝時に経口投与される。

#### 【0189】

各対象は、以下の基準を満たして、登録され、この研究の2つの処置群のうちの1つに無作為化される。1)50~85歳であり、かつ2)過去3日以内にSARS-CoV-2感染症を有していることが確認されている。参加者は、i)男性又は女性であり得、ii)4週間の研究の経過中、正常な強化食品(例えば、牛乳)を除いて、ビタミンD栄養補助食品の使用を制限する意思があり、iii)全ての研究要件に準拠する能力を実証する必要があり、かつiv)安全性の評価を損なう可能性のあるか、若しくは験責任医師の意見で治験への参加を妨げる病状又は身体的状態がない必要がある。

#### 【0190】

以下の基準のうちのいずれかを満たす対象は研究から除外される。i)過去6ヶ月においてグルココルチコイド薬を服用している参加者、ii)副甲状腺機能亢進症、腎臓結石、高カルシウム尿症又は高カルシウム血症の病歴を有する参加者、iii)慢性肉芽腫形成疾患(サルコイドーシスなど)の病歴がある参加者、iv)ビタミンD(コレカルシフェロール又はエルゴカルシフェロール)若しくは25-ヒドロキシビタミンDの吸収、分布、代謝、若しくは排泄を著しく変化させる可能性のある任意の外科的若しくは医学的状态(例えば、小腸切除)を有する参加者、v)チアジド若しくは高用量の利尿薬による継続的な治療を受けている参加者、vi)スクリーニングで60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満のeGFRと測定された腎障害を有する参加者、vii)既存若しくは差し迫った脱水症状の証拠を示す参加者、viii)治験薬のいずれかの成分に対する過敏症があることが知られているか、若しくは疑われる参加者、又はix)現在、介入/調査研究に参加し

ているか、若しくは試験スクリーニング前の30日以内に介入/調査研究に参加したことがある参加者。

【0191】

(1) チアジド又は高用量の非チアジド系利尿薬、(2) 脂溶性栄養素の吸収を損なう可能性のある薬剤、及び(3) 1日当たり1.0gを超える元素カルシウムを提供する栄養補助食品を除いて、併用薬は許可されている。

【0192】

約83人の対象が、ERC処置群及びプラセボ群の各々に登録され、合計で約166人の対象である。

【0193】

研究は、以下の一連の手順に従う。

【0194】

スクリーニング訪問/1日目 - 簡単な臨床検査が完了する(身長、体重、及び肥満度指数を含む)。人口統計情報、病歴、薬の使用、任意の有害事象、及び4段階NRS(0、なし; 3、重度)を使用するCOVID-19の症状の種類及び重症度(発熱、咳、息切れ、呼吸困難、悪寒、筋肉痛、頭痛、喉の痛み、及び味覚又は嗅覚の喪失)、及び口腔体温が記録される。対象の血清パラメータを決定するために、血液試料が取得される。対象選択基準を満たす患者について、この訪問中に無作為化が行われる。登録された各対象は、就寝時に絶食状態で900µgのERC(30×30µgカプセル)又は同等数のプラセボカプセルを摂取するように指示される。登録された各対象は、家に持ち帰るためにERC又はプラセボの2つの追加のボトル(30×30µgカプセル)を受け取り、次の26日間、就寝時に2つのカプセル(60µg)を摂取するように指示される。

【0195】

7日目の訪問 - 血清総25-ヒドロキシビタミンD、クレアチニン、カルシウム、及びリン濃度を決定するために、血液試料が採取される。

【0196】

14日目の訪問 - 処置に伴う有害事象(TEAE)及び併用薬の使用が記録される。

【0197】

28日目の訪問 - 処置に伴う有害事象(TEAE)及び併用薬の使用が記録される。対象の血清パラメータを決定するために、血液試料を取得する。

【0198】

投薬期間中、毎日、就寝時に、対象は、i) 11段階NRS(正常な活動を実施することができない、0; 正常な活動を完全に実施することができる、10)を使用して通常の活動を実施する能力を日誌カードに記録し、かつii) 11段階NRS(0、最悪の健康状態; 10、可能な限り最高の健康状態)を使用して全体的な健康状態の意見を記録する。

【0199】

一次転帰の評価基準は、1日2回記録される、4段階NRS(0、なし; 3、重度)を使用するCOVID-19の症状の種類及び重症度(発熱、咳、息切れ、呼吸困難、悪寒、筋肉痛、頭痛、喉の痛み、及び味覚又は嗅覚の喪失)、及び口腔体温によって証明されるCOVID-19疾患の重症度及び期間である。二次転帰の評価基準は、50ng/mL、又はそれを超える血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルの達成及び維持である。

【0200】

一次有効性エンドポイントは、治験薬の開始から症状の緩和時までの時間として定義される疾患の期間である。症状の緩和は、記録された全てのCOVID-19の症状(発熱、咳、息切れ、呼吸困難、悪寒、筋肉痛、頭痛、喉の痛み、及び味覚又は嗅覚の喪失)は1以下(軽度又はなし)と採点され、その期間全体にわたってそのままである最初の24時間の開始時に生じるとみなされる。対象は、1日2回、4段階NRS(0、なし; 3、重度)を使用してCOVID-19の各症状の重症度を記録し、デジタル体温計を使用して口腔体温を記録する。

10

20

30

40

50

## 【0201】

二次転帰の評価基準は、(1)死亡率、(2)入院の発生率及び期間、(3)機械換気の要求、(4)少なくとも1つの重度の有害事象(SAE)を有する対象の数、(5)先天性免疫応答及び適応免疫応答の血清バイオマーカー、(6)正常な状態の健康状態及び活動に戻るまでの時間を含む、生活の質の評価基準によって証明されるCOVID-19の重症度及び期間、(7)7日目に達成された血清総25-ヒドロキシビタミンD濃度に応じて(25Dが30ng/mL未満又は30ng/mL以上)、COVID-19の症状スコアの変化に基づく0日目~14日目の臨床的变化、(8)7日目に達成された血清総25-ヒドロキシビタミンD濃度に応じて(25Dが50ng/mL未満又は50ng/mL以上)、COVID-19の症状スコアの変化に基づく0日目~28日目の臨床的变化、(9)7日目に達成された血清総25-ヒドロキシビタミンD濃度に応じて(25Dが30ng/mL未満若しくは30ng/mL以上、又は25Dが50ng/mL未満及び50ng/mL以上)、0日目に重度のビタミンD欠乏症を有する患者(血清総25-ヒドロキシビタミンDが20ng/mL未満)におけるCOVID-19の症状スコアの変化に基づく0日目~14日目の臨床的变化、(10)7日目に達成された血清総25-ヒドロキシビタミンD濃度に応じて(25Dが50ng/mL未満又は50ng/mL以上)、0日目に重度のビタミンD欠乏症を有する患者(血清総25-ヒドロキシビタミンDが20ng/mL未満)におけるCOVID-19の症状スコアの変化に基づく0日目~28日目の臨床的变化である。

10

## 【0202】

探索的目的には、(1)末梢血単核細胞(PBMC)における急性、亜急性及び遅発性炎症反応関連のメチローム及びトランスクリプトーム、(2)血清総1,25-ジヒドロキシビタミンD、(3)血清インターロイキン1-(IL-1)、(4)血清カスパーゼ-3が含まれる。

20

## 【0203】

安全性評価には、(1)血清カルシウム(血清アルブミンで補正、下記参照)、(2)血清リン、及び(3)推定糸球体濾過率(eGFR)の変化の変化が含まれる。

## 【0204】

例えば、1日目又は7日目に得られた血液試料に基づいて、血清カルシウムが10.3mg/dL超を示す対象は研究から除外され、無作為化状態が責任研究者に開示される。血清総25-ヒドロキシビタミンDが100ng/mLを超える場合、投薬は7日目の血液試料に基づいて中断される。

30

## 【0205】

血液試料及び血清抗SARS-CoV-2抗体価は、1、7、28日目に取得される。血液試料は、(1)血清総25-ヒドロキシビタミンD(一次有効性評価基準)、(2)血清総1,25-ジヒドロキシビタミンD、(3)血清LL37、(4)SARS-CoV-2感染症に対する適応免疫応答のマーカーとしての血清インターロイキン-1(IL-1)、カスパーゼ-3及びインターロイキン-6(IL-6)についてアッセイされる。

## 【0206】

処置群の対象は、プラセボ群と比較して血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルの顕著な上昇、例えば少なくとも50ng/mL超を示す。処置群の対象は、プラセボ群と比較して、最初の試験からウイルス力価の顕著な定量的低減を示す(7、14、又は28日目)。処置群の対象はまた、プラセボ群と比較して、血清抗SARS-CoV-2抗体の顕著な加速的で定量的な増加を示す(7、14、又は28日目)。処置群の対象はまた、プラセボと比較して、(7、14、又は28日目)に記録されたCOVID-19の症状のうちの1つ以上の重症度の顕著な低減も示す。処置群の対象はまた、プラセボと比較して、(7、14、又は28日目)に記録されたCOVID-19の症状のうちの1つ以上がスコア1以下に戻るまでの期間の顕著な低減も示す。処置群の患者は、プラセボ群の対象と比較して、末梢血単核細胞における急性、亜急性、及び遅発性炎症反応関連のメチロ

40

50

ーム及びトランスクリプトームの加速を示す。

【0207】

疾患の経過は、減弱する。プラセボと比較して、処置群ではCOVID-19による入院が顕著に減少している。プラセボと比較して、処置群ではCOVID-19による死亡率が顕著に減少している。プラセボと比較して、処置群では機械換気の要求が顕著に減少している。プラセボと比較して、処置群ではSAEが顕著に減少している。プラセボと比較して、処置群ではウイルス力価がより急速に減少する（7日目、14日目、又は28日目）。本治療方法は、SARS-COV-2感染症を有する個体中で、治験薬の開始から症状の緩和時までの時間として定義される疾患の解消までの時間を（プラセボと比較して）低減させる。症状の軽減は、6つの症状全てのスコアが1以下（軽度又はなし）であり、24時間そのままである最初の24時間の開始時に生じるとみなされる。本治療方法は、総症状スコアの曲線下面積分析によって評価されるように、プラセボと比較して疾患の重症度を低減させる。本治療方法は、プラセボと比較して、正常な健康状態に戻るまでの期間を低減させる。本治療方法は、プラセボと比較して、正常な口腔体温に戻るまでの期間を低減させる。本治療方法は、プラセボと比較して、正常な活動に戻るまでの期間を低減させる。

10

【0208】

実施例3

これは、COVID-19患者におけるERC（Rayaldee（登録商標）として市販されている）の二重盲検無作為化プラセボ対照試験である。

20

【0209】

一次的な目的は、軽度から中等度のCOVID-19患者におけるERC対プラセボ処置の以下に対する効果を評価することである。

1) 4段階NRS（なし、0；重度、3）を使用する8つのCOVID-19の症状（発熱、咳、喉の痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛、胃腸症状、及び労作時の息切れ）によって証明される疾患の重症度、並びに

2) 一貫して50 ng/mL、又はそれを超える血清総25Dレベルの達成及び維持。

【0210】

二次的な目的は、以下に対するERC対プラセボ処置の効果を評価することである。

1) 4段階NRS（なし、0；重度、3）を使用する8つのCOVID-19の症状（発熱、咳、喉の痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛、胃腸症状、及び労作時の息切れ）によって証明される疾患の期間、

30

2) 死亡率、

3) 入院の発生率及び期間、

4) 緊急治療室への訪問の発生率及び期間、

5) 機械換気の要求、

6) 少なくとも1つの重度の有害事象（SAE）を有する対象の数、

7) 11段階NRS（正常な活動を実施することができない、0；正常な活動を完全に実施することができる、10）及び（最悪の健康状態、0；可能な限り最高の健康状態、10）をそれぞれ使用する、通常の活動を実施する能力及び全体的な健康状態の意見を含む生活の質の評価基準によって証明されるCOVID-19疾患の重症度及び期間、

40

8) 7、14、21、及び28日目に達成された血清25D濃度（25Dが30 ng/mL未満又は30 ng/mL以上）に応じて、COVID-19の症状スコアの変化に基づく1日目～42日目までの臨床的進展、

9) 7、14、21、及び28日目に達成された血清25D濃度（25Dが50 ng/mL未満又は50 ng/mL以上）に応じて、COVID-19の症状スコアの変化に基づく1日目～42日目までの臨床的進展、並びに

10) 7、14、21、及び28日目に達成された血清25D濃度（25Dが30 ng/mL未満若しくは30 ng/mL以上、又は25Dが50 ng/mL未満若しくは又は50 ng/mL以上）に応じて、0日目に重度のビタミンD欠乏症を有する患者（血清2

50

5 D が 20 ng / mL 未満)における COVID - 19 の症状スコアの変化に基づく 1 日目 ~ 42 日目までの臨床的進展。

【0211】

探索的目的には、以下に対する E R C 対プラセボ処置の効果の評価が含まれる。

1) 宿主末梢血単核細胞 ( P B M C ) のメチローム及びトランスクリプトームにおける急性、亜急性及び遅発性炎症反応関連の変化、

2) 血清カルシフェジオール ( 25 D<sub>3</sub> )、

3) 血清総 1 , 25 D、

4) 血清 L L 37、

5) 血清インタクト副甲状腺ホルモン ( i P T H )、

6) 血清 I L - 1、

7) 血清カスパーゼ - 3、

8) 血清 I L - 6、及び

9) 体重の変化。

10

【0212】

約 83 人の対象が、E R C 及びプラセボ処置群の各々に無作為化され、合計 166 人の対象になる。各群の対象の大部分は、15 ~ < 60 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> の推定糸球体濾過率 ( e G F R ) として定義されるステージ 3 又は 4 の C K D を有する。

【0213】

対象は、登録及び無作為化された後、スクリーニング及び無作為化のために最大 3 日間、処置のために 28 日間、及び追跡 ( F U ) に 14 日間、研究に最大 45 日間参加する。

20

【0214】

E R C 対プラセボ処置対象の有効性評価には以下が含まれる。

1) スコア化された疾患の重症度及び期間 ( 下記参照 )、

2) 50 ng / mL 以上の血清総 25 D レベルの達成及び維持、

3) 死亡率、

4) 入院の発生率及び期間、

5) 緊急治療室への訪問の発生率及び期間、

6) 機械換気の要求、

7) 宿主 P B M C の急性、亜急性及び遅発性炎症反応関連のメチローム及びトランスクリプトームの変化、

30

8) 血清 25 D<sub>3</sub> の変化、

9) 血清総 1 , 25 D の変化、

10) 血清 I L - 1 の変化、

11) 血清カスパーゼ - 3 の変化、

12) 血清 I L - 6 の変化、並びに

13) 体重の変化。

【0215】

一次有効性エンドポイントは、治験薬の開始 ( 1 日目 ) から研究終了 ( 42 日目 ) までの総症状スコアとして定義される疾患の重症度である。E R C での処置を支持する平均総症状スコアにおける処置群間の統計的に有意な差 ( P < 0.05 ) は、成功裏の転帰である。二次有効性エンドポイントは、治験薬の開始 ( 1 日目 ) から 8 つの COVID - 19 症状全てが完全に観測されなくなる最初の日までの時間として定義される疾患の期間である。

40

【0216】

投薬期間中、毎日、参加者は、i) 1 日 2 回 ( 対象が目覚めた朝に 1 回、及び対象が寝る前の夕方に 1 回 )、4 段階 N R S ( なし、0 ; 重度、3 ) を使用する 8 つの COVID - 19 の症状 ( 発熱、咳、喉の痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛、胃腸症状、及び労作時の息切れ ) の重症度を記録し、ii) 1 段階 N R S ( 正常な活動を実施することができない、0 ; 正常な活動を完全に実施することができる、10 ) を使用して通常の活動を実施す

50

る能力を1日1回、日誌カードに記録し、かつiii) 11段階NRS(最悪の健康状態、0及び可能な限り最高の健康状態、10)を使用して全体的な健康状態の評価を1日1回完了する。

【0217】

安全性は、以下の変化によって全ての対象で評価される。

- 1) 血清総カルシウム(低血清アルブミンに対して補正される、以下を参照)、
- 2) 血清リン、及び
- 3) eGFR。

【0218】

7、14、及び21日目に得られた血液試料に基づいて、血清総カルシウム $10.5\text{ mg/dL}$ 超(血清アルブミンで補正)を示す任意の対象は、血清カルシウムが正常化するまで、1日当たりの維持用量を $60\text{ }\mu\text{g}$ から $30\text{ }\mu\text{g}$ に低減し、正常化のその時点で、用量が $60\text{ }\mu\text{g}$ に増加される。同様に、血清総25Dが $100\text{ ng/mL}$ を超える場合、7、14及び21日目の血液試料に基づいて、用量を1日当たり $30\text{ }\mu\text{g}$ に低減させる。7、14、及び21日目に得られた血液試料に基づいて、血清総カルシウム $11.0\text{ mg/dL}$ 超(血清アルブミンで補正)を示す任意の対象についての用量は、血清カルシウムが正常化するまで中断され、正常化のその時点で投薬が1日当たり $30\text{ }\mu\text{g}$ で再開される。

【0219】

事象のスケジュールを下の表に要約する。

10

20

30

40

50

【表 7】

対象のスケジュール	スクリーニング及び無作為化 (-3~1日目)		処置期間 (2~28日目)						追跡 (29~42日目)			
	訪問1		訪問2	訪問3	訪問4	訪問5/ET	訪問6					
	-3~0日目	1日目	2~6日 月 <sup>1)</sup>	7日(土 2)	8~13 日 <sup>1)</sup>	14日 (±2)	15~20日 月 <sup>1)</sup>	21日 (±2)	22~27日 月 <sup>1)</sup>	28日 (±2)	29~41日 月 <sup>1)</sup>	42日 (±4)
研究手順	スクリーニン グ	無作為化										
インフォームドコンセント	X											
包含/除外基準	X											
病歴及び人口統計	X											
事前薬及び併用薬	X			X				X		X		X
有害事象				X				X		X		X
身体検査	X									X		
バイタルサイン <sup>2)</sup>	X									X		
ECG <sup>3)</sup>	X							X		X		
無作為化		X										
治療投与及び日誌報告に関する試 験	X											
配布された日誌の指示	X											

<sup>1)</sup>対象により自宅で実施された全ての評価。

<sup>2)</sup>血圧、心拍数及び呼吸数、体温並びに酸素飽和度（パルスオキシメトリー）は、毎回の訪問時に任意の予定された採血の前に対象が少なくとも2分間座った後に測定され、記録される。

<sup>3)</sup>対象は、QT延長の場合、心臓専門医に紹介される。

10

20

30

40

50

【表 8】

	スクリーニング及び無作為化 (-3~1日目)		処置期間 (2~28日目)						追跡 (29~42日目)	
	訪問1		訪問2	訪問3	訪問4	訪問5/ET	訪問6			
	-3~0日目	1日目	7日(±2)	14日(±3)	21日(±2)	22~27日 月 <sup>1</sup>	28日 (±2)	29~41日 月 <sup>1</sup>	42日 (±4)	
研究手順	スクリーニング 無作為化									
治療薬が分注され、対象の自宅に送られる		X								
治療薬投与-負荷用量(自己投与)		X <sup>4</sup>								
治療薬投与-維持用量(自己投与) <sup>5</sup>			X <sup>5</sup>							
COVID-19症状の重症度についての対象の自己評価(日誌) <sup>6</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
正常な活動を実施する能力及び全体的な健康状態についての対象の自己評価(日誌) <sup>7</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

<sup>4</sup> 治療薬 (30カプセル) を3時間絶食後の就寝時に投与する。対象は、治療薬の投与後、3時間絶食し続ける必要がある。

<sup>5</sup> 2及び3日目のみ。

<sup>6</sup> 治療薬 (2カプセル) を3時間絶食後の就寝時に投与する。対象は、治療薬の投与後、3時間絶食し続ける必要がある。

<sup>7</sup> 4日目に開始。

<sup>8</sup> スクリーニング中及びその後毎日2回、対象者が目覚めた朝及び就寝時に1回ずつ、現地で完了する (42日を除く-対象者が目覚めたときに1回)。

<sup>9</sup> 毎日1回就寝時に完了する (42日を除く-対象が目覚めたときに1回)。

10

20

30

40

50

【表 9】

	スクリーニング及び無作為化 (-3~1日目)		処置期間 (2~28日目)						追跡 (29~42日目)			
	訪問1		訪問2	訪問3	訪問4	訪問5/ET	訪問6					
	-3~0日目	1日目	2~6日 目 <sup>1)</sup>	7日目(± 2)	8~13 日目 <sup>1)</sup>	14日目 (±2)	15~20日 目 <sup>1)</sup>	21日目 (±2)	22~27日 目 <sup>1)</sup>	28日目 (±2)	29~41日 目 <sup>1)</sup>	42日目 (±4)
研究手順	スクリーニング	無作為化										
日誌に記載された治療投与		X	X	X	X	X			X	X		
治療薬の返却及びコンプライアンスのレビュー				X						X		
日誌のレビュー				X						X		X
検査室評価												
血液学 <sup>1)</sup> 及び血清化学 <sup>1)</sup>	X			X				X		X		
血清β-hCG <sup>12)</sup>	X			X				X		X		
尿妊娠検査				X				X		X		
バイオマーカー、PD及びPKパラメータ	X			X				X		X		

<sup>1)</sup>ヘマトクリット、ヘモグロビン、血中球数、赤血球数、白血球数、末梢血好中球、末梢単核球。

<sup>11)</sup>アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、血中尿素窒素、総カルシウム (補正された)、二酸化炭素、塩化物、クレアチニン、推定糸球体濾過率 (eGFR)、グルコース、乳酸脱水素酵素、マグネシウム、リン、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、総タンパク質、トリグリセリド、尿酸。

<sup>12)</sup>尿妊娠検査結果が陽性の場合にのみ、その後スクリーニング時及びその後の訪問時に要施。

10

20

30

40

【0220】

上記のスケジュールに記載されているように、研究中に定期的に血液試料を取得する。血液試料を、i) 血清総 25D (一次有効性評価基準) 及び 25D<sub>3</sub>、ii) 血清総 1, 25D、iii) 血清 LL37、iv) 血清 iPTH、v) 臨床化学及び血液学、並びに vi) SARS-CoV-2 感染症に対する適応免疫応答のマーカーとしての血清 IL-1、カスパーゼ-3、及び IL-6 についてアッセイする。採取された末梢血好中球及び単核球は、蛍光活性化細胞選別 (FACS) による差分細胞計数、免疫細胞表面マーカー表現型検査、並びに単球及び好中球におけるメチル化されていない転写活性遺伝子の「署名」を確認するためのデコンボリューション分析による差次的全ゲノムパイサルファ

50

イトDNA配列決定に供される。介入前後の比較臨床疾患重症度及び生活の質の評価基準は、毎日のスコアリングによって評価される。

【0221】

曲線下面積（AUC）の同等性に関する0.05レベルの両側logランク検定は、ERC処置群及びプラセボ群の1日目及び42日目の総症状スコアの25%の差を検出する検出力を少なくとも80%有する。

【0222】

年齢、性別、人種、民族性、身長、体重、肥満度指数（BMI）及びeGFRを含むベースラインの対象の特徴は、研究群（ERC及びプラセボ）ごとに要約される。一次、二次、及び探索的転帰は、現地内、全体、及び処置群ごとの対象の平均、中央値、標準偏差（SD）、四分位数、四分位範囲、最小値、及び最大値を含む記述統計を提示するように、CONSORTガイドラインを使用して、研究群及び追跡時点ごとに要約される。連続変数は、平均、SD、及び四分位数を使用して要約され、カテゴリ変数は度数及びパーセンテージを使用して要約される。

10

【0223】

一次有効性エンドポイントについては、COVID-19症状の総スコアが、各人-各日について計算され、42日間の研究期間にわたるこれらのスコアの合計であるAUCが計算される。研究群間のAUCを比較するために、二試料t検定が使用される。同様のアプローチを使用して、生活の質の自己評価に関連する二次有効性エンドポイントを評価する。一貫して、50ng/mL以上の血清総25Dレベルの比率を、フィッシャーの直接確率検定で2つの処置群間を比較する。疾患の持続時間の二次有効性エンドポイントについては、二試料logランク試験を使用して、症状が完全に解消するまでの（1日目からの）時間の平均エンドポイントを群間で比較する。二次分析では、Cox比例ハザード回帰モデルを使用して、共変量（例えば、年齢、性別、症状の発症から無作為化までの時間）を調整する。定量的転帰のベースラインからの変化の分析は、固定研究群効果（ERC）、線形時間効果（時間相互作用効果による研究群）、共変量としてのベースライン対象の特徴（例えば、年齢、性別、人種、民族性、eGFR）及び繰り返し測定を説明するための無作為対象効果を含む線形混合効果モデルを使用して実施される。群間の変化の差は、モデルの対比を使用して推定される。

20

【0224】

各対象は、この研究の2つの処置群のいずれかに登録及び無作為化されるために、以下の基準を満たす必要がある。

30

- 1) 18歳以上の男性又は女性、
- 2) 過去7日以内に、RT-PCRを使用した鼻咽頭ぬぐい検体検査の陽性によって証明されるSARS-CoV-2感染症を有することが確認され、
- 3) 8つの症状（発熱、咳、喉の痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛、胃腸症状及び労作時の息切れ）のうち1つ以上の存在に基づいて、軽度又は中等度のSARS-CoV-2感染症のみを有し、より深刻な疾患を示す臨床徴候がないことが確認され、
- 4) 6週間の研究経過中、正常な強化食品（例えば、牛乳）を除いて、ビタミンD療法又は栄養補助食品の使用を制限する意思があり、
- 5) 全ての研究要件に準拠する能力を実証する必要があり、かつ
- 6) 安全性の評価を損なう可能性があるか、若しくは験責任医師の意見で治験への参加を妨げる病状又は身体的状態がない必要がある。

40

【0225】

以下の基準のうちのいずれかを満たす対象は、研究から除外される。

- 1) 重度若しくは重篤なCOVID-19重症度を示す臨床徴候、
- 2) 授乳をしている妊娠中若しくは授乳中の女性、
- 3) 過去6ヶ月における全身性グルココルチコイド薬の使用、
- 4) 原発性副甲状腺機能亢進症、腎結石、高カルシウム尿症及び/若しくは高カルシウム血症の最近の病歴（過去12ヶ月）、

50

- 5) 慢性肉芽腫形成疾患の病歴(例えば、サルコイドーシス)、
- 6) 結核若しくはヒストプラズマ症の病歴、
- 7) 慢性肝疾患の病歴、
- 8) うっ血性心不全、制御不良の高血圧及び不整脈を含む慢性心血管疾患を示す心臓事象の病歴(過去12ヶ月)、
- 9) 過去5年間の多発性骨髄腫若しくは乳がん、肺がん若しくは前立腺がんの病歴、
- 10) ビタミンD若しくは25-ヒドロキシビタミンDの吸収、分布、代謝、若しくはは排泄を著しく変化させる可能性のある任意の外科的若しくは医学的状態(例、小腸切除、クローン病若しくは潰瘍性大腸炎の病歴)、
- 11) チアジド系利尿薬での継続的な治療、
- 12) 高リン血症、高尿酸血症及び痛風の病歴、
- 13) 過去3ヶ月間における血清クレアチニンの $1.5 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満のeGFRとして測定された腎障害、
- 14) 過去3ヶ月における $9.8 \text{ mg} / \text{dL}$ 以上の血清カルシウム、
- 15) 脱水症状が進行中若しくは差し迫っている証拠、
- 16) 治験薬のいずれかの成分に対して過敏症を有することが知られている、若しくはは疑われる、並びに/又は、
- 17) 現在、介入/調査研究に現在参加しているか、若しくはは研究スクリーニング前30日以内に参加したことがある。

10

## 【0226】

20

900  $\mu\text{g}$ の負荷用量のERCカプセルを、各々300  $\mu\text{g}$ の3つの等しい用量に分割し、3日間(1、2、3日目)にわたって投与し、続いて、その後の24日間(4~27日目)、1日当たり60  $\mu\text{g}$ の維持用量を投与する。用量は、少なくとも3時間の絶食後、就寝時に経口投与される。患者は、治験薬の投与後、少なくとも3時間絶食のままである必要がある。

## 【0227】

対照産物は、類似の900  $\mu\text{g}$ 負荷用量のプラセボであり、各々300  $\mu\text{g}$ の3つの等しい用量に分割し、3日間(1、2、3日目)にわたって投与し、続いて、その後の24日間(4~27日目)、1日当たり60  $\mu\text{g}$ の類似の維持用量を投与する。用量は、少なくとも3時間の絶食後、就寝時に経口投与される。患者は、投与後、少なくとも3時間絶食のままである必要がある。

30

## 【0228】

以下を除いて、併用薬は許可されている。

- 1) カルシトリオール、パリカルシトール及びドキセルカルシフェロール、
- 2) チアジド系利尿薬、
- 3) 脂溶性栄養素の吸収を損なう可能性のある薬、並びに
- 4) 1日当たり1.0 gを超える元素カルシウムを提供する栄養補助食品。

## 【0229】

処置群の対象は、プラセボ群と比較して血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルの顕著な上昇、例えば少なくとも50  $\text{ng} / \text{mL}$ 超を示す。

40

## 【0230】

プラセボ群と比較して、処置群の対象は処置によりもたらされる改善を示している。処置群の対象は、4段階NRS(なし、0; 重度、3)を使用する8つのCOVID-19の症状(発熱、咳、喉の痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛、胃腸症状、及び労作時の息切れ)によって証明される疾患の重症度の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、4段階NRS(なし、0; 重度、3)を使用する8つのCOVID-19の症状(発熱、咳、喉の痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛、胃腸症状、及び労作時の息切れ)によって証明される疾患の期間の顕著な低減を示す。処置群の対象は、死亡率の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、入院の発生率及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、緊急治療室への訪問の発生率及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、機械換気の際

50

求が顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、少なくとも1つの重度の有害事象（SAE）を有する対象の数が顕著な低下を示す。処置群の対象は、11段階NRS（正常な活動を実施することができない、0；正常な活動を完全に実施することができる、10）及び（最悪の健康状態、0；可能な限り最高の健康状態、10）をそれぞれ使用する、通常の活動を実施する能力及び全体的な健康状態の意見を含む生活の質の評価基準によって証明されるCOVID-19疾患の重症度及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、7、14、21、及び28日目に達成された血清25D濃度（25Dが30ng/mL未満又は30ng/mL以上）に応じて、COVID-19の症状スコアの変化に基づく1日目～42日目までの臨床的進展の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、7、14、21、及び28日目に達成された血清25D濃度（25Dが50ng/mL未満又は50ng/mL以上）に応じて、COVID-19の症状スコアの変化に基づく1日目～42日目までの臨床的進展の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、7、14、21、及び28日目に達成された血清25D濃度（25Dが30ng/mL未満若しくは30ng/mL以上、又は25Dが50ng/mL未満若しくは又は50ng/mL以上）に応じて、0日目に重度のビタミンD欠乏症を有する患者（血清25Dが20ng/mL未満）におけるCOVID-19の症状スコアの変化に基づく1日目～42日目までの臨床的進展の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、プラセボ群の対象と比較して、末梢血単核細胞における急性、亜急性、及び遅発性炎症反応関連のメチローム及びトランスクリプトームの加速を示す。

10

20

## 【0231】

## 実施例4

SARS-CoV-2に感染した症候性患者を治療するためのERC（Rayaldee（登録商標）として市販されている）の安全性及び有効性を評価するために、多施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験が進行中である。一次的な目的は、軽度から中等度のCOVID-19患者におけるERC処置対プラセボの以下に対する効果を評価することである。

1) InFLUenza Patient - Reported Outcome (FLU-PRO (著作権)) アンケートを使用してCOVID-19症状によって証明される疾患の重症度及び期間\*、並びに

30

2) 50ng/mL、又はそれを超える血清総25Dレベルの達成及び維持。

\* Dr. John Powers, Leidos Biomedical及びNational Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID)、National Institutes of Health。

## 【0232】

二次的な目的は、以下に対するERC処置対プラセボの効果を比較することである。

- 1) 緊急治療室/救急の訪問の発生率、
- 2) 酸素飽和度が94%未満の発生率（酸素補給なし）、
- 3) 入院の発生率及び期間、
- 4) 機械換気の要求、
- 5) 死亡率、

40

6) 少なくとも1つの重度の有害事象（SAE）を有する対象の数、

7) FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する生活の質の評価基準によって証明されるCOVID-19疾患の重症度及び期間、並びに

7) 7、14、21、及び28日目の30ng/mL未満又はそれ以上及び50ng/mL未満又はそれ以上の血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の関数としてのCOVID-19の臨床経過。

## 【0233】

探索的目的には、以下に対するERC処置対プラセボの効果の評価が含まれる。

- 1) 血清カルシフェジオール（25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>）、

50

- 2) 血清 24, 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> ( 24, 25 D<sub>3</sub> )、
- 3) 血清総 1, 25 - ジヒドロキシビタミン D、
- 4) 血清 LL 37、
- 5) 血漿インタクト副甲状腺ホルモン ( i P T H )、
- 6) 血清 I L - 1 、
- 7) 血清カスパーゼ - 1、
- 8) 血清インターロイキン 6 ( I L - 6 )、
- 9) D N A 及び R N A 配列決定における変化、並びに
- 10) 体重の変化。

## 【 0 2 3 4 】

10

約 80 人の対象が、E R C 処置及びプラセボ群の各々に無作為化され、合計 160 人の対象になる。対象は、以下のレジメンに従って投与される経口 E R C 又は対応するプラセボのいずれかを受けると無作為化されている：負荷用量 ( 900 m c g を 300 m c g の 3 つの等しい用量に分割し、1、2、及び 3 日目に各々投与される ) が投与され、続いて、その後 24 回の毎日の維持用量 ( 4 ~ 27 日目に 60 m c g ) を、夕食後少なくとも 3 時間絶食した後、就寝時に投与される。患者は、治験薬投与後少なくとも 3 時間は絶食のままである。カルシトリオール、パリカルシトリール、ドキセルカルシフェロール、チアジド系利尿薬、脂溶性栄養素の吸収を損なう可能性のある薬、及び 1 日当たり 0.55 g を超える元素カルシウムを提供する栄養補助食品を除いて、併用薬は許可されている。

## 【 0 2 3 5 】

20

対象は、登録及び無作為化された後、スクリーニング及び無作為化のために最大 3 日間、処置のために 28 日間、及び追跡 ( F U ) に 14 日間、研究に最大 45 日間参加する。

## 【 0 2 3 6 】

一次有効性エンドポイントは、

( 1 ) 治験薬開始時 ( 1 日目 ) の平均総 F L U - P R O ( 著作権 ) 症状スコアが最低 3 日間連続して 0.5 に、又はそれ未満に低減すると定義される症状の解消。解消までの時間は、1 日目から最低 3 日間連続して 0.5 スコアを達成した最初の日までの日数として定義される。E R C での処置を支持する症状の消散までの時間における処置群間の統計的に有意な差 ( 片側で  $P < 0.025$  ) は、成功裏の転帰とみなされる。

( 2 ) 21 及び 28 日目に評価された 50 n g / m L、又はそれを超える血清総 25 D レベルの達成及び維持であり、成功はこれらの日の両方でレベルが 50 n g / m L 以上であると定義される。

30

## 【 0 2 3 7 】

研究中の毎日、対象は F L U - P R O ( 著作権 ) アンケートを使用して、C O V I D - 19 の症状の重症度を 1 日 1 回 ( 対象が就寝する前の夜に ) 記録するように指示される。このアンケートには、F L U - P R O ( 著作権 ) を使用する通常の活動を実施する能力及び全体的な健康状態の意見などの生活の質の測定が含まれる。

## 【 0 2 3 8 】

R a y a l d e e ( 登録商標 ) 徐放性カプセルの安全性及び忍容性は、有害事象 ( A E )、身体検査 ( P E )、バイタルサイン ( V S )、心電図 ( E C G )、血液学、及び臨床化学によって評価されている。以下のパラメータの変化には特に注意が必要である。

40

- ( 1 ) 血清総カルシウム ( 血清アルブミンで補正される )、
- ( 2 ) 血清リン、及び
- ( 3 ) 推定糸球体濾過率 ( e G F R )。

研究の事象のスケジュールを、以下の表に要約する。

【表 1 0】

研究手順	スクリーニング及び無作為化		処置期間(1~28日目)										追跡	
	訪問1		訪問2	訪問3	訪問4	訪問5/ET	訪問6a							
	-3~0日目	1日目	2~6日目 <sup>t</sup>	7日目 (±2)	8~13日目 <sup>b</sup>	14日目 (±2)	15~20日目 <sup>b</sup>	21日目 (±2)	22~27日目 <sup>b</sup>	28日目 (+2)	29~41日目 <sup>t</sup>	42日目 (±4)		
スクリーニング		無作為化 及び処置の開始												
インフォームドコンセント	X													
包含/除外基準	X													
病歴及び人口統計	X													
事前薬及び併用薬	X			X			X		X			X		
有言事象	X			X			X		X			X		
身体検査 <sup>e</sup>	X													
バイタルサイン <sup>d</sup>	X			X			X		X			X		
ECG <sup>e</sup>	X						X		X			X		
無作為化 <sup>f</sup>		X												
治験薬投与及び日誌報告に関する試験	X													
配布された日誌の指示	X													

a 訪問は電話で実施される。  
b 全ての評価は、対象により自宅で実施される。  
c 簡単な身体検査。  
d 血圧、心拍数及び呼吸数、体温並びに酸素飽和度(パルスオキシメトリー)は、毎回の訪問時に任意の予定された採血の前に対象が少なくとも2分間座った後に測定され、記録される。スクリーニング時の身長、体重及びBMI、訪問5での体重及びBMI。  
e 対象は、OT延長の場合、心臓専門医に紹介される。  
f 治験薬は無作為化の確認後、患者の自宅に発送される。受領日は、1日目(最初の用量)である。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

	スクリーニング及び無作為化		処置期間 (1~28日目)								追跡 (29~42日目)	
	訪問1		訪問2	訪問3	訪問4	訪問5/ET	訪問6a					
	3~0日目	1日目	2~6日目 <sup>b</sup>	7日目 (±2)	8~13日目 <sup>b</sup>	14日目 (±2)	15~20日目 <sup>b</sup>	21日目 (±2)	22~27日目 <sup>b</sup>	28日目 (+2)	29~41日目 <sup>b</sup>	42日目 (±1)
研究手順	スクリーニング及び処置の開始											
治療薬が分注され、対象の自宅に発送される		X										
治療薬の投与-負荷用量 (自己投与)		AE	h									
治療薬投与-維持用量(自己投与)			vi	xi	xi	xi	xi	xi				
PLA-HRO(著作権)アンケート(日誌)を使用するCOVID-19症状の重症度及び500Lについて対象の自己評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
日誌に記録された治療薬投与		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治療薬の返却及びコンプライアンスのレビュー				X						X		
日誌のレビュー				X				X		X		X

g 治療薬(10カプセル)を3時間の絶食後、就寝時に投与する。対象は、治療薬の投与後、3時間絶食のままである。

h 2及び3日目のみ。治療薬(毎日10カプセル)を3時間絶食後、就寝時に投与する。対象は、治療薬の投与後、3時間絶食のままである。

i 4日目に開始され27日目までの維持用量(90錠指示がない限り、2カプセル、3時間の絶食後の就寝時に投与される。対象は、治療薬の投与後、3時間絶食のままである)。

j 現地でのスクリーニング訪問時、その後は毎日1回就寝時に完了する(42日を除く-対象が目覚めたときに1回)。

10

20

30

40

50

【表 1 2】

	スクリーニング及び無作為化		処置期間 (1~28日目)										追跡 (29~42日目)			
	訪問1		訪問2	訪問3	訪問4	訪問5/ET	訪問6a									
	-3~-0日目	1日目	2~6日目 <sup>b</sup>	7日目 (±2)	8~13日目 <sup>b</sup>	14日目 (±2)	15~20日目 <sup>b</sup>	21日目 (±2)	22~27日目 <sup>b</sup>	28日目 (+2)	29~41日目 <sup>b</sup>	42日目 (-1)				
研究手順		無作為化 及び処置の開始														
検査評価																
血液学及び血清化学 <sup>1</sup>	X			X		X		X		X						
血清β-hCG <sup>m</sup>	X			X		X		X		X						
尿妊娠検査				X		X		X		X						
バイオマーカー、PD及びPKパラメータ <sup>n</sup>	X			X		X		X		X						

k ハマトクリット、ヘモグロビン、血小球数、赤血球数、白血球数、末梢血汗中球、末梢単核球。

l アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、血中尿酸窒素、総カルシウム(補正された)、二酸化炭素、塩化物、クレアチニン、推定糸球体濾過率(eGFR) (計算値)、グルコース、乳酸脱水素酵素、マグネシウム、リン、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、総タンパク質、トリグリセリド、尿酸。

m 尿妊娠検査結果が陽性の場合にのみ、その後スクリーニング時及びその後の訪問時に実施。

n 血清総1,25D、カルシフェジオール、24,25OH、11,17、11-1β、カスバールゼ-1、及びIL-6;血漿PTH及び血清総25D;PBMC DNA及びRNA配列決定における変化について。

10

20

30

40

【 0 2 3 9】

図 2 は、プロトコールに従って絶食状態で投薬した対象についての処置群の予測される血清 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> レベルを示し、図 3 は、食物とともに投与する対象についての予測を示し、図 4 は、本発明者に知られている R a y a l d e e (登録商標) 投与に対する血清応答に基づいてモデル化された、それらの中間の組み合わせについての予測を示す。これらの図のそれぞれにおいて、プロット線は、上から下に順に、体重が 7 3 k g、8 5 k g、1 1 9 k g、及び 1 2 8 k g の患者に対応している。

【 0 2 4 0】

7 日目及び 1 4 日目に採取した血液試料に基づいて確認された血清総カルシウムが 1 0

50

．5 超及び 11.0 mg / d L 以下（血清アルブミンで補正された）を示す対象は、21 日目に開始して毎日の維持量を 1 カプセルに（60 mcg から 30 mcg に）低減する。7 日目、14 日目の採血で血清総 25 D が 100 ng / mL を超えることが確認された場合は、21 日目に開始して、同様に用量を低減する。

【0241】

7、14、及び 21 日目に得られた血液試料に基づいて確認された血清総カルシウムが 11.0 mg / d L 超（血清アルブミンで補正）を示す対象は、血清カルシウムが正常化するまで投薬を中断し、正常化のその時点で（該当する場合）1 日当たり 1 カプセルで投薬を再開する（1 日当たり 30 mcg）。対象は、確認の採血のために、次の予定された訪問の可能な限り早い日にクリニックに戻るよう要求される（例えば、14 日目の訪問の場合は 12 日目）。

10

【0242】

血清リン、尿酸、又は血漿 i P T H の重度（C T C A E 3）の異常（低い又は高い）を発症する対象は、治験薬処置を中止する。

【0243】

年齢、性別、人種、民族性、身長、体重、肥満度指数（B M I）及び e G F R を含むベースラインの対象の特徴は、研究群（E R C 及びプラセボ）ごとに要約される。一次、二次、及び探索的転帰は、現地内、全体、及び処置群ごとの対象の平均、中央値、標準偏差（S D）、四分位数、四分位範囲、最小値、及び最大値を含む記述統計を提示するように、C O N S O R T ガイドラインを使用して、研究群及び追跡時点ごとに要約される。連続変数は、平均、S D、及び四分位数を使用して要約され、カテゴリ変数は度数及びパーセンテージを使用して要約される。

20

【0244】

2 つの一次エンドポイントは、0.025 の全体的な片側アルファレベルを維持するために階層的に試験される。したがって、50 ng / mL 以上の血清 25 D レベルの達成の試験は、症状の解消が、< 0.025 で有意である場合にのみ実施される。

【0245】

一次有効性エンドポイントは、治験薬開始時（1 日目）の平均総 F L U - P R O（著作権）症状スコアが最低 3 日間連続して 0.5 に、又はそれ未満に低減するとして定義される症状の解消である。解消までの時間は、1 日目から最低 3 日間連続して 0.5 スコアを達成した最初の日までの日数として定義される。解消までの時間は、K a p l a n - M e i e r 曲線として表示され、l o g ランク検定を使用して比較される。死亡、入院、又はそうでなければ疾患のために症状スコアを報告できない対象は、回復していないとみなされ、検閲されない。

30

【0246】

50 ng / mL 以上の血清 25 D レベルの達成及び維持は、21 日目及び 28 日目にカイ二乗統計で評価され、成功は、これらの日の両方で 50 ng / mL 以上のレベルとして定義される。

【0247】

C o x 比例ハザードモデルも共変量の評価に使用される。

40

【0248】

F L U - P R O（著作権）アンケートを使用して、疾患の重症度及び生活の質の評価基準の毎日の評価が各対象によって記録される。加えて、毎日、対象は、通常の活動及び通常の健康状態に戻ったかどうか（はい / いいえ）応答するように；身体の状態を評価する（5 段階スケール）ように；感染症の症状の重症度（5 段階スケール）について；感染症の症状が通常の活動をどの程度妨げているか（5 段階スケール）について；及び；感染症の症状が前日の症状と比較してどうであるか（7 段階スケール）を求められる。C O V I D - 19 に関連する症状を更に評価するために、対象は、過去 1 日に嗅覚の喪失（無嗅覚症）及び味覚の喪失（無味覚症）を経験したかどうかを毎日尋ねられる。

【0249】

50

各対象は、この研究の2つの処置群のいずれかに登録及び無作為化されるために、以下の基準を満たす。

- 1) 18歳以上の男性又は女性、
- 2) 過去3日以内に、RT-PCRを使用した鼻咽頭ぬぐい検体検査の陽性によって証明されるSARS-CoV-2感染症を有することが確認され、
- 3) 胸部/呼吸器及び身体/全身ドメインの各々について少なくとも1.5のFLU-PRO (著作権) スコアに基づいて、軽度又は中等度のCOVID-19のみを有することが確認され、より深刻な疾患を示す臨床徴候がなく(例えば、室内空気に対する94%未満の酸素飽和度、及び30bpm超の呼吸数)、
- 4) 現在のCOVID-19の症状が通常健康状態と一致しておらず、前日と同じか悪化していることを自己評価で表し、
- 5) 6週間の研究経過中、正常な強化食品(例えば、牛乳)を除いて、ビタミンD療法又は栄養補助食品の使用を制限する意思があり、
- 6) 全ての研究要件に準拠する能力を実証する必要があり、かつ
- 7) 安全性の評価を損なう可能性があるか、若しくは験責任医師の意見で治験への参加を妨げる病状又は身体的状態がない必要がある。

#### 【0250】

以下の基準のうちのいずれかを満たす対象は、研究から除外される。

- 1) 重度又は重篤なCOVID-19疾患を示す臨床徴候(例えば、室内空気に対する94%未満の酸素飽和度、及び30bpm超の呼吸数)、
- 2) 授乳をしている妊娠中若しくは授乳中の女性、
- 3) 過去6ヶ月における全身性グルココルチコイド薬の使用、
- 4) 原発性副甲状腺機能亢進症、腎結石、高カルシウム尿症及び/若しくは高カルシウム血症の最近の病歴(過去12ヶ月)、
- 5) 慢性肉芽腫形成疾患の病歴(例えば、サルコイドーシス)、
- 6) 結核若しくはヒストプラズマ症の病歴、
- 7) 慢性肝疾患の病歴、
- 8) うっ血性心不全、制御不良の高血圧及び不整脈を含む慢性心血管疾患を示す心臓事象の病歴(過去12ヶ月)、
- 9) 過去5年間の多発性骨髄腫若しくは乳がん、肺がん若しくは前立腺がんの病歴、
- 10) ビタミンD若しくは25-ヒドロキシビタミンDの吸収、分布、代謝、若しくは排泄を著しく変化させる可能性のある任意の外科的若しくは医学的状態(例、小腸切除、クローン病若しくは潰瘍性大腸炎の病歴)、
- 11) チアジド系利尿薬での継続的な治療、
- 12) 高リン血症、高尿酸血症及び痛風の病歴、
- 13) 過去3ヶ月間における血清クレアチニンの15mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満のeGFRとして測定された腎障害、
- 14) 過去3ヶ月における9.8mg/dL以上の血清カルシウム、
- 15) 脱水症状が進行中若しくは差し迫っている証拠、
- 16) 治験薬のいずれかの成分に対して過敏症を有することが知られている、若しくは疑われる、並びに/又は、
- 17) 現在、介入/調査研究に現在参加しているか、若しくは研究スクリーニング前30日以内に参加したことがある。

#### 【0251】

FLU-PRO (著作権) アンケート [ Powers et al, BMC Infect Dis 2016; 16:1 and Value in Health, Vol. 21, Issue 2, 2018, p. 210-218 ] は、登録された対象が毎日就寝時にCOVID-19の症状を自己評価するために使用される。平均症状スコアは、症状ごと、ドメインごと、及び総スコアとして計算される。 Powers et al, Value in Health, Vol. 21, Issue 2, 2018, p. 210

- 218を参照されたい。毎日の日誌には、上記の追加の質問（味覚及び嗅覚の喪失、生活の質の質問）も含まれている。

【0252】

対象は、1、2、及び3日目、夕食後少なくとも3時間絶食した後、就寝時に、治験薬の1日当たり10カプセル（300mcg）の負荷用量を、非アルコール性液体とともに経口経路によって摂取するように指示される。4～27日目、特に指示がない限り、対象は就寝時に1日2カプセルの維持用量を摂取するように指示される。患者はまた、治験薬の投与後、少なくとも3時間絶食のままである必要があると指示される。

【0253】

対象は、6週間の研究経過中、治験薬以外の、通常は強化された食品（牛乳など）を除いて、ビタミンD療法及びビタミンD栄養補助食品の使用を制限する意思がある。CKDの標準の治療薬（ビタミンD、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）は、処置期間中、中断されている。登録時に除外される治療には、チアジド系利尿薬、1-ヒドロキシ化ビタミンD類似体（カルシトリオール、パリカルシトール、及びドキセルカルシフェロール）、及びビタミンD栄養補助食品（コレカルシフェロール及びエルゴカルシフェロール）が含まれる。

【0254】

この時点で、最初の70人の対象に対するFLU-PRO（著作権）アンケートによって評価された2つの生活の質の評価基準、つまり、対象が通常の活動への戻ったことを自己報告した試験日、及び対象が通常の健康状態に戻ったことを自己報告した試験日についての盲検化データ分析を実施した。通常の活動に戻ったこれらの対象の度数分布を図5に示す。この度数分布は、対象が、概してほぼ同じサイズの2つの群、通常の活動に早く戻る群（ピーク頻度はわずか4～6日後に生じる）、及び通常の活動に戻るのが遅い群（ピーク頻度は18～19日後に生じる）に分類されることを示している。後者の群の通常の活動への復帰が遅いことは、Blair及び同僚らによって発表されたERCで治療されていないCOVID-19患者についての同様のデータと一致している。Blair et al. Open Forum Infect Dis. 2021 Jan 5; 8(2): ofab007。通常の健康状態に戻った対象の度数分布を図6に示す。この度数分布は、対象が、概して、2つの群、早く元に戻る群と、通常の健康状態に早く戻る群、及び通常の健康状態に戻るのが遅い群に分類されることを示している。前者の群の通常の活動及び健康状態へより早く戻ることは、ERCがCOVID-19の症状を効果的に緩和し、より迅速な回復を促進していることを示唆している。

【0255】

ERC処置群の対象は、プラセボ群と比較して血清総25-ヒドロキシビタミンDレベルの顕著な上昇、例えば少なくとも50ng/mL超を示すことが企図される。

【0256】

プラセボ群と比較して、処置群の対象は、以下に更に説明するように、ERC処置によりもたらされる1つ以上の改善を示すことが企図される。処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用するCOVID-19の症状によって証明されるように、疾患の重症度の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用するCOVID-19の症状によって証明されるように、疾患の期間の顕著な定量的低減を示す。

【0257】

処置群の対象は、緊急治療室/緊急治療への訪問の発生率及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、94%未満の酸素飽和（酸素補給なし）の発生率の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、入院の発生率の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、入院の期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、機械換気の要求が顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、死亡率の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する生活の質の評価基準によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、F

10

20

30

40

50

FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する生活の質の評価基準によって証明されるように、COVID-19疾患の期間の顕著な定量的低減を示す。

【0258】

処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する1つ以上のドメイン（鼻、喉、目、胸部/呼吸器、胃腸、及び身体/全身）の平均症状スコアの低減によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する鼻ドメインの平均症状スコアの低減によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する喉ドメインの平均症状スコアの低減によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する目ドメインの平均症状スコアの低減によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する胸部/呼吸器ドメインの平均症状スコアの低減によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する胃腸ドメインの平均症状スコアの低減によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度及び期間の顕著な定量的低減を示す。処置群の対象は、FLU-PRO（著作権）アンケートを使用する身体/全身ドメインの平均症状スコアの低減によって証明されるように、COVID-19疾患の重症度及び期間の顕著な定量的低減を示す。

10

20

【0259】

処置群の対象は、7、14、21、及び28日目の30ng/mL未満又はそれ以上及び50ng/mL未満又はそれ以上の血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の関数としてのCOVID-19の臨床経過の顕著な定量的低減を示す。

【0260】

処置群の対象は、プラセボ群の対象と比較して、末梢血単核細胞における急性、亜急性、及び遅発性炎症反応関連のメチローム及びトランスクリプトームの加速を示す。

【0261】

実施例 5

以下の表に、様々なパーセンテージのパラフィンワックス及び鉱油（重量パーセンテージ）を有する25-ヒドロキシビタミンDのHPMCハードカプセル製剤、及び関連するインビトロ溶解放出速度を示す。

30

40

50

【表 1 3】

材料		0%のパラフィンワックス カプセル中%	10%のパラフィンワックス カプセル中%	20%のパラフィンワックス カプセル中%	30%のパラフィンワックス カプセル中%	40%のパラフィンワックス カプセル中%
カルシフェジオール		0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%
パラフィン		0.00%	10.00%	20.00%	30.00%	40.00%
鉱油		55.34%	45.34%	35.34%	25.34%	15.34%
ヒプロメロースK100		10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
モノ及びジグリセリド		22.55%	22.55%	22.55%	22.55%	22.55%
ラウロイルポリオキシグリセリド		9.75%	9.75%	9.75%	9.75%	9.75%
脱水エタノール		2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%
BHT		0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
合計		100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
時間 (時)	ソフトカプセル 20%ワックス	0%パラフィン	10%パラフィン	20%パラフィン	30%パラフィン	40%パラフィン
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	18.0	36.2	40.2	52.7	18.7	19.5
4	44.4	67.2	66.6	81.2	33.5	36.3
6	68.7	88.6	87.6	91.3	47.3	53.6
8	87.2	96.3	96.0	95.7	59.2	64.4
10	99.8	99.8	99.6	97.2	70.9	75.5
12	107.1	101.3	101.3	98.9	80.4	83.7

## 【0 2 6 2】

20重量%パラフィン製剤と比較して、パラフィンワックスを20%未満に(10%及び0%に)低減させ、鉱油を関連して増加させた場合、20%のパラフィンワックスを含有する比較ソフトカプセル製剤と比較して顕著な速い放出プロファイルは得られなかった。一方、関連して鉱油の減少を伴うパラフィンワックスの20%超~30%及び40%への増加により、特に2時間後にインビトロ放出速度が大幅に減少した。

## 【0 2 6 3】

## 実施例 6

以下の表に、追加のワックスベースのハードカプセル製剤、植物ベースのカプセルシェルを備えたRayaldee(登録商標)型ソフトカプセル製剤(参照)、及び参照製剤と比較して、遅い放出又は速い放出を提供する目的で修飾された修飾ワックスベースのソフト植物ベースカプセル製剤の例を提供する。ソフトカプセルは、修飾デンプン及びイオタカラギーナンを含有するOptiShell(登録商標)植物ベースのカプセルであった。ソフトカプセル速い(試験1)は、賦形剤の濃度を調整することにより、参照と比較して速い放出速度を与えるように製剤化された。ソフトカプセル速いバッチには、増加した量のラウロイルポリオキシグリセリド、低減した量のパラフィンワックスを組み込んだ。いかなる特定の理論によっても拘束されることを意図するものではないが、参照製剤と比較して固形製剤が少なく、吸収促進剤の濃度が高いマトリックス特性のこの修飾は、活

10

20

30

40

50

性物質の溶解度を増強することを意図しており、結果として、インビトロでのより速い放出速度を示さなかったが、インビボでの放出速度及び吸収量を増加させる。この表には、16人の成人対象の各々への900 $\mu$ gの用量の投与によりもたらされる薬物動態プロファイルも含まれている（平均ベースライン補正血清濃度曲線から抽出、図7）。

【表14】

賦形剤	機能	Rayaldee(登録商標)型ソフトカプセル(参照)	修飾ワックススペースソフトカプセル(遅い)	修飾ワックススペースソフトカプセル(速い)	HPMCハードカプセル(サイズ3)	HPMCハードカプセル(サイズ4)
		参照	試験2	試験1	試験3	試験4
カルシフェジオール	25-ヒドロキシビタミンD活性物質	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0194%
パラフィンワックス	制御放出剤	20.00%	39.00%	5.00%	28.00%	19.95%
鉱油	担体	35.34%	30.34%	45.34%	27.39%	35.26%
ヒプロメロース	安定剤	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	9.98%
モノ及びジグリセリド	乳化剤	22.55%	13.55%	22.55%	20.50%	22.50%
ラウロイルポリオキシシルグリセリド	吸収促進剤	9.75%	4.75%	14.75%	11.75%	9.73%
脱水エタノール	溶媒	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.54%
BHT	抗酸化剤	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
合計	-	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
Tmax(時間)		8	8	8	8	6
Cmax(ng/mL)		34.58	61.03	29.21	51.65	52.69
AUC(ng·h·ml)		4536.51	6347.73	4081.29	6169.75	5385.26

## 【0264】

図7は、900 $\mu$ gの修飾放出カルシフェジオールカプセルの経口投与後の25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の関連する平均血清濃度の曲線を示す。パラフィンワックスの20%から39%への増加により、参照と比較してインビトロ及びインビボの放出が遅くなったが、パラフィンワックスの20%から5%への減少では、試験した溶解条件下でインビトロで速い放出速度は示されなかった。この結果は、パラフィンワックスが20%未満の場

合、浸食機序がこれらの製剤の主要な放出機序ではない可能性があることを示唆している。高速バッチ及び参照バッチのカルシフェジオールは同程度に可溶化され、乳化剤を追加しても溶解度は増加しなかった。吸収促進剤のパーセンテージの9.75%から14.75%への増加は、試験した条件下でインビトロではほとんど効果がなかったが、インビボでの吸収は増加し、他のメカニズム、例えば組織への浸透によるものと考えられる。ハード及びソフトカプセルの遅いバッチは、インビトロで予想どおりに動作した。遅いバッチソフトカプセルは、生体内でも予想どおりに動作した。このバッチのマトリックスは比較的固く、固いマトリックスからの有効成分の浸食がこの製剤の主要な機序である可能性がある。

【0265】

10

以下の表は、USP装置II（おもり付きパドル）による、上記の製剤の溶解時間プロフィールを提供する。

20

30

40

50

【表 1 5 - 1】

製剤	時間(分)	時間(時)	溶解(%)	STD(%)	RSD%
参照	0	0	0	0	0
参照	60	1	1.67	1.98	130.21
参照	120	2	9.04	6.24	68.99
参照	180	3	20.95	9.08	43.35
参照	240	4	34.91	10.3	29.51
参照	300	5	47.96	12.47	26
参照	360	6	59.45	13.02	21.9
参照	480	8	76.95	9.85	12.8
参照	600	10	89.44	6.71	7.5
参照	720	12	97.1	3.87	3.98
試験1	0	0	0	0	0
試験1	60	1	0.275	0.52	188.652
試験1	120	2	7.564	3.089	40.833
試験1	180	3	20.331	5.441	26.764
試験1	240	4	34.255	6.303	18.4
試験1	300	5	46.652	7.61	16.312
試験1	360	6	59.015	8.374	14.19
試験1	480	8	79.576	7.948	9.988
試験1	600	10	91.199	4.816	5.281
試験1	720	12	96.886	2.22	2.291
試験2	0	0	0	0	0
試験2	60	1	0.933	1.518	162.768
試験2	120	2	5.823	2.687	46.141
試験2	180	3	12.406	2.572	20.728
試験2	240	4	18.377	3.092	16.826
試験2	300	5	24.532	3.394	13.835
試験2	360	6	30.788	5.149	16.723
試験2	480	8	43.173	5.999	13.895
試験2	600	10	54.453	6.125	11.248
試験2	720	12	64.16	5.505	8.58
試験3	0	0	0	0	0
試験3	60	1	12.028	2.806	23.331
試験3	120	2	23.336	2.622	11.234
試験3	180	3	36.166	4.912	13.581
試験3	240	4	46.122	5.707	12.373
試験3	300	5	56.73	9.602	16.927
試験3	360	6	66.205	10.866	16.412
試験3	480	8	80.356	11.287	14.046

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

試験3	600	10	90.945	10.168	11.18
試験3	720	12	96.979	7.576	7.812
試験4	0	0	0	0	0
試験4	60	1	15.107	3.614	23.92
試験4	120	2	35.029	5.557	15.863
試験4	180	3	53.623	6.598	12.304
試験4	240	4	67.86	6.892	10.156
試験4	300	5	77.733	6.345	8.162
試験4	360	6	85.366	4.774	5.592
試験4	480	8	95.639	1.746	1.826
試験4	600	10	98.212	1.582	1.611
試験4	720	12	98.653	1.876	1.902

10

## 【0 2 6 6】

## 実施例 7

20

下の表に記載されているのは、ゼラチン化された H P M C カプセルシェルを有する 2 5 - ヒドロキシビタミン D のための別のハードカプセル製剤である。ジェランガムは親水性ポリマーであり、参照ソフトカプセル製剤の植物カプセルシェルに使用されるカラギーナンと同様の特性を有する。ゼラチン化 H P M C カプセルは、非ゼラチン化 H P M C カプセルよりも胃内での破裂 / 崩壊時間が遅くなる。

【表 1 6】

充填材料	充填の重量%	mg/カプセル
カルシフェジオール	0.0194%	0.03
パラフィン	27.95%	43.32
鉱油	32.26%	50
ヒプロメロースk100	9.98%	15.47
モノ及びジグリセリド	17.5%	27.13
ラウロイルポリオキシングリセリド	9.73%	15.08
脱水エタノール	2.54%	3.94
BHT	0.02%	0.03
合計	100%	155
シェル材料	シェルの重量%	mg/カプセル
ヒプロメロース	qsp100	35.283
ジェランガム	5	1.9
二酸化チタン	2	0.76
有機着色剤	0.15	0.057
合計	100	38

30

40

## 【0 2 6 7】

50

上記の参照ソフトカプセル製剤の場合のように、20%のワックスの代わりに27.95%ワックスのレベルのパラフィンワックスを使用し、鉱油並びにモノグリセリド及びジグリセリドの濃度をわずかに変更した。マトリックス充填物は、カプセル当たり170mgの代わりに155mgに低減し、組成物はサイズ4のゼラチン化HPMCカプセルシェルに充填された。

【0268】

ゼラチン化HPMCハードカプセル製剤、参照ソフトカプセル製剤、及び上記の試験4製剤についてのインピボ溶解プロファイル(75RPMでのUSP装置II(おもり付きパドル)、5mMリン酸二水素ナトリウム水和物中の0.5%のSDSの媒体、pH6.8、 $37 \pm 0.5$ 、容量500ml)を以下の表に示す。

【表17】

時間(時間)	サイズ4HC		参照		ゼラチン化HPMCハードカプセル製剤	
	平均放出%	RSD%	平均放出%	RSD%	平均放出%	RSD%
0	0	N/A	0.0	N/A	0.0	N/A
1	15.1	23.9			11.2	19.7
2	35.0	15.9	10.2	35.4	25.3	17.1
3	53.6	12.3	37.9		39.2	12.7
4	67.9	10.2	37.9	16	53.1	14.1
5	77.7	8.2			64.3	15.4
6	85.4	5.7	65.8	9.7	74.3	13.5
8	95.6	1.8	86.1	6.4	89.0	11.8
10	98.2	1.6	98.5	3.2	96.3	7.7
12	98.7	1.9	103.7	1.3	99.4	5.2

【0269】

同様に、修飾されたインピトロ溶解法を使用してカプセルの溶解を測定し(容器に2つのカプセル、900mlの培地、及び60RPM)、結果を以下の表に示す(5つの参照バッチの平均)。

10

20

30

40

50

【表 1 8】

時間(時間)	5バッチ参照カプセルの平均		ゼラチン化HMPCハードカプセル	
	平均放出%	RSD%	平均放出%	RSD%
0	0.0	N/A	0.0	N/A
1			8.6	14.4
2	12.8	19.5	20.2	14.1
3				
4	41.5	11.3	43.1	12.2
5				
6	68.2	7.5	63.5	9.8
8	85.6	4.3	79.7	7.6
10	93.4	1.8	90.0	3.8
12	95.7	1.4	93.0	2.9
14			93.2	2.3

10

20

30

## 【0270】

2段階溶解法も使用し(pH 1.2で2時間、その後pH 6.8に移す)、結果を以下及び図8に示す(3つの参照バッチの平均、菱形マーカー、対ゼラチン化HPMC製剤、三角マーカー)。ゼラチン化されたハードカプセル製剤の溶解プロファイルは、植物ベースソフトカプセル製剤の溶解プロファイルと緊密に一致する。

40

50

【表 19】

時間(時間)	培地のpH	3つの参照ソフトカプセルバッチの平均放出%	ゼラチン化HPMCハードカプセル放出%
0	pH1.2	0.0	0
1		0.3	5.0
2		0.4	3.9
4	pH6.8	27.9	35.7
6		60.7	61.6
8		78.2	84.0
10		88.7	93.0
12		95.3	95.9
14		98.6	96.6

10

20

## 【0271】

ゼラチン化HPMCハードカプセル製剤及び参照ソフトカプセル製剤は、絶食状態で対象に投与される。ゼラチン化HPMCハードカプセル製剤の投与によりもたらされる薬物動態の値及びプロファイル(Cmax、AUC、Tmax)は、上記の非ゼラチン化HPMCハードカプセル製剤の投与によりもたらされるかかる値及びプロファイルと比較して、参照製剤の投与によりもたらされる値及びプロファイルにより緊密に一致する。

## 【0272】

## 実施例 8

二次性副甲状腺機能亢進症(SHPT)、ステージ3又は4の慢性腎臓病(CKD)、及びビタミンD不足を有する成人患者におけるERC(Rayalde(登録商標)型製剤)、IRカルシフェジオール、高用量コレカルシフェロール、及びパリカルシトール及び低用量コレカルシフェロールの反復投薬での研究を実施する。

30

## 【0273】

これは、ERC、IRカルシフェジオール、高用量コレカルシフェロール、及びパリカルシトールに加えて低用量コレカルシフェロールを評価する比較データを収集するための非盲検試験である。適格な対象は、1:1:1:1の割合で無作為化され、カプセルを飲み込むのに十分な量のノンアルコール飲料とともに、リストされた治験薬のうちの1つで8週間の処置を受けた。

1) ERCカプセル60µgを就寝時に1日1回、第1相ユニットにおいて朝食前の朝に投薬した1日目及び29日目を除く、

40

2) 第1相ユニットにおいて1日目及び29日目の朝の朝食前にIRカルシフェジオール266µg、

3) 第1相ユニットにおける1日目及び29日目の朝、朝食前にコレカルシフェロール300,000IU(高用量)、並びに

4) 1日1回、朝食前の朝にパリカルシトール1µg(29日目には1日2µgに増加する可能性がある)に加えてコレカルシフェロール800IU(低用量)、第1相ユニットにおいて朝食前に投薬した1日目及び29日目の朝を除く。4週間の処置後、パリカルシトールを受けた対象は、(a)血漿iPTHが治療前のBLから少なくとも30%減少せず、70pg/mLを超えたまま、(b)補正血清カルシウムは9.8mg/dL未満、及び(c)血清リンは5.5mg/dL未満であるという条件で、1日1回朝食前の朝に

50

2  $\mu$ g に加えてコレカルシフェロール 800 IU に用量を倍増した。

【0274】

対象は、必要な血液試料を提供するために、研究開始時と試験 29 日目に約 14 ~ 26 時間第 1 相ユニットに収容された。

【0275】

研究前にカルシトリオール又は他の 1 - ヒドロキシル化ビタミン D 類似体又はビタミン D 栄養補助食品での処を受けた対象は、ベースライン (BL) 評価の前に 4 週間のウォッシュアウト期間を完了し、研究期間中、これらの非試験薬を使用しなかった。対象は、スクリーニング前の 12 週間以内にカルシウム模倣療法を受けた場合、登録から除外された。

10

【0276】

血液試料は、スクリーニング及び BL 期間中、及び 8 週間の処置期間中、全ての対象から 1 週間間隔で収集された。対象者は、研究中、食事カウンセリングと、必要に応じて処方された毎日のカルシウム栄養補助食品によって、1 日当たり約 1,000 ~ 1,500 mg の元素カルシウムの食事摂取量を維持した。

【0277】

対象は、血漿 iPTH が 30 pg/mL 未満であることが確認された場合、補正血清カルシウムが 10.3 mg/dL 超であることが確認された場合、又は血清リンが 5.5 mg/dL 超であることが確認された場合、以下のスケジュールに従って試験薬の用量を低減する。血漿 iPTH が 15 pg/mL 未満又は補正血清カルシウムが 11.0 mg/dL 超であることが確認された場合、投薬を中断し、血漿 iPTH が 30 pg/mL 以上かつ補正血清カルシウムが 9.8 mg/dL 未満の場合に以下の投薬スケジュールに従って投薬を再開する。

20

ERC : 1 日当たり 30  $\mu$ g に減少させる (1 日当たり 60  $\mu$ g から)

IRカルシフェジオール : 29 日目の用量を保留する

コレカルシフェロール 300,000 IU : 29 日目の用量を保留する

パリカルシトール : 用量を 1 日当たり 1  $\mu$ g に減少させる (1 日当たり 2  $\mu$ g から)

コレカルシフェロール 800 IU は調整されない

【0278】

ERC (1 日当たり 30  $\mu$ g) 又はパリカルシトール (1 日当たり 1  $\mu$ g) の最小投薬量を受けている対象に用量の低減が必要とされる場合、対象は投薬を中断し、iPTH が 30 pg/mL 以上、補正血清カルシウムが 9.8 mg/dL 未満になったとき、同じ最小投薬量で再開する。

30

用量再開 (必要な場合) :

ERC : 1 日当たり 30  $\mu$ g

1 日当たりパリカルシトール 1  $\mu$ g

【0279】

時間の関数としての平均血清総 25 - ヒドロキシビタミン D 濃度を図 9 に示す (ERC 群はひし形、IRカルシフェジオール群は三角形、コレカルシフェロール群は円、パリカルシトール + コレカルシフェロール群は四角)。ERC 群は 50 ng/mL 超、ほぼ 90 ng/mL の血清濃度に達成したが、その群の VM R は 5 未満のままであった (治療終了時の平均値の最大は約 4.2)。時間の関数としての VM R を図 10 に示す。

40

【0280】

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

【0281】

本開示を説明する文脈において (特に、以下の特許請求の範囲の文脈において) 使用される「ある (a)」及び「ある (an)」及び「その (the)」という用語並びに同様の指示物は、本明細書に別の記述がなければ、又は明らかに文脈と矛盾しない限り、単数

50

及び複数の両方を包含すると解釈されるべきである。「含む ( c o m p r i s i n g ) 」、「有する」、「含む ( i n c l u d i n g ) 」及び「含有する」という用語は、別途注記のない限り、開放型専門用語として解釈されるべきである(すなわち、「～を含むがこれらに限定されない」を意味する)。本明細書及び以下の特許請求の範囲を通して、文脈上別段の要求がない限り、「含む ( c o m p r i s e ) 」という単語並びに「含む ( c o m p r i s e s ) 」及び「含む ( c o m p r i s i n g ) 」などの変形は、記載された整数若しくはステップ又は整数若しくはステップの群を含むが、任意の他の整数若しくはステップ又は整数若しくはステップの群を除外しないことを意味すると理解される。

【 0 2 8 2 】

本明細書において特に指定のない限り、本明細書中の値の範囲の記載は、その範囲及び各端点に入る各々の別個の値を個々に指す略記方法として役立つことを意図したものであるにすぎず、各々の別個の値及び各端点は、それが本明細書中に個々に記載されているかのように本明細書に組み入れられる。

10

【 0 2 8 3 】

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

20

【 0 2 8 4 】

本明細書に開示される方法の実施及びその個々のステップは、手動で実施することができ、及び/又は電子機器によってもたらされる若しくは自動化を用いて実施することができる。特定の実施形態を参照してプロセスを説明してきたが、当業者は、上記方法に関連する行為を実施する他の方法を使用できることを容易に理解するであろう。例えば、別段記載のない限り、本方法の範囲又は趣旨から逸脱することなく、様々なステップの順序を変更することができる。更に、個々のステップのいくつかは、組み合わせられてもよく、省略されてもよく、又は追加のステップに更に細分されてもよい。

【 0 2 8 5 】

本明細書で引用される全ての特許、刊行物及び参考文献は、参照により本明細書に完全に組み込まれる。本開示と組み込まれた特許、刊行物及び参考文献との間に矛盾がある場合、本開示が優先される。

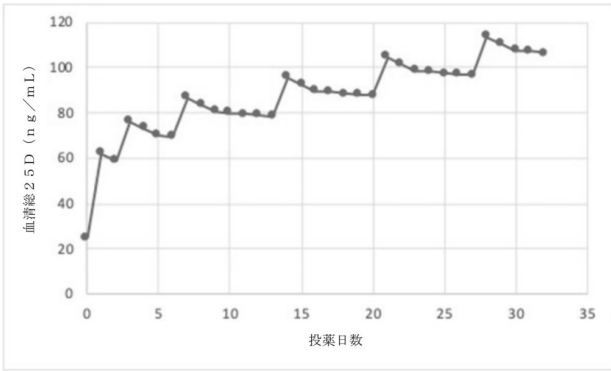
30

40

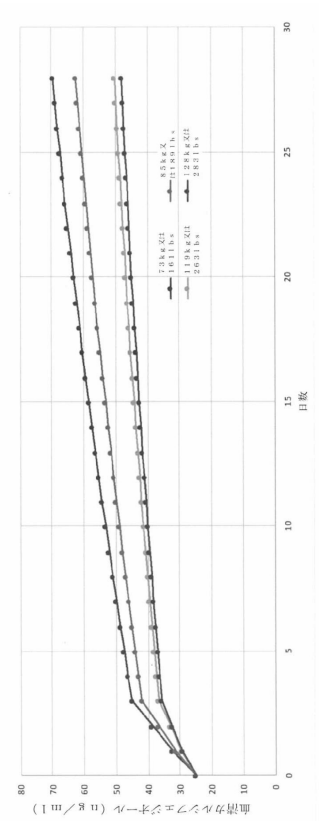
50

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

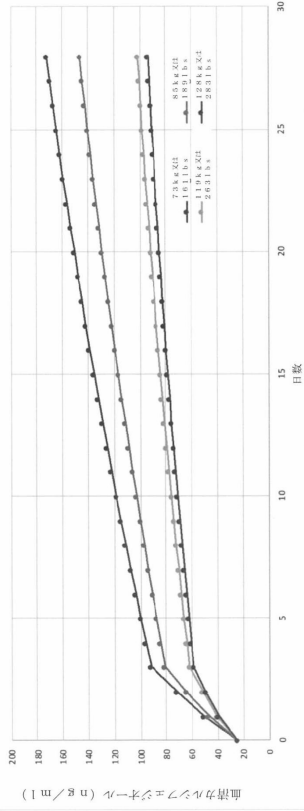
20

30

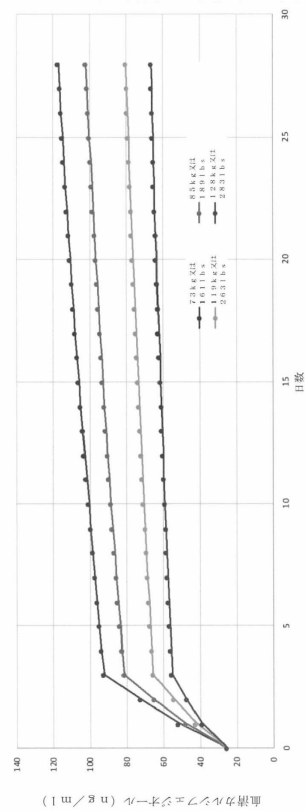
40

50

【 図 3 】



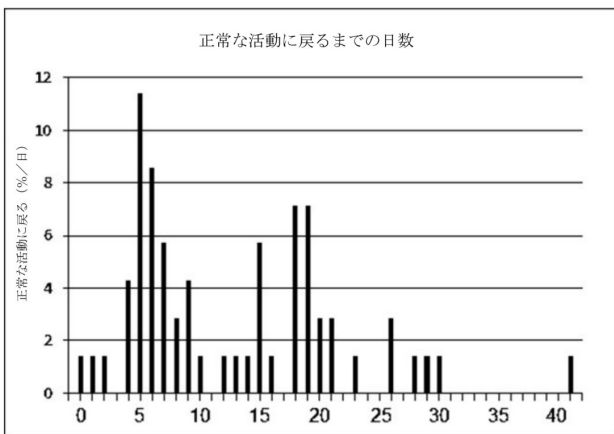
【 図 4 】



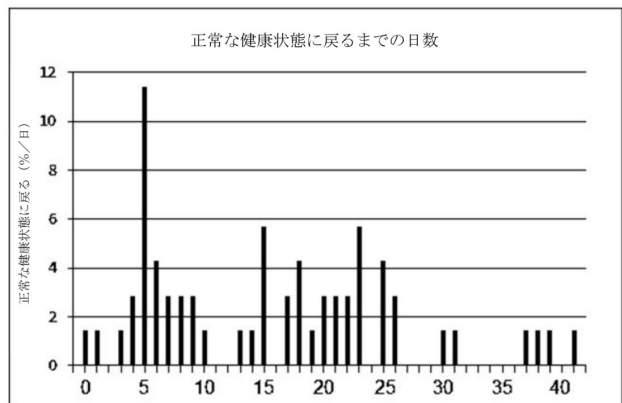
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

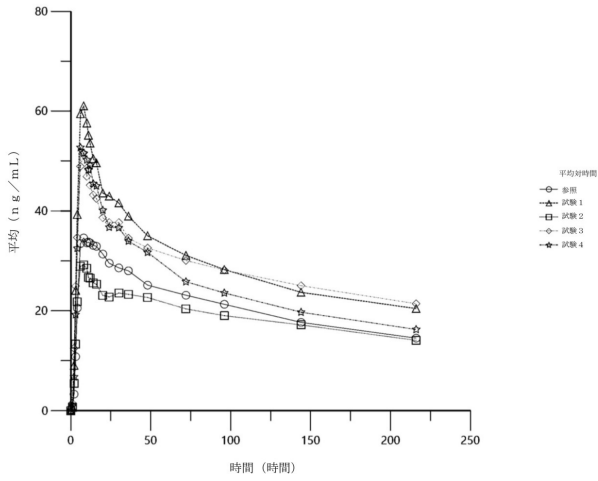


30

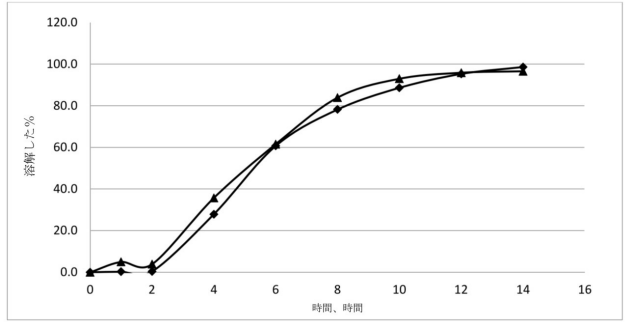
40

50

【 図 7 】

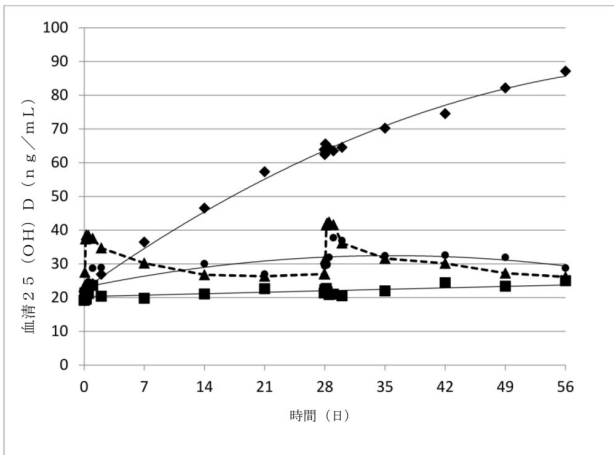


【 図 8 】

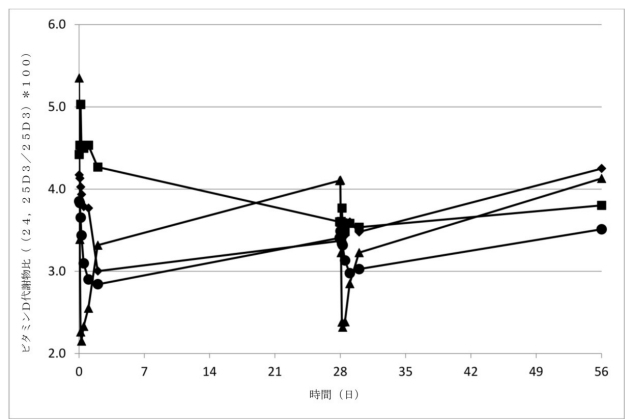


10

【 図 9 】



【 図 10 】



20

30

【 配列表 】

2023520591000001.app

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2021/000220

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/48 A61P11/00 A61P31/14 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WILLIAM B. GRANT ET AL: "Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths", NUTRIENTS, vol. 12, no. 4, 2 April 2020 (2020-04-02), page 988, XP055761340, DOI: 10.3390/nu12040988	155,156
Y	the whole document	1-3,6,7, 13-30, 32-34, 36-46, 66-68, 75-80, 86-89, 108, 110-119, 129, 139-141,
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 August 2021		15/09/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Giese, Hans-Hermann

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2021/000220

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
		143-148, 154, 157-160
Y	<p>-----</p> <p>WO 2008/134512 A1 (CYTOCHROMA INC [CA]; PROVENTIV THERAPEUTICS LLC [US] ET AL.) 6 November 2008 (2008-11-06)</p>	1-3,6,7, 13-30, 32-34, 36-46, 66-68, 75-80, 86-89, 108, 110-119, 129, 139-141, 143-148, 154, 157-160
	the whole document	
A	<p>-----</p> <p>WANG LISHENG ET AL: "Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence", INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 55, no. 6, 19 March 2020 (2020-03-19) , XP086159015, ISSN: 0924-8579, DOI: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.105948 [retrieved on 2020-03-19] abstract</p>	1-163
A	<p>-----</p> <p>LEI ZHANG ET AL: "Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review", JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY, vol. 92, no. 5, 3 March 2020 (2020-03-03), pages 479-490, XP055744877, US ISSN: 0146-6615, DOI: 10.1002/jmv.25707 abstract</p> <p>-----</p>	1-163

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/IB2021/000220

**Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

10

a.  forming part of the international application as filed:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

20

3. Additional comments:

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/000220

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008134512	A1	06-11-2008	
		CA 2683997 A1	06-11-2008
		CA 2943032 A1	06-11-2008
		CN 101668517 A	10-03-2010
		CN 104523707 A	22-04-2015
		DK 2148661 T3	25-03-2013
		DK 2481400 T3	29-09-2014
		DK 3342405 T3	11-11-2019
		EP 2148661 A1	03-02-2010
		EP 2481400 A1	01-08-2012
		EP 2762132 A1	06-08-2014
		EP 3342405 A1	04-07-2018
		EP 3542792 A1	25-09-2019
		ES 2401205 T3	17-04-2013
		ES 2496915 T3	22-09-2014
		ES 2757517 T3	29-04-2020
		HK 1142013 A1	26-11-2010
		HK 1174538 A1	14-06-2013
		HK 1200732 A1	14-08-2015
		HK 1209322 A1	01-04-2016
		JP 5501956 B2	28-05-2014
		JP 5931042 B2	08-06-2016
		JP 6236657 B2	29-11-2017
		JP 6530028 B2	12-06-2019
		JP 2010525078 A	22-07-2010
		JP 2014031387 A	20-02-2014
		JP 2016135814 A	28-07-2016
		JP 2017226701 A	28-12-2017
		KR 20100028536 A	12-03-2010
		KR 20140131603 A	13-11-2014
		KR 20170004018 A	10-01-2017
		KR 20170085141 A	21-07-2017
		KR 20190028822 A	19-03-2019
		KR 20190141269 A	23-12-2019
		NO 2020043 I1	02-12-2020
		PL 2148661 T3	31-07-2013
		PL 2481400 T3	30-04-2015
		PT 2148661 E	06-03-2013
		PT 2481400 E	15-09-2014
		PT 3342405 T	02-12-2019
		SI 2148661 T1	30-04-2013
		SI 2481400 T1	28-11-2014
		US 9498486 B1	22-11-2016
		US 2009176748 A1	09-07-2009
		US 2012015916 A1	19-01-2012
		US 2013131022 A1	23-05-2013
		US 2014357603 A1	04-12-2014
		US 2015216881 A1	06-08-2015
		US 2017119677 A1	04-05-2017
		US 2018028453 A1	01-02-2018
		WO 2008134512 A1	06-11-2008

10

20

30

40

## フロントページの続き

- (51)国際特許分類 F I テーマコード(参考)  
C 0 7 K 14/165 (2006.01) C 0 7 K 14/165 Z N A
- (32)優先日 令和2年4月13日(2020.4.13)
- (33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)
- (31)優先権主張番号 63/006,563
- (32)優先日 令和2年4月7日(2020.4.7)
- (33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)
- (31)優先権主張番号 63/032,714
- (32)優先日 令和2年5月31日(2020.5.31)
- (33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)
- (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW  
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100111796  
弁理士 服部 博信
- (74)代理人 100123766  
弁理士 松田 七重
- (74)代理人 100137626  
弁理士 田代 玄
- (72)発明者 ビショップ チャールズ ダブリュー  
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 3 0 マイアミ サウス マイアミ アベニュー 8 0 1 ユニ  
ット 5 1 0 1 - 1 0
- (72)発明者 ストラグネル スティーヴン エイ  
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 5 4 ベイハーバーアイランズ ウェスト ベイ ハーバー ドラ  
イブ 1 0 1 8 0 アpartment 3 エイ
- (72)発明者 アシュファク アクタル  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 1 5 9 0 ウェストベリー シェイディー レーン 8 1
- (72)発明者 エルシディグ リーム エラメイン  
アイルランド エックス9 1 ワイヴィー6 7 ウォーターフォード オールド キルミーデン ロード  
ウェストサイド ビジネス パーク エアジェン ファーマ リミテッド内
- (72)発明者 ナルティ コルム  
アイルランド エックス9 1 ワイヴィー6 7 ウォーターフォード オールド キルミーデン ロード  
ウェストサイド ビジネス パーク エアジェン ファーマ リミテッド内
- F ターム(参考) 4C076 AA54 AA56 AA72 AA94 BB01 BB13 BB31 CC35 FF04 FF31  
4C086 AA01 AA02 DA15 MA01 MA04 MA16 MA32 MA52 MA63 MA66  
NA12 NA14 ZB05 ZB09 ZB33  
4H045 AA30 BA10 CA01 DA86 EA20 EA50