

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/006674

発行日 平成20年5月1日(2008.5.1)

(43) 国際公開日 **平成18年1月19日(2006.1.19)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/23 (2006.01)	A 6 1 K 37/30	4 C 0 8 4
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁)

出願番号 特願2006-529153 (P2006-529153)	(71) 出願人 000003311 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2005/013057	
(22) 国際出願日 平成17年7月14日(2005.7.14)	
(31) 優先権主張番号 特願2004-207733 (P2004-207733)	(74) 代理人 100091096 弁理士 平木 祐輔
(32) 優先日 平成16年7月14日(2004.7.14)	(74) 代理人 100096183 弁理士 石井 貞次
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100118773 弁理士 藤田 節
	(74) 代理人 100111741 弁理士 田中 夏夫
	(72) 発明者 佐藤 克彦 東京都中央区京橋2丁目1番9号 中外製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PTHを含有する経粘膜投与剤

(57) 【要約】

PTH投与時の悪心等の症状を抑制する方法、抑制し得る医薬組成物の提供。

骨量又は骨密度を増加させること、及び、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症リスクの増加を抑制することを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含有する経粘膜投与用医薬組成物であって、PTHの骨形成作用と骨吸収作用の両方を保持した医薬組成物。

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】
hPTHまたはその誘導体を含む経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 2】
骨量増加剤である請求項 1 に記載の経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 3】
骨密度増加剤である請求項 1 に記載の経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 4】
骨粗鬆症治療剤である請求項 1 に記載の経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 5】 10
骨吸収抑制剤である請求項 1 に記載の経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 6】
骨形成を促進し、かつ骨吸収を抑制することを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物
- 【請求項 7】
経鼻投与剤である請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 8】
hPTHがhPTH1-34である請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 9】 20
1 日の投与量が250 μg ~ 1000 μg である請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 10】
1 回投与量が250 μg ~ 1000 μg になるように製剤された請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 11】
骨量又は骨密度を増加させること、及び、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症リスクの増加を抑制することを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含む経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 12】 30
骨量又は骨密度を増加させること、及び、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症する確率が高くなることを抑制することを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含む経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 13】
骨量又は骨密度を増加させること、及び、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症頻度が高くなることを抑制することを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含む経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 14】 40
hPTHの骨量増加作用又は骨密度増加作用を保持したまま、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症リスクを低くすることを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含む経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 15】
hPTHの骨量増加作用又は骨密度増加作用を保持したまま、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症する確率を低くすることを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含む経粘膜投与用医薬組成物。
- 【請求項 16】 50

hPTHの骨量増加作用又は骨密度増加作用を保持したまま、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症頻度を低くすることを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含有する経粘膜投与用医薬組成物。

【請求項17】

hPTHの骨形成作用及び骨吸収抑制作用の両方を保持させることを目的として投与することを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含有する経粘膜投与用医薬組成物。

【請求項18】

経粘膜が経鼻粘膜である請求項11から17のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

hPTHがhPTH1-34である請求項11から18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

1日の投与量が250 µg ~ 1000 µgである請求項11から19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

1回投与量が250 µg ~ 1000 µgになるように製剤された請求項11から19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

hPTHまたはその誘導体を経粘膜で投与することにより、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症リスクを低下させる方法。

【請求項23】

hPTHまたはその誘導体を経粘膜で投与することにより、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症する確率を低下させる方法。

【請求項24】

hPTHまたはその誘導体を経粘膜で投与することにより、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症頻度を低下させる方法。

【請求項25】

hPTHの骨量増加作用又は骨密度増加作用が保持されていることを特徴とする請求項22から24のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】

hPTHまたはその誘導体を経粘膜で投与することにより、骨形成作用と骨吸収抑制作用の両方を保持させる方法。

【請求項27】

経粘膜が経鼻粘膜である請求項22から26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

皮下投与と比較して血中半減期が短い投与方法によりhPTHまたはその誘導体を投与することにより、骨吸収抑制作用を保持させる方法。

【請求項29】

皮下投与と比較して血中半減期が短い投与方法によりhPTHまたはその誘導体を投与することにより、骨形成作用及び骨吸収抑制作用を保持させる方法。

【請求項30】

hPTHがhPTH1-34である請求項22から29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】

1日の投与量が250 µg ~ 1000 µgである請求項22から30のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

本発明は、ヒト副甲状腺ホルモン（hPTH）またはhPTH誘導体を有効成分として含有する経粘膜投与用医薬組成物に関し、hPTHを投与した場合の悪心等の症状が抑制され得る医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

副甲状腺ホルモン（PTH）は骨代謝における重要なホルモンの一つとして知られている。従来、PTHの骨に対する作用は数多く報告されている。

【0003】

骨粗鬆症は、低骨量でかつ骨組織の微細構造が変化し、そのために骨が脆くなり骨折しやすくなった病態である。骨粗鬆症に伴って起きる椎体、大腿骨頸部、橈骨末端部などの骨折はQOLの低下につながるということが報告されており、特に大腿骨では寝たきりの原因ともなり、骨粗鬆症に対する対策が望まれている。

10

【0004】

骨折の発生には種々の要因が複雑に関わっているが、なかでも低骨密度（骨量）は主要因子と位置付けられている。従って、骨粗鬆症に対する薬物治療の意義は、骨量が低下して骨折を起こす可能性が高くなっていると考えられるハイリスク患者に対して骨量の減少を抑制し骨量を増加させ、新たな骨折発生を予防することにある。

【0005】

現在、市販されている骨粗鬆症治療薬としてはエストロゲン製剤、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD製剤、イブリフラボン製剤、ビタミンK製剤、ビスフォスフォネート製剤、カルシウム製剤などがある。しかしながら、これらの薬物の多くは亢進している骨吸収を抑制することにより骨量増加効果を示す骨吸収抑制剤であり、積極的に骨形成に作用し、骨量を増加させる作用を有する骨形成促進剤ではない。

20

【0006】

ヒト副甲状腺ホルモン（hPTH）は、84個のアミノ酸配列からなり、血中カルシウム濃度に反応して副甲状腺から分泌されるカルシウム調節ホルモンである。hPTHの生理活性の本体は受容体との結合に関わるN末端からの34個のフラグメント（PTH1-34）にあることが報告されている。

【0007】

また、骨に対するhPTHの作用は、持続的な投与では骨吸収促進であり、間欠的投与では骨形成促進であることが基礎及び臨床試験で報告されている。このようにhPTHは既存の骨粗鬆症治療薬とは異なった作用メカニズムを有する薬剤であると考えられているため、新しいメカニズムの骨粗鬆症治療薬として期待されている。

30

【0008】

しかしながら、hPTHを患者に投与した場合、一定の割合で悪心（嘔吐、吐き気、胃部不快感など）、足痙攣、頭痛、浮動性めまいなどの症状が観察されることが報告されている（非特許文献1、2を参照）。それらの症状を回避するためには患者に投与するhPTHの量を減少させればよいが、その場合、本来の目的であるhPTHの骨量増加作用までも消失してしまう。

40

【0009】

hPTH投与時の症状を低減するために、テブレノン等の制吐剤を組合せることが報告されていたが（特許文献1参照）、該方法は種々の症状のうち嘔気、嘔吐、胃部不快感等を低減するのみであり、又、薬剤の投与が1つ増えるという欠点があった。

【0010】

なお、hPTHを含む経鼻用医薬組成物について報告されていたが（特許文献2から4を参照）、前記症状との関係については、何ら報告されていない。

【0011】

従って、hPTHの骨量増加作用を保持したまま、悪心、足痙攣、頭痛、浮動性めまいなどの症状を抑制するhPTHの投与方法が望まれていた。

50

【特許文献1】特開2003-95974号公報

【特許文献2】特開昭61-282320号公報

【特許文献3】特開平4-247034号公報

【特許文献4】WO 02/021136号国際公開パンフレット

【非特許文献1】Neer et al., N. Eng. J. Med. 344, 1434-1441, (2001)

【非特許文献2】Fujita et al., Osteoporosis Int. 9. 296-306, (1999)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、上記のPTH投与時の悪心等の症状を抑制する方法、抑制し得る医薬組成物の提供を目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らはhPTHを注射剤として皮下投与した場合には悪心、足痙攣、頭痛、浮動性めまいなどの症状があらわれるが、経鼻投与した場合にはhPTHの作用を保持したまま、それらの症状があらわれない又はそれらの症状が発症する割合が低下することを見出した。

【0014】

従って、hPTHの骨量増加作用を保持したまま、悪心、足痙攣、頭痛、浮動性めまいなどの症状を回避するためには、hPTHを経鼻などの経粘膜により投与すればよい。

【0015】

20

すなわち、本発明は以下の通りである。

【0016】

[1] hPTHまたはその誘導体を含む経粘膜投与用医薬組成物。

【0017】

[2] 骨量増加剤である[1]の経粘膜投与用医薬組成物。

【0018】

[3] 骨密度増加剤である[1]の経粘膜投与用医薬組成物。

【0019】

[4] 骨粗鬆症治療剤である[1]の経粘膜投与用医薬組成物。

【0020】

30

[5] 骨吸収抑制剤である[1]の経粘膜投与用医薬組成物。

【0021】

[6] 骨形成を促進し、かつ骨吸収を抑制することを特徴とする[1]から[5]のいずれかの医薬組成物

[7] 経鼻投与剤である[1]から[6]のいずれかの医薬組成物。

【0022】

[8] hPTHがhPTH1-34である[1]から[7]のいずれかの医薬組成物。

【0023】

[9] 1日の投与量が250 µg ~ 1000 µgである[1]から[8]のいずれかの医薬組成物。

【0024】

40

[10] 1回投与量が250 µg ~ 1000 µgになるように製剤された[1]から[8]のいずれかの医薬組成物。

【0025】

[11] 骨量又は骨密度を増加させること、及び、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症リスクの増加を抑制することを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含む経粘膜投与用医薬組成物。

【0026】

[12] 骨量又は骨密度を増加させること、及び、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症する確率が高くなること

50

を抑制することを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含有する経粘膜投与用医薬組成物。

【0027】

[13] 骨量又は骨密度を増加させること、及び、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症頻度が高くなること抑制することを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含有する経粘膜投与用医薬組成物。

【0028】

[14] hPTHの骨量増加作用又は骨密度増加作用を保持したまま、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症リスクを低くすることを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含有する経粘膜投与用医薬組成物。

10

【0029】

[15] hPTHの骨量増加作用又は骨密度増加作用を保持したまま、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症する確率を低くすることを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含有する経粘膜投与用医薬組成物。

【0030】

[16] hPTHの骨量増加作用又は骨密度増加作用を保持したまま、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症頻度を低くすることを目的として投与されることを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含有する経粘膜投与用医薬組成物。

20

【0031】

[17] hPTHの骨形成作用及び骨吸収抑制作用の両方を保持させることを目的として投与することを特徴とする、hPTHまたはその誘導体を含有する経粘膜投与用医薬組成物。

【0032】

[18] 経粘膜が経鼻粘膜である[11]から[17]のいずれかの医薬組成物。

【0033】

[19] hPTHがhPTH1-34である[11]から[18]のいずれかの医薬組成物。

30

【0034】

[20] 1日の投与量が250 µg ~ 1000 µgである[11]から[19]のいずれかの医薬組成物。

【0035】

[21] 1回投与量が250 µg ~ 1000 µgになるように製剤された[11]から[19]いずれかの医薬組成物。

【0036】

[22] hPTHまたはその誘導体を経粘膜で投与することにより、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症リスクを低下させる方法。

40

【0037】

[23] hPTHまたはその誘導体を経粘膜で投与することにより、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症する確率を低下させる方法。

【0038】

[24] hPTHまたはその誘導体を経粘膜で投与することにより、hPTH投与に付随する足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される1以上の症状の発症頻度を低下させる方法。

【0039】

[25] hPTHの骨量増加作用又は骨密度増加作用が保持されていることを特徴とする[22]から[24]のいずれかの方法。

50

【 0 0 4 0 】

[2 6] hPTHまたはその誘導体を経粘膜で投与することにより、骨形成作用と骨吸収抑制作用の両方を保持させる方法。

【 0 0 4 1 】

[2 7] 経粘膜が経鼻粘膜である[2 2]から[2 6]のいずれかの方法。

【 0 0 4 2 】

[2 8] 皮下投与と比較して血中半減期が短い投与方法によりhPTHまたはその誘導体を投与することにより、骨吸収抑制作用を保持させる方法。

【 0 0 4 3 】

[2 9] 皮下投与と比較して血中半減期が短い投与方法によりhPTHまたはその誘導体を投与することにより、骨形成作用及び骨吸収抑制作用を保持させる方法。 10

【 0 0 4 4 】

[3 0] hPTHがhPTH1-34である[2 2]から[2 9]のいずれかの方法。

【 0 0 4 5 】

[3 1] 1日の投与量が250 µg ~ 1000 µgである[2 2]から[3 0]のいずれかの方法。

【 発明の効果 】

【 0 0 4 6 】

実施例 1 に示すように、本発明のhPTHを含む医薬組成物を経粘膜投与した場合、経粘膜投与以外の投与経路で投与した場合に発症する症状である悪心、足痙攣、頭痛、浮動性めまいなどの症状の発症する確率及び発症頻度を有意に低下させ、なおかつhPTHの骨量増加作用、骨密度増加作用、骨吸収抑制作用などの目的とする作用は保持できる。 20

【 0 0 4 7 】

また、実施例 2 から 4 に示すように、投与方法の血中半減期が短い場合に、hPTHの骨形成作用と骨吸収抑制作用の両方を保持させることができる。血中半減期が短い投与方法として経粘膜投与、血管内投与が挙げられる。

【 0 0 4 8 】

すなわち、本発明のhPTHを含む医薬組成物を経粘膜投与等の血中半減期の短い投与方法により投与した場合、hPTHの骨形成作用と骨吸収抑制作用の両方を保持させることができる。

【 0 0 4 9 】

本明細書は本願の優先権の基礎である日本国特許出願2004-207733号の明細書および / または図面に記載される内容を包含する。 30

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 0 】

【 図 1 】 本発明の医薬組成物の投与12週時の骨密度変化率を示す図である。

【 図 2 A 】 骨形成マーカーである血中PINPの投与6週時の変化率を示す図である。

【 図 2 B 】 骨形成マーカーである血中PINPの投与12週時の変化率を示す図である。

【 図 3 A 】 骨吸収マーカーである尿中NTxの投与6週時の変化率を示す図である。

【 図 3 B 】 骨吸収マーカーである尿中NTxの投与12週時の変化率を示す図である。

【 図 4 】 hPTH(1-34)の老齢OVXラットにおける腰椎骨密度増加作用を示す図である。 40

【 図 5 】 hPTH(1-34)の老齢OVXラットにおける骨吸収マーカーに対する効果を示す図である。

【 図 6 】 hPTH(1-34)の老齢OVXラットにおける骨形成マーカーに対する効果を示す図である。

【 図 7 A 】 ラットにおけるiv投与でのhPTH(1-34)の血中濃度推移を示す図である。

【 図 7 B 】 ラットにおけるsc投与でのhPTH(1-34)の血中濃度推移を示す図である。

【 図 8 】 hPTH(1-34)の老齢OVXラットにおける腰椎骨密度増加作用を示す図である。

【 図 9 A 】 hPTH(1-34)の老齢OVXラットにおける骨吸収マーカー（DPD/Cre）に対する効果を示す図である。

【 図 9 B 】 hPTH(1-34)の老齢OVXラットにおける骨吸収マーカー（TRACP5b）に対する効果 50

を示す図である。

【図10】hPTH(1-34)の老齢OVXラットにおける骨形成マーカー（オステオカルシン）に対する効果を示す図である。

【図11A】老齢OVXラットにおけるPTH(1-34)の骨量パラメーター（BV/TV）に対する効果を示す図である。

【図11B】老齢OVXラットにおけるPTH(1-34)の骨量パラメーター（Tb.Th）に対する効果を示す図である。

【図12A】老齢OVXラットにおけるPTH(1-34)の骨吸収パラメーター（ES/BS）に対する効果を示す図である。

【図12B】老齢OVXラットにおけるPTH(1-34)の骨吸収パラメーター（N.Oc/BS）に対する効果を示す図である。

【図13A】老齢OVXラットにおけるPTH(1-34)の骨形成パラメーター（BFR/BS）に対する効果を示す図である。

【図13B】老齢OVXラットにおけるPTH(1-34)の骨形成パラメーター（LS/BS）に対する効果を示す図である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0051】

以下、本発明について詳細に説明する。

【0052】

上記のように、hPTHの投与は、hPTHを投与しない場合と比較して、悪心、足痙攣、頭痛、浮動性めまいなどの症状の発症リスクを増加させ、該症状の発症する確率を高くし、あるいは当該症状の発症頻度を高くすることが報告されている。

【0053】

本発明のhPTHを有効成分として含む経粘膜投与用医薬組成物はhPTHの作用を保持したまま、悪心、足痙攣、頭痛、浮動性めまいなどの症状の発症リスクを低下させ、症状の発症する確率を低下させ、または発症頻度を低下させることができる。

【0054】

作用の保持は、その作用の程度に限定されず、作用が観察されればよいが、好ましくは治療上有効（例えば、骨粗鬆症の治療上有効）と認められる程度の作用が保持されていることが好ましい。

【0055】

本発明において「hPTHの作用」は、骨量増加作用、骨密度増加作用、骨吸収抑制作用などのことをいう。hPTHがこれらの作用を保持している場合には、骨粗鬆症の治療や骨折の回避などの目的に使用することができる。本発明においてhPTHの作用を保持するとは、hPTHを投与した場合、投与された患者においてhPTHの作用が観察されることをいう。骨量増加作用、骨密度増加作用、骨吸収抑制作用は当業者に公知の方法により測定することが可能であり、例えば、実施例に記載の方法により測定することが可能である。

【0056】

本発明において「発症リスクの増加を抑制する」とは、hPTHの投与に伴い、意図していない症状が発症するリスクが増加することを抑えることを意味する。本発明において「増加の抑制」とは増加自体を消滅させること、又は増加の程度を減少させることをいい、「発症リスク」とは、hPTHの投与によって意図していない症状が引き起こされ得る危険性のことをいう。本発明においては、hPTHが経粘膜投与以外の投与経路（皮下投与など）により投与された場合を基準として、意図していない症状の発症リスクが減少している場合には「発症リスクが抑制された」といえる。

【0057】

本発明により、hPTHが経粘膜投与以外の投与経路（皮下投与など）により投与された場合に増加する意図していない症状の発症リスクを、経粘膜で投与することにより抑制することが見出された。

【0058】

10

20

30

40

50

本発明において「発症頻度を低下させる」とは、hPTHを投与した患者群において、意図していない症状が発症する患者の割合を低下させることをいう。従って、発症頻度とは、hPTHが投与された患者群の中で症状が発症する患者の割合を示す。例えば、hPTH投与患者100人において、ある症状が10人に観察された場合には、その症状の発症頻度は10%となり、この場合「症状の発症頻度を低下させる」とは、発症する頻度を10%未満（症状が観察される患者数を9人以下）にすることを意味する。

【0059】

発症頻度が低下しているか否かの判断は、hPTHが経粘膜投与（特に経鼻投与）以外の投与経路（例えば、皮下投与）により投与された場合の症状の発症頻度を基準として行われる。

10

【0060】

より具体的には、hPTH1-34の皮下投与の場合には、頭痛が13%、悪心が18%、浮動性めまいが9%、足痙攣が3%の頻度で発症することが報告されている（Robert M Neer et al., N Engl J Med, 344(19), 1434-1441, (2001)）。従って、本発明において「症状の発症頻度を低下させる」際の好ましい態様としては、症状が頭痛であれば発症頻度を13%未満、好ましくは10%未満、さらに好ましくは9%未満にすることであり、症状が悪心であれば発症頻度を18%未満、好ましくは10%未満、さらに好ましくは5%未満にすることであり、症状が浮動性めまいであれば発症頻度を9%未満、好ましくは7%未満、さらに好ましくは6%未満にすることであり、症状が足痙攣であれば発症頻度を3%未満、好ましくは2%未満、さらに好ましくは1%未満にすることである。

20

【0061】

例えば、経鼻投与の場合にはそれぞれの症状の発症頻度が、頭痛が7.2%、悪心が0%、浮動性めまいが4.1%、足痙攣が0%と皮下投与の場合と比較して大幅に低下されるので、症状の発症リスクを低下させることが可能である。

【0062】

さらに、本発明において「症状が発症する確率を低下させる」とは、特定の患者において意図していない症状が発症する確率を低下させることをいう。従って、「症状の発症頻度を低下させる」場合には対象が集団（患者群）となるが、「症状が発症する確率を低下させる」場合には対象が特定の患者個人となる。従って、「症状が発症する確率」は、特定の患者にhPTHを投与した場合に、その特定の患者が症状を発症する割合をいう。通常、「症状が発症する確率が低下」しているか否かは、「症状の発症頻度を低下させる」場合と同様に、hPTHが投与された患者群の中で症状が発現する患者の割合から判断することが可能である。又、症状が発症する確率が低下しているか否かの判断は、hPTHが経粘膜投与（特に経鼻投与）以外の投与経路（例えば、皮下投与）により投与された集団における特定の症状の発症割合を基準として行われる。本発明において、集団（患者群）の人数は限定されないが、通常5人以上であり、好ましくは15人以上であり、さらに好ましくは20人以上であり、特に好ましくは25人以上である。

30

【0063】

上述のように、本発明の医薬組成物を経粘膜投与した場合、経粘膜以外の投与経路により投与した場合に比べ、症状の発症する確率および症状の発症頻度は低下する。例えば、足痙攣、悪心、頭痛、浮動性めまいからなる群から選択される症状の一つ以上が消失し、あるいは症状の発症する確率および症状の発症頻度が1/2近くまで低下する。

40

【0064】

本発明において発症する確率を低下させる、又は発症頻度を低下させる対象となる意図していない症状は、hPTHを経粘膜投与以外の投与経路（例えば、皮下投与）により投与することにより高頻度で表れる好ましくない症状であり、例えば、足痙攣、悪心（吐き気、嘔吐、胃部不快感など）、頭痛、浮動性めまいが含まれる。

【0065】

さらに、経鼻投与などの経粘膜投与によりhPTHを投与することにより、hPTHの骨量増加作用、骨密度増加作用、または骨吸収抑制作用を保持したまま、上述の好ましくない症状

50

の発症を低下させることが可能となる。

【0066】

又、通常、hPTHを投与した場合、骨吸収が抑制されると骨形成も抑制され、hPTHの骨吸収抑制作用と骨形成作用の両方を保持させることは不可能であった。

【0067】

しかしながら、本発明においては、血中半減期の短い投与方法によりhPTHを投与することにより、hPTHの骨形成作用と骨吸収抑制作用の両方を保持させることが可能となることを見出した。

【0068】

本発明において、血中半減期の短い投与方法とは、皮下注射と比較して、血中半減期の短い投与方法のことをいう。血中半減期の短い具体的な投与方法としては、経粘膜投与（例えば、経鼻投与）、血管内投与（例えば、静脈内投与）などを挙げることができる。

【0069】

hPTHを投与した際の血中半減期は当業者に公知の方法により測定することが可能であり、例えば、実施例記載の方法により血中半減期を測定することが可能である。

【0070】

従って、本発明は、血中半減期が短い投与方法によりhPTHまたはその誘導体を投与することにより骨吸収抑制作用を保持させる方法、特に骨吸収抑制作用と骨形成作用の両方を保持させる方法に関する。

【0071】

本発明の好ましい態様としては、hPTHまたはその誘導体を経粘膜で投与することにより、骨形成作用と骨吸収抑制作用の両方を保持させる方法を挙げることができる。

【0072】

本発明で用いられるhPTHは如何なるhPTHでもよく、全長hPTH、hPTH誘導体、修飾されたhPTHなどが含まれる。また、天然型のPTH、遺伝子工学的手法で製造された組換えPTH、化学的に合成されたPTHを包含する。

【0073】

hPTH誘導体の例としては、hPTH(1-84)(Biochemistry 17,5723(1978)、Kimuraら、Biochem.Biophys.Res.Comm.,vol.114,p493,1983)、hPTH(1-38)（特開昭57-81448号公報）、hPTH(1-34)（特開平9-29600号公報、Takaiら、Peptide Chemistry,1979,p187）、hPTH(1-34)NH₂（特開昭58-96052号公報）、[Nle^{8,18}]hPTH(1-34)、[Nle^{8,18},Tyr³⁴]hPTH(1-34)（特開昭55-113753号公報）、[Nle^{8,18}]hPTH(1-34)NH₂（特開昭61-24598号公報）、[Nle^{8,18},Tyr³⁴]hPTH(1-34)NH₂（特開昭60-34996号公報）、hPTH(1-37)（特表平5-505594号公報）、hPTH(2-84)、hPTH(3-84)、hPTH(4-84)、hPTH(5-84)、hPTH(6-84)、hPTH(7-84)、hPTH(8-84)（特表平4-505259号公報）等が挙げられる。また、上記のhPTHにおいて、構成アミノ酸を一部他のアミノ酸に置換したもの、構成アミノ酸の一部を欠失したもの、構成アミノ酸に1種以上のアミノ酸を付加したもので、同様の活性を有するものも包含される。アミノ酸置換の好ましい例としては、8位における構成アミノ酸のロイシンやノルロイシンへの置換、18位における構成アミノ酸のロイシンやノルロイシンへの置換、34位における構成アミノ酸のチロシンへの置換などがあげられる。

【0074】

本発明において好ましいhPTHはhPTH(1-34)である。

【0075】

hPTHは当業者に公知の方法で製造することが可能であり、例えば、遺伝子工学技術による方法や化学合成技術による方法などにより製造することが可能である（日本公開公報特開平9-296000、日本特許公報第2643968号、など）。製造したhPTHは、公知のカラムクロマトグラフィー等の手法を用いて精製することができる。hPTHは塩基性ペプチドであり、カラム樹脂への吸着等を避けるため溶出液として酢酸等の酸を用いることがある。精製時に酸を用いた場合、hPTHを含む医薬組成物中の該酸の量を減じるのが望ましい。酸の減量は、透析、電気透析、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過、逆相HPLC等の公知の

10

20

30

40

50

手法により行うことができる。

【0076】

本発明のhPTHを有効成分として含む経粘膜投与用医薬組成物は、良好な配合変化特性を有するので、製剤化に際し通常用いられる担体、賦形剤、増粘剤、保剤、安定化剤、酸化防止剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、着色剤、芳香剤、矯味剤、懸濁化剤、乳化剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張化剤、界面活性剤、無痛化剤、含硫還元剤等の成分はもとより、吸収改善、固体安定化等を目的として種々の他の機能性成分を適宜配合することができる。

【0077】

担体、賦形剤の例としては、水溶性または難溶性のもので、例えば糖類、多糖類、デキストリン類、セルロース類、合成または半合成高分子類、アミノ酸類、ポリアミノ酸類、タンパク質類、リン脂質類等が挙げられる。

10

【0078】

糖類（単糖類、少糖類）としては、例えばD-マンニトール、ブドウ糖、乳糖、果糖、イノシトール、ショ糖、マルトース等が挙げられ、多糖類としてはデキストラン、プルラン、アルギン酸、ヒアルロン酸、ペクチン酸、フィチン酸、フィチン等が挙げられる。またデキストリン類としては α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、デキストリン、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシエチルスターチ等が挙げられる。

【0079】

さらに、セルロース類としてはメチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

20

【0080】

合成および半合成高分子類としてはポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリ乳酸等が挙げられる。

【0081】

アミノ酸類としてはグリシン、タウリン等が挙げられ、ポリアミノ酸類としてはポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリグリシン、ポリロイシン等が挙げられる。

30

【0082】

タンパク質類としては、ゼラチン等が挙げられる。その他キチン、キトサン等が挙げられる。

【0083】

これらの担体、賦形剤の中でも、特にショ糖、マルトース、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、デキストリン、D-マンニトール、イノシトール、乳糖、デキストラン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、プルランが好ましい。

【0084】

この他に、ソルビン酸、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジウム、塩化ベンゼトニウムあるいはパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸イソブチル等のパラベン類、アラビアゴム、ソルビット、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ、結晶セルロース、デンプン、リン酸カルシウム、植物油、カルボキシメチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、水、エタノール、グリセリン、シロップ等も使用することができる。

40

【0085】

界面活性剤としては、非イオン界面活性剤、例えばソルビタンモノカプリレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート等のソルビタン脂肪酸エステル；グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノミリテート、グリセリンモノステアレート等のグリセリン脂肪酸エステル；デカグリセリルモノステアレート、デカグリセリルジステ

50

アレート、デカグリセリルモノリノレート等のポリグリセリン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタンモノラレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビットテトラステアレート、ポリオキシエチレンソルビットテトラオレート等のポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル；ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート等のポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールジステアレート等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル等のポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル；ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ポリオキシエチレン水素ヒマシ油）等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油；ポリオキシエチレンソルビットミツロウ等のポリオキシエチレンミツロウ誘導体；ポリオキシエチレンラノリン等のポリオキシエチレンラノリン誘導体；ポリオキシエチレンステアリン酸アミド等のポリオキシエチレン脂肪酸アミド等のHLB 6～18を有するもの；陰イオン界面活性剤、例えばセチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム等の炭素原子数10～18のアルキル基を有するアルキル硫酸塩；ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム等の、エチレンオキシドの平均付加モル数が2～4でアルキル基の炭素原子数が10～18であるポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩；ラウリルスルホコハク酸エステルナトリウム等の、アルキル基の炭素原子数が8～18のアルキルスルホコハク酸エステル塩；天然系の界面活性剤、例えばレシチン、グリセリン脂質；スフィンゴミエリン等のフィンゴリン脂質；炭素原子数12～18の脂肪酸のシヨ糖脂肪酸エステル等を典型的例として挙げる事ができる。本発明の製剤には、これらの界面活性剤の1種または2種以上を組み合わせる事ができる。含硫還元剤としては、N-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、チオクト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸及びその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、並びに炭素原子数1～7のチオアルカン酸等のスルフヒドリル基を有するもの等が挙げられる。

10

20

30

【0086】

また、酸化防止剤としては、エリソルビン酸、ジブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 α -トコフェロール、酢酸トコフェロール、L-アスコルビン酸及びその塩、L-アスコルビン酸パルミテート、L-アスコルビン酸ステアレート、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、没食子酸プロピルあるいはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（EDTA）、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等のキレート剤が挙げられる。

【0087】

本発明の医薬組成物における各成分の割合は、hPTH約0.01～20%、好ましくは約0.05～10%、有機酸は必要に応じて添加することができ、使用する場合は約0.05～99.5%、好ましくは約0.1～99.0%であり、また、製剤化に際し通常用いられる担体、賦形剤等の成分は、必要に応じて添加することができ、使用する場合は例えば約0.01～99.5%である。また、種々の他の機能性成分は必要に応じて添加することができ、使用する場合は例えば約0.05～99.5%である。

40

【0088】

本発明のhPTHを有効成分として含む医薬組成物は、経粘膜投与により投与することができる。経粘膜投与は、経鼻投与、経肺投与、経直腸投与、舌下投与、経口腔投与など、粘膜を介して投与する形態であれば如何なる投与方法でもよい。

【0089】

50

本発明において好ましい経粘膜投与は経鼻投与である。

【0090】

経鼻投与する為の剤型は特に限定されず、液滴、スプレー、ミスト、コーティング、粉末、ゲルなどいかなる剤型でもよい。鼻及び/又は洞管において組織及び/又は脈管により吸収される。

【0091】

hPTHの経鼻投与用医薬組成物は公知の方法により製造することが可能である(W002/02136、など)。

【0092】

本発明の経鼻投与用医薬組成物の調製は公知の方法に準じて行うことができる。

10

【0093】

例えば、酢酸が減じられたhPTHの医薬用成分をそのまま医薬組成物として用いてもよく、また酢酸が減じられたhPTHの医薬用成分に必要な応じて製剤化に際し通常用いられる担体、賦形剤等の成分、有機酸あるいは種々の機能性成分を加えて配合して医薬用成分として用いてもよい。配合は、有機酸の酢酸との置換の他、添加により行うことができ、例えばhPTHの医薬用成分に、必要な応じて製剤化に際し通常用いられる担体、賦形剤等の成分、有機酸あるいは種々の機能性成分からなる混合物を蒸留水に一度溶解して凍結乾燥し、均一な組成物を得ることができる。

【0094】

あるいはhPTHの医薬用成分と必要な応じて製剤化に際し通常用いられる担体、賦形剤等の成分を蒸留水に一度溶解して凍結乾燥した後、これに必要な応じて有機酸あるいは種々の機能性成分を合わせて溶解し、凍結乾燥することにより、均一な組成物を得ることができる。

20

【0095】

あるいはhPTHの医薬用成分と有機酸あるいは種々の機能性成分を蒸留水に一度溶解して凍結乾燥した後、これに必要な応じて製剤化に際し通常用いられる担体、賦形剤等の成分を合わせて溶解し、凍結乾燥することにより、均一な組成物を得ることができる。

【0096】

本発明の医薬用成分は、投与方法に応じた種々の剤型に製剤化することが可能であり、直腸、鼻腔、口腔などの粘膜投与ができる剤型に製剤化することが可能である。また、本発明の経鼻投与用医薬組成物は、経鼻薬の形態で投与することが好ましい。

30

【0097】

本発明の経鼻投与用医薬組成物の好ましい例としては、凍結乾燥組成物として提供された本発明の医薬用成分が凍結乾燥部に含有され、これに溶解液部が添付された用時溶解型製剤が挙げられる。

【0098】

上記した有機酸及び吸収促進剤としてのクエン酸、アジピン酸およびグリコール酸等の有機酸は、凍結乾燥部にhPTHとの塩もしくは付着物または添加物として本発明の医薬用成分をなすか、または溶解液部に添加溶解されて用いられてもよい。

【0099】

また、本発明の経鼻投与用医薬組成物の投与は公知の方法に準じて行うことができ、例えば、本発明の経鼻投与用医薬組成物は経鼻薬として用いる製剤として、例えば、該医薬組成物を入れた容器に噴霧器を取りつけ、ノズルの先端を鼻腔内に入れてスプレーする、スプレーによる鼻腔内投与方法等が適用できる。

40

【0100】

本発明の医薬組成物の投与量は、疾患の種類、患者の年齢、体重、症状の程度及び投与経路等によっても異なるが、例えばhPTH(1-34)の経鼻投与の場合は、1日1回あるいは回数に分けて連日投与することができ、1回あたりhPTH(1-34)として10 μ g~5000 μ gの範囲で、好ましくは250 μ g~1000 μ gの範囲で与することが好ましい。また、一旦休薬した後、症状に応じて再度投与することもできる。

50

【0101】

また、1日当りの投与量は、特に限定されず当業者が適宜決定することが可能であるが、例えば、hPTHまたはその誘導体の量で250 µg～1000 µgである。このような投与のためには、例えば本発明の医薬組成物を1回投与量が250 µg～1000 µgとなるように医薬製剤として調整し、1日1回投与してもよい。

【実施例】

【0102】

本発明を以下の実施例によって具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0103】

実施例1 原発性骨粗鬆症患者に対する効果

以下の方法で、本発明の医薬組成物の効果を調べた。

【0104】

対象：原発性骨粗鬆症患者

デザイン：無作為割付並行群間比較試験

用法・用量：hPTH(1-34) 250 µg、500 µg、あるいは1000 µgを毎日経鼻投与した。

【0105】

具体的には、溶解液で溶解した際に、薬液200 µL中にhPTH(1-34)が250 µg、500 µg、あるいは1000 µg含まれるように調整されたhPTH(1-34)を含む凍結乾燥組成物を、用時溶解して使用した。なお、hPTH1-34経鼻投与剤はW002/02136の製剤例2の方法により製造された。その薬液を1回のポンピングで100 µLが均一な霧状に噴霧される噴霧器VP-7（パロア社製）を用いて、両鼻腔に1回ずつ計200 µLを毎日鼻腔内に噴霧した。

【0106】

試験方法：原発性骨粗鬆症患者を無作為に250 µg群、500 µg群、1000 µg群の3群に割り付けた。各投与量のhPTH(1-34)を1日1回、12週間に渡り毎日噴霧し、各投与量の有効性及び安全性を確認した。

【0107】

有効性の評価：12週までの骨密度（BMD）変化率、骨形成マーカーである血中PINPの変化率、骨吸収マーカーである血中NTxの変化率を評価した。

【0108】

具体的には、DXA法により測定した、12週間投与後の第2-4腰椎骨密度（L2-4BMD）の変化率、RIA法により測定した骨形成マーカーである血中PINPの変化率、ELISA法により測定した骨吸収マーカーである尿中NTxの変化率を評価した。なお、PINPの測定にはUniQ PINP RIA(Orion Diagnostica社製)を、NTxの測定にはオステオマーク（持田製薬社製）を用いた。

【0109】

安全性の評価：有害事象の発現例数を集計し評価した。

【0110】

以下の結果が得られた。

【0111】

投与12週時の骨密度変化率（平均値）は、250 µg群で0.14%、500 µg群で0.69%、1000 µg群では2.44%と用量依存的に増加し、1000 µg群では投与開始時と比較して有意に増加した。また、250 µg群と比較して1000 µg群では有意に高い増加率を示した。図1に骨密度変化率を示す。

【0112】

骨形成マーカーである血中PINPの投与6週時の変化率（中央値）は、250 µg群では4.1%、500 µg群では16.5%、1000 µg群では24.3%であった。500 µg群及び1000 µg群において、投与開始前と比較して有意な上昇が認められた。投与12週時の変化率は、250 µg群では1.4%、500 µg群では-0.84%、1000 µg群では14.8%であった。1000 µg群において、投与開始前と比較して有意な上昇が認められた。図2に血中PINPの変化率を示す。

10

20

30

40

50

【0113】

骨吸収マーカーである尿中NTxの投与6週時の変化率（中央値）は、250 µg群では-3.0%、500 µg群では-22.2%、1000 µg群では-26.1%であり、500 µg群は250 µg群と比較して低下率が有意に大きかった。500 µg群及び1000 µg群において、投与開始前と比較して有意な低下が認められた。投与12週時の変化率は、250 µg群では-8.7%、500 µg群では-28.6%、1000 µg群では-16.4%であった。500 µg群は250 µg群と比較して低下率が有意に大きかった。500 µg群及び1000 µg群において、投与開始前と比較して有意な低下が認められた。図3に尿中NTxの変化率を示す。

【0114】

有害事象等の集計にあたっては、有害事象名を「MedDRA Version6.1」をもとに、基本語（PT）への読替えと、器官別大分類（SOC）への分類を行った。

10

【0115】

安全性評価例97例のうち、有害事象は70例（72.2%）に155件発現した。投与群ごとの発現件数は、250 µg群では31例中22例（71.0%）に46件、500 µg群では30例中23例（76.7%）に51件、1000 µg群では29例中20例（69.0%）に48件、1500 µg群では7例中5例（71.4%）に10件であった。その内、発現率が5%以上であった事象（PT表示）は、鼻咽頭炎が14例（14.4%）、頭痛が7例（7.2%）、上室性期外収縮が12例（12.4%）、心室性期外収縮が5例（5.2%）であった。SOCの集計では、心臓障害が21例（21.6%）、臨床検査が19例（19.6%）、感染症及び寄生虫症が18例（18.6%）であった。

【0116】

皮下投与では足痙攣（3%）、悪心（18%）、浮動性めまい（9%）、頭痛（13%）などが観察されたことが報告されているが（引用文献Robert M Neer et al., N Engl J Med, 344(19), 1434-1441, (2001)）、投与経路を経鼻投与にしたことにより足痙攣、悪心は観察されなくなり、浮動性めまい（4.1%）、頭痛（7.2%）は発現率が顕著に減少した。

20

【0117】

副作用は24例（24.7%）に37件発現した。投与群ごとの発現件数は、250 µg群では31例中7例（22.6%）に12件、500 µg群では30例中8例（26.7%）に10件、1000 µg群では29例中7例（24.1%）に13件、1500 µg群では7例中2例（28.6%）に2件であった。その内、発現率が5%以上であった事象はなかった。

【0118】

本治験における有効性、安全性の結果から、本剤は、骨形成の促進及び骨吸収の抑制によって、骨密度を著明に増加させる作用を有し、また、安全性についても優れた薬剤であると結論した。

30

【0119】

実施例2 老齢卵巣摘出ラットにおけるPTH(1-34)の尾静脈内投与による骨代謝への効果
老齢OVXラットにおいて、PTH(1-34)を尾静脈内投与（iv）を行い、骨代謝に与える効果を検討した。

【0120】

34週齢のメスSD-IGSラット（日本チャールス・リバー株式会社）の両側卵巣摘出術（OVX）及び偽手術（sham）を施した。48週齢時にOVX群の骨密度を測定し、1群8匹で各群の平均BMDが均等になるようにラットを振り分けた。

40

【0121】

hPTH(1-34)をリン酸緩衝液（PBS）/0.05%Tween80で希釈し、hPTH(1-34)を10、2.5、0.625nmol/mlになるように調製した。リン酸緩衝液（PBS）/0.05%Tween80をsham群及びOVX群の各8匹に、希釈したhPTH(1-34)を各群8匹に、1ml/kg（10、2.5、0.625nmol/kg）の用量にて週5回6週間尾静脈内投与を行った。投与最終日にラットを代謝ケージに収容し、24時間蓄尿を採取するとともに、投与最終日翌日、麻酔下腹大動脈より血液を採取しラットを安楽死させた後、剖検を行い、血液、腰椎および大腿骨を採取した。尿および血液はチューブにとり、遠心分離により上清を採取し、パラメーター測定まで設定温度-20℃に保存

50

した。腰椎および右大腿骨は70%エタノール中に保存した。腰椎（第二から第五腰椎）の平均骨密度及び右大腿骨の骨密度を、二重X線骨塩量測定装置（DCS-600EX、アロカ）を用いて測定した。血清及び尿は骨代謝マーカーを測定した。図4に結果を示す。

【0122】

図4に示すように、OVX群は、腰椎において偽手術群に対して有意な骨密度減少を示した。また、hPTH(1-34)は、腰椎においてOVX群に対して有意で且つ用量依存的な骨密度増加を示した。

【0123】

次いで、骨吸収マーカーである尿中のdeoxypyridinoline (DPD)を測定した。図5に結果を示す。DPDは尿中クレアチニン値で補正した。尿中DPDでは、PTH(1-34)のiv投与群の0.625nmol/kgで有意な減少が認められたが、2.5及び10nmol/kgの用量では有意な減少は認められなかった。

10

【0124】

次いで、骨形成マーカーである血中オステオカルシン (OC)を測定した。図6に結果を示す。OVX群はsham群に対して有意に増加し、またPTH(1-34)投与群の2.5及び10nmol/kgの用量で、OVX群に対して有意な増加が認められた。

【0125】

上記のように、PTH(1-34)のiv投与では、BMDが増加する一方、骨形成マーカーは増加すると共に骨吸収マーカーは減少した。このことから、PTH(1-34)をiv投与すると、低用量では骨吸収を抑制することが示唆された。

20

【0126】

実施例3 PTH(1-34)の尾静脈内及び皮下投与での血漿中濃度推移

hPTH(1-34)の尾静脈内 (iv) 投与及び皮下 (sc) 投与での血漿中濃度推移を検討した。hPTH(1-34)をリン酸緩衝液 (PBS) /0.05%Tween80で希釈し、10nmol/mlになるように調製した。8週齢のメスSD-IGSラット (日本チャールス・リバー株式会社) を実験に供した。単回iv及びsc投与し、経時的 (pre, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 30, 60, 90, 120分) に採血用毛細管を用いて尾静脈から採血を行った。EDTA 血漿を分離後、hPTH(1-34)の濃度を測定するまで -80 で保管した。PTH(1-34)濃度の測定は、PTH(1-34) (human)-EIA kit (Peninsula Laboratories)を用いてELISA法により行った。血漿中PTH(1-34)の濃度推移及びそこから算出した薬物速度論的パラメータを図7Aおよび7Bならびに表1に示した。

30

【0127】

hPTH(1-34)のiv投与では、sc投与と比較してよりパルス様PKを示すことが確認された。

【0128】

表1 hPTH(1-34)の薬物速度論的パラメータ

	Tmax (min)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (min)	AUC (ng/mL*min)
iv	-	-	6.9	1066
sc	20	9.0	10.8	230

40

実施例4 老齢卵巣摘出ラットにおけるPTH(1-34)の尾静脈内投与及び皮下投与での骨代謝回転に対する効果の違い

老齢OVXラットにおいて、PTH(1-34)を尾静脈内 (iv) 投与及び皮下 (sc) 投与を行い、PTH(1-34)のPKの違いが骨代謝回転に与える効果の違いを検討した。

【0129】

hPTH(1-34)は10mM酢酸溶液で溶解後、25mmol/Lリン酸 - クエン酸緩衝液、100mmol/L Na

50

Cl、0.05% Tween80の緩衝液 (pH 5.0) を用いて10nmol/mLに調製分注し、使用時まで-80度に保存した。

【0130】

33週齢のメスSD-IGSラット (日本チャールス・リバー株式会社) の両側卵巢摘出術 (OVX) を60匹、偽手術 (sham) を8匹に施した。28週間後にOVX群の骨密度を測定し、1群8匹で各群の平均BMDが均等になるようにラットを振り分けた。

【0131】

保存していたhPTH(1-34)をリン酸 - クエン酸緩衝液で希釈し、hPTH(1-34)を 10、2.5、0.625nmol/mlになるように調製した。緩衝液をsham群及びOVX群各8匹に、希釈したhPTH(1-34)を各群8匹に、1ml/kgの用量 (10、2.5、0.625nmol/kg) にて週5回6週間iv投与を行った。また、1群はhPTH(1-34)の0.625nmol/mlを1ml/kgの用量 (0.625nmol/kg) で週5回6週間sc投与を行った。投与最終日にラットを代謝ケージに収容し、24時間蓄尿を採取するとともに、投与最終日翌日、麻酔下腹大動脈より血液を採取しラットを安楽死させた後、剖検を行い、腰椎および大腿骨を採取した。尿および血液はチューブにとり、遠心分離により上清を採取し、パラメーター測定まで設定温度-20 に保存した。腰椎および右大腿骨は70%エタノール中に保存した。腰椎 (第二から第五腰椎) の平均骨密度及び右大腿骨の骨密度を、二重X線骨塩量測定装置 (DCS-600EX、アロカ) を用いて測定した。また、第三腰椎は骨形態計測を行った。血清及び尿は骨代謝マーカーを測定した。結果を図8に示す。

10

【0132】

図8に示すように、OVX群は、腰椎において偽手術群に対して有意な骨密度減少を示した。また、hPTH(1-34)は、iv投与群は腰椎においてOVX群に対して有意で且つ用量依存的な骨密度増加を示した。また、hPTH(1-34)のsc投与群も、OVX群に対して有意な骨密度増加作用を示し、その増加は同じ投与量である0.625nmol/kgのiv投与群とほぼ同等の骨密度増加作用であった。

20

【0133】

骨吸収マーカーである尿中のdeoxypyridinoline (DPD) 及び血中のtartrate-resistant acid phosphatase form 5b (TRACP 5b) を測定した。DPDは尿中クレアチニン値で補正した (DPD/Cre)。結果を図8に示す。

【0134】

尿中DPDでは、PTH(1-34)のiv投与群の0.625nmol/kgで減少傾向が認められたが、sc投与群の0.625nmol/kgでは増加する傾向が認められた。また、血中TRACP5bでは、iv投与群の2.5nmol/kgの用量でのみ、OVX群に対して有意な減少が認められた。結果を図9Aおよび図9Bに示す。

30

【0135】

骨形成マーカーである血中オステオカルシン (OC) を測定した。結果を図10に示す。OVX群とsham群の間では有意な変化は認められなかったが、iv投与群での2.5及び10nmol/kg、sc投与群 0.625nmol/kgの用量で、OVX群に対して有意な増加が認められた。

【0136】

PTH(1-34)の骨代謝回転に対する影響を調べるため、骨形態計測を行った。骨形態計測パラメーターのうちの骨量を示すパラメーターであるBV/TVは、PTH(1-34)のiv投与群で有意で且つ用量依存的な増加が認められる一方、sc投与群では有意な増加は認められなかった (図11A)。また、骨量を示すパラメーターであるTb.Thではiv投与群の2.5及び10nmol/kgで有意な増加が認められる一方、sc投与群では有意な増加は認められなかった (図11B)。

40

【0137】

骨形態計測パラメーターの1つである骨吸収パラメーターのES/BSでは、PTH(1-34)のiv投与群の2.5及び10nmol/kgで、OVX群に対して有意な減少が認められる一方、sc投与群では有意な減少は認められなかった (図12A)。骨吸収パラメーターのN.Oc/BSでは、PTH(1-34) iv投与群の2.5nmol/kgでのみ、OVX群に対して有意な減少が認められた (図12B)

50

。

【 0 1 3 8 】

骨形態計測パラメーターの1つである骨形成パラメーターのBFR/BS及びLS/BSでは、共にOVX群はsham群に対して有意な増加が認められ、PTH(1-34)のiv投与群の2.5及び10nmol/kg及びsc投与群でOVX群に対して有意な増加が認められた。図13AはBFR/BSを、図13BはLS/BSを示す。

【 0 1 3 9 】

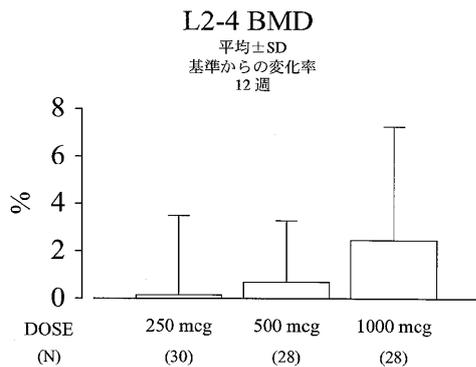
以上のことから、PTH(1-34)はiv投与及びsc投与で共にBMD増加効果を示したが、骨代謝回転に対しては異なる効果を示すことが明らかとなった。すなわち、PTH(1-34)のiv投与群では、骨形成マーカー及び骨形態計測での骨形成パラメーターが増加する一方、骨吸収マーカー及び骨形態計測での骨吸収パラメーターは減少したことから、iv投与群では骨形成を促進しながら骨吸収は抑制することが示された。一方、PTH(1-34)のsc投与群では、骨形成マーカー及び骨形態計測での骨形成パラメーターは増加したものの、骨吸収パラメーターは変化がなかったことから、sc投与群では骨吸収は抑制しないことが示された。

10

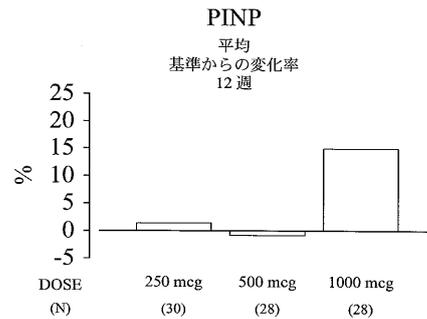
【 0 1 4 0 】

本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

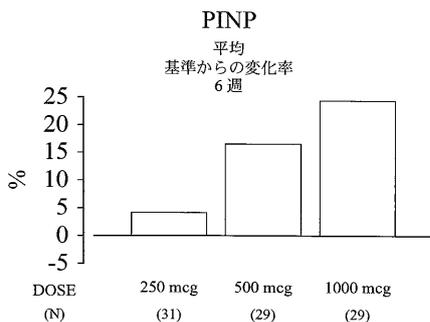
【 図 1 】



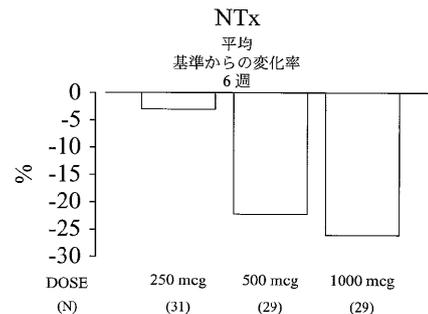
【 図 2 B 】



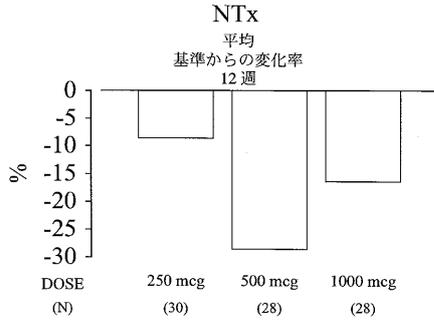
【 図 2 A 】



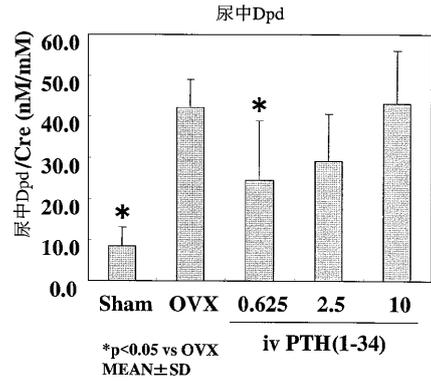
【 図 3 A 】



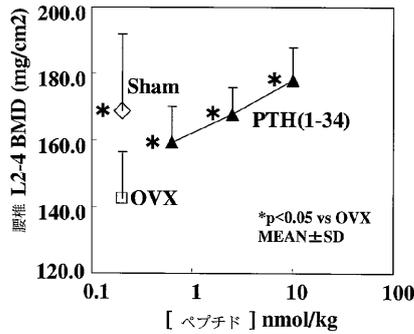
【 図 3 B 】



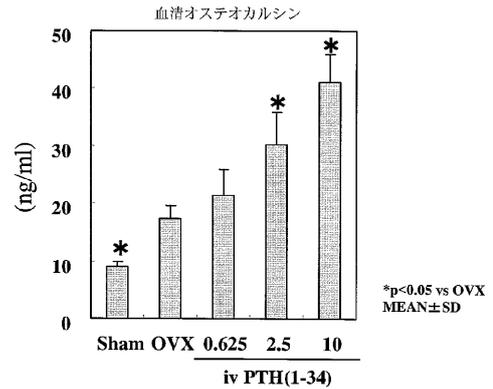
【 図 5 】



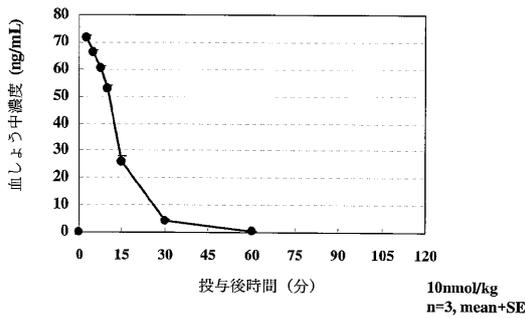
【 図 4 】



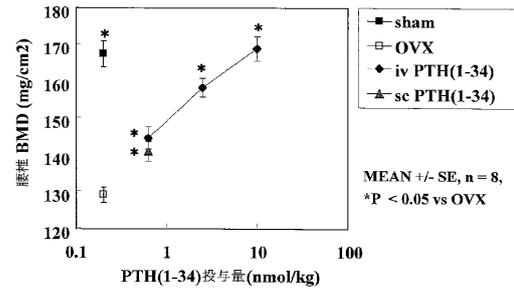
【 図 6 】



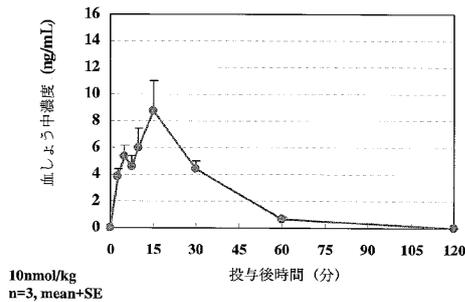
【 図 7 A 】



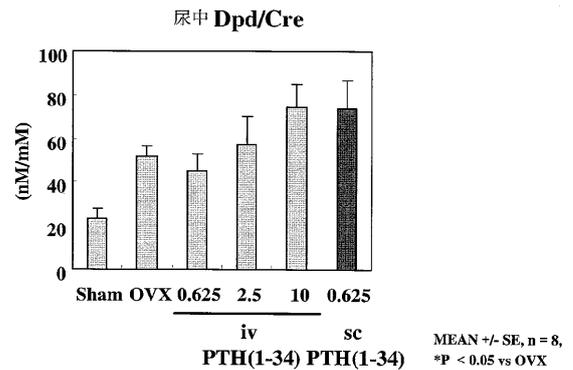
【 図 8 】



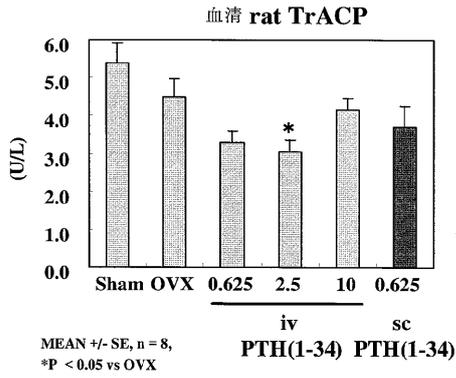
【 図 7 B 】



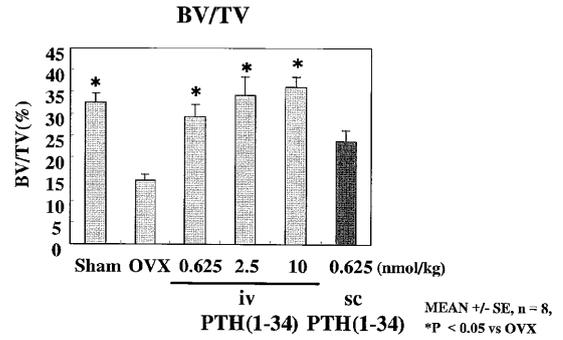
【 図 9 A 】



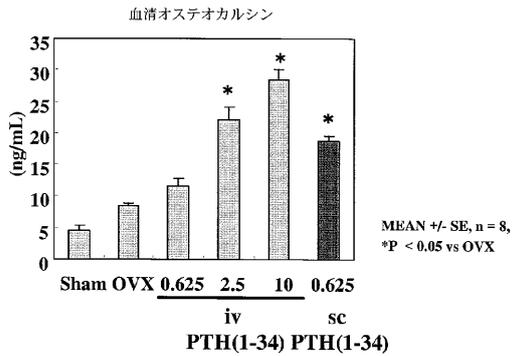
【 図 9 B 】



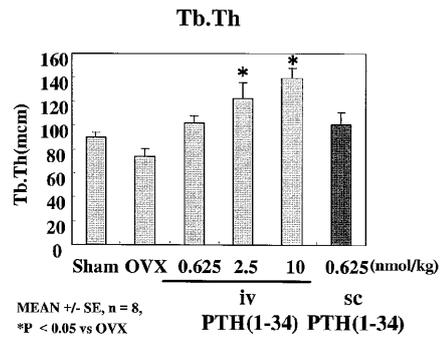
【 図 1 1 A 】



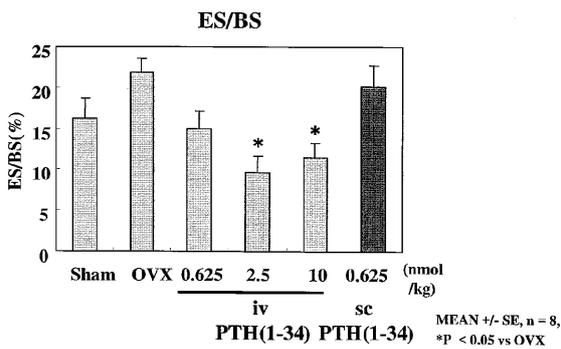
【 図 1 0 】



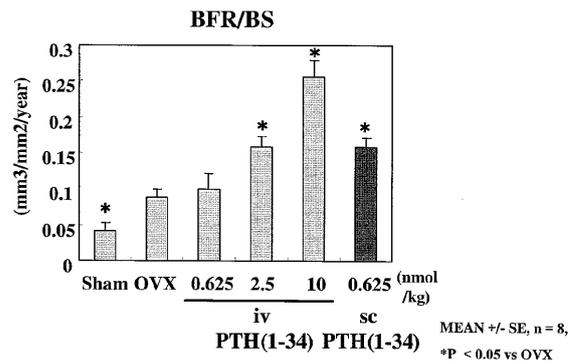
【 図 1 1 B 】



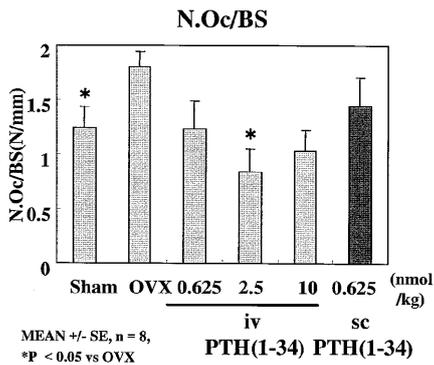
【 図 1 2 A 】



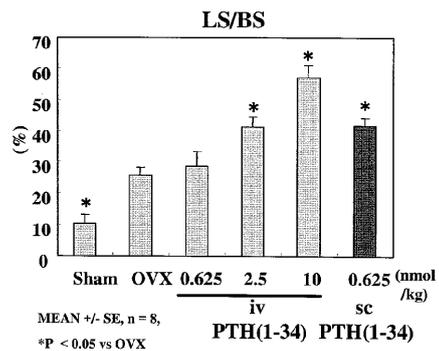
【 図 1 3 A 】



【 図 1 2 B 】



【 図 1 3 B 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2005/013057
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K38/22 (2006.01), A61K9/08 (2006.01), A61P19/08 (2006.01), A61P19/10 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K38/00-38/22 (2006.01), A61K9/00-9/08 (2006.01), A61P1/00-43/00 (2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAPLUS (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2-104531 A (Toyo Jozo Co., Ltd.), 17 April, 1990 (17.04.90), Claims; examples & EP 364235 A1	1, 7-10 2-6, 11-21
X Y	JP 4-247034 A (Sand AG.), 03 September, 1992 (03.09.92), Claims; examples; Par. No. [0005] & DE 4131232 A & GB 2248550 A & EP 484272 A1 & AU 9184647 A & CA 2051721 A & FI 9104398 A & EP 490806 A2 & PT 99007 A & CS 9102854 A2 & FR 2681326 A1 & ZA 9107528 A & LU 88006 A & NO 9200647 A & EP 672682 A1 & US 5578567 A	1-4, 7-10 5, 6, 11-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 03 October, 2005 (03.10.05)		Date of mailing of the international search report 25 October, 2005 (25.10.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013057

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 6-9424 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 January, 1994 (18.01.94), Claims; examples & EP 566135 A1 & CA 2094217 A & US 5482706 A & US 5725852 A	1,7-10 2-6,11-21
X Y	JP 9-255586 A (Dott Research Laboratory), 30 September, 1997 (30.09.97), Claims; examples & EP 770390 A1 & KR 97073601 A & US 5908824 A	1,7-10 2-6,11-21
X Y	JP 9-315953 A (Dott Research Laboratory), 09 December, 1997 (09.12.97), Claims; examples (Family: none)	1,7-10 2-6,11-21
X Y	JP 10-59841 A (Teijin Ltd.), 03 March, 1998 (03.03.98), Claims; examples (Family: none)	1,7-10 2-6,11-21
X Y	WO 02/02136 A1 (Suntory Ltd.), 10 January, 2002 (10.01.02), Full text & AU 200167887 A & NO 200206055 A & EP 1297842 A1 & BR 200112381 A & KR 2003016315 A & CN 1440294 A & MX 2002012947 A1 & NZ 523457 A & US 2005/0107292 A1	1-4,7-10 5,6,11-21
X Y	JP 2003-507344 A (PARK, Myung-Ok), 25 February, 2003 (25.02.03), Claims; examples & WO 01/12230 A1 & AU 200064784 A & KR 2001018158 A & EP 1204427 A1	1,7-10 2-6,11-21
X Y	JP 2003-95974 A (Asahi Kasei Corp.), 03 April, 2003 (03.04.03), Full text (Family: none)	1-4,7-10 5,6,11-21
X Y	WO 03/064462 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 August, 2003 (07.08.03), Full text & AU 2003239651 A1 & EP 1477496 A1 & US 2005/0148763 A1	1-4,7-10 5,6,11-21
X Y	Akira YANAGAWA et al., "1-34 Parathyroid Hormone (PTH) Ganyu Funmatsu Keibi Kyushuzai ni Kansuru Kenkyu", Rinsho Yakuri (Jpn.J.Clin. Pharmacol.Ther.), 2000, 31(1), pages 29 to 30, full text	1,7-10 2-6,11-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013057

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Masaru SHIMIZU, PTH Clni, Calcium, 2002, 12(8), pages 1148 to 1151, full text	1-4, 7-10 5, 6, 11-21
Y	Masaru SHIMIZU et al., "PTH ni yoru Sekkaika no Chosetsu", Clin Calcium, 2004, 14(6), pages 916 to 921, full text	1-21
Y	JP 2004-43479 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 February, 2004 (12.02.04), Full text & WO 2004/006929 A1 & AU 2003281182 A1 & EP 1535615 A1	1-21
A	DEMPSTER, D.W. et al., Anabolic Actions of Parathyroid Hormone on Bone., Endocrine Reviews, 1993, 14(6), pages 690 to 709	1-21
A	NEER, R.M. et al., EFFECT OF PARATHYROID HORMONE (1-34) ON FRACTURES AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS. N.Engl. J. Med., 2001, 344(19), pages 1434 to 1441	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013057

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 22-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 22 to 31 are relevant to methods for treatment of the human body by therapy.
(Article 17(2)(a)(i) of the PCT, Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT)
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2005/013057
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ A61K38/22 (2006.01), A61K9/08 (2006.01), A61P19/08 (2006.01), A61P19/10 (2006.01)		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ A61K38/00-38/22 (2006.01), A61K9/00-9/08 (2006.01), A61P1/00-43/00 (2006.01)		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAPLUS (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2-104531 A (東洋醸造株式会社) 1990.04.17, 請求の範囲, 実施例, & EP 364235 A1	1, 7-10 2-6, 11-21
X Y	JP 4-247034 A (サント・アグエンゲ・ゼ・カンパニ) 1992.09.03, 請求の範囲, 実施例, [0005], & DE 4131232 A & GB 2248550 A & EP 484272 A1 & AU 9184647 A & CA 2051721 A & FI 9104398 A & EP 490806 A2 & PT 99007 A & CS 9102854 A2 & FR 2681326 A1 & ZA 9107528 A & LU 88006 A & NO 9200647 A & EP 672682 A1 & US 5578567 A	1-4, 7-10 5, 6, 11-21
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 <p style="text-align: center;">03.10.2005</p>	国際調査報告の発送日 <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">25.10.2005</p>	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 荒木 英 則 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9736

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/013057

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 6-9424 A (武田薬品工業株式会社) 1994.01.18, 請求の範囲, 実施例, & EP 566135 A1 & CA 2094217 A & US 5482706 A	1, 7-10
Y	& US 5725852 A	2-6, 11-21
X	JP 9-255586 A (有限会社ドット) 1997.09.30, 請求の範囲, 実施例, & EP 770390 A1 & KR 97073601 A & US 5908824 A	1, 7-10
Y		2-6, 11-21
X	JP 9-315953 A (有限会社ドット) 1997.12.09, 請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1, 7-10
Y		2-6, 11-21
X	JP 10-59841 A (帝人株式会社) 1998.03.03, 請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1, 7-10
Y		2-6, 11-21
X	WO 02/02136 A1 (サントリー株式会社) 2002.01.10, 全文参照, & AU 200167887 A & NO 200206055 A & EP 1297842 A1	1-4, 7-10
Y	& BR 200112381 A & KR 2003016315 A & CN 1440294 A & MX 2002012947 A1 & NZ 523457 A & US 2005/0107292 A1	5, 6, 11-21
X	JP 2003-507344 A (パク・ミュージック・オク) 2003.02.25, 請求の範囲, 実施例, & WO 01/12230 A1 & AU 200064784 A	1, 7-10
Y	& KR 2001018158 A & EP 1204427 A1	2-6, 11-21
X	JP 2003-95974 A (旭化成株式会社) 2003.04.03, 全文参照 (ファミリーなし)	1-4, 7-10
Y		5, 6, 11-21
X	WO 03/064462 A1 (中外製薬株式会社) 2003.08.07, 全文参照, & AU 2003239651 A1 & EP 1477496 A1 & US 2005/0148763 A1	1-4, 7-10
Y		5, 6, 11-21
X	柳川 明ら, 1-34 Parathyroid Hormone (PTH) 含有粉末経鼻吸収剤に 関する研究, 臨床薬理 (Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.), 2000, 31(1), pp. 29-30, 全文参照	1, 7-10
Y		2-6, 11-21
X	清水 勝, PTH, Clin. Calcium, 2002, 12(8), pp. 1148-1151, 全文参照	1-4, 7-10
Y		5, 6, 11-21
Y	清水 勝ら, PTHによる石灰化の調節, Clin. Calcium, 2004, 14(6), pp. 916-921, 全文参照	1-21
Y	JP 2004-43479 A (大鵬薬品株式会社) 2004.02.12, 全文参照, & WO 2004/006929 A1 & AU 2003281182 A1 & EP 1535615 A1	1-21

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/013057

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	DEMPSTER, D. W., <i>et al.</i> , Anabolic Actions of Parathyroid Hormone on Bone. <i>Endocrine Reviews</i> , 1993, 14(6), pp.690-709	1-21
A	NEER, R. M., <i>et al.</i> , EFFECT OF PARATHYROID HORMONE (1-34) ON FRACTURES AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS. <i>N. Engl. J. Med.</i> , 2001, 344(19), pp.1434-1441	1-21

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2005/013057

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 22-31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲22-31に係る発明は、治療による人体の処置方法に該当する。(PCT17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2004年1月)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 清水 勝

静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA03 BA44 CA18 DB32 MA05 MA59 NA06 NA10 ZA962
ZA972 ZC062

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。