

明 細 書

発明の名称：腎機能保護剤

技術分野

[0001] 本発明は、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む新規医薬組成物に関する。より具体的には、本発明は、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む、腎機能の保護用、又は腎への食事性酸負荷の軽減用の医薬組成物に関する。

本願は、2020年3月26日に、日本に出願された特願2020-056660号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 透析や移植を必要とする末期腎不全 (end-stage Kidney disease : ESKD) 患者は世界的に増加している。日本においても増加傾向にあり、2014年末の透析患者数は32万人となっている。

このESKDの予備軍として認識されているのが慢性腎臓病 (CKD) である。CKDは、原疾患を問わず、慢性に経過する腎臓病を包括する概念であり、糸球体濾過量 (GFR) で表される腎機能の低下があるか、又は腎臓の障害を示唆する所見が慢性的 (3ヶ月以上) に持続する病態全てを包含する概念である。CKDはESKDへの進行リスクであるばかりではなく、心血管疾患 (CVD) 等の強力な発症リスクであることから、CKDを早期に発見し適切な治療を行うことは非常に重要である。これまでに多くのCKD治療法が確立されているが、まだ不十分で、さらに腎保護剤の開発が求められている。

[0003] 進行したCKD患者では血中の重炭酸イオン (HCO_3^-) 濃度が低くなり、代謝性アシドーシスを発症することから、炭酸水素ナトリウムやクエン酸製剤等のアルカリ性化剤が投与される。そして、アルカリ性化剤である炭酸水素ナトリウムの投与によりCKDの進行が抑制されることが報告されている (非特許文献1)。また、蛋白質過負荷により惹起されるネフローゼ動物モデルにおい

て、炭酸水素ナトリウムの経口投与が、酸性尿による尿細管細胞障害を抑制することが報告されている（非特許文献2）。また、早期のCKD患者にアルカリ性化剤を投与することによって、腎障害の進行を抑制すること、及び尿毒症物質の血中濃度を低下させることが知られている（特許文献1及び2）。

[0004] 一方、食事依存性の高い不揮発性酸負荷が高いほど、慢性腎臓病の進行が速くなることが知られている。純酸排泄（Net Acid Excretion: NAE）は、単位時間あたりに尿中に排泄される酸の正味量を表す。純酸排泄を増加させることによって、腎への食事性酸負荷の軽減、特に、慢性腎臓病における腎への食事性酸負荷の軽減を行うことができ、慢性腎臓病の進行を抑制することが期待できる。

[0005] しかしながら、CKDの患者にアルカリ性化剤を投与することによって、腎機能の保護、又は腎への食事性酸負荷の軽減が可能であることは知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2018/193648号

特許文献2：国際公開第2018/193752号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Brito-Ashurst, I.D., et al.: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J. Am. Soc. Nephrol., 20: 2075-2084, 2009.

非特許文献2：Souma T., et al.: Luminal alkalinization attenuates proteinuria-induced oxidative damage in proximal tubular cells. J. Am. Soc. Nephrol., 22: 635-648, 2011.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の1つの課題は、腎機能の保護に有用な医薬を提供することである

。本発明の他の1つの課題は、腎への食事性酸負荷の軽減に有用な医薬を提供することである。本発明の他の1つの課題は、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、純酸排泄の増加、腎機能の保護、又は腎への食事性酸負荷の軽減に有用な食品を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討を行ったところ、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物が、随時尿中アルブミンの低下作用、早朝尿中アルブミンの低下作用、随時尿中蛋白の低下作用、及び純酸排泄の増加作用を有することにより、腎機能の保護、又は腎への食事性酸負荷の軽減に有用であることを見出し、本発明を完成させた。

[0010] 本発明は以下の側面を有する。

(1) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む、腎機能の保護用医薬組成物。

(2) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む、腎への食事性酸負荷の軽減用医薬組成物。

(3) 早期の慢性腎臓病患者に投与される、(1)又は(2)に記載の医薬組成物。

(4) 尿中蛋白量を低下させる(例えば、プラセボ若しくはコントロール、又は該医薬組成物の投与前と比較して尿中蛋白量を低下させる)、(1)～(3)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(5) 前記尿中蛋白が、尿中アルブミン(より具体的には、随時尿中アルブミン若しくは早朝尿中アルブミン)、又は随時尿中蛋白である、(4)に記載の医薬組成物。

(6) 前記尿が早朝尿である、(4)又は(5)に記載の医薬組成物。

(7) 慢性腎臓病の進行に伴う、尿中蛋白量の増加を抑制する、(1)～(3)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(8) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物が、クエン酸ナトリウム若しくはその水和物、クエン酸カリウム若しくはその水和物、又はそれらの混合物である、(1)～(7)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(9) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物が、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含む、(1)～(8)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(10) 医薬組成物が錠剤である、(1)～(9)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(11) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物が1～3g/日で投与される、(1)～(10)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(12) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物が1～1.5g/日で投与される、(1)～(11)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(13) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物が12週間以上投与される、(1)～(12)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(14) 無水クエン酸を含む、(1)～(13)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(14-1) 腎への食事性酸負荷を軽減する、(1)～(14)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[0011] また、本発明は以下の側面を有する。

(15) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含み、随時尿中アルブミンの低下用、早朝尿中アルブミンの低下用、随時尿中蛋白の低下用、純酸排泄の増加用、腎機能の保護用又は腎への食事性酸負荷の軽減用である食品組成物。

(16) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物が、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含む、(15)に記載の食品組成物。

(17) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物が、クエン酸ナトリウム又はその水和物である、(15)又は(16)に記載の食品組成物。

(18) 食品組成物が錠剤である、(15)～(17)のいずれか1つに記載の食品組成物。

(19) 食品組成物の包装、容器、又は説明書に、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、純酸排泄の増加、腎機能の保護、又は腎への食事性酸負荷の軽減の効果が表示されている、(15)～(18)のいずれか1つに記載の食品組成物。

(20) 尿中蛋白又は腎臓の健康が気になる健常人に摂取される、(15)～(19)のいずれか1つに記載の食品組成物。

(21) 腎への食事性酸負荷が気になる健常人に摂取される、(15)～(19)のいずれか1つに記載の食品組成物。

(22) 無水クエン酸を含む、(15)～(21)のいずれか1つに記載の食品組成物。

発明の効果

[0012] 本発明が提供する医薬組成物又は食品組成物等により、哺乳動物において、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、及び純酸排泄の増加が可能である。

本発明が提供する医薬組成物又は食品組成物等により、哺乳動物において、腎機能の保護、又は腎への食事性酸負荷の軽減が可能である。

発明を実施するための形態

[0013] 1. 医薬組成物

本発明が提供する医薬組成物は、有効成分として、クエン酸、クエン酸の

薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含むことができる。

クエン酸の薬学的に許容可能な塩の例としては、クエン酸アルカリ金属塩が挙げられる。クエン酸アルカリ金属塩の例としては、クエン酸カリウム及びクエン酸ナトリウムが挙げられ、それぞれ安定なクエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) 等の水和物であってもよい。

一つの実施態様において、クエン酸の薬学的に許容可能な塩は、クエン酸鉄（例えば、クエン酸第二鉄又はその水和物）以外である。

[0014] 本発明が提供する医薬組成物に含まれる、好ましい有効成分の例としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物が挙げられ、例えば、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) の混合物であってもよい。クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) の混合比は、当業者が適宜設定でき、例えば、クエン酸カリウムの一水和物とクエン酸ナトリウムの二水和物のモル比を、クエン酸カリウムの一水和物1に対してクエン酸ナトリウムの二水和物を0.01~100とすることができる。クエン酸カリウム（例えば、クエン酸カリウムの一水和物）とクエン酸ナトリウム（例えば、クエン酸ナトリウムの二水和物）のモル比は当業者が適宜設定でき、例えば、0.85 : 1.15 ~ 1.15 : 0.85、0.90 : 1.10 ~ 1.10 : 0.90、0.95 : 1.05 ~ 1.05 : 0.95、又は0.99 : 1.01 ~ 1.01 : 0.99としてもよく、1 : 1が好ましい。

また、本発明が提供する医薬組成物に含まれる有効成分の他の例には、クエン酸ナトリウム又はその水和物が挙げられ、例えば、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) であってもよい。

[0015] また、本発明が提供する医薬組成物に含まれる有効成分の他の例には、クエン酸カリウム又はその水和物が挙げられ、例えば、クエン酸カリウムの一

水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) であってもよい。

一つの実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれる有効成分は、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含んでいてもよい。

一つの実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれる有効成分は、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム及びクエン酸（例えば、無水クエン酸）の混合物であってもよい。その場合、クエン酸（例えば、無水クエン酸）、クエン酸カリウム及びクエン酸ナトリウムの混合比は、当業者が適宜設定でき、例えば、1 : 1.7 ~ 2.3 : 1.7 ~ 2.3、1 : 1.9 ~ 2.1 : 1.9 ~ 2.1 又は 1 : 1.95 ~ 2.05 : 1.95 ~ 2.05 としてもよく、1 : 2 : 2 が好ましい。

一つの実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれる有効成分は、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$)、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) 及び無水クエン酸の混合物であってもよい。その場合、無水クエン酸、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) の混合比は、当業者が適宜設定でき、例えば、1 : 1.7 ~ 2.3 : 1.7 ~ 2.3、1 : 1.9 ~ 2.1 : 1.9 ~ 2.1 又は 1 : 1.95 ~ 2.05 : 1.95 ~ 2.05 としてもよく、1 : 2 : 2 が好ましい。

一つの実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれる有効成分は、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物のみから構成されていてもよい。

本明細書において、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物（例えば、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及び、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$)）の重量について言及する時は、その重量は乾燥重量であり得る。

[0016] 本明細書において、[A、B 及び／又はC] という表現は、「A、B 及びC からなる群より少なくとも1つ選択される」ことを表す。

[0017] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物の投与により、腎への食事性酸負荷が軽減される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物の投与により、腎機能の保護、及び純酸排泄の増加作用が認められる。

[0018] 本明細書において、「抑制」とは、症状、状態又は疾患の悪化又は進行を、停止又は減速させること、及びそのための行為又は手段を含み、また、前記症状、状態又は疾患を改善すること、又はそのための行為若しくは手段を含む概念である。ここで、「改善」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、「健常な」又は「正常な」状態に近づけること又はそのための行為若しくは手段、及び「健常な」又は「正常な」状態にすること又はそのための行為若しくは手段を含む概念である。したがって、1つの実施態様において、「改善」とは、「病的な」又は「異常な」症状又は状態の指標となる数値が、前記「改善」に従って、小さくなるか、又は大きくなって、正常な値に近づくか、又は正常な値となることを含む。前記「症状、状態又は疾患の悪化又は進行」は、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の悪化又は進行、及び「健常な」又は「正常な」状態から、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患への悪化又は進行を含む。1つの実施態様において、「抑制」とは、症状、状態又は疾患の悪化又は進行を、停止又は減速させること、又はそのための行為若しくは手段である。別の実施態様において、「抑制」とは、症状、状態又は疾患の悪化又は進行を、停止又は減速させることである。

[0019] 本明細書において、「健常」とは、急性若しくは慢性の疾患又は障害がない状態を表し、「正常」とは、健常な対象が、通常発現する状態にあることを表す。

ここで、前記症状、状態又は疾患は、本発明が提供する医薬組成物の投与前と投与後で比較されるか、又は本発明が提供する医薬組成物を投与したときと、コントロール若しくはプラセボを投与したときが比較される。

[0020] 本明細書において、「治療」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態

又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させること、及びそのための行為又は手段を含み、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の悪化を「抑制」すること、及びそのための行為又は手段を含み、また、「改善」を含む概念である。ここで、「抑制」及び「改善」とは前記の意味を有する。1つの実施態様において、「治療」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させること、及びそのための行為又は手段である。別の実施態様において、「治療」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させることである。

[0021] 本明細書において、「予防」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の発症を未然に防止すること、及びそのための行為又は手段を含む概念である。

本明細書において、「腎機能の保護」とは、腎機能の悪化を停止若しくは減速させること、腎機能を維持すること、腎機能を改善すること、又はそのための行為若しくは手段を含む概念である。

[0022] 1つの実施態様において、「腎機能の保護」とは、本発明が提供する医薬組成物の投与前の腎機能に比較して、投与後の腎機能の悪化が停止若しくは減速されていること、腎機能が維持されていること、若しくは腎機能が改善されていること、又は、本発明が提供する医薬組成物の投与により、プラセボ投与若しくはコントロールに比較して、腎機能の悪化が停止若しくは減速されていること、腎機能が維持されていること、若しくは腎機能が改善されていることを意味する。

[0023] 1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与により、随時尿中アルブミンの量、早朝尿中アルブミンの量、又は随時尿中蛋白の量 (mg/gCr) が、プラセボ又はコントロールと比較して低下することにより評価され得る。

1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与6週後、投与12週後及び投与24週後の随時尿中アルブミンの

量 (mg/gCr) が、それぞれ、コントロールの投与 6 週後、投与 12 週後及び投与 24 週後の随時尿中アルブミンの量に対し、50%以上98%未満、好ましくは70%以上95%以下、より好ましくは85%以上95%以下であることで評価され得る。

1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与 6 週後、投与 12 週後及び投与 24 週後の早朝尿中アルブミンの量 (mg/gCr) が、それぞれ、コントロールの投与 6 週後、投与 12 週後及び投与 24 週後の早朝尿中アルブミンの量に対し、20%以上95%未満、好ましくは40%以上90%以下、より好ましくは60%以上90%以下であることで評価され得る。

1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与 6 週後、投与 12 週後及び投与 24 週後の随時尿中蛋白の量 (mg/gCr) が、それぞれ、コントロールの投与 6 週後、投与 12 週後及び投与 24 週後の随時尿中蛋白の量に対し、50%以上98%未満、好ましくは60%以上95%以下、より好ましくは70%以上90%以下であることで評価され得る。

[0024] 1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与により、随時尿中アルブミンの量、早朝尿中アルブミンの量、又は随時尿中蛋白の量 (mg/gCr) が、投与前と比較して低下することにより評価され得る。

1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与 6 週後、投与 12 週後及び投与 24 週後の随時尿中アルブミンの量 (mg/gCr) が、投与前の随時尿中アルブミンの量に対し、それぞれ、60%以上98%未満、好ましくは70%以上95%以下、より好ましくは85%以上95%以下であることで評価され得る。

1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与 6 週後、投与 12 週後及び投与 24 週後の早朝尿中アルブミンの量 (mg/gCr) が、投与前の早朝尿中アルブミンの量に対し、それぞれ、40

%以上95%未満、好ましくは60%以上90%以下、より好ましくは70%以上90%以下であることで評価され得る。

1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与6週後、投与12週後及び投与24週後の随時尿中蛋白の量(mg/gCr)が、投与前の随時尿中蛋白の量に対し、それぞれ、75%以上98%未満、好ましくは80%以上98%以下、より好ましくは85%以上95%以下であることで評価され得る。

[0025] 1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与6週後、投与12週後及び投与24週後の随時尿中アルブミンの量(mg/gCr)が、投与前の随時尿中アルブミンの量に対する変化量として、それぞれ、 -60 mg/gCr 以上 -3 mg/gCr 以下、好ましくは -50 mg/gCr 以上 -5 mg/gCr 以下、より好ましくは -40 mg/gCr 以上 -10 mg/gCr 以下であることで評価され得る。

1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与6週後、投与12週後及び投与24週後の早朝尿中アルブミンの量(mg/gCr)が、投与前の早朝尿中アルブミンの量に対する変化量として、それぞれ、 -60 mg/gCr 以上 -5 mg/gCr 以下、好ましくは -50 mg/gCr 以上 -5 mg/gCr 以下、より好ましくは -40 mg/gCr 以上 -10 mg/gCr 以下であることで評価され得る。

1つの実施態様において、「腎機能の保護」は、本発明が提供する医薬組成物の投与6週後、投与12週後及び投与24週後の随時尿中蛋白の量(mg/gCr)が、投与前の随時尿中蛋白の量に対する変化量として、それぞれ、 -60 mg/gCr 以上 -0.5 mg/gCr 以下、好ましくは -50 mg/gCr 以上 -1 mg/gCr 以下、より好ましくは -30 mg/gCr 以上 -5 mg/gCr 以下であることで評価され得る。

[0026] 1つの実施態様において、「腎への食事性酸負荷の軽減」とは、本発明が提供する医薬組成物の投与前の腎への食事性酸負荷に比較して、投与後の腎への食事性酸負荷が軽減されることを意味する、又は、本発明が提供する医

薬組成物の投与により、プラセボ投与若しくはコントロールに比較して、腎への食事性酸負荷が軽減されることを意味する。

[0027] 1つの実施態様において、「腎への食事性酸負荷の軽減」は、本発明が提供する医薬組成物の投与により、純酸排泄の量 (mEq/gCr) が、コントロールと比較して増加することにより評価され得る。

1つの実施態様において、「腎への食事性酸負荷の軽減」は、本発明が提供する医薬組成物の投与6週後、投与12週後及び投与24週後の純酸排泄の量 (mEq/gCr) が、それぞれ、コントロールの投与6週後、投与12週後及び投与24週後の純酸排泄の量に対する変化量として、それぞれ、0.3 mEq/gCr以上3.0 mEq/gCr以下、好ましくは0.3 mEq/gCr以上1.0 mEq/gCr以下、より好ましくは1 mEq/gCr以上1.0 mEq/gCr以下であることで評価され得る。

[0028] 1つの実施態様において、「腎への食事性酸負荷の軽減」は、本発明が提供する医薬組成物の投与6週後、投与12週後及び投与24週後の純酸排泄の量 (mEq/gCr) が、投与前の純酸排泄の量に対する変化量として、それぞれ、0.3 mEq/gCr以上1.0 mEq/gCr以下、好ましくは0.3 mEq/gCr以上1.0 mEq/gCr以下、より好ましくは1 mEq/gCr以上5 mEq/gCr以下であることで評価され得る。

[0029] 本明細書において、「尿中」とは、例えば「早朝尿中」を意味する。本明細書において、「早朝尿」とは、起床して最初の尿を表し、「随時尿」とは、前記「早朝尿」以外の尿を表す。

[0030] このような本発明が提供する医薬組成物の特徴により、1つの側面において、本発明が提供する医薬組成物は、腎機能の保護用医薬組成物として使用できる。

[0031] 別の側面において、本発明が提供する医薬組成物は、腎への食事性酸負荷の軽減用医薬組成物として使用できる。

また、別の側面において、本発明が提供する医薬組成物は、随時尿中アルブミンの低下剤、早朝尿中アルブミンの低下剤、随時尿中蛋白の低下剤、及び純酸排泄の増加剤であり得る。

随時尿中アルブミンの低下は、随時尿中のアルブミン濃度の低下、又は随時尿中のアルブミン量の低下であり得る。

早朝尿中アルブミンの低下は、早朝尿中アルブミン濃度の低下、又は早朝尿中のアルブミン量の低下であり得る。

随時尿中蛋白の低下は、随時尿中蛋白濃度の低下、又は随時尿中蛋白量の低下であり得る。

純酸排泄の増加は、純酸排泄濃度の増加、又は純酸排泄量の増加であり得る。

[0032] 本発明が提供する医薬組成物は、ヒト又はその他の哺乳動物に経口又は非経口で投与され、非経口投与の例には、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、関節内投与、経粘膜投与、経皮投与、経鼻投与、直腸投与、髄腔内投与、腹腔内投与、局所投与が挙げられる。

[0033] 本発明が提供する医薬組成物は、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を、そのまま、又は薬学的に許容される担体、例えば、賦形剤（例えば、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP））、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca））、希釈剤（例えば、注射用水、生理食塩水）、及び必要な場合はその他の添加剤（例えば、pH調整剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤）と混合して調製されてもよく、錠剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の製剤であり得る。例えば、錠剤とするには、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を、賦形剤（例えば、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca））、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP））、滑沢剤（例えば、ステアリ

ン酸マグネシウム、タルク)等と混合して製剤化してもよい。

本発明に係る錠剤について、以下により詳細に説明する。

- [0034] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は錠剤である。本発明が提供する錠剤は、有効成分(例えば、クエン酸カリウム又はその水和物;クエン酸ナトリウム又はその水和物;又はクエン酸カリウムの一水和物及びクエン酸ナトリウムの二水和物の混合物)の他、製薬分野において慣用の、薬学的に許容される添加剤を含んでもよい。このような添加剤の例としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤、矯味剤、滑沢剤、pH調整剤、界面活性剤、安定化剤及び香料が挙げられる。

本発明が提供する錠剤における有効成分の含量は、錠剤に対し10~95重量%、好ましくは30~90重量%であってもよく、より好ましくは60~85重量%であってもよい。

- [0035] 本発明が提供する錠剤に使用され得る賦形剤の例には、乳糖(例えば、乳糖水和物、無水乳糖)、グルコース、ショ糖、果糖、マルトース等の糖類、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、D-マンニトール等の糖アルコール類、デンプン(例えば、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン、コムギデンプン)、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、乳酸カルシウム及びエチルセルロースが挙げられ、特に結晶セルロースが好ましい。

本発明が提供する錠剤における賦形剤の含量は、錠剤に対し1~95重量%、好ましくは1~80重量%であってもよく、より好ましくは3~80重量%、更に好ましくは3~20重量%であってもよい。

- [0036] 本発明が提供する錠剤に使用され得る結合剤の例には、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、ポリビニルピロリドン、デキストリン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリエチレングリコール、アルファー化デンプン(例えば、部分アルファー化デンプン)、寒

天及びゼラチンが挙げられ、特にヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

本発明が提供する錠剤における結合剤の含量は、錠剤に対し0.1～30重量%、好ましくは0.1～10重量%であってもよく、より好ましくは0.3～3重量%であってもよい。

[0037] 本発明が提供する錠剤に使用され得る崩壊剤の例には、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポピドン、デンプン（例えば、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン）及びカルメロースが挙げられ、特に部分アルファー化デンプンが好ましい。

本発明が提供する錠剤における崩壊剤の含量は、錠剤に対し0.3～20重量%、好ましくは1～10重量%であってもよく、より好ましくは3～10重量%であってもよい。

[0038] 本発明が提供する錠剤に使用され得る流動化剤の例には、軽質無水ケイ酸、タルク及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

本発明が提供する錠剤における流動化剤の含量は、錠剤に対し0.03～3重量%、好ましくは0.1～3重量%であってもよく、より好ましくは0.3～3重量%であってもよい。

[0039] 本発明が提供する錠剤に使用され得る矯味剤の例には、クエン酸（例えば、無水クエン酸）、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、フマル酸、アスコルビン酸等の酸味料（ただし、前記矯味剤は、本発明に係る有効成分に含まれない）、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム（登録商標）、ステビア、ソーマチン及びスクラロース等の甘味料が挙げられる。

本発明が提供する錠剤における矯味剤の含量は、錠剤に対し0.03～3重量%、好ましくは0.1～3重量%であってもよく、より好ましくは0.3～3重量%であってもよい。

[0040] 本発明が提供する錠剤に使用され得る滑沢剤の例には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、カルナウバロウ、マクロゴール及びフマル酸ステアリルナトリウムが挙げられ、特にステアリン酸マグネシウムが好ましい。

本発明が提供する錠剤における滑沢剤の含量は、錠剤に対し0.1～30重量%、好ましくは0.3～10重量%であってもよく、より好ましくは1～3重量%であってもよい。

[0041] 本発明が提供する錠剤に使用され得るpH調整剤の例には、クエン酸、リン酸塩（例えば、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム）、炭酸塩（例えば、炭酸マグネシウム、炭酸ナトリウム）、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩及びアミノ酸塩（ただし、前記pH調整剤は、本発明に係る有効成分に含まれない）が挙げられる。

本発明が提供する錠剤におけるpH調整剤の含量は、錠剤に対し0.1～30重量%、好ましくは0.3～10重量%であってもよく、より好ましくは1～5重量%であってもよい。

[0042] 本発明が提供する錠剤に使用され得る界面活性剤の例には、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル、マクロゴール及びポロキサマーが挙げられる。

本発明が提供する錠剤における界面活性剤の含量は、錠剤に対し0.01～3重量%、好ましくは0.03～1重量%であってもよく、より好ましくは0.03～0.5重量%であってもよい。

本発明が提供する錠剤に使用され得る安定化剤の例には、クエン酸（例えば、無水クエン酸）、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、エデト酸ナトリウム、トコフェロール（ただし、前記安定化剤は、本発明に係る有効成分に含まれない）が挙げられ、特に無水クエン酸が好ましい。

本発明が提供する錠剤における安定化剤の含量は、錠剤に対し0.01～

30重量%、好ましくは0.1～30重量%であってもよく、より好ましくは1～20重量%であってもよい。

- [0043] 本発明が提供する錠剤に使用され得る香料の例には、レモン、オレンジ、グレープフルーツ等の柑橘系香料、ペパーミント、スペアミント及びメントールが挙げられ、錠剤中に適量（例えば、錠剤に対し、0.01～1重量%、より好ましくは0.01～0.1重量%）含有することができる。

本発明が提供する錠剤における、有効成分及び薬学的に許容される添加剤の合計含量は、錠剤に対し100重量%を超えない。

- [0044] 本発明が提供する錠剤は、上記の成分を含有し、コーティング層を施さない素錠とすることもできるし、コーティング層を施したフィルムコーティング錠とすることもできる。コーティング層の含量は、当業者が適宜設定できるが、例えば、素錠に対して、0.1～10重量%であってもよい。コーティング層には、コーティング基剤の他、可塑剤、着色剤や光沢化剤等を適宜含めることができる。

本発明が提供する錠剤に使用され得るコーティング基剤の例には、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、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸コポリマー及びポリビニルピロリドンが挙げられ、特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。本発明が提供する錠剤におけるコーティング基剤の含量は、錠剤に対し0.01～10重量%、好ましくは0.3～3重量%であってもよい。

本発明が提供する錠剤に使用され得るコーティング可塑剤の例には、クエン酸トリエチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリアセチン、グリセリン、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール（例えば、マクロゴール6000）が挙げられ、特にマクロゴール6000が好ましい。本発明が提供する錠剤におけるコーティング可塑剤の含量は、錠剤に対し0.01～1重量%、好ましくは0.03～3重量%であってもよい。

- [0045] 本発明が提供する錠剤に使用され得るコーティング着色剤の例には、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄、食用青色2号及び食用青

色2号アルミニウムレーキが挙げられる。本発明が提供する錠剤におけるコーティング着色剤の含量は、錠剤に対し0.01～1重量%、好ましくは0.03～3重量%であってもよい。

本発明が提供する錠剤に使用され得るコーティング光沢化剤の例には、カルナウバロウが挙げられる。本発明が提供する錠剤におけるコーティング光沢化剤の含量は、錠剤に対し0.0001～0.1重量%、好ましくは0.001～0.01重量%であってもよい。

[0046] 本発明が提供する医薬組成物は、製薬分野において公知の方法により製造することができる。例えば、錠剤とする場合、製造方法には、有効成分（例えば、クエン酸カリウム又はその水和物；クエン酸ナトリウム又はその水和物；又はクエン酸カリウムの一水和物及びクエン酸ナトリウムの二水和物の混合物）と添加物を混合する混合工程、造粒工程、打錠工程及び／又はコーティング工程を含み得る。

[0047] 混合工程は、有効成分と賦形剤、安定化剤、崩壊剤及び／又は結合剤等の添加物を混合する工程を含み得る。また、打錠工程の前に、有効成分と添加剤を含む混合物を、滑沢剤、矯味剤及び／又は香料と混合する工程を更に含み得る。混合は、V型混合機、W型混合機、コンテナミキサー、タンブラー混合機、攪拌混合機等を用いて行うことができる。

[0048] 造粒工程は、製薬分野において公知の造粒方法により行うことができる。造粒方法の例には、乾式造粒法、湿式造粒法、流動層造粒法が挙げられる。

1つの実施態様として、混合工程で得られた混合物や造粒工程で得られた造粒物は、適宜粉碎及び／又は篩分けすることにより、所望の粒子径を有する混合物や造粒物とされ得る。粉碎は、例えば、ボールミル、ジェットミル、ハンマーミル等の製薬分野において公知の粉碎機で行うことができる。篩分けは、16 mesh篩（目開き1000 μm ）～32 mesh篩（目開き500 μm ）等を用いて行うことができる。

[0049] 打錠工程は、製薬分野において公知の打錠方法により行うことができる。打錠方法の例には、直接打錠法、乾式打錠法、湿式打錠法、外部滑沢打錠法

が挙げられる。例えば、単発式打錠機やロータリー式打錠機等の製薬分野において公知の打錠機を用いて、上記の工程で得られた混合物や造粒物を打錠することができる。単発式打錠機、ロータリー式打錠機等を用いる場合は、1 k N ~ 3 0 k N の打錠圧を採用することができる。

[0050] コーティング工程は、製薬分野において公知の方法により行うことができる。例えば、コーティング基剤と、可塑剤、着色剤や光沢化剤等を適宜含めたコーティング液を素錠の外側にスプレーコーティングすることにより行うことができる。

[0051] 1つの実施態様において、本発明が提供する錠剤は、有効成分、賦形剤（例えば、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース及び／又はブドウ糖）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン及び／又はポリビニルピロリドン（PVP））、安定化剤（例えば、無水クエン酸）、崩壊剤（例えば、デンプン（例えば、部分アルファ化デンプン）及び／又はカルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca））及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）を混合し、打錠することにより素錠を得て；その素錠の外側に、コーティング基剤（例えば、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及び／又はPVP）と、可塑剤（例えば、クエン酸トリエチル及び／又はマクロゴール6000）、着色剤（例えば、三二酸化鉄及び／又は酸化チタン）や光沢化剤（例えば、カルナウバロウ）を含むコーティング層を形成することにより製造することができる。

1つの実施態様において、得られる錠剤の硬度は、10 ~ 200 N、好ましくは30 ~ 150 Nであり得る。

[0052] 本発明が提供する医薬組成物中の有効成分の量は適宜設定され得る。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物中の有効成分の量は、有効成分の投与量がヒトに投与することにより痛風又は高尿酸血症における酸性尿が改善される量、又は、それより少ない量となるように設定されてもよく、例えば、痛風又は高尿酸血症における酸性尿の改善について日本

で認可されている１日用量（例えば、有効成分がクエン酸製剤の場合：１錠中にクエン酸カリウム（ $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ）231.5mg及びクエン酸ナトリウム水和物（ $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ）195.0mgを含む錠剤を１回２錠、１日３回経口投与）の１～５０％、又は１０～２０％となるように設定されてもよい。

[0053] １つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は錠剤であり、１錠剤中に、有効成分としてのクエン酸カリウム一水和物又はクエン酸ナトリウム二水和物を10mg～1g、好ましくは、100mg～500mg、より好ましくは、400mg～500mgを含んでもよい。

１つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は錠剤であり、１錠剤中に、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を、それぞれ10mg～300mgで、合計20mg～600mg含んでもよく、好ましくは、それぞれ150～250mgで、合計400～500mg、より好ましくは、それぞれ190～240mgで、合計400～450mgを含んでもよい。

[0054] １つの実施態様として、本発明が提供する医薬組成物は錠剤であり、有効成分として、クエン酸カリウム一水和物 231.5mg及びクエン酸ナトリウム二水和物 195.0mgを含み、添加剤として、無水クエン酸、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン及びカルナウバロウを含んでもよい。

[0055] １つの実施態様として、クエン酸カリウム一水和物 231.5mg及びクエン酸ナトリウム二水和物 195.0mgを含む錠剤を１投与単位としてもよい。

本明細書において、「投与単位」とは、製剤の単位を表し、「１投与単位」とは、製剤の最小単位を表す。したがって、例えば、錠剤であれば、投与単位は各錠剤であり、１投与単位は、１つの錠剤を表す。注射剤であれば、投与単位は、アンプル又はバイアル等の密封容器に入れられた注射剤であり、１投与単位は、１つのアンプル又はバイアル等の密封容器に入れられた注射剤を表す。

本発明が提供する医薬組成物が、ヒト又はその他の哺乳動物に投与される

場合、1回あたり、1又は2以上の前記投与単位が投与されてもよく、前記1投与単位が分割されて投与されてもよい。

[0056] 有効成分の投与量は、有効成分の種類、投与方法、投与対象の年齢、体重、性別、症状、薬剤への感受性等に応じて適宜決定されるが、症状の改善の状況に応じて投与量を調節してよい。

[0057] 1つの実施態様において、有効成分の投与量は、有効成分を経口投与することによりヒトの尿（例えば、早朝尿）のpHが、pH5.2～pH7.4、pH5.2～pH6.8、pH5.5～pH6.8、pH5.8～pH6.8、pH5.8～pH6.5、pH5.8～pH6.2、pH5.8以上pH6.2未満、pH6.0～pH6.5、pH6.0～pH6.4、pH6.0～pH6.3、pH6.0～pH6.2、pH6.0以上pH6.2未満、pH6.1～pH6.3、pH6.2～6.8、pH6.2～pH6.5又はpH6.5～6.8となるような投与量であってもよい。

[0058] 1つの実施態様において、有効成分の投与量は、有効成分を経口投与することによりヒトの尿（例えば、早朝尿）のpHが、投与6週、12週又は24週後で、pH5.2～pH7.4、pH5.2～pH6.8、pH5.5～pH6.8、pH5.8～pH6.8、pH5.8～pH6.5、pH5.8～pH6.2、pH5.8以上pH6.2未満、pH6.0～pH6.5、pH6.0～pH6.4、pH6.0～pH6.3、pH6.0～pH6.2、pH6.0以上pH6.2未満、pH6.1～pH6.3、pH6.2～6.8、pH6.2～pH6.5又はpH6.5～6.8となるような投与量であってもよい。

[0059] 1つの実施態様において、有効成分としてクエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物の混合物をヒトに経口投与する場合は、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を、それぞれ0.1～5g/日で合計0.2～10g/日、それぞれ0.1～3g/日で合計0.2～6g/日、それぞれ0.5～3g/日で合計1～6g/日、好ましくは、それぞれ0.5～1.5g/日で合計1～3g/日、それぞれ1～1.5g/日で合計2～3g/日、又はそれぞれ0.5～1g/日で合計1～2g/日を投与してもよく、1日1～5回、好ましくは1日3回に分けて投与してもよい。

[0060] 1つの実施態様において、有効成分としてクエン酸カリウム一水和物又は

クエン酸ナトリウム二水和物をヒトに経口投与する場合は、1~10g/日、1~6g/日、2~5.5g/日、1~3g/日、2~3g/日又は1~1.5g/日を投与してもよく、1日1~5回、好ましくは1日3回に分けて投与してもよい。

[0061] 1つの実施態様において、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物は、長期に投与されてもよく、例えば、1週間、2週間、3週間、6週間、8週間、10週間、12週間、24週間、40週間、60週間、80週間、100週間、120週間、1週間以上、2週間以上、3週間以上、6週間以上、8週間以上、10週間以上、12週間以上、24週間以上、40週間以上、60週間以上、80週間以上、100週間以上、120週間以上、6週間以上24週間以下、12週間以上24週間以下、6週間以上30週間以下、12週間以上30週間以下、6週間以上40週間以下、12週間以上40週間以下、6週間以上60週間以下、12週間以上60週間以下、6週間以上80週間以下、12週間以上80週間以下、6週間以上100週間以下、12週間以上100週間以下、6週間以上120週間以下又は12週間以上120週間以下で投与される。

[0062] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、6週間の連続投与、12週間の連続投与、及び/又は24週間の連続投与により、腎臓病の患者に有益な効果（例えば、随時尿中アルブミンの低下効果、早朝尿中アルブミンの低下効果、随時尿中蛋白の低下効果、純酸排泄の増加効果、腎機能の保護効果、又は腎への食事性酸負荷の軽減効果）が検出され得る。

[0063] 1つの実施態様として、本発明が提供する医薬組成物は、腎臓病に罹患しているヒトに投与される。腎臓病は、特に言及のない限り、急性腎臓病及び慢性腎臓病を含む。

急性腎臓病の例には、薬剤（例えば、非ステロイド性抗炎症薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アミノグリコシド系抗生物質、ニューキノロン系抗菌薬、ヨード造影剤、シスプラチン等の白金製剤）に起因する急性腎臓病、及び腎虚血に起因する急性腎臓病が挙げられる。

慢性腎臓病（CKD）は、原疾患を問わず、慢性に経過する腎臓病を包括する概念であり、糸球体濾過量（GFR）で表される腎機能の低下があるか、又は腎臓の障害を示唆する所見が慢性的（3ヶ月以上）に持続する病態全てを包含する概念である。

[0064] CKD診療ガイド2012（日腎会誌2012）によれば、慢性腎臓病の重症度は原因（Cause:C）、腎機能（GFR:G）、蛋白尿（アルブミン尿:A）による分類で評価される。

GFRの区分は、以下のようである。

G1：GFRが正常又は高値（ ≥ 90 mL/分/1.73 m²）

G2：GFRが正常又は軽度低下（60～89 mL/分/1.73 m²）

G3a：GFRが軽度～中程度低下（45～59 mL/分/1.73 m²）

G3b：GFRが中等度～高度低下（30～44 mL/分/1.73 m²）

G4：GFRが高度低下（15～29 mL/分/1.73 m²）

G5：末期腎不全（ESKD）（ < 15 mL/分/1.73 m²）

[0065] 蛋白尿（アルブミン尿:A）による区分は、原疾患が糖尿病である場合、尿アルブミン/クレアチニン（Cr）比を用いて以下のように分類される。

A1：正常（30 mg/gCr未満）

A2：微量アルブミン尿（30～299 mg/gCr）

A3：顕性アルブミン尿（300 mg/gCr以上）

また、蛋白尿（アルブミン尿:A）による区分は、原疾患が糖尿病以外の高血圧、腎炎、多発性嚢胞腎、移植腎、その他である場合、尿蛋白/クレアチニン（Cr）比を用いて以下のように分類される。

A1：正常（0.15 g/gCr未満）

A2：軽度蛋白尿（0.15～0.49 g/gCr）

A3：高度蛋白尿（0.50 g/gCr以上）

[0066] CKD診療ガイド2012（日腎会誌2012）によれば、慢性腎臓病（CKD）の重症度分類は、上記C、G及びAを用いて、例えば、糖尿病G2A3、慢性腎炎G3bA1等と表記される。

しかしながら、従来、慢性腎臓病の重症度は、GFRで区分されるステージのみで表記されていたことが考慮され、慢性腎臓病の重症度を従来のように、G 1、G 2、G 3 a、G 3 b、G 4 及びG 5 というステージで表記することも可能としている。

[0067] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、重症度の低い、早期の慢性腎臓病患者に投与される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、ステージG 3 b以下、好ましくは、ステージG 2又はそれ以下の慢性腎臓病患者に投与される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、ステージG 2以上ステージG 3 b以下（例えば、ステージG 2及びステージG 3 a；又はステージG 2、ステージG 3 a及びステージG 3 b）である慢性腎臓病患者に投与される。

[0068] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、ステージG 3 b以下であって、軽度蛋白尿である慢性腎臓病患者、好ましくは、ステージG 2であって、軽度蛋白尿である慢性腎臓病患者に投与される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、ステージG 2以上ステージG 3 b以下（例えば、ステージG 2及びステージG 3 a；又はステージG 2、ステージG 3 a及びステージG 3 b）であって、軽度蛋白尿である慢性腎臓病患者に投与される。

[0069] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、ステージG 3 b以下であって、尿中蛋白排泄量が3.5g/gCr未満である慢性腎臓病患者、好ましくは、ステージG 2であって、尿中蛋白排泄量が3.5g/gCr未満である慢性腎臓病患者に投与される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、ステージG 2以上ステージG 3 b以下（例えば、ステージG 2及びステージG 3 a；又はステージG 2、ステージG 3 a及びステージG 3 b）であって、尿中蛋白排泄量が3.5g/gCr未満である慢性腎臓病患者に投与される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、進行性の慢性腎臓病患者に投与される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、随時尿中のアルブミン量が、 $0.1 \sim 1000 \text{ mg/gCr}$ 、好ましくは $1 \sim 500 \text{ mg/gCr}$ である、より好ましくは $1 \sim 300 \text{ mg/gCr}$ である、慢性腎臓病患者（例えば、ステージG2以上ステージG3b以下の慢性腎臓病患者）に投与される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、随時尿中の蛋白量が、 $0.1 \sim 1500 \text{ mg/gCr}$ 、好ましくは $1 \sim 1000 \text{ mg/gCr}$ である、より好ましくは $1 \sim 500 \text{ mg/gCr}$ である、慢性腎臓病患者（例えば、ステージG2以上ステージG3b以下の慢性腎臓病患者）に投与される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、早朝尿中のアルブミン量が、 $0.1 \sim 1000 \text{ mg/gCr}$ 、好ましくは $1 \sim 500 \text{ mg/gCr}$ である、より好ましくは $1 \sim 200 \text{ mg/gCr}$ である、慢性腎臓病患者（例えば、ステージG2以上ステージG3b以下の慢性腎臓病患者）に投与される。

[0070] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、CKD診療ガイドに従った治療を施す患者に投与される。例えば、CKD診療ガイドに従った血圧管理（ARBやACE阻害薬などのRA系抑制薬、利尿薬、Ca拮抗薬の投与等）、蛋白尿対策（RA系抑制薬の投与等）、血糖値管理（ α グルコシダーゼ阻害剤の投与等）、脂質管理（スタチン、フィブラートの投与等）、貧血管理（エリスロポエチンの投与等）及び／又は骨・ミネラル対策（ビスホスホネートの投与等）を施す患者に投与される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、血圧降下薬（例えば、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、Ca拮抗薬）と併用される。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、石油系炭化水素由来の球形微粒多孔質炭素を高温にて酸化及び還元処理して得た球形吸着

炭（クレメジン（登録商標）として日本で販売されている）と併用される。

[0071] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、重症度の低い、早期の慢性腎臓病患者（例えば、ステージG3b以下、好ましくは、ステージG2以上ステージG3b以下、より好ましくは、ステージG2及びステージG3a、さらにより好ましくは、ステージG2の慢性腎臓病患者）に投与され、その患者において、随時尿中アルブミンの低下作用、早朝尿中アルブミンの低下作用、随時尿中蛋白の低下作用、純酸排泄の増加作用、腎機能の保護作用、又は腎への食事性酸負荷の軽減作用を示す。この実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、腎機能の保護用医薬組成物、又は腎への食事性酸負荷の軽減用医薬組成物であり得る。

[0072] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、腎機能の保護における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を、それぞれ0.5～1.5g/日で合計1～3g/日、1日1～5回、好ましくは1日3回に分けて経口投与するものである。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、腎機能の保護における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、1投与単位（好ましくは1錠の錠剤）に、クエン酸カリウム一水和物231.5mg及びクエン酸ナトリウム二水和物195.0mgを含み、1日に3投与単位ないし6投与単位を、1日3回に分けて経口投与するものである。

[0073] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、腎への食事性酸負荷の軽減における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を、それぞれ0.5～1.5g/日で合計1～3g/日、1日1～5回、好ましくは1日3回に分けて経口投与するものである。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、腎への食事性酸負荷の軽減における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、1投与単位（好ましくは1錠の錠剤）に、クエン酸カリウム一水和物231.5mg及びクエン酸ナトリウム二水和物195.0mgを含み、1日に3投与単位ないし6投与単位を、1日3回に分けて経口投与するものである。

[0074] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は純酸排泄の増加における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を、それぞれ0.5～1.5g/日で合計1～3g/日、1日1～5回、好ましくは1日3回に分けて経口投与するものである。

[0075] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は純酸排泄の増加における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、1投与単位（好ましくは1錠の錠剤）に、クエン酸カリウム一水和物231.5mg及びクエン酸ナトリウム二水和物195.0mgを含み、1日に3投与単位ないし6投与単位を、1日3回に分けて経口投与するものである。

[0076] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、早期の慢性腎臓病患者における、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は純酸排泄の増加における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を、それぞれ0.5～1.5g/日で合計1～3g

／日、1日1～5回、好ましくは1日3回に分けて経口投与するものである。

[0077] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、早期の慢性腎臓病患者における、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は純酸排泄の増加における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、1投与単位（好ましくは1錠の錠剤）に、クエン酸カリウム一水和物231.5mg及びクエン酸ナトリウム二水和物195.0mgを含み、1日に3投与単位ないし6投与単位を、1日3回に分けて経口投与するものである。

[0078] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、尿中蛋白量の低下、又は慢性腎臓病の進行に伴う、尿中蛋白量の増加の抑制における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を、それぞれ0.5～1.5g／日で合計1～3g／日、1日1～5回、好ましくは1日3回に分けて経口投与するものである。ここで、用語「尿中」における「尿」は、「早朝尿」であり得る。また、用語「尿中蛋白」は、「尿中アルブミン」であり得る。

[0079] 1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物は、尿中蛋白量の低下、又は慢性腎臓病の進行に伴う、尿中蛋白量の増加の抑制における使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を有効成分として含む医薬組成物であって、1投与単位（好ましくは1錠の錠剤）に、クエン酸カリウム一水和物231.5mg及びクエン酸ナトリウム二水和物195.0mgを含み、1日に3投与単位ないし6投与単位を、1日3回に分けて経口投与するものである。ここで、用語「尿中」における「尿」は、「早朝尿」であり得る。また、用語「尿中蛋白」は、「尿中アルブミン」であり得る。

[0080] 本発明の実施の他の形態の例としては以下が挙げられる。

＜１－１＞哺乳類対象（例えば、ヒト）における、腎機能の保護方法であって、腎機能の保護が必要な対象に有効量のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を投与することを含む方法；

＜１－２＞哺乳類対象（例えば、ヒト）における、腎への食事性酸負荷の軽減方法であって、腎への食事性酸負荷の軽減が必要な対象に有効量のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を投与することを含む方法；

＜１－３＞哺乳類対象（例えば、ヒト）における、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は純酸排泄の増加方法であって、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は純酸排泄の増加が必要な対象に有効量のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を投与することを含む方法；

[0081] ＜２－１＞腎機能の保護に使用するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物；

＜２－２＞腎への食事性酸負荷の軽減に使用するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物；

＜２－３＞随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は純酸排泄の増加に使用するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物；

＜２－４＞更に、腎機能の保護に使用するための、＜２－１＞に記載の使用のためのクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物；

[0082] ＜３－１＞腎機能の保護に使用するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む医薬組成物；

＜3－2＞腎への食事性酸負荷の軽減に使用するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む医薬組成物；

＜3－3＞随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は純酸排泄の増加に使用するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む医薬組成物；

＜3－4＞更に、腎機能の保護に使用するための、＜3－1＞に記載の使用のための医薬組成物；

[0083] ＜4－1＞腎機能の保護用医薬組成物を製造するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物の使用；

＜4－2＞腎への食事性酸負荷の軽減用医薬組成物を製造するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物の使用；及び

＜4－3＞随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は純酸排泄の増加用医薬組成物を製造するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物の使用。

[0084] 2. 食品組成物

1つの実施態様において、本発明が提供する食品組成物は、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含み、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、純酸排泄の増加、腎機能の保護、又は腎への食事性酸負荷の軽減の効果を奏する。

[0085] クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物については、上記「1. 医薬組成物」に記載したクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの

混合物を適用することができる。クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物の例としては、クエン酸の食品として許容可能な塩としてクエン酸の薬学的に許容可能な塩（例えば、クエン酸アルカリ金属塩若しくはその水和物又はそれらの混合物）が挙げられ、好ましくは、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) の混合物、又はクエン酸ナトリウムの二水和物である。

[0086] 本発明が提供する食品組成物中のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物の含量は、食品の種類により、適宜決定され得る。食品組成物の例には、特定保健用食品、機能性表示食品、病院患者用食品、サプリメントが挙げられる。これら、食品組成物の形態としては、前記効果を奏するための有効量のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含み、経口的に摂取可能な形態であれば特に限定されるものではなく、通常の飲食品の形態であってもよいし、前記医薬組成物に適用され得る製剤のうち、経口投与に適した製剤、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁剤等の製剤として提供されてもよい。これらの製剤の構成及び製造方法については、本明細書において、上記「1. 医薬組成物」で記載した医薬製剤の構成及び製造方法がそのまま適用できる他、医薬の製剤技術の分野において、それ自体公知の製剤技術を適用することができる。

[0087] 例えば、特定保健用食品、機能性表示食品、病院患者用食品又はサプリメントの場合、1食分の食品あたり、有効成分としてクエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を合計で1〜3gの1／3量含んでいてもよい。特定保健用食品、機能性表示食品、病院患者用食品又はサプリメントが錠剤として提供される場合、例えば、1錠あたり、300mg〜600mgの錠剤に、70〜80重量%のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含んでいてもよい。

[0088] 本発明が提供する食品組成物が製剤化されず、通常の飲食品の形態として

提供される場合、当該食品の種類により、当業者が適宜製造でき、例えば、食品素材にクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物（例えば、クエン酸カリウム及び／又はクエン酸ナトリウム）を配合することにより製造され得る。前記飲食品の形態としては、飲料、醤油、牛乳、ヨーグルト、味噌等の液状又は乳状又はペースト状食品；ゼリー、グミ等の半固形状食品；飴、ガム、豆腐、サプリメント等の固形状食品；又は粉末状食品等が挙げられる。

飲料としては、果汁・果実飲料、コーヒー飲料、烏龍茶飲料、緑茶飲料、紅茶飲料、麦茶飲料、野菜飲料、ソフトドリンクである炭酸飲料、果実エキス入り飲料、野菜エキス入りジュース、ニアウォーター、スポーツ飲料、ダイエット飲料等が挙げられる。

[0089] 飲料には、酸化防止剤、香料、各種エステル類、有機酸類、有機酸塩類、無機酸類、無機酸塩類、無機塩類、色素類、乳化剤、保存料、調味料、甘味料、酸味料、果汁エキス類、野菜エキス類、花蜜エキス類、pH調整剤、品質安定剤等の添加剤を、単独又は組み合わせて配合することができる。

本発明が提供する食品組成物は、上記「1. 医薬組成物」で記載した、医薬組成物の使用方法と同様に使用できることに加えて、疾病の治療又は予防を目的としない範囲においても使用することができる。すなわち、本発明に係る食品組成物に含まれるクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を基準としたとき、食品組成物中のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物の使用量が、前記医薬組成物に含まれるクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物と同量になるように、前記医薬組成物の適用対象に適用することができる。また、1つの実施態様において、本発明に係る「食品組成物」は、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を有しない対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）、すなわち、「健常な」又は「正常な」状態にある対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）に対して、「健常な」又は「正常な」状

態を維持するため、又は増進するために適用することができる。更には、「尿中蛋白又は腎臓の健康が気になる健常人」、又は「腎への食事性酸負荷が気になる健常人」に対して、「健常な」又は「正常な」状態を維持するため、又は増進するために適用することができる。この場合、前記クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物が医薬組成物の成分であっても、又は食品組成物の成分であっても、前記クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物それ自体の薬理効果は、基本的に同じであるので、前記食品組成物の適用量及び適用方法は、期待する効果に応じて、前記クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を基準として、適宜、調整することができる。

[0090] 「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を有しない対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）、すなわち、「健常な」又は「正常な」状態にある対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）に対して、「健常な」又は「正常な」状態を維持するため、又は増進するために適用する食品組成物を、特に「機能性表示食品」と称する場合がある。

[0091] 上記「1. 医薬組成物」で記載した、「投与」という用語は、本発明に係る「食品組成物」にも適用することができ、さらに、本発明に係る「食品組成物」については、用語「投与」を、「摂取」と読み替えることができる。したがって、例えば、用語「投与する」、「投与される」等は、「摂取させる」、「摂取する」、「摂取される」等と文脈に応じて語形変化させて読み替えることができる。

したがって、本発明に係る食品組成物の実施の形態としては以下が挙げられる。

[0092] (1-1) クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む、随時尿中アルブミンの低下用、早朝尿中アルブミンの低下用、随時尿中蛋白の低下用、純酸排泄の増加用、腎機能の保護用、又は腎への食事性酸負荷の軽減用の食品組成物；

(2-1) 随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は腎機能の保護の方法であって、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は腎機能の保護が必要な対象に、有効量のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む食品組成物を摂取させる方法；

(2-2) 随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、又は腎機能の保護が必要な対象が、尿中蛋白、腎臓の健康が気になる健常人である、(2-1)に記載の方法；

(2-3) 純酸排泄の増加方法であって、純酸排泄の増加が必要な対象に、有効量のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む食品組成物を摂取させる方法；

(2-4) 純酸排泄の増加が必要な対象が、腎への食事性酸負荷が気になる健常人である、(2-3)に記載の方法；

(3-1) 随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、純酸排泄の増加、腎機能の保護、又は腎への食事性酸負荷の軽減に使用するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含む食品組成物；及び

(4-1) 随時尿中アルブミンの低下用、早朝尿中アルブミンの低下用、随時尿中蛋白の低下用、純酸排泄の増加用、腎機能の保護用、又は腎への食事性酸負荷の軽減用の食品組成物を製造するための、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物の使用。

本発明に係る食品組成物は、その包装、容器、又は説明書に、随時尿中アルブミンの低下、早朝尿中アルブミンの低下、随時尿中蛋白の低下、純酸排泄の増加、腎機能の保護、又は腎への食事性酸負荷の軽減の効果が表示されていることが好ましい。

[0093] 以下、実施例により本発明をさらに説明するが、本発明はこれらに限定さ

れるものではない。

実施例

[0094] 経口アルカリ性化剤であるクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤及び重曹製剤の経口投与により、随時尿中アルブミンの低下作用、早朝尿中アルブミンの低下作用、随時尿中蛋白の低下作用、及び純酸排泄の増加作用が認められるか否かを検討する為に、ヒト臨床試験を実施した。

[0095] 1. 方法

ステージ G 2 ～ G 3 b の慢性腎臓病患者 (eGFR : 30 ～ 89 ml/min/1.73m²) 93 名をクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤投与群 (A 群 : 31 名)、重曹 (炭酸水素ナトリウム) 製剤投与群 (B 群 : 31 名) 及びコントロール群 (C 群 : 31 名) に無作為に分けた。各群に、年齢、性別、糖尿病の有無、eGFR が偏らないように患者を割り付けした。各群には、「CKD 診療ガイドー治療のまとめ」に基づく治療 (以下、標準治療と称す) を行った。

[0096] コントロール群にはアルカリ性化剤を投与しなかった。A 群には、クエン酸カリウム ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 231.5 mg 及びクエン酸ナトリウム水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) 195.0 mg を含有する錠剤を 1 日 3 錠、1 日 3 回 (朝、昼、夕)、24 週間経口投与した。なお、経時的に早朝尿の pH 管理を行い、早朝尿が pH 6.5 未満の症例には、適宜、医師の判断で 1 日 6 錠、1 日 3 回 (朝、昼、夕) まで増量できることとした。B 群には、炭酸水素ナトリウム 500 mg を含む錠剤を 1 日 3 錠、1 日 3 回 (朝、昼、夕)、24 週間経口投与した。なお、経時的に早朝尿の pH 管理を行い、早朝尿が pH 6.5 未満の症例には、適宜、医師の判断で 1 日 6 錠、1 日 3 回 (朝、昼、夕) まで増量できることとした。

[0097] 投与開始前、投与開始後 6 週、12 週、24 週の早朝尿及び血液を採取し、各検体は -80℃ で保存した。

随時尿中アルブミン濃度、早朝尿中アルブミン濃度、随時尿中蛋白濃度は、免疫比濁法、比色法を用いて測定した。

以下の式で、尿中アニオンギャップ (U-Anion gap)、尿中滴定酸濃度 (U-Titratable acid)、尿中アンモニア濃度 (U-NH₄) を求め、純酸排泄量 (U-N

AE) を算出した。

$$U\text{-NAE} = U\text{-NH}_4 + U\text{-Titratable Acid} - U\text{-HCO}_3^-$$

$$U\text{-NH}_4 = (\text{浸透圧} - 2X(\text{尿中Na濃度} + \text{尿中K濃度}) + \text{尿中尿素窒素濃度}/2.8 + \text{尿中グルコース濃度}/18)/2$$

尿中Na濃度、及び尿中K濃度の単位は[mEq/L]、尿中尿素窒素濃度、及び尿中グルコース濃度の単位は[mg/dL]

$$U\text{-Titratable acid} = U\text{-NH}_4 + \text{Anion gap}$$

$$U\text{-Anion gap} = \text{尿中Na濃度} + \text{尿中K濃度} - \text{尿中Cl濃度}$$

尿中のクレアチニン濃度は、酵素法により測定した。

統計解析は、群間比較にはMann-Whitney検定を使用し、経時変化の比較にはWilcoxon検定を使用した。

[0098] 2. 結果

測定結果から、A群（クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤投与群）、B群（炭酸水素ナトリウム製剤投与群）及びC群（コントロール群）の各患者について、以下を算出した：

(i) 投与開始前の随時尿中アルブミン、早朝尿中アルブミン、随時尿中蛋白、尿中純酸排泄、及び尿中重炭酸イオンの各濃度を、尿中クレアチニン濃度で割り算した値

(i i) 投与開始後6週、12週、24週の随時尿中アルブミン、早朝尿中アルブミン、随時尿中蛋白、尿中純酸排泄、及び尿中重炭酸イオンの各濃度を、尿中クレアチニン濃度で割り算した値

(i i i) 投与開始後6週、12週、24週における随時尿中アルブミン、早朝尿中アルブミン、及び随時尿中蛋白の各濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値と、投与開始前の随時尿中アルブミン、早朝尿中アルブミン、及び随時尿中蛋白の各濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値の比（投与開始後6週、12週、24週における随時尿中アルブミン、早朝尿中アルブミン、及び随時尿中蛋白の各濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値／投与開始前の随時尿中アルブミン、早朝尿中アルブミン、及び随時尿中蛋白の各濃度で

割り算した値)

(i v) 投与開始後6週、12週、24週の随時尿中アルブミン、早朝尿中アルブミン、随時尿中蛋白、尿中純酸排泄、及び尿中重炭酸イオンの各濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値の投与開始前からの変化量

[0099] そして、上記(i)～(i v)につき、各群の平均値とSDを算出した。

結果を以下の表に示した。なお、A群：クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤投与群を“Citrate”、B群：炭酸水素ナトリウム製剤投与群を“Bicarbonate”と記載した。

[0100] 表1-1-1-1：随時尿中アルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値(mg/gCr)、

表1-1-1-2：投与開始後6週、12週、24週における随時尿中アルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値と、投与開始前の随時尿中アルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値との比(%)、

表1-1-1-3：随時尿中アルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値の投与開始前からの変化量(mg/gCr)、

[0101] 表1-2-1-1：随時尿中蛋白濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値(mg/gCr)、

表1-2-1-2：投与開始後6週、12週、24週における随時尿中蛋白濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値と、投与開始前の随時尿中蛋白濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値との比(%)、

表1-2-1-3：随時尿中蛋白濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値の投与開始前からの変化量(mg/gCr)、

[0102] 表2-1-1-1：早朝尿中アルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値(mg/gCr)、

表2-1-1-2：投与開始後6週、12週、24週における早朝尿中アルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値と、投与開始前の早朝尿中アルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値との比(%)、

表2-1-1-3：早朝尿中アルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で割

り算した値の投与開始前からの変化量 (mg/gCr)、

[0103] 表1-3: 投与開始後6週、12週、24週の尿中純酸排泄の濃度を尿中クレアチニン濃度で割り算した値の投与開始前からの変化量 (mg/gCr)。

[0104] [表1-1-1]

表 1-1-1 Spot Urine Albumin (mg/gCr)

Group	N	0W	6W	12W	24W	6-24W (88-92)
Control	30-31	149 ± 363 (18.7)	200 ± 531 (13.1)	187 ± 496 (25.3)	209 ± 466 (15.2)	199 ± 493 (16.8)
Citrate	29-31	195 ± 364 (42.9)	185 ± 386 (36.4)	170 ± 360 (37.6)	162 ± 353 (28.6)	173 ± 363 (33.9)
Bicarbonate	27-31	156 ± 296 (30.2)	207 ± 371 ^b (52.8)	222 ± 423 ^c (36.9)	273 ± 523 ^d (78.0)	235 ± 442 ^a (54.2)

Mean ± SD (): Median

^ap=0.0533 vs Control (Mann-Whitney)

^bp=0.0493, ^cp=0.0477 and ^dp=0.0081 vs 0 week (Wilcoxon)

Not Significant between Groups (Kruskal-Wallis & Dunn)

(0週の群間に有意差なし)

[0105] [表1-1-2]

表 1-1-2 Spot Urine Albumin (mg/gCr, %相対値 vs 0週)

Group	N	6W	12W	24W ^e	6-24W ^f (85-91)
Control	30-31	137 ± 215 ^e (94)	136 ± 80 (115.5)	133 ± 122 ^c (105)	135 ± 148 ^{a,h} (105)
Citrate	29-31	126 ± 96 (102)	113 ± 70 (105)	146 ± 162 ^{d,j} (89)	128 ± 115 ^{b,i} (98)
Bicarbonate	26-29	137 ± 76 (134.5)	164 ± 115 (124)	194 ± 127 (154)	166 ± 111 (141)

Mean ± SD (): Median

^ap=0.0093, ^bp=0.0035, ^cp=0.0410, ^dp=0.0327 and ^ep=0.0931 vs Bicarbonate (Mann-Whitney)

^fp=0.0059, ^gp=0.0448 (Kruskal-Wallis) and ^hp=0.0377, ⁱp=0.0079, ^jp=0.0602 vs Bicarbonate (Dunn)

[0106]

[表1-1-1-3]

表 1-1-1-3 Spot Urine Albumin (mg/ gCr, △実測値 vs 0週)

Group	N	6W	12W	24W ^g	6-24W ^{h,i} (85-91)
Control	30-31	45.7 ± 188 (-1.1)	38.7 ± 185 (2.7)	59.8 ± 141 (0.5)	48.2 ± 171 ^b (0.8)
Citrate	29-31	- 10.4 ± 175 (0.2)	- 32.2 ± 199 ^e (0)	- 16.2 ± 169 ^{n,i,k} (- 2.4)	- 19.5 ± 180 ^{c,h,j,m} (- 0.35)
Bicarbonate	26-29	40.2 ± 126 (4.9)	72.5 ± 243 (7.15)	121 ± 261 (9.2)	79.0 ± 221 (8.0)

Mean ± SD (): Median

^ap=0.0751 vs Control and ^bp=0.0258, ^cp=0.0005, ^dp=0.0097, ^ep=0.0741

vs Bicarbonate (Mann-Whitney)

^fp=0.0018, ^gp=0.0226 (Kruskal-Wallis) and ^hp=0.0010, ⁱp=0.0185 vs Bicarbonate (Dunn)^jp=0.0101 and ^kp=0.0635 vs Control (Student-t)^lp=0.0025 (1 way ANOVA) and ^mp=0.0467 vs Control (Tukey)

[0107] A群 (Citrate: クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤投与群) ではB群 (Bicarbonate: 炭酸水素ナトリウム製剤投与群) 及びC群 (Control: コントロール群) に比較し、投与6、12及び24週後の随時尿中アルブミン量が低値であった (表1-1-1-1参照)。6~24週における随時尿中アルブミン量は、A群ではB群及びC群に比較して低値であった (表1-1-1-1参照)。投与6、12及び24週後、並びに投与6~24週の随時尿中アルブミン量の投与開始前からの変化量については、B群及びC群が増加したのに対し、A群では低下した (表1-1-1-3参照)。したがって、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤の投与は、炭酸水素ナトリウム製剤の投与又はコントロール群に比較して、腎機能の保護に有用であることが示された。

[0108]

[表1-2-1-1]

Table 1-2-1-1 Spot Urine Protein (mg/ gCr)

Group	N	0W	6W	12W	24W	6-24W ^f (89-90)
Control	29-31	280 ± 569 (115)	345 ± 801 (79)	340 ± 739 (99.5)	367 ± 730 (70)	351 ± 748 ^{a,g} (79)
Citrate	29-31	322 ± 509 (108)	306 ± 529 (121)	296 ± 519 (120)	290 ± 487 ^c (109)	295 ± 507 ^b (115.5)
Bicarbonate	27-31	258 ± 417 (121)	350 ± 546 ^d (155)	365 ± 605 (141)	428 ± 698 ^e (170)	382 ± 617 (148)

Mean ± SD (): Median

^ap=0.0181, ^bp=0.0707 and ^cp=0.0970 vs Bicarbonate (Mann-Whitney)^dp=0.0334 and ^ep=0.0020 vs 0 week (Wilcoxon)^fp=0.0419 (Kruskal-Wallis) and ^gp=0.0421 vs Bicarbonate (Dunn)

(0週の間有意差なし)

[0109] [表1-2-1-2]

表 1-2-1-2 Spot Urine Protein (mg/ gCr, %相対値 vs 0週)

Group	N	6W	12W	24W	6-24W ^e (85-90)
Control	28-29	103 ± 66 ^d (92)	131 ± 89 (104.5)	127 ± 76 (109)	120 ± 78 ^{a,f} (100)
Citrate	29-31	122 ± 88 (109)	128 ± 93 (111.5)	135 ± 121 ^c (89)	128 ± 100 ^{b,g} (104.5)
Bicarbonate	27-31	126 ± 63 (107)	144 ± 92 (119)	172 ± 116 (158)	148 ± 95 (122)

Mean ± SD (): Median

^ap=0.0159, ^bp=0.0269, ^cp=0.0564 and ^dp=0.0915 vs Bicarbonate (Mann-Whitney)^ep=0.0284 (Kruskal-Wallis) and ^fp=0.0618, ^gp=0.0642 vs Bicarbonate (Dunn)

[0110] [表1-2-1-3]

Table 1-2-1-3 Spot Urine Protein (mg/ gCr, Δ実測値 vs 0週)

Group	N	6W	12W	24W ^f	6-24W ^{e,k} (85-90)
Control	28-29	65 ± 280 ^d (- 5.5)	68 ± 294 (4.5)	109 ± 241 (3)	81 ± 270 ^a (0)
Citrate	29-31	- 16 ± 269 (5)	- 36 ± 308 (5)	- 18 ± 256 ^{c,h,j} (- 17)	- 23 ± 276 ^{b,g,i,l} (2)
Bicarbonate	27-31	69 ± 190 (12)	106 ± 359 (27)	170 ± 336 (47)	117 ± 308 (27)

Mean ± SD (): Median

^ap=0.0329, ^bp=0.0258, ^cp=0.0005 and ^dp=0.0097 vs Bicarbonate (Mann-Whitney)^ep=0.0018, ^fp=0.0226 (Kruskal-Wallis) and ^gp=0.0010, ^hp=0.0185 vs Bicarbonate (Dunn)ⁱp=0.0124 and ^jp=0.0565 vs Control (Student-t)^kp=0.0033 (1 way ANOVA) and ^lp=0.0429 vs Control (Tukey)

[0111] A群 (Citrate: クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤投

与群)ではB群(Bicarbonate:炭酸水素ナトリウム製剤投与群)及びC群(Control:コントロール群)に比較し、投与6、12及び24週後の随時尿中蛋白量が低値であった(表1-2-1-1参照)。6~24週における随時尿中蛋白量は、A群ではB群及びC群に比較して低値であった(表1-2-1-1参照)。投与6、12及び24週後、並びに投与6~24週の随時尿中蛋白量の投与開始前からの変化量については、B群及びC群が増加したのに対し、A群では低下した(表1-2-1-3参照)。したがって、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤の投与は、炭酸水素ナトリウム製剤の投与又はコントロール群に比較して、腎機能の保護に有用であることが示された。

[0112] [表2-1-1-1]

表 2-1-1-1 Early Morning Urine Albumin (mg/ gCr)

Group	N	0W	6W	12W	24W	6-24W (88-91)
Control	30-31	119 ± 324 (12.8)	143 ± 380 (8.0)	121 ± 293 (11.1)	153 ± 338 (7.9)	139 ± 335 (8.7)
Citrate	29-31	123 ± 233 (14.3)	105 ± 232 (10.1)	102 ± 194 (16.4)	91 ± 206 ^a (8.5)	99 ± 209 (14.4)
Bicarbonate	26-31	74 ± 129 (13.8)	113 ± 186 (22.7)	126 ± 224 (10.3)	124 ± 245 (19.5)	121 ± 219 (20.2)

Mean ± SD (): Median

Not Significant between Groups (Mann-Whitney)

^ap=0.0179 vs 0 week (Wilcoxon)

Not Significant between Groups (Kruskal-Wallis & Dunn)

(0週の群間に有意差なし)

[0113] [表2-1-1-2]

表 2-1-1-2 Early Morning Urine Albumin (mg/ gCr, %相対値 vs 0週)

Group	N	6W	12W	24W ^d	6-24W ^c (88-91)
Control	30-31	103 ± 79 (77.5)	112 ± 75 (93.5)	122 ± 77 (111)	113 ± 77 (90)
Citrate	29-31	95 ± 44 (97)	144 ± 248 (82.5)	98 ± 96 ^{b,f} (75.5)	112 ± 155 ^{a,e} (83)
Bicarbonate	27-31	157 ± 163 (93)	143 ± 121 (108)	143 ± 98 (118)	147 ± 127 (113)

Mean ± SD (): Median

^ap=0.0151 and ^bp=0.0233 vs Bicarbonate (Mann-Whitney)^cp=0.0487, ^dp=0.0699 (Kruskal-Wallis) and ^ep=0.0421, ^fp=0.0794

vs Bicarbonate (Dunn)

[0114]

[表2-1-1-3]

表 2-1-1-3 Early Morning Urine Albumin (mg/ gCr, Δ実測値 vs 0週)

Group	N	6W	12W	24W	6-24W ^c (88-91)
Control	30-31	19.6 ± 102 (- 0.98)	- 2.0 ± 132 (- 0.68)	34.1 ± 151 (0.72)	17.4 ± 130 (- 0.47)
Citrate	29-31	- 18.1 ± 99 (- 0.07)	- 25.4 ± 91 ^d (- 1.07)	- 12.8 ± 59 ^{b,c} (- 2.12)	- 18.8 ± 84 ^{b,f,g} (- 0.98)
Bicarbonate	27-31	26.9 ± 123 (- 0.53)	51.3 ± 148 (0.55)	50.7 ± 136 (0.97)	43.6 ± 136 (0.74)

Mean ± SD (): Median

^ap=0.0508 vs Control and ^bp=0.0108, ^cp=0.0256, ^dp=0.0951 vs Bicarbonate (Mann-Whitney)^ep=0.0353 (Kruskal-Wallis) and ^fp=0.0292 vs Bicarbonate (Dunn)^gp=0.0272 vs Control (Student-t)

[0115] A群 (Citrate: クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤投与群) ではB群 (Bicarbonate: 炭酸水素ナトリウム製剤投与群) 及びC群 (Control: コントロール群) に比較し、投与6、12及び24週後の早朝尿中アルブミン量が低値であった (表2-1-1-1参照)。6～24週における早朝尿中アルブミン量は、A群ではB群及びC群に比較して低値であった (表2-1-1-1参照)。投与6、12及び24週後、並びに投与6～24週の早朝尿中アルブミン量の投与開始前からの変化量については、B群及びC群が増加したのに対し、A群では低下した (表2-1-1-3参照)。したがって、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤の投与は、炭酸水素ナトリウム製剤の投与又はコントロール群に比較して、腎機能の保護に有用であることが示された。

[0116]

[表1-3]

表 1-3 Net Acid Excretion (mEq/gCr, △実測値 vs 0週)

Group	N	6W	12W	24W	6-24W (88-91)
Control	30-31	-4.99 ± 15.80 (- 5.40)	-3.10 ± 24.21 (- 2.93)	-7.83 ± 19.49 (- 8.02)	-5.33 ± 20.00 (- 5.09)
Citrate	29-31	1.85 ± 22.50 (- 1.78)	-1.42 ± 23.08 (- 0.055)	-1.73 ± 21.55 (- 2.41)	-0.40 ± 22.21 (- 0.77)
Bicarbonate	26-31	-3.58 ± 23.75 (- 2.75)	-2.99 ± 24.63 (- 4.40)	-5.28 ± 24.00 (- 2.19)	-3.97 ± 23.90 (- 3.49)

Mean ± SD (): Median

Not Significant between Groups (Mann-Whitney)

Not Significant between Groups (Kruskal-Wallis & Dunn)

[0117] A群 (Citrate: クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤投与群) では、B群 (Bicarbonate: 炭酸水素ナトリウム製剤投与群) 及びC群 (Control: コントロール群) に比較し、投与6、12及び24週後、並びに投与6～24週の純酸排泄の投与前からの変化量については、B群及びC群が低下したのに対し、A群では増加した、又はB群及びC群と比べ低下量が小さかった。純酸排泄の量の投与開始前からの変化量が高値であった (表1-3参照)。したがって、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤の投与は、炭酸水素ナトリウム製剤の投与又はコントロール群に比較して、腎への食事性酸負荷の軽減に有用であることが示された。

産業上の利用可能性

[0118] 本発明が提供する医薬組成物又は食品組成物等により、哺乳動物において、腎機能の保護、又は腎への食事性酸負荷の軽減が可能である。