(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年10月8日(08.10.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/204117 A1

(51) 国際特許分類:
A61P 5/18 (2006.01)　*A61K 47/10* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)　*A61K 47/12* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)　*A61K 47/26* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)　*A61K 31/198* (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2020/015129

(22) 国際出願日：　2020年4月2日(02.04.2020)

(25) 国際出願の言語：　日本語

(26) 国際公開の言語：　日本語

(30) 優先権データ：
特願 2019-071168　2019年4月3日(03.04.2019)　JP

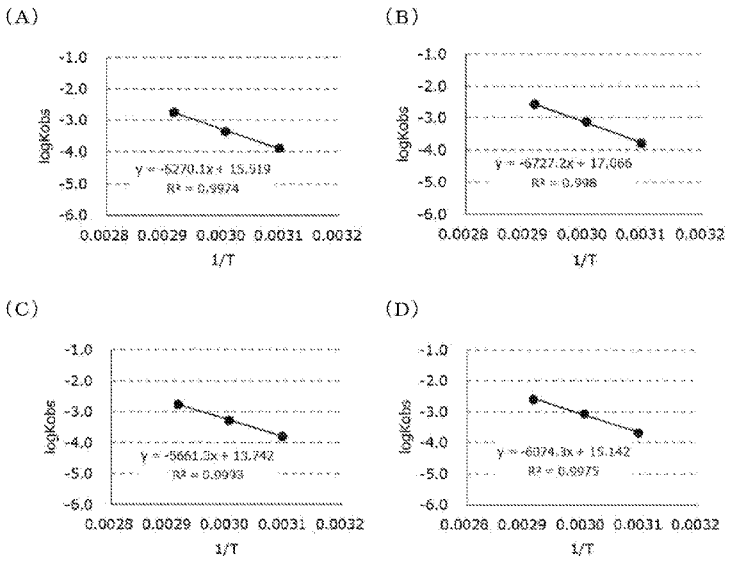
(71) 出願人：ＥＡファーマ株式会社(**EA PHARMA CO., LTD.**) [JP/JP]；〒1040042 東京都中央区入船二丁目１番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者：牧田　良道 (**MAKITA Yoshimichi**)；〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町３５番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 片岡 大輔(**KATAOKA Daisuke**)；〒1640011 東京都中野区中央３丁目４６番地３ Tokyo (JP). 久山 和雄(**KUYAMA Kazuo**)；〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町３５番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 浅野 謙司(**ASANO Kenji**)；〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町３５番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP). 芝崎 僚太郎(**SHIBASAKI Ryotaro**)；〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１番１

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING FAVORABLE STABILITY

(54) 発明の名称： 安定性の良好な医薬組成物

[図1]



(57) **Abstract:** Provided is a pharmaceutical composition which contains 3-{[(2S)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoylamino}-5-chloro-4-methylbenzene sulfonic acid, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, has a pH of at most 8.0, and has favorable pharmaceutical composition stability.

(57) 要約：ここでは、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含み、８．０以下のｐＨを有する医薬組成物安定性の良好な医薬組成物が提供される。

WO 2020/204117 A1

［続葉有］

号 ＥＡファーマ株式会社内 Kanagawa (JP). 山本 愛希子(**YAMAMOTO Akiko**); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１番１号 ＥＡファーマ株式会社内 Kanagawa (JP). 我妻 広貴(**WAGATSUMA Hirotaka**); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１番１号 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 鶴田 敦(**TSURUTA Atsushi**); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１番１号 ＥＡファーマ株式会社内 Kanagawa (JP). 鷹橋 俊之(**TAKAHASHI Toshiyuki**); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１番１号 ＥＡファーマ株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 小 林 浩, 外 (**KOBAYASHI Hiroshi** et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目８番７号 福岡ビル９階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, JO, 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, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 安定性の良好な医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸等を含み、所定のｐＨを有する医薬組成物に関する。本発明に係る医薬組成物は、例えば、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の治療用途に使用することができる。

背景技術

[0002] カルシウム受容体は、カルシウムセンシング受容体（Calciumsensing receptor；CaSR）とも呼ばれ、1993年にウシ甲状腺から細胞外カルシウム（Ca^{2+}）を知覚するGタンパク共役7回膜貫通型受容体（G-protein coupled receptor；GPCR）としてクローニングされた。カルシウム受容体は細胞外のCa^{2+}を知覚して細胞内のCa^{2+}濃度を変化させ、それによって副甲状腺ホルモンに代表されるCa^{2+}代謝調節に関与するホルモン等の産生を調節する機能を有している。

[0003] 近年、カルシウム受容体作動薬であるシナカルセト（cinacalcet；CCT）が副甲状腺のカルシウム受容体に作用してカルシウム受容体のCa^{2+}感受性を上げることにより、副甲状腺ホルモンの分泌を抑制する作用を有することが明らかとなっており、透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として上市されている。

[0004] また、カルシウム受容体は腎、脳、甲状腺、骨や消化管にも発現していることが明らかとなっており、種々の疾患に関与していると考えられている。

[0005] 国際公開第２０１１／１０８６９０号（特許文献１）及び特開２０１３－６３９７１号公報（特許文献２）は、カルシウム受容体作動薬として、（２Ｓ）－２－アミノ－３－｛［（３－クロロ－２－メチル－５－スルホフェニル）カルバモイル］アミノ｝プロパン酸（別名：３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メ

チルベンゼンスルホン酸）を包含するアルキルアミン誘導体又はその塩を開示する。これらの特許文献１及び２は、当該アルキルアミン誘導体又はその塩を用いた副甲状腺機能亢進症（例えば、維持性透析下の二次性副甲状腺機能亢進症）の治療剤、下痢及び消化性潰瘍の治療剤等を開示する。更に、特許文献１及び２は、これらの治療剤を、経口用製剤、又は非経口用製剤（例えば、透析患者用製剤）とすることも記載している。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２０１１／１０８６９０号

特許文献2：特開２０１３－６３９７１号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 医薬製剤、特に液剤においては、安定性は品質管理上重要であり、ゆえに、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその塩を含む医薬においても、安定性の良好な医薬製剤の提供が望まれる。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、安定性の観点から鋭意研究した結果なされたもので、以下に記載の医薬組成物、治療方法等を提供する。

[0009] （１）３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含み、８．０以下のｐＨを有する医薬組成物。

（２）ｐＨ調節剤及び／又は緩衝剤を含む、（１）に記載の医薬組成物。

[0010] （３）ｐＨ調節剤が、酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸等の有機酸及びそれらの塩類；塩酸、リン酸等の無機酸及びそれらの塩類；並びに水酸化ナトリウム、アンモニア水等の無機塩基からなる群から選択される１種又は２種

以上の組合せである、（１）又は（２）に記載の医薬組成物。

（４）ｐＨ調節剤が、リン酸及びその塩類からなる群から選択される１種又は２種以上の組合せである、（１）～（３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（５）ｐＨ調節剤が、リン酸一水素ナトリウム水和物及びリン酸二水素ナトリウムである、（１）～（４）のいずれかに記載の医薬組成物。

（６）５．０～７．５のｐＨを有する、（１）～（５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（７）６．０～７．０のｐＨを有する、（１）～（６）のいずれかに記載の医薬組成物。

[0011] （８）医薬的に許容し得る等張化剤を含む、（１）～（７）のいずれかに記載の医薬組成物。

（９）等張化剤が、塩化ナトリウム、Ｄ－マンニトール、グリセリン、濃グリセリン、ブドウ糖、及びプロピレングリコールからなる群から選択される１種又は２種以上の組合せである、（８）に記載の医薬組成物。

（１０）等張化剤が、塩化ナトリウムである、（９）に記載の医薬組成物。

（１１）液状の製剤（液剤）である、（１）～（１０）のいずれかに記載の医薬組成物。

[0012] （１２）維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の処置に用いられる、（１）～（１１）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１３）維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の成人患者に対し、有効成分が１日あたり０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与されるように用いられる、（１）～（１２）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１４）前記用量が０．０５ｍｇ～０．２ｍｇである、（１３）に記載の医薬組成物。

（１５）前記透析終了時が、週３～５回の透析スケジュールにおける各透析の終了時である、（１３）又は（１４）に記載の医薬組成物。

（１６）（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物を、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の治療に用いる方法。

（１７）３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含み、８．０以下のｐＨを有する医薬組成物をバイアル、シリンジ、バック又はボトルに充填した医薬製剤。

（１８）３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含む医薬組成物を、８．０以下のｐＨに調整することによって安定化する方法。

[0013] 上記（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物、上記（１６）に記載の治療方法、上記（１７）に記載の医薬製剤、及び上記（１８）に記載の安定化方法は、以下の態様Ａ～態様Ｄの治療用医薬組成物又は治療方法における用法及び用量と組み合わせて使用し得る。

[0014] 態様Ａ：３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇから選択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される用量以下、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与するために用いられる、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療用医薬組成物、あるいは治療方法。

[0015] 態様Ｂ：３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇから選択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される

用量以下、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与し、副作用が低減されるために用いられる、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療用医薬組成物、あるいは治療方法。

[0016] 態様Ｃ：３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇから選択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される用量以下、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与し、有意な蓄積性を示さないために用いられる、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療用医薬組成物、あるいは治療方法。

[0017] 態様Ｄ：３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇから選択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される用量以下、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与し、長期投与するために用いられる、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療用医薬組成物、あるいは治療方法。

[0018] 前記透析終了時が、週３～５回の透析スケジュールにおける各透析の終了時である、上記態様Ａ～態様Ｄのいずれかに記載の医薬組成物又は治療方法。

[0019] ３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許

容される塩もしくはそれらの溶媒和物が、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸ナトリウム又はそれらの溶媒和物である、上記態様Ａ～態様Ｄのいずれかに記載の医薬組成物、あるいは治療方法。

[0020] ３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物が、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸ナトリウムである、上記態様Ａ～態様Ｄのいずれかに記載の医薬組成物、あるいは治療方法。

[0021] 好ましくは、上記（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物、上記（１６）に記載の治療方法、上記（１７）に記載の医薬製剤、及び上記（１８）に記載の安定化方法は、以下の［１］～［７］の医薬組成物における用法及び用量と組み合わせて使用し得る。

［１］

成人１日あたり０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与される、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を含む維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療用医薬組成物。

［２］

成人１日あたり０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与される、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を含む副作用が低減された維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療用医薬組成物。

［３］

成人１日あたり０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投

与され、有意な蓄積性を示さない、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を含む維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療用医薬組成物。

［４］

成人１日あたり０．０２５～０．４ｍｇの用量で静脈内投与される、［１］～［３］のいずれかに記載の医薬組成物。

［５］

成人１日あたり０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与される、［１］～［４］のいずれかに記載の医薬組成物。

［６］

前記透析終了時が、週３～５回の透析スケジュールにおける各透析の終了時である、［１］～［５］のいずれかに記載の医薬組成物。

［７］

３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物が、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸ナトリウム又はそれらの溶媒和物である、［１］～［６］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0022] あるいは、上記（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物、上記（１６）に記載の治療方法、上記（１７）に記載の医薬製剤、及び上記（１８）に記載の安定化方法は、以下の態様Ｅ～態様Ｇの医薬組成物又は治療方法における用法及び用量と組み合わせて使用し得る。

[0023] 態様Ｅ：３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を有効成分として含み、前記有効成分が成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇ

から選択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される用量以下、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与され、血清中のＰＴＨ濃度を正常レベルに調整するために用いられる、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療用医薬組成物、あるいは治療方法。

[0024] 態様Ｆ：３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を有効成分として含み、前記有効成分が成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇから選択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される用量以下、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与され、血清中のＰＴＨ濃度及びＣａ濃度を正常レベルに調整するために用いられる、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療用医薬組成物、あるいは治療方法。

[0025] 態様Ｇ：３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を有効成分として含み、前記有効成分が成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇから選択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される用量以下、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与される維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者の血清中ＰＴＨ濃度を正常レベルに調整するための医薬組成物、あるいは方法、更には、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物

を成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇから選択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される用量以下、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与される維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者の血清中ＰＴＨ濃度及びＣａ濃度を正常レベルに調整するための医薬組成物、あるいは方法。

[0026] 本発明はまた、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物、及び、静脈内投与する維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療するために、透析終了時の成人１日あたりの投与用量（例えば、０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量）を指示するラベル及び／又は添付文書を含むキットにも関する。

[0027] 上記キットは、更に、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を封入する容器（例えば、バイアル、アンプル）、及び／又は当該容器を梱包する箱（パッケージ）を含んでもよい。

[0028] 上記キットにおいて、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物は、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物、及び製薬学的に許容される担体（例えば、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムもしくは水和物、リン酸二水素ナトリウムもしくは水和物）を含む医薬組成物であってもよい。

発明の効果

[0029] 本発明によれば、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸又はその製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含む医薬組成物であって、安定性（例えば、長期保存安定性）において良好な医薬組成物を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0030] [図1]アレニウスプロット（A：0.1 mg/mL、pH1.1、B：0.1 mg/mL、pH7.0、C：10 mg/mL、pH1.1、D：10 mg/mL、pH7.0）

[図2-1]参考例２の両腎摘ラットにおける単回静脈内投与後４８時間後の血清ｉＰＴＨ濃度と投与用量の関係を示すグラフ

[図2-2]参考例２の両腎摘ラットにおける単回静脈内投与後４８時間後の血清Ｃａ濃度と投与用量の関係を示すグラフ

[図2-3]参考例２の両腎摘ラットにおける単回静脈内投与後４８時間後の生存数を比較するグラフ

[図2-4]参考例４の各化合物投与による腹腔内肥満細胞からのヒスタミン遊離率を示すグラフ

[図2-5]３－コンパートメントモデルを用いたＰ１血漿中濃度推移の３投与用量同時フィッティングのグラフ

[図2-6]リバウンドを組み入れた間接反応モデルを示す模式図

[図2-7]リバウンドを組み入れた間接反応モデルを用いたＰ１のＰＫ／ＰＤ解析のグラフ

[図2-8]透析患者における予測ＰＫと推定ＥＣ５０値（＞１．４ｎｇ／ｍＬ）を示すグラフ

発明を実施するための形態

[0031] 以下、本発明について詳述する。

本発明は、３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸（以下、「

化合物Ａ」という場合がある）、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含み、８．０以下のｐＨを有する医薬組成物を提供する。以下、当該医薬組成物を、「本発明の医薬組成物」という場合がある。

[0032] 本発明のいくつかの態様の医薬組成物は、二次性副甲状腺機能亢進症を発症した、又は発症する恐れのある患者、具体的には慢性腎臓病であって、継続的に透析を行っている患者に対して、二次性副甲状腺機能亢進症を治療するために用いられる。好ましくは、当該医薬組成物は、長期投与に用いられる。

[0033] 「二次性副甲状腺機能亢進症」とは、腎機能の障害により生じる骨ミネラル代謝の異常により引き起こされる副甲状腺を刺激する要因が持続することによって発症する副甲状腺機能亢進症を意味し、本発明の医薬組成物の投与前の血清中のＰＴＨ濃度が一定範囲を超えた状態をいう。ＰＴＨ濃度は、種々の測定法によって測定することができ、全長ＰＴＨのみを測定して得られるインタクトＰＴＨ（ｉＰＴＨ）、生物活性のある全長ＰＴＨのみを測定して得られるホールＰＴＨ等がある。各測定値について規定される透析患者の基準値に基づき、ＰＴＨの測定値が一定範囲を超えた場合を二次性副甲状腺機能亢進症とする。二次性副甲状腺機能亢進症は一般的にｉＰＴＨの値により診断され、具体的には、ｉＰＴＨが３００ｐｇ／ｍｌを超える状態であり、場合によっては、ｉＰＴＨが２４０ｐｇ／ｍｌを超える状態も含まれる。

なお、補正血清Ｃａ濃度は、低アルブミン血症（アルブミンが４ｇ／ｄｌ以下）の場合、次のような補正を行うことにより得られる値である。

補正血清Ｃａ値（ｍｇ／ｄｌ）＝実測血清Ｃａ値（ｍｇ／ｄｌ）＋４－血清アルブミン値（ｇ／ｄｌ）

[0034] 二次性副甲状腺機能亢進症の「治療」とは、二次性副甲状腺機能亢進症を発症している患者に対し、本発明の医薬組成物を投与することにより、血清中のＰＴＨ濃度を本発明の医薬組成物の投与前の濃度よりも低下させること、好ましくは透析患者の基準値まで低下させることを意味する。更に好ましくは、血清中のＰＴＨ濃度を透析患者の基準値の下限値を超えて低下させず

、上限値を透析患者の基準値まで低下させることを意味する。例えば、血清中のＰＴＨ濃度を正常レベルに調整することを意味する。更には、血清中のＰＴＨ濃度を透析患者の基準値まで低下させるとともに、二次性副甲状腺機能亢進症に関連する症状である副甲状腺過形成、ミネラル代謝障害（特にＣａとＰ）の進行を抑制、好ましくは本発明の医薬組成物の投与前よりも改善すること、あるいはミネラル代謝障害に関係するパラメータを透析患者の基準値内にすることを含んでいても良い。

[0035] 本明細書中、「治療」という用語は、「予防」という意味を包含する意味で用いられる。二次性副甲状腺機能亢進症の「予防」とは、本発明の医薬組成物の投与前の血清中のＰＴＨ濃度が透析患者の基準範囲内であるが、腎機能の障害により二次性副甲状腺機能亢進症を発症する恐れがある患者に対し、本発明の医薬組成物を投与することにより、血清中のＰＴＨ濃度の測定値が透析患者の基準値の上限を超えないようにすることを意味する。

[0036] 「副作用」とは、同じ適応症を有する既存の薬剤で問題となっている副作用を意味し、具体的には、悪心・嘔吐等の消化器症状、過敏性反応、味覚異常、低カルシウム血症、低カルシウム血症に基づく心不全の増悪、ＱＴ延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下、痙攣等を意味する。

[0037] 「副作用が低減された」とは、同じ適応症を有する既存の薬剤で生じる副作用の発生率が、規定する用法・用量で投与される場合に、既存の薬剤に比べて低いことを意味する。具体的には、当該副作用の発生率が、本発明の医薬組成物の投与患者の２０％以下、１５％以下、１０％以下、５％以下、好ましくは１％以下であることを意味する。

[0038] 「有意な蓄積性を示さない」とは、本発明の医薬組成物を規定する用法・用量で継続的（１ヶ月以上）に投与しても、化合物Ａの血中濃度が投与期間に比例して有意に増加しないことを意味する。

[0039] 「長期投与に用いられる」とは、同じ適応症を有する既存の薬剤（シナカルセト、エテルカルセチド）と比較して、投与中止例が少なく、長期間の投与に適する医薬組成物であることを意味する。具体的には、１年以上の継続

投与を意味する。

[0040] 「正常レベルに調整する」とは、血清中のＰＴＨ濃度、あるいはＣａ濃度を、医師により臨床的に問題ないと診断されるレベル、好ましくは各検査値で規定される透析患者の基準値の範囲内にすることを意味する。より好ましくは、規定される用法・用量の範囲内で投与され、投与期間中に、休薬を行わずに上記レベルに調整することを意味する。

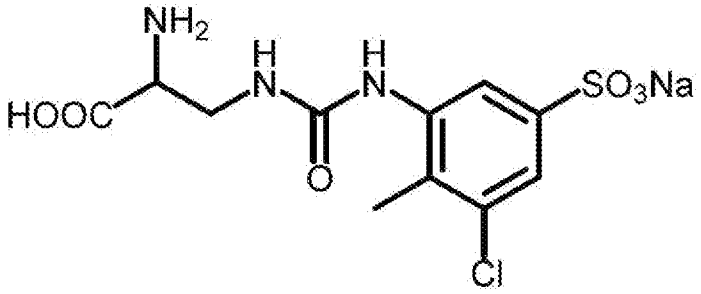
[0041] 透析患者の血清ｉＰＴＨ濃度の基準値は、６０ｐｇ／ｍＬ以上３００ｐｇ／ｍＬ以下の範囲内であり、好ましくは、１５０ｐｇ／ｍＬ以上３００ｐｇ／ｍＬ以下、あるいは６０ｐｇ／ｍＬ以上２４０ｐｇ／ｍＬ以下の範囲内である。

[0042] 透析患者の血清Ｃａ濃度（低アルブミン血症の場合は補正血清Ｃａ濃度）の基準値は、一般的には８．４ｍｇ／ｄｌ以上かつ１０．０ｍｇ／ｄｌ以下の範囲内である。

[0043] なお、一時的に上記基準値の範囲を逸脱することがあっても、投与を中断する等の処置を行う必要がないと判断される場合も、正常レベルに含まれる。

[0044] 本発明に係る医薬組成物は、化合物Ａ、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とし、医薬用無毒性担体等の製薬学的に許容される担体を含む。本発明で用いられる化合物Ａ、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、下記式（Ｉ）で表される化合物、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物である。

[0045] [化1]



(I)

[0046] 上記構造を有する化合物Ａ、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶

媒和物は、例えば、国際公開２０１１／１０８６９０号、特開２０１３－６３９７１号公報等に開示されている方法又はそれに準じる方法にて調製することができる。化合物Ａのナトリウム塩（化合物Ａ１）は、後述の参考例１に記載の方法又はそれに準ずる方法にて調製することができる。

[0047] 本発明に係る医薬組成物が液剤である場合、本発明に係る医薬組成物は、化合物Ａ、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を、組成物中、例えば、０．０１ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬの濃度で、好ましくは０．０１ｍｇ／ｍＬ～５ｍｇ／ｍＬの濃度で、更に好ましくは０．０２ｍｇ／ｍＬ～２ｍｇ／ｍＬの濃度で含有する。

[0048] 本発明において用いられる化合物Ａは、塩の形態をも包含する。本発明の有効成分である化合物Ａが塩の形態を成し得る場合、その塩は製薬学的に許容される塩もしくは可食性の塩であればよく、例えば、前記式（Ｉ）中の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛等の金属との塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。例えば、前記式（Ｉ）中の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩を挙げることができる。これらの塩は、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸又は塩基とを接触させることにより製造される。

好ましくは、化合物Ａのナトリウム塩である。

[0049] 本発明において化合物Ａ又はその塩は、無水物であってもよく、水和物、アルコール付加物等の溶媒和物を形成していてもよい。ここでいう「溶媒和

」とは、溶液中で溶質分子あるいはイオンがそれに隣接している溶媒分子を強く引き付け、一つの分子集団をつくる現象をいい、例えば溶媒が水であれば水和という。溶媒和物は水和物、非水和物のいずれであってもよい。非水和物としては、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール）、ジメチルホルムアミド等を使用することができる。

好ましくは、化合物Ａのナトリウム塩の水和物である。

[0050] 化合物Ａがフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩又はそれらの水和物もしくはそれらの溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

また、化合物Ａが、当該化合物の塩、水和物、又は溶媒和物として得られる場合、常法に従って化合物Ａのフリー体に変換することができる。

[0051] 化合物Ａは、化合物Ａを有効成分として含有する医薬組成物として静脈内投与される。そのような医薬組成物の適用方法としては、特に制限されず、有効成分を注射等の投与方法に適した液体の医薬用無毒性担体と混合して、慣用の医薬製剤の形態で投与することが出来る。本発明に係る医薬組成物は、通常、液状の製剤（液剤）である。

[0052] このような製剤としては、例えば、溶液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤の形態、凍結乾燥剤等の形態が挙げられる。これらの製剤は製剤上の常套手段により調製することができる。

[0053] 上記医薬用無毒性担体としては、例えば、水（例えば、注射用水）、生理食塩水、一価又は多価アルコール（例えば、グリセロール等）が挙げられる。また、必要に応じて、ｐＨ調節剤、安定化剤、乳化剤、等張化剤等の慣用の添加剤を適宜添加することもできる。

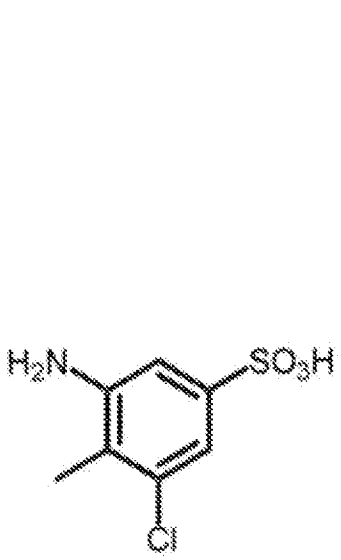
[0054] 本発明に係る医薬組成物は、８．０以下のｐＨを有する。本件発明の他の実施態様に係る医薬組成物のｐＨは、例えば、１．０～８．０、１．５～７．５、２．０～７．５、３．０～７．５、４．０～７．５、５．０～７．５、６．０～７．５、又は６．０～７．０である。本発明の好ましい態様に係る医薬組成物は、５．０～７．５のｐＨを有し、更に好ましくは、６．０～

７．０のｐＨを有する。

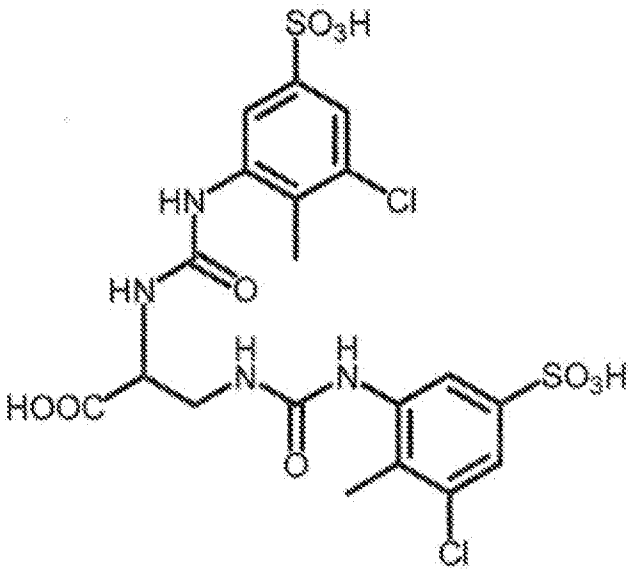
[0055] 本発明においては、医薬組成物のｐＨを上記のように調整することによって、良好な安定性を得ることができる。

[0056] ここで、化合物Ａからは、主要な分解生成物として下記分解生成物（１Ｂ）及び分解生成物（１Ｃ）が生成することが判明している。

[0057] [化2]



1B



1C

[0058] したがって、保存中、上記分解生成物（１Ｂ）及び分解生成物（１Ｃ）の生成量を安定性の指標とすることができる。本発明においては、医薬組成物のｐＨを８．０以下に調整することによって、長期保存時に、上記分解生成物（１Ｂ）及び分解生成物（１Ｃ）の生成を抑制することができる。本発明に係る医薬組成物は、長期保存した時に、分解生成物（１Ｂ）及び分解生成物（１Ｃ）の生成量を合計で、好ましくは、組成物中、当初の化合物Ａの重量に対して６重量％以下に、更に好ましくは、５重量％以下に抑制することができる。

ここで、長期保存とは、例えば、５℃で６ヶ月以上又は１２ヶ月以上；１５℃で６ヶ月以上；２５℃で３ヶ月以上；又は４０℃で１週間以上の保存を意味し、好ましくは、５℃で６ヶ月以上又は１２ヶ月以上；１５℃で６ヶ月

以上；又は２５℃で３ヶ月以上を意味し、より好ましくは、５℃で６ヶ月以上又は１２ヶ月以上；又は１５℃で６ヶ月以上を意味し、更に好ましくは５℃で１２ヶ月以上；又は１５℃で６ヶ月以上を意味する。長期保存は、上記各下限の期間以上であることに加えて、例えば、５℃で３０ヵ月以下；１５℃で１２ヵ月以下；２５℃で６ヵ月以下；又は４０℃で１ヵ月以下であってよい。

[0059] 保存時に分解生成物（１Ｂ）及び分解生成物（１Ｃ）の生成を抑制できるということは、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の残存率が高いと言い換えることができる。本発明に係る医薬組成物中の化合物Ａ、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の長期保存後の残存率は、組成物中、当初の化合物Ａの重量に対して９４重量％以上であることが好ましく、９５重量％以上であることがより好ましい。

[0060] 本発明の医薬組成物において、ｐＨは、ｐＨ調節剤及び／又は緩衝剤等によって調整することができる。本発明において用いられる「ｐＨ調節剤及び／又は緩衝剤」は、一般に医薬品製剤に用いられるｐＨ調節剤及び／又は緩衝剤である。

[0061] ここで用いられる「ｐＨ調節剤」は、これに限定されないが、例えば、塩酸、硫酸及びリン酸等の無機酸及びその塩、酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、及びマレイン酸等の有機酸及びその塩、水酸化ナトリウム、アンモニア水等の無機塩基、あるいはメグルミン等の有機塩基等を含む。本発明において好ましく用いられるｐＨ調節剤は、酢酸、クエン酸、コハク酸及び酒石酸等の有機酸及びそれらの塩類、塩酸及びリン酸等の無機酸及びそれらの塩類、水酸化ナトリウム、アンモニア水等の無機塩類である。特に好ましく用いられるｐＨ調節剤は、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウムである。これらは単独で用いても２種類以上を組み合わせて用いてもよい。ｐＨ調節剤は、リン酸及びその塩類から選択される１種又は２種以上の組合せであってもよく、好ましくは、リン酸一水素ナトリウム

水和物及びリン酸二水素ナトリウムである。

[0062] ここで用いられる「緩衝剤」は、これに限定されないが、例えば、リン酸等の無機酸及びそれらの塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、及びマレイン酸等の有機酸及びそれらの塩、ヒスチジン、アルギニン等のアミノ酸及びそれらの塩類、あるいはトロメタモール及びメグルミン等の有機塩基等を含む。本発明において好ましく用いられる緩衝剤は、酢酸、クエン酸及び酒石酸等の有機酸及びそれらの塩類、ヒスチジン、アルギニン等のアミノ酸及びそれらの塩類である。特に好ましく用いられる緩衝剤は、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウムである。これらは単独で用いても２種類以上を組み合わせて用いてもよい。

ｐＨ調節剤と緩衝剤は、いずれか一方のみを用いてもよいし、両方を用いてもよい

[0063] 本発明の医薬組成物において、ｐＨ調節剤及び／又は緩衝剤の含有量は、ｐＨ調節剤及び／又は緩衝剤の種類、目的とするｐＨ値等に応じて適宜決定されるが、例えば、それぞれ医薬組成物中に、０．０００１～３０重量％、好ましくは、０．００１～２０重量％、更に好ましくは０．００５～１０重量％である。

[0064] 本発明の医薬組成物は、必要に応じて、ｐＨ調整剤及び／又は緩衝剤以外に、医薬の分野で使用し得る添加剤を含んでいてもよい。

[0065] 添加剤としては、特に限定されないが、例えば、等張化剤、溶解補助剤及び防腐剤等が挙げられる。

[0066] 等張化剤としては、これに限定されないが、例えば、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化カリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、濃グリセリン、炭酸水素ナトリウム、乳酸ナトリウム、ブドウ糖、プロピレングリコール、マクロゴール、Ｄ－マンニトール、リン酸、リン酸ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等が挙げられる。好ましくは、塩化ナトリウム、Ｄ－マンニトール、グ

リセリン、濃グリセリン、ブドウ糖、及びプロピレングリコールである。これらは単独で用いても２種類以上を組み合わせて用いてもよい。

[0067] 溶解補助剤としては、例えば、エタノール、エチレンジアミン、カプリン酸、Ｌ－グルタミン酸、Ｌ－リジン、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、セスキオレイン酸ソルビタン、Ｄ－ソルビトール、ニコチン酸アミド、プロピレングリコール、ポリソルベート８０、ラウロマクロゴール等が挙げられる。

[0068] 防腐剤としては、例えば、フェノール、エデト酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、クロロクレゾール、クロロブタノール、サリチル酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル及びパラオキシ安息香酸ブチル等が挙げられる。

[0069] 本発明の医薬組成物においては、添加剤を１種又は２種以上を組み合わせて含有してもよい。

[0070] 本発明の医薬組成物は、通常、容器に充填して保存される。 容器としては、例えば、ガラス容器及びプラスチック容器等が挙げられる。プラスチック容器の材質としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン及び環状ポリオレフィン等のオレフィン系樹脂等が挙げられる。容器の形状は、特に限定されないが、例えば、バイアル、シリンジ、バック及びボトル等が挙げられる。したがって、本発明は、化合物Ａを含み、８．０以下のｐＨを有する医薬組成物をバイアル、シリンジ、バック又はボトルに充填した製剤を含む。

[0071] 本発明の医薬組成物は、通常、２～８℃（例えば、５℃）で保存される。

[0072] 本発明の医薬組成物においては、例えば、化合物Ａを成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇから選択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される用量以下、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、より好ましくは０．０２５～０．４ｍｇ、更に好ましくは０．０５～０．２ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与する。

[0073] 「成人１日あたり０．０１ｍｇ、０．０２５ｍｇ及び０．０５ｍｇから選

択される用量以上、かつ２．５ｍｇ、０．８ｍｇ、０．４ｍｇ、０．３ｍｇ及び０．２ｍｇから選択される用量以下」の化合物Ａとは、０．０１ｍｇ～２．５ｍｇ、０．０１ｍｇ～０．８ｍｇ、０．０１ｍｇ～０．４ｍｇ、０．０１ｍｇ～０．３ｍｇ、０．０１ｍｇ～０．２ｍｇ、０．０２５ｍｇ～２．５ｍｇ、０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇ、０．０２５ｍｇ～０．４ｍｇ、０．０２５ｍｇ～０．３ｍｇ、０．０２５ｍｇ～０．２ｍｇ、０．０５ｍｇ～２．５ｍｇ、０．０５ｍｇ～０．８ｍｇ、０．０５ｍｇ～０．４ｍｇ、０．０５ｍｇ～０．３ｍｇ、０．０５ｍｇ～０．２ｍｇのいずれかの用量を意味する。化合物Ａが溶媒和物である場合には、化合物Ａの非溶媒和物として換算した量を意味し、化合物Ａが塩の溶媒和物である場合には、遊離の化合物Ａの非溶媒和物に換算した量を意味する。患者が日本人の場合、好ましくは０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇである。なお、好適な投与量は人種によって異なる場合があり、例えば、コーカソイドやオーストラロイドの投与量は、一般的に日本人等のモンゴロイドの好適な投与量より多くの投与量が必要と考えられる。

[0074] 本発明の医薬組成物は透析を行う際（透析時）に投与されるため、本発明の医薬組成物は、一般的な透析スケジュールが、週３回の場合、週３回の各透析時に本発明の医薬組成物を投与することを意味する。この場合、一週間の始まりを１日目とした場合、例えば１日目、３日目、５日目に透析を行い、当該透析時に本発明の医薬組成物を投与し、次週から同じスケジュールで繰り返す。透析スケジュールが、週４回である場合、あるいは患者の状態等により一時的に週４回以上の透析を行う場合は、当該週４回以上の透析と同じスケジュールで、本発明の医薬組成物を投与する。好ましくは、本発明の医薬組成物を週３～５回の透析スケジュールにおける各透析の透析終了時に投与する。

[0075] ここで、「透析終了時」とは、透析終了の直前を意味し、具体的には透析終了直前の返血時を意味する。「静脈内投与」とは、薬剤を静脈内に直接投与することを意味するが、透析患者においては、透析回路静脈側から投与す

ることが好ましい。

更に好ましくは、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入するのが好ましい。

[0076] 本発明の医薬組成物は、それらを含むパッケージに、使用に関する説明を記載した記載物を含ませることができる。記載物としては、用途・効能や投与方法等に関する説明事項を記載したいわゆる能書等が挙げられる。

[0077] 本発明の医薬組成物は、患者の症状に応じてカルシウム剤やビタミンＤ製剤を併用してもよい。併用されるカルシウム剤やビタミンＤ製剤の用法・用量は、血中Ｃａ濃度の程度に応じて、適宜定められる。

実施例

[0078] 以下、本発明を実施例の記載によって具体的に説明するが本発明は当該記載によって限定して解釈されるものではない。

化合物Ａ１及びその合成方法の例を、後述の参考例１に記載した。

ここで、実施例１Ａ、１Ｂ，４Ａ及び４Ｂにおいて、各製剤のｐＨは、ｐＨ計（メトラートレド社、製品名：ＨＭ－３０Ｇ）を用いて、製剤調製後に測定した。

[0079] 実施例１Ａ

０．１ｍｇ／ｍＬの濃度になるように、化合物Ａ１を各緩衝液に溶解させた。これらの溶液をそれぞれガラスバイアルに分注し、5℃でそれぞれ保存した。各緩衝液の調製方法及び化合物Ａ１溶解液の保存期間を下記表１に示す。保存後は、以下に記載した試験方法に従い、残存率を算出した。

[0080]

[表1]

表１　各緩衝液の調製方法及び化合物Ａ１溶解液の保存期間

pH	調製方法	保存期間（時間）
1.1	0.2 M 塩酸水溶液 100 mL と水 100 mL を混合	24、113、161
2.0	0.2 M 塩酸水溶液 26.0 mL と 0.2 M 塩化カリウム水溶液 174.0 mL を混合	
3.0	0.1 M クエン酸水溶液 162.2 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 37.8 mL を混合	
4.0	0.1 M クエン酸水溶液 123.8 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 76.2 mL を混合	
5.0	0.1 M クエン酸水溶液 98.0 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 102.0 mL を混合	
6.0	0.1 M クエン酸水溶液 75.0 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 125.0 mL を混合	
7.0	0.1 M クエン酸水溶液 35.6 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 164.4 mL を混合	

[0081] 試験方法：保存後の溶液について、液体クロマトグラフィー装置Prominence（島津製作所社製）及び紫外吸光光度計（測定波長：254 nm；Prominence（島津製作所社製））を用いて常法に従い分析した。このとき、カラムとして、SUMIPAX ODS（3 mm×150 mm、5 μm、SCAS製）を用いた。

[0082] ５℃における各保存期間での化合物Ａ１の残存率（％）を求めた計算は、以下の通りである。

各保存期間における化合物Ａ１の残存率（％）＝試料溶液の化合物Ａ１のピーク面積／試料溶液のピーク面積の総和×１００

その結果を下記の表２に示す。

[0083] [表2]

表２　５℃における残存率

pH	残存率（%）		
	24 時間	113 時間	161 時間
1.1	100	100	100
2.0	100	100	100
3.0	100	100	100
4.0	100	100	100
5.0	100	100	100
6.0	100	100	100
7.0	100	100	100

[0084] 本実施例により、化合物Ａ１を含むｐＨ１．１～７．０の製剤が、５℃で安定であった。

[0085] 実施例１Ｂ

下記の表３に従い、化合物Ａ１を２濃度で各緩衝液に溶解させた。これらの溶液をそれぞれガラスバイアルに分注し、５℃でそれぞれ保存した。各緩衝液の調製方法及び化合物Ａ１溶解液の保存期間を下記の表３に示す。保存後は、以下に記載した試験方法に従い、化合物Ａ１の残存率を算出した。

[0086] [表3]

表３　各緩衝液の調製方法及び化合物Ａ１溶解液の保存期間

濃度	pH	調製方法	保存期間（時間）
0.1 mg/mL	1.1	0.2 M 塩酸水溶液 100 mL と水 100 mL を混合	23、141、570
10.mg/mL			
0.1 mg/mL	7.0	0.1 M クエン酸水溶液 35.6 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 164.4 mL を混合	
10.mg/mL			

[0087] 試験方法：保存後の溶液について、液体クロマトグラフィー装置Prominence（島津製作所社製）及び紫外吸光光度計（測定波長：254 nm；Prominence（島津製作所社製））を用いて常法に従い分析した。このとき、カラムとして、SUMIPAX ODS（3 mm×150 mm、5 μm、SCAS製）を用いた。

[0088] ５℃における各保存期間での化合物Ａ１の残存率（％）を求めた計算は、以下の通りである。

各保存期間における化合物Ａ１の残存率（％）＝試料溶液の化合物Ａ１のピーク面積／試料溶液のピーク面積の総和×１００

その結果を下記の表4に示す。

[0089] [表4]

表４　５℃における残存率

濃度 (mg/mL)	pH	残存率（%）		
		23 時間	141 時間	570 時間
0.1	1.1	100	100	100
10		100	100	100
0.1	7.0	100	100	100
10		100	100	100

[0090] 本実施例により、化合物Ａ１を含むｐＨ１．１及びｐＨ７．０の製剤が、化合物Ａ１の製剤中での濃度にかかわらず、５℃で安定であった。

[0091] 実施例１Ａ及び１Ｂの結果から、化合物Ａ１を含む製剤は、製剤中の化合物Ａ１の濃度に関係なく、ｐＨ８．０以下の場合に安定であることが分かった。

[0092] 実施例２

以下の表５の組成となるように秤取した化合物Ａ１、各緩衝液を注射用水に溶解し、均一な溶液を得た。これらの溶液をガラスアンプルに充填し、溶封した。実施例２－１～２－４及び比較例のｐＨは、ｐＨ計Ｓ２０（メトラートレド社製）を用いて、すべて溶解後に測定した。

[0093] [表5]

表５

成分	実施例 2-1 pH3.0	実施例 2-2 pH4.5	実施例 2-3 pH6.0	実施例 2-4 pH7.0	比較例 pH8.5
化合物 A1	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
10mM クエン酸緩衝液	適量	-	-	-	-
10mM 酢酸緩衝液	-	適量	-	-	-
10mM リン酸緩衝液	-	-	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量	適量	適量
合計	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL

[0094] ガラスアンプルに充填した各溶液を４０℃で１ヶ月保存した後、化合物Ａ１の残存率及び各類縁物質の生成を評価した。評価は液体クロマトグラフィーを用いて以下のように行った。

[0095] 試験方法：保存後の溶液について、液体クロマトグラフィー装置（ACQUITY UPLC H-Class；測定波長：210 nm）を用いて常法に従い分析した。このとき、カラムとして、XSELECT CSH C18（2.1 mm×100 mm、3.5 μm、Waters製）を用いた。

[0096] 各保存期間での化合物Ａ１の残存率（％）及び個々の類縁物質の生成率（％）を求めた計算は、以下の通りである。

化合物Ａ１の残存率（％）＝試料溶液の化合物Ａ１のピーク面積／試料溶液

のピーク面積の総和×１００

個々の類縁物質（％）＝試料溶液の個々の類縁物質のピーク面積／試料溶液のピーク面積の総和×１００

[0097] その結果を以下の表６に示す。表６に示されるようにｐＨ３．０～７．０では，類縁物質１Ｂ及び１Ｃの生成を閾値以内（すなわち、類縁物質１Ｂ及び１Ｃの合計が６％以内）に抑えられ安定であるのに対して、ｐＨ８．５では閾値を超えて不安定であった。以上の結果からｐＨ３．０～７．０であれば、４０℃でも良好な保存安定性であった。

[0098] [表6]

表６

保存期間	評価項目	実施例 2-1 pH3.0	実施例 2-2 pH4.5	実施例 2-3 pH6.0	実施例 2-4 pH7.0	比較例 pH8.5
開始時	残存率（%）	99.8	99.8	99.8	99.7	99.83
	1B（%）	-	-	0.06	-	-
	1C（%）	-	-	-	-	-
１箇月	残存率（%）	96.4	96.5	96.4	95.7	93.43
	1B（%）	3.03	3.38	2.98	1.98	0.98
	1C（%）	-	-	0.36	1.90	5.24

[0099] 本実施例により、化合物Ａ１を含むｐＨ８．０以下の製剤が、４０℃で１月間安定であることが確認できた。製剤の安定性は、保存時の温度に大きく影響を受けるため、種々の温度条件で保存安定性試験を実施した。

[0100] 実施例３

以下の表７の組成となるように秤取した化合物Ａ１、各緩衝液を注射用水に溶解し、均一な溶液を得た。これらの溶液をガラスアンプルに充填し、溶封した。実施例３のｐＨは、ｐＨ計ＨＭ－３０Ｒ（東亜ディーケーケー社製）を用いて、すべて各保存期間において測定した。

[0101]

[表7]

表７

成分	0.1mg/mL 溶液	10mg/mL 溶液
化合物 A1	0.1 mg	10 mg
塩化ナトリウム	9 mg	7.4 mg
10mM リン酸緩衝液	適量	適量
合計	1 mL	1 mL

以下に記載した試験方法に従い、５℃、１５℃及び２５℃での化合物Ａ１の残存率及び各類縁物質の生成を評価した。

[0102] 試験方法：保存後の溶液について、液体クロマトグラフィー装置（ACQUITY UPLC H-Class；測定波長：210 nm）を用いて常法に従い分析した。このとき、カラムとして、XSELECT CSH C18（2.1 mm×100 mm、3.5 μm、Waters製）を用いた。

[0103] 各保存期間での化合物Ａ１の残存率（％）及び個々の類縁物質（％）を求めた計算は、以下の通りである。

化合物Ａ１の残存率（％）＝試料溶液の化合物Ａ１のピーク面積／試料溶液のピーク面積の総和×１００

個々の類縁物質（％）＝試料溶液の個々の類縁物質のピーク面積／試料溶液のピーク面積の総和×１００

[0104] 化合物Ａ１を１０ｍｇ／ｍＬの濃度で含む製剤の結果を表８に、及び化合物Ａ１を０．１ｍｇ／ｍＬの濃度で含む製剤の結果を表９に示す。表８及び表９に示されるように、化合物Ａ１を含むｐＨ６．４～６．９の範囲の製剤が、化合物Ａ１の濃度に関係なく５～２５℃の条件下（２５℃の時は更に６０％ＲＨ）で、５℃で保存した場合は３０ヶ月、１５℃で保存した場合は１２ヶ月、２５℃で保存した場合は６ヶ月、それぞれ良好な保存安定性が得られた。

本実施例から、ｐＨ８．０以下の製剤が、化合物Ａ１の濃度に関係なく５～２５℃の条件下で安定であることが分かった。

[0105]

[表8]

表８

保存条件	保存期間	化合物 A1 製剤（10 mg/mL）				
		0M	3M	6M	12M	30M
5℃	pH	6.4	6.4	6.5	6.5	6.5
	残存率（%）	99.91	99.89	99.86	99.84	99.73
	1B（%）	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.04
	1C（%）	<0.03	<0.03	0.04	0.07	0.15
15℃	pH	6.4	-	6.5	6.5	-
	残存率（%）	99.91	-	99.62	99.38	-
	1B（%）	<0.03	-	0.07	0.13	-
	1C（%）	<0.03	-	0.20	0.37	-
25℃ /60% RH	pH	6.4	6.4	6.8	-	-
	残存率（%）	99.91	99.04	98.16	-	-
	1B（%）	<0.03	0.24	0.48	-	-
	1C（%）	<0.03	0.55	0.96	-	-

[0106] [表9]

表９

保存条件	保存期間	化合物 A1 製剤（0.1 mg/mL）				
		0M	3M	6M	12M	30M
5℃	pH	6.5	6.5	6.5	6.7	6.6
	残存率（%）	99.91	99.90	99.88	99.87	99.77
	1B（%）	<0.03	0.03	0.04	0.07	0.14
	1C（%）	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03
15℃	pH	6.5	-	6.9	6.9	-
	残存率（%）	99.91	-	99.67	99.49	-
	1B（%）	<0.03	-	0.22	0.39	-
	1C（%）	<0.03	-	<0.03	0.07	-
25℃ /60% RH	pH	6.5	6.7	6.6	-	-
	残存率（%）	99.91	99.20	98.38	-	-
	1B（%）	<0.03	0.67	1.34	-	-
	1C（%）	<0.03	0.07	0.17	-	-

[0107] 更に化合物Ａ１を含む製剤の安定性を予測するために、以下の試験を行った。

実施例４Ａ

０．１ｍｇ／ｍＬの濃度になるように、化合物Ａ１を表１０に示す各緩衝液に溶解させた。これらの溶液をそれぞれガラスバイアルに分注し、６０℃でそれぞれ保存した。各緩衝液の調製方法及び化合物Ａ１溶解液の保存期間を下記表１０に示した。保存後は、以下に記載した試験方法に従い、残存率を算出した。

[0108] [表10]

表１０　各緩衝液の調製方法及び化合物Ａ１溶解液の保存期間

pH	調製方法	保存期間（時間）
1.1	0.2 M 塩酸水溶液 100 mL と水 100 mL を混合	24、113、161
2.0	0.2 M 塩酸水溶液 26.0 mL と 0.2 M 塩化カリウム水溶液 174.0 mL を混合	
3.0	0.1 M クエン酸水溶液 162.2 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 37.8 mL を混合	
4.0	0.1 M クエン酸水溶液 123.8 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 76.2 mL を混合	
5.0	0.1 M クエン酸水溶液 98.0 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 102.0 mL を混合	
6.0	0.1 M クエン酸水溶液 75.0 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 125.0 mL を混合	
7.0	0.1 M クエン酸水溶液 35.6 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 164.4 mL を混合	

[0109] 試験方法：保存後の溶液について、液体クロマトグラフィー装置Prominence（島津製作所社製）及び紫外吸光光度計（測定波長：254 nm；Prominence（島津製作所社製））を用いて常法により分析した。このとき、カラムとして、SUMIPAX ODS（3 mm×150 mm、5 μm、SCAS製）を用いた。

[0110] 各保存期における化合物Ａ１の残存率（％）を求めた計算は、以下の通りである。

各保存期間における化合物Ａ１の残存率（％）＝試料溶液の化合物Ａ１のピーク面積／標準溶液の化合物Ａ１のピーク面積×１００

ここで、「標準溶液の化合物Ａ１」とは、０．１ｍｇ／ｍＬの濃度になるように、化合物Ａ１を表１０に示す各緩衝液に溶解させた後、５℃で保存した溶液を指す。実施例１の結果から、化合物Ａ１の溶液は、５℃で保存させた場合に安定であることが明らかになっているため、標準溶液とした。

[0111]

[表11]

表１１　６０℃で保存後の残存率

pH	残存率（%）		
	24 時間	113 時間	161 時間
1.1	97.8	92.7	90.2
2.0	98.1	92.4	90.1
3.0	98.3	91.5	88.9
4.0	98.1	91.5	88.5
5.0	98.0	91.3	88.0
6.0	98.1	91.5	88.3
7.0	98.2	91.0	87.8

[0112]　得られた残存率より、６０℃における反応速度定数を算出した。結果を表１２に示す。６０℃における反応速度定数は、製剤のｐＨを変化させても大幅な変化は認められなかった。

[0113] [表12]

表１２　６０℃における反応速度定数

pH	60℃における反応速度定数
1.1	6.3×10^{-4}
2.0	6.5×10^{-4}
3.0	7.5×10^{-4}
4.0	7.6×10^{-4}
5.0	7.9×10^{-4}
6.0	7.8×10^{-4}
7.0	8.2×10^{-4}

[0114] 実施例４Ｂ

下記表１３に従い、化合物Ａ１を２濃度で、実施例４Ａの両端となるpHを有する各緩衝液に溶解させた。これらの溶液をそれぞれガラスバイアルに分注し、５０℃、６０℃及び７０℃でそれぞれ保存した。各緩衝液の調製方法

及び化合物Ａ１溶解液の保存期間を下記表１３に示す。保存後は、以下に記載した試験方法に従い、残存率を算出した。

[0115] [表13]

表１３　各緩衝液の調製方法及び化合物Ａ１溶解液の保存期間

濃度	pH	調製方法	保存期間（時間）
0.1 mg/mL 10.mg/mL	1.1	0.2 M 塩酸水溶液 100 mL と水 100 mL を混合	23、141、570
0.1 mg/mL 10.mg/mL	7.0	0.1 M クエン酸水溶液 35.6 mL と 0.2 M リン酸水素二ナトリウム水溶液 164.4 mL を混合	

[0116] 試験方法：保存後の溶液について、液体クロマトグラフィー装置Prominence（島津製作所社製）及び紫外吸光光度計（測定波長：254 nm；Prominence（島津製作所社製））を用いて常法により分析した。このとき、カラムとして、SUMIPAX ODS（3 mm×150 mm、5 μm、SCAS製）を用いた。

[0117] 各保存期における化合物Ａ１の残存率（％）を求めた計算は、以下の通りである。

各保存期間における化合物Ａ１の残存率（％）＝試料溶液の化合物Ａ１のピーク面積／標準溶液の化合物Ａ１のピーク面積×１００

ここで、「標準溶液の化合物Ａ１」とは、０．１ｍｇ／ｍＬの濃度になるように、化合物Ａ１を表１３に示す各緩衝液に溶解させた後、５℃で保存した溶液を指す。実施例１の結果から、化合物Ａ１の溶液は、５℃で保存させた場合に安定であることが明らかになっているため、標準溶液とした。

その結果を、表１４に示す。

[0118]

[表14]

表１４　保存後の残存率

pH	濃度（mg/mL）	保存温度（℃）	残存率（%）		
			23 時間	141 時間	570 時間
1.1	0.1	50	98.9	96.9	92.3
		60	97.8	92.0	76.7
		70	94.5	76.8	35.5
	10	50	96.2	96.4	89.5
		60	96.4	95.6	73.4
		70	92.5	84.2	36.5
7.0	0.1	50	99.6	97.7	90.9
		60	98.2	89.2	63.9
		70	93.8	68.0	21.1
	10	50	100.0	98.0	89.0
		60	97.2	86.3	61.0
		70	91.7	64.4	22.2

[0119]　得られた残存率より、各保存温度における反応速度定数を算出した。アレニウスプロットを実施することで、任意の温度における反応速度定数（h^{-1}）を算出した。一例として、２５℃における残存率予測を、表１５及び図１に示す。

[0120] [表15]

表１５　２５℃における残存率予測

pH	濃度（mg/mL）	Kobs（hr^{-1}）	残存率（%）		
			3M	6M	12M
1.1	0.1	3.01×10^{-6}	99.4	98.7	97.4
	10	5.55×10^{-6}	98.8	97.6	95.3
7.0	0.1	3.10×10^{-6}	99.3	98.7	97.4
	10	5.73×10^{-6}	98.8	97.6	95.2

[0121]　表１５に示されるように、化合物Ａ１を含むｐＨ１．１及び７．０の製剤が、２５℃の条件下でも１２箇月に亘って良好な保存安定性が得られることが分かった。

[0122] 参考例１

３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸ナトリウム（化合物Ａ１）の合成

[0123] （工程１）

３－（｛［（２Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－３－オキソプロピル］カルバモイル｝アミノ）－５－クロロ－４－メチルベンゼン－１－スルホン酸の合成

３－アミノ－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸（ＡＣＴＳ）５ｇ（２２．５６ｍｍｏｌ）に対し、アセトニトリル　３７．５ｍＬ（７．５Ｌ／ｋｇ　ｖｓ　ＡＣＴＳ）、ピリジン　３．８１ｍＬ（４７．３８ｍｍｏｌ、２．１ｅｑ．）を加えて２５℃で撹拌した。$ClCO_2Ph$　２．９９ｍＬ（２３．６８ｍｍｏｌ、１．０５ｅｑ．）を滴下し、３０分撹拌後にＨＰＬＣでカルバメート反応終了を確認した。３－アミノ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニン　メチルエステル塩酸塩　５．９２ｇ（２３．２３ｍｍｏｌ、１．０３ｅｑ．）を加えてトリエチルアミン　９．７５ｍＬ（６９．９３ｍｍｏｌ、３．１ｅｑ．）を滴下し、２５℃で３時間撹拌した。３－アミノ－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニン　メチルエステル塩酸塩　０．４ｇ（１．５８ｍｍｏｌ、０．０７ｅｑ．）、トリエチルアミン　０．２２ｍＬ（１．５８ｍｍｏｌ、０．０７ｅｑ．）を追加し、ＨＰＬＣでウレア化反応終了を確認した。メタンスルホン酸　７．３２ｍＬ（１１２．８ｍｍｏｌ、５．０ｅｑ．）を加えて５０℃に昇温し、４時間撹拌した。ＨＰＬＣで脱保護終了を確認した後、２５℃に冷却してアセトニトリル　３７．５ｍＬ（７．５Ｌ／ｋｇ）、水７．５ｍＬ（１．５Ｌ／ｋｇ）を加えて固体を析出させた。５℃に冷却して１６時間熟成させた。析出した固体を減圧ろ過し、水／アセトニトリル（１／２）　２０ｍＬ（４．０Ｌ／ｋｇ）で洗浄した後、４０℃で５時間減圧乾燥して目的物７．７２ｇを白色固体として得た（ｎｅｔ　７．２０ｇ、８７．３％）。

[0124] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 8.39 (bs, 3H), 8.16 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.90 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.28 (d, 1H, J=1.6Hz), 6.78 (t, 1H, J=5.6Hz), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.21 (s, 3H)

HRMS (FAB$^-$):calcd for m/z 364.0369(M-H), found m/z 364.0395(M-H)

[0125] （工程２）

（２）３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸ナトリウムの合成

工程１で得られた化合物　１０．６４ｇ（ｎｅｔ　１０．０ｇ、２７．３４ｍｍｏｌ）に対し、水１８ｍＬ（１．８Ｌ／ｋｇ　ｖｓ　工程１の化合物）を添加して８℃で撹拌した。４８％水酸化ナトリウム水溶液３．４２ｍＬ（５７．４１ｍｍｏｌ、２．１ｅｑ．）を滴下し、水１．０ｍＬ（１．０Ｌ／ｋｇ）で洗いこみを行った後、８℃で１５分間撹拌した。ＨＰＬＣで加水分解終了を確認した後、２５℃に昇温して４８％　ＨＢｒ　ａｑ．約３．５５ｍＬを加えてｐＨを５．８に調整した。イソプロピルアルコール　６５ｍＬ（６．５Ｌ／ｋｇ）を滴下して目的物の析出を確認後、１時間熟成させた。イソプロピルアルコール　８１ｍＬ（８．１Ｌ／ｋｇ）を滴下して８℃で一晩熟成させた。析出した固体を減圧ろ過し、イソプロピルアルコール　２０ｍＬ（２．０Ｌ／ｋｇ）で洗浄した後、４０℃で４時間減圧乾燥して目的物を白色固体として１０．７ｇ得た（ｎｅｔ　９．４６ｇ、９２．６％）。

[0126] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ8.76 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.00-7.50 (bs, 2H), 7.24 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.20 (t, 1H, J=5.6Hz) , 3.58-3.54 (m, 1H) , 3.47-3.43 (m, 1H) , 3.42-3.37 (m, 1H) , 2.23 (s, 3H)

[0127] 参考例２　両腎摘ラットの血清Ｃａ濃度及び血清ｉＰＴＨ濃度に対する化合物Ａ１の作用

７週齢のラット（Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）、雄性）５１匹を６日間の検疫・順化後、手術４日前から１００％スクロース食を自由摂餌させた。手術当日、イソフルラン麻酔下で、背部から左右腎臓部位の皮膚を切開し、腎の被膜

をとって腎動静脈及び尿管を縫合糸で結紮した後、左右の腎臓を切除した。ペニシリン溶解液を添加して縫合し、生理食塩液５ｍＬを腹腔内投与した後、飼育ケージに戻した。

[0128] 両腎摘手術翌日の被験物質投与日に無麻酔下で尾静脈からキャピラリーを用いて約１００μＬを採血し、微量高速冷却遠心機にて遠心（１００００ｒｐｍ、５ｍｉｎ、４℃）して血清を分離した後、血清Ｃａ濃度をドライケム分析装置（型番：富士ドライケム
7000、メーカー：富士フィルムメディカル（株））で測定し、血清Ｃａ濃度が８．０ｍｇ／ｄＬ以上１４．０ｍｇ／ｄＬ未満の個体を選別した。

[0129] 両腎摘手術の翌日に、選別された動物について当日の体重をもとに投与用量を算出し、１群に媒体（生理食塩液）を、２群、３群及び４群にそれぞれ０．３、３及び３０ｍｇ／ｍＬの化合物Ａ１溶液を、５群、６群、７群及び８群（１群は５匹）にそれぞれ０．３、１、３及び１０ｍｇ／ｍＬの比較化合物を各１ｍＬ／ｋｇの容量で尾静脈内に単回投与した。投与前（０時間とした）、投与２４及び４８時間後に、無麻酔下で尾静脈からキャピラリーで血清用血液約３００μＬを採血した。血清用血液は室温で静置し、採血後３０分以上２時間以内に微量高速冷却遠心機にて遠心（１００００ｒｐｍ、５ｍｉｎ、４℃）して血清を採取した。

[0130] その後、血清はＣＯＢＡＳ分析装置（型番：COBASINTEGRA 400plus、メーカー：ロシュ・ダイアグノスティックス（株））でＣａを分析し、残りの血清をｉＰＴＨ測定日まで超低温冷凍庫（設定温度－８０±１５℃）に保存した。ｉＰＴＨ測定日に血清を室温にて融解して測定を行った。

[0131]（化合物Ａ１溶液）

３３８ｍｇの化合物Ａ１を生理食塩水１０ｍｌに溶解した３０ｍｇ／ｍｌの化合物Ａ１溶液を用い、生理食塩水により希釈して０．３ｍｇ／ｍｌ、１ｍｇ／ｍｌの化合物Ａ１溶液を調製した。

（ここで、本発明は、参考例２～４に具体的に記載の化合物Ａ１溶液を除く態様も包含し得る。）

[0132]（比較化合物溶液）

１４９ｍｇのエテルカルセチド（Ａｃ－ｃ（Ｃ）ａｒｒｒａｒ－NH_2）ＴＦＡ塩（WO 2011014707）を生理食塩水７ｍｌ及び０．５Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨ６～８に調製し、更に生理食塩水を加え１０ｍｌとし、１０ｍｇ／ｍｌの比較化合物溶液を調製し、生理食塩水により希釈して０．３ｍｇ／ｍｌ、１ｍｇ／ｍｌの比較化合物溶液を調製した。

[0133]（結果）

（１）両腎摘ラットの血清ｉＰＴＨ濃度

投与前（０時間）の全個体の血清ｉＰＴＨ濃度の平均値±標準誤差は２３１±１６ｐｇ／ｍＬであった。化合物Ａ１の０．３、３及び３０ｍｇ／ｋｇ投与により血清ｉＰＴＨ濃度は低下し、投与２４時間後の平均値はそれぞれ１４０、１３８及び１１８ｍｇ／ｄＬであり、投与４８時間後はそれぞれ３３８、２８０及び２４５ｍｇ／ｄＬであった。なお、両腎摘ラットにおける化合物Ａ１の３０ｍｇ／ｋｇ単回静脈内投与の投与４８時間後の血漿中化合物Ａ１濃度は１８．８μｇ／ｍＬと推定され、血清ｉＰＴＨ濃度低下作用の５０％有効濃度EC_{50}値７５ｎｇ／ｍＬより十分高い濃度を維持していた。

[0134]　一方、比較化合物の０．３、１、３及び１０ｍｇ／ｋｇ投与によっても血清ｉＰＴＨ濃度は低下し、投与２４時間後の血清ｉＰＴＨ濃度の平均値はそれぞれ１２２、５２、２２及び１０４ｍｇ／ｄＬであり、投与４８時間後はそれぞれ５１０、２８０、４１及び２３０（ｎ＝１）ｍｇ／ｄＬであった。なお、両腎摘ラットにおける比較化合物の３ｍｇ／ｋｇ単回静脈内投与の投与４８時間後の血漿中比較化合物濃度は０．１３μｇ／ｍＬと推定され、血清ｉＰＴＨ濃度低下作用の５０％有効濃度EC_{50}値４０ｎｇ／ｍＬより十分高い濃度を維持していた。投与４８時間後の血清ｉＰＴＨ濃度と投与用量の反応関係について、ロジスティック曲線でカーブフィッティングを行った結果、化合物Ａ１及び比較化合物投与による血清ｉＰＴＨ濃度の下限値はそれぞれ２０３．０ｐｇ／ｍＬ及び４８．１８ｐｇ／ｍＬとシミュレートされた（図２－１）。

[0135] （２）両腎摘ラットの血清Ｃａ濃度

投与前（０時間）の全個体の血清Ｃａ濃度の平均値±標準誤差は１１．２５±０．２８ｍｇ／ｄＬであった。

化合物Ａ１の０．３、３及び３０ｍｇ／ｋｇ投与により血清Ｃａ濃度は低下し、投与２４時間後の平均値はそれぞれ９．０７、７．９７及び７．９９ｍｇ／ｄＬであり、投与４８時間後ではそれぞれ１０．２４、８．５５及び８．１４ｍｇ／ｄＬであった。

[0136] また、比較化合物の０．３、１、３及び１０ｍｇ／ｋｇ投与によっても血清Ｃａ濃度は低下し、投与２４時間後の血清Ｃａ濃度の平均値はそれぞれ８．３３、６．４２、６．８２及び６．９５ｍｇ／ｄＬであり、投与４８時間後はそれぞれ１０．４４、７．３３、５．８５及び６．６５（ｎ＝１）ｍｇ／ｄＬであった。

[0137] 投与４８時間後の血清Ｃａ濃度と投与用量の反応関係について、ロジスティック曲線でカーブフィッティングを行った結果、化合物Ａ１及び比較化合物投与による血清Ｃａ濃度の下限値はそれぞれ８．０７２ｍｇ／ｄＬ及び５．８８０ｍｇ／ｄＬとシミュレートされた（図２－２）。

[0138] （３）化合物Ａ１及び比較化合物単回投与後の両腎摘ラット生存数

各群の投与前の匹数は５匹であった。投与４８時間後に、媒体群及び化合物Ａ１投与群では全匹数の５匹が生存していたのに対し、比較化合物投与群では３ｍｇ／ｋｇ群が４匹、１０ｍｇ／ｋｇ群が１匹の生存数であった（図２－３）。

[0139] 化合物Ａ１は静脈内投与に用いられるＣａＳＲ活性化剤である。非臨床成績から主な排泄経路が腎排泄であることが示されており、正常ラットに静脈内投与した場合は速やかに血漿中から消失される。腎不全モデルラットにおいては、投与４８時間の血清ｉＰＴＨ及びＣａ濃度は十分な低下作用を示したが、用量増加に対するこれらの濃度低下作用は緩やかであった。

[0140] 一方、既に上市されている同じ作用機序を有するエテルカルセチドは、用量依存的に血清ｉＰＴＨ及びＣａ濃度を低下させたが、用量依存的に死亡ラ

ット数が増加した。

[0141] この結果から、化合物Ａ１は、エテルカルセチドと比較して血清ｉＰＴＨ及びＣａ濃度を生命維持に影響がでる程度まで下げないという有利な効果を有し、腎障害患者の血清ｉＰＴＨ及びＣａ濃度のコントロールに有用であることが示された。

[0142] 参考例３　化合物Ａ１のイヌに対する催吐性の検討

雄性ビーグル犬（ノーサンビーグル、月齢：１４～８７か月、体重：１０．２ｋｇ～１５．８ｋｇ）を用いたクロスオーバー試験を行った。参考例２で用いた化合物Ａ１の０．３、１、１０ｍｇ／ｋｇ溶液をボーラス投与（０．５ｍＬ／ｋｇ、１ｍＬ／ｓｅｃ）で、各用量３～６例のイヌに投与し、投与直後の嘔吐の有無について確認した。投与は１週間に１又は２回行い、投与間隔は２日以上設けた。投与は給餌前に実施した。

投与前、投与直後、投与後１５及び３０分の症状を観察した。

[0143] （結果）

結果を表１６－１に示す。

[0144] [表16-1]

表１６－１　嘔吐状況

	投与経路	用量 (mg/kg)	嘔吐例数/投与例数
化合物Ａ１	静脈内	0.3	0 / 3
		1	0 / 3
		10	1 / 6

[0145] イヌにおいて嘔吐例がない１ｍｇ／ｋｇ投与時は、C_0＝１８．８μＭであった。後述の参考例５からヒト有効投与用量を０．１ｍｇ／ｍａｎと仮定すると、全ドーズ同時フィッティングの解析結果から、C_0＝０．０４３６μＭであった。

[0146] 以上の結果から、化合物Ａ１における嘔吐作用の対ヒト薬効マージンは４

３０倍以上であることが分かった。

[0147] シナカルセトは悪心や嘔吐等の消化器症状が高頻度に発現することが知られており、継続的な投与の阻害要因となっている。これに対し、本化合物Ａ１は、イヌで嘔吐を発現する用量がヒトの投与用量と大きく異なるため、ヒトにおいて嘔吐等の副作用発現が少なく、安全であり、長期的投与に適した医薬組成物であるといえる。

[0148] 参考例４　ラットの腹腔内肥満細胞を用いたヒスタミン遊離試験

ＳＤ系雄性ラット（１０週齢）を用い、Kimura らの方法（Kimura T., Eur J Pharmacol. 2000 Nov 3;407(3):327-32.）に準じてラット腹腔肥満細胞を単離し、これらの肥満細胞に化合物Ａ１を投与することにより遊離ヒスタミンの量をLiu J らの方法（Liu J J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2014 Nov 15;971:35-42）に準じて測定し、ヒスタミン遊離に対する化合物Ａ１、比較化合物及び陽性対照であるCompound48/80による作用を比較した。すなわち、ＳＤ系ラットから腹腔細胞浮遊液を得た。細胞濃度０．４×１０^{5}細胞／ｍｌの腹腔細胞浮遊液に被験物質を添加し、３７℃で３０分間インキュベートした後、細胞上清中のヒスタミン濃度を測定した。なお、比較化合物としてエテルカルセチドを用い、化合物Ａ１及び比較化合物は参考例２と同様にして０．１μＭ～１０００μＭの各５群に調製したものを、Compound48/80（シグマ社製）は０．１ｍｇ／ｍｌ、１０．０ｍｇ／ｍｌの濃度で用いた。

[0149] 抑制率は下記の式により算出した。

抑制率（％）＝（各群のヒスタミン濃度（μM）－陰性対照群のヒスタミン濃度（μM））×100／（総ヒスタミン量測定群のヒスタミン濃度（μM）－陰性対照群のヒスタミン濃度（μM））

[0150] （結果）

図２－４に示すように、化合物Ａ１は、遊離ヒスタミンをほとんど惹起しないことが示された。一方、比較化合物は用量依存的に遊離ヒスタミン量が増加した。

[0151] エテルカルセチドは過敏性反応を発現する危険性が知られており、投与には十分な注意が必要とされる。これに対し、本化合物Ａ１は、過敏性反応の主な原因とされるヒスタミン遊離作用が低いため、過敏性反応を発現する可能性が低く、副作用が低減された医薬組成物であることが確認された。

[0152] 参考例５　臨床第Ｉ相試験及び臨床有効量の設定

（１）臨床第Ｉ相試験（Ｐ１）

日本人の健康成人男性３２例に、絶食下で０．０１ｍｇ、０．１ｍｇ、１．０ｍｇ及び２．５ｍｇの被験薬（化合物Ａ１）を単回静脈内投与し、薬物動態、薬力学及び安全性について、プラセボを対照として二重盲検比較試験で検討を行った。なお、治験薬は、下記で調整した化合物Ａ１のバイアル製剤より、投与用量に応じて必要用量を注射用滅菌水で希釈し、注射筒に充填して投与した。

[0153] （化合物Ａ１のバイアル製剤）

注射用滅菌水１０ｍＩ中に脱水物に換算した化合物Ａ１を１００ｍｇ、添加剤として塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム十二水和物及びリン酸二水素ナトリウム二水和物を溶解し封入するバイアル製剤。

（ここで、本発明は、参考例５に具体的に記載の化合物Ａ１のバイアル製剤を除く態様も包含し得る。）

[0154] （プラセボ）

化合物Ａ１を含有しない注射用滅菌水１０ｍＩ封入するバイアル製剤

[0155] （結果）

健康成人男子を対象とした第Ｉ相試験において、プラセボを対照とし、０．０１ｍｇ、０．１ｍｇ、１．０ｍｇ及び２．５ｍｇの化合物Ａ１を単回静脈内投与した結果、血漿中にはほぼ未変化体として存在し、速やかに消失した。また、投与用量に対してほとんどが未変化体のまま尿中へ排泄されたことから、未変化体の主な消失経路が腎排泄であることが示された。薬力学的評価において、０．０１ｍｇ投与群より投与前と比較して血清ｉＰＴＨ濃度の低下が確認され、投与用量の上昇によって血清ｉＰＴＨ濃度が低下した時

間が持続した。安全性については、１．０ｍｇ投与群以上で嘔吐等非重篤・軽度の副作用が認められたが、その他に問題となる事象は認められなかった。

[0156] （２）臨床有効量の決定

Ｐ１の結果から臨床有効投与用量を予測するためにＰＫ／ＰＤ解析を実施した。投与用量２．５ｍｇの結果は過剰投与であることが推定されたため解析から除外し、投与用量０．０１ｍｇ、０．１ｍｇ及び１ｍｇにおけるＰＫ（血漿中濃度平均値）及びＰＤ（ｉＰＴＨの平均値をプラセボ群、及び０時間値でノーマライズした値）データを使用した。ＰＫ／ＰＤ解析にはリバウンドを組み入れた間接反応モデルを使用した。

Ｐ１における３投与用量（０．０１ｍｇ、０．１ｍｇ及び１ｍｇ）のＰＫの結果から、３－コンパートメントモデルによる３投与用量同時解析を実施しＰＫパラメータを算出した（図２－５及び表１６－２）。

[0157] [表16-2]

表１６－２　３－コンパートメントモデルを用いたＰ１血漿中濃度推移の３投与用量同時フィッティングによるＰＫパラメータ

	PK パラメータ （±標準誤差）
Vd (mL/kg)	90.9±11.4
Ke (hr-1)	1.28±0.15
K12 (hr-1)	0.658±0.136
K21 (hr-1)	0.819±0.049
K13 (hr-1)	4.42±1.80
K31 (hr-1)	6.89±1.33

[0158] 算出したＰＫパラメータを入力関数とし、リバウンドを組み入れた間接反応モデル（図２－６）によるＰＫ／ＰＤ解析を実施し、健康成人におけるEC_{50}値を算出した（図２－７及び表１６－３）。

[0159]

[表16-3]

表１６－３　リバウンドを組み入れた間接反応モデルを用いたＰ１のＰＫ／ＰＤ解析によるＰＤパラメータ

	PD パラメータ（±標準誤差）
EC50 (ng/mL)	0.421±0.167
Emax (ratio)	0.920±0.027

[0160]　算出した健康成人におけるＥＣ$_{50}$値、並びに、正常ラット及びアデニンモデルラット（病態モデルラット）における同様の解析結果から、腎不全患者におけるＥＣ$_{50}$値を推定した。まず、ラットにおいて同様にＥＣ$_{50}$値を算出したところ、正常ラットでは＜２２．９ｎｇ／ｍＬ、アデニンモデルラットでは７４．８ｎｇ／ｍＬとなった。ラットでの正常、病態におけるＥＣ$_{50}$値の相異は、正常と病態で大きく異なるＰＫ推移に起因するものと考えられることから、ヒトにおいても同様の傾向が得られると推察される。従って、健常及び腎不全患者間におけるＥＣ$_{50}$値のｓｃａｌｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒとして、「＞３．３」を設定した。このｓｃａｌｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒをヒトに適用することにより、腎不全患者におけるＥＣ$_{50}$値として＞１．４ｎｇ／ｍＬを推定した。

[0161]　ＰＫフィッティングの結果、及びＰＫ－ｓｉｍ（登録商標）より算出された本薬の腎消失の寄与率（３．２％）を用いて、腎不全患者におけるＰＫ予測シミュレーションを実施した。本ＰＫ予測シミュレーションと、先に推定した腎不全患者におけるＥＣ$_{50}$値＞１．４ｎｇ／ｍＬを用いて、腎不全患者において本薬の血漿中濃度が、ＥＣ$_{50}$値を７２時間維持できる投与用量を予測し、推定臨床有効投与用量とすることとした。その結果、０．０６ｍｇ／ｍａｎ投与時に、７２時間、１．４ｎｇ／ｍＬを上回ると見積もられた（図２－８）。ＥＣ$_{50}$値は１．４ｎｇ／ｍＬを上回ると推定されていることを考慮し、臨床有効投与用量＝０．１ｍｇ／ｍａｎと予測した。

[0162] 参考例６　臨床第Ｉ／ＩＩ相試験

維持血液透析下のＳＨＰＴ患者を対象として、化合物Ａ１の単回又は反復

静脈内投与時の薬物動態、薬力学及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施して検討した。

[0163] 単回投与：投与用量は参考例５で算出した臨床有効投与用量に基づき０．０２５ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．４ｍｇ、０．６ｍｇ、０．８ｍｇの７ＳｔｅｐとしＴ。治験薬は治験薬投与日の透析終了後２時間以上４時間以内にできるだけゆっくりと６０秒以内で静脈内に投与した。なお、治験薬は、下記で調整した化合物Ａ１のバイアル製剤より、投与用量に応じて必要用量を注射用滅菌水で希釈し、注射筒に充填して投与した。

[0164] 反復投与：投与用量は参考例５で算出した臨床有効投与用量に基づき０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．２ｍｇの３ＳｔｅｐとＴ。治験薬は治験薬投与開始日より週３回２２日間（計９回投与）、透析終了直前に透析回路静脈側に注入（静注）した。なお、治験薬は、下記で調整した化合物Ａ１のバイアル製剤より、投与用量に応じて必要用量を注射用滅菌水で希釈し、注射筒に充填して投与した。

[0165] 所定の評価スケジュールに従い、各種評価項目を評価した。

[0166] （化合物Ａ１のバイアル製剤）

注射用滅菌水１０ｍｌ中に脱水物に換算した化合物Ａ１を１ｍｇ、添加剤として塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム十二水和物及びリン酸二水素ナトリウム二水和物を溶解し封入するバイアル製剤。

（ここで、本発明は、参考例６に具体的に記載の化合物Ａ１のバイアル製剤を除く態様も包含し得る。）

[0167] （プラセボ）

化合物Ａ１を含有しない注射用滅菌水１０ｍｌ封入するバイアル製剤

[0168] （結果）

（１）単回投与４４例（化合物Ａ１投与群：２９例、プラセボ投与群：１５例）

薬物動態評価：血漿中化合物Ａ１のＣｍａｘ及びＡＵＣは投与用量の増加に伴い増加した。ｔ１／２は６５．０～１２２時間であった。投与６６時間

後に血液透析を実施した結果、透析直後の血漿中化合物Ａ１濃度は透析直前の値より７５～８１％低下していた。

血清ｉＰＴＨ濃度：単回投与により血清ｉＰＴＨ濃度は、化合物A１投与群において投与直後より低下し、投与６６時間後（透析直前）までその効果を維持した。なお、当該血清ｉＰＴＨ濃度変化率は投与６６時間後において、０．０２５ｍｇ投与群で２７％、０．０５ｍｇ投与群で４８％、０．１ｍｇ投与群で４４％、０．２ｍｇ投与群で５７％、０．４ｍｇ投与群で７８％、０．６ｍｇ投与群で６９％、０．８ｍｇ投与群で６６％低下した。

安全性：単回投与において、因果関係ありと判断された嘔吐が０．４ｍｇ投与群 以上の用量で認められ、悪心が０．６ｍｇ投与群で認められたが、いずれも非重篤、軽度な事象であり、その他に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

[0169] （２）反復投与３９例（化合物Ａ１投与群：２８例、プラセボ投与群：１１例）

薬物動態評価：反復投与において、血漿中には主に未変化体として存在した。また、最大透析間隔後における透析前化合物Ａ１トラフ濃度は概ね一定であったことから、反復投与によって透析前の血漿中化合物Ａ１トラフ濃度は上昇しないことが示された。すなわち、本発明の医薬組成物は、透析により速やかに除去され蓄積性がないことがわかった。

[0170] 血清ｉＰＴＨ濃度：反復投与により血清ｉＰＴＨ濃度は、化合物Ａ１投与群において試験期間中低下し、その効果を維持した。なお、当該血清ｉＰＴＨ濃度変化率は試験２２日目（９回目の化合物Ａ１投与の３日後）において、０．０５ｍｇ投与群で８％、０．１ｍｇ投与群で２５％、０．２ｍｇ投与群で３６％低下していた。

[0171] 安全性：反復投与において、補正Ｃａ減少が０．２ｍｇ投与群、０．０５ｍｇ投与群で認められたが、いずれの症例においても軽度で、安全性上重大な問題に至るようなことはなかった。０．１ｍｇ投与群の症例では、補正Ｃａ減少は認められなかった。

[0172] 上記結果から、本発明の医薬組成物は、日本人に対しては成人１日あたり０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇの範囲内において用いられる場合、副作用が少なく、二次性副甲状腺機能亢進症の予防又は治療剤として有用であることが示された。

産業上の利用可能性

[0173] 本発明の医薬組成物は、安定生が良好である、維持透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療剤を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] ３－｛［（２Ｓ）－２－アミノ－２－カルボキシエチル］カルバモイルアミノ｝－５－クロロ－４－メチルベンゼンスルホン酸、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含み、８．０以下のｐＨを有する医薬組成物。

[請求項2] ｐＨ調節剤及び／又は緩衝剤を含む、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] ｐＨ調節剤が、酢酸、クエン酸、コハク酸、及び酒石酸から選択される有機酸及びそれらの塩類；塩酸及びリン酸から選択される無機酸及びそれらの塩類；並びに、水酸化ナトリウム及びアンモニア水から選択される無機塩基からなる群から選択される１種又は２種以上の組合せである、請求項１又は２に記載の医薬組成物。

[請求項4] ｐＨ調節剤が、リン酸及びその塩類から選択される１種又は２種以上の組合せである、請求項１～３のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項5] ｐＨ調節剤が、リン酸一水素ナトリウム水和物及びリン酸二水素ナトリウムである、請求項１～４のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項6] ５．０～７．５のｐＨを有する、請求項１～５のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項7] ６．０～７．０のｐＨを有する、請求項１～６のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項8] 医薬的に許容し得る等張化剤を含む、請求項１～７のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項9] 等張化剤が、塩化ナトリウム、Ｄ－マンニトール、グリセリン、濃グリセリン、ブドウ糖、及びプロピレングリコールからなる群から選択される１種又は２種以上の組合せである、請求項８に記載の医薬組成物。

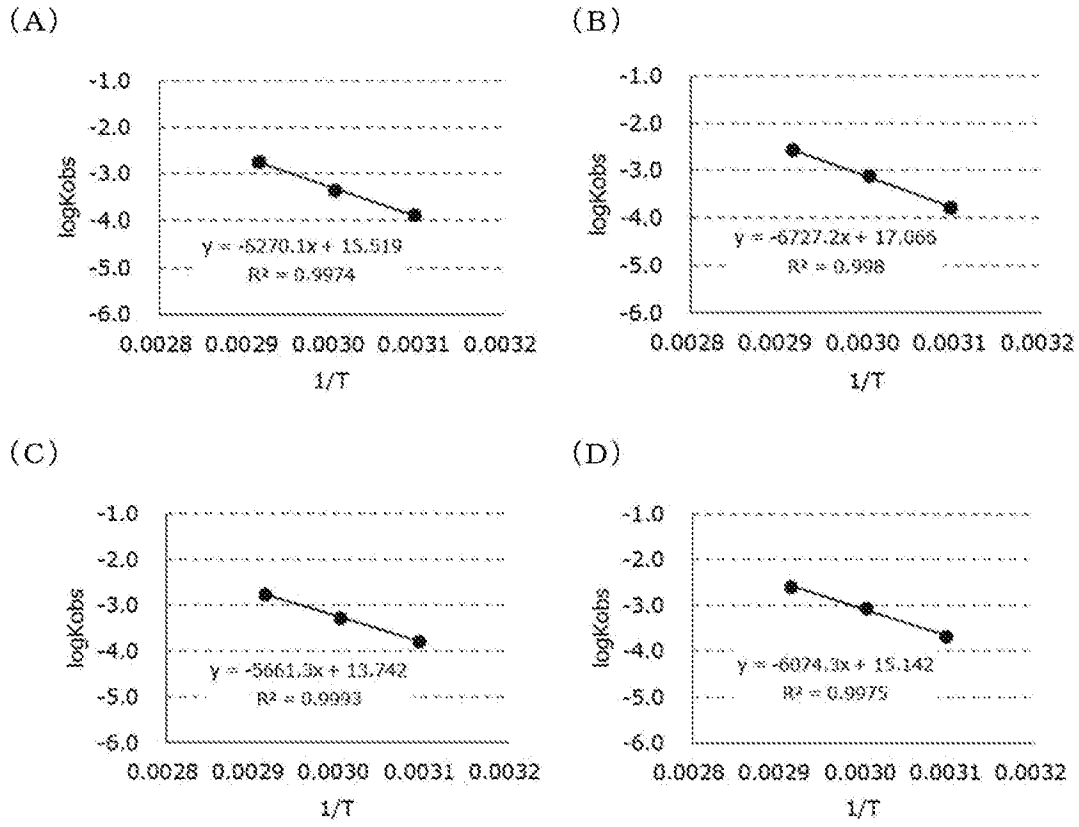
[請求項10] 等張化剤が、塩化ナトリウムである、請求項９に記載の医薬組成物。

[請求項11] 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の成人患者に対し、有効成分が１日あたり０．０２５ｍｇ～０．８ｍｇの用量で透析終了時に静脈内投与されるように用いられる、請求項１～１０のいずれかに記載の医薬組成物。

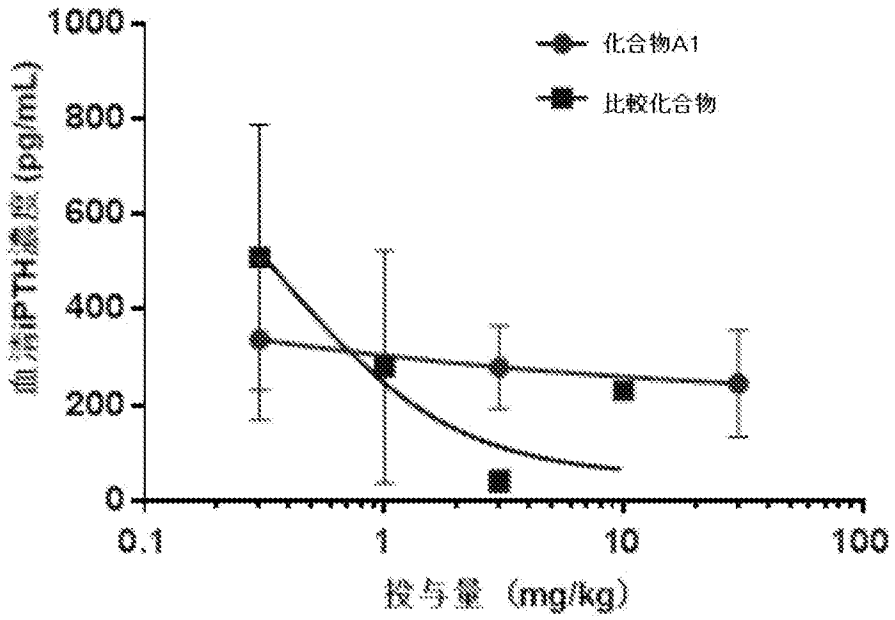
[請求項12] 前記用量が０．０５ｍｇ～０．２ｍｇである、請求項１１に記載の医薬組成物。

[請求項13] 前記透析終了時が、週３～５回の透析スケジュールにおける各透析の終了時である、請求項１１又は１２に記載の医薬組成物。

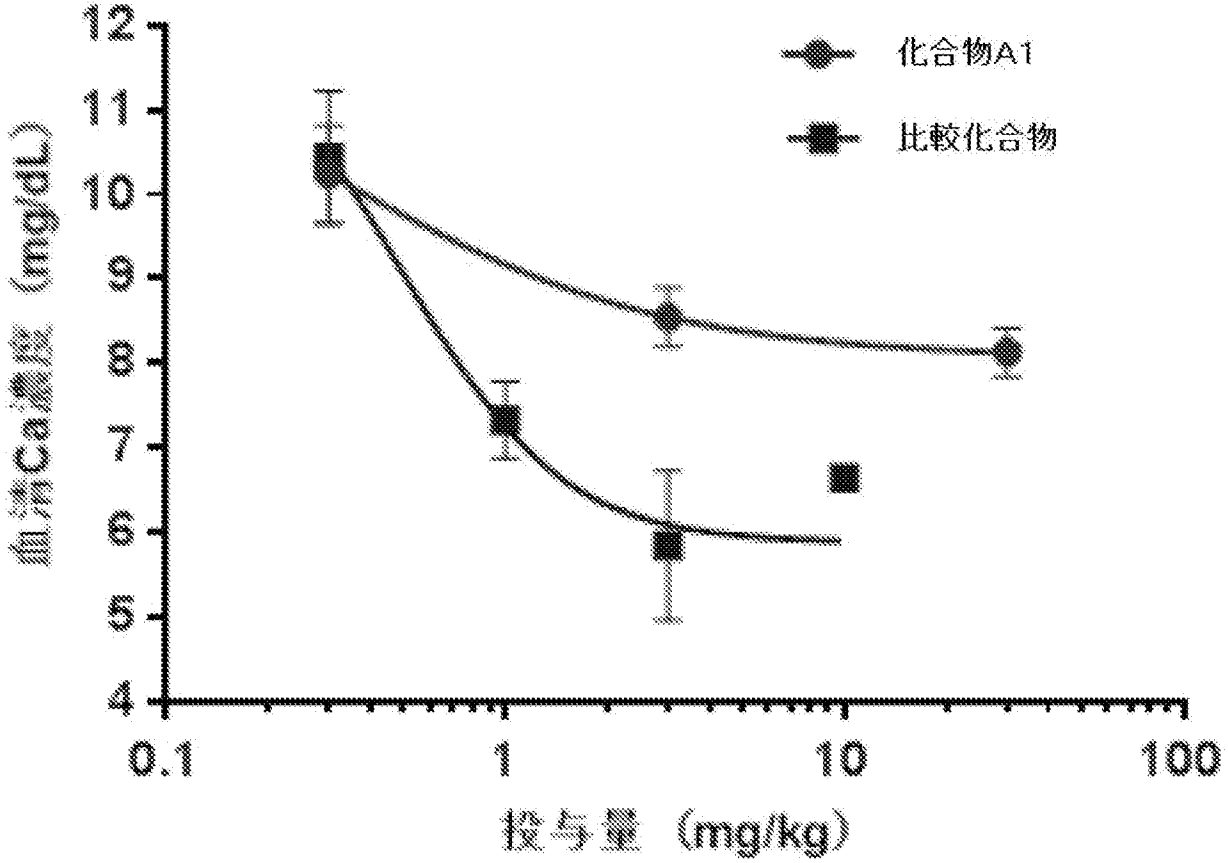
[図1]


(A)
(B)
(C)
(D)
logKobs
1/T
y = -6270.1x + 15.519
R² = 0.9974
y = -6727.2x + 17.066
R² = 0.998
y = -5661.3x + 13.742
R² = 0.9993
y = -6074.3x + 15.142
R² = 0.9979
-1.0
-2.0
-3.0
-4.0
-5.0
-6.0
0.0028 0.0029 0.0030 0.0031 0.0032

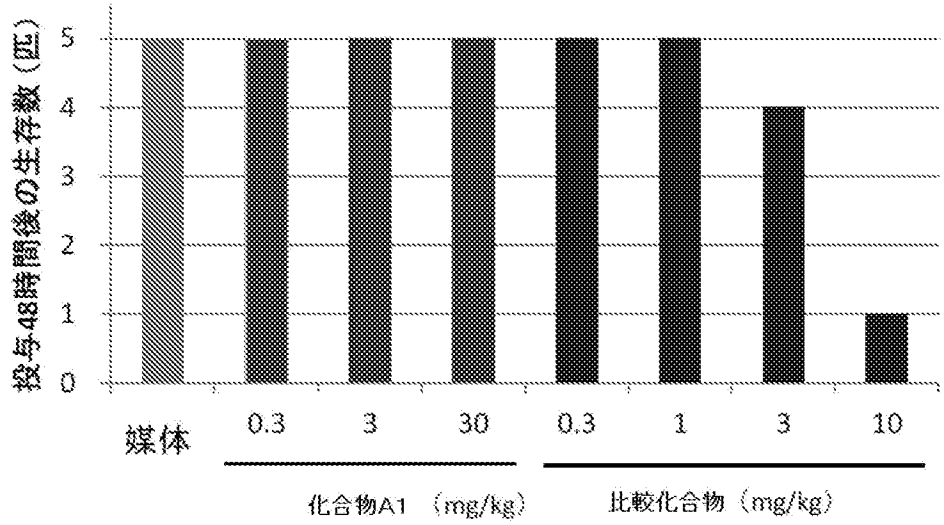
[図2-1]


化合物A1
比較化合物
血漿iPTH濃度 (pg/mL)
1000
800
600
400
200
0
0.1
1
10
100
投与量 (mg/kg)

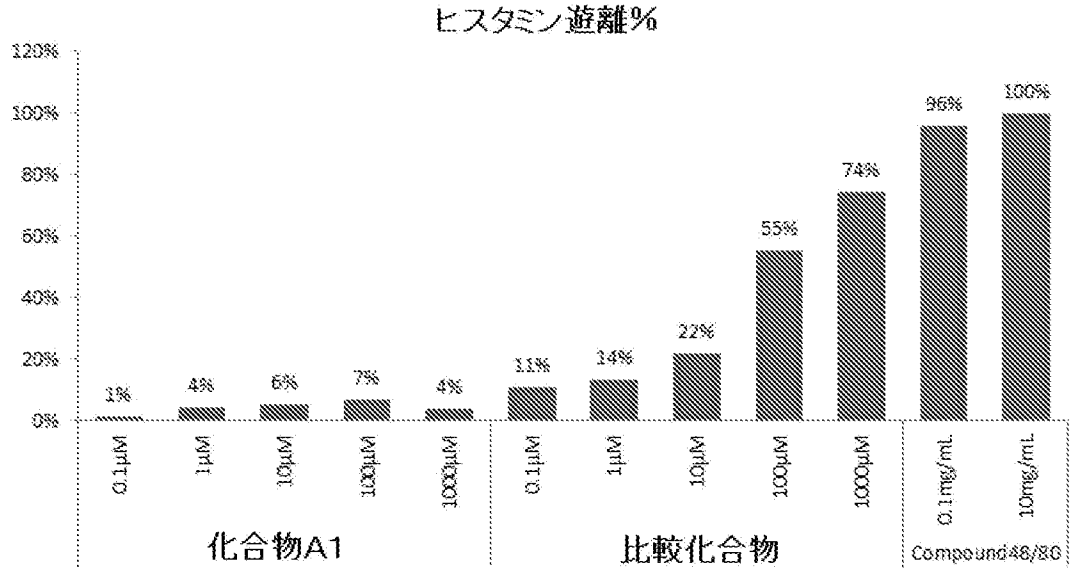
[図2-2]


化合物A1
比較化合物
血清Ca濃度（mg/dL）
12
11
10
9
8
7
6
5
4
0.1
1
10
100
投与量（mg/kg）

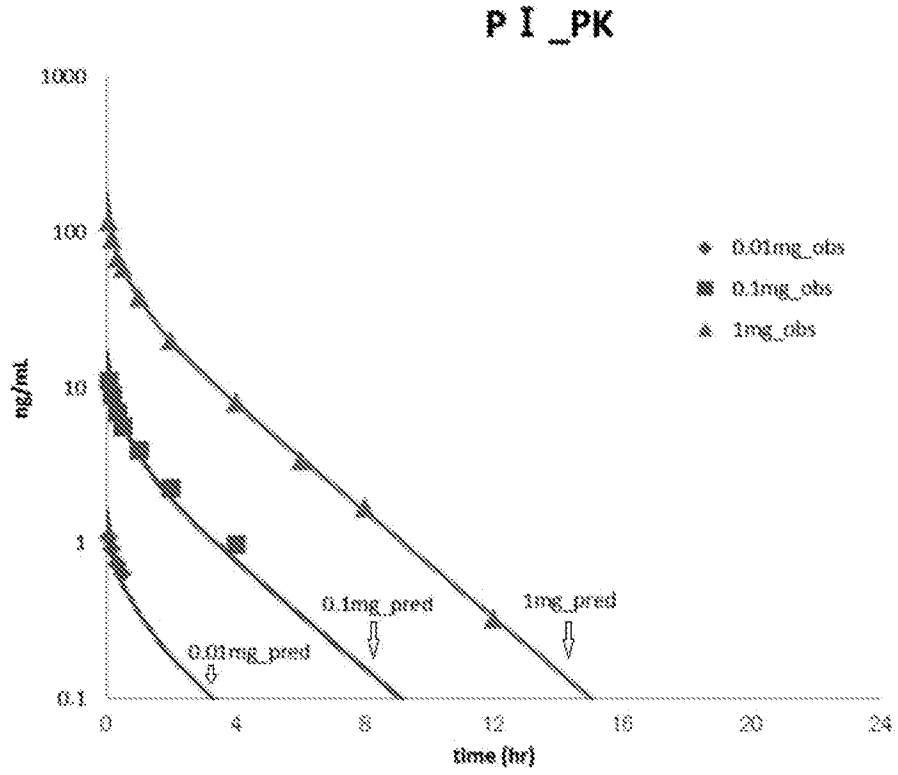
[図2-3]


投与48時間後の生存数（匹）
5
4
3
2
1
0
媒体
0.3
3
30
0.3
1
3
10
化合物A1 （mg/kg）
比較化合物（mg/kg）

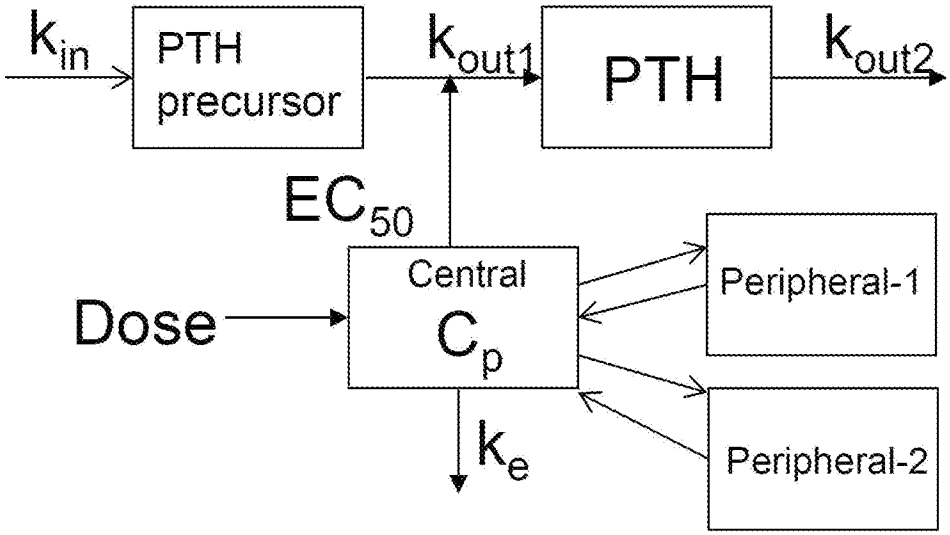
[図2-4]


ヒスタミン遊離%
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
1%
4%
6%
7%
4%
11%
14%
22%
55%
74%
96%
100%
0.1μM
1μM
10μM
100μM
1000μM
0.1μM
1μM
10μM
100μM
1000μM
0.1mg/mL
10mg/mL
化合物A1
比較化合物
Compound48/80

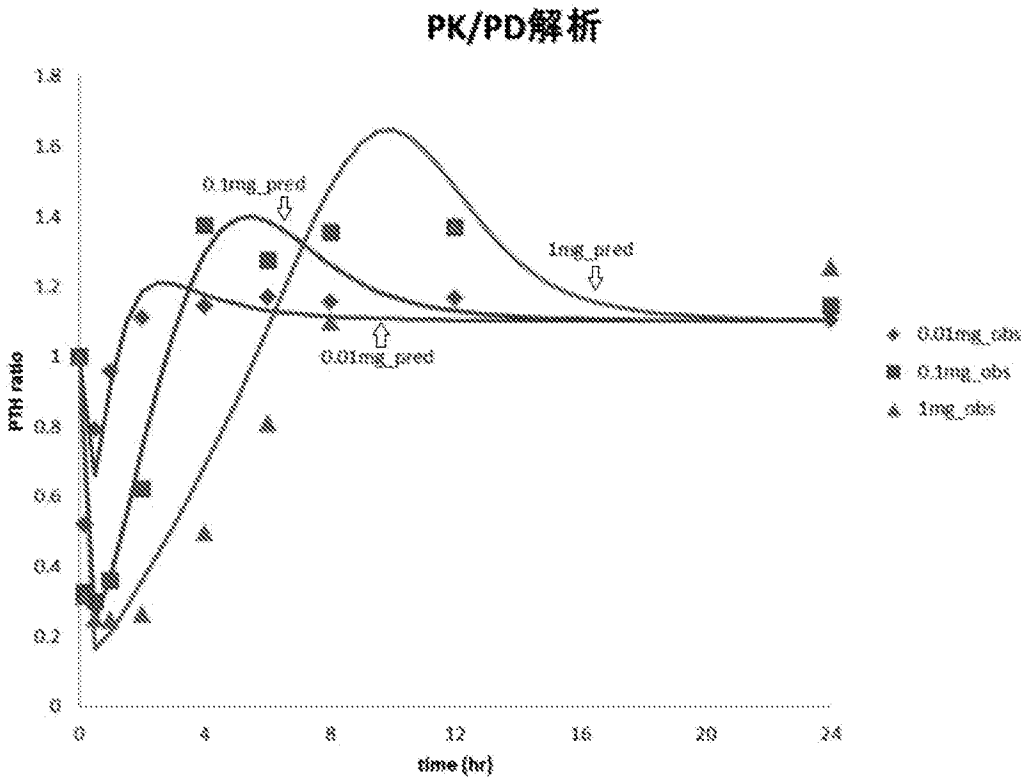
[図2-5]


PI_PK
1000
100
10
1
0.1
ng/mL
0.01mg_obs
0.1mg_obs
1mg_obs
0.1mg_pred
1mg_pred
0.01mg_pred
0
4
8
12
16
20
24
time (hr)

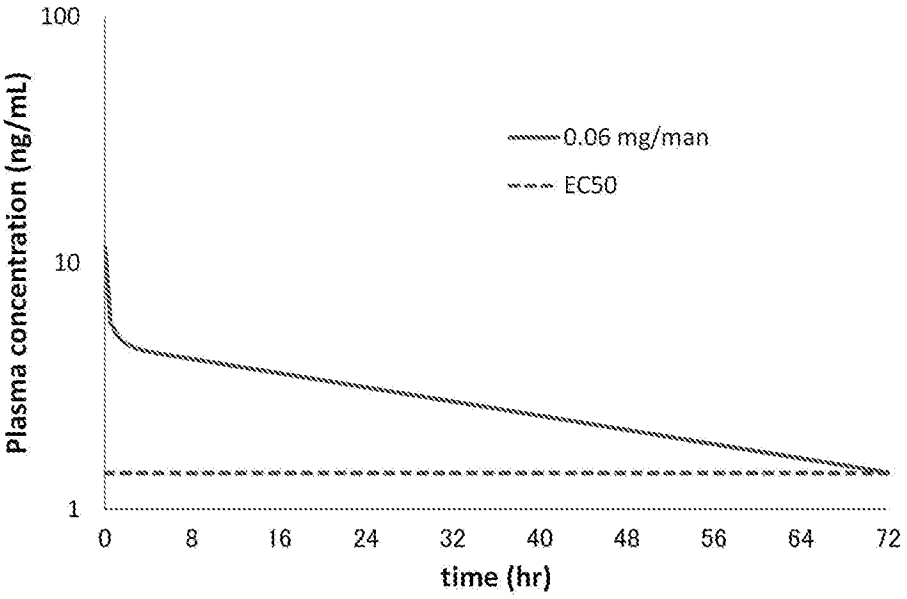
[図2-6]


k_{in}
PTH precursor
k_{out1}
PTH
k_{out2}
EC_{50}
Central
C_p
Dose
Peripheral-1
Peripheral-2
k_e

[図2-7]


PK/PD解析
PTH ratio
time (hr)
0.1mg_pred
1mg_pred
0.01mg_pred
0.01mg_obs
0.1mg_obs
1mg_obs

[図2-8]


100
10
1
Plasma concentration (ng/mL)
0.06 mg/man
EC50
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
time (hr)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/015129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61P 5/18(2006.01)i; A61P 43/00 (2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/02 (2006.01)i; A61K 47/10 (2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 31/198(2006.01)i
FI: A61K31/198; A61K9/08; A61K47/12; A61K47/02; A61K47/26; A61K47/10; A61P43/00 111; A61P5/18
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)
A61P5/18; A61P43/00; A61K9/08; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/26; A61K31/198

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

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 2013-63971 A (AJINOMOTO CO., INC.) 11.04.2013 (2013-04-11) claims 1, 3-4, paragraphs [0002], [0011], [0061], [0065], production example 14, examples I, II, III	1-4, 6-13 5-13
X Y A	WO 2011/108724 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 09.09.2011 (2011-09-09) claims, paragraphs [0006], [0069], [0075], example 14, test example 1	1-4, 6-10 5-10 11-13
Y A	WO 2014/119643 A1 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07.08.2014 (2014-08-07) paragraph [0041]	5-13 1-4
P, X	JP 2019-112396 A (EA PHARMA CO., LTD.) 11.07.2019 (2019-07-11) claims, examples	1-13
A	WO 2016/194881 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 08.12.2016 (2016-12-08) claims, example 3	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☒ 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
02 June 2020 (02.06.2020)	16 June 2020 (16.06.2020)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application no.
PCT/JP2020/015129

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2013-63971 A	11 Apr. 2013	(Family: none)	
WO 2011/108724 A1	09 Sep. 2011	US 2013/0072491 A1 claims, paragraphs [0010], [0232], [0239], example 14, test example 1 EP 2543660 A1	
WO 2014/119643 A1	07 Aug. 2014	US 2015/0366969 A1 paragraph [0034] EP 2952189 A1	
JP 2019-112396 A	11 Jul. 2019	WO 2019/124411 A claims, examples	
WO 2016/194881 A1	08 Dec. 2016	US 2018/0079715 A1 claims, example 3	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/015129

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61P 5/18(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 31/198(2006.01)i
FI: A61K31/198; A61K9/08; A61K47/12; A61K47/02; A61K47/26; A61K47/10; A61P43/00 111; A61P5/18

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））

A61P5/18; A61P43/00; A61K9/08; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/26; A61K31/198

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	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

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	関連する請求項の番号
X	JP 2013-63971 A (味の素株式会社) 11.04.2013 (2013-04-11) 請求項1,3-4,[0002],[0011],[0061],[0065],製造例14,実施例I,II,III	1-4,6-13
Y		5-13
X	WO 2011/108724 A1 (味の素株式会社) 09.09.2011 (2011-09-09) 請求の範囲,[0006],[0069],[0075],実施例14,試験例1	1-4,6-10
Y		5-10
A		11-13
Y	WO 2014/119643 A1 (千寿製薬株式会社) 07.08.2014 (2014-08-07) [0041]	5-13
A		1-4
P, X	JP 2019-112396 A (ＥＡファーマ株式会社) 11.07.2019 (2019-07-11) 特許請求の範囲,実施例	1-13
A	WO 2016/194881 A1 (味の素株式会社) 08.12.2016 (2016-12-08) 特許請求の範囲,実施例3	1-13

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ 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抵触するものではなく、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	国際調査報告の発送日
02.06.2020	16.06.2020

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
松村　真里 4C 5375
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/015129

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2013-63971 A	11.04.2013	（ファミリーなし）	
WO 2011/108724 A1	09.09.2011	US 2013/0072491 A1 請求の範囲,[0010],[0232], [0239],実施例14,試験例1 EP 2543660 A1	
WO 2014/119643 A1	07.08.2014	US 2015/0366969 A1 [0034] EP 2952189 A1	
JP 2019-112396 A	11.07.2019	WO 2019/124411 A 特許請求の範囲,実施例	
WO 2016/194881 A1	08.12.2016	US 2018/0079715 A1 特許請求の範囲,実施例3	