



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0004643  
(43) 공개일자 2022년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/194 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 7/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
A61K 31/194 (2013.01)  
A61P 13/12 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2021-7034629

(22) 출원일자(국제) 2020년04월24일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2021년10월25일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/017690

(87) 국제공개번호 WO 2020/222302  
국제공개일자 2020년11월05일

(30) 우선권주장  
JP-P-2019-086945 2019년04월28일 일본(JP)  
JP-P-2019-119297 2019년06월27일 일본(JP)

(71) 출원인  
고쿠리츠다이가쿠호진 도호쿠다이가쿠  
일본 미야기켄 센다이시 아오바쿠 가타히라 2쵸메  
1방 1고

닛뽕 케미파 가부시카가이사  
일본 도쿄도 지요다꾸 이와모토쵸 2쵸메 2-3

(72) 발명자  
아베 미치아키  
일본 미야기켄 센다이시 아오바쿠 가타히라 2쵸메  
1방 1고 고쿠리츠다이가쿠호진 도호쿠다이가쿠 나  
이

고시바 세이조  
일본 미야기켄 센다이시 아오바쿠 가타히라 2쵸메  
1방 1고 고쿠리츠다이가쿠호진 도호쿠다이가쿠 나  
이  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **신규 의약 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 빈혈을 수반하는 만성 신장병에 있어서의 아시도시스의 치료 또는 예방용 의약 조성물로서, 정제인, 의약 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61P 7/06** (2018.01)

(72) 발명자

**니시오카 고이치로**

일본 도쿄도 지요다쿠 이와모토쵸 2쵸메 2-3 닛뵙  
케미과 가부시키키가이샤 나이

**가와구치 가즈히코**

일본 도쿄도 지요다쿠 이와모토쵸 2쵸메 2-3 닛뵙  
케미과 가부시키키가이샤 나이

**야마사키 사토미**

일본 도쿄도 지요다쿠 이와모토쵸 2쵸메 2-3 닛뵙  
케미과 가부시키키가이샤 나이

**테라나카 야스유키**

일본 도쿄도 지요다쿠 이와모토쵸 2쵸메 2-3 닛뵙  
케미과 가부시키키가이샤 나이

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 빈혈을 수반하는 만성 신장병에 있어서의 아시도시스의 치료 또는 예방용 의약 조성물.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그 수화물 또는 그것들의 혼합물이 1 ~ 3 g/일로 투여되는, 의약 조성물.

#### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그 수화물 또는 그것들의 혼합물이 1 ~ 1.5 g/일로 투여되는, 의약 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술분야

[0001] 본 발명은, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 신규 의약 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자의 아시도시스의 억제용, 빈혈 억제용, 혈중 철 농도의 저하 억제용, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제용의 의약 조성물에 관한 것이다.

[0002] 본원은, 2019년 4월 28일에, 일본에 출원된 특원 2019-86945호, 및 2019년 6월 27일에, 일본에 출원된 특원 2019-119297호에 기초하여 우선권을 주장하고, 그 내용을 여기에 원용한다.

#### 배경기술

[0003] 투석이나 이식을 필요로 하는 말기 신부전 (end-stage kidney disease : ESKD) 환자는 세계적으로 증가하고 있다. 일본에 있어서도 증가 경향에 있고, 2014년 말의 투석 환자수는 32 만명이 되어 있다.

[0004] 이 ESKD 의 예비군으로서 인식되고 있는 것이 만성 신장병 (CKD) 이다. CKD 는, 원질환을 불문하고, 만성으로 경과하는 신장병을 포괄하는 개념으로서, 사구체 여과량 (GFR) 으로 나타내는 신장 기능의 저하가 있거나, 또는 신장의 장애를 시사하는 소견이 만성적 (3 개월 이상) 으로 지속되는 병태 모두를 포함하는 개념이다. CKD 는 ESKD 로의 진행 리스크일 뿐만 아니라, 심혈관 질환 (CVD) 등의 강력한 발증 리스크인 것으로부터, CKD 를 조기에 발견하여 적절한 치료를 실시하는 것은 매우 중요하다. 지금까지 많은 CKD 치료법이 확립되어 있지만, 아직 불충분하여, 추가적으로 신장 보호제의 개발이 요구되고 있다.

[0005] 진행된 CKD 환자에서는 혈중의 중탄산 이온 ( $\text{HCO}_3^-$ ) 농도가 낮아져, 대사성 아시도시스를 발증하는 것으로부터, 탄산수소나트륨이나 시트르산 제제 등의 알칼리성화제가 투여된다. 그리고, 알칼리성화제인 탄산수소나트륨의 투여에 의해 CKD 의 진행이 억제되는 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 1). 또한, 단백질 과부하에 의해 야기되는 네프로제 동물 모델에 있어서, 탄산수소나트륨의 경구 투여가, 산성뇨에 의한 요 세관 세포 장애를 억제하는 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 2). 또한, 조기의 CKD 환자에게 알칼리성화제를 투여함으로써, 신장 장애의 진행을 억제하는 것, 및 요독증 물질의 혈중 농도를 저하시키는 것이 알려져 있다 (특허문헌 1 및 2).

[0006] 한편, CKD 환자에 있어서는, 에리트로포에틴 결핍을 주요인으로 하여 빈혈을 자주 합병한다. 또한, 철의 대사에 영향을 주는 요인이 많아, 혈중의 철 농도, 페리틴 농도의 저하가 확인된다. 그러나, CKD 의 환자에게 알칼리성화제를 투여함으로써, 혈중 철 농도의 저하 억제, 혈중 페리틴 농도의 저하 억제가 가능한 것은 알려져

있지 않다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0007] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2018/193648호
- (특허문헌 0002) 국제 공개 제2018/193752호

**비특허문헌**

- [0008] (비특허문헌 0001) Brito-Ashurst, I. D., et al. : Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J. Am. Soc. Nephrol., 20 : 2075 - 2084, 2009.
- (비특허문헌 0002) Souma T., et al. : Luminal alkalinization attenuates proteinuria-induced oxidative damage in proximal tubular cells. J. Am. Soc. Nephrol., 22 : 635 - 648, 2011.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0009] 본 발명의 과제의 하나는, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자의 아시도시스의 치료 혹은 예방에 유용한 의약을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 하나의 과제는, 빈혈 억제 (예를 들어, 신성 빈혈 억제, 철 결핍성 빈혈 억제) 에 유용한 의약을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 하나의 과제는, 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제에 유용한 의약을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 하나의 과제는, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자의 아시도시스 억제용, 빈혈 억제용 (예를 들어, 신성 빈혈 억제용, 철 결핍성 빈혈 억제용), 혈중 철 농도의 저하 억제용, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제용의 식품을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0010] 본 발명자들은, 상기 과제를 달성하기 위해서 예의 검토를 실시한 결과, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는 조성물이, 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제에 유용한 것을 알아내고, 당해 약제가, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자 혹은 빈혈을 수반하는 급성 신장병 환자의 아시도시스 억제, 또는 빈혈 억제 (예를 들어, 신성 빈혈 억제, 철 결핍성 빈혈 억제) 에 유용한 것을 알아내고, 본 발명을 완성시켰다.
- [0011] 본 발명은 하나의 측면에 있어서, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 빈혈 억제용 의약 조성물을 제공한다.
- [0012] 본 발명은 하나의 측면에 있어서, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자 또는 빈혈을 수반하는 급성 신장병 환자의 아시도시스 억제용 의약 조성물을 제공한다.
- [0013] 본 발명은 하나의 측면에 있어서, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 탄산수소나트륨과 비교한 혈중 철 농도의 저하 억제용, 또는 탄산수소나트륨과 비교한 혈중 페리틴 농도의 저하 억제용 의약 조성물을 제공한다.
- [0014] 본 발명은 하나의 측면에 있어서, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자 혹은 빈혈을 수반하는 급성 신장병 환자의 아시도시스 억제, 또는 빈혈 억제에 유용한 식품을 제공한다.
- [0015] 본 발명은 하나의 측면에 있어서, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 탄산수소나트륨과 비교한 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 탄산수소나트륨과

비교한 혈중 페리틴 농도의 저하 억제에 유용한 식품을 제공한다.

**발명의 효과**

- [0016] 본 발명이 제공하는 의약 조성물 또는 식품 조성물 등에 의해, 포유 동물에 있어서, 탄산수소나트륨과 비교한 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 탄산수소나트륨과 비교한 혈중 페리틴 농도의 저하 억제가 가능하다.
- [0017] 본 발명이 제공하는 의약 조성물 또는 식품 조성물 등에 의해, 포유 동물에 있어서, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자 혹은 빈혈을 수반하는 급성 신장병 환자의 아시도시스의 억제, 또는 빈혈 억제가 가능하다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0018] 1. 의약 조성물
- [0019] 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 유효 성분으로서, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0020] 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염의 예로는, 시트르산알칼리 금속염을 들 수 있다. 시트르산알칼리 금속염의 예로는, 시트르산삼칼륨 (이하, 시트르산칼륨이라고 칭한다) 및 시트르산삼나트륨 (이하, 시트르산나트륨이라고 칭한다) 을 들 수 있고, 각각 안정적인 시트르산칼륨의 1 수화물 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 및 시트르산나트륨의 2 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 등의 수화물이어도 된다. 시트르산의 예로는, 한정은 되지 않지만, 무수 시트르산을 들 수 있다.
- [0021] 본 발명이 제공하는 의약 조성물에 포함되는, 바람직한 유효 성분의 예로는, 시트르산나트륨, 시트르산칼륨 혹은 그 수화물 또는 그것들의 혼합물을 들 수 있고, 예를 들어, 시트르산칼륨의 1 수화물 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 및 시트르산나트륨의 2 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 의 혼합물이어도 된다. 시트르산칼륨의 1 수화물 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 및 시트르산나트륨의 2 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 의 혼합 비는, 당업자가 적절히 설정할 수 있고, 예를 들어, 시트르산칼륨의 1 수화물과 시트르산나트륨의 2 수화물의 몰비를, 시트르산칼륨의 1 수화물 1 에 대하여 시트르산나트륨의 2 수화물을 0.01 ~ 100 으로 할 수 있다. 시트르산칼륨 (예를 들어, 시트르산칼륨의 1 수화물) 과 시트르산나트륨 (예를 들어, 시트르산나트륨의 2 수화물) 의 몰비는 당업자가 적절히 설정할 수 있고, 예를 들어, 0.85 : 1.15 ~ 1.15 : 0.85, 0.90 : 1.10 ~ 1.10 : 0.90, 0.95 : 1.05 ~ 1.05 : 0.95, 또는 0.99 : 1.01 ~ 1.01 : 0.99 로 해도 되고, 1 : 1 이 바람직하다.
- [0022] 또한, 본 발명이 제공하는 의약 조성물에 포함되는 유효 성분의 다른 예에는, 시트르산나트륨 또는 그 수화물을 들 수 있고, 예를 들어, 시트르산나트륨의 2 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 이어도 된다.
- [0023] 또한, 본 발명이 제공하는 의약 조성물에 포함되는 유효 성분의 다른 예에는, 시트르산칼륨 또는 그 수화물을 들 수 있고, 예를 들어, 시트르산칼륨의 1 수화물 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 이어도 된다.
- [0024] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명의 의약 조성물에 포함되는 유효 성분은, 시트르산나트륨 또는 그 수화물과, 시트르산칼륨 또는 그 수화물의 혼합물을 포함하고 있어도 된다.
- [0025] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명의 의약 조성물에 포함되는 유효 성분은, 시트르산칼륨, 시트르산나트륨 및 시트르산 (예를 들어, 무수 시트르산) 의 혼합물이어도 된다. 그 경우, 시트르산 (예를 들어, 무수 시트르산), 시트르산칼륨 및 시트르산나트륨의 혼합 비 (몰비) 는, 당업자가 적절히 설정할 수 있고, 예를 들어, 1 : 1.7 ~ 2.3 : 1.7 ~ 2.3, 1 : 1.9 ~ 2.1 : 1.9 ~ 2.1 또는 1 : 1.95 ~ 2.05 : 1.95 ~ 2.05 로 해도 되고, 1 : 2 : 2 가 바람직하다.
- [0026] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명의 의약 조성물에 포함되는 유효 성분은, 시트르산칼륨의 1 수화물 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ), 시트르산나트륨의 2 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 및 무수 시트르산의 혼합물이어도 된다. 그 경우, 무수 시트르산, 시트르산칼륨의 1 수화물 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 및 시트르산나트륨의 2 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 의 혼합 비 (몰비) 는, 당업자가 적절히 설정할 수 있고, 예를 들어, 1 : 1.7 ~ 2.3 : 1.7 ~ 2.3, 1 : 1.9 ~ 2.1 : 1.9 ~ 2.1 또는 1 : 1.95 ~ 2.05 : 1.95 ~ 2.05 로 해도 되고, 1 : 2 : 2 가 바람직하다.
- [0027] 다른 실시양태에 있어서, 본 발명의 의약 조성물에 포함되는 유효 성분은, 시트르산나트륨 또는 그 수화물과,

시트르산칼륨 또는 그 수화물의 혼합물만으로 구성되어 있어도 된다.

- [0028] 본 명세서에 있어서, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물 (예를 들어, 시트르산칼륨의 1 수화물 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 및, 시트르산나트륨의 2 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ))의 중량에 대하여 언급할 때에는, 그 중량은 건조 중량일 수 있다.
- [0029] 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 또한, 만성 신장병 또는 급성 신장병의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다.
- [0030] 예를 들어, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여에 의해, 빈혈 (예를 들어, 신성 빈혈, 철 결핍성 빈혈)이 억제된다.
- [0031] 또한, 예를 들어, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여에 의해, 탄산수소나트륨 투여와 비교하여, 혈청 철 농도의 저하가 억제되고, 혈청 페리틴의 농도의 저하가 억제되기 때문에, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 빈혈을 억제한 만성 신장병 환자의 아시도시스의 치료 혹은 예방, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자의 아시도시스의 치료 혹은 예방, 빈혈을 억제한 급성 신장병 환자의 아시도시스의 치료 혹은 예방, 또는 빈혈을 수반하는 급성 신장병 환자의 아시도시스의 치료 혹은 예방에 있어서 유용하다.
- [0032] 또한, 예를 들어, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여에 의해, 혈중 철 농도의 저하, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하가 억제된다.
- [0033] 본 명세서에 있어서, 「억제」란, 증상, 상태 또는 질환의 악화 또는 진행을, 정지 또는 감속시키는 것, 및 그것을 위한 것을 포함하고, 또한, 상기 증상, 상태 또는 질환을 개선하는 것, 또는 그것을 위한 것을 포함하는 개념이다. 여기서, 「개선」이란, 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환을, 「건강한」 또는 「정상적인」 상태에 접근시키는 것 또는 그것을 위한 것, 및 「건강한」 또는 「정상적인」 상태로 하는 것 또는 그것을 위한 것을 포함하는 개념이다. 따라서, 하나의 실시양태에 있어서, 「개선」이란, 「병적인」 또는 「이상의」 증상 또는 상태의 지표가 되는 수치가, 상기 「개선」에 따라서, 작아지거나, 또는 커져, 정상적인 값에 가까워지거나, 또는 정상적인 값이 되는 것을 포함한다. 상기 「증상, 상태 또는 질환의 악화 또는 진행」은, 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환의 악화 또는 진행, 및 「건강한」 또는 「정상적인」 상태로부터, 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환으로의 악화 또는 진행을 포함한다. 하나의 실시양태에 있어서, 「억제」란, 증상, 상태 또는 질환의 악화 또는 진행을, 정지 또는 감속시키는 것, 또는 그것을 위한 것이다. 다른 실시양태에 있어서, 「억제」란, 증상, 상태 또는 질환의 악화 또는 진행을, 정지 또는 감속시키는 것이다.
- [0034] 본 명세서에 있어서, 「정상」이란, 급성 혹은 만성 질환 또는 장애가 없는 상태를 나타내고, 「정상」이란, 건강한 대상이, 통상적으로 발현하는 상태에 있는 것을 나타낸다.
- [0035] 여기서, 상기 증상, 상태 또는 질환은, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여 전과 투여 후로 비교되거나, 또는 본 발명이 제공하는 의약 조성물을 투여했을 때와, 컨트롤 혹은 플라세보를 투여했을 때가 비교된다.
- [0036] 본 명세서에 있어서, 「치료」란, 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환을, 소실, 완치, 치유 또는 관해시키는 것, 및 그것을 위한 것을 포함하고, 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환의 악화를 「억제」하는 것, 및 그것을 위한 것을 포함하고, 또한, 「개선」을 포함하는 개념이다. 여기서, 「억제」 및 「개선」이란 상기의 의미를 갖는다. 하나의 실시양태에 있어서, 「치료」란, 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환을, 소실, 완치, 치유 또는 관해시키는 것, 및 그것을 위한 것이다. 다른 실시양태에 있어서, 「치료」란, 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환을, 소실, 완치, 치유 또는 관해시키는 것이다.
- [0037] 본 명세서에 있어서, 「예방」이란, 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환의 발증을 미연에 방지하는 것, 및 그것을 위한 것을 포함하는 개념이다.
- [0038] 하나의 실시양태에 있어서, 「빈혈」이란, 「건강한」 또는 「정상적인」 상태와 비교하여, 혈중 철 농도가 낮음으로써 평가될 수 있다. 따라서, 하나의 실시양태에 있어서, 「빈혈의 억제」란, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여 전의 혈중 철 농도 혹은 혈중 페리틴 농도와 비교하여, 투여 후의 혈중 철 농도 혹은 혈중 페리틴 농도의 저하가 억제됨으로써 평가될 수 있거나, 또는, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여에 의해, 플라세보 투여 혹은 컨트롤과 비교하여, 혈중 철 농도 혹은 혈중 페리틴 농도의 저하가 억제됨으로써 평가될 수 있다.

- [0039] 하나의 실시양태에 있어서, 「빈혈 억제」 는, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여 6 주 후, 투여 12 주 후 및 투여 24 주 후의 혈청 중의 철량 (농도 ;  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) 이, 각각, 컨트롤의 투여 6 주 후, 투여 12 주 후 및 투여 24 주 후의 혈청 중의 철량에 대하여, 100 % 이상 120 % 미만, 바람직하게는 105 % 이상 115 % 이하, 보다 바람직하게는 105 % 이상 110 % 이하임으로써 평가될 수 있다.
- [0040] 하나의 실시양태에 있어서, 「빈혈 억제」 는, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여 6 주 후, 투여 12 주 후 및 투여 24 주 후의 혈청 중의 철량 (농도 ;  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) 이, 투여 전의 혈청 중의 철량에 대하여, 각각, 100 % 이상 120 % 미만, 바람직하게는 100 % 이상 115 % 이하, 보다 바람직하게는 100 % 이상 110 % 이하임으로써 평가될 수 있다.
- [0041] 하나의 실시양태에 있어서, 「빈혈 억제」 는, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여 6 주 후, 투여 12 주 후 및 투여 24 주 후의 혈청 중의 철량 (농도 ;  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) 이, 투여 전의 혈청 중의 철량에 대한 증가량으로서, 각각, 0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이하, 바람직하게는 0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이하, 보다 바람직하게는 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이상 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이하임으로써 평가될 수 있다.
- [0042] 하나의 실시양태에 있어서, 「빈혈 억제」 는, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여 24 주 후의 혈청 중의 페리틴 농도 (ng/ml) 가, 컨트롤의 투여 24 주 후의 혈청 중의 페리틴 농도에 대하여, 100 % 이상 200 % 미만, 바람직하게는 100 % 이상 150 % 이하, 보다 바람직하게는 120 % 이상 150 % 이하임으로써 평가될 수 있다.
- [0043] 하나의 실시양태에 있어서, 「빈혈 억제」 는, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여 24 주 후의 혈청 중의 페리틴 농도 (ng/ml) 가, 투여 전의 혈청 중의 페리틴 농도에 대하여, 80 % 이상 160 % 미만, 바람직하게는 80 % 이상 120 % 이하, 보다 바람직하게는 90 % 이상 110 % 이하임으로써 평가될 수 있다.
- [0044] 하나의 실시양태에 있어서, 「빈혈 억제」 는, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여 24 주 후의 혈청 중의 페리틴 농도 (ng/ml) 가, 투여 전의 혈청 중의 페리틴 농도에 대한 증가량으로서, -20 ng/ml 이상 20 ng/ml 이하, 바람직하게는 -15 ng/ml 이상 15 ng/ml 이하, 보다 바람직하게는 -12 ng/ml 이상 12 ng/ml 이하임으로써 평가될 수 있다.
- [0045] 하나의 실시양태에 있어서, 「혈중 철 농도의 저하의 억제」, 또는 「혈중 페리틴 농도의 저하의 억제」 란, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여 전의 각 성분의 농도와 비교하여, 투여 후의 각 성분의 농도의 증가 혹은 저하가 억제됨으로써 평가될 수 있거나, 또는, 본 발명이 제공하는 의약 조성물의 투여에 의해, 플라세보 투여 혹은 컨트롤과 비교하여, 각 성분의 농도의 증가 혹은 저하가 억제됨으로써 평가될 수 있다.
- [0046] 본 명세서에 있어서, 「조조뇨」 란, 기상하여 최초의 뇨를 나타내고, 「수시뇨」 란, 상기 「조조뇨」 이외의 뇨를 나타낸다.
- [0047] 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 인간 또는 그 밖의 포유 동물에게 경구 또는 비경구로 투여되고, 비경구 투여의 예에는, 정맥 내 투여, 피하 투여, 근육 내 투여, 관절 내 투여, 경점막 투여, 경피 투여, 경비 투여, 직장 투여, 수강 내 투여, 복강 내 투여, 국소 투여를 들 수 있다.
- [0048] 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을, 그대로, 또는 의약적으로 허용되는 담체, 예를 들어, 부형제 (예를 들어, 젓당, D-만니톨, 결정 셀룰로오스, 포도당), 결합제 (예를 들어, 하이드록시프로필셀룰로오스 (HPC), 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 (PVP)), 활택제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 툴크), 붕괴제 (예를 들어, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 (CMC-Ca)), 희석제 (예를 들어, 주사용수, 생리 식염수), 및 필요한 경우에는 그 밖의 첨가제 (예를 들어, pH 조정제, 계면 활성제, 용해 보조제, 보존제, 유효제, 등장화제, 안정화제) 와 혼합하여 조제되어도 되고, 정제, 캡슐제, 현탁제, 주사제, 좌약 등의 제제일 수 있다. 예를 들어, 정제로 하기 위해서는, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을, 부형제 (예를 들어, 젓당, D-만니톨, 결정 셀룰로오스, 포도당), 붕괴제 (예를 들어, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 (CMC-Ca)), 결합제 (예를 들어, 하이드록시프로필셀룰로오스 (HPC), 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 (PVP)), 활택제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 툴크) 등과 혼합하여 제제화해도 된다.
- [0049] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은 정제이다. 본 발명이 제공하는 정제는, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물 (예를 들어, 시트르산칼륨 또는 그 수화물 ; 시트르산나트륨 또는 그 수화물 ; 시트르산칼륨의 1 수화물 및 시트르산

나트륨의 2 수화물의 혼합물 ; 또는 탄산수소나트륨) 외에, 제약 분야에 있어서 관용의, 의약적으로 허용되는 첨가제를 포함해도 된다. 이와 같은 첨가제의 예로는, 부형제, 결합제, 붕괴제, 유동화제, 교미제, 활택제, pH 조정제, 계면 활성제, 안정화제 및 향료를 들 수 있다.

- [0050] 본 발명이 제공하는 정제에 있어서의 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 함량은, 정제에 대하여 10 ~ 95 중량%, 바람직하게는 30 ~ 90 중량% 여도 되고, 보다 바람직하게는 60 ~ 85 중량% 여도 된다.
- [0051] 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 제약 분야에 있어서 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0052] 하나의 실시양태에 있어서, 얻어지는 정제의 경도는, 10 ~ 200 N, 바람직하게는 30 ~ 150 N 일 수 있다.
- [0053] 본 발명이 제공하는 의약 조성물 중의 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 양은 적절히 설정될 수 있다.
- [0054] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물 중의 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 양은, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 투여량이 인간에게 투여함으로써 통풍 또는 고요산혈증에 있어서의 산성도가 개선되는 양, 또는, 그것보다 적은 양이 되도록 설정되어도 되고, 예를 들어, 통풍 또는 고요산혈증에 있어서의 산성도의 개선에 대하여 일본에서 인가되어 있는 1 일 용량 (예를 들어, 시트르산 제제의 경우 : 1 정 중에 시트르산칼륨 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 231.5 mg 및 시트르산나트륨 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 195.0 mg 을 포함하는 정제를 1 회 2 정, 1 일 3 회 경구 투여) 의 1 ~ 50 %, 또는 10 ~ 20 % 가 되도록 설정되어도 된다.
- [0055] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은 정제이며, 1 정제 중에, 시트르산칼륨 1 수화물 또는 시트르산나트륨 2 수화물을 10 mg ~ 1 g, 바람직하게는, 100 mg ~ 500 mg, 보다 바람직하게는, 400 mg ~ 500 mg 을 포함해도 된다.
- [0056] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은 정제이며, 1 정제 중에, 유효 성분으로서, 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물을, 각각 10 mg ~ 300 mg 으로, 합계 20 mg ~ 600 mg 포함해도 되고, 바람직하게는, 각각 150 ~ 250 mg 으로, 합계 400 ~ 500 mg, 보다 바람직하게는, 각각 190 ~ 240 mg 으로, 합계 400 ~ 450 mg 을 포함해도 된다.
- [0057] 하나의 실시양태로서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은 정제이며, 유효 성분으로서, 시트르산칼륨 1 수화물 231.5 mg 및 시트르산나트륨 2 수화물 195.0 mg 을 포함하고, 첨가제로서, 무수 시트르산, 결정 셀룰로오스, 부분 알파화 전분, 하이드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 히프로멜로스, 마크로골 6000, 산화티탄 및 카르나우바 납을 포함해도 된다. 이 실시양태에 있어서, 무수 시트르산의 함유량은 72.5 mg 이어도 된다.
- [0058] 하나의 실시양태로서, 시트르산칼륨 1 수화물 231.5 mg 및 시트르산나트륨 2 수화물 195.0 mg 을 포함하는 정제를 1 투여 단위로 해도 된다.
- [0059] 본 명세서에 있어서, 「투여 단위」란, 제제의 단위를 나타내고, 「1 투여 단위」란, 제제의 최소 단위를 나타낸다. 따라서, 예를 들어, 정제이면, 투여 단위는 각 정제이며, 1 투여 단위는, 1 개의 정제를 나타낸다. 주사제이면, 투여 단위는, 앰플 또는 바이알 등의 밀봉 용기에 들어있는 주사제이며, 1 투여 단위는, 1 개의 앰플 또는 바이알 등의 밀봉 용기에 들어 있는 주사제를 나타낸다.
- [0060] 본 발명이 제공하는 의약 조성물이, 인간 또는 그 밖의 포유 동물에게 투여되는 경우, 1 회당, 1 또는 2 이상의 상기 투여 단위가 투여되어도 되고, 상기 1 투여 단위가 분할되어 투여되어도 된다.
- [0061] 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 투여량은, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 종류, 투여 방법, 투여 대상의 연령, 체중, 성별, 증상, 약제에 대한 감수성 등에 따라 적절히 결정되지만, 증상의 개선의 상황에 따라 투여량을 조절해도 된다.
- [0062] 하나의 실시양태에 있어서, 유효 성분으로서 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물의 혼합물을 인간에게 경구 투여하는 경우에는, 통풍 그리고 고요산혈증에 있어서의 산성도의 개선을 위해서 일본에서 인가되어 있는 1 일의 투여량 (예를 들어, 시트르산 제제의 경우 : 1 정 중에 시트르산칼륨 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 231.5 mg

및 시트르산나트륨 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 195.0 mg 을 포함하는 정제를 1 회 2 정, 1 일 3 회 경구 투여) 의 절반량을 1 일의 투여량으로 해도 된다.

[0063] 하나의 실시양태에 있어서, 유효 성분으로서 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물의 혼합물을 인간에게 경구 투여하는 경우에는, 통풍 그리고 고요산혈증에 있어서의 산성뇨의 개선을 위해서 일본에서 인가되어 있는 1 일의 투여량 (예를 들어, 시트르산 제제의 경우 : 1 정 중에 시트르산칼륨 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 231.5 mg 및 시트르산나트륨 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 195.0 mg 을 포함하는 정제를 1 회 2 정, 1 일 3 회 경구 투여) 을 1 일의 투여량으로 해도 된다.

[0064] 하나의 실시양태에 있어서, 유효 성분으로서 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물의 혼합물을 인간에게 경구 투여하는 경우에는, 통풍 그리고 고요산혈증에 있어서의 산성뇨의 개선을 위해서 일본에서 인가되어 있는 1 일의 투여량 (예를 들어, 시트르산 제제의 경우 : 1 정 중에 시트르산칼륨 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 231.5 mg 및 시트르산나트륨 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ) 195.0 mg 을 포함하는 정제를 1 회 2 정, 1 일 3 회 경구 투여) 의 절반량을 1 일의 투여량으로 하여 투여를 개시하고, 그 후 투여량을 통풍 그리고 고요산혈증에 있어서의 산성뇨의 개선을 위해서 일본에서 인가되어 있는 1 일의 투여량까지 증량해도 된다.

[0065] 하나의 실시양태에 있어서, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 투여량은, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 경구 투여함으로써 인간의 뇨 (예를 들어, 조조뇨) 의 pH 가, pH 5.2 ~ pH 6.8, pH 5.5 ~ pH 6.8, pH 5.8 ~ pH 6.8, pH 5.8 ~ pH 6.5, pH 5.8 ~ pH 6.2, pH 5.8 이상 pH 6.2 미만, pH 6.0 ~ pH 6.5, pH 6.0 ~ pH 6.4, pH 6.0 ~ pH 6.3, pH 6.0 ~ pH 6.2, pH 6.0 이상 pH 6.2 미만, pH 6.1 ~ pH 6.3, pH 6.2 ~ 6.8, pH 6.2 ~ pH 6.5 또는 pH 6.5 ~ 6.8 이 되는 투여량이어도 된다.

[0066] 하나의 실시양태에 있어서, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 투여량은, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 경구 투여함으로써 인간의 뇨 (예를 들어, 조조뇨) 의 pH 가, 투여 6 주, 12 주 또는 24 주 후에, pH 5.2 ~ pH 6.8, pH 5.5 ~ pH 6.8, pH 5.8 ~ pH 6.8, pH 5.8 ~ pH 6.5, pH 5.8 ~ pH 6.2, pH 5.8 이상 pH 6.2 미만, pH 6.0 ~ pH 6.5, pH 6.0 ~ pH 6.4, pH 6.0 ~ pH 6.3, pH 6.0 ~ pH 6.2, pH 6.0 이상 pH 6.2 미만, pH 6.1 ~ pH 6.3, pH 6.2 ~ 6.8, pH 6.2 ~ pH 6.5 또는 pH 6.5 ~ 6.8 이 되는 투여량이어도 된다.

[0067] 하나의 실시양태에 있어서, 유효 성분으로서 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물의 혼합물을 인간에게 경구 투여하는 경우에는, 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물을, 각각 0.1 ~ 5 g/일로 합계 0.2 ~ 10 g/일, 각각 0.1 ~ 3 g/일로 합계 0.2 ~ 6 g/일, 각각 0.5 ~ 3 g/일로 합계 1 ~ 6 g/일, 바람직하게는, 각각 0.5 ~ 1.5 g/일로 합계 1 ~ 3 g/일, 각각 1 ~ 1.5 g/일로 합계 2 ~ 3 g/일, 또는 각각 0.5 ~ 1 g/일로 합계 1 ~ 2 g/일을 투여해도 되고, 1 일 1 ~ 5 회, 바람직하게는 1 일 3 회로 나누어 투여해도 된다.

[0068] 하나의 실시양태에 있어서, 유효 성분으로서 시트르산칼륨 1 수화물 또는 시트르산나트륨 2 수화물을 인간에게 경구 투여하는 경우에는, 1 ~ 10 g/일, 1 ~ 6 g/일, 2 ~ 5.5 g/일, 1 ~ 3 g/일, 2 ~ 3 g/일 또는 1 ~ 1.5 g/일을 투여해도 되고, 1 일 1 ~ 5 회, 바람직하게는 1 일 3 회로 나누어 투여해도 된다.

[0069] 하나의 실시양태에 있어서, 유효 성분인, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물은, 장기간 투여되어도 되고, 예를 들어, 1 주일, 2 주일, 3 주일, 6 주일, 8 주일, 10 주일, 12 주일, 24 주일, 40 주일, 60 주일, 80 주일, 100 주일, 120 주일, 1 주일 이상, 2 주일 이상, 3 주일 이상, 6 주일 이상, 8 주일 이상, 10 주일 이상, 12 주일 이상, 24 주일 이상, 40 주일 이상, 60 주일 이상, 80 주일 이상, 100 주일 이상, 120 주일 이상, 6 주일 이상 24 주일 이하, 12 주일 이상 24 주일 이하, 6 주일 이상 30 주일 이하, 12 주일 이상 30 주일 이하, 6 주일 이상 40 주일 이하, 12 주일 이상 40 주일 이하, 6 주일 이상 60 주일 이하, 12 주일 이상 60 주일 이하, 6 주일 이상 80 주일 이하, 12 주일 이상 80 주일 이하, 6 주일 이상 100 주일 이하, 12 주일 이상 100 주일 이하, 6 주일 이상 120 주일 이하 또는 12 주일 이상 120 주일 이하로 투여된다.

[0070] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 6 주일의 연속 투여, 12 주일의 연속 투여, 및/또는 24 주일의 연속 투여에 의해, 신장병 (예를 들어, 급성 신장병 또는 만성 신장병) 의 환자에게 유익한 효

과 (예를 들어, 빈혈의 억제 효과)가 검출될 수 있다.

- [0071] 하나의 실시양태로서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 신장병을 이환하고 있는 인간에게 투여된다. 신장병은, 특별히 언급이 없는 한, 급성 신장병 및 만성 신장병을 포함한다.
- [0072] 급성 신장병의 예에는, 약제 (예를 들어, 비스테로이드성 항염증약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 안지오텐신 II 수용체 길항약, 아미노글리코시드계 항생 물질, 뉴퀴놀론계 항균약, 요오드 조영제, 시스플라틴 등의 백금 제제)에서 기인하는 급성 신장병, 및 신허혈에서 기인하는 급성 신장병을 들 수 있다.
- [0073] 만성 신장병 (CKD)은, 원질환에 상관없이, 만성으로 경과하는 신장병을 포괄하는 개념이며, 사구체 여과량 (GFR)으로 나타내는 신장 기능의 저하가 있거나, 또는 신장의 장애를 시사하는 소견이 만성적 (3 개월 이상)으로 지속되는 병태 모두를 포함하는 개념이다.
- [0074] CKD 진료 가이드 2012 (일신 회지 2012)에 의하면, 만성 신장병의 중증도는 원인 (Cause : C), 신기능 (GFR : G), 단백뇨 (알부민뇨 : A)에 의한 분류로 평가된다.
- [0075] GFR의 구분은, 이하와 같다.
- [0076] G1 : GFR이 정상 또는 높은 값 ( $\geq 90$  ml/분/1.73 m<sup>2</sup>)
- [0077] G2 : GFR이 정상 또는 경도 저하 (60 ~ 89 ml/분/1.73 m<sup>2</sup>)
- [0078] G3a : GFR이 경도 ~ 중 정도 저하 (45 ~ 59 ml/분/1.73 m<sup>2</sup>)
- [0079] G3b : GFR이 중등도 ~ 고도 저하 (30 ~ 44 ml/분/1.73 m<sup>2</sup>)
- [0080] G4 : GFR이 고도 저하 (15 ~ 29 ml/분/1.73 m<sup>2</sup>)
- [0081] G5 : 말기 신부전 (ESKD) ( $< 15$  ml/분/1.73 m<sup>2</sup>)
- [0082] 단백뇨 (알부민뇨 : A)에 의한 구분은, 원질환이 당뇨병인 경우, 뇨알부민/크레아티닌 (Cr) 비를 사용하여 이하와 같이 분류된다.
- [0083] A1 : 정상 (30 mg/gCr 미만)
- [0084] A2 : 미량 알부민뇨 (30 ~ 299 mg/gCr)
- [0085] A3 : 현성 알부민뇨 (300 mg/gCr 이상)
- [0086] 또한, 단백뇨 (알부민뇨 : A)에 의한 구분은, 원질환이 당뇨병 이외의 고혈압, 신염, 다발성 낭포신, 이식 신장, 그 외인 경우, 뇨단백/크레아티닌 (Cr) 비를 사용하여 이하와 같이 분류된다.
- [0087] A1 : 정상 (0.15 g/gCr 미만)
- [0088] A2 : 경도 단백뇨 (0.15 ~ 0.49 g/gCr)
- [0089] A3 : 고도 단백뇨 (0.50 g/gCr 이상)
- [0090] CKD 진료 가이드 2012 (일신 회지 2012)에 의하면, 만성 신장병 (CKD)의 중증도 분류는, 상기 C, G 및 A를 사용하여, 예를 들어, 당뇨병 G2A3, 만성 신장염 G3bA1 등으로 표기된다.
- [0091] 그러나, 종래, 만성 신장병의 중증도는, GFR로 구분되는 스테이지만으로 표기되어 있었던 것이 고려되어, 만성 신장병의 중증도를 종래와 같이, G1, G2, G3a, G3b, G4 및 G5라는 스테이지로 표기하는 것도 가능하게 하고 있다.
- [0092] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 중증도가 낮은, 조기의 만성 신장병 환자에게 투여된다.
- [0093] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 스테이지 G3b 이하, 바람직하게는, 스테이지 G2 또는 그것 이하의 만성 신장병 환자에게 투여된다.
- [0094] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 스테이지 G2 이상 스테이지 G3b 이하 (예를 들어, 스테이지 G2 및 스테이지 G3a ; 또는 스테이지 G2, 스테이지 G3a 및 스테이지 G3b)인 만성 신장병 환자에게 투여된다.

- [0095] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 스테이지 G3b 이하로서, 미량 알부민뇨인 만성 신장병 환자, 바람직하게는, 스테이지 G2 로서, 미량 알부민뇨인 만성 신장병 환자에게 투여된다.
- [0096] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 스테이지 G2 이상 스테이지 G3b 이하 (예를 들어, 스테이지 G2 및 스테이지 G3a ; 또는 스테이지 G2, 스테이지 G3a 및 스테이지 G3b) 로서, 미량 알부민뇨인 만성 신장병 환자에게 투여된다.
- [0097] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 스테이지 G3b 이하로서, 뇨 중 단백 배설량이 3.5 g/gCr 미만인 만성 신장병 환자, 바람직하게는, 스테이지 G2 로서, 뇨 중 단백 배설량이 3.5 g/gCr 미만인 만성 신장병 환자에게 투여된다.
- [0098] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 스테이지 G2 이상 스테이지 G3b 이하 (예를 들어, 스테이지 G2 및 스테이지 G3a ; 또는 스테이지 G2, 스테이지 G3a 및 스테이지 G3b) 로서, 뇨 중 단백 배설량이 3.5 g/gCr 미만인 만성 신장병 환자에게 투여된다.
- [0099] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 진행성의 만성 신장병 환자에게 투여된다.
- [0100] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자에게 투여된다.
- [0101] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 고혈압을 수반하는 만성 신장병 환자에게 투여된다.
- [0102] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, CKD 진료 가이드에 따른 치료를 실시하는 환자에게 투여된다. 예를 들어, CKD 진료 가이드에 따른 혈압 관리 (ARB 나 ACE 저해약 등의 RA 계 억제약, 이뇨약, Ca 길항약의 투여 등), 단백뇨 대책 (RA 계 억제약의 투여 등), 혈당치 관리 ( $\alpha$  글루코시다아제 저해제의 투여 등), 지질 관리 (스타틴, 피브레이트의 투여 등), 빈혈 관리 (에리트로포에틴의 투여 등) 및/또는 뼈·미네랄 대책 (비스포스포네이트의 투여 등) 을 실시하는 환자에게 투여된다.
- [0103] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 혈압 강하약 (예를 들어, ARB, ACE 저해약, 이뇨약, Ca 길항약) 과 병용된다.
- [0104] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 석유계 탄화수소 유래의 구형 미립 다공질 탄소를 고온에서 산화 및 환원 처리하여 얻은 구형 흡착탄 (크레메진 (등록상표) 으로서 일본에서 판매되고 있다) 과 병용된다.
- [0105] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 중증도가 낮은, 조기의 만성 신장병 환자 (예를 들어, 스테이지 G3b 이하, 바람직하게는, 스테이지 G2 이상 스테이지 G3b 이하, 보다 바람직하게는, 스테이지 G2 및 스테이지 G3a, 더욱 보다 바람직하게는, 스테이지 G2 의 만성 신장병 환자) 에게 투여되어, 그 환자의 빈혈을 억제할 수 있다. 이 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자용의 아시도시스 억제용 의약 조성물, 또는 빈혈 억제용 의약 조성물일 수 있다.
- [0106] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 중증도가 낮은, 조기의 만성 신장병 환자 (예를 들어, 스테이지 G3b 이하, 바람직하게는, 스테이지 G2 이상 스테이지 G3b 이하, 보다 바람직하게는, 스테이지 G2 및 스테이지 G3a, 더욱 보다 바람직하게는, 스테이지 G2 의 만성 신장병 환자) 에게 투여되어, 그 환자의, 탄산수소나트륨 투여의 경우와 비교한, 혈중 철 농도의 저하, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하, 를 억제한다. 이 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자용의 아시도시스 억제제, 혈중 철 농도의 저하 억제제, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제제일 수 있다.
- [0107] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제에 있어서의 사용을 위한 의약 조성물로서, 유효 성분으로서 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물을, 각각 0.5 ~ 1.5 g/일로 함께 1 ~ 3 g/일, 1 일 1 ~ 5 회, 바람직하게는 1 일 3 회로 나누어 경구 투여하는 것이다.
- [0108] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제에 있어서의 사용을 위한 의약 조성물로서, 1 투여 단위 (바람직하게는 1 정제의 정제) 에, 시트르산칼륨 1 수화물 231.5 mg 및 시트르산나트륨 2 수화물 195.0 mg 을 포함하고, 1 일에 3 투여 단위 내지 6 투여 단위 (예를 들어, 1 일에 3 투여 단위 또는 6 투여 단위) 를, 1 일 3 회로 나누어 경구 투여하는 것이다.

- [0109] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제에 있어서의 사용을 위한 의약 조성물로서, 1 투여 단위 (바람직하게는 1 정제의 정제) 에, 무수 시트르산 72.5 mg, 시트르산칼륨 1 수화물 231.5 mg 및 시트르산나트륨 2 수화물 195.0 mg 을 포함하고, 1 일에 3 투여 단위 내지 6 투여 단위 (예를 들어, 1 일에 3 투여 단위 또는 6 투여 단위) 를, 1 일 3 회로 나누어 경구 투여하는 것이다.
- [0110] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 만성 신장병 환자에 있어서의, 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제에 있어서의 사용을 위한 의약 조성물로서, 유효 성분으로서 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물을, 각각 0.5 ~ 1.5 g/일로 함께 1 ~ 3 g/일, 1 일 1 ~ 5 회, 바람직하게는 1 일 3 회로 나누어 경구 투여하는 것이다.
- [0111] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 만성 신장병 환자에 있어서의, 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제에 있어서의 사용을 위한 의약 조성물로서, 1 투여 단위 (바람직하게는 1 정제의 정제) 에, 시트르산칼륨 1 수화물 231.5 mg 및 시트르산나트륨 2 수화물 195.0 mg 을 포함하고, 1 일에 3 투여 단위 내지 6 투여 단위 (예를 들어, 1 일에 3 투여 단위 또는 6 투여 단위) 를, 1 일 3 회로 나누어 경구 투여하는 것이다.
- [0112] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 만성 신장병 환자에 있어서의, 혈중 철 농도의 저하 억제, 또는 혈중 페리틴 농도의 저하 억제에 있어서의 사용을 위한 의약 조성물로서, 1 투여 단위 (바람직하게는 1 정제의 정제) 에, 무수 시트르산 72.5 mg, 시트르산칼륨 1 수화물 231.5 mg 및 시트르산나트륨 2 수화물 195.0 mg 을 포함하고, 1 일에 3 투여 단위 내지 6 투여 단위 (예를 들어, 1 일에 3 투여 단위 또는 6 투여 단위) 를, 1 일 3 회로 나누어 경구 투여하는 것이다.
- [0113] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자용의 아시도시스 억제, 또는 빈혈 억제에 있어서의 사용을 위한 의약 조성물로서, 유효 성분으로서 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물을, 각각 0.5 ~ 1.5 g/일로 함께 1 ~ 3 g/일, 1 일 1 ~ 5 회, 바람직하게는 1 일 3 회로 나누어 경구 투여하는 것이다.
- [0114] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자용의 아시도시스 억제, 또는 빈혈 억제에 있어서의 사용을 위한 의약 조성물로서, 1 투여 단위 (바람직하게는 1 정제의 정제) 에, 시트르산칼륨 1 수화물 231.5 mg 및 시트르산나트륨 2 수화물 195.0 mg 을 포함하고, 1 일에 3 투여 단위 내지 6 투여 단위 (예를 들어, 1 일에 3 투여 단위 또는 6 투여 단위) 를, 1 일 3 회로 나누어 경구 투여하는 것이다.
- [0115] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 의약 조성물은, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자용의 아시도시스 억제, 또는 빈혈 억제에 있어서의 사용을 위한 의약 조성물로서, 1 투여 단위 (바람직하게는 1 정제의 정제) 에, 무수 시트르산 72.5 mg, 시트르산칼륨 1 수화물 231.5 mg 및 시트르산나트륨 2 수화물 195.0 mg 을 포함하고, 1 일에 3 투여 단위 내지 6 투여 단위 (예를 들어, 1 일에 3 투여 단위 또는 6 투여 단위) 를, 1 일 3 회로 나누어 경구 투여하는 것이다.
- [0116] 본 발명의 실시의 다른 형태의 예로는 이하를 들 수 있다.
- [0117] a) 포유류 대상 (예를 들어, 인간) 에 있어서의, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 또는 급성 신장병에 있어서의 아시도시스의 억제 방법으로서, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 또는 급성 신장병에 있어서의 아시도시스의 억제가 필요한 대상에게 유효량의 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 투여하는 것을 포함하는 방법 ;
- [0118] b) 포유류 대상 (예를 들어, 인간) 에 있어서의 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 억제 방법으로서, 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 억제가 필요한 대상에게 유효량의 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 투여하는 것을 포함하는 방법 ;
- [0119] c) 포유류 대상 (예를 들어, 인간) 에 있어서의 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 치료 또는 예방 방법으로서, 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 치료 또는 예방이 필요한 대상에게 유효량의 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 투여하는 것을 포함하는 방법 ;
- [0120] aa) 빈혈을 수반하는 만성 신장병 또는 급성 신장병에 있어서의 아시도시스의 억제에 사용하기 위한, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물 ;

- [0121] bb) 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 억제에 사용하기 위한, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물 ;
- [0122] cc) 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물 ;
- [0123] aaa) 빈혈을 수반하는 만성 신장병 또는 급성 신장병에 있어서의 아시도시스의 억제에 있어서의 사용을 위한, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는 의약 조성물 ;
- [0124] bbb) 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 억제에 있어서의 사용을 위한, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는 의약 조성물 ;
- [0125] ccc) 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 치료 또는 예방에 있어서의 사용을 위한, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는 의약 조성물 ;
- [0126] aaaa) 빈혈을 수반하는 만성 신장병 또는 급성 신장병에 있어서의 아시도시스의 억제용 의약 조성물을 제조하기 위한, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 사용 ;
- [0127] bbbb) 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 억제용 의약 조성물을 제조하기 위한, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 사용 ;
- [0128] cccc) 신성 빈혈 또는 철 결핍성 빈혈의 치료 또는 예방용 의약 조성물을 제조하기 위한, 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 사용.
- [0129] 2. 식품 조성물
- [0130] 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명이 제공하는 식품 조성물은, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자 혹은 급성 신장병 환자에 있어서의 아시도시스의 억제, 또는 빈혈 억제 (예를 들어, 신성 빈혈 억제, 철 결핍성 빈혈 억제)의 효과를 발휘한다.
- [0131] 유효 성분에는, 상기 「1. 의약 조성물」에서 기재한 유효 성분을 적용할 수 있다. 유효 성분으로는, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염으로서 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염 (예를 들어, 시트르산 알칼리 금속염 혹은 그 수화물 또는 그것들의 혼합물)을 들 수 있고, 바람직하게는, 시트르산칼륨의 1 수화물 ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) 및 시트르산나트륨의 2 수화물 ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ )의 혼합물, 또는 시트르산나트륨의 2 수화물이다.
- [0132] 본 발명이 제공하는 식품 조성물 중의 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 함량은, 식품의 종류에 따라, 적절히 결정될 수 있다. 식품 조성물의 예에는, 특정 보건용 식품, 기능성 표시 식품, 병원 환자용 식품, 서플리먼트를 들 수 있다. 이들, 식품 조성물의 형태로는, 상기 효과를 발휘하기 위한 유효량의 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하고, 경구적으로 섭취 가능한 형태이면 특별히 한정되는 것이 아니고, 통상적인 식품의 형태여도 되고, 상기 의약 조성물에 적용될 수 있는 제제 중, 경구 투여에 적합한 제제, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 현탁제 등의 제제로서 제공되어도 된다. 이들 제제의 구성 및 제조 방법에 대해서는, 본 명세서에 있어서, 상기 「1. 의약 조성물」에서 기재한 의약 제제의 구성 및 제조 방법을 그대로 적용할 수 있는 것 외에, 의약의 제제 기술의 분야에 있어서, 그 자체 공지된 제제 기술을 적용할 수 있다.
- [0133] 예를 들어, 특정 보건용 식품, 기능성 표시 식품, 병원 환자용 식품 또는 서플리먼트의 경우, 1 식분의 식품당, 유효 성분으로서 시트르산칼륨 1 수화물 및 시트르산나트륨 2 수화물을 합계로 1 ~ 3 g의 1/3 량 포함하고 있어도 된다. 특정 보건용 식품, 기능성 표시 식품, 병원 환자용 식품 또는 서플리먼트가 정제로서 제공되는 경우, 예를 들어, 1 정당, 300 mg ~ 600 mg의 정제에, 70 ~ 80 중량%의 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하고 있어도 된다.
- [0134] 본 발명이 제공하는 식품 조성물이 제제화되지 않고, 통상적인 식품의 형태로서 제공되는 경우, 당해 식품의 종류에 따라, 당업자가 적절히 제조할 수 있고, 예를 들어, 식품 소재에 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물 (예를 들어, 시트르산칼륨 및/또는 시트르산나트륨)을 배합함으로써 제조될 수 있다.

- [0135] 상기 식품의 형태로는, 음료, 간장, 우유, 요구르트, 된장 등의 액상 또는 유상 또는 페이스트상 식품 ; 젤리, 구미 등의 반고형상 식품 ; 엿, 껌, 두부, 서플리먼트 등의 고형상 식품 ; 또는 분말상 식품 등을 들 수 있다.
- [0136] 음료로는, 과즙·과실 음료, 커피 음료, 우롱차 음료, 녹차 음료, 홍차 음료, 보리차 음료, 야채 음료, 소프트 드링크인 탄산 음료, 과실 엑기스가 함유된 음료, 야채 엑기스가 함유된 주스, 니어 워터, 스포츠 음료, 다이어트 음료 등을 들 수 있다.
- [0137] 음료에는, 산화 방지제, 향료, 각종 에스테르류, 유기산류, 유기산염류, 무기산류, 무기산염류, 무기염류, 색소류, 유효제, 보존료, 조미료, 감미료, 산미료, 과즙 엑기스류, 야채 엑기스류, 꿀 엑기스류, pH 조정제, 품질 안정제 등의 첨가제를, 단독 또는 조합하여 배합할 수 있다.
- [0138] 본 발명이 제공하는 식품 조성물은, 상기 「1. 의약 조성물」 에서 기재한, 의약 조성물의 사용 방법과 동일하게 사용할 수 있는 것에 더하여, 질병의 치료 또는 예방을 목적으로 하지 않는 범위에 있어서도 사용할 수 있다. 즉, 본 발명에 관련된 식품 조성물에 포함되는 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 기준으로 했을 때, 식품 조성물 중의 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 사용량이, 상기 의약 조성물에 포함되는 시트르산, 시트르산의 의약적으로 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물과 동량이 되도록, 상기 의약 조성물의 적용 대상에 적용할 수 있다. 또한, 하나의 실시양태에 있어서, 본 발명에 관련된 「식품 조성물」 은, 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환을 가지지 않는 대상 (예를 들어, 인간 또는 그 밖의 포유 동물), 즉, 「건강한」 또는 「정상적인」 상태에 있는 대상 (예를 들어, 인간 또는 그 밖의 포유 동물) 에 대하여, 「건강한」 또는 「정상적인」 상태를 유지하기 위해서, 또는 증진시키기 위해서 적용할 수 있다. 나아가서는, 「빈혈이 신경 쓰이는 정상인」 에 대하여, 「건강한」 또는 「정상적인」 상태를 유지하기 위해서, 또는 증진시키기 위해서 적용할 수 있다. 이 경우, 상기 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물이 의약 조성물의 성분이어도, 또는 식품 조성물의 성분이어도, 상기 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물 그 자체의 약리 효과는, 기본적으로 동일하기 때문에, 상기 식품 조성물의 적용량 및 적용 방법은, 기대하는 효과에 따라, 상기 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 기준으로 하여, 적절히, 조정할 수 있다.
- [0139] 「병적인」 또는 「이상의」 증상, 상태 또는 질환을 가지지 않는 대상 (예를 들어, 인간 또는 그 밖의 포유 동물), 즉, 「건강한」 또는 「정상적인」 상태에 있는 대상 (예를 들어, 인간 또는 그 밖의 포유 동물) 에 대하여, 「건강한」 또는 「정상적인」 상태를 유지하기 위해서, 또는 증진시키기 위해서 적용하는 식품 조성물을, 특별히 「기능성 표시 식품」 이라고 칭하는 경우가 있다.
- [0140] 상기 「1. 의약 조성물」 에서 기재한, 「투여」 라는 용어는, 본 발명에 관련된 「식품 조성물」 에도 적용할 수 있고, 또한, 본 발명에 관련된 「식품 조성물」 에 대해서는, 용어 「투여」 를, 「섭취」 라고 바꾸어 읽을 수 있다. 따라서, 예를 들어, 용어 「투여한다」, 「투여된다」 등은, 「섭취시킨다」, 「섭취한다」, 「섭취된다」 등과 문맥에 따라 어형 변화시켜 바꾸어 읽을 수 있다.
- [0141] 따라서, 본 발명에 관련된 식품 조성물의 실시형태로는 이하를 들 수 있다.
- [0142] <1> 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는, 빈혈 억제용의 식품 조성물 ;
- [0143] <11> 빈혈을 억제하는 방법으로서, 빈혈의 억제가 필요한 대상에게, 유효량의 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는 식품 조성물을 섭취시키는 방법 ;
- [0144] <111> 빈혈을 억제하기 위한, 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물을 포함하는 식품 조성물의 사용 ;
- [0145] <1111> 빈혈 억제용의 식품 조성물을 제조하기 위한, 시트르산, 시트르산의 식품으로서 허용 가능한 염, 혹은 그것들의 수화물 또는 그것들의 혼합물의 사용.
- [0146] 본 발명에 관련된 식품 조성물은, 그 포장, 용기, 또는 설명서에, 빈혈 억제 등의 효과가 표시되어 있는 것이 바람직하다.

- [0147] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 추가로 설명하지만, 본 발명은 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0148] 실시예
- [0149] 경구 알칼리성화제인 시트르산칼륨·시트르산나트륨 수화물 배합 제제 및 중조 제제의 경구 투여에 의한 효과를 검토하기 위해서, 인간 임상 시험을 실시하였다.
- [0150] 1. 방법
- [0151] 스테이지 G2 ~ G3b 의 만성 신장병 환자 (eGFR : 30 ~ 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) 47 명을 시트르산칼륨·시트르산나트륨 수화물 배합 제제 투여군 (A 군 : 16 명), 중조 (탄산수소나트륨) 제제 투여군 (B 군 : 16 명) 및 컨트롤군 (C 군 : 15명) 으로 무작위로 나누었다. 각 군에, 연령, 성별, 당뇨병의 유무, eGFR 이 치우치지 않도록 환자를 할당하였다. 각 군에는, 「CKD 진료 가이드-치료의 정리」 에 기초하는 치료 (이하, 표준 치료라고 칭한다) 를 실시하였다.
- [0152] 컨트롤군에는 알칼리성화제를 투여하지 않았다. A 군에는, 시트르산칼륨 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>K<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·H<sub>2</sub>O) 231.5 mg 및 시트르산나트륨 수화물 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>O) 195.0 mg 을 함유하는 정제를 1 일 3 정, 1 일 3 회 (아침, 점심, 저녁), 24 주간 경구 투여하였다. 또한, 시간 경과적으로 조조뇨의 pH 관리를 실시하여, 조조뇨가 pH 6.5 미만인 증례에는, 적절히, 의사의 판단으로 1 일 6 정, 1 일 3 회 (아침, 점심, 저녁) 까지 증량할 수 있는 것으로 하였다. B 군에는, 탄산수소나트륨 500 mg 을 포함하는 정제를 1 일 3 정, 1 일 3 회 (아침, 점심, 저녁), 24 주간 경구 투여하였다. 또한, 시간 경과적으로 조조뇨의 pH 관리를 실시하여, 조조뇨가 pH 6.5 미만인 증례에는, 적절히, 의사의 판단으로 1 일 6 정, 1 일 3 회 (아침, 점심, 저녁) 까지 증량할 수 있는 것으로 하였다.
- [0153] 투여 개시 전, 투여 개시 후 6 주, 12 주, 24 주의 조조뇨, 수시뇨 및 혈액을 채취하고, 각 검체는 -80 °C 에서 보존하였다.
- [0154] 혈청의 철 농도는 니트로소 PSAP 법으로, 페리틴 농도는 CLEIA (화학 발광 효소 면역 측정법) 법으로 측정하였다.
- [0155] 통계 해석은, 군간 비교에는 Mann-Whitney 검정을 사용하고, 시간 경과적 변화의 비교에는 Wilcoxon 검정을 사용하였다. 또한, 상관성에 관해서는 Pearson 검정을 사용하였다.
- [0156] 2. 결과
- [0157] 측정 결과로부터, A 군 (시트르산칼륨·시트르산나트륨 수화물 배합 제제 투여군), B 군 (탄산수소나트륨 제제 투여군) 및 C 군 (컨트롤군) 의 각 환자에 대하여, 이하를 산출하였다 :
- [0158] (i) 투여 개시 전의 혈청 중의 철 농도 및 페리틴 농도
- [0159] (ii) 투여 개시 후 6 주, 12 주, 24 주의 혈청 중의 철 농도
- [0160] (iii) 투여 개시 후 24 주의 혈청 중의 페리틴 농도
- [0161] (iv) 투여 개시 후 24 주에 있어서의 페리틴 농도와, 투여 개시 전의 혈청 중의 페리틴 농도의 비 (투여 개시 후 24 주에 있어서의 혈청 중의 페리틴 농도/투여 개시 전의 혈청 중의 페리틴 농도)
- [0162] (viii) 투여 개시 후 24 주의 혈청 중의 페리틴 농도의 투여 개시 전으로부터의 변화량
- [0163] 그리고, 상기 (i) ~ (iv) 에 대하여, 각 군의 평균치와 SD 를 산출하였다.
- [0164] 결과를 이하의 표에 나타냈다. 또한, 표 중 및 도면 중에서는, A 군 : 시트르산칼륨·시트르산나트륨 수화물 배합 제제 투여군을 "Citrate", B 군 : 탄산수소나트륨 제제 투여군을 "Bicarbonate" 라고 기재하였다.
- [0165] 표 1 : 혈청 중의 철량 (μg/dl),
- [0166] 표 2 : 투여 개시 전 및 투여 개시 후 24 주에 있어서의 혈청 중의 페리틴 농도 (ng/ml) ; 투여 개시 후 24 주에 있어서의 혈청 중의 페리틴 농도와, 투여 개시 전의 혈청 중의 페리틴 농도의 비 (%) ; 및 혈청 중의 페리틴 농도의 투여 개시 전으로부터의 변화량 (ng/ml),

표 1

표 1 혈청 Fe (µg /dL)

군	N	0W	6W	12W	24W	6-24W <sup>c</sup> (81-91)
컨트롤	30-31	89.6 ± 27.5	95.1 ± 30.0	90.6 ± 37.3	91.3 ± 25.7	92.3 ± 31.2 <sup>b</sup>
Citrate	27-31	95.8 ± 29.2	102.2 ± 33.0	101.0 ± 34.5	95.6 ± 32.8	99.8 ± 33.2
Bicarbonate	26-30	95.2 ± 30.7	90.7 ± 23.5	90.0 ± 36.9	87.0 ± 30.9	89.2 ± 30.7 <sup>a,d</sup>

평균 ± SD

<sup>a</sup>p=0.0323 및 <sup>b</sup>p=0.1015 vs Uralyt (Mann-Whitney)

0 주에 대해 유의차 없음 (Wilcoxon)

<sup>c</sup>p=0.0799 (Kruskal-Wallis) and <sup>d</sup>p=0.0936 vs Uralyt (Dunn)

(0 주의 군간에 유의차 없음)

[0167]

[0168]

B 군 (Bicarbonate : 탄산수소나트륨 제제 투여군) 은 A 군 (Citrate : 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제 투여군) 과 비교하여, 6 ~ 24 주에 있어서의 혈청 중의 철 농도가 유의하게 저하하였다. A 군 (Citrate : 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제 투여군) 및 C 군 (Control : 컨트롤군) 에서는, 6 ~ 24 주에 있어서의 혈청 중의 철 농도의 저하는 볼 수 없었다 (표 1 참조). 따라서, 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제의 투여는, 탄산수소나트륨 제제의 투여와 비교하여, 빈혈이 억제되는 것이 시사되었다. 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제 및 탄산수소나트륨 제제는 모두 만성 신장병의 아시도시스 치료에 사용되는 결과, 상기 결과로부터, 탄산수소나트륨 제제와 비교하여 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제 쪽이, 빈혈을 야기하지 않고 아시도시스 치료에 사용할 수 있는 것이 시사되었다.

표 2

표 2 혈청 페리틴

군	N	0W (ng/mL)	24W		
			ng/mL	△%	△ng/mL
컨트롤	27	103.2 ± 93.6	90.7 ± 83.8 <sup>b</sup>	94 ± 31	- 12.5 ± 28.7
Citrate	27	135.4 ± 109.9	124.9 ± 92.5	100 ± 34 <sup>a</sup>	- 10.5 ± 43.2
Bicarbonate	27	119.7 ± 132.7	99.8 ± 100.7 <sup>c</sup>	85 ± 23	- 19.9 ± 49.0

평균 ± SD

<sup>a</sup>p=0.0697 vs Bicarbonate (Mann-Whitney)

0 주에 대한 <sup>b</sup>p=0.0525 및 <sup>c</sup>p=0.0004 (Wilcoxon)

(0 주의 군간에 유의차 없음)

[0169]

[0170]

A 군 (Citrate : 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제 투여군) 및 C 군 (Control : 컨트롤군) 에 있어서, 0 주와 비교하여 24 주에서는, 혈청 중의 페리틴 농도는 저하하는 경향이 있었다. 한편, B 군 (Bicarbonate : 탄산수소나트륨 제제 투여군) 에서는, 0 주와 비교하여 24 주에서는, 혈청 중의 페리틴 농도는 유의하게 저하하였다. 0 주와 비교한 24 주에서의 혈청 페리틴 농도의 저하율은, A 군 (Citrate : 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제 투여군) 과 비교하여, B 군 (Bicarbonate : 탄산수소나트륨 제제 투여군) 쪽이 유의하게 컸다 (표 2 참조). 따라서, 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제의 투여는, 탄산수소나트륨 제제의 투여와 비교하여, 빈혈이 억제되는 것이 시사되었다. 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제 및 탄산수소나트륨 제제는 모두 만성 신장병의 아시도시스 치료에 사용되는 결과, 상기 결과로부터, 탄산수소나트륨 제제와 비교하여 시트르산칼륨 · 시트르산나트륨 수화물 배합 제제 쪽이, 빈혈을 야기하지 않고 아시도시스 치료에 사용할 수 있는 것이 시사되었다.

[0171]

산업상 이용가능성

[0172] 본 발명이 제공하는 의약 조성물 등에 의해, 포유 동물에 있어서, 빈혈을 수반하는 만성 신장병 환자에 있어서의 아시도시스 억제, 또는 빈혈의 억제가 가능하다.