

(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  
2025年1月2日(02.01.2025)



(10) 国際公開番号  
**WO 2025/005149 A1**

(51) 国際特許分類:

A61K 33/06 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 9/04 (2006.01)

特願 2023-105129 2023年6月27日(27.06.2023) JP

(71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(MITSUBISHI  
TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP];  
〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町  
三丁目2番10号 Osaka (JP). 三菱ケ  
ミカル株式会社(MITSUBISHI CHEMICAL  
CORPORATION) [JP/JP]; 〒1008251 東京都千  
代田区丸の内一丁目1番1号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/023237

(22) 国際出願日: 2024年6月26日(26.06.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

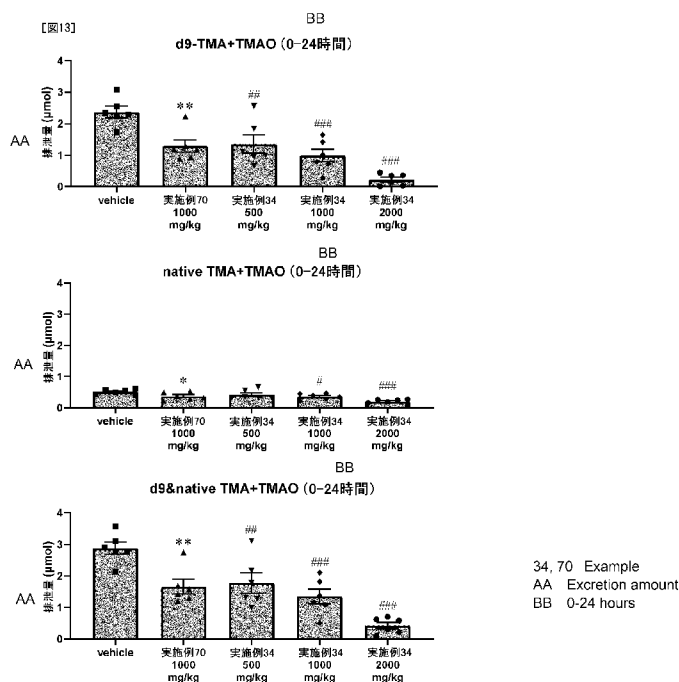
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

(72) 発明者: 神山 祐(KOHYAMA, Yuh); 〒5418505  
大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10  
号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 松  
本 拓(MATSUMOTO, Takumi); 〒5418505 大阪  
府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田  
辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 小平 綾子

(54) Title: ORAL COMPOSITION CONTAINING INORGANIC POROUS BODY

(54) 発明の名称: 無機多孔体を含む経口組成物



(57) Abstract: An oral composition according to the present disclosure contains an inorganic porous body. When 11.8 g of the inorganic porous body, per 1 mmol of choline, is mixed for one hour at a concentration of 2 g/L to choline and a primary, secondary, or tertiary amine, or ammonia existing as a mixture in equimolar amounts in an artificial intestinal juice, the adsorption rate of the primary, secondary, or tertiary amine, or ammonia is 60.0% or more and the adsorption rate of the choline is 40.0% or less. Alternatively, an oral composition according to

(KODAIRA, Ayako); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 東郷 有香(TOGO, Yuka); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 引間 脩(HIKIMA, Shu); 〒1008251 東京都千代田区丸の内一丁目1番1号 三菱ケミカル株式会社内 Tokyo (JP). 大西 良治(OHNISHI, Ryohji); 〒1008251 東京都千代田区丸の内一丁目1番1号 三菱ケミカル株式会社内 Tokyo (JP). 武脇 隆彦(TAKEWAKI, Takahiko); 〒1008251 東京都千代田区丸の内一丁目1番1号 三菱ケミカル株式会社内 Tokyo (JP). 片桐 紀子(KATAGIRI, Noriko); 〒1008251 東京都千代田区丸の内一丁目1番1号 三菱ケミカル株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人秀和特許事務所 (IP FIRM SHUWA); 〒1050001 東京都港区虎ノ門五丁目11番2号 オランダヒルズ森タワー14階 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))

the present disclosure contains zeolite. The zeolite has an MFI structure and has a mole ratio of  $\text{SiO}_2$  of 30.0-130000.0 with respect to  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , or the zeolite has an FER structure and has a mole ratio of  $\text{SiO}_2$  of 15.0-130000.0 with respect to  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

(57) 要約: 本開示の経口用組成物は、無機多孔体を含み、人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン1mmol当たり11.8gの前記無機多孔体を2g/Lの濃度で1時間混合させた時に、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率が60.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が40.0%以下である。或いは、本開示の経口

用組成物は、ゼオライトを含有し、前記ゼオライトがM F I構造を有し、且つ、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対する $\text{SiO}_2$ のモル比が30.0以上130000.0以下であり、又は、前記ゼオライトがF E R構造を有し、且つ、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対する $\text{SiO}_2$ のモル比が15.0以上130000.0以下である。

## 明 細 書

発明の名称：無機多孔体を含む経口組成物

### 技術分野

[0001] 本開示は、無機多孔体含有経口用組成物であって、コリンに比して第1，2，3級アミン又はアンモニアを選択的に吸着するために配合された組成物に関する。

### 背景技術

[0002] 第1，2，3級アミン又はアンモニアには生体内で毒素として存在するものがあり、それらは生体内に過剰に存在した時に様々な疾患を生じる。

[0003] 例えば、トリメチルアミン尿症（魚臭症候群）では、トリメチルアミン代謝酵素のFMO3の遺伝的欠損等により、体液中のトリメチルアミン（TMA）が健常人よりも高くなる。揮発性成分であるトリメチルアミンが、汗・呼気・尿・その他体液に排泄され、腐った魚のような体臭を引き起こし、トリメチルアミン尿症患者の生活の質・社会的活動を低下させ、さらにはうつ等の精神症状を引き起こす。根本的な治療法はなく、トリメチルアミンの前駆物質である、コリン、レシチン（ホスファチジルコリン）、カルニチン、ベタイン（N，N，N-トリメチルグリシン）、トリメチルアミン-N-オキシド（TMAO）などを多く含む食品の食事制限や、塩基性物質のトリメチルアミンを効率良く洗い流せる酸性石鹼を用いた洗体など、対症療法が主に行われている。

[0004] また、トリメチルアミンの代謝物であるTMAOは、アテローム性動脈硬化症の原因物質と報告されており、それ以外にも、冠状動脈性心疾患、駆出率保持心不全、ST上昇型心筋梗塞、心房細動、腹部大動脈瘤、虚血性脳卒中、脳卒中後認知機能障害、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症、肥満症、2型糖尿病をもつ進行慢性腎臓病、慢性腎臓病における心血管合併症、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞性卵巣症候群、パーキンソン病、結腸直腸がんへの関与が報告されている。

- [0005] また、腸内細菌が過剰産生するヒスタミンにより消化管内のヒスタミン濃度が上がり、H<sub>4</sub>受容体を活性化させることで、過敏性腸症候群患者の腹痛を誘発するという報告がある。
- [0006] また、肝不全、肝硬変、門脈体循環短絡症、尿素サイクル異常症、有機酸血症等により肝臓中でのアンモニアから尿素への解毒が不十分となると、循環血中のアンモニア過剰状態すなわち高アンモニア血症となり、肝性脳症が引き起こされる。
- [0007] 上記の例のように、毒素もしくは病因物質として過剰に存在する第1, 2, 3級アミン又はアンモニアを吸着除去することで、中毒状態の解毒や疾患の治療が出来ると考えられるが、似たような性質をもつ塩基性有機分子で栄養素でもあるコリンとの選択性が課題となってくる。コリンは生体必須栄養素であり、特に発育に欠かせない栄養素である。コリンの欠乏状態は様々な疾患を引き起こすことが報告されている。
- [0008] 生体液中、より広くは水中から塩基性化合物を吸着除去する材料（吸着剤）としては、活性炭、陽イオン交換樹脂、粘土鉱物、無機多孔体、金属有機構造体（MOF: Metal Organic Frameworks）等が知られている。コリン、第1, 2, 3級アミン、アンモニアはいずれも塩基性化合物であり、水中で同じカチオン種として存在した時に、コリンと第1, 2, 3級アミン又はアンモニアを区別して吸着することは困難であり、そのような吸着剤は知られていない。
- [0009] 特許文献1にはゼオライトを用いてトリメチルアミン尿症を治療することが開示されている。
- [0010] 第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物には生体内で毒素として存在するものがあり、生体内に過剰に存在した時に様々な疾患を生じる。毒素もしくは病因物質として過剰に存在する第1, 2, 3級アミン又はアンモニアを吸着除去することで、中毒状態もしくは疾患の治療に用いることが出来ると考えられるが、似たような性質をもつ分子で栄養素でもあるコリンを同時に除去してしまうことが吸着剤の毒性面での課題となってくる。

したがって、コリンに比して第1，2，3級アミン又はアンモニアを選択的に吸着除去することが求められている。

特許文献1には、具体的にゼオライトを用いてトリメチルアミンを吸着させた実施例の開示はなく、コリンに対してトリメチルアミンを選択的にゼオライトに吸着させること及びそのためのゼオライトの具体的特徴は開示されておらず、上記吸着選択性について全く着目していない。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0011] 特許文献1：米国特許出願公開第2018/0200291号明細書

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0012] 本開示は上記事情に鑑みてなされたものであり、安全性が良好であり、第1，2，3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物を選択的に吸着除去できる経口用組成物を提供する。

## 課題を解決するための手段

[0013] 発明者らは、上記課題を解決するために吸着剤を鋭意検討した結果、コリンに比して第1，2，3級アミン又はアンモニアを選択的に吸着する無機多孔体含有経口用組成物を見出した。

[0014] 以上の知見に基づいて本開示を完成させるに至った。

すなわち、本開示の要旨は、以下を含む。

[0015] [1] 無機多孔体を含み、

人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第1，2，3級アミン又はアンモニアに対して、コリン1mmol当たり11.8gの前記無機多孔体を2g/Lの濃度で1時間混合させた時に、第1，2，3級アミン又はアンモニアの吸着率が60.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が40.0%以下である、経口用組成物。

[1-1] 人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第1

、 2、 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン 1 mmol 当たり 11.8 g の前記無機多孔体を 2 g / L の濃度で 1 時間混合させた時に、第 1、 2、 3級アミン又はアンモニアの吸着率が 70.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が 40.0%以下である、上記 [1] に記載の経口用組成物。

[1-2] 人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第 1、 2、 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン 1 mmol 当たり 11.8 g の前記無機多孔体を 2 g / L の濃度で 1 時間混合させた時に、第 1、 2、 3級アミン又はアンモニアの吸着率が 80.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が 40.0%以下である、上記 [1] 又は上記 [1-1] に記載の経口用組成物。

[1-3] 人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第 1、 2、 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン 1 mmol 当たり 11.8 g の前記無機多孔体を 2 g / L の濃度で 1 時間混合させた時に、第 1、 2、 3級アミン又はアンモニアの吸着率が 90.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が 40.0%以下である、上記 [1] ~上記 [1-2] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[1-4] 人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第 1、 2、 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン 1 mmol 当たり 11.8 g の前記無機多孔体を 2 g / L の濃度で 1 時間混合させた時に、第 1、 2、 3級アミン又はアンモニアの吸着率が 70.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が 30.0%以下である、上記 [1] 又は上記 [1-1] に記載の経口用組成物。

[1-5] 人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第 1、 2、 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン 1 mmol 当たり 11.8 g の前記無機多孔体を 2 g / L の濃度で 1 時間混合させた時に、第 1、 2、 3級アミン又はアンモニアの吸着率が 80.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が 20.0%以下である、上記 [1] ~上記 [1-2] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[1-6] 人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン1 mmol当たり11.8 gの前記無機多孔体を2 g/Lの濃度で1時間混合させた時に、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率が90.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が10.0%以下である、上記[1]～上記[1-3]のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[2] 前記無機多孔体は、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率が、コリンの吸着率の2.00倍以上である、上記[1]～上記[1-6]のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[2-1] 前記無機多孔体は、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率が、コリンの吸着率の2.50倍以上である、上記[2]に記載の経口用組成物。

[3] 前記無機多孔体がアルミノシリケート又はシリケートである、上記[1]～上記[2-1]のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[4] 前記アルミノシリケートがゼオライトである、上記[3]に記載の経口用組成物。

[0016] [5] 前記ゼオライトの最大員環数が10であり、且つ、細孔内拡散最大球径が3.68 Å以上である、上記[4]に記載の経口用組成物。

[5-1] 前記ゼオライトの最大員環数が10であり、且つ、細孔内拡散最大球径が3.70 Å以上である、上記[5]に記載の経口用組成物。

[5-2] 前記ゼオライトの最大員環数が10であり、且つ、細孔内拡散最大球径が3.75 Å以上である、上記[5]又は上記[5-1]に記載の経口用組成物。

[5-3] 前記ゼオライトの最大員環数が10であり、且つ、細孔内拡散最大球径が4.22 Å以上である、上記[5]～上記[5-2]のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[5-4] 前記ゼオライトの最大員環数が10であり、且つ、細孔内拡散最大球径が4.50 Å以上である、上記[5]～上記[5-3]のいずれか

一つに記載の経口用組成物。

〔５－５〕 前記ゼオライトの最大員環数が１０であり、且つ、細孔内拡散最大球径が４．６５ Å以上である、上記〔５〕～上記〔５－４〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔５－６〕 前記ゼオライトの最大員環数が１０であり、且つ、細孔内拡散最大球径が４．６９ Å以上である、上記〔５〕～上記〔５－５〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔５－７〕 前記ゼオライトの最大員環数が１０であり、且つ、細孔内拡散最大球径が４．９１ Å以下である、上記〔５〕～上記〔５－６〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔５－８〕 前記ゼオライトの最大員環数が１０であり、且つ、細孔内拡散最大球径が４．９０ Å以下である、上記〔５〕～上記〔５－７〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔５－９〕 前記ゼオライトの最大員環数が１０であり、且つ、細孔内拡散最大球径が４．８５ Å以下である、上記〔５〕～上記〔５－８〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔５－１０〕 前記ゼオライトの最大員環数が１０であり、且つ、細孔内拡散最大球径が４．８０ Å以下である、上記〔５〕～上記〔５－９〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔５－１１〕 前記ゼオライトの最大員環数が１０であり、且つ、細孔内拡散最大球径が４．７５ Å以下である、上記〔５〕～上記〔５－１０〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔５－１２〕 前記ゼオライトの最大員環数が１０であり、且つ、細孔内拡散最大球径が４．７３ Å以下である、上記〔５〕～上記〔５－１１〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔５－１３〕 前記ゼオライトの最大員環数が１０であり、且つ、細孔内拡散最大球径が４．７１ Å以下である、上記〔５〕～上記〔５－１２〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[6] 前記ゼオライトがMF I 構造又はFER 構造である、上記[4] ～上記[5-13] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[6-1] 前記ゼオライトがMF I 構造である、上記[6] に記載の経口用組成物。

[7] 前記ゼオライトが $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が15.0以上130000.0以下のゼオライトである、上記[4] ～上記[6-1] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[7-1] 前記ゼオライトが $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が18.0以上129000.0以下のゼオライトである、上記[7] に記載の経口用組成物。

[7-2] 前記ゼオライトが $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が30.0以上129000.0以下のゼオライトである、上記[7] 又は上記[7-1] に記載の経口用組成物。

[8] 前記ゼオライトが $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が30.0以上80.0以下のゼオライトである、上記[7] ～上記[7-2] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[0017] [9] 前記ゼオライトの外表面積が $33.0 m^2/g$ 未満である、上記[4] ～上記[8] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[9-1] 前記ゼオライトの外表面積が $30.0 m^2/g$ 未満である、上記[4] ～上記[9] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[9-2] 前記ゼオライトの外表面積が $26.0 m^2/g$ 未満である、上記[4] ～上記[9-1] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[9-3] 前記ゼオライトの外表面積が $20.0 m^2/g$ 以下である、上記[4] ～上記[9-2] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[9-4] 前記ゼオライトの外表面積が $15.0 m^2/g$ 以下である、上記[4] ～上記[9-3] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[9-5] 前記ゼオライトの外表面積が $13.3 m^2/g$ 以下である、上記[4] ～上記[9-4] のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－6 〕 前記ゼオライトがMF I 構造であり、且つ、Cu－K $\alpha$ 線で測定される粉末X線回折像において $2\theta = 7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$ の範囲に存在する最大のピークの半値幅が $0.0100^\circ$ 以上 $0.1800^\circ$ 以下である、上記〔 4 〕～上記〔 9－5 〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－7 〕 前記ゼオライトがMF I 構造であり、且つ、Cu－K $\alpha$ 線で測定される粉末X線回折像において $2\theta = 7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$ の範囲に存在する最大のピークの半値幅が $0.0100^\circ$ 以上 $0.1500^\circ$ 以下である、上記〔 4 〕～上記〔 9－6 〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－8 〕 前記ゼオライトがMF I 構造であり、且つ、Cu－K $\alpha$ 線で測定される粉末X線回折像において $2\theta = 7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$ の範囲に存在する最大のピークの半値幅が $0.0100^\circ$ 以上 $0.1300^\circ$ 以下である、上記〔 4 〕～上記〔 9－7 〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－9 〕 前記ゼオライトのメジアン径が $5.5\mu\text{m}$ 以上である、上記〔 4 〕～上記〔 9－8 〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－10 〕 前記ゼオライトのメジアン径が $10.0\mu\text{m}$ 以上である、上記〔 4 〕～上記〔 9－9 〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－11 〕 前記ゼオライトのメジアン径が $11.7\mu\text{m}$ 以上である、上記〔 4 〕～上記〔 9－10 〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－12 〕 前記ゼオライトの累積頻度10%径が $2.5\mu\text{m}$ 以上である、上記〔 4 〕～上記〔 9－11 〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－13 〕 前記ゼオライトの累積頻度10%径が $5.0\mu\text{m}$ 以上である、上記〔 4 〕～上記〔 9－12 〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－14 〕 前記ゼオライトの累積頻度10%径が $5.3\mu\text{m}$ 以上である、上記〔 4 〕～上記〔 9－13 〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 9－15 〕 前記ゼオライトの結晶形状が棺型である、上記〔 4 〕～上記

〔 9－13 〕 のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔0018〕 〔 9－16 〕 医薬組成物、サプリメント、食品又は食品添加物である、上記〔 1 〕～上記〔 9－15 〕 のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 10 〕 医薬組成物である、上記〔 1 〕～上記〔 9－16 〕 のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 11 〕 第 1， 2， 3 アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患の予防、治療又は症状軽減に使用される、上記〔 10 〕 に記載の経口用組成物。

〔 12 〕 第 1， 2， 3 級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物が、トリメチルアミン、ジメチルアミン、メチルアミン、ヒスタミン、アンモニア及びトリメチルアミン－N－オキシドからなる群より選ばれる 1 種類以上を含む、上記〔 11 〕 に記載の経口用組成物。

〔 13 〕 第 1， 2， 3 級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物がトリメチルアミン又はトリメチルアミン－N－オキシドである、上記〔 12 〕 に記載の経口用組成物。

〔 14 〕 第 1， 2， 3 級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患が、トリメチルアミン尿症、心血管疾患、緑内障、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、駆出率保持心不全、ST 上昇型心筋梗塞、心房細動、腹部大動脈瘤、虚血性脳卒中、脳卒中後認知機能障害、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症、肥満症、2 型糖尿病をもつ進行慢性腎臓病、慢性腎臓病における心血管合併症、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞性卵巣症候群、パーキンソン病、結腸直腸がん、過敏性腸症候群、高アンモニア血症、尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝性脳症、及び門脈体循環短絡症からなる群より選ばれる、上記〔 11 〕～上記〔 13 〕 のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔 15 〕 前記疾患がトリメチルアミンに起因する疾患であって、前記疾患がトリメチルアミン尿症、心血管疾患、又は緑内障である、上記〔 14 〕 に記載の経口用組成物。

〔15-1〕 前記疾患がトリメチルアミンに起因する疾患であって、前記疾患がトリメチルアミン尿症である、上記〔15〕に記載の経口用組成物。

〔16〕 前記疾患がトリメチルアミン-N-オキシドに起因する疾患であって、前記疾患がアテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、駆出率保持心不全、ST上昇型心筋梗塞、心房細動、腹部大動脈瘤、虚血性脳卒中、脳卒中後認知機能障害、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症、肥満症、2型糖尿病をもつ進行慢性腎臓病、慢性腎臓病における心血管合併症、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞性卵巣症候群、パーキンソン病、又は結腸直腸がんである、上記〔14〕に記載の経口用組成物。

〔16-1〕 前記疾患がトリメチルアミン-N-オキシドに起因する疾患であって、前記疾患がアテローム性動脈硬化症である、上記〔16〕に記載の経口用組成物。

〔17〕 前記疾患がヒスタミンに起因する疾患であって、前記疾患が過敏性腸症候群である、上記〔14〕に記載の経口用組成物。

〔18〕 前記疾患がアンモニアに起因する疾患であって、前記疾患が高アンモニア血症、尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝性脳症、又は門脈体循環短絡症である、上記〔14〕に記載の経口用組成物。

〔19〕 ゼオライトを有効成分として含有し、1日1～5回投与され、前記ゼオライトの投与量が1回あたり200mg～42000mgである、上記〔10〕～上記〔18〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔20〕 前記ゼオライトの投与量が1回あたり500mg～2000mgである、上記〔19〕に記載の経口用組成物。

[0019] 〔21〕 上記〔4〕～上記〔20〕のいずれか一つに記載の経口用組成物を製造するための方法であって、有機構造規定剤を用いずに水熱合成によってゼオライトを得ることを含む、方法。

〔22〕 原料として炭酸ナトリウムないしは硫酸ナトリウムを用いる、上記〔21〕に記載の方法。

〔23〕 酸によってプロトン型に変換することを含む、上記〔21〕又は

上記〔22〕に記載の方法。

〔24〕 前記酸が硫酸又は硝酸である、上記〔23〕に記載の方法。

〔25〕 水熱合成後のゼオライトに対してSi元素源を含む溶液中で表面処理を行うことを更に含む、上記〔20〕～上記〔24〕のいずれか一つに記載の方法。

[0020] 〔26〕 ゼオライトを含有し、

前記ゼオライトがMFI構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が30.0以上130000.0以下であり、又は、

前記ゼオライトがFER構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が15.0以上130000.0以下であり、

トリメチルアミン尿症、アテローム性動脈硬化症、過敏性腸症候群及び高アンモニア血症からなる群より選択される疾患の治療、予防又は症状軽減に使用される、経口用組成物。

〔26-1〕 前記ゼオライトがMFI構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が30.0以上80.0以下であり、

前記ゼオライトがFER構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が15.0以上130000.0以下である、上記〔26〕に記載の経口用組成物。

〔27〕 前記ゼオライトが $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が30.0以上80.0以下のゼオライトである、上記〔26〕又は上記〔26-1〕に記載の経口用組成物。

[0021] 〔28〕 ゼオライトの外表面積が33.0  $m^2/g$ 未満である、上記〔26〕～上記〔27〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-1〕 前記ゼオライトの外表面積が30.0  $m^2/g$ 未満である、上記〔26〕～上記〔28〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-2〕 前記ゼオライトの外表面積が26.0  $m^2/g$ 未満である、上記〔26〕～上記〔28-1〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-3〕 前記ゼオライトの外表面積が20.0  $m^2/g$ 以下である、上

記〔26〕～上記〔28-2〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-4〕 前記ゼオライトの外表面積が $15.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下である、上記〔26〕～上記〔28-3〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-5〕 前記ゼオライトの外表面積が $13.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下である、上記〔26〕～上記〔28-4〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-6〕 前記ゼオライトがMFⅠ構造であり、且つ、Cu-K $\alpha$ 線で測定される粉末X線回折像において $2\theta = 7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$ の範囲に存在する最大のピークの半値幅が $0.0100^\circ$ 以上 $0.1800^\circ$ 以下である、上記〔26〕～上記〔28-5〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-7〕 前記ゼオライトがMFⅠ構造であり、且つ、Cu-K $\alpha$ 線で測定される粉末X線回折像において $2\theta = 7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$ の範囲に存在する最大のピークの半値幅が $0.0100^\circ$ 以上 $0.1500^\circ$ 以下である、上記〔26〕～上記〔28-6〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-8〕 前記ゼオライトがMFⅠ構造であり、且つ、Cu-K $\alpha$ 線で測定される粉末X線回折像において $2\theta = 7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$ の範囲に存在する最大のピークの半値幅が $0.0100^\circ$ 以上 $0.1300^\circ$ 以下である、上記〔26〕～上記〔28-7〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-9〕 前記ゼオライトのメジアン径が $5.5 \mu\text{m}$ 以上である、上記〔26〕～上記〔28-8〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-10〕 前記ゼオライトのメジアン径が $10.0 \mu\text{m}$ 以上である、上記〔26〕～上記〔28-9〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-11〕 前記ゼオライトのメジアン径が $11.7 \mu\text{m}$ 以上である、上記〔26〕～上記〔28-10〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

〔28-12〕 前記ゼオライトの累積頻度10%径が $2.5 \mu\text{m}$ 以上である、上記〔26〕～上記〔28-11〕のいずれか一つに記載の経口用組成物。

物。

[28-13] 前記ゼオライトの累積頻度10%径が5.0  $\mu\text{m}$ 以上である、上記[26]～上記[28-12]のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[28-14] 前記ゼオライトの累積頻度10%径が5.3  $\mu\text{m}$ 以上である、上記[26]～上記[28-13]のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[28-15] 前記ゼオライトの結晶形状が棺型である、上記[26]～上記[28-14]のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[0022] [29] 医薬組成物である、上記[26]～上記[28-15]のいずれか一つに記載の経口用組成物。

[30] 1日1～5回投与され、前記ゼオライトの投与量が1回あたり200mg～42000mgである、上記[29]に記載の経口用組成物。

[31] 前記ゼオライトの投与量が1回あたり500mg～2000mgである、上記[30]に記載の経口用組成物。

[0023] [32] 上記[26]～上記[31]のいずれか一つに記載の経口用組成物を製造するための方法であって、有機構造規定剤を用いずに水熱合成によってゼオライトを得る、方法。

[33] 原料として炭酸ナトリウムないしは硫酸ナトリウムを用いる、上記[32]に記載の方法。

[34] 酸によってプロトン型に変換することを含む、上記[32]又は上記[33]に記載の方法。

[35] 前記酸が硫酸又は硝酸である、上記[34]に記載の方法。

[36] 水熱合成後のゼオライトに対してSi元素源を含む溶液中で表面処理を行うことを更に含む、上記[32]～上記[35]のいずれか一つに記載の方法。

[0024] [37] ゼオライトを有効成分として含有する経口用組成物の治療等的有効量を、トリメチルアミン尿症、アテローム性動脈硬化症、過敏性腸症候群

及び高アンモニア血症からなる群より選択される疾患の治療、予防又は症状軽減を必要とする投与対象に投与することを含み、

前記経口用組成物は、上記〔26〕～上記〔31〕のいずれか一つに記載の経口用組成物である、トリメチルアミン尿症、アテローム性動脈硬化症、過敏性腸症候群及び高アンモニア血症からなる群より選択される疾患の治療方法、予防方法又は症状軽減方法。

〔38〕 トリメチルアミン尿症、アテローム性動脈硬化症、過敏性腸症候群及び高アンモニア血症からなる群より選択される疾患の治療、予防又は症状軽減するための経口用組成物を製造するための、ゼオライトの使用であって、

前記経口用組成物は、上記〔26〕～上記〔31〕のいずれか一つに記載の経口用組成物である、使用。

〔39〕 トリメチルアミン尿症、アテローム性動脈硬化症、過敏性腸症候群及び高アンモニア血症からなる群より選択される疾患の治療、予防又は症状軽減における使用のための、ゼオライトを含む経口用組成物であって、

上記〔26〕～上記〔31〕のいずれか一つに記載の経口用組成物である、経口用組成物。

## 発明の効果

〔0025〕 本開示によれば、無機多孔体含有経口用組成物を用いることにより、必須栄養素のコリンをほとんど除去することなく、毒素もしくは病因物質として働くような第1, 2, 3級アミン又はアンモニアを選択的に除去することが可能となり、第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患の予防、治療又は症状軽減に有用である。

## 図面の簡単な説明

〔0026〕 〔図1〕図1は、TMA吸着率が60%未満もしくはコリン吸着率が40%超のMFI型ゼオライト、及びTMA吸着率が60%以上且つコリン吸着率が40%以下のMFI型ゼオライトについて、XRPDの $2\theta = 7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$ の範囲に存在する最大のピークの半値幅の化合物数の分布を示すヒストグラムである。

[図2]図2は、実施例26、実施例34、比較例6及び比較例22のゼオライトについての、粒度分布の結果を示すグラフである。

[図3]図3は、実施例26、実施例34及び比較例6についての、TMA（上）、コリン（中）及びアルギニン（下）の吸着量時間推移を示すグラフである。

[図4]図4は、比較例6、比較例22、実施例26及び実施例34についての、コリンの放出量時間推移を示すグラフである。

[図5]図5は、[010]面及び[100]面のゼオライト層厚み方向（z軸方向）に対してTMAもしくはコリンが吸着される過程を、密度汎関数法に基づく第一原理計算により解析したときの、エネルギー推移を示すグラフである。

[図6-1]図6-1は、[010]面のゼオライト層厚み方向（z軸方向）に対してTMAが吸着される過程を、密度汎関数法に基づく第一原理計算により解析したときの、エネルギー基準点（ $z=11\text{Å}$ ）、エネルギー障壁最高点（ $z=7\text{Å}$ ）及び内部吸着（ $z=0\text{Å}$ ）時のゼオライト層断面構造を示したものである。なお、ゼオライトについてはz軸横方向に単位格子を2倍にして表示した。

[図6-2]図6-2は、[010]面のゼオライト層厚み方向（z軸方向）に対してコリンが吸着される過程を、密度汎関数法に基づく第一原理計算により解析したときの、エネルギー基準点（ $z=8\text{Å}$ ）、エネルギー障壁最高点（ $z=5\text{Å}$ ）及び内部吸着（ $z=0\text{Å}$ ）時のゼオライト層断面構造を示したものである。なお、ゼオライトについてはz軸横方向に単位格子を2倍にして表示した。

[図6-3]図6-3は、[100]面のゼオライト層厚み方向（z軸方向）に対してTMAが吸着される過程を、密度汎関数法に基づく第一原理計算により解析したときの、エネルギー基準点（ $z=9\text{Å}$ ）、エネルギー障壁最高点（ $z=5\text{Å}$ ）及び内部吸着（ $z=0\text{Å}$ ）時のゼオライト層断面構造を示したものである。なお、ゼオライトについてはz軸横方向に単位格子を2倍にして表示した。

[図6-4]図6-4は、[100]面のゼオライト層厚み方向（z軸方向）に対してコリンが吸着される過程を、密度汎関数法に基づく第一原理計算により解析したときの、エネルギー基準点（ $z=9\text{Å}$ ）、エネルギー障壁最高点（ $z=7\text{Å}$ ）及

び内部吸着 ( $z=0\text{ \AA}$ ) 時のゼオライト層断面構造を示したものである。なお、ゼオライトについては $z$ 軸横方向に単位格子を2倍にして表示した。

[図7]図7は、 $[010]$ 面のゼオライト層厚み方向 ( $z$ 軸方向) に対してTMAもしくはコリンが吸着される過程を、密度汎関数法に基づく第一原理計算により解析したときの、エネルギー障壁最高点 ( $z=5\sim7\text{ \AA}$ ) の構造を、 $z$ 軸方向からの視点で示したものである。なお、ゼオライトについては $z$ 軸横方向に単位格子を2倍にして表示した。

[図8]図8は、絶食下コリン負荷マウスに実施例34のゼオライトを多用量投与したときのd9-TMAの血漿中濃度時間推移 (上) とそのAUC (下) を示すグラフである。結果は平均値±標準誤差で示し、†はvehicle群に対しての有意差 (Shirley-Williams検定、 $P < 0.05$ ) を表す。

[図9]図9は、絶食下コリン負荷マウスに比較例6のゼオライトを多用量投与したときのd9-コリン (上) とd9-TMA (下) の血漿中濃度時間推移を示すグラフである。結果は平均値±標準誤差で示す。

[図10]図10は、実施例34 (上) 及び実施例52 (下) のXRPDパターンを示す図である。

[図11]図11は、d9-コリンをマウスに経口投与したときの、d9-コリン、d9-TMA及びd9-TMA0についての生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルの概念図である。

[図12-1]図12-1は、絶食下コリン負荷マウスのvehicle群におけるd9-コリン (上)、d9-TMA (中央) 及びd9-TMA0 (下) の血漿中濃度時間推移の、個体別実測値 (破線) とPBPKモデルによる予測値 (実線) との比較を示すグラフである。

[図12-2]図12-2は、絶食下コリン負荷マウスに実施例34のゼオライトを500 mg/kgの用量で投与したときの、d9-コリン (上)、d9-TMA (中央) 及びd9-TMA0 (下) の血漿中濃度時間推移の、個体別実測値 (破線) とPBPKモデルによる予測値 (実線) との比較を示すグラフである。

[図12-3]図12-3は、絶食下コリン負荷マウスに実施例34のゼオライト

を1000 mg/kgの用量で投与したときの、d9-コリン（上）、d9-TMA（中央）及びd9-TMA0（下）の血漿中濃度時間推移の、個体別実測値（破線）とPBPKモデルによる予測値（実線）との比較を示すグラフである。

[図12-4]図12-4は、絶食下コリン負荷マウスに実施例34のゼオライトを2000 mg/kgの用量で投与したときの、d9-コリン（上）、d9-TMA（中央）及びd9-TMA0（下）の血漿中濃度時間推移の、個体別実測値（破線）とPBPKモデルによる予測値（実線）との比較を示すグラフである。

[図13]図13は、摂食下コリン負荷マウスに実施例34のゼオライトをマウスに多用量投与したときのd9-TMA及びTMA0（上）、native TMA及びTMA0（中）、並びにd9-TMA、d9-TMA0、native TMA及びnative TMA0（下）の尿中排泄量を示すグラフである。結果は平均値±標準誤差で示し、#は vehicle群に対しての有意差（Williams多重比較検定、#:  $P < 0.025$ 、##:  $P < 0.005$ 、###:  $P < 0.0005$ ）を表す。なお、実施例70のゼオライトを1000 mg/kgの用量で投与したときの尿中排泄量もグラフに含まれている。結果は平均値±標準誤差で示し、\*は vehicle群に対しての有意差（Studentのt検定、\*:  $P < 0.05$ 、\*\*\*:  $P < 0.01$ ）を表す。

### 発明を実施するための形態

[0027] 以下、本開示を詳細に説明する。

本開示の経口用組成物は、

無機多孔体を含み、

人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン1 mmol当たり11.8 gの前記無機多孔体を2 g/Lの濃度で1時間混合させた時に、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率が60.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が40.0%以下である。

[0028] <無機多孔体>

無機多孔体は、無機材料であって内部に複数の孔を有する材料であり、好ましくは、内部に孔径が100  $\mu\text{m}$ 以下の微細な孔を多数有する無機材料を

意味する。

[0029] 無機材料はシリケートであることが好ましい。シリケートとは少なくともケイ素(Si)と酸素(O)を含む化合物であればよく、これらの原子の一部が他の原子で置換されていてもよい。

[0030] 例えば、シリケートとして、一部のケイ素原子がアルミニウム原子に置換されたアルミノシリケートであってもよい。すなわち、無機材料はシリケート又はアルミノシリケートであることが好ましい。

アルミノシリケートとは少なくともアルミニウム (Al)、ケイ素 (Si)、酸素 (O) を含む化合物であるが、さらにこれらの原子の一部が他の原子で置換されていてもよい。本開示におけるアルミノシリケートは、同位元素 (例えば、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{29}\text{Si}$ 、 $^{30}\text{Si}$  など) で標識された化合物を包含する。

[0031] アルミノシリケートとしては、ゼオライト、ムライト、カオリナイト、イライト等が挙げられるが、好ましくはゼオライトである。

[0032] ゼオライトとしては、International Zeolite Association (IZA) が定義するゼオライトが使用できる。

[0033] ゼオライトの  $\text{Al}_2\text{O}_3$  に対する  $\text{SiO}_2$  のモル比、すなわち、 $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  比は、通常 15.0 以上、好ましくは 18.0 以上、より好ましくは 20.0 以上、さらに好ましくは 30.0 以上であり、特に好ましくは 31.0 以上である。一方、通常 130000.0 以下、好ましくは 129000.0 以下、より好ましくは 50000.0 以下、さらにより好ましくは 10000.0 以下、さらに好ましくは 1000.0 以下、よりさらに好ましくは 500.0 以下、とりわけ好ましくは 100.0 以下、特に好ましくは 80.0 以下である。

このような特定の範囲の  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  モル比のゼオライトを使用することにより、ゼオライトの極性を一定範囲に制御し、コリンと比して、第 1, 2, 3 級アミン又はアンモニアに対する吸着の高選択性を保つことができる。

[0034] なお、 $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ 比とは、ゼオライト中に含まれているSiとAlの量のモル比をそれぞれ $\text{SiO}_2$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ のモル量に換算した時の $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対する $\text{SiO}_2$ の比率である。それぞれの含有量の測定方法は特に限定しないが、例えばICP（誘導結合プラズマ分析）やXRF（蛍光X線分析）による組成分析が挙げられる。

なお、ゼオライトの $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ 比は、ゼオライト合成の反応条件等により調整することができる。

[0035] ゼオライトの構造としては、IZAが規定するコードで表すと、例えば、ABW、ACO、AEI、AEN、AFI、AFT、AFX、ANA、ATN、ATT、ATV、AWO、AWW、BIK、CHA、DDR、DFT、EAB、EPI、ERI、ESV、GIS、GOO、ITE、JBW、KFI、LEV、LTA、MER、MON、MTF、OWE、PAU、PHI、RHO、RTE、RWR、SAS、SAT、SAV、SIV、TSC、UFI、VNI、YUG、AEL、AFO、AHT、DAC、FER、HEU、IMF、ITH、MEL、MFS、MWW、OBW、RRO、SFG、STI、SZR、TER、TON、TUN、WEI、MFI、MON、PAU、PHI、MOR、FAU等が挙げられる。

[0036] なお、ゼオライトの構造とは、カチオンに4つの酸素が配位する四面体はその頂点酸素を隣のカチオンと共有しながら連結して構成された結晶の結晶構造のことであり、結晶構造が明らかになった物質はその骨格トポロジーごとに構造コードによりIZAによって定められ、その表記を用いて構造の種類が表現される。

[0037] ゼオライトは、最大員環数10の細孔構造を有するゼオライトを含むものが特に好ましい。これにより、孔径を制御し、コリンと比して、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対する吸着選択性を高めることができる。

[0038] なお、員環数とは、ゼオライトの細孔断面を構成する環構造中に含まれる酸素原子の数のことをいい、最大員環数は、ゼオライト骨格を形成する酸素とT元素（骨格を構成する酸素以外の元素）で構成される細孔の中で最も酸

素の数が大きいものを示す。例えば、FER型ゼオライトのように酸素10員環と8員環の細孔が存在する場合は、酸素10員環のゼオライトとみなす。

[0039] ゼオライトは、細孔内拡散最大球径が好ましくは3.68 Å以上であり、より好ましくは3.70 Å以上であり、さらにより好ましくは3.75 Å以上であり、さらに好ましくは4.22 Å以上であり、よりさらに好ましくは4.50 Å以上であり、特に好ましくは4.65 Å以上であり、最も好ましくは4.69 Å以上である。一方で、細孔内拡散最大球径の上限は好ましくは4.91 Å以下であり、より好ましくは4.90 Å以下であり、さらにより好ましくは4.85 Å以下であり、さらに好ましくは4.80 Å以下であり、よりさらに好ましくは4.75 Å以下であり、特に好ましくは4.73 Å以下であり、最も好ましくは4.71 Å以下である。

細孔内拡散最大球径が上記範囲内であることで、コリンと比して、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対する吸着選択性をより高めることができる。

[0040] 細孔内拡散最大球径(Å)は、the Structure Commission of the International Zeolite Association (IZA-SC)のZeolite Framework Types ([https://asia.iza-structure.org/IZA-SC/ftc\\_table.php](https://asia.iza-structure.org/IZA-SC/ftc_table.php)) の各骨格コードページにおけるMaximum diameter of a sphereのthat can diffuse alongを参照することができる。a、b、c軸に関して複数の数値がある場合には最大のものを参照する。

[0041] 最大員環数10の細孔構造を有するゼオライトとしては、例えば、AEL、AFO、AHT、CGF、CGS、DAC、EUO、FER、HEU、IMF、ITH、LAU、MEL、MFI、MFS、MTT、MWW、NES、OBW、PON、RRO、SFF、SFG、STF、STI、SZR、TER、TON、TUN、WEIなどが挙げられる。中でも、最大員環数10の細孔構造を有し、且つ、細孔内拡散最大球径が3.68 Å以上であるゼオライトが好ましい。このようなゼオライトとしては、FER又はMFIが好

ましく、MFIがより好ましい。

[0042] ゼオライトのカウンターカチオンとしては、 $H^+$ （プロトン）、 $NH_4^+$ 、アルカリ金属イオン（ $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Rb^+$ 、 $Cs^+$ など）、第2族元素イオン（ $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、 $Sr^{2+}$ 、 $Ba^{2+}$ など）、遷移金属のイオン（ $Fe^{2+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ など）などが挙げられる。これらの中で、プロトン、 $NH_4^+$ 、 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ などのイオンが好ましい。経口投与に適したイオンとしては、各種イオンの過剰摂取を防ぎ生体に安全に使用できる、プロトンが好ましい。

[0043] また、ゼオライトは、外表面積が $33.0\text{ m}^2/\text{g}$ 未満であるものを使用することが好ましい。より好ましくは $30.0\text{ m}^2/\text{g}$ 未満、さらにより好ましくは $26.0\text{ m}^2/\text{g}$ 未満、さらに好ましくは $25.8\text{ m}^2/\text{g}$ 未満、よりさらに好ましくは $25.6\text{ m}^2/\text{g}$ 以下、とりわけ好ましくは $20.0\text{ m}^2/\text{g}$ 以下であり、特に好ましくは $15.0\text{ m}^2/\text{g}$ 以下であり、最も好ましくは $13.3\text{ m}^2/\text{g}$ 以下である。下限は特に制限されないが、例えば $0.1\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、 $1.0\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、 $3.0\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、 $5.0\text{ m}^2/\text{g}$ 以上、 $6.5\text{ m}^2/\text{g}$ 以上である。

外表面積を一定の範囲とすることで、コリンと比して、第1，2，3級アミン又はアンモニアに対する吸着の選択性をより良好なものとすることができる。

[0044] ここで、外表面積とは、固体の単位質量当たりの全表面積の値から単位質量あたりの細孔の内部表面積を除いた値のことである。この値は、前処理として加熱脱気を行った粉体の液体窒素温度下における窒素の吸着等温線を測定し、その結果から得られた $t-p$  plot（標準等温線：de-Bore式）におけるプラト一部分の傾きと切片の値から算出することができる。

[0045] また、MFI型ゼオライトは、Cu-K $\alpha$ 線で測定される粉末X線回折像において $2\theta = 7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$ の範囲に存在する最大のピークの半値幅が $0.1800^\circ$ 以下であるものを使用することが好ましい。より好ましくは $0.1500^\circ$ 以下であり、さらに好ましくは $0.1300^\circ$

° 以下である。下限は特に制限されないが、例えば  $0.0100^\circ$  以上、 $0.0300^\circ$  以上、 $0.0500^\circ$  以上、 $0.0700^\circ$  以上、 $0.0900^\circ$  以上である。

Cu-K $\alpha$ 線で測定される粉末X線回折像において  $2\theta = 7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$  の範囲に存在する最大のピークの半値幅を一定の範囲とすることで、コリンと比して、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対する吸着の選択性をより良好なものとすることができる。

[0046] ここで、半値幅とは、ピーク極大値の半分の値におけるスペクトル幅のことである。

[0047] また、ゼオライトは、粒度分布のメジアン径が  $5.5\mu\text{m}$  以上であるものを使用することが好ましい。より好ましくは  $10.0\mu\text{m}$  以上であり、さらに好ましくは  $11.7\mu\text{m}$  以上である。上限は特に制限されないが、例えば  $10.0\text{mm}$  以下である。

粒度分布のメジアン径を一定の範囲とすることで、コリンと比して、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対する吸着の選択性をより良好なものとすることができる。

[0048] また、ゼオライトは、粒度分布の累積頻度10%径が  $2.5\mu\text{m}$  以上であるものを使用することが好ましい。より好ましくは  $5.0\mu\text{m}$  以上であり、さらに好ましくは  $5.3\mu\text{m}$  以上である。上限は特に制限されないが、例えば  $5.0\text{mm}$  以下である。

粒度分布の累積頻度10%径を一定の範囲とすることで、コリンと比して、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対する吸着の選択性をより良好なものとすることができる。

[0049] ここで、粒度分布のメジアン径及び累積頻度10%径とは、レーザー回折・散乱法によって求めた粒度分布における積算値がそれぞれ50%及び10%となるような粒径であり、純水を分散媒とし、超音波をかけた後に、フローセル中で循環させながら測定した時の値である。

[0050] また、MF I型ゼオライトの結晶形状は、棺型 (coffin型) である

ことが好ましい。

MFI型ゼオライトの結晶形状を一定の形状とすることで、コリンと比して、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対する吸着の選択性をより良好なものとすることができる。

[0051] ここで、棺型とは、走査型電子顕微鏡 (SEM) で観測した時に [010] 面が支配的な形状のことである。

[0052] さらに、[010] 面以外を面選択的に表面処理することで、コリンと比して、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対する吸着の選択性をより良好なものとすることができる。

[0053] ゼオライトは市販のものを購入して使用してもよいし、後述のような水熱合成等によって合成して使用してもよい。

[0054] 本開示の経口用組成物は、人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン1mmol当たり11.8gの前記無機多孔体を2g/Lの濃度で1時間混合させた時に、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率が60.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が40.0%以下である。

[0055] 第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率は、通常60.0%以上、好ましくは60.4%、より好ましくは70.0%以上、さらに好ましくは80.0%、特に好ましくは90.0%以上である。一方、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率は、例えば、100.0%以下とすることができる。

[0056] また、コリンの吸着率は、通常40.0%以下、好ましくは30.0%以下、より好ましくは20.0%以下、さらに好ましくは10.0%以下である。一方、コリンの吸着率は、例えば、0.0%以上、0.1%以上、0.2%以上とすることができる。

[0057] また、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率がコリンの吸着率の2.00倍以上であることが好ましく、2.49倍以上であることがより好ましく、2.50倍以上であることがさらに好ましい。一方で、特に上限は

規定されないが、例えば、第1，2，3級アミン又はアンモニアの吸着率がコリンの吸着率の350.00倍以下、342.00倍以下、341.70倍以下とすることができる。

[0058] ここで、コリンはCAS登録番号62-49-7で識別される化合物で、 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ の示性式で表される第4級アンモニウムカチオンである。

[0059] アンモニアはCAS登録番号7664-41-7で識別される化合物で、 $\text{NH}_3$ の示性式で表される。アンモニウムカチオン( $\text{NH}_4^+$ )も含まれる。

[0060] 第1，2，3級アミンは、アンモニアの水素原子を炭化水素基又は芳香族原子団で置換した化合物であり、置換した数が1つであれば第1級アミン、2つであれば第2級アミン、3つであれば第3級アミンという。例えばイミダゾールやピリジン等の複素環式芳香族も、アミンに含まれる。第1，2，3級アミンとしては、その共役酸も含まれる。

[0061] 人工腸液としては、空腹時人工腸液(FaSSIF; Fasted-state Simulated Small Intestine Fluid)が使用される。

参考文献: Dissolution Technologies 20(3):44-50 "Comparison of the Solubility and Dissolution of Drugs in Fasted-State Biorelevant Media (FaSSIF and FaSSIF-V2)"

具体的には、下記の組成を有するFaSSIF (pH 6.5)が使用できる。

3.5 mM タウロコール酸ナトリウム、0.75 mM レシチン、105.85 mM 塩化ナトリウム、10.5 mM 水酸化ナトリウム、28.65 mM リン酸二水素ナトリウム。

[0062] 吸着率とは、吸着剤に吸着される物質の吸着操作後の溶液中濃度を、吸着操作前の溶液中濃度で割った値を1から引いた値を意味する。

[0063] 例えば、人工腸液中に、同モル量のコリン及び第1，2，3級アミン又はアンモニアを存在させ、そこにコリン1 mmol 当たり11.8 g 相当の無

機多孔体を2 g/Lの濃度で加えて、室温で1時間吸着反応をさせた後に、コリン及び第1, 2, 3級アミン又はアンモニアそれぞれの吸着率を測定し、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率が60.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が40.0%以下であることを確認することができる。

[0064] 室温とは、20℃±10℃の温度である。

[0065] また、例えば、人工腸液中に、同モル量のコリン及びTMAを存在させ、そこにコリン1 mmol当たり11.8 g相当の前記無機多孔体を2 g/Lの濃度で加えて1時間吸着反応をさせた後に、コリン及びTMAそれぞれの吸着率を測定し、TMAの吸着率が60.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が40.0%以下であることを確認することができる。

[0066] <経口用組成物>

経口用組成物とは、個体への経口投与に適した物質の混合物を意味する。例えば、経口用組成物は1種又は複数の無機多孔体及び経口服用上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）を含み得る。

[0067] 経口服用上許容される担体としては、剤型によっても適宜選択されるが、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

[0068] 経口用組成物の剤型は、固体又は液体の剤型、具体的には錠剤、被覆錠剤、丸剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、トローチ剤、腸溶性カプセル等が挙げられる。

[0069] 本開示の経口用組成物は、治療上有効な他の薬剤、例えば、cutC、cntAB等のTMA産出酵素の阻害剤、トリメチルアミンデヒドロゲナーゼ等のTMA分解酵素、リボフラビン、抗菌剤を更に含有していてもよい。また、必要に応じて

、消炎剤、ビタミン類、アミノ酸等の成分を配合することもできる。

[0070] 本開示の無機多孔体を含む経口用組成物は、例えば、医薬組成物、サプリメント、食品又は食品添加物として使用することができる。

なお、サプリメント、食品及び食品添加物は、それぞれ、第1, 2, 3級アミンもしくはアンモニア吸着用、第1, 2, 3級アミンもしくはアンモニア吸着除去用、又は第1, 2, 3級アミン、アンモニアもしくはそれらの代謝物に起因する疾患の予防、治療又は症状軽減用、などの機能や用途を表示した、サプリメント、食品及び食品添加物であってもよい。

[0071] 本開示の無機多孔体を含む経口用組成物は、好ましくは医薬組成物として使用することができ、具体的には、第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患を治療、予防又は症状軽減するために使用することができる。

[0072] 本開示の経口用組成物に含まれる無機多孔体は、水に不溶であり、エンドサイトーシスに適した粒子径（100 nm）を超えているため、生体への吸収は無視できる。また、本開示の経口用組成物に含まれるゼオライトは、胃及びその他の消化管中で安定に存在し、ケイ素、アルミニウムを含む構成成分の溶出はごく少量であるため、服用時の安全性が高い。

[0073] 本開示の一実施形態は、上記の本開示の実施形態に係る無機多孔体又はそれを含む経口用組成物を含む、第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患の治療、予防又は症状軽減のための医薬組成物である。

[0074] 本開示の一実施形態は、有効量の上記の本開示の実施形態に係る無機多孔体又はそれを含む経口用組成物を対象に投与する工程を含む、第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患の治療、予防又は症状軽減方法である。

[0075] 本開示の一実施形態は、第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患の治療、予防又は症状軽減用の医薬を製造するための、上記の本開示の実施形態に係る無機多孔体又はそれを含む経口用組成物の

使用である。

[0076] 本開示の一実施形態は、第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患の治療、予防又は症状軽減のための、上記の本開示の実施形態に係る無機多孔体又はそれを含む経口用組成物である。

[0077] 第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物としては、トリメチルアミン、ジメチルアミン、メチルアミン、ヒスタミン、アンモニア及びトリメチルアミン-N-オキシドからなる群より選ばれる1種類以上であることが好ましく、トリメチルアミン又はトリメチルアミン-N-オキシドであることがより好ましい。

[0078] 第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患としては、これらの物質によって起こりうる疾患や症状であれば特に制限されないが、これらの物質を低減又は除去することで治療、予防又は症状軽減しうる疾患が挙げられる。

[0079] 第1, 2, 3級アミンアンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患としてより具体的には、トリメチルアミン尿症、心血管疾患、緑内障、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、駆出率保持心不全、ST上昇型心筋梗塞、心房細動、腹部大動脈瘤、虚血性脳卒中、脳卒中後認知機能障害、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症、肥満症、2型糖尿病をもつ進行慢性腎臓病、慢性腎臓病における心血管合併症、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞性卵巣症候群、パーキンソン病、結腸直腸がん、過敏性腸症候群、高アンモニア血症、尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝性脳症、門脈体循環短絡症等が挙げられる。

[0080] 例えば、疾患の起因物質がトリメチルアミンの場合、本開示の無機多孔体を含む経口組成物によって治療、予防又は症状軽減しうる疾患はトリメチルアミン尿症、心血管疾患、又は緑内障であることができ、好ましくは、トリメチルアミン尿症である。

[0081] ここで、トリメチルアミン尿症とは、摂取した食物を体内で消化分解した際に発生したトリメチルアミンが代謝されず、汗や尿、呼気の中に排出され

てしまう疾患であり、トリメチルアミンが腐敗した魚の臭いがするため、魚臭症、魚臭症候群とも呼ばれる。トリメチルアミンを酸化代謝する酵素であるフラビン含有モノオキシゲナーゼ3 (FM03) が遺伝子情報として先天的に欠如又は低活性である場合の1型 (primary trimethylaminuria) と、腎肝機能障害、腎肝機能低下、門脈体循環短絡、腸内細菌叢の不均衡 (dysbiosis) あるいはトリメチルアミン前駆体過剰摂取もしくはそれらの複合要因による、後天的な場合の2型 (secondary trimethylaminuria) に大別される。その他にも、ステロイドホルモンの影響を受けFM03発現が生理周期と関連し増減する、間欠型 (intermittent form) や、乳児及び小児でFM03発現が低下している過渡型 (transient form) などがある。異なる型同士が混在することもある。

[0082] トリメチルアミンと各疾患との関係は例えば以下の文献に記載されている。

トリメチルアミン尿症 : European Journal of Human Genetics volume 23, page 1269 (2015)

心血管疾患 : Toxins 2019, 11(9), 490

緑内障 : International Ophthalmology volume 41, pages 341-347 (2021)

[0083] 例えば、疾患の起因物質がトリメチルアミン-N-オキシドの場合、本開示の無機多孔体を含む経口組成物によって治療、予防又は症状軽減しうる疾患は、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、駆出率保持心不全、ST上昇型心筋梗塞、心房細動、腹部大動脈瘤、虚血性脳卒中、脳卒中後認知機能障害、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症、肥満症、2型糖尿病をもつ進行慢性腎臓病、慢性腎臓病における心血管合併症、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞性卵巣症候群、パーキンソン病、又は結腸直腸がんであることができ、好ましくはアテローム性動脈硬化症である。

[0084] ここで、アテローム性動脈硬化とは、中型及び大型動脈の内腔に向かって成長する斑状の内膜プラーク (アテローム) が形成され、それにより血流が減少ないし遮断される疾患である。

[0085] トリメチルアミン-N-オキシドと各疾患との関係は例えば以下の文献に記載されている。

アテローム性動脈硬化 : Nature Medicine volume 19, pages 576–585 (2013)

冠状動脈性心疾患 : BMC Cardiovascular Disorders (2020) 20:7

駆出率保持心不全 : BMC Cardiovascular Disorders (2020) 20:394

S T上昇型心筋梗塞 : American Journal of Cardiology. 2019 Mar 15;123(6):894–898. 腹部大動脈瘤 : Circulation Volume 147, Issue 14, 4 April 2023; Pages 1079–1096

心房細動 : International Journal of Cardiology Volume 267, 15 September 2018, Pages 100–106

虚血性脳卒中 : Journal of Biochemical and Molecular Toxicology 2019 Feb;33(2):e22246

脳卒中後認知機能障害 : Neurological Sciences volume 41, pages57–63 (2020)

軽度認知障害及びアルツハイマー型認知症 : Alzheimer's Research & Therapy (2018) 10:124

肥満症 : Obesity Reviews. 2020;21(5):e12993.

2型糖尿病をもつ進行慢性腎臓病 : Journal of Clinical Medicine 2017, 6(9), 86

慢性腎臓病における心血管合併症 : Kidney International Volume 92, Issue 4, October 2017, Pages 809–815

糖尿病性網膜症 : Acta Diabetologica 58, 221–229 (2021)

非アルコール性脂肪肝炎 : Diabetes & Metabolism 47 (2021) 101183

多嚢胞性卵巣症候群 : BMC Endocr Disord. 2020; 20: 3.

パーキンソン病 : Clinica Chimica Acta Volume 501, February 2020, Pages 165–173

結腸直腸がん : International Journal of Molecular Sciences 2020, 21, 6782

[0086] 例えば、疾患の起因物質がヒスタミンの場合、本開示の無機多孔体を含む経口組成物によって治療、予防又は症状軽減しうる疾患は過敏性腸症候群であることができる。

[0087] ここで、過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome) は、大腸及び小腸に潰瘍や腫瘍などの器質的異常がないにもかかわらず、慢性的に下痢あるいは便秘などの便通異常と腹痛、腹部膨満感が生じる症候群を意味する。

ヒスタミンと過敏性腸症候群の関係は例えば以下の文献に記載されている。

Science Translational Medicine 14, eabj1895 (2022)

[0088] 例えば、疾患の起因物質がアンモニアの場合、本開示の無機多孔体を含む経口組成物によって治療、予防又は症状軽減しうる疾患は、高アンモニア血症、尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝性脳症、又は門脈体循環短絡症であることができ、好ましくは高アンモニア血症である。

[0089] ここで、高アンモニア血症とは、体内のアンモニアを代謝することができず、血液中にアンモニアが蓄積される疾患である。原因としては、肝硬変、劇症肝炎、肝機能低下などによる尿素回路の機能低下、門脈体循環短絡症、尿素サイクル異常症、有機酸血症、ウレアーゼ産生菌の感染に伴ったアンモニア産生、薬剤性（バルプロ酸ナトリウム、ピバリン酸含有抗菌薬）などが知られる。高アンモニア血症は肝性脳症・肝性昏睡等の症状に繋がることもある。

[0090] アンモニアと高アンモニア血症及びその関連疾患との関係は以下の文献に記載されている。

Pediatric Nephrology volume 27, pages207-222 (2012)

[0091] また、発明者らは、無機多孔体の中でもゼオライト、特に  $\text{Al}_2\text{O}_3$  に対する  $\text{SiO}_2$  のモル比が特定の範囲にあるゼオライト及び最大員環数が10であり、且つ、細孔内拡散最大球径が3.68 Å以上であるゼオライトからなる群より選ばれる1種以上のゼオライトがコリンに比して第1, 2, 3級アミン又はアンモニアを選択的に吸着する性能に優れ、第1, 2, 3級アミン、ア

ンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患の治療、予防又は症状軽減に有用であることを見出した。

[0092] 以上の知見に基づいて、本開示の経口用組成物の一態様としては、

ゼオライトを含有し、

前記ゼオライトがMFI構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が30.0以上130000.0以下であり、又は、

前記ゼオライトがFER構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が15.0以上130000.0以下であり、

トリメチルアミン尿症、アテローム性動脈硬化症、過敏性腸症候群、及び高アンモニア血症からなる群より選ばれる1種以上の疾患の治療、予防又は症状軽減に使用される経口用組成物、が挙げられる。

[0093] 或いは、本開示の経口用組成物の好ましい一態様としては、

ゼオライトを含有し、

前記ゼオライトがMFI構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が30.0以上80.0以下であり、又は、

前記ゼオライトがFER構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が15.0以上130000.0以下であり、

トリメチルアミン尿症、アテローム性動脈硬化症、過敏性腸症候群、及び高アンモニア血症からなる群より選ばれる1種以上の疾患の治療、予防又は症状軽減に使用される経口用組成物、が挙げられる。

[0094] 本開示の無機多孔体を含む経口用組成物又は医薬組成物は、経口投与で投与対象に投与することができる。

[0095] 本開示の経口用組成物又は医薬組成物の投与対象である「対象」は、ヒト、又はヒトを除く哺乳動物（例えば、マウス、モルモット、ハムスター、ラット、ネズミ、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、マーモセット、サル、又はチンパンジー等の1種以上）を含む。「対象」は、第1, 2, 3級アミン、アンモニアもしくはそれらの代謝物に起因する疾患を発症していると診断された患者、又は第1, 2, 3級アミン、アンモニアも

しくはそれらの代謝物に起因する疾患を発症する危険性がある対象であってもよい。

[0096] 「治療」とは、哺乳動物、特にヒトの疾患の任意の治療を含み、疾患症状を阻害する、即ち、その進行を阻止又は疾病又は症状を消滅させること、疾病又は症状の後退、又は症状の進行の遅延を引き起こすことを含む。

[0097] 「症状軽減」とは、哺乳動物、特にヒトにおいて、上記疾患の症状を低減又は緩和すること及び症状の頻度を減少させることを含む。

[0098] 「予防」とは、哺乳動物、特にヒトにおいて、上記疾患の発症を防止することを含む。

[0099] 本開示の無機多孔体を含む経口用組成物又は医薬組成物の投与量は、例えば、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、疾患の重篤度、薬物動態及び毒物学的特徴等の薬理学的知見、薬物送達系の利用の有無、並びに他の薬物の組合せの一部として投与されるか、等様々な因子を元に、医師により決定される。通常、成人（体重60kg）あたり、経口投与では200mg／回～42000mg／回、好ましくは500mg／回～2000mg／回とすることができる。投与は、1日あたり1回又は複数回行ってよく、例えば、1日当たり1～5回投与することができる。

[0100] <ゼオライトの製造方法>

本開示の一態様は、ゼオライトの製造方法に関する。ただし、本開示の経口用組成物に含まれるゼオライトは下記の製法によって得られたものには限定されない。

[0101] 水熱合成とは、50℃以上の高温の水の存在下において行われる物質の合成法及び結晶成長法である。

[0102] ゼオライトの製造方法においては、Si元素源（少なくともケイ素（Si）を含有する物質）、Al元素源（少なくともアルミニウム（Al）を含有する物質）、アルカリ金属塩、及び水を含み、さらに必要に応じて構造規定剤を含む反応系で水熱合成が行われる。反応系にゼオライトの種結晶を加えてもよい。

[0103] A l 元素源としては、通常、硫酸アルミニウム、硝酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、アルミン酸ナトリウム、擬ベーマイト、アルミナゾル、アルミニウムイソプロポキシド等のアルミニウムアルコキシドなどが用いられる。また、F A U 型ゼオライト(例えば、Y 型ゼオライト)やC H A 型ゼオライトなどのアルミニウム含有ゼオライトをアルミニウム源として用いてもよい。これらのアルミニウム源のうち、反応性の面で、好ましくは硫酸アルミニウム、硝酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、又はアルミニウム含有ゼオライトであり、より好ましくは水酸化アルミニウム、又はアルミニウム含有ゼオライトである。

[0104] A l 元素源の使用量は、反応前混合物ないしはこれを熟成して得られた水性ゲルの調製しやすさや生産効率の点から、必要に応じて添加される種結晶以外の原料混合物に含まれるケイ素 (S i) に対する A l 元素源中のアルミニウム (A l) のモル比で通常 0. 001 以上、好ましくは 0. 005 以上、より好ましくは 0. 01 以上、さらに好ましくは 0. 02 以上である。また上限は特に限定されないが、水性ゲル中に A l 元素源を均一に溶解させる点から通常 1 以下、好ましくは 0. 5 以下、より好ましくは 0. 25 以下、さらに好ましくは 0. 1 以下、特に好ましくは 0. 08 以下、最も好ましくは 0. 06 以下である。

[0105] S i 元素源としては、特に限定されず、公知の種々の物質を使用することができ、コロイダルシリカ、無定型シリカ、珪酸ナトリウム、トリメチルエトキシシラン、テトラエチルオルトシリケート、アルミノシリケートゲルなどを用いることができ、S i 原子を含有するゼオライトを使用することもできる。これらは、1 種を単独で用いてもよく、2 種以上を混合して用いてもよい。これらのうち、他の成分と十分均一に混合できる形態のものであって、特に水に溶解しやすい原料が好ましく、コロイダルシリカ、トリメチルエトキシシラン、テトラエチルオルトシリケート、又はアルミノシリケートゲルが好ましい。

[0106] アルカリ金属カチオンはアルミニウムアニオン近傍に存在して電荷補償を

行い、構造規定剤と同様に目的の構造の結晶成長を補助する効果がある。

[0107] アルカリ金属塩は、ナトリウム塩及び／又はカリウム塩を含み、他のアルカリ金属原子を含むこともできる。他のアルカリ金属原子としては、特に限定はなく、ゼオライト合成に用いる公知のものが使用できるが、例えば、リチウム、ルビジウム、セシウムが挙げられ、これらは2種以上併用してもよい。

[0108] アルカリ金属塩としては、上記のアルカリ金属原子の水酸化物、酸化物、炭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、塩化物、臭化物等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩などを用いることができる。アルカリ金属塩は、1種でも2種以上含まれていてもよい。

[0109] 水の使用量は、結晶が生成しやすいという観点から、種結晶以外の原料混合物に含まれるケイ素（Si）に対するモル比で通常5以上、好ましくは10以上、より好ましくは12以上、さらに好ましくは15以上であり、特に好ましくは17以上である。この範囲にすると、結晶がより生成しやすく好ましい。また廃液処理にかかるコストダウンの効果を十分得るために、種結晶以外の原料混合物に含まれるケイ素（Si）に対するモル比で通常100以下、好ましくは90以下、より好ましくは75以下、さらに好ましくは50以下である。

[0110] 構造規定剤とはゼオライトの合成時に原料として添加することがある物質で、合成によって得られるゼオライトの構造を制御するために添加される材料である。その種類は所望のゼオライトを合成し得るものであれば種類は問わず、如何なるものであっても良い。また、構造規定剤は1種類でも、2種類以上を組み合わせ使用してよく、或いはこれら構造規定剤を用いなくてもよい。

[0111] 構造規定剤は、大きく有機構造規定剤と無機構造規定剤に大別される。有機構造規定剤としては、通常アミン類、第4級アンモニウム塩、第1級アルコールなどが挙げられる。また、無機構造規定剤としては、カチオンを無機イオンとした、硝酸塩、硫酸塩、炭酸塩などが挙げられる。

[0112] 有機構造規定剤に用いた場合、ゼオライト中から構造規定剤を除去するために焼成工程が必要となるが、焼成工程を必要とする認可医薬品はなく、医薬品製造用にGMP適合した焼成設備は存在しないと考えられる。よって、本開示の経口用組成物を医薬品用途で使用するためには、水熱合成において有機構造規定剤を用いないことが好ましい。すなわち、好ましい態様において、本開示の経口用医薬組成物を製造するための方法は、有機構造規定剤を用いずに水熱合成によってゼオライトを得ることを含む、方法である。また、品質の良好なゼオライトを得る観点から、水熱合成において無機構造規定剤を用いることがより好ましい。さらに目的のゼオライトがMFⅠ型である場合、無機構造規定剤としてはMFⅠ型ゼオライトを合成しやすいという点からカチオンをNaとした無機塩を用いることが好ましく、粒径を大きくする効果が大きいという点から、炭酸ナトリウムないしは硫酸ナトリウムを用いることがさらに好ましい。

[0113] ゼオライトの製造方法においては、Si元素源、Al元素源、アルカリ金属塩、及び水、必要に応じて構造規定剤を混合し得られた混合物に、さらに必要に応じて種結晶を添加し、得られた反応前混合物を水熱合成する。

これらの原料の混合順序は特に限定はないが、好ましくはアルカリ溶液を調製した後にSi元素源、Al元素源を添加した方がより均一に原料が溶解する点から、水及びアルカリ金属塩を混合してアルカリ溶液を調製した後、このアルカリ溶液へAl元素源、Si元素源、必要に応じて種結晶の順番で添加して混合することが好ましい。

[0114] 種結晶としては、通常ゼオライトを用いる。種晶は、製造されるゼオライトがアルミノシリケートであれば、同じくアルミノシリケートのゼオライトが好ましい。種結晶には、その一部としてアモルファス成分を含んでいてもよい。また、種結晶として用いるゼオライトは、有機構造規定剤を含むものでもよいし、含まないものでもよい。種結晶となるゼオライトの製造方法は、特に限定されず、本開示の経口用組成物の製造方法として例示されているゼオライトの製造方法により製造されたものであってもよく、他の方法、例

例えばオートクレーブ等を用いて一般的なバッチ方式で製造されたものであってもよい。種結晶の量としては、種結晶として結晶化を促す効果が発現しやすい点では多いことが好ましい。また、一方で、種結晶の溶解がしやすく、種結晶として機能しやすい点では少ないことが好ましい。そこで、原料組成物に含まれる種結晶以外の原料混合物に含まれるシリカ ( $\text{SiO}_2$ ) に対して 0.1 質量%以上であることが好ましく、0.5 質量%以上がより好ましく、1.0 質量%以上がさらに好ましい。また、一方で、30 質量%以下が好ましく、20 質量%以下がより好ましく、15 質量%以下がさらに好ましく、10 質量%以下が特に好ましい。

[0115] なお、上記の Al 元素源、Si 元素源、アルカリ金属塩、水及び必要に応じて種結晶以外に、ゼオライトの合成を助けるための成分となる補助剤、たとえば反応を促進させる酸成分や、ポリアミンのような金属の安定化剤などの他の添加剤を必要に応じて任意の工程で添加混合して反応前混合物を調製してもよい。

[0116] 上記のようにして調製された反応前混合物は、調製後直ちに水熱合成してもよいが、高い結晶性を有するゼオライトを得るために、所定の温度条件下で一定時間熟成することが好ましい。特に、スケールアップする場合は攪拌性が悪くなり原料の混合状態が不十分となりやすい。そのため一定時間原料を攪拌しながら熟成させることにより、原料をより均一な状態に改善することが好ましい。熟成温度は通常 100℃以下、好ましくは 95℃以下、より好ましくは 90℃以下であり、その下限は特に設けないが、通常 0℃以上、好ましくは 10℃以上である。熟成温度は熟成中一定でもよいし、段階的又は連続的に変化させてもよい。熟成時間は特に限定されないが、通常 2 時間以上、好ましくは 3 時間以上、より好ましくは 5 時間以上であって、通常 30 日以下、好ましくは 10 日以下、さらに好ましくは 4 日以下である。

[0117] 水熱合成は、例えば、上記のようにして調製された反応前混合物ないしはこれを熟成して得られる水性ゲルを耐圧容器に入れ、自己発生圧力下、又は結晶化を阻害しない程度の気体加圧下で、攪拌下、又は、容器を回転ないし

は揺動させながら、或いは静置状態で、所定温度を保持することにより行われる。

[0118] 水熱合成の際の反応温度は、通常100℃以上であって、通常230℃以下、好ましくは220℃以下、より好ましくは200℃以下、さらに好ましくは190℃以下である。反応時間は特に限定されないが、通常2時間以上、好ましくは3時間以上、より好ましくは5時間以上、特に好ましくは1日以上である。上限は特に限定されず、通常30日以下、好ましくは10日以下、より好ましくは7日以下、さらに好ましくは5日以下である。反応温度は反応中一定でもよいし、段階的又は連続的に変化させてもよい。

[0119] 上記の水熱合成後、生成ゼオライトを、水熱合成反応液から分離する。水熱合成反応液からのゼオライトの分離方法は特に限定されないが、通常、濾過、デカンテーション、又は直接乾燥等による方法が挙げられる。

水熱合成反応液から分離回収したゼオライトは、必要に応じて水洗、乾燥する。

[0120] 乾燥時の温度は、通常50℃以上、好ましくは80℃以上、より好ましくは100℃以上である。一方、乾燥時の温度は、通常200℃以下、好ましくは150℃以下である。

[0121] 乾燥時の時間は、ゼオライトが十分に乾燥する時間であれば特に限定されず、好ましくは0.5時間以上、より好ましくは1時間以上である。上限は特に限定されず、通常200時間以下、好ましくは150時間以下、より好ましくは100時間以下である。

[0122] 水熱合成において有機構造規定剤を使用した場合には、乾燥後、有機構造規定剤を焼成により除去する。

[0123] 焼成時の温度は、通常350℃以上、好ましくは400℃以上、より好ましくは430℃以上、さらに好ましくは480℃以上である。一方、焼成時の温度は、通常900℃以下、好ましくは850℃以下、より好ましくは800℃以下、さらに好ましくは750℃以下である。

[0124] 焼成時には、焼成の温度が上記下限値以上であることで、有機構造規定剤

が残っている割合が多くなることを防ぎ、ゼオライト細孔内に残存した有機構造規定剤により吸着が阻害されることを抑制することができる。反対に加熱処理温度が上記上限値以下であることで、ゼオライトの骨格構造が壊れてしまい、骨格の規則的な細孔構造が失われることで吸着選択性が失われることを防ぐことができる。

[0125] 焼成時の加熱時間は、有機構造規定剤が分解する時間であれば特に限定されず、好ましくは0.5時間以上、より好ましくは1時間以上である。上限は特に限定されず、通常200時間以下、好ましくは150時間以下、より好ましくは100時間以下である。加熱処理は空気雰囲気で行えばよいが、 $N_2$ などの不活性気体や酸素を付加した雰囲気で行ってもよい。

[0126] 本開示の一態様に係るゼオライトの製造方法は、さらにイオン交換によりカチオンを交換することを含んでもよい。イオン交換は、有機構造規定剤を用いて合成した場合は、通常、有機構造規定剤を除去した後に行う。イオン交換するイオンとしては、 $H^+$ （プロトン）、 $NH_4^+$ 、アルカリ金属イオン（ $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Rb^+$ 、 $Cs^+$ など）、第2族元素イオン（ $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、 $Sr^{2+}$ 、 $Ba^{2+}$ など）、遷移金属のイオン（ $Fe^{2+}$ 、 $Cu^+$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ など）などが挙げられる。これらの中で、プロトン、 $NH_4^+$ 、 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ などのイオンが好ましい。経口投与に適したイオンとしては、各種イオンの過剰摂取を防ぎ生体に安全に使用できる、プロトンが好ましい。

[0127] イオン交換は、ゼオライトを、 $NH_4NO_3$ 、 $KNO_3$ などの硝酸塩あるいは交換するイオンを含む水溶液、場合によっては塩酸などの酸で、通常、室温から100℃の温度で処理後、水洗する方法などにより行えばよい。さらに、必要に応じて100℃～750℃で焼成してもよい。

[0128] ゼオライトの骨格構造を構成する原子の電荷補償としてゼオライト内部に存在するカチオンのうち、50%以上がプロトン（ $H^+$ ）であるプロトン型のゼオライトを合成する方法としては、アンモニウムイオンにイオン交換した後に焼成する方法や酸と接触させて処理する方法などが挙げられる。特に合

成時の焼成工程を回避できるという点から酸処理によってプロトン型に変換することが好ましい。また、用いる酸としてはカルボン酸、スルホン酸などの有機酸や、硫酸、硝酸、リン酸、塩酸などの無機酸などが挙げられ、これらを単独で用いても、2種類以上を組み合わせ使用しても良い。これらの中でもその強酸であり効率的にイオン交換が促進されることから、硫酸、又は硝酸がより好ましい。

[0129] 本開示の一態様に係るゼオライトの製造方法はさらに水熱合成後のゼオライトに対してS i 元素源を含む溶液中で表面処理を行うことを含んでもよい。

[0130] この表面処理に用いる溶液は、表面処理の条件下でゼオライトが処理可能な状態のものであれば特に制限されず、S i 化合物に溶媒を加えた溶液であってもよく、溶媒を加えない液体であってもよく、ゾル又はゲルであってもよい。ここで、溶媒は、水であっても有機溶媒であってもよい。また、沸点以上の温度では、加圧下で液状となっているものも溶媒に含まれる。この場合の圧力は、自生圧でも加圧でもよい。さらに、表面処理用の液体には、少なくともS i 化合物を含んでいればよく、その他の元素源（化合物）として、例えばA l 化合物を含んでいてもよい。

[0131] S i 化合物としては、例えば、トリクロロエチルシラン、ジクロロヘキシルメチルシラン、クロロトリメチルシランのようなアルキルハロゲン化シラン、メチルトリエトキシシラン、3-アミノプロピルトリエトキシシラン、1, 1, 3, 3-テトラメトキシー1, 3-ジメチルプロパンジシロキサンなどのアルキルアルコキシシラン、ヘキサメチルジシロキサンなどのシロキサンを有する有機ケイ素化合物、ヘキサメチルジシラザンのようなシラザンを有する有機ケイ素化合物、テトラメトキシシラン、テトラエトキシシランなどのシリケート、メチルシリケートオリゴマー、エチルシリケートオリゴマーなどのシリケートオリゴマー、無定形シリカ、ヒュームドシリカ、コロイダルシリカ、シリカゲル、ケイ酸ナトリウム、シリカゾルなどを用いることができる。これらのS i 化合物は、1種を単独で用いてもよく、2種類以上を

組み合せて使用してもよい。

- [0132] 処理の方法としては、ゼオライトを液に浸漬させてS i化合物との化学的な結合を形成させてもよいし、浸漬させた後に化学的な結合を形成させてもよいし、浸漬中、浸漬後の両方で化学的な結合を形成させてもよい。また、ゼオライトと、加熱などの方法により蒸発させた液の気相部とを接触させて化学的な結合を形成させてもよいし、接触させた後に化学的な結合を形成させてもよい。

### 実施例

- [0133] 以下に実施例を挙げて本開示を、より具体的に説明するが、これらは本開示の範囲を制限するものではない。

- [0134] <In vitro吸着試験>

以下の手順により、各種ゼオライトについてTMAやコリン等の吸着能のin vitro評価を行った。なお、各種ゼオライトは後述の参考例にしたがって合成又は入手した。

- [0135] 試験方法

#### [吸着試験]

文献 (Dissolution Technologies 20(3):44-50) 記載の調製法に従い調製した空腹時人工腸液 (Fasted-state Simulated Small Intestine Fluid ; 以下、FaSSIF又は人工腸液と記す場合もある) に、グリシン、リジン、ヒスチジンを添加して反応溶媒を調製した。この時の反応溶媒のグリシン、リジン、ヒスチジンの濃度は、それぞれ0.30、0.42、0.21 mg/mLであった。1N塩酸を精製水で希釈して調製した0.1N塩酸水溶液50 mLにアルギニン2050 mg、塩化コリン120 mg、TMA塩酸塩 80 mgを精密に量り取り、よく振り混ぜて溶解させ、標準液を調製した。25 mLチューブに各種ゼオライト10 mgを精密に量り取り、反応溶媒5 mLを加えた。この液にスターラーバー及び標準液 50  $\mu$ Lを加えた。この液を1時間攪拌し、反応溶液とした。別途、25 mLチューブに反応溶媒5 mL及び標準液を50  $\mu$ L添加し、blank原液とした。blank原液は調製のばらつきを確認するため、2つ調製した。

## [0136] [試料調製]

反応溶液のスターラーバーを取り除き、3000 rpmで5分間遠心分離した（以下、特に記載しない限り遠心分離は日立工機製 himac CF 9RXを用いて3000 rpm、5分間の条件で実施した）。この液の上澄み1.5 mLを2 mLチューブに取り、1N塩酸 100  $\mu$ Lを添加した（pH=1~2）。この液を10000 rpmで10分間遠心分離した後、50 mLチューブにこの液1 mLを取り、精製水9 mLを加えて試料溶液とした。

別途、blank原液1.5 mLを2 mLチューブに取り、1N塩酸100  $\mu$ Lを添加した（pH=1~2）。この液を10000 rpmで10分間遠心分離した後、50 mLチューブにこの液1 mLを取り、精製水9 mLを加えてblank溶液とした。blank溶液は調製のばらつきを確認するため、2つ調製した。

表 1 に試験に使用した試薬、表 2 に試験に使用した容器及び機器を記す。

## [0137] [表1]

表 1. 試験に使用した試薬

| 試薬名                       | 販売元          | グレード          | 備考                         |
|---------------------------|--------------|---------------|----------------------------|
| FaSSIF Buffer Concentrate | bio relevant | —             | FaSSIF 調製用バッファー            |
| FaSSIF / FeSSIF / FaSSGF  | bio relevant | —             | レシチン、タウロコール酸ナトリウム粉末（上記に添加） |
| TMA 塩酸塩                   | ナカライテスク      | 試薬特級（GR）      | —                          |
| 塩化コリン                     | 富士フイルム和光純薬   | 生化学用          | —                          |
| L(+)-アルギニン                | 富士フイルム和光純薬   | 特級            | —                          |
| グリシン                      | 東京化成工業       | 電気泳動用         | —                          |
| L-(+)-リジン                 | 東京化成工業       | 試薬一級（EP）      | —                          |
| L-ヒスチジン                   | 東京化成工業       | 試薬特級（GR）      | —                          |
| 1N 塩酸                     | 富士フイルム和光純薬   | 容量分析用         | —                          |
| カチオン混合標準液（II）             | 関東化学         | イオンクロマトグラフィー用 | —                          |

## [0138]

[表2]

表 2. 試験に使用した容器及び機器

| 容器/機器名     | 販売元       | 型番           | 備考              |
|------------|-----------|--------------|-----------------|
| 25 mL チューブ | IWAKI     | 2362-025     | -               |
| 2 mL チューブ  | eppendorf | 0030120.094  | -               |
| 50 mL チューブ | CORNING   | 430921       | -               |
| スターラー      | MASUDA    | SM-60N       | -               |
| 遠心機        | 日立工機      | himac CF 9RX | 3000 rpm 条件で使用  |
|            | トミー精工     | MX-200       | 10000 rpm 条件で使用 |

## [0139] [測定条件]

Thermo Fischer社製Integrion RFICシステム電気化学検出器を用いて、下記のイオンクロマトグラフィー条件で実施した。

[0140] カラム : CS17 (4×250 mm)

ガードカラム : CG17 (4×250 mm)

検出器 : 電気伝導度検出器

流速 : 1.0 mL/分

溶離液 : メタンスルホン酸 (溶離液ジェネレータ)

グラジエント条件 : 表 3

## [0141] [表3]

表 3

| 時間 (分) | 溶離液濃度 (mmol/L) |
|--------|----------------|
| 0.000  | 3.00           |
| 9.000  | 3.00           |
| 9.100  | 7.00           |
| 21.900 | 7.00           |

[0142] カラムオープン : 30℃

注入量 : 50  $\mu$ L

サプレッサー : CERS500e (4 mm)

測定時間 : 22分

## [0143] [評価方法]

別途調製した検量線 (直線性) 及び算出した検出・定量限界を元に、試料

溶液中のTMA及びコリン濃度を算出し、ゼオライトに吸着した各物質の吸着率、及びコリンに対するTMA吸着率の比を求めた。

[0144] [検量線（直線性）及び検出・定量限界]

アルギニン2050 mg、塩化コリン120 mg、TMA塩酸塩80 mgを精密に量り取り、精製水約25 mL加えてよく攪拌し、溶解させた。その後、精製水を加えて50 mLに定容した。この液を用いて、試料溶液に添加した各物質の濃度を挟むような5点の溶液を調製し、検量線（直線性）とした。さらにTMA及びコリンが検出・定量できる濃度まで希釈した液につき、6回測定した各物質の相対標準偏差及び直線性を確認し、検出・定量限界値を算出した。

検量線（直線性）及び検出・定量限界は3ヶ月に1度確認し、直近の結果を評価に使用した。

[0145] 速度論試験方法

[TMA/コリン/アルギニン三成分混合吸着速度試験]

1N塩酸を精製水で希釈して調製した0.1N塩酸水溶液2.0 mLにアルギニン13.53 mg、塩化コリン10.84 mg、TMA塩酸塩 7.42 mgを精密に量り取り、よく振り混ぜて溶解させ、標準液を調製した。

25 mLチューブにゼオライト10 mgを精密に量り取り、FaSSIF 5 mLを加えた。この液にスターラーバー及び標準液 50  $\mu$ Lを加えた。1溶液あたり1度だけサンプリングすることとし、同様の手順でサンプリング数と同数の反応溶液を調製した。所望の時間攪拌後（3分、10分、30分、1時間、3時間、6時間、24時間、48時間）、in vitro吸着試験の[試料調製]と同様の手順でサンプリングし、各時点でのTMA、コリン及びアルギニンの上澄み中濃度から各成分吸着量の時間推移を求めた。なお、図3縦軸の吸着量（ $\mu$ g/mL）とは、blank溶液中の各成分濃度から試料溶液中の各成分濃度を差し引いた値である。

[0146] [コリン放出速度確認試験]

塩化ナトリウム12.38 g、リン酸二水素ナトリウム二水和物8.94 g、水酸化ナトリウム0.84 gを量り取り、精製水約1.8 Lを加えてよく攪拌し、溶解させ、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液、もしくは1 mol/L 塩酸でpH 6.5に調整し

た。精製水を加えて、2 Lに定容し、リン酸バッファーを得た。リン酸バッファー2 mLに塩化コリン991.2 mgを加え、コリン溶液を調整した。ゼオライト70 mgを精密に量り取り、リン酸バッファー5 mL、及び上記コリン溶液 50  $\mu$ Lを加えた。室温で終夜攪拌後、ゼオライトを濾取し、40℃で30分間減圧乾燥した。濾液についてin vitro吸着試験の[試料調製]と同様の手順でサンプリングした後、さらに精製水で50倍に希釈し、blank溶液及び試料溶液の測定を行った。

本ゼオライト粉末10 mgを精密に量り取り、リン酸バッファー5 mLを添加した。1溶液あたり1度だけサンプリングすることとし、同様の手順でサンプリング数と同数の反応溶液を調製した。所望の時間攪拌後（30分、1時間、3時間、8時間、24時間）、in vitro吸着試験の[試料調製]と同様の手順でサンプリングし、各時点の上澄み中コリン濃度からコリン放出量の時間推移を求めた。なお、図4縦軸の吸着量（ $\mu$ g/mL）については、blank溶液中コリン濃度から、終夜コリン吸着させた際の試料溶液中コリン濃度を差し引いた値に50/7を掛けて0時間時点の吸着量とし、そこから放出試験各時点の試料溶液中コリン濃度を差し引いた値を各時点の吸着量とした。

[0147] なお、以降、表中の各項目は、それぞれ以下のものを示す。

最大員環数：本実施例で用いたゼオライトの最大員環数

骨格コード：本実施例で用いたゼオライトの骨格コードであり、IZA (International Zeolite Association) が定めるゼオライトの骨格構造を規定するコードに準ずる。化合物がゼオライト以外の場合は、その化合物の名称を記す。

細孔内拡散最大球径(Å)：本実施例で用いたゼオライトの細孔内拡散最大球径。細孔内拡散最大球径の数値は、the Structure Commission of the International Zeolite Association (IZA-SC)のZeolite Framework Types ([https://asia.iza-structure.org/IZA-SC/ftc\\_table.php](https://asia.iza-structure.org/IZA-SC/ftc_table.php)) の各骨格コードページにおけるMaximum diameter of a sphereのthat can diffuse alongを参照した。a、b、c軸に関して複数数値が有る場合には最大のものを参照している

。

細孔の次元：本実施例で用いたゼオライトの細孔の次元

カウンターカチオン：本実施例で用いたゼオライトのカウンターカチオン

SAR：本実施例で用いたゼオライトの $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対する $\text{SiO}_2$ のモル比；実施例 70、78 に関しては表面処理を行う前の原料ゼオライトの $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対する $\text{SiO}_2$ のモル比

(In vitro)TMA吸着率：本実施例で実施した吸着試験のTMA吸着率

(In vitro)コリン吸着率：本実施例で実施した吸着試験のコリン吸着率

(In vitro)TMA／コリン：本実施例で実施した吸着試験のTMA吸着率をコリン吸着率で除した値

XRPD半値幅：本実施例で用いたMFI型ゼオライトの粉末X線回折 (X-ray Powder Diffraction；以下、XRPDと記す) における $2\theta=7.9000^\circ \pm 0.5000^\circ$  の範囲に存在する最大のピーク (以下、 $2\theta=7.9^\circ$  ピークと記す) の半値幅 (単位： $^\circ$  ( $2\theta$ ))

酸処理前のゼオライト：本実施例で実施した酸処理前のゼオライトの実施例番号

酸：本実施例で用いた酸の試薬名

酸処理温度：本実施例で実施した酸処理の温度

酸処理時間：本実施例で実施した酸処理の時間

Na残存率：本実施例で実施した酸処理後のゼオライト中のNa残存率。Na残存率はXRFにおけるNa/Al検量線から、イオン交換前の実施例48のゼオライトを100%とし算出

原料ゼオライト：本実施例で表面処理反応の原料に用いたゼオライトの実施例番号

原料ゼオライトSAR：本実施例で表面処理反応の原料に用いたゼオライトの $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対する $\text{SiO}_2$ のモル比

表面処理試薬：本実施例で用いた表面処理試薬

反応条件：本実施例で実施した表面処理反応の反応条件

TMA AUC変化率：本実施例で実施した絶食下コリン負荷試験のvehicle群に対するゼオライト投与群のd9-TMA AUC変化率

コリンAUC変化率：本実施例で実施した絶食下コリン負荷試験のvehicle群に対するゼオライト投与群のd9-コリン AUC変化率

水熱合成後処理：本実施例で実施した水熱合成後の後処理方法

XRPDパターンの特徴：本実施例で用いたゼオライトのXRPDパターンの特徴

外表面積：本実施例で用いたゼオライトの外表面積

SEM画像：本実施例で用いたゼオライトのSEM画像

併用薬：本実施例で用いた併用薬の化合物物性による分類及び名称

フリー体分子量：本実施例で用いた併用薬のフリー体分子量

pKa：本実施例で用いた併用薬のpKa。酸性化合物について記載。

共役酸のpKa：本実施例で用いた併用薬の共役酸のpKa。塩基性化合物について記載。

ゼオライトへの吸着率（％）：本実施例で用いたゼオライトへの併用薬の吸着率（％）

## [0148] 結果

### In vitro吸着試験

実施例1、26及び34、並びに比較例1～5及び7～21について、ゼオライトの最大員環数や骨格等の特徴とin vitro吸着試験のTMA吸着率、コリン吸着率を表4にまとめた。

最大員環数が8のゼオライトでは、細孔径がTMAやコリンの分子径より小さく、TMAやコリンの細孔内吸着が起こらなかったと考えられる。比較例16でコリン吸着が観測されているが、表面吸着による寄与と考えられる。

最大員環数が10のゼオライトでは、HEU型ゼオライトを除きコリン・TMA共に効率良い吸着が起こった。特にMFI型ゼオライトでは系中のTMAを完全に吸着しきる化合物もあり（実施例26及び34）、それらではコリンよりTMAを優先して吸着した。HEU型ゼオライトでは、10員環の細孔がひしゃげており、細孔内拡散最大球径は3.67 Åであり小さいことから、細孔内へのTMA吸着が起

こらなかつたと考えられる。

最大員環数が12のゼオライトではコリン・TMA共に吸着するがTMA選択的ではない。これは細孔径がTMAやコリンより大きくなり、TMAとコリンを識別できないためと考えられる。

一般的な吸着剤である活性炭（比較例1）やモレキュラーシーブス4A（比較例4及び5）、また、高カリウム血症の薬として用いられるカリウム吸着剤ロケルマ（商標登録）（比較例2）や、米国でゼオライトサプリメントに用いられるクリノプチロライト（比較例3）では、TMAの吸着がほとんど起こらなかった。

[0149]

[表4]

表4. ゼオライト最大員環数・骨格と in vitro 吸着能

|        | 最大<br>員環<br>数 | 骨格<br>コード | 細孔内拡散<br>最大球径<br>(Å) | 細孔の<br>次元 | カウンター<br>カチオン   | SAR             | TMA<br>吸着率 | コリン<br>吸着率 | TMA/<br>コリン |
|--------|---------------|-----------|----------------------|-----------|-----------------|-----------------|------------|------------|-------------|
| 比較例 1  | －             | 活性炭       | －                    | －         | －               | －               | 2.7%       | 2.3%       | 1.20        |
| 比較例 2  | －             | ロケル<br>マ® | －                    | －         | －               | －               | 0.7%       | 0.0%       | －           |
| 比較例 3  | 10            | HEU       | 3.67                 | 2 次元      | Na, K, Ca       | 6.0             | 3.9%       | 1.1%       | 3.45        |
| 比較例 15 | 8             | CHA       | 3.72                 | 3 次元      | H               | 20.0            | 2.4%       | 1.9%       | 1.21        |
| 比較例 16 |               | AFX       | 3.73                 | 3 次元      | H               | 7.0             | 0.9%       | 22.8%      | 0.04        |
| 比較例 17 |               | AEI       | 3.84                 | 3 次元      | H               | 10.0            | 3.0%       | 4.9%       | 0.60        |
| 比較例 4  |               | LTA       | 4.21                 | 3 次元      | Na              | 2.0             | 0.4%       | 1.2%       | 0.34        |
| 比較例 5  |               |           |                      |           | Na              | 2.6             | 1.8%       | 1.2%       | 1.49        |
| 実施例 1  | 10            | FER       | 4.69                 | 2 次元      | K               | 18.0            | 70.8%      | 0.2%       | 341.61      |
| 実施例 26 |               | MFI       | 4.70                 | 3 次元      | H               | 41.1            | 100.0%     | 33.1%      | 3.02        |
| 実施例 34 |               |           |                      |           | H               | 59.6            | 100.0%     | 33.1%      | 3.02        |
| 比較例 18 |               |           |                      |           | MWW             | 4.92            | 2 次元       | H          | 20.9        |
| 比較例 19 |               | H         | 31.4                 | 82.2%     |                 |                 |            | 60.0%      | 1.37        |
| 比較例 20 |               | MEL       | 5.19                 | 3 次元      |                 |                 |            | H          | 26.5        |
| 比較例 21 |               |           |                      |           | H               | 43.0            | 88.4%      | 90.2%      | 0.98        |
| 比較例 7  |               | 12        | Beta                 | 5.94      | 3 次元            | NH <sub>4</sub> | 25.0       | 85.6%      | 92.0%       |
| 比較例 8  | H             |           |                      |           |                 | 40.0            | 67.5%      | 87.0%      | 0.78        |
| 比較例 9  | MOR           |           | 6.45                 | 2 次元      | NH <sub>4</sub> | 20.0            | 72.4%      | 92.0%      | 0.79        |
| 比較例 10 |               |           |                      |           | H               | 30.0            | 92.5%      | 94.1%      | 0.98        |
| 比較例 11 | FAU           |           | 7.35                 | 3 次元      | Na              | 6.0             | 3.5%       | 4.5%       | 0.78        |
| 比較例 12 |               |           |                      |           | H               | 30.0            | 23.8%      | 41.8%      | 0.57        |
| 比較例 13 |               |           |                      |           | H               | 60.0            | 22.4%      | 39.1%      | 0.57        |
| 比較例 14 |               |           |                      |           | H               | 2000.0          | 24.0%      | 20.6%      | 1.17        |

[0150] 実施例 2～35 及び 37～64、並びに比較例 6 及び 22 の MFI 型ゼオライト（最大員環数 10）について、シリカ／アルミナ比（Silica/Alumina Ratio；以下、SAR と記す）、カウンターカチオン、XRPD における  $2\theta = 7.9^\circ$  ピークの半値幅及び in vitro 吸着試験結果を表 5-1、表 5-2 にまとめた。

SAR が 33.0 未満の場合、TMA/コリン選択性が 1～3 程度で推移した。SAR が 33.0 以上 79.4 以下の場合、TMA/コリン選択性は概ね高く、TMA 吸着率も高かった。SAR が 79.4 を超える場合、TMA/コリン選択性は概ね高いが、TMA 吸着率は 33.0 以上 79.4 以下と比較し低下傾向が見られる。

## [0151] [表5-1]

表5-1. MFI型ゼオライトのSAR、カウンターカチオン、XRPD半値幅とin vitro吸着能

|       | SAR  | カウンター<br>カチオン | XRPD<br>半値幅 | TMA吸着率 | コリン吸着率 | TMA/コリン |
|-------|------|---------------|-------------|--------|--------|---------|
| 比較例6  | 24.0 | H             | 0.1774      | 86.6%  | 91.1%  | 0.95    |
| 比較例22 | 26.0 | H             | 0.1545      | 89.7%  | 88.9%  | 1.01    |
| 実施例12 | 31.0 | H             | 0.1239      | 100.0% | 36.6%  | 2.73    |
| 実施例24 | 32.0 | H             | 0.1047      | 96.6%  | 38.1%  | 2.54    |
| 実施例13 | 33.0 | H             | 0.1272      | 100.0% | 22.0%  | 4.55    |
| 実施例56 | 33.9 | H             | 0.1141      | 100.0% | 32.1%  | 3.12    |
| 実施例8  | 35.0 | H             | 0.1110      | 100.0% | 27.9%  | 3.59    |
| 実施例23 | 35.0 | H             | 0.1260      | 100.0% | 36.4%  | 2.75    |
| 実施例25 | 35.0 | H             | 0.1135      | 100.0% | 19.6%  | 5.10    |
| 実施例14 | 40.0 | H             | 0.1112      | 100.0% | 36.7%  | 2.72    |
| 実施例58 | 40.8 | H             | 0.1099      | 100.0% | 23.8%  | 4.20    |
| 実施例20 | 41.0 | H             | 0.1093      | 97.0%  | 24.6%  | 3.95    |
| 実施例26 | 41.1 | H             | 0.1269      | 100.0% | 33.1%  | 3.02    |
| 実施例15 | 41.3 | H             | 0.1180      | 100.0% | 32.0%  | 3.13    |
| 実施例57 | 41.4 | H             | 0.1068      | 100.0% | 33.7%  | 2.97    |
| 実施例11 | 42.1 | H             | 0.1087      | 100.0% | 30.3%  | 3.30    |
| 実施例10 | 42.2 | H             | 0.1178      | 100.0% | 30.3%  | 3.30    |
| 実施例27 | 42.3 | H             | 0.1079      | 100.0% | 28.9%  | 3.46    |
| 実施例9  | 42.4 | H             | 0.1088      | 100.0% | 39.2%  | 2.55    |
| 実施例16 | 48.2 | H             | 0.1124      | 100.0% | 16.3%  | 6.15    |
| 実施例60 | 48.7 | H             | 0.1044      | 96.9%  | 33.5%  | 2.89    |
| 実施例39 | 49.0 | H             | 0.0908      | 100.0% | 20.2%  | 4.95    |
| 実施例28 | 50.2 | H             | 0.1014      | 90.0%  | 36.1%  | 2.49    |
| 実施例41 | 55.2 | H             | 0.1130      | 91.5%  | 7.3%   | 12.59   |
| 実施例61 | 56.2 | H             | 0.1028      | 96.9%  | 28.4%  | 3.41    |
| 実施例21 | 56.7 | H             | 0.1092      | 100.0% | 31.8%  | 3.15    |
| 実施例38 | 57.2 | H             | 0.1094      | 89.8%  | 31.1%  | 2.89    |
| 実施例44 | 57.2 | H             | 0.0983      | 92.1%  | 10.9%  | 8.47    |
| 実施例43 | 57.2 | H             | 0.1046      | 100.0% | 28.6%  | 3.49    |
| 実施例17 | 57.6 | H             | 0.1070      | 100.0% | 19.5%  | 5.12    |
| 実施例51 | 58.6 | H             | 0.1053      | 100.0% | 29.2%  | 3.43    |
| 実施例34 | 59.6 | H             | 0.1027      | 100.0% | 33.1%  | 3.02    |
| 実施例37 | 60.6 | H             | 0.0945      | 94.6%  | 13.0%  | 7.29    |
| 実施例49 | 60.8 | H             | 0.1054      | 100.0% | 34.0%  | 2.94    |

## [0152]

[表5-2]

表 5 - 2. MFI 型ゼオライトの SAR、カウンターカチオン、XRPD 半値幅と *in vitro* 吸着能～続き

|        | SAR      | カウンター<br>カチオン | XRPD<br>半値幅 | TMA 吸着率 | コリン吸着率 | TMA/コリン |
|--------|----------|---------------|-------------|---------|--------|---------|
| 実施例 33 | 60.9     | H             | 0.1056      | 91.7%   | 23.5%  | 3.90    |
| 実施例 32 | 61.2     | H             | 0.1124      | 100.0%  | 39.4%  | 2.54    |
| 実施例 50 | 61.7     | H             | 0.1108      | 100.0%  | 18.5%  | 5.40    |
| 実施例 29 | 61.9     | H             | 0.1018      | 100.0%  | 25.7%  | 3.88    |
| 実施例 30 | 62.1     | H             | 0.1037      | 96.5%   | 20.1%  | 4.80    |
| 実施例 46 | 62.6     | H             | 0.1081      | 100.0%  | 26.8%  | 3.73    |
| 実施例 53 | 62.7     | H             | 0.1383      | 92.0%   | 36.1%  | 2.55    |
| 実施例 48 | 63.2     | Na            | 0.1095      | 91.4%   | 15.1%  | 6.04    |
| 実施例 52 | 63.4     | H             | 0.1113      | 100.0%  | 22.5%  | 4.45    |
| 実施例 42 | 63.7     | H             | 0.1045      | 92.0%   | 21.5%  | 4.27    |
| 実施例 47 | 64.4     | H             | 0.0979      | 100.0%  | 20.7%  | 4.82    |
| 実施例 18 | 64.8     | H             | 0.1010      | 96.8%   | 15.1%  | 6.40    |
| 実施例 59 | 65.3     | H             | 0.1060      | 92.2%   | 28.0%  | 3.30    |
| 実施例 45 | 65.8     | H             | 0.1094      | 87.1%   | 20.3%  | 4.30    |
| 実施例 35 | 65.4     | Na            | 0.1098      | 83.0%   | 24.7%  | 3.36    |
| 実施例 62 | 66.5     | H             | 0.1122      | 96.6%   | 31.3%  | 3.08    |
| 実施例 54 | 67.2     | H             | 0.1104      | 88.7%   | 21.2%  | 4.19    |
| 実施例 40 | 67.6     | H             | 0.1004      | 100.0%  | 17.0%  | 5.87    |
| 実施例 31 | 67.8     | H             | 0.0994      | 100.0%  | 25.6%  | 3.91    |
| 実施例 22 | 71.8     | H             | 0.1208      | 100.0%  | 23.4%  | 4.28    |
| 実施例 63 | 72.8     | H             | 0.1043      | 96.5%   | 32.2%  | 2.99    |
| 実施例 64 | 78.3     | H             | 0.1180      | 96.3%   | 23.3%  | 4.14    |
| 実施例 19 | 78.5     | H             | 0.0984      | 96.7%   | 17.6%  | 5.49    |
| 実施例 55 | 79.4     | H             | 0.1096      | 100.0%  | 26.7%  | 3.74    |
| 実施例 6  | 578.0    | H             | 0.1280      | 74.7%   | 3.4%   | 22.01   |
| 実施例 4  | 874.0    | H             | 0.1114      | 80.0%   | 15.3%  | 5.23    |
| 実施例 2  | 1000.0   | H             | 0.1428      | 62.8%   | 10.7%  | 5.86    |
| 実施例 3  | 1600.0   | H             | 0.1162      | 60.4%   | 12.4%  | 4.86    |
| 実施例 7  | 57300.0  | H             | 0.1246      | 64.9%   | 3.3%   | 19.83   |
| 実施例 5  | 129000.0 | H             | 0.1169      | 80.7%   | 0.9%   | 88.51   |

[0153] TMA吸着率が60.0%未満又はコリン吸着率が40.0%超のMFI型ゼオライト、及びTMA吸着率が60.0%以上且つコリン吸着率が40.0%以下のMFI型ゼオライトについて、XRPDの $2\theta=7.9^\circ$  ピークの半値幅の化合物数の分布を図1にヒストグラムで記した。

MFI型ゼオライトにおいてSARのみがTMA/コリン選択性と相関する訳ではなく、結晶の質、すなわちXRPDのピーク半値幅もTMA/コリン選択性と相関していると考えられる。TMA吸着率が60.0%以上且つコリン吸着率が40.0%以下の化合物では、半値幅が小さい方の頻度が多くなり、全て $0.15^{\circ}$ 以下であった。一方、TMA吸着率が60.0%未満又はコリン吸着率が40.0%超の化合物では、ピーク半値幅が $0.15^{\circ}$ を超えていた。

Scherrerの式から、ピーク半値幅が小さいほどゼオライトの結晶子サイズは大きくなる。結晶子サイズが大きいゼオライトの方が、結晶細孔内拡散速度の影響を大きく受けると想定され、コリンよりもTMAの吸着が優先され则认为られる。

#### [0154] 酸処理

実施例50のゼオライト（最大員環数：10、骨格コード：MFI）を用いて、酸性条件下での骨格の安定性を確認した。

表6に検討結果をまとめる。いずれの条件でもXRPD半値幅は大きく変化しなかったことから、MFI骨格構造は維持されていると考えられる。酸処理によってTMA吸着率は低下せず、コリン吸着率も大きな変化はなかった。

#### [0155] [表6]

表6．酸処理条件検討（骨格の安定性確認）

|        | 酸処理前の<br>ゼオライト | 酸                | 酸処理<br>温度 | XRPD<br>半値幅 | TMA<br>吸着率 | コリン<br>吸着率 | TMA/<br>コリン |
|--------|----------------|------------------|-----------|-------------|------------|------------|-------------|
| 実施例 50 | —              | —                | —         | 0.1108      | 100.0%     | 18.5%      | 5.40        |
| 実施例 65 | 実施例 50         | 1 mol/L<br>硝酸水溶液 | 室温        | 0.1094      | 100.0%     | 36.5%      | 2.74        |
| 実施例 66 | 実施例 50         | 濃硝酸              | 室温        | 0.1048      | 100.0%     | 31.4%      | 3.19        |
| 実施例 67 | 実施例 50         | 濃硝酸              | 100℃      | 0.1145      | 100.0%     | 18.7%      | 5.34        |

[0156] 水熱合成後乾燥処理のみ実施した実施例48のゼオライト（最大員環数：10、骨格コード：MFI）を用いて、プロトン化処理の違いによるNa/H交換効率に及ぼす影響を確認した（表7）。

実施例68及び69のゼオライトのNa残存率から考えて、1 mol/L硝酸水溶

液中、室温1時間程度の攪拌操作でNa/Hカチオン交換反応はほぼ平衡に達したと考えられる。この時のNa残存率は、アンモニウムイオン交換・焼成でプロトン型のゼオライトを作った場合と同程度である（実施例49）。

[0157] [表7]

表7. 酸処理による Na/H 交換の条件検討

|        | 酸処理前のゼオライト | 酸             | 酸処理温度 | 酸処理時間 | Na 残存率 | SAR  | XRPD 半値幅 | TMA 吸着率 | コリン 吸着率 | TMA/コリン |
|--------|------------|---------------|-------|-------|--------|------|----------|---------|---------|---------|
| 実施例 48 | —          | —             | —     | —     | 100%   | 63.2 | 0.1095   | 91.4%   | 15.1%   | 6.04    |
| 実施例 68 | 実施例 48     | 1 mol/L 硝酸水溶液 | 室温    | 1 h   | 8.2%   | 59.1 | 0.1001   | 100.0%  | 36.8%   | 2.72    |
| 実施例 69 | 実施例 48     | 1 mol/L 硝酸水溶液 | 室温    | 2 h   | 8.2%   | 60.1 | 0.1036   | 100.0%  | 39.6%   | 2.52    |
| 実施例 49 | 実施例 48     | —             | —     | —     | 6.3%   | 60.8 | 0.1054   | 100.0%  | 34.0%   | 2.94    |

[0158] 表面処理

ゼオライトへの表面処理が与える吸着能の変化を確認した。

表8に検討結果をまとめる。

いずれの化合物も表面処理することにより、in vitroのTMA/コリン吸着選択性が向上した。低分子の表面処理試薬（比較例23、実施例70及び72～76）に関しては、長鎖アルキル鎖であるオクタデシル基を含む表面処理試薬で処理した実施例74及び76のゼオライトでTMA吸着率が低下した。一因として、長いアルキル鎖によって内部細孔が塞がれている可能性が考えられる。ポリマーからなる表面処理試薬（実施例77～88）に関しては、vapor法で反応させた場合にコリン吸着率の変化が少ない（実施例77及び80）ことから、vapor法では表面処理反応が不十分であったと考えられる。toluene-2条件とneat条件のどちらが良いかは、ポリマー表面処理試薬により異なった。

[0159]

[表8]

表8. MFI 型ゼオライトの表面処理

|        | 原料ゼオライト | 原料ゼオライト SAR | 表面処理試薬           | 反応条件      | TMA<br>吸着率 | コリン<br>吸着率 | TMA/<br>コリン |
|--------|---------|-------------|------------------|-----------|------------|------------|-------------|
| 比較例 6  | —       | —           | —                | —         | 86.6%      | 91.1%      | 0.95        |
| 比較例 23 | 比較例 6   | 24.0        | HMDS             | neat      | 96.7%      | 72.6%      | 1.33        |
| 実施例 34 | —       | —           | —                | —         | 100.0%     | 33.1%      | 3.02        |
| 実施例 70 | 実施例 34  | 59.6        | HMDS             | neat      | 100.0%     | 11.5%      | 8.68        |
| 実施例 50 | —       | —           | —                | —         | 100.0%     | 18.5%      | 5.40        |
| 実施例 72 | 実施例 50  | 61.7        | クロロトリメチルシラン      | toluene-1 | 100.0%     | 28.4%      | 3.52        |
| 実施例 73 |         |             | ジクロロヘキシルメチルシラン   | toluene-1 | 100.0%     | 15.2%      | 6.60        |
| 実施例 74 |         |             | ジクロロメチルオクタデシルシラン | toluene-1 | 86.2%      | 8.9%       | 9.67        |
| 実施例 75 |         |             | トリクロロエチルシラン      | toluene-1 | 100.0%     | 10.0%      | 10.04       |
| 実施例 76 |         |             | トリクロロオクタデシルシラン   | toluene-1 | 78.7%      | 10.4%      | 7.55        |
| 実施例 77 |         |             | MS-51            | vapor     | 100.0%     | 31.3%      | 3.20        |
| 実施例 78 |         |             | MS-51            | toluene-2 | 100.0%     | 3.2%       | 31.36       |
| 実施例 79 |         |             | MS-51            | neat      | 100.0%     | 8.2%       | 12.13       |
| 実施例 80 |         |             | MS-56            | vapor     | 100.0%     | 33.7%      | 2.97        |
| 実施例 81 |         |             | MS-56            | toluene-2 | 100.0%     | 9.0%       | 11.08       |
| 実施例 82 |         |             | MS-56            | neat      | 100.0%     | 2.6%       | 38.14       |
| 実施例 83 |         |             | MS-57            | toluene-2 | 100.0%     | 13.1%      | 7.62        |
| 実施例 84 |         |             | MS-57            | neat      | 100.0%     | 5.8%       | 17.34       |
| 実施例 85 |         |             | MS-58B15         | toluene-2 | 100.0%     | 17.3%      | 5.77        |
| 実施例 86 |         |             | MS-58B15         | neat      | 100.0%     | 8.5%       | 11.73       |
| 実施例 87 |         |             | MS-58B30         | toluene-2 | 100.0%     | 15.4%      | 6.48        |
| 実施例 88 |         |             | MS-58B30         | neat      | 100.0%     | 5.9%       | 16.99       |

## [0160] カウンターカチオン

水熱合成条件が同一で、カウンターカチオンのみ異なる実施例 34～36、71 及び 89 のゼオライト（最大員環数：10、骨格コード：MFI）を用いて、カウンターカチオンの違いが吸着能に及ぼす影響を確認した（表 9）。

カウンターカチオンを、 $H^+$  から  $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$  又は  $NH_4^+$  に変えた場合において、いずれも in vitro の TMA/コリン吸着選択性は大きく減少しなかった。なお、

経口用途においては、過剰なイオン摂取による生体への影響が起こりにくいプロトン型が好ましい。

[0161] [表9]

表9. カウンターカチオン

|        | カウンターカチオン       | TMA 吸着率 | コリン吸着率 | TMA/コリン |
|--------|-----------------|---------|--------|---------|
| 実施例 34 | H               | 100.0%  | 33.1%  | 3.02    |
| 実施例 89 | NH <sub>4</sub> | 90.1%   | 6.7%   | 13.5    |
| 実施例 36 | Li              | 88.0%   | 37.1%  | 2.37    |
| 実施例 35 | Na              | 83.0%   | 24.7%  | 3.36    |
| 実施例 71 | K               | 89.3%   | 24.1%  | 3.69    |

[0162] BET比表面積、粒度分布

実施例5、11、19、26、34、38、49、52及び53、並びに比較例6及び22のゼオライト（最大員環数：10、骨格コード：MFI）について、BET表面吸着試験から得られたBET比表面積及び外表面積の結果を表10に記した。

外表面積が30 m<sup>2</sup>/gを超える化合物では、コリンに対するTMA吸着の選択性が低かった。ゼオライト内部細孔を用いた吸着では分子サイズの違いを認識することでコリンに対するTMA吸着の選択性が高くなるが、外表面積が大きい化合物においては分子サイズの違いを認識しないゼオライト粒子外表面での吸着の寄与が大きくなるため、選択性が低くなっていると考えられる。

[0163]

[表10]

表 1 0 . BET 比表面積

|        | SAR    | BET 比表面積<br>( $\text{m}^2/\text{g}$ ) | 外表面積<br>( $\text{m}^2/\text{g}$ ) | TMA<br>吸着率 | コリン<br>吸着率 | TMA/<br>コリン |
|--------|--------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------|------------|-------------|
| 比較例 6  | 24.0   | 358                                   | 36.2                              | 86.6%      | 91.1%      | 0.95        |
| 比較例 22 | 26.0   | 356                                   | 33.4                              | 89.7%      | 88.9%      | 1.01        |
| 実施例 19 | 78.5   | 280                                   | 25.6                              | 96.7%      | 17.6%      | 5.49        |
| 実施例 53 | 62.7   | 192                                   | 24.8                              | 92.0%      | 36.1%      | 2.55        |
| 実施例 52 | 63.4   | 207                                   | 23.8                              | 100.0%     | 22.5%      | 4.45        |
| 実施例 38 | 57.2   | 263                                   | 14.8                              | 89.8%      | 31.1%      | 2.89        |
| 実施例 34 | 59.6   | 313                                   | 13.3                              | 100.0%     | 33.1%      | 3.02        |
| 実施例 49 | 60.8   | 297                                   | 12.7                              | 100.0%     | 34.0%      | 2.94        |
| 実施例 11 | 42.1   | 380                                   | 12.6                              | 100.0%     | 30.3%      | 3.30        |
| 実施例 26 | 41.1   | 336                                   | 7.8                               | 100.0%     | 33.1%      | 3.02        |
| 実施例 5  | 129000 | 418                                   | 6.5                               | 80.7%      | 0.9%       | 88.51       |

## [0164] 粒度分布

実施例 2 6 及び 3 4、並びに比較例 6 及び 2 2 のゼオライト（最大員環数：10、骨格コード：MFI）について、粒度分布の結果を表 1 1 - 1 及び図 2 に記した。

比較例 6 及び 2 2 では、2 つの頻度分布の山があり、最初の頻度分布の山は  $1 \mu\text{m}$  以下であり、それを反映して累積頻度 10% 径は小さく ( $< 2.5 \mu\text{m}$ ) になっている。一方、実施例 2 6 及び 3 4 では頻度分布の山は 1 つであり、累積頻度 10% 径は大きく ( $> 2.5 \mu\text{m}$ ) になっている。同様に実施例 2 6 及び 3 4 のメジアン径は比較例 6 及び 2 2 の値より大きい。比較例 6 及び 2 2 では外表面積が実施例 2 6 及び 3 4 より大きく、それは粒子径の違いが反映されていると考えられる。また、粒子径が小さいことはコリンに対する TMA 吸着の選択性が低いこととも関連している。

## [0165]

[表11-1]

表 1 1 - 1 . 粒度分布

|        | SAR  | 累積頻度 10%径<br>( $\mu\text{m}$ ) | メジアン径<br>( $\mu\text{m}$ ) | TMA<br>吸着率 | コリン<br>吸着率 | TMA/<br>コリン |
|--------|------|--------------------------------|----------------------------|------------|------------|-------------|
| 比較例 6  | 24.0 | 2.35                           | 5.00                       | 86.6%      | 91.1%      | 0.95        |
| 比較例 22 | 26.0 | 0.55                           | 4.83                       | 89.7%      | 88.9%      | 1.01        |
| 実施例 26 | 41.1 | 5.37                           | 11.78                      | 100.0%     | 33.1%      | 3.02        |
| 実施例 34 | 59.6 | 6.29                           | 12.27                      | 100.0%     | 33.1%      | 3.02        |

## [0166] [低用量のゼオライトを用いたin vitro吸着試験]

実施例 2 6 及び 3 4 のゼオライトを低用量用いたin vitro吸着試験を実施した。既出の[吸着試験]について、ゼオライト添加量を10 mgから3 mg又は1 mgに変更した他は同様の試験方法で、in vitro吸着試験を実施した。結果を表 1 1 - 2 に示す。TMA吸着率が高く且つTMA/コリン選択性があるゼオライトについては、in vitro吸着試験におけるゼオライトの添加量を下げること、TMA吸着率/コリン吸着率の比が向上すると考えられる。

## [0167] [表11-2]

表 1 1 - 2 . 低用量のゼオライトを用いた in vitro 吸着試験

|        | ゼオライト添加量 | TMA 吸着率 | コリン吸着率 | TMA/コリン |
|--------|----------|---------|--------|---------|
| 実施例 26 | 3 mg     | 71.2%   | 11.7%  | 6.09    |
|        | 1 mg     | 33.0%   | 5.2%   | 6.35    |
| 実施例 34 | 3 mg     | 82.8%   | 5.1%   | 16.22   |
|        | 1 mg     | 43.3%   | 3.2%   | 13.54   |

## [0168] 速度論試験

実施例 2 6、実施例 3 4 及び比較例 6 のゼオライト（最大員環数：10、骨格コード：MFI）について、TMA、コリン及びアルギニンの吸着量時間推移を図 3 に示した。

TMAに関してはいずれの化合物も短時間で吸着がプラトーに達した。アルギニンは比較例 6 に関しては吸着されたが、実施例 2 6 及び 3 4 においては吸着されなかった。コリンの吸着は比較例 6 では吸着試験開始3分以内でプラトーに達しているが、実施例 2 6 及び 3 4 においてはプラトーに達していなかった。

[0169] ゼオライトへの各成分の吸着過程としては、(1) 表面吸着、(2) 表層部細孔への吸着、(3) 深層部への細孔内拡散の順で進行すると考えられ、(1) が速くとも、(2)、(3) の細孔内への吸着や拡散が遅い場合、そこが吸着律速過程になる。実施例 26 及び 34 における TMA とコリンの吸着速度の差は、(2)、(3) の細孔内吸着過程の速度の差を反映していると考えられる。すなわち、TMA よりも分子サイズの大きいコリンが細孔内吸着・拡散過程において立体障害等により TMA よりも速度が遅くなった。比較例 6 においては主に表面吸着でコリン、TMA 及びアルギニンを吸着しており、吸着速度の差は生じなかったが、粒子径の大きな実施例 26 及び 34 においては、細孔内拡散速度の影響が大きくなり、コリン吸着速度が顕著に遅くなっていったと考えられる。また、アルギニンはコリンよりもさらに大きな分子で、外表面積が小さく細孔内吸着が主となる、実施例 26 及び 34 においては吸着されなかった。なお、粒度分布及び外表面積から、粒子径は比較例 6 よりも実施例 26 及び 34 で大きいことが確認されている。

[0170] 比較例 6 及び 22、並びに実施例 26 及び 34 について、コリンの放出量時間推移を図 4 に記した。放出試験においては、比較例 6 及び 22 はコリン放出量が多く、放出も 1 時間以内にプラトーに達した。一方、実施例 26 及び 34 はコリン放出量が少なく、また放出がプラトーに達するまで 8 時間程度かかった。外表面積が大きい比較例 6 及び 22 では主に外表面でコリンを吸着していたため、コリンの細孔内拡散過程の寄与が少なく、再放出が迅速に行われたと考えられる。

[0171] <計算>

MFI ゼオライトへの TMA 及びコリンの吸着速度差、並びに TMA/コリン選択性の理由を裏付けるべく、密度汎関数法に基づく第一原理計算による吸着過程の解析を行った。

[0172] 計算方法

使用アプリケーションとバージョン：VASP (Vienna Ab initio Simulation Package) ver. 6.3.2 (計算実行 (三菱ケミカル (株) 三上昌義))

密度汎関数法：交換相関エネルギーは一般化密度勾配補正（GGA-PBE）、分散力補正はDFT+D3（Grimm）。PAW法（平面波基底のカットオフエネルギー 400 eV）。k点サンプリングは $\Gamma$ 点、SCF計算の閾値 $1.0 \times 10^{-6}$  eV、構造最適化の力の閾値 $1.0 \times 10^{-5}$  eV/Å

#### [0173] 計算モデル

MFIゼオライトの[010]表面に対応する周期的スラブモデル及び[100]表面に対応する周期的スラブモデルを論文（ACS Catalysis 2020 10, 3297-3312）記載データに準拠する形で準備した。ここでTMA及びコリンを表面モデルに配置する際、TMAは中性分子として扱い、コリンについては1価カチオン分子として取り扱っている。なお、1価カチオン状態の計算では系全体の電荷中性を保つために逆符号の様な背景電荷を分布させた計算が必要となるが、VASPでは電子占有数(NELECT)を調節して1価カチオンに対応する状態で計算すると自動的に背景電荷を分布させた計算を実施できる。各表面モデルのゼオライト層の厚み方向（z軸方向）の中央位置を基準とし（ $z=0$ とする）、そこにTMA分子の窒素原子ないしはコリン分子の窒素原子を配置し、窒素原子のz座標以外の原子位置最適化計算により分子の安定配置を求めた（内部吸着）。さらに、窒素のz座標を1Åずつ表面方向に移動させ、その都度、窒素のz座標以外の原子位置最適化計算を実施した。表面付近（ $z=8 \sim 11$  Å）において各分子の全エネルギーが低くなる点を0 kcal/molとし、エネルギー基準点とした。また表面からゼオライト内部に侵入する時にエネルギー障壁が一番高くなる点（ $z=5 \sim 7$  Å）をエネルギー障壁最高点とした。

#### [0174] 計算結果

TMA又はコリンの、[010]面及び[100]面からの吸着過程に関するエネルギープロファイルを図5に示し、エネルギー基準点、エネルギー障壁最高点、及び内部吸着時のゼオライト層断面構造を図6-1、図6-2、図6-3、図6-4に示し、[010]モデルのエネルギー障壁最高点のz軸視点からの構造を図7に示した。

[0175] [100]面からゼオライト内部に侵入する場合のエネルギー障壁はTMA分子及

びコリン分子共に5 kcal/molと同程度（量子化学的精度1 kcal/mol以内のエネルギー差）であり、吸着速度に差が無いと考えられる。一方、[010]面からゼオライト内部に侵入する場合のエネルギー障壁はTMA分子では10 kcal/mol程度であるのに対し、コリン分子では15 kcal/mol程度であり、吸着速度はコリン分子の方がTMAより遅くなると予想された。この計算結果は[010]面がTMA/コリン選択性が高い結晶面であるという実験結果（後述する「SEM画像、外表面積と絶食下コリン負荷試験薬効」の結果）を裏付けるものと考えられる。第3級アミンのTMAは窒素を頂点とした三角錐型の分子構造であり、楕円型の細孔形状に対して分子の短径と長径を合わせて通過できるが、第4級アンモニウムイオンのコリンは窒素を中心とした正四面体型であり、楕円形状に合わせることができず通過にあたって立体障害が生じたと、図7から考察できる。

MFIゼオライトの3次元チャネルは、直線状の[010]チャネルと正弦波状の[100]チャネルが互いに繋がった形で構成され、[010]及び[100]チャネルを交互に用いることで[001]方向に分子は拡散していく。コリンの[010]表面侵入過程における立体障害は、結晶内部の[010]面を超える細孔間移動においても同様に生じると想定されるため、[010]及び[001]方向への結晶内拡散において、コリンの拡散速度がTMAよりも遅くなると想定される。これは、[001]方向に長い棺型結晶においてTMA/コリン選択性が高いという実験結果（後述する「SEM画像、外表面積と絶食下コリン負荷試験薬効」の結果）と合致し、粒子径の大きい実施例26及び34においてコリンの吸着速度が遅いという速度論試験の結果（既出の「速度論試験」の結果）とも合致する。

#### [0176] <絶食下コリン負荷試験>

##### 試験方法

7週齢雄のC57BL/6マウスを12時間絶食させた後、蒸留水に溶解したd9-choline chloride (Toronto Research Chemicals Inc.) と0.5 w/v%メチルセルロース400溶液、滅菌済（富士フイルム和光純薬株式会社）に懸濁したゼオライトを、それぞれ78.78 mg/kg（d9-コリンとして60 mg/kg）及び500～2000 mg/

kgの用量で同時に経口投与した。その後、1、2、4、6、8及び10時間後に尾静脈から採血を行い、血漿中のd9-コリン、d9-TMA及びd9-TMAOの濃度をLC/MS/MSにより測定した。

[0177] d9-コリン、d9-TMA及びd9-TMAOについて、血漿中濃度を縦軸、投与後時間を横軸として、血漿中濃度時間推移をプロットし、投与後10時間までの曲線下面積（Area Under the Curve; 以下、AUCと記す）を算出した。これらをゼオライト非投与群（以下、vehicle群と記す）と投与群で比較することで、ゼオライトの薬理効果を確認した。また、vehicle群からのAUC変化量をvehicle群AUCで規格化したAUC変化率を用いて、各ゼオライトの薬理効果を比較した。AUC変化率は以下の式から算出した。

[0178] [数1]

$$AUC \text{ 変化率}(\%) = \left( \frac{\text{ゼオライト投与群の} AUC(\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}) - \text{vehicle群の} AUC(\mu\text{mol} \cdot \text{h/L})}{\text{vehicle群の} AUC(\mu\text{mol} \cdot \text{h/L})} \right) \times 100$$

[0179] 結果

#### 絶食下コリン負荷試験

実施例1、5、9、13、15、26、34及び55、並びに比較例8、6及び22のゼオライトについて、表12に化合物プロファイルと絶食下コリン負荷試験の結果をまとめた。

いずれの化合物も500 mg/kgの用量で試験を行った（以下、特に指定しない限り、絶食下コリン負荷試験の結果は500 mg/kgの用量で行ったものを指す）。

[0180] いずれの化合物もvehicle群と比較しd9-TMAのAUCを低下させている。in vitro吸着試験においてTMA/コリン選択性が低い比較例6、8及び22のゼオライトでは、d9-コリンのAUC減少率がd9-TMAのAUC減少率と同程度かそれ以上である。In vitro吸着試験のTMA/コリン選択性が高く、且つ、TMA吸着能が高い化合物で、d9-TMAのAUC減少率が高く、d9-コリンAUC減少率が低くなる。コリンは栄養素であり、コリンの吸収を阻害する化合物は望ましくない。なお、「AUC減少率」とは「AUC変化率」にマイナス1を乗じた数値を指す。

## [0181] [表12]

表 1 2. 絶食下コリン負荷試験

|        | 最大<br>員環<br>数 | 骨格<br>コード | カウン<br>ターカ<br>チオン | SAR      | In vitro<br>TMA<br>吸着率 | In vitro<br>コリン<br>吸着率 | In vitro<br>TMA/<br>コリン | TMA<br>AUC<br>変化率 | コリン<br>AUC<br>変化率 |
|--------|---------------|-----------|-------------------|----------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| 比較例 8  | 12            | Beta      | H                 | 40.0     | 67.5%                  | 87.0%                  | 0.78                    | -38.4%            | -46.4%            |
| 比較例 6  | 10            | MFI       | H                 | 24.0     | 86.6%                  | 91.1%                  | 0.95                    | -44.3%            | -49.3%            |
| 比較例 22 | 10            | MFI       | H                 | 26.0     | 89.7%                  | 88.9%                  | 1.01                    | -43.6%            | -42.4%            |
| 実施例 9  | 10            | MFI       | H                 | 42.4     | 100.0%                 | 39.2%                  | 2.55                    | -39.4%            | -10.0%            |
| 実施例 34 | 10            | MFI       | H                 | 59.6     | 100.0%                 | 33.1%                  | 3.02                    | -54.2%            | -27.2%            |
| 実施例 26 | 10            | MFI       | H                 | 41.1     | 100.0%                 | 33.1%                  | 3.02                    | -54.6%            | -7.3%             |
| 実施例 15 | 10            | MFI       | H                 | 41.3     | 100.0%                 | 32.0%                  | 3.13                    | -37.4%            | 5.8%              |
| 実施例 55 | 10            | MFI       | H                 | 79.4     | 100.0%                 | 26.7%                  | 3.74                    | -30.1%            | -0.1%             |
| 実施例 13 | 10            | MFI       | H                 | 33.0     | 100.0%                 | 22.0%                  | 4.55                    | -26.0%            | 5.5%              |
| 実施例 5  | 10            | MFI       | H                 | 129000.0 | 80.7%                  | 0.9%                   | 88.51                   | -24.6%            | 10.9%             |
| 実施例 1  | 10            | FER       | K                 | 18.0     | 70.8%                  | 0.2%                   | 341.61                  | -29.2%            | -2.0%             |

[0182] 絶食下コリン負荷マウスに実施例 3 4 のゼオライトを多用量投与した時の d 9-TMA 血漿中濃度時間推移とその AUC を図 8 に示す。

実施例 3 4 のゼオライトは用量依存的に血漿中 d 9-TMA 濃度及び AUC を低下させ、2000 mg/kg の最高用量ではほぼ完全に血漿中 d 9-TMA の上昇を抑えた。この時、実施例 3 4 のゼオライトは消化管内でほとんどの d 9-TMA を吸着していたと考えられる。

[0183] 絶食下コリン負荷マウスに比較例 6 のゼオライトを多用量投与した時の、d 9-コリンと d 9-TMA の血漿中濃度時間推移を図 9 に示す。

TMA/コリン選択性が低い比較例 6 のゼオライトでは、600 mg/kg において、d 9-TMA の最高血漿中濃度到達時間（以下、 $T_{\max}$  と記す）が vehicle 群から遅延し、 $T_{\max}$  以降の d 9-TMA 血漿中濃度減少カーブが緩やかになっている。また、2000 mg/kg 群では 4~10 h にかけて緩やかに d 9-TMA 血漿中濃度が上昇している。いずれの投与量においてもコリンの血漿中濃度は常に低レベルで抑えられている。

[0184] これらの実験結果から、（１）上部消化管及び小腸内での化合物のコリン吸着によるコリンの消化管吸収抑制、（２）大腸内での化合物からのコリン

放出と、それに続く（３）菌によるコリンからTMAへの分解、（４）大腸からのTMA吸収が起きていると考えられる。すなわち、化合物がコリンを一時的に吸着し大腸内で再放出することで、腸管内で発生するTMA量を多くしていると考えられる。大腸内コリン送達によるTMA吸収量増加の働きを十分打ち消すには、1倍程度のin vitro TMA/コリン吸着選択性では足りないと考えられる（表１２；比較例６、８及び２２のゼオライト）。なお、比較例６及び２２のゼオライトのコリン放出速度が速いことは、図４、放出量時間推移で確認されている。

[0185] ゼオライトカウンターカチオン・後処理方法と絶食下コリン負荷試験薬効

実施例３４、３５及び６８のゼオライトについて、カウンターカチオンの違い、また、後処理方法の違いによる絶食下コリン負荷試験への影響が有るか、同一試験内で比較を行った（表１３）。実施例３５はプロトン交換を行わなかったNa型のゼオライトであり、実施例３４はNa型をアンモニウムイオン交換後焼成して得たプロトン型のゼオライト、そして実施例６８はNa型を硝酸処理して得たプロトン型のゼオライトである。

いずれのゼオライトについても絶食下コリン負荷試験で薬効が確認された。アンモニウムイオン交換後焼成したプロトン型のゼオライトと比較し、硝酸処理したプロトン型のゼオライト方がd9-TMAのAUC減少率が高かった。

[0186] [表13]

表１３．ゼオライトカウンターカチオン・後処理方法と絶食下コリン負荷試験薬効の関係

|        | カウンターカチオン | SAR  | 水熱合成後処理  | In vitro TMA 吸着率 | In vitro コリン 吸着率 | In vitro TMA/ コリン | TMA AUC 変化率 | コリン AUC 変化率 |
|--------|-----------|------|----------|------------------|------------------|-------------------|-------------|-------------|
| 実施例 34 | H         | 59.6 | イオン交換・焼成 | 100.0%           | 33.1%            | 3.02              | -35.9%      | -12.8%      |
| 実施例 35 | Na        | 65.4 | －        | 83.0%            | 24.7%            | 3.36              | -41.2%      | -13.0%      |
| 実施例 68 | H         | 59.1 | 酸処理      | 100.0%           | 36.8%            | 2.72              | -49.7%      | -19.3%      |

(実施例 34 の試験番号は S6)

[0187] ゼオライト表面処理と絶食下コリン負荷試験薬効

ゼオライト表面処理が薬理効果に与える影響を確認するため、実施例３４、７０及び７８の各ゼオライトを絶食下コリン負荷マウスに投与し、その薬

理効果を比較検討した。表 1 4 に、化合物プロファイルと絶食下コリン負荷試験の結果をまとめた。

実施例 7 0 及び 7 8 のゼオライトは、実施例 3 4 又はそれと同様の合成法で得られたゼオライトに対して表面処理を行ったものである。表面処理により、d9-TMA AUC減少率は表面処理前と同程度又はそれ以上となり、一方でd9-コリンAUCの減少は防がれた。絶食下コリン負荷試験においても、表面処理によるコリンの吸着防止効果が確認された。

[0188] [表14]

表 1 4. ゼオライト表面処理と絶食下コリン負荷試験薬効の比較

|        | 試験<br>番号 | SAR  | 表面処理試薬 | In vitro<br>TMA<br>吸着率 | In vitro<br>コリン<br>吸着率 | In vitro<br>TMA/<br>コリン | TMA<br>AUC<br>変化率 | コリン<br>AUC<br>変化率 |
|--------|----------|------|--------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| 実施例 34 | S5       | 59.6 | —      | 100.0%                 | 33.1%                  | 3.02                    | -49.0%            | -16.5%            |
| 実施例 70 | S5       | 59.6 | HMDS   | 100.0%                 | 11.5%                  | 8.68                    | -50.6%            | 10.2%             |
| 実施例 34 | S7       | 59.6 | —      | 100.0%                 | 33.1%                  | 3.02                    | -37.2%            | -5.7%             |
| 実施例 78 | S7       | 61.7 | MS-51  | 100.0%                 | 3.2%                   | 31.36                   | -43.4%            | 8.5%              |

[0189] ゼオライトに含まれるクオーツと絶食下コリン負荷試験薬効

実施例 3 4 及び 5 2 のゼオライトについて、化合物プロファイル及び絶食下コリン負荷試験におけるAUC変化を表 1 5 に示す。図 1 0 に実施例 3 4（上段）及び実施例 5 2（下段）のXRPDパターンを示す。縦軸は強度（cps）であり、横軸は回折角度 $2\theta$ （°）である。

実施例 5 2 は実施例 3 4 と比較して、 $2\theta=21^\circ$  及び  $27^\circ$  付近に特徴的なクオーツのピークを多く含むことが分かる。クオーツが多い実施例 5 2 のゼオライトでは、絶食下コリン負荷試験におけるd9-TMA AUC減少率が小さかった（表 1 5）。クオーツは細孔構造を持たずTMA吸着作用はないと考えられる。すなわち、クオーツを多く含む実施例 5 2 では、重量当たりのMFI型ゼオライト含有率が減少し、絶食下コリン負荷試験における薬効（d9-TMA AUC減少率）が実施例 3 4 に比べて低下したと考えられる。

[0190]

[表15]

表 15. ゼオライトに含まれるクオーツと絶食下コリン負荷試験薬効の関係

|        | SAR  | XRPD パターンの特徴 | In vitro<br>TMA<br>吸着率 | In vitro<br>コリン<br>吸着率 | In vitro<br>TMA/<br>コリン | TMA<br>AUC<br>変化率 | コリン<br>AUC<br>変化率 |
|--------|------|--------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| 実施例 34 | 59.6 | クオーツ少        | 100.0%                 | 33.1%                  | 3.02                    | -49.0%            | -16.5%            |
| 実施例 52 | 63.4 | クオーツ多        | 100.0%                 | 22.5%                  | 4.45                    | -37.1%            | -24.5%            |

(実施例 34 の試験番号 S5)

## [0191] SEM画像、外表面積と絶食下コリン負荷試験薬効

In vitro吸着試験及び絶食下コリン負荷試験に用いたゼオライトについて、薬効、外表面積及びSEM画像間の相関を確認した（表 16-1、表 16-2）。

絶食下コリン負荷試験におけるd9-TMA AUC減少率とd9-コリンAUC減少率が同程度であった比較例 6 及び 22 のゼオライトに関しては、そのほとんどが 1～2  $\mu\text{m}$  以下の微粒子とその凝集体から成る事がSEM画像から確認された。一方、絶食下コリン負荷試験においてd9-TMA AUC減少率がd9-コリンAUC減少率よりも大きかったゼオライト（実施例 5、26、34 及び 52）については、比較例 6 及び 22 と比較して 1～2  $\mu\text{m}$  以下の微粒子やその凝集体の割合が少なく、結晶が大きく成長していることが確認された。In vitro吸着選択性が高く、d9-TMA AUC減少率とd9-コリンAUC減少率との差が特に大きかった実施例 5、26 及び 34 については、結晶形状が棺型（coffin型）であり、[010]面の結晶面が広いことがSEMを用いた粒子観察により確認された。コリン及びTMAの吸着速度は、媒体からゼオライト細孔への分子の侵入速度、及び結晶細孔中での分子の拡散速度によって支配され、MFI型ゼオライトのように細孔構造が3次元である場合には、さらに、結晶面の違いによる侵入速度、及び結晶の3次元座標軸方向の拡散速度に違いが生じると考えられる。MFI型ゼオライトにおいて、[010]面の結晶面が広い場合にTMA/コリン選択性が高かったことから、特に[010]面がTMA/コリン選択性が高い結晶面だと推定される。なお、結晶形状が棺型のMFI型ゼオライトについては、最も広い結晶面が

[010]面であることが、SCIENCE, 2003, Vol 300, Issue 5618, pp. 456-460において確認されている。また、J. Am. Chem. Soc. 2023, 145, 9021-9028の報告にあるように、コリンが侵入しにくい[010]面以外を選択的に表面処理することで更なる選択性向上が見込める。また、棺型結晶の結晶軸の長さは[001]軸>[100]軸>[010]軸の順であることから、[001]軸方向への結晶細孔内拡散過程でTMA/コリン選択性が得られていることも同じく推定される。

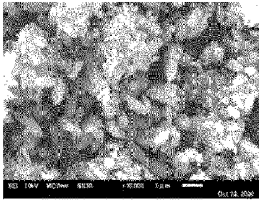
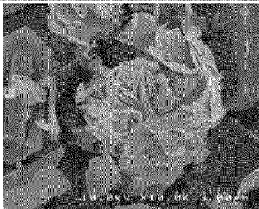
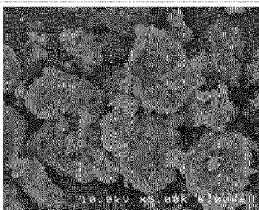
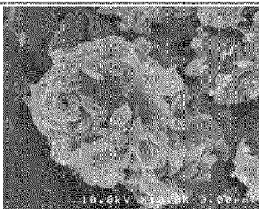
SEM画像において1～2 μm以下の微粒子やその凝集体（比較例6及び22）又は鱗片状構造（実施例19及び53）が多いほど外表面積が大きくなる傾向が確認された。さらに、外表面積が大きくなるほど、絶食下コリン負荷試験におけるd9-コリンAUC減少率が高くなるという相関関係も確認された。

XRPDデータよりクォーツを多く含むことが確認されている実施例52は、SEM画像においても、実施例34と比較してクォーツと見られるMFI型ゼオライトとは異なる粒子が多く存在している。

[0192]

[表16-1]

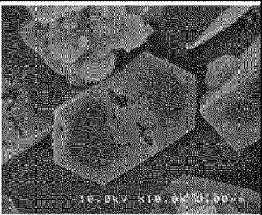
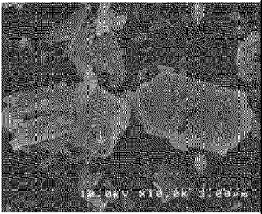
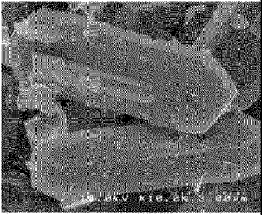
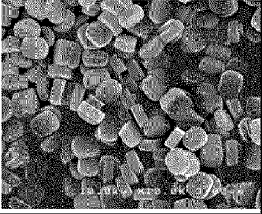
表16-1. SEM画像、外表面積と絶食下コリン負荷試験薬効の比較

|           | SAR  | 外表面積                      | SEM画像                                                                               | In vitro<br>TMA<br>吸着率 | In vitro<br>コリン<br>吸着率 | In vitro<br>TMA/<br>コリン | TMA<br>AUC<br>変化率 | コリン<br>AUC<br>変化率 |
|-----------|------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| 比較例<br>6  | 24.0 | 36.2<br>m <sup>2</sup> /g |    | 86.6%                  | 91.1%                  | 0.95                    | -44.3%            | -49.3%            |
| 比較例<br>22 | 26.0 | 33.4<br>m <sup>2</sup> /g |    | 89.7%                  | 88.9%                  | 1.01                    | -43.6%            | -42.4%            |
| 実施例<br>19 | 78.5 | 25.6<br>m <sup>2</sup> /g |   | 96.7%                  | 17.6%                  | 5.49                    | —                 | —                 |
| 実施例<br>53 | 62.7 | 24.8<br>m <sup>2</sup> /g |  | 92.0%                  | 36.1%                  | 2.55                    | —                 | —                 |
| 実施例<br>52 | 63.4 | 23.8<br>m <sup>2</sup> /g |  | 100.0%                 | 22.5%                  | 4.45                    | -37.1%            | -24.5%            |
| 実施例<br>38 | 57.2 | 14.8<br>m <sup>2</sup> /g |  | 89.8%                  | 31.1%                  | 2.89                    | —                 | —                 |

[0193]

[表16-2]

表 16-2. SEM 画像、外表面積と絶食下コリン負荷試験薬効の比較～続き

|           |              |                           |                                                                                     |        |       |       |        |        |
|-----------|--------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|--------|--------|
| 実施例<br>34 | 59.6         | 13.3<br>m <sup>2</sup> /g |    | 100.0% | 33.1% | 3.02  | -54.2% | -27.2% |
| 実施例<br>49 | 60.8         | 12.7<br>m <sup>2</sup> /g |    | 100.0% | 34.0% | 2.94  | —      | —      |
| 実施例<br>11 | 42.1         | 12.6<br>m <sup>2</sup> /g |   | 100.0% | 30.3% | 3.30  | —      | —      |
| 実施例<br>26 | 41.1         | 7.8<br>m <sup>2</sup> /g  |  | 100.0% | 33.1% | 3.02  | -54.6% | -7.3%  |
| 実施例<br>5  | 129000.<br>0 | 6.5<br>m <sup>2</sup> /g  |  | 80.7%  | 0.9%  | 88.51 | -24.6% | 10.9%  |

(実施例 31 の試験番号は S4)

## [0194] &lt;単回PK試験及び生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルの構築&gt;

## d9-TMA及びd9-TMA0の単回静脈内投与PK試験

7-9週齢雄のC57BL/6マウスにd9-TMA又はd9-TMA0を11.5 mg/kg又は10 mg/kgの用量で静脈内投与し、経時採血を行った。また、7週齢雄のC57BL/6マウスにd9-TMAを10 mg/kgの用量で静脈内投与し、24時間採尿を行った。血漿及び尿中のd9-TMA及びd9-TMA0の濃度をLC-MS/MSにより測定した。

## [0195] d9-TMAの単回経口投与PK試験

7週齢雄のC57BL/6マウスにd9-TMAを絶食下34.6 mg/kgの用量で経口投与し

、経時採血を行った。血漿中のd9-TMA及びd9-TMAOの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

[0196] PBPKモデルの構築

Shimizuらによる報告<sup>1)</sup>を参考にしつつ、大腸での腸内細菌によるd9-コリンからd9-TMAへの変換過程、及び上部消化管から大腸への移行時間を加味したトランジットモデルを採用して、d9-コリンをマウスに経口投与したときの、d9-コリン、d9-TMA及びd9-TMAOについてPBPKモデルを構築した。図11にPBPKモデルの概念図を示す。構築に当たっては、既出の「絶食下コリン負荷試験」のvehicle群のin vivoデータ、及び単回PK試験のin vivoデータを使用した。

1) Shimizu, M. et al. Human plasma concentrations of trimethylamine N-oxide extrapolated using pharmacokinetic modeling based on metabolic profiles of deuterium-labeled trimethylamine in humanized-liver mice . J. Toxicol. Sci. 43, 387-393 (2018).

[0197] PBPKモデルの構築には、以下のステップが適用された。

- ・ d9-TMA及びd9-TMAOの肝/血漿分配係数、血球/血漿分配係数及び血漿蛋白未結合分率は種差がないことを仮定し、Shimizuらの報告値<sup>1)</sup>を引用した。
- ・ 肝臓容量及び肝血流量は、Yamashitaらの報告値<sup>2)</sup>を引用した。
- ・ d9-TMA及びd9-TMAOの単回静脈内投与PK試験のデータを用いて、d9-TMA及びd9-TMAOのPKパラメータを推定した。d9-TMAの尿排泄率が精度良く再現されるよう腎クリアランスを最適化した。
- ・ 絶食下コリン負荷試験のvehicle群のデータを用いて、d9-TMAの吸収パラメータ（上部消化管から大腸へのトランジットの速度定数及びd9-コリンからd9-TMAへの変換率を含む）を推定した。変換率は、絶食下コリン負荷試験のvehicle群におけるd9-TMAの用量補正AUCを単回静脈内投与PK試験のd9-TMA投与群におけるd9-TMAの用量補正AUCで規格化した値を、PBPKモデルにて求めたd9-TMAの吸収率で割ることで算出した。
- ・ d9-コリン及びd9-TMAのAUC減少率は、ゼオライトへの吸着による消化管吸

収抑制率（以下、それぞれ $IR_{pre}$ 及び $IR$ と記す場合もある）を反映していると考えて、ゼオライト投与量に対する $IR_{pre}$ 及び $IR$ の関係式をそれぞれ構築した。d9-コリンについては、消化管吸収抑制率とゼオライト投与量の関係を $E_{max}$ モデルに当てはめて、50%有効用量を算出した。d9-TMAについては、消化管内で吸着平衡に達していると仮定し、d9-TMAの消化管吸収抑制率＝未吸着ゼオライトの理論酸量／（大腸内水分容積×解離定数＋未吸着ゼオライトの理論酸量）の式に従うと考え、ゼオライトとd9-TMAの解離定数を算出した。大腸内水分容積は、Certara社製SimCYP（V23）の値を引用した。

2) Yamashita, M. et al. Human plasma concentrations of herbicidal carbamate molinate extrapolated from the pharmacokinetics established in in vivo experiments with chimeric mice with humanized liver and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70, 214-221 (2014).

[0198] PBPKモデルに用いたパラメータを表16-3に示す。

[0199]

[表16-3]

表 16-3. PBPK モデルに用いたパラメータ

| パラメータ          | 単位                 | 値       | 説明                              |
|----------------|--------------------|---------|---------------------------------|
| $V_h$          | L/kg               | 0.034   | 肝臓容量                            |
| $Q_h$          | L/h/kg             | 6.4     | 肝血流量                            |
| $K_{ph}$       | —                  | 0.752   | 肝/血漿分配係数 (d9-TMA)               |
| $R_0$          | —                  | 0.719   | 血球/血漿分配係数 (d9-TMA)              |
| $f_p$          | —                  | 0.9     | 血漿蛋白未結合分率 (d9-TMA)              |
| $K_{ph,m}$     | —                  | 0.675   | 肝/血漿分配係数 (d9-TMAO)              |
| $R_{0,m}$      | —                  | 0.845   | 血球/血漿分配係数 (d9-TMAO)             |
| $f_{p,m}$      | —                  | 0.714   | 血漿蛋白未結合分率 (d9-TMAO)             |
| $V_{l,pre}$    | L/kg               | 79.55   | 中央コンパートメント体積 (d9-コリン)           |
| $k_o$          | /h                 | 0.05058 | 消失速度定数 (d9-コリン)                 |
| $k_{a,pre}$    | /h                 | 4.823   | 吸収速度定数 (d9-コリン)                 |
| $k_{12,pre}$   | /h                 | 0.8397  | 中央から末梢コンパートメントへの速度定数 (d9-コリン)   |
| $k_{21,pre}$   | /h                 | 0.2395  | 末梢から中央コンパートメントへの速度定数 (d9-コリン)   |
| $V_{l,m}$      | L/kg               | 0.3345  | 中央コンパートメント体積 (d9-TMAO)          |
| $CL_{int,h,m}$ | L/h/kg             | 0.05619 | 肝固有クリアランス (d9-TMAO)             |
| $CL_{r,m}$     | L/h/kg             | 0.8955  | 腎クリアランス (d9-TMAO)               |
| $k_{12,m}$     | /h                 | 0.8907  | 中央から末梢コンパートメントへの速度定数 (d9-TMAO)  |
| $k_{21,m}$     | /h                 | 0.6291  | 末梢から中央コンパートメントへの速度定数 (d9-TMAO)  |
| $V_l$          | L/kg               | 2.581   | 中央コンパートメント体積 (d9-TMA)           |
| $CL_{int,h}$   | L/h/kg             | 0.2383  | 肝固有クリアランス (d9-TMA)              |
| $CL_r$         | L/h/kg             | 3.217   | 腎クリアランス (d9-TMA)                |
| $k_{12}$       | /h                 | 1.093   | 中央から末梢コンパートメントへの速度定数 (d9-TMA)   |
| $k_{21}$       | /h                 | 0.7807  | 末梢から中央コンパートメントへの速度定数 (d9-TMA)   |
| BC             | —                  | 0.9324  | d9-コリンから d9-TMA への変換率           |
| $CL_{tot}$     | L/h/kg             | 3.982   | 全身クリアランス (d9-TMA)               |
| $k_{deg}$      | /h                 | 0.7137  | d9-コリンから d9-TMA への変換速度          |
| $k_a$          | /h                 | 0.5913  | 吸収速度定数 (d9-TMA)                 |
| $F_a F_g$      | —                  | 0.7723  | 消化管壁透過率×消化管代謝回避率 (d9-TMA)       |
| $F_{pre}$      | —                  | 0.3588  | 吸収率 (d9-コリン)                    |
| $k_t$          | /h                 | 12.53   | 上部消化管から大腸へのトランジットの速度定数 (d9-TMA) |
| $ED_{50,pre}$  | mg/kg              | 1257    | 50%有効用量 (d9-コリン)                |
| $K_d$          | $\mu\text{mol/mL}$ | 12.25   | ゼオライトと d9-TMA の解離定数             |
| $V_{col}$      | mL/kg              | 5.08    | 大腸内水分容積                         |

[0200] 実施例 34 のゼオライト投与時の血漿中濃度推移及び尿中排泄量シミュレーション

絶食下コリン負荷マウスに実施例 34 のゼオライトを多用量投与したとき

の、d9-コリン、d9-TMA及びd9-TMA0の血漿中濃度実測値と、PBPKモデルから予測した血漿中濃度推移を比較したグラフを図12に示す。また、同じくPBPKモデルから算出された24時間尿中排泄量の予測結果を表16-4に示す。PBPKモデルにてシミュレートされたd9-コリン、d9-TMA及びd9-TMA0の血漿中濃度推移は実測された血漿中濃度推移を概ね再現した。

[0201] [表16-4]

表16-4. PBPKモデルを用いて予測した24時間尿中排泄量

|         |            | 24時間尿中排泄量( $\mu\text{mol}$ ) |                  | 消化管 TMA<br>吸収抑制率(%) |
|---------|------------|------------------------------|------------------|---------------------|
|         |            | d9-TMA                       | d9-TMA + d9-TMA0 |                     |
| Vehicle |            | 6.20                         | 7.01             | —                   |
| 実施例 34  | 500 mg/kg  | 2.78                         | 3.14             | 55.2                |
|         | 1000 mg/kg | 0.89                         | 1.01             | 85.6                |
|         | 2000 mg/kg | 0.21                         | 0.23             | 96.7                |

[0202] <摂食下コリン負荷試験>

試験方法

昼夜逆転及び制限給餌馴化を実施し、コリン非含有餌 (A21122102) (EPトレーディング株式会社) を給餌した10週齢雄のC57BL/6マウスに、蒸留水に溶解したd9-choline chloride (Toronto Research Chemicals Inc.) と0.5 w/v %メチルセルロース400溶液、滅菌済 (富士フイルム和光純薬株式会社) に懸濁した実施例34のゼオライトを、それぞれ78.78 mg/kg及び500~2000 mg/kgの用量で同時に経口投与した。同様に、蒸留水に溶解したd9-choline chlorideと0.5 w/v %メチルセルロース400溶液、滅菌済に懸濁した実施例70のゼオライトを、それぞれ78.78 mg/kg及び1000 mg/kgの用量で同時に経口投与した。経口投与後の動物は代謝ケージに収容し、24時間採尿を実施した。得られた尿中のd9-TMA、d9-TMA0、native TMA及びnative TMA0の濃度をLC/MS/MSにより測定し、尿量からそれぞれの24時間尿中排泄量を算出した。ここでnativeとは、同位体存在比が最も大きい同位体元素で構成される分子であることを表す。

[0203] 結果を図13に示す。実施例34のゼオライト投与により、d9-TMA及びTMA0の24時間尿中排泄量 ( $\mu\text{mol}$ ) を合算した値は、vehicle群から用量依存的に

減少することが確認された。同じく native TMA 及び TMAO の 24 時間尿中排泄量の合算値も、用量依存的に減少した。これら d9 体並びに native 体についてさらに合算した値も、用量依存的に減少することが確認された。実施例 70 のゼオライト投与により、実施例 34 のゼオライト投与と同程度の TMA 及び TMAO の 24 時間尿中排泄量減少が確認された。

絶食下条件のコリン負荷試験ではなく、ヒトの食事条件を模して d9-コリンを負荷した摂食下条件において、実施例 34 のゼオライトが d9-TMA 及び TMAO の尿中排泄量を減少させた。すなわち、摂食下で消化管内に様々な夾雑物がある条件においても、実施例 34 のゼオライトが TMA を特異的に認識し吸着除去したことを示している。TMA に対する高い選択性をもつゼオライトを用いることで、TMAU 患者において薬効を示すことが強く示唆された。

[0204] <臨床投与量予測>

摂食下コリン負荷試験における尿中 d9-TMA 及び d9-TMAO 総排泄量から実施例 34 のゼオライトによる消化管 TMA 吸収抑制率を算出し、その有効投与量をマウス及びヒトにおける消化管 TMA 量比で補正することにより、実施例 34 のゼオライトの臨床有効投与量を推定した。

[0205] 消化管 TMA 吸収抑制率の算出

ヒト及びラットに  $^{14}\text{C}$ -TMA を経口投与したとき、投与後 24 時間の尿中にそれぞれ 95% あるいは 80% 以上の放射能が排泄され、その大部分が TMA 及び TMAO であった<sup>3, 4)</sup>ことから、マウスにおいて尿中 TMA 及び TMAO の総排泄量から消化管 TMA 量を推察できると考えられた。

3) Al-Waiz M, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL. The metabolism of  $^{14}\text{C}$ -labelled trimethylamine and its N-oxide in man. *Xenobiotica* 1987; 17(5): 551-558

4) Al-Waiz M, Mitchell SC. The fate of trimethylamine in the rat. *Drug Metab and Drug Interact* 1991; 9(1): 41-48

[0206] 本試験における実施例 34 のゼオライトの消化管 TMA 吸収抑制率を、vehicle 又は実施例 34 のゼオライトを d9-コリンと同時に経口投与した時の尿中 d9-TM

A及びd9-TMAO総排泄量を用いて、以下の式から算出した。

[0207] [数2]

消化管TMA吸収抑制率(%)

$$= \left( 1 - \frac{\text{実施例34のゼオライト投与群の尿中d9-TMA及びTMAO総排泄量}(\mu\text{mol})}{\text{Vehicle群の尿中d9-TMA及びTMAO総排泄量}(\mu\text{mol})} \right) \times 100$$

[0208] 一般的な西洋食における1日のTMA摂取量は50 mg TMA/day<sup>5)</sup>、TMAU患者において匂いを発する尿中排泄量の閾値は20 mg TMA/day<sup>6)</sup>と報告されている。尿中TMAO存在率 (as % of TMA + TMAO) は論文報告<sup>7)</sup>されている最重症のTMAU患者で9.5%、重症患者 (n=13) の平均値として26.6%であることから、各患者層においてTMAU治療薬として目標とする消化管TMA吸収抑制率を以下の式から算出した。

[0209] [数3]

臨床で目標とする消化管TMA吸収抑制率(%)

$$= \left( 1 - \frac{\text{尿中TMA排泄量の閾値}(20\text{mg}) \div 0.95 \div \left( 1 - \frac{\text{尿中TMAO存在率}(\%)}{100} \right)}{\text{西洋食における1日TMA摂取量}(50\text{mg})} \right) \times 100$$

[0210] 5) Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. Drug Metab Dis 2016; 44:1839-1850

6) Michell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: The Fish Malodor Syndrome. Drug Metab Dis 2001; 29:517-521

7) Shimizu M, Allerston CK, Shephard EA, Yamazaki H, Phillips IR. Relationships between flavin-containing mono-oxygenase 3 (FMO3) genotype and trimethylaminuria phenotype in a Japanese population. Br J Clin Pharmacol 2013; 77(5): 839-851

[0211] 臨床投与量の推定

ゼオライトの吸着率は吸着対象物質とゼオライトの存在比率によって決まる。この考えに基づき、マウスでのTMA吸着率（消化管TMA吸収抑制率）が臨床で目標とするTMA吸着率と同等である時、そのマウス投与量（マウス有効投

与量)を、マウスとヒトにおける標準的な消化管TMA量の比で補正することで、実施例34のゼオライトの臨床有効投与量を推定した。算出に用いた式を以下に示す。

[0212] [数4]

実施例34のゼオライトの推定臨床有効投与量(mg/man/meal)

$$= \text{マウス有効投与量(mg/head)} \times \frac{\text{西洋食における1日TMA摂取量(50mg)} \div 3}{\text{マウス消化管TMA量* (mg)}}$$

[0213] \*Vehicle群の尿中d9-TMA及びd9-TMAO総排泄量 (mol) を尿回収率 (0.9) 及びTMAの生物学的利用能 (ラットと同じ0.8と仮定) で除し、TMA換算重量に変換した値。なお、尿回収率 (0.9) は、代謝ケージにマウス尿を滴下・回収し、滴下前・回収後の尿量を指標に算出した。

[0214] 消化管TMA吸収抑制率の算出

上記計算式から算出した消化管TMA吸収抑制率を表17に、臨床で目標とする消化管TMA吸収抑制率を表18に示した。実施例34のゼオライトと60 mg/kgのd9-コリンをマウスに同時投与したときの消化管TMA吸収抑制率は500 mg/kgで42.8%、1000 mg/kgで58.4%、2000 mg/kgで90.4%であった。

また、臨床で目標とする消化管吸収率は、重症患者において42.6%、論文報告において最重症と考えられる患者では53.5%と算出された。以上の結果から、実施例34のゼオライトを500 mg/kg及び1000 mg/kgでマウスに投与したときの消化管TMA吸収抑制率は、それぞれ重症患者層及び最重症患者で想定される目標抑制率と同等と考えられた。

[0215] [表17]

表17. TMAU モデルマウス薬理試験における消化管 TMA 吸収抑制率

|         |            | 24 時間尿中排泄量 (μmol, n=6 mean) |         |                | 消化管 TMA<br>吸収抑制率 (%) |
|---------|------------|-----------------------------|---------|----------------|----------------------|
|         |            | d9-TMA                      | d9-TMAO | d9-TMA+d9-TMAO |                      |
| Vehicle |            | 2.013                       | 0.354   | 2.368          | —                    |
| 実施例 34  | 500 mg/kg  | 1.159                       | 0.197   | 1.355          | 42.8                 |
|         | 1000 mg/kg | 0.821                       | 0.163   | 0.984          | 58.4                 |
|         | 2000 mg/kg | 0.180                       | 0.049   | 0.228          | 90.4                 |

[0216]

[表18]

表 1 8. 臨床で目標とする消化管 TMA 吸収抑制率

| 対象患者 | 尿中 TMAO 存在率(%)* | 目標とする消化管 TMA 吸収抑制率(%) |
|------|-----------------|-----------------------|
| 重症   | 26. 6           | 42. 6                 |
| 最重症  | 9. 5            | 53. 5                 |

\*重症は 13 例の患者の平均値

## [0217] 臨床投与量の推定結果

上記計算式から算出された実施例 3 4 のゼオライトの推定臨床有効投与量を表 1 9 に示した。重症患者への治療効果が期待できる臨床有効投与量は、TMAUモデルマウス500 mg/kg相当として793 mg/man/meal、同じく最重症患者に対する臨床有効投与量は同モデルマウス1000 mg/kg相当として1595 mg/man/mealと推定された。

## [0218] [表19]

表 1 9. 実施例 3 4 のゼオライトの推定臨床有効投与量

| マウス有効投与量 |             |           | マウス消化管 TMA 量 |        | 臨床 TMA 摂取量 | 推定臨床有効投与量     |
|----------|-------------|-----------|--------------|--------|------------|---------------|
| (mg/kg)  | 体重(kg mean) | (mg/head) | ( $\mu$ mol) | (mg)   | (mg/meal)  | (mg/man/meal) |
| 500      | 0. 0185     | 9. 25     | 3. 289       | 0. 194 | 16. 7      | 793           |
| 1000     | 0. 0186     | 18. 6     | 3. 289       | 0. 194 | 16. 7      | 1595          |

Molecular weight of TMA: 59. 11

## [0219] &lt;Si、Al溶出試験&gt;

## 試験方法&amp;結果

実施例 2 6 及び 3 4 の各ゼオライトについて、Si 及び Al の溶出試験を実施した。ゼオライト 250 mg を精密に量り取り、1N 塩酸 5 mL を加え、37℃ で 3 時間攪拌した。この液を遠心分離した。上澄み 2 mL を再度遠心分離し、新たな上澄みを得た（初回溶出液）。残りのゼオライト含有液を、濾紙（No. 5B）を用いて濾過し、ゼオライトを濾取した。このゼオライトを新たに用意した 1N 塩酸 5 mL に加え、37℃ で 3 時間攪拌した。この液の上澄み 2 mL を取り、遠心分離し、新たな上澄みを得た（再溶出液）。初回及び再溶出液を各々 1000 mg 秤取りし、38%（12N）塩酸 2 mL を添加し、精製水を加えて 25 mL にした。これらの溶液につき、ICP-AES を用いて Si 及び Al 濃度を測定し、Si 及び Al の溶出液

中濃度及び溶出率を計算した(表20)。なお、溶出率は、ゼオライトのカウンターカチオンをプロトンとし、ゼオライト中に水は含まれないものとして、試験に用いたゼオライトのSi又はAl重量を計算し、5 mL相当の溶出液中に存在するSi又はAl重量に対してこれを除した値である。

[0220] 実施例34のゼオライトにおいてはAlの溶出率は10%以下であり、実施例26のゼオライトにおいては0.1%程度であった。Siの溶出はいずれの化合物においても0.1%以下であった。また、再溶出時は初回溶出時よりもSi、Alともに溶出量が減少した。初回溶出時に存在したゼオライト以外の微量不純物や、ゼオライト表面の不完全な構造が、再溶出時には無くなったためと考えられる。ゼオライト合成後の後処理として酸処理を加えることで、生体投与時の消化管中Si及びAl溶出量を低減できると考えられる。

生体投与時には、胃酸中で微量のSi及びAl溶出が想定されるため、身体に与える影響を考慮する必要がある。仮に、実施例26及び34のゼオライトを体重70 kgのヒトが1日3 g服用した時、消化管内で本試験と同程度溶出したとしても、Al溶出量はFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)が設定したAlの暫定耐容週間摂取量(2 mg/kg体重/週)を超えることはなく、安全性上の懸念は少ないと考えられる。

[0221] [表20]

表20. Si、Al 溶出試験

|        | SAR  | 分析溶液  | 溶出液中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) |      | 溶出率    |        |
|--------|------|-------|----------------------------|------|--------|--------|
|        |      |       | Al                         | Si   | Al     | Si     |
| —      | —    | 1N 塩酸 | <0.1                       | <0.1 | —      | —      |
| 実施例 34 | 59.6 | 初回溶出液 | 65.1                       | 18.9 | 9.1%   | 0.085% |
|        |      | 再溶出液  | 9.82                       | 9.84 | 1.4%   | 0.044% |
| 実施例 26 | 41.1 | 初回溶出液 | 1.16                       | 3.23 | 0.11%  | 0.015% |
|        |      | 再溶出液  | 0.468                      | 2.81 | 0.045% | 0.013% |

[0222] <消化管吸収性評価試験>

実施例26及び34のゼオライトについて、それぞれラットに単回経口投与した時の糞中排泄率を糞中のSi及びAl濃度から算出したところ、いずれの

ゼオライトについても投与したゼオライトのほぼ全量が糞中に排泄され、消化管からほとんど吸収されないことが示された。以下、具体的に示す。

#### [0223] 試験方法

実施例 2 6 又は実施例 3 4 のゼオライトを、6週齢の雄性CrI:CD(SD)ラットに2000 mg/kgの用量で単回経口投与し、投与後48時間までの糞を回収した。回収した糞に超純水を添加後、ポリトロンを用いてホモジネートを調製し凍結乾燥させた。乾燥糞を適量秤取し、灰化、アルカリ塩溶融及び希酸溶解等を行って溶液化した試料についてICP発光分光分析を行い糞中Si及びAl濃度を測定した。また、各ゼオライト投与前24時間から投与直前までに得られた糞をブランク糞とし、上記と同様にホモジネート及び凍結乾燥を行ったブランク乾燥糞に対して各ゼオライトを規定量添加して上記と同様の実験操作により糞中Si及びAl濃度を測定することで添加ゼオライト濃度に対する糞中Si及びAl濃度の検量線を作成し、ゼオライトの糞中排泄率を求めた。

#### [0224] 結果

実施例 2 6 のゼオライトの糞中排泄率は99%~118% (Si濃度ベース)、98%~116% (Al濃度ベース) であり、実施例 3 4 のゼオライトの糞中排泄率は91%~104% (Si濃度ベース)、96%~109% (Al濃度ベース) であった。

#### [0225] <安全性試験>

各種ゼオライトを用いて、細胞毒性試験、単回毒性試験、一週毒性試験及びin vitro遺伝毒性試験を行ったところ、いずれの試験でも高い安全性が確認された。以下、具体的に示す。

#### [0226] 細胞毒性試験

比較例 6、1 0、1 2、1 5 及び 1 6、並びに実施例 9、1 3、2 5、2 6、5 8、7 0 及び 7 9 の各ゼオライトについて、HepG2細胞を用いて、最高500 µg/mLの用量でATP量を指標とした生細胞数に基づいて細胞毒性を評価したところ、いずれのゼオライトについても、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) が500 µg/mL よりも高いことが確認された。

#### [0227] 単回毒性試験

実施例34のゼオライトを、6又は7週齢のCrI:CD(SD)ラット（雄性）に最高6000 mg/kg/day（2000 mg/kgを1日3回）の投与量で単回経口投与し、一般状態、体重、摂餌量、肉眼検査（外表、胸腔及び腹腔並びにその内部器官・組織）に基づいた忍容性評価を行ったところ、最高投与量まで忍容性があることが確認された。

#### [0228] 一週毒性試験

実施例34のゼオライトを、6又は7週齢のCrI:CD(SD)ラット（雄性）に最高6000 mg/kg/day（2000 mg/kgを1日3回）の投与量で1週間反復経口投与し、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、赤血球容積分布幅、網赤血球、血小板数、平均血小板容積、白血球数、白血球分類、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間）、血液生化学的検査（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸脱水素酵素、グルコース、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、総胆汁酸、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、総蛋白、蛋白分画、アルブミン・グロブリン比）、器官重量（心臓、胸腺、脾臓、肺、肝臓、腎臓、下垂体、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、脳）、肉眼検査（外表、胸腔及び腹腔並びにその内部器官・組織）、病理組織学的検査（心臓、胸骨、胸骨骨髓、大腿骨、膝関節、大腿骨骨髓、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、気管支、肺、胃、十二指腸、空腸、回腸、パイエル板、盲腸、結腸、直腸、肝臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、脳、坐骨神経、眼、視神経、骨格筋）及び骨髓小核評価を行った。いずれの投与量群についても、毒性学的変化は認められなかった。

#### [0229] In vitro遺伝毒性試験

実施例13のゼオライトを、菌株*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1537、TA1535、*Escherichia coli* WP2uvrAを用いて、ガイドライン規定の上

限である5000  $\mu\text{g}$ /プレートを最高用量として、2条件（代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下）について復帰変異コロニー数に基づいて突然変異誘発性の有無を評価したところ、陰性と判定された。（Ames試験）

実施例13のゼオライトを、CHL/IU細胞を用いて、析出最低用量である0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を最高用量として、3条件（代謝活性化系非存在下6時間処理、代謝活性化系存在下6時間処理及び代謝活性化系非存在下24時間処理）について小核誘発性の有無を評価したところ、陰性と判定された。（in vitro小核試験）

[0230] <吸着選択性試験>

ヒトに投与した時に、除去しようとする化合物と競合的に吸着が起こり得る、又は吸着することで問題が生じ得る生体中のイオンや化合物について、ゼオライトへの吸着試験を行い、吸着選択性を確認した。

[0231] アルカリ金属・アルカリ土類金属・アンモニア

実施例5、34及び70並びに比較例6の各ゼオライトについて、アルカリ金属、アルカリ土類金属及びアンモニアの吸着試験を実施した。ゼオライト3 mgを精密に量り取り、陽イオン混合標準液II（関東化学、 $\text{Li}^+$ : 0.5 mg/mL、 $\text{Na}^+$ 及び $\text{NH}_4^+$ : 2 mg/mL、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 及び $\text{Ca}^{2+}$ : 5 mg/mL）10 mLを加え、1時間室温で攪拌した。この液を遠心分離し、上澄みの各種成分をイオンクロマトグラフィーで測定し吸着率を計算したところ、表21-1のような結果となった。SARが高い実施例5以外の3化合物については $\text{NH}_4^+$ 及び $\text{K}^+$ を吸着した。 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 及び $\text{Ca}^{2+}$ についてはいずれの化合物でも吸着率は低かった。

[0232] アルカリ金属・アンモニア

実施例4のゼオライトについて、アルカリ金属及びアンモニアの吸着試験を実施した。ゼオライト3 mgを精密に量り取り、陽イオン混合標準液III（関東化学、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ 及び $\text{K}^+$ : 100 mg/mL）0.5 mL及び精製水9.5 mLを加え、1時間室温で攪拌した。この液を遠心分離し、上澄みの各種成分をイオンクロマトグラフィーで測定し吸着率を計算したところ、表21-2のような結果となった。SARの高い実施例4のゼオライトは $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ 及び $\text{K}^+$ をほとんど吸着しなかった。

## [0233] アルカリ金属・アンモニア（TMA共存下）

実施例34及び70並びに比較例6の各ゼオライトについて、TMA共存下でのアルカリ金属及びアンモニアの吸着試験を実施した。1N塩酸を希釈して調製した0.1N塩酸水溶液50 mLにTMA塩酸塩 80 mgを精密に量り取り、よく振り混ぜて溶解させ、TMA標準液とした。ゼオライト3 mgを精密に量り取り、陽イオン混合標準液III（関東化学、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ 及び $\text{K}^+$ : 100 mg/mL）0.5 mL、精製水9.5 mL、TMA標準液50  $\mu\text{L}$ 加え、1時間室温で攪拌した。この液を遠心分離し、上澄みの各種成分をイオンクロマトグラフィーで測定し吸着率を計算したところ、表21-3のような結果となった。いずれの化合物もTMA共存下ではTMAを全量吸着し、TMA非共存下と比べて $\text{NH}_4^+$ 及び $\text{K}^+$ の吸着が減少した（表21-1参照）。

[0234] 各カチオンが水中からゼオライト細孔中へ吸着される過程で、脱水和される必要がある。水和熱は $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ \sim \text{NH}_4^+$ であり、この水和熱を代償できるだけの細孔内安定化エネルギーが無かったため、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ の吸着が弱かったと考えられる。また、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ は2価のカチオンであり、ゼオライト細孔中で静電相互作用により安定化されるためには、単位細孔内に複数酸点が存在する必要がある。本検討で用いたゼオライトのSAR比では単位細孔中に複数酸点が存在する割合は低く、2価カチオンの吸着には適していなかったと考えられる。また、本検討により、 $\text{NH}_4^+$ 及び $\text{K}^+$ の吸着よりもTMAの吸着が優先されることが分かった（表21-1及び表21-3参照）。

## [0235] [表21-1]

表21-1. アルカリ金属・アルカリ土類金属・アンモニアの吸着率

|       | SAR      | Li 吸着率 | Na 吸着率 | $\text{NH}_4$ 吸着率 | K 吸着率 | Mg 吸着率 | Ca 吸着率 |
|-------|----------|--------|--------|-------------------|-------|--------|--------|
| 比較例6  | 24.0     | 1.1%   | 0.0%   | 40.9%             | 40.1% | 0.1%   | 3.4%   |
| 実施例34 | 59.6     | 4.9%   | 0.2%   | 34.4%             | 28.5% | 2.6%   | 2.4%   |
| 実施例70 | 59.6     | 2.6%   | 1.5%   | 32.7%             | 25.8% | 0.0%   | 0.0%   |
| 実施例5  | 129000.0 | 0.0%   | 0.0%   | 0.0%              | 0.0%  | 0.0%   | 0.0%   |

## [0236]

## [表21-2]

表 2 1 - 2 . アルカリ金属・アンモニアの吸着率

|       | SAR   | Na 吸着率 | NH <sub>4</sub> 吸着率 | K 吸着率 |
|-------|-------|--------|---------------------|-------|
| 実施例 4 | 874.0 | 1.5%   | 3.3%                | 3.1%  |

## [0237] [表21-3]

表 2 1 - 3 . アルカリ金属・アンモニア・TMA の吸着率

|        | SAR  | Na 吸着率 | NH <sub>4</sub> 吸着率 | K 吸着率 | TMA 吸着率 |
|--------|------|--------|---------------------|-------|---------|
| 比較例 6  | 24.0 | 0.0%   | 8.6%                | 8.9%  | 100.0%  |
| 実施例 34 | 59.6 | 0.0%   | 2.3%                | 0.0%  | 100.0%  |
| 実施例 70 | 59.6 | 0.0%   | 0.2%                | 0.0%  | 100.0%  |

## [0238] 必須金属元素

実施例 5、34 及び 70 並びに比較例 6 の各ゼオライトについて、ヒトの必須金属元素の吸着試験を実施した。化合物 3 mg を精密に量り取り、1 mol/L 硝酸水溶液を精製水で 10 倍希釈することで調製した 0.1 mol/L 硝酸水溶液 9.25 mL、0.1 mol/L 硝酸コバルト (II) 水溶液 0.15 mL、0.1 mol/L 硝酸マンガン (II) 水溶液 0.14 mL、0.1 mol/L 硝酸亜鉛 (II) 水溶液 0.16 mL、0.1 mol/L 硝酸銅 (II) 水溶液 0.16 mL 及び 0.2 mol/L 硝酸鉄 (III) 水溶液 0.14 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。この液を遠心分離し、上澄み 1000  $\mu$ L に対して高純度硝酸 (60%) を添加、精製水で希釈することで 50 mL に定容した (HNO<sub>3</sub> 2%)。ICP-AES で各種成分を測定し、吸着率を計算したところ、表 2 2 のような結果となった。反応に用いた試薬を表 2 3 に記す。

## [0239] [表22]

表 2 2 . 必須金属元素の吸着率

|        | SAR      | Co 吸着率 | Mn 吸着率 | Zn 吸着率 | Cu 吸着率 | Fe 吸着率 |
|--------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 比較例 6  | 24.0     | 0.0%   | 0.0%   | 0.0%   | 0.1%   | 0.0%   |
| 実施例 34 | 59.6     | 0.0%   | 0.0%   | 0.0%   | 0.1%   | 0.0%   |
| 実施例 70 | 59.6     | 0.0%   | 0.0%   | 0.0%   | 0.7%   | 0.0%   |
| 実施例 5  | 129000.0 | 0.0%   | 0.0%   | 0.0%   | 0.0%   | 0.0%   |

## [0240]

[表23]

表 2 3

| 試薬名                    | 製品名              | 製品コード    | 販売元  |
|------------------------|------------------|----------|------|
| 1 mol/L 硝酸水溶液          | 1mol/L 硝酸(1N)    | 28583-08 | 関東化学 |
| 0.1 mol/L 硝酸コバルト(Ⅱ)水溶液 | コバルト標準液(Co 1000) | 08040-1B | 関東化学 |
| 0.1 mol/L 硝酸マンガン(Ⅱ)水溶液 | マンガン標準液(Mn 1000) | 25824-2B | 関東化学 |
| 0.1 mol/L 硝酸亜鉛(Ⅱ)水溶液   | 亜鉛標準液(Zn 1000)   | 48096-2B | 関東化学 |
| 0.1 mol/L 硝酸銅(Ⅱ)水溶液    | 銅標準液(Cu 1000)    | 08046-2B | 関東化学 |
| 0.2 mol/L 硝酸鉄(Ⅲ)水溶液    | 鉄標準液(Fe 1000)    | 20247-2B | 関東化学 |
| 高純度硝酸(60%)             | 硝酸 1.38          | GE00247  | 関東化学 |

## [0241] アミノ酸類

実施例5、実施例34、及び比較例6の各ゼオライトについて、下記2種のアミノ酸混合溶液を用いアミノ酸の吸着試験を実施した。

## [0242] アミノ酸混合標準液

ゼオライト3 mgを精密に量り取り、アミノ酸混合標準液、AN型(高濃度タイプ、富士フイルム和光純薬)1.0 mL、アミノ酸混合標準液、B型(高濃度タイプ、富士フイルム和光純薬)1.0 mL、リン酸buffer 8 mLを加え、室温で1時間攪拌した。この液を遠心分離し、上澄みを限外濾過(MWC0=10,000)し、膜通過液をアミノ酸分析に供した。

なお、アミノ酸混合標準液、AN型(高濃度タイプ)は、酸性、中性アミノ酸を含む25種のアミノ酸類の混合標準液であり、各成分の濃度は、L-アスパラギン酸、L-トレオニン、L-セリン、L-グルタミン酸、グリシン、L-アラニン、L-シトルリン、L-バリン、L-シスチン、L-メチオニン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-チロシン、L-フェニルアラニン、 $\beta$ -アラニン、DL-3-アミノイソ酪酸、L-ヒドロキシプロリン、及びL-プロリンを各2.5  $\mu\text{mol/mL}$ 含み、0-ホスホ-L-セリン、タウリン、0-ホスホエタノールアミン、DL-2-アミノ酪酸及びL-シスタチオンを各1.25  $\mu\text{mol/mL}$ 含み、サルコシンを6.25  $\mu\text{mol/mL}$ 含み、尿素を50  $\mu\text{mol/mL}$ 含む。また、アミノ酸混合標準液、B型(高濃度タイプ)は、塩基性アミノ酸3種を含む12種アミノ酸類の混合標準液であり、4-アミノ酪酸、エタノールアミン、塩化アンモニウム、5-ヒドロキシ-DL-リシン

、L-オルニチン、L-リシン、1-メチル-L-ヒスチジン、L-ヒスチジン、3-メチル-L-ヒスチジン、L-アンセリン、L-カルノシン、及びL-アルギニンを各2.5  $\mu\text{mol/mL}$ 含む。

[0243] 不安定アミノ酸混合液

ゼオライト3 mgを精密に量り取り、アミノ酸混合液（精製水1 mLあたりL-トリプトファン40.8  $\mu\text{g}$  (0.20  $\mu\text{mol}$ )、L-グルタミン29.2  $\mu\text{g}$  (0.20  $\mu\text{mol}$ )、L-アスパラギン26.4  $\mu\text{g}$  (0.20  $\mu\text{mol}$ )を含む) 10 mLを加え、室温で1時間攪拌した。この液を遠心分離し、上澄みを限外濾過(MWC0=10,000)し、膜通過液をアミノ酸分析に供した。用いた試薬を表24に記す。

[0244] [表24]

表24.

| 試薬名       | 製品名       | 製品コード | 販売元           |
|-----------|-----------|-------|---------------|
| L-トリプトファン | L-トリプトファン | T8941 | Sigma-Aldrich |
| L-グルタミン   | L-グルタミン   | G8540 | Sigma-Aldrich |
| L-アスパラギン  | L-アスパラギン  | A0884 | Sigma-Aldrich |

[0245] アミノ酸分析は、高速アミノ酸分析計 L-8900（日立ハイテック）を用い、ニンヒドリン発色法（ポストラベル法）で実施した。アミノ酸混合標準液，A型0.8 mL及びアミノ酸混合標準液，B型0.8 mLを混合し、精製水で10 mLに定容した標準液を用いて検量線を作成した後、上記膜透過液を10  $\mu\text{L}$ 注入し、ピーク面積から一点検量線にて膜透過液中の各種アミノ酸濃度を求め、吸着率を計算した。

[0246] タンパク質構成アミノ酸及び非タンパク質構成アミノ酸類の吸着率について、それぞれ表25及び表26に示した。

実施例5のシリカライトに関しては、全てのタンパク質構成アミノ酸を吸着せず、実施例34のゼオライトに関しては、L-アスパラギン、L-グルタミンを除き、蛋白質構成アミノ酸の吸着は起こらなかった。比較例6のゼオライトに関しては、塩基性アミノ酸のL-リシンやL-アルギニンの吸着が観測された。比較例6は実施例34と比較して外表面積が大きく且つSARが低いため、外表面酸点への塩基性アミノ酸の吸着が起こり易かったと考えられる。非

タンパク質構成アミノ酸類については、4-アミノ酪酸やエタノールアミンの吸着が実施例34に関して観測された。いずれも直鎖アルキルからなる一級アミンであり、分子の最小径から考えるとゼオライト細孔内部に侵入可能であるため、表面吸着のみならず内部吸着された可能性がある。その他の非タンパク質構成アミノ酸類は分子サイズによらずほとんど吸着されなかった。いずれも水溶性の高い化合物であり、疎水性のゼオライト細孔内よりも水和された状態がより安定だったと考えられる。特に尿素は、生体消化管内に多く存在し、且つ細孔サイズよりも小さな分子のため、アミン類のゼオライトへの吸着を競合的に阻害する懸念があったが、本検討において吸着されなかった。本検討に用いたゼオライトが生体内で薬効を示す上で重要な選択性が確認されたと言える。

[0247]

[表25]

表 2 5 . タンパク質構成アミノ酸の吸着率

| <div>ゼオライト<br/>(SAR)</div> <div>アミノ酸</div> | 比較例 6<br>(24. 0) | 実施例 34<br>(59. 6) | 実施例 5<br>(129000. 0) |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|----------------------|
| L-アスパラギン酸                                  | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-トレオニン                                    | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-セリン                                      | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-グルタミン酸                                   | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| グリシン                                       | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-アラニン                                     | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-バリン                                      | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-シスチン                                     | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-メチオニン                                    | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-イソロイシン                                   | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-ロイシン                                     | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-チロシン                                     | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-フェニルアラニン                                 | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-リシン                                      | 2. 1             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-ヒスチジン                                    | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-アルギニン                                    | 10. 6            | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-プロリン                                     | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-アスパラギン                                   | 17. 8            | 7. 7              | 0. 0                 |
| L-グルタミン                                    | 38. 5            | 39. 2             | 0. 0                 |
| L-トリプトファン                                  | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |

(単位 : %)

[0248]

[表26]

表 2 6. 非タンパク質構成アミノ酸類の吸着率

| ゼオライト<br>(SAR)<br>アミノ酸類 | 比較例 6<br>(24. 0) | 実施例 34<br>(59. 6) | 実施例 5<br>(129000. 0) |
|-------------------------|------------------|-------------------|----------------------|
| 0-ホスホ-L-セリン             | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| タウリン                    | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| 0-ホスホエタノールアミン           | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| 尿素                      | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| サルコシン                   | 1. 2             | 2. 2              | 0. 0                 |
| L-シトルリン                 | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| DL-2-アミノ酪酸              | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| $\beta$ -アラニン           | 2. 8             | 1. 4              | 0. 0                 |
| DL-3-アミノイソ酪酸            | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| 4-アミノ酪酸                 | 14. 3            | 9. 1              | 0. 0                 |
| エタノールアミン                | 0. 0             | 9. 1              | 0. 0                 |
| 5-ヒドロキシ-DL-リシン          | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-オルニチン                 | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| 1-メチル-L-ヒスチジン           | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| 3-メチル-L-ヒスチジン           | 0. 4             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-アンセリン                 | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-カルノシン                 | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |
| L-ヒドロキシプロリン             | 0. 0             | 0. 0              | 0. 0                 |

(単位：%)

## [0249] ビタミン

実施例 3 4、実施例 7 0、及び比較例 6 の各ゼオライトについて、ビタミンの吸着試験を実施した。ゼオライト 3 mg を精密に量り取り、精製水 10 mL を加えた。ゼオライトの懸濁液に対し、ビタミン 25  $\mu\text{mol}$  を精製水 1.0 mL に溶解した水溶液を 100  $\mu\text{L}$  加え、室温で 1 時間攪拌した。この液を遠心分離し、上澄みのビタミン濃度を LC-UV (検出波長 210 nm) で測定したところ、表 2 7 のような結果となった。用いた試薬を表 2 8 に記す。なお、各ビタミンは混合することなく、一種類ずつ単独で吸着試験・分析を行った。

[0250] 脂溶性ビタミン (VA、VD<sub>3</sub>、VE 及び VK<sub>1</sub>) においては、VK<sub>1</sub> の吸着率が 50% 程度であったことを除き、VA、VD<sub>3</sub> 及び VE の吸着率は 15% 以下であった。脂溶性ビタミンはいずれも分子サイズが大きく、MFI 型ゼオライト細孔内に侵入する

ことは考えられないため、表面吸着によるものと考えられる。比較例 6 よりも実施例 3 4 の方が SAR が高いため外表面の脂溶性が高く、実施例 7 0 は表面処理された分、さらに外表面の脂溶性が高くなっていると考えられる。これらの外表面の脂溶性を反映して、脂溶性ビタミンの吸着率が高くなっていることがわかる。

水溶性ビタミン (VB1、VB3、VB5、VB6、VB12、VC) の内、VB1、VB5、VB6 (3 種)、VB12 はいずれのゼオライトにもほとんど吸着されなかった (最大で 10 % 程度)。その一方で水溶性ビタミンの VC は 10 ~ 30 % 程度吸着され、VB3 (2 種) は 40 ~ 60 % 程度吸着された。VC は水酸基を多く持ちゼオライト外表面のシラノールとの多点の水素結合により表面吸着していると想定され、外表面積が小さい実施例 3 4 よりも外表面積が大きい比較例 6 で吸着率が高くなったと考えられる。また、VC は酸性化合物であるため、外表面酸点の残る実施例 3 4 よりも、表面処理を施すことで外表面酸点を少なくした実施例 7 0 で表面吸着がより起こりやすくなったと考えられる。VB3 に関しては、第 3 級アミンであるピリジン構造を有しており、アニオン性フレームワークを有するゼオライト細孔内で安定化されやすいと考えられる。VB6 でも同じくピリジン構造を有するが、ピリジン上の置換基が多く、サイズの的に細孔内への吸着が起こらなかったと考えられる。その他の吸着されにくい水溶性ビタミンは、吸着されやすい水溶性ビタミンと比較して分子サイズが大きいためゼオライト細孔内部へ侵入できず、また、水溶性が高いため水和状態で安定に存在したのだと考えられる。VB3 (2 種) のような、置換基数が少ない、又はサイズの小さい複素環式アミンの吸着・除去や徐放性製剤や放出制御製剤のキャリアーとして、実施例のゼオライトを応用する可能性が示された。

[0251]

[表27]

表 2 7 . ビタミンの吸着率

| <div>ゼオライト<br/>(SAR)</div> <div>ビタミン</div> | 比較例 6<br>(24. 0) | 実施例 34<br>(59. 6) | 実施例 70<br>(59. 6) |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| VA                                         | 1. 2             | 9. 1              | 12. 2             |
| VB1                                        | 2. 5             | 0. 8              | 0. 0              |
| VB2                                        | 4. 2             | 1. 8              | 8. 0              |
| VB3 (nicotinic acid)                       | 58. 8            | 57. 6             | 42. 8             |
| VB3 (nicotinamide)                         | 51. 4            | 49. 4             | 37. 0             |
| VB5                                        | 10. 5            | 9. 5              | 1. 9              |
| VB6 (pyridoxamine)                         | 4. 5             | 1. 7              | 0. 1              |
| VB6 (pyridoxal)                            | 3. 6             | 0. 0              | 0. 0              |
| VB6 (pyridoxine)                           | 2. 1             | 0. 0              | 0. 0              |
| VB7                                        | 4. 4             | 0. 0              | 0. 0              |
| VB9                                        | 5. 1             | 0. 0              | 0. 0              |
| VB12                                       | 1. 4             | 3. 1              | 3. 8              |
| VC                                         | 23. 2            | 10. 8             | 29. 9             |
| VD3                                        | 0. 5             | 8. 8              | 14. 4             |
| VE                                         | 2. 3             | 4. 5              | 2. 0              |
| VK1                                        | 50. 2            | 49. 2             | 47. 2             |

(単位 : %)

[0252]

[表28]

表28. ビタミン吸着試験に用いた試薬

| 試薬名                     | 製品名                                      | 製品コード       | 販売元           |
|-------------------------|------------------------------------------|-------------|---------------|
| VA                      | Retinol                                  | R7632-100MG | Sigma-Aldrich |
| VB1                     | Thiamin Hydrochloride                    | 201-00852   | 富士フイルム和光純薬    |
| VB2                     | Riboflavin Standard                      | 182-01611   | 富士フイルム和光純薬    |
| VB3<br>(nicotinic acid) | Nicotinic Acid                           | N0082       | 東京化成工業        |
| VB3 (nicotinamide)      | Nicotinamide                             | 24317-72    | ナカライテスク       |
| VB5                     | Calcium (+)-Pantothenate                 | 031-14161   | 富士フイルム和光純薬    |
| VB6 (pyridoxamine)      | Pyridoxamine Dihydrochloride<br>Standard | 162-20051   | 富士フイルム和光純薬    |
| VB6 (pyridoxal)         | Pyridoxal Hydrochloride Standard         | 165-20041   | 富士フイルム和光純薬    |
| VB6 (pyridoxine)        | Pyridoxine Hydrochloride                 | 165-05401   | 富士フイルム和光純薬    |
| VB7                     | Biotin                                   | B0463       | 東京化成工業        |
| VB9                     | Folic Acid Standard                      | 062-06161   | 富士フイルム和光純薬    |
| VB12                    | Vitamin B12                              | C0449       | 東京化成工業        |
| VC                      | L(+)-Ascorbic Acid Standard              | 011-16641   | 富士フイルム和光純薬    |
| VD3                     | Cholecalciferol                          | C0314       | 東京化成工業        |
| VE                      | D- $\alpha$ -Tocopherol                  | T2309       | 東京化成工業        |
| VK1                     | Vitamin K1                               | 221-00371   | 富士フイルム和光純薬    |

## [0253] 短鎖脂肪酸

実施例5、実施例34、実施例70、及び比較例6の各ゼオライトについて、短鎖脂肪酸の吸着試験を実施した。ゼオライト3 mgに精密に量り取り、精製水9.44 mLを加えた。さらに酢酸、プロピオン酸及び酪酸の各成分が2.5  $\mu$ molになるような量としてそれぞれ0.143 mL、0.187 mL及び0.229 mLを加えた。この液にスターラーバーを加えて1時間攪拌した。スターラーバーを取り除いた後、遠心分離した。遠心分離後、精製水で10000倍希釈した液につき、イオンクロマトグラフィーで測定した。用いた試薬を表29に記す。

[0254] いずれのゼオライトにおいても短鎖脂肪酸を吸着しなかった。水溶液中で解離し共役塩基のアニオンを生じる短鎖脂肪酸は、アニオン性のフレームワークから成るゼオライトとは静電相互作用による安定化は起こらないため、ゼオライト内に吸着されなかったと考えられる。短鎖脂肪酸は生体消化管内に多く存在し、且つゼオライト細孔に入り得るサイズの分子のため、アミン類のゼオライトへの吸着を競合的に阻害する懸念があった。本検討で、ゼオ

ライトが生体内で薬効を示す上で重要な選択性が確認されたと言える。

[0255] [表29]

表29. 短鎖脂肪酸吸着試験に用いた試薬

| 試薬名    | 製品名          | 製品コード     | 販売元        |
|--------|--------------|-----------|------------|
| 酢酸     | 酢酸           | 018-20061 | 富士フイルム和光純薬 |
| プロピオン酸 | プロピオン酸       | 169-04723 | 富士フイルム和光純薬 |
| 酪酸     | Butyric Acid | B0754     | 東京化成工業     |

[0256] 併用薬

本実施例の無機多孔体経口組成物と併用される可能性のある薬剤（以下、併用薬と記す）について、実施例34、70及び79の各ゼオライトを用いて吸着試験を実施した。ゼオライト3 mgを精密に量り取り、精製水9.9 mLを加えた。ゼオライトの懸濁液に対し、併用薬25  $\mu\text{mol}$ をDMSO 1.0 mLに溶解したDMSO溶液を100  $\mu\text{L}$ 加え、室温で1時間攪拌した。この液を遠心分離し、上澄み中の併用薬濃度をLC-MS/MSで測定し吸着率（上澄み中併用薬濃度を初期濃度250  $\mu\text{mol/L}$ で除した値を1から引いた値を百分率で示した。また、負の値となったものは0と表記した）を計算したところ、表30のような結果となった。用いた試薬を表31に記す。なお、カルベジロール及びミコナゾールについては、ゼオライトを精製水に懸濁後、1N塩酸を10  $\mu\text{L}$ 添加することで、塩基性化合物であるカルベジロール及びミコナゾールの溶解度を高めた（併用薬のDMSO溶液を加えた直後の溶液中pHは6~7を示した）。なお、各併用薬は混合することなく、一種類ずつ単独で吸着試験・分析を行った。

[0257] その結果、酸性化合物についてはいずれもほとんど吸着されなかった（吸着率<4%）。MFIゼオライトにp-キシレンが吸着することは知られているが、同様のp-置換ベンゼン構造を持ち分子サイズ的には吸着が起こり得るアセトアミノフェンやアクタリットであっても水中からの吸着はほとんど起こらなかった。短鎖脂肪酸と同様の理由で酸性化合物はゼオライトへの内部吸着が不利であったと考えられる。

[0258] 中性化合物のピルフェニドン及びクロラムフェニコールはいずれも全く吸着されず、ラクツロースの吸着率も低かった。中性化合物は表面酸点との静

電相互作用がないため、塩基性化合物と比較すると吸着が起こりにくいと考えられる。ラクツロースは水酸基を多く有するため、ゼオライト外表面のシラノールと多点の水素結合により弱いながらも表面吸着が起こった可能性が考えられる。

[0259] 塩基性化合物については一部の化合物で弱い吸着が確認された。メトホルミンは分子サイズが小さい塩基性化合物のため、一部ゼオライト内に吸着されたと考えられる。この時、表面処理した実施例 72 及び 80 は表面処理していない実施例 34 よりもメトホルミンの吸着率が下がった。表面処理により外表面の酸点へのメトホルミンの吸着は一部防がれたと考えられる。その他の弱い吸着が確認された併用薬（ミルタザピン、オndanセトロン、リンコマイシン、オセルタミビル、カルベジロール）については、分子サイズが MF1 ゼオライトの細孔径を超えと考えられるため、内部吸着ではなく表面吸着によるものと考えられる。

[0260]

[表30]

表 30. 併用薬の吸着率

| 併用薬    |            | フリー体<br>分子量 | pKa  | 共役酸<br>の pKa | ゼオライトへの吸着率<br>(%) |           |           |
|--------|------------|-------------|------|--------------|-------------------|-----------|-----------|
|        |            |             |      |              | 実施例<br>34         | 実施例<br>70 | 実施例<br>79 |
| 酸性化合物  | アクタリット     | 193.20      | 3.94 | —            | 0.8               | 0.0       | 0.0       |
|        | アロプリノール    | 136.11      | 9.50 | —            | 0.0               | 2.4       | 3.6       |
|        | アセトアミノフェン  | 151.16      | 9.50 | —            | 0.0               | 3.6       | 1.2       |
| 中性化合物  | ビルフェニドン    | 185.22      | —    | —            | 0.0               | 0.0       | 0.0       |
|        | クロラムフェニコール | 323.13      | —    | —            | 0.0               | 0.0       | 0.0       |
|        | ラクツロース     | 342.30      | —    | —            | 10.4              | 10.4      | 2.0       |
| 塩基性化合物 | メトロニダゾール   | 171.15      | —    | 2.6          | 9.2               | 10.0      | 8.4       |
|        | ミルタザピン     | 265.35      | —    | 3.71         | 27.2              | 17.6      | 21.6      |
|        | ミコナゾール     | 416.13      | —    | 5.65         | 0.0               | 0.0       | 0.0       |
|        | ミグリトール     | 207.22      | —    | 5.9          | 0.0               | 0.8       | 4.8       |
|        | カルバマゼピン    | 236.27      | —    | 7            | 0.4               | 0.0       | 1.6       |
|        | オンダンセトロン   | 293.36      | —    | 7.4          | 26.4              | 24.8      | 30.0      |
|        | リンコマイシン    | 406.54      | —    | 7.6          | 17.2              | 14.8      | 16.4      |
|        | オセルタミビル    | 312.41      | —    | 7.75         | 12.8              | 15.6      | 6.8       |
|        | カルベジロール    | 406.48      | —    | 7.8          | 11.2              | 0.0       | 4.4       |
|        | メマンチン      | 179.30      | —    | 10.58        | 0.0               | 0.0       | 0.0       |
|        | メトホルミン     | 129.16      | —    | 12.4         | 30.8              | 14.8      | 16.4      |

[0261]

[表31]

表 3 1. 併用薬吸着試験に用いた試薬

| 試薬名        | 製品名                                           | 製品コード     | 販売元        |
|------------|-----------------------------------------------|-----------|------------|
| アクタリット     | Actarit                                       | A2793     | 東京化成工業     |
| アロプリノール    | Allopurinol                                   | 011-12501 | 富士フイルム和光純薬 |
| アセトアミノフェン  | Acetaminophen Standard                        | 015-22651 | 富士フイルム和光純薬 |
| ビルフェニドン    | Pirfenidone                                   | P1871     | 東京化成工業     |
| クロラムフェニコール | Chloramphenicol Standard                      | 037-19641 | 富士フイルム和光純薬 |
| ラクツロース     | Lactulose                                     | L0140     | 東京化成工業     |
| メトロニダゾール   | Metronidazole Standard                        | 139-14931 | 富士フイルム和光純薬 |
| ミルタザピン     | Mirtazapine                                   | M2151     | 東京化成工業     |
| ミコナゾール     | Miconazole Nitrate                            | 134-12661 | 富士フイルム和光純薬 |
| ミグリトール     | Miglitol                                      | M2302     | 東京化成工業     |
| カルバマゼピン    | Carbamazepine Standard                        | 036-21441 | 富士フイルム和光純薬 |
| オndanセトロン  | Ondansetron Hydrochloride Dihydrate           | 00407     | 東京化成工業     |
| リンコマイシン    | Lincomycin Hydrochloride Monohydrate Standard | 121-05781 | 富士フイルム和光純薬 |
| オセルタミビル    | Oseltamivir Phosphate                         | 153-03441 | 富士フイルム和光純薬 |
| カルベジロール    | Carvedilol                                    | C2260     | 東京化成工業     |
| メマンチン      | 3, 5-Dimethyl-1-adamantanamine Hydrochloride  | D3608     | 東京化成工業     |
| メトホルミン     | 1, 1-Dimethylbiguanide Hydrochloride          | 320-22391 | 富士フイルム和光純薬 |

## [0262] TMA前駆体

実施例 3 4、実施例 7 0 及び比較例 6 の各ゼオライトについて、TMA前駆体の吸着試験を実施した。ゼオライト 3 mgを精密に量り取り、精製水 10 mLを加えた。ゼオライトの懸濁液に対し、ベタイン（トリメチルグリシン）又はカルニチン 25  $\mu\text{mol}$ を精製水 1.0 mLに溶解した水溶液を 100  $\mu\text{L}$ 加え、室温で 1 時間攪拌した。この液を遠心分離し、上澄みのベタイン又はカルニチン濃度を LC-CAD (Charged Aerosol Detector; 荷電化粒子検出器) で測定したところ、表 3 2 のような結果となった。

[0263] ベタインに関しては、いずれのゼオライトも吸着を示したが、カルニチンに関しては、実施例 3 4 では吸着されなかった。ベタインに関してはコリンとほぼ同じ分子サイズであり、内部吸着が起こっていると考えられる。一方

カルニチンはベタインやコリンよりも大きな分子サイズであり、内部吸着は起こりくいと考えられる。比較例 6 に関しては、実施例 34 及び 70 と比較してベタイン・カルニチンの吸着量が多かった。比較例 6 は実施例 34 及び 70 と比較して外表面積が大きく且つ SAR が低いため、外表面への塩基性物質の吸着が起こりやすくなっているものと考えられる。用いた試薬を表 33 に記す。

[0264] ベタイン及びカルニチンはコリンと同じく TMA 前駆体であり栄養素としても知られる。消化管内で菌により分解され TMA を生じるため、これらの TMA 前駆体を吸着・放出することは TMA の吸収量に影響を及ぼす。コリンと同様に、ゼオライトがこれら TMA 前駆体の大腸送達物質として働く懸念があるため、吸着しないことが望ましい。本試験では、実施例 34 及び 70 に関して、ベタイン・カルニチンの吸着は弱いことが確認された。in vitro 吸着試験のように TMA 共存下で試験を実施していないので、TMA 存在下で吸着試験を行えば、競合が起こり、ベタイン・カルニチンの吸着率はより下がると考えられる。

なお、同じく TMA 前駆体として知られる TMAO は、ベタイン・カルニチンのように塩基性構造を持たず、親水性が高いため、水中でゼオライトへの吸着が起こらないのは自明と考え、吸着試験を行わなかった。

[0265] [表 32]

表 32. TMA 前駆体の吸着率

| ゼオライト<br>(SAR) | 比較例 6<br>(24.0) | 実施例 34<br>(59.6) | 実施例 70<br>(59.6) |
|----------------|-----------------|------------------|------------------|
| TMA 前駆体        |                 |                  |                  |
| ベタイン           | 38.9            | 11.7             | 10.5             |
| カルニチン          | 23.9            | 0.0              | 4.6              |

(単位：%)

[0266] [表 33]

表 33. TMA 前駆体吸着試験に用いた試薬

| 試薬名   | 製品名                       | 製品コード     | 販売元           |
|-------|---------------------------|-----------|---------------|
| ベタイン  | Betaine                   | 023-10862 | 富士フイルム和光純薬    |
| カルニチン | L-Carnitine hydrochloride | C0283-1G  | Sigma-Aldrich |

## [0267] セロトニン

実施例34、実施例70及び比較例6の各ゼオライトについて、セロトニンの吸着試験を実施した。ゼオライト3 mgを精密に量り取り、精製水10 mLを加えた。ゼオライトの懸濁液に対し、セロトニン（5-Hydroxytryptamin、富士フイルム和光純薬）25  $\mu\text{mol}$ を精製水 1.0 mLに溶解した水溶液を100  $\mu\text{L}$ 加え、室温で1時間攪拌した。この液を遠心分離し、上澄みのセロトニン濃度をLC-CADで測定したところ、表34のような結果となった。

[0268] 比較例6のみ少量の吸着が観測された。外表面積の大きい比較例6に対してセロトニンが表面吸着したものと考えられる。セロトニンは消化管内に存在する生理活性物質であり、吸着した場合に消化管運動やその他セロトニンが関連する生体反応に影響を及ぼす懸念があるが、本試験で、MFI型ゼオライトにはほとんど吸着されない事が示唆された。

## [0269] [表34]

表34. セロトニンの吸着率

| ゼオライト<br>(SAR) | 比較例6<br>(24.0) | 実施例34<br>(59.6) | 実施例70<br>(59.6) |
|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| セロトニン吸着率       | 3.8            | 0.0             | 0.0             |

(単位：%)

## [0270] 参考例

以下、上記実施例で評価に使用した実施例及び比較例のゼオライトの入手方法及び合成法並びにゼオライトの物性測定法を示す。

## [0271] [実施例1～3、比較例1～14]

表35に実施例1～3及び比較例1～14の化合物由来を記す。実施例1、実施例3及び比較例1～14については、市販品を購入してそのまま使用した。実施例2については、購入したゼオライトを空気流通下で500℃、4時間にわたり焼成することによりアンモニア型からプロトン型に変換した。

## [0272]

[表35]

表 3 5. 購入化合物

|        | 骨格<br>コード | カウンター<br>カチオン   | SAR    | 製品名（製品コード）                                 | 販売元            |
|--------|-----------|-----------------|--------|--------------------------------------------|----------------|
| 比較例 1  | —         | —               | —      | Charcoal, Activated, Powder<br>(037-02115) | 富士フイルム<br>和光純薬 |
| 比較例 2  | —         | —               | —      | Lokelma®                                   | Astrazeneca    |
| 比較例 3  | HEU       | Na, K, Ca       | 6.0    | Clinoptilolite (SiC2433.0)                 | GELEST         |
| 比較例 4  | LTA       | Na              | 2.0    | モレキュラーシーブ 4A パウダー                          | ユニオン昭和         |
| 比較例 5  | LTA       | Na              | 2.6    | Molecular Sieves 4A 1/16<br>(137-06085)    | 富士フイルム<br>和光純薬 |
| 実施例 1  | FER       | K               | 18.0   | HSZ-700 (720K0A)                           | 東ソー            |
| 比較例 6  | MFI       | H               | 24.0   | HSZ-800 (822H0A)                           | 東ソー            |
| 実施例 2  | MFI       | H               | 1000.0 | CP-7123                                    | Zeolyst        |
| 実施例 3  | MFI       | H               | 1600.0 | H-SiV3000                                  | ユニオン昭和         |
| 比較例 7  | Beta      | NH <sub>4</sub> | 25.0   | Zeolite beta, ammonium (45873)             | Alfa Aesar     |
| 比較例 8  | Beta      | H               | 40.0   | HSZ-900 (940H0A)                           | 東ソー            |
| 比較例 9  | MOR       | NH <sub>4</sub> | 20.0   | Zeolite mordenite, ammonium<br>(45877)     | Alfa Aesar     |
| 比較例 10 | MOR       | H               | 30.0   | HSZ-600 (660H0A)                           | 東ソー            |
| 比較例 11 | FAU       | Na              | 6.0    | HSZ-300 (320NAA)                           | 東ソー            |
| 比較例 12 | FAU       | H               | 30.0   | CBV-720                                    | Zeolyst        |
| 比較例 13 | FAU       | H               | 60.0   | CBV-760                                    | Zeolyst        |
| 比較例 14 | FAU       | H               | 2000.0 | ABSCENTS 2000                              | ユニオン昭和         |

[0273] なお、表 3 5 中の各項目は、それぞれ以下のものを示す。

骨格コード：本実施例で用いたゼオライトの骨格コードであり、IZA (International Zeolite Association) が定めるゼオライトの骨格構造を規定するコードに準ずる

カウンターカチオン：本実施例で用いたゼオライトのカウンターカチオン

SAR：本実施例で用いたゼオライトのAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>に対するSiO<sub>2</sub>のモル比

製品名（製品コード）：本実施例で用いた化合物の製品名。括弧内は製品コード

販売元：本実施例で用いた化合物の販売元

[0274] [比較例 1 5 の合成法]

[水熱合成・有機構造規定剤の焼成]

容器に水酸化ナトリウム (NaOH) 顆粒4.5 g、水酸化カリウム (KOH) 顆粒3.8 g、有機構造規定剤 (Organic Structure Directing Agent; 以下、OSDAと記す) としてセイケム製の25質量%N,N,N-トリメチル-1-アダマンチルアンモニウムヒドロキシド (TMAdaOH) 水溶液66.6 g、脱塩水195 g、水酸化アルミニウムとして協和化学工業製の「キョーワード200S (アルミナ含有量53.5質量%)」7.1 g、シリカとして日揮触媒化成製のコロイダルシリカ「カタロイドSI-30」225 gを順次加えた。得られた混合物の組成及びモル比は $\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3 : \text{NaOH} : \text{KOH} : \text{TMAdaOH} : \text{H}_2\text{O} = 1.0 : 0.033 : 0.1 : 0.06 : 0.07 : 20$ であった。これらの原料をよく混合した後、得られた混合物を耐圧容器に入れ、100 rpmの回転条件下、160℃で48時間にわたり水熱合成を行い、得られたゲルを吸引濾過及び脱塩水によって洗浄した後、100℃、8時間以上加熱することにより乾燥させた (以下、乾燥操作は特に指定しない限り、本条件で行った)。得られた粉末を空気流通下で、550℃、6時間にわたり焼成することにより、粉末からOSDAを除去した。

[0275] [イオン交換・焼成]

硝酸アンモニウム及び脱塩水から調製した1 mol/L硝酸アンモニウム水溶液に対して、OSDAを除去した粉末を10質量%で分散させ、80℃で2時間アンモニウムイオン交換を行い、吸引濾過及び脱塩水で洗浄した。その後、前記のイオン交換と洗浄を更に繰り返し2回行った。さらにイオン交換した粉末を乾燥させた後に、空気流通下で500℃、4時間にわたり焼成することにより、プロトン型のゼオライトを得た。

[0276] [比較例16の合成法]

容器に水酸化ナトリウム顆粒1.0 g、OSDAとしてセイケム製の18質量%1,1'-(1,4-ブタンジイル)ビス(1-アゾニア-4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン)・ジヒドロキシド (Dab-4) 水溶液8.7 g、脱塩水8 g、水酸化アルミニウムとして「キョーワード200S」0.94 g、シリカとして「スノーテックス40」7.5 g、種晶として比較例15で合成したCHA型ゼオライト0.15 gを順次加えた。得られた混合物の組成及びモル比は $\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3 : \text{NaOH} : \text{Dab-4} : \text{H}_2\text{O} = 1.0 : 0.1 : 0$

.5 : 0.1 : 22であった。これらの原料をよく混合した後、得られた混合物を耐圧容器に入れ、静置条件下、140℃のオーブンで120時間にわたり水熱合成を行い、得られたゲルを吸引濾過及び脱塩水によって洗浄した後に乾燥した。得られた粉末を空気流通下で、550℃、6時間にわたり焼成することにより、粉末からOSDAを除去した。さらに、比較例15の[イオン交換・焼成]の操作を行い、プロトン型のゼオライトを得た。

[0277] [比較例17の合成法]

容器に水酸化ナトリウム顆粒0.772 g、OSDAとしてセイケム製の35質量%N,N-ジメチル-3,5-ジメチルピペリジニウムヒドロキシド (DMDMPIOH) 水溶液2.262 g、脱塩水9.9 g、水酸化アルミニウムとして「キョーワード200S」0.726 g、シリカとして「スノーテックス40」7.454 g、種晶として比較例15で合成したCHA型ゼオライト0.300 gを順次加えた。得られた混合物の組成及びモル比は $\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3 : \text{NaOH} : \text{DMDMPIOH} : \text{H}_2\text{O} = 1.0 : 0.013 : 0.4 : 0.1 : 17.5$ であった。これらの原料をよく混合した後、得られた混合物を耐圧容器に入れ、15 rpmの回転条件下、180℃のオーブンで24時間にわたり水熱合成を行い、得られたゲルを吸引濾過及び脱塩水によって洗浄した後に乾燥した。得られた粉末を空気流通下で、600℃、6時間にわたり焼成することにより、粉末からOSDAを除去した。さらに、比較例15の[イオン交換・焼成]の操作を行い、プロトン型のゼオライトを得た。

[0278] [比較例18の合成法]

容器に水酸化ナトリウム顆粒1.135 g、OSDAとして東京化成工業製のヘキサメチレンイミン (HMI) 4.959 g、脱塩水63.2 g、水酸化アルミニウムとして「キョーワード200S」0.944 g、シリカとして「スノーテックス40」14.908 gを順次加えた。得られた混合物の組成及びモル比は $\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3 : \text{NaOH} : \text{HMI} : \text{H}_2\text{O} = 1.0 : 0.033 : 0.3 : 0.5 : 40$ であった。これらの原料をよく混合した後、得られた混合物を耐圧容器に入れ、静置条件下、150℃のオーブンで144時間にわたり水熱合成を行い、得られたゲルを吸引濾過及び脱塩水によって洗浄した後に乾燥した。得られた粉末を空気流通下で、550℃、6時間にわたり焼成

することにより、粉末からOSDAを除去した。さらに、比較例 15 の[イオン交換・焼成]の操作を行い、プロトン型のゼオライトを得た。

[0279] [比較例 19 の合成法]

比較例 19 において、原料混合物の組成及びモル比を $\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3 : \text{NaOH} : \text{H}_2\text{O} = 1.0 : 0.02 : 0.3 : 0.5 : 40$ に変更した以外は、比較例 18 の合成法と同様の手順にてゼオライトの合成を行った。

[0280] [比較例 20 の合成法]

容器に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液7.750 g、OSDAとして東京化成工業製の40質量%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド (TBAOH) 水溶液6.487 g、脱塩水15.9 g、水酸化アルミニウムとして「キョーワード200S」0.629 g、シリカとして「スノーテックス40」14.908 gを順次加えた。得られた混合物の組成及びモル比は $\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3 : \text{NaOH} : \text{TBAOH} : \text{H}_2\text{O} = 1.0 : 0.033 : 0.1 : 0.1 : 20$ であった。これらの原料をよく混合した後、得られた混合物を耐圧容器に入れ、15 rpmの回転条件下、175℃のオーブンで72時間にわたり水熱合成を行い、得られたゲルを吸引濾過及び脱塩水によって洗浄した後に乾燥した。得られた粉末を空気流通下で、550℃、6時間にわたり焼成することにより、粉末からOSDAを除去した。さらに、比較例 15 の[イオン交換・焼成]の操作を行い、プロトン型のゼオライトを得た。

[0281] [比較例 21 の合成法]

比較例 21 において、原料混合物の組成及びモル比を $\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3 : \text{NaOH} : \text{TBAOH} : \text{H}_2\text{O} = 1.0 : 0.02 : 0.1 : 0.1 : 20$ に変更した以外は、比較例 20 と同様の手順にてゼオライトの合成を行った。

[0282] [比較例 15 ～ 21]

比較例 15 ～ 21 のゼオライトについて、骨格コード及びSARを表 36 にまとめた。ゼオライト骨格については、XRPDの回折パターンを確認することで特定した。いずれのゼオライトもカウンターカチオンはプロトンである。

[0283]

[表36]

表 3 6

|        | 骨格<br>コード | SAR  |
|--------|-----------|------|
| 比較例 15 | CHA       | 20.0 |
| 比較例 16 | AFX       | 7.0  |
| 比較例 17 | AEI       | 10.0 |
| 比較例 18 | MWW       | 20.9 |
| 比較例 19 | MWW       | 31.4 |
| 比較例 20 | MEL       | 26.5 |
| 比較例 21 | MEL       | 43.0 |

## [0284] [実施例 4 ～ 6 4 及び比較例 2 2 の合成法]

実施例 4 ～ 3 4、実施例 3 7 ～ 6 4 及び比較例 2 2 において、使用原料、仕込み量、水熱合成条件、攪拌方法及び後処理を表 3 7 － 1、表 3 7 － 2、表 3 7 － 3 に示す通り変更した以外は以下と同様の手順にてゼオライトの合成を行った。いずれのゼオライトも、XRPDにおいてMFI型ゼオライトの回折パターンを示した。

容器に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液、構造規定剤 (Structure Directing Agent ; 以下、SDAと記す) を0～2種類、脱塩水、アルミニウム (Al) 源、ケイ素 (Si) 源、種結晶を順次加えた。これらの原料をよく混合した後、得られた混合物を耐圧容器に入れ、水熱合成を行った。その後、得られたゲルを吸引濾過し、脱塩水を用いてよく洗浄した後、空気雰囲気下で100℃、8時間以上加熱することにより乾燥させた。得られたゼオライト粉末に対して、後処理を行った。

## [0285]

[表37-1]

表 37-1. MFI 型ゼオライト合成条件

| 試料     | Si 源       | Si 量 | Al 源        | 仕込み SAR | Na 量 | SDR1                            | SDA1 量 | SDA2 | SDR2 量 | ED2 量 | 凝結 品 | 凝結品 SAR | 凝結品 量 | 水熱合成温度 | 水熱合成時間 | 攪拌速度 | 容器  | 後処理             |
|--------|------------|------|-------------|---------|------|---------------------------------|--------|------|--------|-------|------|---------|-------|--------|--------|------|-----|-----------------|
| 実施例 4  | TEOS       | 0.05 | キョーワード 200s | 1000    | 0    | TPA <sup>+</sup> OH             | 0.2    | -    | -      | 100   | -    | -       | 0     | 150    | 5      | 15   | 0.2 | SDA 除去          |
| 実施例 5  | TEOS       | 0.05 | -           | ∞       | 0    | TPA <sup>+</sup> OH             | 0.2    | -    | -      | 100   | -    | -       | 0     | 150    | 5      | 15   | 0.2 | SDA 除去          |
| 実施例 6  | スノータンクス 40 | 0.08 | -           | ∞       | 0.1  | TPA <sup>+</sup> OH             | 0.05   | -    | -      | 15    | -    | -       | 0     | 160    | 48     | 15   | 0.2 | SDA 除去          |
| 実施例 7  | TEOS       | 0.05 | -           | ∞       | 0    | TPA <sup>+</sup> OH             | 0.20   | -    | -      | 100   | -    | -       | 0     | 150    | 5      | 0    | 0.2 | SDA 除去          |
| 実施例 8  | スノータンクス 40 | 0.05 | キョーワード 200s | 40      | 0.18 | ED                              | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 0    | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 9  | スノータンクス 40 | 0.1  | キョーワード 200s | 50      | 0.18 | ED                              | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 10 | スノータンクス 40 | 0.1  | キョーワード 200s | 50      | 0.18 | EtOH                            | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 11 | スノータンクス 40 | 0.1  | キョーワード 200s | 50      | 0.18 | TPA <sup>+</sup> FA             | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 12 | スノータンクス 40 | 0.05 | キョーワード 200s | 40      | 0.18 | EtOH                            | 0.01   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 0    | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 13 | スノータンクス 40 | 0.05 | キョーワード 200s | 40      | 0.18 | EtOH                            | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 0    | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 14 | スノータンクス 40 | 0.05 | キョーワード 200s | 50      | 0.18 | EtOH                            | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 0    | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 15 | スノータンクス 40 | 0.1  | キョーワード 200s | 50      | 0.18 | EtOH                            | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 16 | スノータンクス 40 | 0.1  | キョーワード 200s | 60      | 0.18 | EtOH                            | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 17 | スノータンクス 40 | 0.1  | キョーワード 200s | 70      | 0.18 | EtOH                            | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 18 | スノータンクス 40 | 0.1  | キョーワード 200s | 80      | 0.18 | EtOH                            | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 19 | スノータンクス 40 | 0.1  | キョーワード 200s | 100     | 0.18 | EtOH                            | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 20 | スノータンクス 40 | 0.1  | キョーワード 200s | 50      | 0.18 | EtOH                            | 0.02   | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 21 | スノータンクス 40 | 0.06 | キョーワード 200s | 75      | 0.2  | EtOH                            | 1      | -    | -      | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 22 | スノータンクス 40 | 0.05 | キョーワード 200s | 100     | 0.2  | EtOH                            | 1      | -    | -      | 40    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 15   | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 23 | スノータンクス 40 | 0.05 | キョーワード 200s | 40      | 0.18 | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 0.09   | EtOH | 0.02   | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 0    | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |
| 実施例 24 | スノータンクス 40 | 0.08 | キョーワード 200s | 40      | 0.18 | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 0.18   | EtOH | 0.02   | 42    | MFI  | 40      | 5     | 175    | 72     | 0    | 0.2 | SDA 除去、イオン交換・焼成 |



[表37-3]

表 3 7 - 3 . MFI 型ゼオライト合成条件へ続き

|        | Si 源       | Si 量 | Al 源        | 仕込み SAR | Na 量 | SDA1   | SDA1 量 | SDA2 | SDA2 量 | H2O 量 | 種結品 SAR | 種結品 量 | 水熱合 成温度 | 水熱合 成時間 | 攪拌 速度 | 密着  | 後処理      |
|--------|------------|------|-------------|---------|------|--------|--------|------|--------|-------|---------|-------|---------|---------|-------|-----|----------|
| 実施例 47 | スノーダックス 40 | 0.7  | キエーワード 200s | 75      | 0.18 | Na2003 | 0.1    | -    | -      | 30    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 100   | 1   | イオン交換・焼成 |
| 実施例 48 | スノーダックス 40 | 0.7  | キエーワード 200s | 75      | 0.18 | Na2003 | 0.1    | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 100   | 1   | -        |
| 実施例 49 | スノーダックス 40 | 0.7  | キエーワード 200s | 75      | 0.18 | Na2003 | 0.1    | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 100   | 1   | イオン交換・焼成 |
| 実施例 50 | スノーダックス 40 | 0.7  | キエーワード 200s | 75      | 0.18 | Na2003 | 0.1    | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 100   | 1   | 酸処理      |
| 実施例 51 | スノーダックス 40 | 1    | キエーワード 200s | 75      | 0.18 | Na2003 | 0.1    | -    | -      | 24    | MFI     | 5     | 160     | 24      | 100   | 1   | 酸処理      |
| 実施例 52 | スノーダックス 40 | 1.2  | キエーワード 200s | 75      | 0.18 | Na2003 | 0.1    | -    | -      | 24    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 100   | 1   | イオン交換・焼成 |
| 実施例 53 | アドマファイン    | 0.1  | キエーワード 200s | 75      | 0.18 | Na2003 | 0.1    | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 140     | 42      | 15    | 0.2 | 酸処理      |
| 実施例 54 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 85      | 0.18 | Na2003 | 0.1    | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 15    | 0.2 | イオン交換・焼成 |
| 実施例 55 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 100     | 0.18 | Na2003 | 0.1    | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 15    | 0.2 | イオン交換・焼成 |
| 実施例 56 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 40      | 0.18 | Na2504 | 0.1    | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 170     | 72      | 15    | 0.2 | 酸処理      |
| 実施例 57 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 50      | 0.18 | Na2504 | 0.05   | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 170     | 72      | 15    | 0.2 | 酸処理      |
| 実施例 58 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 50      | 0.18 | Na2504 | 0.1    | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 170     | 72      | 15    | 0.2 | 酸処理      |
| 実施例 59 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 75      | 0.18 | Na2504 | 0.1    | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 170     | 72      | 15    | 0.2 | 酸処理      |
| 比較例 22 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 30      | 0.18 | -      | -      | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 120     | 15    | 0.2 | イオン交換・焼成 |
| 実施例 60 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 60      | 0.18 | -      | -      | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 15    | 0.2 | イオン交換・焼成 |
| 実施例 61 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 70      | 0.18 | -      | -      | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 15    | 0.2 | イオン交換・焼成 |
| 実施例 62 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 80      | 0.18 | -      | -      | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 15    | 0.2 | イオン交換・焼成 |
| 実施例 63 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 90      | 0.18 | -      | -      | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 15    | 0.2 | イオン交換・焼成 |
| 実施例 64 | スノーダックス 40 | 0.1  | キエーワード 200s | 100     | 0.18 | -      | -      | -    | -      | 42    | MFI     | 5     | 175     | 72      | 15    | 0.2 | イオン交換・焼成 |

[0288] 表 3 7 - 1、表 3 7 - 2、表 3 7 - 3 中の各項目は、それぞれ以下のものを示す。

Si源：本実施例で添加したSi源の種類

Si量：本実施例で添加したSi源中のSi量（単位：mol）

Al源：本実施例で添加したAl源の種類

仕込みSAR：本実施例で添加した種結晶以外の原料混合物に含まれる $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対する $\text{SiO}_2$ のモル比。 $\text{Al}_2\text{O}_3$ が含まれない場合は「 $\infty$ 」と表記。

Na量：本実施例で添加した種結晶以外の原料混合物に含まれるSiに対する、Si源及びNaOH由来のNaのモル比

SDA1：本実施例で添加した1種類目のSDAの種類

SDA1量：本実施例で添加した種結晶以外の原料混合物に含まれるSiに対するSDA1のモル比

SDA2：本実施例で添加した2種類目のSDAの種類

SDA2量：本実施例で添加した種結晶以外の原料混合物に含まれるSiに対するSDA2のモル比

$\text{H}_2\text{O}$ 量：本実施例で添加した種結晶以外の原料混合物に含まれるSiに対する $\text{H}_2\text{O}$ のモル比

種結晶：本実施例で添加した種結晶ゼオライトの構造

種結晶SAR：本実施例で添加した種結晶ゼオライトの $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対する $\text{SiO}_2$ のモル比

種結晶量：本実施例で添加した種結晶以外の原料混合物に含まれるSiを全て $\text{SiO}_2$ に換算した量に対して添加した種結晶の割合（質量％）

水熱合成温度：本実施例で水熱合成を実施した温度（単位： $^{\circ}\text{C}$ ）

水熱合成時間：本実施例で水熱合成を実施した時間（単位：時間）

攪拌速度：本実施例で水熱合成を実施した攪拌速度（単位：rpm。0は静置条件を意味する）

容器：本実施例で水熱合成を実施した耐圧容器の容量（単位：L）

後処理：本実施例で水熱合成で得られたゼオライト粉末に対して行った後処理方法。以下に示す[SDA除去]、[イオン交換・焼成]又は[酸処理]を組み合わせ、表中記載順に実施。

## [0289] [SDA除去]

得られたゼオライト粉末を空気流通下で、550℃、6時間にわたり焼成することにより、粉末からSDAを除去した。

## [0290] [イオン交換・焼成]

硝酸アンモニウム及び脱塩水を用いて調製した1 mol/L硝酸アンモニウム水溶液に対してゼオライト粉末を10質量%で分散させ、80℃で2時間アンモニウムイオン交換を行い、吸引濾過及び脱塩水で洗浄した。その後、前記のイオン交換と洗浄を更に繰り返し2回行った。さらにイオン交換した粉末を乾燥させた後に、空気流通下で500℃、4時間にわたり焼成することにより、プロトン型のゼオライトを得た。

## [0291] [酸処理]

得られたゼオライト粉末を1 mol/L硝酸水溶液に対して10質量%加え室温で1時間攪拌し、吸引濾過及び脱塩水を用いて洗浄した後に乾燥することにより、プロトン型のゼオライト粉末を得た。

## [0292] [合成例で使用了した試薬]

実施例4～35、実施例37～64及び比較例15～22の合成例で使用了した試薬について、表38にまとめた。

## [0293]

[表38]

表 3 8

| 試薬名                             | 製品名                            | 製品コード      | 販売元        |
|---------------------------------|--------------------------------|------------|------------|
| スノーテックス 40                      | スノーテックス®40                     | —          | 日産化学       |
| TEOS                            | Tetraethyl Orthosilicate       | T0100      | 東京化成工業     |
| アドマファイン                         | アドマファイン® S0-C1                 | —          | アドマテックス    |
| キョーワード 200S                     | キョーワード®200S (アルミナ含有量 54.0 質量%) | —          | 共和化学工業     |
| 硫酸アルミニウム                        | 硫酸アルミニウム                       | 018-09745  | 富士フイルム和光純薬 |
| NaAlO <sub>2</sub>              | アルミン酸ナトリウム                     | 37095-01   | 関東化学       |
| 水酸化ナトリウム顆粒                      | 水酸化ナトリウム                       | 000-75165  | キシダ化学      |
| 水酸化カリウム顆粒                       | 水酸化カリウム                        | 000-63665  | キシダ化学      |
| 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液              | 1mol/l (1N) 水酸化ナトリウム溶液         | 900-01105  | キシダ化学      |
| TPAOH                           | 40 質量%テトラプロピルアンモニウムヒドロキシド水溶液   | 746        | セイケム       |
| EtOH                            | エタノール (99.5)                   | 000-28553  | キシダ化学      |
| BuOH                            | 1-ブタノール                        | 63130-3630 | 純正化学       |
| ED                              | Ethylenediamine Anhydrous      | E0077      | 東京化成工業     |
| DiEA                            | 2,2'-イミノジエタノール                 | 099-03112  | 富士フイルム和光純薬 |
| TriEA                           | 2,2',2''-ニトリロトリエタノール           | 145-05605  | 富士フイルム和光純薬 |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 炭酸ナトリウム                        | 199-01585  | 富士フイルム和光純薬 |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 硫酸ナトリウム                        | 195-03341  | 富士フイルム和光純薬 |
| 硝酸アンモニウム                        | 硝酸アンモニウム                       | 000-03962  | キシダ化学      |
| 1mol/L 硝酸水溶液                    | 1mol/l (1N)-硝酸                 | 900-00425  | キシダ化学      |

## [0294] 酸処理

実施例 65～67 において、表 39 に示す硝酸、温度で、以下に示す反応条件でゼオライトの酸処理を実施した。

## [0295] [反応条件]

精密に量り取った実施例 50 のゼオライト 100 mg に対して、関東化学製の 1 mol/L 硝酸水溶液 (1 mol/L 硝酸 (1N)) 又は濃硝酸 (硝酸 1.38) を 5 mL 加えた。スターラーを用いて反応溶液を室温又は 100℃ で 5 時間攪拌後、桐山ロートを用いてゼオライトを濾取した。濾取物を精製水で洗浄し、40℃ で 2 時間減圧乾燥した。

## [0296]

[表39]

表 3 9. 酸処理条件 (骨格の安定性確認)

|        | 硝酸            | 温度   |
|--------|---------------|------|
| 実施例 65 | 1 mol/L 硝酸水溶液 | 室温   |
| 実施例 66 | 濃硝酸           | 室温   |
| 実施例 67 | 濃硝酸           | 100℃ |

[0297] 実施例 6 8 において、以下に示す反応条件でゼオライトの酸処理を実施した。

[0298] [反応条件]

精密に量り取った実施例 4 8 のゼオライト 1 g に対して、キシダ化学製 1 mol/L 硝酸水溶液 10 g を加えた。スターラーを用いて反応溶液を室温で 1 時間にわたって攪拌後、桐山ロートを用いてゼオライトを濾取した。濾取物を脱塩水で洗浄し、空気雰囲気下 100℃ で 12 時間乾燥した。

[0299] 実施例 6 9 において、反応時間を 2 時間に変更した以外は、実施例 6 8 と同様の手順にてゼオライトの酸処理を行った。

[0300] 表面処理

比較例 2 3 及び実施例 7 0、7 2 ～ 8 8 において、表 4 0 に示す原料ゼオライト、表面処理試薬を用い、以下に示すいずれかの反応条件でゼオライトの表面処理体を合成した。反応に用いた表面処理試薬を表 4 1 に記す。

[0301] [反応条件：neat(HMDS)]

精密に測り取った原料ゼオライトに対して HMDS を 10 g-HMDS/g-zeolite の重量比で加えた。この反応溶液をオイルバス内で 100℃ に加熱しながら、窒素気流下で 5 時間攪拌した。得られた粉末を桐山ロートで濾取した。濾取物をアセトンで洗浄し、8 時間以上大気中で風乾した後に、空気雰囲気下で、100℃、8 時間以上加熱することにより、乾燥させた。

[0302] [反応条件：toluene-1]

精密に量り取った原料ゼオライトに対してトルエンを 20 mL/g-zeolite 加えた。表面処理試薬を 0.5 mmol/g-zeolite の当量比で加え、室温で 5 時間攪拌し、得られた粉末を桐山ロートで濾取した。濾取物をエタノールで洗浄し、40

℃で1晩減圧乾燥した。

[0303] [反応条件：vapor]

密閉できる容器内に、原料ゼオライト100 mgを量り取ったガラス瓶、精製水を2滴加えたエッペンドルフチューブ、及び表面処理試薬を2滴加えたエッペンドルフチューブを入れた。容器を密閉し、100℃に加熱した庫内に入れて5時間加温した。その後、ゼオライトを40℃で2時間減圧乾燥した。

[0304] [反応条件：neat]

精密に量り取った原料ゼオライトを恒温恒湿槽に入れ、25℃/75%RH条件下で一晩吸湿した。表面処理試薬を20 mL/g-zeolite加え、室温で5時間攪拌し、得られた粉末を桐山ロートで濾取した。濾取物をエタノールで洗浄し、40℃で2時間減圧乾燥した。

[0305] [反応条件：toluene-2]

精密に量り取った原料ゼオライト100 mgに対してトルエン7 mLを加えた。表面処理試薬を2滴加え、室温で5時間攪拌し、得られた粉末を桐山ロートで濾取した。濾取物をエタノールで洗浄し、40℃で2時間減圧乾燥した。

[0306]

[表40]

表 4 0 . 表面処理条件

|        | 原料ゼオライト | 原料ゼオライトの SAR | 表面処理試薬             | 反応条件        |
|--------|---------|--------------|--------------------|-------------|
| 比較例 23 | 比較例 6   | 24.0         | HMDS               | neat (HMDS) |
| 実施例 70 | 実施例 34  | 59.6         | HMDS               | neat (HMDS) |
| 実施例 72 | 実施例 50  | 61.7         | クロロトリメチルシラン        | toluene-1   |
| 実施例 73 |         |              | ジクロロヘキシルメチルシラン     | toluene-1   |
| 実施例 74 |         |              | ジクロロ(メチル)オクタデシルシラン | toluene-1   |
| 実施例 75 |         |              | トリクロロエチルシラン        | toluene-1   |
| 実施例 76 |         |              | トリクロロオクタデシルシラン     | toluene-1   |
| 実施例 77 |         |              | MS-51              | vapor       |
| 実施例 78 |         |              | MS-51              | toluene-2   |
| 実施例 79 |         |              | MS-51              | neat        |
| 実施例 80 |         |              | MS-56              | vapor       |
| 実施例 81 |         |              | MS-56              | toluene-2   |
| 実施例 82 |         |              | MS-56              | neat        |
| 実施例 83 |         |              | MS-57              | toluene-2   |
| 実施例 84 |         |              | MS-57              | neat        |
| 実施例 85 |         |              | MS-58B15           | toluene-2   |
| 実施例 86 |         |              | MS-58B15           | neat        |
| 実施例 87 |         |              | MS-58B30           | toluene-2   |
| 実施例 88 |         |              | MS-58B30           | neat        |

[0307] [表41]

表 4 1 . 表面処理試薬

| 表面処理試薬             | 製品名                             | 販売元    |
|--------------------|---------------------------------|--------|
| HMDS               | ヘキサメチルジシロキサン                    | キシダ化学  |
| クロロトリメチルシラン        | Chlorotrimethylsilane           | 東京化成工業 |
| ジクロロヘキシルメチルシラン     | Dichlorohexylmethylsilane       | 東京化成工業 |
| ジクロロ(メチル)オクタデシルシラン | Dichloro(methyl)octadecylsilane | 東京化成工業 |
| トリクロロエチルシラン        | Ethyltrichlorosilane            | 東京化成工業 |
| トリクロロオクタデシルシラン     | Trichlorooctadecylsilane        | 東京化成工業 |
| MS-51              | MKC®シリケート MS-51                 | 三菱ケミカル |
| MS-56              | MKC®シリケート MS-56                 | 三菱ケミカル |
| MS-57              | MKC®シリケート MS-57                 | 三菱ケミカル |
| MS-58B15           | MKC®シリケート MS-58B15              | 三菱ケミカル |
| MS-58B30           | MKC®シリケート MS-58B30              | 三菱ケミカル |

## [0308] カチオン交換

実施例 36、71 及び 89 において、表 42 に対応する試薬及び脱塩水から調製した 1 mol/L 硝酸塩水溶液を用いて、以下に示す反応条件でカウンターカチオンの交換を行った。

## [0309] [反応条件]

1 mol/L 硝酸アンモニウム水溶液に対して、実施例 34 のゼオライトを 10 質量%で分散させ、80℃で 2 時間アンモニウムイオン交換を行い、吸引濾過及び脱塩水で洗浄した。その後、前記のイオン交換と濾過・洗浄を更に繰り返し 2 回行った。得られた粉末を乾燥させることにより、アンモニア型のゼオライトを得た（実施例 89）。

1 mol/L 硝酸リチウム又は硝酸カリウム水溶液に対して、実施例 89 のゼオライトを 10 質量%で分散させ、80℃で 2 時間カチオン交換を行い、吸引濾過及び脱塩水で洗浄した。その後、前記のカチオン交換と濾過・洗浄を更に繰り返し 2 回行った。得られた粉末を乾燥させることにより、リチウム又はカリウム型のゼオライトを得た（実施例 36、71）。

## [0310] [表42]

表 42. カチオン交換に用いた硝酸塩

|        | 硝酸塩      | 製品名      | 製品コード     | 販売元        |
|--------|----------|----------|-----------|------------|
| 実施例 89 | 硝酸アンモニウム | 硝酸アンモニウム | 000-03965 | キンダ化学      |
| 実施例 36 | 硝酸リチウム   | 硝酸リチウム   | 129-01245 | 富士フイルム和光純薬 |
| 実施例 71 | 硝酸カリウム   | 硝酸カリウム   | 000-63835 | キンダ化学      |

## [0311] &lt;物性の測定&gt;

## 測定方法

## ゼオライト組成の分析

ゼオライト標準試料中のケイ素原子、アルミニウム原子及びナトリウム原子の元素分析を以下の通り行った。

精秤した試料にアルカリ塩融剤を添加して加熱融解させたものを、温水に溶解させ、その後酸を添加した溶液で適宜希釈し、誘導結合プラズマ発光分光分析法(Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy ; 以

下、ICP-AESと記す)で酸濃度マッチング検量線法によりケイ素原子、アルミニウム原子及びナトリウム原子の含有量(重量%)を求めた。さらに、ゼオライト標準試料中の分析元素の蛍光X線強度を求め、ICP-AESから求めた原子濃度との検量線を作成した。

[0312] ゼオライト試料中のケイ素原子、アルミニウム原子及びナトリウム原子の含有量(重量%)は、ICP-AES、又はICP-AESとの検量線を用いた蛍光X線分析法により求めた。アルミニウムの含有量が少ない試料については、精秤した試料にフッ化水素酸を添加して加熱することでケイ素を揮散させて除き、残った灰分を酸に溶解させ、ICP-AESで酸濃度マッチング検量線法によりアルミニウム原子の含有量(重量%)を求めた。ICP-AESは、堀場製作所製ULTIMA 2Cを用いて行った。蛍光X線分析は、リガク製のSupermini200を用いて行った。

[0313] 粉末X線回折測定

粉末X線回折測定装置X' PertPro (PANalytical B.V. 社製)を用いて、以下の条件で測定・データ解析した。

[0314] [測定条件]

X線発生装置：X線管球(対陰極：銅、管電圧：45 kV、管電流：40 mA)

入射光学系：フォーカシング集光ミラー

受光光学系：高速半導体アレイ検出器(X-Celerator)、拡張受光側アーム

サンプルステージ：HTSサンプルステージ(X軸方向に4 mm幅で振動)

積算回数：5回(それぞれ入射角を-2、-1、0、1及び2°に変更)

測定範囲： $2\theta = 3 \sim 40^\circ$

スキャン速度： $0.668451^\circ$  /秒

ステップ： $0.0167^\circ$

[0315] [解析方法]

ソフトウェア：High Score Plus

ピークサーチ

最小有意度：1.00

最小ピークチップ ( $^{\circ} 2\theta$ ) : 0.01

最大ピークチップ ( $^{\circ} 2\theta$ ) : 1.00

ピークベース幅 ( $^{\circ} 2\theta$ ) : 2.00

<Profile fit> Default Profile Fitを3回実施

#### [0316] BET比表面積及び外表面積の測定

(前処理)

表面積の測定に先立ち、前処理としてゼオライト粉末を測定セルに30～80 mg充填し、前処理装置（カンタクローム社製マスタープレッ）を用いて350℃、減圧下で5時間加熱減圧脱気処理を実施した。

#### [0317] (吸着量の測定)

前処理後のゼオライト粉末について、吸着等温線を測定した。測定は定容量ガス吸着測定装置（カンタクローム社製オートソーブiQ-XR-XR-XR或いはオートソーブiQ3-MP-XR）を用い、吸着質は窒素、液体窒素温度下で相対圧 $1 \times 10^{-5}$ ～0.995の範囲の吸着等温線を測定した。得られた吸着等温線よりからBETプロットを作成し、直線性が良好な範囲でBET多点法解析を実施しBET比表面積を求めた。更に、t-プロット（標準等温線：de-Bore式）を作成し、プラトー部分の傾きと切片より外表面積を算出した。

#### [0318] SEM

エイコー社製イオンコーターIB-3にてゼオライト試料表面に白金を厚みが約9 nmになるように蒸着させてから、日立ハイテック社製走査型電子顕微鏡S-4500又は日本電子製JSM-6010LVを用いて形状観察を行った。

#### [0319] 粒度分布

粒度分布は、堀場製作所製レーザー回折／散乱式粒子径分布測定装置LA-950V2を用いて測定した。純水を分散媒とし、試料の屈折率を1.450-0.000i、分散媒の屈折率を1.333-0.000i、循環速度のレンジを5、攪拌速度のレンジを2に設定したフローセル中で測定を行った。

## 請求の範囲

- [請求項1] 無機多孔体を含み、  
人工腸液中で同モル量の混合物として存在するコリン及び第1, 2, 3級アミン又はアンモニアに対して、コリン1 mmol当たり11.8 gの前記無機多孔体を2 g/Lの濃度で1時間混合させた時に、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率が60.0%以上であり、且つ、コリンの吸着率が40.0%以下である、経口用組成物。
- [請求項2] 前記無機多孔体は、第1, 2, 3級アミン又はアンモニアの吸着率が、コリンの吸着率の2.00倍以上である、請求項1に記載の経口用組成物。
- [請求項3] 前記無機多孔体がアルミノシリケート又はシリケートである、請求項1に記載の経口用組成物。
- [請求項4] 前記アルミノシリケートがゼオライトである、請求項3に記載の経口用組成物。
- [請求項5] 前記ゼオライトの最大員環数が10であり、且つ、細孔内拡散最大球径が3.68 Å以上である、請求項4に記載の経口用組成物。
- [請求項6] 前記ゼオライトがMFI構造又はFER構造である、請求項4に記載の経口用組成物。
- [請求項7] 前記ゼオライトが $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が15.0以上130000.0以下のゼオライトである、請求項4に記載の経口用組成物。
- [請求項8] 前記ゼオライトが $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が30.0以上80.0以下のゼオライトである、請求項7に記載の経口用組成物。
- [請求項9] 前記ゼオライトの外表面積が33.0 m<sup>2</sup>/g以下である、請求項4に記載の経口用組成物。
- [請求項10] 医薬組成物である、請求項1に記載の経口用組成物。
- [請求項11] 第1, 2, 3級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する

疾患の予防、治療又は症状軽減に使用される、請求項 10 に記載の経口用組成物。

[請求項12] 第 1, 2, 3 級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物が、トリメチルアミン、ジメチルアミン、メチルアミン、ヒスタミン、アンモニア及びトリメチルアミン-N-オキシドからなる群より選ばれる 1 種類以上を含む、請求項 11 に記載の経口用組成物。

[請求項13] 第 1, 2, 3 級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物が、トリメチルアミン又はトリメチルアミン-N-オキシドである、請求項 11 に記載の経口用組成物。

[請求項14] 第 1, 2, 3 級アミン、アンモニア又はそれらの代謝物に起因する疾患が、トリメチルアミン尿症、心血管疾患、緑内障、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、駆出率保持心不全、ST 上昇型心筋梗塞、心房細動、腹部大動脈瘤、虚血性脳卒中、脳卒中後認知機能障害、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症、肥満症、2 型糖尿病をもつ進行慢性腎臓病、慢性腎臓病における心血管合併症、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞性卵巣症候群、パーキンソン病、結腸直腸がん、過敏性腸症候群、高アンモニア血症、尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝性脳症、及び門脈体循環短絡症からなる群より選ばれる、請求項 11 に記載の経口用組成物。

[請求項15] 前記疾患がトリメチルアミンに起因する疾患であって、前記疾患がトリメチルアミン尿症、心血管疾患、又は緑内障である、請求項 14 に記載の経口用組成物。

[請求項16] 前記疾患がトリメチルアミン-N-オキシドに起因する疾患であって、前記疾患がアテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、駆出率保持心不全、ST 上昇型心筋梗塞、心房細動、腹部大動脈瘤、虚血性脳卒中、脳卒中後認知機能障害、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症、肥満症、2 型糖尿病をもつ進行慢性腎臓病、慢性腎臓病における心血管合併症、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞

性卵巢症候群、パーキンソン病、又は結腸直腸がんである、請求項 14 に記載の経口用組成物。

[請求項17] 前記疾患がヒスタミンに起因する疾患であって、前記疾患が過敏性腸症候群である、請求項 14 に記載の経口用組成物。

[請求項18] 前記疾患がアンモニアに起因する疾患であって、前記疾患が高アンモニア血症、尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝性脳症、又は門脈体循環短絡症である、請求項 14 に記載の経口用組成物。

[請求項19] ゼオライトを有効成分として含有し、1日1～5回投与され、前記ゼオライトの投与量が1回あたり200mg～42000mgである、請求項 10 に記載の経口用組成物。

[請求項20] 前記ゼオライトの投与量が1回あたり500mg～2000mgである、請求項 19 に記載の経口用組成物。

[請求項21] 請求項 4 に記載の経口用組成物を製造するための方法であって、有機構造規定剤を用いずに水熱合成によってゼオライトを得ることを含む、方法。

[請求項22] 原料として炭酸ナトリウムないしは硫酸ナトリウムを用いる、請求項 21 に記載の方法。

[請求項23] 酸によってプロトン型に変換することを含む、請求項 21 に記載の方法。

[請求項24] 前記酸が硫酸又は硝酸である、請求項 23 に記載の方法。

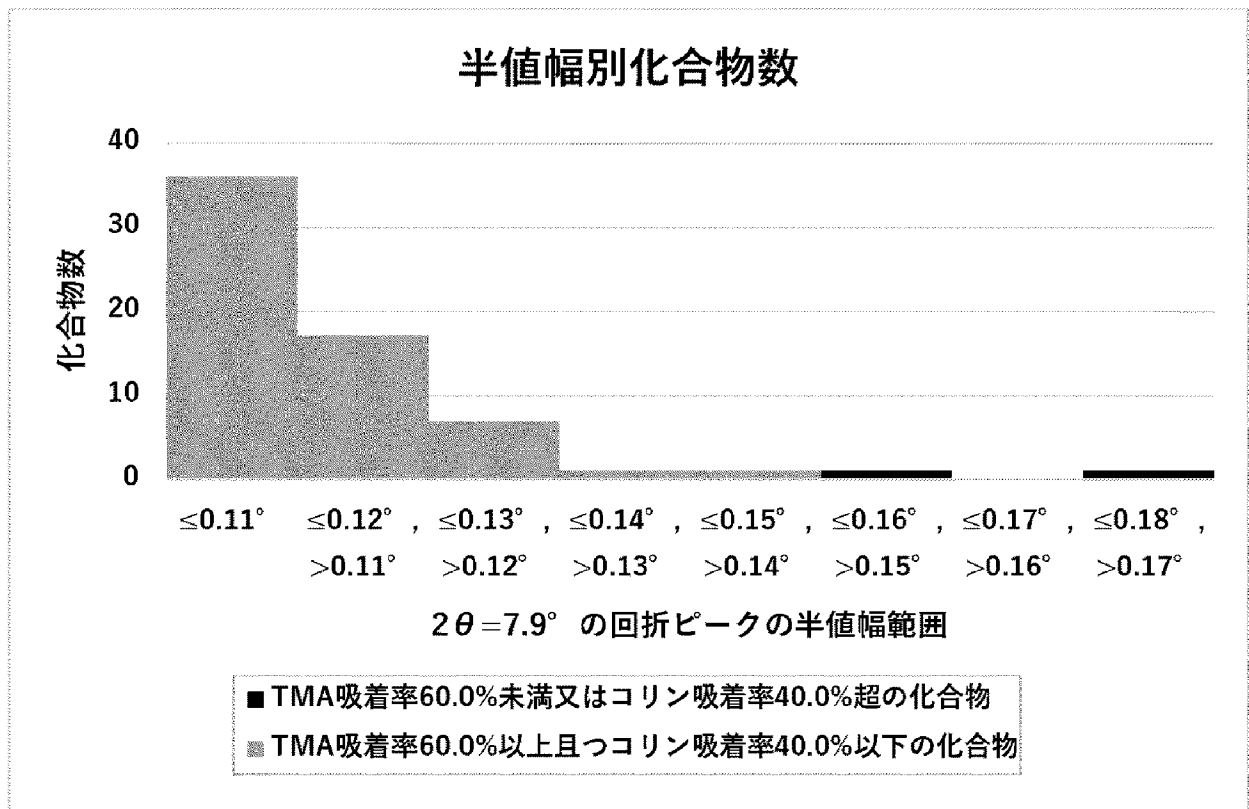
[請求項25] 水熱合成後のゼオライトに対してSi元素源を含む溶液中で表面処理を行うことを更に含む、請求項 21 に記載の方法。

[請求項26] ゼオライトを含有し、  
前記ゼオライトがMFI構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が30.0以上130000.0以下であり、又は、  
前記ゼオライトがFER構造を有し、且つ、 $Al_2O_3$ に対する $SiO_2$ のモル比が15.0以上130000.0以下であり、  
トリメチルアミン尿症、アテローム性動脈硬化症、過敏性腸症候群

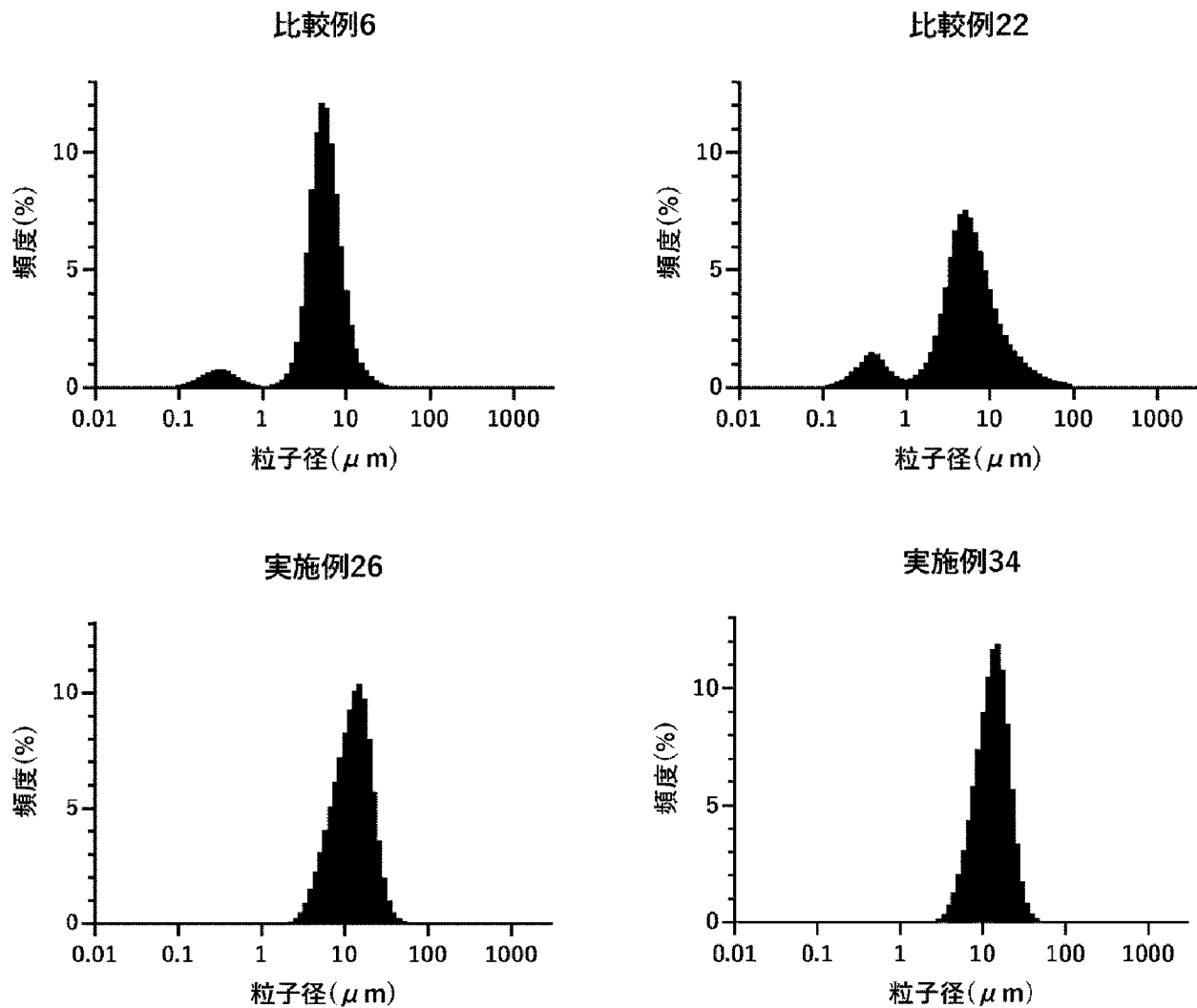
及び高アンモニア血症からなる群より選択される疾患の治療、予防又は症状軽減に使用される、経口用組成物。

- [請求項27] 前記ゼオライトが $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対する $\text{SiO}_2$ のモル比が30.0以上80.0以下のゼオライトである、請求項26に記載の経口用組成物。
- [請求項28] ゼオライトの外表面積が $33.0\text{ m}^2/\text{g}$ 未満である、請求項26に記載の経口用組成物。
- [請求項29] 医薬組成物である、請求項26に記載の経口用組成物。
- [請求項30] 1日1～5回投与され、前記ゼオライトの投与量が1回あたり200mg～42000mgである、請求項29に記載の経口用組成物。
- [請求項31] 前記ゼオライトの投与量が1回あたり500mg～2000mgである、請求項30に記載の経口用組成物。
- [請求項32] 請求項26に記載の経口用組成物を製造するための方法であって、有機構造規定剤を用いずに水熱合成によってゼオライトを得る、方法。
- [請求項33] 原料として炭酸ナトリウムないしは硫酸ナトリウムを用いる、請求項32に記載の方法。
- [請求項34] 酸によってプロトン型に変換することを含む、請求項32に記載の方法。
- [請求項35] 前記酸が硫酸又は硝酸である、請求項34に記載の方法。
- [請求項36] 水熱合成後のゼオライトに対してSi元素源を含む溶液中で表面処理を行うことを更に含む、請求項32に記載の方法。

[図1]

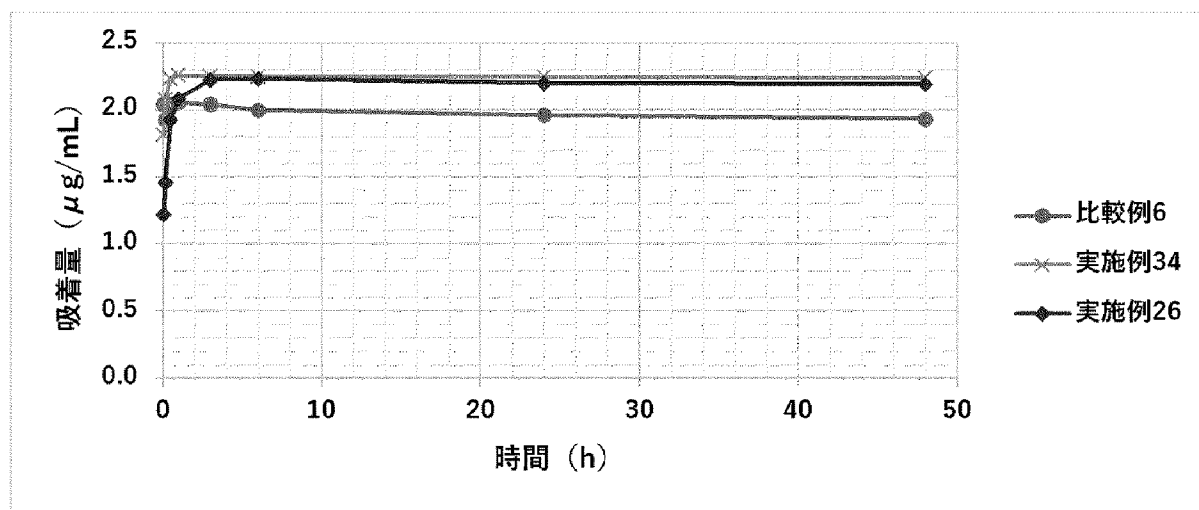


[図2]

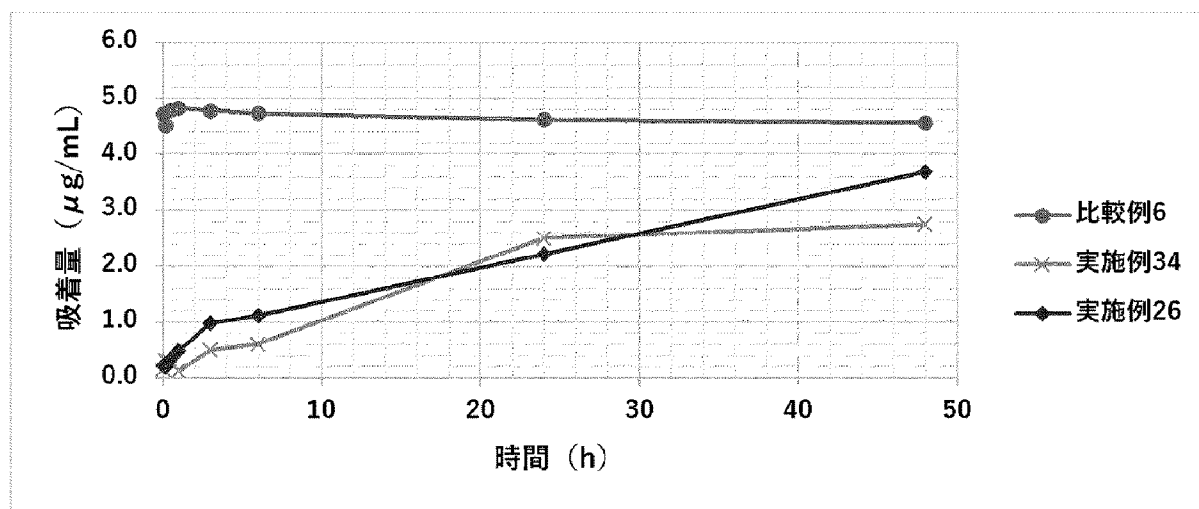


[図3]

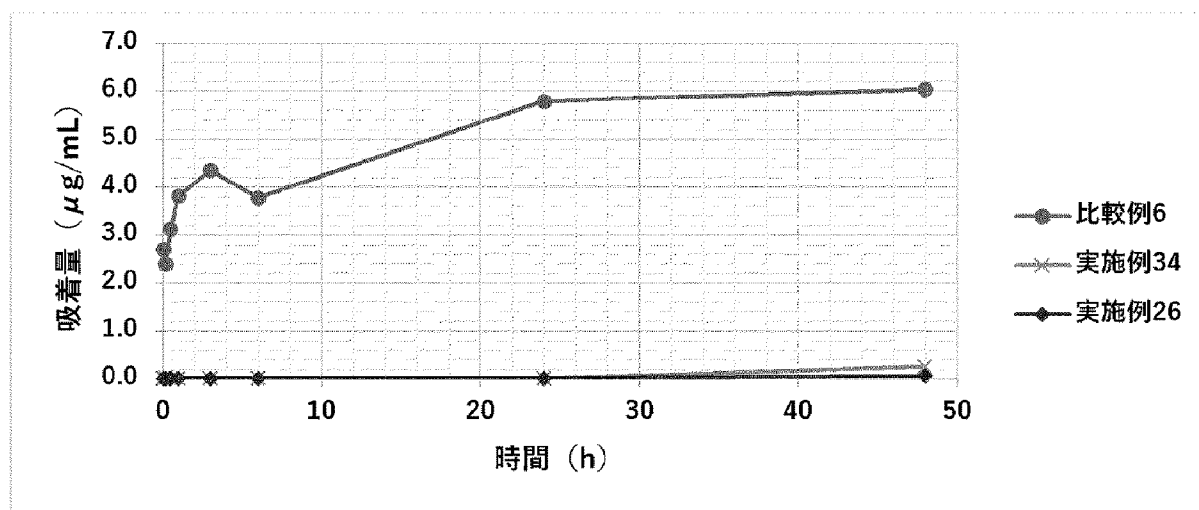
TMA 吸着量時間推移



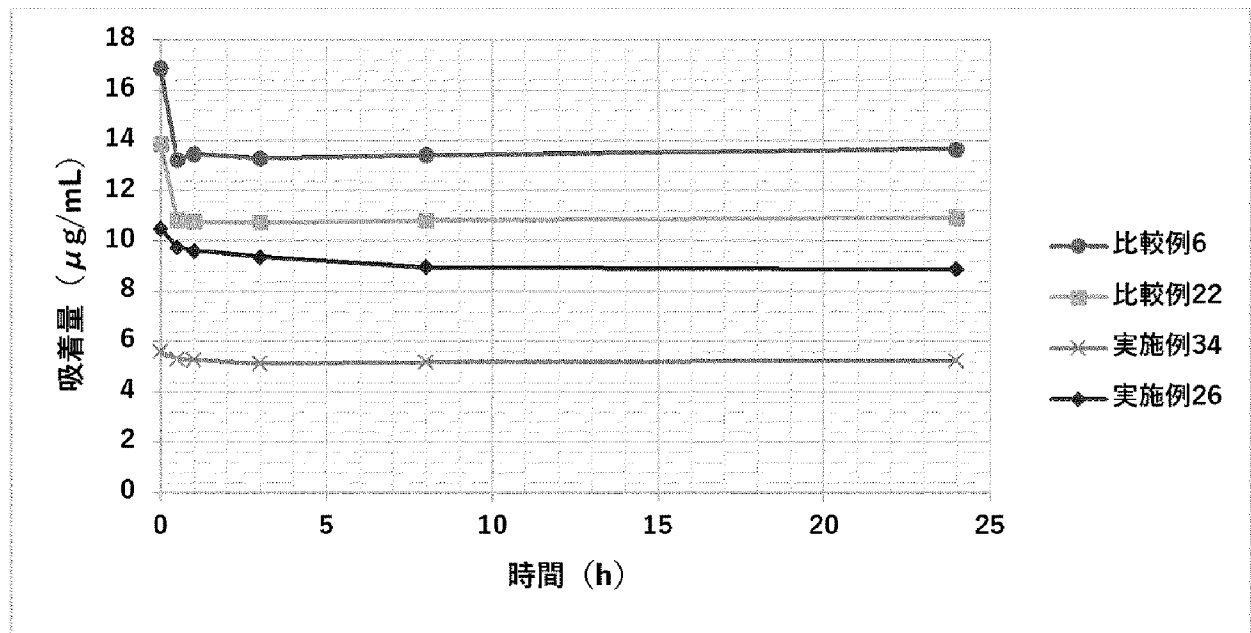
コリン吸着量時間推移



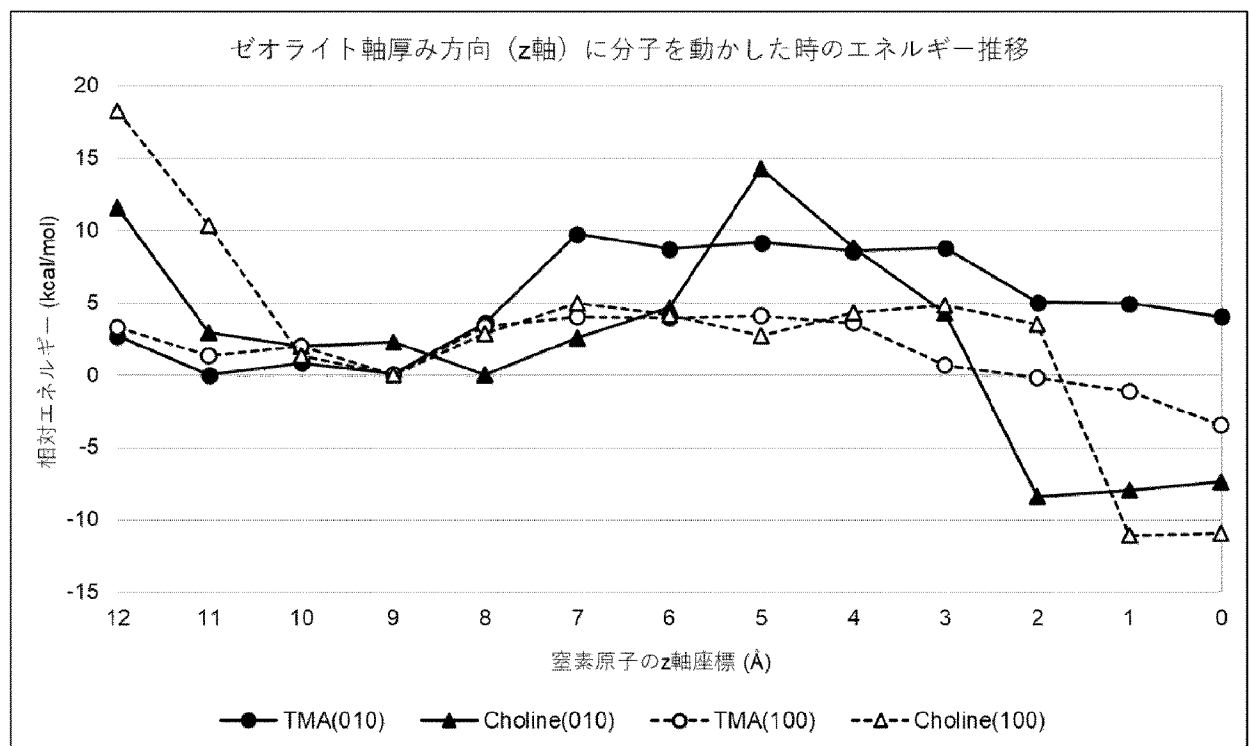
アルギニン吸着量時間推移



[図4]

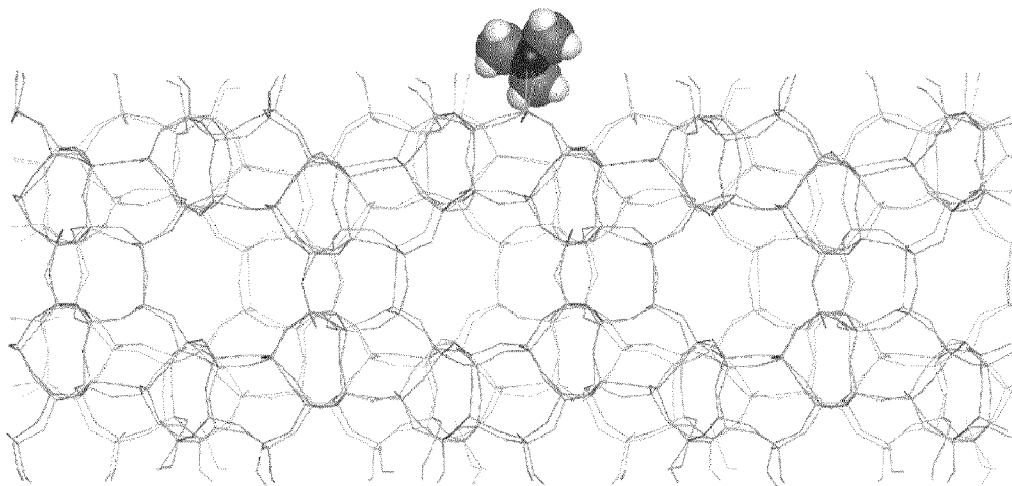


[図5]

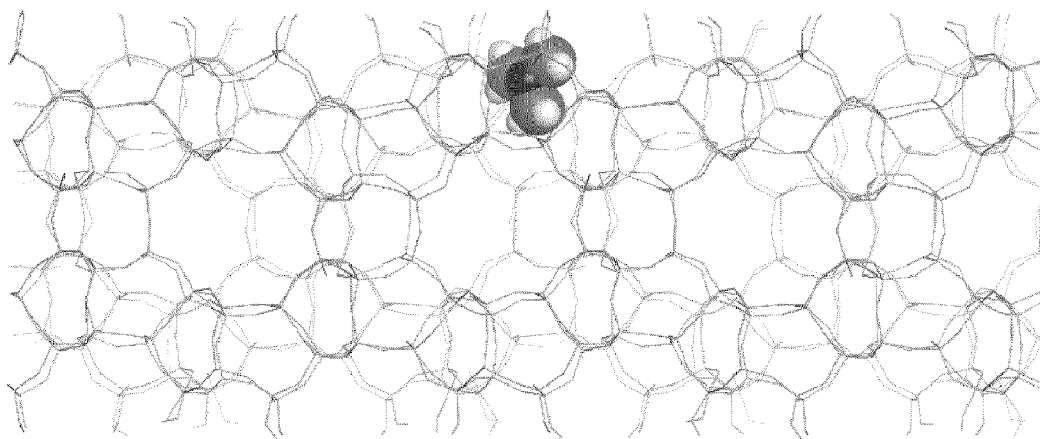


## [図6-1]

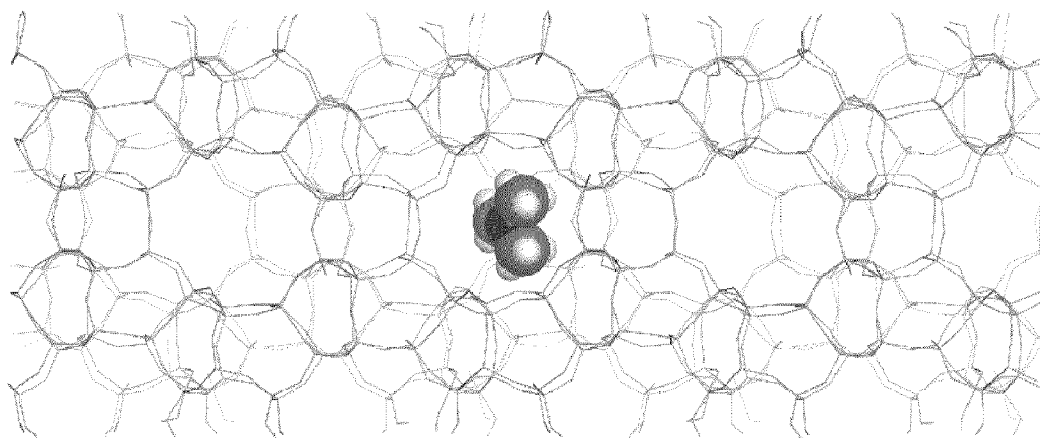
TMA/[010]面モデル (エネルギー基準点,  $z=11\text{ Å}$ )



TMA/[010]面モデル (エネルギー障壁最高点,  $z=7\text{ Å}$ )

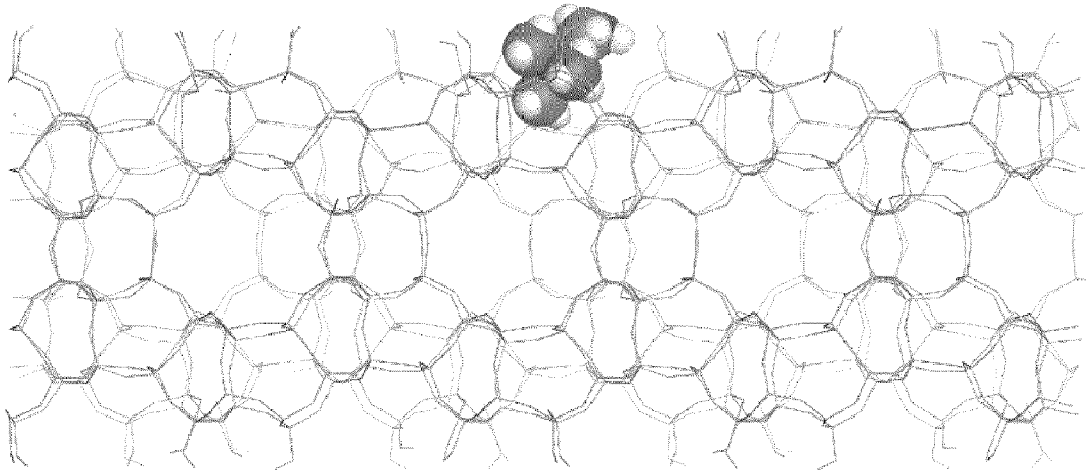


TMA/[010]面モデル (内部吸着,  $z=0\text{ Å}$ )

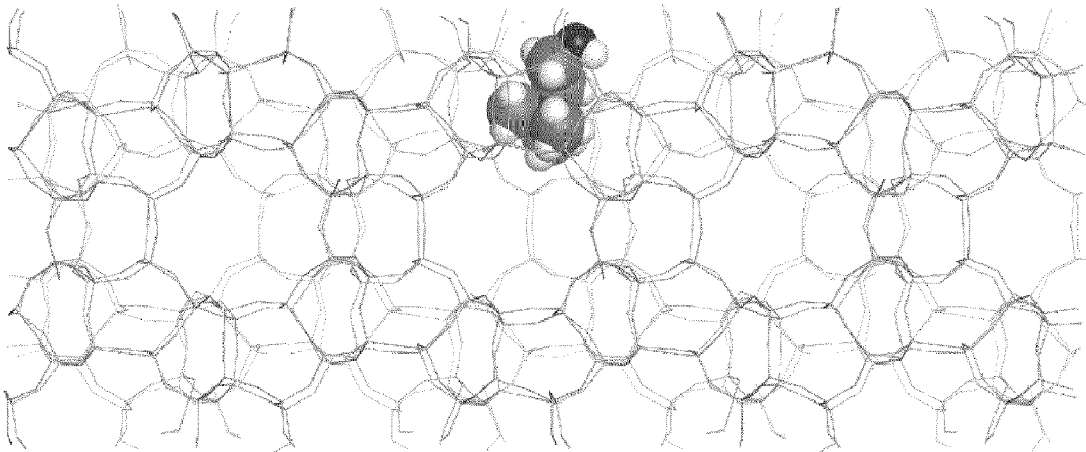


## [図6-2]

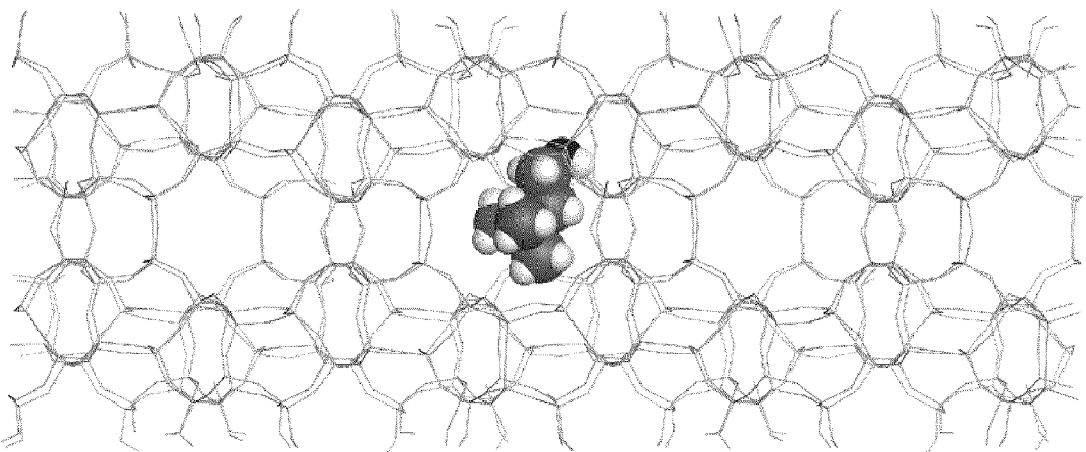
choline/[010]面モデル (エネルギー基準点,  $z=8\text{ \AA}$ )



choline/[010]面モデル (エネルギー障壁最高点,  $z=5\text{ \AA}$ )

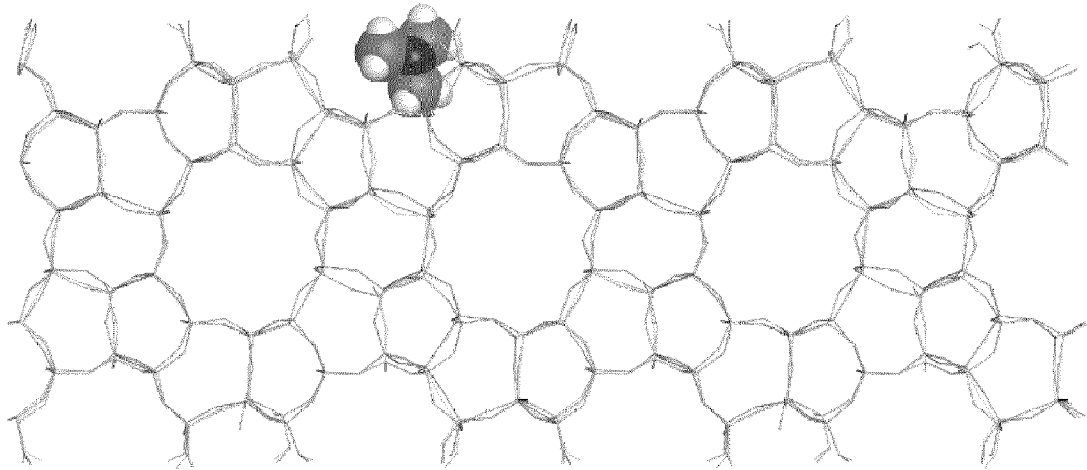


choline/[010]面モデル (内部吸着,  $z=0\text{ \AA}$ )

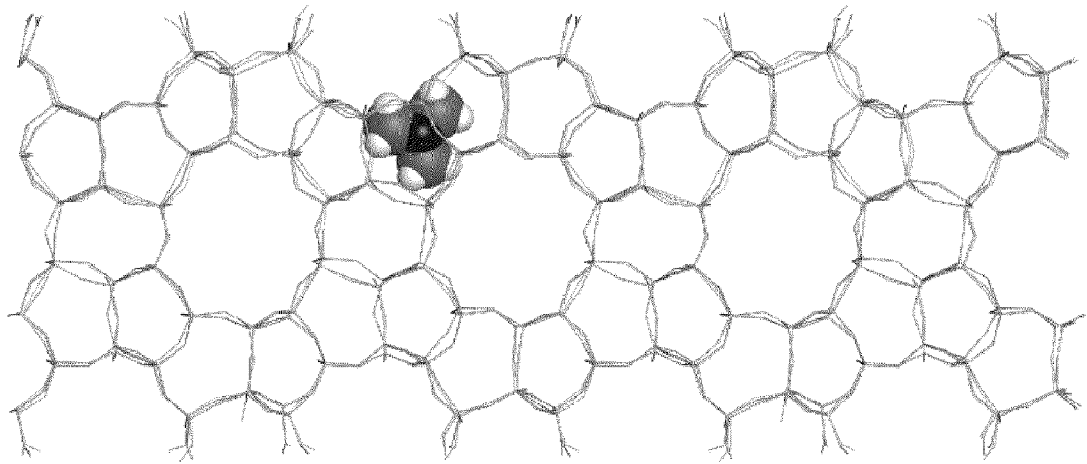


## [図6-3]

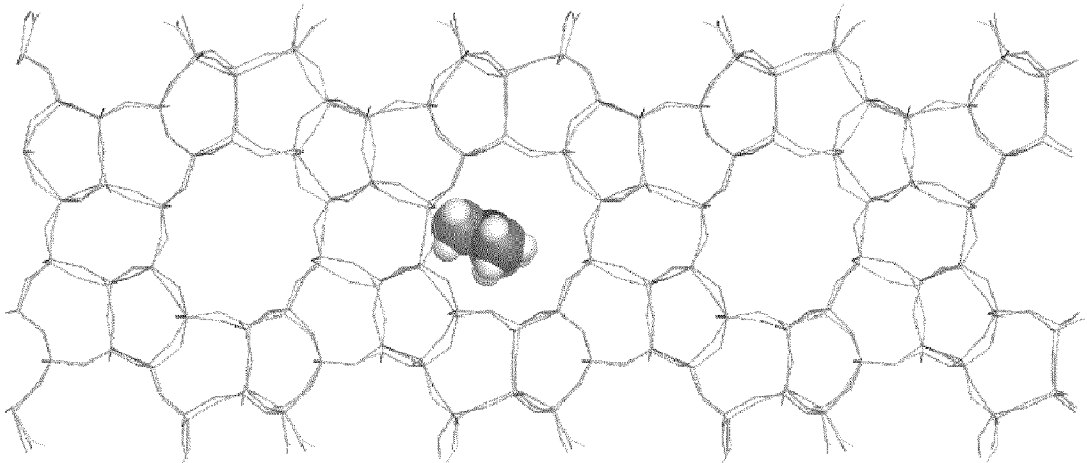
TMA/[100]面モデル (エネルギー基準点,  $z=9\text{ \AA}$ )



TMA/[100]面モデル (エネルギー障壁最高点,  $z=5\text{ \AA}$ )

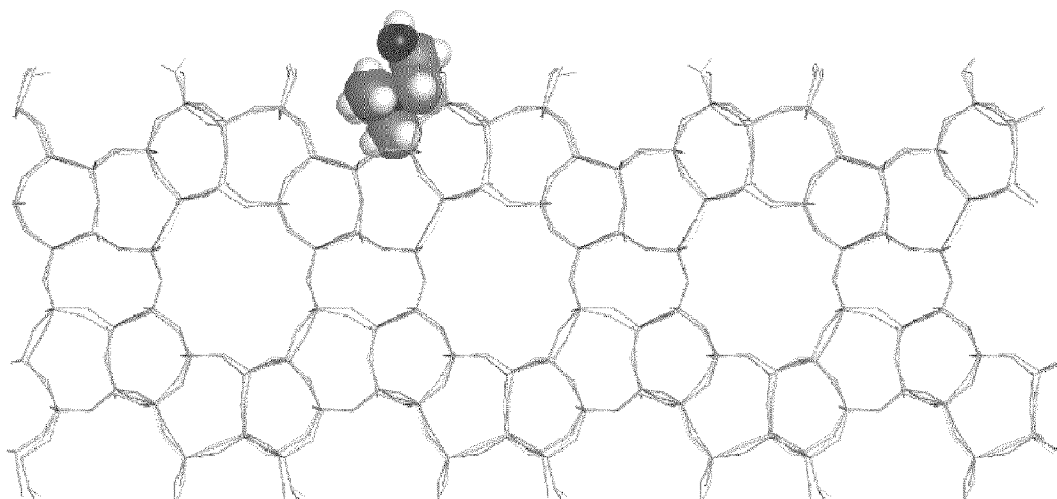


TMA/[100]面モデル (内部吸着,  $z=0\text{ \AA}$ )

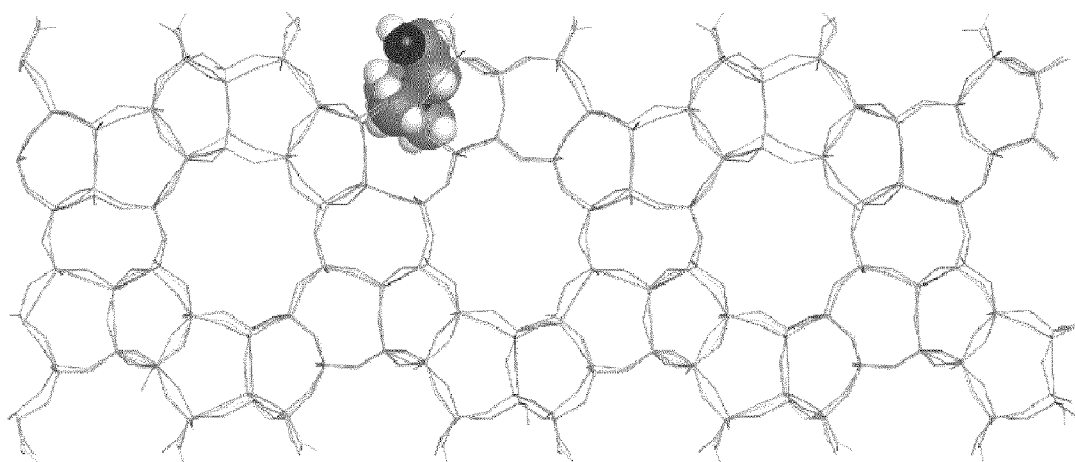


## [図6-4]

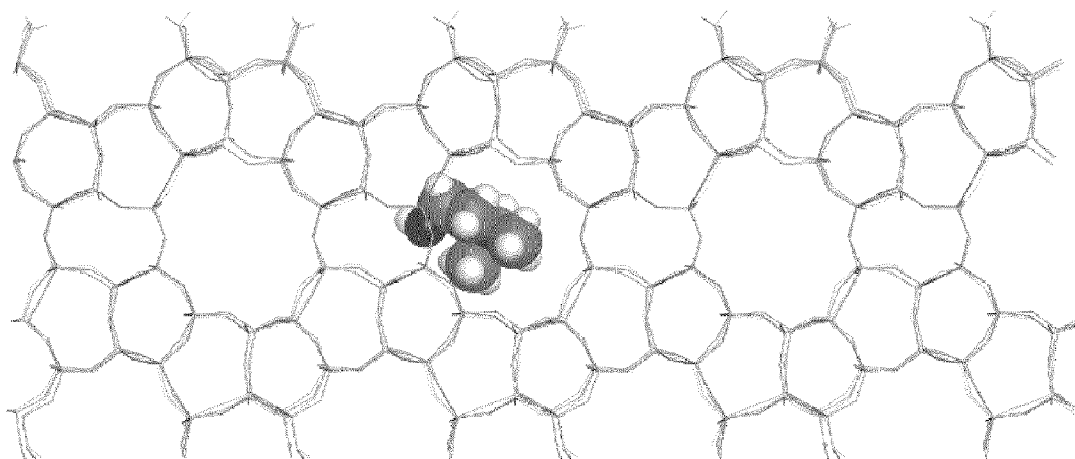
choline/[100]面モデル (エネルギー基準点,  $z=9\text{ \AA}$ )



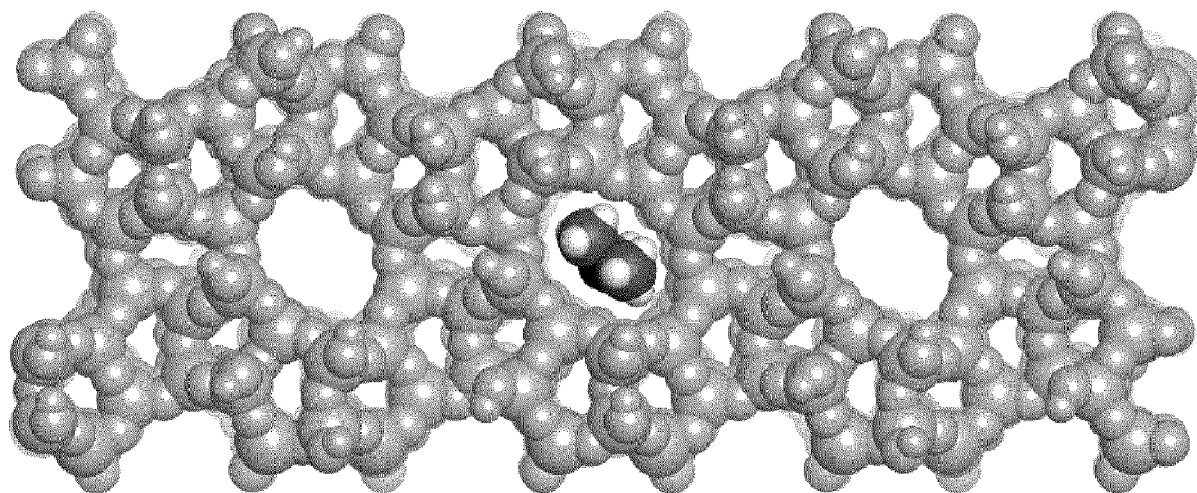
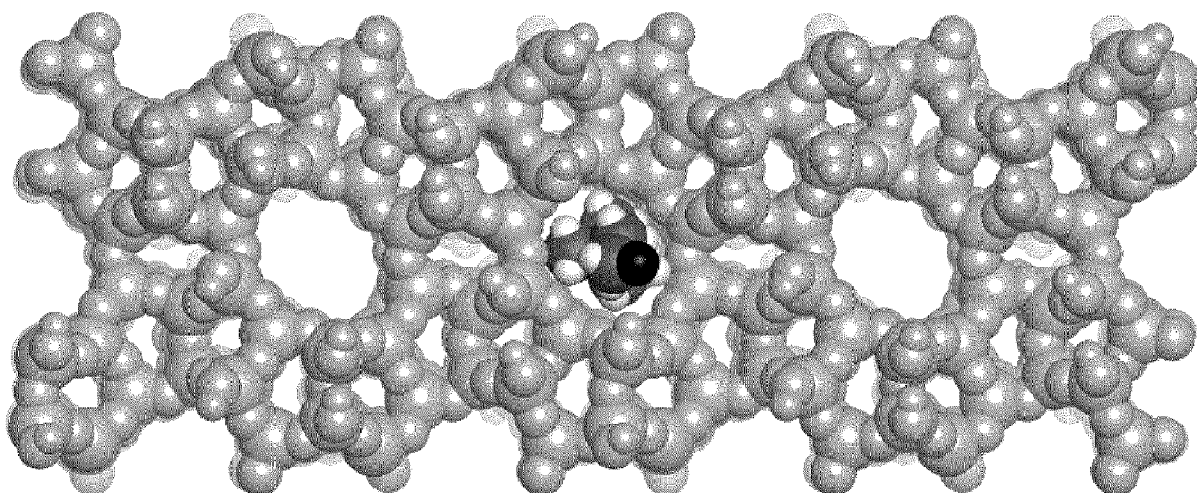
choline/[100]面モデル (エネルギー障壁最高点,  $z=7\text{ \AA}$ )



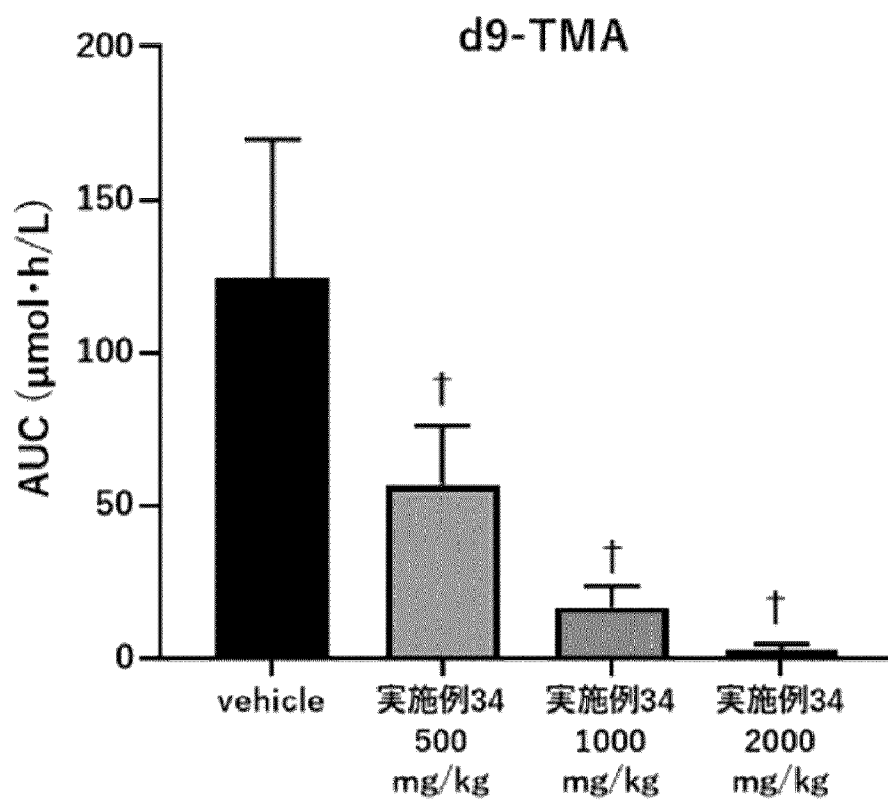
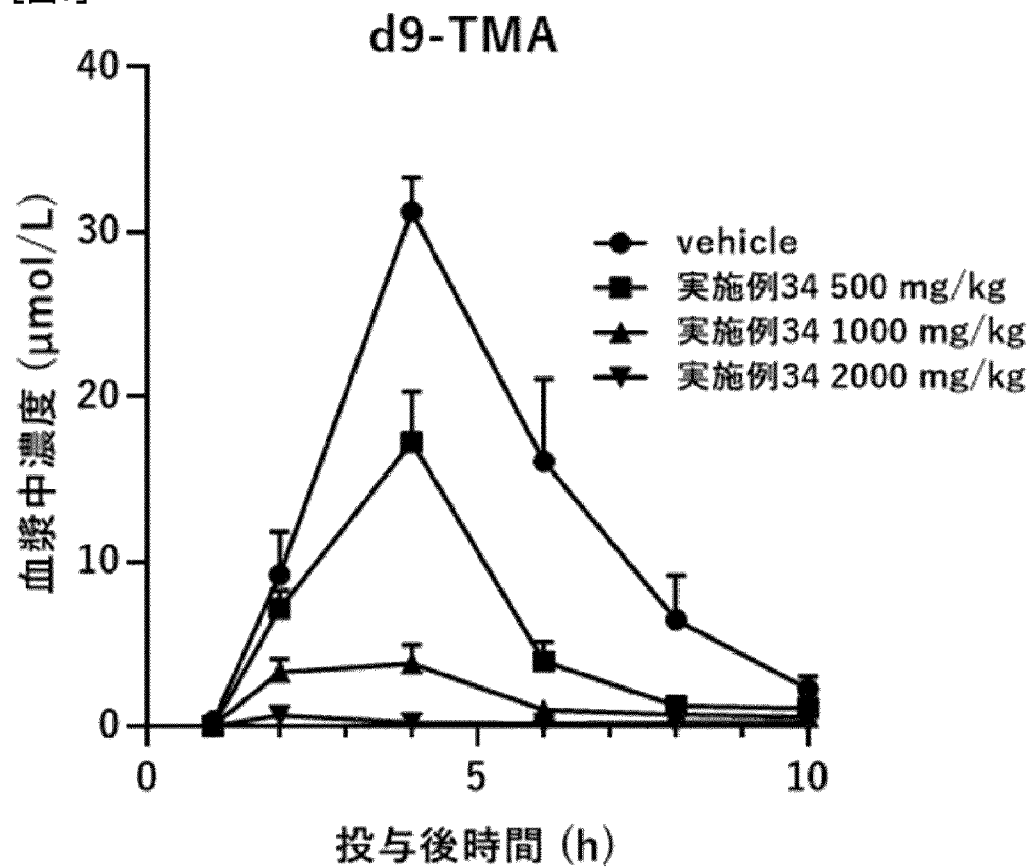
choline/[100]面モデル (内部吸着,  $z=0\text{ \AA}$ )



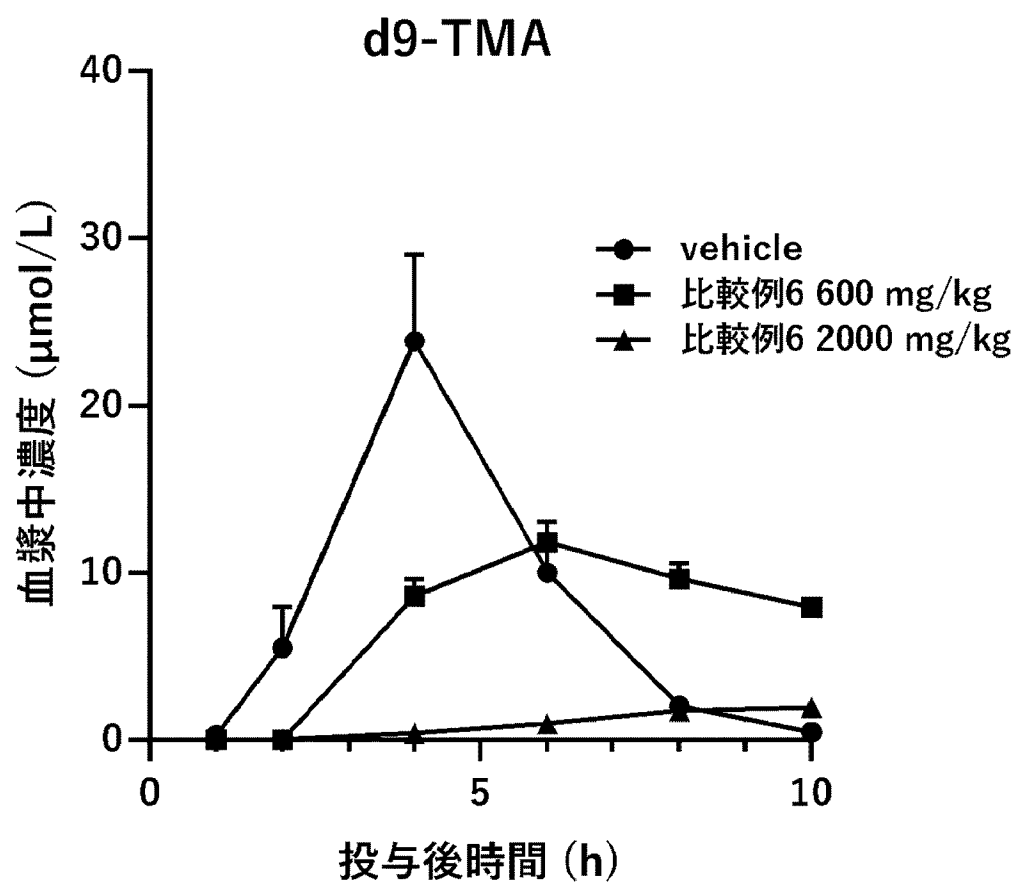
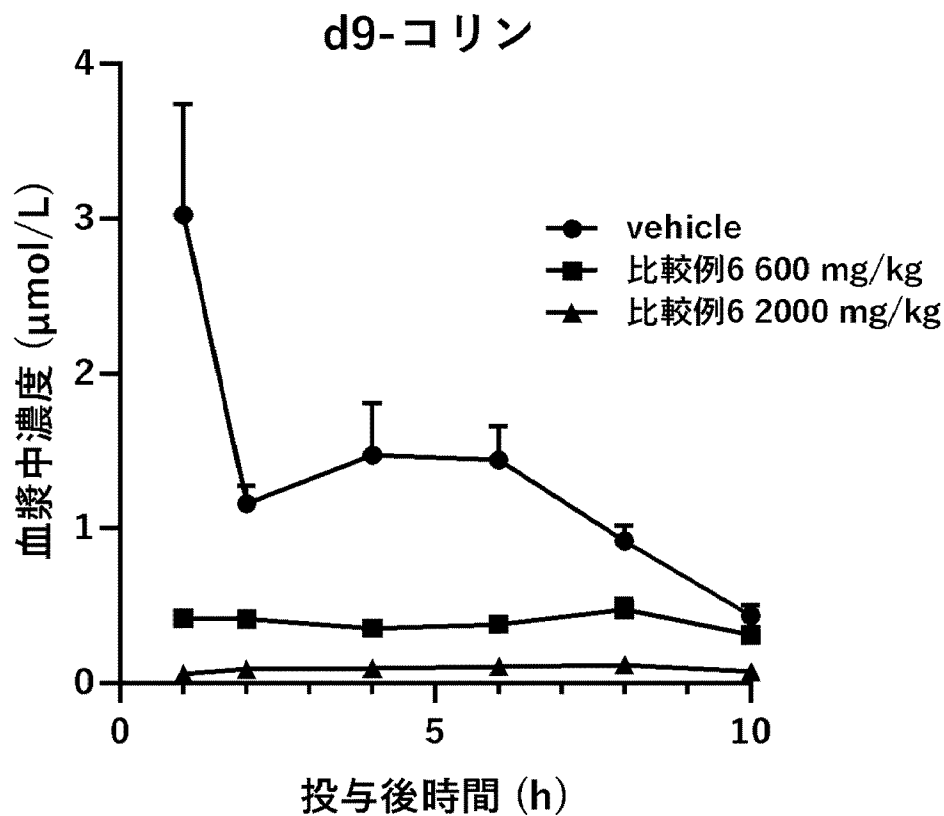
[図7]

TMA/[010]面モデル (エネルギー障壁最高点,  $z=7\text{ \AA}$ )choline/[010]面モデル (エネルギー障壁最高点,  $z=5\text{ \AA}$ )

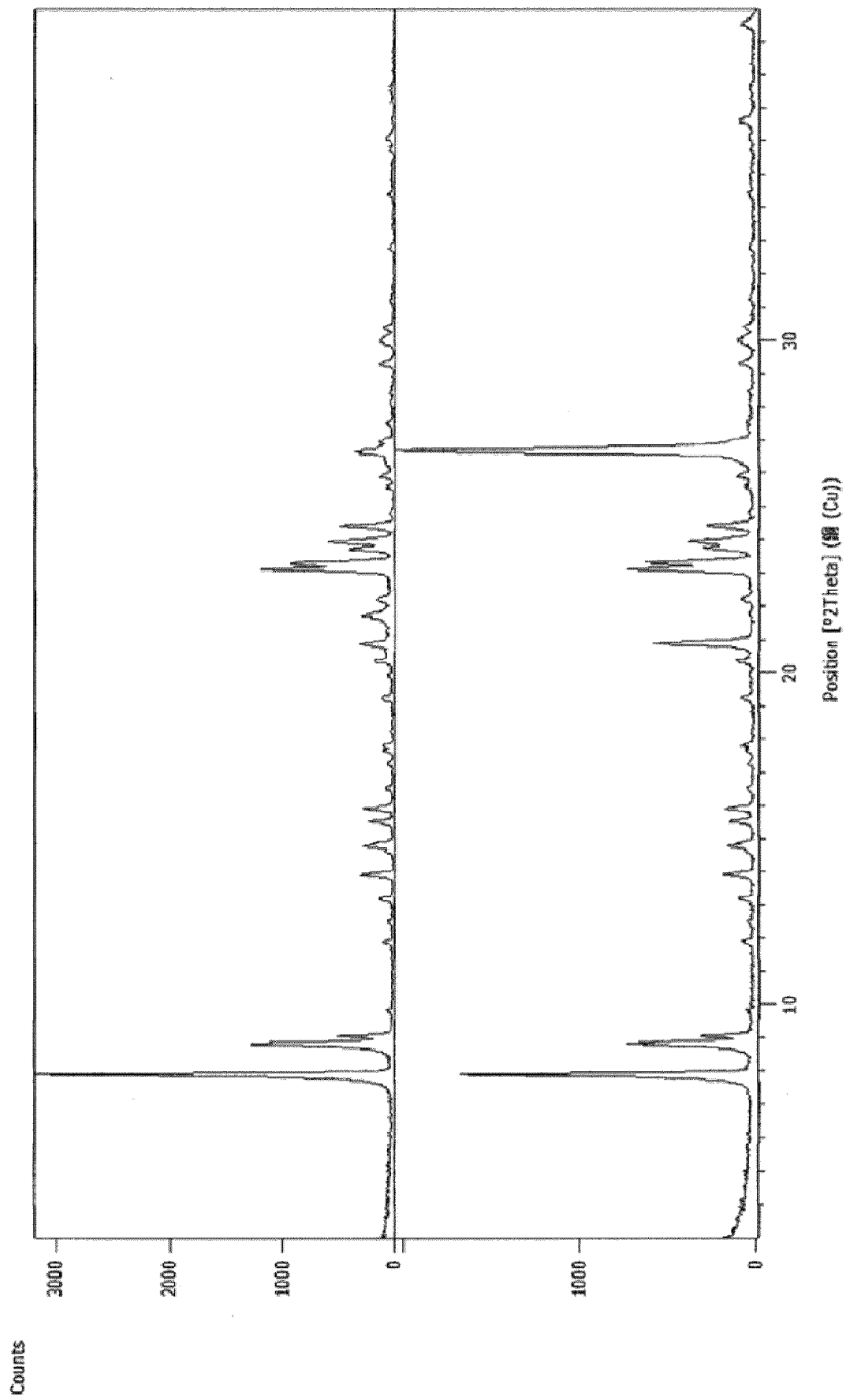
[図8]



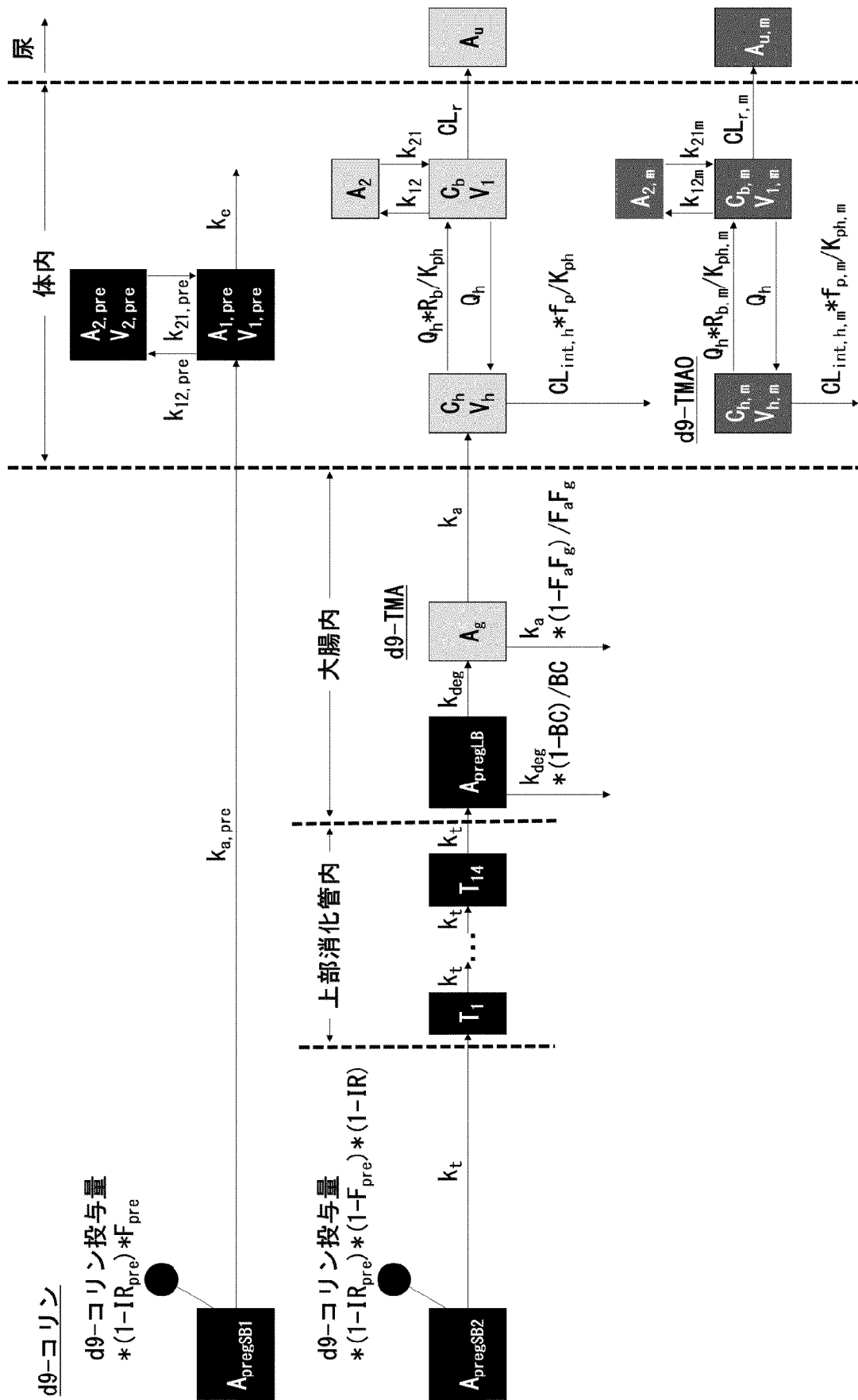
[図9]



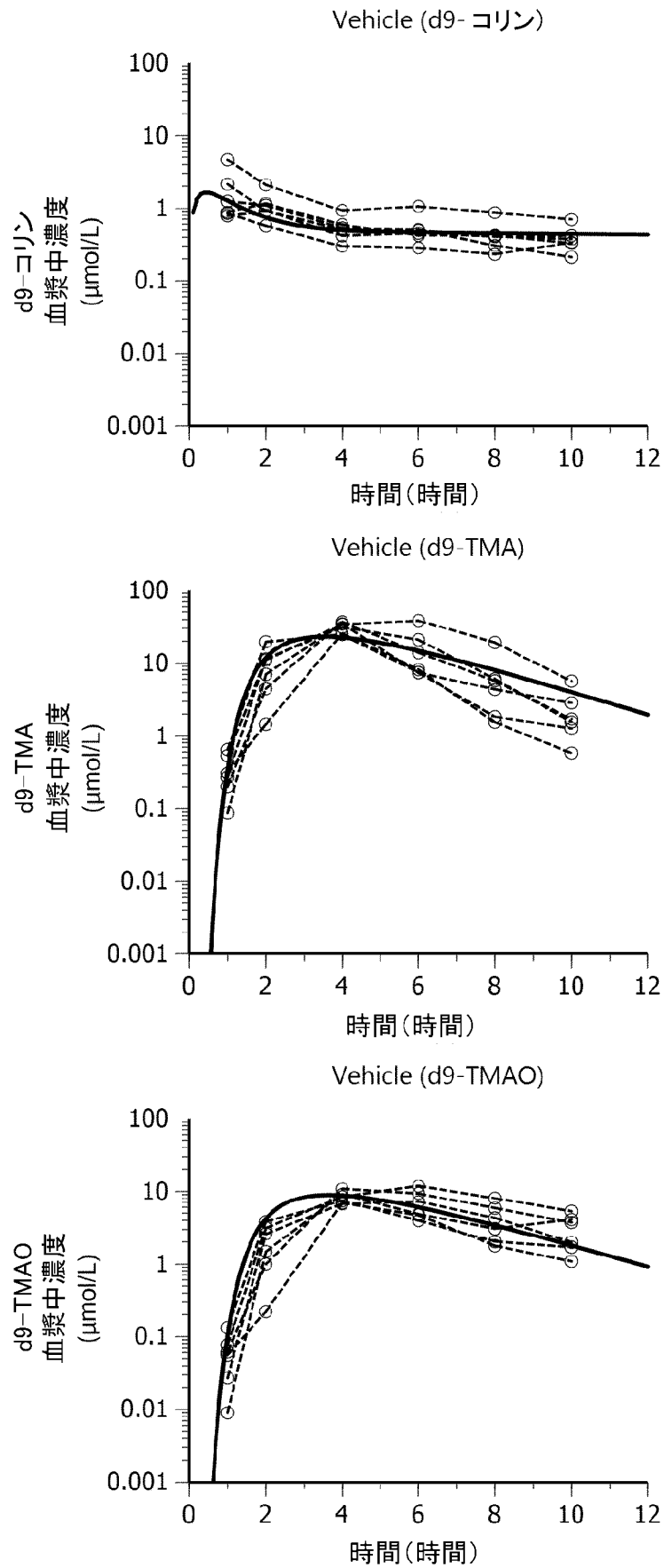
[図10]



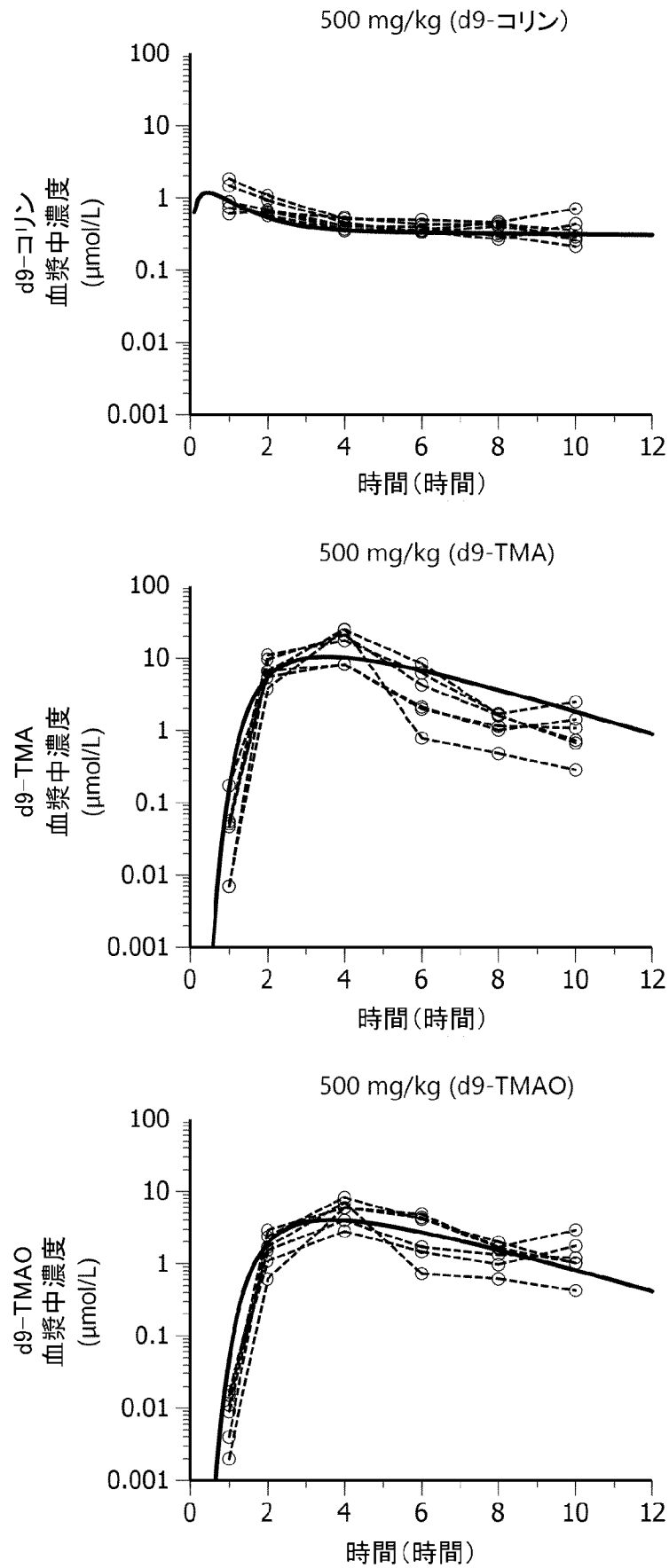
[図11]



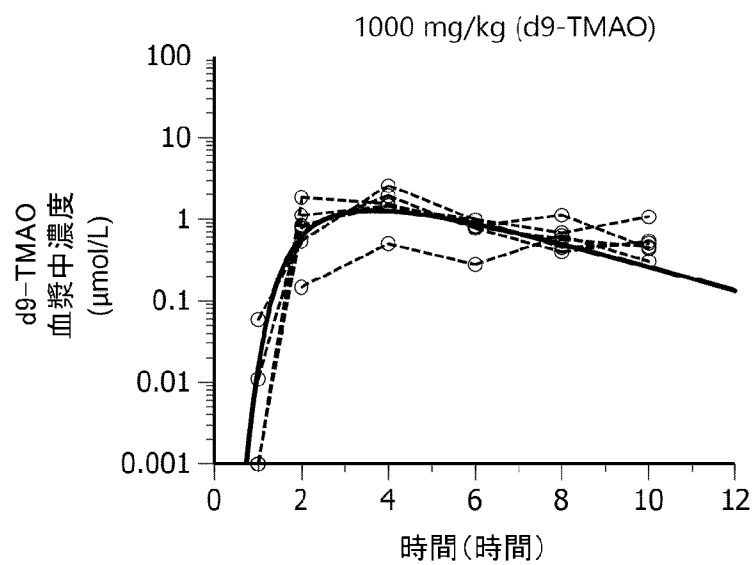
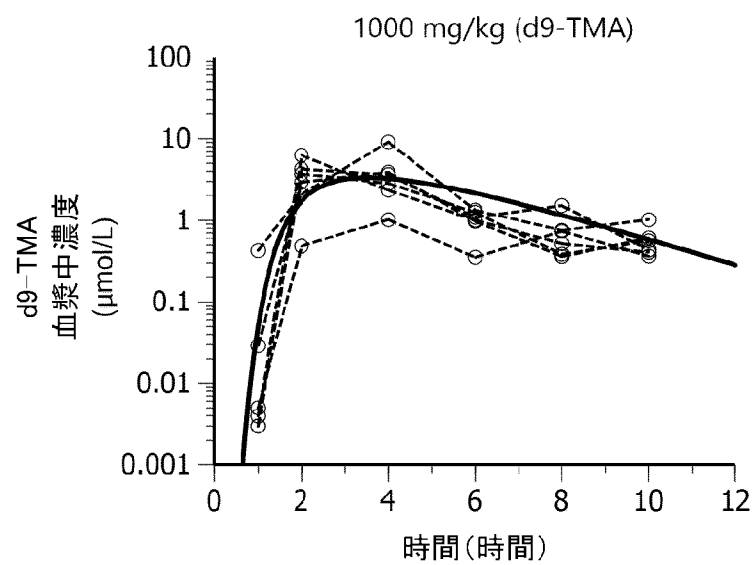
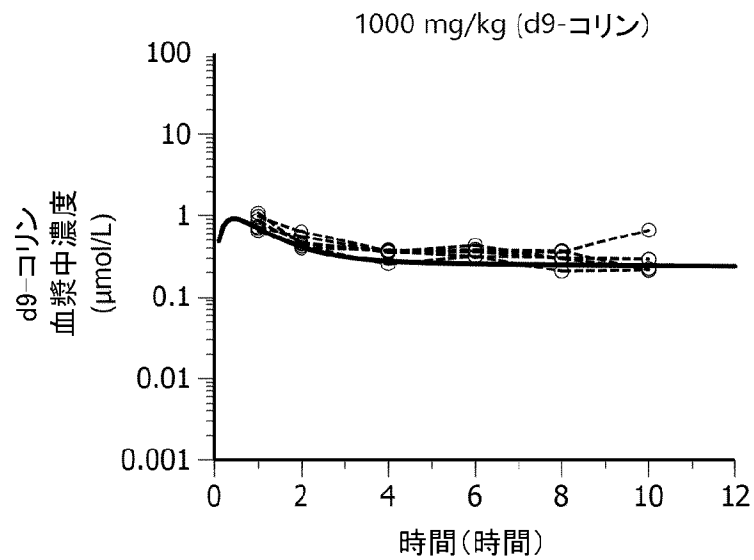
[図12-1]



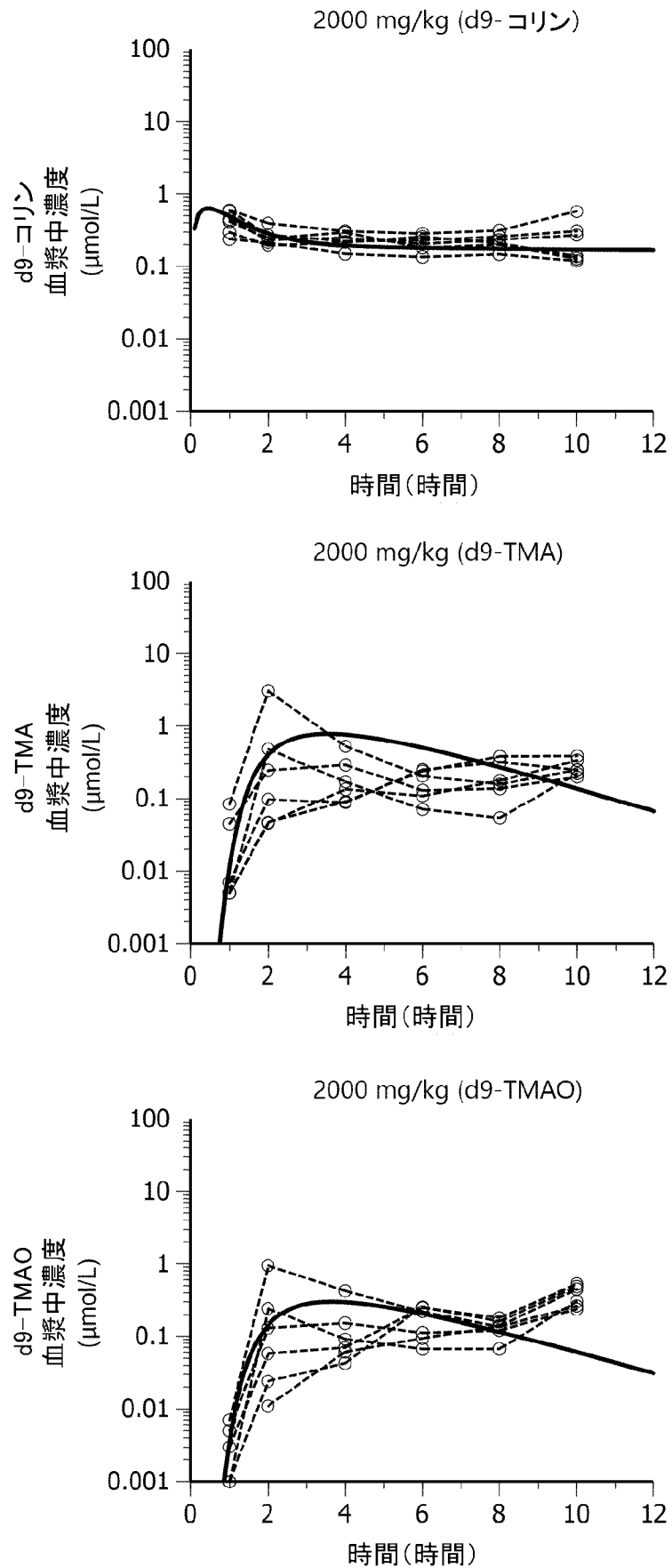
[図12-2]



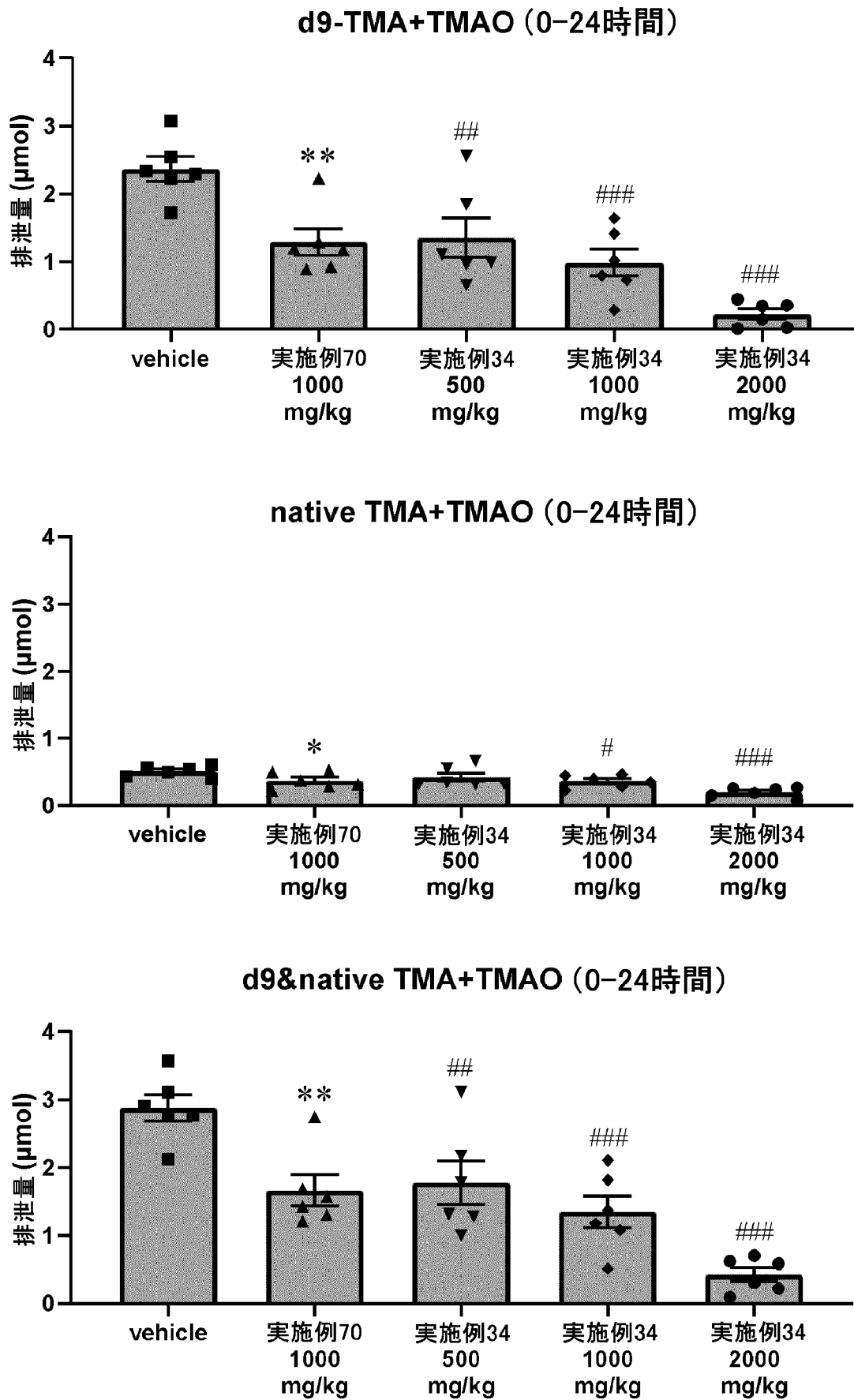
[図12-3]



[図12-4]



[図13]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/023237

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

**A61K 33/06**(2006.01)i; **A61P 1/04**(2006.01)i; **A61P 1/16**(2006.01)i; **A61P 3/04**(2006.01)i; **A61P 3/10**(2006.01)i;  
**A61P 9/00**(2006.01)i; **A61P 9/04**(2006.01)i; **A61P 13/12**(2006.01)i; **A61P 15/00**(2006.01)i; **A61P 25/16**(2006.01)i;  
**A61P 25/28**(2006.01)i; **A61P 27/06**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i

FI: A61K33/06; A61P1/16; A61P1/04; A61P9/00; A61P9/04; A61P27/06; A61P25/28; A61P25/16; A61P3/04; A61P3/10;  
A61P13/12; A61P15/00; A61P35/00

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)

A61K33/06; A61P1/04; A61P1/16; A61P3/04; A61P3/10; A61P9/00; A61P9/04; A61P13/12; A61P15/00; A61P25/16;  
A61P25/28; A61P27/06; A61P35/00

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 1971-2024  
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024  
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 2018/139047 A1 (NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE) 02 August 2018 (2018-08-02)<br>paragraphs [0037], [0048], table 1, fig. 5                                                                    | 1-36                  |
| Y         | ISHIBASHI, M. et al. Application of Synthetic Hydrated Aluminum Silicates as Orally Administered Absorbents of Ammonium Ion. Chem. Pharm. Bull. 1986, vol. 34, no. 2, pp. 806-812<br>abstract, conclusion | 1-36                  |
| Y         | JP 2019-99451 A (JGC CATALYSTS & CHEMICALS LTD.) 24 June 2019 (2019-06-24)<br>paragraph [0004]                                                                                                            | 21-25, 32-36          |
| A         | US 2005/0106267 A1 (FRAMEWORK THERAPEUTICS, LLC) 19 May 2005 (2005-05-19)<br>entire text                                                                                                                  | 36                    |



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  
“D” document cited by the applicant in the international application  
“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

**02 September 2024**

Date of mailing of the international search report

**17 September 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)  
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915  
Japan**

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | US 2018/0200291 A1 (NEUROSCIENCE, INC.) 19 July 2018 (2018-07-19)<br>entire text                                                                                                                                                                                                                           | 1-36                  |
| P, X      | 引開脩ほか, トリメチルアミン尿症治療を目的とした世界初のゼオライト経口薬の創薬, ゼオライト研究発表会講演予稿集, November 2023, vol. 39, p. 81, (HIKIMA, Shu et al.), non-official translation (Drug discovery of the world's first oral medicine of zeolite for the treatment of trimethylammonuria. Lecture Preprints of Zeolite Workshops Japan.)<br>abstract | 1-36                  |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/JP2024/023237**

| Patent document<br>cited in search report |              |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------|----|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| WO                                        | 2018/139047  | A1 | 02 August 2018                       | (Family: none)          |                                      |
| JP                                        | 2019-99451   | A  | 24 June 2019                         | (Family: none)          |                                      |
| US                                        | 2005/0106267 | A1 | 19 May 2005                          | WO                      | 2005/041657 A1                       |
|                                           |              |    |                                      | EP                      | 1679962 A1                           |
| US                                        | 2018/0200291 | A1 | 19 July 2018                         | (Family: none)          |                                      |

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61K 33/06(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i;  
A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i;  
A61P 15/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i;  
A61P 35/00(2006.01)i  
FI: A61K33/06; A61P1/16; A61P1/04; A61P9/00; A61P9/04; A61P27/06; A61P25/28; A61P25/16; A61P3/04;  
A61P3/10; A61P13/12; A61P15/00; A61P35/00

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））

A61K33/06; A61P1/04; A61P1/16; A61P3/04; A61P3/10; A61P9/00; A61P9/04; A61P13/12; A61P15/00;  
A61P25/16; A61P25/28; A61P27/06; A61P35/00

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1971-2024年  
日本国実用新案登録公報1996-2024年  
日本国登録実用新案公報1994-2024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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Y               | WO 2018/139047 A1 (国立研究開発法人物質・材料研究機構) 02.08.2018 (2018 - 08 - 02)<br>段落0037, 0048, 表1, 図5                                                                                                               | 1-36           |
| Y               | ISHIBASHI, M. et al., Application of Synthetic Hydrated Aluminum Silicates as Orally Administered Absorbents of Ammonium Ion, Chem. Pharm. Bull., 1986, Vol.34, No.2, p.806-812<br>Abstract, Conclusion | 1-36           |
| Y               | JP 2019-99451 A (日揮触媒化成株式会社) 24.06.2019 (2019 - 06 - 24)<br>段落0004                                                                                                                                      | 21-25, 32-36   |
| A               | US 2005/0106267 A1 (FRAMEWORK THERAPEUTICS, LLC) 19.05.2005 (2005 - 05 - 19)<br>全文                                                                                                                      | 36             |

☒ 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、一般的技术水準を示すもの  
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献  
“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  
“I” 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  
02.09.2024

国際調査報告の発送日  
17.09.2024

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）  
  
高橋 樹理 4C 4498  
  
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C. 関連すると認められる文献 |                                                                                                     |                |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
| A               | US 2018/0200291 A1 (NEUROSCIENCE, INC.) 19.07.2018 (2018 - 07 - 19)<br>全文                           | 1-36           |
| P, X            | 引間脩ほか, トリメチルアンモニウム尿症治療を目的とした世界初のゼオライト経口<br>薬の創薬, ゼオライト研究発表会講演予稿集, 2023.11, Vol.39, p.81<br>Abstract | 1-36           |

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/JP2024/023237

| 引用文献 |              |    | 公表日        | パテントファミリー文献       | 公表日 |
|------|--------------|----|------------|-------------------|-----|
| WO   | 2018/139047  | A1 | 02.08.2018 | (ファミリーなし)         |     |
| JP   | 2019-99451   | A  | 24.06.2019 | (ファミリーなし)         |     |
| US   | 2005/0106267 | A1 | 19.05.2005 | WO 2005/041657 A1 |     |
|      |              |    |            | EP 1679962 A1     |     |
| US   | 2018/0200291 | A1 | 19.07.2018 | (ファミリーなし)         |     |