

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6475624号  
(P6475624)

(45) 発行日 平成31年2月27日(2019.2.27)

(24) 登録日 平成31年2月8日(2019.2.8)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/74	(2006.01)
A 61 K 33/24	(2019.01)
A 61 P 7/08	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
A 61 K 9/14	(2006.01)
A 61 K	31/74
A 61 K	33/24
A 61 P	7/08
A 61 P	13/12
A 61 K	9/14

請求項の数 32 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-535893 (P2015-535893)
(86) (22) 出願日	平成25年10月8日 (2013.10.8)
(65) 公表番号	特表2016-500672 (P2016-500672A)
(43) 公表日	平成28年1月14日 (2016.1.14)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/063921
(87) 國際公開番号	W02014/058905
(87) 國際公開日	平成26年4月17日 (2014.4.17)
審査請求日	平成28年10月4日 (2016.10.4)
(31) 優先権主張番号	61/711,184
(32) 優先日	平成24年10月8日 (2012.10.8)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	508246489 レリップサ、 インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 63, レッドウッド シティ, カーデ ィナル ウェイ 100
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(74) 代理人	230113332 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】高血圧症及び高カリウム血症を治療するためのカリウム結合剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

高カリウム血症を治療する必要性のある慢性腎臓疾患者において高カリウム血症を治療するための組成物であって、

前記組成物は、有効量のカリウム結合剤を含み、

前記組成物は、前記患者に8週間を越えて毎日投与されることを特徴とし；

前記患者は、前記組成物での治療の前に、 $5.5 \text{ mEq/L}$  以上の血清カリウムレベルおよび、 $1.5 \sim 4.4 \text{ mL/min} / 1.73 \text{ m}^2$  の推定糸球体濾過率 (eGFR) を有した患者であり；

前記カリウム結合剤が、ポリスチレンカチオン交換ポリマー以外の架橋カチオン交換ポリマーを含むポリマー、またはジルコニウムシリケートのいずれかである、組成物。

## 【請求項 2】

前記患者は、有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系(RAAS)剤による治療を受けている、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記組成物による治療の前の前記患者の推定糸球体濾過率(eGFR)と比較したeGFRの増加又は安定化が観察される、請求項1または2に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記組成物による治療の前の前記患者の血清クレアチニンレベルと比較した、前記患者の血清クレアチニンレベルの減少が観察される、請求項1または2に記載の組成物。

10

20

**【請求項 5】**

前記組成物による治療を受けていない慢性腎臓疾患患者と比較した、末期腎疾患の進行への時間の増加が観察される、請求項 1 または 2に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記組成物による治療を受けていない慢性腎臓疾患患者と比較した生存率の増加が観察される、請求項 1 または 2に記載の組成物。

**【請求項 7】**

e G F R の前記增加又は安定化が 1 2 週間を超えて維持され、その間に前記組成物が前記患者に毎日投与される、請求項 3 に記載の組成物。

**【請求項 8】**

e G F R の前記增加又は安定化が 2 4 週間を超えて維持され、その間に前記組成物が前記患者に毎日投与される、請求項 3 に記載の組成物。

**【請求項 9】**

e G F R の前記增加又は安定化が 5 2 週間又はそれを超えて維持され、その間に前記組成物が前記患者に毎日投与される、請求項 3 に記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記組成物による治療の後の前記患者の e G F R が、前記組成物による治療の前の前記患者の e G F R と有意に異なっていない、請求項 9 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記患者の e G F R が、前記組成物による治療の前の前記患者の e G F R と比較して、治療後に増加する、請求項 9 に記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記組成物による治療の後の前記患者の e G F R が、前記組成物による治療の前の前記患者の e G F R と比較して、少なくとも  $4 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$  又はそれ以上増加する、請求項 9 に記載の組成物。

**【請求項 13】**

前記患者の血清カリウムレベルが、前記組成物による治療の前の前記患者の血清レベルと比較して 2 日間又はそれ以上の治療の後に減少し、前記減少した血清カリウムレベルが、5 2 週間又はそれ以上の治療の間維持される、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

**【請求項 14】**

前記患者の血清アルドステロンレベルが、前記組成物による治療の前の前記患者の血清アルドステロンレベルと比較して前記組成物による治療後に減少する、請求項 9 に記載の組成物。

**【請求項 15】**

前記患者の血清アルドステロンレベルが、前記組成物による治療の前の前記患者の血清アルドステロンレベルと比較して前記組成物による治療後に減少する、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

**【請求項 16】**

前記組成物による治療の後の前記患者の e G F R が、前記組成物による治療の前の前記患者の e G F R と有意に異なっていない、請求項 3 に記載の組成物。

**【請求項 17】**

前記患者の血清アルドステロンレベルが、前記組成物による治療の前の前記患者の血清アルドステロンレベルと比較して前記組成物による治療後に減少する、請求項 16 に記載の組成物。

**【請求項 18】**

前記患者の e G F R が、前記組成物による治療の前の前記患者の e G F R と比較して、3 か月間又はそれ以上の治療の後に増加する、請求項 3 に記載の組成物。

**【請求項 19】**

前記患者の尿アルブミン : クレアチニン比 ( A C R ) が、前記組成物による治療の前の前記患者の尿 A C R と比較して、3 か月間又はそれ以上の治療の後に有意に異なっていない

10

20

30

40

50

い、請求項1 8に記載の組成物。

【請求項20】

前記患者の血清アルドステロンレベルが、前記組成物による治療の前の前記患者の血清アルドステロンレベルと比較して前記組成物による治療後に減少する、請求項1 9に記載の組成物。

【請求項21】

前記組成物による治療の後の前記患者のeGFRが、前記組成物による治療の前の前記患者のeGFRと比較して、少なくとも $4 \text{ mL / 分} / 1.73 \text{ m}^2$ 又はそれ以上増加する、請求項1 8に記載の組成物。

【請求項22】

前記患者の血清アルドステロンレベルが、前記組成物による治療の前の前記患者の血清アルドステロンレベルと比較して前記組成物による治療後に減少する、請求項2 1に記載の組成物。

【請求項23】

前記患者の血清カリウムレベルが、前記組成物による治療の前の前記患者の血清カリウムレベルと比較して、2日間又はそれ以上の治療の後に減少する、請求項1 または 2に記載の組成物。

【請求項24】

前記患者の尿アルブミン：クレアチニン比（ACR）が、前記組成物による治療の前の前記患者の尿ACRと比較して、3か月間又はそれ以上の治療の後に有意に異なっていない、請求項1 または 2に記載の組成物。

【請求項25】

前記カリウム結合剤が実質的に球状の粒子を含む、請求項1 または 2に記載の組成物。

【請求項26】

前記カリウム結合剤が約 $250 \mu\text{m}$ 未満の平均直径を有する粒子を含む、請求項1 または 2に記載の組成物。

【請求項27】

前記カリウム結合剤が、粒子であって、約 $10 \mu\text{m}$ 未満の直径を有する前記粒子を約4体積パーセント未満有する粒子を含む、請求項1 または 2に記載の組成物。

【請求項28】

前記カリウム結合剤が、ポリスチレンカチオン交換ポリマー以外の架橋カチオン交換ポリマーを含むポリマーである、請求項1 ~ 2 7のいずれかに記載の組成物。

【請求項29】

前記カリウム結合剤が、塩または酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーである、請求項1 ~ 2 7のいずれかに記載の組成物。

【請求項30】

前記カリウム結合剤が、5016Casである、請求項1 ~ 2 7のいずれかに記載の組成物。

【請求項31】

前記カリウム結合剤が、ジルコニウムシリケートである、請求項1 ~ 2 7のいずれかに記載の組成物。

【請求項32】

前記患者が、前記組成物での治療の前に、 $5.5 \sim 6.0 \text{ mg / L}$ の血清カリウムレベルを有する、請求項1 ~ 3 1のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、必要性のある患者において高血圧症（H T N）を治療する方法に関し、患者は、場合により、慢性腎臓疾患（C K D）又はI I型真性糖尿病（T 2 D M）に更に罹患している。また本発明は、必要性のある患者において腎臓疾患を治療する方法に関し、患者は、場合により、有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（R A A S）剤により治療を受けている。また本発明は、必要性のある患者において高カリウム血症を治療する方法に関し、患者は、C K D、T 2 D M又はH T Nに罹患しており、かつ場合により、有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（R A A S）剤により治療を受けている。方法は、有効量のカリウム結合剤を患者に投与して、患者の血圧を低下させること及び／又は患者の腎臓機能を増加若しくは安定化させることを含むことができる。

10

#### 【背景技術】

#### 【0 0 0 2】

正常な腎臓機能は、カリウム恒常性の維持にとって重要である。腎臓がカリウム恒常性を維持する能力は、アルドステロンの正常な産生、遠位ネフロンへのカリウム送達及び皮質集合管における適切なナトリウム・カリウム交換を含む幾つかの要素によって左右される（P a l m e r , B . F . , N . E n g l . J . M e d . 2 0 0 4 , 3 5 1 : 5 8 5 - 9 2）。これらの要素のうち、アルドステロン産生及び作用は、血圧、血液量及び心血管機能を制御する調節成分の要石である、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（R A A S）により厳密に調節されている。したがって、アルドステロン産生及び機能を制限するように設計されたR A A S阻害は、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓疾患及び心不全にとって重要な治療戦略である。幾つかの研究は、ロサルタン又はイルベサルタンのようなアンギオテンシンレセプターブロッカー（A R B）の腎保護効果を実証しており（B r e n n e r , B . M . et al . , N . E n g l . J . M e d . 2 0 0 1 , 3 4 5 : 8 6 1 - 8 6 9 ; de Z e e u w , D . et al . K i d n e y I n t l . 2 0 0 4 , 6 5 : 2 3 0 9 - 2 3 2 0 ; M i a o , Y . et al . , D i a b e t o l o g i a 2 0 1 0 ; L e w i s , E . J . et al . , N . E n g l . J . M e d . 2 0 0 1 , 3 4 5 : 8 5 1 - 8 6 0 ; A t k i n s , R . C . et al . , A m . J . K i d n e y D i s . 2 0 0 5 , 4 5 : 2 8 1 - 2 8 7 ）、一方、アンギオテンシン変換酵素インヒビター（A C E I）又はA R B療法のいずれかに加えた、R A A Sとアルドステロンアンタゴニスト（スピロノラクトン又はエブレレノン）の二重遮断を使用した研究は、心不全又は心筋梗塞後の患者における心血管性終点の実質的な低減を示した（P i t t , B . et al . , N . E n g l . J . M e d . 1 9 9 9 , 3 4 1 : 7 0 9 - 7 1 7 ; P i t t , B . , M o l e c u l a r & C e l l u l a r E n d o c r i n o l . 2 0 0 4 , 2 1 7 : 5 3 - 5 8 ; Z a n n a d , F . et al . , E u r o p e a n J . H e a r t F a i l u r e 2 0 1 0 ）。

20

R A A Sインヒビターの実証された臨床的な利益にもかかわらず、薬剤の基本的な作用様式は、腎臓尿細管におけるナトリウムとカリウムの交換を妨げる。その結果、カリウム保持は、 $> 5 . 0 \text{ mEq / L}$  の血清カリウム値と定義される高カリウム血症を誘起しうる。このことは、慢性腎臓疾患、並びに高血圧症、糖尿病及び心不全のような一般的な共存症からもたらされる低減された腎機能を有する患者において、特に問題である。この状況において、R A A S阻害と低減された腎機能との組み合わせは、新生陽性カリウムバランスを悪化させ、高カリウム血症の事象を誘発しうる。R A A Sインヒビターの中止又はその用量の低減が、異常に上昇した血清カリウムレベルを示す、R A A Sインヒビターを摂取している患者への一般的な介入であり、これはR A A Sインヒビターの利益を患者から奪うことになる。したがって、患者において血圧を制御し、高カリウム血症を治療する必要性が存在する。

30

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0 0 0 3】

#### 【非特許文献1】P a l m e r , B . F . , N . E n g l . J . M e d . 2 0 0 4 , 3 5

40

50

1 : 5 8 5 - 9 2

【非特許文献 2】Brenner, B. M. et al., N. Engl. J. Med. 2001, 345: 861 - 869

【非特許文献 3】de Zeeuw, D. et al. Kidney Int'l. 2004, 65: 2309 - 2320

【非特許文献 4】Miao, Y. et al., Diabetologia 2010

【非特許文献 5】Lewis, E. J. et al., N. Engl. J. Med. 2001, 345: 851 - 860

【非特許文献 6】E. J. et al., N. Engl. J. Med. 2001, 345: 851 - 860

【非特許文献 7】Atkins, R. C. et al., Am. J. Kidney Dis. 2005, 45: 281 - 287

【非特許文献 8】Pitt, B. et al., N. Engl. J. Med. 1999, 341: 709 - 717

【非特許文献 9】Pitt, B., Molecular & Cellular Endocrinol. 2004, 217: 53 - 58

【非特許文献 10】Zannad, F. et al., European J. Heart Failure 2010

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0004】

本発明の1つの態様は、必要性のある患者において高血圧症を治療する方法である。方法は、必要性のある患者の血清カリウムを正常な範囲に制御する、有効量の医薬を投与することを含む。方法は、必要性のある患者の血清カリウムを正常な範囲に治療の2日間以内に制御する有効量の医薬を、特に慢性的な投与より、更には少なくとも1か月、とりわけ少なくとも3か月間、好ましくは少なくとも6か月間、より好ましくは少なくとも9か月間の期間にわたって慢性的に投与することを含む。とりわけ、方法は、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーのような有効量のカリウム結合剤を、患者に投与することを含む。

#### 【0005】

本発明の別の態様は、必要性のある患者において高血圧症を治療する方法であって、有効量のカリウム結合剤を、高カリウム血症又はタンパク尿症のいずれかを罹患している患者に投与することを含む方法である。カリウム結合剤がポリマーである場合、ポリマーは、脂肪族架橋カチオン交換ポリマーを含み、架橋剤はポリマーの5mol% ~ 15mol%を占める。

#### 【0006】

なお別の態様は、必要性のある患者において高血圧症を治療する方法であって、有効量のカリウム結合剤を、高カリウム血症又はタンパク尿症のいずれかを罹患している患者に投与することを含む方法である。カリウム結合剤がポリマーである場合、ポリマーは、ポリスチレンカチオン交換ポリマー以外の架橋カチオン交換ポリマーを含み、かつ5mol% ~ 12mol%の架橋剤を含む。

#### 【0007】

別の態様は、必要性のある慢性腎臓疾患患者において高血圧症を治療する方法である。患者は、有効量のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)剤により場合により治療されており、方法は、有効量のカリウム結合剤(例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー)を患者に投与して、患者の血清カリウムを正常な範囲に制御することを含む。

#### 【0008】

更なる態様は、必要性のある心不全患者において高血圧症を治療する方法である。患者は、有効量のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)剤により場合に

10

20

30

40

50

より治療されており、方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、患者の血清カリウムを正常な範囲に制御することを含む。

#### 【0009】

なお別の態様は、必要性のある2型真性糖尿病患者において高血圧症を治療する方法である。患者は、有効量のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)剤により場合により治療されており、方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、患者の血清カリウムを正常な範囲に制御することを含む。10

#### 【0010】

なお更なる態様は、有効量のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)剤による治療を場合により受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において高カリウム血症を治療する方法である。方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、カリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）による治療の前の患者の血清クレアチニンレベルと比較して、患者の血清クレアチニンレベルを減少させることにより、患者の腎臓機能を増加又は安定化することを含む。

#### 【0011】

本発明の別の態様は、有効量のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)剤による治療を場合により受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において高カリウム血症を治療する方法である。方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、カリウム結合剤による治療ではなく、RAAS剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較して、末期腎疾患の進行への時間を増加することにより、患者の腎臓機能を増加又は安定化することを含む。20

#### 【0012】

更なる態様は、有効量のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)剤による治療を場合により受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において高カリウム血症を治療する方法である。方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、カリウム結合剤による治療ではなく、RAAS剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較して、生存率を増加することにより、患者の腎臓機能を増加又は安定化することを含む。30

#### 【0013】

なお別の態様は、有効量のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)剤による治療を場合により受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において高カリウム血症を治療する方法である。方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、カリウム結合剤による治療の前の患者の推定糸球体濾過率(eGFR)と比較して、eGFRを増加又は安定化させることにより、患者の腎臓機能を増加又は安定化させることを含む。40

#### 【0014】

別の態様は、有効量のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において慢性腎臓疾患を治療する方法である。方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、カリウム結合剤による治療の前の患者の血清クレアチニンレベルと比較して、患者の血清クレアチニンレベルを減少させることにより、患者の腎臓機能を増加又は安定50

化させることを含む。

**【0015】**

更なる態様は、有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（R A A S）剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において慢性腎臓疾患を治療する方法である。方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、カリウム結合剤による治療ではなく、R A A S剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較して、末期腎疾患の進行への時間を増加することにより、患者の腎臓機能を増加又は安定化することを含む。

**【0016】**

なお別の態様は、有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（R A A S）剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において慢性腎臓疾患を治療する方法である。方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、カリウム結合剤による治療ではなく、R A A S剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較して、生存率を増加することにより、患者の腎臓機能を増加又は安定化することを含む。

**【0017】**

別の態様は、有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（R A A S）剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において慢性腎臓疾患を治療する方法である。方法は、有効量のカリウム結合剤（例えば、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー）を患者に投与して、カリウム結合剤による治療の前の患者の推定糸球体濾過率（e G F R）と比較して、e G F Rを増加又は安定化させることにより、患者の腎臓機能を増加又は安定化させることを含む。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

高血圧症を、必要性のある患者において治療する方法であって、有効量のカリウム結合剤を、高カリウム血症又はタンパク尿症のいずれかを罹患している前記患者に投与することを含み、前記カリウム結合剤がポリマーである場合、前記ポリマーが脂肪族架橋カチオン交換ポリマーを含み、前記架橋剤が前記ポリマーの5m o l % ~ 1 5 m o l %を占める、前記方法。

(項目2)

高血圧症を、必要性のある患者において治療する方法であって、有効量のカリウム結合剤を、高カリウム血症又はタンパク尿症のいずれかを罹患している前記患者に投与することを含み、前記カリウム結合剤がポリマーである場合、前記ポリマーが、ポリスチレンカチオン交換ポリマー以外の架橋カチオン交換ポリマーを含み、かつ5m o l % ~ 1 2 m o l %の架橋剤を含む、前記方法。

(項目3)

前記患者が高カリウム血症を罹患している、項目1又は2に記載の方法。

(項目4)

前記患者がタンパク尿症を罹患している、項目1~3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記患者が慢性腎臓疾患を罹患している、項目1~4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記患者が透析を受けている、項目1~5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記患者が、有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（R A A S）剤による治療を受けている、項目1~6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

10

20

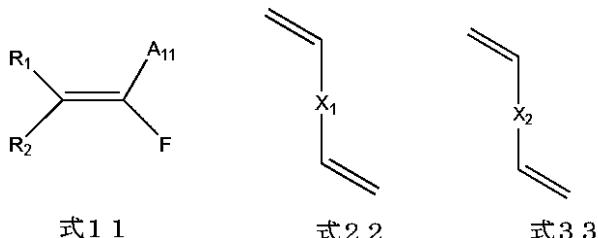
30

40

50

前記架橋力チオノ交換ポリマーが、その塩又は酸の形態であり、かつ(i)式11及び22、(ii)式11及び33又は(iii)式11、22及び33のいずれかのモノマーを含む重合混合物の反応生成物であり、

式 1 1、式 2 2 及び式 3 3 が以下の構造により表され、  
【化 1 2】



10

式中、

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり：

A<sub>1,1</sub>が、場合により保護されているカルボキシル基、ホスホン基又はリン基であり；  
X<sub>1</sub>が、アリーベンであり；

X<sub>2</sub>が、アルキレン、エーテル部分又はアミド部分である、

項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目9)

A<sub>1,1</sub>が、保護されているカルボキシリル基、ホスホン基又はリン基である、項目8に記載の方法。

( 項目 10 )

前記重合混合物が重合開始剤を更に含む、項目 8 又は 9 に記載の方法。

(項目11)

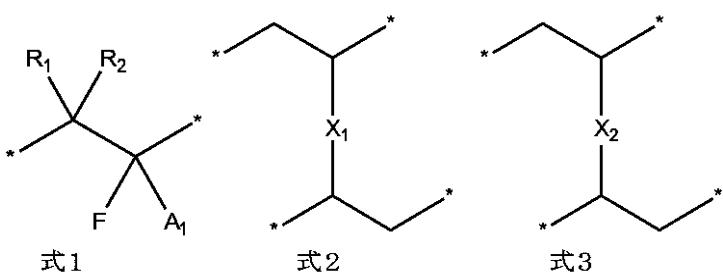
前記架橋カチオン交換ポリマーが、式1、2及び3に対応する構造単位を含み、

(i) 式 1 に対応する前記構造単位が、前記重合反応に使用されたモノマーの量から計算すると、前記ポリマーにおける式 1、2 及び 3 の前記構造単位の総重量に基づいて少なくとも約 85 wt % を構成し、式 2 に対応する前記構造単位と、式 3 に対応する前記構造単位の重量比が、約 4 : 1 ~ 約 1 : 4 であるか又は

( i i ) 前記ポリマーにおける式 1 の前記構造単位のモル分率が、前記重合反応に使用されたモノマーの量から計算すると、式 1 、 2 及び 3 の前記構造単位の総モル数に基づいて少なくとも約 0 . 87 であり、式 2 の前記構造単位と、式 3 の前記構成単位のモル比が約 0 . 2 : 1 ~ 約 7 : 1 であり、

式 1、式 2 及び式 3 が以下の構造に対応し、

【化 1 3】



40

式中、

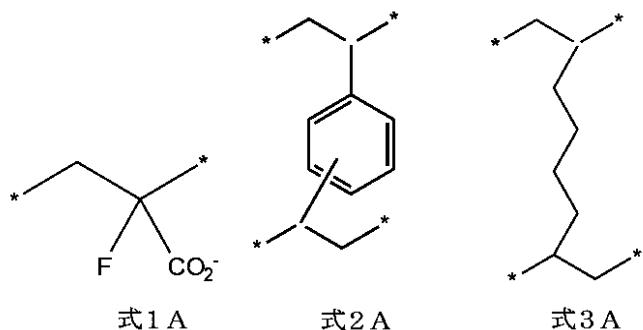
50

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり；  
A<sub>1</sub> が、カルボキシリ基、ホスホン基又はリン基の塩又は酸の形態であり；  
X<sub>1</sub> が、アリーレンであり；  
X<sub>2</sub> が、アルキレン、エーテル部分又はアミド部分である、  
項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2)

式 1、式 2 及び式 3 が以下の構造に対応する、項目 1 1 に記載の方法。

【化 1 4】



10

(項目 1 3)

式 3 又は 3 3 の X<sub>2</sub> が、(a) - (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub> - 若しくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub> - から選択されるエーテル部分であり、ここで、d 及び e が、独立して、1 ~ 5 の整数であるか、又は (b) 式 - C(O) - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - NH - C(O) - のアミド部分であり、ここで、p が 1 ~ 8 の整数であるか、或いは (c) 式 3 又は 3 3 が、前記エーテル部分及び前記アミド部分を有する構造単位の混合物である、項目 8 又は 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

X<sub>2</sub> が前記エーテル部分であり、d が 1 ~ 2 の整数であり、e が 1 ~ 3 の整数である、項目 1 3 の記載の方法。

(項目 1 5)

前記カリウム結合剤がゼオライトである、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

前記架橋力チオニ交換ポリマーが、約 20 μm ~ 約 200 μm の平均直径を有する実質的に球状の形態であり、前記粒子の約 4 体積パーセント未満が約 10 μm 未満の直径を有し、前記架橋力チオニ交換ポリマーが、約 4000 Pa 未満の沈降降伏応力及びポリマー 1 グラムあたり 10 グラム未満の水の膨張比を有する、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記架橋力チオニ交換ポリマーが、約 250 μm 以下の平均直径を有する実質的に球状の形態であり、前記粒子の約 4 体積パーセント未満が約 10 μm 未満の直径を有し、前記架橋力チオニ交換ポリマーが、ポリマー 1 グラムあたり 10 グラム未満の水の膨張比を有し、ポリマー粒子の水和及び沈降質量が、約 1,000,000 Pa · s 未満の粘度を有し、前記粘度が、0.01 秒<sup>-1</sup> の剪断速度で測定される、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記平均直径が約 25 μm ~ 約 150 μm である、項目 1 6 又は 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記平均直径が約 50 μm ~ 約 125 μm である、項目 1 6 又は 1 7 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記粒子の約 0.5 体積パーセント未満が、約 10 μm 未満の直径を有する、項目 1 6

20

30

40

50

~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1 )

前記粒子の約 4 体積パーセント未満が、約 2 0  $\mu\text{m}$  未満の直径を有する、項目 1 6 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 )

前記粒子の約 0 . 5 体積パーセント未満が、約 2 0  $\mu\text{m}$  未満の直径を有する、項目 1 6 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 )

前記粒子の約 4 体積パーセント未満が、約 3 0  $\mu\text{m}$  未満の直径を有する、項目 1 6 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 2 4 )

前記ポリマーが、約 1 ~ 約 5 の膨張比を有する、項目 1 6 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 )

前記ポリマーが、約 1 ~ 約 3 の膨張比を有する、項目 1 6 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 )

前記沈降降伏応力が 4 0 0 0 Pa 未満である、項目 1 7 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 2 7 )

前記沈降降伏応力が 3 0 0 0 Pa 未満である、項目 1 6 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 )

前記沈降降伏応力が 2 5 0 0 Pa 未満である、項目 1 6 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 )

前記ポリマーの水和及び沈降により形成された前記ポリマー粒子の塊が、約 1 , 0 0 0 , 0 0 0 Pa · s 未満の粘度を有し、前記粘度が、0 . 0 1 秒<sup>-1</sup> の剪断速度で測定される、項目 1 6 及び 1 8 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 3 0 )

粒子の前記沈降塊が、8 0 0 , 0 0 0 Pa · s 未満の粘度を有する、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1 )

粒子の前記沈降塊が、5 0 0 , 0 0 0 Pa · s 未満の粘度を有する、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 2 )

乾燥形態の前記ポリマー粒子が、約 1 4 未満の圧縮性指数を有し、前記圧縮性指数が、1 0 0 \* ( T D - B D ) / T D により定義され、B D 及び T D が、それぞれ嵩密度及びタップ密度である、項目 1 6 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 3 3 )

前記圧縮性指数が約 1 0 未満である、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4 )

前記粒子が、山から谷の平均距離が約 2  $\mu\text{m}$  未満の表面特徴を有する、項目 1 6 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5 )

前記カリウム結合剤が、塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーを含む、項目 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6 )

高血圧症を、必要性のある患者において治療する方法であって、有効量の、塩又は酸の

50

形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーを前記患者に投与することを含む、前記方法。

(項目 37)

前記塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーが慢性的に投与される、項目 36 に記載の方法。

(項目 38)

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の 4 週間後に、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前の前記患者の収縮期血圧と比較して、5、6、7、8 mmHg 又はそれ以上低減される、項目 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 39)

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の 4 週間後に、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前の前記患者の収縮期血圧と比較して、9、10、11、12、13、14、15、16、17 mmHg 又はそれ以上低減される、項目 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 40)

前記患者の拡張期血圧が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前の前記患者の拡張期血圧と比較して、2、3、4、5、6 mmHg 低減される、項目 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 41)

前記患者の拡張期血圧が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前の前記患者の拡張期血圧と比較して、7、8、9、10、11、12、13 mmHg 又はそれ以上低減される、項目 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 42)

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前の前記患者の収縮期血圧と比較して、少なくとも 6、7、8、9、10、11、12 又はそれ以上のパーセント低減される、項目 1 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 43)

前記患者の拡張期血圧が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前の前記患者の拡張期血圧と比較して、少なくとも 8、9、10、11、12、13、14、15 又はそれ以上のパーセント低減される、項目 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 44)

前記患者が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前に、130 mmHg ~ 200 mmHg の収縮期血圧を有した、項目 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 45)

前記患者が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前に、135 mmHg ~ 200 mmHg の収縮期血圧を有した、項目 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

50

(項目 4 6 )

前記患者が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前に、140 mmHg ~ 200 mmHg の収縮期血圧を有した、項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 7 )

前記患者が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前に、143 mmHg ~ 200 mmHg の収縮期血圧を有した、項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 4 8 )

前記患者が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前に、145 mmHg ~ 180 mmHg の収縮期血圧を有した、項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9 )

前記患者が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前に、148 mmHg ~ 180 mmHg の収縮期血圧を有した、項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 5 0 )

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の少なくとも 90 % の期間にわたって 130 mmHg を下回って維持される、項目 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 1 )

前記患者の拡張期血圧が、前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の少なくとも 90 % の期間にわたって 80 mmHg を下回って維持される、項目 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 5 2 )

前記患者が、アルドステロンアンタゴニストによる治療を受けていない、項目 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3 )

前記患者が、高血圧症を引き起こす別の状態を有していない、項目 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4 )

前記患者が 2 型糖尿病を有していない、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5 )

前記患者が、クラス II 又はクラス III 心不全 (HF) を有していない、項目 5 3 に記載の方法。

40

(項目 5 6 )

前記患者が、心不全療法による治療を受けていない、項目 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7 )

前記心不全療法が、アンギオテンシン変換酵素インヒビター (ACEI) 、アンギオテンシンレセプターブロッカー (ARB) 、ベータブロッカー (BB) 又はこれらの組み合わせである、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8 )

前記患者が、利尿薬、カルシウムチャンネルブロッカー、アルファブロッカー、神経系

50

インヒビター、血管拡張薬、アンギオテンシン変換酵素インヒビター（ACEI）、アンギオテンシンレセプターブロッカー（ARB）、ベータブロッcker（BB）又はこれらの組み合わせを含む降圧剤による治療を受けていない、項目1～57のいずれか一項に記載の方法。

（項目59）

前記患者が正常カリウム血性である、項目1、2及び4～58のいずれか一項に記載の方法。

（項目60）

高血圧症を、必要性のある慢性腎臓疾患患者において治療する方法であって、前記患者が有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（RAAS）剤による治療を場合により受けしており、有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与することを含む、前記方法。

10

（項目61）

高血圧症を、必要性のある心不全患者において治療する方法であって、前記患者が有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（RAAS）剤による治療を場合により受けおり、有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与することを含む、前記方法。

（項目62）

高血圧症を、必要性のある2型真性糖尿病患者において治療する方法であって、前記患者が有効量のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系（RAAS）剤による治療を場合により受けおり、有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与することを含む、前記方法。

20

（項目63）

前記カリウム結合剤が、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーである、項目60～62のいずれか一項に記載の方法。

（項目64）

前記患者が、心不全及び2型真性糖尿病に更に罹患している、項目60及び63に記載の方法。

（項目65）

前記患者が慢性腎臓疾患を更に罹患している、項目61～63のいずれか一項に記載の方法。

30

（項目66）

前記患者が心不全を更に罹患している、項目62又は63に記載の方法。

（項目67）

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の収縮期血圧と比較して、5、6、7、8mmHg低減される、項目60～66のいずれか一項に記載の方法。

（項目68）

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の収縮期血圧と比較して、9、10、11、12、13、14、15、16、17mmHg又はそれ以上低減される、項目60～66のいずれか一項に記載の方法。

40

（項目69）

前記患者の拡張期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の拡張期血圧と比較して、2、3、4、5、6mmHg低減される、項目60～68のいずれか一項に記載の方法。

（項目70）

前記患者の拡張期血圧が、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーによる治療の前の前記患者の拡張期血圧と比較して、7、8、9、10、11、12、13mmHg又はそれ以上低減される、項目60～68のいずれか一項に記載の方法。

50

(項目 7 1 )

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の収縮期血圧と比較して少なくとも 6、7、8、9、10、11、12 又はそれ以上のパーセント低減される、項目 60 ~ 66 及び 68 ~ 70 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 2 )

前記患者の拡張期血圧が、塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1, 7 - オクタジエンコポリマーによる治療の前の前記患者の拡張期血圧と比較して、少なくとも 8、9、10、11、12、13、14、15 又はそれ以上のパーセント低減される、項目 60 ~ 68、70 及び 71 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 3 )

高カリウム血症を、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (R A A S) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において治療する方法であって、

有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与すること及び前記患者の腎臓機能の増加又は安定化を示す、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の血清クレアチニンレベルと比較した、前記患者の血清クレアチニンレベルの減少を観察することを含む、前記方法。

10

(項目 7 4 )

高カリウム血症を、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (R A A S) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において治療する方法であって、

20

有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与すること及び前記患者の腎臓機能の増加又は安定化を示す、前記カリウム結合剤による治療ではなく、R A A S 剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較した、末期腎疾患の進行への時間の増加を観察することを含む、前記方法。

(項目 7 5 )

高カリウム血症を、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (R A A S) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において治療する方法であって、

30

有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与すること及び前記患者の腎臓機能の増加又は安定化を示す、前記カリウム結合剤による治療ではなく、R A A S 剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較した生存率の増加を観察することを含む、前記方法。

(項目 7 6 )

高カリウム血症を、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (R A A S) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において治療する方法であって、

有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与すること及び前記患者の腎臓機能の増加又は安定化を示す、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の推定糸球体濾過率 (e G F R) と比較した e G F R の増加又は安定化を観察することを含む、前記方法。

40

(項目 7 7 )

慢性腎臓疾患を、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (R A A S) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において治療する方法であって、

有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与して、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の血清クレアチニンレベルと比較して、前記患者の血清クレアチニンレベルを減少させることにより、前記患者の腎臓機能を増加又は安定化させることを含む、前記方法。

(項目 7 8 )

慢性腎臓疾患を、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (R A A S) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において治療する方法であって、

50

剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において治療する方法であって

有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与して、前記カリウム結合剤による治療ではなく、R A A S 剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較して、末期腎疾患の進行への時間を増加することにより、前記患者の腎臓機能を増加又は安定化することを含む、前記方法。

(項目 7 9 )

慢性腎臓疾患を、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 ( R A A S ) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において治療する方法であって

10

有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与して、前記カリウム結合剤による治療ではなく、R A A S 剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較して、生存率を増加することにより、前記患者の腎臓機能を増加又は安定化することを含む、前記方法。

(項目 8 0 )

慢性腎臓疾患を、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 ( R A A S ) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において治療する方法であって

有効量のカリウム結合剤を前記患者に投与して、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の推定糸球体濾過率 ( e G F R ) と比較して、e G F R を増加又は安定化させることにより、前記患者の腎臓機能を増加又は安定化させることを含む、前記方法。

20

(項目 8 1 )

前記カリウム結合剤が、塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーである、項目 7 3 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 2 )

高カリウム血症を、必要性のある患者において治療することを更に含む項目 7 7 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 3 )

前記治療期間が、1、2、4、6、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 又はそれ以上の週間である、項目 1 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 8 4 )

前記患者が、約 1 5 m L / 分 / 1 . 7 3 m <sup>2</sup> ~ 約 4 4 m L / 分 / 1 . 7 3 m <sup>2</sup> のベースライン推定糸球体濾過率 ( e G F R ) を有する、項目 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 5 )

前記カリウム結合剤による治療の後の前記患者の e G F R が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の e G F R と有意に異なっていない、項目 1 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 8 6 )

前記患者の e G F R が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の e G F R と比較して、2、3、4、5、6 か月間又はそれ以上の治療の後に増加する、項目 1 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 7 )

前記カリウム結合剤による治療の後の前記患者の e G F R が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の e G F R と比較して、少なくとも 4、5、6 m L / 分 / 1 . 7 3 m <sup>2</sup> 又はそれ以上増加する、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8 )

前記患者の血清カリウムレベルが、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の血

50

清カリウムレベルと比較して、1、2、3、4、5、6、7日間又はそれ以上の治療の後に減少する、項目1～87のいずれか一項に記載の方法。

(項目89)

前記患者の尿アルブミン：クレアチニン比（A C R）が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の尿A C Rと比較して、2、3、4、5、6か月間又はそれ以上の治療の後に有意に異なっていない、項目1～88のいずれか一項に記載の方法。

(項目90)

前記患者の収縮期及び拡張期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の収縮期及び拡張期血圧と比較して、1、2、3、4、5、6、7日間又はそれ以上の治療の後に減少する、項目60～89のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目91)

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の収縮期血圧と比較して、5、6、7、8mmHg又はそれ以上低減される、項目90に記載の方法。

(項目92)

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の収縮期血圧と比較して9、10、11、12、13、14、15、16、17mmHg又はそれ以上低減される、項目90に記載の方法。

(項目93)

前記患者の拡張期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の拡張期血圧と比較して、2、3、4、5、6mmHg低減される、項目90～92のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目94)

前記患者の拡張期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の拡張期血圧と比較して、7、8、9、10、11、12、13mmHg又はそれ以上低減される、項目90又は92のいずれか一項に記載の方法。

(項目95)

前記患者の収縮期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の収縮期血圧と比較して、6、7、8、9、10、11、12又はそれ以上のパーセント低減される、項目90及び92～94のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目96)

前記患者の拡張期血圧が、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の拡張期血圧と比較して、8、9、10、11、12、13、14、15又はそれ以上のパーセント低減される、項目90～92、94及び95のいずれか一項に記載の方法。

(項目97)

前記患者の血清アルドステロンレベルが、前記カリウム結合剤による治療の前の前記患者の血清アルドステロンレベルと比較して、4週間以上の治療の後に減少する、項目1～96のいずれか一項に記載の方法。

(項目98)

前記カリウム結合剤の前記有効量が、60グラムまでの最大1日用量を含む、項目1～97のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目99)

前記カリウム結合剤の前記有効量が、10グラムから60グラムの1日用量を含む、項目98に記載の方法。

(項目100)

前記カリウム結合剤の前記有効量が、18グラムから40グラムの1日用量を含む、項目98に記載の方法。

(項目101)

前記用量が、前記患者の血清カリウムレベルを正常範囲に維持するように調整される、項目1～100のいずれか一項に記載の方法。

(項目102)

50

塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーが、塩の形態である、項目 35 ~ 59 、 63 ~ 72 及び 81 ~ 101 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 103)

前記塩の形態が、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム又はこれらの組み合わせを含む、項目 102 に記載の方法。

(項目 104)

前記塩の形態が、カルシウム塩形態を含む、項目 103 に記載の方法。

(項目 105)

前記塩の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーが、線状ポリオールにより安定化されている、項目 102 ~ 104 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 106)

前記塩形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーが、ソルビトールにより安定化されている、項目 105 に記載の方法

。

(項目 107)

前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーが、前記患者において長期間の耐容性を示す、項目 1 ~ 106 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 108)

前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーが、前記患者において長期間の安全性を示す、項目 1 ~ 107 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 109)

前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーが、前記患者において長期間の効力を示す、項目 1 ~ 108 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 110)

前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーが、8 週間を越えて前記患者に毎日投与される、項目 1 ~ 109 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 111)

前記カリウム結合剤又は塩若しくは酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーが、1 年間を越えて前記患者に毎日投与される、項目 1 ~ 109 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 112)

前記患者が、有効量の R A A S 効果により治療されており又は更に治療されており、前記 R A A S 効果が、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) インヒビター、アンギオテンシンレセプターブロッカー (ARB) 、アルドステロンアンタゴニスト (AA) 、アルドステロンシナーゼインヒビター又はこれらの組み合わせである、項目 1 ~ 51 、 53 ~ 55 及び 59 ~ 111 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 113)

前記 R A A S 効果が、前記 ACE インヒビター、前記 ARB 又はこれらの組み合わせである、項目 112 に記載の方法。

(項目 114)

前記 R A A S 効果の前記有効量が、最大 1 日耐容用量を含む、項目 112 又は 113 に記載の方法。

(項目 115)

前記 R A A S 効果が、ホシノプリル、ラミプリル、カプトプリル、リシノプリル、トラン

50

ドラプリル、モエキシプリル、キナプリル、エナラプリル、ベナゼプリル、ペリンドプリル、エプロサルタン、オルメサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、アジルサルタンメドキソミル、スピロノラクトン、エブレレノン又はこれらの組み合わせを含む、項目 112～114 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 116)

前記 R A A S 剤がホシノプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 40 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 117)

前記 R A A S 剤がラミプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 20 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

10

(項目 118)

前記 R A A S 剤がカプトプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 300 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 119)

前記 R A A S 剤がリシノプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 40 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 120)

前記 R A A S 剤がトランドラプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 4 mg である、項目 115 に記載の方法。

20

(項目 121)

前記 R A A S 剤がモエキシプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 30 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 122)

前記 R A A S 剤がキナプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 80 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 123)

前記 R A A S 剤がエナラプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 40 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 124)

30

前記 R A A S 剤がベナゼプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 40 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 125)

前記 R A A S 剤がペリンドプリルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 8 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 126)

前記 R A A S 剤がエプロサルタンを含み、前記最大 1 日耐容用量が 800 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 127)

前記 R A A S 剤がオルメサルタンを含み、前記最大 1 日耐容用量が 40 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

40

(項目 128)

前記 R A A S 剤がロサルタンを含み、前記最大 1 日耐容用量が 100 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 129)

前記 R A A S 剤がテルミサルタンを含み、前記最大 1 日耐容用量が 80 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 130)

前記 R A A S 剤がバルサルタンを含み、前記最大 1 日耐容用量が 320 mg / 日である、項目 115 に記載の方法。

50

(項目 131)

前記 R A A S 剤がカンデサルタンを含み、前記最大 1 日耐容用量が 3 2 m g / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 132)

前記 R A A S 剤がイルベサルタンを含み、前記最大 1 日耐容用量が 3 0 0 m g / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 133)

前記 R A A S 剤がアジルサルタンメドキソミルを含み、前記最大 1 日耐容用量が 8 0 m g / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 134)

前記 R A A S 剤がスピロノラクトンを含み、前記最大 1 日耐容用量が 2 0 0 m g / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 135)

前記 R A A S 剤がエプレレノンを含み、前記最大 1 日耐容用量が 5 0 m g / 日である、項目 115 に記載の方法。

(項目 136)

前記患者が、有効量のベータアドレナリン作動性遮断剤による治療を更に受けている、項目 1 ~ 5 5 及び 5 9 ~ 1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 137)

前記ベータアドレナリン作動性遮断剤が、ベタキソロール、ビソプロロール、アテノロール、メトプロロール、ネビボロール、メトプロロール、エスマロール、アセプトロール、プロプラノロール、ナドロール、カルベジロール、ラベタロール、ソタロール、チモロール、カルテオロール、ペンブトロール、ピンドロール又はこれらの組み合わせを含む、項目 136 に記載の方法。

## 【0018】

他の目的及び特徴は、本明細書以降において部分的に明らかになり、部分的に指摘される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0019】

【図 1】実施例 2 に記載されているプロトコールによる 6 か月間の治療を受けており、かつ任意のアルブミンクレアチニン比 ( A C R ) 、 A C R 3 0 及び A C R > 3 0 0 、並びに推定糸球体濾過率 ( e G F R ) の 1 5 ~ 4 4 m L / 分 / 1 . 7 3 m <sup>2</sup> を有する患者の、治療時間に対する中央実験室血清カリウム濃度 ( m E q / L ) のグラフである。

【図 2】実施例 2 に記載されているプロトコールによる 6 か月間の治療を受けており、かつ任意のアルブミンクレアチニン比 ( A C R ) 、 A C R 3 0 及び A C R > 3 0 0 、並びに推定糸球体濾過率 ( e G F R ) の 1 5 ~ 4 4 m L / 分 / 1 . 7 3 m <sup>2</sup> を有する患者の、治療時間に対する収縮期血圧 ( S B P ) ( m m H g ) のグラフである。

【図 3】実施例 2 に記載されているプロトコールによる 6 か月間の治療を受けており、かつ任意のアルブミンクレアチニン比 ( A C R ) 、 A C R 3 0 及び A C R > 3 0 0 、並びに推定糸球体濾過率 ( e G F R ) の 1 5 ~ 4 4 m L / 分 / 1 . 7 3 m <sup>2</sup> を有する患者の、治療時間に対する拡張期血圧 ( D B P ) ( m m H g ) のグラフである。

【図 4】実施例 2 に記載されているプロトコールによる 6 か月間の治療を受けており、かつ任意のアルブミンクレアチニン比 ( A C R ) 、 A C R 3 0 及び A C R > 3 0 0 、並びに推定糸球体濾過率 ( e G F R ) の 1 5 ~ 4 4 m L / 分 / 1 . 7 3 m <sup>2</sup> を有する患者の、治療時間に対する尿 A C R ( m g / g ) のグラフである。

【図 5】実施例 2 に記載されているプロトコールによる 6 か月間の治療を受けており、かつ任意のアルブミンクレアチニン比 ( A C R ) 、 A C R 3 0 及び A C R > 3 0 0 、並びに推定糸球体濾過率 ( e G F R ) の 1 5 ~ 4 4 m L / 分 / 1 . 7 3 m <sup>2</sup> を有する患者の、治療時間に対する e G F R ( m L / 分 / 1 . 7 3 m <sup>2</sup> ) のグラフである。

【図6】実施例2に記載されているように12か月間治療を受けた、順応期間なしで試験を受けに来た、R A A Sインヒビターの安定した用量を受けている既存の高カリウム血症を有する患者のコホートの、治療時間に対するe G F Rのグラフである。図6～9では、データは、ベースライン(B L)、1か月(M 1)、2か月間(M 2)、6か月間(M 6)及び12か月間(M 12)と表される。

【図7】実施例2に記載されているように12か月間治療され、順応期間なしで試験を受けに来た、R A A Sインヒビターの安定した用量を受けている既存の高カリウム血症を有する患者のコホートの、治療時間に対する血清カリウムのグラフである。

【図8】実施例2に記載されているように12か月間治療され、順応期間なしで試験を受けに来た、R A A Sインヒビターの安定した用量を受けている既存の高カリウム血症を有する患者のコホートの、治療時間に対する尿A C Rのグラフである。  
10

【図9】実施例2に記載されているように12か月間治療され、順応期間なしで試験を受けに来た、R A A Sインヒビターの安定した用量を受けている既存の高カリウム血症を有する患者のコホートの、治療時間に対する収縮期及び拡張期血圧のグラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0020】

慢性的又は急性的に現れる高カリウム血症は、生命を脅かす心不整脈及び突然死を含む、重篤な医学的合併症をもたらしうる。高カリウム血症は、典型的には、1リットルあたり5.0ミリ当量(m E q / L)を超える血清カリウムレベル、すなわち血中カリウムと定義される。本発明者たちが中程度から重篤な高カリウム血症と定義する5.5m E q / L以上の血清カリウムレベルを有する患者は、24時間以内の死亡率が10倍増加することが独立した研究において見出された。高カリウム血症は、カリウムを排出する患者の腎臓の能力が損なわれている、慢性腎臓疾患(C K D)を有する患者において最も頻繁に生じる。血清カリウムレベルの正常範囲は、約3.8m E q / l～5.0m E 1 / Lである。  
20

##### 【0021】

カリウム結合剤は、胃腸管からカリウムを除去し、血清カリウムレベルを低減し、高カリウム血症を治療することができる。特に、カリウム結合ポリマーは、胃腸管からカリウムを除去し、血清カリウムレベルを低減することができる(米国特許第7,566,799号)。多様な研究は、血清カリウムレベルの増加が、アルドステロンレベルを増加し、血清カリウムレベルの減少が、アルドステロンレベルを減少することを示す(T. H i m a t h o n g k a m , et al . , J . C l i n . E n d o c r i n o l . M e t a b . 1 9 7 5 , 4 1 ( 1 ) : 1 5 3 - 1 5 9 )。これらの研究は、血清カリウムレベルの小さな増加又は減少が、アルドステロンレベルに大きな変化を引き起こしうることを示す。更に、他の研究は、カリウム取り込みの増加が血圧を低減しうることを示す(H e , F . J . , et al . , H y p e r t e n s i o n 2 0 0 5 , 4 5 : 5 7 1 - 5 7 4 )。患者における血清カリウムレベルの低下は血圧も低下させることができ、現在発見され、臨床的に観察されている。この知見は、カリウム結合ポリマーの意図される主な利益が血清カリウムを低下させることであることを考慮すると、予想外であった。カリウム結合ポリマーを使用するカリウム及び血圧の低下は、腎機能障害、高カリウム血症及び高血圧を有する患者において、これらの患者が罹患率及び死亡率の増加の有意な危険性があることを考慮すると、有益である。血圧の低下も、高血圧に罹患している、そのような共存症のない患者において有益である。  
30  
40

##### 【0022】

カリウム結合剤は、カリウムに結合する作用物質でありうる。カリウム結合剤の1つの部類は、カリウム結合ポリマーである。架橋カチオン交換ポリマーを含む多様なカリウム結合ポリマーを、本明細書に記載されている方法に使用することができる。カリウム結合剤は、ジルコニウムシリケート又はジルコニウムゲルマネートモレキュラーシーブのようなぜオライトでもりうる。

##### 【0023】

本明細書に記載されている方法に有用な架橋カチオン交換ポリマーは、実質的に球状粒子の形態である。本明細書で使用されるとき、用語「実質的」は、一般に約1.0～約2.0の平均アスペクト比を有する丸形粒子を意味する。アスペクト比は、粒子の最大線状寸法と粒子の最小線状寸法との比である。アスペクト比は、当業者により容易に決定される。この定義には、定義上1.0のアスペクト比を有する球状粒子が含まれる。

#### 【0024】

粒子は、約1.0、1.2、1.4、1.6、1.8又は2.0の平均アスペクト比を有することができる。粒子は、拡大して観察すると丸形又は橢円形であってもよく、ここで視野は、粒子の直径の少なくとも2倍である。

#### 【0025】

架橋カチオン交換ポリマー粒子は、約20μm～約200μmの平均直径を有する。特定の範囲は、架橋カチオン交換ポリマー粒子が約20μm～約200μm、約20μm～約150μm又は約20μm～約125μmの平均直径を有するものである。他の範囲には、約35μm～約150μm、約35μm～約125μm又は約50μm～約125μmが含まれる。平均直径を含む粒径、分布などは、当業者に既知の技術を使用して決定することができる。例えば、米国薬局方(USP)<429>は、粒径を決定する方法を開示する。

#### 【0026】

多様な架橋カチオン交換ポリマー粒子は、また、約10μm未満の直径を有する粒子を約4体積パーセント未満、特に、約10μm未満の直径を有する粒子を約2体積パーセント未満、とりわけ、約10μm未満の直径を有する粒子を約1体積パーセント未満、更にとりわけ、約10μm未満の直径を有する粒子を約0.5体積パーセント未満有する。他の場合では、特定の範囲は、約20μm未満の直径を有する粒子が約4体積パーセント未満、約20μm未満の直径を有する粒子が約2体積パーセント未満、約20μm未満の直径を有する粒子が約1体積パーセント未満、約20μm未満の直径を有する粒子が約0.5体積パーセント未満、約30μm未満の直径を有する粒子が約2体積パーセント未満、約30μm未満の直径を有する粒子が約1体積パーセント未満、約30μm未満の直径を有する粒子が約0.5体積パーセント未満又は約40μm未満の直径を有する粒子が約0.5体積パーセント未満である。

#### 【0027】

架橋カチオン交換ポリマーは、約5体積%以下の粒子が約30μm未満の直径を有する(すなわち、D(0.05)<30μm)、約5体積%以下の粒子が約250μmを越える直径を有する(すなわち、D(0.05)>250μm)及び少なくとも約50体積%の粒子が約70～約150μmの範囲の直径を有する、粒径分布を有することができる。

#### 【0028】

架橋カチオン交換ポリマーの粒子分布を、範囲として記載することができる。粒子分布の範囲は、(D(0.9)～D(0.1))/D(0.5)と定義され、レーザー回折により測定して、D(0.9)は、90%の粒子がその値を下回る直径を有する値であり、D(0.1)は、10%の粒子がその値を下回る直径を有する値であり、D(0.5)は、50%の粒子がその値を上回る直径を有し、50%の粒子がその値を下回る直径を有する値である。粒子分布の範囲は、典型的には、約0.5～約1、約0.5～約0.95、約0.5～約0.90又は約0.5～約0.85である。粒径分布は、Malvern Mastersizerを使用して、GEA Niro, Denmarkから入手可能なNiro Method No A 8 d(2005年9月改訂)の使用により測定することができる。

#### 【0029】

架橋カチオン交換ポリマーが有しうる別の望ましい特性は、水和及び沈降した場合、約10,000Pa・s～約1,000,000Pa・s、約10,000Pa・s～約800,000Pa・s、約10,000Pa・s～約600,000Pa・s、約10,

10

20

30

40

50

0 0 0 Pa · s ~ 約 5 0 0 , 0 0 0 Pa · s 、 約 1 0 , 0 0 0 Pa · s ~ 約 2 5 0 , 0 0  
0 Pa · s 又は約 1 0 , 0 0 0 Pa · s ~ 約 1 5 0 , 0 0 0 Pa · s 、 約 3 0 , 0 0 0 P  
a · s ~ 約 1 , 0 0 0 , 0 0 0 Pa · s 、 約 3 0 , 0 0 0 Pa · s ~ 約 5 0 0 , 0 0 0 P  
a · s 又は約 3 0 , 0 0 0 Pa · s ~ 約 1 5 0 , 0 0 0 Pa · s の粘度であり、粘度は、  
0 . 0 1 秒<sup>-1</sup> の剪断速度により測定される。この粘度は、ポリマーを僅かな過剰量の模  
擬腸液により十分に混合し ( U S P < 2 6 > に準拠) 、混合物を 3 7 ° で 3 日間沈降させ  
、自由液を沈降湿润ポリマーからデカントすることによって調製された湿润ポリマーを使用  
して、測定される。この湿润ポリマーの定常状態剪断粘度は、平行板形状 ( 直径 1 5 m  
m の上側板、直径 3 0 mm の下側板及び 1 mm の板間隙間 ) 、並びに 3 7 ° に維持された  
温度を用いる Bohlin VOR Rheometer ( Malvern Instruments Ltd. , Malvern , U . K . から入手可能 ) 又は同等物を使用して決定することができる。  
10

#### 【 0 0 3 0 】

架橋力チオノン交換ポリマーは、約 1 5 0 Pa ~ 約 4 0 0 0 Pa 、 約 1 5 0 Pa ~ 約 3 0  
0 0 Pa 、 約 1 5 0 Pa ~ 約 2 5 0 0 Pa 、 約 1 5 0 Pa ~ 約 1 5 0 0 Pa 、 約 1 5 0 P  
a ~ 約 1 0 0 0 Pa 、 約 1 5 0 Pa ~ 約 7 5 0 Pa 又は約 1 5 0 Pa ~ 約 5 0 0 Pa 、 約  
2 0 0 Pa ~ 約 4 0 0 0 Pa 、 約 2 0 0 Pa ~ 約 2 5 0 0 Pa 、 約 2 0 0 Pa ~ 約 1 0 0  
0 Pa 又は約 2 0 0 Pa ~ 約 7 5 0 Pa の水和及び沈降降伏応力を更に有することができる。  
動的応力掃引測定 ( すなわち、降伏応力 ) は、当業者に既知の方法により、 Reologica STRESSTECH Rheometer ( Reologica Instruments AB Lund , Sweden から入手可能 ) 又は同等物を使用して行うことができる。このレオメーターも平行板形状 ( 直径 1 5 mm の上側板、直径 3 0 m  
m の下側板及び 1 mm の板間隙間 ) を有し、温度は、 3 7 ° に維持される。 2 つの積分期間において 1 Hz の定周波を使用することができ、一方、剪断応力は、 1 から 1 0<sup>4</sup> Pa に増加される。  
20

#### 【 0 0 3 1 】

本明細書に記載されている方法に有用な架橋力チオノン交換ポリマーは、乾燥粉末の形態のとき、望ましい圧縮性及び嵩密度も有する。乾燥形態の架橋力チオノン交換ポリマーの幾つかの粒子は、約 0 . 8 g / cm<sup>3</sup> ~ 約 1 . 5 g / cm<sup>3</sup> 、 約 0 . 8 2 g / cm<sup>3</sup> ~ 約 1  
. 5 g / cm<sup>3</sup> 、 約 0 . 8 4 g / cm<sup>3</sup> ~ 約 1 . 5 g / cm<sup>3</sup> 、 約 0 . 8 6 g / cm<sup>3</sup> ~  
約 1 . 5 g / cm<sup>3</sup> 、 約 0 . 8 g / cm<sup>3</sup> ~ 約 1 . 2 g / cm<sup>3</sup> 又は約 0 . 8 6 g / cm<sup>3</sup>  
~ 約 1 . 2 g / cm<sup>3</sup> の嵩密度を有する。嵩密度は、患者に投与する必要のある架橋力  
チオノン交換ポリマーの体積に影響を与える。例えば、高い嵩密度は、低い体積が同じグラ  
ム数の架橋力チオノン交換ポリマーを提供することを意味する。この低い体積は、小さい体  
積に起因して少量を摂取していると患者に感知させるので、患者の服薬遵守を改善するこ  
とができる。  
30

#### 【 0 0 3 2 】

乾燥形態の架橋力チオノン交換ポリマーの粒子から構成される粉末は、約 3 ~ 約 1 5 、 約  
3 ~ 約 1 4 、 約 3 ~ 約 1 3 、 約 3 ~ 約 1 2 、 約 3 ~ 約 1 1 、 約 5 ~ 約 1 5 、 約 5 ~ 約 1 3  
又は約 5 ~ 約 1 1 の圧縮性指数を有する。圧縮性指数は、 1 0 0 \* ( T D - B D ) / T D  
と定義され、 B D 及び T D は、それぞれ嵩密度及びタップ密度である。嵩密度及びタップ  
密度を測定する手順は、下記の実施例 3 に記載されている。更に、カチオノン交換ポリマー  
の粉末形態は、高カリウム血症の治療に従来使用されているポリマーより容易に最小体積  
に沈降する。このことは、嵩密度とタップ密度 ( 所定回数でタップした後に測定された粉  
末密度 ) との間に、約 3 % ~ 約 1 4 % 、 約 3 % ~ 約 1 3 % 、 約 3 % ~ 約 1 2 % 、 約 3 % ~  
約 1 1 % 、 約 3 % ~ 約 1 0 % 、 約 5 % ~ 約 1 4 % 、 約 5 % ~ 約 1 2 % 又は約 5 % ~ 約 1 0  
% の嵩密度との差を生じる。  
40

#### 【 0 0 3 3 】

一般に、粒子形態のカリウム結合ポリマーは、胃腸管から吸収されない。用語「吸収さ  
れない」及びその文法上の同等物は、投与されたポリマーの全体量が吸収されないことを  
50

意味することを意図しない。ある特定の量のポリマーが吸収されうることが予測される。特に、約90%以上のポリマーが吸収されず、より特定的には約95%以上が吸収されず、更により特定的には約97%以上が吸収されず、最も特定的には約98%以上のポリマーが吸収されない。

#### 【0034】

胃腸管を表す生理学的等張緩衝液中のカリウム結合ポリマーの膨張比は、典型的には約1～約7、特に約1～約5、より特定的には約1～約3、とりわけ約1～約2.5である。

#### 【0035】

架橋カチオン交換ポリマーは、5未満、約4未満、約3未満、約2.5未満又は約2未満の膨張比を有することができる。本明細書で使用されるとき、「膨張比」は、水性環境において平衡したとき、1グラムの、そうでなければ非溶媒和の架橋ポリマーにより取り込まれる溶媒のグラム数を意味する。膨張の1つを越える測定が所定のポリマーから取られる場合、測定値の平均が膨張比となる。ポリマー膨張は、溶媒に取り込まれたときの、そうでなければ非溶媒和ポリマーの增量パーセントにより計算することもできる。例えば、膨張比の1は、ポリマー膨張の100%に相当する。

#### 【0036】

有利な表面形態を有する架橋カチオン交換ポリマーは、実質的に平滑な表面を有する実質的に球状の粒子の形態のポリマーである。実質的に平滑な表面は、幾つかの異なる表面特徴にわたって及び幾つかの異なる粒子にわたって無作為に決定された表面特徴の山から谷への平均距離が、約2μm未満、約1μm未満又は約0.5μm未満である表面である。典型的には、表面特徴の山と谷の平均距離は、約1μm未満である。

#### 【0037】

表面形態は、粗さを測定するものを含む幾つかの技術を使用して測定することができる。粗さは、表面の組織の測度である。これは実際の表面と理想的な形態との垂直偏差により定量化される。この偏差が大きい場合、表面は粗く、小さい場合、表面は平滑である。粗さは、典型的には、測定された表面の短い波長成分である高い周波数と考慮される。例えば、粗さは、接触又は非接触法を使用して測定することができる。接触法は、表面を横切って測定触針を移動させることを伴い、これらの器具は、側面計及び原子間力顕微鏡(AFM)を含む。非接触法には、干渉法、共焦点顕微鏡法、電気容量及び電子顕微鏡法が含まれる。これらの方法は、Chapter 4: Surface Roughness and Microtopography by L. Mattson in Surface Characterization, ed. by D. Brune, R. Heilborg, H. J. Whitlow, O. Hunderi, Wiley-VCH, 1997において詳細に記載されている。

#### 【0038】

三次元測定では、プローブが表面の二次元領域にわたって走査するように操作される。データポイント間の間隔は、両方向で同じでなくてもよい。この方法によって、表面の側面図が得られ、表面の浮き上がりを測定することができる。

#### 【0039】

表面粗さは、多数の方法によって制御することができる。例えば、3つの手法が、より平滑な表面を有するポリ( -フルオロアクリレート)粒子を調製するために決定された。第1の手法は、モノマー及びポリマー生成物に許容可能な溶媒である溶媒を含むことであった。第2の手法は、塩析過程により水相における有機相の溶媒和を減少させることであった。第3の手法は、出発フルオロアクリレートモノマーの疎水性を増加することであった。

#### 【0040】

高カリウム血症の慢性治療のための投与レジメンは、特に、グラム量で摂取される架橋カチオン交換ポリマーへの患者の服薬遵守を増加することができる。本発明は、また、必要性のある哺乳動物からカリウムを慢性的に除去する方法、特に、架橋脂肪族カルボン酸

10

20

30

40

50

ポリマー、好ましくは線状ポリオールにより安定化されたそのようなポリマーの塩であるカリウム結合剤により高カリウム血症を慢性的に治療する方法を対象とし、ここでポリマーは、実質的に球状粒子の形態である。

[ 0 0 4 1 ]

したがって、本発明は、必要性のある患者において高血圧症又は高カリウム血症又は腎臓疾患を治療する方法であって、有効量のカリウム結合剤を患者に投与することを含む方法を対象とする。特に、本発明は、必要性のある患者において高血圧症及び高カリウム血症を治療する方法を対象とする。また特に、本発明は、必要性のある患者において腎臓疾患及び高カリウム血症を治療する方法を対象とする。

[ 0 0 4 2 ]

本明細書に記載される方法において、カリウム結合剤は、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーである。

( 0 0 4 3 )

高血圧症又は腎臓疾患を治療する方法は、カリウム結合剤の慢性投与を含むことができる。カリウム結合剤は、長期間の耐容性、長期間の安全性及び／又は長期間の効力を患者において示す。長期間の耐容性、長期間の安全性及び長期間の効力は、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52又はそれ以上の週間の治療期間にわたって観察される。治療期間は、2年間、3年間、4年間、5年間又はそれ以上でもある。特に、カリウム結合剤を、患者に、8週間を越えて毎日又は1年を越えて毎日投与することができる。

( 0 0 4 4 )

特に、塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーは、長期間の耐容性、長期間の安全性及び / 又は長期間の効力を患者において示す。長期間の耐容性、長期間の安全性及び長期間の効力は、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 又はそれ以上の週間に治療期間にわたって観察される。治療期間は、2年間、3年間、4年間、5年間又はそれ以上でもりうる。特に、塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーを、患者に、8週間を越えて毎日又は1年を越えて毎日投与することができる。

( 0 0 4 5 )

高血圧症及びカリウム血症の治疗方法は、また、患者の収縮期血圧を、カリウム結合剤による治療の前の患者の収縮期血圧と比較して、5、6、7、8 mmHg 低減すること及び / 又は患者の拡張期血圧を、カリウム結合剤による治療の前の患者の拡張期血圧と比較して、2、3、4、5、6 mmHg 低減することができる。

【 0 0 4 6 】

高血圧症及びカリウム血症の治療方法は、また、患者の収縮期血圧を、カリウム結合剤による治療前の患者の収縮期血圧と比較して、9、10、11、12、13、14、15、16、17 mmHg若しくはそれ以上低減すること及び／又は患者の拡張期血圧を、カリウム結合剤による治療前の患者の拡張期血圧と比較して、7、8、9、10、11、12、13 mmHg若しくはそれ以上低減することができる。

【 0 0 4 7 】

高血圧症及びカリウム血症の治療方法は、また、患者の収縮期血圧を、カリウム結合剤による治療前の患者の収縮期血圧と比較して、少なくとも 6、7、8、9、10、11、12 若しくはそれ以上のパーセント低減すること及び / 又は患者の拡張期血圧を、カリウム結合剤による治療前の患者の拡張期血圧と比較して 8、9、10、11、12、13、14、15 若しくはそれ以上のパーセント低減することができる。

【 0 0 4 8 】

カリウム結合剤を、カリウム結合剤による治療の前に $130\text{ mmHg}$ を越える又は $130\sim200\text{ mmHg}$ 、 $135\sim200\text{ mmHg}$ 、 $140\sim200\text{ mmHg}$ 、 $145\sim200\text{ mmHg}$

0 mmHg 若しくは 150 ~ 180 mmHg の範囲の収縮期血圧を有する患者に投与することができる

【0049】

カリウム結合剤を、カリウム結合剤による治療の前に 143 mmHg を越える又は 143 ~ 200 mmHg 若しくは 143 ~ 180 mmHg の範囲の収縮期血圧を有する患者に投与することができる

【0050】

患者の収縮期血圧を、カリウム結合剤による治療の期間の少なくとも 90 % にわたって、130、135 又は 149 mmHg を下回って維持することができる。患者の拡張期血圧を、カリウム結合剤による治療の期間の少なくとも 90 % にわたって、80、85 又は 90 mmHg を下回って維持することができる。10

【0051】

高血圧症を治療する方法は、有効量のカリウム結合剤を、高血圧症治療の必要な心不全患者、2型真性糖尿病患者及び / 又は慢性腎臓疾患患者に投与することを含むことができる、患者は、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (RAAS) 剤による治療を場合により受けている。

【0052】

高血圧症の治疗方法を、慢性腎臓疾患、心不全、2型真性糖尿病患又はこれらの組み合わせを罹患している患者に投与することができる。

【0053】

カリウム結合剤を、アルドステロンアンタゴニストによる治療を受けていない患者に投与することができる。特に、患者はスピロノラクトンによる治療を受けていない。20

【0054】

高血圧症を治療する方法は、カリウム結合剤を、2型糖尿病、慢性腎臓疾患、慢性心不全又はこれらの組み合わせのような高血圧症を引き起こす別の状態を有していない患者に投与することを含むことができる。特に患者は、2型真性糖尿病を有さず、慢性腎臓疾患 (CKD) を有さない患者である。

【0055】

高血圧症を治療する方法は、カリウム結合剤を、クラス I I 又はクラス I I I 心不全 (HF) を有さない患者に投与することを含むことができる。30

【0056】

高血圧症を治療する方法は、また、カリウム結合剤を、心不全療法による治療を受けていない患者に投与することを含むことができ、心不全療法は、アンギオテンシン変換酵素インヒビター (ACEI) 、アンギオテンシンレセプターブロッカー (ARB) 、ベータブロッカー (BB) 又はこれらの組み合わせでありうる。

【0057】

本発明の治疗方法を受ける患者は、利尿薬、カルシウムチャンネルブロッカー、アルファブロッカー、神経系インヒビター、血管拡張薬、アンギオテンシン変換酵素インヒビター (ACEI) 、アンギオテンシンレセプターブロッカー (ARB) 、ベータブロッカー (BB) 又はこれらの組み合わせを含む降圧剤により治療されている必要がない。40

【0058】

本発明の高血圧症を治療する方法を、正常カリウム血性である患者に投与することができる。正常カリウム血性患者は、3.5 ~ 5.0 mEq / L の血清カリウムレベルを有する。

【0059】

本発明は、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (RAAS) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において高カリウム血症を治療する方法を対象とする。方法は、一般に、有効量のカリウム結合ポリマーを患者に投与して、患者の腎臓機能を増加又は安定化させることを含む。

【0060】

10

20

30

40

50

本発明は、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (R A A S) 剤による治療を場合により受けている、必要性のある患者において慢性腎臓疾患を治療する方法を対象とする。方法は、一般に、有効量のカリウム結合ポリマーを患者に投与して、患者の腎臓機能を増加又は安定化させることを含む。

【0061】

腎臓疾患を治療する方法において、患者の血清クレアチニンレベルを、カリウム結合剤による治療の前の患者の血清クレアチニンレベルと比較して減少させること；末期腎疾患の進行への時間の増加を、カリウム結合剤による治療ではなく、R A A S 剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較して増加させること；生存率を、カリウム結合剤による治療ではなく、R A A S 剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較して増加させること；及び／又は推定糸球体濾過率 (e G F R ) を、カリウム結合剤による治療の前の患者の e G F R と比較して増加若しくは安定化させることのように、方法が患者の腎臓機能の増加又は安定化を示すことができる幾つかの方法が存在する。  
。

10

【0062】

高血圧症、高カリウム血症、慢性腎臓疾患、末期腎疾患などの治療を含むこれらの治疗方法の全てにおいて、カリウム結合剤は、カリウム結合ポリマーでありうる。

【0063】

本明細書に記載されている治療方法において、カリウム結合ポリマーは、架橋カチオン交換ポリマーでありうる。  
20

【0064】

本明細書に記載されている治療方法において、カリウム結合ポリマーは、脂肪族架橋カチオン交換ポリマーでありうる。

【0065】

本明細書に記載されている治療方法において、カリウム結合ポリマーは、塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーでありうる。

【0066】

本明細書に記載されている治療方法において、カリウム結合剤は、ジルコニウムシリケート又はジルコニウムゲルマネートモレキュラーシーブでありうる。  
30

【0067】

本明細書に記載されている治療方法において、カリウム結合剤は、 $\text{Na}_{2.19}\text{ZrSi}_{3.01}\text{O}_{9.11} \cdot 2.71 \cdot \text{H}_2\text{O}$  である。

【0068】

実施例 2 に記載されているように、慢性腎臓疾患 (C D K ) 第 3 / 4 相を有する 2 型真性糖尿病 (T 2 D M ) 患者において実施された第 I I 相臨床試験が、有益である。全ての患者は、R A A S インヒビターにより治療され、患者の約 40 % は、心不全 (H F ) も有する。そして、終点測定は、多様な時点においてベースラインから変わっている。試験は、塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーの最適な出発用量を決定する、8 週間非盲検無作為化用量範囲研究である。加えて、研究は、塩又は酸の形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーの慢性的な使用を支持する 1 年間の安全性データを収集するため、44 週間の長期安全性延長成分を含有する。正常な血清  $\text{K}^+$  レベルの 4 . 3 ~ 5 . 0 m E q / L を有する患者は、順応期間に登録し、その間に最大表示用量のロサルタン及び／又は必要であれば追加のスピロノラクトンを受けた。ベースラインで > 5 . 0 m E q / L の血清  $\text{K}^+$  レベルを有する患者は、順応期間なしで研究に登録した（これら患者の一部のデータを図 6 ~ 9 に示す）。高カリウム血症（血清  $\text{K}^+ > 5 . 0$  m E q / L ）の治療では A C E I / A R B 用量変更における高カリウム血症及び血清カリウムカットオフポイントの National Kidney Foundation K idney Disease Outcomes Quality Initiative  
40

50

e Guideline 11 (KDQI, 2004) の定義に基づいて、2つのカリウム層が選択された（層1 = 血清K<sup>+</sup> > 5.0 ~ 5.5 mEq/L、層2 = 血清K<sup>+</sup> > 5.5 ~ < 6.0 mEq/L）。

#### 【0069】

この第ⅠⅠ相試験には、平均9.5か月間治療されている、合計で306人の対象が登録した。全ての対象が試験を完了し、266人の対象が8週間を完了し、226人の対象が6か月間を完了し、197人の患者が1年間を完了した。

#### 【0070】

幾つかの主な観察を行うことができる。中間データを見ると、ベースラインにおいて、統計的に有意な数の182人の患者がアルブミンクレアチニン比(ACR)の30 mg/gを有し、他は、ACRの>300 mg/gを有し、推定糸球体濾過率(eGFR)の15~44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>を有した。図1に示されているように、これらの患者の全てにおいて、患者の血清カリウム濃度は、ベースラインの平均5.27 mEq/Lから24週目の平均4.57 mEq/Lに減少した。ACR 30 mg/gを有する患者において、患者の血清カリウム濃度は、ベースラインの平均5.28 mEq/Lから24週目の平均4.60 mEq/Lに減少した。ACR > 300 mg/gを有する患者において、患者の血清カリウム濃度は、ベースラインの平均5.35 mEq/Lから24週目の平均4.65 mEq/Lに減少した。eGFRの15~44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>を有する患者において、患者の血清カリウム濃度は、ベースラインの平均5.33 mEq/Lから24週目の平均4.59 mEq/Lに減少した。

10

20

#### 【0071】

図2に示されているように、これらの患者の全てにおいて、患者の収縮期血圧は、ベースラインの平均154から24週目の平均137に減少し、ACR 30 mg/gを有する患者では、患者の収縮期血圧は、ベースラインの平均154から24週目の平均138に減少し、ACR > 300 mg/gを有する患者では、患者の収縮期血圧は、ベースラインの平均154から24週目の平均137に減少し、eGFRの15~44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>を有する患者では、患者の収縮期血圧は、ベースラインの平均152から24週目の平均135に減少した。

#### 【0072】

図3に示されているように、これらの患者の全てにおいて、患者の拡張期血圧は、ベースラインの平均83から24週目の平均74に減少し、ACR 30 mg/gを有する患者では、患者の拡張期血圧は、ベースラインの平均84から24週目の平均74に減少し、ACR > 300 mg/gを有する患者では、患者の拡張期血圧は、ベースラインの平均86から24週目の平均73に減少し、eGFRの15~44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>を有する患者では、患者の拡張期血圧は、ベースラインの平均82から24週目の平均73に減少した。

30

#### 【0073】

図4に示されているように、全ての群及び各個別群(例えば、ACRの30 mg/g、ACRの>300 mg/g、eGFRの15~44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)の患者では、ACRは、24週間の治療期間にわたって有意に変化しなかった。

40

#### 【0074】

図5に示されているように、eGFRの15~44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>を有する患者において、患者のeGFRは、ベースラインの平均32 mL/min/1.73m<sup>2</sup>から24週目の平均38 mL/min/1.73m<sup>2</sup>に增加了。これらの患者におけるeGFRのこの增加は、統計的に有意であった。

#### 【0075】

上記に記載されたように、図6~9は、順応期間なしで試験に来た、安定用量のRAASイントラピーターを摂取している既存の高カリウム血症を有する、ある特定の患者コホートのデータを示す。図6に示されているように、これらの患者のeGFRのベースラインの平均46 mL/min/1.73m<sup>2</sup>は、これらの患者から予測されうるように、経時的に減

50

少しなかった。更なるデータは、患者の部分集団において、eGFRが1年で増加すると思われることを示唆している。図7に示されているように、これらの患者の血清カリウムレベルの平均は、ベースラインの $5.3 \text{ mEq/L}$ から12か月目の正常範囲( $4.6 \text{ mEq/L}$ )に有意に減少した。図8に示されているように、これらの患者の尿ACRのペースラインの平均 $853 \text{ mg/g}$ は、患者の尿ACRの他の任意の時点の平均と有意に異ならなかった。図9に示されているように、これらの患者の収縮期血圧の平均は、 $157 \text{ mmHg}$ から $134 \text{ mmHg}$ に減少し、これらの患者の拡張期血圧の平均は、 $85 \text{ mmHg}$ から $77 \text{ mmHg}$ に減少した。

#### 【0076】

追加の観察を研究結果から行うことができる。第1には、出発血清カリウムは、酸又は塩の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーの効力を決定する要素である。304人の対象において実施された8週間処理開始期間の中間分析は、上側血清カリウム層(層2:血清 $K^+ > 5.50 \sim < 6.0 \text{ mEq/L}$ )の対象においてベースラインから8週目に血清カリウムの平均減少を示し、これは下側血清カリウム層(層1: $K^+ > 5.0 \sim 5.5 \text{ mEq/L}$ )における対象のおよそ2倍であった(それぞれ、 $-0.90 \text{ mEq/L}$ 対 $-0.47 \text{ mEq/L}$ )。ベースライン効果は、治療の第1週の範囲内で見ることができる。第2には、基礎にあるRAASインヒビター治療は、酸又は塩の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーの効力に影響を及ぼさないと思われる。第3には、酸又は塩の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーの効力は、共存症と無関係であると思われる。

#### 【0077】

カリウム結合ポリマーは、少なくとも1つの架橋剤及びスルホン、硫黄、カルボキシル、ホスホン、リン若しくはスルファミン基又はこれらの組み合わせのようなプロトン化又はイオン化形態の酸基を含有する少なくとも1つのモノマーから誘導される、架橋カチオン交換ポリマーでありうる。一般に、本発明に使用されるポリマーの酸性基のイオン化の割合は、結腸の生理学的pH(例えば、約pH 6.5)において約75%を越え、インビボにおけるカリウム結合能は、 $0.6 \text{ mEq/g}$ を越え、より特定的には約 $0.8 \text{ mEq/g}$ を越え、更により特定的には約 $1.0 \text{ mEq/g}$ を越える。一般に、酸性基のイオン化は、結腸の生理学的pH(例えば、約pH 6.5)において約80%を越え、より特定的には約90%を越え、最も特定的には約100%を越える。

#### 【0078】

酸含有ポリマーは、1つを越える種類の酸性基を含有することができる。他の場合において、酸含有ポリマーは、実質的に無水又は塩の形態で投与され、生理学的流体と接触するとイオン化形態を生じる。これらのカリウム結合ポリマーの代表的な構造単位を表1に示し、結合の末端の星印は、結合が、別の構造単位又は架橋単位と結合することを示す。

【表 1 - 1】

表 1 : カチオン交換構造単位の例－構造及び理論的結合能

電荷 1 個あたりのモ ル質量	理論的能 力	p H 3 で の滴定割 合	p H 6 で の滴定割 合	p H 3 で の予測能 力	p H 6 での予 測能力	
	71	14.1	0.05	.35	0.70	4.93
	87	11.49	0.2	0.95	2.3	10.92
	53	18.9	0.25	0.5	4.72	9.43
	47.5	21.1	0.25	0.5	5.26	10.53
	57	17.5	0.1	0.5	1.75	8.77
	107	9.3	1	1	9.35	9.35
	93	10.8	1	1	10.75	10.75
	63	15.9	0	0.4	0	6.35

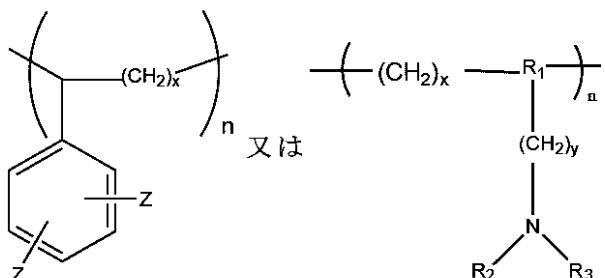
【表 1 - 2】

	125	8	1	1	8	8	
	183	5.5	1	1	5.46	5.46	10
	87	11.49	.1	.6	1.14	6.89	20

【0079】

他の適切なカチオン交換ポリマーは、以下の構造を有する反復単位を有する。

【化1】



30

ここで、R<sub>1</sub>は、結合又は窒素であり、R<sub>2</sub>は、水素又はZであり、R<sub>3</sub>は、Z又は-C<sub>H</sub>(Z)<sub>2</sub>であり、各Zは、独立して、SO<sub>3</sub>H又はPO<sub>3</sub>Hであり、xは、2又は3であり、yは、0又は1であり、nは、約50以上であり、より特定的には、nは約100以上であり、更により特定的には、nは約200以上であり、最も特定的には、nは約500以上である。

【0080】

スルファミン酸（すなわち、Z = SO<sub>3</sub>H）又はホスホアミド酸（すなわち、Z = PO<sub>3</sub>H）ポリマーは、三酸化硫黄／アミン付加物のようなスルホン化剤又はP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>のようなホスホン化剤により処理されたアミンポリマー又はモノマー前駆体からそれぞれ得ることができる。典型的には、ホスホン基の酸性プロトンは、約6～約7のpHにおいてナトリウム又はカリウムのようなカチオンと交換可能である。

40

【0081】

適切なホスホネートモノマーには、ビニルホスホネート、ビニル-1,1-ビスホスホネート、ホスホカルボン酸エステルのエチレン性誘導体、オリゴ（メチレンホスホネート）及びヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸が含まれる。これらのモノマーの合成方法は、当該技術において良く知られている。

【0082】

上記に記載された酸性基を含有するカチオン交換構造単位及び反復単位は、架橋されて、本発明の架橋カチオン交換ポリマーを形成する。代表的な架橋モノマーには、表2に示

50

されるものが含まれる。

【表2-1】

表2：架橋剤の略語及び構造

略語	化学名	構造	分子量
X-V-1	エチレンビスアクリルアミド		168.2
X-V-2	N, N' - (エタン-1, 2-ジイル) ビス (3 - (N - ビニルホルムアミド) プロパンアミド)		310.36
X-V-3	N, N' - (プロパン-1, 3-ジイル) ジエテンスルホンアミド		254.33
X-V-4	N, N' - ビス (ビニルスルホニルアセチル) エチレンジアミン		324.38
X-V-5	1, 3 - ビス (ビニルスルホニル) - 2 - プロパノール		240.3
X-V-6	ビニルスルホン		118.15
X-V-7	N, N' - メチレンビスアクリルアミド		154.17
ECH	エピクロロヒドリン		92.52

【表2-2】

DVB	ジビニルベンゼン		130.2
ODE	1, 7 - オクタジエン		110.2
HDE	1, 5 - ヘキサジエン		82.15

反復単位と架橋剤の比は、ポリマー粒子の所望の物理的特性に基づいて、当業者により選

択されうる。例えば、膨張比を、架橋が増加すると膨張比が一般に減少するという当業者の一般的な理解に基づいて、架橋の量を決定するために使用することができる

#### 【0083】

重合反応混合物における架橋剤の量は、重合反応に添加されたモノマー及び架橋剤の総重量に基づいて、3wt%～15wt%の範囲、とりわけ5wt%～15wt%の範囲、更にとりわけ8wt%～12wt%の範囲でありうる。架橋剤には、表2のものの1つ又はそれらの混合物が含まれうる。

#### 【0084】

架橋カチオン交換ポリマーは、酸性基に隣接して、好ましくは酸性基のアルファ又はベータ位に位置する、 $pK_a$ 減少基、好ましくは電子吸引置換基を含むこともできる。電子吸引基の好ましい位置は、酸性基の炭素原子アルファに結合される。一般に、電子吸引置換基は、ヒドロキシル基、エーテル基、エステル基、酸性基又はハロゲン化物原子である。より好ましくは、電子吸引置換基は、ハロゲン化物原子である。最も好ましくは、電子吸引基は、フッ化物であり、酸性基の炭素原子アルファに結合される。酸性基は、カルボキシル基、ホスホン基、リン基又はこれらの組み合わせである。

#### 【0085】

他の特定的に好ましいポリマーは、アルファ-フルオロアクリル酸、ジフルオロマレイン酸又はその無水物の重合によってもたらされる。本明細書に使用されるモノマーには、

-フルオロアクリレート及びジフルオロマレイン酸が含まれ、-フルオロアクリレートが最も好ましい。このモノマーは、多様な経路から調製することができる。例えば、Gassen et al., J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, K F Pittman, C. U., M. Ueda, et al. (1980). Macromolecules 13 (5): 1031-1036を参照すること。ジフルオロマレイン酸は、フルオロ芳香族化合物 (Bogachev et al., Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1986, 22 (12), 2578-83) 又はフッ素化フラン誘導体 (米国特許第5,112,993号を参照すること) の酸化により調製される。-フルオロアクリレートの合成様式は、EP 415214に提示されている。

#### 【0086】

更に、カリウム結合ポリマーは、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーでありうる。特に塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーは、塩形態である。塩形態は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム又はこれらの組み合わせを含み、好ましくは、塩形態はカルシウム塩形態を含む。

#### 【0087】

また、塩形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーは、線状ポリオールにより安定化されうる。。特に、塩形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーは、組成物の総重量に基づいて10wt%～約40wt%の線状ポリオールにより安定化されうる。

#### 【0088】

線状ポリオールは、カリウム結合ポリマーの塩(例えば、塩形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー)を含有する組成物に、ポリマー塩を安定化する有効量、一般に組成物の総重量に基づいて約10wt%～約40wt%の線状ポリオールにより添加される。

#### 【0089】

線状ポリオールは、好ましくは線状糖(すなわち、線状糖アルコール)である。線状糖アルコールは、好ましくは、D-(+)-アラビトール、エリトリトール、グリセロール、マルチトール、D-マンニトール、リビトール、D-ソルビトール、キシリトール、トレイトール、ガラクチトール、イソマルト、イジトール、ラクチトール及びこれらの組み合

10

20

30

40

50

わせからなる群から選択され、より好ましくは、D-(+)アラビトール、エリトリトール、グリセロール、マルチトール、D-マンニトール、リビトール、D-ソルビトール、キシリトール及びこれらの組み合わせからなる群から選択され、最も好ましくは、キシリトール、ソルビトール及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

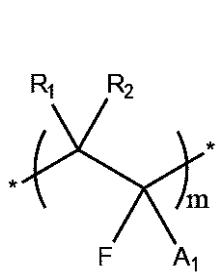
## 【0090】

好ましくは、薬学的組成物は、組成物の総重量に基づいて約15wt%～約35wt%の安定化ポリオールを含有する。この線状ポリオール濃度は、貯蔵時のカチオン交換ポリマーからのフッ化物イオンの放出を、安定化ポリオールを含有しない、そうでなければ同一の組成物と同じ温度及び貯蔵時間で比較して低減するのに十分でありうる。

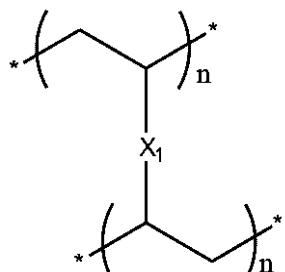
## 【0091】

更に、カリウム結合ポリマーは、以下の構造により表される式1、2及び3を有する単位を含む架橋カチオン交換ポリマーでありうる。

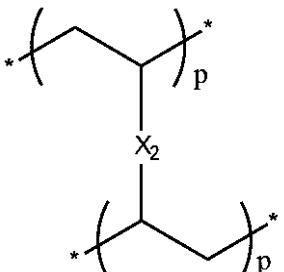
## 【化2】



式 1



式 2



式 3

式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル又はアリールから独立して選択され、A<sub>1</sub>は、カルボキシル基、ホスホン基又はリン基の塩又は酸の形態であり、X<sub>1</sub>は、アリーレンであり、X<sub>2</sub>は、アルキレン、エーテル部分又はアミド部分であり、重合混合物に添加されるモノマー及び架橋剤の比に基づいて計算すると、mは、約85～約93mol%の範囲であり、nは、約1～約10mol%の範囲であり、pは、約1～約10mol%の範囲である。

## 【0092】

X<sub>2</sub>が、エーテル部分である場合、エーテル部分は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-でありうる。ここでd及びeは、独立して、1～5の整数である。

## 【0093】

好ましくは、dは1～2の整数であり、eは1～3の整数である。

## 【0094】

X<sub>2</sub>が、アミド部分である場合、アミド部分は、-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(O)-でありうる。ここでpは、1～8の整数である。好ましくは、pは4～6の整数である。

## 【0095】

式2に対応する単位は、式：CH<sub>2</sub>=CH-X<sub>1</sub>-CH=CH<sub>2</sub>を有する二官能性架橋モノマーから誘導されうる。ここでX<sub>1</sub>は、式2に関連して定義されたとおりである。

## 【0096】

式3に対応する単位は、式：CH<sub>2</sub>=CH-X<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>を有する二官能性架橋モノマーから誘導されうる。ここでX<sub>2</sub>は、式3に関連して定義されたとおりである。

## 【0097】

式1に関連して、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素であり、A<sub>1</sub>はカルボキシル基である。

## 【0098】

式2に関連して、X<sub>1</sub>は場合により置換されているフェニレン、好ましくはフェニレン

10

20

30

40

50

である。

【0099】

式3に関連して、 $X_2$ は、場合により置換されているエチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン又はヘキシレンであり、より好ましくは、 $X_2$ は、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン又はヘキシレンであり、好ましくは、 $X_2$ はブチレンである。特に、 $R_1$ 及び $R_2$ は水素であり、 $A_1$ はカルボン酸であり、 $X_1$ はフェニレンであり、 $X_2$ はブチレンである。

【0100】

一般に、ターポリマーの式1、2及び3の構造単位は、特定の比を有し、例えば、式1に対応する構造単位は、重合反応に使用される式11、22及び33のモノマーに基づいて計算され、ポリマーにおける式1、2及び3の構造単位の総重量に基づいて、少なくとも約80wt%、特に少なくとも約85wt%、より特定的には少なくとも約90wt%又は約80wt%～約95wt%、約85wt%～約95wt%、約85wt%～約93wt%若しくは約88wt%～92wt%を構成し、式2に対応する構造単位と式3に対応する構造単位の重量比は、約4：1～約1：4又は約1：1である。

10

【0101】

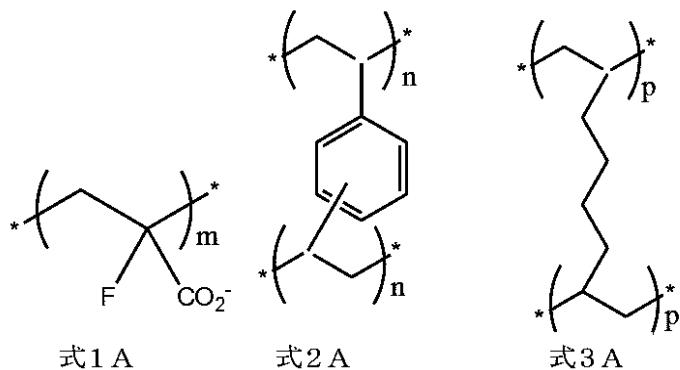
更に、構造単位の比は、ポリマーにおける式1の構造単位のモル分率として表されるとき、式1、2及び3の構造単位の総モル数に基づいて、少なくとも約0.87又は約0.87～約0.94若しくは約0.9～約0.92であり、式2の構造単位と式3の構造単位のモル比は、約0.2：1～約7：1、約0.2：1～約3.5：1、約0.5：1～約1.3：1、約0.8～約0.9又は約0.85：1であり、ここでもこれらの計算は、重合反応に使用される式11、22及び33のモノマーの量を使用して実施される。変換を計算する必要はない。

20

【0102】

幾つかの態様において、架橋カチオン交換ポリマーは、式1A、2A及び3Aに対応する単位を含み、ここで、式1A、2A及び3Aは以下の構造に対応する。

【化3】



30

【0103】

40

式1又は1Aにおいて、カルボン酸は、酸性形態（すなわち、水素により平衡されている）、塩形態（すなわち、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ などのような対イオンにより平衡されている）又はエステル形態（すなわち、メチルのようなアルキルにより平衡されている）でありうる。好ましくは、カルボン酸は塩形態であり、 $\text{Ca}^{2+}$ 対イオンにより平衡されている。

【0104】

架橋カチオン交換形態のカルボン酸が二価対イオンにより平衡されている場合、2つのカルボン酸基は、1つの二価カチオンと会合しうる。

【0105】

本明細書に記載されているポリマーは、一般にランダムポリマーであり、式1、2若し

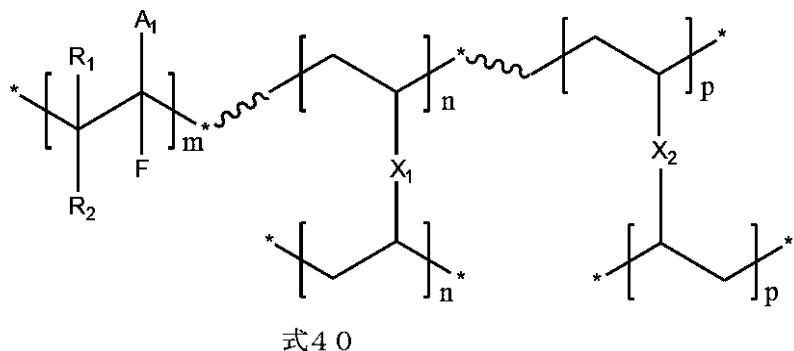
50

くは3(式11、22若しくは33のモノマーから誘導される)又は式1A、2A若しくは3A(式11A、22A若しくは33Aのモノマーから誘導される)の構造単位の正確な順番は、予め決められていない。

**【0106】**

式11、22及び33のモノマーから誘導されるカチオン交換ポリマーは、加水分解の後に、以下のような構造を有することができる。

**【化4】**

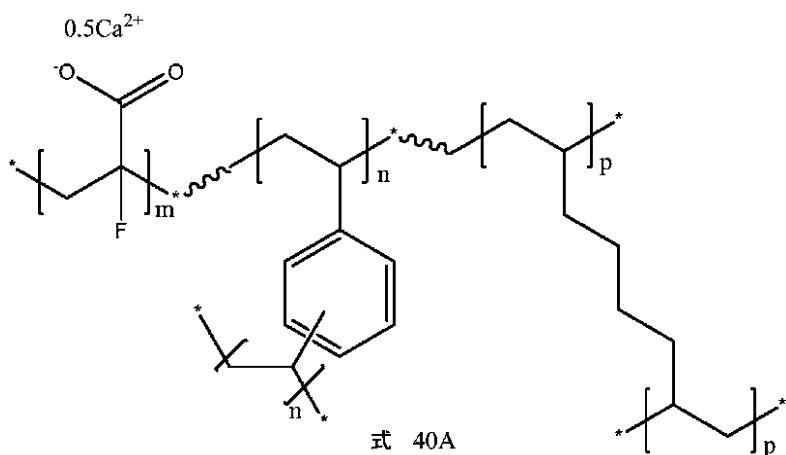


ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A_1$ 、 $X_1$ 及び $X_2$ は、式1、2及び3に関連して定義されたとおりであり、重合混合物に添加されるモノマー及び架橋剤の比に基づいて計算すると、 $m$ は約85～約93mol%の範囲であり、 $n$ は、約1～約10mol%の範囲であり、 $p$ は、約1～約10mol%の範囲である。式40のポリマー構造における波形結合は、構造単位の互いのランダム結合を表すために含まれ、式1の構造単位は、式1の別の構造単位、式2の構造単位又は式3の構造単位と結合することができ、式2及び3の構造単位は、同じ範囲の結合可能性を有する。

**【0107】**

式11A、22A及び33Aのモノマーを用いる、本明細書に記載されている重合過程を使用し、加水分解及びカルシウムイオン交換の後、下記に示される一般構造を有するポリマーが得られる。

**【化5】**



ここで、重合混合物に添加されるモノマー及び架橋剤の比に基づいて計算すると、 $m$ は、約85～約93mol%の範囲であり、 $n$ は、約1～約10mol%の範囲であり、 $p$ は、約1～約10mol%の範囲である。式40Aのポリマー構造における波形結合は、構造単位の互いのランダム結合を表すために含まれ、式1Aの構造単位は、式1Aの別の構造単位、式2Aの構造単位又は式3Aの構造単位と結合することができ、式2A及び3Aの構造単位は、同じ範囲の結合可能性を有する。

10

20

30

40

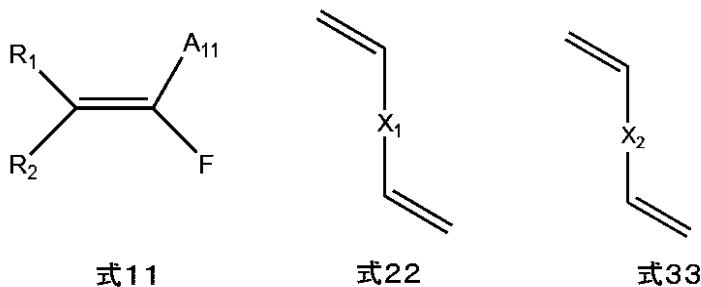
50

## 【0108】

架橋カチオン交換ポリマーは、一般に、重量条件に付される重合混合物の反応生成物である。重合混合物は、ポリマーに化学的に組み込まれない成分を含有してもよい。架橋カチオン交換ポリマーは、典型的には、1つのモノマーがフルオロ基及び酸性基を含み、別のモノマーが二官能性アリーレンモノマーであり、第3のモノマーが二官能性アルキレンエーテル又はアミド含有モノマーである、3つの異なるモノマー単位の重合の生成物であるフルオロ基及び酸性基を含む。とりわけ、架橋カチオン交換ポリマーは、式11、22、33のモノマーを含む重合混合物の反応生成物でありうる。式11のモノマー、式22のモノマー及び式33のモノマーは、一般式：

【化6】

10



を有し、式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、式1に関連して定義されたとおりであり、X<sub>1</sub>は、式2に関連して定義されたとおりであり、X<sub>2</sub>は、式3に関連して定義されたとおりであり、A<sub>11</sub>は、場合により保護されているカルボキシル基、ホスホン基又はリン基である。

20

## 【0109】

好ましくは、A<sub>11</sub>は、保護されているカルボキシル基、ホスホン基又はリン基である。

## 【0110】

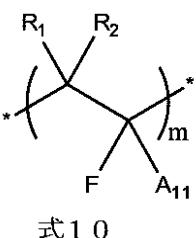
重合混合物は、典型的には、重合開始剤を更に含む。

## 【0111】

式11、22、33を含む重合混合物の反応生成物は、保護酸性基を有し、かつ式10に対応する単位と、式2及び3に対応する単位とを含むポリマーを含む。保護酸性基を有するポリマー生成物を加水分解して、非保護酸性基を有し、かつ式1、2及び3に対応する単位を含むポリマーを形成することができる。式10に対応する構造単位は、構造：

30

【化7】



40

を有し、ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びA<sub>11</sub>は、式11に関連して定義されたとおりであり、mは、式1に関連して定義されたとおりである。

## 【0112】

架橋カチオン交換ポリマーがモノマーの重合混合物の反応生成物である、本発明の方法のいずれにおいても、A<sub>11</sub>は、保護されているカルボキシル基、ホスホン基又はリン基でありうる。重合反応により形成されたポリマーは、保護されているカルボキシル基、ホスホン基又はリン基を含有する。加水分解剤を、重合反応により形成されたポリマーに加えて、これらの保護基を加水分解し、カルボキシル基、ホスホン基又はリン基に変換することができる、或いは当該技術において周知の他の脱保護の方法を使用することができる。加水分解されたポリマーは、好ましくはイオン交換に付されて、治療用途に好ましいポ

50

リマー塩を得る。

( 0 1 1 3 )

一般に、重合反応混合物は、式 1 1、2 2 及び 3 3 に対応するモノマーの総重量に基づいて、少なくとも約 85 wt % 又は約 80 wt % ~ 約 95 wt % の式 1 1 に対応するモノマーを含み、混合物は、式 2 2 に対応するモノマーと式 3 3 に対応するモノマーの重量比の、約 4 : 1 ~ 約 1 : 4、約 2 : 1 ~ 1 : 2 又は約 1 : 1 を有する。

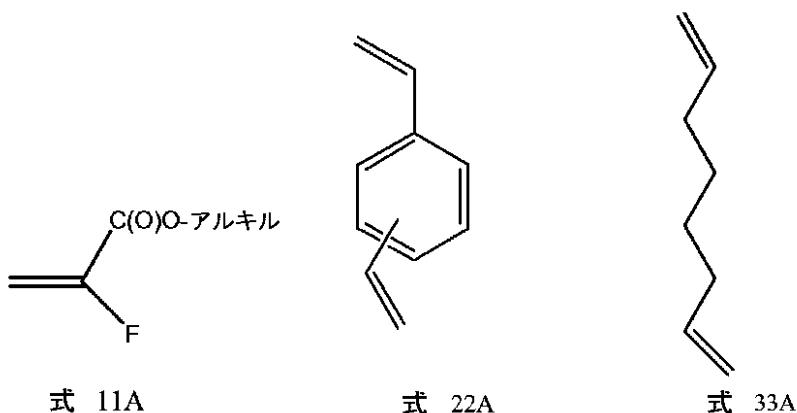
【 0 1 1 4 】

重合反応混合物は、式 1-1、2-2 及び 3-3 に対応するモノマーの総モル数に基づいて、少なくとも 0.87 又は約 0.87 ~ 約 0.94 のモル分率を有する式 1-1 に対応する単位を含むことができ、混合物は、式 2-2 に対応するモノマーと式 3-3 に対応するモノマーのモル比の、約 0.2 : 1 ~ 約 7 : 1、約 0.2 : 1 ~ 約 3.5 : 1、約 0.5 : 1 ~ 約 1.3 : 1、約 0.8 ~ 約 0.9 又は約 0.85 : 1 を有する。

[ 0 1 1 5 ]

特定の架橋カチオン交換ポリマーは、式 1 1 A に対応するモノマー、式 2 2 A に対応するモノマー、式 3 3 A に対応するモノマー及び重合開始剤の反応生成物である。式 1 1 A 、 2 2 A 及び 3 3 A に対応するモノマーは、構造：

【化 8】



を有し、ここでアルキルは、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソ-ペンチル、sec-ペンチル又はtert-ペンチルから選択される。最も好ましくは、アルキル基はメチル又はtert-ブチルである。-O-アルキル部分は、カルボキシル部分を、重合反応の際に他の反応性部分との反応から保護し、下記により詳細に記載されるように、加水分解又は他の脱保護方法により除去されうる。

【 0 1 1 6 】

更に、反応混合物は、式 1 1 A、2 2 A 及び 3 3 A のモノマーの総重量に基づいて、少なくとも約 80 wt %、特に少なくとも約 85 wt %、より特定的には少なくとも約 90 wt % 又は約 80 wt % ~ 約 95 wt %、約 85 wt % ~ 約 95 wt %、約 85 wt % ~ 約 93 wt % 若しくは約 88 wt % ~ 約 92 wt % の、式 1 1 A に対応するモノマーを含有し、式 2 2 A に対応するモノマーと式 3 3 A に対応するモノマーの重量比の、約 4 : 1 ~ 約 1 : 4 又は約 1 : 1 を有する。加えて、反応混合物は、式 1 1 A、2 2 A 及び 3 3 A に対応するモノマーの総モル数に基づいて、少なくとも約 0.87 又は約 0.87 ~ 約 0.94 の、式 1 1 A のモノマーのモル分率を有することができ、混合物は、式 2 2 A のモノマーと式 3 3 A のモノマーのモル比の約 0.2 : 1 ~ 約 7 : 1、約 0.2 : 1 ~ 約 3.5 : 1、約 0.5 : 1 ~ 約 1.3 : 1、約 0.8 ~ 約 0.9 又は約 0.85 : 1 を有する。

( 0 1 1 7 )

一般に、反応混合物は、式 1 1 A、2 2 A 及び 3 3 A に対応するモノマーの総重量に基づいて、約 8 0 w t % ~ 約 9 5 w t % の、式 1 1 A に対応するモノマーを含有する。加え

て、式22Aに対応するモノマーと式33Aに対応するモノマーの重量比の、約4:1～約1:4又は約1:1。更に、反応混合物は、式11A、22A及び33Aのモノマーの総モル数に基づいて、約0.9～約0.92のモル分率の、式11Aのモノマーを有することができる。また、混合物は、式22Aのモノマーと式33Aのモノマーの約0.2:1～約7:1、約0.2:1～約3.5:1、約0.5:1～約1.3:1、約0.8～約0.9又は約0.85:1のモル比を有する。

#### 【0118】

重合開始剤が重合反応混合物に使用されて重合反応の開始を助ける、開始させる重合反応が用いられる。懸濁重合反応においてポリ(メチルフルオロアクリレート)若しくは(ポリMeFA)又は本発明の任意の他の架橋力チオン交換ポリマーを調製する場合、フリーラジカル開始剤の性質が、ポリマー粒子の安定性、ポリマー粒子の収率及びポリマー粒子の形状に関する懸濁品質において役割を果たす。過酸化ラウロイルのような水不溶性フリーラジカル開始剤の使用は、高収率でポリマー粒子を生成することができる。任意の特定の理論に束縛されることなく、水不溶性フリーラジカル開始剤は、式11、22及び33のモノマーを含有する分散相内で主に重合を開始すると考えられる。そのような反応スキームは、塊状ポリマーゲルではなくポリマー粒子をもたらす。したがって、プロセスは、0.1g/Lより低い、特に0.01g/Lより低い水溶性を有するフリーラジカル開始剤を使用する。ポリメチルフルオロアクリレート粒子は、低い水溶性のフリーラジカル開始剤と、水相における塩化ナトリウムのような塩の存在との組み合わせにより生成される。

10

#### 【0119】

重合開始剤は、多様な部類の開始剤から選択されうる。例えば、熱への曝露によりポリマー開始ラジカルを生成する開始剤には、過酸化物、過硫酸塩又はアゾ型開始剤(例えば、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)、過酸化ラウロイル(LPO)、tert-ブチルヒドロペルオキシド、ジメチル-2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオネート)、2,2'-アゾビス[2-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)プロピオニアミド]、2,2'-アゾビス[2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン]、(2,2"-アゾビス(2,4-ジメチルバレロニトリル)、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)又はこれらの組み合わせが含まれる。別の部類のポリマー開始ラジカルは、過硫酸塩又はアミンのようなレドックス反応により生成されるラジカルである。またラジカルは、ある特定の開始剤をUV光に曝露することにより又は空気に曝露することにより生成されうる。

20

#### 【0120】

ポリマーに組み込まれることが意図されない追加の成分を重合混合物に含有する重合反応では、そのような追加の成分は、典型的には、界面活性剤、溶媒、塩、緩衝液、水相重合抑制剤及び/又は当業者に既知の他の成分を含む。

30

#### 【0121】

重合が懸濁様式で実施される場合、追加の成分は、水相に含有されてもよく、一方、モノマー及び開始剤は、有機相に含有されてもよい。水相が存在する場合、水相は、水、界面活性剤、安定剤、緩衝液、塩及び重合抑制剤から構成されうる。

40

#### 【0122】

界面活性剤は、アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性、双性イオン性又はこれらの組み合わせからなる群から選択されうる。アニオン性界面活性剤は、典型的には、硫酸塩、スルホン酸塩又はカルボン酸塩のアニオンに基づいている。これらの界面活性剤には、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ラウリル硫酸アンモニウム、他のアルキル硫酸塩、ラウレス硫酸ナトリウム(又はナトリウムラウリルエーテルスルフェート(SLES))、N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩、ラウリルジメチルアミン-オキシド(LDAO)、エチルトリメチルアンモニウムプロミド(CTAB)、ビス(2-エチルヘキシル)スルホスクシネットナトリウム塩、アルキルベンゼンスルホネート、石鹼、脂肪酸塩又はこれらの組み合わせが含まれる。

50

## 【0123】

カチオン性界面活性剤は、例えば、第四級アンモニウムカチオンを包含する。これらの界面活性剤は、臭化セチルトリメチルアンモニウム（C T A B 又は臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム）、塩化セチルピリジニウム（C P C）、ポリエトキシリ化タローアミン（P O E A）、塩化ベンザルコニウム（B A C）、塩化ベンゼトニウム（B Z T）又はこれらの組み合わせである。

## 【0124】

双性イオン性又は両性界面活性剤には、ドデシルベタイン、ドデシルジメチルアミンオキシド、コカミドプロピルベタイン、ココアンホグリシネート又はこれらの組み合わせが含まれる。

10

## 【0125】

非イオン性界面活性剤には、アルキルポリ（エチレンオキシド）、ポリ（エチレンオキシド）とポリ（プロピレンオキシド）コポリマー（P o l o x a m e r 又はP o l o x a m i n e と商業的に呼ばれる）、アルキルポリグルコシド（オクチルグルコシド、デシルマルトシドを含む）脂肪アルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、コカミドMEA、コカミドDEA又はこれらの組み合わせが含まれる。他の薬学的に許容される界面活性剤は、当該技術において良く知られており、M c C u t c h e o n ' s E m u l s i f i e r s a n d D e t e r g e n t s , N . A m e r i c a n E d i t i o n ( 2 0 0 7 ) に記載されている。

## 【0126】

20

重合反応安定過剤は、有機ポリマー及び無機粒状安定剤からなる群から選択されうる。例には、ポリビニルアルコール - コ - ビニルアセテート及びその一連の加水分解生成物、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリジノン、ポリアクリル酸の塩、セルロースエーテル、天然ゴム又はこれらの組み合わせが含まれる。

## 【0127】

緩衝液は、例えば、4 - 2 - ヒドロキシエチル - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸、2 - { [ トリス（ヒドロキシメチル）メチル ] アミノ } エタンスルホン酸、3 - ( N - モルホリノ ) プロパンスルホン酸、ピペラジン - N , N ' - ビス ( 2 - エタンスルホン酸 ) 、二塩基性リン酸ナトリウム七水和物、一塩基性リン酸ナトリウム一水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択されうる。

30

## 【0128】

重合反応塩は、塩化カリウム、塩化カルシウム、臭化カリウム、臭化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ペルオキソニ硫酸アンモニウム又はこれらの組み合わせからなる群から選択されうる。

## 【0129】

重合抑制剤は、当該技術において既知のものを使用することができ、1 , 1 , 3 - トリス ( 2 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - t e r t - ブチルフェニル ) ブタン、1 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 4 , 6 - トリス ( 3 , 5 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジル ) ベンゼン、1 - アザ - 3 , 7 - ジオキサビシクロ [ 3 . 3 . 0 ] オクタン - 5 - メタノール、2 , 2 ' - エチリデン - ビス ( 4 , 6 - ジ - t e r t - ブチルフェノール ) 、2 , 2 ' - エチリデンビス ( 4 , 6 - ジ - t e r t - ブチルフェニル ) フルオロホスフアイト、2 , 2 ' - メチレンビス ( 6 - t e r t - ブチル - 4 - エチルフェノール ) 、2 , 2 ' - メチレンビス ( 6 - t e r t - ブチル - 4 - メチルフェノール ) 、2 , 5 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メトキシフェノール、2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - ( ジメチルアミノメチル ) フェノール、2 - ヘプタノンオキシム、3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラメチルビフェニル - 4 , 4 ' - ジオール、3 , 9 - ビス ( 2 , 4 - ジクミルフェノキシ ) - 2 , 4 , 8 , 1 0 - テトラオキサ - 3 , 9 - ジホスファスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン、4 , 4 - ジメチルオキサゾリジン、4 - メチル - 2 - ペンタノンオキシム、5 - エチル - 1 - アザ - 3 , 7 - ジオキサビシクロ [ 3 . 3 . 0 ] オクタン、6 , 6 ' - ジヒドロキシ - 5 , 5 ' - ジメトキシ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 , 3 ' - ジカルボキサルデヒ

40

50

ド、ジステアリル - 3 , 3 ' - チオジプロピオネート、ジテトラデシル - 3 , 3 ' - チオジプロピオネート、ジトリデシル - 3 , 3 ' - チオジプロピオネート、オクタデシル - 3 - ( 3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピオネート、ペンタエリトリトールテトラキス ( 3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシヒドロシンナメート ) 、ポリ ( 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチルキノリン ) 、 D - イソアスコルビン酸ナトリウム - 水和物、テトラキス ( 2 , 4 - ジ - tert - ブチルフェニル ) - 4 , 4 ' - ビフェニルジホスホナイト、トリス ( 3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジル ) イソシアヌレート、トリス ( 4 - tert - ブチル - 3 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチルベンジル ) イソシアヌレート、亜硝酸ナトリウム又はこれらの組み合わせからなる群から選択されうる。

10

### 【 0130 】

一般に、重合混合物は、重合条件に付される。懸濁重合が好ましい場合、本明細書において既に考察されたように、本発明のポリマーは、塊状、溶液又は乳化重合過程によっても調製することができる。そのような過程の詳細は、本発明の開示に基づいて、当業者の技能の範囲内である。重合条件は、典型的には、重合反応温度、圧力、混合及び反応器の形状、重合混合物の添加の順序及び速度などが含まれる。

### 【 0131 】

重合温度は、典型的には、約 50 ~ 100 の範囲である。重合圧力は、典型的には大気圧であるが、より高い圧力（例えば、130 PSI の窒素）で実施することができる。重合は、重合及び使用される機器の規模よって左右され、当業者の技能の範囲内である。多様なアルファ - フルオロアクリレートポリマー及びこれらのポリマーの合成は、米国特許出願公開第 2005 / 0220752 号に記載されており、参照として本明細書に組み込まれる。

20

### 【 0132 】

本明細書の実施例に関連してより詳細に記載されているように、架橋力チオン交換ポリマーは、有機相及び水相を調製することによって重合懸濁重合反応において合成されうる。有機相は、典型的には、式 11 のモノマー、式 22 のモノマー、式 33 のモノマー及び重合開始剤を含有する。水相は、懸濁安定剤、水溶性塩、水及び場合により緩衝液を含有する。次に有機相及び水相が合わされ、窒素下で攪拌される。混合物は、一般に約 60 ~ 約 80 に約 2 . 5 ~ 約 3 . 5 時間にわたって加熱され、重合が開始した後に 95 まで上昇され、次に室温に冷却される。冷却した後、水相が除去される。水が混合物に添加され、混合物が攪拌され、得られた固体が濾過される。固体は、水、アルコール又はアルコール / 水混合物により洗浄される。

30

### 【 0133 】

上記に記載されたように、ポリビニルアルコールのような重合懸濁安定剤が、重合過程の際に粒子の合体を防止するために使用される。更に、水相への塩化ナトリウムの添加は、合体及び粒子凝集を減少させることが観察されている。この目的に適した他の塩には、水相に可溶性である塩が含まれる。水溶性塩は、約 0 . 1 w t % ~ 約 10 w t % 、特に約 2 w t % ~ 約 5 w t % 、更により特定的には約 3 w t % ~ 約 4 w t % の濃度で添加される。

40

### 【 0134 】

好ましくは、有機相のメチル 2 - フルオロアクリレート ( 90 w t % ) 、 1 , 7 - オクタジエン ( 5 w t % ) 及びジビニルベンゼン ( 5 w t % ) が調製され、 0 . 5 w t % の過酸化ラウロイルが添加されて、重合反応を開始させる。加えて、水相の水、ポリビニルアルコール、リン酸塩、塩化ナトリウム及び亜硝酸ナトリウムが調製される。窒素下で、温度を約 30 を下回って保持しながら、水及び有機相が一緒に混合される。完全に混合されると、反応混合物は、連続的な攪拌を伴って徐々に加熱される。重合反応が開始した後、反応混合物の温度は、約 95 まで上昇される。重合反応が完了すると、反応混合物は室温に冷却され、水相が除去される。固体は、水が混合物に添加された後、濾過により単離されうる。得られた生成物は、架橋された ( メチル 2 - フルオロアクリレート ) - ジビ

50

ニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンターポリマーである。

【 0 1 3 5 】

本明細書において考察されたように、重合の後、生成物は加水分解されうる、そうでなければ当該技術において既知の方法により脱保護されうる。エステル基を有するポリマーから、カルボン酸基を有するポリマーを形成するための加水分解では、好ましくは、ポリマーを強塩基（例えば、NaOH、KOH、Mg(OH)<sub>2</sub>又はCa(OH)<sub>2</sub>）により加水分解して、アルキル（例えば、メチル）基を除去し、カルボン酸塩を形成する。加水分解混合物のpHに応じて、プロトン形態の（2-フルオロアクリル酸）-ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンターポリマーが形成される。或いは、ポリマーを強酸（例えば、HCl）により加水分解して、カルボン酸塩を形成することができる。好ましくは、（メチル2-フルオロアクリレート）-ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンターポリマーは、過剰量の水酸化ナトリウム水溶液により、約30 ~ 約100 の温度で加水分解されて、（ナトリウム2-フルオロアクリレート）-ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンターポリマーを生じる。典型的には、加水分解反応は、約15 ~ 25 時間にわたって実施される。加水分解の後、固体は濾過され、水及び/又はアルコールにより洗浄される。

【 0 1 3 6 】

加水分解反応又は他の脱保護工程において形成されたポリマー塩のカチオンは、この工程に使用された塩基によって決まる。例えば、水酸化ナトリウムが塩基として使用される場合、ポリマーのナトリウム塩が形成される。このナトリウムイオンは、ナトリウム塩を過剰量の金属塩水溶液と接触させて、所望のポリマー塩の不溶性固体を生じることによって、別のカチオンに交換されうる。所望のイオン交換の後、生成物は、アルコール及び/又は水により洗浄され、直接乾燥される又は変性アルコールによる脱水処理の後に乾燥される。好ましくは、生成物は水により洗浄され、直接乾燥される。例えば、カチオン交換ポリマーのナトリウム塩は、ナトリウムをカルシウムに置換する溶液により、例えば、塩化カルシウム、酢酸カルシウム、グルコン酸乳酸カルシウム又はこれらの組み合わせを使用することにより洗浄して、カルシウム塩に変化される。そして、とりわけ、ナトリウムイオンをカルシウムイオンに交換するため、（ナトリウム2-フルオロアクリレート）-ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンターポリマーを、過剰量の塩化カルシウム水溶液と接触させて、架橋（カルシウム2-フルオロアクリレート）-ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンターポリマーの不溶性固体を生じる。加水分解混合物のpHが十分に低い場合、プロトン形態の（2-フルオロアクリル酸）-ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンターポリマーが形成される。

【 0 1 3 7 】

この懸濁重合過程を使用して、架橋ポリMEAポリマーが、一般に約85 %を上回る、とりわけ約90 %を上回る、更にとりわけ約93 %を上回る、良好な収率で単離される。第2工程（すなわち、加水分解）の収率は、好ましくは100 %で生じ、加水分解後の約85 %を上回る、とりわけ約90 %を上回る、更にとりわけ約93 %を上回る全収率をもたらす。

【 0 1 3 8 】

線状ポリオールを組成物に添加するため、ポリマーの塩はポリオール（例えば、ソルビトール）の水溶液によりスラリー化され、典型的には、スラリーはポリオールの重量に基づいて過剰量のポリオールを含有する。この工程を実施して、組成物中の無機フッ化物を低減することができる。スラリーは、少なくとも3時間、並びに周囲温度及び圧力のような当業者に既知の条件下で維持される。次に固体が濾取され、所望の含水量に乾燥される。

【 0 1 3 9 】

高血圧症、高カリウム血症及び慢性腎臓疾患の治療方法を、1、2、4、6、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52又はそれ以上の週間の治療期間を含む、多様な治療期間にわたって使用することができる。治療期間は、2年間

10

20

30

40

50

、3年間、4年間、5年間又はそれ以上でもありうる。

【0140】

本発明の方法を使用して高カリウム血症又は慢性腎臓疾患の患者を治療するとき、患者は、約 $15\text{ mL}/\text{分} / 1.73\text{ m}^2 \sim 44\text{ mL}/\text{分} / 1.73\text{ m}^2$ の推定糸球体濾過率(eGFR)を有しうる。

【0141】

本発明の、高カリウム血症を治療する方法、慢性腎臓疾患、2型糖尿病、心不全又はこれらの組み合わせを有する患者において高血圧症を治療する方法及び慢性腎相疾患を治療する方法は、カリウム結合剤による治療の前の患者の血清カリウムレベルと比較した、48時間以上の治療の後の患者の血清カリウムレベルの減少；カリウム結合剤による治療の前の患者のeGFRと比較した、2、3、4、5、6か月若しくはそれ以上の治療の後の患者のeGFRの増加；カリウム結合剤による治療の前の患者の尿アルブミン：クレアチニン比(ACR)と比較した、2、3、4、5、6か月若しくはそれ以上の治療の後の患者の尿ACRの減少；カリウム結合剤による治療の前の患者の収縮期及び拡張期血圧と比較した、1、2、3、4、5、6、7日間若しくはそれ以上の治療の後の患者の収縮期及び拡張期血圧の減少；カリウム結合剤による治療の前の患者の血清アルドステロンレベルと比較した、6、12、24、48、72時間若しくはそれ以上の治療の後の患者の血清アルドステロンレベルの減少；又はこれらの組み合わせのような、幾つかの改善を引き起こすことができる。

【0142】

血清カリウムレベル、eGFR、血圧及びACRの変化において、カリウム結合剤は、方法が塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーの投与に関して記載されている場合であっても、本明細書に記載されている作用物質のいずれかでありうることが理解される。

【0143】

高カリウム血症を、有効量のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)剤により場合により治療を受けている、必要性のある慢性腎臓疾患患者において治療する方法は、有効量のカリウム結合剤を患者に投与すること及び(i)カリウム結合剤による治療の前の患者の血清クレアチニンレベルと比較した、患者の血清クレアチニンレベルの減少、(ii)カリウム結合剤による治療ではなく、RAAS剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較した、末期腎疾患の進行への時間の増加、(iii)カリウム結合剤による治療ではなく、RAAS剤による治療を場合により受けている慢性腎臓疾患患者と比較した、生存率の増加又は(iv)カリウム結合剤による治療の前の患者の推定糸球体濾過率(eGFR)と比較した、eGFRの増加若しくは安定化を観察することを含み、これらは全て患者の腎臓機能の増加又は安定化を示す。

【0144】

カリウム結合剤は、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーでありうる。

【0145】

高カリウム血症を治療する方法、慢性腎臓疾患、2型糖尿病、心不全又はこれらの組み合わせを有する患者において高血圧症を治療する方法及び慢性腎相疾患を治療する方法は、カリウム結合剤による治療の後の患者のeGFRが、カリウム結合剤による治療の前の患者のeGFRと比較して、少なくとも $4, 5, 6\text{ mL}/\text{分} / 1.73\text{ m}^2$ 又はそれ以上増加されることをもたらすことができる。

【0146】

高血圧症、高カリウム血症又は慢性腎臓を必要性のある患者において治療する場合、カリウム結合剤の有効量は、60グラムまでの最大1日用量を含む。カリウム結合剤の有効量は、約3グラムから約60グラム、約5グラムから約60グラム、約7グラムから約60グラム、約10グラムから約60グラム、約12グラムから約60グラム又は約15グラムから約60グラムの1日用量でありうる。

10

20

30

40

50

**【 0 1 4 7 】**

カリウム結合剤の有効量は、約 3 グラムから約 4 0 グラム、約 5 グラムから約 4 0 グラム、約 1 0 グラムから約 4 0 グラム又は約 1 5 グラムから約 4 0 グラムの 1 日用量でありうる。

**【 0 1 4 8 】**

特に、カリウム結合剤の有効量は、約 1 8 グラムから約 6 0 グラム又は約 1 8 グラムから約 4 0 グラムの 1 日用量でありうる。

**【 0 1 4 9 】**

カリウム結合剤が塩形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマーである場合、用量のグラムは、塩形態の架橋された 2 - フルオロアクリレート - ジビニルベンゼン - 1 , 7 - オクタジエンコポリマー + カルシウム対イオンの量を決定することにより計算される。このように、この用量は、患者に投与される粉末剤に含有されうる水及びソルビトールを含まない。  
10

**【 0 1 5 0 】**

投与は、1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日あたり 3 回でありうるが、1 日 1 回又は 1 日 2 回が好ましく、1 日 1 回が最も好ましい。

**【 0 1 5 1 】**

本発明の高血圧症、高カリウム血症又は慢性腎臓疾患を治療する方法は、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 ( R A A S ) 剤を患者に投与すること、患者の血清カリウムレベルを決定すること、続いて患者に投与されるカリウム結合剤の量を、5 . 1 m E q / L 以上の場合の血清カリウムレベルに基づいて増加することを、更に含むことができる。高血圧症、高カリウム血症又は慢性腎臓疾患の方法は、カリウム結合剤の量が 1 日あたり 5 g 又は 1 0 g ずつ増加した工程を更に含むことができる。  
20

**【 0 1 5 2 】**

本発明の高血圧症、高カリウム血症又は慢性腎臓疾患を治療する方法は、有効量のレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 ( R A A S ) 剤を患者に投与すること、患者の血清カリウムレベルを決定すること、続いて患者に投与されるカリウム結合剤の量を、4 . 0 m E q / L 未満の場合の血清カリウムレベルに基づいて減少することを、更に含むことができる。高血圧症、高カリウム血症又は慢性腎臓疾患を治療する方法は、カリウム結合剤の量が 1 日あたり 5 g 又は 1 0 g ずつ減少した工程を更に含むことができる。  
30

**【 0 1 5 3 】**

本発明の高血圧症、高カリウム血症又は慢性腎臓疾患方法は、タンパク尿症を治療することを更に含むことができる。

**【 0 1 5 4 】**

更に、高血圧症、高カリウム血症、タンパク尿症又は慢性腎臓疾患を治療する方法は、患者を有効量の R A A S 剤により治療することを含むことができ、 R A A S 剤がはアンギオテンシン変換酵素 ( A C E ) インヒビター、アンギオテンシンレセプターブロッカー ( A R B ) 、アルドステロンアンタゴニスト ( A A ) 、アルドステロンシルターゼインヒビター又はこれらの組み合わせである。特に、患者は有効量の R A A S 剤により治療されていてもよく、 R A A S 剤は、 A C E インヒビター、 A R B 又はこれらの組み合わせである。  
40

**【 0 1 5 5 】**

患者が有効量の R A A S 剤による治療を受けている場合の方法では、有効量の R A A S 剤は、最大 1 日耐容用量までを含む。

**【 0 1 5 6 】**

R A A S 剤は、ホシノブリル、ラミブリル、カプトブリル、リシノブリル、トランドラブリル、モエキシブリル、キナブリル、エナラブリル、ベナゼブリル、ペリンドブリル、エプロサルタン、オルメサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、アジルサルタンメドキソミル、スピロノラクトン、エプレレンノン又はこれらの組み合わせを含む。  
50

## 【0157】

特定のR A A S剤の最大1日耐容用量は、4mg／日(トランドラプリル)、8mg／日(ペリンドプリル)、20mg／日(ラミプリル)、30mg／日(モエキシプリル)、32mg／日(カンデサルタン)、40mg／日(ホシノプリル、リシノプリル、エナラプリル、ベナゼプリル、オルメサルタン)、80mg／日(キナプリルテルミサルタン、アジルサルタン、メドキソミル)、100mg／日(ロサルタン)、300mg／日(カプトプリル、イルベサルタン)、320mg／日(バルサルタン)又は800mg／日(エプロサルタン)である。

## 【0158】

R A A S剤がスピロノラクトンを含む場合、最大1日耐容用量は200mg／日である 10  
。

## 【0159】

R A A S剤がエプレレノンを含む場合、最大1日耐容用量は50mg／日である。

## 【0160】

本発明の高血圧症、高カリウム血症又は慢性腎臓疾患を治療する方法による治療を受けている患者は、有効量のベータアドレナリン作動性遮断剤により更に治療されうる。ベータアドレナリン作動性遮断剤は、ベタキソロール、ビソプロロール、アテノロール、メトプロロール、ネビボロール、メトプロロール、エスマロール、アセブトロール、プロプラノロール、ナドロール、カルベジロール、ラベタロール、ソタロール、チモロール、カルテオロール、ペンブトロール、ピンドロール又はこれらの組み合わせを含むことができる 20  
。

## 【0161】

本明細書上記に記載された全ての方法において、カリウム結合剤は、塩又は酸の形態の架橋された2-フルオロアクリレート-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーであります。

## 【0162】

用語「治療する」は、本明細書で使用されるとき、治療利益を達成することを含む。治療利益とは、治療される基礎にある障害の根絶、寛解又は予防を意味する。例えば、高カリウム血症の患者では、治療利益は、基礎にある高カリウム血症の根絶又は寛解を含む。また、治療利益は、患者が依然として基礎にある障害に罹患していることがあっても、改善が患者において観察されるような、基礎にある障害に関連する生理学的症状の1つ以上の根絶、寛解又は予防により達成される。例えば、高カリウム血症を経験している患者へのカリウム結合剤の投与は、患者の血清カリウムレベルが減少した場合のみならず、腎不全のような高カリウム血症に付随する他の障害に関して、改善が患者において観察される場合でも、治療利益をもたらす。幾つかの治療レジメンにおいて、本発明の架橋カチオン交換ポリマー又は組成物を、高カリウム血症を発症する危険性のある患者又は高カリウム血症の診断がなされていないことがあっても、高カリウム血症の1つ以上の生理学的症状が報告されている患者に、投与することができる。 30

## 【0163】

末期腎疾患は、患者が透析を受けている又は腎移植を有することによって特徴付けられる。 40

## 【0164】

タンパク尿症は、アルブミン尿症又はアルブミン尿(urine albuminuria)としても知られており、尿が異常量のタンパク質を含有する状態である。アルブミンは、血中の主要なタンパク質である。タンパク質は、筋肉、骨、毛髪及び爪を含む、全ての身体部分の構成要素である。血中のタンパク質も、多数の重要な機能を発揮する。これらは、身体を感染から保護し、血液が凝固するのを助け、身体を循環する体液の適正な量を保つ。

## 【0165】

血液が健康な腎臓を通過すると、老廃物を濾過して取り除き、アルブミン及び他のタン 50

パク質のような、身体が必要なものを残す。大部分のタンパク質は、腎臓のフィルターを通過して尿に入るには大きすぎる。しかし、血液からのタンパク質は、糸球体と呼ばれる腎臓のフィルターが損傷している場合、漏出して尿に入りうる。

#### 【0166】

タンパク尿症は、糖尿病、高血圧及び腎臓に炎症を引き起こす疾患によりもたらされる慢性腎臓疾患（CKD）の兆候である。このため、尿中のアルブミンを検査することは、全ての人にとって日常的な医学的評価の一部である。腎臓疾患は、時々、腎疾患と呼ばれる。CKDが進行すると、腎臓が完全に不全になる、末期腎疾患（ESRD）をもたらしうる。ESRDの個人は、腎臓移植又は透析を呼ばれる定期的な血液清浄処理を受けなければならない。

10

#### 【0167】

本発明の方法に使用されるカリウム結合ポリマーを、有効量の、すなわち治療又は予防利益を達成するのに有用な量のカリウム結合ポリマー及び薬学的に許容される担体を含有する薬学的組成物として、投与することができる。特定の用途に有効な実際の量は、患者（例えば、年齢、体重など）、治療される状態及び投与経路によって決まる。有効量の決定は、とりわけ本明細書の開示を踏まえると、十分に当業者の能力の範囲内である。ヒトに使用される有効量は、動物モデルによって決定することができる。例えば、ヒトの用量は、動物において有効であることが見出されている胃腸濃度を達成するように処方することができる。

#### 【0168】

20

本明細書に記載されているポリマー及び組成物を、食品及び／又は食品添加物として使用することができる。これらを消費の前又は包装している間に加えることができる。

#### 【0169】

本明細書に記載されているポリマー若しくはその薬学的に許容される塩又は組成物を、多種多様な投与経路又は様式を使用して、患者に送達することができる。最も好ましい投与経路は、経口、腸内又は直腸内である。直腸内投与経路は、当業者に知られている。腸内投与経路は、一般に、胃腸管の区域に、例えば胃腸チューブ又は瘻孔を介して直接的に投与されることを意味する。最も好ましい投与経路は、経口である。

#### 【0170】

30

ポリマー（又はその薬学的に許容される塩）を、そのまま又は活性化合物が1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と混合されている又はとの混合物である薬学的組成物の形態で投与することができる。本発明に使用される薬学的組成物は、生理学的に使用されうる調合剤への活性成分の加工を促進する担体、希釈剤及び補助剤を含む、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を使用して、従来の方法により処方されうる。適切な組成物は、選択される投与経路によって決まる。

#### 【0171】

経口投与では、本発明のポリマー又は組成物は、ポリマー又は組成物を当該技術において周知の薬学的に許容される賦形剤と合わせることにより、容易に処方することができる。そのような賦形剤は、本発明の組成物を、治療される患者による経口摂取のために、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤、ウエハ剤などに処方することを可能にする。

40

#### 【0172】

経口組成物は、腸溶性被覆を有することができない。

#### 【0173】

経口投与用の薬学的調合剤は、得られた混合物を場合により粉碎し、望ましい場合に適切な補助剤を添加した後、顆粒の混合物を加工して、錠剤又は糖衣錠コアを得ることによって、固体賦形剤として得ることができる。適切な賦形剤は、特に、ラクトース又はスクロースを含む糖のような充填剤、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はボ

50

リビニルピロリドン( P V P )のようなセルロース調製物、並びに当該技術において既知の多様な風味剤である。望ましい場合、架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような崩壊剤を、加えることができる。

#### 【 0 1 7 4 】

活性成分( 例えは、ポリマー )は、経口剤形の約 20 重量%を越えて、より特定的には約 40 重量%を越えて、更により特定的には約 50 重量%を越えて、最も特定的には約 60 重量%を越えて構成することができ、残りの部分を適切な賦形剤が占める。水及び線状ポリオールを含有する組成物において、ポリマーは、経口剤形の好ましくは約 20 重量%を越えて、より特定的には約 40 重量%を越えて、更により特定的には約 50 重量%を越えて構成する。

10

#### 【 0 1 7 5 】

本発明のポリマーは、液体組成物の形態で薬学的組成物として提供されうる。薬学的組成物は、適切な液体賦形剤に分散されたポリマーを含有することができる。適切な液体賦形剤は、当該技術において知られている。例えは、Remington's Pharmaceutical Sciences を参照すること。

#### 【 0 1 7 6 】

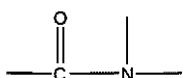
特に指示のない限り、本明細書に記載されているアルキル基は、単独で又は別の基の一部として、1~20 個の炭素原子、好ましくは 1~8 個の炭素原子を含有する、場合により置換されている直鎖飽和一価炭化水素ラジカル又は 3~20 個の炭素原子、好ましくは 3~8 個の炭素原子を含有する、場合により置換されている分岐鎖飽和一価炭化水素ラジカルである。非置換アルキル基の例には、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、i - ペンチル、s - ペンチル、t - ペンチルなどが含まれる。

20

#### 【 0 1 7 7 】

用語「アミド部分」は、本明細書で使用されるとき、少なくとも 1 つの - C ( O ) - N R<sub>A</sub> - R<sub>C</sub> - N R<sub>B</sub> - C ( O ) - のようなアミド結合( すなわち、

#### 【 化 9 】



30

)を含む二価( すなわち、二官能性 )基を表し、ここで、R<sub>A</sub> 及び R<sub>B</sub> は、独立して水素又はアルキルであり、R<sub>C</sub> は、アルキレンである。例えは、アミド部分は、- C ( O ) - NH - ( CH<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - NH - C ( O ) - でありうる。ここで p は、1~8 の整数である。

#### 【 0 1 7 8 】

用語「アリール」は、本明細書で使用されるとき、単独で又は別の基の一部として、フェニル、ビフェニル、ナフチル、置換フェニル、置換ビフェニル又は置換ナフチルのような、場合により置換されている一価芳香族炭化水素ラジカル、好ましくは、環部分に 6~12 個の炭素を含有する一価单環式又は二環式基を示す。フェニル及び置換フェニルが最も好ましいアリール基である。用語「アリール」には、ヘテロアリールも含まれる。

#### 【 0 1 7 9 】

40

用語「カルボン酸基」、「カルボキシル基」又は「カルボキシル」は、一価ラジカル - C ( O ) OH を示す。pH 条件に応じて、一価ラジカルは、Q<sup>+</sup> がカチオン( 例えは、ナトリウム )である - C ( O ) O<sup>-</sup> Q<sup>+</sup> の形態でありうる又は近接している 2 つの一価ラジカルは、二価カチオン Q<sup>2+</sup> ( 例えは、カルシウム、マグネシウム )により結合しうる又はこれらの一価ラジカルと - C ( O ) OH の組み合せが存在する。

#### 【 0 1 8 0 】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用されるとき、1 つの環に 3~8 個の炭素原子及び複数の環基に 20 個までの炭素原子を含有する、場合により置換されている環状飽和一価架橋又は非架橋炭化水素ラジカルを場合により示す。例示的な非置換シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘ

50

プチル、シクロオクチル、アダマンチル、ノルボルニルなどが含まれる。

**【0181】**

用語「-エン」は、別の基の一部として、接尾辞として使用されるとき、水素原子が基の2つの末端炭素のそれぞれから又は基が環状である場合は環の2つの異なる炭素原子のそれぞれから除去されている、二価ラジカルを示す。例えば、アルキレンは、メチレン-(CH<sub>2</sub>-)又はエチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)のような二価アルキルを示し、アリーレンは、o-フェニレン、m-フェニレン又はp-フェニレンのような二価アリール基を示す。

**【0182】**

用語「エーテル部分」は、本明細書で使用されるとき、少なくとも1つのエーテル結合(すなわち、-O-)を含む二価(すなわち、二官能性)基を表す。例えば、本明細書において定義されている式3又は33では、エーテル部分は、-R<sub>A</sub>O R<sub>B</sub>-又は-R<sub>A</sub>O R<sub>C</sub>O R<sub>B</sub>-でありうる。ここでR<sub>A</sub>、R<sub>B</sub>及びR<sub>C</sub>は、独立してアルキレンである。

10

**【0183】**

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用されるとき、単独で又は別の基の一部として、5~10個の環原子の場合により置換されている一価单環式又は二環式芳香族ラジカルを示し、1個以上、好ましくは1、2又は3個の環原子は、N、O及びSから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、炭素である。例示的なヘテロアリール部分には、ベンゾフラニル、ベンゾ[d]チアゾリル、イソキノリニル、キノリニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、キノリニル、フラニル、タゾリル、ピリジニル、フリル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、ピロリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニルなどが含まれる。

20

**【0184】**

用語「ヘテロシクロ」は、本明細書で使用されるとき、単独で又は別の基の一部として、4~8個の環原子の飽和又は不飽和一価单環式基を示し、1又は2個の環原子は、N、O及びSから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、炭素原子である。加えて、複素環式環は、複素環式環の全体が完全に芳香族ではない限り、フェニル又はヘテロアリール環に縮合されうる。例示的なヘテロシクロ基には、上記に記載されたヘテロアリール基、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノなどが含まれる。

30

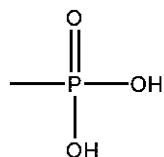
**【0185】**

用語「炭化水素」は、本明細書で使用されるとき、炭素及び水素の元素のみからなる化合物又はラジカルを記載する。

**【0186】**

用語「ホスホン基」又は「ホルスホニル」は、一価ラジカル

**【化10】**



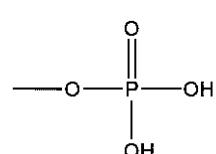
40

を示す。

**【0187】**

用語「リン基」又は「ホルスホリル」は、一価ラジカル

**【化11】**



50

を示す。

## 【0188】

用語「保護されている」は、本明細書で使用されるとき、別の基の一部として、化合物の保護されている部分で反応を阻止するが、化合物の他の置換基を妨げないように十分に穏やかである条件下で容易に除去される基を示す。例えば、保護されているカルボン酸基 - C(O)OP<sub>g</sub> 又は保護されているリン酸基 - OP(O)(OH)OP<sub>g</sub> 又は保護されているホスホン酸基 - P(O)(OH)OP<sub>g</sub> は、それぞれ、酸性基の酸素と会合する保護基 P<sub>g</sub> を有し、P<sub>g</sub> は、アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、s-ペンチル、t-ペンチルなど）、ベンジル、シリル（例えば、トリメチルシリル（TMS）、トリエチルシリル（TES）、トリイソプロピルシリル（TIPS）、トリフェニルシリル（TPS）、t-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、t-ブチルジフェニルシリル（TBDPS））でありうる。多様な保護基及びその合成方法が、“Protective Groups in Organic Synthesis” by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999において見出されうる。用語「保護されている」が可能な保護されている基のリストを提示するとき、用語はその基の全てのメンバーに当てはまることが意図される。すなわち、語句「保護されているカルボキシル基、ホスホン基又はリン基」は、「保護されているカルボキシル基、保護されているホスホン基又は保護されているリン基」と解釈されるべきである。同様に、語句「場合により保護されているカルボキシル基、リン基又はホスホン基」は、「場合により保護されているカルボキシル基、場合により保護されているホスホン基又は場合により保護されているリン基」と解釈されるべきである。10  
20

## 【0189】

「置換されているアリール」、「置換されているアルキル」などにおける用語「置換されている」は、当該基（すなわち、用語の後に続くアルキル、アリール又は他の基）において、炭素原子に結合している少なくとも1個の水素原子が、ヒドロキシ(-OH)、アルキルチオ、ホスフィノ、アミド(-CON(R<sub>A</sub>)(R<sub>B</sub>))、ここでR<sub>A</sub>及びR<sub>B</sub>は、独立して水素、アルキル又はアリールである)、アミノ(-N(R<sub>A</sub>)(R<sub>B</sub>))、ここでR<sub>A</sub>及びR<sub>B</sub>は、独立して水素、アルキル又はアリールである)、ハロ(フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード)、シリル、ニトロ(-NO<sub>2</sub>)、エーテル(-OR<sub>A</sub>)、ここでR<sub>A</sub>は、アルキル又はアリールである)、エステル(-OC(O)R<sub>A</sub>)、ここでR<sub>A</sub>は、アルキル又はアリールである)、ケト(-C(O)R<sub>A</sub>)、ここでR<sub>A</sub>は、アルキル又はアリールである)、ヘテロシクロなどのような1つ以上の置換基に代えられていることを意味する。用語「置換されている」が可能な置換されている基のリストを提示するとき、用語はその基の全てのメンバーに当てはまることが意図される。すなわち、語句「場合により置換されているアルキル又はアリール」は、「場合により置換されているアルキル又は場合により置換されているアリール」と解釈されるべきである。30

## 【0190】

本発明を詳細に記載してきたが、修正及び変更は、添付の特許請求の範囲に定義されている本発明の範囲を逸脱しない限り可能であることが、明白である。

【実施例】40

## 【0191】

以下の非限定的な実施例は、本発明を更に例示するために提供される。

実施例1：ソルビトール装填、架橋（カルシウム2-フルオロアクリレート）-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー

## 【0192】

メチル2-フルオロアクリレート(MeFA)を購入し、使用前に真空蒸留した。ジビニルベンゼン(DVB)をAldrichから、工業銘柄、80%、異性体の混合物として購入し、受け取ったままで使用した。1,7-オクタジエン(ODE)、過酸化ラウロイル(LPO)、ポリビニルアルコール(PVA)（典型的な分子量85,000~146,000、87~89%加水分解）、塩化ナトリウム(NaCl)、二塩基性リン酸ナ50

トリウム七水和物 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) 及び一塩基性リン酸ナトリウム一水和物 ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) を商業的供給源から購入し、受け取ったままで使用した。

#### 【0193】

適切な搅拌及び他の機器を有する適切なサイズの反応器中に、モノマーの有機相の 90 : 5 : 5 重量比の混合物を、メチル2-フルオロアクリレート-、1,7-オクタジエン及びジビニルベンゼンを混合することにより調製した。過酸化ラウロイルの半分を重合反応の開始剤として加えた。安定化水相を、水、ポリビニルアルコール、リン酸塩、塩化ナトリウム及び亜硝酸ナトリムから調製した。水及びモノマー相を、温度を 30<sup>10</sup> を下回つて維持しながら、窒素下で大気圧により一緒に混合した。反応混合物を、連続して搅拌しながら、徐々に加熱した。重合反応が開始すると、反応混合物の温度を、最大の 95<sup>10</sup> まで上昇させた。

#### 【0194】

重合反応が完了した後、反応混合物を冷却し、水相を除去した。水を加え、混合物を搅拌し、固体材料を濾過により単離した。次に固体を水で洗浄して、架橋された(メチル2-フルオロアクリレート)-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーを生じた。(メチル2-フルオロアクリレート)-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーを、過剰量の水酸化ナトリウム水溶液により、90<sup>20</sup> で 24 時間加水分解して、(ナトリウム2-フルオロアクリレート)-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーを生じた。加水分解の後、固体を濾過し、水で洗浄した。(ナトリウム2-フルオロアクリレート)-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーを、過剰量の塩化カルシウム水溶液に室温で曝露して、不溶性の架橋された(カルシウム2-フルオロアクリレート)-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマーを生じた。

#### 【0195】

カルシウムイオン交換の後、湿潤ポリマーを、25~30% w/w のソルビトール水溶液により周囲温度でスラリー化して、ソルビトール装填ポリマーを生じる。過剰量のソルビトールを濾過により除去した。得られたポリマーを、所望の含水量(10~25 w/w %)が達成されるまで、20~30<sup>30</sup> で乾燥した。これは、ソルビトール装填、架橋(カルシウム2-フルオロアクリレート)-ジビニルベンゼン-1,7-オクタジエンコポリマー(5016CaS)をもたらした。

#### 実施例 2：第 I I 相臨床試験

#### 【0196】

研究設計の概観。研究は、2つの5016CaS治療期間を有し、8週間の治療開始期間、後に続く、合計で1年間(すなわち、52週間)までの5016CaSによる治療を可能にする、追加の44週間の長期維持期間である。適格な非高カリウム血症患者が、1~4週間にわたる順応期間を開始する(コホート1及び2)。適格な高カリウム血症患者が、5016CaSによる治療を直ぐに開始する(コホート3)。血清カリウム( $\text{K}^+$ )の $>5.0 \sim <6.0 \text{ mEq/L}$ が最初に生じたとき、3つのコホート全ての適格な患者は、ベースライン血清カリウムにより2層のうちの1つに割り当てられ、10~40 g/日の範囲の出発用量に無作為に割り当てられた5016CaS治療を受けた。用量の量は、ポリマーアニオン+カルシウム(例えば、水及びソルビトール遊離塩基)の量に基づいている。10 gの用量のポリマーアニオン+カルシウムは、8.4 g用量のポリマーアニオンと同等である。研究期間は、患者1人あたり62週間までであり(スクリーニング及び追跡調査を含む)、研究集団は、およそ306人の患者である。研究変数には、血清カリウム、血圧、推定GFR及びACRの変化が含まれた。

#### 【0197】

適格な患者を2つの5016CaS治療層のうちの1つに割り当て、層1は、血清 $\text{K}^+$ が $>5.0 \sim 5.5 \text{ mEq/L}$ の患者を含み、これらの患者は、10 g/日、20 g/日又は30 g/日の5016CaS出発用量のいずれかを受けるため、それぞれの研究コホート内で1:1:1の比に無作為化される。層2は、血清 $\text{K}^+$ が $>5.5 \sim <6.0 \text{ mEq/L}$ の患者を含み、これらの患者は、20 g/日、30 g/日又は40 g/日の501<sup>50</sup>

6 C a S 出発用量のいずれかを受けるため、それぞれの研究コホート内で 1 : 1 : 1 の比に無作為化される。

#### 【0198】

患者は、5016 C a S 治療を、割り当てられた用量レベルで 1 日目の午後から開始する。彼らは、ロサルタン 100 mg / 日（スピロノラクトン 25 ~ 50 mg / 日を伴う若しくは伴わない）又はスピロノラクトン 25 ~ 50 mg / 日を伴う研究前 A C E I 及び／若しくは A R B（コホート 1 又は 2 の割り当てに従って）、並びに任意の他のプロトコール許容降圧療法を摂取し続けている。コホート 3 の患者は、研究前 A C E I 及び／又は A R B を続けている。

#### 【0199】

5016 C a S 投与の用量及び経路。5016 C a S は、均等に分割された用量で 1 日 2 回、1 日目（午後の用量のみ）から出発して 52 週間まで経口摂取された。患者は、通常の食事（朝食及び夕食）と共に 5016 C a S を 1 日 2 回摂取した。5016 C a S の用量は、3 日目から出発して 51 週目の来診まで適切な滴定アルゴリズム（治療開始又は長期維持）に従って、必要に応じて調整される。最小許容用量は、0 g / 日（分配された 5016 C a S なし）であり、最大用量は 60 g / 日である。

#### 【0200】

図 1 ~ 5 は、以下の患者亜型によるカリウム低減、血圧制御、e G F R 变化及びタンパク質尿変化を示す。（1）尿に任意の量のタンパク質を有する患者、（2）微量アルブミン尿を有する患者、（3）顕性アルブミン尿（macroalbuminuria）を有する患者及び（4）第 4 期慢性腎臓疾患有する患者。図 1 は、血清カリウム低減がこれらの患者型の全てにおいて経験されたことを示す。図 2 及び 3 は、血圧低減を示し、5016 C a S が患者型の全てにおいて血圧の低減に有効であったことを示す。図 4 は、患者型のいずれにおいてもタンパク質尿レベルに有意な増加がなく、5016 C a S が患者のタンパク質排泄を有效地に安定化させたことを示す。図 5 は、腎機能が、第 4 期 C K D の患者の腎機能における潜在的な改善を伴って、全ての患者型において安定化したと思われる

ことを示す。

研究プロトコールは、この実施例 2 に従った分析により、182人の患者が完了した。ベースラインにおいて、統計的に有意な数のこれらの患者がアルブミンクレアチニン比（A C R）の 30 mg / g を有し、他は、A C R の > 300 mg / g を有し、推定糸球体濾過率（e G F R）の 15 ~ 44 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> を有した。これらの患者の全てにおいて、患者の血清カリウム濃度は、ベースラインの平均 5.27 mEq / L から 24 週目の平均 4.57 mEq / L に減少した。A C R 30 mg / g を有する患者において、患者の血清カリウム濃度は、ベースラインの平均 5.28 mEq / L から 24 週目の平均 4.60 mEq / L に減少した。A C R > 300 mg / g を有する患者において、患者の血清カリウム濃度は、ベースラインの平均 5.35 mEq / L から 24 週目の平均 4.65 mEq / L に減少した。e G F R の 15 ~ 44 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> を有する患者において、患者の血清カリウム濃度は、ベースラインの平均 5.33 mEq / L から 24 週目の平均 4.59 mEq / L に減少した。

#### 【0202】

e G F R の 15 ~ 44 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> を有する患者において、患者の e G F R は、ベースラインの平均 32 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> から 24 週目の平均 38 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> に増加した。これらの患者における e G F R のこの増加は、統計的に有意であった。

#### 【0203】

全ての群及び各個別群（例えば、A C R の 30 mg / g、A C R の > 300 mg / g、e G F R の 15 ~ 44 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>）の患者では、A C R は、24 週間にわたって有意に変化しなかった。

#### 【0204】

10

20

30

40

50

これらの患者の全てにおいて、患者の収縮期血圧は、ベースラインの平均 154 から 24 週目の平均 137 に減少し、患者の拡張期血圧は、ベースラインの平均 83 から 24 週目の平均 74 に減少した。 A C R 30 mg / g を有する患者において、患者の収縮期血圧は、ベースラインの平均 154 から 24 週目の平均 138 に減少し、患者の拡張期血圧は、ベースラインの平均 84 から 24 週目の平均 74 に減少した。 A C R > 300 mg / g を有する患者において、患者の収縮期血圧は、ベースラインの平均 154 から 24 週目の平均 137 に減少し、患者の拡張期血圧は、ベースラインの平均 86 から 24 週目の平均 73 に減少した。 e G F R の 15 ~ 44 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> を有する患者において、患者の収縮期血圧は、ベースラインの平均 152 から 24 週目の平均 135 に減少し、患者の拡張期血圧は、ベースラインの平均 82 から 24 週目の平均 73 に減少した。

10

#### 【 0205 】

図 6 ~ 9 は、順応期間なしで試験に来た、安定用量の R A A S インヒビターを摂取している概存の高カリウム血症を有する、90人の患者のある特定のコホートからの1年間のデータを表す。これらの図は、腎臓機能(図 6)及び尿タンパク質排泄(図 8)が、血清カリウム(図 7)及び血圧(図 9)の低減を伴って安定化したと思われることを示す。これらの患者の12か月間のデータを分析すると、平均 e G F R は、ベースライン(B L)で 46 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>、1か月目(M 1)で 49 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>、2か月目(M 2)で 51 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>、6か月目(M 6)で 49 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 及び 12か月目(M 12)で 48 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> であった(図 6)。これらの患者の e G F R は、12か月間の治療期間にわたって有意に変化しなかった。これらの患者は、血清カリウムレベルに有意な減少も経験した。(図 7) 例えば、平均血清カリウムレベルは、ベースライン(B L)で 5.3 mEq / L、1か月目(M 1)で 4.5 mEq / L、2か月目(M 2)で 4.5 mEq / L、6か月目(M 6)で 4.6 mEq / L 及び 12か月目(M 12)で 4.6 mEq / L であった。これらの患者は、ベースライン(B L)で 853 mg / g、1か月目(M 1)で 900 mg / g、2か月目(M 2)で 971 mg / g、6か月目(M 6)で 930 mg / g 及び 12か月目(M 12)で 802 mg / g の平均尿 A C R も有した。これらの患者の平均収縮期血圧は、ベースライン(B L)で 157 mmHg、1か月目(M 1)で 138 mmHg、2か月目(M 2)で 139 mmHg、6か月目(M 6)で 138 mmHg 及び 12か月目(M 12)で 134 mmHg であった。これらの患者の平均拡張期血圧は、ベースライン(B L)で 85 mmHg、1か月目(M 1)で 74 mmHg、2か月目(M 2)で 73 mmHg、6か月目(M 6)で 73 mmHg 及び 12か月目(M 12)で 77 mmHg であった。

20

#### 【 0206 】

ベースラインから、4週目又は最初の用量滴定のいずれか早い方までの血清カリウムの平均変化を、層によりに表 1 に表す。試験プロトコールと一致するように、血清カリウムの直近の無欠測定を、4週目の来診の前に滴定しなかった患者に使用した(最後の観察を繰り越した、すなわち、L O C F)。5016 C a S は、両方の層の全ての用量群において血清カリウムを低下した。p 値は低減がゼロと統計的に有意に異なることを示す。両方の層における基準群は、第 I I I 相試験のために選択された無作為化出発用量である。

30

【表1-3】

表1. 層内の無作為化出発用量による、ベースラインの中央血清K<sup>+</sup>から4週目又は最初の用量滴定までの推定平均変化

4週目又は最初の滴定の前	層1 局所血清K <sup>+</sup> > 5. 0 ~ 5. 5 mE q / L				層2 局所血清K <sup>+</sup> > 5. 5 ~ < 6. 0 mE q / L			
	10 g/d N=74	20 g/d N=73	30 g/d N=73	全体 N=220	20 g/d N=26	30 g/d N=28	40 g/d N=30	全体 N=84
ベースラインからの血清K <sup>+</sup> (mE q / L) の変化								
n <sup>a</sup>	73	73	72	218	26	27	30	83
最小二乗平均±標準偏差	-0.35 ± 0.066	-0.51 ± 0.066	-0.54 ± 0.066	-0.47 ± 0.038	-0.85 ± 0.136	-0.95 ± 0.132	-0.90 ± 0.127	-0.90 ± 0.076
95%信頼区間	-0.48, -0.22	-0.64, .38	-0.67, .41	-0.54, .39	-1.12, .58	-1.21, .68	-1.15, .65	-1.05, .75
p 値 <sup>b</sup>	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
基準との比較								
平均差	基準	0.17	0.19		基準	0.097	0.050	
95%信頼区間		-0.018, .35	0.006, .37			-0.28, .48	-0.32, .42	
p 値 <sup>c</sup>		0.076	0.043			0.61	0.79	

10

【表1-4】

4週目又は最初の滴定の前	層1 局所血清K <sup>+</sup> > 5. 0 ~ 5. 5 mE q / L				層2 局所血清K <sup>+</sup> > 5. 5 ~ < 6. 0 mE q / L			
	10 g/d N=74	20 g/d N=73	30 g/d N=73	全体 N=220	20 g/d N=26	30 g/d N=28	40 g/d N=30	全体 N=84

列の見出し計数は、層内のそれぞれの無作為化出発用量によりRLY5016を受けた全ての無作為化患者（治療意図集団）を含む。各層は、共分散（ANCOVA）モデルの平行線分析を使用して別々に分析され、結果は、ベースラインからの血清K<sup>+</sup>の変化である。各モデルは、無作為化出発用量、コホート及び連続ベースライン血清K<sup>+</sup>の固定効果を含む。それぞれの無作為化出発用量が与える推定値及び信頼区間は、共変数の観察値にわたる線形対比を使用して生成した。

20

- a ベースラインで無欠ベースライン血清K<sup>+</sup>を有する治療意図集団における患者の数。  
 b p 値は、ベースラインからの血清K<sup>+</sup>の平均変化が0であるという仮説を試験する。  
 c p 値は、用量群間でのベースラインからの血清K<sup>+</sup>の変化における対毎の差を試験する。正の値は、基準群と比較した、ベースラインからの大きな低減を示す。

30

【0207】

5016CaSは、3日目の早さで用量滴定が開始され、およそ2週間後に安定化されたにもかかわらず、両方の層の全ての用量群において血清カリウムを低下した。大部分の患者は、血清カリウムを、用量滴定の前後に、両方の層の全ての用量群において4.0mEq/L ~ 5.0mEq/Lの範囲に維持することができた。

【0208】

40

主な結果である、平行線ANCOVAモデルを使用して分析された4週目又は最初の5016CaS用量滴定での血清K<sup>+</sup> (mEq/L) のベースラインからの平均変化は、S1では $0.47 \pm 0.038$  ( $p < 0.001$ ) であり、S2では $-0.90 \pm 0.076$  ( $p < 0.001$ ) であった。2日間の治療中央値後の平均K低減は、 $-0.29 \pm 0.03$  (S1) 及び $-0.55 \pm 0.05$  mEq/L (S2) であった。表2は、滴定を許容する、平均及びベースラインからの変化をまとめた。

## 【表2-3】

表2.

	層1 ((S1)、BL K > 5.0 ~ 5.5 mEq/L)			層2 ((S2)、BL K > 5.5 ~ < 6.0 mEq/L)		
	ベース ライン (n=217)	4週目 (n=197)	8週目 (n=185)	ベース ライン (N=84)	4週目 (n=70)	8週目 (n=70)
平均K (S E) (mEq/L)	5.15 (0.02)	4.54 (0.03)	4.59 (0.03)	5.64 (0.04)	4.65 (0.06)	4.52 (0.06)
LS平均変化 (SE) (mEq/L)	-	-0.61 (0.03)	-0.55 (0.03)	-	-0.97 (0.06)	-1.10 (0.06)

## 【0209】

5016CaSは、治療開始の数日以内に血清Kを低減し、効果は、有意な有害作用なしで12か月間にわたって持続した。

## 実施例3：第II相臨床試験における収縮期血圧の分析

## 【0210】

以下のセクションは、実施例2に開示された第II相臨床試験の8週間治療開始期間の際の平均収縮期血圧の反復測定分析の結果を含む。表3～表6は、ベースラインからの平均変化の分析を表す。表3及び4は、全ての患者の結果を表し、表5及び6は、スクリーニング時の高カリウム血症状態による分析の部分集団（コホート3）を表す。一般に、層2の患者（血清K<sup>+</sup> > 5.5 ~ < 6.0 mEq/Lを有する患者）は、層1の患者（血清K<sup>+</sup> > 5.0 ~ 5.5 mEq/Lを有する患者）より小さな血圧の平均減少を経験する。高カリウム血症で研究に参加し、順応相に参加しなかったコホート3の患者は、平均収縮期血圧の低減を提供した（表5及び6）。

## 【0211】

表3～6では、列の見出し計数は、層内のそれぞれの無作為化出発用量によりRLY5016を受けた全ての無作為化患者（治療意図集団）を含む。データは、反復測定の混合モデルから誘導され、結果の変数は、ベースラインからの収縮期血圧（SBP）の変化であった。各層を別々に分析した。各モデルは、コホート、無作為化出発用量、時間（来診）、連続ベースラインSBP及び来診の相互作用による無作為化出発用量の固定効果を含んだ。患者内相関関係を、不均質Toepelitz構造を使用してモデル形成した。それらの無作為化出発用量の推定値、標準誤差（SE）及び信頼区間は、共変数の観察値にわたる線形対比を使用して生成した。無作為化投与群にわたる全体的な推定値、標準誤差及び信頼区間は、投与群にわたる等しい分布を想定する。分析における患者の総計Nは、RLY5016を受け、ベースライン測定を有し、かつ少なくとも1つのベースライン後測定値をこの分析に提供した、無作為化患者の数により決定した。全ての患者がそれぞれの来診時に測定値を提供したわけではない。

表3. 層1の全ての患者の、無作為化出発用量による収縮期血圧のベースラインからの推定平均変化

10

20

30

40

【表3】

ベースラインからのS B P の変化 (m m H g )	層 1 - 局所血清 K <sup>+</sup> > 5. 0 ~ 5. 5 mEq/L				全体 N=220
	10 g/d N=74	20 g/d N=73	30 g/d N=73		
分析における患者、N	74	73	73	220	
3日目、n	70	70	72	212	
最小二乗平均±S E	-9.3 ± 1.8	-4.9 ± 1.8	-10.3 ± 1.8	-8.2 ± 1.0	10
95%信頼区間	-12.8, -5.7	-8.5, -1.4	-13.9, -6.8	-10.2, -6.1	
1週目、n	72	71	72	215	
最小二乗平均±S E	-11.1 ± 1.9	-8.8 ± 2.0	-12.0 ± 1.9	-10.6 ± 1.1	
95%信頼区間	-14.9, -7.3	-12.6, -4.9	-15.8, -8.2	-12.8, -8.4	
2週目、n	70	70	71	211	
最小二乗平均±S E	-12.4 ± 2.0	-5.7 ± 2.0	-13.8 ± 2.0	-10.6 ± 1.1	
95%信頼区間	-16.3, -8.5	-9.6, -1.8	-17.7, -9.9	-12.9, -8.4	20
3週目、n	64	69	71	204	
最小二乗平均±S E	-11.5 ± 2.1	-7.5 ± 2.0	-12.5 ± 2.0	-10.5 ± 1.2	
95%信頼区間	-15.6, -7.4	-11.5, -3.5	-16.4, -8.6	-12.8, -8.2	
4週目、n	65	67	69	201	
最小二乗平均±S E	-13.3 ± 2.0	-8.0 ± 2.0	-12.4 ± 2.0	-11.2 ± 1.1	
95%信頼区間	-17.2, -9.3	-11.9, -4.1	-16.2, -8.5	-13.5, -9.0	
5週目、n	65	66	67	198	30
最小二乗平均±S E	-12.0 ± 2.0	-9.6 ± 2.0	-13.7 ± 2.0	-11.8 ± 1.2	
95%信頼区間	-15.9, -8.0	-13.5, -5.7	-17.7, -9.8	-14.0, -9.5	
6週目、n	65	66	64	195	
最小二乗平均±S E	-13.3 ± 2.1	-6.9 ± 2.0	-12.8 ± 2.1	-11.0 ± 1.2	
95%信頼区間	-17.3, -9.3	-10.9, -2.9	-16.8, -8.7	-13.3, -8.7	
7週目、n	64	64	65	193	
最小二乗平均±S E	-15.6 ± 2.0	-9.5 ± 2.0	-11.0 ± 2.0	-12.0 ± 1.2	
95%信頼区間	-19.5, -11.6	-13.6, -5.5	-15.0, -7.0	-14.3, -9.7	40
8週目、n	66	64	66	196	
最小二乗平均±S E	-16.3 ± 2.0	-12.0 ± 2.0	-13.8 ± 2.0	-14.0 ± 1.1	
95%信頼区間	-20.2, -12.5	-15.9, -8.1	-17.7, -10.0	-16.3, -11.8	

表4. 層2の全ての患者の、無作為化出発用量による収縮期血圧のベースラインからの推定平均変化

【表4】

ベースラインからのS B P の変化 (m m H g )	層 2 - 局所血清 K <sup>+</sup> > 5 . 5 ~ < 6 . 0 m E q / L				全体 N=84
	20 g/d N=26	30 g/d N=28	40 g/d N=30		
分析における患者、N	26	28	29	83	
3日目、n	26	27	29	82	
最小二乗平均±S E	-7.3 ± 3.5	-9.6 ± 3.4	-6.6 ± 3.3	-7.8 ± 2.0	10
95%信頼区間	-14.2, -0.4	-16.3, -2.9	-13.1, -0.08	-11.7, -4.0	
1週目、n	24	28	28	80	
最小二乗平均±S E	-6.2 ± 4.2	-11.5 ± 3.9	-4.8 ± 3.9	-7.5 ± 2.3	
95%信頼区間	-14.4, 1.9	-19.2, -3.9	-12.5, 2.8	-12.1, -3.0	
2週目、n	24	27	26	77	
最小二乗平均±S E	-5.8 ± 4.2	-7.7 ± 4.0	-3.3 ± 4.0	-5.6 ± 2.4	
95%信頼区間	-14.2, 2.5	-15.6, 0.2	-11.3, 4.6	-10.3, -1.0	20
3週目、n	24	25	25	74	
最小二乗平均±S E	-12.0 ± 3.8	-10.0 ± 3.6	-8.3 ± 3.6	-10.1 ± 2.1	
95%信頼区間	-19.4, -4.6	-17.2, -2.9	-15.5, -1.2	-14.3, -5.9	
4週目、n	24	25	24	73	
最小二乗平均±S E	-9.6 ± 3.1	-10.7 ± 3.0	-3.8 ± 3.0	-8.1 ± 1.7	
95%信頼区間	-15.7, -3.5	-16.6, -4.9	-9.7, 2.1	-11.5, -4.6	
5週目、n	24	25	23	72	30
最小二乗平均±S E	-8.3 ± 3.6	-9.4 ± 3.5	-6.0 ± 3.5	-7.9 ± 2.0	
95%信頼区間	-15.3, -1.2	-16.2, -2.7	-13.0, 0.9	-11.9, -3.9	
6週目、n	24	25	22	71	
最小二乗平均±S E	-7.5 ± 3.6	-11.4 ± 3.4	-5.4 ± 3.6	-8.1 ± 2.0	
95%信頼区間	-14.5, -0.5	-18.1, -4.6	-12.4, 1.6	-12.1, -4.1	
7週目、n	24	25	22	71	
最小二乗平均±S E	-10.4 ± 3.4	-8.4 ± 3.3	-1.3 ± 3.4	-6.7 ± 1.9	40
95%信頼区間	-17.1, -3.7	-14.8, -1.9	-8.0, 5.4	-10.5, -2.9	
8週目、n	24	26	24	74	
最小二乗平均±S E	-7.8 ± 3.5	-11.0 ± 3.4	-1.7 ± 3.5	-6.9 ± 2.0	
95%信頼区間	-14.8, -0.9	-17.6, -4.4	-8.5, 5.1	-10.8, -3.0	

表5. 層1のスクリーニング時に高カリウム血症であった患者の、無作為化出発用量による収縮期血圧のベースラインからの推定平均変化

【表5】

ベースラインからのS B P の変化 (m m H g )	層1 - 局所血清K <sup>+</sup> > 5. 0 ~ 5. 5 mEq/L				
	10 g/d N=57	20 g/d N=57	30 g/d N=56	全体 N=170	
	分析における患者、N	57	57	56	170
3日目、n	56	56	56	168	
最小二乗平均±S E	-9.8 ± 2.0	-5.6 ± 2.0	-12.5 ± 2.0	-9.3 ± 1.2	10
95%信頼区間	-13.8, -5.8	-9.6, -1.6	-16.5, -8.5	-11.6, -7.0	
1週目、n	55	55	55	165	
最小二乗平均±S E	-11.4 ± 2.2	-9.9 ± 2.2	-12.7 ± 2.2	-11.3 ± 1.3	
95%信頼区間	-15.7, -7.1	-14.2, -5.6	-16.9, -8.4	-13.8, -8.9	
2週目、n	54	54	54	162	
最小二乗平均±S E	-12.3 ± 2.3	-5.8 ± 2.3	-15.2 ± 2.3	-11.1 ± 1.3	
95%信頼区間	-16.8, -7.8	-10.3, -1.3	-19.8, -10.7	-13.7, -8.5	20
3週目、n	49	53	54	156	
最小二乗平均±S E	-11.6 ± 2.5	-10.2 ± 2.4	-13.8 ± 2.4	-11.9 ± 1.4	
95%信頼区間	-16.4, -6.7	-14.9, -5.5	-18.5, -9.1	-14.6, -9.1	
4週目、n	51	52	53	156	
最小二乗平均±S E	-13.4 ± 2.3	-10.8 ± 2.3	-14.2 ± 2.3	-12.8 ± 1.3	
95%信頼区間	-18.0, -8.8	-15.4, -6.3	-18.7, -9.7	-15.4, -10.2	
5週目、n	50	51	53	154	30
最小二乗平均±S E	-11.4 ± 2.3	-10.5 ± 2.3	-15.0 ± 2.3	-12.3 ± 1.3	
95%信頼区間	-16.0, -6.8	-15.1, -5.9	-19.5, -10.5	-14.9, -9.7	
6週目、n	50	51	52	153	
最小二乗平均±S E	-12.3 ± 2.2	-6.8 ± 2.2	-15.0 ± 2.2	-11.4 ± 1.3	
95%信頼区間	-16.6, -7.9	-11.1, -2.5	-19.3, -10.7	-13.8, -8.9	
7週目、n	50	49	52	151	
最小二乗平均±S E	-14.5 ± 2.1	-9.0 ± 2.1	-13.2 ± 2.1	-12.2 ± 1.2	40
95%信頼区間	-18.6, -10.3	-13.2, -4.8	-17.3, -9.1	-14.6, -9.8	
8週目、n	51	49	52	152	
最小二乗平均±S E	-16.6 ± 2.2	-13.0 ± 2.3	-14.9 ± 2.2	-14.8 ± 1.3	
95%信頼区間	-21.0, -12.3	-17.4, -8.6	-19.2, -10.5	-17.3, -12.3	

表6. 層2のスクリーニング時に高カリウム血症であった患者の、無作為化出発用量による収縮期血圧のベースラインからの推定平均変化

【表6】

ベースラインからのS B P の変化 (m m H g )	層 2 - 局所血清 K <sup>+</sup> > 5 . 5 ~ < 6 . 0 m E q / L				
	20 g/d N=24	30 g/d N=24	40 g/d N=25	全体 N=73	
	分析における患者、N	24	24	72	
3日目、n	24	23	24	71	
最小二乗平均 ± S E	-10.2 ± 3.6	-11.2 ± 3.7	-6.5 ± 3.7	-9.3 ± 2.1	10
95%信頼区間	-17.3, -3.0	-18.5, -3.9	-13.6, 0.7	-13.4, -5.1	
1週目、n	22	24	23	69	
最小二乗平均 ± S E	-8.4 ± 4.4	-13.8 ± 4.3	-2.1 ± 4.3	-8.1 ± 2.5	
95%信頼区間	-17.0, 0.3	-22.2, -5.4	-10.7, 6.4	-13.0, -3.2	
2週目、n	22	23	21	66	
最小二乗平均 ± S E	-8.0 ± 4.3	-10.4 ± 4.2	-0.3 ± 4.3	-6.2 ± 2.5	
95%信頼区間	-16.4, 0.4	-18.6, -2.1	-8.8, 8.2	-11.1, -1.4	20
3週目、n	22	21	20	63	
最小二乗平均 ± S E	-14.1 ± 3.9	-12.8 ± 3.9	-6.7 ± 4.0	-11.2 ± 2.3	
95%信頼区間	-21.7, -6.4	-20.5, -5.1	-14.5, 1.2	-15.6, -6.7	
4週目、n	22	21	19	62	
最小二乗平均 ± S E	-12.0 ± 3.2	-13.6 ± 3.2	-4.0 ± 3.3	-9.9 ± 1.9	
95%信頼区間	-18.3, -5.8	-19.9, -7.3	-10.6, 2.5	-13.5, -6.2	
5週目、n	22	21	18	61	30
最小二乗平均 ± S E	-10.1 ± 3.7	-12.9 ± 3.8	-4.1 ± 4.0	-9.1 ± 2.2	
95%信頼区間	-17.5, -2.8	-20.3, -5.5	-11.9, 3.7	-13.4, -4.7	
6週目、n	22	21	17	60	
最小二乗平均 ± S E	-9.9 ± 3.5	-14.2 ± 3.6	-2.1 ± 3.8	-8.7 ± 2.1	
95%信頼区間	-16.8, -3.0	-21.2, -7.2	-9.6, 5.5	-12.9, -4.6	
7週目、n	22	21	17	60	
最小二乗平均 ± S E	-12.7 ± 3.5	-11.9 ± 3.5	1.9 ± 3.8	-7.6 ± 2.1	40
95%信頼区間	-19.5, -5.9	-18.8, -5.0	-5.5, 9.4	-11.6, -3.5	
8週目、n	22	22	19	63	
最小二乗平均 ± S E	-11.4 ± 3.6	-14.4 ± 3.5	-0.3 ± 3.8	-8.7 ± 2.1	
95%信頼区間	-18.4, -4.4	-21.3, -7.4	-7.7, 7.1	-12.8, -4.6	

## 【0212】

実施例4：第II相臨床試験における拡張期血圧の分析

このセクションは、実施例2に開示された第II相臨床試験の8週間治療開始期間の際

の拡張縮期血圧の反復測定分析の結果を含む。表7～表10は、ベースラインからの拡張期血圧の平均変化の分析を表す。表7及び8は、全ての患者の結果を表し、表9及び10は、スクリーニング時の高カリウム血症状態による分析の部分集団（コホート3）を表す。両方のコホート及び層の患者は、拡張期血圧に穏やかな平均低減を経験した。

#### 【0213】

表7～10では、列の見出し計数は、層内のそれぞれの無作為化出発用量によりRLY5016を受けた全ての無作為化患者（治療意図集団）を含む。データは、反復測定の混合モデルから誘導され、結果の变数は、ベースラインからの拡張期血圧（DBP）の変化であった。各層を別々に分析した。各モデルは、コホート、無作為化出発用量、時間（来診）、連続ベースラインDBP及び来診の相互作用による無作為化出発用量の固定効果を含んだ。患者内相関関係を、不均質Toepilot構造を使用してモデル形成した。それぞれの無作為化出発用量の推定値、標準誤差（SE）及び信頼区間は、共変数の観察値にわたる線形対比を使用して生成した。無作為化投与群にわたる全体的な推定値、標準誤差及び信頼区間は、投与群にわたる等しい分布を想定する。分析における患者の総計Nは、RLY5016を受け、ベースライン測定を有し、かつ少なくとも1つのベースライン後測定値をこの分析に提供した、無作為化患者の数により決定した。全ての患者がそれぞれの来診時に測定値を提供したわけではない。

表7. 層1の全ての患者の、無作為化出発用量による拡張期血圧のベースラインからの推定平均変化

【表7】

ベースラインからのD B P の変化 (m m H g )	層 1 - 局所血清 K <sup>+</sup> > 5. 0 ~ 5. 5 m E q / L			
	10 g/d N=74	20 g/d N=73	30 g/d N=73	全体 N=220
	分析における患者、N	74	73	73
3日目、n	70	70	72	212
最小二乗平均±S E	-3.8 ± 1.1	-3.1 ± 1.1	-5.8 ± 1.1	-4.2 ± 0.6
95%信頼区間	-6.0, -1.7	-5.2, -1.0	-7.9, -3.7	-5.5, -3.0
1週目、n	72	71	72	215
最小二乗平均±S E	-6.0 ± 1.2	-5.4 ± 1.2	-7.0 ± 1.2	-6.1 ± 0.7
95%信頼区間	-8.3, -3.7	-7.7, -3.1	-9.3, -4.7	-7.4, -4.8
2週目、n	70	70	71	211
最小二乗平均±S E	-6.6 ± 1.3	-6.1 ± 1.3	-6.1 ± 1.3	-6.3 ± 0.7
95%信頼区間	-9.0, -4.1	-8.6, -3.6	-8.6, -3.7	-7.7, -4.8
3週目、n	64	69	71	204
最小二乗平均±S E	-5.0 ± 1.2	-6.0 ± 1.2	-8.0 ± 1.2	-6.3 ± 0.7
95%信頼区間	-7.4, -2.5	-8.4, -3.6	-10.4, -5.7	-7.7, -4.9
4週目、n	65	67	69	201
最小二乗平均±S E	-5.8 ± 1.2	-6.5 ± 1.2	-8.0 ± 1.2	-6.7 ± 0.7
95%信頼区間	-8.1, -3.4	-8.8, -4.1	-10.3, -5.7	-8.1, -5.4
5週目、n	65	66	67	198
最小二乗平均±S E	-6.0 ± 1.3	-5.9 ± 1.3	-8.4 ± 1.3	-6.8 ± 0.7
95%信頼区間	-8.6, -3.5	-8.5, -3.4	-10.9, -5.9	-8.2, -5.3
6週目、n	65	66	64	195
最小二乗平均±S E	-5.7 ± 1.3	-6.4 ± 1.3	-6.6 ± 1.3	-6.2 ± 0.8
95%信頼区間	-8.3, -3.1	-9.0, -3.8	-9.2, -4.0	-7.7, -4.8
7週目、n	64	64	65	193
最小二乗平均±S E	-6.3 ± 1.4	-6.0 ± 1.4	-6.5 ± 1.3	-6.3 ± 0.8
95%信頼区間	-8.9, -3.6	-8.7, -3.4	-9.2, -3.9	-7.8, -4.8
8週目、n	66	64	66	196
最小二乗平均±S E	-7.6 ± 1.4	-7.3 ± 1.4	-6.8 ± 1.4	-7.2 ± 0.8
95%信頼区間	-10.3, -4.9	-10.1, -4.6	-9.5, -4.1	-8.8, -5.7

表8. 層2の全ての患者の、無作為化出発用量による拡張期血圧のベースラインからの推定平均変化

【表8】

ベースラインからのD B P の変化 (m m H g )	層 2 - 局所血清 K <sup>+</sup> > 5 . 5 ~ < 6 . 0 m E q / L			
	20 g/d N=26	30 g/d N=28	40 g/d N=30	全体 N=84
分析における患者、 N	26	28	29	83
3日目、 n	26	27	29	82
最小二乗平均 ± S E	-1.7 ± 2.0	-3.9 ± 2.0	-5.4 ± 1.9	-3.7 ± 1.1
95%信頼区間	-5.6, 2.3	-7.8, -0.08	-9.1, -1.7	-5.9, -1.5
1週目、 n	24	28	28	80
最小二乗平均 ± S E	-1.4 ± 2.5	-5.3 ± 2.4	-4.4 ± 2.3	-3.7 ± 1.4
95%信頼区間	-6.4, 3.5	-9.9, -0.7	-9.0, 0.2	-6.4, -1.0
2週目、 n	24	27	26	77
最小二乗平均 ± S E	-7.2 ± 2.0	-3.0 ± 1.9	-5.5 ± 1.9	-5.3 ± 1.1
95%信頼区間	-11.2, -3.3	-6.8, 0.8	-9.4, -1.7	-7.5, -3.0
3週目、 n	24	25	25	74
最小二乗平均 ± S E	-7.0 ± 2.1	-7.1 ± 2.0	-5.9 ± 2.0	-6.7 ± 1.2
95%信頼区間	-11.1, -2.8	-11.1, -3.1	-9.9, -1.9	-9.0, -4.3
4週目、 n	24	25	24	73
最小二乗平均 ± S E	-7.7 ± 2.2	-6.3 ± 2.2	-1.9 ± 2.2	-5.3 ± 1.3
95%信頼区間	-12.1, -3.3	-10.6, -2.0	-6.2, 2.4	-7.8, -2.8
5週目、 n	24	25	23	72
最小二乗平均 ± S E	-8.2 ± 1.8	-6.8 ± 1.8	-4.4 ± 1.8	-6.5 ± 1.0
95%信頼区間	-11.8, -4.7	-10.3, -3.4	-8.0, -0.9	-8.5, -4.5
6週目、 n	24	25	22	71
最小二乗平均 ± S E	-7.1 ± 2.0	-8.9 ± 2.0	-4.3 ± 2.0	-6.8 ± 1.2
95%信頼区間	-11.1, -3.1	-12.8, -5.1	-8.4, -0.3	-9.1, -4.5
7週目、 n	24	25	22	71
最小二乗平均 ± S E	-7.3 ± 1.9	-9.0 ± 1.8	-3.4 ± 1.9	-6.6 ± 1.1
95%信頼区間	-10.9, -3.6	-12.6, -5.4	-7.1, 0.3	-8.7, -4.5
8週目、 n	24	26	24	74
最小二乗平均 ± S E	-4.5 ± 2.1	-7.0 ± 2.0	-1.8 ± 2.0	-4.4 ± 1.2
95%信頼区間	-8.5, -0.4	-10.9, -3.1	-5.8, 2.2	-6.7, -2.1

表9. 層1のスクリーニング時に高カリウム血症であった患者の、無作為化出発用量による拡張期血圧のベースラインからの推定平均変化

【表9】

層1－局所血清K <sup>+</sup> > 5. 0 ~ 5. 5 mEq/L					
ベースラインからのD B Pの変化 (mmHg) )	10 g/d N=57	20 g/d N=57	30 g/d N=56	全体 N=170	
分析における患者、N	57	57	56	170	
3日目、n	56	56	56	168	
最小二乗平均±SE	-3.7 ± 1.3	-4.5 ± 1.3	-7.1 ± 1.3	-5.1 ± 0.7	10
95%信頼区間	-6.1, -1.2	-7.0, -2.0	-9.6, -4.6	-6.5, -3.7	
1週目、n	55	55	55	165	
最小二乗平均±SE	-5.8 ± 1.3	-6.6 ± 1.3	-7.5 ± 1.3	-6.6 ± 0.8	
95%信頼区間	-8.4, -3.2	-9.2, -3.9	-10.2, -4.9	-8.1, -5.1	
2週目、n	54	54	54	162	
最小二乗平均±SE	-7.1 ± 1.5	-7.4 ± 1.5	-6.5 ± 1.5	-7.0 ± 0.9	
95%信頼区間	-10.0, -4.1	-10.4, -4.5	-9.5, -3.6	-8.7, -5.3	20
3週目、n	49	53	54	156	
最小二乗平均±SE	-5.2 ± 1.5	-7.4 ± 1.4	-9.7 ± 1.4	-7.4 ± 0.8	
95%信頼区間	-8.1, -2.2	-10.2, -4.5	-12.5, -6.8	-9.0, -5.7	
4週目、n	51	52	53	156	
最小二乗平均±SE	-5.6 ± 1.4	-8.5 ± 1.4	-10.0 ± 1.3	-8.0 ± 0.8	
95%信頼区間	-8.2, -2.9	-11.2, -5.9	-12.6, -7.3	-9.6, -6.5	
5週目、n	50	51	53	154	30
最小二乗平均±SE	-6.5 ± 1.5	-8.3 ± 1.5	-9.5 ± 1.4	-8.1 ± 0.8	
95%信頼区間	-9.4, -3.6	-11.1, -5.4	-12.3, -6.7	-9.7, -6.4	
6週目、n	50	51	52	153	
最小二乗平均±SE	-5.6 ± 1.5	-7.3 ± 1.5	-7.7 ± 1.5	-6.8 ± 0.9	
95%信頼区間	-8.6, -2.6	-10.3, -4.3	-10.7, -4.7	-8.6, -5.1	
7週目、n	50	49	52	151	
最小二乗平均±SE	-5.5 ± 1.6	-7.1 ± 1.6	-7.7 ± 1.5	-6.8 ± 0.9	40
95%信頼区間	-8.6, -2.4	-10.2, -4.0	-10.8, -4.7	-8.5, -5.0	
8週目、n	51	49	52	152	
最小二乗平均±SE	-7.2 ± 1.6	-8.1 ± 1.6	-8.1 ± 1.6	-7.8 ± 0.9	
95%信頼区間	-10.4, -4.1	-11.4, -4.9	-11.3, -5.0	-9.7, -6.0	

表10. 層2のスクリーニング時に高カリウム血症であった患者の、無作為化出発用量による拡張期血圧のベースラインからの推定平均変化

【表10】

層2－局所血清K <sup>+</sup> > 5. 5 ~ < 6. 0 mEq/L				
ベースラインからのD B P の変化 (mmHg )	20 g/d N=24	30 g/d N=24	40 g/d N=25	全体 N=73
分析における患者、N	24	24	24	72
3日目、n	24	23	24	71
最小二乗平均±S E	-1.6 ± 2.2	-4.1 ± 2.2	-5.9 ± 2.2	-3.9 ± 1.3
95%信頼区間	-5.9, 2.6	-8.5, 0.3	-10.1, -1.6	-6.4, -1.4
1週目、n	22	24	23	69
最小二乗平均±S E	-1.5 ± 2.7	-6.4 ± 2.7	-4.4 ± 2.7	-4.1 ± 1.6
95%信頼区間	-6.9, 3.9	-11.6, -1.2	-9.7, 0.9	-7.2, -1.1
2週目、n	22	23	21	66
最小二乗平均±S E	-7.7 ± 2.2	-4.0 ± 2.2	-4.7 ± 2.2	-5.5 ± 1.3
95%信頼区間	-12.0, -3.4	-8.3, 0.2	-9.0, -0.3	-7.9, -3.0
3週目、n	22	21	20	63
最小二乗平均±S E	-7.2 ± 2.3	-7.6 ± 2.3	-6.9 ± 2.3	-7.2 ± 1.3
95%信頼区間	-11.7, -2.7	-12.1, -3.1	-11.5, -2.3	-9.9, -4.6
4週目、n	22	21	19	62
最小二乗平均±S E	-8.0 ± 2.4	-6.9 ± 2.5	-2.6 ± 2.6	-5.8 ± 1.4
95%信頼区間	-12.7, -3.2	-11.7, -2.0	-7.6, 2.4	-8.6, -3.0
5週目、n	22	21	18	61
最小二乗平均±S E	-8.6 ± 1.9	-7.3 ± 2.0	-5.1 ± 2.1	-7.0 ± 1.1
95%信頼区間	-12.4, -4.9	-11.2, -3.5	-9.1, -1.0	-9.3, -4.8
6週目、n	22	21	17	60
最小二乗平均±S E	-7.6 ± 2.1	-10.0 ± 2.2	-4.8 ± 2.3	-7.5 ± 1.3
95%信頼区間	-11.8, -3.4	-14.2, -5.8	-9.3, -0.2	-10.0, -5.0
7週目、n	22	21	17	60
最小二乗平均±S E	-7.5 ± 2.0	-9.4 ± 2.1	-3.0 ± 2.2	-6.6 ± 1.2
95%信頼区間	-11.5, -3.5	-13.5, -5.4	-7.4, 1.4	-9.0, -4.3
8週目、n	22	22	19	63
最小二乗平均±S E	-4.8 ± 2.2	-8.6 ± 2.2	-2.1 ± 2.3	-5.2 ± 1.3
95%信頼区間	-9.1, -0.4	-12.9, -4.3	-6.7, 2.5	-7.7, -2.6

実施例5：血清カリウムと血清アルドステロンレベルの関係の研究

## 【0214】

雄の一側性腎摘出された自然発症高血圧ラット (SHR) (N = 32) をこの研究の実験群に使用した。非操作 SHR (N = 6) を対照群として使用した。動物を、2週間かけ

て低Ca<sup>2+</sup>及びMg<sup>2+</sup>食餌(TD04498)に順化させた。次に実験群の食餌を、スピロノラクトンが補充されたもの(0.4%w/w, TD120436)に交換し、飲料水には、アミロライド(0.05mM)及びキナブリル(30mg/L)を研究の期間にわたって補充した。

#### 【0215】

対照群の動物には、TD04498の食餌及び非補充水を研究の期間にわたって維持した。

#### 【0216】

ベースライン採血を、16日後に全ての動物において実施した。動物を、ベースライン血清カリウムレベルに基づいて4群に無作為化し、下記の表に記載されているカリウム結合治療レジメンに付した。

#### 【表11】

群	治療	N
1	TD120436(未治療)	8
2	TD120436+2%カリウム結合剤	8
3	TD120436+4%カリウム結合剤	8
4	TD120436+6%カリウム結合剤	8
5	対照	6

#### 【0217】

血液、糞便及び尿を、治療レジメンが開始した9及び15日後に収集した。近位及び遠位胃腸区域を、研究の終了時に採取した。血清、糞便及び尿カリウムレベル及び血清アルドステロンレベルを、対応する時点において決定した。

#### 【0218】

ベースライン、9日目及び15日目における対照、未治療及び実験群の血清カリウムレベル(mmol/L)を分析した。未治療群と比較した平均血清カリウム低減レベルは、9日目には-9.1%(2%カリウム結合剤)、-18.2%(4%カリウム結合剤)及び-20.3%(6%カリウム結合剤)であり、15日目には-6.9%(2%カリウム結合剤)、-13.2%(4%カリウム結合剤)及び-17.4%(6%カリウム結合剤)であった。9日目にカリウム結合剤により及び15日目により高い2つの用量により治療された全ての群における血清カリウムレベルに有意な低減が、未治療群と比較して観察された。分析は、2方向ANOVA+ボンフェローニ事後検定を使用して実施した(未治療に対して\*\*P<0.01、\*\*\*P<0.001)。

#### 【0219】

ベースライン、9日目及び15日目における対照、未治療及び実験群の血清アルドステロンレベル(pg/mL)も分析した。未治療群と比較した平均血清アルドステロン低減レベルは、9日目には-22.7%(2%カリウム結合剤)、-53.0%(4%カリウム結合剤)及び-57.6%(6%カリウム結合剤)であり、15日目には-16.6%(2%カリウム結合剤)、-37.9%(4%カリウム結合剤)及び-50.3%(6%カリウム結合剤)であった。血清アルドステロンレベルに有意な低減が、9日目にカリウム結合剤により及び15日目により高い2つの用量により治療された全ての群において、未治療群と比較して観察された。分析は、2方向ANOVA+ボンフェローニ事後検定を使用して実施した(未治療に対して\*P<0.05、\*\*P<0.01、\*\*\*P<0.001)。

10

20

30

40

50

## 【0220】

全ての治療群において、尿カリウム排泄レベルに差はなかった。

## 【0221】

研究は、血清アルドステロンの低減が血清カリウムの低減を伴って観察されたことを示した。

## 【0222】

本発明又はその好ましい実施形態の要素を紹介するとき、冠詞の「a」、「an」、「the」及び「said」は、1つ以上の要素が存在することを意味することが意図される。用語「含む」、「含まれる」及び「有する」は、包括的であることが意図され、提示された要素以外の追加の要素がありうることを意味する。

10

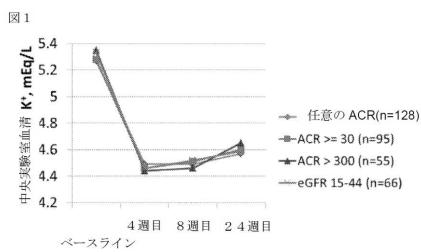
## 【0223】

上記を考慮すると、本発明の幾つかの目的が達成され、他の有益な結果が得られることが分かる。

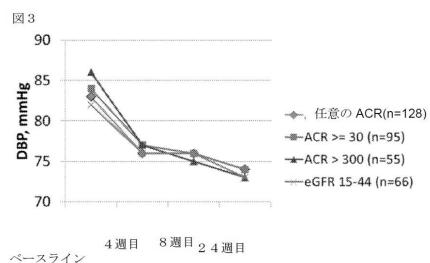
## 【0224】

多様な変更を、本発明の範囲から逸脱することなく上記の方法に行うことができるので、上記の記載に含まれ、添付の図面に示されている全ての事項は、例示的であり、制限する意味ではないと解釈されることが意図される。

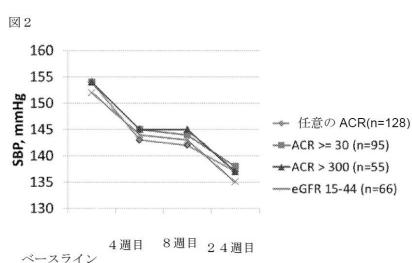
【図1】



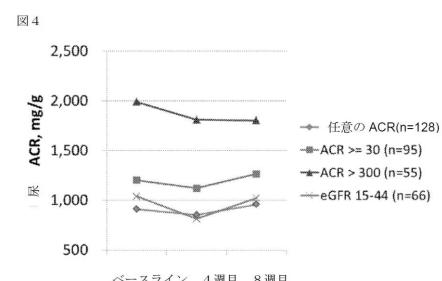
【図3】



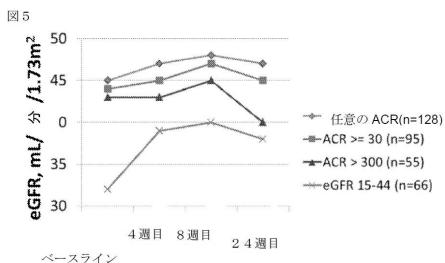
【図2】



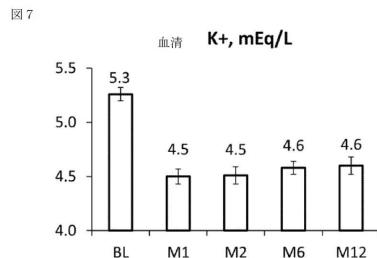
【図4】



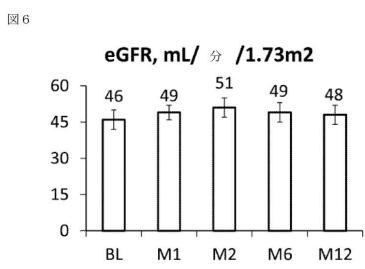
【図5】



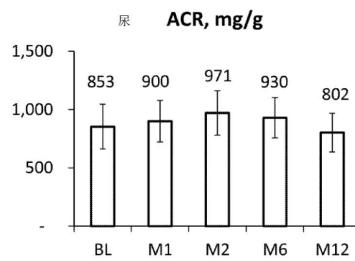
【図7】



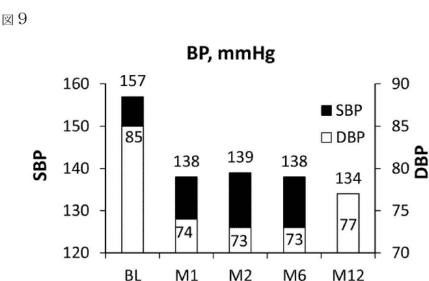
【図6】



【図8】



【図9】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 61 K 31/78 (2006.01) A 61 K 31/78

(72)発明者 クラーナー, ゲリット  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95032, ロス ガトス, リージェント ドライブ 1  
21  
(72)発明者 ベルマン, ランス  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107, サンフランシスコ, インディアナ ストリート 801, アパートメント 360

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 特表2012-500806 (JP, A)  
国際公開第2012/109590 (WO, A1)  
Future Cardiol., 英国, 2012年 1月, Vol.8(1), pp.17-28  
European Heart Journal, 2011年, Vol.32, pp.820-828  
Clin. Cardiol., 2012年 1月, Vol.35(1), pp.32-36

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 74  
A 61 K 9 / 14  
A 61 K 31 / 78  
A 61 K 33 / 24  
A 61 P 7 / 08  
A 61 P 13 / 12  
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)  
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)