(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2022-538210
(P2022-538210A)
(43)公表日　令和4年9月1日(2022.9.1)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/198*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/198	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*39/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	39/02	
Ａ６１Ｐ	*3/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/12	
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全62頁）

(21)出願番号　特願2021-568727(P2021-568727)
(86)(22)出願日　令和2年5月21日(2020.5.21)
(85)翻訳文提出日　令和3年11月17日(2021.11.17)
(86)国際出願番号　PCT/EP2020/064232
(87)国際公開番号　WO2020/234431
(87)国際公開日　令和2年11月26日(2020.11.26)
(31)優先権主張番号　62/851,339
(32)優先日　令和1年5月22日(2019.5.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　16/851,999
(32)優先日　令和2年4月17日(2020.4.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　519174609
レコルダティ インダストリア キミカ エ
ファーマセウティカ ソシエタ ペル ア
チオニ
イタリア アイ－２０１４８ ミラノ ミ
ラノ ヴィア マッテオ チヴィタリ １
(74)代理人　110001243弁理士法人谷・阿部特許事
務所
(72)発明者　マルコ バルキエッリ
イタリア アイ－２０１４８ ミラノ ミ
ラノ ヴィア マッテオ チヴィタリ １
レコルダティ インダストリア キミカ エ
ファーマセウティカ ソシエタ ペル ア
チオニ内
(72)発明者　ロベルト ゴメニ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　腎機能障害患者における高アンモニア血症の治療

(57)【要約】
本明細書には、腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、カルグルミン酸を低減された１日用量で前記患者に投与する工程を含む。

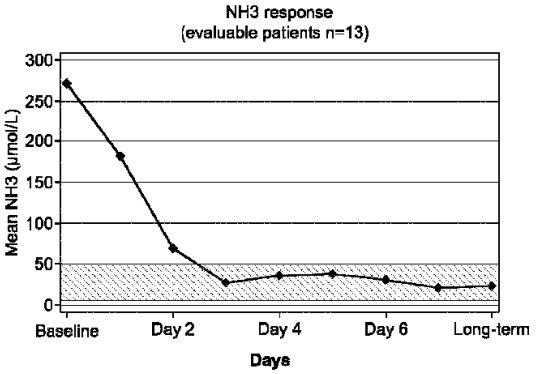
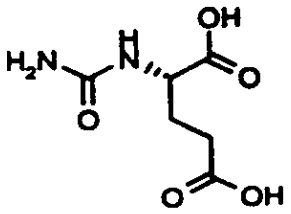


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
２ｍｇ／ｋｇ～１２５ｍｇ／ｋｇ、好ましくは５ｍｇ／ｋｇ～９５ｍｇ／ｋｇの１日用量で投与される、腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療における使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項２】
５ｍｇ／ｋｇ～９０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは１５ｍｇ／ｋｇ～６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で投与される、請求項１に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項３】
１日あたり２～４回の投与に分割される、請求項１または２に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項４】
前記患者が、中等度の腎機能障害を有し、５ｍｇ／ｋｇ／日～１２５ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与される、請求項１または２に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項５】
前記患者が、３０～５９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する、請求項４に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項６】
前記高アンモニア血症が、急性高アンモニア血症であり、５０ｍｇ／ｋｇ／日～１２５ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量で投与される、請求項４に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項７】
前記高アンモニア血症が、急性高アンモニア血症であり、５０ｍｇ／ｋｇ／日～９５ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量で投与される、請求項６に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項８】
前記高アンモニア血症が、急性高アンモニア血症であり、５０ｍｇ／ｋｇ／日～９０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量で投与される、請求項６に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項９】
前記高アンモニア血症が、慢性高アンモニア血症であり、５ｍｇ／ｋｇ／日～５０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量で投与される、請求項４に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１０】
前記高アンモニア血症が、肝酵素であるＮ－アセチルグルタミン酸合成酵素（ＮＡＧＳ）欠損症、プロピオン酸血症（ＰＡ）、メチルマロン酸血症（ＭＭＡ）、またはイソ吉草酸血症（ＩＶＡ）に起因する高アンモニア血症である、請求項４に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１１】
前記患者が、重度の腎機能障害を有し、２ｍｇ／ｋｇ／日～６０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与される、請求項１または２に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１２】
前記患者が、１５～２９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する、請求項１１に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１３】
前記高アンモニア血症が、急性高アンモニア血症であり、１５ｍｇ／ｋｇ／日～６０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量で投与される、請求項１１に記載の使用のためのカルグルミン酸

またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１４】
前記高アンモニア血症が、慢性高アンモニア血症であり、２ｍｇ／ｋｇ／日～２５ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量で投与される、請求項１１に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１５】
前記高アンモニア血症が、肝酵素であるＮ－アセチルグルタミン酸合成酵素（ＮＡＧＳ）欠損症、プロピオン酸血症（ＰＡ）、メチルマロン酸血症（ＭＭＡ）、またはイソ吉草酸血症（ＩＶＡ）に起因する高アンモニア血症である、請求項１１に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１６】
前記患者が、末期腎疾患を有し、２ｍｇ／ｋｇ／日～６０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与される、請求項１または２に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１７】
前記患者が、１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する、請求項１６に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１８】
前記高アンモニア血症が、急性高アンモニア血症であり、１５ｍｇ／ｋｇ／日～６０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量で投与される、請求項１６に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１９】
前記高アンモニア血症が、慢性高アンモニア血症であり、２ｍｇ／ｋｇ／日～２５ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量で投与される、請求項１６に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項２０】
前記高アンモニア血症が、肝酵素であるＮ－アセチルグルタミン酸合成酵素（ＮＡＧＳ）欠損症、プロピオン酸血症（ＰＡ）、メチルマロン酸血症（ＭＭＡ）、またはイソ吉草酸血症（ＩＶＡ）に起因する高アンモニア血症である、請求項１６に記載の使用のためのカルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本明細書には、腎機能障害を有する患者における高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、カルグルミン酸またはその薬学的に許容可能な塩を、低減された１日用量で前記患者に投与する工程を含む。
【背景技術】
【０００２】
高アンモニア血症は、血中の過剰なアンモニアを特徴とする代謝障害であり、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）を使用して治療することができる。
【０００３】
カルグルミン酸は、Ｎ－カルバモイル－Ｌ－グルタミン酸または（２Ｓ）－２－（カルバモイルアミノ）ペンタン二酸であり、$C_6H_{10}N_2O_5$の分子式および１９０．１６の分子量を有する。カルグルミン酸の構造式は次のとおりである。
【０００４】

【化１】



【０００５】
カルグルミン酸は、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）の商品名で販売されており、カルグルミン酸２００ｍｇを含む、経口懸濁液用の錠剤である。医薬組成物は、カルグルミン酸と、ナトリウム、ヒプロメロース、微結晶性セルロース、シリカコロイド無水物、ラウリル硫酸ナトリウム、およびフマル酸ステアリルナトリウムを含む１つまたは複数の不活性成分と、を含むことができる。ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）は、ＮＡＧＳ欠損症、並びにプロピオン酸血症（ＰＡ）、メチルマロン酸血症（ＭＭＡ）、およびイソ吉草酸血症（ＩＶＡ）による患者の高アンモニア血症の治療用として欧州連合で承認され、販売されている。米国では、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）は、ＮＡＧＳ欠損症患者の急性高アンモニア血症用、およびＮＡＧＳ欠損症患者の慢性高アンモニア血症の維持療法用として承認され、販売されている。
【０００６】
成人および小児集団におけるＮＡＧＳ欠損に起因する急性高アンモニア血症の治療のためにＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）の現在推奨されている開始およびその後の経口での１日あたりの投与レジメンは、２～４回の投与に分割した１００ｍｇ／ｋｇ／日～２５０ｍｇ／ｋｇ／日である。成人および小児集団におけるＮＡＧＳ欠損による慢性高アンモニア血症の維持療法のためにＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）の現在推奨されている経口での１日あたりの投与レジメンは、２～４回の投与に分割した１０ｍｇ／ｋｇ／日～１００ｍｇ／ｋｇ／日である。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００７】
【特許文献１】国際公開第２０１８／０９５８４８号
【非特許文献】
【０００８】
【非特許文献１】Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｂ．Ｊ．＆Ｈｏｌｆｏｒｄ，Ｎ．Ｈ．　Ｍｅｃｈａｎｉｓｔｉｃ　ｂａｓｉｓ　ｏｆ　ｕｓｉｎｇ　ｂｏｄｙ　ｓｉｚｅ　ａｎｄ　ｍａｔｕｒａｔｉｏｎ　ｔｏ　ｐｒｅｄｉｃｔ　ｃｌｅａｒａｎｃｅ　ｉｎ　ｈｕｍａｎｓ．　Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂ．Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ．２４，２５－３６（２００９）
【非特許文献２】Ｔｏｄ　Ｍ，Ｌｏｋｉｅｃ　Ｆ，Ｂｉｄａｕｌｔ　Ｒ，Ｄｅ　Ｂｏｎｙ　Ｆ，Ｐｅｔｉｔｊｅａｎ　Ｏ，Ａｕｊａｒｄ　Ｙ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ　ｏｆ　ｏｒａｌ　ａｃｙｃｌｏｖｉｒ　ｉｎ　ｎｅｏｎａｔｅｓ　ａｎｄ　ｉｎ　ｉｎｆａｎｔｓ：ａ　ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ　ａｎａｌｙｓｉｓ．　Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ　Ａｇｅｎｔｓ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．２００１；４５（１）：１５０－７
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
近年、カルグルミン酸が主に腎臓から排泄されることが分かってきた。そのため、腎不全患者には、正常な腎機能を有する患者とは異なる方法で投与することが重要である。本開示は、中等度、重度、および末期の腎疾患を有する患者の急性および／または慢性高アンモニア血症をカルグルミン酸で治療するための方法を提供することにより、この要求に

対処する。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本明細書には、腎機能障害を有する患者に２ｍｇ／ｋｇ～１２５ｍｇ／ｋｇの１日用量でカルグルミン酸を投与することを含む、高アンモニア血症を治療するための方法が開示される。本発明の一実施形態によれば、カルグルミン酸は、５ｍｇ／ｋｇ～９５ｍｇ／ｋｇの１日用量で投与される。本発明の一実施形態によれば、カルグルミン酸は、５ｍｇ／ｋｇ～９０ｍｇ／ｋｇの１日用量で投与される。本発明の一実施形態によれば、カルグルミン酸は、１５ｍｇ／ｋｇ～６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で投与される。本発明の一実施形態によれば、カルグルミン酸の用量は、１日あたり２～４回の投与に分割される。本発明の一実施形態によれば、カルグルミン酸は、それ自体で、またはその薬学的に許容可能な塩の形態で投与することができる。
【００１１】
本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、中等度の腎機能障害を有する患者を特定する工程と、カルグルミン酸を５ｍｇ／ｋｇ～１２５ｍｇ／ｋｇの１日用量で患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者は、３０～５９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する。
【００１２】
いくつかの場合において、高アンモニア血症は急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は慢性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。
【００１３】
いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約５０ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者に対して、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約５０ｍｇ／ｋｇ～約９５ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約５０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約１０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇである。
【００１４】
本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、重度の腎機能障害を有する患者を特定する工程と、カルグルミン酸を２ｍｇ／ｋｇ～６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者は、１５～２９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する。
【００１５】
いくつかの場合において、高アンモニア血症は急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は慢性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。
【００１６】
いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約１５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇである。い

くつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇである。

【００１７】

本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、末期腎疾患を有する患者を特定する工程と、カルグルミン酸を２ｍｇ／ｋｇから６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者は、１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する。

【００１８】

いくつかの場合において、高アンモニア血症は急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は慢性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。

【００１９】

いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約１５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇである。

【００２０】

参照による援用

この本明細書に記述される全ての刊行物、特許および特許出願は、各個別の刊行物、特許、または特許出願が、明確かつ個別に参照により組み込まれることが示されているのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

【図１】図１は、ベースラインおよびカルグルミン酸治療後のＮＡＧＳ欠損症患者１３例のアンモニア応答を示す。

【図２】図２は、治療投与後最初の４８時間（１２時間ごとのブロック）にわたる血漿アンモニア濃度における、ベースラインに対する比率の箱ひげ図である。－ＦＡＳ（ＨＤ／ＨＦ／ＰＤ開始で打ち切られた血漿NH_3データ）（ＦＡＳ＝完全分析セット（full analysis set）；ＨＤ＝血液透析；ＨＦ＝血液ろ過；NH_3＝アンモニア；ＰＤ＝腹膜透析；ベースラインに対する比率は、所定期間中の最大NH_3濃度を治療開始前の最後のNH_3値で割ったものとして計算した；点線＝ベースラインと同様のNH_3濃度（比率＝１）；ボックス限界＝Ｑ１およびＱ３；○＝平均；ボックス内の線＝中央値；ボックス外の線＝最小値および最大値）。

【図３Ａ】図３Ａは、１２時間周期での平均血漿NH_3の減少を示す。

【図３Ｂ】図３Ｂは、２４時間周期での平均血漿NH_3の減少を示す（ＰＭＳ集団）。

【図４Ａ】図４Ａは、非新生児で１００マイクロモル／Ｌまたは新生児で１５０マイクロモル／Ｌを超えるベースライン血漿NH_3濃度を有する患者の３つの処置グループを比較した血漿NH_3の減少率を示す。

【図４Ｂ】図４Ｂは、同じ比率の対数を示す。

【図５Ａ】図５Ａは、ＰＭＳ患者における３つの処置グループを比較した血漿NH_3の減少率を示す。

【図５Ｂ】図５Ｂは、同じ比率の対数を示す。

【図６】図６は、正常な対象集団並びに軽度、中等度、重度、および末期腎機能障害を有する対象集団（年齢：２０日齢；体重：３．５ｋｇ）における推定中央値のカルグルミン酸濃度プロファイルを示す。

【図７】図７は、正常な対象集団並びに軽度、中等度、重度、および末期腎機能障害を有

する対象集団（年齢：１歳；体重：９．５ｋｇ）における推定中央値のカルグルミン酸濃度プロファイルを示す。
【図８】図８は、正常な対象集団並びに軽度、中等度、重度、および末期腎機能障害を有する対象集団（年齢：１５歳；体重：５０ｋｇ）における予想される中央値のカルグルミン酸濃度プロファイルを示す。
【図９】図９は、腎機能障害および正常な腎機能を有する対象における、Ｃａｒｂａｇｌｕの単回経口投与後の用量正規化血漿Ｃｍａｘのカルグルミン酸の箱ひげ図を示す。破線は中央値である。実線は相加平均である。「箱」の端は、２５％値および７５％値である。ひげは、下位四分位の１．５四分位範囲（ＩＱＲ）内にある最低のデータ値と、上位四分位の１．５ＩＱＲ内にある最高値とを示し、ここで、ＩＱＲは四分位範囲（第３四分位と第１四分位との差、真ん中は５０％）である。ひげの間に収まらないデータ値は、外れ値（ひげの外側のマーカー）としてプロットされている。
【図１０】図１０は、腎機能障害および正常な腎機能を有する対象における、Ｃａｒｂａｇｌｕの単回経口投与後の用量正規化血漿ＡＵＣ０－Ｔのカルグルミン酸のボックスプロットを示す。破線は中央値である。実線は相加平均である。「箱」の端は、２５％値および７５％値である。ひげは、下位四分位の１．５四分位範囲（ＩＱＲ）内にある最低のデータ値と、上位四分位の１．５ＩＱＲ内にある最高値とを示し、ここで、ＩＱＲは四分位範囲（第３四分位と第１四分位との差、真ん中は５０％）である。ひげの間に収まらないデータ値は、外れ値（ひげの外側のマーカー）としてプロットされている。
【図１１】図１１は、腎機能障害および正常な腎機能を有する対象におけるＣａｒｂａｇｌｕの単回経口投与後の用量正規化血漿$AUC_{0-\infty}$のカルグルミン酸の箱ひげ図を示す。破線は中央値である。実線は相加平均である。「箱」の端は、２５％値および７５％値である。ひげは、下位四分位の１．５四分位範囲（ＩＱＲ）内にある最低のデータ値と、上位四分位の１．５ＩＱＲ内にある最高値とを示し、ここで、ＩＱＲは四分位範囲（第３四分位と第１四分位との差、真ん中は５０％）である。ひげの間に収まらないデータ値は、外れ値（ひげの外側のマーカー）としてプロットされている。
【図１２】図１２は、図４：腎機能障害および正常な腎機能の対象におけるＣａｒｂａｇｌｕの単回経口投与後の用量正規化血漿CL_{TOT}のカルグルミン酸の箱ひげ図を示す。破線は中央値である。実線は相加平均である。「箱」の端は、２５％値および７５％値である。ひげは、下位四分位の１．５四分位範囲（ＩＱＲ）内にある最低のデータ値と、上位四分位の１．５ＩＱＲ内にある最高値とを示し、ここで、ＩＱＲは四分位範囲（第３四分位と第１四分位との差、真ん中は５０％）である。ひげの間に収まらないデータ値は、外れ値（ひげの外側のマーカー）としてプロットされている。
【図１３Ａ】図１３Ａは、Ｃａｒｂａｇｌｕの単回経口投与後の腎機能障害および正常な腎機能を有する対象におけるカルグルミン酸の平均血漿濃度－時間プロファイルを示す（線形スケール－パネルＡ）（片対数スケール－パネルＢ）。
【図１３Ｂ】図１３Ｂは、Ｃａｒｂａｇｌｕの単回経口投与後の腎機能障害および正常な腎機能を有する対象におけるカルグルミン酸の平均血漿濃度－時間プロファイルを示す（線形スケール－パネルＡ）（片対数スケール－パネルＢ）。
【図１４】図１４は、腎機能障害および正常な腎機能の被験者におけるＣａｒｂａｇｌｕの単回経口投与後の尿$CLR_{(0-T)}$のカルグルミン酸箱ひげ図を示す。破線は中央値である。実線は相加平均である。「箱」の端は、２５％値および７５％値である。ひげは、下位四分位の１．５四分位範囲（ＩＱＲ）内にある最低のデータ値と、上位四分位の１．５ＩＱＲ内にある最高値を示し、ここで、ＩＱＲは四分位範囲（第３四分位と第１四分位との差、真ん中は５０％）である。ひげの間に収まらないデータ値は、外れ値（ひげの外側のマーカー）としてプロットされている。
【図１５】図１５は、Ｃａｒｂａｇｌｕの単回経口投与後の腎機能障害および正常な腎機能を有する被験者におけるカルグルミン酸の平均累積尿中排泄量中間時刻プロファイル（線形スケール）を示す。
【図１６Ａ】図１６Ａは、健康な被験者における３．５ｍｇ／ｋｇの用量の２０分間にわ

たる単回ＩＶ投与後の個々のカルグルミン酸の血漿時間－濃度を示す。
【図１６Ｂ】図１６Ｂは、健康な被験者における５．０ｍｇ／ｋｇの用量の２０分間にわたる単回ＩＶ投与後の個々のカルグルミン酸の血漿時間－濃度を示す。
【図１６Ｃ】図１６Ｃは、健康な被験者における７．５ｍｇ／ｋｇの用量の２０分間にわたる単回ＩＶ投与後の個々のカルグルミン酸の血漿時間－濃度を示す。
【図１７Ａ】図１７Ａは、処置および用量による名目時間に対する平均Ｃａｒｂａｇｌｕ血漿濃度（±ＳＤ）を対数－線形スケールで、０～７２時間の範囲で示す。
【図１７Ｂ】図１７Ｂは、処置および用量による名目時間に対する平均Ｃａｒｂａｇｌｕ血漿濃度（±ＳＤ）を対数－線形スケールで、０～１２時間の範囲で示す。
【図１８Ａ】図１８Ａは、グループ１、２、３における名目時間に対する平均Ｃａｒｂａｇｌｕ血漿濃度（±ＳＤ）を対数－線形スケールで、０～４８時間の範囲で示す。
【図１８Ｂ】図１８Ｂは、グループ４、５における名目時間に対する平均Ｃａｒｂａｇｌｕ血漿濃度（±ＳＤ）を対数－線形スケールで、０～４８時間の範囲で示す。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
定義
別段の指示がない限り、本発明は、特定の製剤成分、薬物送達システム、製造技術、投与ステップなどに限定されず、それらは変化し得ることが理解されるべきである。これに関して、特に明記しない限り、化合物または成分への言及は、化合物または成分それ自体、および他の化合物または成分と組み合わせた化合物または成分、例えば化合物の混合物を含む。
【００２３】
本明細書で使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は文脈が特に明確に指示しない限り、複数の対象を含む。したがって、例えば、「抗不整脈薬」への言及は、単一の活性剤だけでなく、２つ以上の異なる活性剤の組み合わせまたは混合物も含む。
【００２４】
本明細書における「一実施形態」、「一変形」、または「一態様」への言及は、文脈から別段の明確でない限り、１つまたは複数のそのような実施形態、変形または態様を含むものとする。
【００２５】
参照数値に関連する「約」という用語は、その値からプラスまたはマイナス１０％の値の範囲を含むことができる。例えば、「約１０」という量は、参照数９、１０、および１１を含む、９から１１までの量を含む。参照数値に関連する「約」という用語は、その値からプラスまたはマイナス１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、または１％の範囲も含むことができる。
【００２６】
本明細書で使用される場合、「治療する」および「治療」という用語は、症状の重症度および／もしくは頻度の減少、症状および／もしくは根本的な原因の排除、症状および／もしくは根本的な原因の発生の可能性の減少、並びに／または損傷の修復を意味することができる。したがって、本明細書で提供される活性剤で患者を「治療する」ことは、臨床的に症状のある個人の治療だけでなく、感受性のある個人における特定の状態、疾患、または障害の予防を含む。
【００２７】
本明細書で使用される「ｅＧＦＲ」という用語は、推算糸球体ろ過量を意味し、腎機能の指標である。ｅＧＦＲは、患者の血清クレアチニン量、年齢、性別、および人種に基づいて数学的に導き出されるものであり、ＭＤＲＤ方程式を使用して測定および計算することができる。

$$eGFR = 175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} \times 0.742(\text{女性の場合}) \times 1.212(\text{黒人の場合})$$

式中、ｅＧＦＲ、S_{cr}（標準化された血清クレアチニン）、および年齢の単位は、そ

れぞれｍＬ／分／１．７３ｍ^2、ｍｇ／ｄＬ、および年齢である。たとえば、正常な腎機能を有する健康な対象は、少なくとも約９０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}のｅＧＦＲを有する。軽度の腎機能障害を有する対象は、約６０～８９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}のｅＧＦＲを有する。中等度の腎機能障害を有する対象は、約３０～５９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}のｅＧＦＲを有する。重度の腎機能障害を有する対象は、１５～２９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}のｅＧＦＲを有する。本明細書において末期腎機能障害とも呼ばれる、末期腎疾患を有する対象は、１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満のｅＧＦＲを有する。

【００２８】

本明細書で使用される投薬単位ｍｇ／ｋｇは、患者の体重１ｋｇあたりの服用される薬物のミリグラムを意味する。たとえば、カルグルミン酸の１日用量が１００ｍｇ／ｋｇの場合、８０ｋｇの体重を有する患者は、８，０００ｍｇのカルグルミン酸（ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）４０錠に相当）を服用する必要がある。

【００２９】

「同等の患者」という用語は、腎機能障害を有する別の患者との比較で使用される。同等の患者は腎機能障害を有しないが、腎機能障害を有する患者と同じ体重を有する。

【００３０】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、酸および塩基付加塩の両方を包含する。薬学的に許容可能な塩としては、塩基として機能する活性化合物を無機酸または有機酸と反応させて塩を形成することによって得られるもの、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、ギ酸、臭化水素酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、サリチル酸、マンデル酸、炭酸などの塩が挙げられる。当業者はさらに、酸付加塩が、いくつかの既知の方法のいずれかを介して、化合物を適切な無機酸または有機酸と反応させることによって調製され得ることを認識するであろう。

【００３１】

メカニズム

カルグルミン酸は、ミトコンドリア肝酵素であるＮ－アセチルグルタミン酸合成酵素（ＮＡＧＳ）が触媒する反応でグルタミン酸およびアセチルＣｏＡから生成される、Ｎ－アセチルグルタミン酸（ＮＡＧ）の合成構造類似体である。ＮＡＧは、尿素回路の最初の反応を触媒するミトコンドリア肝酵素であるカルバミルリン酸合成酵素１（ＣＰＳ１）の必須アロステリック活性因子として機能する。尿素回路は、アンモニアの処理が役割であり、肝臓での一連の生化学反応を包含し、その結果、アンモニアが尿素に変換され、尿を通して排泄される。カルグルミン酸は、ＮＡＧＳ欠損症の患者のＣＰＳ１活性化因子として作用することができ、それにより尿素回路のブロックを取り除き、アンモニアの解毒および尿素生成を促進する。

【００３２】

ＰＡおよびＭＭＡでは、肝細胞ミトコンドリアにプロピオニルＣｏＡおよびメチルマロニルＣｏＡの蓄積が、ＮＡＧＳ活性を阻害し、ＮＡＧの二次的欠損症および高アンモニア血症を引き起こす。プロピオニルＣｏＡおよびメチルマロニルＣｏＡもまた、ＮＡＧ合成に必要な肝臓のアセチルＣｏＡを枯渇させることにより、経路を阻害する。カルグルミン酸はＣＰＳ１活性化因子として作用することができ、尿素回路の機能を改善または回復し、アンモニアの解毒および尿素生成を促進する。

【００３３】

カルグルミン酸は、イソ吉草酸血症（ＩＡ）、メチルマロン酸血症（ＭＭＡ）、およびプロピオン酸血症（ＰＡ）などのいくつかの有機酸血症（ＯＡ）の治療に使用することができる。これらの疾患を有する患者は、同じ酵素、イソバレリルｃｏＡ脱水素酵素、メチルマロニルｃｏＡムターゼ、およびプロピオニルｃｏＡカルボキシラーゼの欠損バージョンをそれぞれ産生する。タンパク質および脂質の代謝並びに分岐鎖アミノ酸の異化経路に関与するこれらの酵素の活性の欠如は、血中の酸（イソ吉草酸、メチルマロン酸、プロピオン酸）およびアンモニアの蓄積を引き起こす。有機酸の蓄積によって引き起こされる直接

的な阻害、またはアセチルＣｏＡもしくはコエンザイムＡ自体の枯渇によるＮＡＧＳ活性の阻害は、どちらもＯＡで発生する可能性がある。

【００３４】

不可逆的な脳の損傷または死亡の潜在的なリスクがあるため、急性高アンモニア血症の治療は緊急になる場合がある。これらの条件下では、ＮＡＧＳまたは他の酵素欠損症の推定証拠がある場合は、患者を直ちに治療する必要がある。

【００３５】

ＮＡＧＳ欠損症を有する患者において、カルグルミン酸は通常２４時間以内に血漿アンモニア濃度の急速な正常化を誘導することができる。いかなる永続的な脳の損傷の前に治療が開始された場合、患者は正常な成長および精神運動発達を示すことができる。ＰＡ、ＭＭＡ、またはＩＶＡの患者（新生児および非新生児）では、カルグルミン酸による治療により、アンモニア血漿濃度の急速な低下を誘導し、神経学的合併症のリスクを低下させることができる。

【００３６】

適用

カルグルミン酸は、これらに限定されないが、Ｎ－アセチルグルタミン酸合成酵素（ＮＡＧＳ）欠損症、メチルマロン酸血症（ＭＭＡ）、プロピオン酸血症（ＰＡ）、またはイソ吉草酸血症（ＩＡ）を包含する、さまざまな代謝性疾患の患者の高アンモニア血症の治療を目的とする。高アンモニア血症は、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、高インスリン血症－高アンモニア血症症候グループ（グルタミン酸デヒドロゲナーゼ１）、高オルニチン血症－高アンモニア血症－ホモシトルリン尿症、Ｎ－アセチルグルタミン酸合成酵素（ＮＡＧＳ）欠損症、カルバモイルリン酸合成酵素Ｉ欠損症（カルバモイルリン酸合成酵素Ｉ）、抗アンモニア血症を伴う高リジン尿症、メチルマロン酸血症（メチルマロン酸尿症）、イソ吉草酸血症（イソ吉草酸尿症）、プロピオン酸血症（プロピオン酸尿症）、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼＩＩ欠損症、または新生児の一過性高アンモニア血症に起因するものでもよい。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、Ｎ－アセチルグルタミン酸合成酵素（ＮＡＧＳ）欠損症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症、またはプロピオン酸血症に起因する。

【００３７】

カルグルミン酸は、肝酵素Ｎ－アセチルグルタミン酸合成酵素（ＮＡＧＳ）の欠損に起因する高アンモニア血症の治療に使用することができる。いくつかの場合において、カルグルミン酸は、急性高アンモニア血症の治療のために小児および成人患者の補助療法として使用することができる。急性高アンモニア血症のエピソードの間、カルグルミン酸は、代替経路の投薬、血液透析、および食事性タンパク質制限などの他のアンモニア低減療法と共に投与することができる。

【００３８】

カルグルミン酸は、肝酵素Ｎ－アセチルグルタミン酸シンターゼ（ＮＡＧＳ）の欠乏に起因する慢性高アンモニア血症の治療に使用することができる。例えば、カルグルミン酸は、肝酵素Ｎ－アセチルグルタミン酸シンターゼ（ＮＡＧＳ）の欠乏に起因する慢性高アンモニア血症の治療のために、小児および成人患者の維持療法として使用することができる。維持療法の間、カルグルミン酸は他のアンモニア低減療法およびタンパク質制限とともに投与することができる。

【００３９】

カルグルミン酸は、メチルマロン酸血症（ＭＭＡ）に起因する高アンモニア血症の治療に使用することができる。いくつかの場合において、カルグルミン酸は、メチルマロン酸血症に起因する急性高アンモニア血症の治療のための補助療法として使用することができる。急性高アンモニア血症のエピソードの間、カルグルミン酸は、代謝代償不全の標準治療と共に投与することができる。

【００４０】

カルグルミン酸は、プロピオン酸血症（ＰＡ）に起因する高アンモニア血症の治療に使

用することができる。いくつかの場合において、カルグルミン酸は、プロピオン酸血症に起因する急性高アンモニア血症の治療の補助療法として使用することができる。急性高アンモニア血症のエピソードの間、カルグルミン酸は、代謝代償不全の標準治療と共に投与することができる。

【００４１】

カルグルミン酸は、イソ吉草酸血症（ＩＡ）に起因する高アンモニア血症の治療にも使用することができる。いくつかの場合において、カルグルミン酸は、イソ吉草酸血症に起因する急性高アンモニア血症の治療の補助療法として使用することができる。急性高アンモニア血症のエピソードの間、カルグルミン酸は、代謝代償不全の標準治療と共に投与することができる。

【００４２】

カルグルミン酸は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡの診断が疑われる、または確認された患者の高アンモニア血症の治療に使用することができる。

【００４３】

投薬量

腎機能障害のない患者

本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、ａ）腎機能障害を有しない前記患者を特定する工程と、ｂ）１００ｍｇ／ｋｇ～２５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者にカルグルミン酸を投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡ起因の急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。

【００４４】

腎機能障害のない患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は少なくとも約１０ｍｇ／ｋｇとすることができる。腎機能障害のない患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は少なくとも約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。腎機能障害のない患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は最大で約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。腎機能障害のない患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。腎機能障害のない患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。腎機能障害のない患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００４５】

軽度の腎機能障害を有する患者

本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、ａ）軽度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）１００ｍｇ／ｋｇ～２５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者にカルグルミン酸を投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）は６０～８９ｍＬ／ｍｉｎ／１．７３ｍ^{2}である。

【００４６】

いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血

症である。

【００４７】

軽度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１０ｍｇ／ｋｇから約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約１０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は、最大約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇ～約１７５ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇ～約２２５ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約１７５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２２５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約１７５ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１７５ｍｇ／ｋｇ～約２２５ｍｇ／ｋｇ、約１７５ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ～約２２５ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１２５ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１７５ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、約２２５ｍｇ／ｋｇ、または約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００４８】

中等度の腎機能障害を有する患者

本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、ａ）中等度の腎機能障害を有する患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を５ｍｇ／ｋｇ～１２５ｍｇ／ｋｇの１日用量で患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者は、３０～５９ｍＬ／ｍｉｎ／１．７３ｍ^{2}の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する。

【００４９】

いくつかの場合において、高アンモニア血症は急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は慢性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。

【００５０】

いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約５０ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約５０ｍｇ／ｋｇ～約９５ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約５０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約３０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ/ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍ

ｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約６０ ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇ、または１００ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇである。

【００５１】

いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、または５０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇである。

【００５２】

重度の腎機能障害を有する患者

本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、ａ）重度の腎機能障害を有する患者を特定する工程と、カルグルミン酸を２ｍｇ／ｋｇ～６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者は、１５～２９ｍＬ／ｍｉｎ／１．７３ｍ^{2}の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する。

【００５３】

いくつかの場合において、高アンモニア血症は急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は慢性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。

【００５４】
いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、１５ ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、６５ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、または６５ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇである。

【００５５】
いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約３０

ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、または２７ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇである。

【００５６】

末期腎疾患の患者

本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、末期腎疾患を有する患者を特定する工程と、カルグルミン酸を２ｍｇ／ｋｇ～６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）は１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満である。

【００５７】

いくつかの場合において、高アンモニア血症は急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は慢性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。

【００５８】

いくつかの場合において、末期腎疾患を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約１５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、末期腎疾患を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約６５ ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋ

ｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約５５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約６５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇ、６５ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、または６５ｍｇ／ｋｇ～約７５ｍｇ／ｋｇである。

【００５９】

いくつかの場合において、末期腎疾患を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、末期腎疾患を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約１２ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約１７ ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋ

ｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約１７ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約２２ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ～約２７ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、または２７ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇである。

【００６０】

追加の用量調整

本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、ａ）軽度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を１００ｍｇ／ｋｇ～２５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、最大約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００６１】

本明細書に開示されるのは、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法であり、ａ）中等度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）８０ｍｇ／ｋｇ～２００ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者にカルグルミン酸を投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約８０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約８０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、最大で約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約２０

０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ 、または約１８０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約８０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１８０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００６２】

本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、ａ）重度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を６５ｍｇ／ｋｇ～１６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約６５ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、最大で約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６５ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、または約１５０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、または約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００６３】

本明細書には、それを必要とする患者の高アンモニア血症を治療するための方法が開示され、ａ）末期腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を６０ｍｇ／ｋｇ～１５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡ起因の慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、最大で約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍ ｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、または約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、または約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００６４】

腎機能障害を有しない患者における慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約１０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、最大約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍ

ｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、または約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、または約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００６５】

腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療に使用するためのカルグルミン酸を含む医薬組成物

軽度の腎機能障害を有する患者

特定の実施形態において、本開示は、それを必要とする患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物に関し、ａ）軽度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を含む前記医薬組成物を、１００ｍｇ／ｋｇ～２５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者は、６０～８９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する。

【００６６】

いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。

【００６７】

軽度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は約１０ｍｇ／ｋｇから約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約１０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は少なくとも約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は最大約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇから約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇから約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇから約２５０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇから約２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇから約２５０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇから約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。軽度の腎機能障害を有する患者の場合、カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００６８】

中等度の腎機能障害を有する患者

特定の実施形態において、本開示は、それを必要とする患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物に関し、ａ）中等度の腎機能障害を有する患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を含む前記医薬組成物を、５ｍｇ／ｋｇから１２５ｍｇ／ｋｇの１日用量で患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）は３０～５９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}である。

【００６９】

いくつかの場合において、高アンモニア血症は急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は慢性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する高

アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。

【００７０】

いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約５０ｍｇ／ｋｇ～約１２５ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約５０ｍｇ／ｋｇ～約９５ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約５０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、中等度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇである。

【００７１】

重度の腎機能障害を有する患者

特定の実施形態において、本開示は、それを必要とする患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物に関し、ａ）重度の腎機能障害を有する患者を特定する工程と、カルグルミン酸を含む前記医薬組成物を、２ｍｇ／ｋｇ～６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者は、１５～２９ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する。

【００７２】

いくつかの場合において、高アンモニア血症は急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は慢性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。

【００７３】

いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇである。

【００７４】

末期腎疾患の患者

特定の実施形態において、本開示は、それを必要とする患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物に関し、ａ）末期腎機能障害を有する患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を含む前記医薬組成物を、２ｍｇ／ｋｇから６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、患者は、１５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の糸球体ろ過量（ＧＦＲ）を有する。

【００７５】

いくつかの場合において、高アンモニア血症は急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は慢性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。

【００７６】

いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１５ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの場合において、重度の腎機能障害を有する患者の場合、慢性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約２ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇである。

【００７７】

追加の用量調整

特定の実施形態において、本開示は、腎機能障害を有しない患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物に関し、ａ）腎機能障害を有しない前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を１００ｍｇ／ｋｇ～２５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡ起因に起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、最大約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００７８】

特定の実施形態において、本開示は、軽度の腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物に関し、ａ）軽度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を１００ｍｇ／ｋｇ～２５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、最大約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００７９】

特定の実施形態において、本開示は、中等度の腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物に関し、ａ）中等度の腎機能障害有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を８０ｍｇ／ｋｇ～２００ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症

、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約８０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約８０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は最大で約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ 、または約１８０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約８０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１８０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００８０】

特定の実施形態において、本開示は、重度の腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物に関し、ａ）重度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を６５ｍｇ／ｋｇ～１６０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約６５ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、最大約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６５ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ 、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～

約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、または約１５０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、または約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００８１】

特定の実施形態において、本開示は、末期腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療に使用するためのカルグルミン酸を含む医薬組成物に関し、ａ）末期腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を６０ｍｇ／ｋｇ～１５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、最大約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍ ｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、または約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、または約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２

～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００８２】

特定の実施形態において、本開示は、腎機能障害を有しない患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物の製造方法に関し、ａ）腎機能障害を有しない前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を１００ｍｇ／ｋｇ～２５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は最大約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００８３】

特定の実施形態において、本開示は、軽度の腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物の製造方法に関し、ａ）軽度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を１００ｍｇ／ｋｇ～２５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇから約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は少なくとも約１００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は最大約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇ～約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、約２００ｍｇ／ｋｇ、または約２５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００８４】

特定の実施形態において、本開示は、中等度の腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物の製造方法に関し、ａ）中等度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を８０ｍｇ／ｋｇ～２００ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約８０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用

量は、少なくとも約８０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、最大約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ～約１８０ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、または約１８０ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約８０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１８０ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００８５】

特定の実施形態において、本開示は、重度の腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物の製造方法に関し、ａ）重度の腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）６５ｍｇ／ｋｇ～１６０ｍｇ／ｋｇの１日用量でカルグルミン酸を前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡ起因の急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡ起因の慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約６５ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は最大で約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６５ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ 、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ 、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋ

ｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、または約１５０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１５０ｍｇ／ｋｇ、または約１６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００８６】

特定の実施形態において、本開示は、末期腎機能障害を有する患者の高アンモニア血症の治療に使用するための、カルグルミン酸を含む医薬組成物の製造方法に関し、ａ）末期腎機能障害を有する前記患者を特定する工程と、ｂ）カルグルミン酸を６０ｍｇ／ｋｇ～１５０ｍｇ／ｋｇの１日用量で前記患者に投与する工程と、を含む。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する急性高アンモニア血症である。いくつかの場合において、高アンモニア血症は、ＮＡＧＳ欠損症、ＭＭＡ、ＰＡ、またはＩＶＡに起因する慢性高アンモニア血症である。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、少なくとも約６０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、最大約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約９０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１４０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、または約１４０ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。急性高アンモニア血症に対するカルグルミン酸の１日用量は、約６０ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約１００ｍｇ／ｋｇ、約１１０ｍｇ／ｋｇ、約１２０ｍｇ／ｋｇ、約１３０ｍｇ／ｋｇ、約１４０ｍｇ／ｋｇ、または約１５０ｍｇ／ｋｇとすることができる。カルグルミン酸の１日用量は２～４分割し、および／または１０ｍｇの位で四捨五入して１００ｍｇ単位（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の半分）の概数にすることができる。

【００８７】
投与および治療
特定の実施形態において、カルグルミン酸は、任意の適切な手段によって投与することができる。他の実施形態において、カルグルミン酸は非経口的に送達されてもよい。さらなる実施形態において、カルグルミン酸は、静脈内に送達されてもよい。いくつかの実施形態において、カルグルミン酸は経口的に投与されてもよい。
【００８８】
特定の実施形態において、カルグルミン酸は、国際公開第２０１８／０９５８４８号（特許文献１）に記載されているように、非経口製剤として送達される。さらに他の実施形態において、カルグルミン酸は、分散性錠剤として投与されてもよい。例えば、限定されるものではないが、カルグルミン酸は、２００ｍｇのカルグルミン酸（すなわち、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠剤）を最低２．５ｍＬの水に混合することにより、水に分散させることができる。分散したカルグルミン酸溶液は、約８０ｍｇ／ｍＬの濃度を有することができる。他の実施形態において、カルグルミン酸は、可溶性錠剤として投与されてもよい。
【００８９】
カルグルミン酸溶液は、小児および成人患者に経口投与することができる。カルグルミン酸溶液は、食事または摂食の直前に服用することができる。カルグルミン酸溶液は、経鼻胃管を介して小児および成人患者に投与することができる。カルグルミン酸溶液は、経口用シリンジを介して小児患者に経口投与することができる。
【００９０】
カルグルミン酸は、静脈内アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、および安息香酸ナトリウムを含む、高アンモニア血症を治療するための１つまたは複数の薬剤と組み合わせて使用することができる。カルグルミン酸は、血液透析および／または血液ろ過などの透析と組み合わせて使用することができる。
【００９１】
カルグルミン酸は、カロリー補給を最大化して異化を逆転させながら、急性高アンモニア血症エピソード中に１２～４８時間以内の完全なタンパク質制限と組み合わせて使用されてもよい。
【実施例】
【００９２】
実施例１－カルグルミン酸の安全性試験
高アンモニア血症の患者において、合計８０例の患者をＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）で治療した（ＮＡＧＳ欠損症２３例、ＰＡ２７例、ＭＭＡ２４例、ＩＶＡ５例、およびスクシニル（succinyl）１例－ＮＡＧＳ欠損症患者は、治療開始時に３０日齢未満から１３歳までであった；平均（ＳＤ）年齢は２（４）歳であった。患者の６１パーセント（６１％）が男性であり、患者の３９％が女性であった。
【００９３】
ＰＡ、ＭＭＡ、またはＩＶＡの患者（男性患者４８％、女性患者５２％）において、代償不全エピソードの５７％が出生後最初の４週間に発生し（新生児）、代償不全エピソードの４３％が新生児期以降に発生した。代償不全エピソードの開始時の年齢の中央値は１２日であった。
【００９４】
後ろ向き研究において、カルグルミン酸で治療されたＮＡＧＳ欠損症、ＰＡ、ＭＭＡ、またはＩＶＡを有する患者２例以上（３％以上）に発生した有害反応を表３に要約した。
【００９５】

【表１】

表３．後ろ向き研究においてＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）で治療された１４２例のＮＡＧＳ欠損症、ＰＡ、ＭＭＡ、またはＩＶＡを有する患者２例以上（３％以上）で報告された有害反応

有害反応	患者数 (N) (%) 総数 ＝80
発熱	7 (9%)
嘔吐	6 (8%)
下痢	5 (5%)
腹痛	4 (5%)
扁桃炎	4 (5%)
貧血	4 (5%)
耳感染症	3 (4%)
感染症	3 (4%)
鼻咽頭炎	3 (4%)
頭痛	3 (4%)
多汗症	2 (3%)
インフルエンザ	2 (3%)
肺炎	2 (3%)
ヘモグロビン減少	2 (3%)
体重減少	2 (3%)
食欲不振	2 (3%)
眠気	2 (3%)
発疹	2 (3%)
黄疸	2 (3%)
トランスアミナーゼ上昇	2 (3%)
神経系疾患	2 (3%)
味覚異常	2 (3%)

【００９６】

実施例２－カルグルミン酸の小児への使用

出生から成人期までのＮＡＧＳ欠損症患者における高アンモニア血症の治療に対するカルグルミン酸の有効性を、乳児期または小児期にカルグルミン酸治療を開始したすべてのＮＡＧＳ欠損症患者２３例の臨床経過の後ろ向き調査で評価した。カルグルミン酸で治療された成人および小児のＮＡＧＳ欠損症患者の間で、臨床反応に明らかな違いはない。

【００９７】

急性高アンモニア血症の治療に対するカルグルミン酸の有効性を、カルグルミン酸で治療された患者５１例（ＰＡの患者２７例およびＭＭＡの患者２４例）で評価した。すべての患者は１６歳未満であった。ＰＡまたはＭＭＡの小児患者と成人患者との間で、血漿アンモニア濃度の低下に明らかな違いはない。

【００９８】

実施例３－カルグルミン酸の薬物動態研究

カルグルミン酸の薬物動態を健康な被験者で、放射性標識および非放射性標識ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）の両方を使用し、患者の血漿濃度をモニタリン

グすることにより、試験した。

【００９９】

吸収

カルグルミン酸のT_{max}は２～４時間の範囲であり、中央値は３時間である。絶対的バイオアベイラビリティは９．９％である。

【０１００】

分布

経口投与後に測定された見かけの分布容積は１６１６～５７９７Ｌの範囲であり、中央値は２６５７Ｌで、これは３５．９Ｌ／ｋｇに相当する。ＩＶ投与後に決定された分布容積の中央値は１０．２Ｌ／ｋｇである。親製品は血漿に結合しない。

【０１０１】

排泄

この製品は、主に腎臓から未変化の製品として排泄され、ごく一部のみが代謝された。カルグルミン酸の一部は、腸内細菌叢によって代謝された。カルグルミン酸代謝の最終産物と思われるものは二酸化炭素であり、肺から排出された。Ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの肝代謝は観察されていない。

【０１０２】

経口投与後、カルグルミン酸の最初の（initial）半減期は約５．６時間、消失半減期は約２２時間であった。見かけの総クリアランスの中央値は５．７Ｌ／分（３．０～９．７Ｌ／分）、腎クリアランスの中央値は２９０ｍＬ／分（２０４～４４５ｍＬ／分）、２４時間かけて尿中に排泄された２４時間尿中排泄量は、用量の４．５％（３．５％～７．５％）であった。放射性標識された１００ｍｇ／ｋｇ体重の用量の単回経口カルグルミン酸の経口投与後、用量の９％が変化せずに尿中に排泄され、用量の最大６０％が変化せずに糞便中に回収された。

【０１０３】

ＩＶ投与後、消失半減期の中央値は約２２時間（７～３６時間）であった。総クリアランスの中央値は０．３５４Ｌ／分（０．２４１～０．５０２Ｌ／分）であり、用量の７５％（５９～８６％）が２４時間にわたって親化合物として尿中に排泄された。腎クリアランスの中央値は２６５ｍＬ／分（１８３～４６７ｍＬ／分）であり、個人間変動（ＣＶ％）は１７％であった。

【０１０４】

薬物相互作用の研究

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ研究に基づくと、カルグルミン酸はＣＹＰ１Ａ１／２、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ、およびＣＹＰ３Ａ４／５酵素の誘導物質ではなく、ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ａ６、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ８、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｅ１、およびＣＹＰ３Ａ４／５酵素の阻害剤でもなかった。

【０１０５】

ヒトのトランスポーターを用いて、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ薬物相互作用研究を行った。カルグルミン酸は、ヒトＢＳＥＰ、ＢＣＲＰ、ＭＤＲ１排出（ＡＢＣ）トランスポーター、またはヒトＭＡＴＥ１、ＭＡＴＥ２－Ｋ、ＯＡＴ１、ＯＡＴ３、ＯＡＴＰ１Ｂ１、ＯＡＴＰ１Ｂ３、ＯＣＴ１、およびＯＣＴ２取り込みトランスポーターの阻害剤ではなかった。カルグルミン酸は、腎臓での積極的な排泄に寄与し得るヒトＯＡＴ１トランスポーターの基質であった。ＯＡＴ１トランスポーターの阻害剤との潜在的な相互作用は、臨床的に無関係であると見なされた。

【０１０６】

実施例４－ＮＡＧＳ欠損症に起因する高アンモニア血症の治療におけるカルグルミン酸の有効性

ＮＡＧＳ欠損症に起因する高アンモニア血症の治療におけるカルグルミン酸の有効性を、中央値７．９年（０．６～２０．８年の範囲）のＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）治療を受けたＮＡＧＳ欠損症患者２３例の臨床経過の後ろ向き調査で評価し

た。カルグルミン酸による治療は、２つのレジメンに分けられた。急性治療の場合、患者は、治療の最初の数日間、１日あたり１００ｍｇ／ｋｇ／日～２５０ｍｇ／ｋｇ／日の総１日用量を主に２～４回に分割した投与量で受けた。維持療法の場合、血漿アンモニア濃度および臨床反応に基づいて、時間の経過とともに用量を減らした。患者集団の人口統計学的特性を表４に示す。

【０１０７】

【表２】

表４：ＮＡＧＳ欠損症患者２３例のベースライン特性

		患者 N=23
性別	男性	14 (61%)
	女性	9 (39%)
CARBAGLU治療開始時の年齢（歳）	平均 (SD)	2 (4)
	最小ー最大	0-13
CARBAGLU治療開始時の年齢グループ	＜30日	9 (39%)
	＞30日～11ヵ月	9 (39%)
	≧1～13歳	5 (22%)
DNA検査によるNAGS遺伝子突然変異	ホモ接合型	14 (61%)
	ヘテロ接合型	4 (17%)
	情報なし	5 (22%)
患者の現在の治療状況	継続中	18 (78%)
	中止	5 (22%)

【０１０８】

短期間の有効性は、ベースラインから１～３日目までの血漿アンモニア濃度の平均および中央値の変化を用いて評価した。有効性の持続性は、血漿アンモニア濃度の長期平均および中央値の変化を用いて評価した。表５は、評価可能な患者１３例のベースライン、カルグルミン酸治療後１～３日目、およびカルグルミン酸長期治療（平均８年）時の血漿アンモニア濃度をまとめたものである。カルグルミン酸による治療を受けたＮＡＧＳ欠損症患者２３例のうち、カルグルミン酸治療前およびカルグルミン酸による長期治療後の両方で適切に記録された血漿アンモニア濃度を有していた患者１３例のサブセットが解析に選択された。

【０１０９】

患者１３例全員がベースラインで異常な血漿アンモニア濃度を有していた。総体的な平均ベースライン血漿アンモニア濃度は、２７１μｍｏｌ／Ｌであった。データが入手可能な患者において、３日目までに正常な血漿アンモニア濃度が達成された。長期有効性は、解析された患者１３例のそれぞれについて最後に報告された血漿アンモニア濃度を使用して評価した（治療期間の中央値は６年、範囲は１～１６年）。８年間の平均治療期間後、平均および中央値の血漿アンモニア濃度は、それぞれ２３μｍｏｌ／Ｌおよび２４μｍｏｌ／Ｌであった（表５）。

【０１１０】

【表３】

表５：ベースライン時およびカルグルミン酸による治療後の血漿アンモニア濃度

時点	統計値 (N＝13*)	アンモニア ** (μmol/L)
ベースライン (CARBAGLU初回治療前)	N	13
	平均 (SD)	271 (359)
	中央値	**157**
	範囲	72～1428
	欠測	0
１日目	N	10
	平均 (SD)	181 (358)
	中央値	**65**
	範囲	25～1190
	欠測	3
２日目	N	8
	平均 (SD)	69 (78)
	中央値	**44**
	範囲	11-255
	欠測	5
３日目	N	**5**
	平均 (SD)	27 (11)
	中央値	**25**
	範囲	12～42
	欠測	8
長期 平均値: 8年 中央値: 6年 1～16年 (CARBAGLU治療の最終報告値)	N	13
	平均 (SD)	23 (7)
	中央値	**24**
	範囲	9～34
	欠測	0

*完全な短期間および長期間の血漿アンモニアの記録がある患者１３／２３例

**平均血漿アンモニアの正常範囲：５～５０μｍｏｌ／Ｌ

【０１１１】

評価可能なＮＡＧＳ欠損症患者１３例におけるベースラインでの平均血漿アンモニア濃度、およびカルグルミン酸治療後に観察された低下を図１に示す。

【０１１２】

実施例５－ＰＡおよびＭＭＡに起因する急性高アンモニア血症の治療におけるカルグルミン酸の有効性

代償不全エピソード中のＰＡ、ＭＭＡ、およびＩＶＡに起因する高アンモニア血症の治療におけるカルグルミン酸の有効性を、ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）で治療された患者の後ろ向き調査で評価した。

【０１１３】

患者は、アンモニアスカベンジャーあり、もしくはなしでカルグルミン酸を投与され、またはアンモニアスカベンジャー（NH_3Scav）単独であった。血漿アンモニア（NH_3）濃度は、治療開始から最大１５日まで測定した。患者は、１日あたり１００～２５０ｍｇ／ｋｇのカルグルミン酸を２～４分割して投与された。治療の最初の２４時間のカルグルミン酸の平均（ＳＤ）１日用量は１５８．８（１１１．４）ｍｇ／ｋｇであった。カルグルミン酸は、異化作用を逆転させ、同化作用を促進することを目的とした急性代償不全エピソードの標準治療に加えて、高アンモニア血症の治療に使用された。付随する標準治療には、カルニチン、アルギニン、ヒドロキソコバラミン、ビオチン、チアミン、リボフラビン、およびブドウ糖が含まれていた。

【０１１４】

３つの別々の治療グループ（１－カルグルミン酸単独、２－NH_3Scav単独、およ

び３－NH_3Ｓｃａｖを伴うカルグルミン酸）を比較して、体外無害化（血液透析［ＨＤ］、血液濾過［ＨＦ］または腹膜透析［ＰＤ］）およびアンモニアスカベンジャーを含む付随的なアンモニア低減治療なしの、カルグルミン酸単独の効果を調査した。

【０１１５】

カルグルミン酸単独、NH_3Ｓｃａｖ単独、およびNH_3Ｓｃａｖを伴うカルグルミン酸の治療グループの平均ベースライン血漿NH_3濃度（ＳＤ）は、それぞれ２５７．０（２６８．４）、２２６．８（２８７．８）、および３４５．６（２７４．７）であった。治療期間の中央値は、カルグルミン酸単独グループおよびNH_3Ｓｃａｖ単独グループで４．０日、NH_3Ｓｃａｖを伴うカルグルミン酸グループで５．０日であった。すべてのグループで、エピソード開始から治療開始までの遅延は１日であった。

【０１１６】

治療グループごとに解析された患者数（７８例）とエピソード数（９８）には以下が含まれる：カルグルミン酸単独グループ：３８エピソードを経験した患者３４例；NH_3Ｓｃａｖ単独グループ：３３エピソードを経験した患者２２例；およびNH_3Ｓｃａｖを伴うカルグルミン酸グループ：２７エピソードを経験した患者２７例。

【０１１７】

この患者集団のベースライン人口統計を表６に示す。

【０１１８】

【表４】

表６：人口統計４１１（N＝９８エピソード）

記述		CARBAGLU	NH_3スカベンジャー	NH_3スカベンジャーを伴うCARBAGLU
		エピソード (N = 38)	エピソード (N = 33)	エピソード (N = 27)
診断				
PA	エピソードのn (%)	19 (50.0)	27 (81.8)	14 (51.9)
MMA	エピソードのn (%)	15 (39.5)	5 (15.2)	12 (44.4)
IVA	エピソードのn (%)	4 (10.5)	1 (3.0)	1 (3.7)
性別				
女性	エピソードのn (%)	16 (42.1)	17 (51.5)	15 (55.6)
男性	エピソードのn (%)	22 (57.9)	16 (48.5)	12 (44.4)

【０１１９】

治療開始から４８時間までの１２時間の期間の間に、カルグルミン酸単独グループ（３６～４８時間：－６３％）におけるベースラインからの血漿NH_3濃度の平均減少は、NH_3Ｓｃａｖグループ（３６～４８時間：－１５％）よりも大きかった［ｐ＝０．０３４８］（図２参照）。

【０１２０】

全体として、ベースラインからエンドポイントまでの、臨床所見、検査所見、神経学的所見、精神医学的所見、呼吸困難を含む、臨床所見の数は、すべての治療グループで減少した。ベースラインからエンドポイントまでの所見数の中央値の変化は、カルグルミン酸単独グループで－４．０、NH_3Ｓｃａｖを伴うカルグルミン酸グループおよびNH_3Ｓｃａｖ単独グループの両方で－３．０であった。

【０１２１】

神経学的所見の正常化は、カルグルミン酸単独グループ、NH_3Ｓｃａｖ単独グループ、およびNH_3Ｓｃａｖを伴うカルグルミン酸グループにおいて、それぞれエピソードの５０％、３６％、および４５％で発生した。

【０１２２】

実施例６－傾向マッチングスコア集団における血漿NH_3の平均減少率

ベースライン血漿NH_3濃度および新生児／非新生児共変量が一致した患者においてカルグルミン酸単独とNH_3Ｓｃａｖ単独とを比較する、患者の血漿NH_3減少の解析は、傾向マッチングスコア（ＰＭＳ集団）を使用して実施した。解析期間中に体外解毒（ＨＤ、ＨＦ、ＰＤ）で治療されたエピソードは除外した。

【０１２３】

各グループには患者１２例が存在し、NH_3濃度は１２時間および２４時間周期で１２０時間にわたって評価した。利用可能なすべての変数が等しい場合、NH_3Ｓｃａｖ単独と比較してカルグルミン酸単独で、ベースラインからの平均血漿NH_3濃度の一貫した有意義な減少が認められた（図３参照）。

【０１２４】

実施例７－３６時間にわたる血漿NH_3の減少率に対するカルグルミン酸の効果の分析

カルグルミン酸による治療開始後の重要な最初の３６時間における血漿アンモニア減少率の分析を、体外解毒の患者を除く集団で実施した。カルグルミン酸単独グループおよびNH_3Ｓｃａｖを伴うカルグルミン酸グループでは、分析した２つの集団において、血漿NH_3濃度がNH_3Ｓｃａｖ単独グループよりも統計的に有意に速く減少した。

【０１２５】

分析した２集団には次のものが含まれる：１）非新生児で１００μｍｏｌ／Ｌまたは新生児で１５０μｍｏｌ／Ｌを超えるベースライン血漿NH_3濃度を有する集団：２）傾向マッチングスコア（ＰＭＳ）集団。

【０１２６】

ベースライン血漿NH_3濃度が非新生児で１００μｍｏｌ／Ｌまたは新生児で１５０μｍｏｌ／Ｌを超える集団の結果

血漿NH_3濃度のより速い減少は、NH_3Ｓｃａｖ単独（５０％の減少を達成するまでの時間の中央値は投与後３４時間であった）と比較して、カルグルミン酸単独で治療された患者（５０％の減少を達成するまで時間の中央値は投与後１８時間であった）およびNH_3Ｓｃａｖを伴うカルグルミン酸で治療された患者（５０％の減少を達成するまで時間の中央値は投与後１２時間であった）において観察された。これらの減少率は統計的に有意であることが確認された。図４Ａおよび図４Ｂは、ベースライン血漿NH_3濃度が非新生児で１００μｍｏｌ／Ｌまたは新生児で１５０μｍｏｌ／Ｌを超える患者の３つの治療グループを比較した血漿NH_3の減少率を示す。

【０１２７】

傾向マッチングスコア（ＰＭＳ）集団の結果

NH_3Ｓｃａｖ単独（投与後２４時間で中央値１９％の低下）と比較して、カルグルミン酸単独（投与後２４時間で中央値６１％の低下）で治療された患者において、血漿NH_3濃度のより速い減少が観察された。これらの減少率は統計的に有意であることが確認された。図５は、ＰＭＳ集団におけるNH_3Ｓｃａｖ単独またはカルグルミン酸単独での治療を比較した血漿NH_3の減少率を示す。

【０１２８】

実施例８－急性高アンモニア血症をカルグルミン酸単独で治療したＰＡ、ＭＭＡ、およびＩＶＡ患者における症例報告の書誌的レビュー

この珍しい集団におけるカルグルミン酸の有効性を裏付けるために、書誌的レビューが実施された。急性代謝代償不全および高アンモニア血症の２９エピソードを経験した患者合計２２例を分析のために特定した：患者１６例がＰＡ、患者５例がＭＭＡ、患者１例がＩＶＡを有していた。性比は男性１２例対女性７例であった。３例で性別不明であった。年齢の中央値は６日齢であった（範囲：１日齢から４歳）。ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）は、急性代謝代償不全の標準治療の補助療法として、血漿アンモニアを減らすために投与された。急性代償不全の管理には、ＩＶブドウ糖、インスリン、カルニチン、抗生物質、イントラリピッド、アルギニン、ヒドロキソコバラミン、ビオチン、または強制利尿が含まれていた。患者は、NH_3スカベンジャーあり、またはなしでカルグルミン酸により治療された。

【０１２９】

表７に示すように、ＮＨ$_3$Ｓｃａｖまたは体外解毒（ＨＤ、ＨＦ、ＰＤ）なしで、標準治療の補助療法として合計１３エピソード（患者９例に対応）をカルグルミン酸単独で治療した。これらのエピソードは、カルグルミン酸の独立した効果の評価を可能する。治療の最初の２４時間、カルグルミン酸の平均（ＳＤ）用量は１２６（５２）ｍｇ／ｋｇであり、カルグルミン酸の用量の中央値は１０４ｍｇ／ｋｇ（範囲：６８ｍｇ／ｋｇ～２４０ｍｇ／ｋｇ）であった。ほとんどの場合、カルグルミン酸治療の最初の６時間以内に血漿ＮＨ$_3$濃度の著しい低下が観察され、治療の３０時間以内に値が正常化した。すべての患者が高アンモニア血症および急性代償不全から回復した。

【０１３０】

【表５】

表７：血漿アンモニア濃度の概要－カルグルミン酸単独で治療されたエピソード（ＮＨ$_3$スカベンジャーまたは体外解毒なし）

	参照ユニットエピソード	ベースライン[1]	時点 最初の２４時間[2]	最初の４８時間[3]
全例－NH_3濃度 (µmol/L)	N	13	12	13
	平均 (SD)	349.7 (262.1)	94.6 (47.6)	80.5 (43.4)
	中央値	264.8	100.0	66.0
	Q1 – Q3	217.0 - 333.5	50.0 - 110.5	50.0 - 100.0
	最小－最大	112.0 - 1089.0	43.3 - 187.9	32.0 - 187.9
全例－NH_3濃度 (µmol/L)	N	5	5	5
	平均 (SD)	526.3 (365.4)	78.5 (29.6)	78.5 (29.6)
	中央値	487.0	100.0	100.0
	Q1 – Q3	333.5 - 610.0	50.0 - 100.0	50.0 - 100.0
	最小－最大	112.0 - 1089.0	42.3 - 100.0	42.3 - 100.0
非新生児－NH_3濃度 (µmol/L)	N	8	7	8
	平均 (SD)	239.3 (72.6)	106.1 (56.6)	81.8 (52.2)
	中央値	243.5	100.0	58.0
	Q1 – Q3	190.7 - 295.4	50.0 - 170.0	48.8 - 110.5
	最小－最大	122.0 - 333.0	47.6 - 187.9	32.0 - 187.9

[1]ベースライン：カルグルミン酸開始前の最終血漿ＮＨ$_3$値

[2]２４時間：カルグルミン酸開始後２４時間における血漿ＮＨ$_3$最終測定値

[3]４８時間：カルグルミン酸開始後４８時間における血漿ＮＨ$_3$最終測定値

【０１３１】

実施例９－カルグルミン酸の薬物動態研究

薬物動態（ＰＫ）研究は、健康なボランティア（ＨＶ）３６例を対象に、経口およびＩＶのＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）を比較した。カルグルミン酸のＩＶ製剤は、絶対的バイオアベイラビリティを評価し、腎排泄される用量の割合を評価するために、異なる注入期間で単一の漸増用量で投与した。平均絶対的バイオアベイラビリティは９．８７％であり、ＩＶ投与後の尿中に排泄された用量の平均割合は９０％であったが、経口投与後は７．５％であった。

【０１３２】

上述のＰＫ研究から収集されたＰＫデータを使用して、集団ＰＫモデルが開発された。データは、異なる用量で、および異なる投与レジメンで、小児および成人の両方のボランティアにおいて、場合により１年以上続くさまざまな長期治療期間の後に収集された（Ｎ＝１６）。

【０１３３】

希薄な薬物濃度（２４ＰＫ試料）は、ゼロ次吸収率の２コンパートメントモデルを使用して適合された。これは、ＰＫ研究のＰＫ時間経過を説明するためにも使用された。調査対象集団の年齢および体重を含む記述統計を表８に示す。

【０１３４】
【表６】
表８．調査対象集団の年齢および体重の記述統計

変数	N	平均値	中間値	最小値	最大値
年齢 (年)	16	7.56	6.5	0.005	33
体重 (kg)	16	26.74	23.45	3.27	63

【０１３５】
成長効果を説明するために、クリアランス（ＣＬ）および分布容積（Ｖ）のアロメトリックスケーリングコンポーネントを、それぞれ０．７５および１．０のパワー係数と共に使用し、体重（ＷＴ）がモデルに含まれた（Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｂ．Ｊ．＆Ｈｏｌｆｏｒｄ，Ｎ．Ｈ．Ｍｅｃｈａｎｉｓｔｉｃ ｂａｓｉｓ ｏｆ ｕｓｉｎｇ ｂｏｄｙ ｓｉｚｅ ａｎｄ ｍａｔｕｒａｔｉｏｎ ｔｏ ｐｒｅｄｉｃｔ ｃｌｅａｒａｎｃｅ ｉｎ ｈｕｍａｎｓ．Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂ．Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ．２４，２５－３６（２００９）（非特許文献１））。さらに、患者の年齢が２日齢から３３歳の間で変動することを考慮して、新生児被験者の臓器成熟水準を説明するために、クリアランス効率に対する年齢関連の影響をモデルに追加した（Ｔｏｄ Ｍ，Ｌｏｋｉｅｃ Ｆ，Ｂｉｄａｕｌｔ Ｒ，Ｄｅ Ｂｏｎｙ Ｆ，Ｐｅｔｉｔｊｅａｎ Ｏ，Ａｕｊａｒｄ Ｙ．Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ ｏｆ ｏｒａｌ ａｃｙｃｌｏｖｉｒ ｉｎ ｎｅｏｎａｔｅｓ ａｎｄ ｉｎ ｉｎｆａｎｔｓ：ａ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ ａｎａｌｙｓｉｓ．Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．２００１；４５（１）：１５０－７（非特許文献２））。
クリアランスおよび体積の最終モデルは次のとおりである。
【０１３６】
【数１】

$$CL = CL_t \times \left[\frac{WT}{70}\right]^{0.75} \times \frac{年齢^g}{年齢^g + TM50^g}$$

$$V = V_t \times \left[\frac{WT}{70}\right]^1$$

【０１３７】
式中、ＣＬは患者のクリアランス値、$ＣＬ_t$は成人被験者のクリアランスの標準値、ＷＴは体重、ＴＭ５０は成熟半減期、ｇはヒル係数、$Ｖ_t$は成人被験者の容積の標準値である。$ＣＬ_t$値および$Ｖ_t$値は、ＨＶで推算された値、それぞれ０．１７８および１８２０に固定した。
【０１３８】
実施例１０－腎機能障害を有する患者の用量調整のモデリング
腎機能障害を有する患者のシミュレーションは、ＰＫモデルを使用して実施した。腎機能障害の分類は、製薬企業向けＦＤＡガイダンスである、Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ ｉｎ Ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｈｉｔｈ Ｉｍｐａｉｒｅｄ Ｒｅｎａｌ Ｆｕｎｃｔｉｏｎ － Ｓｔｕｄｙ Ｄｅｓｉｇｎ，Ｄａｔａ Ａｎａｌｙｓｉｓ，ａｎｄ Ｉｍｐａｃｔ ｏｎ Ｄｏｓｉｎｇ ａｎｄ Ｌａｂｅｌｉｎｇ，Ｍａｒｃｈ ２０１０に基づく。正常な腎機能を有する被験者においては利用可能な用量の９０％が腎臓から排泄され（ＣＬ＿Ｒ＝総ＣＬの９０％）、他の経路から１０％が排泄される（ＣＬ＿ＮＲ＝総ＣＬの１０％）と仮定して、３つのシミュレーションシナリオを検討した。
１）腎機能障害なし（対照ＣＬｃｒ≧９０ｍＬ／分）：
ＣＬ＝ＲｅｆＣＬ（参照クリアランス）；
２）軽度腎機能障害（ＣＬｃｒ ６０～８９ｍＬ／分） ＣＬ＿Ｒは約２５％減少：

ＣＬ＝ＣＬ＿ＮＲ（ＲｅｆＣＬの１０％）＋ＣＬ＿Ｒ（ＲｅｆＣＬの７５％）；
３）中等度腎機能障害（ＣＬｃｒ＝３０～５９ｍＬ／分）　ＣＬ＿Ｒは約５０％減少：
ＣＬ＝ＣＬ＿ＮＲ（ＲｅｆＣＬの１０％）＋ＣＬ＿Ｒ（ＲｅｆＣＬの４５％）；
４）重度腎機能障害（ＣＬｃｒ＝１５～２９ｍＬ／分）　ＣＬ＿Ｒは約８０％減少：
ＣＬ＝ＣＬ＿ＮＲ（ＲｅｆＣＬの１０％）＋ＣＬ＿Ｒ（ＲｅｆＣＬの１８％）。
５）末期腎疾患（ＣＬｃｒ＜１５ｍＬ／分、透析中でない／透析が必要）　ＣＬ＿Ｒは約９０％減少：
ＣＬ＝ＣＬ＿ＮＲ（ＲｅｆＣＬの１０％）＋ＣＬ＿Ｒ（ＲｅｆＣＬの１０％）。

【０１３９】

モデル内のＣＬおよび容積の値は年齢および体重に依存するため、次のシミュレーションシナリオが検討された（表９）。

【０１４０】

【表７】

表９．評価されたシミュレーションシナリオ

シナリオ	年齢	体重 (kg)
１	２０日齢	3.5
２	１歳	9.5
３	１５歳	50.0

【０１４１】

被験者５００例のＰＫデータをリサンプリングすることによるシミュレーション結果の評価に、モンテカルロシミュレーションアプローチを使用した。シミュレーションの結果は、中央値の予測値として表示される。

【０１４２】

すべてのデータの準備、要約統計量、および図形表示の提示は、Ｒ（３．２．５バージョン）およびＳＡＳ（バージョン９．４）を使用して実行された。モデリングおよびシミュレーション解析は、ＮＯＮＭＥＭ（登録商標）（バージョン７．４．１）を使用して実施した。

【０１４３】

シミュレーションは、逐次的アプローチを使用して実施した：第１ステップでは、１００ｍｇ／ｋｇ／日および２５０ｍｇ／ｋｇ／日の投与レジメンを使用して、正常、軽度、中等度、重度、および末期腎疾患の被験者においてカルグルミン酸曝露を推定した；第２ステップでは、軽度、中等度、重度、および末期腎疾患の被験者に、正常な腎機能を有する被験者で推定された曝露と同様の曝露を提供するために、用量補正が推定された。

【０１４４】

図６、図７、および図８は、正常な被験者集団並びに軽度、中等度、重度、および末期腎疾患を有する被験者の集団において、１００ｍｇ／ｋｇ／日および２５０ｍｇ／ｋｇ／日の用量で（年齢に基づく）３シナリオをシミュレーションした結果を示す。左のパネルは、正常な腎機能を有する被験者のシミュレーション結果を示し、右のパネルは、用量補正係数の推定による、解析の第２段階の結果を示す。

【０１４５】

シミュレーションの結果は、中等度、重度、および末期腎疾患患者の総１日用量／ｋｇを減らして、正常な腎機能を有する被験者で予想される曝露と同等の曝露に達する必要があることを示した。軽度の腎機能障害を有する患者は、推奨用量での予想される曝露が正常な腎機能を有する被験者で予想される曝露と変わらないため、用量調整を必要としない。さらに、シミュレーションの結果は、特定の年齢に関する補正係数を適用すべきではないことを示唆した。

【０１４６】

シミュレーション結果に基づいて、推奨されるカルグルミン酸の開始時およびその後の１日あたりの経口投与レジメンは次のとおりである：

・軽度腎機能障害：用量調整は必要ない；
・中等度腎機能障害：８０ｍｇ／ｋｇ／日～２００ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与する；
・重度腎機能障害：６５ｍｇ／ｋｇ／日～１６０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割投与する；
・末期腎疾患：６０ｍｇ／ｋｇ／日～１５０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与する。

【０１４７】

実施例１１－単回投与試験

試験デザイン

この試験では、腎機能障害の程度が異なる被験者における８０ｍｇ／ｋｇ（またはより低い）の単回経口投与後のカルグルミン酸の薬物動態を、正常な腎機能を有する対応する健康な対照と比較した。この試験では、正常な腎機能の被験者およびさまざまな程度の腎機能障害を有する被験者における、８０ｍｇ／ｋｇ（またはより低い）のカルグルミン酸の単回経口投与の安全性および忍容性も評価した。

【０１４８】

腎機能障害の程度が異なる３グループの被験者および正常な腎機能を有する２グループの対照被験者を含む、適応設計を使用する被験者３９例が、スクリーニング時の腎機能に基づいて試験に登録された。

グループ１ａ：正常な腎機能を有する健康な被験者（ｅＧＦＲ≧９０ｍＬ／ｍｉｎ／１．７３ｍ^2）（８被験者）

グループ１ｂ（グループ４の用量が８０ｍｇ／ｋｇ未満であったため）：正常な腎機能を有する健康な被験者（ｅＧＦＲ≧９０ｍＬ／ｍｉｎ／１．７３ｍ^2）（７被験者）

グループ２：軽度腎機能障害の被験者（ｅＧＦＲ　６０～８９ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）（８被験者）

グループ３：中等度腎機能障害の被験者（ｅＧＦＲ　３０～５９ｍＬ／ｍｉｎ／１．７３ｍ^2）（８被験者）

グループ４：重度腎機能障害の被験者（ｅＧＦＲ≦２９ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）（８被験者）

【０１４９】

軽度および中等度の腎機能障害を有する被験者（グループ２および３）の安全性およびＰＫの結果に基づき、用量をより低い用量に調整することができる。グループ４ではより低い用量が必要とされたため、正常な腎機能を有する被験者の２つのグループ（グループ１ａおよび１ｂ）を登録した。正常な腎機能の第１のグループは、軽度および中等度の腎機能障害の被験者のプールに対応し、これらの被験者と同じ用量を受け、正常な腎機能の被験者の第２のグループは、重度の腎機能障害の被験者のプールに対応し、これらの被験者と同じ用量を受けた。

【０１５０】

すべての被験者は１つの処置期間に参加し、絶食状態でカルグルミン酸の単回投与を受けた。健康および軽度の腎機能障害の被験者は、投薬の１０時間前から薬物投与の１２０時間後まで診療所に隔離された。中等度および重度の腎機能障害の被験者の隔離期間は、投薬の１０時間前から薬物投与の３６時間後までであった。これらの被験者は、朝のＰＫ血液サンプル収集のために臨床現場に戻った。外来の採尿が行われ、プールされたサンプルが次の再来院時に診療所に運ばれた。各被験者の試験への参加の合計期間は７日（１日目から６日目に採取された最後のＰＫサンプルまで）であり、スクリーニングは含まれていない。

【０１５１】

被験者選定基準

登録された各被験者は、プロトコル基準に従って完全に適格であった。すべての被験者：１）試験期間全体の利用可能性；２）意欲的なボランティアおよび試験への参加の同意

の有効性またはプロトコル要件への遵守を制限する可能性のある知的問題の欠如；適切に協力する能力；医師または被指名人の指示を理解し、遵守する能力；３）男性または女性のボランティア；４）女性ボランティアは、次の基準１つを満たす必要がある：妊娠の可能性がある場合－薬物投与の少なくとも２８日前から試験中および投与後少なくとも６０日間、承認された避妊レジメンの１つを使用することへ同意する。許容される避妊方法としては、次のいずれかが挙げられる：異性間の性交の自制、全身避妊薬（経口避妊薬、注射／インプラント／挿入可能なホルモン避妊薬、経皮パッチ）；子宮内避妊具（ホルモンありまたはなしで）、殺精子剤を含む男性用コンドーム、または膣用殺精子剤（vaginal spermicide）（ゲル、フォーム、または坐剤）を含む男性用コンドーム。妊娠の可能性がない場合－外科的に不妊である（すなわち、子宮全摘出術、両側卵巣摘出術、または卵管結紮術を受けている）、または閉経状態（月経がない状態で少なくとも１年）である；５）少なくとも１８歳のボランティアの年齢；６）ボディマス指数（ＢＭＩ）が１８．５０ｋｇ／ｍ^{2}以上４２．００ｋｇ／ｍ^{2}未満のボランティア；７）軽い喫煙者、非喫煙者、または元喫煙者。軽い喫煙者とは、この試験の１日目の前の少なくとも３か月間、１日あたり１０本以下のタバコ（または同等のタバコ製品）を喫煙している人と定義される。元喫煙者とは、この研究の１日目の前の少なくとも６か月間完全に喫煙をやめている人と定義される；８）ボランティアが適切に読み、署名し、日付を記入したインフォームドコンセントフォーム（ＩＣＦ）によって証明されるように、プロトコル要件を順守する意欲。

【０１５２】

正常な腎機能を有する被験者：９）臨床検査値が試験所の規定正常範囲内にあること；この範囲内にない場合、これらは臨床的有意性がない；１０）病歴に臨床的に重要な疾患が記録されていない、または身体検査および／もしくは臨床検査評価（血液学、一般生化学、心電図［ＥＣＧ］、および尿検査）に臨床的に重要な所見の証拠がないこと；１１）グループ４に用量調整が必要ない場合：年齢（±１０歳）、体重（±１５％）、および性別（同様のパーセンテージ比）で、軽度、中等度、および重度の腎機能障害を有する被験者のプールされた平均値と一致させなければならない；または、グループ４に用量調整が必要な場合：２つのグループが登録される；一方のグループでは、年齢（±１５歳）、体重（±２０％）、および性別（同様のパーセンテージ比）で、軽度および中等度の腎機能障害を有する被験者のプールされた平均値と一致させる必要があり、もう一方のグループでは、年齢（±１５歳）、体重（±２０％）、および性別（同様のパーセンテージ比）で、重度の腎機能障害を有する被験者のプールされた平均値と一致させなければならない；１２）スクリーニング時にＭＤＲＤ方程式を使用して計算された、ｅＧＦＲ≧９０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}を有すること。

【０１５３】

腎機能障害のある被験者：１３）治験責任医師の意見において、臨床的に安定していると考えられていること；１４）スクリーニング時にＭＤＲＤ方程式を使用して計算された、軽度の腎機能障害（ｅＧＦＲ　６０～８９ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）、中等度の腎機能障害（ｅＧＦＲ　３０～５９ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）、または重度の腎機能障害（ｅＧＦＲ≦２９ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）の存在。

【０１５４】

被験者除外基準

以下の被験者は試験から除外した。すべての被験者：１）妊娠中または授乳中の女性；２）カルグルミン酸またはあらゆる関連製品（製剤の賦形剤を含む）に対する重大な過敏症、およびあらゆる薬物に対する重度の過敏反応（血管浮腫など）の病歴；３）ＨＩＶ　Ａｇ／Ａｂコンボ、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡＧ（Ｂ）（Ｂ型肝炎））またはＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ（Ｃ））検査に対する陽性結果；４）薬物依存またはアルコール依存の重要な病歴（１日あたり３単位以上のアルコール、過剰なアルコールの摂取、急性または慢性）；５）陽性の妊娠検査に照らして妊娠している女性；６）この試験の１日目までの過去２８日間にカルグルミン酸を服用したボランティア；７）この試験の１日目までの過

去２８日間に（別の臨床試験で）試験薬を服用したボランティア；８）この臨床試験にすでに参加しているボランティア；９）この研究の１日目までの過去２８日間に５０ｍＬ以上の血液を提供したボランティア；１０）この研究の１日目までの過去５６日間に５００ｍＬ以上の血液を寄付したこと（Ｃａｎａｄｉａｎ Ｂｌｏｏｄ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、Ｈｅｍａ－Ｑｕｅｖｅｃ、臨床研究など）。

【０１５５】

正常な腎機能を有する被験者：１１）スクリーニング時に４０回／分（ｂｐｍ）以下または１００ｂｐｍを超える着座脈拍数；１２）スクリーニング時に９０／６０ｍｍＨｇ未満または１４０／９０ｍｍＨｇを超える着座血圧；１３）あらゆる結核の病歴および／または結核の予防；１４）重大な胃腸、肝臓、もしくは腎臓の疾患、または薬物の吸収、分布、代謝、もしくは排泄を妨げることが知られている、もしくは望ましくない影響を増強もしくは素因とすることが知られている他のあらゆる状態の存在；１５）これに限定されるものではないが、胆嚢摘出術を含む、薬物のバイオアベイラビリティに影響を与え得る重大な胃腸、肝臓、または腎臓の疾患の病歴；１６）重大な心血管、肺、血液、神経、精神、内分泌、免疫または皮膚の疾患の存在；１７．スクリーニングＥＣＧにおける範囲外の心臓の間隔（ＰＲ＜１１０ミリ秒、ＰＲ＞２２０ミリ秒、ＱＲＳ＜６０ミリ秒、ＱＲＳ＞１１９ミリ秒並びにＱＴｃ＞４５０ミリ秒（男性）および＞４６０ミリ秒（女性））の存在、またはその他の臨床的に重大なＥＣＧ異常；１８）この試験の１日目より前の過去２８日間における、シトクロムＰ４５０（ＣＹＰ）酵素の強力な阻害剤（シメチジン、フルオキセチン、キニジン、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、フルコナゾール、ケトコナゾール、ジルチアゼム、およびＨＩＶ抗ウイルス剤など）およびＣＹＰ酵素の強力な誘導物質（バルビツレート、カルバマゼピン、グルココルチコイド、フェニトイン、リファンピン、およびセントジョンズワートなど）を含む、何らかの酵素修飾薬（enzyme-modifying drug）の使用；１９）アルコールおよび／または薬物依存のポジティブスクリーニング；２０）この試験の１日目の前の過去２８日間における何らかの臨床的に重大な病気。

【０１５６】

腎機能障害を有する被験者：２１）スクリーニング時に５０ｂｐｍ未満または１１０ｂｐｍを超える着座脈拍数；２２）スクリーニング時に９０／５０ｍｍＨｇ未満または１８０／１１０ｍｍＨｇを超える着座血圧；２３）現在何らかの透析方法を受けていること；２４）腎移植の病歴；２５）治験責任医師の見解に基づき、試験の完了を妨げる可能性のある何らかの障害（パーキンソン病を含む）の存在または病歴；２６）治験責任医師の見解において、重大な臨床的に不安定な呼吸器、心血管、肺、肝臓、血液、胃腸、内分泌、免疫、皮膚、神経、または精神疾患の病歴または存在；２７）ヘモグロビンＡ１ｃ＞１０％で定義される、制御が不十分な１型または２型糖尿病を有すること；２８）免疫性炎症性腎疾患または腎移植レシピエントの治療に免疫抑制薬を必要とすること；２９）スクリーニング時に腎癌の証拠があること；３０）スクリーニング時に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、またはビリルビンのあらゆる上昇を含む、関連する臨床検査異常があること。治験責任医師が、独立した検査異常を有する被験者（例えば、臓器不全を反映していない被験者、例えば、ギルバート症候群の被験者における上昇したビリルビン）が試験に参加するための安全性のリスクがないと結論付けた場合、そのような場合は、治験登録前に治験依頼者の医療モニターによって議論および承認される必要がある；３１）治験責任医師および／または意見依頼者の見解において、試験の実施または結果の解釈のあらゆる面を妨げる可能性がある、臨床的に重大な身体的所見、検査所見、または心電図（ＥＣＧ）所見の存在；３２）急性、不安定、または未治療の重大な病状のある被験者。腎機能障害または他の慢性疾患（例えば、十分に制御された糖尿病、高血圧）の治療を必要とする被験者は、１日目までの少なくとも２週間（インスリンを除く）および試験全体の間、安定した治療計画（薬、用量、およびレジメン）にある必要がある。いくつかの併用薬の投与量のわずかな調整は、試験中に許可される場合があり、ケースバイケースで議論される。すべての場合におい

て、被験者の治療歴を検討し、治験責任医師および治験依頼者の医療モニターの両方により被験者の登録が同意される必要がある；３３）結果が処方薬によって説明できる場合を除いて、アルコールおよび／または薬物依存のポジティブスクリーニング；３４）試験薬の初回投与前３０日以内の、血清クレアチニンの除去に影響を与えることが知られている薬剤（例えば、ＢＡＣＴＲＩＭ（登録商標）（トリメトプリム／スルファメトキサゾール）またはＴＡＧＡＭＥＴ（登録商標）（シメチジン））および腎尿細管分泌の競合物質（例えば、プロベネシド）の同時使用、または最後のＰＫサンプルまでにこれらの治療の必要性が予期されること。

【０１５７】

ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）の処方

ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）錠の有効成分はカルグルミン酸であり、錠剤の賦形剤は、微結晶性セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、シリカコロイド無水物、およびフマル酸ステアリルナトリウムを含む。

【０１５８】

投薬計画

ＣＡＲＢＡＧＬＵ（登録商標）（カルグルミン酸）２００ｍｇの分散性錠剤は、８０ｍｇ／ｋｇの単回投与（または重度の腎機能障害の被験者および正常な腎機能を有する対応する被験者の場合はより低い用量）として、錠剤の半分の単位（すなわち１００ｍｇ）に丸めて経口投与した。

【０１５９】

錠剤を約１５０ｍＬの非炭酸水に室温で分散させ、スプーンで攪拌した。錠剤は水に完全には溶解せず、錠剤の溶解していない粒子が混合容器内に残ってもよい。被験者は調製された懸濁液を飲むように求められた。その後、室温で、グラスを約５０ｍＬの非炭酸水で２回すすぎ、被験者に投与し、合計２５０ｍＬの水を投与した。投与時間は、混合物を飲み始める時間に設定された。投薬は、投薬開始時間から５分以内に完了した。

【０１６０】

被験者は、投薬前に最低１０時間、一晩絶食（水以外の食べ物または飲み物はなし）するように求められた。薬物投与後少なくとも４時間絶食を続け、その後、標準化された昼食が提供された。夕食、軽食、およびその他の食事もその後の適切な時間に提供されたが、投薬後９時間より前には提供されなかった。

【０１６１】

水以外の水分摂取量は、宿泊期間中、すべての被験者に対して管理された。水は投薬１時間前まで自由に提供され、薬物投与の１時間後から自由に許可された。

【０１６２】

事前および併用薬

腎機能障害の被験者は、腎疾患または他の併発疾患の管理に必要なあらゆる処方薬または市販薬（ＯＴＣ）の服用を継続することが許可された。投薬計画は、試験１日目までの２週間にわたって安定させなければならず（インスリンを除く）、かつ試験全体を通して維持される必要がある。治験責任医師の裁量により、治療慣行と一致する少量の用量変更は許可された。投薬前の１４日間に服用したすべての薬剤は、被験者の症例報告書（ＣＲＦ）に記録され、治験責任医師によってレビューされた。併用薬が投与された場合、適応症、名前、用量、経路、および頻度が各被験者のＣＲＦに記録された。

【０１６３】

健康な被験者の場合、除外基準で禁止されている薬に加えて、被験者は、初回投薬前の２８日間および試験中に、資格のある治験責任医師または被指名人に異なる判断をされない限り、病気を治療する目的で使用されるあらゆる他の処方薬を服用することを禁じられた。全身避妊薬およびホルモン補充療法は許可された。被験者はまた、初回投与前の７日間、および試験中に市販（ＯＴＣ）製品を服用することを禁じられた。彼らは、これには、風邪薬（ＡＳＡを含む）、アセチルサリチル酸（ＡＳＡ）、治療効果のために使用されるビタミンおよび天然物、並びに制酸剤が含まれることを特に認識させられた。栄養補助

食品として非治療用量で使用されるビタミンは許容されたが、初回投薬の少なくとも４８時間前および試験中は中止しなければならなかった。

【０１６４】

試験手順

各試験部の評価は表１に要約されており、評価を行う必要がある場合は「Ｘ」で示される。完全な身体検査は、表１に計画されているように、医学的に資格があり、免許を有する個人によって行われた。身体検査には、頭頸部、心臓、肺、腹部、および一般的な外見の検査が含まれた。

【０１６５】

【表８】

表１．全被験者の評価計画

検査	スクリーニング	日数							試験終了検査またはET[a]	フォローアップ電話
	28日前から1日前	-1 (入院)	1	2	3	4	5	6	6	9 (±3)
選定／除外基準および病歴の再検討	X									
インフォームドコンセント	X									
入院		X								
試験薬投与			X							
健康および軽度腎機能障害の被験者に対する診療所隔離[b]		X	X	X	X	X	X	X		
中等度および重度腎機能障害の被験者に対する診療所隔離[c]		X	X	X						
中等度および重度腎機能障害の被験者の再来院[c]					X	X	X	X		
人口統計	X									
併用医薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体検査	X								X	
バイタルサイン[d]	X		X	X	X	X			X	
身長、体重およびBMI	X	X[e]								
健康および軽度腎機能障害の被験者の12誘導ECG[f]	X		X	X						
中等度および重度腎機能障害の被験者の12誘導ECG[g]	X		X	X	X	X			X	
HIV Ag/Abコンボ、ABsAG (B) (B型肝炎)およびC型肝炎検査	X									

【０１６６】

【表９】

（表１続き）

薬物およびアルコールスクリーニング	X	X								
妊娠検査(女性)[h]	X	X							X	
臨床検査評価[i]	X	X							X	
PK血液試料[j]			X	X	X	X	X	X		
尿PK収集[j]			X	X	X	X	X	X		
中等度および重度腎機能障害の被験者に対する外来での採尿指示および日誌配布				X						
中等度および重度腎機能障害の被験者に対する外来での診療所への尿試料持ち込みおよび日誌確認					X	X	X	X		
有害事象記録[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[a] 早期終了（Early Termination)。

[b] 健康および軽度腎機能障害の被験者は、投薬１０時間前から薬剤投与後の１２０時間まで診療所に隔離される。

[c] 中等度および重度腎機能障害の被験者は、投薬１０時間前から薬剤投与後３６時間まで隔離される。これらの被験者は、朝のＰＫ血液試料の採取のために診療所に再来院する（４８、７２、９６および１２０時間）。

[d] バイタルサイン（体温、脈拍数、および血圧）は、投薬前および試験薬投与後１、２、３、４、５、６、８、２４、４８および７２時間に測定される。

[e] 体重のみ。

[f] 投薬前および試験薬投与後３および２４時間に単回１２誘導ＥＣＧが実施される。

[g] 投薬前および試験薬投与後約２、３、４、６、８、２４、４８および７２時間に１２誘導ＥＣＧが実施される。２、３、４、６、８および２４時間は３回行われる。

[h] スクリーニングにおいて、血清妊娠検査が実施される。ほかのすべての時点において、尿妊娠検査が行われる。

[i] 臨床検査試験（血液、生化学および尿検査）薬物投与の前の晩に実施される。

[j] ＰＫ血液試料およびＰＫ尿試料は、以下の薬物動態サンプリングの項に示されるＰＫ評価のスケジュールに従って採取される。

[k] ＩＣＦから報告された有害事象（AE）は、フォローアップの電話までサインオフされる。

【０１６７】

安全性評価には、身体検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、および体温）、１２誘導ＥＣＧ、臨床検査（血液、生化学、および尿検査）、および継続的なＡＥモニタリングが含まれた。体重および身長はスクリーニングで測定された。体重は入院時にも測定され、投与する用量を計算するために使用された。

【０１６８】

検査評価は、表１に計画されたように実行された。担当医または被指名人が各異常値を評価し、臨床的に有意かどうかを判断した。臨床検査評価には、一般的な、生化学：ナトリウム、カリウム、塩化物、グルコース、血中尿素窒素（ＢＵＮ）、クレアチニン、ｅＧＦＲ２、ＣＬＣｒ３、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、ＡＳＴ、ＡＬＴおよびアルブミン；血液：白血球数の差（好中球、リンパ球、単球、好酸球、および好塩基球の絶対値）、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積（ＭＣＶ）、および血小板数；尿検査：色、外観、比重、ｐＨ、白血球、タンパク質、グルコース、ケトン、ビリルビン、血液、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン（顕微鏡検査は、ディップスティックテストが白血球、血液、亜硝酸塩、またはタンパク質が参照範囲外であった場合にのみ実施する）；血清：ＨＩＶ　Ａｇ／Ａｂコンボ、ＨＢｓＡｇおよびＣ型肝炎（ＨＣＶ）；並びに尿中薬物スクリーニング：アルコール、アンフェタミン、バルビツール酸塩、カンナビノイド（ＴＨＣ）、コカイン、オピエート、および（ＰＣＰ）フェンシクリジンが含まれる。表１に明記されるように、女性被験者に対して妊娠検査を実施した。

【０１６９】

表１に示されるように、１２誘導心電図（ＥＣＧ）を実施した。中等度および重度の障

害のある被験者の場合、２、３、４、６、８、および２４時間に撮影された１２誘導心電図が、３回撮影された。３つの別々の１０秒ＥＣＧ記録が、約１分の間隔で収集された。３回の測定値の平均をＥＣＧパラメータの最終測定値として使用した。ＥＣＧが実施される日は、採血がＥＣＧの読み取りに影響を与える可能性があるため、その日に行われる採血の前にＥＣＧがスケジュールされた。

【０１７０】

薬物動態サンプリング

血液試料は、直接静脈穿刺によりＮａヘパリン採血管（Vacutainer）に収集した。ただし、ボランティアの選択肢として、または臨床スタッフにより必要と判断された場合は、血液試料は被験者の前腕静脈に配置された留置カニューレ（フラッシングを必要としないスタイレットカテーテル）から収集した。血液試料は、それぞれ６ｍＬのチューブ１つに収集した。

【０１７１】

完全なスケジュールをここに示す。薬物動態の血液試料は、投薬前、並びに投与後０．５、１、１．５、２、３、４、６、８、１２、１６、２４、３６、４８、７２、９６および１２０時間に被験者から収集した。薬物動態の尿試料は、投薬前、並びに投与後０～６、６～１２、１２～２４、２４～３６、３６～４８、４８～７２、７２～９６、および９６～１２０時間に被験者から収集した。採血時間は、薬剤投与計画に従って算出した。

【０１７２】

採取した血液の総量は、スクリーニング、投薬前および試験終了時に必要な約２２ｍＬを含み、被験者１例あたり１２４ｍＬを超えなかった。

【０１７３】

試験中、薬物投与前にベースラインの尿試料を収集した。投薬後、尿試料は、８回の収集間隔で１２０時間にわたって収集した。各間隔で収集された尿の総量を測定し（重量）、容器２つ（それぞれ約５ｍＬ）に保存した。

【０１７４】

生物分析法

血漿濃度および尿中濃度は、検証済み（validated）の生物分析法に従って測定した。試験製品を投与されたすべての被験者からの試料を分析した。５未満のキャリブラントが予想C_{max}を下回るように見込まれた場合、検証された範囲は切り捨て、新しい検量線範囲が使用前に検証された。

【０１７５】

可能な場合は、各被験者のすべての試料を同じ検量線で分析した。精度管理試料は、分析される試験試料の各バッチを通して分配された。分析範囲の定量上限（ＵＬＱ）を超える薬物濃度の試料は、薬物を含まない適切な生体流体で希釈し、再分析した。この範囲の下限を下回ったものは、定量限界（ＢＬＱ）を下回ったと報告した。

【０１７６】

ＰＫパラメータを表２に示す。定量限界未満（ＢＬＱと表記）は、すべてのＰＫ分析でゼロとして扱った。血漿ＰＫパラメータの評価では、すべて実際のＰＫサンプリング時間を考慮した。

【０１７７】

ＰＫパラメータは、対数線形の消失推定（log-linear terminal phase assumption）を伴う非コンパートメントアプローチを使用して推定した。台形公式を使用して曲線下の面積を推定し、対数線形回帰モデルから推定された決定係数を最大化することによって消失を推定した。体内動態パラメータ（disposition parameters）（ＡＵＣ０－∞、ＡＵＣ０－Ｔ／∞、λＺ、Ｔｈａｌｆ、ＣＬＴＯＴ／ＦおよびＶＤ／Ｆ）は、消失対数線形位相（terminal log-linear phase）を確実に特性化できなかった個々の濃度－時間プロファイルについては推定しなかった。ＰＫ分析は、ＰＨＯＥＮＩＸ（登録商標）ＷＩＮＮＯＮＬＩＮ（登録商標）バージョン８．０（またはそれ以降）を使用して生成した。

【０１７８】
【表１０】
表２．薬物動態パラメータ

PKパラメータ	定義
C_{max}	最高観察血中漿濃度
T_{max}	最高観察血漿中濃度時間：１を超える時点で発生した場合、T_{max}はこの値の最初の時点として定義される
AUC_{0-T}	線形台形法を用いて0からT_{LQC}までの計算された血漿中濃度－時間曲線下累積面積、T_{LQC}は、最後に観察された定量可能な血漿中濃度の時間を表す
$AUC_{0-\infty}$	$AUC_T + C_{LQC}/\lambda_z$として計算される、無限に外挿された血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{LQC}は、T_{LQC}時の測定濃度である
$AUC_{0-T/\infty}$	$AUC_{0-\infty}$に対するAUC_{0-T}の相対的百分率
λ_z	見かけの消失速度定数、対数濃度対時間曲線の末端直線部分の線形回帰によって推定される
T_{half}	消失半減期、$\ln(2)/\lambda_z$として計算される
CL_{TOT}/F	見かけの総血漿クリアランス、カルグルミン酸用量／$AUC_{0-\infty}$として計算される
V_D/F	見かけの分布容積、カルグルミン酸用量／λ_z*$AUC_{0-\infty}$として計算される
Ae(0-t)	尿中排泄量（総カルグルミン酸濃度×尿体積）
fe	尿中に排泄された用量の割合（Ae／カルグルミン酸用量）
CL_r	腎クリアランス (Ae(0-t)/AUC_{0-T})

【０１７９】
記述統計は、個々の時点での血漿濃度およびすべてのＰＫパラメータについて計算した。個々の血漿濃度／時間プロファイルは実際のサンプリング時間を使用して示したのに対し、平均血漿濃度／時間プロファイルは理論的なサンプリング時間を使用して示した。ＰＫ分析セットに含まれる被験者のみがＰＫ分析に含まれた。
【０１８０】
回帰分析
ベースラインでのクレアチニンクリアランスのｅＧＦＲおよびＣｏｃｋｃｒｏｆｔ－Ｇａｕｌｔ推定値は、推定腎機能とＰＫパラメータとの関係を評価するための回帰分析の、腎機能の個別の測定値として使用した。各ＰＫパラメータについて、α＋β×ｅＧＦＲ（またはＣＬＣＲ）＋εの形式の回帰モデルを使用して、ｅＧＦＲおよびクレアチニンクリアランス（ＣＬＣＲ）の障害の影響を評価するために回帰分析を行った。ここで、エラー（ε）は独立しており、平均がゼロおよび分散がσ２の正規分布であると推定される。パラメータβは、関連するＰＫパラメータと、連続変数として扱われたｅＧＦＲ（またはＣＬＣＲ）との間の相関を表す。パラメータβの無効性の両側検定が５％水準で統計的に有意である場合、傾向の傾きがゼロとは異なるという仮説が仮定された。
【０１８１】
分散分析
前の項で説明した回帰分析に基づき、ＰＫパラメータと推定腎機能（ｅＧＦＲまたはＣＬＣＲ）との間の回帰分析の傾向の傾きが有意であることがわかった場合（ｐ＜０．０５）、分散分析（ＡＮＯＶＡ）を実行し、腎機能グループ間のＰＫパラメータの違いを評価した。
【０１８２】
腎機能（正常、軽度、中等度、重度）は、ＡＮＯＶＡモデルにおいて固定効果として入力した。腎機能グループのペアワイズ比較は、多重比較（２つより多い腎機能グループの場合）のための調整のＴｕｋｅｙ－Ｋｒａｍｅｒの手順を使用して生成し、統計的有意性

は両側５％水準で評価した。対応する９０％信頼区間（適用可能な場合はＴｕｋｅｙ－Ｋｒａｍｅｒの手順を使用して調整）を使用した、（比較する各腎機能グループの）幾何学的ＬＳ平均の比率を計算した。グループ間の分散の不均一性が仮定された。

【０１８３】

まず、軽度および中等度の腎機能障害の被験者を登録した。サンプルを分析し、ＰＫを実施した。その後、グループ４（重度の腎機能障害）を登録した。安全性および軽度および中等度の腎機能障害の被験者のＰＫの結果に基づいて、必要に応じて用量を低用量に調整することができる。グループ４でより低い用量が必要とされた場合、正常な腎機能を有する被験者の２つのグループ（グループ１ａおよび１ｂ）を登録することができる。正常な腎機能の１つめのグループは、軽度および中等度の腎機能障害の被験者のプールに対応し、これらの被験者と同じ用量を受け、正常な腎機能の被験者の２つめのグループは、重度の腎機能障害の被験者のプールに対応し、これらの被験者と同じ用量を受けた。グループ４に対し用量を調整する必要がない場合は、正常な腎機能を有する被験者８例の１グループのみを登録し、軽度、中等度、重度の腎機能障害の被験者のプールと一致させた。

【０１８４】

血漿ＰＫの結果を図９～図１３に示す。尿ＰＫの結果を図１４～図１５に示す。これらのＰＫの結果に基づき、腎不全による調整用量は次のように計算した。

<u>高アンモニア血症の急性期治療の場合：</u>

・軽度腎機能障害：用量調整は必要なし；

・中等度腎機能障害：５０ｍｇ／ｋｇ／日～１２５ｍｇ／ｋｇ／日の１日の用量を２～４分割して投与する；

・重度腎機能障害：１５ｍｇ／ｋｇ／日～６０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与する；

・末期腎疾患：１５ｍｇ／ｋｇ／日～６０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与する。

<u>高アンモニア血症の慢性治療の場合：</u>

・軽度腎機能障害：用量調整は必要なし；

・中等度の腎機能障害：５ｍｇ／ｋｇ／日～５０ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与する；

・重度腎機能障害：２ｍｇ／ｋｇ／日～２５ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与する；

・末期腎疾患：２ｍｇ／ｋｇ／日～２５ｍｇ／ｋｇ／日の１日用量を２～４分割して投与する。

【０１８５】

実施例１２－健康な被験者における単一の漸増用量および異なる注入時間で投与されたＣａｒｂａｇｌｕの新規ＩＶ製剤の第１相安全性およびＰＫ試験、並びにすでに市販されている参照経口製剤（ＣＡＲＩＶ－Ａ－００１）の絶対的バイオアベイラビリティの決定

この試験は、健康な男性または女性のボランティアにおいて、１つの場所で実施し、ＣａｒｂａｇｌｕのＩＶ製剤の安全性およびＰＫプロファイルを評価し、並びにＣａｒｂａｇｌｕの現在市販されている経口製剤の絶対的バイオアベイラビリティを決定した。

【０１８６】

この試験は３つのパートを含んだ。パートＡは、２０分間の注入時間をかけてＩＶ経路で投与した場合の最大許容負荷投与量を決定し、およびＣＧＡのＰＫプロファイルを明らかにすることを目的とした。パートＢは、ＣＧＡのバイオアベイラビリティを経口投与経路とＩＶ投与経路とで比較することを目的とした。パートＣは、見込みのある定常状態の治療濃度を確立するために、ＩＶ投与経路の安全性を決定し、最大２４時間の注入期間にわたる曝露を決定することを目的とした。

【０１８７】

血漿および尿中のＣＧＡの濃度は、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析を含む、完全に検証された方法を使用して分析した。ＰＫデータは、非コンパートメントモデルに基づいて分析した。

異なる注入期間で異なる用量を投与した後のＰＫ曝露の濃度を推定するために、ＩＶ製剤のＰＫ特性の評価のためにモデルベースのアプローチを実装した。モデルの結果は、用量漸増プロセスを通じて意思決定をサポートするための理論的根拠を提供した。ＰＫパラメータはＳＡＳ（バージョン９．３）を使用して決定され、ＰＫデータのモデリングはＮＯＮＭＥＭ（バージョン７．３、ＩＣＯＮ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ）を使用して実行した。

【０１８８】

パートＡ：健康な男性および女性の被験者を対象とした、単一施設（Ｍｏｎｏ-Ｃｅｎｔｒｅ）、無作為化、逐次グループ、二重盲検、プラセボ対照試験

パートＡは、８例の３つの逐次グループで実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、男性１２例および女性１２例の被験者を含む合計２４例に対して行われ、そのうち２３例は白人、１例は黒人であった。各コホートには、２つの性別のそれぞれについて、最小３例から最大５例の被験者が含まれた。年齢は２０～４４歳（平均±ＳＤ＝２９．２±６．０）、身長は１５４～１８５ｃｍ（平均±ＳＤ＝１７１．７±９．５）、体重は５２．４～８７．６ｋｇ（平均±ＳＤ＝６８．０±９．１）、ボディマス指数（ＢＭＩ）は１９．９～２８．８ｋｇ／ｍ^2（平均±ＳＤ＝２３．０±２．１）の範囲であった。

【０１８９】

２０分間にわたるＣＧＡの３つの負荷用量、３．５ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、および７．５ｍｇ／ｋｇをＩＶ投与によって試験した。これらの３つの用量のそれぞれについて、被験者６例にＣＧＡを投与し、２例にプラセボを投与した。

【０１９０】

ＣＧＡの血漿中濃度は、投与開始前の試料を含む１８の時点で測定し、その後、ＩＶ注入の開始後１０分から４８時間の間に測定した。

【０１９１】

ＣａｒｂａｇｌｕのＰＫ分析は、標準的な非コンパートメントアプローチを使用して実施した。

【０１９２】

双指数関数的減衰が観察され、消失半減期値はすべての用量ですべての被験者において適切に決定された。外挿されたＡＵＣは常に１５％未満（各コホートで平均７．８％未満）であることがわかり、収集されたデータがＣａｒｂａｇｌｕのＰＫの特性評価に適切であることを示す。変動係数（ＣＶ）％で表されるＰＫパラメータの個人間変動は中程度であった（C_{max}では５．６～２４．４％、ＡＵＣでは１０．１～１６．６％）。用量グループ間の半減期値の比較では、用量に関連した変化は見られなかった。平均半減期値は２２時間であった（各コホートにおいて２０．６～２４．８時間）。全身クリアランスは、試験用量範囲を通して一定である：各コホートにおける平均値は０．３２Ｌ・ｈ／ｋｇである。観察された長い半減期から、大きな分布の容積を分布容積（Ｖｄ）として推定した（各コホートで平均９．３～１１．２Ｌ／ｋｇ）；一方、より低いV_{ss}を計算した（平均２．２１～２．３９Ｌ／ｋｇ）。

【０１９３】

３つの用量水準でのＣａｒｂａｇｌｕ曝露の比較は、用量の増加に伴い血漿濃度が増加することを示した。AUC_{inf}、AUC_{last}、およびC_{max}は、線形またはパワーモデル手法のいずれかを用いて、３．５ｍｇ／ｋｇ～７．５ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で線形に増加することが示された。３．５ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、および７．５ｍｇ／ｋｇでのAUC_{inf}、AUC_{last}、およびC_{max}の平均値（ＣＶ％）を表１０にまとめた。

【０１９４】

【表１１】

表１０．用量別のＰＫパラメータの記述統計

PKパラメータ／用量	3.5 mg/kg	5.0 mg/kg	7.5 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	平均 ＝11417 標準誤差 ＝260 中央値 ＝11350 範 囲 ＝ 10700-12300	平均 ＝15003 標準誤差 ＝1495 中央値 ＝15550 範囲 ＝8420-19100	平均 ＝22917 標準誤差 ＝1316 中央値 ＝23250 範 囲 ＝ 18200-26500
$AUC_{last\text{-}timepoint}$ (μg•h/L)	平均= 10159 標準誤差 ＝401 中央値 ＝10,113 範囲 ＝8988-11488	平均 ＝15268 標準誤差 ＝1098 中央値 ＝15622 範 囲 ＝ 11459-19307	平均 ＝22638 標準誤差 ＝1283 中央値 ＝22069 範 囲 ＝ 19566-27818
AUC_{24h} (μg•h/L)	平均 ＝9846 標準誤差 ＝312 中央値 ＝9687 範囲 ＝8988-11007	平均 ＝14755 標準誤差 ＝1131 中央値 ＝14917 範 囲 ＝ 11056-19307	平均 ＝21650 標準誤差 ＝1216 中央値 ＝20744 範 囲 ＝ 19209-26910
AUC_{inf} (μg•h/L)	平均 ＝11030 標準誤差 ＝454 中央値 ＝10943 範囲 ＝9742-12540	平均 ＝16132 標準誤差 ＝1091 中央値 ＝16646 範 囲 ＝ 12284-19951	平均 ＝23897 標準誤差 ＝1296 中央値 ＝23226 範 囲 ＝ 20168-29127
$T_{½}$ (h)	平均 ＝20.6 標準誤差 ＝4.6 中央値 ＝21.1 範囲 ＝6.6-36.1	平均 ＝21.6 標準誤差 ＝2.3 中央値 ＝21.4 範囲 ＝12.8-29.3	平均 ＝24.8 標準誤差 ＝3.4 中央値 ＝25.5 範囲 ＝15.3-35.4
クリアランス (Cl) (L/h/kg)	平均 ＝0.32 標準誤差 ＝0.01 中央値 ＝0.32 範囲 ＝0.28-0.36	平均 ＝0.32 標準誤差 ＝0.02 中央値 ＝0.30 範囲 ＝0.25-0.41	平均 ＝0.32 標準誤差 ＝0.02 中央値 ＝0.32 範囲 ＝0.26-0.37
腎クリアランス (RCl) (L/h/kg)	平均 ＝0.26 標準誤差 ＝0.02 中央値 ＝0.25 範囲 ＝0.20-0.30	平均 ＝0.23 標準誤差 ＝0.02 中央値 ＝0.22 範囲 ＝0.19-0.31	平均 ＝0.26 標準誤差 ＝0.02 中央値 ＝0.25 範囲 ＝0.21-0.32
分布容積 (V_d) (L/kg)	平均 ＝9.28 標準誤差 ＝1.92 中央値 ＝8.75 範囲 ＝3.26-15.47	平均 ＝9.94 標準誤差 ＝1.21 中央値 ＝10.21 範囲 ＝4.62-12.75	平均 ＝11.23 標準誤差 ＝1.55 中央値 ＝10.79 範囲 ＝7.02-17.54

【０１９５】

尿中排泄データの解析は、尿中に排泄された用量の百分率が、評価された用量にわたって約７５％で安定したままであることを示した。腎クリアランスもまた、約０．２５Ｌ×ｈ／ｋｇの値および２２％を超えない個人間変動（ＣＶ％）で、用量を超えて安定したままである。

【０１９６】

３グループの全体的な解析では、ＩＶ投与後に特定された分布容積の中央値は１０．２Ｌ／ｋｇであることが示された。総クリアランスの中央値は０．３５４Ｌ／分（０．２４１～０．５０２Ｌ／分）であり、用量の７５％（５９～８６％）が親化合物として２４時間にわたって尿中に排泄される。腎クリアランスの中央値は２６５ｍＬ／分（１８３～４６７ｍＬ／分）であり、個人間変動（ＣＶ％）は１７％である（図１６）。

【０１９７】

結論として、２０分にわたるＩＶ投与後、健康なボランティアにおいて最大２６，５００ｎｇ／ｍＬの濃度が観察され、ＩＶ投与後の動態の直線性が示され、親化合物の主な排

泄経路は腎クリアランスによるものであることが示された。

【０１９８】

ＩＶ試験のパートＡの結果は、特に、製品が腎臓によって広く除去され、経口経路で到達した濃度よりも高濃度であっても用量の全範囲を通してクリアランスが一定のままであり、線形動態を示す、という所見は、製品のＰＫの定義に関連しているため、経口製品の調査書類（dossier）に含まれた。さらに、分布容積は適切に決定された。

【０１９９】

パートＢ：健康な男性および女性被験者を対象とした単一施設、無作為化、２期、２シーケンス、クロスオーバー試験

パートＢは、無作為化、二重盲検、クロスオーバー、２順序（two-sequence）試験であった。これは健康な男性および女性被験者１２例で実施した。

【０２００】

少なくとも２週間の休薬期間（washout）で区切られた２つの処置期間において、被験者は、絶食状態で試験薬の単回投与を、２時間にわたるＲｅｃ０／０４９１のＩＶ負荷用量注入（６ｍｇ／ｋｇ／ｈから開始して、次に４．０ｍｇ／ｋｇ／ｈに減らす）、またはＣａｒｂａｇｌｕ（登録商標）の経口錠剤の投与（１００ｍｇ／ｋｇ）のいずれかとして受けた。

【０２０１】

ＰＫ測定用の血液試料は、ＩＶ投与では１９の時点で、経口投与では１７の時点で収集した。これには、試験薬の摂取前の試料、ＩＶ注入の開始後２０分から７２時間の範囲の期間、および経口摂取後３０分から７２時間の範囲の期間が含まれた。尿はまた、ＰＫ測定のために、試験薬の投与時間に対して以下の間隔：０～６、６～１２、１２～２４、２４～３６および３６～４８時間で収集した。

【０２０２】

健康な被験者２５例、男性１３例および女性１２例の被験者を無作為化した。ＡＥ（ＳＡＥを含む）により３例、投与中の技術的問題から治験責任医師の決定により１例、および試験の中断（２つのＡＥが新しい事象（「新しい事実（fait nouveau）」）として評価された後、さらなる調査のために試験は中断された）により数ヶ月待つことができないとして、第１期間が終了した後にインフォームドコンセントを撤回した９例の、１３例の被験者が試験から離脱した。健康な被験者１２例（女性７例および男性５例）が２つの試験期間を完了し、８例が白人、２例が黒人、２例がアジア人であった。年齢は２４～４４歳（平均±ＳＤ＝３２．８±６．５）、身長は１５７～１８４ｃｍ（平均±ＳＤ＝１７１．７±９．０）、体重は５８．２～８４．１ｋｇ（平均±ＳＤ＝６９．２±８．４）、ボディマス指数（ＢＭＩ）は１９．０～２８．３ｋｇ／m^2（平均±ＳＤ＝２３．５±２．６）の範囲であった。

【０２０３】

標準的な非コンパートメント手法を使用して定量可能な血漿濃度を示すすべての被験者に対して、ＣａｒｂａｇｌｕのＰＫ解析を実施した。

【０２０４】

双指数関数的減衰が観察され、消失半減期値はすべての用量ですべての被験者において適切に決定された。平均外挿ＡＵＣは常に１０％未満であることがわかり、収集されたデータが経口およびＩＶ投与後のＣａｒｂａｇｌｕのＰＫの特性評価に適切であることを示した。ＣＶ％で表されるＰＫパラメータの個人間変動は、ＩＶ製剤と経口製剤とで類似していた。製剤間の半減期値の比較は、経口製剤の半減期がＩＶ製剤の半減期よりわずかに短いことを示した。未変換、および用量正規化されたC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、半減期（ＨＬ）、およびクリアランス（ＣＬ）の値に関する記述統計を表１１に示す。

【０２０５】

【表１２】

表１１．C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、半減期、およびＣＬに関する記述統計

未変換パラメータ値

処置	用量 (mg/kg)	N	変数	平均	標準誤差	標準偏差	中央値	最小	最大
IV	8	10	AUCinf	24500.69	1613.30	5101.71	23713.71	16949.96	35564.90
			aucL	22856.89	1649.30	5215.55	21961.07	15713.03	34579.31
			Cmax	8613.00	558.17	1765.08	8765.00	5400.00	11700.00
			HL	30.64	2.72	8.60	28.81	22.85	52.95
			CL	0.339	0.021	0.068	0.338	0.225	0.472
	12	2	AUCinf	53814.72	8813.31	12463.90	53814.72	45001.41	62628.03
			aucL	52149.22	8868.18	12541.51	52149.22	43281.03	61017.40
			Cmax	21450.00	2050.00	2899.14	21450.00	19400.00	23500.00
			HL	34.91	7.68	10.86	34.91	27.23	42.59
			CL	0.229	0.038	0.053	0.229	0.192	0.267
経口	100	12	AUCinf	31425.49	2149.57	7446.34	30211.28	21852.27	45696.37
			aucL	29807.38	2144.60	7429.11	29088.84	20030.59	44250.17
			Cmax	3284.17	321.07	1112.23	2940.00	1950.00	5620.00
			HL	24.60	1.57	5.42	23.71	17.56	35.31
			CLF	3.335	0.209	0.723	3.311	2.188	4.576

用量正規化パラメータ値

変数	平均	標準誤差	標準偏差	中央値	最小	最大
参照AUCinf	3299.58	247.85	858.59	3162.4	2118.74	5219
試験AUCinf	314.25	21.5	74.46	302.11	218.52	456.96
参照AUClast	3105.22	255.41	884.77	2840.05	1964.13	5084.78
試験AUClast	298.07	21.45	74.29	290.89	200.31	442.5
参照Cmax	1195.1	100.71	348.86	1148.13	675	1958.33
試験Cmax	32.84	3.21	11.12	29.4	19.5	56.2
参照半減期	31.35	2.48	8.6	28.81	22.85	52.95
試験半減期	24.6	1.56	5.42	23.71	17.56	35.31
参照CL	0.038	0.003	0.012	0.04	0.016	0.059
試験CL	0.033	0.002	0.007	0.033	0.022	0.046

【０２０６】

２製剤を投与された被験者１２例におけるＩＶ製剤に対する経口製剤の、用量正規化AUC_{inf}パラメータ値を比較することにより評価された、平均絶対的バイオアベイラビリティは、Ｆ＝９．８７％（±２．３８）であった。この値は、経口投与およびＩＶ投与後に尿中に排泄された用量の％間の比率と一致する（表１２）。

【０２０７】

【表１３】

表１２：個々のバイオアベイラビリティの算術平均および幾何平均を使用して算出されたＩＶ製剤に対する経口製剤の推定絶対的バイオアベイラビリティ

	平均	SD	幾何平均	幾何標準偏差
F%	9.87	2.38	9.57	2.68

【０２０８】

C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、および半減期の試験（経口データ）および参照（ＩＶデータ）間の比率の幾何平均の９０％信頼限界を、経口製剤およびＩＶ製剤の両方を投与された１２例の被験者について計算した。９０％信頼限界は、同等基準を表す０．８および１．２５の参照限界と比較した。解析の結果は、２時間にわたるＩＶ注入による４ｍｇ／ｋｇ／ｈまたは６ｍｇ／ｋｇ／ｈの負荷用量およびＣａｒｂａｇｌｕ（登録商標）の１００ｍｇ／ｋｇの経口錠剤の投与が、Ｃａｒｂａｇｌｕ（登録商標）の同等ではない暴露濃度をもたらしたことを示した。絶対的バイオアベイラビリティの９０％信頼区間（ＣＩ）は８．３０～１１．０３％であった。ＰＫの直線性は、この治験のパートＡにおいて

２６．５μｇ／ｍＬまで示された。

【０２０９】

治療および用量による名目時間（ｎｏｍｉｎａｌ ｔｉｍｅ）に対する平均Ｃａｒｂａｇｌｕ血漿濃度（±ＳＤ）を対数線形スケールで図１７に示す。

【０２１０】

尿中排泄データの解析は、ＩＶ投与後に尿中に排泄された用量の割合が、試験のパートＡで得られた結果と一致して８２％であるのに対し、経口投与後は７．５％であり、これは約１０％の経口バイオアベイラビリティを考慮に入れたＩＶデータと合致することを示唆した。約０．３０Ｌ×ｈ／ｋｇのＩＶ投与後の腎クリアランス値も、試験のパートＡで見出された値と一致した。

【０２１１】

Ｆ＝９．８７％のバイオアベイラビリティ値で補正された経口投与後の総クリアランスは０．３５（Ｌ／ｈｒ／Ｋｇ）であった。この値は、ＩＶ投与後に推定された総クリアランスの０．３１（Ｌ／ｈｒ／Ｋｇ）と一致する。経口およびＩＶ投与後の腎クリアランスお互いに一致しており、投与経路の影響を受けないことを示している。

【０２１２】

パートＣ：健康な男性および女性被験者を対象とした単一施設、無作為化、逐次グループ、二重盲検、プラセボ対照試験

パートＣは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。それぞれ８例の健康な男性または女性被験者からなる５つの逐次コホートにおいて、合計４０例の被験者に対して実施した。５コホートのそれぞれについて、６被験者にＣＧＡを投与し、２被験者にプラセボを投与した。試験薬は、最初に負荷用量として、次に維持用量として、ＩＶ投与した。投与レジメンは、パートＡおよびＰＫモデリングの両方の結果に基づいて決定した。これには、パートＡの結果に基づいて開始負荷用量を決定すること、および経口投与後にＨＶですでに観察された最高ＡＵＣである３０．７μｇ×ｈ／ｍＬを超えないように維持用量を決定することが含まれた。投与される最大用量は、ラットで実施された非臨床安全性試験ですでに観察された曝露を超えないように設定され、この曝露は、５２μｇ／ｍＬのC_{max}値および２５８μｇ・ｈ／ｍＬのＡＵＣ値に対応する。

【０２１３】

最初の３コホートでは、試験薬の３つの漸増用量を、それぞれ２．０、３．０、および３．６ｍｇ／ｋｇの負荷用量として２０分間ＩＶ投与し、続いて２．５、３．７５、および４．５ｍｇ／ｋｇ／ｈの維持用量を、０．３時間および４０分の時間にわたってＩＶ注入によって与えた。第４コホートでは、忍容性が高いと判断されたＣＧＡのＩＶ製剤の用量を、２０分にわたるＩＶ注入による負荷用量として投与し、続いて最大１２時間のＩＶ注入による維持用量を投与した。第５コホートは、維持用量が投与された期間（最大２４時間）を除いて、第４コホートと同じ用量および同じ条件下で試験薬を投与された。

【０２１４】

ＰＫ測定用の血液試料は、最初の３コホートでは１８の時点で、第４および第５コホートでは２０の時点で収集した。これらには、試験薬の投与前の試料、およびＩＶ注入の開始後２０分から４８時間までの期間が含まれていた。尿はまた、ＰＫ測定のために、ＩＶ注入の開始時間に対して以下の間隔：０～６、６～１２、１２～２４、２４～３６、および３６～４８時間で収集した。

【０２１５】

健康な被験者４０例（男性２９例および女性１１例の被験者）を無作為化した。すべての被験者が試験を完了した。３２例の被験者は白人、４例は黒人、４例は他の民族に分類された。年齢は２０～４４歳（平均±ＳＤ＝３０．０±６．９）、身長は１６０～１９３ｃｍ（平均±ＳＤ＝１７３．１±８．０）、体重は４８．２～９０．３ｋｇ（平均±ＳＤ＝７０．９±１０．０）、ボディマス指数（ＢＭＩ）は１８．８～２８．６kg/m^2（平均±ＳＤ＝２３．７±２．９）の範囲であった。

【０２１６】

ＣａｒｂａｇｌｕのＰＫ分析は、標準的な非コンパートメント手法を使用して定量可能な濃度を示すすべての測定値に対して実施した。

【０２１７】

双指数関数的減衰が観察され、消失半減期値はすべての用量ですべての被験者において適切に決定された。各グループの平均外挿ＡＵＣは常に８％未満であることがわかり、収集されたデータがＣａｒｂａｇｌｕのＰＫの特性評価に適切であることを示した。ＣＶ％で表されるＰＫパラメータの個人間変動は、試験のパートＡで見出された値と一致した。

【０２１８】

処置グループ間でのクリアランス、分布容積（Ｖｄ）、および半減期の値の比較は、ＣａｒｂａｇｌｕのＰＫが、使用された用量および投与レジメンに関係なく安定したままであることを示した。５つの処置グループの全身クリアランス、Ｖｄ、および半減期の平均は、それぞれ０．３２０Ｌ／ｈ／Ｋｇ、１３．０４２Ｌ／Ｋｇ、および２８．４４８ｈであった（表１３）。

【０２１９】

【表１４】

表１３－５つの処置グループにおけるクリアランス、Ｖｄおよび半減期に関する記述統計

変数	N	平均	標準誤差	標準偏差	中央値	最小	最大
Cl (L/hr/Kg)	27	0.320	0.013	0.065	0.316	0.192	0.438
Vd (L/Kg)	27	13.042	0.672	3.493	12.802	3.897	19.689
半減期 (hr)	27	28.448	1.247	6.478	28.533	13.598	39.987

【０２２０】

処置グループ間の腎クリアランスおよび排泄された用量の％の値の比較は、Ｃａｒｂａｇｌｕの尿中排泄が、使用される用量および投与レジメンに関係なく安定していることを示した。５つの処置グループにおける腎クリアランスおよび排泄された用量の％の平均は、それぞれ０．２９０Ｌ×ｈ／ｋｇおよび８４．４７８％であった（表１４）。

【０２２１】

【表１５】

表１４－５つの処置グループにおける腎クリアランスおよび排泄された用量の％に関する記述統計

変数	N	平均	標準誤差	標準偏差	中央値	最小	最大
腎クリアランス (L/hr/Kg)	27	0.290	0.016	0.082	0.299	0.116	0.510
Ae (%)	27	84.478	3.049	15.842	86.924	38.756	111.412

【０２２２】

グループ１，２および３における３つの用量水準でのＣａｒｂａｇｌｕ曝露の比較は、用量の増加に伴い血漿濃度が比例的に増加することを示した。AUC_{inf}、AUC_{last}、およびC_{max}は、線形またはパワーモデル手法のいずれかを用いて、４時間にわたって注入された総投与量（１１．１５ｍｇ／ｋｇ～２０．０７ｍｇ／ｋｇ）に比例して増加した。

【０２２３】

定常状態の評価の結果は、最初に到達したＣａｒｂａｇｌｕ曝露（グループ１、２、および３では２時間、グループ４および５では４時間）は、この治験で評価された用量および注入期間で、グループ１～３では４時間、グループ４では１２時間、グループ５では２４時間維持できることを示した。

【０２２４】

グループ１、２、３、並びに４および５の名目時間に対する平均Ｃａｒｂａｇｌｕ血漿濃度（±ＳＤ）を、０～４８時間の範囲での対数線形スケールで図１８に報告する。

【０２２５】

本発明の好ましい実施形態を本明細書に示し、記載してきたが、そのような実施形態が単なる例示としてのみ提供するものであることは当業者には明らかであろう。当業者であれば、本発明から逸脱することなく、数多くの変形、変更、及び置換を行うことができる。本明細書に記載する本発明の実施形態の様々な代替物が、本発明の実施において採用し得ることは理解すべきである。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義し、それにより、これらの特許請求の範囲内の方法及び構造ならびにそれらの均等物をカバーすることを意図するものである。

【図面】

【図１】

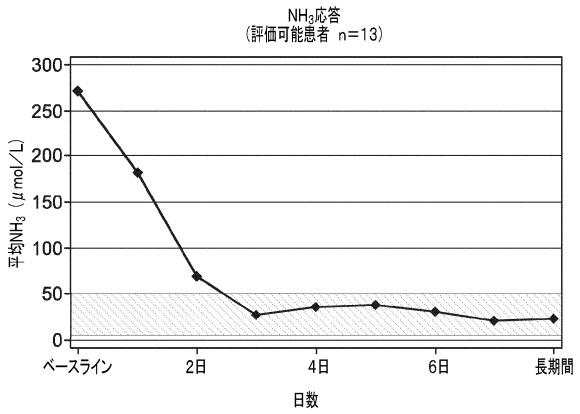


FIG. 1

【図２】

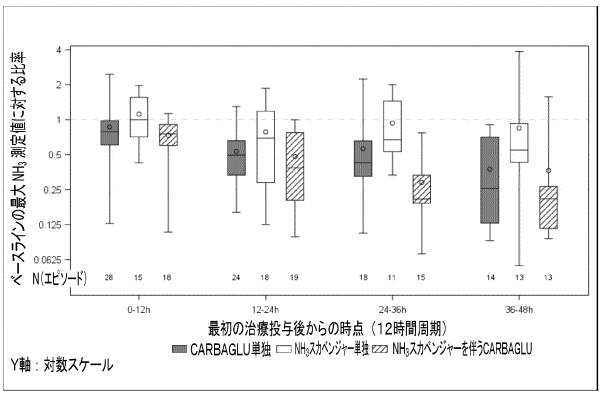


FIG. 2

【図３Ａ】

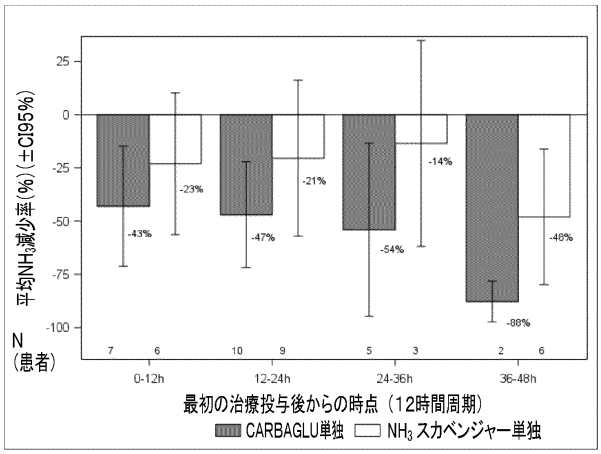


FIG. 3A

【図３Ｂ】

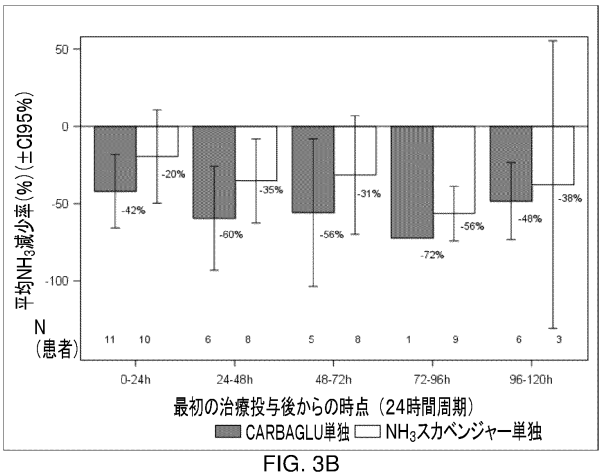


FIG. 3B

【図４Ａ】

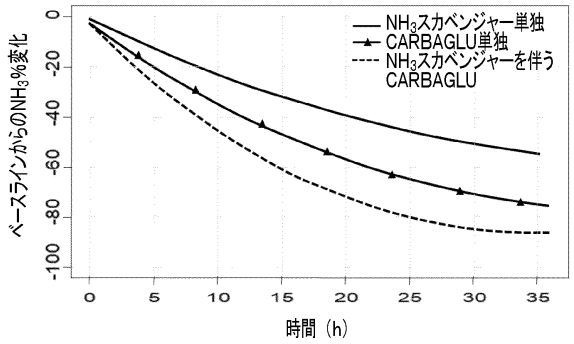


FIG. 4A

【図４Ｂ】

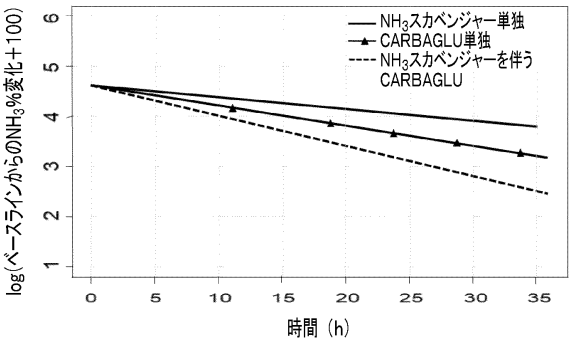


FIG. 4B

【図５Ａ】

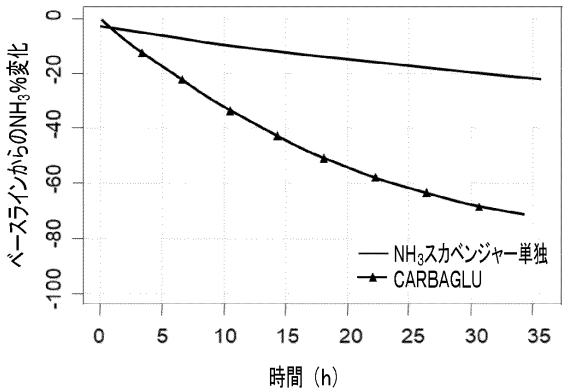


FIG. 5A

【図５Ｂ】

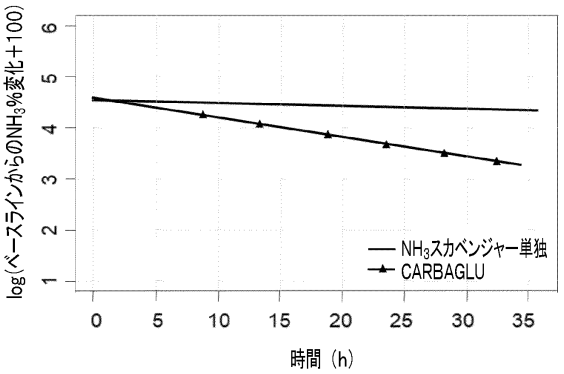


FIG. 5B

【図６】

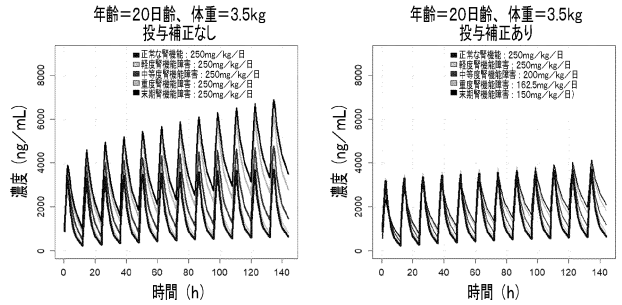


FIG. 6

【図７】

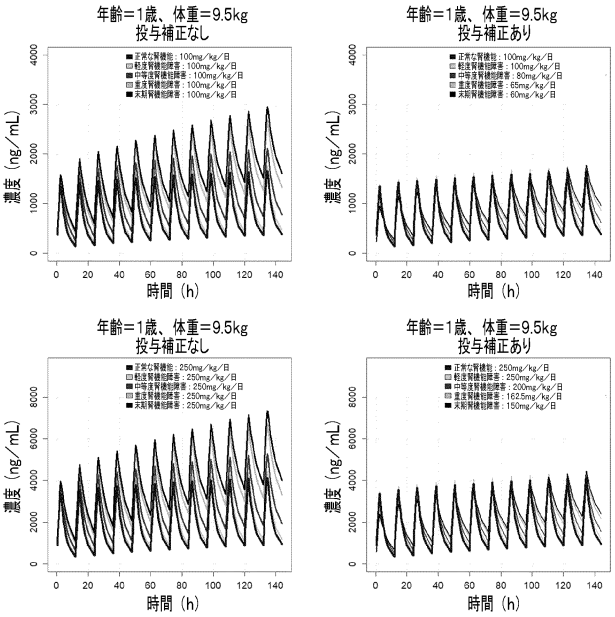


FIG. 7

【図８】

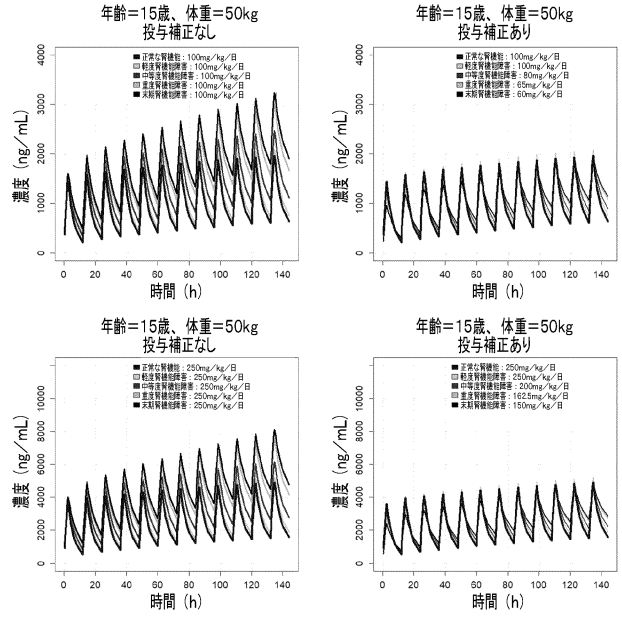


FIG. 8

【図９】

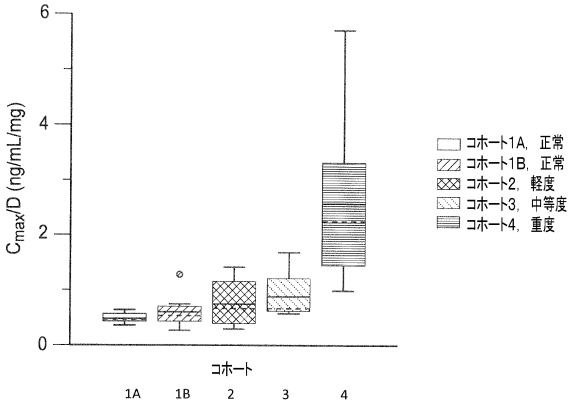


FIG. 9

【図１０】

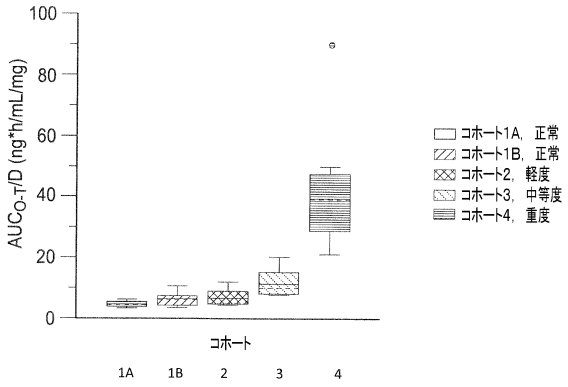


FIG. 10

【図１１】

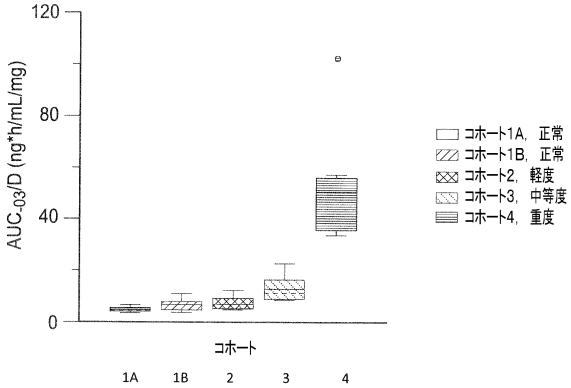


FIG. 11

【図１２】

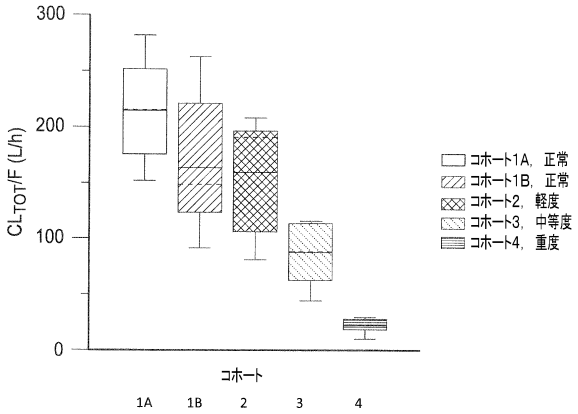


FIG. 12

【図１３Ａ】

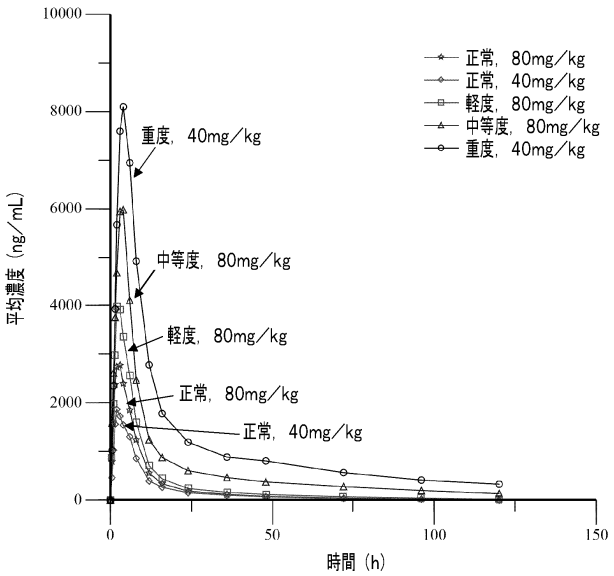


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

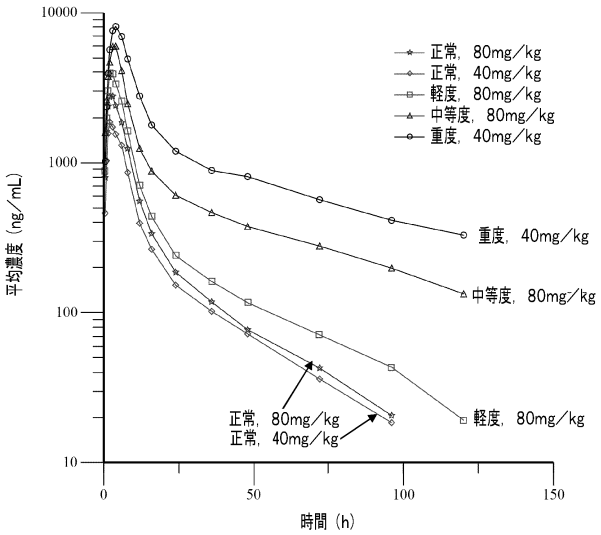


FIG. 13B

【図１４】

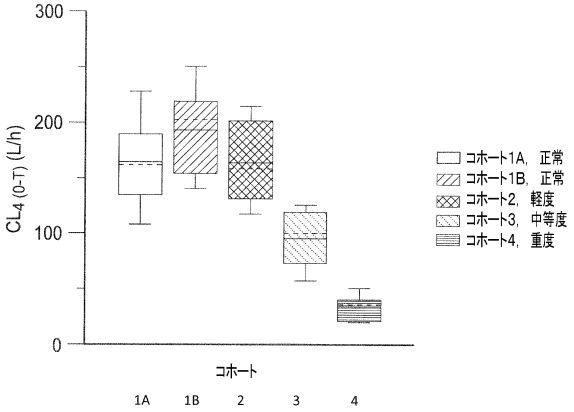


FIG. 14

【図１５】

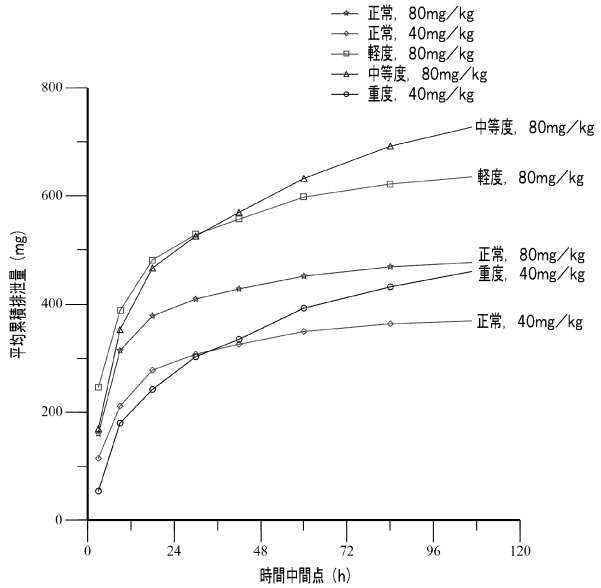


FIG. 15

【図１６Ａ】

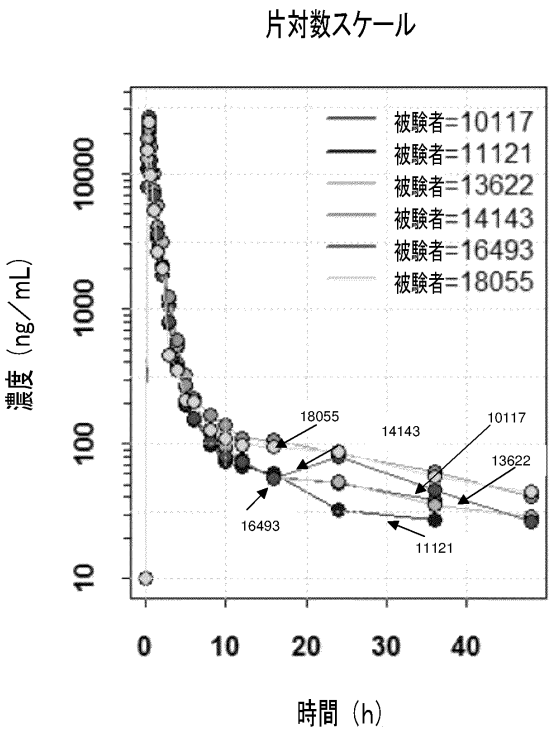


FIG. 16A

【図１６Ｂ】

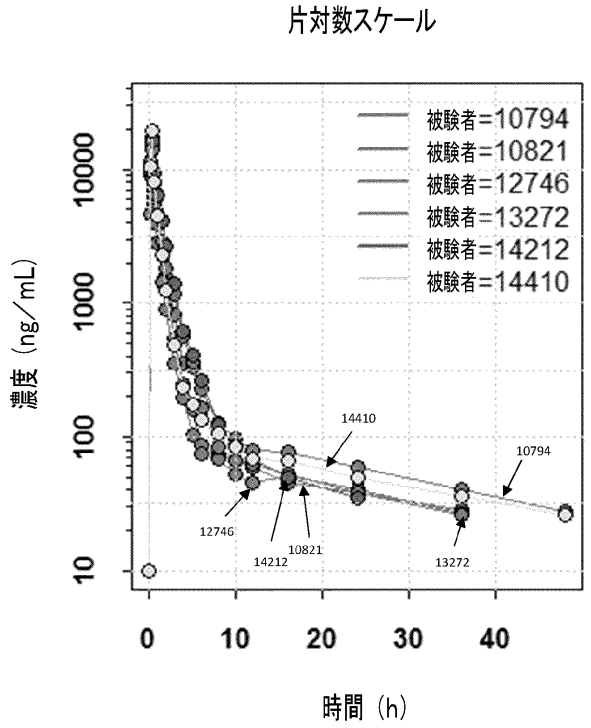


FIG. 16B

【図１６Ｃ】

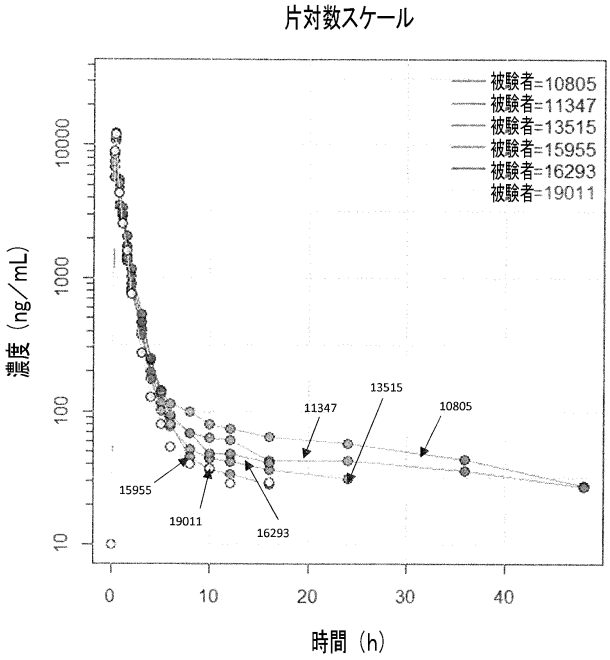


Fig. 16C

【図１７Ａ】

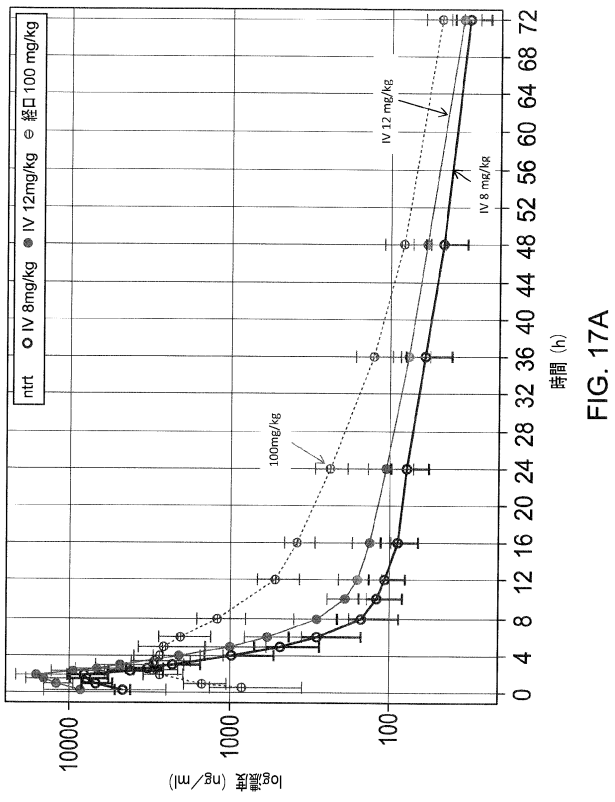


FIG. 17A

【図１７Ｂ】

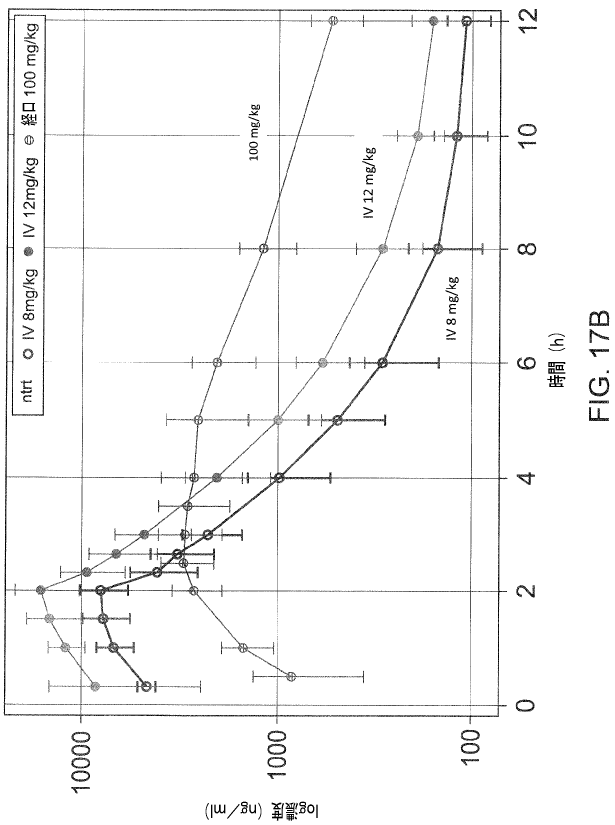


FIG. 17B

【図１８Ａ】

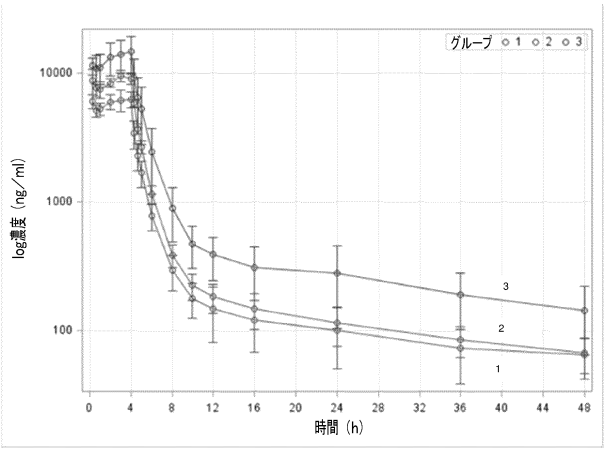


FIG. 18A

【図１８Ｂ】

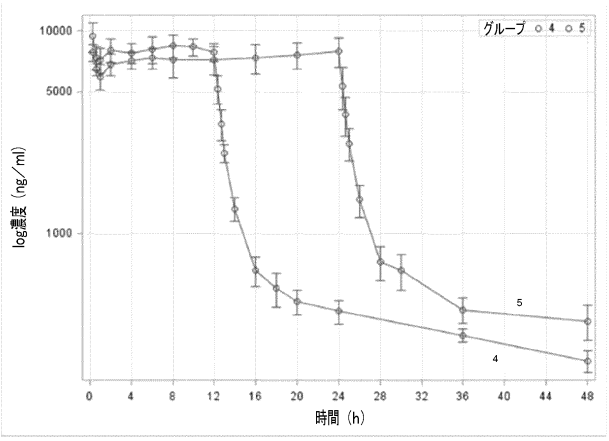


FIG. 18B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/064232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/198 A61P3/12 A61P13/12
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ABACAN M ET AL: "Use of carglumic acid in the treatment of hyperammonaemia during metabolic decompensation of patients with propionic acidaemia", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 109, no. 4, 6 June 2013 (2013-06-06), pages 397-401, XP028682441, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2013.05.018 ----- -/--	1-20

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 August 2020	13/08/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Young, Astrid

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/064232

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JOHANNES HÄBERLE: "Role of carglumic acid in the treatment of acute hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency", THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT, 1 August 2011 (2011-08-01), page 327, XP055719888, DOI: 10.2147/TCRM.S12703 page 328, right-hand column, paragraph 4 - paragraph 8 page 331, left-hand column, paragraph 2	1-20
Y	MULTIPLE: "Oral Presentations", JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE., vol. 41, no. S1, 20 August 2018 (2018-08-20), pages 37-219, XP055552028, NL ISSN: 0141-8955, DOI: 10.1007/s10545-018-0233-9 P-195; page S127	1-20
Y	"Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V", NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, SPRINGER, DE, vol. 387, no. Suppl 1, 1 February 2014 (2014-02-01), pages 1-113, XP037120270, ISSN: 0028-1298, DOI: 10.1007/S00210-014-0960-X [retrieved on 2014-03-02] Abstract 014; page S6	1-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

フランス ３１６６０ ビュゼ シュル タルヌ レジドンス パルムーラ ４１

Ｆターム（参考） 4C206 AA01 AA02 FA53 MA01 MA04 MA41 MA72 NA05 ZA75 ZC21
ZC37 ZC51