



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년09월05일  
(11) 등록번호 10-2019000  
(24) 등록일자 2019년08월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 33/84 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)  
A61K 31/235 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
G01N 33/49 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
G01N 33/84 (2013.01)  
A61K 31/216 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7020761(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2012년03월09일  
심사청구일자 2018년07월18일  
(85) 번역문제출일자 2018년07월18일  
(65) 공개번호 10-2018-0085823  
(43) 공개일자 2018년07월27일  
(62) 원출원 특허 10-2014-7011146  
원출원일자(국제) 2012년03월09일  
심사청구일자 2017년02월16일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/028620  
(87) 국제공개번호 WO 2013/048558  
국제공개일자 2013년04월04일  
(30) 우선권주장  
61/542,100 2011년09월30일 미국(US)  
61/564,668 2011년11월29일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20100008859 A1  
Mol Genet Metab. 2011.08., Vol. 103, pp  
323-329.  
US06219567 B1
- (73) 특허권자  
호라이즌 제라퓨틱스, 엘엘씨.  
미국 일리노이 60045 레이크 포레스트 사우스 손  
더스 로드 150  
(72) 발명자  
샤르슈미트, 브루스  
미국 94127 캘리포니아주 샌 프란시스코 세인트  
프란시스 볼러바드 45  
모크타라니, 마수드  
미국 94598 캘리포니아주 월넛 크릭 캐슬 록 로드  
725  
(74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 13 항

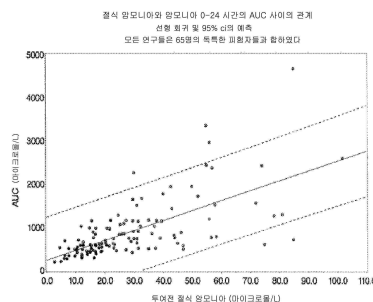
심사관 : 차명훈

(54) 발명의 명칭 질소 스캐빈징 약물들의 치료학적 모니터링 방법들

(57) 요약

본 기재내용은 단일의 질식 암모니아 혈액 수준 측정을 기준으로 한 1일 암모니아 노출을 평가하는 방법들, 및 또한 상기 기술을 이용하여 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절하고, 질소 스캐빈징 약물을 투여할지의 여부, 및 질소 보유 장애들을 치료할지의 여부를 결정하는 방법들을 제공한다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

**A61K 31/235** (2013.01)

**A61K 9/0053** (2013.01)

**G01N 33/4925** (2013.01)

**G01N 2800/04** (2013.01)

**G01N 2800/085** (2013.01)

**G01N 2800/52** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- a) 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]의 초기 용량을 경구로 투여하는 단계;
- b) 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]가 정체 상태에 도달하기에 충분한 시간 후에, 피험자에 있어서 일련의 채혈이 아니라 단일 절식 아침 혈장 암모니아 수준을 측정하는 단계;
- c) 상기 절식 아침 혈장 암모니아 수준을 정상의 상한치와 비교하는 단계로서, 상기 정상의 상한치는 암모니아가 측정된 실험실에서의 정상 수치의 기준 범위에 대하여 상대적인 것인 단계; 및
- d) 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]의 조절된 용량을 경구 투여하는 단계로, 절식 아침 혈장 암모니아 수준이 혈장 암모니아 수준의 정상의 상한치의 1/2 보다 큰 경우 상기 조절된 용량이 초기 용량보다 많은 것인 단계

를 포함하는 방법에 의하여,

절식 아침 혈장 암모니아 수준이 정상의 상한치보다 낮으며, 과암모니아혈증성 발작을 겪지 않은, OTC 결핍, CPS1 결핍, ASS 결핍 및 ASL 결핍에서 선택되는 우레아 주기 장애(UCD)를 갖는 피험자를 치료하기 위한 제약 조성물로서,

절식 암모니아가 0-0.5 ULN 범위인 피험자의 평균 일일 암모니아가 정상 범위 내에 있을 가능성이 80%가 넘는 것인, 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]가 정체 상태에 도달하는 데 충분한 시간이 48시간인 제약 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]가 정체 상태에 도달하는 데 충분한 시간이 48시간 내지 72시간인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]가 정체 상태에 도달하는 데 충분한 시간이 72시간 내지 1주일인 제약 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]가 정체 상태에 도달하는 데 충분한 시간이 1주일 내지 2주일인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]가 정체 상태에 도달하는 데 충분한 시간이 2주일이 넘는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 피험자의 절식 아침 혈장 암모니아 수준이 혈장 암모니아 수준의 정상의 상한치의 1/2 이하를 나타낼 때까지 단계 (b) 내지 (d)를 반복하는 것을 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 혈장 암모니아 수준의 정상의 상한치가 35  $\mu\text{mol/L}$ 인 제약 조성물.

## 청구항 9

제1항에 있어서, 절식 혈장 암모니아 수준이 절식 아침 채혈로부터 측정되는 것인 제약 조성물.

## 청구항 10

제1항에 있어서, 절식 혈액 암모니아 수준을 얻기 위한 절식 기간이 오버나이트인 제약 조성물.

## 청구항 11

a) 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]의 초기 용량을 경구로 투여하는 단계;

b) 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]가 정제 상태에 도달하기에 충분한 시간 후에, 피험자에 있어서 일련의 채혈이 아니라 단일 절식 혈장 암모니아 수준을 측정하는 단계;

c) 상기 절식 혈장 암모니아 수준을 정상의 상한치와 비교하는 단계로서, 상기 정상의 상한치는 암모니아가 측정된 실험실에서의 정상 수치의 기준 범위에 대하여 상대적인 것인 단계; 및

d) 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]의 조절된 용량을 경구 투여하는 단계로, 절식 혈장 암모니아 수준이 혈장 암모니아 수준의 정상의 상한치의 1/2 보다 큰 경우 상기 조절된 용량이 초기 용량보다 많은 것인 단계

를 포함하는 방법에 의하여,

절식 혈장 암모니아 수준이 정상의 상한치보다 낮으며, 과암모니아혈증성 발작을 겪지 않은, OTC 결핍, CPS1 결핍, ASS 결핍 및 ASL 결핍에서 선택되는 우레아 주기 장애(UCD)를 갖는 피험자를 치료하기 위한 제약 조성물로서,

절식 암모니아가 0-0.5 ULN 범위인 피험자의 평균 일일 암모니아가 정상 범위 내에 있을 가능성이 80%가 넘는 것인, 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트]를 포함하는 제약 조성물.

## 청구항 12

제11항에 있어서, 절식 혈장 암모니아 수준이 절식 아침 채혈로부터 측정되는 것인 제약 조성물.

## 청구항 13

제11항에 있어서, 절식 혈액 암모니아 수준을 얻기 위한 절식 기간이 오버나이트인 제약 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원들

[0002] 본 출원은 2011년 11월 29일자로 출원된 미국 가특허원 제61/564,668호, 및 2011년 9월 30일자로 출원된 미국 가특허원 제61/542,100호의 이익을 청구하며, 이들의 기재내용들은 도면들을 포함하여, 이들의 전문이 본원에 참조로 혼입되어 있다.

### 배경 기술

[0003] 상승된 암모니아 수준들과 관련된 질소 보유 장애들(nitrogen retention disorders)은 우레아 주기 장애들(UCDs) 및 간성뇌병증(hepatic encephalopathy: HE)을 포함한다.

[0004] UCDs는 우레아 주기에 관련된 효소들을 포함하는, 암모니아로부터 우레아 합성에 필수적인 효소들 또는 전달체들의 몇가지 유전된 결핍들을 포함한다. 우레아 주기는 도 1에 묘사되어 있으며, 이는 또한 특정의 암모니아-스캐빈징 약물들(ammonia-scavenging drugs)이 어떻게 작용하여 과도한 암모니아의 제거 시 보조하는지를 나열한다. 도 1을 참조하면, N-아세틸 글루타민 신테타제(NAGS)-기원한 N-아세틸글루타메이트는 카바밀 포스페이트 신타제(CPS)에 결합하며, 이는 CPS를 활성화시켜 암모니아 및 중탄산염을 카바밀 포스페이트로 전환시킨다. 결국, 카바밀 포스페이트는 오르니틴과 반응하여 오르니틴 트랜스카바밀라제(OTC)에 의해 매개된 반응에서 시트룰

린을 생산한다. 폐 질소(waste nitrogen)의 제2 분자는 다음 반응에서 우레아 주기로 혼입되는데, 이는 아르기노석시네이트 신테타제(ASS)에 의해 매개되며, 여기서 시트룰린은 아스파르트산과 함께 농축되어 아르기니노석신산을 형성한다. 아르기니노석신산은 아르기니노석신 리아제(ASL)에 의해 분해되어 아르기닌 및 푸마레이트를 생산한다. 우레아 주기의 최종 반응에서, 아르기나제(ARG)는 아르기닌을 분해하여 오르니틴과 우레아를 생산한다. 우레아 내로 혼입된 질소의 2개 원자들 중에서, 하나는 유리 암모니아( $\text{NH}_4^+$ )로부터 기원하며 다른 것은 아스파르테이트로부터 기원한다. 의미있는 잔류 우레아 합성능을 가지지 않은 채 태어난 UCD 개인들은 일생의 처음 몇일내[신생아 프리젠테이션(neonatal presentation)]에서 전형적으로 존재한다. 잔류 기능을 갖는 개인들은 전형적으로 어린시절 또는 심지어 성인에서도 전형적으로 존재하며, 증상들은 증가된 식이 단백질 또는 생리학적 스트레스(예를 들면, 병발성 질병)에 의해 촉발될 수 있다.

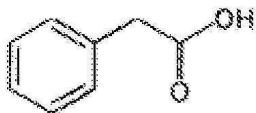
[0005] 간성뇌병증(HE)은 고암모니아혈증으로부터 초래되는 것으로 여겨지는 신경학적 징후들 및 증상들의 스펙트럼을 말하며, 이들 징후들 및 증상들은 간경화 또는 특정의 다른 유형들의 간 질병에서 흔히 발생한다. HE를 지닌 피험자들은 전형적으로 UCDs를 지닌 피험자들과 유사한 특징들인, 미묘한 변화들로부터 혼수상태까지의 범위의 변화된 정신 상태를 전형적으로 나타낸다.

[0006] 이의 암모니아 수준들 및/또는 증상들이 단백질 및/또는 식이 보충물들의 식이 제한에 의해 적절하게 조절되지 않는 질소 보유 장애들을 지닌 피험자들은 일반적으로 나트륨 페닐부티레이트[미국에서 BUPHENYL<sup>®</sup> 및 유럽에서 AMMONAPS<sup>®</sup>로서 승인된 NaPBA) 또는 나트륨 벤조에이트와 같은 질소 스캐빈징 제제들로 치료된다. 이들은 신체에 폐 질소의 배출을 위해 우레아에 대해 대체 경로를 제공하기 때문에 대체 경로 약물들로서 흔히 언급된다(참조: Brusilow 1980; Brusilow 1991). NaPBA는 페닐아세트산(PAA) 전구약물(prodrug)이다. 질소 보유 장애들의 치료를 위해 현재 개발 중인 다른 질소 스캐빈징 약물은 글리세릴 트리-[4-페닐부티레이트](HPN-100)이며, 이는 미국 특허 제5,968,979호에 기술되어 있다. GT4P 또는 글리세롤 PBA로서 일반적으로 언급되는 HPN-100은 PBA의 전구약물(prodrug) 및 PAA의 전-전구약물(pre-prodrug)이다.

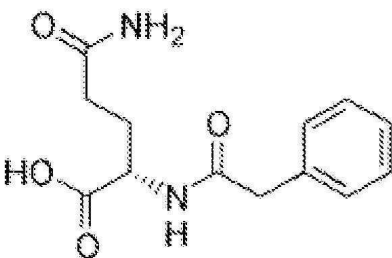
[0007] HPN-100 및 NaPBA는 동일한 일반적인 작용 메커니즘을 공유한다: PBA는 베타 산화를 통해 PAA로 전환되며, PAA는 글루타민과 효소적으로 접합하여 페닐아세틸글루타민(PAGN)을 형성하고, 이는 뇨에서 배출된다. PBA, PAA, 및 PAGN의 구조들은 하기 설정되어 있다.



[0008] 페닐부티레이트



[0009] 페닐아세트산



[0010] 페닐아세틸글루타민

[0011] 질소 보유 장애들과 관련하여 NaPBA 및 HPN-100의 임상적 이익은 폐 질소 배출을 위한 비히클(vehicle)로서 우레아를 효과적으로 대체하고/하거나 우레아 합성에 대한 요구도를 감소시키는 PAGN의 능력으로부터 기원한다(참조: Brusilow 1991; Brusilow 1993). 각각의 글루타민은 질소의 2개 분자들을 함유하므로, 신체 자체는 뇨에서 배출된 PAGN의 모든 분자에 대해 2개의 폐 질소 원자들을 제거한다. 따라서, 질소의 2개 등량체들은 PAGN으로 전환된 PAA의 각각의 몰에 대해 제거된다. PAGN은 우세한 말단 대사물질을 나타내며, 하나는, 질소 보유 상태들의 경우에 효능의 척도인, 폐 질소 제거와 화학량론적으로 관련되어 있다. 대사작용과 관련하여 HPN-100과 NaPBA 사이의 차이는, HPN-100은 트리글리세라이드이며, 아마도 PBA를 방출하기 위하여 췌장 리파제들에 의한 소화를 필요로한다는 것이다(참조: McGuire 2010).

[0012] NaPBA 또는 HPN-100과는 대조적으로, 나트륨 벤조에이트는, 벤조산이 글리신과 효소적으로 결합하여 히푸르산을 형성하는 경우에 작용한다. 뇨에서 배출된 히푸르산의 각각의 분자의 경우, 신체 자체는 하나의 폐 질소 원자를 제거한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0013] 질소 보유 장애에 대한 치료가 요구되는 피험자를 위한 NaPBA 또는 HPN-100과 같은 PAA 전구약물들의 효과적인 용량을 측정하는 방법들은 제W009/1134460호 및 제W010/025303호에 기술되어 있다. 그러나, 1일 암모니아 수준들은 피험자에서 크게 변할 수 있다. 이는 주치의에 의한 평균 1일 암모니아 수준들의 과대평가를 초래할 수 있으며, 이는 과잉치료를 초래할 수 있다. 따라서, UCDs 또는 HE와 같은 질소 보유 장애들을 지닌 피험자들에서 암모니아 수준들을 기초로 하여 PAA 전구약물 투여량을 측정하기 위한 개선된 방법들이 상기 분야에서 요구되고 있다.

### 과제의 해결 수단

[0014] 요약

[0015] 특정 구현예들에서 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하여 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대해 정상인 상한치(upper limit of normal: ULN)와 비교함으로써 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 질소 스캐빈징 약물의 용량의 증가 여부를 측정하는 방법들이 본원에 제공되며, 여기서 혈액 암모니아에 대해 ULN의 1/2보다 큰 절식 혈액 암모니아 수준은, 상기 용량이 증가될 필요가 있음을 나타낸다. 특정 구현예들에서, 질소 보유 장애는 UCD 또는 HE이다. 특정 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물은 HPN-100, PBA, NaPBA, 나트륨 벤조에이트 또는 이의 특정 조합(즉, HPN-100, PBA, NaPBA 중 2개 이상의 특정 조합)이다. 특정 구현예들에서, ULN은 약  $35 \mu\text{mol/L}$  또는  $59 \mu\text{mol/mL}$ 이다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 필요한 경우 증가된 용량의 질소 스캐빈징 약물을 투여하는 추가의 단계를 포함하며, 특정의 이들 구현예들에서 질소 스캐빈징 약물의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 제공한다. 측정이 질소 스캐빈징 약물의 증가된 용량을 투여하는 것으로 이루어지고 질소 스캐빈징 약물이 PAA 전구약물인 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 뇨 PAGN 배출을 측정하는 단계 및 60 내지 75%의 PAA 전구약물의 뇨 PAGN으로의 평균 전환율을 기준으로 PAA 전구약물의 효과적인 용량을 측정하는 추가의 단계를 포함한다.

[0016] 특정 구현예들에서, 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하여 상기 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함으로써 질소 보유 장애를 갖는 피험자에게 질소 스캐빈징 약물을 투여할지의 여부를 측정하는 방법들이 본원에 제공되며, 여기서 혈액 암모니아에 대한 ULN의 1/2보다 큰 절식 혈액 암모니아 수준은, 질소 스캐빈징 약물이 투여될 필요가 있음을 나타낸다. 특정 구현예들에서, 질소 보유 장애는 UCD 또는 HE이다. 특정 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물은 HPN-100, PBA, NaPBA, 나트륨 벤조에이트, 또는 이의 특정 조합(즉, HPN-100, PBA, NaPBA 중 2개 이상의 특정 조합)이다. 특정 구현예들에서, ULN은 약  $35 \mu\text{mol/L}$  또는  $59 \mu\text{mol/mL}$ 이다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 필요할 경우 질소 스캐빈징 약물을 투여하는 추가의 단계를 포함하며, 특정의 이들 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 제공한다. 측정이 질소 스캐빈징 약물을 투여하기 위해 이루어지고 질소 스캐빈징 약물이 PAA 전구약물인 특정 구현예들에서, 상기 방법들은, 표적 질소 배출을 기준으로 한 표적 뇨 PAGN 배출을 측정하고 60 내지 75%의 PAA 전구 약물의 뇨 PAGN으로의 평균 전환을 기준으로 한 표적 뇨 PAGN 배출을 초래하는 유효 초기 용량을 계산함으로써 PAA 전구약물의 효과적인 초기 용량을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 계산된 유효 초기 용량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0017] 특정 구현예들에서 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하고, 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN에 대해 비교하며, 절식 암모니아 수준이 혈액 암모니아에 대한 ULN의 1/2보다 큰 경우 질소 스캐빈징 약물의 증가된 용량을 투여함으로써 질소 스캐빈징 약물을 이미 투여받은 피험자에서 질소 보유 장애를 치료하는 방법들이 제공된다. 특정 구현예들에서, 증가된 용량의 질소 스캐빈징 약물의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 제공한다. 특정 구현예들에서, 질소 보유 장애는 UCD 또는 HE이다. 특정 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물은 HPN-100, PBA, NaPBA, 나트륨 벤조에이트, 또는 이의 특정 조합(즉, HPN-100, PBA, NaPBA 중 2개 이상의 특정 조합)이다. 특정 구현예들에서, ULN은 약  $35 \mu\text{mol/L}$  또는  $59 \mu\text{mol/mL}$ 이다. 질소 스캐빈징 약물이 PAA 전구약물인 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 뇨 PAGN 배출을 측정하여 60 내지 75%의 PAA 전구약물



의 뇨 PAGN으로의 평균 전환을 기준으로, PAA 전구약물의 유효 용량을 측정하는 추가의 단계를 포함한다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 계산된 유효 용량을 투여하는 단계를 포함한다.

### 발명의 효과

[0018]

본 기재내용은 단일의 절식 암모니아 혈액 수준 측정을 기준으로 한 1일 암모니아 노출을 평가하는 방법들, 및 또한 상기 기술을 이용하여 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절하고, 질소 스캐빈징 약물을 투여할지의 여부, 및 질소 보유 장애들을 치료할지의 여부를 결정하는 방법들을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0019]

도 1: 우레아 주기 및, 특정의 질소 스캐빈징 약물들이 과도한 암모니아의 제거 시 보조할 수 있는 방법을 도시한다.

도 2: 절식 암모니아와 평균 암모니아 UCD 환자들 사이의 관계를 도시한다.

도 3: (A) 성인 및 (B) 소아 UCD 환자들에서 24시간에 걸쳐 정맥 혈액 암모니아 수치(값)들을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

상세한 설명

[0021]

본 발명의 다음 기술은 단지 본 발명의 각종 구현예들을 나열하기 위한 것이다. 그 자체로서, 논의된 구체적인 변형들은 본 발명의 영역을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 각종의 등가물들, 변화들, 및 변형들이 본 발명의 영역으로부터 벗어남이 없이 이루어질 수 있음이 상기 분야의 숙련가에게 익숙할 것이며, 이러한 등가물 구현예들은 본원에 포함되어야 하는 것으로 이해된다.

[0022]

질소 보유 장애를 지닌 피험자들에서, 질소 스캐빈징 약물을 사용한 치료의 바람직한 효과는 혈액 암모니아 수준의 조절이다. 혈액 암모니아 수준의 조절은 일반적으로 정상 범위내 암모니아 수치들 및, 상기 분야에서 고암모니아혈증의 임상 신호들 및 증상들을 동반한  $100 \mu\text{mol/L}$  또는  $178 \mu\text{mol/L}$ 를 초과하는 일시적인 암모니아 수치들로서 흔히 정의되는, 고암모니아혈증성 발작(hyperammonemic crises)의 회피를 말한다. 질소 스캐빈징 약물들의 투여는 일반적으로 암모니아의 임상적 평가 및 측정을 기초로 한다. 그러나, 치료 효과의 평가 및 암모니아 수준들의 해석은, 개개인의 암모니아 수치들이 1일 동안에 걸쳐 수배 변하며 마지막 식사 및 약물의 투여와 관련하여 채혈 시기에 의해 영향받다는 사실에 의해 혼동된다(참조: 예를 들면, Lee 2010; Lichter-Konecki 2011; Diaz 2011).

[0023]

외래 환자 방문 동안 수득된 무작위적인 암모니아 수치는 환자 상태 및 약물 효과의 신뢰가능한 척도를 제공하는데 실패할 수 있다. 예를 들어, 식사 후 취해진 혈액 샘플에서 기초 치료는 평균 1일 암모니아 수준을 과대평가하여 과잉치료를 초래할 수 있다. 역으로, 약물 투여 후 취한 혈액 샘플에서 기초 치료는 평균 1일 암모니아 수준을 과소평가하여 과소치료(undertreatment)를 초래할 수 있다. ULN에서 또는 근처에서 절식 암모니아 수준은, 하루 동안 지워진 암모니아(평균 및/또는 최대 가능한 수치)가 충분히 더 높을 수 있다는 사실을 인식하지 않고 만족스러운 대조군의 지표로서 취해질 수 있다. 따라서, ULN에서 또는 근처에서 절식 수준은 질소 스캐빈징 약물을 이미 제공받은 피험자에서 과소치료 또는 질소 스캐빈징 약물을 현재 처방받지 않는 피험자에서 치료에 대한 필요성을 실제로 반영할 수 있다. 1일 암모니아 수준의 보다 정밀한 고찰은 연장된 기간에 걸쳐 조절된 셋팅(setting) 시 다수의 채혈들로 수득될 수 있었다. 이것이 현재 임상 시험들에서 이루어지고 있다고 해도, 이는 임상적으로 비현실적이다.

[0024]

하기 제시된 바와 같이, 절식 암모니아 수준들과 1일 암모니아 노출 사이의 관계는 질소 보유 장애들을 지닌 피험자들에서 평가되었다. 절식 암모니아는 암모니아에 대한 곡선 하 24시간 영역(24 hour area under the curve), 1일 평균, 또는 최대 1일 농도로 평가된, 1일 암모니아 노출과 강력하게 관련되어 있으며, ULN의 1/2을 초과하지 않는 표적 절식 수치는 24시간에 걸쳐 암모니아 수치들의 임상적으로 유용하고 실제적인 예측변수임이 밝혀졌다. 그 자체로서, 절식 암모니아 수준들을 기초로 한 질소 보유 장애들을 지닌 피험자들에서 암모니아 노출을 평가하는 임상적으로 실제적인 방법들, 및 떠힌 수득되는 정보를 사용하여 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절하고, 질소 스캐빈징 약물을 투여할지의 여부를 측정하고, 질소 보유 장애를 치료하며, 1일 암모니아 부하(ammonia burden)를 예측하는 방법들이 본원에 제공된다. 절식 암모니아 수준들을 사용하여 암모니아 노출을 예측하는 것은 필요한 채혈들의 수를 감소시키고 하루 동안에 걸쳐 상충되는 암모니아 수준들과 관련된 혼돈을

제거함에 의한 이미 개발된 방법들에 비하여 유의적인 장점을 제공한다.

- [0025] 본원에 추가로 논의된 바와 같이, 암모니아 대조군과 신경 인지적 결과 사이의 관계가 UCD 환자들에서 평가되었다. 앞서의 조사는, UCD 환자들보다 낮은 전체 IQ 및 목표 설정, 계획, 모니터링 과정 및 목적에 맞는 문제 해결에 있어서 곤란성으로 인해 명백해지는 결함이 있는 실행 기능을 흔히 나타낸다. 본원에 제시된 바와 같이, GPB를 지닌 암모니아 대조군은 소아 환자들에서 실행 기능들에 있어 유의적인 개선을 초래하였음이 밝혀졌다. 이들 결과들을 기준으로 하여, 하나 이상의 질소 스캐빈징 약물들을 투여함으로써 UCD를 지닌 소아 피험자에서 실행 기능을 개선시키는 방법들이 본원에서 제공된다.
- [0026] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 상승된 PAA 수준들과 신경학적 부작용들(AE) 사이의 관계가 분석되었다. NaPBA 및/또는 나트륨 PAA의 사람들에게 대한 투여의 30개 이상의 보고들 중의 다수가 특히 정맥내 투여하는 경우 AE를 기술한다. PAA를 암 환자들에게 IV 투여하는 것은 피로, 현기증, 미각장애, 두통, 졸림, 번덕스러움(lightheadedness), 다리 부종, 오심, 구토, 및 발진(참조: Thibault 1994; Thibault 1995)을 포함한 AE를 초래한다. 이들 AE는 499 내지 1285  $\mu\text{mol/mL}$ 의 PAA 수준과 관련되었다. NaPBA가 20년 이상 동안 UCD 치료에 사용되어 왔고 PAA와 전하는 바에 따라 관련된 AE는 고암모니아혈증과 관련된 것들과 유사하다고 해도, UCD 환자들에서 PAA 수준들과 신경학적 AE 사이의 관계에 대해서는 이미 알려져 있는 것이 거의 없다. 본원에 나타낸 바와 같이, 증가된 PAA 수준들은 UCD를 갖는 피험자들에서 증가된 신경학적 AE와 관련되지 않았다. 그러나, PAA 수준들은 건강한 피험자들에서 신경학적 AE에 있어서의 증가와 관련되었다. 이들 결과들을 기준으로 하여, PAA 수준들을 측정함으로써 피험자에서 AE를 예측하거나 진단하기 위한 방법들이 본원에 제공된다. 또한 하나 이상의 질소 스캐빈징 약물들을 투여함으로써 PAA 수준들이 상승된 피험자에서 AE를 치료하고/하거나 예방하는 방법들이 본원에 제공된다.
- [0027] 질소 스캐빈징 약물의 유효 용량이 기반이 될 수 있는 혈액 암모니아에 대한 구체적인 표적 값들이 본원에 제공된다. 특정 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물의 유효 용량은 초기 용량, 후속적인/유지 용량, 증진된 용량, 또는 다른 인자들과 함께 측정된 용량일 수 있다. 특정 구현예들에서, 유효 용량은 초기 용량과 동일하거나 상이할 수 있다. 다른 구현예들에서, 유효 용량은 초기 용량보다 더 많거나 적을 수 있다. 특정 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물의 투여량 또는 용법(regimen)을 조절하여 피험자가 하루 동안 경험할 것 같은 평균 1일 암모니아 수준 및/또는 최대 암모니아 수치의 예측된 표적 암모니아를 달성하는 방법들이 제공된다.
- [0028] 본원의 방법들을 사용하여, 피험자의 절식 혈액 암모니아 수준을 1일 암모니아 부하, 평균 1일 암모니아 수준, 및/또는 최대 1일 암모니아 수치의 예측인자로서 사용할 수 있다. 질소 보유 장애를 지닌 피험자가 최적 용량의 질소 스캐빈징 약물을 제공받고 있는지의 여부는 예측된 1일 암모니아 노출을 기준으로 측정할 수 있다. 질소 스캐빈징 약물의 치료학적 효능을 최적화함으로써, 질소 스캐빈징 약물의 치료학적 용량을 조절하여 피험자가 목적인 질소 스캐빈징 효과를 경험하도록 한다. 특히, 상기 투여량을 조절하여 피험자가 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 경험할 수 있다. 특정 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물의 유효 용량은 약물을 조절(예를 들면, 증가)시켜 혈액 암모니아의 경우 ULN의 1/2보다 적거나 이와 등등한 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 달성하기 위해 측정한다.
- [0029] 특정 구현예들에서, 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 질소 스캐빈징 약물의 용량을 증가시킬 필요가 있는지의 여부를 측정하는 방법들이 본원에 제공된다. 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 증가시킬 필요가 있다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 필요할 경우 질소 스캐빈징 약물의 용량을 증가시킴을 추가로 포함하며, 특정의 이들 구현예들에서, 상기 방법들은 증가된 용량을 투여함을 추가로 포함한다. 특정의 이들 구현예들에서, 증가된 용량의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 생성한다.
- [0030] 특정의 구현예들에서, 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하여 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 가진 피험자에서 질소 스캐빈징 약물의 용량이 증가되어야 할 필요가 있는지의 여부를 측정하는 방법들이 본원에 제공된다. 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 증가될 필요가 있다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 필요할 경우 질소 스캐빈징 약물의 용량을 증가시킴을 추가로 포함하며, 특정의 이들 구현예들에서 상기 방법들은 증가된 용량을 투여함을 추가로 포함한다. 특정의 이들 구현예들에서, 증가된 용량의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 생성한다.
- [0031] 특정의 구현예들에서, 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절하는 방법들이 본원에 제공된다. 절



식 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 더 큰 값인 경우, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 증가하며, 상기 용량이 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 경우, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 증가하지 않는다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 증가된 용량을 투여함을 추가로 포함한다. 특정의 이들 구현예들에서, 증가된 용량의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 생성한다.

[0032] 특정의 구현예들에서, 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절하는 방법들이 본원에 제공된다. 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 증가하며, 상기 용량이 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 경우, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 증가하지 않는다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 증가된 용량을 투여함을 추가로 포함한다. 특정의 이들 구현예들에서, 증가된 용량의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 생성한다.

[0033] 특정의 구현예들에서 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절하는 방법들이 본원에 제공된다. 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 증가하며, 상기 용량이 ULN의 1/2보다 유의적으로 적은 경우, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 감소할 수 있다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 조절된 용량을 투여함을 추가로 포함한다. 특정의 이들 구현예들에서, 조절된 용량의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 생성한다.

[0034] 특정의 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물의 초기 용량을 투여하고, 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하고, 상기 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절하는 방법들이 본원에 제공된다. 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 질소 스캐빈징 약물의 후속적인 유지 용량들은 초기 용량보다 더 크도록 조절된다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 증가된 유지 용량을 투여함을 추가로 포함하며, 특정의 이들 구현예들에서, 증가된 유지 용량의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 생성한다.

[0035] 특정 구현예들에서, 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 절식 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절함으로써 혈액 암모니아에 대해 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 절식 혈액 암모니아 수준을 달성하는 방법들이 본원에 제공된다. 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 피험자에게 증가된 용량의 질소 스캐빈징 약물을 투여한다. 약물이 정체 상태에 도달하기에 충분한 기간(예를 들면, 48시간, 48 내지 72시간, 72시간 내지 1주, 1주 내지 2주, 2주 초과) 후, 절식 혈액 암모니아 수준을 다시 측정하여 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교한다. 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 경우, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 증가된다. 상기 공정은, ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 절식 혈액 암모니아 수준이 수득될 때까지 반복된다.

[0036] 특정 구현예들에서, 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 절식 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 지닌 피험자가 질소 스캐빈징 약물의 용량 조절을 더 필요로 하기 쉬운지 덜 필요로 하기 쉬운지의 여부를 평가하는 방법들이 본원에 제공되며, 여기서 ULN의 값의 1/2보다 큰 절식 혈액 암모니아 수준은, 피험자가 용량 조절을 보다 더 필요로 하기 쉬운 것임을 나타내고 ULN의 값의 1/2보다 적거나 이와 동등한 절식 혈액 암모니아 수준은, 피험자가 용량 조절을 더 적게 필요로 하기 쉬운 것을 나타낸다.

[0037] 특정의 구현예들에서, 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 스캐빈징 약물을 질소 보유 장애를 지닌 피험자에게 투여할지의 여부를 측정하는 방법들이 본원에 제공된다. 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 질소 스캐빈징 약물은 피험자에게 투여될 필요가 있다. 특정 구현예들에서, 이들 방법들은 질소 스캐빈징 약물을 투여함을 추가로 포함한다. 특정 구현예들에서, 피험자는 측정 전에 어떠한 질소 스캐빈징 약물들도 투여받지 않았었을 수 있다. 다른 구현예들에서, 피험자는 평가되는 것 이외의 질소 스캐빈징 약물을 이미 투여받았었을 수 있다. 이들 구현예들에서, 본원에 제공된 방법들을 사용하여 피험자에게 신규한 질소 스캐빈징 약물을 투여할지의 여부를 측정할 수 있다.

[0038] 특정 구현예들에서, 피험자에 대한 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 절식 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 스캐빈징 약물을 질소 보유 장애를 지닌 피험자에게 투여할지의 여부를 측정하는 방법들이 본원에 제공된다. 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN 값의 1/2보다 큰 값인 경우, 질소 스캐빈징 약물은 피험자에게 투여될 필요가 있다. 특정 구현예들에서, 이들 방법들은 질소 스캐빈징 약물을 투여함을 추가로 포함한다. 특정 구현예들에서, 피험자는 투여 전에 어떠한 질소 스캐빈징 약물들도 투여받

지 않았을 수 있다. 다른 구현예들에서, 피험자는 평가되는 것 이외의 다른 질소 스캐빈징 약물을 이미 투여 받았을 수 있다. 이들 구현예들에서, 본원에 제공된 상기 방법들을 사용하여 신규한 질소 스캐빈징 약물을 피험자에게 투여할지의 여부를 측정할 수 있다.

[0039] 특정의 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대해 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 질소 혈액 암모니아 수준을 생성하는 용량을 선택함을 포함하여, 혈액 암모니아 수준들을 기준으로 하여 피험자에서 질소 보유 장애를 치료하기 위한 질소 스캐빈징 약물의 용량을 선택하는 방법들이 본원에 제공된다. 특정 구현예들에서, 유효 용량의 선택은 또한 식이, 내인성 폐 질소 배출능, 또는 이의 어떠한 조합을 기준으로 한다. 특정 구현예들에서, 상기 방법들은 선택된 용량을 투여함을 추가로 포함한다.

[0040] 특정 구현예들에서, 피험자에 대한 질소 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 질소 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 스캐빈징 약물을 이미 투여받았던 질소 보유 장애를 지닌 피험자를 치료하는 방법들이 본원에 제공된다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 피험자에게 증가된 용량의 질소 스캐빈징 약물을 투여한다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 값인 경우, 피험자에게 동일한 용량 또는 감소된 용량의 질소 스캐빈징 약물을 투여한다. 특정 구현예들에서, 증가된 용량의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 생성한다.

[0041] 특정 구현예들에서, 피험자에 대한 질소 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 질소 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 초기 용량의 질소 스캐빈징 약물이 이미 투여되었던 질소 보유 장애를 지닌 피험자를 치료하는 방법들이 본원에 제공된다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 피험자에게 질소 스캐빈징 약물의 초기 용량보다 큰 유지 용량을 투여한다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 값인 경우, 피험자에게 초기 용량 또는 이 보다 적은 용량을 투여한다. 특정 구현예들에서, 증가된 유지 용량의 투여는 피험자에서 정상의 평균 1일 암모니아 수준을 생성한다.

[0042] 특정 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물을 투여한 후, 약물 투여 후 일부 시점에서 피험자에 대한 질소 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 질소 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 지닌 피험자를 치료하는 방법들이 본원에 제공된다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 피험자에게 증가된 용량의 질소 스캐빈징 약물을 투여한다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 값인 경우, 피험자에게 약물의 원래의 용량 또는 이보다 적은 용량을 투여한다.

[0043] 특정의 구현예들에서, 초기 용량의 질소 스캐빈징 약물을 투여하고, 피험자에 대한 질소 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 질소 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 지닌 피험자를 치료하는 방법들이 본원에 제공된다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 제1 용량보다 큰 제2 용량의 질소 스캐빈징 약물이 피험자에게 투여된다. 질소 암모니아 혈액 수준은 피험자에서 다시 측정되어 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교한다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 제2 용량보다 큰 제3 용량의 질소 스캐빈징 약물이 피험자에게 투여된다. 상기 공정은, 피험자가 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 값의 질소 혈액 암모니아 수준을 나타낼 때까지 반복된다.

[0044] 특정 구현예들에서, 피험자에 대한 질소 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 질소 혈액 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 스캐빈징 약물이 이미 투여된 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 질소 스캐빈징 약물 투여의 효능을 모니터링하는 방법들이 본원에 제공된다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 큰 값인 경우, 질소 스캐빈징 약물의 이미 투여된 용량은 질소 보유 장애를 치료하는데 부적절한 것으로 고려된다. 질소 혈액 암모니아 수준이 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 경우, 이미 투여된 용량은 질소 보유 장애를 치료하는데 적절한 것으로 고려된다. 이미 투여된 용량이 질소 보유 장애를 치료하는데 부적절한 것으로 고려되는 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 방법들은 증가된 용량의 질소 스캐빈징 약물을 투여함을 추가로 포함한다.

[0045] 특정의 구현예들에서, 피험자로부터 질소 혈액 암모니아 수준을 측정하고 상기 질소 암모니아 수준을 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교함을 포함하여, 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 질소 스캐빈징 약물을 사용하여 치료 요법을 모니터링하는 방법들이 본원에 제공되며, 여기서 ULN의 1/2보다 큰 질소 혈액 암모니아 수준은, 피험자가 질소 스캐빈징 약물의 용량 조절을 보다 더 필요로 하기 쉬우며, 여기서 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 질소 혈액 암모니아 수준은, 피험자가 용량 조절을 덜 필요로 하기 쉬움을 나타낸다.

[0046] 본원에 사용된 것으로서 질소 보유 장애는 상승된 혈액 질소/암모니아 수준들과 관련된 특정 상태를 말한다. 특정 구현예들에서, 질소 보유 장애는 UCD일 수 있다. 다른 구현예들에서, 질소 보유 장애는 HE일 수 있다.

- [0047] 본원에 사용된 것으로서 질소 스캐빈징 약물은 혈액 질소 및/또는 암모니아 수준들을 감소시키는 특정 약물을 말한다. 특정 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물은 질소를 PAGN의 형태로 제거할 수 있으며, 특정의 이들 구현예들에서 질소 스캐빈징 약물은 PAA를 함유하거나 이로 대사되는 경구 투여가능한 약물일 수 있다. 예를 들어, 질소 스캐빈징 약물은 PBA 또는 HPN-100과 같은 PAA 전구약물, NaPBA와 같은 PBA의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 PAA 전구약물의 약제학적으로 허용되는 에스테르, 산, 또는 유도체일 수 있다. 다른 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물은 히프르산을 통해 질소를 제거할 수 있다. 특정의 이들 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물은 벤조산, 나트륨 벤조이트와 같은 벤조산의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 벤조산의 약제학적으로 허용되는 에스테르, 산, 또는 유도체일 수 있다.
- [0048] 질소 스캐빈징 약물의 용량을 증가시키는 것은 투여당 약물의 양을 증가시키는 것(예를 들면, 3mL 용량으로부터 6mL 용량으로 증가), 약물의 투여들의 수를 증가시키는 것(예를 들면, 1일 1회 투여로부터 1일 2회 또는 3회 투여로의 증가), 또는 이의 특정 조합을 말할 수 있다.
- [0049] 질소 스캐빈징 약물이 이미 투여된 피험자는 정제 상태에 도달하기에 충분한 어떠한 기간 동안 약물을 투여받아 왔을 수 있다. 예를 들면, 피험자에게 약물을 2 내지 7일, 1주 내지 2주, 2주 내지 4주, 4주 내지 8주, 8주 내지 16주, 또는 16주 이상의 기간에 걸쳐 투여할 수 있다.
- [0050] 본원에 기재된 방법들 중의 특정 구현예들에서, 절식 혈액 암모니아 수준을 수득하기 위한 절식 기간은 밤새이다. 특정 구현예들에서, 절식 기간은 4시간 이상, 5시간 이상, 6시간 이상, 7시간 이상, 8시간 이상, 9시간 이상, 10시간 이상, 11시간 이상, 또는 12시간 이상이고, 특정 구현예들에서 절식 기간은 4 내지 8시간, 6 내지 8시간, 또는 8 내지 12시간이다. 절식 기간 동안에, 피험자는 바람직하게는 어떠한 음식도 섭취하지 않는다. 특정 구현예들에서, 피험자는 또한 절식 기간 동안 특정한 비-음식 물질들을 삼가할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예들에서, 피험자는 절식 기간 동안에 어떠한 보충물들 및/또는 질소 스캐빈징 약물들도 섭취하지 않는다. 특정의 이들 구현예들에서, 피험자는 그렇더라도 절식 기간 동안에 질소 스캐빈징 약물들 이외의 하나 이상의 약물들을 섭취할 수 있다. 특정 구현예들에서, 피험자는 절식 기간 동안에 어떠한 고 칼로리 액체들도 섭취하지 않는다. 특정의 이들 구현예들에서, 피험자는 절식 기간 동안에 물 이외에 어떠한 액체들도 섭취하지 않는다. 다른 구현예들에서, 피험자는 차, 커피, 또는 희석된 주스들과 같은 소량의 저 칼로리 음료들을 섭취할 수 있다.
- [0051] 본원에 기재된 방법들의 특정 구현예들에서, 절식 혈액 암모니아 수준들 및/또는 ULN 혈액 암모니아들을 측정하는데 사용된 혈액 샘플들은 정맥 혈액 샘플들이다. 특정 구현예들에서, 혈액 샘플들은 혈장 혈액 샘플이다. 상기 분야에 공지된 어떠한 방법들도 사용하여 혈장 혈액 샘플을 수득할 수 있다. 예를 들면, 피험자로부터의 혈액을 헤파린 또는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)를 함유하는 튜브 내로 수거할 수 있다. 특정 구현예들에서, 샘플은 빙상에 두고 원심분리하여 수집한 지 15분내에 혈장을 수득하고, 2 내지 8°C(36 내지 46°F)에서 저장하고 수집한 지 3시간 내에 분석할 수 있다. 다른 구현예들에서, 혈액 혈장 샘플은 스냅 동결(snap frozen)하고,  $\leq -18^{\circ}\text{C}$  ( $\leq 0^{\circ}\text{F}$ )에서 저장한 후에 분석한다. 예를 들면, 샘플은 동결 후 0 내지 12시간째, 12 내지 24시간째, 24 내지 48시간째, 48 내지 96 시간째, 또는 샘플의 안정성이 입증된 어떠한 다른 시간 간격 내에 분석될 수 있다. 특정 구현예들에서, 혈액 샘플들은 실험실 또는 병원 시설에서 취해진다. 특정 구현예들에서, 1회 절식 혈액 샘플을 사용하여 절식 혈액 암모니아 수준을 측정한다. 그러나, 다른 구현예들에서, 다수의 절식 혈액 샘플들을 수득할 수 있다. 특정 구현예들에서, 피험자의 혈액 암모니아 수준은 하루 전체에 걸쳐 모니터링될 수 있다. 또한, 특정 구현예들에서, 본원에 기재된 방법들은 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하기 전 또는 후에 피험자로부터 하나 이상의 혈액 샘플들을 수득하는 추가의 단계를 포함한다.
- [0052] 특정 구현예들에서, 혈액 샘플은 수집 직후에 분석된다. 다른 구현예들에서, 혈액 샘플은 수집과 분석 사이의 일부 기간 동안 저장된다. 이들 구현예들에서, 샘플은 1시간 미만, 1시간 내지 6시간, 1시간 내지 12시간, 1시간 내지 24시간, 또는 1시간 내지 48시간 동안 저장될 수 있다. 특정의 이들 구현예들에서, 혈액 샘플은 0 내지 15°C, 예를 들면, 2 내지 8°C 사이의 온도에서 저장된다. 다른 구현예들에서, 혈액 샘플은 0°C 이하 또는  $-18^{\circ}\text{C}$  이하에서 저장된다.
- [0053] 절식 혈액 샘플에서 암모니아 수준들의 측정은 상기 분야에 공지된 기술들을 사용하여 수행한다. 예를 들면, 암모니아 수준들은 비색 반응(colorimetric reaction) 또는 효소 반응을 사용하여 측정할 수 있다. 특정 구현예들에서, 비색 반응은 암모니아 지시약으로서 브로모페놀 블루의 사용을 포함할 수 있다. 이들 구현예들에서, 암모니아는 프로모페놀 블루와 반응하여 청색 염료를 수득할 수 있다. 특정 구현예들에서, 효소 반응은 2-옥소글루타레이트를  $\text{NH}_4^{+}$  및 NADPH를 사용하여 환원적 아민화를 촉매화하여 글루타메이트 및  $\text{NADP}^{+}$ 를 형성하는 글루



타메이트 데하이드로게나제를 포함할 수 있다. 형성된  $\text{NADP}^+$ 의 형성은 혈액 샘플 속에 존재하는 암모니아의 양에 직접 비례한다. 따라서, 암모니아의 농도는 흡광도에 있어서의 감소를 기준으로 하여 측정한다.

[0054] 본원에 기재된 방법들의 특정 구현예들에서, 절식 혈액 암모니아 수준이 혈액 암모니아에 대한 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 피험자는, 이들의 평균 1일 암모니아 수준이 정상의 평균 1일 암모니아 수준 내에서 유지될 신뢰 구간내 평균 경향성을 갖는다. 특정 구현예들에서, 정상의 1일 암모니아 값을 갖는 평균 경향성은 80% 내지 90%이다. 특정 구현예들에서, 혈액 암모니아 수준이 특정 범위 내에 속할 것이라는 것을 95% 신뢰도로 예측할 수 있다. 특정 구현예들에서, 절식 혈액 암모니아를 기준으로 하여 정상 값들을 예측하는 실제 가능성은 65% 내지 93%임을 95% 신뢰도로 예측할 수 있다. 다른 구현예들에서, 절식 혈액 암모니아를 기준으로 하여 정상 값들을 예측하는 실제 가능성은 적어도 70%이라는 것을 80% 신뢰도로 예측할 수 있다. 특정 구현예들에서, 절식 혈액 암모니아를 기준으로 하여 정상 암모니아 값을 예측하는 평균 경향성은, 실제 가능성이 65% 내지 93%라는 95% 신뢰도로 약 84%이다.

[0055] 본원에 기재된 방법들의 특정 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대해 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 절식 혈액 암모니아 수준을 나타내는 피험자는, 이들의 최대 1일 혈액 암모니아 수준이 혈액 암모니아에 대한 ULN의 1.5배를 초과하지 않을 것이라는 신뢰 구간내 평균 경향성을 갖는다. 이들 구현예들 중 특정한 구현예에서, 평균 가능성은 약 70% 내지 80%이다. 특정의 이들 구현예들에서, 신뢰 구간은 95% 신뢰 구간이다. 특정 구현예들에서, 평균 경향성은, 실제 가능성이 58% 내지 86%라는 95% 신뢰도로 약 75%이다.

[0056] 본원에 기재된 방법들의 특정 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등한 절식 혈액 암모니아 수준을 나타내는 피험자는, 이들의 최대 1일 혈액 암모니아 수준이  $100 \mu\text{mol/L}$  미만일 신뢰 구간내 평균 경향성을 갖는다. 특정의 이들 구현예들에서, 평균 경향성은 90% 내지 98%이다. 특정 구현예들에서, 신뢰 구간은 95%이다. 특정 구현예들에서, 평균 경향성은, 실제 가능성이 77% 내지 100%라는 95% 신뢰도로 약 93%이다.

[0057] 최대 암모니아 값은, 혈액 암모니아의 반복된 측정이 도입되어 연장된 기간에 걸쳐 이러한 최대 값을 검출할 수 있는 경우, 식사들의 소비 후 피험자에서 검출될 수 있는 암모니아의 최대량을 말한다. 24시간에 걸쳐 반복된 혈액 샘플링을 사용한 잘-조절된 임상 시험들을 기준으로 하여, 최대 혈액 암모니아가 이른 저녁 내지 중간 저녁 시간(4 내지 8PM; 아침이 대략 8AM인 경우로 추정; 참조: 예를 들면, Lee 2010; Lichter-Konecki 2011)에 하루의 3번째 주식 후 발생하는 것으로 관찰되어 왔다.

[0058] 혈액 암모니아에 대한 ULN은 정상 값들의 범위내에서 최고 수준을 나타내며, 상기 수준은 검정 방법, 시약들의 유형들, 사용된 표준 참조 샘플들 및, 측정을 수행하는데 사용된 장비의 명세들 및 보정과 같은 다양한 인자들에 의해 영향받을 수 있다. 본원에 기재된 방법들의 특정 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN은 피험자에 대해 개별적으로 측정된다. 다른 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN은 광범위한 피험자들(예를 들면, UCD를 지니거나 특히 UCD의 아형을 지닌 피험자들, HE를 지닌 피험자들, 건강한 피험자들 등)에 따라 수득된 측정들을 기준으로 할 수 있다. 특정 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN은, 피험자들의 특수 소세트에 따라 개발된 평균 ULN과 같이, 상기 분야에 기재된 표준 참조 값을 나타낼 수 있다. 다른 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN은 채혈들 및/또는 혈액 평가들, 예를 들면, 특수한 임상 실험에 의해 개발되어 온 표준 측정을 나타낼 수 있다. 특정 구현예들에서, ULN은 절식 혈액 암모니아 수준을 측정하는 동일한 실체에 의해 이용된 표준 참조 값이다. 이들 구현예들에서, 상기 분야의 숙련가는, 질소 보유 장애를 지닌 피험자에서 평균 1일 암모니아의 해석이, 암모니아가 측정된 실험실에서 정상 값들의 참조 범위에 대해 상대적으로 이루어져야 함을 인지할 것이다. 또한, 암모니아 측정의 단위들은 또한 실험실마다 변할 수 있으며(예를 들면,  $\mu\text{g/mL}$  또는  $\mu\text{mol/L}$ ), 이는 측정이 수행된 실험실에서 ULN에 대해 상대적인 피험자의 암모니아 수준들을 해석하는데 있어서의 중요성을 강조한다. 특정 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN은 26 내지  $64 \mu\text{mol/L}$ 의 범위일 수 있다. 특정의 이들 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN은 32 내지  $38 \mu\text{mol/L}$  또는 34 내지  $36 \mu\text{mol/L}$ 의 범위일 수 있으며, 특정의 이들 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN은  $35 \mu\text{mol/L}$ 이다. 특정 구현예들에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN은 50 내지  $65 \mu\text{g/mL}$ 의 범위일 수 있다. 특정의 이들 구현예에서, 혈액 암모니아에 대한 ULN은 55 내지  $63 \mu\text{g/mL}$  또는 57 내지  $61 \mu\text{g/mL}$ 의 범위일 수 있으며, 특정의 이들 구현예들에서 혈액 암모니아에 대한 ULN은  $59 \mu\text{g/mL}$ 이다.

[0059] 특정 구현예들에서, 평균 1일 암모니아는, 일련의 혈액 샘플링이 암모니아 측정들을 위해 수행되었던 경우, 개인이 하루 동안 경험할 수 있는 암모니아의 평균 양이다. 잘-조절된 임상 연구들에서, 암모니아는 음식 및 약물 복용에 대해 채혈 시간에 따라, 1일 동안 수배 변동함이 확립되어 왔다. 이들 변동들에 기인하여, 개개 또

는 일련의 혈액 샘플링의 시기는 음식 및 약물 복용 시기에 대해 조절되어야 한다. 심지어 일련의 샘플링은, 샘플들이 충분히 자주 취해지지 않는 한, 변동이 있는 암모니아 값들의 최대치들 및 최소치들(troughs)을 포착하는데 충분하지 않을 수 있다. 따라서, 수개의 측정들의 단순한 평균을 수득하는 것은, 피험자가 하루 동안 경험할 수 있는 총 암모니아 부하와 관련하여 부적절하거나 호도하는 정보를 제공할 수 있다.

[0060]

24시간들에 걸쳐 적절하게 및 잘 떨어진(well-spaced) 샘플들로부터 수득한 24시간 암모니아에 대한 곡선하 영역(암모니아  $AUC_{0-24hr}$ )로서 평가된 피험자의 평균 1일 암모니아를 보다 잘 평가하는 방법들이 본원에 제공된다. 상기 암모니아  $AUC_{0-24hr}$ 는 샘플링의 전체 실제 기간에 대해 추가로 표준화될 수 있는데, 즉, 암모니아  $AUC_{0-24hr}$ 는 샘플링 기간(예를 들면, 24시간들)으로 나눈다. 예를 들어,  $1440 \mu\text{mol hr/L}$ 의  $AUC$ 가 24시간에 걸쳐 수득된 8-11 암모니아 값들을 기준으로 한 사다리꼴 규칙을 사용하여 계산된 경우, 평균 1일 암모니아 값 또는 시간-표준화된  $AUC_{0-24hr}$ 은 24시간의 샘플링 시간, 또는  $60 \mu\text{mol/L}$ 로 나눈  $1440 \mu\text{mol hr/ml}$ 와 동등할 수 있다. 암모니아 분석을 수행한 실험실에서 정상의 참조 범위가 10 내지  $35 \mu\text{mol/L}$ 인 경우, 상기 피험자에 대한 평균 1일 암모니아 값은  $35 \mu\text{mol/L}$ 의 ULN의 대략 1.71 배일 수 있다. 유사하게, 암모니아  $AUC_{0-24hr}$ 이 24시간에 걸쳐 다수의 잘 떨어뜨린 샘플들을 기준으로 하여  $840 \mu\text{mol hr/L}$ 와 동등한 것으로 측정되었고, 샘플링 기간이 24시간들이었던 경우, 이후 시간-표준화된  $AUC_{0-24hr}$ 은  $35 \mu\text{mol/L}$ 일 수 있었다. 이는 ULN내의 평균 암모니아 또는 1일 암모니아 부하에 상응한다. 최종적으로, UCDs와 같은 질소 보유 장애들을 지닌 피험자들은, 임상적으로  $100 \mu\text{mol/L}$ 를 초과하는 혈액 수준으로 흔히 정의되는, 과암모니아혈증성 발작, 및 비가역적 경화(hard)를 방지하고 회복할 수 있는 중재(intervention)을 필요로 할 수 있는, 과암모니아혈증의 임상적 만연들을 경험할 수 있다.

[0061]

절식 혈액 암모니아를 측정하여 피험자가  $100 \mu\text{mol/L}$ 를 초과하는 24시간들에 걸친 암모니아 값( $C_{max}$ )을 경험할 수 있는 경향성을 최소화함으로써 질소 스캐빈징 약물 용량을 조절하는 방법들이 본원에 제공된다.  $100 \mu\text{mol/L}$ 는 대부분의 실험실들에서 ULN의 대략 2 내지 3배들에 상응함이 밝혀져왔다. 앞서, UCD와 같은 질소 보유 장애를 지닌 피험자는 분석을 수행한 실험실에 대해 정상의 참조 범위 내 또는 이를 약간 초과한 혈액 암모니아 수준을 갖는 경우, 피험자는 식사들 및 약물 투여량의 마지막 투여와 관련하여 채혈 시기와 상관없이 우수한 임상 대조군인 것으로 고려되었다. 그러나, 절식 혈액 암모니아 수준이 ULN 및 ULN의 1.5배(예를 들면, 35 내지  $52 \mu\text{mol/L}$ )인 UCD를 지닌 피험자는, 그 또는 그녀의 평균 1일 암모니아가 정상 범위내인 단지 45%(21 내지 70%의 95% 신뢰 구간으로)의 평균 경향성; 1일 동안 그 또는 그녀의 암모니아의 최대 값이 ULN의 1.5배 미만(예를 들면,  $52 \mu\text{mol/L}$ )인 단지 35%의 평균 경향성(13% 내지 60%의 95% 신뢰구간을 가짐); 및 1일 동안 그 또는 그녀의 최대 1일 암모니아 수준이  $100 \mu\text{mol/L}$ 를 초과하는 25%의 평균 경향성을 갖는다. 따라서, UCD 피험자의 절식 혈액 암모니아를 측정한 후, 질소 스캐빈징 약물의 용량은 점차적으로 증가되고/되거나 그 또는 그녀의 단백질 흡수는, 절식 암모니아 수치가 암모니아 분석이 수행된 지역 실험실의 경우 ULN의 1/2보다 적거나 이와 동등해질 때까지 점진적으로 감소될 수 있다.

[0062]

본원에 기재된 방법들의 특정 구현예들에서, 암모니아 수준 이외의 하나 이상의 인자들을, 질소 스캐빈징 약물 용량을 평가하는 경우 고려할 수 있다. 예를 들면, 혈액 암모니아 측정들은, 질소 스캐빈징 약물을 투여할지의 여부를 측정하거나, 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절하거나, 질소 보유 장애를 치료할 때 뇨 PAGN 측정들과 조합시킬 수 있다. 미국 특허 공보 제2010/0008859호는, 뇨 PAGN 수준들이 혈장 PAA, PBA, 또는 PAGN 수준들 보다는 PBA 전구약물 용량에 보다 밀접하게 관련되어 있음을 기술하고 있으며, 또한 PBA 전구약물들이 뇨 PAGN으로 60 내지 75%의 평균 효율로 전환됨을 기재하고 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법들의 특정 구현예들은, 뇨 PAGN 수준들이 측정되는 추가의 단계를 포함한다. 특정의 이들 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물의 유효 용량의 계산은 부분적으로 PAA 전구약물의 뇨 PAGN으로 평균 60 내지 75% 전환율을 기준으로 한다. 예를 들면, 특정 구현예들에서, 질소 스캐빈징 약물을 피험자에게 투여할 지의 여부를 측정하기 위해 본원에 기재된 방법들은 뇨 PAGN을 측정하고 60 내지 75%의 PAA 전구약물의 뇨 PAGN으로의 평균 전환율을 기준으로 한 유효 초기 용량을 계산함을 포함한다. 유사하게, 특정 구현예들에서 질소 스캐빈징 약물의 용량을 조절하기 위해 본원에 기재된 방법들은 뇨 PAGN을 측정하고 60 내지 75%의 PAA 전구약물의 뇨 PAGN으로의 평균 전환율을 기준으로 한 유효 용량을 계산하는 추가의 단계를 포함한다. 특정의 이들 구현예들에서, 유효 용량은 표적 질소 배출을 기준으로 하여 계산한다. 특정 구현예들에서, 뇨 PAGN은 뇨 PAGN 대 뇨 크레아티닌의 농도의 비로 측정할 수 있다. 특정 구현예들에서, 뇨 PAGN은, 질소 스캐빈징 약물, 즉, 뇨 PAGN의 용량을 투여하거나 증가시킬 지의 여부를 측정하는 것이 약물의 용량을 투여하거나 증가시킬 지의 여부를 측정하기 위한 암모니아 수준과 함께 평가하는 경우 고려되는 인자이다. 다른 구현예들에서, 암모니아 수준만이 질소 스캐빈징 약물의 용량을 투여하거나 증

가시킬 지의 여부를 측정하는데 사용되며, 뇨 PAGN은 초기 또는 조절된 용량을 계산하는데 단순히 사용된다.

[0063] 당해 분야의 숙련가는, 질소 스캐빈징 약물의 유효 용량을 측정하는 경우 다양한 다른 인자들을 고려할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들면, 식이(예를 들면, 단백질 섭취) 및 내인성 폐 질소능(예를 들면, 우레아 합성능)과 같은 인자들을 고려할 수 있다.

[0064] 특정의 구현예들에서, 본원에 기재된 방법들을 수행하기 위한 키트(kit)들이 본원에 제공된다. 특정 구현예들에서, 키트들은, 질소 보유 장애를 지닌 피험자에 대해 질소 스캐빈징 약물의 용량을 투여하거나 조절할지의 여부를 측정하기 위해 제공된다. 본원에 기재된 키트들은 하나 이상의 질소 스캐빈징 약물들 및/또는 하나 이상의 시약들(예를 들면, 브로모페놀 블루) 또는 효소들(예를 들면, 글루타메이트 데하이드로게나제)를 샘플 속의 혈액 암모니아 수준들을 측정하기 위해 포함할 수 있다. 키트는 혈액 샘플을 수득하여 샘플 속의 암모니아 수준을 측정하는데 필수적인 다른 안료들, 결합제들, 표면활성제들, 완충제들, 안정화제들, 및/또는 화학물질들을 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 키트들은 유형 매체(tangible medium) 속에 지시사항들을 포함한다.

[0065] 당해 분야의 숙련가는, 본원에 기술된 각종 구현예들이 조합될 수 있음을 인식할 것이다.

[0066] 다음 실시예들은 청구된 발명을 보다 잘 나열하기 위해 제공되며 본 발명의 영역을 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 구체적인 물질들이 언급되는 정도에 대해, 이는 단순히 나열의 목적들을 위해서이며, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 상기 분야의 숙련가는 본 발명의 능력의 연습없이 및 본 발명의 영역에서 벗어나지 않고 동등한 수단들 또는 반응물질들을 개발할 수 있다. 많은 변화들이 기술된 본원의 과정들에서 이루어질 수 있지만 여전히 본 발명의 허용 범위들내에 있음이 이해될 것이다. 이러한 변화들은 본 발명의 영역내에 포함되는 것이 본 발명자들의 의도이다.

[0067] 실시예

[0068] 실시예 1: UCD 환자들에서 절식 암모니아로부터 약력학적 암모니아 값들의 예측능의 분석

[0069] 본 실시예는, UCDs를 위해 PAA 전구약물들을 제공받은 환자들에서 절식 암모니아와, 1일 암모니아의 약력학적(PD) 프로파일 사이의 관계를 입증한다. 암모니아 값들은 UCD 환자들에서 24시간들의 과정에 걸쳐 다수-배(many-fold)로 변한다. 도 3a 및 3b에 묘사한 바와 같이, 정맥 암모니아는 NaPBA 또는 글리세롤 페닐부티레이트(GPB)를 투여한지 1주 후 24시간들 동안 측정되었다. 그래프들은 24시간들에 걸친 평균  $\pm$  SD로서의 암모니아 값들을 나타내며, 여기서 시간 0은 투여 및 식사 직전(즉, 절식 상태)에 상응한다. 1일 암모니아 수준들에 있어서 이러한 다양성의 측면에서, 1회 측정은, UCD 환자가 최적으로 투여받는지의 여부를 측정하는데 있어 크게 정보를 제공하지 않을 수 있다. UCD 환자가 1일 동안 경험할 수 있는 최대 잠재적인 암모니아 및 절식 수준들과 같은 단일의 측정으로부터 평균 24시간 암모니아를 예측하는 능력은 질소 스캐빈징 약물 투여 안내서들 및 환자 관리를 위한 중요한 실제적 연관성들을 갖는다.

[0070] 65명의 UCD 환자들에서 정제상 치료 동안 24시간 샘플링에 의해 평가된 암모니아 대조군을 HPN-100 대 NaPBA와 비교하는 2개의 제2상 연구들 및 1개의 제3상 연구로부터의 데이터를 분석에 사용하였다. 2개의 제2상 연구들은 프로토콜들 UP 1204-003 및 HPN-100-005를 포함한다(참조: Lee 2010; Lichter-Konecki 2011). 제3 상 연구는 HPN-100-006으로부터의 프로토콜들을 포함한다(참조: Diaz 2011).

[0071] 정상 범위들이 상이한 상이한 병원 실험실들로부터 수득된 암모니아 값들을 9내지 35  $\mu\text{mol/L}$ 의 표준 실험실 범위로 표준화하였다. 환자 집단은 광범위한 연령들, UCD 아형들, 및 약물의 투여들을 포함하였으며 하기 표 1에 요약되어 있다.



[0072] 표 1: 연구들 UP 1204-003, HPN-100-005, 및 HPN-100-006에서 UCD 인구통계들:

성별 n (%)	남성	18 (27.7)
	여성	47 (72.3)
스크리닝시 연령 (년수)	N	65
	평균 (SD)	29.46 (15.764)
	중간값	24.00
	범위	6.0-75.0
UCD 진단 n (%)	OTC 결핍증	57 (87.7)
	CPS1 결핍증	1 (1.5)
	ASS 결핍증	5 (7.7)
	ASL 결핍증	1 (1.5)
	놓침(missing)	1 (1.5)
NaPBA 치료 기간 (개월)	N	63
	평균(SD)	114.14 (90.147)
	중간값	101.00
	범위	0.2-300.0
1일 투여 NaPBA	N	64
	평균 (SD)	14.10 (6.255)
	중간값	13.50
	범위	1.5-36.0

[0073]

[0074] 탐구 분석:

[0075] 정체상 암모니아에 대한 수개의 PD 매개변수들을 실험하였다.  $AUC_{0-24hr}$ , 시간-표준화된 AUC, log AUC, 24시간들에 걸친 최대 암모니아 값( $C_{max}$ ), 및 평균 암모니아. 정체상 암모니아 및 절식 암모니아를 사용한 모든 3개의 연구들로부터의 65명의 피험자들로부터의 데이터를 사용하였다. 놓친 데이터는 프로토콜 및 통계 분석 계획에서 명시된 과정들당 귀속시켰고, 단 귀속들은 제공된 연구 약물 상에 있는 동안 수행된 PK 샘플링이 없는 피험자들에 대해 이루어지지 않았다.

[0076] 0-시간(제1의 1일 투여량 전) 및 투여 후 24시간들(다음날 제1의 1일 투여 전)의 샘플 수집 시간들 둘다를 대표적인 절식 암모니아로서 평가하였다. 시점의 선택으로 인한 관계의 품질 또는 형태에 있어서 주목할만한 차이는 관찰되지 않았다.

[0077] 절식 암모니아와 약력학적 프로파일 사이의 관계는 HPN-100 및 NaPBA에 대해 별도로 평가하였으며, 상기 관계의 크기 또는 길이에서 명백한 차이는 없었다. 따라서, HPN-100 및 NaPBA 치료들 둘다로부터의 모든 데이터를 사용하였으며 절식 암모니아에 관한 결론들은 HPN-100 및 NaPBA 둘 다에 관한 것이다.

[0078] (1) 절식 암모니아와  $AUC_{0-24hr}$  사이 및 (2) 절식 암모니아와 최대 관찰된 암모니아( $C_{max}$ ) 사이의 관계들을 전체 집단에 대해 육안으로 탐구하였다. 다음의 공변량들의 효과들을 또한 관찰하였다: 연령, 체중, 성별, 및 식이 단백질 섭취. 양성 및 강력한 관계가 절식 암모니아와  $AUC_{0-24hr}$  사이에서 관찰되었으며, 증가하는 절식 암모니아는 보다 높은  $AUC_{0-24hr}$  및 최대로 관찰된 암모니아와 관련된(도 2).

[0079] GEE 모델링을 통한  $AUC_{0-24hr}$ 의 예측:

[0080] 당해 모델링의 목적은 피험자의 절식 암모니아를 기준으로 하여 평균 1일 또는 최대로 달성된 암모니아를 예측하기 위한 것이다. 상이한 실험실들에서 정상 범위들에 있어서 차이들을 고려하기 위하여, 모든 암모니아 값들을 9 내지  $35 \mu\text{mol/L}$ 의 참조 범위로 표준화하고, 예측들은 고정된 값보다는 ULN에 대해 참조하였다.

[0081] 소지역추정(Generalized Estimating Equations: GEE)을 사용하여 각종의 암모니아 PD 특성들에 대한 절식 암모니아의 예측된 능력을 모델링하였다. GEE 방법론을 사용하여 범주화된 데이터의 반복된 측정들을 분석할 수 있으며, 여기서 반복된 측정들은 관련되어 있는 것으로 추정된다(참조: Liang 1986). 상기 모델은 상관관계의 크기에 대한 지식없이 추정된 상관관계 구조의 명시를 허용한다.

[0082] 24시간 암모니아 프로파일을 다음과 같이 다양한 종점들 및 차단점들(cutpoints)을 사용하여 정렬된 범주들이 되도록 나누었다:

- [0083] 1) AUC  $[0-1.0^*ULN, >1.0^*ULN]$ ;
- [0084] 2) AUC  $[0-1.5^*ULN, >1.5^*ULN]$ ;
- [0085] 3) C<sub>max</sub>  $[0-1.0^*ULN, >1.0^*ULN]$ ;
- [0086] 4) C<sub>max</sub>  $[0-1.5^*ULN, >1.5^*ULN]$ ; 및
- [0087] 5) C<sub>max</sub>  $[0-100] \mu\text{mol/L}$ .
- [0088] 3개의 절식 암모니아 수준들은 입력값으로서 별도의 모델들에서 고려하였다:
- [0089] 1)  $[0-0.5^*ULN]$ ;
- [0090] 2)  $[>0.5^*ULN-<1.0^*ULN]$ ; 및
- [0091] 3)  $[>1.0^*ULN-1.5^*ULN]$ .
- [0092] 통계 분석 소프트웨어(Statistical Analysis Software: SAS) Proc Genmod를 사용하여, 일반화된 선형 모델들은 로짓-링크 기능(logit link function)으로 고정시켰다. 투여 전 절식 암모니아는 모델에서 가변성인 유일한 예측변수였다. 데이타의 반복된 특성(피험자당 2개의 연구 기간들)을 교환가능한 상관관계 매트릭스를 지닌 GEE를 사용하여 모델화하였다. 절식 암모니아에 대한 ULN은  $35 \mu\text{mol/L}$ 에서 설정하였다. 24시간들에 걸친 AUC에 대한 ULN은 840으로서 취하였다( $35 \mu\text{mol/L} \times 24$  시간들); 즉, 참여하는 연구 부서들 중에서 표준화된 ULN이었던,  $35 \mu\text{mol/L}$ 보다 적거나 이와 동등한 평균 1일 암모니아에 상응하며 곡선하 24시간 영역을 24시간들의 샘플링 시간으로 나눔으로써 유도되는 AUC. GEE 모델은 문헌[참조: Davison, A.C. & Hinkley, D.V., Bootstrap Methods and their Application, Cambridge University Press, London (1997), pp.358-362]에 요약된 방법에 따라 1,000배 부트스트랩-재샘플링(bootstrap-resampling)되었다. 이들 모델들의 결과들은 하기 표 2에 나타낸다.
- [0093] 표 2: 다양한 암모니아 PD 특성들에 대한 절식 암모니아의 능력을 예측하기 위한 GEE 모델로부터의 결과들의 요약:

모델 번호	절식 암모니아 수준	암모니아 PK 결과	범주 내 결과의 가능성	부트스트랩 95% c.i.	부트스트랩 80% c.i.	부트스트랩 예측 오차율* (%)
1	[0-0.5 ULN]	24시간내 AUC [0-1.0 ULN]	0.84	0.67, 0.93	0.71, 0.89	11.5
2		24시간내 AUC [0-1.5 ULN]	수렴되지 않음			
3		관찰된 Cmax [0-1.0 ULN]	0.53	0.38, 0.65	0.42, 0.61	45.8
4		관찰된 Cmax [0-1.5 ULN]	0.76	0.61, 0.86	0.66, 0.82	23.3
5		관찰된 Cmax [0-100]	0.93	0.78, 1.00	0.85, 0.97	5.7
6	[0-<1.0 ULN]	24시간내 AUC [0-1.0 ULN]	0.58	0.42, 0.73	0.48, 0.68	42.8
7		24시간내 AUC [0-1.5 ULN]	0.88	0.78, 0.97	0.82, 0.94	11.1
8		24시간내 AUC [0-2 ULN]	0.97	0.90, 1.00	0.93, 1.00	2.2
9		관찰된 Cmax [0-1.0 ULN]	0.21	0.11, 0.38	0.14, 0.33	20.0
10		관찰된 Cmax [0-1.5 ULN]	0.52	0.35, 0.66	0.42, 0.61	46.0
11		관찰된 Cmax [0-2.0 ULN]	0.74	0.62, 0.85	0.91, 1.00	27.2
12		관찰된 Cmax [0-100]	0.95	0.88, 1.00	0.66, 0.81	4.3
13	[>1.0-1.5 ULN]	24시간내 AUC [0-1.0 ULN]	0.45	0.24, 0.71	0.30, 0.63	43
14		24시간내 AUC [0-1.5 ULN]	수렴되지 않음			
15		24시간내 AUC [0-2 ULN]	0.80	0.49, 0.99	0.63, 0.92	27
16		관찰된 Cmax [0-1.0 ULN]	수렴되지 않음			
17		관찰된 Cmax [0-1.5 ULN]	0.35	0.16, 0.58	0.23, 0.51	33
18		관찰된 Cmax [0-2.0 ULN]	수렴되지 않음			
19		관찰된 Cmax [0-100]	수렴되지 않음			

[0094]

[0095]

상기 표 2로부터, 본 발명자들은 표 1에 기술된 UCD 환자들의 집단에서, ULN의 1/2보다 적거나 동등한 절식 암모니아를 제공하여, [0-840] 범위의 AUC를 가질 실제 가능성은 평균 84%, 적어도 67%, 및 93%로 높다는 것을 95% 신뢰할 수 있다.

[0096]

상기 표 2의 제1 열은, 9 내지 35  $\mu\text{mol/L}$ 의 정상 참조 범위(즉, [0-0.5 ULN] 범위의 절식 암모니아)를 사용한 실험실에 의해 측정된 것으로서 17  $\mu\text{mol/L}$ 의 절식 암모니아를 갖는 UCD 환자는 정상 범위[0-840의 AUC<sub>0-24hr</sub> 또는 35  $\mu\text{mol/L}$ 의 평균 1일 암모니아]내의 시간 표준화된 AUC<sub>0-24hr</sub>를 갖는 84% 가능성(chance)(67% 내지 93%의 95% 신뢰 구간을 지님), Cmax가 1.5 ULN 미만인 76% 가능성(61% 내지 86%의 95% 신뢰 구간을 지님), 및 암모니아가 100  $\mu\text{mol/L}$  미만인 93% 가능성(78% 내지 100%의 95% 신뢰 구간을 지님)을 갖는다. 따라서, 상기 환자는 최적으로 조절될 수 있고 상기 날 동안 고 암모니아로 고생하지 않을 수 있다.

[0097]

본 실시예는, 절식 암모니아가 1일 평균 또는 최대 1일 농도로서 평가된, 1일 암모니아 노출과 강하게 관련되어 있으며, 현지 실험실에 대한 표준의 상한 수준의 1/2을 초과하지 않는 표적 절식 값이 또한 24시간들에 걸친 암모니아 값들의 임상적으로 유용할 뿐만 아니라 실제적인 예측인자인 것으로도 여겨짐을 나타낸다. 또한, 상기 실시예는, 0 내지 0.5 ULN 범위의 절식 암모니아, 정상 범위의 AUC<sub>0-24hr</sub>를 갖는 84% 가능성(0-840 또는 35  $\mu\text{mol/L}$ 의 평균 1일 암모니아)을 가짐을 나타낸다.

[0098]

실시예 2: UCD를 지닌 환자에서 절식 혈액 암모니아를 기준으로 한 HPN-100 용량의 선택 및 조절:

[0099]

환자 A는 아미노산 보충물들 및식이 단백질 제한만으로 관리된 UCD를 지닌 성인이다. 환자 A는 절식한 아침

채혈 전 대략 8시간 동안 그의 보충물들 또는 음식을 전혀 소비하지 않는다. 정맥 채혈을 수행하며, 절식 혈액 암모니아 수준은  $52 \mu\text{mol/L}$ 인 것으로 측정된다. 상기 절식 혈액 암모니아 수준은 채혈을 수행하는 실험실에서  $35 \mu\text{mol/L}$ 인 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교한다. 평균 암모니아 수준에 대한 절식 암모니아 수준의 상관 관계를 기준으로 하여, ULN이 대략 1.5배인 환자 A의 절식 혈액 암모니아 수준이 정상 범위내에서 1일 동안 평균 암모니아를 갖는 평균에 있어 단지 45% 가능성만을 나타내는 것으로 측정된다. 따라서, 절식 혈액 암모니아 수준 대 혈액 암모니아에 대한 ULN의 비는, 환자 A가 질소 스캐빈징 약물을 사용한 치료로부터 유리할 것임을 나타낸다.

[0100] 주치의를 선출하여 HPN-100을 지닌 환자 A를 치료한다. 초기 용량은 신체 표면적을 기준으로 하여 측정하거나 달리는 HPN-100 약물 표지에 따라 지시된 바와 같이 측정한다. 환자 A의 신체 표면적은  $1.4 \text{ m}^2$ 이므로, 초기 용량은 1일당 9 mL 또는 3 mL TID인 것으로 측정되며, 이는 HPN-100 표지 당 최대 허용된 용량의 대략 60%이다. 환자 A를 적어도 7일 동안 9mL/일의 HPN-100으로 치료하고 추가의 채혈을 위해 되돌린다. 상기 시점에서 절식 혈액 암모니아 수준은  $33 \mu\text{mol/L}$ 이며, 이는 ULN보다 약간 아래이며 정상의 0.5 내지 1.0배의 범위에 속한다. 환자 A의 혈액 암모니아 수준은 각각의 식사와 함께 3mL의 HPN-100의 투여 후 1일 전체에서 모니터링한다. 환자 A의 최대 암모니아는 저녁 식사후  $95 \mu\text{mol/L}$ 에 도달하며 평균 1일 암모니아는  $66 \mu\text{mol/L}$ 이고, 이는 정상의 상한 범위의 최대 2배임이 관찰된다. 따라서, HPN-100의 환자 A의 용량은 총 12 mL 또는 4 mL TID까지 대략 1/3로 증가시킨다. 환자 A를 HPN-100을 사용한 적어도 7일 치료 후 되돌린다. 환자 A의 절식 암모니아 수준은  $15 \mu\text{mol/L}$ 이며, 이는 ULN 범위의 1/2 미만이다. 환자 A는 만족스러운 암모니아 대조군에 도달한 것으로 측정된다.

[0101] 환자 A가 그의 처방된 식이를 고수하는 경우, 그의 최대 1일 암모니아는 95% 신뢰도로 75%의 평균 경향성을 갖는, 대략  $52 \mu\text{mol/L}$ , 즉 ULN의 대략 1.5배를 초과하는 것으로 예측되지 않는 것으로 예측된다. 당일 동안 평균 암모니아 수준은 84% 보다 큰 경향성 및 95% 신뢰도의 정상 범위내에 남는 것으로 예측된다. 또한, 환자 A의 최대 1일 암모니아는 당일 동안  $100 \mu\text{mol/L}$ 에 이르지 않을 가능성이 높다.

[0102] 실시예 3: UCD를 지닌 환자에서 절식 혈액 암모니아 수준들을 기준으로 한 HPN-100 용량의 조절

[0103] 환자 B는 1일당 BUPHENYL<sup>®</sup>의 24개 알약들, 아미노산 보충물, 및 제한된 식이 단백질 섭취를 제공받는 11세된 UCD 환자이다. 환자 B는 절식한 아침 채혈 전 대략 6시간들 동안 BUPHENYL<sup>®</sup>, 보충물, 또는 음식을 소비하지 않는다. 정맥 채혈을 수행하고, 절식 혈액 암모니아 수준은  $40 \mu\text{mol/L}$ 인 것으로 측정된다. 상기 절식 혈액 암모니아 수준을  $35 \mu\text{mol/L}$ 인, 채혈을 수행하는 실험 동안 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교한다. 평균 암모니아 수준에 대한 절식 암모니아 수준의 상관관계를 기준으로 하여, ULN의 1 내지 1.5배에 속하는 환자 B의 절식 혈액 암모니아 수준은 정상 범위보다 높은 당일 동안 평균 암모니아를 갖는 55% 가능성을 나타내며, 그녀의 암모니아가 당일 동안  $52 \mu\text{mol/L}$ 를 초과하거나 ULN의 1.5배일 것이라는 65% 가능성으로서 높음을 나타내는 것으로 측정된다.

[0104] 환자 및 그녀의 어머니와의 논의를 기준으로 하여, 주치위는, 환자 B가 그녀의 처방에 불응성인 것으로 추정하고 그녀를 HPN-100으로 변화시키기로 결정한다. 초기 용량은, 환자 B가 제공받은 BUPHENYL<sup>®</sup>의 양을 기준으로 측정하며, 환자 B는 1일당 10.5mL의 HPN-100을 섭취하는 것이 요구되는 것으로 측정된다. 환자 B를 3.5mL의 HPN-100으로 1일 3회 적어도 7일들 동안 치료하고, 추가의 채혈들을 위해 되돌린다. 상기 시점에서 그녀의 절식 혈액 암모니아 수준은  $17 \mu\text{mol/L}$ 이며, 이는 ULN 이하이고 정상의 0 내지 0.5배의 범위에 속한다. 환자 B는 만족스러운 암모니아 조절에 이른 것으로 측정된다.

[0105] 환자 B가 그녀의 처방된 식이를 고수하는 경우, 그녀의 최대 1일 암모니아는 대략  $50 \mu\text{mol/L}$ 를 초과하지 않을 것이며, 이는 ULN의 1.5배 미만이다. 당일 동안 그녀의 평균 암모니아 수준은 정상 범위 내에 남기 위해 84% 초과된 평균 경향성을 지니는 것으로 예측된다. 또한, 환자 B의 최대 1일 암모니아는 당일 동안  $100 \mu\text{mol/L}$ 를 초과할 것이라는 유일한 작은 가능성(7%)이 존재한다.

[0106] 실시예 4: UCD를 지닌 환자에서 절식 혈액 암모니아 수준들을 기준으로 한 나트륨 벤조에이트 용량의 선택 및 조절

[0107] 환자 C는 PBA에 대해 알레르기성인 성인 UCD 환자이므로 아미노산 보충물들 및 식이 단백질 제한만으로 관리되고 있다. 환자 C는 만성 두통 및 빈번한 오심을 호소하고 있다. 환자 C는 절식한 아침 채혈 전 대략 8시간 동안 그의 어떠한 보충물 또는 음식도 소비하지 않는다. 정맥 채혈을 수행하며, 절식 혈액 암모니아 수준은  $77 \mu$

mol/L인 것으로 측정된다. 상기 절식 혈액 암모니아 수준은  $35\mu\text{mol/L}$ 인, 채혈을 수행하는 실험실의 경우 혈액 암모니아에 대한 ULN과 비교한다. 평균 암모니아 수준에 대한 절식 암모니아 수준의 상관관계를 기준으로 하여, ULN의 대략 2배인 환자 C의 절식 혈액 암모니아 수준은 당일 동안  $100\mu\text{mol/L}$ 에 걸친 암모니아 수준들의 높은 경향성을 나타낸다. 따라서, 혈액 암모니아의 경우 절식 혈액 암모니아 수준 대 ULN의 비는, 환자 C가 질 소 스캐빈징 약물을 사용한 치료로부터 유리할 것임을 나타낸다.

[0108] 주치의는 환자 C가 PBA에 대해 알레르기성이므로 1일당 15 g의 나트륨 벤조에이트를 사용하여 치료하기로 결정한다. 환자 C는 적어도 7일 동안 15 g/일의 나트륨 벤조에이트로 치료하고, 추가의 채혈들을 위해 되돌린다. 상기 시점에서 절식 혈액 암모니아 수준은  $35\mu\text{mol/L}$ 이며, 이는 ULN과 동등하다. 나트륨 벤조에이트의 환자 C의 용량은 1일당 18그램들까지 대략 30% 증가시킨다. 적어도 7일의 치료 후, 환자 C의 절식 암모니아 수준은  $15\mu\text{mol/L}$ 이며, 이는 ULN의 1/2 미만이다. 환자 C는 만족스러운 암모니아 조절에 도달한 것으로 측정된다.

[0109] 환자 C가 그의 처방된 식이 및 투약을 고수하는 경우, 그의 최대 1일 암모니아는 대략  $52\mu\text{mol/L}$ 를 초과하지 않을 것임이 예측되며, 이는 ULN의 대략 1.5배이다. 당일 동안 그의 평균 암모니아 수준은 정상 범위내에 남기 위한 80% 경향성보다 더 큰 것으로 예측된다. 더욱이, 환자 C의 최대 1일 암모니아는 당일 동안  $100\mu\text{mol/L}$ 에 도달하지 않을 가능성이 높다.

[0110] 실시예 5: 신경인지적 결과에 있어서 암모니아 대조군의 효과의 평가:

[0111] UCD 환자들은 약화된 지능 및 손상된 신경인지적 기능들로 고생할 가능성이 있다(참조: Kirvitsky 2009). 이들 신경심리학적 손상들은 만성적으로 상승된 암모니아에 배치된 급성의 과암모니아혈증의 반복된 사고들에 기여하여 왔다. 신경심리학적 기능 및/또는 뇌 영상에 있어서 비정상들은 정상의 IQ를 나타내고/나타내거나 임상적으로 정상인 것으로 나타나는 약한 질환들을 지닌 UCD 환자들에서도 검출되어 왔다(참조: Gropman 2008a; Gropman 2008b). 따라서, 정상 한계들로 평균 1일 암모니아를 유지함으로써 장기간 암모니아 부하를 감소시키는 것은 개선된 인지를 생성할 수 있는 것으로 가정되었다.

[0112] ULN의 1/2에서 또는 이와 근접하게 절식 암모니아를 유지함에 의한 암모니아 부하의 감소와 소아 UCD 환자들에서 신경심리학적 결과들 사이의 관계를 임상 시험들에서 탐구하였다. 6 내지 17세의 11명의 소아 UCD 환자들을 암모니아를 조절하는데 있어서 NaPBA 및 HPN-100의 비교를 통해 단기간 스위치(short term switch)에 포함시켰다. 이들 환자들은 국한된 셋팅에서 24시간 연속 샘플 수집을 겪었으며, 여기서 24시간째에 마지막 샘플은 절식 및 연구 개인의 감독하인 것으로 고려되었다. HPN-100을 사용한 치료 말기에 24시간 시점에서 평균 절식 암모니아는  $15.5\mu\text{mol/L}$  또는 ULN의 1/2 미만이었으며, 우수한 임상 조절을 나타낸다. 이들 11명의 환자들과 다른 15명의 소아 환자들을 2개의 장기간 연구들에 포함시켰으며 HPN-100을 12개월 동안 제공하고, 이 동안에 절식 암모니아를 수집하였다. 포함 시기 및 연구 말기에, 모든 환자들은 다음을 포함하는 신경심리학적 결과들에 대한 평가를 겪었다: 매일 실행 기능을 평가하기 위한 BRIEF[실행 기능의 행위 순위 목록(Behavior Rating Inventory of Executive Function)], 내재화(예를 들면, 분위기/흥분) 및 외재화 행위들을 평가하기 위한 CBCL(아동 행위 체크리스트), 및 지적 능력을 평가하기 위한 WASI[지능의 웨슬러 축약된 규모(Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence)].

[0113] HPN-100을 사용한 12개월 치료 동안, 소아 UCD 환자들은 12개월 진행된 포함에서 보다 더 적은 급성 과암모니아 혈증의 사고들을 경험하였고(연구 동안 5회의 사고들 대 포함 전 9회의 사고들), 최대 암모니아는 포함 전 평균  $233\mu\text{mol/L}$ 로부터 연구 동안  $166\mu\text{mol/L}$ 로 강하하였다. 절식 암모니아는 조절된 상태로 유지되었고 매달 평균들은 ULN의 1/2이거나 이에 근접하였으며, 17 내지  $22\mu\text{mol/L}$ 의 범위였다. 환자들이 매달 연구 방문들 전에 절식 상태로 있어야 함을 지시받았다고 해도, 일부 암모니아 샘플들을 비-절식된 상태에서 취하였으며, ULN의 1/2을 약간 초과하는 평균 1개월 암모니아를 생성하였다.

[0114] 소아 환자들에서, WASI 및 CBCL 점수들은 기준선과 비교하여 안정하였다. 기준선에서 BRIEF 소규모들의 대부분은 65 이거나 이에 근접하였으며, 경계 및/또는 임상적으로 유의적인 기능장애와 일치하였다. 12개월째에 신경심리학적 시험을 완료한 22명의 소아 피험자들 중에서, 모든 BRIEF 도메인(domain)들은 개선되었으며(보다 낮은 T 점수들) 행위 조절 지표에 대해 비교된 연구 말기에 평균들(SD)은 53.7(9.79) 대 60.4(14.03)( $p<0.05$ )이고; 상위인지 지표(Metacognition Index)는 57.5(9.84) 대 67.5(13.72)( $p<0.001$ )이며, 전반적인 실행 규모(Global Executive Scale)는 56.5(9.71) 대 66.2(14.02)( $p<0.001$ )이었다.

[0115] 소아 UCD 환자들에서의 실행 기능들에 있어서 유의적인 개선은 장기간의 암모니아 조절 및 절식 암모니아의 표적 수준들을 달성하는 것의 중요성을 나타낸다.



- [0116] 실시예 6: UCD 및 건강한 피험자들에서 신경학적 AE에 대한 상승된 PAA 수준들의 상관관계:
- [0117] PAA의 상승된 혈장 수준들은 두통, 오심, 졸림 등을 포함하는, 과암모니아혈증과 관련된 것들을 모사하는 증상들을 유발할 수 있다. 이러한 증상들은 일반적이며 비특이적이므로, 이러한 증상들을 나타내고 PAA 전구약물을 제공받은 질소 보유 장애를 갖는 피험자에서 정상의 상한치의 1/2 이하인 암모니아 수준은, 주치의가 혈장 PAA 수준들을 지체없이 체크할 수 있다.
- [0118] 상승된 PAA 수준들과 신경학적 AE 사이의 관계는 3개의 집단들에서 평가되었다: QTc 연구를 통해 GPB의 4 내지 12mL의 TID를 투여받은 130명의 건강한 성인들, (2) 54명의 성인 및 11명의 소아 UCD 환자들(6 내지 17세)을 NaPBA 대 GPB의 단기간(2 내지 4주) 스위치오버 비교들(switchover comparisons)을 포함하는 3개의 프로토콜들 중 하나에 포함시켰으며, (3) 77명의 환자들을 거의 동일한 12개월의 GPB 치료 프로토콜들에 포함시켰다. 집단들 1 및 2에서, 최대 PAA(즉,  $C_{max}$ ) 수준들을 정확한 비-매개변수 평균-휘트니 시험(Exact non-parametric Mann-Whitney test) 및 로짓 링크 기능을 사용한 일반화된 평가 방정식들(Generalized Estimating Equations: GEE) 및, 투여량 및 PAA 수준에 대한 효과들을 사용하여 MEDDRA로 정의된 바와 같은 신경학적 AE와 관련하여 분석하였다. PAA 수준들과 티에바울트(Thiebault)에 의해 보고된 AE의 발생 사이의 관계는 또한 집단 3에서 탐구하였다.
- [0119] GPB 또는 NaPBA에 대한 신경학적 AE와 PAA 수준들 사이에 통계적으로 유의적인 관계는 관찰되지 않았다. 결합된 2개 약물들에 대한 PAA 수준들에 있어서 각각의  $20\mu\text{g/mL}$  증가에 대해 발생하는 신경학적 AE의 홀수 비는 0.95이었으며, 1에 매우 근접하였다. 따라서, 이들 연구들에서 사용된 범위들에 걸쳐 HPN-100 또는 NaPBA를 투여받은 UCD 환자들 중에서, PAA의 증가하는 수준들( $255\mu\text{g/mL}$  이하의 범위)은 신경학적 AE에 있어서의 증가와 연관이 없었다. 유사하게, 집단 3에서, PAA 수준들은 시간에 걸쳐 증가하지 않았으며 신경학적 AE에 대해 명백한 관계도 나타내지 않았고, 이는 또한 시간에 걸쳐 빈도에 있어서도 증가하지 않았다. PAA 수준이 최대( $410\mu\text{g/mL}$ )인 소아 환자는 채혈 시기에 근접한 신경학적 AE를 보고하지 않았다.
- [0120] UCD 피험자들과는 달리, 신경계 AE로 보고된 건강한 성인 자원자들은 그렇지 않은 지원자들보다 통계적으로 더 높은 PAA  $C_{max}$  수준들을 가졌다. 건강한 성인들에서 상기 분석은, PAA 수준들이 AE의 발생 시기에 항상 이용가능하지 않았다는 사실에 의해, 및 또한 보다 많은 투여량 그룹들에서 작은 샘플 크기에 의해 상충되지만, 1.75 ( $p=0.006$ )의 홀수 비는, PAA의 증가하는 수준들이 건강한 성인들 중에서 신경계 AE를 경험할 가능성의 증가와 관련되어 있음을 제안한다. 건강한 성인들에 의해 보고된 AE는 일반적으로 투여 36시간 내에 시작하였으며, 연구에 남아있는 이들 성인들 중에서, 대부분은 연속된 투여로 해결되었다.
- [0121] PAA 수준들과, 일반적으로 연속된 투여로 해결된 신경학적 AE의 발생 사이의 유의적인 관계가 건강한 자원자들에서 검출되었다. 건강한 성인들과는 달리, PAA  $C_{max}$ 는 유사한 범위의 투여량들 및 PAA 수준들에 걸쳐 UCD 환자들에서 신경계 AE와 연관되지 않았다. 이러한 발견들은 집단들 사이의 대사 차이들(예를 들면, UCD 환자들은 건강한 사람들과 비교하여 높은 글루타민 수준들을 나타낸다) 및/또는 연속된 투여를 사용한 대사 적응을 반영할 수 있다.
- [0122] 집단 PK 모델 건립을 NaPBA 및 GPB의 3개의 스위치오버 연구들에 참여했던 53명의 성인 및 11명의 소아 UCD 환자들(6 내지 17세)로부터의 2981([PBA], [PAA], [PAGN], 및 노 PAGN [UPAGN]) 데이터 지점들을 기준으로 한 NONMEN(버전 7.2)을 사용한 단기간 스위치오버 하이퍼리온 연구들(short-term switchover Hyperion studies)에 참여한 65명의 UCD 환자들에서 수행하였다.  $\text{m}^2$ 당 PBA의 그람으로 나타낸, 중간 GPB 투여량은 소아 및 성인 피험자들에 대해 각각 8.85 및 7.01이었다. 진단 플롯들(plots) 및 통계적 비교들을 사용하여 후보자 모델들 중에서 선택하고, 공변량들을 그래프 분석 및 공변 모델링으로 평가하였다. 최종 popPK 모델 및 매개변수 추정치들을 사용하여, 몬트 카를로 자극들(Monte Carlo simulations)을 광범위한 NaPBA 및 GPB 투여량들에 대해 약 1000명의 가상 환자들에서 수행하여 전신계 대사 노출 및 UPAGN 결과를 예측하였다.
- [0123] 데이터에 가장 적합한 최종 모델을 (a) 전신계 순환에 도달하기 전 PBA의 PAGN으로의 부분적 전환, (b) PAA의 PAGN으로의 포화가능한 전환( $K_m \sim 161\mu\text{g/mL}$ ), 및 (c) GPB 대 NaPBA로 전달되는 경우  $\sim 60\%$  보다 느린 PBA 흡수로 특성화하였다. 체 표면적(BSA)은 유의적인 공변량이므로 대사물질 청소는 BSA에 비례적으로 관련되었다. PBA의 분별 전전신계 대사(fractional presystemic metabolism)는 GPB를 제공받은 소아 환자들의 경우보다 성인들에서 더 높았던 반면(43% 대 14%), NaPBA의 경우는 실제로 반대였다(23% 대 43%).  $13\text{g/m}^2$ 의 NaPBA의 PBA 등가물에서 자극된 GPB 투여를 기준으로 한 예측된 중간 PAA 노출은 NaPBA보다 성인들에서 약 13% 내지 22% 더 낮았고



(Cmax = 82 대 106 $\mu$ g/mL; AUC<sub>0-24</sub> = 649 대 829  $\mu$ g.h/m) NaPBA보다 6 내지 17세 소아 피험자들에서 ~13% 더 높았으며(Cmax = 154 대 138 $\mu$ g/mL; AUC<sub>0-24</sub> = 1286 대 1154 $\mu$ g.h/ml); 예측된 상한 95th 퍼센틸(percentile) PAA 노출은 GPB 대 NaPBA에서 성인 피험자들에 대해 500 $\mu$ g/mL 미만 및 25% 내지 40% 더 낮았으며 소아 피험자들과 유사하였다. ~5g/m<sup>2</sup>의 NaPBA의 PBA 증가에서 자극된 투여는 약물들 둘다 및 소아 및 성인 환자들 둘다에 대해 유사하고 거의 변하지 않는 PAA 노출을 수득하였다. UPAGN으로서 PBA의 회수는, GPB 또는 NaPBA로서 경구 전달되었는지의 여부와 매우 유사하였다.

[0124] PopPK 모델링과 투여 자극들을 기준으로 한 이들 발견들은, NaPBA 또는 HPN-100을 포함하는 PAA 전구약물들로 치료한 대부분의 환자들 이 독성과 관련된 것으로 보고된 것들 이하의 PAA 수준들을 가질 것이며 PAA 수준들과 신경학적 AE 사이의 관계가 집단 기준으로 발견되지 않았지만, 두통 또는 오심과 같은 증상들을 나타내는 개개 환자들은 고암모니아혈증 또는 고 PAA 수준들로 고생할 수 있음을 제한하며, 정상의 상한치의 1/2과 동등하거나 이하인 절식 암모니아 수준이, 주치의가 혈장 PAA 수준들을 즉시 체크할 수 있음을 제안한다.

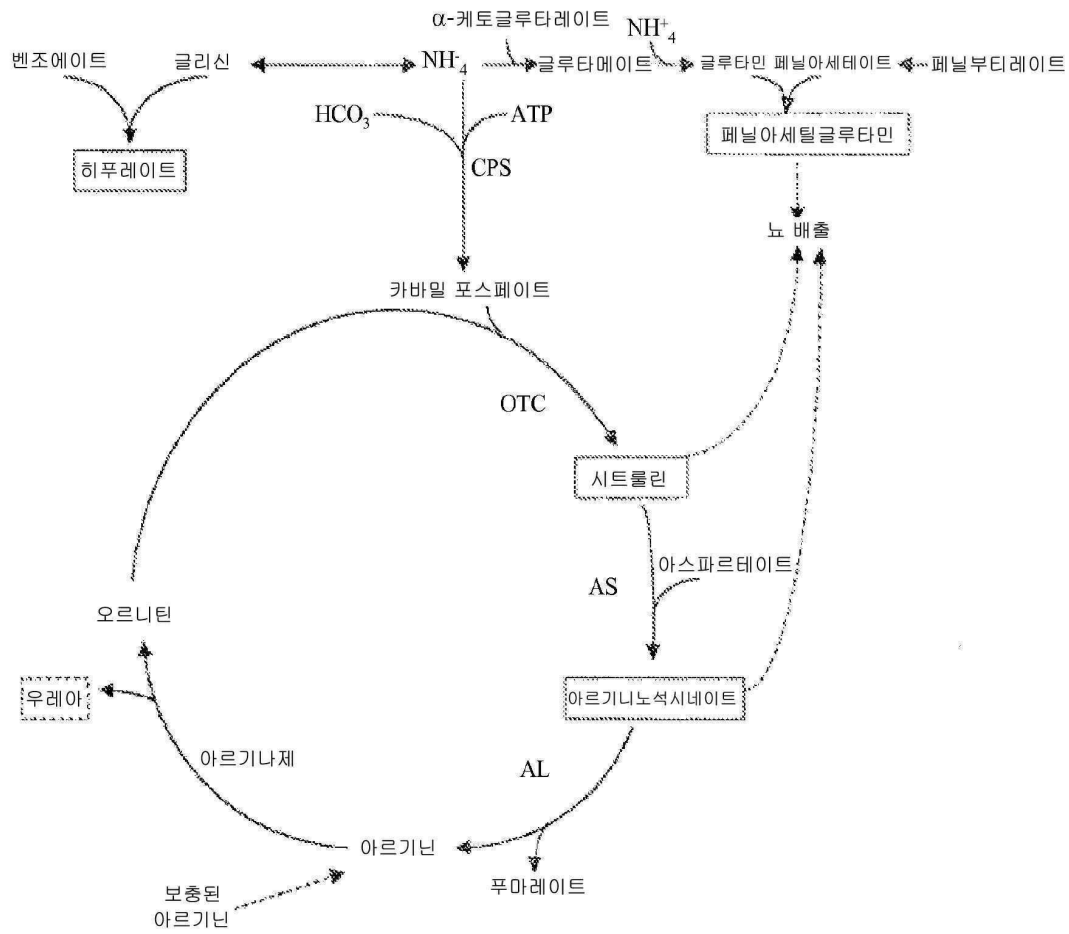
[0125] 위에서 기술한 바와 같이, 앞서의 내용은 본 발명의 각종 구현예들을 나열하기 위해 단순히 의도된 것이다. 위에서 논의된 구체적인 변형들은 본 발명의 영역을 제한하는 것들로 해석되지 않아야 한다. 다양한 등가물들, 변화들, 및 변형들이 본 발명의 영역으로부터 벗어남이 없이 이루어질 수 있음이 상기 분야의 숙련가에게 명백할 것이며, 이러한 등가 구현예들은 본원에 포함되어야 하는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 참고문헌들은, 본원에 완전히 제시된 경우와 같이 참조문헌으로 혼입된다.

[0126] 참조문헌들

- [0127] 1. Brusilow Science 207:659 (1980)
- [0128] 2. Brusilow Pediatr Res 29:147 (1991)
- [0129] 3. Diaz Mol Genet Metab 102:276 (2011)
- [0130] 4. Gropman Mol Genet Metab 94:52 (2008a)
- [0131] 5. Gropman Mol Genet Metab 95:21 (2008b)
- [0132] 6. Lee Mol Genet Metab 100:221 (2010)
- [0133] 7. Liang Biometrika 73:13 (1986)
- [0134] 8. Lichter-Konecki Mol Genet Metab 103:323 (2011)
- [0135] 9. McGuire Hepatology 51:2077 (2010)
- [0136] 10. Thibault Cancer Res 54:1690 (1994)
- [0137] 11. Thibault Cancer 75:2932 (1995)

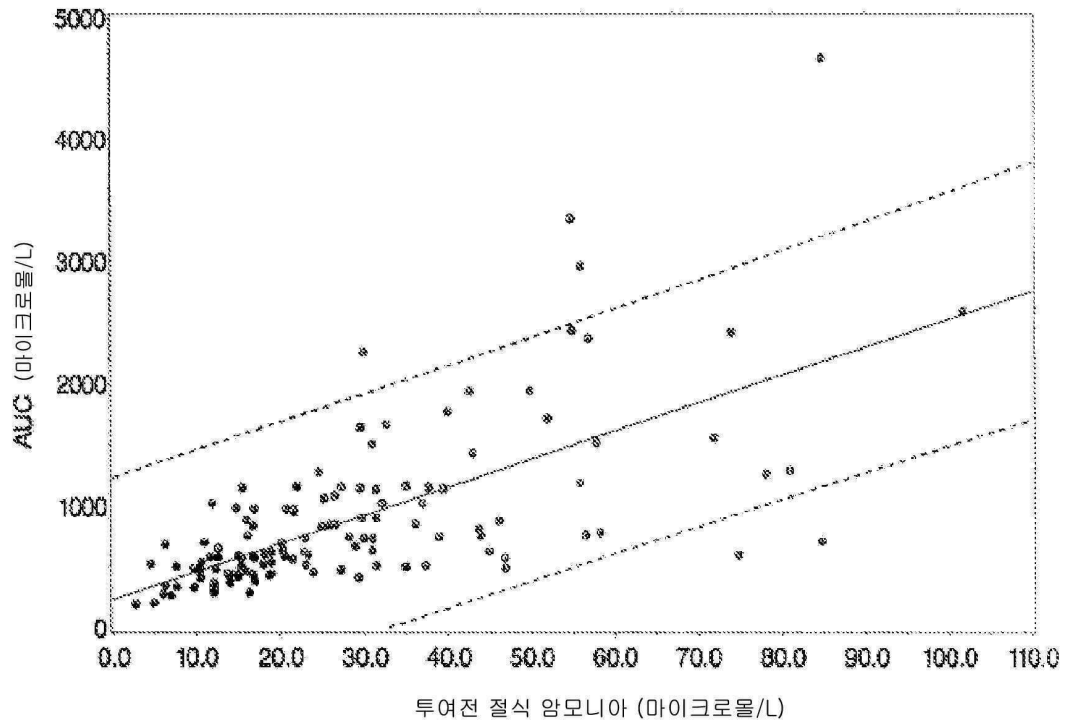
도면

도면1



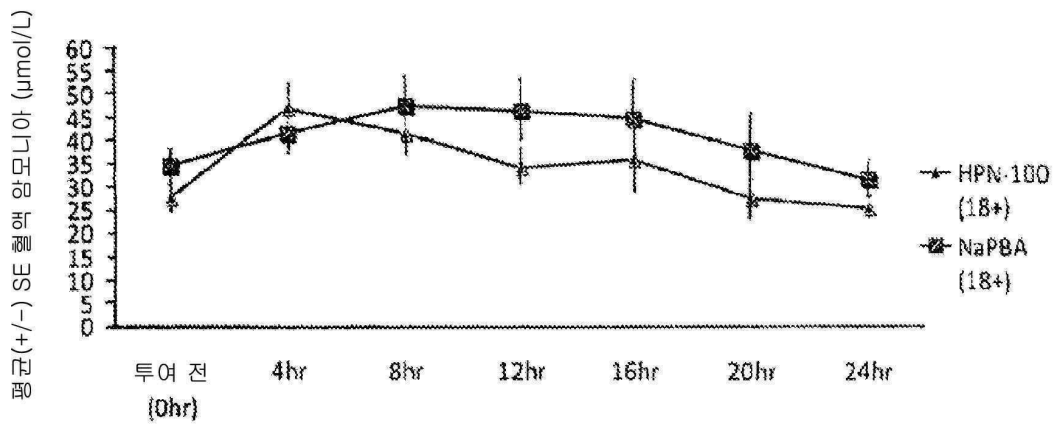
도면2

절식 암모니아와 암모니아 0-24 시간의 AUC 사이의 관계  
선형 회귀 및 95% ci의 예측  
모든 연구들은 65명의 독특한 피험자들과 함하였다



도면3

A.



B.

