カーバグル分散錠 200 mg

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

第 2 部：CTD の概要（サマリー）

株式会社ポーラファルマ

カーバグル分散錠 200 mg

医薬品製造販売承認申請書　添付資料

第 2 部：CTD の概要（サマリー）

2.1　CTD の目次（第 2 部から第 5 部）

株式会社ポーラファルマ

第2部：CTDの概要（サマリー）

2.1 CTDの目次（第2部から第5部）

2.2 緒言

2.3 品質に関する概括資料

緒言 …… 1
2.3.S 原薬（カルグルミン酸、[redacted]） …… 2
2.3.S.1 一般情報（カルグルミン酸、[redacted]） …… 2
2.3.S.2 製造（カルグルミン酸、[redacted]） …… 3
2.3.S.3 特性（カルグルミン酸、[redacted]） …… 4
2.3.S.4 原薬の管理（カルグルミン酸、[redacted]） …… 25
2.3.S.5 標準品又は標準物質（カルグルミン酸、[redacted]） …… 40
2.3.S.6 容器及び施栓系（カルグルミン酸、[redacted]） …… 41
2.3.S.7 安定性（カルグルミン酸、[redacted]） …… 41
2.3.P 製剤（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 56
2.3.P.1 製剤及び処方（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 56
2.3.P.2 製剤開発の経緯（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 56
2.3.P.3 製造（カーバグル分散錠 200 mg、素錠） …… 72
2.3.P.4 添加剤の管理（カーバグル分散錠 200 mg、素錠） …… 83
2.3.P.5 製剤の管理（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 84
2.3.P.6 標準品及び標準物質（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 107
2.3.P.7 容器及び施栓系（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 107
2.3.P.8 安定性（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 107
2.3.A その他（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 130
2.3.A.1 製造施設及び設備（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 130
2.3.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 130
2.3.A.3 添加剤（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 130
2.3.R 各極の要求資料（カーバグル分散錠200 mg、素錠） …… 130

2.4 非臨床試験の概括評価
2.4.1 非臨床試験計画概略 …… 3
2.4.2 薬理試験 …… 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 …… 5
2.4.2.2 副次的薬理試験 …… 6
2.4.2.3 安全性薬理試験 …… 6
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 …… 8
2.4.3 薬物動態試験 …… 8
2.4.3.1 吸収 …… 8
2.4.3.2 分布 …… 8
2.4.3.3 代謝 …… 8
2.4.3.4 排泄 …… 8
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 …… 9
2.4.3.6 その他の薬物動態試験 …… 9
2.4.4 毒性試験 …… 9
2.4.4.1 単回投与毒性試験 …… 9
2.4.4.2 反復投与毒性試験 …… 9
2.4.4.3 遺伝毒性試験 …… 10
2.4.4.4 がん原性試験 …… 10
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 …… 11
2.4.4.6 局所刺激性試験 …… 12
2.4.4.7 その他の毒性試験 …… 12
2.4.5 総括及び結論 …… 12
2.4.5.1 薬理試験 …… 12
2.4.5.2 薬物動態試験 …… 13
2.4.5.3 毒性試験 …… 14

2.5 臨床に関する概括評価
2.5.1 製品開発の根拠 …… 5
2.5.1.1 カルグルミン酸の薬理学的分類 …… 5
2.5.1.2 NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症の臨床的・病態生理学的側面 …… 5
2.5.1.2.1 NAGS欠損症 …… 5
2.5.1.2.2 有機酸代謝異常症 …… 10
2.5.1.3 NAGS欠損症及び有機酸代謝異常症の患者数 …… 15
2.5.1.3.1 NAGS欠損症 …… 15
2.5.1.3.2 有機酸代謝異常症 …… 15

2.5.1.4 高アンモニア血症の治療法上の問題点と本薬の必要性 …… 16
2.5.1.5 カルグルミン酸の製品開発の経緯 …… 20
2.5.1.6 カルグルミン酸の臨床開発計画 …… 21
2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言 …… 22
2.5.1.8 臨床データパッケージ …… 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 …… 27
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 …… 28
2.5.3.1 カルグルミン酸の薬物動態 …… 28
2.5.3.2 カルグルミン酸の薬力学的検討 …… 28
2.5.4 有効性の概括評価 …… 30
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要 …… 30
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 …… 33
2.5.4.2.1 人口統計学的特性 …… 33
2.5.4.2.2 疾患の特性 …… 33
2.5.4.2.3 試験対象集団と市販後投与集団との相違 …… 34
2.5.4.3 試験デザイン …… 35
2.5.4.3.1 患者選択 …… 35
2.5.4.3.2 用法・用量及び試験期間 …… 37
2.5.4.3.3 有効性評価項目 …… 38
2.5.4.4 有効性の結果 …… 39
2.5.4.4.1 NAGS欠損症に対する有効性 …… 39
2.5.4.4.2 有機酸代謝異常症に対する有効性 …… 43
2.5.4.4.3 有効性の結論 …… 46
2.5.5 安全性の概括評価 …… 47
2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害事象 …… 47
2.5.5.2 非臨床における毒性学的情報及び製品の品質に関する情報 …… 47
2.5.5.2.1 非臨床における毒性学的情報 …… 47
2.5.5.2.2 製品の品質に関する情報 …… 50
2.5.5.3 患者集団の特徴及び曝露の程度 …… 50
2.5.5.3.1 患者集団の特徴 …… 50
2.5.5.3.2 曝露の程度 …… 51
2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象 …… 51
2.5.5.4.1 薬力学的試験 …… 51
2.5.5.4.2 PIII及びPMCT …… 51
2.5.5.4.3 レトロスペクティブ研究 …… 53
2.5.5.4.4 レトロスペクティブ観察研究 …… 54
2.5.5.5 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象 …… 55

2.5.5.5.1 死亡 …… 55
2.5.5.5.2 重篤な有害事象 …… 55
2.5.5.5.3 重要な有害事象 …… 56
2.5.5.6 過量投与 …… 56
2.5.5.7 薬物乱用及び薬物依存性の可能性 …… 57
2.5.5.8 離脱症状及び反跳現象 …… 57
2.5.5.9 QT評価 …… 57
2.5.5.10 市販後使用経験 …… 57
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 …… 58
2.5.7 参考文献 …… 60

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1 緒言 …… 3
2.6.2 薬理試験の概要文 …… 3
2.6.2.1 まとめ …… 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 …… 6
2.6.2.3 副次的薬理試験 …… 13
2.6.2.4 安全性薬理試験 …… 14
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 …… 17
2.6.2.6 考察及び結論 …… 17
2.6.2.7 図表 …… 19
2.6.3 薬理試験概要表 …… 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 …… 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 …… 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 …… 3
2.6.3.4 安全性薬理試験 …… 3
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 …… 4
2.6.4 薬物動態試験の概要文 …… 3
2.6.4.1 まとめ …… 3
2.6.4.2 分析法 …… 4
2.6.4.3 吸収 …… 5
2.6.4.4 分布 …… 7
2.6.4.5 代謝 …… 9
2.6.4.6 排泄 …… 10
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用 …… 10
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 …… 11
2.6.4.9 考察及び結論 …… 11

2.6.4.10 図表……12
2.6.5 薬物動態試験概要表……2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表……2
2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験……3
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与……5
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与……7
2.6.5.5 薬物動態試験：分布……9
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合……11
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験……12
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験……12
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In vivo……13
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro……15
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路……19
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害……19
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄……20
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中……23
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用……24
2.6.5.16 薬物動態試験：その他……29
2.6.6 毒性試験の概要文……3
2.6.6.1 まとめ……3
2.6.6.2 単回投与毒性試験……7
2.6.6.3 反復投与毒性試験……8
2.6.6.4 遺伝毒性試験……12
2.6.6.5 がん原性試験……19
2.6.6.6 生殖発生毒性試験……20
2.6.6.7 局所刺激性試験……24
2.6.6.8 その他の毒性試験……24
2.6.6.9 考察及び結論……27
2.6.6.10 図表……31
2.6.7 毒性試験概要表……2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表……2
2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表……5
2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス成績の一覧……6
2.6.7.4 毒性試験: 被験物質（バッチごと）一覧……7
2.6.7.5 単回投与毒性試験……9
2.6.7.6 反復投与毒性試験……10
2.6.7.7 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験……11

2.6.7.8 反復投与毒性試験: 重要な試験 ····· 12
2.6.7.9 *in vitro* 遺伝毒性試験 ····· 21
2.6.7.10 *in vivo* 遺伝毒性試験 ····· 35
2.6.7.11 がん原性試験 ····· 42
2.6.7.12 生殖発生毒性試験: 重要な試験以外の試験 ····· 60
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ····· 62
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 ····· 65
2.6.7.15 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 ····· 69
2.6.7.16 新生児を用いた試験 ····· 75
2.6.7.17 局所刺激性試験 ····· 75
2.6.7.18 その他の毒性試験 ····· 76

2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要
2.7.1.1 背景及び概観 ····· 3
2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観 ····· 3
2.7.1.1.2 血漿中及び尿中カルグルミン酸濃度及び 5-HPA の定量法 ····· 7
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の概要 ····· 10
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ····· 10
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ····· 13
2.7.1.4 付録 ····· 13
2.7.2 臨床薬理試験の概要
2.7.2.1 背景及び概観 ····· 3
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 ····· 3
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 ····· 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ····· 5
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ····· 5
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 ····· 5
2.7.2.2.3 文献報告 ····· 47
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ····· 53
2.7.2.4 特別な試験 ····· 55
2.7.2.5 付録 ····· 55
2.7.3 臨床的有効性の概要
2.7.3.1 背景及び概観 ····· 4
2.7.3.1.1 試験別のデザインの概要 ····· 4
2.7.3.1.2 対象患者 ····· 8

2.7.3.1.3 用法・用量 …… 8
2.7.3.1.4 試験期間 …… 9
2.7.3.1.5 有効性評価項目 …… 11
2.7.3.1.6 統計解析方法 …… 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 …… 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 …… 14
2.7.3.3.1 試験対象集団 …… 14
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 …… 27
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 …… 68
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 …… 78
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 …… 124
2.7.3.6 付録 …… 126
2.7.4 臨床的安全性の概要
2.7.4.1 医薬品への曝露 …… 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 …… 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 …… 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 …… 10
2.7.4.2 有害事象 …… 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 …… 12
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 …… 24
2.7.4.3 臨床検査値の評価 …… 26
2.7.4.3.1 健康男性 …… 26
2.7.4.3.2 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者 …… 40
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 …… 57
2.7.4.4.1 健康男性 …… 57
2.7.4.4.2 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者 …… 60
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 …… 64
2.7.4.5.1 内因性要因 …… 64
2.7.4.5.2 外因性要因 …… 64
2.7.4.5.3 薬物相互作用 …… 64
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 …… 64
2.7.4.5.5 過量投与 …… 64
2.7.4.5.6 薬物乱用 …… 64
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 …… 64
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 …… 65
2.7.4.6 市販後データ …… 66
2.7.4.6.1 海外における承認状況 …… 66

2.7.4.6.2 市販後副作用 …… 70
2.7.4.7 付録 …… 77

2.7.5 参考文献 …… 1
2.7.6 個々の試験のまとめ …… 4
2.7.6.1 臨床試験一覧表 …… 4
2.7.6.2 外国人健康男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験 …… 7
2.7.6.3 外国人健康男性を対象とした放射性同位体を用いたマスバランス試験 …… 12
2.7.6.4 外国人高アンモニア血症患者を対象とした薬力学的試験 …… 17
2.7.6.5 日本人NAGS欠損症及び有機酸血症患者を対象とした第III相臨床試験及び製造販売後臨床試験 …… 35
2.7.6.6 外国人NAGS欠損症患者を対象としたレトロスペクティブ研究 …… 42
2.7.6.7 外国人有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究 …… 62

第 3 部：品質に関する文書

3.1 目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（カルグルミン酸、[redacted]）

3.2.P 製剤（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.1 製剤及び処方（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.1-1 ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

3.2.P.2 製剤開発の経緯（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.2-1 ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.3 製造（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.3-1 ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.4 添加剤の管理（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.4-1 添加剤の管理 （カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.5 製剤の管理（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.5-1 ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.5 Control of Drug Product(CARBAGLU)

3.2.P.5-2 Batch analyses(CARBAGLU) Batch number CBC1428

3.2.P.6 標準品又は標準物質（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.6-1 ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.6 Reference standard or materials

3.2.P.7 容器及び施栓系（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.7-1 ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.7 Container Closure System

3.2.P.8 安定性（カーバグル分散錠 200 mg、素錠）

3.2.P.8-1 ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion(CARBAGLU)

3.2.P.8-2 ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.8.2 Post-approval Protocol and Stability Commitment (CARBAGLU)

3.2.P.8-3 ORPHAN EUROPE CTD 3.2.P.8.3 Stability Data (CARBAGLU)

3.2.P.8-4 カーバグル錠の安定性試験（長期保存試験）36 箇月 [redacted]

3.2.P.8-5 COMPLEMENTARY STABILITY TESTING ON THE FINISHED PRODUCT AFTER OPENING OF THE TABLET CONTAINER (REPORT NUMBER: CAR-2-07-A0) [redacted]

3.2.P.8-6 STABILITY TESTS ON THE FINISHED PRODUCT(REPORT NUMBER:CAR-2-03-A1) [redacted]

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価（カーバグル分散錠 200mg、素錠）
3.2.A.2-1　BSE-TSE Statement for Excipient
3.2.A.3　添加剤
3.2.R　各極の要求資料
3.3　参考文献

第 4 部：非臨床試験報告書

4.1 目次
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験
4.2.1.1-1 参考資料 Comparison of three different preparations of N-carbamoyl-L-glutamic acid in their ability to activate carbamoyl phosphate synthetase I.
4.2.1.1-2 参考資料 Ammonia Intoxication in Rats: Protection by N-Carbamoyl-L-Glutamate Plus L-Arginine.
4.2.1.1-3 参考資料 N-carbamoyl-L-glutamate plus L-arginine can protect ammonia intoxication in rats with reduced functional liver mass.
4.2.1.1-4 参考資料 A novel biochemically salvageable animal model of hyperammonemia devoid of N-acetylglutamate synthase.
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.3-1 Behavioural Irwin Test and effect on body temperature following single oral administration in rats of both sexes.（試験番号：[redacted]0366 P)
4.2.1.3-2 Evaluation of effects on blood pressure, heart rate and electrocardiogram after single oral dosing in conscious dogs.（試験番号：[redacted]0429 P)
4.2.1.3-3 Evaluation of effect on cardiac action potential in isolated canine Purkinje fibres.（試験番号：[redacted]0264 PECM)
4.2.1.3-4 Evaluation of effect on respiration in the unrestrained conscious rat following single oral administration of both sexes.（試験番号：[redacted]0367 P)
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2 吸収
4.2.2.2-1 Biodisposition of 14C-CGA after a single oral administration to male and female Sprague-Dawley rats.（試験番号：026/01 005)
4.2.2.2-2 ADME study of carglumic acid after oral and intravenous administration of carglumic acid labeled with 14C and 13C to dogs.（試験番号：026/06 027)
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝

4.2.2.4-1 Evidence of N-Carbamyl-L-Glutamic acid metabolites in human and rat hepatocytes.（試験番号：026/00080)

4.2.2.4-2 In vitro metabolic stability of N-carbamyl [14C]-glutamic acid in rat, mini-pig, dog, monkey and human hepatocytes.（試験番号：026/08 143)

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.6-1 Evaluation of the potential induction effect of CARBAGLU on CYP1A1/2, CYP 2B6 and CYP 3A4/5 enzyme activities in human hepatocytes.
（試験番号：[redacted]-083)

4.2.2.6-2 Evaluation of the potential inhibition effect of CARBAGLU on cytochrome P 450 enzyme activities using pooled human liver microsomes.（試験番号：[redacted]-084)

4.2.2.6-3 Additional study: Evaluation of the potential inhibition effect of CARBAGLU on cytochrome CYP2C8 enzyme activity using pooled human liver microsomes.（試験番号：[redacted]-284)

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

4.2.3.1-1 N-Carbamyl-L-glutamic acid –Single dose toxicity study by the oral route in the rat (Limit test).（試験番号：800/005)

4.2.3.1-2 N-Carbamyl-L-glutamic acid – Single dose toxicity study by the intravenous route in the rat.（試験番号：800/008)

4.2.3.2 反復投与毒性試験

4.2.3.2-1 2-week toxicity study by oral route (gavage) in newborn rats.
（試験番号：20329 TSR)

4.2.3.2-2 26-week toxicity study by oral route (gavage) in young rats.
（試験番号：20330 TCR)

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

4.2.3.3.1-1 Salmonella typhimurium / mammalian microsome plate incorporation assay (Ames test).（試験番号：800/001)

4.2.3.3.1-2 N-Carbamyl-L-Glutamic acid - Bacterial reverse mutation test (Plate incorporation).（試験番号：800/010)

4.2.3.3.1-3 N-Carbamyl-L-Glutamic acid –In vitro chromosome aberration test in human lymphocytes.（試験番号：800/009)

4.2.3.3.1-4 Test for chromosome aberrations by in vitro human lymphocyte

metaphase analysis with carbamyl glutamate (OE 312).
（試験番号：[redacted]-R[redacted]0904）
4.2.3.3.1-5 Test for chromosome aberrations by in vitro human lymphocyte metaphase analysis with carbamyl glutamate (OE 312). Assay with and without neutralization in the absence of S9 and 24-hour treatment.（試験番号：[redacted]-R[redacted]1108）
4.2.3.3.2 In Vivo 試験
4.2.3.3.2-1 N-Carbamyl-L-Glutamic acid –Rat Erythrocyte Micronucleus Test in Bone Marrow.（試験番号：800/004）
4.2.3.3.2-2 Mutagenicity Study using the Micronucleus Test in Rat with N-CarbamylGlutamic acid.（試験番号：[redacted]-R[redacted]0505）
4.2.3.3.2-3 Bone marrow micronucleus test after 4-week treatment by oral route (gavage) in rats.（試験番号：20334MAR）
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
4.2.3.4.1-1 Carcinogenicity study by the oral route (gavage) in rats.（試験番号：37470 TCR）
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.1-1 Study for effects on fertility and embryo-fetal development by oral route (gavage) infemale rats.（試験番号：23288 RSR）
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.2-1 Study for effects on embryo-fetal development by oral route (gavage) in rabbits.（試験番号：24241 RSL）
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.3-1 Study for effects on pre- and post- natal development by oral route (gavage) in rats.（試験番号：24242 RSR）
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

4.2.3.7.6-1 Mutagenicity test on bacteria (Salmonella typhimurium his- and Escherichia coli trp-) using B.N. Ames's technique.
（試験番号：[redacted]-R[redacted]0804)

4.2.3.7.6-2 Test for chromosome aberrations by in vitro human lymphocyte metaphase analysis.（試験番号：[redacted]-R[redacted]0906)

4.2.3.7.6-3 Study of genotoxic activity using the micronucleus test in mice (2 treatments at 24-h intervals with 1 sampling time).
（試験番号：FSR-[redacted]1003)

4.2.3.7.6-4 In vivo COMET assay in the mouse study performed on liver and stomach (Two treatments, one sampling time).
（試験番号：FSR-[redacted]1004)

4.2.3.7.6-5 In vivo COMET assay in the mouse study performed on liver (Two treatments, one sampling time).（試験番号：FSR-[redacted]1003)

4.2.3.7.6-6 Bacterial mutagenicity test on salmonella typhimurium his- (5 strains) using B.N. Ames's technique.(試験番号:FSR-[redacted]1001)

4.2.3.7.7 その他の試験

4.3 参考文献

第 5 部：臨床試験報告書

5.1 目次
5.2 臨床試験一覧表
5.3 試験報告書及び関連情報
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.1.4-1 ヒト血柴中 Carglumic acid の濃度測定法バリデーション（試験番号：AL-6113-G）
5.3.1.4-2 Assay of N-Carbamyl-L-Glutamic acid in human plasma and urine collected during a kinetic trial (Report Number:026/00 029)
5.3.1.4-3 Metabolism study of carglumic acid after a single oral administration of [14C] carglumic acid to three human volunteers (Report number: 026/02 070)
5.3.1.4-4 Validation and assays of carglumic acid in human urine using a low calibration curve (Report number: 026/04/022)
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.2-1 ヒト及びラット肝細胞における代謝の検討
5.3.2.2-2 ラット、ミニブタ、イヌ、サル及びヒト肝細胞における代謝の検討
5.3.2.2-3 ヒト肝細胞における CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4/5 代謝酵素に対する誘導作用の検討
5.3.2.2-4 ヒト肝細胞におけるチトクロム P450 代謝酵素に対する阻害作用の検討
5.3.2.2-5 ヒト肝細胞における CYP2C8 代謝酵素に対する阻害作用の検討
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.1-1 An open label study with 14C-labelled carglumic acid to investigate the mass balance, pharmacokinetics and metabolism following a single oral administration to healthy male subjects (Final report study SPC 313-1)
5.3.3.1-2 Supplementary research on the metabolism of carglumic acid after oral administration of a single dose of C14-carglumic acid to three healthy

volunteers (Report number: 026/04/023)
5.3.3.1-3 Data review absorption, distribution, metabolism and elimination of carglumic acid in animals and humans Cross species metabolic profiles comparison.
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2-1 日本人 NAGS 欠損症及び有機酸血症患者を対象とした PK 報告書（第 5.3.5.1 項に添付）
5.3.3.2-2 外国人 NAGS 欠損症患者を対象とした PK 報告書（第 5.3.5.4.1 項に添付）
5.3.3.2-3 外国人患者を対象とした PK 報告書（Report 番号：026/01 028）
5.3.3.2-4 外国人患者を対象とした PK 報告書（Reference 番号：026/06 110）
5.3.3.2-5 外国人患者を対象とした PK 報告書（Report 番号：026/01 070）
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.4.2-1 米国における使用経験
5.3.4.2-2 有機酸血症患者における短期試験
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.2 非対照試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
5.3.5.4-1 外国人 NAGS 欠損症患者を対象としたレトロスペクティブ研究報告書
5.3.5.4-2 外国人有機酸血症患者による高アンモニア血症患者を対象としたレトロスペクティブ観察研究報告書
5.3.5.4-3 QT 延長のリスクに関する全般的データレビュー
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録
5.4 参考文献