

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

日本標準商品分類番号 873999

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

処方箋医薬品[※] 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 薬価基準未収載

長鎖脂肪酸代謝異常症治療薬

トリヘプタノイン内用液

ドジョルビ[®] 内用液
100%

DOJOLVI[®] Oral Liquid

発売
準備中

Ultragenyx Japan株式会社

主な略語

略語	英語	日本語
12MWT	12 minute walk test	12分間歩行テスト
ACADVL	<i>acyl-CoA dehydrogenase very long chain</i>	—
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BHB	beta-hydroxybutyrate	β -ヒドロキシ酪酸
BHP	beta-hydroxypentanoate	β -ヒドロキシペンタン酸
C2	2-Carbon	炭素数2
C3	3-Carbon	炭素数3
C4	4-Carbon	炭素数4
C5	5-Carbon	炭素数5
C7	7-Carbon	炭素数7
C8	8-Carbon	炭素数8
CACT	carnitine acylcarnitine translocase	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
C _{min}	minimum concentration	最小血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CoA	coenzyme A	コエンザイムA
CPT	carnitine palmitoyltransferase	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ
CV	coefficient of variation	変動係数
DCI	daily caloric intake	1日あたりのカロリー摂取量
e'/a'	—	拡張後期に対する拡張早期の僧帽弁輪組織速度の比
E/e'	—	拡張早期の僧帽弁輪組織速度に対する経僧帽弁血流速度の比
eFS	endocardial fractional shortening	心内膜の左室内径短縮率
ER	emergency room	緊急治療室
ETC	electron transport chain	電子伝達系
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GC-MS	gas chromatography/mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー/質量分析
GEE	generalized estimating equations	一般化推定方程式
GLUT1	glucose transporter 1	グルコーストランスポーター1
HADHA	<i>hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit alpha</i>	—
HADHB	<i>hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit beta</i>	—

略語	英語	日本語
HDPE	high-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HRQOL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
ID	intraduodenally	十二指腸内投与
IST	investigator-sponsored trial	医師主導治験
ITT	intention-to-treat	－
IV	intravenously	静脈内投与
LC-FAOD	long-chain fatty acid oxidation disorders	長鎖脂肪酸代謝異常症
LCHAD	long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase	長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋重量係数
MCAD	medium-chain acyl-CoA dehydrogenase	中鎖アシルCoA脱水素酵素
MCE	major clinical event	主要臨床イベント
MCS	mental component summary	精神的側面のQOLサマリー
MCT	medium-chain triglyceride(s)	中鎖脂肪酸トリグリセリド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NC	no change	変化なし
NZW	New Zealand White	－
PCS	physical component summary	身体的側面のQOLサマリー
PHS	physical health summary	身体的健康度のサマリー
PSS	psychosocial summary	心理社会的健康度のサマリー
PT	preferred terms	基本語
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
QOL	quality of life	生活の質
QSAR	quantitative structure-activity relationship	定量的構造活性相関
RH	relative humidity	相対湿度
SD	Sprague-Dawley	－
SF-10	medical outcomes study 10-item short form	Short Form-10
SF-12	medical outcomes study 12-item short form	Short Form-12
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	消失半減期
TCA	tricarboxylic acid	トリカルボン酸
TFP	trifunctional protein	三頭酵素
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time to maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
VLCAD	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase	極長鎖アシルCoA脱水素酵素

目次

開発の経緯	4
特性	5
製品情報(ドラッグインフォメーション)	6
臨床成績	9
1. 海外第Ⅱ相試験(UX007-CL201試験)(海外データ)	9
2. 海外第Ⅱ相試験(UX007-CL202試験)(海外データ)	20
3. 海外第Ⅱ相試験(Gillinghamらの試験)(海外データ)	32
薬物動態	39
1. 血中濃度	39
2. 吸収	42
3. 分布	42
4. 代謝	43
5. 排泄	44
薬効薬理	45
1. 作用機序	45
2. 非臨床試験	46
安全性薬理試験及び毒性試験	52
1. 安全性薬理試験	52
2. 毒性試験	53
有効成分に関する理化学的知見	58
製剤学的事項	58
取扱い上の注意	59
包装	59
関連情報	59
主要文献	60
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	61

開発の経緯

ドジョルビ内用液100%(トリヘプタノイン内用液、以下、本剤)は、長鎖脂肪酸代謝異常症(LC-FAOD)を適応症とする、グリセリン骨格と炭素数7(C7)の脂肪酸(ヘプタン酸)3分子から構成される奇数鎖の中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)である。

LC-FAODは、長鎖脂肪酸のエネルギー変換に不可欠なミトコンドリア酵素をコードする遺伝子の両アレルに病変性変異を有することによって引き起こされる、6つの稀な常染色体潜性遺伝疾患群^aである。LC-FAOD患者では、脂肪酸代謝物の蓄積、コエンザイムA(CoA)回路の不全、トリカルボン酸(TCA)回路の中間体の枯渇、肝臓でのグルコース及びケトン体の非効率な産生を伴うエネルギー代謝障害が認められ¹⁾、その結果、臨床的代償不全や死亡に至る場合もある。

LC-FAODの主な管理方法として、慎重な栄養療法、空腹状態の回避、長鎖脂肪酸の摂取制限のほか、偶数鎖MCTの補充も考慮される²⁾。しかしながら、偶数鎖MCTは代謝クライシス時のTCA回路中間体の回復には限界があり、重大な臨床的代償不全の予防が難しく、長期的な予後は依然として良好ではない³⁾。そのため、LC-FAODで二次的に枯渇し得るTCA回路中間体を供給し、安全かつ効果的にエネルギー代謝を回復させる新たな治療法が求められていた。

本剤は奇数鎖MCTであり、代謝にはLC-FAODで欠損している酵素が不要である。本剤投与により、主要活性代謝物であるヘプタン酸1分子から、TCA回路の第一段階でクエン酸へと濃縮されるアセチルCoA2分子、及びTCA回路中間体を回復させて(アナプレロース)糖新生に寄与するプロピオニルCoA1分子が供与され、エネルギー産生が増加すると考えられる。なお、プロピオニルCoAのアナプレロース及び糖新生は奇数鎖MCTに特異的な性質である^{3~5)}。

本剤の有効性及び安全性は、LC-FAOD患者を対象とした2つの海外第II相試験(UX007-CL201試験⁶⁾、UX007-CL202試験⁷⁾)で評価された。また、安全性については、健康成人を対象とした海外第I相試験(UX007-CL101試験⁸⁾)においても検討された。

これらのデータに基づき、本剤は長鎖脂肪酸代謝異常症治療薬として2020年6月に米国、2021年2月にカナダ、2021年8月にブラジル、2022年8月にメキシコ、2023年8月にクウェートで製造販売承認を取得した。本邦においては、2025年8月に「長鎖脂肪酸代謝異常症」の効能又は効果で製造販売承認を申請し、2026年3月に承認を取得した。

a: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)1欠損症、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症、CPT2欠損症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症、長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素(LCHAD)欠損症、三頭酵素(TFP)欠損症

1) Sklirou E, et al.: Front Genet. 2021; 11: 598760.

(利益相反: 著者にUltragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施された臨床試験において、主任研究員を務めた者が含まれる)

2) 日本先天代謝異常学会(編): 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019, p199-205, 診断と治療社, 2019.

3) Roe CR, et al.: J Clin Invest. 2002; 110(2): 259-269.

4) Deng S, et al.: J Biol Chem. 2009; 284(41): 27799-27807.

5) Marin-Valencia I, et al.: J Cereb Blood Flow Metab. 2013; 33(2): 175-182.

6) 社内資料: UX007-CL201試験/海外第II相試験(CTD2.7.6.2.2) [承認時評価資料]

7) 社内資料: UX007-CL202試験/海外第II相試験(CTD2.7.6.2.3) [承認時評価資料]

8) 社内資料: UX007-CL101試験/海外第I相試験(CTD2.7.6.2.1) [承認時評価資料]

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及
安
全
性
薬
理
試
験

理
有
化
効
学
的
分
知
に
関
する

包
取
製
装
抜
剤
の
学
関
上
的
事
情
注
意
報
告

主
要
文
献

及
氏
製
造
販
売
所
は
名
業
者
の
名
称
を
示
す

特性

- 1 ドジョルビは、長鎖脂肪酸代謝異常症 (LC-FAOD) 治療薬として開発された、グリセリン骨格とC7の脂肪酸 (ヘプタン酸) 3分子から構成される奇数鎖MCTである。 (45頁)
- 2 ドジョルビは、長鎖脂肪酸代謝酵素欠損を迂回して、主要活性代謝物であるヘプタン酸1分子からアセチルCoA2分子とプロピオニルCoA1分子を供給する。プロピオニルCoAは、TCA回路中間体を回復させ (アナプレローシス)、糖新生に寄与する。 (45頁)
- 3 LC-FAOD (CPT2欠損症、VLCAD欠損症、LCHAD欠損症及びTFP欠損症) 患者 (生後6ヵ月以上) を対象とした海外第II相試験 (UX007-CL201試験、29例) において、ドジョルビの78週間投与はドジョルビ投与前78週間と比較して、主要臨床イベント (MCE)^aの年換算発現率を減少させ、年換算発現日数を短縮した。 (9頁)
 - ・ 主な有効性評価項目であるMCE^aの年換算発現率 (平均値) は、ドジョルビ投与前が1.69回/年、ドジョルビ投与開始後が0.88回/年で、減少率は48.1%であった ($p=0.0208$ 、対応のあるt検定、名目上のp値)。
 - ・ 主な有効性評価項目であるMCE^aの年換算発現日数 (平均値) は、ドジョルビ投与前が5.96日/年、ドジョルビ投与開始後が2.96日/年で、減少率は50.3%であった ($p=0.0284$ 、対応のあるt検定、名目上のp値)。
- 4 LC-FAOD (CPT1欠損症、CPT2欠損症、VLCAD欠損症、LCHAD欠損症、TFP欠損症及びCACT欠損症) 患者 (生後6ヵ月以上) を対象とした海外第II相試験 (UX007-CL202試験、94例) において、ドジョルビの長期継続投与はMCE^aの年換算発現率を減少させた。 (20頁)
 - ・ UX007-CL201試験移行コホート24例におけるMCE^aの年換算発現率 (平均値) は、ドジョルビ投与前が1.76回/年、ドジョルビ投与開始後^bが1.00回/年で、減少率は43.5%であった ($p=0.0347$ 、対応のあるt検定、名目上のp値)。
- 5 副作用として胃腸障害が報告されている。発現頻度が10%以上の胃腸障害は、腹痛 (腹痛、上腹部痛、腹部不快感、腹部膨満、消化管痛を含む)、下痢、嘔吐であった。詳細は、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。

a : 横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症のいずれかの事象の発現により、入院、緊急治療室若しくは救急科の受診又は緊急処置 (自宅又は医療機関でのLC-FAODに対する予定外の治療薬の投与) に至った場合。

b : UX007-CL201試験及びUX007-CL202試験の投与期間の併合。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2026年3月作成(第1版)の電子化された添付文書に基づき作成

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ドジョルビ内用液100%
有効成分	1g中トリヘプタノイン1g

3.2 製剤の性状

販売名	ドジョルビ内用液100%
剤形	経口液剤
性状	無色～淡黄色澄明の液
比重	0.96

4. 効能又は効果

長鎖脂肪酸代謝異常症

6. 用法及び用量

通常、以下の計算式を用いて算出した本剤の1日総投与量を4回に分けて経口又は経管投与する。計算式における「DCIに対する本剤の割合」は、10%から開始し、2～3日毎に約5%ずつ増加させる。目標値は25～35%とするが、患者の状態に応じて適宜増減する。

$$1日総投与量(mL) = 1日あたりのカロリー摂取量(DCI)(kcal) \times DCIに対する本剤の割合 \div 8.3(kcal/mL)$$

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の1日総投与量の算出にあたっては、患者の年齢や状態に応じて1日あたりのカロリー摂取量(DCI)を決定すること。新生児及び乳児では、他の年齢層と比較して脂肪摂取が更に必要となることがある。なお、用法及び用量の計算式中の8.3kcal/mLは本剤の単位あたりの熱量である。
- 7.2 中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)を使用中の患者では、本剤の開始用量(1日総投与量)を直近のMCTの投与量と同量とすることができる。MCTの投与量と同量で開始する場合、「DCIに対する本剤の割合」が目標値である25～35%に達するまで、2～3日毎に約5%ずつ増量すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 7.3 胃腸障害の発現を避けるため、本剤は原液のまま投与せず、食事又は間食時に半固形食又は液体とよく混ぜて投与すること。
- 7.4 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合には、1日あたりの投与回数を4回超とし、1回あたりの投与量を減量すること。また、経管投与の場合は、1回あたりの投与時間を20～30分以上長くすること。これらの対応を行っても忍容性が得られない場合には、1日あたりの投与量を減量すること。減量後、症状が消失した場合には、目標値まで漸増することを考慮すること。目標値までの増量ができない場合、最大耐用量を維持すること。漸増期間中に胃腸障害等が認められた場合には、漸増間隔の延長を考慮すること。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及安全性薬理試験
毒性試験

理有効成分に関する
知見

包装剤
及び
学上の
事項
の
注意
情報

主要文献

及氏製
及び名造
住又は販
所は売
は業者
名称の

8. 重要な基本的注意

本剤の投与は、長鎖脂肪酸代謝異常症に精通した医師又はその指導のもとで行うこと。本剤による脂肪摂取量を考慮した上で、最新の栄養学的推奨事項を参考に食事の内容を適宜調節すること。また、本剤の漸増中や副作用による本剤の減量時には、食事の内容や患者のDCIを見直すこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵外分泌機能不全又は腸管吸収不良のある患者

患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。消化管における本剤からヘプタン酸への代謝能の低下又はヘプタン酸の吸収の低下により、本剤の作用が減弱するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットに本剤の50% DCI量、及び妊娠ウサギに本剤の30% DCI量を投与したとき(それぞれヒトに本剤の臨床用量を投与したときの1.9倍及び0.9倍に相当する用量)、胎児に骨格奇形が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はリパーゼの基質である。また、本剤の活性代謝物であるヘプタン酸はOAT1及びOAT3に対する阻害作用が認められている。[16.7参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オルリスタット	本剤の作用が減弱するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	リパーゼ阻害作用により、本剤からのヘプタン酸の遊離が低下するおそれがある。
OAT1又はOAT3の基質となる薬剤(フロセミド、メトトレキサート、バリシチニブ等) [16.7参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤の活性代謝物であるヘプタン酸がOAT1及びOAT3を阻害することで、OAT1又はOAT3を介したこれらの薬剤の輸送が阻害される可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

副作用	10%以上	1～10%未満
胃腸障害	腹痛(腹痛、上腹部痛、腹部不快感、腹部膨満、消化管痛を含む)(45.5%)、下痢(45.5%)、嘔吐	悪心

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者又は保護者に対し、本剤の調製方法及び服用方法を指導すること。

14.1.2 本剤は瓶のまま交付すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 本剤に適合性のある材質(ステンレス、ガラス、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン(HDPE)、低密度ポリエチレン、ポリウレタン及びシリコン)の容器、計量用シリンジや計量カップを用いて、本剤を調製又は投与すること。ポリスチレン及びポリ塩化ビニル(PVC)製の容器、計量用シリンジ及び計量カップ並びにPVC製のフィーディングチューブは、容器が劣化するおそれがあるため、使用しないこと。

14.3 経口投与時の注意

14.3.1 適切な容器に半固形食又は液体を必要量入れて、適切なシリンジや計量カップを用いて本剤の1回投与量を計量して加え、よく混合してから投与すること。

14.3.2 本剤と半固形食又は液体の混合物は、すぐに投与しない場合、冷蔵保存で24時間以内に投与すること。

14.4 経管投与時の注意

14.4.1 適切な容器に医療用食品又は粉ミルクを必要量入れて、適切なシリンジや計量カップを用いて本剤の1回投与量を計量して加え、よく混合してからすぐに投与すること。すぐに投与できない場合は廃棄すること。

14.4.2 フィーディングチューブの劣化を避けるため、本剤は原液のまま投与しないこと。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見

製剤学上の
製剤に関する
事項の注意
／
包装／
取扱い
／
情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

臨床成績

1. 海外第Ⅱ相試験 (UX007-CL201試験) (海外データ)^{6,9~14)}

6) 社内資料：UX007-CL201試験／海外第Ⅱ相試験 (CTD2.7.6.2.2) [承認時評価資料]
 9) 社内資料：UX007-CL201試験／海外第Ⅱ相試験 (CTD2.7.3.2.1) [承認時評価資料]
 10) 社内資料：UX007-CL201試験／海外第Ⅱ相試験 (CTD2.7.4.2.1) [承認時評価資料]
 11) 社内資料：UX007-CL201試験／海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2) [承認時評価資料]

12) Vockley J, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 120(4): 370-377. (利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)

13) Vockley J, et al.: J Inherit Metab Dis. 2019; 42(1): 169-177. (利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)

14) Vockley J, et al.: Clin Nutr ESPEN. 2021; 41: 293-298. (利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)

(1) 試験概要

<p>目的</p>	<p>LC-FAOD (CPT2欠損症、VLCAD欠損症、LCHAD欠損症及びTFP欠損症) 患者におけるドジョルビの有効性及び安全性を評価する。 主要目的：LC-FAODに関連する急性臨床病態生理に対するドジョルビの影響を評価する (24週間投与後)。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>後ろ向き及び前向き、介入、非盲検、単群、被験者自己対照試験</p>
<p>対象</p>	<p>現行の管理法^{a)}にもかかわらず、重篤な臨床症状を示す生後6ヵ月以上のLC-FAOD (CPT2欠損症、VLCAD欠損症、LCHAD欠損症及びTFP欠損症) 患者29例</p> <p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CPT2欠損症、VLCAD欠損症、LCHAD欠損症、TFP欠損症のいずれかと確定診断された者 ● 生後6ヵ月以上の者 ● 以下のいずれかの重大な臨床症状で裏付けられる重度LC-FAODである者 <ul style="list-style-type: none"> ・ MCEを伴う慢性的なクレアチンキナーゼ (CK) 値の上昇 ・ 筋機能不全の報告を伴う一過性のCK値上昇 ・ 症状を伴わないCK高値 ・ 頻繁に発現する重度の主要医学的有害事象 ・ 低血糖症に対する重度な感受性 ・ 機能的な筋症の所見 (過去90日以内の心エコー検査で駆出率の低下が確認され、継続的な医学的管理が必要) <p>〈主な除外基準〉</p> <p>CPT1欠損症、CACT欠損症、中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症、短鎖又は中鎖脂肪酸代謝異常症、ケトン体代謝異常症、プロピオン酸血症又はメチルマロン酸血症と診断された者</p> <p>a： 全例が低脂肪・高炭水化物食による管理を受け、27例がMCTオイル又はMCT含有ミルクのいずれかを投与されていた。</p>

方法

4週間の導入期間中、患者は現行の管理を継続した。導入期間終了後、ベースライン時に偶数鎖MCT(以降MCT)の使用を中止し、他の食事制限を維持しつつ、ドジョルビの投与を開始した。

ドジョルビの投与量は、患者の1日あたりのカロリー摂取量(DCI)^aの25~35%を目標とし、1日4回(朝食、昼食、夕食、就寝前)に分け、食物又は飲料(乳児用粉ミルクを含む)に混合して経口又は経管投与した。

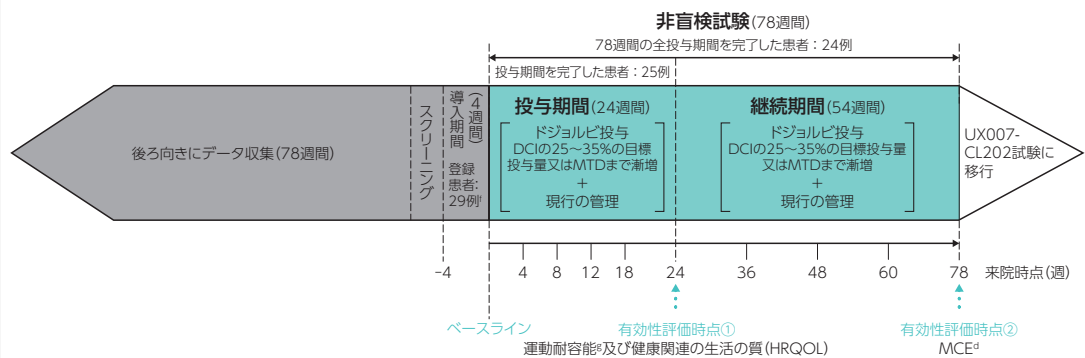
開始用量はDCIの約10%とし、目標投与量に至るまで忍容性を確認しながら漸増した。また、ベースライン時にMCTを使用していた患者では、MCTの量と同量からの開始を可能とした。ドジョルビへの忍容性が認められない場合は、1日あたりの投与回数を増加又は経管投与時の投与時間を延長し、それでも忍容性が認められない場合には減量が可能とされ、その後は最大耐用量を維持した。本試験では、以下の増量及び減量に係る規定が推奨されていた。また、各被験者の状況に応じて柔軟な対応も認められていた。

投与日	DCIに対するドジョルビの割合	忍容性不良な場合の対応
1~2日目	約10% ^b	規定なし
3~5日目	約15%	規定なし
6~8日目	約20%	規定なし
9~11日目	約25%	DCIの20%に減量し、3日間継続。以降、可能なら増量を再開
12~14日目	約30%	DCIの25%に減量し、3日間継続。以降、可能なら増量を再開
15日目~試験終了	約35% ^c	DCIの30%に減量し、3日間継続。以降、可能なら増量を再開

24週間(投与期間)投与し、その後、更に54週間の継続期間において投与を継続した(合計78週間)。

本試験では、ドジョルビ投与前後78週間のMCE^d(定義については脚注d参照)発現について、患者内比較を行った。そのため、各患者が自己対照となるよう、ドジョルビ投与前期間(患者が従来のMCTを含む標準療法を受けていた期間)のデータを後ろ向きに収集した^e。

■ UX007-CL201試験のデザイン



- a: 患者及び／又は介護者は、導入期間、ベースライン時及びドジョルビ投与後12、24、48、78週時の各来院前の3日間、食事日誌を記入した。食事日誌に基づき、1日あたりの平均カロリー摂取量を算出した。
- b: スクリーニング期間及び導入期間にMCTを摂取し、忍容性がある被験者では、ドジョルビをDCIの10%ではなく、MCTと同量から開始することを検討してよい。MCTと同量から開始する場合、ドジョルビをDCIの35%又は最大耐用量に達するまで、2日毎にDCIの約5%ずつ漸増する。
- c: 試験期間中、減量と再増量を行っても忍容性がなく、DCIの35%まで増量できない場合は、治験責任医師の判断による各被験者の最大耐用量を投与する。
- d: 横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症のいずれかの事象の発現により、入院、緊急治療室若しくは救急科の受診又は緊急処置(自宅又は医療機関でのLC-FAODに対する予定外の治療薬の投与)に至った場合。
- e: 被験者自己対照として、ドジョルビ投与前78週間(18ヵ月間)又は生後18ヵ月未満の患者の場合は出生からドジョルビ投与開始までの入手可能なすべての診療記録を収集した。
- f: このうち、5例が試験を中止した(同意撤回4例、有害事象1例)。
- g: 運動耐容能評価のうち、12分間歩行テスト(MWT)は評価スケジュールを考慮し、18週時の測定値を24週時の解析の主要時点の測定値とみなした。

<p style="text-align: center;">評価項目</p>	<p>有効性について、主要評価項目は設定されず、主な有効性評価項目は以下の通りであった。</p> <p>〈主な有効性評価項目〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(78週間)におけるMCE^aの年換算発現率^b及び年換算発現日数^c <ul style="list-style-type: none"> ・ MCE、横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント、心筋症イベント、入院に至ったMCE ● 18週時における12MWTの歩行距離のベースラインからの変化^d ● 24週時におけるサイクルエルゴメーター検査値のベースラインからの変化^d <ul style="list-style-type: none"> ・ 仕事量及び持続時間 ● 24週時におけるShort Form-12(SF-12)v2質問票のベースラインからの変化^e(成人) ● 24週時におけるShort Form-10(SF-10)質問票のベースラインからの変化^e(小児) <p>〈安全性評価項目〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 副作用 等 <p>a：横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症のいずれかの事象の発現により、入院、緊急治療室若しくは救急科の受診又は緊急処置(自宅又は医療機関でのLC-FAODIに対する予定外の治療薬の投与)に至った場合。</p> <p>b：年換算発現率=MCEの総数/[データ収集期間(日)÷365.25]。</p> <p>c：年換算発現日数=MCEの総日数/[データ収集期間(日)÷365.25]。MCEに起因する総日数を、全患者を対象にデータ収集期間を1年間として平均化した期間と定義した。</p> <p>d：検査の実施に信頼性があり安全に完了することができた6歳以上の患者を対象とした。</p> <p>e：18歳以上の成人患者に対してSF-12v2質問票、5～17歳の小児患者の両親に対してSF-10質問票を用いて評価した。</p>												
<p style="text-align: center;">解析計画</p>	<p>〈解析対象集団〉</p> <table border="1" data-bbox="355 1055 1430 1193"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最大の解析対象集団 (FAS)</td> <td>本試験に登録されたすべての患者</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>主要解析対象集団</td> <td>FASのうち、4週間の導入期間を完了し、かつドジョルビを少なくとも1回投与された患者</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>ドジョルビを少なくとも1回投与されたすべての患者</td> <td>29</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈主な有効性評価項目〉</p> <p>有効性データの解析には、概して主要解析対象集団を用いた。</p> <p>ドジョルビ投与開始後におけるMCEの年換算発現率及び年換算発現日数は、対応のあるt検定を用いて、ドジョルビ投与前と比較した。</p> <p>12MWTの歩行距離、サイクルエルゴメーター検査、SF-12v2質問票及びSF-10質問票を含むベースラインからの変化量は、時間をカテゴリー変数とし、ベースライン時の測定値で調整した一般化推定方程式(GEE)モデルを用いて解析した。GEEモデルに用いた共分散構造は複合対称とした。24週時の解析では、24週までの測定値をモデルに含めた。12MWTについては評価スケジュールを考慮し、18週時の測定値を24週時の解析の主要時点の測定値とみなした。GEEモデルを用いた解析の測定数が不十分な場合は、記述的な要約とし、対応のあるt検定又はその他のノンパラメトリックな方法等単一時点での測定値を用いた解析を行った。</p> <p>検定は有意水準を両側5%とし、多重性の調整は実施しなかった。</p> <p>〈安全性評価項目〉</p> <p>安全性データの解析には、安全性解析対象集団を用いた。安全性データは記述的に要約した。副作用名はMedDRA version 17.1でコーディングした。</p>		定義	例数	最大の解析対象集団 (FAS)	本試験に登録されたすべての患者	29	主要解析対象集団	FASのうち、4週間の導入期間を完了し、かつドジョルビを少なくとも1回投与された患者	29	安全性解析対象集団	ドジョルビを少なくとも1回投与されたすべての患者	29
	定義	例数											
最大の解析対象集団 (FAS)	本試験に登録されたすべての患者	29											
主要解析対象集団	FASのうち、4週間の導入期間を完了し、かつドジョルビを少なくとも1回投与された患者	29											
安全性解析対象集団	ドジョルビを少なくとも1回投与されたすべての患者	29											

(2) 患者背景

■ 患者背景 (主要解析対象集団)

		ドジオルビ群 (N=29)
年齢 ^a [歳]	平均値±標準偏差	12.1±13.2
	中央値 (最小値, 最大値)	5.3 (0.9, 58.8)
年齢層 [n (%)]	6カ月以上6歳未満	15(51.7)
	6歳以上18歳未満	8(27.6)
	18歳以上	6(20.7)
性別 [n (%)]	男性	17(58.6)
	女性	12(41.4)
人種 [n (%)]	白人	25(86.2)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1(3.4)
	アジア人	2(6.9)
	その他	1(3.4)
LC-FAOD サブタイプ [n (%)]	CPT2欠損症	4(13.8)
	VLCAD欠損症	12(41.4)
	LCHAD欠損症	10(34.5)
	TFP欠損症	3(10.3)
MCT使用歴 [n (%)]	あり	27(93.1)
	なし	2(6.9)

a: ドジオルビ投与開始時の年齢。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
及び
毒性
試験有効成分
に関する
知見製剤
に関する
事項
の
注意
報

主要文献

製造
販売
業者
の
氏名
及び
住所

(3)有効性

1)ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(78週間)における各MCEの年換算発現率 (主要解析対象集団)〈主な有効性評価項目〉

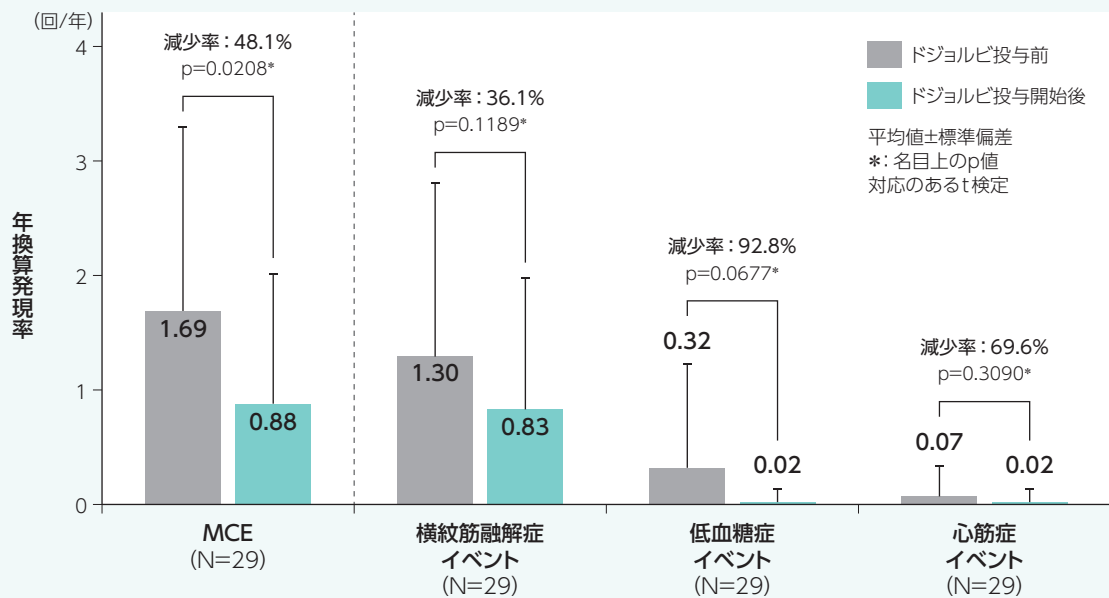
MCE^aの年換算発現率(平均値)は、ドジョルビ投与前が1.69回/年、ドジョルビ投与開始後が0.88回/年で、減少率は48.1%であった(p=0.0208、対応のあるt検定、名目上のp値)。

横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント、心筋症イベントの年換算発現率(平均値)及び減少率は下図の通りであった。

a: 横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症のいずれかの事象の発現により、入院、緊急治療室若しくは救急科の受診又は緊急処置(自宅又は医療機関でのLC-FAODに対する予定外の治療薬の投与)に至った場合。

b: ドジョルビ投与開始後に欠測値は確認されなかった。

■各MCEの年換算発現率[ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(78週間)]



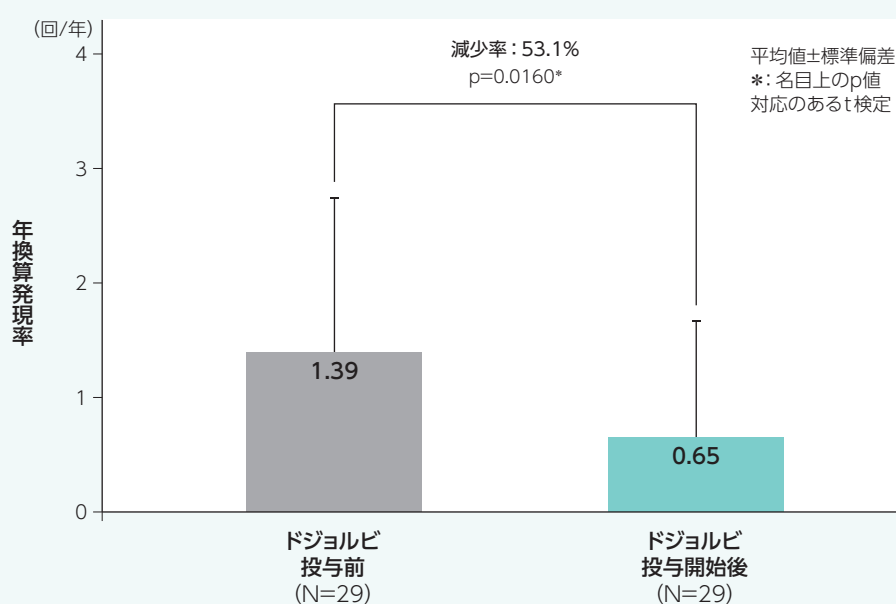
3) ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(78週間)における入院に至ったMCEの年換算発現率 (主要解析対象集団)〈主な有効性評価項目、副次解析^{a)}〉

入院に至ったMCE^{b)}の年換算発現率(平均値)は、ドジョルビ投与前が1.39回/年、ドジョルビ投与開始後が0.65回/年で、減少率は53.1%であった($p=0.0160$ 、対応のあるt検定、名目上のp値)。

a : 入院に至ったMCEは最も重篤で頻度の高い医学的介入であることから、副次解析を実施した。本解析は研究プロトコルで事前に規定された解析である。

b : 入院に至った横紋筋融解症、低血糖症、心筋症を含む。

■入院に至ったMCEの年換算発現率[ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(78週間)]



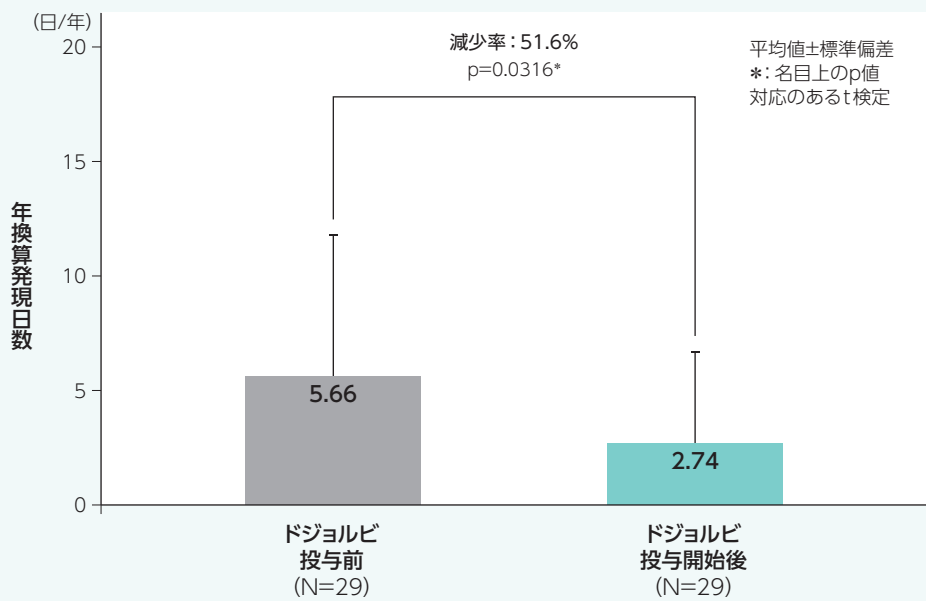
4) ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(78週間)における入院に至ったMCEの年換算発現日数(主要解析対象集団)〈主な有効性評価項目、副次解析^{a)}〉

入院に至ったMCE^{b)}の年換算発現日数(平均値)は、ドジョルビ投与前が5.66日/年、ドジョルビ投与開始後が2.74日/年で、減少率は51.6%であった(p=0.0316、対応のあるt検定、名目上のp値)。

a : 入院に至ったMCEは最も重篤で頻度の高い医学的介入であることから、副次解析を実施した。本解析は研究プロトコルで事前に規定された解析である。

b : 入院に至った横紋筋融解症、低血糖症、心筋症を含む。

■入院に至ったMCEの年換算発現日数[ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(78週間)]



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見

製剤学上の
包装/剤形/関連事項
の注意

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

5) 18週時における12MWTの歩行距離のベースラインからの変化(主要解析対象集団)〈主な有効性評価項目〉

ベースライン時の12MWT^aの歩行距離(平均値)は673.4mであった(N=8)。

18週時における12MWTの歩行距離のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は181.9m(95%CI:-26.31,390.06)であった(p=0.0868、複合対称共分散構造を用いたGEEモデル^b、名目上のp値、N=8)。

a: 12MWTは、検査の実施に信頼性があり安全に完了することができた6歳以上の患者を対象とした。12MWTが規定どおり実施されなかった、または実施されたが実施後36時間以内の安全性確認連絡が行われなかった患者は評価対象外とした。

b: 時間をカテゴリー変数とし、ベースライン時の測定値で調整した。

6) 24週時におけるサイクルエルゴメーター検査値のベースラインからの変化(主要解析対象集団)〈主な有効性評価項目〉

7例の患者が、ベースライン時及び24週時における40分間のサイクルエルゴメーター検査^aを受けた。このうち、4例が両時点ともに評価を完了し、残りの3例はベースライン時の評価を完了しなかった^b。

ベースライン時におけるサイクルエルゴメーターの仕事量(平均値)は744.6ワットであった。

24週時における仕事量のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は409.3ワット(95%CI:-146.70,965.35)であった(p=0.1491、複合対称共分散構造を用いたGEEモデル^c、名目上のp値)。

ベースライン時の評価を完了しなかった3例におけるサイクルエルゴメーターの持続時間(平均値)は、ベースライン時が9.3分(範囲: 5~15分)、24週時が20.4分(範囲: 10~40分)であった。

a: サイクルエルゴメーター検査は、検査の実施に信頼性があり安全に完了することができた6歳以上の患者を対象とした。サイクルエルゴメーター検査が規定通り実施されなかった、または実施されたが実施後36時間以内の安全性確認連絡が行われなかった患者は評価対象外とした。

b: 食事日時が、サイクルエルゴメーター(ウォームアップ開始を含む)実施2時間前(±15分)の規定から逸脱していた。

c: 時間をカテゴリー変数とし、ベースライン時の測定値で調整した。

7) 24週時におけるSF-12v2質問票のベースラインからの変化(成人) (主要解析対象集団) 〈主な有効性評価項目〉

18歳以上の成人患者5例がSF-12v2質問票に回答した。

24週時における身体的側面の生活の質(QOL)サマリー(PCS)-12スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は8.87(95%CI:5.67,12.08)であった($p<0.0001$ 、複合対称共分散構造を用いたGEEモデル^a、名目上のp値)。PCS-12のドメインのうち、体の痛み及び全体的健康感のベースラインからの変化量(最小二乗平均変化量)はそれぞれ12.56、9.54であった(それぞれ、 $p<0.0001$ 及び $p=0.0071$ 、複合対称共分散構造を用いたGEEモデル^a、名目上のp値)。

24週時における精神的側面のQOLサマリー(MCS)-12スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は9.70(95%CI:1.87,17.54)であった($p=0.0152$ 、複合対称共分散構造を用いたGEEモデル^a、名目上のp値)。MCS-12のドメインのうち、活力、社会生活機能及び心の健康のベースラインからの変化量(最小二乗平均変化量)はそれぞれ19.68、7.12及び10.33であった(それぞれ、 $p<0.0001$ 、 $p=0.0013$ 及び $p<0.0001$ 、複合対称共分散構造を用いたGEEモデル^a、名目上のp値)。

a：時間をカテゴリー変数とし、ベースライン時の測定値で調整した。

8) 24週時におけるSF-10質問票のベースラインからの変化(小児) (主要解析対象集団) 〈主な有効性評価項目〉

5～17歳の小児患者の両親(介護者)5例がSF-10質問票に回答した。

24週時における身体的健康度のサマリー(PHS)スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は2.162(95%CI:-2.62,6.94)であった($p=0.3754$ 、複合対称共分散構造を用いたGEEモデル^a、名目上のp値)。

心理社会的健康度のサマリー(PSS)スコアでは、ベースライン時において障害はなく、ドジオリビ投与後も変化が認められなかった。

a：時間をカテゴリー変数とし、ベースライン時の測定値で調整した。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
及び
毒性
薬理
試験有効性
成分
に関する
知見製剤
包装
上の
注意
事項
に関する
情報

主要文献

製
造
所
及び
販売
業者
の
名称

(4) 安全性(安全性解析対象集団)

副作用^aが1件以上発現した患者は、29例中19例(65.5%)であった(安全性解析対象集団)。主な副作用(発現頻度5%以上)は、下痢が12例(41.4%)、腹痛が6例(20.7%)、上腹部痛、ざ瘡、消化器痛及び嘔吐が各3例(10.3%)、腹部膨満、放屁、胃腸炎及び悪心が各2例(6.9%)であった。重篤な副作用が発現した患者は1例であり、胃腸炎が認められた。

副作用により治験薬の投与中止に至った患者は2例で、下痢及び嘔吐が各1例であった。死亡例はなかった。

a：担当医師により治験薬と明らかに関連あり、おそらく関連あり、又は関連があるかもしれないと判断された有害事象。

副作用(安全性解析対象集団)

	発現例数 (%)
	ドジョルビ群 (N=29)
副作用発現例	19(65.5)
下痢	12(41.4)
腹痛	6(20.7)
上腹部痛	3(10.3)
ざ瘡	3(10.3)
消化器痛	3(10.3)
嘔吐	3(10.3)
腹部膨満	2(6.9)
放屁	2(6.9)
胃腸炎	2(6.9)
悪心	2(6.9)
血中トリグリセリド増加	1(3.4)
気管支反応性亢進	1(3.4)
便秘	1(3.4)
食欲減退	1(3.4)
ウイルス性胃腸炎	1(3.4)
胃食道逆流性疾患	1(3.4)
左室肥大	1(3.4)
筋痙縮	1(3.4)
横紋筋融解症	1(3.4)
体重増加	1(3.4)

MedDRA version 17.1

基本語(PT)

2. 海外第II相試験 (UX007-CL202試験) (海外データ)^{7,15~19)}

7) 社内資料：UX007-CL202試験/海外第II相試験 (CTD2.7.6.2.3) [承認時評価資料]
 15) 社内資料：UX007-CL202試験/海外第II相試験 (CTD2.7.3.2.2) [承認時評価資料]
 16) 社内資料：UX007-CL202試験/海外第II相試験 (CTD2.7.4.2.1) [承認時評価資料]
 17) 社内資料：UX007-CL202試験/海外第II相試験 (CTD5.3.5.2) [承認時評価資料]

18) Vockley J, et al.: J Inherit Metab Dis. 2021; 44(1): 253-263. (利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)
 19) Vockley J, et al.: J Inherit Metab Dis. 2023; 46(5): 943-955. (利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)

(1) 試験概要

目的	LC-FAOD(すべてのサブタイプ)患者におけるドジョルビの長期安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	後ろ向き及び前向き、介入、非盲検、単群、被験者自己対照試験
対象	<p>LC-FAOD(すべてのサブタイプ)患者94例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ UX007-CL201試験から移行した患者 (UX007-CL201試験移行コホート) 24例 ・ トリヘパタノインの治療歴がない患者 (トリヘパタノインナীবコホート) 33例^a ・ 医師主導治験 (IST) 又はその他の治療プログラムから移行した患者 (その他のコホート) 37例 <p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CPT1若しくはCPT2欠損症、VLCAD欠損症、LCHAD欠損症、TFP欠損症又はCACT欠損症のいずれかと確定診断された者 ● 生後6ヵ月以上の者 ● UX007-CL201試験を完了した者 (UX007-CL201試験移行コホート) ● トリヘパタノイン未投与で、従来の治療が無効であり、重度のアンメットニーズが確認されている者 (トリヘパタノインナীবコホート) ● IST又は他の方法を通じてトリヘパタノインを投与された者 (その他のコホート) <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● MCAD欠損症、短鎖又は中鎖脂肪酸代謝異常症、ケトン体代謝異常症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症と診断された者 ● LC-FAODにおけるトリヘパタノインの別の臨床試験に適格となった者 <p>a： UX007-CL201試験に参加したが、ドジョルビを投与されていない期間が2年を超えていた1例を含む。</p>

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及安全性薬理試験

理有化効成分的に見る

包装製剤/い学的上の事項の注意

主要文献

及氏製造販売業者の住所又は名称

方法

ドジョルビの投与量は、DCI^aの25～35%を目標とし、1日4回(朝食、昼食、夕食、就寝前)に分け、食物又は飲料(乳児用粉ミルクを含む)に混合して経口又は経管投与した。開始用量はDCIの約10%とし、目標投与量に至るまで忍容性を確認しながら漸増した。また、ベースライン時にMCTを使用していた患者では、MCTの量と同量からの開始を可能とし、ベースライン時にMCTの投与を中止した。

ドジョルビへの忍容性が認められない場合は、1日あたりの投与回数を増加又は経管投与時の投与時間を延長し、それでも忍容性が認められない場合には減量が可能とされ、その後は最大耐用量を維持した。本試験では、以下の増量及び減量に係る規定が推奨されていた。また、各被験者の状況に応じて柔軟な対応も認められていた。

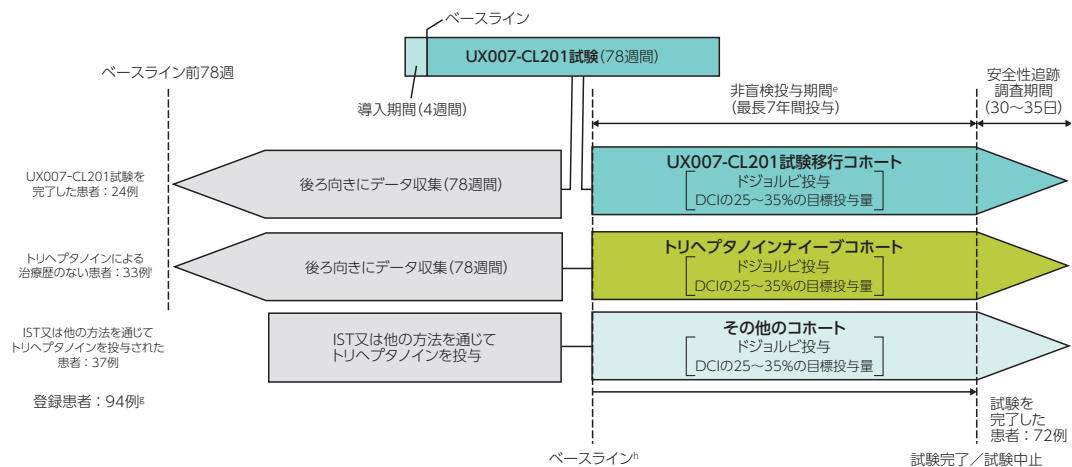
投与日	DCIに対するドジョルビの割合	忍容性不良な場合の対応
1～2日目	約10% ^b	規定なし
3～5日目	約15%	規定なし
6～8日目	約20%	規定なし
9～11日目	約25%	DCIの20%に減量し、3日間継続。以降、可能なら増量を再開
12～14日目	約30%	DCIの25%に減量し、3日間継続。以降、可能なら増量を再開
15日目～試験終了	約35% ^c	DCIの30%に減量し、3日間継続。以降、可能なら増量を再開

投与期間は約7年(84ヵ月)又はドジョルビ承認のいずれか早い時点までとした。

最終投与の30～35日後に安全性追跡調査を実施した。UX007-CL201試験移行コホートのベースラインは、UX007-CL201試験の最終来院時(78週時)に実施した評価を使用した。

本試験では、UX007-CL201試験移行コホート及びトリヘプタノインナীবコホートを対象として、ドジョルビ投与前78週間及びドジョルビ投与開始後のMCE^d(定義については脚注d参照)発現について、患者内比較を行った。なお、その他のコホートは、過去18～24ヵ月間のMCE^dデータは収集せず、本試験での長期安全性を評価した。

■ UX007-CL202試験のデザイン



- 患者及び/又は介護者は、ベースライン後の各来院(投与後6ヵ月時から84ヵ月時まで6ヵ月間隔で来院)前の3日間、食事日誌を記入した。食事日誌に基づき、1日あたりの平均カロリー摂取量を算出した。
- スクリーニング期間及び導入期間にMCTを摂取し、忍容性がある被験者では、ドジョルビをDCIの10%ではなく、MCTと同量から開始することを確認してよい。MCTと同量から開始する場合、ドジョルビをDCIの35%又は最大耐用量に達するまで、2日毎にDCIの約5%ずつ漸増する。
- 試験期間中、減量と増量を行っても忍容性がなく、DCIの35%まで増量できない場合は、治験責任医師の判断による各被験者の最大耐用量を投与する。
- 横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症のいずれかの事象の発現により、入院、緊急治療室若しくは救急科の受診又は緊急処置(自宅又は医療機関でのLC-FAODIに対する予定外の治療薬の投与)に至った場合。
- ドジョルビの投与は約7年(84ヵ月)又はドジョルビ承認のいずれか早い時点までとした。
- UX007-CL201試験に参加したが、ドジョルビを投与されていない期間が2年を超えていた1例を含む。
- このうち、22例が試験を中止した(同意撤回7例、死亡5例、患者による服薬不遵守4例、有害事象及び依頼者による判断各2例、治験実施計画書違反及び医師による判断各1例)。
- UX007-CL201試験移行コホートのベースラインは、UX007-CL201試験の最終来院時(78週時)に実施した評価を使用した。

<p>評価項目</p>	<p>〈有効性評価項目〉 主要評価項目： ● UX007-CL201試験移行コホートにおけるドジオルビ投与前78週間^a及びドジオルビ投与開始後^bのMCE^cの年換算発現率^d ● トリヘプタノインナীবコホートにおけるドジオルビ投与前78週間^a及びドジオルビ投与開始後のMCE^cの年換算発現率^d(全投与期間及び78週間) 等</p> <p>副次評価項目： ● UX007-CL201試験移行コホートにおけるドジオルビ投与前78週間^a及びドジオルビ投与開始後^bのMCE^cの年換算発現日数^e ● トリヘプタノインナীবコホートにおけるドジオルビ投与前78週間^a及びドジオルビ投与開始後のMCE^cの年換算発現日数^e(全投与期間及び78週間) ● UX007-CL201試験移行コホートにおけるドジオルビ投与前78週間^a及びドジオルビ投与開始後^bの各MCE^fの年換算発現率^d及び年換算発現日数^e ・ 横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント、心筋症イベント、入院に至ったMCE ● トリヘプタノインナীবコホートにおけるドジオルビ投与前78週間^a及びドジオルビ投与開始後^bの各MCE^fの年換算発現率^d及び年換算発現日数^e ・ 横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント、心筋症イベント、入院に至ったMCE 等</p> <p>〈安全性評価項目〉 ● 副作用 等</p> <p>a：被験者自己対照として、ドジオルビ投与前78週間(18ヵ月間)又は生後18ヵ月未満の患者の場合は出生からドジオルビ投与開始までの入手可能なすべての診療記録を収集した。 b：UX007-CL201試験及びUX007-CL202試験の投与期間の併合。 c：横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症のいずれかの事象の発現により、入院、緊急治療室若しくは救急科の受診又は緊急処置(自宅又は医療機関でのLC-FAODに対する予定外の治療薬の投与)に至った場合。 d：年換算発現率=MCEの総数/[データ収集期間(日)÷365.25]。 e：年換算発現日数=MCEの総日数/[データ収集期間(日)÷365.25]。MCEに起因する総日数を、全患者を対象にデータ収集期間を1年間として平均化した期間と定義した。 f：横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント及び心筋症イベント並びに入院に至ったMCE(入院に至った横紋筋融解症、低血糖症、心筋症を含む)。 g：全投与期間。</p>									
<p>解析計画</p>	<p>〈解析対象集団〉</p> <table border="1" data-bbox="343 1400 1412 1579"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最大の解析対象集団 (FAS)</td> <td>ドジオルビ投与後、少なくとも1回有効性の評価が実施されたすべての患者</td> <td>UX007-CL201試験移行コホート：24 トリヘプタノインナীবコホート：33</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>本試験中にドジオルビを少なくとも1回投与されたすべての患者</td> <td>94</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈有効性評価項目〉 有効性データの解析には、FASを用いた。UX007-CL201試験移行コホートは、UX007-CL201試験期間及びUX007-CL202試験期間で収集したデータを併合した。 主要評価項目は、データの分布に応じて平均値又は中央値で示し、ドジオルビ投与前及びドジオルビ投与開始後を、それぞれ対応のあるt検定又はWilcoxon符号付順位検定を用いて比較した。 副次評価項目は、主要評価項目と同様の手法で解析した。 検定は有意水準を両側5%とし、多重性の調整は実施しなかった。</p> <p>〈安全性評価項目〉 安全性データの解析には、安全性解析対象集団を用いた。安全性データは記述的に要約した。副作用名はMedDRA version 20.0でコーディングした。</p>		定義	例数	最大の解析対象集団 (FAS)	ドジオルビ投与後、少なくとも1回有効性の評価が実施されたすべての患者	UX007-CL201試験移行コホート：24 トリヘプタノインナীবコホート：33	安全性解析対象集団	本試験中にドジオルビを少なくとも1回投与されたすべての患者	94
	定義	例数								
最大の解析対象集団 (FAS)	ドジオルビ投与後、少なくとも1回有効性の評価が実施されたすべての患者	UX007-CL201試験移行コホート：24 トリヘプタノインナীবコホート：33								
安全性解析対象集団	本試験中にドジオルビを少なくとも1回投与されたすべての患者	94								

開発の経緯
特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
及び安全性薬理試験
理有化効学的分知に関する
包取製剤／い学上の事連情注項報
主要文献
及氏製及び名造住又販所は売業名者称の

(2) 患者背景

患者背景 (安全性解析対象集団)

		UX007-CL201 試験移行コホート (N=24)	トリヘプタノイン ナীবコホート ^a (N=33)	その他のコホート (N=37)	全体 (N=94)
年齢 ^b [歳]	平均値±標準偏差	13.2±14.3	9.3±9.7	17.7±14.5	13.6±13.3
	中央値 (最小値, 最大値)	6.6 (2.4, 60.2)	6.4 (0.3, 48.6)	14.4 (1.5, 63.3)	9.3 (0.3, 63.3)
年齢層 [n (%)]	0歳以上6歳未満	9(37.5)	16(48.5)	7(18.9)	32(34.0)
	6歳以上18歳未満	9(37.5)	12(36.4)	17(45.9)	38(40.4)
	18歳以上	6(25.0)	5(15.2)	13(35.1)	24(25.5)
性別 [n (%)]	男性	14(58.3)	19(57.6)	16(43.2)	49(52.1)
	女性	10(41.7)	14(42.4)	21(56.8)	45(47.9)
人種 [n (%)]	白人	21(87.5)	28(84.8)	33(89.2)	82(87.2)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1(4.2)	2(6.1)	1(2.7)	4(4.3)
	アジア人	1(4.2)	1(3.0)	1(2.7)	3(3.2)
	その他	1(4.2)	2(6.1)	2(5.4)	5(5.3)
LC-FAOD サブタイプ [n (%)]	CPT1欠損症	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	1(1.1)
	CACT欠損症	0(0.0)	2(6.1)	2(5.4)	4(4.3)
	CPT2欠損症	3(12.5)	9(27.3)	7(18.9)	19(20.2)
	VLCAD欠損症	9(37.5)	9(27.3)	14(37.8)	32(34.0)
	LCHAD欠損症	9(37.5)	9(27.3)	10(27.0)	28(29.8)
	TFP欠損症	3(12.5)	3(9.1)	4(10.8)	10(10.6)
MCT使用歴 [n (%)]	あり	23(95.8)	29(87.9)	0(0.0)	52(55.3)
	なし	1(4.2)	4(12.1)	0(0.0)	5(5.3)
	不明	0(0.0)	0(0.0)	37(100.0)	37(39.4)

a: UX007-CL201試験に参加したが、ドジョルビを投与されていない期間が2年を超えていた1例を含む。

b: UX007-CL202試験登録時の年齢。

(3) 曝露及び投与量

曝露及び投与量 (安全性解析対象集団)

	UX007-CL201試験移行コホート (N=24)	トリヘプタノインナীবコホート ^a (N=33)	その他のコホート (N=37)
投与期間 [ヵ月]	46.9±13.6 ^b	27.4±19.9	49.6±21.4
投与量 [%DCI]	29.9±4.7	26.3±5.3	25.4±9.1

平均値±標準偏差

a: UX007-CL201試験に参加したが、ドジョルビを投与されていない期間が2年を超えていた1例を含む。

b: UX007-CL201試験の投与期間(平均約16ヵ月)を加えた値。

(4)有効性

1) UX007-CL201試験移行コホートにおけるドジョルビ投与前78週間及びドジョルビ投与開始後のMCEの年換算発現率及び年換算発現日数(FAS) (主要評価項目及び副次評価項目)

UX007-CL201試験移行コホートにおいて、主要評価項目であるMCE^aの年換算発現率(平均値)は、ドジョルビ投与前^bが1.76回/年、ドジョルビ投与開始後^cが1.00回/年で、減少率は43.5%であった(p=0.0347、対応のあるt検定、名目上のp値)。

副次評価項目であるMCE^aの年換算発現日数(中央値^d)は、ドジョルビ投与前^bが5.33日/年、ドジョルビ投与開始後^cが2.93日/年で、減少率は45.1%であった(p=0.8139、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。

a : 横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症のいずれかの事象の発現により、入院、緊急治療室若しくは救急科の受診又は緊急処置(自宅又は医療機関でのLC-FAODに対する予定外の治療薬の投与)に至った場合。

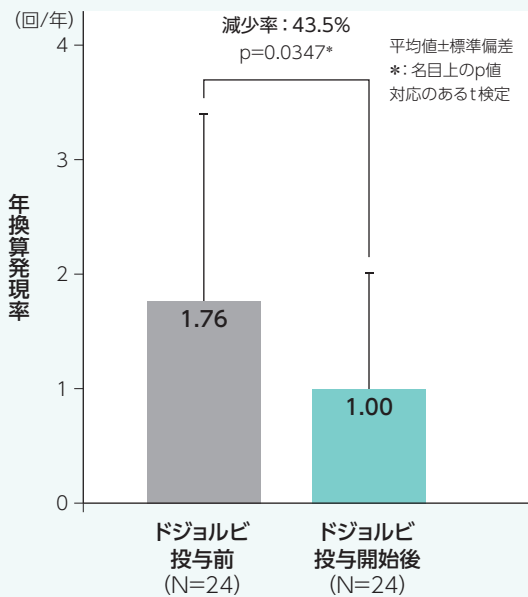
b : UX007-CL201試験のドジョルビ投与前。

c : UX007-CL201試験及びUX007-CL202試験の投与期間の併合。投与開始後に欠測値は確認されなかった。

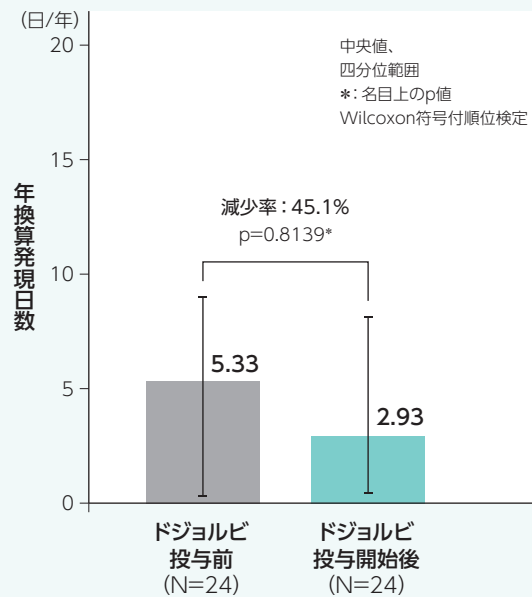
d : データ分布の正規性が疑わしいことから中央値で示す。

■ UX007-CL201試験移行コホートにおけるMCEの年換算発現率及び年換算発現日数(FAS) [ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後]

● 年換算発現率[主要評価項目]



● 年換算発現日数[副次評価項目]



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
知見

製剤
包装
上の
事項
の
注意
報

主要文献

製
造
販
売
者
の
氏
名
及
住
所

2)トリヘパタノインナイーブコホート^aにおけるドジョルビ投与前78週間及びドジョルビ投与開始後(全投与期間)のMCEの年換算発現率及び年換算発現日数(FAS)〈主要評価項目及び副次評価項目〉

トリヘパタノインナイーブコホート^aにおいて、主要評価項目であるMCE^bの年換算発現率(中央値^c)は、ドジョルビ投与前が2.00回/年、ドジョルビ投与開始後が0.28回/年で、減少率は85.9%であった(p=0.0343、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。

副次評価項目であるMCE^bの年換算発現日数(中央値^c)は、ドジョルビ投与前が8.66日/年、ドジョルビ投与開始後が0.80日/年で、減少率は90.8%であった(p=0.0325、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。

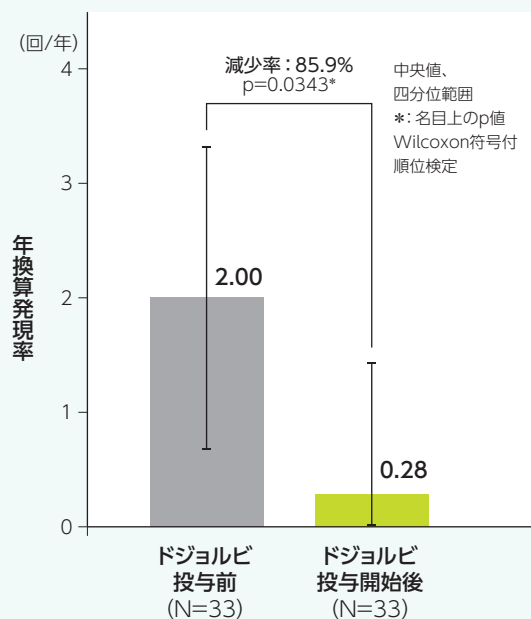
a : UX007-CL201試験に参加したが、ドジョルビを投与されていない期間が2年を超えていた1例を含む。

b : 横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症のいずれかの事象の発現により、入院、緊急治療室若しくは救急科の受診又は緊急処置(自宅又は医療機関でのLC-FAODに対する予定外の治療薬の投与)に至った場合。

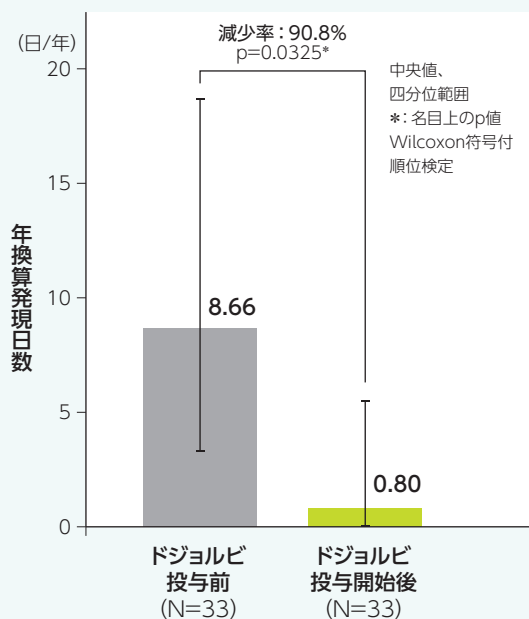
c : データ分布の正規性が疑わしいことから中央値で示す。

■トリヘパタノインナイーブコホートにおけるMCEの年換算発現率及び年換算発現日数(FAS) [ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後]

●年換算発現率[主要評価項目]



●年換算発現日数[副次評価項目]



3)トリヘパタノインナイーブコホート^aにおけるドジョルビ投与前78週間及びドジョルビ投与開始後(最初の78週間)のMCEの年換算発現率及び年換算発現日数(FAS) (主要評価項目及び副次評価項目)

トリヘパタノインナイーブコホート^aにおいて、主要評価項目であるMCE^bの年換算発現率(中央値^c)は、ドジョルビ投与前が2.00回/年、ドジョルビ投与開始後^dが0.67回/年で、減少率は66.7%であった(p=0.0868、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。

副次評価項目であるMCE^bの年換算発現日数(中央値^c)は、ドジョルビ投与前が8.66日/年、ドジョルビ投与開始後^dが0.67日/年で、減少率は92.3%であった(p=0.0543、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。

a : UX007-CL201試験に参加したが、ドジョルビを投与されていない期間が2年を超えていた1例を含む。

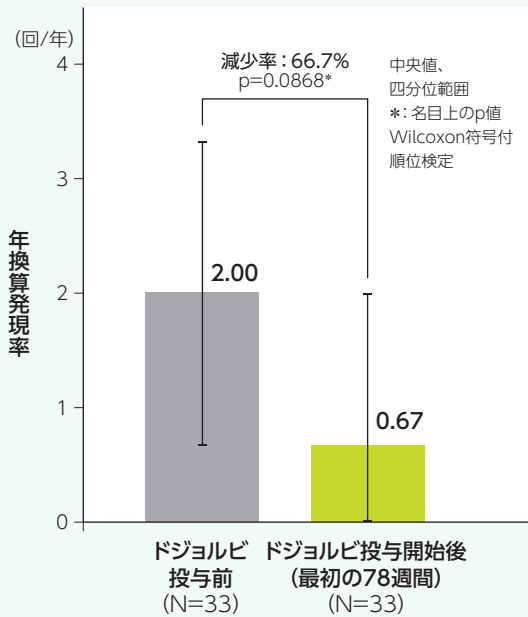
b : 横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症のいずれかの事象の発現により、入院、緊急治療室若しくは救急科の受診又は緊急処置(自宅又は医療機関でのLC-FAODに対する予定外の治療薬の投与)に至った場合。

c : データ分布の正規性が疑わしいことから中央値で示す。

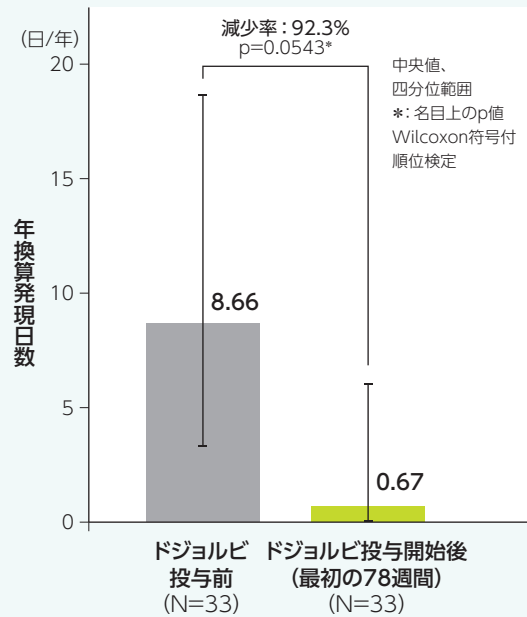
d : 全投与期間のうち、最初の78週間。ドジョルビ投与開始後に欠測値は確認されなかった。

■トリヘパタノインナイーブコホートにおけるMCEの年換算発現率及び年換算発現日数(FAS) [ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(最初の78週間)]

●年換算発現率[主要評価項目]



●年換算発現日数[副次評価項目]



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
知見

製剤
包装
上の
注意
事項

主要文献

製造販売業者の
氏名
及び住所

4) UX007-CL201試験移行コホートにおけるドジオルビ投与前78週間及びドジオルビ投与開始後の各MCEの年換算発現率(FAS) (副次評価項目)

UX007-CL201試験移行コホートにおける各MCEの年換算発現率は、横紋筋融解症イベントではドジオルビ投与前^aが0.9回/年、ドジオルビ投与開始後^bが0.6回/年(各中央値)で、減少率は32%であった(p=0.1755、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。入院に至ったMCE^cではドジオルビ投与前^aが1.4回/年、ドジオルビ投与開始後^bが0.8回/年(各平均値)で減少率は44%であった(p=0.0437、対応のあるt検定、名目上のp値)。低血糖症イベント及び心筋症イベントの年換算発現率(各中央値)は下表の通りであった^d。

a: UX007-CL201試験のドジオルビ投与前。

b: UX007-CL201試験及びUX007-CL202試験の投与期間の併合。

c: 入院に至った横紋筋融解症、低血糖症、心筋症を含む。

d: 低血糖症イベントはドジオルビ投与前に4例12件認められ、ドジオルビ投与開始後に2例2件認められた。心筋症イベントはドジオルビ投与前に2例3件認められ、ドジオルビ投与開始後に6例17件認められた。

■ UX007-CL201試験移行コホートにおける各MCEの年換算発現率(FAS) [ドジオルビ投与前(78週間)及びドジオルビ投与開始後]

		ドジオルビ 投与前 (回/年)	ドジオルビ 投与開始後 (回/年)	減少率 (%)	名目上のp値	
MCE [†]	平均値	1.8	1.0	44	0.0347 ^f	
	横紋筋融解症イベント [‡]	中央値 ^e	0.9	0.6	32	0.1755 ^g
	低血糖症イベント [‡]	中央値 ^e	0.0	0.0	NC	0.1250 ^g
	心筋症イベント [‡]	中央値 ^e	0.0	0.0	NC	0.2969 ^g
	入院に至ったMCE [‡]	平均値	1.4	0.8	44	0.0437 ^f

N=24

NC: 変化なし

e: データ分布の正規性が疑わしいことから中央値で示す。 f: 対応のあるt検定 g: Wilcoxon符号付順位検定

†: 主要評価項目 ‡: 副次評価項目

5) UX007-CL201試験移行コホートにおけるドジョルビ投与前78週間及びドジョルビ投与開始後の各MCEの年換算発現日数(FAS)〈副次評価項目〉

UX007-CL201試験移行コホートにおける各MCEの年換算発現日数は、横紋筋融解症イベントではドジョルビ投与前^aが3.3日/年、ドジョルビ投与開始後^bが2.9日/年(各中央値)で、減少率は12%であった(p=0.9333、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。入院に至ったMCE^cではドジョルビ投与前^aが4.8日/年、ドジョルビ投与開始後^bが2.2日/年(各中央値)で、減少率は54%であった(p=1.0000、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。低血糖症イベント及び心筋症イベントの年換算発現日数(各中央値)は下表の通りであった^d。

a : UX007-CL201試験のドジョルビ投与前。

b : UX007-CL201試験及びUX007-CL202試験の投与期間の併合。

c : 入院に至った横紋筋融解症、低血糖症、心筋症を含む。

d : 低血糖症イベントはドジョルビ投与前に4例12件認められ、ドジョルビ投与開始後に2例2件認められた。心筋症イベントはドジョルビ投与前に2例3件認められ、ドジョルビ投与開始後に6例17件認められた。

■ UX007-CL201試験移行コホートにおける各MCEの年換算発現日数(FAS) [ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後]

		ドジョルビ 投与前 (日/年)	ドジョルビ 投与開始後 (日/年)	減少率 (%)	名目上のp値 ^f
MCE [‡]	中央値 ^e	5.3	2.9	45	0.8139
横紋筋融解症イベント [‡]	中央値 ^e	3.3	2.9	12	0.9333
低血糖症イベント [‡]	中央値 ^e	0.0	0.0	NC	0.1250
心筋症イベント [‡]	中央値 ^e	0.0	0.0	NC	0.1563
入院に至ったMCE [‡]	中央値 ^e	4.8	2.2	54	1.0000

N=24

NC : 変化なし

e : データ分布の正規性が疑わしいことから中央値で示す。 f : Wilcoxon符号付順位検定

‡ : 副次評価項目

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及安全性薬理試験

理有効成分に関する

包取製剤／い学的
関上の事項
連情の注意
報

主要文献

及氏製
住名造
所又販
は売
名業
称者
の

6) トリヘプタノインナীবコホート^aにおけるドジョルビ投与前78週間及びドジョルビ投与開始後(全投与期間)の各MCEの年換算発現率(FAS) (副次評価項目)

トリヘプタノインナীবコホート^aにおける各MCEの年換算発現率は、横紋筋融解症イベントではドジョルビ投与前が2.0回/年、ドジョルビ投与開始後^bが0.3回/年(各中央値)で、減少率は86%であった(p=0.0832、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。入院に至ったMCE^cではドジョルビ投与前が1.3回/年、ドジョルビ投与開始後^bが0.0回/年(各中央値)で、減少率は100%であった(p=0.1519、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。低血糖症イベント及び心筋症イベントの年換算発現率(各中央値)は下表の通りであった^d。

a: UX007-CL201試験に参加したが、ドジョルビを投与されていない期間が2年を超えていた1例を含む。

b: 全投与期間。

c: 入院に至った横紋筋融解症、低血糖症、心筋症を含む。

d: 低血糖症イベントはドジョルビ投与前に3例3件認められ、ドジョルビ投与開始後では認められなかった。心筋症イベントはドジョルビ投与前に3例4件、ドジョルビ投与開始後に2例2件認められた。

■ トリヘプタノインナীবコホートにおける各MCEの年換算発現率(FAS) [ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(全投与期間)]

		ドジョルビ 投与前 (回/年)	ドジョルビ 投与開始後 (回/年)	減少率 (%)	名目上のp値 ^f
MCE [†]	中央値 ^e	2.0	0.3	86	0.0343
横紋筋融解症イベント [‡]	中央値 ^e	2.0	0.3	86	0.0832
低血糖症イベント [‡]	中央値 ^e	0.0	0.0	NC	0.2500
心筋症イベント [‡]	中央値 ^e	0.0	0.0	NC	0.3750
入院に至ったMCE [‡]	中央値 ^e	1.3	0.0	100	0.1519

N=33

NC: 変化なし

e: データ分布の正規性が疑わしいことから中央値で示す。 f: Wilcoxon符号付順位検定

†: 主要評価項目 ‡: 副次評価項目

7) トリヘプタノインナীবコホート^aにおけるドジョルビ投与前78週間及びドジョルビ投与開始後(全投与期間)の各MCEの年換算発現日数(FAS)〈副次評価項目〉

トリヘプタノインナীবコホート^aにおける各MCEの年換算発現日数は、横紋筋融解症イベントではドジョルビ投与前が6.7日/年、ドジョルビ投与開始後^bが0.5日/年(各中央値)で、減少率は93%であった(p=0.0638、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。入院に至ったMCE^cではドジョルビ投与前が8.0日/年、ドジョルビ投与開始後^bが0.0日/年(各中央値)で、減少率は100%であった(p=0.0647、Wilcoxon符号付順位検定、名目上のp値)。低血糖症イベント及び心筋症イベントの年換算発現日数(各中央値)は下表の通りであった^d。

a: UX007-CL201試験に参加したが、ドジョルビを投与されていない期間が2年を超えていた1例を含む。

b: 全投与期間。

c: 入院に至った横紋筋融解症、低血糖症、心筋症を含む。

d: 低血糖症イベントはドジョルビ投与前に3例3件認められ、ドジョルビ投与開始後では認められなかった。心筋症イベントはドジョルビ投与前に3例4件、ドジョルビ投与開始後に2例2件認められた。

■ トリヘプタノインナীবコホートにおける各MCEの年換算発現日数(FAS) [ドジョルビ投与前(78週間)及びドジョルビ投与開始後(全投与期間)]

		ドジョルビ 投与前 (日/年)	ドジョルビ 投与開始後 (日/年)	減少率 (%)	名目上のp値 ^f
MCE [‡]	中央値 ^e	8.7	0.8	91	0.0325
横紋筋融解症イベント [‡]	中央値 ^e	6.7	0.5	93	0.0638
低血糖症イベント [‡]	中央値 ^e	0.0	0.0	NC	0.2500
心筋症イベント [‡]	中央値 ^e	0.0	0.0	NC	0.6250
入院に至ったMCE [‡]	中央値 ^e	8.0	0.0	100	0.0647

N=33

NC: 変化なし

e: データ分布の正規性が疑わしいことから中央値で示す。 f: Wilcoxon符号付順位検定

‡: 副次評価項目

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及安
び全
毒性
薬理
試験
試験理有
化効
学成
分的
知見
に
関
する包取製
装扱剤
／い学
関上の
連事
情項
注
意
／

主要文献

及氏製
び名造
住又販
所は売
は名業
称者
の

(5) 安全性(安全性解析対象集団)

副作用^aが1件以上発現した患者は、94例中64例(68.1%)であった(安全性解析対象集団)。主な副作用(発現率5%以上)は、下痢が36例(38.3%)、上腹部痛が15例(16.0%)、腹部不快感が11例(11.7%)、嘔吐が10例(10.6%)、腹痛が9例(9.6%)、悪心が6例(6.4%)であった。重篤な副作用はUX007-CL201試験移行コホートで4.2%(1/24例、イレウス)、トリヘプタノインナীবコホートで9.1%[3/33例、横紋筋融解症及び急性膵炎各1例、横紋筋融解症・慢性胃炎・胃食道逆流性疾患1例(同一症例)]、その他のコホートで2.7%(1/37例、憩室炎)に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用の発現はその他のコホート1例に認められ、筋力低下であった。

本試験では、UX007-CL201試験移行コホートで8.3%(2/24例、心不全及び心肺停止各1例)、トリヘプタノインナীবコホートで3.0%(1/33例、心肺停止)、その他のコホートで5.4%(2/37例、心不全及び心筋症の悪化各1例)の死亡が報告された。副作用による死亡例はなかった。

a：担当医師により治験薬と明らかに関連あり、おそらく関連あり、又は関連があるかもしれないと判断された有害事象。

副作用(全体で2例以上の患者に発現した副作用)(安全性解析対象集団)

	発現例数 (%)			
	UX007-CL201試験 移行コホート (N=24)	トリヘプタノイン ナীবコホート ^a (N=33)	その他の コホート (N=37)	全体 (N=94)
副作用発現例	14(58.3)	28(84.8)	22(59.5)	64(68.1)
胃腸障害 ^b	11(45.8)	27(81.8)	21(56.8)	59(62.8)
下痢	8(33.3)	15(45.5)	13(35.1)	36(38.3)
上腹部痛	5(20.8)	7(21.2)	3(8.1)	15(16.0)
腹部不快感	1(4.2)	5(15.2)	5(13.5)	11(11.7)
嘔吐	2(8.3)	7(21.2)	1(2.7)	10(10.6)
腹痛 ^b	0	7(21.2)	2(5.4)	9(9.6)
悪心	1(4.2)	3(9.1)	2(5.4)	6(6.4)
消化器痛	2(8.3)	2(6.1)	0	4(4.3)
消化不良	0	1(3.0)	2(5.4)	3(3.2)
腹部膨満	0	0	2(5.4)	2(2.1)
代謝および栄養障害	0	4(12.1)	1(2.7)	5(5.3)
食欲減退	0	2(6.1)	0	2(2.1)
筋骨格系および結合組織障害	1(4.2)	3(9.1)	1(2.7)	5(5.3)
横紋筋融解症	1(4.2)	3(9.1)	0	4(4.3)
臨床検査	0	3(9.1)	0	3(3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2(6.1)	0	2(2.1)
神経系障害	0	3(9.1)	0	3(3.2)
頭痛	0	2(6.1)	0	2(2.1)
感染症および寄生虫症	1(4.2)	0	1(2.7)	2(2.1)
皮膚および皮下組織障害	1(4.2)	1(3.0)	0	2(2.1)

MedDRA version 20.0 器官別大分類(SOC)/PT

a：UX007-CL201試験に参加したが、ドジョルビを投与されていない期間が2年を超えていた1例を含む。

b：いずれか2つのコホート間で20%以上の差がある副作用。

3. 海外第II相試験 (Gillinghamらの試験) (海外データ)^{20~24)}

本試験は海外で実施された医師主導試験ですが、その成績は日本での承認審査過程において評価されました。

ただし、トリヘプタノインの投与方法の一部が国内での承認用法及び用量と異なります。また、本試験で使用されたトリヘプタノインはStepan社製の食品グレードの経口液剤でした。ドジョルビとは製剤の純度、製造工程及び製造管理が異なりますが、同じ分子構造、類似する物理的特性及び同じ量的組成を有することから、薬理作用は同等と予想されます。

- 20) 社内資料：Gillinghamらの試験／海外第II相試験 (CTD2.7.6.2.5) [承認時参考資料]
- 21) 社内資料：Gillinghamらの試験／海外第II相試験 (CTD2.7.3.2.4) [承認時参考資料]
- 22) 社内資料：Gillinghamらの試験／海外第II相試験 (CTD2.7.4.6.2) [承認時参考資料]
- 23) 社内資料：Gillinghamらの試験／海外第II相試験 (CTD5.3.5.1) [承認時参考資料]
- 24) Gillingham MB, et al.: J Inherit Metab Dis. 2017; 40(6): 831-843.

(利益相反：著者にUltragenyx Pharmaceutical, Incからマウスを用いた研究のための研究助成金を受け取っている者が含まれる)

(1) 試験概要

目的	LC-FAOD患者において、トリヘプタノイン(奇数鎖MCT) ^a が、標準治療であるトリオクタノイン(偶数鎖MCT) ^a と比較して、治療上の優位性を有するかを検証する。 a：Stepan社によってC7トリグリセリド(トリヘプタノイン)またはC8トリグリセリド(トリオクタノイン)として合成された研究用オイル。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、並行群間比較、医師主導試験
対象	少なくとも1回以上の横紋筋融解症の既往があり、以下のうち2項目以上に該当する7歳以上のLC-FAOD(CPT2欠損症、VLCAD欠損症、TFP欠損症又はLCHAD欠損症)患者32例 ^a <ul style="list-style-type: none"> ・ 新生児の乾燥ろ紙血又は血漿中のアシルカルニチンの疾患特異的な上昇 ・ 培養線維芽細胞中の低酵素活性 ・ CPT2、ACADVL、HADHA、HADHB遺伝子における1つ以上の既知の病原性変異 〈主な除外基準〉 <ul style="list-style-type: none"> ● 貧血(ヘモグロビン値：10g/dL未満)を有する者 ● 歩行能力を制限する末梢性ニューロパチーを有する者 ● 心筋梗塞の既往がある者 a：全例がベースライン時点で長鎖脂肪酸を制限し、市販のMCTを補給した食事を摂取していた。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

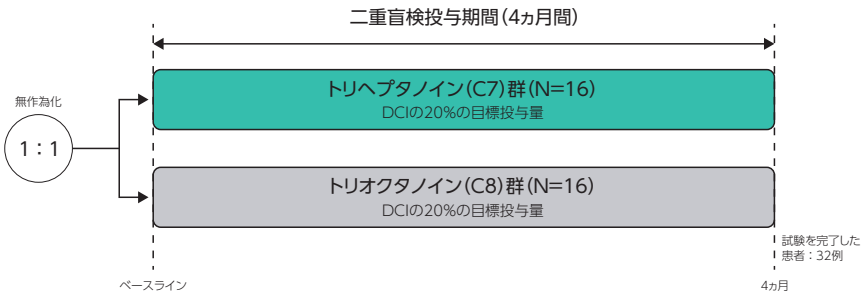
及安
全性
薬理
試験
試験

理有
化学
的
分
知
に
関
する

包取製
装抜剤
/い学
関上の
連事項
情注
意

主要文献

及氏製
名造
住販
所又は
は
名
称
業者
の

<p>方法</p>	<p>LC-FAOD患者を対象に、4ヵ月間のトリヘパタノイン^a(C7、奇数鎖トリグリセリド)群又は現行の標準治療であるMCT [トリオクタノイン^a(C8、偶数鎖トリグリセリド)]群の2群のうちいずれかに無作為に割り付け、比較した。被験者にはDCIの20%をトリヘパタノイン又はトリオクタノインから摂取するよう指導し、4ヵ月間投与した。4ヵ月間の治療期間中、被験者には遵守状況及び有害事象を評価するために毎週連絡を行った。3日間の食事記録(複数回)及び試験終了時の未使用オイル量の測定により、処方された試験オイルの服薬遵守を評価した。</p> <p>ベースライン時に総エネルギー消費量、中強度運動負荷試験への反応、心エコー検査による心機能、長鎖脂肪酸酸化能を評価し、4ヵ月後に同様の評価を実施した。</p> <p>■ Gillinghamらの試験のデザイン</p>  <p>a: トリヘパタノイン及びトリオクタノインは、Stepan社(Stepan, Inc)にて合成されたものを使用した。</p>						
<p>評価項目</p>	<p>〈主要評価項目〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 総エネルギー消費量 ● 心エコー検査による心機能 <ul style="list-style-type: none"> ・ 左室駆出率の変化、左室壁重量の変化 等 ● 運動耐容能 <ul style="list-style-type: none"> ・ 運動時の最大心拍数 等 ● 急激な運動後のクレアチンリン酸回復の変化 <p>〈副次評価項目〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 体組成 ● 血中バイオマーカー ● 横紋筋融解症の発生率を含む有害事象 						
<p>解析計画</p>	<p>〈解析対象集団〉</p> <table border="1" data-bbox="355 1346 1426 1413"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>intention-to-treat (ITT)</td> <td>本試験に登録されたすべての患者</td> <td>32</td> </tr> </tbody> </table> <p>主要評価項目の解析には混合効果モデルを用いた。各モデルでは、被験者をランダム効果とし、固定効果には治療(トリヘパタノイン vs. トリオクタノイン)、時間(4ヵ月時 vs. ベースライン)、及びそれらの交互作用を含めた。更に、共変量としてサブタイプと実施施設も固定効果としてモデルに組み込んだ。</p> <p>群間差の検定は、時間(4ヵ月時 vs. ベースライン)と投与群の交互作用に基づいて行い、これを主要な効果の指標とした。</p> <p>また、データの分布に偏りがある項目については対数変換を行って解析し、その場合の差は相対的な変化を表すものとして扱った。各推定値については95%CIを算出した。</p>		定義	例数	intention-to-treat (ITT)	本試験に登録されたすべての患者	32
	定義	例数					
intention-to-treat (ITT)	本試験に登録されたすべての患者	32					

6. 用法及び用量

通常、以下の計算式を用いて算出した本剤の1日総投与量を4回に分けて経口又は経管投与する。計算式における「DCIに対する本剤の割合」は、10%から開始し、2~3日毎に約5%ずつ増加させる。目標値は25~35%とするが、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日総投与量(mL)=1日あたりのカロリー摂取量(DCI)(kcal)×DCIに対する本剤の割合÷8.3(kcal/mL)

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)を使用中の患者では、本剤の開始用量(1日総投与量)を直近のMCTの投与量と同量とすることができる。MCTの投与量と同量で開始する場合、「DCIに対する本剤の割合」が目標値である25~35%に達するまで、2~3日毎に約5%ずつ増量すること。

7.4 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合には、1日あたりの投与回数を4回超とし、1回あたりの投与量を減量すること。また、経管投与の場合は、1回あたりの投与時間を20~30分以上長くすること。これらの対応を行っても忍容性が得られない場合には、1日あたりの投与量を減量すること。減量後、症状が消失した場合には、目標値まで漸増することを考慮すること。目標値までの増量ができない場合、最大耐用量を維持すること。漸増期間中に胃腸障害等が認められた場合には、漸増間隔の延長を考慮すること。

(2) 患者背景

患者背景 (ITT集団)

		トリヘパタノイン (C7) 群 (N=16)	トリオクタノイン (C8) 群 (N=16)
年齢 [歳]	平均値±標準偏差	27.4±15.9	22.7±12.6
年齢層 [n (%)]	7歳以上18歳未満 18歳以上	5(31) 11(69)	8(50) 8(50)
性別 [n (%)]	男性 女性	6(38) 10(62)	6(38) 10(62)
LC-FAOD サブタイプ [n (%)]	CPT2欠損症 VLCAD欠損症 TFP/LCHAD	5(31) 4(25) 7(44)	6(38) 5(31) 5(31)
MCT使用歴 [n (%)]	あり なし	16(100) 0	16(100) 0

(3) 投与量

投与量 (ITT集団)

		トリヘパタノイン (C7) 群 (N=16)	トリオクタノイン (C8) 群 (N=16)
投与量 [%DCI]	平均値±標準偏差	16.62±2.66	14.76±3.37

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
化学的知見製剤学上の
包装/剤型
に関する
注意情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

(4) 有効性

1) 4か月時における左室駆出率のベースラインからの変化 (ITT集団) (主要評価項目)

心エコー検査のデータについては、実施計画書の変更 (MRIからエコーへの変更)^a及び技術的な理由^bにより、解析可能なデータはトリヘパタノイン (C7) 群で8例、トリオクタノイン (C8) 群で11例であった。

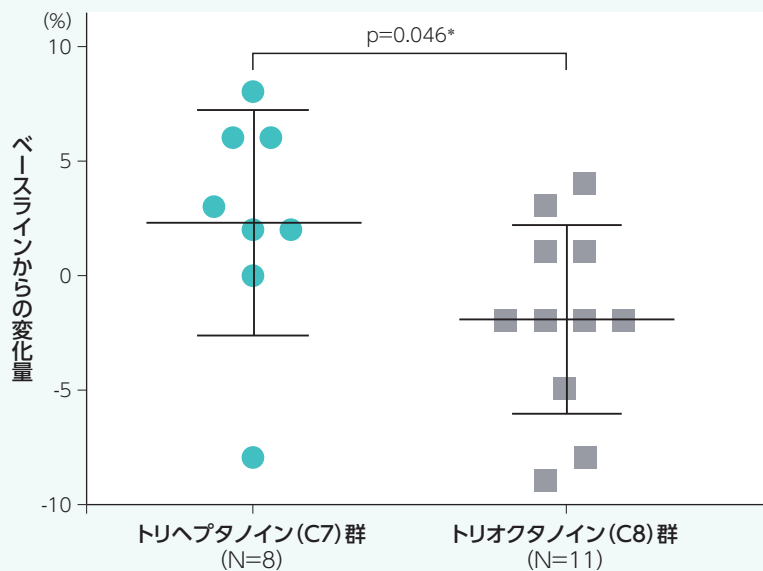
4か月時における左室駆出率のベースラインからの変化量 (平均) は、図に示す通りであった。

また、相対的左室駆出率 (4か月時/ベースライン) は、トリオクタノイン (C8) 群と比較してトリヘパタノイン (C7) 群で7.4%高かった ($p=0.046$ 、95%CI: 0.1-15、混合効果モデル、名目上のp値)。

a: 最初の7例が登録された後に、心臓MRIから心エコー検査へと評価方法が変更されたことによるものである。本研究で最初に登録された7例では心臓MRIによる左室駆出率、ストレイン及び心腔容積はいずれも正常範囲であり、また、MRIで評価した心機能には個人間で約10%程度の自然変動が認められた。これらのことから、ベースラインで心機能が正常である本集団では、MRIによる評価項目で治療効果を検出する可能性は低いと判断された。そのため、心臓MRIによる評価は中止し、心機能評価としては安静時心エコー検査を継続することとした。

b: 心エコー検査画像の評価が不可能であったため、4例のデータが欠損している。

■ 4か月時における左室駆出率のベースラインからの変化量 (ITT集団)



平均値、95%CI

*: 名目上のp値、相対変化について、混合効果モデル [ランダム効果: 被験者、固定効果: 治療 (トリヘパタノイン vs. トリオクタノイン)、時間 (4か月時 vs. ベースライン)、これらの交互作用、サブタイプ及び施設] を用いて解析。

6. 用法及び用量

通常、以下の計算式を用いて算出した本剤の1日総投与量を4回に分けて経口又は経管投与する。計算式における「DCIに対する本剤の割合」は、10%から開始し、2~3日毎に約5%ずつ増加させる。目標値は25~35%とするが、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日総投与量 (mL) = 1日あたりのカロリー摂取量 (DCI) (kcal) × DCIに対する本剤の割合 ÷ 8.3 (kcal/mL)

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.2 中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) を使用中の患者では、本剤の開始用量 (1日総投与量) を直近のMCTの投与量と同量とすることができる。MCTの投与量と同量で開始する場合、「DCIに対する本剤の割合」が目標値である25~35%に達するまで、2~3日毎に約5%ずつ増量すること。

7.4 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合には、1日あたりの投与回数を4回超とし、1回あたりの投与量を減量すること。また、経管投与の場合は、1回あたりの投与時間を20~30分以上長くすること。これらの対応を行っても忍容性が得られない場合には、1日あたりの投与量を減量すること。減量後、症状が消失した場合には、目標値まで漸増することを考慮すること。目標値までの増量ができない場合、最大耐用量を維持すること。漸増期間中に胃腸障害等が認められた場合には、漸増間隔の延長を考慮すること。

2) 4か月時における左室壁重量のベースラインからの変化 (ITT集団) (主要評価項目)

心エコー検査のデータについては、実施計画書の変更 (MRIからエコーへの変更)^a及び技術的な理由^bにより、解析可能なデータはトリヘプタノイン (C7) 群で8例、トリオクタノイン (C8) 群で11例であった。

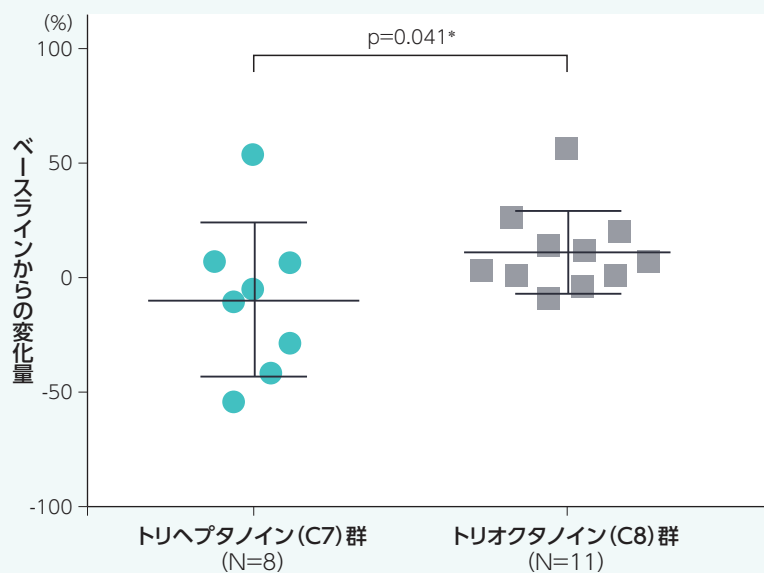
4か月時における左室壁重量のベースラインからの変化量 (平均) は、図に示す通りであった。

また、相対的左室壁重量 (4か月時/ベースライン) は、トリオクタノイン (C8) 群と比較してトリヘプタノイン (C7) 群で20%低かった ($p=0.041$ 、95%CI : 64.8-99.0%、混合効果モデル、名目上のp値)。

a : 最初の7例が登録された後に、心臓MRIから心エコー検査へと評価方法が変更されたことによるものである。本研究で最初に登録された7例では心臓MRIによる左室駆出率、ストレイン及び心腔容積はいずれも正常範囲であり、また、MRIで評価した心機能には個人間で約10%程度の自然変動が認められた。これらのことから、ベースラインで心機能が正常である本集団では、MRIによる評価項目で治療効果を検出する可能性は低いと判断された。そのため、心臓MRIによる評価は中止し、心機能評価としては安静時心エコー検査を継続することとした。

b : 心エコー検査画像の評価が不可能であったため、4例のデータが欠損している。

■ 4か月時における左室壁重量のベースラインからの変化量 (ITT集団)



平均値、95%CI
 * : 名目上のp値、相対変化について、混合効果モデル [ランダム効果 : 被験者、固定効果 : 治療 (トリヘプタノイン vs. トリオクタノイン)、時間 (4か月時 vs. ベースライン)、これらの交互作用、サブタイプ及び施設] を用いて解析。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
 及び毒性試験

有効成分に関する
 理有化学的知見

包装製剤
 及び卸売
 上の事項
 に関する
 注意
 情報

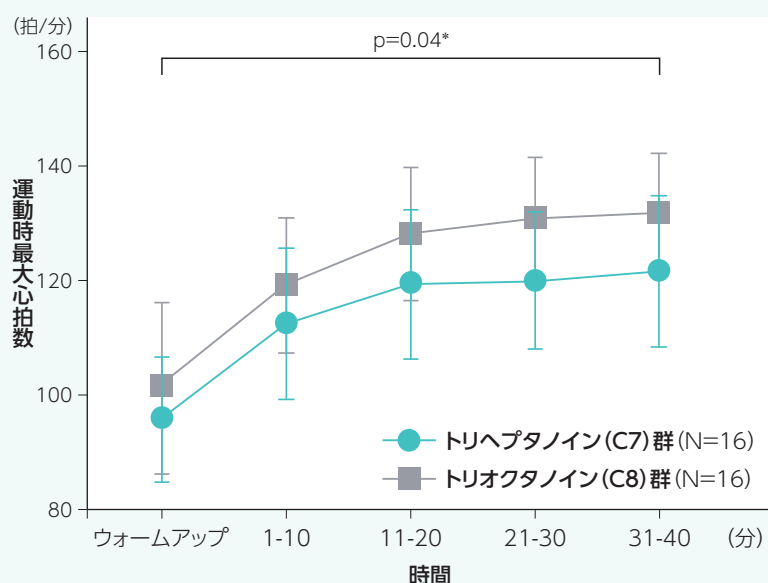
主要文献

製造販売業者の
 氏名又は名称
 及び住所

3) 4ヵ月時における運動時の最大心拍数 (ITT集団) 〈主要評価項目〉

4ヵ月時における運動時の最大心拍数は、トリオクタノイン (C8) 群と比較してトリヘパタノイン (C7) 群で平均6.98拍/分低かった (p=0.04、95%CI : 0.34-13.63、混合効果モデル、名目上のp値)。

■ 4ヵ月時における運動時最大心拍数 (ITT集団)



平均値±標準偏差
 * : 名目上のp値、混合効果モデル [ランダム効果 : 被験者、固定効果 : 治療 (トリヘパタノイン vs. トリオクタノイン)、時間 (4ヵ月時 vs. ベースライン)、これらの交互作用、サブタイプ及び施設] を用いて解析。

6. 用法及び用量

通常、以下の計算式を用いて算出した本剤の1日総投与量を4回に分けて経口又は経管投与する。計算式における「DCIに対する本剤の割合」は、10%から開始し、2~3日毎に約5%ずつ増加させる。目標値は25~35%とするが、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日総投与量 (mL) = 1日あたりのカロリー摂取量 (DCI) (kcal) × DCIに対する本剤の割合 ÷ 8.3 (kcal/mL)

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.2 中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) を使用中の患者では、本剤の開始用量 (1日総投与量) を直近のMCTの投与量と同量とすることができる。MCTの投与量と同量で開始する場合、「DCIに対する本剤の割合」が目標値である25~35%に達するまで、2~3日毎に約5%ずつ増量すること。

7.4 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合には、1日あたりの投与回数を4回超とし、1回あたりの投与量を減量すること。また、経管投与の場合は、1回あたりの投与時間を20~30分以上長くすること。これらの対応を行っても忍容性が得られない場合には、1日あたりの投与量を減量すること。減量後、症状が消失した場合には、目標値まで漸増することを考慮すること。目標値までの増量ができない場合、最大耐用量を維持すること。漸増期間中に胃腸障害等が認められた場合には、漸増間隔の延長を考慮すること。

(5) 安全性 (ITT 集団)

主な有害事象 (発現率 30% 以上) は、トリヘプタノイン (C7) 群で、ウイルス性疾患 15 例 (93.8%)、胃腸管不調 11 例 (68.8%)、筋骨格痛 / 痙攣 / クレアチンホスホキナーゼ増加 10 例 (62.5%)、嘔吐 6 例 (37.5%)、下痢 / ゆるい便 / 脂肪便、横紋筋融解症及び頭痛各 5 例 (31.3%)、トリオクタノイン (C8) 群で、胃腸管不調 12 例 (75.0%)、ウイルス性疾患及び筋骨格痛 / 痙攣 / クレアチンホスホキナーゼ増加各 11 例 (68.8%)、下痢 / ゆるい便 / 脂肪便 6 例 (37.5%) であった。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例はなかった。

有害事象 (ITT 集団)

	発現例数 (%)	
	トリヘプタノイン (C7) 群 (N=16)	トリオクタノイン (C8) 群 (N=16)
ウイルス性疾患	15 (93.8)	11 (68.8)
胃腸管不調	11 (68.8)	12 (75.0)
筋骨格痛 / 痙攣 / クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (62.5)	11 (68.8)
嘔吐	6 (37.5)	0
下痢 / ゆるい便 / 脂肪便	5 (31.3)	6 (37.5)
横紋筋融解症	5 (31.3)	4 (25.0)
頭痛	5 (31.3)	3 (18.8)
横紋筋融解症に関連しない限局性疼痛	4 (25.0)	2 (12.5)
疲労 / 嗜眠	3 (18.8)	2 (12.5)
皮膚炎	0	4 (25.0)
左手親指の爪床剥離	1 (6.3)	0
前歯の破損	1 (6.3)	0
便秘	1 (6.3)	0
鬱病	1 (6.3)	0
痔	1 (6.3)	0
めまい	1 (6.3)	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
及び
毒性
試験
試験有効成分
に関する
知見製剤
包装
に関する
事項
の
注意
情報

主要文献

製造
販売
業者
の
名称
住所

薬物動態

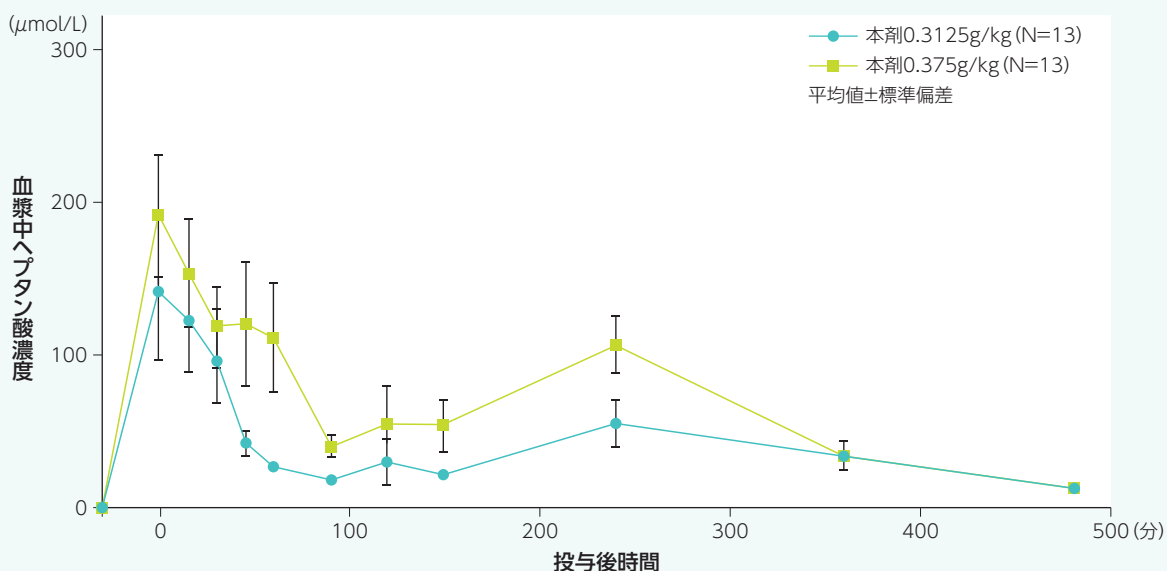
1. 血中濃度

(1) 単回投与

1) 健康成人における血中濃度(UX007-CL101試験、外国人データ)²⁵⁾

健康成人13例に、本剤0.3125g/kg(1.25g/kg/日の25%)又は0.375g/kg(1.50g/kg/日の25%)を食品又は飲料と混合して単回経口投与したとき、血漿中トリヘプタノイン濃度はほとんどの検体で定量限界未満であったため、トリヘプタノインのさらなる薬物動態評価は実施しなかった。トリヘプタノインの主要活性代謝物であるヘプタン酸の平均血中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。

健康成人に本剤を単回経口投与したときのヘプタン酸の平均血中濃度の推移



健康成人に本剤を単回投与したときのヘプタン酸の薬物動態パラメータ

本剤投与 (N=13)						
投与量 (g/kg)	C _{max} (μmol/L) ^a	t _{max} (h) ^b	最初のピーク時の濃度 (μmol/L) ^a	最初のピークまでの時間 (h) ^b	AUC _{0-8h} (μmol·hr/L) ^a	CL/F (L/h/kg) ^a
0.3125	178.9±145	0.67 (0.42, 6.50)	172±151	0.50 (0.42, 0.97)	336.5±223	6.05±2.80 ^c
0.375	259.1±134	1.20 (0.42, 8.30)	243±149	0.82 (0.42, 6.40)	569.1±189	4.31±1.02 ^d

a: 平均値±標準偏差、b: 中央値(最小値, 最大値)、c: 6例、d: 10例

C_{max}: 最高血中濃度、t_{max}: 最高血中濃度到達時間、AUC_{0-8h}: 初回投与後0時間から8時間までの濃度-時間曲線下面積、CL/F: 見かけの全身クリアランス

対象: 18歳以上55歳以下の健康成人13例

方法: 対象に、本剤0.3125g/kg(1.25g/kg/日の25%)又は0.375g/kg(1.50g/kg/日の25%)を食品又は飲料と混合して単回経口投与し、投与前、食事(朝食)終了時、投与後0.25、0.75、1、1.5、2、2.5、4、6、8時間の血漿検体を採取した。バリデートされた生物学的分析法を用いてトリヘプタノイン及びその代謝物の濃度を測定し、ノンコンパートメント解析を用いて個々の被験者の濃度-時間プロファイルから血漿中薬物動態パラメータを求めた。

本試験では、一部承認外の成績が含まれていたため、承認の範囲内の症例群にのみ限定し、一部改変した。

2) LC-FAOD患者における血中濃度(UX007-CL202試験、外国人データ)²⁶⁾

成人及び小児LC-FAOD患者に、本剤をDCIの25～35%を目標用量として1日4回、食品又は飲料と混合して経口又は経管投与したとき、血漿中トリヘプタノイン濃度はほとんどの検体で定量限界未満であったため、トリヘプタノインのさらなる薬物動態評価は実施しなかった。トリヘプタノインの主要活性代謝物であるヘプタン酸の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

■ LC-FAOD患者に本剤を反復投与したときのヘプタン酸の薬物動態パラメータ

	投与量 (g/kg/日) ^a	C _{max} (μmol/L) ^b	AUC _{0-last} (μmol·hr/L) ^b	t _{max} (h) ^c	C _{max} /用量 (μmol/L/g/kg) ^b	AUC _{0-last} /用量 (μmol·hr/L/g/kg) ^b
小児患者 (N=6)	1.34 (0.284)	215 (166)	401 (161)	0.658 (0.483, 4.20)	660 (145)	1230 (127)
成人患者 (N=5)	0.862 (0.278)	126 (58.7)	229 (94.6)	1.63 (0.633, 4.00)	508 (68.2)	920 (102)

a：平均値(標準偏差)、b：幾何平均値(幾何平均CV%)、c：中央値(最小値, 最大値)

C_{max}：最高血中濃度、CV：変動係数、AUC_{0-last}：投与後0時間から定量可能であった最終時点までの濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血中濃度到達時間、C_{max}/用量：投与量あたりの最高血中濃度、AUC_{0-last}/用量：投与量あたりの投与後0時間から定量可能であった最終時点までの濃度-時間曲線下面積

対象：UX007-CL202試験に参加した生後6ヵ月以上のLC-FAOD患者(解析対象11例：成人5例、小児6例)

方法：本剤をDCIの25～35%を目標として1日4回、食品又は飲料と混合して経口又は経管投与した(忍容性を確認しながら目標投与量まで漸増)。本剤投与前に偶数鎖MCTを摂取していた患者では、本剤の初回投与量はMCTの量と同量とすることが可能とされ、ベースライン時にMCTの投与が中止された。本剤への忍容性が認められない場合は、1日あたりの投与回数を増加する又は経管投与時の投与時間を長くすることとされ、それでも忍容性が認められない場合には本剤の減量が可能とされ、その後は最大耐用量を維持することとされた。試験期間中、被験者は6ヵ月間隔(±2週間)で来院した。このうち、ベースラインの来院を除く連続する2回の来院時(例：18ヵ月時と24ヵ月時^{*})において、投与前(食事開始前15分以内)及び投与後0.5、1.5、2、4時間の血液検体を採取した。バリデートされた生物学的分析法を用いてトリヘプタノイン及びその代謝物の濃度を測定し、ノンコンパートメント解析を用いて個々の患者の濃度-時間プロファイルから血漿中薬物動態パラメータを求めた。

^{*}被験者は6ヵ月時、12ヵ月時、18、30、42又は54ヵ月時、24、36、48又は60ヵ月時に来院。来院間隔は6ヵ月間隔(±2週間)とされた。

2. 吸収²⁷⁾

本剤の有効成分であるトリヘプタノインは、経口摂取後に腸管内腔で腓リパーゼにより速やかに加水分解され、細胞膜及びミトコンドリア膜を直接拡散可能なC7の遊離ヘプタン酸として吸収される。したがって、トリヘプタノインの全身曝露量はごくわずかと考えられる。

3. 分布²⁸⁾

トリヘプタノインの主要活性代謝物であるヘプタン酸(40及び400 μ mol/L)の血漿タンパク結合率は、それぞれ77.5%及び80.7%であった。ヘプタン酸は血流を介して全身に運ばれ、各組織及び臓器でミトコンドリアに移行し、更に代謝されると考えられる。

6. 用法及び用量

通常、以下の計算式を用いて算出した本剤の1日総投与量を4回に分けて経口又は経管投与する。計算式における「DCIに対する本剤の割合」は、10%から開始し、2～3日毎に約5%ずつ増加させる。目標値は25～35%とするが、患者の状態に応じて適宜増減する。

1日総投与量(mL)=1日あたりのカロリー摂取量(DCI)(kcal) \times DCIに対する本剤の割合 \div 8.3(kcal/mL)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵外分泌機能不全又は腸管吸収不良のある患者

患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量を調節すること。消化管における本剤からヘプタン酸への代謝能の低下又はヘプタン酸の吸収の低下により、本剤の作用が減弱するおそれがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

10. 相互作用

本剤はリパーゼの基質である。また、本剤の活性代謝物であるヘプタン酸はOAT1及びOAT3に対する阻害作用が認められている。[16.7参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

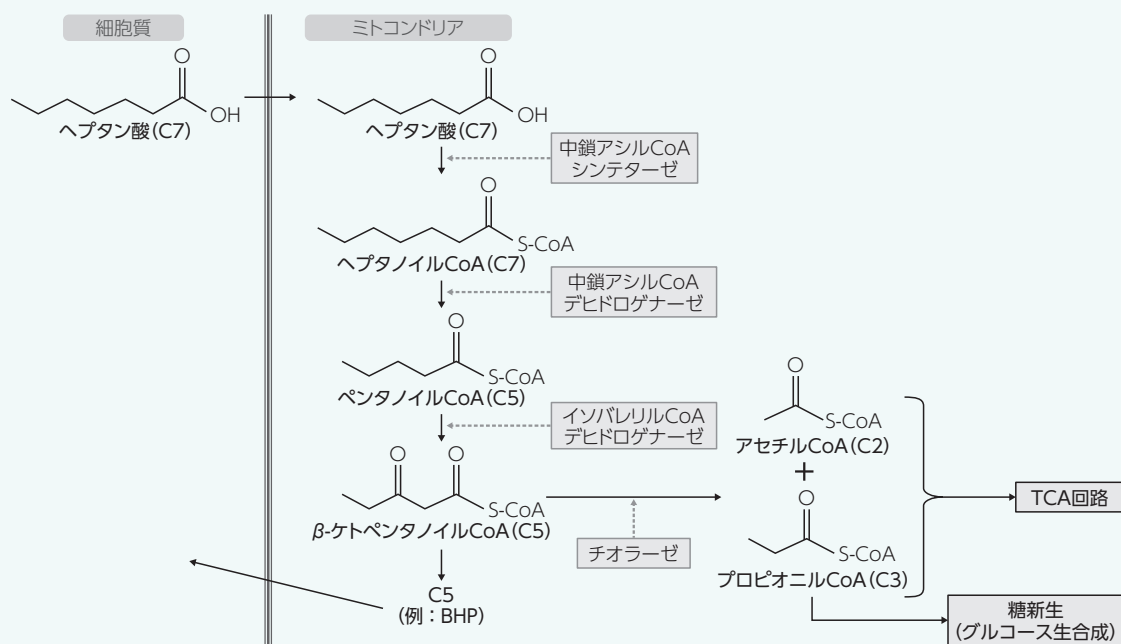
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オルリスタット	本剤の作用が減弱するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	リパーゼ阻害作用により、本剤からのヘプタン酸の遊離が低下するおそれがある。
OAT1又はOAT3の基質となる薬剤(フロセミド、メトレキサート、パリシチニブ等) [16.7参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤の活性代謝物であるヘプタン酸がOAT1及びOAT3を阻害することで、OAT1又はOAT3を介したこれらの薬剤の輸送が阻害される可能性がある。

4. 代謝²⁹⁾

トリヘプタノインの加水分解によって生成されるヘプタン酸の主要代謝経路は、ミトコンドリアマトリクス中における脂肪酸酸化である。

ヘプタン酸は、中鎖アシルCoAシンテターゼによりヘプタノイルCoAに変換されたのち脂肪酸酸化を受ける。ヘプタノイルCoAは中鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼによりペンタノイルCoAとなり(アセチルCoA1分子の放出)、更にインバレリルCoAデヒドロゲナーゼによりβ-ケトペンタノイルCoAとなる。その後、β-ケトペンタノイルCoAはチオラーゼによって切断され、アセチルCoA1分子とプロピオニルCoA1分子を生成し、それらは生体内のエネルギー源として利用される。ただし、空腹等の特定の生理条件下では、肝臓において追加的な代謝変換がなされ、β-ケトペンタノイルCoAからβ-ヒドロキシペンタン酸(BHP)等の炭素数5(C5)ケトン体、アセチルCoAからβ-ヒドロキシ酪酸(BHB)等の炭素数4(C4)ケトン体に代謝される。

■ヘプタン酸の主要代謝経路(β酸化)



Cn : 炭素数n, BHP : β-ヒドロキシペンタン酸

5. 排泄

本剤を経口投与した際の排泄に関する試験は実施していない。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見

製剤学的事項
／
包装／上の注意
／
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

薬効薬理

1. 作用機序³⁰⁾

本剤は、C7の脂肪酸（ヘプタン酸）3分子から構成される奇数鎖MCTで、TCA回路の基質を補充する（TCA回路中間体の回復、アナプレローシス）。

本剤は、経口摂取後に腸管内腔で腓リパーゼにより速やかに加水分解され、細胞膜及びミトコンドリア膜を直接拡散可能なC7の遊離ヘプタン酸として吸収される。遊離ヘプタン酸1分子は、LC-FAOD患者で欠乏する長鎖脂肪酸酸化酵素を迂回し、短鎖及び中鎖脂肪酸酸化酵素によりアセチルCoA（2分子）とプロピオニルCoA（1分子）に代謝される。これらの代謝物は、以下の異なる2経路により、LC-FAOD患者のエネルギー代謝を回復すると考えられる。

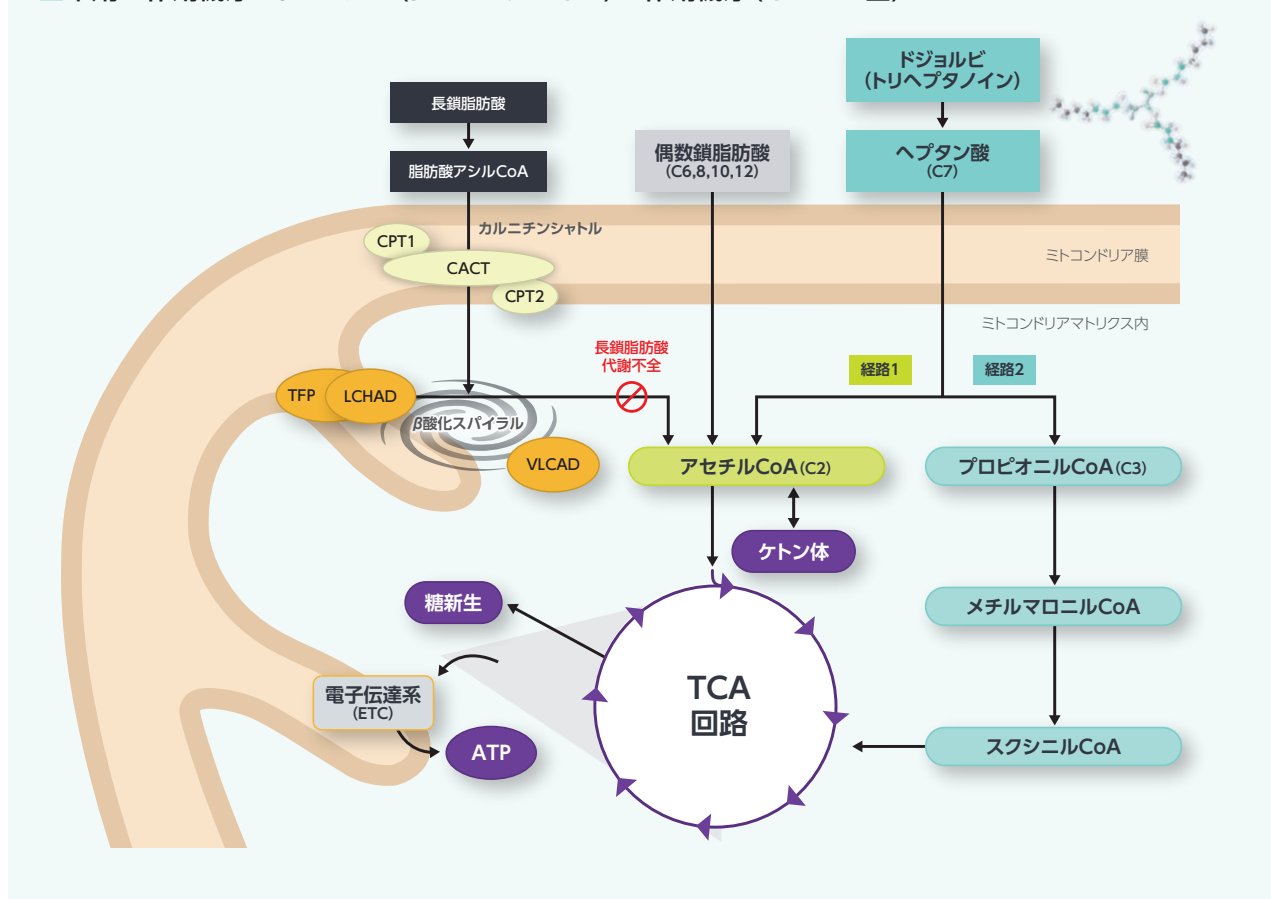
経路1：アセチルCoAの産生

アセチルCoAは、TCA回路の第一段階であるクエン酸へと濃縮され、エネルギー代謝及びアデノシン三リン酸（ATP）産生に活用される。また、エネルギー需要が高まった際には肝臓でのケトン体生成にも利用される。

経路2：プロピオニルCoAの産生

プロピオニルCoAはさらなる代謝により、LC-FAODで二次的に欠乏し得るスクシニルCoA（TCA回路中間体）に変換される（アナプレローシス）。プロピオニルCoAのアナプレローシス及び糖新生は奇数鎖MCTに特異的な性質である^{3~5)}。

■本剤の作用機序：ドジョルビ（トリヘプタノイン）の作用機序（イメージ図）^{3, 5, 12, 31~38)}



12) Vockley J, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 120(4): 370-377. (利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)

2. 非臨床試験

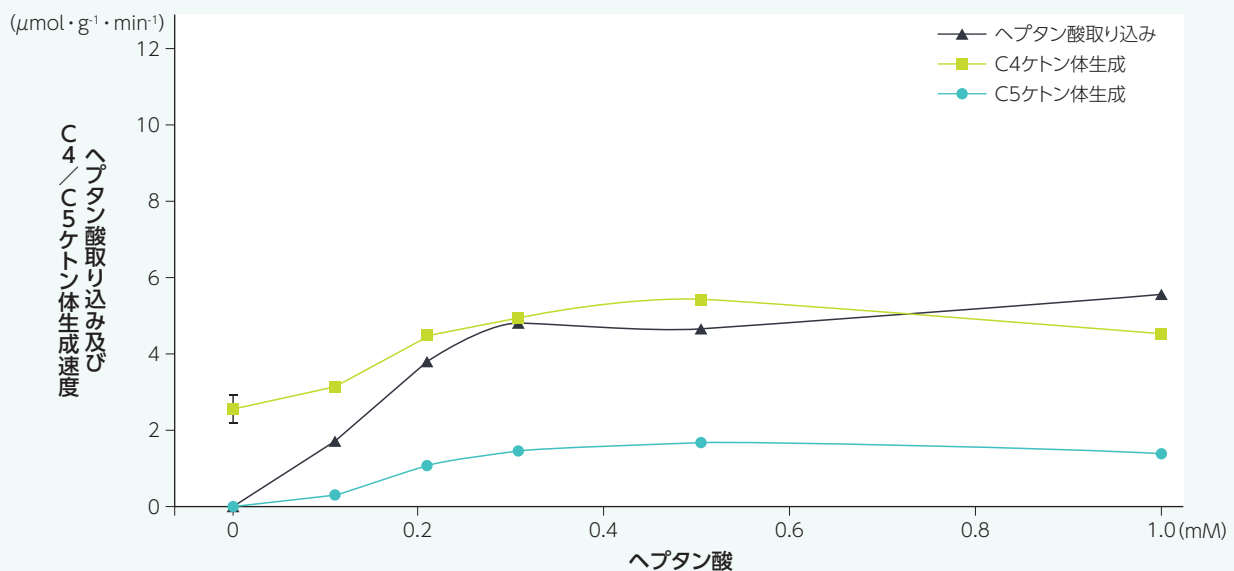
(1) トリヘプタノインの肝内薬理作用

1) ラット灌流肝モデルにおけるC4/C5ケトン体生成及びアナプレロティック反応⁴⁾

① ヘプタン酸の肝取り込みとC4/C5ケトン体生成 (*ex vivo*)

ラット灌流肝モデルにおいてヘプタン酸を段階的濃度で灌流し、ヘプタン酸の取り込み速度及びC4/C5ケトン体生成速度を定量した。ヘプタン酸は肝臓に取り込まれ、C4ケトン体及びC5ケトン体を生成することが確認された。また、ヘプタン酸は酸化によりプロピオニルCoA1分子とアセチルCoA2分子を生じることから、ヘプタン酸由来のプロピオニル部位の約40%がC5ケトン体合成に、アセチル部位の約75%がC4/C5ケトン体合成に利用されると推定された。

■ ラット灌流肝モデルにおけるヘプタン酸取り込み速度及びC4/C5ケトン体生成速度 (*ex vivo*)



対象・方法：一晩絶食させた雄Sprague-Dawley (SD) ラットより摘出した肝臓を緩衝液で20分間灌流して安定化させた後、ヘプタン酸を0~1mMの濃度で灌流液に添加した。灌流開始14分及び18.5分後に流入側及び流出側の灌流液を採取し、ヘプタン酸取り込み量及びC4/C5ケトン体生成量をガスクロマトグラフィー/質量分析(GC-MS)法により定量した。流入脂肪酸濃度が0の場合はn=6、その他の濃度についてはn=1である。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

理有化効分的に見る
に関する

包装製剤
に関する
学的事項
の注意
情報

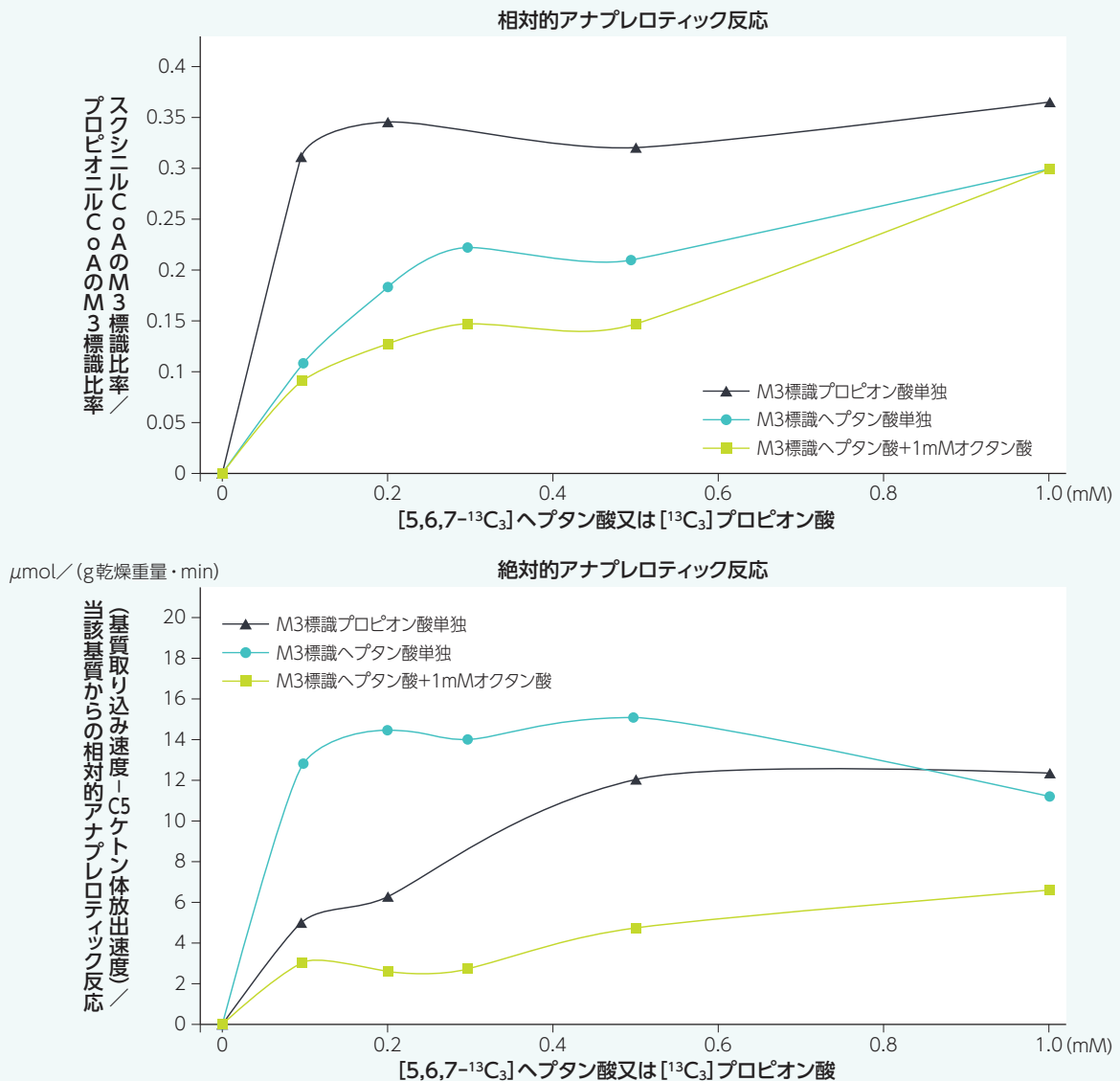
主要文献

製
造
販
売
者
の
氏
名
及
住
所
又
は
製
造
者
の
氏
名
及
住
所

②ヘプタン酸由来のアナプレロティック反応 (ex vivo)

[5,6,7-¹³C₃] 標識ヘプタン酸及び [¹³C₃] 標識プロピオン酸 (対照) を用いて、相対的アナプレロティック反応と絶対的アナプレロティック反応を評価した。ヘプタン酸由来の相対的アナプレロティック反応は、プロピオン酸由来に比べ基質濃度依存的な増加が緩やかであった。一方、絶対的アナプレロティック反応では逆の傾向を示し、ヘプタン酸由来の絶対的アナプレロティック反応の速度は最大で約15μmol/(g乾燥重量・min)に達した。

■ラット灌流肝モデルにおけるヘプタン酸由来の相対的・絶対的アナプレロティック反応 (ex vivo)



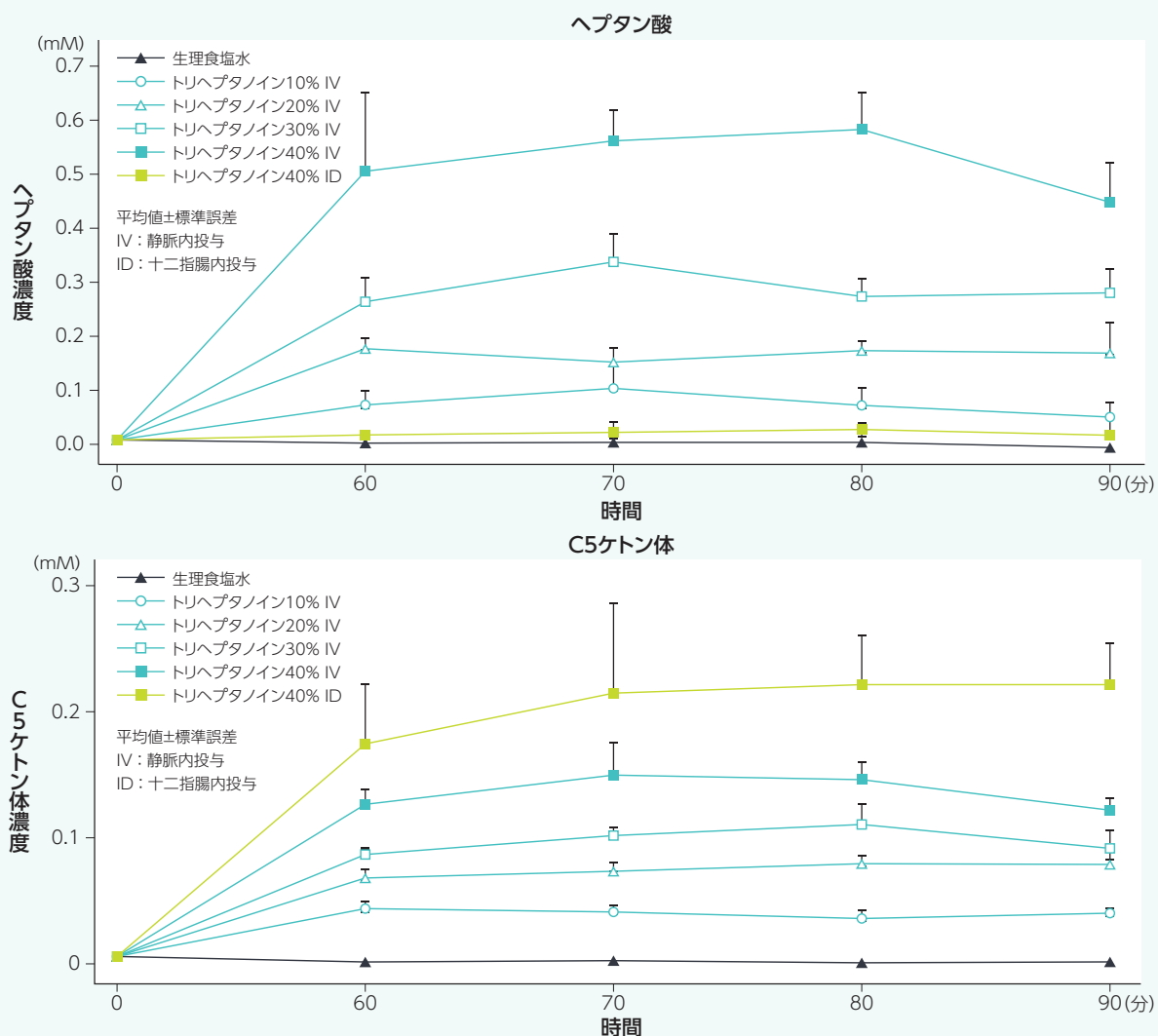
対象・方法：一晩絶食させた雄SDラットより摘出した肝臓を緩衝液で20分間灌流して安定化させた後、[5,6,7-¹³C₃]ヘプタン酸又は[¹³C₃]プロピオン酸(対照)をそれぞれ0~1mMの濃度で灌流液に添加した。灌流開始14分及び18.5分後に流入側及び流出側の灌流液を採取し、相対的アナプレロティック反応(スクシニルCoAのM3標識比率/プロピオニルCoAのM3標識比率)及び絶対的アナプレロティック反応[(基質取り込み速度-C5ケトン体放出速度)/当該基質からの相対的アナプレロティック反応]を評価した。また、[5,6,7-¹³C₃]ヘプタン酸灌流時に1mMのオクタン酸を灌流液に添加し、オクタン酸がヘプタン酸由来のアナプレロティック反応に及ぼす影響を評価した。

2) トリヘパタノイン静脈内投与及び腸管内投与時の代謝(ラット)³⁹⁾

絶食下の成熟ラットに、トリヘパタノインエマルジョンをカロリー要求量の10~40%に相当する用量で、静脈内又は十二指腸内投与し、血中ヘパタン酸濃度、C4ケトン体濃度及びC5ケトン体濃度の経時的変化を評価した。血中ヘパタン酸濃度は40%静脈内投与群で最大値、十二指腸内投与群で最小値を示した(生理食塩水投与の対照群を除く)。一方、血中C5ケトン体濃度は40%十二指腸内投与群で最大値を示した。

血中C4ケトン体濃度は麻酔・絶食の影響でベースライン値が高値であり、20~40%静脈内投与群で対照群と比較して有意に低下し[p<0.05、分散分析(ANOVA)及びTukey検定]、十二指腸内投与群では、有意な変化は認められなかった。

■ トリヘパタノイン投与時の血中ヘパタン酸濃度及び血中C5ケトン体濃度の経時的推移(ラット)

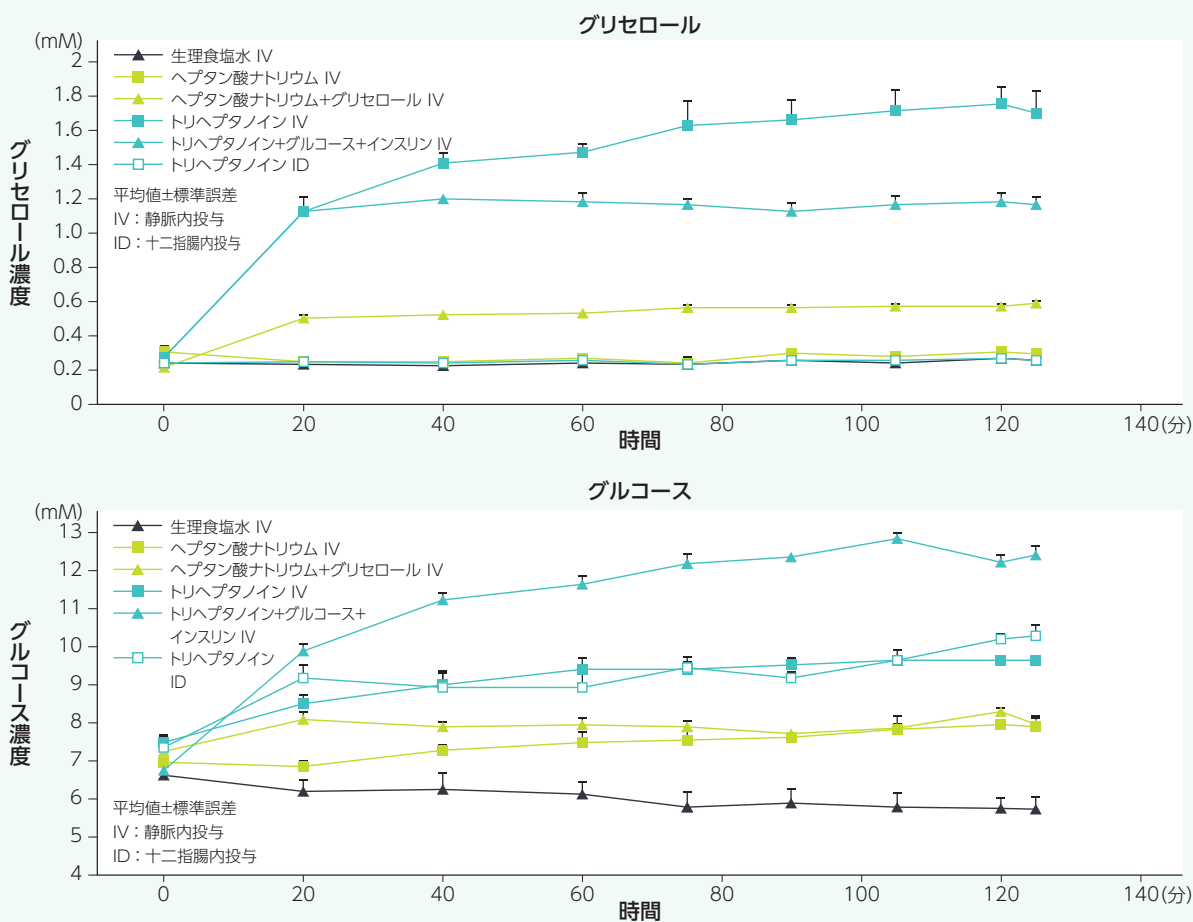


対象・方法: 絶食下の成熟雄SDラット(N=6~7/群)に、生理食塩水又はトリヘパタノインエマルジョンを、カロリー要求量の10~40%に相当する用量で90分間、静脈内又は十二指腸内投与した。投与終了時に動脈血を採取し、GC-MSによりヘパタン酸及びC5ケトン体の血中濃度を測定した。

3) 脂質分解、糖新生及び肝アシルCoAプロファイルに及ぼす影響(ラット)⁴⁰⁾

絶食下の成熟ラットに、ヘプタン酸ナトリウム又は10%トリヘプタノインエマルジョンをカロリー要求量の40%に相当する用量で静脈内又は十二指腸内投与し、血中及び肝内代謝物を評価した。血漿中グリセロール濃度は、トリヘプタノイン静脈内投与群で対照群と比較して有意に上昇したが(p<0.001、One-way ANOVA及びTukey検定)、グルコース及びインスリン併用により抑制された。ヘプタン酸ナトリウム静脈内投与群及びトリヘプタノイン十二指腸内投与群では有意な変化は認められなかった。血漿中グルコース濃度は、トリヘプタノイン静脈内及び十二指腸内投与群で、対照群と比較して有意に上昇した(いずれもp<0.001、One-way ANOVA及びTukey検定)。更に、ヘプタン酸ナトリウム又はトリヘプタノインを投与したすべての群で、遊離CoA濃度は対照群と比較して有意に低下し、ヘプタン酸由来のアシルCoA濃度は有意に上昇した(いずれもp<0.05、One-way ANOVA及びTukey検定)。

■ トリヘプタノイン投与時の血漿中グリセロール及びグルコース濃度の経時的推移(ラット)



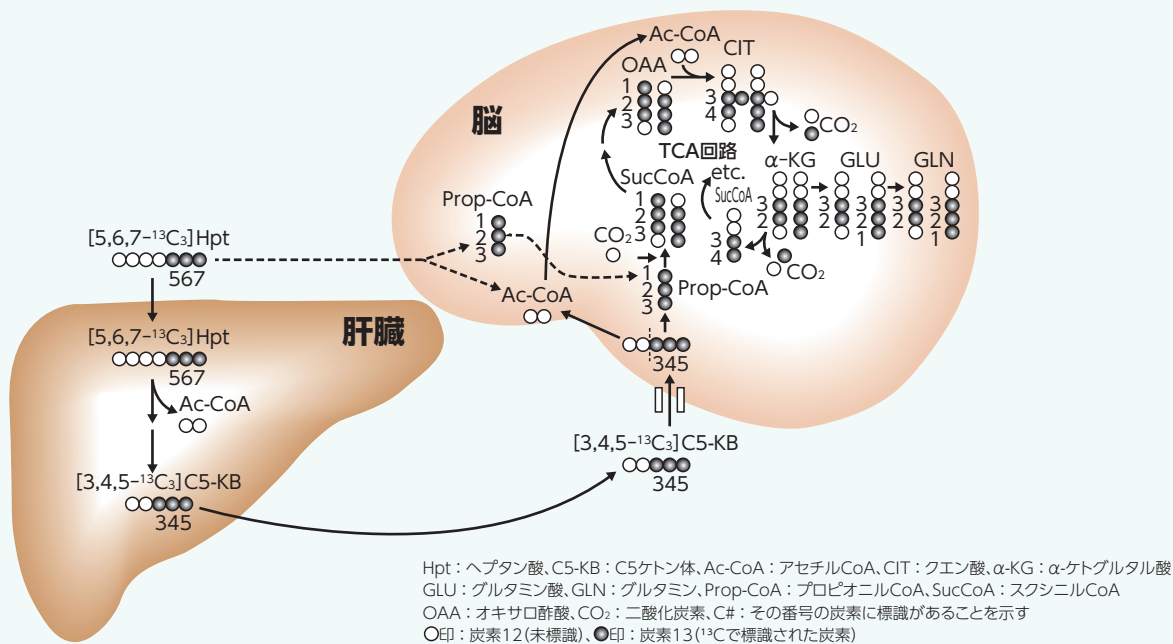
対象・方法: 絶食下の成熟雄SDラット(N=6~7/群)に、生理食塩水(対照、静脈内)又はカロリー要求量の40%に相当する用量でヘプタン酸ナトリウム(静脈内又は十二指腸内)又は10%トリヘプタノインエマルジョン(静脈内又は十二指腸内)を125分間投与した。また、血漿中グリセロールに対するホルモン環境の影響を評価するため、トリヘプタノイン静脈内投与にグルコース及びインスリンを併用する群を設けた。投与中及び投与終了時に採血し、血漿中グリセロール及びグルコース濃度をGC-MSで定量した。

(2)トリヘプタノインの肝外薬理作用

1)正常マウス及びグルコーストランスポーター1 (GLUT1)ノックアウトマウスにおけるエネルギー前駆体及び神経伝達物質前駆体⁵⁾

野生型マウス及びGLUT1ノックアウトマウスの脳におけるヘプタン酸の代謝を検討した。[5,6,7-¹³C₃]ヘプタン酸投与後に、野生型マウス、GLUT1ノックアウトマウスともに、血漿中グルコース濃度が増加し、脳の星状グリア細胞において、アナプレロティック反応を介した[5,6,7-¹³C₃]ヘプタン酸及び/又は[3,4,5-¹³C₃]C5ケトン体の代謝が確認された。

■肝臓及び脳におけるヘプタン酸代謝の模式図



2)トリヘプタノインの長期混餌投与が極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損(VLCAD^{-/-})マウスの心臓に及ぼす影響^{41, 42)}

VLCAD^{-/-}マウスでは、慢性的なエネルギー不足により加齢とともに心機能が低下し、MCTを補給しても心筋症に至る⁴¹⁾。トリヘプタノインをVLCAD^{-/-}マウスに1年間混餌投与したところ、肝臓におけるアナプレロティック反応の増加が認められた。一方、ピルビン酸脱水素酵素やピルビン酸キナーゼの活性は上昇したが、心筋におけるアナプレロティック反応は増加せず、心機能の改善も認められなかった⁴²⁾。

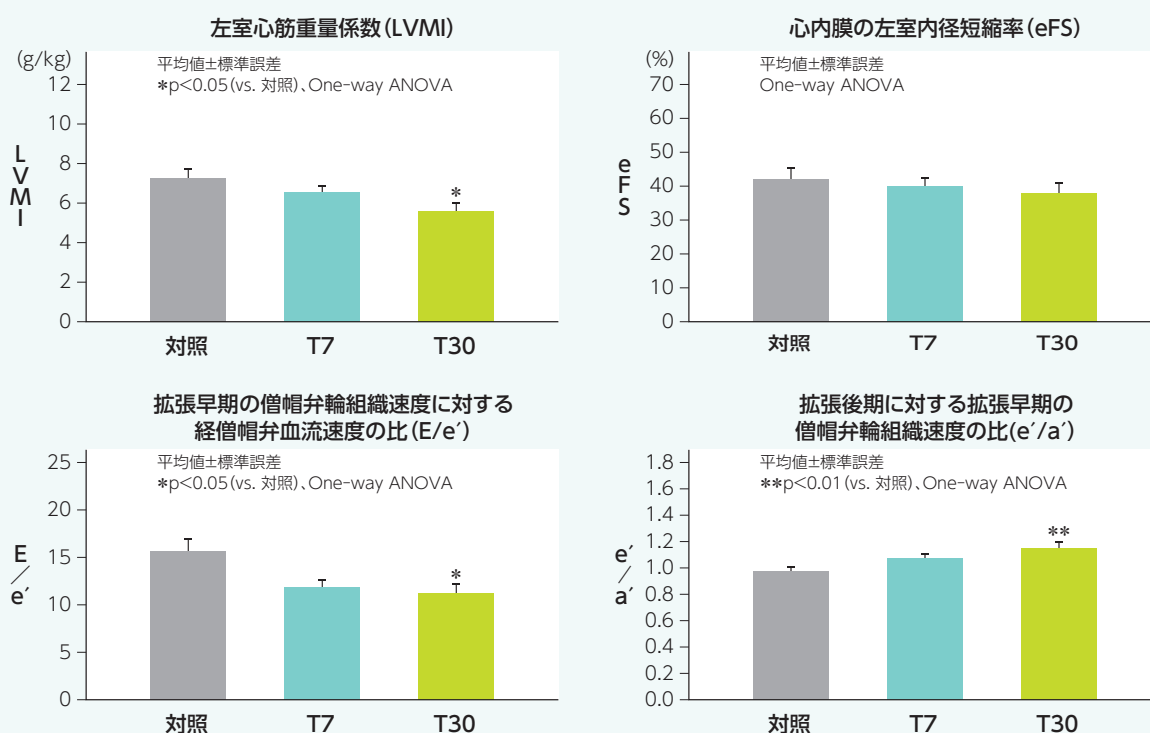
3) 2種類の慢性発作モデルにおける抗痙攣作用への影響(マウス)⁴³⁾

トリヘプタノインの抗痙攣作用を2種類の慢性発作モデルマウス(角膜キンドリングモデル及びピロカルピン誘発モデル)で評価した。35%トリヘプタノインを3週間混餌投与した角膜キンドリングモデルでは、標準飼料を給餌したマウスと比べて、キンドリング発作の発現が有意に遅延した($p < 0.05$, t検定)。また、ピロカルピン誘発モデルでは、35%トリヘプタノインの混餌投与により、標準飼料を給餌したマウスと比べて、アナプレロティック中間体濃度が有意に増加し($p < 0.01$, Bonferroni検定)、強直性伸展発作の感受性が約50%減弱した($p < 0.05$, Newman-Keuls検定)。

4) 圧過負荷ラットにおける心室肥大及び心筋グルコース酸化に及ぼす影響⁴⁴⁾

大動脈結紮ラットを用いて、トリヘプタノインが心室肥大と心機能、及び心筋グルコース酸化に及ぼす影響を評価した。標準飼料を給餌したラットと比べて、30%トリヘプタノインを混餌投与したラットでは、左室心筋重量係数(LVMI)が有意に低かった($p < 0.05$, One-way ANOVA)。また、拡張早期の僧帽弁輪組織速度に対する経僧帽弁血流速度の比(E/e')が有意に低く、拡張後期に対する拡張早期の僧帽弁輪組織速度の比(e'/a')が有意に高いことから、左室長軸方向の拡張能の改善が示唆された(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$, One-way ANOVA)。更に心筋グルコース酸化の有意な改善が認められた($p < 0.05$, One-way ANOVA)。

■ トリヘプタノインの混餌投与による心エコー所見の変化



対象・方法：大動脈結紮ラット(N=13~14/群)に、標準飼料又はトリヘプタノイン[総エネルギー量の7%(T7)又は30%(T30)]を給餌し、心エコー検査により、LVMI、eFS、 E/e' 、 e'/a' の変化を検討した。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

次に記載したような一定の知見が得られており、大きな安全性上の懸念は認められないという考えから、トリヘプタノインの安全性薬理試験は実施していない。

偶数鎖MCT油をラットに投与した毒性試験では心血管系への影響は認められておらず、偶数鎖MCT油とドジョルビは構造及び作用に大きな差異はないことから、心血管系に及ぼす影響も同様であると考えられる。

さらに、ドジョルビを用いた*in vivo*試験において心機能に対する悪影響は認められておらず、ラット又はミニブタを用いた反復投与毒性試験においても中枢神経系への悪影響を示唆する所見は認められていない。

これまでに実施された非臨床試験及び臨床試験において、ドジョルビ投与時に心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に関連した安全性上の問題を示唆する所見は報告されていない。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見

製剤学的上の事項
／包装／取扱い
／関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(ラット)⁴⁵⁾

Wistarラットに、トリヘプタノインを0.5、1、2.5及び5mL/kgの用量で単回強制経口投与し(雌雄各群1例)、急性経口投与毒性を評価した。本トリヘプタノイン用量は、それぞれ0.48、0.95、2.38及び4.75g/kgに相当した。死亡や毒性の徴候は認められなかった。また、最高用量(5mL/kg)のみで試験を再度実施した結果(雌雄各5例)、死亡や毒性の徴候は認められず、急性経口毒性は5mL/kg超であることが明らかにされた。5mL/kgはラットのDCIの約13%、ヒトにおける0.76g/kg体重の用量に相当する。

(2) 反復投与毒性試験(ラット、ミニブタ)⁴⁶⁾

動物種	投与期間、投与経路	投与量	無毒性量	主な所見等	文献
Wistarラット [雄各群(N=10)]	連日投与 9ヵ月 混餌	0、0.38~0.68g/kg、 0.64~1.14g/kg	1.14g/kg	実験用油 ^{a)} に関連した有害作用は認められなかった。	Ataide TR, et al., 2009 ⁴⁷⁾
幼若ユカタンミニブタ [雌雄(N=1)]	連日投与 計13日間 混餌	DCIの10%(3日間)、 30%(3日間)、 50%(7日間)	DCIの50%	トリヘプタノインに関連した有害作用は認められなかった。	—
幼若ユカタンミニブタ [雌雄各群(N=6 ^{b)})]	連日投与 9ヵ月 混餌	DCIの0%、10%、 30%、50%	DCIの50%	トリヘプタノインに関連した有害作用は認められなかった。	—
幼若ユカタンミニブタ [雌雄各群(N=3)]	連日投与 7日間 強制経口(粉末、 オイル、徐放性 粉末のいずれかの 形態)	DCIの30%	該当せず	粉末製剤又はオイル製剤のいずれかの投与において、嘔吐及び胃腸障害を示唆する一般状態が認められた。徐放性粉末製剤では胃腸障害は認められなかったことから、トリヘプタノインに対する忍容性は製剤に依存する可能性があることが示された。	—

a : 64%トリヘプタノイン、34%ジヘプタノイン及び2%モノヘプタノインで構成される実験用油。

b : 0%群(対照群)及び50%群はN=8。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro* 及び *in vivo*)⁴⁸⁾

1) ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験のプレインキュベーション法において、トリヘプタノインは代謝活性化系 (S9 mix) の有無にかかわらず、すべての用量 (5、15.8、50、158、500、1581 及び 4800 µg/プレート) において復帰変異原性を示さなかった。

2) 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常誘発試験

哺乳類細胞 (ヒト末梢血リンパ球細胞) を用いた *in vitro* 染色体異常誘発試験において、トリヘプタノインは代謝活性化系 (S9 mix) の有無 (代謝活性化系非存在下: 4時間処理及び21時間処理、代謝活性化系存在下: 4時間処理) にかかわらず、すべての用量 (143、247、409 µg/mL) において染色体異常誘発性を示さなかった。

3) ラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験

SDラット骨髄 (トリヘプタノイン強制経口投与後、骨髄採取) を用いた *in vivo* 哺乳類赤血球小核試験において、トリヘプタノインはすべての用量 (500、1000、2000 mg/kg/日、24時間間隔で2回投与、雌雄各群 N=5) において小核増加、骨髄細胞毒性又は染色体異常誘発作用を示さなかった。

(4) がん原性試験

トリヘプタノインのがん原性試験は実施していない。

また、幼若ユカタンミニブタを用いた長期反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の結果からは、トリヘプタノイン投与によるがんのリスクは認められていない。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
化学的見解

製剤学上の
包装/学的
関連事項
の注意
情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

(5) 生殖発生毒性試験

1) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)⁴⁹⁾

試験の種類	動物種	投与期間、投与経路	投与量 (%DCI ^{a)})	無毒性量 (%DCI ^{a)})	主な所見等
受胎能及び着床までの初期胚発生	SDラット [雌雄各群 (N=25)、TK用雌雄各群 (N=3)]	連日投与 [雄：交配4週間前～交配中及び剖検まで (少なくとも42回)、雌：交配2週間前～交配中及び妊娠6日目 (少なくとも20回)] 混餌	0、10、30、50	親動物：50	全体の交配行動は、投与により影響を受けなかった。生殖器官(精巣上体、精巣、卵巣及び子宮)の絶対重量及び相対重量は、投与により影響を受けなかった。
胚・胎児発生	妊娠SDラット [雌各群(N=5)]	連日投与 妊娠6～18日目 ^{b)} 強制経口又は混餌 ^{b)}	0、10、30、50	母動物：30 (推定値) ^{c)} 胚・胎児：10 (推定値) ^{c)}	胚・胎児： 同腹児生存率に群間差はなかった。50%群では、黄体数、生存着床数及び着床総数はわずかに低下した。死亡胎児は認められなかった。一腹あたりの平均吸収数は約0.0～0.7の範囲であり、発現率は吸収胚0～2/群であった。いずれの胎児にも肉眼的的外表奇形は認められなかった。 30%群及び50%群の胎児体重は、対照群に比べて低値であった。
	妊娠SDラット [雌各群 (N=23)、TK用雌各群 (N=3)]	連日投与 妊娠6～17日目 混餌	0、10、30、50	母動物：10 胚・胎児：30	母動物： 50%群において黄体数及び着床数の低値が認められた。30%群及び50%群では、体重、体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。 胚・胎児： 50%群において頭蓋断片化、胸骨分節癒合及び肋骨癒合が認められ、これらは奇形所見と判断された。また、頭蓋不完全骨化及び泉門拡大、痕跡第14肋骨、頸肋、胸椎体ダンベル状及び二分骨化、並びに後肢帯(恥骨、坐骨、仙椎体、仙椎及び大腿骨)の不完全骨化が認められ、これらは変異所見と判断された。
	妊娠NZWウサギ [雌各群(N=3)]	連日投与 妊娠6～18日目 強制経口	0、10、30、50	母動物：10 胚・胎児：10	母動物： 母動物毒性として主に食欲不振が発現し、30%群及び50%群では、摂餌量減少が認められた。摂餌量減少の結果、流産の兆候がある50%群の1匹を瀕死状態で安楽殺した。 胚・胎児： 30%群及び50%群では、胎児体重減少及び非生存同腹児数の増加が認められた。50%群において1腹(生存腹)胎児2匹に尾部奇形が認められた。胎児体重減少及び非生存同腹児数の増加は母動物毒性と関連する可能性が高い、並びに尾部奇形は明白な母動物毒性と関連しており、本症状の発現に寄与した可能性が高いと判断された。

試験の種類	動物種	投与期間、投与経路	投与量 (%DCI ^a)	無毒性量 (%DCI ^b)	主な所見等
胚・胎児発生	妊娠NZW ウサギ [雌各群 (N=23)、 TK用雌各群 (N=3)]	連日投与 妊娠6～18日目 強制経口	0、10、 20、30	母動物：10 胚・胎児：20	母動物： 母動物では、30%群において流産及び早産が認められたほか、排泄物及び腔分泌物に赤色物質が観察された。また、体重増加量及び子宮重量は低値であった。20%群及び30%群では体重及び摂餌量の低値が認められた。さらに、10%群、20%群及び30%群において糞便減少が認められた。30%群では妊娠19日に1例の死亡が認められ、その死亡原因は味覚嫌悪に起因する体重変化に関連した可能性が高いと判断された。 胚・胎児： 30%群において肋骨癒合及び分岐、頸椎癒合、胸椎体配列異常並びに胸骨分節癒合が認められ、これらはいずれも奇形所見と判断された。
出生前及び出生後の発生	妊娠SDラット [雌各群 (N=22)、 TK用雌各群 (N=6 ^d)]	連日投与 妊娠6日目～ 授乳20日目 混餌	0、10、 30、50	母動物： 確立できず 出生児：50	母動物： 50%群において立毛が認められた。30%群及び50%群では体重の低値が認められ、10%群、30%群及び50%群では体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。異常分娩は認められなかった。 出生児： 50%群において体重増加量の低値及び精巢上体重量の低値が認められ、さらに肝臓に肝細胞空胞化が観察された。また、性成熟の遅延(包皮分離日齢及び腔開口日齢の高値)が認められた。これらの所見はいずれも離乳前期間に認められた体重増加量低値に対する二次的变化と判断され、無毒性量の根拠には用いられなかった。なお、肝細胞空胞化については所見の程度が軽微であり、肝細胞傷害を示唆する変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。30%群及び50%群では、体重及び摂餌量の低値が認められた。

a：1日のカロリー摂取量に対する割合。

b：10%群には妊娠6日目に強制経口、妊娠8～12日目に混餌、妊娠13～14日目に強制経口、妊娠15～18日目に混餌で投与。30%群には妊娠6日目に強制経口、妊娠8～13日目に混餌、妊娠14日目に強制経口、妊娠15～18日目に混餌で投与。50%群には妊娠6日目に強制経口、妊娠8～18日目に混餌で投与。

c：無毒性量は、強制経口投与及び混餌投与のいずれも評価が困難であったため、混餌投与による推定値をもって示した。

d：0%群(対照群)のみN=3

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットに本剤の50% DCI量、及び妊娠ウサギに本剤の30% DCI量を投与したとき(それぞれヒトに本剤の臨床用量を投与したときの1.9倍及び0.9倍に相当する用量)、胎児に骨格奇形が認められている。

2) 幼若動物を用いた試験(ブタ)⁴⁹⁾

6～8ヵ月齢の幼若ユカタンミニブタを用いた9ヵ月長期反復毒性試験において、生殖器官に対する潜在的な影響を評価した結果、トリヘプタノインの生殖器官に対する有害作用は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

トリヘプタノインは経口投与を予定していたため、局所刺激性試験は実施していない。

(7) その他の毒性試験⁵⁰⁾

1) 薬物乱用の可能性の非臨床評価

化学構造、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、薬物動態試験及び薬物代謝、並びに毒性試験の結果から、トリヘプタノインはCNS作用を有さず、ヒトでの乱用や依存が起こる重大な可能性は示されなかった。

2) 皮膚感作性試験(モルモット)

雄アルビノモルモットに、プライミング投与としてトリヘプタノイン0.1mLを17日間皮内投与し(2日毎に計9回)、2週間後に惹起投与としてトリヘプタノイン0.1mLを単回皮内投与した。Draize尺度で評価した紅斑及び浮腫の反応は、惹起投与時とプライミング投与時で同等であり、トリヘプタノインは皮膚感作を示さなかった。

3) 不純物及び添加剤

① 不純物

*In silico*定量的構造活性相関(QSAR)評価、遺伝毒性の*in vitro*評価及び幼若ユカタンミニブタを用いた9ヵ月長期反復毒性試験データで得られたデータの総合性、並びに内因性グリセリドとの構造的な類似性から、グリセリド不純物の毒性リスクは低いことが示唆された。

② 添加剤

トリヘプタノインに添加剤は含まれていない。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トリヘプタノイン(JAN)

Triheptanoïn

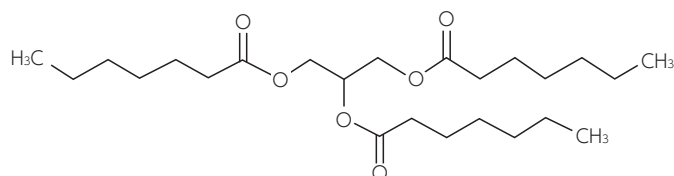
化学名：Propane-1,2,3-triyl triheptanoate

分子式：C₂₄H₄₄O₆

分子量：428.60

性状：無色～淡黄色澄明の液

化学構造式：



製剤学的事項

製剤の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	最長48ヵ月	ガラス容器	保存期間を通して規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH	最長6ヵ月	ガラス容器	保存期間を通して規格内であった。
光安定性試験	総照度 120万lux・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²		透明ガラス容器	規格内であった。

測定項目：性状、微生物限度、含量、純度、水分含量等

RH：相対湿度

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯法：室温保存

有効期限：4年

取扱い上の注意：凍結を避け、室温で保存すること。

包装

500mL×1瓶



関連情報

承認番号：30800AMX00122000

承認年月：2026年3月

国際誕生年月：2020年6月

薬価基準収載年月：薬価基準未収載

販売開始年月：

再審査期間満了年月：2036年3月(10年)

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本疾患の患者を対象に実施中の国際共同試験を適切に実施し、当該試験の成績が得られた際には、当該成績を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

主要文献

- 1) Sklirou E, et al.: Front Genet. 2021; 11: 598760.(利益相反：著者にUltragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施された臨床試験において、主任研究員を務めた者が含まれる)
- 2) 日本先天代謝異常学会(編)：新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019, p199-205, 診断と治療社, 2019.
- 3) Roe CR, et al.: J Clin Invest. 2002; 110(2): 259-269.
- 4) Deng S, et al.: J Biol Chem. 2009; 284(41): 27799-27807.
- 5) Marin-Valencia I, et al.: J Cereb Blood Flow Metab. 2013; 33(2): 175-182.
- 6) 社内資料：UX007-CL201試験／海外第Ⅱ相試験(CTD2.7.6.2.2) [承認時評価資料]
- 7) 社内資料：UX007-CL202試験／海外第Ⅱ相試験(CTD2.7.6.2.3) [承認時評価資料]
- 8) 社内資料：UX007-CL101試験／海外第Ⅰ相試験(CTD2.7.6.2.1) [承認時評価資料]
- 9) 社内資料：UX007-CL201試験／海外第Ⅱ相試験(CTD2.7.3.2.1) [承認時評価資料]
- 10) 社内資料：UX007-CL201試験／海外第Ⅱ相試験(CTD2.7.4.2.1) [承認時評価資料]
- 11) 社内資料：UX007-CL201試験／海外第Ⅱ相試験(CTD5.3.5.2) [承認時評価資料]
- 12) Vockley J, et al.: Mol Genet Metab. 2017; 120(4): 370-377.(利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)
- 13) Vockley J, et al.: J Inherit Metab Dis. 2019; 42(1): 169-177.(利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)
- 14) Vockley J, et al.: Clin Nutr ESPEN. 2021; 41: 293-298.(利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)
- 15) 社内資料：UX007-CL202試験／海外第Ⅱ相試験(CTD2.7.3.2.2) [承認時評価資料]
- 16) 社内資料：UX007-CL202試験／海外第Ⅱ相試験(CTD2.7.4.2.1) [承認時評価資料]
- 17) 社内資料：UX007-CL202試験／海外第Ⅱ相試験(CTD5.3.5.2) [承認時評価資料]
- 18) Vockley J, et al.: J Inherit Metab Dis. 2021; 44(1): 253-263.(利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)
- 19) Vockley J, et al.: J Inherit Metab Dis. 2023; 46(5): 943-955.(利益相反：Ultragenyx Pharmaceutical, Incの支援により実施)
- 20) 社内資料：Gillinghamらの試験／海外第Ⅱ相試験(CTD2.7.6.2.5) [承認時参考資料]
- 21) 社内資料：Gillinghamらの試験／海外第Ⅱ相試験(CTD2.7.3.2.4) [承認時参考資料]
- 22) 社内資料：Gillinghamらの試験／海外第Ⅱ相試験(CTD2.7.4.6.2) [承認時参考資料]
- 23) 社内資料：Gillinghamらの試験／海外第Ⅱ相試験(CTD5.3.5.1) [承認時参考資料]
- 24) Gillingham MB, et al.: J Inherit Metab Dis. 2017; 40(6): 831-843.(利益相反：著者にUltragenyx Pharmaceutical, Incからマウスを用いた研究のための研究助成金を受け取っている者が含まれる)
- 25) 社内資料：単回投与、反復投与及び相対的バイオアベイラビリティ(CTD2.7.2.2.2.1)
- 26) 社内資料：UX007-CL202試験：第Ⅱ相、長期継続投与時の安全性及び有効性(CTD2.7.2.2.3.2)
- 27) 社内資料：吸収(CTD2.7.2.3.1.3)
- 28) 社内資料：分布(CTD2.7.2.3.1.4)
- 29) 社内資料：代謝(CTD2.7.2.3.1.5)
- 30) 社内資料：トリヘプタノインの薬理学的性質(CTD2.6.2)
- 31) Roe CR, Mochel F.: J Inherit Metab Dis. 2006; 29(2-3): 332-340.
- 32) Knottnerus SJG, et al.: Rev Endocr Metab Disord. 2018; 19(1): 93-106.
- 33) Wanders RJ, et al.: J Inherit Metab Dis. 2010; 33(5): 479-494.
- 34) Houten SM, Wanders RJ.: J Inherit Metab Dis. 2010; 33(5): 469-477.
- 35) Owen OE, et al.: J Biol Chem. 2002; 277(34): 30409-30412.
- 36) Brunengraber H, Roe CR.: J Inherit Metab Dis. 2006; 29(2-3): 327-331.
- 37) Longo N, et al.: Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006; 142C(2): 77-85.
- 38) Mochel F.: J Neurosci Res. 2017; 95(11): 2236-2243.
- 39) Kinman RP, et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; 291(4): E860-866.
- 40) Gu L, et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010; 298(2): E362-371.
- 41) Tucci S, et al.: Biochim Biophys Acta. 2014; 1842(5): 677-685.
- 42) Tucci S, et al.: J Lipid Res. 2017; 58(1): 196-207.
- 43) Willis S, et al.: Neurobiol Dis. 2010; 40(3): 565-572.
- 44) Nguyen TD, et al.: J Card Fail. 2015; 21(11): 906-915.
- 45) 社内資料：単回投与毒性試験(CTD2.6.6.2)
- 46) 社内資料：反復投与毒性試験(CTD2.6.6.3)
- 47) Ataide TR, et al.: Int J Food Sci Tech. 2009; 44(3): 484-492.
- 48) 社内資料：遺伝毒性試験(CTD2.6.6.4)
- 49) 社内資料：生殖発生毒性試験(CTD2.6.6.6)
- 50) 社内資料：その他の毒性試験(CTD2.6.6.8)

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

及安全性
毒性薬理
試験試験

理有化効
成分分
知見に
関する

製剤学的事項
に関する注意
包装上の情報

主要文献

製薬者の
販売業者
又は
住所
及び氏名

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：

Ultragenyx Japan株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号 有明フロンティアビルB棟9階

文献請求先及び問い合わせ先：

Ultragenyx Japan株式会社

おくすり相談窓口

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号 有明フロンティアビルB棟9階

フリーダイヤル：0120-635-111

受付時間：9:00～17:00(土・日・祝日及び会社休日を除く)

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見

製剤学的事項
／
包装上の注意
／
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

