

審議結果報告書

令和 8 年 3 月 10 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ドジョルビ内用液100%
[一 般 名] トリヘプタノイン
[申 請 者 名] Ultragenyx Japan株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 8 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 3 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ドジョルビ内用液 100%
[一 般 名] トリヘプタノイン
[申 請 者] Ultragenyx Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 8 日

令和 8 年 2 月 19 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 26	1	7.1.2 海外第 II 相試験(CTD5.3.5.2-2:CL202 試験<2014 年 <u>12</u> 月~2020 年 12 月>)	7.1.2 海外第 II 相試験(CTD5.3.5.2-2:CL202 試験<2014 年 <u>2</u> 月~2020 年 12 月>)

(下線部変更)

以上

審査報告書

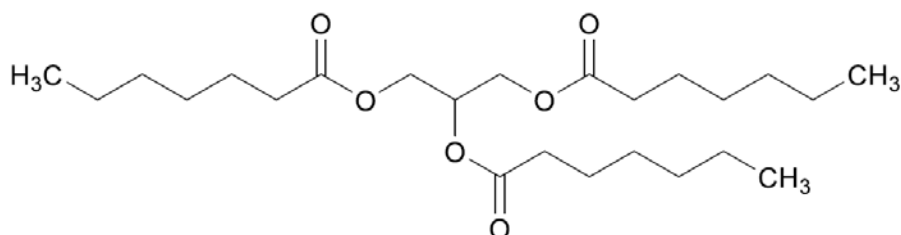
令和 8 年 2 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ドジョルビ内用液 100%
[一 般 名] トリヘプタノイン
[申 請 者] Ultragenyx Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 8 日
[剤形・含量] 1 g 中にトリヘプタノイン 1 g を含有する経口液剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{24}H_{44}O_6$

分子量： 428.60

化学名：

(日 本 名) トリヘプタン酸プロパン-1,2,3-トリイル

(英 名) Propane-1,2,3-triyl triheptanoate

- [特 記 事 項] 条件付き承認制度の適用対象 (令和 7 年 12 月 10 日付け医薬薬審発 1210 第 5 号)
希少疾病用医薬品 (指定番号 (R7 薬) 第 677 号、令和 7 年 3 月 31 日付け医薬薬審発 0331 第 1 号)

- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の長鎖脂肪酸代謝異常症に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

長鎖脂肪酸代謝異常症

[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。

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告 (1)

令和8年1月14日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ドジョルビ内用液 100%
[一般名] トリヘプタノイン
[申請者] Ultragenyx Japan 株式会社
[申請年月日] 令和7年8月8日
[剤形・含量] 1g中にトリヘプタノイン1gを含有する経口液剤

[申請時の効能・効果]

長鎖脂肪酸代謝異常症

[申請時の用法・用量]

本剤の容量に換算した1日総投与量を以下の計算式を用いて算出し、経口又は経管投与する。新生児及び乳児では、より高い脂肪摂取を必要とすることがあるため、最新の栄養学的推奨事項を考慮し、本剤の量を適宜増量する。1日総投与量を算出する前に、1日のカロリー摂取量(DCI)を決定し代謝必要量を評価すること。

1日総投与量(mL) = DCI(kcal) × DCIに対する割合 ÷ 8.3(kcal/mL)

- ・ 8.3 kcal/mL : 本剤のカロリー値
- ・ 1日総投与量は四捨五入し整数にする。
- ・ 1日総投与量を少なくとも4回におおよそ同量に分割し投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	23
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	43
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	43

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

長鎖脂肪酸代謝異常症 (LC-FAOD) は、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への輸送に関与する酵素をコードする遺伝子、又は長鎖脂肪酸の β 酸化に必要なミトコンドリア酵素をコードする遺伝子のいずれかの変異に起因する常染色体潜性の遺伝性疾患である (Front Genet 2020; 11: 589760)。LC-FAOD では、ミトコンドリア内で脂肪酸の β 酸化が障害されることで、TCA サイクルの機能が低下し、エネルギー欠乏により横紋筋融解症、低ケトン性低血糖症、心筋症等の臨床症状を呈するとともに、心臓、骨格筋、肝臓等に脂肪酸の代謝物が蓄積する (J Inherit Metab Dis 2009; 32: 488-97, J Hum Genet 2019; 64: 73-85 等)。6 歳未満の LC-FAOD 患者の死亡率は 60% 超との報告もある (J Inherit Metab Dis 2014; 37: 137-9 等)。

現在、本邦において LC-FAOD を効能・効果として承認されている薬剤はない。LC-FAOD に対する治療としては、長鎖脂肪酸の摂取管理等の栄養療法 (Mol Genet Metab 2020; 131: 23-37) や、食品として流通している、グリセリン骨格に偶数鎖脂肪酸 (オクタン酸、デカン酸及びドデカン酸) が結合したトリグリセリドである MCT 油の補充が行われている (J Inherit Metab Dis 2009; 32: 498-505)。偶数鎖 MCT 油の補充では、代謝により TCA サイクルの基質であるアセチル CoA が産生され、エネルギーの産生が可能となる一方で、TCA サイクルの中間体であるスクシニル CoA は産生されないため TCA サイクルが十分に機能せず、また、ミトコンドリア内に偶数鎖アシル CoA エステルが蓄積するため、代謝機能障害が進行する (J Inherit Metab Dis 2010; 33: 237-46 等)。そのため、これらの治療を行った上でも、LC-FAOD の予後は不良であり (J Inherit Metab Dis 1999; 22: 488-502 等)、LC-FAOD に対する新たな治療法が望まれている。

本剤は、トリヘプタノインを有効成分とする経口液剤であり、グリセリン骨格に奇数鎖脂肪酸であるヘプタン酸が 3 分子結合したトリグリセリドである。本剤は消化管でヘプタン酸とグリセリンに代謝され、さらにヘプタン酸はアセチル CoA 及びプロピオニル CoA に、プロピオニル CoA はスクシニル CoA に代謝される。以上のように、偶数鎖 MCT 油とは異なり、本剤投与によりアセチル CoA だけでなく TCA サイクルの中間体であるスクシニル CoA も補充することが可能であり、本剤投与により LC-FAOD における脂肪酸代謝の改善及びエネルギー産生の向上が期待される。

今般、申請者は、海外の臨床試験成績等に基づき日本人の LC-FAOD 患者における本剤の有効性及び安全性は評価可能として、医薬品製造販売承認申請を行った。

海外において、本剤は 2020 年 6 月に米国で承認されて以降、2025 年 12 月現在、カナダ、ブラジル、メキシコ及びクウェートで承認されている。

なお、本剤は、医薬品の条件付き承認制度適用の対象とされている (令和 7 年 12 月 10 日付け医薬品審発 1210 第 5 号)。また、本剤は、「長鎖脂肪酸代謝異常症」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R7 薬) 第 677 号、令和 7 年 3 月 31 日付け医薬品審発 0331 第 1 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は無色～淡黄色の液であり、性状、融点、沸点、引火点、蒸気圧、比重、溶解性、表面張力、分配係数、粘度及び屈折率について検討されている。

原薬の化学構造は、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR) 及び MS により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [] 及び [] を出発物質として合成される。
以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
[]	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
[]	規格及び試験方法

重要工程として、 []、 [] 及び [] 工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、GC）、 []、純度試験〔元素不純物（ICP-MS）、類縁物質（GC）〕、水分、 [] 及び定量法（GC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	[] [] 製キャップ	[] カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	ライナー及び HDPE 製蓋付き HDPE 容器	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、HDPE 製蓋付き HDPE 容器で室温保存するとき、 [] カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤に添加剤は含まれておらず、製剤は 1 g 中に原薬 1 g を含有する経口液剤である。

2.2.2 製造方法

製剤は充てん、 [] 及び [] からなる工程により製造される。 [] 及び [] [] 工程が重要工程とされ、充てん、 [] 及び [] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
■	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、GC）、■、純度試験〔類縁物質（GC）〕、水分、微生物限度試験及び定量法（GC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	ガラス瓶+アルミニウム製キャップライナーA ^{a)} + HDPE製ねじ山付きポリプロピレン製キャップ	48カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6カ月
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	ガラス瓶+アルミニウム製キャップライナーB ^{b)} + HDPE製ねじ山付きポリプロピレン製キャップ	30カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

a) エチレン-アクリル酸共重合体層（薬液と接触する）、アルミニウム層、ワックス層及びクロモボードディスクで構成される。

b) エチレン-アクリル酸共重合体層（薬液と接触する）、アルミニウム層、カラープリントラッカー、ワックス層及びクロモボードディスクで構成される。

以上より、製剤の有効期間は、アルミニウム製キャップライナーA又はアルミニウム製キャップライナーB及びHDPE製ねじ山付きポリプロピレン製キャップで施栓されたガラス瓶に充てんして室温保存するとき、48カ月と設定された。なお、使用時を想定した安定性試験¹⁾の結果、36日間まで安定であった。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、非臨床薬理試験成績は提出されず、公表文献に基づき、*in vivo*において本薬及びヘプタン酸の投与がグルコースやケトン体の産生に及ぼす影響、モデル動物等において本薬の心機能への影響等が検討された。以下に、主な公表文献の内容を示す。

1) 実生産スケールで製造された製剤2ロットを15~30℃で保存し、1日4回の頻度で1~4 mL/回ずつ液を抜き取った。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *ex vivo* 試験

3.1.1.1 ラット肝臓灌流モデルにおける各脂肪酸の代謝に関する検討 (CTD4.3.6 : J Biol Chem 2009; 284: 27799-807)

一晩絶食させた雄性 SD ラットから摘出した肝臓に、脂肪酸（オクタン酸、ヘプタン酸又はプロピオン酸（いずれも 0~1.0 mmol/L））を灌流した後、灌流液中の各脂肪酸、C4 ケトン体及び C5 ケトン体を測定した。その結果、オクタン酸の処置後は、オクタン酸の肝臓への取込み量及び C4 ケトン体濃度は概ね濃度依存的に増加した一方、C5 ケトン体は検出されなかった。ヘプタン酸の処置後は、ヘプタン酸の肝臓への取込み量、並びに C4 ケトン体及び C5 ケトン体濃度はいずれも概ね濃度依存的に増加した。プロピオン酸の処置後は、プロピオン酸の肝臓への取込み量は概ね濃度依存的に増加したが、C4 ケトン体濃度は濃度依存的に減少し、C5 ケトン体は検出されなかった。

一晩絶食させた雄性 SD ラットから摘出した肝臓に、[5,6,7-¹³C₃]ヘプタン酸 0~1.0 mmol/L を灌流し、LC-MS でプロピオニル CoA 及びスクシニル CoA を定量することにより、相対的アナプレロティック反応及び絶対的アナプレロティック反応を評価した²⁾。その結果、ヘプタン酸は相対的及び絶対的アナプレロティック反応の両方を亢進させた。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 正常ラットにおける本薬投与後のケトン体やグルコースの産生に及ぼす影響 (CTD4.3.16 : Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291: E860-6)

雄性 SD ラット（約 20 週齢、各群 6~7 例）に溶媒³⁾（静脈内 (iv) 投与）又は本薬のエマルジョン製剤⁴⁾（総カロリーの 40%に相当する量、iv 又は十二指腸内 (id) 投与）を投与し、投与 0、60、70、80 及び 90 分後の血中のヘプタン酸、C4 ケトン体及び C5 ケトン体濃度を測定した。その結果は以下のとおりであった。

- ヘプタン酸は、溶媒群及び本薬 id 投与群ではいずれの測定時点でもほとんど認められなかった一方、本薬 iv 投与群では投与 60 分後に増加が認められ、その後の濃度は概ね一定であった。
- C5 ケトン体は、溶媒群ではいずれの測定時点でもほとんど認められなかった。一方で、本薬 iv 投与群及び本薬 id 投与群では、投与 60 分後に増加が認められ、その後の濃度は概ね一定であったが、いずれの時点においても、iv 投与群に比較して id 投与群で高値を示した。
- C4 ケトン体は、溶媒群では経時的に増加し、本薬 id 群では投与前と同程度の濃度で推移した。一方、本薬 iv 投与群では投与 60 分後に低下し、溶媒群及び本薬 id 投与群と比較して低値を示したが、その後は概ね一定であった。

雄性 SD ラット（約 20 週齢、各群 7~9 例）に溶媒又は本薬のエマルジョン製剤を上記と同様の用法・用量で投与した後、トレーサーとして[U-¹³C₃]グリセロール及び[6,6-²H₂]グルコースを iv 投与し、投与 0、90、100、110 及び 120 分後の血中グリセロール濃度及び 1 分間当たりのグルコース産生率⁵⁾を測定した。その結果、血中グリセロールは、溶媒群及び本薬 id 投与群ではほとんど認められなかった一方、本薬 iv

2) 相対的アナプレロティック反応は[¹³C]プロピオニル CoA に対する[¹³C]スクシニル CoA の濃度比として算出された。絶対的アナプレロティック反応は、生成したアナプレロティック基質量に対する、アナプレロティック基質が TCA サイクルに入る速度から C5 ケトン体の生成速度を引いた値の比として算出された。

3) 生理食塩水

4) 14%グリセロール、18.5%酒石酸、15%酢酸、4.5%パルミチン酸、2.2%ステアリン酸、14.5%オレイン酸、28.2%リノール酸、及び3.1%リノレン酸を含む乳化剤を用いて作成した。

5) トレーサーの²H濃縮率及び血中のグルコースの²H濃縮率から算出した。

投与群では投与 90 分後までに増加が認められ、その後は概ね一定値で推移した。グルコース産生率は、いずれの測定時点においても、溶媒群と比較して本薬 iv 投与群及び本薬 id 投与群で高値であり、本薬 id 投与群では本薬 iv 投与群と比較してさらに高値であった。

3.1.2.2 GLUT1 KO マウスを用いた肝外組織におけるヘプタン酸の代謝(CTD4.3.21:J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33: 175-82)

野生型マウス (約 4 カ月齢、4 例) 及び GLUT1⁶ KO マウス (約 3 カ月齢、6 例) に、[5,6,7-¹³C₃]ヘプタン酸 (総カロリーの 50% に相当する量) を単回 iv 投与した。質量分析により、血漿中のグルコースの各アイソトポマーの濃度を測定した。その結果、血漿中では、いずれのマウスにおいても、¹³C を 1~5 分子取り込んだグルコースのうち、¹³C を 2 分子又は 3 分子含むグルコースが多く検出された。脳中では、いずれのマウスにおいても、¹³C を 3 分子含むプロピオニル CoA 及びスクシニル CoA が検出された。

また、脳中のアセチル CoA、アミノ酸及び TCA サイクルの中間体の濃度を測定した結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 脳中のアセチル CoA、アミノ酸及び TCA サイクルの中間体の濃度

項目		野生型マウス	GLUT1 KO マウス
アセチル CoA		3.8±0.12	4.9±0.29
アミノ酸	グルタミン酸	3.96±0.41	3.88±0.21
	グルタミン	4.50±0.16	6.00±0.17
	GABA	3.16±0.45	3.43±0.10
TCA サイクルの 中間体	コハク酸	0.15±0.02	0.14±0.01
	フマル酸	0.22±0.03	0.18±0.02
	リンゴ酸	0.20±0.01	0.19±0.01

単位: mmol/g、平均値±標準誤差

3.1.2.3 VLCAD KO マウスを用いた本薬の心臓及び肝臓に及ぼす影響 (CTD4.3.31 : J Lipid Res 2017; 58: 196-207)

野生型マウス及び VLCAD KO マウス⁷⁾ (5 週齢、各 10~12 例) に、標準飼料又は 0.6%大豆油及び 4.4%本薬含有飼料 (大豆油と本薬を合わせて総代謝エネルギーの 12%に相当する量を含む) を 12 カ月間給餌した後、MRI により心臓の形態や心機能を評価した際の主な結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 心臓の形態及び心機能の主な結果

項目 (単位)	野生型マウス		VLCAD KO マウス	
	標準飼料群	本薬群	標準飼料群	本薬群
収縮末期容積 (μL)	15.8±6.6	13.6±4.3	24.1±8.7	25.7±12.33
心駆出率 (%)	73.3±8.1	75.2±3.1	62.1±7.8	63.4±7.7
収縮期心筋壁 (mm)	1.72±0.28	1.53±0.21	1.52±0.14	1.53±0.12

平均値±標準偏差

さらに、本薬処置時の心臓及び肝臓におけるアナプレロティック反応を評価する目的で、マウスの心臓及び肝臓における、TCA サイクルを構成する酵素である CS 及び αKGDH の活性を測定し、また、アナプレロティック反応時に発現が亢進する PCCA、αKGDH 及び SCoAS のタンパク発現量を測定した。その結果、心臓においては以下の所見が認められた。

6) 脳の毛細血管に局在し、血中グルコースを脳内に輸送するトランスポーター

7) 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素である VLCAD の遺伝子を欠損させたマウス。慢性的なエネルギー不足を来し、加齢により心機能が悪化する (Biochimica et Biophysica Acta 2014; 1842: 677-85)。

- CS 及び α KGDH の活性は、野生型マウスと比較して VLCAD KO マウスで低値であり、VLCAD KO マウスの本薬群では VLCAD KO マウスの標準飼料群と同程度又は低値であった。
- PCCA、 α KGDH 及び SCoAS のタンパク発現量は、VLCAD KO マウスの標準飼料群と比較して VLCAD KO マウスの本薬群で PCCA のタンパク発現量が低値を示したことを除き、いずれのマウスのいずれの群においても同程度であった。

また、肝臓においては以下の所見が認められた。

- CS 及び α KGDH の活性は、野生型マウスと VLCAD KO マウスで同程度であったが、野生型マウス及び VLCAD KO マウスのいずれにおいても、標準飼料群と比較して本薬群で高値を示した。
- PCCA のタンパク発現量は、いずれのマウスのいずれの群においても同程度であった。 α KGDH のタンパク発現量は、VLCAD KO マウスの本薬群で、標準飼料群及び野生型マウスのいずれの群よりも高値を示した。SCoAS のタンパク発現量は、野生型マウスと比較して VLCAD KO マウスで高値であり、野生型マウス及び VLCAD KO マウスのいずれにおいても、標準飼料群と比較して本薬群で高値を示した。

3.1.2.4 心圧過負荷モデルラットを用いた本薬の心機能への影響、並びに脂肪酸及びグルコースの酸化に及ぼす影響 (CTD4.3.23 : J Card Fail 2015; 21: 906-15)

雄性 SD ラット (3 週齢、各群 13~14 例) の大動脈を結紮し、心圧過負荷により心室肥大及び心不全を誘発した。その 1 週間後から、標準飼料又は本薬含有飼料 (総カロリーの 30% に相当する量) を 5 週間給餌し、心臓の形態や心機能等を評価した。その結果、標準飼料群と比較して、本薬群では、左室心筋重量係数、拡張期早期の僧帽弁輪速度に対する僧帽弁速度の比は低値であり、拡張期後期の僧帽弁輪速度に対する拡張期早期の僧帽弁輪速度の比は高値であった。両群の間で、左室内径短縮率、1 回拍出量及び心拍出量は同程度であった。

同様の食餌 (標準飼料又は本薬含有飼料 (総代謝エネルギーの 30% に相当する量を含有)) を 1 週間与えた大動脈結紮心圧過負荷モデルラット (3 週齢、各群 4~5 例) から心臓を摘出し、*ex vivo* 心臓灌流モデルを作成してグルコース (5 mmol/L) 及びオレイン酸 (0.4 mol/L) を還流し、心筋におけるグルコース及びオレイン酸の酸化速度を測定した。その結果、標準飼料群と比較して、本薬群ではオレイン酸の酸化速度は同程度であったが、グルコースの酸化速度は高値であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、グリセリン骨格に奇数鎖脂肪酸であるヘプタン酸 3 分子が結合した構造を有する。本薬は、経口摂取後に腓リパーゼによりヘプタン酸に代謝され (J Inherit Metab Dis 2006; 29: 327-31、J Inherit Metab Dis 2006; 29: 332-40)、その後、吸収されたヘプタン酸はミトコンドリア内に拡散し、 β 酸化を受け、アセチル CoA 及びプロピオニル CoA に代謝される (J Biol Chem 2009; 284: 27799-807)。さらに、生体内ではプロピオニル CoA はスクシニル CoA へと変換され (J Biol Chem 2009; 284: 27799-807)、アセチル CoA は基質として、スクシニル CoA は中間体として TCA サイクルで利用される。特に、スクシニル CoA の供給により TCA サイクルの中間体の枯渇が改善されることで、TCA サイクルの機能が改善し、糖新生及びその下流プロセスが改善することが期待できる。ヘプタン酸は、主に肝臓で取り込まれるが、絶食時や長時間の運動時等、肝外組織での糖質需要が増大した場合、肝臓内のヘプタン酸から C5 ケトン体及び C4 ケトン体が産生され、これらのケトン体が生体内の

組織に供給される (IUBMB Life 2012; 64: 1-9)。肝外組織に供給された C5 ケトン体及び C4 ケトン体は、再度プロピオニル CoA 及びアセチル CoA へと代謝され、TCA サイクルの基質として機能する (J Inherit Metab Dis 2006; 29: 332-40)。

一部の *in vivo* 試験では、本薬投与による心機能の明確な改善や、心臓における TCA サイクルに関連する酵素活性の増加は認められなかったことが報告されているものの (J Lipid Res 2017; 58: 196-207、J Card Fail 2015; 21: 906-15)、公表文献において示された以下の結果を踏まえると、本薬投与により TCA サイクルの基質であるアセチル CoA 及び中間体であるスクシニル CoA、並びにこれらの前駆体となるケトン体が各組織に供給され、LC-FAOD では機能していない TCA サイクルや糖新生が亢進すること等により、LC-FAOD に対する効果を示すものと考えられる。

- ラットの肝臓を用いた *ex vivo* 試験において、本薬の処置後に C4 ケトン体及び C5 ケトン体が産生し、また、本薬は相対的及び絶対的アナプレロティック反応を亢進させたこと (J Biol Chem 2009; 284: 27799-807)。
- 正常ラットに本薬のエマルジョン製剤を id 又は iv 投与後、血中で C5 ケトン体が検出され、グルコース産生率の上昇が認められたこと (Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291: E860-6)。
- GLUT1 KO マウスに本薬を iv 投与後、肝外組織である脳において、投与したヘプタン酸由来と考えられるプロピオニル CoA、スクシニル CoA、グルコース等が検出されたこと (J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33: 175-82)。
- VLCAD KO マウスに本薬を経口投与後、肝臓において TCA サイクルに関連する酵素活性の増加が認められ、アナプレロティック反応に関連するタンパクの発現量が増加したこと (J Lipid Res 2017; 58: 196-207)。
- 心圧過負荷モデルラットに本薬を経口投与後、左心室の拡張期弛緩が改善し、グルコースの酸化速度が亢進したこと (J Card Fail 2015; 21: 906-15)。

機構は、以下のように考える。本薬から生成するヘプタン酸は、アセチル CoA 及びプロピオニル CoA に、プロピオニル CoA はスクシニル CoA に代謝されるが、アセチル CoA は TCA サイクルの基質として、スクシニル CoA は TCA サイクルの中間体として機能する。本薬を用いた効力を裏付ける試験は実施されていないものの、提示された公表文献において、本薬又はヘプタン酸の処置により TCA サイクルが亢進し、グルコースの産生及び酸化が亢進することが報告されている。また、本薬から代謝されたヘプタン酸により、C4 ケトン体及び C5 ケトン体が産生され、これらのケトン体は肝外組織に分布することも報告されている。以上より、本薬が体内で代謝されることにより、プロピオニル CoA、スクシニル CoA 及びケトン体が各組織に供給され、LC-FAOD において機能が低下している TCA サイクルの機能が亢進し、エネルギー状態が改善されることが期待できる。

3.R.2 本薬の安全性薬理試験について

申請者は、本薬の安全性薬理試験は実施していないものの、以下に示す点を踏まえ、本薬の心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する安全性上の懸念はないと説明している。

- 本薬を用いた *in vivo* 試験の結果から、心機能に対する悪影響は認められていないこと (J Lipid Res 2017; 58: 196-207、J Card Fail 2015; 21: 906-15)。
- ラット又はミニブタを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) の結果から、本薬の中枢神経系に対する悪影響を示唆する結果は認められていないこと。

- 本薬は脂肪酸とグリセリンを結合させたトリグリセリドであり、膵リパーゼで分解された後の脂肪酸としての生体への機能は、その他の脂肪酸と同様と考えられること。
- 偶数鎖 MCT 油をラットに投与した毒性試験では、心血管系に対する影響は認められなかったとの報告があり (Food Chem Toxicol 2000; 38: 79-98)、偶数鎖 MCT 油と本薬は構造や作用は大きくは異ならず、心血管系に及ぼす影響も同様と考えられること。
- これまで実施された非臨床試験及び臨床試験において、本薬投与時に心血管系、中枢神経系及び呼吸系に関連した安全性上の懸念を示唆する報告は認められていないこと。

機構は、以下のように考える。本薬はトリグリセリドの一つであり、提示された毒性試験や公表文献において本薬の心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対して一定の知見が得られており、上記の公表論文を踏まえると、大きな安全性上の懸念は認められないとする申請者の説明は一定の理解は可能である。ただし、ヒトにおける本剤投与時の安全性については、「7.R.4 安全性について」の項で引き続き議論する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬をミニブタに単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット、ウサギ及びミニブタを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復投与したときの薬物動態が検討された。本薬濃度の測定には GC-MS/MS 法又は LC-MS/MS 法、代謝物であるヘプタン酸、BHB 及び BHP 濃度の測定には GC-MS/MS 法が用いられた。血漿中本薬濃度の定量下限はミニブタで 2.5 µmol/L (GC-MS/MS 法)、ラット及びウサギで 0.200 µmol/L (LC-MS/MS 法)、血漿中ヘプタン酸濃度の定量下限はミニブタで 50 µmol/L、ラット及びウサギで 10.0 µmol/L、血漿中 BHB 濃度の定量下限はミニブタで 50 µmol/L、ラット及びウサギで 50.0 µmol/L、血漿中 BHP 濃度の定量下限はミニブタで 2.5 µmol/L、ラット及びウサギで 50.0 µmol/L であった。以下に、主な試験の成績を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1)

雌雄ミニブタに本薬を 30% DCI に相当する用量で単回経口投与したときのヘプタン酸、BHB 及び BHP の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。なお、血漿中本薬濃度は定量下限未満であり、薬物動態パラメータは算出されなかった。

表 7 本薬を 30% DCI に相当する用量で単回経口投与したときのヘプタン酸、BHB 及び BHP の薬物動態パラメータ

測定対象	例数	C _{max} (µmol/L)	AUC _{0-t} (µmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
ヘプタン酸	6	503±274	1827±1087	1.5 [0.5, 4]	5.9±2.8 ^{a)}
BHB	6	440±211	3900±665	1.25 [0.5, 1.5]	—
BHP	6	127±33	570±96	2.25 [1.5, 4]	1.3±0.1 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、—：未算出

a) 4 例、b) 3 例

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.2.2-6、4.2.2.2-10)

雌雄ラットに本薬を混餌投与、及び妊娠ウサギに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬、ヘプタン酸、BHB 及び BHP の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。なお、妊娠ウサギにおいて、血漿中本薬濃度は大部分の検体で定量下限未満であった。

表8 本薬を反復経口投与したときの本薬及び本薬の主要な代謝物の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (% DCI)	例数	測定 時点	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-t} (μmol·h/L)		t _{max} (h)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬									
ラット a)	10	3例	1日目	0.54 ^{b)}	—	0.27 ^{b)}	—	1 ^{c)}	—
		3例	28/14日目	—	—	—	—	—	—
	30	3例	1日目	0.53, 0.91 ^{c)}	0.41±0.17	1.51, 3.00 ^{c)}	0.58±0.44	1, 8 ^{c)}	8 [8, 8]
		3例	28/14日目	0.61±0.26	0.45, 0.55 ^{c)}	2.48±0.43	1.38, 1.58 ^{c)}	1 [1, 6]	8, 8 ^{c)}
	50	3例	1日目	0.44±0.10	0.28, 0.80 ^{c)}	3.31±3.78	0.90, 3.27 ^{c)}	4 [4, 8]	4, 6 ^{c)}
		3例	28/14日目	0.71±0.16	0.47, 0.71 ^{c)}	3.73±0.73	1.35, 3.99 ^{c)}	1 [1, 4]	0, 6 ^{c)}
ヘプタン酸									
ラット a)	10	3例	1日目	18.5±2.10	14.1 ^{b)}	22.9±23.4	129 ^{b)}	1 [1, 1]	6 ^{b)}
		3例	28/14日目	15.4±2.18	21.5, 27.9 ^{c)}	18.6±18.5	10.8, 81.1 ^{c)}	1 [1, 1]	1, 4 ^{c)}
	30	3例	1日目	98.2±32.3	102, 127 ^{c)}	342±83.8	314, 331 ^{c)}	8 [1, 8]	6, 8 ^{c)}
		3例	28/14日目	141±41.8	140±20.0	528±135	808±135	1 [1, 1]	1 [1, 4]
	50	3例	1日目	217±106	274±318	2208±1363	1870±2812	1 [1, 4]	6 [6, 6]
		3例	28/14日目	373±56.7	197±84.6	3591±389	2494±1717	4 [4, 6]	8 [6, 8]
妊娠 ウサギ d)	10	3例	1日目	—	191±110	—	130±0.80	—	1 [0.5, 8]
		3例	13日目	—	31.4, 434 ^{c)}	—	19.7, 277 ^{c)}	—	0.5, 1 ^{c)}
	20	3例	1日目	—	731±181	—	1615±1079	—	0.5 [0.5, 1]
		3例	13日目	—	599±350	—	1559±1775	—	1 [1, 1]
	30	3例	1日目	—	2635±2165	—	8279±6764	—	1 [1, 1]
		3例	13日目	—	726±88.0	—	6019±2271	—	0.5 [0.5, 8]
BHB									
ラット a)	10	3例	1日目	158±90.1	275±141	1260±721	1317±744	24 [24, 24]	6 [1, 8]
		3例	28/14日目	127±62.6	269 ^{b)}	1034±517	269 ^{b)}	24 [24, 24]	6 ^{b)}
	30	3例	1日目	269±291	253, 273 ^{c)}	2245±2812	803, 2600 ^{c)}	24 [1, 24]	1, 6 ^{c)}
		3例	28/14日目	318±190	100±37.9	3462±2029	755±477	24 [24, 24]	24 [8, 24]
	50	3例	1日目	219±32.7	248±128	927±211	3466±2523	1 [1, 8]	6 [1, 24]
		3例	28/14日目	364±84.2	347±395	3661±1506	2096±3037	1 [1, 1]	8 [1, 8]
妊娠 ウサギ d)	10	3例	1日目	—	73.0, 97.5 ^{c)}	—	18.3, 49.5 ^{c)}	—	0.5, 1 ^{c)}
		3例	13日目	—	228 ^{b)}	—	144 ^{b)}	—	0.5 ^{b)}
	20	3例	1日目	—	168±73.2	—	102±39.0	—	0.5 [0.5, 0.5]
		3例	13日目	—	121, 121 ^{c)}	—	77.8, 541 ^{c)}	—	0.5, 0.5 ^{c)}
	30	3例	1日目	—	275±103	—	149±33.1	—	1 [0.5, 1]
		3例	13日目	—	1842±883	—	7372±3364	—	6 [6, 8]
BHP									
ラット a)	10	3例	1日目	—	—	—	—	—	—
		3例	28/14日目	—	—	—	—	—	—
	30	3例	1日目	—	60.8, 90.0 ^{c)}	—	60.8, 206 ^{c)}	—	6, 8 ^{c)}
		3例	28/14日目	79.9, 90.1 ^{c)}	80.2±15.0	244, 264 ^{c)}	390±151	1, 1 ^{c)}	4 [4, 4]
	50	3例	1日目	68.5, 69.4 ^{c)}	73.6 ^{b)}	303, 337 ^{c)}	347 ^{b)}	1, 4 ^{c)}	8 ^{b)}
		3例	28/14日目	205±21.8	137±53.0	1218±188	583±541	1 [1, 4]	8 [6, 8]
妊娠 ウサギ d)	10	3例	1日目	—	60.9 ^{b)}	—	15.2 ^{b)}	—	1 ^{b)}
		3例	13日目	—	92.0 ^{b)}	—	68.0 ^{b)}	—	0.5 ^{b)}
	20	3例	1日目	—	136±25.4	—	90.2±12.3	—	1 [1, 1]
		3例	13日目	—	96.4±35.7	—	208±289	—	1 [1, 1]
	30	3例	1日目	—	265±132	—	124±52.1	—	1 [1, 1]
		3例	13日目	—	1098±463	—	4557±1924	—	6 [6, 8]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、2例以下は個別値、—：該当なし又は未算出

a) 雄では1日目及び28日目、雌では1日目及び14日目に血漿中濃度が評価された。

b) 1例、c) 2例

d) 妊娠6日目から18日目まで投与された。

4.2 分布

本薬を経口投与した際の分布に関する試験は実施されていない。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD4.2.2.4-4)

ラット肝細胞にヘプタン酸 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 180 分間インキュベーションしたとき、ヘプタン酸の残存率 (2 標本の個別値) は 15.3% 及び 23.4% であった。

4.4 排泄

本薬を経口投与した際の排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。本薬は奇数鎖中鎖脂肪酸トリグリセリドであり、腸管内で腓リパーゼによる加水分解で炭素数 7 の中鎖脂肪酸であるヘプタン酸に代謝された後、体内に吸収される (J Inherit Metab Dis 2006; 29: 327-31、J Inherit Metab Dis 2006; 29: 332-40)。LC-FAOD 患者では、長鎖脂肪酸のミトコンドリア輸送担体 (CPT I、CPT II、CACT) 又は長鎖脂肪酸酸化酵素 (VLCAD、LCHAD、TFP) が欠損しているため長鎖脂肪酸をエネルギー産生に利用できないが、偶数鎖 MCT 油 (C8 及び C10) における報告 (Br J Nutr 1993; 69: 431-42、J Clin Invest 1966; 45: 217-27) と同様に、本薬投与後に吸収されたヘプタン酸は細胞膜及びミトコンドリア膜を受動拡散により通過できるため、LC-FAOD 患者で欠損する酵素等の影響を受けず、組織特異性なく全身のミトコンドリアに分布し、エネルギー産生に利用されると考えられる。ミトコンドリアに分布したヘプタン酸は、中鎖アシル CoA 合成酵素により C7 のヘプタノイル CoA に変換され、脂肪酸酸化を受け、C5 のペンタノイル CoA になる。ペンタノイル CoA は β ケトペンタノイル CoA へ酸化され、 β ケトペンタノイル CoA は C3 のプロピオニル CoA 及び C2 のアセチル CoA となり、さらにプロピオニル CoA はスクシニル CoA に代謝される。代謝によって生成されたスクシニル CoA 及びアセチル CoA は、TCA サイクルに利用される (Annu Rev Physiol 2016; 78: 23-44)。また、 β ケトペンタノイル CoA は主に肝臓で脂肪酸酸化により C5 ケトン体である BHP にも代謝され、BHP は糖質供給が減少している生理的条件下では代替エネルギー源として全身循環へ移行し、全身に発現しているモノカルボン酸トランスポーターにより細胞膜を介して取り込まれ、エネルギー産生に利用されると考えられる (IUBMB Life 2012; 64: 1-9)。その他、内因性の偶数鎖脂肪酸の代謝過程と同様に、ヘプタン酸の脂肪酸酸化により生成されたアセチル CoA より C4 ケトン体である BHB が生成され (J Physiol 2017; 595: 2857-71)、BHB は BHP 同様にエネルギー産生に利用されると考えられる。なお、ヘプタン酸はほとんどがエネルギー産生に用いられ、尿中排泄及び糞中排泄は軽微であることが報告されている (Pediatr Res 1986; 20: 122-5)。

以上のとおり、本薬は経口投与後に腓リパーゼによりヘプタン酸に代謝され、ヘプタン酸は、他の中鎖脂肪酸と同様に、全身の細胞のミトコンドリアで脂肪酸酸化を受けてエネルギー産生のために利用されると考えられる。

機構は、本薬を用いた組織分布、*in vivo* 代謝及び排泄に係る試験は実施されていないものの、その他に実施された非臨床試験に加え、本薬や本薬を構成するヘプタン酸と類似した構造を有する、偶数鎖 MCT 油や中鎖脂肪酸における公表文献等に基づき、本薬を経口投与したときの薬物動態は適切に評価されており、十分に特徴付けられていると判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び皮膚感作性試験が実施された。以下に、主な試験の成績を示す。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回経口投与毒性試験が実施された (表 9)。また、ミニブタを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) における初回投与後の所見からも本薬の急性毒性が評価され、いずれの試験においても特記すべき所見は認められなかった。本薬の経口投与による概略の致死量は、ラットで 4.75 g/kg 超、ミニブタで約 6.3 g/kg⁸⁾超と判断された。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (g/kg)	主な所見	概略の致死量 (g/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	強制経口	0.48、0.95、2.38、4.75	特記すべき所見なし	>4.75	4.2.3.1-1 GLP 非適用

5.2 反復投与毒性試験

幼若ミニブタを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験が実施された (表 10)。また、雄ラットを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験に関する公表論文 (Int J Food Sci Technol 2009; 44: 484-92) が提出された。これらの試験において毒性所見は認められなかった。ミニブタを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験における無毒性量 (50% DCI) でのヘプタン酸の曝露量 (AUC_{0-t}: 11232 µmol·h/L⁹⁾) は、臨床曝露量¹⁰⁾と比較して 15.34 倍であった。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (% DCI)	主な所見	無毒性量 (%DCI)	添付資料 CTD
雌雄ミニブタ	混餌経口 ^{a)}	生後 4~6 週から 9 カ月間 ^{b)} +休薬 4 週間	0 ^{c)} 、10、30、50	特記すべき所見なし	50	4.2.3.2-2 4.2.3.2-3

a) 6 時間間隔で 1 日 2 回投与

b) 3 カ月投与の中間評価を含む

c) 無処置

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施された (表 11)。いずれの試験においても結果は陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

8) 反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-3) におけるミニブタの平均体重 (6.75 kg)、1 日あたりの総摂取カロリー (706 kcal) 及び本薬の総カロリー (8.3 kcal/g) から算出した。

9) 投与 270 日目における雄の AUC_{0-240 min} が 7362.8 µmol·h/L、雌の AUC_{0-240 min} が 3869.1 µmol·h/L であり、雄雌の値を平均し、さらに 2 倍した値を AUC_{0-t} と推定した。

10) 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CL101 試験) において、本薬 1.25 g/kg/日 (30% DCI に相当) を経口投与した際のヘプタン酸の曝露量 (AUC_{0-t}) は、732.1 µmol·h/L であった。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	—	0 ^{a)} 、5、15.8、50、158、500、1581、4800 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1	
			+	0 ^{a)} 、50、158、500、1581、4800 µg/plate		陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	— (4 時間)	0 ^{a)} 、143、247、409 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			— (21 時間)	0 ^{a)} 、143、247、409 µg/mL	陰性	
			+	0 ^{a)} 、143、247、409 µg/mL	陰性	
	<i>in vivo</i>	小核試験	ラット (SD)、骨髄	0 ^{b)} 、500、1000、2000 mg/kg 24 時間間隔で計 2 回強制経口投与	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO

b) 超純水

5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の事項等を踏まえると、本薬のがん原性リスクを予測する、意義のある安全性データが得られる可能性は低いと考えることから、本薬のがん原性試験を実施する必要性はないと説明している。

- 本薬は中鎖脂肪酸トリグリセリドであり、ヒトの体内に存在するトリグリセリドと化学的に類似しており、食事に含まれる他のトリグリセリドと同様に、エステル結合の加水分解により遊離脂肪酸となること。
- 本薬の 9 カ月間反復投与毒性試験において、がん原性を示唆する所見は認められていないこと。
- 本薬の遺伝毒性は示されていないこと。
- 本薬の投与により免疫抑制作用を示唆する非臨床及び臨床上の所見は認められていないこと。
- 臨床での本薬の投与において、これまで悪性腫瘍のリスクの増加に関する報告は認められていないこと。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 12)。受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかったものの、胚・胎児発生試験においてラット及びウサギで骨格奇形が認められた。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量 (30% DCI) でのヘプタン酸の曝露量 (AUC_{0-t}: 1623 µmol·h/L) は、臨床曝露量¹⁰⁾と比較して 2.2 倍であった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量 (20% DCI) でのヘプタン酸の曝露量 (AUC_{0-t}: 1559 µmol·h/L) は、臨床曝露量¹⁰⁾と比較して 2.1 倍であった。

また、ラットを用いた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が実施された (表 12)。F1 出生児の体重及び摂餌量低値並びに性成熟遅延が認められたものの、これらの F1 出生児の所見は、離乳前期間の終了時に認められた体重増加量低値に起因する二次的な影響と判断された。

表 12 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間又は試験方法	用量 (% DCI)	主な所見	無毒性量 (% DCI)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	混餌経口	雄: 約 6 週間 (交配 4 週間前、交配期間中及び剖検まで) 雌: 約 4 週間 (交配 2 週間前、交配期間中及び妊娠 6 日まで)	0 ^{a)} 、10、30、50	影響なし	親動物 (一般毒性): 50 親動物 (受胎能、初期胚発生): 50	4.2.3.5.1-1 4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	混餌経口	妊娠 6~17 日 帝王切開: 妊娠 21 日	0 ^{a)} 、10、30、50	母動物 ≥30: 体重・体重増加量・摂餌量低値 50: 黄体数・着床数低値 胎児 50: 頭蓋断片化 ^{b)} 、胸骨分節癒合 ^{b)} 、肋骨癒合 ^{b)} 、頭蓋不完全骨化 ^{c)} ・泉門拡大 ^{c)} 、痕跡第 14 肋骨 ^{c)} 、頸肋 ^{c)} 、胸椎体ダンベル状 ^{c)} ・二分骨化 ^{c)} 、後肢帯 (恥骨・坐骨・仙椎体・仙椎・大腿骨) 不完全骨化 ^{c)}	母動物 (一般毒性): 10 胚・胎児発生: 30	4.2.3.5.2-3 4.2.3.5.2-4
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 6~18 日 帝王切開: 妊娠 29 日	0 ^{a)} 、10、20、30	死亡例 30: 1/23 例 母動物 ≥10: 糞便減少 ≥20: 体重・摂餌量低値 30: 流産、早産、排泄物・腔分泌物赤色物質、体重増加量・子宮重量低値 胎児 30: 肋骨癒合 ^{b)} ・分岐 ^{b)} 、頸椎癒合 ^{b)} 、胸椎体配列異常 ^{b)} 、胸骨分節癒合 ^{b)}	母動物 (一般毒性): 10 胚・胎児発生: 20	4.2.3.5.2-5 4.2.3.5.2-6
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	混餌経口	妊娠 6 日~分娩後 20 日	0 ^{a)} 、10、30、50	母動物 ≥10: 体重増加量・摂餌量低値 ≥30: 体重低値 50: 立毛 F1 出生児 ≥30: 体重・摂餌量低値 50 ^{d)} : 体重増加量低値、精巣上体重量低値、肝臓肝細胞空胞化 ^{e)} 、包皮分離・腔開口日齢高値	母動物 (一般毒性、生殖能): < 10 F1 出生児の成長・発達: 50	4.2.3.5.3-1

a) 水

b) 奇形所見と判断された。

c) 変異所見と判断された。

d) すべての所見は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な変化と判断され、無毒性量の根拠には用いられていない。

e) 所見の程度が軽微であること、肝細胞傷害を示唆する所見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。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、本薬の皮膚感作性は認められなかった (表 13)。

表 13 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚感作性試験	雄モルモット (Hartley)	背部皮膚に本薬 0.1 mL を 2 日毎に 9 回皮内投与し、各投与 24 時間後に注射部位の紅斑及び浮腫を評価 上記最終投与 2 週間後に本薬 0.1 mL を単回皮内投与し、24 時間後に注射部位の紅斑及び浮腫を評価	なし	4.2.3.7.1-1 GLP 非適用

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、胚・胎児発生に対する影響以外の本薬の毒性プロファイルについて、本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。胚・胎児発生に対する影響については次項で議論する。

5.R.1 妊婦への投与について

申請者は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において認められた胎児の骨格奇形について、以下のように説明している。

妊娠期における母動物の摂餌制限による栄養欠乏は、ラット及びウサギの胎児の骨格に影響を及ぼすことが報告されている (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005; 74: 442-9 等)。また、ラット及びウサギにおける食餌制限の影響について、母動物の体重が減少した場合に、胎児に体重減少及び骨化遅延が認められることが報告されている (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2011; 92: 36-51、Comprehensive Toxicology 4th ed. Elsevier 2025: 147-59)。これらの報告において認められた所見は骨格奇形ではなく骨格変異であり、また、母動物の体重減少の程度が大きい場合の胚・胎児発生に対する影響については明確になっていないものの、以下の点を踏まえると、本薬の胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児の骨格奇形は、胎児への直接的な薬理作用ではなく、母動物及び胎児の栄養不良に対する二次的な影響であると考えられる。

- 中鎖トリグリセリドを含む脂質エマルジョンを 4.28 g/kg/日までの用量でラット及びウサギに静脈内投与した発生毒性試験において、ラットで胚・胎児発生に対する有害な影響は認められず、また、ウサギで胚吸収及び骨格奇形が認められたものの、これらの影響は 4.28 g/kg/日で静脈内投与したときのみに認められた所見であること (Fundam Appl Toxicol 1997; 40: 185-90)。
- ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠 21 日目の胎児の血漿中に本薬及びその代謝物は認められず、胎盤通過による胎児への直接的な曝露は少ないことが示唆されたこと。

また、米国及びカナダにおいては、妊娠中における本薬の安全性を評価するモニタリングプログラムが実施中であるが、当該プログラムで報告されている骨格奇形は、妊娠中に本薬が投与された母親から出生した新生児 1 例における鼻骨の先天性欠損のみであり、当該事象と本薬との関連はないと判断されている。さらに、本薬が 2020 年 6 月に海外で初めて承認されて以降、2025 年 6 月 30 日までに、本薬の妊婦への使用について安全性上の懸念は認められていない。

さらに、LC-FAOD の主な症状である横紋筋融解症は胎児死亡を引き起こす可能性があり (Eur J Med Health Sci 2021; 3: 1-3 <https://doi.org/10.24018/ejmed.2021.3.6.1098> 等)、また、妊娠中は一般に代謝が亢進し、多くの栄養摂取が必要であることから (J Pediatr Endocrinol Metab 2020; 33: 5-20、Rev Endocr Metab Disord 2018; 19: 13-33 等)、エネルギー欠乏のリスクが高まる。したがって、妊娠中の LC-FAOD 患者に対する本薬の投与の適否を検討するにあたっては、本薬で治療することの有益性も考慮する必要がある。

以上の検討から、添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を禁忌とはせず、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旨を注意喚起することが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。申請者が提示する公表文献において、母動物の制限給餌が胎児の骨格変異を誘発する旨は示されているものの、胎児の骨格奇形を誘発する旨は示されておらず、本薬投与により骨格奇形が発生した機序は不明であることから、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において認められた胎児の骨格奇形が母動物及び胎児の栄養不良に対する二次的な影響であるとは判断できない。一方で、妊娠 21 日目の胎児の血漿中に本薬及びその代謝物は認められなかったことを踏まえると、骨格奇形は胎児に対する本薬の直接的な影響ではない旨の申請者の説明は、一定の理解は可能である。以上に加え、妊娠中には特に本薬投与の必要性が高いと想定されること、及び本薬の適応症は重篤かつ治療選択肢がない LC-FAOD であることを考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬投与の選択肢を提供することが適切と考える。ただし、添付文書において、非臨床試験において認められた所見について適切に情報提供した上で、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旨を注意喚起することが適切である。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、本薬の液剤及び散剤が使用され、臨床試験¹¹⁾で用いられた液剤は市販予定製剤と同一の製剤である。

ヒト生体試料中の本薬、ヘプタン酸、BHP 及び BHB の濃度測定について、測定方法、定量下限及び測定した臨床試験は表 14 のとおりであった。

表 14 ヒト生体試料中の本薬及び本薬の代謝物の濃度測定方法、定量下限及び測定した臨床試験

測定対象	測定方法	定量下限	測定した臨床試験
本薬	LC-MS/MS 法	0.200 µmol/L	CL101 試験、CL201 試験、CL202 試験
ヘプタン酸	GC-MS/MS 法	50.0 µmol/L	CL201 試験
	LC-MS/MS 法	1.00 µmol/L	CL101 試験、CL202 試験
BHP	GC-MS/MS 法	50.0 µmol/L	CL201 試験
	LC-MS/MS 法	1.00 µmol/L	CL101 試験、CL202 試験
BHB	GC-MS/MS 法	50.0 µmol/L	CL201 試験
	LC-MS/MS 法	8.00 µmol/L	CL101 試験、CL202 試験

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外試験 3 試験（CL101 試験、CL201 試験及び CL202 試験）の成績及び母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

11) CL101 試験、CL201 試験及び CL202 試験。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD4.2.2.3-2)

ヒトにおけるヘプタン酸 (40 及び 400 $\mu\text{mol/L}$) 及び BHP (50 $\mu\text{mol/L}$) の血漿タンパク結合率 (平均値、平衡透析法) は、ヘプタン酸 40 $\mu\text{mol/L}$ で 77.5%、ヘプタン酸 400 $\mu\text{mol/L}$ で 80.7%、BHP 50 $\mu\text{mol/L}$ で -0.5% であった。

6.2.1.2 *in vitro* 代謝 (CTD4.2.2.4-4)

ヒト肝細胞にヘプタン酸 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 180 分間インキュベーションしたとき、ヘプタン酸の残存率 (2 標本の個別値) は 2.7% 及び 4.1% であった。

6.2.1.3 薬物代謝酵素に関する検討 (CTD4.2.2.4-3、4.2.2.6-1)

ヒト肝ミクロソームを用いて、ヘプタン酸 (40 及び 400 $\mu\text{mol/L}$) 及び BHP (10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても IC_{50} はそれぞれ 400 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

凍結保存ヒト肝細胞を用いて、ヘプタン酸 (50、166 及び 500 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する誘導作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった。

6.2.1.4 トランスポーターに関する検討 (CTD4.2.2.6-2~5)

Caco-2 細胞を用いて、BCRP 及び P-gp に対するヘプタン酸 (1~1000 $\mu\text{mol/L}$)、BHP (0.5~500 $\mu\text{mol/L}$) 及び BHB (0.5~500 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、BCRP に対する IC_{50} はそれぞれ 1000 $\mu\text{mol/L}$ 超、500 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 500 $\mu\text{mol/L}$ 超、P-gp に対する IC_{50} はそれぞれ 1000 $\mu\text{mol/L}$ 超、500 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 500 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いて、ヘプタン酸 (1~1000 $\mu\text{mol/L}$)、BHP (0.5~500 $\mu\text{mol/L}$) 及び BHB (0.5~500 $\mu\text{mol/L}$) の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、ヘプタン酸の OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} はいずれも 1000 $\mu\text{mol/L}$ 超、OAT1 及び OAT3 に対する IC_{50} はそれぞれ 30.1 $\mu\text{mol/L}$ 及び 33.1 $\mu\text{mol/L}$ であり、BHP 及び BHB の各トランスポーターに対する IC_{50} はいずれも 500 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : CL101 試験 <2016 年 1 月~3 月>)

外国人健康成人 (目標参加者数 : 14 例) を対象に、本薬の散剤及び液剤を単回又は反復経口投与したときの薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量¹²⁾は、第 1 期及び第 2 期では 1 日目に散剤又は液剤 0.3125 g/kg (1.25 g/kg/日の 25%) を単回経口投与後、2 及び 3 日目に 1.25 g/kg/日を 1 日 4 回 (0.3125 g/kg/回) に分けて反復経口投与、第 3 期及び第 4 期に散剤又は液剤 0.375 g/kg (1.5 g/kg/日の 25%) を単回経口投与することとされ、各期の休業期間は 1 日間とされた。

12) 散剤は飲料と、液剤は食物と混合され、単回投与では朝食時、反復投与では朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前に投与された。

総投与例数 14 例¹³⁾が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤（本薬の液剤）を経口投与したときのヘプタン酸、BHP 及び BHB の血漿中濃度推移は図 1、薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。なお、血漿中本薬濃度は大部分の検体で定量下限未満であり、薬物動態パラメータは算出されなかった。

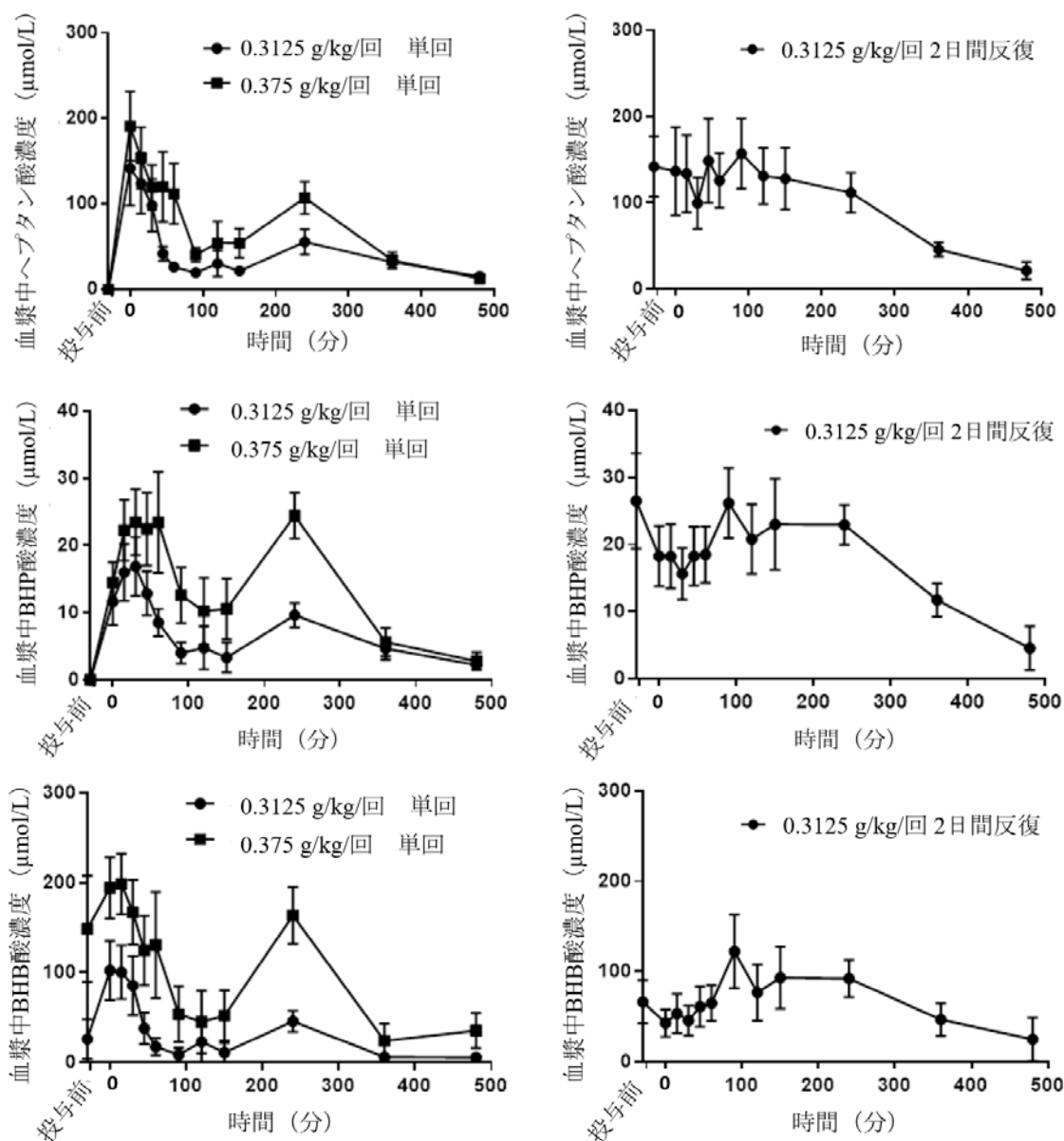


図 1 本剤を単回又は反復経口投与した後の血漿中のヘプタン酸、BHP 及び BHB 濃度の推移 (平均値±標準偏差)

13) 1 例が第 1 期 (散剤投与時) に有害事象 (腹部膨満感、便秘) により中止され、第 2~4 期 (液剤 1.25 g/kg/日、散剤 0.375 g/kg、液剤 0.375 g/kg) の投与が実施されなかった。

表 15 本剤を経口投与したときのヘプタン酸、BHP 及び BHB の薬物動態パラメータ

測定対象	用量 (g/kg/回)	例数	測定時点	C _{max} (μmol/L)	AUC _{0-t} (μmol·h/L)	t _{max} (h)
ヘプタン酸	0.3125	13	単回投与時	124.9 (123.1)	288.5 (68.0)	0.67 [0.42, 6.50]
		13	2日間反復投与時	274.6 (69.0)	732.1 (47.2)	1.40 [0.00, 8.40]
	0.375	13	単回投与時	223.3 (69.7)	540.9 (40.9)	1.20 [0.42, 8.30]
BHP	0.3125	13	単回投与時	13.2 (147.0)	19.4 (247.2)	0.70 [0.42, 6.40]
		13	2日間反復投与時	39.4 (62.8)	130.9 (47.4)	1.90 [0.00, 8.40]
	0.375	13	単回投与時	36.9 (54.1)	100.4 (41.7)	2.90 [0.67, 6.40]
BHB	0.3125	13	単回投与時	77.4 (192.8)	46.2 (453.2)	0.67 [0.42, 4.40]
		13	2日間反復投与時	199.9 (77.8)	244.9 (213.8)	1.40 [0.00, 8.40]
	0.375	13	単回投与時	254.2 (80.6)	228.6 (139.6)	0.72 [0.00, 1.40]

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]

本剤 (液剤) を単回経口投与したときの短鎖 (C3)、中鎖 (C7)、長鎖 (C14) 及び総アシルカルニチン¹⁴⁾の血漿中濃度推移は図 2 のとおりであった。

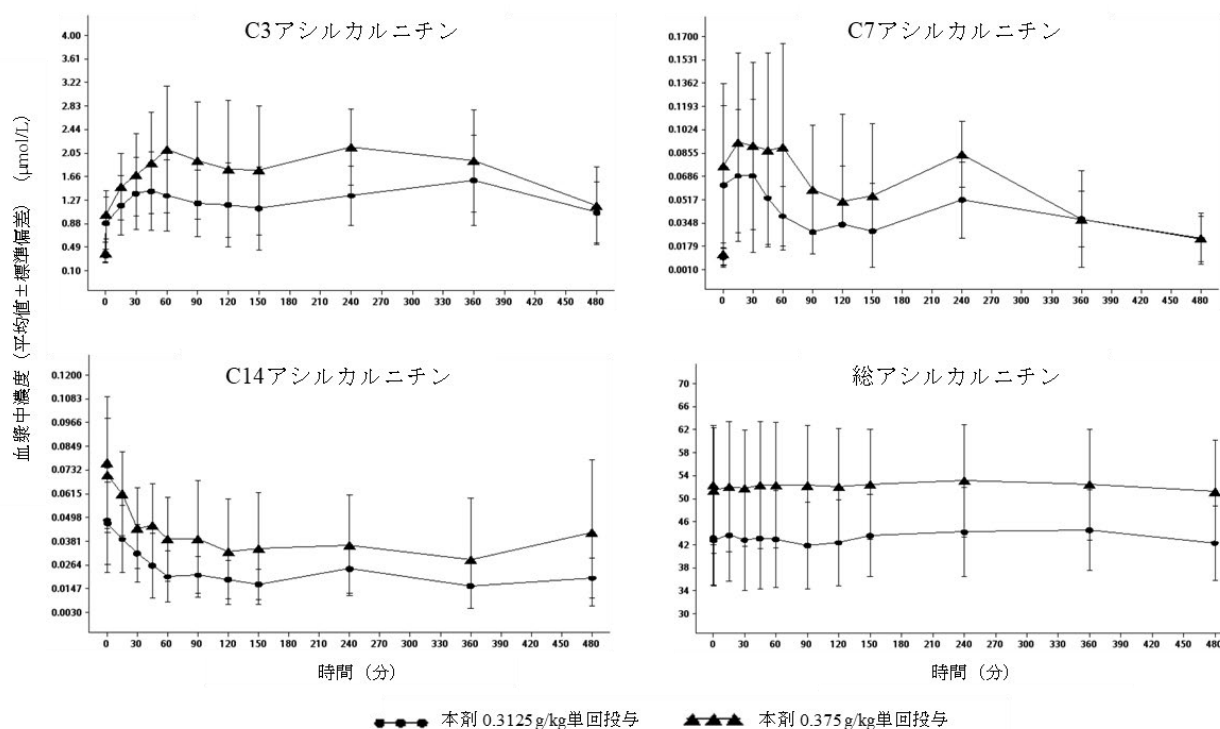


図 2 本剤を単回経口投与したときの C3 アシルカルニチン、C7 アシルカルニチン、C14 アシルカルニチン 及び総アシルカルニチンの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : CL201 試験<2014 年 2 月~2016 年 8 月>)

LC-FAOD 患者 (目標参加者数 : 30 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検単群試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性、安全性の試験成績については 7.1.1 参照)。

用法・用量は、DCI の 25~35% を目標として、本剤を 1 日 4 回 (朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前) に分けて、食物又は飲料に混合し、経口又は経管投与することとされた。

総投与例数 29 例が薬物動態解析対象集団とされた。

14) 脂肪酸はミトコンドリア外膜内でカルニチンと結合しアシルカルニチンとなる。アシルカルニチンはミトコンドリア内膜に移行し、さらに代謝を受けてアシル CoA となり、その後 β 酸化を受けアセチル CoA 等が生成される。

薬物動態について、投与4、8、12、24及び48週目の本剤投与2時間後におけるヘプタン酸の血漿中濃度は表16のとおりであった。なお、血漿中本薬濃度は大部分の検体で定量下限未満であった。

表16 本剤を経口投与したときの投与2時間後におけるヘプタン酸の血漿中濃度

測定時点	例数	本剤1日投与量		ヘプタン酸血漿中濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
		% DCI	g/kg/日	
投与4週目	27	34.0 [15.0, 35.0]	1.748 [0.74, 4.94]	0 [0, 605]
投与12週目	23	35.0 [17.0, 35.0]	1.883 [0.743, 4.94]	80.7 [0, 768]
投与24週目	25	35.0 [17.0, 35.0]	2.038 [0.781, 4.82]	70.9 [0, 394]
投与48週目	5	35.0 [28.0, 35.0]	1.899 [0.941, 2.34]	69.8 [0, 158]

中央値 [範囲]

6.2.3.2 海外第II相試験 (CTD5.3.5.2-2 : CL202 試験<2014年12月~2020年12月>)

LC-FAOD患者(目標参加者数:150例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検単群試験が実施された(試験デザインの詳細、有効性、安全性の試験成績については7.1.2参照)。

用法・用量は、DCIの25~35%を目標として、本剤を1日4回(朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前)に分けて、食物又は飲料に混合し、経口又は経管投与することとされた。

総投与例数94例のうち、薬物動態サブスタディに参加した12例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、薬物動態解析対象集団のうち、薬物動態データが入手可能であった11例における、本剤を18カ月又は24カ月間経口又は経管投与したときのヘプタン酸の薬物動態パラメータは表17のとおりであった。なお、血漿中本薬濃度は大部分の検体で定量下限未満であり、薬物動態パラメータは算出されなかった。

表17 本剤を経口投与したときのヘプタン酸の薬物動態パラメータ

年齢	例数	本剤1日投与量		薬物動態パラメータ		
		% DCI	g/kg/日	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{0-t} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	t_{max} (h)
18歳未満	6	26.0 [25.0, 34.0]	0.298 [0.154, 0.591]	237 [37.6, 1140]	337.5 [75.1, 2170]	0.66 [0.48, 4.20]
18歳以上	5	26.0 [15.0, 35.0]	0.258 [0.217, 0.280]	149 [56.4, 229]	244 [68.4, 643]	1.63 [0.63, 4.00]

中央値 [範囲]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、本薬の薬物動態に国内外差が生じる可能性について、以下のように説明している。

本薬は、腸管における膵リパーゼによる加水分解でヘプタン酸に代謝され、ヘプタン酸を含む中鎖脂肪酸は全身の細胞内ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化により代謝される(4.R.1参照)。本薬の代謝に対するCYP分子種の寄与は小さいと考えられること(6.2.1.3参照)を踏まえると、本剤の薬物動態に国内外差が生じる可能性は低いと考える。なお、現在実施中であるLC-FAOD患者を対象とした国際共同第III相試験(CL302試験、7.R.7参照)において、日本人を含むLC-FAOD患者における本薬の薬物動態を評価し、本薬の薬物動態における国内外差を検討する予定である。

機構は、本薬の代謝経路を踏まえると本薬の薬物動態において国内外差が生じる可能性は低いとする申請者の説明は妥当と考えるが、CL302試験の結果が得られた際には、改めて本薬の薬物動態の国内外

差について検討し、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある薬物動態の国内外差が認められた場合等には、得られた結果に応じた適切な対応を講じる必要があると考える。

6.R.2 相互作用について

各種トランスポーターに対するヘプタン酸の阻害作用を検討した *in vitro* 試験の結果 (6.2.1.4 参照) から、ヘプタン酸の OAT1 及び OAT3 に対する IC₅₀ はそれぞれ 30.1 µmol/L 及び 33.1 µmol/L、C_{max,u}/IC₅₀¹⁵⁾ はそれぞれ 7.3 及び 6.6 と算出され、ICH M12 ガイドラインにおける OAT1 及び OAT3 の阻害薬としてのカットオフ値 (C_{max,u}/IC₅₀<0.1) を超えることから、ヘプタン酸が OAT1 及び OAT3 を阻害する可能性が示唆された。したがって、機構は、本剤と OAT1 又は OAT3 基質との併用投与時における薬物相互作用の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。中鎖脂肪酸であるヘキサン酸 (C6)、ヘプタン酸 (C7) 及びオクタン酸 (C8) は *in vitro* 試験において OAT1 及び OAT3 を阻害することが報告されており、これは中鎖脂肪酸のクラスエフェクトであると考えられる (J Biol Chem 2007; 282: 23841-53、Life Sci 2001; 69: 2123-35)。本剤の臨床試験 (CL201 試験及び CL202 試験) において、OAT1 又は OAT3 基質である薬剤¹⁶⁾との併用有無別での有害事象の発現状況は表 18 のとおりであった。重篤な有害事象は併用例で多い傾向が認められたが、発現した重篤な有害事象は主に基礎疾患である LC-FAOD の合併症 (横紋筋融解症) 又は急性感染性疾患であり (7.R.4 参照)、本剤の臨床試験で併用された OAT1 又は OAT3 の基質である薬剤に関連した有害事象は認められなかった。

表 18 OAT1 又は OAT3 の基質である薬剤との併用有無別での有害事象の発現状況
(CL201 試験及び CL202 試験、安全性解析対象集団)

事象	CL201 試験 (29 例)		CL202 試験 (94 例)	
	併用あり (18 例)	併用なし (11 例)	併用あり (77 例)	併用なし (17 例)
すべての有害事象	83.3 (15)	100 (11)	94.8 (73)	94.1 (16)
すべての副作用	33.3 (6)	61.9 (9)	54.5 (42)	64.7 (11)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	5.2 (4)	5.9 (1)
重篤な有害事象	77.8 (14)	18.2 (2)	72.7 (56)	52.9 (9)
重篤な副作用	5.6 (1)	0 (0)	5.2 (4)	5.9 (1)
胃腸障害関連の有害事象 ^{a)}	22.2 (4)	81.8 (9)	48.1 (37)	52.9 (9)

発現割合% (発現例数)

a) MedDRA SMQ の「消化管の非特異的症候および処置」に該当する事象

以上より、OAT1 又は OAT3 基質の薬剤との併用により安全性の懸念を示す傾向は認められなかったことから、本剤と OAT1 又は OAT3 基質との併用について特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。*in vitro* 試験成績を踏まえると、本薬の代謝物であるヘプタン酸は OAT1 及び OAT3 を阻害する可能性があり、また、OAT1 及び OAT3 基質との併用を検討した薬物相互作用試験等は実施されていないことから、本薬を OAT1 及び OAT3 基質である薬剤と併用する際、本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は不明であり、併用薬の曝露量が増加する可能性がある。したがって、添付文書等において、本薬の代謝物であるヘプタン酸は OAT1 及び OAT3 を阻害する可能性があることを情

15) CL202 試験におけるヘプタン酸の C_{max} の最大値が 1140 µmol/L (6.2.3.2 参照)、血漿タンパク結合率が 80.7% (6.2.1.1 参照) であることから、C_{max,u} は 220 µmol/L と算出された。

16) 以下の薬剤が特定された。

- ・OAT1 基質である薬剤：セファゾリン、セフジニル、フルオロキノロン、レボフロキサシン、タゾバクタム、スルバクタム、シメチジン、ラニチジン
- ・OAT3 基質である薬剤：セファゾリン、セフジニル、セフィキシム、セファクロル、ピペラシリン、タゾバクタム、オセルタミビル、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、フェキソフェナジン、ブデソニド、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、bumetanide、ヒドロクロロチアジド、カプトプリル、プラバスタチン、レボカルニチン、エストラジオール、アロプリノール

報提供するとともに、本薬を OAT1 及び OAT3 の基質となる薬剤と併用する際には患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起することが適切である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 19 に示す海外第 II 相試験 2 試験の成績が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (NCT 番号)	相	対象	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	CL201 (NCT01886378)	II	LC-FAOD 患者	29 例	用量：DCI の 25～35% を目標又は MTD 用法：本剤を 1 日 4 回（朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前）に分けて、食物又は飲料に混合し、経口又は経管投与	有効性 安全性 薬物動態
	海外	CL202 (NCT04632953)	II	LC-FAOD 患者	<CL201 移行コホート ^{a)} > 24 例 <本剤未投与コホート ^{b)} > 33 例 <IST/その他コホート ^{c)} > 37 例	用量：DCI の 25～35% を目標又は MTD 用法：本剤を 1 日 4 回（朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前）に分けて、食物又は飲料に混合し、経口又は経管投与	有効性 安全性 薬物動態

a) CL201 試験から移行した患者が組み入れられた。

b) 本剤未投与の患者が組み入れられた。なお、CL201 試験の参加者のうち、本剤の投与が 2 年以上中断されていた 1 例も本コホートに組み入れられた。

c) 医師主導試験又は他の機会での本剤の投与経験を有する患者が組み入れられた。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : CL201 試験<2014 年 2 月～2016 年 8 月>)

LC-FAOD 患者（目標参加者数：30 例¹⁷⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検単群試験が実施された。

主な選択基準は、CPT II 欠損症、VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症又は TFP 欠損症と診断され、スクリーニング時に以下の条件を満たす、生後 6 カ月齢以上の LC-FAOD 患者とされた。

- 低脂肪/高炭水化物食等の食事管理、カルニチン又は MCT 油の摂取等により 60 日間安定した治療を行っている。
- 以下のいずれかの重大な臨床所見を示す：MCE¹⁸⁾を伴う CK の持続的な上昇、筋機能不全（筋肉疲労、運動不耐性又は運動制限）を伴う一過性の CK 上昇、無症候性の CK 高値¹⁹⁾、重度かつ高頻度の MCE の発現、重度低血糖症の発現の疑い、心筋症の兆候

本試験は、導入期（4 週間）、投与期（24 週間）及び継続期（54 週間）で構成された。

用法・用量は、投与期及び継続期を通じて、DCI の 25～35% を目標として、本剤を 1 日 4 回（朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前）に分けて、食物又は飲料に混合し、経口又は経管投与することとされた。導入期中は本剤投与前の治療が継続され、導入期終了後、MCT 油を摂取していた参加者については、ベースライン時に MCT 油の投与が中止され、本剤の投与が開始された。本剤は、忍容性を確認しながら目標投与量まで漸増して投与することが推奨され²⁰⁾、MCT 油から本剤に切り替える場合には、初回投与量は本剤投与前の MCT 油の量と同量とすることが可能とされた。忍容性が認められない場合には、経

17) 実施可能性に基づき設定された。

18) 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）に至った場合にイベントとして取り扱うこととされた。

19) 正常上限値の 4 倍以上又は 1000 単位/L 以上

20) 2～3 日毎に DCI の約 5% ずつ漸増することが推奨された。DCI の約 35% まで漸増する場合、以下のとおりに漸増することが推奨された：投与 1 及び 2 日目は DCI の約 10%、投与 3～5 日目は DCI の約 15%、投与 6～8 日目は DCI の約 20%、投与 9～11 日目は DCI の約 25%、投与 12～14 日目は DCI の約 30%、投与 15 日目以降は DCI の約 35%

管投与の投与時間を長くすること（20～30分以上）や1日当たりの投与回数を4回超とすることで1回あたりの投与量を減らすことが推奨され、また、上記の対応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、MTDを維持することとされた。本剤投与開始後は、MCT油の投与は禁止された。

本試験に組み入れられた29例全例がFASとされ、29例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団とされた。投与期及び継続期を通じて、試験中止例は5例（「同意撤回」4例、「有害事象」1例）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、主な評価項目は、MCE¹⁸⁾の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数であった。これらの評価項目について、投与期及び継続期の計78週間と本剤投与前の78週間における結果を比較した結果は、表20のとおりであった²¹⁾。

表20 MCEの年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数（主たる有効性解析対象集団）

	本剤投与例（29例）	
	本剤投与前78週間 ^{a)}	本剤投与開始後78週間 ^{b)}
年換算イベント発現率（回/年）		
中央値 [範囲]	1.33 [0.00, 6.00]	0.66 [0.00, 3.96]
平均値±標準偏差	1.69±1.61	0.88±1.14
年換算イベント発現日数（日/年）		
中央値 [範囲]	5.33 [0.00, 23.99]	1.24 [0.00, 14.74]
平均値±標準偏差	5.96±6.08	2.96±3.97

a) 入手可能な診療録から後ろ向きに情報収集した。

b) 本剤投与開始後に欠測値は確認されなかった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ100%（29/29例）及び65.5%（19/29例）であった。投与期及び継続期中に3例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表21のとおりであった。

21) LC-FAODの重篤性を考慮し、投与早期の有効性を確認するため、投与開始後12週時点で、全治験参加者を対象にした中間解析が計画されていたが、データモニタリング委員会により10例の投与開始後12週のデータについて評価され、試験は継続された。投与開始後24週時点では、LC-FAODに関連する臨床パラメータが評価された。

表 21 投与期及び継続中に3例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (29 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (29)	65.5 (19)
下痢	55.2 (16)	41.4 (12)
横紋筋融解症	48.3 (14)	3.4 (1)
嘔吐	48.3 (14)	10.3 (3)
上気道感染	41.4 (12)	0 (0)
ウイルス性胃腸炎	34.5 (10)	3.4 (1)
頭痛	31.0 (9)	0 (0)
発熱	31.0 (9)	0 (0)
腹痛	27.6 (8)	20.7 (6)
胃腸炎	20.7 (6)	6.9 (2)
耳感染	17.2 (5)	0 (0)
ウイルス性消化管感染	17.2 (5)	0 (0)
筋肉痛	17.2 (5)	0 (0)
鼻咽頭炎	17.2 (5)	0 (0)
ウイルス性上気道感染	17.2 (5)	0 (0)
上腹部痛	13.8 (4)	10.3 (3)
気管支炎	13.8 (4)	0 (0)
結膜炎	13.8 (4)	0 (0)
咳嗽	13.8 (4)	0 (0)
食欲減退	13.8 (4)	3.4 (1)
鼻炎	13.8 (4)	0 (0)
さ瘡	10.3 (3)	10.3 (3)
節足動物咬傷	10.3 (3)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10.3 (3)	0 (0)
転倒	10.3 (3)	0 (0)
消化器痛	10.3 (3)	10.3 (3)
胃食道逆流性疾患	10.3 (3)	3.4 (1)
鼻閉	10.3 (3)	0 (0)
口腔咽頭痛	10.3 (3)	0 (0)
中耳炎	10.3 (3)	0 (0)
疼痛	10.3 (3)	0 (0)
ウイルス性気道感染	10.3 (3)	0 (0)
副鼻腔炎	10.3 (3)	0 (0)
尿路感染	10.3 (3)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA ver. 17.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。

表 22 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況 (投与期及び継続期、安全性解析対象集団)

事象	発現割合	事象名
重篤な有害事象	65.5 (19/29)	ウイルス性胃腸炎 4 例、横紋筋融解症、胃腸炎 ^{a)} 各 2 例、弯足/横紋筋融解症、胃腸炎/アデノウイルス性上気道感染/ばら疹/胃腸出血/尿路感染/感染症グループ/ウイルス性消化管感染/感染予防、横紋筋融解症/胃腸障害、胃腸炎/横紋筋融解症/嘔吐、横紋筋融解症/ウイルス性胃腸炎/コクサッキーウイルス感染/代謝障害/胃腸炎、横紋筋融解症/ウイルス性気道感染/アデノウイルス感染/中耳炎/結膜炎/ウイルス性胃腸炎/上気道感染/急性中耳炎/無気肺/ウイルス性上気道感染、胃腸炎/横紋筋融解症、横紋筋融解症/マイコプラズマ性肺炎、急性心筋症/横紋筋融解症、ウイルス性消化管感染/横紋筋融解症/上気道感染、月経過多、各 1 例
投与中止に至った有害事象	13.8 (4/29)	筋肉痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐 ^{a)} /疼痛、下痢 ^{a)} 、各 1 例

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)、MedDRA ver 17.1

a) 副作用と判断された事象。胃腸炎は 2 例のうち 1 例が副作用と判断された。

7.1.2 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2-2 : CL202 試験<2014 年 12 月~2020 年 12 月>)

LC-FAOD 患者 (目標参加者数 : 約 150 例²²⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検単群試験が実施された。

主な選択基準は、CPT I 欠損症、CPT II 欠損症、VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症、TFP 欠損症又は CACT 欠損症と診断された、生後 6 カ月齢以上の LC-FAOD 患者とされた。

本試験は、CL201 試験から移行した患者を組み入れた CL201 移行コホート、本剤未投与の患者を組み入れた本剤未投与コホート、医師主導試験又は他の機会²³⁾で本剤の投与経験を有する患者を組み入れた IST/その他コホートから構成された。

用法・用量は、DCI の 25~35% を目標として、本剤を 1 日 4 回 (朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前) に分けて、食物又は飲料に混合し、経口又は経管投与することとされた。投与期間は、試験実施国で本剤が承認されるまでとされた。本剤の投与にあたっては、漸増することが推奨され²⁰⁾、本試験開始前に本剤が投与されていた場合には、当該用量を継続することが可能とされた。MCT 油から本剤に切り替える場合の初回投与量は本剤投与前の MCT 油の量と同量とすることが可能とされた。忍容性が認められない場合には、経管投与の投与時間を長くすること (20~30 分以上) や 1 日当たりの投与回数を 4 回超とすることで 1 回あたりの投与量を減らすことが推奨され、また、上記の対応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、MTD を維持することとされた。本剤投与開始後は、MCT 油の投与は禁止された。

本試験に組み入れられた 94 例 (CL201 移行コホート 24 例、本剤未投与コホート 33 例²⁴⁾、IST/その他コホート 37 例) 全例が FAS とされ、94 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団とされた。試験中止例は 22 例 (CL201 移行コホート 4 例、本剤未投与コホート 10 例、IST/その他コホート 8 例、以下同順) であり、中止理由は、「同意撤回」7 例 (同 1 例、6 例、0 例)、「死亡」5 例 (同 2 例、1 例、2 例)、「服薬不遵守」4 例 (同 0 例、1 例、3 例)、「有害事象」2 例 (同 0 例、1 例、1 例)、「治験依頼者による判断」2 例 (同 0 例、0 例、2 例)、「実施計画書からの逸脱」1 例 (同 1 例、0 例、0 例) 及び「医師による判断」1 例 (同 0 例、1 例、0 例) であった。

本試験における本剤の投与期間 (中央値 [範囲]) は、CL201 移行コホートでは 50.7 [3.0, 58.1] カ月、本剤未投与コホートでは 21.9 [0.1, 62.0] カ月、IST/その他コホートでは 60.5 [2.1, 68.0] カ月であった。

有効性について、治験参加者の本剤投与前の状態と本剤投与開始後の状態とを比較する計画とされたため、本剤投与前の病歴を入手可能なコホートである、CL201 移行コホート及び本剤未投与コホートの成績に基づき評価された。主要評価項目²⁵⁾である、CL201 移行コホート及び本剤未投与コホートにおける MCE¹⁸⁾の年換算イベント発現率、並びに主な副次評価項目である MCE の年換算イベント発現日数は、表 23 のとおりであった。

22) 実現可能性に基づき設定された。治験実施計画書初版 (2014 年 7 月 14 日付け) では本薬の過去の臨床試験への参加歴を有する患者を対象として約 100 例とされたが、既存治療では効果不十分かつ明確なアンメットメディカルニーズが存在することが確認された患者も対象とするために、治験実施計画書改訂第 6 版 (2019 年 10 月 1 日付け) で約 150 例に変更された。

23) 海外で実施され食品グレードの本薬を用いた医師主導試験及び申請者が本剤を提供したコンパッションエートユースプログラム

24) CL201 試験に参加した患者のうち、本剤の投与が 2 年間以上中断されていた 1 例も本剤未投与コホートに組み入れられた。

25) 治験実施計画書初版 (2014 年 7 月 14 日付け) では主要評価項目は設定されていなかったが、治験実施計画書改訂第 5 版 (2017 年 10 月 2 日付け) で設定された。

表 23 主な有効性の評価項目の結果 (CL201 移行コホート及び本剤未投与コホート、主たる有効性解析対象集団)

	CL201 移行コホート (24 例)		本剤未投与コホート (33 例)	
	本剤投与前 ^{a), b)}	本剤投与開始後 ^{c), d)}	本剤投与前 ^{b)}	本剤投与開始後 ^{d)}
観察期間 (カ月) (中央値 [範囲])	18.0 [10.5, 18.0]	68.5 [22.8, 76.5]	18.0 [18.0, 18.0]	18.0 [0.1, 18.0]
主要評価項目：年換算イベント発現率 (回/年)				
中央値 [範囲]	1.53 [0.0, 6.0]	0.62 [0.0, 3.4]	2.00 [0.0, 12.0]	0.67 [0.0, 121.8]
平均値±標準偏差	1.76±1.64	1.00±1.00	2.49±2.66	5.64±21.40
副次評価項目：年換算イベント発現日数 (日/年)				
中央値 [範囲]	5.33 [0.0, 24.0]	2.93 [0.0, 54.7]	8.66 [0.0, 105.9]	0.67 [0.0, 365.3]
平均値±標準偏差	6.31±6.35	7.92±13.02	15.59±23.64	19.55±67.14

a) CL201 試験の本剤投与前

b) 入手可能な診療録から後ろ向きに情報収集した。

c) CL201 試験の本剤投与開始からの期間

d) 本剤投与開始後に欠測例は確認されなかった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は 96.8% (91/94 例) 及び 68.1% (64/94 例) であった。試験期間中にいずれかのコホートで 10%以上認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかのコホートで 10%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況
(CL201 移行コホート、本剤未投与コホート及び IST/その他コホート、安全性解析対象集団)

事象名	CL201 移行コホート (24 例) (投与期間中央値 50.7 カ月)		本剤未投与コホート (33 例) (投与期間中央値 21.9 カ月)		IST/その他コホート (37 例) (投与期間中央値 60.5 カ月)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (24)	58.3 (14)	97.0 (32)	84.8 (28)	94.6 (35)	59.5 (22)
横紋筋融解症	62.5 (15)	4.2 (1)	54.5 (18)	9.1 (3)	70.3 (26)	0 (0)
上気道感染	58.3 (14)	0 (0)	36.4 (12)	0 (0)	62.2 (23)	0 (0)
嘔吐	58.3 (14)	8.3 (2)	48.5 (16)	21.2 (7)	27.0 (10)	2.7 (1)
下痢	54.2 (13)	33.3 (8)	48.5 (16)	45.5 (15)	40.5 (15)	35.1 (13)
発熱	37.5 (9)	0 (0)	18.2 (6)	0 (0)	13.5 (5)	0 (0)
ウイルス性上気道感染	33.3 (8)	0 (0)	24.2 (8)	0 (0)	56.8 (21)	0 (0)
上腹部痛	33.3 (8)	20.8 (5)	24.2 (8)	21.2 (7)	18.9 (7)	8.1 (3)
胃腸炎	29.2 (7)	0 (0)	12.1 (4)	0 (0)	24.3 (9)	0 (0)
筋肉痛	29.2 (7)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)	24.3 (9)	0 (0)
悪心	29.2 (7)	4.2 (1)	18.2 (6)	9.1 (3)	13.5 (5)	5.4 (2)
咳嗽	25.0 (6)	0 (0)	18.2 (6)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)
ウイルス性胃腸炎	25.0 (6)	0 (0)	9.1 (3)	0 (0)	13.5 (5)	0 (0)
頭痛	25.0 (6)	0 (0)	15.2 (5)	6.1 (2)	8.1 (3)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	25.0 (6)	0 (0)	9.1 (3)	6.1 (2)	8.1 (3)	0 (0)
不安	25.0 (6)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	10.8 (4)	0 (0)
四肢痛	20.8 (5)	0 (0)	21.2 (7)	0 (0)	10.8 (4)	0 (0)
脱水	20.8 (5)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	13.5 (5)	0 (0)
発疹	20.8 (5)	0 (0)	9.1 (3)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)
心筋症	20.8 (5)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)
胃腸障害	16.7 (4)	0 (0)	15.2 (5)	0 (0)	29.7 (11)	2.7 (1)
インフルエンザ	16.7 (4)	0 (0)	15.2 (5)	0 (0)	29.7 (11)	0 (0)
鼻閉	16.7 (4)	0 (0)	9.1 (3)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)
耳感染	16.7 (4)	4.2 (1)	6.1 (2)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)
痒痛	16.7 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)
腹部不快感	12.5 (3)	4.2 (1)	18.2 (6)	15.2 (5)	21.6 (8)	13.5 (5)
便秘	12.5 (3)	0 (0)	15.2 (5)	0 (0)	13.5 (5)	0 (0)
副鼻腔炎	12.5 (3)	0 (0)	12.1 (4)	0 (0)	13.5 (5)	0 (0)
疲労	12.5 (3)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)
筋力低下	12.5 (3)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	8.1 (3)	2.7 (1)
鼻漏	12.5 (3)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
カルニチン減少	12.5 (3)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
静脈穿刺不良	12.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
鼻炎	12.5 (3)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹痛	8.3 (2)	0 (0)	24.2 (8)	21.2 (7)	10.8 (4)	5.4 (2)
中耳炎	8.3 (2)	0 (0)	12.1 (4)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)
急性腎障害	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.5 (5)	0 (0)
呼吸障害	4.2 (1)	0 (0)	9.1 (3)	0 (0)	24.3 (9)	0 (0)
尿路感染	4.2 (1)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	18.9 (7)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	4.2 (1)	0 (0)	9.1 (3)	3.0 (1)	10.8 (4)	0 (0)
高血圧	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.2 (6)	0 (0)
低カリウム血症	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.8 (4)	0 (0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0)	0 (0)	24.2 (8)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)

発現割合% (例数)、MedDRA ver. 20.0

死亡例は、CL201 移行コホートで 8.3% (2/24 例：心肺停止/肺水腫²⁶⁾、心不全/横紋筋融解症/アシドーシス/腎不全/呼吸不全²⁷⁾)、本剤未投与コホートで 3.0% (1/33 例：心肺停止²⁸⁾)、IST/その他コホートで 5.4% (2/37 例：心筋症²⁹⁾、心不全³⁰⁾) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。

-
- 26) 左房拡張の既往を有する LCHAD 欠損症の ■ 歳 ■ 性患者。心肺停止及び肺水腫が発現し、投与 1048 日目に死亡した。当該事象について、基礎疾患によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。
- 27) 拡張型心筋症の既往を有する TFP 欠損症の ■ 歳 ■ 性患者。投与 1465 日目に心不全、横紋筋融解症、アシドーシス、腎不全及び呼吸不全が発現し、その後死亡した。心不全は心筋症に関連するもの、横紋筋融解症、アシドーシス、腎不全及び呼吸不全は心不全に関連するものと判断され、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。
- 28) 肥満、筋緊張低下、心筋症及び慢性心不全の既往を有する TFP 欠損症の生後約 ■ カ月の早産児 ■ 性患者。心肺停止が発現し、投与 52 日目に死亡した。当該事象について、基礎疾患によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。
- 29) 心筋症、胃食道逆流性疾患、胃瘻チューブ依存、肥満、再発性横紋筋融解症及び先天性心障害の既往を有する TFP 欠損症の ■ 歳 ■ 性患者。投与 641 日目に心筋症を発現し、入院後、広範な頭蓋内出血及び心停止が発現し、死亡した。当該事象について、死因は基礎疾患に関連した代謝性心筋症の悪化によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。
- 30) 喘息及びニューロパチーの既往を有する TFP 欠損症の ■ 歳 ■ 性患者。投与 1937 日目に心不全が発現し、その後死亡した。当該事象について、カテーテル感染に関連する敗血症及び敗血症に関連する呼吸不全によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。

表 25 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況
(CL201 移行コホート、本剤未投与コホート及び IST/その他コホート、安全性解析対象集団)

コホート	事象	発現割合	事象名
CL201 移行コホート	重篤な有害事象	83.3 (20/24)	横紋筋融解症 2 例、胃腸障害/ウイルス性胃腸炎/横紋筋融解症、心筋症/胃腸障害/ウイルス性胃腸炎/脱水/横紋筋融解症、感染性ク룹/胃腸炎/扁桃肥大、上気道感染/横紋筋融解症、胃腸炎、不整脈/出血性胃潰瘍/イレウス ^{a)} /腸の軸捻転/ブドウ球菌性肺炎/気管炎/横紋筋融解症/多発ニューロパチー/痙攣発作/急性腎障害/呼吸窮迫/呼吸不全/血行動態不安定、インフルエンザ、ウイルス性胃腸炎/胃腸炎/ウイルス性気道感染/横紋筋融解症、心筋症/横紋筋融解症/急性腎障害/慢性呼吸不全、心肺停止 ^{b)} /ウイルス性胃腸炎/肺水腫 ^{b)} 、心不全 ^{b)} /心筋症/うっ血性心筋症/ウイルス性気道感染/アシドーシス ^{b)} /横紋筋融解症 ^{b)} /側弯症/腎不全 ^{b)} /呼吸不全 ^{b)} 、うっ血性心筋症/肺炎/ウイルス性心筋症/ウイルス性上気道感染/横紋筋融解症、ウイルス性上気道感染、心不全/心筋症/心筋炎/胃腸炎/インフルエンザ/脱水/横紋筋融解症/心臓移植、嘔吐/胃腸炎/上気道感染/脱水、胃腸障害/嘔吐/扁桃炎/処置による疼痛/横紋筋融解症、横紋筋融解症/頭痛/待機の処置、四肢痛/横紋筋融解症/多型性腺腫、各 1 例
	投与中止に至った有害事象	4.2 (1/24)	心不全 ^{b)} /アシドーシス ^{b)} /横紋筋融解症 ^{b)} /腎不全 ^{b)} /呼吸不全 ^{b)}
本剤未投与コホート	重篤な有害事象	66.7 (22/33)	横紋筋融解症 4 例、心肺不全、発熱/ウイルス性胃腸炎/クレブシエラ感染/ブドウ球菌感染/横紋筋融解症/虚血性脳卒中、胃腸障害/横紋筋融解症、ウイルス性気道感染/横紋筋融解症、蜂巣炎/感染性ク룹/ウイルス性上気道感染、胃腸障害/嘔吐/パラインフルエンザウイルス感染/レンサ球菌性咽頭炎、胃腸炎/横紋筋融解症、嘔吐/単純ヘルペス/インフルエンザ/代謝障害、心肺停止 ^{b)} 、下痢/ウイルス性胃腸炎/胃腸炎/トランスアミナーゼ上昇/横紋筋融解症、急性心不全、ウイルス性消化管感染/横紋筋融解症、慢性胃炎 ^{a)} /胃食道逆流性疾患 ^{a)} /横紋筋融解症 ^{a)} 、レンサ球菌性咽頭炎/横紋筋融解症、横紋筋融解症/末梢性ニューロパチー、嘔吐/横紋筋融解症、嘔吐/上気道感染/血中クレアチンホスホキナーゼ増加/横紋筋融解症 ^{a)} 、下痢/急性膵炎 ^{a)} /嘔吐/骨粗鬆症/横紋筋融解症、各 1 例
	投与中止に至った有害事象	3.0 (1/33)	便意切迫/尿蛋白
IST/その他コホート	重篤な有害事象	75.7 (28/37)	横紋筋融解症 4 例、インフルエンザ/横紋筋融解症 3 例、胃腸障害/横紋筋融解症 2 例、腎盂腎炎/脳性ナトリウム利尿ペプチド増加/横紋筋融解症、胃腸障害/胃腸炎/横紋筋融解症、胃炎/クロストリジウム・ディフィシル感染/医療機器関連感染/インフルエンザ/クレブシエラ感染/ブドウ球菌性菌血症/尿路感染/筋肉痛/横紋筋融解症/急性腎障害/静脈穿刺不良、インフルエンザ/気道感染/横紋筋融解症、ライノウイルス感染/上気道感染/横紋筋融解症、心停止/心筋症 ^{b)} /ライノウイルス感染/横紋筋融解症/頭蓋内出血、心不全 ^{b)} /敗血症/ウイルス性上気道感染/横紋筋融解症/呼吸不全、下痢/胃腸障害/嘔吐/ウイルス性胃腸炎/ウイルス性胃腸炎/脱水/高アンモニア血症/過小食/横紋筋融解症/片頭痛/不安、憩室炎 ^{a)} /過量投与/横紋筋融解症、胃腸障害/嘔吐/大腸菌性尿路感染/ウイルス性胃腸炎/四肢痛/横紋筋融解症、脂肪便、胃腸炎/肺炎/上気道感染/A 型インフルエンザ検査陽性/横紋筋融解症、胃腸障害/嘔吐/ウイルス性胃腸炎/胃腸炎/A 型インフルエンザ検査陽性/横紋筋融解症/嗜眠/気力低下、処置による疼痛/横紋筋融解症、先天性 QT 延長症候群/下痢/口腔カンジダ症/関節不安定/横紋筋融解症/呼吸窮迫、胃腸炎/インフルエンザ/横紋筋融解症、左室肥大/嘔吐/感染性ク룹/胃腸炎/インフルエンザ/腎盂腎炎/ウイルス性上気道感染/アンモニア増加/低カリウム血症/横紋筋融解症/無気肺/呼吸窮迫/呼吸不全、直腸ポリープ、インフルエンザ/脱水、各 1 例
	投与中止に至った有害事象	2.7 (1/37)	筋力低下 ^{a)}

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)、MedDRA ver 20.0

a) 副作用と判断された事象

b) 転帰死亡の事象

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。LC-FAOD は、長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送を担う酵素若しくは輸送体をコードする遺伝子又は長鎖脂肪酸のエネルギー変換に必要なミトコンドリア酵素をコードする遺伝子の変異によって生じる常染色体潜性の遺伝性疾患であり、現在までに、LC-FAOD には、CPT I 欠損症、CPT II 欠損症、VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症、TFP 欠損症及び CACT 欠損症の 6 種類が特定されている。LC-FAOD では、脂肪酸代謝物の蓄積、CoA 回路の不全、TCA サイクルの中間物の枯渇が生じ、肝臓のグルコース及びケトン体の非効率な産生を伴ったエネルギー代謝障害が認められ、特にエネルギー需要が増加する脂肪酸異化亢進時に、エネルギー欠乏による横紋筋融解症、低ケト

ン性低血糖症、心筋症等の急性症状が発症し、生命を脅かすこともある。フランスで実施された、1977年から2009年にかけてLC-FAODと診断された患者の後ろ向き観察研究結果では、LC-FAODに対する治療が行われても死亡率が60%超であることが報告されている(J Inherit Metab Dis 2014; 37: 137-9等)。

本邦において、LC-FAODに係る効能・効果で承認されている薬剤はなく、LC-FAODの管理としては、食事における長鎖脂肪酸の摂取量の管理、絶食回避、食品として流通しているMCT油の補充、並びに急性のエネルギー代謝障害時の低血糖、代謝性アシドーシス及び高アンモニア血症の措置等の支持療法が行われている。MCT油は、偶数鎖の脂肪酸から構成されている。MCT油の摂取によりTCAサイクルのエネルギー基質であるアセチルCoAが産生されるものの、TCAサイクルの中間体の一つであるスクシニルCoAは産生されないため、TCAサイクル機能の回復及び糖新生への寄与は期待できないという限界がある。以上のとおり、LC-FAODに対する確立された治療法はなく、新たな治療法が望まれている。

本剤は、奇数鎖脂肪酸であるヘプタン酸3分子がグリセリンと結合した構造を有し、消化管で代謝されるとヘプタン酸が産生される。ヘプタン酸は、アセチルCoAに加えてTCAサイクルの中間体であるスクシニルCoAにも代謝されることから、本剤の投与により、TCAサイクル機能が回復し、エネルギー欠乏を防ぎ、LC-FAODの急性症状の発現が抑制されることが期待される。したがって、臨床試験の結果から有効性が期待され、安全性が忍容可能と判断できれば、本剤は、LC-FAOD患者に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は、現在医療現場で用いられている偶数鎖MCT油とは異なり、TCAサイクルの基質であるアセチルCoAに加えて中間体であるスクシニルCoAも供給することができる。また、LC-FAODは生命が脅かされることもある重篤な疾患であり、かつ本邦において、LC-FAODに係る効能・効果で承認されている薬剤はないことから、臨床試験の結果から本剤の有効性が期待され、安全性は忍容可能と判断できれば、本剤をLC-FAODに対する新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義はある。本剤の有効性及び安全性については、以降の項で議論する。

7.R.2 本剤の審査方針について

申請者は、本剤の開発方針について、以下のように説明している。

CL201試験及びCL202試験のデザインについて、LC-FAODは希少疾患であり、各病型のうち最も発症率が高いVLCAD欠損症でも発現率は100000人あたり0.07~1.9人と患者数は限られること(Genet Med 2021; 23: 816-29)から、CL201試験及びCL202試験は非盲検非対照試験として実施し、本剤投与前のデータとの比較等から本剤の有効性及び安全性を検討することとした。対象患者については、CL201試験では、LC-FAODの病型のうち、患者数が比較的多いVLCAD欠損症、LCHAD欠損症、CPT II欠損症及びTFP欠損症を対象とした。CL202試験では、CL201試験に含めていないCPT I欠損症、CACT欠損症も組み入れることとし、CL201試験を完了した患者(CL201移行コホート)、本剤の投与経験がない患者(本剤未投与コホート)、コンパッションエートユース等により本剤の投与経験がある患者(IST/その他コホート)を対象とした。CL201試験及びCL202試験の有効性は、MCE¹⁸⁾の発現状況を評価することとした。横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症はLC-FAODの急性期の「代謝クライシス」として知られており(「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(日本先天代謝異常学会編)」等)、その発現は予測が困難で突発的かつ生命を脅かす場合もあることから、MCEはLC-FAOD患者における最も重要なイベントであり、MCEの発現頻度の減少は臨床的に意義があると考えられる。なお、MCE

は、入院、緊急治療室若しくは救急科受診又は緊急処置に至った事象であることから、過去の病歴から入手可能な情報であり、CL201 試験及び CL202 試験のいずれも本剤投与前の診療録から集計し、本剤投与前と本剤投与開始後の MCE の発現状況を比較した。

本申請時点において、日本人患者を対象とした臨床試験成績は得られていないが、以下の点を考慮し、海外試験である CL201 試験及び CL202 試験の成績に基づき、日本人の LC-FAOD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を考察することは可能と判断した。

- 内因性民族的要因について、日本人における本剤の薬物動態データは現時点で得られていないものの、本剤の作用機序は、代謝により産生されるアセチル CoA 及びスクシニル CoA が TCA サイクル機能を回復させることであり、本剤の代謝に対する CYP 分子種の寄与は小さいと考えられることから、内因性民族的要因に明確な国内外差はないと考えること。
- 外因性民族的要因について、LC-FAOD の診断基準に国内外で明確な差異はなく、管理方法（異化亢進の回避、炭水化物摂取の十分な確保、長鎖脂肪酸の摂取制限及び MCT 油の補充等）についても、国内外で明らかな違いはないこと（Mol Genet Metab 2020; 131: 23-37、Am J Manag Care 2020; 26: S147-54、「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（日本先天代謝異常学会編）」等）。

機構は、以下のように考える。CL201 試験及び CL202 試験の試験デザインについて、LC-FAOD の希少性や重篤性を考慮すると、非盲検非対照試験として計画としたことはやむを得ない。また、LC-FAOD 患者において、MCE を回避することは臨床的に重要であり、MCE の発現頻度が減少することは臨床的に意義があると考えられることから、CL201 試験及び CL202 試験において、MCE の発現状況に基づき評価したことは適切である。本申請にあたり日本人を対象とした臨床試験成績が提出されなかったことに関して、本剤の臨床薬理試験は実施されていないことから、薬物動態等の内因性民族的要因に明確な国内外差がないことを示す情報は得られていないものの、本剤の作用機序や代謝経路を踏まえると、内因性民族的要因の影響は小さいものと推測でき、外因性民族的要因についても国内外で明確な差異はないと考えられる。以上より、本剤の有効性及び安全性については、海外試験である CL201 試験及び CL202 試験の成績に基づき評価することとした。

7.R.3 有効性について

機構は、提出された資料及び以下の検討より、本剤の LC-FAOD に対する一定の有効性は示されたと考える。

申請者は、CL201 試験の有効性の主な評価項目並びに CL202 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

CL201 試験及び CL202 試験の治験参加者のベースラインにおける情報は表 26 のとおりであった。いずれの試験にも小児と成人の患者が組み入れられ、性別に大きな偏りは見られなかった。また、CL202 試験には LC-FAOD の 6 病型のいずれも含まれていた。

表 26 CL201 試験及び CL202 試験の治験参加者のベースラインにおける情報 (FAS)

項目		CL201 試験 (29 例)	CL202 試験 ^{a)}			
			全体集団 (94 例)	CL201 移行 コホート (24 例)	本剤未投与 コホート (33 例)	IST/その他 コホート (37 例)
性別	男性	58.6 (17)	52.1 (49)	58.3 (14)	57.6 (19)	43.2 (16)
	女性	41.4 (12)	47.9 (45)	41.7 (10)	42.4 (14)	56.8 (21)
年齢	6 歳未満	51.7 (15)	34.0 (32)	37.5 (9)	48.5 (16)	18.9 (7)
	6 歳以上 18 歳未満	27.6 (8)	40.4 (38)	37.5 (9)	36.4 (12)	45.9 (17)
	18 歳以上	20.7 (6)	25.5 (24)	25.0 (6)	15.2 (5)	35.1 (13)
LC- FAOD の病型	CPT I 欠損症	—	1.1 (1)	—	3.0 (1)	—
	CPT II 欠損症	13.8 (4)	20.2 (19)	12.5 (3)	27.3 (9)	18.9 (7)
	VLCAD 欠損症	41.4 (12)	34.0 (32)	37.5 (9)	27.3 (9)	37.8 (14)
	LCHAD 欠損症	34.5 (10)	29.8 (28)	37.5 (9)	27.3 (9)	27.0 (10)
	TFP 欠損症	10.3 (3)	10.6 (10)	12.5 (3)	9.1 (3)	10.8 (4)
	CACT 欠損症	—	4.3 (4)	—	6.1 (2)	5.4 (2)

割合 (該当例数)、—: 該当なし

a) 本剤の有効性は、本剤投与前の病歴を入手可能なコホートである、CL201 移行コホート及び本剤未投与コホートの成績に基づき評価された。

CL201 試験の有効性の主な評価項目の結果について、本剤投与前 78 週間と比較して本剤投与開始後 78 週間で「MCE の年換算イベント発現率」は低く、「MCE の年換算イベント発現日数」は少ない傾向が認められた (表 20)。CL202 試験の主要評価項目とされた「MCE の年換算イベント発現率」について、本剤未投与コホートではばらつきが大きく解釈に限界があるものの、CL201 移行コホート及び本剤未投与コホートのいずれにおいても、本剤投与前と比較して本剤投与開始後で少ない傾向が認められた。また、副次評価項目の一つとされた「MCE の年換算イベント発現日数」についても、CL201 移行コホート及び本剤未投与コホートのいずれにおいても、本剤投与前と比較して本剤投与開始後で少ない傾向が認められた (表 23)。

入院に至った MCE は臨床的に重要であることから、CL201 試験及び CL202 試験における MCE による入院の発現状況についても検討した。その結果、表 27 に示したとおり、両試験において、本剤投与前と比較して本剤投与後で入院の年換算イベント発現率の中央値は低く、入院の年換算日数の中央値も少ない傾向が認められた。なお、平均値に基づくと、CL201 移行コホートで入院の年換算イベント発現率が、本剤未投与コホートで入院の年換算イベント発現率及び年換算日数が、本剤投与開始後に高値を示したが、この結果は外れ値³¹⁾による影響と考えられた。CL201 移行コホートでは、外れ値の 4 例 (投与開始前 1 例、投与開始後 3 例) を除外した解析では、平均値に基づいた場合でも入院の年換算日数は本剤投与後に減少する傾向が認められた (投与前: 5.3 日/年、投与開始後: 2.4 日/年)。本剤未投与コホートでは、外れ値の 6 例 (投与開始前 3 例、投与開始後 3 例) 中、投与開始後の 1 例は本剤投与後の観察期間が 3 日と短く、当該 1 例を除外した感度分析では、平均値に基づいた場合でも入院の年換算イベント発現率 (投与前: 2.4 回/年、投与開始後: 1.9 回/年) 及び年換算日数 (投与前: 15.5 日/年、投与開始後: 8.3 日/年) が本剤投与後に減少する傾向が認められ、すべての外れ値を除外した場合でも同様の傾向であった。

31) 本剤投与前 78 週間又は本剤投与開始後 78 週間区間において [第一四分位点 - 1.5 × 四分位範囲, 第三四分位点 + 1.5 × 四分位範囲] に含まれない値を外れ値とした。

表 27 MCE による年換算入院イベント発現率及び年換算入院日数 (CL201 試験及び CL202 試験、主たる有効性解析対象集団)

	CL201 試験 (29 例)		CL202 試験			
	本剤投与前 78 週間 ^{a)}	本剤投与開始後 78 週間 ^{b)}	CL201 移行コホート (24 例)		本剤未投与コホート (33 例)	
			本剤投与前 ^{a),c)} (観察期間中央 値 18.0 カ月)	本剤投与開始後 ^{b),d)} (観察期間中央 値 68.5 カ月)	本剤投与前 ^{a)} (観察期間中央 値 18.0 カ月)	本剤投与開始後 ^{b)} (観察期間中央 値 18.0 カ月)
MCE による入院の年換算イベント発現率 (回/年)						
中央値 [範囲]	1.15 [0.00, 4.67]	0.00 [0.00, 3.85]	1.33 [0.0, 4.7]	0.35 [0.0, 3.4]	1.33 [0.0, 8.0]	0.00 [0.0, 121.8]
平均値±標準偏差	1.39±1.35	0.65±1.01	1.43±1.32	0.80±0.96	2.03±1.97	5.54±21.42
MCE による入院の年換算日数 (日/年)						
中央値 [範囲]	4.33 [0.00, 24.00]	0.00 [0.00, 14.74]	4.82 [0.0, 24.0]	2.21 [0.0, 54.7]	8.00 [0.0, 105.9]	0.00 [0.0, 365.3]
平均値±標準偏差	5.66±6.11	2.74±3.94	5.98±6.38	7.73±13.07	15.13±23.62	19.45±67.16

a) 入手可能な診療録から後ろ向きに情報収集した。

b) 本剤投与開始後に欠測例は確認されなかった。

c) CL201 試験の本剤投与前

d) CL201 試験の本剤投与開始からの期間

CL201 試験及び CL202 試験において認められた MCE の各事象のうち、最も認められた事象は横紋筋融解症であった。横紋筋融解症の年換算イベント発生率及び年換算日数は表 28 のとおりであり、両試験において、本剤投与前と比較して本剤投与後で年換算イベント発現率の中央値は低く、年換算日数の中央値は少ない傾向が認められた。また、MCE のうち、低血糖及び心筋症の発現例数及び件数は少なかったものの、CL201 試験での発現例数及び件数は本剤投与前 78 週間でそれぞれ 4 例 12 件及び 2 例 3 件、本剤投与開始後 78 週間でそれぞれ 1 例 1 件及び 1 例 1 件、CL202 試験の未投与コホートでの発現例数及び件数は本剤投与前 18 カ月でそれぞれ 3 例 3 件及び 3 例 4 件、本剤投与開始後 18 カ月でそれぞれ 0 例 0 件及び 1 例 1 件であり、発現例数及び件数ともに本剤開始後に減少する傾向が認められた。

表 28 横紋筋融解症の年換算イベント発現率及び年換算日数 (CL201 試験及び CL202 試験、主たる有効性解析対象集団)

	CL201 試験 (29 例)		CL202 試験			
	本剤投与前 78 週間 ^{a)}	本剤投与開始 後 78 週間 ^{b)}	CL201 移行コホート (24 例)		本剤未投与コホート (33 例)	
			本剤投与前 ^{a),c)} 18 カ月	本剤投与開始後 ^{d)}	本剤投与前 18 カ月 ^{a)}	本剤投与開始 後 18 カ月 ^{b)}
横紋筋融解症の年換算イベント発現率 (回/年)						
中央値 [範囲]	0.67 [0.00, 6.00]	0.62 [0.00, 3.96]	0.90 [0.0, 6.0]	0.62 [0.0, 3.1]	2.00 [0.0, 12.0]	0.00 [0.0, 121.8]
平均値±標準偏差	1.30±1.51	0.83±1.15	1.30±1.53	0.85±0.87	2.26±2.67	5.62±21.41
横紋筋融解症の年換算日数 (日/年)						
中央値 [範囲]	2.67 [0.00, 14.66]	1.24 [0.00, 14.74]	3.33 [0.0, 14.7]	2.93 [0.0, 54.7]	6.67 [0.0, 94.0]	0.00 [0.0, 365.3]
平均値±標準偏差	3.95±4.37	2.79±3.85	3.88±4.39	5.76±11.17	11.78±17.39	19.53±67.14

a) 入手可能な診療録から後ろ向きに情報収集した。

b) 本剤投与開始後に欠測例は確認されなかった。

c) CL201 試験の本剤投与前

d) 本剤を開始後、試験を完了又は本剤を中止するまでの期間

CL201 試験及び CL202 試験における、患者年齢別での「MCE の年換算イベント発現率」及び「MCE の年換算イベント発現日数」は表 29 のとおりであった。一部の集団では例数が少なく評価に限界があるものの、低年齢層では他の年齢層に比較し本剤投与前の MCE の発現率は高い又は発現日数は多い傾向が認められ、いずれの部分集団においても本剤投与前と比較して本剤投与後には全体集団と同様の傾向が認められた。

表 29 患者年齢別の MCE の年換算イベント発現率及び年換算日数 (CL201 試験及び CL202 試験、主たる有効性解析対象集団)

		CL201 試験 (29 例)		CL202 試験			
		本剤投与前 78 週間 ^{a)}	本剤投与開始後 78 週間	CL201 移行コホート (24 例)		本剤未投与コホート (33 例)	
				本剤投与前 18 カ月 ^{a), b)}	本剤投与開始後 36 カ月 ^{c)}	本剤投与前 78 週間 ^{a)}	本剤投与開始後 18 カ月
MCE の年換算イベント発現率 (回/年)							
6 歳未満 / 以下 ^{d)}	中央値 [範囲]	2.00 [0.00, 4.67] (15 例)	0.65 [0.00, 3.96] (15 例)	2.00 [0.0, 4.7] (14 例)	0.50 [0.0, 4.0] (14 例)	1.33 [0.0, 6.7] (16 例)	0.33 [0.0, 121.8] (16 例)
	平均値±標準偏差	2.24±1.26 (15 例)	1.05±1.41 (15 例)	2.12±1.21 (14 例)	1.05±1.28 (14 例)	2.06±2.26 (16 例)	9.69±30.47 (16 例)
6 歳以上 / 超 18 歳未満 ^{d)}	中央値 [範囲]	0.67 [0.00, 4.00] (8 例)	0.33 [0.00, 2.58] (8 例)	0.67 [0.0, 4.0] (5 例)	1.00 [0.0, 2.3] (5 例)	2.00 [0.0, 12.0] (12 例)	0.33 [0.0, 2.7] (12 例)
	平均値±標準偏差	1.08±1.28 (8 例)	0.72±0.93 (8 例)	1.33±1.56 (5 例)	1.05±0.94 (5 例)	2.78±3.14 (12 例)	0.89±1.08 (12 例)
18 歳以上	中央値 [範囲]	0.00 [0.00, 6.00] (6 例)	0.67 [0.00, 1.39] (6 例)	0.00 [0.0, 6.0] (5 例)	0.33 [0.0, 1.7] (5 例)	2.67 [0.0, 8.0] (5 例)	0.67 [0.0, 15.1] (5 例)
	平均値±標準偏差	1.11±2.41 (6 例)	0.67±0.60 (6 例)	1.20±2.68 (5 例)	0.60±0.64 (5 例)	3.20±2.96 (5 例)	4.11±6.47 (5 例)
MCE の年換算日数 (日/年)							
6 歳未満 / 以下 ^{d)}	中央値 [範囲]	8.00 [0.00, 24.00] (15 例)	0.66 [0.00, 14.74] (15 例)	7.00 [0.0, 24.0] (14 例)	1.83 [0.0, 14.3] (14 例)	10.66 [0.0, 105.9] (16 例)	0.33 [0.0, 365.3] (16 例)
	平均値±標準偏差	9.17±6.51 (15 例)	3.47±4.79 (15 例)	8.96±6.70 (14 例)	3.90±4.78 (14 例)	17.37±25.97 (16 例)	27.73±90.80 (16 例)
6 歳以上 / 超 18 歳未満 ^{d)}	中央値 [範囲]	2.00 [0.00, 8.67] (8 例)	0.62 [0.00, 8.67] (8 例)	4.00 [0.0, 8.7] (5 例)	1.67 [0.0, 54.8] (5 例)	8.00 [0.0, 27.3] (12 例)	0.33 [0.0, 11.3] (12 例)
	平均値±標準偏差	2.83±3.02 (8 例)	2.71±3.59 (8 例)	3.73±3.55 (5 例)	14.96±23.40 (5 例)	9.44±8.01 (12 例)	3.11±4.45 (12 例)
18 歳以上	中央値 [範囲]	0.00 [0.00, 7.33] (6 例)	1.65 [0.00, 4.85] (6 例)	0.00 [0.0, 7.3] (5 例)	2.00 [0.0, 4.0] (5 例)	11.33 [0.0, 94.0] (5 例)	2.67 [0.0, 141.9] (5 例)
	平均値±標準偏差	2.11±3.33 (6 例)	2.04±2.04 (6 例)	1.47±3.28 (5 例)	1.87±1.50 (5 例)	24.66±39.20 (5 例)	32.85±61.53 (5 例)

a) 入手可能な診療録から後ろ向きに情報収集した。

b) CL201 試験の本剤投与前

c) CL201 試験の本剤投与開始からの期間

d) CL201 試験は 6 歳未満及び 6 歳以上 18 歳未満、CL202 試験は 6 歳以下及び 6 歳超 18 歳未満で集計した。

CL201 試験及び CL202 試験における、主な病型 (LCHAD 欠損症、VLCAD 欠損症、CPT II 欠損症、TFP 欠損症) 別での「MCE の年換算イベント発現率」及び「MCE の年換算イベント発現日数」は表 30 主な病型別の MCE の年換算イベント発現率及び年換算日数 (CL201 試験及び CL202 試験、主たる有効性解析対象集団) のとおりであった。病型別の各症例数は少なく、結果の解釈には限界があるものの、TFP 欠損症を除き、本剤投与前と比較して本剤投与後に減少する傾向が認められた。TFP 欠損症については本剤投与前と比較して本剤投与後に減少する明確な傾向は認められなかったものの、組み入れられた患者数は限られており、また、TFP 欠損症患者 4 例に本剤を投与した際にすべての症例で年間入院率の減少が認められたとの報告があること (Ital J Pediatr 2024; 50: 204) や、本剤の作用機序も考慮すると、TFP 欠損症患者に対しても本剤の有効性は期待できるものと考えられる。

表 30 主な病型別の MCE の年換算イベント発現率及び年換算日数 (CL201 試験及び CL202 試験、主たる有効性解析対象集団)

		CL201 試験 (29 例)		CL202 試験			
				CL201 移行コホート (24 例)		本剤未投与コホート (33 例)	
				本剤投与前 18 カ月 ^{a),b)}	本剤投与開始後 36 カ月 ^{c)}	本剤投与前 18 カ月 ^{a)}	本剤投与開始後 18 カ月
		本剤投与前 78 週間 ^{a)}	本剤投与開始後 78 週間				
MCE の年換算イベント発現率 (回/年)							
LCHAD 欠損症	中央値 [範囲]	1.87 [0.00, 4.67] (10 例)	0.33 [0.00, 3.85] (10 例)	2.00 [0.0, 4.7] (9 例)	0.33 [0.0, 4.0] (9 例)	3.33 [0.0, 8.0] (9 例)	2.00 [0.0, 121.8] (9 例)
	平均値±標準偏差	1.93±1.53 (10 例)	0.85±1.26 (10 例)	2.00±1.60 (9 例)	1.00±1.47 (9 例)	3.33±2.75 (9 例)	16.29±39.84 (9 例)
VLCAD 欠損症	中央値 [範囲]	1.67 [0.00, 6.00] (12 例)	0.66 [0.00, 3.96] (12 例)	2.00 [0.0, 6.0] (9 例)	0.67 [0.0, 2.3] (9 例)	2.00 [0.7, 12.0] (9 例)	1.33 [0.0, 2.7] (9 例)
	平均値±標準偏差	1.93±1.99 (12 例)	1.04±1.20 (12 例)	2.06±2.06 (9 例)	0.96±0.77 (9 例)	3.26±3.75 (9 例)	1.26±0.91 (9 例)
CPT II 欠損症	中央値 [範囲]	0.91 [0.00, 2.00] (4 例)	0.00 [0.00, 2.56] (4 例)	1.14 [0.0, 2.0] (3 例)	0.00 [0.0, 1.3] (3 例)	2.00 [0.0, 3.7] (9 例)	0.00 [0.0, 24.4] (9 例)
	平均値±標準偏差	0.95±0.84 (4 例)	0.64±1.28 (4 例)	1.05±1.00 (3 例)	0.44±0.77 (3 例)	1.89±1.53 (9 例)	2.78±8.09 (9 例)
TFP 欠損症	中央値 [範囲]	0.67 [0.67, 1.33] (3 例)	0.67 [0.00, 1.24] (3 例)	0.67 [0.7, 1.3] (3 例)	1.58 [0.0, 2.3] (3 例)	0.00 [0.0, 2.0] (3 例)	0.00 [0.0, 2.7] (3 例)
	平均値±標準偏差	0.89±0.38 (3 例)	0.64±0.62 (3 例)	0.89±0.38 (3 例)	1.30±1.19 (3 例)	0.67±1.15 (3 例)	0.89±1.54 (3 例)
MCE の年換算日数 (日/年)							
LCHAD 欠損症	中央値 [範囲]	6.16 [0.00, 24.00] (10 例)	1.34 [0.00, 14.74] (10 例)	8.00 [0.0, 24.0] (9 例)	1.67 [0.0, 14.3] (9 例)	18.66 [0.0, 94.0] (9 例)	5.76 [0.0, 365.3] (9 例)
	平均値±標準偏差	7.15±7.52 (10 例)	3.21±4.69 (10 例)	7.72±7.75 (9 例)	3.59±4.83 (9 例)	22.88±28.03 (9 例)	59.92±123.24 (9 例)
VLCAD 欠損症	中央値 [範囲]	4.67 [0.00, 20.35] (12 例)	1.28 [0.00, 8.59] (12 例)	5.33 [0.0, 20.3] (9 例)	2.33 [0.0, 12.0] (9 例)	7.33 [3.3, 30.0] (9 例)	4.00 [0.0, 10.0] (9 例)
	平均値±標準偏差	5.47±6.12 (12 例)	2.42±2.95 (12 例)	5.74±6.37 (9 例)	3.15±3.74 (9 例)	14.29±11.24 (9 例)	4.74±4.03 (9 例)
CPT II 欠損症	中央値 [範囲]	5.53 [0.00, 12.66] (4 例)	0.00 [0.00, 11.53] (4 例)	5.71 [0.0, 12.7] (3 例)	0.00 [0.0, 6.0] (3 例)	6.67 [0.0, 105.9] (9 例)	0.00 [0.0, 48.7] (9 例)
	平均値±標準偏差	5.93±5.19 (4 例)	2.88±5.77 (4 例)	6.12±6.34 (3 例)	2.00±3.46 (3 例)	17.25±33.79 (9 例)	5.49±16.21 (9 例)
TFP 欠損症	中央値 [範囲]	4.00 [2.67, 5.33] (3 例)	4.67 [0.00, 8.67] (3 例)	4.00 [2.7, 5.3] (3 例)	17.33 [0.0, 54.8] (3 例)	0.00 [0.0, 8.7] (3 例)	0.00 [0.0, 11.3] (3 例)
	平均値±標準偏差	4.00±1.33 (3 例)	4.44±4.34 (3 例)	4.00±1.33 (3 例)	24.05±28.02 (3 例)	2.89±5.00 (3 例)	3.78±6.54 (3 例)

a) 入手可能な診療録から後ろ向きに情報収集した。

b) CL201 試験の本剤投与前

c) CL201 試験の本剤投与開始からの期間

また、その他の病型については、CACT 欠損症及び CPT I 欠損症が、CL202 試験全体でそれぞれ 4 例及び 1 例 (本剤未投与コホート : CACT 欠損症 2 例、CPT I 欠損症 1 例、IST/その他コホート : CACT 欠損症 2 例) 組み入れられ、CACT 欠損症及び CPT I 欠損症各 1 例は本剤投与開始後に MCE 年換算イベント発現率は減少する傾向が認められ、CACT 欠損症 3 例は本剤投与開始後に MCE が認められなかった。

なお、海外において、偶数鎖 MCT 油であるトリオクタノインを対照に、食品グレードの本薬を用いた無作為化二重盲検並行群間比較試験 (医師主導試験) が実施されている (J Inherit Metab Dis 2017; 40: 831-43)。主な選択基準は、CPT II 欠損症、VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症又は TFP 欠損症と診断された 7 歳以上の LC-FAOD 患者とされ、試験参加者には、本薬又はトリオクタノインを DCI の 20% 量で 4 カ月間経口投与された。32 例 (本薬群 16 例、トリオクタノイン群 16 例) が組み入れられ、有効性に係る主な結果は以下のとおりであった。

- 心機能について、左室駆出率 (ベースライン時に対する投与 4 カ月時の比の最小二乗平均値) は、トリオクタノイン群と比較して、本薬群では 7.4% 高かった。また、左室壁重量 (最小二乗平均値)

は、トリオクタノイン群ではベースラインと比較して 15%増加した一方で、本薬群ではベースラインと比較して 8%減少した。投与 4 カ月時の運動負荷後の最大心拍数 (平均値) は、トリオクタノイン群と比較して、本薬群で 6.98 bpm 低かった。

- 筋骨格系症状 (筋肉痛、CK 上昇等) の発現状況、運動負荷後のクレアチニン酸の回復速度及び総エネルギー消費量について、両群間で差は認められなかった。

以上の検討から、LC-FAOD 患者に対する本剤の一定の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。CL201 試験及び CL202 試験のいずれについても単群試験として実施され、有効性に関して事前に仮説を設定し、検証するために計画された試験ではないこと等から、当該試験成績を基に LC-FAOD 患者に対する本剤の有効性を厳密に評価することには限界がある。しかしながら、下記の点等を考慮すると、LC-FAOD 患者に対する本剤の一定の有効性は期待できるものと判断した。

- CL201 試験及び CL202 試験の有効性に係る評価結果から、本剤投与前と比較して本剤投与開始後で、「MCE の年換算イベント発現率」及び「MCE の年換算イベント発現日数」は少ない傾向が認められ、MCE による入院についても同様の傾向が認められたこと。また、CL202 試験の CL201 移行コホート及び本剤未投与コホートのいずれにおいても同様の結果が認められたこと。
- MCE を構成する各事象 (横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症) の発現状況から、いずれの事象においても本剤投与前と比較して本剤投与後に減少傾向が認められたこと。
- 患者背景別の結果から、いずれの患者年齢においても全体集団と同様の結果が認められたこと。また、病型別の結果から、TFP 欠損症患者では本剤投与後に明確な MCE の減少は認められなかったものの、公表文献の情報や本剤の作用機序を考慮すると、いずれの病型においても本剤の有効性は期待できること。

7.R.4 安全性について

機構は、提出された資料並びに 7.R.4.1 及び 7.R.4.2 の検討より、認められた本剤の有効性 (7.R.3 参照) を踏まえると、適切な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.4.1 有害事象の発現状況の概要について

申請者は、CL201 試験及び CL202 試験等における有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

CL201 試験及び CL202 試験における有害事象の発現状況の概要は表 31 のとおりであった。認められた主な事象は、横紋筋融解症等の原疾患に起因する事象や感染症を除くと、下痢や腹痛等の胃腸障害に関連する事象であった。死亡例は、CL202 試験の CL201 移行コホートで 2 例 (心肺停止/肺水腫²⁶⁾、心不全/横紋筋融解症/アシドーシス/腎不全/呼吸不全²⁷⁾、本剤未投与コホートで 1 例 (心肺停止²⁸⁾)、IST/その他コホート 2 例 (心筋症²⁹⁾、心不全³⁰⁾) に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定され、原疾患に起因する事象であると判断された。また、重篤な有害事象の発現が一定の割合で認められたものの、大半の事象は、横紋筋融解症等の原疾患に起因する事象又は急性感染性疾患であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な副作用は CL201 試験で 1 例 (胃腸炎)、CL202 試験で 5 例 (イレ

ウス、横紋筋融解症、慢性胃炎/胃食道逆流性疾患/横紋筋融解症、急性膵炎、憩室炎)に認められたが、いずれも補液の投与や本剤の休薬等により回復した。

表 31 有害事象の発現状況 (CL201 試験及び CL202 試験、安全性解析対象集団)

事象	CL201 試験	CL202 試験			
	本剤投与例 (29 例)	全体 (94 例)	CL201 移行コホート (24 例)	本剤未投与コホート (33 例)	IST/その他コホート (37 例)
すべての有害事象	100 (29)	96.8 (91)	100 (24)	97.0 (32)	94.6 (35)
すべての副作用	65.5 (19)	68.1 (64)	58.3 (14)	84.8 (28)	59.5 (22)
死亡に至った有害事象	0 (0)	5.3 (5)	8.3 (2)	3.0 (1)	5.4 (2)
重篤な有害事象	65.5 (19)	74.5 (70)	83.3 (20)	66.7 (22)	75.7 (28)
重篤な副作用	3.4 (1)	5.3 (5)	4.2 (1)	9.1 (3)	2.7 (1)
投与中止に至った有害事象	10.3 (3)	3.2 (3)	4.2 (1)	3.0 (1)	2.7 (1)

発現割合% (発現例数)

CL201 試験及び CL202 試験の CL201 移行コホートでの、本剤の投与期間別の有害事象の発現状況は表 32 のとおりであり、投与期間が長期化することに伴い、重篤な有害事象や胃腸障害の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 32 投与期間別の有害事象の発現状況 (CL201 試験及び CL202 試験の CL201 移行コホート、安全性解析対象集団)

事象	CL201 試験			CL202 試験 (CL201 移行コホート)			
	導入期 (-4~0 週) (29 例)	投与期 (0~24 週) (29 例)	継続期 (24~78 週) (25 例)	1 年以下 (24 例)	1 年超 2 年以下 (22 例)	2 年超 3 年以下 (22 例)	3 年超 (21 例)
すべての有害事象	79.3 (23)	96.6 (28)	100 (25)	100 (24)	95.5 (21)	100 (22)	100 (21)
重篤な有害事象	17.2 (5)	37.9 (11)	64.0 (16)	66.7 (16)	45.5 (10)	63.6 (14)	47.6 (10)
胃腸障害 ^{a)}	24.1 (7)	72.4 (21)	56.0 (14)	66.7 (16)	50.0 (11)	68.2 (15)	42.9 (9)
重篤な胃腸障害 ^{b)}	6.9 (2)	3.4 (1)	8.0 (2)	8.3 (2)	4.5 (1)	4.5 (1)	9.5 (2)

発現割合% (発現例数)

a) MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象 (MedDRA ver. 20.0)

b) MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象のうち、重篤な事象 (MedDRA ver. 20.0)

また、CL201 試験及び CL202 試験における主な患者背景別での重篤な有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、いずれの部分集団間でも発現状況が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 33 主な患者背景別の重篤な有害事象の発現状況 (CL201 試験及び CL202 試験、安全性解析対象集団)

		CL201 試験 (29 例)	CL202 試験			
		全体 (94 例)	CL201 移行コホート (24 例)	本剤未投与コホート (33 例)	IST/その他コホート (37 例)	
性別	男性	58.8 (10/17)	75.5 (37/49)	85.7 (12/14)	73.7 (14/19)	68.8 (11/16)
	女性	75.0 (9/12)	73.3 (33/45)	80.0 (8/10)	57.1 (8/14)	81.0 (17/21)
年齢	6 歳未満	73.3 (11/15)	78.1 (25/32)	100 (9/9)	68.8 (11/16)	71.4 (5/7)
	6 歳以上 18 歳未満	50.0 (4/8)	81.6 (31/38)	88.9 (8/9)	58.3 (7/12)	94.1 (16/17)
	18 歳以上	66.7 (4/6)	58.3 (14/24)	50.0 (3/6)	80.0 (4/5)	53.8 (7/13)
LC-FAOD の病型	CPT I 欠損症	—	100 (1/1)	—	100 (1/1)	—
	CPT II 欠損症	50.0 (2/4)	36.8 (7/19)	33.3 (1/3)	33.3 (3/9)	42.9 (3/7)
	VLCAD 欠損症	66.7 (8/12)	87.5 (28/32)	88.9 (8/9)	77.8 (7/9)	92.9 (13/14)
	LCHAD 欠損症	70.0 (7/10)	75.0 (21/28)	88.9 (8/9)	66.7 (6/9)	70.0 (7/10)
	TFP 欠損症	66.7 (2/3)	100 (10/10)	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (4/4)
	CACT 欠損症	—	75.0 (3/4)	—	100 (2/2)	50.0 (1/2)

割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当なし

海外で実施された、偶数鎖 MCT 油であるトリオクタノインを対照とした医師主導試験において、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 34 のとおりであり、発現した有害事象はトリオクタノイン群と本薬群で同様であったことが報告されている (J Inherit Metab Dis 2017; 40: 831-43)。当該試験の本薬群で認められた有害事象の種類は CL201 試験及び CL202 試験と同様であった。

表 34 いずれかの群で3例以上に認められた有害事象の発現状況 (医師主導試験、J Inherit Metab Dis 2017; 40: 831-43)

事象名	本薬群 (16例)	トリオクタノイン群 (16例)
ウイルス性疾患	93.8 (15)	68.8 (11)
胃腸管不調	68.8 (11)	75.0 (12)
筋骨格痛/痙攣/クレアチンホスホキナーゼ増加	62.5 (10)	68.8 (11)
嘔吐	37.5 (6)	0 (0)
下痢/ゆるい便/脂肪便	31.3 (5)	37.5 (6)
横紋筋融解症	31.3 (5)	25.0 (4)
頭痛	31.3 (5)	18.8 (3)
横紋筋融解症に関連しない限局性疼痛	25.0 (4)	12.5 (2)
疲労/嗜眠	18.8 (3)	12.5 (2)
皮膚炎	0 (0)	25.0 (4)

発現割合% (例数)、事象名は報告事象名

なお、日本人患者における安全性について、米 Ultragenyx 社のコンパッションネートユースプログラムに日本人の VLCAD 患者 1 例が登録されており、本剤が投与された。██████ (█ 歳 █ カ月) では、DCI の約 33% に相当する用量の本剤が投与されたが、投与 2 カ月後に腹痛により服薬不遵守となり本剤の用量を DCI の約 10% に減量した。当該患者では、重篤な有害事象としてインフルエンザウイルス感染及び横紋筋融解症が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。なお、当該患者は 2025 年 4 月時点で本剤の投与を継続している。

以上のとおり、本剤の臨床試験等において、特段の安全性上の懸念は認められず、忍容性は良好であったものとする。

機構は、以下のように考える。CL201 試験及び CL202 試験において、死亡に至った有害事象が認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象も一定の割合で認められたものの、その多くは原疾患に起因する事象である横紋筋融解症又は急性感染性疾患によるものであった。重篤な副作用は CL201 試験で 1 例、CL202 試験で 5 例に認められているが、転帰はいずれも回復であった。さらに、本剤の長期投与時に際しても投与期間が長期化することに伴って重篤な有害事象等の発現割合が増加する傾向は認められず、患者背景別の結果からも特定の患者集団での安全性に懸念を示唆するような情報はなかった。また、海外医師主導試験やコンパッションネートユースプログラムでの日本人患者への投与事例において、新たな安全性上の懸念は認められていないことを確認した。

以上の検討に加え、本剤投与時に注目すべき有害事象である「7.R.4.2 胃腸障害」の項で検討した結果も踏まえると、適切な注意喚起がなされるのであれば本剤の安全性は管理可能であり、得られる有効性を踏まえれば本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断した。

7.R.4.2 胃腸障害

申請者は、CL201 試験及び CL202 試験において発現が多く認められた事象である胃腸障害について、以下のように説明している。

CL201 試験及び CL202 試験における胃腸障害³²⁾の発現状況、並びにいずれかの試験において 10% 以上に認められた有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。また、CL201 試験及び CL202 試験の本剤投与例 (99 例) において、543 件の胃腸障害³²⁾が認められ、本剤投与から胃腸障害の初回発現までの期間及び胃腸障害の持続期間の中央値 [範囲] は、それぞれ 3.71 [0.1, 270.9] 週間及び 5.00 [1.0, 1930.0] 日であった。

32) MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象

表 35 CL201 試験及び CL202 試験における胃腸障害の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	CL201 試験	CL202 試験			
	本剤投与例 (29 例)	本剤投与例 (94 例)	CL201 移行コホート (24 例)	本剤未投与コホート (33 例)	IST/その他コホート (37 例)
胃腸障害 ^{a)}	89.7 (26)	89.4 (84)	91.7 (22)	93.9 (31)	83.8 (31)
下痢	55.2 (16)	46.8 (44)	54.2 (13)	48.5 (16)	40.5 (15)
嘔吐	48.3 (14)	42.6 (40)	58.3 (14)	48.5 (16)	27.0 (10)
腹痛	27.6 (8)	14.9 (14)	8.3 (2)	24.2 (8)	10.8 (4)
上腹部痛	13.8 (4)	24.5 (23)	33.3 (8)	24.2 (8)	18.9 (7)
胃食道逆流性疾患	10.3 (3)	8.5 (8)	4.2 (1)	9.1 (3)	10.8 (4)
消化器痛	10.3 (3)	4.3 (4)	8.3 (2)	6.1 (2)	0 (0)
悪心	6.9 (2)	19.1 (18)	29.2 (7)	18.2 (6)	13.5 (5)
便秘	6.9 (2)	13.8 (13)	12.5 (3)	15.2 (5)	13.5 (5)
胃腸障害	3.4 (1)	21.3 (20)	16.7 (4)	15.2 (5)	29.7 (11)
腹部不快感	0 (0)	18.1 (17)	12.5 (3)	18.2 (6)	21.6 (8)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.20.0

a) 個別の事象はいずれかの試験において 10%以上に認められた事象を記載した。

重篤な胃腸障害は、CL201 試験で 10.3% (3/29 例：胃腸障害、胃腸出血、嘔吐、各 1 例)、CL202 試験の CL201 移行コホートで 20.8% (5/24 例：胃腸障害 2 例、出血性胃潰瘍/イレウス/腸の軸捻転、嘔吐、胃腸障害/嘔吐、各 1 例)、本剤未投与コホートで 24.2% (8/33 例：嘔吐 3 例、胃腸障害、胃腸障害/嘔吐、下痢、慢性胃炎/胃食道逆流性疾患、下痢/急性膵炎/嘔吐、各 1 例)、IST/その他コホートで 29.7% (11/37 例：胃腸障害 3 例、胃腸障害/嘔吐 2 例、胃炎、下痢/胃腸障害/嘔吐、脂肪便、下痢、嘔吐、直腸ポリープ、各 1 例) に認められ、CL202 試験の 3 例 (CL201 移行コホートの 1 例 (イレウス)、本剤未投与コホートの 2 例 (慢性胃炎/胃食道逆流性疾患、急性膵炎、各 1 例)) は本剤の副作用と判断された。

投与中止に至った胃腸障害は、CL201 試験で 10.3% (3/29 例：胃食道逆流性疾患、嘔吐、下痢、各 1 例)、CL202 試験の本剤未投与コホートで 3.0% (1/33 例：便意切迫) であり、CL202 試験の CL201 移行コホート及び IST/その他コホートでは認められなかった。CL201 試験の 2 例 (嘔吐、下痢) は本剤の副作用と判断された。

CL201 試験及び CL202 試験では、生体内での本剤の吸収を緩徐にすることで胃腸障害のリスクを軽減するために、本剤を食物又は飲料 (乳幼児ミルク含む) に混合し、1 日 4 回 (朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前) に分けて投与する計画とされていた。また、胃腸障害等により本剤の忍容性が認められない場合には、経管投与の投与時間を長くすること (20~30 分以上) や 1 日当たりの投与回数をより多くすることで 1 回あたりの投与量を減らすことが推奨され、上記の対応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た。その結果、CL201 試験及び CL202 試験の本剤投与例において、27.3% (27/99 例) で胃腸障害により本剤が減量されたが、当該 27 例中 25 例では減量後に減量の原因となった事象は回復しており、未回復の 2 例についても本剤の投与継続は可能であった。以上より、本剤の混合及び分割投与並びに胃腸障害発現時に減量を考慮することを添付文書で注意喚起を行うことで、本剤による胃腸障害は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。CL201 試験及び CL202 試験において、一定の割合で胃腸障害の発現が認められており、本剤の副作用と判断された重篤な胃腸障害も認められていることから、本剤投与時には胃腸障害の発現に注意する必要がある。投与中止に至った事象の発現割合は限られていることを考慮すると、臨床試験で規定されていた投与方法や減量を行うことで、胃腸障害のリスクは管理可能と考えるが、添付文書においては、臨床試験における胃腸障害の発現状況を情報提供した上で、胃腸障害を避

けるために本剤を食物又は飲料に混合して1日4回に分割して投与する旨及び胃腸障害発現時にはより少量の頻回投与や減量を考慮する旨を注意喚起する必要がある。

7.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。CL201 試験及び CL202 試験の結果等から、本剤の LC-FAOD 患者に対する一定の有効性は示され (7.R.3 参照)、認められた有効性を考慮すると、本剤の LC-FAOD 患者に対する安全性は許容可能である (7.R.4 参照)。LC-FAOD には、原因となる遺伝子により複数の病型が含まれ、CL201 試験及び CL202 試験に組み入れられた一部の病型の参加者数は限られていたものの、「7.R.3 有効性について」に記載したとおり、LC-FAOD のいずれの病型に対しても本剤の効果は期待できると考えられ、「7.R.4 安全性について」に記載したとおり、特定の病型において安全性の懸念が増大する情報は得られていない。したがって、申請効能・効果のとおり、「長鎖脂肪酸代謝異常症」を効能・効果と設定することは妥当である。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。CL201 試験及び CL202 試験において、本剤の用法・用量は、試験計画時点における本剤のコンパッションネートユースプログラム、臨床試験等から得られた情報 (J Inherit Metab Dis 2006; 29: 332-40 等) に基づき、DCI の 25~35% を目標として、1日4回 (朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前) に分けて、食物又は飲料 (乳幼児ミルク含む) に混合し、経口又は経管投与することと設定した。本剤は、目標投与量に達するまで、忍容性を確認しながら 2~3 日毎に DCI の 5% ずつ、最大 35% まで漸増して投与することが推奨された。なお、試験開始前に MCT 油を投与されている場合、DCI の 10% 又は忍容性が認められている MCT 油の直近の投与量で本剤の投与を開始することとした。

CL201 試験及び CL202 試験の結果、本剤の一定の有効性が示され (7.R.3 参照)、忍容性に大きな問題は認められなかったこと (7.R.4 参照) から、申請用法・用量は、患者毎に DCI を決定し代謝必要量を評価した上で、本剤の1日総投与量を算出し、経口又は経管投与することと設定した。また、DCI に対する本剤の推奨目標割合を DCI の 25~35% とすること、忍容性がない場合は本剤をより少量で頻回投与すること、半固形食又は液体と混合すること、胃腸障害発現時には減量を考慮すること等は、添付文書の用法・用量に関連する注意に記載し、注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。CL201 試験及び CL202 試験において本剤の臨床的有用性が認められたことから、本剤の用法・用量は、CL201 試験及び CL202 試験での設定のとおり、1日4回に分けて経口又は経管投与とする旨、また、本剤の1日総投与量の算出にあたっては患者の個々の状態に応じて DCI を決定し、DCI に対する本剤の割合は、10% から投与を開始し、25~35% を目標に漸増し、患者の状態に応じて適宜増減する旨を設定した上で、以下の点を用法・用量に関連する注意に設定することが適切である。

- MCT 油を投与されている患者では、直近の MCT 油の投与量を開始用量とすること。
- 消化器系の副作用を避けるため、食事又は間食時に半固形食又は液体と混合して投与すること。
- 忍容性が認められない場合は1日当たりの投与回数を4回超とし、それでも忍容性が認められない場合は減量すること。

本剤の具体的な用法・用量及び用法・用量に関連する注意の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。小児の LC-FAOD 患者に対して本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的に、表 36 に示す国際共同第 III 相試験 (CL302 試験) が欧州等で 2023 年 2 月より実施している。同試験には、20 年 月より日本からも参加しており、20 年 月現在、日本人患者は 5 例組み入れられている。同試験は本承認申請と並行して継続しており、製造販売後に結果を報告する。

表 36 国際共同第 III 相試験 (CL302 試験) の概要

目的	小児の LC-FAOD 患者を対象に、MCE の頻度に対する本剤の効果を偶数鎖 MCT 油と比較検討する
試験デザイン	無作為化二重盲検並行群間比較試験
主要評価項目	MCE の年換算イベント発現率
主な有効性・安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • MCE の年換算イベント発現日数 • 低血糖の年換算イベント発現率 • CGI-C スケールスコア • 横紋筋融解症の年換算イベント発現率及び発現日数 • 心筋症の年換算イベント発現率及び発現日数 • 低血糖の年間持続期間 • 生存時間 • 年間入院日数 • 有害事象の発現状況 (有害事象や重篤な有害事象、注目すべき有害事象の発現頻度、重症度、治療薬との因果関係等) • ヘプタン酸及び BHP の血漿中濃度
対象患者	0 歳 (新生児を含む) 以上 18 歳未満の、CPT I 欠損症、CPT II 欠損症、CACT 欠損症、VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症又は TFP 欠損症患者
試験期間	二重盲検期間：合計 3.5～4 年 (約 228 件の MCE が観察されるまで、又は独立データモニタリング委員会が安全性の理由から早期中止を推奨するまで)
目標参加者数	60 例以上 (2 歳以上 6 歳未満：10 例以上、2 歳未満：5 例以上、1 歳未満 3 例以上、3 カ月齢未満 2 例、日本人参加者：4 例以上)
用法・用量	DCI の 30～35% を目標として、本剤又は偶数鎖 MCT 油を 1 日 4 回 (朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前) 分けて、食物又は飲料に混合し、経口又は経管投与

なお、2020 年の米国での承認以降、2024 年 6 月 30 日時点で、本剤は海外で 589 例に投与されており、これまでに得られている非臨床試験及び臨床試験の成績、並びに海外製造販売後の情報から、現時点で本剤に係るリサーチ・クエストは確認されておらず、上記の製造販売後臨床試験の他に、追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり、日本人の LC-FAOD 患者を対象とした臨床試験の成績は提出されておらず、また、CL201 試験及び CL202 試験は非盲検単群試験として実施されていることも考慮すると、申請者が実施している CL302 試験は重要な位置付けであり、当該試験の結果が得られた際には、医療現場に早急に情報提供し、必要に応じて適切な注意喚起を講じることが必要である。したがって、『「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」の一部改正について』(令和 6 年 10 月 23 日付け医薬品審発 1023 第 2 号) に基づき、以下を医薬品医療機器等法第 14 条第 12 項の規定に基づく条件 (提出免除条件) とすることが適切である。

- 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。

なお、本剤に係るこれまでの非臨床及び臨床試験の成績等を踏まえると、使用成績調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないとする申請者の判断は妥当と考えるが、以上の機構の判断の適切性は専門協議も踏まえて最終的に判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の長鎖脂肪酸代謝異常症に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は長鎖脂肪酸代謝異常症における新たな治療薬として位置付けられるものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 19 日

申請品目

[販 売 名] ドジョルビ内用液 100%
[一 般 名] トリヘプタノイン
[申 請 者] Ultragenyx Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 8 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の臨床的位置付け、有効性、安全性及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告 (1) の「7.R.6 用法・用量について」の項における機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、以下の意見が出された。

- 経管投与時において忍容性が得られない場合には、臨床試験の規定に準じ、1 回あたりの投与時間を長くする旨を注意喚起することが有用である。
- MCT 油を使用中の患者が本剤による治療を開始する際の本剤の用量規定を適切に医療現場に情報提供すべきである。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討及び専門協議での意見を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・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。

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

[用法・用量に関連する注意]

- 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8.3 kcal/mLは本剤の単位あたりの熱量である。
- 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。
- 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。
- 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は、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。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表37に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表38に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表37 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・ 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
・ LC-FAODの小児患者における主要臨床イベント(MCE)に対する、偶数鎖中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)と比較したトリヘプタノインの効果		

表38 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	・ 製造販売後臨床試験(国際共同第III相試験: UX007-CL302試験)	・ 市販直後調査による情報提供

また、機構は、本品目は条件付き承認制度の適用対象であり、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した以下の内容を条件付き承認制度適用に伴う承認条件とすることが適切と判断した。

- 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。

なお、承認条件として実施する CL302 試験（表 36）の成績について、申請者は、主たる解析結果を含む総括報告書及び日本人参加者に本剤 1 年間投与した成績を含む報告書³³⁾を 2028 年 6 月までに提出する旨説明しており、機構は、当該試験成績の提出時期は適切と判断した。

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
33	表 26	CL202 試験	CL202 試験 ^{a)} a) 本剤の有効性は、本剤投与前の病歴を入手可能なコホートである、CL201 移行コホート及び本剤未投与コホートの成績に基づき評価された。
39	表 34	筋骨格痛/痙攣/クレアチンホスホキナーゼ増加 本薬群：68.8 (11) トリオクタノイン群：62.5 (10)	筋骨格痛/痙攣/クレアチンホスホキナーゼ増加 本薬群：62.5 (10) トリオクタノイン群：68.8 (11)
42	25	本疾患の患者を対象に国内で実施中の臨床試験を適切に実施し、	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、

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。本品目は条件付き承認制度の適用対象であり、承認条件として実施する臨床試験の試験成績について 2028 年 6 月までに提出することが適切と判断する。

[効能・効果]

長鎖脂肪酸代謝異常症

33) CL302 試験は、約 228 件の MCE が観察された時点でデータカットオフし、主要評価項目の解析が実施される計画であるが、日本人参加者については、データカットオフ後も本剤が 1 年間投与されるまで継続される予定である。データカットオフ時点での主たる解析結果を含む総括報告書は、2026 年 11 月頃までに作成される予定である。

[用法・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。

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
α KGDH	α -Ketoglutarate-CoA dehydrogenase	α -ケトグルタル酸 CoA 脱水素酵素
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	投与開始から定量可能な最終測定時点までの AUC
AUC _{0-240 min}	—	投与開始から 240 分後までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BHB	β -Hydroxybutyrate	β -ヒドロキシ酪酸
BHP	β -Hydroxypentanoate	β -ヒドロキシペンタン酸
Caco-2 細胞	—	ヒト結腸がん由来細胞
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
CGI-C	Clinical global impression of change	臨床全般改善度
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	Maximum observed concentration	最高血中濃度
C _{max, u}	—	非結合形の C _{max}
CoA	Coenzyme A	コエンザイム A
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CPT I	Carnitine palmitoyltransferase I	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I
CPT II	Carnitine palmitoyltransferase II	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CS	Citrate synthase	クエン酸シンターゼ
CYP	Cytochrome	シトクロム
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
C6	6-carbon	炭素数 6
C7	7-carbon	炭素数 7
C8	8-carbon	炭素数 8
C10	10-carbon	炭素数 10
C14	14-carbon	炭素数 14
DCI	Daily caloric intake	1 日あたりのカロリー摂取量
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ -アミノ酪酸
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-MS/MS	Gas chromatographic mass spectrometry	ガスクロマトグラフ質量分析装置
GLUT1	Glucose transporter 1	グルコーストランスポーター1
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293

略語	英語	日本語
ICH M12 ガイドライン	—	「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」(令和6年11月27日付け医薬薬審発1127第2号)
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
IC ₅₀	50% Inhibition concentration	50%阻害濃度
id	Intraduodenal	十二指腸内
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IST	Investigator-sponsored trial	医師主導試験
iv	Intravenous	静脈内
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
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion	—
MCE	Major clinical event	主要臨床イベント
MCT	Medium chain triglyceride	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
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PCCA	Propionyl-CoA carboxylase	プロピオニル CoA カルボキシラーゼ
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
SCoAS	Succinyl-CoA synthetase	スクシニル CoA 合成酵素
SD	Sprague-Dawley	—
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TCA	Tricarboxylic acid	トリカルボン酸
TFP	Trifunctional protein	三頭酵素
t _{max}	Time to maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
CL101 試験	—	UX007-CL101 試験
CL201 試験	—	UX007-CL201 試験
CL202 試験	—	UX007-CL202 試験
CL302 試験	—	UX007-CL302 試験
VLCAD	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficient	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ドジョルビ内用液 100%
本薬	—	トリヘプタノイン