ドジョルビ内用液 100%
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は Ultragenyx Japan 株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Ultragenyx Japan 株式会社

トリヘプタノイン

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Ultragenyx Japan 株式会社

目次

頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」に関しては、平成 21 年 7 月 7 日薬食審査発第 0707 第 3 号「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料に関する通知の一部改正について」の別添 2 の 5（1）項の記述をもとに、主に第 2 部（5）「臨床に関する概括評価」に記載した。また、全ての該当する内容の記載場所を表 1.5-1 に、開発の経緯を図 1.5- 1 にそれぞれ示す。

トリヘプタノインは、既に米国で 2020 年 6 月 30 日に、カナダで 2021 年 2 月 15 日に、ブラジルで 2021 年 8 月 16 日に、メキシコで 2022 年 8 月 24 日に、クウェートで 2023 年 8 月 23 日に承認されている。また、本邦では、2025 年 3 月 31 日に希少疾病用医薬品に指定されている。

表 1.5-1 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部（5）に関する内容	第 2 部での記載場所	
起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2.5.1	製品開発の根拠
品質に関する試験の概略	2.3	品質に関する概括資料
非臨床試験成績の概略	2.4 2.6	非臨床に関する概括評価 非臨床試験の概要文及び概要表
臨床試験成績の概略	2.5.4 2.5.5	有効性の概括評価 安全性の概括評価
特徴及び有用性	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論

図 1.5- 1　開発の経緯図

		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
品質	原薬	[redacted]															
	製剤																
薬物動態 トランスポーターの阻害及びチトクローム P450 誘導に関する評価																	
毒性	反復投与毒性試験																
	遺伝毒性試験																
	生殖発生毒性																
臨床	相 1 試験 UX007-CL101*																
	相 2 試験 UX007-CL201*																
	相 2 試験 UX007-CL202*																
	相 2 試験 Gillingham 試験																
	相 2 試験 IST 214																
	相 3 試験 UX007-CL302																

*評価資料

トリヘプタノイン

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Ultragenyx Japan 株式会社

目次

頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における添付文書 5

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は 2025 年 3 月現在、長鎖脂肪酸代謝異常症の治療薬として 5 ヵ国で承認されている。2020 年 6 月 30 日に米国で初めて承認され、その後 2021 年 2 月 15 日にカナダ、2021 年 8 月 16 日にブラジル、2022 年 8 月 24 日にメキシコ、2023 年 8 月 23 日にクウェートで製造販売承認を取得した。現在、本剤はこれらの国で市販されている。

表 1.6-1　海外における承認状況(2025 年 3 月現在)

Country	Brand name	Approval Date	Indication	Dose and administration	Dosage Formulation
Brazil	Dojolvi	August 2021	Source of calories and fatty acids for the treatment of adult and pediatric patients with LC-FAOD	For patients receiving another medium-chain triglyceride (MCT) product, discontinue prior to the first dose of Dojolvi. The recommended target daily dosage of DOJOLVI is up to 35% of the patient's total prescribed DCI divided into at least four doses and administered at mealtimes or with snacks. Administer Dojolvi orally diluted with foods, liquids, or formula via a silicone or polyurethane feeding tube. In order to reach a target daily dosage, patients may require an increase in their total fat intake. All patients treated with Dojolvi should be under the care of a clinical specialist knowledgeable in appropriate disease-related dietary management based upon current nutritional recommendations. The neonatal population may require higher fat intake and therefore an increased amount of Dojolvi. Current nutritional recommendations should be considered when dosing the neonatal population. The total daily dosage is converted to a volume of Dojolvi to be administered in mL using the following calculation: $Total\ Daily\ Dose\ (___mL) = \frac{Patients\ DCI\ (___kcal)\ x\ Target\ ___\%\ dose\ of\ DCI}{8.3\frac{kcal}{mL}\ of\ DOJOLVI}$ For patients not currently taking a MCT product Initiate Dojolvi at a total daily dosage of approximately 10% DCI divided into at least four times per day and increase to the recommended total daily dosage of up to 35% DCI over a period of 2 to 3 weeks. For patients switching from another MCT product discontinue use of MCT products before starting Dojolvi. Initiate Dojolvi at the last tolerated daily dosage of MCT divided into at least four times per day. Increase the total daily dosage by approximately 5% DCI every 2 to 3 days until the target dosage of up to 35% DCI is achieved.	Oral liquid; 100% w/w triheptanoin; Clear, colourless to light yellow oral liquid.
Canada	Dojolvi	February 2021	Source of calories and fatty acids for the treatment of adult and pediatric patient with LC-FAOD		
Mexico	Dojolvi	August 2022	Source of calories and fatty acids for the treatment of pediatric and adult patients with molecularly confirmed LC-FAOD		
US	Dojolvi	June 2020	Source of calories and fatty acids for the treatment of pediatric and adult patients with molecularly confirmed LC-FAOD		
Kuwait	Dojolvi	August 2023			

1.6.1 外国における添付文書

企業中核データシート及び米国添付文書を以下に示す。

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)
TRIHEPTANOIN (UX007)

VERSION [redacted]

Revision Date: [redacted] 20[redacted]

[redacted]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use DOJOLVI safely and effectively. See full prescribing information for DOJOLVI.

DOJOLVI® (triheptanoin) oral liquid
Initial U.S. Approval: 2020

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Dosage and Administration (2.4) 10/2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------
DOJOLVI is a medium-chain triglyceride indicated as a source of calories and fatty acids for the treatment of adult and pediatric patients with molecularly confirmed long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Assess metabolic requirements by determining daily caloric intake (DCI) prior to calculating the dose of DOJOLVI. (2.1)
- For patients receiving another medium-chain triglyceride product, discontinue prior to the first dose of DOJOLVI. (2.3)
- The recommended target daily dosage of DOJOLVI is up to 35% of the patient's total prescribed DCI divided into at least four doses and mixed thoroughly into semi-solid food/liquid or medical food/formula at mealtimes or with snacks. (2.2)
- See the full prescribing information for instructions on how to calculate the volume per dose; initiate and titrate the dosage to achieve the target; and prepare and administer DOJOLVI. (2.2, 2.3, 2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Oral Liquid, 100% w/w of triheptanoin. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None.

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Feeding Tube Dysfunction: Regularly monitor the feeding tube to ensure proper functioning and integrity. (5.1)
- Intestinal Malabsorption in Patients with Pancreatic Insufficiency: Low or absent pancreatic enzymes may reduce absorption of DOJOLVI. Avoid administration of DOJOLVI in patients with pancreatic insufficiency. (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions are (≥10%): abdominal pain, diarrhea, vomiting, and nausea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Ultragenyx Pharmaceutical Inc. at 1-888-756-8657 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Pancreatic Lipase Inhibitors: Avoid co-administration due to potential for reduced clinical effect of DOJOLVI. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved patient labeling.

Revised: 10/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Recommendations Prior to DOJOLVI Treatment
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Initiation and Titration
2.4 Preparation and Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Feeding Tube Dysfunction
5.2 Intestinal Malabsorption in Patients with Pancreatic Insufficiency
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Pancreatic Lipase Inhibitors
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

DOJOLVI is indicated as a source of calories and fatty acids for the treatment of adult and pediatric patients with molecularly confirmed long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Recommendations Prior to DOJOLVI Treatment

All patients treated with DOJOLVI should be under the care of a clinical specialist knowledgeable in appropriate disease-related dietary management based upon current nutritional recommendations.

Assess the metabolic requirements of the patient by determining their daily caloric intake (DCI) prior to calculating the dose of DOJOLVI.

For patients receiving another medium-chain triglyceride (MCT) product, discontinue prior to the first dose of DOJOLVI.

2.2 Recommended Dosage

The recommended target daily dosage of DOJOLVI is up to 35% of the patient's total prescribed DCI divided into at least four doses and administered by mixing thoroughly into semi-solid food/liquid or medical food/formula at mealtimes or with snacks.

In order to reach a target daily dosage, patients may require an increase in their total fat intake.

The neonatal population may require higher fat intake and therefore an increased amount of DOJOLVI. Consider current nutritional recommendations when dosing the neonatal population.

Total Daily Dosage Calculation

The target daily dosage from DOJOLVI (%) is converted to a volume of DOJOLVI (mL) to be administered using the following calculation:

- Caloric value of DOJOLVI = 8.3 kcal/mL
- Round the total daily dosage to the nearest whole milliliter.
- Divide the total daily dosage into at least four approximately equal individual doses.

$$Total\ Daily\ Dosage\ (___mL) = \frac{Daily\ Caloric\ Intake\ (DCI)(___kcal)\ x\ __\%\ Target\ from\ DOJOLVI}{8.3\frac{kcal}{mL}\ of\ DOJOLVI}$$

Missed Doses

If a dose is missed, take the next dose as soon as possible with subsequent doses taken at 3 to 4-hour intervals. Skip the missed dose if it will not be possible to take all doses in a day.

2.3 Dosage Initiation and Titration

For patients not currently taking an MCT product

Initiate DOJOLVI at a total daily dosage of approximately 10% DCI divided into at least four times per day. Increase to the recommended total daily dosage by approximately 5% DCI every 2 to 3 days until the target dosage of up to 35% DCI is achieved.

For patients switching from another MCT product
Discontinue use of MCT products before starting DOJOLVI.

Initiate DOJOLVI at the last tolerated daily dosage (mL) of MCT divided into at least four times per day. Increase the total daily dosage by approximately 5% DCI every 2 to 3 days until the target dosage of up to 35% DCI is achieved.

Tolerability
- Consider more frequent smaller doses if a patient has difficulty tolerating 1/4 of the total daily dosage at one time based on gastrointestinal adverse reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- Monitor the patient's total caloric intake during dosage titration, especially in a patient with gastrointestinal adverse reactions, and adjust all components of the diet as needed.
- If a patient experiences gastrointestinal adverse reaction(s), consider dosage reduction until the gastrointestinal symptoms resolve *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- If a patient is unable to achieve the target daily dosage of up to 35% DCI during dosage titration, maintain the patient at the maximum tolerated dosage.

2.4 Preparation and Administration Instructions

Administer DOJOLVI by mixing thoroughly with semi-solid food/liquid (oral administration) or medical food/formula (feeding tube administration). Do not administer DOJOLVI alone to avoid gastrointestinal upset and feeding tube degradation *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Prepare or administer DOJOLVI using containers, oral syringes, or measuring cups made of compatible materials such as stainless steel, glass, high density polyethylene (HDPE), polypropylene, low density polyethylene, polyurethane, and silicone.

Do not prepare or administer DOJOLVI using containers, oral syringes, or measuring cups made of polystyrene or polyvinyl chloride (PVC) plastics.

Regularly monitor the containers, dosing components, or utensils that are in contact with DOJOLVI to ensure proper functioning and integrity.

Oral Preparation and Administration
- Use an oral syringe or measuring cup made of compatible materials as listed above to withdraw the prescribed volume of DOJOLVI from the bottle.
- DOJOLVI can be mixed with soft food or liquid such as:
  - plain or artificially sweetened fat free yogurt
  - fat free milk, formula, or cottage cheese
  - whole grain hot cereal
  - fat free low carbohydrate pudding, smoothies, applesauce, or baby food
- Add the prescribed amount of DOJOLVI to a clean bowl, cup, or container, made of the compatible materials as listed above, which contains an appropriate amount of semi-solid food or liquid that takes into consideration the age, size, and fluid needs of the patient to ensure administration of the full dose.
- Mix DOJOLVI thoroughly into the food or liquid.
- Any unused mixture may be stored for up to 24 hours in refrigerated conditions.
- If not used within 24 hours, discard DOJOLVI mixture in the trash. Do not pour down the sink. Do not save for later**.**

Feeding Tube Preparation and Administration

DOJOLVI is administered as an oral or enteral bolus medication. Do not add DOJOLVI to the feeding bag, as the feeding equipment may degrade over time.

DOJOLVI can be administered via oral or enteral feeding tubes manufactured of silicone or polyurethane. Do not use feeding tubes manufactured of polyvinyl chloride (PVC). Feeding device performance and functionality can degrade over time depending on usage and environmental conditions. Regularly monitor the feeding tube to ensure proper functioning and integrity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- Use an oral syringe or measuring cup made of compatible materials as listed above to withdraw the prescribed volume of DOJOLVI from the bottle.
- Add the prescribed amount of DOJOLVI to a clean bowl, cup, or container, made of compatible materials as listed above, which contains an amount of medical food or formula that takes into consideration the age, size, and fluid needs of the patient in order to ensure administration of the full dose.
- Mix DOJOLVI thoroughly into the medical food or formula prior to administering via feeding tube, y-connector, or feeding tube extension set made of silicone or polyurethane.
- Draw up the entire amount of the DOJOLVI mixture into a slip tip syringe.
- Remove the residual air from the syringe and connect the syringe directly into the feeding tube port.
- Push the syringe contents into the feeding tube port using steady pressure until empty.
- Flush the feeding tubes with between 5 mL to 30 mL of water. Flush volume should be modified based on specific patient needs and in cases of fluid restriction.
- Discard any unused DOJOLVI mixture in the trash. Do not pour down the sink. Do not save for later use.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral liquid: clear, colorless to light yellow liquid supplied in a 500 mL bottle containing 100% w/w of triheptanoin.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Feeding Tube Dysfunction

Feeding tube performance and functionality can degrade over time depending on usage and environmental conditions. In clinical trials, feeding tube dysfunction was reported in patients receiving triheptanoin. The contribution of DOJOLVI cannot be ruled out. Do not administer DOJOLVI in feeding tubes manufactured of polyvinyl chloride (PVC) *[see Dosage and Administration (2.4]*. Regularly monitor the feeding tube to ensure proper functioning and integrity.

5.2 Intestinal Malabsorption in Patients with Pancreatic Insufficiency

Pancreatic enzymes hydrolyze triheptanoin and release heptanoate as medium-chain fatty acids in the small intestine. Low or absent pancreatic enzymes may result in reduced absorption of heptanoate subsequently leading to insufficient supplementation of medium-chain fatty acids. Avoid administration of DOJOLVI in patients with pancreatic insufficiency.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety population included 79 patients with LC-FAOD exposed to DOJOLVI in two studies: one open-label 78-week study of DOJOLVI in 29 patients (Study 1) followed by an open-label extension study (Study 2). Twenty-four patients from Study 1 continued into Study 2. Patients ranged from 4 months to 63 years of age and the population was 52% male. Of the 79 patients, 87% were White, 5% were Black or African-American, 4% were Asian, and 4% other. The daily dosage of DOJOLVI ranged between 12% and 41% DCI (which corresponds to 0.7 g/kg/day to 6.0 g/kg/day for pediatric patients and 0.5 g/kg/day to 1.3 g/kg/day for adult patients) for a mean duration of 23 months.

The most common adverse reactions to DOJOLVI reported in the pooled safety population of Study 1 and Study 2 were gastrointestinal (GI)-related, and included abdominal pain (abdominal discomfort, abdominal distension, abdominal pain, abdominal pain upper, GI pain) [60%], diarrhea [44%], vomiting [44%], and nausea [14%].

Gastrointestinal (GI) Adverse Reactions

In Study 1 and Study 2, median time to onset of a first occurrence of a GI adverse reaction was 7.3 weeks. GI adverse reactions led to dose reductions in 35% and 12% of patients in Study 1 and Study 2, respectively.

In Study 3, a 4-month double-blind randomized controlled study, commonly reported adverse reactions with triheptanoin were similar to those reported in Study 1 and Study 2.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Pancreatic Lipase Inhibitors

Co-administration of triheptanoin with a pancreatic lipase inhibitor (e.g., orlistat) may reduce exposure to the triheptanoin metabolite, heptanoate, and reduce the clinical effect of triheptanoin *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid co-administration of DOJOLVI with pancreatic lipase inhibitors.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on triheptanoin use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies conducted in pregnant rats and rabbits administered triheptanoin during the period of organogenesis, the primary toxicological effect (reduced body weight gain) was considered to be specific to decreased food consumption related to taste aversion in animals, and therefore is not relevant to clinical use in the intended populations.

There is a pregnancy safety study for DOJOLVI. If a patient becomes pregnant while receiving DOJOLVI, healthcare providers should report DOJOLVI exposure by calling Ultragenyx Pharmaceutical Inc. at 1-888-756-8657.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Embryofetal developmental studies have been conducted with triheptanoin in rats and rabbits following oral administration of 10% (3.2 g/kg), 30% (9.7 g/kg) and 50% (16 g/kg) DCI in rats and 10% (1.2 g/kg), 20% (2.3 g/kg) and 30% (3.5 g/kg) DCI in rabbits during the period of organogenesis. Reduced body weight gain, associated with decreased food consumption, was observed in pregnant rats and rabbits following administration of triheptanoin food mixture and was attributed to taste aversion. The NOAEL for this maternal toxicity (lack of body weight gain) was 10% DCI for both rats and rabbits. Administration of dietary triheptanoin to pregnant rats at doses approximately 2 times above, and pregnant rabbits approximately equal to the targeted clinical dose of 35% DCI resulted in increased incidence of skeletal malformations and decreased litter weights in both species and reduced number of viable litters in rabbits. The adverse effects on rat and rabbit embryofetal development were associated with the reduced body weight gain observed in pregnant animals. The NOAEL for embryofetal development toxicity was 30% and 20% DCI for rats and rabbits, respectively. In a pre- and postnatal developmental study in rats, reduced birthweights and delayed sexual maturation in pups were observed at 50% DCI and were considered secondary to the reductions in body weight gain in pregnant rats.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of triheptanoin or its metabolites in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Medium-chain triglycerides and other fatty acids are normal components of breastmilk and the composition of breastmilk varies within feedings, over stages of lactation, and between mothers and populations due to maternal factors including genetics, environment, and diet. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the clinical need for DOJOLVI and any potential adverse effect on the breastfed infant from DOJOLVI or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

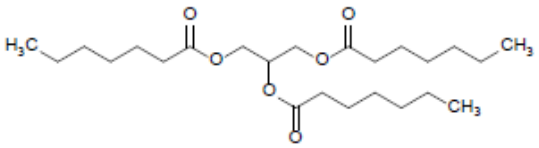
The safety and effectiveness of DOJOLVI have been established in pediatric patients *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14)].*

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of DOJOLVI did not include patients 65 years of age and older to determine if they respond differently from younger adult patients.

11 DESCRIPTION

DOJOLVI (triheptanoin) is a synthetic medium odd-chain (C7) triglyceride supplied as a colorless to light yellow clear oral liquid. The chemical name of triheptanoin is heptanoic acid, 1,1',1''-(1,2,3-propanetriyl) ester. The empirical formula is $C_{24}H_{44}O_6$ and its molecular weight is 428.6 g/mol. The chemical structure is:



The caloric value of triheptanoin is 8.3 kcal/mL. The fat content is 0.96 g/mL.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Triheptanoin is a medium-chain triglyceride consisting of three odd-chain 7-carbon length fatty acids (heptanoate) that provide a source of calories and fatty acids to bypass the long-chain FAOD enzyme deficiencies for energy production and replacement.

12.2 Pharmacodynamics

No formal pharmacodynamic studies have been conducted with DOJOLVI.

12.3 Pharmacokinetics

Following oral administration, triheptanoin is extensively hydrolyzed to heptanoate and glycerol by pancreatic lipases in the intestines. The exposure of triheptanoin in the human plasma is minimal. Pharmacokinetics of heptanoate exhibits high inter-patient variability. Heptanoate exposure increases greater than dose-proportional in the dose range between triheptanoin 0.3 and 0.4 g/kg.

Absorption

The pharmacokinetics of heptanoate in healthy adult subjects following an oral administration of DOJOLVI mixed with food are summarized in Table 1.

Table 1: Summary of Pharmacokinetic Parameters of Heptanoate after Single and Multiple Oral Administration of DOJOLVI to Healthy Adults (N = 13)

	DOJOLVI Dose	Mean (SD) C_{max} (µmol/L)	Mean (SD) AUC_{0-8h} (µmol*hr/L)	Time to First Peak Concentration* Median (range) (hours)
Single Dose	0.3 g/kg	178.9 (145)	336.5 (223)	0.5 (0.4 to 1.0)
	0.4 g/kg	259.1 (134)	569.1 (189)	0.8 (0.4 to 6.4)
Multiple Doses	0.3 g/kg administered 4 times a day for 2 days (total daily dosage of 1.3 g/kg/day)	319.9 (164)	789.8 (346)	1.2 (0.0 to 2.4)

* After oral administration of DOJOLVI, more than one peak concentration of heptanoate is observed.

Distribution

The plasma protein binding of heptanoate is approximately 80% and is independent of total concentration.

Elimination

After a single dose of either 0.3 g/kg or 0.4 g/kg triheptanoin to healthy subjects, the mean apparent clearance (CL/F) of heptanoate was 6.05 and 4.31 L/hr/kg, respectively. Half-life ($t_{1/2}$) of heptanoate could not be determined due to multiple peak concentrations of heptanoate observed.

Metabolism

Heptanoate, formed by hydrolysis of triheptanoin, can be metabolized to beta-hydroxypentanoate (BHP) and beta-hydroxybutyrate (BHB) in the liver.

Excretion

After single or multiple repeat doses of triheptanoin to healthy subjects, triheptanoin and its metabolites were minimally excreted in urine.

Drug Interaction Studies

In Vitro Studies

Heptanoate is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4. Heptanoate and BHP are not CYP substrates nor UGT substrates. Heptanoate increases the unbound fraction of valproic acid by approximately 2-fold.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Nonclinical animal studies evaluating long-term administration of triheptanoin have not been conducted to assess the carcinogenic potential of the drug. In a published chronic 9-month dietary study conducted in rats, daily administration of triheptanoin at dose levels up to 1.14 g/kg was associated with atrophy or hyperplasia of the intestinal villa. In a chronic 9-month dietary study conducted in juvenile minipigs, treatment with triheptanoin at dose levels up to 10 g/kg was well tolerated with no changes in histopathology suggestive of any carcinogenic potential.

Published studies with structurally similar triglycerides (i.e., MCTs) were also evaluated. In a 2-year dietary study of rats fed tricaprylin (C8 MCT) at dose levels up to 9.5 g/kg (approximately 1.2 times the anticipated maximum clinical dose), there were increased incidences of pancreatic and forestomach hyperplasia and adenomas but not carcinomas. Chronic administration of a diet containing approximately 17% MCT was not shown to promote effects on colon tumor incidence in an azomethane-induced colon tumorigenicity rat model.

Mutagenesis

Triheptanoin was not genotoxic in a battery of genotoxicity tests including the in vitro bacterial reverse mutation in *S. typhimurium* and *E. coli*, in vitro mammalian chromosomal aberration test in human peripheral blood lymphocytes and the in vivo mammalian erythrocyte micronucleus test in rat bone marrow.

Impairment of Fertility

Triheptanoin had no effect on fertility or any other parameters of mating performance in rats exposed to repeat dietary administration at dose levels equivalent to up to 50% daily caloric intake (16 g/kg) that resulted in systemic drug exposure (AUC) of heptanoate approximately equal to the maximum recommended human dose.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of triheptanoin as a source of calories and fatty acids was evaluated in Study 3 (NCT01379625), a 4-month double-blind randomized controlled study comparing triheptanoin (7-carbon chain fatty acid) with trioctanoin (8-carbon chain fatty acid). The study enrolled 32 adult and pediatric patients with a confirmed diagnosis of LC-FAOD and evidence of at least one significant episode of rhabdomyolysis and at least two of the following diagnostic criteria: disease specific elevation of acylcarnitines on a newborn blood spot or in plasma, low enzyme activity in cultured fibroblasts, or one or more known pathogenic mutations in *CPT2, ACADVL, HADHA*, or *HADHB*.

The dosage of study drug was titrated to a protocol-specified target of 20% DCI (actual mean daily dose achieved was 16% for triheptanoin and 14% for trioctanoin). The recommended target dosage of DOJOLVI is up to 35% of DCI *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Patients ranged in age from 7 years to 64 years (median 24 years) and 12 were male. Of the 32 patients, 100% were White and 3% were Hispanic.

Baseline cardiovascular function in both groups was normal and within test/retest variability normally observed in repeated echocardiograms. After 4 months, patients in both groups had similar mean changes from baseline in left ventricular ejection fraction and wall mass on resting echocardiogram and similar maximal heart rates on treadmill ergometry.

Five patients experienced 7 events of rhabdomyolysis in the triheptanoin group and 4 patients experienced 7 events of rhabdomyolysis in the trioctanoin group.

No differences were observed between triheptanoin and trioctanoin groups in blood markers of metabolism including glucose, insulin, lactate, total serum, ketones, acylcarnitines, and serum-free fatty acid concentrations.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

DOJOLVI (triheptanoin) oral liquid is supplied in a glass bottle as follows:

500 mL bottle	NDC 69794-050-50

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) (see USP Controlled Room Temperature). Do not freeze.

DOJOLVI can be used for up to 9 months after opening but not beyond the expiration date on the bottle.

Do not dose or store using materials made of polystyrene or polyvinyl chloride (PVC) containers *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Pharmacist: Dispense only in glass or HDPE bottles.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Preparation and Administration

Instruct the patient or caregiver:

- To read the *Instructions for Use* for appropriate preparation and administration instructions on oral versus feeding tube administration.
- Before administration, to mix DOJOLVI thoroughly into semi-solid food/liquid (oral) or medical food/formula (feeding tube) at mealtimes or with snacks.
- To not prepare or administer DOJOLVI using containers, oral syringes, or measuring cups made of polystyrene or polyvinyl chloride (PVC) plastics.
- That if a dose is missed, to take the next dose as soon as possible with subsequent doses taken at 3 to 4-hour intervals. Skip the missed dose if it will not be possible to take all doses in a day *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Storage

Instruct the patient or caregiver to store DOJOLVI at room temperature in the bottle in which it was dispensed *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

Feeding Tube Dysfunction

Advise the patient or caregiver to regularly monitor the feeding tube for proper functioning and integrity and report to the healthcare provider if any issues are identified *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Intestinal Malabsorption in Patients with Pancreatic Insufficiency

Inform the patient or caregiver that pancreatic insufficiency may reduce the clinical effect of DOJOLVI. Any known pancreatic insufficiency should be reported to the healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

Pregnancy

Advise a patient who is exposed to DOJOLVI during pregnancy that there is a pregnancy safety study that monitors pregnancy outcomes. Encourage the patient to report the pregnancy to Ultragenyx Pharmaceutical Inc. at 1-888-756-8657 *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Manufactured for:
Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
60 Leveroni Court
Novato, CA 94949

処方情報ハイライト
これらのハイライトには、DOJOLVI を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。DOJOLVI の全処方情報を参照のこと。

DOJOLVI®（トリヘプタノイン）経口液剤
米国における初回承認：2020 年

---------- 最近の主要な変更 ----------
用法及び用量（2.4） 2023 年 10 月

---------- 効能又は効果 ----------
DOJOLVI は、分子生物学的に確認された長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）の成人及び小児患者の治療において、カロリー及び脂肪酸の供給源として適応される中鎖トリグリセリドである。

---------- 用法及び用量 ----------
- DOJOLVI の用量を計算する前に 1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）を測定して代謝要件を評価すること。(2.1)
- 他の中鎖脂肪酸トリグリセリド製品の投与を受けている患者では、DOJOLVI の初回投与前に中止すること。(2.3)
- 推奨される DOJOLVI の目標 1 日量は、患者に処方された DCI の最大 35%であり、4 回以上に分割し、食事時又は間食時に半固形食／液体又は医療食／粉ミルクと十分に混合すること。(2.2)
- 1 回投与量の計算方法、投与の開始方法及び目標用量を達成するための漸増方法、DOJOLVI の調製及び投与方法ついては、全処方情報を参照のこと。(2.2, 2.3, 2.4)

---------- 剤型及び含量 ----------
経口液剤、100% w/w トリヘプタノイン(3)

---------- 禁忌 ----------
なし。

---------- 警告及び使用上の注意 ----------
- 栄養チューブ機能不全：栄養チューブを定期的にモニタリングし、栄養チューブが適切に機能し、構造が損なわれていないことを確認すること。(5.1)
- 膵機能不全患者における腸管の吸収不良：膵酵素が少ない又はない場合、DOJOLVI の吸収が低下する可能性がある。DOJOLVI の膵機能不全患者への投与は避けること。(5.2)

---------- 副作用 ----------
最も一般的な副作用（10%以上）：腹痛、下痢、嘔吐、及び悪心。(6.1)

副作用が疑われる場合は、Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（1-888-756-8657）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

---------- 薬物相互作用 ----------
- 膵リパーゼ阻害薬：DOJOLVI の臨床効果が低下する可能性があるため、併用投与は避けること。(7.1)

患者カウンセリング情報及び FDA が承認した患者向け添付文書については、17 項を参照のこと。

改訂：2023 年 10 月

全処方情報：目次*

1 効能又は効果
2 用法及び用量
2.1 DOJOLVI 治療前の重要な推奨事項
2.2 推奨用量
2.3 投与の開始及び漸増
2.4 調製及び投与に関する指示
3 剤型及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 栄養チューブ機能不全
5.2 膵機能不全患者における腸管の吸収不良
6 副作用
6.1 臨床試験の経験
7 薬物相互作用
7.1 膵リパーゼ阻害薬
8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等
8.5 高齢者
11 性状
12 薬効薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床成績
16 供給形態／貯法及び取り扱い
17 患者カウンセリング情報

* 全処方情報から省略された項又は小項目は記載していない。

全処方情報

1 効能又は効果

DOJOLVI は、分子生物学的に確認された長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）の成人及び小児患者の治療において、カロリー及び脂肪酸の供給源として適応される。

2 用法及び用量

2.1 DOJOLVI 治療前の重要な推奨事項

DOJOLVI を投与するすべての患者は、現行の栄養学的推奨事項に基づく適切な疾患関連の食事管理に精通した臨床専門医のケアを受けること。

DOJOLVI の用量を計算する前に 1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）を測定して患者の代謝要件を評価すること。

他の中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）製品の投与を受けている患者では、DOJOLVI の初回投与前に中止すること。

2.2 推奨用量

推奨される DOJOLVI の目標 1 日量は、患者に処方された DCI の最大 35%であり、4 回以上に分割し、食事時又は間食時に半固形食／液体又は医療食／粉ミルクと十分に混合して投与すること。

目標 1 日量を達成するために、総脂肪摂取量を増加させることが必要となることがある。

新生児集団では、より多くの脂肪摂取が必要となる可能性があり、結果、DOJOLVI の増量が必要となることがある。新生児集団に投与する際は、現在の栄養学的推奨事項を考慮すること。

<u>総 1 日量の計算</u>

DOJOLVI の目標 1 日量（%）は、以下の計算により DOJOLVI の投与量（mL）に変換される。

- DOJOLVI のカロリー値：8.3 kcal/mL
- 総 1 日量の小数点以下第 1 位を四捨五入する。
- 総 1 日量を 4 回以上、ほぼ等量の用量に分割する。

$$総1日量(___mL) = \frac{1日あたりのカロリー摂取量（DCI）（___kcal）x\ DOJOLVIによる摂取の目標__\%}{DOJOLVI：8.3\frac{kcal}{mL}}$$

投与忘れ

投与を忘れた場合には、次の投与をできるだけ早く行い、その後は3～4時間間隔で投与すること。1日の投与量を全量投与できない場合は、投与し忘れた分をスキップすること。

2.3 投与の開始及び漸増

MCT製品を現在使用していない患者の場合

DCIの約10%を総1日量とし、1日4回以上に分割してDOJOLVIを開始する。DCIの最大35%の目標用量に達するまで2～3日ごとにDCIの約5%ずつ推奨総1日量を増量する。

他のMCT製品からの切り替え患者の場合

DOJOLVIを開始する前にMCT製剤の使用を中止すること。

1日4回以上に分割したMCTの最新の1日耐用量（mL）でDOJOLVIを開始する。DCIの最大35%の目標用量に達するまで2～3日ごとにDCIの約5%ずつ総1日量を増量する。

忍容性

- 消化器系の副作用により、1回の投与において総1日量の1/4を忍容するのが困難である場合には、より低用量を検討すること［*副作用（6.1）参照*］。
- 用量漸増中は、患者の総カロリー摂取量をモニタリングし、特に消化器系の副作用が認められる患者では、必要に応じて食事のすべての要素を調整すること。
- 消化器系の副作用が発現した場合は、症状が回復するまで減量を検討すること［*副作用（6.1）参照*］。
- 患者が用量漸増中にDCIの最大35%の目標1日量を達成できない場合は、患者を最大耐用量で維持する。

2.4 調製及び投与に関する指示

DOJOLVIを半固形食／液体又（経口投与）又は医療食／粉ミルク（経管投与）と十分に混合して投与すること。消化器系の不調及び栄養チューブの劣化を避けるため、DOJOLVIを単独で投与しないこと［*副作用（6.1）参照*］。

DOJOLVIの調製又は投与には、ステンレス、ガラス、高密度ポリエチレン（HDPE）、ポリプロピレン、低密度ポリエチレン、ポリウレタン、及びシリコーン等の適合性のある材料製の容器、経口投与用シリンジ、又は測定用カップを用いること。

ポリスチレン又はポリ塩化ビニル（PVC）製の容器、経口投与用シリンジ、又は測定用カップを用いて、DOJOLVIを調製又は投与しないこと。

DOJOLVI と接触する容器、投与構成品、又は器具は、定期的にモニタリングし、適切に機能し、構造が損なわれていないことを確認すること。

経口投与のための調製及び投与

- 上記の適合材料製の経口投与用シリンジ又は計量カップを使用して、ボトルから処方量の DOJOLVI を吸引する。
- DOJOLVI は、以下などの軟らかい食品や液体との混合が可能である：
  - プレーン又は人工甘味料添加の無脂肪ヨーグルト
  - 無脂肪牛乳、粉ミルク、又はカッテージチーズ
  - 全粒ホットシリアル
  - 無脂肪低炭水化物プリン、スムージー、アップルソース、又はベビーフード
- 処方量の DOJOLVI を、全量を確実に投与するために、患者の年齢、体格、水分の必要量を考慮した適切な量の半固形食又は液体が入った上記の適合材料製の清潔なボウル、カップ、又は容器に加える。
- 食品又は液体に DOJOLVI をよく混ぜる。
- 混合後、未使用分は、冷蔵条件下で最長 24 時間保管できる。
- 24 時間以内に使用しない場合は、混合した DOJOLVI は廃棄すること。流しに流さないこと。あとで使用するために保管しないこと。

栄養チューブ投与のための調製及び投与

DOJOLVI は経口又は経腸でボーラス投与すること。経腸栄養セットが時間の経過とともに劣化する可能性があるため、DOJOLVI を栄養バッグに添加しないこと。

DOJOLVI は、シリコーン又はポリウレタン製の経口又は経腸栄養チューブから投与することができる。ポリ塩化ビニル（PVC）製の栄養チューブは使用しないこと。経腸栄養セットの性能と機能は、使用状況や環境条件によって、時間の経過とともに劣化する可能性がある。栄養チューブを定期的にモニタリングし、適切に機能し、構造が損なわれていないことを確認すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

- 上記の適合材料製の経口投与用シリンジ又は計量カップを使用して、ボトルから処方量の DOJOLVI を吸引する。
- 処方量の DOJOLVI を、全量を確実に投与するために、患者の年齢、体格、水分の必要量を考慮した適切な量の医療食又は粉ミルクが入った上記の適合材料製の清潔なボウル、カップ、又は容器に加える。
- シリコーン製又はポリウレタン製の栄養チューブ、Y コネクタ、又は栄養チューブ延長セットから投与する前に、DOJOLVI を医療食又は粉ミルクと完全に混合する。
- 混合した DOJOLVI 全量をスリップチップシリンジに吸引する。
- シリンジに残っている空気を除去し、シリンジを栄養チューブポートに直接接続する。
- 一定の圧力で空になるまでシリンジの内容物を栄養チューブポートに押し込む。

- 5 mL～30 mL の水で栄養チューブをフラッシュする。フラッシュの量は、特定の患者のニーズに基づくものとし、液体制限の場合には変更すること。
- 未使用の混合した DOJOLVI を廃棄物として廃棄する。流しに流さないこと。あとで使用するために保管しないこと。

3　剤型及び含量

経口液剤：100% w/w のトリヘプタノインを含有する 500 mL ボトルで供給される無色澄明～淡黄色の液剤。

4　禁忌

なし。

5　警告及び使用上の注意

5.1　栄養チューブ機能不全

栄養チューブの性能と機能は、使用状況や環境条件によって、時間の経過とともに劣化する可能性がある。臨床試験において、トリヘプタノインの投与を受けた患者で栄養チューブ機能不全が報告されており、DOJOLVI の関与は否定できない。DOJOLVI をポリ塩化ビニル（PVC）製の栄養チューブを介して投与しないこと*［用法及び用量（2.4）参照］*。栄養チューブを定期的にモニタリングし、栄養チューブが適切に機能し、構造が損なわれていないことを確認すること。

5.2　膵機能不全患者における腸管の吸収不良

膵酵素はトリヘプタノインを加水分解し、小腸内で中鎖脂肪酸としてヘプタン酸を放出する。膵酵素が少ない又はない場合、ヘプタン酸の吸収が低下、その後、中鎖脂肪酸不足につながる可能性がある。DOJOLVI の膵機能不全患者への投与は避けること。

6　副作用

6.1　臨床試験の経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

安全性解析集団には、患者 29 例を対象とした DOJOLVI の 78 週間非盲検試験（試験 1）とそれに続く非盲検延長試験（試験 2）の 2 試験において DOJOLVI に曝露された LC-FAOD 患者 79 例が含まれた。試験 1 の 24 例が試験 2 に移行した。患者は生後 4 ヵ月～63 歳であり、集団の 52%が男性であった。79 例中 87%が白人、5%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、4%がアジア系、4%がその他であった。DOJOLVI の 1 日量は DCI の 12%～41%（小児患者では 0.7 g/kg/日～6.0 g/kg/日、成人患者では 0.5 g/kg/日～1.3 g/kg/日に相当）であり、平均継続期間は 23 ヵ月であった。

試験 1 及び試験 2 の統合安全性解析集団で報告された DOJOLVI の最も一般的な副作用は消化

器系（GI）の副作用であり、腹痛（腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、消化器痛）［60%］、下痢［44%］、嘔吐［44%］、悪心［14%］が含まれた。

消化器系（GI）副作用

試験 1 及び試験 2 において、消化器系副作用の初回発現までの時間の中央値は 7.3 週間であった。用量減量に至った消化器系副作用は、試験 1 及び試験 2 において、それぞれ 35%及び 12%の患者に認められた。

4 ヵ月間の二重盲検無作為化対照試験である試験 3 において一般的に報告されたトリヘプタノインの副作用は、試験 1 及び試験 2 で報告された副作用と同様であった。

7 薬物相互作用

7.1 膵リパーゼ阻害薬

トリヘプタノインを膵リパーゼ阻害薬（例：オルリスタット）と併用投与すると、トリヘプタノイン代謝物であるヘプタン酸への曝露が減少し、トリヘプタノインの臨床効果が減弱する可能性がある［*薬効薬理（12.3）参照*］。DOJOLVI と膵リパーゼ阻害剤との併用は避けること。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

妊婦におけるトリヘプタノイン使用に関して、重大な先天性欠損、流産、又は母体もしくは胎児への有害転帰の薬剤関連リスクを評価するための利用可能なデータは得られていない。妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期にトリヘプタノインを投与した動物生殖試験で認められた主な毒性学的影響（体重増加抑制）は、動物における味覚嫌悪に関連した摂餌量減少に特異的なものであり、このため、意図する集団における臨床使用との関連はないと考えられた。

DOJOLVI については妊娠安全性試験が実施されている。DOJOLVI 投与中に患者が妊娠した場合、医療提供者は Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（1-888-756-8657）に連絡し、DOJOLVI への曝露を報告すること。

意図する集団における主要な先天性欠損及び流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天性異常、流産、又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団における臨床的に確認された妊娠での重大な先天性異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ

動物データ

器官形成期に DCI の 10%（3.2 g/kg）、30%（9.7 g/kg）及び 50%（16 g/kg）経口投与を受けたラット、並びに DCI の 10%（1.2 g/kg）、20%（2.3 g/kg）及び 30%（3.5 g/kg）経口投与を受けたウサギを対象としたトリヘプタノインの胚・胎児発生試験が実施されている。妊娠ラット及びウサギ

において、トリヘプタノインの混餌投与後に、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められたが、これは味覚嫌悪によるものと考えられた。この母体毒性（体重増加抑制）に関する NOAEL は、ラット及びウサギともに DCI の 10%であった。妊娠ラットに DCI の 35%の目標臨床用量の約 2 倍のトリヘプタノイン、及び妊娠ウサギに DCI の 35%の目標臨床用量とほぼ等量のトリヘプタノインを混餌投与したところ、いずれの動物種でも骨格奇形の発現率の上昇と同腹児体重の減少がみられ、ウサギでは生存同腹児数の減少がみられた。ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する有害作用は、妊娠動物で認められた体重増加抑制と関連していた。胚・胎児発生毒性に関する NOAEL は、ラット及びウサギでそれぞれ DCI の 30%及び 20%であった。ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験では、DCI の 50%投与時に出生児の出生時体重の減少及び性成熟の遅延が認められ、妊娠ラットにおける体重増加抑制に伴う二次的なものと考えられた。

8.2 授乳婦

リスクの概要

ヒト又は動物の乳汁中におけるトリヘプタノイン又はその代謝物の存在、授乳児に対する影響、又は乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない。中鎖脂肪酸トリグリセリド及び他の脂肪酸は母乳の正常な成分であり、母乳組成は、授乳時及び授乳の各段階で異なるものであり、また、遺伝、環境及び食事などの母体要因により母親間及び集団間で異なる。授乳による発達及び健康上のベネフィットは、DOJOLVI の臨床的必要性及び DOJOLVI 又は母体の基礎疾患による母乳栄養児への有害作用の可能性とともに考慮すべきである。

8.4 小児等

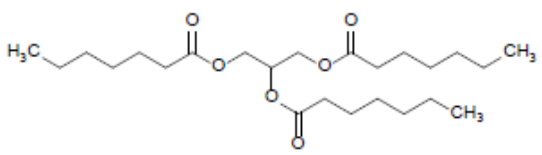
小児患者における DOJOLVI の安全性及び有効性は確立されている［*副作用（6.1）*、*臨床成績（14）参照*］。

8.5 高齢者

DOJOLVI の臨床試験には、65 歳以上の患者が含まれておらず、若年成人患者と異なる反応を示すかどうかを判断していない。

11 性状

DOJOLVI（トリヘプタノイン）は、合成中奇数鎖（C7）トリグリセリドであり、無色澄明～淡黄色の経口液剤として供給される。トリヘプタノインの化学名は、ヘプタン酸, 1, 1', 1''-（1, 2, 3 プロパントリイル）エステルである。実験式は $C_{24}H_{44}O_6$ であり、分子量は 428.6 g/mol である。以下に化学構造を示す：



トリヘプタノインのカロリー値は 8.3 kcal/mL である。脂肪含有量は 0.96 g/mL である。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

トリヘプタノインは、3 分子の 7 炭素長奇数鎖脂肪酸（ヘプタン酸）から成る中鎖脂肪酸トリグリセリドであり、カロリー及び脂肪酸を供給して、長鎖脂肪酸代謝異常症酵素欠損を回避してエネルギー産生及び置換が行えるようにする。

12.2 薬力学

DOJOLVI に関する正式な薬力学試験は実施されていない。

12.3 薬物動態

経口投与後、トリヘプタノインは腸内で膵リパーゼによりヘプタン酸とグリセロールに広範に加水分解される。ヒト血漿中のトリヘプタノインの曝露は最小限であった。ヘプタン酸の薬物動態は、大きな患者間変動を示す。トリヘプタノイン 0.3 g/kg から 0.4 g/kg までの用量範囲において、ヘプタン酸への曝露は用量比を上回って増加した。

<u>吸収</u>

健康成人被験者に対して DOJOLVI を食事に混ぜて経口投与した際のヘプタン酸の薬物動態を表 1 に示す。

表 1：健康成人に DOJOLVI を単回及び反復経口投与したときのヘプタン酸の薬物動態パラメータの要約（N=13）

	DOJOLVI の用量	平均値（SD） C_{max} (μmol/L)	平均値（SD） $AUC_{0\text{-}8h}$ (μmol*hr/L)	最初のピーク濃度までの時間* 中央値（範囲） （時間）
単回投与	0.3 g/kg	178.9 (145)	336.5 (223)	0.5（0.4～1.0）
	0.4 g/kg	259.1 (134)	569.1 (189)	0.8（0.4～6.4）
反復投与	0.3 g/kg を 1 日 4 回 2 日間投与（総 1 日量：1.3 g/kg/日）	319.9 (164)	789.8 (346)	1.2（0.0～2.4）

* DOJOLVI の経口投与後、2 つ以上のヘプタン酸のピーク濃度が認められている。

<u>分布</u>

ヘプタン酸の血漿蛋白結合率は約 80%であり、総濃度に依存しない。

<u>消失</u>

健康被験者にトリヘプタノインを 0.3 g/kg 又は 0.4 g/kg の用量で単回投与したとき、ヘプタン酸の見かけの全身クリアランス（CL/F）の平均値はそれぞれ 6.05 及び 4.31 L/hr/kg であった。ヘプタン酸のピーク濃度が複数観察されたため、ヘプタン酸の半減期（$t_{1/2}$）を求めることはできな

かった。

代謝

トリヘプタノインが加水分解することで生成されるヘプタン酸は、肝臓でβ-ヒドロキシペント酸（BHP）やβ-ヒドロキシ酪酸（BHB）に代謝される。

排泄

健康被験者にトリヘプタノインを単回又は反復投与したとき、トリヘプタノイン及びその代謝物の尿中排泄は最小限であった。

薬物相互作用試験

In vitro 試験

ヘプタン酸は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 を阻害しない。ヘプタン酸及び BHP は CYP の基質でも UGT の基質でもない。ヘプタン酸はバルプロ酸の非結合分画を約 2 倍に増加させる。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原生

本剤のがん原性を評価するためのトリヘプタノインの長期投与非臨床動物試験は実施していない。ラットを用いた 9 ヵ月間長期混餌投与試験では、最大 1.14 g/kg のトリヘプタノインを連日投与したところ、腸絨毛の萎縮又は過形成が認められた。幼若ミニブタを用いた 9 ヵ月間長期混餌投与試験では、トリヘプタノインを最大 10 g/kg の用量で投与しても忍容性は良好であり、がん原性を示唆する病理組織学的変化は認められなかった。

構造的に類似したトリグリセリド（MCT）を用いた公表されている試験も評価した。トリカプリリン（C8 MCT）を最大 9.5 g/kg（予想される最大臨床用量の約 1.2 倍）の用量でラットに混餌投与した 2 年間混餌投与試験では、膵臓及び前胃の過形成及び腺腫の発現率が増加したが、癌の発現率は増加しなかった。MCT 約 17%を含有する飼料の長期投与では、アゾメタン誘発性ラット結腸腫瘍形成モデルにおける結腸腫瘍の発現率に対する作用の亢進は認められなかった。

変異原性

トリヘプタノインは、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた in vitro 細菌復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 哺乳類染色体異常試験及びラット骨髄を用いた in vivo 哺乳類赤血球小核試験を含む一連の遺伝毒性試験において遺伝毒性を示さなかった。

受胎能障害

ヘプタン酸のヒト最大推奨用量にほぼ相当する全身薬物曝露（AUC）となる 1 日あたりのカロリー摂取量の 50%（16 g/kg）に相当する用量を反復混餌投与したラットにおいて、トリヘプタノインは受胎能やその他の交尾行動パラメータに影響を及ぼさなかった。

14 臨床成績

トリヘプタノインのカロリー及び脂肪酸の供給源としての有効性は、トリヘプタノイン（7 炭素鎖脂肪酸）をトリオクタノイン（8 炭素鎖脂肪酸）と比較した 4 ヵ月間の無作為化二重盲検比較対照試験である試験 3（NCT01379625）で評価されている。横紋筋融解症の重大なエピソードが 1 つ以上あり、新生児の血液スポット又は血漿中の疾患特異的なアシルカルニチン増加、培養線維芽細胞中の酵素活性低下、又は *CPT2*、*ACADVL*、*HADHA* 又は *HADHB* における 1 つ以上の既知の病原性突然変異の診断基準のうち 2 つ以上に該当することの証拠がある、LC-FAOD の確定診断を受けた成人及び小児患者 32 例が試験に登録された。

治験薬の用量は、治験実施計画書に規定された目標である DCI の 20%まで漸増された（達成された実際の平均 1 日用量は、トリヘプタノインで 16%、トリオクタノインで 14%であった）。DOJOLVI の推奨目標用量は最大 DCI の 35%である *［用法及び用量（2.2）参照］*。患者の年齢は 7 歳から 64 歳（中央値：24 歳）であり、12 例が男性であった。32 例中 100%が白人、3%がヒスパニックであった。

両群のベースラインの心血管機能は正常であり、反復心エコーで通常観察される検査／再検査の変動範囲内であった。4 ヵ月後、両群の患者において、安静時心エコー検査での左室駆出率及び壁腫瘤のベースラインからの平均変化は同程度であり、トレッドミルエルゴメトリーでの最大心拍数も同程度であった。

横紋筋融解症はトリヘプタノイン群の 5 例において 7 件、トリオクタノイン群の 4 例においれ 7 件発現した。

グルコース濃度、インスリン濃度、乳酸濃度、総血清濃度、ケトン体濃度、アシルカルニチン濃度及び無血清脂肪酸濃度を含む血中代謝マーカーには、トリヘプタノイン群とトリオクタノイン群の間に差は認められなかった。

16 供給形態／貯法及び取り扱い

DOJOLVI（トリヘプタノイン）経口液剤は、以下のようにガラスボトルで供給される。

500 mL ボトル	NDC 69794-050-50

20℃～25℃（68°F～77°F）で保管すること。なお、15℃～30℃（59°F～86°F）の逸脱は許容される（米国薬局方の管理室温を参照）。凍結させないこと。

DOJOLVI は開封後 9 ヵ月まで使用可能であるが、ボトルに記載されている使用期限を超えないこと。

ポリスチレン又はポリ塩化ビニル（PVC）製の容器を使用して投与又は保管しないこと *［用法・用量（2.4）参照］*。

薬剤師：処方には、必ず、ガラス又は HDPE ボトルを使用すること。

17 患者カウンセリング情報

患者及び／又は介護者に対して FDA によって承認された患者向け添付文書（患者向け情報及び使用説明書）を読むように指導すること。

調製及び投与

患者又は介護者に対して以下の通り指導すること：

- 経口投与と経管栄養投与の適切な調製及び投与について*使用説明書*を読むこと。
- 食事時又は間食時の投与前に DOJOLVI を半固形食／液体（経口投与）又は医療食／粉ミルク（栄養チ tabu ューブ投与）によく混ぜること。
- ポリスチレン又はポリ塩化ビニル（PVC）製の容器、経口投与用シリンジ、又は測定用カップを用いて、DOJOLVI を調製又は投与しないこと。
- 投与を忘れた場合には、次の投与をできるだけ早く行い、その後は 3～4 時間間隔で投与すること。1 日の投与量を全量投与できない場合は、投与し忘れた分をスキップすること *［用法及び用量（2.2）参照］*。

貯法

患者又は介護者には DOJOLVI を調剤されたボトルに入れたまま室温で保管するよう指示すること *［供給形態／貯法及び取り扱い（16）参照］*。

栄養チューブ機能不全

患者又は介護者に対して、栄養チューブを定期的にモニタリングして適切に機能し、構造が損なわれていないことを確認し、何らかの問題が確認された場合は医療提供者に報告するように指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

膵機能不全患者における腸管の吸収不良

膵機能不全は DOJOLVI の臨床効果を減弱させる可能性があることを患者又は介護者に説明すること。既知の膵機能不全は医療提供者に報告すること *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

妊婦

妊娠中に DOJOLVI に曝露した患者には、妊娠転帰をモニタリングする妊娠安全性試験があることを伝えること。患者に対して Ultragenyx Pharmaceutical Inc.（1-888-756-8657）に妊娠について報告するように促すこと *［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

販売元：
Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
60 Leveroni Court
Novato, CA 94949

トリヘプタノイン

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

Ultragenyx Japan 株式会社

1.7 同種同効品一覧表

トリヘプタノイン（以下、「本剤」）は、グリセロール骨格と炭素数 7 の脂肪酸 3 分子から構成される奇数鎖中鎖脂肪酸トリグリセリドであり、欠損している酵素を迂回するだけでなく、アナプレローシス（トリカルボン酸回路中間体の補充）及び糖新生の基質となる追加のエネルギー源を供給することで、長鎖脂肪酸代謝異常症の治療において有効性を示す。

本剤の製造販売承認申請時点で、本剤と薬理学的特性、効能又は効果が類似していると考えられる同種同効品はない。

トリヘプタノイン

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

Ultragenyx Japan 株式会社

目次

頁
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能・効果（案） 3
1.8.2 効能・効果の設定根拠 3
1.8.3 用法・用量（案） 6
1.8.4 用法・用量の設定根拠 6
1.8.5 用法・用量に関連する注意（案） 8
1.8.6 用法・用量に関連する注意の設定根拠 8
1.8.7 重要な基本的注意（案） 10
1.8.8 重要な基本的注意の設定根拠 10
1.8.9 特定の背景を有する患者に関する注意（案） 11
1.8.10 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠 11
1.8.11 相互作用（案） 13
1.8.12 相互作用の設定根拠 13
1.8.13 副作用（案） 14
1.8.14 副作用の設定根拠 14
1.8.15 適用上の注意（案） 15
1.8.16 適用上の注意の設定根拠 15
1.8.17 参考文献 19
1.8.18 添付文書（案） 22

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）

長鎖脂肪酸代謝異常症

1.8.2 効能・効果の設定根拠

長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）は、長鎖脂肪酸のエネルギー変換に欠かせないミトコンドリア酵素をコードする遺伝子の両対立遺伝子の疾患原因変異によって引き起こされる、6 つの稀な常染色体劣性遺伝疾患群である。LC-FAOD 患者では、脂肪酸代謝物の蓄積、CoA 回路の不全、TCA 回路の中間物の枯渇、そして肝臓で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る（Sklirou et al., 2020）。

LC-FAOD において最も影響を受ける組織は、エネルギーを多く必要とし、エネルギーを FAO に大きく依存している心臓、骨格筋、及び潜在的に毒性のある長鎖脂肪酸中間体の蓄積の影響を受ける可能性のある肝臓である。更に、この消耗性疾患を有する患者では骨格筋の基礎的な慢性エネルギー不足により、運動不耐性などの筋機能障害、日常生活動作への影響及び健康関連の生活の質（QOL）の低下が引き起こされる。

代謝クライシスは、横紋筋融解症、低ケトン性低血糖症、心筋症などの臨床症状として現れることがある。これらは予測不能かつ急激で、生命が脅かされて緊急の医学的管理を要する場合がある（Vockley et al., 2018、Spiekerkoetter et al., 2009、Vockley et al., 2016、Vockley et al., 2023）。LC-FAOD の症状は急性又は慢性であり、進行性の場合もある。症状には、しばしば疲労（身体的及び／又は精神的）で表現される継続的なエネルギー欠乏、並びに／又は横紋筋融解症、低ケトン性低血糖症及び心筋症の一時的な増悪を伴う。その結果、入院、緊急治療室受診、在宅での緊急介入、死亡に至る場合がある（Yamada and Taketani, 2019、Yamada et al., 2018）。

LC-FAOD の死亡率は高く、一般的には新生児スクリーニングで特定された患者の方が症状により特定された患者よりも死亡率が低い（Marsden et al., 2021）。患者は、エネルギー需要が増加するときに急性代謝クライシスを特に起こしやすい。そのため、代謝クライシスを引き起こす可能性のある身体活動を避ける必要があり、結果として肥満及び QOL の低下につながる（Merritt et al., 2020）。

LC-FAOD 患者が発現する症状のために、患者及び介護者の身体的、精神的及び社会的側面が大きく制限される（Waisbren et al., 2013、Saudubray et al., 1999、Yamada et al., 2018、Siddiq et al., 2016）。

LC-FAOD に対する現行の管理法は、慎重な栄養療法、空腹状態の回避及び長鎖脂肪酸の摂取制限であり（Van Calcar et al., 2020）、偶数鎖中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）補充も行われる。このような管理を行っても、エネルギー需要が増加するときに急性代謝クライシスの発現及びその再発を繰り返す。偶数鎖 MCT の使用を含めたこれらの治療法は、無作為化比較対照臨床試験で正式に検討されたものではなく、医師が症例経験に基づいて編み出したアプローチである。

偶数鎖 MCT の補充を含む長期的な栄養療法には、空腹の期間を防ぐこと、長鎖脂肪酸の摂取を制限することで毒性のある中間体の蓄積を防ぐこと、及び適切なエネルギー源を提供することを目的としている。これらの治療手段にもかかわらず、依然として長期的な予後は良好ではない（Saudubray et al., 1999）。

トリヘプタノインは、炭素数 7 の脂肪酸 3 分子がグリセロール骨格に結合した MCT であり、欠損酵素を迂回するとともにアナプレローシス及び糖新生のための基質をもたらす追加のエネル

ギー源を提供することにより、LC-FAOD における FAO 酵素欠損に直接対処する（Brunengraber and Roe, 2006、Roe and Mochel, 2006）。

摂取されたトリヘプタノインは速やかに分解され、炭素数 7 の遊離型ヘプタン酸として吸収され、細胞膜及びミトコンドリア膜を介して直接拡散する。遊離型ヘプタン酸は短鎖及び中鎖 FAO 酵素によって代謝されるため、カルニチンサイクル及び LC-FAOD 患者の欠損している長鎖 FAO 酵素を迂回する。ヘプタン酸は代謝されてアセチル CoA とプロピオニル CoA になる。エネルギー代謝及び ATP 産生に必要なアセチル CoA は TCA 回路に入る。エネルギー需要が高まると、アセチル CoA は肝臓でのケトン生成にも利用される。プロピオニル CoA は更に代謝されてスクシニル CoA になるが、これは LC-FAOD 患者で二次的に欠乏する可能性のある TCA 回路中間体を再供給するとともに（アナプレローシス）（Bakermans et al., 2013、Houten and Wanders, 2010）、糖新生のための基質を提供し（Marin-Valencia et al., 2013）、肝グリコーゲン貯蔵量を増加させる（Gu et al., 2010）。プロピオニル CoA の補充特性及び糖新生特性は、炭素数が奇数の脂肪酸に特異的であるため（Marin-Valencia et al., 2013、Roe, 2002、Deng et al., 2009）、トリヘプタノインは、炭素数が偶数の脂肪酸を含有する MCT よりも優れている。更に、無作為化比較対照試験において、トリヘプタノインを投与された被験者（C7 群）の肝脂質沈着がトリオクタノインを投与された被験者（C8 群）に比べて有意に減少した（Gillingham et al., 2017）。

LC-FAOD 成人及び小児被験者から得られたデータでは、トリヘプタノインの長期投与による実質的かつ持続的な有効性とともに、LC-FAOD 患者に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすことを示している。

LC-FAOD 患者を対象としたトリヘプタノインの安全性及び有効性を評価した第 II 相試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）では、以下の結果が得られた。

- 横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症を含む主要臨床イベント（MCE）の発現頻度及び持続期間は、一貫して臨床的に意味のある統計学的に有意な減少を示した。
- 入院に至る MCE の減少が認められた。
- 横紋筋融解症の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数の一貫した減少が認められた。
- 低血糖症イベントはトリヘプタノイン投与中にほぼ消失し、トリヘプタノインの投与継続により低血糖症イベント減少の効果が持続した。
- 被験者の身体的健康及び QOL が改善した。
- 6 年以上の投与で効果が持続した。

また、後ろ向き試験である UX007-CL001 試験、医師主導治験（IST）（Gillingham らの試験及び IST 214）、トリヘプタノイン拡大アクセスプログラム（EAP）及び市販後使用を通じて投与を受けた患者を対象とした試験から得られた結果は、全て第 II 相試験である UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の結果と一貫しており、トリヘプタノインの有効性及び安全性を支持した。

トリヘプタノインは、2023 年 3 月時点で欧米で既承認だが本邦では未承認であり、かつ本邦で臨床開発が開始されていない製剤のうちの 1 つとしてリストアップされている。また、LC-FAOD の重篤性、本邦の患者に対する治療のアンメット・メディカル・ニーズ、良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付ける有効性及び安全性データ、並びに潜在的なドラッグラグを考慮し、本邦での条件付き承認制度に基づく申請の妥当性に関して、前向きな評価結果が得られている。

十分な曝露期間で実施された臨床試験、幅広い年齢層が参加した EAP、及び市販後の使用経験において確立されたトリヘプタノインの安全性プロファイルは、胃腸関連の副作用に限定され許

容可能である。臨床開発プログラム又は市販後の安全性データから、トリヘプタノインの重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクは特定されなかった。副作用は予測及び管理可能な軽度～中等度の胃腸症状に限られる。

申請者は、トリヘプタノイン投与による、生命を脅かす代謝代償不全発現の減少、並びに心機能、肝機能及びエネルギー産生の改善による入院の減少というベネフィットは、リスクを上回ると考える。危機的状況にある患者からの需要に加え、緊急時の患者における強力な臨床効果を考慮すると、トリヘプタノインは LC-FAOD 患者の QOL を大幅に改善する可能性がある。

1.8.3 用法・用量（案）

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）

1.8.4 用法・用量の設定根拠

現行の LC-FAOD に対する食事管理には、患者の代謝要件の個別評価、並びに低脂肪／高炭水化物食、絶食の回避、MCT の添加、場合によってはカルニチンの補給により最適化されバランスの取れた食事の構築及び維持が含まれている。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の栄養食事バランスは、MCT を 25～35% DCI のトリヘプタノインに切り替えることを除き、Ross の方法（Acosta and Yannicelli, 2001, Ross Nutrition Support Protocols）に従った LC-FAOD 患者の現行の食事管理を模倣するようデザインされた。

用法・用量は、LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノインの 10 年以上にわたる臨床経験から得られた広範な情報に基づいている。これらのデータは、年齢、体重、身長、活動レベルを考慮して決定される必要総エネルギー量に基づいて個々の投与量を決定する方法を支持した。必要エネルギー量に対する割合に基づく用法・用量により、年齢、成長、及び経時的な発達に応じた用量調節が可能になる。第 II 相試験におけるトリヘプタノインの目標用量は、DCI の 25～35%又は忍容性に応じて設定された。

トリヘプタノイン及び MCT の目標 1 日投与量である 25～35% DCI は、長年にわたる前臨床及び臨床評価に基づいて設定されている。LC-FAOD 患者では、TCA サイクルの中間体が枯渇し、ATP 産生に異常が生じるため、深刻なエネルギー不足と代謝クライシスが生じる（Houten et al, 2010、Diekman et al, 2016、Sklirou et al, 2021）。前臨床モデルにおいて、トリヘプタノインは、30～50% DCI の用量で TCA サイクル中間体を補充し（Owen et al, 2002、Deng et al, 2009、Gu et al, 2009、Marin-Valencia 2013）、LC-FAOD における罹患率と死亡率を改善することが示された（Roe 2002、Roe et al 2008、Roe et al 2015、Vockley et al 2016、Vockley et al 2019、Guffon et al, 2021、Vockley et al 2023）。

Portagen フォーミュラ（Mead-Johnson Nutritionals）は、LC-FAOD 患者の治療に一般的に使用される MCT 源である（Roe et al 2015）。Portagen は、臨床試験でトリヘプタノインに対する対照の MCT として初期に使用された。小児に使用された Portagen の MCT 用量は、1 日カロリー摂取量の 30～35%で、LC-FOAD 患者を対象とした簡単な食事テストで試験された（Roe 2002）。トリヘプタノインの 25~35% DCI の投与は、第 II 相試験である UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験（Vockley et al 2019、Vockley 2023）を通して検討され、用量制限有害事象を伴わない臨床的ベネフィットが実証された。

Genetic Metabolic Dietitian International（GMDI）ガイドライン（vanCalcar et al, 2020）は、推奨用量が最大 45% DCI である新生児を除き、症状、年齢、及び必要エネルギー量に応じて、総カロリ

一摂取量に基づく MCT 含有製品の投与量を 10～30% DCI の範囲として推奨している。この国際的なガイドラインは、LC-FAOD の最も一般的なサブタイプである VLCAD 患者（Merritt et al, 2020）について、総カロリー摂取量に対する MCT から摂取されるカロリーの推奨割合を示している（vanCalcar et al, 2020）。

用量、曝露量、有効性エンドポイント間で観察された関係は、トリヘプタノインの提案された投与レジメンを裏付けている。35% DCI までの投与により、ヘプタン酸の曝露量が適切なレベルに達し、臨床効果が最大化される。

トリヘプタノイン投与を低用量から開始することは、MCT（Lin et al, 2021）及びトリヘプタノインの推奨事項と経験に沿ったものである。MCT 未治療患者に対する 10% DCI という開始用量は、この開始用量で新規 MCT 療法に対する消化器系の耐性を実証しているコンパッショネート使用、臨床試験の経験、及びリアルワールドエビデンスに基づいている（Roe 2002、Roe et al 2008、Roe et al 2015、Vockley et al 2016、Vockley et al 2019、Guffon et al, 2021、Vockley et al 2023）。

トリヘプタノインの用量漸増は、消化器系の副作用を最小限に抑えるために重要である。トリヘプタノインの漸増は、MCT（Lin et al, 2021）とトリヘプタノインの両方の漸増に関する推奨事項と経験に沿ったものである。この投与方法は、コンパッショネート使用、臨床試験、及び市販後環境で使用されている。25～35% DCI の目標用量に達するまで、2～3 日ごとに 5% DCI 増量する場合、一般的に忍容性は良好である（Roe 2002、Roe et al 2008、Roe et al 2015、Vockley et al 2016、Vockley et al 2019、Guffon et al, 2021、Vockley et al 2023））。

消化器系の有害事象の多くはトリヘプタノインへの移行初期に発現するため、忍容性を改善するために漸増期間は 2～3 日ごとに 5% DCI 増量することが推奨されている。この漸増スケジュールは、許容可能な安全性と有効性のプロファイルを示し（Roe 2002、Roe et al 2008、Roe et al 2015、Vockley et al 2016、Vockley et al 2019、Guffon et al, 2021、Vockley et al 2023）、妥当な期間内に治療用量レベルに到達できる。

トリヘプタノインの用量を 1 日 4 回以上に分割するのは、消化器系の副作用を最小限に抑え、1 日を通して持続的なエネルギーを提供し、長期の絶食を避けるためである。これは、コンパッショネート使用、臨床試験の経験、及びリアルワールドエビデンスに基づいている。

1.8.5 用法・用量に関連する注意（案）

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 8.3 kcal/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。

1.8.6 用法・用量に関連する注意の設定根拠

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 8.3 kcal/mL は本剤の単位あたりの熱量である

エネルギー所要量及び需要量は個々の患者によって大きく異なるため、総カロリーを患者間で標準化することはできない。例えば、若年患者及び特に急速に成長する患者は、代謝活動が高いため、より多くのエネルギーを必要とする。

トリヘプタノインのカロリー値は 8.3 kcal/mL、密度は 0.96 g/mL である。第 II 相試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）では、DCI の 25～35%に相当する体重当たりの投与量は、幼児は約 2～4 g/kg であったが、児童及び青年で約 1～2 g/kg、成人で 1 g/kg であった。トリヘプタノインの投与量は、忍容性、代謝、エネルギーの必要性に応じて個別化された。

新生児では脂肪に対する食事需要が最も高くなり、健康な新生児の典型的な脂肪摂取量は、総エネルギー摂取量の約 40～50%である（Ben et al, 2008）。新生児では代謝量が多いため、十分なエネルギーを供給し、カタプレロティック反応によって枯渇した TCA サイクル中間体を十分に補充するには、より高用量のトリヘプタノインが必要な場合がある（Beken et al, 2021）。日本人の食事摂取基準（2015 年）は、新生児の脂肪摂取が不足しないよう、40% DCI 以上を推奨している。また、Genetic Metabolic Dietitian International（GMDI）ガイドライン（vanCalcar et al, 2020）では、重篤な症状を呈する 0～6 ヵ月児への MCT 含有製品の推奨投与量を 30～45% DCI としている。

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

トリヘプタノインと従来の偶数鎖 MCT の安全性プロファイルは類似している（Gillingham et al., 2017）。トリヘプタノインは MCT と同様の経路で消化吸収されるので、MCT の投与量でトリヘプタノインを開始することができる。その後、推奨用量に達するまで、2～3 日毎に、1 日総投与量を DCI の約 5%ずつ増量する。

MCT とトリヘプタノイン併用時の安全性及び有効性については、申請者が実施した臨床試験において検討されていない。

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。

トリヘプタノインは、体内での吸収を遅らせ、消化器系の副作用のリスク又は重症度を軽減するため、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が必要である。

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。

消化器系副作用は、新規に MCT 療法を開始したときに最も起こりやすいが、経時的に消失することが示されている（Liu et al, 2013）。トリヘプタノインの副作用は用量依存的であり、腹痛、下痢、嘔吐、悪心からなる。これらの消化器系への影響は、1 日総投与量を分割することにより軽減される。

消化器系の副作用は、1 日総投与量を分割することで軽減される。より少量を頻回に投与しても、トリヘプタノインの有効性及び安全性に悪影響を及ぼすことは示されていない。

トリヘプタノインの消化器系副作用は用量依存的である。そのためトリヘプタノインの減量により、消化器系副作用の重症度が軽減される。トリヘプタノインに関連した消化器系副作用に耐容できない場合は、最大耐用量での維持が許容される。

1.8.7　重要な基本的注意（案）

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。本剤投与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。

1.8.8　重要な基本的注意の設定根拠

トリヘプタノインからのカロリー摂取量を 1 日総カロリー摂取量の 25～35%とするために、患者は通常のレベルを超える総脂肪摂取量への増量が必要となる場合がある。

LC-FAOD と診断された患者では、栄養管理は疾患管理の重要な要素である。管理には、患者の性別、年齢、体重、身長、及び活動レベルを考慮した必要エネルギー量の総合的な分析が必要である。エネルギー消費量と必要量を計算するための科学的に妥当性が確認されたツールは多数あり、個人の必要エネルギー量を計算するための最も正確で効果的なツールを決定するのは、訓練を受けた資格のある栄養専門家である（Ndahimana and Kim, 2017、Archer et al., 2013、Harris and Benedict, 1918、Harris and Benedict, 1919）。若年患者、身体的に活発な患者、成長の著しい患者では、代謝活性が亢進しているため、より多くの体重当たりのエネルギーを必要とする。必要エネルギー量は個人差が大きいため、総カロリーを標準化することはできないが、長鎖脂肪、総脂肪、炭水化物、タンパク質の総カロリーに対する推奨割合を推奨することができる。

LC-FAOD と診断された患者は長鎖脂肪を効率的に代謝することができないため、食物中の全脂肪の食事制限が必要である。LC-FAOD 患者のための栄養管理計画では、この脂肪由来カロリーの損失を補うための調整を必要とする。偶数鎖 MCT 又はトリヘプタノイン（炭素数 7 の奇数鎖 MCT）の形での中鎖脂肪補給は、LC-FAOD 患者における代謝欠損を迂回する脂肪由来のカロリーを提供する。長鎖脂肪の制限、及び偶数鎖 MCT 又はトリヘプタノインの補給は、必須脂肪酸欠乏を予防するために、タンパク質及び炭水化物からの十分なカロリー摂取及び必要な長鎖脂肪摂取を伴わなければならない（Merritt et al., 2020、Van Calcar et al., 2020、Vockley, 2020）。栄養管理計画は、患者が偶数鎖 MCT 又はトリヘプタノインからカロリーを摂取している場合に、総合的な必要カロリー量を考慮し、様々な主要栄養素からの必要エネルギー量のバランスをとることができる、訓練を受け経験豊富な代謝栄養士によって提供されなければならない。

疾患の複雑さ、及び LC-FAOD 患者向けに、個々の患者の必要エネルギー量に応じて最適化された食事のメニューを評価・構築するために、先天性代謝異常症の専門のトレーニングを受けた熟練した代謝医及び栄養士の専門知識が必要である。

LC-FAOD と診断された患者では、栄養管理は疾患管理の重要な要素である。管理には、患者の性別、年齢、体重、身長、及び活動レベルを考慮した必要エネルギー量の総合的な分析が必要である。

1.8.9 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

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。

1.8.10 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

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

経口投与後、トリヘプタノインは腸管内腔で速やかに膵リパーゼによりヘプタン酸とグリセロールに加水分解され、ヘプタン酸の曝露量は膵リパーゼの活性に依存する。

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

妊婦におけるトリヘプタノイン使用による影響に関するデータは限られており、本申請の適応症の患者集団において、重大な先天性異常及び流産が推定される背景リスクは不明である。市販後は、妊娠中及び授乳中の使用はトリヘプタノインの不足情報として取り扱う。申請者は現在、妊娠及び母体合併症、発育中の胎児及び新生児に対する有害作用並びに乳児及び授乳の転帰に対

する有害作用を評価するため、トリヘプタノインを曝露された女性を対象とした単群試験を実施中である。この妊娠時の安全性試験は、疾患監視プログラムである UX007-CL401 試験を介して実施中である。

1 日あたりの総カロリー摂取量の 50%という高用量で経口投与する DART 試験において、雌雄ラットの受胎能に対する有害作用は認められなかった。摂餌量減少による体重増加量の減少は、1 日あたりのカロリー摂取量の 10%を超える用量でのラット及びウサギを用いた GLP 非適用 DRF 試験及び GLP 適用 EFD（Segment II）試験（本試験）の特徴と一致した。同腹仔及び胎児の転帰で認められた全ての影響（例：1 日あたりのカロリー摂取量の 20%超を投与したウサギの非生存同腹仔数の用量依存的な増加、1 日あたりのカロリー摂取量の 50%で投与したラットの腹の胎児骨格変異の発現率）は、胎児自体への直接的な薬理作用ではなく、母動物毒性（体重及び摂餌量の変化）に直接関連する可能性が高かった。妊娠などのエネルギー感受性が高い状況での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転帰に影響を及ぼすことが知られている（Khera, 1985、Cappon et al., 2005、Fleeman et al., 2005、Matsuoka et al., 2006）。

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

トリヘプタノインのヒト乳汁中への移行、母乳栄養児への影響、又は乳汁産生への影響に関するデータはない。動物を対象とした試験では、授乳期間中にラットの仔へのトリヘプタノイン又はその代謝物の全身曝露は認められなかった。MCT 及び他の脂肪酸は通常の母乳成分であり、母乳の組成は、遺伝、環境及び食事などの母体要因により、授乳中、授乳の各段階及び母親と集団間で異なる。トリヘプタノインによる治療の臨床上の必要性及びトリヘプタノイン又は基礎疾患による母乳栄養児への有害作用の可能性とともに、授乳の発達上及び健康上のベネフィットを考慮する必要がある。

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。

申請者が実施したトリヘプタノインの臨床試験では、この患者集団の被験者を組み入れていなかったため、65 歳以上の患者におけるトリヘプタノインの効果に関する十分なデータは得られていない。65 歳以上の被験者は、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験に組み入れられなかった。UX007-CL201 試験に登録された被験者の平均年齢は 12.06 歳（範囲：0.87～58.78 歳）、UX007-CL202 試験登録時の被験者の年齢中央値は 9.3 歳（範囲 0.3～63.3 歳）であった。

1.8.11　相互作用（案）

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。

1.8.12　相互作用の設定根拠

経口投与後、トリヘプタノインは腸管内腔で速やかに膵リパーゼによりヘプタン酸とグリセロールに加水分解され、ヘプタン酸の曝露量は膵リパーゼの活性に依存する。

トリヘプタノインを膵リパーゼ阻害剤（例、オルリスタット）と併用すると、トリヘプタノインの代謝物であるヘプタン酸の曝露量が低下し、トリヘプタノインの臨床効果が低下する可能性がある。トリヘプタノインと膵リパーゼ阻害剤の同時投与は避けること。

ヘプタン酸は OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を示した（IC50：30.1 μmol/L 及び 33.1 μmol/L）（in vitro）。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）の血中濃度が上昇するおそれがある。

1.8.13 副作用（案）

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

1.8.14 副作用の設定根拠

トリヘプタノインによる特定された副作用には、腹痛、下痢、嘔吐、悪心などがある。

胃腸関連のTEAEがUX007-CL201試験の26例(89.7%)及びUX007-CL202試験の84例(89.4%)に発現した。

LC-FAOD併合集団では、胃腸関連のTEAEが91例（91.9%）に発現した。発現割合が高かった事象は下痢［52例（52.5%)］であった。胃腸関連のTEAE（下痢及び便意切迫）により2例が試験を中止した。担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された胃腸関連のTEAEは70例（70.7%）に発現し、発現割合が高かったトリヘプタノインと関連のある胃腸関連のTEAEは下痢［45例（45.5%)］であり、次いで上腹部痛（17.2%）及び腹痛（15.2%）であった。

LC-FAOD併合集団において、副作用の重症度は軽度（80%）又は中等度（19%）であった。全ての副作用（腹痛、下痢、嘔吐、悪心）が非常に高頻度で認められ、発現頻度は10例中1例以上であった。腹痛、下痢及び嘔吐が非常に高頻度（発現頻度：10例中1例以上)、悪心が高頻度（100例中1例以上、10例中1例未満）に認められた。

消化管への影響は、投与前にトリヘプタノインを食物又は飲料と十分に混合すること、及びより少量、頻回に食物と一緒に摂取することで管理できる。自然消失しない場合には、トリヘプタノインの減量が必要になる場合がある。

1.8.15 適用上の注意（案）

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（PP）、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。

1.8.16 適用上の注意の設定根拠

トリヘプタノイン製剤の最も早期の臨床ロットは、当時の製剤製造業者である Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH（ドイツ）により 1000 mL の高密度ポリエチレン（HDPE）容器に充填されていた。HDPE 容器に充填された製剤は、非臨床試験、初期の臨床試験及び主要な臨床試験に用いられ、動物及びヒトのいずれにおいても忍容性は良好であることが確認された。

また、臨床開発段階では、1000 mL 及び 500 mL のガラス容器についても評価が行われ、500 mL ガラス容器は取り扱いが容易であったことから、商業生産用に選定された。開発期間を通じて、出荷試験データ及び安定性試験データが収集され、容器の変更が製品の品質に影響を及ぼさないことが確認されている。製剤の安定性プロファイルは、臨床開発段階で使用された各容器（HDPE 1000 mL、ガラス 1000 mL、ガラス 500 mL）において一貫性が認められ、長期保存試験及び加速試験のいずれにおいても同等の推移を示した。

製剤容器の同等性/同質性評価は、出荷試験データ及び安定性試験データを含めて実施された。1000 mL の HDPE ボトル、1000 mL のガラスボトル、500 mL のガラスボトルに充てんした製剤の

出荷試験データから、同等性が高いことが示された。また、異なる容器における全製剤ロットで同様の安定性プロファイルが確認された。

総じて、収集したデータを比較評価した結果、トリヘプタノインがガラス容器と HDPE 容器の両方に適合することが確認された。

トリヘプタノインは実使用条件下で患者又は介護者が処方量の製剤を計量し、各投与時に食事又は飲料と混合し経口投与する製剤である。経口投与に加え、トリヘプタノインを粉ミルクと混合してフィーディングチューブを介して投与することもできる。

機能性及び薬剤の安定性に悪影響を及ぼす可能性を避けるため、トリヘプタノインに適合性のある材質の関連コンポーネントを使用すべきである。

申請者は、製剤と接触する容器／用具との適合性を評価するために 2 種類の試験を実施した。最初の試験では、異なる構成材料の代表的な関連コンポーネントを評価した。別の試験では、様々な種類の構成材料で作られ、一般的に使用されている市販のフィーディングチューブを評価した。

最初の試験では、投与用シリンジ、プレスイン・ボトルアダプター、投与用スプーン、及び計量カップを含む関連コンポーネントの機能性に関するトリヘプタノインの影響を評価した。トリヘプタノイン中に関連コンポーネントを浸漬し、合計 91 日間試験を行った。中間時点で採取したサンプルについて、寸法、色、触覚の変化を評価した。さらに、投与用シリンジの機能性を、曝露していない関連コンポーネントとの比較により評価した。試験の結果、ポリプロピレン、シリコン、低密度ポリエチレン製の関連コンポーネントは、トリヘプタノインの使用目的に適していることが示された。さらに、関連コンポーネントの試験データから、ポリスチレンは、いずれの曝露期間においても構成材料としてトリヘプタノインと適合しないことが示された。

別の試験は、トリヘプタノインとフィーディングチューブの適合性を評価するために、申請者により実施された。医用グレードのシリコン製フィーディングチューブは、粉ミルクのみ、及び粉ミルクと混ぜたトリヘプタノインを投与した場合、120 回投与までは十分に使用することができた。トリヘプタノインはポリスチレンには適合しなかった。ポリ塩化ビニル製フィーディングチューブは MCT に不適合であることが報告されている（Sheskey et al., 2017）ことから、使用は推奨されない。

利用可能な文献及び申請者が実施した適合性試験に基づくと、トリヘプタノインは、特に希釈せずに投与した場合、MCT のような油と同様に、フィーディングチューブの完全性に経時的に影響を及ぼす可能性が考えられる。これらの影響は、適切な機能及び完全性を確保するために、粉ミルクと十分に混合し、定期的にモニタリングすることにより最小限に抑えることができる。

臨床試験及び拡大アクセスプログラムでトリヘプタノインの投与を受けた患者から、フィーディングチューブの不具合が報告されている。報告された用語は、チューブ又はコネクターの軟化及び漏れ、破裂、バルーンの不具合等であった。一部ではフィーディングチューブの交換が必要となったが、交換による合併症はなかった。報告の性質及び種類はフィーディングチューブで予測されるものと一致しており、報告は多くが MCT 又はクルミオイルなどの他のオイルの併用、使用期間を過ぎた使用、不十分な情報により交絡していた。

申請者は、トリヘプタノインとフィーディングチューブとの適合性を評価するため、非臨床試験を実施した。医療グレードのシリコンで構成される、一般的に使用されている 4 種類のフィー

ディングチューブと、対照となる調整食（トリヘプタノイン未含有）、一般的な栄養補給調整食と混合したトリヘプタノイン、無希釈のトリヘプタノイン、MCT オイルを含む調整食、未希釈の MCT オイルとの適合性を評価した。ポリウレタン製のチューブは評価しなかった。試験では最大 120 回の投与（1 日 4 回投与するとして 30 日に相当）をシミュレートした。各投与後、滞留時間を設け、チューブを水で洗浄し、実際の操作をシミュレートした。

4 回投与の各セット後に、チューブの色、透明度、全体的な外観、物理的完全性を評価した。医療グレードのシリコンで構成されるチューブは、調整食と混合したトリヘプタノイン及び対照となる調整食を 120 回投与しても十分に機能していた。これに対して、未希釈のトリヘプタノインを投与すると、MIC-KEY ロープロファイル G チューブでは 14 回の投与（4 日目）で、Halyard MIC ボーラス G チューブでは 30 回の投与（8 日目）で、バルーンのデフレーションのため機能が損なわれた。

調整食と混合したトリヘプタノインを投与すると、試験した全てのフィーディングチューブで 25 回の投与（7 日目）後に、対照となる調整食では 98 回の投与後に、ポートのキャップのタブ及び／又はチューブプラグが外れた。ただし、タブ又はプラグが外れても、ポートを塞ぐ性能には影響がなかった。未希釈の MCT オイルの投与でも、Halyard MIC-KEY ロープロファイル G チューブでは 101 回の投与（26 日目）で、バルーンのデフレーションのため機能が損なわれた。

入手可能な文献及び申請者が実施した適合性試験に基づくと、MCT などのオイルに類似するトリヘプタノインは、特に未希釈で投与した場合、フィーディングチューブの完全性に経時的に影響を及ぼす可能性がある。MCT 等の中鎖トリグリセリドオイルのフィーディングチューブを用いた栄養補給に関連する合併症は実臨床でもよく報告されており、シリコン製のフィーディングチューブの完全性に影響を及ぼす可能性と関連している可能性がある。PVC 製のチューブは、MCT に不適合である可能性が文献で記載されていることから推奨されない（Sheskey et al., 2017）。

一部の LC-FAOD 患者は、エネルギー需要を満たし、LC-FAOD の重篤な臨床症状のリスクを最小限に抑えるため、経管投与を必要とする。申請者は、トリヘプタノインのフィーディングチューブとの一般的な材料適合性及びフィーディングチューブを用いた投与における臨床安全性を評価し、この投与方法の裏付けとした。トリヘプタノインを粉ミルクと混合し、フィーディングチューブ内で 60 分以上放置する試験を実施し、トリヘプタノインの安定性を確認した。異なる種類のシリコン製の市販のフィーディングチューブを用いてトリヘプタノイン投与をシミュレーションした別の試験では、粉ミルクと混合したトリヘプタノイン投与を 120 回シミュレーションしてもフィーディングチューブの機能性が維持された。

経管投与に関する不具合は多く報告されており、フィーディングチューブの機能性は経年劣化する可能性がある（Blacka et al., 2004）。フィーディングチューブの不具合報告におけるトリヘプタノインとの因果関係は否定できないが、経管投与を必要とする LC-FAOD 患者にとって、トリヘプタノイン投与にはフィーディングチューブの不具合及び関連する合併症の潜在的リスクを上回るベネフィットがあると考える。

トリヘプタノインは、体内での吸収を遅らせ、消化器系の副作用のリスク又は重症度を軽減するため、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が必要である。また、トリヘプタノインを半固形食又は液体と混ぜると、不快な味覚を隠すのにも役立つ。

LC-FAOD 患者では長鎖脂肪酸の分解能が欠損しているため、トリヘプタノインと混合する場合には、長鎖脂肪の少ない半固形食又は液体を用いるべきである。

経口投与の場合、未使用のトリヘプタノインと半固形食又は液体の混合物は、安定性、安全性、及び/又は有効性に影響を及ぼす可能性を避けるため、24 時間を超えて冷蔵保存しないこと。安定性試験の結果、トリヘプタノインをアップルソース、ミルク、又は粉ミルクと混合した場合、冷蔵条件下で 48 時間まで安定していた。

経管投与の場合、未使用のトリヘプタノインと半固形食又は液体の混合物は、安定性、安全性、及び/又は有効性への潜在的な影響を避けるため、後で使用するために保存しないこと。

1.8.17 参考文献

Acosta P and Yannicelli S (2001, Ross Nutrition Support Protocols) The Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols. Abbot Laboratories.

Archer E, Hand GA, Hebert JR, et al. (2013) Validation of a novel protocol for calculating estimated energy requirements and average daily physical activity ratio for the US population: 2005-2006. Mayo Clin Proc 88(12): 1398-1407.

Bakermans AJ, Dodd MS, Nicolay K, et al. (2013) Myocardial energy shortage and unmet anaplerotic needs in the fasted long-chain acyl-CoA dehydrogenase knockout mouse. Cardiovasc Res 100(3): 441-449.

Beken S, Abali S, Yildirim Saral N, et al. (2021) Early Postnatal Metabolic Profile in Neonates With Different Birth Weight Status: A Pilot Study. Front Pediatr 9: 646860.

Ben XM (2008) Nutritional management of newborn infants: practical guidelines. World J Gastroenterol 14(40): 6133-6139.

Blacka J, Donoghue J, Sutherland M, et al. (2004) Dwell time and functional failure in percutaneous endoscopic gastrostomy tubes: a prospective randomized-controlled comparison between silicon polymer and polyurethane percutaneous endoscopic gastrostomy tubes. Aliment Pharmacol Ther 20(8): 875-882.

Brunengraber H and Roe CR (2006) Anaplerotic molecules: current and future. J.Inherit.Metab Dis. 29(2-3): 327-331.

Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, et al. (2005) Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 74(5): 424-430.

Deng S, Zhang GF, Kasumov T, et al. (2009) Interrelations between C4 ketogenesis, C5 ketogenesis, and anaplerosis in the perfused rat liver. J Biol Chem 284(41): 27799-27807.

Diekman EF, Visser G, Schmitz JP, et al. (2016) Altered Energetics of Exercise Explain Risk of Rhabdomyolysis in Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. PLoS One 11(2): e0147818.

Fleeman TL, Cappon GD, Chapin RE, et al. (2005) The effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in the rat. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 74(5): 442-449.

Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, et al. (2017) Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. J Inherit Metab Dis 40(6): 831-843.

Gu L, Zhang GF, Kombu RS, et al. (2010) Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoin in normal rats. II. Effects on lipolysis, glucose production, and liver acyl-CoA profile. Am J Physiol Endocrinol Metab 298(2): E362-371.

Guffon N, Mochel F, Schiff M, et al. (2021) Clinical outcomes in a series of 18 patients with long chain fatty acids oxidation disorders treated with triheptanoin for a median duration of 22 months. Molecular Genetics and Metabolism.

Harris JA and Benedict FG (1918) A Biometric Study of Human Basal Metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A 4(12): 370-373.

Harris JA and Benedict FG (1919) A Biometric Study of Basal Metabolism in Man. Washington D.C.: Carnegie Institution.

Houten SM and Wanders RJ (2010) A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. J Inherit Metab Dis 33(5): 469-477.

Khera KS (1985) Maternal toxicity: a possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species. Teratology 31(1): 129-153.

Lin TY, Liu HW and Hung TM (2021) The Ketogenic Effect of Medium-Chain Triacylglycerides. Front Nutr 8: 747284.

Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. (2013) A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol 9(1): 30.

Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, et al. (2013) Heptanoate as a neural fuel: energetic and neurotransmitter precursors in normal and glucose transporter I-deficient (G1D) brain. J Cereb.Blood Flow Metab 33(2): 175-182.

Marsden D, Bedrosian CL and Vockley J (2021) Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. Genet Med 23(5): 816-829.

Matsuoka T, Mizoguchi Y, Serizawa K, et al. (2006) Effects of stage and degree of restricted feeding on pregnancy outcome in rabbits. J Toxicol Sci 31(2): 169-175.

Merritt JL, 2nd, MacLeod E, Jurecka A, et al. (2020) Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. Rev Endocr Metab Disord 21(4): 479-493.

Ndahimana D and Kim EK (2017) Measurement Methods for Physical Activity and Energy Expenditure: a Review. Clin Nutr Res 6(2): 68-80.

Owen OE, Kalhan SC and Hanson RW (2002) The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. J Biol Chem 277(34): 30409-30412.

Roe CR (2002) Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation: a new responsibility for the neonatologist. Semin Neonatol 7(1): 37-47.

Roe CR and Brunengraber H (2015) Anaplerotic treatment of long-chain fat oxidation disorders with triheptanoin: Review of 15years Experience. Mol Genet Metab 116(4): 260-268.

Roe CR and Mochel F (2006) Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential. J Inherit Metab Dis 29(2-3): 332-340.

Roe CR, Sweetman L, Roe DS, et al. (2002) Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. J Clin Invest 110(2): 259-269.

Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, et al. (2008) Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. Neurology 71(4): 260-264.

Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, et al. (1999) Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. J Inherit Metab Dis 22(4): 488-502.

Sheskey PJ, Cook W and Gable CG (2017) Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press.

Siddiq S, Wilson BJ, Graham ID, et al. (2016) Experiences of caregivers of children with inherited metabolic diseases: a qualitative study. Orphanet journal of rare diseases 11(1): 168.

Sklirou E, Alodaib AN, Dobrowolski SF, et al. (2021) Physiological perspectives on the use of triheptanoin as anaplerotic therapy for long chain fatty acid oxidation disorders. Frontiers in genetics 11: 598760.

Sklirou E, Alodaib AN, Dobrowolski SF, et al. (2020) Physiological Perspectives on the Use of Triheptanoin as Anaplerotic Therapy for Long Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. Front Genet 11: 598760.

Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. (2009) Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. J Inherit Metab Dis 32(4): 488-497.

Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. (2020) Nutrition management guideline for very-long chain acyl-

CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab 131(1-2): 23-37.

Vockley J (2020) Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. Am J Manag Care 26(7 Suppl): S147-S154.

Vockley J, Burton B, Berry GT, et al. (2018) Results from a 78-week, single-arm, open-label Phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). J Inherit Metab Dis. Epub ahead of print 2018/07/11. DOI: 10.1007/s10545-018-0217-9.

Vockley J, Burton B, Berry GT, et al. (2019) Results from a 78-week, single-arm, open-label phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). J Inherit Metab Dis 42(1): 169-177.

Vockley J, Burton BK, Berry G, et al. (2023) Triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders: Final results of an open-label, long-term extension study. J Inherit Metab Dis 46(5): 943-955.

Vockley J, Charrow J, Ganesh J, et al. (2016) Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. Mol Genet Metab 119(3): 223-231.

Vockley J, Enns GM, Ramirez AN, et al. (2022) Response to triheptanoin therapy in critically ill patients with LC-FAOD: Report of patients treated through an expanded access program. Mol Genet Metab 136(2): 152-162.

Waisbren SE, Landau Y, Wilson J, et al. (2013) Neuropsychological outcomes in fatty acid oxidation disorders: 85 cases detected by newborn screening. Dev Disabil Res Rev 17(3): 260-268.

Yamada K, Shiraishi H, Oki E, et al. (2018) Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. Mol Genet Metab Rep 15: 55-63.

Yamada K and Taketani T (2019) Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Hum Genet 64(2): 73-85.

1.8.18　添付文書（案）

※ 最新の添付文書を参照すること

202X 年 X 月作成（初版）

貯法：室温保存
有効期間：4 年

処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
販売開始	

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	1 g 中トリヘプタノイン 1 g

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）×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

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 8.3 kcal/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。

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。[1)]

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

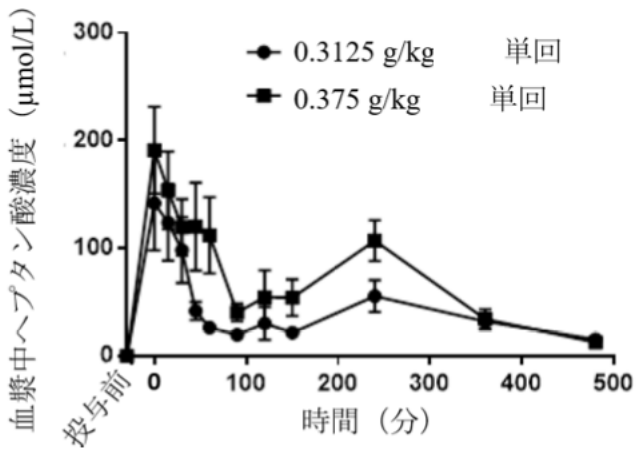
健康成人に本剤 0.3125 及び 0.375 g/kg を食事と混合して単回経口投与したときの本剤の主要な活性代謝物であるヘプタン酸の薬物動態パラメータを表 1 に示す（外国人データ）。[2)]

表 1：単回経口投与時のヘプタン酸の薬物動態パラメータ

投与量 (g/kg)	例数	C_{max} (μmol/L)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (μmol•hr/L)	t_{max} (h)	CL/F (L/h/kg)
0.3125	13	178.9±145	336.5±223	0.67 [0.42, 6.50]	6.05±2.80 a)
0.375	13	259.1±134	569.1±189	1.20 [0.42, 8.30]	4.31±1.02 b)

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値［範囲］

a) 6 例、b) 10 例



※値は平均値±標準偏差を示す。

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤 0.3125 g/kg を 1 日 4 回 2 日間食事と混合して反復経口投与したときの本剤の主要な活性代謝物であるヘプタン酸の薬物動態パラメータを表 2 に示す（外国人データ）。[2)]

表 2：反復経口投与時のヘプタン酸の薬物動態パラメータ

投与量 (g/kg)	例数	C_{max} (μmol/L)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (μmol•hr/L)	t_{max} (h)
0.3125	13	319.9±164	789.8±346	1.40［0.00, 8.40］

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値［範囲］

16.3 分布

ヘプタン酸（40 及び 400 μmol/L）のヒト血漿タンパク結合率は、それぞれ 77.5%及び 80.7%であった。

16.4 代謝

本剤はリパーゼにより加水分解を受け、グリセロールとヘプタン酸に代謝される。ヘプタン酸は、中鎖アシル CoA 合成酵素により炭素数 7 のヘプタノイル CoA に変換され、β 酸化により、炭素数 5 のペンタノイル CoA、炭素数 3 のプロピオニル CoA 及び炭素数 2 のアセチル CoA へと代謝される。

16.7 薬物相互作用

ヘプタン酸は OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を示した（IC50：30.1 μmol/L 及び 33.1 μmol/L）（*in vitro*）。［10.、10.2 参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する臨床試験

17.1.1 海外第 II 相試験（UX007-CL201 試験）

生後 6 カ月以上の長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）患者 29 例（CPT II 欠損症患者 4 例、VLCAD 欠損症患者 12 例、LCHAD 欠損症患者 10 例、TFP 欠損症患者 3 例）を対象に、本剤の非盲検単群試験が実施された。本剤の用法・用量は、DCI の 25～35%を目標として、1 日 4 回に分けて食物又は飲料に混合し、経口又は経管投与とされた。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とされ、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 の投与は中止された。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。

有効性について、主な評価項目とされた本剤投与前 78 週間及び本剤投与後 78 週間における主要臨床イベント（MCE）[注)] の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数は表 3 のとおりであった。[3)]

注）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

表 3：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

	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、副作用は 65.5%（19/29 例）に認められ、主な副作用は下痢 41.4%（12/29 例）、腹痛 20.7%（6/29 例）、上腹部痛、ざ瘡、消化器痛、嘔吐各 10.3%（3/29 例）であった。［7.2 参照］

17.1.2 海外第 II 相試験（UX007-CL202 試験）

生後 6 カ月以上の LC-FAOD 患者 94 例（CPT I 欠損症患者 1 例、CPT II 欠損症患者 19 例、VLCAD 欠損症患者 32 例、LCHAD 欠損症患者 28 例、TFP 欠損症患者 10 例、CACT 欠損症患者 4 例）を対象に、本剤の非盲検単群試験が実施された。本試験は UX007-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。

本剤の用法・用量は、DCI の 25～35%を目標として、1 日 4 回に分けて食物又は飲料に混合し、経口又は経管投与とされた。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とされ、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。

有効性について、CL201 移行コホート及び本剤未投与コホートにおける、MCE [注)] の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数は、それぞれ表 4 及び表 5 のとおりであった。[4)]

注）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

表 4：CL201 移行コホートの 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

	CL201 移行コホート（24 例）	
	本剤投与前 a),b)	本剤投与開始後 c),d)
観察期間（カ月） （中央値［範囲］）	18.0［10.5, 18.0］	68.5［22.8, 76.5］
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］
平均値±標準偏差	1.76±1.64	1.00±1.00
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］
平均値±標準偏差	6.31±6.35	7.92±13.02

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。

表 5：本剤未投与コホートの 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

	本剤未投与コホート（33 例）	
	本剤投与前 a)	本剤投与開始後 b)
観察期間（カ月） （中央値［範囲］）	18.0［18.0, 18.0］	18.0［0.1, 18.0］
年換算イベント発現率（回/年）		
中央値［範囲］	2.00［0.0, 12.0］	0.67［0.0, 121.8］
平均値±標準偏差	2.49±2.66	5.64±21.40
年換算イベント発現日数（日/年）		
中央値［範囲］	8.66［0.0, 105.9］	0.67［0.0, 365.3］
平均値±標準偏差	15.59±23.64	19.55±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。

安全性について、副作用は 68.1%（64/94 例）に認められ、主な副作用は下痢 38.3%（36/94 例）、上腹部痛 16.0%（15/94 例）、腹部不快感 11.7%（11/94 例）、嘔吐 10.6%（10/94 例）であった。［7.2 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

LC-FAOD は、長鎖脂肪酸の代謝に関する酵素の遺伝子変異による常染色体潜性の遺伝性疾患であり、脂肪酸の β 酸化が障害され、TCA サイクルの機能が低下する。本剤は、グリセリン骨格に奇数鎖脂肪酸であるヘプタン酸 3 分子が結合しており、経口投与後に生体内でヘプタン酸が生成される。ヘプタン酸からは TCA サイクルの基質であるアセチル CoA と TCA サイクルの中間体であるスクシニル CoA が生成されるため、本剤の投与により、LC-FAOD における TCA サイクルの機能が改善すると考えられる。

19. 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）

Triheptanoin

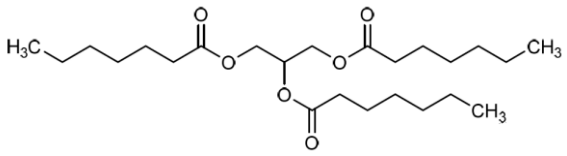
化学名：Propane-1,2,3-triyl triheptanoate

分子式：$C_{24}H_{44}O_6$

分子量：428.60

性状：無色～淡黄色澄明の液

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、室温で保存すること。22. 包装

500 mL × 1 瓶

23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性試験（CTD 2.6.6.6）

2) 社内資料：母集団 PK 試験報告書（CTD 2.7.2.3.1）

3) 社内資料：UX00007-CL201 試験／海外第 II 相試験（CTD 2.7.6.2.2）

4) 社内資料：UX00007-CL202 試験／海外第 II 相試験（CTD 2.7.6.2.3）

24. 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）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売業者

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

医薬薬審発 0618 第１号
令 和 ７ 年 ６ 月 １８ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 306-3-B1
JAN（日本名）：アナキンラ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Anakinra (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
MRPSGRKSSK MQAFRIWDVN QKTFYLRNNQ LVAGYLQGPN VNLEEKIDVV      50

PIEPHALFLG IHGGKMCLSC VKSGDETRLQ LEAVNITDLS ENRKQDKRFA      100

FIRSDSGPTT SFESAACPGW FLCTAMEADQ PVSLTNMPDE GVMVTKFYFQ      150

EDE                                                         153
```

$C_{759}H_{1186}N_{208}O_{232}S_{10}$

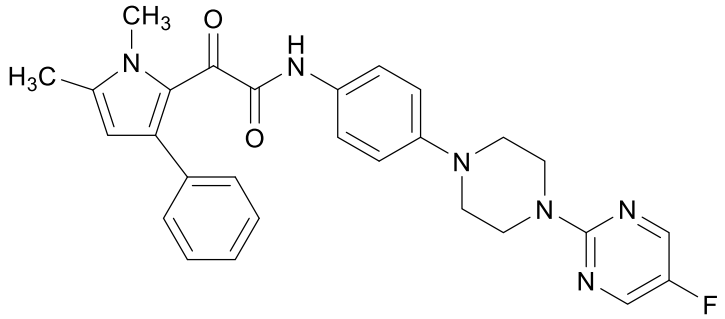
アナキンラは，N 末端がメチオニル化された遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニストタンパク質である．アナキンラは，*Escherichia coli* により産生される．アナキンラは，153 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

Anakinra is a recombinant N-terminal methionylated human interleukin-1 receptor antagonist protein. Anakinra is produced in *Escherichia coli*. Anakinra is a protein consisting of 153 amino acid residues.

登録番号 306-3-B2

JAN（日本名）：オロロフィム

JAN（英　名）：Olorofim



$C_{28}H_{27}FN_6O_2$

2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1*H*-ピロール-2-イル)-*N*-{4-[4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-2-オキソアセトアミド

2-(1,5-Dimethyl-3-phenyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-*N*-{4-[4-(5-fluoropyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-oxoacetamide

登録番号 306-3-B3

JAN（日本名）：ロカチンリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Rocatinlimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
QITLKESGPT LVKPKQTLTL TCTFSGFSLS TSGMGVGWIR QPPGKALEWL 50
                          └──────────────────────────┘
AVIYWDDHQL YSPSLKSRLT ITKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCAHR 100

RGAFQHWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
                                              └──────┘
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200

NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250

LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
          └──────────┘
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350

LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
                 └──────────┘
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK    447
```

L 鎖

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50
                          └──────────────────┘
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYDSSLTFGG 100

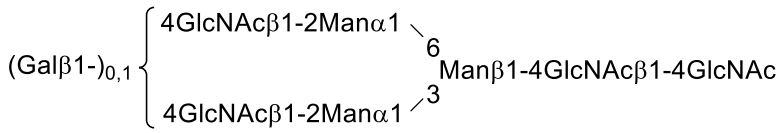
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
                                    └──────────┘
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200

LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング

H 鎖 C220 – L 鎖 C214，H 鎖 C226 – H 鎖 C226，H 鎖 C229 – H 鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6426}H_{10000}N_{1712}O_{2000}S_{42}$（タンパク質部分，4本鎖）

H 鎖　$C_{2193}H_{3416}N_{580}O_{665}S_{16}$

L 鎖　$C_{1020}H_{1588}N_{276}O_{335}S_{5}$

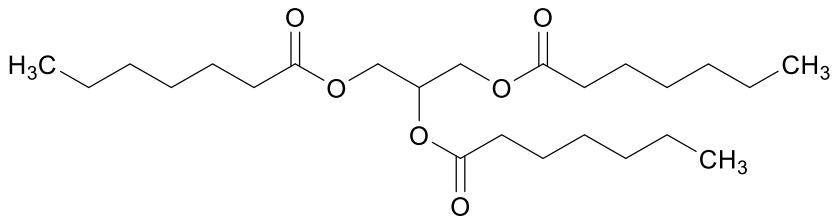
ロカチンリマブは，遺伝子組換え抗 OX40 モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来する．ロカチンリマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損した CHO 細胞により産生される．ロカチンリマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Rocatinlimab is a recombinant anti-OX40 monoclonal antibody derived from human IgG1. Rocatinlimab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient CHO cells. Rocatinlimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B5

JAN（日本名）：トリヘプタノイン

JAN（英　名）：Triheptanoin



$C_{24}H_{44}O_6$

トリヘプタン酸プロパン-1,2,3-トリイル

Propane-1,2,3-triyl triheptanoate

登録番号 306-3-B6

JAN（日本名）：ラルドタツグ　デルクステカン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Raludotatug Deruxtecan (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

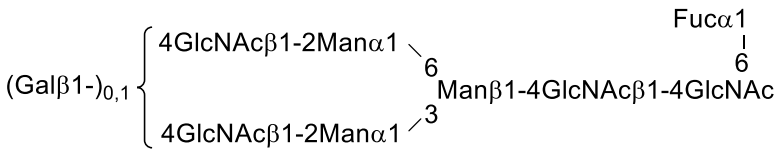
```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT RNFMHWVRQA PGQGLEWMGW  50
IYPGDGETEY AQKFQGRVTI TADTSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGV  100
YGGFAGGYFD FWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL  150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT  200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP  250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ  300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE  350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP  400
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP  450
GK                                                      452
```

L 鎖

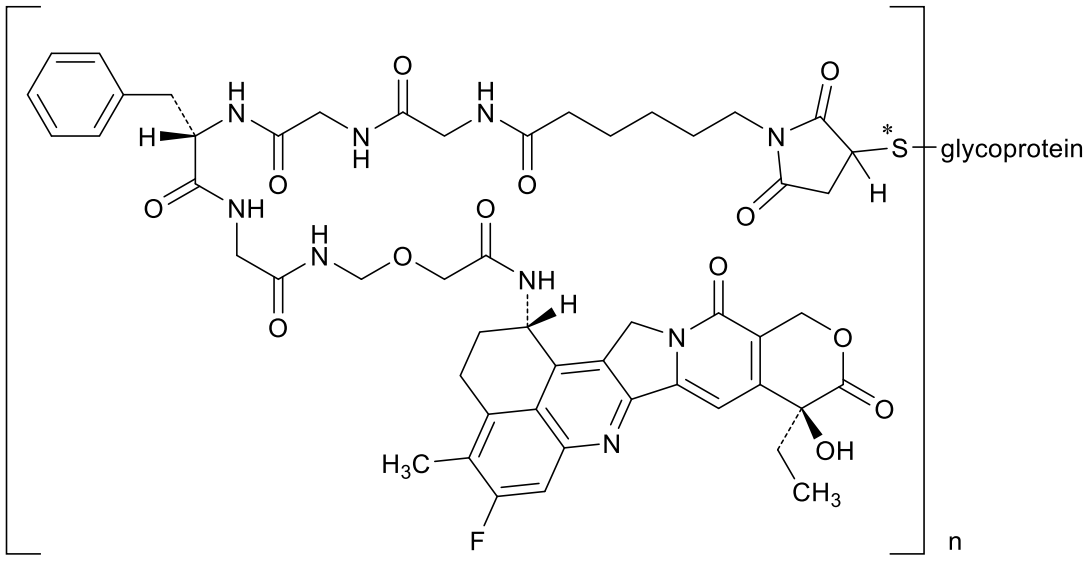
```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNIY KNLAWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ANTLQTGVPS RFSGSGSGSD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ YYSGWAFGQG  100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD  150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL  200
SSPVTKSFNR GEC                                          213
```

H 鎖 C225，H 鎖 C231，H 鎖 C234，L 鎖 C213：薬物結合可能部位；H 鎖 N302：糖鎖結合；
H 鎖 K452：部分的プロセシング
H 鎖 C225 – L 鎖 C213，H 鎖 C231 – H 鎖 C231，H 鎖 C234 – H 鎖 C234：ジスルフィド結合（薬物が結合していないとき）

主な糖鎖の推定構造



デルクステカン部位の構造式



n は平均 8 である

*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

$C_{6482}H_{9966}N_{1714}O_{2018}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2210}H_{3395}N_{583}O_{676}S_{17}$

L 鎖 $C_{1031}H_{1592}N_{274}O_{333}S_{6}$

ラルドタツグ　デルクステカンは，抗体薬物複合体（分子量：約 157,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 8 個のシステイン残基に，カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$；分子量：1,035.06））が結合している．抗体部分は，遺伝子組換え抗カドヘリン-6 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はラット抗体に，その他はヒト IgG1 に由来し，CHO 細胞により産生される．タンパク質部分は，452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Raludotatug Deruxtecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 157,000) consisting of Deruxtecan ((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-benzyl-1-{[(1*S*,9*S*)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-yl]amino}-1,6,9,12,15,18-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17-pentaazatricosan-23-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$; molecular weight: 1,035.06)), which is composed of camptothecin derivative and linker, attached to an average of eight cysteine residues of a recombinant monoclonal antibody. The antibody moiety is a recombinant anti-cadherin-6 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from rat antibody and other regions are derived from human IgG1 and produced in CHO cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 213 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B7

JAN（日本名）：リンボセルタマブ（遺伝子組換え）

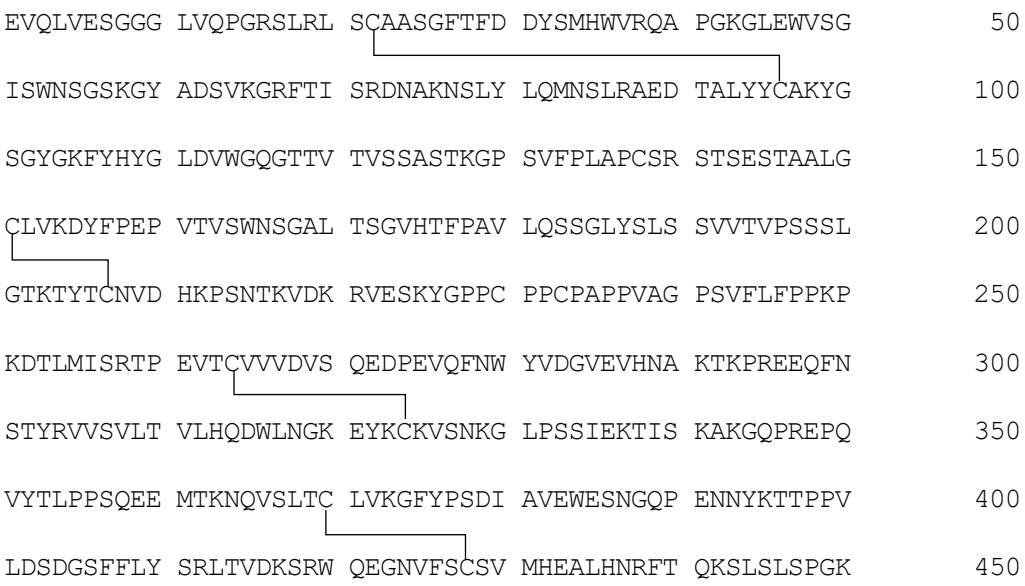
JAN（英　名）：Linvoseltamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗BCMA-H鎖



抗CD3ε-H鎖



L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA         50

ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPPITFG        100

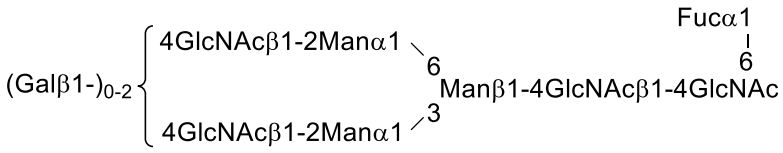
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK        150

VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ        200

GLSSPVTKSF NRGEC                                              215
```

抗 BCMA-H 鎖 E1，抗 CD3ε-H 鎖 E1：ピログルタミン酸；抗 BCMA-H 鎖 N301，抗 CD3ε-H 鎖 N300：糖鎖結合；抗 BCMA-H 鎖 K451，抗 CD3ε-H 鎖 K450：部分的プロセシング
抗 BCMA-H 鎖 C139 – L 鎖 C215，抗 BCMA-H 鎖 C231 – 抗 CD3ε-H 鎖 C230，抗 BCMA-H 鎖 C234 – 抗 CD3ε-H 鎖 C233，抗 CD3ε-H 鎖 C138 – L 鎖 C215：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6455}H_{9955}N_{1721}O_{2039}S_{47}$（タンパク質部分，4 本鎖）
抗 BCMA-H 鎖　$C_{2206}H_{3388}N_{584}O_{687}S_{19}$
抗 CD3ε-H 鎖　$C_{2195}H_{3375}N_{585}O_{676}S_{16}$
L 鎖　$C_{1027}H_{1600}N_{276}O_{338}S_{6}$

リンボセルタマブは，B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3ε 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 BCMA-H 鎖及び抗 CD3ε-H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する．抗 BCMA-H 鎖の 233 及び 238～240 番目のアミノ酸残基は，それぞれ S から P 及び EFLG から PVA に置換されている．また，抗 CD3ε-H 鎖の 232，237～239，438，439 及び 448 番目のアミノ酸残基は，それぞれ S から P，EFLG から PVA，H から R，Y から F 及び L から P に置換されている．L 鎖はいずれも，ヒト抗 CD3ε 抗体に由来する．リンボセルタマブは，CHO 細胞で産生される．リンボセルタマブは，451 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（γ4 鎖）1 本，450 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本からなる糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Linvoseltamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against B-cell maturation antigen (BCMA) and CD3ε chain, in which anti-BCMA H-chain and anti-CD3ε H-chain are derived from human IgG4. In the anti-BCMA H-chain, the amino acid residures at positions 233 and 238 – 240 are substituted by P from S and PVA from EFLG, respectively. In the anti-CD3ε H-chain, the amino acid residues at positions 232, 237 – 239, 438, 439 and 448 are substituted by P from S, PVA from EFLG, R from H, F from Y and P from L, respectively. Both of the L-chains are derived from human anti-CD3ε antibody L-chain. Linvoseltamab is produced in CHO cells. Linvoseltamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-BCMA H-chain (γ4-chain) consisting of 451 amino acid residues,

an anti-human CD3ε H-chain (γ4-chain) consisting of 450 amino acid residues and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B9

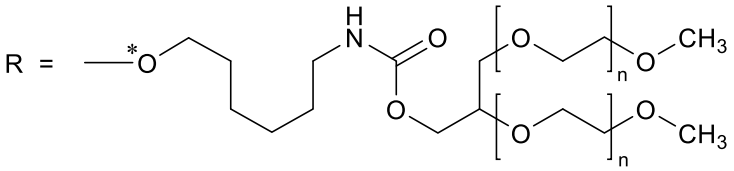
JAN（日本名）：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

JAN（英　名）：Avacincaptad Pegol Sodium

[(3'-5') R–C–Gm–C–C–G–C–Gm–Gm–U–C–U–C–Am–Gm–Gm–C–G–C–U–Gm–Am–Gm–U–C–U–Gm–Am–Gm–U–U–U–A–C–C–U–Gm–C–Gm3'-3'dT]$^{39-}$ 39Na^{+}

X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

Xm: 2'-*O*-methylnucleotide



＊オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子

nは約485である

$C_{383}H_{430}F_{21}N_{141}Na_{39}O_{258}P_{39}$（オリゴヌクレオチド部分）

アバシンカプタド　ペゴルナトリウムは，補体 C5 に対するアプタマー誘導体のナトリウム塩であり，5’末端にリンカーを介してメトキシポリエチレングリコール（分子量：約 43,000）が結合している．アプタマー部分は，部分的に化学修飾された 39 個のヌクレオチド残基から構成される 1 本鎖オリゴヌクレオチドである．

Avacincaptad Pegol Sodium is a sodium salt of an aptamer derivative against complement C5, to which a methoxy polyethylene glycol (molecular weight: ca. 43,000) is bound via a linker at the 5’ end. The aptamer moiety is composed of a single oligonucleotide of partially chemically modified 39 nucleotide residues.

登録番号 306-3-B10

JAN（日本名）：アキサチリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Axatilimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVTLKESGPA LVKPTQTLTL TCTFSGFSLT TYGMGVGWIR QPPGKALEWL       50
                          └──────────────────────────┘
ANIWWDDDKY YNPSLKNRLT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCARI      100

GPIKYPTAPY RYFDFWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA      150

LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS      200
  └──────┘
SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP      250

PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE      300
                    └──────────────┘
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR      350

EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT      400
                          └──────────────┘
PPVLDSDGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS      450

LGK                                                         453
```

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY DNLAWYQQKP GKAPKLLIYY       50
                          └──────────────────┘
ASSLQDGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLQ DSEYPWTFGG      100

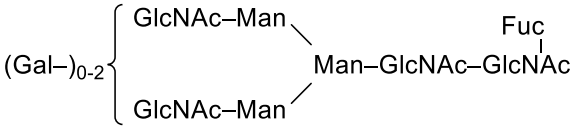
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV      150
                                  └──────────┘
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG      200

LSSPVTKSFN RGEC                                             214
```

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセシング

H 鎖 C140 – L 鎖 C214，H 鎖 C232 – H 鎖 C232，H 鎖 C235 – H 鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6568}H_{10092}N_{1696}O_{2052}S_{48}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2249}H_{3460}N_{580}O_{684}S_{18}$

L 鎖　$C_{1035}H_{1590}N_{268}O_{342}S_{6}$

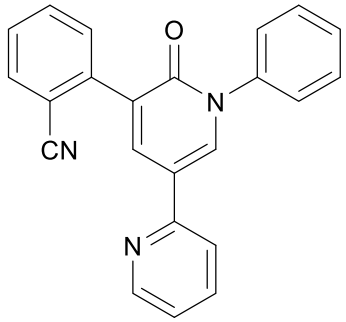
アキサチリマブは，遺伝子組換え抗コロニー刺激因子 1 受容体（CSF-1R）モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はラット抗体に由来し，その他はヒト IgG4 に由来する．H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S234P）されている．アキサチリマブは，CHO 細胞により産生される．アキサチリマブは，453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Axatilimab is a recombinant anti-colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from rat antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residue is substituted at 1 position (S234P). Axatilimab is produced in CHO cells. Axatilimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B11

JAN（日本名）：ペランパネル

JAN（英　名）：Perampanel



$C_{23}H_{15}N_3O$

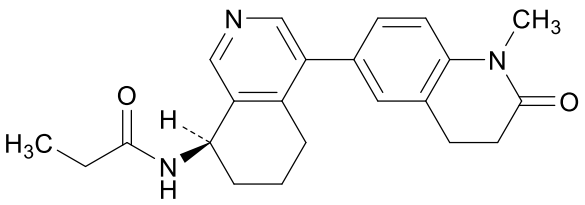
2-(6'-オキソ-1'-フェニル-1',6'-ジヒドロ[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)ベンゾニトリル

2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzonitrile

登録番号 306-3-B12

JAN（日本名）：バクスドロスタット

JAN（英　名）：Baxdrostat



$C_{22}H_{25}N_3O_2$

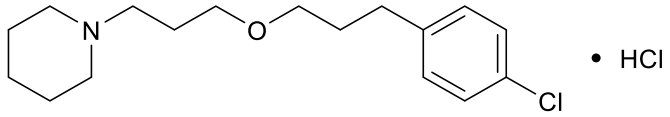
N-[(8*R*)-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-8-イル]プロパンアミド

N-[(8*R*)-4-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl]propanamide

登録番号 306-3-B13

JAN（日本名）：ピトリサント塩酸塩

JAN（英　名）：Pitolisant Hydrochloride



$C_{17}H_{26}ClNO$・HCl

1-{3-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]プロピル}ピペリジン　一塩酸塩

1-{3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine monohydrochloride

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

トリヘプタノイン

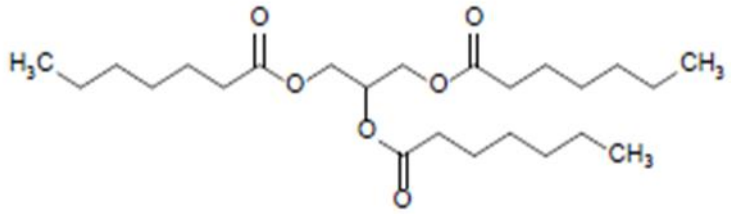
第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

Ultragenyx Japan 株式会社

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめとして、本製造販売承認申請に係る内容を次頁に示す。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>化学名：Propane-1,2,3-triyl triheptanoate
一般的名称：
［日本名］トリヘプタノイン
［英名］Triheptanoin</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>長鎖脂肪酸代謝異常症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原薬：トリヘプタノイン
製剤：ドジョルビ内用液 100%（1 g 中トリヘプタノイン 1 g）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>急性毒性用量</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>>5 mL/kg（4.75 g/kg）</td></tr>
</table>
反復投与毒性試験：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
投与経路</th><th>用量</th><th>無毒性量</th><th>主要な所見</th></tr>
<tr><td>ラット*</td><td>9 ヵ月間
経口</td><td>0.38-0.68 g/kg
0.64-1.14 g/kg</td><td>1.14 g/kg</td><td>全群：脂肪肝,
小腸の 3 つの臓器部分（十二指腸、空腸及び回腸）における絨毛の過形成</td></tr>
<tr><td>ミニブタ</td><td>13 日間
経口</td><td>10, 30, 50% DCI</td><td>50% DCI</td><td>所見なし</td></tr>
<tr><td>ミニブタ</td><td>9 ヵ月間
経口</td><td>0, 10, 30, 50% DCI</td><td>50% DCI</td><td>所見なし</td></tr>
</table>
DCI: 1 日あたりのカロリー摂取量
*：公表文献に基づく（非 Ultragenyx-sponsored 試験）</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>副作用</td>
<td>副作用発現率：
74/99 = 74.7%

<table>
<tr><th>種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>下痢</td><td>45</td></tr>
<tr><td>上腹部痛</td><td>17</td></tr>
<tr><td>腹痛</td><td>15</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>13</td></tr>
<tr><td>腹部不快感</td><td>11</td></tr>
</table>
</td>
<td>臨床検査値異常発現率：
3/99 = 3.0%

<table>
<tr><th>種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>2</td></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>血中トリグリセリド増加</td><td>1</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>会社</td>
<td colspan="2">Ultragenyx Japan 株式会社　　製剤：輸入</td>
</tr>
</table>

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

3.1 第 3 部（モジュール 3）目次

該当せず

3.2.S 原薬

CTD 番号／資料番号	表題	実施場所	評価／参考
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	評価
3.2.S.1.2	Structure	海外	評価
3.2.S.1.3	General Properties	海外	評価
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1	Manufacturers	海外	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	評価
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	評価
3.2.S.3.2	Impurities	海外	評価
3.2.S.3.2	ICH M7 Evaluation of Triheptanoin Impurities	海外	評価
3.2.S.3.2	ICH M7 Assessment for [redacted] and [redacted]	海外	評価
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1	Specification	海外	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価

3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質			
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系			
3.2.S.6	Container Closure System	海外	評価
3.2.S.6	Toxicological Assessment for DS Dispensing and Filling Openings Used for Triheptanoin	海外	評価
3.2.S.6	Extractable Study on the Housing of the DS Filling Opening Used for Triheptanoin	海外	評価
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	評価
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	評価
3.2.S.7.3	[redacted]	海外	評価

3.2.P 製剤

CTD 番号／資料番号	表題	実施場所	評価／参考
3.2.P.1 製剤及び処方			
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	評価
3.2.P.3 製造			

3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.P.3.4	Control of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	評価
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1	Specification	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	評価
3.2.P.5.5	UX007 Nitrosamine Risk Assessment	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification	海外	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系			
3.2.P.7	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.7	Specification-[redacted]	海外	評価
3.2.P.7	Specification-[redacted]	海外	評価

3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	海外	評価
3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	評価

3.2.A　その他

該当資料なし

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3　参考文献

文献番号	著者，表題，書誌 他
3.3.1	Chen, Y. 2017. Developing Solid Oral Dosage Forms. 2nd (Chapter 23) ed: Packaging Selection for Solid Oral Dosage Forms, 637-651.
3.3.2	Dong X, Tsong Y and Shen M (2015) Statistical considerations in setting product specifications. J Biopharm Stat 25(2): 280-294.
3.3.3	EPA/690R-17/002. (2017) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for n-Heptanal. United States Environmental Protection Agency https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/recordisplay.cfm?deid=338955.
3.3.4	Morris B (2010) DuPont packaging sure ways to reduce package sealing failure. Available at: http://www.dupont.com/products-and-services/packaging-materials-solutions.html.
3.3.5	Orchard T (2006) Specification Setting: Setting Acceptance Criteria from Statistics of the Data. BioPharm Internation 19(11).

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

該当資料なし

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.2.1-1	MVP-001	Validation of the Method for Determination of Heptanoate, Triheptanoin, Betahydroxyvalerate, Beta-ketovalerate, Acetoacetate and Beta-hydroxybutyrate in Mini Pig Plasma by GC-MS	海外	参考
4.2.2.1-2	MVP-001-R1:	Validation of the Method for Determination of Heptanoate, Triheptanoin, Betahydroxyvalerate, Beta-ketovalerate, Acetoacetate and Beta-hydroxybutyrate in Mini Pig Plasma by GC-MS	海外	参考
4.2.2.1-3	MVP-001-R1 Addendum 1	Extension of Method Validation for Determination of Heptanoic Acid, Triheptanoin, Beta-hydroxyvalerate, Beta-ketovalerate, Acetoacetate and phydroxybutyrate in Mini Pig Plasma by GC-MS	海外	参考
4.2.2.1-4	MVP-001-R1 Memorandum	Memorandum: Revised Acceptance Criteria for Method Validation Protocol MVP-001-Rl	海外	参考
4.2.2.1-5	SOP-502	Preparation of Serum and Plasma Specimens	海外	参考

4.2.2.1-6	SOP-503	Specimens Analysis by GC/MC	海外	参考
4.2.2.1-7	MVP-002	Extension of the Method Validation for GC-MS Determination of Heptanoate, Triheptanoin, Beta-hydroxyvalerate, Beta-ketovalerate, Acetoacetate and Beta-hydroxybutyrate to Include Human Plasma	海外	参考
4.2.2.1-8	MVP-002-Amendment 1	Freeze-thaw Stability and Long Term Stability of Samples for GC-MS Determination of Heptanoate and Triheptanoin (UX007) in Human Plasma	海外	参考
4.2.2.1-9	MVP-002-R1	Extension of the Method Validation for GC-MS Determination of heptanoate, Triheptanoin, Beta-Hydroxyvalerate, Beta-Ketovalerate, Acetoacetate and Beta-hydroxybutyrate to Include Human Plasma	海外	参考
4.2.2.1-10	MVP-002-R2	Method Validation for GC-MS Determination of Heptanoate, Triheptanoin, Betahydroxyvalerate, Beta-ketovalerate, Acetoacetate and Beta-hydroxybutyrate in Human Plasma	海外	参考
4.2.2.1-11	MVP-002-R2 Addendum 1	Addendum to the Method Validation for GC-MS Determination of Heptanoate, Triheptanoin, Beta-hydroxyvalerate, Beta-ketovalerate, Acetoacetate and Betahydroxybutyrate in Human Plasma	海外	参考
4.2.2.1-12	MVP-002-R3	Method Validation for GC-MS Determination of Heptanoate, Triheptanoin, Beta-hydroxyvalerate, Beta-ketovaleratc, Acetoacetate and Beta-hydroxybutyrate in Human Plasma	海外	参考

4.2.2.1-13	MVR-001	Validation of the Method for Determination of Hcptanoate, Triheptanoin, Betaydroxyvalerate, Beta-ketovalerate, Acetoacetate and Beta-hydroxybutyrate in Mini Pig Plasma by GC-MS	海外	参考
4.2.2.1-14	MVR-002	Method Validation Report for GC-MS Determination of Heptanoate, Triheptanoin, Beta-hydroxyvalerate, and Beta-hydroxybutyrate in Human Plasma	海外	参考
4.2.2.1-15	2300-003	Validation of an LC-MS/MS Assay for Triheptanion in Rat plasma with K2EDTA and 5% concentrated H3PO4	海外	評価
4.2.2.1-16	2300-005	Validation of a GC-MS/MS Assay for Heptanoic Acid, 3-Hydroxybutyric Acid, and 3-Hydroxypentanoic Acid in Rat Plasma with K2EDTA and 5% Concentrated Phosphoric Acid	海外	評価
4.2.2.1-17	2300-004	Validation of an LC-MS/MS Assay for Triheptanoin in Rabbit Plasma with K2EDTA and 5% Concentrated Phosphoric Acid	海外	評価
4.2.2.1-18	2300-006	Validation of a GC-MS/MS Assay for Heptanoic Acid, 3-Hydroxybutyric Acid, and 3-Hydroxypentanoic Acid in Rabbit Plasma with K2EDTA and 5% Concentrated Phosphoric Acid	海外	評価
4.2.2.1-19	2300-015	Partial Validation of a GC-MS/MS Assay for Heptanoic Acid, 3-Hydroxybutyric Acid, and 3-Hydroxypentanoic Acid in Human Plasma with Sodium Heparin and 5% Concentrated Phosphoric Acid	海外	評価

4.2.2.1-20	2300-016	Partial Validation of an LC-MS/MS Assay for Triheptanoin in Human Plasma with Sodium Heparin and 5% Concentrated Phosphoric Acid	海外	評価
4.2.2.1-21	2300-001	Full Validation of an LC-MS/MS Assay for Triheptanoin in Human Plasma with K2EDTA	海外	評価
4.2.2.1-22	2300-002	Validation of a GC-MS/MS Assay for Heptanoic Acid, 3-Hydroxybutanoic Acid, and 3-Hydroxypentanoic Acid in Human K2EDTA Plasma with 5% Phosphoric Acid	海外	評価

4.2.2.2 吸収

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.2.2-1	UX007-PC007	Pharmacokinetic (PK) Study of Three Formulations of UX007 (Powder, Oil and Powder-ER) in Yucatan Minipigs	海外	評価
4.2.2.2-2	UX007-PC002-V1	9-Month Oral (Dietary) Toxicity and Toxicokinetic Study of Triheptanoin (UX007) in Juvenile Yucatan Minipigs (including a 4-Week Recovery and a 3-Month Interim Sacrifice) - Volume I of II	海外	評価
4.2.2.2-3	UX007-PC002-V2	9-Month Oral (Dietary) Toxicity and Toxicokinetic Study of Triheptanoin (UX007) in Juvenile Yucatan Minipigs (including a 4-Week Recovery and a 3-Month Interim Sacrifice) - Volume II of II	海外	評価
4.2.2.2-4	UX007-PC003	Bridging Toxicokinetic Study of Various Formulations of UX007 (Powder, Oil and Powder-ER) in Juvenile Yucatan Minipigs	海外	評価

4.2.2.2-5	UX007-PC017	An Oral (Diet) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of UX007 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	海外	評価
4.2.2.2-6	UX007-PC012	Reproductive Toxicity Study (Segment I) of Orally (in Diet) Administered UX007 in Rats	海外	評価
4.2.2.2-7	UX007-PC012 Amendment 1	Reproductive Toxicity Study (Segment I) of Orally (in Diet) Administered UX007 in Rats	海外	評価
4.2.2.2-8	UX007-PC013	Oral Developmental Toxicity Study (Segment II) of UX007 in Rats	海外	評価
4.2.2.2-9	UX007-PC013 Amendment 1	Oral Developmental Toxicity Study (Segment II) of UX007 in Rats	海外	評価
4.2.2.2-10	UX007-PC014	Definitive Oral Developmental Toxicity Study of UX007 in Rabbits	海外	評価
4.2.2.2-11	UX007-PC014 Amendment 1	Definitive Oral Developmental Toxicity Study of UX007 in Rabbits	海外	評価

4.2.2.3 分布

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.2.3-1	UX007-PC018	The Effect of Heptanoate, Beta-hydroxybutyrate and Beta-Hydroxypentanoate on the Human Plasma Protein Binding of Valproic Acid	海外	評価
4.2.2.3-2	UX007-PC020	The Effect of Valproic Acid on the Human Plasma Protein Binding of Heptanoate and Beta-Hydroxypentanoate	海外	評価

4.2.2.4 代謝

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.2.4-1	UX007-PC015	Lipase Activity Against Trieheptanoin (UX007)	海外	参考

4.2.2.4-2	UX007-PC019	The Metabolic Stability of Heptanoate and Beta-Hydroxypentanoate in Human Liver Microsomes	海外	評価
4.2.2.4-3	UX007-PC021	The Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 by Heptanoate and Beta-Hydroxypentanoate in Human Liver Microsomes	海外	評価
4.2.2.4-4	UX007-PC023	In Vitro Metabolic Stability and Intrinsic Clearance of Heptanoate in Rat and Human Hepatocytes	海外	評価
4.2.2.4-5	UX007-PC025	Investigation of In Vitro Metabolites of Heptanoic Formed in Human Liver Microsomes Incubations	海外	評価

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.2.4-1	UX007-24-0001	Evaluation of Cytochrome P450 Induction Potential by Heptanoate in Plated Cryopreserved Human Primary Hepatocytes	海外	評価
4.2.2.4-2	UX007-24-0002	Evaluation of Heptanoate, Beta-hydroxybutyrate, and Betahydroxypentanoate as Potential Inhibitors of Uptake Transporters in a Panel of Transporter-Transfected HEK293 Cells	海外	評価
4.2.2.4-3	UX007-24-0003	Evaluation of Heptanoate as a Potential Inhibitor of P-gp and BCRP Transporters in Caco-2 Cells	海外	評価
4.2.2.4-4	UX007-24-0004	Evaluation of Beta-hydroxybutyrate as a Potential Inhibitor of P-gp and BCRP Transporters in Caco-2 Cells	海外	評価
4.2.2.4-5	UX007-24-0005	Evaluation of Beta-hydroxypentanoate - as a Potential Inhibitor of P-gp and BCRP Transporters in Caco-2 Cells	海外	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.1-1	CL74-95-1045	Acute Oral Toxicity/Guinea Pig Sensitisation	海外	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.2-1	UX007-PC001	Pilot Oral Tolerability Study of UX007 in Juvenile Yucatan Mini-Pigs (nonGLP)	海外	参考

4.2.3.2-2	UX007-PC002-V1	9-Month Oral (Dietary) Toxicity and Toxicokinetic Study of Triheptanoin (UX007) in Juvenile Yucatan Minipigs (including a 4-Week Recovery and a 3-Month Interim Sacrifice) - Volume I of II	海外	評価
4.2.3.2-3	UX007-PC002-V2:	9-Month Oral (Dietary) Toxicity and Toxicokinetic Study of Triheptanoin (UX007) in Juvenile Yucatan Minipigs (including a 4-Week Recovery and a 3-Month Interim Sacrifice) - Volume II of II	海外	評価
4.2.3.2-4	UX007-PC003	Bridging Toxicokinetic Study of Various Formulations of UX007 (Powder, Oil and Powder-ER) in Juvenile Yucatan Minipigs	海外	参考

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.3.1-1	UX007-PC004	Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli	海外	評価
4.2.3.3.1-2	UX007-PC005	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes	海外	評価

4.2.3.3.2 In vivo

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.3.2-1	UX007-PC006	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Rat Bone Marrow	海外	評価

4.2.3.4 がん原性試験

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.4.3-1	UX007-PC026	Carcinogenicity Risk Assessment for UX007 (Triheptanoin)	海外	参考

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.5.1-1	UX007-PC012	Reproductive Toxicity Study (Segment I) of Orally (in Diet) Administered UX007 in Rats	海外	評価
4.2.3.5.1-2	UX007-PC012 Amendment 1	Reproductive Toxicity Study (Segment I) of Orally (in Diet) Administered UX007 in Rats	海外	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.5.2-1	UX007-PC010	Dose Range-Finding Oral Developmental Toxicity Study of UX007 in Rats	海外	参考
4.2.3.5.2-2	UX007-PC011	Dose Range-Finding Oral Developmental Toxicity Study of UX007 in Rabbits	海外	参考
4.2.3.5.2-3	UX007-PC013	Oral Developmental Toxicity Study (Segment II) of UX007 in Rats	海外	評価
4.2.3.5.2-4	UX007-PC013 Amendment 1	Oral Developmental Toxicity Study (Segment II) of UX007 in Rats	海外	評価
4.2.3.5.2-5	UX007-PC014	Definitive Oral Developmental Toxicity Study of UX007 in Rabbits	海外	評価
4.2.3.5.2-6	UX007-PC014 Amendment 1	Definitive Oral Developmental Toxicity Study of UX007 in Rabbits	海外	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.5.3-1	UX007-PC017	An Oral (Diet) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of UX007 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	海外	評価
4.2.3.5.3-2	UX007-PC007	Pharmacokinetic (PK) Study of Three Formulations of UX007 (Powder, Oil and Powder-ER) in Yucatan Minipigs	海外	参考

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1. 抗原性試験

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.7.1-1	CL74-95-1045	Acute Oral Toxicity/Guinea Pig Sensitisation	海外	参考

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.7.4-1	UX007-PC022	Nonclinical Abuse Potential of UX007	海外	参考
4.2.3.7.4-2	100046182	In Vitro Pharmacology Study of UX007	海外	参考
4.2.3.7.4-3	100046541	Study of rac-3-Hydroxypentanoic Acid and Heptanoic Acid	海外	参考

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD 番号／資料番号	試験番号	表題	国内／海外	評価／参考
4.2.3.7.7-1	UX007-PC016	Environmental Risk Assessment and Request for Categorical Exclusion for UX007	海外	参考

4.3 参考文献（著者アルファベット順）

文献番号	著者, 表題, 書誌 他
4.3.1	Ataide, TR, de Oliveira, SL, da Silva, FM, Vitorino, LGC, Tavares, MCN, and Sant'Ana, AEG. 2009. "Toxicological analysis of the chronic consumption of diheptanoin and triheptanoin in rats." Int.J.Food Sci.Tech 44:484-492.
4.3.2	Bakermans, AJ, Dodd, MS, Nicolay, K, Prompers, JJ, Tyler, DJ, and Houten, SM. 2013. "Myocardial energy shortage and unmet anaplerotic needs in the fasted long-chain acyl-CoA dehydrogenase knockout mouse." Cardiovasc Res 100 (3):441-9.
4.3.3	Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2002;71:115–21
4.3.4	Brunengraber, H, and Roe, CR. 2006. "Anaplerotic molecules: current and future." J.Inherit.Metab Dis. 29 (2-3):327-331.
4.3.5	Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, et al. (2005) Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 74(5): 424-430.
4.3.6	Deng, S, Zhang, GF, Kasumov, T, Roe, CR, and Brunengraber, H. 2009. "Interrelations between C4 ketogenesis, C5 ketogenesis, and anaplerosis in the perfused rat liver." J.Biol.Chem. 284 (41):27799-27807
4.3.7	EPA (1996) Data Evaluation Record EPA ICIA5504.
4.3.8	Fleeman TL, Cappon GD, Chapin RE, et al. (2005) The effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in the rat. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 74(5): 442-449.
4.3.9	Greenberger, NJ, Rodgers, JB, and Isselbacher, KJ. 1966. "Absorption of medium and long chain triglycerides: factors influencing their hydrolysis and transport." J.Clin.Invest 45 (2):217-227.
4.3.10	Gu, L, Zhang, GF, Kombu, RS, Allen, F, Kutz, G, Brewer, WU, Roe, CR, and Brunengraber, H. 2010. "Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoin in normal rats. II. Effects on lipolysis, glucose production, and liver acyl-CoA profile." Am.J Physiol Endocrinol Metab 298 (2):E362-E371.

4.3.11	Guillot, E, Vaugelade, P, Lemarchal, P, and Rerat, A. 1993. "Intestinal absorption and liver uptake of medium-chain fatty acids in non-anaesthetized pigs." Br J Nutr 69 (2):431-42.
4.3.12	Houten, SM, and Wanders, RJ. 2010. "A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation." J Inherit Metab Dis 33 (5):469-77.
4.3.13	ICH (2024) Guidance for Industry: M12 Drug Interaction Studies. Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m12-drug-interaction-studies.
4.3.14	Khera, KS. 1985. "Maternal toxicity: a possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species." Teratology 31 (1):129-53.
4.3.15	Kimmel CA (2001) Overview of teratology. Curr Protoc Toxicol Chapter 13: Unit13 11.
4.3.16	Kinman, RP, Kasumov, T, Jobbins, KA, Thomas, KR, Adams, JE, Brunengraber, LN, Kutz, G, Brewer, WU, Roe, CR, and Brunengraber, H. 2006. "Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoin in normal rats." Am.J.Physiol Endocrinol.Metab 291 (4):E860-E866.
4.3.17	Knottnerus, SJG, Bleeker, JC, Wust, RCI, Ferdinandusse, S, L, IJ, Wijburg, FA, Wanders, RJA, Visser, G, and Houtkooper, RH. 2018. "Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle." Rev Endocr Metab Disord 19 (1):93-106.
4.3.18	Lindner, M, Gramer, G, Haege, G, Fang-Hoffmann, J, Schwab, KO, Tacke, U, Trefz, FK, Mengel, E, Wendel, U, Leichsenring, M, Burgard, P, and Hoffmann, GF. 2011. "Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South- West Germany." Orphanet J Rare Dis 6:44.
4.3.19	Marten B, Pfeuffer M and Schrezenmeir J (2006) Medium-chain triglycerides. International Dairy Journal 16(11): 1374-1382.
4.3.20	Marin-Valencia, I, Good, LB, Ma, Q, Duarte, J, Bottiglieri, T, Sinton, CM, Heilig, CW, and Pascual, JM. 2012. "Glut1 deficiency (G1D): epilepsy and metabolic dysfunction in a mouse model of the most common human phenotype." Neurobiol Dis 48 (1):92-101.
4.3.21	Marin-Valencia, I, Good, LB, Ma, Q, Malloy, CR, and Pascual, JM. 2013. "Heptanoate as a neural fuel: energetic and neurotransmitter precursors in normal and glucose transporter I-deficient (G1D) brain." J Cereb.Blood Flow Metab 33 (2):175-182.
4.3.22	Matsuoka T, Mizoguchi Y, Serizawa K, et al. (2006) Effects of stage and degree of restricted feeding on pregnancy outcome in rabbits. J Toxicol Sci 31(2): 169-175.
4.3.23	Nguyen, TD, Shingu, Y, Amorim, PA, Schwarzer, M, and Doenst, T. 2015. "Triheptanoin Alleviates Ventricular Hypertrophy and Improves Myocardial Glucose Oxidation in Rats With Pressure Overload." Journal of Cardiac Failure, 21(11), pp.906–915. doi:10.1016/j.cardfail.2015.07.009.

4.3.24	OECD (2001) OECD Guideline for the Testing of Chemicals: Prenatal Developmental Toxicity Study (414). Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal- development-toxicity-study_9789264070820-en;jsessionid=3cocbi4jvm5c8.x-oecd-live-03.
4.3.25	Roe, CR, Sweetman, L, Roe, DS, David, F, and Brunengraber, H. 2002. "Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long- chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride." J.Clin.Invest 110 (2):259-269.
4.3.26	Roe, CR. 2002 "Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation: a new responsibility for the neonatologist" Semin Neonatol 7(1):37-47
4.3.27	Roe, CR, and Mochel, F. 2006. "Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential." J.Inherit.Metab Dis. 29 (2-3):332-340.
4.3.28	Spiekerkoetter, U, Lindner, M, Santer, R, Grotzke, M, Baumgartner, MR, Boehles, H, Das, A, Haase, C, Hennermann, JB, Karall, D, de, KH, Knerr, I, Koch, HG, Plecko, B, Roschinger, W, Schwab, KO, Scheible, D, Wijburg, FA, Zschocke, J, Mayatepek, E, and Wendel, U. 2009. "Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop." J.Inherit.Metab Dis. 32 (4):488-497.
4.3.29	Traul KA, Driedger A, Ingle DL, et al. (2000) Review of the toxicologic properties of medium- chain triglycerides. Food Chem Toxicol 38(1): 79-98.
4.3.30	Tucci, S, Flogel, U, Hermann, S, Sturm, M, Schafers, M, and Spiekerkoetter, U. 2014. "Development and pathomechanisms of cardiomyopathy in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficient (VLCAD(-/-)) mice." Biochim Biophys Acta 1842 (5):677-85.
4.3.31	Tucci, S, Floegel, U, Beermann, F, Behringer, S, and Spiekerkoetter, U. 2017. "Triheptanoin: long-term effects in the very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-deficient mouse." J Lipid Res 58 (1):196-207.
4.3.32	Whyte, RK, Whelan, D, Hill, R, and McClorry, S. 1986. "Excretion of dicarboxylic and omega-1 hydroxy fatty acids by low birth weight infants fed with medium-chain triglycerides." Pediatr Res 20 (2):122-5.
4.3.33	Willis, S, Stoll, J, Sweetman, L, and Borges, K. 2010. "Anticonvulsant effects of a triheptanoin diet in two mouse chronic seizure models." Neurobiol.Dis. 40 (3):565-572.

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

資料番号	表題	著者	国内／海外	社内資料／公表文献	評価／参考	申請電子データ
5.2	Tabular Listing of all Clinical Studies	—	—	—	—	—

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	表題	著者	国内／海外	社内資料／公表文献	評価／参考	申請電子データ
5.3.1.4-1	2300-001: Full Validation of an LC-MS/MS Assay for Triheptanoin in Human Plasma with K2EDTA	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-2	2300-002: Validation of a GC-MS/MS Assay for Heptanoic Acid, 3-Hydroxybutanoic Acid, and 3-Hydroxypentanoic Acid in Human K2EDTA Plasma with 5% Phosphoric Acid	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-3	2300-003: Validation of an LC-MS/MS Assay for Triheptanoin in Rat Plasma with K2EDTA and 5% Concentrated Phosphoric Acid	[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4-4	2300-005: Validation of a GC-MS/MS Assay for Heptanoic Acid, 3-Hydroxybutyric Acid, and 3-Hydroxypentanoic Acid in Rat Plasma with K2EDTA and 5% Concentrated Phosphoric Acid	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-5	TA-VP007-00: LC-MS/MS Method for the Quantitation of Beta-Hydroxybutric Acid, Beta-Hydroxypentanoic Acidm	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-6	TA-VP007-00: Amendment 1 - Long Term Storage Stability Testing	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-7	TA-VP007-00: Amendment 2 - Solution Stability Testing	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-8	TA-VP007-00: Amendment 3 - LC-MS/MS Method for the Quantitation of Beta-Hydroxybutyric Acid, Beta-Hydroxypentanoic Acid, and Heptanoic Acid in Human K2EDTA Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-9	TA-VP007-00: Amendment 4 - LC-MS/MS for the Quanititation of Beta-Hydroxybutyric Acid, Beta-Hydroxypentanoic Acid, and Heptanoic Acid in Human K2EDTA Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-10	TA-VP008-00: LC-MS/ Method for the Quantitation of Beta-Hydroxybutyric Acid, Beta-Hydroxypentanoic Acid, and Heptanoic Acid in Human Na-Heparin Plasma	[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4-11	TA-VP008-00: Amendment 1 - Long Term Storage Stability Testing (~ 6 Months)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-12	TA-VP008-00: Amendment 2 - Long Term Storage Stabilty Testing (~ 12 Months)		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-13	TA-VP008-00: Amendment 3 - Long Term Storage Stability Testing for Beta-Hydroxypentanoic Acid and Heptanoic Acid (~ 18 Months)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-14	TA-VP008-00: Amendment 4 - Freeze-Thaw Stability Testing for Beta-Hydroxybutyric Acid and Beta-Hydroxypentanoic Acid (Five Cycles at -80 C)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-15	TA-VP008-00: Amendment 5 - Long Term Storage Stability Testing for Beta-Hydroxypentanoic Acid and Heptanoic Acid (~ 24 Months, 742 Days at -80 and -20 °C)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-16	Validation Summary: Quantitative Organic Acids in Urine by Two Dimensional Gas Chromatography/Mass Spectrometry Time of Flight		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-17	Validation Summary: Quantitative Test: Acylcarnitine Profile and Carnitine Levels by Tandem Mass Spectrometry		海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-18	2300-015: Partial Validation of a GC-MS/MS Assay for Heptanoic Acid, 3-Hydroxybutyric Acid, and 3-Hydroxypentanoic Acid in Human Plasma with Sodium Heparin and 5% Concentrated Phosphoric Acid	[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4-19	2300-016: Partial Validation of an LC-MS/MS Assay for Triheptanoin in Human Plasma with Sodium Heparin and 5% Concentrated Phosphoric Acid	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-20	2300-006: Validation of a GC-MS/MS Assay for Heptanoic Acid, 3-Hydroxybutyric Acid, and 3-Hydroxypentanoic Acid in Rabbit Plasma with K2EDTA and 5% Concentrated Phosphoric Acid	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-21	2300-014: Analysis of Triheptanoin in Human Plasma with K2EDTA with 5% Concentrated H3P04 Samples by LC-MS/MS: Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Clinical Protocol Number UX007-CL201	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-22	TA087-16C: Analysis of Beta-Hydroxybutyric Acid, Beta-Hydroxypentanoic Acid, and Heptanoic Acid in Human Sodium-Heparin Plasma Samples from the Study Titled “An Openlabel Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of UX007 in Subjects with Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome”, by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-23	2300-008: Analysis of Triheptanoin in Human Plasma with Sodium Heparin Samples by LCMS: Ultragenygenx Pharmaceutical Inc. Clinical Protocol Number UX007G-CL201	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-24	TA058-16C: Analysis of Beta-Hydroxybutyric Acid, Beta-Hydroxypentanoic Acid, and Heptanoic Acid in Human Sodium-Heparin Plasma Samples from the Study Titled “A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Safety and Efficacy of UX007 in Subjects with Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome”, by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4-25	TA092-16C: Analysis of Beta-Hydroxybutyric Acid, Beta-Hydroxypentanoic Acid, and Heptanoic Acid in Human Plasma with K2EDTA from the Study Titled “A Phase 3, Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of UX007 in the treatment of movement disorders associated with Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome (Glut1 DS)”, by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.2 ヒト生体資料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	表題	著者	国内／海外	社内資料／公表文献	評価／参考	申請電子データ
5.3.3.1-1	UX007-CL101 CSR: A Phase 1, Randomized, Crossover, Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of UX007 Formulations in Healthy Volunteers	Ultragenyx	海外	社内資料	評価	有

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	表題	著者	国内／海外	社内資料／公表文献	評価／参考	申請電子データ
5.3.3.5-1	ULTR-PMX-UX007-858-2: Population PK Modeling Report	[redacted]	海外	社内資料	評価	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	表題	著者	国内／海外	社内資料／公表文献	評価／参考	申請電子データ
5.3.5.1-1	Gillingham Package	Melanie B. Gillingham; Ultragenyx	海外	公表文献	参考	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	表題	著者	国内／海外	社内資料／公表文献	評価／参考	申請電子データ
5.3.5.2-1	UX007-CL201 CSR Amendment 1: An Open-label Phase 2 Study to Assess Safety and Clinical Effects of UX007 in Subjects with Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders (LC-FAOD)	Ultragenyx	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	UX007-CL202 CSR End of Study: An Open-label Long-Term Safety and Efficacy Extension Study in Subjects with Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders (LC-FAOD) Previously Enrolled in UX007 or Triheptanoin Studies	Ultragenyx	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	表題	著者	国内／海外	社内資料／公表文献	評価／参考	申請電子データ
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety	Ultragenyx	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3-2	ISS Statistical Analysis Plan	Ultragenyx	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	表題	著者	国内／海外	社内資料／公表文献	評価／参考	申請電子データ
5.3.5.4-1	UX007-CL001 CSR: A retrospective medical record review study to assess the clinical outcome of triheptanoin treatment on patients affected by Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders	Ultragenyx	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-2	UX007-CL003 CSR: A Retrospective Chart Review Study to Assess the Clinical Outcome of Triheptanoin Treatment In Patients With Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders (LC-FAOD) Treated Under Expanded Access Program	Ultragenyx	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-3	Draft Abstract of Japanese Patient via Compassionate Use Program UX007-CU530	[redacted]	国内	社外資料	参考	無
5.3.5.4-4	Prospective, Phase 2, open-label study, evaluating safety and efficacy of UX007 in 10 Korean patients with LC-FAOD treated for 2 years (Progress Report)	[redacted]	海外	社外資料	参考	無
5.3.5.4-5	Expanded Access Program (EAP) Summary Report	Ultragenyx	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-6	Patient Engagement Statements	Ultragenyx	海外	社外資料	参考	無
5.3.5.4-7	FDA Patient Engagement Meeting Minutes (25Jan2019)	FDA	海外	社外資料	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	表題	著者	国内／海外	社内資料／公表文献	評価／参考	申請電子データ
5.3.6-1	DSUR #11 - Reporting Period: 01Jul2023 to 30Jun2024	Ultragenyx	海外	社内資料	—	—
5.3.6-2	Annual PBRER - Reporting Period: 01 July 2023 to 30 June 2024	Ultragenyx	海外	社内資料	—	—
5.3.6-3	PMR #3858-1 Interim Report: Single-arm Pregnancy Safety Study	Ultragenyx	海外	社内資料	—	—
5.3.6-4	UX007-CL401 LC-FAOD In-Clinic DMP Protocol Amendment 4	Ultragenyx	海外	社内資料	—	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	個々の症例一覧表
5.3.7-1	The list of subjects with adverse reaction
5.3.7-2	The list of subjects with adverse reactions
5.3.7-3	The list of subjects with adverse reactions

5.4 参考文献

資料番号	著者, 表題, 書誌 他
5.4.1	Acosta P and Yannicelli S (2001, Ross Nutrition Support Protocols) The Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols. Abbot Laboratories.
5.4.2	Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, et al. (1999) Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Am.J.Hum.Genet. 64(2): 479-494.
5.4.3	Bakermans AJ, Dodd MS, Nicolay K, et al. (2013) Myocardial energy shortage and unmet anaplerotic needs in the fasted long-chain acyl-CoA dehydrogenase knockout mouse. Cardiovasc Res 100(3): 441-449.

5.4.4	Baruteau J, Sachs P, Broue P, et al. (2012) Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. J Inherit Metab Dis 36(5): 795-803.
5.4.5	Baruteau J, Sachs P, Broue P, et al. (2014) Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study from 187 patients. Complementary data. J Inherit Metab Dis 37(1): 137-139.
5.4.6	Benet LZ and Hoener B-a (2002) Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. MOSBY, INC 11830 WESTLINE INDUSTRIAL DR, ST LOUIS, MO 63146-3318 USA, 115-121.
5.4.7	Blacka J, Donoghue J, Sutherland M, et al. (2004) Dwell time and functional failure in percutaneous endoscopic gastrostomy tubes: a prospective randomized-controlled comparison between silicon polymer and polyurethane percutaneous endoscopic gastrostomy tubes. Aliment Pharmacol Ther 20(8): 875-882.
5.4.8	Brunengraber H and Roe CR (2006) Anaplerotic molecules: current and future. J.Inherit.Metab Dis. 29(2-3): 327-331.
5.4.9	Cooper KH (1968) A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. Jama 203(3): 201-204.
5.4.10	Deng S, Zhang GF, Kasumov T, et al. (2009) Interrelations between C4 ketogenesis, C5 ketogenesis, and anaplerosis in the perfused rat liver. J Biol Chem 284(41): 27799-27807.
5.4.11	Diekman EF, Ferdinandusse S, van der Pol L, et al. (2015) Fatty acid oxidation flux predicts the clinical severity of VLCAD deficiency. Genet Med 17(12): 989-994.
5.4.12	Evans M, Cogan KE and Egan B (2017) Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. J Physiol 595(9): 2857-2871.
5.4.13	Fukao T, Mitchell G, Sass JO, et al. (2014) Ketone body metabolism and its defects. Journal of inherited metabolic disease 37: 541-551.
5.4.14	Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. (2007) Six-minute walk test in children and adolescents. J Pediatr 150(4): 395-399.
5.4.15	Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, et al. (2001) Reference values for a multiple repetition 6- minute walk test in healthy adults older than 20 years. J Cardiopulm Rehabil 21(2): 87-93.
5.4.16	Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, et al. (2017) Triheptanoin versus trioctanoin for long- chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. J Inherit Metab Dis 40(6): 831-843.
5.4.17	Goetzman ES (2017) Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. Curr Genet Med Rep 5(3): 132-142.

5.4.18	Gu L, Zhang GF, Kombu RS, et al. (2010) Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoin in normal rats. II. Effects on lipolysis, glucose production, and liver acyl-CoA profile. Am J Physiol Endocrinol Metab 298(2): E362-371.
5.4.19	Guffon N, Mochel F, Schiff M, et al. (2021) Clinical outcomes in a series of 18 patients with long chain fatty acids oxidation disorders treated with triheptanoin for a median duration of 22 months. Molecular Genetics and Metabolism.
5.4.20	Houten SM, Herrema H, Te Brinke H, et al. (2013) Impaired amino acid metabolism contributes to fasting-induced hypoglycemia in fatty acid oxidation defects. Hum Mol Genet 22(25): 5249- 5261.
5.4.21	Houten SM and Wanders RJ (2010) A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. J Inherit Metab Dis 33(5): 469-477.
5.4.22	Houten SM, Violante S, Ventura FV, et al. (2016) The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid beta-Oxidation and Its Genetic Disorders. Annu Rev Physiol 78: 23-44.
5.4.23	ICH (2024) Guidance for Industry: M12 Drug Interaction Studies. Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m12-drug-interaction-studies.
5.4.24	Immonen T, Turanlahti M, Paganus A, et al. (2016) Earlier diagnosis and strict diets improve the survival rate and clinical course of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Acta Paediatr 105(5): 549-554.
5.4.25	Joshi PR, Deschauer M and Zierz S (2014) Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: genotype-phenotype analysis of 50 patients. J Neurol Sci 338(1-2): 107-111.
5.4.26	Jung KY, Takeda M, Kim DK, et al. (2001) Characterization of ochratoxin A transport by human organic anion transporters. Life Sciences 69(18): 2123-2135.
5.4.27	Kaler G, Truong DM, Khandelwal A, et al. (2007) Structural variation governs substrate specificity for organic anion transporter (OAT) homologs: potential remote sensing by OAT family members. Journal of Biological Chemistry 282(33): 23841-23853.
5.4.28	Kang E, Kim YM, Kang M, et al. (2018) Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. BMC Pediatr 18(1): 103.
5.4.29	Knox C, Wilson M, Klinger CM, et al. (2024) DrugBank 6.0: the DrugBank knowledgebase for 2024. Nucleic Acids Research 52(D1): D1265-D1275.
5.4.30	Lee SK, Gupta M, Shi J, et al. (2021) The Pharmacokinetics of Triheptanoin and Its Metabolites in Healthy Subjects and Patients With Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. Clin Pharmacol Drug Dev. Epub ahead of print 2021/04/01. DOI: 10.1002/cpdd.944.
5.4.31	Lee SK, Gosselin NH, Jomphe C, et al. (2022) Population Pharmacokinetics of Heptanoate in Healthy Subjects and Patients With Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders Treated With Triheptanoin. Clin Pharmacol Drug Dev. Epub ahead of print 2022/08/01. DOI: 10.1002/cpdd.1145.

5.4.32	Lindner M, Gramer G, Haege G, et al. (2011) Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. Orphanet J Rare Dis 6: 44.
5.4.33	Lindner M, Hoffmann GF and Matern D (2010) Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. J Inherit Metab Dis 33(5): 521-526.
5.4.34	MacDonald A, Webster R, Whitlock M, et al. (2018) The safety of Lipistart, a medium-chain triglyceride based formula, in the dietary treatment of long-chain fatty acid disorders: a phase I study. J Pediatr Endocrinol Metab 31(3): 297-304.
5.4.35	Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al. (2019) National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. Birth Defects Res 111(18): 1420-1435.
5.4.36	Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, et al. (2013) Heptanoate as a neural fuel: energetic and neurotransmitter precursors in normal and glucose transporter I-deficient (G1D) brain. J Cereb.Blood Flow Metab 33(2): 175-182.
5.4.37	Marsden D, Bedrosian CL and Vockley J (2021) Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. Genet Med 23(5): 816-829.
5.4.38	McGavin CR, Gupta SP and McHardy GJ (1976) Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. Br Med J 1(6013): 822-823.
5.4.39	Merritt JL, 2nd, MacLeod E, Jurecka A, et al. (2020) Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. Rev Endocr Metab Disord 21(4): 479-493.
5.4.40	Merritt JL, 2nd, Norris M and Kanungo S (2018) Fatty acid oxidation disorders. Ann Transl Med 6(24): 473.
5.4.41	Nance JR and Mammen AL (2015) Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. Muscle Nerve 51(6): 793-810.
5.4.42	Owen OE, Kalhan SC and Hanson RW (2002) The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. J Biol Chem 277(34): 30409-30412.
5.4.43	Porta F, Maiorana A, Gragnaniello V, et al. (2024) Triheptanoin in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: clinical experience in Italy. Italian Journal of Pediatrics 50(1): 204.
5.4.44	Primassin S, Tucci S, Herebian D, et al. (2010) Pre-exercise medium-chain triglyceride application prevents acylcarnitine accumulation in skeletal muscle from very-long-chain acyl- CoA-dehydrogenase-deficient mice. J Inherit Metab Dis 33(3): 237-246.
5.4.45	Report BR (2010) Summary of Clinical Trials of Triheptanoin Therapy for Metabolic Disorders done at the Institute of Metabolic Disease from December 28, 1999 to August 7, 2009. Dietary Therapy for Inherited Disorders of Mitochondrial Fat Oxidation, Glycogenoses and Mitochondrial Myopathies. Baylor Research Institute (BRI) IND 59,303(Issue date, December 7, 2010).

5.4.46	Roe CR (2002) Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation: a new responsibility for the neonatologist. Semin Neonatol 7(1): 37-47.
5.4.47	Roe CR, Sweetman L, Roe DS, et al. (2002) Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. J.Clin.Invest 110(2): 259-269.
5.4.48	Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, et al. (2008) Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. Neurology 71(4): 260-264.
5.4.49	Roe CR and Brunengraber H (2015) Anaplerotic treatment of long-chain fat oxidation disorders with triheptanoin: Review of 15years Experience. Mol Genet Metab 116(4): 260-268
5.4.50	Roe CR and Mochel F (2006) Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential. J Inherit Metab Dis 29(2-3): 332-340.
5.4.51	Rossen LM, Ahrens KA and Branum AM (2018) Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990-2011. Paediatr Perinat Epidemiol 32(1): 19-29.
5.4.52	Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, et al. (1999) Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. J Inherit Metab Dis 22(4): 488-502.
5.4.53	Siddiq S, Wilson BJ, Graham ID, et al. (2016) Experiences of caregivers of children with inherited metabolic diseases: a qualitative study. Orphanet journal of rare diseases 11(1): 168.
5.4.54	Sklirou E, Alodaib AN, Dobrowolski SF, et al. (2021) Physiological perspectives on the use of triheptanoin as anaplerotic therapy for long chain fatty acid oxidation disorders. Frontiers in genetics 11: 598760.
5.4.55	Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. (2009a) Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. J Inherit Metab Dis 32(4): 488-497
5.4.56	Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. (2009b) Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis 32(4): 498-505.
5.4.57	Sprangers MA and Schwartz CE (1999) Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. Soc Sci Med 48(11): 1507-1515.
5.4.58	Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, et al. (2011) Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. J Inherit Metab Dis 34(1): 185-195.
5.4.59	Tajima G (2018) CPT2 Newborn Screening Patient Brochure.
5.4.60	Trudel J, Gauderer MW, Drews MJ, et al. (1998) Lipid uptake by silicone enteral access feeding devices. J Pediatr Surg 33(6): 880-884.

5.4.61	Tugwell P and Knottnerus JA (2018) Scoring of methods indices. J Clin Epidemiol 101: vi-viii.
5.4.62	UX7592A Interim Report Version 3
5.4.63	Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. (2020) Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab 131(1-2): 23-37.
5.4.64	van der Vusse GJ, van Bilsen M and Glatz JF (2000) Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. Cardiovasc Res 45(2): 279-293.
5.4.65	van Eunen K, Simons SM, Gerding A, et al. (2013) Biochemical competition makes fatty-acid beta-oxidation vulnerable to substrate overload. PLoS Comput Biol 9(8): e1003186.
5.4.66	van Eunen K, Volker-Touw CM, Gerding A, et al. (2016) Living on the edge: substrate competition explains loss of robustness in mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. BMC Biol 14(1): 107.
5.4.67	Vitoria I, Martin-Hernandez E, Pena-Quintana L, et al. (2015) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. JIMD reports 20: 11-20.
5.4.68	Vockley J, Bennett MJ and Gillingham MB (2014) Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, et al. (eds) The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc.
5.4.69	Vockley J, Marsden D, McCracken E, et al. (2015) Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. Mol Genet Metab 116(1-2): 53-60.
5.4.70	Vockley J, Charrow J, Ganesh J, et al. (2016) Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. Mol Genet Metab 119(3): 223-231.
5.4.71	Vockley J, Burton B, Berry GT, et al. (2018) Results from a 78-week, single-arm, open-label Phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). J Inherit Metab Dis. Epub ahead of print 2018/07/11. DOI: 10.1007/s10545-018-0217-9.
5.4.72	Vockley J (2020) Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. Am J Manag Care 26(7 Suppl): S147-S154.
5.4.73	Vockley J, Enns GM, Ramirez AN, et al. (2022) Response to triheptanoin therapy in critically ill patients with LC-FAOD: Report of patients treated through an expanded access program. Mol Genet Metab 136(2): 152-162.
5.4.74	Vockley J, Burton BK, Berry G, et al. (2023) Triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders: Final results of an open-label, long-term extension study. J Inherit Metab Dis 46(5): 943-955.

5.4.75	Waisbren SE, Landau Y, Wilson J, et al. (2013) Neuropsychological outcomes in fatty acid oxidation disorders: 85 cases detected by newborn screening. Dev Disabil Res Rev 17(3): 260- 268.
5.4.76	Yamada K, Shiraishi H, Oki E, et al. (2018) Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. Mol Genet Metab Rep 15: 55-63.
5.4.77	Yamada K and Taketani T (2019) Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Hum Genet 64(2): 73-85.
5.4.78	Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, et al. (2021) Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. Orphanet journal of rare diseases 16(1): 1-9.