トリヘプタノイン

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

Ultragenyx Japan 株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容	
DCI	daily caloric intake	1 日あたりのカロリー摂取量
LC-FAOD	long-chain fatty acid oxidation disorders	長鎖脂肪酸代謝異常症
TCA	tricarboxylic acid	トリカルボン酸
UX007	triheptanoin	トリヘプタノイン

目次

頁
略号一覧表 2
2.2 緒言 4
2.2.1 疾患 4
2.2.2 作用機序及び薬理学的分類 4
2.2.3 効能又は効果 6
2.2.4 製剤の性状 6
2.2.5 参考文献 6

2.2 緒言

2.2.1 疾患

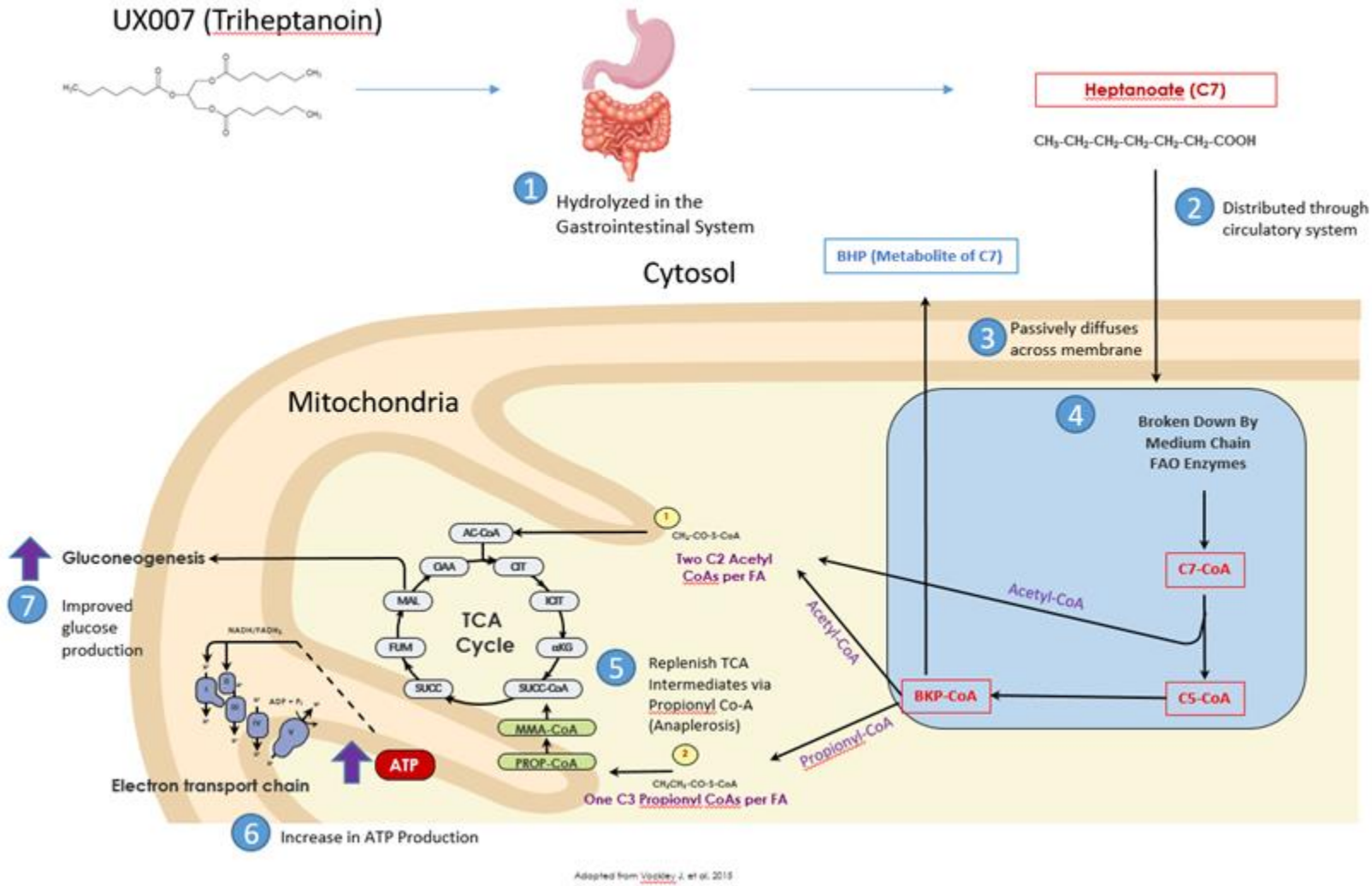
長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）は、長鎖脂肪酸のエネルギー変換に欠かせないミトコンドリア酵素をコードする、6 の核遺伝子のうちの 1 つの欠損に起因する、希少で生命を脅かす先天性代謝異常疾患である。遺伝子欠損の結果として生じるエネルギー産生不全によりエネルギー枯渇が引き起こされ、一般的な感染症や中等度の運動のようなエネルギー需要が増大したときに、急性代謝クライシスが生じる原因となる。これらの代謝クライシスは、横紋筋融解症、低血糖症、又は心筋症（主要臨床イベント）として発現することがあり、予測不能かつ急激で、生命を脅かすために緊急の医学的処置を要する。LC-FAOD 患者は、これら主要臨床イベントの間に比較的正常な状態を維持することもあるが、多くの患者は運動耐容能が低下し、代謝クライシスを誘発する可能性のある活動を回避することにより生活の質が低下する。

2.2.2 作用機序及び薬理学的分類

LC-FAOD の影響を受ける酵素は、正常に機能する場合、カルニチンサイクルにおいて長鎖脂肪酸がミトコンドリア膜を通過する輸送過程、及び長鎖脂肪酸がアセト酢酸に代謝される過程に寄与する（Vockley et al.,2014）。LC-FAOD 患者では、酵素欠損による脂肪酸の部分的又は不完全な酸化のため、潜在的に毒性のある脂肪酸中間体の蓄積、トリカルボン酸（TCA）サイクルの基質の減少、及び糖新生の障害をもたらす。長鎖脂肪酸をエネルギー源として利用することができる基質に代謝することができず、同時に糖新生もできないため、別のエネルギー源であるブドウ糖が枯渇する。そのため、一般的な感染症や中等度の運動のようなエネルギー需要が増大したときに、急激な代謝クライシスを発症することがある（Vockley et al.,2014）。

トリヘプタノイン（UX007）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中鎖脂肪酸トリグリセリドであり、欠損酵素を迂回し、別の頑健なエネルギー源を提供することにより LC-FAOD に対処する。また、アナプレロティック反応のための特異的代謝物を供給することによって、エネルギー代謝及び酸化的リン酸化に必須である TCA サイクルの機能を回復させ、その結果、糖新生に必要な代謝物の生成を回復させる（図 2.2-1）。

図 2.2-1 Mechanism of Action of UX007 in Restoring TCA Cycle Intermediates, Ketogenesis, and Gluconeogenesis



2.2.3 効能又は効果

長鎖脂肪酸代謝異常症

2.2.4 製剤の性状

販売名：ドジョルビ内用液 100%

製造販売業者：Ultragenyx Japan 株式会社

本剤は、無色～淡黄色澄明の液剤であり、経口又は経管投与する。1 瓶に有効成分である 100 w/w%のトリヘプタノイン 500 mL を含む。本剤 1 mL はトリヘプタノイン 0.96 g であり、8.3 kcal に相当する。推奨目標 1 日投与量は、患者の 1 日のカロリー摂取量（DCI）の 25～35%に相当する量で、容量（mL）に換算し、少なくとも 4 回に分けて、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。

2.2.5 参考文献

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.