トリヘプタノイン

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

Ultragenyx Japan 株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容	
12MWT	12 minute walk test	12 分間歩行テスト
ACC	Very Early Compassionate Access Authorization	－
ADR	adverse drug reaction	薬物有害反応
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC_{day}	area under the concentration-time daily curve	－
BHB	beta-hydroxybutyrate	β-ヒドロキシ酪酸
BHP	beta-hydroxypentanoate	β-ヒドロキシペンタン酸
CACT	carnitine-acylcarnitine translocase	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CoA	coenzyme A	補酵素 A
COFEPRIS	Mexican Health Regulatory Agency	メキシコ保健規制庁
CPT I	carnitine palmitoyltransferase I	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I
CPT II	carnitine palmitoyltransferase II	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome	チトクローム
DCI	daily caloric intake	1 日あたりのカロリー摂取量
DMP	disease monitoring program	疾患監視プログラム
EAP	expanded access program	拡大アクセスプログラム
ECHO	echocardiogram/echocardiography	心エコー検査
eIND	emergency Investigational New Drug	治験薬の緊急使用
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOS	end of study	治験（試験）終了
ER	emergency room	緊急治療室
E-R	exposure-response	曝露－反応
FAO	fatty acid beta-oxidation	脂肪酸酸化
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IST	Investigator-sponsored Trial	医師主導治験
LC-FAOD	long-chain fatty acid oxidation disorders	長鎖脂肪酸代謝異常症
LCHAD	long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase	長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MCE	major clinical event	主要臨床イベント
MCT	medium-chain triglyceride(s)	中鎖脂肪酸トリグリセリド
MHLW	Ministry of Health, Labor, and Welfare	厚生労働省
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
PCS	physical component summary	身体的側面の QOL サマリー
PD	pharmacodynamics	薬力学
PHS	physical health summary	身体的健康度のサマリー
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

略語・用語	内容	
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PT	preferred terms	基本語
QOL	quality of life	生活の質
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SF	shortening fraction	短縮率
SF-10	Medical Outcomes Study 10-Item Short Form	Short Form-10
SF-12	Medical Outcomes Study 12-Item Short Form	Short Form-12
SOC	system organ class	器官別大分類
TCA	tricarboxylic acid	トリカルボン酸
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TFP	trifunctional protein	三頭酵素
T_{max}	time to maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
UGT	uridine 5’-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UX007	triheptanoin	トリヘプタノイン
VLCAD	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 予定する適応 7
2.5.1.2 予定する用法・用量 7
2.5.1.3 薬理学的分類及び作用機序 8
2.5.1.4 背景及び根拠 8
2.5.1.4.1 障害の背景 8
2.5.1.4.2 診断、病因、臨床症状 8
2.5.1.4.3 LC-FAOD の治療ガイドライン 10
2.5.1.4.4 LC-FAOD の現行治療 12
2.5.1.4.5 アンメット・メディカル・ニーズ 13
2.5.1.4.6 LC-FAOD に対するトリヘプタノインによる治療の科学的根拠 14
2.5.1.4.7 LC-FAOD 患者を対象としたトリヘプタノインの臨床開発プログラム 14
2.5.1.5 規制上の変遷 25
2.5.1.5.1 販売承認 25
2.5.1.5.2 指定事項 25
2.5.1.5.3 販売申請 25
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.3.1 薬物動態 28
2.5.3.1.1 吸収及び分布 28
2.5.3.1.2 代謝 28
2.5.3.1.3 排泄 28
2.5.3.1.4 UX007-CL101 試験におけるトリヘプタノイン代謝物の PK 28
2.5.3.1.5 UX007-CL202 試験におけるトリヘプタノイン代謝物の PK 29
2.5.3.1.6 母集団 PK モデル 29
2.5.3.2 PK/PD 30
2.5.3.2.1 トリヘプタノインの PK/PD における民族差 30
2.5.3.3 臨床薬理の結論 30
2.5.4 有効性の概括評価 31
2.5.4.1 緒言 31
2.5.4.2 試験デザイン及び方法（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験） 32
2.5.4.2.1 試験対象者の選択 32
2.5.4.2.2 有効性の評価項目 32
2.5.4.2.3 統計学的考察 33
2.5.4.3 試験対象集団（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験） 33
2.5.4.4 有効性の主要評価項目の結果（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験） 34
2.5.4.4.1 MCE 全体 34

2.5.4.4.2 MCE による入院 36
2.5.4.4.3 横紋筋融解症イベント 37
2.5.4.4.4 低血糖症イベント 37
2.5.4.4.5 心筋症イベント 37
2.5.4.4.6 身体機能及び運動耐容能 38
2.5.4.4.7 心血管の生理機能及び心機能 38
2.5.4.4.8 健康関連の生活の質（HRQoL） 39
2.5.4.5 有効性の結果（参考） 40
2.5.4.5.1 UX007-CL001 試験 40
2.5.4.5.2 Gillingham らの試験 41
2.5.4.5.3 UX007-CL003 及びトリヘプタノイン拡大アクセスプログラム（EAP） 41
2.5.4.5.4 Guffon et al. 2021、Zöggeler et al. 2021 及び Porta et al. 2024 42
2.5.4.5.5 IST 214（韓国）及びコンパッショネート使用（日本） 42
2.5.4.5.5.1 IST 214/Korea IST 42
2.5.4.5.5.2 日本におけるコンパッショネート使用 43
2.5.4.5.6 市販後調査 43
2.5.4.6 部分集団における有効性（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験） 43
2.5.4.6.1 LC-FAOD 診断のサブタイプ 44
2.5.4.6.2 年齢 44
2.5.4.6.3 投与経路 44
2.5.4.6.4 人口統計学的特性 45
2.5.4.7 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
2.5.4.8 効果の持続 45
2.5.4.9 有効性の結論 46
2.5.5 安全性の概括評価 49
2.5.5.1 安全性評価計画：LC-FAOD 併合集団 49
2.5.5.2 曝露の程度 49
2.5.5.3 有害事象 49
2.5.5.3.1 有害事象の概要 49
2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象 50
2.5.5.3.3 死亡 50
2.5.5.3.4 その他の重篤な有害事象 50
2.5.5.3.4.1 生命を脅かす有害事象 51
2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象 51
2.5.5.3.5.1 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象 51
2.5.5.3.5.2 治験薬の減量及び投与中断に至った有害事象 52
2.5.5.3.5.3 薬物有害反応（ADR） 52
2.5.5.3.6 器官別大分類別の有害事象の解析 54
2.5.5.4 臨床検査値の評価 54
2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 54
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 54

2.5.5.6.1 内因性要因 54
2.5.5.6.1.1 年齢 54
2.5.5.6.1.2 性別 54
2.5.5.6.2 外因性要因 55
2.5.5.6.2.1 フィーディングチューブの不具合 55
2.5.5.6.3 薬物相互作用 55
2.5.5.6.4 妊娠及び授乳時の使用 56
2.5.5.6.5 過量投与 56
2.5.5.6.6 薬物乱用 56
2.5.5.6.7 離脱症状及び反跳現象 56
2.5.5.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 56
2.5.5.7 トリヘプタノイン拡大アクセスプログラム（EAP）及びリアルワールドエビデンス 56
2.5.5.8 市販後の使用経験 57
2.5.5.9 安全性の結論 58
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 60
2.5.6.1 治療の背景 60
2.5.6.2 ベネフィット 60
2.5.6.3 リスク 62
2.5.6.3.1 フィーディングチューブの不具合に関する潜在的なリスク 63
2.5.6.3.2 膵外分泌機能不全患者における腸管吸収不良 64
2.5.6.4 エビデンスの強み及び限界 64
2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価 66
2.5.7 参考文献 69
付録 1 用量算出用ワークシート 73

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 予定する適応

トリヘプタノイン経口液剤は、成人及び小児の長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）に対する治療を適応とする。

2.5.1.2 予定する用法・用量

成人及び小児に対するトリヘプタノインの推奨目標 1 日量は、各患者に処方される 1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 25～35%とし、4 回分以上に分割した上で、半固形食品／飲料又は医療用食品／粉ミルクによく混ぜて食事時間又は間食とともに投与する。この用量は、臨床試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）で検討され、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 25～35% DCI の用量レベルに基づいている。

中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）の補充をしていない患者に対しては、トリヘプタノインを 10% DCI で開始し、目標投与量の 25～35% DCI に達成するまで、2～3 日ごとに約 5% DCI ずつ漸増する。1 日投与量は、付録 1 に詳述する計算式を用いて算出する。他の MCT 製剤から切り替えた患者に対しては、MCT で忍容性がみられた直近の 1 日投与量から開始し、目標投与量の 25～35% DCI に達成するまで 2～3 日ごとに約 5% DCI ずつ漸増する。目標投与量である DCI の 25～35%に忍容性を示さない患者もいるため、最大耐用量（MTD）でのトリヘプタノイン投与を検討すべきである。

新生児集団ではより多くの脂肪摂取が必要とされるため、トリヘプタノインの投与量が増加する可能性がある。

臨床試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）では、トリヘプタノインを 1 日 4 回以上、経口投与、又は食物又は飲料（乳児用粉ミルクを含む）に混合した胃瘻管又はフィーディングチューブ（以下、「フィーディングチューブ」という）を用いて投与した。UX007-CL201 試験では、全被験者が 10% DCI でトリヘプタノインを開始した。UX007-CL202 試験では、10% DCI（MCT 補充を受けていない被験者）又は MCT で忍容性がみられた直近の 1 日投与量（MCT から切り替えた被験者）で開始した。両試験とも、トリヘプタノインを Day 15 までに 25～35% DCI を含む目標投与量又は MTD まで漸増した。

LC-FAOD 被験者を対象としたトリヘプタノインの臨床試験における、治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の大部分は非重篤な軽度～中等度の胃腸症状（下痢、嘔吐、腹痛又は消化器痛など）であり、処置として UX007-CL201 試験では 11/29 例（37.9%）、UX007-CL202 試験では 17/94 例（18.1%）がトリヘプタノインを減量した（Module 2.7.4 表 2.7.4-16 参照）。トリヘプタノイン投与の中止に至った胃腸関連の薬物有害反応（ADR）の発現割合（LC-FAOD の臨床試験で 99 例中 4 例）は低かった（Module 2.7.4 表 2.7.4-16 and 2.7.4.2.1.4.1.1 参照）。

これらの試験の投与ガイドラインでは、2 週間のトリヘプタノイン漸増期間が規定されていた。しかし、ほとんどの胃腸関連の TEAE はトリヘプタノインへの移行初期に発現したことから（Module 2.7.4.2.1.5.1.2 参照）、忍容性を改善するため、添付文書案（Module 1.8 参照）ではより緩やかな漸増を提案している。具体的には、初回投与量である 10% DCI（現行の MCT 補充を受けていない被験者）又は MCT の直近の 1 日耐用量（MCT から切り替えた被験者）は、目標投与量の 25～35% DCI が達成されるまで 2～3 日ごとに約 5% DCI ずつ又は MTD まで漸増すべきである。

胃腸関連の副作用の可能性を最小限に抑える上でトリヘプタノインの用量調整は重要である。トリヘプタノインを用いたこれまでの臨床試験では、胃腸の忍容性は被験者によって異なっていた。胃腸関連の副作用が発現した場合は、消化管の症状を管理するために、トリヘプタノインをより少量、頻回で投与し、奏効しない場合は 5～7 日間かけてゆっくりと漸増することが適切と考えられる。胃腸関連の副作用が発現した場合は、症状が消失するまで用量を減量することを検討すべきであり、その後は用量漸増を繰り返すことができる。

2.5.1.3 薬理学的分類及び作用機序

トリヘプタノインの代謝には LC-FAOD で欠損している酵素が不要であり、LC-FAOD でのエネルギー欠乏状態の回復に重要なアナプレローシス特性を持つ。アナプレローシス［トリカルボン酸（TCA）／クエン酸回路中間体の補充］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、トリヘプタノインは LC-FAOD の病態に対処する（Brunengraber and Roe, 2006、Gu et al., 2010、Roe and Mochel, 2006）。トリヘプタノインは、MCT オイルをシンプルに改良したものであり、炭素数 7 の奇数脂肪酸により、中鎖脂肪酸酸化（FAO）中に生成される残留プロピオニル補酵素 A（CoA）の中間代謝物を利用し、スクシニル CoA を介して欠乏した TCA 回路を補う。

トリヘプタノインにより TCA 回路が再活性化されることで、アセチル CoA が除去され、CoA 回路が維持され、利用可能で、隔離されない状態となる。TCA 回路を介したグルコースとグリコーゲンの生成により、LC-FAOD 患者でのエネルギー貯蔵及び FAO が改善すると考えられる。炭素数 8 又は 10 の中鎖脂肪酸から炭素数 7 の中鎖脂肪酸への変更は一見単純であるが、もたらされる重要な代謝効果は生物学的に核心的であり、それによってヒトの生化学、及びトリヘプタノインの臨床プログラムで検討されたように LC-FAOD の主要臨床イベント（MCE）に大きく影響する。

トリヘプタノインは有機不純物及び非エステル化脂肪酸を含んでいない。トリヘプタノインの薬剤グレードの純度が高く、低純度のオイルと関連する悪臭及び潜在的な問題が少ないことから、利用可能なデータでは 25～35% DCI まで忍容性がある程度認められている。

2.5.1.4 背景及び根拠

2.5.1.4.1 障害の背景

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）。6 種類のサブタイプは、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（CPT）I 欠損症、CPT II 欠損症、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）欠損症、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（VLCAD）欠損症、長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素（LCHAD）欠損症及び三頭酵素（TFP）欠損症よりなる。

2.5.1.4.2 診断、病因、臨床症状

LC-FAOD は症状の発現後又は新生児スクリーニング異常の追跡調査中に診断されることがあり、年齢を問わず診断されうる。遺伝子検査において、LC-FAOD に関連する遺伝子の両アレル性

疾患原因変異が同定されることで LC-FAOD の診断を確定することができる。アシルカルニチン分析を含む生化学的検査のパターンに基づき診断する場合もある。また、FAO のプローブ研究により、LC-FAOD の診断が得られる場合もある。

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 に最も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（HRQoL）の低下が引き起こされる（図 2.5-1）。

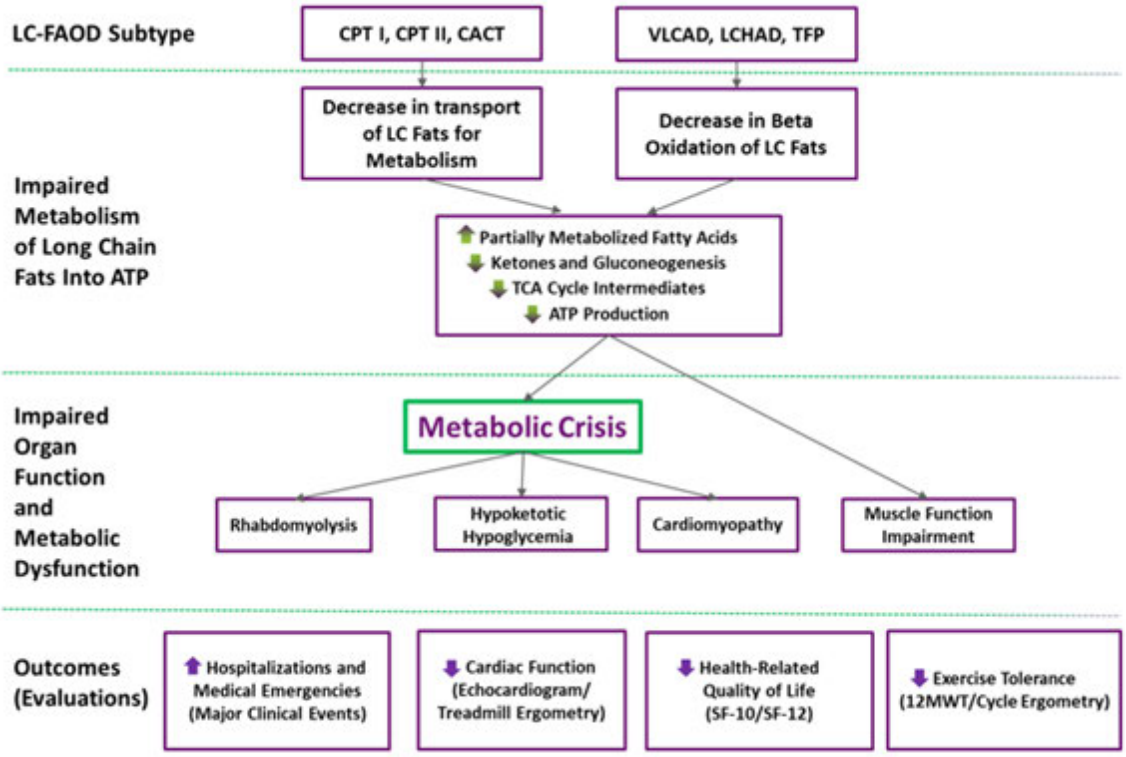
代謝クライシスは、横紋筋融解症、低ケトン性低血糖症、心筋症などの臨床症状として現れることがある。これらは予測不能かつ急激で、生命が脅かされて緊急の医学的管理を要する場合がある（Vockley et al., 2018、Spiekerkoetter et al., 2009a、Vockley et al., 2016、Vockley et al., 2023）。LC-FAOD の症状は急性又は慢性であり、進行性の場合もある。症状には、しばしば疲労（身体的及び／又は精神的）で表現される継続的なエネルギー欠乏、並びに／又は横紋筋融解症、低ケトン性低血糖症及び心筋症の一時的な増悪を伴う。その結果、入院、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

心臓はその機能を維持するためにエネルギーを常に必要とし、必要なエネルギー供給の 60～70%を長鎖脂肪に依存しているため（van der Vusse et al., 2000）、LC-FAOD 患者では FAO の欠損により心機能障害が引き起こされる可能性がある。これらの心機能障害は、代謝クライシスエピソード中に急性発症することもあれば、慢性的なこともある（Roe, 2002a、Vockley et al., 2016）。

また、多くの患者は、クレアチンキナーゼ（CK）上昇、筋肉痛及び高い横紋筋融解症リスクにつながる可能性のある慢性的な筋肉損傷にも悩まされている。代謝ストレス及び血糖値の低下によりエネルギーが極度に不足すると、筋線維でのエネルギー産生が維持できないため、骨格筋が分解される横紋筋融解症が発現する可能性がある（Nance and Mammen, 2015）。

主要な代謝臓器である肝臓は様々な形で LC-FAOD の影響を受ける。代謝ストレスが増加すると、貯蔵されているグリコーゲンが枯渇する。正常であれば、空腹時又は疾患時にグリコーゲンが枯渇すると、脳及び他の組織が利用する代替エネルギー源として肝臓で脂肪からケトンが多く生成される。ところが、LC-FAOD 患者では脂肪酸代謝が障害されるため、肝臓で効果的にケトンが生成できず、貯蔵されているグリコーゲンが消費されたときに生命を脅かす重度の低ケトン性低血糖症が発現する可能性がある。加えて、代謝しきれない長鎖脂肪酸中間体が蓄積することで毒性がもたらされることになり、特に急性代謝クライシス時には肝機能を更に損なう可能性がある（Tugwell and Knottnerus, 2018）。未治療の場合、肝臓が脂肪に浸潤されて炎症を起こし、肝腫大、脂肪肝、場合によっては肝不全となることがある（Baruteau et al., 2013）。LC-FAOD の新生児スクリーニングプログラムでは、急性代償不全及び死亡率の減少が報告されている（Baruteau et al., 2013）。

図 2.5-1 Pathophysiology of and Clinical Outcomes in LC-FAOD



12MWT, 12-minute walk test; ATP, adenosine triphosphate; CACT, carnitine-acylcarnitine translocase; CPT I/II, carnitine palmitoyltransferase I/II; LC, long-chain; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; LCHAD, long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase; TCA, citric acid/tricarboxylic acid; TFP, trifunctional protein; VLCAD, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; SF-10/12, Medical Outcomes Study 10-Item/12-Item Short Form

低ケトン性低血糖症は乳児及び幼児期、心筋症は出生直後又は幼児期での発現が最も多い。心筋症はその後も異化状態で発現する場合がある。また、筋肉痛、筋力低下、運動不耐性、ミオグロビン尿及び再発性横紋筋融解症は、あらゆる年齢での発現が認められている（Roe et al., 2002、Merritt et al., 2018、Kang et al., 2018）。LC-FAOD の臨床症状として一般的に検査されない肺、腎臓、免疫系などの臓器及び器官でも、長鎖 FAO の欠陥が疾患の原因に関係する可能性がある（Goetzman, 2017）。

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生活の質（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）。

2.5.1.4.3 LC-FAOD の治療ガイドライン

特定の国で承認されているトリヘプタノイン（2.5.1.5 項）以外に LC-FAOD 治療に承認されているものはない。

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）、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。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。

疾患の複雑さから、LC-FAOD 特有の食事療法では、個々の患者のエネルギー所要量に応じて最適化された食事療法を評価及び構築するため、先天性代謝異常症についての特別なトレーニングを受けた代謝専門医及び栄養士の専門知識が必要である（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 8.5.4.1、Module 5.3.5.2 参照）。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。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）の栄養バランスは、LC-FAOD 患者を対象とした Ross の計画書（Acosta and Yannicelli, 2001, Ross Nutrition Support Protocols）での現行の食事管理を模倣するようデザインされたものである。ただし、MCT を 25～35% DCI のトリヘプタノインに置き換えた点が異なっている。

VLCAD 欠損症患者に対する栄養管理ガイドラインを表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1 Nutrition Management Guidelines for Patients with VLCAD Deficiency

Age	Disease Severity	Total Fat (% of Total Energy)[a]	Medium-chain Fat (% of Total Energy)
0-6 months	Severe	40-55	30-45
	Moderate		10-30
	Mild		0-20
7-12 months	Severe	35-45	25-30
	Moderate		10-25
	Mild		0-10
1-3 years	Severe	30-40	10-30
	Moderate		10-20
	Mild		0-10
4-18 years	Severe	25-35	15-25
	Moderate		10-20
	Mild		0-10
> 19 years	Severe	20-35	10-25
	Moderate		10-20
	Mild		0-10
Pregnancy	Severe	20-35	10-25
	Moderate		10-20
	Mild		0-10
Lactation	Severe	20-35	10-25
	Moderate		10-20
	Mild		0-10

[a] Total fat recommendation based on AI established by the Institute of Medicine (2005) and AI established by the Food and Agriculture Organization of the United Nations (2010).
AI, Adequate Intakes; VLCAD, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase
Source: Table 2 in Van Calcar et al. 2020 (Van Calcar et al., 2020)

これらのガイドラインを用いて、発育及び発達のための適切なカロリーを計算した上で食事を構成する。通常、DCI の約 15%がタンパク質として提供され、患者の発達段階に応じて個別に調整される。その後、公表されているガイドラインに従って総脂肪量を推定する。

LC-FAOD 患者は長鎖脂肪を効率的に代謝できないため、長鎖脂肪を DCI の約 10%に制限して必要な必須脂肪酸を提供する。MCT を追加することで、長鎖脂肪酸代謝異常を回避しながら脂肪不足を補うことができるが、明確なガイドライン又は大規模臨床試験における体系的な評価がなく、MCT の用量範囲は広い。表 2.5-1 に示すように、MCT の用量範囲は通常 10～30%である。UX007-CL201 試験における試験前の MCT の用量範囲は 0～35%であり、患者が摂取する MCT の用量範囲が広いことが反映されていた。食事によるカロリー摂取の残りは炭水化物由来である。カロリーを一定レベルに維持し、過度の体重増加を防ぐため、場合によっては、中鎖脂肪の使用時に他の食事由来の脂肪及び炭水化物を減らす必要がある。

DCI の目標投与量である 25～35%に達しない場合でも、患者の全体的なカロリー必要量が十分に満たされるように、必要に応じて食事の内容を調整することが重要である（UX007-CL202 EOS CSR Section 8.5.2、Module 5.3.5.2 参照）。

2.5.1.4.4 LC-FAOD の現行治療

トリヘプタノインが市販されている国々では、LC-FAOD の現行の管理にトリヘプタノインが含まれている。トリヘプタノインを処方されていない患者に対する管理方法は、慎重な栄養療法、空腹状態の回避、長鎖脂肪酸の摂取制限（Van Calcar et al., 2020、Vockley, 2020）、及び MCT 補充（Spiekerkoetter et al., 2009a）である。MCT 補充は標準治療の一部ではあるが、LC-FAOD 患者における MCT の有効性は正式に評価されていない。市販されている MCT は、グリセロール骨格にエステル化されたオクタン酸（C8:0）、デカン酸（C10:0）、及びドデカン酸（C12:0）の混合物で構成されており、ロットごとに脂肪酸の割合が異なる（Gillingham et al., 2017）。

LC-FAOD の代謝クライシス時には、ケトンがエネルギーとして使用できず（Houten et al., 2013）、グルコース需要の増加、肝臓グリコーゲンの急速な枯渇（van Eunen et al., 2016）、アシル CoA 中間体の蓄積（van Eunen et al., 2016）、糖新生に必要な TCA 中間体の枯渇（Sklirou et al., 2021）、及び重大なエネルギー欠乏が生じ、その結果、代償不全及び死亡率の増加が引き起こされる（Lindner et al., 2011）。MCT オイルを補充することで長鎖 FAO の障害が迂回され、各オクタン酸分子から炭素数 2 のアセチル CoA が 4 分子提供されることで TCA 回路を介してエネルギーが産生される（Vockley et al., 2015）。

MCT 補充により、理論的にはエネルギー産生に必要な主な酵素の障害を回避できるが、MCT により代謝クライシスを防ぐことはできない。したがって、MCT は LC-FAOD の病態生理学的な欠陥を完全に解決することはできない（Roe, 2002b、Roe and Mochel, 2006）。感染時に枯渇したグルコース貯蔵が急速に消費されるが、LC-FAOD 患者では脂肪酸を利用することができないため、糖新生によって TCA 回路の基質も枯渇し、TCA 回路が更に障害される。そのため、患者はより深刻な状態となるが、MCT オイルではエネルギー代謝は回復しない。LC-FAOD の死亡率及び罹患率は高く、安全かつ効果的な LC-FAOD の治療に対してアンメット・メディカル・ニーズが高

いことが示されている。疾患が管理されない場合、心臓、脳又は筋肉に生じた進行性の損傷が永久的なものとなり、生涯にわたって患者に障害を残す可能性がある。

代謝クライシス時に偶数鎖 MCT を投与した場合、アセチル CoA に代謝されるが、TCA 中間体が回復することはない。偶数鎖 MCT はアナプレロティックではない。ミトコンドリア機能障害の状況下では、過剰に補充された偶数鎖脂肪酸の酸化過程を完了するためにミトコンドリアの中鎖酵素及び短鎖酵素が競合する。基質の過剰供給により、過剰な脂肪酸は完全に代謝されずに肝臓で偶数鎖アシル CoA エステルとして蓄積する。また、ミトコンドリア内の遊離 CoA が隔離されるため、ミトコンドリアの機能が更に傷害される。蓄積したアシル CoA エステルにより肝臓内で新規の脂質生成も活性化され、脂肪の蓄積及び代謝機能障害が促進される（van Eunen et al., 2013、Owen et al., 2002、Primassin et al., 2010）。

2.5.1.4.5 アンメット・メディカル・ニーズ

LC-FAOD は希少疾患であり、多くの国で疫学的研究が行われている。LC-FAOD の発症頻度はサブタイプによって異なる。ほとんどの集団で最も発症率が高い LC-FAOD サブタイプは VLCAD 欠損症（100000 人あたり 0.07～1.9 人）であり、他の LC-FAOD サブタイプは低い（100000 人あたり 1.0 人未満）（Marsden et al., 2021）。

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）。

疾患に対する認識の向上や患者管理における医療提供者の訓練の改善にもかかわらず、新生児スクリーニングプログラムがない状況下で行われたフランスの LC-FAOD 患者を対象とした後ろ向き研究において、1977 年から 2009 年にかけて LC-FAOD の臨床的診断を受けた症状のある患者の死亡率が大幅に改善されていないことが示唆された。症状により LC-FAOD と診断された 6 歳未満の患者の死亡率は、標準治療にもかかわらず 60%超であり、各サブタイプでは、VLCAD 欠損症が 60%、LCHAD 欠損症が 63%、CPT II 欠損症が 67%、CACT 欠損症が 92%であった。この研究では、ミトコンドリア TFP 欠損症と LCHAD 欠損症は同じ分類としていた（Baruteau et al., 2013、Baruteau et al., 2014）。

LCHAD 欠損症の小児に関する別の研究（Immonen et al., 2016）では、早期診断及び厳格な食事管理により生存率及び臨床経過の改善が認められた一方で、疾患による後遺症及び死亡が依然として深刻であることが強調された。LCHAD 欠損症の患者の生存率は、1976 年～1996 年生まれが 14.3%（4/28 例）であったのが、1996 年～2010 年生まれが 62.5%（10/16 例）に改善した（Immonen et al., 2016）。日本における CPT II 欠損症の患者の突然死に関する文献でも、LC-FAOD の重篤な病態が強調されており、12 例の死亡が報告されている。死亡の内訳は、小児が 11 例（2 歳未満 10 例、2 歳以上 1 例）及び 18 歳が 1 例であり、当該 1 例は運動中に筋痙攣、痙攣、腎不全を発現し死亡した（Tajima, 2018）。

2 歳超の小児患者の死亡率も高く、ポーランドで行われた LCHAD 欠損症 59 例を対象とした長期的転帰の解析では、20 例が死亡し、そのうち 4 例が 2 歳超であった。公表された論文では、生存している患者の数例は 2 歳未満であった。2 歳超 4 例の死亡の内訳は、生後 5 週間で診断され 10 歳で死亡した男性、21 ヵ月で診断され 9 歳で死亡した女性、29 ヵ月で診断され直後に死亡した男性、1 歳で診断され 5 歳で死亡した男性であった（Sykut-Cegielska et al., 2011）。

年齢の比較的高い小児及び成人患者で報告された死亡率には生存バイアスが反映されており、バイアスの影響は CACT 欠損症患者 43 例で示されている。43 例中 28 例が死亡しており、全体の死亡率は 65%であった（Vitoria et al., 2015）。死亡率が高かったため、患者の 5 歳以降の追跡データは非常に限られていた（論文発表時点で生存していた 15 例のうち、5 歳を超えていたのは 3 例のみ、全例が 9 歳未満）。

結論として、栄養管理及び偶数鎖 MCT の補充にもかかわらず、LC-FAOD 患者集団で認められる罹患率及び死亡率は著しく高い。

2.5.1.4.6 LC-FAOD に対するトリヘプタノインによる治療の科学的根拠

最適な MCT 補充及び食事療法でも重大な臨床的代償不全が予防されないことから、Roe ら（Roe, 2002a）は、これらのクライシスの核心は TCA 回路の欠陥であり、十分なモル濃度のアナプレロティック薬の投与によってのみ TCA 回路の回復が見込めると考えた。トリヘプタノイン（UX007）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 による欠損に直接対処する（Brunengraber and Roe, 2006、Roe and Mochel, 2006）。MCT 及びトリヘプタノインはどちらも、アデノシン三リン酸（ATP）及びケトン体を生成する FAO 酵素の欠損と同様に長鎖脂肪酸のミトコンドリア膜を介した輸送の欠損によって生じる LC-FAOD の障害を迂回するが、トリヘプタノインは TCA 回路の機能を回復させる。なお、偶数鎖 MCT では TCA 回路の機能は回復しない。また、トリヘプタノインにより、ミトコンドリア外での糖新生並びにグルコース及びグリコーゲン貯蔵の回復を支える重要な TCA 分子が供給される（Vockley et al., 2022）。一晩絶食後の正常ラットを用いた試験では、ヘプタン酸又はトリヘプタノイン注入後に肝臓グリコーゲンが増加した（Gu et al., 2010）。

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, 2002a、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）。

2.5.1.4.7 LC-FAOD 患者を対象としたトリヘプタノインの臨床開発プログラム

申請者が臨床試験を行う以前に、トリヘプタノインの学術的臨床試験が 13 年間にわたり行われた（Roe, 2002a、Roe and Brunengraber, 2015）。これまでのところ、LC-FAOD の治療におけるトリヘプタノインの使用には 20 年以上の臨床実績がある。そのうち 5 年間は市販薬としての期間

が含まれている。様々な情報から、トリヘプタノイン治療の安全性、忍容性、薬物動態（PK）、結果として生じるアナプレロティック基質によるエネルギー産生、糖新生及びケトン体の生成が記録されている。また、市販後の使用による横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症を含む MCE に対するトリヘプタノインの影響、MCE による入院期間、日常生活動作、並びに心臓機能、心臓構造、運動能力及び肝脂肪量も記録されている。

LC-FAOD の治療におけるトリヘプタノインの有効性及び安全性プロファイルは、LC-FAOD 被験者を対象とした第 II 相試験 2 試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）並びに健康被験者を対象とした第 I 相試験 1 試験（UX007-CL101 試験）から得られている。これらの試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン及び適用される規制要件を遵守して実施した。

裏付けとなるデータは、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ものであり、これら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いる。完了及び進行中の試験の要約［実施中のトリヘプタノインの市販後疾患監視プログラム（DMP）を含む］を表 2.5-2 に示す。

UX007-CL302 試験は、欧州、日本、及びその他の地域におけるトリヘプタノインの販売承認の裏付けとして進行中の無作為化、二重盲検、国際共同、実薬対照、第 III 相試験である。本試験の目的は、LC-FAOD 小児患者における MCE の発現頻度及び持続期間に対するトリヘプタノインの影響を従来の MCT による治療と比較検討することである。本試験は、第 II 相試験である UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験において、有効性の強力なエビデンスが示された評価項目である MCE の発現頻度に対するトリヘプタノイン投与の影響について、新たな情報を提供するものである。本試験には 60 例以上の被験者登録を目標としている。また、本試験への日本人被験者 4 例の登録は、20[redacted] 年第[redacted] 四半期に完了する予定である。試験結果及び解析結果は、入手次第、提出予定である。

MEDLINE を用いて 2024 年 1 月までの文献検索を行い、比較対照臨床試験又は系統的レビュー／メタアナリシスに由来するトリヘプタノインの有効性、安全性及び PK／薬力学（PD）についての査読済み論文を特定した。症例対照試験、解説、論説は除外した。本概要では関連する公表文献を引用し、参考文献一覧に含めた。

表 2.5-2　Summary of Clinical Data Included in the Application

試験識別番号	試験デザインの概要	主な結果	進捗状況（添付資料 [a]）
Ultragenyx 社が依頼者として実施した健康被験者を対象とした試験			
UX007-CL101 UX007-CL101 CSR (Module 5.3.3.1)	健康被験者 14 例を対象に、油性液剤及び散剤のトリヘプタノインを単回及び反復投与したときのトリヘプタノインの PK 及び代謝物の PK プロファイルを明らかにする第 I 相試験	• 予想されたとおり、腸内腔におけるリパーゼの分解により、トリヘプタノインの血漿中濃度はほぼ全ての検体で BLQ であった。 • 主要代謝物であるヘプタン酸及び BHB の T_{max} の中央値は投与後 0.7～1.4 時間であり、C_{max} の平均値は 77～275 μmol/L であった。 • ヘプタン酸は C4 ケトン体（BHB）、C5 ケトン体（BHP）に異化され、C7（ヘプタノイルカルニチン）、C5（ペンタノイルカルニチン）及び C3（プロピオニルカルニチン）の各中間体を経て脂肪酸酸化された。 • TEAE はいずれも軽度であり、大部分［16 件中 9 件（56.3%）］が担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。	完了 （評価資料）

表 2.5-2　Summary of Clinical Data Included in the Application（続き）

試験識別番号	試験デザインの概要	主な結果	進捗状況（添付資料 [a]）
Ultragenyx 社が依頼者として実施した前向き臨床試験			
UX007-CL201 UX007-CL201 CSR Amendment 1 (Module 5.3.5.2)	LC-FAOD 被験者 29 例を対象に、トリヘプタノインの有効性（MCE 及び運動耐容能）並びに安全性を検討する第 II 相試験 トリヘプタノイン投与前後 78 週間の MCE のイベント発現率を被験者内で比較した。	• MCE イベント発現率の平均値は 48.1%減少し、統計学的に有意であった（p=0.0208）。 • MCE のイベント発現日数の平均値は 50.3%減少し、統計学的に有意であった（p=0.0284）。 • 低血糖症は 92.8%減少した（投与前 12 件、投与後 1 件） • 心筋症は 69.6%減少した（投与前 3 件、投与後 1 件） • 12MWT のベースラインからの歩行距離の LS 平均変化量は+181.9 m で、27%増加した。	完了 （評価資料）
UX007-CL202 UX007-CL202 EOS CSR (Module 5.3.5.2)	LC-FAOD 被験者 94 例 [b] を対象に、トリヘプタノインの長期（投与期間は最長 6 年）有効性及び安全性を検討する第 II 相試験 • UX007-CL201 試験から UX007-CL202 試験に移行した被験者（UX007-CL201 移行コホート）：24 例 • トリヘプタノイン投与歴がない被験者（トリヘプタノイン未投与コホート）：33 例 • IST 又はその他の方法により過去にトリヘプタノインが投与されていた被験者（IST／その他コホート）：37 例	• UX007-CL201 移行コホート：MCE イベント発現率の平均値は 43.5%減少し、統計学的に有意であった（p=0.0347）。 • トリヘプタノイン未投与コホート：MCE イベント発現率の中央値は 85.9%減少し、統計学的に有意であった（p=0.0343）。 • UX007-CL201 移行コホート：年換算イベント発現日数の中央値が 45.1%減少した（p=0.8139）。 • トリヘプタノイン未投与コホート：年換算イベント発現日数の中央値が 90.8%減少した（p=0.0325）。	完了 （評価資料）

表 2.5-2　Summary of Clinical Data Included in the Application（続き）

試験識別番号	試験デザインの概要	主な結果	進捗状況（添付資料 [a]）
Ultragenyx 社が依頼者として実施した後ろ向き臨床試験			
UX007-CL001 後ろ向き診療録レビュー（米国） UX007-CL001 CSR (Module 5.3.5.4)	最長 12.5 年間 [c] 食品グレード [d] のトリヘプタノインをコンパッショネート使用により投与した患者 20 例を評価した後ろ向き診療録レビュー	• 入院イベント発現率の平均値は 35%減少（p=0.1126）。 • 入院日数の平均値は 67%減少（p=0.0242）。 • 低血糖症による年換算入院イベント発現率は 96%減少（投与前：0.92 件/年、投与後：0.04 件/年）年換算入院日数は 98%減少（投与前：8.42 日/年、投与後：0.18 日/年） • 心筋症による年換算入院イベント発現率は 87%減少（投与前：1.00 件/年、投与後：0.13 件/年）、年換算入院日数は 68%減少（投与前：22.36 日/年、投与後：7.18 日/年）	完了 （参考資料）
担当医師が依頼者として実施した前向き臨床試験			
Gillingham et al. Gillingham Package (Module 5.3.5.1) 公表文献 Gillingham et al., 2017 (Module 5.4)	LC-FAOD 被験者 32 例を対象に、トリヘプタノイン（C7）とトリオクタノイン（C8）偶数鎖オイルの 16 週間投与を比較する第 II 相、無作為化、対照試験	• トリヘプタノインを投与された被験者は、トリオクタノインを投与された被験者よりも LVEF が増加（p=0.046） • トリヘプタノインを投与された被験者は、トリオクタノインを投与された被験者よりも左室壁重量が減少（p=0.041） • トリヘプタノインを投与された被験者は、低い最大心拍数で投与前と同じ有酸運動負荷を達成し心拍出量が改善（p=0.040）	完了 （参考資料）

表 2.5-2　Summary of Clinical Data Included in the Application（続き）

試験識別番号	試験デザインの概要	主な結果	進捗状況（添付資料 [a]）
IST 214: Korea Investigator-sponsored Trial Korea IST Progress Report, [redacted] (Module 5.3.5.4)	韓国人 LC-FAOD 患者 10 例を対象に、トリヘプタノインを 2 年間投与したときの安全性及び有効性を評価する非盲検、単群、第 II 相試験（中間経過報告書のデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）[e]	• トリヘプタノイン投与後の MCE による入院の発現頻度及び入院期間は、トリヘプタノイン投与前よりも減少し、重大な副作用も認められなかった。 • 年換算入院イベント発現率は、トリヘプタノイン投与後 54%減少（投与前：5.42±2.54 件/年、投与後：2.50±1.82 件/年、p=0.016）。 • 年換算入院期間は、トリヘプタノイン投与後 73%減少（投与前：51.25±30.79 日/年、投与後：21.45±19.28 日/年、p=0.023）	進行中 （参考資料）
拡大アクセスプログラム及びリアルワールドエビデンス			
Expanded Access Program[f,g,h] Expanded Access Program Summary Report (2019) (Module 5.3.5.4) 公表文献 Vockley et al., 2022 (Module 5.4)	米国の EAP プログラムに登録され、2018 年 9 月 1 日時点でトリヘプタノインを投与された患者 67 例 [i] のうち、医師が記入した質問票及び／又は患者報告書が得られた 59 例を対象としたトリヘプタノイン投与の臨床的ベネフィットに関する要約（データカットオフ日：2019 年 2 月 28 日）	• 急性全 MCE（EAP でトリヘプタノイン投与の要請に至ったイベント）は、医師が記入した患者に関する質問票で 80%及び報告書（narrative）で 70%の患者が改善した。 • 報告書によると心筋症の急性 MCE は 73%の患者で改善した。 • 65%の入院患者が回復し退院した。 • 危機的な疾患により ICU レベルでの治療を要した患者のうち、64%は心肺介入の支持療法から離脱できる状態まで安定化した。	完了 （参考資料）

表 2.5-2　Summary of Clinical Data Included in the Application（続き）

試験識別番号	試験デザインの概要	主な結果	進捗状況（添付資料 [a]）
UX007-CL003[g] Retrospective chart review UX007-CL003 CSR (Module 5.3.5.4) 公表文献 Vockley et al., 2022 (Module 5.4)	米国で治験薬の eIND 要請（心不全、生命補助、入院、ICU 入院などが必要な急性疾患）に基づきトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 小児及び成人患者 20 例を対象に、安全性及び有効性を評価する後ろ向き診療録レビュー	• トリヘプタノイン投与中の心機能データを有する被験者 14 例中 13 例において、トリガーイベント（**トリヘプタノイン**の eIND 要請に至ったイベント）発現中の LVEF は、投与前に比べ数値的に改善した又は安定した。 • トリヘプタノイン投与中の投与前からの LVEF 変化量の平均値（SD）は 10%（14%）であった。	完了 （参考資料）
Guffon et al., 2021[h] (Module 5.4)	ACC プログラムを通してトリヘプタノインを投与されたフランス人 LC-FAOD 小児及び成人患者 18 例を対象に臨床転帰を評価する後ろ向き症例報告（トリヘプタノイン投与期間の中央値：22 ヵ月）。トリヘプタノイン投与により患者 1 例あたりの緊急入院件数、並びに自宅での**緊急処置**回数及び期間に対する効果が認められた。	• 横紋筋融解症イベントの発現件数の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 2.59 件/年からトリヘプタノイン投与の最初の 1 年間で 1.22 件/年に減少した。 • ER の受診回数の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 1.12 回/年からトリヘプタノイン投与の最初の 1 年間で 0.17 回/年に減少した。 • 自宅での緊急処置の年間累積日数は、トリヘプタノイン投与前の 286 日/年からトリヘプタノイン投与の最初の 1 年間で 51 日/年に減少した。	完了 （参考資料）

表 2.5-2　Summary of Clinical Data Included in the Application（続き）

試験識別番号	試験デザインの概要	主な結果	進捗状況（添付資料 [a]）
Zöggeler et al., 2021[h] (Module 5.4)	トリヘプタノインを投与されたオーストリア人 LC-FAOD 小児及び成人患者 12 例を対象に臨床転帰を評価する後ろ向き症例報告（トリヘプタノイン投与期間の中央値：3.9 年）。トリヘプタノイン投与により MCE 及び入院日数の平均値に対する効果が認められた。	• 患者 1 例あたりの年換算入院日数が 82%減少（投与前：27.1 日/年、投与後：4.8 日/年）	完了（参考資料）
Porta et al, 2024 (Module 5.4)	MCT 又はトリヘプタノインを投与されたイタリア人 LC-FAOD 小児患者 9 例を対象とした後ろ向き症例報告（投与期間及び投与量の平均値：MCT 7.0 年及び 1.7 g/kg/日、トリヘプタノイン 2.2 年及び 1.5 g/kg/日）	• 年換算入院イベント発現率は 9 例中 8 例で減少し、トリヘプタノイン投与前が 3.1 ± 3.0 件/年、トリヘプタノイン投与後が 0.7 ± 0.8 件/年であった（p=0.03）。 • 入院 1 回あたりの入院日数は 9 例中 7 例で減少し、トリヘプタノイン投与前が 10.5 ± 5.0 日、トリヘプタノイン投与後が 3.6 ± 3.4 日であった（p=0.004）。	完了（参考資料）

表 2.5-2　Summary of Clinical Data Included in the Application（続き）

試験識別番号	試験デザインの概要	主な結果	進捗状況（添付資料 [a]）
Japan Compassionate Use Draft abstract submitted to ICIEM (Module 5.3.5.4)	VLCAD 欠損症日本人患者[redacted]例に、コンパッショネート使用プログラム（個人輸入）によりトリヘプタノインが投与された。	• [redacted]歳[redacted]ヵ月時、VLCAD 欠損症日本人[redacted]児[redacted]例にコンパッショネート使用プログラム下でトリヘプタノインを開始した。 • トリヘプタノイン（約 33% DCI）投与中、発熱時でも横紋筋融解症の発現は認められなかった。 • 投与２ヵ月後、トリヘプタノイン服用後に腹痛を発現した。トリヘプタノインを約 10% DCI に減量後も服用を躊躇し拒否するようになり、その後、横紋筋融解症の再発が認められた。 • 静脈内ブドウ糖投与中止後数日以内で入院し横紋筋融解症を発現した。 • 低脂肪粉ミルク及びトリヘプタノインの経管投与を開始した。フィーディングチューブによる不快感及び胃腸症状により経口摂取が不可能となった。 • 夜間に中心静脈栄養が導入され、それ以降、横紋筋融解症を発現していない。	進行中 （参考資料）

表 2.5-2　Summary of Clinical Data Included in the Application（続き）

試験識別番号	試験デザインの概要	主な結果	進捗状況（添付資料 [a]）
市販後データ			
UX007-CL401 (DMP) UX007-CL401 Protocol (Module 5.3.6) Results provided in Development Safety Update Report, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, and FDA PMR #3858-1 Interim Report (Module 5.3.6)	米国及びカナダの LC-FAOD 小児及び成人患者約 150 例を対象とした長期、前向きアウトカム研究。トリヘプタノイン投与の有無にかかわらず、LC-FAOD の自然経過及び疾患管理の有効性の理解を目的とする。	• 被験者において、授乳合併症、結腸・消化器癌、又は胃腸異形成若しくは消化器新生物に関連する特定の有害事象、及びフィーディングチューブの不具合に関連する AESI は報告されていない。 • 得られた安全性情報では、トリヘプタノインを投与された患者に対する新たなリスク又は重大なリスクは示されなかった。現時点では、トリヘプタノインの非介入試験の実施又はトリヘプタノインの安全性プロファイルに変更を加える必要はない。	進行中 （参考資料）

[a] 添付資料のカテゴリー
[b] UX007-CL201 試験の被験者 25 例を含む（Module 2.7.4.1.3.1 参照）。
[c] トリヘプタノインに関する診療録のレビュー期間（中央値）は 8.7 年（範囲：0.5～12.5 年）であった（UX007-CL001, Module 5.3.5.4 参照）。
[d] 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に適合したグレードで製造されていないトリヘプタノインは、食品グレードのトリヘプタノインとする。
[e] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点
[f] データカットオフ日（2019 年 2 月 28 日）時点、申請者は、EAP を通じてトリヘプタノインを投与された 67 例中 59 例のトリヘプタノイン投与に関連する追跡調査情報［回答済みの質問票若しくは報告書（narrative）又はその両方］を治療担当医師から入手した。内訳は、治療担当医師が narrative を記入した 40 例及び申請者が提供した質問票に回答した 51 例であった（EAP Summary Report “Critically Ill Patients Treated with Triheptanoin Through a Global Expanded Access Program.”、Module 3.5.3.4 参照）。
[g] EAP：UX007-CL003 試験の全被験者を対象とする［UX007-CL003 試験の全被験者は、EAP Summary Report 及び Vockley ら（2022）にも記載されている］。
[h] Guffon ら（2021）及び Zöggeler ら（2021）と EAP Summary Report/Vockley ら（2022）では、重複している被験者もいる。
[i] 2018 年 9 月 1 日時点
注：トリヘプタノイン臨床プログラムの詳細な一覧表は、Module 5.2 を参照。

12MWT：12-minute walk test（12 分間歩行テスト）、ACC：Very Early Compassionate Access Authorization（フランス）、AESI：adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）、BHB：beta-hydroxybutyrate（β-ヒドロキシ酪酸）、BHP：beta-hydroxypentanoate（β-ヒドロキシペンタン酸）、BLQ：below the limit of quantitation（定量限界未満）、C_{max}：maximum observed concentration（最高血中濃度）、DCI：daily caloric intake（1 日あたりのカロリー摂取量）、DMP：disease monitoring program（疾患監視プログラム）、EAP：expanded access program（拡大アクセスプログラム）、eIND：emergency Investigational New Drug（治験薬の緊急使用）、ER：emergency room（緊急治療室）、ICIEM：International Congress of Inborn Errors of Metabolism、ICU：intensive care unit（集中治療室）、IST：Investigator-sponsored trial（医師主導治験）、LC-FAOD：long-chain fatty acid oxidation disorders（長鎖脂肪酸代謝異常症）、LS：least square（最小二乗）、LVEF：left ventricular ejection fraction（左室駆出率）、MCE：major clinical event（主要臨床イベント）、MCT：medium-chain triglyceride(s)（中鎖脂肪酸トリグリセリド）、PK：pharmacokinetic(s)（薬物動態）、SD：standard deviation（標準偏差）、TEAE：treatment-emergent adverse event（治験薬投与下で発現した有害事象）、T_{max}：time to maximum observed concentration（最高血中濃度到達時間）、VLCAD：very long-chain acyl-CoA dehydrogenase（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素）

2.5.1.5 規制上の変遷

米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）/Committee for Medicinal Products for Human Use 及び日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）に対して、トリヘプタノインの臨床開発プログラムに関する情報を提供するための規制当局のガイダンスを求め、必要に応じて臨床開発プログラムに組み入れた。

2.5.1.5.1 販売承認

トリヘプタノインは、2020 年 6 月 30 日に米国 FDA の承認を受けた。本承認は、Gillingham らの試験（Gillingham et al., 2017）及び UX007-CL201 試験の結果、並びに UX007-CL202 試験の中間結果を含むデータパッケージに基づくものであった。

その後、同じデータパッケージに基づいて 2021 年 2 月 15 日にカナダ保健省、2021 年 8 月 16 日にブラジル保健規制庁、2022 年 8 月 24 日にメキシコ保健規制庁（COFEPRIS）から販売承認を受け、2023 年 8 月 23 日にクウェート保健省から簡略登録を得た（承認は保留中）。英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）は、2025 年 4 月 7 日にトリヘプタノインの医薬品早期利用を承認した。

2.5.1.5.2 指定事項

現在までに、EMA、FDA、COFEPRIS、及び厚生労働省（MHLW）から LC-FAOD（VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症、TFP 欠損症、CPT II 欠損症、CACT 欠損症及び CPT I 欠損症の各サブタイプ）に対する希少疾病用医薬品の指定を得ている。

2.5.1.5.3 販売申請

2023 年 3 月時点で、欧米で既承認だが日本では未承認であり、かつ日本で臨床開発が開始されていない 86 製剤について、MHLW は 2024 年 7 月 5 日に、未承認薬・適応外薬検討会議が医学的必要性を評価するために必要な情報を収集する方針を示した。MHLW は、Dojolvi（トリヘプタノイン）を 86 製剤のうちの 1 つとしてリストアップしている。申請者は、日本における条件付き承認制度に基づく申請の可能性を確認するため、条件付き承認製品の妥当性に関する機構相談を実施した。LC-FAOD の重篤性、日本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、PMDA は、日本での条件付き承認制度に基づく申請の妥当性に関して、前向きな評価に基づく評価報告書を作成した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

LC-FAOD に対するトリヘプタノインの臨床開発には、3 つの製造業者の経口液剤（油）が使用されている（表 2.5-3）。このうち、申請者の全ての臨床試験及び EAP では、Module 3.2.P.3 に記載する [redacted] 社製のトリヘプタノイン、すなわち市販予定製剤を使用している。他の 2 つの製造業者の経口液剤の一方は、Dr. Gillingham らによる IST（Gillingham et al., 2017）で使用された Stepan 社製の食品グレードの経口液剤、もう一方は [redacted] 社製の食品グレードの経口液剤であり、後ろ向きコホート試験（UX007-CL001 試験）で評価されたコンパッショネート使用プログラムの患者に投与された。

20[redacted] 年に [redacted] が [redacted] 社（[redacted]）を買収し、20[redacted] 年に [redacted] 社が [redacted] を買収した。10 年以上にわたる [redacted] の製造経験に基づいて、[redacted] 社が Ultragenyx 社の臨床試験で使用するトリヘプタノインを開発及び製造した（表 2.5-3 の脚注 c 参照）。

これらの製造業者より供されたトリヘプタノインは、純度及び製造の一貫性に影響する製造工程及び製造管理が異なる。しかし、これら 3 種類のトリヘプタノイン油は同じ分子構造、類似する物理的特性及び同じ量的組成を有することから、薬理作用は同等と予想される。

3 つの製造業者はいずれも、[redacted] の [redacted] とのエステル化によりトリヘプタノイン油を製造している。トリヘプタノインを得るためのこのエステル化工程は十分に確立されており、70 年以上にわたり MCT の製造に使用されている。また、これら 3 種類のトリヘプタノイン油はいずれもバッチ出荷前に検査される品質特性については同等であるが、申請者のトリヘプタノインに対する品質管理が最も厳しく、検証されたプロセスにより製造されているため、より高い品質が達成されている。

詳細については Module 2.7.1.1.1 を参照のこと。

表 2.5-3　Sources of Triheptanoin During Clinical Development

Product	Manufacturer	Quality	Manufacturing Process Steps	Clinical Study
[redacted]	Stepan	Food grade	[redacted]	Gillingham et al. 2017 Module 5.3.5.1 Phase 2 Safety and Efficacy in Subjects with LC-FAOD
[redacted]	[redacted]	Food grade	[redacted] (Module 3.2.S.2.6)	UX007-CL001 Module 5.3.5.4 Phase 0 Retrospective Medical Review, Efficacy

表 2.5-3 Sources of Triheptanoin During Clinical Development（続き）

Product	Manufacturer	Quality	Manufacturing Process Steps	Clinical Study
Triheptanoin	[redacted]	21CFR Part 210 and 211 compliant	[redacted] (Modules 3.2.S.2.2 and 3.2.S.2.6)	UX007-CL201 Module 5.3.5.2 Phase 2 Safety and Efficacy in Subjects with LC-FAOD
				UX007-CL202 Module 5.3.5.2 Phase 2 Safety and Efficacy in Subjects with LC-FAOD
				UX007-CL101 Module 5.3.3.1 Phase 1 Healthy Volunteer PK and Tolerability
				Korea IST Module 5.3.5.4 Phase 2 Safety and Efficacy in Korean Subjects with LC-FAOD
				Japan Compassionate Use Module 5.3.5.4
				LC-FAOD EAP[d] Module 5.3.5.4 EAP Clinical Summary and SAE Reports in Patients with LC-FAOD

[a] Reference IND 113386 submitted by Dr. Melanie Gillingham.
[b] Reference IND 59303 submitted by Dr. Charles Roe and IND 106011 submitted by Dr. Gerald Vockley.
[c] [redacted]
[d] LC-FAOD EAP Report: The Applicant requested treating physicians of all EAP patients treated with triheptanoin (as of 01 September 2018, data cutoff date of 28 February 2019) to provide information by completing a questionnaire on the patient's LC-FAOD both prior and following initiation of triheptanoin treatment.
CFR, Code of Federal Regulations; EAP, early access program; IND, Investigational New Drug; IST, Investigator-sponsored trial; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; PK, pharmacokinetics; SAE, serious adverse event

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

トリヘプタノインの臨床薬理を以下の試験で検討した。

- 健康成人を対象とした第 I 相試験 1 試験（UX007-CL101 試験）
- 成人及び小児の LC-FAOD 患者を対象とした第 II 相試験 2 試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）

これらの試験を通して、血漿中トリヘプタノイン濃度はほとんどが定量限界未満（BLQ）であった。トリヘプタノインは腸内で速やかにグリセロールとヘプタン酸に加水分解されるため、定量可能な濃度に達しないことが予想される。そこで、申請者は薬理活性を有するトリヘプタノイン代謝物の PK 特性を検討した。モデルに依存しない解析法を用いて、3 種類のトリヘプタノイン代謝物［ヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及び β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）］の PK パラメータを探索した（Module 2.7.2.3.1.1 参照）。更に、母集団 PK モデリングを用いて、トリヘプタノイン代謝物の中で最も多く存在し、薬理活性のあるヘプタン酸の PK を検討した（Module 2.7.2.3.1.2 参照）。次に、UX007-CL201 試験に参加した LC-FAOD 被験者を対象に、ヘプタン酸の曝露量と MCE に関連する有効性評価項目との関係を検討した（Module 2.7.2.3.3.1 参照）。これらの解析の概要を以下に示す。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収及び分布

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る。したがって、トリヘプタノインの全身曝露量はごくわずかである。健康被験者にトリヘプタノインを食品と混合して経口投与したときのヘプタン酸の PK を Module 2.7.2.2.2.1 及び表 2.7.2-2 に要約する。

Module 2.7.2.2.1.1.1 に記載したように、ヘプタン酸はやや高い血漿タンパク結合を示したが、BHP は *in vitro* において血漿タンパクと明らかな結合を示さなかった。治療用量では、ヘプタン酸の血漿タンパク結合は総濃度に依存しないと考えられる。ヘプタン酸は血流を介して全身に運ばれ、それぞれの組織及び臓器でミトコンドリアに移行し、そこで更に代謝される。

2.5.3.1.2 代謝

ヘプタン酸の主要代謝経路は、ミトコンドリアマトリクス中での FAO である。トリヘプタノイン代謝物の詳細は、Module 2.7.2.3.1.5 を参照のこと。

2.5.3.1.3 排泄

トリヘプタノイン及びその代謝物のヒト尿中排泄はわずかである。健康被験者へのトリヘプタノイン単回投与又は反復投与後に尿中で検出されたヘプタン酸、BHB 又は BHP はわずかであった。トリヘプタノインは全身循環に入る前に加水分解される。ヘプタン酸は組織及び臓器のミトコンドリア内で速やかに代謝され、エネルギー産生を最大化する。そのため、トリヘプタノイン及びその代謝物のヒト尿中排泄はわずかなことが予想される（Module 2.7.2.3.1.6 参照）。

2.5.3.1.4 UX007-CL101 試験におけるトリヘプタノイン代謝物の PK

健康成人被験者を対象にトリヘプタノインを単回投与又は反復投与したときのトリヘプタノイ

ン代謝物の PK を検討した。トリヘプタノイン代謝物の中でヒト血漿中曝露量が最も多かったのはヘプタン酸であった（UX007-CL101 CSR Table 10.1.1、Module 5.3.3.1 参照）。トリヘプタノイン単回投与又は反復投与後のヘプタン酸の最高血中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は、0.67～1.42 時間であり、BHB 及び BHP も同程度であった。いずれのトリヘプタノイン代謝物の曝露量も、1.25 g/kg/日から 1.5 g/kg/日への用量増加に伴って増加した（Lee et al., 2021）。

トリヘプタノイン代謝物の尿中排泄はわずかであった。トリヘプタノイン投与後、尿中のヘプタン酸、BHB 又は BHP にベースラインからの軽微な変化が認められた。これらの結果から、トリヘプタノイン代謝物は速やかに代謝され、生体内でエネルギー源として利用されることが示唆された（UX007-CL101 CSR Section 10.1.5、Module 5.3.3.1 参照）。

2.5.3.1.5 UX007-CL202 試験におけるトリヘプタノイン代謝物の PK

成人及び小児の LC-FAOD 被験者を対象として、トリヘプタノインを反復投与したときのトリヘプタノイン代謝物の PK を検討した（UX007-CL202 EOS CSR Section 11.1、Module 5.3.3.2 参照）。小児被験者では成人被験者に比べて曝露量が大きかったが、ヘプタン酸及び BHP のいずれについても、体重で調節した用量レベルに標準化した曝露量［最高血中濃度（C_{max}）/用量、及び投与後 0 時点から定量可能であった最終時点までの濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）/用量］は年齢群間で同程度であり、差は約 30%未満であったことから、体重の差を考慮すると、トリヘプタノイン代謝物の吸収及び全身クリアランスは幅広い年齢を通じて一貫していることが示唆される。UX007-CL101 試験における健康被験者と同様に、LC-FAOD 被験者におけるヒト血漿中ヘプタン酸の曝露量は、BHP の約 10 倍であった（Module 2.7.2 表 2.7.2-4 参照）。LC-FAOD 被験者におけるヘプタン酸の T_{max} の中央値は、健康被験者における値と同程度であった（Module 2.7.2 表 2.7.2-7 参照）。

2.5.3.1.6 母集団 PK モデル

統合母集団 PK 解析では、3 試験（UX007-CL101 試験、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）を併合した濃度－時間データを用いて、健康被験者及び LC-FAOD 被験者のいずれも含めた母集団 PK モデルを構築した。

ヘプタン酸の見かけの全身クリアランス（CL/F）のモデル推定値は典型的なヒト肝血流量（約 90 L/h）の何倍にもなることから、肝外のヘプタン酸クリアランスがかなりの部分を占める可能性が示され、主要な消失経路がミトコンドリア内の β 酸化という予想と一致する。LC-FAOD 被験者では健康被験者に比べてヘプタン酸の典型的な母集団 CL/F 値がやや（約 19%）低いことが推定されたが、全体的な被験者間 PK 変動を考慮すると、この差は軽微と考えられる（Lee et al., 2022）。母集団 PK の最終モデルにおける PK パラメータは Module 2.7.2 表 2.7.2-6 を参照のこと。

成人及び小児 LC-FAOD 被験者におけるモデル推定した area under the concentration-time daily curve（AUC_{day}）の平均値及び中央値は健康被験者と同程度で、全体的に差は 35%未満であった（Module 2.7.2 表 2.7.2-7 参照）。大部分の LC-FAOD 被験者における AUC_{day} が健康被験者の AUC_{day} と重なったことから、同一の体重換算用量を投与したときの 1 日あたりのヘプタン酸曝露量は、疾患状態及び年齢群にかかわらず、同程度であることが示唆された。健康被験者におけるモデル推定 T_{max} 及び消失半減期（$t_{1/2}$）の中央値は、成人及び小児 LC-FAOD 被験者の値と同程度であった（Lee et al., 2022）ことから、腸内でのトリヘプタノイン加水分解及びそれに続くヘプタン酸吸

収は、疾患状態及び年齢による影響を受けないことが示唆された。母集団 PK 解析によると、AUC_{day} において、年齢、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）分類に基づく肝機能、人種（白人及び非白人）、性別及び体重による臨床的に意義のある差は認められなかった（Module 2.7.2 図 2.7.2-2 参照）。

曝露－反応（E-R）解析では、母集団 PK の最終モデルからのモデルパラメータを用いたシミュレーション及び実際の投与記録により得られたヘプタン酸の曝露量を、MCE と関連する有効性評価項目（年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数）と比較した。被験者をそれぞれの AUC_{day} に基づいて 3 等分したパーセンタイル（三分位範囲）に分類し、有効性評価項目に対する解析を実施した。LC-FAOD 被験者では、ヘプタン酸の曝露量と有効性評価項目の結果との間に正の相関が認められた。どちらの MCE 評価項目でも、AUC_{day} の増加に伴って同様の傾向が示された。これらの結果から、MCE の減少とヘプタン酸の全身曝露量との間に因果関係がある可能性が示唆される。結果の詳細については Module 2.7.2.3.3.1 を参照のこと。

2.5.3.2 PK/PD

2.5.3.2.1 トリヘプタノインの PK/PD における民族差

ヘプタン酸の曝露量は膵リパーゼの活性に依存し、一般的に低分子薬物を代謝するチトクローム（CYP）酵素には依存しない。したがって、主に CYP 酵素でみられる遺伝子多型による PK/PD の差は、トリヘプタノインではみられないと予想される。母集団 PK 解析では、ヘプタン酸の曝露量において異なる人種間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

トリヘプタノインの代謝は、代謝における民族的差異の根本的な原因となる CYP 酵素を介さず、かつその作用機序は人種を問わず患者では同じであるため、日本人と外国人集団におけるトリヘプタノインの PK/PD に差異はみられないと予想される。

2.5.3.3 臨床薬理の結論

要約すると、トリヘプタノインは腸内でグリセロールとヘプタン酸に速やかに加水分解される。そのため、トリヘプタノインの全身曝露量はごくわずかである。トリヘプタノインの薬理学的に活性な主要代謝物であるヘプタン酸は、トリヘプタノイン代謝物の中でヒト血漿中曝露量が最も多かった。トリヘプタノイン代謝物の尿中排泄はわずかであり、これらの代謝物がエネルギー源として速やかかつ効率的に利用されることが裏付けられた。

母集団 PK 解析により、健康被験者と LC-FAOD 被験者とでヘプタン酸の吸収及び PK 動態の類似性が示された。また、これらの解析から年齢、人種及び性別はヘプタン酸曝露量に臨床的に意味のある変化をもたらさないことが示されており、これらの内因性要因に対する用量調節は不要であることが示唆される。

ヘプタン酸は、代謝に民族差を生じさせうる遺伝子多型を有する CYP 酵素によって代謝されないため、日本人集団ではトリヘプタノインの PK/PD に差異はみられないと予想される。

E-R 解析では、ヘプタン酸の全身曝露量と 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の減少で示された臨床的有効性との間に正の相関があることが示されている。認められた有効性の効果の程度は、ヘプタン酸の血漿中曝露量の増加とともに増加傾向にあり、LC-FAOD 被験者における臨床的ベネフィットは、ヘプタン酸の全身曝露によってもたらされることが示唆された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 緒言

LC-FAOD 治療におけるトリヘプタノインの有効性プロファイルには、LC-FAOD 患者を対象とした 2 つの第 II 相試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）が含まれる。トリヘプタノインの臨床的有効性の詳細は、Module 2.7.3 を参照のこと。治験の記述は、Module 2.7.3.及び Module 2.7.6 に示す。

UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2）は、現行の管理法にもかかわらず、重篤な臨床症状を示す生後 6 ヵ月以上の LC-FAOD 被験者 29 例を対象にトリヘプタノインの安全性及び有効性を評価する後ろ向き及び前向き、介入、非盲検、被験者自己対照、第 II 相試験であった。トリヘプタノインは、DCI の 25～35%を目標として投与した。トリヘプタノインを 24 週間及び 78 週間投与したときの MCE の年換算イベント発現率を、被験者が標準治療を受けていたトリヘプタノイン投与前 78 週間の後ろ向き期間中の MCE の年換算イベント発現率と比較した。したがって、各被験者は自己を対照とした。

MCE には、入院、ER／救急科受診又は緊急処置（すなわち、自宅又は診療所での規定外の治療薬投与）に至った横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症が含まれた。これらのイベントは、LC-FAOD で生じる急性代謝クライシスを表している。更に、運動耐容能検査及び HRQoL に関する質問票を用いて、慢性的なエネルギー不足を抱える日常生活への影響に対するトリヘプタノインの潜在的なベネフィットを評価した。

UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）は、LC-FAOD 被験者を対象に、トリヘプタノインの長期安全性及び有効性を評価する後ろ向き及び前向き、非盲検、被験者自己対照第 II 相試験であった。UX007-CL201 試験の結果を再現し、78 週間を超えるトリヘプタノイン投与による長期有効性を評価する試験デザインとした。UX007-CL201 試験と同様に、標準治療及びトリヘプタノイン治療の有効性を試験期間にわたって比較した。78 週間の後ろ向きデータ収集により、被験者が従来の MCT を含む標準治療を受けている間に発現した MCE が特定された。トリヘプタノイン前向きの投与期間は、UX007-CL201 試験と比較して大幅に長く、最長 6 年間（又はトリヘプタノインが市販されるまでのいずれか早い方）であった。

被験者は、UX007-CL201 試験から移行し最大 4.8 年間トリヘプタノイン投与を継続した被験者［UX007-CL201 移行コホート（n=24）］、トリヘプタノインの投与歴がなく最大 5 年間トリヘプタノイン投与を継続した被験者［トリヘプタノイン未投与コホート（n=33）］、及び IST 又はその他の治療プログラムから移行した被験者［IST／その他コホート、（UX007-CL202 EOS CSR Figure 6、Module 5.3.5.2 参照）］の 3 つのソース由来とした。いずれのコホートも、DCI の 25～35%を目標としてトリヘプタノインを投与した。IST／その他コホートでは、低用量を投与されていた被験者は、継続して同量を投与することが許可された。ただし、被験者が目標範囲を下回る用量でのトリヘプタノイン投与中に症候性疾患又は運動制限の臨床徴候を示した場合、担当医師は、25～35% DCI に用量調整することを検討することとした。UX007-CL201 移行コホートのトリヘプタノイン投与前期間には、UX007-CL201 試験でトリヘプタノイン投与前に収集した後ろ向きデータが含まれていた。

IST／その他コホートでは、トリヘプタノイン投与前の MCE は収集せず、本コホートのデータを主に安全性評価に用いた。以下に示すデータは、トリヘプタノイン未投与コホート及び UX007-CL201 移行コホートにおける有効性データに焦点を当てている。

2.5.4.2 試験デザイン及び方法（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）

2.5.4.2.1 試験対象者の選択

UX007-CL201 試験には、生後 6 ヵ月～59 歳の患者が登録された。登録された 29 例の被験者は、LC-FAOD の 4 つの異なるサブタイプ（VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症、CPT II 欠損症、TFP 欠損症）と診断された。UX007-CL202 試験では、CPT I 欠損症及び CACT 欠損症を追加するため試験実施計画書を改訂した。UX007-CL202 試験に登録された被験者は、3 つのソースに由来した（2.5.4.1 項）。UX007-CL201 試験を完了した被験者は、治療効果の持続可能性に関する追加データを得るために、UX007-CL202 試験で投与を継続することができた。UX007-CL201 試験から UX007-CL202 試験に移行した被験者のデータは、長期有効性データを得るために UX007-CL201 試験と統合した。UX007-CL202 試験には、従来の管理にもかかわらず LC-FAOD の臨床症状が継続してみられる、トリヘプタノイン投与歴がない新たな被験者も登録した。本コホートでは、MCE データを後ろ向きに収集することにより、トリヘプタノイン投与前期間との被験者内比較が可能となり、新たな被験者グループで UX007-CL201 試験以前の所見を検証する機会が得られた。IST 又は他の治療プログラムに参加していた被験者も、UX007-CL202 試験で投与を継続することができた。本コホートでは、トリヘプタノイン投与前との比較は行えず、有効性解析の対象とは考えられていないが、全体的な安全性解析には含まれている（Module 2.7.4 参照）。

2.5.4.2.2 有効性の評価項目

有効性評価及び評価項目の概要を Module 2.7.3.1.2 に示す。

UX007-CL201 試験では、有効性の単一の主要評価項目は事前に規定しなかった。その代わりに、主な有効性評価項目では、LC-FAOD 患者によくみられること及びトリヘプタノインのこれまでの効果に基づき選択された MCE に対する、トリヘプタノイン投与による影響を評価した（Vockley et al., 2015、Roe et al., 2002、Roe and Mochel, 2006）。これらの重症度、及びトリヘプタノインが LC-FAOD の急性かつ生命を脅かす代謝クライシスに及ぼした影響から、横紋筋融解症、心筋症及び低血糖症の各イベントを Week 78 の臨床転帰に関する主要解析に選択した。これらのイベントは、死亡を含む重篤な結果をもたらす可能性があり、通常は入院に至る。したがって、治療の割当てにかかわらず、医学的介入とこれらのイベントの記録は同等であると予想された。

主な有効性評価は、横紋筋融解症、心筋症及び低血糖症の各イベントに対する入院、ER 受診及び緊急在宅介入からなる MCE の年換算イベント発現率と年換算持続期間の変化とした。トリヘプタノイン投与開始前 78 週間の MCE の年換算イベント発現率と年換算持続期間（入院日数/年）を、トリヘプタノイン投与中の各被験者のそれぞれの変数と比較した。サイクルエルゴメーター検査及び 12 分間歩行テスト（12MWT）の歩行距離によるエネルギー消費量のベースラインからの変化など、本治験で評価するその他の有効性評価の詳細は、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 8.6（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

UX007-CL202 試験では、MCE は、ER／救急科受診、入院、自宅若しくは診療所での緊急処置を必要とした横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症、又は主な原因が LC-FAOD 若しくは LC-FAOD に合併した併発症であるか否かにかかわらず同様のイベントとした。有効性の主要評価項目は、横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント及び心筋症イベントを含む MCE の年換算イベント発現率とした。有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

- 心エコー検査（ECHO）を用いて測定した心筋症及び心機能の評価項目：心室の大きさ、駆出率（EF）、短縮率（SF）
- 持続期間を MCE の日数で表した総持続期間と定義した場合の、全ての MCE の年換算持続率（年換算イベント発現日数）
- 各種類の MCE（すなわち、横紋筋融解症、心筋症、及び低血糖症の各イベント）の数（年換算イベント発現率）及び持続期間（年換算持続率）

UX007-CL201 試験と同様に、標準治療及びトリヘプタノイン治療の有効性を試験期間にわたって比較した。78 週間の後ろ向きデータ収集により、被験者が従来の MCT を含む標準治療を受けている間に発現した MCE が特定された。

2.5.4.2.3 統計学的考察

統計学的考察の詳細は、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 8.8 and UX007-CL202 EOS CSR Section 8.8（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

UX007-CL201 試験では、統計学的検定は両側検定とし、検定で p 値が 0.05 以下となったとき統計学的に有意とみなした。多重比較の調整は行わなかった。連続変数は、観察回数並びに平均値、標準偏差（SD）、中央値、四分位数、最小値及び最大値を評価項目別に表にした。カテゴリー変数は、各値の度数及び割合を表にした。データ分布に基づき対応のある t 検定又は Wilcoxon 符号付順位検定を用いて、トリヘプタノイン投与期間における MCE の年換算イベント発現率をトリヘプタノイン投与前期間と比較した。年換算持続率（年換算イベント発現日数）も同様に解析した。全ての MCE について、年換算イベント発現率及び年換算持続率を算出した。同じ解析式を用いて、トリヘプタノイン投与前期間とトリヘプタノイン投与期間の年換算イベント発現率及び年換算持続率を算出した。全ての評価項目のベースラインからの経時的変化は、時間をカテゴリー変数とし、ベースラインの測定値で補正した一般化推定方程式モデルを用いて解析した。

UX007-CL202 試験では、統計学的検定は両側検定とし、統計学的有意水準は 0.05 とした。多重比較の調整は行わなかった。連続変数は、被験者数及び平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリー変数は、被験者数及び割合別に要約した。

2.5.4.3 試験対象集団（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）

トリヘプタノイン臨床プログラムでは、月齢 0 ヵ月から 64 歳まで幅広い年齢層の LC-FAOD 患者が組み入れられた（Module 2.7.3 表 2.7.3-3 参照）。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験は、大部分が小児集団から構成されており、LC-FAOD の重篤な臨床症状の早期発現を反映している。Ultragenyx 社が依頼者である試験の被験者の約 25%は成人であった。

トリヘプタノイン臨床試験に組み入れられた被験者には、LC-FAOD 診断の 6 種のサブタイプ全てが含まれていた。VLCAD 欠損症及び LCHAD 欠損症は、これらのサブタイプの有病率が高いことから予測されるとおり、各試験において最も多く認められた（Module 2.7.3 表 2.7.3-5 参照）（Lindner et al., 2010）。UX007-CL201 試験では、CACT 欠損症及び CPT I 欠損症の被験者を除外したが、これらの比較的稀なサブタイプは、UX007-CL202 試験に組み入れられた。

LC-FAOD 診断時の患者年齢は Ultragenyx 社が依頼者である試験間で類似していた。いずれの試験でも、被験者の大半は、アシルカルニチンプロファイル、変異解析又はこれらの組合せのいずれかを用いて診断された。トリヘプタノイン投与開始前に、90%超の被験者が従来の MCT の投

与を受けていた。

2.5.4.4 有効性の主要評価項目の結果（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の有効性結果の詳細は、Module 2.7.3.3.2 を参照のこと。

2.5.4.4.1 MCE 全体

トリヘプタノイン投与により MCE の発現頻度及び持続期間が減少した

有効性解析では、LC-FAOD による代謝クライシスに対するトリヘプタノインの総合的な効果を評価するために、MCE 全体（横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント、心筋症イベントの組合せ）に注目した。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験では、78 週間のトリヘプタノイン投与により、トリヘプタノイン投与前 78 週間と比較して、MCE の発現頻度及び持続期間が減少した。この減少は、本集団を対象としたトリヘプタノイン投与の長期評価を通じて、最長 6 年間持続した。

UX007-CL201 試験では、MCE 全体の平均年換算イベント発現率は、トリヘプタノイン投与前 78 週間の 1.69 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.88 件/年へと 48.1%減少した（p=0.0208、n=29）。同様の結果は、入院、ER 及び／又は緊急処置により入院した 1 年あたりの日数を表す年換算イベント発現日数を評価した場合にも認められた。トリヘプタノイン投与により、平均年換算イベント発現日数は、トリヘプタノイン投与前の 5.96 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.96 日/年へと 50.3%減少した（p=0.0284）。この減少は、UX007-CL202 試験でトリヘプタノイン投与を継続した UX007-CL201 移行コホート（n=24）において、更に 78 週間のトリヘプタノイン投与を通して維持された。本コホートでは、平均年換算イベント発現率が、トリヘプタノイン投与前 78 週間の 1.76 件/年からトリヘプタノイン投与期間全体（36 ヵ月間）の 1.00 件/年へと 43.5%減少した（p=0.0347）。イベント発現日数も、18 ヵ月間を更に追加したトリヘプタノイン投与期間（計 36 ヵ月間）を通して維持され、年換算イベント発現日数の中央値は 5.33 日/年から 2.93 日/年へと 45.1%減少した（p=0.8139、n=24）。

UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート（n=33）では、MCE において同程度又はそれ以上の減少が認められ、年換算 MCE 全体の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 2.00 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.28 件/年へと 85.9%減少した（p=0.0343）。本試験では、MCE について、トリヘプタノイン投与開始前 78 週間と UX007-CL202 試験でのトリヘプタノインの前向きな曝露期間である最長 78 週間を、診療録を用いて比較した。試験終了時までに、トリヘプタノイン未投与コホートの 33 例中 23 例が 78 週間のトリヘプタノイン投与を完了しており、33 例の試験期間中のトリヘプタノイン曝露期間の中央値は 21.9 ヵ月であった。本コホートでは、年換算イベント発現日数の中央値が、トリヘプタノイン投与前の 8.66 日/年からトリヘプタノイン投与中の 0.80 日/年へと 90.8%減少した（p=0.0325）。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートは、人口統計学的特性及び LC-FAOD の病歴に関して同様であった。両試験の被験者のほとんどは VLCAD 欠損症又は LCHAD 欠損症と診断されており、診断時及びトリヘプタノイン投与開始時の年齢は同程度であった。両試験の被験者の約 90%は、トリヘプタノイン投与開始前 78 週間は MCT により管

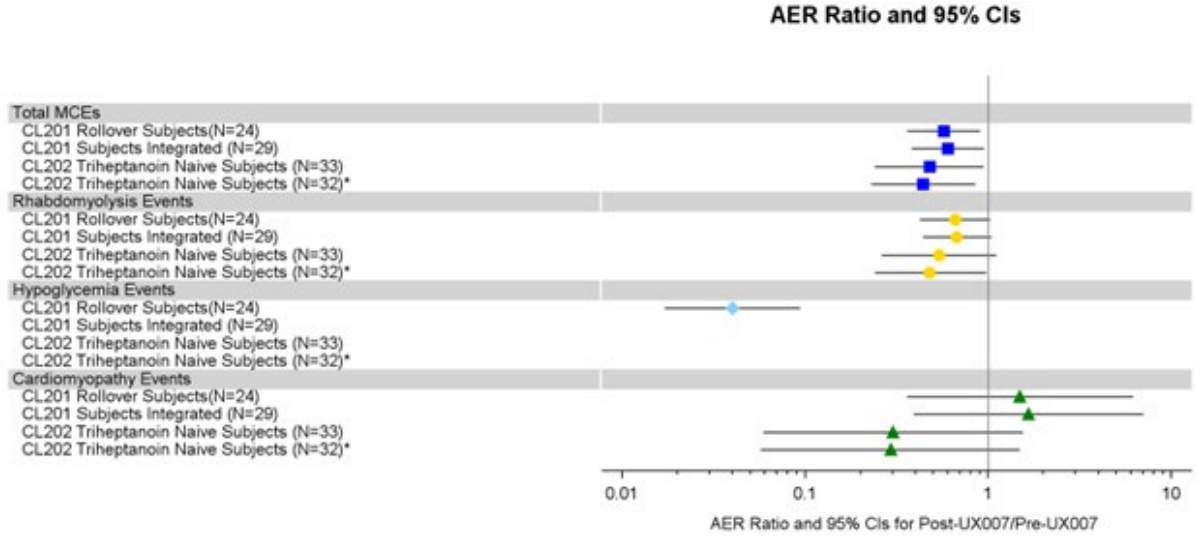
理されていた。したがって、いずれの試験においても、トリヘプタノイン投与前の対照期間は、LC-FAOD 管理に利用可能な現行の標準治療の実状を表している。

独立した 2 つの集団を対象にトリヘプタノインの有効性を評価するため、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験（トリヘプタノイン未投与コホート）において、前向きトリヘプタノイン投与中とトリヘプタノイン投与前 78 週間の効果を比較した。両試験の被験者はいずれも、トリヘプタノイン投与前と比較して、トリヘプタノイン投与により MCE 及び MCE の持続期間に臨床的に意味のある減少が認められた（Module 2.7.3 図 2.7.3-11 参照）。

MCE の年換算イベント発現率は、UX007-CL201 試験の全集団（平均値：48%減少、対応のある t 検定：p=0.0208）及びトリヘプタノイン未投与コホート（中央値：86%減少、Wilcoxon 符号付順位検定：p=0.0343）で大幅に減少した。同様に、MCE の年換算持続期間は UX007-CL201 試験の全集団（平均値：50%減少、対応のある t 検定：p=0.0284）及びトリヘプタノイン未投与コホート（中央値：91%減少、Wilcoxon 符号付順位検定：p=0.0325）で大幅に減少した。MCE による入院率及び入院期間の中央値は、両集団で 100%減少した。

全体として、UX007-CL201 試験では MCE の減少に一貫した効果が認められ、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートでも裏付けられた。この減少は、UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートでは合計 36 ヵ月のトリヘプタノイン投与期間を通して維持されたことから、トリヘプタノインの効果が持続することが示された。これらの試験における MCE の発現頻度及び持続期間の減少は、追跡調査期間の違いを考慮した負の二項回帰（NBR）モデルを含む様々な解析法でも確認された。トリヘプタノイン投与前後の年換算イベント発現率の比を図 2.5-2 に示す。特に、UX007-CL201 移行コホートでは、トリヘプタノインの投与により、一貫して横紋筋融解症イベントは減少し、低血糖症イベントはほぼ消失した（図 2.5-2）。

図 2.5-2 Major Clinical Event Rates in UX007-CL201 and UX007-CL202 Using Negative Binomial Regression



* Excluding extreme outlier subject.
The pre-triheptanoin period is 78 weeks (18 months) prior to triheptanoin initiation. If subject's age is less than 18 months at triheptanoin initiation, the pre-triheptanoin period will be between the birthdate and the day before triheptanoin initiation. The post-triheptanoin period is from triheptanoin initiation to the study completion date. NBR model includes period (pre-triheptanoin vs post-triheptanoin period) as a covariate, with the time that each subject stays in each period (pre-triheptanoin and post-triheptanoin period) included as an offset in the model. Model estimates were not displayed for hypoglycemia due to NBR model failure to converge (too few data points).
AER, Annualized Event Rate; CI, confidence interval; NBR, negative binomial regression
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Tables 14.2.3.2.99.1, 14.2.3.99.1.1, 14.2.3.2.99.3 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Ad Hoc Figure 14.2.3.1.99.19 (Module 5.3.5.2)

UX007-CL201 試験は、試験期間が規定されており、多施設共同試験によって評価された MCE が十分に特徴付けられ文書化されていることから、トリヘプタノイン投与の効果を評価する上で適切な試験である。

全体として、UX007-CL201 試験では MCE の減少に一貫した効果が認められ、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートによって裏付けられた（詳細は Module 2.7.3.3.2.1.1 参照）。UX007-CL201 移行コホートでは、トリヘプタノイン投与中 MCE の減少が維持されたことから、トリヘプタノイン投与による持続的な効果が示された。

2.5.4.4.2 MCE による入院

トリヘプタノイン投与により入院に至る MCE の発現頻度及び期間が減少した

入院は、MCE の中で最も重篤で、高頻度に記録されている介入の 1 つである。

UX007-CL201 試験では、トリヘプタノイン投与中の年換算入院イベント発現率及び年換算入院日数は、いずれもトリヘプタノイン投与前と比較して有意に減少した。

UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートでは、年換算入院イベント発現率の平均値は 43.8%減少しており、UX007-CL201 試験でみられたイベント発現率の減少が持続したことを示している（p=0.0429）。同様に、入院日数の中央値の減少も持続し、54.2%減少した（p=0.5419）。UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートでは、年換算入院イベント発現率の中央値は 100.0%減少し（p=0.1519）、年換算入院日数の中央値は 86.2%減少した（p=0.2918）。

年換算入院イベント数が一貫して減少したことから、MCE の減少は臨床的に意味のある改善を

示すことが実証された（Module 2.7.3.3.2.1.2 参照）。

2.5.4.4.3 横紋筋融解症イベント

トリヘプタノイン投与により横紋筋融解症イベントの減少に一貫した傾向が認められた

多くの LC-FAOD 患者が CK 上昇、横紋筋融解症及び筋肉痛に至る可能性のある慢性の筋肉損傷を経験している。UX007-CL201 試験では、3 種類の MCE のうち横紋筋融解症イベントが最も多く記録され、全ての年齢層で認められた。トリヘプタノイン投与前と比較してトリヘプタノイン投与中は、横紋筋融解症の年換算イベント発現率の平均値は 36.1%減少し（p=0.1189）、横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の平均値は 29.3%減少した（p=0.2043）。

UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートでは、横紋筋融解症イベントの減少が持続した。36 ヵ月間の投与後に、このコホートでは横紋筋融解症の年換算イベント発現率の中央値が 31.6%減少し、横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の中央値が 12.1%減少した。UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートにおいて、横紋筋融解症の年換算イベント発現率の中央値は 86.0%減少した（p=0.0832）、横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の中央値は 93.3%減少した（p=0.0638）。

臨床プログラムにおいて、横紋筋融解症のイベント発現率及びイベント発現日数は、いずれの試験も統計学的に有意ではなかったものの、一貫した減少が認められたことから、LC-FAOD で高頻度に認められる衰弱性の症状に対して臨床的に意味のある改善が認められたことが示唆される（Module 2.7.3.3.2.1.3 参照）。

2.5.4.4.4 低血糖症イベント

トリヘプタノイン投与により低血糖症イベントはほぼ消失した

LC-FAOD 患者は低血糖を起こしやすく、昏睡又は突然死に至ることもある。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験では、トリヘプタノイン投与により低血糖症イベントがほぼ消失した。UX007-CL201 試験では、低血糖症の年換算イベント発現率は 92.8%減少した（p=0.0677）。UX007-CL202 試験では、UX007-CL201 移行コホートにおいて、新たな低血糖症イベントは認められなかった。同様に、トリヘプタノイン未投与コホートでは、トリヘプタノイン投与後に低血糖症は認められなかった（Module 2.7.3.3.2.1.4 参照）。

これらの試験で認められた低血糖症イベントの劇的な減少は、奇数炭素中鎖脂肪エネルギー置換としてのトリヘプタノインの特性を反映している可能性が高い。トリヘプタノイン投与により、ケトン体がアナプレロティック反応により TCA サイクルに供給され、エネルギー産生が増加し、糖新生によりグリコーゲン貯蔵量が増加する（Module 2.6.2.2.2.2.2 及び Module 2.6.2.2.2.3.1 に詳述）。糖新生の亢進は、疾患などの代謝ストレスがある期間中も全身のグルコース濃度を維持する可能性があるため、LC-FAOD 患者の低血糖症イベントを偶数鎖 MCT よりも予防する可能性がある。

2.5.4.4.5 心筋症イベント

トリヘプタノイン投与は心筋症イベントの減少と関連していた

LC-FAOD は、心肥大及び、場合によっては進行性心筋症を引き起こす可能性がある。心筋症は最も重度な LC-FAOD 合併症の 1 つであり、死亡の主な原因である。心筋症イベントに加えて、

臨床試験ではトリヘプタノインが心機能に及ぼす影響も評価した。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験を通して、トリヘプタノイン投与中に心筋症イベントが減少する傾向が認められた。心筋症イベントの発現頻度が低いことから、トリヘプタノインが心筋症イベントの減少に及ぼす影響について確定的な結論を導くことは困難であるが、その他の MCE がそれぞれ及び全体で減少したことを総合すると、心筋症イベントの数値的な減少はトリヘプタノインのプラスな効果と一貫している（Module 2.7.3.3.2.1.5 参照）。

2.5.4.4.6 身体機能及び運動耐容能

トリヘプタノイン投与により身体機能及び運動耐容能が改善した

LC-FAOD 患者は、疲労、活力の欠如、筋機能障害、運動不耐性を訴えることが多く、そのため、距離を歩いたり、スポーツに参加したり、適度な運動をしたりする能力に影響を及ぼす。UX007-CL201 試験における適切な年齢の被験者を対象に、12MWT 及びサイクルエルゴメーター検査の両方を実施し、運動耐容能及び筋機能に対するトリヘプタノイン投与の効果を評価した。投与 18 週後の被験者の 12MWT の歩行距離の平均値は増加傾向を示し、その増加は Week 60 でも維持されていたが（p=0.1090）（UX007-CL201 CSR Section 10.2.1、Module 5.3.5.2 及び Module 2.7.3.2.1.2.2 参照）、被験者数が少なく、統計学的に有意な変化を示すことはできなかった。

12MWT の前半 6 分間と後半 6 分間の歩行距離がともに改善したことから、被験者は、歩行距離を増加させながら歩行速度を維持しスタミナが増加したことが示され、エネルギー代謝の改善と一貫していた。12MWT の前半 6 分間の予測歩行距離に対する割合の平均値も、ベースラインの 56%から Week 18 の 67%へと大幅に改善した。

また、歩行距離の増加と一貫し、Week 18 にはエネルギー消費効率（EEI）（歩行 1 m あたりの心拍数の比率と定義）の平均値が改善し、歩行試験中の運動効率の向上が示唆された。

トリヘプタノインを 24 週間投与後のサイクルエルゴメーター検査では、仕事量及び持続時間ともに改善し、作業負荷はベースラインより平均 60%増加した。ベースライン及び Week 24 にサイクルエルゴメーター検査を実施した被験者では、持続時間は維持又は増加した。被験者数が非常に少ないため統計学的に有意な変化を示すことはできなかったものの（Module 2.7.3.3.2.2 参照）、仕事量の増加及び持続時間の延長はいずれも、トリヘプタノイン投与により運動能力が改善する可能性を示唆している。

2.5.4.4.7 心血管の生理機能及び心機能

トリヘプタノイン投与により心血管の生理機能及び心機能が改善した

脂肪酸代謝異常症（FAOD）のマウスモデルで示されているように、長鎖 FAO 酵素の障害及び TCA 回路中間体の枯渇は、心機能の悪化及び心不全と関連しており、アナプレロティック薬は心機能障害の悪化を予防することが期待される（Module 2.6.2.2.2.3.2 及び Module 2.6.2.2.2.3.4 参照）。UX007-CL201 試験で実施した運動耐容能に関する 2 つの独立した検査（12MWT の歩行距離の増加並びにサイクルエルゴメーター検査における仕事量の増加及び持続時間の延長）は、被験者がより高い身体活動閾値を達成できるようにするトリヘプタノイン投与のベネフィットを示している。これらの構成要素は、日常的な活動及びスタミナを制限するという意味で運動不耐性を示す LC-FAOD 患者、又は MCE の誘発を防ぐために身体活動を避ける LC-FAOD 患者にとって重要である。また、MCE の減少と合わせて考えると、これらの運動所見は、LC-FAOD の基礎にある代

謝欠損に耐えることができ、急性代謝クライシスを回避しながら、より活動的な生活を送ることができることを示唆している（Module 2.7.3.3.2.2.2 参照）。

2.5.4.4.8 健康関連の生活の質（HRQoL）

トリヘプタノイン投与により LC-FAOD 小児及び成人患者の HRQoL が改善した

LC-FAOD 患者では全体的な機能障害を伴う急性の健康危機の回避により、しばしば日常生活動作（ADL）が制限され、HRQoL が低下する。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のいずれでも、介護者が回答した Short Form-10（SF-10）（5～17 歳）質問票及び患者報告による Short Form-12（SF-12）v2（18 歳以上）質問票を用いて、HRQoL（機能的健康度及び幸福感）をそれぞれ評価した。これらの評価では、一般的な集団の標準値に基づくスコアを用い、スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験でベースライン時に報告された標準値を下回るスコアは、全体的健康感、身体活動、体の痛み／不快感、学校、仕事及び友人関係に関連する身体的概念において重大な障害を示す。

成人被験者

UX007-CL201 試験では、機能的健康度及び幸福感は、LC-FAOD 成人被験者の SF-12v2 の身体的側面の QOL サマリー（PCS）-12 スコアの平均値が標準値を約 2 SD 下回っていたことから明らかなように、ベースラインで大きく損なわれていた。UX007-CL201 試験での 24 週間のトリヘプタノイン投与後の PCS-12 スコアは、体の痛みのドメイン及び全体的健康感のドメインを含め有意に改善した。これらの改善は、78 週間のトリヘプタノイン投与期間を通して持続した。

UX007-CL202 試験においても、成人被験者の機能的健康度及び幸福感はベースラインで損なわれており、PCS-12 スコアの平均値は標準値を約 1～2 SD 下回っていることが示された。トリヘプタノイン未投与コホートの成人被験者 3 例のみが、Month 6 及び Month 12 の評価時点に寄与するのに十分な期間のトリヘプタノイン投与を受けていた。これらの被験者では、体の痛みのドメイン及び全体的健康感のドメインに予備的な改善が認められ、平均スコアは基準範囲下限まで増加し、UX007-CL201 試験で Month 6 に認められた改善と一貫していた。総合すると、これらのデータは、日常機能に対する疼痛の影響が減少し、成人被験者が全体的な健康の改善を認識したことを示している（Module 2.7.3.3.2.3.1 参照）。

小児被験者

UX007-CL201 試験の小児集団では、小児被験者の介護者により、ベースラインの SF-10 の身体的健康度のサマリー（PHS）スコアが標準値を 2 SD 以上下回っていることが報告され、実質的な障害を反映したものであった。同様に、UX007-CL202 試験では、ベースラインの PHS スコアは標準値を約 2.5～3 SD 下回っていた。UX007-CL201 試験では、Week 24 ではベースラインからの変化は認められなかったが、Month 18 ではスコアが有意に上昇した。UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートの小児被験者における SF-10 の解析結果から、UX007-CL201 試験で認められた PHS スコアで評価した身体的健康度の改善が最長 78 週間（18 ヵ月間）投与を延長しても持続することが示唆された。UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの小児集団における PHS スコアの結果は、UX007-CL201 試験で認められた改善の結果と一貫していた。トリヘプ

タノイン未投与コホートの小児被験者では、UX007-CL202 試験でのトリヘプタノイン投与前の PHS スコアの平均値は、UX007-CL201 試験の小児集団と同様に明らかな障害を示していた。トリヘプタノイン未投与コホートにおいて、トリヘプタノイン投与 6 ヵ月後の PHS スコアの平均値は改善した。スコアは Month 30 までに基準範囲内にまで増加し、UX007-CL201 試験よりも大幅な改善が認められた。被験者数は限られていたが、78 週間（18 ヵ月間）のトリヘプタノイン投与期間を通して改善が持続した（Module 2.7.3.3.2.3.2 参照）。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの成人及び小児被験者のいずれでも、トリヘプタノイン投与期間中に、SF-10 及び SF-12v2 を用いた身体的健康の改善が報告された。成人被験者では、体の痛み、全体的健康感及び活力といった特定のドメインが改善しており、トリヘプタノイン投与中にエネルギー供給が増加したことが裏付けられた。痛み及び活力の改善は、12MWT の歩行距離、仕事量及びサイクルエルゴメーター検査の持続時間に影響を及ぼす可能性がある。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートから得られた限定的なデータに一貫性があったことから、治療効果は真であることが支持され、非盲検の試験でのバイアスの可能性は低かった。影響を受けたドメイン（特に LC-FAOD 患者が最も大きな影響を受けるドメインである体の痛み、全体的健康感、活力など）の信頼性から、結果の妥当性が更に裏付けられた。小児及び成人被験者のいずれでも HRQoL の改善が認められており、主に疲労及び日常生活の活動能力という重要な概念である Patient Engagement Statements（Module 5.3.5.4 参照）と一貫している。

2.5.4.5 有効性の結果（参考）

2.5.4.5.1 UX007-CL001 試験

申請者は、臨床試験を開始する前、トリヘプタノインに関する広範な臨床経験を有していた。この経験の一部は、20[redacted] 年に実施された後ろ向きレビューである UX007-CL001 試験（Module 5.3.5.4）で体系的に検討された。本試験は、コンパッショネート使用プログラムの一環として、最長約 13 年間にわたり食品グレードのトリヘプタノインによる治療を受けた被験者 20 例の後ろ向き診療録レビューであった。解析時点で、被験者は 8.0（3.0）年間［平均値（SD）、以下同様］トリヘプタノインの投与を受けていた。トリヘプタノイン投与前の入院に関する年換算イベント発現率を、トリヘプタノイン投与中と比較した。横紋筋融解症、低血糖症、心筋症などのイベントを含む年換算総イベント発現率は、トリヘプタノイン投与前の 4.16（5.81）件/年からトリヘプタノイン投与中の 1.28（1.06）件/年へと 69%減少した（p=0.0460）。最も劇的な効果が認められたのは低血糖症イベントであり、発現率はトリヘプタノイン投与中に 93%減少した。更に、年換算総イベント発現日数は、トリヘプタノイン投与前の 32.66（49.11）日/年からトリヘプタノイン投与中の 6.46（7.72）日/年へと 80%減少した（p=0.0276）。解析の時点で、被験者の 90%が投与を継続していた。

これらのデータは、第 II 相臨床試験におけるトリヘプタノインの開発を促し、これら第 II 相試験における有効性評価項目の選択の指針となった。本申請における本試験の役割は、LC-FAOD 患者を対象としたトリヘプタノイン投与の安全性及び有効性を裏付けるデータを提供することである。

2.5.4.5.2 Gillingham らの試験

心臓の構造及び機能に対するトリヘプタノインの PD 作用は、2011～2015 年に Oregon Health and Science University 及び University of Pittsburgh で実施された FDA Orphan Drug Development Program からの助成金を受けた試験で検討された（Gillingham Package、Module 5.3.5.2 参照）。本試験では、LC-FAOD 患者 32 例を対象に、総エネルギー消費量、ECHO による心機能、運動耐容能及び急激な運動後のクレアチンリン酸回復を比較した。これらの患者は、トリオクタノイン又はトリヘプタノインに無作為に割り付けられ、二重盲検下で 16 週間投与された。トリヘプタノイン群では、トリオクタノイン群と比較して、安静時 ECHO で左室駆出率（LVEF）が 7.4%（p=0.046）増加し、左室壁重量は 20%（p=0.041）減少した。また、トリヘプタノイン群では、トリオクタノイン群と比較して、中強度運動負荷試験中に同量の運動を行った場合の心拍数も低かった。このように短い投与期間中に心臓リバースリモデリングが生じたことは注目に値する。本試験では、化学構造は類似しているものの、トリヘプタノインは、トリオクタノインとは異なる心臓の構造及び機能に対する PD 作用を有することが示された。これらの知見はまた、急性心不全を発症した LC-FAOD の重症患者に対するトリヘプタノイン投与を推奨するものであり、その有効性は UX007-CL003（次項参照）で評価された。

2.5.4.5.3 UX007-CL003 及びトリヘプタノイン拡大アクセスプログラム（EAP）

後ろ向き診療録レビューにおいて、治験薬の緊急使用（eIND）を介してトリヘプタノインの投与を受けた急性重症患者 20 例の転帰を検討し、UX007-CL003 試験報告書（Module 5.3.5.4 参照）に要約した。データカットオフ日（2018 年 9 月 1 日）のデータを用いて、EAP Summary Report（Module 5.3.5.4 参照）の他の被験者のデータと統合した。本解析には、コンパッショネート使用プログラムを通じてトリヘプタノインが投与された 27 例、及び Very Early Compassionate Access Authorization（ACC、フランス）を通じてトリヘプタノインが投与された 18 例も追加された。結果は、Vockley らによって公表され（Vockley et al., 2022）、重症患者におけるトリヘプタノインの救命効果が主張されている。

トリヘプタノイン投与後、ほとんどの患者は最初のトリガーイベントを克服し、短期及び長期の LC-FAOD 症状の改善を示した。トリヘプタノイン投与により、22 例中 16 例（73%）で心機能及び急性心筋症の改善が報告された。入院中、心肺介入を必要とした患者 11 例中 7 例（64%）が、サポートが不要となる状態まで改善した。ほとんどの患者（22 例中 15 例、68%）では、MCE 中に重篤な心機能障害（LVEF≤30%）が認められ、トリヘプタノイン投与が行われた。これら 15 例のうち、6 例はトリヘプタノイン投与により LVEF が正常化し、医師は臨床的な心臓の安定性が維持されたと報告した。

LC-FAOD の死亡率は乳児期に最も高いことから、生後 1 年以内にトリヘプタノインを投与された患者を対象に追加解析を行った。eIND 患者のうち、11 例はトリヘプタノイン投与開始時に乳児（生後 12 ヵ月以下）であり、介護者が更なる診療録レビューに同意していた。これらの乳児 11 例中 6 例（55%）は、LVEF 測定時に、トリヘプタノインにより心機能が改善していた。トリヘプタノイン投与開始時に重症であったにもかかわらず、11 例中 7 例（63%）の乳児が最初の MCE を克服し、その後退院した。

EAP 集団全体では、LVEF はトリヘプタノイン投与前の 38.3%からトリヘプタノイン投与中は 46.9%へと 10%近く改善した。

これらの所見は、トリヘプタノインが、重篤な疾患や心不全の状況を含め、心臓の構造及び機能を改善するという結論を支持するものである。心筋症が LC-FAOD 患者でよくみられる死因の 1 つであることを考慮すると、これらの結果は注目に値する。

2.5.4.5.4 Guffon et al. 2021、Zöggeler et al. 2021 及び Porta et al. 2024

トリヘプタノインの安全性と有効性に関する経験は、欧州 3 ヵ国の 3 つの独立したグループから発表された 3 つの公表論文に記載されている。なお、Guffon ら（Guffon et al., 2021）及び Zöggeler ら（Zöggeler et al., 2021）の論文に記載された患者の一部は、EAP Summary Report［及び Vockley ら（Vockley et al., 2022）の論文］にも含まれていた。これら 3 つの研究における有効性の結果に一貫性がみられた点は注目に値する。

Guffon ら（Guffon et al., 2021、Module 5.4 参照）は、ACC を通じてフランスでトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者 18 例の観察結果を要約した。トリヘプタノイン投与前 12 ヵ月間とトリヘプタノイン投与後最初の 12 ヵ月間の有効性の評価項目を比較した。横紋筋融解症イベントの平均発現数は、トリヘプタノイン投与前の 2.59 件/年からトリヘプタノイン投与中の 1.22 件/年に減少した。ER 受診の平均回数は、トリヘプタノイン投与前の 1.12 回/年からトリヘプタノイン投与中の 0.17 回/年に減少し、緊急在宅ケアの年間累積日数は、トリヘプタノイン投与前の合計 286 日からトリヘプタノイン投与中の 51 日に減少した。更に、トリヘプタノインによる治療は患者の QOL に好ましい影響を及ぼし、小児及び成人被験者では学業又は専門活動において顕著な改善が認められ、学校への出席率の向上又はより幅広い活動に参加することができるようになり、運動能力又は身体活動能力が向上し、疲労及び脱力感の軽減などが示された。

Zöggeler ら（Zöggeler et al., 2021、Module 5.4 参照）では、オーストリアで平均 5.3 年間トリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者 12 例の観察結果を要約した。年換算総入院日数は、トリヘプタノイン投与前の 27.1 日/年からトリヘプタノイン投与中の 4.8 日/年へと 82.3%減少した。トリヘプタノイン投与前 12 ヵ月間とトリヘプタノイン投与後最初の 12 ヵ月間を比較すると、入院日数は 27.1 日/年から 8.2 日/年へと 69.8%減少した。追跡調査では、全例が日常生活に主観的な制限がないと報告した。

Porta ら（Porta et al., 2024、Module 5.4 参照）では、イタリアで平均 7.0 年間トリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者 9 例の観察結果を要約した。年換算入院イベント発現率（平均値±SD）は 9 例中 8 例で、トリヘプタノイン投与前の 3.1±3.0 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.7±0.8 件/年へと減少した（p=0.03）。1 入院あたりの日数は 9 例中 7 例で、トリヘプタノイン投与前の 10.5±5.0 日/入院からトリヘプタノイン投与中の 3.6±3.4 日/入院へと減少した（p=0.004）。

これらの研究結果は、トリヘプタノインの治療効果の頑健性に対する信頼性を更に高め、臨床試験における全体的な有効性の結論を支持するものである。トリヘプタノインの有効性は、臨床試験及びこれらの参考となる研究などのリアルワールドエビデンスを含む様々な試験によって裏付けられている。LC-FAOD におけるトリヘプタノインの臨床的に意味のある有効性を示すデータは、頑健であると同時に、多数の試験や査読済み論文で確認されている。

2.5.4.5.5 IST 214（韓国）及びコンパッショネート使用（日本）

2.5.4.5.5.1 IST 214/Korea IST

韓国で進行中の LC-FAOD 患者 10 例を対象としたトリヘプタノインの非盲検、第 II 相 IST で

は、トリヘプタノインの安全性及び有効性を裏付ける更なるエビデンスが得られている（Korea IST Progress Report、Module 5.3.5.4 参照）。本試験の主要目的は、韓国の LC-FAOD 患者を対象に、トリヘプタノインの安全性を評価することである。有効性評価項目には、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が含まれる。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の試験データを要約した中間報告では、10 例全例が 78 週間（18 ヵ月間）の追跡調査を完了し、そのうち 8 例（80%）が 2 年間、6 例（60%）が 30 ヵ月間の追跡調査をそれぞれ完了している。

トリヘプタノイン投与中に 9 例（90%）に 1 件以上の有害事象及び重篤な有害事象（SAE）が発現した。高頻度で認められた SAE は横紋筋融解症（100%）であった。SAE は全て治験薬と関連なしと判断され、回復した。用量漸増期間中に、グレード 2 の下痢が 2 例に発現した。トリヘプタノインに関連する心窩部痛が 1 例に発現した。

年換算入院イベント発現率（平均値±SD）は、トリヘプタノイン投与前の 5.42±2.54 件/年からトリヘプタノイン投与中の 2.50±1.82 件/年へと 54%減少した（p=0.016）。年換算入院日数では、トリヘプタノイン投与前の 51.25±30.79 日/年からトリヘプタノイン投与中の 21.45±19.28 日/年へと 73%減少した（p=0.023）。

2.5.4.5.5.2 日本におけるコンパッショネート使用

[redacted] 歳[redacted] ヵ月時、日本においてコンパッショネート使用プログラム下で VLCAD 欠損症[redacted]性患者にトリヘプタノインを投与した。トリヘプタノインの治療用量（約 33%DCI）継続投与中は、発熱時でも横紋筋融解症イベントの発現は認められなかった。しかし、投与２ヵ月後、トリヘプタノイン服用後に腹痛を訴え始め、トリヘプタノインを約 10% DCI に減量後も服用を躊躇し拒否するようになり、その後、横紋筋融解症の再発が認められた。投与17ヵ月後、病気による入院中に経口摂取不良のため静脈内ブドウ糖投与中止後、数日以内に横紋筋融解症を発現したことから、低脂肪粉ミルク及びトリヘプタノインによる経管投与を開始した。フィーディングチューブによる不快感、及び腹痛、腹部膨満感、悪心などの胃腸症状により、経口摂取が完全に不可能となった。そのため、夜間に中心静脈栄養が導入され、それ以降、横紋筋融解症は発現していない。

2.5.4.5.6 市販後調査

国際誕生日である 2020 年 6 月 30 日以降、トリヘプタノインの安全性プロファイルに変更はない。

現在までの市販後の安全性情報を累積的に検討した結果、トリヘプタノインの使用に伴う新たな安全性シグナル又は安全性上の懸念は認められなかった。トリヘプタノインの既知の安全性プロファイルの重症度又は重篤度に変更は認められなかった。承認された適応症におけるトリヘプタノインの全体的なベネフィット・リスクプロファイルに変更はなく、良好である。

2.5.4.6 部分集団における有効性（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験において、LC-FAOD 診断のサブタイプ、年齢及び投与経路別に有効性を評価した。なお、非白人サブグループは、白人サブグループと比較するには被験者数が少なかったため、人種は評価しなかった。

2.5.4.6.1 LC-FAOD 診断のサブタイプ

試験対象集団全体と同様に、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートで多かった LC-FAOD サブタイプ［LCHAD 欠損症（n=19）、VLCAD 欠損症（n=21）及び CPT II 欠損症（n=13）］でも、トリヘプタノイン投与中に 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がいずれも減少した（Module 2.7.3.3.3 参照）。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験における LC-FAOD 診断のサブタイプの年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数を Module 2.7.3 の表 2.7.3-6 に示す。

UX007-CL201 試験では、CACT 欠損症又は CPT I 欠損症の被験者はいなかった。UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートでは、CACT 欠損症 2 例及び CPT I 欠損症 1 例であった。CACT 欠損症の 1 例では、トリヘプタノイン投与前にイベントは認められず、トリヘプタノイン投与期間に認められた横紋筋融解症イベント 2 件は、いずれも Week 78 以降に発現した。CACT 欠損症の他の 1 例では、トリヘプタノイン投与前に心筋症イベントが 2 件認められたが、トリヘプタノイン投与期間には認められなかった。CPT I 欠損症の被験者では、横紋筋融解症イベントがトリヘプタノイン投与前に 4 件、トリヘプタノイン投与期間に 1 件認められた（UX007-CL202 EOS CSR Figure 14.2.1.1.1.5、Module 5.3.5.2 参照）。

要約すると、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験で 4 例以上であった LC-FAOD サブタイプでは、トリヘプタノイン投与により MCE イベント発現率の中央値に有意な減少が認められた。これらのサブグループの被験者数が少なかったためと考えられるが、サブタイプ別では明確な傾向は認められなかった。全体として、トリヘプタノインの MCE 減少に対する LC-FAOD サブタイプの影響はないと考える。

2.5.4.6.2 年齢

トリヘプタノイン投与開始時の年齢別（6 歳未満、6 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）に、トリヘプタノインが MCE に及ぼす影響を評価するサブグループ解析を実施した。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のいずれも、小児サブグループ（6 歳未満及び 6 歳以上 18 歳未満）においてトリヘプタノイン投与中に MCE の年換算イベント発現率が減少しており、全集団と同様であることが示された。年換算イベント発現日数も小児サブグループで減少した。

成人サブグループは試験対象集団の中でも比較的小規模な部分集団であり、トリヘプタノイン投与前期間でも MCE のイベント発現率は小児よりも低い傾向がみられた。このため、トリヘプタノイン投与による MCE のイベント発現率の変化を検出することには限界があった。成人被験者のうち、UX007-CL201 試験の 6 例中 4 例及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの 5 例中 1 例では、トリヘプタノイン投与前に MCE が認められなかった。

LC-FAOD の成人患者は MCE の発現頻度は低いが、日常生活動作に影響を及ぼす運動耐容能に著しい障害を有することが多い。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験では、トリヘプタノイン投与により運動耐容能及び HRQoL（SF-12v2 評価）の改善が認められており、LC-FAOD の成人患者に意義のある臨床的ベネフィットがもたらされた。

2.5.4.6.3 投与経路

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートのいずれも、MCT 又はトリヘプタノイン投与前後期間の比較において、投与経路別（経口のみ、フィーディン

グチューブのみ、又は経口及びフィーディングチューブの混合）で MCE のイベント発現率に意味のある差は認められなかった（UX007-CL201 CSR Section 10.1.5.5 及び UX007-CL202 EOS CSR Section 10.1.2.3、Module 5.3.5.2 参照）。全体的な治療効果と同様に、投与経路別のサブグループ全体で年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数の減少が認められ、投与経路がトリヘプタノインの有効性に影響を及ぼさないことが示された。

2.5.4.6.4 人口統計学的特性

トリヘプタノイン投与レジメンは、体重及び性別を考慮した DCI に基づく。したがって、これらの特性が試験を通して示されたトリヘプタノインの有効性に影響を及ぼす可能性は低い。3 つの試験［UX007-CL101 試験（健康被験者 PK 試験）、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験］の母集団 PK モデリングから、MCE 反応と関連するヘプタン酸濃度は、年齢、人種又は性別の影響を受けないことが示されている（Module 2.7.2.3.1.2 参照）。

2.5.4.7 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

トリヘプタノインの推奨用法・用量として、患者に処方される総 DCI の 25～35%を 4 回以上に分割投与することを提案する。この投与量は、臨床試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）で検討され、用量制限となる有害事象を伴わない臨床的ベネフィットが実証された、25～35% DCI の用量レベルに基づいている。

これらの試験の投与ガイドラインでは、2 週間のトリヘプタノイン漸増期間が規定されていた。しかし、ほとんどの胃腸関連の TEAE はトリヘプタノインへの移行初期に発現していたことから（Module 2.7.4.2.1.5.1.2 参照）、忍容性を改善するため、添付文書案（Module 1.8 参照）ではより緩やかな漸増を提案している。具体的には、初回投与量である 10% DCI（MCT 補充を受けていない被験者）又は MCT の直近の 1 日耐用量（MCT から切り替えた被験者）は、目標投与量の 25～35% DCI が達成されるまで 2～3 日ごとに約 5% DCI ずつ又は MTD まで漸増すべきである。

腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における用量調節は不要である。ヒトにおけるトリヘプタノイン及びその代謝物の尿中排泄はわずかであることから、腎機能障害がトリヘプタノインの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（Module 2.7.2.3.2.2 参照）。同様に、母集団 PK 解析の結果が示すように、肝機能障害がトリヘプタノインの PK に影響を及ぼす可能性は低い（Module 2.7.2.3.2.2 参照）。トリヘプタノイン代謝物は、肝機能障害による CYP 及びウリジン二リン酸（UDP）グルクロン酸転移酵素（UGT）減少の影響を受けない。

2.5.4.8 効果の持続

後ろ向き診療録レビュー（UX007-CL001 試験、Module 5.3.5.4 参照）では、トリヘプタノインの効果を最長約 13 年間（投与期間の中央値は 8.7 年間）評価した。この長期間の結果は UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2 参照）で認められた結果と同様であり、低血糖症イベントはほぼ消失し、横紋筋融解症イベントによる入院日数も減少した。UX007-CL201 試験の結果から、トリヘプタノイン投与により、トリヘプタノイン開始前 78 週間と比較して、MCE の発現頻度及び年換算イベント発現日数の約 50%減少が示された。

UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2 参照）の UX007-CL201 移行コホートの被験者における追跡調査では、更に 78 週間トリヘプタノイン投与を継続し、MCE の 50%減少が持続したことから、

長期有効性が実証された。本コホートでの年換算イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与最初の 78 週間（0.97 件/年）と比較して次の 18 ヵ月間は 1.04 件/年であり、一貫していた（Module 2.7.3.5 表 2.7.3-10 参照）。

全体として、本コホートでは、全投与期間［平均 65.3 ヵ月（5.4 年）］での年換算イベント発現率の平均値及び年換算イベント発現日数の中央値はそれぞれ 1.00 件/年及び 2.93 日/年であり、それぞれ 44%（p=0.0347）及び 45%（p=0.8139）減少したことから、有効性及び効果の持続性が実証された（Module 2.7.3.5 参照）。

要約すると、トリヘプタノインは、UX007-CL201 移行コホートにおいて持続的な長期有効性を示し、その効果は、トリヘプタノイン未投与コホートでの MCE の年換算イベント発現率及び年換算持続期間の減少として再現された。トリヘプタノイン未投与コホートでは、MCE の年換算イベント発現率及び年換算持続期間の中央値はそれぞれ 86%（p=0.0343）及び 91%（p=0.0325）減少した。

2.5.4.9 有効性の結論

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。以下に詳細を示す。

トリヘプタノイン投与により MCE 並びに入院に至る MCE の発現頻度及び持続期間が減少した

- UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験において、トリヘプタノイン投与中の横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症を含む MCE の発現頻度及び持続期間は、トリヘプタノイン投与前期間と比較して、一貫して臨床的に意味があり統計学的に有意に減少した。後ろ向き試験である UX007-CL001 試験の一貫した結果も裏付けとなり、治療効果は頑健性を有することが確認された。
- UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験では入院に至る MCE の減少が認められ、UX007-CL001 試験でも同様に認められた。これらの試験では、トリヘプタノイン投与前と比較して、トリヘプタノイン投与中の入院の発現頻度及び持続期間が統計学的に有意に減少した。
- 長期のトリヘプタノイン投与により MCE 及び入院両方の持続的な減少が認められたことから、これらのイベントの発現及び持続期間の減少においてトリヘプタノインの長期有効性が実証された。

トリヘプタノイン投与により横紋筋融解症イベントの減少に一貫した傾向が認められた

- 臨床試験において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ことから、トリヘプタノインがこれらイベントの重症度を低下させる臨床的に意味のある効果を持つことが示唆される。
- EAP を通じてトリヘプタノインを投与された大部分の患者（61%）では、医師が記入した報告書に記録されているように、横紋筋融解症イベントの有意な減少及び CK 値上昇の安定化が示された。
- Zöggeler らによるレビューでは、横紋筋融解症の発現件数も減少した。

トリヘプタノイン投与により低血糖症イベントはほぼ消失した

- UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL001 試験のいずれでも、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、全試験で 90%を超える減少が認められた。
- UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートでは、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大きな効果が持続しており、約 2 年間低血糖症の追加イベントが発現しなかった。

トリヘプタノイン投与は心筋症イベントの減少と関連していた

- 臨床試験においてトリヘプタノイン投与中に心筋症イベントの発現頻度が減少したが、心筋症イベントの発現件数及び発現例数が少なかったことから、心筋症イベントの減少に対するトリヘプタノインの効果について明確な結論は得られていない。
- EAP を通じてトリヘプタノインを投与された患者について医師が記入した報告書に基づくと、心筋症患者のほとんど（73%）で急性イベントが改善した。

トリヘプタノイン投与により身体機能及び運動耐容能が改善した

- トリヘプタノイン投与期間中、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの被験者において、バリデートされた患者報告アウトカム評価である SF-10 及び SF-12 を用いた身体的健康の改善が報告された。
- UX007-CL201 試験では、トリヘプタノイン投与開始後 12 週間という早期に身体的健康の改善が認められ、複数の時点で持続していたことから、被験者はトリヘプタノインを投与されている間、気分が良くなったことが示唆された。成人被験者では、体の痛み、全体的健康感及び活力といった特定のドメインが改善しており、トリヘプタノイン投与中にエネルギー供給が増加したことが裏付けられた。
- 運動耐容能の改善に伴って 12MWT における歩行距離の増加並びにサイクルエルゴメーター検査における仕事量及び持続時間の増加が示された。これらの運動耐容能の改善から、患者がより高いレベルの機能的能力を達成することを可能にするというトリヘプタノインのベネフィットが裏付けられる。

トリヘプタノイン投与により心血管の生理機能及び心機能が改善した

- トリヘプタノイン投与開始後、EAP では、ほとんどの心筋症患者（16/22 例、73%）で急性イベント及び心機能の改善がみられた。また、入院／ER 入院した患者のうち 65%（11/17 例）が回復して退院し、心肺介入を要した患者のうち 64%（7/11 例）でサポートからの離脱が可能なレベルまで改善した。EAP では、心機能の安定の持続及び全体的な QOL の改善も報告された。
- Gillingham らの試験において、心機能が基準範囲内のトリヘプタノインを投与された被験者では、トリオクタノインを投与された被験者と比較して、心機能が改善した。トリオクタノインを投与された被験者と比較して、トリヘプタノインを投与された被験者では、中強度運動負荷試験中に同じ仕事量で必要とした心拍数が低かった。被験者は、最大心拍数

が低くても投与前と同じ有酸素運動負荷を達成できたことから、心肺適応能の改善が心機能及び運動耐容能の改善と相関していることが示唆された。

- Zöggeler らによるレビューでは、心筋症患者の心機能が正常に戻った。

トリヘプタノイン投与により LC-FAOD 成人及び小児患者の HRQoL が改善した

- UX007-CL201 試験の成人被験者では、トリヘプタノイン 24 週間投与後に身体的及び精神的な健康の有意な改善が報告され、身体的な健康の改善は 78 週間にわたるトリヘプタノイン投与でも維持された。
- UX007-CL201 試験の小児被験者において、トリヘプタノイン投与後 12 週間という早期に身体的な健康スコアの有意な改善が報告された。この増加は、Week 24 では明らかではなかったが、Week 48 及び Week 78 の時点のスコアは有意に増加した。
- UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの小児被験者では、ベースラインの身体的な健康スコアは、Month 6 までに改善し、Month 18（Week 78）時点でベースラインからの改善を維持したことから、身体的な健康状態が経時的に改善していることが示唆される。
- Guffon らが報告した症例報告の結果からも QOL の改善がみられており、学業又は専門活動における改善が認められ、学校への出席率の向上又はより幅広い活動に参加することができるようになり、運動能力又は身体活動能力が向上し、疲労及び脱力感の軽減などが示された。
- Zöggeler らによる臨床追跡調査では、患者は、日常生活に主観的な制限がないと報告された。

トリヘプタノイン投与は代謝クライシス及び入院の減少、並びに QOL の改善と関連していた

- EAP から得られたリアルワールドエビデンスにより、集中治療及び緊急現場での救急治療におけるトリヘプタノインのベネフィットが確認されている。また、公表された全ての症例報告において、MCE のイベント発現率（又は同様の評価項目）の有意な減少が認められた。これらの結果が一貫していたことから、トリヘプタノインは LC-FAOD 患者の入院及び ER 受診の予防に有効であるということが、様々な試験集団において頑健かつ再現性があることを示している。
- これらのデータを総合すると、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。トリヘプタノインによる治療は、急性代謝クライシス及びそれに伴う入院の減少とともに、患者の幸福感及び身体機能の改善と関連しており、LC-FAOD における重大なアンメット・メディカル・ニーズに対応している。

2.5.5 安全性の概括評価

トリヘプタノインの安全性プロファイルは、主に LC-FAOD 被験者を対象とした第 II 相、前向き、被験者自己対照の 2 試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）、並びに UX007-CL101 試験（健康成人を対象としたトリヘプタノインの油性液剤及び散剤の PK クロスオーバー試験）から得ている。これらの試験の全被験者に本申請の対象であるトリヘプタノインの油性液剤が投与された。散剤の更なる臨床開発の予定はない。

トリヘプタノインに対する臨床試験の全概要を Module 2.7.4 に示す。

2.5.5.1 安全性評価計画：LC-FAOD 併合集団

安全性評価は、第 II 相試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）でトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 併合集団を構成する 99 例、並びに第 I 相 PK 試験（UX007-CL101 試験）でトリヘプタノイン油性液剤を投与された健康被験者 13 例の安全性併合データ、全体として合計 112 例の被験者に焦点を当てる。

LC-FAOD 併合集団では、被験者はトリヘプタノインを平均 3.64 年間投与され、トリヘプタノインの平均 1 日投与量は 26.87% DCI であった。

安全性評価のための LC-FAOD 併合集団（99 例）は、以下のコホートで構成される。

- **UX007-CL201 移行コホート（N=29）**: UX007-CL201 試験に参加し、トリヘプタノインを投与された全ての被験者で構成される。本コホートには、UX007-CL202 試験でトリヘプタノイン投与を継続した被験者（N=24）が含まれる。安全性データは、トリヘプタノイン投与の累積データを反映している。
- **トリヘプタノイン未投与コホート（N=33）**: UX007-CL202 試験前にトリヘプタノイン投与経験がない被験者で構成される。
- **IST／その他コホート（N=37）**: IST 又はその他の治療プログラム（例：EAP）でトリヘプタノインの投与経験があり、UX007-CL202 試験に参加した被験者で構成される。

2.5.5.2 曝露の程度

LC-FAOD 併合集団は、本概要で注目した LC-FAOD 患者を対象とした試験のいずれか又は両方でトリヘプタノインを投与された 99 例で構成される（Pooled Analyses Table 14.1.1.1、Module 5.3.5.3 参照）。

第 I 相 PK 試験である UX007-CL101 試験には成人被験者 14 例が登録され、各被験者には、クロスオーバー試験デザインでトリヘプタノインの両製剤（油性液剤及び散剤）が投与された（UX007-CL101 CSR Section 9.1 and Table 9.1.1、Module 5.3.3.1 参照）。1 例を除いた全例が試験を完了した。トリヘプタノイン散剤投与中に認められた胃腸関連の TEAE（腹部膨満及び便秘）により 1 例が試験を中止し、当該被験者は油性液剤を投与されなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.1.1、Module 5.3.3.1 参照）。油性液剤投与中に中止した被験者はいなかった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の概要

基礎疾患である LC-FAOD の合併症（横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症を含む）は、MCE として報告され、標準的な基準に従って TEAE 又は重篤な TEAE としても報告された。MCE の安

全性報告からの除外はなかった。したがって、本概要に示す重篤な TEAE 及び TEAE の多くは、基礎疾患である LC-FAOD の増悪又は合併症によるものである。TEAE の評価方法を Module 2.7.4.1.2.1.1.2 に記載する。

2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象

LC-FAOD 併合集団では、トリヘプタノイン投与中、99 例中 96 例（97.0%）に TEAE が 1 件以上発現した（Module 2.7.4 表 2.7.4-6 参照）。この結果は、一方又は両方の試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）に参加した被験者の投与期間の中央値が 4.53 年である LC-FAOD 併合集団で予想されたものであった（Module 2.7.4.1.3.3.1 参照）。

発現割合が高かった TEAE は、横紋筋融解症（63.6%）、上気道感染（53.5%）、下痢（52.5%）、嘔吐（46.5%）及びウイルス性上気道感染（44.4%）であった（Module 2.7.4 表 2.7.4-7 参照）。

LC-FAOD 併合集団では、74 例（74.7%）が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 TEAE を発現し、最も発現頻度が高かった治験薬と関連のある TEAE［器官別大分類（SOC）］は胃腸障害であった（Module 2.7.4.2.1.1.1 参照）。このうち、最も発現頻度が高かった TEAE は下痢及び腹痛であり、重症度は軽度又は中等度で、ほとんどがトリヘプタノインの初回投与の漸増中に発現し、持続期間の中央値は 3 日間であった。担当医師が臨床的に必要と判断した場合には、実施計画書に規定された減量を採用し、治験薬と関連のある胃腸関連の事象を適切に管理した。LC-FAOD 併合集団では、治験薬の減量に至った胃腸関連の TEAE は 27 例（27.3%）に発現した（Module 2.7.4.2.1.4.2.1 参照）。大部分の被験者では、最初の胃腸障害の TEAE が発現するまでの期間は、トリヘプタノイン投与の最初の 8 週間以内であった（Module 2.7.4.2.1.5.1 参照）。

2.5.5.3.3 死亡

LC-FAOD 併合集団で 5 例（UX007-CL202 試験）の死亡が報告された。これら 5 例の詳細な説明は UX007-CL202 EOS CSR Section 12.4（Module 5.3.5.2）及び付録 1（Module 2.7.4）を参照のこと。UX007-CL201 試験又は UX007-CL101 試験では死亡は報告されなかった。

2.5.5.3.4 その他の重篤な有害事象

LC-FAOD 併合集団で最も高頻度に報告された重篤な TEAE は横紋筋融解症であり、58 例（58.6%）に発現した。申請者は、横紋筋融解症をトリヘプタノインの ADR と考えていない（Module 2.7.4.2.1.3.1 参照）。横紋筋融解症の 2 例は、担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断されたが、申請者はこれらの症例をおそらく関連なしと判断し、基礎疾患である LC-FAOD 以外の別の原因がある可能性が高いと考える。残りの症例は全て、トリヘプタノインと関連がなく、LC-FAOD 患者の場合は、基礎疾患である LC-FAOD と関連ありと判断された（Module 2.7.4.2.1.3.1 参照）。

次に高頻度で報告された重篤な TEAE は、胃腸炎［16 例（16.2%）］並びにウイルス性胃腸炎、胃腸障害及び嘔吐［各 12 例（12.1%）］であった。健康集団であれば自然治癒すると考えられる急性感染症であっても、LC-FAOD 患者では横紋筋融解症を引き起こすことが多く、代謝代償不全を回避するための管理として入院が必要となることが多い。LC-FAOD 小児患者は、急性感染症から生じる合併症に対して特に脆弱である。UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び LC-FAOD 併合集団では、被験者の 70%超が 18 歳未満であり、急性感染症及び横紋筋融解症の重篤な TEAE の

発現率が高い一因となっていた（Module 2.7.4.2.1.3.1 参照）。

横紋筋融解症 2 件、並びに胃腸炎、憩室炎、イレウス、胃食道逆流性疾患、慢性胃炎及び急性膵炎各 1 件の重篤な TEAE は、担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。しかし、申請者は、これらいずれも、妥当と思われる原因が他にある、又は適応症若しくはその他の因子が交絡していると判断した（Module 2.7.4.2.1.3.1 参照）。7 例（7.1%）が TEAE（筋肉痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐、腎不全、呼吸不全、横紋筋融解症、アシドーシス、心不全、下痢、疼痛、尿蛋白、筋力低下及び便意切迫）によりトリヘプタノインの投与中止に至った。また、3 例が治験薬と関連のある TEAE（グレード 2 の下痢 1 件、嘔吐 1 件、中等度の筋力低下 1 件）により投与中止に至った（Module 2.7.4.2.1.4.1.1 参照）。LC-FAOD 併合集団の 6 例に試験中に生命を脅かす（グレード 4）TEAE が認められた（Module 2.7.4.2.1.3.2.1 及び付録 3 参照）。いずれの事象も担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断され、全て基礎疾患である LC-FAOD の合併症及び／又は併発症と関連ありと判断された。

全ての重篤な TEAE の叙述を Module 2.7.4 の付録 1、全ての重篤な TEAE の一覧を Module 2.7.4 の付録 2 に示す。UX007-CL101 試験では、重篤な TEAE は報告されなかった。

2.5.5.3.4.1 生命を脅かす有害事象

LC-FAOD 併合集団の 6 例（6.1%）に生命を脅かす（グレード 4）TEAE が認められたが（Module 2.7.4 の付録 3 ; Pooled Analyses Table 14.3.1.1.1, Listing 16.2.7.1.1.1、Module 5.3.5.3 参照）、いずれも担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断され、全て基礎疾患である LC-FAOD の合併症及び／又は併発症と関連ありと判断された。

これら 6 例の簡潔な説明を Module 2.7.4.2.1.3.2.1 に示す。詳細な説明は、UX007-CL202 EOS CSR Section 14.3.3（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

UX007-CL101 試験では、生命を脅かす事象は報告されなかった。

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

LC-FAOD 併合集団では、トリヘプタノインの投与中止に至った TEAE が 7 例（7.1%）に発現し（Pooled Analyses Table 14.3.1.12.1、Module 5.3.5.3 参照）、3 例が TEAE により UX007-CL201 試験を中止した（Module 2.7.4 表 2.7.4-6 ; Pooled Analyses Table 14.3.1.12.3、Module 5.3.5.3 参照）。

全体で、トリヘプタノインの投与中止に至った TEAE が 7 例（7.1%）13 件に発現した。内訳は UX007-CL201 試験が 10 件（筋肉痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐、腎不全、呼吸不全、横紋筋融解症、アシドーシス、心不全、下痢及び疼痛）、UX007-CL202 試験が 3 件（尿蛋白、筋力低下及び便意切迫）であった。投与中止に至った 13 件の TEAE のうち、3 例 3 件（下痢、嘔吐、筋力低下）は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。これら 7 例の簡潔な説明を Module 2.7.4.2.1.4.1.1 に示す。詳細な説明は、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 14.3.3 and UX007-CL202 EOS CSR Section 14.3.3（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

1 例が、トリヘプタノイン散剤 1.25 g/kg/日を反復投与（分割）した 2 日目に報告された中等度の TEAE（腹部膨満及び便秘）により UX007-CL101 試験を Day 42 に中止した。当該被験者は、油性液剤の投与は受けていなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.2.2.2、Module 5.3.3.1 参照）。

2.5.5.3.5.2 治験薬の減量及び投与中断に至った有害事象

LC-FAOD 併合集団では、治験薬の減量に至った TEAE が 29 例（29.3%）に発現し（Module 2.7.4 表 2.7.4-13 参照）、うち 27 例（27.3%）は胃腸関連の TEAE であった（Pooled Analyses Table 14.3.1.7.3、Module 5.3.5.3 参照）。治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は、UX007-CL201 試験［29 例中 12 例（41.4%）］の方が UX007-CL202 試験［94 例中 18 例（19.1%）］より高かった。全試験を通じて、治験薬の減量に至った TEAE で発現割合が最も高かったのは下痢の 19.2%であった。減量に至った下痢の発現割合は、UX007-CL201 試験が 24.1%、UX007-CL202 試験が 12.8%であった（Module 2.7.4 表 2.7.4-13 参照）。下痢に次いで発現割合が高かった減量に至った TEAE は、腹痛及びその関連用語であった。減量に至った TEAE はいずれも軽度又は中等度であった（Pooled Analyses Listing 16.2.7.1.1.1、Module 5.3.5.3 参照）。

治験薬の投与中断に至った TEAE が 22 例（22.2%）に発現した（Pooled Analyses Table 14.3.1.7.7, Listing 16.2.7.1.1.1、Module 5.3.5.3 参照）。多くの治験薬の投与中断に至った TEAE 又は SAE は、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断され、基礎疾患である LC-FAOD の合併症による重篤な疾患又は急性疾患を有する被験者に発現したものであった。

UX007-CL101 試験では、治験薬の減量又は投与中断に至った TEAE は認められなかった。

2.5.5.3.5.3 薬物有害反応（ADR）

ADR 判定の主要な情報源として、LC-FAOD 患者を対象とした臨床試験の安全性データをレビューした。全ての TEAE について、発現頻度、担当医師による因果関係評価及び集団における背景発現率をレビューし、その後、個々の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語（PT）について、生物学的妥当性、治験薬投与との時間的関連性［再投与（re-challenge）及び投与中止（de-challenge）を含む］、重症度、重篤性、持続期間、並びに交絡因子となる併用薬又は基礎疾患及び併発症を医学的にレビューした。

以下を含む医学的概念についてのレビューを別途実施した。

- SOC「胃腸障害」に該当する有害事象
- 重要な医療上のイベント（IME）
- 過敏症の用語
- 減量及び投与中断、試験中止並びに治験薬投与中止に至った有害事象

LC-FAOD 患者のデータとの一貫性を確認するため、また、潜在的な ADR を確定又は否定するために、別の情報源に基づく補足的なデータをレビュー及び検討した。これらの情報源には以下が含まれた。

- トリヘプタノイン EAP（Module 2.7.4.6.3.1 参照）
- 健康被験者を対象とした PK 試験（UX007-CL101 試験、Module 2.7.4.2.1.5.2 参照）
- 文献（Module 2.7.4.6.4 参照）
- データロックポイント（2024 年 6 月 30 日）までの市販後データ（Module 2.7.4.7 参照）

LC-FAOD 併合集団において比較的よくみられた TEAE（発現割合が 5%以上）を Module 2.7.4.2.1.1.1 で考察する。LC-FAOD 併合集団において、発現割合が 40%超であった TEAE は、横紋筋融解症（63.6%）、上気道感染（53.5%）、下痢（52.5%）、嘔吐（46.5%）及びウイルス性上気道感染（44.4%）であった。発現割合が 5%以上であった治験薬と関連のある TEAE は、下痢（45.5%）、上腹部痛（17.2%）、腹痛（15.2%）、嘔吐（13.1%）、腹部不快感（11.1%）、悪心（8.1%）、

消化器痛（7.1%）及び横紋筋融解症（5.1%）であった（Module 2.7.4 表 2.7.4-8 参照）。

LC-FAOD 被験者において、トリヘプタノインの ADR と考えられる添付文書案（Module 1.8）に含まれる TEAE を表 2.5-4 に示す。これらには、PT「腹痛」及び関連する PT「下痢」、「嘔吐」及び「悪心」が含まれる。

表 2.5-4 Adverse Drug Reactions (Treatment-related TEAEs Reported in Triheptanoin-treated Subjects in the LC-FAOD Pooled Population)

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
腹痛[c]	15 (51.7)	19 (57.6)	11 (29.7)	45 (45.5)
下痢	17 (58.6)	15 (45.5)	13 (35.1)	45 (45.5)
嘔吐	5 (17.2)	7 (21.2)	1 (2.7)	13 (13.1)
悪心	3 (10.3)	3 (9.1)	2 (5.4)	8 (8.1)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
[c] Abdominal pain is a group term comprising PTs abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort, abdominal distention, and gastrointestinal pain.
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, MedDRA Preferred Term; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.2.99.1

併合集団全体における ADR の重症度は、軽度（80%）又は中等度（19%）であった。

担当医師により重度（グレード 3）かつトリヘプタノインと関連ありと判断された非重篤な下痢が、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの 1 例に 1 件発現した（Pooled Analyses Table 14.3.1.16.1.99.1、Module 5.3.5.3 参照）。トリヘプタノイン未投与コホートの 2 例に重度（グレード 3）かつ非重篤な ADR が認められ、トリヘプタノインと関連なしと判断された（Pooled Analyses Listing 16.2.7.1.1.1、Module 5.3.5.3 参照）。

胃腸関連の ADR の初回発現までの期間の中央値は 3.14 週間であった。大部分の胃腸関連事象（81.8%）は 3 日以内に回復した。治験薬の減量に至った胃腸関連の ADR の発現割合は、UX007-CL201 試験が 34.5%、UX007-CL202 試験が 18.1% であった（Pooled Analyses Tables 14.3.1.2.99.5, 14.3.1.2.99.6、Module 5.3.5.3 参照）。減量に至った ADR は、腹痛（グループ化用語）（UX007-CL201 試験：27.6%、UX007-CL202 試験：7.4%、以下同順）、下痢（単一用語）（24.1%、12.8%）及び悪心（単一用語）（3.4%、0%）であった（Pooled Analyses Tables 14.3.1.2.99.2, 14.3.1.2.99.3、Module 5.3.5.3 参照）。

2.5.5.3.6 器官別大分類別の有害事象の解析

LC-FAOD 併合集団では、ほとんどの被験者に SOC「胃腸障害」（91.9%）、「感染症および寄生虫症」（84.8%）及び／又は「筋骨格系および結合組織障害」（76.8%）に属する TEAE が発現した。発現割合が 25%超であった「胃腸障害」は、下痢（52.5%）、嘔吐（46.5%）及び上腹部痛（26.3%）であった（Module 2.7.4 表 2.7.4-17 参照）。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%）に発現した。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（Module 2.7.4 表 2.7.4-18 参照）。

胃腸関連の重篤な TEAE は 27 例（27.3%）に発現し、発現割合が高かった胃腸関連の重篤な TEAE は胃腸障害［12 例（12.1%）］であった（Pooled Analyses Table 14.3.1.4.9、Module 5.3.5.3 参照）。

UX007-CL101 試験では、ほとんどの TEAE は SOC「胃腸障害」に属していた。TEAE を発現した 8 例のうち、7 例が胃腸障害であった（Module 2.7.4 表 2.7.4-22 参照）。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL101 試験では、臨床検査値に臨床的に重要な傾向は認められなかった（Module 2.7.4.3 参照）。

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL101 試験では、トリヘプタノイン投与により、バイタルサイン、身体所見及び心電図検査（ECG）/ECHO パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった（Module 2.7.4.4 参照）。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 内因性要因

2.5.5.6.1.1 年齢

重篤な TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された胃腸関連の TEAE は、18 歳以上の被験者と比較して、18 歳未満の被験者で多く認められた。横紋筋融解症の TEAE は、18 歳以上の被験者と比較して、18 歳未満の被験者でわずかに多かった。

小児被験者における TEAE プロファイルは、最も低い年齢のサブグループ（6 歳未満）と 6 歳以上 18 歳未満のサブグループで同様であった。死亡が 6 歳未満で 3 例、6 歳以上 18 歳未満で 1 例認められ、いずれも基礎疾患である LC-FAOD の重症度が反映されていた。いずれもトリヘプタノインと関連なしと判断された。

2.5.5.6.1.2 性別

LC-FAOD 併合集団では、男性の方が女性よりわずかに多かったが、男女別の TEAE はほぼ同様であった。TEAE の重症度プロファイルは男女間で同様であった。治験薬と関連のあるグレード 3 の TEAE が認められたのは 4 例で、いずれも男性であった。治験薬と関連のある TEAE の発

現割合は男性の方が女性より高かった。発現割合が高かった TEAE のうち、横紋筋融解症の発現割合は男女間で同程度であった。予想したとおり、尿路感染の発現割合は女性の方が高かった。トリヘプタノインと関連のある下痢、腹痛及び嘔吐の発現割合は男女間で同程度であった（Pooled Analyses Table 14.3.1.3.7、Module 5.3.5.3 参照）。

2.5.5.6.2 外因性要因

2.5.5.6.2.1 フィーディングチューブの不具合

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に経管投与を必要とする。この投与方法を裏付けるため、申請者は、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トリヘプタノイン投与の臨床的安全性を評価した。

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き、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。添付文書案には、フィーディングチューブの劣化を避けるためのトリヘプタノインの適切な調製及び投与に関する文言が含まれている。

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時的に悪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問題の潜在的リスクを上回るベネフィットがあると考える。

詳細は、Module 2.7.4.5.2 を参照のこと。

2.5.5.6.3 薬物相互作用

併用薬がトリヘプタノイン及びその代謝物の PK に及ぼす影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。MCT とトリヘプタノインを併用したときの安全性及び有効性は評価されていない。CYP 酵素はトリヘプタノイン及びその代謝物の代謝に関与しないため、CYP 阻害剤又は誘導剤の併用投与がトリヘプタノイン及びその代謝物の PK に影響を及ぼす可能性は低い（Module 2.7.2.3.2.4 参照）。有機アニオントランスポーター（OAT）阻害のエビデンスはあるものの、臨床効果を判断するにはデータが不十分である。

CYP 阻害及び誘導試験、並びにトランスポーター阻害試験を含む *in vitro* での薬物相互作用試験は Module 2.7.2 に記載する。関連する所見を以下に示す。

- CYP2B6 mRNA 発現に明らかな濃度依存的な増加が認められなかったことから、ヘプタン酸は CYP2B6 の誘導物質とは解釈されなかった。
- ヒト胎児腎細胞 293 細胞を用いたトランスポーター阻害試験において、ヘプタン酸が OAT1 及び OAT3 トランスポーターを阻害することが認められた。OAT1 及び OAT3 の阻害定数（Ki）は他の中鎖脂肪酸についても報告されており、これはクラスエフェクトである可能性が示唆される。Ultragenyx 社が依頼者となったトリヘプタノインの臨床試験のレビューを実施し、被験者が使用した併用薬のいずれかが OAT1 又は OAT3 の基質であるか

否かを明らかにした。臨床試験で使用され OAT1 又は OAT3 の基質として特定された併用薬のうち、治療域が狭いと報告された薬物はなかった。

- *In vitro* 試験では、膵リパーゼがトリヘプタノインの代謝に関与することが示された（UX007-PC015、Module 4.3.3.4 参照）。したがって、膵リパーゼを阻害する薬剤（例：オルリスタット）との相互作用により、トリヘプタノインの消化が遅くなる可能性がある。
- *In vitro* では、ヘプタン酸とバルプロ酸間でタンパク結合の相互作用がみられたが（Module 2.7.2.2.1.1.2 参照）、バルプロ酸の抽出比は 0.005 と非常に低いため（Benet and Hoener, 2002）、バルプロ酸の非結合分画の変化は臨床的に重要ではないと考えられる。

トリヘプタノインの安全性プロファイルは、臨床開発プログラム及び 4 年間を超える市販後安全性調査を通じて一貫しており、肝毒性又は腎毒性に関連した安全性上の懸念は認められていない。

2.5.5.6.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦におけるトリヘプタノイン投与による影響に関するデータは限られている。市販後の使用経験では、妊娠中のトリヘプタノインの母体への曝露に関する症例報告が 6 件あった。追加情報は、Dojolvi Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER、Module 5.3.6）を参照のこと。

妊娠中及び授乳中のトリヘプタノインの使用については、不足情報として市販後調査で収集する。また、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国際共同、単群試験を実施中である。この試験は、DMP である UX007-CL401（Module 5.3.6）試験を介して実施中である。妊娠及び授乳に関する試験デザイン及び結果は Module 2.7.4.7.4 を参照のこと。

2.5.5.6.5 過量投与

トリヘプタノインの過量投与の可能性は臨床試験で評価されていない。

2.5.5.6.6 薬物乱用

トリヘプタノインは規制薬物ではなく、乱用及び依存の可能性はない。

2.5.5.6.7 離脱症状及び反跳現象

トリヘプタノインの離脱症状又は反跳現象の可能性は臨床試験で評価されていない。

2.5.5.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

トリヘプタノインは規制薬物ではなく、自動車運転又は機械操作に影響したり、精神機能に障害を及ぼしたりする可能性はない。

2.5.5.7 トリヘプタノイン拡大アクセスプログラム（EAP）及びリアルワールドエビデンス

2019 年 2 月 28 日までのトリヘプタノイン EAP の概要は、Expanded Access Program Summary Report（Module 5.3.5.4）に要約されており、本報告書は、EAP を通じてトリヘプタノインを投与

された 67 例中 59 例の治療担当医師から入手した追跡調査情報のデータからなる。トリヘプタノイン EAP には、UX007-CL003 試験の全被験者が含まれる（Module 2.7.4.6.3.2 参照）。UX007-CL003 試験の全被験者は、EAP 概要報告書及び Vockley ら（2022）による公表文献にも記載されている。Ultragenyx 社が実施したトリヘプタノイン EAP は進行中である。EAP から得られる安全性データは、トリヘプタノイン投与中に報告される SAE の必要事項に限定される。これらのデータから明らかとなった安全性プロファイルは、臨床試験データから得られたものと一貫している。

Gillingham らの試験（Gillingham et al., 2017）では、トリヘプタノインとトリオクタノインを投与したときの有害事象の発現割合を比較した。有害事象（胃腸関連事象、間欠的な筋骨格痛、疲労、LC-FAOD 合併症と一致する横紋筋融解症による入院）が認められた被験者数又は報告件数に群間で有意な差は認められなかった。

IST 214（Korea IST）（Module 2.7.4.6.2.2 参照）は、韓国で実施中の 10 例を対象としたトリヘプタノインの非盲検、第 II 相 IST であり、日本人[redacted]例を対象としたコンパッショネート使用プログラム（Module 2.7.4.6.3.3 参照）同様、安全性及び有効性を裏付ける追加のエビデンスが得られつつある。これらの東アジアの患者から得られた安全性データは、トリヘプタノインの既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性シグナルは認められていない。これらのデータは、東アジアの患者におけるトリヘプタノインの安全性を支持するエビデンスを提供することに価値がある。

米国での承認以降、フランス（Guffon et al., 2021）、オーストリア（Zöggeler et al., 2021）及びイタリア（Porta et al., 2024）の患者データを含めて公表されたトリヘプタノインの安全性に関するリアルワールドエビデンスは、臨床試験で得られた安全性プロファイルと一貫している（Module 2.7.4.6.4 参照）。

2.5.5.8 市販後の使用経験

トリヘプタノイン（商品名 : Dojolvi®）は、2020 年 6 月 30 日（トリヘプタノインの国際誕生日）に米国で最初の医薬品製造販売承認を取得した。

国際誕生日から 2024 年 6 月 30 日［直近の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）のデータロックポイント］までの累積期間に、市販のトリヘプタノインを投与された患者数は世界全体で計 589 例であった（Module 2.7.4 表 2.7.4-31 参照）。

申請者は、トリヘプタノイン投与又は未投与の LC-FAOD 患者約 150 例を対象に、長期、前向き観察研究を米国及びカナダで実施している。UX007-CL401 試験の DMP（Module 5.3.6）は、LC-FAOD の自然経過及び疾患管理の有効性を理解するために、幾つかの疾患管理法を用いて患者からデータを収集する観察研究である。本研究の目的は、トリヘプタノイン投与歴の有無を問わず、過去に何らかの疾患管理を受けた成人及び小児患者、並びに過去にトリヘプタノインの臨床試験及び EAP に参加していた患者から、最長 10 年間にわたり情報を収集することである。DMP の主な目的は、患者の妊娠、乳児及び授乳の転帰とともに、結腸・消化器癌、胃腸異形成又は消化器新生物の発現率を含む長期安全性を評価すること、並びに LC-FAOD の自然経過、進行並びに患者及び介護者に対する負担を明らかにすることである。

2021 年 11 月に最初の患者が登録された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 92 例が DMP に登録され、DMP 中、55 例にトリヘプタノインが投与された。

DMP の一環として、申請者は、トリヘプタノインに曝露された女性被験者を対象に、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試験を実施している。

米国で最初に承認された 2020 年 6 月 30 日以降、広範な市販後データからは、新たな安全性上の懸念又は重要なリスクは特定されていない。安全性プロファイルは、全ての年齢層及び適応症におけるトリヘプタノインの臨床開発プログラムで得られたものと一貫している。

2.5.5.9 安全性の結論

概して、トリヘプタノインは LC-FAOD 患者において忍容性が良好であった。

- LC-FAOD 併合集団（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）：
  - 発現割合が最も高かった治験薬と関連のある TEAE（SOC）は胃腸障害であった。ほとんどの被験者（91.9%）に胃腸関連の TEAE が発現し、70.7%の被験者に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 が発現した。このうち、治験薬と関連ありと判断された発現割合が最も高かった胃腸関連の TEAE は下痢及び腹痛であり、重症度は軽度又は中等度であった。胃腸関連の TEAE の初回発現までの期間は、大部分の被験者でトリヘプタノイン投与の最初の 8 週間以内であった。
  - 発現割合が最も高かった重篤な TEAE は横紋筋融解症であり、99 例中 58 例（58.6%）に発現した。
  - 発現割合が最も高かったグレード 3 の TEAE は横紋筋融解症であり、50.0%の被験者に発現した。グレード 3 の横紋筋融解症は、5 例を除き、いずれも担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。
  - 横紋筋融解症に次いで発現割合が高かった重篤な TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」に属する TEAE であった。発現割合が最も高かった感染症の重篤な TEAE は胃腸炎［16 例（16.2%）］であり、次いでウイルス性胃腸炎［12 例（12.1%）］、インフルエンザ［11 例（11.1%）］及び上気道感染［7 例（7.1%）］であった。
  - 18 歳未満の被験者は 70%超で、急性感染症及び横紋筋融解症の重篤な TEAE の発現割合が高い因子となっていたが、トリヘプタノインと関連なしと判断された。
  - 生命を脅かす（グレード 4）と判断された重篤な TEAE は 6 例で報告された。5 例が TEAE（心不全及び心肺停止各 2 件、心筋症の悪化 1 件）により死亡した。これらの事象は、いずれもトリヘプタノインと関連なし、全て基礎疾患である LC-FAOD の合併症によるものと判断された。
  - LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノインの ADR として安全性参照情報に含まれている TEAE は、腹痛、下痢、嘔吐及び悪心であった。
  - ADR の重症度は軽度（80%）又は中等度（19%）であり、重篤な ADR は報告されなかった。
- Gillingham らの試験では、トリヘプタノインとトリオクタノインを投与したときの有害事象の発現割合を比較した。有害事象が認められた被験者数又は報告件数に群間で有意な差は認められなかった。
- 米国での承認以降、フランス（Guffon et al., 2021）、オーストリア（Zöggeler et al., 2021）及びイタリア（Porta et al., 2024）の患者データを含めて公表されたトリヘプタノインの安全性に関するリアルワールドエビデンスは、臨床試験で得られた安全性プロファイルと一

貫している。

- 通常の医薬品安全性監視活動で認められたトリヘプタノインの使用に伴う、肝障害又は腎損傷に関する安全性の懸念はなかった。
- トリヘプタノインは、他の MCT と同様に、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があることが示されている。これらの影響は、添付文書案（Module 1.8 参照）に記載されているように、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。
- 妊娠中の患者がトリヘプタノインを使用した場合の、薬物に関連した有害な発達障害のリスクに関する情報を提供するデータは限られている。
- 米国での最初の承認以降、広範な市販後データからは、新たな安全性上の懸念又は重要なリスクは特定されていない。安全性プロファイルは、トリヘプタノインの臨床開発プログラムで得られたものと一貫している。
- 臨床試験又は市販後の使用経験とともに SAE 及び死亡の発現頻度が高いことは、疾患の重症度を強調するもので、公表データと一貫している。これらはいずれもトリヘプタノインに起因するものではない。
- トリヘプタノインで特定される ADR は、非重篤で、一般的に軽度から中等度の胃腸関連の副作用に限られる。
- 全体として、トリヘプタノインの安全性プロファイルは良好であり、臨床開発プログラムを通して、又は 4 年間を超える市販後の安全性経験において、トリヘプタノイン投与に関連する重要な特定されたリスク又は重大な安全性の懸念はない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

LC-FAOD は、エネルギー代謝の欠陥のため、一般的な感染症又は中程度の運動などでエネルギー需要が増加すると、エネルギー源が枯渇して急性代謝クライシスを起こすおそれがある。これらの代謝クライシスは主に横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症として発現するが、予測不能かつ急激で、生命が脅かされるものであり、緊急の医学的管理及び長期の入院加療を要する。更に、骨格筋の基礎エネルギー不足が、運動不耐性及び日常活動を行う能力の低下などの筋機能障害につながる。また、LC-FAOD 患者では機能的健康度及び幸福感が著しく損なわれており、身体機能、役割制限、体の痛み及び活力に関連する障害が報告されていることからも示されている。LC-FAOD 患者では、横紋筋融解症、低ケトン性低血糖症及び心筋症の増悪により、入院、ER 受診、在宅での緊急処置及び死亡に至る可能性がある。

多くの患者は、ほとんどが代謝専門医及び栄養士による食事及び MCT の摂取などの慎重な疾患管理を受けていても、急性代謝クライシス並びに機能的健康及び活力の低下といった LC-FAOD のその他の重篤な臨床症状を継続的に発現する。MCT を追加することで長鎖脂肪酸代謝異常は回避するものの、明確なガイドライン又は大規模臨床試験における体系的な評価がないため、MCT 使用時の用量範囲は広い。更に、MCT では、損傷又は低血糖症及び糖新生のための転用の結果として枯渇する可能性がある TCA 回路中間体を回復させることができない。このようなアンメット・ニーズから、トリヘプタノインのベネフィットを評価する試験が行われるに至った。

全体として、申請者のトリヘプタノイン臨床開発プログラムの LC-FAOD 患者集団は、現在までに行われた試験の中で最大である。患者集団に高頻度で発現する MCE、運動不耐性及び身体機能障害は、MCT を含む従来の治療では多くの患者で疾患が十分にコントロールされないことを示しており、過去に公表された症例報告での所見が確認された（2.5.1.4.7 項）。申請者の EAP を通じて、トリヘプタノインの自発的要請が多いことから、新たな治療法が待ち望まれていることを強く示している。これらの要請の多くは、生命を脅かす症状を伴う重症患者の緊急時に行われた。トリヘプタノインは、医薬品グレードの規格に合わせて製造され、大規模臨床試験で体系的に検討されている初めての LC-FAOD 治療薬であり、頑健な臨床的有効性及び安全性データに基づき投与を推奨することができる。

2.5.6.2 ベネフィット

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2 参照）で示されたように、トリヘプタノイン投与により、MCE のイベント発現率に統計学的に有意な、かつ臨床的に意味のある減少が認められた。また、MCE の持続期間及び MCE による入院期間も臨床的に意味のある減少を示した。重要な点として、これらの有益な効果がトリヘプタノインの長期投与により持続し、LC-FAOD 患者に対するトリヘプタノイン投与の有用性が確認された。トリヘプタノイン投与開始後、身体機能の改善が認められ、患者から報告された身体的健康、体の痛み及び活力の改善によって運動能力及び心機能の改善が裏付けられた。生命を脅かす急性代謝クライシス発現後に申請者の EAP を通じてトリヘプタノインを投与された患者について、治療担当医師からトリヘプタノイン投与後の良好な転帰が報告されており、トリヘプタノインのベネフィットを更に裏付けるものとなっている。

総合すると、いずれの知見でも、LC-FAOD 患者に対して臨床的ベネフィットが強く示された。

得られたデータから、トリヘプタノインは LC-FOAD 患者の治療に重要な進歩をもたらし、重大なアンメット・メディカル・ニーズに対応できることが確認された。

表 2.5-2 に要約した、独立した各データセットからの重要な結果から、LC-FAOD 患者の治療におけるトリヘプタノインのベネフィット評価が十分なエビデンスにより裏付けられることが明らかとなった。

MCE の発現頻度及び持続期間、並びに MCE による入院の減少

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のいずれでも、MCE の年換算イベント発現率が減少した。入院に至ったイベントも臨床的な意味を持って減少しており、LC-FAOD の最も重篤な症状に対するトリヘプタノインの効果を示している。全 MCE に対して認められた総合的な効果に加え、個々の臨床症状（横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症）でも明確な傾向が認められた。特に、トリヘプタノイン投与によって横紋筋融解症イベントが減少し、低血糖症イベントがほぼ消失することが一貫して認められた。

LC-FAOD 患者における食事管理の重要性を考慮し、UX007-CL201 試験においてトリヘプタノイン投与前期間とトリヘプタノイン投与期間を比較した解析では、食事が両期間を通じておおむね一貫しており、食事又は臨床ケアの変化が MCE における改善の大きな要因でないことが確認された。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のどちらにおいても被験者集団の約 90%がトリヘプタノイン投与開始前 18 ヵ月間中に MCT による管理を受けており、トリヘプタノイン投与前の期間は標準治療に従って患者が管理されていたという事実を反映している。

これらの評価により、従来の管理を受けている間も代謝クライシスのリスクが高いままである患者の現在のアンメット・ニーズに対処する上で、トリヘプタノインのベネフィットが強く示された。

申請者の EAP に対してトリヘプタノインの要請が多いことから、利用可能な LC-FAOD 管理に対するアンメット・メディカル・ニーズが浮き彫りとなっている。これらの患者の多くは重症であり、入院及び／又は集中治療室（ICU）レベルの治療を必要とする生命を脅かす急性代謝クライシスを呈していた。治療担当医師の報告書によると、トリヘプタノイン投与により 70%の患者で急性代謝クライシスの転帰が改善した（Module 2.7.3.2.6.1 参照）。

身体機能、運動耐容能、心血管の生理機能及び心機能の改善

UX007-CL201 試験で 12MWT を用いて測定した結果、トリヘプタノイン投与により筋機能及び運動耐容能が改善した。これらの臨床的に意味のある改善は、患者がより高いレベルの機能的能力を達成できるようになるというトリヘプタノインの利点を示している。更に、Gillingham らの試験でトリヘプタノインを投与された被験者は、投与前と同じ有酸素運動負荷をより少ない最大心拍数で達成できたことから、心肺適応能の改善が心機能及び運動耐容能の改善と相関することが示された。日常的な活動及び持続力が制限される運動不耐性を示す LC-FAOD 患者又は MCE の発現を防ぐために身体活動を避ける患者にとって、これらは重要な改善である。Gillingham らの試験では、安静時 LVEF 及び左室壁重量で評価される心機能が、トリオクタノインと比べてトリヘプタノインでより改善することも実証された。トリヘプタノイン投与後に認められた左室壁重量及び左室心筋重量係数（LVMI）の減少は、心筋によるより効率的なエネルギー利用を示唆し、心筋症に対するトリヘプタノインの効果を裏付ける。

LC-FAOD の重篤な症状の中でも死亡率が高い心筋症を発現したトリヘプタノイン EAP 患者のほとんどでは、トリヘプタノイン投与中に急性イベント及び心機能が改善した。このリアルワールドエビデンスにより、集中治療及び緊急現場での急性心筋症イベント時のレスキュー治療として、トリヘプタノインの有用性が裏付けられる（Vockley et al., 2022、Zöggeler et al., 2021、Guffon et al., 2021）。

HRQoL の改善

一部の被験者では患者報告（SF-10 及び SF-12v2）による身体的健康度が大きく改善しており、身体的検査で得られた改善のエビデンスを裏付けるものであった。個々の被験者レベルでは、UX007-CL201 試験のほぼ全ての成人被験者で体の痛み及び活力が大きく改善し、成人 2 例でほぼ全てのドメインで改善が認められた。これらの被験者に認められた改善はトリヘプタノイン投与後 12 週間の早期に認められ、その後複数の時点で持続したことから、トリヘプタノイン投与期間中、被験者の気分が良くなったことが示唆された。

トリヘプタノインの治療転帰に人種、年齢及び性別の影響はないと考える

母集団 PK 解析により、健康被験者と LC-FAOD 被験者間でヘプタン酸の吸収及び体内動態の類似性が示された。また、これらの解析から、年齢、人種及び性別はヘプタン酸曝露量に臨床的に意味のある変化をもたらさないことが示されており、これらの内因性要因に対する用量調節は不要であることが示唆される。ヘプタン酸は代謝に民族差を生じさせる可能性のある遺伝子多型を有する CYP 酵素によって代謝されないため、トリヘプタノインの PK/PD が日本人集団で差があるとは考えていない。E-R 解析の結果、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の減少に反映される臨床的有効性が、ヘプタン酸の循環血中濃度と正の相関があることが示された。有効性の程度は、血漿中ヘプタン酸濃度の増加に伴って増大することが推測される。これらの結果は、LC-FAOD 患者における臨床的ベネフィットがヘプタン酸の全身曝露によってもたらされる可能性が高いことを示唆している。

2.5.6.3 リスク

本疾患は希少疾患であることから、安全性データベースは十分な規模であると考えられ、開発プログラムにおける投与曝露量及び投与期間により、トリヘプタノイン投与の安全性の特性を明らかにすることが可能である。

トリヘプタノインの安全性プロファイルは、主に LC-FAOD 患者を対象とした 2 つの第 II 相試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）から得られたものであり、99 例に平均 3.64 年間トリヘプタノインが投与された。

全体として、トリヘプタノインの安全性プロファイルは許容可能なものであり、忍容性はおおむね良好である。この安全性プロファイルは全ての年齢層に当てはまると考えられる。

トリヘプタノイン投与に伴う重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクはない。市販後は、妊娠中及び授乳中のトリヘプタノインの使用を不足情報として収集する。LC-FAOD 患者における結腸癌、及び胃腸異形成又は消化器新生物の発現を含む長期潜在性リスクの可能性は、DMP 及び通常の医薬品安全性監視活動を通して収集、評価及びモニタリングする。

トリヘプタノインを長期投与された LC-FAOD 患者では重大な安全性上の懸念又は好ましくないリスクがない

トリヘプタノインで特定される ADR は、非重篤で、一般的に軽度から中等度の胃腸関連の副作用に限られる。全体として、トリヘプタノインの安全性プロファイルは良好であり、臨床開発プログラムを通して、又は 4 年間を超える市販後の安全性経験において、トリヘプタノイン投与に関連する重要な特定されたリスク又は重大な安全性の懸念はない。

トリヘプタノインは、申請者が臨床試験を実施する以前の 13 年間にわたって学術的臨床試験の場で検討され、現在は医薬品グレードのトリヘプタノイン／UX007（UX007-CL201 試験における最初の被験者への投与は 2014 年 2 月）として約 6 年間検討されてきた。その後も、LC-FAOD 併合集団におけるトリヘプタノイン平均投与期間 3.64 年（最長 6.4 年）の臨床試験、EAP 及び 2020 年 6 月以降の市販後の使用経験から、かなりの規模の曝露情報が得られている。重篤な病態を呈する患者を含め、独自のコンパッショネート使用患者の多くはトリヘプタノイン投与を継続しており、投与期間は大部分が 5 年超であり、10 年超（申請者の開発プログラム以前からトリヘプタノインを投与されている場合）も多い。様々な年齢層及び適応症での現行の臨床開発プログラム、又は承認された適応症の範囲内での市販後状況において、トリヘプタノイン投与中に重要なリスクは特定されていない。

臨床試験における重篤な TEAE の大部分は、基礎疾患の合併症（すなわち、横紋筋融解症）又は急性感染性疾患によるもので、トリヘプタノインと関連なしと判断された。横紋筋融解症 2 件、並びに胃腸炎、憩室炎、イレウス、胃食道逆流性疾患、慢性胃炎及び急性膵炎各 1 件の重篤な TEAE が担当医師により治験薬と関連ありと判断されたが、申請者はいずれも妥当と思われる原因が他にある及び／又は基礎疾患である LC-FAOD が交絡していると判断した。

Gillingham らの試験では、有害事象の発現割合をトリヘプタノイン投与とトリオクタノイン投与で比較した。有害事象（胃腸関連事象、間欠的な筋骨格痛、疲労、LC-FAOD 合併症と一致する横紋筋融解症による入院）が認められた被験者数又は報告件数に群間で有意な差は認められなかった。

肝障害を有する LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノインの安全性プロファイルは同じと考えられる。母集団 PK 解析の結果（Module 2.7.2.3.2.2 に記載）が示すように、肝障害がトリヘプタノインの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。トリヘプタノイン代謝物の代謝は、肝障害に伴う CYP 及び UGT の減少の影響を受けず、β 酸化を介したヘプタン酸の主要な代謝消失は肝臓に特異的でない。同様に、トリヘプタノイン及びその代謝物はエネルギー産生最大化のために組織及び臓器のミトコンドリア内で広範に代謝され（Module 2.7.2.3.1.5 参照）、ヒト尿中排泄はわずかであることから、腎障害がトリヘプタノインの PK に影響を及ぼす可能性は低い。CYP 阻害及び誘導試験、並びにトランスポーター阻害試験を含む *in vitro* 薬物相互作用試験は Module 2.7.2、簡潔な所見は Module 2.7.4.5.3 に記載する。4 年間にわたる市販後又は臨床開発プログラム中に実施された通常の医薬品安全性監視活動において、トリヘプタノイン投与に伴う肝障害又は腎損傷の発現は認められなかった。

2.5.6.3.1 フィーディングチューブの不具合に関する潜在的なリスク

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に経管投与を必要とする。この投与方法を裏付けるため、申請者は、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トリヘプタノイン投与の臨床的安全性を評価した。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てトリヘプタノインの安定性を確認した（Module 3.2.P.8.1.2.4.4 及び Module 3.2.P.2.6.4）。異なる種類のシリコンを材料とした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、トリヘプタノインを粉ミルクと混合して投与することを 120 回実験してもフィーディングチューブの機能は維持された（Module 3.2.P.2.6 Table 2 参照）。

更に、トリヘプタノイン臨床試験及び EAP におけるフィーディングチューブの不具合に関連する報告について詳細な安全性を評価した結果、一部の事象はトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断された。1 例を除く全例で、チューブ交換後にトリヘプタノインの経管投与が継続された。また、一部でチューブ交換に伴う疼痛が報告されたこと以外、フィーディングチューブの不具合によってフィーディングチューブ関連合併症の発現率が上昇することを示すエビデンスはない。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（Trudel et al., 1998）、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。潜在的なリスクを適切に伝えるために、製品情報には、フィーディングチューブの不具合を特別な警告として記載しており、添付文書案には、フィーディングチューブの劣化を避けるためのトリヘプタノインの適切な調製及び投与に関する文言が含まれている（Module 1.8 参照）。

2.5.6.3.2 膵外分泌機能不全患者における腸管吸収不良

トリヘプタノインは、小腸で膵酵素により中鎖脂肪酸のヘプタン酸に加水分解される。膵酵素がわずか又は欠如するとヘプタン酸の吸収が低下するため、中鎖脂肪酸の補充が不十分となる可能性がある。膵外分泌機能不全患者では、トリヘプタノインの消化・吸収を可能にするため、膵酵素補充療法が必要となる場合がある。

2.5.6.4 エビデンスの強み及び限界

臨床開発プログラムでは、小児及び成人を対象に、LC-FAOD の主要な臨床的側面に対するトリヘプタノインの効果を検討した。

UX007-CL201 試験の対象集団では、成人は比較的小規模な部分集団であり、トリヘプタノイン投与前期間であってもイベント発現率が小児に比べて低い傾向がみられた。このため、本試験でトリヘプタノイン投与による成人集団での MCE のイベント発現率の変化を検出することには限界があった。LC-FAOD 成人患者では、小児患者よりも MCE は少ない傾向があるが、日常生活動作に影響を及ぼす著しい運動耐容能障害を有することが多い。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験では、トリヘプタノイン投与により運動耐容能（Module 2.7.3.3.2.2 参照）及び HRQoL（Module 2.7.3.3.2.3 参照）が改善しており、LC-FAOD 成人患者に対して意義のある臨床的ベネフィットがもたらされることが示された。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験は、同一被験者で前治療と現治療を比較する単群前向き試験としてデザインされた。申請者は、この試験デザインでは無作為化対照試験と同レベルのエビデンスが得られないことを認識しているが、トリヘプタノイン開始前後 78 週間の被験者

内縦断的比較は希少疾患集団における適切なアプローチであり、独立した自然経過対照との比較よりも優れている。各被験者が自身の対照（前治療から新治療への被験者内対照クロスオーバー）であり、（他の医薬品承認で使用されているような独立した自然経過対照の利用とは異なり）同様の被験者特性及び同様の疾患管理が保証される。また、ほとんどの場合、トリヘプタノイン投与開始前後で同じ担当医師が被験者を追跡しており、トリヘプタノイン投与開始前後で同じ基準を用いて MCE が評価された。MCE は併発感染症の結果として発現することが多く、MCE の不規則な発現及び管理にはある程度客観性がある。UX007-CL201 試験では、MCE の年換算イベント発現率及び年換算持続期間が統計学的に有意に減少し、UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートでも持続した。また、トリヘプタノイン未投与コホートで再現性が示された。

UX007-CL201 試験では、患者は組入れ前に代謝専門医によって管理されていたため、トリヘプタノイン投与前の対照期間は、LC-FAOD の管理として利用できる標準的な治療を表している。したがって、一般的な MCT よりもトリヘプタノインからのカロリー摂取割合が増加したことは交絡因子ではないと考えられる。本試験の結果は、予定用法・用量でのトリヘプタノインの効果を、従来の LC-FAOD 管理での効果と比べたものである（Module 2.7.3.4 に詳述）。

UX007-CL201 試験で認められた MCE の発現頻度及び持続期間の減少の妥当性は、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートでも確認され、両試験の治療効果は同程度であった。

要約すると、時期的に異なる独立した 3 つの被験者集団［UX007-CL001 試験（20 例）、UX007-CL201 試験（29 例）及び UX007-CL202 試験（トリヘプタノイン未投与コホート 33 例）］で MCE に一貫した減少が同程度の規模で認められ、長期投与でも持続した。過去に専門的な治療を受けていた被験者でトリヘプタノインの有効性が示されたことは、本剤の有効性を裏付ける根拠となる。

患者報告アウトカムに関しては、並行対照がなく非盲検試験であったことから、バイアスの可能性を考慮すると結論の確実性は劣るかもしれないが、成人集団及び小児集団のいずれでも障害の程度が最も大きかった特定のドメイン（体の痛み、身体的健康、活力）の改善が一貫して認められた。改善の程度はベースラインから約 1～2 SD と大きく、臨床的に重要なものである。トリヘプタノイン投与により被験者の気分が改善したことを示す結果は、EAP における患者の改善に関する担当医師の報告によって裏付けられている。患者及び介護者からの報告でも、患者がトリヘプタノイン投与を受けているときは、痛みが少なく、活力があり、より十分な生活を送ることができたことを裏付けている（Patient Engagement Statements、Module 5.3.5.4 参照）。これらのドメインで報告された改善は、一部の患者が 10 年以上治療を継続した理由である可能性が高い。

トリヘプタノインの安全性の観点からみると、トリヘプタノインへの総曝露患者年は 422.1 患者年であった。これは主に UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験から得られたものであり、両試験では 99 例がトリヘプタノインを平均 3.64 年間投与された。また、UX007-CL001 試験では、被験者が Sasol 社（ドイツ）製の高品質な食品グレードのトリヘプタノインを最長 13 年間投与された。安全性の観点からみると、長期にわたる幅広い臨床曝露によってトリヘプタノインの安全性プロファイルが十分に実証されていることが保証されている。更に、2020 年 6 月の最初の承認以降の市販後の使用経験によって、臨床現場でのトリヘプタノインの安全性プロファイルが裏付けられている。市販後安全性調査で新規又は予測不能な安全性に関する事象は確認されていない。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

トリヘプタノインの臨床開発プログラムで示されたように、専門的な医学的管理及び MCT 補充を含む慎重な食事管理にもかかわらず、LC-FAOD は頻繁な入院と関連しており、LC-FAOD 治療の改善に対してアンメット・メディカル・ニーズが高いことが裏付けられている（Baruteau et al., 2013、Spiekerkoetter et al., 2009b）。これらのデータを総合すると、従来の管理法（MCT を含む）では十分な病勢コントロールが得られず、代謝クライシスのリスクが依然として高い小児及び成人の LC-FAOD 患者に対する逼迫したアンメット・メディカル・ニーズに、トリヘプタノインが対応していることが示されている。トリヘプタノインの投与は、急性代謝クライシス及び関連する入院の発現率及び発現頻度を減少させ、身体機能及び幸福感を改善する有効なアプローチである。

トリヘプタノインの投与により、許容可能なリスクプロファイルとのバランスがとれた、統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットがもたらされる。このプロファイルは、全ての年齢層でおおむね一貫していると考えられる。特に、トリヘプタノイン投与による MCE の発現頻度の統計学的に有意な減少は臨床試験で一貫しており、再現性が示されている。

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、トリヘプタノインに重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクは特定されなかった。ADR は予測及び管理の可能な軽度～中等度の胃腸症状に限られる。

国際誕生日以降、新たな安全性上の懸念、重要なリスク又は安全性プロファイルの変更は特定されていない。市販後使用で認められたトリヘプタノインの安全性プロファイルは、臨床開発プログラムで認められたものと一貫している。リスクを管理するための具体的な推奨事項は添付文書案に記載しており、適切であると考える。リアルワールドにおけるトリヘプタノインの安全性プロファイルのモニタリングを可能にするため、シグナル管理及び副作用報告を含む通常の医薬品安全性監視活動を継続する。

要約すると、トリヘプタノインはヒトを対象として 20 年以上研究されており、国際誕生日以降 2024 年 6 月 30 日までに市販のトリヘプタノインが 589 人の患者に投与された。

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 患者の生活を大幅に改善する可能性がある。

トリヘプタノインのベネフィット・リスク評価を表 2.5-5 に示す。

表 2.5-5　Benefit-Risk Evaluation

	エビデンス及び不確実要素	結論及び根拠
全体背景	・LC-FAOD は 6 種類の稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。 ・LC-FAOD で最も影響を受ける組織は、心臓、骨格筋、肝臓など高エネルギーを必要とし、エネルギーを FAO に最も依存している組織である。 ・その結果、エネルギー代謝に障害が生じ、脂肪酸代謝物の蓄積、CoA の捕捉、TCA 回路中間体の枯渇、並びに肝臓におけるグルコース及びケトンの非効率的な産生が生じる。 ・代謝クライシスは、横紋筋融解症、低ケトン性低血糖症又は心筋症として現れることがあり、予測不能、急性及び生命を脅かす可能性があり、しばしば緊急の医学的管理後に入院を必要とする。 ・症状に基づき診断された LC-FAOD のほとんどのサブタイプにおいて、6 歳未満の患者での死亡率は 60%を超えると報告された。	・LC-FAOD 患者で認められた症状は、患者及びその介護者に身体的、精神的及び社会的側面を大きく制限する影響を及ぼす。 ・横紋筋融解症、低ケトン性低血糖症及び心筋症の増悪により、入院、ER 受診、在宅での緊急処置及び死亡に至る可能性がある。 ・LC-FAOD の死亡率及び罹患率は高く、安全かつ効果的な LC-FAOD の治療に対してアンメット・メディカル・ニーズが高いことが示されている。疾患が管理されない場合、進行性の損傷が心臓、脳又は筋肉に生じ、永続的な障害又は死に至る可能性がある。
現行の治療選択肢	・現行の疾患管理には、慎重な栄養療法、絶食の回避、長鎖脂肪酸の摂取制限などがあり、しばしば MCT の補充を伴う。 ・LC-FAOD に特異的な食事管理には、代謝専門医及び先天性代謝異常症についての専門的なトレーニングを受けた栄養士の専門知識が必要である。	・MCT は代謝クライシスを予防することができないため、LC-FAOD の病態生理学的障害に完全には対処できない。 ・栄養管理及び偶数鎖 MCT 補充にもかかわらず、LC-FAOD 患者の罹患率及び死亡率は非常に高い。 ・トリヘプタノインはアナプレロティック作用を有し、枯渇した TCA 回路中間体を回復させることから、糖新生に寄与することができる。なお、偶数鎖 MCT は寄与しない。
ベネフィット	・2 つの第 II 相臨床試験において、トリヘプタノイン投与により、MCE の年換算イベント発現率は統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少を示した。 　・UX007-CL201 試験では、トリヘプタノインにより、MCE 年換算イベント発現率が 1.69 件/年から 0.88 件/年へと 48.1%減少した（p=0.0208）。 　・UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートでは、トリヘプタノインにより、MCE の年換算イベント発現率が 2.00 件/年から 0.28 件/年へと 85.9%減少した（p=0.0343）。 ・いずれの第 II 相臨床試験でも、トリヘプタノインにより年換算入院イベント発現率及び年換算入院日数が減少した。 ・トリヘプタノイン未投与コホート及び UX007-CL201 移行コホートのいずれも、年換算 MCE の減少が 6 年以上持続した。 ・曝露－反応解析により、臨床的有効性は MCE の年換算イベント発現率及びイベント発現日数の減少に基づき、ヘプタン酸の全身曝露量と正の相関を有することが示された。 ・EAP に関する広範な経験から、多様な患者集団では、MCE 及び入院の発現を減少させるトリヘプタノインの一貫した効果が示されている。	・トリヘプタノインは、LC-FAOD において臨床的に意味のある有効性を示す。標準治療と比較して、トリヘプタノインは MCE 並びに入院の発現及び持続期間を減少させる。 ・トリヘプタノインは、欠損した酵素をバイパスするだけでなく、アナプレローシス及び糖新生の基質となる更なるエネルギー源を提供することにより LC-FAOD 欠損症に直接対峙している。 ・トリヘプタノインの有効性は 6 年以上持続する。トリヘプタノインの長期投与により、MCE 並びに入院の年換算イベント発現率及び持続期間のいずれにも持続的な減少が認められた。 ・EAP では、様々な患者集団においてトリヘプタノインの有効性が再現されている。 ・トリヘプタノイン投与により、急性代謝クライシス及びそれに伴う入院は一貫して臨床的に意義のある減少を示し、患者の幸福感及び身体機能が改善し、LC-FAOD における重大なアンメット・メディカル・ニーズに対応する。

表 2.5-5　Benefit-Risk Evaluation（続き）

	エビデンス及び不確実要素	結論及び根拠
リスク及びリスクマネジメント	・有害事象プロファイルは全ての年齢層で同様である。 ・トリヘプタノインの特定された ADR は、非重篤で、一般的に軽度～中等度で、管理可能な消化管の副作用に限定される。 ・トリヘプタノインを特に希釈せずに投与した場合、反復又は長期曝露により、フィーディングチューブの劣化及びそれに伴うフィーディングチューブの不具合を引き起こす可能性がある。	・全体として、トリヘプタノインは忍容性が良好であり、全ての年齢層で許容可能な安全性プロファイルを示す。 ・消化管の副作用は一般に用量漸増により管理されるが、その詳細は添付文書案に記載されている。 ・トリヘプタノインに関連する特定されたリスク又は重篤な ADR はない。 ・トリヘプタノインを粉ミルクと混合すること、フィーディングチューブの完全性のモニタリングすること、不具合を有するフィーディングチューブを交換することにより、フィーディングチューブの完全性への影響を最小限に抑えることができる。

ADR：adverse drug reaction（薬物有害反応）、EAP：expanded access program（拡大アクセスプログラム）、FAO：fatty acid beta-oxidation（脂肪酸酸化）、LC-FAOD：long-chain fatty acid oxidation disorders（長鎖脂肪酸代謝異常症）、MCE：major clinical event（主要臨床イベント）、MCT：medium-chain triglyceride(s)（中鎖脂肪酸トリグリセリド）、TCA：tricarboxylic acid（トリカルボン酸）

2.5.7 参考文献

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

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.

Baruteau J, Sachs P, Broue P, et al. (2013) 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.

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.

Benet LZ and Hoener BA (2002) Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 71(3): 115-121.

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.

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.

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.

Goetzman ES (2017) Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. *Curr Genet Med Rep* 5(3): 132-142.

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*.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Merritt JL, 2nd, Norris M and Kanungo S (2018) Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med* 6(24): 473.

Nance JR and Mammen AL (2015) Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 51(6): 793-810.

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.

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.

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.

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

Roe CR (2002b) 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.

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.

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. (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.
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.
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.
Tajima G (2018) CPT2 Newborn Screening Patient Brochure.
Trudel J, Gauderer MW, Drews MJ, et al. (1998) Lipid uptake by silicone enteral access feeding devices. *J Pediatr Surg* 33(6): 880-884.
Tugwell P and Knottnerus JA (2018) Scoring of methods indices. *J Clin Epidemiol* 101: vi-viii.
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.
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.
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.
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.
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.
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 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.
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.
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.
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.