# トリヘプタノイン

## 第 2 部 CTD の概要
## 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

Ultragenyx Japan 株式会社

## 略号一覧表

| 略語・用語 | 内容 |
|---|---|
| μg | microgram：マイクログラム |
| °C | degrees Celsius：セルシウス度 |
| $AUC_{0-t}$ | area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration：0 時間から定量可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積 |
| BCRP | Breast Cancer Resistance Protein：乳癌耐性タンパク |
| BHB | beta-hydroxy butyrate：β-ヒドロキシ酪酸 |
| BHP | beta-hydroxypentanoate：β-ヒドロキシペンタン酸 |
| C4 | 4-carbon：炭素数 4 |
| C5 | 5-carbon (e.g., pentanoate)：炭素数 5（例：ペンタン酸） |
| C7 | 7-carbon (e.g., heptanoate)：炭素数 7（例：ヘプタン酸） |
| CEL | carboxyl ester lipase：カルボキシルエステルリパーゼ |
| $C_{max}$ | maximum plasma/serum concentration：最高血漿／血清中濃度 |
| CYP | cytochrome P450：チトクローム P450 |
| DART | developmental and reproductive toxicity：生殖発生毒性 |
| DCI | daily caloric intake：1 日あたりのカロリー摂取量 |
| DDI | drug-drug interaction：薬物相互作用 |
| $EC_{50}$ | effective concentration, 50%：50%効果濃度 |
| EDTA | ethylenediaminetetraacetic acid：エチレンジアミン四酢酸 |
| ESI | electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化 |
| F1 | Filial 1 (first generation)：第 1 世代 |
| GC-MS/MS | gas chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry：ガスクロマトグラフィー／タンデム質量分析 |
| GD | gestation day：妊娠日齢 |
| GLP | Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| HLM | human liver microsomal：ヒト肝ミクロソーム |
| $IC_{50}$ | inhibitory concentration, 50%：50%阻害濃度 |
| ID | Intraduodenal：十二指腸内 |
| ISR | Incurred Sample Reanalysis：投与後試料の再分析 |
| IV | intravenous：静脈内 |
| kg | kilogram：キログラム |
| LC-FAOD | long-chain fatty acid oxidation disorders：長鎖脂肪酸代謝異常症 |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析 |
| LLOQ | lower limit of quantification：定量下限 |
| m | meter：メートル |
| MATE | Multidrug and Toxin Extrusion Protein：多剤・毒性化合物排出タンパク質 |
| MCT | medium chain triglycerides：中鎖脂肪酸トリグリセリド |
| min | minute(s)：分 |
| mL | milliliter(s)：ミリリットル |
| mM | millimeter：ミリメートル |
| OAT | Organic Anion Transporter：有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic Anion Transporting Polypeptide : 有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| OCT | Organic Cation Transporter：有機カチオントランスポーター |
| P-gp | P-glycoprotein 1：P 糖タンパク |
| PK | pharmacokinetics：薬物動態 |
| PLRP2 | pancreatic triglyceride lipase related protein 2：膵リパーゼ関連タンパク 2 |

| 略語・用語 | 内容 |
|---|---|
| PTL | pancreatic triglyceride lipase：膵トリグリセリドリパーゼ |
| QC | quality control：品質管理 |
| RSD | relative standard deviation：相対標準偏差 |
| SD | standard deviation：標準偏差 |
| SD | Sprague Dawley |
| SE | standard error：標準誤差 |
| SLC | solute carrier：溶質輸送体 |
| TCA 回路 | tricarboxylic acid cycle (Kreb's cycle)：トリカルボン酸回路（Krebs 回路） |
| TK | toxicokinetic：トキシコキネティクス |
| $T_{max}$ | time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間 |
| UGT | UDP-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素 |
| ULOQ | upper limit of quantification：定量上限 |
| UX007 | Investigational Product/study drug, pharmaceutical-grade triheptanoin：治験薬、医薬品グレードのトリヘプタノイン |
| VPA | valproic acid：バルプロ酸 |

# 目次

略号一覧表 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 11
2.6.4.2.1 ラット及びウサギ血漿中トリヘプタノインの LC-MS/MS による生体試料分析法の要約 11
2.6.4.2.2 ラット及びウサギ血漿中 β-ヒドロキシ酪酸（BHB）、β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）及びヘプタン酸の GC-MS/MS による生体試料分析法 14
2.6.4.3 吸収 19
2.6.4.3.1 Sprague Dawley ラットにおけるトリヘプタノインの吸収 19
2.6.4.3.2 トリヘプタノインの粉末製剤、オイル製剤及び徐放性粉末製剤を比較するユカタンミニブタにおける経口吸収（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC007 試験及びモジュール 4.2.3.2、UX007-PC003 試験） 21
2.6.4.3.3 毒性試験で得られたトリヘプタノインのトキシコキネティクス 22
2.6.4.3.3.1 ラットを用いたトリヘプタノインの経口（混餌）投与生殖毒性試験（Seg I）で得られたトキシコキネティクス（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC012 試験） 22
2.6.4.3.3.2 ラットを用いたトリヘプタノインの経口投与発生毒性試験（Seg II）で得られたトキシコキネティクス（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC013 試験） 23
2.6.4.3.3.3 ウサギを用いたトリヘプタノインの経口投与発生毒性試験（Seg II）で得られたトキシコキネティクス（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC014 試験） 23
2.6.4.3.3.4 ラットを用いたトリヘプタノインの出生前及び出生後の発生並びに生殖に関する経口（混餌）投与試験で得られたトキシコキネティクス（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC017 試験） 23
2.6.4.3.3.5 ミニブタを用いた 9 ヵ月間経口投与トキシコキネティクス試験（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC002 試験） 23
2.6.4.4 分布 24
2.6.4.5 代謝 25
2.6.4.5.1 リパーゼ介在性代謝（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC015 試験） 25
2.6.4.5.2 チトクローム P450（CYP）及び UGT 介在性代謝（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC019 試験） 25
2.6.4.5.3 ヒト肝ミクロソームにおけるヘプタン酸の *in vitro* 代謝物（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC025 試験） 25
2.6.4.5.4 肝細胞におけるヘプタン酸の代謝安定性（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC023 試験） 25
2.6.4.5.5 ラットにおける *in vivo* 代謝 26
2.6.4.6 排泄 27
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 28
2.6.4.7.1 トリヘプタノイン代謝物の主要ヒトチトクローム P450 阻害能（*in vitro*；モジ

ュール 4.2.2.4、UX007-PC021 試験） ..... 28
2.6.4.7.2 ヒト肝細胞におけるトリヘプタノイン代謝物の主要ヒトチトクローム P450 誘導能（*in vitro*；モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0001 試験） ..... 28
2.6.4.7.3 HEK293 細胞におけるトリヘプタノイン代謝物の主要取込みトランスポーター阻害能（*in vitro*；モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0002 試験） ..... 29
2.6.4.7.4 Caco-2 細胞単層における排出トランスポーターである P 糖タンパク（P-gp）又は乳癌耐性タンパク（BCRP）に対するトリヘプタノイン代謝物の阻害能（*in vitro*；モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0003 試験、UX007-24-0004 試験、UX007-24-0005 試験） ..... 29
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 ..... 30
2.6.4.9 考察及び結論 ..... 31
2.6.4.10 参考 ..... 33

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1 まとめ

医療目的でのヒトにおける食品グレードのトリヘプタノインの使用には長い歴史があり、動物（Kinman et al. 2006、Deng et al. 2009、Gu et al. 2010）及びヒト（Roe et al. 2002）におけるトリヘプタノイン代謝物の薬物動態（PK）に関する公表文献が利用可能である。さらに、奇数鎖中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）であるトリヘプタノインと類似すると予想される偶数鎖 MCT の *in vivo* 吸収及び代謝を明らかにするために、文献の広範なデータも利用できる（Greenberger et al. 1966、Guillot et al. 1993）。トリヘプタノイン（UX007）の開発プログラムにおいて、Ultragenyx 社は、3 種類のトリヘプタノイン製剤の相対的経口バイオアベイラビリティを比較することを目的としたミニブタを用いた PK 試験（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC007）、並びにラット、ウサギ及びミニブタを用いたトリヘプタノイン及びその代謝物の複数のトキシコキネティクス（TK）試験を実施した。さらに、ヒト血漿を用いたヘプタン酸及びその代謝物のタンパク結合試験、並びにトリヘプタノインの主要代謝経路及び代謝を介した薬物相互作用（DDI）の可能性を解明することを目的とした、ヒト酵素又は肝細胞を用いた複数の *in vitro* 試験を実施した。

検討した非臨床動物種において、トリヘプタノインは腸内投与後に速やかな腸管加水分解と肝初回通過代謝を受けると考えられた（Roe et al. 2002、Kinman et al. 2006、Deng et al. 2009、Gu et al. 2010）。文献データから、トリヘプタノインは腸管で加水分解され、ヘプタン酸（及びグリセロール）が生成され吸収された後、さらに代謝されて炭素数 4 及び炭素数 5 のケトン体並びにその他のエネルギー産生分子を生成する。*In vitro* 試験において、トリヘプタノインの加水分解は、主に消化管に分泌される膵リパーゼにより触媒されることが示唆される（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC015）。

ヘプタン酸は *in vitro* でラット及びヒト肝細胞により代謝されるが（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC023）、この炭素数 7 の脂肪酸は、外因性物質の代謝に関与する肝臓酵素の 2 大クラスであるヒトチトクローム P450（CYP）や UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の感受性基質ではない（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC019）。その他の MCT と同様に、ヘプタン酸の主要代謝経路は、肝臓に限定されない細胞内ミトコンドリアにおける β 酸化を介すると予想される。ヘプタン酸のヒト血漿タンパク結合率は比較的高く（約 80% ; モジュール 4.2.2.3、UX007-PC020）、*in vivo* での肝クリアランスを抑制する一因と考えられる。実際、ラットに静脈内投与したときのヘプタン酸の全身クリアランスは肝血流量よりも著しく大きい（Gu et al. 2010）ことから、ヘプタン酸の消失には肝外代謝が重要な役割を果たしていることが示唆される。要約すると、ヘプタン酸はトリヘプタノインの主要代謝物であり、肝初回通過代謝を一部が免れて、全身循環血を介して体組織に分布し、細胞膜を拡散してエネルギー代謝のためミトコンドリア内に移行する。その他の中鎖脂肪酸と同様に、ヘプタン酸はエネルギー産生のために完全に代謝され、腎排泄や糞中排泄は軽微であると考えられている（Whyte et al. 1986）。

*In vitro* 代謝試験（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC021）の結果に基づくと、7 種類の CYP 主要分子種の阻害を介して、トリヘプタノインの循環血中代謝物であるヘプタン酸、β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）及び β-ヒドロキシ酪酸（BHB）が、臨床において DDI を生じさせる可能性はわずかであると判断された。CYP 誘導試験において、ドナー1 例（LFQ）でヘプタン酸（166 及び 500 µM）により CYP2B6 の mRNA が 2 倍を超えて増加した（モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0001）が、CYP2B6 の mRNA の増加に明らかな濃度依存性は認められなかった。溶質輸送体（SLC）トランスポーターの阻害能を検討する試験において、ヘプタン酸は有機アニオントランスポーター

（OAT）1 及び OAT3 を阻害し、$IC_{50}$ 値はそれぞれ 30.1 及び 33.1 μM であった（モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0002）。ヘプタン酸、BHP 及び BHB は、排出トランスポーターである P 糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）を阻害しなかった（モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0004）。

トリヘプタノインのオイル製剤の相対的経口バイオアベイラビリティを 2 種類の粉末製剤と比較評価するため、ミニブタを用いて非臨床 PK 試験（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC007）を実施した。その結果、徐放性粉末製剤においてオイル製剤と同程度の血漿中ヘプタン酸曝露量が得られることが示された。その後、オイル製剤は、長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）患者を対象とした臨床開発に選択されており、市販製品を予定する製剤である（モジュール 2.7.1.1.1.1 を参照）。

トリヘプタノインの吸収、代謝及び分布を評価した文献の試験及び Ultragenyx 社が実施した試験を、以下の Table 1 に示す。これらの試験で得られたデータを本項に記載し、モジュール 2.6.5 に表形式で示す。

**Table 1: Summary of Nonclinical Pharmacokinetic Studies**

| Study Type | Test System Species, Strain Details | Route of Dosing Dose | Key Findings | Study No. / Reference |
|---|---|---|---|---|
| Absorption-Single Dose | Rat, SD | IV or ID 10-40% caloric intake | Intraduodenal (ID) administration of triheptanoin resulted in low circulating heptanoate and glycerol blood concentrations with high circulating levels of C5 ketone bodies due to **efficient hepatic clearance** when compared to IV administration | (Kinman et al. 2006); (Gu et al. 2010); |
| | Juvenile Minipig, Yucatan | Oral single dose 30% of caloric requirement (oil, powder or powder-ER formulation) | Males and females demonstrated similar PK. A **bimodal peak for heptanoate** (the primary triheptanoin metabolite by plasma exposure) was observed for all three formulations. A powder-ER formulation provides similar triheptanoin metabolites exposure compared to oil formulation | UX007-PC007 (Module 4.2.2.2) |
| Absorption-Repeat Dose | Rat, SD | Oral, 10, 30 or 50% of DCI | The Tmax values of heptanoate occurred between 1.0 and 8.0 hours, suggesting a prolonged process of triheptanoin hydrolysis and its metabolites absorption. The plasma exposures of heptanoate increased with the doses. No gender difference was noted in TK, and no accumulation in exposure of triheptanoin metabolites. | UX007-PC012 (Module 4.2.2.2) |
| | Rat, SD | Oral, 10, 30 or 50% of DCI | The plasma exposures of heptanoate increased with the doses. Moderate accumulation over time was observed for heptanoate at triheptanoin doses corresponding to 30 and 50% DCI. Triheptanoin and its metabolites were not detected in the fetuses. | UX007-PC013 (Module 4.2.2.2) |
| | Rat, SD | Oral, 10, 30 or 50% of DCI | Plasma exposures of heptanoate in pregnant females on GD 17 increased with dose. Heptanoate $\mathbf{T_{max}}$ values ranged from **1 to 6 hours** in pregnant females on GD 17, suggesting a prolonged triheptanoin hydrolysis and its metabolite absorption. Triheptanoin metabolites **exposures in pups were minimal**. | UX007-PC017 (Module 4.2.2.2) |
| | Rabbit, New Zealand White | Oral, 10, 20 or 30% of DCI | The plasma exposures of heptanoate increased with the doses. **No plasma accumulation** in heptanoate was observed. **Neither triheptanoin nor its metabolites were detected in the fetuses**. | UX007-PC014 (Module 4.2.2.2) |

| Study Type | Test System Species, Strain Details | Route of Dosing Dose | Key Findings | Study No. / Reference |
|---|---|---|---|---|
| | Minipig, Yucatan | Oral, 10, 30 or 50% of DCI | Dose-related increases in plasma exposure were observed for heptanoate. There was **no** significant **accumulation** of triheptanoin metabolites in plasma after 9 months of treatment. | UX007-PC002 (Module 4.2.2.2) |
| Distribution | Human Plasma | In vitro | Human **plasma protein binding of valproic acid, decreased in the presence of heptanoate**, from 90% to 77% at 50 µg/mL, and 85% to 69% at 125 µg/mL, suggesting that heptanoate may compete with valproic acid for plasma protein binding and increase the valproic acid unbound fraction by ~ 2-fold | UX007-PC018 (Module 4.2.2.3) |
| | Human Plasma | In vitro | Change of heptanoate (400 uM) unbound fraction in human plasma protein in the presence of valproic acid is not significant | UX007-PC020 (Module 4.2.2.3) |
| Metabolism | In vitro – Lipase Mediated Metabolism | In vitro | Triheptanoin is a substrate of the three lipases tested, carboxyl ester lipase (CEL), pancreatic triglyceride lipase (PTL) and pancreatic triglyceride lipase related protein 2 (PLRP2). **Triheptanoin turnover by PTL appeared to be higher** than PLRP2 and CEL. | UX007-PC015 (Module 4.2.2.4) |
| | In vitro human liver microsomal stability | In vitro | Both **heptanoate** and beta-hydroxypentanoate (**BHP**) **were stable in human liver microsomes**, with or without NADPH and UDPGA, co-factors necessary for CYP and UGT mediated metabolism, respectively, suggesting that these two non-endogenous triheptanoin metabolites are not sensitive substrates of human CYPs and UGTs. | UX007-PC019 (Module 4.2.2.4) |
| | In vitro human and rat hepatocytes | In vitro | The projected in vivo clearance of heptanoate in human is 18.5 mL/min/kg, which corresponds to ~ 90% of hepatic blood flow (the projection does not consider the plasma protein binding of heptanoate which may restrict its in vivo clearance). | UX007-PC023 (Module 4.2.2.4) |
| | Rat, SD | Ex vivo Liver perfusion 0-1 mM | C4 and C5 ketone bodies were formed in the ex vivo heptanoate perfused rat liver | (Deng et al. 2009) |

| Study Type | Test System Species, Strain Details | Route of Dosing Dose | Key Findings | Study No. / Reference |
|---|---|---|---|---|
| | Rat, SD | IV infusion of heptanoate or equivalent IV/ID dose of triheptanoin | ID dosing of triheptanoin resulted in less plasma exposures of heptanoate than that from IV dosing. Derived systemic clearance of IV-dosed heptanoate is >2-fold of the typical rat liver blood flow suggesting heptanoate is subjected to significant extrahepatic clearance. | (Gu et al. 2010) |
| Drug-Drug Interactions | In vitro human liver microsomes | In vitro | Heptanoate and BHP did not inhibit the 7 major CYPs tested in vitro at concentrations of 40 and 400 µM and 10 and 50 µM, respectively. | UX007-PC021 (Module 4.2.2.4) |
| | In vitro human hepatocytes | In vitro | Heptanoate increased CYP2B6 mRNA > 2-fold in donor LFQ at concentrations of 166 µM and 500 µM, but the increase was not clearly concentration dependent. | UX007-24-0001 (Module 4.2.2.6) |
| | In vitro human embryonic kidney cells (HEK 293) | In vitro | The $IC_{50}$ values of heptanoate on key uptake transporters were 30.1 µM for OAT1, 33.1 µM for OAT3, and > 1000 µM for OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, and MATE2-K. The $IC_{50}$ values of BHB and BHP were > 500 µM for OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2-K, respectively. | UX007-24-0002 (Module 4.2.2.6) |
| | In vitro Caco-2 human intestinal epithelial cells | In vitro | Heptanoate, BHP, or BHB did not inhibit efflux transporters P-gp and BCRP. The $IC_{50}$ values of heptanoate, BHP, and BHB on P-gp and BCRP transporters were >1000 µM, >500 µM, and >500 µM respectively. | UX007-24-0003, UX007-24-0004, UX007-24-0005 (Module 4.2.2.6) |

SD = Sprague Dawley; ID = Intraduodenal; IV = Intravenous; DCI = Daily Caloric Intake; OAT = Organic Anion Transporter; OCT = Organic Cation Transporter; MATE = Multidrug and Toxin Extrusion Protein

### 2.6.4.2 分析法

最初の生体試料分析法の開発において、ガスクロマトグラフィー／タンデム質量分析（GC-MS/MS）法（Metabolic Screening Lab; St. Louis, MO; CLIA certified）により、ミニブタ血漿中のトリヘプタノイン、ヘプタン酸及び 4 つのケトン体［BHB、β-ケト吉草酸、アセト酢酸及び β-ヒドロキシ吉草酸（別名：BHP）］を定量した。簡潔に述べると、抽出前に、分析対象物と同じ構造を有する安定同位体標識内標準物質を血漿試料に添加した後、MSTFA（N-メチル-N-トリメチルシリルトリフルオロアセトアミド）により誘導体化して、揮発性トリメチルシリル誘導体を生成し、GC-MS/MS で分析した。分析範囲［定量下限（LLOQ）～定量上限（ULOQ）］は、トリヘプタノインが 2.5～200 µM、ヘプタン酸が 50～3000 µM、BHB が 50～400 µM、β-ケト吉草酸が 20～100 µM、アセト酢酸が 50～400 µM、BHP が 2.5～200 µM であった。この方法により、1 回の試料調製で全ての分析対象物の血漿中濃度を測定でき、ミニブタを用いた試験で使用した（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC002、モジュール 4.2.3.2、UX007-PC003 及びモジュール 4.2.2.2、UX007-PC007）。

その後、血漿中トリヘプタノイン濃度の定量用に定量範囲が 0.200～10.0 µM と感度がより高い、GLP に準拠しバリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）による生体試料分析法が開発された（MPI Research Inc., Mattawan, MI）。また、ラット及びウサギ血漿試料中のヘプタン酸、BHB 及び BHP 濃度を測定するため、GC-MS/MS 定量法も GLP の基準に従ってバリデートされた。ヘプタン酸の検量線範囲は、ラット及びウサギ血漿中で 10.0～1000 µM、ヒト血漿中で 50.0～2500 µM でバリデートされた。BHB 及び BHP の定量範囲は、ラット、ウサギ及びヒトで 50.0～2500 µM でバリデートされた。ラット及びウサギを用いた GLP 適用生殖発生毒性（DART）試験で、これらのバリデートされた定量法を使用した。

#### 2.6.4.2.1 ラット及びウサギ血漿中トリヘプタノインの LC-MS/MS による生体試料分析法の要約

LC-MS/MS 法を用いて、5%リン酸を添加したラット及びウサギの $K_2$ エチレンジアミン四酢酸（EDTA）処理血漿中トリヘプタノイン（UX007）の分析法バリデーションを実施した。一定量の検量線用標準液、QC 試料及び試験試料を内標準液及びヘキサン／イソプロパノールと混合した。試料を撹拌、遠心分離後、得られた上清の一定量を 96 穴プレートに移し、蒸発させ、メタノールに再溶解した。分析のため、一定量を LC-MS/MS システムに注入した。液体クロマトグラフシステムには、イソクラティック溶出で Waters X Bridge C18 カラムを使用した。陽イオンモードで作動するエレクトロスプレーイオン化（ESI）（Turbo IonSpray®）のイオン化源を装備した SCIEX API 5000 トリプル四重極 LC-MS/MS システムを用いて、分析対象物と内標準物質を検出した。バリデーション報告書（2300-003 及び 2300-004）をモジュール 4.2.2.1 に示す。ラット及びウサギ血漿の生体試料分析法バリデーションの要約を Table 2 及び Table 3 に示す。

**Table 2: Validation Results Summary of Triheptanoin Using LC-MS/MS in Rat Plasma**

| **Items** | **Results** |
|---|---|
| Method Validation report No. | 2300-003 (Module 4.2.2.1) |
| Biological Matrix | Rat Plasma |
| Anticoagulant | $K_2$EDTA; fortified with 5% concentrated phosphoric acid |
| Analyte of interest | Triheptanoin |
| Internal Standard | Glycerol Trihexanoate |
| Calibration Curve Range | 0.200 – 10.0 µM |
| Regression Type | Quadratic 1/x weighting |
| Sensitivity | 0.200 µM |
| Inter-run Accuracy (for each QC concentration) | Low QC: 4.0%RE<br>Medium QC: 0.7%RE High QC: 6.0%RE |
| Inter-run Precision (for each QC concentration) | Low QC: 7.1%RSD<br>Medium QC: 9.6%RSD High QC: 6.4%RSD |
| Dilution integrity | Dilution QC concentration:<br>50.0 µM<br>Dilution Factors: Dilution integrity did not meet acceptance criteria, study sample concentrations should not require dilution to be within range. |
| Selectivity | < 20% of the lower limit of quantification (LLOQ)<br>-Heptanoic acid<br>-3-hydroxybutryic acid<br>-3-hydroxypentanoic acid |
| Short-term or bench-top stability | Demonstrated for 10 hours at ambient temperature |
| Long-term stability | Demonstrated for 377 days at -70°C |
| Freeze-thaw stability | Demonstrated for 3 cycles at -70°C |
| Whole blood stability | Whole blood stability did not meet acceptance criteria. |
| Stock solution stability | Demonstrated for 20 hours at ambient temperature and 31 days refrigerated |
| Processed sample stability | Demonstrated for 75 hours at 10ºC |
| Reinjection Reproducibility | Reinjection reproducibility met acceptance criteria |
| Matrix Effect | Matrix effect met acceptance criteria |
| Recovery: extraction efficiency | Recovery was consistent within and across QC levels |
| Incurred Sample Reanalysis (ISR) | > 67% of samples acceptable |

**Table 3: Validation Results Summary of Triheptanoin Using LC-MS/MS in Rabbit Plasma**

| Items | Results |
|---|---|
| Method Validation report No. | 2300-004 (Module 4.2.2.1) |
| Biological Matrix | Rabbit Plasma |
| Anticoagulant | $K_2$EDTA; fortified with 5% concentrated phosphoric acid |
| Analyte of interest | Triheptanoin |
| Internal Standard | Glycerol Trihexanoate |
| Calibration Curve Range | 0.200 – 10.0 µM |
| Regression Type | Quadratic $1/x^2$ weighting |
| Sensitivity | 0.200 µM |
| Inter-run Accuracy (for each QC concentration) | Low QC: -0.8%RE<br>Medium QC: 3.3%RE High QC: 11.1%RE |
| Inter-run Precision (for each QC concentration) | Low QC: 8.7%RSD<br>Medium QC: 8.2%RSD High QC: 4.5%RSD |
| Dilution integrity | Dilution QC concentration:<br>50.0 µM<br>Dilution factors: 20-fold |
| Selectivity | < 20% of the lower limit of quantification (LLOQ)<br>-Heptanoic acid<br>-3-hydroxybutryic acid<br>-3-hydroxypentanoic acid |
| Short-term or bench- top stability | Demonstrated for 8 hours at ambient temperature |
| Long-term stability | Demonstrated for 373 days at -70°C; 226 days at -70°C and 57 days at -20°C in the presence of metabolites |
| Freeze-thaw stability | Demonstrated for 2 cycles at -70°C |
| Whole blood stability | Whole blood stability did not meet acceptance criteria |
| Stock solution stability | Demonstrated for 20 hours at ambient temperature and 31 days refrigerated |
| Processed sample stability | Demonstrated for 76 hours at 10°C |
| Reinjection Reproducibility | Reinjection reproducibility met acceptance criteria |
| Matrix Effect | Matrix effect met acceptance criteria |
| Recovery: extraction efficiency | Recovery was consistent within and across all QC levels |
| ISR | N/A - ISR has not been evaluated for this method due to the low plasma concentrations |

### 2.6.4.2.2 ラット及びウサギ血漿中 β-ヒドロキシ酪酸（BHB）、β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）及びヘプタン酸の GC-MS/MS による生体試料分析法

5%リン酸を添加したラット及びウサギの $K_2$ EDTA 処理血漿中ヘプタン酸、BHB 及び BHP の分析用に、GC-MS/MS 法を開発し、バリデートした。簡潔に述べると、一定量の検量線用標準液、QC 試料、試験試料を内標準液（d13-ヘプタン酸及び β-ヒドロキシ酪酸-4-13C4）と混合・撹拌後、1 M塩酸及び塩化ナトリウム、並びにメチルtert-ブチルエーテル／ヘキサンの混合液を添加した。得られた上清に一定量の BSTFA/TCMS を加えた後、個別のオートサンプラー用バイアルに移し、一定量を GC-MS/MS システムに注入した。ガスクロマトグラフシステムでは、J&W DB-624 GC カラムを一定流速のヘリウムで使用した。電子イオン化源を装備した Agilent7000C トリプル四重極 GC-MS/MS システムを用いて、分析対象物と内標準物質を検出した。ラット及びウサギ血漿の生体試料分析法バリデーション報告書（2300-005 及び 2300-006）をモジュール 4.2.2.1 に示す。ラット及びウサギ血漿の生体試料分析法バリデーションの要約を Table 4 及び Table 5 に示す。

**Table 4: Validation Results Summary of β-Hydroxybutyric Acid (BHB), β-Hydroxypentanoic Acid (BHP) and Heptanoate by GC-MS/MS in Rat Plasma**

| Items | Results |
|---|---|
| Methodology | GC-MS/MS |
| Method Validation report No. | 2300-005 (Module 4.2.2.1) |
| Biological Matrix | Rat Plasma |
| Anticoagulant | $K_2$EDTA; fortified with 5% concentrated phosphoric acid |
| Analyte of interest | Heptanoic acid, BHB, BHP |
| Internal Standard | Heptanoic-d13 acid, Sodium-DL-3- hydroxybutyrate-13C4 |
| Calibration Curve Range | Heptanoic acid: 10.0 –1,000 µM,<br>BHB and BHP: 50.0 – 2,500 µM |
| Regression Type | Linear 1/x weighting |
| Sensitivity | Heptanoic acid: 10.0 µM<br>BHB and BHP:50.0 µM |
| Inter-run Accuracy (for each QC concentration) | Heptanoic acid<br>Low QC:3.3%RE<br>Medium QC:3.0%RE<br>High QC: 0.5%RE<br><br>BHB Low QC: 6.7%RE<br>Medium QC: 5.0%RE<br>High QC: 4.0%RE |

| Items | Results |
|---|---|
| | BHP Low QC:2.7%RE<br>Medium QC: 1.0%RE<br>High QC: -1.0%RE |
| Inter-run Precision (for each QC concentration) | Heptanoic acid<br>Low QC: 5.5%RSD<br>Medium QC: 5.8%RSD<br>High QC: 6.5%RSD<br><br>BHB Low QC: 6.4%RSD<br>Medium QC: 4.8%RSD<br>High QC: 8.2%RSD<br><br>BHP Low QC: 3.9%RSD<br>Medium QC: 4.8%RSD<br>High QC: 7.4%RSD |
| Dilution integrity | Dilution QC concentration: Heptanoic acid: 2,000 µM BHB and BHP: 5,000 µM<br>Dilution factors: 20-fold |
| Selectivity | < 20% of the lower limit of quantification (LLOQ)<br>-Triheptanoin |
| Short-term or bench- top stability | Demonstrated for 18 hours at ambient temperature |
| Long-term stability | Heptanoic acid, BHB and BHP: Demonstrated for 314 days at -20°C and -70°C |
| Freeze-thaw stability | Heptanoic acid, BHB and BHP: Demonstrated for 4 cycles at -70°C |
| Whole blood stability | 2 hours on wet ice |
| Stock solution stability | Heptanoic acid: Demonstrated for 70 hours at ambient temperature; 94 days refrigerated<br>BHB: Demonstrated for 70 hours at ambient temperature and 94 days<br>refrigerated<br>BHP: Demonstrated for 70 hours at ambient temperature and 75 days refrigerated |
| Processed sample stability | Demonstrated for 78 hours at ambient temperature |

| **Items** | **Results** |
|---|---|
| Reinjection Reproducibility | Reinjection reproducibility met acceptance criteria |
| Matrix Effect | All lots of matrix at the QC low level and one matrix lot at the QC high level did not meet acceptance criteria for BHB due to endogenous levels of the analyte. |
| Recovery: extraction efficiency | Additional recovery data for BHB was presented as analyte area responses due to the presence of endogenous analyte, which resulted in an artefactual over-recovery for the extracted samples versus post-spiked controls, especially at the QC low level. |
| ISR | > 67% of samples acceptable (Heptanoic acid, BHB only)<br>ISR has not been evaluated for BHP in this method due to the low plasma concentrations. |

**Table 5: Validation Results Summary of β-Hydroxybutyric Acid (BHB), β-Hydroxypentanoic Acid (BHP) and Heptanoate by GC-MS/MS in Rabbit Plasma**

| Items | Results |
|---|---|
| Method Validation report No. | 2300-006 (Module 4.2.2.1) |
| Biological Matrix | Rabbit plasma |
| Anticoagulant | $K_2$EDTA; fortified with 5% concentrated phosphoric acid |
| Analyte of interest | Heptanoic acid, BHB and BHP |
| Internal Standard | Heptanoic-$d_{13}$ acid, Sodium-DL-3- hydroxybutyrate-$^{13}$C4 |
| Calibration Curve Range | Heptanoic acid: 10.0 – 1,000 µM BHB and<br>BHP: 50.0 – 2,500 µM |
| Regression Type | Linear 1/x weighting |
| Sensitivity | Heptanoic acid: 10.0 µM<br>BHB and BHP:<br>50.0 µM |
| Inter-run Accuracy (for each QC concentration) | Heptanoic acid:<br>Low QC:2.3%RE<br>Medium QC: 1.7%RE High QC: 0.0%RE<br><br>BHB Low QC: 6.7%RE<br>Medium QC: 3.0%RE High QC: 2.5%RE<br><br>BHP Low QC: 0.0%RE<br>Medium QC: -0.6%RE High QC: 0.0%RE |
| Inter-run Precision (for each QC concentration) | Heptanoic acid<br>Low QC: 1.8%RSD<br>Medium QC: 3.2%RSD High QC: 3.3%RSD<br><br>BHB Low QC: 3.5%RSD<br>Medium QC: 2.7%RSD High QC: 3.0%RSD<br><br>BHP Low QC: 4.6%RSD<br>Medium QC: 3.6%RSD<br>High QC: 3.9%RSD |

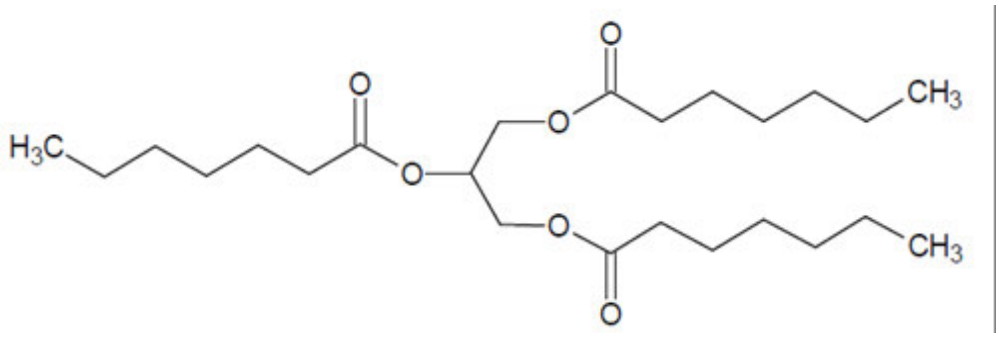
| **Items** | **Results** |
|---|---|
| Dilution integrity | Dilution QC concentration: Heptanoic acid: 2,000 μM BHB and BHP: 5,000 μM<br>Dilution factors: 20-fold |
| Selectivity[a] | < 20% of the lower limit of quantification (LLOQ)<br>-Triheptanoin |
| Short-term or bench- top stability | Demonstrated for 20 hours at ambient temperature |
| Long-term stability | Heptanoic acid: Demonstrated for 313 days at -20°C and -70°C BHB and BHP: Demonstrated for 322 days at -20°C and -70°C |
| Freeze-thaw stability | Heptanoic acid: Demonstrated for 5 cycles at -70°C<br>BHB and BHP:<br>Demonstrated for 4 cycles at -70°C |
| Whole blood stability | 2 hours on wet ice |
| Stock solution stability | Heptanoic acid: Demonstrated for 70 hours at ambient temperature; 94 days refrigerated<br>BHB: Demonstrated for 70 hours at ambient temperature and 94 days refrigerated<br>BHP: Demonstrated for 70 hours at ambient temperature and 75 days refrigerated |
| Processed sample stability | Demonstrated for 81 hours at ambient temperature |
| Reinjection Reproducibility | Reinjection reproducibility met acceptance criteria |
| Matrix Effect | Three lots of matrix did not meet acceptance criteria for the QC Low level of BHB due to endogenous levels of the analyte. |
| Recovery: extraction efficiency | Recovery data for BHB were presented as analyte area responses rather than analyte/IS area normalized responses due to the presence of endogenous analyte. |
| ISR | > 67% of samples acceptable (Heptanoic acid only)<br>ISR has not been evaluated for BHB or BHP in this method due to the low plasma concentrations. |

[a] Selectivity did not meet acceptance criteria for BHB due to the endogenous presence of the analyte in all tested matrix lots

### 2.6.4.3 吸収

トリヘプタノインは分子量 428.6 のトリグリセリドである。その分子構造を Figure 1 に示す。MCT は天然油に由来し、食事由来の摂取源に存在するため、その吸収は十分に明らかにされている。一般的に、MCT は小腸内腔で膵液由来の膵リパーゼにより、中鎖脂肪酸とグリセロールに加水分解される。その後、中鎖脂肪酸は腸細胞により吸収され、肝門脈に収集されて肝臓に運び込まれ、全身循環血に移行する前に、肝初回通過代謝を受ける（Greenberger et al. 1966、Guillot et al. 1993）。

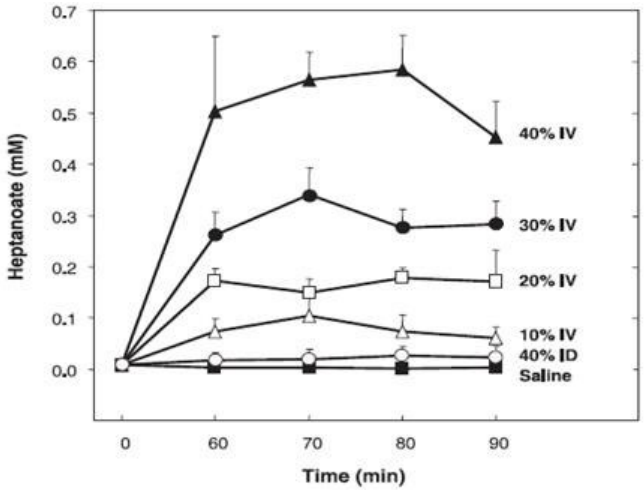
**Figure 1: Molecular Structure of Triheptanoin**




#### 2.6.4.3.1 Sprague Dawley ラットにおけるトリヘプタノインの吸収

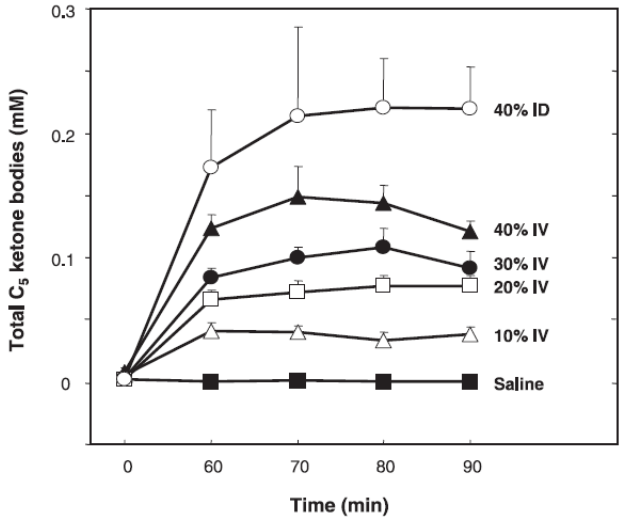
トリヘプタノインの吸収は、MCT の吸収と一致した。ラットを用いて実施した試験の報告（Kinman et al. 2006）で、トリヘプタノインを十二指腸内投与したときのトリヘプタノインに由来するヘプタン酸の血漿中濃度は、同じ用量で静脈内投与した場合と比べて、相対的に低かった（Figure 2）。腸で吸収された大部分のヘプタン酸は、肝初回通過で炭素数 4 のケトン体（C4 ケトン体）及び炭素数 5 のケトン体（C5 ケトン体）へと代謝されると考えられる（Figure 3）。血漿中 C5 ケトン体濃度は、静脈内投与と比べて同じ用量の十二指腸内投与の方が高かったことから、十二指腸内投与したときのトリヘプタノインのヘプタン酸への効率的な腸での変換とその後の吸収が間接的に示された。

**Figure 2: Heptanoate Concentrations in Blood Following Intraduodenal and Intravenous Administration of Triheptanoin**




Data are reported as means ± SE for all groups. (Source: Kinman et al., 2006; Figure 1)

**Figure 3: Total C5-ketone Bodies in Blood Following Intraduodenal and Intravenous Administration of Triheptanoin**




Data are reported as means ± SE for all groups. (Source: Kinman et al. 2006; Figure 2)

### 2.6.4.3.2 トリヘプタノインの粉末製剤、オイル製剤及び徐放性粉末製剤を比較するユカタンミニブタにおける経口吸収（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC007 試験及びモジュール 4.2.3.2、UX007-PC003 試験）

3 種類のトリヘプタノイン製剤（粉末、徐放性粉末及びオイル）の PK プロファイルを明らかにするため、ミニブタを用いた単回経口投与試験（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC007）を実施した。ミニブタ（各群雌雄各 3 例）にトリヘプタノインを 1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 30%に相当する用量で投与し、ヘプタン酸、C4 ケトン体（BHB）及び C5 ケトン体（BHP 又は β-ヒドロキシ吉草酸）の PK パラメータを評価した（トリヘプタノインの全身曝露量は検出できなかった）。雌雄ミニブタで類似した PK が認められた。トリヘプタノイン代謝物の血漿中曝露量は、粉末製剤よりも徐放性粉末製剤の方が高く、全体的な代謝物 PK プロファイルは徐放性粉末製剤とオイル製剤で同等であった（Table 6 及び Figure 4）。PK の経時プロファイルから、複数ピークと広い範囲の $T_{max}$ 域が示されたことから、経口投与後の複雑で持続する腸吸収が示唆された。データから、経口吸収の程度、つまり、ミニブタにおけるトリヘプタノインのバイオアベイラビリティは、粉末製剤よりもオイル製剤及び徐放性粉末製剤の方が高いことが示唆された。

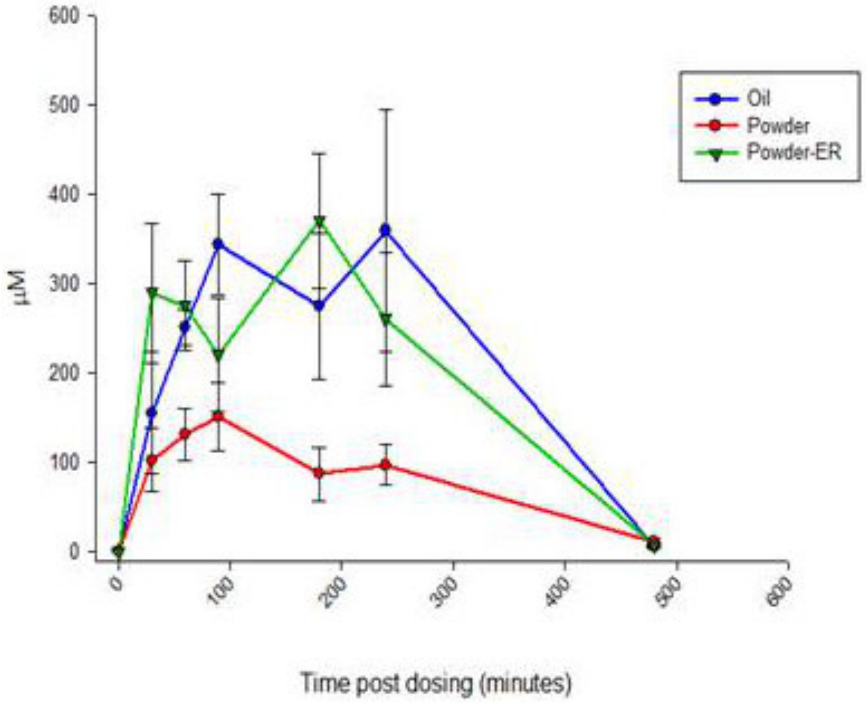
3 種類のトリヘプタノイン製剤（粉末、徐放性粉末及びオイル）の PK プロファイルを明らかにするため、幼若ミニブタを用いた反復投与試験（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC003）を実施した。30% DCI に相当する用量で 3 種類の製剤を比較するため、トリヘプタノインをミニブタ（各群雌雄各 3 例）に対して 1 日 1 回、7 日間投与した。しかしながら、血漿採取は投与後 4 時間までしか行わず、単回経口投与 PK 試験（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC007）と比べて、データは包括性と情報量が少なかったため、本文書には提示しない。

**Table 6: PK Parameters of Heptanoate (C7), BHB and BHP Following a Single Oral Dose of Triheptanoin Oil and Powder Formulations in Minipigs**

| Groups | Triheptanoin- Oil) | | | Triheptanoin-Powder | | | Triheptanoin-Powder-ER | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Analytes | C7 | BHB[a] | BHP | C7 | BHB[a] | BHP | C7 | BHB[a] | BHP |
| $C_{max}$ (μM) | 503 ± 274 | 440 ± 211 | 127 ± 33 | 201 ± 80 | 314 ± 73 | 64 ± 20 | 408 ± 185 | 346 ± 77 | 122 ± 35 |
| $t_{max}$ (h) | 2.1 ± 1.5 | 1.2 ± 0.4 | 2.6 ± 1.2 | 2.0 ± 1.6 | 1.3 ± 0.3 | 2.1 ± 1.5 | 1.8 ± 1.3 | 1.3 ± 0.3 | 1.3 ± 0.9 |
| $AUC_{0-t}$ (uM.hr) | 1827 ± 1087 | 3900 ± 665 | 570 ± 96 | 699 ± 235 | 3550 ± 528 | 315 ± 84 | 1678 ± 851 | 3500 ± 417 | 457 ± 94 |

Values reported were Mean ± SD from 6 animals (3 males and 3 females).
[a] BHB is an endogenous ketone body and baseline values of BHB were not subtracted in this analysis.
Source: Report Module 4.2.2.2 UX007-PC007, Table 1

**Figure 4: Heptanoate (C7) Plasma PK Profiles Following a Single Oral Dose of Triheptanoin Oil, Powder Formulations in Minipigs**




Source: Report Module 4.2.2.2 UX007-PC007; page 7

### 2.6.4.3.3 毒性試験で得られたトリヘプタノインのトキシコキネティクス

#### 2.6.4.3.3.1 ラットを用いたトリヘプタノインの経口（混餌）投与生殖毒性試験（Seg I）で得られたトキシコキネティクス（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC012 試験）

ラットを用いた反復経口投与生殖毒性試験（Seg I）において、トリヘプタノイン及びその代謝物の TK を評価した。トリヘプタノインを 10%、30%及び 50% DCI の用量で混餌投与した。トリヘプタノインの血漿中曝露量は、その代謝物と比べてわずかであった。ヘプタン酸の $T_{max}$ 中央値は投与後 1.0～8.0 時間であったことから、トリヘプタノインの複雑で持続する加水分解によりヘプタン酸が生成され、その後、腸管吸収されることが示唆された。ヘプタン酸とその代謝物の平均血漿中曝露量は、用量とともに増加した。概して、必ずしも一貫しないものの、ヘプタン酸曝露量は、用量比を上回って増加した。全体として、雌雄ラット間で明らかな TK の差は認められず、経時的なトリヘプタノイン代謝物曝露量の顕著な蓄積は認められなかった。

#### 2.6.4.3.3.2 ラットを用いたトリヘプタノインの経口投与発生毒性試験（Seg II）で得られたトキシコキネティクス（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC013 試験）

ラットを用いた反復経口投与発生毒性試験（Seg II）において、トリヘプタノイン及びその代謝物の TK を評価した。トリヘプタノインを 10%、30%及び 50% DCI の用量で混餌投与した。トリヘプタノインの血漿中曝露量は、その代謝物と比べてわずかであった。ヘプタン酸とその代謝物の平均血漿中曝露量は、用量とともに増加した。概して、必ずしも一貫しないものの、ヘプタン酸曝露量は、用量比を上回って増加した。トリヘプタノインを 30%及び 50% DCI に相当する用量で投与した時、ヘプタン酸の経時的な中程度の蓄積が認められた。1 例を除き、トリヘプタノイン及びその代謝物は、妊娠日齢 21 日目に胎児から採取した血液中で検出されなかった。

#### 2.6.4.3.3.3 ウサギを用いたトリヘプタノインの経口投与発生毒性試験（Seg II）で得られたトキシコキネティクス（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC014 試験）

ウサギを用いた経口投与発生毒性試験（Seg II）において、10%、20%及び 30% DCI に相当する用量で、トリヘプタノイン及びその代謝物の TK を評価した。トリヘプタノインの血漿中曝露量は、その代謝物と比べてわずかであった。ヘプタン酸とその代謝物の平均血漿中曝露量は、用量とともに増加した。概して、必ずしも一貫しないものの、ヘプタン酸曝露量は、用量比を上回って増加した。試験期間中にヘプタン酸の血漿中での蓄積は認められなかった。トリヘプタノイン及びその代謝物は、胎児で検出されなかった。

#### 2.6.4.3.3.4 ラットを用いたトリヘプタノインの出生前及び出生後の発生並びに生殖に関する経口（混餌）投与試験で得られたトキシコキネティクス（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC017 試験）

トリヘプタノインを 10%、30%及び 50% DCI の用量で連日混餌投与した後、妊娠日齢 17 日に妊娠雌 Sprague Dawley CD ラット、及びトリヘプタノインを直接投与していないが、母動物の妊娠中と乳汁経由でトリヘプタノインに曝露された可能性がある第 1 世代（F1）の雌雄出生仔の一部で、トリヘプタノイン及びその代謝物の TK を評価した。トリヘプタノインの全身曝露量は軽微であるが、妊娠日齢 17 日の妊娠雌において、ヘプタン酸の血漿中曝露量は、30%～50% DCI の範囲で用量増加に伴い、概ね用量に比例して増加した。検討した全ての用量で、妊娠日齢 17 日の妊娠雌におけるヘプタン酸の $T_{max}$ 値は投与後 1～6 時間であったことから、トリヘプタノインの複雑で持続する加水分解によりヘプタン酸が生成され、その後、腸管吸収されることが示唆された。出生仔におけるトリヘプタノイン代謝物の曝露量は、わずかであった。

#### 2.6.4.3.3.5 ミニブタを用いた 9 ヵ月間経口投与トキシコキネティクス試験（モジュール 4.2.2.2、UX007-PC002 試験）

幼若ユカタンミニブタを用いたトリヘプタノインの 9 ヵ月間毒性試験において、トリヘプタノイン及びその代謝物（ヘプタン酸、BHB 及び BHP）の TK を評価した。雌雄ミニブタにトリヘプタノインを 10%、30%及び 50% DCI の用量で 273 日間以上、混餌投与した。日々の飼料を 2 等分し、約 6 時間間隔で給餌した。10 日目及び 270 日目の初回給餌後並びに回復期間終了時に、血漿試料を採取した。トリヘプタノインの全身曝露量はわずかであり、溶媒対照群と比べて血漿中 BHB 濃度に明らかな差はなかった。ヘプタン酸及び BHP の血漿中曝露量の用量依存的な増加が認められた。毎月のトリヘプタノインの血漿中トラフ濃度はわずかであった。9 ヵ月間の投与後に、トリヘプタノイン代謝物の血漿中での顕著な蓄積は認められなかった。

### 2.6.4.4 分布

ヒト血漿を用いて、ヘプタン酸及び BHP の *in vitro* タンパク結合率を明らかにした（モジュール 4.2.2.3、UX007-PC020）。ヘプタン酸のヒト血漿タンパク結合率は中程度であり、40 及び 400 µM でそれぞれ約 78%及び 81%であったが、BHP の明らかな血漿タンパク結合はないと考えられた。

ヘプタン酸、BHB 又は BHP の存在下及び非存在下、ヒト血漿を用いて、濃度 50 及び 125 µg/mL でバルプロ酸（VPA）のタンパク結合率を明らかにした（モジュール 4.2.2.3、UX007-PC018）。400 µM ヘプタン酸の存在下、50 及び 125 µg/mL の濃度での VPA の血漿タンパク結合率は、それぞれ 89.8%から 76.7%及び 84.6%から 68.5%に低下したことから、ヘプタン酸は VPA と血漿タンパク結合で競合する可能性があり、非結合分画 VPA は約 2 倍増加することが示唆された。7 項で考察するように、本所見の臨床的な意義は明らかではない。VPA のヒト血漿タンパク結合率は、BHB 又は BHP の存在により顕著に影響を受けなかった。一方、VPA の存在により、ヘプタン酸の血漿タンパク結合率は顕著に変化しなかった。

トリヘプタノインで、臨床投与経路を用いた放射性標識薬剤の分布試験は実施しなかった。文献報告において、同位体標識ヘプタン酸をマウスに静脈内投与したとき、標識ヘプタン酸及びその代謝物である BHP がマウス脳中で検出されたことが示された（Marin-Valencia et al. 2013）。

### 2.6.4.5 代謝

#### 2.6.4.5.1 リパーゼ介在性代謝（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC015 試験）

トリヘプタノインを遊離ヘプタン酸及びグリセロールへと加水分解するヒト膵リパーゼの相対効率を評価し、比較するため、リパーゼ介在性代謝の *in vitro* 試験を実施した。試験は、Dr. Mark Lowe（University of Pittsburgh Medical Center）の研究室で、トリヘプタノインを用いて行われた。膵トリグリセリドリパーゼ（PTL）、膵リパーゼ関連タンパク 2（PLRP2）又はカルボキシルエステルリパーゼ（CEL）のいずれかを含有する緩衝液中で、トリヘプタノインの試料を調製した。50 mmol/L NaOH を pH 8.0 まで連続滴定することで、様々なリパーゼによるヘプタン酸の放出を測定した。トリヘプタノインは、検討した 3 種類のリパーゼ全ての基質であった。PTL の加水分解活性が最も顕著であり、PLRP2 及び CEL よりもそれぞれ約 10 倍及び 24 倍高かった。

#### 2.6.4.5.2 チトクローム P450（CYP）及び UGT 介在性代謝（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC019 試験）

ヘプタン酸又は BHP が、外因性低分子の代謝に関与する肝臓酵素の 2 大クラスである CYP 及び UGT の基質であるのかを解明するため、ヒト肝ミクロソーム（HLM）を用いた *in vitro* インキュベーション試験を実施した。定量感度の範囲内で、CYP 及び UGT それぞれの触媒活性に必要なコファクターである NADPH 及び UDPGA の存在下で、ヘプタン酸と BHP の両方が HLM 中で安定であることが、結果から示された。ヘプタン酸（又は BHP）はヒト CYP 又は UGT 酵素の感受性基質ではなかったため、ヘプタン酸（又は BHP）の代謝は主にその他の生体内変換機序により介在されると結論付けられた。

#### 2.6.4.5.3 ヒト肝ミクロソームにおけるヘプタン酸の *in vitro* 代謝物（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC025 試験）

HLM を用いたインキュベーションで得られるヘプタン酸の *in vitro* 代謝物（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC019）を LC-MS/MS 法により検討した。ヘプタン酸の一酸化代謝物は検出されず、これは本化合物が CYP 感受性基質ではないという UX007-PC019 試験の結論と一致した。ヘプタン酸の直接グルクロン酸抱合体が認められ、特徴的な MS/MS スペクトルが得られた。上記定量分析において、UDPGA 存在下の HLM で認められたヘプタン酸の全体的な代謝安定性の観点から、このグルクロン酸抱合代謝物の生成量は低いか無視できると考えられた。

#### 2.6.4.5.4 肝細胞におけるヘプタン酸の代謝安定性（モジュール 4.2.2.4、UX007-PC023 試験）

腸管での加水分解後、トリヘプタノイン由来のヘプタン酸は、全身循環血に達する前に肝臓に取り込まれる。このため、ラット及びヒト肝細胞を用いて、ヘプタン酸の *in vitro* 代謝を検討した。初濃度 1 µM でヘプタン酸を肝細胞と 180 分間インキュベートしたところ、ヘプタン酸の消失速度に基づいたラット及びヒトの肝細胞における半減期は、それぞれ 37 分及び 28 分であることが明らかになった。*In vitro* から予測したヘプタン酸の *in vivo* ヒト肝クリアランスは、18.5 mL/分/kg と推定されるが、これは肝血流量の約 90%に相当する。しかしながら、この予測は、ヘプタン酸の比較的高い血漿タンパク結合率による潜在的な抑制効果（*in vivo* 肝代謝に利用できる非結合ヘプタン酸の濃度を抑制する可能性）を反映していない。

#### 2.6.4.5.5 ラットにおける *in vivo* 代謝

ラット代謝試験（Kinman et al. 2006）（3.1 項、Figure 2 を参照）で示されたように、トリヘプタノインは胃腸管内でヘプタン酸及びグリセロールへと加水分解されて、肝臓内に吸収される。トリヘプタノインを十二指腸内投与したときの血中ヘプタン酸濃度が比較的低いことから、トリヘプタノインの腸管加水分解に由来するヘプタン酸はラットで速やかな肝初回通過代謝を受け、ミトコンドリア β 酸化を介して炭素数 4 のケトン体及び炭素数 5 のケトン体を生成することが示された（Kinman et al. 2006）。炭素数 5 のケトン体である β-ケトペンタン酸及びその還元体である BHP は、ミトコンドリア内でプロピオニル CoA へとさらに変換されて、トリカルボン酸（TCA）回路中間体（アナプレロティック反応と呼ばれるプロセス）及びエネルギー産生 TCA 回路の第一段階を開始する炭素数 2 のアセチル CoA も再補充する（Deng et al. 2009）。C5/C4 ケトン体とともにヘプタン酸は組織に分布し、細胞膜を拡散してミトコンドリア内に移行し、エネルギー産生代謝を補助する（Deng et al. 2009、Gu et al. 2010、Marin-Valencia et al. 2013）。

### 2.6.4.6 排泄

その他の MCT と同様に、ヘプタン酸はエネルギー産生のために完全に代謝され、排泄は軽微であると考えられている（Whyte et al. 1986）。トリヘプタノイン及びその代謝物の排泄を明らかにすることを目的とした非臨床試験は実施しなかった。

### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

5 項に記載したように、in vitro 試験において、循環血中の 2 種類の非内因性トリヘプタノイン代謝物（ヘプタン酸及び BHP）はヒト CYP 又は UGT 酵素の感受性基質ではなく、これらの代謝物がヒト CYP の主要分子種を阻害する可能性は低いことが示された。トリヘプタノインが通常の食事中に存在するその他のトリグリセリドに類似していること、エネルギー産生のため飽和脂肪酸がミトコンドリアβ酸化を受けることが知られていることをあわせて考慮すると、トリヘプタノインが関与する臨床的に意義のある代謝関連の薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性は低いと結論付けることができる。4 項に示すように、臨床的に意義のある濃度で、トリヘプタノインの循環血中主要代謝物であるヘプタン酸は、in vitro でヒト血漿中における VPA の非結合分画を約 2 倍に増加させた。しかしながら、VPA の抽出率は 0.005 と極めて低いため、この増加には臨床的な意義はないと予想される。抽出率が低いすべての薬物で、総曝露量はタンパク結合率に依存しない（Benet and Hoener, 2002）。

#### 2.6.4.7.1 トリヘプタノイン代謝物の主要ヒトチトクローム P450 阻害能（*in vitro*；モジュール 4.2.2.4、UX007-PC021 試験）

ヘプタン酸又は BHP の、CYP 阻害を介した DDI が生じる可能性について、HLM を用いて検討した。目標用量である 30% DCI でトリヘプタノインの投与を受けた被験者における血漿中総濃度の最高血漿中濃度（$C_{max}$）推定値に近似する試験濃度（ヘプタン酸の場合は 400 µM、BHP の場合は 50 µM）で、ヘプタン酸と BHP はいずれも、検討した 7 種類の主要ヒト CYP 分子種（CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6）に対する明らかな阻害を示さなかった。このため、臨床においてトリヘプタノインによる CYP 阻害を介した DDI が生じる可能性は低いと考えられる。

#### 2.6.4.7.2 ヒト肝細胞におけるトリヘプタノイン代謝物の主要ヒトチトクローム P450 誘導能（*in vitro*；モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0001 試験）

凍結保存されていたヒト肝細胞をプレートに播種して、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の誘導を介してヘプタン酸により DDI が起こる可能性を検討した（モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0001 試験）。代表的な誘導剤のオメプラゾール（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）及びリファンピシン（CYP3A4）により、対応する CYP 分子種の mRNA 発現は誘導され、過去の供給業者社内データと一致した。CYP 分子種 1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対するヘプタン酸の誘導能を、個別ドナー3 例（DQB、LFQ、WWV）について、50、166 及び 500 µM の濃度で 48 時間処理した後に評価した。

CYP の mRNA 誘導評価において、ヘプタン酸処理により CYP1A2 の mRNA 発現量が増加し、50、166 及び 500 µM での最大効果は、それぞれ 1.46 倍（陽性対照オメプラゾールの効果の 3.46%、ドナー：LFQ）、1.32 倍（陽性対照オメプラゾールの効果の 2.40%、ドナー：LFQ）、1.51 倍（陽性対照オメプラゾールの効果の 0.836%、ドナー：DQB）であった。ヘプタン酸処理により CYP2B6 の mRNA 発現量が増加し、50、166 及び 500 µM での最大効果は、それぞれ 1.63 倍（陽性対照フェノバルビタールの効果の 8.30%、ドナー：WWV）、3.20 倍（陽性対照フェノバルビタールの効果の 7.97%、ドナー：LFQ）、2.56 倍（陽性対照フェノバルビタールの効果の 5.66%、ドナー：LFQ）であった。ヘプタン酸処理により CYP3A4 の mRNA 発現量が増加し、50、166 及び 500 µM での最大効果（ドナーWWV）は、それぞれ 0.488 倍（陽性対照リファンピシンの効果の 0.00%）、0.645 倍（陽性対照リファンピシンの効果の 0.00%）、1.44 倍（陽性対照リファンピシンの効果の 0.00%）であった。

誘導処理の最終日に、ヘプタン酸、BHB 及び BHP の上清中濃度を測定した。ドナー3 例全例で、ヘプタン酸濃度は経時的に低下していた。ドナー3 例全例で、BHB 及び BHP の濃度は増加傾向を示した。

検討したドナー3 例全例で、ヘプタン酸で 48 時間処理した後の肝細胞生存率は 90%を上回ったことから、ヘプタン酸処理により細胞毒性は生じなかったことが示唆された。

#### 2.6.4.7.3 HEK293 細胞におけるトリヘプタノイン代謝物の主要取込みトランスポーター阻害能（*in vitro*；モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0002 試験）

SLC トランスポーターをトランスフェクトした HEK293 細胞を用いて、有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）の場合は 2.5 分間、OAT 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 の場合は 5 分間、多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）の場合は 1 分間処理し、主要な取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）の阻害を介してヘプタン酸、BHP 及び BHB が DDI を起こす可能性を検討した（モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0002 試験）。

ヘプタン酸の $IC_{50}$ 値は、OAT1 に対して 30.1 µM、OAT3 に対して 33.1 µM、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して 1000 µM 超であった。BHB 及び BHP の $IC_{50}$ 値は、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して 500 µM 超であった。

陽性対照阻害剤でプローブ基質の取込み阻害が認められ、$IC_{50}$ 値が過去の供給業者社内データと一致したことから、取込み系は完全に機能していたと考えられた。OAT1 及び OAT3 をトランスフェクトした HEK293 細胞において、高濃度（33、333 及び 1000 µM）のヘプタン酸処理に応じた細胞生存率の顕著な低下が認められなかったことから、細胞毒性による取込み阻害は生じなかったことが示唆された。

#### 2.6.4.7.4 Caco-2 細胞単層における排出トランスポーターである P 糖タンパク（P-gp）又は乳癌耐性タンパク（BCRP）に対するトリヘプタノイン代謝物の阻害能（*in vitro*；モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0003 試験、UX007-24-0004 試験、UX007-24-0005 試験）

Caco-2 細胞単層を用いて、排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP に対するヘプタン酸、BHB 及び BHP の阻害能を評価した。P-gp の陽性対照阻害剤であるゾスキダル又は BCRP の陽性対照阻害剤である Ko143 及び被験物質であるヘプタン酸（モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0003 試験）、BHB（モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0004 試験）又は BHP（モジュール 4.2.2.6、UX007-24-0005 試験）の存在下、2 時間処理後にプローブ基質であるジゴキシン（P-gp）及びエストロン-3-硫酸（BCRP）の排出比を測定した。陽性対照阻害剤によりプローブ基質の排出が十分に阻害され、$IC_{50}$ 値は過去の社内データと一致した。ヘプタン酸、BHB、BHP のいずれも排出トランスポーターである P-gp や BCRP に対する明らかな阻害を示さず、$IC_{50}$ 値はそれぞれ 100 µM 超、500 µM 超及び 500 µM 超であった。

### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

動物を用いたその他の PK 試験は実施しなかった。

### 2.6.4.9 考察及び結論

Ultragenyx 社が実施した試験及び関連する文献報告により、トリヘプタノインの吸収、代謝及び分布が明らかにされている。動物種において、トリヘプタノインは腸管内で膵リパーゼによりほぼ完全に加水分解されて、ヘプタン酸及びグリセロールを生成するため、トリヘプタノインは全身循環血中で検出されない。腸管壁を介して吸収された後、ヘプタン酸は、肝臓及び組織細胞中でミトコンドリアβ酸化を介した一連の異化生体内変換を受け、BHP、アセチル CoA、プロピオニル CoA 及び BHB などの分子を生成し、身体のエネルギー代謝を補助する。一般的な偶数鎖 MCT からは生成しないが、炭素数 7 のトリヘプタノインの異化産物であるプロピオニル CoA は、TCA 回路の反応で低濃度の基質であるスクシニル CoA への生体内変換を介するアナプレロティック基質である。ヘプタン酸とその C5/C4 ケトン体代謝物は、循環血により組織に分布後、細胞膜を拡散してミトコンドリア内に移行し、エネルギー代謝を補助する。他の MCT と同様に、トリヘプタノインはエネルギー産生異化反応により消失し、排泄は軽微であることが予想される。トリヘプタノインの直接の代謝物であるヘプタン酸は、ヒト血漿タンパク結合率が比較的高く、非結合分画は約 20%であった。

*In vitro* で、トリヘプタノイン代謝物は、低分子薬物の代謝に関与する 2 大重要肝臓酵素であるヒト CYP 又は UGT 酵素の感受性基質ではない。さらに、トリヘプタノイン代謝物は、主要 CYP 分子種対する明らかな阻害を示さない。ヘプタン酸により CYP2B6 の mRNA 発現量が増加し、50、166 及び 500 µM での最大効果は、それぞれ 1.63 倍（陽性対照フェノバルビタールの効果の 8.30%、ドナー : WWV）、3.20 倍（陽性対照フェノバルビタールの効果の 7.97%、ドナー : LFQ）、2.56 倍（陽性対照フェノバルビタールの効果の 5.66%、ドナー : LFQ）であった。ヘプタン酸により CYP2B6 の mRNA 発現量が濃度依存的に増加しなかったため、ドナーLFQ における CYP2B6 の mRNA 発現量増加に対する 50%効果濃度 （$EC_{50}$）値を算出できなかった。CYP2B6 の mRNA 発現量は明らかな濃度依存的増加を示さなかったため、ヘプタン酸は CYP2B6 の誘導剤ではないと解釈された（ICH, 2024）。

OAT1 及び OAT3 に対するヘプタン酸の $IC_{50}$ 値はそれぞれ 30.1 及び 33.1 µM であった。$C_{max,u}$ / $IC_{50}$ は 0.1 超であった（Table 7）。ICH M12「薬物相互作用試験に関するガイドライン」（2024 年）に基づくと、ヘプタン酸による OAT 阻害は否定できない。

ヘプタン酸による OAT1/3 阻害の臨床的な意義についてモジュール 2.7.2 で考察する。

**Table 7: Calculation of $C_{max,u}$ / $IC_{50}$ for Inhibition of OAT1 and OAT3 by Heptanoate**

| Drug Transporter | % Unbound in Plasma | $C_{max}$ (µM) | $C_{max,u}$ (µM)[a] | $IC_{50}$ (µM)[b] | $C_{max,u}$ / $IC_{50}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| OAT1 | 19.3[c] | 215[d] | 41.5 | 30.1 | 1.38 |
| OAT3 | | | | 33.1 | 1.25 |

[a] $C_{max,u}$ is unbound maximal plasma concentration of an inhibitor at steady state after therapeutic dose
[b] $IC_{50}$ is half-maximal inhibitory concentration for OAT 1 and OAT 3 inhibition
[c] % unbound in human plasma of hepatonoate at a test concentration of 400 µM (Module 4.2.2.3 Study UX007-PC020)
[d] Value reported is geometric mean $C_{max}$ in pediatric patients (N=6) in CL202

結論として、mRNA 発現量の最大増加が 2 倍未満であったことから、ヘプタン酸は CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導剤ではないと考えられた。CYP2B6 の mRNA は 2 倍超の増加を示したが、増加には明らかな濃度依存性が認められなかったことから、ヘプタン酸は誘導剤ではないと解釈され

た（ICH, 2024）。ヘプタン酸は OAT1 及び OAT3 に対する潜在的な阻害剤であると考えられたが、その他の主要な取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）及び排出トランスポーター（P-gp 及び BCRP）に対する阻害剤ではなかった。

## 2.6.4.10 参考

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

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.

Greenberger NJ, Rodgers JB and Isselbacher KJ (1966) Absorption of medium and long chain triglycerides: factors influencing their hydrolysis and transport. *J.Clin.Invest* 45(2): 217-227.

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.

Guillot E, Vaugelade P, Lemarchal P and Rerat A (1993) Intestinal absorption and liver uptake of medium-chain fatty acids in non-anaesthetized pigs. *Br J Nutr* 69(2): 431-442.

ICH (2024) *Guidance for Industry: M12 Drug Interaction Studies*. Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m12-drug-interaction-studies.

Kinman RP, Kasumov T, Jobbins KA, et al. (2006) Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoin in normal rats. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab* 291(4): E860-E866.

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.

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.

Whyte RK, Whelan D, Hill R and McClorry S (1986) Excretion of dicarboxylic and omega-1 hydroxy fatty acids by low birth weight infants fed with medium-chain triglycerides. *Pediatr Res* 20(2): 122-125.

# トリヘプタノイン

## 第 2 部 CTD の概要
## 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
## 2.6.5 薬物動態試験概要表

Ultragenyx Japan 株式会社

# 目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.1.1 薬物動態試験：吸収：単回投与後（Kinman et. al. 2006） 6
2.6.5.1.2 薬物動態試験：吸収：単回投与後（UX007-PC007） 7
2.6.5.1.3 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC002） 8
2.6.5.1.4 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC012） 9
2.6.5.1.5 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC013） 11
2.6.5.1.6 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC014） 13
2.6.5.1.7 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC017） 15
2.6.5.2 薬物動態試験：分布 17
2.6.5.2.1 薬物動態試験：分布：血漿タンパク結合 17
2.6.5.2.1.1 バルプロ酸の血漿タンパク結合に対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及びβ-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の影響 17
2.6.5.2.1.2 ヘプタン酸及びβ-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の血漿タンパク結合に対するバルプロ酸の影響 18
2.6.5.2.1.3 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 19
2.6.5.2.1.4 薬物動態試験：その他の分布試験 19
2.6.5.3 薬物動態試験：代謝 20
2.6.5.3.1 薬物動態試験：代謝：*in vivo*（Gu et al. 2010） 20
2.6.5.3.2 薬物動態試験：代謝：*ex vivo*（Deng et al. 2009） 21
2.6.5.3.3 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 22
2.6.5.3.3.1 膵リパーゼ調製物におけるトリヘプタノインの代謝安定性 22
2.6.5.3.3.2 ヒト肝ミクロソームにおけるヘプタン酸及びβ-ヒドロキシペンタン酸の代謝安定性 23
2.6.5.3.3.3 ラット及びヒト肝細胞におけるヘプタン酸の代謝安定性 24
2.6.5.4 薬物動態試験：排泄 25
2.6.5.4.1 薬物動態試験：排泄：胆汁中 25
2.6.5.5 薬物動態試験：薬物相互作用 26
2.6.5.5.1 CYP 酵素阻害及び誘導 27
2.6.5.5.1.1 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に対するヘプタン酸及びβ-ヒドロキシペンタン酸の阻害能 27
2.6.5.5.1.2 ヒト肝細胞におけるヘプタン酸による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の誘導能（UX007-24-0001 試験） 28
2.6.5.5.2 薬物トランスポーター阻害 29
2.6.5.5.2.1 溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトした HEK293 細胞のパネルにおける取込みトランスポーターに対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及びβ-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の阻害能（UX007-24-0002 試験） 29

2.6.5.5.2.1.1 溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトした HEK293 細胞の取込みトランスポーターパネルに対するヘプタン酸の阻害能 ..... 29
2.6.5.5.2.1.2 溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトした HEK293 細胞の取込みトランスポーターパネルに対する β-ヒドロキシ酪酸（BHB）の阻害能 ..... 30
2.6.5.5.2.1.3 溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトした HEK293 細胞の取込みトランスポーターパネルに対する β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の阻害能 ..... 31
2.6.5.5.2.2 Caco-2 細胞における排出トランスポーターである P 糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）に対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及び β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の阻害能（UX007-24-0003 試験、UX007-24-0004 試験、UX007-24-0005 試験） ..... 32
2.6.5.5.2.2.1 Caco-2 細胞単層における排出トランスポーターである P 糖タンパク（P-gp）に対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及び β-ヒドロキシペンタン酸の阻害能 ..... 32
2.6.5.5.2.2.2 Caco-2 細胞単層における排出トランスポーターである乳癌耐性タンパク（BCRP）に対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及び β-ヒドロキシペンタン酸の阻害能 ..... 33
2.6.5.6 薬物動態試験：その他 ..... 34
2.6.5.7 参考 ..... 35

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

### 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

**被験物質：**UX007、UX007 粉末、トリヘプタノイン、ヘプタン酸

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号[a]／参考文献 | CTD における記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|
| 吸収／単回投与 | ラット、SD | 静脈内及び十二指腸内投与 | NA | (Kinman et al. 2006) | 4.3 |
| | ミニブタ、ユカタン | 経口 | Experimur | UX007-PC007<br>14-749 | 4.2.2.2 |
| 吸収／反復投与 | ラット、Sprague Dawley | 経口 | Charles River Laboratories | UX007-PC017<br>20136141 | 4.2.2.2 |
| | ミニブタ、ユカタン | 経口 | Experimur | UX007-PC002<br>13-699 | 4.2.2.2 |
| | ラット、<br>Sprague Dawley | 経口 | Experimur | UX007-PC012<br>15-800 | 4.2.2.2 |
| | 雌ラット、<br>Sprague Dawley | 経口 | Experimur | UX007-PC013<br>15-799 | 4.2.2.2 |
| | 雌ウサギ、<br>New Zealand White | 経口 | Experimur | UX007-PC014<br>15-798 | 4.2.2.2 |
| 分布 | *In vitro*、ヒト血漿 | NA | Quintara Discovery | UX007-PC018<br>20180910-U004-01 | 4.2.2.3 |
| | *In vitro*、ヒト血漿 | NA | Quintara Discovery | UX007-PC020<br>20181023-U004-01 | 4.2.2.3 |
| 代謝 | *In vitro*、リパーゼ | NA | NA | UX007-PC015 | 4.2.2.4 |
| | *In vitro*、ヒト肝ミクロソーム安定性 | NA | Quintara Discovery | UX007-PC019<br>20181019-U004-01 | 4.2.2.4 |
| | *In vitro*、ラット及びヒト肝細胞 | NA | Quintara Discovery | UX007-PC023<br>20181207-U004-01 | 4.2.2.4 |
| | ラット、Sprague Dawley | *Ex vivo*、肝灌流 | NA | (Deng et al. 2009) | 4.3 |
| | ラット、Sprague Dawley | 静脈内及び十二指腸内投与 | NA | (Gu et al. 2010) | 4.3 |

**被験物質：**UX007、UX007 粉末、トリヘプタノイン、ヘプタン酸

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号[a]／参考文献 | CTD における記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|
| 排泄 | 正式な排泄試験は実施しなかった | | | | |
| 薬物相互作用 | *In vitro*、ヒト CYP 酵素阻害 | NA | Quintara Discovery | UX007 PC021<br>20181026-U004-01 | 4.2.2.4 |
| | *In vitro*、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導 | NA | Resolian | UX007-24-0001 | 4.2.2.6 |
| | *In vitro*、HEK293 を用いた取込みトランスポーター阻害 | NA | Resolian | UX007-24-0002 | 4.2.2.6 |
| | *In vitro*、Caco-2 を用いた P-gp 及び BCRP 阻害 | NA | Resolian | UX007-24-0003<br>UX007-24-0004<br>UX007-24-0005 | 4.2.2.6 |
| その他 | その他の薬物動態試験は実施しなかった | | | | |

BCRP：乳癌耐性タンパク、HEK：ヒト胎児腎細胞、NA：該当せず、SD：Sprague Dawley
a Ultragenyx の試験番号に加えて、実施施設の試験番号を含む

## 2.6.5.1.1 薬物動態試験：吸収：単回投与後（Kinman et. al. 2006）

被験物質：トリヘプタノイン
CTD における記載箇所：4.3
**試験番号**（Kinman et al. 2006）

| | |
|---|---|
| **動物種** | ラット、SD |
| **性別（雄／雌）／動物数** | 各群雄 6～9 例 |
| **給餌** | 絶食 |
| **溶媒／投与形態** | 塩化ナトリウム／生理食塩水 |
| **投与方法** | 静脈内、十二指腸内投与（90 分） |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 静脈内：40, 30, 20, 10、十二指腸内：40 |
| **試料** | 血液 |
| **定量法** | GC-MS/MS |

本試験では PK パラメータを算出しなかった。文献中でヘプタン酸及びグリセロールの血中濃度が図示された。
SD：Sprague Dawley

## 2.6.5.1.2 薬物動態試験：吸収：単回投与後（UX007-PC007）

**被験物質：**UX007 粉末、UX007 オイル、UX007 徐放性粉末
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号** UX007-PC007

| | | | |
|---|---|---|---|
| **動物種** | ミニブタ、ユカタン | | |
| **性別（雄／雌）／動物数** | 各群雌雄各 3 例 | | |
| **給餌** | PK 日には絶食 | | |
| **溶媒／投与形態** | UX007（ニートオイル）、UX007 粉末製剤及び UX007 徐放性粉末製剤は、経口投与の直前に水と混合した。 | | |
| **投与方法** | 経口 | | |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 30 | | |
| **試料** | 血漿 | | |
| **定量法** | GC-MS/MS | | |
| **PK パラメータ*：** | | | |
| **分析対象物** | **ヘプタン酸** | **C4 ケトン体** | **C5 ケトン体** |
| 雌雄 | 雄、雌 | 雄、雌 | 雄、雌 |
| **群** | UX007（ニートオイル） | | |
| $C_{max}$（μM） | 503 ± 274 | 440 ± 211 | 127 ± 33 |
| $t_{max}$（時間） | 2.08 ± 1.53 | 1.17 ± 0.41 | 2.58 ± 1.24 |
| $AUC_{0-t}$（uM•hr） | 1827 ± 1087 | 3900 ± 665 | 570 ± 96 |
| **群** | UX007 粉末 | | |
| $C_{max}$（μM） | 201 ± 80 | 314 ± 73 | 63.9 ± 19.8 |
| $t_{max}$（時間） | 2.00 ± 1.58 | 1.33 ± 0.26 | 2.08 ± 1.53 |
| $AUC_{0-t}$（uM•hr） | 699 ± 235 | 3550 ± 528 | 315 ± 84 |
| **群** | UX007 徐放性粉末 | | |
| $C_{max}$（μM） | 408 ± 185 | 346 ± 77 | 122 ± 35 |
| $t_{max}$（時間） | 1.83 ± 1.29 | 1.25 ± 0.27 | 1.25 ± 0.94 |
| $AUC_{0-t}$（uM•hr） | 1678 ± 851 | 3500 ± 417 | 457 ± 94 |

*雄ラット 3 例と雌ラット 3 例の平均及び標準偏差

## 2.6.5.1.3 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC002）

**被験物質：**トリヘプタノイン
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号** UX007-PC002

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **動物種** | ミニブタ（幼若）、ユカタン | | | | | |
| **性別（雄／雌）／動物数** | 各群雌雄各 3 例 | | | | | |
| **溶媒／投与形態** | 混餌 | | | | | |
| **投与方法** | 経口（混餌を 6 時間間隔で給餌） | | | | | |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 10, 30, 50 | | | | | |
| **試料** | 血漿 | | | | | |
| **定量法** | LC-MS/MS：トリヘプタノイン、GC-MS/MS：ヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）、β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | | | | |
| **PK パラメータ*：** | | | | | | |
| **被験物質** | トリヘプタノイン（UX007） | | | | | |
| 用量 | 10% | 30% | 50% | 10% | 30% | 50% |
| 日 | 10 | 10 | 10 | 270 | 270 | 270 |
| 雌雄 | 雄／雌 | 雄／雌 | 雄／雌 | 雄／雌 | 雄／雌 | 雄／雌 |
| 分析対象物 | トリヘプタノイン（UX007） | | | | | |
| $C_{max}$（μM） | 0.03/0.08 | 3.89/0.49 | 1.22/1.68 | 0.0/0.02 | 0.53/0.49 | 1.66/2.78 |
| $t_{max}$（時間） | 180/30 | 180/240 | 60/240 | 0/90 | 180/180 | 90/180 |
| $AUC_{0\text{-}240\ min}$（μM•min） | 2.85/5.70 | 414/86 | 188/267 | 0.0/0.3 | 80/75 | 251/347 |
| 分析対象物 | ヘプタン酸 | | | | | |
| $C_{max}$（μM） | 26.79/40.27 | 334.26/630.65 | 1500.90/1469.28 | 71.51/122.88 | 755.46/774.04 | 2640.35/1177.14 |
| $t_{max}$（時間） | 30/30 | 30/30 | 180/90 | 90/30 | 60/90 | 90/180 |
| $AUC_{0\text{-}240\ min}$（μM•min） | 4515/4277 | 48427/66179 | 288736/285239 | 8419/10011 | 122163/106918 | 441770/232148 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシ酪酸（BHB） | | | | | |
| $C_{max}$（μM） | 123.05/133.86 | 233.86/328.53 | 196.51/233.53 | 117.47/141.96 | 244.62/244.48 | 186.48/194.85 |
| $t_{max}$（時間） | 30/30 | 60/90 | 60/90 | 90/30 | 90/90 | 90/90 |
| $AUC_{0\text{-}240\ min}$（μM•min）[a] | 22358/22568 | 46439/56310 | 40198/46224 | 19911/25069 | 49941/46399 | 34734/38559 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | | | | |
| $C_{max}$（μM） | 8.69/9.55 | 69.21/91.03 | 76.63/79.84 | 13.13/15.82 | 72.14/62.07 | 102.47/57.92 |
| $t_{max}$（時間） | 30/30 | 60/90 | 240/90 | 90/30 | 60/60 | 90/180 |
| $AUC_{0\text{-}240\ min}$（μM•min） | 863/933 | 10697/13707 | 16044/16036 | 1744/2362 | 12941/11700 | 18528/11800 |

*データは平均血漿中濃度から算出する。
[a] その日の初回給餌後に動物から血液試料を採取した。

## 2.6.5.1.4 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC012）

**被験物質：**トリヘプタノイン
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号** UX007-PC012

| | | | |
|---|---|---|---|
| **動物種** | ラット | | |
| **性別（雄／雌）／動物数** | 各群雌雄各 3 例 | | |
| **溶媒／投与形態** | 混餌 | | |
| **投与方法** | 経口 | | |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 10, 30, 50 | | |
| **試料** | 血漿 | | |
| **定量法** | GC-MS/MS（ただし、トリヘプタノインは LC-MS/MS） | | |
| **PK パラメータ*：** | | | |
| **被験物質** | トリヘプタノイン（UX007） | | |
| 用量 | 10% | 30% | 50% |
| 日 | 1 | 1 | 1 |
| 雌雄 | 雄／雌 | 雄／雌 | 雄／雌 |
| 分析対象物 | トリヘプタノイン | | |
| $C_{max}$（μM） | 0.537/NA | 0.720/0.4133 | 0.4360/0.5370 |
| $t_{max}$（時間） | 1.00/NA | 4.5/8.00 | 5.333/5.000 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 0.269/NA | 2.257/0.5813 | 3.309/2.087 |
| 分析対象物 | ヘプタン酸 | | |
| $C_{max}$（μM） | 18.50/14.1 | 98.20/114.5 | 217.0/273.6 |
| $t_{max}$（時間） | 1.000/6.00 | 5.67/7.000 | 2.00/6.000 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 22.85/129 | 341.8/322.6 | 2208/1870 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシ酪酸（BHB） | | |
| $C_{max}$（μM） | 157.5/275.3 | 268.9/263.0 | 219.0/247.5 |
| $t_{max}$（時間） | 24.00/5.00 | 16.33/3.500 | 3.33/10.33 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 1260/1317 | 2245/1700 | 926.5/3466 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | |
| $C_{max}$（μM） | NA | NA/75.40 | 68.95/73.6 |
| $t_{max}$（時間） | NA | NA/7.00 | 2.50/8.00 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | NA | NA/133.3 | 319.9/347 |

*データは平均値である。
NA：入手できず

**被験物質：**トリヘプタノイン
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号** UX007-PC012

| | | | |
|---|---|---|---|
| **動物種** | ラット | | |
| **性別（雄／雌）／動物数** | 各群雌雄各 3 例 | | |
| **溶媒／投与形態** | 混餌 | | |
| **投与方法** | 経口 | | |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 10, 30, 50 | | |
| **試料** | 血漿 | | |
| **定量法** | GC-MS/MS（ただし、トリヘプタノインは LC-MS/MS） | | |
| **PK パラメータ*：** | | | |
| **被験物質** | トリヘプタノイン（UX007） | | |
| 用量 | 10% | 30% | 50% |
| 日 | 28/14 | 28/14 | 28/14 |
| 雌雄 | 雄／雌 | 雄／雌 | 雄／雌 |
| 分析対象物 | トリヘプタノイン | | |
| $C_{max}$（μM） | NA | 0.6103/0.4960 | 0.7063/0.5890 |
| $t_{max}$（時間） | NA | 2.67/8.000 | 2.00/3.000 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | NA | 2.483/1.478 | 3.730/2.669 |
| 分析対象物 | ヘプタン酸 | | |
| $C_{max}$（μM） | 15.40/24.70 | 141.1/140.0 | 373.0/196.7 |
| $t_{max}$（時間） | 1.00/2.500 | 1.00/2.00 | 4.67/7.33 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 18.63/45.90 | 528.1/807.5 | 3591/2494 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシ酪酸（BHB） | | |
| $C_{max}$（μM） | 127.1/269 | 318.3/100.4 | 364.3/347.1 |
| $t_{max}$（時間） | 24.00/6.00 | 24.0/18.67 | 1.00/5.67 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 1034/269 | 3462/754.9 | 3661/2096 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | |
| $C_{max}$（μM） | NA | 85.00/80.17 | 205.0/137.3 |
| $t_{max}$（時間） | NA | 1.00/4.00 | 2.00/7.33 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | NA | 253.8/389.5 | 1218/583.1 |

*データは平均値である。
NA：入手できず

## 2.6.5.1.5 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC013）

**被験物質：**トリヘプタノイン
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号** UX007-PC013

| | | | |
|---|---|---|---|
| **動物種** | ラット | | |
| **性別（雌）／動物数** | 各群雌 3 例 | | |
| **溶媒／投与形態** | 混餌 | | |
| **投与方法** | 経口 | | |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 10, 30, 50 | | |
| **試料** | 血漿 | | |
| **定量法** | GC-MS/MS（ただし、トリヘプタノインは LC-MS/MS） | | |
| **PK パラメータ*：** | | | |
| **被験物質** | トリヘプタノイン（UX007） | | |
| 用量 | 10% | 30% | 50% |
| 妊娠日数 | 6 | 6 | 6 |
| 雌雄 | 雌 | 雌 | 雌 |
| 分析対象物 | トリヘプタノイン | | |
| $C_{max}$（μM） | | 0.4803 ± 0.2605 | 0.4553 ± 0.1295 |
| $t_{max}$（時間） | | 11.000 ± 11.790 | 13.33 ± 9.24 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | | 1.330 ± 1.752 | 4.209 ± 2.385 |
| 分析対象物 | ヘプタン酸 | | |
| $C_{max}$（μM） | 16.77 ± 5.09 | 186.3 ± 135.7 | 261.3 ± 57.1 |
| $t_{max}$（時間） | 4.333 ± 3.512 | 4.333 ± 3.512 | 6.667 ± 1.155 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 61.60 ± 46.19 | 491.8 ± 458.4 | 2283 ± 1168 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシ酪酸（BHB） | | |
| $C_{max}$（μM） | 857[a] | 658.3 ± 293.6 | 731.0 ± 363.5 |
| $t_{max}$（時間） | 1.00[a] | 3.333 ± 4.012 | 1.000 ± 0.000 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 429[a] | 2766 ± 1574 | 2181 ± 1363 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | |
| $C_{max}$（μM） | | 74.80 ± 7.88 | 197.0 ± 92.7 |
| $t_{max}$（時間） | | 1.000 ± 0.000 | 5.333 ± 1.155 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | | 310.9 ± 58.6 | 1163 ± 368 |

*平均値及び標準偏差
[a]：標準偏差を算出せず

**被験物質：**トリヘプタノイン
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号** UX007-PC013

| | | | |
|---|---|---|---|
| **動物種** | ラット | | |
| **性別（雌）／動物数** | 各群雌 3 例 | | |
| **溶媒／投与形態** | 混餌 | | |
| **投与方法** | 経口 | | |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 10, 30, 50 | | |
| **試料** | 血漿 | | |
| **定量法** | GC-MS/MS（ただし、トリヘプタノインは LC-MS/MS） | | |
| **PK パラメータ*：** | | | |
| **被験物質** | トリヘプタノイン（UX007） | | |
| 用量 | 10% | 30% | 50% |
| 妊娠日数 | 17 | 17 | 17 |
| 雌雄 | 雌 | 雌 | 雌 |
| 分析対象物 | トリヘプタノイン | | |
| $C_{max}$（μM） | | 1.168 ± 0.639 | 2.867 ± 0.591 |
| $t_{max}$（時間） | | 7.333 ± 1.155 | 7.333 ± 1.155 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | | 4.188 ± 2.396 | 12.72 ± 2.33 |
| 分析対象物 | ヘプタン酸 | | |
| $C_{max}$（μM） | 20.67 ± 4.36 | 326.3 ± 21.5 | 513.3 ± 152.8 |
| $t_{max}$（時間） | 1.000 ± 0.000 | 2.667 ± 2.887 | 3.667 ± 2.517 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 55.43 ± 6.98 | 1623 ± 439 | 2751 ± 721 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシ酪酸（BHB） | | |
| $C_{max}$（μM） | | 772[a] | 724.7 ± 367.7 |
| $t_{max}$（時間） | | 0[a] | 0.000 ± 0.000 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | | 412[a] | 5545 ± 6759 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | |
| $C_{max}$（μM） | 72.85[a] | 74.80 ± 7.88 | 197.0 ± 92.7 |
| $t_{max}$（時間） | 6.3[a] | 1.000 ± 0.000 | 5.333 ± 1.155 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 481.8[a] | 310.9 ± 58.6 | 1163 ± 368 |

*平均値及び標準偏差
[a]：標準偏差を算出せず

## 2.6.5.1.6 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC014）

**被験物質：**トリヘプタノイン
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号** UX007-PC014

| | | | |
|---|---|---|---|
| **動物種** | ウサギ | | |
| **性別（雌）／動物数** | 各群雌 3 例 | | |
| **溶媒／投与形態** | 混餌 | | |
| **投与方法** | 経口 | | |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 10, 20, 30 | | |
| **試料** | 血漿 | | |
| **定量法** | GC-MS/MS（ただし、トリヘプタノインは LC-MS/MS） | | |
| **PK パラメータ*：** | | | |
| **被験物質** | トリヘプタノイン（UX007） | | |
| 用量 | 10% | 20% | 30% |
| 妊娠日数 | 6 | 6 | 6 |
| 雌雄 | 雌 | 雌 | 雌 |
| 分析対象物 | ヘプタン酸 | | |
| 動物数 | 3 | 3 | 3 |
| $C_{max}$（μM） | 191.4 ± 110.5 | 731.3 ± 181.2 | 2635 ± 2165 |
| $t_{max}$（時間） | 3.167 ± 4.193 | 0.667 ± 0.289 | 1.000 ± 0.000 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 130.3 ± 0.8 | 1615 ± 1079 | 8279 ± 6764 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシ酪酸（BHB） | | |
| 動物数 | 2[a] | 3 | 3 |
| $C_{max}$（μM） | 85.25 | 167.7 ± 73.2 | 274.7 ± 103.3 |
| $t_{max}$（時間） | 0.750 | 0.500 ± 0.000 | 0.833 ± 0.289 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 33.86 | 102.0 ± 39.0 | 149.2 ± 33.1 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | |
| 動物数 | 1[a] | 3 | 3 |
| $C_{max}$（μM） | 60.9 | 136.0 ± 25.4 | 265.3 ± 132.5 |
| $t_{max}$（時間） | 1.00 | 1.000 ± 0.000 | 1.000 ± 0.000 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 15.2 | 90.17 ± 12.26 | 123.7 ± 52.1 |

*平均値及び標準偏差
[a]：標準偏差を算出せず

**被験物質：**トリヘプタノイン
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号** UX007-PC014

| | | | |
|---|---|---|---|
| **動物種** | ウサギ | | |
| **性別（雌）／動物数** | 各群雌 3 例 | | |
| **溶媒／投与形態** | 混餌 | | |
| **投与方法** | 経口 | | |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 10, 20, 30 | | |
| **試料** | 血漿 | | |
| **定量法** | GC-MS/MS（ただし、トリヘプタノインは LC-MS/MS） | | |
| **PK パラメータ*：** | | | |
| **被験物質** | トリヘプタノイン（UX007） | | |
| 用量 | 10% | 20% | 30% |
| 妊娠日数 | 18 | 18 | 18 |
| 雌雄 | 雌 | 雌 | 雌 |
| 分析対象物 | トリヘプタノイン | | |
| 動物数 | | | 1 |
| $C_{max}$（μM） | | | 4.25 |
| $t_{max}$（時間） | | | 0 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | | | 66.9 |
| 分析対象物 | ヘプタン酸 | | |
| 動物数 | 2[a] | 3 | 3 |
| $C_{max}$（μM） | 232.7 | 599 ± 350 | 725.7 ± 88.0 |
| $t_{max}$（時間） | 0.75 | 1.000 ± 0.000 | 3.000 ± 4.330 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 148.1 | 1559 ± 1775 | 6019 ± 2271 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシ酪酸（BHB） | | |
| 動物数 | 1[a] | 2[a] | 3 |
| $C_{max}$（μM） | 228 | 121 | 1842 ± 883 |
| $t_{max}$（時間） | 0.50 | 0.50 | 6.667 ± 1.155 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 144 | 309.6 | 7372 ± 3364 |
| 分析対象物 | β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | |
| 動物数 | 1[a] | 3 | 3 |
| $C_{max}$（μM） | 92.0 | 96.40 ± 35.68 | 1098 ± 463 |
| $t_{max}$（時間） | 0.50 | 1.000 ± 0.000 | 6.667 ± 1.155 |
| $AUC_{last}$（μM•h） | 68.0 | 208.0 ± 289.5 | 4557 ± 1924 |

*平均値及び標準偏差
[a]：標準偏差を算出せず

## 2.6.5.1.7 薬物動態試験：吸収：反復投与後（UX007-PC017）

**被験物質：**トリヘプタノイン／ヘプタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号：**UX007-PC017

| | | | |
|---|---|---|---|
| **動物種及び雌雄：** | ラット、Sprague Dawley（交配済みの雌） | | |
| **投与期間：** | 妊娠日齢 6 日～授乳 21 日まで連日 | | |
| **溶媒／投与形態：** | 混餌 | | |
| **投与方法：** | 混餌 | | |
| **用量（% DCI）** | 0, 10, 30, 50% | | |
| **分析対象物：** | UX007、3-ヒドロキシ酪酸、3-ヒドロキシペンタン酸、ヘプタン酸 | | |
| **定量法：** | UX007 には LC-MS/MS、代謝物には GC-MS/MS を使用した | | |
| **1 日あたりの UX007 用量（% DCI）** | 10% | 30% | 50% |
| **$F_0$ 雌：** | 6 | 6 | 6 |
| トキシコキネティクス（母動物、妊娠日齢 17 日） | | | |
| *UX007*： | | | |
| $C_{max}$（μM） | 0 | 1.19 | 2.1 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$（hr•μM） | NR | 4.34 | 11.7 |
| *3-ヒドロキシ酪酸* | | | |
| $C_{max}$（μM） | 517 | 323 | 233 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$（hr•μM） | NR | NR | 3160 |
| *3-ヒドロキシペンタン酸* | | | |
| $C_{max}$（μM） | 0 | 40.4 | 176 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$（hr•μM） | NR | NR | 1060 |
| *ヘプタン酸* | | | |
| $C_{max}$（μM） | 17.7 | 130 | 415 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$（hr•μM） | NR | 1860 | 3040 |

**被験物質：**トリヘプタノイン／ヘプタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.2
**試験番号：**UX007-PC017

| **1 日あたりの UX007 用量（% DCI）** | 10% | 30% | 50% |
|---|---|---|---|
| **$F_1$ 同腹仔（離乳前）[a]：** | | | |
| トキシコキネティクス（分娩後 1～21 日目） | 雄／雌 | 雄／雌 | 雄／雌 |
| *UX007*： | | | |
| $C_{max}$（μM） | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$[b]（hr•μM） | NR/NR | NR/NR | NR/NR |
| *3-ヒドロキシ酪酸*[c] | | | |
| $C_{max}$（μM） | 1370/1440 | 1170/1200 | 1350/1320 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$[b]（hr•μM） | 402000/520000 | 434000/421000 | 474000/521000 |
| *3-ヒドロキシペンタン酸* | | | |
| $C_{max}$（μM） | 0/0 | 0/32.5 | 71.8/57.6 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$[b]（hr•μM） | NR/NR | NR/NR | NR/4840 |
| *ヘプタン酸* | | | |
| $C_{max}$（μM） | 0/11.0 | 6.80/23.6 | 17.3/25.3 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$[b]（hr•μM） | NR/NR | NR/NR | 5990/NR |

DCI：1 日あたりのカロリー摂取量、NR：血漿中濃度が定量可能な連続する試料採取時点が 3 未満又は $R^2$ が 0.800 未満のため、報告せず
[a] 血液試料採取のため、トキシコキネティクス期間の同腹仔を分娩後 1、7 及び 21 日目に間引いた（各時点で各群一腹から雄 1 例、雌 1 例）。
[b] 自然分娩の分娩後 1 日目から分娩後 21 日目の 1 時間又はそれ以前の定量可能な最終時点までの曲線下面積
[c] 3-ヒドロキシ酪酸の曝露量は、対照群と投与群の間で同程度であった。

## 2.6.5.2 薬物動態試験：分布

### 2.6.5.2.1 薬物動態試験：分布：血漿タンパク結合

#### 2.6.5.2.1.1 バルプロ酸の血漿タンパク結合に対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及びβ-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の影響

**被験物質：**ヘプタン酸／β-ヒドロキシ酪酸／β-ヒドロキシペンタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.3
**試験番号** UX007-PC018

| 被験物質：ヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）、β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 試験系：ヒト血漿 | | | | |
| 方法：平衡透析法、反復回数：3、インキュベーション時間：4 時間 | | | | |
| 検討した濃度（μM） | | | | 結合%（VPA） |
| VPA | ヘプタン酸 | BHB | BHP | |
| 50 | 0 | 0 | 0 | 89.8 |
| 50 | 400 | 0 | 0 | 76.7 |
| 50 | 0 | 400 | 0 | 93.0 |
| 50 | 0 | 0 | 50 | 92.7 |
| 50 | 400 | 400 | 50 | 76.0 |
| 125 | 0 | 0 | 0 | 84.6 |
| 125 | 400 | 0 | 0 | 68.5 |
| 125 | 0 | 400 | 0 | 82.0 |
| 125 | 0 | 0 | 50 | 83.1 |
| 125 | 400 | 400 | 50 | 67.6 |

VPA の結合率は、ヘプタン酸を添加することで低下する。β-ヒドロキシ酪酸及びβ-ヒドロキシペンタン酸は、VPA の結合率に対する影響を示さない。

## 2.6.5.2.1.2 ヘプタン酸及びβ-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の血漿タンパク結合に対するバルプロ酸の影響

**被験物質：**ヘプタン酸／β-ヒドロキシペンタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.3
**試験番号** UX007-PC020

| 被験物質：ヘプタン酸、β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 試験系：ヒト血漿 | | | | |
| 方法：平衡透析法、反復回数：3、インキュベーション時間：4 時間 | | | | |
| 検討した濃度（μM） | | | 結合% | |
| VPA | ヘプタン酸 | BHP | ヘプタン酸 | BHP |
| 0 | 40 | 0 | 77.5 | NA |
| 0 | 400 | 0 | 80.7 | NA |
| 125 | 400 | 0 | 67.1 | NA |
| 0 | 0 | 20 | NA | 0 |
| 0 | 0 | 50 | NA | 0 |
| 125 | 0 | 50 | NA | 0 |

ヘプタン酸の結合率は、VPA を添加することで低下する。β-ヒドロキシペンタン酸の結合は認められない。
NA：該当せず

#### 2.6.5.2.1.3 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠試験の一覧を 1.4 項～1.7 項に示す。

#### 2.6.5.2.1.4 薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験は実施しなかった。

## 2.6.5.3 薬物動態試験：代謝

### 2.6.5.3.1 薬物動態試験：代謝：*in vivo*（Gu et al. 2010）

**被験物質**：トリヘプタノイン／ヘプタン酸
**CTD における記載箇所**：4.3
**試験番号**（Gu et al. 2010）

| | |
|---|---|
| **動物種** | ラット、SD |
| **性別（雄／雌）／動物数** | 各群雄 6～7 例 |
| **給餌** | 絶食 |
| **溶媒／投与形態** | 塩化ナトリウム／生理食塩水 |
| **投与方法** | 静脈内、十二指腸内投与 |
| **用量（カロリー要求量に対する割合）（%）** | 40 |
| **比活性** | N/A |

トリヘプタノインの静脈内投与により、血漿中ヘプタン酸濃度が 1.58 mM まで顕著に増加した。
トリヘプタノインを十二指腸内投与したときの動脈血中ヘプタン酸濃度は非常に低かった（0.069 mM）。
N/A：該当せず

## 2.6.5.3.2 薬物動態試験：代謝：*ex vivo*（Deng et al. 2009）

**被験物質：**トリヘプタノイン
**CTD における記載箇所：**4.3
**試験番号**（Deng et al. 2009）

| | |
|---|---|
| **動物種** | ラット、SD |
| **性別（雄／雌）／動物数** | 各群雄 1 例 |
| **給餌** | 絶食 |
| **溶媒／投与形態** | 重炭酸緩衝液／4 mM グルコース |
| **投与方法** | *Ex vivo* 肝灌流（20 分） |
| **用量（濃度）** | 0～1 mM |
| **時間／濃度** | 文献中に代謝物濃度が図示されている |
| **化合物** | ヘプタン酸、オクタン酸、プロピオン酸 |

ヘプタン酸のプロピオニル部分の約 40%が C5 ケトン体に変換され、ヘプタン酸のアセチル部分の約 75%が C5 ケトン体及び C4 ケトン体に変換された。

## 2.6.5.3.3 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

### 2.6.5.3.3.1 膵リパーゼ調製物におけるトリヘプタノインの代謝安定性

**被験物質：**UX007
**CTD における記載箇所：**4.2.2.4
**試験番号** UX007-PC015

| | |
|---|---|
| **投与方法** | *In vitro* |
| **被験物質** | トリヘプタノイン（UX007） |
| **試験系：** | *In vitro*、リパーゼ、n = 3 |
| **活性** | μmol（脂肪酸）/分/mg（タンパク） |
| 膵トリグリセリドリパーゼ（PTL） + コリパーゼ | 5298 ± 183 |
| 膵リパーゼ関連タンパク 2（PLRP2） + コリパーゼ | 543 ± 21 |
| カルボキシルエステルリパーゼ（CEL）活性 | 222 ± 11 |

PNLIP 活性は、PNLIPRP2 及び CEL よりもそれぞれ 10 倍及び 24 倍高い。

## 2.6.5.3.3.2 ヒト肝ミクロソームにおけるヘプタン酸及びβ-ヒドロキシペンタン酸の代謝安定性

**被験物質：**ヘプタン酸／β-ヒドロキシペンタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.4
**試験番号** UX007-PC019

| **被験物質：ヘプタン酸、β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）** | | | |
|---|---|---|---|
| 試験系 | ヒト肝ミクロソーム（0.5 mg/mL）、n = 3 | | |
| 性別 | 男性／女性混合 | | |
| 濃度 | 1 μM | | |
| 時間（min） | 15 | 30 | 60 |
| | 未変化ヘプタン酸の残存率（%） | | |
| NADPH 存在下 | 105 | 88.4 | 91.1 |
| UDPGA 存在下 | 102 | 101 | 91.2 |
| | 未変化 BHP の残存率（%） | | |
| NADPH 存在下 | 91.6 | 89.9 | 86.4 |
| UDPGA 存在下 | 96.3 | 96.2 | 103 |

ヘプタン酸及びβ-ヒドロキシペンタン酸はヒト肝ミクロソームで代謝されない。

## 2.6.5.3.3.3 ラット及びヒト肝細胞におけるヘプタン酸の代謝安定性

**被験物質：**ヘプタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.4
**試験番号** UX007-PC023

| **被験物質：ヘプタン酸** | | | |
|---|---|---|---|
| 試験系 | 肝細胞（$0.5 \times 10^6$/mL、ヒト：男性／女性混合、ラット：雄）、n = 2 | | |
| 濃度 | 1 μM | | |
| | 未変化体残存率（%） | | |
| 時間（時間） | 1 | 2 | 3 |
| ラット | 31.1 | 28.9 | 19.4 |
| ヒト | 10.1 | 5.1 | 3.4 |

ヘプタン酸はラット及びヒト肝細胞で代謝される。

### 2.6.5.4 薬物動態試験：排泄

排泄試験は実施しなかった。

#### 2.6.5.4.1 薬物動態試験：排泄：胆汁中

正式な胆汁排泄試験は実施しなかった。

### 2.6.5.5 薬物動態試験：薬物相互作用

バルプロ酸の血漿タンパク結合の置換がある *in vitro* 薬物相互作用試験の一覧を 2.1.1 項及び 2.1.2 項に示す。*In vivo* 薬物相互作用試験は実施しなかった。

## 2.6.5.5.1 CYP 酵素阻害及び誘導

### 2.6.5.5.1.1 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に対するヘプタン酸及びβ-ヒドロキシペンタン酸の阻害能

**被験物質：**ヘプタン酸／β-ヒドロキシペンタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.4
**試験番号** UX007-PC021

| **被験物質：ヘプタン酸、β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **試験系** | ヒト肝ミクロソーム（男性／女性混合、0.05～0.2 mg/mL）、n = 2 | | | | | | | |
| CYP | 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 3A4 | 3A4 |
| プローブ基質 | フェナセチン | ブプロピオン | パクリタキセル | トルブタミド | S-メフェニトイン | ブフラロール | ミダゾラム | テストステロン |
| 濃度（μM） | 30 | 200 | 2 | 100 | 35 | 10 | 5 | 30 |
| 陽性対照阻害剤 | α-ナフトフラボン | チクロピジン | ケルセチン | スルファフェナゾール | N-3-ベンジルニルバノール | キニジン | ケトコナゾール | ケトコナゾール |
| %阻害 | 91.5 | 84.2 | 91.5 | 89.4 | 96.4 | 92.8 | 99.4 | 99 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（40 μM） | | | | | | | |
| %阻害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3.4 | 0 | 0 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（400 μM） | | | | | | | |
| %阻害 | 1.2 | 0 | 0 | 4.1 | 4.9 | 11.8 | 0 | 0 |
| 被験物質 | BHP（10 μM） | | | | | | | |
| %阻害 | 0 | 3.5 | 2.6 | 0 | 3.2 | 4.6 | 0 | 0 |
| 被験物質 | BHP（50 μM） | | | | | | | |
| %阻害 | 0.9 | 2.6 | 0 | 1.8 | 2.8 | 5.1 | 3.6 | 4.8 |

ヘプタン酸及びβ-ヒドロキシペンタン酸は、上記の検討した酵素の阻害剤ではない。

## 2.6.5.5.1.2 ヒト肝細胞におけるヘプタン酸による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の誘導能（UX007-24-0001 試験）

**被験物質：**ヘプタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.6
**試験番号** UX007-24-0001

| **被験物質：ヘプタン酸** | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **試験系** | ヒト肝細胞（n = 3） | | | | | | | | |
| CYP | 1A2 | | | 2B6[1] | | | 3A4 | | |
| 陽性対照誘導剤 | オメプラゾール | | | フェノバルビタール | | | リファンピシン | | |
| 濃度（μM） | 50 | | | 1000 | | | 10 | | |
| ドナー | DQB | LFQ | WWV | DQB | LFQ | WWV | DQB | LFQ | WWV |
| mRNA 倍率変化 | 62.0 | 14.3 | 89.8 | 10.3 | 28.6 | 8.58 | 15.1 | 33.0 | 27.7 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（50 μM） | | | | | | | | |
| mRNA 倍率変化 | 0.374 | 1.46 | 1.43 | 0.111 | 1.04 | 1.63 | 0.0961 | 0.223 | 0.488 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（166 μM） | | | | | | | | |
| mRNA 倍率変化 | 0.341 | 1.32 | 0.378 | 0.328 | 3.20 | 0.631 | 0.114 | 0.187 | 0.645 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（500 μM） | | | | | | | | |
| mRNA 倍率変化 | 1.51 | 0.695 | 0.769 | 0.848 | 2.56 | 1.67 | 0.501 | 0.155 | 1.44 |

[1] CITCO は様々なドナーから得た肝細胞を用いた CYP2B6 誘導評価に使用した 2 つ目の陽性対照誘導剤であるが、CYP2B6 の mRNA 倍率 変化はドナーDQB、 LFQ 及び WWV でそれぞれ 4.34、10.2 及び 4.97 であった。

## 2.6.5.5.2 薬物トランスポーター阻害

### 2.6.5.5.2.1 溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトした HEK293 細胞のパネルにおける取込みトランスポーターに対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及びβ-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の阻害能（UX007-24-0002 試験）

#### 2.6.5.5.2.1.1 溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトした HEK293 細胞の取込みトランスポーターパネルに対するヘプタン酸の阻害能

**被験物質：**ヘプタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.6
**試験番号** UX007-24-0002

| **試験系** | **溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトしたヒト胎児腎細胞（HEK293）（n = 3）** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トランスポーター | OATP1B1 | OATP1B3 | OAT1 | OAT3 | OCT2 | MATE1 | MATE2-K |
| プローブ基質 | ロスバスタチン | ロスバスタチン | PAH | エストロン-3-硫酸 | メトホルミン | メトホルミン | メトホルミン |
| 濃度（μM） | 2 | 2 | 2 | 0.5 | 100 | 30 | 100 |
| 陽性対照阻害剤 | リファンピシン | リファンピシン | プロベネシド | プロベネシド | シメチジン | シメチジン | シメチジン |
| $IC_{50}$（μM） | 1.85 | 21.8 | 3.38 | 2.16 | 33.5 | 0.357 | 0.971 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（1.0 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 108 | 105 | 181[a] | 93.4 | 90.9 | 89.7 | 110 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（3.3 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 107 | 102 | 179[a] | 86.9 | 86.4 | 96.1 | 107 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（10 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 109 | 115 | 128 | 76.6 | 82.5 | 88.1 | 102 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（33 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 114 | 113 | 23.4 | 48.9 | 85.3 | 95.2 | 102 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（100 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 136 | 139 | 7.01 | 24.8 | 74.3 | 94.2 | 110 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（333 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 162 | 140 | 5.33 | 13.5 | 86.5 | 85.4 | 99.1 |
| 被験物質 | ヘプタン酸（1000 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 158 | 157 | 5.30 | 11.7 | 100 | 82.0 | 69.1 |
| $IC_{50}$（μM） | >1000 | >1000 | 30.1 | 33.1 | >1000 | >1000 | >1000 |

[a] 外れ値としてデータポイントを削除した（前のデータポイントの 130%超）。

## 2.6.5.5.2.1.2 溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトした HEK293 細胞の取込みトランスポーターパネルに対するβ-ヒドロキシ酪酸（BHB）の阻害能

**被験物質：**β-ヒドロキシ酪酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.6
**試験番号** UX007-24-0002

| **試験系** | **溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトしたヒト胎児腎細胞（HEK293）（n = 3）** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トランスポーター | OATP1B1 | OATP1B3 | OAT1 | OAT3 | OCT2 | MATE1 | MATE2-K |
| プローブ基質 | ロスバスタチン | ロスバスタチン | PAH | エストロン-3-硫酸 | メトホルミン | メトホルミン | メトホルミン |
| 濃度（μM） | 2 | 2 | 2 | 0.5 | 100 | 30 | 100 |
| 陽性対照阻害剤 | リファンピシン | リファンピシン | プロベネシド | プロベネシド | シメチジン | シメチジン | シメチジン |
| $IC_{50}$（μM） | 1.85 | 21.8 | 3.38 | 2.16 | 33.5 | 0.357 | 0.971 |
| 被験物質 | BHB（0.5 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 112 | 129 | 166 | 88.7 | 113 | 79.5 | 101 |
| 被験物質 | BHB（1.6 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 103 | 99 | 228 | 84.9 | 79.7 | 86.2 | 101 |
| 被験物質 | BHB（5 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 105 | 111 | 245 | 80.6 | 94.1 | 79.7 | 101 |
| 被験物質 | BHB（16 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 104 | 101 | 272 | 71.2 | 78.9 | 84.7 | 102 |
| 被験物質 | BHB（50 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 110 | 110 | 234 | 69.7 | 80.1 | 87.9 | 95.8 |
| 被験物質 | BHB（166 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 112 | 116 | 225 | 73.1 | 80.8 | 85.8 | 101 |
| 被験物質 | BHB（500 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 115 | 116 | 187 | 89.2 | 102 | 86.6 | 114 |
| $IC_{50}$ | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 |

## 2.6.5.5.2.1.3 溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトした HEK293 細胞の取込みトランスポーターパネルに対するβ-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の阻害能

**被験物質：**β-ヒドロキシペンタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.6
**試験番号** UX007-24-0002

| **試験系** | **溶質輸送体トランスポーターをトランスフェクトしたヒト胎児腎細胞（HEK293）（n = 3）** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トランスポーター | OATP1B1 | OATP1B3 | OAT1 | OAT3 | OCT2 | MATE1 | MATE2-K |
| プローブ基質 | ロスバスタチン | ロスバスタチン | PAH | エストロン-3-硫酸 | メトホルミン | メトホルミン | メトホルミン |
| 濃度（μM） | 2 | 2 | 2 | 0.5 | 100 | 30 | 100 |
| 陽性対照阻害剤 | リファンピシン | リファンピシン | プロベネシド | プロベネシド | シメチジン | シメチジン | シメチジン |
| $IC_{50}$（μM） | 1.85 | 21.8 | 3.38 | 2.16 | 33.5 | 0.357 | 0.971 |
| 被験物質 | BHP（0.5 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 113 | 120 | 128 | 104 | 116 | 84.8 | 114 |
| 被験物質 | BHP（1.6 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 108 | 115 | 117 | 89.9 | 105 | 87.1 | 151 |
| 被験物質 | BHP（5.0 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 116 | 120 | 137 | 101 | 114 | 87.6 | 89.6 |
| 被験物質 | BHP（16 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 112 | 117 | 128 | 101 | 91.1 | 87.2 | 162 |
| 被験物質 | BHP（50 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 130 | 129 | 107 | 101 | 99.1 | 83.4 | 138 |
| 被験物質 | BHP（166 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 108 | 109 | 96.6 | 98.4 | 216[a] | 87.5 | 151 |
| 被験物質 | BHP（500 μM） | | | | | | |
| %阻害 | 115 | 111 | 82.8 | 105 | 107 | 85.7 | 93.5 |
| $IC_{50}$（μM） | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 |

[a] 外れ値としてデータポイントを削除した（前のデータポイントの 130%超）。

### 2.6.5.5.2.2 Caco-2 細胞における排出トランスポーターである P 糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）に対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及び β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）の阻害能（UX007-24-0003 試験、UX007-24-0004 試験、UX007-24-0005 試験）

#### 2.6.5.5.2.2.1 Caco-2 細胞単層における排出トランスポーターである P 糖タンパク（P-gp）に対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及び β-ヒドロキシペンタン酸の阻害能

**被験物質：**ヘプタン酸／β-ヒドロキシ酪酸／β-ヒドロキシペンタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.6
**試験番号** UX007-24-0003、UX007-24-0004、UX007-24-0005

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **試験系** | Caco-2 細胞 | | | | | | | |
| **トランスポーター** | P 糖タンパク（P-gp） | | | | | | | |
| **プローブ基質** | ジゴキシン（5 μM） | | | | | | | |
| **陽性対照** | ゾスキダル | | | | | | | |
| 濃度（μM） | 0 | 0.001 | 0.0033 | 0.01 | 0.033 | 0.1 | 0.33 | 1 |
| %阻害 | 100 | 61.1 | 48.2 | 48.1 | 24.4 | 14.7 | 8.21 | 4.42 |
| $IC_{50}$（μM） | 0.00366 | | | | | | | |
| 被験物質 | ヘプタン酸 | | | | | | | |
| 濃度（μM） | 0 | 1.1 | 3.3 | 10 | 33 | 100 | 333 | 1000 |
| %阻害 | 100 | 78.9 | 72.5 | 84.9 | 95.8 | 74.7 | 75.4 | 86.5 |
| $IC_{50}$（μM） | >1000 | | | | | | | |
| 被験物質 | β-ヒドロキシ酪酸（BHB） | | | | | | | |
| 濃度（μM） | 0 | 0.5 | 1.6 | 5 | 16 | 50 | 166 | 500 |
| %阻害 | 100 | 88.3 | 88.7 | 117 | 108 | 80.0 | 93.5 | 121 |
| $IC_{50}$（μM） | >500 | | | | | | | |
| 被験物質 | β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | | | | | | |
| 濃度（μM） | 0 | 0.5 | 1.6 | 5 | 16 | 50 | 166 | 500 |
| %阻害 | 100 | 66.9 | 73.9 | 88.5 | 82.9 | 60.5 | 68.4 | 77.6 |
| $IC_{50}$（μM） | >500 | | | | | | | |

## 2.6.5.5.2.2.2　Caco-2 細胞単層における排出トランスポーターである乳癌耐性タンパク（BCRP）に対するヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）及び β-ヒドロキシペンタン酸の阻害能

**被験物質：**ヘプタン酸／β-ヒドロキシ酪酸／β-ヒドロキシペンタン酸
**CTD における記載箇所：**4.2.2.6
**試験番号** UX007-24-0003、UX007-24-0004、UX007-24-0005

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **試験系** | Caco-2 細胞 | | | | | | | |
| **トランスポーター** | 乳癌耐性タンパク（BCRP） | | | | | | | |
| **プローブ基質** | エストロン-3-硫酸（5 μM） | | | | | | | |
| **陽性対照** | Kol43 | | | | | | | |
| 濃度（μM） | 0 | 0.001 | 0.0033 | 0.01 | 0.033 | 0.1 | 0.33 | 1 |
| %阻害 | 100 | 100 | 120 | 124 | 93.9 | 75.2 | 68.8 | 28.4 |
| $IC_{50}$（μM） | 0.388 | | | | | | | |
| 被験物質 | ヘプタン酸 | | | | | | | |
| 濃度（μM） | 0 | 1.1 | 3.3 | 10 | 33 | 100 | 333 | 1000 |
| %阻害 | 100 | 111 | 123 | 167 | 125 | 117 | 118 | 140 |
| $IC_{50}$（μM） | >1000 | | | | | | | |
| 被験物質 | β-ヒドロキシ酪酸（BHB） | | | | | | | |
| 濃度（μM） | 0 | 0.5 | 1.6 | 5 | 16 | 50 | 166 | 500 |
| %阻害 | 100 | 96.1 | 102 | 128 | 115 | 101 | 112 | 121 |
| $IC_{50}$（μM） | >500 | | | | | | | |
| 被験物質 | β-ヒドロキシペンタン酸（BHP） | | | | | | | |
| 濃度（μM） | 0 | 0.5 | 1.6 | 5 | 16 | 50 | 166 | 500 |
| %阻害 | 100 | 104 | 141 | 148 | 96.7 | 105 | 122 | 126 |
| $IC_{50}$（μM） | >500 | | | | | | | |

### 2.6.5.6 薬物動態試験：その他

その他の試験は実施しなかった。

## 2.6.5.7 参考

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

Gu, L, Zhang, GF, Kombu, RS, Allen, F, Kutz, G, Brewer, WU, Roe, CR, and Brunengraber, H. 2010. "Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoin in normal rats. II. Effects on lipolysis, glucose production, and liver acyl-CoA profile." *Am.J Physiol Endocrinol Metab* 298 (2):E362-E371.

Kinman, RP, Kasumov, T, Jobbins, KA, Thomas, KR, Adams, JE, Brunengraber, LN, Kutz, G, Brewer, WU, Roe, CR, and Brunengraber, H. 2006. "Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoin in normal rats." *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab* 291 (4):E860-E866.