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
2.6.6 毒性試験の概要文

Ultragenyx Japan 株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma/serum concentration-time curve：血漿／血清中濃度曲線下面積
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 level of quantitation：定量限界未満
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
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）
C_{max}	maximum plasma/serum concentration：最高血漿／血清中濃度
CNS	central nervous system：中枢神経系
CoA	coenzyme A：コエンザイム A
CPK	creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
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
DRF	dose-range finding：用量設定
EFD	embryo-fetal development：胚・胎児発生
F0	parental generation：親世代
F1	Filial 1 (first generation)：第 1 世代
g	gram：グラム
GD	gestation day：妊娠日数
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
GMP	Good Manufacturing Practice：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
HDL	high-density lipoprotein：高密度リポタンパク質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IE	immature erythrocytes：幼若赤血球
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
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LDL	low-density lipoprotein：低密度リポタンパク質
LSMA	leadscope model applier
MCH	mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球血色素量
MCV	mean corpuscular volume：平均赤血球容積
ME	mature erythrocytes：成熟赤血球
MIE	micronucleated immature erythrocytes：小核を有する幼若赤血球
min	minute(s)：分
mL	milliliter(s)：ミリリットル
NA	not available：入手できず
NOAEL	no-observed-adverse-effect level：無毒性量
PO	oral(ly), by mouth, per os：経口

略語・用語	内容
PPND	pre- and post-natal development：出生前及び出生後の発生
QSAR	quantitative structure-activity relationship：定量的構造活性相関
RDW	red cell distribution width：赤血球容積粒度分布幅
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
TAG	triacylglycerol：トリアシルグリセロール
TG	triglyceride：トリグリセリド
TK	toxicokinetic：トキシコキネティクス
µg	microgram：マイクログラム
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

目次

略号一覧表 2
2.6.6 毒性試験の概要文 6
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.2 単回投与毒性試験 11
2.6.6.2.1 ラットを用いたトリヘプタノインの急性経口投与毒性試験（GLP 非適用、モジュール 4.2.3.1、報告書番号 CL74-95-1045） 11
2.6.6.3 反復投与毒性試験 12
2.6.6.3.1 雄ラットを用いたトリヘプタノインの反復経口（混餌）投与毒性試験（GLP 非適用、Ataide et al., 2009） 12
2.6.6.3.2 ミニブタを用いたトリヘプタノインの反復投与毒性試験 13
2.6.6.3.2.1 幼若ユカタンミニブタを用いたトリヘプタノインのパイロット経口忍容性試験（GLP 非適用、モジュール 4.2.3.2、UX007-PC001 試験） 13
2.6.6.3.2.2 幼若ユカタンミニブタを用いたトリヘプタノインの 9 ヵ月間経口（混餌）投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002 試験） 13
2.6.6.3.2.3 幼若ユカタンミニブタを用いた様々なトリヘプタノイン製剤（粉末、オイル及び徐放性粉末）のブリッジング・トキシコキネティクス試験（GLP 非適用、モジュール 4.2.3.2、UX007-PC003 試験） 15
2.6.6.4 遺伝毒性試験 17
2.6.6.4.1 ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.3.1、UX007-PC004 試験） 17
2.6.6.4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた哺乳類細胞の *in vitro* 染色体異常誘発試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.3.1、UX007-PC005 試験） 17
2.6.6.4.3 ラット骨髄を用いた哺乳類赤血球小核試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.3.2、UX007-PC006 試験） 17
2.6.6.5 がん原性試験 19
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 21
2.6.6.6.1 雌雄ラットを用いたトリヘプタノインの受胎能（Segment I）試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.5.1、UX007-PC012 試験） 21
2.6.6.6.2 ラット及びウサギを用いたトリヘプタノインの胚・胎児発生毒性試験（EFD、Segment II） 21
2.6.6.6.2.1 ラットを用いたトリヘプタノインの経口投与発生毒性用量設定（DRF）試験（モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC010 試験） 21
2.6.6.6.2.2 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（Segment II）（GLP 適用、モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC013 試験） 23
2.6.6.6.2.3 ウサギを用いたトリヘプタノインの経口投与発生毒性用量設定（DRF）試験（モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC011） 25
2.6.6.6.2.4 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（本試験）（Segment II、胚・胎児発生［EFD］毒性試験）（GLP 適用、モジュール 4.2.3.5.2、UX007-

PC014 試験） 26
2.6.6.6.3 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（PPND、Segment III）毒性に関する試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.5.3、UX007-PC017） 27
2.6.6.6.4 幼若動物を用いた試験 29
2.6.6.7 局所刺激性試験 30
2.6.6.8 その他の毒性試験 31
2.6.6.8.1 薬物乱用の可能性の非臨床評価 31
2.6.6.8.2 モルモットを用いた皮膚感作性試験（モジュール 4.2.3.7.1、報告書 CL74-95-1045） 32
2.6.6.8.3 不純物及び添加剤 32
2.6.6.9 考察及び結論 34
2.6.6.10 参考文献 38

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

トリヘプタノインを高度精製した医薬品グレード製剤であるトリヘプタノイン（UX007）を反復投与したときの安全性及び忍容性を明らかにし、小児及び成人の長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）患者の治療における長期使用を裏付けるため、非臨床毒性試験パッケージが設計された。申請者は、食品グレードの経口トリヘプタノイン液剤（オイル）に関する約 13 年間の学術的臨床調査後に、LC-FAOD 患者を対象としたトリヘプタノインの臨床開発を開始した（モジュール 2.5.1.4）。トリヘプタノインの毒性作用を評価する非臨床試験計画には、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の両方が含まれた。毒性試験計画の詳細をモジュール 2.4.2 の「非臨床試験計画」に示しているが、食品グレードのトリヘプタノインに関する既存の公表された非臨床情報を活用するように設計し、動物におけるトリヘプタノインの毒性及び忍容性を評価した。

簡潔に述べると、ラットを用いた食品グレードのトリヘプタノインの GLP 非適用急性及び長期毒性試験が他者により過去に実施され、公表されており、トリヘプタノインの毒性の特徴が裏付けられている（それぞれ 2.6.6.2 項及び 2.6.6.3 項を参照）。急性毒性試験（モジュール 4.2.3.1、CL74-95-1045）では、食品グレードのトリヘプタノインを 5 mL/kg（4.75 g/kg 相当）以下の用量で経口投投与した成熟ラットにおいて、全身作用は認められなかった。長期反復投与毒性試験（Ataide et al., 2009）では、新たに離乳した雄ラットに食品グレードのトリヘプタノインの混餌を 9 ヵ月間投与した（2.6.6.3.1 項参照）。本試験で得られた個別動物データは入手できない。食品グレードのトリヘプタノインの投与には忍容性があった。食品グレードのトリヘプタノインの代わりに大豆油含有飼料を給餌した対照動物と同様に、血液生化学検査に有意差は認められず、すべての顕微鏡的影響は、被験物質に特異的というよりもオイルの投与に対する生理学的反応と考えられた。このため、これらのデータから、食品グレードのトリヘプタノインの急性投与及び長期投与はラットで忍容性があったことが裏付けられる。

ラットにおけるトリヘプタノインの既存の安全性情報を補充するため、幼若ユカタンミニブタを用いた GLP 適用 9 ヵ月間（連日）反復投与毒性試験で、経口投与したトリヘプタノインの非臨床トキシコキネティクス（TK）及び毒性プロファイルを明らかにした（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002）。予想される小児患者集団の年齢、及びミニブタとヒトとの消化管及び代謝の類似性に基づき、非げっ歯類動物種として幼若ミニブタ（6～8 週齢、ヒトでの 2 歳超に相当）を使用した（Kimmel, 2001）。2 歳未満のヒト集団を考慮するため、若齢ミニブタを使用する可能性について検討した。しかしながら、この週齢の範囲差（1 週齢～5 週齢を網羅）での試験から、トリヘプタノインの全体的な安全性評価に対する追加の価値が得られる可能性は低いと考えられた（これについては、モジュール 2.4.2 の「非臨床試験計画」参照）。ミニブタの開始週齢と投与期間を組み合わせることにより、長期毒性試験の結果から、すべての患者の年齢範囲と関連するように、トリヘプタノインの安全性及び忍容性に関する情報が得られる。1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 10%、30%及び 50%を含有する混餌としてトリヘプタノインを連日 9 ヵ月間ミニブタに投与した。これらの濃度は目標臨床用量（30% DCI）の範囲を網羅し、製剤化する上で技術的に実現可能な最高用量とも考えられた（割合が 50%を超える濃度でトリヘプタノインとともに粉砕した動物飼料は固形を維持できなかった）。検討した最高用量でトリヘプタノインの忍容性は、おおむね良好であった。試験期間中にいずれのミニブタにおいても、投与に関連した毒性の一般状態所見は認められず、投与に関連した死亡は生じなかった。いずれの用量においても、トリヘプタノイン投与に起因した肉眼病変や顕微鏡病変は認められなかった。高用量群の雄 2 例が投与期間終了

前に死亡したが、死亡は陰茎脱出の症状から生じた合併症による二次的なものと考えられ、投与に関連しなかった。

ICH に準拠した一連の標準的な GLP 適用遺伝毒性試験（Ames 試験、染色体異常誘発試験及びラット小核試験）を実施しており、トリヘプタノインは変異原性も染色体異常誘発性もないことが示された。臨床でトリヘプタノインがリスクのエビデンスなく使用された長い歴史があり、幼若ミニブタを用いた 9 ヵ月間長期毒性試験において前がん病変がなく（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002）、遺伝毒性がないことから、がん原性試験は必要ないと考えられる。

さらに、ラット及びウサギを用いたトリヘプタノインの GLP 適用生殖発生毒性（DART）試験が実施された。トリヘプタノインはラットの受胎能に影響を及ぼさなかった。胚・胎児発生期間にトリヘプタノインをラットとウサギに投与したところ、妊娠動物で体重増加量の減少が認められた（2.6.6.6.2.2 項及び 2.6.6.6.2.4 項）。体重変化と摂餌量の程度に基づくと、この母動物の毒性は、一部の母動物と出生仔の死亡、及び味覚嫌悪がより顕著であった高用量群における致死性胎児骨格変異と一致した。これらの影響は、妊娠中のエネルギー需要の変化から予想外ではなかった。ラットを用いて実施した出生前及び出生後の発生に関する試験において、母動物の体重に対する同様の影響が認められた（2.6.6.6.3 項）が、このことは第 1 世代（F1）動物の成長、発達又は交配能に影響を及ぼさなかった。これらの変化は味覚嫌悪作用に起因し、これらの試験系に特異的であると考えられ、トリヘプタノインやその主要活性代謝物の薬理作用と関連しなかった。DART 試験で認められた体重変動は、雄ラット又は幼若ミニブタを用いた長期試験では示されなかった。むしろ、体重の影響は試験動物を効果的に摂餌制限状態にした試験デザインの結果とみなされ、臨床的な意義は低いと考えられる。

トリヘプタノイン及びその代謝物は血液脳関門を通過できるため、薬物乱用の可能性の評価を実施した。トリヘプタノインで得られた非臨床データ（*in vitro* 生化学プロファイル、代謝及び動態）を検討し、その評価には、乱用薬物、並びに行動、認知又は知覚に対する顕著な作用がある薬物に関連する可能性がある標的に合わせた放射性リガンド結合試験のパネルを含めた（2.6.6.8.1 項）。トリヘプタノイン及びその主要代謝物は、検討した濃度（ヒトの曝露量を網羅する可能性が高い濃度）で、乱用能又はその他の向精神作用と関連するいずれの標的にも結合しなかった。ここで記載した毒性試験において中枢神経系（CNS）毒性を示唆する所見がないことと合わせると、ヒトにおける乱用又は依存の可能性は低いと考えられる。

他者が過去に実施したミニブタを用いた GLP 非適用試験（モジュール 4.2.3.7.1、CL74-95-1045；2.6.6.8.2 項参照）において、トリヘプタノイン（皮内投与 1 回あたり 0.1 mL）により皮膚感作は生じないことが示された。

要約すると、トリヘプタノインの主な毒性作用は、味覚嫌悪と関連する摂餌量減少に対する二次的なものとされており、対応する体重増加量減少は、動物における摂餌制限作用に特異的と考えられ、予定する集団における臨床使用に対する意義はない。トリヘプタノインの毒性試験から、成人及び新生児ほど若い小児患者に対する 1 日あたりのカロリー摂取量の 30%という予定臨床用量でのトリヘプタノインの長期経口投与が支持される。

トリヘプタノインの毒性試験の概要を 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 2.6.7 に表形式で示す。

Table 1: Summary of the Triheptanoin Toxicology Program

Study Type / Duration	Species	Dose (Route)	GLP Compliance	Study No.	Batch/ Lot No. of Test Article
Single-Dose Toxicity (Acute)					
Single dose	Adult Wistar rat (male and female)	0.5, 1, 2.5, or 5[a] mL/kg (oral gavage administration); no vehicle group used in this study	No	CL74-95-1045 (Module 4.2.3.1)	NA[b]
Repeat-Dose Toxicity					
9-months (daily)	Adult Wistar rat (male)	Untreated control, 30%, 50% caloric intake[c] of experimental oil containing triheptanoin (64%), diheptanoin (34%) and monoheptanoin (2%) (dietary administration)	No	(Ataide et al., 2009)	NA[b]
Pilot Tolerability Study: 3 or 7 days (daily)	Juvenile Yucatan minipig (male and female)	10%, 30%, 50% of caloric intake (dietary administration); no vehicle group used in this study	No	UX007- PC001 (Module 4.2.3.2)	Z132A
9 months (daily) with 28-day Recovery	Juvenile Yucatan minipig (male and female)	0 (vehicle), 10, 30, and 50% of caloric intake (dietary administration)	Yes	UX007- PC002 (Module 4.2.3.2)	302010
Bridging Toxicokinetic Study	Juvenile Yucatan minipig (male and female)	30% of caloric intake (oral gavage)	No	UX007- PC003 (Module 4.2.3.2)	302010 (oil) BREC-1111-043 (powder) BREC-1111-075 (powder-ER)
Genotoxicity Studies					
Ames Assay: Bacterial Reverse Mutation Assay	*In vitro*	1.58 to 4800 µg/plate	Yes	UX007- PC004 (Module 4.2.3.3.1)	Z847
Mammalian Chromosome Aberration Test	*In vitro*	3.45 to 409 µg/mL	Yes	UX007- PC005 (Module 4.2.3.3.1)	Z847
Micronucleus Assay (two doses administered 24 hours apart)	Adult Sprague Dawley rat (male and female)	500, 1000 or 2000 mg/kg/day (PO)	Yes	UX007- PC006 (Module 4.2.3.3.2)	Z847
Developmental and Reproductive Toxicity Studies					
Fertility (Seg I)	Adult Sprague Dawley rat (male and female)	0 (vehicle), 10, 30 or 50% of total daily caloric intake; (dietary administration)	Yes	UX007- PC012 (Module 4.2.3.5.1)	Z132A

Study Type / Duration	Species	Dose (Route)	GLP Compliance	Study No.	Batch/ Lot No. of Test Article
Embryo-Fetal Development (EFD) dose-range finding (DRF)	Adult Sprague Dawley rat	0 (vehicle), 10, 30 or 50% of total daily caloric intake (for both PO and dietary administration routes)	No	UX007- PC010 (Module 4.2.3.5.2)	U4025
Oral Development Toxicity Study (Segment II) of triheptanoin in Rats	Adult Sprague Dawley rat	0 (vehicle), 10, 30 or 50% of total daily caloric intake; (dietary administration)	Yes	UX007- PC013 (Module 4.2.3.5.2)	Z132A
Embryo-Fetal Development (EFD) dose-range finding (DRF) (Seg II)	Adult New Zealand White rabbit	0 (vehicle), 10, 30 or 50% of total daily caloric intake (dietary administration)	No	UX007- PC011 (Module 4.2.3.5.2)	U4025
Embryo-Fetal Development (EFD) (Seg II)	Adult New Zealand White rabbit	0 (vehicle), 10, 20 or 30% of total daily caloric intake; (dietary administration)	Yes	UX007- PC014 (Module 4.2.3.5.2)	Z847
Pre- and Post-natal Development (PPND) (Seg III)	Adult Sprague Dawley rat	0 (vehicle), 10, 30 or 50% of total daily caloric intake; (dietary administration)	Yes	UX007- PC017 (Module 4.2.3.5.3)	FB0797 and FB0757[d]

Study Type / Duration	Species	Dose (Route)	GLP Compliance	Study No.	Batch/ Lot No. of Test Article
Local Tolerance: Not applicable due to oral formulation (no studies performed)					
Other Toxicity Studies					
Assessment of Abuse Liability Potential	*In vitro*	Triheptanoin (10 µM), heptanoate (30, 100, 1000 µM) and beta-hydroxypentanoic acid (10, 30, 100 µM)	No	UX007- PC022 (Module 4.2.3.7.4)	AK14 (Triheptanoin) A0392418 (Heptanoic acid) 9-JES-47-1 (BHP)
Dermal Sensitization Test	Adult Albino Hartley guinea pig	Intradermal injection, every other day for 9 priming injections; followed by a single 0.1 mL challenge injection after 2 week untreated period	No	CL74-95-1045 (Module 4.2.3.7.1)	NA

NA= Not Available

[a] The high dose of 5 mL/kg is approximately equivalent to 13% daily caloric intake. This calculation is based on: the reported body weight of animals in the study (200 g); the typical density reported for triheptanoin (0.96 g/mL); the energy contribution of triheptanoin as 8.3 Kcal/g (refer to Module 4.2.3.5.2 UX007-PC010); the dose of triheptanoin given (5 mL/kg), as well as a historical estimate of 20 g grams (60 Kcal) of food consumed per day per animal.

[b] food grade triheptanoin

[c] Each dietary group was also divided into diets administered during 'growth' (the first two months of the study) and 'maintenance' (period between end of growth phase and end of study) phases. Therefore the amount of triheptanoin included in each diet group was 13.44 g/kg and 7.68 g/kg in the Growth and Maintenance 30% $TAGC_7$ groups, respectively; and 22.4 g/kg and 12.8 g/kg in the Growth and Maintenance 50% $TAGC_7$ groups, respectively.

[d] The two lots used on in the pre- and post-natal development (PPND) study (Module 4.2.3.5.3 UX007-PC017) were generated by the same manufacturing process and have similar purity and stability profiles (lot details provided in Module 2.6.7.3).

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラットを用いたトリヘプタノインの急性経口投与毒性試験（GLP 非適用、モジュール 4.2.3.1、報告書番号 CL74-95-1045）

目的: ラットにおけるトリヘプタノインの急性経口投与毒性を評価するため、本 GLP 非適用試験を実施した。

試験デザイン: 密度 0.96 g/mL の食品グレードのトリヘプタノイン（製造者のコード名 : Spezialöl 107 ; トリヘプタノイン［UX007］とほぼ同じ工程で製造されたもの）を、0.5 mL/kg（0.48 g/kg）、1 mL/kg（0.95 g/kg）、2.5 mL/kg（2.38 g/kg）及び 5 mL/kg（4.75 g/kg）の 4 用量で、各群雌雄各 1 例の Wistar ラットに単回強制経口投与した。投与直後、その後は投与後 7 日間、連日、毒性の徴候についてラットを観察した。これらの結果を確認するため、雌雄各 5 例の Wistar ラットを用いて、最高用量（5 mL/kg）のみで、試験を再度実施した。投与直後、その後は 14 日間、連日、毒性の徴候についてラットを観察した。

結果: 試験期間中のいずれの時点においても死亡や毒性の徴候は認められず、急性毒性用量は、検討した最高用量である 5 mL/kg（4.75 g/kg）超である可能性が高いと結論付けられた（ラットの 1 日あたりのカロリー摂取量の 13%、ヒトで 0.76 g/kg 体重に相当）。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 雄ラットを用いたトリヘプタノインの反復経口（混餌）投与毒性試験（GLP 非適用、Ataide et al., 2009）

目的: 動物の成長、脂質消化性、血液生化学検査及び選択した標的臓器（肝臓、腎臓及び小腸）での毒性に対するトリヘプタノイン含有飼料の連日給餌の影響を明らかにするため、雄 Wistar ラットを用いた GLP 非適用 9 ヵ月間経口投与毒性試験を実施した。

試験デザイン: 約 2 ヵ月齢に相当するため性的に未熟と考えられる、試験開始時の体重が約 47 g の動物（各飼料群雄 10 例）。動物を個別に飼育した。対照動物に対し、脂質供給源が大豆油のみの飼料を給餌した。64%トリヘプタノイン、34% diheptanoin 及び 2% monoheptanoin で構成される実験用油（$TAGC_7$）を DCI の 30%又は 50%のいずれかを含有する飼料を、試験動物に給餌した。体重及び摂餌量を毎週モニタリングし、脂質消化性を試験の成長期及び成熟期にモニタリングした。実験用油飼料の給餌 9 ヵ月後、動物を安楽殺し、腎機能、肝機能及び脂質プロファイルを検査するために、血液を採取した。病理組織学的検査用に、肝臓、腎臓及び小腸を採取した。

Table 2: Ataide et al. 2009: Study Groups - Repeat Dose Oral (Diet) Toxicity of Triheptanoin in Male Rats

Study Group	Test Article (Food admixture)	Route	% DCI[a]	Number of Animals
1	Control (lipid source was exclusively soybean oil)[b]	Dietary	0	10 male
2	$TAGC_7$[c] 30%[d]	Dietary	30	10 male
3	$TAGC_7$[c] 50%[d]	Dietary	50	10 male

[a] DCI: daily caloric intake
[b] Control diet contained 70 g/kg of soybean oil for animals in growth (up to 2 months of age), and 40 g/kg as a maintenance amount for adults (from 2-9 months of age)
[c] Experimental oil, comprised as 64% triheptanoin, 34% diheptanoin and 2% monoheptanoin. Mixture of oils was selected to represent those used in clinical practice at the time of publication, as referenced by (Roe et al., 2002).
[d] Each dietary group was also divided into diets administered during 'growth' (the first two months of the study) and 'maintenance' (period between end of growth phase and end of study) phases. Therefore the amount of triheptanoin included in each diet group was 13.44 g/kg and 7.68 g/kg in the Growth and Maintenance 30% $TAGC_7$ groups, respectively; and 22.4 g/kg and 12.8 g/kg in the Growth and Maintenance 50% $TAGC_7$ groups, respectively.

結果: 試験の成長期又は成熟期に、脂質消化性や動物の成長パターンに群間で有意差は認められなかった。また、肝傷害や腎機能に対する毒性作用の指標となる血液生化学検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アルカリホスファターゼ［ALP］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ［GGT］、トリグリセリド［TG］、総コレステロール、高密度リポタンパク質［HDL］及び低密度リポタンパク質［LDL］を含むコレステロール、尿素、クレアチニン及びグルコース）にも群間で有意差は認められなかった。脂質プロファイルは群間の飼料の違いにより影響を受けなかったが、投与期間及び飼料中脂肪含量により予想されたことであった。すべての群で肝重量に差は認められなかったが、相対肝重量（肝重量/体重）は対照群で高かったことから、大豆油ベースの飼料を給餌した動物の肝臓で脂肪蓄積がわずかに多いことが示された。肝臓の顕微鏡検査から、大豆油対照を含むすべての飼料群で大滴性脂肪肝が認められることが示された。大豆油対照群を含むすべての投与群で所見が認められたことを考慮すると、このことは、食品グレードのトリヘプタノインに関連するというよりも、長

期の油投与に対する生理学的反応を示唆する可能性が高かった。さらに、血液生化学検査値との相関が認められなかったことから、肝機能は影響を受けなかったことが示唆された。脂肪肝の重症度は、大豆油ベースの飼料を給餌した対照群と比べて、30%及び 50% $TAGC_7$ オイルを給餌したラットの方が低かった。

投与に関連した顕微鏡的変化は腎臓に認められず、血液生化学検査との相関はなかった。小腸で、絨毛の孤立性萎縮や過形成を含む、複数の組織学的変化がすべての群で認められたが、毒性を示唆しなかった。また、病理組織学的変化は、一般状態所見や生化学分析値の投与に関連した変化と相関しなかったため、小腸で認められた所見は、動物の消化管吸収や栄養状態にも影響を及ぼさなかった。試験期間中に下痢の所見は認められず、飼料適応期間後に糞便は正常と考えられた。

限られた病理組織学的検査データの報告に基づくと、本試験で特定された毒性の標的臓器はなかった。全体として、ラットに 1.14 g/kg 以下の用量でトリヘプタノイン含有混餌を長期連日投与することで、毒性作用は生じなかった。

2.6.6.3.2 ミニブタを用いたトリヘプタノインの反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1 幼若ユカタンミニブタを用いたトリヘプタノインのパイロット経口忍容性試験（GLP 非適用、モジュール 4.2.3.2、UX007-PC001 試験）

目的：本用量漸増試験の目的は、雌雄幼若ユカタンミニブタの 1 群に対して、トリヘプタノインを日々の飼料供給に追加（混餌）して、（3 用量で）13 日間、連日経口投与したときの忍容性を評価することであった。

試験デザイン：ユカタンミニブタ 2 例（雄 1 例、雌 1 例）を本試験に割り付けた。動物の 1 日あたりのカロリー摂取量の 10%（3 日間）、30%（3 日間）及び 50%（7 日間）でトリヘプタノインを給餌するように用量を調製し、約 6 時間間隔で 2 回の給餌に投与を分けた。各試験群に同じ動物を使用した。評価には、毎日の一般状態、体重及び臨床病理検査パラメータ（血液生化学検査及び血液学的検査）を含めた。試験群を Table 3 に示す。

Table 3: UX007-PC001: Study Groups - Pilot Oral Tolerability Study of Triheptanoin in Juvenile Yucatan Minipigs

Study Group	Test Article (Food admixture)	Route	% DCI[a]	Number of Animals/Sex	Duration of Treatment (days)
1	Triheptanoin	Dietary	10[b]	1	3
2	Triheptanoin	Dietary	30[b]	1	3
3	Triheptanoin	Dietary	50[b]	1	7

[a] DCI: Daily caloric intake
[b] Animals were fed twice daily, 6-hours apart.

結果：雌雄幼若ユカタンミニブタに混餌で投与したときのトリヘプタノインの忍容性は、すべての用量で良好であった。死亡や異常な一般状態所見は認められなかった。試験期間中に、トリヘプタノイン投与に対する有害又は毒性反応を示唆する、臨床病理検査（血液生化学検査及び血液学的検査）パラメータの明らかな変化は認められなかった。長期毒性試験の反復投与で、1 日あたりの総カロリー摂取量（DCI）の 10%、30%又は 50%のトリヘプタノイン用量を選択した。

2.6.6.3.2.2 幼若ユカタンミニブタを用いたトリヘプタノインの 9 ヵ月間経口

（混餌）投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002 試験）

目的：雌雄幼若ユカタンミニブタにおけるトリヘプタノインの経口毒性及び TK プロファイルを評価するため、長期毒性試験を実施した。

試験デザイン：雌雄各 28 例のユカタンミニブタを本試験に割り付けた。試験は 3 つの投与群（1 日あたりのカロリー摂取量の 10%、30%又は 50%でトリヘプタノインを投与）と無処置対照群で構成された。投与開始時点で動物は約 6～8 週齢であった。各群雌雄各 3 例の 2 セットに各群を細分し、一方のセットを 3 ヵ月間投与後に終了するよう指定し（中間剖検）、他方のセットに 9 ヵ月間投与した（最終剖検）。さらに、対照群及び高用量群に対し、各群雌雄各 2 例のミニブタを追加し、9 ヵ月間の投与期間後の 4 週間回復期間に指定した。飼料を介して、ミニブタに最長 91 日間（3 ヵ月中間解析群）又は連日 273 日間（9 ヵ月群）、週 7 日、経口投与した。被験物質混餌の投与は、約 6 時間間隔で 2 つの等量に分けて行った。対照動物には被験物質を含有しない飼料を給餌した。試験群を Table 4 に示す。

Table 4: UX007-PC002: Study Groups - 9-Month Oral (Dietary) Toxicity and Toxicokinetic Study of Triheptanoin in Juvenile Yucatan Minipigs

Study Group	Test Article (Food Admixture)	Route	% DCI[a]	Number of Animals/Sex		
				Interim	Terminal	Recovery
1	Untreated Control[b]	Dietary[c]	0	3	3	2
2	Triheptanoin	Dietary[c]	10	3	3	0
3	Triheptanoin	Dietary[c]	30	3	3	0
4	Triheptanoin	Dietary[c]	50	3	3	2

[a] DCI: Daily caloric intake

[b] Control minipigs received certified diet only without triheptanoin.

[c] Animals were fed twice daily, 6-hours apart.

一般状態、体重、体重増加量及び定量的摂餌量を毎週測定した。ミニブタを臨床病理評価に供し（試験前、Day 30、90、182、270 及び 298）、273 日間（39 週間）投与後以降に完全な剖検を行い、臓器重量を収集し、対照群及び高用量群のみ、全動物の全組織の病理組織学的評価も含めた。投与期間の終了までにミニブタは性的に成熟したため、病理組織学的評価には、生殖組織も含めた。9 ヵ月間の投与期間中に、同じ動物から TK 解析用に定期的に（Day 10 及び 270、並びにトラフ試料を毎月採取）試料を採取した。

結果：試験期間中にいずれのミニブタにおいても、投与に関連した毒性の一般状態所見は認められず、投与に関連した死亡は生じなかった。しかしながら、高用量群の雄 2 例は、陰茎脱出と関連する合併症により、9 ヵ月間の投与期間終了前に死亡した（動物番号 26-5876 は Week 29 に死亡が判明し、動物番号 24-5894 は、Week 38 に瀕死状態になり、安楽殺した）。安楽殺前に、動物番号 24-5894 で腹部膨隆（体液貯留の可能性が高い）、糞量減少及び嗜眠／活動性低下が認められた。動物番号 26-5876 及び 24-5894 には、感染を示唆する可能性がある血液学的検査所見も認められた。また、動物番号 24-5894 には、感染を示唆する尿検査パラメータの異常値も認められた。追加 2 例（対照群の雄 1 例、中用量群の雄 1 例）で、試験期間中に陰茎脱出が認められた。

総合すると、これにより、高用量群の死因は尿路感染／合併症と関連しており、トリヘプタノイン投与と関連しないことが裏付けられる。注目すべきことに、所見としての陰茎脱出は幼若雄ミニブタではよくあることとみなされ、この特別な症状は、ミニブタの行動に関する過去の記述と一致するものであり、腫脹、排尿不能及び部分切断に至った二次感染が含まれ、早期安楽殺に至った可能性がある。剖検時に、陰茎脱出が認められた高用量群の両方の雄（動物番号 26-5876 及び 24-5894）には、尿路合併症と関連する所見（例：腎膨張及び精巣上体肥大を伴う／伴わない、膀胱拡張及び陰茎閉塞又は色素沈着［黒色］）が認められた。

30%及び 50%投与群の動物で、当初飼料を摂取しなかった（ただし、この食欲不振は期間が一時的であった）というわずかな例外を除き、全体として、ミニブタは 1 日あたりの給餌を摂取した。体重及び体重増加量は投与により影響を受けず、臨床病理プロファイルに投与と関連する変化は認められなかった。しかしながら、血清生化学検査（例：血液尿素窒素［BUN］、総タンパク質、AST、ALT、クレアチンホスホキナーゼ［CPK］及び乳酸脱水素酵素［LDH］の低値）及び血液学的プロファイル（例：平均赤血球容積［MCV］及び平均赤血球血色素量［MCH］の低値、及び網状赤血球の高値を伴う赤血球指数）の変化は、特に 50%投与群の動物では、ミニブタに給餌した飼料の栄養内容の違いに関連する二次的な影響である可能性が高かった（投与を受けたミニブタの飼料中の低総タンパク質及び低鉄含量）。肉眼病理検査及び顕微鏡病理検査では、トリヘプタノイン投与に起因した又は正常範囲内になかった組織の変化は認められなかった。回復期間の終了時に安楽殺した高用量群の雌雄で検査した組織は、対照群の動物と同等であり、正常範囲を超えると考えられた所見は認められなかった。

トリヘプタノインの全身曝露は、主要代謝物であるヘプタン酸（トリヘプタノインは速やかにヘプタン酸へと代謝される）の用量依存的な増加及び C5 ケトン体の用量依存的な増加から明らかであった。投与群（1 日あたりのカロリー摂取量の 10%、30%及び 50%）におけるトリヘプタノイン自体の濃度（大部分が定量限界未満［BLQ］）及び C4 ケトン体の濃度は、対照群と明確な違いを示さなかった。ヘプタン酸と C5 ケトン代謝物の両方の濃度が用量依存的に増加したが、9 ヵ月間投与後に蓄積のエビデンスは認められなかった（高用量群の雄雌それぞれにおける Day 10 の C_{max} が 1.22 及び 1.68 µM、$AUC_{0\text{-}240\ min}$ が 188 及び 267 min•µM であるのに対し、Day 270 の C_{max} がそれぞれ 1.66 及び 2.78 µM、$AUC_{0\text{-}240\ min}$ がそれぞれ 251 及び 347 min•µM）。

全体として、1 日あたりのカロリー摂取量の 50%以下でトリヘプタノインの忍容性は良好であり、全身毒性のエビデンスを生じなかった。体重、体重増加量、血液学的検査プロファイル、臓器重量あるいは病理組織学的検査に、投与に関連する差は認められなかった。血清生化学検査プロファイルの変化は、投与を受けた動物の飼料中タンパク質が低かったことに対する二次的なものと考えられた。このため、ミニブタに 9 ヵ月間投与したとき、50%カロリー補充がトリヘプタノインの無毒性量（NOAEL）であると考えられた。

2.6.6.3.2.3 幼若ユカタンミニブタを用いた様々なトリヘプタノイン製剤（粉末、オイル及び徐放性粉末）のブリッジング・トキシコキネティクス試験（GLP 非適用、モジュール 4.2.3.2、UX007-PC003 試験）

目的：本試験の目的は、幼若ユカタンミニブタに対して、3 種類のトリヘプタノイン製剤（粉末、オイル及び徐放性粉末）を 7 日間連続で連日経口投与したときの薬物動態プロファイルを明らかにすることであった。

試験デザイン：本試験は、雌雄ミニブタ各 3 例の投与単群で構成された。1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 30%に相当する用量でトリヘプタノインをミニブタに投与した（各群雌雄各

3 例)。ミニブタに 3 回の投与サイクルを施し、各サイクルは 7 日間連続投与とその後の 7 日間休薬期間（投与なし期間）で構成された。各投与サイクル中に、ミニブタに対し 1 つのトリヘプタノイン製剤（粉末、徐放性粉末、オイル）を強制経口投与した。ヘプタン酸、C4 ケトン体（β-ヒドロキシ酪酸［BHB］）及び C5 ケトン体（β-ヒドロキシペンタン酸［BHP 又は 3-ヒドロキシ吉草酸］）を含む薬物動態パラメータの評価のため、血液を採取して評価し（トリヘプタノインの全身曝露量は検出できなかった)、モジュール 2.6.4.3.2 に記載した。試験群を Table 5 に示す。

Table 5: UX007-PC003: Study Groups - Bridging Toxicokinetic Study of Various Formulations of Triheptanoin in Juvenile Yucatan Minipigs

Study Group	Test Article	Dose Form	% DCI[a]	Number of Animals/Sex[b]	Duration of Treatment (days)
1	Triheptanoin	Powder	30	3	7
2	Triheptanoin	Oil	30	3	7
3	Triheptanoin	Powder-ER	30	3	7

[a] DCI: Daily caloric intake
[b] The same animals received each dose form of animals, therefore, the total number of animals used in this study was 6 (i.e. 3/sex).

結果：本試験で得られた曝露量データの詳細をモジュール 2.6.4.3.2 に記載する。トリヘプタノインの粉末又はオイルのいずれかの投与を受けた 6 例中 3 例で、胃腸障害を示唆する一般状態所見が認められた。具体的にはトリヘプタノイン粉末製剤を投与したとき、Day 1 の投与後約 1 時間に雄 1 例（動物番号 1-6501)、Day 3 の投与後約 3 時間に雌 1 例（動物番号 4-6502）で、嘔吐の個々の事象が認められた。また、オイルとしてトリヘプタノインを投与したときにも、Day 1 の投与後 3 時間に同じ雄（動物番号 1-6501)、Day 1 の投与後 3 時間に別の雌（動物番号 5-6516）で嘔吐が認められた。Day 3 の投与後 3 時間に粉末としてトリヘプタノインを投与した雌 1 例（動物番号 6-6510)、Day 5 の投与後 4 時間にオイルとしてトリヘプタノインを投与した雄 1 例（動物番号 2-6509）で、胃部不快感が認められ、その重症度は嘔吐から身悶えを伴う重度の腹部収縮の範囲であった。これらの動物（動物番号 2-6509 及び 6-6510）に Pepto-Bismol®を投与したところ、症状が直ちに緩和した。その他すべての時点で動物は正常と考えられた。トリヘプタノイン徐放性粉末の投与を受けた動物では、この製剤を単回又は反復投与後に、胃腸障害のエビデンスは認められなかった。 本試験において、一般状態所見の発現率及び重症度から、トリヘプタノインに対する忍容性は製剤に依存する可能性があることが示される。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

標準的な一連の GLP 適用遺伝毒性試験をトリヘプタノインで実施し、遺伝毒性作用、染色体異常誘発作用、変異原性作用のエビデンスは認められなかった（モジュール 4.2.3.3.1、UX007-PC004 試験；モジュール 4.2.3.3.1、UX007-PC005 試験；モジュール 4.2.3.3.2、UX007-PC006 試験）。

2.6.6.4.1 ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.3.1、UX007-PC004 試験）

目的：本試験の目的は、細菌を用いた突然変異試験によりトリヘプタノインの遺伝毒性の可能性を明らかにすることであった。

試験デザイン：細菌を用いる突然変異試験のプレインキュベーション法により、ラット肝画分（S9 mix）の添加あり又はなしの条件で、ネズミチフス菌株（TA1535、TA1537、TA98、TA100）及び大腸菌株 WP2 uvrA を 4800 µg/プレート（5 µL/プレート）以下の濃度範囲のトリヘプタノインで処理した。細菌を陽性対照標準物質とインキュベートし、これらの薬剤に対する様々な細菌株の反応により試験系の感度及び S9 mix の活性を確認した。

結果：トリヘプタノインに曝露した後に、非復帰突然変異細菌の背景細菌叢の生育不完全若しくは不在、又は復帰突然変異コロニー数の大幅な減少は認められなかったことから、検討した濃度でトリヘプタノインは細菌に対して毒性を示さなかったことが示された。1581 µg/プレートの用量で、3 枚のプレートのいずれにも TA1537 株のコロニーが認められなかった。この作用は用量依存的ではなく、5 µL/プレートの高用量で毒性の徴候は認められなかったことから、1581 µg/プレートでコロニーが認められなかったことは真の毒性ではないと考えられた。本試験で析出は認められなかった。

S9 mix の存在下又は非存在下でトリヘプタノインに曝露した後に、復帰突然変異コロニー数の大幅な増加はいずれの試験株でも認められなかったことから、規制ガイドラインに準拠して試験を行った場合、本試験でトリヘプタノインに変異原性はなかったことが示された。

2.6.6.4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた哺乳類細胞の *in vitro* 染色体異常誘発試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.3.1、UX007-PC005 試験）

目的：本試験の目的は、ヒト末梢血リンパ球を用いた哺乳類細胞の *in vitro* 染色体異常誘発試験によりトリヘプタノインの遺伝毒性の可能性を明らかにすることであった。

試験デザイン：リンパ球を陽性対照標準物質とインキュベートしたところ、染色体の損傷を有する細胞の割合が大幅に増加したことから、試験系の感度及び S9 mix の効果が確認された。すべての溶媒対照群で、分裂中期の染色体異常の割合は、試験施設における過去の陰性対照の範囲内であった。409 µg/mL 以下の濃度範囲で、培養リンパ球をトリヘプタノインで処理した。本用量は、ICH S2（R1）ガイダンスで推奨される標準的な限度の 1 mM であった。

結果：409 µg/mL 以下の濃度のトリヘプタノインで処理した培養物において、分裂中期の染色体異常の発現率の大幅な増加は認められなかった。いずれの条件でも、析出や毒性は認められなかった。このため、規制ガイドラインに準拠して試験を行った場合、染色体損傷を誘発する本 *in vitro* 試験で、トリヘプタノインは遺伝毒性活性のエビデンスを示さなかったと結論付けられる。

2.6.6.4.3 ラット骨髄を用いた哺乳類赤血球小核試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.3.2、UX007-PC006 試験）

目的：本試験の目的は、骨髄小核試験により、Sprague-Dawley ラットに強制経口投与したときのトリヘプタノインの遺伝毒性を評価することであった。

試験デザイン：2000 mg/kg/日以下の用量で 24 時間間隔でトリヘプタノインを 2 回、動物に強

UGNX-VV-NC-001127 - 2.0 Approved - 2026年01月23日

制経口投与した。トリヘプタノインの最終投与後 24 時間に動物を安楽殺した。各動物から左右大腿骨を切除し、骨髄を採取した。骨髄塗抹標本を固定し、一時的にアクリジンオレンジで染色し、蛍光顕微鏡によりコードの下、検査した。動物 1 例あたり計 2000 個の幼若赤血球（IE）について、染色体損傷を示唆する小核の有無を検査した。さらに、潜在的な骨髄毒性の指標として、各動物で全集団（IE 及び成熟赤血球［ME］）に占める IE の割合を評価した。同時陰性対照群のデータ（群平均% IE/(IE + ME)及び小核を有する幼若赤血球［MIE］）は、試験施設の過去データから求められた範囲内かそれに近似していた。陽性対照により、明確ではっきりした小核増加が誘発された。このため、陰性対照と陽性対照の性能は、有効な試験と一致した。

結果：500、1000 及び 2000 mg/kg/日の用量でのトリヘプタノイン投与と関連する一般状態所見は、いずれの動物にも認められなかった。トリヘプタノインを投与した動物において、染色体損傷を示唆する MIE の発現率の大幅な増加や IE の割合の著しい低下は認められなかったことから、骨髄毒性はないことが示された。このため、規制ガイドラインに準拠して 2000 mg/kg/日（標準的な限度用量）以下で試験を行った場合、染色体損傷を誘発する本 *in vivo* 試験で、トリヘプタノインは遺伝毒性活性のエビデンスを示さなかったと結論付けられる。

2.6.6.5 がん原性試験

ICH S1A に概要が示された推奨に合わせて、がん原性試験は実施しなかった。

がん原性試験の要件の免除を裏付けるため、(1) トリヘプタノインの作用機序を考慮すること、(2) 公共利用できるトリヘプタノインの臨床及び非臨床データを評価すること、(3) 潜在的ながん原性リスクのシグナル（例：免疫抑制／免疫毒性、細胞増殖、前がん病変又はがん病変のエビデンス）について、トリヘプタノインで実施された非臨床毒性試験を解析すること、(4) トリヘプタノインの遺伝毒性能を評価することにより、トリヘプタノインのがん原性リスク評価を実施した。

証拠の重み付けアプローチにより、正式ながん原性試験を実施することで、トリヘプタノインの作用機序に関する既知情報を超えて、トリヘプタノインのがん原性リスクを予測する追加の臨床的に意味のある安全性データが得られる可能性は高くないと思われた。

- トリヘプタノインは、奇数鎖脂肪酸（C7）を有する分子量 428.3 g/mol の中鎖脂肪酸トリグリセリドである。脂肪酸のトリグリセリドとしての化合物の性質は、ヒト体内で通常認められるトリグリセリドと化学的に極めて類似している。
- トリヘプタノインは奇数鎖脂肪酸が非常に豊富であり、ヒトに存在するが、通常、全脂肪酸のごく少数派である。グリセロール上の水酸基への化学的な脂肪酸エステル結合が酵素的に加水分解されて、通常のヒトの食事中に認められるその他のトリグリセリドと同様に、遊離脂肪酸が放出される。
- トリヘプタノインは 10 年以上にわたりヒト及び動物を対象とした試験で臨床的に使用されている。エネルギー不足の様々な代謝異常を有する患者 150 例超が、トリヘプタノインによる治療を約 18 年間受けており、重大な安全性上の問題や悪性疾患の報告なく、臨床ベネフィットのエビデンスが得られている。
- トリヘプタノインを評価する非臨床及び臨床試験で得られた広範なデータ又は報告書から、トリヘプタノインは忍容性が良好であることが示されている。動物及びヒトで報告されたトリヘプタノインと関連する主な有害作用は、胃腸不快感及び／又は下痢である。臨床的にこれらの症状は、トリヘプタノインの用量減量及び／又は食品へのトリヘプタノインの混合により管理された。
- これまでに、トリヘプタノインを評価する臨床試験の患者で、悪性疾患のリスク増加のエビデンスは認められていない。同様に、様々な疾患を有する成人又は小児を対象としたトリヘプタノインを評価する臨床試験で、悪性疾患のリスク増加のエビデンスは報告されていない。
- トリヘプタノインの遺伝毒性試験（2.6.6.4.1 項、2.6.6.4.2 項及び 2.6.6.4.3 項）において、遺伝毒性作用、変異原性作用、染色体異常誘発作用は示されなかった。さらに、動物へのトリヘプタノイン投与で、がん原性歴や前がん病変歴は示されていない。GLP 適用 9 ヵ月間長期毒性試験において、トリヘプタノインをカロリー摂取量の 10%、30%又は 50%の用量で連日投与した後に、幼若ミニブタで増殖性病変や前がん病変は認められなかった。
- これまでに、臨床試験でトリヘプタノインの投与を受けた被験者で、トリヘプタノインと直接関連すると考えられる免疫抑制のエビデンスは報告されていない。さらに、トリヘプタノインが免疫抑制物質又は免疫毒性物質であることを示す非臨床データは報告されていない。
- トリヘプタノインの臨床投与には長い歴史があり、申請者の包括的な文献レビューにおい

て、中鎖脂肪酸トリグリセリドの曝露によるがん原性リスクの増加に関するエビデンスは示されていない。

ここに示した証拠の重み付けを考慮すると、トリヘプタノインはがん原性物質であるとは予想されない。げっ歯類を用いた標準的な 2 年間がん原性試験又はトランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間試験からは、トリヘプタノインのがん原性リスク評価に追加情報は得られないと思われるため、がん原性試験は不要である。トリヘプタノインの開発対象である疾患の生物学及び有病率、トリヘプタノインの臨床投与の長い歴史、並びにこの分子の性質により、非臨床がん原性試験は不要である。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

トリヘプタノイン（1 日あたりの総カロリー摂取量の 10%～50%に相当する用量で連日経口投与）の GLP 適用 DART 試験が実施されており、内訳は、ラットを用いた受胎能試験（Segment I）（モジュール 4.2.3.5.1、UX007-PC012）、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生（EFD、Segment II）試験（用量設定［DRF］試験、モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC010 及びモジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC011；モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC013 及びモジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC014）である。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（Segment III）も実施した（モジュール 4.2.3.5.3、UX007-PC017）。

2.6.6.6.1 雌雄ラットを用いたトリヘプタノインの受胎能（Segment I）試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.5.1、UX007-PC012 試験）

目的：本試験において、交配前と着床中に混餌経口投与したときの、トリヘプタノインが受胎能及び初期胚発生を変化させる可能性について評価した。

試験デザイン：試験群には、主試験の各群雌雄各 25 例と TK 試料採取用の各群雌雄各 3 例が含まれた。1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 0%、10%、30%又は 50%に相当する用量で、トリヘプタノインを飼料で希釈せずに投与した。雄には交配前 4 週間と交配中及び予定する剖検まで投与し、雌には交配前 2 週間以上、交配中及び妊娠 6 日（着床）まで投与した。妊娠母動物に対して、少なくとも 20 回連日投与した後の妊娠 13 日に帝王切開を行ったが、雄には少なくとも 42 回連日投与した後、交配後に安楽殺した。試験群を Table 6 に示す。

Table 6: UX007-PC012: Study Groups – Male and Female Fertility (Segment I) Study of Triheptanoin in Rats

Study Group	Test Article	Route	% DCI[a]	Number of Animals
1	Vehicle Control[b]	Dietary	0	28/sex
2	Triheptanoin	Dietary	10 %	28/sex
3	Triheptanoin	Dietary	30 %	28/sex
4	Triheptanoin	Dietary	50 %	28/sex

[a] % DCI, daily caloric intake
[b] Rats in the control group received 20 g of meal moistened with 3.8 mL of water (equivalent to the volume of triheptanoin used in the high dose food admixture)

結果：いずれの動物も試験期間中に死亡しなかった。一般状態所見の発現率は低く、投与と関連しなかった。肉眼剖検所見は、おおむね顕著ではなく、投与と関連のある変化は認められなかった。血漿試料の評価から、微量のトリヘプタノイン及び投与群別で濃度がおおむね増加した関連する代謝物が確認されたが、明らかな性依存的な傾向は認められず、経時的に大きな蓄積は認められなかった。

全体の交配行動は、投与により影響を受けなかった。生殖器官（精巣上体、精巣、卵巣及び子宮）の絶対重量及び相対重量は、投与により影響を受けなかった。

本試験の結果に基づくと、トリヘプタノインを混餌経口投与したときの生殖毒性の NOAEL は、雌雄いずれも DCI の 50%であった。

2.6.6.6.2 ラット及びウサギを用いたトリヘプタノインの胚・胎児発生毒性試験（EFD、Segment II）

2.6.6.6.2.1 ラットを用いたトリヘプタノインの経口投与発生毒性用量設定

（DRF）試験（モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC010 試験）

目的：本 DRF 試験の目的は、発生毒性試験（本試験）（Segment II、EFD 毒性試験）の用量選択に関する情報を得て、トリヘプタノイン及び活性代謝物のラットにおける TK プロファイルを評価するために、主要な器官形成期（着床から硬口蓋閉鎖まで）にラットに経口投与したときのトリヘプタノインの母動物毒性を評価することであった。

試験デザイン：トリヘプタノインを 1 日あたりの総カロリー摂取量の 0%（溶媒対照）、10%、30%又は 50%の用量で、交配済み雌 Sprague-Dawley ラット（各群 5 例）に経口（強制又は混餌）投与した。予期できない毒性の一般状態所見（衰弱及び嗜眠）により、妊娠 6 日の初回強制経口投与後にすべての投与群で休薬期間を設定した。試験の残り期間での 50% DCI 群の投与経路を混餌に変更した。10%及び 30% DCI 群の動物に対し、トリヘプタノインを混餌投与した。強制経口投与への忍容性の問題により、10%～30% DCI 群の動物に対し、試験期間中に混餌投与と強制経口投与を交互で行った。投与形式（強制経口又は混餌）を問わず、投与用量は同じままとした。妊娠期間中に、母動物の体重、体重増加量及び摂餌量を測定した。妊娠 21 日に母動物を安楽殺し、帝王切開及び肉眼剖検に供した。子宮の重量を測定し、開いて着床痕を検査した。胎児を採取し、重量を測定し、外表の肉眼検査を実施した。試験群を Table 7 に示す。

Table 7: UX007-PC010: Study Groups - Dose Range-Finding (DRF) Oral Development Toxicity Study of Triheptanoin in Rats

Study Group	Test Article	Route[a]	% DCI[b]	Number of Animals
1	Vehicle Control[c]	Dietary	0	5
2	Triheptanoin	Dietary / Oral gavage[d]	10 %	5
3	Triheptanoin	Dietary / Oral gavage[e]	30 %	5
4	Triheptanoin	Dietary[f]	50 %	5

[a] Animals were initially administered neat triheptanoin by oral gavage. The dosing regimen was altered following unexpected clinical signs of toxicity (lethargy and prostration) after the first dose in all groups (including mortality in three animals in 50% group). Animals in 10-30% groups were given triheptanoin via combination dietary admixture and oral gavage. Animals in the 50% group were given triheptanoin via dietary admixture.
[b] % DCI, daily caloric intake
[c] Vehicle control article used in this study was water
[d] 10% DCI animals were administered triheptanoin by oral gavage on GD6, and were given a dosing holiday due to signs of toxicity. Dosing resumed on GD8 by dietary admixture between GD 8-12. Dosing by oral gavage returned on GD 13-14. In response to signs of toxicity, the route of administration was ultimately changed to dietary admixture for the remaining dosing days on GD15-18.
[e] 30% DCI animals were administered triheptanoin by oral gavage on GD6, and were given a dosing holiday due to signs of toxicity. Dosing resumed on GD8 by dietary admixture between GD 8-13. Dosing by oral gavage returned on GD 14. In response to signs of toxicity, the route of administration was ultimately changed to dietary admixture for the remaining dosing days on GD15-18.
[f] 50% DCI animals were administered triheptanoin by oral gavage on GD6, and were given a dosing holiday due to signs of toxicity. Dosing resumed on GD8 by dietary admixture for the remaining days on study (GD8-18).

結果：急速強制経口投与したとき、トリヘプタノインにより明白な母動物毒性が発現し、すべての投与群で衰弱が認められ、トリヘプタノイン 2.3 mL 群（30%、中用量）及び 3.8 mL 群（50%、高用量）で死亡が認められた。1 日あたりの総カロリー摂取量に対する同じ割合を含有する混餌

（10%、30%又は 50%）としてのトリヘプタノインは、忍容性が良好であった。トリヘプタノイン 2.3 mL 群（30%、中用量）及び 3.8 mL 群（50%、高用量）の子宮重量は低値であった。1 日あたりのカロリー摂取量の 30%及び 50%以下で投与した母動物の胎児において、成長（胎児体重）の変化が認められた。一腹重量の低値は、試験期間中に 1 日以上にわたり、母動物の体重増加量にも影響を及ぼした食欲不振や味覚嫌悪が認められた母動物と関連する傾向があったが、対照群の母動物にも当てはまったため、妊娠状態とは関連しなかった。

全体として、同腹仔生存率に投与に関連する差は検出されなかった。黄体数、生存着床数及び着床総数の平均値は投与群間で大きく変化しなかったが、トリヘプタノイン 3.8 mL 群（50%、高用量群）における黄体数、生存着床数及び着床総数はわずかに低下した。いずれの腹にも死亡胎児は認められなかった。一腹あたりの平均吸収数は群間で同程度で、約 0.0～0.7 の範囲であり、発現率は吸収胚 0～2/群であった。いずれの胎児にも肉眼的外表奇形は認められなかった。対照群とトリヘプタノイン 0.75 mL 群（10%、低用量）の間で胎児体重は同程度であったが、トリヘプタノイン 2.3 mL 群（30%、中用量）及び 3.8 mL 群（50%、高用量）では胎児重量は低値であった。

妊娠 18 日の血漿中濃度にはばらつきがあったが、トリヘプタノインの曝露のエビデンスが認められた。トリヘプタノインの速やかな代謝により予想されたように、Day 21 に母動物又は胎児でトリヘプタノインの曝露は認められなかった。

本試験で得られた所見に基づくと、急速強制経口投与したときのトリヘプタノインの NOAEL を求めることはできなかった。急速投与と混餌投与との間の影響の明確な区別を特定できなかったため、混餌の NOAEL の決定については評価困難であった。ただし、混餌投与したトリヘプタノインの母動物毒性に対する NOAEL の保守的な推定値は、トリヘプタノイン 2.3 mL（1 日あたりのカロリー摂取量の 30%に相当）であり、発生毒性の NOAEL はトリヘプタノイン 0.75 mL（1 日あたりのカロリー摂取量の 10%に相当）であった。

混餌投与したトリヘプタノインに対する全体的な忍容性が示されたことから、ピボタル Segment II 試験の用量範囲である 1 日あたりのカロリー摂取量の 10%～50%が裏付けられた。

2.6.6.6.2.2 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（Segment II）（GLP 適用、モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC013 試験）

目的：本試験において、主要な器官形成期（着床から硬口蓋閉鎖まで）にラットに混餌経口投与したときのトリヘプタノインの発生毒性の可能性及び TK プロファイルを評価した。

試験デザイン：1 群あたり交配済み初産ラット母動物 23 例以上から成る 4 群を用いて、本試験を実施した。さらに、各群に、交配済みラット 3 例から成る TK サテライト群を設けた。1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 0%、10%、30%又は 50%に相当する用量で、トリヘプタノインを飼料で希釈せずに投与した。3 つの投与群のラットに、段階的な濃度のトリヘプタノイン混餌を投与した。溶媒対照群の動物に対し、溶媒のみ（飼料に水 3.8 mL を添加）を投与した。妊娠 6 日～妊娠 17 日にわたり連日投与した。出生仔の催奇形性評価を円滑に進めるため、時間差開始デザイン（時間差交配による）を用いた。妊娠 21 日に妊娠動物を安楽殺した。TK 群のラットを交配させ、妊娠 21 日に安楽殺し、妊娠状態を評価した。同腹胎児から血液をプールし、母動物及び同腹仔をさらに評価せずに処分した。試験群を Table 8 に示す。

Table 8: UX007-PC013: Study Groups - Oral Development Toxicity Study (Segment II) of Triheptanoin in Rats

Study Group	Test Article (Food admixture)	Route	% DCI[a]	Number of Animals
1	Vehicle Control	Dietary	0	26
2	Triheptanoin	Dietary	10 %	26
3	Triheptanoin	Dietary	30 %	26
4	Triheptanoin	Dietary	50 %	26

[a] % DCI, daily caloric intake

結果：試験期間中に、毒性の一般状態所見や死亡は認められなかった。肉眼剖検所見は、発現は単発的であり、投与と関連しなかった。30%群の母動物 1 例で子宮内に褐色液体が認められ、50%トリヘプタノインを投与した母動物で赤色卵巣が認められた。

予想され、過去に毒性試験で認められたように、ラットをトリヘプタノイン混餌に適応させなければならず、味覚嫌悪の結果として、体重及び摂餌量の変化が現れた。30%及び 50%トリヘプタノインを投与した母動物において、母動物の体重減少及び摂餌量減少（トリヘプタノイン混餌に対する風味嫌悪により影響を受けた可能性がある）が認められた。

同腹仔生存率（生存、吸収又は死亡）及び一腹重量はトリヘプタノイン投与により影響を受けなかったが、母動物の体重増加量減少が認められたトリヘプタノインの最高用量 50% DCI の投与を受けた母動物の胎児において、骨格変異が増加した。50% DCI トリヘプタノイン群の胎児で認められた変化は、母動物の体重に認められた変化（本群の子宮重量減少により発達に影響を及ぼした可能性がある）と関連する可能性が高かった。骨格奇形の発現率は低く、母動物毒性と関連することが多い種類のものが認められた。母動物の体重増加量及び摂餌量の減少を特徴とする群における一腹重量の減少と骨格奇形の発現率増加との関係から、胎児の転帰はこれらの母動物毒性により影響を受けており、母動物と胎児の栄養不良に対する二次的なものと考えられることが裏付けられる。妊娠などのエネルギー感受性が高い状況での母動物の摂餌制限による栄養欠乏は、ラットの胎児転帰に影響を及ぼすことが知られている（Khera, 1985、Fleeman et al., 2005）。肉眼的な外表奇形又は頭部奇形は確認されなかった。内臓異常（変異及び／又は奇形）の発現率は低く、明らかな投与と関連するパターンは認められなかった。

トリヘプタノイン及びその代謝物の TK を評価した（モジュール 2.6.4.3.3.2 を参照）。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。ヘプタン酸及び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、ヘプタン酸の曝露量増加は、必ずしも一貫していなかったものの、用量比例を上回った。DCI の 30%及び 50%に相当するトリヘプタノイン用量を投与した後に、経時的な中程度のヘプタン酸の蓄積が認められた。1 例を除き、妊娠 21 日に胎児から採取した血液中にトリヘプタノイン及びその代謝物は検出されなかった。

これらの変動は、本群（50% DCI）で認められた母動物毒性（妊娠 7 日～妊娠 12 日の体重増加量減少）の所見と関連した。本試験で得られた所見に基づくと、体重減少、体重増加量減少及び摂餌量減少の組合せから、トリヘプタノインを混餌投与したときの母動物毒性の NOAEL は 10% DCI であり、50%トリヘプタノイン群における骨格変異の発現率増加から、発生毒性の NOAEL は 30% DCI であった。

2.6.6.6.2.3 ウサギを用いたトリヘプタノインの経口投与発生毒性用量設定（DRF）試験（モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC011）

目的: 本 DRF 試験の目的は、主要な器官形成期（着床から硬口蓋閉鎖まで）に New Zealand White ウサギに経口投与したときのトリヘプタノインの母動物毒性を評価すること、発生毒性試験（本試験）（Segment II、EFD 毒性試験）の用量を適切に選択すること、及びトリヘプタノインの妊娠ウサギにおける TK プロファイルを評価することであった。

試験デザイン: トリヘプタノインを 1 日あたりの総カロリー摂取量（DCI）の 0%（溶媒対照）、10%、30%又は 50%に相当する用量で、交配済み New Zealand White ウサギ（各群 3 例）に強制経口投与した。妊娠 6 日から妊娠 18 日まで（着床から硬口蓋閉鎖まで）、用量を 1 日 1 回強制経口投与した。妊娠期間中に、母動物の体重、体重増加量及び摂餌量を測定した。妊娠 29 日に母動物を安楽殺し、帝王切開及び肉眼剖検に供した。子宮の重量を測定し、開いて着床痕を検査した。胎児を採取し、重量を測定し、外表の肉眼検査を実施した。

妊娠 6 日の投与開始前のすべての母動物、妊娠 18 日の投与前、投与後 60、240 及び 1440 分に母動物から TK 用の血液を採取した。さらに、予定する剖検日（妊娠 29 日）にすべての母動物から血液を採取した。試験群を Table 9 に示す。

Table 9: UX007-PC011: Study Groups- Dose Range Finding (DRF) Oral Developmental Toxicity Study of Triheptanoin in Rabbits

Study Group	Test Article (Food Admixture)	Route	DCI[a]	Number of Animals
1	Vehicle Control	Oral gavage	0	3
2	Triheptanoin	Oral gavage	10 %	3
3	Triheptanoin	Oral gavage	30 %	3
4	Triheptanoin	Oral gavage	50 %	3

[a] % DCI, daily caloric intake. In this study, 3.5, 11.3 and 18.8 mL triheptanoin volume was calculated to provide the equivalent of 10, 30 and 50% DCI, respectively.

結果: 30%及び 50% DCI の用量で急速強制経口投与したとき、トリヘプタノインにより明らかな母動物毒性（主に食欲不振）が発現したが、10% DCI は忍容性が良好であった。食欲不振の結果として、流産の徴候とその後の嗜眠及び削痩が認められた後、妊娠 26 日に、50%投与群の動物 1 例を瀕死状態で安楽殺した。30%及び 50%投与群で非生存同腹仔数が増加しており、同腹仔生存率の低下が母動物毒性と関連しているように（Khera, 1985）、これは母動物毒性と関連する可能性が高かった。

1 日あたりのカロリー摂取量の 30%及び 50%以下で投与した母動物の胎児において、成長（胎児体重）の変化が認められた。さらに、50%投与群の 1 つの生存腹で胎児 2 例に尾部奇形が認められた。尾部奇形は明白な母動物毒性と関連しており、本症状の発現に寄与した可能性が高い（Khera, 1985）。

妊娠 18 日の血漿中濃度にばらつきがあったが、トリヘプタノインの全身曝露のエビデンスが認められた。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。ヘプタン酸及び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、ヘプタン酸の曝露

量増加は、必ずしも一貫していなかったものの、用量比例を上回った。試験期間中に、ヘプタン酸の血漿中蓄積は認められなかった。妊娠 29 日に、トリヘプタノインとその代謝物のいずれも胎児中で検出されなかった。

本試験で得られた所見に基づくと、トリヘプタノインの急速強制経口投与による母動物毒性の NOAEL は、1 日あたりのカロリー摂取量の 10%であった。30%と 50%の両方の用量で、母動物毒性及び発生毒性のエビデンス（胎児体重減少及び尾部異常の発現率増加）が生じたことから、発生毒性は母動物毒性に対する二次的なものの可能性が高かった。オイルベースの物質で胃腸障害を生じる可能性があり、4 mL/kg 以下の投与容量で投与すべきことが、一般的に認識されている（OECD, 2001）。ウサギの母動物では、2 mL/kg 以上のオイル投与により毒性が生じる場合があることが報告されている（EPA, 1996）。本試験では、最高用量（50%カロリー摂取量）の平均は約 6 mL/kg、中用量（30%カロリー摂取量）の平均は 4 mL/kg に近く、低用量（10%カロリー摂取量）は約 1.1 mL/kg であった。本試験で認められた忍容性から、Segment II 本試験に対する用量の選択として、トリヘプタノイン 3.8、7 及び 11.3 mL に相当する 10%、20%及び 30%カロリー摂取量が支持された。投与容量は 1.2、2.4 及び 3.6 mL/kg に相当すると予想され、トリヘプタノイン混餌に対する味覚嫌悪により促進される体重変化による変動と関連する明らかな母動物毒性が最高用量で生じると予想された。

2.6.6.6.2.4 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（本試験）（Segment II、胚・胎児発生［EFD］毒性試験）（GLP 適用、モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC014 試験）

目的：本試験において、主要な器官形成期（着床から硬口蓋閉鎖まで）にウサギに経口投与したときの発生毒性の可能性を評価し、トリヘプタノインの TK プロファイルを評価した。

試験デザイン: 主試験の動物として 1 群あたり交配済み初産ウサギ母動物 23 例以上及び各群 3 例の TK 用母動物から成る 4 群を用いて、本試験を実施した。 低用量群に脂肪としてカロリー摂取量の 10%（ウサギの通常の脂肪摂取量の 2.5 倍）、中用量群に総カロリー摂取量の 20%（ウサギの通常の脂肪摂取量の約 5 倍）、高用量群に総カロリー摂取量の 30%以下（ウサギの通常の脂肪摂取量の 7.5 倍）に相当する投与用量で、3 用量群のウサギにトリヘプタノインを強制経口投与した。4 つ目の群を溶媒対照群とし、溶媒（水）のみを高用量群に基づく最高投与容量である 11.3 mL/日で投与した。妊娠 6 日から妊娠 18 日まで、投与を 1 日 1 回行った。生存母動物をそれぞれ妊娠 29 日に安楽殺した。試験群を Table 10 に示す。

Table 10: UX007-PC014: Study Groups - Definitive Oral Developmental Toxicity Study [Segment II; Embryo-Fetal Development (EFD) Toxicity Study] of Triheptanoin in Rabbits

Study Group	Test Article (Food admixture)	Route	% DCI[a]	Number of Animals
1	Vehicle Control	Oral Gavage	0	26
2	Triheptanoin	Oral Gavage	10%	26
3	Triheptanoin	Oral Gavage	20%	26
4	Triheptanoin	Oral Gavage	30%	26

[a] DCI: daily caloric intake

結果：投与期間中に、複数のウサギで摂餌量減少又は完全な食欲不振が認められた。投与期間

中に 20%～30%トリヘプタノイン投与群のウサギで摂餌量が大幅に減少し、平均摂餌量は給餌した 105 g のうち約 13～20 g であった。これにより、20%～30%トリヘプタノイン投与群の母動物で、体重／体重増加量の予想された減少が生じた。妊娠満期の母動物（流産や早産がなかった）の子宮重量は 30%トリヘプタノイン投与群で有意に減少した。

ウサギ 1 例が妊娠 19 日に死亡したが、このウサギは試験の投与期間中に摂餌しなかったため、死因は味覚嫌悪に関連する体重変化により引き起こされた可能性が高かった。

最も顕著な投与に関連する一般状態所見は、20%及び 30%トリヘプタノイン投与群における糞量減少であり、摂餌量減少と関連する可能性が高かった。さらに、30%投与群の 23 例中 5 例において、流産のエビデンス（膣分泌物、排泄物トレーの赤色物質及び／又は出生仔／胎盤）が認められた。

非生存同腹仔が認められた 30%投与群の母動物において、流産／早産の徴候が認められた。本群における流産／早産は摂餌量減少に対する二次的なものである可能性が高かった。着床前損失率は 0.7%～8.9%の範囲であったが、平均着床後損失率（流産した動物を除く）は 2%～8.8%の範囲であった。生存着床数（生存同腹仔数）は投与により影響を受けなかった。生存胎児の割合は、妊娠満期の腹で 91%～98%の範囲であったが、30%トリヘプタノイン群の生存胎児の割合は最低であった（91%）。

平均胎児重量は 30%トリヘプタノイン投与群の腹で有意に低く、母動物の摂餌量減少に対する二次的な反応である可能性が高かった。

2 つの別の妊娠満期の腹の高用量群胎児 3 例で、癒合／分岐／過剰肋骨から成る骨格奇形が認められたが、これらは母動物毒性に関連する二次的な影響である可能性が高かった。

さらに、30%DCI 群では、頸椎癒合、胸椎体配列異常、胸骨分節癒合が低い発生率で認められた。これらの所見は、母動物の摂餌制限による栄養欠乏に関連すると考えられた。栄養欠乏が妊娠などのエネルギー感受性が高い状態と重なる場合、胎児転帰に影響を及ぼすことが知られている（Khera, 1984、Beyer et al., 2011、Rogers, 2025）。20%DCI 群（中用量）の胎児においては、体重増加及び摂餌量の低下の影響が軽度であったため、肋骨奇形は認められなかった。高用量群の胎児で認められた内臓奇形及び頭部奇形は発現率が低く（単発的）、過去の対照群の範囲内であり、トリヘプタノイン投与に起因する可能性がある変化のパターンは認められなかった。これらの所見が 2 つの胎仔群においていずれも単一の胎仔に限定されていたことから、頸椎癒合、胸椎体配列異常、並びに胸骨分節癒合はトリヘプタノインとは関連しないことが示唆される。

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（モジュール 2.6.4.3.3.2 を参照）。ヘプタン酸及び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、ヘプタン酸の曝露量増加は、必ずしも一貫していなかったものの、用量比例を上回った。試験期間中に、ヘプタン酸の血漿中蓄積は認められなかった。トリヘプタノインとその代謝物のいずれも胎児中で検出されなかった。

要約すると、摂餌量減少が DCI の 20%及び 30%に相当するトリヘプタノインで認められたが、このことが 30%投与群で認められた発生毒性に寄与した可能性がある。全体として、母動物毒性の NOAEL は DCI の 10%相当のトリヘプタノインであり、発生毒性の NOAEL は DCI の 20%相当のトリヘプタノインであった。

2.6.6.6.3 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（PPND、Segment III）毒性に関する試験（GLP 適用、モジュール 4.2.3.5.3、

UX007-PC017）

目的：本試験の目的は、着床から授乳及び離乳までの妊娠親世代（F0）母動物を用いて、トリヘプタノインの混餌投与による曝露に起因する可能性がある出生仔の発生に対する影響の可能性を明らかにすることであった。

試験デザイン：本期間に誘発された可能性がある投与に関連する影響及び遅発性の発現を捕捉するため、F1 ラットの性成熟中、観察を継続した。

F0 に対し、妊娠 6 日～分娩後 20 日（授乳 20 日、同腹仔を出産したラット）に 1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 10%～50%に相当する量でトリヘプタノイン又はキャリアー対照物質を 1 日 1 回、混餌投与した。F1 の出生仔に対しては、被験物質製剤及び／又はキャリアー対照物質製剤を直接投与しなかった（これらの動物の曝露は授乳中の移行に直接的に依存した）。

雌親動物、並びに子宮移行、授乳及び授乳終了前の独立した摂餌を介した本群の曝露量を明らかにするために F1 の出生仔の一部で、トリヘプタノインの TK 特徴を明らかにした。さらに、F1 出生仔の別の一部を授乳期間終了時に安楽殺し、トリヘプタノイン曝露の累積作用を評価した。試験群を Table 11 に示す。

Table 11: UX007-PC017: Study Groups – Pre- and Post-Natal Development (PPND; Segment III) Toxicity Study of Triheptanoin in F0 Generation Animals

Group No.	Test Material	Route	% DCI[a]	Animal Numbers	
				Main Study	Toxicokinetic Phase[b]
1	Carrier Control[c]	Dietary	0	22	3
2	Triheptanoin	Dietary	10%[b]	22	6
3	Triheptanoin	Dietary	30%[b]	22	6
4	Triheptanoin	Dietary	50%[b]	22	6

[a] DCI = Daily Caloric Intake
[b] Toxicokinetic animals were used for blood sample collection only.
[c] Carrier control consisted of meal form rodent diet with RO deionized water.

結果：トリヘプタノインに関連する母動物の影響には、妊娠中の 10% DCI 以上の群における平均体重増加量の減少及び 50% DCI 群における平均体重の減少があった。これらの変化は、おそらく、妊娠初期に最も顕著であった被験物質に対する味覚嫌悪によるものであった。30%及び 50% DCI 曝露群において、妊娠期間中を通してこれらの減少は持続した。授乳母動物の体重は、対照群の動物も含め、すべてのトリヘプタノイン投与群にわたりばらついていた。全妊娠期間及び授乳期間中にすべての群で、体重の変化は母動物の摂餌量減少に比例していた。50% DCI 曝露群において、妊娠期間及び授乳期間中に立毛の増加が認められた。いずれの曝露群においても、剖検時にトリヘプタノインと関連する母動物の肉眼所見は認められず、自然分娩や同腹仔所見に対する影響は認められなかった。

30% DCI 以上の母動物曝露群において、離乳前の出生仔体重に対するトリヘプタノインと関連する影響が認められた。出生仔体重の減少は、出生仔が母動物の飼料を直接摂餌した離乳期間前の後半 3 週目における被験物質の直接的な影響に起因した。その結果、10% DCI 以上の母動物曝露群において、Day 21 における F1 雌雄の生殖器官重量の差及び相対的な未成熟が認められた。さらに、Day 21 における F1 出生仔の血液学的検査及び血清生化学検査にトリヘプタノインと関

連する変化（軽微から軽度の変化）が、それぞれ 30% DCI 以上の母動物曝露群及び 50% DCI 母動物曝露群で認められた。30%及び 50% DCI 曝露群において、ヘモグロビン、赤血球量の軽度から軽微な変化、赤血球容積粒度分布幅（RDW）の低値、MCV の高値が認められた。50% DCI 曝露群において、血小板数及びリンパ球数の軽微な減少が認められた。50% DCI 群の雌における血清生化学検査値の変化にはアルブミンの軽度の減少（-12.0%）があり、それによって総タンパク質の減少（-5.1%）が生じ、アルブミン/グロブリン比の減少（-18.0%）が認められた。これらの変化は、摂餌量と摂水量の減少により生じた脱水に対する二次的なものである可能性があったため（本試験で摂水量を測定しなかったが）、毒性所見とは考えられなかった。Day 21 に 50% DCI 母動物曝露群の F1 出生仔の肝臓で、トリヘプタノインと関連する軽微な肝細胞空砲化が認められた。この空胞化は溶媒対照群では認められなかった。これらの変化が妊娠期間（トリヘプタノイン曝露が厳密に経胎盤である場合）又は授乳期間（曝露パターンが散発的であった可能性がある場合）のどちらに最初に現れたのかは不明であるが、変化の程度は低いことから、生物学的な影響のリスクは低いことが示唆される。

F1 の離乳後期間におけるトリヘプタノインに関連する影響には、50% DCI 母動物曝露レベルでの雌雄における平均体重及び平均体重増加量の減少があった。このため、50% DCI 母動物曝露群で最終体重が影響を受けた。50% DCI 母動物曝露群の F1 の雄及び 30% DCI 以上の母動物曝露群の F1 の雌において、絶対摂餌量の減少が認められた。すべての曝露群で、両方の F1 動物の相対摂餌量は同等であった。50% DCI 母動物曝露群で、トリヘプタノイン曝露により性成熟が遅延したが（離乳時に認められた低体重及び未成熟な生殖器官を考慮すると驚きではない）、行動評価、性周期、交配、受胎能又は卵巣内容物及び子宮内容物に対する影響は認められなかった。

分娩後 21 日の出生仔で曝露が認められた。本試験ではトリヘプタノインの TK は測定されなかったが、在胎及び授乳を介した被験物質への曝露の可能性に加えて、母動物に給餌した飼料を通常、授乳第 2 週目から出生仔が摂餌し始めるときにも、出生仔が被験物質に曝露されたと推測された。

10% DCI 以上の群における摂餌量減少の持続と程度に基づくと、母動物におけるトリヘプタノインの NOAEL を求めることはできなかった。F1 の離乳後の成長及び発達に対する NOAEL は、50% DCI であったが、F1 のすべての有害作用は離乳前期間の終了時に発現した最初の体重増加量減少に対する二次的なものであった。

2.6.6.6.4 幼若動物を用いた試験

幼若ユカタンミニブタを用いて、トリヘプタノインの反復混餌投与の毒性を 9 ヵ月間評価した（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002；モジュール 2.6.7.6 に記載）。本試験では、2 歳未満のヒト小児に相当する 6～8 ヵ月齢のミニブタに対してトリヘプタノインの投与を開始し、性成熟期を過ぎる 9 ヵ月間継続した。本試験で有害作用は認められず、NOAEL は投与した最高用量と考えられた（1 日あたりのカロリー摂取量[DCI]の 50%）。出生前及び出生後の発生に関する試験（Segment III、モジュール 4.2.3.5.3、UX007-PC017 試験；2.6.6.6.3 項に記載）において、授乳期間から離乳前期間の間、F1 ラット新生仔がトリヘプタノイン混餌に曝露された可能性があった。出生仔は離乳前期間の終了に向けて成熟したため、母動物に対する混餌投与の結果としてケージ内に落下した可能性がある混餌からトリヘプタノインを摂取した可能性も高かった。F1 動物の成長及び発達の NOAEL も、妊娠母動物に投与した最高用量（50% DCI）であり、すべての有害な変化は妊娠期間中に母動物で認められた体重への影響に対する二次的なものであった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

トリヘプタノインは経口投与を予定するため、局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 薬物乱用の可能性の非臨床評価

医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についての ICH ガイドライン M3（R2）に規定される基準を用いて、薬物乱用及び依存の可能性を明らかにするため、トリヘプタノインの非臨床特性を評価した。化学構造、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、薬物動態試験及び薬物代謝、並びに毒性試験の結果に基づくと、トリヘプタノインが乱用リスクを提示することを示唆するエビデンスは認められなかった。この結論に寄与した要因を以下に示す。

- トリヘプタノインは、乱用と関連する薬理標的に対する意図的な薬理作用を有さない、補充エネルギー供給源である。トリヘプタノイン又はその既知代謝物は、乱用薬物や乱用薬物の前駆体と化学的に関連性がなく、経口投与により生物学的にわずかに利用可能なだけである。トリヘプタノインは、循環血に移行前にヘプタン酸（並びにヘプタン酸の循環血中代謝物である C4 及び C5 ケトン体）へと代謝される。ミトコンドリアにおいて、これらの代謝物からアナプレロティック基質であるプロピオニル CoA が産生されて、アセチル CoA 酸化及びアデノシン三リン酸の生成が起こり、筋肉機能の改善が得られる。
- トリヘプタノイン投与（9 ヵ月間連日で混餌曝露）により、ラット（Ataide et al., 2009）又はミニブタ（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002）で CNS 活性を示唆する所見は得られなかった。ラット（Ataide et al., 2009）及びミニブタを用いた毒性の可能性に関するこれらの長期評価において、ラット及びミニブタにトリヘプタノインを全カロリー摂取量に対して高い割合で混餌投与した。ミニブタを用いた試験（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002）において、4 週間の回復期間中に一般状態所見は報告されなかった。
- 乱用薬物、並びに行動、認知又は知覚に対する顕著な作用がある薬物に関連する又は関連する可能性がある受容体及びイオンチャネルを含む標的に合わせた測定パネルにおいて、トリヘプタノイン、BHP 又はヘプタン酸は、受容体結合又はイオンチャネルの 50%超の阻害を示さなかった（モジュール 4.2.3.7.4、UX007-PC022）。混餌投与後、循環血移行前に広範に代謝されるトリヘプタノインは 10 µM で評価されたが、トリヘプタノインの主要活性代謝物であるヘプタン酸及び BHP は、それぞれ 30、100、1000 µM 及び 10、30、100 µM で評価された。

Table 12: UX007-PC022: Summary of triheptanoin, heptanoate and BHP binding receptors and ion channels associated with abuse potential

Study Title/Number	Tests	Noteworthy Findings[1]
In Vitro Pharmacology Study of triheptanoin	Radioligand binding assay (triheptanoin at 10 µM only)	Triheptanoin did not demonstrate >50% inhibition of any panel target
In Vitro Pharmacology Study of Hydroxypentanoic Acid[2] and Heptanoic Acid	Radioligand binding assay (BHP at 10, 30 100 µM; Heptanoate at 30, 100, 1000 µM))	Neither heptanoate nor a racemic mixture of hydroxypentanoic acid demonstrated >50% inhibition of any panel target

[1] Findings were considered noteworthy if >50% inhibition of ligand binding was observed. Targets included receptors and ion channels related or potentially related to abused drugs and drugs with pronounced effects on behavior, cognition or perception, including adrenergic, cannabinoid, dopaminergic, muscarinic, opioid, serotonergic, GABA-ergic, glutaminergic, and nicotinic

receptors and ion channels
[2] Hydroxypentanoic acid (BHP) was tested as a racemic mixture

要約すると、非臨床のエビデンスから、トリヘプタノインは CNS 作用を有さず、ヒトで乱用や依存の重大な可能性を提示しないことが示されている。

2.6.6.8.2 モルモットを用いた皮膚感作性試験（モジュール 4.2.3.7.1、報告書 CL74-95-1045）

目的：モルモットにおける皮膚感作剤としてのトリヘプタノインの可能性を評価するため、本試験を実施した。

試験デザイン：まず、雄アルビノモルモット 6 例にトリヘプタノイン 0.1 mL を 2 日ごとに計 9 回皮内投与した。各投与の 24 時間後に注射部位を検査し、Draize 尺度を用いて、紅斑及び浮腫の反応を採点した。動物を 2 週間無処置で放置した後、トリヘプタノイン 0.1 mL の単回皮内投与により惹起した。 投与後 24 時間に注射部位の紅斑及び浮腫を検査した。感作が生じたか否かを評価するため、プライミング投与により得られた Draize スコアを惹起投与で得られたスコアと比較した。

結果：モルモットにおいて、すべてのプライミング投与時の注射部位に軽微から中程度の刺激性が認められた。惹起投与の Draize スコアは、プライミング投与のスコアと同等であった。このため、トリヘプタノインは本試験条件下で皮膚感作を生じなかった。

2.6.6.8.3 不純物及び添加剤

非臨床毒性試験で使用したトリヘプタノインのロットの製造工程由来不純物プロファイルが広範に明らかにされている。非臨床毒性試験で使用したトリヘプタノイン原薬中で同定された不純物の一覧について、試験別にモジュール 2.6.7 に示す。製造工程由来不純物は、グリセロール及びトリヘプタノインの合成中に生成した関連するグリセリド（diheptanoate、pentano-diheptanoate、hexano-diheptanoate、octano-diheptanoate 及び tetraheptanoate）、並びに個々の個別規格を設定しない不純物であった。グリセロールは遺伝毒性物質ではない（トリヘプタノイン不純物の ICH M7 評価、モジュール 3.2.S.3.2）。既存の遺伝毒性データのない関連するグリセリド（具体的には、diheptanoate、pentano-diheptanoate、hexano-diheptanoate、octano-diheptanoate 及び tetraheptanoate）の変異原性を評価するため、Ames 試験データの代わりに、ICH M7 ガイドラインにおいて、専門家規則に基づくアプローチ（DEREK）及び統計に基づくアプローチ（Leadscope Model Applier［LSMA］）という、2 種類の許容可能で、バリデートされた相補的な(Q)SAR 予測法を実施するという規制上許容される経路が提示されている。この方法で関連するグリセリドの変異原性を評価することで、ICH M7 ガイドラインに従った関連するグリセリドの分類が可能になる。これらの *in silico* 評価の要約をトリヘプタノイン不純物の ICH M7 評価という標題の報告書に記載する。それぞれの同定されたグリセリド不純物はクラス 5 の構造であると考えられ（警告構造がない、又は変異原性やがん原性がないことを示す十分なデータを有する警告構造を示す）、非変異原性物質として取り扱うことができる。このことは、検討した最高用量（50% DCI）が NOAEL であったミニブタを用いた GLP 適用 9 ヵ月間試験（モジュール 4.2.3.2 UX007-PC002）で毒性が認められなかったこと、及びトリヘプタノインの同じロット（ロット番号 302010；モジュール 4.2.3.3.1、UX007-PC004 試験、モジュール 4.2.3.3.1、UX007-PC005 試験及びモジュール 4.2.3.3.2、UX007-PC006 試験で使用）から得られた *in vitro* 遺伝毒性試験データによりさらに裏付けられる。*In silico* QSAR 評価、遺伝毒性の *in vitro* 評価及びミニブタを用いた 9 ヵ月間ピボタル毒性試験データで得られたデータの総合性、並びに内因性グリセリドとの構造的な類似性から、グリセリド不純物の

毒性リスクは低い可能性が高いことが示唆される。トリヘプタノインに添加剤は含まれていない。
原薬中で検出された製造工程由来不純物の適格性評価について、モジュール 3.2.S.3.2 に記載する。

2.6.6.9 考察及び結論

食品グレードのトリヘプタノインを精製した GMP 規格のトリヘプタノイン（UX007）は、グリセロール骨格上に炭素数 7 の脂肪酸が 3 つある奇数鎖中鎖脂肪酸トリグリセリドであり、LC-FAOD 患者を対象としたエネルギー補充療法の基質とすることを目的としている。申請者は、食品グレードの経口トリヘプタノイン液剤（オイル）に関する約 13 年間の学術的臨床調査後に、LC-FAOD 患者を対象としたトリヘプタノインの臨床開発を開始した。また、食品グレードのトリヘプタノインで得られている公表された毒性データ、並びに医薬品グレードのトリヘプタノインの毒性試験プログラム及びデータから、成人及び小児患者への長期経口投与が支持されている。

ヒトと同様に、トリヘプタノインをその主要活性代謝物であるヘプタン酸へと代謝し、さらに、代謝して炭素数 4 及び 5 のケトン体、アセチル CoA 及びプロピオニル CoA を生成することが知られており、臨床で予定する同じ投与経路である長期経口投与又は混餌投与に由来する毒性の可能性を評価する上で実用的なモデルでもある、ラット、ウサギ及びミニブタを用いて、トリヘプタノインの非臨床毒性プロファイルを明らかにした。動物（Ataide et al., 2009）及びヒト（Roe et al., 2002）におけるトリヘプタノインの安全な使用に関する公表文献とともに、毒性試験プログラム及びデータから、患者の 1 日あたりのカロリー摂取量の 30%に相当する目標食事中濃度で、小児及び成人患者にトリヘプタノインを長期経口投与することが支持されている。食品グレード又は医薬品グレードのトリヘプタノインを投与した新たに離乳したラット又は幼若ミニブタを用いた反復投与一般毒性試験において、有害作用は認められなかった。これとは対照的に、オイル又は粉末剤型のトリヘプタノインを投与したミニブタにおいて、嘔吐及び胃腸障害が認められたことから、全体的な忍容性に対し、製剤が影響を及ぼす可能性があることが示唆される。幼若ミニブタを用いた 9 ヵ月間長期試験、ラット及ウサギを用いた DART 試験でトリヘプタノインを混餌投与したが、いずれにおいてもトリヘプタノインに特異的な影響を特徴としなかった。体重増加量の減少などの妊娠動物で認められた主な影響は、30% DCI 以上の用量でラット及びウサギを用いて実施した生殖発生試験全体で一貫しており、摂餌量減少を生じたトリヘプタノイン混餌に対する味覚嫌悪に対する二次的なものと考えられた。これらの影響は妊娠ラット及びウサギで最も顕著であったが、トリヘプタノインを含まない飼料を自由摂取できないトリヘプタノイン混餌の管理された混餌投与に着目した試験デザインの一環として、動物は基本的に摂餌制限状態であった。動物における毒性の可能性を評価する上で適切であるが、これらの試験デザインの影響は、摂餌嗜好性の差によるため、直接的な臨床的意義はない。3 件の GLP 非適用毒性試験（ラットの 2 試験［モジュール 4.2.3.1、CL74-95-1045 試験及び（Ataide et al., 2009）］及びモルモットの 1 試験［モジュール 4.2.3.1、CL74-95-1045 試験］）が過去に実施されて公表されており、データを関連情報として提示する。ラットを用いた急性試験（モジュール 4.2.3.1、CL74-95-1045 試験）では、5 mL/kg という高用量での強制経口投与を用い、新たに離乳した雄ラットを用いた反復投与試験（Ataide et al., 2009）では、1.14 g/kg（DCI の約 13%をもたらす 64%トリヘプタノイン、34% diheptanoin 及び 2% monoheptanoin を添加した飼料に相当）という高用量での 9 ヵ月間の投与を用いた。いずれの試験においても全身毒性作用は報告されなかった。肝臓及び腎臓に認められた顕微鏡的影響は、これらの所見が食品グレードのトリヘプタノインを投与したすべての動物と大豆油対照の動物で特徴付けられ、血液生化学検査との相関がなかったため、飼料中の脂肪内容物及び投与期間に対する生理学的反応である可能性が高かった。また、腸管細胞に認められた顕微鏡的変化も対照群を含むすべての群で認められ、重要なことに、これらにより動物の栄養状態や消化器系の機能は損なわれなかった（すなわち、下痢の事象がなく、正常な糞便）。

さらに、幼若ミニブタを用いたトリヘプタノインの GLP 適用 9 ヵ月間経口投与長期毒性試験を実施した（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002）。本試験における投与開始時の幼若ミニブタの週齢（6～8 週齢）は、おおむね 2 歳超の小児に相当した。年齢制限のない適応を鑑みて、2 歳未満のヒト集団を考慮するため、若齢ミニブタを使用する可能性について検討した。非常に若齢のミニブタに投与することの技術的実現性に加えて、この週齢の範囲差（1 週齢～5 週齢を網羅）からトリヘプタノインの全体的な安全性評価に対する追加の価値が得られる可能性は低いと考えられたが、このことについて「非臨床試験計画」（モジュール 2.4.2）で詳細に検討する。本試験の終了までに動物は性的に成熟したと思われたため、全体的な評価に生殖組織の病理組織学的評価を含めた。1 日あたりのカロリー摂取量の 50%という高用量で連日投与したとき、血漿中にトリヘプタノイン又は代謝物の蓄積は認められないことが、本試験で示された。1 日あたりのカロリー摂取量の 50%以下でトリヘプタノインの忍容性は良好であり、全身毒性のエビデンスを生じなかったため、50%カロリー補充の用量は、9 ヵ月間投与したときのトリヘプタノインの NOAEL と考えられた。4 週間回復期間の終了時における高用量群と対照群の動物の比較で、所見は認められなかった。幼若ミニブタを用いた試験で 2 例の死亡が認められたが、これらはトリヘプタノインと関連なしと考えられた。試験データを詳細に審査したところ、両方の事例の死因は、関連する感染のある陰茎脱出の所見と関連することが明らかになった。トリヘプタノインの臨床安全性データベースの徹底的な審査により本所見の関連性を調査したが、トリヘプタノインと関連する泌尿生殖器事象又は泌尿生殖器感染のリスク増加を示唆する臨床試験結果や生物学的エビデンスは現在存在しない。尿路感染や腎盂腎炎の記載を含んだ、トリヘプタノインの臨床試験で報告された重篤な有害事象（SAE）の累積的レビューにおいて、いずれの症例もトリヘプタノイン投与に関連すると考えられないことが示された。公表された GLP 非適用 9 ヵ月間経口投与毒性試験（2.6.6.3.1 項）は、新たに離乳した雄ラット（約 47 g、3 週齢、[Ataide et al., 2009]）で実施された。試験の成長期及び成熟期に、脂質消化性や動物の成長パターンに群間で有意差は認められなかった。ミニブタで記載したように、トリヘプタノイン混餌を給餌したラット間で、肝障害や腎機能に対する有害作用を示すと考えられる血液生化学検査値に有意差は認められなかった。さらに、脂質プロファイルは群間の飼料の違いにより影響を受けず、同じ期間にわたり食品グレードのトリヘプタノインを給餌したラットの脂質プロファイルと一致した。他の動物種と比べてラットで脂質への感受性が高いとは知られていないが、病理組織学的プロファイルの差から、ラットで示された顕微鏡所見は食品グレードのトリヘプタノインに固有というよりも、オイルの長期投与に対する生理学的反応であった可能性が高いことが支持される。比較のために低オイル又はオイルを含まない対照群を組み入れない場合、被験物質に関連する投与に伴う変化と比べて長期オイル投与に対する生理学的反応を分けることは困難である。全体として、新たに離乳したラットを用いた 9 ヵ月間試験において、幼若ミニブタを用いた 9 ヵ月間試験で認められたものと類似する安全性プロファイルが示された。このことから、動物種を超えて安全性プロファイルが一致すること、及びミニブタ又はラットを用いたわずかに若齢の動物の追加試験によりトリヘプタノインの全体的な非臨床安全性プロファイルに変化が生じる可能性が低いことも強調される。

ブリッジング・TK 試験（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC003）を実施して、トリヘプタノインをオイル、粉末又は徐放性粉末の剤型で反復投与したときのトリヘプタノインと代謝物の曝露プロファイルを比較した。胃腸障害はトリヘプタノインの粉末製剤及びオイル製剤と関連した。これらは動物で嘔吐として現れ、胃部不快感の徴候が、多くの重度の事例で、Pepto-Bismol 処置により緩和した。徐放性粉末製剤でのトリヘプタノイン投与は忍容性が良好であり、一般状態所見は

認められなかった。幼若ミニブタは、トリヘプタノインを 9 ヵ月間混餌で投与したときに忍容性を示したが（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002）、これらのデータは、オイル剤としてトリヘプタノインを経口投与することと関連する胃腸障害を予測する可能性がある。

1 日あたりの総カロリー摂取量の 50%という高用量で経口投与する DART 試験において、雌雄ラットの受胎能に対する有害作用は認められなかった（モジュール 4.2.3.5.1、UX007-PC012）。摂餌量減少による体重増加量の減少は、1 日あたりのカロリー摂取量の 10%を超える用量でのラット（モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC010 及びモジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC013）及びウサギ（モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC011 及びモジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC014）を用いた GLP 非適用 DRF 試験及び GLP 適用 EFD（Segment II）試験（本試験）の特徴と一致した。同腹仔及び胎児の転帰で認められたすべての影響（例：1 日あたりのカロリー摂取量の 20%超を投与したウサギの非生存同腹仔数の用量依存的な増加、1 日あたりのカロリー摂取量の 50%で投与したラットの腹の胎児骨格変異の発現率）は、胎児自体への直接的な薬理作用というよりは、母動物毒性（体重及び摂餌量の変化の形式で）と直接的に関連する可能性が高かった。妊娠などのエネルギー感受性が高い状況での母動物の摂餌制限による栄養欠乏は、ラット及びウサギの胎児転帰に影響を及ぼすことが知られている（Khera, 1985、Beyer et al., 2011、Rogers, 2025）。出生前及び出生後の発生に関する試験（Segment III、モジュール 4.2.3.5.3、UX007-PC017 試験）をラットで実施し、着床からの在胎時曝露及び授乳及び離乳を介した曝露に起因する可能性がある出生仔の発達に対するトリヘプタノインの反復曝露の世代を超えた影響を検討した。ラット（モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC013 試験）及びウサギ（モジュール 4.2.3.5.2、UX007-PC014）における FED 試験の転帰と一致し、体重増加量の減少が、栄養及びカロリーの摂取に対する感受性が高い期間である妊娠期間中の妊娠動物で認められ（トリヘプタノイン混餌による味覚嫌悪に対する二次的なものである可能性が高い）、30%及び 50%曝露群の出生仔で認められた体重増加量減少と因果的に関連すると考えられた。血液学的検査、血清生化学検査の併発する変化及び肝細胞空胞化は、いずれも有害ではなく、生物学的に影響は強くないと考えられた。しかしながら、母動物の妊娠中の体重増加量及び摂餌量の減少は、50% DCI 群の出生時体重が低値であった出生仔の性成熟を遅延させた。出生時体重が低値であった 50% DCI 群の出生仔における性成熟の遅延のエビデンスをモジュール 4.2.3.5.3、UX007-PC017 試験に示した。行動評価、性周期、交配、受胎能又は卵巣内容物及び子宮内容物に対する影響は認められなかった。F1 のすべての影響は体重増加量の減少に対する二次的なものと考えられたため、成長及び発達の NOAEL は、最高用量の 50% DCI と考えられた。

トリヘプタノインのすべての臨床経験及び非臨床経験において、心血管系、CNS や呼吸器の安全性上の懸念は報告されていない（モジュール 2.6.2.4 の安全性薬理試験を参照）。

標準的な一連の遺伝毒性試験において、遺伝毒性作用、染色体異常誘発作用、変異原性作用のエビデンスは生じなかった。これらの所見、トリヘプタノインの過去の臨床使用、トリヘプタノインの臨床試験で患者に悪性疾患のリスク増加を示すエビデンスがないこと、幼若ミニブタを用いた 9 ヵ月間長期毒性試験で増殖性病変、がん病変又は前がん病変がないこと、免疫抑制や免疫毒性のエビデンスがないこと、最後に、予定する臨床集団の重度でまれな性質に基づくと、トリヘプタノインの追加の非臨床がん原性試験は不要である。

さらに、モルモットを用いた皮膚感作性試験（モジュール 4.2.3.7.1、CL74-95-1045 試験）でトリヘプタノインを 0.1 mL/回の用量で皮内投与したが、惹起時に感作は認められなかった。

要約すると、トリヘプタノインの毒性は、非臨床試験で特徴付けられており、申請する目標臨床用量である 1 日あたりのカロリー摂取量の 30%（DCI の 25%～35%又は最大耐量の許容される

範囲）で予定する経口投与を裏付けるため、トリヘプタノインの投与を受けた小児及び成人の LC-FAOD 患者で集積された既存の臨床安全性データを補完する。トリヘプタノインの主な毒性作用は、味覚嫌悪と関連する摂餌量減少に対する二次的なものとされており、対応する体重増加量の減少は、動物における摂餌制限作用に特異的と考えられ、予定する集団における臨床使用に対する意義はない。また、これらの所見はラット及びウサギに特異的であり、50% DCI 以下の用量で 9 ヵ月間長期投与したときに、有害な反応なく患者で有効性を示したよりも高い曝露量でトリヘプタノインに忍容性を示したミニブタでは認められなかった。ミニブタを用いた 9 ヵ月間試験（モジュール 4.2.3.2、UX007-PC002）の NOAEL は、検討した最高用量の 50% DCI であった。文献に記載されたトリヘプタノインの非臨床試験から得られた既存データ及びトリヘプタノインの投与から得られた長期間の臨床経験とともに、全体的な非臨床パッケージから、LC-FAOD に対する有益な治療としてのトリヘプタノインの安全性が裏付けられる。

2.6.6.10 参考文献

Ataide TR, de Oliveira SL, da Silva FM, et al. (2009) Toxicological analysis of the chronic consumption of diheptanoin and triheptanoin in rats. Int.J.Food Sci.Tech 44: 484-492.

Beyer, B.K., Chernoff, N., Danielsson, B.R., Davis-Bruno, K., Harrouk, W., Hood, R.D., et al. (2011) ‘Maternal toxicity and its impact on study design and data interpretation’, Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology, 92(1), pp. 36–51. doi: 10.1002/bdrb.20281.

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

Danielsson, B.R. (2012) ‘Maternal Toxicity Protocol – Teratogenicity Testing’, Methods in Molecular Biology, SpringerLink.

EPA (1996) Data Evaluation Record EPA ICIA5504.

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

Giavini, E. and Menegola, E. (2012) ‘The problem of maternal toxicity in developmental toxicity studies’, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 62(3), pp. 568–570. doi: 10.1016/j.yrtph.2011.11.013.

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

Kimmel CA (2001) Overview of teratology. Curr Protoc Toxicol Chapter 13: Unit13 11.

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

OECD (2001) OECD Guideline for the Testing of Chemicals: Prenatal Developmental Toxicity Study (414). Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal-development-toxicity-study_9789264070820-en;jsessionid=3cocbi4jvm5c8.x-oecd-live-03.

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.

Rogers, J.M. (2025) ‘Maternally mediated developmental toxicity’, Comprehensive Toxicology, 4th edn. Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-323-95488-4.00280-1.

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
2.6.7 毒性試験概要表

Ultragenyx Japan 株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
AUC	area under the plasma/serum concentration-time curve：血漿／血清中濃度曲線下面積
AUC_{last}	AUC from zero to the time of last measured concentration：投与後 0 時点から最終測定可能時点までの AUC
C_{max}	maximum plasma/serum concentration：最高血漿／血清中濃度
DART	developmental and reproductive toxicology：生殖発生毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
DRF	dose range finding：用量設定
EFD	embryo-fetal development：胚・胎児発生
g	gram：グラム
GC-MS	gas chromatography/mass spectrometry：ガスクロマトグラフィー／質量分析法
GD	gestation day：妊娠日数
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
kg	kilogram：キログラム
L	liter/litre(s)：リットル
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／質量分析法
LD	lactation day：授乳日数
m	meter：メートル
min	minute(s)：分
mL	milliliter(s)：ミリリットル
Na	sodium：ナトリウム
NOAEL	no -observed-adverse-adverse effect level：無毒性量
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPND	pre- and post-natal development：出生前及び出生後の発生
RO	reverse osmosis：逆浸透膜
RRT	relative retention time：相対保持時間
SD	standard deviation：標準偏差
TK	toxicokinetic(s)：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
µg	microgram：マイクログラム
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

目次

略号一覧表 2
2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 7
2.6.7.2.1 トキシコキネティクス：ミニブタにおけるトキシコキネティクス成績の一覧 8
2.6.7.2.2 トキシコキネティクス：ラットにおけるトキシコキネティクス成績の一覧 11
2.6.7.2.3 トキシコキネティクス：ウサギにおけるトキシコキネティクス成績の一覧 13
2.6.7.3 毒性試験：原薬 15
2.6.7.4 単回投与毒性試験 19
2.6.7.5 反復投与毒性試験：非ピボタル試験 20
2.6.7.6 反復投与毒性試験：ピボタル 22
2.6.7.6.1 遺伝毒性試験：in vitro 24
2.6.7.6.2 遺伝毒性試験：*in vivo* 27
2.6.7.7 がん原性試験 28
2.6.7.8 DART：非ピボタル 29
2.6.7.9 生殖発生毒性試験 31
2.6.7.9.1 生殖発生毒性試験 33
2.6.7.10 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に対する影響 41
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響 47
2.6.7.12 幼若動物を用いた試験 54
2.6.7.13 局所刺激性試験 55
2.6.7.14 その他の毒性試験：皮膚感作性（GLP 非適用） 56
2.6.7.15 参考資料 57

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：UX007／トリヘプタノイン／Spezialöl 107

試験の種類	動物種／系統	投与経路	投与期間（頻度）	投与量	GLP 適用	試験施設	試験番号 [a]	CTD の記載場所
単回投与毒性試験	ラット／Wistar	強制経口	単回投与	0.5～5.0 mL/kg	非適用	Consultox Laboratories	CL74-95-1045	4.2.3.1
反復投与毒性試験	ラット／Wistar	経口、混餌（飼料中）	9 ヵ月（飼料中に連日）	0.38～1.14 g/kg	非適用	N/A（出版物）	(Ataide et al. 2009)	4.3
	ミニブタ／ユカタン	経口、混餌（飼料中）	3 又は 7 日間（飼料中に連日）	DCI の 10%、30%、50%	非適用	Pacific BioLabs	UX007-PC001 13F0238S-X01	4.2.3.2
	ミニブタ／ユカタン	経口、混餌（飼料中）	9 ヵ月（飼料中に連日）	DCI の 0%、10%、30%、50%	適用	Experimur	UX007- PC002 13-699	4.2.3.2
	ミニブタ／ユカタン	強制経口	7 日間	DCI の 30%	非適用	Experimur	UX007-PC003 14-729	4.2.3.2
遺伝毒性試験：*in vitro*	ネズミチフス菌／大腸菌	細菌を用いる復帰突然変異試験	NA	1.58～4800 µg/プレート	適用	Charles River Laboratories	UX007-PC004 9600774	4.2.3.3.1
	ヒト末梢血リンパ球	染色体異常誘発試験	NA	3.45～409 µg/mL	適用	Charles River Laboratories	UX007-PC005 9600775	4.2.3.3.1
遺伝毒性試験：*in vivo*	ラット／Sprague-Dawley	強制経口	2 日間	0、500、1000 又は 2000 mg/kg/日	適用	Charles River Laboratories	UX007-PC006 9800190	4.2.3.3.2
がん原性試験	正式ながん原性試験は実施しなかった。							

被験物質：UX007／トリヘプタノイン／Spezialöl 107

試験の種類	動物種／系統	投与経路	投与期間（頻度）	投与量	GLP 適用	試験施設	試験番号 [a]	CTD の記載場所
DART：受胎能及び胚発生に対する影響（Seg I）	ラット／Sprague-Dawley	経口、混餌（飼料中）	雄：交配前に 4 週間、交配中及び剖検まで投与 雌：交配前に 2 週間、交配中及び妊娠 6 日まで投与	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	適用	Experimur	UX007-PC012 15-800	4.2.3.5.1
DART：胚・胎児発生に関する DRF 試験（EFD/Seg II）	ラット／Sprague-Dawley	強制経口又は混餌（飼料中）	強制経口：妊娠 6 日に投与 混餌：妊娠 8 日～妊娠 18 日に投与	DCI の 0%、10%[c]、30%[b]又は 50%	非適用	Experimur	UX007-PC010 15-773	4.2.3.5.2
	ウサギ／New Zealand White	強制経口	妊娠 6 日～妊娠 18 日に 1 日 1 回投与	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	非適用	Experimur	UX007-PC011 15-774	4.2.3.5.2
DART：胚・胎児発生に対する影響（EFD/Seg II）	ラット／Sprague-Dawley	経口、混餌（飼料中）	連日投与 妊娠 6 日～妊娠 17 日	DCI の 0%、10%[b]、30%[c]又は 50%	適用	Experimur	UX007-PC013 15-799	4.2.3.5.2
DART：胚・胎児発生に対する影響（EFD/Seg II）	ウサギ／New Zealand White	強制経口	妊娠 6 日～妊娠 18 日に 1 日 1 回投与	DCI の 0%、10%[b]、20%[c]又は 30%	適用	Experimur	UX007-PC014 15-798	4.2.3.5.2
DART：出生前及び出生後の発生（PPND/Seg III）	ラット／Sprague-Dawley	経口、混餌（飼料中）	連日投与 妊娠 6 日～授乳 20 日	DCI の 0%、10%、30%又は 50%[d]	適用	Charles River Laboratories	UX007-PC017 20136141	4.2.3.5.3
局所刺激性試験	正式な局所刺激性試験は実施しなかった。							

被験物質：UX007／トリヘプタノイン／Spezialöl 107

試験の種類	動物種／系統	投与経路	投与期間（頻度）	投与量	GLP 適用	試験施設	試験番号 [a]	CTD の記載場所
その他の毒性試験：皮膚感作性	モルモット／アルビノ Hartley	皮内	17 日間のプライミング（2 日ごとに計 9 回のプライミング投与）の後、プライミング完了後 2 週間に惹起投与	0.1mL/投与	非適用	Consultox Laboratories	CL74-95-1045	4.2.3.7.1

NA：該当せず、GD：妊娠日数、LD：授乳日数、DRF：用量設定、DCI：1 日あたりのカロリー摂取量、NOAEL：無毒性量（得られている場合は下線）
[a] Ultragenyx の試験番号に加えて、試験施設の試験番号を含む（入手できる場合）。
[b] 母動物毒性の NOAEL
[c] 発生毒性の NOAEL
[d] F1 世代の離乳後の成長及び発達の NOAEL

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：UX007／トリヘプタノイン／Spezialol 107

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	CTD の記載場所
反復投与毒性試験、13 日間[a]	ミニブタ／ユカタン	経口、混餌（飼料中）	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	非適用	UX007-PC001	4.2.3.2
幼若動物を用いた反復投与毒性試験、9 ヵ月間	ミニブタ／ユカタン	経口、混餌（飼料中）	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	適用	UX007-PC002	4.2.3.2
胚・胎児発生に関する DRF 試験（EFD/Seg II）	ラット／Sprague-Dawley	経口、混餌（飼料中）	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	非適用	UX007-PC010	4.2.3.5.2
胚・胎児発生に関する DRF 試験（EFD/Seg II）	ウサギ／New Zealand White	強制経口	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	非適用	UX007-PC011	4.2.3.5.2
受胎能及び胚発生に対する影響（Seg I）	ラット／Sprague-Dawley	経口、混餌（飼料中）	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	適用	UX007-PC012	4.2.3.5.1
胚・胎児発生に対する影響（EFD/Seg II）-	ラット／Sprague-Dawley	経口、混餌（飼料中）	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	適用	UX007-PC013	4.2.3.5.2
胚・胎児発生に対する影響（EFD/Seg II）-	ウサギ／New Zealand White	強制経口	DCI の 0%、10%、20%又は 30%	適用	UX007-PC014	4.2.3.5.2
出生前及び出生後の発生（PPND/Seg III）	ラット／Sprague-Dawley	経口、混餌（飼料中）	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	適用	UX007-PC017	4.2.3.5.3

DCI：1 日あたりのカロリー摂取量
[a] TK 用に試料を採取したが、分析しなかった。

2.6.7.2.1 トキシコキネティクス：ミニブタにおけるトキシコキネティクス成績の一覧

被験物質：UX007

試験番号	**UX007-PC002**					
CTD の記載場所	4.2.3.2					
動物種	ミニブタ（ユカタン）					
動物数	各群雌雄各 3 例（対照群及び高用量回復期間群の場合は、追加で各群雌雄各 2 例）					
投与方法	経口、混餌（飼料中）					
試料／方法	血漿 GC-MS					
NOAEL 用量	50%カロリー摂取量					
代謝物	**UX007**					
Day（性別）	**Day 10（雄／雌）**			**Day 270（雄／雌）**		
PK パラメータ	C_{max}（μM）	T_{max}（分）	$AUC_{0\text{-}240\ min}$（min•μM）	C_{max}（μM）	T_{max}（分）	$AUC_{0\text{-}240\ min}$（min•μM）
低用量（10%）	0.03/0.08	180/30	2.85/5.70	0/0.02	0/90	0/0.3
中用量（30%）	3.89/0.49	180/240	414/86	0.53/0.49	180/180	80/75
高用量（50%；NOAEL）	1.22/1.68	60/240	188/267	1.66/2.78	90/180	251/347

被験物質：UX007

試験番号	**UX007-PC002**					
代謝物	**ヘプタン酸**					
Day（性別）	**Day 10（雄／雌）**			**Day 270（雄／雌）**		
PK パラメータ	C_{max}（μM）	T_{max}（分）	$AUC_{0\text{-}240\ min}$（min•μM）	C_{max}（μM）	T_{max}（分）	$AUC_{0\text{-}240\ min}$（min•μM）
低用量（10%）	26.79/40.27	30/30	4,515/4,277	71.51/122.88	90/30	8,419/10,011
中用量（30%）	334.26/630.65	30/30	48,427/66,179	755.46/774.04	60/90	122,163/106,916
高用量（50%；NOAEL）	1,500.90/1,469.28	180/90	288,736/285,239	2,640.35/1,177.14	90/180	441,770/232,148
代謝物	**β-ヒドロキシ酪酸**					
Day（性別）	**Day 10（雄／雌）**			**Day 270（雄／雌）**		
PK パラメータ	C_{max}（μM）	T_{max}（分）	$AUC_{0\text{-}240\ min}$（min•μM）	C_{max}（μM）	T_{max}（分）	$AUC_{0\text{-}240\ min}$（min•μM）
低用量（10%）	123.05/133.86	30/30	22,358/22,568	117.47/141.96	90/30	19,911/25,069
中用量（30%）	233.86/328.53	60/90	46,439/56,310	244.62/244.48	90/90	49,941/46,399
高用量（50%；NOAEL）	196.51/233.53	60/90	40,198/46,224	186.48/194.85	90/90	34,734/38,559

被験物質：UX007

試験番号	**UX007-PC002**					
代謝物	**β-ヒドロキシペンタン酸***					
Day（性別）	**Day 10（雄／雌）**			**Day 270（雄／雌）**		
PK パラメータ	C_{max}（μM）	T_{max}（分）	$AUC_{0\text{-}240\ min}$（min•μM）	C_{max}（μM）	T_{max}（分）	$AUC_{0\text{-}240\ min}$（min•μM）
低用量（10%）	8.69/9.55	30/30	863/933	13.13/15.82	90/30	1,744/2,362
中用量（30%）	69.21/91.03	60/90	10,697/13,707	72.14/62.07	60/60	12,941/11,700
高用量（50%；NOAEL）	76.63/79.84	240/90	16,044/16,036	102.47/57.92	90/180	18,528/11,800

注：用量は、投与した被験物質であるトリヘプタノイン（UX007）の用量を指し、1 日あたりのカロリー摂取量に対する割合（10%、30%又は 50%）として表す。
* UX007-PC002 試験報告書において、3-ヒドロキシ吉草酸として報告

2.6.7.2.2 トキシコキネティクス：ラットにおけるトキシコキネティクス成績の一覧

被験物質：UX007

試験番号	**UX007-PC012**					
CTD の記載場所	4.2.3.5.1					
動物種	ラット／Sprague-Dawley					
動物数	各群雌雄各 3 例					
投与方法	経口、混餌（飼料中）					
試料／方法	UX007：血漿 GC-MS ヘプタン酸／β-ヒドロキシ酪酸／β-ヒドロキシペンタン酸：血漿 LC-MS					
NOAEL 用量	50%カロリー摂取量					
代謝物	**UX007**					
Day（性別）	**Day 1（雄／雌）**			**Day 28（雄）／Day 14（雌）**		
PK パラメータ	C_{max}（μmol/L）	T_{max}（時間）、平均値	AUC_{last}（μmol•h/L）	C_{max}（μmol/L）	T_{max}（時間）、平均値	AUC_{last}（μmol•h/L）
低用量（10%）	0.537[a]/NC	NC/NA	0.269[a]/NC	NC/NC	NA/NA	NC/NC
中用量（30%）	0.7195[b]/0.4133	4.5/8	2.257[b]/0.5813	0.6103/0.496[b]	2.667/8	2.483/1.478[b]
高用量（50%；NOAEL）	0.436/0.537[b]	5.333/5	3.309/2.087[b]	0.7063/0.589[b]	2/3	3.730/2.669[b]
代謝物	**ヘプタン酸**					
Day（性別）	**Day 1（雄／雌）**			**Day 28（雄）／Day 14（雌）**		
PK パラメータ	C_{max}（μmol/L）	T_{max}（時間）、平均値	AUC_{last}（μmol•h/L）	C_{max}（μmol/L）	T_{max}（時間）、平均値	AUC_{last}（μmol•h/L）
低用量（10%）	18.50/14.1[a]	1/NC	22.85/129[a]	15.4/24.7[b]	1/2.5	18.63/45.9[b]
中用量（30%）	98.2/114.5[b]	5.667/7	341.8/322.6[b]	141.1/140	1/2	528.1/807.5
高用量（50%；NOAEL）	217/273.6	2/6	2208/1870	373/196.7	4.667/7.333	3591/2494

被験物質：UX007

試験番号	**UX007-PC012**					
代謝物	**β-ヒドロキシ酪酸**					
Day（性別）	**Day 1（雄／雌）**			**Day 28（雄）／Day 14（雌）**		
PK パラメータ	C_{max}（μmol/L）	T_{max}（時間）、平均値	AUC_{last}（μmol•h/L）	C_{max}（μmol/L）	T_{max}（時間）、平均値	AUC_{last}（μmol•h/L）
低用量（10%）	157.5/275.3	24/5	1260/1317	127.1/269[a]	24/NC	1034/269[a]
中用量（30%）	268.9/263[b]	16.333/3.5	2245/1700[b]	318.3/100.4	24/18.667	3462/754.9
高用量（50%；NOAEL）	219/247.5	3.333/10.333	926.5/3466	364.3/347.1	1/5.667	3661/2096
代謝物	**β-ヒドロキシペンタン酸**					
Day（性別）	**Day 1（雄／雌）**			**Day 28（雄）／Day 14（雌）**		
PK パラメータ	C_{max}（μmol/L）	T_{max}（時間）、平均値	AUC_{last}（μmol•h/L）	C_{max}（μmol/L）	T_{max}（時間）、平均値	AUC_{last}（μmol•h/L）
低用量（10%）	NC/NC	ND/NA	NC/NC	NC/NC	NA/NA	NC/NC
中用量（30%）	NC/75.4[b]	ND/7	NC/133.3[b]	85[b]/80.17	1/4	253.8[b]/389.5
高用量（50%；NOAEL）	68.95[b]/73.6[a]	2.5/NC	319.9[b]/347[a]	205/137.3	2/7.333	1218/583.1

注：用量は、投与した被験物質であるトリヘプタノイン（UX007）の用量を指し、1 日あたりのカロリー摂取量に対する割合（10%、30%又は 50%）として表す。ND：測定せず、NC：算出せず、NA：試験報告書で入手できず

[a] 1 例（個別値の報告であり、平均パラメータではない）

[b] 2 例（個別値の報告であり、平均パラメータではない）

2.6.7.2.3 トキシコキネティクス：ウサギにおけるトキシコキネティクス成績の一覧

被験物質：UX007

試験番号	**UX007-PC014**			
CTD の記載場所	4.2.3.5.2			
動物種	ウサギ／New Zealand White			
トキシコキネティクス用の動物数	各群雌 3 例			
投与方法	強制経口			
試料／方法	UX007：血漿 GC-MS ヘプタン酸／β-ヒドロキシ酪酸／β-ヒドロキシペンタン酸：血漿 LC-MS			
NOAEL 用量	10%カロリー摂取量：母動物毒性 20%カロリー摂取量：発生毒性			
代謝物	**UX007**			
Day（性別）	**妊娠 6 日（母動物）**		**妊娠 18 日（母動物）**	
PK パラメータ	C_{max} [a] （μmol/L）	AUC_{last} [a] （μmol•h/L）	C_{max} [a] （μmol/L）	AUC_{last} [a] （μmol•h/L）
低用量（10%）	ND	ND	ND	ND
中用量（20%）	ND	ND	ND	ND
高用量（30%）	ND	ND	4.25[b]	66.9[b]
代謝物	**ヘプタン酸**			
Day（性別）	**妊娠 6 日（母動物）**		**妊娠 18 日（母動物）**	
PK パラメータ	C_{max} [a] （μmol/L）	AUC_{last} [a] （μmol•h/L）	C_{max} [a] （μmol/L）	AUC_{last} [a] （μmol•h/L）
低用量（10%）	191.4 (57.7)	130.3 (0.6)	232.7 (NC)	148.1 (NC)
中用量（20%）	731.3 (24.8)	1615 (66.8)	599.0 (58.4)	1559 (113.8)
代謝物	**ヘプタン酸**			
Day（性別）	**妊娠 6 日（母動物）**		**妊娠 18 日（母動物）**	
PK パラメータ	C_{max} [a] （μmol/L）	AUC_{last} [a] （μmol•h/L）	C_{max} [a] （μmol/L）	AUC_{last} [a] （μmol•h/L）
高用量（30%）	2635 (82.2)	8279 (81.7)	725.7 (12.1)	6019 (37.7)

被験物質：UX007

試験番号	**UX007-PC014**			
代謝物	**β-ヒドロキシ酪酸**			
Day（性別）	**妊娠 6 日（母動物）**		**妊娠 18 日（母動物）**	
PK パラメータ	C_{max} [a] （µmol/L）	AUC_{last} [a] （µmol•h/L）	C_{max} [a] （µmol/L）	AUC_{last} [a] （µmol•h/L）
低用量（10%）	85.25 (NC)	33.86 (NC)	228.0 (NC)	144.3 (NC)
中用量（20%）	167.7 (43.7)	102.0 (38.3)	121.0 (NC)	309.6 (NC)
高用量（30%）	274.7 (37.6)	149.2 (22.2)	1842 (47.9)	7372 (45.6)
代謝物	**β-ヒドロキシペンタン酸**			
Day（性別）	**妊娠 6 日（母動物）**		**妊娠 18 日（母動物）**	
PK パラメータ	C_{max} [a] （µmol/L）	AUC_{last} [a] （µmol•h/L）	C_{max} [a] （µmol/L）	AUC_{last} [a] （µmol•h/L）
低用量（10%）	60.9 (NC)	15.23 (NC)	92.0 (NC)	68.0 (NC)
中用量（20%）	136.0 (18.6)	90.17 (13.6)	96.4 (37.0)	208.0 (139.2)
高用量（30%）	265.3 (49.9)	123.7 (42.1)	1098 (42.1)	4557 (42.2)

注：用量は、投与した被験物質であるトリヘプタノイン（UX007）の用量を指し、1 日あたりのカロリー摂取量に対する割合（10%、20%又は 30%）として表す。NC：算出せず、ND：測定せず

[a] 平均（変動係数%）として示した値

[b] 1 例（個別値の報告であり、平均パラメータではない）。すべての時点でその他すべての動物は検出限界未満であった。

2.6.7.3 毒性試験：原薬

被験物質：UX007／粉末／徐放性粉末

被験物質	ロット番号	純度（%）[a]	不純物		試験番号	試験の種類
UX007	302010 包装ロット：U4025	97.6	グリセロール	<0.2%	UX007-PC010 UX007-PC011	胚・胎児発生（GLP 非適用 DRF）
			Monoheptanoate	<0.006%		
			Diheptanoate	1.10%		
			Hexano-diheptanoate	0.44%		
			RRT 1.053	0.12%		
			RRT 1.058	0.17%		
			RRT 1.066	0.10%		
			RRT 1.252	0.06%		
			RRT 1.262	0.24%		
			RRT 1.308	0.10%		
			RRT 1.370	0.11%		

被験物質：UX007／粉末／徐放性粉末

被験物質	ロット番号	純度（%）[a]	不純物		試験番号	試験の種類
UX007	302010 包装ロット：Z132A	97.6	グリセロール	<0.2%	UX007-PC001 UX007-PC012 UX007-PC013	反復投与毒性試験（GLP 非適用） 受胎能及び胚発生（GLP 適用 DART） 胚・胎児発生（GLP 適用 DART）
			Monoheptanoate	<0.006%		
			Diheptanoate	1.10%		
			Hexano-diheptanoate	0.44%		
			RRT 1.053	0.12%		
			RRT 1.058	0.17%		
			RRT 1.066	0.10%		
			RRT 1.252	0.06%		
			RRT 1.262	0.24%		
			RRT 1.308	0.10%		
			RRT 1.370	0.11%		

被験物質：UX007／粉末／徐放性粉末

被験物質	ロット番号	純度（%）[a]	不純物		試験番号	試験の種類
UX007	302010 包装ロット：Z847	97.6	グリセロール	<0.2%	UX007-PC004 UX007-PC005 UX007-PC006 UX007-PC014	*In vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性（GLP 適用） 胚・胎児発生（GLP 適用 DART）
			Monoheptanoate	<0.006%		
			Diheptanoate	1.10%		
			Hexano-diheptanoate	0.44%		
			RRT 1.053	0.12%		
			RRT 1.058	0.17%		
			RRT 1.066	0.10%		
			RRT 1.252	0.06%		
			RRT 1.262	0.24%		
			RRT 1.308	0.10%		
			RRT 1.370	0.11%		
UX007	302010 （包装ロット：NA）	98%	NA	NA	UX007-PC002 UX007-PC003	反復投与毒性試験（GLP 適用）
トリヘプタノイン：粉末	BREC-1111-043	NA	NA	NA	UX007-PC003	反復投与毒性試験（GLP 非適用）
トリヘプタノイン：徐放性粉末	BREC-1111-075	NA	NA	NA	UX007-PC003	反復投与毒性試験（GLP 非適用）

被験物質：UX007／粉末／徐放性粉末

被験物質	ロット番号	純度（%）[a]	不純物	試験番号	試験の種類	被験物質
UX007	FB0797	95.2%	グリセロール	ND	UX007-PC017	出生前及び出生後の発生毒性（GLP 適用 DART）
			Monoheptanoate	ND		
			Diheptanoate	1.02%		
			Hexano-diheptanoate	0.53%		
			RRT 0.894	0.09%		
			RRT 0.909	0.05%		
			RRT 1.258	0.11%		
UX007	FB0757	98%	グリセロール	ND	UX007-PC017	出生前及び出生後の発生毒性（GLP 適用 DART）
			Monoheptanoate	ND		
			Diheptanoate	1.2%		
			Hexano-diheptanoate	0.5%		
			個々の構造未知の不純物	0.2%		

[a] HPLC による測定。ND：測定せず、NA：入手できず

2.6.7.4 単回投与毒性試験

被験物質：Spezialol 107

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量 (mL/kg)	濃度（トリヘプタノイン%）	性別及び各群例数	最大非致死量（mL/kg）	概略の致死量（mL/kg）	特記すべき所見	試験番号	CTD の記載場所
ラット／Wistar	強制経口	0.5 1.0 2.5 5.0	非開示	雄 5 例、雌 5 例	5.0	不明（急性経口毒性は 5.0 mL/kg 超であることが明らかにされた）	なし	CL74-95-1045	4.2.3.1

2.6.7.5 反復投与毒性試験：非ピボタル試験

被験物質：UX007

動物種／系統	投与方法（溶媒）	投与期間	投与量	性別及び各群例数	NOAEL	特記すべき所見	試験番号	CTD の記載場所
ラット／Wistar	以下のいずれかの形態の脂質供給源を含有する経口飼料： - 100%大豆油対照 - 30%実験用油 [a] 及び70%大豆油 - 50%実験用油 [a] 及び50%大豆油	9 ヵ月間連日	0.38～0.68 g/kg 0.64～1.14 g/kg	雄 10 例 雄 10 例	1.14 g/kg	**一般状態所見：** 成長に対する影響なし。 **血液学的検査：** 肝臓又は腎臓の酵素に対する影響なし。 **病理組織学的検査：** -全群で脂肪肝。実験用油に起因しない。 -小腸の 3 つの部分（十二指腸、空腸、回腸）の絨毛過形成。実験用油に起因しない。	Ataide 2009	4.2.3.2

被験物質：UX007

動物種／系統	投与方法（溶媒）	投与期間	投与量	性別及び各群例数	NOAEL	特記すべき所見	試験番号	CTD の記載場所
幼若ユカタンミニブタ	経口、混餌（飼料中）	13 日間連日	DCI の 10%、30%又は 50%[b]	雄 1 例 雌 1 例	50% DCI	全用量で忍容性良好。試験期間中に臨床病理検査パラメータの変化なし。	UX007-PC001	4.2.3.2
幼若ユカタンミニブタ	以下のいずれかの形態のトリヘプタノイン強制経口投与： -粉末 -オイル -徐放性粉末	7 日間連日	DCI の 30%	雄 3 例 雌 3 例	NA	トリヘプタノインの粉末製剤又はオイル製剤のいずれかの投与を受けた 6 例中 3 例で、胃腸障害を示唆する一般状態所見が認められ、具体的には嘔吐及び／又は胃部不快感の個々の事象が認められた。 本試験において、一般状態所見の発現率及び重症度から、トリヘプタノインに対する忍容性は製剤に依存する可能性があることが示される。	UX007-PC003	4.2.3.2

NOAEL：無毒性量、DCI：1 日あたりのカロリー摂取量、GD：妊娠日数、NA：該当せず

[a] 実験用油：4%トリヘプタノイン、34% diheptanoin 及び 2% monoheptanoin

[b] 動物の DCI の 10%（3 日間）、30%（3 日間）及び 50%（7 日間）で給餌するように用量を調製し、約 6 時間間隔で 2 回の給餌に 1 日用量を分けた。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：ピボタル

被験物質：UX007

報告書標題：幼若ユカタンミニブタを用いたトリヘプタノイン（UX007）の 9 ヵ月間経口（混餌）投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験（4 週間回復試験及び 3 ヵ月中間剖検を含む）								
動物種／系統：ユカタンミニブタ	**投与期間：**3 ヵ月中間群で 91 日、9 ヵ月群で 273 日				**試験番号：**UX007-PC002			
開始時週齢：4～6 週齢（幼若）	**投与後期間：**4 週間の回復期間				**CTD の記載場所：4.2.3.2**			
初回投与日：2013 年 5 月 8 日	**投与方法：**混餌				**GLP 適用：GLP**			
特記事項： NOAEL：50% DCI	**溶媒／投与形態：**混餌							
39 週間の結果（主試験群の期間）								
群及び処置	**対照**		**低用量（10% DCI）**		**中用量（30% DCI）**		**高用量（50% DCI）**	
性別	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
動物数 （中間群及び主群 ＋ 回復群）	8	8	6	6	6	6	8	8
トキシコキネティクス	NA	NA	トキシコキネティクスの値については 2.1 項を参照					
特記すべき所見								
死亡又は瀕死により安楽殺	0	0	0	0	0	0	2	0
平均体重増加量（kg）試験終了時の合計（主試験の Week 39／回復期間の Week 4）	9.96/0.8	11.23/0.82	9.67	10.17	9.57	12.07	11.37/-0.05	13.49/0.97
Day 273 の摂餌量（g）	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
一般状態所見	投与に関連した変化なし							
眼科学的検査	投与に関連した変化なし							
評価動物数	8	8	6	6	6	6	8	8
血液学的検査	投与に関連した変化なし							
血清生化学検査	投与に関連した変化なし							
尿検査	投与に関連した変化なし							
評価動物数（Week 39）	3*	3*	3	3	3	3	3*	3*
臓器重量 （対照群との差%）	投与に関連した変化なし							
評価動物数（Week 39）	3*	3*	3	3	3	3	3*	3*

被験物質：UX007

報告書標題：幼若ユカタンミニブタを用いたトリヘプタノイン（UX007）の 9 ヵ月間経口（混餌）投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験（4 週間回復試験及び 3 ヵ月中間剖検を含む）								
剖検所見	投与に関連した変化なし							
評価動物数（Week 39）	3*	3*	0	0	0	0	3*	3*
病理組織学的検査	投与に関連した変化なし							

NA：入手できず、NC：収集せず、DCI：1 日あたりのカロリー摂取量
* 回復期間の動物を含む（雌雄各 2 例）。

2.6.7.6.1 遺伝毒性試験：in vitro

被験物質：UX007

報告書標題：ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験				
誘発試験：	復帰突然変異	**独立して実施した試験数：**	NA	**試験番号：**UX007-PC004
菌株：	ネズミチフス菌：TA98、100、1535、1537 大腸菌：WP2uvrA$^-$	**重複培養回数：**	2	**CTD の 9 記載場所：4.2.3.3.1**
代謝活性化系：	S9 mix	**分析した細胞数／培養：**	NA	
溶媒：被験物質：	DMSO	**溶媒：陽性対照：**DMSO		**GLP 適用：GLP**
細胞毒性作用：	報告なし			
遺伝毒性作用：	遺伝毒性活性は認められなかった。			

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/プレート）	平均復帰突然変異体数				
			TA 1535	**TA 1537**	**TA 98**	**TA 100**	**WP2uvrA$^-$**
活性化なし（-S9）	対照	0	14	9	26	104	40
	UX007	5	-	10	-	-	-
	UX007	15.8	-	12	-	-	-
	UX007	50	15	10	25	95	39
	UX007	158	11	8	31	100	41
	UX007	500	13	11	33	108	32
	UX007	1581	16	0	27	136	23
	UX007	4800	14	14	34	122	48
	NaAz	0.5	386	-	-	481	-
	9AC	50	-	488	-	-	-
	2-NF	1	-	-	97	-	-
	NQO	0.5	-	-	-	-	973

被験物質：UX007

報告書標題：ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験							
代謝活性化	**被験物質**	**濃度（μg/プレート）**	**TA 1535**	**TA 1537**	**TA 98**	**TA 100**	**WP2uvrA⁻**
活性化あり（+S9）	対照	0	10	15	40	108	49
	UX007	50	11	16	33	115	38
	UX007	158	13	15	36	118	41
	UX007	500	12	10	32	111	36
	UX007	1581	12	9	26	124	31
	UX007	4800	15	19	51	117	57
	2-AA	5	182	-	-	-	-
	2-AA	20	-	-	-	-	-
	BaP	5	-	168	589	1043	274

NaAz：アジ化ナトリウム、9AC： 9-アミノアクリジン 0.5 水和物、2-NF：2-ニトロフルオレン、NQO：4-ニトロキノリン、2-AA：2-アミノアントラセン、BaP：ベンゾ[a]ピレン

被験物質：UX007

報告書標題：ヒト末梢血リンパ球を用いた哺乳類細胞の *in vitro* 染色体異常誘発試験					
誘発試験：染色体異常		**独立して実施した試験数：**NA		**試験参照番号：**UX007-PC005	
系統：ヒト末梢血リンパ球		**重複培養回数：**	2	**CTD の記載場所：**	**4.2.3.3.1**
代謝活性化系：S9 mix		**分析した細胞数／培養：**100			
被験物質の溶媒：DMSO		**陽性対照の溶媒：**水		**GLP 適用：GLP**	
細胞毒性作用：報告なし					
遺伝毒性作用：染色体異常誘発性のエビデンスなし					

代謝活性化	**被験物質**	**濃度（μg/mL）**	**染色体異常細胞出現率（%）（分析した細胞計 200 個）**
活性化なし（-S9）（4 時間）	対照	0	1
	UX007	143	1.5
	UX007	247	0
	UX007	409	0.5
	MMC	0.10	9*
活性化なし（-S9）（21 時間）	対照	0	1.5
	UX007	143	1
	UX007	247	0.5
	UX007	409	0
	MMC	0.10	11.5*
活性化あり（+S9）（4 時間）	対照	0	0
	UX007	143	2.5
	UX007	247	0.5
	UX007	409	0.5
	CP	4.0	14.5*

* 同時溶媒対照（水）と比べて大幅な増加
NA：該当せず、DMSO：ジメチルスルホキシド、MMC：マイトマイシン C、CP：シクロホスファミド

2.6.7.6.2 遺伝毒性試験：*in vivo*

被験物質：UX007

報告書標題：ラット骨髄を用いた哺乳類赤血球小核試験		
誘発試験：小核	**投与スケジュール：**24 時間間隔で 2 回投与	**試験参照番号：**UX007-PC006
動物種／系統：Crl:CD(SD)ラット	**試料採取時間：**24 時間	**CTD の記載場所：4.2.3.3.2**
日齢：47～56 日齢		
評価細胞：骨髄幼若赤血球	**投与：**強制経口	
分析した細胞数／動物：2000 IE[a]		
	GLP 適用：GLP	
被験物質の溶媒：なし	**陽性対照の溶媒：**水	
毒性／細胞毒性作用：報告なし		
遺伝毒性作用：小核増加、骨髄細胞毒性又は染色体異常誘発作用のエビデンスなし		

被験物質	投与量（mg/kg/日）	試料採取時間（最終投与からの時間）	評価数（雌雄それぞれ）	動物数（各群 5 例） 発現率 IE（雌雄）	IE（%）[c]（雌雄）
水	-	24	5	2.2	53.5
UX007	500	24	5	1.7	53.9
UX007	1000	24	5	1.9	55.8
UX007	2000	24	5	1.3	59.4
CP	20[b]	24	5	28	40.1

[a] 幼若赤血球
[b] 試料採取の 24 時間前に、陽性対照を 1 回だけ強制経口投与。
[c] 幼若赤血球の割合

2.6.7.7 がん原性試験

この種類の関連する試験なし。

2.6.7.8 DART：非ピボタル

被験物質：UX007

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び各群例数	特記すべき所見	報告書番号（試験番号）	CTD の記載場所
DART：Seg II DRF（GLP 非適用）	ラット／Sprague-Dawley	0%群： 妊娠 6 日～妊娠 18 日に強制経口投与 10%群： 妊娠6日に強制経口投与、妊娠 8 日～妊娠 12 日に混餌投与、妊娠13日～妊娠 18 日に強制経口投与 30%群： 妊娠 6 日に強制経口投与、妊娠 8 日～妊娠 13 日に混餌投与、妊娠 14 日に強制経口投与、妊娠 15 日～妊娠 18 日に混餌投与 50%群： 妊娠 6 日に強制経口投与、妊娠 8 日～妊娠 18 日に混餌投与	妊娠 6 日～妊娠 18 日	DCI の 0%、10%、30%又は 50%	雌：各群 5 例（交配済み）	強制経口投与の忍容性がなかったが、混餌投与での忍容性は良好であった。中用量群及び高用量群で子宮重量及び胎児重量の低値。ラットを用いた EFD の推奨用量は、10%、30%又は 50%で混餌投与であった。 母動物毒性の NOAEL：30% 発生毒性の NOAEL：10%	UX007-PC010	4.2.3.5.2

被験物質：UX007

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び各群例数	特記すべき所見	報告書番号（試験番号）	CTD の記載場所
DART：Seg II DRF（GLP 非適用）	ウサギ／New Zealand White	強制経口	妊娠 6 日～妊娠 18 日	0%、10%、30% 又は 50%カロリー摂取量	雌：各群 3 例（交配済み）	中用量群及び高用量群の摂餌量減少及び母動物の症状の低下。30%群及び 50%群の非生存同腹仔数の増加。 母動物毒性の NOAEL：10% 発生毒性の NOAEL：10%	UX007-PC011	4.2.3.5.2

DRF：用量設定、GD：妊娠日数、DCI：1 日あたりのカロリー摂取量

2.6.7.9 生殖発生毒性試験

被験物質：UX007

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口（混餌）投与発生毒性試験（Segment I）

試験計画 ICH 4.1.1 に準拠：適
動物種／系統：ラット／Sprague-Dawley
交配開始日：2015 年 8 月 11 日
開始時週齢：雄は 6～7 週齢、**雌**は 5～6 週齢
初回投与日：2015 年 7 月 14 日
特記事項：なし
NOAEL：
F_0 雄：50% DCI
F_0 雌：50% DCI
F_1 同腹仔：50% DCI

投与期間：
雄：交配 4 週間前から、交配中、予定する剖検まで
雌：交配 2 週間前から、交配中、妊娠 6 日まで
帝王切開日：妊娠 13 日～妊娠 15 日
投与方法：混餌
溶媒／対照：水道水

試験番号：UX007-PC012
CTD の記載場所：4.2.3.5.1

GLP 適用：GLP

群及び処置	対照（0% DCI）	低用量（10% DCI）	中用量（30% DCI）	高用量（50% DCI）
雄				
評価動物数	25	25	25	25
トキシコキネティクス	NA	トキシコキネティクス群の動物のトキシコキネティクスの値については 2.2 項を参照		
死亡又は瀕死により安楽殺	0	0	0	0
試験終了時（Day 42）の平均体重増加量（g）	149 (20)	148 (19)	143 (12)	132* (11)
Day 28 の平均摂餌量（g）	24	16 (1)	13 (1)	14
交配前の平均日数	NA	NA	NA	NA
交配した雄の例数	25	24	25	25
生殖能を有する雄の例数	NA	NA	NA	NA
一般状態所見	投与に関連した変化なし			
剖検所見	投与に関連した変化なし			

被験物質：UX007

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口（混餌）投与発生毒性試験（Segment I）

雌				
評価動物数	25	25	25	25
トキシコキネティクス	NA	トキシコキネティクス群の動物のトキシコキネティクスの値については 2.2 項を参照		
死亡又は瀕死により安楽殺	0	0	0	0
一般状態所見	投与に関連した変化なし			
剖検所見	投与に関連した変化なし			
Day 14 の交配前平均体重（g）	246 (20)	240 (21)	235 (21)	220* (16)
妊娠 12 日の平均妊娠期間体重（g）	298 (26)	284 (20)	285 (20)	285 (26)
Day 14 の交配前平均摂餌量（g）	22 (2)	17 (2)	15 (2)	14 (1)
妊娠 12 日の妊娠期間平均摂餌量（g）	23 (4)	22 (7)	24 (7)	22 (5)
平均性周期数／12 日	2.8 (0.9)	2.7 (1.1)	2.7 (0.5)	2.5 (1.0)
交配前の平均日数	3.3 (2.6)	2.3 (1.5)	2.7 (1.2)	3.2 (2.7)
精子陽性雌の例数	25	24	25	25
妊娠雌の例数	25	23	25	25
腹あたりの流産数又は総吸収数	15	20	17	17
平均黄体数	15	15	14	14
平均着床数	15	14	14	13
平均着床前胚損失率（%）	4 (10.1)	2.7 (4.8)	2.2 (3.8)	4.7 (6.6)
平均生存受胎産物数	NA	NA	NA	NA
平均吸収数	0.6 (1.1)	0.9 (1.0)	0.7 (1.1)	0.7 (0.7)
死亡受胎産物数	NA	NA	NA	NA
平均着床後胚損失率（%）	3.9 (7.1)	6.2 (7.4)	4.6 (6.9)	4.9 (5.3)

得られている標準偏差値を平均値の隣の括弧内に示す。GD：妊娠日数、*：対照群との有意差あり（$p \leq 0.05$）、NA：入手できず／報告なし

2.6.7.9.1 生殖発生毒性試験

被験物質：UX007

胚・胎児発生に対する影響

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（Segment II）

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠：適
動物種／系統：Sprague-Dawley ラット
開始時週齢：受領時約 8 週齢
初回投与日：2015 年 7 月 7 日
溶媒／対照：水道水
特記事項：なし
投与期間：[1]妊娠 6 日～妊娠 17 日
交配日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 21 日
投与方法：混餌
試験番号：UX007-PC013
CTD の記載場所：4.2.3.5.2
GLP 適用：適
無毒性量：母動物毒性は 1 日あたりのカロリー摂取量の 10%、発生毒性は 1 日あたりのカロリー摂取量の 30%

UX007 用量	0	10%	30%	50%
母動物				
トキシコキネティクス：				
トキシコキネティクス用の動物数	3	3	3	3
死亡又は瀕死により安楽殺した例数	0	0	0	0
ラットにおけるトリヘプタノインの平均 TK[2]パラメータ				
C_{max}（µmol/L）[3]				
Day 6、平均値（%CV）	NA[4]	NC[5]	0.4803 (54.2)	0.4553 (28.4)
Day 17、平均値（%CV）	NA	NC	1.168 (54.8)	2.867 (20.6)

[1] 妊娠日数
[2] トキシコキネティクス
[3] 最高濃度
[4] 該当せず
[5] 算出せず

被験物質：UX007

胚・胎児発生に対する影響

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（Segment II）

UX007 用量	**0**	**10%**	**30%**	**50%**
AUC_{last}（µmol•h/L）[6]				
Day 6、平均値（%CV）	NA	NC	1.330 (131.7)	4.209 (56.7)
Day 17、平均値（%CV）	NA	NC	4.188 (57.2)	12.72 (18.3)
UX007 用量	**0**	**10%**	**30%**	**50%**
ラットにおけるヘプタン酸の平均 TK パラメータ				
C_{max}（µmol/L）[7]				
Day 6、平均値（%CV）	NA	16.77 (30.4)	186.3 (72.8)	261.3 (21.9)
Day 17、平均値（%CV）	NA	20.67 (21.1)	326.3 (6.6)	513.3 (29.8)
AUC_{last}（µmol•h/L）[8]				
Day 6、平均値（%CV）	NA	61.60 (75.0)	491.8 (93.2)	2283 (51.1)
Day 17、平均値（%CV）	NA	55.43 (12.6)	1623 (27.0)	2751 (26.2)
ラットにおける 3-ヒドロキシ酪酸のベースライン補正した平均 TK パラメータ				
C_{max}（µmol/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	857.0 (NC)	658.3 (44.6)	731.0 (49.7)
Day 17、平均値（%CV）	NA	NC (NC)	772.0 (NC)	724.7 (50.7)
AUC_{last}（µmol•h/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	428.5 (NC)	2766 (56.9)	2181 (62.5)
Day 17、平均値（%CV）	NA	NC (NC)	411.7 (NC)	5545 (121.9)

[6] 投与後 0 時点から最終測定可能時点までの血漿中濃度曲線下面積

[7] 最高濃度

[8] 投与後 0 時点から最終測定可能時点までの血漿中濃度曲線下面積

被験物質：UX007

胚・胎児発生に対する影響

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（Segment II）

ラットにおける 3-ヒドロキシペンタン酸のベースライン補正した平均 TK パラメータ				
C_{max}（µmol/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	NC	NC	72.85 (NC)
Day 17、平均値（%CV）	NA	NC	74.80 (10.5)	197.0 (47.0)
AUC_{last}（µmol•h/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	NC	NC	481.8 (NC)
Day 17、平均値（%CV）	NA	NC	310.9 (18.8)	1163 (31.7)
UX007 用量	**0**	**10%**	**30%**	**50%**
一般状態所見	投与に関連した変化なし			
妊娠期間摂餌量（g/動物/妊娠日）[9]				
妊娠 7 日	23	18	13	10
妊娠 12 日	24	19	16	13
母動物の平均体重（g）				
妊娠 7 日	245	246	241	236*
妊娠 12 日	267	268	260	250*
妊娠 21 日	378	377	370	354*
妊娠期間体重増加量（g）				
妊娠 7 日	3	3	-1*	-5*
妊娠 12 日	15	15	12	11*
妊娠 21 日	72	67	69	68
妊娠 21 日の体重	378	377	370	354*
子宮重量（g）	92	97	95	87
Day 21 の補正体重（g）	286	280	275*	267*
総体重増加量（g）	136	133	129	113*
補正した総体重増加量（g）	44	36	34*	26*

* 対照群との有意差あり（$p<0.05$）

被験物質：UX007

胚・胎児発生に対する影響

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（Segment II）

肉眼剖検所見	投与に関連した変化なし			
UX007 用量	**0**	**10%**	**30%**	**50%**
同腹仔生存率				
帝王切開所見				
評価例数	23	23	23	23
妊娠例数	23	23	23	23
総早期吸収数	16	11	13	15
平均早期吸収数	0.7	0.5	0.6	0.7
総後期吸収数	0	1	0	0
平均後期吸収数	0	0	0	0
腹あたりの総吸収数	16	12	13	15
腹あたりの平均吸収数	0.7	0.5	0.6	0.7
総早期死亡数	0	0	0	0
平均早期死亡数	0.0	0.0	0.0	0.0
総後期死亡数	0	0	0	0
平均後期死亡数	0.0	0.0	0.0	0.0
総死亡数	0	0	0	0
平均死亡数	0.0	0.0	0.0	0.0
総非生存吸収数及び死亡数	16	12	13	15
平均非生存吸収数及び死亡数	0.7	0.5	0.6	0.7
平均着床前胚損失率（%）	4.1	3.7	3.3	4.4
平均着床後胚損失率（%）	5.5	4.1	4.6	5.0
総黄体数	303	312	302	290
平均黄体数	13.2	13.6	13.1	12.6
総生存数	274	288	278	261
平均生存数	11.9	12.5	12.1	11.3
着床総数	290	300	291	276
平均着床数	12.6	13.0	12.7	12.0

被験物質：UX007

胚・胎児発生に対する影響

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（Segment II）

UX007 用量	**0**	**10%**	**30%**	**50%**
一腹あたりの数				
吸収	11	7	9	10
死亡	0	0	0	0
非生存	11	7	9	10
奇形	0	1	0	4
一腹あたりの割合（%）				
吸収	48	30	39	43
死亡	0	0	0	0
非生存	48	30	39	43
奇形	0	4	0	17
胎児検査				
肉眼外表形態	胎児／腹			
検査例数：	274/23	288/23	278/23	261/23
正常例数：	274/23	287/23	278/23	261/23
正常割合（%）（胎児）：	100	100	100	100
内臓所見				
検査例数：	137/23	145/23	138/23	126/23
正常例数：	137/23	142/23	135/23	124/23
正常割合（%）（胎児）：	100	98	98	98
頭部所見				
検査例数：	137/23	N/A	N/A	126/23
正常例数：	137/23	N/A	N/A	126/23
正常割合（%）（胎児）：	100	N/A	N/A	100

N/A：検査せず

試験番号：UX007-PC013

UX007 用量	**0**	**10%**	**30%**	**50%**
胎児検査				
骨格検査	**胎児／腹**			
検査例数：	137/23	N/A	141/23	135/23
正常例数：	107/23	N/A	120/23	74/23
正常割合（%）（胎児）：	78	N/A	85	55
胸骨分節	**1/1**	N/A	**0/0**	**3/2**
不完全骨化		N/A		
スコア 1（胎児発現率）[10]	1	N/A	0	0
スコア 2（胎児発現率）[11]	0	N/A	0	1
癒合スコア 5（胎児発現率）[12]	0	N/A	0	2
		N/A		
頭蓋	**14/11**	N/A	**2/1**	**22/11**
不完全骨化		N/A		
スコア 1（胎児発現率）	8	N/A	2	10
スコア 2（胎児発現率）	4	N/A	0	4
スコア 3（胎児発現率）[13]	0	N/A	0	3
スコア 4（胎児発現率）[14]	2	N/A	0	4
泉門拡大、スコア 2（胎児発現率）	1	N/A	0	5
断片化、スコア 5（胎児発現率）	0	N/A	0	1

[10] スコア 1：よく認められる正常範囲内の変異
[11] スコア 2：高頻度で認められるわずかな変異
[12] スコア 5：奇形、永続的な変化
[13] スコア 3：ときに認められる中等度の変異
[14] スコア 4：まれに認められる重度の変異
N/A：検査せず
fi：胎児発現率

試験番号：UX007-PC013

UX007 用量	**0**	**10%**	**30%**	**50%**
胎児検査				
骨格検査（続き）	胎児／腹			
検査例数：	137/23	N/A	141/23	135/23
正常例数：	107/23	N/A	120/23	74/23
正常割合（%）（胎児）：	78	N/A	85	55
肋骨	**16/10**	N/A	**10/7**	**28/15**
波状／球頭／不完全　骨化／減少／湾曲	8	N/A	2	5
スコア 1（胎児発現率）[15]	7	N/A	1	3
スコア 2（胎児発現率）[16]	1	N/A	0	1
スコア 3（胎児発現率）[17]	0	N/A	1	1
スコア 4（胎児発現率）[18]	0	N/A	0	0
第 14 肋骨の痕跡、スコア 2（胎児発現率）	7	N/A	7	19
頸骨、スコア 4（胎児発現率）	1	N/A	1	3
癒合、スコア 5（胎児発現率）	0	N/A	0	1
中心	**5/5**	N/A	**9/6**	**31/18**
ダンベル状／二分		N/A		
スコア 1（胎児発現率）	5	N/A	7	21
スコア 2（胎児発現率）	0	N/A	2	8
スコア 3（胎児発現率）	0	N/A	0	2

[15] スコア 1：よく認められる正常範囲内の変異
[16] スコア 2：高頻度で認められるわずかな変異
[17] スコア 3：ときに認められる中等度の変異
[18] スコア 4：まれに認められる重度の変異
fi：胎児発現率

試験番号：UX007-PC013

UX007 用量	**0**	**10%**	**30%**	**50%**
胎児検査				
骨格検査（続き）	**胎児／腹**			
検査例数：	137/23	N/A	141/23	135/23
正常例数：	107/23	N/A	120/23	74/23
正常割合（%）（胎児）：	78	N/A	85	55
骨盤帯	**0/0**	N/A	**0/0**	**5/3**
不完全骨化		N/A		
恥骨、スコア 2（胎児発現率）[19]	0	N/A	0	0
恥骨／座骨、スコア 4（胎児発現率）[20]	0	N/A	0	2
恥骨／座骨、スコア 5（胎児発現率）[21]	0	N/A	0	1
大腿骨、スコア 3（胎児発現率）[22]	0	N/A	0	2
仙骨中心／椎骨、スコア 2（胎児発現率）	0	N/A	0	3

[19] スコア 2：高頻度で認められるわずかな変異
[20] スコア 4：まれに認められる重度の変異
[21] スコア 5：奇形、永続的な変化
[22] スコア 3：ときに認められる中等度の変異
N/A：検査せず
fi：胎児発現率

2.6.7.10 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に対する影響

被験物質： UX007

報告書標題：ウサギを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（本試験）

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠：適
動物種／系統：New Zealand White ウサギ
開始時月齢：受領時約 5 ヵ月齢
初回投与日：2015 年 8 月 7 日
溶媒／対照：水道水
特記事項：なし
投与期間：妊娠 6 日～妊娠 18 日
交配日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 29 日
投与方法：強制経口
試験番号：UX007-PC014（15-798）
CTD の記載場所：4.2.3.5.2
GLP 適用：適
無毒性量：母動物毒性は DCI の 10%、発生毒性は DCI の 20%

UX007 用量	0	10%	20%	30%
母動物				
トキシコキネティクス：				
トキシコキネティクス用の動物数	3	3	3	3
死亡又は瀕死により安楽殺した例数	0	0	0	0
母動物における血漿中ヘプタン酸の平均 TK パラメータ				
Cmax（µmol/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	191.4 (57.7)	731.3 (24.8)	2635 (82.2)
Day 18、平均値（%CV）	NA	232.7 (NC)	599.0 (58.4)	725.7 (12.1)
AUClast（µmol•h/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	130.3 (0.6)	1615 (66.8)	8279 (81.7)
Day 18、平均値（%CV）	NA	148.1 (NC)	1559 (113.8)	6019 (37.7)

被験物質： UX007

報告書標題：ウサギを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（本試験）

UX007 用量	**0**	**10%**	**20%**	**30%**
母動物（続き）				
トキシコキネティクス：				
トキシコキネティクス用の動物数	3	3	3	3
母動物における 3-ヒドロキシ酪酸の平均 TK パラメータ				
Cmax（µmol/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	85.25 (NC)	167.7 (43.7)	274.7 (37.6)
Day 18、平均値（%CV）	NA	228.0 (NC)	121.0 (NC)	1842 (47.9)
AUClast（µmol•h/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	33.86 (NC)	102.0 (38.3)	149.2 (22.2)
Day 18、平均値（%CV）	NA	144.3 (NC)	309.6 (NC)	7372 (45.6)
母動物における 3-ヒドロキシペンタン酸の平均 TK パラメータ				
Cmax（µmol/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	60.90 (NC)	136.0 (18.6)	265.3 (49.9)
Day 18、平均値（%CV）	NA	92.00 (NC)	96.40 (37.0)	1098 (42.1)
AUClast（µmol•h/L）				
Day 6、平均値（%CV）	NA	15.23 (NC)	90.17 (13.6)	123.7 (42.1)
Day 18、平均値（%CV）	NA	68.00 (NC)	208.0 (139.2)	4557 (42.2)

被験物質： UX007

報告書標題：ウサギを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（本試験）

UX007 用量	**0**	**10%**	**20%**	**30%**
母動物（続き）				
	群別の発現率			
検査例数	23	23	23	23
死亡又は瀕死により安楽殺した例数	0	0	0	2
一般状態所見				
流産／早産のエビデンス	0	0	0	5
赤色物質、排泄物トレー	0	0	0	2
流産／早産	0	0	0	3
膣分泌物、赤色	0	0	0	1
糞量減少	0	2	11	22
妊娠期間平均摂餌量（g/動物/日）				
妊娠 7 日	149	131	98	57
妊娠 15 日	134	113	66	10
妊娠 29 日	283	271	322	309
平均妊娠期間体重（g）				
妊娠 7 日	3151	3146	3130	3140
妊娠 15 日	3292	3279	3188	2998*
妊娠 29 日	3548	3510	3522	3298*
平均妊娠期間体重増加量（g）				
妊娠 7 日	-14	0	-9	-34
妊娠 15 日	84	91	48	-41*
妊娠 29 日	46	44	71	56
Day 29 の平均体重（g）	3548	3510	3522	3480
平均妊娠子宮重量（g）	499	472	490	462
補正した平均体重（g）	3049	3038	3032	3017
平均総体重増加量 [a]（g）	383	364	383	221*
補正した平均増加量（g）	-116	-108	-107	-242
帝王切開所見				
評価例数	23	23	23	23

被験物質： UX007

報告書標題：ウサギを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（本試験）

UX007 用量	**0**	**10%**	**20%**	**30%**
妊娠例数	17	20	23	15
妊娠満期	17	20	23	15
流産／早産（死亡）	0	0	0	5 (2)
非生存同腹仔数	0	0	0	5
生存同腹仔数	17	20	23	15
平均着床前[b,c]胚損失率（%）	0.7	8.9*	9.0*	4.9*
平均着床後[d]胚損失率（%）	2.7	4.0	5.4	8.8
同腹仔生存率				
総黄体数	158	197	242	160
平均黄体数[e]	9.3	9.9	10.5*	10.7*
総生存胎児数	153	173	209	138
平均生存胎児数	9	8.7	9.1	9.2
総着床痕数	157	179	220	152
平均着床痕数	9.2	9.0	9.6	10.1
総早期吸収数	3	5	8	7
平均早期吸収数	0.2	0.3	0.3	0.5
総後期吸収数	1	0	0	3
平均後期吸収数	0	0	0	0
総吸収数	4	5	8	10
平均総吸収数	0.2	0.3	0.3	0.7
総早期死亡数	0	1	1	3
平均早期死亡数	0.0	0.1	0.0	0.2
総後期死亡数	0	0	2	1
平均後期死亡数	0.0	0.0	0.1	0.1
総死亡数（合計）	0	1	3	4
平均総死亡数	0.0	0.1	0.1	0.3
総非生存吸収数及び死亡数（合計）	4	6	11	14
総非生存吸収数及び死亡数（平均）	0.2	0.3	0.5	0.9
同腹仔重量				

被験物質： UX007

報告書標題：ウサギを用いた UX007 の経口投与発生毒性試験（本試験）

UX007 用量	**0**		**10%**		**20%**		**30%**	
雄								
平均値 [e]	39.51		39.44		38.44		34.33*	
SD	4.44		5.15		5.57		3.04	
N	17		20		23		15	
雌								
平均値	39.17		38.05		37.91		34.76*	
SD	4.09		5.04		5.04		3.53	
N	17		20		23		15	
雌雄合算								
平均値	39.48		38.87		38.15		34.54*	
SD	3.96		5.04		4.46		2.92	
N	17		20		23		15	
胎児所見	胎児	同腹仔	胎児	同腹仔	胎児	同腹仔	胎児	同腹仔
内臓所見	153/17	173/20	209/23	138/15	153/17	173/20	209/23	138/15
頭部所見	152/17	170/20	208/23	136/15	152/17	170/20	208/23	136/15
正常割合（%）（胎児）：	99.5		94.0		99.5		99.0	
骨格所見								
検査例数	153	(17)	NA		201	(22)	138	(15)
正常	127	(17)	NA		179	(23)	101	(15)
正常割合（%）（胎児）	83	NA	NA		89	N/A	73	N/A
肋骨（影響あり）	0	0	NA		138	(15)	0	0
12、正常	65	(16)	NA		93	(19)	15	(6)
13、正常	57	(14)	NA		85	(19)	100	(15)
13、正常、痕跡／減少／片側性	29	(13)	NA		31	(16)	18	(9)
球頭肋骨、スコア 2	0	0	NA		0	0	1	(1)
分岐／癒合、スコア 5	0	0	NA		0	0	3	(2)

NC：算出せず、DCI：1 日あたりのカロリー摂取量；* 対照との有意差あり（p≤0.05）

[a] 総体重増加量には、妊娠満期のみが含まれる。

[b] 着床前損失率 = [(黄体総数 – 着床総数) / 黄体総数] × 100。着床数が黄体数よりも多い場合は、「0」を用いて着床前損失率 0%を示した。

[c] 報告する平均値は、観測値 ± 標準偏差（SD）の単位としての一腹を利用する。パラメータが評価（例：奇形）に無傷の胎児を必要とする場合を除き（その場合、用いる N

は生存同腹仔数)、用いる N は妊娠数である。
[d] 着床後損失率 = [(着床総数 – 生存着床数) / 着床総数] × 100
[e] 報告する平均値は、観測値 ± 標準偏差（SD）の単位としての一腹を利用する。パラメータが評価（例：奇形）に無傷の胎児を必要とする場合を除き（その場合、用いる N は生存同腹仔数)、用いる N は妊娠数である。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響

被験物質：UX007

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口（混餌）投与発生及び出生前及び出生後の生殖並びに出生後の行動／機能評価試験

試験計画 ICH 4.1.2 に準拠：適
動物種／系統：ラット／Sprague-Dawley
開始時日齢：受領時 56～70 日齢
初回投与日：2017 年 12 月 17 日
特記事項：トキシコキネティクス
投与期間：連日、妊娠 6 日～授乳 20 日
交配日：妊娠 0 日
同腹仔：間引きせず
投与方法：混餌
溶媒／投与形態：逆浸透膜（RO）脱イオン水
試験番号 UX007-PC017
CTD の記載場所：4.2.3.5.3
GLP 適用：GLP

無毒性量：
F_0 雌：測定不能
F_1 世代：50% DCI

1 日あたり UX007 用量（% DCI）[a]	**0%**	**10%**	**30%**	**50%**
F0 雌：	25	28	28	28
摂取用量				
妊娠 6 日～妊娠 21 日	0.0	2.6	7.6	12.2
授乳 1 日～授乳 21 日	0.0	6.6	18.7	28.0
トキシコキネティクス（母動物、妊娠 17 日）	2	6	6	
UX007：				
C_{max}（μM）	0	0	1.19	2.10
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	4.34	11.7
3-ヒドロキシ酪酸				
C_{max}（μM）	0	517	323	233
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	NR	3160
3-ヒドロキシペンタン酸				
C_{max}（μM）	0	0.00	40.4	176
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	NR	1060

被験物質：UX007

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口（混餌）投与発生及び出生前及び出生後の生殖並びに出生後の行動／機能評価試験

1 日あたり UX007 用量（% DCI）[a]	**0%**	**10%**	**30%**	**50%**
ヘプタン酸				
C_{max} （μM）	0	17.7	130	415
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	1860	3040
妊娠例数	21	22	22	21
死亡又は瀕死により安楽殺した例数	-	1[c]	-	1[c]
腹あたりの流産数又は総吸収数	-	-	-	-
一般状態所見（妊娠期間）、*N/N*				
立毛	0/0	0/0	0/0	9/6
一般状態所見（授乳期間）、*N/N*				
立毛	0/0	1/1	0/0	58/13
剖検所見	-	-	-	-
妊娠期間体重（%[b]）				
妊娠 21 日	357.0 g	-1.34	-3.14*[d]	-8.85**[d]
妊娠期間体重増加量（%[b]）				
妊娠 6 日～妊娠 9 日	10.0 g	-27.0	-73.0**	-2.2g**
妊娠 18 日～妊娠 21 日	56.9 g	-3.87	-10.72*	-32.51**
妊娠 6 日～妊娠 21 日	110.8 g	-4.06	-10.38**	-27.71**
授乳期間体重（%[b]）				
授乳 21 日	305.7 g	-0.98	-3.93*[e]	-9.72**[e]
授乳期間体重増加量（%[b]）				
授乳 1 日～授乳 21 日[f]	31.7 g	-0.95	-13.88	-5.99
妊娠期間摂餌量（%[b]）[g]				
妊娠 6 日～妊娠 9 日	21.4 g	-17.29**	-36.45**	-53.27**
妊娠 18 日～妊娠 21 日	28.6 g	-19.58**	-31.82**	-46.50**
妊娠 6 日～妊娠 21 日	23.0 g	-18.26**	-32.61**	-46.96**

被験物質：UX007

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口（混餌）投与発生及び出生前及び出生後の生殖並びに出生後の行動／機能評価試験

1 日あたり UX007 用量（% DCI）[a]	**0%**	**10%**	**30%**	**50%**
授乳期間摂餌量（%[b]）[g]				
授乳 1 日～授乳 21 日	63.4 g	-20.82**	-37.85**	-55.84**
平均妊娠期間（日）	22.8	22.9	23.0	23.0
異常分娩	0	0	0	0
F_1 同腹仔（離乳前）：				
トキシコキネティクス（分娩後 1、7 及び 21 日）：雄				
UX007：				
C_{max}（μM）	0	0	0	0
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	NR	NR
3-ヒドロキシ酪酸				
C_{max}（μM）	0	1370	1170	1350
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	402000	434000	474000
3-ヒドロキシペンタン酸				
C_{max}（μM）	0	0	0	71.8
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	NR	NR
ヘプタン酸				
C_{max}（μM）	0	0	6.80	17.3
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	NR	5990
トキシコキネティクス（分娩後 1、7 及び 21 日）：雌				
UX007：				
C_{max}（μM）	0	0	0	0
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	NR	NR
3-ヒドロキシ酪酸				
C_{max}（μM）	0	1440	1200	1320
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	520000	421000	521000

被験物質：UX007

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口（混餌）投与発生及び出生前及び出生後の生殖並びに出生後の行動／機能評価試験

1 日あたり UX007 用量（% DCI）[a]	**0%**	**10%**	**30%**	**50%**
3-ヒドロキシペンタン酸				
C_{max}（μM）	0	0	32.5	57.6
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	NR	4840
ヘプタン酸				
C_{max}（μM）	0	11.0	23.6	25.3
$AUC_{(0-t)}$（hr•μM）	0	NR	NR	NR
評価した同腹仔数	21	22	22	21
平均着床数	12.6	11.7	11.6	11.6
腹あたりの平均出生仔数	12.0	11.5	11.0	11.4
腹あたりの平均生存出生仔数	11.8	11.4	10.8	11.2
平均死産仔数	0.2	0.0	0.3	0.2
出生 4 日後までの生存率（%）	99.2	98.8	99.6	96.2
出生後離乳までの生存率（%）	99.5	99.5	99.0	95.6*[h]
全同腹仔死亡数	0	0	0	0
出生仔体重：分娩後 28 日（%[b]）	79.5 g	-3.02	-9.43*[i]	-33.46**[i]
出生仔の性比	-	-	-	-
出生仔の一般状態所見	-	-	-	-
反射発現	-	-	-	-
出生仔の剖検所見	-	-	-	-
病理組織学的検査（授乳 21 日）				
肝細胞空砲化（肝臓）	(0)[j]	NA	NA	(5)[j]

被験物質：UX007

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口（混餌）投与発生及び出生前及び出生後の生殖並びに出生後の行動／機能評価試験

1 日あたり UX007 用量（% DCI）[a]	**0%**	**10%**	**30%**	**50%**
F_1 雄（離乳後）：				
離乳後評価数				
腹あたり	22	22	22	22
死亡又は瀕死により安楽殺した例数	0	0	0	0
一般状態所見	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-
体重（%[a]）				
分娩後 106 日	553.9 g	+5.33	-0.74	-11.99**
体重増加量（%[b]）				
分娩後 22～106 日	503.9 g	+6.29	+2.22	-9.31**
摂餌量絶対値（%[b]）				
分娩後 29～85 日	58.3 g	+2.57	-1.72	-13.89**
摂餌量相対値（%[b]）				
分娩後 29～85 日	90.8 g	-2.42	+0.11	+3.96
包皮分離の平均日齢	43.7	42.6	44.0	46.4**
受動的回避	-	-	-	-
水迷路	-	-	-	-
交配前の平均日数	2.7	2.1	2.8	2.4
交配した雄の例数	21	22	20	21
生殖能を有する雄の例数	21	21	17	20
最終体重、臓器重量、及び最終体重に対する臓器重量比（%）				
平均最終体重（g）	571.1	603.7	579.9	507.4**
平均両側精巣上体重量（g）	1.63	1.65	1.58	1.44**
両側精巣上体の平均重量（g）	3.81	3.90	3.71	3.29**

被験物質：UX007

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口（混餌）投与発生及び出生前及び出生後の生殖並びに出生後の行動／機能評価試験

1 日あたり UX007 用量（% DCI）[a]	**0%**	**10%**	**30%**	**50%**
F_1 雌（離乳後）：				
離乳後評価数	22	22	22	22
死亡又は瀕死により安楽殺した例数	0	0	0	0
一般状態所見	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-
交配前体重（%[b]）				
分娩後 85 日	285.1 g	-1.58	-4.14	-8.35**
交配前体重増加量（%[b]）				
分娩後 22～85 日	235.4 g	-0.59	-1.87	-1.78
妊娠期間体重（%[b]）	-	-	-	-
妊娠 13 日	365.9 g	-2.00	-5.27*	-9.59**
妊娠期間体重増加量（%[b]）				
妊娠 0 日～妊娠 13 日	65.3 g	-0.77	-2.91	-8.58
交配前摂餌量絶対値（%[b]）				
分娩後 29～85 日	47.2 g	-9.11	-13.98	-9.96
交配前摂餌量相対値（%[b]）				
分娩後 29～85 日	110.9 g	+6.94	+2.34	+21.46**
妊娠期間摂餌量絶対値（%[b]）				
妊娠 0 日～妊娠 13 日	27.3 g	-4.03	-6.23	-6.96
妊娠期間摂餌量相対値（%[b]）				
妊娠 0 日～妊娠 13 日	82.8 g	-2.29	-2.78	+1.69
膣開口までの平均日齢（日）	32.9	32.5	32.8	34.8**
受動的回避	-	-	-	-
水迷路	-	-	-	-
性周期数（同居前）	-	-	-	-

被験物質：UX007

報告書標題：ラットを用いた UX007 の経口（混餌）投与発生及び出生前及び出生後の生殖並びに出生後の行動／機能評価試験

1 日あたり UX007 用量（% DCI）[a]	**0%**	**10%**	**30%**	**50%**
交配前の平均日数	2.8	2.1	2.8	2.6
精子陽性雌の例数	22	22	22	22
妊娠雌の例数	22	21	19	21
平均黄体数	18.8	18.5	18.1	17.1
平均着床数	16.4	15.4	15.3	15.2
平均着床前胚損失率（%）	10.6	15.8	14.3	10.4
平均最終体重（g）	365.9	358.6	346.6*	330.8**
生殖器官重量	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし、 N/N：所見総数/所見が認められたラット数
+：軽度 ++：中等度 +++：重度 G：妊娠日数 L：授乳日数
*：p<0.05 **：p<0.01 NR：報告なし NA：該当せず
( )：括弧内の数値は、所見が認められた動物数を表す。
[a] 1 日あたりの総カロリー摂取量に対する割合。UX007 のカロリー：8.3 kcal/g、UX007 の密度：0.96 g/mL。
[b] 対照の場合は、群平均値を示す。投与群の場合は、対照群との差（%）を示す。統計学的有意は実データに基づく（差［%］ではない）。
[c] 雌番号 3726（10% DCI 曝露群）及び 3788（50% DCI 曝露群）の死亡がそれぞれ授乳 12 日及び授乳 8 日に認められた。1）発現率が低く（投与群あたり 1 例のみ）、2）用量依存性がなかったことから、これらの死亡は UX007 と関連しないと考えられた。
[d] 母動物の平均体重は、30% DCI 曝露群では妊娠 9 日～妊娠 12 日及び妊娠 19 日～妊娠 21 日、50% DCI 曝露群では妊娠 6 日～妊娠 21 日の各測定日に、統計学的に有意に減少した（$p \leq 0.05$ 又は $p \leq 0.01$）。
[e] 母動物の平均体重は、30% DCI 曝露群では授乳 1 日、授乳 8 日～授乳 10 日、授乳 12 日、授乳 20 日及び授乳 21 日、50% DCI 曝露群では授乳 1 日～授乳 21 日の各測定日に、統計学的に有意に減少した（($p \leq 0.05$ 又は $p \leq 0.01$）。
[f] 30% DCI 以上の曝露群で、授乳期間中の母動物の平均体重増加量に、散発的だが統計学的な有意差が認められた（$p \leq 0.05$ 又は $p \leq 0.01$）。
[g] 妊娠期間の曝露期間内（妊娠 6 日～妊娠 21 日の各集計間隔）で、母動物の平均摂餌量は、10% DCI 以上の曝露群で統計学的に有意に減少した（$p \leq 0.01$）。授乳期間の曝露期間内（授乳 1 日～授乳 21 日の各集計間隔）で、母動物の平均摂餌量は、10% DCI 以上の曝露群で統計学的に有意に減少した（$p \leq 0.01$）。
[h] この減少は、50% DCI 曝露群における分娩後 8～10 日の出生仔死亡率の統計学的に有意な増加（$p \leq 0.01$）と関連した。しかしながら、出生仔死亡の増加は、分娩後 8 日に出生仔 6 例が死亡し、2 例を安楽殺した腹 1 つ（番号 3788）に限られた。この同腹仔の母動物は授乳 8 日に死亡が確認された。このため、本所見は、母動物の死亡のために二次的に生じ、UX007 の曝露とは関連しないと考えられた。
[i] 出生仔の平均体重は、30% DCI 母動物曝露群では分娩後 17、21 及び 28 日に、50% DCI 母動物曝露群では分娩後 1 日～28 日に減少した。30% DCI 群の分娩後 17 日を除き、これら体重減少のそれぞれがキャリアー対照群と比べて統計学的有意となった（$p \leq 0.05$ 又は $p \leq 0.01$）。
[j] 50% DCI 群の F1 雌雄の肝臓で認められた軽微な肝細胞空胞化は、UX007 と関連ありと考えられた。この空胞化はキャリアー対照群では認められなかった。しかしながら、妊娠期間中の UX007 曝露の影響を検討する本データセットからは、これらの変化が妊娠期間（UX007 曝露が厳密に経胎盤である場合）又は授乳期間のどちらに最初に現れたのかは不明である。

2.6.7.12 幼若動物を用いた試験

試験の種類	動物種／系統／開始時日齢	投与経路	投与期間（頻度）	投与量	GLP 適用	試験施設	試験番号 [a]	CTD の記載場所
反復投与毒性試験	ミニブタ／ユカタン	経口、混餌（飼料中）	3 又は 7 日間（飼料中に連日）	DCI の 10%、30%、50%	非適用	Pacific BioLabs	UX007-PC001 13F0238S-X01	4.2.3.2
	ミニブタ／ユカタン	経口、混餌（飼料中）	9 ヵ月（飼料中に連日）	DCI の 0%、10%、30%、50%	適用	Experimur	UX007-PC002 13-699	4.2.3.2

2.6.7.13 局所刺激性試験

この種類の関連する試験なし。

2.6.7.14 その他の毒性試験：皮膚感作性（GLP 非適用）

被験物質：UX007

動物種／系統	投与方法（溶媒）	投与量 mL/kg	濃度 トリヘプタノイン（%）	性別及び各群例数	最大非致死量（mL/kg）	概略の致死量（mg/k）	特記すべき所見	試験番号	CTD の記載場所
モルモット／Hartley	皮内（報告なし）	0.1	非開示	雄 6 例	0.1	不明	一般状態所見：皮膚感作性なし	CL74-95-1045	4.2.3.7.1

2.6.7.15 参考資料

Ataide, TR, de Oliveira, SL, da Silva, FM, Vitorino, LGC, Tavares, MCN, and Sant'Ana, AEG. 2009. "Toxicological analysis of the chronic consumption of diheptanoin and triheptanoin in rats." *Int.J.Food Sci.Tech* 44:484-492.