トリヘプタノイン

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

Ultragenyx Japan 株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容	
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from time zero up to the time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時点から定量可能であった最終時点までの濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the concentration-time curve from time zero to infinity after administration	投与後 0 時点から無限大までの濃度曲線下面積
BHB	beta-hydroxybutyrate	β-ヒドロキシ酪酸
BHP	beta-hydroxypentanoate	β-ヒドロキシペント酸
BLQ	below the limit of quantitation	定量限界未満
CAP	College of American Pathologists	米国病理学会
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	臨床検査室改善法
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
ESI	electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化法
ESI-MS/MS	electrospray tandem mass spectrometry	エレクトロスプレータンデム質量分析装置
GC-MS/MS	gas chromatographic mass spectrometry	ガスクロマトグラフ質量分析装置
LC-FAOD	long-chain fatty acid oxidation disorders	長鎖脂肪酸代謝異常症
LC-MS/MS	liquid chromatographic mass spectrometry	液体クロマトグラフ質量分析装置
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
UX007	triheptanoin	トリヘプタノイン

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤の概観 4
2.7.1.1.1.1 経口液剤（油） 4
2.7.1.1.1.2 散剤 8
2.7.1.1.2 生物学的分析法の概要 8
2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中のトリヘプタノイン及び PK 代謝物の生物学的分析法 8
2.7.1.1.2.1.1 LC-MS/MS を用いた MPI 社のヒト血漿中トリヘプタノイン分析法 10
2.7.1.1.2.1.2 GC-MS/MS を用いた MPI 社のヒト血漿中 BHB、BHP 及びヘプタン酸の分析法 13
2.7.1.1.2.1.3 LC-MS/MS を用いた Metabolon 社のヒト血漿中 BHB、BHP 及びヘプタン酸の分析法 16
2.7.1.1.2.2 トリヘプタノインの試験で用いたその他の生物学的分析法 20
2.7.1.1.2.2.1 ヒト血漿中アシルカルニチンの測定 20
2.7.1.1.2.2.2 ヒト尿中有機酸の測定 25
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 27
2.7.1.2.1 UX007-CL101 第 I 相試験－健康志願者を対象とした PK 及び忍容性（Module 5.3.3.1） 28
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

トリヘプタノイン（治験成分記号：UX007）は、炭素数各 7 個の脂肪酸 3 種がグリセロール骨格に結合した奇数炭素の中鎖トリグリセリドであり、長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）患者におけるエネルギー補充療法の基質としての利用を予定している。申請者は、食品グレードの経口液剤（油）トリヘプタノインを用いた約 13 年間の学術的臨床研究後に、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（Module 2.5 参照）。

LC-FAOD 患者における臨床的有効性及び安全性（Module 2.7.3 及び Module 2.7.4）の立証には、申請者のトリヘプタノイン（Module 3.2.P.1 参照）に加え、食品グレードのトリヘプタノインを用いて実施した試験が含まれる。関係する経口液剤（油）トリヘプタノインの製造会社の製造及び品質特性、並びに LC-FAOD 臨床開発プログラムにおけるそれらの利用を 2.7.1.1.1.1 項に記載する。

申請者は、市販を予定する経口液剤（油）に加えて散剤を開発した。こちらは、健康被験者を対象としたトリヘプタノイン製剤の第 I 相、無作為化、クロスオーバー、薬物動態（PK）、安全性及び忍容性試験（UX007-CL001 試験）でのみ使用した（Module 5.3.3.1 参照）。経口散剤の開発及び組成を 2.7.1.1.1.2 項に要約し、Module 3.2.P.2.2 に記載する。経口液剤及び散剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した生物薬剤学試験の結果を 2.7.1.2.1 項に要約する。

LC-FAOD に対するトリヘプタノインの臨床開発を裏付ける生物学的分析法の開発及びバリデーションの要約を 2.7.1.1.1 項に示す。

2.7.1.1.1 製剤の概観

2.7.1.1.1.1 経口液剤（油）

LC-FAOD に対するトリヘプタノインの臨床開発には、3 つの製造業者（[redacted] 社、Stepan 社、[redacted] 社）の経口液剤（油）が使用されている（表 2.7.1-1）。このうち、申請者の全ての臨床試験及び拡大アクセスプログラムでは、Module 3 に記載する [redacted]（[redacted] 社）製のトリヘプタノイン、すなわち市販予定製剤を使用している。他の 2 つの製造業者の経口液剤の一方は、Dr. Gillingham（Module 5.3.5.1 参照）による医師主導試験で使用された Stepan 社製の食品グレードの経口液剤である。もう一方は [redacted] 社製の食品グレードの経口液剤であり、後ろ向きコホート試験（Module 5.3.5.4 UX007-CL001 参照）で評価されたコンパッショネート使用プログラムの患者に投与された。

表 2.7.1-1 Summary of Three Triheptanoin Oral Liquid Oils Used During Clinical Development

Product	Manufacturer	Quality	Manufacturing Process Steps	Clinical Study	Drug Substance Batch Numbers[d]
[redacted]	Stepan	Food grade	[redacted]	Gillingham et al. 2017 (Module 5.3.5.1 Phase 2 – Safety and Efficacy in LC-FAOD Subjects)	3860-32F
[redacted]	[redacted]	Food grade	[redacted] (Module 3.2.S.2.6)	UX007-CL001 (Module 5.3.5.4 Phase 0 Retrospective Medical Review – Efficacy)	Not known
Triheptanoin	[redacted]	21CFR Part 210 and 211 compliant	[redacted] (Modules 3.2.S.2.2 and 3.2.S.2.6)	UX007-CL201 (Module 5.3.5.2 Phase 2 – Safety and Efficacy in LC-FAOD Subjects)	302010, 404011
				UX007-CL202 (Module 5.3.5.2 Phase 2 – Safety and Efficacy in LC-FAOD Subjects)	302010, 404011, 404012, 404013, 602014, 602016, 701017, 803025, 803026
				UX007-CL101 (Module 5.3.3.1 Phase 1 – Healthy Volunteer PK and Tolerability)	404011
				Korea IST (Module 5.3.5.4 Phase 2 – Safety and Efficacy in Korean LC-FAOD Subjects)	201038, 103037
				Japan Compassionate Use	001033, 103037, 103036, 201038
				LC-FAOD Expanded Access Program[e] (Module 5.3.5.4 EAP Clinical Summary and SAE Reports in LC-FAOD Patients)	Information on file with the Sponsor

[a] Reference IND 113386 submitted by Dr. Melanie Gillingham.
[b] Reference IND 59303 submitted by Dr. Charles Roe and IND 106011 submitted by Dr. Gerald Vockley.
[c] [redacted]
[d] The Sponsor's batch numbers are linked to analytical results in Module 3.2.S.4.4.
[e] The Sponsor requested treating physicians of all EAP patients treated with triheptanoin (as of 01 September 2018) to provide information by completing a questionnaire on the patient's LC-FAOD disease both prior and following initiation of triheptanoin treatment.
CFR, Code of Federal Regulations; EAP, early access program; IND, Investigational New Drug; IST, Investigator-sponsored trial; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; SAE, serious adverse event

これらの製造業者より供されたトリヘプタノインは、製剤の純度及び製造の一貫性に影響する製造工程並びに製造管理のみが異なる（表 2.7.1-1 に記載し、以下に要約する）。しかし、これら 3 種類のトリヘプタノイン油は同じ分子構造、類似する物理的特性及び同じ量的組成を有することから、薬理作用は同等と予想される。

3 つの製造業者はいずれも、グリセロールのヘプタン酸とのエステル化によりトリヘプタノイン油を製造している。トリヘプタノインを得るためのこのエステル化工程は十分に確立されており、70 年以上にわたり中鎖脂肪酸の製造に使用されている。また、これら 3 種類のトリヘプタノイン油はいずれもバッチ出荷前に検査される品質特性については同等であるが、[redacted]（[redacted] 社）のトリヘプタノインに対する品質管理が最も厳しい（表 2.7.1-2）。

[redacted] 社製の食品グレードのトリヘプタノインは、[redacted] 工程後、[redacted]、[redacted]、[redacted] を経て製造された。この工程には、[redacted] 社及び [redacted] 社の工程に含まれている[redacted] のための[redacted] 並びに[redacted] のための[redacted] 及び[redacted] による[redacted] の 2 段階が含まれていない。

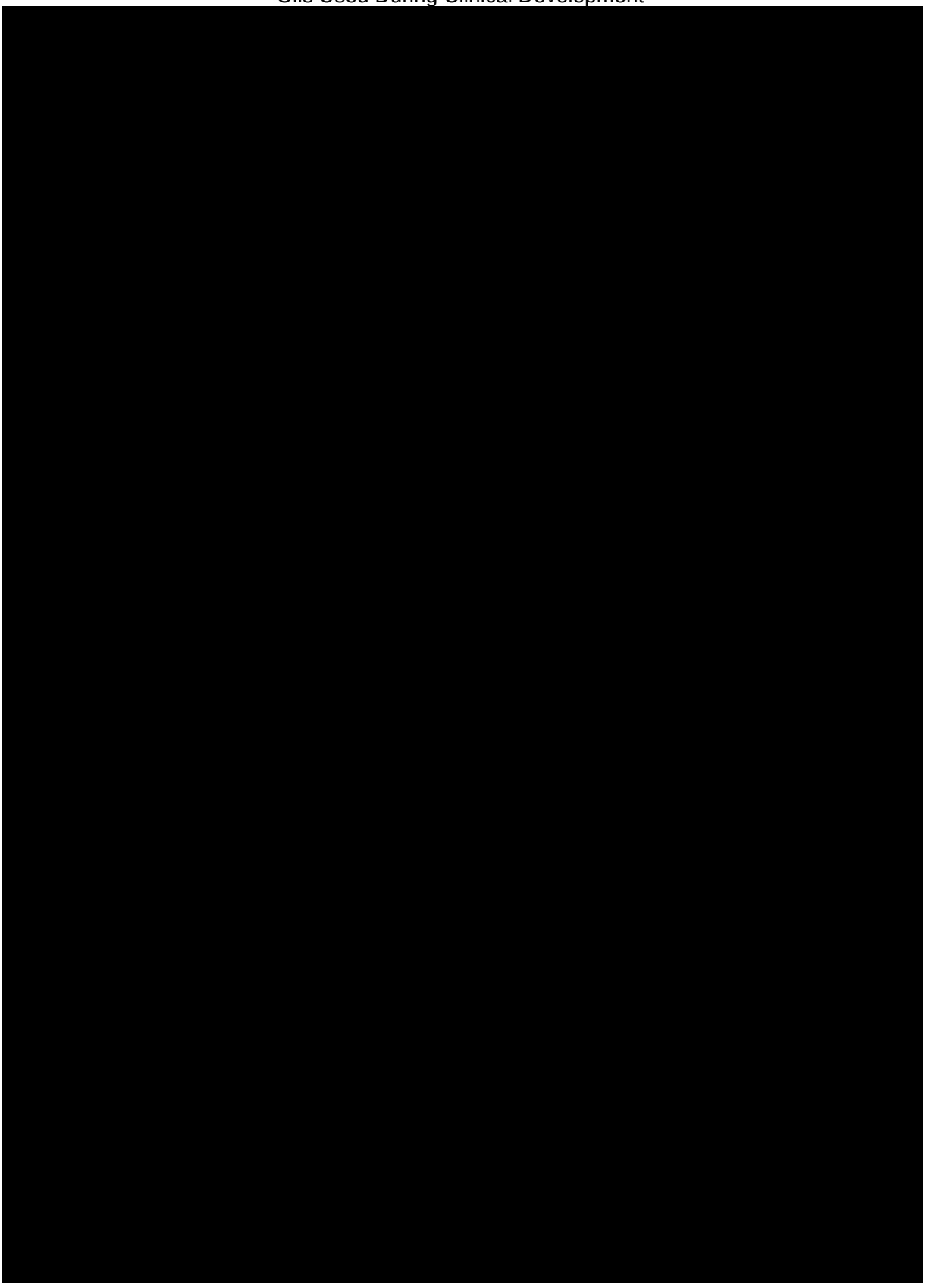
[redacted] 社製の食品グレードのトリヘプタノインは、Module 3.2.S.2.2 に記載したトリヘプタノイン原薬の予定する実生産工程と本質的に同じ製造工程を用いて製造されたが、工程に関する知識及び管理が少なく、[redacted] また、工程内管理が限定的であった。[redacted] 当該トリヘプタノインは、19[redacted] 年から欧州でバター用のマーカーとして使用されており、現在は [redacted] の商品名で販売されている。

20[redacted] 年に [redacted] が [redacted] 社（[redacted]）を買収し、20[redacted] 年に [redacted] 社が [redacted] を買収した。10 年以上にわたる [redacted] の製造経験に基づいて [redacted] 社が Ultragenyx 社の臨床試験で使用するトリヘプタノインを開発及び製造した（表 2.7.1-1 参照）。

[redacted] 社の製造工程で得られるトリヘプタノインは、無臭でほぼ無味なため、薬剤使用に適しており、臨床開発を通じてその製造工程に大きな変更は行われていない（Module 3.2.S.2.2 及び Module 3.2.S.2.6 参照）。更に、トリヘプタノインの製造販売前に製造工程、洗浄手順及び分析法がバリデートされた。

申請者の最善の知見に基づき、これら 3 種類のトリヘプタノインのバッチ出荷合格判定基準を表 2.7.1-2 で比較し、情報源を脚注に記載する。[redacted] 及び [redacted] の固有情報は、機密に属する情報であり、申請者の品質システムの管理外である。

表 2.7.1-2 Comparison of Batch Release Acceptance Criteria of Three Triheptanoin Oral Liquid Oils Used During Clinical Development



2.7.1.1.1.2 散剤

経口液剤との比較により相対的バイオアベイラビリティ、患者の忍容性、取扱い及び秤量に関する利便性が改善するかを判定するため、代替製剤である散剤を開発した。添加剤は、*in vivo* で本剤のゆるやかな拡散が見込めるマトリックス（酢酸セルロース）を形成し、原薬を吸収することができる担体（コロイド状二酸化ケイ素）として働く特性に基づき選択した。散剤の量的組成を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3 Oral Powder Drug Product Quantitative Composition

Component	Percent (%)	Function	Quality Standard
Triheptanoin	60	Active Pharmaceutical Ingredient	In-house
Cellulose Acetate	20	Release Modifying Agent	NF/Ph. Eur.
Colloidal Silicon Dioxide	20	Adsorbent	NF/Ph. Eur.
Acetone[a]	N/A	Solvent	NF[b]
Total	100	--	--

[a] [redacted]
[b] [redacted]
N/A, not applicable

健康被験者を対象とした PK 試験（Module 5.3.3.1 UX007-CL101 参照）において、経口液剤と散剤をクロスオーバー比較で評価した。2.7.1.2.1 項に示すように、トリヘプタノイン及びその代謝物の PK に対する製剤の影響は比較的小さく、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。両剤の PK は同等であったが、散剤の忍容性は経口液剤ほど良好ではなく、トリヘプタノイン散剤を投与された健康被験者では便秘の発現頻度が増加した。また、健康被験者を対象とした嗜好調査では、散剤は経口液剤よりも好まれなかった。これらの結果に基づき、経口液剤（油）を以後の臨床開発に使用することとした。

2.7.1.1.2 生物学的分析法の概要

LC-FAOD に対するトリヘプタノインの臨床開発にあたっては、ヒト血漿中のトリヘプタノイン及びその代謝物を測定するための生物学的分析法（2.7.1.1.2.1 項）、並びにヒト血漿中アシルカルニチン及びヒト尿中有機酸を測定するための生物学的分析法（2.7.1.1.2.2 項）を開発する必要があった。

2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中のトリヘプタノイン及び PK 代謝物の生物学的分析法

ヒトにおけるトリヘプタノインの PK を評価するため、ヒト血漿中のトリヘプタノイン及びその 3 つの活性代謝物［ヘプタン酸、β-ヒドロキシ酪酸（BHB）、β-ヒドロキシペント酸（BHP）］を測定する生物学的分析法を開発した。ヘプタン酸は、腸内でのトリヘプタノイン加水分解により生じる薬理学的な活性代謝物である。BHB 及び BHP は肝臓においてヘプタン酸の代謝物から変換されるケトン体である（詳細は Module 2.7.2 参照）。

トリヘプタノイン及びその代謝物の測定方法の開発及びバリデーションは MPI Research Inc.（MPI 社）及び Metabolon Inc.（Metabolon 社）の 2 つの研究機関で行われ、生物学的分析法のバリデーションは米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（2001 年 5 月）に従って実施された。MPI 社が最初にトリヘプタノイン、ヘプタン酸、BHB 及び BHP の測定方法を開発し、Ultragenyx 社の

最初の臨床試験である、LC-FAOD 患者を対象にトリヘプタノインを評価した UX007-CL201 試験（LC-FAOD 患者を対象として UX007 の安全性及び臨床効果を評価する第 II 相非盲検試験、Module 5.3.5.2 UX007-CL201 参照）で使用された。この試験後、より感度の高い代謝物測定方法が開発及びバリデートされ、UX007-CL202 試験（トリヘプタノインの UX007-CL201 試験に登録された LC-FAOD 患者を対象とした非盲検長期安全性及び有効性継続投与試験、Module 5.3.5.2 UX007-CL202 参照）及び UX007-CL101 試験（健康被験者を対象としたトリヘプタノイン製剤の第 I 相無作為化クロスオーバー、PK、安全性及び忍容性試験、Module 5.3.3.1 UX007-CL101 参照）の裏付けに使用された。

UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2 UX007-CL201 参照）の Week 24 までの結果では、大部分の検体でトリヘプタノイン及び 3 種類の活性代謝物が定量限界未満（BLQ）であったことから、申請者は代謝物に対する感度のより高い分析法を開発した。これらの結果は、腸内で広範にヘプタン酸とグリセロールに加水分解されるトリヘプタノイン（Module 2.7.2 参照）では予想されるものであったが、申請者は、より感度の高い方法であれば 3 種類の代謝物の血漿中濃度データを得ることができると予想した。そこで、UX007-CL101 試験（Module 5.3.3.1 参照）及び UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2 参照）に続く臨床試験のために、Metabolon 社でヘプタン酸、BHB 及び BHP を測定する液体クロマトグラフ質量分析（LC-MS/MS）法を開発し、バリデートした。なお、後続の臨床試験（UX007-CL101 試験及び UX007-CL202 試験）における血漿中トリヘプタノインのモニタリングには、MPI 社の既存のトリヘプタノイン測定法の感度で十分と考えた（表 2.7.1-5）。

これらの方法及び使用されたトリヘプタノインの臨床プログラムを表 2.7.1-4 に示す。また、関連する分析法のバリデーションの結果を 2.7.1.1.2.1.1 項（MPI 社のトリヘプタノイン分析法）、2.7.1.1.2.1.2 項（MPI 社のヘプタン酸、BHB 及び BHP 分析法）、並びに 2.7.1.1.2.1.3 項（Metabolon 社のヘプタン酸、BHB 及び BHP 分析法）に要約する。

表 2.7.1-4 Bioanalytical Assays for Triheptanoin and Metabolites in Human Plasma

Analyte	Lab	Instrument	Calibration Range (µM)	Studies	Report # (Module 5.3.1.4)
Triheptanoin	[redacted]	LC-MS/MS	0.200 to 10.0	FAOD: UX007-CL201[a], UX007-CL202 (PK substudy), and UX007-CL101	2300-001 and 2300-016
Heptanoic Acid	[redacted]	GC-MS/MS	50.0 to 5,000	FAOD: UX007-CL201[a]	2300-002 and 2300-015
	[redacted]	LC-MS/MS	1.00 to 250	FAOD: UX007-CL202 (PK substudy) and UX007-CL101	TA-VP007-00 and TA-VP008-00
BHB	[redacted]	GC-MS/MS	50.0 to 5,000	FAOD: UX007-CL201[a]	2300-002 and 2300-015
	[redacted]	LC-MS/MS	8.00 to 800	FAOD: UX007-CL202 (PK substudy) and UX007-CL101	TA-VP007-00 and TA-VP-008
BHP	[redacted]	GC-MS/MS	50.0 to 5,000	FAOD: UX007-CL201[a]	2300-002 and 2300-015
	[redacted]	LC-MS/MS	1.00 to 100	FAOD: UX007-CL202 (PK substudy) and UX007-CL101	TA-VP007-00 and TA-VP-008

[a] Testing of plasma samples for triheptanoin and its metabolites was halted after Week 24 of UX007-CL201 (Module 5.3.5.2) as the test results revealed that the majority of samples were below the limit of quantitation as per 2300-007 bioanalytical report from MPI Research (Module 5.3.1.4).
BHB, 3-hydroxybutyric acid; BHP, 3-hydroxypentanoic acid; FAOD, fatty acid oxidation disorders; GC-MS/MS, gas chromatographic mass spectrometry; LC-MS/MS, liquid chromatographic mass spectrometry; MPI, (Clinical Research Organization name that performed the sample analysis); PK, pharmacokinetic

2.7.1.1.2.1.1 LC-MS/MS を用いた MPI 社のヒト血漿中トリヘプタノイン分析法

K_2EDTA 加ヒト血漿中トリヘプタノイン分析のための LC-MS/MS 法のバリデーションを、0.200 から 10.0 µM の濃度範囲で実施した。その結果をバリデーション報告書 2300-001（Module 5.3.1.4 参照）に示し、表 2.7.1-5 に要約する。様々な試験で抗凝固剤としてヘパリン Na が使用されたため、同じ濃度範囲でヘパリン Na 加血漿を用いたパーシャルバリデーションを実施した。抗凝固剤の変更は、生物学的分析法に影響を及ぼさなかった。その結果をバリデーション報告書 2300-016（Module 5.3.1.4 参照）に示し、表 2.7.1-6 に要約する。

概説すると、標準サンプル、QC サンプル及び試験サンプル各 25 µL を分取し、それぞれ希釈内部標準溶液（トリヘキサン酸グリセロール）50 µL と混合した。サンプルを撹拌し、ヘキサン／イソプロパノールアルコール（容積比 2/1）400 µL を添加後、再びサンプルを撹拌し、遠心分離して得られた上清 100 µL を清浄な 96 ウェルプレートに移した。上清を蒸発させ、メタノール 100 µL で再溶解した後、撹拌し、遠心分離した。分析のため、一部を LC-MS/MS システムに注入した。この液体クロマトグラフィーシステムでは、C18 Waters X Bridge カラム（粒径 3.5 µm）を使用し、20 mM ギ酸アンモニウム水溶液及びメタノールを流速 0.75 mL/分でアイソクラティック送液した。陽イオンモードで作動するエレクトロスプレー（TurboIonSpray®）イオン化（ESI）源を備えた AB

Sciex API 5000 トリプル四重極 LC-MS/MS システムを用いて分析対象物質及び内部標準を検出した。

表 2.7.1-5 Summary of Validation Results for Triheptanoin in K_2 EDTA Human Plasma

Items	Results
Methodology	LC-MS/MS
Method Validation report No.	2300-001 (Module 5.3.1.4)
Biological Matrix	Human Plasma
Anticoagulant[a]	K_2EDTA
Analyte of Interest	Triheptanoin
Internal Standard	Glycerol trihexanoate
Calibration Curve Range	0.200 – 10.0 µM
Regression Type	Quadratic 1/x weighting
Sensitivity	0.200 µM
Inter-run Accuracy (for each QC concentration)	Modified plasma: Low QC: 2.3 %RE Medium QC: 1.7 %RE High QC: 1.4 %RE Unmodified plasma: Low QC: -6.8 %RE Medium QC: -5.3 %RE High QC: -3.8 %RE
Inter-run Precision (for each QC concentration)	Modified plasma: Low QC: 4.4 %RSD Medium QC: 10.2 %RSD High QC: 5.3 %RSD Unmodified plasma: Low QC: 5.7 %RSD Medium QC: 6.3 %RSD High QC: 9.9 %RSD
Dilution Integrity	Dilution QC concentration: 50.0 µM Dilution factors: 20-fold
Selectivity	< 20% of the LLOQ - Heptanoic acid, 3-hydroxybutyric acid, 3-hydroxypentanoic acid - OTC medications: acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, dextromethorphan, ibuprofen, nicotine, pheniramine, phenylephrine, pseudoephedrine, diphenhydramine
Short-term or bench-top stability	Demonstrated for 8 hours at ambient temperature
Long-term stability	Demonstrated for 80 days at -70°C (modified plasma)
Freeze-thaw stability	Demonstrated for 4 cycles at -70°C
Whole blood stability	2 hours on wet ice
Stock solution stability	Demonstrated for 10 hours at ambient temperature and 17 days refrigerated
Processed sample stability	Demonstrated for 52 hours at 10°C
Reinjection Reproducibility	Demonstrated for 26 hours at 10°C
Matrix Effect	Matrix effect met acceptance criteria in modified and unmodified plasma
Recovery: extraction efficiency	Recovery was consistent within and across QC levels
ISR	N/A – ISR was not applicable as triheptanoin plasma concentrations were BLQ in most samples

[a] Matrix was fortified with phosphoric acid to 5% (v/v) in plasma for the experiments identified as using modified plasma.

BLQ, below limit of quantitation; ISR, incurred sample reanalysis; K_2EDTA, dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS, liquid chromatographic mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; µM, microMole; N/A, not applicable; OTC, over the counter; QC, quality control; RE, relative error; RSD, relative standard deviation

表 2.7.1-6 Summary of Partial Validation Results for Triheptanoin in Na Heparin Human Plasma

Items	Results
Methodology	LC-MS/MS
Method Validation report No.	2300-016 (Module 5.3.1.4)
Biological Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Sodium (Na) heparin; fortified with 5% concentrated phosphoric acid
Analyte of Interest	Triheptanoin
Internal Standard	Glycerol Trihexanoate
Calibration Curve Range	0.200-10.0 µM
Regression Type	Quadratic 1/x weighting
Sensitivity	0.200 µM
Inter-run Accuracy (for each QC concentration)	Low QC: 4.0 %RE Medium QC: 0.0 %RE High QC: 1.8 %RE
Inter-run Precision (for each QC concentration)	Low QC: 7.5 %RSD Medium QC: 7.1 %RSD High QC: 6.3 %RSD
Dilution Integrity	Dilution QC concentration: 50.0 µM Dilution factors: Dilution factor parameters did not meet acceptance criteria, and the method limitation was added. However, sample dilution was not necessary for the triheptanoin analysis.
Selectivity	< 20% of the LLOQ - Heptanoic acid - 3-hydroxybutryic acid - 3-hydroxypentanoic acid - OTC medications: acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, dextromethorphan, ibuprofen, nicotine, pheniramine, phenylephrine, pseudoephedrine, diphenhydramine
Short-term or bench-top stability	Demonstrated for 7 hours at ambient temperature (modified plasma) and 2 hours at ambient temperature (unmodified plasma)
Long-term stability	Demonstrated for 308 days at -70°C (modified plasma) and 258 days at -70°C (unmodified plasma)
Freeze-thaw stability	Demonstrated for 3 cycles at -70°C (modified plasma) and 1 cycle at -70°C (unmodified plasma)
Whole blood stability	2 hours on wet ice
Stock solution stability[a]	Demonstrated for 20 hours at ambient temperature and 31 days refrigerated
Processed sample stability[b]	Demonstrated for 52 hours at 10°C
Reinjection Reproducibility[b]	Demonstrated for 26 hours at 10°C
Matrix Effect	Matrix effect met acceptance criteria
Recovery: extraction efficiency	Recovery was consistent within and across QC levels
ISR	N/A – ISR has not been evaluated for this method due to the low plasma concentrations.

[a] Stock solution stability was established under MPI Research Study 2300-03 (Module 5.3.1.4).
[b] Processed sample stability and reinjection reproducibility were established under MPI Research Study 2300-003 (Module 5.3.1.4).
ISR, incurred sample reanalysis; LC-MS/MS, liquid chromatography mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; N/A, not applicable; OTC, over the counter; QC, quality control; RE, relative error; RSD, relative standard deviation

2.7.1.1.2.1.2 GC-MS/MS を用いた MPI 社のヒト血漿中 BHB、BHP 及びヘプタン酸の分析法

5%リン酸を添加した K_2EDTA 加ヒト血漿中のヘプタン酸、BHB 及び BHP を分析するためのガスクロマトグラフ質量分析（GC-MS/MS）法が MPI 社で開発され、バリデートされた。その結果をバリデーション報告書 2300-002（Module 5.3.1.4 参照）に示し、表 2.7.1-7 に要約する。同じ濃度範囲でヘパリン Na 加血漿を用いたパーシャルバリデーションを実施し、両抗凝固剤は同等であることが判明した。その結果をバリデーション報告書 2300-015（Module 5.3.1.4 参照）に示し、表 2.7.1-8 に要約する。

概説すると、標準サンプル及び QC サンプル各 25 µL を分取し、それぞれ希釈内部標準溶液（1.00 mM ヘプタン酸-d13 及び 1.00 mM β-ヒドロキシ酪酸-13 C4）20 µL と混合した。サンプルを撹拌し、1 M 塩酸及び 2 M 塩化ナトリウムを加えた。サンプルを撹拌し、メチル-tert-ブチルエーテル／ヘキサン（容積比 90/10）を加えた。サンプルを撹拌後、得られた上清 200 µL を清浄な 96 ウェルプレートに移し、BSTFA/TCMS（容積比 99/1）40 µL を加え、撹拌した。得られたサンプルを個々のオートサンプラーバイアルに移して一晩静置した後、その一部を分析用に GC-MS/MS システムに注入した。ガスクロマトグラフィーシステムは J&W DB-624 カラム 30 m×250 µm（膜厚 1.4 µm）を使用し、ヘリウムを流速 1.2 mL/分で定量送液した。電子イオン化源を備えた Agilent 7000C トリプル四重極 GC-MS/MS システムを用いて分析対象物質及び内部標準を検出した。

表 2.7.1-7 Summary of Validation Results for BHB, BHP, and Heptanoic Acid Using GC-MS/MS in K_2EDTA Human Plasma

Items	Results
Methodology	GC-MS/MS
Method Validation report No.	2300-002 (Module 5.3.1.4)
Biological Matrix	Human Plasma
Anticoagulant	K_2EDTA; fortified with 5% phosphoric acid
Analyte of Interest	Heptanoic acid, 3-hydroxybutyric acid (BHB), 3-hydroxypentanoic acid (BHP)
Internal Standard	Heptanoic-d13 acid, Sodium-DL-3- hydroxybutyrate-^{13}C4
Calibration Curve Range	50.0 – 5,000 µM
Regression Type	Quadratic 1/x weighting
Sensitivity	50.0 µM
Inter-run Accuracy (for each QC concentration)	Heptanoic acid Low QC: -4.7 %RE Medium QC: -0.7 %RE High QC: -1.5 %RE BHB Low QC: 0.0 %RE Medium QC: 4.0 %RE High QC: 2.8 %RE BHP Low QC: -.07 %RE Medium QC: 3.3 %RE High QC: 3.0 %RE

表 2.7.1-7 Summary of Validation Results for BHB, BHP, and Heptanoic Acid Using GC-MS/MS in K_2EDTA Human Plasma（続き）

Items	Results
Inter-run Precision (for each QC concentration)	Heptanoic acid Low QC: 3.9 %RSD Medium QC: 7.4 %RSD High QC: 6.0 %RSD BHB Low QC: 5.8 %RSD Medium QC: 7.4 %RSD High QC: 6.8 %RSD BHP Low QC: 5.7 %RSD Medium QC: 6.6 %RSD High QC: 6.5 %RSD
Dilution Integrity	Dilution QC concentration: 10000 µM Dilution factors: 20-fold
Selectivity	< 20% of the LLOQ - Triheptanoin - OTC medications: acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, dextromethorphan, ibuprofen, nicotine, pheniramine, phenylephrine, pseudoephedrine, diphenhydramine
Short-term or bench-top stability	Demonstrated for 24 hours at ambient temperature
Long-term stability[a]	Demonstrated for 451 days at -20°C and -70°C; 440 days at -70°C in the presence of metabolites
Freeze-thaw stability	Demonstrated for 4 cycles at -20°C and -70°C
Whole blood stability	2 hours on wet ice
Stock solution stability	Demonstrated for 70 hours at ambient temperature and 23 days refrigerated
Processed sample stability	Demonstrated for 109 hours at ambient temperature
Reinjection Reproducibility	Demonstrated for 53 hours at ambient temperature
Matrix Effect	Matrix effect met acceptance criteria
Recovery: extraction efficiency	Recovery was consistent within and across all QC levels
ISR[b]	> 67% of samples acceptable (heptanoic acid, 3-hydroxybutyric acid only)

[a] Long-term stability at -20°C did not meet acceptance criteria for heptanoic acid.
[b] ISR has not been evaluated for 3-hydroxypentanoic acid in this method due to the low plasma concentrations as per MPI bioanalytical report 2300-007 (Module 5.3.1.4).

BHB, 3-hydroxybutyric acid; BHP, 3-hydroxypentanoic acid; GC-MS/MS, gas chromatographic mass spectrometry; ISR, incurred sample reanalysis; K_2EDTA, dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS, liquid chromatography mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; N/A, not applicable; OTC, over the counter; QC, quality control; RE, relative error; RSD, relative standard deviation

表 2.7.1-8 Summary of Partial Validation Results for BHB, BHP, and Heptanoic Acid Using GC-MS/MS in Na Heparin Human Plasma

Items	Results
Methodology	GC-MS/MS
Method Validation report No.	2300-015 (Module 5.3.1.4)
Biological Matrix	Human Plasma
Anticoagulant	Sodium heparin; fortified with 5% concentrated phosphoric acid
Analyte of Interest	Heptanoic acid, 3-hydroxybutyric acid (BHB), 3-hydroxypentanoic acid (BHP)
Internal Standard	Heptanoic-d13 acid, Sodium-DL-3- hydroxybutyrate-^{13}C4
Calibration Curve Range	50.0 – 5,000 µM
Regression Type	Quadratic 1/x weighting
Sensitivity	50.0 µM
Inter-run Accuracy (for each QC concentration)	Heptanoic acid Low QC: 0.7 %RE Medium QC: 2.7 %RE High QC: 0.8 %RE BHB Low QC: 0.0 %RE Medium QC: 3.3 %RE High QC: 1.8 %RE BHP Low QC: 4.0 %RE Medium QC: 6.0 %RE High QC: 6.5 %RE
Inter-run Precision (for each QC concentration)	Heptanoic acid Low QC: 5.4 %RSD Medium QC: 4.7 %RSD High QC: 4.8 %RSD BHB Low QC: 5.2 %RSD Medium QC: 3.7 %RSD High QC: 4.3 %RSD BHP Low QC: 4.8 %RSD Medium QC: 5.6 %RSD High QC: 5.4 %RSD
Dilution Integrity	Dilution QC concentration: 10,000 µM Dilution factors: 20-fold
Selectivity	< 20% of the LLOQ - Triheptanoin - OTC medications: acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, dextromethorphan, ibuprofen, nicotine, pheniramine, phenylephrine, pseudoephedrine, diphenhydramine
Short-term or bench-top stability	Demonstrated for 6 hours at ambient temperature
Long-term stability	Not performed[a]
Freeze-thaw stability	Demonstrated for 3 cycles at -70°C
Whole blood stability	2 hours on wet ice
Stock solution stability[b]	Heptanoic acid: Demonstrated for 70 hours at ambient temperature; 94 days refrigerated 3-hydroxybutyric acid: Demonstrated for 70 hours at ambient temperature and 94 days refrigerated 3-hydroxypentanoic acid: Demonstrated for 70 hours at ambient temperature and 75 days refrigerated
Processed sample stability[c]	Demonstrated for 109 hours at ambient temperature
Reinjection Reproducibility[c]	Demonstrated for 53 hours at ambient temperature

表 2.7.1-8 Summary of Partial Validation Results for BHB, BHP, and Heptanoic Acid Using GC-MS/MS in Na Heparin Human Plasma（続き）

Items	Results
Matrix Effect	Matrix effect met acceptance criteria
Recovery: extraction efficiency	Recovery was consistent within and across QC levels
ISR	N/A – ISR has not been evaluated for this method due to the low plasma concentrations

[a] Long-term frozen storage stability was previously assessed by Metabolon, Inc. and not repeated in this validation as this method was discontinued.
[b] Ambient stock solution stability for heptanoic acid, 3-hydroxybutyric acid, and 3-hydroxypentanoic acid was established under MPI Research Study 2300-002 (Module 5.3.1.4). Refrigerated stock solution stability for heptanoic acid and 3-hydroxybutyric acid was established under MPI Research Studies 2300-005 and 2300-006 (Module 5.3.1.4).
[c] Post-processed stability and reinjection reproducibility were established under MPI Research Study 2300-002 (Module 5.3.1.4).
BHB, 3-hydroxybutyric acid; BHP, 3-hydroxypentanoic acid; GC-MS/MS, gas chromatographic mass spectrometry; ISR, incurred sample reanalysis; LLOQ, lower limit of quantitation; µM, microMole; N/A, not applicable; QC, quality control; RE, relative error; RSD, relative standard deviation; OTC, over the counter

2.7.1.1.2.1.3 LC-MS/MS を用いた Metabolon 社のヒト血漿中 BHB、BHP 及びヘプタン酸の分析法

K_2EDTA 加血漿中の BHB、BHP 及びヘプタン酸定量用に感度を高めた LC-MS/MS 法が Metabolon 社で開発され、バリデートされた。これらの代謝物の定量範囲（キャリブレーション範囲）を表 2.7.1-4 に示す。バリデーション結果の要約を表 2.7.1-9 に示し、バリデーション報告書 TA-VP007-00 及び改訂 01、02、03 及び 04 を Module 5.3.1.4 に示す。また、K_2EDTA の代わりにヘパリン Na を用いて採取した検体を評価するため、パーシャルバリデーションも実施した。パーシャルバリデーションの結果を表 2.7.1-10 に要約し、バリデーション報告書 TA-VP008-00 及び改訂 01、02、03、04 及び 05 を Module 5.3.1.4 に示す。これらの分析法は、健康被験者を対象にした UX007-CL101 試験（Module 5.3.3.1 参照）のヒト血漿中 PK 代謝物の分析に最初に使用され、3 つの代謝物全てで濃度範囲が妥当なことが明らかになった。これらの方法は、UX007-CL101 試験（Module 5.3.3.1 参照）及び UX007-CL202 PK サブスタディ（Module 5.3.5.2 Appendix 13 参照）で使用された。

概説すると、抗凝固剤 K_2EDTA 又はヘパリン Na を含むヒト血漿を内部標準（β-ヒドロキシ酪酸-c4、β-ヒドロキシペント酸-d3 及びヘプタン酸-d3）と混合し、タンパク質を沈殿させた。遠心分離の後、プレリンスガラス製インサートを用いて上清を 96 ウェルプレートに移し、ヘプタン酸のみの分析用 1 本、BHB 及び BHP の複合分析用 1 本、計 2 本の UHPLC C18 カラムを備えた Agilent 1290/AB Sciex QTrap5500 LC-MS/MS システムに 2 回注入した。それぞれの親イオン（ヘプタン酸、pseudo-MRM モード）及び親イオンからプロダクトイオンへの移行（BHB 及び BHP、MRM モード）のピーク面積を、対応する内部標準の親イオン又はプロダクトイオン（親はヘプタン酸）のピーク面積に照らして測定した。各分析の直前に調製した添加検量線用標準から得た 1/x の重み付けを伴う重み付き線形最小二乗回帰分析を用いて定量を行った。

表 2.7.1-9 Summary of Validation Results for BHB, BHP, and HEP (Heptanoic Acid) Using LC-MS/MS in K_2EDTA Human Plasma

Items	Results
Methodology	LC-MS/MS
Method Validation Report No.	TA-VP007-00 (Module 5.3.1.4)
Biological Matrix	Human plasma
Anticoagulant	K_2EDTA
Analyte of Interest	BHB, BHP, HEP
Internal Standard	BHB: beta-hydroxybutyric acid-d4, BHP: beta-hydroxypentanoic acid-d3 HEP: heptanoic acid-d3
Calibration Curve Range	BHB: 8.0 - 800 µM BHP: 1.0 - 100 µM HEP: 1.0 - 250 µM
Regression Type	Weighted linear least squares regression analysis with a weighting of 1/x
Sensitivity	BHB: 8.0 µM BHP: 1.0 µM HEP: 1.0 µM
Intra-run Accuracy (for each QC concentration)[a]	Low QC: BHB: -2.6 to 3.4 % BHP: -2.3 to 2.0 % HEP: -2.2 to 3.0 % Medium QC: BHB: -2.6 to 1.3 % BHP: -2.6 to 1.4 % HEP: -2.3 to 2.2 % High QC: BHB: -1.9 to 1.4 % BHP: -1.9 to 1.4 % HEP: -1.6 to 1.5 %
Inter-run Precision (for each QC concentration)[a]	Low QC: BHB: 3.5 % BHP: 3.4 % HEP: 3.7 % Medium QC: BHB: 3.4 % BHP: 3.6 % HEP: 3.5 % High QC: BHB: 3.6 % BHP: 4.1 % HEP: 4.1 %
Dilution Integrity	% Bias: BHB: -12.7 BHP: -1.0 HEP: -9.3 Dilution factor: 10-fold

表 2.7.1-9 Summary of Validation Results for BHB, BHP, and HEP (Heptanoic Acid) Using LC-MS/MS in K_2EDTA Human Plasma（続き）

Items	Results
Short-term or bench-top stability	6 hours at room temperature 3 hours on ice
Long-term Stability[b]	6 months at -80°C and -20°C
Freeze-thaw Stability	3 freeze-thaw cycles at -80°C
Stock Solution Stability[c]	6 months at 4°C
Run Injection Stability	3 days at 4°C
Extract Stability	HEP: 12 hours under refrigeration BHB and BHP: 34 hours under refrigeration
Matrix Effect	Met acceptance criteria for both low and high QC levels
Relative Recovery	BHB: 112 % BHP: 107 % HEP: 113 %
ISR	> 67 % of samples acceptable

[a] Requalification was done for BHB QCs and Criteria were met as part of TA-VP007-00 Amendment 04 (Module 5.3.1.4).
[b] TA-VP007-00 Amendment 01 (Module 5.3.1.4).
[c] TA-VP007-00 Amendments 02 and 03 (Module 5.3.1.4).
BHB, 3-hydroxybutyric acid; BHP, 3-hydroxypentanoic acid; ISR, incurred sample reanalysis; K_2EDTA, dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS, liquid chromatographic mass spectrometry; µM, microMole; N/A, not applicable; QC, quality control

表 2.7.1-10 Summary of Partial Validation Results for BHB, BHP, and HEP (Heptanoic Acid) Using LC-MS/MS in Na Heparin Human Plasma

Items	Results
Methodology	LC-MS/MS
Method Validation Report No.	TA-VP008-00 (Module 5.3.1.4)
Biological Matrix	Human plasma
Anticoagulant	Na-HEPARIN
Analyte of Interest	BHB, BHP, HEP
Internal Standard	BHB: beta-hydroxybutyric acid-dc4 BHP: beta-hydroxypentanoic acid-d3 HEP: heptanoic acid-d3
Calibration Curve Range	BHB: 8.0 - 800 µM BHP: 1.0 - 100 µM HEP: 1.0 - 250 µM
Regression Type	Weighted linear least squares regression analysis with a weighting of 1/x
Sensitivity	BHB: 8.0 µM BHP: 1.0 µM HEP: 1.0 µM
Intra-run Accuracy (for each QC concentration)[a]	Low QC: BHB: -2.0 to 2.3 % BHP: -1.4 to 1.9 % HEP: -2.6 to 4.4 % Medium QC: BHB: -2.7 to 2.8% BHP: -2.7 to 2.5 % HEP: -2.7 to 2.5% High QC: BHB: -1.0 to 1.8% BHP: -1.2 to 1.4% HEP: -2.5 to 4.6 %
Inter-run Precision (for each QC concentration)[a]	Low QC: BHB: 2.8 % BHP: 3.2 % HEP: 3.5% Medium QC: BHB: 3.1 % BHP: 3.0 % HEP: 2.7 % High QC: BHB: 2.5 % BHP: 2.5 % HEP: 3.6 %
Dilution Integrity	% Bias BHB: 0.4 BHP: 1.3 HEP: 1.7 Dilution factor: 10-fold
Short-term or bench-top stability	6 hours at room temperature 3 hours on ice

表 2.7.1-10 Summary of Partial Validation Results for BHB, BHP, and HEP (Heptanoic Acid) Using LC-MS/MS in Na Heparin Human Plasma（続き）

Items	Results
Long-term Stability[b]	BHB: 12 months at -80°C and -20°C BHP/HEP: 24 months at -80°C and -20°C
Freeze-thaw Stability[c]	BHB/BHP: five freeze-thaw cycles at -80°C HEP: three freeze-thaw cycles at -80°C
Run Injection Stability	3 days at 4°C
Extract Stability	HEP: 12 hours under refrigeration BHB and BHP: 34 hours under refrigeration
Matrix Effect	Met acceptance criteria for both low and high QC levels
Relative Recovery	BHB: 106 % BHP: 104 % HEP: 108 %
ISR	> 67 % of samples acceptable

[a] Requalification was done for BHB QCs and Criteria were met (TA-VP008-00 Amendment 03) (Module 5.3.1.4).
[b] TA-VP008-00 Amendments 02 and 05 (Module 5.3.1.4).
[c] TA-VP008-00 Amendment 04 (Module 5.3.1.4).
BHB, 3-hydroxybutyric acid; BHP, 3-hydroxypentanoic acid; ISR, incurred sample reanalysis; K_2EDTA, dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS, liquid chromatographic mass spectrometry; µM, microMole; N/A, not applicable; QC, quality control

2.7.1.1.2.2 トリヘプタノインの試験で用いたその他の生物学的分析法

UX007-CL101 試験（Module 5.3.3.1 参照）、UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2 参照）、UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2 参照）では、血漿中アシルカルニチン及び尿中有機酸についてサンプル分析を行った。

2.7.1.1.2.2.1 ヒト血漿中アシルカルニチンの測定

アシルカルニチン及びカルニチンの濃度測定は Baylor Scott and White Research Institute（BRI 社）（テキサス州ダラス）で実施した。分析法は米国病理学会（CAP）及び臨床検査室改善法（CLIA）の規制に従ってバリデートされた。

概説すると、安定同位体標識内部標準を含むメタノールを用いて血漿検体 15 µL からアシルカルニチンを抽出後、抽出物を誘導体化してブチルエステルを形成した。マルチチャネル分析モードで作動するエレクトロスプレータンデム質量分析装置（ESI-MS/MS）に自動サンプル導入システムでサンプルを導入し、アシルカルニチンを同定、プロファイリングし、安定同位体標識した内部標準を用いて定量した。この検査プロセスにより、遊離カルニチン、総アシルカルニチン及び総カルニチンの濃度も得られた。バリデーションの結果を表 2.7.1-11 に要約する。バリデーション報告書の要約（タンデム質量分析によるアシルカルニチンのプロファイル及びカルニチン濃度）を Module 5.3.1.4 に提示する。QM_PC.F.1400.A.R1 及び改訂版は BRI 社で入手可能である。

表 2.7.1-11 Summary of Validation Results for Acylcarnitines Using LC-MS/MS in Human Plasma

Items	Results	Comments
Methodology	LC-MS/MS	
Method Validation Report No.	QM_PC.F.1400.A.R1	Current: BSWRI.IMD.QM.029.P_V7 Revised: 10/12 & 11/18
Biological Matrix	Plasma	
Anticoagulant	Heparin or EDTA	
Analyte of Interest	Free carnitine (total carnitine levels only), Propionyl carnitine (C3), Isovaleryl carnitine (C5), Heptanoyl carnitine (C7), Tetradecenoyl carnitine (C14:1), Palmitoyl carnitine (C16), Octadecenoyl carnitine (C18:1)	The original acylcarnitine method validated 32 analytes. The analytes listed here are tested and reported in the Sponsor's studies. C14 and C18 were used for the Sponsor's studies as C14:1 and C18:1 were not available.
Internal Standard	L-Carnitine (trimethyl-d9, 98%), free cmpd *[Free-d9]* L-Carnitine, O-Propionyl (N-methyl-d3, 98%), HCl cmpd *[C3-d3]* [D9] Isovaleryl-L-carnitine, HCl cmpd *[C5-d9]* L-Carnitine, O-Octanoyl (N-Methyl-d3, 98%), HCl cmpd *[C8-d3]* [D3] Tetradecanoyl-L-carnitine, HCl cmpd *[C14-d3]* L-Carnitine, O-Palmitoyl (N-methyl-d3, 98%), HCl cmpd *[C16-d3]* [D3] Octadecanoyl-L-carnitine, HCl cmpd *[C18-d3]*	Methanol solution containing isotopically labeled standards at known concentrations. C8-d3 used for the C7 analyte as C7 IS was not available.
Sensitivity	Lower limit of detection was determined using Bovine Serum Albumin diluted to 7g/dL to reflect serum protein levels in the blood stream. Ten data points for each analyte were collected, averaged, and used as the lower limit of detection for plasma. Half of the analytes validated produced a signal. LLOQ is listed below for the detected analytes: Free=1.07 μM C2=0.14 μM C3, C14:1, C14=0.02 μM C5, C6, C8, C10, C12:1, C12, C16:1, C16:1OH, C16OH, C18:2=0.01 μM C16=0.04 μM C18:1, C18=0.03 μM	The sensitivity data reflects analytes from 2012 updated validation summary.
Inter-run Accuracy (for each QC concentration)	AMR materials used to measure accuracy. AMR prepared in 5 levels of plasma with 5 data points collected at each level. Accuracy was determined by calculating the % recovery of each compound that was spiked into a normal plasma sample. The mean % recovery for all compounds in each level is listed below. Results were linear and within acceptance criteria set forth for accuracy. 1. endogenous (neat) **mean**= 103.97 % 2. low (1:5 endo/saline) **mean**=103.2 % 3. mid1 (1:5 high/endo) **mean**=85.15 % 4. mid2 (1:1 high/endo) **mean**= 86.68 % 5. high (spiked plasma) **mean**=92.64 %	Includes data from the original acylcarnitine method validation. Acceptable criteria for plasma: ≤ 25% recovery

表 2.7.1-11 Summary of Validation Results for Acylcarnitines Using LC-MS/MS in Human Plasma（続き）

Items	Results	Comments
Inter-run Precision (for each QC concentration)	Eleven data points were collected for each analyte in both the normal (low) and (high) abnormal controls. Precision within-day: - Low QC: 0.5%- 23% CV - High QC: 0.5%- 23% CV Precision between-day: - Low QC: 6% to 13% - High QC: 6% to 13%	Includes data from the original acylcarnitine method validation. Acceptable criteria for plasma: ≤ 25% CV
Dilution integrity	ULOQ for the analytes is defined by the AMR upper value. Any level above this value will have an aliquot taken and its aliquot concentration is multiplied by the dilution factor. The dilution factor in this study was 1:15 for all analytes. Blank plasma was spiked with the analytes of interest to reflect the high concentrations of each analyte seen in the Sponsor's plasma specimen. To test dilution integrity, six plasma aliquots of 1µL were processed from high spiked plasma and compared to six preparations of high spiked plasma. The concentration of the six aliquots were multiplied times their dilution factor and averaged. The mean CV across all analytes ranged from 1.3% to 6.9%. The mean 1µL calculation as compared to the expected high concentration is shown in 表 2.7.1-12.	Includes data from the Sponsor's stability study. Dilution integrity only reflects analytes reviewed and diluted in the Sponsor's study. Acceptable difference for plasma: ≤ 25%
Selectivity	Analytical Specificity: Abnormal and normal were simultaneously tested. Percent difference was less than 20% on over 80% of the analytes.	Includes data from the original acylcarnitine method validation. Interferences: patients with high FIGLU cause false C4 elevation & patients receiving antibiotics containing pivalic acid cause C5 elevation.
Short-term or bench-top stability	Demonstrated for 4 hours at 19-27°C. Endogenous level: mean 106.1% difference Aliquot 1µL: mean 92.5% difference ranged High level: mean 99.7% difference ranged from	Short-term study only reflects analytes reviewed in the Sponsor's study. Acceptable difference: ≤ 25%
Long-term stability	Demonstrated for 150 days at -20°C. Six preparations of each level Endogenous, 1µL aliquot, and high spike were processed at time LT_o (day 1), LT1 (1 week), LT2 (1 month), LT3 (5 months). The mean concentration for all analytes at each level at each time point was compared to the initial data collection. The mean % difference is listed in 表 2.7.1-13.	Long-term study only reflects analytes reviewed in the Sponsor's study. Acceptable difference: ≤ 25%

表 2.7.1-11 Summary of Validation Results for Acylcarnitines Using LC-MS/MS in Human Plasma（続き）

Items	Results	Comments
Freeze-thaw stability	Demonstrated for 3 cycles at -20°C. Six preparations of each level Endogenous, 1µL aliquot, and high spike were processed at FT1 (1st day thaw), FT2 (2nd day thaw), FT3 and (3rd day thaw). The mean %CV for all analytes was calculated through all 3 freeze-thaw cycles and is listed below for each level. Endogenous FT1 to FT3: 13.9% average CV Aliquot 1 µL FT1 to FT3: 9.88% average CV High Spike FT1 to FT3: 3.31% average CV	Freeze-thaw study only reflects analytes reviewed in the Sponsor's study. Acceptable CV: ≤ 25%
Whole blood stability	N/A – Plasma should be separated from whole blood immediately and stored in a sterile, preservative free container.	
Stock solution stability	Demonstrated for 17 to 20 years at -80°C for stock standards and for 5 years -20°C for stock solutions. Stock solutions are discarded as per SOP and prepared from the original stock after the 5-year expiration date. New stock standards were purchased and tested in parallel against the 17- to 20-year-old standards. The new stock standards were used to spike plasma at 3 levels: MID1, MID2, HIGH (表 2.7.1-14).	Stock solution stability reflects analytes reviewed in the Sponsor's study. Acceptable CV: ≤ 25%
Processed sample stability	Demonstrated up to 72 hours at 19-27°C. %CV for internal standards: < 10% from the injection on day one as compared to 72 hours later. %CV for analytes: < 6% from the injection on day one as compared to 72 hours later.	Processed sample stability only reflects analytes reviewed in the Sponsor's study.
Reinjection Reproducibility	Demonstrated for up to 7 injections at 19-27°C (表 2.7.1-15).	Reinjection reproducibility includes normal and abnormal control data reviewed during 2018 validation summary update. Acceptable criteria for controls: < 15% CV
Matrix Effect	Specimen collected in EDTA tubes have been shown to decrease the TIC of IS and display peaks at 405 and 461. Plasma from hemolyzed whole blood collection will have decreased TIC.	The concentration is calculated using the ratio of the analyte to the deuterated internal standard. Using internal standards limits the matrix effect on quantitation.

表 2.7.1-11 Summary of Validation Results for Acylcarnitines Using LC-MS/MS in Human Plasma（続き）

Items	Results	Comments
Recovery: extraction efficiency	Overall extraction recovery: 77-122%	Extraction efficiency includes data from the original acylcarnitine method validation. The recovery described here is based on the MID1, MID2, and HIGH spiked standards reviewed in the Sponsor's studies. Acceptable criteria for recovery: ≤ ±25%
Proficiency Testing	Evaluated 4 specimens for CAP proficiency testing. One specimen for acylcarnitine analysis with an SDI=1.3. Three specimens for Total and Free Carnitine Overall SDI = 4.0 – 7.7.	Interpretation was correct.

AMR, analytical measurement range; C3, Propionyl carnitine; C5, Isovaleryl carnitine; C7, Heptanoyl carnitine; C14:1, Tetradecenoyl carnitine; C16, Palmitoyl carnitine; C18:1, Octadecenoyl carnitine; CAP, College of American Pathologists; Cmpd, Compound; CV, coefficient of variation; dL, deciLitre; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; FIGLU, formiminoglutamic acid; FT, Freeze-Thaw; g, gram; HICON, high concentration; IS, internal standard; ISR, incurred sample reanalysis; LC-MS/MS, liquid chromatographic mass spectrometry; LLOQ, lower limit of quantitation; LOCON, low concentration; LT, long term; MID, middle; N/A, not applicable; QC, quality control; SDI, standard deviation index; SOP, Standard Operating Procedure; TIC, total ion chromatogram; ULOQ, upper limit of quantification

表 2.7.1-12 Dilution Integrity – Percent Difference 1µL x Dilution Factor vs High Concentration (µM)

	1µL Aliquot	1:15 Calculation	15µL High	% Difference (1:15 Cal/High)
C3	0.777	11.655	10.417	89.4%
C5	0.165	2.475	2.150	86.9%
C7	0.028	0.420	0.383	91.2%
C14:1	0.443	6.645	5.488	75.3%
C16	1.178	17.670	14.095	79.8%
C18:1	0.473	7.095	5.678	80.0%

C3, Propionyl carnitine; C5, Isovaleryl carnitine; C7, Heptanoyl carnitine; C14:1, Tetradecenoyl carnitine; C16, Palmitoyl carnitine; C18:1, Octadecenoyl carnitine

表 2.7.1-13 Long-term Stability – Percent Difference

Endogenous	Aliquot 1µL	High Spike
$LT_{1/}$ LT_o: 124%	$LT_{1/}$ LT_o: 109%	$LT_{1/}$ LT_o: 94%
$LT_{2/}$ LT_o: 87%	$LT_{2/}$ LT_o: 79%	$LT_{2/}$ LT_o: 94%
$LT_{3/}$ LT_o: 79%	$LT_{3/}$ LT_o: 70%	$LT_{3/}$ LT_o: 80%

表 2.7.1-14 Stock Solution Stability – Percent CV

% CV New vs Old Stock	
MID1	Range 1.61% to 18.64%
MID2	Range 0.07% to 18.94%
HIGH	Range 2.13% to 21.86%

CV, coefficient of variation

表 2.7.1-15 Injection Reproducibility

Injection	LOCON-CV	HICON-CV
2nd	0% - 5.66%	0.89% - 5.51%
3rd	0% - 4.56%	0.74% - 3.94%
4th	0% - 3.79%	0.82% - 3.25%
5th	0% - 5.26%	1.20% - 2.83%
6th	0% - 6.62%	1.39% - 2.54%
7th	1.64% - 12.24%	1.45% - 2.38%

CV, coefficient of variation; HICON, high concentration; LOCON, low concentration

2.7.1.1.2.2.2 ヒト尿中有機酸の測定

尿中有機酸の濃度測定は BRI 社（テキサス州ダラス）で実施した。分析法は CAP 及び CLIA の規制に従ってバリデートされた。その結果を表 2.7.1-16 に要約する。バリデーション報告書の要約（二次元ガスクロマトグラフィー／飛行時間型質量分析法による尿中有機酸定量の代替試験法バリデーション）を Module 5.3.1.4 に提示する。BHCS.BRI.IMD.QM.2900.A1.V1 及び BSWRI.IMD.QM.029.A1_V3 は BRI 社で入手可能である。概説すると、内部標準（2-メチルコハク酸-d6、2-オキソカプロン酸、ヘプタン酸-d5）0.010 mL 及び尿サンプル 0.025 から 0.200 mL をウレアーゼと混合して尿素を除去した後、誘導体化してオキソ酸のペンタフルオロベンジルオキシムを形成した。このサンプルにエチルアルコールを加えてタンパク質を沈殿させ、誘導体化して揮発性トリメチルシリル誘導体を形成し、二次元キャピラリーガスクロマトグラフィー飛行時間型質量計に注入した。分析には 2 つのカラムを使用した。一次カラムは Restek 30 m×0.25 mm ID、二次カラムは Restek 25 m×0.32 mm ID–BPX5 0.025 µm（二次オーブンでは 2 m を使用）である。

表 2.7.1-16 Validation Summary Results Table for Urine Organic Acids Using GC-GC/TOF-MS

Items	Results	Comments
Methodology	GCxGC TOF-MS	
Method Validation Report No.	BHCS.BRI.IMD.QM.2900.A1.V1	BSWRI.IMD.QM.029.A1_V3
Biological Matrix	Urine	
Analyte of interest	3-HPA, MMA, 3-HVA, Lactic, 3-HBA, ACAC, Pyruvic, 2oxo-Glutaric, Succinic, Fumaric, Malic, Aconitic, Citric, Isocitric, Methylcitric, Pimelic, Heptanoic	A total of 76 analytes were validated in this method; the ones listed here are the ones tested and reported for in the Sponsor's triheptanoin studies.
Internal Standard	D5-heptanoic, d6-methylsuccinic, 2-oxocaproic acid	
Calibration Curve Range	3-HPA - 0.5-250nmol MMA - 0.5-250nmol 3-HVA - 0.25-125nmol Lactic - 1.0-500nmol 3-HBA - 1.0-500nmol ACAC - 0.5-250nmol Pyruvic - 0.5-250nmol 2oxo-Glutaric - 1.0-500nmol Succinic - 0.5-250nmol Fumaric - 0.25-125nmol Malic - 0.25-125nmol Aconitic - 0.5-250nmol Citric - 1.0-500nmol Isocitric - 0.5-250nmol Methylcitric - 1.25-125nmol Pimelic - 0.25-125nmol Heptanoic - 0.25-125nmol	
Regression Type	Either linear or quadratic was used depending on the best fit for the analyte	
Sensitivity	Only 3 out of 76 analytes had a signal that was seen in more than 10 of 15 blanks tested. LOB in mmol/mol creatinine for Lactic = 0.916, Benzoic = 0.733 and Citric = 0.349. Thus, the LLOD of all analytes was set to 1mmol/mol creatinine.	LOB = level of blank
Inter-run Accuracy (for each QC concentration)	Low QC: +/- 4.5 SDI High QC: +3.0 to -0.3 SDI	Acceptable criteria: Low QC greater than +/-3 SDI but no more than +/- 5SDI, High QC within +/-3.0SDI
Inter-run Precision (for each QC concentration)	Low QC: 7-14% CV High QC: 7-14% CV	Acceptable criteria: < 15%
Selectivity	79% of the samples tested were within the overall 30-40% difference and all interpretations were 100% correct	Acceptable criteria should be an overall average of +/- 30 to 40% and/or a 100% correct interpretation of diagnostic results and for normal or abnormal but not diagnostic results, 90% of the interpretations should be correct.

表 2.7.1-16 Validation Summary Results Table for Urine Organic Acids Using GC-GC/TOF-MS

（続き）

Items	Results	Comments
Short-term or bench-top stability	Demonstrated for 4hours at 25°C Normal levels overall average of 99.3% difference High levels overall average of 100.3% difference	Results are for only the analytes reported to UGX Acceptable criteria should be with an overall average of +/- 30%.
Long-term stability	Demonstrated for 3 weeks (T1), 7 weeks (T2) and 6 months (T3) at -20°C	Results are for only the analytes reported to UGX Acceptable criteria should be with an overall average of +/- 30%.
Freeze-thaw stability	Demonstrated for 3 cycles at -20°C Normal levels overall CV 4%-26% difference across all three cycles High levels overall CV 2%-19% difference across all three cycles	Results are for only the analytes reported to UGX Acceptable criteria should be an overall average of +/- 30 for all reported analytes.
Stock solution stability	Demonstrated for 4-20 years at -20°C, also tested standard with 4-25 years at varying storage temperatures depending on manufacturer's recommendation. Low concentration = 4%-32%CV between current stock, newly prepared stock with new standard and newly prepared stock with old standard. Mid concentration = 0.7%-21%CV between the three stock solutions High concentration = 1.5%-16%CV between the three stock solutions	Results are for only the analytes reported to UGX
Processed sample stability	Demonstrated for 30 hours at 25°C on the instrument Normal levels = overall CV 4%-15% High levels = overall CV 1.3%-6.5%	Results are for only the analytes reported to UGX No trends seen over the 30 hrs of run time on the instrument
Reinjection Reproducibility	Normal control CV = 2% - 13% Abnormal control CV = 1% - 13%	Acceptable criteria: < 15%
Recovery: extraction efficiency	Overall extraction recovery of 60-70%	Based on abnormal control spiked expected values
Proficiency testing	4 CAP samples tested, Overall SDI range for analytes reported are -0.1 – 1.6	Interpretation was 100% correct.

ACAC, acetylacetone; CAP, College of American Pathologists; CV, coefficient of variation; HBA, 3-hydroxybutyric acid; HPA, 3-hydroxypropionic acid; HVA, homovanillic acid; GCxGC TOF-MS, gas chromatography time-of-flight mass spectrometry; LLOD, lower limit of detection; LOB, level of blank; MMA, methylmalonic acid; QC, quality control; SDI, standard deviation index; T1, 3 weeks; T2, 7 weeks; T3, 6 months; UGX, Ultragenyx

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

申請者は、異なるトリヘプタノイン製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する生物製剤臨床試験［UX007-CL101 試験（Module 5.3.3.1 参照）］を実施した。本試験の主要目的は、油性液剤及び散剤（2.7.1.1.1 項に記載）の PK プロファイルの特性を明らかにし、比較することであった。また、各製剤の安全性及び嗜好性を比較した。嗜好性については、個々の製剤の使用に着目した質問の他に、2 製剤間の選好性についても記入する質問票を用いて評価した。本試験により、散剤では便秘に至る副作用の発現頻度が増加し、嗜好性に関して好ましくない調査結果が示され

た。そのため、以降は散剤の開発が中止され、他の臨床試験でも使用されていない。油性液剤は申請者の全ての臨床試験で使用されており、LC-FAOD 患者に対する治療用の市販予定製剤である。

以下、UX007-CL101 試験（Module 5.3.3.1 参照）の概要を示し、散剤と油性液剤の血漿中曝露量を比較した結果及び患者調査結果を要約する。本試験及び他の試験におけるトリヘプタノインの PK 及び薬力学（PD）結果の詳細な要約は、Module 2.7.2 を参照のこと。

2.7.1.2.1 UX007-CL101 第 I 相試験－健康志願者を対象とした PK 及び忍容性（Module 5.3.3.1）

標題：健康志願者を対象としたトリヘプタノイン製剤の第 I 相、無作為化、クロスオーバー、PK、安全性及び忍容性試験

目的及び方法：本試験の主要目的は、散剤及び油性液剤として 1 日総投与量 1.25 g/kg/日を単回投与及び反復投与したときのトリヘプタノイン及びその代謝物の PK 及び PD の評価であった。

本試験では男女の健康成人 14 例が組み入れられ、13 例が完了した。Day 1 に被験者を 1：1 の比で散剤→油性液剤又は油性液剤→散剤の投与順序に無作為に割り付け、第 1 期の Day 1 に投与を開始した。各被験者は 4 投与期間（散剤を 1.25 g/kg/日で単回投与及び反復投与、油性液剤を 1.25 g/kg/日で単回投与及び反復投与、散剤を 1.5 g/kg/日で単回投与、油性液剤を 1.5 g/kg/日で単回投与）を完了した。トリヘプタノインは飲料（散剤）又は食品（油性液剤）と混合して経口投与した。

投与前、食事終了時、投与後 0.25、0.75、1、1.5、2、2.5、4、6 及び 8 時間に PK 用血漿検体を採取した。1.25 g/kg/日のトリヘプタノインを投与された被験者において、最初の排尿から 24 時間にわたり PK 用尿検体を採取した。2.7.1.1.2.1 項に示したバリデーション済みの生物学的分析法を用いてトリヘプタノイン、ヘプタン酸、BHB 及び BHP の濃度を測定し、ノンコンパートメント解析を用いて個々の被験者の濃度－時間プロファイルから血漿中 PK パラメータを求めた。BHB は内因性ケトン体であることから、各被験者のベースライン値を差し引いた上で PK 解析を実施した。探索的 PD 評価項目として、アシルカルニチン、遊離カルニチン及び総カルニチンを評価した。

結果：油性液剤として投与したときのトリヘプタノイン及びその代謝物の PK 及び PD の要約を Module 2.7.2 に示す。本項では、散剤と油性液剤の血漿中曝露量の比較を示す。

ヒト血漿中トリヘプタノイン濃度は、投与した製剤にかかわらずほとんどの検体で BLQ であったことから、トリヘプタノインは腸内で広範にヘプタン酸及びグリセロールに加水分解され、この生体内変換は製剤の影響を受けないことが示唆された。トリヘプタノイン 1.25 g/kg/日の単回投与後の血漿中ヘプタン酸曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$）の幾何平均値における散剤と油性液剤の差は、10%未満であった（表 2.7.1-17）。幾何平均値の差は、概して 1.5 g/kg/日の用量レベル又は反復投与後の方が大きかった。しかし、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ 値の幾何平均値の変化は約 25%未満であり、相対的バイオアベイラビリティに対する製剤の影響に臨床的意義はないことが示唆された。BHB 及び BHP の血漿中曝露量に散剤と油性液剤との一貫した差は認められなかった。BHB 及び BHP は腸から吸収された後のヘプタン酸の更なる代謝物であるため、製剤が BHB 又は BHP の全身曝露に直接影響を及ぼす可能性は低い。全般的な結果から、トリヘプタノイン及びその代謝物の PK に対する製剤の影響は臨床的に意義のある可能性が低いことが示唆される。

表 2.7.1-17 UX007-CL101: Statistical Analyses of Triheptanoin Metabolites Between Powder and Oil Formulations

Parameter	Triheptanoin Dose (g/kg/day)	SD[a]/MD[b]	Geometric Mean Ratio (90% CI): (Powder/Oil)		
			Heptanoate	BHB	BHP
C_{max}	1.25	SD	0.93 (0.61 – 1.42)	1.84 (1.20 – 2.84)	1.28 (0.89 – 1.82)
	1.5	SD	0.59 (0.42 – 0.85)	0.76 (0.50 – 1.15)	0.61 (0.40 – 0.95)
	1.25	MD	0.60 (0.43 – 0.84)	0.76 (0.52 – 1.12)	0.66 (0.49 – 0.89)
$AUC_{0\text{-last}}$	1.25	SD	1.07 (0.81 – 1.40)	2.56 (1.28 – 5.15)	2.26 (1.47 – 3.46)
	1.5	SD	0.74 (0.58 – 0.96)	0.71 (0.31 – 1.63)	0.61 (0.31 – 1.19)
	1.25	MD	0.81 (0.63 – 1.05)	1.32 (0.63 – 2.76)	0.85 (0.65 – 1.12)
$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.25	SD	0.92 (0.73 – 1.16)	NC	2.74 (0.49 – 15.4)
	1.5	SD	0.80 (0.67 – 0.97)	0.66 (0.26 – 1.64)	0.79 (0.49 – 1.29)
	1.25	MD	1.00 (0.78 – 1.29)	1.71 (0.18 – 16.6)	0.82 (0.55 – 1.22)

[a] SD was equivalent to 25% of the total daily dose in the assigned formulation.
[b] MD triheptanoin is divided into 4 equal doses per day.
AUC, area under the curve; BHB, beta-hydroxybutyrate; BHP, beta-hydroxypentanoate; CI, confidence interval; C_{max}, maximum drug concentration; MD, multiple dose; NC, not calculated; SD, single dose
Source: UX007-CL101 CSR Table 10.1.6 (Module 5.3.3.1)

調査結果から、大多数の被験者は概して散剤（14.3%）よりも油性液剤（78.6%）を選好することが示された。調査結果の詳細については UX007-CL101 試験の総括報告書（Module 5.3.3.1）を参照のこと。

結論：腸におけるトリヘプタノインからヘプタン酸への広範な加水分解から予測されるように、トリヘプタノインの全身濃度は、投与した製剤にかかわらず、大部分の検体で BLQ であった。一般に、散剤としてのトリヘプタノイン投与後の血漿中ヘプタン酸の曝露量は、油性液剤としてのトリヘプタノイン投与後に比べていくらか低かった。しかし、トリヘプタノインの相対的経口バイオアベイラビリティに対する製剤の影響は中程度であり、臨床的に意味はないと判断された。油性液剤は消化器系の忍容性が良好であったことから、トリヘプタノインの臨床開発プログラムで油性液剤を更に検討した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

全試験を通しての結果の比較と解析は実施しなかった。

トリヘプタノイン

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理試験

Ultragenyx Japan 株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容	
AUC	area under the concentration-time curve	濃度曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-time curve from time zero to infinity after administration	投与後 0 時点から無限大までの濃度曲線下面積
AUC_{0-last}	area under the concentration-time curve from time zero up to the time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時点から定量可能であった最終時点までの濃度曲線下面積
AUC_{day}	area under the concentration-time daily curve	－
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BHB	beta-hydroxybutyrate	β-ヒドロキシ酪酸
BHP	beta-hydroxypentanoate	β-ヒドロキシペンタン酸
BLQ	below the limit of quantitation	定量限界未満
BSV	between-subject variability	個体間変動
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
$C_{max,u}$	－	最高推奨用量での定常状態における非結合形 C_{max}
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome	チトクローム
DCI	daily caloric intake	1 日あたりのカロリー摂取量
DDI	drug-drug interactions	薬物相互作用
E-R	exposure-response	曝露－反応
GC-MS/MS	gas chromatographic mass spectrometry	ガスクロマトグラフ質量分析装置
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
IC_{50}	50% Inhibition Concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IST	investigator-sponsored trial	医師主導治験
Ka1	first-order rate constant of absorption of compartment #1	1-コンパートメントモデルにおける一次吸収速度定数
Ka2	first-order rate constant of absorption of compartment #2	2-コンパートメントモデルにおける一次吸収速度定数
Lag2	lag time of absorption in absorption compartment #2	2-コンパートメントモデルにおける吸収のラグタイム
LC-FAOD	long-chain fatty acid oxidation disorders	長鎖脂肪酸代謝異常症
LC-MS/MS	liquid chromatographic mass spectrometry	液体クロマトグラフ質量分析装置
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	－
MCE	major clinical event	主要臨床イベント
MCT	medium chain triglycerides	中鎖脂肪酸トリグリセリド
NCI-ODWG	National cancer institute organ dysfunction working group	－
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略語・用語	内容	
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
TCA	tricarboxylic acid	トリカルボン酸
T_{max}	time to maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UX007	triheptanoin	トリヘプタノイン
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 臨床薬理評価試験 6
2.7.2.1.2 方法及び解析の概要 8
2.7.2.1.2.1 薬物動態 8
2.7.2.1.2.2 PK パラメータ 8
2.7.2.1.2.3 統計手法 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 ヒト由来検体を用いた *in vitro* 試験 9
2.7.2.2.1.1 タンパク結合試験 9
2.7.2.2.1.1.1 トリヘプタノイン代謝物のタンパク結合（Module 4.2.2.3 Study UX007-PC020） 9
2.7.2.2.1.1.2 トリヘプタノイン代謝物存在下でのバルプロ酸のタンパク結合（Module 4.2.2.3 Study UX007-PC018） 9
2.7.2.2.1.2 代謝試験 10
2.7.2.2.1.2.1 リパーゼを介した代謝（Module 4.2.2.4 Study UX007-PC015） 10
2.7.2.2.1.2.2 CYP 及び UGT を介した代謝（Module 4.2.2.4 Study UX007-PC019） 10
2.7.2.2.1.2.3 ヒト肝ミクロソームにおける代謝物の同定（Module 4.2.2.4 Study UX007-PC025） 10
2.7.2.2.1.2.4 ヒト肝細胞におけるヘプタン酸の代謝安定性（Module 4.2.2.4 Study UX007-PC023） 10
2.7.2.2.1.3 *In vitro* での薬物相互作用 10
2.7.2.2.1.3.1 トリヘプタノイン代謝物による主要ヒト CYP 阻害の可能性（*in vitro*、Module 4.2.2.4 Study UX007-PC021） 10
2.7.2.2.1.3.2 トリヘプタノイン代謝物によるヒト肝細胞における主要ヒト CYP 誘導の可能性（*in vitro*、Module 4.2.2.6 Study UX007-24-0001） 11
2.7.2.2.1.3.3 トリヘプタノイン代謝物による HEK293 細胞における主要な取り込みトランスポーター阻害の可能性（*in vitro*、Module 4.2.2.6 Study UX007-24-0002） 11
2.7.2.2.1.3.4 トリヘプタノイン代謝物による Caco-2 単層膜における排出トランスポーター（P-gp 又は BCRP）阻害の可能性（*in vitro*、Module 4.2.2.6 Study UX007-24-0003、UX007-24-0004、UX007-24-0005） 12
2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした臨床試験 13
2.7.2.2.2.1 単回投与、反復投与及び相対的バイオアベイラビリティ（Module 5.3.3.1 Study UX007-CL101） 13
2.7.2.2.3 LC-FAOD 患者を対象とした臨床試験 18
2.7.2.2.3.1 UX007-CL201 試験：第 II 相、有効性及び安全性 18
2.7.2.2.3.2 UX007-CL202 試験：第 II 相、長期継続投与時の安全性及び有効性 19
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22

2.7.2.3.1 臨床 PK 22
2.7.2.3.1.1 健康被験者及び LC-FAOD 患者における反復投与時のトリヘプタノイン及びその代謝物の PK 22
2.7.2.3.1.2 健康被験者及び LC-FAOD 患者におけるヘプタン酸の母集団 PK 23
2.7.2.3.1.3 吸収 27
2.7.2.3.1.4 分布 27
2.7.2.3.1.5 代謝 28
2.7.2.3.1.6 排泄 29
2.7.2.3.2 内因性及び外因性要因が PK に及ぼす影響 29
2.7.2.3.2.1 人口統計学的特性 29
2.7.2.3.2.2 特別な集団 29
2.7.2.3.2.3 食品 30
2.7.2.3.2.4 薬物相互作用 30
2.7.2.3.3 曝露－反応（E-R）関係 31
2.7.2.3.3.1 有効性 31
2.7.2.3.3.2 安全性 33
2.7.2.4 特別な試験 33
2.7.2.4.1 食品との混合後の安定性試験 33
2.7.2.5 トリヘプタノインの臨床薬理に関する要約 34
2.7.2.6 参考文献 36
2.7.2.7 付録 37
付録 1 個々の健康被験者及び LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノイン代謝物濃度 37

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

トリヘプタノインは、炭素数各 7 個の脂肪酸 3 種がグリセロール骨格に結合した奇数炭素の中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）であり、長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）患者におけるエネルギー補充療法の基質としての利用を目的として開発した。トリヘプタノインは、腸内で膵リパーゼによってヘプタン酸とグリセロールに加水分解される。ヒト循環血中に最も豊富に存在するトリヘプタノインの薬理活性代謝物はヘプタン酸である。ヘプタン酸は組織に運搬され、細胞ミトコンドリア内での中鎖脂肪酸酸化酵素に触媒される一連の反応（β 酸化）により代謝され、LC-FAOD 患者で欠乏している長鎖脂肪酸酸化酵素を必要としない。なお、β 酸化による代謝はミトコンドリアが存在する全ての組織及び臓器で起こり得ることから、ヘプタン酸の代謝消失は肝臓などの特定の臓器に限定されない（Lee et al., 2022）。

ヘプタン酸は、代謝によってプロピオニル基を生じ、アナプレロティック反応に関与する脂肪酸である。ヘプタン酸の β 酸化による代謝の最終代謝物は、アセチル CoA の 2 分子及びプロピオニル CoA の 1 分子である。また、ヘプタン酸は、グルコース利用能が低下すると β-ヒドロキシペント酸（BHP）などの C5 ケトン体に更に変換される（Roe and Mochel, 2006）。同じ生理学的条件では、アセチル CoA からの代謝により、C4 ケトン体である β-ヒドロキシ酪酸（BHB）も生成される（Evans et al., 2017）。肝臓で生成されたこれらのケトン体は、血液中に放出されて他の組織に取り込まれ、アセチル CoA 及びプロピオニル CoA に更に変換され、エネルギー産生のためトリカルボン酸（TCA）回路に入る場合がある（Roe and Mochel, 2006）。

食品グレードのトリヘプタノインが医療目的でヒトに使用されており、トリヘプタノイン及びその代謝物のヒト及び動物における薬物動態（PK）についての公表文献が発表されている。これらの文献では、トリヘプタノインが消化管で速やかに加水分解されるため、ヒトでの血漿中濃度がごくわずかであると説明していることが多い。トリヘプタノイン投与後、ヒト血漿中のトリヘプタノイン代謝物濃度（ヘプタン酸、C4 ケトン体及び C5 ケトン体）の増加がみられた（Roe et al., 2002、Roe et al., 2008、BRI Summary Report, 2010）。様々な動物におけるトリヘプタノイン代謝物の PK は、Module 2.6.4 を参照のこと。

本項では、トリヘプタノイン及びその代謝物の臨床 PK を要約する。また、トリヘプタノインの薬理学的に活性な主要代謝物であるヘプタン酸の血漿中曝露量と有効性評価との関係の解析［曝露-反応（E-R）解析］を示すことにより、成人及び小児 LC-FAOD 患者において推奨される用法・用量を裏付けることとする。

2.7.2.1.1 臨床薬理評価試験

トリヘプタノインの臨床薬理を以下の臨床試験で検討した。

- 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 1 試験（Module 5.3.3.1 UX007-CL101）
- 成人及び小児 LC-FAOD 患者を対象とした第 II 相臨床試験 2 試験（Module 5.3.5.2 UX007-CL201 及び Module 5.3.5.2 UX007-CL202）

トリヘプタノイン及びその代謝物の臨床薬理試験の一覧表を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1　Summary of Studies with Clinical Pharmacology Evaluation

試験番号及び試験の種類	試験の目的	試験デザイン	投与レジメン	PK 評価例数	対象集団	投与期間
UX007-CL101* 第 I 相 PK、安全性及び相対的バイオアベイラビリティ（単回、反復投与用量漸増） Module 5.3.3.1	PK、安全性、忍容性	無作為化、クロスオーバー、非盲検、4 期	1.25 g/kg/日、 1.5 g/kg/日	13	健康成人	単回投与、反復投与（1 日 4 回を 3 日間）
UX007-CL201 第 II 相有効性及び安全性（反復投与） Module 5.3.5.2	有効性、安全性、PK	非盲検、単群	総カロリー摂取量の 25%～35%	22	成人及び小児 LC-FAOD 患者	78 週間
UX007-CL202 第 II 相長期安全性及び有効性（反復投与） Module 5.3.5.2	長期安全性、 有効性、PK	非盲検、単群	総カロリー摂取量の 25%～35%	11	成人及び小児 LC-FAOD 患者	最長 7 年間

*単回投与では 1 日量の 1/4 を投与した。反復投与では 1 日 4 回投与した。

2.7.2.1.2 方法及び解析の概要

2.7.2.1.2.1 薬物動態

各治験実施計画書に規定された時点で静脈血を採取し、トリヘプタノイン及びその代謝物（ヘプタン酸、BHB 及び BHP）の血漿中濃度を測定した。バリデートされたガスクロマトグラフ質量分析装置（GC-MS/MS）又は液体クロマトグラフ質量分析装置（LC-MS/MS）により、血漿検体中のトリヘプタノイン及びその代謝物を分析した（分析法の詳細については Module 2.7.1.1.2 参照）。

集中採血スケジュールでトリヘプタノインの PK を検討した試験では、モデルに依存しない解析（すなわち、ノンコンパートメント解析）を用いてトリヘプタノイン及びその代謝物の PK を評価した。PK パラメータの算出には、投与時刻に対応する実際の時間を使用した。血漿中濃度測定データから最高血中濃度（C_{max}）及び最高血中濃度到達時間（T_{max}）を直接求めた。台形法を用いた数値の積分により濃度曲線下面積（AUC）値を算出した。BHB は内因性ケトン体であることから、各被験者のベースライン値を差し引いた上で PK 解析を実施した。ベースライン値が得られなかった場合、BHB の PK 解析は実施しなかった。

健康被験者（Module 5.3.3.1 UX007 CL101）及び LC-FAOD 被験者（Module 5.3.5.2 UX007-CL201 及び Module 5.3.5.2 UX007-CL202）を対象とした臨床試験で得た濃度－時間の統合データを用いて非線形混合効果（NLME）モデリングを行い、母集団 PK 解析によってヘプタン酸の PK 特性を明らかにした。ヘプタン酸の吸収及びその後の動態を説明する複数の構造モデルを検討し、モデル診断及び当てはまりの良さに関する基準により最終モデルを選択した。成人及び小児 LC-FAOD 被験者での広範囲の体重分布における PK を適切に説明するために、体内動態モデルパラメータ［見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）］を体重で調整した。最終母集団 PK モデルを使ったシミュレーションで得たヘプタン酸曝露量を用いて共変量解析を実施し、人口統計学的特性及び疾患状態がヘプタン酸の PK に及ぼす影響を評価した。共変量解析では、最終母集団 PK モデルから得られる事後ベイズパラメータを用いて、各被験者に対するトリヘプタノイン 1.25 g/kg/日の 4 分割連日投与のシミュレーションを実施した。曝露－反応（E-R）解析では、各被験者の実際の投与記録を使い、最終母集団 PK モデルから得られる事後ベイズパラメータを用いてシミュレーションを実施し、個々の曝露パラメータを求めた。

2.7.2.1.2.2 PK パラメータ

健康被験者（Module 5.3.3.1 UX007-CL101）及び LC-FAOD 被験者（Module 5.3.5.2 UX007-CL201 及び Module 5.3.5.2 UX007-CL202）を対象に、トリヘプタノイン及びその代謝物の PK 解析を実施した。健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（Module 5.3.3.1 UX007-CL101）では、PK パラメータとして C_{max}、T_{max}、投与後 0 時点から最終定量可能時点までの濃度曲線下面積（AUC_{0-last}）、投与後 0 時点から無限大までの濃度曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）（単回投与時のみ）を算出した。LC-FAOD 被験者を対象とした第 II 相試験（Module 5.3.5.2 UX007-CL202）では、PK サブスタディに参加した被験者から血液検体を集中的に採取し、定常状態の PK パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び AUC_{0-last}）を算出した。

LC-FAOD 被験者を対象としたもう一方の第 II 相臨床試験（Module 5.3.5.2 UX007-CL201）では、スパースサンプリングにより血液検体を採取しており、得られた濃度データを集中採取データと併合し、上述した母集団 PK モデルを構築した。モデル推定の典型的な PK パラメータは、1-コンパートメントモデルにおける一次吸収速度定数（Ka1）、2-コンパートメントモデルにおける一次吸収速度定数（Ka2）、2-コンパートメントモデルにおける吸収のラグタイム（Lag2）、CL/F 及び

V/F であった。シミュレーションで得た定常状態時の濃度－時間プロファイルを用いて PK 曝露パラメータ［C_{max} 及び daily AUC（AUC_{day}）］を求めた（モデリング報告書、Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2 参照）。

母集団 PK／E-R 報告書（Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2 参照）と併せ、上記の臨床試験で得られた、各被験者の濃度推移データを投与レジメン及び重要な人口統計学的特性と共に Appendix 2 の Listings 及び Appendix 3 の Figures に示す。試験ごとのプロファイル及び一覧表へのリンクを Appendix 6.1 に示す。

2.7.2.1.2.3 統計手法

PK パラメータは、被験者数（N）、算術平均値、幾何平均値、標準偏差（SD）、最大値、中央値、最小値及び変動係数（CV%）を含め記述的に要約した。油性液剤と散剤とで PK を比較するため、対数変換した PK パラメータを応答変数、トリヘプタノイン投与（油及び散剤）を固定効果、トリヘプタノイン代謝物、投与期、投与順序、用量及び投与順序内被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）を用いて PK パラメータの統計解析を実施した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト由来検体を用いた *in vitro* 試験

本項では、ヒト血漿、ミクロソーム又は肝細胞におけるトリヘプタノイン及びその代謝物の *in vitro* 特性を要約する。技術的な詳細については、Module 2.6.4.4 及び Module 2.6.4.5 を参照のこと。

2.7.2.2.1.1 タンパク結合試験

2.7.2.2.1.1.1 トリヘプタノイン代謝物のタンパク結合（Module 4.2.2.3 Study UX007-PC020）

ヒト血漿中で、ヘプタン酸はやや高いヒト血漿タンパク結合率を示したが（約 80%が 40～400 µmol/L の範囲）、BHP は *in vitro* において血漿タンパクと明らかな結合を示さなかった。

2.7.2.2.1.1.2 トリヘプタノイン代謝物存在下でのバルプロ酸のタンパク結合（Module 4.2.2.3 Study UX007-PC018）

バルプロ酸は、トリヘプタノイン投与の可能性があるグルコーストランスポーターI 欠損症候群（Glut1 DS）患者によく処方される薬物であるが、LC-FAOD 患者には処方されない。バルプロ酸はタンパク上の結合部位でヘプタン酸と競合する可能性があるため、*in vitro* でのタンパク結合試験を実施した。ヘプタン酸、BHB 又は BHP の非存在下及び存在下で、治療的に意味のある濃度（50 及び 125 µg/mL）のバルプロ酸のヒト血漿タンパク結合を調べた。400 µmol/L のヘプタン酸の存在下で、バルプロ酸の非結合分画が約 2 倍に増加したことから、ヘプタン酸は、バルプロ酸の血漿タンパク結合を競合的に阻害することが示唆された。しかしながら、バルプロ酸の抽出比は 0.005 と非常に低いため、この増加は臨床的に重要ではないと考えられる（Benet and Hoener, 2002）。バルプロ酸のタンパク結合は、BHB や BHP の存在による有意な影響を受けなかった。バルプロ酸の存在はヘプタン酸のタンパク結合に影響しなかった。

2.7.2.2.1.2 代謝試験

2.7.2.2.1.2.1 リパーゼを介した代謝（Module 4.2.2.4 Study UX007-PC015）

リパーゼを介した代謝を *in vitro* で評価した結果、トリヘプタノインは検討した 3 種類のリパーゼ（膵トリグリセリドリパーゼ、膵トリグリセリドリパーゼ関連タンパク 2 及びカルボキシルエステルリパーゼ）によって加水分解されることが示された。

2.7.2.2.1.2.2 CYP 及び UGT を介した代謝（Module 4.2.2.4 Study UX007-PC019）

ヒト肝ミクロソーム（HLM）を用いた *in vitro* 評価の結果、ヘプタン酸（又は BHP）はヒトチトクローム（CYP）又はウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）の感受性基質ではなかったことから、ヘプタン酸（又は BHP）が CYP 又は UGT を介して代謝される可能性が低いことが示唆された。

2.7.2.2.1.2.3 ヒト肝ミクロソームにおける代謝物の同定（Module 4.2.2.4 Study UX007-PC025）

HLM によるヘプタン酸の *in vitro* 代謝物について LC-MS/MS を用いて検討した結果、ヘプタン酸の酸化代謝物は検出されず、ヘプタン酸は CYP 酵素の感受性基質ではないことが示された。ヘプタン酸の直接グルクロン酸抱合体が認められたが、この代謝物の生成量は少ないか、ごくわずかであった。

2.7.2.2.1.2.4 ヒト肝細胞におけるヘプタン酸の代謝安定性（Module 4.2.2.4 Study UX007-PC023）

ヒト肝細胞を用いてヘプタン酸の *in vitro* 代謝を検討した。ヒト肝細胞におけるヘプタン酸の半減期の平均値は 28 分と推定された。ヒトにおけるヘプタン酸の肝クリアランスは *in vitro-in vivo* 相関に基づいて 18.5 mL/分/kg と推定され、これはヒト肝血流量の約 90%に相当する。なお、ヘプタン酸の血漿タンパク結合率が比較的高いため、*in vivo* で肝代謝に利用可能な遊離型分画の濃度が制限される可能性があるが、上記の予測では、このような潜在的な制限効果は反映されていない。

2.7.2.2.1.3 *In vitro* での薬物相互作用

2.7.2.2.1.3.1 トリヘプタノイン代謝物による主要ヒト CYP 阻害の可能性（*in vitro*、Module 4.2.2.4 Study UX007-PC021）

ヘプタン酸又は BHP が CYP の阻害を介して薬物相互作用（DDI）を引き起こす可能性を HLM で検討した。検討した 7 種類の主要ヒト CYP アイソフォーム（CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6）は、1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 30%を目標用量としてトリヘプタノインを投与されたヒトの推定総血漿 C_{max} に近い試験濃度（すなわち、ヘプタン酸 400 µmol/L 及び BHP 50 µmol/L）では、ヘプタン酸又は BHP のいずれでもほとんど阻害されなかった。したがって、トリヘプタノインが CYP 阻害を介して臨床で DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.7.2.2.1.3.2 トリヘプタノイン代謝物によるヒト肝細胞における主要ヒトCYP 誘導の可能性（*in vitro*、Module 4.2.2.6 Study UX007-24-0001）

ヘプタン酸が CYP アイソフォーム（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の誘導を介して DDI を引き起こす可能性を、プレート処理した凍結保存ヒト肝細胞を用いて検討した（Study UX007-24-0001）。CYP1A2（オメプラゾール）、CYP2B6（フェノバルビタール）及び CYP3A4（リファンピシン）の典型的な誘導物質は、対応する CYP アイソフォームの CYP メッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現を誘導し、これはベンダー社内の過去データと一貫していた。ドナー3 例［DQB、LFQ 及び WWV］を対象に、50、166 及び 500 µmol/L 濃度のヘプタン酸を 48 時間処理後、CYP アイソフォーム（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の mRNA 発現を誘導する可能性を評価した。

ヘプタン酸処理後、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現は、ドナー3 例（DQB、LFQ 及び WWV）全てで増加した（2 倍未満）。166 µmol/L 濃度のヘプタン酸では、ドナー1 例は CYP2B6 mRNA 発現が増加し、LFQ で最大 3.20±1.09 倍［フェノバルビタール（陽性対照）反応の 7.97%］であった。500 µmol/L 濃度のヘプタン酸では、CYP2B6 mRNA 発現は 2.56±2.59 倍に増加した［フェノバルビタール（陽性対照）反応の 5.66%］。医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイダンス M12 に基づくと、肝細胞における薬物が以下の 2 つの基準を満たす場合には、*in vivo* での誘導の可能性を除外することはできない：1）CYP 酵素の mRNA 発現を濃度依存的に増加させる、2）CYP mRNA 発現の変化が 2 倍以上である。濃度依存的な CYP2B6 mRNA 発現の明らかな増加が認められなかったことから、ヘプタン酸は CYP2B6 の誘導物質とは解釈されなかった（ICH, 2024）。

2.7.2.2.1.3.3 トリヘプタノイン代謝物による HEK293 細胞における主要な取り込みトランスポーター阻害の可能性（*in vitro*、Module 4.2.2.6 Study UX007-24-0002）

ヘプタン酸、BHP 又は BHB が主要な取り込みトランスポーター［有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、multidrug and toxic compound extrusion（MATE）1 及び MATE2-K］を阻害することにより DDI を引き起こす可能性を、溶質キャリアトランスポーターを導入した HEK293 細胞（それぞれ OATP には 2.5 分間、OAT 及び OCT2 には 5 分間、MATE には 1 分間処理）を用いて検討した（Study UX007-24-0002）。

ヘプタン酸の 50%阻害濃度（IC_{50}）は、それぞれ OAT1 で 30.1 µmol/L、OAT3 で 33.1 µmol/L、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K で 1000 µmol/L 超であった。BHB 及び BHP の IC_{50} は、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K で 500 µmol/L 超であった。

ICH ガイダンス（ICH, 2024）に基づくと、治験薬の最高推奨用量での定常状態における非結合形最高血中濃度（$C_{max,u}$）/IC_{50} が 0.1 以上の場合、ヒトにおいてトランスポーター阻害の潜在的リスクを有する可能性がある。Module 2.6.4 で考察したように、ヘプタン酸の $C_{max,u}/IC_{50}$ は OAT1 で 1.38、OAT3 で 1.25 であり、ヘプタン酸による OAT1 及び OAT3 阻害はこの基準を満たしたことから、臨床的な重要性が潜在的にあることが示唆された。ヘプタン酸による OAT1 及び OAT3 阻害は、中鎖脂肪酸のクラスエフェクトであると考えられている。これは、他の中鎖脂肪酸において *in vitro* 試験で得られた阻害定数（Ki）として、OAT1 ではヘキサン酸（38 µmol/L）、ヘプタン酸（16.7 µmol/L）及びオクタン酸（5.41 µmol/L）（Kaler et al., 2007、Jung et al., 2001）、OAT3 ではオクタン酸（8.6 µmol/L）であることが報告されているためである（Jung et al., 2001）。

OAT1 及び OAT3 阻害の臨床的影響を評価するための臨床 DDI 試験は、以下の理由から不要と考える。MCT は様々な適応に広く使用されており、MCT との DDI に関する安全性シグナルは確認されていない。トリヘプタノインによる臨床試験レビューを実施し、被験者が使用した併用薬のいずれかが OAT1 又は OAT3 の基質であるか否かを明らかにした。OAT1 及び OAT3 基質の一覧は、DrugBank データベースから入手した（Knox et al., 2024）。OAT1 又は OAT3 の基質であることが確認された併用薬のうち、治療域の狭い薬物はなかった（Knox et al., 2024）。4 年間の市販後調査又は臨床開発プログラムにおいて、通常の医薬品安全性監視活動から、トリヘプタノインの使用に伴う肝機能障害又は腎障害に関連する安全性の懸念は認められなかった。また、臨床 DDI 試験からは、患者の管理に関する情報はほとんど得られない。

2.7.2.2.1.3.4 トリヘプタノイン代謝物による Caco-2 単層膜における排出トランスポーター（P-gp 又は BCRP）阻害の可能性（*in vitro*、Module 4.2.2.6 Study UX007-24-0003、UX007-24-0004、UX007-24-0005）

Caco-2 単層膜を用いて、ヘプタン酸、BHP 又は BHB が排出トランスポーター［P-糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）］を阻害する可能性を評価した。プローブ基質であるジゴキシン（P-gp）及びエストロン-3-硫酸（BCRP）の排出比を、それぞれ P-gp 及び BCRP の阻害剤（陽性対照）であるゾスキダール及び Ko143、並びに被験物質であるヘプタン酸（Study UX007-24-0003）、BHB（Study UX007-24-0004）又は BHP（Study UX007-24-0005）の存在下で 2 時間処理後に測定した。陽性対照の阻害剤はプローブ基質の流出を適切に阻害し、IC_{50} 値はベンダー社内の過去データと一貫していた。ヘプタン酸、BHB 又は BHP はいずれも排出トランスポーターである P-gp 又は BCRP に対して明らかな阻害作用を示さず、IC_{50} 値はそれぞれ 100 µmol/L 超、500 µmol/L 超及び 500 µmol/L 超であった。全体として、腸管トランスポーターの基質となる薬物と併用した場合の、臨床でのヘプタン酸による DDI の可能性はごくわずかであると考えられる。

In vitro 試験の結論

- トリヘプタノインは膵リパーゼによってグリセロールとヘプタン酸に加水分解される。
- ヘプタン酸は、バルプロ酸の血漿タンパク結合を競合的に阻害する。バルプロ酸の抽出比は非常に低いため、この増加は臨床的に重要ではないと考えられる
- ヘプタン酸又はその代謝物である BHP はいずれも、CYP 又は UGT 酵素の感受性基質ではない。
- ヘプタン酸又は BHP はいずれも、検討した 7 種類の主要ヒト CYP アイソフォームをほとんど阻害しなかった。
- ヘプタン酸は、CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 に対して重要な誘導を引き起こさなかった。
- ヘプタン酸は *in vitro* で取り込みトランスポーターである OAT1 及び OAT3 を阻害したが、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K は阻害しなかった。しかし、BHB 及び BHP は、これらの取り込みトランスポーターのいずれも阻害しなかった。
- ヘプタン酸、BHB 又は BHP はいずれも、排出トランスポーターである P-gp 又は BCRP に対する明らかな阻害を示さなかった。

2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.1 単回投与、反復投与及び相対的バイオアベイラビリティ（Module 5.3.3.1 Study UX007-CL101）

試験の標題：健康被験者を対象としたトリヘプタノイン製剤の第 I 相、無作為化、クロスオーバー、PK、安全性及び忍容性試験

目的及び方法：本試験の主要目的は、散剤及び油性液剤として 1 日総投与量 1.25 g/kg/日を単回投与及び反復投与したときのトリヘプタノイン及びその代謝物の PK 及び薬力学（PD）の特性評価であった。男女の健康成人 14 例が本試験に組み入れられ、13 例が完了した（Module 5.3.3.1 UX007-CL101 CSR 9.1 項及び Table 9.1.1 参照）。

Day 1 に被験者を 1：1 の比で散剤→油性液剤又は油性液剤→散剤の投与順序に無作為に割り付け、第 1 期の Day 1 に投与を開始した。各被験者は 4 投与期間（散剤 1.25 g/kg/日を単回投与及び反復投与、油性液剤 1.25 g/kg/日を単回投与及び反復投与、散剤 1.5 g/kg/日を単回投与、油性液剤 1.5 g/kg/日を単回投与）を完了した。単回投与期では、健康被験者は 1 日総投与量の 25%（すなわち、1.25 g/kg/日では 0.3125 g/kg、1.5 g/kg/日では 0.375 g/kg）で割り付けられた製剤が投与された。反復投与期では、1 日総投与量を 4 分割して食品又は飲料（若しくは必要に応じて粉ミルク）と混合し、被験者にトリヘプタノインを 1 日 4 回投与した。投与方法は、トリヘプタノインを飲料（散剤）又は食品（油性液剤）と混合して経口投与した。投与前、食事終了時、投与後 0.25、0.75、1、1.5、2、2.5、4、6 及び 8 時間に PK 用血漿検体を採取した。1.25 g/kg/日でトリヘプタノインを投与された被験者において、採取前の排尿から 24 時間にわたり PK 用尿検体を採取した。バリデートされた生物学的分析法を用いてトリヘプタノイン、ヘプタン酸、BHB 及び BHP の濃度を測定し、ノンコンパートメント解析を用いて個々の被験者の濃度－時間プロファイルから血漿中 PK パラメータを求めた。BHB は内因性ケトン体であることから、各被験者のベースライン値を差し引いた上で PK 解析を実施した。探索的 PD 評価項目として、アシルカルニチン、遊離カルニチン及び総カルニチンを評価した。

結果：

油性液剤として投与したときのトリヘプタノイン及びその代謝物の PK（UX007-CL101 Final CSR）

大部分の検体では血漿中トリヘプタノイン濃度が定量限界未満（BLQ）であったため、更なるトリヘプタノインの PK 評価は実施しなかった。トリヘプタノインは腸内で速やかにグリセロールとヘプタン酸に加水分解されるため、定量可能な濃度のトリヘプタノインは存在しないと予想された。

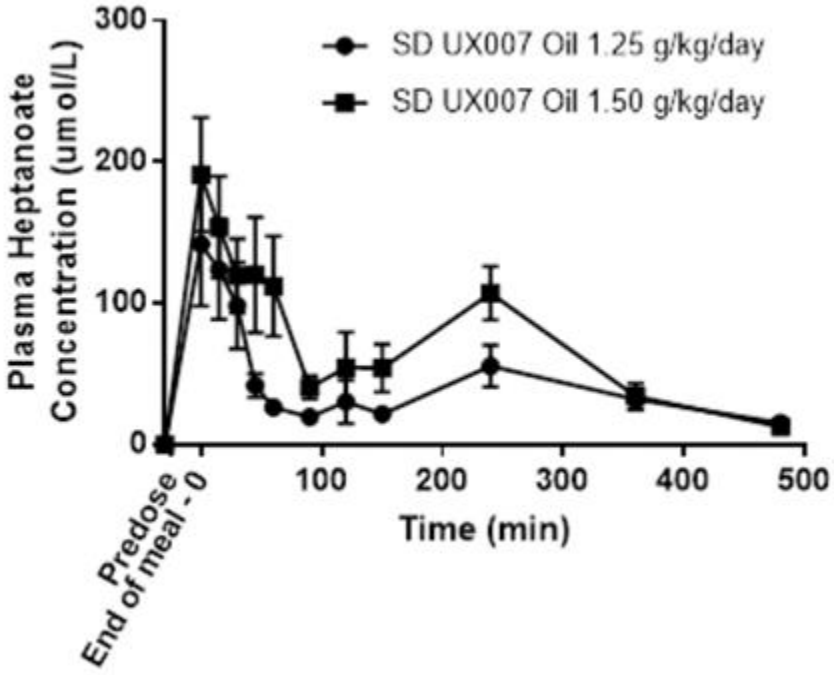
トリヘプタノイン単回投与又は反復投与後のヘプタン酸の T_{max} の中央値は、0.67～1.42 時間であった。また、BHB 及び BHP の T_{max} は同程度であった。図 2.7.2-1 に示すように、トリヘプタノイン投与後の血漿中には、概してヘプタン酸のピークが複数認められた。これらの結果から、腸におけるトリヘプタノイン加水分解及びそれに続くヘプタン酸吸収の動態は複雑であり、摂食刺激による腸内の膵リパーゼ分泌によって段階的に起こる可能性が示唆された。

BHB 及び BHP でも同様に複数のピークが認められた。投与後 4 時間に 2 回目のピークが頻繁に認められたため、トリヘプタノイン代謝物の半減期を適切に評価することはできなかった。反復投与後、トリヘプタノイン代謝物に明らかな蓄積性が認められた。反復投与後に認められた蓄積性は、トリヘプタノイン代謝物のクリアランスに生じた可能性のある時間依存的な変化及び／又は単回投与と反復投与とで PK 用検体の採取時点が異なったことによる日内変動に起因することが考えられる。

単回投与期では、朝食時にトリヘプタノインを投与した後に採血したが、反復投与期では、就寝時の食事とともにトリヘプタノインを投与した後に採血した。トリヘプタノイン代謝物の曝露量は、1.25 g/kg/日から 1.5 g/kg/日への用量増加に伴って増加した。本試験で検討した用量範囲が狭かったため、トリヘプタノイン代謝物の曝露量の用量比例性を適切に評価することはできなかった。被験者間 CV%は中程度～高度であり、AUC_{0-last} は 68%～453%、C_{max} は 54%～193%であった。

表 2.7.2-2 に示すように、トリヘプタノイン代謝物のうち、血漿中曝露量が最も多かったのはヘプタン酸であり、次いで BHB 及び BHP であった。内因性ケトン体である BHB の血漿中濃度は、ベースラインから増加した。

図 2.7.2-1 UX007-CL101: Mean Plasma Concentration-Time Profiles of Heptanoate following a Single Dose of Triheptanoin Oil in Healthy Volunteers



Source: Module 5.3.3.1 UX007-CL101 Final CSR, Figure 10.1.1.
UX007 = triheptanoin; SD = single dose; min = minute

表 2.7.2-2 UX007-CL101: PK Parameters for Triheptanoin Metabolites Following either a Single Dose or Multiple Dose Administrations of Triheptanoin Oil

A. Heptanoate

Triheptanoin Dose[a]	Statistic	C_{max} (µM)	T_{max} (h)	Concentration of first peak (µM)	Time to first peak (h)	AUC (0-8h) [µM*h]	CL/F (L/h/kg)
0.3125 g/kg single-dose (1.25 g/kg/day)	arithmetic mean	179	2.09	172	0.60	337	6.05
	standard deviation	145	2.40	151	0.20	223	2.80
	CV%	81.0	115	87.9	34.2	66.2	46.4
	median	105	0.67	105	0.50	270	6.57
	min	18.1	0.42	9.72	0.42	86.5	2.34
	max	484	6.47	484	0.97	911	9.97
0.375 g/kg single-dose (1.5 g/kg/day)	arithmetic mean	259	2.12	243	1.24	569	4.31
	standard deviation	134	2.58	149	1.60	189	1.02
	CV%	51.6	122	61.3	129	33.3	23.8
	median	230	1.17	230	0.82	515	4.40
	min	42.7	0.42	26.7	0.42	173	2.93
	max	557	8.33	557	6.40	852	5.81
0.3125 g/kg, four times per day (1.25 g/kg/day)	arithmetic mean	320	2.18	240	1.08	790	NA
	standard deviation	164	2.19	174	0.72	346	NA
	CV%	51.1	101	72.5	66.2	43.9	NA
	median	347	1.42	232	1.17	738	NA
	min	84.8	0.00	50.0	0.00	353	NA
	max	666	8.42	665	2.42	1406	NA

[a] The approximate %DCI values for triheptanoin dose 1.25 g/kg/day is 30% and for 1.5 g/kg/day is 35%.

B. Beta-hydroxybutyrate (BHB)

Triheptanoin Dose	Statistic	C_{max} (µM)	T_{max} (h)	Concentration of first peak (µM)	Time to first peak (h)	AUC (0-8h) [µM*h]
0.3125 g/kg single-dose (1.25 g/kg/day, ~30% DCI)	arithmetic mean	141	0.93	141	0.93	180
	standard deviation	142	1.07	142	1.07	207
	CV%	101	115	101	115	115
	median	69.3	0.67	69.3	0.67	86.8
	min	8.00	0.42	8.00	0.42	10.0
	max	416	4.42	416	4.42	667
0.375 g/kg single-dose (1.5 g/kg/day, ~35% DCI)	arithmetic mean	317	0.70	278	0.52	408
	standard deviation	219	0.52	186	0.35	412
	CV%	69.0	74.1	67.1	67.3	101
	median	236	0.72	236	0.53	293
	min	77.0	0.00	77.0	0.00	32.2
	max	755	1.42	755	0.92	1528
0.3125 g/kg, four times per day (1.25 g/kg/day, ~30% DCI)	arithmetic mean	238	2.09	188	1.01	447
	standard deviation	122	2.26	117	1.22	386
	CV%	51.4	108	62.2	122	86.4
	median	251	1.42	178	0.67	340
	min	39.7	0.00	39.7	0.00	14.5
	max	470	8.42	382	4.42	1242

C. Beta-hydroxypentanoate (BHP)

Triheptanoin Dose	Statistic	C_{max} (µM)	T_{max} (h)	Concentration of first peak (µM)	Time to first peak (h)	AUC (0-8h) [µM*h]
0.3125 g/kg single-dose (1.25 g/kg/day)	arithmetic mean	20.2	1.42	19.3	0.75	42.5
	standard deviation	16.8	1.83	17.1	0.25	42.6
	CV%	83.1	129	88.7	32.9	100
	median	16.0	0.70	14.4	0.70	18.8
	min	1.85	0.42	1.85	0.42	2.20
	max	51.2	6.42	51.2	1.20	122
0.375 g/kg single-dose (1.5 g/kg/day)	arithmetic mean	41.3	2.90	34.2	1.38	116
	standard deviation	20.2	1.90	24.3	1.54	47.4
	CV%	49.0	65.5	70.9	112	40.9
	median	37.2	2.90	29.6	0.92	100
	min	13.5	0.67	4.11	0.50	63.7
	max	89.0	6.40	89.0	6.40	229
0.3125 g/kg, four times per day (1.25 g/kg/day)	arithmetic mean	45.4	2.85	30.8	0.53	152
	standard deviation	25.0	2.46	24.2	0.62	59.6
	CV%	55.1	86.4	78.5	117	39.2
	median	39.6	1.93	28.8	0.42	143
	min	12.2	0.00	4.00	0.00	88.3
	max	100	8.42	91.2	1.92	315

Source: Module 5.3.3.1 UX007-CL101 CSR Addendum Table 1, Table 2, and Table 3
AUC (0-8 h) = area under the concentration-time curve from time zero to 8 hours; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; NA = not applicable; T_{max} = time to maximum observed concentration

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

製剤（油性液剤及び散剤）間で比較した相対的バイオアベイラビリティ

ヒト血漿中トリヘプタノイン濃度は、投与した製剤にかかわらず、ほとんどの検体で BLQ であったことから、トリヘプタノインは腸内で速やかにヘプタン酸及びグリセロールに加水分解され、この生体内変換は製剤の影響を受けないことが示唆された。トリヘプタノイン 1.25 g/kg/日単回投与後の血漿中ヘプタン酸曝露量（C_{max}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値における散剤と油性液剤の差は、10%未満であった。幾何平均値の差は、概して 1.5 g/kg/日の用量レベル又は反復投与後の方が大きかった。これらの結果を総合すると、製剤がトリヘプタノイン及びその代謝物の PK に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いことが示唆される。詳細については Module 2.7.1.2.1 を参照のこと。

探索的 PD

C-3、C-5 及び C-7 アシルカルニチンの血漿中濃度は、投与前のベースライン濃度に比べてトリヘプタノイン投与後に顕著に増加した。これに対し、トリヘプタノイン投与後の C-14:1、C-16、C-18:1 アシルカルニチン、遊離カルニチン及び総カルニチンの血漿中濃度は、ベースライン濃度と同程度又は低下した。ヘプタン酸の伸長や長鎖アシルカルニチンの増加といった顕著な変化は認められなかった。これらの知見から、ヘプタン酸代謝はほぼ完全に異化代謝であり、LC-FAOD 患者に蓄積する長鎖アシルカルニチンには寄与しないことが示唆される。トリヘプタノイン投与により、長鎖脂肪酸ではなく、短鎖又は中鎖脂肪酸に関連した薬力学的反応が誘発される可能性がある。

結論

- 予想されたとおり、腸内での速やかな加水分解により、大部分の検体において血漿中トリヘプタノイン濃度は定量不能であった。
- トリヘプタノイン代謝物の曝露量は、反復投与の方が単回投与よりも増加する傾向にあった。また、トリヘプタノイン用量の増加（1.25 g/kg/日から 1.5 g/kg/日）に伴ってトリヘプタノイン代謝物の曝露量も増加した。
- トリヘプタノインの直接代謝物であるヘプタン酸のヒト血漿中曝露量は、トリヘプタノイン代謝物の中で最も多かった。
- トリヘプタノイン代謝物の尿中排泄はわずかであり、これらの代謝物がエネルギー源として速やかかつ効率的に利用されることが裏付けられた。

2.7.2.2.3 LC-FAOD 患者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.3.1 UX007-CL201 試験：第 II 相、有効性及び安全性

試験の標題：LC-FAOD 被験者を対象としてトリヘプタノインの安全性及び臨床効果を評価する第 II 相非盲検試験

目的及び方法：全期間（投与期間+継続期間）にわたる本試験の重要な目的は、代謝クライシス［主要臨床イベント（MCE）として評価］、並びに慢性筋機能障害による運動不耐性及び健康関連の生活の質（HRQoL）に対するトリヘプタノインの影響を評価することであった。重度の LC-FAOD の成人及び小児患者全 29 例が本試験に登録された。トリヘプタノインの投与量を、総カロリー摂

取量の 25%～35%の目標用量又は最大耐用量まで漸増した。被験者に 24 週間（投与期間）トリヘプタノインを投与し、その後、更に 54 週間の継続期間において投与を継続した。トリヘプタノインを 1 日 4 回以上、食品若しくは飲料と混合して経口投与、又は胃瘻管を用いて投与した。ベースライン来院時並びに Week 4、12、24、48 及び 78 の投与後約 2 時間又は早期中止時に PK 用血漿検体を採取することとした。生物学的分析法の感度が不十分であったため、最後の被験者の Week 24 の評価以降は PK 測定値を評価しなかった。バリデートされた生物学的分析法を用いてトリヘプタノイン、ヘプタン酸、BHB 及び BHP の濃度を測定した。

結果及び結論：予想されたとおり、腸におけるトリヘプタノインの速やかな加水分解により、トリヘプタノインの濃度は利用可能なほぼ全ての検体で BLQ であった。また、Week 4～48 の検体のヘプタン酸は 20%～59%、BHB は 48%～80%、BHP は 92%超がいずれも BLQ であった。これらの結果から、GC-MS/MS を用いるバリデートされた生物学的分析法の感度は、LC-FAOD 被験者におけるこれらの代謝物の定量に十分でなかったことが示唆される。そのため、最後の被験者が Week 24 の評価に至った時点で、残りの検体の分析は行わなかった。

得られた濃度データを用いて、追加でモデルに依存しない PK 解析は実施しなかった。しかし、得られているヘプタン酸の濃度データを他の試験の結果と併合し、2.7.2.3.1.2 項に示す母集団 PK モデルを構築した。

これらの結果に基づき、トリヘプタノイン代謝物用の感度がより高い生物学的分析法を開発し、バリデートした。その後の臨床試験では、新たにバリデートされた方法を用いてトリヘプタノイン代謝物を定量した。生物学的分析法の開発及びバリデーションに関する技術的詳細については、Module 2.7.1.1.2 を参照のこと。

2.7.2.2.3.2 UX007-CL202 試験：第 II 相、長期継続投与時の安全性及び有効性

試験の標題：UX007 又はトリヘプタノインの試験に登録された LC-FAOD 被験者を対象として長期継続投与時の安全性及び有効性を評価する第 II 相非盲検試験

目的及び方法：本試験の主要目的は、LC-FAOD 被験者におけるトリヘプタノインの長期安全性及び有効性を評価することであった。過去にトリヘプタノイン（食品グレード若しくは UX007）の臨床試験又は治療プログラムに参加した、又は従来の治療が無効で重度のアンメットニーズが確認されている LC-FAOD 被験者を本試験への参加に適格とした。本試験は、UX007-CL201 試験に参加した被験者では最終の Week 78 来院であるベースライン来院（Day 0 とする）とその後 1～7 年間（又はトリヘプタノインの承認までのいずれか早い方まで）の投与期間で構成された。

計 94 例が本試験に組み入れられた。そのうち 24 例は UX007-CL201 試験を完了した被験者（Module 5.3.5.2 UX007-CL201 移行コホート）、37 例は医師主導試験（IST）又は拡大アクセスプログラム（EAP）で以前にトリヘプタノインを投与された被験者（IST／その他コホート）、33 例はトリヘプタノインの投与歴がない被験者（トリヘプタノイン未投与コホート）であった。

DCI の 25%～35%の目標用量又は最大耐用量までトリヘプタノインの投与量を漸増した。DCI は被験者の診療録における最新の食事分析に基づき設定し、試験期間中定期的に収集した。他の MCT からトリヘプタノインに切り替えた被験者は、MCT と同じ用量で移行し、必要に応じて漸増することが可能であった。トリヘプタノインを食品若しくは飲料と混合して経口投与、又は胃瘻管を用いて投与した。

PK サブスタディを実施し、LC-FAOD 被験者におけるトリヘプタノイン及びその代謝物の定常状態での PK を評価した。PK サブスタディの被験者から、連続する 2 回の規定来院時に血液検体

（投与前、摂食後 0.5、1.5、2 及び 4 時間）を採取した。UX007-CL202 試験では、PK サブスタディに参加した 11 例から初回 PK 来院時の PK データが得られた。バリデートされた生物学的分析法を用いてトリヘプタノイン及びその薬理学的に活性な代謝物（ヘプタン酸、BHB 及び BHP）の濃度を測定し、ノンコンパートメント解析を用いて個々の被験者の濃度－時間プロファイルから血漿中 PK パラメータを求めた。試験完了時点で、試験実施計画書に規定された 2 回目の PK 来院時における追加の PK 検体の利用が可能であった。これらの追加 PK 検体を用いた PK 解析は実施せず、代わりにこれらの PK データを他のデータと併合し、母集団 PK 解析の更新に使用した。母集団 PK 解析の更新後の結果を 2.7.2.3.1.2 項で考察する。

結果：LC-FAOD を有する小児被験者（18 歳未満）6 例及び成人被験者 5 例を PK 解析に含めた。そのうち 2 例は UX007-CL201 試験完了後に本試験に組み入れられ、他の被験者はトリヘプタノイン未投与、又は IST 若しくは他の臨床プログラムでトリヘプタノインを投与された被験者であった。PK サブスタディの被験者の人口統計学的データ及び投与レジメンの要約を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3　UX007-CL202: Summary of Demographic Data and Dosing Regimens in the PK Population

	Pediatrics (N=6)	Adults (N=5)	Total PK Population (N=11)
Sex			
Male	4 (66.7%)	2 (40.0%)	6 (55%)
Female	2 (33.3%)	3 (60.0%)	5 (45%)
Race			
White	4 (66.7%)	5 (100%)	9 (82%)
Black or African American	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (9%)
Other	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (9%)
Age (years)			
Mean (SD)	12.0 (3.21)	31.4 (17.7)	20.8 (15.2)
Median [Min, Max]	12.1 [7.56, 16.9]	23.5 [18.2, 62.1]	16.9 [7.56, 62.1]
Weight (kg)*			
Mean (SD)	61.8 (22.7)	80.1 (12.4)	70.1 (20.3)
Median [Min, Max]	63.1 [33.8, 94.8]	76.0 [65.7, 94.0]	72.7 [33.8, 94.8]
Triheptanoin dose (g/kg)**			
Mean (SD)	0.358 (0.164)	0.250 (0.0293)	0.309 (0.130)
Median [Min, Max]	0.298 [0.154, 0.591]	0.258 [0.217, 0.280]	0.280 [0.154, 0.591]
Total daily dose (g/kg/day)			
Mean (SD)	1.34 (0.284)	0.862 (0.278)	1.12 (0.366)
Median [Min, Max]	1.24 [1.02, 1.72]	0.868 [0.443, 1.12]	1.12 [0.443, 1.72]

Source: Module 5.3.5.2 UX007-CL202 EOS CSR, Table 58
Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
* Weight at the PK visit
** The dose immediately prior to PK sampling

血漿中のトリヘプタノイン濃度は測定可能な範囲ではなかったため、それ以上の PK 解析は行わなかった。トリヘプタノインは腸内でヘプタン酸とグリセロールに速やかに加水分解されるため、血漿中の濃度が測定不能であることは予想された。この結果は、血漿中トリヘプタノイン濃度を測定した他の臨床試験と一貫していた。BHB の PK パラメータは、投与開始前のベースライン値が測定されていなかったため算出しなかった。BHB は内因性ケトン体であるため、トリヘプタノイン投与後の BHB 増加を適切に評価するためには、ベースラインからの補正が必要であった。

数例（11 例中 6 例）におけるヘプタン酸の濃度－時間プロファイルは、健康被験者で認められた PK プロファイルと同様に、投与後約 0.5 及び 4 時間の時点で明らかな二重ピークを示した。他の 2 つの代謝物についても同様の濃度－時間プロファイルが認められた。2 つのピークを含む比較的複雑な血漿中濃度－時間プロファイルのために、トリヘプタノイン代謝物は検体採取期間全体に及ぶ広範囲の T_{max} を示した。検体採取が投与後 4 時間までで、消失相のデータが十分に得られなかったため、いずれのトリヘプタノイン代謝物についても、終末消失相の特徴を明らかにすることはできなかった。

定常状態におけるトリヘプタノイン代謝物の血漿中曝露量の幾何平均値は、表 2.7.2-4 に示すように、成人 LC-FAOD 被験者に比べて小児 LC-FAOD 被験者で約 15%～75%高かった。しかし、ヘプタン酸及び BHP のいずれについても、体重で調節した用量レベルに標準化した曝露量（C_{max}/用量及び $AUC_{0–last}$/用量）は年齢群間で同程度であり、差は約 30%未満であったことから、体重の差を考慮すると、トリヘプタノイン代謝物の吸収及び全身クリアランスは幅広い年齢を通じて一貫していることが示唆された。年齢は、トリヘプタノインの代謝及び体内動態に影響する独立した共変量ではないと思われる。定常状態における血漿中ヘプタン酸曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0–last}$）の幾何平均値は BHP の約 10 倍であったが、この結果は健康被験者の結果と一貫した。LC-FAOD 被験者におけるヘプタン酸及び BHP についての被験者間 CV%は大きく、これは DCI の 25%～35%を目標とする個別化された投与レジメンによる可能性と考えられた。ヘプタン酸についての被験者間変動は成人被験者より小児被験者で大きかったが、これは小児被験者では DCI の範囲が広く、体重で標準化した用量の範囲が広くなったことによる可能性がある。（表 2.7.2-5）

表 2.7.2-4 UX007-CL202: PK Parameters for Triheptanoin Metabolites by Age Groups in LC-FAOD Subjects

Triheptanoin Metabolites	Age Group (N)	C_{max} (µM)	$AUC_{0\text{-}last}$ (µM*h)	T_{max} (h)	C_{max}/D (µM/g/kg)	$AUC_{0\text{-}last}$/D (µM*h/g/kg)
Heptanoate	Pediatrics (N=6)	215 (166)	401 (161)	0.658 [0.483-4.20]	660 (145)	1230 (127)
	Adults (N=5)	126 (58.7)	229 (94.6)	1.63 [0.633-4.00]	508 (68.2)	920 (102)
BHP	Pediatrics (N=6)	18.4 (132)	35.3 (127)	2.97 [1.48-4.23]	56.3 (92.0)	108 (85.0)
	Adults (N=5)	15.9 (52.5)	25.0 (84.7)	3.93 [0.633-4.13]	63.9 (55.8)	101 (88.0)

Source: Module 5.3.5.2 UX007-CL202 EOS CSR, Table 59
$AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration-time curve from time zero to the time of last quantifiable concentration; BHP = beta-hydroxypentanoate; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; T_{max} = time to maximum observed concentration.
Data for C_{max}, C_{max}/D, $AUC_{0\text{-}last}$ and $AUC_{0\text{-}last}$/D are Geometric mean (Geometric mean CV%), data for T_{max} are Median (Min-Max)

表 2.7.2-5 UX007-CL202: Dosages of Triheptanoin by age group in LC-FAOD Subjects

	Adults (N=5)	**Pediatrics (N=6)**
Dose (g/kg)		
Median [Min, Max]	0.258 [0.217, 0.280]	0.298 [0.154, 0.591]
Geo. mean (Geo. CV%)	0.249 (11.9%)	0.326 (51.3%)
Total daily dose (g/kg/day)		
Median [Min, Max]	0.868 [0.443, 1.12]	1.24 [1.02, 1.72]
Geo. mean (Geo. CV%)	0.819 (39.2%)	1.32 (21.0%)
Total daily dose DCI (%)		
Median [Min, Max]	26.0 [15.0, 30.0]	26.0 [25.0, 34.0]
Geo. mean (Geo. CV%)	24.5 (29.2%)	27.8 (13.6%)

結論

- 血漿中に測定可能な濃度のトリヘプタノインは認められず、腸内でのトリヘプタノインの速やかな加水分解が示唆された。
- トリヘプタノインの直接代謝物であるヘプタン酸の血漿中曝露量は、その下流代謝物である BHP の約 10 倍であった。体重に基づく用量で PK パラメータを標準化したところ、LC-FAOD 被験者におけるヘプタン酸及び BHP の全身曝露量は成人と小児とで同程度であったことから、トリヘプタノインの全体的な吸収及び体内動態は年齢の影響を受けないことが示唆された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 臨床 PK

2.7.2.3.1.1 健康被験者及び LC-FAOD 患者における反復投与時のトリヘプタノイン及びその代謝物の PK

臨床試験 2 試験［健康被験者を対象とした 1 試験（Module 5.3.3.1 UX007-CL101）及び LC-FAOD 患者を対象とした 1 試験（Module 5.3.5.2 UX007-CL202、PK サブスタディ）］において、PK 用血漿検体の集中採取により、トリヘプタノイン代謝物のモデルに依存しない PK 解析を実施した。個々の試験の結果は前項（2.7.2.2 項）に記載した。体重で調節した 1 日量（g/kg/日）の範囲が広く、PK 用検体の採取が限定的（投与後 4 時間まで）で、UX007-CL101 試験における一部の PK 用検体が夜間に採取されたことから、健康被験者と LC-FAOD 被験者におけるトリヘプタノイン代謝物の曝露量の直接比較は容易でなかった。そのため、追加でモデルに依存しない解析に基づく比較は行わなかった。モデルを用いたヘプタン酸 PK における健康被験者と LC-FAOD 被験者との比較を 2.7.2.3.1.2 項に示す。

健康被験者及び LC-FAOD 被験者における血漿中トリヘプタノイン濃度は、ほとんどの検体が BLQ であった。これらの所見から、健康状態にかかわらず、ヒト腸内ではトリヘプタノインの速やかな加水分解が起こることが示唆される。健康被験者及び LC-FAOD 被験者では、トリヘプタノインの直接代謝物であるヘプタン酸の血漿中曝露量が、ヘプタン酸の下流代謝物である BHP の約 10 倍であった。LC-FAOD 被験者におけるヘプタン酸の T_{max} の中央値は、健康被験者における値と同程度であった。健康被験者及び LC-FAOD 被験者のいずれもトリヘプタノイン投与後の血漿中ヘプタン酸濃度－時間プロファイルに複数のピークが認められ、同様に、ヘプタン酸の消化及びその後の吸収の動態も健康被験者及び LC-FAOD 被験者の間で異なっていた。このような変動は、食物の一貫性、食事の主要栄養素の組成（脂肪を乳化する薬剤を含む）、食事量並びにスト

レス（交感神経及び副交感神経の緊張）の影響を受ける胃内容排出時間のばらつきによる可能性が考えられる。トリヘプタノインは、消化管不調を最小限に抑えるために食事と混合する必要があることから、この変動による影響を少なからず受ける。

2.7.2.3.1.2 健康被験者及び LC-FAOD 患者におけるヘプタン酸の母集団 PK

健康被験者及び LC-FAOD 被験者を対象とした 3 試験（UX007-CL101 試験、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）を用いてヘプタン酸の母集団 PK モデルを構築した。UX007-CL101 試験では、製剤の違い（粉末又は油）による交絡の影響を避けるため、トリヘプタノイン油性液剤を投与した被験者のデータを母集団 PK 解析に含めた。連続して採血を実施した被験者及びスパース採血を実施した被験者から得られた全ての濃度データを解析に含めた。健康被験者及び LC-FAOD 被験者から血液検体計 692 検体を採取し、562 検体でヘプタン酸濃度が測定可能であった。技術的な詳細については、試験報告書「トリヘプタノイン投与を受けた健康被験者及び LC-FAOD 患者におけるヘプタン酸の母集団 PK モデリング」（Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2）を参照のこと。

表 2.7.2-6 に示したように、UX007-CL101 試験の健康被験者 13 例並びに UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の LC-FAOD 被験者 30 例を母集団 PK 解析に含めた。大部分の LC-FAOD 被験者は未成年であり、内訳は乳児 5 例、小児 13 例、青年 5 例であった（以下の表 2.7.2-6 に定義）。母集団 PK 解析に含めた大多数の被験者は白人であった。

表 2.7.2-6 Summary of Key Demographic Data Included in the Population PK Analyses

Covariate	N=43		
	Healthy Subjects n=13	LC-FAOD Subjects n=30	
		Pediatric Subjects n=23 (76.7%)	Adult Subjects n=7 (23.3%)
Sex			
Male	6 (46.2%)	15 (65.2%)	2 (28.6%)
Female	7 (53.8%)	8 (34.8%)	5 (71.4%)
Race			
White	10 (76.9%)	18 (78.3%)	7 (100%)
Black or African American	2 (15.4%)	2 (8.7%)	0 (0%)
Asian	0 (0%)	1 (4.3%)	0 (0%)
Native Hawaiian/Pacific Islander	1 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Other	0 (0%)	2 (8.7%)	0 (0%)
Age Group			
Adults (≥ 18 years)	13 (100%)	0 (0%)	7 (100%)
Adolescents (≥12 - <18 years)	0 (0%)	5 (21.7%)	0 (0%)
Children (≥2 - <12 years)	0 (0%)	13 (56.5%)	0 (0%)
Infants (6 months - <2 years)	0 (0%)	5 (21.7%)	0 (0%)
NCI-ODWG Hepatic Dysfunction Category			
Mild	2 (15.4%)	10 (43.5%)	5 (71.4%)
Normal	11 (84.6%)	13 (56.5%)	2 (28.6%)

Source: Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2, Table 3
LC-FAOD = long-chain fatty acid oxidation disorders; N = number of subjects; NCI-ODWG = National cancer institute organ dysfunction working group

トリヘプタノイン加水分解後の消化管からのヘプタン酸吸収の動態には、第 2 吸収コンパート

メントにラグタイムのある二重の一次吸収という特徴があった。血漿中のヘプタン酸動態は、線形消失を伴う 1 コンパートメント分布で説明することができた。トリヘプタノイン反復投与後のヘプタン酸の見かけの全身蓄積を説明するため、ヘプタン酸の CL/F における経時的変化をモデルに組み込む必要があった。

このモデルから、約 56%のヘプタン酸が一次吸収コンパートメントを介して吸収され、このコンパートメントの吸収プロセスは 2 回目の吸収開始前にほぼ完了することが示されている。モデル化されたヘプタン酸吸収の 2 つのコンパートメントは、投与直後のヘプタン酸放出をもたらす膵リパーゼによるトリヘプタノインの部分的加水分解及び次の摂食で分泌される膵リパーゼによる残りのトリヘプタノインの加水分解を反映している可能性がある。

CL/F 及び V/F の体重に基づくアロメトリックスケーリングをモデルに組み込んだところ、モデル推定アロメトリックスケーリング指数は 1 に近かった。モデル推定 CL/F が典型的なヒト肝血流量（約 90 L/h）の数倍にもなることから、肝外のヘプタン酸クリアランスがかなりの部分を占める可能性が示されており、主要な消失経路がミトコンドリア内の β 酸化という予想と一貫している。LC-FAOD 被験者では、健康被験者に比べて典型的な母集団でのヘプタン酸の CL/F 値がやや低い（約 19%）と推定されたが、全体的な被験者間 PK 変動を考慮すると、この差は軽微と考えられる。CL/F の個体間変動（BSV）推定値は約 60%であったが、Ka1 の BSV 推定値は 100%を超えており、吸収速度定数が被験者間で大きくばらつくことが示唆された。最終モデルの PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-7 PK Parameters for the Final Population PK Model

	Parameters	Estimates	RSE(%)	BSV (Shrinkage%)
Absorption Parameters	F1	0.562	0.231	1.09 (46.7%)
	Ka1 (h^{-1})	0.425	8.93	134% (45.0%)
	Ka2 (h^{-1})	0.507	3.09	
	Lag2 (h)	3.74	0.772	
Disposition Parameters	CL/F (L/h)	{471 × (WT/58)$^{1.07}$ [LC-FAOD patients] or 584 × (WT/58)$^{1.07}$ [Healthy subjects]} × (1 - 0.450× TIME /[86.7 + TIME])	4.71 for tvCL 0.943 for WT effect 3.36 for population effect 21.0 for Emax 1.12 for T50	60.1% (26.7%)
	V/F (L)	5.56 × (WT/58)$^{1.13}$	5.05 for tvV 2.96 for WT effect	
Residual errors	Log-additive error	0.764		

Source: Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2, Table 5
BSV = between-subject variability; CL/F= apparent clearance; F1 = fraction of absorbed dose in absorption compartment #1; Ka1 = first-order rate constant of absorption of compartment #1; Ka2 = first-order rate constant of absorption of compartment #2; Lag2 = lag time of absorption in absorption compartment #2; LC-FAOD = long-chain fatty acid oxidation disorders; RSE=relative standard error; V/F = apparent central volume of distribution; WT = time-varying body weight (kg) at dosing; tvCL = typical population estimates for CL/F; tvV = typical estimates for V/F; Emax = maximum effect of time on CL/F; T50 = time to reach half-maximal effect on CL/F
Note 1: WT is time-varying covariate in kg and TIME in hours.
Note 2: Variability (BSV) of F1 represents variance with F1=exp (tvF1+nF)/(1+exp(tvF1+nF)). For other parameters, BSV was derived with %BSV = $\sqrt{\exp(\omega^2) - 1} \times 100\%$.
Note 3: The typical parameter values are presented for a subject of 58 kg which is the median WT of the overall PK population.
Note 4: Conversion from one mole of triheptanoin into three moles of heptanoate was considered to derive CL/F and V/F.

投与レジメンが DCI に基づいて個別化されたため、母集団 PK モデルから推定される PK 曝露量を被験者間で直接比較することはできなかった。そのため、母集団 PK の最終モデルから得られる事後ベイズパラメータを用いて、各被験者に対するトリヘプタノイン 1.25 g/kg/日の 4 分割連日投与（夜間は 8 時間空けることを想定）のシミュレーションを実施した。この用量は典型的な健康成人における DCI の約 30%であり、健康被験者を対象とした試験（Module 5.3.3.1 UX007-CL101）で使用された。

成人及び小児 LC-FAOD 被験者における AUC_{day} の平均値及び中央値は健康被験者と同程度で、全体的に差は 35%未満であった。大部分の LC-FAOD 被験者における AUC_{day} が健康被験者の AUC_{day} と重なったことから、同一の体重換算用量を投与したときの 1 日あたりのヘプタン酸曝露量は、疾患状態及び年齢群にかかわらず、同程度であることが示唆された。これらのシミュレーション結果は、2.7.2.2.3.2 項に記載したヘプタン酸の PK 曝露量観測値と一貫している。臨床試験（Module 5.3.5.2 UX007-CL201 及び Module 5.3.5.2 UX007-CL202）では、LC-FAOD 被験者にそれぞれの体重で調節した DCI に基づく異なる用量のトリヘプタノインを投与した。臨床試験で認め

られたヘプタン酸の曝露量の差は、被験者の DCI 及び摂取した食事内容に基づく個別化投与レジメンによるものと考えられる。更に、小児被験者の体重で調節した DCI は成人よりも多いことに留意すべきである。したがって、DCI に対するパーセンテージを同じにしようとすると、小児被験者では成人に比べて体重で調節した用量が高くなり、結果として小児被験者では成人よりも AUC_{day} 値が大きくなる可能性がある。健康被験者におけるモデル推定 T_{max} 及び半減期（$t_{1/2}$）の中央値は、成人及び小児被験者の値と同程度であった。これらの結果から、腸内でのトリヘプタノイン加水分解及びそれに続くヘプタン酸吸収は、疾患状態及び年齢による有意な影響を受けないことが示唆される（表 2.7.2-8）。

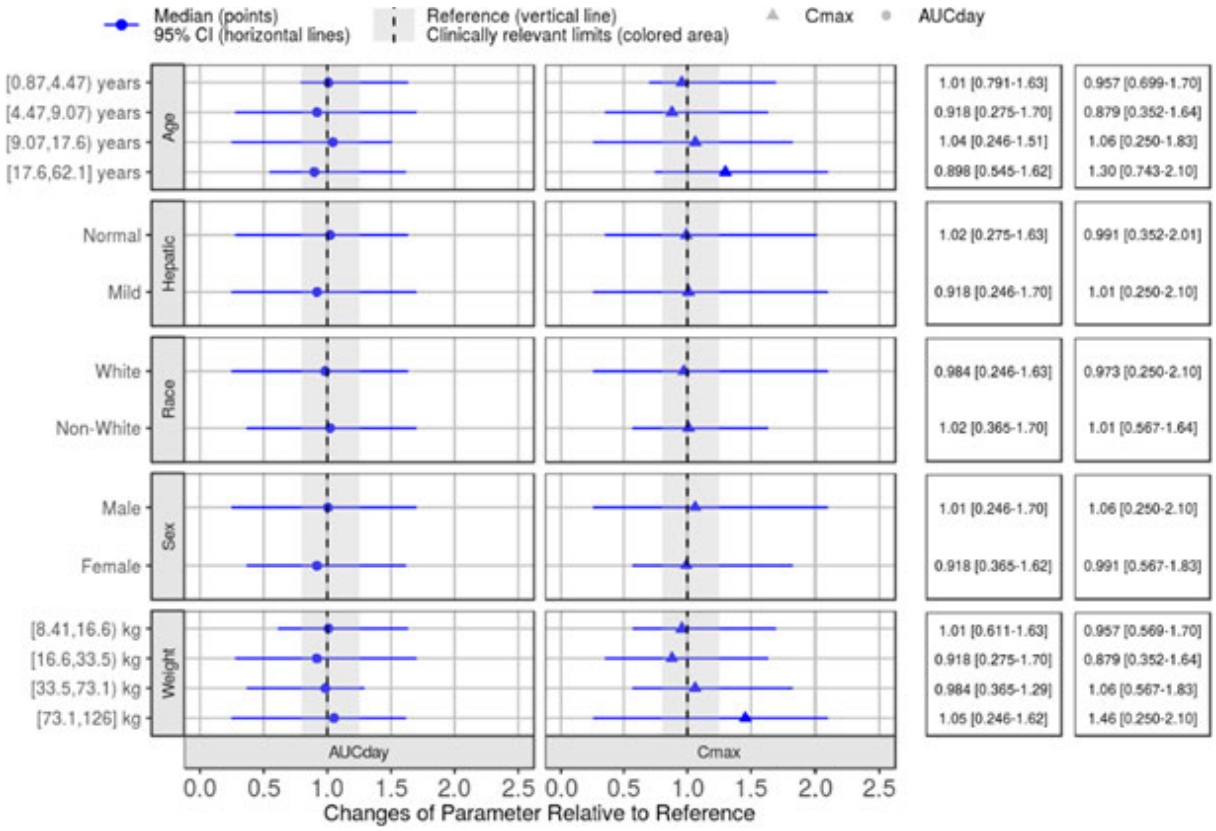
表 2.7.2-8 Simulated PK Exposure of Heptanoate at Steady-state Following the Administration of Triheptanoin at 1.25 g/kg/day

	Mean (%CV) Median [Minimum, Maximum]		
	Healthy volunteers (N=13)	Adult subjects with LC-FAOD (N=7)	Pediatric subjects with LC-FAOD (N=23)
AUC_{day} (µmol×h/L)	1300 (39.1%) 1050 [730, 2510]	1510 (44.2%) 1220 [840, 2490]	1510 (39.3%) 1550 [378, 2620]
C_{max} (µmol/L)	223 (76.8%) 170 [82.3, 730]	272 (39.0%) 288 [145, 409]	199 (41.7%) 190 [48.8, 357]
C_{min} (µmol/L)	62.4 (27.0%) 62.9 [39.7, 91.9]	59.9 (65.9%) 57.2 [18.6, 138]	72.9 (41.4%) 78.0 [15.4, 139]
$t_{1/2}$ (h)	2.89 (91.3%) 1.74 [1.64, 10.8]	1.71 (2.7%) 1.71 [1.65, 1.77]	1.70 (2.8%) 1.69 [1.64, 1.81]
T_{max} (h)	1.13 (144.1%) 0.250 [0.250, 4.00]	0.286 (33.1%) 0.250 [0.250, 0.500]	0.261 (20.0%) 0.250 [0.250, 4.00]

Source: Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2, Table 6
AUC_{day} = Area under the concentration-time daily curve; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; CV = coefficient of variation; LC FAOD = long-chain fatty acid oxidation disorders; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to reach maximum concentration

1.25 g/kg/日のシミュレーションデータを用いて、共変量がヘプタン酸の曝露量に及ぼす影響を評価した。AUC_{day} の点推定値は、全ての共変量（89.8%～105%）が 80%～125%の範囲内であったため、AUC_{day} に年齢、The National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）分類に基づく肝機能、人種（白人及び非白人）、性別及び体重による臨床的に意義のある差は認められなかった。同様に、C_{max} の点推定値は全ての共変量（97.3%～106%）が 80%～125%の範囲内であったため、C_{max} は人種、性別及び NCI-ODWG 分類の影響を受けないとみられる。体重が重い群（73.1～126 kg）及び年齢が高い群（17.6～62.1 歳）でのみ C_{max} 値がやや高く、それぞれ参照値の 146%及び 130%であった。この差は臨床的に重要でないと思われる。全体として、これらの結果から、年齢、人種、性別及び NCI-ODWG 分類はヘプタン酸の曝露量に意味のある影響を及ぼさないことが示唆される。共変量効果の規模及び変動を図 2.7.2-2 に図示する。

図 2.7.2-2 Forest Plots to Evaluate Covariate Effects on C_{max} and Daily-AUC in Subjects with LC-FAOD Receiving 1.25 g/kg/day



Source: Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2, Figure 17
The dots and the horizontal segments represent individual median and range of covariate effect relative to the median values of the overall populations (ie, 1480 µmol×h/L for AUC_{day} and 193 µmol/L for C_{max}). The shaded area represents effect size of 80% -125%.
AUC_{day} = daily area under the concentration-time curve accounting for dosing frequency; C_{max} = maximum concentration; LC FAOD = long-chain fatty acid oxidation disorders

2.7.2.3.1.3 吸収

経口投与後、トリヘプタノインは腸管内腔で速やかに膵リパーゼによりヘプタン酸とグリセロールに加水分解される。したがって、トリヘプタノインの全身曝露量はごくわずかである。2.7.2.2.1.2.1 項に示した *in vitro* 試験により、膵リパーゼによるトリヘプタノインの加水分解が実証されている。

健康被験者にトリヘプタノインを食品と混合して経口投与したときのヘプタン酸の PK を 2.7.2.2.2.1 項の表 2.7.2-2 に要約する。

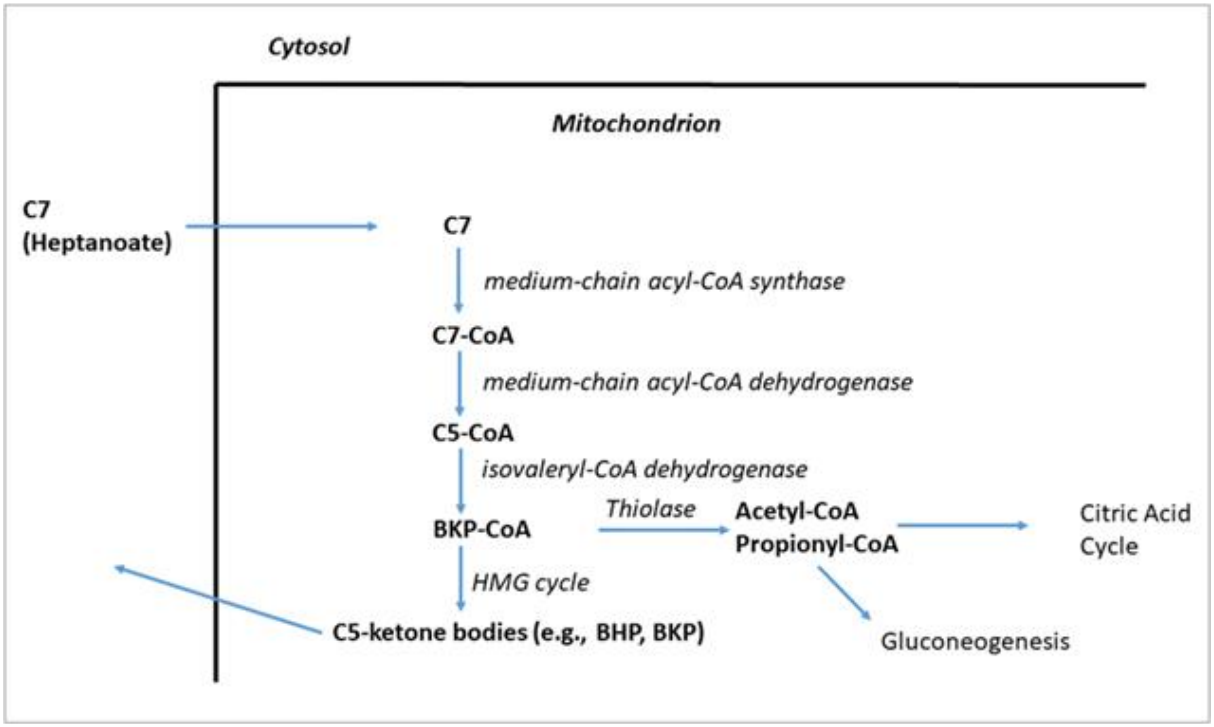
2.7.2.3.1.4 分布

2.7.2.2.1.1.1 項に示したように、ヘプタン酸の血漿タンパク結合率はやや高かった。BHP は血漿タンパクに結合しないと考えられる。治療用量では、ヘプタン酸の血漿タンパク結合率は総濃度に依存しないと考えられる。ヘプタン酸は血流を介して全身に運ばれ、それぞれの組織及び臓器でミトコンドリアに移行し、そこで更に代謝される。

2.7.2.3.1.5 代謝

ヘプタン酸の主要代謝経路は、ミトコンドリアマトリクス中での脂肪酸酸化（FAO）である。ヘプタン酸の代謝経路全体を図 2.7.2-3 に示す。

図 2.7.2-3 The Metabolic Pathways of Heptanoate



Source: Modified from Figure 1 by Roe et al. 2006

FAO はいずれの組織でも生じる可能性があるが、肝臓、骨格筋及び心筋で特に顕著である。ヘプタン酸は細胞膜を透過し、受動拡散によりミトコンドリアに入る。その後、中鎖アシル CoA 合成酵素により C7-CoA に変換され、FAO を受ける。FAO は循環回路であり、各サイクルで 2 つのカルボキシ末端原子をアセチル CoA として放出することでアシル CoA を短縮する（Houten et al., 2016）。C7-CoA はアセチル CoA の放出によって短縮され、ペンタノイル CoA（C5-CoA）になる。C5-CoA は酸化されて β-ケトペンタノイル CoA（BKP-CoA）となり、これが切断されてアセチル CoA 及びプロピオニル CoA が生成される。したがって、ヘプタン酸 1 mol はアセチル CoA 2 mol 及びプロピオニル CoA 1 mol に変換される（Roe and Mochel, 2006）。FAO によって生成されたアセチル CoA は TCA 回路に入り、アセチル CoA のアセチル基が完全燃焼して、エネルギー分子と主な異化産物としての二酸化炭素が生成される。プロピオニル CoA は更に TCA 回路中間体であるスクシニル CoA に変換されるが、低濃度であり、枯渇しやすい。重要なことは、スクシニル CoA の補充はアナプレロティック反応であり、この独自の特性が、糖新生経路を介したグルコースの生合成に寄与する。

空腹などの特定の生理学的状態では、肝臓において追加的な代謝変換が起こりうる。BKP-CoA は BHP などの C5 ケトン体に変換され、アセチル CoA は BHB などの C4 ケトン体に変換される（Roe and Mochel, 2006、Evans et al., 2017）。更に、BHP の前駆体であるプロピオニル CoA は奇数脂肪酸のみによって産生されるため、奇数脂肪酸のみ BHP を産生することができる（Fukao et al., 2014）。肝臓で産生されたケトン体は血液中に放出されて他の組織に取り込まれ、そこでアセチル

CoA とプロピオニル CoA に再変換されて TCA 回路の基質及び中間体として使用される（Roe and Mochel, 2006）。

2.7.2.3.1.6 排泄

トリヘプタノイン及びその代謝物のヒト尿中排泄はわずかであった。健康被験者へのトリヘプタノイン単回投与又は反復投与後に尿中で検出されたヘプタン酸、BHB 又は BHP はわずかであった。2.7.2.3.1.3 項及び 2.7.2.3.1.5 項に示すように、トリヘプタノインは全身循環に入る前に加水分解される。ヘプタン酸は組織及び臓器のミトコンドリア内で速やかに代謝され、エネルギー産生を最大化する。そのため、トリヘプタノイン及びその代謝物のヒト尿中排泄はわずかなことが予想される。

2.7.2.3.2 内因性及び外因性要因が PK に及ぼす影響

2.7.2.3.2.1 人口統計学的特性

年齢

2.7.2.3.1.1 項及び 2.7.2.3.1.2 項に示すように、モデルに依存しない母集団 PK 解析の結果から、ヘプタン酸の曝露量は年齢の影響を受けないと考えられる。異なる年齢群に対する用量調節は不要である。

性別

母集団 PK 解析に基づくと、ヘプタン酸の曝露量は男女間で同程度である。性差を考慮した用量調節は不要である。

人種

母集団 PK 解析に含めた被験者は主に白人であった（n=35）。他の人種の被験者は少なかった（n=8）ため、母集団 PK 解析における曝露量の比較は、他の人種を併合して実施した。母集団 PK 解析に基づくと、ヘプタン酸の曝露量は白人と非白人で同程度である。トリヘプタノインの作用機序は日本人患者と外国人患者で同様であり、その代謝は通常、民族差の原因となる CYP 酵素を介さないことから、日本人集団と外国人集団でトリヘプタノインの PK/PD に差はないと予想される。

2.7.2.3.2.2 特別な集団

腎機能障害

トリヘプタノイン及びその代謝物の尿中排泄がわずかであったことから、腎機能障害を有する患者におけるトリヘプタノイン及びその代謝物の PK を評価するための臨床薬理試験は実施していない。2.7.2.3.1.5 項及び 2.7.2.3.1.6 項に示した代謝及び排泄に基づき、トリヘプタノイン及びその代謝物の PK が腎機能障害の影響を受ける可能性は低い。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者におけるトリヘプタノイン及びその代謝物の PK を評価するための臨床薬理試験は実施していない。総合的な情報に基づくと、以下に要約する理由から、肝機能障害がトリヘプタノイン及びその代謝物の PK に重大な影響を及ぼす可能性は低い。

- トリヘプタノインは、腸内で膵リパーゼによってヘプタン酸とグリセロールに加水分解される。肝機能障害は腸内でのトリヘプタノインの加水分解に影響を及ぼさない。
- ヘプタン酸の主な消失経路は、細胞のミトコンドリア内で生じる β 酸化による代謝であ

り、組織を問わない。この経路は肝臓に特有な過程ではないことから、肝機能障害がヘプタン酸の PK に及ぼす影響は限定的と考えられる。

- 肝機能障害は通常、低分子の代謝消失に関与する 2 大酵素クラスである CYP 及び UGT の発現及び／又は活性を低減させる。*In vitro* 代謝試験により、ヘプタン酸及び BHP はヒト肝 CYP 又は UGT の感受性基質でないことが示されているため、肝機能障害がトリヘプタノイン及びその代謝物の代謝に重大な影響を及ぼす可能性は低い。
- 母集団 PK 解析から、NCI-ODWG 分類に基づく軽度の肝機能障害はヘプタン酸の曝露量に影響しないことが示された。

2.7.2.3.2.3 食品

食品がトリヘプタノイン及びその代謝物の PK に及ぼす影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。臨床試験では、胃腸関連の有害事象を軽減するためにトリヘプタノインを飲食物と混合して投与した。すなわち、摂食条件下でのトリヘプタノイン及びその代謝物の PK 特性を検討した。トリヘプタノイン投与を容易にし、胃腸関連有害事象を軽減するため、LC-FAOD 患者はトリヘプタノインを飲食物に混ぜて摂取することが推奨される。したがって、空腹条件下でのトリヘプタノイン及びその代謝物の PK 特性評価は不要であった。

酸性度及び粘度が様々に異なる食品中でトリヘプタノインの安定性を評価した。これらの試験及びその結果を本臨床概要に要約する（2.7.2.4.1 項）。詳細な結果については Module 3.2.P.8.3 を、試験デザインの詳細については Module 3.2.P.8.1 を参照のこと。これらの試験の結果から、トリヘプタノインは安定であり、食品と混合後 2°C～8°C で保存した場合は 48 時間まで、室温で保存した場合でも 4 時間まで投与可能なことが示されている。

2.7.2.3.2.4 薬物相互作用

併用薬がトリヘプタノイン及びその代謝物の PK に及ぼす影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。MCT とトリヘプタノインを併用したときの安全性及び有効性は評価されていない。CYP 酵素はトリヘプタノイン及びその代謝物の代謝に関与しないため、CYP 阻害剤又は誘導剤の併用投与及び CYP 酵素の遺伝子多型の民族差が、トリヘプタノイン及びその代謝物の PK に影響を及ぼす可能性は低い。

ヘプタン酸は、*in vitro* で CYP 酵素の明らかな阻害又は誘導を示さなかったことから（2.7.2.2.1.3.1 項、2.7.2.2.1.3.2 項）、トリヘプタノインの併用投与が、これらの酵素の感受性基質である併用薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆される。

In vitro において、ヘプタン酸とバルプロ酸の間でタンパク結合相互作用が観察されたが（2.7.2.2.1.1.2 項）、バルプロ酸は抽出比が非常に低いことから（Benet and Hoener, 2002）、バルプロ酸の非結合分画の変化は臨床的に重要ではないと考えられる。*In vitro* 試験では、ヘプタン酸が OAT1 及び OAT3 トランスポーターを阻害することが示された（2.7.2.2.1.3.3 項）。しかしながら、OAT1 及び OAT3 阻害の臨床的影響を評価するための臨床 DDI 試験は必要としていない。4 年間の市販後調査又は臨床開発プログラムにおける通常の医薬品安全性監視活動から、トリヘプタノインの使用に伴う肝機能障害又は腎障害に関連する安全性の懸念は認められなかった。

2.7.2.3.3 曝露－反応（E-R）関係

2.7.2.3.3.1 有効性

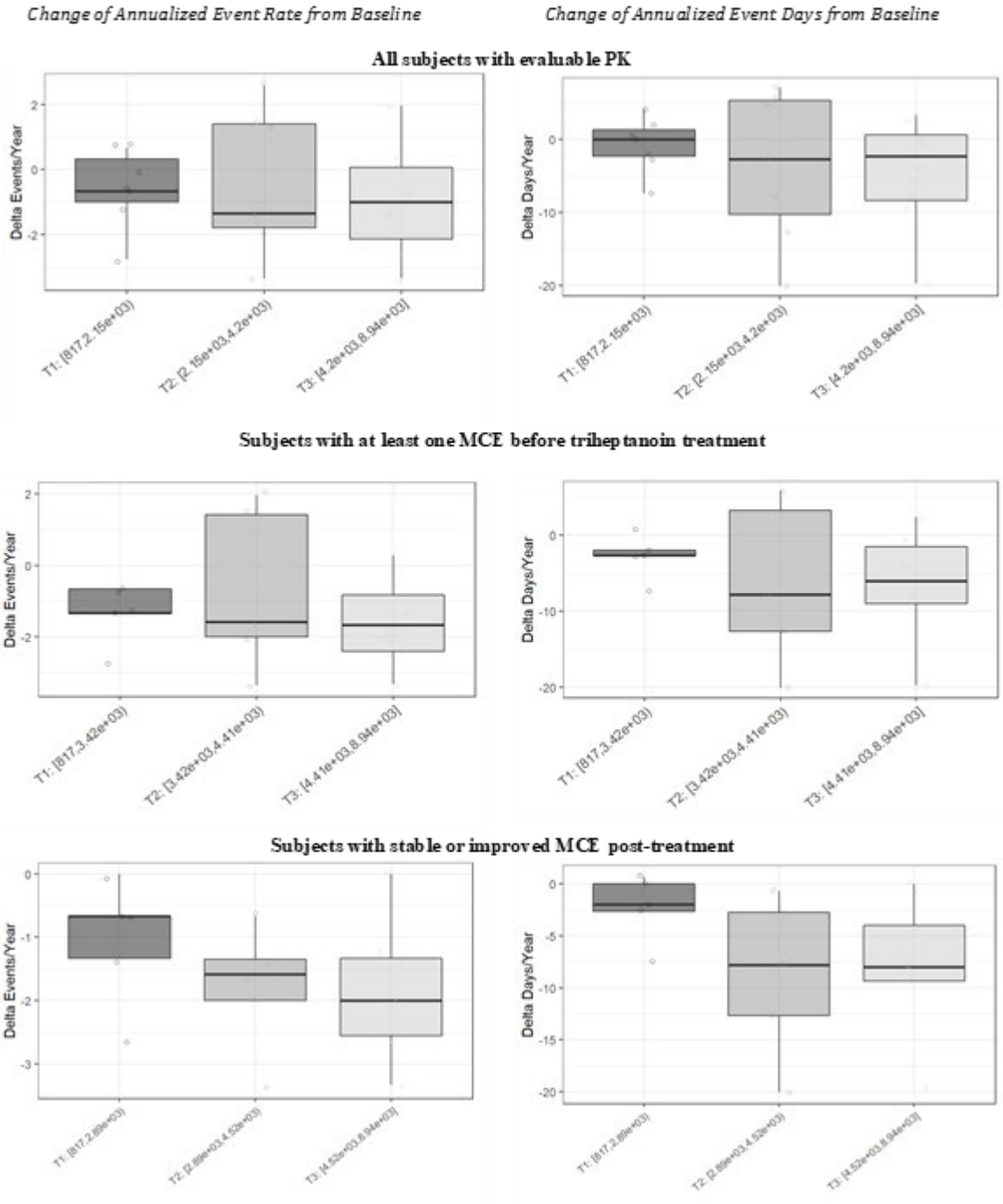
UX007-CL201 試験で PK 及び有効性の両方の結果が得られた LC-FAOD 被験者を対象に、E-R 解析を実施した。計 22 例を E-R 解析に含めた。UX007-CL201 試験での PK 用検体の採取はスパースサンプリングであったため、これらの被験者ではモデルに依存しない PK パラメータが得られなかった。そこで、母集団 PK の最終モデルから得られるヘプタン酸の事後ベイズ PK パラメータ及び実際の投与記録を用いて、これらの被験者における個別の濃度－時間プロファイルをシミュレートし、個々の被験者の AUC_{day} を求めた。被験者をそれぞれの AUC_{day} に基づいて 3 つの等しいパーセンタイル（三分位範囲）に分け、MCE と規定した有効性評価項目を用いて更に解析を実施した。MCE の頻度及び持続期間を、それぞれ年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数で表した。これらの評価項目の詳細は、UX007-CL201 試験の治験総括報告書を参照のこと。これらの有効性評価項目は、臨床試験で報告されたとおり変更せずに使用、又はトリヘプタノイン投与開始前の値を差し引く補正を行って使用した（すなわち、ベースラインからの変化量）。

以下の 3 つの解析対象集団について E-R の関連性を評価し、十分かつ頑健な評価を行った。

1) PK 及び有効性評価項目が得られた全 22 例
2) トリヘプタノイン投与開始前に MCE 発現が認められなかった被験者を除外したサブグループ（n=16）
3) トリヘプタノイン投与期間を通して MCE の悪化が認められなかった被験者、すなわち、MCE の改善又は疾患の安定が認められ、明らかにトリヘプタノイン投与が奏効したと考えられる被験者のサブグループ（n=15）。

個々の AUC_{day} に基づく各三分位範囲について有効性評価項目を要約した。各三分位範囲における投与前からの MCE の変化の比較を図 2.7.2-4 に図示する。

図 2.7.2-4 Exploratory Relationships between the Exposure of Heptanoate and Changes in Annualized MCE rate and Duration in Subjects with LC-FAOD in Study UX007-CL201



Source: Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2, Figure 19
Legend: Horizontal line represents the median, lower and upper edges of the box represent the 25th and the 75th percentiles, respectively. Whiskers on either side of the box represent the boundary values for the outliers defined by Q1-1.5×IQR for the lower whisker and Q3+1.5×IQR for upper whiskers. Dots represent individual data.
AUC_{day} = daily area under the concentration-time curve accounting for dosing frequency; IQR = interquartile range; LC FAOD = long-chain fatty acid oxidation disorders; MCE = major clinical event; Q1 or Q3 = first and third quartiles

3 つのサブグループを用いた解析において、一貫した正の E-R 関係が認められた。2 つの MCE 評価項目について、ベースラインを差し引いた場合と差し引かなかった場合のいずれも同様の結

果が認められた。いずれの MCE 評価項目も、AUC_{day} の増加に伴って同様の減少傾向を示した。これらの結果から、MCE の減少とヘプタン酸の全身曝露量との間に因果関係が存在する可能性が示唆される。ヘプタン酸の全身曝露によりトリヘプタノインの効果が認められた可能性があり、これは 2.7.2.1 項で示した作用機序と一貫していた。詳細は母集団 PK 解析及び E-R 解析を要約した報告書（Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2）を参照のこと。

2.7.2.3.3.2 安全性

臨床試験から得られた安全性データに基づくと、トリヘプタノインの忍容性は概して良好であり、重篤な安全性上の懸念は認められなかった。最も多く発現した非重篤な有害事象は胃腸関連障害であった（Module 2.7.4.2.1.1 参照）。トリヘプタノイン又はヘプタン酸の血漿中濃度はトリヘプタノイン経口投与後の胃腸管における局所濃度を反映しないため、胃腸関連有害事象の発現とトリヘプタノイン又はヘプタン酸の血漿中濃度は相関しない。なお、胃腸管内のトリヘプタノイン又はヘプタン酸の局所濃度の解析は実施していない。そのため、ヘプタン酸の曝露量と胃腸関連有害事象に関連する安全性評価項目との関係を検討する E-R 解析は実施しなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 食品との混合後の安定性試験

胃腸管関連の有害事象を軽減するため、トリヘプタノインは飲食物と混合して投与する。食品中のトリヘプタノインの安定性を評価するため、食品と混合後の安定性試験を *in vitro* で複数実施した。Module 3.2.P.8.1 に記載し表 2.7.2-9 で概説したように、実際の「食品との混合後」の条件を模倣するようにこれらの試験をデザインした。

幅広い範囲の pH（酸性～中性）、酸度及び粘度を代表する食品を選択した。例えば、酸度及び粘度の高い食品の代表としてアップルソースを、粘度の低い中性の食品の代表として牛乳を選択した。また、摂取前に焼かれる食品又は乳化のために機械的混合が行われる食品とトリヘプタノインとの混合する条件を反映する実験も行った。これらの試験では、異なる保存温度（室温、冷蔵及び高温）も検討した。

結果（表 2.7.2-9 で要約し Module 3.2.P.8.3 で詳述）から、異なる種類の食品と混合し、試験期間中に選択した条件下で保存しても、トリヘプタノイン含量に意味のある差はなく、分解産物（グリセロール及びジヘプタン酸）の増加もないことが示された。食品との混合後の安定性試験によると、以下に示す食品とトリヘプタノインを混合しても、適用した条件及び保存期間を通じてトリヘプタノインの含量及び純度に変化はなかった。また、試験期間全体を通じ、選択した保存条件下で不純物の増加は認められなかった。さらに、全ての不純物プロファイルはトリヘプタノイン内部標準試料と同等であった。これらの評価に基づき、トリヘプタノインは混合後の食品を 2°C～8°C で保存した場合は 48 時間まで、室温で保存した場合でも 4 時間まで投与可能なことが示された。

表 2.7.2-9 Summary of In-use Food Studies *In Vitro*

Food and Category	Temperature Condition	Stability Outcome	Study Data (Module 3.2.P.8.3)
Apple Sauce (Low pH)	2-8˚C	stable up to 48 hours	Table 48
	25˚C/60% RH	stable up to 4 hours	
	40˚C/75% RH	stable up to 4 hours	
Milk (Neutral pH)	2-8˚C	stable up to 48 hours	Table 49
	25˚C/60% RH	stable up to 4 hours	
	40˚C/75% RH	stable up to 4 hours	
Baked in Muffins (Cooking condition)	2-8˚C	stable up to 7 days	Table 50
	25˚C/60% RH	stable up to 7 days	
Formula Emulsion (Mechanical Mixing)	2-8˚C	stable up to 48 hours	Table 51
	25˚C/60% RH	stable up to 4 hours	
	40˚C/75% RH	stable up to 4 hours	

Abbreviation: RH = relative humidity

2.7.2.5 トリヘプタノインの臨床薬理に関する要約

臨床薬理学的評価に基づき、トリヘプタノインは以下の特性を有すると考えられる。

- トリヘプタノインは腸内で速やかにグリセロールとヘプタン酸に加水分解される。したがって、トリヘプタノインの全身曝露量はごくわずかである。
- *In vitro* 試験において、ヘプタン酸及び BHP は、7 種類の主要 CYP アイソフォームに対して明らかな阻害作用を示さなかった。ヘプタン酸は、CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 に対して重要な誘導を引き起こさなかった。ヘプタン酸は、*in vitro* で取り込みトランスポーターである OAT1 及び OAT3 を阻害したが、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K は阻害しなかった。ヘプタン酸は、排出トランスポーターである P-gp 又は BCRP に対して明らかな阻害作用を示さなかった（2.7.2.2.1.3.4 項）。
- トリヘプタノイン経口投与後の血漿中にヘプタン酸のピークが複数認められたことから、腸におけるトリヘプタノイン加水分解及びそれに続くヘプタン酸吸収の動態は複雑であり、摂食刺激による腸内の膵リパーゼ分泌によって段階的に起こる可能性が示唆された。また、食事形態は胃内容排出速度及び膵リパーゼ分泌にも影響を及ぼし、これがヘプタン酸の PK の変動に寄与している可能性がある。
- トリヘプタノイン経口投与後のヒト血漿中のトリヘプタノイン代謝物の中で、ヘプタン酸（トリヘプタノインの主要かつ薬理学的に活性な代謝物）は、最も高い濃度を示した。ヘプタン酸の濃度は、ヘプタン酸の下流代謝物である BHP 濃度の約 10 倍である。ヘプタン酸は血流を介して全身に運ばれ、それぞれの組織及び臓器でミトコンドリアに移行し、そこで β 酸化代謝によりエネルギーが生成される。ヘプタン酸は全身曝露が最も大きい薬理活性代謝物であり、LC-FAOD 患者におけるエネルギー補給のための、トリヘプタノイン由来の主要なキャリア分子と考えられる。
- BHP は、トリヘプタノイン経口投与後にヘプタン酸から直接代謝される C5 ケトン体である。BHB は、アセチル CoA から変換される内因性 C4 ケトン体であるため、奇数鎖と偶数鎖の両方の脂肪酸から生成され、ヘプタン酸の唯一の代謝物ではない。
- 反復投与後のトリヘプタノイン代謝物の血漿中濃度は単回投与後よりも増加し、用量の増加に伴って増加した。PK パラメータを体重換算による用量で標準化したところ、LC-FAOD 被験者において観察されたヘプタン酸及び BHP の濃度に成人と小児で差がなかったこと

から、年齢はトリヘプタノインの全身循環前の加水分解、腸管吸収及びその後の体内動態に影響しないことが示唆された。

- トリヘプタノイン代謝物の尿中排泄はわずかであり、これらの代謝物のエネルギー源としての速やかかつ効率的な利用が裏付けられた。
- 全体的なトリヘプタノイン代謝物の PK 特性は、LC-FAOD 被験者と健康被験者で類似していた。健康被験者及び LC-FAOD 被験者のデータを統合した母集団 PK モデルにより、健康被験者と LC-FAOD 被験者とでヘプタン酸の吸収及びその後の PK 動態の類似性が示された。
- ヘプタン酸の CL/F 及び V/F に関する母集団 PK 解析モデルの結果、体重のモデル推定アロメトリックスケーリング指数が 1 に近似したことから、ヘプタン酸のクリアランスは肝血流量に限定されないことが示唆された。なお、肝血流は体表面積にほぼ比例する。更に、ヘプタン酸の CL/F 推定値はヒト肝臓における典型的な血流速度（約 90 L/h）を数倍上回っており、肝外のヘプタン酸クリアランスがかなりの部分を占める可能性が示唆された。これは、全身での β 酸化による代謝がヘプタン酸の主要消失経路であるという予想に一致する。
- 母集団 PK 解析の結果、年齢、人種及び性別はヘプタン酸の曝露量に臨床的に意味のある変化をもたらさないことが示されており、これらの内因性要因に対する用量調節は不要であることが示唆される。
- E-R 解析の結果、MCE の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数の減少に反映される臨床的有効性は、ヘプタン酸の全身曝露と正の相関があることが示されている。観察された有効性の程度は、血漿中ヘプタン酸濃度の増加に伴って増大することが推測される。これらの結果は、LC-FAOD 患者における臨床的有効性がヘプタン酸の全身曝露によってもたらされる可能性が高いことを示唆している。

2.7.2.6 参考文献

Benet LZ and Hoener B-a (2002) Cha nges in plasma protein binding have little clinical relevance. MOSBY, INC 11830 WESTLINE INDUSTRIAL DR, ST LOUIS, MO 63146-3318 USA, 115-121.

Evans M, Cogan KE and Egan B (2017) Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J Physiol* 595(9): 2857-2871.

Fukao T, Mitchell G, Sass JO, et al. (2014) Ketone body metabolism and its defects. *Journal of inherited metabolic disease* 37: 541-551.

Houten SM, Violante S, Ventura FV, et al. (2016) The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid beta-Oxidation and Its Genetic Disorders. *Annu Rev Physiol* 78: 23-44.

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

Jung KY, Takeda M, Kim DK, et al. (2001) Characterization of ochratoxin A transport by human organic anion transporters. *Life Sciences* 69(18): 2123-2135.

Kaler G, Truong DM, Khandelwal A, et al. (2007) Structural variation governs substrate specificity for organic anion transporter (OAT) homologs: potential remote sensing by OAT family members. *Journal of Biological Chemistry* 282(33): 23841-23853.

Knox C, Wilson M, Klinger CM, et al. (2024) DrugBank 6.0: the DrugBank knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Research* 52(D1): D1265-D1275.

Lee SK, Gosselin NH, Jomphe C, et al. (2022) Population Pharmacokinetics of Heptanoate in Healthy Subjects and Patients With Long-Chain Fatty Acid Oxidation Disorders Treated With Triheptanoin. *Clin Pharmacol Drug Dev*. Epub ahead of print 2022/08/01. DOI: 10.1002/cpdd.1145.

Report BR (2010) Summary of Clinical Trials of Triheptanoin Therapy for Metabolic Disorders done at the Institute of Metabolic Disease from December 28, 1999 to August 7, 2009. Dietary Therapy for Inherited Disorders of Mitochondrial Fat Oxidation, Glycogenoses and Mitochondrial Myopathies. *Baylor Research Institute (BRI)* IND 59,303(Issue date, December 7, 2010).

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

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

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

2.7.2.7 付録

付録 1 個々の健康被験者及び LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノイン代謝物濃度

「トリヘプタノインを投与された健康被験者及び LC-FAOD 患者におけるヘプタン酸の母集団 PK モデリング」（Module 5.3.3.5 ULTR-PMX-UX007-852_2）と共に、個々の PK プロファイル及び結果の表を提示した Module 5.3.3.5 を参照のこと。

- PK プロファイルの図
  - Module 5.3.3.1 CL101 試験（健康被験者）：Appendix 2、Figure 1.1
  - Module 5.3.5.2 CL201 試験（FAOD 患者）：Appendix 2、Figure 1.2
  - Module 5.3.5.2 CL202 試験（FAOD 患者）：Appendix 2、Figure 1.3
- 結果の表
  - Module 5.3.3.1 CL101 試験（健康被験者）：Appendix 2、Listing 10.1
  - Module 5.3.5.2 CL201 試験（FAOD 患者）：Appendix 2、Listing 10.2
  - Module 5.3.5.2 CL202 試験（FAOD 患者）：Appendix 2、Listing 10.3

トリヘプタノイン

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性

Ultragenyx Japan 株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容	
12MWT	12 minute walk test	12 分間歩行テスト
ACC	Very Early Compassionate Access Authorization	―
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
CACT	carnitine acylcarnitine translocase	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CPR	cardiopulmonary resuscitation	心肺蘇生法
CPT I	carnitine palmitoyltransferase I	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I
CPT II	carnitine palmitoyltransferase II	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome	チトクローム
DCI	daily caloric intake	1 日あたりのカロリー摂取量
EAP	expanded access program	拡大アクセスプログラム
ECHO	echocardiogram/echocardiography	心エコー検査
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EEI	energy expenditure index	エネルギー消費効率
EF	ejection fraction	駆出率
eIND	emergency Investigational New Drug	治験薬の緊急使用
ER	emergency room	緊急治療室
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
ICU	intensive care unit	集中治療室
IQR	interquartile range	四分位範囲
IST	Investigator-sponsored Trial	医師主導治験
LC-FAOD	long-chain fatty acid oxidation disorders	長鎖脂肪酸代謝異常症
LCHAD	long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase	長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素
LS	least square	最小二乗
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MCE	major clinical event	主要臨床イベント
MCS	mental component summary	精神的側面の QOL サマリー
MCT	medium-chain triglyceride(s)	中鎖脂肪酸トリグリセリド
MRS	magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴スペクトロスコピー
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NBR	negative binomial regression	負の二項回帰
NBS	newborn screening	新生児スクリーニング
PCS	physical component summary	身体的側面の QOL サマリー
PHS	physical health summary	身体的健康度のサマリー
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PSS	psychosocial summary	心理社会的健康度のサマリー
QOL	quality of life	生活の質
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-10	Medical Outcomes Study 10-Item Short Form	Short Form-10
SF-12	Medical Outcomes Study 12-Item Short Form	Short Form-12
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TEE	total energy expenditure	総エネルギー消費量

略語・用語	内容	
TFP	trifunctional protein	三頭酵素
UX007	triheptanoin	トリヘプタノイン
VLCAD	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び臨床的有効性の概要 7
2.7.3.1.1 緒言 7
2.7.3.1.2 有効性評価のための臨床開発プログラムの概要 7
2.7.3.1.3 主要な有効性評価及び評価項目の概要 14
2.7.3.1.3.1 主要臨床イベント（MCE） 14
2.7.3.1.3.1.1 UX007-CL201 試験 14
2.7.3.1.3.1.2 UX007-CL202 試験 14
2.7.3.1.3.1.3 UX007-CL001 試験 14
2.7.3.1.3.1.4 IST 214：韓国での医師主導治験（IST） 15
2.7.3.1.3.2 身体機能と心血管生理学 15
2.7.3.1.3.3 運動耐容能 15
2.7.3.1.3.3.1 筋 ATP 量の間接的測定 15
2.7.3.1.3.3.2 心機能 16
2.7.3.1.3.4 健康関連の生活の質（HRQoL） 16
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.3.2.1 UX007-CL201 試験（安全性及び有効性を評価する第 II 相、非盲検、被験者自己対照試験） 17
2.7.3.2.1.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性 17
2.7.3.2.1.1.1 被験者の内訳 17
2.7.3.2.1.1.2 ベースラインの人口統計学的特性 17
2.7.3.2.1.1.3 LC-FAOD 病歴 18
2.7.3.2.1.1.4 トリヘプタノイン投与前及びトリヘプタノイン投与中の LC-FAOD の食事管理 18
2.7.3.2.1.2 有効性の結果 19
2.7.3.2.1.2.1 主要臨床イベント（MCE） 19
2.7.3.2.1.2.2 身体機能 22
2.7.3.2.1.2.3 健康関連の生活の質（HRQoL） 23
2.7.3.2.2 UX007-CL202 試験（長期安全性及び有効性を評価する第 II 相、非盲検、被験者自己対照試験） 24
2.7.3.2.2.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性 24
2.7.3.2.2.1.1 被験者の内訳 25
2.7.3.2.2.1.2 ベースラインの人口統計学的特性 25
2.7.3.2.2.1.3 LC-FAOD 病歴 25
2.7.3.2.2.1.4 曝露 26
2.7.3.2.2.1.4.1 トリヘプタノイン未投与コホート 26
2.7.3.2.2.1.4.2 UX007-CL201 移行コホート 26
2.7.3.2.2.2 トリヘプタノイン未投与コホートでの有効性の結果 26

2.7.3.2.2.1 主要臨床イベント（MCE） 26
2.7.3.2.2.2 身体機能及び健康関連の生活の質（HRQoL） 28
2.7.3.2.3 トリヘプタノイン UX007-CL201 移行コホートでの有効性の結果 28
2.7.3.2.3.1 主要臨床イベント（MCE） 28
2.7.3.2.3.2 身体機能及び健康関連の生活の質（HRQoL） 30
2.7.3.2.3 UX007-CL001 試験（後ろ向き、概念実証試験） 30
2.7.3.2.3.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性 30
2.7.3.2.3.1.1 被験者の内訳 30
2.7.3.2.3.1.2 ベースラインの人口統計学的特性 31
2.7.3.2.3.2 有効性の結果 31
2.7.3.2.3.2.1 全集団 31
2.7.3.2.3.2.2 トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月間以上であり、トリヘプタノイン投与前にイベントの発現が認められた被験者 34
2.7.3.2.4 Gillingham et al.（医師主導、二重盲検、無作為化、対照試験） 36
2.7.3.2.4.1 試験デザイン 36
2.7.3.2.4.2 結果の要約 36
2.7.3.2.5 IST 214：Korea IST（韓国の被験者を対象に安全性及び有効性を評価する第 II 相、非盲検、医師主導治験） 36
2.7.3.2.6 拡大アクセスプログラム（EAP）及びその他のリアルワールドエビデンス 37
2.7.3.2.6.1 トリヘプタノイン拡大アクセスプログラム（EAP） 37
2.7.3.2.6.1.1 試験デザイン 37
2.7.3.2.6.1.2 有効性の結果 37
2.7.3.2.6.1.2.1 心筋症を有する EAP 患者に関する報告書 38
2.7.3.2.6.1.2.2 横紋筋融解症を有する EAP 患者に関する報告 40
2.7.3.2.6.1.3 患者報告書からの結論 41
2.7.3.2.6.2 UX007-CL003 試験（後ろ向き診療録レビュー） 41
2.7.3.2.6.3 Guffon et al.（フランス人患者コホートでの後ろ向き症例報告） 42
2.7.3.2.6.4 Zöggeler et al.（オーストリア人患者コホートでの後ろ向き診療録レビュー） 44
2.7.3.2.6.5 Porta et al.（イタリア人患者コホートでの後ろ向き診療録レビュー） 45
2.7.3.2.6.6 日本人患者[redacted]でのコンパッショネート使用 46
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 47
2.7.3.3.1 試験対象集団 47
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性 47
2.7.3.3.1.2 疾患特性 51
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 55
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 55
2.7.3.3.2.1 主要臨床イベント（MCE） 55
2.7.3.3.2.1.1 主要臨床イベント（MCE）全体 57
2.7.3.3.2.1.2 主要臨床イベント（MCE）による入院 61
2.7.3.3.2.1.3 横紋筋融解症イベント 62
2.7.3.3.2.1.4 低血糖症イベント 63

2.7.3.3.2.1.5 心筋症イベント 64
2.7.3.3.2.2 身体機能及び心血管生理学 65
2.7.3.3.2.2.1 身体機能及び運動耐容能 65
2.7.3.3.2.2.2 心血管の生理機能及び心機能 66
2.7.3.3.2.3 健康関連の生活の質（HRQoL） 67
2.7.3.3.2.3.1 LC-FAOD 成人患者の健康関連の生活の質（HRQoL） 67
2.7.3.3.2.3.2 LC-FAOD 小児患者の健康関連の生活の質（HRQoL） 68
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 69
2.7.3.3.3.1 LC-FAOD 診断のサブタイプ別の有効性 69
2.7.3.3.3.2 年齢別の有効性 72
2.7.3.3.3.3 トリヘプタノイン投与経路別の有効性 73
2.7.3.3.3.4 人口統計学的特性別の有効性 75
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 75
2.7.3.5 効果の持続及び／又は耐薬性 77
2.7.3.6 結論 78
2.7.3.7 参考文献 81

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び臨床的有効性の概要

2.7.3.1.1 緒言

長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）は、長鎖脂肪酸のエネルギー変換に欠かせないミトコンドリア酵素をコードする遺伝子の両対立遺伝子の疾患原因変異によって引き起こされる、6 つの稀な常染色体劣性遺伝疾患群である。一部の国で承認されているトリヘプタノイン（UX007）を除き、LC-FAOD の治療薬として承認されているものはない。トリヘプタノインが処方されていない患者は、慎重な栄養療法、絶食の回避、長鎖脂肪酸の摂取制限（Van Calcar et al., 2020、Vockley, 2020）、及び中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）の補充（Spiekerkoetter et al., 2009）によって管理される。なお、これらでは重大な臨床的代償不全を予防することができなかったため、Roe ら（Roe, 2002）は、クエン酸回路中間体の枯渇がこれらのクライシスの中核であり、十分なモル濃度の補充剤を投与することによってのみ回路を回復することができるという考えを探索的に検討した。トリヘプタノインは、炭素数各 7 個の脂肪酸 3 種がグリセロール骨格に結合した MCT であり、欠損した酵素をバイパスするだけでなく、アナプレロシス及び糖新生の基質となる更なるエネルギー源を提供することにより LC-FAOD 欠損症に直接対峙している（Brunengraber and Roe, 2006、Roe and Mochel, 2006）。

申請者が臨床試験を開始する以前は、トリヘプタノインの学術的臨床研究が 13 年間にわたり行われた（Roe, 2002、Roe and Brunengraber, 2015）。申請者が、最初にトリヘプタノインの有効性を評価したのは UX007-CL001 試験であり、学術的コンパッショネート使用プログラムを通じてトリヘプタノインを投与された 20 例の後ろ向き診療録レビューであった。当該試験では、現行の管理を受けている LC-FAOD 患者で、臨床イベントによる入院リスクが継続して高い患者に関して、アンメットニーズを示すエビデンスが得られた（2.7.3.2.3 項）。また、トリヘプタノイン投与により主要臨床イベント（MCE）の発現率及び持続期間が減少することが示された（Vockley et al., 2015）。

LC-FAOD 投与におけるトリヘプタノインの有効性プロファイルは、LC-FAOD 患者を対象とした 2 つの第 II 相試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）から得られている。裏付けとなるデータは、健康被験者を対象とした 1 つの第 I 相試験（UX007-CL101 試験）、後ろ向き試験である UX007-CL001 試験、医師主導治験（IST）（Gillingham らの試験及び IST 214）、並びにトリヘプタノイン拡大アクセスプログラム（EAP）を通じて投与された患者及び市販後の使用から得られており、これらの結果は全て、第 II 相試験である UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の結果と一貫している。

2.7.3.1.2 有効性評価のための臨床開発プログラムの概要

臨床開発プログラムは、LC-FAOD の成人及び小児患者の治療におけるトリヘプタノインの安全性及び有効性を評価することを目的とした。有効性を裏付ける主な臨床試験は、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験である。本承認申請を裏付けるために提案された臨床データパッケージも、以下に示すような、後ろ向き及び前向き臨床試験、IST 並びにトリヘプタノイン EAP／リアルワールドエビデンスから構成される（表 2.7.3-1）。

- UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2）：現行の管理法にもかかわらず、重篤な臨床症状を示す生後 6 ヵ月以上の LC-FAOD 被験者 29 例を対象にトリヘプタノインの安全性及び有効性を評価する、後ろ向き及び前向き、非盲検、被験者自己対照、第 II 相試験（2.7.3.2.1

項）。

- UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）：UX007-CL201 試験の結果を再現し、78 週間を超えるトリヘプタノイン投与の MCE のイベント発現率における長期有効性を評価する、後ろ向き及び前向き、非盲検、被験者自己対照、第 II 相試験（2.7.3.2.2 項）。
- UX007-CL001 試験（Module 5.3.5.4）：急性代謝クライシスの頻度におけるトリヘプタノインの有効性を評価した、学術的コンパッショネート使用プログラムを通じてトリヘプタノインを投与された 20 例の後ろ向き診療録レビュー（2.7.3.2.3 項）。
- Gillingham らによる IST（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）：エネルギー消費量、心機能、運動耐容能、クレアチンリン酸の回復に対する効果を、7 歳以上の LC-FAOD 患者 32 例を対象にトリオクタノイン（従来の偶数鎖 MCT の主成分）とトリヘプタノインとで比較する、無作為化、二重盲検試験（2.7.3.2.4 項）。
- IST 214（Korea IST）（Korea IST Progress Report、Module 5.3.5.4）：2 年間トリヘプタノインを投与された韓国人 LC-FAOD 患者 10 例を対象に、MCE の発現頻度及び持続期間に対するトリヘプタノインの安全性及び有効性を評価する、進行中の前向き、第 II 相、非盲検試験（2.7.3.2.5 項）。
- リアルワールドエビデンス
  - トリヘプタノイン EAP（EAP Summary Report、Module 5.3.5.4）：治験薬の緊急使用（eIND）、コンパッショネート使用、Very Early Compassionate Access Authorisation（ACC、フランスのみ）及びトリヘプタノイン投与の LC-FAOD 患者が指名される患者プログラム（2.7.3.2.6.1 項）から構成される。
  - UX007-CL003（Module 5.3.5.4）：代謝専門医又は治療担当医師からの eIND 要請によりトリヘプタノインを投与された米国の LC-FAOD 患者 20 例を対象とした完了済みの後ろ向き診療録レビュー（2.7.3.2.6.2 項）。これらの患者は、より大規模な EAP 集団のサブセットであり、EAP Summary Report に含まれている。
  - Guffon ら、Zöggeler ら及び Porta らによる最近のリアルワールドエビデンスの公表文献（Guffon et al., 2021、Zöggeler et al., 2021、Porta et al., 2024、Module 5.4）：LC-FAOD 患者に対するトリヘプタノインのベネフィットとして、MCE の発現率の減少及び生活の質（QOL）の改善が示されている（2.7.3.2.6.3 項、2.7.3.2.6.4 項、2.7.3.2.6.5 項）。
  - 日本でのコンパッショネート使用（Module 5.4）：日本人の極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（VLCAD）欠損症患者[redacted]に対し、コンパッショネート使用プログラム（個人輸入）を通じてトリヘプタノインを投与した（2.7.3.2.6.6 項）。

UX007-CL302 試験は、LC-FAOD 小児被験者を対象に、トリヘプタノインを投与した被験者と従来の MCT を投与した被験者における MCE の年換算イベント発現率を比較する、進行中の無作為化、二重盲検、国際共同、実薬対照、第 III 相試験である。当該試験は進行中であり、臨床データパッケージには含めていない。

トリヘプタノインの有効性評価に関する試験の一覧を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1 Triheptanoin Clinical Studies Contributing to the Assessment of Efficacy

試験識別番号	対象集団	試験の種類	投与期間及び目標投与量 [a]	主な有効性評価項目	進捗状況（収集データ [b]）
Ultragenyx 社が依頼者として実施した前向き臨床試験					
UX007-CL201 UX007-CL201 CSR Amendment 1 （Module 5.3.5.2）	LC-FAOD（VLCAD、LCHAD、CPT II 及び TFP 欠損症）患者 生後 6 ヵ月以上 N=29	第 II 相 非盲検、単群、被験者自己対照、安全性及び有効性試験	78 週間 （18 ヵ月間） 25～35% DCI	● MCE（合計、横紋筋融解症、低血糖症、心筋症） －年換算イベント発現率 －年換算イベント発現日数 ● 運動耐容能 －サイクルエルゴメーター検査 －12MWT ● HRQoL －SF-10/SF-12 －PDMS-2 －PEDI-CAT	完了 （評価資料）
UX007-CL202 UX007-CL202 EOS CSR （Module 5.3.5.2）	LC-FAOD 患者 （全てのサブタイプ） 生後 6 ヵ月以上 合計 N=94[c] UX007-CL201 移行コホート n=24 トリヘプタノイン未投与コホート n=33 IST／その他コホート n=37	第 II 相 非盲検、単群、被験者自己対照、UX007-CL201 試験、他のプログラム（例：EAP）又はトリヘプタノイン未投与被験者対象長期トリヘプタノイン投与（最長 5 年間）、長期安全性及び有効性試験	最長 6 年間 （UX007-CL201 試験データ含む） 25～35% DCI	● MCE（合計、横紋筋融解症、低血糖症、心筋症） －年換算イベント発現率 －年換算イベント発現日数 －負の二項回帰モデル ● HRQoL －SF-10/SF-12	完了 （評価資料）

表 2.7.3-1 Triheptanoin Clinical Studies Contributing to the Assessment of Efficacy（続き）

試験識別番号	対象集団	試験の種類	投与期間及び目標投与量 [a]	主な有効性評価項目	進捗状況（収集データ [b]）
Ultragenyx 社が依頼者として実施した後ろ向き臨床試験					
UX007-CL001 後ろ向き診療録レビュー（米国） UX007-CL001 CSR （Module 5.3.5.4）	LC-FAOD 患者 （全てのサブタイプ） 全年齢 N=20	第 0 相、非盲検、コンパッショネート使用患者の後ろ向き診療録レビュー	最長 12.5 年間 [d] 製剤：食品グレード [e] 中央値：62.50（範囲：5.43～228.00）g/日	● MCE（合計、横紋筋融解症、低血糖症、心筋症、その他） －年換算イベント発現率 －年換算イベント発現日数	完了 （参考資料）
担当医師が依頼者として実施した前向き臨床試験					
Gillingham et al. Gillingham Package （Module 5.3.5.1） 公表文献 Gillingham et al., 2017 （Module 5.4）	LC-FAOD（VLCAD、LCHAD/TFP 及び CPT II 欠損症）患者 7 歳以上 N=32（トリヘプタノイン 16 例、トリオクタノイン 16 例）	第 II 相、無作為化、トリヘプタノインをトリオクタノイン（C8）偶数鎖オイルと比較する対照試験	16 週間 製剤：食品グレード [e] 目標投与量：最大 20% DCI	● 心機能 －トレッドミル運動試験 －ECHO ● 代謝 －総エネルギー消費量 －クレアチンリン酸の回復	完了 （参考資料）
IST 214: Korea Investigator-sponsored Trial Korea IST Progress Report, [redacted] (Module 5.3.5.4)	LC-FAOD（TFP、VLCAD 欠損症）患者 生後 6 ヵ月以上 年齢中央値：8.75 歳 （範囲：1～30 歳） N=10	第 II 相、非盲検、単群、LC-FAOD を有する韓国人患者を対象としてトリヘプタノインの安全性及び有効性を評価する試験	2～3 年間 10 例（100%）が 78 週間（18 ヵ月間）の追跡調査完了 8 例（80%）が 2 年間の追跡調査完了 6 例（60%）が 30 ヵ月間の追跡調査完了 [f] 目標投与量：最大 35% DCN	● 重大な代謝エピソードによる入院の件数、期間及び重症度、並びに最高 CK 濃度 ● ECHO ● 12MWT ● QOL	進行中 （参考資料）

表 2.7.3-1 Triheptanoin Clinical Studies Contributing to the Assessment of Efficacy（続き）

試験識別番号	対象集団	試験の種類	投与期間及び目標投与量[a]	主な有効性評価項目	進捗状況（収集データ[b]）
拡大アクセスプログラム及びリアルワールドエビデンス					
Expanded Access Program[g,h,i] Expanded Access Program Summary Report (2019) （Module 5.3.5.4） 公表文献 Vockley et al., 2022 （Module 5.4）	eIND、コンパッショネート使用又は ACC 下で投与を受けた LC-FAOD 患者 全年齢 N=67[j]	2013 年 2 月～2019 年 2 月（米国での初回承認前）に Ultragenyx global EAP を通じてトリヘプタノインを投与された重症患者の有効性データの要約	中央値：22.6（範囲：0.1～68）ヵ月 様々な用量	● 臨床転帰（指標イベントの転帰、死亡率、トリヘプタノインの投与状況含む） －担当医師による患者の報告書（narrative）及び質問票	完了 （参考資料）
UX007-CL003[h] 後ろ向き診療録レビュー UX007-CL003 CSR （Module 5.3.5.4） 公表文献 Vockley et al., 2022 （Module 5.4）	eIND 下で投与を受けた LC-FAOD 患者 平均（SD）年齢：4.3（10.4）歳 N=20	第 0 相、非盲検、EAP 患者の後ろ向き診療録レビュー（米国）	最長 48 週間 15～35% DCI 平均値（SD）： 23.1（11.8）% DCI	● 臨床転帰（指標イベントの転帰、死亡率、トリヘプタノインの投与状況、心機能を含む）	完了 （参考資料）
Guffon et al., 2021[i] （Module 5.4）	EAP を通じて投与を受けた LC-FAOD 患者 2 歳以上 N=18	後ろ向き症例報告 （フランス）	中央値：22 （範囲：9～228）ヵ月 15～35% DCI	● 臨床転帰（指標イベントの転帰、死亡率、トリヘプタノインの投与状況、QOL を含む）	解析完了 （参考資料）

表 2.7.3-1 Triheptanoin Clinical Studies Contributing to the Assessment of Efficacy（続き）

試験識別番号	対象集団	試験の種類	投与期間及び目標投与量[a]	主な有効性評価項目	進捗状況（収集データ[b]）
Zöggeler et al., 2021[i]（Module 5.4）	EAP を通じて投与を受けた LC-FAOD 患者 0～32 歳 N=12	後ろ向き診療録レビュー（オーストリア）	中央値：3.9（範囲：1.2～15.7）年 1 日摂取量の平均値：DCI の 7.5%に相当（範囲：7.5～30%）	● 臨床転帰（指標イベントの転帰、死亡率、トリヘプタノインの投与状況、QOL を含む）	解析完了（参考資料）
Porta et al., 2024 (Module 5.4)	平均年齢（登録時）：11.1±4.5 歳 N=9	後ろ向き診療録レビュー（イタリア）	平均値：2.2±0.9 年 平均用量：1.5±0.9 g/kg/日、DCI の 24%を占める	● 異化作用の併発症の発現 ● 入院を必要とする代謝不全 ● 年換算入院率及び入院期間 ● CK 濃度	解析完了（参考資料）
Japan Compassionate Use Draft abstract submitted to ICIEM (Module 5.3.5.4)	日本人 VLCAD 欠損症患者 トリヘプタノイン投与時年齢：[redacted] 歳 N=[redacted]	進行中、患者[redacted]例、非盲検、コンパッショネート使用プログラム	20[redacted] 年[redacted] 月投与開始 目標投与量：33% DCI	N/A	進行中（参考資料）

[a] 試験で用いたトリヘプタノインの製造業者に関する詳細は Module 2.7.1 表 2.7.1-1 に示す。
[b] 添付資料のカテゴリー。
[c] UX007-CL201 試験の被験者 25 例を含む（2.7.4.1.3.1 項）。
[d] トリヘプタノインに関する診療録のレビュー期間（中央値）は 8.7 年（範囲：0.5～12.5 年）であった。UX007-CL001, Module 5.3.5.4
[e] 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に適合したグレードで製造されていないトリヘプタノインは、食品グレードのトリヘプタノインとする。
[f] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点
[g] データカットオフ日（2019 年 2 月 28 日）時点、申請者は、EAP を通じてトリヘプタノインを投与された 67 例中 59 例のトリヘプタノイン投与に関連する追跡調査情報［回答済みの質問票若しくは報告書（narrative）又はその両方］を治療担当医師から入手した。内訳は、治療担当医師が narrative を記入した 40 例及び申請者が提供した質問票に回答した 51 例であった（EAP Summary Report、Module 3.5.3.4）。

[h] EAP：UX007-CL003 試験の全被験者を対象とする［UX007-CL003 試験の全被験者は、EAP Summary Report 及び Vockley ら（2022）にも記載されている］。
[i] Guffon ら（2021）及び Zöggeler ら（2021）と EAP Summary Report/Vockley ら（2022）では、重複している被験者もいる。
[j] 2018 年 9 月 1 日時点
注：トリヘプタノイン臨床開発プログラムの詳細な一覧表は、Module 5.2 参照。
12MWT：12-minute walk test（12 分間歩行テスト）、ACC：very early compassionate access authorization（フランス）、CK：creatine kinase（クレアチンキナーゼ）、CPT II：carnitine palmitoyltransferase II（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II）、CSR：clinical study report（治験総括報告書）、DCI：daily caloric intake（1 日あたりのカロリー摂取量）、DCN：daily caloric need（1 日あたりのカロリー必要量）、EAP：expanded access program（拡大アクセスプログラム）、ECHO：echocardiogram/echocardiography（心エコー検査）、eIND：Emergency Investigational New Drug（治験薬の緊急使用）、EOS：end of study（試験終了）、ICIEM：International Congress of Inborn Errors of Metabolism、HRQoL：health-related quality of life（健康関連の生活の質）、IST：Investigator-sponsored trial（医師主導治験）、LC-FAOD：long-chain fatty acid oxidation disorders（長鎖脂肪酸代謝異常症）、LCHAD：long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase（長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素）、MCE：major clinical event（主要臨床イベント）、N/A：not applicable（該当なし）、PDMS-2：Peabody Developmental Motor Scales-Second Edition、PEDI-CAT：Pediatric Evaluation of Disability Inventory Computer-Adaptive Test（障害インベントリーコンピュータ適応試験）、PMDA：Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）、QOL：quality of life（生活の質）、SD：standard deviation（標準偏差）、SF-10：Medical Outcomes Study 10-Item Short Form (questionnaire)、SF-12v2：Medical Outcomes Study 12-Item Short Form version 2 (questionnaire)、TFP：trifunctional protein（三頭酵素）、VLCAD：very long-chain acyl-CoA dehydrogenase（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素）

2.7.3.1.3 主要な有効性評価及び評価項目の概要

2.7.3.1.3.1 主要臨床イベント（MCE）

LC-FAOD において最も影響を受ける組織は、エネルギーを多く必要とし、エネルギーを脂肪酸の酸化に最も大きく依存している心臓や骨格筋、それに潜在的に毒性のある長鎖脂肪酸中間体の蓄積の影響を受ける可能性のある肝臓である。急性代謝クライシスは、横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症等の MCE として現れることがある。

2.7.3.1.3.1.1 UX007-CL201 試験

UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2）では、トリヘプタノイン投与期間中の MCE の発現頻度及び持続期間をトリヘプタノイン投与前期間と比較して解析した。MCE は、横紋筋融解症、低血糖症、心筋症として発現し、入院、緊急治療室（ER）／救急科受診又は緊急処置（自宅又は診療所での規定外の治療薬投与）に至る急性代謝クライシスと定義した。これらの急性代謝クライシスは、LC-FAOD の最も重度で生命を脅かす臨床症状であるが、その発現は自然発生的かつ予測不能であり、患者及び介護者の生活に極めて大きな影響を及ぼす。

トリヘプタノイン開始前 78 週間（トリヘプタノイン投与前期間）の診療録から MCE を後ろ向きに収集し、トリヘプタノイン開始後 78 週間（トリヘプタノイン投与期間）と比較した。MCE は、トリヘプタノイン投与前及び投与中で同様に特定、記録し、解析した。これらのイベントの医学的介入及び診療録は、トリヘプタノイン投与期間とトリヘプタノイン投与前期間で同等であると予想され、これらの評価が、客観的評価項目として妥当であることを裏付けた。

トリヘプタノイン投与前期間とトリヘプタノイン投与期間の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数を比較することにより、トリヘプタノインの治療効果を評価した。登録時に、担当医師は、トリヘプタノイン投与前 78 週間（18 ヵ月間）（又は生後 18 ヵ月未満の被験者の場合は出生からトリヘプタノイン投与開始まで）の入手可能な全ての診療録を収集した。担当医師は、退院時の要約、病歴及び身体的所見、臨床検査報告書及び経過記録の情報に基づき、潜在的な MCE をレビューし、分類した。詳細な報告を確定するため、申請者は、報告された MCE について、報告された有害事象及び関連する臨床検査値との日常的な診療録レビュー及び照合を実施した。

2.7.3.1.3.1.2 UX007-CL202 試験

UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）では、UX007-CL201 試験（2.7.3.1.3.1.1 項）と同じ方法を用いて MCE を特定し、解析した。登録時には、UX007-CL201 試験と同じ手順に従って、トリヘプタノイン未投与コホートでの MCE を後ろ向きに記録した。

2.7.3.1.3.1.3 UX007-CL001 試験

後ろ向き試験である UX007-CL001 試験（Module 5.3.5.4）では、LC-FAOD 患者は、横紋筋融解症、低血糖症、心筋症及びその他の LC-FAOD 関連臨床症状の 4 つのカテゴリーに分類される代謝クライシスを頻繁に起こすことが確認された（Vockley et al., 2015）。「その他」のイベントは、横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症によるものと断定できない、LC-FAOD に関連した入院が含まれた。トリヘプタノイン投与前及び投与中の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数を後ろ向きに収集して比較し、トリヘプタノイン投与の治療効果を評価した。

2.7.3.1.3.1.4 IST 214：韓国での医師主導治験（IST）

LC-FAOD 患者 10 例を対象に、韓国で進行中のトリヘプタノインの非盲検、第 II 相、医師主導治験では、有効性を裏付ける更なるエビデンスが得られている（Korea IST Progress Report、Module 5.3.5.4）。本データパッケージには、トリヘプタノインの安全性及び有効性が多様な患者集団において一貫しているという結論を裏付けるための、本試験から得られた予備的データが含まれている。

2.7.3.1.3.2 身体機能と心血管生理学

LC-FAOD 患者は、運動不耐性、疲労、筋機能障害（筋肉痛及び下肢痙攣など）を訴えることが多く、そのため、長く歩いたり、スポーツに参加したり、適度な運動をしたりする能力に影響がある。

UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2）では、運動耐容能の 2 つの独立した評価、すなわち 12 分間歩行テスト（12MWT）及びサイクルエルゴメーター検査のベースラインからの変化量を主要有効性評価項目に設定した。

Gillingham ら（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）の試験では、筋アデノシン三リン酸（ATP）量の間接的な指標として、急激な運動後のクレアチンリン酸の回復を評価した。本研究では、トレッドミル運動試験も使用し、定期的な心エコー検査（ECHO）評価によって、慢性又は急性心筋症に罹患していない被験者の心機能に対するトリヘプタノインの効果を評価した。

2.7.3.1.3.3 運動耐容能

12MWT は、歩行による持久力の評価に使用する 6 分間歩行テスト（6MWT）の変法である（Cooper, 1968、McGavin et al., 1976）。安全にテストを実施できる 6 歳以上の被験者を対象に、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 8.6.2.2.1.2（Module 5.3.5.2）に詳述したように、12MWT を実施するよう指示した。評価項目は、12 分間の歩行距離、最初の 6 分間の歩行距離に基づく正常予測値に対する割合（Gibbons et al., 2001、Geiger et al., 2007）及び歩行効果の指標としてのエネルギー消費効率（EEI：歩行 1 m あたりの心拍数の比率と定義）であった。

安全にテストを実施できる 6 歳以上の被験者を対象に、年齢で予測した最大心拍数の 60%で 40 分間のサイクルエルゴメーター検査を実施した。UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 8.6.2.2.1.1（Module 5.3.5.2）に詳述したように、心拍数、自覚的運動強度（RPE）及び疼痛をモニタリングするマルチモーダルな方法を採用し、最大下運動ゾーンを目標として、一定の心拍数における作業量、検査プロトコルの継続時間及び呼吸交換比［基質利用（すなわち、炭水化物及び脂肪が燃料として消費されているか否か）の指標］を評価項目としてモニタリングした。

12MWT は、実施中の Korea IST（Korea IST Progress Report、Module 5.3.5.4）の評価にも使用されている。

2.7.3.1.3.3.1 筋 ATP 量の間接的測定

急激な運動後における筋肉の ATP 産生を評価するため、Gillingham らの試験（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）では成人被験者に対して実施計画書の Section C.3.0（Module 5.3.5.1）に記載したように、抵抗に対する下肢屈曲運動を実施した。運動試験前、試験中及び試験後に、核磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）を用いて筋肉内のクレアチンリン酸、ATP 及び無機リン酸値を測定した。

2.7.3.1.3.3.2 心機能

LC-FAOD 患者は、不整脈や肥大型又は拡張型心筋症など、様々な程度の心臓症状を示すことがある。Gillingham らの試験（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）では、トレッドミル運動評価を用いて、身体負荷試験中の心機能を評価した。被験者（7 歳以上）は、実施計画書の Section C.2.6（Module 5.3.5.1）に記載したように、ベースライン時及び Month 4 に、推定最大心拍数の 50～60%を固定運動量として評価した。心拍数、収縮期血圧及び最大酸素摂取量を評価した。評価では、投与 4 ヵ月後のベースラインからの変化量について、トリヘプタノインを投与された被験者とトリオクタノインを投与された被験者で比較した。ECHO は被験者を安静にして実施し、ベースライン時及び投与 4 ヵ月後に 2 次元 ECHO を用いて心機能を評価した。

UX007-CL201 試験（ベースライン時及び Week 24）及び UX007-CL202 試験（ベースライン時及び年 1 回）（Module 5.3.5.2）でも 2 次元 ECHO 評価を実施した。ECHO 評価は、進行中の Korea IST（Korea IST Progress Report、Module 5.3.5.4）でも実施している。

2.7.3.1.3.4 健康関連の生活の質（HRQoL）

LC-FAOD 患者において、機能障害により日常生活動作（ADL）の制限や HRQoL の低下がしばしば認められる。症状、影響度、HRQoL に関して、患者の視点から LC-FAOD を理解するために、申請者は定性的研究を実施した。また、医学文献のレビュー、患者諮問委員会、LC-FAOD 患者及び／又はその介護者との 1 対 1 の概念抽出面接（concept elicitation interview）により定性的研究を実施した（UX7592A Interim Report Version 3、Module 5.4）。定性的研究では、LC-FAOD の影響として、疲労、身体機能及び日常活動の制限、情緒的幸福感の低下、及び社会的機能の低下が確認された。

小児及び成人被験者の HRQoL は、5 歳から 17 歳の被験者では Short Form-10［SF-10™（SF-10）］の質問票による介護者報告、又は 18 歳以上の被験者では Short Form-12 version 2［SF-12v2®（SF-12v2）］の質問票による患者報告を用いて、UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2）で評価した。質問票は、トリヘプタノイン投与後の潜在的な治療効果の影響を理解するために、トリヘプタノイン投与前の標準的サンプルと比較した機能的健康度及び幸福感の定量的評価として用いた。SF-10/SF-12v2 質問票は、本試験（トリヘプタノイン 24 週間投与後のベースラインからの変化量を比較する有効性の主要評価項目）及び UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）（探索的評価項目）で使用した。

QOL に対するトリヘプタノインの効果は、進行中の Korea IST（Korea IST Progress Report、Module 5.3.5.4）でも検討している。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本概要でトリヘプタノインの有効性に関する情報を提示する全試験の一覧表を表 2.7.3-1 に示す。本一覧表には、各試験の治験総括報告書（CSR）完全版、出版物又は進捗レポートの添付場所も含まれている。個々の試験の記述的説明を以下に示す。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）から得られたデータは、有効性の主要な評価結果であり、proof-of-concept 試験である UX007-CL001 試験（Module 5.3.5.4）により裏付けられた。また、Gillingham らによる IST（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）、進行中の Korea IST（Korea IST Progress Report、Module 5.3.5.4）、後ろ向き試験である UX007-CL003 試験

（Module 5.3.5.4）並びにトリヘプタノイン EAP（EAP Summary Report、Module 5.3.5.4）／リアルワールドエビデンス（Guffon et al., 2021、Zöggeler et al., 2021、Porta et al., 2024、Japan compassionate use case、Module 5.4）でも裏付けられた。

2.7.3.2.1 UX007-CL201 試験（安全性及び有効性を評価する第 II 相、非盲検、被験者自己対照試験）

2.7.3.2.1.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性

UX007-CL201 試験は、現行の管理法にもかかわらず、LC-FAOD の重篤な臨床症状を示す生後 6 ヵ月以上の LC-FAOD 患者 29 例を対象にトリヘプタノインを投与した後ろ向き及び前向き、介入、非盲検、被験者自己対照、第 II 相試験であった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 8, Module 5.3.5.2）。被験者数は、特定の評価項目の仮説検定の検出力に基づいて決定せず、主要評価項目も定義されなかった。有効性の主な評価項目は以下のとおりであった。

- 78 週間のトリヘプタノイン投与期間とトリヘプタノイン投与前期間での全 MCE の比較
  - 追加解析では、横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症の MCE の年換算イベント発現率及び期間を比較
- 運動耐容能の測定値のベースラインからの変化
- HRQoL のベースラインからの変化

本試験では、78 週間にわたって標準治療とトリヘプタノイン治療の有効性を比較した。後ろ向きデータは 78 週間にわたって収集したため、被験者が従来の MCT を含む標準治療を受けている間に発現したイベントが特定された。疾患重症度が多様であることを考慮して、後ろ向きデータ収集では、各被験者が自己対照となるよう、MCE に関して被験者内比較を行った。スクリーニング来院時、過去 78 週間（18 ヵ月）の利用可能な MCE 歴を診療録から集計し、トリヘプタノイン投与前比較ができるようにした。ベースライン来院時に、被験者は MCT の使用を中止し、1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 25～35%の目標用量又は最大耐用量（MTD）まで漸増するトリヘプタノインによる治療を開始した。

本試験の目的の 1 つは、78 週間投与後に LC-FAOD に関連する MCE に及ぼすトリヘプタノインの影響を評価することであったため、本概要における有効性データでは、MCE の年換算イベント発現率及び持続期間について、トリヘプタノイン投与前 78 週間とトリヘプタノイン投与中それぞれの値の比較に重点を置いている。

2.7.3.2.1.1.1 被験者の内訳

本試験には 29 例を組み入れた。25 例（86.2%）が 24 週間のトリヘプタノインの投与期間を完了し、24 例（82.8%）が 78 週間（18 ヵ月間）のトリヘプタノインの全投与期間を完了した。

5 例（17.2%）が早期に試験を中止した。中止理由は、4 例（13.8%）が同意撤回［このうち 3 例は治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）によるトリヘプタノイン中止後に同意撤回］、1 例（3.4%）が TEAE（グレード 2 の下痢）による試験の中止であった。

2.7.3.2.1.1.2 ベースラインの人口統計学的特性

性別：男性 17 例（58.6%）、女性 12 例（41.4%）

年齢：年齢の中央値は 5.3 歳（範囲：0.9～58.8 歳）であった。本試験に組み入れた 29 例のうち、23 例（79.3%）が 18 歳未満であり、半数以上（51.7%）が 6 歳未満であった。8 例（27.6%）

が 6 歳以上 18 歳未満であり、6 例（20.7%）が成人（18 歳以上）であった。

人種及び民族：白人 25 例（86.2%）、アジア人 2 例（6.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他が各 1 例（3.4%）であった。3 例（10.3%）がヒスパニック系又はラテン系であった。

2.7.3.2.1.1.3 LC-FAOD 病歴

組み入れた 29 例は、4 つの異なるサブタイプの LC-FAOD と診断され、最も多く認められたのは VLCAD 欠損症（12 例、41.4%）であり、LC-FAOD に占める各サブタイプの割合は有病率と相対的に一貫していた。被験者の病歴は、横紋筋融解症（89.7%）、筋肉痛（75.9%）、運動不耐性（72.4%）、低血糖症（62.1%）、筋力低下（55.2%）及び心筋症（44.8%）などの一般的な LC-FAOD の症状を反映していた。トリヘプタノイン投与前に、全ての被験者が低脂肪・高炭水化物食による管理を受けており、被験者のほとんど（27/29 例、93%）は疾患治療の一環として MCT オイル又は MCT 含有粉ミルクのいずれかを投与されていた。

2.7.3.2.1.1.4 トリヘプタノイン投与前及びトリヘプタノイン投与中の LC-FAOD の食事管理

UX007-CL201 試験の CSR 追補では、試験全体での管理の一貫性を評価し、MCE の減少が食事の変化と関連していたか否かを明らかにするために、被験者の食事管理に関する追加データが示されている（UX007-CL201 CSR Addendum、Module 5.3.5.2）。食事に関する分析では、各被験者の食事の主要栄養素の組成、総カロリー、及び MCT 又はトリヘプタノインからのカロリーの割合を経時的に検討した。

被験者は、LC-FAOD 患者の管理に関する食事ガイドライン（Acosta and Yannicelli, 2001, Ross Nutrition Support Protocols）及び試験実施計画書に沿った規定の食事を摂取した。現行の管理ガイドラインでは、通常、MCT からの DCI は 30%未満とすることが推奨されている（UX007-CL201 CSR Addendum Table 1.1.1、Module 5.3.5.2）。被験者は、トリヘプタノイン投与前に MCT から中鎖脂肪の形で DCI の平均 17.4%が投与されたのに対し、トリヘプタノイン投与期間中はトリヘプタノインから DCI の 27.5%が投与された。これは、実施計画書で予想されたとおり、中鎖脂肪において 10%の DCI 増加であった。

トリヘプタノイン投与前期間とトリヘプタノイン投与期間の食事解析結果を比較すると、DCI の平均値は、61.5 kcals/kg から 71.9 kcals/kg へとやや増加した（UX007-CL201 CSR Addendum Table 14.2.5.99.5、Module 5.3.5.2）。この増加は、成長、発育及び活動レベルに必要なエネルギー需要と要求量の増加によるものと考えられる。トリヘプタノインは DCI に対する割合に基づく投与量で投与したため、中鎖脂肪の増加にもかかわらず、トリヘプタノインが経時的に DCI の増加に寄与した可能性は低い。

UX007-CL201 試験への登録前に被験者を管理していた担当医師は、29 例の被験者のうち 25 例（86%）について、被験者の後ろ向き医学的管理に関する質問票に回答した。その結果、試験登録前、被験者は規定の食事を通じて医学的に最適化され、個別の事前管理の遵守状況が良好であったことが示されている。結果の詳細は、UX007-CL201 CSR Addendum Section 3（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

2.7.3.2.1.2 有効性の結果

2.7.3.2.1.2.1 主要臨床イベント（MCE）

MCE の発現頻度［年換算イベント発現率（件/年）］及び年換算イベント発現日数［当初、試験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）は、年換算持続率（日/年）と記載］の両方を示す。以下に示す解析は、MCE 全体（横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント及び心筋症イベントの組み合わせ）並びに入院に至った MCE のサブセットに焦点を当てている。

MCE の年換算イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 1.69 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.88 件/年へと 48.1%減少した（p=0.0208、表 2.7.3-2、図 2.7.3-1）。年換算イベント発現率の中央値も、トリヘプタノイン投与中に 50.6%減少した。

年換算イベント発現日数の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 5.96 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.96 日/年へと 50.3%減少した（p=0.0284、表 2.7.3-2、図 2.7.3-1）。年換算イベント発現日数の中央値も、トリヘプタノイン投与中に 76.7%減少した。

入院に至った MCE は最も重度であり、MCE のうちで最も高頻度に認められる医学的介入であるため、副次解析を実施した。MCE による入院の年換算イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 1.39 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.65 件/年へと 53.1%減少した（p=0.0160、表 2.7.3-2）。年換算入院日数の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 5.66 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.74 日/年へと 51.6%減少した（p=0.0316）。

トリヘプタノイン投与前期間（後ろ向きデータの収集期間が 18 ヵ月未満の乳児）又はトリヘプタノイン投与期間（試験を早期に中止した被験者）の 78 週間以外の追跡調査期間を考慮して、負の二項回帰（NBR）モデルを用いた感度分析を実施した。NBR モデルを用いた場合、MCE の年換算イベント発現率は、トリヘプタノイン投与前の 1.7 件/年からトリヘプタノイン投与中の 1.0 件/年へと 41%減少した（p=0.0347）。年換算イベント発現日数は、トリヘプタノイン投与前の 6.0 日/年からトリヘプタノイン投与中の 3.2 日/年へと 47%減少した（p=0.0269）。NBR 解析でも、MCE による入院の減少が裏付けられ、入院イベント発現率は 47%減少（p=0.0332）、年換算入院日数は 49%減少した（p=0.0291）。

MCE の年換算発現頻度及び MCE による年換算入院日数の減少は、臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意であった。

表 2.7.3-2 Major Clinical Events: Annualized Event Rate and Annualized Event Days in Pre-triheptanoin vs Triheptanoin Treatment Periods (UX007-CL201)

	Annualized Event Rate (Number of Events/Year)				Annualized Event Days (Number of Days/Year)			
N = 29	Pre-triheptanoin	Triheptanoin	% Change	p-value	Pre-triheptanoin	Triheptanoin	% Change	p-value
All events								
Mean (SD)	1.690 (1.61)	0.877 (1.14)	-48.1%	0.0208	5.961 (6.01)	2.964 (3.97)	-50.3%	0.0284
Median	1.333	0.659	-50.6%	-	5.332	1.244	-76.7%	-
Q1, Q3	0.667, 2.250	0.000, 1.311	-	-	0.667, 8.665	0.000, 4.666	-	-
All hospitalization events								
Mean (SD)	1.391 (1.35)	0.652 (1.01)	-53.1%	0.0160	5.662 (6.11)	2.739 (3.94)	-51.6%	0.0316
Median	1.145	0.000	-100.0%	-	4.328	0.000	-100.0%	-
Q1, Q3	0.000, 2.000	0.000, 0.678	-	-	0.000, 7.998	0.000, 4.158	-	-

Note: “% change” represents the percent change in mean or median triheptanoin rate compared to mean or median pre-triheptanoin rate.
Q1, Quartile 1; Q3, Quartile 3; SD, standard deviation
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 2.1 (Module 5.3.5.2)

ほとんどの MCE は横紋筋融解症で表され、全体的な効果の大きさは主にこれらのイベント発現の減少によるものであった。しかしながら、トリヘプタノイン投与前期間は 4 例に 12 件の低血糖症の MCE が認められたが、トリヘプタノイン投与中は 1 例に 1 件の低血糖症の MCE が認められたのみであり、低血糖症イベントはほぼ消失した。

完全な臨床開発プログラムを代表する他の試験との関連で、全体、並びに横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント及び心筋症イベントについて、年換算イベント発現率及び年換算持続期間を図 2.7.3-1 及び 2.7.3.3.2.1 項に要約する。

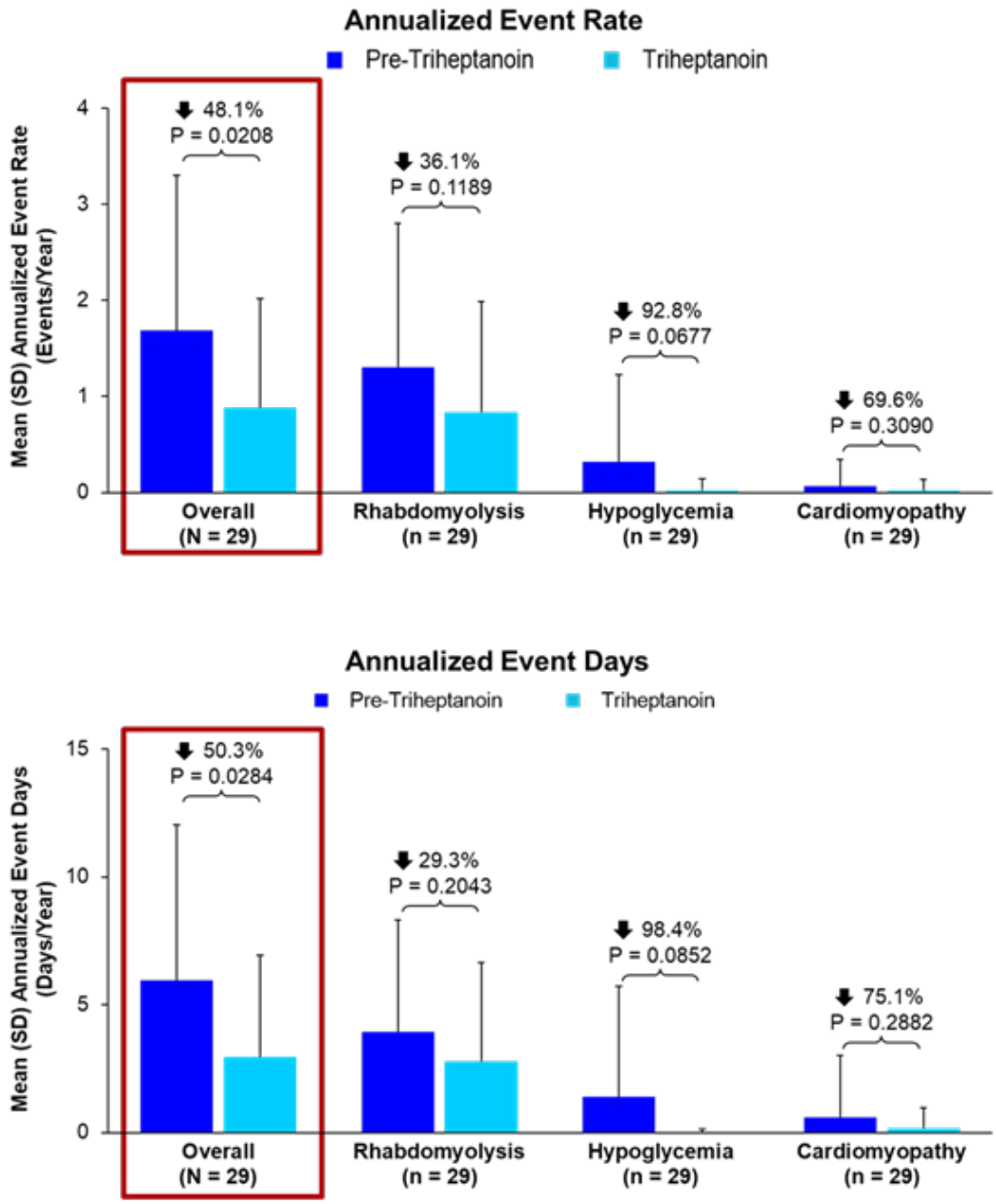
トリヘプタノイン投与後、低血糖症による MCE 数の平均値［標準偏差（SD)］は、トリヘプタノイン投与前の 0.32（0.91）件/年から 0.02（0.12）件/年へと 92.8%（p=0.0677）減少した。低血糖症の MCE の年換算持続期間の平均値（SD）は、1.41（4.30）日/年から 0.02（0.12）日/年へと 98.4%減少し（p=0.0852)、改善した。

NBR 解析では、これは低血糖症イベント発現率の 93%減少に相当した（p=0.0035)。低血糖症イベントにおける減少は、オキサロ酢酸からの糖新生を促進するトリヘプタノインのアナプレロティック作用による可能性が高い。

イベント数が少ないため解析は限定的であったが、トリヘプタノイン投与後に心筋症イベントは減少し、期間が短縮する傾向が認められた。

心筋症によるイベント発現率［平均値（SD)］は、トリヘプタノイン投与前の 0.07（0.27）件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.02（0.12）件/年に 69.6%減少し（p=0.3090)、持続期間はトリヘプタノイン投与前の 0.60（2.41）日/年からトリヘプタノイン投与中の 0.15（0.80）日/年に 75.1%減少した（p=0.2882)。

図 2.7.3-1 Annualized Event Rate and Annualized Event Days in Pre-triheptanoin vs Triheptanoin Treatment Periods (UX007-CL201)



Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Figure 2.2 (Module 5.3.5.2)

2.7.3.2.1.2.2 身体機能

ベースライン及びトリヘプタノイン投与期間の Weeks 8、18、36 及び 60 に運動耐容能検査を実施した。2 つの運動耐容能と筋機能に関する検査として、12MWT 及び最大下運動強度でのサイクルエルゴメーター検査を実施し、検査の実施に信頼性があり安全に完了することができた 6 歳以上の被験者を対象とした。

トリヘプタノインは、12MWT 及びサイクルエルゴメーターを用いた検査を実施できた被験者の測定結果により、筋機能及び運動耐容能を改善した。ベースライン時（トリヘプタノイン投与前）及びトリヘプタノイン投与中の Week 24 に、40 分間サイクルエルゴメーター検査を 7 例が実

施した。ベースライン時のサイクルエルゴメーターの平均仕事量は 744.6 ワットであった。Week 24 の時点で平均仕事量は+446.8 ワット増加し［最小二乗（LS）平均変化量：+409.3 ワット、p=0.1491］、これはベースラインからの平均 60%の増加を示した。Week 24 にサイクルエルゴメーター検査を実施した 7 例中 4 例は、ベースライン及び Week 24 の全期間の評価を完了した。ベースラインの評価を完了しなかった 3 例では、Week 24 の持続時間はベースライン時の平均 9.3 分（範囲：5～15 分）から Week 24 の時点で 20.4 分（範囲：10～40 分）に改善した。仕事量の増加及び持続時間の延長はいずれも、トリヘプタノイン投与後に運動能力が改善される可能性を示唆している。

ベースライン時における 12MWT の前半 6 分間の歩行テスト距離は正常予測値の 56%であり、歩行能力が障害されていた。ベースライン時の 12MWT の歩行距離の平均値は 697.8 m であった（中央値：846.5 m、n=12）。6 歳以上の 8 例が全ての時点で 12MWT を実施した。トリヘプタノイン投与後 Week 18 の全歩行距離は、LS 平均変化量［標準誤差（SE）］が+181.9（106.2）m（p=0.0868）、n=8］増加し、ベースラインからの歩行距離が平均 27%増加したことを示した。Week 60 の時点では、総歩行距離のベースラインからの LS 平均変化量（SE）は+193.1（120.5）m であった（p=0.1090）。

2.7.3.2.1.2.3 健康関連の生活の質（HRQoL）

機能的健康度及び幸福感は、患者報告による SF-12v2（18 歳以上）及び介護者が回答した SF-10（5～17 歳）質問票を用いて評価した。これらの評価では一般的な集団の標準値に基づくスコアリングを用いており、具体的には米国の一般的な集団においてスケールスコアが平均値=50、SD=10 となるように標準化されており、スコアが高いほど良好な健康状態を反映している。

機能的健康度及び幸福感は、LC-FAOD 成人被験者の SF-12v2 の身体的側面の QOL サマリー（PCS）-12 スコアの平均値が標準値を約 2 SD 下回っていたことから明らかなように、ベースラインで大きく損なわれていた。LC-FAOD 成人被験者の精神的健康度も精神的側面の QOL サマリー（MCS）-12 スコアがベースラインで標準値を約 0.5 SD 下回っていたことから影響を受けていると考えられた。SF-12v2 質問票で評価した身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康を含む多くのドメインで LC-FAOD による障害が明確となっていると考えられる。

成人被験者 5 例が、ベースライン時並びに Week 12、24、48 及び 78 で SF-12v2 質問票に回答した。これらの被験者では、24 週間のトリヘプタノイン投与後に身体的及び精神的な健康が有意に改善した［PCS-12：LS 平均変化量（SE）：+8.88（1.63）、p<0.0001、MCS-12：LS 平均変化量（SE）：+9.70（4.00）、p=0.0152］。有意に改善したドメインのスコアは、体の痛み［+12.56（2.01）、p<0.0001］、全体的健康感［+9.54（3.55）、p=0.0071］、活力［+19.68（2.78）、p<0.0001］、社会生活機能［+7.12（2.22）、p=0.0013］及び心の健康［+10.33（2.43）、p<0.0001］であった。身体的な健康（PCS-12）は 78 週間のトリヘプタノイン投与期間を通じて改善が維持され［LS 平均変化量（SE）：+3.620（1.72）、p=0.0354］、日常役割機能（身体）［LS 平均変化量（SE）：+5.92（3.01）、p=0.0491］及び活力［+7.87（3.29）、p=0.0168］のドメインでは有意な改善が認められた。

小児被験者 5 例が、ベースライン時並びに Week 12、24 及び 48 で SF-10 質問票に回答し、そのうち 3 例は Week 78 にも回答した。これら被験者におけるベースラインの SF-10 の身体的健康度のサマリー（PHS）スコアは介護者の報告によるものであったが、実質的な障害（すなわち、標

準値を 2 SD 以上下回る）を反映していた。トリヘプタノイン投与開始 12 週目の早期に有意な改善が認められた［平均値（SD）：+10.316（17.4、中央値：4.6、最小値：-9.1、最大値：33.6、LS 平均変化量：9.6、p=0.03）］。Week 12 の増加量の平均値は、Week 24 ほど明らかではなかったが、Week 48 及び 78 では PHS スコアの有意な増加が認められた［Week 48：LS 平均変化量（SE）+12.38（2.70）、n=5、p<0.0001、Week 78：LS 平均変化量（SE）+17.30（1.42）、n=3、p<0.0001］。SF-10 質問票の心理社会的健康度のサマリー（PSS）スコアでは、ベースラインでの障害はなく、トリヘプタノイン投与開始後も変化が認められなかった。

2.7.3.2.2 UX007-CL202 試験（長期安全性及び有効性を評価する第 II 相、非盲検、被験者自己対照試験）

2.7.3.2.2.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性

UX007-CL202 試験は、LC-FAOD 患者を対象にトリヘプタノイン投与による長期安全性及び有効性を評価した、後ろ向き及び前向き、非盲検、被験者自己対照、第 II 相試験であった（UX007-CL202 EOS CSR Section 8, Module 5.3.5.2）。本試験の有効性の主要評価項目は、横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント及び心筋症イベントを含む年換算イベント発現率とした。有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

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

UX007-CL201 試験と同様に、標準治療及びトリヘプタノイン治療の有効性を試験期間にわたって比較した。78 週間の後ろ向きデータ収集により、被験者が従来の MCT を含む標準治療を受けている間に発現した MCE が特定された。トリヘプタノイン前向きの投与期間は、UX007-CL201 試験と比較して大幅に長く、最長 6 年間（又はトリヘプタノインが上市されるまでのいずれか早い方）であった。

被験者は、UX007-CL201 試験から移行した被験者［UX007-CL201 移行コホート（n=24）］、トリヘプタノインの投与歴がない被験者［トリヘプタノイン未投与コホート（n=33）］及び IST 又はその他の治療プログラムから移行した被験者［IST／その他コホート、（UX007-CL202 EOS CSR Figure 6、Module 5.3.5.2）］の 3 つのソース由来とした。UX007-CL201 移行コホートのトリヘプタノイン投与前期間には、UX007-CL201 試験でトリヘプタノイン投与前に収集した後ろ向きデータが含まれていた。IST／その他コホートでは、トリヘプタノイン投与前の MCE は収集せず、本コホートのデータを主に安全性評価に用いた。以下に示すデータは、トリヘプタノイン未投与コホート及び UX007-CL201 移行コホートにおける有効性データに焦点を当てている。

トリヘプタノインは、DCI の 25～35%を目標として投与した。MCE は、ER／救急科受診、入院、自宅若しくは診療所での緊急処置を必要とした横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症、又は主な原因が LC-FAOD 若しくは LC-FAOD に合併した併発症であるか否かにかかわらず同様のイベントとした（UX007-CL202 EOS CSR Section 8.6.1.1、Module 5.3.5.2）。試験期間を通じて、骨格筋、肝臓及び心臓の臨床的及び生理学的疾患に対するトリヘプタノインの長期効果を評価した。これらの評価の詳細は、UX007-CL202 EOS CSR Section 8.6.1、Module 5.3.5.2 を参照のこと。

2.7.3.2.2.1.1 被験者の内訳

94 例が組み入れられた。このうち 24 例が UX007-CL201 試験を完了し UX007-CL201 移行コホートに組み入れられ、33 例がトリヘプタノイン未投与コホート、37 例が IST／その他コホートに組み入れられた。UX007-CL202 試験の臨床的有効性データに関しては、UX007-CL201 移行コホート及びトリヘプタノイン未投与コホートに焦点を当てて考察する。

UX007-CL201 移行コホート 24 例のうち、4 例（16.7%）が試験を中止した。中止理由は、同意撤回が 1 例（4.2%）、死亡が 2 例（8.3%）及び実施計画書違反が 1 例（4.2%）であった。トリヘプタノイン未投与コホート 33 例のうち、10 例（30.3%）が試験を中止した。中止理由は、同意撤回が 6 例（18.2%）、死亡、被験者の不遵守、有害事象及び医師の判断が各 1 例（3.0%）であった。

2.7.3.2.2.1.2 ベースラインの人口統計学的特性

UX007-CL201 移行コホートでのベースラインの人口統計学的特性を以下に示す。

性別：男性 14 例（58.3%）、女性 10 例（41.7%）

年齢：登録時の年齢の中央値は 6.6 歳（範囲：2.4～60.2 歳）であった。UX007-CL201 移行コホート 24 例のうち、18 例（75.0%）が 18 歳未満（小児）であった。2/3 以上の被験者が 1～18 歳未満（9/24 例、1～6 歳未満及び 6 歳以上～18 歳未満が各 37.5%）であり、18 歳以上は 6 例（25.0%）であった。

人種及び民族：白人 21 例（87.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人及びその他が各 1 例（4.2%）であった。3 例（12.5%）がヒスパニック系又はラテン系であった。

トリヘプタノイン未投与コホートでのベースラインの人口統計学的特性を以下に示す。

性別：男性 19 例（57.6%）、女性 14 例（42.4%）

年齢：登録時の年齢の中央値は 6.4 歳（範囲：0.3～48.6 歳）であった。トリヘプタノイン未投与コホート 33 例のうち、28 例（85.0%）が 18 歳未満（小児）であった。1/3 以上の被験者が 1～6 歳未満（13/33 例、39.4%）、12 例（36.4%）が 6 歳以上 18 歳未満、3 例（9.1%）が 1 歳以下であった。

人種及び民族：白人 28 例（84.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他が各 2 例（6.1%）、アジア人 1 例（3.0%）であった。5 例（15.2%）がヒスパニック系又はラテン系であった。

2.7.3.2.2.1.3 LC-FAOD 病歴

UX007-CL201 移行コホートの 24 例は、4 つの異なるサブタイプの LC-FAOD に診断され、VLCAD 欠損症及び長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素（LCHAD）欠損症（各 9 例、37.5%）が最も多かった。被験者の病歴は、横紋筋融解症（87.5%）、筋肉痛（70.8%）、低血糖症及び運動不耐性（各 66.7%）、心筋症及び筋力低下（各 50.0%）等であり、一般的な LC-FAOD の症状を反映していた。

トリヘプタノイン未投与コホート 33 例は、6 つの異なるサブタイプの LC-FAOD に診断され、VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症及びカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II（CPT II）欠損症（各 9 例、27.3%）が最も多かった。本コホートでは、過去に除外されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I（CPT I）欠損症及びカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）欠損症のサブタイプの組入れも可能とした。被験者の病歴は、横紋筋融解症（87.9%）、

低血糖症（54.5%）、筋肉痛（48.5%）、摂食障害／体重増加不良（27.3%）、心筋症及び筋力低下（各 24.2%）を含め、一般的な LC-FAOD の症状を反映していた。

2.7.3.2.2.1.4 曝露

UX007-CL202 試験における試験参加期間の平均値は、全集団の 94 例で約 41.1 ヵ月であった。

2.7.3.2.2.1.4.1 トリヘプタノイン未投与コホート

トリヘプタノイン未投与コホートの 33 例中 23 例（69.7%）が試験を完了し、試験参加期間の平均値は 27.4 ヵ月であった。トリヘプタノイン投与前の有効性データの収集期間は、平均 16.9 ヵ月（中央値：18 ヵ月）であった（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.1.1.0、Module 5.3.5.2）。トリヘプタノイン未投与コホートの 10 例が早期に試験を中止し、投与期間は 0.1～25.1 ヵ月であった。

2.7.3.2.2.1.4.2 UX007-CL201 移行コホート

UX007-CL201 移行コホート 24 例の試験参加期間の平均値は 46.9 ヵ月であった。

2.7.3.2.2.2 トリヘプタノイン未投与コホートでの有効性の結果

2.7.3.2.2.2.1 主要臨床イベント（MCE）

トリヘプタノイン投与前、トリヘプタノイン未投与コホートでは 76%（25/33 例）の被験者に 119 件の MCE が発現した。年換算イベント発現率の平均値（SD）は 2.5（2.7）件/年及び中央値は 2.0 件/年［四分位範囲（IQR）：0.7～3.3 件/年）］であった。トリヘプタノイン投与前の MCE のほとんどは横紋筋融解症イベント［112/119 例（94%）］であり、ほとんどが入院に至った［96/119 例（81%）］。トリヘプタノイン投与前に低血糖症の MCE が 3 例に 3 件発現した。

Wilcoxon 符号付順位検定を用いた年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数の比較（トリヘプタノイン未投与コホート）

トリヘプタノイン投与中、トリヘプタノイン未投与コホートでは 61%（20/33 例）の被験者に 55 件の MCE が発現し、年換算イベント発現率の平均値（SD）は 5.5（21.4）件/年であり、中央値はわずか 0.3 件/年（IQR：0.0～1.4 件/年）であった。トリヘプタノイン投与前と同様、トリヘプタノイン投与中の MCE の大半（96%）は横紋筋融解症イベントであり、ほとんどが入院に至った（93%）。トリヘプタノイン投与中に低血糖症イベントは発現しなかった。

トリヘプタノイン投与中の年換算イベント発現率の平均値と中央値に大きな差が生じたのは、主としてトリヘプタノイン投与中に 1 例のデータ収集が 3 日間のみであったためであった。当該被験者はトリヘプタノイン投与を開始した日に横紋筋融解症の MCE が発現し、被験者の両親は、本イベントはトリヘプタノインと関連ありと考え、同意を撤回した。本イベントは 3 日後に回復し、この 3 日間がトリヘプタノイン投与期間全体であった。したがって、当該被験者のトリヘプタノイン投与前 78 週間の MCE 発現 10 件（6.7 件/年）に対して、トリヘプタノイン投与中の年換算イベント発現率は 121.8 件/年、年換算入院日数は 365.3 日/年であった。

MCE データは非正規分布であったため、MCE の年換算イベント発現率と入院日数の差の解析では、中央値の差に焦点を当て、Wilcoxon 符号付順位検定を用いて p 値を算出した。

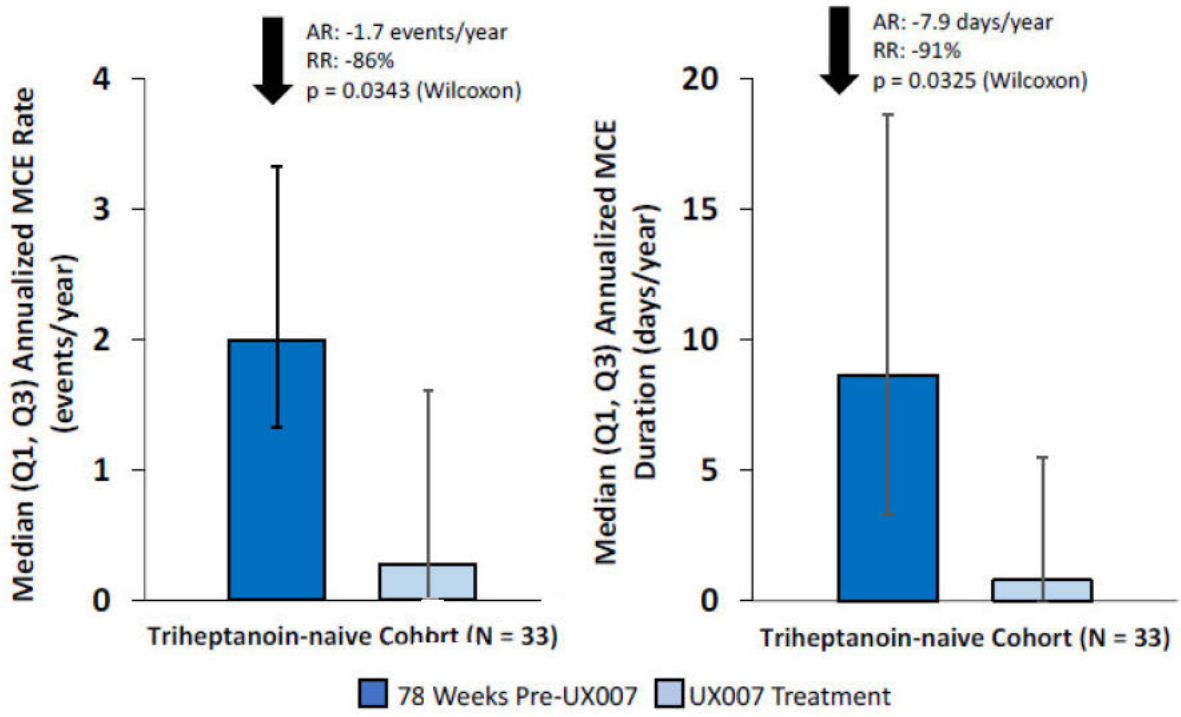
図 2.7.3-2 に示すように、MCE の年換算イベント発現率の中央値は、トリヘプタノイン投与前

78 週間の 2.00 件/年からトリヘプタノイン投与後の 0.28 件/年へと 85.9%減少した（p=0.0343）。MCE の年換算持続期間の中央値は、トリヘプタノイン投与前 78 週間の 8.66 日/年からトリヘプタノイン投与後の 0.80 日/年へと 90.8%減少した（p=0.0325）（UX007-CL202 EOS CSR Table 33、Module 5.3.5.2）。

ほぼ全ての MCE が横紋筋融解症イベントであったことから、効果は主にこれらのイベントの減少によるものが大きかった。しかしながら、低血糖症の MCE は、トリヘプタノイン投与前期間が 3 例 3 件の発現に対してトリヘプタノイン投与期間中は 0 件と減少しており、UX007-CL201 試験（2.7.3.2.1.2.1 項）の結果と一貫していた。

入院の評価について、年換算入院イベント発現率の中央値はトリヘプタノイン投与前の 1.33 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.00 件/年へと 100.0%減少した（p=0.1519）。年換算入院日数の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 8.00 日/年からトリヘプタノイン投与中の 0.00 日/年へと 100.0%減少した（p=0.0647）。いずれも統計学的に有意な差ではなく、外れ値の影響による可能性が高いと考えられた。

図 2.7.3-2 Major Clinical Events in the Triheptanoin-naïve Cohort (UX007-CL202)



AR, absolute reduction; MCE, major clinical events; RR, relative reduction
Source: UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.1.1.0 (Module 5.3.5.2)

NBR モデルを用いた MCE の発現頻度及び持続期間の比較－トリヘプタノイン未投与コホート

UX007-CL201 試験（2.7.3.2.1.2.1 項）と同様、トリヘプタノイン投与期間全体（Week 78 以降の投与を含む）を含む最大の解析対象集団（FAS）を対象として、NBR モデルを用いた感度分析を実施した。本解析では、MCE の年換算イベント発現率は、トリヘプタノイン投与前の 2.1 件/年からトリヘプタノイン投与中の 1.0 件/年へと 52%減少した（p=0.0332）。トリヘプタノイン投与期間後の 78 週間のみをトリヘプタノイン投与前 78 週間と比較した場合、MCE の年換算イベン

ト発現率は 2.1 件/年から 1.3 件/年へと 39%減少した（p=0.1141）。

2.7.3.2.2.2.2 身体機能及び健康関連の生活の質（HRQoL）

機能的健康度及び幸福感は、小児の介護者が回答した SF-10（5～17 歳の被験者）及び成人被験者が回答した SF-12v2（18 歳以上の被験者）を用いて、4 週間の記入期間を設け、全コホートの被験者を対象に評価した。これらの評価は、QOL に対するトリヘプタノインの継続又は反復投与による臨床効果を示すために UX007-CL201 試験（2.7.3.2.1.2.3 項）で用いられた評価と同一であった。

トリヘプタノイン未投与コホートの成人被験者では、ベースライン時の PCS スコアの平均値（SD）は 32.3（13.3）（n=5）と低かったが、Month 6 までにわずかに改善した［35.3（15.7）（n=4）］。Month 18（Week 78）時点で PCS スコアが得られた成人被験者 2 例の PCS スコアの平均値（SD）は 47.7（4.1）であり、基準範囲内であった。

トリヘプタノイン未投与コホートの小児被験者では、ベースライン時の PHS スコアの平均値（SD）は 25.4（17.7）（n=12）と一般的な集団の標準よりも約 2.5 SD 低く、全体的な QOL に影響を及ぼす身体的健康度の重大な障害を示した。Month 6 までに PHS スコアの平均値（SD）は改善した［32.4（15.9）（n=11）］。Month 18（Week 78）時点の PHS スコアは 30.1（20.7）（n=8）であり、ベースラインからの改善を維持していた。

本コホートにおけるトリヘプタノイン投与による平均的な身体的健康度の向上は、介護者の報告に基づいた場合、経時的な身体的な健康状態の改善を示唆している。

2.7.3.2.2.3 トリヘプタノイン UX007-CL201 移行コホートでの有効性の結果

2.7.3.2.2.3.1 主要臨床イベント（MCE）

長期的な有効性を評価するため、トリヘプタノイン投与前期間（後ろ向き期間）及び UX007-CL201/UX007-CL202 試験の試験期間全体における MCE の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数を記述的に要約した。UX007-CL201 移行コホートにおけるトリヘプタノインの総曝露期間の平均値（SD）は 46.9（13.65）ヵ月、曝露期間の中央値は 50.7 ヵ月、及びトリヘプタノインの最大曝露期間は 58.1 ヵ月であった。

年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 1.76（1.64）件/年からトリヘプタノイン投与期間全体（UX007-CL201/UX007-CL202 試験の試験期間の合計）の 1.00（1.00）件/年に減少した（p=0.0347）。年換算イベント発現率の平均値は、約 4 年間のトリヘプタノイン投与期間中、比較的安定していた。

データは非正規分布であったため、イベント発現日数の解析は中央値の差に基づいて行った。年換算イベント発現日数の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 5.33 日/年からトリヘプタノイン投与全体の 2.93 日/年に減少した。

対応のある t 検定又は Wilcoxon 符号付順位検定を用いた年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数の比較

図 2.7.3-3 に示すように、MCE の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 1.76（1.64）件/年からトリヘプタノイン投与中の 1.00（1.00）件/年へと 43.5%有意に減少した（p=0.0347）。また、MCE の年換算イベント発現率の中央値も 1.53 件/年から 0.62 件/年に 59.6%減少した（UX007-CL202 EOS CSR Table 19、Module 5.3.5.2）。年換算イベント発現日数の

中央値は、トリヘプタノイン投与前の 5.33 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.93 日/年へと 45.1%減少した（p=0.8139）。

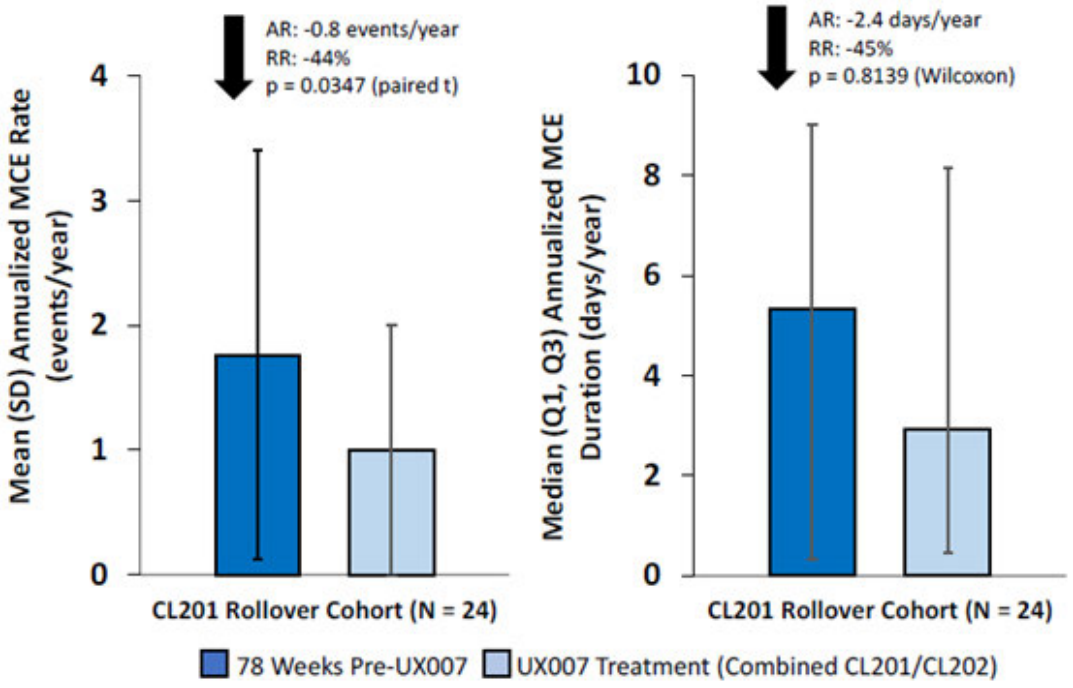
年換算入院イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 1.43（1.32）件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.80（0.96）件/年へと 43.8%有意に減少した（p=0.0437）。年換算入院日数の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 4.82 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.2 日/年へと 54.2%減少した（p=0.5419）。

MCE（横紋筋融解症、低血糖症、心筋症）別に年換算イベント発現率及びイベント発現日数を比較した結果、統計学的に有意ではないものの、横紋筋融解症イベント及び低血糖症イベントの発現頻度及び持続期間に減少が認められた。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートのように、本コホートにおける MCE の大部分は横紋筋融解症イベントであった。横紋筋融解症の年換算イベント発現率の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 0.90 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.62 件/年へと 31.6%減少した。

横紋筋融解症イベントの年換算イベント発現日数の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 3.33 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.83 日/年へと 12.1%減少した（UX007-CL202 EOS CSR Table 20、Module 5.3.5.2）。低血糖症イベントは、78 週間の後ろ向き期間中で 4 例に 12 件が発現したのに対し、UX007-CL201/UX007-CL202 試験の 36 ヵ月間の試験期間中では 1 例に 1 件が発現した。すなわち、低血糖症イベントの平均年換算イベント発現率は 96.0%減少した（Wald 検定、p<0.0001）（UX007-CL202 EOS CSR Tables 22, 14.2.3.2.8.9、Module 5.3.5.2）。心筋症イベントの発現件数及び被験者数は少ないため、心筋症イベントの減少に対するトリヘプタノイン投与の影響について結論づけることには限界があった。

図 2.7.3-3 Major Clinical Events in the CL201 Rollover Cohort (UX007-CL202)



AR, absolute reduction; MCE, major clinical events; RR, relative reduction
Source: UX007-CL202 EOS CSR Figure 10, Table 14.2.3.2.1.0 (Module 5.3.5.2)

NBR モデルを用いた MCE の発現頻度の比較（UX007-CL201 移行コホート）

UX007-CL201 試験（2.7.3.2.1.2.1 項）で実施した感度分析と同様、トリヘプタノイン投与期間全体にわたる追跡調査期間の変動を考慮するため、NBR モデルを用いた。NBR モデルを用いた場合、MCE の年換算イベント発現率は、トリヘプタノイン投与前の 1.8 件/年からトリヘプタノイン投与中の 1.0 件/年へと 43%減少した（p=0.0163）。

2.7.3.2.2.3.2 身体機能及び健康関連の生活の質（HRQoL）

UX007-CL201 移行コホートの小児被験者では、ベースライン時の SF-10 PHS スコアの平均値（SD）は 22.6（19.2）（n=7）と、一般的な集団の標準よりも約 3 SD 低く、全体的な QOL に影響を及ぼす身体的な健康の重大な障害を示した（UX007-CL202 EOS CSR Table 50、Module 5.3.5.2）。UX007-CL202 試験では、PHS スコアの平均値が改善し、トリヘプタノイン投与前のレベルを上回った改善を維持していたことから、介護者の報告に基づいた場合、身体的な健康状態の持続的な改善を示唆していた。

UX007-CL201 移行コホートの成人被験者では、ベースライン時の SF-12v2 PCS スコアの平均値（SD）は 32.3（10.9）（n=6）と、一般的な集団の標準よりも約 2 SD 低く、身体的な健康が損なわれ、全体的な QOL に悪影響を及ぼすことが示された（UX007-CL202 EOS CSR Table 51、Module 5.3.5.2）。UX007-CL201 試験でトリヘプタノイン投与を開始後、PCS ドメインの改善が認められ、PCS スコアの平均値は Week 48 に 41.3（基準範囲の下限）に達し、Week 78 までに PCS スコアは投与前のレベルに戻った。この結果については、2.7.3.3.2.3.1 項で詳細を述べる。

UX007-CL202 試験へ移行後に健康調査データが得られた少数の成人被験者の PCS スコアは、平均値を 1.5～2 SD 下回る状態で推移した。このことは、被験者が当初は身体的な健康状態の改善を報告したが、日常生活に影響を及ぼす障害を認識し続けていたことを示唆している。

2.7.3.2.3 UX007-CL001 試験（後ろ向き、概念実証試験）

2.7.3.2.3.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学的特性

UX007-CL001 試験は、LC-FAOD と診断され、コンパッショネート使用プログラムの一環としてトリヘプタノイン投与を受けた 20 例の後ろ向き診療録レビューであった。本試験では、詳細な診療録レビューにより LC-FAOD 患者の臨床プロファイル及びトリヘプタノイン投与開始前後の急性代謝クライシスの頻度を評価した。

試験実施計画書に定義された LC-FAOD の特徴を示す急性代謝クライシスに関連する重要な臨床イベント、安全性イベント及び臨床検査結果を収集するため、診療記録からデータを抽出した。特に、横紋筋融解症、低血糖症、筋緊張低下／筋力低下、心筋症及びその他の LC-FAOD イベントの発現率、重症度及び持続期間に関する臨床情報を収集した。入院（ER 入院を含む）及び LC-FAOD に関連するイベントの管理を目的としたその他の処置について、医学的介入の頻度と種類を記録した。収集した追加の補足情報の詳細は、UX007-CL001 CSR Section 8.1（Module 5.3.5.4）を参照のこと。本試験で収集・解析したトリヘプタノイン投与前及び投与中の LC-FAOD 入院歴の詳細は、UX007-CL001 CSR Section 8.7.4（Module 5.3.5.4）を参照のこと。

2.7.3.2.3.1.1 被験者の内訳

コンパッショネート使用プログラムの一環としてトリヘプタノインを投与された 24 例のうち、20 例が本試験の後ろ向き診療録レビューに同意し、全集団の解析対象集団に含めた。LC-FAOD

のサブタイプとしてVLCAD欠損症、LCHAD欠損症、CPT II欠損症、三頭酵素（TFP）欠損症、CACT 欠損症があり、VLCAD 欠損症（9 例）が最も多かった。診療録レビュー時点でのトリヘプタノイン投与期間の平均値（SD）は 8.0（2.95）年であり、17 例（85%）がトリヘプタノインを 5 年以上投与されていた。診療録レビューの時点で、18 例（90%）がトリヘプタノイン投与を継続しており、2 例（10%）が投与を中止していた。

2.7.3.2.3.1.2 ベースラインの人口統計学的特性

性別：男性 11 例（55%）、女性 9 例（45%）

人種／民族：20 例中 19 例（95%）が白人及び非ヒスパニックであった。

人口統計学的特性及び疾患特性：16 例（80%）以上の被験者が、前治療として MCT オイルを摂取していた。トリヘプタノイン投与開始時の年齢の平均値（SD）は 8.5（14.96）歳であり、ほとんどの被験者（17/20 例、85%）が 10 歳以下でトリヘプタノインを開始した。トリヘプタノイン投与前に多く認められた LC-FAOD の臨床症状は、横紋筋融解症及び筋肉痛（各 11 例、55%）、低血糖症（10 例、50%）であった。

2.7.3.2.3.2 有効性の結果

最長約 13 年間のトリヘプタノイン投与を対象とし、LC-FAOD 疾患に関連した入院（ER 入院を含む）に焦点を当ててデータ収集及び解析を行った。対象とした疾患には、横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症に伴う代謝クライシスを含めた。入院イベント数、入院日数及び関連する臨床検査値を抽出した。

以下に示す結果は、全集団（n=20）について全イベント、低血糖症イベント、横紋筋融解症イベント、心筋症イベント、その他のイベント別に要約し、また、トリヘプタノイン投与前の治療歴が 6 ヵ月以上で、トリヘプタノイン投与前期間中にイベントの発現が認められた被験者（n=16、全集団から乳児 4 例を除外）を対象に事前に規定した解析を実施した。各集団について、年換算入院イベント発現率及び年換算入院期間（以下の本文では「年換算イベント発現日数」と称す）を要約する。乳児（生後 6 ヵ月未満）被験者の結果は、年換算総イベント発現率別及び年換算総イベント発現日数別の結果のみを示す（3 種類のイベント別ではない）。

2.7.3.2.3.2.1 全集団

<u>年換算イベント発現率</u>

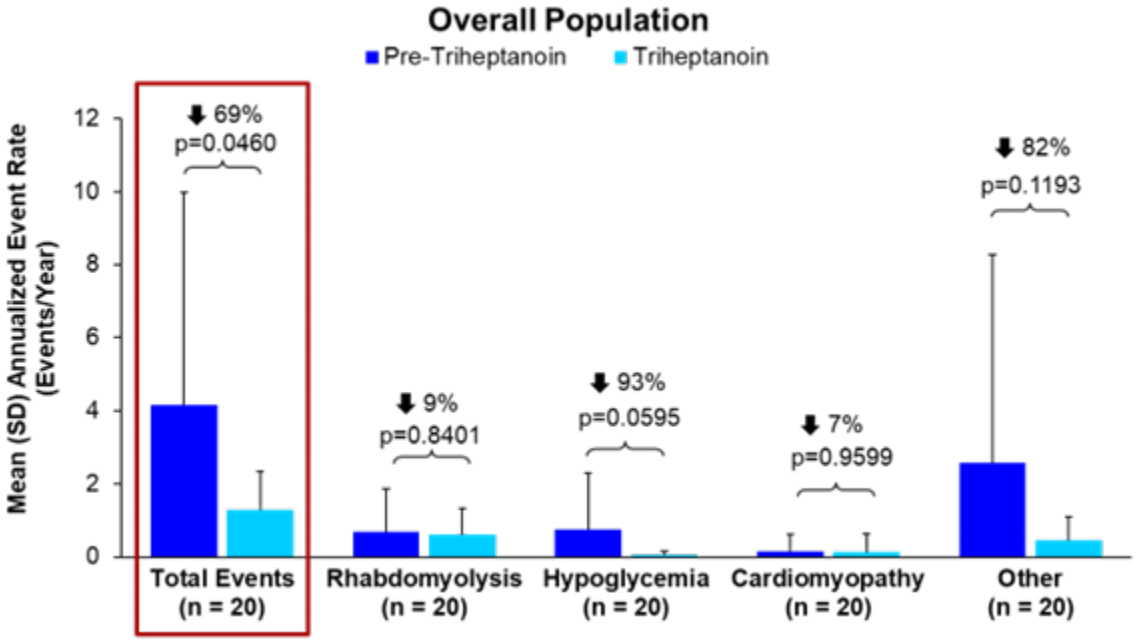
トリヘプタノイン投与前期間又はトリヘプタノイン投与期間のいずれかで合計 299 件の入院イベントを収集し、解析対象とした（イベントの種類が不明の 1 件を含む）。全イベントの内訳は、横紋筋融解症（149 件、50%）、低血糖症（33 件、11%）、心筋症（10 件、3%）及び LC-FAOD に関連するその他のイベント（106 件、35%）であった。「その他」のイベントには、横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症によるものと断定できない LC-FAOD に関連した入院が含まれていた。

- 全イベント：横紋筋融解症、低血糖症、心筋症及びその他のイベントを含めた年換算総イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 4.16（5.81）件/年からトリヘプタノイン投与中の 1.28（1.06）件/年へと 69%有意に減少した（p=0.0460、図 2.7.3-4）。
- 横紋筋融解症：横紋筋融解症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 0.68（1.18）件/年であったのに対し、トリヘプタノイン投与中は 0.62（0.71）

件/年であった（p=0.8401、図 2.7.3-4）。

- 低血糖症：低血糖症イベントは、トリヘプタノイン投与によりほぼ消失した（93%の減少）。低血糖症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 0.75（1.55）件/年であったのに対し、トリヘプタノイン投与中は 0.05（0.11）件/年であった（p=0.0595、図 2.7.3-4）。
- 心筋症：心筋症イベントはほとんど認められなかった。解析対象とした心筋症イベント数は、トリヘプタノイン投与中（4 件）の方がトリヘプタノイン投与前（6 件）より少なかった。心筋症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 0.15（0.453）件/年であったのに対し、トリヘプタノイン投与中は 0.14（0.498）件/年であった（p=0.9599、図 2.7.3-4）。
- その他：その他の LC-FAOD 関連入院の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 2.58（5.68）件/年であったのに対し、トリヘプタノイン投与中は 0.46（0.63）件/年であり、82%減少した（p=0.1193、図 2.7.3-4）。

図 2.7.3-4 Mean (SD) Annualized Event Rate During Triheptanoin Treatment in the Overall Population (UX007-CL001)



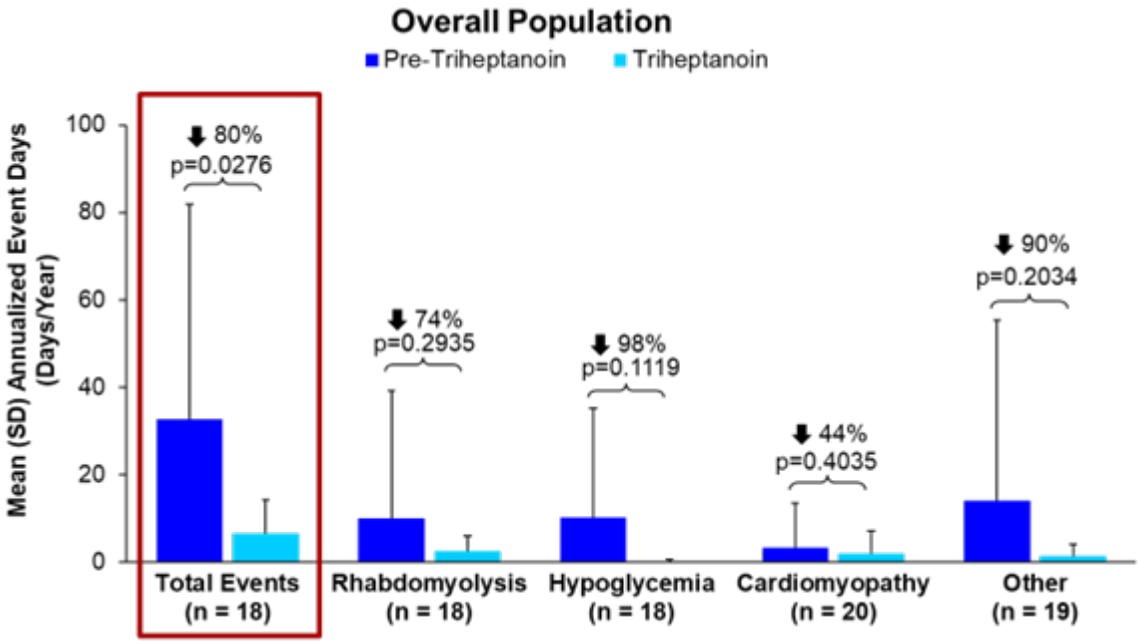
Events pre-triheptanoin vs during triheptanoin are determined by using hospitalization/ED admission date. If a subject does not have events of a specific type, then the subject is counted as having 0 events. Event rate is calculated as the number of events of interest that occurred during the risk duration/length of the risk duration in years. Pre-triheptanoin risk duration = (First Dose Date - Date of Birth)/365. Triheptanoin risk duration = (Last Medical Record Date for continuing subjects/Last Dose Date for discontinued subjects - First Dose Date + 1)/365. Only subjects included in the paired difference t-test are presented in these data.
ED, emergency department; SD, standard deviation
Source: UX007-CL001 CSR Figure 2.1, Tables 10.1.1.1.1, 10.1.1.2.1, 10.1.1.3.1, 10.1.1.4.1, 10.1.1.5.1 (Module 5.3.5.4)

年換算イベント発現日数

急性代謝クライシスによる入院数に加えて、関連する入院日数を「年換算イベント発現日数」として評価した。

- 全イベント：年換算総イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 32.66（49.11）日/年からトリヘプタノイン投与中の 6.46（7.72）日/年へと 80%減少した（p=0.0276、図 2.7.3-5）。
- 横紋筋融解症：横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 9.92（29.19）日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.55（3.49）日/年へと 74%減少した（p=0.2935、図 2.7.3-5）。
- 低血糖症：低血糖症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 10.11（25.14）日/年からトリヘプタノイン投与中の 0.16（0.48）日/年へと 98%減少した（p=0.1119、図 2.7.3-5）。
- 心筋症：心筋症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 3.35（10.15）日/年からトリヘプタノイン投与中の 1.86（5.23）日/年へと 44%減少した（p=0.4035、図 2.7.3-5）。ただし、イベント数が少ないため、解釈は困難であった。
- その他：その他のイベントの年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 14.02（41.36）日/年からトリヘプタノイン投与中の 1.39（2.63）日/年へと 90%減少した（p=0.2034、図 2.7.3-5）。

図 2.7.3-5 Mean (SD) Annualized Event Days During Triheptanoin Treatment in the Overall Population (UX007-CL001)



Events pre-triheptanoin vs during triheptanoin are determined by using hospitalization/ED admission date. If a subject does not have events of a specific type, then the subject is counted as having 0 events. The duration of a specific event category (ie, rhabdo, hypo, cardio, and other) during each period (pre-trihep or during trihep) is set as missing if admission or discharge date is missing. The duration of total events is set as the sum of duration of events with nonmissing durations across categories. Days rate is calculated as the number of days of interest that occurred during the risk duration/length of the risk duration in years. Pre-triheptanoin risk duration = (First Dose Date - Date of Birth)/365. During triheptanoin risk duration = (Last Medical Record Date for continuing subjects/Last Dose Date for discontinued subjects - First Dose Date + 1)/365. Only subjects included in the paired difference t-test are presented in these data.
ED, emergency department; SD, standard deviation
Source: UX007-CL001 CSR Figure 2.2, Tables 10.1.1.1.1, 10.1.1.2.1, 10.1.1.3.1, 10.1.1.4.1, 10.1.1.5.1 (Module 5.3.5.4)

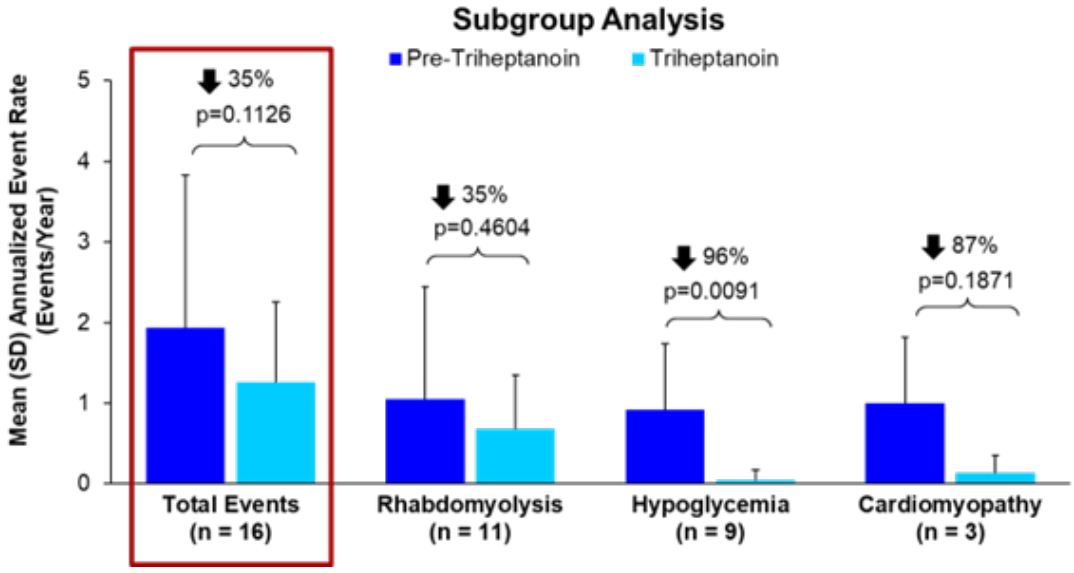
2.7.3.2.3.2.2 トリヘプタノイン投与前の病歴が6ヵ月間以上であり、トリヘプタノイン投与前にイベントの発現が認められた被験者

年換算イベント発現率

トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月間以上であり、トリヘプタノイン投与前にイベントの発現が認められた被験者（n=16）での年換算総イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 1.94（1.89）件/年であったのに対し、トリヘプタノイン投与中は 1.26（0.99）件/年であった（p=0.1126、図 2.7.3-6）。個々のイベントについては、トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月間以上であり、トリヘプタノイン投与前に当該イベントの発現が認められた被験者を解析対象とした（図 2.7.3-6）。

- 横紋筋融解症（n=11）：横紋筋融解症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 1.05（1.39）件/年であったのに対し、トリヘプタノイン投与中は 0.68（0.67）件/年であった（p=0.4604）。
- 低血糖症（n=9）：低血糖症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 0.92（0.82）件/年であったのに対し、トリヘプタノイン投与中は 0.04（0.13）件/年であった（p=0.0091）。
- 心筋症（n=3）：心筋症の年換算イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与前が 1.00 件/年（6 件）であったのに対し、トリヘプタノイン投与中は 0.13 件/年（2 件）であった（p=0.1871）。イベント数が少ないため、確定的な結論を導くことはできなかった。

図 2.7.3-6 Mean (SD) Annualized Event Rate in Subjects with at Least 6 Months of Pre triheptanoin History and a Pre-triheptanoin Event (UX007-CL001)



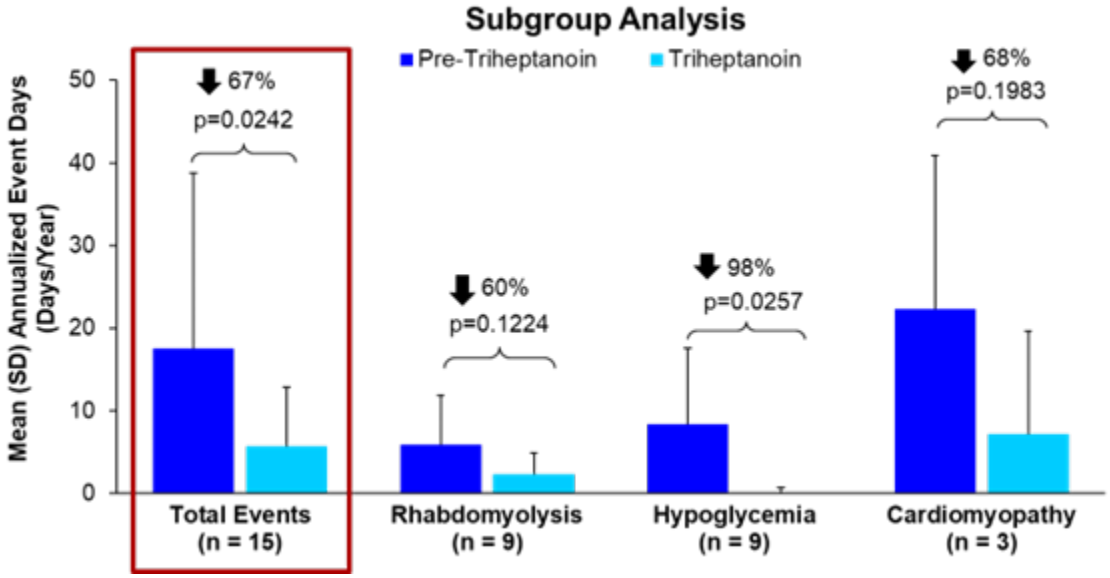
Events pre-triheptanoin vs during triheptanoin are determined by using hospitalization/ED admission date. If a subject does not have events of a specific type during triheptanoin treatment, then the subject is counted as having 0 events. The Total Events category also includes “Other” events. Event rate is calculated as the number of events of interest that occurred during the risk duration/length of the risk duration in years. Pre-triheptanoin risk duration = (First Dose Date - Date of Birth)/365. Triheptanoin risk duration = (Last Medical Record Date for continuing subjects/Last Dose Date for discontinued subjects - First Dose Date + 1)/365. Only subjects included in the paired difference t-test are presented in these data.
ED, emergency department; SD, standard deviation
Source: UX007-CL001 CSR Figure 2.3, Tables 10.1.2.1.1, 10.1.2.2.1, 10.1.2.3.1, 2.2.2.2 (Module 5.3.5.4)

年換算イベント発現日数

トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月間以上であり、トリヘプタノイン投与前にイベントの発現が認められた被験者の年換算イベント発現日数を算出した。個々のイベントについては、トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月間以上であり、トリヘプタノイン投与前に当該イベントの発現が認められた被験者を年換算イベント発現日数の解析対象とした。

- 全イベント：年換算総イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 17.55（21.26）日/年からトリヘプタノイン投与中の 5.76（7.11）日/年に減少した（p=0.0242、図 2.7.3-7）。
- 横紋筋融解症：横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 5.94（5.95）日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.36（2.59）日/年に減少した（p=0.1224、図 2.7.3-7）。
- 低血糖症：低血糖症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 8.42（9.18）日/年からトリヘプタノイン投与中の 0.18（0.53）日/年に減少した（p=0.0257、図 2.7.3-7）
- 心筋症：トリヘプタノイン投与前に心筋症イベントが発現した 3 例における心筋症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 22.36（18.47）日/年からトリヘプタノイン投与中の 7.18（12.44）日/年に減少した（p=0.1983、図 2.7.3-7）。

図 2.7.3-7 Mean (SD) Annualized Event Days in Subjects with at Least 6 Months of Pre-triheptanoin History and a Pre-triheptanoin Event (UX007-CL001)



Events pre-triheptanoin vs during triheptanoin are determined by using hospitalization/ED admission date. If a subject does not have events of a specific type during triheptanoin treatment, then the subject is counted as having 0 events. The Total Events category also includes “Other” events. The duration of a specific event category (ie, rhabdo, hypo, cardio) during each period (pre-trihep or during trihep) is set as missing if admission or discharge date is missing. The duration of total events is set as the sum of duration of events with nonmissing durations across categories. Days rate is calculated as the number of days of interest that occurred during the risk duration/length of the risk duration in years. Pre-triheptanoin risk duration = (First Dose Date - Date of Birth)/365. Triheptanoin risk duration = (Last Medical Record Date for continuing subjects/Last Dose Date for discontinued subjects - First Dose Date + 1)/365. Only subjects included in the paired difference t-test are presented in these data.
ED, emergency department; SD, standard deviation
Source: UX007-CL001 CSR Figure 2.4, Tables 10.1.2.1.1, 10.1.2.2.1, 10.1.2.3.1, 3.2.2.2 (Module 5.3.5.4)

2.7.3.2.4 Gillingham et al.（医師主導、二重盲検、無作為化、対照試験）

2.7.3.2.4.1 試験デザイン

二重盲検、無作為化、対照 IST である本試験では、LC-FAOD 被験者を対象に、エネルギー消費、心機能、運動耐容能及びクレアチンリン酸回復に対するトリヘプタノイン（アナプレロティックな 7 炭素脂肪酸トリグリセリド）の効果をトリオクタノイン（8 炭素脂肪酸トリグリセリド）と比較した。主要評価項目は、総エネルギー消費量（TEE）、ECHO による心機能、運動耐容能及び急激な運動後のクレアチンリン酸回復の変化とした。副次評価項目は、体組成、血中バイオマーカー及び有害事象とした。

LC-FAOD（CPT II 欠損症、VLCAD 欠損症、TFP 欠損症又は LCHAD 欠損症）を有する 32 例を対象に、1 日の総エネルギーの 20%を、トリヘプタノインを含む食事から摂取（トリヘプタノイン群）又はトリオクタノインを含む食事から摂取（トリオクタノイン群）のいずれかに無作為に割り付け、4 ヵ月間投与した。

2.7.3.2.4.2 結果の要約

トリヘプタノイン群では、トリオクタノイン群と比較して、安静時 ECHO で左室駆出率（LVEF）がベースラインから 7.4%（p=0.046）増加し、左室壁重量は 20%（p=0.041）減少した。また、トリヘプタノイン群では、トリオクタノインを服用している被験者（トリオクタノイン群）と比較して、中強度運動負荷試験中に同量の運動を行った場合の心拍数も低かった。TEE、クレアチンリン酸回復、体組成、横紋筋融解症の発現頻度、又はいずれかの副次評価項目のアウトカムに群間差はなかった。

このように短い投与期間中に心臓リバースリモデリングが生じたことは注目に値する。無作為化、二重盲検の本試験により、トリヘプタノインは、トリオクタノインとは異なる心血管代謝作用を有することが検証された。

2.7.3.2.5 IST 214：Korea IST（韓国の被験者を対象に安全性及び有効性を評価する第 II 相、非盲検、医師主導治験）

韓国で進行中の患者 10 例（TFP 欠損症患者 6 例及び VLCAD 欠損症患者 4 例）を対象とした、非盲検、第 II 相試験である Korea IST（IST 214）では、トリヘプタノインの安全性及び有効性を裏付ける更なるエビデンスが得られている。本試験の主要目的は、韓国の LC-FAOD 患者を対象に、トリヘプタノインの安全性を評価することである。有効性評価項目には、MCE の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数が含まれる。具体的には、主要な代謝イベント（横紋筋融解症、心筋症、低血糖症及び肝機能障害）による総入院の件数、期間及び重症度について、実施計画書で言及している。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の試験データを要約した中間報告では、10 例全例が 78 週間（18 ヵ月間）の追跡調査を完了し、そのうち 8 例（80%）が 2 年間、6 例（60%）が 30 ヵ月間の追跡調査をそれぞれ完了している。年換算入院イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 5.42（2.54）件/年からトリヘプタノイン投与中の 2.50（1.82）件/年へと 54%減少した（p=0.016）。年換算入院日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 51.25（30.79）日/年からトリヘプタノイン投与中の 21.45（19.28）日/年へと 73%減少した（p=0.023）。

2.7.3.2.6 拡大アクセスプログラム（EAP）及びその他のリアルワールドエビデンス

申請者は、2013 年 2 月から、LC-FAOD 患者がグローバル EAP を通じてトリヘプタノインを利用できるようにしている。患者は、（1）重篤又は生命を脅かす疾患を有する、（2）満足のいく代替治療の選択肢がない状況である、及び（3）進行中の臨床試験に参加できない、という条件を満たす必要がある。EAP には、eIND、個々の患者のコンパッショネート使用及び ACC（フランスのみ）の 3 種類のアクセスメカニズムが含まれる。EAP は、患者又は介護者の同意を得て、個々の患者の治療担当医師から自発的な要請があった場合に、トリヘプタノイン投与が利用できるようにしている。

2.7.3.2.6.1 トリヘプタノイン拡大アクセスプログラム（EAP）

2.7.3.2.6.1.1 試験デザイン

2018 年 9 月 1 日以降、申請者は、11 ヵ国の LC-FAOD の重症患者 91 例に対するトリヘプタノインの要請を承認しており、このうち、67 例が EAP を通じてトリヘプタノインの投与を受けている。全ての EAP への要請は、最新の管理法にもかかわらず、重篤な疾患関連の代償不全イベントを経験している LC-FAOD 患者の治療担当医師により自発的に始められたものであった。これらの中には、トリヘプタノイン要請時に入院及び緊急処置を必要とする生命を脅かす急性クライシスを起こした患者が含まれていた。

全体的に、医師が報告したデータからは、急性期及び全体的な疾患の転帰の両方において、トリヘプタノインが多くの患者に有益な効果をもたらすことが示唆されており、このうち、トリヘプタノイン投与及び継続的なケアにより顕著な改善を示した患者もみられた。なお、一部の患者は、トリヘプタノインを要請した時点で既に非常に重症状態で、急性クライシスによる重大な合併症を有していたため、数日以内に死亡した。

データカットオフ（2019 年 2 月 28 日）時点で、申請者は、EAP を通じてトリヘプタノインを投与された患者 67 例中 59 例の治療担当医師からトリヘプタノイン関連の追跡調査情報［記入済みの質問票又は報告書（narrative）のいずれか、又はその両方］を受領している。このうち、医師が記入した報告書が 40 件、申請者から提供された質問票への回答が 51 件である。

これらの患者の詳細及び全ての患者の報告書を EAP Summary Report Section 1.3（Module 5.3.5.4）に要約し、実際に医師が記入した報告書を EAP Summary Report Appendix 2（Module 5.3.5.4）に記載した。この期間中に収集され、取り入れられた EAP の有効性データが Vockley ら（Vockley et al., 2022）によって公表されている。

2.7.3.2.6.1.2 有効性の結果

治療担当医師から報告されたトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者に関する重要な臨床的ベネフィットを以下に要約する。

治療担当医師から提出された 40 件の報告書によると、LC-FAOD 患者は、食事療法及び MCT による最新の管理法にもかかわらず重度のエネルギー欠乏及び急性代謝クライシスを経験している。報告書に記入された臨床的特徴からも明らかなように、これらの患者の多くは重症状態にあり、入院及び／又は集中治療室（ICU）レベルの治療を必要とする生命を脅かす急性クライシスを呈していた。全体として、特に心筋症又は横紋筋融解症を有する患者で、トリヘプタノイン投与中に患者の急性指標イベント（トリヘプタノインの要請に至る重大な疾患関連の臨床イベント）

の改善、並びに代償不全イベント及び入院の頻度の減少及び重症度の低下が治療担当医師により報告された。また、多くの患者で付随する LC-FAOD 関連症状及び QOL の改善も報告された。

2.7.3.2.6.1.2.1　心筋症を有する EAP 患者に関する報告書

心筋症イベントは最も重度な LC-FAOD 症状の 1 つであり、死亡の主な原因であり、報告書（n=22）からも確認された。これらの患者の大部分は重症であり、生命を脅かす急性代謝クライシスを経験していた。トリヘプタノインの要請前に、これらの患者の 77%（17/22 例）が入院し、50%（11/22 例）が機械的補助［換気／体外式膜型人工肺（ECMO）］及び／又は昇圧薬などの ICU レベルの治療を要した。このうち 4 例では心停止が発現し、蘇生が必要であった。

トリヘプタノイン開始後、入院／ER に入室していた患者の 65%（11/17 例）が回復して退院し、心肺介入を要した患者の 64%（7/11 例）でサポートからの離脱が可能なレベルまで改善した。後者の 7 例の内訳は、機械的補助（換気／ECMO）が 1 例、機械的補助及び心肺蘇生法（CPR）が 2 例、機械的補助及び昇圧薬の使用が 3 例、上記の全 3 種類の介入が 1 例であった。ほとんどの患者では、トリヘプタノイン投与中に EF 値の改善及び心安定に関する医師からの報告で示されたような心機能の増強も認められた。

全体として、ほとんどの患者（16/22、73%）は、報告書に記入されているように、トリヘプタノイン投与中に急性イベント及び心機能が改善した。また、多くの医師により、持続的な心安定及び全体的な QOL の改善が報告された。

最も顕著な心筋症の改善として、心肺補助を必要とする生命を脅かす急性心筋症患者 7 例において、トリヘプタノイン投与中に心肺補助からの離脱が可能なまでの改善が報告された。これらの患者で報告された改善の裏付けとして、以下に各患者の臨床的特徴及び担当医師の評価を示す。これらの結果は、EAP を通じてトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 小児患者 10 例に関する既報論文で報告された臨床的ベネフィットを反映している（Vockley et al., 2016）。

これら 7 例の簡単な要約を以下に示す。このうち 2 例［[redacted]（論文では症例[redacted]）及び[redacted]（症例[redacted]）］は、公表論文にも含まれた。

- Request #[redacted]（[redacted]）：本患者は女性で、生後[redacted]日目に分子解析により CACT 欠損症と確定診断され、MCT オイルと食事で慎重に管理した。新生児期に集中治療を必要とする心代償不全イベント、生後[redacted]ヵ月時に ECMO を必要とする心原性ショック、生後[redacted]ヵ月までに左室肥大を発現した。本患者は生後 10 ヵ月時に脱水を伴う急性胃腸疾患を発症した後、挿管、昇圧薬、ステロイド、及び中心静脈栄養を要する心不全及び呼吸不全を呈した。EF は 30%であったが、その時点で ECMO が極めて重要であると判断された。標準治療は無効と判断され、eIND 承認後、42 g/日のトリヘプタノイン投与が開始された。3 日後、EF は 70%に正常化し、抜管し、昇圧薬を中止した。最終的に、患者は経管投与に戻され、退院した。治療担当医師はトリヘプタノイン開始時の患者の状態を「死期が近い」と記載し、トリヘプタノインに対する反応を「著効で救命作用を有する」と記載した。
- Request #[redacted]（[redacted]）：本患者は生後[redacted]ヵ月の[redacted]性で、新生児スクリーニング（NBS）により VLCAD 欠損症と診断され、標準的な食事及び MCT 補充を用いて管理された。生後[redacted]ヵ月時にライノウイルス感染を発現した後、重度の心筋症、心原性ショックから心停止となって ECMO が必要となり、急性腎不全、虚血性脳損傷及び多臓

器不全により集中治療が必要となった。標準治療は無効と判断され、eIND 承認後、トリヘプタノイン投与が開始された。心機能は改善し、6 日後に ECMO から離脱し、7 日後に抜管、退院した。当初、神経学的予後が監視されていたが、退院時には状態が「顕著な改善」となり、ベースラインに近い状態であったと報告された。5 ヵ月後にウイルス症状及び低血糖症により再入院したが、心機能は正常であった。トリヘプタノインの投与は継続中である。

- Request #[redacted]（[redacted]）：本患者は[redacted]歳の[redacted]性で、乳児期に低血糖症及び心筋症のために LCHAD 欠損症と診断され、進行性のニューロパチー及び網膜症の既往が認められた。標準的な食事及び MCT オイル補充を用いて管理された。[redacted]歳のとき、正常な歩行から完全に歩行不能となり、車椅子による移動に制限された。また、入院を必要とする代謝代償不全及び横紋筋融解症のイベントを数回発現した。急性で重度の心筋症、心不全、不整脈及び心停止を呈し、ICU に移送された。全ての従来の治療が無効となり、生命を脅かす心症状を伴う臨床状態の悪化が認められ、トリヘプタノインの緊急要請が行われた。トリヘプタノイン投与開始後、患者の心機能は改善し、ECMO から離脱した。トリヘプタノイン投与開始以降（約 16 ヵ月）、横紋筋融解症又は他の代償不全による入院はなかった。フルタイムで学校に通学し、順調に生活しており、気分及び QOL も改善している。トリヘプタノインの投与は継続中である。
- Request #[redacted]（[redacted]）：本患者は[redacted]歳の[redacted]性で、[redacted]歳時に筋生検で CPT-II 欠損症と診断され、既往歴として、[redacted]歳から[redacted]歳までの運動に伴う横紋筋融解症及びミオグロビン尿、肥満、膵炎及び脂質異常症が認められた。また、透析を必要とする急性尿細管壊死を 2 回発現した。標準的な食事及び複数回の MCT 補充を用いて管理されたが、いずれも効果がなかった。運動及び感染のイベントによる疼痛及び息切れのため ER に入院した。その後、横紋筋融解症［クレアチンキナーゼ（CK）の最大値：62380（単位の報告なし)］及び呼吸窮迫を発症し、心停止のため ECMO が必要となった。患者の状態が重度であり、現行の治療では改善がみられないため、トリヘプタノインの緊急要請が行われた。トリヘプタノインを 12 日間投与後に ECMO を中止して退院し、心機能は正常化した。10 ヵ月間の投与後、急性イベントは認められず、軽い筋肉痛及び疲労を除き、気分はかなり改善した。本患者は UX007-CL202 試験に組み入れられた。
- Request #[redacted]：本患者は[redacted]歳の[redacted]性で、NBS により LCHAD 欠損症と診断され、生後[redacted]ヵ月時の分子解析によって確定診断された。MCT オイル及び食事で慎重に管理された。低血糖症 3 件、横紋筋融解症 5 件、心筋症 2 件を含め、1 年間に入院を繰り返した。心ショックを伴う急性代謝クライシスを発現し、CPR、気管内挿管及び機械的換気を必要とした。入院時の EF は 22%であり、ECMO を 21 日間継続した。患者が危篤状態であったため、トリヘプタノインの要請が行われた。トリヘプタノインが 2 ヵ月間投与され、治療担当医師は「トリヘプタノイン投与の具体的な効果とは断定できないが、患者の全身状態は劇的に改善した」と報告した。患者は以前に神経系合併症を患っていたが、現在は呼吸器及び血行動態が安定しており、補助療法は受けていない。治療担当医師は、患者は食事管理とともにトリヘプタノイン投与を継続しており、「顕著な改善」を示していると報告している。
- Request #[redacted]（[redacted]）：本患者は生後[redacted]ヵ月の女性で、NBS により VLCAD 欠損症と診断され、標準的な食事及び MCT 補充を用いて管理された。哺乳不良

及び嘔吐を呈し、重度の心筋症、心室細動及び二度の心停止を発現し、いずれも ECMO を含む入院又は緊急処置を必要とした。重度の代償不全イベント及び標準治療で改善が認められなかったため、緊急処置としてトリヘプタノインが要請された。9 日後、患者の心機能は正常に改善し、ECMO 及び換気補助から離脱した。しかしながら、長時間の蘇生処置のため、多臓器不全となった。壊死性筋膜炎、急性低酸素症及び左肺硬化症を発症し、敗血症により死亡した。

- Request #[redacted]（[redacted]）：本患者は[redacted]性で、NBS により VLCAD 欠損症と診断され、標準的な食事及び MCT 補充を用いて管理された。既往歴として、生後[redacted]日目の重度の症候性低血糖症、哺乳不良、嘔吐及び慢性 CK 上昇による複数回の入院が認められた。生後[redacted]ヵ月時に、重度の拡張型心筋症と心不全を呈した。小児心臓 ICU で積極的に管理されていたが、最適なケアにもかかわらず、心機能は著しく低下していたと報告された。トリヘプタノインの緊急要請が行われた。投与 6 日後に抜管し、30 日後に退院した。2 ヵ月間にわたりトリヘプタノインを投与され、心機能は改善し、安定している。全体として、トリヘプタノインの投与開始以降、患者の臨床状態は大幅に改善したと報告された。

2.7.3.2.6.1.2.2 横紋筋融解症を有する EAP 患者に関する報告

横紋筋融解症は LC-FAOD の最も一般的な臨床症状であり、多くの患者が CK 上昇及び筋肉痛に至る可能性のある慢性の筋肉損傷を経験している。EAP を通じてトリヘプタノインの要請に至った横紋筋融解症イベントが認められた患者は合計 34/67 例（51%）であった。トリヘプタノイン要請時に複数の疾患関連症状を発現した場合があった。申請者は、13/34 例から報告書を受領し、EAP Summary Report（Module 5.3.5.4）に含む。

ほとんどの患者が、トリヘプタノイン投与前に重度の横紋筋融解症イベントを複数回報告し、その多くが入院及び ER への入院に至った。これらのイベントの大部分は、運動又は身体活動によって誘発されたものであった。横紋筋融解症イベントに加え、ほとんどの患者に重度の運動不耐性、ニューロパチー、代謝代償不全、運動失調及び筋力低下、発育遅延、腎機能不全及び／又は疲労などの LC-FAOD に関連する随伴症状が認められた。

トリヘプタノイン開始後、61%（8/13 例）の患者で横紋筋融解症による代償不全の発現頻度が有意に減少したと治療担当医師により報告された。特に、1 年間に複数回のイベントの既往があった 6 例では、トリヘプタノイン開始後にイベントが認められなかった。なお、トリヘプタノイン投与中に横紋筋融解症のイベント数に関する情報がなかった患者が 3 例認められた。そのうち、1 例（[redacted]）は「優れた臨床反応」、「筋肉痛なし」及び「QOL の劇的な改善」と報告された。もう 1 例（Request #[redacted]）は、トリヘプタノイン開始前は車椅子を使用していたが、トリヘプタノイン開始後は車椅子を必要とせず、運動場で遊んだり、体育の授業に短時間参加したりすることができたと報告されている。3 例目の患者は安定していると報告された。

横紋筋融解症イベントの減少に加え、CK 値上昇も鎮静化した（トリヘプタノイン投与前の範囲：166～71000 U/L）。また、これらの患者の多くが持続的な臨床的安定、運動耐容能の向上及び QOL の改善を認めた。全体として、トリヘプタノイン投与中に、85%（11/13 例）の患者に横紋筋融解症の MCE（指標イベント）の改善が認められた。

これらのデータは、申請者の臨床試験で認められた急性代謝クライシスの改善と一貫しており、最も一般的な LC-FAOD 関連症状を有する患者に対するトリヘプタノインによるベネフィットが

引き続き強調された。

2.7.3.2.6.1.3 患者報告書からの結論

申請者は、世界中の臨床医からトリヘプタノインに関する多数の自発的な要請を受けており、LC-FAOD 患者に対する大きなアンメットニーズが浮き彫りとなっている。これらの要請の多くは、生命を脅かす症状を伴う重症の患者に対して、新たな治療の選択肢が緊急に必要であることを示す緊急事態において行われたものであった。

EAP を通じて治療を受けた患者について医師が記入した報告書を申請者が評価した結果、以下に示すように、トリヘプタノインによる治療が臨床転帰の改善につながる可能性があることが実証されている。

- 死亡率の高い LC-FAOD の重度の症状である心筋症患者のうち、ほとんどの患者（16/22 例、73%）で急性イベントが改善した。
  - 65%（11/17 例）の入院患者が回復し、退院した。
  - 重症かつ ICU レベルの治療が必要な入院患者の 64%（7/11 例）が、心肺補助から離脱するほど安定した。
- 報告書によれば、61%（8/13 例）の患者がトリヘプタノイン投与後に横紋筋融解症イベントの有意な減少を認められ、これは、申請者の臨床試験で認められた臨床的ベネフィットと一貫している。
- 報告書によれば、70%（28/40 例）の患者が長期の疾患転帰において改善を示した。

医師が記入した報告書に示された患者の転帰の改善は、現行の LC-FAOD 患者の管理に対するトリヘプタノインのベネフィットを裏付けており、トリヘプタノインが、急性期における新規治療の緊急かつアンメットニーズを満たすための適切なエネルギー補充療法になりうることを示している。

2.7.3.2.6.2 UX007-CL003 試験（後ろ向き診療録レビュー）

UX007-CL003 試験は、代謝専門医又は治療担当医師からの eIND 要請によりトリヘプタノインを投与された米国の LC-FAOD 患者 20 例を対象とした完了済みの後ろ向き診療録レビューである（UX007-CL003 CSR、Module 5.3.5.4）［結果は公表済み（Vockley et al., 2022）］。データは 2019 年 1 月 30 日から 2020 年 6 月 8 日まで収集した。この後ろ向き診療録レビューでは、詳細な診療録を使用して、最長 96 週間にわたり患者の病歴の重要な側面をレビューし記録した。これらの患者は、より大きな EAP 対象集団のサブセットである（2.7.3.2.6.1 項）。

LC-FAOD に関連する MCE 及び食事管理を含む前治療の臨床情報が収集された。MCE は、低血糖症、心筋症及び／又は横紋筋融解症の 1 つ以上の LC-FAOD 関連合併症による入院と定義した。MCE の基準を満たさない入院についても情報を収集した。安全性の評価には、eIND を通じてトリヘプタノインを投与された患者について報告された Ultragenyx 社のグローバル安全性データベースの重篤な有害事象（SAE）データのレビューが含まれた。

組み入れられた 20 例のトリヘプタノイン投与開始時の年齢の平均値（SD）は 4.3（10.4）歳であり、18 歳未満が 19 例（95%）、1 歳未満が 12 例（60%）であった。最も多い LC-FAOD サブタイプは VLCAD 欠損症（45%）であった。トリヘプタノイン投与量の平均値（SD）は DCI の 23.1（11.8）%であり、試験期間中のトリヘプタノイン投与期間の平均値（SD）は 199.8（151.4）日であった。

トリヘプタノインの eIND 使用に至ったトリガーイベントは、心筋症（90%）、横紋筋融解症（50%）、肝機能障害（35%）及び低血糖症（30%）であった。19 例がトリガーイベントにより入院し、全例が ICU に入室した。入院期間及び ICU 入室の平均値（SD）は、それぞれ 46.1（39.3）日及び 33.3（40.8）日であった。ほとんどの患者は、その他の集中治療を受けており、換気補助（65%）が最も多かった。

最後に記録された LVEF の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前（n=15）が 38.3%（21.7%）、トリヘプタノイン投与中（n=16）が 46.9%（20.0%）であり、変化率の平均値（SD）は全体（n=14）で 10.2%（13.8%）であった。各患者の心機能検査では、トリヘプタノイン投与中の心データが得られた 14 例中 13 例において、トリガーイベント中の LVEF がトリヘプタノイン投与前の値から数値的に改善又は安定した。これらの患者は、トリガーイベントのために ICU に 1 回以上入室しており、そのほとんどが観察された LVEF の安定化又は改善に寄与した可能性のある他の集中治療も受けていた。

トリヘプタノイン投与前 48 週間及びトリヘプタノイン投与後 48 週間ともに、MCE による入院及び ICU 入室の回数が少なかったため、これらの結果の解釈には限界があった。

2.7.3.2.6.3 Guffon et al.（フランス人患者コホートでの後ろ向き症例報告）

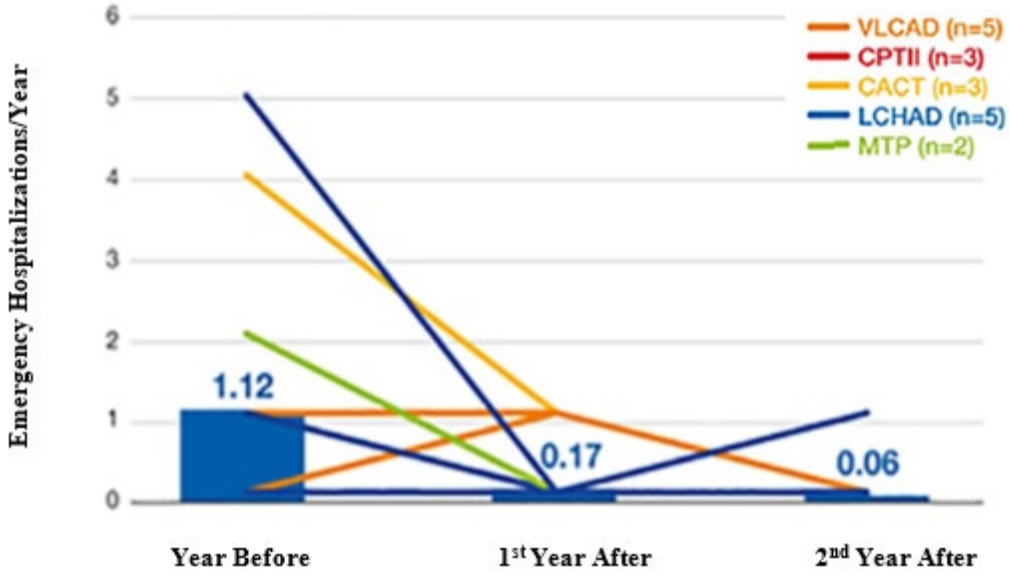
投与期間の中央値である 22 ヵ月間の EAP を通じて、トリヘプタノインを投与されたフランスの LC-FAOD 患者 18 例のデータが、後ろ向き症例報告で示された（Guffon et al., 2021）。入院及び緊急在宅ケアの期間のほか、筋肉痛の重症度、横紋筋融解症及び低血糖症のイベント、心臓症状及び QOL を集計した。

患者 1 例あたりの緊急入院回数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン開始前 1 年間が 1.12（1.50）回であったのに対し、トリヘプタノイン投与後 1 年目は 0.17（0.38）回、2 年目は 0.06（0.25）回と減少した（図 2.7.3-8 及び図 2.7.3-9）。小児患者 12 例では、トリヘプタノイン投与 2 年目の緊急入院は記録されなかった。緊急在宅ケアの累積期間は、トリヘプタノイン開始前 1 年間が 286 日であったのに対し、トリヘプタノイン開始後 1 年間は 51 日に減少した。緊急在宅ケアイベント回数は、トリヘプタノイン開始前 1 年間が 16.8 回であったのに対し、トリヘプタノイン投与後 1 年目は 2.8 回、2 年目は 0.81 回に減少した。

トリヘプタノイン投与により患者の QOL に好ましい影響が認められた。小児患者（12 例中 8 例）及び成人患者（6 例中 3 例）では、学業又は専門活動における顕著な改善が認められた。小児期（2～12 歳）に投与を開始した患者は全員、学校への出席又はより幅広い活動に参加することができるようになった。青年期に投与を開始した 4 例では、全員が運動能力又は身体活動能力の向上によるベネフィットが認められた。その結果、社会生活が改善され、1 例は専門職のインターンシップに参加できるようになり、もう 1 例は大学進学を考えている。疲労及び脱力感の軽減が小児患者 12 例中 10 例及び成人患者 6 例中 4 例で認められた。また、トリヘプタノイン投与前に車椅子に依存していた 6 例中 5 例は、トリヘプタノイン投与により車椅子の補助を必要としなくなった。

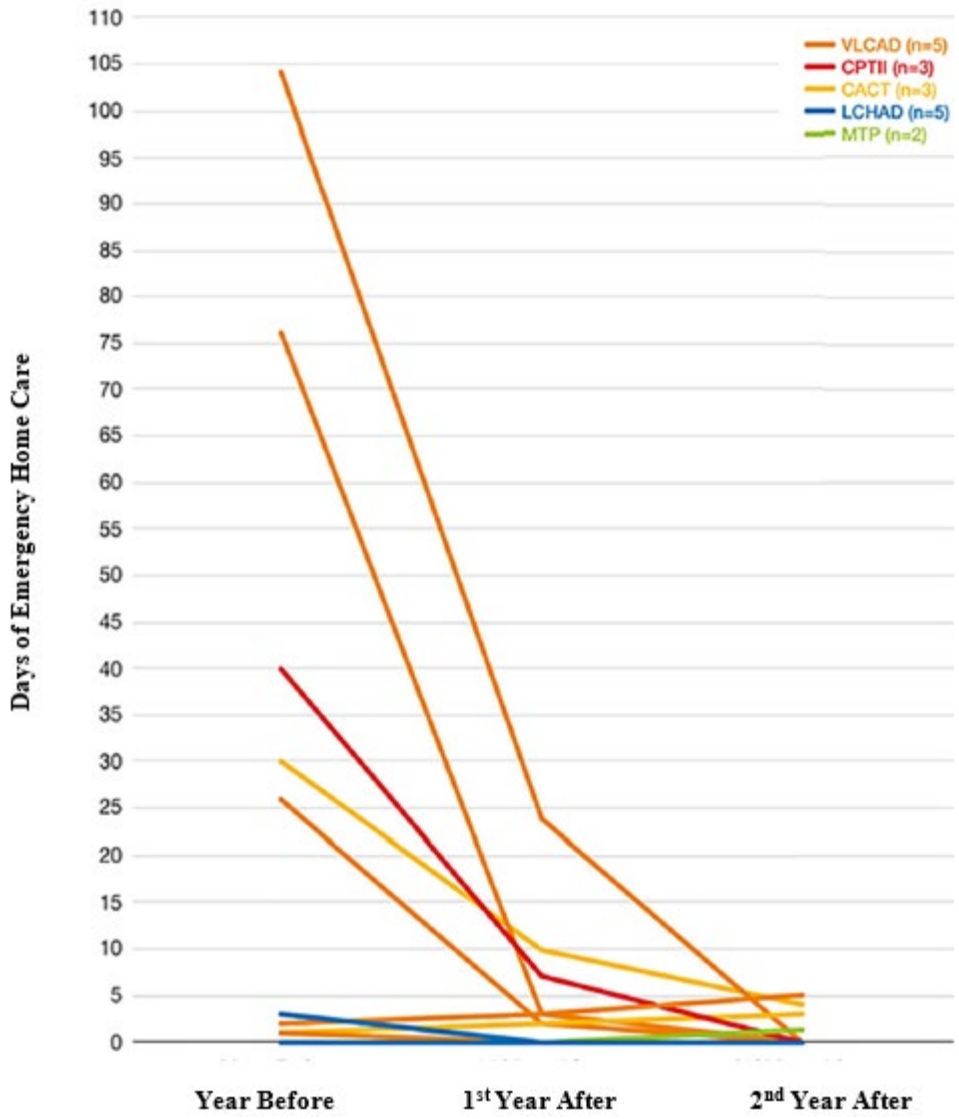
最後に記録された診察時における、全集団でのトリヘプタノイン投与量の中央値は、0.77～1.7 g/kg/日、DCI の 15～35%であった。

図 2.7.3-8 Mean and Individual Annual Emergency Hospitalizations (Guffon et al.)



Note: Bars and numbers represent mean values and lines represent individual subjects (N = 18); color coding for individual subjects represents LC-FAOD subtype. “Year Before” indicates year before triheptanoin treatment; “1st Year After” and “2nd Year After” indicate the first and second years after triheptanoin treatment, respectively.
CACT, carnitine acylcarnitine translocase (deficiency); CPT II, carnitine palmitoyl transferase II (deficiency); LCHAD, long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (deficiency); MTP, mitochondrial trifunctional protein (deficiency); VLCAD, very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase (deficiency)
Source: Figure 1c in (Guffon et al., 2021) (Module 5.4)

図 2.7.3-9 Individual Days of Emergency Home Care (Guffon et al.)



Note: Lines represent individual subjects (N = 18); color coding for individual subjects represents LC-FAOD subtype. “Year Before” indicates year before triheptanoin treatment; “1st Year After” and “2nd Year After” indicate the first and second years after triheptanoin treatment, respectively.
CACT, carnitine acylcarnitine translocase (deficiency); CPT II, carnitine palmitoyl transferase II (deficiency); LCHAD, long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (deficiency); MTP, mitochondrial trifunctional protein (deficiency); VLCAD, very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase (deficiency)
Source: Figure 1d in (Guffon et al., 2021) (Module 5.4)

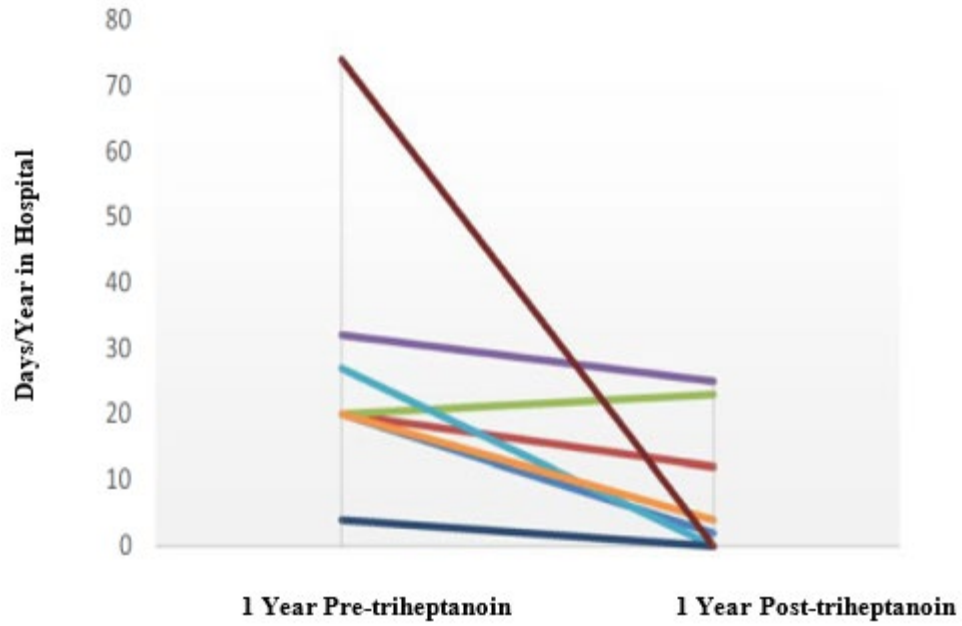
2.7.3.2.6.4 Zöggeler et al.（オーストリア人患者コホートでの後ろ向き診療録レビュー）

オーストリアで LC-FAOD 患者 12 例の後ろ向き診療録レビューを実施し（Zöggeler et al., 2021）、トリヘプタノイン開始前後の臨床転帰及び 1 年あたりの総入院日数を解析した。患者は EAP を通じてトリヘプタノインを投与された。

トリヘプタノインは、12 例中 3 例が生後間もない時期、9 例が生後 7.34～353.3 ヵ月（中央値：44.5 ヵ月、平均値：81.1 ヵ月）に開始した。小児患者 11 例におけるトリヘプタノイン摂取期間の平均値は 5.3 年（中央値：3.9 年、範囲：1.2～15.7 年）であり、そのうち 10 例がトリヘプタノインの摂取を継続していた。

12 例中 8 例の結果が入手可能であった。1 年あたりの総入院日数の平均値は、トリヘプタノイン投与前期間の 27.1 日/年からトリヘプタノイン投与後の 4.8 日/年へと 82%減少した（図 2.7.3-10）。トリヘプタノインの 1 日摂取量の平均値は 0.58（範囲：0.48～1.30）g/kg であり、DCI の 7.5%に相当した（範囲：7.5～30%）。

図 2.7.3-10 Individual Duration of Hospitalizations per Year (Zöggeler et al.)



Note: Lines represent individual subjects (N = 8).
Source: Figure 2 in (Zöggeler et al., 2021) (Module 5.4)

LC-FAOD の主要な臨床症状に改善が認められ、横紋筋融解症（CK 濃度が 500 U/L 超と評価）の発現件数は 45%減少した。肝障害を呈した 7 例全例の肝機能が正常化し、心筋症を呈した 8 例中 6 例の心機能が正常に回復した。

追跡調査では、全例が日常生活に主観的な制限がないと報告した。これらの患者におけるトリヘプタノインの忍容性は良好であった。3 例が腹痛及び下痢のために投与を中止し、更なる有害事象は報告されなかった。著者らは、総脂肪摂取量を DCI の最大 30%としながらトリヘプタノイン 0.5～1.0 g/kg/日を毎日投与することにより、LC-FAOD 患者における良好な長期臨床転帰が示されると結論づけた。

2.7.3.2.6.5 Porta et al.（イタリア人患者コホートでの後ろ向き診療録レビュー）

この後ろ向きレビュー（Porta et al., 2024）では、2018～2022 年にイタリアでトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者からデータを収集した。患者は、トリヘプタノイン投与を最長 4 年間観察された。

診療録から、データ［LC-FAOD の診断に関する情報（サブタイプ、診断時年齢及び診断方法）］、並びに MCT オイル及びその後のトリヘプタノイン投与に関する詳細（すなわち、期間、1 日投与量、DCI に占める割合）を後ろ向きに収集した。臨床転帰の指標には、標準的な MCT 治療中及びその後のトリヘプタノイン投与中における、異化作用の併発症の発現件数、入院又は

ICU 入室が必要な代謝代償不全の発現件数、並びに 1 年あたりの入院数（年換算入院イベント発現率）及び 1 入院あたりの日数を含めた。投与中の CK 値も評価した。

LC-FAOD 患者 9 例が MCT オイルからトリヘプタノインに切り替えた。トリヘプタノイン開始前の MCT 投与期間の平均値（SD）は 7.0（4.5）年であり、MCT 投与量の平均値（SD）は 1.7（0.8）g/kg/日で、21% DCI であった。トリヘプタノイン投与期間の平均値（SD）は 2.2（0.9）年であり、投与量の平均値（SD）は 1.5（0.9）g/kg/日で、24% DCI であった。

MCT オイルからトリヘプタノインに切り替えた後、異化作用の併発症の発現件数は、9 例全例で有意に減少した［平均値（SD）：トリヘプタノイン投与期間 4.3（5.3）件、MCT 投与期間 22.0（22.2）件、p=0.034］。入院が必要な代謝代償不全の発現件数も同様に、9 例全例で有意に減少した［平均値（SD）：トリヘプタノイン投与期間 2.0（2.5）件、MCT 投与期間 18.3（17.7）件、p=0.014］。また、MCT 投与期間中、ICU 入室が必要な代謝代償不全エピソード（すなわち、低血糖症又は心筋症を伴わない横紋筋融解症）が 3 例に 4 回発症したのに対し、トリヘプタノイン投与期間中は ICU 入室を必要としなかった。

年換算入院イベント発現率は、9 例中 8 例で減少し［平均値（SD）：トリヘプタノイン投与期間 0.7（0.8）件/年、MCT 投与期間 3.1（3.0）件/年、p=0.03］、7 例で 1 入院あたりの日数が減少した［平均値（SD）：トリヘプタノイン投与期間 3.6（3.4）日、MCT 投与期間 10.5（5.0）日、p=0.004］。トリヘプタノイン投与開始後、臨床イベントの発現件数及び持続期間に有意な改善が認められた。

代謝代償不全エピソード発症中の平均 CK 値は、9 例全例で減少が認められた。全体として統計学的に有意な差は認められなかったものの、代謝代償不全エピソード中の CK の平均値（SD）は、MCT オイル投与期間の 66178（57565）IU/L からトリヘプタノイン投与期間の 30550（24958）IU/L へ減少した（p=0.218）。平均 CK 値（すなわち、代謝代償不全エピソード期間外）は、7 例で MCT オイル投与と比較してトリヘプタノイン投与で低く、全例での CK の平均値（SD）は、MCT オイル投与中で 828（1238）UI/L、トリヘプタノイン投与中で 274（242）UI/L であった（p=0.207）。

著者らは、以下の結果から、LC-FAOD 患者には、MCT と比べてトリヘプタノインがより有効な可能性があると結論づけた。

1) MCT オイルからトリヘプタノインに切り替えた患者では、異化作用の併発症の発現件数が有意に減少した。
2) トリヘプタノイン投与開始後、入院が必要な代謝代償不全の発現件数が減少した。
3) トリヘプタノイン投与中、年換算入院イベント発現率が 77.4%減少した。

2.7.3.2.6.6 日本人患者[redacted]でのコンパッショネート使用

VLCAD 欠損症の[redacted]歳[redacted]ヵ月の日本人患者[redacted]に、トリヘプタノインがコンパッショネート使用として投与された（International Congress of Inborn Errors of Metabolism に提出された抄録案参照、Module 5.3.5.4）。患者はトリヘプタノイン投与開始前まで MCT による治療を受けていた。

トリヘプタノインは約 33% DCI の用量で継続的に投与され、発熱時も横紋筋融解症は発現しなかった。しかし投与12ヵ月後の時点で、トリヘプタノイン服用後に腹痛を訴え始め、トリヘプタノインを約 10% DCI に減量後も服用を躊躇し拒否するようになり、その後、横紋筋融解症の再発が認められた。投与17ヵ月後の時点で病気により入院中、経口摂取不良によるブドウ糖静脈内投与を中止してから数日後に横紋筋融解症を発現した。そのため、低脂肪粉ミルク及びトリヘプタノイン

の経管投与を開始した。しかし、フィーディングチューブによる不快感に加え、腹痛、腹部膨満、悪心などの胃腸症状が発現し経口摂取が不可能となり、夜間中心静脈栄養が導入された。その後、横紋筋融解症の発現は認められていない。

現在はトリヘプタノインによる治療を継続している。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験、UX007-CL001 試験及び Gillingham らの試験のデザイン及び有効性評価項目に焦点を当てて比較する。

これらの試験は、上記に詳述したとおり、トリヘプタノインの有効性を裏付けるデータを提供する。また、申請者は、これらの試験の生データを入手し、検証している。

これら 4 つの試験を並べて提示することにより、トリヘプタノインの最も重要な有効性データの洞察が可能となり、試験間のデザイン及び評価項目の有用な評価として役立つ。

なお、本項には、トリヘプタノイン EAP、IST 214（Korea IST）、UX007-CL003 試験、日本でのコンパッショネート使用、又はその他のリアルワールドエビデンスから得られたデータは含めない。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性

トリヘプタノイン臨床開発プログラムでは、生後 0 ヵ月から 64 歳まで幅広い年齢層の LC-FAOD 被験者が組み入れられた（表 2.7.3-3）。

Ultragenyx 社が依頼者である UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2）、UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）及び UX007-CL001 試験（Module 5.3.5.4）は、大半が小児集団から構成されており、LC-FAOD の重篤な臨床症状の早期発現が反映されていた。

Ultragenyx 社が依頼者の試験では、約 25%は成人であった。

Gillingham らの試験（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）では、Ultragenyx 社が依頼者である試験よりも年齢がかなり高く、これは、生理学的評価を実施するために、選択基準の年齢が 7 歳以上とより高かったことを反映していた（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-3 Subject Demographics for Clinical Studies Contributing to Efficacy Assessment

		UX007-CL202 (N = 94)				Gillingham et al. (N = 32)	
	UX007-CL201 N = 29	CL201 Rollover N = 24	Triheptanoin-naïve[a] N = 33	IST/Other N = 37	UX007-CL001 N = 20	C7 N = 16	C8 N = 16
Age (years) at enrollment							
Mean (SD)	11.9 (13.2)	13.2 (14.3)[b]	9.3 (9.7)	17.7 (14.5)[b]	17.0 (15.6)	N/A	N/A
Median	5.1	6.6[2]	6.4	14.4[b]	12.7	N/A	N/A
Min, Max	0.8, 58.7	2.4, 60.2[b]	0.3, 48.6	1.5, 63.3[b]	1.6, 60.9	N/A	N/A
Age (years) at triheptanoin initiation[c]							
Mean (SD)	12.1 (13.2)	11.6 (14.31)	9.3 (9.7)	N/A	8.5 (15.0)	27.2 (15.9)	22.3 (12.7)
Median	5.3	5.1	6.4	N/A	3.7	26.5	18.0
Min, Max	0.9, 58.8	0.9, 58.8	0.3, 48.6	N/A	0, 51.4	7.0, 64.0	8.0, 43.0
Age group, n (%)							
0 to < 6 years	15 (51.7)	9 (37.5)	16 (48.5)	7 (18.9)	13 (65.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 6 to < 18 years	8 (27.6)	9 (37.5)	12 (36.4)	17 (45.9)	5 (25.0)	5 (31.3)	8 (50.0)
≥ 18 years	6 (20.7)	6 (25.0)	5 (15.2)	13 (35.1)	2 (10.0)	11 (68.8)	8 (50.0)
Sex, n (%)							
Male	17 (58.6)	14 (58.3)	19 (57.6)	16 (43.2)	11 (55.0)	6 (37.5)	6 (37.5)
Female	12 (41.4)	10 (41.7)	14 (42.4)	21 (56.8)	9 (45.0)	10 (62.5)	10 (62.5)
Race, n (%)							
White	25 (86.2)	21 (87.5)	28 (84.4)	33 (81.1)	19 (95.0)	N/A	N/A
Asian	2 (6.9)	1 (4.2)	1 (3.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	N/A	N/A
Black or African American	1 (3.4)	1 (4.2)	2 (6.1)	1 (2.7)	0 (0.0)	N/A	N/A
Other	1 (3.4)	1 (4.2)	2 (6.1)	2 (5.4)	1 (5.0)	N/A	N/A

表 2.7.3-3 Subject Demographics for Clinical Studies Contributing to Efficacy Assessment（続き）

	UX007-CL202 (N = 94)					Gillingham et al. (N = 32)	
	UX007-CL201	CL201 Rollover	Triheptanoin-naïve[a]	IST/Other	UX007-CL001	C7	C8
	N = 29	N = 24	N = 33	N = 37	N = 20	N = 16	N = 16
Ethnicity, n (%)							
Not Hispanic or Latino	26 (89.7)	21 (87.5)	28 (84.8)	30 (81.1)	19 (95.0)	N/A	N/A
Hispanic or Latino	3 (10.3)	3 (12.5)	5 (15.2)	4 (10.8)	0 (0.0)	N/A	N/A
N/A, Not Reported	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	1 (5.0)	N/A	N/A
Gestational age at birth (weeks)							
n	25	21	31	28	N/A	N/A	N/A
Mean (SD)	37.6 (3.2)	37.4 (3.3)	37.9 (2.5)	37.3 (2.8)	N/A	N/A	N/A
Median	38.0	38.0	39.0	38.0	N/A	N/A	N/A
Min, Max	28.0, 42.0	28.0, 42.0	30.0, 40.0	31.0, 41.0	N/A	N/A	N/A

[a] The UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort includes 1 subject who was previously enrolled in UX007-CL201 but withdrew from the study and subsequently enrolled in UX007-CL202.
[b] Denotes the age at UX007-CL202 enrollment. Prior to UX007-CL202 enrollment, the CL201 Rollover Cohort was treated with triheptanoin for 78 weeks (18 months) under UX007-CL201, and the IST/Other Cohort was treated with triheptanoin for various durations under ISTs.
[c] For UX007-CL202, age at triheptanoin initiation is available only for the CL201 Rollover and Triheptanoin-naïve Cohorts.
IST, Investigator-sponsored trial; N/A, not available; SD, standard deviation
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Tables 9.4.1.1, 14.1.2.1.1, 14.1.2.1.99.1 (Module 5.3.5.2); ISS Table 14.1.2.1-dm-faod (Module 5.3.5.3); UX007-CL202 EOS CSR Tables 12, 14.1.2.1 (Module 5.3.5.2); UX007-CL001 CSR Table 9.3.1, Listing 18 (Module 5.3.5.4), Gillingham Package Table t-01-1-dm (Module 5.3.5.1)

表 2.7.3-4 Key Enrollment Criteria for Clinical Studies Contributing to Efficacy

UX007-CL201	UX007-CL202	UX007-CL001	Gillingham et al.
• Confirmed diagnosis of CPT II, VLCAD, LCHAD, or TFP deficiencies • ≥ 6 months of age • Severe LC-FAOD as evidenced by any one of the following: – Chronic elevated CK with MCEs – Episodic elevated CK with reported muscle dysfunction – Highly elevated CK but asymptomatic – Frequent severe major medical episodes – Severe susceptibility to hypoglycemia – Evidence of functional cardiomyopathy	• Confirmed diagnosis of LC-FAOD (all subtypes) • ≥ 6 months of age • Prior participation in a clinical study assessing triheptanoin treatment for LC-FAOD (CL201 Rollover and IST/Other Cohorts) or • Naïve to triheptanoin, failed conventional therapy, and had documented severe unmet need (Triheptanoin-naïve Cohort)	• Confirmed diagnosis of LC-FAOD (all subtypes) • Participated in a compassionate use protocol at the study site	• Confirmed diagnosis of CPT II, VLCAD, or LCHAD/TFP deficiencies • ≥ 7 years of age • Stable on a diet that includes supplementation with MCT • History of at least 1 episode of rhabdomyolysis

CK, creatine kinase; CPT II, carnitine palmitoyltransferase II; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; LCHAD, long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase; MCE, major clinical event; MCT, medium-chain triglycerides; TFP, trifunctional protein; VLCAD, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR (Module 5.3.5.2); UX007-CL001 CSR (Module 5.3.5.4); Gillingham Package (Module 5.3.5.1)

2.7.3.3.1.2 疾患特性

トリヘプタノイン臨床試験に組み入れられた被験者には、LC-FAOD 診断の 6 種類のサブタイプ全てが含まれていた。これらのサブタイプの有病率が高いことから予測されるとおり（Lindner et al., 2010）、いずれの試験においても VLCAD 欠損症及び LCHAD 欠損症の被験者が最も多く認められた（表 2.7.3-5）。UX007-CL201 試験及び Gillingham らの試験では、CACT 欠損症及びカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I （CPT I）欠損症の被験者を除外したが（表 2.7.3-4）、これらのサブタイプは、UX007-CL202 試験及び UX007-CL001 試験の両方に組み入れられた。

他の試験と比較して、Gillingham らの試験は、特に c.338C>T（p.SER113Leu）変異を含む CPT II 欠損症の被験者の割合が高かった。この特定の変異は、横紋筋融解症及び運動不耐性に対する感受性の増加を伴う、遅発性のミオパチー症状と関連する（Joshi et al., 2014）。

LC-FAOD 診断時の年齢は Ultragenyx 社が依頼者である試験間で類似しており、年齢の中央値は生後約 3 ヵ月以下であった（表 2.7.3-5）。一方、Gillingham らの試験に組み入れられた被験者の診断時の年齢の中央値は高く、トリヘプタノイン群で約 6 歳、トリオクタノイン群で約 14 歳であった。トリヘプタノイン投与前、全試験での被験者の大部分に MCT を投与されていた（全被験者の 80%以上、前向き試験に組み入れられた被験者の 90%以上）（表 2.7.3-5）。

食事データが得られた被験者は、UX007-CL201 CSR Addendum Section 1.1（Module 5.3.5.2）に概説されている従来の LC-FAOD 管理ガイドラインに従い、通常は低脂肪、高炭水化物食でも管理された。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のそれぞれで、試験登録前にトリヘプタノインを投与されていなかった被験者集団（UX007-CL201 試験の 29 例全例及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの 33 例）を含めた。両試験とも、その時点で利用できる疾患管理にもかかわらず、これらの患者が LC-FAOD の重篤な臨床症状が発現することを組入れの要件としており（表 2.7.3-4）、UX007-CL202 試験の組入れ基準はより広かった。

文献では、症状の発現又は残存酵素濃度に基づき、患者を軽度又は重度の LC-FAOD に分類しようと試みている（Andresen et al., 1999、Diekman et al., 2015）。しかし、LC-FAOD 患者は、身体活動が制限される程度の症状の軽いものから、しばしば早期死亡に至る新生児期の重篤なものまで、多様な臨床症状を呈する。重症患者の割合は十分に明らかにされていない。NBS の実施以降、小児期に無症候性の軽症患者が多く特定されている。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験に組み入れられ、現行の管理で十分な疾患コントロールが得られない被験者集団から明らかなように、通常、LC-FAOD 患者は代謝クライシスを頻繁に経験する。

これらの試験の患者集団は、試験実施計画書では以前、「重度 LC-FAOD」と記載されていたが、申請者は患者を重度又は軽度の疾患と具体的に分類しなかった。その代わり、UX007-CL201 試験の被験者は、選択基準で定義された疾患の具体的な臨床症状に基づいた組入れ対象とした。

ほとんどの被験者（25/29 例、86.2%）が CK 値上昇を伴うミオパチーの生化学的エビデンスに基づいて組み入れられ、半数以上で筋機能障害（頻繁な筋肉疲労、運動不耐性又は運動制限）を伴う断続的な CK 上昇が報告された（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 9.4.2.1、Module 5.3.5.2）。

重度の MCE 又は低血糖症若しくは機能性心筋症に対する感受性を定義する基準に基づいて組み入れられた被験者は少数であった。

被験者が特定の MCE に該当して組み入れられなかったとしても、29 例中 22 例（75.9%）がト

リヘプタノイン投与前 78 週間（18 ヵ月間）以内に 1 件以上の MCE を発現しており（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 10.1.1、Module 5.3.5.2）、これらのイベントは LC-FAOD 患者でよくみられることが示された。

表 2.7.3-5 Summary of LC-FAOD Disease History Across Triheptanoin Studies

		UX007-CL202 (N = 94)				Gillingham et al. (N = 32)	
	UX007-CL201 N = 29	CL201 Rollover N = 24	Triheptanoin-naïve[a] N = 33	IST/Other N = 37	UX007-CL001 N = 20	C7 N = 16	C8 N = 16
LC-FAOD diagnosis subtype, n (%)							
VLCAD deficiency	12 (41.4)	9 (37.5)	9 (27.3)	14 (37.8)	9 (45.0)	4 (25.0)	5 (31.3)
LCHAD deficiency	10 (34.5)	9 (37.5)	9 (27.3)	10 (27.0)	5 (25.0)	7 (43.8)[b]	5 (31.3)[b]
CPT II deficiency	4 (13.8)	3 (12.5)	9 (27.3)	7 (18.9)	3 (15.0)	5 (31.3)	6 (37.5)
TFP deficiency	3 (10.3)	3 (12.5)	3 (9.1)	4 (10.8)	2 (10.0)	0 (0.0)[b]	0 (0.0)[b]
CACT deficiency	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (5.4)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CPT I deficiency	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age of LC-FAOD diagnosis (years)							
Mean (SD)	5.5 (12.9)	6.0 (13.9)	3.9 (9.3)	7.0 (13.1)	5.4 (14.3)	16.5 (19.7)	15.7 (14.2)
Median	0.07	0.05	0.10	0.20	0.03	6.50	14.50
Range	0.0, 56.7	0.0, 56.7	0.0, 45.7	0.0, 49.2	0.0, 49.2	0.0, 63.0	0.0, 42.0
Age group at LC-FAOD diagnosis, n (%)							
< 1 year	21 (72.4)	17 (70.8)	21 (63.6)	23 (62.2)	14 (70.0)	6 (37.5)	4 (25.0)
≥ 1 to < 6 years	2 (6.9)	2 (8.3)	4 (12.1)	3 (8.1)	3 (15.0)	2 (12.5)	1 (6.3)
≥ 6 to < 18 years	3 (10.3)	2 (8.3)	5 (15.2)	6 (16.24)	1 (5.0)	2 (12.5)	6 (37.5)
≥ 18 years	3 (10.3)	3 (12.5)	1 (3.0)	5 (13.5)	2 (10.0)	6 (37.5)	5 (31.3)
Diagnosis method, n (%)[c]							
Acylcarnitine profile	23 (79.3)	21 (87.5)	14 (42.4)	22 (59.5)	15 (75.0)	13 (81.3)	15 (93.8)
Mutation analysis from medical records	21 (72.4)	17 (70.8)	25 (75.8)	18 (48.6)	N/A	16 (100.0)	16 (100.0)
Fatty acid oxidation probe studies (cultured fibroblasts)	9 (31.0)	8 (33.3)	5 (15.2)	4 (10.8)	12 (60.0)	4 (25.0)	5 (31.3)
Other	4 (13.8)	3 (12.5)[d]	4 (12.1)[d]	5 (13.5)[d]	12 (60.0)[e]	4 (25.0)[f]	3 (18.8)[f]

表 2.7.3-5 Summary of LC-FAOD Disease History Across Triheptanoin Studies（続き）

	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 (N = 94)			UX007-CL001 N = 20	Gillingham et al. (N = 32)	
		CL201 Rollover N = 24	Triheptanoin-naïve[a] N = 33	IST/Other N = 37		C7 N = 16	C8 N = 16
Birth complications, n (%)							
Prematurity (< 37 weeks of gestational age)	6 (20.7)	5 (20.8)	6 (18.20)	9 (24.3)	N/A	2 (12.5)	3 (18.8)
HELLP Syndrome	4 (13.8)	3 (12.5)	5 (15.2)	8 (21.6)	N/A	2 (12.5)	1 (6.3)
Previous MCT use, n (%)							
Yes	27 (93.1)	23 (95.8)	29 (87.9)	0 (0.0)	16 (80.0)	16 (100.0)[g]	16 (100.0)[g]
No	2 (6.9)	1 (4.2)	4 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Available	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (100.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Triheptanoin administration route, n (%)							
Oral	22 (75.9)	19 (79.2)	23 (69.7)	0 (0.0)	16 (80.0)[h]	N/A	N/A
G-tube	3 (10.3)	2 (8.3)	3 (9.1)	0 (0.0)	9 (45.0)[h]	N/A	N/A
Mixed[i]	4 (13.8)	3 (12.5)	7 (21.2)	0 (0.0)	N/A[h]	N/A	N/A
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)[j]	N/A	N/A
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (100.0)	5 (25.0)	N/A	N/A

[a] The UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort includes 1 subject who was previously enrolled in UX007-CL201 but withdrew from the study and subsequently enrolled in UX007-CL202.
[b] Gillingham et al. combined LCHAD deficiency and TFP deficiency subtypes.
[c] Subjects may have reported more than 1 diagnosis method.
[d] LC-FAOD diagnosis methods with a prevalence of ≤ 2 subjects were combined as “Other” in UX007-CL202.
[e] Includes NBS (n = 9), prenatal screening (n = 2), and/or other diagnosis methods (n = 4); subjects may have reported more than 1 diagnosis method.
[f] Other diagnosis methods for Gillingham et al. include enzyme assay.
[g] Based on study enrollment criteria (表 2.7.3-4).
[h] Subjects in UX007-CL001 may have reported more than 1 administration route. No mixed administration route was recorded for this study.
[i] Mixed triheptanoin administration consists of multiple feeding types or a combination of G-tube and oral feeding.
[j] Includes 1 subject with unspecified administration and 1 subject with both oral and G-tube administration as needed.
CPT I/II, carnitine palmitoyltransferase I/II; G-tube, gastrostomy tube/feeding tube; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; LCHAD, long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase; IST, Investigator-sponsored trial; MCT, medium-chain triglycerides; N/A, not available; NBS, newborn screening; TFP, trifunctional protein; VLCAD, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Tables 9.4.2.1, 14.1.2.2.99.1 (Module 5.3.5.2), UX007-CL202 EOS CSR Tables 13, 14, 14.1.2.1, 14.1.2.2, 14.1.2.3, 14.1.2.5, 14.1.2.6 (Module 5.3.5.2); UX007-CL001 CSR Table 9.3.1, Listing 2 (Module 5.3.5.4); Gillingham Package Table t-01-1-dm (Module 5.3.5.1)

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

トリヘプタノインの臨床開発プログラム全体で、被験者の参加継続率は高かった。UX007-CL201 試験に組み入れられた 29 例のうち、25 例（86.2%）が 24 週間のトリヘプタノイン投与（運動耐容能及び QOL 評価の主要解析）を完了し、24 例（82.8%）が 78 週間のトリヘプタノイン投与（MCE の主要解析）を完了した。5 例（17.2%）が試験を中止した。中止理由は、同意撤回が 4 例（13.8%）（そのうち、3 例は TEAE によるトリヘプタノイン中止後に同意撤回）、TEAE が 1 例（3.4%）であった（Module 2.7.4.1.2.1.1 及び Module 2.7.4.2.1.5.2.1 に詳述）。

UX007-CL201 試験を完了した全 24 例が UX007-CL202 試験でトリヘプタノイン投与を継続した（UX007-CL201 移行コホート）。UX007-CL201 試験を中止した 5 例中 1 例が、その後 UX007-CL202 試験に組み入れられた。当該被験者は UX007-CL201 試験では投与期間が短く、UX007-CL202 試験では初回投与までの期間が長かったため、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートに組み入れられた（UX007-CL202 EOS CSR Section 9.1、Module 5.3.5.2 に詳述）。

試験終了時点で、94 例が UX007-CL202 試験に組み入れられており、試験参加期間の平均値は 41.4 ヵ月であった。94 例のうち 22 例（23.4%）が試験を中止した。中止理由は、同意撤回が 7 例（7.4%）、死亡が 5 例（5.3%、Module 2.7.4.2.1.2.1 に詳述）、服薬不遵守が 4 例（4.3%）、依頼者による判断及び有害事象が各 2 例（2.1%）、実施計画書違反及び医師による判断が各 1 例（1.1%）であった。

後ろ向き試験である UX007-CL001 試験では、データ抽出時点（最大で約 13 年間のトリヘプタノイン投与）において、20 例中 18 例がコンパッショネート使用プログラムを通じてトリヘプタノイン投与を継続し、UX007-CL202 試験に移行した。コンパッショネート使用プログラムでトリヘプタノイン投与を中止した 2 例の中止理由は報告されなかった。

Gillingham らの試験（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）では、全 32 例が 4 ヵ月間の試験期間を完了した。このうち 7 例が UX007-CL202 試験に組み入れられた。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要臨床イベント（MCE）

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験において、トリヘプタノイン投与中に認められた MCE（2.7.3.1.3.1 項に定義）を、登録された全ての被験者から前向きに収集した。また、UX007-CL201 試験の被験者及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートについて、トリヘプタノイン開始前 78 週間の MCE データを後ろ向きに収集し、情報源を検証することにより、これらの被験者を有効性評価のための被験者自己対照とすることができた。UX007-CL202 試験では別のコホートとして、IST 又はその他の方法によりトリヘプタノインの投与歴がある者を組み入れた（2.7.3.2.2 項）。トリヘプタノイン投与前の医学的管理に関する過去の情報は限られているため、このコホートでは後ろ向きのトリヘプタノイン投与前期間との有効性の比較は行わなかった。

2.7.3.1.3.1 項で説明したとおり、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の両試験において、入院、ER／救急科受診又は緊急処置（すなわち、自宅又は診療所での規定外の治療薬投与）に至った横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント及び心筋症イベントとして MCE を収集した。

有効性解析では、MCE 全体（横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント、心筋症イベントの組み合わせ）に焦点を当て、LC-FAOD による代謝クライシスに対するトリヘプタノインの総合

的効果を評価した。また、これらの各臨床症状を個別に評価した。入院はイベントの重篤度を反映し、最も頻繁に行われる医学的介入のサブタイプも表すため、これら各グループ（全イベント、横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント、心筋症イベント）内で、全ての介入のタイプを含む結果を示し、次に入院に至った MCE の特定のサブ解析の結果を示す。

UX007-CL201 試験では、LC-FAOD の 29 例を対象として、78 週間のトリヘプタノイン投与による MCE の年換算イベント発現率及び持続期間を、78 週間の後ろ向きトリヘプタノイン投与前期間と比較評価した。UX007-CL201 試験を完了した 24 例（UX007-CL201 移行コホート）には、UX007-CL202 試験において更に 78 週間にわたってトリヘプタノイン投与を継続し（トリヘプタノイン総投与期間は 36 ヵ月）、トリヘプタノイン投与継続による効果の持続性を評価した。UX007-CL201 移行コホートにおけるトリヘプタノイン総投与期間（UX007-CL201 試験/CL202 試験を併合）の平均値は 46.9 ヵ月であった。本コホートのデータは、UX007-CL202 EOS CSR Section 10.1.1（Module 5.3.5.2）に記載しているように、データの分布に応じて平均値（年換算イベント発現率）及び中央値（年換算イベント発現日数）として示した。対応のある t 検定（又は非正規分布では Wilcoxon 符号付順位検定）による比較に加えて、いくつかの解析を用いて、このコホートにおけるトリヘプタノインの持続的有効性の一貫性及び再現性を実証した。これには外れ値を除外した感度分析、追跡調査期間の違いを考慮した NBR モデルなどがあった（UX007-CL202 EOS CSR Section 10.1.1.2.2、Module 5.3.5.2）。

UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート（n=33）では、平均 27.4 ヵ月間のトリヘプタノイン投与が行われた。このコホートにおいて、UX007-CL201 試験の結果の再現性を評価するため、後ろ向き期間中の現行の管理下での 78 週間の治療と最長 78 週間のトリヘプタノイン投与を比較することにより、MCE の年換算イベント発現率及び持続期間の統計学的比較を行った。33 例中 23 例が試験を完了した。本コホートでは、データ収集期間及び／又は臨床経過が限られていたため、数例の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数の分布に偏りが認められた。これらの理由により、本コホートでは分布が大きく偏っていたため、年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数を平均値ではなく中央値で示した（UX007-CL202 EOS CSR Section 10.1.2、Module 5.3.5.2）。MCE の発現頻度を中央値、外れ値を除外した感度分析、又は NBR モデルを用いて評価したいずれの場合も、トリヘプタノイン投与後の年換算イベント発現率に同様の傾向が認められた（UX007-CL202 EOS CSR Section 10.1.2.2.2、Module 5.3.5.2）。

LC-FAOD による代謝クライシスの初期評価は UX007-CL001 試験で行い、コンパッショネート使用プログラム下で投与された 20 例における横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント、心筋症イベント及びその他のイベントによる ER 受診及び入院を記録した。この試験では、トリヘプタノイン投与前及び投与中のイベントを後ろ向きに収集して比較し、トリヘプタノイン投与の治療効果を評価した。トリヘプタノイン投与前期間の平均値は 8.5 年（範囲：0～51.4 年）であったのに対し、トリヘプタノイン投与期間の平均値は 8.0 年（範囲：0.5～12.5 年）であった。

全体として、UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験（トリヘプタノイン未投与コホート）及び UX007-CL001 試験を通して、MCE に対するトリヘプタノインの有効性を 3 つの別々の対象集団で評価した。更に、UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートにおいて、トリヘプタノイン投与の長期的効果を評価した。

MCE は、Gillingham らの試験（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）では特定の評価項目として含まれておらず、定義又は収集されていない。4 ヵ月間の試験期間中、偶発的な横紋筋融解症イベントを含む LC-FAOD に関連した増悪又は臨床症状は有害事象として記録した。

2.7.3.3.2.1.1 主要臨床イベント（MCE）全体

トリヘプタノイン投与により MCE の発現頻度及び持続期間が減少した

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）における 78 週間のトリヘプタノイン投与では、被験者が LC-FAOD の従来の管理を受けた 78 週間の後ろ向きトリヘプタノイン投与前期間と比較して、MCE の発現頻度及び持続期間が減少した。この減少は、本集団における最長で合計 5 年間に及ぶトリヘプタノインの長期投与での評価を通して持続していた。

UX007-CL201 試験でのトリヘプタノイン投与において、MCE の年換算総イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与前 78 週間の 1.69 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.88 件/年へと 48.1%減少した（p=0.0208、n=29、図 2.7.3-1、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 10.1.1.1、Module 5.3.5.2）。MCE の年換算イベント発現日数の評価でも同様の結果が認められており、年換算イベント発現日数は、入院、ER 及び／又は緊急処置を受けた年間日数を表している。トリヘプタノイン投与により、年換算イベント発現日数の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 5.96 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.96 日/年へと 50.3%減少した（p=0.0284）。UX007-CL202 試験でトリヘプタノイン投与を 78 週間（18 ヵ月間）追加で継続した UX007-CL201 移行コホート（n=24）においても、この減少は期間を通して持続した。このコホートにおいて、年換算イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与前期間 78 週間の 1.76 件/年からトリヘプタノイン総投与期間 36 ヵ月間の 1.00 件/年へと 43.5%減少した（p=0.0347、UX007-CL202 EOS CSR Table 19、Module 5.3.5.2）。イベント発現日数の減少は、トリヘプタノイン投与を 78 週間（18 ヵ月間）追加した期間（合計 36 ヵ月間）を通して持続し、年換算イベント発現日数の中央値は、5.33 日/年から 2.93 日/年へと 45.1%減少した（p=0.8139、n=24）。

UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート（n=33）では、同様又はより大きな MCE の減少が認められ、MCE の年換算総イベント発現率の中央値はトリヘプタノイン投与前の 2.00 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.28 件/年へと 85.9%減少した（p=0.0343、図 2.7.3-2、UX007-CL202 EOS CSR Table 33、Module 5.3.5.2）。本試験では、トリヘプタノイン投与前 78 週間の診療録における MCE と、前向きな UX007-CL202 試験でのトリヘプタノイン投与最長 78 週間における MCE を比較した。試験終了までに、トリヘプタノイン未投与コホートの 33 例中 23 例が 78 週間のトリヘプタノイン投与を完了し、試験期間中の総曝露期間の中央値は 21.9 ヵ月であった。トリヘプタノイン未投与コホートでは、年換算イベント発現日数の中央値がトリヘプタノイン投与前の 8.66 日/年からトリヘプタノイン投与中の 0.80 日/年へと 90.8%減少した（p=0.0325）。

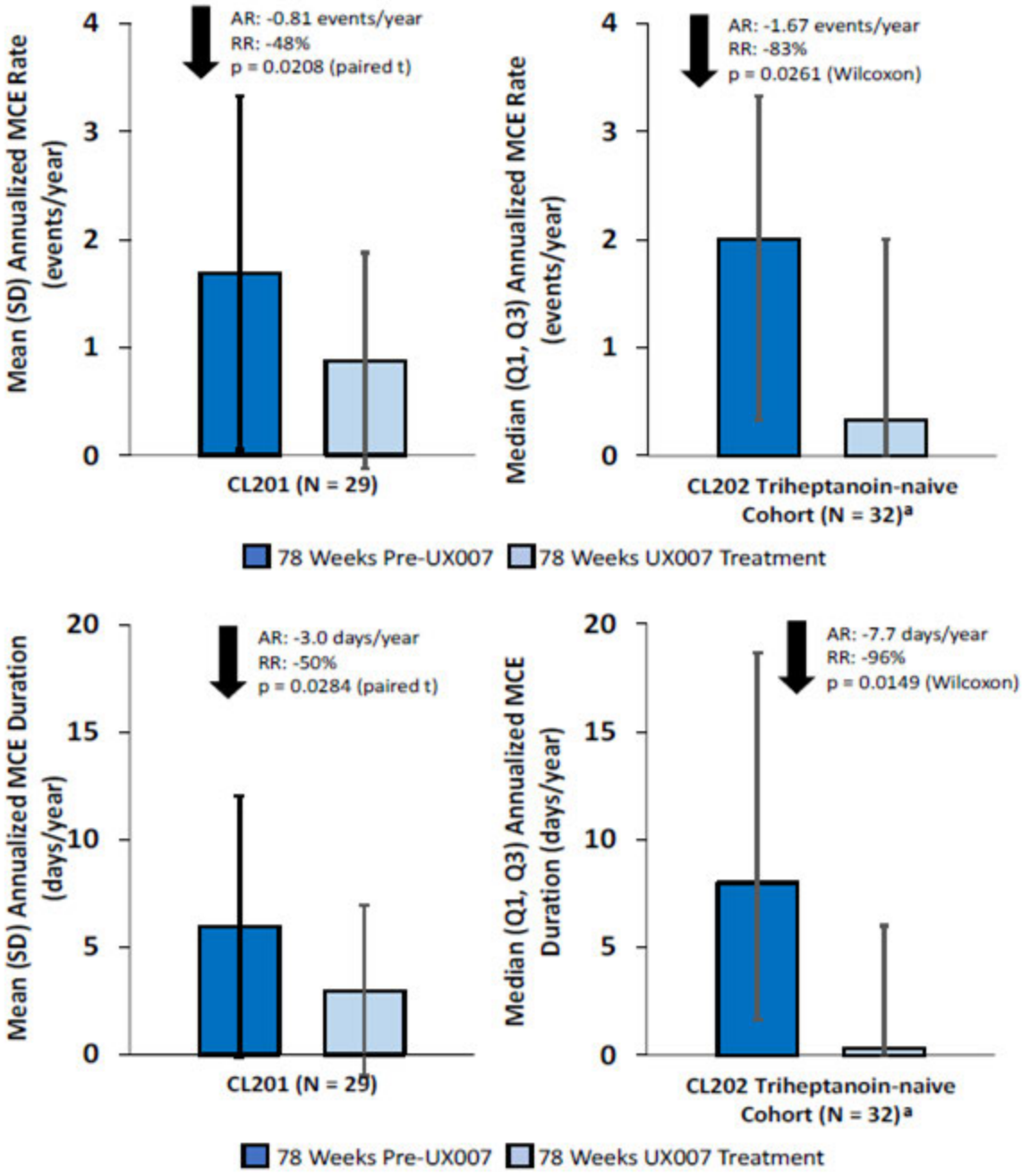
UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートにおける人口統計学的特性及び LC-FAOD の病歴は類似していた。両試験ではほとんどの被験者が VLCAD 欠損症又は LCHAD 欠損症と診断されており、診断時の年齢及びトリヘプタノイン投与開始時の年齢は両試験で類似していた（表 2.7.3-5）。両試験において、約 90%の被験者がトリヘプタノイン投与前 78 週間以内に MCT による管理を受けていた（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.1.2.6、Module 5.3.5.2）。したがって、両試験におけるトリヘプタノイン投与前の対照期間は、

LC-FAOD の管理に利用可能な現行の標準的治療法を表している。

2 つの独立した集団におけるトリヘプタノインの有効性を評価するため、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験（トリヘプタノイン未投与コホート）において、前向きトリヘプタノイン投与中とトリヘプタノイン投与前 78 週間の効果を比較した。両試験の被験者において、トリヘプタノイン投与期間での MCE のイベント発現率及び持続期間は、トリヘプタノイン投与前期間と比較して臨床的に意味のある減少を示した（図 2.7.3-2、図 2.7.3-11）。MCE の年換算イベント発現率は、UX007-CL201 試験の全集団（平均値：48%減少、対応のある t 検定：p=0.0208）及びトリヘプタノイン未投与コホート（中央値：86%減少、Wilcoxon 符号付順位検定：p=0.0343）で大幅に減少した。同様に、MCE の年換算持続期間は UX007-CL201 試験の全集団（平均値：50%減少、対応のある t 検定：p=0.0284）及びトリヘプタノイン未投与コホート（中央値：91%減少、Wilcoxon 符号付順位検定：p=0.0325）で大幅に減少した。MCE による入院率及び入院期間の中央値は、両集団で 100%減少した（UX007-CL202 EOS CSR Table 47、Module 5.3.5.2）。

UX007-CL201 試験の全集団のデータは正規分布に従って平均値（SD）で示しており、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートのデータは非正規分布であるため中央値で示していることは注意すべきである。

図 2.7.3-11 Total Major Clinical Events (UX007-CL201 and UX007-CL202)



[a] Excludes 1 subject who had the greatest outlier values due to the short duration of data collection (3 days) during which the subject experienced an MCE (UX007-CL202 EOS CSR Section 10.1.2.2.2, Module 5.3.5.2).
Note: Data for the UX007-CL201 overall population conformed to a normal distribution; data from UX007-CL202 for the Triheptanoin-naïve Cohort deviated from a normal distribution.
AR, absolute reduction; CSR, clinical study report; MCE, major clinical events; RR, relative reduction
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.2.3.3.13 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Figure 15 (Module 5.3.5.2)

UX007-CL201 試験で示された MCE 全体の減少は、UX007-CL001 試験のデータによっても裏付けられており、UX007-CL001 試験では、全集団におけるトリヘプタノイン投与中の年換算イベント発現率の平均値が 69%減少し（4.16 件/年から 1.28 件/年、p=0.0460）、年換算イベント発現日数の平均値が 80%減少した（32.66 日/年から 6.46 日/年、p=0.0276、UX007-CL001 CSR Table

10.1.1.1.1、Module 5.3.5.4）。トリヘプタノイン投与前の治療歴が 6 ヵ月以上で、トリヘプタノイン投与前にイベントの発現が認められた被験者において、トリヘプタノイン投与前期間と比較したトリヘプタノイン投与後の 1 年あたりの総入院数はわずかに減少し（1.94 件/年 vs 1.26 件/年、p=0.1126）、1 年あたりのイベント発現日数の平均値は 67%減少した（17.55 日/年 vs 5.76 日/年、p=0.0242）（UX007-CL001 CSR Table 10.1.2.1.1、Module 5.3.5.4）。

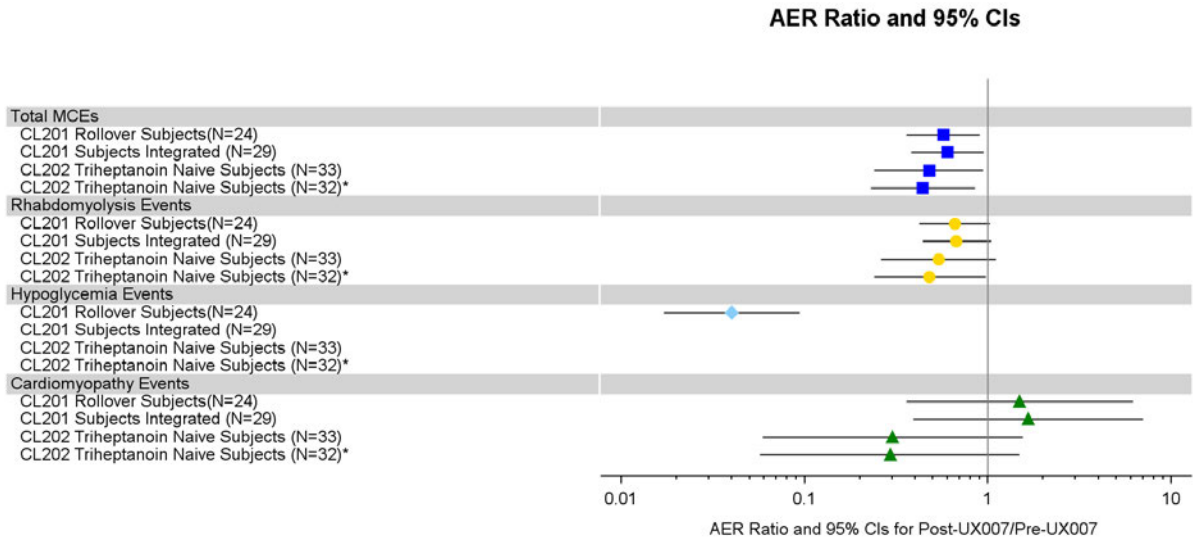
UX007-CL001 試験でのトリヘプタノイン投与前のイベント発現率は 4.16 件/年であり、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート（それぞれ 1.69 件/年及び 2.00 件/年）よりも高かった。これは、UX007-CL001 試験には臨床イベント（2.7.3.1.3.1 項に記載している「その他」のカテゴリーを含む）が幅広く含まれていたためと考えられる。後ろ向き試験である UX007-CL001 試験は、LC-FAOD 臨床症状に対するトリヘプタノイン投与のベネフィットを示す最初の概念実証試験であった。UX007-CL201 試験は、試験期間が規定されており、多施設共同試験により評価された MCE が十分に特徴づけられ記録されていることから、MCE に対するトリヘプタノイン投与の効果をより適切に評価することができる。

Gillingham らの試験では、4 ヵ月間の試験期間を通して横紋筋融解症イベントを有害事象として記録した。横紋筋融解症の発現率はトリヘプタノイン群（n=16）とトリオクタノイン群（n=16）で差が認められなかった（急性横紋筋融解症イベントによる入院が各群 7 件）（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）。投与期間中、低血糖症イベント又は心筋症イベントはいずれの群でも報告されなかった。

トリオクタノインとの無作為化比較にもかかわらず、Gillingham らの試験は MCE を記録するようデザインされていなかった。本試験では、Ultragenyx 社が依頼者である試験で用いられた投与量（UX007-CL201 試験での投与量の平均値は 27.5% DCI）の約半量の低用量（平均値 15% DCI）でトリヘプタノインを投与された。本試験は投与期間が短く（4 ヵ月間、UX007-CL201 試験では 78 週間）、観察期間が長い方がより適切に評価される可能性がある横紋筋融解症イベントの発現率について、差を評価するのに十分なデータがない。また、感染症は LC-FAOD 患者において多くの代謝クライシスの前駆症状であるため、UX007-CL201 試験では試験期間を 78 週間に設定し、各被験者の試験期間に冬及びインフルエンザのシーズンが 1 回以上含まれるようにした。Gillingham らの試験では実施時期に季節変動が考慮されておらず、また、評価期間も短いことから、LC-FAOD 患者における急性代謝クライシスのランダムで偶発的な性質を正確に評価するための十分な追跡調査ができなかった可能性がある。試験デザインの面から、本試験は MCE に対するトリヘプタノイン投与による効果の有効な定量的評価を提供していない。

全体として、UX007-CL201 試験では MCE の減少に一貫した効果が認められ、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート及び後ろ向き UX007-CL001 試験でも裏付けられた。この減少は、UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートでは合計 36 ヵ月のトリヘプタノイン投与期間を通して維持されたことから、トリヘプタノインの効果が持続することが示された。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験において認められた MCE の発現頻度及び持続期間の減少は、追跡調査期間の違いを考慮した NBR モデルを含む様々な解析法でも確認された。トリヘプタノイン投与前後の年換算イベント発現率の比を図 2.7.3-12 に示す。特に、UX007-CL201 移行コホートでは、トリヘプタノインの投与により、横紋筋融解症イベントが減少し、低血糖症イベントはほぼ消失するという一貫した傾向が認められた（図 2.7.3-12）。

図 2.7.3-12 Major Clinical Event Rates Using Negative Binomial Regression (UX007-CL201 and UX007-CL202)



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

2.7.3.3.2.1.2 主要臨床イベント（MCE）による入院

トリヘプタノイン投与により入院に至る MCE の発現頻度及び期間が減少した

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

UX007-CL201 試験では、トリヘプタノイン投与前期間及びトリヘプタノイン投与期間のいずれにおいても、MCE に対する介入の大部分は入院であった（それぞれ MCE 全体の 81.4%及び 74.4%、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 10.1.1.1、Module 5.3.5.2）。トリヘプタノイン投与期間中、年換算入院イベント発現率及び年換算入院日数はいずれも有意に減少した。年換算入院イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 1.39 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.65 件/年へと 53.1%減少した（p=0.0160、n=29、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 10.1.1.1.1、Module 5.3.5.2）。年換算入院日数の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 5.66 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.74 日/年へと 51.6%減少した（p=0.0316）。

UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートでは、引き続き大部分の MCE に対する介入は入院であった（UX007-CL201 試験/UX007-CL202 試験を併合した平均 46.9 ヵ月間のトリヘプタノイン総投与期間中において、MCE 全体の 80.3%、n=24、UX007-CL202 EOS CSR Section 10.1.2.1、Module 5.3.5.2）。年換算入院イベント発現率の平均値は、78 週間（18 ヵ月間）のトリヘプタノイン投与前期間では 1.43 件/年であったのに対し、36 ヵ月間の全投与期間（UX007-CL201 試験 78 週間及び UX007-CL202 試験 78 週間）を通して減少した（0.80 件/年）（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.2.3.0、Module 5.3.5.2）。年換算入院イベント発現率 43.8%

の減少は、UX007-CL201 試験でみられたイベント発現率の減少が持続したことを示している（p=0.0429）。同様に、入院日数の中央値の減少も持続し、トリヘプタノイン投与前 78 週間（18 ヵ月間）の入院日数 4.82 日/年から全投与期間 36 ヵ月間の 2.21 日/年と 54.2%減少した（p=0.5419）。

UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート（n=33）では、トリヘプタノイン投与前期間及びトリヘプタノイン投与期間中の大部分のイベントが入院に至った（それぞれ 80.7%及び 90.9%、UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.1.7.5、Module 5.3.5.2）。年換算入院イベント発現率の中央値は、トリヘプタノイン投与前 78 週間の 1.33 件/年からトリヘプタノイン投与 78 週間の 0.00 件/年へと 100.0%減少した（p=0.1519、UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.1.7.0、Module 5.3.5.2）。年換算入院日数の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 9.66 日/年からトリヘプタノイン投与中の 1.33 日/年へと 86.2%減少した（p=0.2918）。

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

2.7.3.3.2.1.3 横紋筋融解症イベント

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

多くの LC-FAOD 患者が CK 上昇、横紋筋融解症及び筋肉痛に至る可能性のある慢性の筋肉損傷を経験している。UX007-CL201 試験では、3 種類の MCE のうち横紋筋融解症イベントが最も多く記録され、全ての年齢層で認められた。UX007-CL201 試験では、トリヘプタノイン投与後に横紋筋融解症イベントの発現が減少した（トリヘプタノイン投与前期間 78 週間：19/29 例、トリヘプタノイン投与期間 78 週間：15/29 例）。横紋筋融解症の年換算イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 1.30 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.83 件/年へと 36.1%減少した（p=0.1189、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 10.1.2.1、Module 5.3.5.2）。横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 3.95 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.79 日/年へと 29.3%減少した（p=0.2043）。

UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホート（n=24）の合計 36 ヵ月間のトリヘプタノイン投与期間（UX007-CL201 試験の 78 週間及び UX007-CL202 試験の 78 週間）では、トリヘプタノイン投与前期間に比べて、横紋筋融解症イベントの減少が持続した。36 ヵ月間の投与後に、このコホートでは横紋筋融解症の年換算イベント発現率の中央値が 31.6%減少し（トリヘプタノイン投与前：0.9 件/年、トリヘプタノイン投与中：0.6 件/年）、横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の中央値が 12.1%減少した（トリヘプタノイン投与前：3.33 日/年、トリヘプタノイン投与中：2.93 日/年）（UX007-CL202 EOS CSR Tables 20, 14.2.3.2.2.1、Module 5.3.5.2）。

横紋筋融解症イベントは、UX007-CL202 試験で高頻度に認められた MCE であった。トリヘプタノイン未投与コホート（n=33）において、横紋筋融解症の年換算イベント発現率の中央値は、トリヘプタノイン投与前 78 週間（18 ヵ月間）の 2.00 件/年からトリヘプタノイン投与中（最長 78 週間）の 0.28 件/年まで 86.0%減少した（p=0.0832）。横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 6.67 日/年からトリヘプタノイン投与中の 0.45 日/年へと 93.3%減少した（p=0.0638、UX007-CL202 EOS CSR Tables 34, 14.2.3.1.3.1、Module 5.3.5.2）。

UX007-CL001 試験における横紋筋融解症の発現率は、トリヘプタノイン投与前とトリヘプタノイン投与の両期間で同程度であった（それぞれ、0.68 件/年及び 0.62 件/年、UX007-CL001 CSR

Table 10.1.1.2.1、Module 5.3.5.4）。しかし、横紋筋融解症による年換算入院日数の平均値はトリヘプタノイン投与により 74%減少した。このことは、横紋筋融解症の重症度又は合併症の程度が低かった可能性があり、そのため投与日数が少なかったことを示唆している。トリヘプタノイン投与前の治療歴が 6 ヵ月以上で、トリヘプタノイン投与前に横紋筋融解症イベントの発現が認められた被験者では、横紋筋融解症イベントの発現率が 35%減少し、横紋筋融解症イベントの 1 年あたりの発現日数が 60%減少した（UX007-CL001 CSR Table 10.1.2.2.1、Module 5.3.5.4）。

医師が記入した報告書（2.7.3.2.6.1 項）によれば、EAP を通じてトリヘプタノイン投与を受けた 85%（11/13 例）の患者が急性横紋筋融解症の指標イベント（トリヘプタノインを要請するに至ったイベント）の改善を示すとともに、トリヘプタノイン投与により CK 値が安定化した。治療担当医師の報告では、急性イベントの改善に加えて、61%（8/13 例）の患者で横紋筋融解代償不全の発現頻度が有意に減少し、このうち 6 例ではトリヘプタノイン投与後に新たなイベントが発現しなかった。

横紋筋融解症のイベント発現率及びイベント発現日数は、統計学的に有意ではなかったものの、一貫して減少し、LC-FAOD で高頻度に認められる衰弱性の症状に対して臨床的に意味のある改善が認められたことが示唆される。運動耐容能（2.7.3.3.2.2 項）及び HRQoL（2.7.3.3.2.3 項）でも同様の改善が認められており、筋エネルギー代謝の回復に対するトリヘプタノインの臨床的ベネフィットを支持する結果であった。

2.7.3.3.2.1.4 低血糖症イベント

トリヘプタノイン投与により低血糖症イベントはほぼ消失した

LC-FAOD 患者は低血糖症を起こしやすく、昏睡又は突然死に至ることもある。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験では、トリヘプタノイン投与により低血糖症イベントがほぼ消失した。UX007-CL201 試験又は UX007-CL202 試験を通してトリヘプタノイン投与前期間又はトリヘプタノイン投与期間中に低血糖症イベントを発現した被験者の詳細は、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 10.1.3, Listing 16.2.6.8 and UX007-CL202 EOS CSR Listings 16.2.6.1, 16.2.1.1（Module 5.3.5.2）参照。

低血糖症は若年患者でよくみられる。UX007-CL201 試験のトリヘプタノイン投与前期間中、低血糖症イベントが 4 例に 12 件発現し、イベント発現時の年齢の範囲は生後 6.2 ヵ月～5 歳であった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 10.1.3、Module 5.3.5.2）。UX007-CL201 試験には、トリヘプタノイン投与開始時が 5 歳未満であった 12 例及び試験期間の大部分が 5 歳未満であった 8 例が含まれていた。この若年集団は試験期間を通して低血糖症イベントを発現しやすい年齢であったが、78 週間のトリヘプタノイン投与期間中に発現したイベントは 1 件のみであり、トリヘプタノイン投与開始の翌日に発現したものであった。低血糖症イベントの発現件数は、トリヘプタノイン投与前の 12 件（1 年あたりのイベント発現率：平均 0.32 件/年）からトリヘプタノイン投与中の 1 件（平均 0.02 件/年）に減少し、年換算イベント発現率は 92.8%減少した（p=0.0677、n=29）。

UX007-CL201 移行コホートの被験者（n=24）において、UX007-CL201 試験/UX007-CL202 試験を併合した平均 46.9 ヵ月間のトリヘプタノイン投与期間に新たな低血糖症イベントは認められなかった（UX007-CL202 EOS CSR Table 20、Module 5.3.5.2）。

同様に、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート（n=33）での低血糖症イベン

トの発現件数は、トリヘプタノイン投与前期間 78 週間（18 ヵ月間）が 3 件であったのに対し、トリヘプタノイン投与期間（平均 27.4 ヵ月間）は 0 件であった（UX007-CL202 EOS CSR Section 10.1.2.1、Module 5.3.5.2）。介入試験である UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のデータは、後ろ向き試験である UX007-CL001 試験（n=20）の所見によって裏付けられている。UX007-CL001 試験では、低血糖症の年換算イベント発現率の平均値はトリヘプタノイン投与前の 0.75 件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.05 件/年へと 93%減少した（p=0.0595、UX007-CL001 CSR Table 10.1.1.3.1、Module 5.3.5.4）。低血糖症イベントはトリヘプタノイン投与前期間中に 11 例に 27 件発現したが、トリヘプタノイン投与期間中は 4 例に 6 件発現したのみであった。低血糖症イベントのほとんどは乳幼児期（すなわち、0～6 歳）に発現した。トリヘプタノイン投与前の治療歴が 6 ヵ月以上で、トリヘプタノイン投与前に低血糖症イベントの発現が認められた 9 例では、トリヘプタノイン投与期間中に低血糖症の年換算イベント発現率が 96%減少し（p=0.0091）、低血糖症のイベント発現日数が 98%減少した（p=0.0257）（UX007-CL001 CSR Table 10.1.2.3.1、Module 5.3.5.4）。これら 9 例中 8 例では、トリヘプタノイン投与中に低血糖症イベントが発現しなかった。

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

2.7.3.3.2.1.5 心筋症イベント

トリヘプタノイン投与は心筋症イベントの減少と関連していた

LC-FAOD は、心肥大及び、場合によっては進行性心筋症を引き起こす可能性がある。心筋症は最も重度な LC-FAOD 合併症の 1 つであり、死亡の主な原因である。心筋症イベントに加えて、2.7.3.3.2.1.5 項に記載しているように、臨床試験ではトリヘプタノインが心機能に及ぼす影響も評価した。

UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL001 試験を通して、トリヘプタノイン投与中に心筋症イベントが減少する傾向が認められた。心筋症イベントの発現頻度が低いことから、トリヘプタノインが心筋症イベントの減少に及ぼす影響について確定的な結論を導くことは困難であるが、その他の MCE がそれぞれ及び全体で減少したことを総合すると、心筋症イベントの数値的な減少はトリヘプタノインのプラスな効果と一貫している。

UX007-CL201 試験では、トリヘプタノイン投与前期間 78 週間（18 ヵ月間）に心筋症イベントが 2 例に 3 件認められ（平均 0.07 件/年）、トリヘプタノイン投与期間 18 ヵ月間に心筋症イベントが 1 例に 1 件認められた（平均 0.02 件/年）（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 10.1.4、Module 5.3.5.2）。いずれの被験者も UX007-CL201 試験を完了し、UX007-CL202 試験において引き続きトリヘプタノインを投与された。UX007-CL202 試験でトリヘプタノインを追加で約 2 年間投与された UX007-CL201 移行コホートにおいて、心筋症イベントが 2 例に発現した（平均 0.08 件/年）（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.2.2.3、Module 5.3.5.2）。いずれの被験者も心筋

症の既往歴があり、このうち 1 例は UX007-CL201 試験中に心筋症イベントを発現した。

UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート（n=33）では、18 ヵ月間のトリヘプタノイン投与前期間中に心筋症イベントが 3 例に 4 件認められた。一方、トリヘプタノイン投与期間（平均 27.4 ヵ月間）中に心筋症イベントが 2 例に 2 件発現した（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.1.7.5、Module 5.3.5.2）。

UX007-CL001 試験の全集団（n=20）における心筋症の年換算イベント発現率は、トリヘプタノイン投与前とトリヘプタノイン投与中で同程度であった（トリヘプタノイン投与前：0.15 件/年、トリヘプタノイン投与中：0.14 件/年、UX007-CL001 CSR Table 10.1.1.4.1、Module 5.3.5.4）。しかし、トリヘプタノイン投与前の治療歴が 6 ヵ月以上で、トリヘプタノイン投与前に心筋症イベントの発現が認められた 3 例での心筋症関連の入院イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 1.00 件/年（3 例 6 件）からトリヘプタノイン投与中の 0.13 件/年（1 例 2 件）に減少した（UX007-CL001 CSR Section 10.1.2.4、Module 5.3.5.4）。心筋症イベントによる年換算入院日数の平均値は、トリヘプタノイン投与前の 22.36 日/年からトリヘプタノイン投与中の 7.18 日/年へと 67.9%減少した。

Ultragenyx 社が依頼者の臨床試験では心筋症イベントの発現は稀であったが、トリヘプタノインの EAP Summary Report（Module 5.3.5.4）には心筋症患者が含まれており、詳細は 2.7.3.2.6.1.2.1 項を参照のこと。医師が記入した報告書から、トリヘプタノインは心筋症の臨床症状を安定化することで、LC-FAOD 患者の心機能及び生存率を改善させると考えられる。

LC-FAOD 患者は心肥大を発症し、急性心筋症イベント及び／又は突然死に至る可能性がある。臨床試験全体を通じて心筋症イベントの発現率は低いものの、これらのイベントの数値的な減少はトリヘプタノインのプラスの効果と一貫する。EAP では、救急現場／集中治療においてトリヘプタノイン投与が心筋症イベントに対する救急治療に有益性をもたらすことが示された。

2.7.3.3.2.2 身体機能及び心血管生理学

LC-FAOD 患者は、疲労、活力の欠如、筋機能障害及び運動不耐性を訴えることが多く、そのため、距離を歩いたり、スポーツに参加したり、適度な運動をしたりする能力が影響を受ける。UX007-CL201 試験の被験者に対し、12MWT 及び最大下運動強度でのサイクルエルゴメーター検査を実施し、運動耐容能及び筋機能に対するトリヘプタノイン投与の効果を評価した。Gillingham らの試験（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）では、反復下肢運動後にトリヘプタノインが筋 ATP 合成を改善するか否かを評価した。また、トレッドミル運動試験及び安静時 ECHO により心機能を評価した。

2.7.3.3.2.2.1 身体機能及び運動耐容能

トリヘプタノイン投与により身体機能及び運動耐容能が改善した

UX007-CL201 試験における 12MWT の歩行距離の平均値（n=8）は、ベースラインが 673.4 m であったのに対し、トリヘプタノイン投与後 Week 18 に 188 m（27%）増加した。12MWT 歩行距離の改善は、Week 60 の最終評価時まで持続した。12MWT の改善は、前半 6 分間及び後半 6 分間の歩行距離のいずれでも認められており、全ての歩行距離にわたって被験者が歩行速度を維持し、スタミナが増加したことが示されており、エネルギー代謝の改善と一貫していた。12MWT の前半 6 分間の予測歩行距離に対する割合の平均値も、ベースラインの 56%から Week

18 の 67%へと大幅に改善した。また、歩行距離の増加と一貫し、Week 18 には EEI（歩行 1 m あたりの心拍数の比率と定義）の平均値が改善し、歩行試験中の運動効率の向上が示唆された。

24 週間のトリヘプタノイン投与後に行ったサイクルエルゴメーター検査中では、仕事量及び持続時間のいずれも改善した（n=7）。仕事量の平均値は、ベースラインの 744.6 ワットから 446.8 ワット（60%）増加した。ベースライン及び Week 24 でサイクルエルゴメーター検査を実施した被験者（n=7）において、持続時間の維持又は増加が認められた。仕事量及び持続時間の増加は、トリヘプタノインの投与により運動能力が改善する可能性を示唆している。

Gillingham らの試験では、独立した反復下肢運動後のクレアチンリン酸の回復を MRS で測定することにより、筋 ATP 合成を評価した。本試験では、クレアチンリン酸の回収率にトリヘプタノインとトリオクタノインの間で差がないことが確認されたが、筋肉の脂肪酸酸化を十分に行うのに 2 分間の運動時間は不足であった可能性があることが言及された（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）。また、LC-FAOD 患者におけるクレアチンリン酸の回収率は正常であり、健康被験者と同程度であることが示されているため、治療によって検査結果が改善しない可能性がある。

2.7.3.3.2.2.2 心血管の生理機能及び心機能

トリヘプタノイン投与により心血管系の生理機能及び心機能が改善した

UX007-CL201 試験での 12MWT 及びサイクルエルゴメーター検査の結果は、トレッドミル運動試験においてトリヘプタノイン投与と心機能増強を関連づけた Gillingham らの試験での所見によって裏付けられている。Gillingham らの試験では、投与 4 ヵ月後のベースラインからの変化量をトリヘプタノイン群（n=16）とトリオクタノイン群（n=16）で比較評価した（デルタトリヘプタノイン vs デルタトリオクタノイン）。トリヘプタノインを 4 ヵ月間投与した被験者では、トレッドミル運動中にベースラインと同程度の有酸素運動の達成が認められたが、最大心拍数は有意に低下しており、心肺適応能の改善が示唆された。トリオクタノイン群では、最大心拍数に変化は認められなかった（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）。

また、Gillingham らの試験では、投与 4 ヵ月後の安静時 ECHO 評価によりトリヘプタノイン及びトリオクタノインの補充を比較することで、心機能の改善についても評価した。LVEF の相対的変化（4 ヵ月／ベースライン）は両群間で有意差があり（p=0.046）、相対的 LVEF 変化はトリオクタノイン群と比較してトリヘプタノイン群で 7.4%高かった（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）。左室壁重量は投与 4 ヵ月後にトリヘプタノイン群で減少した（8%減少、p=0.270）が、トリオクタノイン群では増加し（15%増加、p=0.059）、左室壁重量の相対的変化に両群間で有意差が認められた［95% 信頼区間（CI）：64.8～99.0%、p=0.041］。ベースラインの LVEF%は 1 例を除いていずれも基準範囲下限内であったため、これらのデータからは、急性又は慢性心不全を伴わない LC-FAOD を有する被験者においても、心機能は比較的障害されており、トリヘプタノインを追加で投与することにより改善可能であることが示唆される。

UX007-CL201 試験では、LVEF をベースラインと Week 24 で比較した。LVEF の平均値はベースライン時には基準範囲内であり（61.76%）、Week 24 でも 1.1%増加したが基準範囲内に留まっていた（62.44%、p=0.473）、（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 10.1.4.1、Module 5.3.5.2）。UX007-CL201 試験と Gillingham らの試験で認められた所見の違いは、UX007-CL201 試験では ECHO 評価が各医療施設において幅広い年齢層で実施されたため、小児と成人の集団間で標準

化されず、かつ中央読影者が使用されなかったことから生じた、より大きな変動に起因する可能性がある。Gillingham らの試験では、中央読影者を 2 名使用することで、LVEF 測定値の感度を上昇させた。

要約すると、Gillingham らの試験（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）は、トリオクタノインと比較して、トリヘプタノインが安静時 LVEF 及び左室壁重量の評価に基づく心機能を改善することを示した。心筋肥大は急性又は慢性心筋症に至る可能性があるため、トリヘプタノイン投与後に認められた左室壁重量及び左室心筋重量係数の減少により、2.7.3.3.2.1.5 項に記載した心筋症に対するトリヘプタノイン投与の効果が実証される。

トリヘプタノインを投与した被験者では、より低い心拍数でも同じトレッドミル運動試験を実施することができたことから、UX007-CL201 試験でみられた運動耐容能の改善が裏付けられた。UX007-CL201 試験で実施した運動耐容能に関する 2 つの独立した検査（12MWT の歩行距離の増加並びにサイクルエルゴメーター検査による仕事量及び持続時間の増加）は、被験者がより高い機能的能力のレベルを達成できるようにするトリヘプタノイン投与のベネフィットを示している。これらの構成要素は、日常的な活動若しくはスタミナを制限するという意味で運動不耐性を示す LC-FAOD 患者、又は MCE の誘発を防ぐために身体活動を避ける患者にとって重要である。また、MCE の減少と合わせて考えると、これらの運動所見は、LC-FAOD の基礎にある代謝欠損に耐えることができ、急性の代謝クライシスを回避しながら、より活動的な生活を送ることができることを示唆している。

2.7.3.3.2.3 健康関連の生活の質（HRQoL）

LC-FAOD 患者では全体的な機能障害を伴う急性の健康危機の回避により、しばしば ADL が制限され、HRQoL が低下する。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のいずれでも、介護者報告 SF-10 及び患者報告 SF-12v2 評価を用いて、小児及び成人被験者の HRQoL をそれぞれ評価した。これらの評価では、LC-FAOD 患者にとって意味を持つ疲労の概念及び日常生活の活動能力を特に評価している。

2.7.3.3.2.3.1 LC-FAOD 成人患者の健康関連の生活の質（HRQoL）

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

SF-12v2 身体的側面の QOL サマリースコア（PCS-12）が標準値を 1 SD 以上下回ったことから明らかなように、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートのいずれにおいても、ベースラインでの成人被験者の身体的健康度は大幅に低下していた。両集団とも日常役割機能（身体）及び体の痛みのドメインがベースライン時に損なわれていたことが身体的側面のサマリースコアに影響していたことから、作業及び ADL の遂行能力が身体的な健康及び体の痛みの影響を受けると被験者が感じていることが示された。

UX007-CL201 試験での 24 週間のトリヘプタノイン投与後の PCS-12 スコア［ベースラインからの LS 平均（SE）変化量（以下同様）：+8.88（1.63）、p<0.0001］（n=5）は、体の痛みのドメイン［+12.56（2.01）、p<0.0001］及び全体的健康感のドメイン［+9.54（3.55）、p=0.0071］を含め有意に改善した（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 10.3.1.2、Module 5.3.5.2）。78 週間のトリヘプタノイン投与期間を通して PCS-12 スコアの改善が持続した［+3.620（1.72）、p=0.0354］。

UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートにおいて、Month 6 及び Month 12 の評

価時点でトリヘプタノインを投与されたのは成人被験者 3 例のみであった（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.1.4.1、Module 5.3.5.2）。これらの被験者では、体の痛み及び全体的健康感に予備的な改善が認められ、スコアの平均値は正常下限まで上昇した。これは、UX007-CL201 試験の Month 6 で認められた改善と一貫する。

これらのデータを総合すると、痛みが日常機能に及ぼす影響は減少し、被験者が全般的健康感の改善を認識したことを示している。

UX007-CL201 移行コホートの成人被験者（n=6）では、UX007-CL201 試験で認められた PCS-12 スコアの改善が時間の経過とともに減弱し、UX007-CL202 試験期間中にスコアの平均値がトリヘプタノイン投与前のレベルに戻った（UX007-CL202 EOS CSR Table 51、Module 5.3.5.2）。HRQoL の一般的な尺度では、投与後の身体的健康状態の評価が 12～18 ヵ月を超える場合にこのような後退が認められることがある（Sprangers and Schwartz, 1999）。このことは成人で特に当てはまることが多く、基準となる時点を投与前ではなくより最近の時点に調整、又は「ベースラインを再設定」する傾向が強い。

SF-12v2 の精神的健康度のサマリースコアは、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートにおいて、ベースライン時に標準値下限をわずかに下回ったが、いずれの試験もトリヘプタノイン投与 6 ヵ月後に改善した［LS 平均（SE）変化量として示す］。UX007-CL201 試験において、精神的健康度のサマリースコアの改善は活力に関する個々のドメインスコアの改善と関連していた［+19.68（2.78）、p<0.0001、n=5、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 10.3.1.3、Module 5.3.5.2］。活力は 78 週間のトリヘプタノイン投与を通じて改善が持続した［+7.87（3.29）、p=0.0168、n=5）］。UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート（n=4）において、トリヘプタノイン投与 6 ヵ月後の限定的な解析で MCS スコアの平均値が増加しており、精神的健康状態の改善が示された（UX007-CL202 EOS CSR Tables 51, 14.2.1.4.2、Module 5.3.5.2）。ただし、この結果はトリヘプタノインの治療効果を示唆するものではあるが、ベースライン後の評価がある被験者が少なかったことから、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートのデータの解釈には注意が必要である。

2.7.3.3.2.3.2　LC-FAOD 小児患者の健康関連の生活の質（HRQoL）

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

UX007-CL201 試験の小児集団では、小児被験者（5～17 歳）の介護者により SF-10 の PHS スコアが報告された。このスコアのベースラインの平均値は、標準値を 2 SD 以上下回っており、実質的な障害を反映したものであった。トリヘプタノイン投与開始からわずか 12 週間で、有意な改善が報告された［平均値（SD）：+10.316（17.4）、p=0.03］。ベースラインからの変化は Week 24 では認められなかったが、Month 18（Week 78）ではスコアが有意に上昇した［LS 平均値（SE）変化量：+17.30（1.42）、p<0.0001、n=3、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 10.3.1.1、Module 5.3.5.2］。UX007-CL201 移行コホートの小児被験者における SF-10 の解析結果から、UX007-CL201 試験で認められた PHS スコアで評価した身体的健康度の改善が最長 78 週間（18 ヵ月間）投与を延長しても持続することが示唆された。

UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの小児集団における PHS スコアの結果は、UX007-CL201 試験で認められた改善の結果と一貫していた。トリヘプタノイン未投与コホートの小児被験者では、UX007-CL202 試験でのトリヘプタノイン投与前の PHS スコアの平均値

は標準値を約 2.5 SD 下回っており、UX007-CL201 試験の小児集団と同様に明らかな障害を示していた。トリヘプタノイン未投与コホートにおいて、トリヘプタノイン投与 6 ヵ月後の PHS スコアの平均値は基準範囲内まで増加し［ベースラインからの変化量の平均値（SD）：+7.97（9.234）、n=11、UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.1.5.1、Module 5.3.5.2］、UX007-CL201 試験よりも大幅な改善が認められた。症例数は限られていたが、24 ヵ月間のトリヘプタノイン投与期間を通して改善が持続した［ベースラインからの変化量の平均値（SD）：+11.59（23.922）、n=7、UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.1.5.1、Module 5.3.5.2］。

SF-10 の PSS スコアで示される精神的健康度は、トリヘプタノイン投与前は基準範囲内であり、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験を通じて、正常状態が持続した。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートから得られた限定的なデータに一貫性があったことから、治療効果は真であることが支持され、非盲検の試験でのバイアスの可能性は低かった。影響を受けたドメイン（特に LC-FAOD 患者が最も大きな影響を受けるドメインである体の痛み、全体的健康感、活力など）の信頼性から、結果の妥当性が更に裏付けられた。小児及び成人患者のいずれでも HRQoL の改善が認められており、主に疲労及び日常生活の活動能力という重要な概念である Patient Engagement Statements（Module 5.3.5.4）と一貫している。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 LC-FAOD 診断のサブタイプ別の有効性

試験対象集団全体と同様に、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートで多かった LC-FAOD サブタイプ［LCHAD 欠損症（n=19）及び VLCAD 欠損症（n=21）］でも、トリヘプタノイン投与中に MCE の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数がいずれも減少した（表 2.7.3-6）。いずれの試験もこのサブタイプの被験者数は限られていた（n=13）が、CPT II 欠損症の被験者でも MCE の減少が認められた。UX007-CL202 試験では CACT 欠損症の 4 例及び CPT I 欠損症の 1 例が組み入れられたが、それぞれのサブグループの被験者数が少なかったため、サブグループ解析には含めなかった。トリヘプタノイン投与中、この 5 例はそれぞれ MCE の年換算イベント発現率が改善（減少）した（CACT 欠損症及び CPT I 欠損症の各 1 例）、又は MCE の新規発現が認められなかった（残りの CACT 欠損症の 3 例）（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.1.48、Module 5.3.5.2）。

CPT II 欠損症のサブタイプと同様に、CPT I 欠損症及び CACT 欠損症のサブタイプは、長鎖脂肪酸のミトコンドリアへのカルニチン輸送に必要な酵素の欠損を特徴とする。トリヘプタノインはミトコンドリア膜を介した直接拡散によりカルニチン輸送を回避するため、これらの LC-FAOD サブタイプでのトリヘプタノイン投与による有効性は同程度と予測される。

TFP 欠損症の被験者では、年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数の変化は限定的であり、被験者数が小さかった（各試験 n=3）ため、このサブグループにおけるトリヘプタノインの有効性について明確な結論を導くことが困難であった（表 2.7.3-6）。しかし、TFP 欠損症の患者は、他の LC-FAOD サブタイプの患者と同様に、トリヘプタノイン投与が奏効すると考える。機序的には、LCHAD 酵素はより大きな TFP 複合体の構成要素であり、TFP 欠損症の患者は、他の LCHAD 欠損症の患者と同様の症状及び臨床経過を示すと考えられる（Vockley et al., 2014）。したがって、より大規模な解析において、TFP 欠損症の患者は、トリヘプタノイン投与

に対して、LCHAD 欠損症の患者と同様の反応を示すことが予測される。

表 2.7.3-6 Major Clinical Events by LC-FAOD Diagnosis Subtype (UX007-CL201 and UX007-CL202)

LC-FAOD Diagnosis Subtype	Parameter	UX007-CL201 N	UX007-CL201 Pre-triheptanoin Mean (SD) Median	UX007-CL201 Triheptanoin Mean (SD) Median	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort N	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort Pre-triheptanoin Median (Q1, Q3)	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort Triheptanoin Median (Q1, Q3)
LCHAD deficiency	Annualized event rate	10	1.93 (1.53) 1.87	0.85 (1.26) 0.33	9	3.33 (1.33, 4.00)	2.00 (0.00, 4.74)
	Annualized event days	10	7.15 (7.53) 6.16	3.21 (4.69) 1.34	9	18.66 (11.33, 21.33)	5.76 (0.00, 19.65)
VLCAD deficiency	Annualized event rate	12	1.93 (1.99) 1.66	1.04 (1.20) 0.66	9	2.00 (1.33, 2.67)	1.33 (0.67, 2.00)
	Annualized event days	12	5.47 (6.12) 4.67	2.42 (2.95) 1.28	9	7.33 (6.00, 27.33)	4.00 (1.33, 8.66)
CPT II deficiency	Annualized event rate	4	0.95 (0.84) 0.91	0.64 (1.28) 0.00	9	2.00 (0.00, 3.33)	0.00 (0.00, 0.00)
	Annualized event days	4	5.93 (5.19) 5.53	2.88 (5.77) 0.00	9	6.67 (0.00, 14.66)	0.00 (0.00, 0.00)
TFP deficiency	Annualized event rate	3	0.89 (0.38) 0.67	0.64 (0.62) 0.67	3	0.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 2.67)
	Annualized event days	3	4.00 (1.33) 4.00	4.44 (4.34) 4.67	3	0.00 (0.00, 8.66)	0.00 (0.00, 11.33)

Annualized event rate = events/years; annualized event days = days/year.
The pre-triheptanoin period is the 78 weeks preceding triheptanoin initiation (or from birth to triheptanoin initiation for infants). For the Triheptanoin-naïve Cohort, the triheptanoin treatment period represents the first 78 weeks following triheptanoin initiation (or from triheptanoin initiation to discontinuation for subjects who discontinued).
CPT II, carnitine palmitoyltransferase II; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; LCHAD, long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase; Q1, Quartile 1; Q3, Quartile 3; SD, standard deviation; TFP, trifunctional protein; VLCAD, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.2.3.4.99.7 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.1.48 (Module 5.3.5.2)

2.7.3.3.3.2 年齢別の有効性

トリヘプタノイン投与開始時の年齢別（6 歳未満、6 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）に、トリヘプタノインが MCE に及ぼす影響を評価するサブグループ解析を実施した。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のいずれも、小児サブグループ（6 歳未満及び 6 歳以上 18 歳未満）においてトリヘプタノイン投与中に年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数が減少しており（表 2.7.3-7）、全集団と同様であることが示された。

成人サブグループは試験対象集団の中でも比較的小規模な部分集団であり、トリヘプタノイン投与前期間でも MCE のイベント発現率は小児よりも低い傾向がみられた。このため、トリヘプタノイン投与による MCE のイベント発現率の変化を検出することには限界があった。成人被験者のうち、UX007-CL201 試験の 6 例中 4 例及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの 5 例中 1 例では、トリヘプタノイン投与前に MCE が認められなかった（UX007-CL202 EOS CSR Listing 16.2.4.1、Module 5.3.5.2）。

LC-FAOD の成人患者は MCE の発現頻度は低いが、ADL に影響を及ぼす運動耐容能に著しい障害を有することが多い。これらの試験では、トリヘプタノイン投与により運動耐容能（2.7.3.3.2.2 項）及び HRQoL（SF-12v2 評価）（2.7.3.3.2.3 項）の改善が認められており、意義のある臨床的ベネフィットがもたらされた。

表 2.7.3-7 Major Clinical Events by Age at Triheptanoin Initiation (UX007-CL201 and UX007-CL202)

Age at Triheptanoin Initiation	Parameter	UX007-CL201 N	UX007-CL201 Pre-triheptanoin Mean (SD) Median	UX007-CL201 Triheptanoin Mean (SD) Median	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort N	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort Pre-triheptanoin Median (Q1, Q3)	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort Triheptanoin Median (Q1, Q3)
< 6 years	Annualized event rate	15	2.24 (1.26) 2.00	1.05 (1.41) 0.65	16	1.33 (0.00, 3.49)	0.33 (0.00, 2.00)
	Annualized event days	15	9.17 (6.51) 8.00	3.47(4.79) 0.66	16	10.66 (0.000, 21.99)	0.33 (0.00, 5.88)
6 to < 18 years	Annualized event rate	8	1.08 (1.28) 0.67	0.72 (0.93) 0.33	12	2.00 (1.33, 3.00)	0.33 (0.00, 1.67)
	Annualized event days	8	2.83 (3.02) 2.00	2.71(3.59) 0.62	12	8.00 (4.00, 14.00)	0.33 (0.00, 7.00)
≥ 18 years	Annualized event rate	6	1.11 (2.41) 0.00	0.67 (0.60) 0.67	4	2.67 (2.00, 3.33)	0.67 (0.00, 4.74)
	Annualized event days	6	2.11 (3.33) 0.00	2.04 (2.04) 1.65	4	11.33 (3.33, 14.66)	2.67 (0.00, 19.65)

Annualized event rate = events/years; annualized event days = days/year.
The pre-triheptanoin period is the 78 weeks preceding triheptanoin initiation (or from birth to triheptanoin initiation for infants). For the Triheptanoin-naïve Cohort, the triheptanoin treatment period represents the first 78 weeks following triheptanoin initiation (or from triheptanoin initiation to discontinuation for subjects who discontinued).
Q1, Quartile 1; Q3, Quartile 3; SD, standard deviation
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 10.1.5.3.1 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table

14.2.3.1.44 (Module 5.3.5.2)

MCE の発現頻度及び／又はトリヘプタノインの治療効果に LC-FAOD 発症年齢が影響するか否かも評価するため、サブ解析を実施した。

全集団と同様に、年齢別サブグループ（生後 3 ヵ月未満、生後 3 ヵ月以上～18 歳）にかかわらず、年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数に減少が認められた［UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 10.1.5.2 及び UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.2.36、Module 5.3.5.2（UX007-CL201 移行コホート）並びに UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.1.46、Module 5.3.5.2（UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート）］。

2.7.3.3.3.3 トリヘプタノイン投与経路別の有効性

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートのいずれも、MCT 又はトリヘプタノイン投与前後期間の比較において、投与経路別［経口のみ、胃瘻管又はフィーディングチューブ（以下、「フィーディングチューブ」という）のみ、又は経口及びフィーディングチューブの混合］で意味のある差は認められなかった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 10.1.5.5 及び UX007-CL202 EOS CSR Section 10.1.2.3、Module 5.3.5.2）。全体的な治療効果と同様に、投与経路別のサブグループ全体で年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数の減少が認められ（表 2.7.3-8）、投与経路がトリヘプタノインの有効性に影響を及ぼさないことが示された。

これらのデータは、45 分間のフィーディングチューブによる投与後のトリヘプタノインの回収率が約 92%であるのに対し、0 分でのトリヘプタノインの回収率が 94.6%であることからも裏付けられている（Module 3.2.P.8.3、Table 61）。また、Module 3.2.P.2.6.4 に記載したように、申請者は、フィーディングチューブを用いたトリヘプタノイン使用の一般的な適合性及び安全性も評価した。

これらの結果から、添付文書案（Module 1.8 参照）に記載した指示に従い、フィーディングチューブを用いてトリヘプタノインを安全かつ有効に使用することが支持される。

表 2.7.3-8 Major Clinical Events by Triheptanoin Administration Route (UX007-CL201 and UX007-CL202)

Triheptanoin Administration Route	Parameter	UX007-CL201 N	UX007-CL201 Pre-triheptanoin Mean (SD)	UX007-CL201 Triheptanoin Mean (SD)	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort N	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort Pre-triheptanoin Median (Q1, Q3)	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort Triheptanoin Median (Q1, Q3)
Oral only	Annualized event rate	22	1.78 (1.64)	1.04 (1.25)	23	2.00 (0.67, 3.33)	0.67 (0.00, 2.00)
	Annualized event days	22	6.24 (5.77)	3.61 (4.29)	23	6.67 (3.33, 14.66)	1.33 (0.00, 10.00)
G-tube only	Annualized event rate	3	1.74 (1.32)	0.44 (0.38)	3	1.33 (0.00, 8.00)	0.00 (0.00, 15.14)
	Annualized event days	3	8.34 (10.54)	1.78 (2.53)	3	21.33 (0.00, 93.98)	0.00 (0.000, 141.94)
Mixed	Annualized event rate	4	1.17 (1.91)	0.31 (0.62)	7	1.33 (0.00, 3.65)	0.00 (0.00, 2.00)
	Annualized event days	4	2.67 (4.11)	0.31 (0.62)	7	18.66 (0.00, 29.99)	0.00 (0.00, 5.76)

Annualized event rate = events/years; annualized event days = days/year.
The pre-triheptanoin period is the 78 weeks preceding triheptanoin initiation (or from birth to triheptanoin initiation for infants). For the Triheptanoin-naïve Cohort, the triheptanoin treatment period represents the first 78 weeks following triheptanoin initiation (or from triheptanoin initiation to discontinuation for subjects who discontinued).
G-tube, gastrostomy tube/feeding tube; Q1, Quartile 1; Q3, Quartile 3; SD, standard deviation
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.2.3.4.99.9 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.1.50 (Module 5.3.5.2)

2.7.3.3.3.4 人口統計学的特性別の有効性

トリヘプタノイン投与レジメンは、体重及び性別を考慮したDCIに基づく。したがって、これらの特性が試験を通して示されたトリヘプタノインの有効性に影響を及ぼす可能性は低い。

トリヘプタノインの代謝は、代謝における民族差の根本的な原因となるチトクローム（CYP）酵素によって媒介されないため、日本人と外国人の集団におけるトリヘプタノインの薬物動態（PK）／薬力学（PD）に差異はないと予想される。トリヘプタノインの作用機序は人種を問わず同様であることから、全ての民族で同様の臨床効果が期待される。

3つの試験［UX007-CL101試験（健康被験者PK試験）、UX007-CL201試験及びUX007-CL202試験］の母集団PKモデリングから、MCE反応と関連するヘプタン酸濃度は、年齢、人種又は性別の影響を受けないことが示されている（Module 2.7.2.3.1.2参照）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

トリヘプタノインの推奨用法・用量として、患者に処方されるDCIの25～35%を4回以上に分割投与することを提案する。この投与量は、臨床試験（UX007-CL201試験及びUX007-CL202試験）で検討され、用量制限となる有害事象を伴わない臨床的ベネフィットが実証された、25～35% DCIの用量レベルに基づいている。これらの試験の投与ガイドラインでは、2週間のトリヘプタノイン漸増期間が規定されている。しかし、ほとんどの胃腸関連のTEAEがトリヘプタノインへの移行初期に発現していたことから（Module 2.7.4.2.1.5.1.2参照）、忍容性を改善するため、緩やかな漸増を添付文書案（Module 1.8参照）で提案している。特に、初回投与量の10% DCI（現在MCTを服用していない患者）又はMCTの1日最終耐用量（他のMCTから切り替えた患者）では、目標投与量の最大25～35% DCIが達成されるまで2～3日ごとに約5% DCIずつ漸増又はMTDまで漸増する。

臨床試験（UX007-CL201試験及びUX007-CL202試験）では、トリヘプタノインを1日4回以上、経口投与、若しくは食物又は飲料（乳児用粉ミルクを含む）に混合しフィーディングチューブを用いて経管投与した。UX007-CL201試験では、全例が10% DCIでトリヘプタノイン投与を開始した。UX007-CL202試験では、10% DCI（MCT補充を受けていない被験者）又はMCTの1日最終耐用量（他のMCTから切り替えた患者）で投与を開始した。いずれの試験も、トリヘプタノインをDay 15までに目標投与量の25～35% DCI又はMTDまで漸増した。

UX007-CL201試験で処方されたトリヘプタノインの平均投与量は31.2% DCIであり（表 2.7.3-9）、IQRは26.8～34.6%であった。UX007-CL202試験で処方されたトリヘプタノインの平均投与量は26.85% DCIであった。3日間の食事日誌に基づいて算出したトリヘプタノインの投与量の中央値は約25～28% DCIであり、両試験を通して経時的に一貫していた（UX007-CL202 EOS CSR Figure 14.1.5.2、Module 5.3.5.2）。

2.7.3.2.1.1.4項で説明したように、このトリヘプタノインの投与量は実施計画書に基づき設定されており、UX007-CL201試験の導入期及びベースライン時の被験者のMCTの投与量よりも高かった［約20% DCI（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Figure 14.2.5.99.8、Module 5.3.5.2）］。有効性に関する曝露－反応解析の結果、全身ヘプタン酸濃度とMCE（Module 2.7.2.3.3参照）の減少との間に正の相関が認められており、トリヘプタノイン特有の作用が示唆された。

表 2.7.3-9 Triheptanoin Dosing (UX007-CL201 and UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort)

	UX007-CL201	UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort
Prescribed dose, % DCI	n=29	n=33
Mean (SD)	31.20 (8.88)	26.3 (5.27)
Median	31.9	27.9
Q1, Q3	26.8, 34.6	24.0, 29.9
Actual dose[a], % DCI	n=25	n=26
Mean (SD)	27.5 (4.58)	25.7 (4.77)
Median	28.5	27.3
Q1, Q3	22.7, 30.9	23.0, 29.6

[a] Based on 3-day diet diary.
DCI, daily caloric intake; n, number of subjects; Q1, Quartile 1; Q3, Quartile 3; SD, standard deviation
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Tables 14.1.3.1.1, 14.2.5.99.5 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Tables 14.1.5.1, 14.1.5.5.99.1 (Module 5.3.5.2)

現行の LC-FAOD に対する食事管理には、患者の代謝要件の個別評価、並びに低脂肪／高炭水化物食、絶食の回避、MCT の添加、場合によってはカルニチンの補給により最適化されバランスの取れた食事の構築及び維持が含まれている。UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2）及び UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）の栄養食事バランスは、MCT を 25～35% DCI のトリヘプタノインに切り替えることを除き、Ross の方法（Acosta and Yannicelli, 2001, Ross Nutrition Support Protocols）に従った LC-FAOD 患者の現行の食事管理を模倣するようデザインされている。MCT も DCI の割合で投与されているため、患者、その介護者並びに当該患者を治療する医師及び栄養士は、提案されるトリヘプタノイン投与レジメンの実施方法に精通している。

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

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

25～35% DCI の投与量を用いたトリヘプタノインの臨床開発プログラムで確立された安全性及び有効性、並びに文献での裏付けに基づき、トリヘプタノインの予定用法・用量は、DCI の 25～35%を 1 日 4 回以上、経口投与、又は食物若しくは飲料（粉ミルクを含む）に混合したフィーディングチューブを用いて服用となる。

トリヘプタノイン及びその代謝物の PK から、民族差は極めて小さいことが示唆される。トリヘプタノインは遺伝子多型を有する CYP 酵素によって代謝されないことから、日本人被験者における代謝のばらつきは小さいと予想される。健康被験者及び LC-FAOD 患者を対象とした母集団 PK 解析（Module 2.7.2 参照）では、トリヘプタノインの最も豊富で薬理学的に活性な代謝物であるヘプタン酸の曝露量に、人種（白人 vs 非白人）による臨床的に重要な差は認められなか

った。患者でのトリヘプタノインの作用機序は人種を問わず同様であることから、トリヘプタノインの臨床投与量である 25～35% DCI において、全ての民族での臨床的有効性は同様であると予想される。

2.7.3.5 効果の持続及び／又は耐薬性

トリヘプタノインは 20 年間以上、学術的な臨床現場で評価されている。後ろ向き診療録レビュー（UX007-CL001 試験、Module 5.3.5.4）では、トリヘプタノインの効果を最長約 13 年間（投与期間の中央値は 8.7 年間）評価した。この長期間の結果は UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2）で認められた結果と同様であり、低血糖症イベントはほぼ消失し、横紋筋融解症イベントによる入院日数も減少した。大部分の被験者（90%）は、UX007-CL201 移行コホートの一環として、UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）において引き続きトリヘプタノインを投与された。

UX007-CL201 試験では、78 週間にわたるトリヘプタノインの有効性が評価され、トリヘプタノイン開始前 78 週間と比較して、MCE の発現頻度及び年換算イベント発現日数が約 50%減少した。UX007-CL201 移行コホートの被験者における追跡調査では、更に 78 週間（合計 36 ヵ月間）トリヘプタノイン投与を継続し、MCE の 50%減少が持続したことから、長期有効性が実証された。本コホートでの年換算イベント発現率の平均値は、トリヘプタノイン投与最初の 78 週間（18 ヵ月間）（0.97 件/年）と比較して次の 18 ヵ月間は 1.04 件/年であり、一貫していた（表 2.7.3-10）。全体として、本コホートでは、全投与期間［平均 65.3 ヵ月（5.4 年）］での年換算イベント発現率の平均値及び年換算イベント発現日数の中央値はそれぞれ 1.00 件/年及び 2.93 日/年であり、それぞれ 44%（p=0.0347）及び 45%（p=0.8139）減少したことから、有効性の持続及び効果の耐久性が実証された（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.2.8.0、Module 5.3.5.2）。

表 2.7.3-10 UX007-CL202: Major Clinical Events by 18-month Intervals (CL201 Rollover Cohort)

18-month Interval N = 24	Annualized Event Rate (Events/Year) Mean (SD)	Annualized Event Days (Days/Year) Median (Q1, Q3)
Pre-triheptanoin period		
Months -18 to 0	1.76 (1.64)	5.33 (0.33, 9.00)
Combined UX007-CL201/UX007-CL202 study period		
Months 0-18	0.97 (1.18)	1.67 (0.00, 4.67)
Months 18-36	1.04 (1.61)	0.00 (0.00, 6.33)
Month 36-54	1.19 (1.40)	2.00 (0.00, 6.00)
Month 54-EOS	0.89 (1.18)	0.00 (0.00, 8.32)
Overall (entire triheptanoin treatment period)	1.00 (1.00)	2.93 (0.47, 8.16)

EOS, end of study; Q1, Quartile 1; Q3, Quartile 3; SD, standard deviation
Source: UX007-CL202 EOS CSR Table 14.2.3.2.8.0 (Module 5.3.5.2)

要約すると、トリヘプタノインは、UX007-CL201 移行コホートにおいて持続的な長期有効性を示し、その効果は、トリヘプタノイン未投与コホートでの MCE の年換算イベント発現率及び年換算持続期間の減少として再現された。トリヘプタノイン未投与コホートでは、MCE の年換算イベント発現率及び年換算持続期間の中央値はそれぞれ 0.3（-1.7）及び 0.80（-7.9）であり、

それぞれ 86%（p=0.0343）及び 91%（p=0.0325）の減少であった。

2.7.3.6 結論

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

2 つの独立した前向きの LC-FAOD 集団［安全性及び有効性を評価する UX007-CL201 試験（Module 5.3.5.2）の 29 例（2.7.3.2.1 項）、及び長期安全性及び有効性を評価する UX007-CL202 試験（Module 5.3.5.2）のトリヘプタノイン未投与コホートの 33 例（2.7.3.2.2 項）］を用いて、MCE の減少に対するトリヘプタノイン投与の効果を、従来の疾患管理と比較し評価した。横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症を含む MCE の発現頻度及び持続期間は、いずれの試験でもトリヘプタノイン投与前期間と比較してトリヘプタノイン投与により一貫して減少しており、後ろ向き試験である UX007-CL001 試験（Module 5.3.5.4）の結果と一貫していた。治療効果の大きさの頑健性を評価するために感度分析を実施した。これら感度解析及び実施した有効性の主要解析に基づき、MCE の発現頻度及び持続期間いずれの減少も統計学的に有意であった。トリヘプタノイン開始後の MCE の年換算イベント発現率及び持続期間において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある一貫した結果が得られたことから、治療効果は頑健性を有することが確認された。UX007-CL201 試験から UX007-CL202 試験に移行した被験者は、平均約 4 年間にわたってトリヘプタノインの長期投与により MCE の発現頻度及び持続期間の改善を維持した。

全イベントだけでなく、入院に至ったイベントでもイベント数の減少が認められたことから、UX007-CL001 試験でも明らかな LC-FAOD の最も重篤な症状に対するトリヘプタノインの効果が示唆され、トリヘプタノイン投与期間中の平均年換算総入院イベント発現率及び平均年換算入院日数は、トリヘプタノイン投与前期間と比較して統計学的に有意な減少が認められた（2.7.3.2.3 項）。

IST 214（Korea IST）（2.7.3.2.5 項、Korea IST Progress Report、Module 5.3.5.4）における患者では、年換算入院イベント発現率及び年換算入院日数が減少した（トリヘプタノイン投与前と比較してトリヘプタノイン投与中でそれぞれ 54%及び 73%減少）。また、Guffon らによる後ろ向き症例報告でのトリヘプタノインを投与された患者では、患者 1 例あたりの緊急入院件数が減少した（2.7.3.2.6.3 項、Guffon et al., 2021、Module 5.4）。Zöggeler ら（2.7.3.2.6.4 項、Zöggeler et al., 2021、Module 5.4）及び Porta ら（2.7.3.2.6.5 項、Porta et al., 2024、Module 5.4）による診療録レビューでも入院の減少が実証された。すなわち、1 年あたりの総入院日数が減少し（Zöggeler et al., 2021）、入院を必要とする代謝代償不全エピソードがトリヘプタノイン投与開始に伴って減少し、また年換算入院イベント発現率がトリヘプタノイン投与中に 77.4%減少した（Porta et al., 2024）。

様々な解析法において、長期のトリヘプタノイン投与による MCE 及び入院両方の発現頻度の持続的な減少が認められたことから、MCE 発現及び持続期間の減少においてトリヘプタノインの長期有効性が実証された。

UX007-CL201 試験のトリヘプタノイン投与前期間及びトリヘプタノイン投与期間で、LC-FAOD 患者における食事管理の重要性について比較解析したところ、食事はトリヘプタノイン投与前後の期間で同様であり、食事又は臨床ケアの変更が MCE の改善の原因ではないことが確認された（2.7.3.2.1.1.4 項）。従来の管理を受けているにもかかわらず、代謝クライシスのリスクが高いままである患者の現状のアンメットニーズに対処する上で、これらの評価はトリヘプタノイン投与にベネフィットがあることを明確に示している。

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

各試験で発現頻度が最も高かった MCE は横紋筋融解症イベントであった。いずれの試験でも横紋筋融解症の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数が減少する傾向が認められており、トリヘプタノインが横紋筋融解症イベントの重症度を低下させる臨床的に意味のある効果を持つことが示唆される。臨床試験の結果に加えて、EAP を通じてトリヘプタノインを投与された大部分の患者（61%）では、医師が記入した報告書に記録されているように、急性横紋筋融解症イベントの有意な減少及び CK 値上昇の安定化も示された（2.7.3.2.6.1.2 項）。Zöggeler らによるレビューでは、横紋筋融解症の発現件数も減少した（2.7.3.2.6.4 項、Zöggeler et al., 2021、Module 5.4）。

トリヘプタノイン投与により低血糖症イベントはほぼ消失した

UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL001 試験のいずれでも、低血糖症イベントはトリヘプタノイン投与中にほぼ消失し、全試験で 90%を超える減少が認められた。UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートでは、トリヘプタノイン投与の継続とともに上記の大きな効果が持続しており、約 2 年間低血糖症の追加イベントが発現していない。トリヘプタノインの糖新生作用により、グリコーゲンの貯蔵量が増加し、病気又はその他の代謝ストレス時の全身グルコースレベルの低下を防いでいると考えられる（Module 2.5.1.3 参照）。

トリヘプタノイン投与は心筋症イベントの減少と関連していた

UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL001 試験のいずれでも、トリヘプタノイン投与中に心筋症イベントの発現頻度が減少したが、心筋症イベントの発現件数及び発現例数が少なかったことから、心筋症イベントの減少に対するトリヘプタノインの効果について明確な結論は得られていない。申請者は、EAP を通じてトリヘプタノインを投与された患者について医師が記入した報告書を評価した結果、心筋症患者のほとんど（73%）で急性イベントの改善が認められたことが示された（EAP Summary Report Section 1.3.1、Module 5.3.5.4）。EAP では心筋症によるトリヘプタノイン要請が多く、利用可能な現行の LC-FAOD 管理では医学的ニーズが満たされないことが浮き彫りになっている。

トリヘプタノイン投与により身体機能及び運動耐容能が改善した

LC-FAOD 患者は、慢性的なエネルギー不足のため、身体機能及び全体的な幸福感に制限があり、筋肉が分解され続けることによる体の痛み、疲労の増加、身体的・感情的な幸福感の低下などを訴えている。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの成人及び小児被験者のいずれでも、トリヘプタノイン投与期間中に、患者報告アウトカム評価である SF-10 及び SF-12v2 を用いた身体的健康度の改善が報告された（2.7.3.3.2.3 項）。UX007-CL201 試験では、トリヘプタノイン投与開始後 12 週間という早期に改善が認められ、複数の時点で持続していたことから、被験者はトリヘプタノインを投与されている間、気分が良くなったことが示唆された。成人被験者では、体の痛み、一般的な健康状態及び活力といった特定のドメインが改善しており、トリヘプタノイン投与中にエネルギー供給が増加したことが裏付けられた。

運動耐容能の改善に伴って 12MWT における歩行距離の増加並びにサイクルエルゴメーター検査における仕事量及び持続時間の増加が示されたことから、トリヘプタノインのベネフィットとして、患者がより高い機能的能力のレベルを達成できることが支持される（2.7.3.3.2.2 項）。これ

は、日常的な活動及びスタミナを制限するという意味で運動不耐性を示したり、MCE の誘発を防ぐために身体活動を避けたりする LC-FAOD 患者にとって重要である。

トリヘプタノイン投与により心血管の生理機能及び心機能が改善した

全体として、記入された報告書によると、EAP では、ほとんどの心筋症患者（16/22 例、73%）でトリヘプタノイン投与中に急性イベント及び心機能の改善がみられた。また、トリヘプタノイン投与により、入院／ER 入院した患者のうち 65%（11/17 例）が回復して退院し、心肺介入を要した患者のうち 64%（7/11 例）でサポートからの離脱が可能なレベルまで改善した（2.7.3.2.6.1.2 項）。多くの医師により、心機能の安定の持続及び全体的な QOL の改善も報告された。更に、集中治療及び救急現場において、トリヘプタノインが急性心筋症イベントに対する救急治療として有用であることがこれらのデータから裏付けられた。

心機能が基準範囲内の患者ではトリヘプタノイン投与により心機能を改善し、トリオクタノイン投与と比較して LVEF の増加及び左室壁重量の減少も認められた（2.7.3.3.2.2 項）。Gillingham らの試験（2.7.3.2.4 項、Gillingham Package, Module 5.3.5.1）では、トリヘプタノイン群の被験者は、トリオクタノイン群の被験者と比較して、中強度運動負荷試験中に同じ仕事量で必要とした心拍数が低かった。被験者は、最大心拍数が低くても同じ有酸素運動負荷を達成できたことから、心肺適応能の改善が心機能及び運動耐容能の改善と相関していることが示唆された。Zöggeler らによるレビュー（2.7.3.2.6.4 項、Zöggeler et al., 2021、Module 5.4）では、心筋症患者の心機能が正常に戻った。

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

UX007-CL201 試験の成人被験者では、トリヘプタノイン 24 週間投与後に身体的及び精神的な健康の有意な改善が報告され、身体的な健康度の改善は 78 週間にわたるトリヘプタノイン投与でも維持された（2.7.3.3.2.3.1 項）。UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの成人被験者では、ベースライン時の身体的な健康スコアに障害が認められたが、Month 6 までにわずかに改善した。Month 18（Week 78）に当該情報が得られた成人被験者 2 例では、身体的な健康スコアは基準範囲内であった。

UX007-CL201 試験の小児被験者において、介護者が報告したベースラインの身体的な健康スコアは、実質的な障害を反映したものであった（2.7.3.3.2.3.2 項）。トリヘプタノイン投与後 12 週間という早期に有意な改善が報告された。Week 12 で報告された身体的な健康スコアの平均値の増加は、Week 24 では明らかではなかったが、Week 48 及び Week 78 以降の時点で有意に増加した。

UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートの小児被験者では、介護者が報告したベースラインの身体的な健康スコアは、全体的な QOL に影響を及ぼす、身体的な健康の重大な障害を示すものであった。これらのスコアは、Month 6 までに改善し、Month 18（Week 78）時点でベースラインからの改善を維持した。当該コホートでは、トリヘプタノイン投与により身体的な健康スコア（平均値）が増加していることから、介護者の報告に基づいた身体的な健康状態が経時的に改善していることが示唆される。

Guffon らが報告した後ろ向き症例報告の結果（2.7.3.2.6.3 項、Module 5.4）からも QOL の改善がみられており、学業又は専門活動における顕著な改善が認められ、学校への出席率の向上又はより幅広い活動に参加することができるようになり、運動能力又は身体活動能力が向上し、疲労

及び脱力感の軽減などが示された。また、Zöggeler らによる臨床追跡調査（2.7.3.2.6.4 項、Zöggeler et al., 2021、Module 5.4）では、患者は、日常生活に主観的な制限がないと報告された。

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

要約すると、Ultragenyx 社が依頼した臨床試験 UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL001 試験（トリヘプタノイン EAP、IST、UX007-CL003 試験及びその他のリアルワールドエビデンスによって裏付けられている）から入手可能なデータを総合すると、トリヘプタノインの長期投与による実質的かつ持続的な有効性とともに、LC-FAOD 患者に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすことを示している。

トリヘプタノインによる治療は、急性代謝クライシス及びそれに伴う入院の減少とともに、患者の健康状態及び身体機能の改善と関連しており、LC-FAOD における重大なアンメット・メディカル・ニーズに対応している。

2.7.3.7 参考文献

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

Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, et al. (1999) Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am.J.Hum.Genet.* 64(2): 479-494.

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

Cooper KH (1968) A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *Jama* 203(3): 201-204.

Diekman EF, Ferdinandusse S, van der Pol L, et al. (2015) Fatty acid oxidation flux predicts the clinical severity of VLCAD deficiency. *Genet Med* 17(12): 989-994.

Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. (2007) Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 150(4): 395-399.

Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, et al. (2001) Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 21(2): 87-93.

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

Joshi PR, Deschauer M and Zierz S (2014) Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: genotype-phenotype analysis of 50 patients. *J Neurol Sci* 338(1-2): 107-111.

Lindner M, Hoffmann GF and Matern D (2010) Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis* 33(5): 521-526.

McGavin CR, Gupta SP and McHardy GJ (1976) Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1(6013): 822-823.

Porta F, Maiorana A, Gragnaniello V, et al. (2024) Triheptanoin in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: clinical experience in Italy. *Italian Journal of Pediatrics* 50(1): 204.

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

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

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

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

Sprangers MA and Schwartz CE (1999) Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 48(11): 1507-1515.

Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. (2020) Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 131(1-2): 23-37.

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

Vockley J, Bennett MJ and Gillingham MB (2014) Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, et al. (eds) *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc.

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

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

Vockley J, Marsden D, McCracken E, et al. (2015) Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab* 116(1-2): 53-60.

Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, et al. (2021) Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *Orphanet journal of rare diseases* 16(1): 1-9.

トリヘプタノイン

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

Ultragenyx Japan 株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容	
ADR	adverse drug reaction	薬物有害反応
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
CACT	carnitine-acylcarnitine translocase	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CPT II	carnitine palmitoyltransferase II	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome	チトクローム
DCI	daily caloric intake	1 日あたりのカロリー摂取量
DMP	disease monitoring program	疾患監視プログラム
DSUR	Development Safety Update Report	治験安全性最新報告
EAP	expanded access program	拡大アクセスプログラム
ECG	electrocardiogram	心電図検査
ECHO	echocardiogram/echocardiography	心エコー検査
eIND	emergency Investigational New Drug	治験薬の緊急使用
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IST	Investigator-sponsored Trial	医師主導治験
IV	intravenous	静脈内
LC-FAOD	long-chain fatty acid oxidation disorders	長鎖脂肪酸代謝異常症
LCHAD	long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase	長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素
MCE	major clinical event	主要臨床イベント
MCT	medium-chain triglyceride(s)	中鎖脂肪酸トリグリセリド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	preferred terms	基本語
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TFP	trifunctional protein	三頭酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UX007	triheptanoin	トリヘプタノイン
VLCAD	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素
WBC	white blood cell	白血球

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 緒言 7
2.7.4.1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.2.1 安全性解析の対象試験 12
2.7.4.1.2.1.1 安全性の評価の概要 12
2.7.4.1.2.1.1.1 トリヘプタノインの曝露 12
2.7.4.1.2.1.1.2 有害事象 12
2.7.4.1.2.1.1.3 臨床検査データ 13
2.7.4.1.2.1.1.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性のその他の評価 14
2.7.4.1.2.1.1.5 特別な集団及び状況における安全性 15
2.7.4.1.2.1.1.6 追加の補足的安全性データ 15
2.7.4.1.2.2 臨床的安全性の概要に含まれる試験の記述 15
2.7.4.1.2.2.1 UX007-CL201 試験（LC-FAOD 患者を対象とした第 II 相試験） 15
2.7.4.1.2.2.2 UX007-CL202 試験（LC-FAOD 患者を対象とした第 II 相試験） 15
2.7.4.1.2.2.3 UX007-CL101 試験（健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験） 15
2.7.4.1.2.3 臨床的安全性の概要で提示する試験結果 15
2.7.4.1.2.3.1 LC‐FAOD 併合集団（UX007‐CL201 試験及び UX007‐CL202 試験） 16
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.3.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 19
2.7.4.1.3.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 20
2.7.4.1.3.3 トリヘプタノインの曝露 20
2.7.4.1.3.3.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 20
2.7.4.1.3.3.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 21
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
2.7.4.1.4.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 21
2.7.4.1.4.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 25
2.7.4.1.4.3 ベースライン時及び治験薬投与中に使用した併用薬 25
2.7.4.1.4.3.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 25
2.7.4.1.4.3.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 25
2.7.4.2 有害事象 26
2.7.4.2.1 有害事象の解析 26
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 26
2.7.4.2.1.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 26
2.7.4.2.1.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 35
2.7.4.2.1.2 死亡 36
2.7.4.2.1.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 36
2.7.4.2.1.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 37

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 37
2.7.4.2.1.3.1 重篤な TEAE 37
2.7.4.2.1.3.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 37
2.7.4.2.1.3.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 43
2.7.4.2.1.3.2 生命を脅かす有害事象 43
2.7.4.2.1.3.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 43
2.7.4.2.1.3.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 44
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 45
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象 45
2.7.4.2.1.4.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 45
2.7.4.2.1.4.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 46
2.7.4.2.1.4.2 治験薬の減量及び投与中断に至った有害事象 46
2.7.4.2.1.4.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 46
2.7.4.2.1.4.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 50
2.7.4.2.1.4.3 薬物有害反応（ADR） 50
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 51
2.7.4.2.1.5.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 51
2.7.4.2.1.5.1.1 胃腸関連の有害事象 55
2.7.4.2.1.5.1.2 胃腸関連の TEAE の発現までの期間及び持続期間 64
2.7.4.2.1.5.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 67
2.7.4.2.1.5.2.1 胃腸関連の有害事象 67
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 68
2.7.4.3 臨床検査値の評価 69
2.7.4.3.1 個々の試験における臨床検査値の変化 69
2.7.4.3.1.1 生化学的検査 69
2.7.4.3.1.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 69
2.7.4.3.1.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 69
2.7.4.3.1.2 血液学的検査 69
2.7.4.3.1.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 69
2.7.4.3.1.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 69
2.7.4.3.2 LC-FAOD 併合集団及び第 I 相 PK 試験の健康被験者における臨床検査値の変化 70
2.7.4.3.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 70
2.7.4.3.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 70
2.7.4.3.3 個々の試験における臨床的に重要な臨床検査値異常 70
2.7.4.3.3.1 個々の臨床検査値異常 70
2.7.4.3.3.1.1 生化学的検査 70
2.7.4.3.3.1.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 70
2.7.4.3.3.1.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 70
2.7.4.3.3.1.2 血液学的検査 71
2.7.4.3.3.1.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 71

2.7.4.3.3.1.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験 71
2.7.4.3.3.1.3 尿検査 71
2.7.4.3.3.1.3.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 71
2.7.4.3.3.1.3.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験 71
2.7.4.3.3.2 トリヘプタノインの投与中止に至った臨床検査値異常 71
2.7.4.3.3.3 Hy's Law 解析 71
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 71
2.7.4.4.1 バイタルサイン 71
2.7.4.4.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 72
2.7.4.4.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験 72
2.7.4.4.2 身体的所見 72
2.7.4.4.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験 72
2.7.4.4.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験 72
2.7.4.4.3 ECG 及び ECHO 72
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 73
2.7.4.5.1 内因性要因 73
2.7.4.5.1.1 年齢 73
2.7.4.5.1.1.1 18 歳未満及び 18 歳以上の LC-FAOD 被験者における全ての TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE 73
2.7.4.5.1.1.2 年齢サブグループ別（6 歳未満、6 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上）の LC-FAOD 被験者における全ての TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE 74
2.7.4.5.1.1.3 年齢サブグループ別の LC-FAOD 被験者において発現割合が高かった TEAE 74
2.7.4.5.1.2 性別 86
2.7.4.5.2 外因性要因 92
2.7.4.5.2.1 フィーディングチューブの不具合 92
2.7.4.5.2.2 膵外分泌機能不全患者における腸管吸収不良 93
2.7.4.5.3 薬物相互作用 93
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 94
2.7.4.5.5 過量投与 94
2.7.4.5.6 薬物乱用 94
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 94
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 94
2.7.4.6 その他の補足的安全性データ 95
2.7.4.6.1 後ろ向き診療録レビュー試験 95
2.7.4.6.1.1 UX007-CL001 試験 95
2.7.4.6.2 LC-FAOD 患者を対象とした IST 96
2.7.4.6.2.1 Gillingham et al. 96
2.7.4.6.2.2 IST 214（Korea IST） 97
2.7.4.6.3 拡大アクセスプログラム及びリアルワールドエビデンス 98
2.7.4.6.3.1 トリヘプタノイン EAP 98

2.7.4.6.3.1.1 質問票の回答に基づく中止患者の要約 98
2.7.4.6.3.2 UX007-CL003：後ろ向き診療録レビュー 99
2.7.4.6.3.3 日本コンパッショネート使用プログラム 100
2.7.4.6.4 公表文献 100
2.7.4.6.4.1 Guffon et al. 2021：フランス人 LC-FAOD 患者 18 例からなる EAP コホートの後ろ向きレビュー 101
2.7.4.6.4.2 Zöggeler et al. 2021：オーストリア人 LC-FAOD 患者 12 例からなる EAP コホートの後ろ向きレビュー 101
2.7.4.6.4.3 Porta et al. 2024：LC-FAOD 患者を対象とした後ろ向き研究 102
2.7.4.6.4.4 Ultragenyx 社が治験依頼者として実施した LC-FAOD 患者を対象とした試験の公表結果 102
2.7.4.7 市販後データ 102
2.7.4.7.1 推定累積曝露 102
2.7.4.7.2 ADR の累積データ 103
2.7.4.7.3 特別な集団における市販後調査結果 103
2.7.4.7.3.1 妊娠及び授乳 103
2.7.4.7.3.2 フィーディングチューブの不具合 103
2.7.4.7.4 UX007-CL401 疾患監視プログラム 104
2.7.4.7.4.1 曝露 104
2.7.4.7.4.2 妊娠及び授乳 104
2.7.4.7.4.3 消化器癌、胃腸異形成及び／又は消化器新生物 106
2.7.4.8 結論 106
2.7.4.9 参考文献 109
付録 1 叙述 110
付録 2 死亡の一覧 112
付録 3 重篤な有害事象の一覧 119

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 緒言

長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）は、長鎖脂肪酸のエネルギー変換に欠かせないミトコンドリア酵素をコードする遺伝子の両対立遺伝子の疾患原因変異によって引き起こされる、6 つの稀な常染色体劣性遺伝疾患群である。一部の国で承認されているトリヘプタノインを除き、LC-FAOD の治療薬として承認されているものはない。トリヘプタノインが処方されていない患者は、慎重な栄養療法、絶食の回避、長鎖脂肪酸の摂取制限（Van Calcar et al., 2020、Vockley, 2020）及び中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）の補充（Spiekerkoetter et al., 2009）によって管理される。なお、これらでは重大な臨床的代償不全を予防することができなかったため、Roe らは（Roe, 2002）、クエン酸回路中間体の枯渇がこれらのクライシスの中核であり、十分なモル濃度の補充剤を投与することによってのみ回路を回復することができるという考えを探索的に検討した。トリヘプタノイン（UX007）は、炭素数各 7 個の脂肪酸 3 種がグリセロール骨格に結合した MCT であり、欠損した酵素をバイパスするだけでなく、アナプレロシス及び糖新生の基質となる更なるエネルギー源を提供することにより LC-FAOD 欠損症に直接対峙している（Brunengraber and Roe, 2006、Roe and Mochel, 2006）。

LC-FAOD 投与におけるトリヘプタノインの安全性プロファイルは、LC-FAOD 患者を対象とした 2 つの第 II 相試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）、並びに健康被験者を対象とした 1 つの第 I 相試験（UX007-CL101 試験）から得られている。これらの試験の全被験者には、本申請の対象であるトリヘプタノインの油性液剤が投与されており、散剤の更なる臨床開発の予定はない。裏付けとなるデータは、後ろ向き試験である UX007-CL001 試験、医師主導治験（IST）（Gillingham らの試験及び IST 214）、並びにトリヘプタノイン拡大アクセスプログラム（EAP）を通じて投与された患者及び市販後の使用から得られており、これらの結果は全て、第 II 相試験である UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の結果と一貫している。

2.7.4.1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

安全性評価は、UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験（LC-FAOD 被験者を対象としたトリヘプタノインの安全性及び有効性を評価する第 II 相試験）、並びに UX007-CL101 試験［健康成人を対象としたトリヘプタノイン油性液剤及び散剤の薬物動態（PK）クロスオーバー試験］の完了した 3 試験から得られた安全性データに焦点を当てている。これらの試験の全被験者に本申請の対象であるトリヘプタノインの油性液剤が投与された。散剤の更なる臨床開発の予定はない。これらの試験の概要を表 2.7.4-1 に示し、詳細な記述を 2.7.4.1.2.2 項に示す。

UX007-CL302 試験は、LC-FAOD 小児被験者を対象に、トリヘプタノインを投与した被験者と従来の MCT を投与した被験者における主要臨床イベント（MCE）の年換算イベント発現率を比較する、進行中の無作為化、二重盲検、国際共同、実薬対照、第 III 相試験である。当該試験は進行中であり、臨床データパッケージには含めていない。

表 2.7.4-1 Studies Included in Triheptanoin Summary of Clinical Safety

試験識別番号	対象集団	トリヘプタノイン（UX007）被験者数	試験の種類	投与期間及び目標投与量[a]	進捗状況（添付資料[b]）
Ultragenyx 社が依頼者として実施した前向き臨床試験					
UX007-CL201 UX007-CL201 CSR Amendment 1 (Module 5.3.5.2)	LC-FAOD（VLCAD、LCHAD、CPT II 及び TFP 欠損症）患者 生後 6 ヵ月以上	29	第 II 相 非盲検、単群、被験者自己対照、安全性及び有効性試験	78 週間 （18 ヵ月間） 25～35% DCI	完了 （評価資料）
UX007-CL202 UX007-CL202 EOS CSR (Module 5.3.5.2)	LC-FAOD 患者 （全てのサブタイプ） 生後 6 ヵ月以上	合計 N=94[c] UX007-CL201 移行コホート n=24 トリヘプタノイン未投与コホート n=33 IST／その他コホート n=37	第 II 相 非盲検、単群、被験者自己対照、UX007-CL201試験、他のプログラム（例：EAP）又はトリヘプタノイン未投与被験者対象長期トリヘプタノイン投与（最長5年間）、長期安全性及び有効性試験	最長 6 年間 （UX007-CL201 試験データ含む） 25～35% DCI	完了 （評価資料）
Ultragenyx 社が依頼者として実施した健康被験者を対象とした試験					
UX007-CL101 UX007-CL101 CSR (Module 5.3.3.1)	健康被験者 18 歳以上 55 歳以下	14	UX007 の 2 製剤（油性液剤及び散剤）を用いた第 I 相、無作為化、非盲検、単回及び反復投与、PK、クロスオーバー試験	11 日間 健康被験者におけるトリヘプタノインの油性液剤及び散剤の 1 日総投与量：1.25 g/kg/日及び 1.5 g/kg/日	完了 （評価資料）
Ultragenyx 社が依頼者として実施した後ろ向き臨床試験					
UX007-CL001 後ろ向き診療録レビュー（米国） UX007-CL001 CSR (Module 5.3.5.4)	LC-FAOD 患者 （全てのサブタイプ） 全年齢	20	第0相、非盲検、コンパッショネート使用患者の後ろ向き診療録レビュー	最長 12.5 年間[d] 製剤：食品グレード[e] 中央値：62.50 （範囲：5.43～228.00）g/日	完了 （参考資料）

表 2.7.4-1 Studies Included in Triheptanoin Summary of Clinical Safety（続き）

試験識別番号	対象集団	トリヘプタノイン（UX007）被験者数	試験の種類	投与期間及び目標投与量 [a]	進捗状況（添付資料 [b]）
担当医師が依頼者として実施した前向き臨床試験					
Gillingham et al. Gillingham Package (Module 5.3.5.1) 公表文献 Gillingham et al., 2017 (Module 5.4)	LC-FAOD（VLCAD、LCHAD/TFP 及び CPT II 欠損症）患者 7 歳以上	合計 N = 32 トリヘプタノイン N = 16 トリオクタノイン N = 16	第II相、無作為化、トリヘプタノインをトリオクタノイン（C8）偶数鎖オイルと比較する対照試験	16 週間 製剤：食品グレード [e] 目標投与量： 最大 20% DCI	完了 （参考資料）
IST 214: Korea Investigator-sponsored Trial Korea IST Progress Report, Nov 2024 (Module 5.3.5.4)	LC-FAOD（TFP、VLCAD 欠損症）患者 生後 6 ヵ月以上 年齢中央値：8.75 歳 （範囲：1～30 歳）	10	第II相、非盲検、単群、LC-FAODを有する韓国人患者を対象としてトリヘプタノインの安全性及び有効性を評価する試験	2～3 年間 10 例（100%）が 78 週間（18 ヵ月間）の追跡調査完了 8 例（80%）が 2 年間の追跡調査完了 6 例（60%）が 30 ヵ月間の追跡調査完了 [f] 目標投与量：最大35% DCN	進行中 （参考資料）
拡大アクセスプログラム及びリアルワールドエビデンス					
Expanded Access Program[g,h,i] Expanded Access Program Summary Report (2019) (Module 5.3.5.4) 公表文献 Vockley et al., 2022 (Module 5.4)	eIND、コンパッショネート使用又は ACC 下で投与を受けた LC-FAOD 患者 全年齢	67[j]	2013年2月～2019年2月（米国での初回承認前）にUltragenyx global EAPを通じて、トリヘプタノインを投与された重症患者の有効性データの要約	中央値：22.6 （範囲：0.1～68）ヵ月 様々な用量	完了 （参考資料）

表 2.7.4-1 Studies Included in Triheptanoin Summary of Clinical Safety（続き）

試験識別番号	対象集団	トリヘプタノイン（UX007）被験者数	試験の種類	投与期間及び目標投与量[a]	進捗状況（添付資料[b]）
UX007-CL003[h] Retrospective chart review UX007-CL003 CSR (Module 5.3.5.4) 公表文献 Vockley et al., 2022 (Module 5.4)	eIND 下で投与を受けた LC-FAOD 患者 平均（SD）年齢：4.3（10.4）歳	20	第0相、非盲検、EAP患者の後ろ向き診療録レビュー（米国）	最長 48 週間 15～35% DCI 平均値（SD） 23.1（11.8）% DCI	完了 （参考資料）
Guffon et al., 2021[i] (Module 5.4)	EAP を通じて投与を受けた LC-FAOD 患者 2 歳以上	18	後ろ向き症例報告 （フランス）	中央値：22 （範囲：9～228）ヵ月 15～35% DCI	解析完了 （参考資料）
Zöggeler et al., 2021[i] (Module 5.4)	EAP を通じて投与を受けた LC-FAOD 患者 0～32 歳	12	後ろ向き診療録レビュー （オーストリア）	中央値：3.9 （範囲：1.2～15.7）年 1 日摂取量の平均値：DCI の 7.5%に相当 （範囲：7.5～30%）	解析完了 （参考資料）
Porta et al, 2024 (Module 5.4)	平均年齢（登録時）：11.1±4.5 歳	9	後ろ向き診療録レビュー （イタリア）	平均値：2.2±0.9 年 平均用量：1.5±0.9 g/kg/日、DCI の 24%を占める	解析完了 （参考資料）
Japan Compassionate Use Draft abstract submitted to ICIEM (Module 5.3.5.4)	日本人 VLCAD 欠損症患者 トリヘプタノイン 投与時年齢：[redacted] 歳	[redacted]	進行中、患者[redacted]例、非盲検、コンパッショネート使用プログラム	患者投与：20[redacted]年[redacted]月 目標投与量： 33% DCI	進行中 （参考資料）

表 2.7.4-1 Studies Included in Triheptanoin Summary of Clinical Safety（続き）

試験識別番号	対象集団	トリヘプタノイン（UX007）被験者数	試験の種類	投与期間及び目標投与量 [a]	進捗状況（添付資料 [b]）
市販後データ					
UX007-CL401 (DMP) UX007-CL401 Protocol (Module 5.3.6) Results provided in Pediatric Benefit-Risk Evaluation Report, Development Safety Update Report, and FDA PMR #3858-1 Interim Report (Module 5.3.6)	市販のトリヘプタノインを投与された全ての年齢層又は標準治療	トリヘプタノイン投与又は未投与の LC-FAOD 患者約 150 例（92 例登録、うち 1 例は妊娠しており、トリヘプタノインが投与されていた）[k]	長期、前向き観察研究（米国、カナダ）	N/A	進行中（参考資料）

[a] 試験で用いたトリヘプタノインの製造業者に関する詳細は Module 2.7.1 表 2.7.1-1 に示す。
[b] 添付資料のカテゴリー
[c] UX007-CL201 試験の被験者 25 例を含む（2.7.4.1.3.1 項）。
[d] トリヘプタノインに関する診療録のレビュー期間（中央値）は 8.7 年（範囲：0.5～12.5 年）であった。UX007-CL001、Module 5.3.5.4
[e] 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に適合したグレードで製造されていないトリヘプタノインは、食品グレードのトリヘプタノインとする。
[f] 20■ 年■ 月■ 日時点
[g] データカットオフ日（2019 年 2 月 28 日）時点、申請者は、EAP を通じてトリヘプタノインを投与された 67 例中 59 例のトリヘプタノイン投与に関連する追跡調査情報［回答済みの質問票若しくは報告書（narrative）又はその両方］を医師から入手した。内訳は、医師が narrative を作成した 40 例及び申請者が提供した質問票に回答した 51 例であった（EAP Summary Report “Critically Ill Patients Treated with Triheptanoin Through a Global Expanded Access Program.”、Module 5.3.5.4）。
[h] EAP：UX007-CL003 の全被験者を対象とする［UX007-CL003 の全被験者は、EAP Summary Report 及び Vockley ら（2022）にも記載されている］。
[i] Guffon ら（2021）及び Zöggeler ら（2021）と EAP Summary Report/Vockley ら（2022）では、重複している被験者もいる。
[j] 2018 年 9 月 1 日時点
[k] 20■ 年■ 月■ 日時点
注：トリヘプタノイン臨床プログラムの詳細な一覧表は、Module 5.2 参照。
ACC：Very Early Compassionate Access Authorization（フランス）、CPT II：carnitine palmitoyltransferase II（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II）、CSR：clinical study report（治験総括報告書）、DCI：daily caloric intake（1 日あたりのカロリー摂取量）、DCN：daily caloric need（1 日あたりのカロリー必要量）、DMP ：disease monitoring program（疾患監視プログラム）、eIND：emergency Investigational New Drug（治験薬の緊急使用）、EOS：end of study［治験（試験）終了］、FDA：Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）、ICIEM：International Congress of Inborn Errors of Metabolism、IST：Investigator-sponsored trial（医師主導治験）、LC-FAOD：long-chain fatty acid oxidation disorders（長鎖脂肪酸代謝異常症）、LCHAD：long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase（長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素）、N/A：not applicable（該当なし）、PK：pharmacokinetic(s)（薬物動態）、PMR：Post-marketing Requirement、SD：standard deviation（標準偏差）、TFP：trifunctional protein（三頭酵素）、VLCAD：very long-chain acyl-CoA dehydrogenase（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素）

2.7.4.1.2.1　安全性解析の対象試験

安全性評価は、第 II 相試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）でトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 併合集団を構成する 99 例、並びに健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験（UX007-CL101 試験）でトリヘプタノイン油性液剤を投与された健康被験者 13 例の安全性データ（計 112 例）に焦点を当てる。LC-FAOD 併合集団の詳細については、2.7.4.1.2.3 項に示す。

LC-FAOD 患者を対象とした個々の試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）並びに PK 試験（UX007-CL101 試験）の記述を 2.7.4.1.2.2 項に示す。

2.7.4.1.2.1.1　安全性の評価の概要

Ultragenyx 社が依頼者として実施した試験での安全性の評価には以下を含めた。

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 身体的所見
- 心電図検査（ECG）及び心エコー検査（ECHO）

2.7.4.1.2.1.1.1　トリヘプタノインの曝露

各被験者の治験薬の曝露期間は、通常、治験薬の初回投与日から、データカットオフ日又は各試験における治験薬の最終投与日のいずれか早い方までとする。トリヘプタノインの投与を 2 試験目で継続した被験者の曝露期間は、1 試験目における治験薬の初回投与から 2 試験目における治験薬の最終投与までとする。

トリヘプタノインの曝露は、トリヘプタノインの曝露期間（年）（すなわち、日数/365.25）及び全体的な平均 1 日処方量（mL）として要約する。また、トリヘプタノインの全体的な 1 日平均投与量も、1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）に占める割合として要約する。

2.7.4.1.2.1.1.2　有害事象

(1)　有害事象の収集及び記録

有害事象は全て、各治験実施計画書で規定された治験実施医療機関への来院時及び電話連絡時に収集した。全ての試験において、被験者が同意説明文書に署名した時点から治験薬の最終投与後 30 日まで有害事象を収集した。この期間より後に発現した有害事象は、担当医師により当該事象が治験薬と関連している合理的な可能性があると判断された場合に報告することとした。

慢性的な有害事象の場合は、全ての有害事象を回復又は診断までモニタリングした。

全ての試験において、担当医師が全ての有害事象の重症度を判定した。大部分の有害事象は米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）version 4.0 に基づいてグレード判定することができるため、可能な限り全ての有害事象の重症度を判定した。CTCAE に基づいて有害事象のグレードを判定できない場合は、治験実施計画書に規定された定義に従って、軽度、中等度、重度、生命を脅かす又は死亡として判定した。

担当医師は、治験実施計画書に規定された以下の関連性カテゴリーに基づいて、有害事象と治験薬の関連の有無を評価した。

- **「関連なし」**の事象とした分類：関連なし及びおそらく関連なし
- **「関連あり」**の事象とした分類：関連があるかもしれない、おそらく関連あり及び明ら

かに関連あり

個々の治験総括報告書（CSR）では、各試験で使用したバージョンの医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）（UX007-CL201 試験：MedDRA version 17.1、UX007-CL202 試験：MedDRA version 20.0、UX007-CL101 試験：MedDRA version 18.0）を用いて有害事象を読み替えた。併合解析（Module 5.3.5.3）については、MedDRA version 20.0 を用いて有害事象を読み替えた。

本概要では、LC-FAOD 併合集団における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を以下のように定義した。

- 治験薬の初回投与日以降に発現した有害事象。UX007-CL201 試験で発現し、それぞれの継続投与試験で持続していた TEAE は、継続投与試験における TEAE として扱わなかった。

(2) 有害事象の解析

本概要では、報告された全ての TEAE を、各 TEAE が認められた被験者の頻度及び割合として示す。

有害事象は 4 つのカテゴリー、すなわち、全 TEAE（治験薬との因果関係を問わない TEAE）、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬と関連のある重篤な TEAE について要約する。また、治験薬の投与中止に至った TEAE、減量若しくは投与中断（あるいはその両方）に至った TEAE、試験中止に至った TEAE 又は死亡に至った TEAE の要約も示す。

以下の 3 つのサブグループについて、年齢及び男女別の TEAE の要約を作成し、評価した。

- 年齢：18 歳未満、18 歳以上
- 年齢：6 歳未満、6 歳以上 18 歳未満、18 歳以上
- 性別：男性、女性

各試験の被験者の大多数が白人であったため、人種別のサブグループ解析は実施しなかった。

Ultragenyx 社が治験依頼者として実施した試験のデータから、トリヘプタノインを投与された被験者では胃腸障害、特に軽度～中等度の下痢、腹痛又は嘔吐のリスクが高いことが示唆される。予定している製品情報では、胃腸に対する作用は 1 日を通じて食事とともに服用する、より少量でより頻回な投与によって管理可能であるが、これらの措置によって回復しない胃腸関連の副作用に対しては減量が適用される。

胃腸関連の TEAE 及び治験薬と関連のある胃腸関連の TEAE に関する解析を実施した。胃腸関連の TEAE の基本語（PT）別の要約には、被験者あたりの発現件数、重症度及び転帰、トリヘプタノインの初回投与から発現までの期間、持続期間並びに試験終了日時点で回復又は持続中であった件数及び割合が含まれる。トリヘプタノインの初回投与から最初の胃腸関連の TEAE の発現までの期間は、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。なお、トリヘプタノイン投与下で胃腸関連の TEAE が認められなかった被験者については試験終了日で打ち切りとした。

胃腸関連事象は、器官別大分類（SOC）「胃腸障害」に含まれる全ての MedDRA PT を対象に検索した。

2.7.4.1.2.1.1.3 臨床検査データ

本概要では、LC-FAOD 併合集団を対象に、以下の臨床検査パラメータを解析した。

- **生化学的検査**：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルブミン、アルカリホス

ファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン、クレアチンキナーゼ（CK）、空腹時血清グルコース及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）

- **血液学的検査**：ヘモグロビン、血小板数及び白血球（WBC）数

臨床検査値の変化に関する各有害事象の重症度は、CTCAE version 4.0 に基づいて判定した。CTCAE に基づいて有害事象をグレード分類できなかった場合、担当医師は、軽度（グレード 1）、中等度（グレード 2）、重度（グレード 3）、生命を脅かす（グレード 4）、又は致死的（グレード 5）に基づいて重症度を判定した。

肝障害を有する患者におけるトリヘプタノイン及びその代謝物の PK を評価するための試験は実施していない。脂肪酸酸化は、ミトコンドリアのある全ての組織及び臓器で生じる可能性があるため、肝障害がトリヘプタノイン及びその代謝物の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

肝障害を有する患者における用量調節は不要である。母集団 PK 解析の結果から裏付けられるように、肝障害がトリヘプタノインの PK に影響を及ぼす可能性はないと考えられる（Module 2.7.2.3.2.2 参照）。トリヘプタノイン代謝物は、肝障害によるチトクローム（CYP）酵素及びウリジン二リン酸（UDP）グルクロン酸転移酵素（UGT）減少の影響を受けない。

ベースライン時の重症度グレードからベースライン後の最高重症度グレード及びベースライン後の最終重症度グレードまでの変化について、シフトテーブルを用いて要約する（2.7.4.3.2 項）。また、シフトテーブルには Hy's Law に基づく臨床検査データの要約も示す（2.7.4.3.3 項）。血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2 倍超かつ ALT 又は AST が ULN の 3 倍超で、臨床評価により確認された被験者を Hy's law に該当する症例とみなした。シフトテーブルには、ベースライン時の状態から試験中のベースライン後の状態への変化を示す 4 つのカテゴリー（陰性→陰性持続、陰性→いずれかの時点で陽性、陽性→全ての時点で陰性持続、陽性→いずれかの時点で陽性）の要約を示す。

2.7.4.1.2.1.1.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性のその他の評価

LC-FAOD 患者を対象とした試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）では、バイタルサイン、身体的所見、ECG 及び ECHO のデータを収集した。方法については個々の試験報告書に示し、以下に簡潔に要約する。本概要では、これらの安全性パラメータのデータを併合せず、個々の試験のデータの要約を 2.7.4.4 項に示す。

(1) バイタルサイン

LC-FAOD 患者を対象とした試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）では、ベースライン時及び各試験来院の開始時に、座位での収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温を含むバイタルサインを測定した。データは、PK 試験（UX007-CL101 試験）でも同様に収集した。

(2) 身体的所見

LC-FAOD 患者を対象とした試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）では、スクリーニング時、ベースライン時、試験終了時及びトリヘプタノイン投与期間中の大部分の来院時に身体的所見を評価した。データは、PK 試験（UX007-CL101 試験）でも同様に収集した。身体的所見として、全般的外観、頭部、眼、耳、鼻及び咽喉、並びに心血管系、皮膚系、リンパ系、呼

吸器系、消化器系、泌尿生殖器系（UX007-CL101 試験では該当せず）、筋骨格系を評価し、UX007-CL201 試験では神経系の評価も含めた。

(3) ECG 及び ECHO

UX007-CL201 試験では、ベースライン時及び Week 24（又は早期中止来院時）に ECG 及び ECHO を実施した。UX007-CL202 試験では、ベースライン時及び年 1 回の頻度で ECHO を実施した。UX007-CL101 試験では、ECG 及び ECHO は実施しなかった。

2.7.4.1.2.1.1.5 特別な集団及び状況における安全性

特別な集団及び状況における安全性データを以下に示す。

- 内因性要因：年齢及び性別
  LC-FAOD 併合集団については、以下のサブグループで TEAE を解析した。
  - 年齢：18 歳未満、18 歳以上
  - 年齢：6 歳未満、6 歳以上 18 歳未満、18 歳以上
  - 性別：男性、女性
- 外因性要因：フィーディングチューブ（胃瘻管を含む）の不具合
- 薬物相互作用
- 妊娠及び授乳時の使用
- 過量投与
- 薬物乱用
- 離脱症状及び反跳現象
- 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

2.7.4.1.2.1.1.6 追加の補足的安全性データ

トリヘプタノインの安全性を裏付けるため、Ultragenyx 社が治験依頼者として実施した後ろ向き診療録レビュー、IST、トリヘプタノイン EAP 及び他のリアルワールドエビデンス、並びに公表文献を含むその他の情報源から得られたトリヘプタノインの安全性データを提示する。

2.7.4.1.2.2 臨床的安全性の概要に含まれる試験の記述

2.7.4.1.2.2.1 UX007-CL201 試験（LC-FAOD 患者を対象とした第 II 相試験）

UX007-CL201 試験の記述は、Module 2.7.3.2.1 及び Module 2.7.6.2.2 を参照のこと。

2.7.4.1.2.2.2 UX007-CL202 試験（LC-FAOD 患者を対象とした第 II 相試験）

UX007-CL202 試験の記述は、Module 2.7.3.2.2 及び Module 2.7.6.2.3 を参照のこと。

2.7.4.1.2.2.3 UX007-CL101 試験（健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験）

UX007-CL101 試験の記述は、Module 2.7.2.2.2.1 及び Module 2.7.6.2.1 を参照のこと。

2.7.4.1.2.3 臨床的安全性の概要で提示する試験結果

完了した臨床プログラムには、トリヘプタノインの油性液剤を投与された 112 例（小児 75 例、成人 37 例）が含まれ、以下に要約する安全性解析対象集団を構成する。本概要では、LC-FAOD

患者を対象とした 2 試験及び健康被験者を対象とした PK 試験 1 試験で得られたトリヘプタノインの安全性データを以下の順序で示す。これらの試験は Ultragenyx 社が依頼者として実施した。

- LC-FAOD 患者を対象とした試験：99 例（小児 75 例、成人 24 例）（表 2.7.4-4）
  - UX007-CL201 試験：LC-FAOD 患者を対象に 78 週間のトリヘプタノインの有効性及び安全性を評価する、後ろ向き及び前向き、非盲検、被験者自己対照、第 II 相試験（29 例）
  - UX007-CL202 試験：LC-FAOD 患者を対象にトリヘプタノインを最長 6 年間投与したときの長期安全性及び有効性を評価する、後ろ向き及び前向き、非盲検、被験者自己対照、第 II 相試験［94 例（新規被験者 70 例、UX007-CL201 試験に以前参加した被験者 24 例）］
- 健康被験者を対象とした PK 試験：13 例（全て成人）（2.7.4.1.4.2 項）
  - UX007-CL101 試験：健康成人被験者を対象としたトリヘプタノインの油性液剤及び散剤の PK クロスオーバー試験［計 14 例（油性液剤 13 例、散剤 14 例）］。1 例は試験を中止したため、油性液剤が投与されなかった。

2.7.4.1.2.3.1 LC-FAOD 併合集団（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）

LC-FAOD 患者を対象とした試験（併合解析）の安全性統合データの表、一覧表及び図を Module 5.3.5.3 に示す。これらの併合解析は、全ての試験の完了後のデータ（20[redacted]年[redacted]月に生成された出力データ）を反映している。

UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の安全性統合データは、主要な安全性解析対象集団である LC-FAOD 併合集団に基づくものである。両試験におけるトリヘプタノインの目標投与量は、DCI の 25～35%又は最大耐用量（MTD）であった。トリヘプタノインは、少なくとも 1 日 4 回（朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前）、経口投与、又は食品若しくは飲料（粉ミルクを含む）に混合した後、フィーディングチューブを用いて投与した。両試験とも、標準治療とトリヘプタノイン投与の有効性を 78 週間にわたって比較した。安全性解析では、標準治療期間のデータは 78 週間にわたって後ろ向きに収集したため、安全性比較の基準としては使用しなかった。

UX007-CL201 試験は、生後 6 ヵ月以上の LC-FAOD 患者を登録した 2 つの非盲検第 II 相試験のうち最初の試験であり、29 例を LC-FAOD 併合集団に組み入れた。安全性データは、78 週間のトリヘプタノイン投与期間にわたって前向きに収集した。

UX007-CL202 試験は、生後 6 ヵ月以上の LC-FAOD 患者を登録した 2 番目の非盲検第 II 相試験であり、70 例を LC-FAOD 併合集団に組み入れた。安全性データは、最長 6 年間の投与期間にわたって前向きに収集した。被験者は、UX007-CL201 試験から移行した被験者［UX007-CL201 移行コホート（n=24）］、トリヘプタノインの投与歴がない被験者［トリヘプタノイン未投与コホート（n=33）］及び IST 又はその他の治療プログラム（例：EAP）から移行した被験者［IST／その他コホート（UX007-CL202 EOS CSR Figure 6、Module 5.3.5.2）］の 3 つのソース由来とした。本試験には計 94 例が登録され、そのうち、24 例は UX007-CL201 試験に以前参加していた。

安全性評価のための LC-FAOD 併合集団（99 例）を以下に示す。

- UX007-CL201 移行コホート（N=29）：UX007-CL201 試験に参加し、トリヘプタノインを投与された全ての被験者で構成される。本コホートには、UX007-CL202 試験でトリヘプタノイン投与を継続した被験者（N=24）が含まれる。安全性データは、トリヘプタノ

イン投与の累積データを反映している。

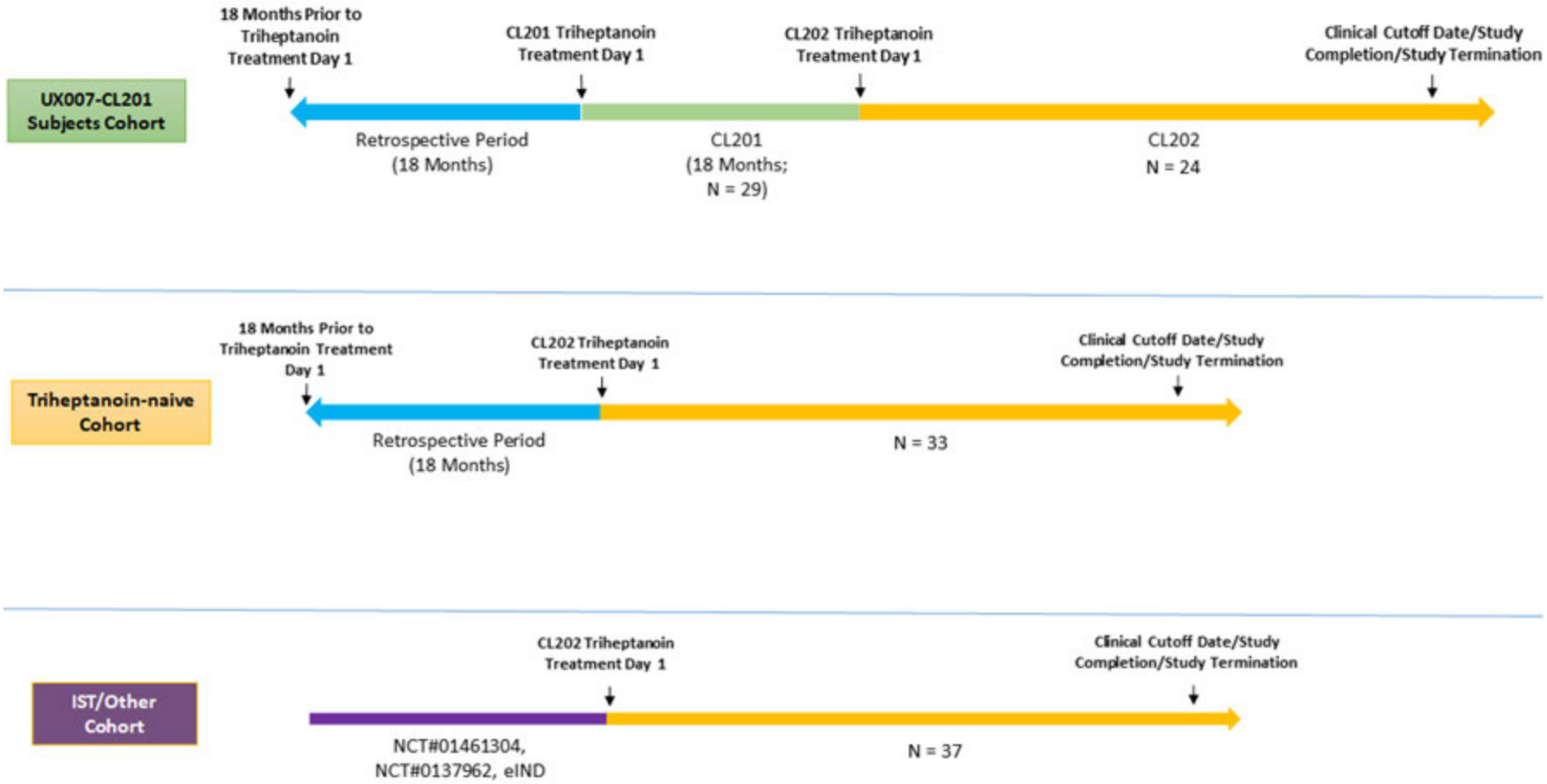
- **トリヘプタノイン未投与コホート（N=33）**：UX007-CL202 試験前にトリヘプタノイン投与経験がない被験者で構成される。
- **IST／その他コホート（N=37）**：IST 又はその他の治療プログラム（例：EAP）でトリヘプタノインの投与経験があり、UX007-CL202 試験に参加した被験者で構成される。

UX007-CL201 被験者コホートでは、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン投与期間は、UX007-CL201 試験のトリヘプタノイン投与期間を追加し設定した（平均投与期間：約 16 ヵ月）。本コホートにおける TEAE の要約のほとんどは、トリヘプタノイン投与期間全体（両試験を併合）を対象として示す。

解析した 3 つのコホートの背景を示す概略図、及び併合解析の安全性データセットの対象となる試験期間を図 2.7.4-1 に示す。

LC-FAOD 併合集団を構成する 2 試験では、個々の試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）データ並びに統合データを並べて示す。

図 2.7.4-1　LC-FAOD Pooled Population Safety Analysis Cohorts



Study periods represented by the orange/green bars are reflected in the pooled safety analysis; the time periods represented by the blue/purple bars are not reflected in the safety analysis.
For detailed explanation of the composition of the safety analysis population, see 2.7.4.1.3.1.
eIND, emergency Investigational New Drug; IST, Investigator-sponsored trial; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; NCT, National Clinical Trial

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

2.7.4.1.3.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験：治験薬を投与された 29 例のうち、24 例（82.8%）が試験を完了し、5 例（17.2%）が中止した（中止理由：同意撤回 4 例、胃腸関連の TEAE 1 例）（表 2.7.4-2、2.7.4.2.1.4.1.1 項）。

UX007-CL202 試験：治験薬を投与された 94 例のうち、22 例（23.4%）が中止した（中止理由：同意撤回 7 例、死亡 5 例、不遵守 4 例、治験依頼者の判断及び有害事象各 2 例、医師の判断及び治験実施計画書違反各 1 例）（表 2.7.4-2、2.7.4.2.1.2 項）。

LC-FAOD 併合集団：LC-FAOD 併合集団は、本概要で注目した LC-FAOD 患者を対象とした試験のいずれか又は両方でトリヘプタノインを投与された 99 例で構成される（表 2.7.4-2；Pooled Analyses Table 14.1.1.1、Module 5.3.5.3）。

- **UX007-CL201 移行コホート**：UX007-CL201 試験でトリヘプタノインを投与された 29 例。そのうち、25 例は UX007-CL202 試験でトリヘプタノインの投与を継続した（Pooled Analyses Listing 16.2.1.1.1、Module 5.3.5.3）。
  注：25 例のうち 1 例は、UX007-CL201 試験においてトリヘプタノインを有害事象により試験を中止する前 3 日間のみ投与され、その後 UX007-CL202 に登録されるまで 2 年超トリヘプタノインを投与されなかった。当該被験者は、投与された期間が短く、投与されなかった期間が長かったため、UX007-CL202 試験の解析ではトリヘプタノイン未投与コホートに含めた。したがって、UX007-CL202 試験の CSR の CL201 移行コホートは 24 例であったが、本概要での LC-FAOD 併合集団の UX007-CL201 被験者コホートは 25 例である。
- **トリヘプタノイン未投与コホート**：UX007-CL202 試験への参加以前にトリヘプタノインの投与歴がない 33 例。
- **IST／その他コホート**：UX007-CL202 試験への参加以前に、その他の試験（例：EAP）でトリヘプタノインの投与歴がある 37 例。

LC-FAOD 併合集団の 99 例のうち、27 例（27.3%）が投与を中止した［中止理由：同意撤回 11 例、死亡 5 例、不遵守 4 例、有害事象（下痢）3 例、治験依頼者の判断 2 例、医師の判断及び治験実施計画書違反各 1 例］。

表 2.7.4-2 LC-FAOD Pooled Population Subject Disposition (UX007-CL201 and UX007-CL202)

Disposition, n (%)	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94
Total treated (safety population)	29 (100)	94 (100)
Total completed	24 (82.8)[a]	72 (76.6)
Total discontinued	5 (17.2)	22 (23.4)
Primary reason for discontinuation		
Withdrew consent	4 (13.8)	7 (7.4)
Adverse event	1 (3.4)[b]	2 (2.1)[c]
Death	0	5 (5.3)
Noncompliance	0	4 (4.3)
Protocol violation	0	1 (1.1)
Sponsor decision	0	2 (2.1)
Physician decision	0	1 (1.1)

[a] A total of 25 subjects from UX007-CL201 enrolled in UX007-CL202 and are included in the UX007-CL201 Subjects Cohort in the LC-FAOD pooled population. These included 24 subjects who completed UX007-CL201 and 1 subject who discontinued that study after only 3 doses of triheptanoin and was included in the Triheptanoin-naïve Cohort in the UX007-CL202 CSR analyses (Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Listing 16.2.1.1.1).
[b] One subject discontinued triheptanoin treatment and the study due to diarrhea. Three additional subjects discontinued triheptanoin treatment due to TEAEs of myalgia, gastroesophageal reflux disease, vomiting, and pain; all 3 subjects later discontinued the study due to consent withdrawal (see Section 2.7.4.2.1.4.1.1).
[c] One subject withdrew due to defecation urgency, and another subject withdrew due to muscular weakness.
CSR, clinical study report, LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 9.1 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Section 9.1 (Module 5.3.5.2)

2.7.4.1.3.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

第 I 相 PK 試験には成人被験者 14 例を登録し、各被験者にクロスオーバーデザインによりトリヘプタノインの両製剤（油性液剤及び散剤）を投与することとした（UX007-CL101 CSR Section 9.1, Table 9.1.1、Module 5.3.3.1）。1 例を除く全例が試験を完了した。トリヘプタノインの散剤の投与中に認められた胃腸関連の TEAE（腹部膨満及び便秘）により 1 例が試験を中止し、当該被験者は油性液剤を投与されなかった（2.7.4.2.1.4.1.2 項；UX007-CL101 CSR Section 12.1.1、Module 5.3.3.1）。以降、開発に使用されている油性液剤の投与期間中に投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.1.3.3 トリヘプタノインの曝露

UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL101 試験に登録され、治験薬を油性液剤として 1 回以上投与された全ての被験者における曝露状況を要約した。トリヘプタノインの曝露例数を 2.7.4.1.3 項に示す。UX007-CL201 試験に参加し、その後 UX007-CL202 試験で投与を継続した被験者については、LC-FAOD 併合集団で被験者のトリヘプタノインへの累積曝露を算出した。

2.7.4.1.3.3.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

LC-FAOD 患者を対象とした試験におけるトリヘプタノインの曝露期間の平均値は、UX007-CL201 試験が 482.6 日（1.32 年）、UX007-CL202 試験が 41.12 ヵ月（3.42 年）であった（表 2.7.4-3）。LC-FAOD 併合集団では、いずれか又は両方の試験への参加期間におけるトリヘプタノインの曝露期間の平均値は 3.64 年であった（Pooled Analyses Table 14.1.3.1、Module 5.3.5.3）。LC-FAOD 併合集団におけるトリヘプタノインの曝露は 360.6 患者年である（Development Safety Update Report [DSUR]、Module 5.3.6）。

DCI に占めるトリヘプタノインの平均 1 日投与量の割合は、UX007-CL201 試験が 31.20%、UX007-CL202 試験が 26.85%、LC-FAOD 併合集団が 26.87%であり、投与量の平均値はそれぞれ 66.81 mL、71.51 mL 及び 71.36 mL であった。

表 2.7.4-3 Exposure to Triheptanoin and Average Daily Dose by LC-FAOD Study and Pooled Population

Duration of Treatment and Average Daily Dose	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
Cumulative duration of triheptanoin treatment	**Days**	**Months**	**Years**
Mean (SD)	482.6 (184.71)	41.12 (21.552)	3.64 (2.105)
Median	552.0	50.07	4.53
Min, max	3, 589	0.1, 68.0	0.0, 6.4
Average daily dose, % of DCI			
Mean (SD)	31.20 (8.875)	26.85 (7.096)	26.87 (7.107)
Median	31.9	27.94	27.85
Min, max	16.7, 67.9	8.0, 48.8	8.0, 48.8
Average daily dose, mL			
Mean (SD)	66.81 (33.849)	71.51 (44.433)	71.36 (43.822)
Median	56.4	65.11	65.00
Min, max	27.7, 203.6	20.0, 300.0	20.0, 300.0

CSR, clinical study report; DCI, daily caloric intake; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; SD, standard deviation
Source: UX007-CL201 Amendment 1 CSR Table 14.1.3.1.1 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.1.5.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.1.3.1

2.7.4.1.3.3.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験では、1 例を除く全例が 4 日間の油性液剤投与及び 4 日間の散剤投与（それぞれ 1.25 g/kg/日を 3 日間投与し、1.5 g/kg/日を 1 日間投与）の計 8 日間、トリヘプタノインを投与された（UX007-CL101 CSR Figure 8.1.1, Table 12.1.1, Section 12.1.2、Module 5.3.3.1）。1 例では、最初の投与期間で散剤が投与された後、腹部膨満及び便秘の胃腸関連の TEAE により試験を中止したため、油性液剤が投与されなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.1.1、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL101 試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者における人口統計学的特性及びベースライン特性を要約した。UX007-CL201 試験に参加し、その後 UX007-CL202 試験で投与を継続した被験者についても要約に含めた。

2.7.4.1.4.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び LC-FAOD 併合集団の被験者の約 75%が 18 歳未満で、平均年齢は約 13 歳であった。

6 歳未満の小児被験者の割合は、UX007-CL201 試験が 51.7%、UX007-CL202 試験（6 歳以下）が 33.9%、LC-FAOD 併合集団が 39.4%であり、UX007-CL201 移行コホート（55.2%）が最も高く、IST／その他コホート（18.9%）が最も低かった。

LC-FAOD 患者を対象とした試験に登録された被験者は、大部分が白人かつ非ヒスパニック又はラテン系であった（表 2.7.4-4）。

LC-FAOD 併合集団で最も多かった LC-FAOD サブタイプは、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（VLCAD）欠損症及び長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素（LCHAD）欠損症（それぞれ 35.4%及び 29.3%）であった（表 2.7.4-5）。

男性と女性の割合は、UX007-CL201 試験（それぞれ 58.6%及び 41.4%）では UX007-CL202 試験及び LC-FAOD 併合集団と比較して男性の割合が高く、男性がわずかに高かったものの UX007-CL202 試験及び併合集団ではほぼ均等（それぞれ約 52%及び 48%）であった。

LC-FAOD 併合集団のコホートにおいて、IST／その他コホートは他の 2 コホートと比較して体重が重かった。これは、年齢の平均値が高く、中央値が最も高く、6 歳未満の被験者の割合が最も低いことを反映していた。

表 2.7.4-4 Demography of Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
Demographic Characteristic	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202)[c] N = 99
Sex, n (%)						
Male	17 (58.6)	49 (52.1)	17 (58.6)	19 (57.6)	16 (43.2)	52 (52.5)
Female	12 (41.4)	45 (47.9)	12 (41.4)	14 (42.4)	21 (56.8)	47 (47.5)
Age, years						
Mean (SD)	12.06 (13.21)	13.60 (13.3)	11.93 (13.212)	9.33 (9.742)	17.69 (14.499)	13.22 (13.085)
Median	5.26	9.26	5.10	6.40	14.40	9.60
Min, max	0.87, 58.78	0.3, 63.3	0.8, 58.7	0.3, 48.6	1.4, 63.3	0.3, 63.3
Age Group, n (%)[d]						
< 6 years	15 (51.7)	32 (33.9)[d]	16 (55.2)	16 (48.5)	7 (18.9)	39 (39.4)
6 to < 18 years	8 (27.6)	38 (40.4)[d]	7 (24.1)	12 (36.4)	17 (45.9)	36 (36.4)
≥ 18 years	6 (20.7)	24 (25.5)[d]	6 (20.7)	5 (15.2)	13 (35.1)	24 (24.2)
Race, n (%)						
White	25 (86.2)	82 (87.2)	25 (86.2)	28 (84.8)	33 (89.2)	86 (86.9)
Black or African American	1 (3.4)	4 (4.3)	1 (3.4)	2 (6.1)	1 (2.7)	4 (4.0)
Asian	2 (6.9)	3 (3.2)	2 (6.9)	1 (3.0)	1 (2.7)	4 (4.0)
Other	1 (3.4)	5 (5.3)	1 (3.4)	2 (6.1)	2 (5.4)	5 (5.1)
Ethnicity, n (%)						
Not Hispanic or Latino	26 (89.7)	79 (84.0)	26 (89.7)	28 (84.8)	30 (81.1)	84 (84.8)
Hispanic or Latino	3 (10.3)	12 (12.8)	3 (10.3)	5 (15.2)	4 (10.8)	12 (12.1)
Missing	0	3 (3.2)	0	0	3 (8.1)	3 (3.0)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
[c] Includes all subjects who received at least 1 dose of triheptanoin across UX007-CL201 and UX007-CL202. One subject is counted twice in the Total group, as this subject met the definitions of UX007-CL201 Subjects and UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Subjects.
[d] Age groups shown are ≤ 6 years (sum of 0-1 year and > 1-6 years in CSR), > 6-18 years, and > 18 years. Thus, for individual study data, 6-year-old subjects are in the youngest age group (in middle age group for the pooled analyses), and 18-year-old subjects are in the middle age group (in oldest age group for the pooled analyses).
CSR, clinical study report; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; SD, standard deviation
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 9.4.1.1 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.1.2.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.1.2.1

表 2.7.4-5 Baseline Characteristics of Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
Baseline Characteristic	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202)[c] N = 99
LC-FAOD subtype, n (%)						
VLCAD deficiency	12 (41.4)	32 (34.0)	12 (41.4)	9 (27.3)	14 (37.8)	35 (35.4)
LCHAD deficiency	10 (34.5)	28 (29.8)	10 (34.5)	9 (27.3)	10 (27.0)	29 (29.3)
CPT II deficiency	4 (13.8)	19 (20.2)	4 (13.8)	9 (27.3)	7 (18.9)	20 (20.2)
TFP deficiency	3 (10.3)	10 (10.6)	3 (10.3)	3 (9.1)	4 (10.8)	10 (10.1)
CACT deficiency	0	4 (4.3)	0	2 (6.1)	2 (5.4)	4 (4.0)
CPT I deficiency	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
Height, cm						
Mean (SD)	126.67 (36.700)	134.82 (34.659)	126.67 (36.700)	123.06 (38.941)	148.91 (28.886)	133.78 (36.423)
Min, max	71.0, 186.5	52.0, 186.4	71.0, 186.5	52.0, 183.1	75.6, 186.4	52.0, 186.5
Weight, kg						
Mean (SD)	42.15 (34.076)	46.39 (33.317)	42.15 (34.076)	37.24 (31.408)	57.91 (32.915)	46.40 (33.697)
Min, max	8.4, 125.6	5.5, 155.5	8.4, 125.6	5.5, 114.2	9.6, 155.5	5.5, 155.5
BMI, kg/m^2						
Mean (SD)	21.48 (6.834)	21.87 (7.440)	21.48 (6.834)	20.39 (6.517)	23.90 (8.244)	22.02 (7.382)
Min, max	13.8, 37.7	11.9, 56.7	13.8, 37.7	11.9, 37.7	15.3, 56.7	11.9, 56.7

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

[c] Includes all subjects who received at least 1 dose of triheptanoin across UX007-CL201 and UX007-CL202. One subject is counted twice in the Total group, as this subject met the definitions of UX007-CL201 Subjects and UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Subjects.

BMI, body mass index; CACT, carnitine-acylcarnitine translocase; CPT, carnitine palmitoyltransferase; CSR, clinical study report; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; LCHAD, long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase; SD, standard deviation; TFP, trifunctional protein; VLCAD, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase

Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Tables 14.1.2.1.1, 14.3.1.3 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Tables 14.1.2.1, 14.1.2.2 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.1.2.1

2.7.4.1.4.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

第 I 相 PK 試験では、男性 6 例（42.9%）及び女性 8 例（57.1%）がトリヘプタノインを投与された（UX007-CL101 CSR Table 9.4.1、Module 5.3.3.1）。全例が 18 歳以上（範囲：21～54 歳）であり、年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 38.0（11.92）歳、中央値は 37.0 歳であった。被験者の大部分が白人［11 例（78.6%）］であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 例（14.3%）、及びその他の人種が 1 例（7.1%）であった。14 例全例が非ヒスパニック又はラテン系であった。

2.7.4.1.4.3 ベースライン時及び治験薬投与中に使用した併用薬

UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL101 試験のベースライン時及び試験中に被験者が使用していた併用薬に関する情報を以下に示す。CSR に併用薬データの要約を記載した個々の試験のデータを示す。

2.7.4.1.4.3.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験：ベースライン時に、全例が高炭水化物・低脂肪食を摂取していた（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 9.4.3、Module 5.3.5.2）。大部分の被験者（65.5%）がトリヘプタノインの投与前にカルニチン補給も行っていた。また、大部分の被験者（69.0%）が LC-FAOD に対するその他の食事管理を行っていた。

全例で併用薬の使用が報告された（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.9、Module 5.3.5.2）。被験者に使用されたほとんどの併用薬は、基礎疾患である LC-FAOD に対するものであった［MCT 又は MCT 含有粉ミルク（93.1%）］。試験参加前に行っていた MCT（該当する場合）を含む LC-FAOD の管理を、4 週間の導入期間の終了まで継続した。4 週間の導入期間後、被験者はベースライン来院後に MCT を中止し、トリヘプタノイン投与に移行する必要があった。なお、その他の疾患管理（カルニチン補給又は MCT を除く食事の変更を含む）については試験期間を通じて許容された。鎮痛薬を使用した被験者の割合も高かった［アセトアミノフェン（65.5%）及びイブプロフェン（62.1%）］。また、抗菌薬（69%）及び制吐薬［オンダンセトロン（62.1%）］を使用した被験者の割合も高かった。ベースライン来院後の MCT の使用中止を除き、併用薬に大きな変化はなかった。

UX007-CL202 試験：UX007-CL201 試験で治験薬が投与された被験者のうち、12 例（50.0%）が UX007-CL202 試験中に MCT を使用したが、8 例はトリヘプタノインの投与開始日と同日に MCT を中止した。トリヘプタノイン未投与例のうち、11 例（33.3%）がトリヘプタノイン投与下で併用薬として MCT を使用した。このうち、6 例はトリヘプタノインの投与開始日と同日に MCT を中止し、1 例は投与 2 日後に MCT を中止し、4 例はトリヘプタノイン投与下で MCT の使用を継続した（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.1.2.6, Listing 16.2.4.6.2、Module 5.3.5.2）。UX007-CL201 試験と同様に、大部分の併用薬が基礎疾患である LC-FAOD に対して使用されたものであった。その他に最もよく使用された併用薬は鎮痛薬、制吐薬及び抗菌薬であった。

2.7.4.1.4.3.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

14 例中 7 例が TEAE の治療のために併用薬を使用した。これらの TEAE は、主に便秘（6 例）、肛門周囲痛及び頭痛／悪寒／鼻咽頭炎（各 1 例）であった（UX007-CL101 CSR Table 9.6.1、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

本項では、UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験及び UX007-CL101 試験で収集された有害事象データを示す。はじめに、LC-FAOD 患者を対象とした 2 試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）からなる主要安全性データセットの結果を示す。これらの試験を統合したデータは、トリヘプタノインへの曝露が 360.6 患者年に相当する LC-FAOD 併合集団として示す。（DSUR、Module 5.3.6）。健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験（UX007-CL101 試験）の結果も示す。

基礎疾患である LC-FAOD の合併症（横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症を含む）は、試験における MCE として報告され、標準的な基準に従って TEAE 又は重篤な TEAE として報告された。MCE の安全性報告からの除外はなかった。したがって、本概要に示す重篤な TEAE 及び TEAE の多くは、基礎疾患である LC-FAOD の増悪又は合併症によるものである。有害事象の評価方法については 2.7.4.1.2.1.1.2 項に記載する。

2.7.4.2.1.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

LC-FAOD 患者を対象とした個々の試験：UX0007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の結果を、TEAE（表 2.7.4-6）、発現割合が高かった TEAE（発現割合が 5%以上）（表 2.7.4-7）及び治験薬と関連のある TEAE（表 2.7.4-8）の全体的な要約として示す。TEAE に関する詳細については、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.2（Module 5.3.5.2）及び UX007-CL202 EOS CSR Section 12（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

LC-FAOD 併合集団：トリヘプタノイン投与中に 99 例中 96 例（97.0%）に TEAE が 1 件以上発現した（表 2.7.4-6）。これは、投与期間の平均値が 3.64 年（UX007-CL201 試験に参加し、UX007-CL202 試験で投与を継続した被験者では 4.56 年）であった LC-FAOD 併合集団で予想されたものであった（2.7.4.1.3.3.1 項）。発現割合が高かった TEAE は、横紋筋融解症（63.6%）、上気道感染（53.5%）、下痢（52.5%）、嘔吐（46.5%）及びウイルス性上気道感染（44.4%）であった（表 2.7.4-7）。

横紋筋融解症は LC-FAOD に頻出する症状であり、急性感染症、運動又は労作により誘発されることが多い。小児患者（LC-FAOD 併合集団の 70%超を占める）は特に感染症に罹患しやすく、報告された感染症には小児集団で一般的なものが含まれている。一部の被験者で報告された感染症は、急性感染が頻回に認められた個々の被験者で複数の急性感染が発現したことも反映している（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.3、Module 5.3.5.2）。

担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された TEAE が 74 例（74.7%）に認められた。大部分は胃腸関連事象であり、主に下痢［45 例（45.5%）］及び腹痛（類似用語を含む）［45 例（45.5%）］であった。UX007-CL202 試験で 2 例に認められた下痢がグレード 3 であった以外は、胃腸関連事象はいずれもグレード 1 又は 2（軽度又は中等度）であった。担当医師により治験薬と関連ありと判断された SOC「胃腸障害」に属する重篤かつ重度の TEAE が 2 例に認められた［急性膵炎（1 例、発現日：Day 215）並びに慢性胃炎及び胃食道逆流性疾患（1 例、発現日：Day 672、治験薬に対する処置：投与中断）］（表 2.7.4-8；Pooled Analyses Tables 14.3.1.2.99.1, 14.3.1.15.3、Module 5.3.5.3；UX007-CL202 EOS CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.5.2）。

LC-FAOD 併合集団において、発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、下痢及び腹

痛［各 45 例（45.5%）に発現］であった（Pooled Analyses Table 14.3.1.2.99.1、Module 5.3.5.3）。嘔吐は比較的よくみられ（46.5%）、担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものは少なかった（13.1%）。LC-FAOD 併合集団全体で、治験薬と関連のある胃腸関連の TEAE が 1 件以上認められた被験者の例数（割合）は 70 例（70.7%）であった。治験薬と関連のある胃腸関連の TEAE が認められた被験者の割合は、UX007-CL201 移行コホート［22 例（75.9%）］及びトリヘプタノイン未投与コホート［29 例（81.8%）］で同程度であった。ただし、IST／その他コホート［21 例（56.8%）］ではかなり低く、多くの被験者における初回用量設定と胃腸関連事象との関連性が反映されていた（Pooled Analyses Table 14.3.1.3.9、Module 5.3.5.3）。下痢、嘔吐及び腹痛は、トリヘプタノインの薬物有害反応（ADR）として確立されたものである（2.7.4.2.1.4.3 項）。

その他の TEAE は、基礎疾患である LC-FAOD の症状、合併症又は併発症に関連したものであった（Pooled Analyses Table 14.3.1.8.1、Module 5.3.5.3）。大部分の被験者（58.6%）で最高重症度がグレード 3 の TEAE が認められた。トリヘプタノインと関連ありと判断されたグレード 3 の TEAE は 4 例（4.0%）に認められた（Pooled Analyses Table 14.3.1.15.1、Module 5.3.5.3）。最も発現割合が高かったグレード 3 の TEAE は横紋筋融解症であり、50.0%の被験者に発現した（Pooled Analyses Table 14.3.1.14.1、Module 5.3.5.3）。グレード 3 の横紋筋融解症は、5 件を除き、いずれも担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。その他の主なグレード 3 の TEAE は急性感染症であった。全体で、SOC「感染症および寄生虫症」に属するグレード 3 の TEAE が 36 例（36.4%）に発現し、発現割合が高かったのはウイルス性胃腸炎［12 例（12.1%）］、胃腸炎［7 例（7.1%）］及びウイルス性上気道感染［4 例（4.0%）］であった。

LC-FAOD 併合集団の大部分の被験者［75 例（75.8%）］に重篤な TEAE が 1 件以上認められた。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 6 例で報告された（2.7.4.2.1.3.1.1 項）。大部分の重篤な TEAE は、基礎疾患である LC-FAOD の合併症として十分に確立されている横紋筋融解症又は代謝低下を引き起こす可能性のある急性感染症により入院に至ったものであった（2.7.4.2.1.3.1.1 項）。健康集団であれば自然治癒すると考えられる急性疾患であっても、LC-FAOD 患者の場合は、代謝代償不全を回避するために、入院及び静脈内（IV）輸液による管理が必要となることが多い。

LC-FAOD 併合集団では、ほとんどの被験者（91.9%）に胃腸関連の TEAE が認められた。担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された胃腸関連の TEAE が 70.7%に認められた（2.7.4.2.1.5.1.1 項）。9 例（9.1%）に肝胆道系の TEAE が認められ、このうち 1 例は担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された。急性膵炎の 1 例に関連して軽度かつ非重篤と報告された ALT 増加及び AST 増加の事象は、申請者により、既存の疾患による可能性が高いと判断された。

個々の試験及び LC-FAOD 併合集団における、TEAE（表 2.7.4-6）、発現割合が 5%以上であった TEAE（表 2.7.4-7）及び治験薬と関連のある TEAE（表 2.7.4-8）の全体的な要約を以下に示す。

これらの TEAE 及びその他の類似の TEAE の表では、左側の 2 列に個々の試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）の CSR のデータを示し、右側の 4 列にこれら 2 試験の併合集団のデータを示す。併合集団の列の左側 3 列は、被験者の UX007-CL202 試験への登録経緯に基づいて分類した 3 つのコホートを示し、一番右側の列は、3 つのコホートを併合した併合集団全体を示す。

なお、UX007-CL201 移行コホートの列には両試験の安全性データが含まれるため、両試験に参加した被験者については、UX007-CL201 試験での初回投与から UX007-CL202 試験での最終投与までの累積でのトリヘプタノインの投与が対象であり、UX007-CL202 試験に参加しなかった

被験者については、UX007-CL201 試験でのトリヘプタノインの投与のみが対象である。トリヘプタノイン未投与コホート及び IST／その他コホートの列は、UX007-CL202 試験でのトリヘプタノイン投与のみが対象である。

表 2.7.4-6 Overall Summary of TEAEs in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
Category of TEAE n (%) of Subjects	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
At least 1 TEAE	29 (100)	91 (96.8)	29 (100.0)	32 (97.0)	35 (94.6)	96 (97.0)
Maximum severity						
Grade 1	2 (6.9)	3 (3.2)	0	3 (9.1)	0	3 (3.0)
Grade 2	9 (31.0)	26 (27.7)	6 (20.7)	9 (27.3)	9 (24.3)	24 (24.2)
Grade 3	17 (58.6)	52 (55.3)	18 (62.1)	17 (51.5)	23 (62.2)	58 (58.6)
Grade 4	1 (3.4)	5 (5.3)	3 (10.3)	2 (6.1)	1 (2.7)	6 (6.1)
Grade 5	0	5 (5.3)	2 (6.9)	1 (3.0)	2 (5.4)	5 (5.1)
At least 1 related TEAE	19 (65.5)	64 (68.1)	24 (82.8)	28 (84.8)	22 (59.5)	74 (74.7)
Maximum severity						
Grade 1	8 (27.6)	42 (44.7)	11 (37.9)	17 (51.5)	14 (37.8)	42 (42.4)
Grade 2	11 (37.9)	18 (19.1)	13 (44.8)	8 (24.2)	7 (18.9)	28 (28.3)
Grade 3	0	4 (4.3)	0	3 (9.1)	1 (2.7)	4 (4.0)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
GI TEAE	26 (89.7)	84 (89.4)	29 (100.0)	31 (93.9)	31 (83.8)	91 (91.9)
Related GI TEAE	16 (55.2)	59 (62.8)	22 (75.9)	29 (81.8)	21 (56.8)	70 (70.7)
Hepatobiliary TEAE	3 (10.3)	4 (4.3)	3 (10.3)	3 (9.1)	3 (8.1)	9 (9.1)
Related hepatobiliary TEAE	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
Serious TEAE	19 (65.5)	70 (74.5)	25 (86.2)	22 (66.7)	28 (75.7)	75 (75.8)
Serious related TEAE	1 (3.4)	5 (5.3)	2 (6.9)	3 (9.1)	1 (2.7)	6 (6.1)
TEAE led to death	0	5 (5.3)	2 (6.9)	1 (3.0)	2 (5.4)	5 (5.1)
TEAE led to treatment DC	3 (10.3)	3 (3.2)	5 (17.2)	1 (3.0)	1 (2.7)	7 (7.1)
TEAE led to study DC	1 (3.4)	2 (2.1)	1 (3.4)	1 (3.0)	1 (2.7)	3 (3.0)
TEAE led to dose reduction	12 (41.4)	18 (19.1)	12 (41.4)	11 (33.3)	6 (16.2)	29 (29.3)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

CSR, clinical study report; DC, discontinuation; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; TEAE, treatment-emergent adverse event

Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Sections 12.2.3, 12.3; Tables 12.2.1, 14.3.1.1, 14.3.1.2, 14.3.1.9, 14.3.1.10, 14.3.1.11, 14.3.1.12; Ad hoc Tables 14.3.1.99.13, 14.3.1.99.14 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Tables 14.3.1.1.1, 14.3.1.2.1, 14.3.1.7.3, 14.3.1.4.1; Ad hoc Tables 14.3.1.99.1.10, 14.3.1.99.1.11; Listing 16.2.7.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Tables 14.3.1.1.1, 14.3.1.1.9, 14.3.1.1.11

表 2.7.4-7 TEAEs Reported in ≥ 5% of Triheptanoin-Treated Subjects in an LC-FAOD Study (UX007-CL201 and UX007-CL202) or the LC-FAOD Pooled Population

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
At least 1 TEAE	29 (100.0)	91 (96.8)	29 (100.0)	32 (97.0)	35 (94.6)	96 (97.0)
横紋筋融解症	14 (48.3)	59 (62.8)	19 (65.5)	18 (54.5)	26 (70.3)	63 (63.6)
上気道感染	12 (41.4)	49 (52.1)	18 (62.1)	12 (36.4)	23 (62.2)	53 (53.5)
下痢	16 (55.2)	44 (46.8)	21 (72.4)	16 (48.5)	15 (40.5)	52 (52.5)
嘔吐	14 (48.3)	40 (42.6)	20 (69.0)	16 (48.5)	10 (27.0)	46 (46.5)
ウイルス性上気道感染[c]	9 (31)	37 (39.4)	15 (51.7)	8 (24.2)	21 (56.8)	44 (44.4)
上腹部痛	4 (13.8)	23 (24.5)	11 (37.9)	8 (24.2)	7 (18.9)	26 (26.3)
発熱	9 (31.0)	20 (21.3)	13 (44.8)	6 (18.2)	5 (13.5)	24 (24.2)
胃腸炎	6 (20.7)	20 (21.3)	9 (31.0)	4 (12.1)	9 (24.3)	22 (22.2)
腹痛	8 (27.6)	14 (14.9)	9 (31.0)	8 (24.2)	4 (10.8)	21 (21.2)
胃腸障害	1 (3.4)	20 (21.3)	5 (17.2)	5 (15.2)	11 (29.7)	21 (21.2)
インフルエンザ	1 (3.4)	20 (21.3)	5 (17.2)	5 (15.2)	11 (29.7)	21 (21.2)
ウイルス性胃腸炎	10 (34.5)	14 (14.9)	12 (41.4)	3 (9.1)	5 (13.5)	20 (20.2)
頭痛	9 (31.0)	14 (14.9)	12 (41.4)	5 (15.2)	3 (8.1)	20 (20.2)
筋肉痛	5 (17.2)	18 (19.1)	9 (31.0)	2 (6.1)	9 (24.3)	20 (20.2)
悪心	2 (6.9)	18 (19.1)	9 (31.0)	6 (18.2)	5 (13.5)	20 (20.2)
咳嗽	4 (13.8)	15 (16.0)	9 (31.0)	6 (18.2)	3 (8.1)	18 (18.2)
腹部不快感	0	17 (18.1)	3 (10.3)	6 (18.2)	8 (21.6)	17 (17.2)
四肢痛	0	16 (17.0)	6 (20.7)	7 (21.2)	4 (10.8)	17 (17.2)
便秘	2 (6.9)	13 (13.8)	5 (17.2)	5 (15.2)	5 (13.5)	15 (15.2)
呼吸障害	0	13 (13.8)	3 (10.3)	3 (9.1)	9 (24.3)	15 (15.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (10.3)	12 (12.8)	7 (24.1)	3 (9.1)	3 (8.1)	13 (13.1)
脱水	2 (6.9)	11 (11.7)	7 (24.1)	1 (3.0)	5 (13.5)	13 (13.1)
副鼻腔炎	3 (10.3)	12 (12.8)	4 (13.8)	4 (12.1)	5 (13.5)	13 (13.1)
不安	2 (6.9)	11 (11.7)	7 (24.1)	1 (3.0)	4 (10.8)	12 (12.1)

表 2.7.4-7 TEAEs Reported in ≥ 5% of Triheptanoin-Treated Subjects in an LC-FAOD Study (UX007-CL201 and UX007-CL202) or the LC-FAOD Pooled Population（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
耳感染	5 (17.2)	8 (8.5)	8 (27.6)	2 (6.1)	2 (5.4)	12 (12.1)
中耳炎	3 (10.3)	9 (9.6)	5 (17.2)	4 (12.1)	3 (8.1)	12 (12.1)
発疹	1 (3.4)	11 (11.7)	6 (20.7)	3 (9.1)	3 (8.1)	12 (12.1)
胃食道逆流性疾患	3 (10.3)	8 (8.5)	4 (13.8)	3 (9.1)	4 (10.8)	11 (11.1)
尿路感染	3 (10.3)	9 (9.6)	3 (10.3)	1 (3.0)	7 (18.9)	11 (11.1)
鼻閉	3 (10.3)	9 (9.6)	5 (17.2)	3 (9.1)	2 (5.4)	10 (10.1)
口腔咽頭痛	3 (10.3)	8 (8.5)	4 (13.8)	3 (9.1)	3 (8.1)	10 (10.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (3.4)	9 (9.6)	1 (3.4)	8 (24.2)	1 (2.7)	10 (10.1)
心筋症	0	9 (9.6)	5 (17.2)	1 (3.0)	3 (8.1)	9 (9.1)
疼痛	3 (10.3)	6 (6.4)	7 (24.1)	0	2 (5.4)	9 (9.1)
ざ瘡	3 (10.3)	5 (5.3)	4 (13.8)	1 (3.0)	3 (8.1)	8 (8.1)
背部痛	1 (3.4)	7 (7.4)	2 (6.9)	3 (9.1)	3 (8.1)	8 (8.1)
食欲減退	4 (13.8)	4 (4.3)	5 (17.2)	2 (6.1)	1 (2.7)	8 (8.1)
疲労	1 (3.4)	7 (7.4)	4 (13.8)	1 (3.0)	3 (8.1)	8 (8.1)
ウイルス性消化管感染	5 (17.2)	5 (5.3)	5 (17.2)	3 (9.1)	0	8 (8.1)
高血圧	1 (3.4)	7 (7.4)	2 (6.9)	0	6 (16.2)	8 (8.1)
急性腎障害	0	7 (7.4)	2 (6.9)	0	5 (13.5)	7 (7.1)
気管支炎	4 (13.8)	4 (4.3)	4 (13.8)	1 (3.0)	2 (5.4)	7 (7.1)
転倒	3 (10.3)	4 (4.3)	5 (17.2)	2 (6.1)	0	7 (7.1)
消化器痛	3 (10.3)	4 (4.3)	5 (17.2)	2 (6.1)	0	7 (7.1)
筋力低下	0	7 (7.4)	3 (10.3)	1 (3.0)	3 (8.1)	7 (7.1)
肺炎	1 (3.4)	6 (6.4)	3 (10.3)	2 (6.1)	2 (5.4)	7 (7.1)
ウイルス性気道感染	3 (10.3)	5 (5.3)	4 (13.8)	2 (6.1)	1 (2.7)	7 (7.1)
関節痛	2 (6.9)	4 (4.3)	4 (13.8)	0	2 (5.4)	6 (6.1)
カルニチン減少	2 (6.9)	4 (4.3)	5 (17.2)	1 (3.0)	0	6 (6.1)
処置による疼痛	2 (6.9)	4 (4.3)	3 (10.3)	1 (3.0)	2 (5.4)	6 (6.1)
鼻炎	4 (13.8)	4 (4.3)	5 (17.2)	1 (3.0)	0	6 (6.1)

表 2.7.4-7 TEAEs Reported in ≥ 5% of Triheptanoin-Treated Subjects in an LC-FAOD Study (UX007-CL201 and UX007-CL202) or the LC-FAOD Pooled Population（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
鼻漏	2 (6.9)	5 (5.3)	4 (13.8)	1 (3.0)	1 (2.7)	6 (6.1)
腹部膨満	2 (6.9)	3 (3.2)	2 (6.9)	0	3 (8.1)	5 (5.1)
うつ病	1 (3.4)	4 (4.3)	2 (6.9)	0	3 (8.1)	5 (5.1)
消化不良	0	5 (5.3)	0	2 (6.1)	3 (8.1)	5 (5.1)
呼吸困難	0	5 (5.3)	2 (6.9)	1 (3.0)	2 (5.4)	5 (5.1)
低カリウム血症	0	5 (5.3)	1 (3.4)	0	4 (10.8)	5 (5.1)
不眠症	1 (3.4)	4 (4.3)	2 (6.9)	0	3 (8.1)	5 (5.1)
嗜眠	1 (3.4)	4 (4.3)	2 (6.9)	2 (6.1)	1 (2.7)	5 (5.1)
筋痙縮	0	3 (3.2)	2 (6.9)	1 (3.0)	2 (5.4)	5 (5.1)
末梢性ニューロパチー	0	5 (5.3)	1 (3.4)	1 (3.0)	3 (8.1)	5 (5.1)
ライノウイルス感染	0	5 (5.3)	1 (3.4)	1 (3.0)	3 (8.1)	5 (5.1)
体重増加	1 (3.4)	4 (4.3)	1 (3.4)	1 (3.0)	3 (8.1)	5 (5.1)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

[c] Includes 5 subjects with nasopharyngitis (common cold adverse events) and 5 subjects with viral upper respiratory tract infection (per MedDRA version 17.0); 1 subject had both TEAEs. In the pooled safety database, nasopharyngitis was coded as viral upper respiratory tract infection (per MedDRA version 20.0).

Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.

CSR, clinical study report; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event

Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.13 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.2.2 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.8.1

表 2.7.4-8 Treatment-related TEAEs in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
At least 1 related TEAE	19 (65.5)	64 (68.1)	24 (82.8)	28 (84.8)	22 (59.5)	74 (74.7)
下痢	12 (41.4)	36 (38.3)	17 (58.6)	15 (45.5)	13 (35.1)	45 (45.5)
上腹部痛	3 (10.3)	15 (16.0)	7 (24.1)	7 (21.2)	3 (8.1)	17 (17.2)
腹痛	6 (20.7)	9 (9.6)	6 (20.7)	7 (21.2)	2 (5.4)	15 (15.2)
嘔吐	3 (10.3)	10 (10.6)	5 (17.2)	7 (21.2)	1 (2.7)	13 (13.1)
腹部不快感	0	11 (11.7)	1 (3.4)	5 (15.2)	5 (13.5)	11 (11.1)
悪心	2 (6.9)	6 (6.4)	3 (10.3)	3 (9.1)	2 (5.4)	8 (8.1)
消化器痛	3 (10.3)	4 (4.3)	5 (17.2)	2 (6.1)	0	7 (7.1)
横紋筋融解症	1 (3.4)	4 (4.3)	2 (6.9)	3 (9.1)	0	5 (5.1)
腹部膨満	2 (6.9)	2 (2.1)	2 (6.9)	0	2 (5.4)	4 (4.0)
ざ瘡	3 (10.3)	0	3 (10.3)	0	0	3 (3.0)
食欲減退	1 (3.4)	2 (2.1)	1 (3.4)	2 (6.1)	0	3 (3.0)
消化不良	0	3 (3.2)	0	1 (3.0)	2 (5.4)	3 (3.0)
鼓腸	2 (6.9)	1 (1.1)	2 (6.9)	1 (3.0)	0	3 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (2.1)	0	2 (6.1)	0	2 (2.0)
胃腸炎	2 (6.9)	0	2 (6.9)	0	0	2 (2.0)
胃食道逆流性疾患	1 (3.4)	1 (1.1)	1 (3.4)	1 (3.0)	0	2 (2.0)
頭痛	0	2 (2.1)	0	2 (6.1)	0	2 (2.0)
体重増加	1 (3.4)	1 (1.1)	1 (3.4)	1 (3.0)	0	2 (2.0)
異常体重増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
血中トリグリセリド増加	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
気管支反応性亢進	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
慢性胃炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)

表 2.7.4-8 Treatment-related TEAEs in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
便秘	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
おむつ皮膚炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
憩室炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
耳感染	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
鼻出血	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
排便回数増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
胃腸障害	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
イレウス	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
左室肥大[c]	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
筋痙縮	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
筋力低下	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
肥満	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
急性膵炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
乳児の栄養摂取不良	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
皮膚臭異常	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
傾眠	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
変色歯	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in the UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
[c] Verbatim term “Abnormal EKG: Borderline LVH” not considered clinically significant (UX007-CL201 CSR Amendment 1 Listing 16.2.7.1.2, Module 5.3.5.2).
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
CSR, clinical study report; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.14 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.4.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.9.1

2.7.4.2.1.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

第 I 相 PK 試験はクロスオーバー試験であり、トリヘプタノインの 2 種類の製剤（油性液剤及び散剤）を 2 とおりの投与順序のいずれかで被験者に投与した。トリヘプタノインの油性液剤が投与された 13 例に発現した TEAE の全体的な要約を表 2.7.4-9 に示す。トリヘプタノインの散剤が投与された 14 例に発現した TEAE については、UX007-CL101 CSR Section 12.2.2 並びに Tables 12.2.4、12.2.5、12.2.6 及び 14.3.1.1（Module 5.3.5.1）に要約を示す。

トリヘプタノインの油性液剤 1.25 g/kg/日又は 1.5 g/kg/日を単回投与又は反復投与した 13 例中 8 例（61.5%）に TEAE が認められた。TEAE はいずれも軽度であり、大部分［16 件中 9 件（56.3%）］が担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。試験中に重度の TEAE、重篤な TEAE 又は死亡は報告されなかった。

トリヘプタノインの散剤の反復投与期間中に、14 例中 1 例（7.1%）が治験薬と関連のある中等度の TEAE（腹部膨満及び便秘）により試験を中止した（2.7.4.2.1.4.1.2 項）。

トリヘプタノインの油性液剤を投与した被験者で発現割合が高かった（発現割合が 10%以上）TEAE は、悪心（23.1%）、便秘（15.4%）及び鼓腸（15.4%）であり、発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE も同じ（各 15.4%）であった（表 2.7.4-10）。

表 2.7.4-9 Overall Summary of TEAEs in Subjects Who Received Triheptanoin Oil (Phase 1 PK Study in Healthy Subjects UX007-CL101)

Category of TEAE n (%) of Subjects	Total N = 13[a]
At least 1 TEAE	8 (61.5)
Maximum severity	
Grade 1	8 (61.5)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 5	0
At least 1 related TEAE	6 (46.2)
Maximum severity	
Grade 1	6 (46.2)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 5	0
GI TEAE	7 (53.8)
Related GI TEAE	6 (46.2)
Hepatobiliary TEAE	0
Serious TEAE	0
Serious related TEAE	0
TEAE led to treatment DC[a]	0
TEAE led to study DC[a]	0
TEAE led to dose reduction	0

[a] One subject (Sequence 1) did not receive triheptanoin oil on Days 5 through 7 or single-dose triheptanoin oil on Day 11 and was discontinued from the study on Day 42 due to TEAEs reported following multiple-dose administration of 1.25 g/kg/day triheptanoin powder.

DC, discontinuation; GI, gastrointestinal; PK, pharmacokinetic; TEAE, treatment-emergent adverse event

Source: UX007-CL101 CSR Section 12.2.1; Tables 12.2.1, 12.2.2, 12.2.3, 14.3.1.1 (Module 5.3.3.1)

表 2.7.4-10 TEAEs and Treatment-related TEAEs in Subjects Who Received Triheptanoin Oil Formulation (Phase 1 PK Study in Healthy Subjects UX007-CL101)

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects	Treatment-related TEAE n = 13[a]	TEAE of Any Relationship N = 13[a]
At least 1 TEAE	6 (46.2)	8 (61.5)
悪心	2 (15.4)	3 (23.1)
便秘	2 (15.4)	2 (15.4)
鼓腸	2 (15.4)	2 (15.4)
腹痛	1 (7.7)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (7.7)
背部痛	0	1 (7.7)
皮膚炎	0	1 (7.7)
下痢	1 (7.7)	1 (7.7)
浮動性めまい	1 (7.7)	1 (7.7)
頭痛	0	1 (7.7)
嗜眠	0	1 (7.7)
皮膚擦過傷	0	1 (7.7)

[a] One subject (Sequence 1) did not receive triheptanoin oil on Days 5 through 7 or single-dose triheptanoin powder and oil on Days 9 and 11 and was discontinued from the study on Day 42 due to TEAEs reported following multiple-dose administration of 1.25 g/kg/day triheptanoin powder.
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
CSR, clinical study report; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK, pharmacokinetic; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL101 CSR Tables 12.2.2, 12.2.3 (Module 5.3.3.1)

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

LC-FAOD 患者を対象とした個々の試験：UX007-CL201 試験で死亡は報告されなかった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.5、Module 5.3.5.2）。

UX007-CL202 試験では 5 件の死亡が報告された（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.4、Module 5.3.5.2）。これらの死亡については、以下の LC-FAOD 併合集団に要約する。死因は、心肺停止及び心不全が各 2 件、心筋症の悪化が 1 件であった。担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断されたものはなかった。死亡はいずれも基礎疾患である LC-FAOD によるものと考えられた。

LC-FAOD 併合集団：LC-FAOD 併合集団で 5 例の死亡が報告された（Pooled Analysis Table 14.3.1.7.1、Module 5.3.5.3）。これら 5 例の詳細な叙述は、UX007-CL202 EOS CSR Sections 12.4 and 14.3.3（Module 5.3.5.2）及び付録 1 を参照のこと。簡潔な叙述を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：三頭酵素（TFP）欠損症の被験者。Day 641 に TEAE として心筋症を発現し、入院後、広範な頭蓋内出血及び心停止により死亡した。担当医師は、死因を基礎疾患（TFP 欠損症）に関連した代謝性心筋症の悪化による心停止と報告し、トリヘプタノインと関連なしと判断した。
- 被験者番号 [redacted]（生後約 [redacted]ヵ月、[redacted]性）：早産並びに肥満、筋緊張低下、心筋症及び慢性心不全の既往を有する TFP 欠損症の被験者。TEAE として心肺停止を発現し、Day 52 に死亡した。担当医師は、死因を基礎疾患に起因するものとし、トリヘプタノインと関連なしと判断した。

- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：拡張型心筋症の既往を有する TFP 欠損症の被験者。Day 1465 に TEAE として心不全、横紋筋融解症、アシドーシス、腎不全及び呼吸不全を発現し、その後死亡した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインと関連なしと判断した。また、担当医師は、心不全は心筋症に関連するものとし、横紋筋融解症、アシドーシス、腎不全及び呼吸不全は心不全に関連するものと判断した。申請者は、担当医師の因果関係評価に同意した。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：左房拡張の既往歴を有する LCHAD 欠損症の被験者。TEAE として心肺停止及び肺水腫を発現し、Day 1048 に死亡した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインと関連なしと判断し、基礎疾患に起因するものと判断した。また、担当医師は、過労と高温環境が重なり、死亡に至ったと判断した。申請者は、担当医師の因果関係評価に同意した。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：喘息及びニューロパチーの既往歴を有する TFP 欠損症の被験者。Day 1937 に TEAE として心不全を発現し、その後死亡した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインと関連なしと判断し、敗血症はカテーテル感染、呼吸不全は敗血症、並びに心不全は敗血症及び呼吸不全と関連ありと判断した。申請者は、担当医師の因果関係評価に同意した。

2.7.4.2.1.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験で死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

全ての重篤な TEAE の叙述は付録 1 及び一覧は付録 3 に示す。

2.7.4.2.1.3.1 重篤な TEAE

2.7.4.2.1.3.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

LC-FAOD 患者を対象とした個々の試験：UX007-CL201 試験で 19 例（65.5%）及び UX007-CL202 試験で 70 例（74.5%）に重篤な TEAE が 1 件以上発現した（表 2.7.4-11）。これらの重篤な TEAE については、以下の LC-FAOD 併合集団及び CSR に記載する（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.4 及び UX007-CL202 EOS CSR Section 12.3、Module 5.3.5.2）。

LC-FAOD 併合集団：大部分の被験者（75.8%）に重篤な TEAE が 1 件以上認められた（表 2.7.4-11）。6 例に発現した重篤な TEAE を除き、いずれも担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。最も発現割合が高かった重篤な TEAE は横紋筋融解症（58.6%）であり、次いで胃腸炎（16.2%）、ウイルス性胃腸炎（12.1%）及び胃腸障害（12.1%）であった。ウイルス性胃腸炎と診断された重篤な TEAE である胃腸炎（1 件）は、担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

横紋筋融解症は LC-FAOD の主要な特徴であり、各試験で MCE として扱われ、標準的な基準に基づく TEAE 又は重篤な TEAE の報告から除外されることはなかった。横紋筋融解症又は代謝クライシスは、急性感染症（例：上気道感染、胃腸炎）により引き起こされることが多い。小児患者は特に脆弱であり、更なる代謝低下を抑えるために入院下で IV 輸液及び内科的管理を行うことが標準治療である。

担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断された重篤な TEAE が 6 例

（6.1%）に発現した（表 2.7.4-12）。内訳は、横紋筋融解症が 2 件、慢性胃炎、憩室炎、胃腸炎、イレウス、胃食道逆流性疾患及び急性膵炎が各 1 件であった。申請者は、これら重篤な TEAE のいずれについても、トリヘプタノイン以外の別の原因がある可能性が高い、又は交絡因子が存在すると考えている。

これら重篤な TEAE の簡潔な叙述は、本項で後述する。

表 2.7.4-11 Serious TEAEs Reported by ≥ 2 Triheptanoin-treated Subjects in the LC-FAOD Pooled Population by Study and Overall (UX007-CL201, UX007-CL202, and Pooled Population)

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
Any serious TEAE	19 (65.5)	70 (74.5)	25 (86.2)	22 (66.7)	28 (75.7)	75 (75.8)
横紋筋融解症	11 (37.9)	54 (57.4)	18 (62.1)	15 (45.5)	25 (67.6)	58 (58.6)
胃腸炎	6 (20.7)	12 (12.8)	9 (31.0)	2 (6.1)	5 (13.5)	16 (16.2)
ウイルス性胃腸炎	6 (20.7)	9 (9.6)	7 (24.1)	2 (6.1)	3 (8.1)	12 (12.1)
胃腸障害	1 (3.4)	11 (11.7)	4 (13.8)	2 (6.1)	6 (16.2)	12 (12.1)
嘔吐	1 (3.4)	11 (11.7)	3 (10.3)	5 (15.2)	4 (10.8)	12 (12.1)
インフルエンザ	0	11 (11.7)	2 (6.9)	1 (3.0)	8 (21.6)	11 (11.1)
上気道感染	2 (6.9)	5 (5.3)	4 (13.8)	1 (3.0)	2 (5.4)	7 (7.1)
ウイルス性上気道感染	1 (3.4)	5 (5.3)	3 (10.3)	1 (3.0)	2 (5.4)	6 (6.1)
心筋症	1 (3.4)	5 (5.3)	4 (13.8)	0	1 (2.7)	5 (5.1)
脱水	0	5 (5.3)	3 (10.3)	0	2 (5.4)	5 (5.1)
下痢	0	4 (4.3)	0	2 (6.1)	2 (5.4)	4 (4.0)
呼吸不全	0	4 (4.3)	2 (6.9)	0	2 (5.4)	4 (4.0)
急性腎障害	0	3 (3.2)	2 (6.9)	0	1 (2.7)	3 (3.0)
心不全	0	3 (3.2)	2 (6.9)	0	1 (2.7)	3 (3.0)
感染性クループ	1 (3.4)	3 (3.2)	1 (3.4)	1 (3.0)	1 (2.7)	3 (3.0)
ウイルス性消化管感染	2 (6.9)	1 (1.1)	2 (6.9)	1 (3.0)	0	3 (3.0)
呼吸窮迫	0	3 (3.2)	1 (3.4)	0	2 (5.4)	3 (3.0)

表 2.7.4-11 Serious TEAEs Reported by ≥ 2 Triheptanoin-treated Subjects in the LC-FAOD Pooled Population by Study and Overall (UX007-CL201, UX007-CL202, and Pooled Population)（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
ウイルス性気道感染	1 (3.4)	3 (3.2)	2 (6.9)	1 (3.0)	0	3 (3.0)
無気肺	1 (3.4)	1 (1.1)	1 (3.4)	0	1 (2.7)	2 (2.0)
心肺停止	0	2 (2.1)	1 (3.4)	1 (3.0)	0	2 (2.0)
うっ血性心筋症	0	2 (2.1)	2 (6.9)	0	0	2 (2.0)
A 型インフルエンザウイルス検査陽性	0	2 (2.1)	0	0	2 (5.4)	2 (2.0)
代謝障害	1 (3.4)	1 (1.1)	1 (3.4)	1 (3.0)	0	2 (2.0)
四肢痛	0	2 (2.1)	1 (3.4)	0	1 (2.7)	2 (2.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (2.1)	0	2 (6.1)	0	2 (2.0)
肺炎	0	2 (2.1)	1 (3.4)	0	1 (2.7)	2 (2.0)
処置による疼痛	0	2 (2.1)	1 (3.4)	0	1 (2.7)	2 (2.0)
腎盂腎炎	0	2 (2.1)	0	0	2 (5.4)	2 (2.0)
ライノウイルス感染	0	2 (2.1)	0	0	2 (5.4)	2 (2.0)
尿路感染	1 (3.4)	1 (1.1)	1 (3.4)	0	1 (2.7)	2 (2.0)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
CSR, clinical study report; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.6 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.5.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.10.1

表 2.7.4-12 All Serious TEAEs Considered Related by Investigator by Study and Overall in Triheptanoin-treated Subjects (UX007-CL201, UX007-CL202, and Pooled Population)

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
Any related serious TEAE	1 (3.4)	5 (5.3)	2 (6.9)	3 (9.1)	1 (2.7)	6 (6.1)
横紋筋融解症	0	2 (2.1)	0	2 (6.1)	0	2 (2.0)
慢性胃炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
憩室炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
胃腸炎	1 (3.4)	0	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
イレウス	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
急性膵炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
CSR, clinical study report; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.4 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.6.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.11.1

担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断された重篤な TEAE が 6 例に発現した。UX007-CL201 試験で胃腸炎、UX007-CL202 試験で横紋筋融解症、憩室炎、急性膵炎及びイレウスが各 1 例、慢性胃炎、胃食道逆流性疾患及び横紋筋融解症の 3 件が 1 例に発現した。簡潔な叙述を以下に示す。

- 被験者番号[redacted]（生後[redacted]ヵ月、[redacted]性、UX007-CL201 試験）：胃食道逆流性疾患、成長障害及び栄養補給のためのフィーディングチューブを必要とする慢性嘔吐の既往歴を有する VLCAD 欠損症の被験者。Day 2 に重篤な TEAE として胃腸炎を発現した。中等度のウイルス性胃腸炎と診断され、6 日後に回復したと考えられた。担当医師は、当該事象はトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断した。申請者は、慢性栄養補給障害並びにベースライン時の bradygastria 及び慢性嘔吐に急性ウイルス性胃腸炎が重なったことが当該事象の原因である可能性が高いと考えている。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性、UX007-CL202 試験の IST／その他コホート）：VLCAD 欠損症の被験者。乳児期からの横紋筋融解症、3 歳時に初回診断された腹痛、13 歳からの物質使用（アヘン剤）、喫煙、ざ瘡及び境界域の大動脈基部拡張の既往歴があった。Day 76 に重篤な TEAE としてグレード 3 の憩室炎を発現したが、13 日後に回復した。担当医師は、トリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断した。申請者は、トリヘプタノインと関連があるかもしれないと評価した。被験者のアヘン剤乱用及び喫煙歴は、因果関係評価の交絡因子である。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性、UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホート）：内部臓器の回転異常、経管投与依存、心移植拒絶反応の既往歴を有する重度の TFP 欠損症の被験者。腹部手術のため数週間入院後、Day 121 に重篤な TEAE としてグレード 2 のイレウスを発現した。担当医師は、イレウスをトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断し、5 日前にトリヘプタノインを中止した結果として発現した可能性があるとの見解を示した。申請者は、当該事象をトリヘプタノインとおそらく関連なしと判断し、MCT オイルの使用が当該事象の交絡因子になったと判断した。また、被験者の直近の腹部手術後の複雑な入院経過がイレウス発現の原因である可能性が高いと考えている。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート）：VLCAD 欠損症の被験者。Day 319 に重篤な TEAE としてグレード 3 の横紋筋融解症を発現し、5 日後に回復した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断した。申請者は、当該事象がトリヘプタノインとおそらく関連なしと判断し、基礎疾患である VLCAD 欠損症及び直近の上気道感染と当該事象発現の前日の激しい運動に関連している可能性の方が高いと判断した。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート）：膵炎の既往を有するカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）欠損症の被験者。Day 215 に重篤な TEAE として急性膵炎を発現し、5 日後に回復した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断した。また、担当医師は急性膵炎について、被験者の基礎疾患又はトリヘプタノイン投与のいずれに起因するか不明確であると報告した。担当医師の評価では、トリヘプタノインと当該事象との明らかな因果関係は認められなかったが、否定をすることはできなかった。申請者は、トリヘプタノイン投与開始前の急性膵炎の既往歴、発現時期（トリヘプタノインの投与開始から 7 ヵ月後）及びトリヘプタノインの投与を変更することなく回復したこと

を考慮し、当該事象をトリヘプタノインとおそらく関連なしと判断し、基礎疾患と関連している可能性の方が高いと判断した。

- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性、UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホート）：胃食道逆流性疾患、上腹部痛及び消化不良の既往歴を有する LCHAD 欠損症の被験者。Day 672 に重篤な TEAE として慢性前庭部胃炎、食道炎を伴う胃食道逆流性疾患の悪化及び横紋筋融解症を発現し、3 日後に回復した。担当医師は当初、当該事象はトリヘプタノインと関連なし、LCHAD 欠損症の増悪との関連ありと判断した。しかし、追加情報入手後、担当医師は、全ての事象について、トリヘプタノイン及び LCHAD 欠損症の増悪の両方と関連なしから、関連があるかもしれないと判断し直した。担当医師は、治験薬が当該事象と関連がないと断言することはできないと報告した。その後、担当医師は、情報を更新し、当該事象に関する因果関係評価をトリヘプタノインと関連なしから、トリヘプタノインと関連があるかもしれないとした。申請者は、基礎疾患である LCHAD 欠損症、長期にわたる胃食道逆流性疾患の既往歴及び生検結果が慢性胃炎と一致していることを考慮し、当該事象全てをトリヘプタノインとおそらく関連なしと判断し、基礎疾患と関連している可能性の方が高いと判断した。

2.7.4.2.1.3.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験で重篤な TEAE は認められなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.2、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.2.1.3.2 生命を脅かす有害事象

2.7.4.2.1.3.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

LC-FAOD 患者を対象とした個々の試験：UX007-CL201 試験で 1 例及び UX007-CL202 試験で 7 例に生命を脅かす（グレード 4）TEAE が認められた（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.2.3 及び UX007-CL202 EOS CSR Section 12.1.4, Table 67、Module 5.3.5.2）。これらの生命を脅かす TEAE については以下の LC-FAOD 併合集団の中で述べる。

UX007-CL201 試験で 3 例にグレード 4 の事象が報告された。UX007-CL202 試験では、トリヘプタノイン未投与コホートの 2 例及び IST／その他コホートの 1 例にもグレード 4 の事象が認められた（Pooled Analyses Table 14.3.1.14.1, Listing 16.2.7.1.1.1、Module 5.3.5.3）。横紋筋融解症（1 例 1 件）を除き、担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断されたグレード 4 の事象はなく、いずれも基礎疾患である LC-FAOD の合併症及び／又は併発症と関連ありと判断された（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.1.4, Table 67、Module 5.3.5.2）。

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

生命を脅かす TEAE を発現した LC-FAOD 併合集団のこれら 6 例に関して、以下に簡潔に説明する（詳細な説明は、UX007-CL202 EOS CSR Section 14.3.3、Module 5.3.5.2 を参照のこと）。

- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：心筋症の既往を有する TFP 欠損症の被験者。Day 1556 に TEAE として心不全を発現し、5 日後に回復した。当該事象は、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。申請者は、担当医師の因果関係評価に同意

した。

- 被験者番号 [redacted]（[redacted] 歳、[redacted]性）：心筋症の既往を有する LCHAD 欠損症の被験者。TEAE として心筋症、心筋炎、心不全、インフルエンザ及び心臓移植を発現した。担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された事象はなかった。申請者は、いずれの事象についても担当医師の因果関係評価に同意した。
  - Day 1889 に発現した心筋症は、翌日に回復（後遺症あり）した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインとの関連なし、インフルエンザと関連ありと判断した。
  - Day 1927 に発現した心筋炎及び心不全は、被験者が心臓移植を受けた 85 日後に回復したと判断された。担当医師は、心筋炎をトリヘプタノインと関連なし、インフルエンザ及び基礎疾患である LCHAD 欠損症と関連ありと判断した。また、担当医師は、心不全をトリヘプタノインと関連なしと判断した。
  - Day 1932 に発現したインフルエンザは、治療により 5 日後に回復した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインと関連なし、罹患している家族との接触と関連ありと判断した。
  - Day 2012 に発現した心臓移植は、14 日後に回復（後遺症あり）した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインと関連なしと判断し、心臓移植の必要性は心筋炎と関連ありと判断した。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：VLCAD 欠損症の被験者。Day 709 に TEAE として心肺停止、肺炎及びウイルス性心筋症、Day 714 にコクサッキーウイルス感染を発現した。被験者は、担当医師により基礎疾患である VLCAD 欠損症に続発して発症したと判断されたウイルス性心筋症を除き、全ての事象から回復した。担当医師は、これらの事象をトリヘプタノインと関連なし、基礎疾患及び併発症によるものと判断した。申請者は、担当医師の因果関係評価に同意した。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性、トリヘプタノイン未投与コホート）：LCHAD 欠損症の被験者。Day 1 に TEAE として心肺不全を発現し、89 日後に回復した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインと関連なし、基礎疾患である LCHAD 欠損症によるものと判断した。申請者は、担当医師の因果関係評価に同意した。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：横紋筋融解症の既往を有する VLCAD 欠損症の被験者。Day 136 に TEAE として横紋筋融解症を発現し、6 日後に回復した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインとおそらく関連なし、基礎疾患である VLCAD 欠損症及びウイルス性疾患と関連ありと判断した。申請者は、当該事象をトリヘプタノインと関連なし、ウイルス性疾患により引き起こされた基礎疾患による可能性が高いと判断した。
- 被験者番号[redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：肥大型心筋症、低血糖症、高アンモニア血症、低血圧及びコクサッキーウイルスの既往歴を有する CACT 欠損症の被験者。Day 1603 に TEAE として呼吸窮迫及びウイルス性上気道感染を発現し、4 日後に回復した。担当医師は、当該事象をトリヘプタノインと関連なしと判断した。申請者は、担当医師の因果関係評価に同意した。

2.7.4.2.1.3.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験で生命を脅かす TEAE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　LC-FAOD 患者を対象とした試験

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

全体で、トリヘプタノインの投与中止に至った TEAE が 7 例（7.1%）13 件に発現した。内訳は UX007-CL201 試験が 10 件（筋肉痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐、腎不全、呼吸不全、横紋筋融解症、アシドーシス、心不全、下痢及び疼痛）、UX007-CL202 試験が 3 件（尿蛋白、筋力低下及び便意切迫）であった。投与中止に至った 13 件の TEAE のうち、2 例に発現した 2 件（嘔吐及び筋力低下）は担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された。

トリヘプタノインの投与中止に至った TEAE を発現した 7 例に関して、以下に簡潔に説明する（詳細な説明は、UX007-CL201 CSR Section 14.3.3 及び UX007-CL202 EOS CSR Section 14.3.3、Module 5.3.5.2 を参照のこと）。

- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：UX007-CL201 試験において、TEAE としてグレード 2 の下痢を発現（3 日間持続）し、トリヘプタノインの投与中止に至った。被験者は、3 週間後に試験を中止した。当該事象は、担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断された。
- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートにおいて、非重篤な TEAE として軽度の便意切迫及び中等度の尿蛋白を発現し、トリヘプタノインの投与中止に至った。被験者は、8 週間後に試験を中止した。便意切迫及び尿蛋白の事象は、担当医師によりトリヘプタノインとおそらく関連なしと判断された。申請者は、尿蛋白は LC-FAOD の合併症であり、被験者の既往症であったネフローゼ症候群の特徴と考える。
- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：UX007-CL201 試験において TEAE として筋肉痛を発現し、トリヘプタノインの投与中止に至った。当該事象は、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。被験者の両親はその後同意を撤回し、被験者は 35 日後に試験を中止した。
- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：UX007-CL201 試験において TEAE として胃食道逆流性疾患を発現し、トリヘプタノインの投与中止に至った。当該事象は、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。被験者は同意を撤回し、1 ヵ月後に試験を中止した。
- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：UX007-CL201 試験において TEAE として嘔吐及び疼痛を発現し、トリヘプタノインの投与中止に至った。担当医師により、疼痛はトリヘプタノインと関連なし、嘔吐はトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断された。被験者の両親は同意を撤回し、被験者は 1 ヵ月後に試験を中止した。
- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：UX007-CL202 試験の IST／その他コホートにおいて、TEAE として非重篤かつ中等度の筋力低下を発現し、トリヘプタノインの投与中止に至った。当該事象は、担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断された。申請者は、筋力低下は LC-FAOD の合併症の特徴であることから、当該事象は、基礎疾患が原因である可能性が高いと判断した。被験者は約 1 ヵ月後に試験を中止した。

- 被験者番号 [redacted]（[redacted]歳、[redacted]性）：心筋症の既往を有する TFP 欠損症の被験者で、UX007-CL202 試験の UX007-CL201 移行コホートにおいて、致死的な TEAE（心不全、横紋筋融解症、アシドーシス、腎不全及び呼吸不全）を発現した（当該被験者は、2.7.4.2.1.2.1 項にも含まれる）。これらの事象は、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。また、担当医師は、心不全は心筋症に関連するものと判断し、横紋筋融解症、アシドーシス、腎不全及び呼吸不全は心不全に関連するものと判断した。申請者は、担当医師の因果関係評価に同意した。

2.7.4.2.1.4.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験：トリヘプタノイン散剤 1.25 g/kg/日の反復投与（分割投与）の 2 日目に、1 例が中等度の腹部膨満及び便秘を発現し、Day 42 に UX007-CL101 試験を中止した。当該被験者は、トリヘプタノイン油性液剤を投与されていなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.2.2.2、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の減量及び投与中断に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

LC-FAOD 併合集団：治験薬の減量に至った TEAE が 29 例（29.3%）に発現し（表 2.7.4-13）、そのうち 27 例（27.3%）は胃腸関連の TEAE であった（Pooled Analyses Table 14.3.1.7.3、Module 5.3.5.3）。治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は、UX007-CL201 試験［29 例中 12 例（41.4%）］の方が UX007-CL202 試験［94 例中 18 例（19.1%）］より高かった。

治験実施計画書には、胃腸関連事象又は急性胃腸炎が認められ、担当医師が必要と判断した場合は減量を行うよう規定されていた。UX007-CL201 試験では 12 例中 10 例が SOC「胃腸障害」に属する TEAE により治験薬を減量し、10 例全例が担当医師により治験薬と関連ありと判断された。また、治験薬の減量に至った急性胃腸炎又はウイルス性胃腸炎が 2 例に発現し、いずれも担当医師により治験薬と関連なしと判断された。このうち 1 例は治験薬と関連のある胃腸関連事象も発現し、治験薬を減量した。いずれの事象も回復し、被験者の試験継続期間は平均 17～19 ヵ月間であった。データが報告された 8 例の平均% DCI は 24～29%であった（UX007-CL201 CSR Section 12.3.2、Module 5.3.5.2）。

全試験を通じて、治験薬の減量に至った TEAE で発現割合が最も高かったのは下痢の 19.2%であった。減量に至った下痢の発現割合は、UX007-CL201 試験が 24.1%、UX007-CL202 試験が 12.8%であった（表 2.7.4-13）。下痢に次いで発現割合が高かった減量に至った TEAE は、腹痛及びその関連用語であった。減量に至った TEAE はいずれも軽度又は中等度であった（Pooled Analyses Listing 16.2.7.1.1.1、Module 5.3.5.3）。UX007-CL202 試験において、1 例（トリヘプタノイン未投与コホートの[redacted]歳[redacted]児）が Day 1～3 にグレード 3（重度）の下痢を発現した。当該事象はトリヘプタノインとおそらく関連ありと判断されたが、トリヘプタノインの用量は変更されなかった。UX007-CL202 試験で 18 例に発現した治験薬の減量に至った TEAE は、いずれも下痢又は腹痛若しくは類似用語であり、重症度は軽度又は中等度で、嘔吐（1 件）を除き担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断され、非重篤であった（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.5.1, Listings 16.2.7.1, 16.2.7.2.3、Module 5.3.5.2）。減量に至った胃腸関連以外の TEAE が 2 例に発現し、内訳は体重増加が 1 例、おむつ皮膚炎が 1 例（減量に至った下痢も同時に発現）であった（UX007-CL202 EOS CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.5.2）。

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

UX007-CL201 試験では、担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された治験薬の投与中断に至った TEAE が 2 例に発現した。内訳は、グレード 2 の下痢及び腹痛（Day 14～23 に発現）が 1 例、グレード 1 の嘔吐（Day 20 に発現）が 1 例であった。投与中断期間の範囲は 1～16 日間であった。

UX007-CL202 試験では、担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された治験薬の投与中断に至った TEAE が 1 例に発現した。この被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、Day 2 に非重篤な TEAE として軽度の下痢（2 日間持続）を発現した。トリヘプタノインの投与を 1 回中断し、ロペラミドの薬物療法により回復した。UX007-CL202 試験では、治験薬の投与中断に至った重篤かつ重度の TEAE が 3 例に発現した。担当医師により判断されたトリヘプタノインとの因果関係は、関連なしが 2 例、関連ありが 1 例（慢性胃炎、胃食道逆流性疾患及び横紋筋融解症）であった（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.5.2, Listing 16.2.7.3、Module 5.3.5.2）。

表 2.7.4-13 TEAEs Leading to Triheptanoin Dose Reductions in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
At least 1 TEAE led to triheptanoin dose reduction	12 (41.4)	18 (19.1)	12 (41.4)	11 (33.3)	6 (16.2)	29 (29.3)
下痢	7 (24.1)	12 (12.8)	7 (24.1)	6 (18.2)	6 (16.2)	19 (19.2)
腹痛	5 (17.2)	0	5 (17.2)	0	0	5 (5.1)
腹部不快感	0	3 (3.2)	1 (3.4)	2 (6.1)	0	3 (3.0)
腹部膨満	1 (3.4)	2 (2.1)	1 (3.4)	0	2 (5.4)	3 (3.0)
消化器痛	2 (6.9)	1 (1.1)	2 (6.9)	1 (3.0)	0	3 (3.0)
上腹部痛	1 (3.4)	1 (1.1)	1 (3.4)	1 (3.0)	0	2 (2.0)
鼓腸	2 (6.9)	0	2 (6.9)	0	0	2 (2.0)
便秘	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
おむつ皮膚炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
消化不良	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
胃腸炎	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
ウイルス感染性胃腸炎	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
悪心	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
嘔吐	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
体重増加	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
CSR, clinical study report; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.3.2, Listing 16.2.7.1.2 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.7.3, Listing 16.2.7.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.13.3

2.7.4.2.1.4.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

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

2.7.4.2.1.4.3 薬物有害反応（ADR）

ADR 判定の主要な情報源として、LC-FAOD 患者を対象とした 2 つの第 II 相試験の安全性データをレビューした。全ての TEAE について、発現頻度、担当医師による因果関係評価及び集団における背景発現率をレビューし、その後、個々の PT について、生物学的妥当性、治験薬投与との時間的関連性［再投与（re-challenge）及び投与中止（de-challenge）を含む］、重症度、重篤性、持続期間並びに交絡因子となる併用薬又は基礎疾患／併発症を医学的にレビューした。次に、以下を含む医学的概念についてのレビューを別途実施した。

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

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

- トリヘプタノイン EAP Summary Report（2.7.4.6.3.1 項；EAP Summary Report、Module 5.3.5.4）
- 健康被験者を対象とした PK 試験（UX007-CL101 試験、2.7.4.2.1.5.2 項；Module 5.3.3.1）
- 文献（2.7.4.6.4 項；Module 5.4）
- データロックポイント（2024 年 6 月 30 日）までの市販後データ［2.7.4.7 項；Dojolvi Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）、Module 5.3.6］

LC-FAOD 併合集団で比較的よくみられた TEAE（発現割合が 5%以上）を表 2.7.4-7 に要約し、2.7.4.2.1.1.1 項で考察する。LC-FAOD 併合集団において、発現割合が 40%超であった TEAE は、横紋筋融解症（63.6%）、上気道感染（53.5%）、下痢（52.5%）、嘔吐（46.5%）及びウイルス性上気道感染（44.4%）であった。発現割合が 5%以上であった治験薬と関連のある TEAE は、下痢（45.5%）、上腹部痛（17.2%）、腹痛（15.2%）、嘔吐（13.1%）、腹部不快感（11.1%）、悪心（8.1%）、消化器痛（7.1%）及び横紋筋融解症（5.1%）であった（表 2.7.4-8）。

LC-FAOD 被験者において、トリヘプタノインの ADR と考えられる添付文書案（Module 1.8 参照）に含まれる TEAE を表 2.7.4-14 に示す。これらには、PT「腹痛」及び関連する PT「下痢」、「嘔吐」及び「悪心」が含まれる。併合集団全体における ADR の重症度は、軽度（80%）又は中等度（19%）であった。担当医師により重度かつトリヘプタノインと関連ありと判断された非重篤な下痢が、トリヘプタノイン未投与コホートの 1 例に 1 件発現した（Pooled Analyses Table 14.3.1.16.1.99.1、Module 5.3.5.3）。また、トリヘプタノインと関連なしと判断された重度（グレード 3）の非重篤な ADR がトリヘプタノイン未投与コホートの 2 例に認められた（Pooled Analyses Listing 16.2.7.1.1.1、Module 5.3.5.3）。

LC-FAOD 併合集団では、全ての ADR（腹痛、下痢、嘔吐、悪心）が非常に高頻度で認められ、発現頻度は 10 例中 1 例以上であった。トリヘプタノインと関連のある ADR では、腹痛、下痢及び嘔吐が非常に高頻度（発現頻度：10 例中 1 例以上）、悪心が高頻度（100 例中 1 例以上、10 例中 1 例未満）に認められた（添付文書案：Module 1.8 参照）。

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

表 2.7.4-14 Adverse Drug Reactions (Treatment-related TEAEs Reported in Triheptanoin-treated Subjects in the LC-FAOD Pooled Population)

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

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

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

LC-FAOD 併合集団：発現割合が 10%以上であった TEAE の SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.4-15 に示す。なお、TEAE を 1 件以上発現した被験者の発現割合が 10%以上の SOC で、SOC に含まれる各 PT の発現割合が 10%未満の場合は、SOC のみ表示した。

大部分の被験者に SOC の「胃腸障害」（91.9%）、「感染症および寄生虫症」（84.8%）及び／又は「筋骨格系および結合組織障害」（76.8%）に属する TEAE が発現した。

発現割合が 25%超であった「胃腸障害」は、下痢（52.5%）、嘔吐（46.5%）及び上腹部痛（26.3%）であった。

「感染症」は主に上気道感染であった。

発現割合が 25%超であった「筋骨格障害」は横紋筋融解症（63.6%）のみであった。

SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に属する TEAE は過半数の被験者（55.6%）に発現し、主な事象は咳嗽（18.2%）及び呼吸障害（15.2%）であった。

表 2.7.4-15 TEAEs (PT or SOC Reported by ≥ 10% of Triheptanoin-treated Subjects in Pooled Population) by SOC and PT (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

MedDRA System Organ Class Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
At least 1 TEAE	29 (100.0)	91 (96.8)	29 (100.0)	32 (97.0)	35 (94.6)	96 (97.0)
胃腸障害	26 (89.7)	84 (89.4)	29 (100.0)	31 (93.9)	31 (83.8)	91 (91.9)
下痢	16 (55.2)	44 (46.8)	21 (72.4)	16 (48.5)	15 (40.5)	52 (52.5)
嘔吐	14 (48.3)	40 (42.6)	20 (69.0)	16 (48.5)	10 (27.0)	46 (46.5)
上腹部痛	4 (13.8)	23 (24.5)	11 (37.9)	8 (24.2)	7 (18.9)	26 (26.3)
腹痛	8 (27.6)	14 (14.9)	9 (31.0)	8 (24.2)	4 (10.8)	21 (21.2)
胃腸障害	1 (3.4)	20 (21.3)	5 (17.2)	5 (15.2)	11 (29.7)	21 (21.2)
悪心	2 (6.9)	18 (19.1)	9 (31.0)	6 (18.2)	5 (13.5)	20 (20.2)
腹部不快感	0	17 (18.1)	3 (10.3)	6 (18.2)	8 (21.6)	17 (17.2)
便秘	2 (6.9)	13 (13.8)	5 (17.2)	5 (15.2)	5 (13.5)	15 (15.2)
胃食道逆流性疾患	3 (10.3)	8 (8.5)	4 (13.8)	3 (9.1)	4 (10.8)	11 (11.1)
感染症および寄生虫症	25 (86.2)	80 (85.1)	27 (93.1)	25 (75.8)	32 (86.5)	84 (84.8)
上気道感染	12 (41.4)	49 (52.1)	18 (62.1)	12 (36.4)	23 (62.2)	53 (53.5)
ウイルス性上気道感染[c]	9 (31)3	37 (39.4)	15 (51.7)	8 (24.2)	21 (56.8)	44 (44.4)
胃腸炎	6 (20.7)	20 (21.3)	9 (31.0)	4 (12.1)	9 (24.3)	22 (22.2)
インフルエンザ	1 (3.4)	20 (21.3)	5 (17.2)	5 (15.2)	11 (29.7)	21 (21.2)
ウイルス性胃腸炎	10 (34.5)	14 (14.9)	12 (41.4)	3 (9.1)	5 (13.5)	20 (20.2)
副鼻腔炎	3 (10.3)	12 (12.8)	4 (13.8)	4 (12.1)	5 (13.5)	13 (13.1)
耳感染	5 (17.2)	8 (8.5)	8 (27.6)	2 (6.1)	2 (5.4)	12 (12.1)
中耳炎	3 (10.3)	9 (9.6)	5 (17.2)	4 (12.1)	3 (8.1)	12 (12.1)
尿路感染	3 (10.3)	9 (9.6)	3 (10.3)	1 (3.0)	7 (18.9)	11 (11.1)

表 2.7.4-15 TEAEs (PT or SOC Reported by ≥ 10% of Triheptanoin-treated Subjects in Pooled Population) by SOC and PT (LC-FAOD Studies and Pooled Population) （続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
レンサ球菌性咽頭炎	1 (3.4)	9 (9.6)	1 (3.4)	8 (24.2)	1 (2.7)	10 (10.1)
筋骨格系および結合組織障害	20 (69.0)	72 (76.6)	24 (82.8)	21 (63.6)	31 (83.8)	76 (76.8)
横紋筋融解症	14 (48.3)	59 (62.8)	19 (65.5)	18 (54.5)	26 (70.3)	63 (63.6)
筋肉痛	5 (17.2)	18 (19.1)	9 (31.0)	2 (6.1)	9 (24.3)	20 (20.2)
四肢痛	1 (3.4)	16 (17.0)	6 (20.7)	7 (21.2)	4 (10.8)	17 (17.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (55.2)	53 (56.4)	21 (72.4)	14 (42.4)	20 (54.1)	55 (55.6)
咳嗽	4 (13.8)	15 (16.0)	9 (31.0)	6 (18.2)	3 (8.1)	18 (18.2)
呼吸障害	0	13 (13.8)	3 (10.3)	3 (9.1)	9 (24.3)	15 (15.2)
鼻閉	3 (10.3)	9 (9.6)	5 (17.2)	3 (9.1)	2 (5.4)	10 (10.1)
口腔咽頭痛	3 (10.3)	8 (8.5)	4 (13.8)	3 (9.1)	3 (8.1)	10 (10.1)
神経系障害	12 (41.4)	36 (38.3)	18 (62.1)	13 (39.4)	12 (32.4)	43 (43.4)
頭痛	9 (31.0)	14 (14.9)	12 (41.4)	5 (15.2)	3 (8.1)	20 (20.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (41.4)	35 (37.2)	18 (62.1)	8 (24.2)	14 (37.8)	40 (40.4)
発熱	9 (31.0)	20 (21.3)	13 (44.8)	6 (18.2)	5 (13.5)	24 (24.2)
臨床検査	8 (27.6)	38 (40.4)	7 (24.1)	3 (9.1)	3 (8.1)	13 (13.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (10.3)	12 (12.8)	7 (24.1)	3 (9.1)	3 (8.1)	13 (13.1)
代謝および栄養障害	8 (27.6)	33 (35.1)	13 (44.8)	6 (18.2)	17 (45.9)	36 (36.4)
脱水	2 (6.9)	11 (11.7)	7 (24.1)	1 (3.0)	5 (13.5)	13 (13.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (31.0)	26 (27.7)	16 (55.2)	11 (33.3)	8 (21.6)	35 (35.4)
発疹	1 (3.4)	11 (11.7)	6 (20.7)	3 (9.1)	3 (8.1)	12 (12.1)

表 2.7.4-15 TEAEs (PT or SOC Reported by ≥ 10% of Triheptanoin-treated Subjects in Pooled Population) by SOC and PT (LC-FAOD Studies and Pooled Population) （続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
傷害、中毒および処置合併症	12 (41.4)	25 (26.6)	14 (48.3)	7 (21.2)	12 (32.4)	33 (33.3)
精神障害	8 (27.6)	28 (29.8)	16 (55.2)	4 (12.1)	12 (32.4)	32 (32.3)
不安	2 (6.9)	11 (11.7)	7 (24.1)	1 (3.0)	4 (10.8)	12 (12.1)
心臓障害	5 (17.2)	23 (24.5)	10 (34.5)	6 (18.2)	8 (21.6)	24 (24.2)
眼障害	4 (13.8)	15 (16.0)	7 (24.1)	4 (12.1)	7 (18.9)	18 (18.2)
血管障害	3 (10.3)	13 (13.8)	6 (20.7)	1 (3.0)	7 (18.9)	14 (14.1)
腎および尿路障害	2 (6.9)	12 (12.8)	6 (20.7)	2 (6.1)	6 (16.2)	14 (14.1)
免疫系障害	1 (3.4)	12 (12.8)	2 (6.9)	4 (12.1)	6 (16.2)	12 (12.1)
血液およびリンパ系障害	3 (10.3)	9 (9.6)	5 (17.2)	3 (9.1)	3 (8.1)	11 (11.1)
耳および迷路障害	2 (6.9)	10 (10.6)	4 (13.8)	4 (12.1)	3 (8.1)	11 (11.1)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

[c] Includes 5 subjects with nasopharyngitis (common cold adverse events) and 5 subjects with viral upper respiratory tract infection (per MedDRA version 17); 1 subject had both TEAEs. In the pooled safety database, nasopharyngitis was coded as viral upper respiratory tract infection (per MedDRA version 20).

CSR, clinical study report; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, MedDRA Preferred Term; SOC, MedDRA System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event

Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.

Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.2 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.2.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.2.1

2.7.4.2.1.5.1.1 胃腸関連の有害事象

LC-FAOD 患者を対象とした個々の試験：SOC「胃腸障害」に属する TEAE が UX007-CL201 試験の 26 例（89.7%）及び UX007-CL202 試験の 84 例（89.4%）に発現した。各試験について、胃腸関連の TEAE の全体的な要約（表 2.7.4-16）並びに胃腸関連の TEAE（表 2.7.4-17）、治験薬と関連のある TEAE（表 2.7.4-18）及び治験薬と関連のある重篤な TEAE（表 2.7.4-19）の PT 別の要約を示す。胃腸関連の TEAE に関する詳細については、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Sections 12.2（TEAE）及び 12.6（胃腸関連の TEAE）（Module 5.3.5.2）並びに UX007-CL202 EOS CSR Sections 12.2（TEAE）、12.4（重篤な TEAE）及び 12.6.1（胃腸関連の TEAE）（Module 5.3.5.2）に記載されている。

LC-FAOD 併合集団： SOC「胃腸障害」に属する TEAE が 91 例（91.9%）に発現した。発現割合が高かった事象は下痢［52 例（52.5%）］であった（表 2.7.4-17）。胃腸関連の TEAE（下痢及び便意切迫）により 2 例が試験を中止した。担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された胃腸関連の TEAE は 70 例（70.7%）に発現し、発現割合が高かったトリヘプタノインと関連のある胃腸関連の TEAE は下痢［45 例（45.5%）］であり、次いで上腹部痛（17.2%）及び腹痛（15.2%）であった（表 2.7.4-18）。

胃腸関連の重篤な TEAE は 27 例（27.3%）に発現した。発現割合が高かった胃腸関連の重篤な TEAE は胃腸障害［12 例（12.1%）；Pooled Analyses Table 14.3.1.4.9、Module 5.3.5.3］であり、3 例（3.0%）を除く全ての症例がトリヘプタノインと関連なしと判断された。大部分の胃腸関連の重篤な TEAE は UX007-CL202 試験の投与期間中に発現した。担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された胃腸関連の重篤な TEAE（イレウス）が 1 例に発現した（2.7.4.2.1.3.1 項で説明）。胃腸関連の重篤な TEAE に関する詳細については 2.7.4.2.1.3.1 項を参照のこと。

トリヘプタノインと関連ありと判断され、減量に至った胃腸関連の TEAE は 27 例（27.3%）及び治験薬の投与中止に至った胃腸関連の TEAE は 4 例（4.0%）であった。試験中止に至った胃腸関連の TEAE は 2 例に発現し、そのうち、下痢の 1 例は担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれない、便意切迫のもう 1 例は担当医師によりトリヘプタノインとおそらく関連なしと判断された。

減量、投与中止及び試験中止については 2.7.4.2.1.4.1.1 項及び 2.7.4.2.1.4.2.1 項で詳述する。

表 2.7.4-16 Overall Summary of TEAEs in Gastrointestinal Disorders SOC in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
Category of TEAE n (%) of Subjects	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
At least 1 GI TEAE	26 (89.7)	84 (89.4)	29 (100.0)	31 (93.9)	31 (83.8)	91 (91.9)
Maximum severity						
Grade 1	7 (24.1)	28 (29.8)	5 (17.2)	12 (36.4)	10 (27.0)	27 (27.3)
Grade 2	17 (58.6)	38 (40.4)	19 (65.5)	13 (39.4)	12 (32.4)	44 (44.4)
Grade 3	2 (6.9)	18 (19.1)	5 (17.2)	6 (18.2)	9 (24.3)	20 (20.2)
Grade 4/5	0	0	0	0	0	0
At least 1 related GI TEAE	16 (55.2)	59 (62.8)	22 (75.9)	27 (81.8)	21 (56.8)	70 (70.7)
Maximum severity						
Grade 1	6 (20.7)	40 (42.6)	10 (34.5)	17 (51.5)	15 (40.5)	42 (42.4)
Grade 2	10 (34.5)	17 (18.1)	12 (41.4)	8 (24.2)	6 (16.2)	26 (26.3)
Grade 3	0	2 (2.1)	0	2 (6.1)	0	2 (2.0)
Grade 4/5	0	0	0	0	0	0
Serious GI TEAE	3 (10.3)	24 (25.5)	8 (27.6)	8 (24.2)	11 (29.7)	27 (27.3)
Serious related GI TEAE	0	3 (3.2)	1 (3.4)	2 (6.1)	0	3 (3.0)
GI TEAE led to death	0	0	0	0	0	0
GI TEAE led to treatment DC	2 (6.9)[c]	1 (1.1)	3 (10.3)	1 (3.0)	0	4 (4.0)
GI TEAE led to study DC	1 (3.4)	1 (1.1)	1 (3.4)	1 (3.0)	0	2 (2.0)
GI TEAE led to dose reduction	11 (37.9)	17 (18.1)	11 (37.9)	10 (30.3)	6 (16.2)	27 (27.3)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
[c] Two subjects discontinued triheptanoin due to Grade 1 TEAEs (gastroesophageal reflux disease and vomiting, respectively); both later withdrew consent and discontinued the study.
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
CSR, clinical study report; DC, discontinuation; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, MedDRA System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Sections 12.3, 12.4; Tables 14.3.1.2, 14.3.1.6, 14.3.1.7, 14.3.1.11, 14.3.1.12; Ad hoc Tables 14.3.1.99.13, 14.3.1.99.14; Listing 16.2.7.1.2 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Section 12.6; Tables 14.3.1.2.1, 14.3.1.4.1, 14.3.1.5.1, 14.3.1.6.1, 14.3.1.7.1, 14.3.1.7.2, 14.3.1.7.3, 14.3.1.8.1; Ad hoc Tables 14.3.1.99.1.10, 14.3.1.99.1.11; Listing 16.2.7.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.1.9

表 2.7.4-17 All TEAEs in Gastrointestinal Disorders SOC in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
At least 1 GI TEAE	26 (89.7)	84 (89.4)	29 (100.0)	31 (93.9)	31 (83.8)	91 (91.9)
下痢	16 (55.2)	44 (46.8)	21 (72.4)	16 (48.5)	15 (40.5)	52 (52.5)
嘔吐	14 (48.3)	40 (42.6)	20 (69.0)	16 (48.5)	10 (27.0)	46 (46.5)
上腹部痛	4 (13.8)	23 (24.5)	11 (37.9)	8 (24.2)	7 (18.9)	26 (26.3)
腹痛	8 (27.6)	14 (14.9)	9 (31.0)	8 (24.2)	4 (10.8)	21 (21.2)
胃腸障害	1 (3.4)	20 (21.3)	5 (17.2)	5 (15.2)	11 (29.7)	21 (21.2)
悪心	2 (6.9)	18 (19.1)	9 (31.0)	6 (18.2)	5 (13.5)	20 (20.2)
腹部不快感	0	17 (18.1)	3 (10.3)	6 (18.2)	8 (21.6)	17 (17.2)
便秘	2 (6.9)	13 (13.8)	5 (17.2)	5 (15.2)	5 (13.5)	15 (15.2)
胃食道逆流性疾患	3 (10.3)	8 (8.5)	4 (13.8)	3 (9.1)	4 (10.8)	11 (11.1)
消化器痛	3 (10.3)	4 (4.3)	5 (17.2)	2 (6.1)	0	7 (7.1)
腹部膨満	2 (6.9)	3 (3.2)	2 (6.9)	0	3 (8.1)	5 (5.1)
消化不良	0	5 (5.3)	0	2 (6.1)	3 (8.1)	5 (5.1)
齲歯	1 (3.4)	3 (3.2)	3 (10.3)	0	1 (2.7)	4 (4.0)
鼓腸	2 (6.9)	1 (1.1)	2 (6.9)	1 (3.0)	0	3 (3.0)
生歯	2 (6.9)	1 (1.1)	2 (6.9)	1 (3.0)	0	3 (3.0)
埋伏歯	0	3 (3.2)	0	0	3 (8.1)	3 (3.0)
歯痛	1 (3.4)	3 (3.2)	2 (6.9)	0	1 (2.7)	3 (3.0)
消化管運動過剰	0	2 (2.1)	1 (3.4)	1 (3.0)	0	2 (2.0)
消化管運動障害	0	2 (2.1)	0	1 (3.0)	1 (2.7)	2 (2.0)

表 2.7.4-17 All TEAEs in Gastrointestinal Disorders SOC in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population) （続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
血便排泄	0	2 (2.1)	1 (3.4)	0	1 (2.7)	2 (2.0)
腹部圧痛	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
腹水	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
便通不規則	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
慢性胃炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
便意切迫	0	1(1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
歯不快感	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
歯組織の壊死	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
好酸球性結腸炎	0	1(1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
便量減少	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
排便回数増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
胃瘻	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
出血性胃潰瘍	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
胃炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
胃腸出血	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
舌痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
イレウス	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
腹腔内液貯留	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
過敏性腸症候群	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
口腔障害	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
口腔内痛	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)

表 2.7.4-17 All TEAEs in Gastrointestinal Disorders SOC in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population) （続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
急性膵炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
直腸ポリープ	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
レッチング	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
脂肪便	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
変色歯	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
歯の磨耗	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
腸の軸捻転	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
口内炎	1 (3.4)[c]	0	0	0	0	0

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

[c] Verbatim “viral stomatitis” was coded as stomatitis (a GI TEAE per MedDRA version 17.0) in the UX007-CL201 CSR but was coded as oral viral infection (an Infections and Infestations TEAE per MedDRA version 20.0) in the pooled safety data. This subject had GI TEAEs of vomiting and dental caries.

Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.

CSR, clinical study report; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, MedDRA System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event

Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.2 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.2.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.14.3

表 2.7.4-18 Treatment-related TEAEs in Gastrointestinal Disorders SOC in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 95	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
At least 1 related GI TEAE	16 (55.2)	59 (62.8)	22 (75.9)	27 (81.8)	21 (56.8)	70 (70.7)
下痢	12 (41.4)	36 (38.3)	17 (58.6)	15 (45.5)	13 (35.1)	45 (45.5)
上腹部痛	3 (10.3)	15 (16.0)	7 (24.1)	7 (21.2)	3 (8.1)	17 (17.2)
腹痛	6 (20.7)	9 (9.6)	6 (20.7)	7 (21.2)	2 (5.4)	15 (15.2)
嘔吐	3 (10.3)	10 (10.6)	5 (17.2)	7 (21.2)	1 (2.7)	13 (13.1)
腹部不快感	0	11 (11.7)	1 (3.4)	5 (15.2)	5 (13.5)	11 (11.1)
悪心	2 (6.9)	6 (6.4)	3 (10.3)	3 (9.1)	2 (5.4)	8 (8.1)
消化器痛	3 (10.3)	4 (4.3)	5 (17.2)	2 (6.1)	0	7 (7.1)
腹部膨満	2 (6.9)	2 (2.1)	2 (6.9)	0	2 (5.4)	4 (4.0)
消化不良	0	3 (3.2)	0	1 (3.0)	2 (5.4)	3 (3.0)
鼓腸	2 (6.9)	1 (1.1)	2 (6.9)	1 (3.0)	0	3 (3.0)
胃食道逆流性疾患	1 (3.4)	1 (1.1)	1 (3.4)	1 (3.0)	0	2 (2.0)
慢性胃炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
便秘	1 (3.4)	0	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
排便回数増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)

表 2.7.4-18 Treatment-related TEAEs in Gastrointestinal Disorders SOC in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by pooled Total, then by UX007-CL201 Subjects Cohort)	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 95	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
胃腸障害	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)
イレウス	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
急性膵炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
変色歯	0	1 (1.1)	0	0	1 (2.7)	1 (1.0)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.

CSR, clinical study report; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, MedDRA System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event

Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.12 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.4.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.15.3

表 2.7.4-19 Serious Treatment-related TEAEs in Gastrointestinal Disorders SOC in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Studies and Pooled Population)

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects	LC-FAOD Individual Studies		LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 N = 29	UX007-CL202 N = 94	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[b] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
Any serious related GI TEAE	0	3 (3.2)	1 (3.4)	2 (6.1)	0	3 (3.0)
慢性胃炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)
イレウス	0	1 (1.1)	1 (3.4)	0	0	1 (1.0)
急性膵炎	0	1 (1.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.0)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
CSR, clinical study report; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, MedDRA System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.4 (Module 5.3.5.2); UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.6.1 (Module 5.3.5.2); Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.5.9

2.7.4.2.1.5.1.2 胃腸関連の TEAE の発現までの期間及び持続期間

LC-FAOD 併合集団において、胃腸関連の TEAE の初回発現がトリヘプタノイン投与後 8 週間以内であった被験者の割合は、UX007-CL201 移行コホートが 62.1%、トリヘプタノイン未投与コホートが 74.2%、IST／その他コホートが 38.7%であった（Pooled Analyses Table 14.3.1.17.1、Module 5.3.5.3）。IST／その他コホートは、UX007-CL202 試験に参加したトリヘプタノイン投与歴のある比較的高齢の被験者（小児被験者が比較的少なかった）で構成されており、これらのトリヘプタノイン投与歴のある被験者は、投与開始時点で既に忍容性が良好な安定用量での投与を継続していたと考えられる。

胃腸関連の TEAE の初回発現までの期間の中央値は、LC-FAOD 併合集団全体では 3.71 週間であった。これは UX007-CL201 移行コホート（2.29 週間）及びトリヘプタノイン未投与コホート（1.43 週間）で短く、IST／その他コホート（17.14 週間）でかなり長かったことを反映している（表 2.7.4-20）。胃腸関連の TEAE 全体の持続期間の中央値は、全体で 5.0 日、UX007-CL201 移行コホートで 4.0 日、トリヘプタノイン未投与コホートで 4.5 日、IST／その他コホートで 8.0 日であった（表 2.7.4-21）。

表 2.7.4-20 Time to First TEAE in Gastrointestinal Disorders SOC in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)

Time to First GI TEAE[a]	LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source) UX007-CL201 Subjects Cohort[b] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[c] (CL202) N = 33	IST/Other Cohort[c] (CL202) N = 37	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 99
Number (%) of subjects				
≤ 8 weeks	18 (62.1)	23 (74.2)	12 (38.7)	53 (58.2)
> 8 to ≤ 24 weeks	3 (10.3)	1 (3.2)	8 (25.8)	12 (13.2)
> 24 to ≤ 48 weeks	1 (3.4)	4 (12.9)	2 (6.5)	7 (7.7)
> 48 to ≤ 78 weeks	4 (13.8)	2 (6.5)	2 (6.5)	8 (8.8)
> 78 to ≤ 102 weeks	1 (3.4)	1 (3.2)	3 (9.7)	5 (5.5)
> 102 to ≤ 126 weeks	1 (3.4)	0	1 (3.2)	2 (2.2)
> 126 to ≤ 150 weeks	0	0	2 (6.5)	2 (2.2)
> 222 weeks to ≤ 246 weeks	1 (3.4)	0	0	1 (1.1)
> 270 weeks to ≤ 294 weeks	0	0	1 (3.2)	1 (1.1)
> 294 weeks	0	0	0	0
n	29	31	31	91
Median	2.29	1.43	17.14	3.71
Minimum, maximum	0.1, 232.0	0.1, 99.7	0.1, 270.9	0.1, 270.9

[a] Time to first GI TEAE is defined as adverse event start date minus the first triheptanoin dose date plus 1 day.
[b] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
[c] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, MedDRA System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.17.1

表 2.7.4-21 Duration of TEAEs in Gastrointestinal Disorders SOC in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)

Duration of GI TEAE[a]	LC-FAOD Pooled Population (CL201 + CL202) (UX007 Study Data Source)			
	UX007-CL201 Subjects Cohort[b] (CL201+CL202) N = 29	Triheptanoin-naïve Cohort[c] (CL202) N = 19	IST/Other Cohort[c] (CL202) N = 31	Total Pooled Population (CL201+CL202) N = 79
Number (%) of events				
1 day	66 (26.6)	36 (25.0)	19 (12.5)	121 (22.2)
2 to ≤ 3 days	55 (22.2)	30 (20.8)	26 (17.1)	111 (20.4)
4 to ≤ 7 days	30 (12.1)	15 (10.4)	26 (17.1)	71 (13.1)
8 to ≤ 14 days	23 (9.3)	6 (4.2)	11 (7.2)	40 (7.4)
15 to ≤ 28 days	15 (6.0)	7 (4.9)	4 (2.6)	26 (4.8)
> 28 days	58 (23.4)	50 (34.7)	66 (43.4)	174 (32.0)
Not resolved or unknown	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
n	247	144	152	543
Median, days	4.00	4.50	8.00	5.00
Minimum, maximum	1.0, 1314.0	1.0, 1734.0	1.0, 1930.0	1.0, 1930.0

[a] Duration of treatment-emergent GI adverse event is defined as AE end date minus AE start date plus 1 day for GI events that were resolved; duration of treatment-emergent GI adverse event is defined as cutoff date minus AE start date plus 1 day for GI events that are ongoing.
[b] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
c Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
AE, adverse event; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, MedDRA System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.17.1

2.7.4.2.1.5.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験では、大部分の TEAE が SOC「胃腸障害」に属するものであった。TEAE が発現した 8 例中 7 例で胃腸関連の TEAE が認められた（表 2.7.4-22）。

表 2.7.4-22 TEAEs (PT or SOC Reported by ≥ 2 Subjects Who Received Triheptanoin Oil) by SOC and PT (Phase 1 PK Study in Healthy Subjects UX007-CL101)

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by Total)	Total N = 13[a]
At least 1 TEAE	8 (61.5)
胃腸障害	7 (53.8)
悪心	3 (23.1)
便秘	2 (15.4)
鼓腸	2 (15.4)
臨床検査	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)
神経系障害	3 (23.1)[b]

[a] One subject (Sequence 1) did not receive triheptanoin oil on Days 5 through 7 or single-dose triheptanoin oil on Day 11 and was discontinued from the study on Day 42 due to TEAEs reported following multiple-dose administration of 1.25 g/kg/day triheptanoin powder.
[b] No PT within the Nervous System Disorders SOC was experienced by ≥ 2 subjects, so only the SOC is shown. PTs were headache, dizziness, and lethargy.
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
CSR, clinical study report; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK, pharmacokinetic; PT, MedDRA Preferred Term; SOC, MedDRA System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL101 CSR Table 14.3.1.2.1 (Module 5.3.3.1)

トリヘプタノイン油性液剤の投与下で感染症は発現しなかった。トリヘプタノイン散剤の投与下で鼻咽頭炎が 1 例に認められた（UX007-CL101 CSR Table 14.3.1.2、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.2.1.5.2.1 胃腸関連の有害事象

UX007-CL101 試験：トリヘプタノイン油性液剤の投与期間中に、胃腸関連の TEAE が 7 例（53.8%）に発現した（表 2.7.4-23）。担当医師によりトリヘプタノイン油性液剤と関連ありと判断された胃腸関連の TEAE が 6 例（46.2%）に発現した。いずれの胃腸関連の TEAE も重症度は軽度であった。本試験中に、重度の胃腸関連の TEAE、胃腸関連の重篤な TEAE 又は胃腸関連の死亡は報告されなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.2.1、Module 5.3.3.1）。

トリヘプタノイン油性液剤の投与期間中に、胃腸関連の TEAE により試験を中止した被験者はいなかった。トリヘプタノイン散剤の反復投与期間中に、14 例中 1 例（7.1%）が治験薬と関連のある中等度の胃腸関連の TEAE（腹部膨満及び便秘）により試験を中止した。当該被験者は、Day 3 にトリヘプタノイン散剤 1.25 g/kg/日の投与を中止し、Day 5 及び Day 21 に別の TEAE が発現した後、Day 42 に試験を中止した（UX007-CL101 CSR Section 12.2.2.2、Module 5.3.3.1）。

表 2.7.4-23 TEAEs in Gastrointestinal Disorders SOC (Treatment-related and of Any Relationship) in Subjects Who Received Triheptanoin Oil Formulation (Phase 1 PK Study in Healthy Subjects UX007-CL101)

MedDRA Preferred Term n (%) of Subjects (sorted by Any Relationship, then by Treatment-related)	Treatment-related GI TEAE Overall n = 13[a]	GI TEAE of Any Relationship Overall N = 13[a]
At least 1 GI TEAE	6 (46.2)	7 (53.8)
悪心	2 (15.4)	3 (23.1)
鼓腸	2 (15.4)	2 (15.4)
便秘	2 (15.4)	2 (15.4)
腹痛	1 (7.7)	1 (7.7)
下痢	1 (7.7)	1 (7.7)

[a] One subject (Sequence 1) did not receive triheptanoin oil on Days 5 through 7 or single-dose triheptanoin powder and oil on Days 9 and 11 and was discontinued from the study on Day 42 due to TEAEs reported following multiple-dose administration of 1.25 g/kg/day triheptanoin powder.
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
CSR, clinical study report; GI, gastrointestinal; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK, pharmacokinetic; SOC, MedDRA System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL101 CSR Tables 12.2.2 and 12.2.3 (Module 5.3.3.1)

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

LC-FAOD 患者を対象とした試験（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験）並びに健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験（UX007-CL101 試験）に関する個別有害事象について、文章による説明を各試験の CSR 及び付録 1 に示す。

LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験： UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 14.3.3（Module 5.3.5.2）に個別有害事象の文章による説明を示す。

トリヘプタノインと関連ありと判断された 1 件の重篤な TEAE について、2.7.4.2.1.3.1 項に詳細を示す。

UX007-CL202 試験：UX007-CL202 EOS CSR Section 14.3.3（Module 5.3.5.2）に個別有害事象の文章による説明を示す。

トリヘプタノインと関連なしと判断された 5 件の死亡について 2.7.4.2.1.2.1 項に記載する。

担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された重篤な TEAE が 5 例に 7 件認められた。ただし、申請者は、関連する既往歴又は別の病因との関連が考えられることから、これらの各事象をトリヘプタノインとおそらく関連なしと判断した。これらについては 2.7.4.2.1.3.1 項に記載する。

健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験：UX007-CL101 CSR Section 14.3.3（Module 5.3.5.1）に個別有害事象の文章による説明を示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 個々の試験における臨床検査値の変化

本項では、試験終了時点（又はデータカットオフ時点）での臨床検査パラメータのベースラインからの変化について記載する［生化学的検査（2.7.4.3.1.1 項）及び血液学的検査（2.7.4.3.1.2 項）］。LC-FAOD 併合集団を対象に各臨床検査パラメータのシフトテーブルを作成した（2.7.4.3.2.1 項）。Hy's Law に該当する被験者について別途記載する（2.7.4.3.3.3 項）。また、尿検査所見について簡潔に述べる（2.7.4.3.3.1.3 項）。

2.7.4.3.1.1 生化学的検査

2.7.4.3.1.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験：基準範囲外の生化学的検査値は、横紋筋融解症やウイルス感染に関連したもの、及び基礎疾患である LC-FAOD に関連したもの［例：肝機能検査（LFT）上昇、CK 増加］が多く、これらは臨床的に重要なものではないと考えられた。トリヘプタノインの投与に関連した臨床検査値のベースラインからの変化に、臨床的に重要と区別できるパターンは認められなかった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.7.2、Module 5.3.5.2）。レビューした被験者全体で、CK 増加に伴って AST 及び ALT 増加が認められた被験者は少なかった。

UX007-CL202 試験：通常の生化学的検査値において、全体としてベースライン後に重要な生化学的検査値の変化は報告されなかった（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.7、Module 5.3.5.2）。ALT 及び AST の変化は、基礎疾患の増悪、横紋筋融解症の発現又は基礎疾患である脂肪肝疾患によるものと判断された CK 増加と関連していることが多かった。個々の被験者で報告された変化は、基礎疾患である LC-FAOD 又は併発症の経過と一貫していた。

2.7.4.3.1.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験：個々の被験者で生化学的検査値のベースラインからの変化が認められたが、臨床的に重要な傾向はなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.3.1、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.3.1.2 血液学的検査

2.7.4.3.1.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験：基準範囲外の血液学的検査値は、横紋筋融解症や基礎疾患である LC-FAOD に関連したもの（例：好中球数増加、WBC 増加）が多かった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.7.1、Module 5.3.5.2）。トリヘプタノインの投与に関連した臨床検査値のベースラインからの変化に、臨床的に重要と区別できるパターンは認められなかった。

UX007-CL202 試験：通常の血液学的検査値において、全体としてベースライン後に重要な変化は報告されなかった（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.7、Module 5.3.5.2）。個々の被験者で報告された変化は、基礎疾患である LC-FAOD 又は併発症の経過と一貫していた。

2.7.4.3.1.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験：個々の被験者で血液学的検査値のベースラインからの変化が認められたが、臨床的に重要な傾向はなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.3.1、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.3.2 LC-FAOD 併合集団及び第 I 相 PK 試験の健康被験者における臨床検査値の変化

本項では、試験終了時点（又はデータカットオフ時点）での生化学的検査及び血液学的検査パラメータのベースラインからの変化について要約する。LC-FAOD 併合集団を対象に各臨床検査パラメータのシフトテーブルを作成した。生化学的検査パラメータには、ALT、AST、ALP、アルブミン、GGT、CK、ビリルビン及び空腹時血清グルコースが含まれる。血液学的検査パラメータには、ヘモグロビン、血小板数及び WBC 数が含まれる。

健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験についても、上記の特定の臨床検査パラメータのシフトテーブルを示す。

2.7.4.3.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

LC-FAOD 併合集団：臨床検査パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。基準範囲外の値は基礎疾患が反映されたものであった。生化学的検査値及び血液学的検査値を含む臨床検査データを以下の要約表に示す。

Pooled Analyses Table 14.3.5.1（Module 5.3.5.3）：臨床検査値のベースラインからベースライン後の最高重症度グレードまでの変化のシフトテーブル

Pooled Analyses Table 14.3.5.2（Module 5.3.5.3）：臨床検査値のベースラインからベースライン後の最終重症度グレードまでの変化のシフトテーブル

2.7.4.3.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験：トリヘプタノインの散剤及び油性液剤を投与した被験者において、生化学的検査、血液学的検査及び尿検査パラメータで基準範囲外の値が少数認められた。ただし、これらは概して軽微なものであり、担当医師により臨床的に重要なものではないと判断された（UX007-CL101 CSR Section 12.3.2、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.3.3 個々の試験における臨床的に重要な臨床検査値異常

2.7.4.3.3.1 個々の臨床検査値異常

臨床的に重要な通常の臨床検査パラメータの変化は TEAE として報告された。

2.7.4.3.3.1.1 生化学的検査

2.7.4.3.3.1.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験：基準範囲外の生化学的検査値は、横紋筋融解症やウイルス感染に関連したもの、及び基礎疾患である LC-FAOD に関連したもの（例：CK 増加）が多く、これらは臨床的に重要なものではないと考えられた（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.7.2、Module 5.3.5.2）。

UX007-CL202 試験：個々の被験者で報告された変化は、基礎疾患又は併発症の経過と一貫していた（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.7、Module 5.3.5.2）。

2.7.4.3.3.1.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験

UX007-CL101 試験：基準範囲外の臨床検査値に関連した TEAE が 3 例に発現した（AST 増加 2 例、高ビリルビン血症 1 例）。担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断されたものは

なかった。軽度～中等度の AST 増加が 2 例に発現し、臨床的に重要と判断された。これらの 2 例については UX007-CL101 CSR Section 12.3.2（Module 5.3.3.1）に記載する。

2.7.4.3.3.1.2 血液学的検査

2.7.4.3.3.1.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験：基準範囲外の血液学的検査値は、横紋筋融解症や基礎疾患である LC-FAOD に関連したもの（例：好中球数増加、WBC 増加）が多かった。トリヘプタノインの投与に関連した臨床検査値のベースラインからの変化に、臨床的に重要と区別できるパターンは認められなかった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.7.1、Module 5.3.5.2）。

UX007-CL202 試験：個々の被験者で報告された変化は、基礎疾患又は併発症の経過と一貫していた（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.7、Module 5.3.5.2）。

2.7.4.3.3.1.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験

UX007-CL101 試験：基準範囲外の血液学的検査値は概して軽微なものであり、担当医師により臨床的に重要なものではないと判断された（UX007-CL101 CSR Section 12.3.2、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.3.3.1.3 尿検査

2.7.4.3.3.1.3.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験又は UX007-CL202 試験で、臨床的に重要な尿検査所見は報告されなかった（それぞれ UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.7.3 又は UX007-CL202 EOS CSR Section 12.7、Module 5.3.5.2）。

2.7.4.3.3.1.3.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験

UX007-CL101 試験で臨床的に重要な尿検査所見は報告されなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.3.2、Module 5.3.3.1）。

2.7.4.3.3.2 トリヘプタノインの投与中止に至った臨床検査値異常

LC-FAOD 患者を対象とした試験及び第 I 相 PK 試験で、臨床検査値異常によりトリヘプタノインの投与を中止した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.4.1.1 項、2.7.4.2.1.4.1.2 項）。

2.7.4.3.3.3 Hy's Law 解析

LC-FAOD 患者を対象とした試験及び第 I 相 PK 試験で、Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（Pooled Analyses Table 14.3.5.3、Module 5.3.5.3）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

LC-FAOD 患者を対象とした試験については、バイタルサイン、身体的所見、ECG 及び ECHO の安全性データを併合しなかった。本項には、個々の試験の安全性の結果の要約を示す。根拠となる表を各試験の CSR に示す。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

本項では、個々の試験のバイタルサインの結果を示す。LC-FAOD 併合集団でのバイタルサイ

ンの結果の要約は作成しなかった。

2.7.4.4.1.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験：バイタルサインに大きな変化は認められず、臨床的に重要と判断されたものはなかった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.8.1、Module 5.3.5.2）。

UX007-CL202 試験：全体的に、ベースライン後の通常のバイタルサインの変化は重要なものではなく（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.8、Module 5.3.5.2）、基礎疾患又は併発症の経過と一貫していた。

2.7.4.4.1.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験

UX007-CL101 試験：収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温を含むバイタルサイン値に臨床的に重要な変化は認められなかった（UX007-CL101 CSR Section 12.4.1、Module 5.3.3.1）。TEAE として報告されたバイタルサインパラメータの変化はなかった。

2.7.4.4.2 身体的所見

本項では、個々の試験の身体的所見の結果を示す。LC-FAOD 併合集団の身体的所見データの要約は作成しなかった。

臨床的に重要な身体的所見の異常は TEAE として報告することとした。

2.7.4.4.2.1 LC-FAOD 患者を対象とした試験

UX007-CL201 試験又は UX007-CL202 試験で、臨床的に重要な身体的所見は報告されなかった（それぞれ UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.8.2 又は UX007-CL202 EOS CSR Section 12.8、Module 5.3.5.2）。

2.7.4.4.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相試験

大部分の被験者の身体的所見は正常であった。14 例中 2 例（14.3%）で 3 件の異常所見が認められ、TEAE として報告された。これらの 2 例については UX007-CL101 CSR Section 12.4.2（Module 5.3.3.1）に記載する。

2.7.4.4.3 ECG 及び ECHO

本項では、LC-FAOD 患者を対象とした試験で実施した ECG 及び ECHO の結果を示す。UX007-CL201 試験では両検査、UX007-CL202 試験では ECHO を実施した（2.7.4.1.2.1.1.4 (3)項）。

UX007-CL201 試験：ECG にて、PR 間隔延長又は補正 QT（QTc）間隔／QRS 延長は認められなかった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.8.4、Module 5.3.5.2）。ベースライン時に徐脈が認められた被験者は、試験期間を通じて変化なく推移し、徐脈に関連した TEAE は認められなかった。一部の被験者に認められた頻脈は年齢相応のものであった（一般的に乳児は成人よりも心拍数が多い）。ECHO 所見に臨床的に重要な変化は認められなかった（UX007-CL201 CSR Section 12.8.5、Module 5.3.5.2）。

UX007-CL202 試験：ECHO パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった（UX007-CL202 EOS CSR Section 10.3、Module 5.3.5.2）

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

LC-FAOD 併合集団の以下のサブグループを対象に、TEAE の解析を実施した。

- 年齢：18 歳未満、18 歳以上
- 年齢：6 歳未満、6 歳以上 18 歳未満、18 歳以上
- 性別：男性、女性

各試験で大部分の被験者が白人であったため［LC-FAOD 併合集団：86.9%（表 2.7.4-4）］、人種別のサブグループ解析は実施しなかった。

2.7.4.5.1.1 年齢

UX007-CL201 試験（N=29）、UX007-CL202 試験（N=94）及び LC-FAOD 併合集団（N=99）では、18 歳未満が 70%超であった（表 2.7.4-4；UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 9.4.1.1; UX007-CL202 EOS CSR Table 9.3.1.1、Module 5.3.5.2）。小児（6 歳未満）の被験者の割合は、UX007-CL201 試験が 51.7%及び LC-FAOD 併合集団が 39.4%であった。LC-FAOD 併合集団における年齢サブグループ（18 歳未満及び 18 歳以上）別の全 TEAE の解析の結果を表 2.7.4-24 に示し、小児の年齢を細分化した解析結果を表 2.7.4-25 に示す。年齢別で発現割合が高かった TEAE を表 2.7.4-26 及び表 2.7.4-27 に示す。

2.7.4.5.1.1.1 18 歳未満及び 18 歳以上の LC-FAOD 被験者における全ての TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE

トリヘプタノイン投与中に、18 歳未満のほぼ全ての被験者（96.0%）及び 18 歳以上の全ての被験者（100.0%）が TEAE を 1 件以上発現した（表 2.7.4-24）。重篤な TEAE の発現割合は、18 歳未満の方が 18 歳以上よりも高かった（18 歳未満：80.0%、18 歳以上：62.5%）。この差は、トリヘプタノインと関連なしと判断された重篤な TEAE である横紋筋融解症及び急性感染によって生じたものであった。生命を脅かす及び死亡に至った事象の発現割合は低く、グレード 4 の事象［6 例（8.0%）］及びグレード 5 の事象［4 例（5.3%）］は全て小児の年齢群に認められた。いずれも基礎疾患である LC-FAOD の合併症が原因と考えられ、トリヘプタノインとは関連なしと判断された（2.7.4.2.1.3.2.1 項及び 2.7.4.2.1.3.1.1 項）。

トリヘプタノインと関連ありと判断された TEAE の発現割合は、18 歳未満（80.0%）の方が 18 歳以上（58.3%）よりも高かった。この結果は、併合集団の UX007-CL201 移行コホート及びトリヘプタノイン未投与コホートによるものである。最高重症度がグレード 3 の治験薬と関連のある TEAE が少数の被験者（両年齢群とも 5%未満）で認められ、グレード 4 又は 5 の治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された重篤な TEAE の発現割合は両年齢群とも低かった（約 5%）。

胃腸関連の TEAE の発現割合は 18 歳未満（92.0%）及び 18 歳以上（91.7%）で同程度であったが、トリヘプタノインと関連ありと判断された胃腸関連の TEAE の発現割合は 18 歳未満（76.0%）の方が 18 歳以上（54.2%）よりも高かった。肝胆道系の TEAE を発現した被験者は少なく（18 歳未満：1 例、18 歳以上：4 例）、担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断されたものはなかった。

TEAE によりトリヘプタノインの投与を変更した被験者の割合は、18 歳未満の方が 18 歳以上よりも高かった。この差は主に投与中止によるものであった。18 歳未満では、6 例が TEAE によ

り治験薬投与を中止し、3 例が TEAE により試験を中止した。

2.7.4.5.1.1.2　年齢サブグループ別（6 歳未満、6 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上）の LC-FAOD 被験者における全ての TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE

小児被験者における TEAE プロファイルは、6 歳未満及び 6 歳以上 18 歳未満のサブグループで同様であった。6 歳未満及び 6 歳以上 18 歳未満での発現割合は、TEAE がそれぞれ 92.3%及び 100%、治験薬と関連のある TEAE が 76.9%及び 83.3%、重篤な TEAE が 79.5%及び 80.6%、最高重症度がグレード 3 の TEAE が 56.4%及び 61.1%であり、いずれも同程度であった（表 2.7.4-25）。死亡が 6 歳未満で 3 例、6 歳以上 18 歳未満で 1 例認められた。いずれも基礎疾患である LC-FAOD の重症度が反映されていた。

胃腸関連の TEAE の発現割合は、6 歳未満（87.2%）の方が 6 歳以上 18 歳未満（97.2%）よりも低かった。担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された胃腸関連の TEAE の発現割合も、6 歳未満（69.2%）の方が 6 歳以上 18 歳未満（83.3%）よりも低かった。6 歳未満の 1 例に肝胆道系の TEAE が発現した。当該事象（胆嚢炎）は、LC-FAOD の合併症による肝不全及び多臓器不全の発現を伴う全身性炎症反応症候群（SIRS）に関連した偶発的所見であり、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。

6 歳未満及び 6 歳以上 18 歳未満の各サブグループでは、TEAE によりトリヘプタノインの投与を変更した被験者の割合に差が認められた。6 歳未満及び 6 歳以上 18 歳未満のサブグループにおいて、トリヘプタノインを減量した被験者の割合はそれぞれ 43.6%及び 27.8%であり、トリヘプタノイン投与を中止した被験者の割合はそれぞれ 5.1%及び 11.1%であった。6 歳未満では 1 例、6 歳以上 18 歳未満では 2 例が試験を中止した。6 歳未満の 1 例（[redacted]歳、[redacted]性）は、非重篤な便意切迫及び尿蛋白により、トリヘプタノインの投与及び UX007-CL202 試験（トリヘプタノイン未投与コホート）を中止した。当該事象は、担当医師によりトリヘプタノインとおそらく関連なしと判断された。

2.7.4.5.1.1.3　年齢サブグループ別の LC-FAOD 被験者において発現割合が高かった TEAE

被験者全体で発現割合が最も高かった TEAE は横紋筋融解症であり、18 歳未満で 49 例（65.3%）、18 歳以上で 14 例（58.3%）に発現し（表 2.7.4-26）、6 歳以上 18 歳未満では 72.2%、6 歳未満では 59.0%に発現した。筋肉痛の発現割合は、18 歳以上（20.8%）及び 6 歳未満（10.3%）と比較して 6 歳以上 18 歳未満（30.6%）で高かった。6 歳未満では、上気道感染［24 例（61.5%）］及び嘔吐［25 例（64.1%）］の発現割合が 6 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上と比較して高かった（表 2.7.4-27）。

18 歳未満（小児）及び 18 歳以上（成人）で発現割合に 20%以上の差があった TEAE は、嘔吐（18 歳未満：53.3%、18 歳以上 25.0%、以下同順）、インフルエンザ（26.7%、0%）及び体重増加（0%、20.8%）であった（表 2.7.4-26）。感染性胃腸炎は、予想どおり、若年患者でより多くみられた。トリヘプタノインと関連のある嘔吐の発現割合（16.0%、4.2%）は、年齢群間の差が小さかった（Pooled Analyses Table 14.3.1.3.3、Module 5.3.5.3）。

表 2.7.4-24 Overall Summary of TEAEs by Age Group (< 18 and ≥ 18 Years) in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)

	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
Category of TEAE n (%) of UX007 Subjects	< 18 y n = 23	≥ 18 y n = 6	< 18 y n = 28	≥ 18 y n = 5	< 18 y n = 24	≥ 18 y n = 13	< 18 y n = 75	≥ 18 y n = 24
At least 1 TEAE	23 (100.0)	6 (100.0)	27 (96.4)	5 (100.0)	22 (91.7)	13 (100.0)	72 (96.0)	24 (100.0)
Maximum severity								
Grade 1	0	0	3 (10.7)	0	0	0	3 (4.0)	0
Grade 2	4 (17.4)	2 (33.3)	8 (28.6)	1 (20.0)	3 (12.5)	6 (46.2)	15 (20.0)	9 (37.5)
Grade 3	14 (60.9)	4 (66.7)	13 (46.4)	4 (80.0)	17 (70.8)	6 (46.2)	44 (58.7)	14 (58.3)
Grade 4	3 (13.0)	0	2 (7.1)	0	1 (4.2)	0	6 (8.0)	0
Grade 5	2 (8.7)	0	1 (3.6)	0	1 (4.2)	1 (7.7)	4 (5.3)	1 (4.2)
At least 1 related TEAE	20 (87.0)	4 (66.7)	24 (85.7)	4 (80.0)	16 (66.7)	6 (46.2)	60 (80.0)	14 (58.3)
Maximum severity								
Grade 1	10 (43.5)	1 (16.7)	15 (53.6)	2 (40.0)	11 (45.8)	3 (23.1)	36 (48.0)	6 (25.0)
Grade 2	10 (43.5)	3 (50.0)	7 (25.0)	1 (20.0)	5 (20.8)	2 (15.4)	22 (29.3)	6 (25.0)
Grade 3	0	0	2 (7.1)	1 (20.0)	0	1 (7.7)	2 (2.7)	2 (8.3)
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0	0	0
GI TEAE	23 (100.0)	6 (100.0)	26 (92.9)	5 (100.0)	20 (83.3)	11 (84.6)	69 (92.0)	22 (91.7)
Related GI TEAE	18 (78.3)	4 (66.7)	23 (82.1)	4 (80.0)	16 (66.7)	5 (38.5)	57 (76.0)	13 (54.2)
Hepatobiliary TEAE	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (4.2)	1 (7.7)	1 (1.3)	4 (16.7)
Related Hepatobiliary TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	21 (91.3)	4 (66.7)	18 (64.3)	4 (80.0)	21 (87.5)	7 (53.8)	60 (80.0)	15 (62.5)
Serious related TEAE	2 (8.7)	0	2 (7.1)	1 (20.0)	0	1 (7.7)	4 (5.3)	2 (8.3)
TEAE led to death	2 (8.7)	0	1 (3.6)	0	1 (4.2)	1 (7.7)	4 (5.3)	1 (4.2)

表 2.7.4-24 Overall Summary of TEAEs by Age Group (< 18 and ≥ 18 Years) in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
Category of TEAE n (%) of UX007 Subjects	< 18 y n = 23	≥ 18 y n = 6	< 18 y n = 28	≥ 18 y n = 5	< 18 y n = 24	≥ 18 y n = 13	< 18 y n = 75	≥ 18 y n = 24
TEAE led to treatment DC	4 (17.4)	1 (16.7)	1 (3.6)	0	1 (4.2)	0	6 (8.0)	1 (4.2)
TEAE led to study DC	1 (4.3)	0	1 (3.6)	0	1 (4.2)	0	3 (4.0)	0
TEAE led to dose reduction	10 (43.5)	2 (33.3)	8 (28.6)	3 (60.0)	4 (16.7)	2 (15.4)	22 (29.3)	7 (29.2)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

DC, discontinuation; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; TEAE, treatment-emergent adverse event; y, years

Source: Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Tables 14.3.1.1.3, 14.3.1.2.3, 14.3.1.3.3

表 2.7.4-25 Overall Summary of TEAEs by Age Group (< 6, 6 to < 18, and ≥ 18 Years) in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)

	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)			Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)			IST/Other Cohort[b] (CL202)			Total Pooled Population (CL201+CL202)		
Category of TEAE n (%) of UX007 Subjects	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 7	≥ 18 y n = 6	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 12	≥ 18 y n = 5	< 6 y n = 7	6 to < 18 y n = 17	≥ 18 y n = 13	< 6 y n = 39	6 to < 18 y n = 36	≥ 18 y n = 24
At least 1 TEAE	16 (100)	7 (100)	6 (100)	15 (93.8)	12 (100)	5 (100)	5 (71.4)	17 (100)	13 (100)	36 (92.3)	36 (100)	24 (100)
Maximum severity												
Grade 1	0	0	0	2 (12.5)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (5.1)	1 (2.8)	0
Grade 2	2 (12.5)	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (25.0)	4 (33.3)	1 (20.0)	0	3 (17.6)	6 (46.2)	6 (15.4)	9 (25.0)	9 (37.5)
Grade 3	11 (68.8)	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (43.8)	6 (50.0)	4 (80.0)	4 (57.1)	13 (76.5)	6 (46.2)	22 (56.4)	22 (61.1)	14 (58.3)
Grade 4	2 (12.5)	1 (14.3)	0	1 (6.3)	1 (8.3)	0	0	1 (5.9)	0	3 (7.7)	3 (8.3)	0
Grade 5	1 (6.3)	1 (14.3)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	3 (7.7)	1 (2.8)	1 (4.2)
At least 1 related TEAE	13 (81.3)	7 (100)	4 (66.7)	13 (81.3)	11 (91.7)	4 (80.0)	4 (57.1)	12 (70.6)	6 (46.2)	30 (76.9)	30 (83.3)	14 (58.3)
Maximum severity												
Grade 1	7 (43.8)	3 (42.9)	1 (16.7)	9 (56.3)	6 (50.0)	2 (40.0)	3 (42.9)	8 (47.1)	3 (23.1)	19 (48.7)	17 (47.2)	6 (25.0)
Grade 2	6 (37.5)	4 (57.1)	3 (50.0)	4 (25.0)	3 (25.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	4 (23.5)	2 (15.4)	11 (28.2)	11 (30.6)	6 (25.0)
Grade 3	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	0	2 (5.6)	2 (8.3)
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GI TEAE	16 (100)	7 (100)	6 (100)	14 (87.5)	12 (100)	5 (100.0)	4 (57.1)	16 (94.1)	11 (84.6)	34 (87.2)	35 (97.2)	22 (91.7)
Related GI TEAE	11 (68.8)	7 (100)	4 (66.7)	12 (75.0)	11 (91.7)	4 (80.0)	4 (57.1)	12 (70.6)	5 (38.5)	27 (69.2)	30 (83.3)	13 (54.2)
Hepatobiliary TEAE	0	0	2 (33.3)	0	0	1 (20.0)	1 (14.3)	0	1 (7.7)	1 (2.6)	0	4 (16.7)
Related Hepatobiliary TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	15 (93.8)	6 (85.7)	4 (66.7)	11 (68.8)	7 (58.3)	4 (80.0)	5 (71.4)	16 (94.1)	7 (53.8)	31 (79.5)	29 (80.6)	15 (62.5)
Serious related TEAE	1 (6.3)	1 (14.3)	0	0	2 (16.7)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	1 (2.6)	3 (8.3)	2 (8.3)

表 2.7.4-25 Overall Summary of TEAEs by Age Group (< 6, 6 to < 18, and ≥ 18 Years) in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)			Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)			IST/Other Cohort[b] (CL202)			Total Pooled Population (CL201+CL202)		
Category of TEAE n (%) of UX007 Subjects	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 7	≥ 18 y n = 6	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 12	≥ 18 y n = 5	< 6 y n = 7	6 to < 18 y n = 17	≥ 18 y n = 13	< 6 y n = 39	6 to < 18 y n = 36	≥ 18 y n = 24
TEAE led to death	1 (6.3)	1 (14.3)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	3 (7.7)	1 (2.8)	1 (4.2)
TEAE led to treatment DC	1 (6.3)	3 (42.9)	1 (16.7)	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0	2 (5.1)	4 (11.1)	1 (4.2)
TEAE led to study DC	0	1 (14.3)	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.6)	2 (5.6)	0
TEAE led to dose reduction	6 (37.5)	4 (57.1)	2 (33.3)	5 (31.3)	3 (25.0)	3 (60.0)	1 (14.3)	3 (17.6)	2 (15.4)	17 (43.6)	10 (27.8)	7 (29.2)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
DC, discontinuation; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; TEAE, treatment-emergent adverse event; y, years
Source: Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Tables 14.3.1.1.5, 14.3.1.2.5, 14.3.1.3.5

表 2.7.4-26 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects Aged < 18 or ≥ 18 Years) by Age Group in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by < 18 y pooled Total, then by < 18 y UX007-CL201 Subjects Cohort, then ≥ 18 y Total)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
	< 18 y n = 23	≥ 18 y n = 6	< 18 y n = 28	≥ 18 y n = 5	< 18 y n = 24	≥ 18 y n = 13	< 18 y n = 75	≥ 18 y n = 24
At least 1 TEAE	23 (100.0)	6 (100.0)	27 (96.4)	5 (100.0)	22 (91.7)	13 (100.0)	72 (96.0)	24 (100.0)
横紋筋融解症	15 (65.2)	4 (66.7)	14 (50.0)	4 (80.0)	20 (83.3)	6 (46.2)	49 (65.3)	14 (58.3)
上気道感染	16 (69.9)	2 (33.3)	11 (39.3)	1 (20.0)	14 (58.3)	9 (69.2)	41 (54.7)	12 (50.0)
下痢	16 (69.6)	5 (83.3)	14 (50.0)	2 (40.0)	11 (45.8)	4 (30.8)	41 (54.7)	11 (45.8)
嘔吐	16 (69.6)	4 (66.7)	15 (53.6)	1 (20.0)	9 (37.5)	1 (7.7)	40 (53.3)	6 (25.0)
ウイルス性上気道感染	12 (52.2)	3 (50.0)	7 (25.0)	1 (20.0)	13 (54.2)	8 (61.5)	32 (42.7)	12 (50.0)
発熱	12 (52.2)	1 (16.7)	5 (17.9)	1 (20.0)	4 (16.7)	3 (23.1)	21 (28.0)	7 (29.2)
インフルエンザ	5 (21.7)	0	5 (17.9)	0	10 (41.7)	0	20 (26.7)	0
上腹部痛	8 (34.8)	3 (50.0)	6 (21.4)	2 (40.0)	4 (16.7)	3 (23.1)	18 (24.0)	8 (33.3)
ウイルス性胃腸炎	11 (47.8)	1 (16.7)	2 (7.1)	1 (20.0)	5 (20.8)	0	18 (24.0)	2 (8.3)
胃腸炎	7 (30.4)	2 (33.3)	4 (14.3)	0	6 (25.0)	3 (23.1)	17 (22.7)	5 (20.8)
腹痛	7 (30.4)	2 (33.3)	7 (25.0)	1 (20.0)	3 (12.5)	1 (7.7)	17 (22.7)	4 (16.7)
頭痛	9 (39.1)	3 (50.0)	5 (17.9)	0	3 (12.5)	0	17 (22.7)	3 (12.5)
胃腸障害	2 (8.7)	0	4 (14.3)	1 (20.0)	7 (29.2)	4 (30.8)	16 (21.3)	5 (20.8)
咳嗽	9 (39.1)	0	5 (17.9)	1 (20.0)	2 (8.3)	1 (7.7)	16 (21.3)	2 (8.3)
筋肉痛	7 (30.4)	2 (33.3)	1 (3.6)	1 (20.0)	7 (29.2)	2 (15.4)	15 (20.0)	5 (20.8)
四肢痛	5 (21.7)	1 (16.7)	7 (25.0)	0	3 (12.5)	1 (7.7)	15 (20.0)	2 (8.3)
悪心	5 (21.7)	4 (66.7)	5 (17.9)	1 (20.0)	4 (16.7)	1 (7.7)	14 (18.7)	6 (25.0)

表 2.7.4-26 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects Aged < 18 or ≥ 18 Years) by Age Group in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by < 18 y pooled Total, then by < 18 y UX007-CL201 Subjects Cohort, then ≥ 18 y Total)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
	< 18 y n = 23	≥ 18 y n = 6	< 18 y n = 28	≥ 18 y n = 5	< 18 y n = 24	≥ 18 y n = 13	< 18 y n = 75	≥ 18 y n = 24
便秘	4 (17.4)	1 (16.7)	5 (17.9)	0	4 (16.7)	1 (7.7)	13 (17.3)	2 (8.3)
呼吸障害	3 (13.0)	0	3 (10.7)	0	6 (25.0)	3 (23.1)	12 (16.0)	3 (12.5)
脱水	7 (30.4)	0	0	1 (20.0)	5 (20.8)	0	12 (16.0)	1 (4.2)
中耳炎	5 (21.7)	0	4 (14.3)	0	3 (12.5)	0	12 (16.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (30.4)	0	3 (10.7)	0	2 (8.3)	0	12 (16.0)	0
腹部不快感	2 (8.7)	1 (16.7)	4 (14.3)	2 (40.0)	5 (20.8)	3 (23.1)	11 (14.7)	6 (25.0)
発疹	4 (17.4)	2 (33.3)	3 (10.7)	0	3 (12.5)	0	10 (13.3)	2 (9.5)
鼻閉	5 (21.7)	0	3 (10.7)	0	2 (8.3)	0	10 (13.3)	0
不安	5 (21.7)	2 (33.3)	0	1 (20.0)	4 (16.7)	0	9 (12.0)	3 (12.5)
胃食道逆流性疾患	3 (13.0)	1 (16.7)	2 (7.1)	1 (20.0)	4 (16.7)	0	9 (12.0)	2 (8.3)
心筋症	5 (21.7)	0	1 (3.6)	0	3 (12.5)	0	9 (12.0)	0
耳感染	5 (21.7)	3 (50.0)	2 (7.1)	0	1 (4.2)	1 (7.7)	8 (10.7)	4 (16.7)
口腔咽頭痛	3 (13.0)	1 (16.7)	3 (10.7)	0	2 (8.3)	1 (7.7)	8 (10.7)	2 (8.3)
疼痛	6 (26.1)	1 (16.7)	0	0	2 (8.3)	0	8 (10.7)	1 (4.2)
副鼻腔炎	2 (8.7)	2 (33.3)	3 (10.7)	1 (20.0)	2 (8.3)	3 (23.1)	7 (9.3)	6 (25.0)
尿路感染	1 (4.3)	2 (33.3)	0	1 (20.0)	6 (25.0)	1 (7.7)	7 (9.3)	4 (16.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (4.3)	0	6 (21.4)	2 (40.0)	0	1 (7.7)	7 (9.3)	3 (12.5)

表 2.7.4-26 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects Aged < 18 or ≥ 18 Years) by Age Group in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by < 18 y pooled Total, then by < 18 y UX007-CL201 Subjects Cohort, then ≥ 18 y Total)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
	< 18 y n = 23	≥ 18 y n = 6	< 18 y n = 28	≥ 18 y n = 5	< 18 y n = 24	≥ 18 y n = 13	< 18 y n = 75	≥ 18 y n = 24
ウイルス性消化管感染	5 (21.7)	0	1 (3.6)	2 (40.0)	0	0	6 (8.0)	2 (8.3)
背部痛	0	2 (33.3)	3 (10.7)	0	2 (8.3)	1 (7.7)	5 (6.7)	3 (12.5)
高血圧	2 (8.7)	0	0	0	3 (12.5)	3 (23.1)	5 (6.7)	3 (12.5)
ざ瘡	1 (4.3)	3 (50.0)	1 (3.6)	0	3 (12.5)	0	5 (6.7)	3 (12.5)
消化器痛	3 (13.0)	2 (33.3)	1 (3.6)	1 (20.0)	0	0	4 (5.3)	3 (12.5)
筋力低下	1 (4.3)	2 (33.3)	1 (3.6)	0	1 (4.2)	2 (15.4)	3 (4.0)	4 (16.7)
関節痛	1 (4.3)	3 (50.0)	0	0	2 (8.3)	0	3 (4.0)	3 (12.5)
消化不良	0	0	1 (3.6)	1 (20.0)	1 (4.2)	2 (15.4)	2 (2.7)	3 (12.5)
腹部膨満	0	2 (33.3)	0	0	1 (4.2)	2 (15.4)	1 (1.3)	4 (16.7)
伝染性単核症	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	1 (4.2)	1 (7.7)	1 (1.3)	3 (12.5)
体重増加	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	3 (23.1)	0	5 (20.8)
うつ病	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (7.7)	0	3 (12.5)
脂肪肝	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)	0	3 (12.5)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.
[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event; y, years
Source: Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.2.3

表 2.7.4-27 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects Aged < 6, 6 to < 18, or ≥ 18 Years) by Age Group in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by < 6 y pooled Total, then by < 6 y UX007-CL201 Subjects Cohort, then 6 to ≥ 18 y Total)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)			Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)			IST/Other Cohort[b] (CL202)			Total Pooled Population (CL201+CL202)		
	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 7	≥ 18 y n = 6	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 12	≥ 18 y n = 5	< 6 y n = 7	6 to < 18 y n = 17	≥ 18 y n = 13	< 6 y n = 39	6 to < 18 y n = 36	≥ 18 y n = 24
At least 1 TEAE	16 (100)	7 (100)	6 (100)	15 (93.8)	12 (100)	5 (100)	5 (71.4)	17 (100)	13 (100)	36 (92.3)	36 (100)	24 (100)
嘔吐	12 (75.0)	4 (57.1)	4 (66.7)	11 (68.8)	4 (33.3)	1 (20.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	1 (7.7)	25 (64.1)	15 (41.7)	6 (25.0)
上気道感染	14 (87.5)	2 (28.6)	2 (33.3)	7 (43.8)	4 (33.3)	1 (20.0)	3 (42.9)	11 (64.7)	9 (69.2)	24 (61.5)	17 (47.2)	12 (50.0)
横紋筋融解症	10 (62.5)	5 (71.4)	4 (66.7)	9 (56.3)	5 (41.7)	4 (80.0)	4 (57.1)	16 (94.1)	6 (46.2)	23 (59.0)	26 (72.2)	14 (58.3)
下痢	11 (68.8)	5 (71.4)	5 (83.3)	7 (43.8)	7 (58.3)	2 (40.0)	3 (42.9)	8 (47.1)	4 (30.8)	21 (53.8)	20 (55.6)	11 (45.8)
ウイルス性上気道感染	11 (68.8)	1 (14.3)	3 (50.0)	5 (31.3)	2 (16.7)	1 (20.0)	2 (28.6)	11 (64.7)	8 (61.5)	18 (46.2)	14 (38.9)	12 (50.0)
発熱	8 (50.0)	4 (57.1)	1 (16.7)	3 (18.8)	2 (16.7)	1 (20.0)	2 (28.6)	2 (11.8)	1 (7.7)	13 (33.3)	8 (22.2)	3 (12.5)
ウイルス性胃腸炎	8 (50.0)	3 (42.9)	1 (16.7)	2 (12.5)	0	1 (20.0)	2 (28.6)	3 (17.6)	0	12 (30.8)	6 (16.7)	2 (8.3)
上腹部痛	5 (31.3)	3 (42.9)	3 (50.0)	5 (31.3)	1 (8.3)	2 (40.0)	0	4 (23.5)	3 (23.1)	10 (25.6)	8 (22.2)	8 (33.3)
胃腸炎	6 (37.5)	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (18.8)	1 (8.3)	0	1 (14.3)	5 (29.4)	3 (23.1)	10 (25.6)	7 (19.4)	5 (20.8)
咳嗽	7 (43.8)	2 (28.6)	0	3 (18.8)	2 (16.7)	1 (20.0)	0	2 (11.8)	1 (7.7)	10 (25.6)	6 (16.7)	2 (8.3)
胃腸障害	4 (25.0)	1 (14.3)	0	3 (18.8)	1 (8.3)	1 (20.0)	2 (28.6)	5 (29.4)	4 (30.8)	9 (23.1)	7 (19.4)	5 (20.8)
四肢痛	5 (31.3)	0	1 (16.7)	3 (18.8)	4 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (11.8)	1 (7.7)	9 (23.1)	6 (16.7)	2 (8.3)
便秘	3 (18.8)	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (18.8)	2 (16.7)	0	3 (42.9)	1 (5.9)	1 (7.7)	9 (23.1)	4 (11.1)	2 (8.3)
インフルエンザ	5 (31.3)	0	0	2 (12.5)	3 (25.0)	0	1 (14.3)	9 (52.9)	1 (7.7)	8 (20.5)	12 (33.3)	1 (4.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (43.8)	0	0	1 (6.3)	2 (16.7)	0	0	2 (11.8)	1 (7.7)	8 (20.5)	4 (11.1)	1 (4.2)
中耳炎	5 (31.3)	0	0	3 (18.8)	1 (8.3)	0	0	3 (17.6)	0	8 (20.5)	4 (11.1)	0
呼吸障害	3 (18.8)	0	0	3 (18.8)	0	0	1 (14.3)	5 (29.4)	3 (23.1)	7 (17.9)	5 (13.9)	3 (12.5)

表 2.7.4-27 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects Aged < 6, 6 to < 18, or ≥ 18 Years) by Age Group in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by < 6 y pooled Total, then by < 6 y UX007-CL201 Subjects Cohort, then 6 to ≥ 18 y Total)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)			Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)			IST/Other Cohort[b] (CL202)			Total Pooled Population (CL201+CL202)		
	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 7	≥ 18 y n = 6	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 12	≥ 18 y n = 5	< 6 y n = 7	6 to < 18 y n = 17	≥ 18 y n = 13	< 6 y n = 39	6 to < 18 y n = 36	≥ 18 y n = 24
鼻閉	5 (31.3)	0	0	2 (12.5)	0	0	0	0	0	7 (17.9)	0	0
悪心	3 (18.8)	2 (28.6)	4 (66.7)	3 (18.8)	2 (16.7)	1 (20.0)	0	4 (23.5)	1 (7.7)	6 (15.4)	8 (22.2)	6 (25.0)
脱水	5 (31.3)	2 (28.6)	0	0	0	1 (20.0)	1 (14.3)	4 (23.5)	0	6 (15.4)	6 (16.7)	1 (4.2)
発疹	2 (12.5)	2 (28.6)	2 (33.3)	3 (18.8)	0	0	1 (14.3)	2 (11.8)	0	6 (15.4)	4 (11.1)	2 (8.3)
胃食道逆流性疾患	4 (25.0)	0	1 (16.7)	3 (18.8)	1 (8.3)	1 (20.0)	2 (28.6)	2 (11.8)	0	6 (15.4)	3 (8.3)	2 (8.3)
耳感染	5 (31.3)	0	3 (50.0)	1 (6.3)	1 (8.3)	0	0	1 (5.9)	1 (7.7)	6 (15.4)	2 (5.6)	4 (16.7)
頭痛	4 (25.0)	5 (71.4)	3 (50.0)	1 (6.3)	4 (33.3)	0	0	3 (17.6)	0	5 (12.8)	12 (33.3)	3 (12.5)
腹痛	3 (18.8)	4 (57.1)	2 (33.3)	1 (6.3)	6 (50.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (11.8)	1 (7.7)	5 (12.8)	12 (33.3)	4 (16.7)
腹部不快感	2 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (12.5)	2 (16.7)	2 (40.0)	1 (14.3)	4 (23.5)	3 (23.1)	5 (12.8)	6 (16.7)	6 (25.0)
不安	4 (25.0)	1 (14.3)	2 (33.3)	0	0	1 (20.0)	1 (14.3)	3 (17.6)	0	5 (12.8)	4 (11.1)	3 (12.5)
心筋症	4 (25.0)	1 (14.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (14.3)	2 (11.8)	0	5 (12.8)	4 (11.1)	0
疼痛	5 (31.3)	1 (14.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (11.8)	0	5 (12.8)	3 (8.3)	1 (4.2)
食欲減退	4 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (6.3)	1 (8.3)	0	0	1 (5.9)	0	5 (12.8)	2 (5.6)	1 (4.2)
ウイルス性消化管感染	4 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (6.3)	0	2 (40.0)	0	0	0	5 (12.8)	1 (2.8)	2 (8.3)
筋肉痛	4 (25.0)	3 (42.9)	2 (33.3)	0	1 (8.3)	1 (20.0)	0	7 (41.2)	2 (15.4)	4 (10.3)	11 (30.6)	5 (20.8)
副鼻腔炎	1 (6.3)	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (18.8)	0	1 (20.0)	0	2 (11.8)	3 (23.1)	4 (10.3)	3 (8.3)	6 (25.0)
尿路感染	1 (6.3)	0	2 (33.3)	0	0	1 (20.0)	3 (42.9)	3 (17.6)	1 (7.7)	4 (10.3)	3 (8.3)	4 (16.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (6.3)	0	0	3 (18.8)	3 (25.0)	2 (40.0)	0	0	1 (7.7)	4 (10.3)	3 (8.3)	3 (12.5)

表 2.7.4-27 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects Aged < 6, 6 to < 18, or ≥ 18 Years) by Age Group in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by < 6 y pooled Total, then by < 6 y UX007-CL201 Subjects Cohort, then 6 to ≥ 18 y Total)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)			Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)			IST/Other Cohort[b] (CL202)			Total Pooled Population (CL201+CL202)		
	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 7	≥ 18 y n = 6	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 12	≥ 18 y n = 5	< 6 y n = 7	6 to < 18 y n = 17	≥ 18 y n = 13	< 6 y n = 39	6 to < 18 y n = 36	≥ 18 y n = 24
転倒	3 (18.8)	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (6.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	4 (10.3)	2 (5.6)	1 (4.2)
肺炎	3 (18.8)	0	0	1 (6.3)	1 (8.3)	0	0	0	2 (15.4)	4 (10.3)	1 (2.8)	2 (8.3)
乱視	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)	0	0	0	0	0	4 (10.3)	0	0
結膜炎	4 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (10.3)	0	0
おむつ皮膚炎	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)	0	0	0	0	0	4 (10.3)	0	0
鼻漏	3 (18.8)	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	4 (10.3)	0	0
乗物酔い	1 (6.3)	0	0	3 (18.8)	0	0	0	0	0	4 (10.3)	0	0
口腔咽頭痛	2 (12.5)	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (6.3)	2 (16.7)	0	0	2 (11.8)	1 (7.7)	3 (7.7)	5 (13.9)	2 (8.3)
ウイルス性気道感染	2 (12.5)	2 (28.6)	0	1 (11.1)	1 (20.0)	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0	3 (10.3)	3 (8.3)	1 (4.2)
耳痛	2 (12.5)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	3 (10.3)	0	0
急性腎障害	1 (6.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)	3 (17.6)	1 (7.7)	2 (5.1)	4 (11.1)	1 (4.2)
疲労	2 (12.5)	1 (14.3)	1 (16.7)	0	1 (8.3)	0	0	2 (11.8)	1 (7.7)	2 (5.1)	4 (11.1)	2 (8.3)
高血圧	1 (6.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)	2 (11.8)	3 (23.1)	2 (5.1)	3 (8.3)	3 (12.5)
消化器痛	2 (12.5)	1 (14.3)	2 (33.3)	0	1 (8.3)	1 (20.0)	0	0	0	2 (5.1)	2 (5.6)	3 (12.5)
筋力低下	1 (6.3)	0	2 (33.3)	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.9)	2 (15.4)	2 (5.1)	1 (2.8)	4 (16.7)
背部痛	0	0	2 (33.3)	1 (6.3)	2 (16.7)	0	0	2 (11.8)	1 (7.7)	1 (2.6)	4 (11.1)	3 (12.5)
関節痛	1 (6.3)	0	3 (50.0)	0	0	0	0	2 (11.8)	0	1 (2.6)	2 (5.6)	3 (12.5)
呼吸困難	0	2 (28.6)	0	0	1 (8.3)	0	0	2 (11.8)	0	0	6 (16.7)	0
ざ瘡	0	1 (14.3)	3 (50.0)	0	1 (8.3)	0	0	3 (17.6)	0	0	5 (13.9)	3 (12.5)

表 2.7.4-27 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects Aged < 6, 6 to < 18, or ≥ 18 Years) by Age Group in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by < 6 y pooled Total, then by < 6 y UX007-CL201 Subjects Cohort, then 6 to ≥ 18 y Total)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)			Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)			IST/Other Cohort[b] (CL202)			Total Pooled Population (CL201+CL202)		
	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 7	≥ 18 y n = 6	< 6 y n = 16	6 to < 18 y n = 12	≥ 18 y n = 5	< 6 y n = 7	6 to < 18 y n = 17	≥ 18 y n = 13	< 6 y n = 39	6 to < 18 y n = 36	≥ 18 y n = 24
うつ病	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (11.8)	1 (7.7)	0	2 (5.6)	3 (12.5)
消化不良	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (20.0)	0	1 (5.9)	2 (15.4)	0	2 (5.6)	3 (12.5)
腹部膨満	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	2 (15.4)	0	1 (2.8)	4 (16.7)
伝染性単核症	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	0	1 (5.9)	1 (7.7)	0	1 (2.8)	3 (12.5)
体重増加	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	0	0	3 (23.1)	0	0	5 (20.8)
脂肪肝	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)	0	0	3 (12.5)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.

LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event; y, years

Source: Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.2.5

2.7.4.5.1.2　性別

LC-FAOD 併合集団では、男性［52 例（52.5%）］の方が女性［47 例（47.5%）］よりわずかに多かったが、男女別の TEAE はほぼ同様であった。LC-FAOD 併合集団における男女別の TEAE の全体的な要約を表 2.7.4-28 に示す。ほぼ全ての男性及び全ての女性で、トリヘプタノイン投与下で TEAE が 1 件以上発現した。TEAE の重症度プロファイルは男女間で同様であり、大部分の被験者で最高重症度グレード 3 の事象が認められた。

治験薬と関連のあるグレード 3 の TEAE が認められたのは 4 例で、いずれも男性であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は男性（80.8%）の方が女性（68.1%）より高かった。

いずれの性別でも治験薬と関連のあるグレード 4 又は 5 の TEAE は発現しなかった。

予想したとおり、尿路感染の発現割合は女性の方が高かった（表 2.7.4-29）。トリヘプタノインと関連のある下痢、腹痛及び嘔吐の発現割合は男女間で同程度であった（Pooled Analyses Table 14.3.1.3.7、Module 5.3.5.3）。

表 2.7.4-28 Overall Summary of TEAEs by Sex in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)

	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
Category of TEAE n (%) of UX007 Subjects	Male n = 17	Female n = 12	Male n = 19	Female n = 14	Male n = 16	Female n = 21	Male n = 52	Female n = 47
At least 1 TEAE	17 (100.0)	12 (100.0)	18 (94.7)	14 (100.0)	15 (93.8)	20 (95.2)	50 (96.2)	46 (97.9)
Maximum severity								
Grade 1	0	0	1 (5.3)	2 (14.3)	0	0	1 (1.9)	2 (4.3)
Grade 2	3 (17.6)	3 (25.0)	4 (21.1)	5 (35.7)	4 (25.0)	5 (23.8)	11 (21.2)	13 (27.7)
Grade 3	10 (58.8)	8 (66.7)	10 (52.6)	7 (50.0)	9 (56.3)	14 (66.7)	29 (55.8)	29 (61.7)
Grade 4	2 (11.8)	1 (8.3)	2 (10.5)	0	1 (6.3)	0	5 (9.6)	1 (2.1)
Grade 5	2 (11.8)	0	1 (5.3)	0	1 (6.3)	1 (4.8)	4 (7.7)	1 (2.1)
At least 1 related TEAE	16 (94.1)	8 (66.7)	16 (84.2)	12 (85.7)	10 (62.5)	12 (57.1)	42 (80.8)	32 (68.1)
Maximum severity								
Grade 1	10 (58.8)	1 (8.3)	9 (47.4)	8 (57.1)	7 (43.8)	7 (33.3)	26 (50.0)	16 (34.0)
Grade 2	6 (35.3)	7 (58.3)	4 (21.1)	4 (28.6)	2 (12.5)	5 (23.8)	12 (23.1)	16 (34.0)
Grade 3	0	0	3 (15.8)	0	1 (6.3)	0	4 (7.7)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0	0	0
GI TEAE	17 (100.0)	12 (100.0)	17 (89.5)	14 (100.0)	12 (75.0)	19 (90.5)	46 (88.5)	45 (95.7)
Related GI TEAE	14 (82.4)	8 (66.7)	15 (78.9)	12 (85.7)	9 (56.3)	12 (57.1)	38 (73.1)	32 (68.1)
Hepatobiliary TEAE	0	2 (16.7)	1 (5.3)	0	1 (6.3)	1 (4.8)	2 (3.8)	3 (6.4)
Related Hepatobiliary TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	15 (88.2)	10 (83.3)	14 (73.7)	8 (57.1)	11 (68.8)	17 (81.0)	40 (76.9)	35 (74.5)
Serious related TEAE	1 (5.9)	1 (8.3)	3 (15.8)	0	1 (6.3)	0	5 (9.6)	1 (2.1)
TEAE led to death	2 (11.8)	0	1 (5.3)	0	1 (6.3)	1 (4.8)	4 (7.7)	1 (2.1)

表 2.7.4-28 Overall Summary of TEAEs by Sex in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
Category of TEAE n (%) of UX007 Subjects	Male n = 17	Female n = 12	Male n = 19	Female n = 14	Male n = 16	Female n = 21	Male n = 52	Female n = 47
TEAE led to treatment DC	3 (17.6)	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	1 (4.8)	3 (5.8)	4 (8.5)
TEAE led to study DC	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	1 (4.8)	0	3 (6.4)
TEAE led to dose reduction	7 (41.2)	5 (41.7)	7 (36.8)	2 (25.0)	3 (18.8)	2 (11.1)	17 (32.7)	9 (23.7)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

DC, discontinuation; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; TEAE, treatment-emergent adverse event

Source: Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Tables 14.3.1.1.7, 14.3.1.2.7, 14.3.1.3.7

表 2.7.4-29 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects of Either Sex) by Sex in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by pooled Total Male, then by UX007-CL201 Subjects Cohort Male, then Total Female)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
	Male n = 17	Female n = 12	Male n = 19	Female n = 14	Male n = 16	Female n = 21	Male n = 52	Female n = 47
At least 1 TEAE	17 (100.0)	12 (100.0)	18 (94.7)	14 (100.0)	15 (93.8)	20 (95.2)	50 (96.2)	46 (97.9)
横紋筋融解症	10 (58.8)	9 (75.0)	10 (52.6)	8 (57.1)	10 (62.5)	16 (76.2)	30 (57.7)	33 (70.2)
下痢	12 (70.6)	9 (75.0)	11 (57.9)	5 (35.7)	5 (31.3)	10 (47.6)	28 (53.8)	24 (51.1)
上気道感染	10 (58.8)	8 (66.7)	6 (31.6)	6 (42.9)	9 (56.3)	14 (66.7)	25 (48.1)	28 (59.6)
嘔吐	12 (70.6)	8 (66.7)	9 (47.4)	7 (50.0)	4 (25.0)	6 (28.6)	25 (48.1)	21 (44.7)
ウイルス性上気道感染	6 (35.3)	9 (75.0)	4 (21.1)	4 (28.6)	10 (62.5)	11 (52.4)	20 (38.5)	24 (51.1)
上腹部痛	6 (35.3)	5 (41.7)	5 (26.3)	3 (21.4)	4 (25.0)	3 (14.3)	15 (28.8)	11 (23.4)
発熱	9 (52.9)	4 (33.3)	2 (10.5)	4 (28.6)	1 (6.3)	4 (19.0)	12 (23.1)	12 (25.5)
胃腸炎	6 (35.3)	3 (25.0)	3 (15.8)	1 (7.1)	3 (18.8)	6 (28.6)	12 (23.1)	10 (21.3)
咳嗽	7 (41.2)	2 (16.7)	4 (21.1)	2 (14.3)	1 (6.3)	2 (9.5)	12 (23.1)	6 (12.8)
インフルエンザ	3 (17.6)	2 (16.7)	2 (10.5)	3 (21.4)	6 (37.5)	5 (23.8)	11 (21.2)	10 (21.3)
筋肉痛	5 (29.4)	4 (33.3)	2 (10.5)	0	4 (25.0)	5 (23.8)	11 (21.2)	9 (19.1)
悪心	5 (29.4)	4 (33.3)	4 (21.1)	2 (14.3)	2 (12.5)	3 (14.3)	11 (21.2)	9 (19.1)
ウイルス性胃腸炎	8 (47.1)	4 (33.3)	1 (5.3)	2 (14.3)	1 (6.3)	4 (19.0)	10 (19.2)	10 (21.3)
頭痛	7 (41.2)	5 (41.7)	2 (10.5)	3 (21.4)	1 (6.3)	2 (9.5)	10 (19.2)	10 (21.3)
胃腸障害	2 (11.8)	3 (25.0)	4 (21.1)	1 (7.1)	3 (18.8)	8 (38.1)	9 (17.3)	12 (25.5)
腹痛	5 (29.4)	4 (33.3)	3 (15.8)	5 (35.7)	1 (6.3)	3 (14.3)	9 (17.3)	12 (25.5)
脱水	6 (35.3)	1 (8.3)	1 (5.3)	0	2 (12.5)	3 (14.3)	9 (17.3)	4 (8.5)
四肢痛	3 (17.6)	3 (25.0)	3 (15.8)	4 (28.6)	2 (12.5)	2 (9.5)	8 (15.4)	9 (19.1)

表 2.7.4-29 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects of Either Sex) by Sex in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by pooled Total Male, then by UX007-CL201 Subjects Cohort Male, then Total Female)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
	Male n = 17	Female n = 12	Male n = 19	Female n = 14	Male n = 16	Female n = 21	Male n = 52	Female n = 47
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (23.5)	3 (25.0)	2 (10.5)	1 (7.1)	2 (12.5)	1 (4.8)	8 (15.4)	5 (10.6)
副鼻腔炎	2 (11.8)	2 (16.7)	4 (21.1)	0	1 (6.3)	4 (19.0)	7 (13.5)	6 (12.8)
中耳炎	3 (17.6)	2 (16.7)	2 (10.5)	2 (14.3)	2 (12.5)	1 (4.8)	7 (13.5)	5 (10.6)
耳感染	3 (17.6)	5 (41.7)	2 (10.5)	0	2 (12.5)	0	7 (13.5)	5 (10.6)
疲労	3 (17.6)	1 (8.3)	1 (5.3)	0	3 (18.8)	0	7 (13.5)	1 (2.1)
腹部不快感	1 (5.9)	2 (16.7)	3 (15.8)	3 (21.4)	2 (12.5)	6 (28.6)	6 (11.5)	11 (23.4)
便秘	3 (17.6)	2 (16.7)	2 (10.5)	3 (21.4)	1 (6.3)	4 (19.0)	6 (11.5)	9 (19.1)
不安	3 (17.6)	4 (33.3)	1 (5.3)	0	2 (12.5)	2 (9.5)	6 (11.5)	6 (12.8)
発疹	3 (17.6)	3 (25.0)	2 (10.5)	1 (7.1)	1 (6.3)	2 (9.5)	6 (11.5)	6 (12.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (5.9)	0	4 (21.1)	4 (28.6)	1 (6.3)	0	6 (11.5)	4 (8.5)
心筋症	4 (23.5)	1 (8.3)	1 (5.3)	0	1 (6.3)	2 (9.5)	6 (11.5)	3 (6.4)
気管支炎	3 (17.6)	1 (8.3)	1 (5.3)	0	2 (12.5)	0	6 (11.5)	1 (2.1)
ウイルス性気道感染	3 (17.6)	1 (8.3)	2 (10.5)	0	1 (6.3)	0	6 (11.5)	1 (2.1)
口腔咽頭痛	1 (5.9)	3 (25.0)	2 (10.5)	1 (7.1)	2 (12.5)	1 (4.8)	5 (9.6)	5 (10.6)
胃食道逆流性疾患	1 (5.9)	3 (25.0)	2 (10.5)	1 (7.1)	1 (6.3)	3 (14.3)	4 (7.7)	7 (14.9)
鼻閉	1 (5.9)	4 (33.3)	2 (10.5)	1 (7.1)	1 (6.3)	1 (4.8)	4 (7.7)	6 (12.8)
呼吸障害	0	3 (25.0)	2 (10.5)	1 (7.1)	1 (6.3)	8 (38.1)	3 (5.8)	12 (25.5)
背部痛	1 (5.9)	1 (8.3)	0	3 (21.4)	2 (12.5)	1 (4.8)	3 (5.8)	5 (10.6)
食欲減退	2 (11.8)	3 (25.0)	1 (5.3)	1 (7.1)	0	1 (4.8)	3 (5.8)	5 (10.6)

表 2.7.4-29 Most Common TEAEs (Reported by ≥ 10% of Total Subjects of Either Sex) by Sex in Triheptanoin-treated Subjects (LC-FAOD Pooled Population)（続き）

MedDRA Preferred Term n (%) of UX007 Subjects (sorted by pooled Total Male, then by UX007-CL201 Subjects Cohort Male, then Total Female)	UX007-CL201 Subjects Cohort[a] (CL201+CL202)		Triheptanoin-naïve Cohort[b] (CL202)		IST/Other Cohort[b] (CL202)		Total Pooled Population (CL201+CL202)	
	Male n = 17	Female n = 12	Male n = 19	Female n = 14	Male n = 16	Female n = 21	Male n = 52	Female n = 47
転倒	1 (5.9)	4 (33.3)	1 (5.3)	1 (7.1)	0	0	2 (3.8)	5 (10.6)
筋力低下	1 (5.9)	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	3 (14.3)	1 (1.9)	6 (12.8)
尿路感染	0	3 (25.0)	0	1 (7.1)	0	7 (33.3)	0	11 (23.4)

[a] Includes UX007-CL201 subjects who received triheptanoin only in that study and those who continued treatment in UX007-CL202. Cumulative triheptanoin safety data from both studies are included for those subjects who continued treatment in UX007-CL202.

[b] Comprises subjects who received triheptanoin in a cohort from UX007-CL202: Triheptanoin-naïve Cohort (no prior triheptanoin exposure) or IST/Other Cohort (rollover subjects from a triheptanoin study other than UX007-CL201).

Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.

LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; IST, Investigator-sponsored trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event

Source: Module 5.3.5.3 Pooled Analyses Table 14.3.1.2.7

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 フィーディングチューブの不具合

一部の LC-FAOD 患者は、エネルギー需要を満たし、LC-FAOD の重篤な臨床症状のリスクを最小限に抑えるため、経管投与を必要とする。申請者は、トリヘプタノインのフィーディングチューブとの一般的な材料適合性及びフィーディングチューブを用いた投与における臨床的安全性を評価し、この投与方法の裏付けとした。トリヘプタノインを粉ミルクと混合し、フィーディングチューブ内で 60 分以上放置する試験を実施し、トリヘプタノインの安定性を確認した（Module 3.2.P.8.1.2.4.4、Module 3.2.P.2.6.4 参照）。異なる種類のシリコン材料でできた市販のフィーディングチューブを用いてトリヘプタノイン投与をシミュレーションした別の試験では、粉ミルクと混合したトリヘプタノイン投与を 120 回シミュレーションしてもフィーディングチューブの機能性が維持された（Module 3.2.P.2.6 Table 2 参照）。

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

Ultragenyx 社が治験依頼者として実施した LC-FAOD を対象とした臨床試験では、推定で被験者の 29%（23/79 例）が経管投与によりトリヘプタノインの投与を受けた。2019 年 2 月 22 日までの累計で、440 例がトリヘプタノイン EAP（全ての適応症）に参加していた。このうち、IST には LC-FAOD 患者 50 例を含む 354 例及びコンパッショネート使用プログラムには LC-FAOD 患者 57 例を含む 86 例が参加している。EAP に参加した被験者のうち、経管投与によりトリヘプタノインを投与された被験者の割合は不明であるが、EAP からの数少ない報告では、当該プログラムに参加した被験者が経管投与による投与を受けたことが示されている。EAP でフィーディングチューブを介してトリヘプタノインの投与を受けた被験者の割合が、Ultragenyx 社が治験依頼者として実施した臨床試験と同じ割合（29%）とした場合、LC-FAOD 患者 107 例中約 31 例（29%）が EAP で経管投与によりトリヘプタノインを投与されたと推定される。

重篤な TEAE、非重篤な TEAE 及び製品苦情の累積評価により、Ultragenyx 社が治験依頼者として実施した臨床試験又は EAP でのトリヘプタノイン投与中に、フィーディングチューブの不具合（機械的な問題、軟化、破損、故障、又はその他の不具合と定義）が生じた 11 例において、固有の事象 15 件（重篤な TEAE 4 件、非重篤な TEAE 8 件、製品苦情 3 件）が特定された。

加えて、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験において、7 例にフィーディングチューブの抜去又は交換が報告された。内訳は、フィーディングチューブ交換が 1 例で 3 件、他の 1 例で 1 件、及び TEAE には該当しない事象が他の被験者 7 例に 7 件であった。抜去及び交換が日常的に行われていたのか、想定される不具合であったか否かは不明であり、これらの事象に対するトリヘプタノインの因果関係及び役割を評価するには情報が不十分である。EAP からは、個別の被験者 6 例で計 7 件の事象が報告された。

その他の事象は全て、担当医師及び申請者によりトリヘプタノインと関連なしと評価され、妥当と考えられる別の説明が可能である。いくつかの事象については、担当医師は、フィーディングチューブによくみられる不具合であると判断した。

利用可能な文献及び申請者が実施した適合性試験結果より、トリヘプタノインは、特に希釈せずに投与した場合、MCT のような油と同様に、フィーディングチューブの機能性に経時的に影

響を及ぼす可能性が考えられる。これらの影響は、適切な機能及び完全性を確保するために、粉ミルクと十分に混合し、定期的にモニタリングすることにより最小限に抑えることができる。添付文書案（Module 1.8 参照）には、フィーディングチューブの劣化を避けるためのトリヘプタノインの適切な調製及び投与に関する文言、並びにフィーディングチューブの適切な機能及び完全性を確保するための定期的なモニタリングに関するガイダンスが含まれている。承認後の実状におけるフィーディングチューブの不具合は、通常の市販後調査の一環として、潜在的な報告の監視及びレビューとして定期的安全性最新報告（PSUR）に要約する。現段階で、トリヘプタノインの使用に影響を及ぼす可能性のある外因性要因との関連性を示す他の安全性データはない。

2.7.4.5.2.2 膵外分泌機能不全患者における腸管吸収不良

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

2.7.4.5.3 薬物相互作用

併用薬がトリヘプタノイン及びその代謝物の PK に及ぼす影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。MCT とトリヘプタノインを併用したときの安全性及び有効性は評価されていない。CYP はトリヘプタノイン及びその代謝物の代謝に関与しないため、CYP 阻害剤又は誘導剤の併用投与がトリヘプタノイン及びその代謝物の PK に影響を及ぼす可能性は低い（Module 2.7.2.3.2.4 参照）。有機アニオントランスポーター（OAT）阻害のエビデンスはあるものの、臨床効果を判断するにはデータが不十分である。4 年間にわたる市販後又は臨床開発プログラム中に実施された通常の医薬品安全性監視活動において認められた、トリヘプタノイン投与に伴う肝障害又は腎損傷に関する安全性上の懸念はなかった。

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

- ドナー3 例中 1 例で、ヘプタン酸による CYP2B6 mRNA 発現の増加が認められた。Module 2.7.2 及び ICH ガイドライン M12 に記載されているように、CYP2B6 mRNA 発現に明らかな濃度依存的な増加が認められなかったことから、ヘプタン酸は CYP2B6 の誘導物質とは解釈されなかった。
- ヒト胎児腎細胞 293 細胞を用いたトランスポーター阻害試験において、ヘプタン酸が OAT1 及び OAT3 トランスポーターを阻害することが認められた。Module 2.7.2 に記載されているように、OAT1 及び OAT3 の阻害定数（Ki）は他の中鎖脂肪酸についても報告されており、これはクラスエフェクトである可能性が示唆される。Ultragenyx 社が依頼者となったトリヘプタノインの臨床試験のレビューを実施し、被験者が使用した併用薬のいずれかが OAT1 又は OAT3 の基質であるか否かを明らかにした。OAT1 及び OAT3 基質の一覧は、DrugBank データベースから入手した（Knox et al., 2024）。臨床試験で使用され OAT1 又は OAT3 の基質であることが確認された併用薬のうち、治療域の狭いと報告された薬物はなかった（Knox et al., 2024）。
- *In vitro* 試験では、膵リパーゼがトリヘプタノインの代謝に関与することが示された（UX007-PC015、Module 4.3.3.4 参照）。したがって、膵リパーゼを阻害する薬剤（例：

オルリスタット）との相互作用により、トリヘプタノインの消化が遅くなる可能性がある。ただし、トリヘプタノインの代謝に関与する酵素は、通常は他の薬物の代謝には関与せず、その逆も同様である。

- *In vitro* では、ヘプタン酸とバルプロ酸間でタンパク結合の相互作用がみられたが（Module 2.7.2.2.1.1.2 参照）、バルプロ酸の抽出比は 0.005 と非常に低いため（Benet and Hoener, 2002）、バルプロ酸の非結合分画の変化は臨床的に重要ではないと考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦におけるトリヘプタノイン使用による影響に関するデータは限られている。ラット及びウサギを用いて実施した生殖試験で観察されたトリヘプタノインの主な毒性学的作用は、動物における摂食抑制作用に特異的なものと考えられたため、目的とする集団における臨床使用とは関連しない（Module 2.6.6.6.3 参照）。

本申請の適応症の患者集団において、重大な先天異常及び流産が推定される背景リスクは不明である。全ての妊娠に対して、先天異常、流産又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。参考までに、米国の一般集団において臨床的に確認された妊娠に対する重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 3～5%及び 14～20%である（Mai et al., 2019、Rossen et al., 2018）。

トリヘプタノインのヒト乳汁中への移行、母乳栄養児への影響、又は乳汁産生への影響に関するデータはない。動物を対象とした試験では、授乳期間中にラットの仔へのトリヘプタノイン又はその代謝物の全身曝露は認められなかった（Module 2.6.6.6.3 参照）。MCT 及び他の脂肪酸は通常の母乳成分であり、母乳の組成は、遺伝、環境及び食事などの母体要因により、授乳中、授乳の各段階及び母親と集団間で異なる。トリヘプタノインによる治療の臨床上の必要性及びトリヘプタノイン又は基礎疾患による母乳栄養児への有害作用の可能性とともに、授乳の発達上及び健康上のベネフィットを考慮する必要がある。

市販後では、妊娠中及び授乳中の使用はトリヘプタノインの欠測情報として取り扱う（2.7.4.7.3.1 項）。また、申請者は現在、妊娠及び母体合併症、発育中の胎児及び新生児に対する有害作用並びに乳児及び授乳の転帰に対する有害作用を評価するため、トリヘプタノインを曝露された女性を対象とした単群試験を実施中である。この妊娠時の安全性試験は、疾患監視プログラム（DMP）である UX007-CL401（Module 5.3.6）試験を介して実施中である。妊娠、授乳及び乳児の転帰に関する試験デザイン及び中間結果は 2.7.4.7.4 項を参照のこと。

2.7.4.5.5 過量投与

トリヘプタノインの過量投与の可能性は臨床試験で評価されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

トリヘプタノインは規制薬物ではなく、乱用又は依存の可能性はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

トリヘプタノインは規制薬物ではなく、自動車運転又は機械操作に影響したり、精神機能に障

害を及ぼしたりする可能性はない。

2.7.4.6 その他の補足的安全性データ

本項では、以下に示す他の情報源から得られたトリヘプタノインに関する補足的な安全性データを示す。

- **Ultragenyx 社が実施した後ろ向き診療録レビュー（UX007-CL001 試験）**：食品グレードのトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者（N=20）から得られた安全性データ（Vockley et al., 2015）（2.7.4.6.1.1 項）
- **IST**：
  - **Gillingham らの試験**：食品グレードのトリヘプタノインとトリオクタノインを投与された LC-FAOD 患者（N=32）の比較試験（2.7.4.6.2.1 項）
  - **韓国での IST**：韓国の LC-FAOD 患者（N=10）を対象としたトリヘプタノインの試験（2.7.4.6.2.2 項）
- **EAP 及びリアルワールドエビデンス**：
  - **トリヘプタノイン EAP**：2013 年 2 月から 2019 年 2 月 28 日まで EAP を通じてトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者（N=59）から報告された重篤な有害事象（SAE）データを EAP Summary Report に示す（2.7.4.6.3.1 項）。
    注：トリヘプタノイン EAP には、UX007-CL003 の全被験者が含まれる。UX007-CL003 の全被験者については、EAP Summary Report 及び Vockley ら（2022）の公表文献にも記載された。
    －**UX007-CL003**：代謝専門医又は担当医師からの治験薬の緊急使用（eIND）要請によりトリヘプタノインを投与された米国の LC-FAOD 患者（N=20）から得られた安全性データに関する Ultragenyx 社が実施した後ろ向き診療録レビュー（Vockley et al., 2022）（2.7.4.6.3.2 項）
  - **日本コンパッショネート使用プログラム**：日本のコンパッショネート使用プログラム下でトリヘプタノインを投与された日本人 LC-FAOD 患者（N=[redacted]）（2.7.4.6.3.3 項）
- **公表文献**：LC-FAOD 患者を対象とした無作為化又は非無作為化臨床試験、観察研究（リアルワールドデータ）及び症例報告／症例集積研究に関する文献のレビューを特定し、示す（2.7.4.6.4 項）。

2.7.4.6.1 後ろ向き診療録レビュー試験

2.7.4.6.1.1 UX007-CL001 試験

本試験は、米国の 1 施設においてコンパッショネート使用プログラム下で最長 13 年間にわたりトリヘプタノインを投与した 20 例を対象とした後ろ向き診療録レビューであった（UX007-CL001 CSR Synopsis、 Module 5.3.5.4）。本試験では、トリヘプタノイン投与前後の臨床転帰を比較し、トリヘプタノインを投与したときの治療ベネフィット及び安全性を評価した。事前に規定した安全性データのみを収集した。トリヘプタノインの安全性プロファイルに対する理解を深めるために、トリヘプタノインの使用に関連した副作用（下痢、頻回の軟便、胃腸管不調、嗜眠及び筋肉痛を含む）を主要安全性変数とした。

男性 11 例及び女性 9 例を診療録レビューの対象とした。1 例を除く全例が白人及び非ヒスパニック系であった（UX007-CL001 CSR Section 9.3、Module 5.3.5.4）。トリヘプタノイン投与開始時

の年齢の平均値（SD）は 8.5（14.96）歳［中央値 3.7 歳（範囲：約 0～51 歳）］であった。大部分の被験者［17/20 例（85%）］のトリヘプタノイン投与開始時期は 10 歳以下であった。LC-FAOD サブタイプは VLCAD 欠損症（45%）が最も多かった。

トリヘプタノインの投与期間の平均値は 8.0 年（範囲：0.5～12.5 年）であった（UX007-CL001 CSR Section 12.1、Module 5.3.5.4）。トリヘプタノイン投与期間は 20 例中 17 例で 5 年以上であった。トリヘプタノインの 1 日投与量の平均値は約 70 mL（範囲：5～228 mL）であり、体重補正した 1 日投与量の平均値は 2.2 mL/kg（範囲：1.0～4.1 mL/kg）であった。

コンパッショネート使用プログラム参加中にトリヘプタノインを投与された被験者で死亡は報告されなかった。レビュー中に診療録から抽出された安全性事象の中で、発現割合の高かったものは下痢及び胃腸管不調（いずれも 45%）であり（UX007-CL001 CSR Section 12.2、Module 5.3.5.4）、次いで頻回の軟便（10%）及び嗜眠（5%）であった。重篤性の評価は実施しなかった（UX007-CL001 CSR Section 12.4、Module 5.3.5.4）。忍容性又は安全性の問題によるトリヘプタノインの投与中止例は報告されず、データ抽出時点で被験者の 90%が投与を継続していた。

2.7.4.6.2 LC-FAOD 患者を対象とした IST

2.7.4.6.2.1 Gillingham et al.

Gillingham らが実施した試験（Gillingham Package、Module 5.3.5.1）は、LC-FAOD 患者 32 例を対象とした二重盲検無作為化試験であり、20% DCI を目標用量としたトリオクタノイン又はトリヘプタノイン油性液剤の投与のいずれかに被験者を 1：1 の割合で無作為に割り付けた。本試験は、Melanie Gillingham 博士（Oregon Health and Science University）及び Gerard Vockley 博士（University of Pittsburgh）が計画、実行し、米国食品医薬品局（FDA）の希少疾病用医薬品臨床試験助成プログラムから資金提供された。主要アウトカムは、4 ヵ月間の急激な運動後の総エネルギー消費量、ECHO による心機能、運動耐容能及びクレアチンリン酸回復の変化であった。

無作為割付けされた 32 例の LC-FAOD の診断の内訳は、トリヘプタノイン群ではカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II（CPT II）欠損症が 5 例、VLCAD 欠損症が 4 例及び LCHAD/TFP 欠損症が 7 例、トリオクタノイン群では CPT II 欠損症が 6 例、VLCAD 欠損症が 5 例及び LCHAD/TFP 欠損症が 5 例であった。全ての被験者に横紋筋融解症の既往歴があった。また、VLCAD 欠損症の 1 例は、試験登録時点で心合併症及び心機能異常の既往歴を有していた。全例が 4 ヵ月の試験期間を完了した。3 日間の食事記録の解析に基づき、4 ヵ月間の投与期間中、被験者は報告された総エネルギー摂取量の約 16%及び 14%をそれぞれトリヘプタノイン及びトリオクタノインから摂取した。

トリヘプタノイン群の 16 例中 11 例（69%）及びトリオクタノイン群の 16 例中 10 例（63%）で、投与期間中に LC-FAOD と一致する間欠的な筋肉痛又は CK 上昇が報告された。また、トリヘプタノイン群とトリオクタノイン群で急性横紋筋融解症による入院が各 7 例認められた。入院期間及び入院中の最高 CK 濃度に群間で差はなかった。

有害事象の発現頻度は、トリヘプタノイン群とトリオクタノイン群で同程度であった（表 2.7.4-30）。発現頻度が高かった有害事象は、胃腸管不調（トリヘプタノイン群 11 例及びトリオクタノイン群 12 例、以下同順）、ウイルス性疾患（それぞれ 15 例及び 11 例）、筋骨格痛／痙攣／クレアチンホスホキナーゼ増加（それぞれ 10 例及び 11 例）及び下痢／ゆるい便／脂肪便（それぞれ 5 例及び 6 例）であった。嘔吐がトリヘプタノイン群の 6 例に発現したが、トリオクタノイン群では認められなかった。

表 2.7.4-30 TEAEs in Subjects with LC-FAOD Treated with Triheptanoin or Trioctanoin for 4 Months (Gillingham et al. 2017)

TEAE n (%) of Subjects (sorted by triheptanoin, then by trioctanoin)	Triheptanoin N = 16	Trioctanoin N = 16
ウイルス性疾患	15 (93.8)	11 (68.8)
胃腸管不調	11 (68.8)	12 (75.0)
筋骨格痛／痙攣／クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (62.5)	11 (68.8)
嘔吐	6 (37.5)	0
下痢／ゆるい便／脂肪便	5 (31.3)	6 (37.5)
横紋筋融解症	5 (31.3)	4 (25.0)
頭痛	5 (31.3)	3 (18.8)
横紋筋融解症に関連しない限局性疼痛	4 (25.0)	2 (12.5)
疲労／嗜眠	3 (18.8)	2 (12.5)
皮膚炎	0	4 (25.0)
左手親指の爪床剥離	1 (6.3)	0
前歯の破折	1 (6.3)	0
便秘	1 (6.3)	0
うつ病	1 (6.3)	0
痔核	1 (6.3)	0
回転性めまい	1 (6.3)	0

LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: Upon receiving the source data from Gillingham, the Applicant identified minor discrepancies between the publication and source data with regard to adverse events and patient characteristics. These discrepancies do not affect the study conclusions. Refer to memorandum regarding Gillingham data discrepancies (Module 5.3.5.1) for details.

2.7.4.6.2.2 IST 214（Korea IST）

IST 214（Korea IST）は、韓国で実施中のトリヘプタノインの非盲検、第 II 相 IST であり、10 例（TFP 欠損症 6 例及び VLCAD 欠損症 4 例）を対象とした安全性及び有効性を裏付ける追加のエビデンスが得られつつある。本試験の主要目的は、韓国人の LC-FAOD 患者を対象に、トリヘプタノインの安全性を評価することである。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の試験データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を要約した中間報告では、10 例全例が 78 週間（18 ヵ月間）の追跡調査を完了し、そのうち 8 例（80%）が 2 年間、6 例（60%）が 30 ヵ月間の追跡調査をそれぞれ完了している（Korea IST Progress Report、Module 5.3.5.4）。

試験期間中に 9 例（90%）が 1 件以上の有害事象を発現し、トリヘプタノイン投与期間中に 1 件以上の SAE を発現した。高頻度で認められた SAE は横紋筋融解症（100%）であった。SAE は全てトリヘプタノインと関連なしと判断され、回復した。定期的な臨床検査の追跡調査期間中、低血糖症イベント（血糖値：70 mg/dL 未満）が 5 例に認められたが、随伴症状はなかった。

本追跡調査期間中、7 例でトリヘプタノインが増量可能となり、35% DCI まで増量した。用量

漸増期間中に、2 例にトリヘプタノインに関連する胃腸関連の症状が発現した。忍容性に基づき、これらの患者では用量をそれぞれ 30%及び 20.5% DCI に調整した。1 例は、トリヘプタノインに関連する心窩部痛が発現したため、増量できなかった。

2.7.4.6.3 拡大アクセスプログラム及びリアルワールドエビデンス

2.7.4.6.3.1 トリヘプタノイン EAP

LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノインの作用をよりよく理解するために、申請者は、治療担当医師に、トリヘプタノイン EAP における患者の質問票及び患者の叙述を 2019 年 2 月 28 日までに記入するよう要請した。本質問票では、LC-FAOD 患者の人口統計学的特性、既往歴、前治療及び食事管理に加えて、患者の MCE（指標／トリガーイベント、トリヘプタノインの要請に至った LC-FAOD 関連 MCE）の治療転帰及びトリヘプタノイン投与中の LC-FAOD に関連する長期的な転帰に焦点を当てている。医師が記入した患者の叙述により、過去の管理、トリヘプタノイン EAP 要請の理由、患者の LC-FAOD の臨床症状、及び治療転帰に関する情報が提供される。安全性情報は、死亡及び投与中止理由に限定した。データは、EAP Summary Report「Critically Ill Patients Treated with Triheptanoin Through a Global Expanded Access Program」（EAP Summary Report、Module 5.3.5.4）に要約した。

本報告書は、EAP を通じてトリヘプタノインを投与された 67 例中 59 例の治療担当医師から入手した追跡調査情報［質問票若しくは報告書（narrative）又はその両方（申請者が提供した質問票に回答した 51 例、医師が narrative を作成した 40 例）］からなる。以下の項には、報告の頻度、年齢／性別の分布、国及び治療の適応疾患を特徴付ける要約データ並びにその要約を記載した。トリヘプタノイン EAP には、UX007-CL003 の全被験者が含まれる（2.7.4.6.3.2 項）。UX007-CL003 の全被験者については、EAP Summary Report 及び Vockley ら（2022）の公表文献にも記載された。

2.7.4.6.3.1.1 質問票の回答に基づく中止患者の要約

質問票に回答した時点で、ほとんどの患者（39/51 例、76%）がトリヘプタノイン投与を継続していた。質問票に回答した患者でのトリヘプタノイン投与期間の中央値は 22.6 ヵ月（範囲：0.1～67.8 ヵ月）であった。12 例（12/51 例、24%）がトリヘプタノイン投与を中止した。中止理由は、基礎疾患の悪化による死亡（6/51 例、12%）、胃腸不耐性、下痢、嘔吐の再発、疾患の悪化及び心停止（各 1/51 例、2%）であった。理由が提示されなかった被験者は 1 例（1/51 例、2%）であった。本項で報告する中止例は、質問票の回答時に得られたデータに基づく。

死亡によりトリヘプタノインの投与を中止した 6 例全例について、治療担当医師は、死亡の原因は患者の危篤状態及び基礎疾患の悪化であるとした。トリヘプタノイン投与に起因する死亡は認められなかった。トリヘプタノイン投与中に死亡した 6 例の叙述を以下に示す。

- Request #[redacted] 本患者（[redacted]歳、女性）は、生後 2 日目に CACT 欠損症と診断された。トリヘプタノイン投与開始から 27 ヵ月後に併発症の悪化を伴う呼吸事象により死亡した。治療担当医師による記載は、トリヘプタノイン投与開始時の患者の状態が「死期が近い」、トリヘプタノインに対する反応が「顕著で救命的」であった。
- Request #[redacted]：本患者（生後[redacted]ヵ月、[redacted]性）は TFP 欠損症であり、トリヘプタノイン投与開始前に、心拍出量の極端な減少［駆出率（EF）：17%］を伴う重度の肥大

型非代償性心筋症、心嚢液貯留、胸水及び腹水を発現していた。トリヘプタノイン投与開始後、心拍出量はわずかに改善し、約 2 週間安定していた。しかし、核磁気共鳴画像でかなりの脳萎縮を伴う代償不全となり、トリヘプタノイン投与開始から約 45 日後に死亡した。

- Request #[redacted]：本患者（[redacted]歳、[redacted]性）は既存の肝機能障害を伴う CACT 欠損症であり、トリヘプタノイン投与開始前に重大な進行性の悪化を示した。医師によれば 2 年間のトリヘプタノイン投与後に敗血症を合併した肝不全が進行し、ショック状態に至り、最終的に死亡した。
- Request #[redacted] 本患者（生後[redacted]ヵ月、[redacted]性）は CPT II 欠損症であり、トリヘプタノイン投与開始前に重度の低血糖症により無反応となったため入院し、拡張不全及び心原性ショックを伴う心筋症を発現した後、代謝代償不全及び心原性ショックによる多臓器不全を発現した。トリヘプタノイン投与開始から 5 日後でも患者は状態が悪化し続け、急性肺出血及び徐脈を発現して死亡した。
- Request #[redacted] 本患者（[redacted]歳、[redacted]性）は、LCHAD 欠損症、重度の代謝代償不全、並びに換気及び体外式膜型人工肺を必要とする両心室拡張型心筋症の既往歴があった。心筋症に続発する凝血異常のリスクが高いと判断され、トリヘプタノイン投与開始から 3 日後に脳梗塞を発現して死亡した。
- Request #[redacted] 本患者（生後[redacted]ヵ月、女性）は VLCAD 欠損症であり、心筋症、心室細動及び 2 回の心停止からなる複数の重度合併症があった。心不全を発現して入院し、トリヘプタノイン投与開始時には既に表皮融解が発現していた。トリヘプタノイン投与開始から数日以内に進行性乏尿が発現して完全な無尿に至り、血行動態が不安定化したが、これは表皮層の喪失による敗血症に起因すると考えられた。積極的治療にもかかわらず、敗血症性ショック及びムコール症が発現した。抗真菌療法及び支持療法が選択的に中止され、その後、トリヘプタノイン投与開始から 18 日後に死亡した。

Ultragenyx 社が実施したトリヘプタノイン EAP は進行中である。EAP に参加した患者に発現した SAE は、引き続き標準的な安全性報告［例：治験安全性最新報告（DSUR）］を通じて収集し、報告する。新たな安全性上の懸念、又は重要な若しくは潜在的リスクは特定されておらず、トリヘプタノインの安全性プロファイルが確認されている。

2.7.4.6.3.2 UX007-CL003：後ろ向き診療録レビュー

UX007-CL003 は、代謝専門医又は治療担当医師からの eIND 要請によりトリヘプタノインを投与された米国の LC-FAOD 患者 20 例を対象とした完了済みの後ろ向き診療録レビューである［UX007-CL003、Module 5.3.5.4；Vockley らの公表文献（Vockley et al., 2022）］。これらの患者は、上述した、より大規模な EAP 集団のサブセットである。データは 2019 年 1 月 30 日から 2020 年 6 月 8 日まで収集した。本後ろ向き診療録レビューでは、詳細な診療録を使用して、最長 96 週間（すなわち、トリヘプタノイン投与 48 週間前又は患者の出生時のいずれか早い方から、トリヘプタノイン投与 48 週間後又はデータカットオフのいずれか早い方までの期間）にわたり患者の病歴の重要な側面をレビューし、記録した。

LC-FAOD に関連する MCE 及び食事管理を含む前治療の臨床情報が収集された。本試験では、1 つ以上の LC-FAOD 関連合併症（低血糖症、心筋症及び横紋筋融解症）による入院を MCE と定

義した。なお、MCE の基準を満たさない入院についても情報を収集した。安全性の評価には、eIND を通じてトリヘプタノインを投与された患者について報告された Ultragenyx 社の Global Safety Database の SAE データのレビューが含まれた。また、死亡を含む SAE の転帰を評価した。

レビューの対象とした 20 例（女性 12 例、男性 8 例）のトリヘプタノイン投与開始時の年齢の平均値（SD）は 4.3（10.4）歳であった。19 例（95%）が 18 歳未満であり、このうち 12 例（60%）が 1 歳未満であった。LC-FAOD サブタイプは VLCAD 欠損症（45%）が最も多かった。

トリヘプタノインの用量の平均値（SD）は、DCI の 23.1（11.8）%であった。試験期間中のトリヘプタノインの投与期間の平均値（SD）は 199.8（151.4）日であった。

トリヘプタノインの投与開始後 48 週間以内に、13 例（65%）に SAE（Ultragenyx 社の Global Safety Database に報告されたもの）が 1 件以上発現した。発現頻度の高かった SAE は、脱水又は嘔吐（各 3 例）並びに急性腎障害、急性呼吸不全、心停止、心不全、心筋症、下痢、高アンモニア血症、多臓器機能不全症候群及び敗血症／敗血症性ショック（各 2 例）であった。

担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された SAE が 2 例に発現した。その他の SAE はいずれも基礎疾患又は併発症と関連ありと判断された。

死亡に至った SAE が 7 例（35%）に発現した。このうち、トリヘプタノインと関連ありと判断されたものはなかった。

全体として、トリヘプタノインは、集中治療下及び緊急現場での LC-FAOD 患者において良好な忍容性を示した。

2.7.4.6.3.3 日本コンパッショネート使用プログラム

担当医師である[redacted]医師は、新生児スクリーニングにより VLCAD 欠損症と診断され、コンパッショネート使用プログラム（draft abstract submitted to International Congress of Inborn Errors of Metabolism、Module 5.3.5.4 参照）を通じて[redacted]歳[redacted]ヵ月時にトリヘプタノインを投与された日本人患者[redacted]に関する最新情報（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）を提供した。当該患者は、トリヘプタノイン投与前に MCT 投与を受けており、MCT 治療中に横紋筋融解症のエピソードが再発した。

トリヘプタノイン投与を開始し継続的に治療量（DCI の約 33%）を投与後、発熱時も横紋筋融解症の発現を認めなかった。

しかし、投与2ヵ月後の時点でトリヘプタノイン投与後に非重篤な TEAE である腹痛を発現し、トリヘプタノインの処方量不遵守となった。トリヘプタノインの摂取量低下（DCI　の約 10%）に伴い、横紋筋融解症（急性 CK 上昇）のエピソードを再発している。

当該患者は数回入院した。トリヘプタノイン投与 178 日後、重篤な TEAE として重度（CTCAE グレード 3）のインフルエンザウイルス感染を発現し、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断され、8 日後に回復した。また、重篤な TEAE として横紋筋融解症が発現し、その後、経口摂取不良を伴うウイルス性胃腸炎が発現したが、回復した。トリヘプタノイン投与 379 日後に重篤な TEAE として横紋筋融解症を発現したが、申請者はトリヘプタノインと関連なしと判断した。

当該患者はトリヘプタノイン投与を継続している。

2.7.4.6.4 公表文献

EAP におけるトリヘプタノインの使用から得られたリアルワールドエビデンスを報告した 3 報の公表文献が特定された。これらの公表文献のうち 2 報は、欧州の患者におけるトリヘプタノイ

ンの使用を報告したものである（Zöggeler et al., 2021、Guffon et al., 2021）。その他には、米国の患者におけるトリヘプタノインの使用及び Ultragenyx 社が治験依頼者として実施した後ろ向き診療録レビューである UX007-CL003（Porta et al., 2024）を報告したものがある。これらの公表文献は Module 2.7.3.2.5 で記述しており、これらの後ろ向き試験の安全性データの要約をそれぞれ以下に示す。

2.7.4.6.4.1 Guffon et al. 2021：フランス人 LC-FAOD 患者 18 例からなる EAP コホートの後ろ向きレビュー

後ろ向き症例報告において、フランスでトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者 18 例のデータ［投与期間の中央値 22 ヵ月（範囲：9～228 ヵ月）］が示された（Guffon et al., 2021）。入院及び緊急在宅ケアの期間のほか、筋肉痛の重症度、横紋筋融解症及び低血糖症のエピソード、心臓の症状並びに生活の質について集計した。患者は EAP を通じてトリヘプタノインを投与された。

最後に記録された診察時における、試験集団全体でのトリヘプタノイン投与量の中央値の範囲は 0.77～1.7 g/kg/日であり、DCI の 15～35%であった。

トリヘプタノイン投与開始の翌年、横紋筋融解症の新規エピソードが 1 例に認められた。また、別の患者が身体活動がより厳しいため車椅子の使用を継続した。

全体として、これらの患者に対するトリヘプタノインの忍容性は良好であり、有害事象は 2 例で認められた一過性の下痢又は軟便及び腹痛に限られ、これらは時間の経過とともに回復した。

2.7.4.6.4.2 Zöggeler et al. 2021：オーストリア人 LC-FAOD 患者 12 例からなる EAP コホートの後ろ向きレビュー

オーストリアの代謝センター3 施設で治療を受けた LC-FAOD 患者 12 例の診療録の後ろ向きレビューを実施した。トリヘプタノイン開始前後の臨床転帰及び年間総入院日数を解析した。患者は EAP を通じてトリヘプタノインを投与された。

トリヘプタノインの投与開始時期は、12 例中 3 例が生後間もない時期、9 例が生後 7.34～353.3 ヵ月（中央値：生後 44.5 ヵ月、平均値：生後 81.1 ヵ月）であった。小児患者 11 例におけるトリヘプタノイン摂取期間の平均値は 5.3 年（中央値：3.9 年、範囲：1.2～15.7 年）であり、11 例中 10 例の小児患者がトリヘプタノインの摂取を継続していた。副作用により 1 例が治療を中止した。年間総入院日数は、トリヘプタノイン投与前と比較してトリヘプタノイン投与後は 82.3%減少した［27.1 日/年（範囲：11～65 日）から 4.8 日/年（範囲：0～13 日）に減少］。トリヘプタノイン投与前後 1 年間の入院日数では、トリヘプタノイン投与前 1 年間と比較してトリヘプタノイン投与後 1 年間は 69.8%減少した［27.1 日（範囲：4～75 日）から 8.2 日（範囲：0～25 日）に減少］。全ての患者（文献の公表時点）が良好な臨床状態にあり、精神運動の発達が正常で、日常生活動作に障害はなかった。トリヘプタノインの投与を高用量（平均値：1.1 g/kg/日）で開始し、結果的に腹痛及び下痢によりトリヘプタノインの投与を中止した患者が 3 例報告された。2 例では 0.7 g/kg/日及び 0.5 g/kg/日への減量後に新規の有害事象は発現しなかった。他の 1 例はトリヘプタノイン投与を再開しなかった。

全体として、トリヘプタノインの忍容性は良好であった。

2.7.4.6.4.3 Porta et al. 2024：LC-FAOD 患者を対象とした後ろ向き研究

この後ろ向きレビューでは、2018～2022 年にイタリアの 5 施設でトリヘプタノイン［用量の平均値（SD）1.5（0.9）g/kg/日を 4 回に分割］を経口投与された LC-FAOD 患者からデータを収集した。患者は、トリヘプタノイン投与を最長 4 年間観察された。

2018～2022 年にトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者 9 例（男性 4 例、女性 5 例）が解析に含まれた。内訳は、ミトコンドリア TFP 欠損症が 4 例、CPT II 欠損症が 3 例、VLCAD 欠損症が 2 例であり、全例が遺伝学的検査で LC-FAOD の診断を確定された。診断時及び登録時年齢の平均値（SD）は、それぞれ 1.5（1.8）歳及び 11.1（4.5）歳であった。

トリヘプタノイン投与開始前の MCT オイル投与期間の平均値（SD）は 7.0（4.5）年であり、投与量の平均値（SD）は 1.7（0.8）g/kg/日（1 日 4 回に分割）で、21%（9%）総 DCI であった。トリヘプタノイン投与は 2.7～16 歳の間に開始され、投与期間の平均値（SD）は 2.2（0.9）年であり、投与量の平均値（SD）は 1.5（0.9）g/kg/日（1 日 4 回に分割）で、24%（9%）総 DCI であった。

MCT オイル投与中に有害作用が 2 例に認められた。1 例に発現した下痢及び他の 1 例に発現した心窩部痛は、プロトンポンプ阻害薬の投与により回復した。下痢を発現した同じ患者では、トリヘプタノイン投与中に有害作用（心窩部痛及び下痢）も認められた。

本研究により、トリヘプタノインは良好な忍容性を示し有害作用は少ないことが認められた。

2.7.4.6.4.4 Ultragenyx 社が治験依頼者として実施した LC-FAOD 患者を対象とした試験の公表結果

Ultragenyx 社が治験依頼者として実施したトリヘプタノインの試験の公表されている安全性データの要約を、本臨床的安全性の概要の各項に示す。Ultragenyx 社が依頼者として実施した後ろ向き診療録レビュー試験である UX007-CL003 及び UX007-CL001 試験（Vockley et al., 2015）については、それぞれ 2.7.4.6.1 項及び 2.7.4.6.3.2 項に要約を記載する。UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の安全性の結果については 2.7.4.1～2.7.4.5 項に示す。

2.7.4.7 市販後データ

トリヘプタノイン（商品名：Dojolvi®）は、分子的に診断された LC-FAOD を有する小児及び成人患者の治療薬として、2020 年 6 月 30 日（トリヘプタノインの国際誕生日）に米国で最初の医薬品製造販売承認を取得した。

累積曝露量及び ADR に関する情報は、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、Module 5.3.6）に掲載されている。

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

2.7.4.7.1 推定累積曝露

トリヘプタノインの国際誕生日から 2024 年 6 月 30 日（直近の DSUR 及び PBRER のデータロックポイント）までの累積期間に、市販のトリヘプタノインを投与された患者数は世界全体で計 589 例であった（表 2.7.4-31）。

患者曝露データは、各国で承認されている適応症に対する専門薬局からのトリヘプタノインの毎日の出荷報告に基づくものである。

年齢、性別又はその他の人口統計学的特性別に集計されたグローバルデータは、市販後データに基づく曝露量には使用できない。

表 2.7.4-31 Cumulative Patient Exposure to Dojolvi by Country from Post-authorization Experience (Dojolvi Sales Volumes)

Sales Data for Dojolvi	
Country	Patient Exposure
	Cumulative Through 30 June 2024
United States	521 (342 pediatric patients)
Canada	35 (20 pediatric patients)
Mexico	5 (4 pediatric patients)
Brazil	12 (10 pediatric patients)
Kuwait	16 (10 patients < 18 years of age, 1 patient 18-65 years of age, 5 patients of unknown age)
Total	589 (386 pediatric patients)

Source: Pediatric Benefit-Risk Evaluation Report dated [redacted] 20[redacted] (Module 5.3.6)

2.7.4.7.2 ADR の累積データ

現在までの ADR の累積評価では、添付文書案（Module 1.8 参照）に記載されているトリヘプタノインの使用に関連する ADR を変更するような新たな情報は明らかにされなかった。

2.7.4.7.3 特別な集団における市販後調査結果

2.7.4.7.3.1 妊娠及び授乳

妊娠中及び授乳中のトリヘプタノイン使用についての情報は不足していると考える。妊娠中及び授乳中のトリヘプタノインの使用報告に関する定期的な市販後調査を実施中であり、定期的安全性最新報告（PSUR）に要約する。市販後の使用経験では、妊娠中のトリヘプタノインの母体への曝露に関する症例報告が 6 件あり、そのうち 3 件は市販後の自発的な情報源、3 件は要請に基づく情報源であった（PBRER、Module 5.3.6）。現在までに、妊娠中及び授乳中の患者におけるトリヘプタノインの使用に関して、安全性上の懸念又は安全性シグナルは確認されていない。進行中の UX007-CL401 DMP における妊娠、授乳及び乳児の転帰に関する中間報告については、2.7.4.7.4.2 項を参照のこと。

2.7.4.7.3.2 フィーディングチューブの不具合

利用可能な文献及び申請者が実施した適合性試験に基づき、トリヘプタノインは、特に希釈せずに投与した場合、MCT のような油と同様に、フィーディングチューブの完全性に経時的に影響を及ぼす可能性が考えられる。これらの影響は、適切な機能及び完全性を確保するために、粉ミルクと十分に混合し、定期的にモニタリングすることにより最小限に抑えることができる。添付文書案（Module 1.8 参照）には、フィーディングチューブの劣化を避けるためのトリヘプタノ

インの適切な調製及び投与、並びにフィーディングチューブの適切な機能及び完全性を確保するための定期的なモニタリングに関するガイダンスが含まれている。

フィーディングチューブの不具合はトリヘプタノインの潜在的リスクであり（重要ではないと考えられる）、通常の市販後調査活動を通じてモニタリングされている。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、臨床試験又は市販後の使用経験において、フィーディングチューブの不具合に関する新たな安全性シグナルは認められていない（PBRER、Module 5.3.6）。

2.7.4.7.4 UX007-CL401 疾患監視プログラム

申請者は、トリヘプタノインの投与歴の有無にかかわらず、LC-FAOD 患者約 150 例を対象とした長期前向き観察研究を米国及びカナダで実施している。UX007-CL401（Module 5.3.6）は、LC-FAOD の自然経過及び疾患管理の有効性に対する理解を深めるため、疾患管理を受けたことがある患者からデータを収集する観察研究である。本研究は、トリヘプタノインの投与歴の有無にかかわらず過去に疾患管理を受けたことがある成人及び小児患者、並びにトリヘプタノインの臨床試験及び EAP への参加歴のある成人及び小児患者から最長 10 年間にわたって情報を収集することを目的とする。DMP には、妊娠、乳児及び授乳の転帰を評価するための米国の市販後要件が組み込まれている。

患者は、以下の 3 つのコホートのうちの 1 つに登録される。

コホート 1：臨床試験（例：UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験、ISTs 及び EAPs）でトリヘプタノイン投与歴のある患者

コホート 2：DMP に新たに登録され、現在又は過去にトリヘプタノイン投与歴のある患者（コホート 1 の患者を除く）

コホート 3：DMP に新たに登録され、トリヘプタノイン投与歴のない（未投与）患者

DMP の主な目的は、LC-FAOD 患者の長期安全性（妊娠、乳児及び授乳の転帰を含む）並びに LC-FAOD 患者における結腸・消化器癌、胃腸異形成又は消化器新生物の発現率を評価するとともに、LC-FAOD の自然経過、進行並びに患者及び介護者への負担を確認することである。

LC-FAOD 患者を対象とした DMP に登録された患者は、担当医の判断で管理され、試験期間中にトリヘプタノインを投与される場合も投与されない場合もある。

DMP の実施計画書に規定された有害事象報告基準には、対象となる以下の有害事象が含まれる。

- 担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された全ての SAE
- 妊娠した LC-FAOD 患者で認められた全ての有害事象及び SAE、生後 1 年間の乳児の転帰及び授乳の転帰（疾患管理方法及び担当医師判断による因果関係を問わない）
- 全ての LC-FAOD 患者で有害事象及び SAE として認められた全ての結腸・消化器癌、胃腸異形成又は消化器新生物（疾患管理方法及び担当医師判断による因果関係を問わない）

2.7.4.7.4.1 曝露

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

2.7.4.7.4.2 妊娠及び授乳

妊娠した患者については、妊娠、母体及び乳児の転帰、並びに乳児の生後 1 年間までの授乳の

結果に関する情報を特定の時点で収集する。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日時点で（Dojolvi PBRER dated [redacted] 20[redacted] Section 8 and FDA Postmarketing Requirement #3858-1 Interim Report、Module 5.3.6）、トリヘプタノイン未投与の患者で妊娠の報告はなく、トリヘプタノインを投与された女性患者で妊娠が 1 例報告された。当該患者は乳児を出産し、授乳中であった。妊娠中、出産時及び出産直後に発現した有害事象は 11 件であり、乳児の生後 1 年を通して発現した有害事象は 2 件であった。全ての事象は、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。当該乳児に SAE が 2 件発現し、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。これまでに DMP に登録された授乳中の LC-FAOD 患者で、報告基準の対象となる有害事象は報告されなかった。

妊娠した女性患者及び乳児については以下に簡潔に説明する。

被験者番号 [redacted]（[redacted]）：本患者は VLCAD 欠損症、心筋症、14 歳からの間欠性低血糖症、急性腎不全（回復）、高血圧、片頭痛、間欠性横紋筋融解症、運動不耐性、貧血及び胸やけ／胃食道逆流の既往歴を有する[redacted]歳[redacted]の女性であった。当該患者は妊娠期間中（妊娠尿検査陽性～出産）トリヘプタノイン投与を継続し、いかなる時点でもトリヘプタノイン投与を中止しなかったと報告された。

- 妊娠約 29 週時、当該患者はグレード 3 の悪心増悪、疲労増悪、低血圧及び脱水の SAE が報告され、1 日間入院した。
- 妊娠 36 週時、当該患者はグレード 3 の高血圧増悪の SAE が報告され、出産日と同日に回復した。
- 妊娠 38 週時、当該患者は入院が必要なグレード 3 の子癇前症の SAE 及びグレード 1 の非重篤な絨毛膜羊膜炎が報告された。これらの事象は、出産日と同日に回復した。

全ての事象は、担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断され、トリヘプタノインの投与は継続された。

在胎週数[redacted]時点で、重度の子癇前症及び絨毛膜羊膜炎（いずれも分娩時合併症として報告）のため、小児科医が帝王切開を指示した。母体の高血圧増悪及び分娩誘発の失敗のため、低横方向子宮切開が行われ、患者は正常な[redacted]児を出産した。

- 出産後の異なる時点で、以下の事象が報告された。
  - 非重篤な有害事象としてグレード 2 の術後出血が発現し、翌日に回復した。
  - SAE としてグレード 3 のイレウスが出産及び帝王切開に続発し、3 日後に回復した。
  - 非重篤なグレード 2 の胃食道逆流性疾患が 1 日継続した。
- 出産後 1 年以内に、患者は、非重篤なグレード 1 の骨盤痛（持続）及びグレード 2 の背部痛（回復）を発現した。

担当医師は、全ての事象をトリヘプタノインと関連なしと判断し、トリヘプタノインの投与を変更なく継続した。

乳児の生後 12 ヵ月の追跡調査来院時に、患者は授乳中であると報告した。

被験者番号 [redacted]（[redacted]）：DMP に参加中に妊娠中であった患者が出産した[redacted]の[redacted]児については、本項の叙述の中で述べる。胎児がトリヘプタノインに曝露していた在胎期間は不明であった。患者は妊娠期間中、トリヘプタノイン投与を継続し、いかなる時点でも中止しなかった。妊娠中に実施された出生前超音波検査で、胎児の鼻骨欠損が

報告された。

在胎週数[redacted]時、子宮下部横切開の帝王切開により、患者は正常な[redacted]児を出産した。

当該胎児には、トリヘプタノインと関連なし又は非適用と判断されたSAEが2件報告された。

- 先天性鼻骨欠損（SAE基準：先天異常を来すもの、CTCAEグレード1）
- 出産後の重度の低血糖症［SAE基準：入院、International Neonatal Consortium（INC）新生児有害事象重症度スケール（NAESS）グレード2、CTCAE非適用］。当該事象は、出産中の母体への高濃度デキストロース注入により引き起こされた新生児の一過性高インスリン血症と関連していた。

先天性欠損を専門とする医師が当該患者の情報をレビューし、乳児の先天性鼻骨欠損の転帰について評価した。提供された情報に基づき、鼻骨欠損は、トリヘプタノインの子宮内曝露と関連なしと判断された。

生後6ヵ月の乳幼児健診時、鼻骨の欠損は回復していないが無症状であることが確認された。

生後12ヵ月の乳幼児健診時、乳児は先天性鼻骨欠損と診断された。

2.7.4.7.4.3 消化器癌、胃腸異形成及び／又は消化器新生物

結腸癌又は消化器癌、胃腸異形成及び／又は消化器新生物の有害事象に関する長期安全性情報を収集する。含まれる情報は、関連する家族歴、病歴及び社会歴、食事、行動／生活習慣、環境、その他のリスク因子、大腸内視鏡検査及び病理組織学的検査を含む診断結果、並びに遺伝子検査（可能であれば）である。これまでに、DMPにおける消化器癌、胃腸異形成又は消化器新生物の事象は報告されていない。

2.7.4.8 結論

本概要では、市販後データ及びこれまでのLC-FAOD治療におけるトリヘプタノインの臨床開発プログラムに関連するデータを要約する。全体で、2つの第II相臨床試験又は健康被験者を対象とした第I相PK試験において、いずれかの用量のトリヘプタノインが112例に投与された。

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

- LC-FAOD併合集団（UX007-CL201試験及びUX007-CL202試験）：
  - 発現割合が最も高かった治験薬と関連のあるTEAE（SOC）は「胃腸障害」であった。ほとんどの被験者（91.9%）に胃腸関連のTEAEが発現し、70.7%の被験者に担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された胃腸関連のTEAEが発現した。このうち、治験薬と関連ありと判断された発現割合が最も高かった胃腸関連のTEAEは下痢及び腹痛であり、重症度は軽度又は中等度であった。胃腸関連のTEAEの初回発現までの期間は、大部分の被験者でトリヘプタノイン投与の最初の8週間以内であった。担当医師が臨床的に必要と判断した場合には、実施計画書に規定された減量を行うことにより、治験薬と関連のある胃腸関連事象は管理可能であった。
  - 発現割合が最も高かった重篤なTEAEは横紋筋融解症であり、99例中58例（58.6%）に発現した。このうち、2例が担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断された。申請者は、これら2例はいずれもトリヘプタノイン以外の別の原因がある可能性が高い、又は交絡因子が存在すると考えるため、横紋筋融解症イベントをトリヘプタノインと関連なしと判断した。
  - 発現割合が最も高かったグレード3のTEAEは横紋筋融解症であり、50.0%の被験者に

発現した。グレード 3 の横紋筋融解症は、5 件を除き、いずれも担当医師によりトリヘプタノインと関連なしと判断された。

- 横紋筋融解症に次いで発現割合が高かった重篤な TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」に属する TEAE であった。感染症の TEAE は主に上気道でみられた。発現割合が最も高かった感染症の重篤な TEAE は胃腸炎［16 例（16.2%）］であり、次いでウイルス性胃腸炎［12 例（12.1%）］、インフルエンザ［11 例（11.1%）］及び上気道感染［7 例（7.1%）］であった。
- 18 歳未満の被験者は 70%超で、急性感染及び横紋筋融解症の重篤な TEAE の発現割合が高い因子となっていたが、トリヘプタノインと関連なしと判断された。
- 生命を脅かす（グレード 4）と判断された重篤な TEAE は 6 例（全例が 18 歳未満）で報告された。5 例が TEAE［18 歳未満：4 例（心不全及び心肺停止各 2 件、心筋症の悪化 1 件）］により死亡した。これらの事象は担当医師又は申請者により、いずれもトリヘプタノインと関連なし、全て基礎疾患である LC-FAOD の合併症によるものと判断された。
- LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノインの ADR として安全性参照情報に含まれている TEAE には、腹痛、下痢、嘔吐及び悪心があり、これらは全て非常に高頻度に発現すると考えられた（高頻度に発現すると考えられた治験薬と関連のある ADR である悪心を除く）。
- LC-FAOD 併合集団における ADR の重症度は軽度（80%）又は中等度（19%）であり、重篤な ADR は報告されなかった。

- Gillingham らの試験では、トリヘプタノインとトリオクタノインを投与したときの有害事象の発現割合を比較した。有害事象（胃腸関連事象、間欠的な筋骨格痛、疲労、LC-FAOD 合併症と一致する横紋筋融解症による入院）が認められた被験者数又は報告件数に群間で有意な差は認められなかった。
- 米国での承認以降、フランス（Guffon et al., 2021）、オーストリア（Zöggeler et al., 2021）及びイタリア（Porta et al., 2024）の患者データを含めて公表されたトリヘプタノインの安全性に関するリアルワールドエビデンスは、臨床試験で得られた安全性プロファイルと一貫している。
- 4 年間にわたる市販後又は臨床開発プログラム中に実施された通常の医薬品安全性監視活動において認められた、トリヘプタノイン投与に伴う肝障害又は腎損傷に関する安全性上の懸念はなかった。
- トリヘプタノインは、特に希釈せずに投与した場合、MCT のような油と同様に、フィーディングチューブの完全性に影響を及ぼす可能性が考えられる。これらの影響は、添付文書案（Module 1.8 参照）に記載されているように、適切な機能及び完全性を確保するために、粉ミルクと十分に混合し、定期的にモニタリングすることにより最小限に抑えることができる。
- 妊娠中の患者がトリヘプタノインを使用した場合の薬物に関連する発達障害のリスクに関する情報を提供するデータは限られている。
- 米国で最初に承認された 2020 年 6 月 30 日以降、広範な市販後データからは、新たな安全性上の懸念又は重要なリスクは特定されていない。安全性プロファイルは、トリヘプタノイン臨床開発プログラムで得られたものと一貫している。

- SAE 及び死亡の発現頻度が高いことは、臨床試験又は市販後の使用経験ともに、疾患の重症度を強調するもので、公表データと一貫している。これらの事象は、いずれもトリヘプタノインに起因するものではない。
- トリヘプタノインで特定される ADR は、非重篤で、一般的に軽度から中等度の胃腸関連の副作用に限られる。
- 全体として、トリヘプタノインの安全性プロファイルは良好であり、臨床開発プログラムを通して、又は 4 年間を超える市販後の安全性経験において、トリヘプタノイン投与に関連する重要な特定されたリスク又は重大な安全性の懸念はない。

2.7.4.9 参考文献

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

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

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

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

Knox C, Wilson M, Klinger CM, et al. (2024) DrugBank 6.0: the DrugBank knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Research* 52(D1): D1265-D1275.

Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al. (2019) National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res* 111(18): 1420-1435.

Porta F, Maiorana A, Gragnaniello V, et al. (2024) Triheptanoin in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: clinical experience in Italy. *Italian Journal of Pediatrics* 50(1): 204.

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

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

Rossen LM, Ahrens KA and Branum AM (2018) Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol* 32(1): 19-29.

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

Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. (2020) Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 131(1-2): 23-37.

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

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

Vockley J, Marsden D, McCracken E, et al. (2015) Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab* 116(1-2): 53-60.

Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, et al. (2021) Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *Orphanet journal of rare diseases* 16(1): 1-9.

トリヘプタノイン

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.5 参考文献

Ultragenyx Japan 株式会社

2.7.5 参考文献

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

トリヘプタノイン

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

Ultragenyx Japan 株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容	
12MWT	12 minute walk test	12 分間歩行テスト
ACC	Very Early Compassionate Access Authorization	－
ADR	adverse drug reaction	薬物有害反応
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
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
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from time zero up to the time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時点から定量可能であった最終時点までの濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the concentration-time curve from time zero to infinity after administration	投与後 0 時点から無限大までの濃度曲線下面積
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
BMI	body mass index	ボディマス・インデックス
CACT	carnitine-acylcarnitine translocase	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{last}	last observed (measurable) concentration	最終観察（測定可能）時点濃度
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
CPT I	carnitine palmitoyltransferase I	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I
CPT II	carnitine palmitoyltransferase II	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DCI	daily caloric intake	1 日あたりのカロリー摂取量
DMP	disease monitoring program	疾患監視プログラム
EAP	expanded access program	拡大アクセスプログラム
ECHO	echocardiogram/echocardiography	心エコー検査
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EF	ejection fraction	駆出率
eIND	emergency Investigational New Drug	治験薬の緊急使用
ER	emergency room	緊急治療室
FAOD	fatty acid oxidation disorders	脂肪酸代謝異常症
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV1	forced expiratory volume in 1 second	努力性 1 秒量
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
GEE	generalized estimating equations	一般化推定方程式
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDPE	high-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit	集中治療室
ITT	intention-to-treat	治療意図
IST	Investigator-sponsored Trial	医師主導治験

略語・用語	内容	
IV	intravenous	静脈内
K-MBI	Korea-Modified Barthel Index	－
LC-FAOD	long-chain fatty acid oxidation disorders	長鎖脂肪酸代謝異常症
LCHAD	long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase	長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素
LS	least square	最小二乗
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋重量係数
LVSF	left ventricular fractional shortening	左室内径短縮率
MCAD	medium-chain acyl-CoA dehydrogenase	中鎖アシル CoA 脱水素酵素
MCE	major clinical event	主要臨床イベント
MCS	mental component summary	精神的側面の QOL サマリー
MCT	medium-chain triglyceride(s)	中鎖脂肪酸トリグリセリド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
nATU	nominative Temporary Authorisation for Use	一時的使用許可
NBR	negative binomial regression	負の二項回帰
PCS	physical component summary	身体的側面の QOL サマリー
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDMS	Peabody Developmental Motor Scales	－
PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy (tube)	経皮内視鏡的胃瘻造設術
PHS	physical health summary	身体的健康度のサマリー
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	per-protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSS	psychosocial summary	心理社会的健康度のサマリー
PT	preferred terms	基本語
QOL	quality of life	生活の質
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SAS	Statistical Analysis System	統計解析システム
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF	shortening fraction	短縮率
SF-10	Medical Outcomes Study 10-Item Short Form	Short Form-10
SF-12	Medical Outcomes Study 12-Item Short Form	Short Form-12
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form	Short Form-36
SOC	system organ class	器官別大分類
TDD	total daily dose	1 日総投与量
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TEE	total energy expenditure	総エネルギー消費量
TFP	trifunctional protein	三頭酵素
T_{last}	time to C_{last}	最終観察（測定可能）時点
T_{max}	time to maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
UX007	triheptanoin	トリヘプタノイン
VLCAD	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 個々の試験の一覧表 6
2.7.6.2 個々の試験のまとめ 12
2.7.6.2.1 UX007-CL101 試験（評価資料、Module 5.3.3.1） 12
2.7.6.2.1.1 UX007-CL101 試験の概要 12
2.7.6.2.1.2 安全性評価試験 UX007-CL101 19
2.7.6.2.1.2.1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象 19
2.7.6.2.1.2.2 死亡及び重篤な有害事象 22
2.7.6.2.2 UX007-CL201 試験（評価資料、Module 5.3.5.2） 23
2.7.6.2.2.1 UX007-CL201 試験の概要 23
2.7.6.2.2.2 安全性評価試験 UX007-CL201 33
2.7.6.2.2.2.1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象 33
2.7.6.2.2.2.2 死亡及び重篤な有害事象 35
2.7.6.2.2.2.2.1 死亡 35
2.7.6.2.2.2.2.2 重篤な有害事象 35
2.7.6.2.3 UX007-CL202 試験（評価資料、Module 5.3.5.2） 37
2.7.6.2.3.1 UX007-CL202 試験の概要 37
2.7.6.2.3.2 安全性評価試験 UX007-CL202 53
2.7.6.2.3.2.1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象 53
2.7.6.2.3.2.1.1 有害事象 53
2.7.6.2.3.2.1.2 治験薬と関連のある有害事象 57
2.7.6.2.3.2.2 死亡及び重篤な有害事象 58
2.7.6.2.3.2.2.1 死亡 58
2.7.6.2.3.2.2.2 重篤な有害事象 59
2.7.6.2.4 UX007-CL001 試験（参考資料、Module 5.3.5.4） 62
2.7.6.2.4.1 UX007-CL001 試験の概要 62
2.7.6.2.5 Gillingham らの試験（参考資料、Module 5.3.5.1） 72
2.7.6.2.5.1 Gillingham et al.（Gillingham Package） 72
2.7.6.2.6 拡大アクセスプログラム（参考資料、Module 5.3.5.4） 76
2.7.6.2.6.1 拡大アクセスプログラム（EAP Summary Report） 76
2.7.6.2.7 UX007-IST214 試験（参考資料、Module 5.3.5.4） 84
2.7.6.2.7.1 UX007-IST214（Korea IST Progress Report） 84
2.7.6.2.8 日本人患者[redacted]でのコンパッショネート使用プログラム（参考資料、Module 5.3.5.4） 89
2.7.6.2.8.1 UX007-CU530 コンパッショネート使用プログラム 89
2.7.6.2.9 UX007-CL401 試験（参考資料、Module 5.3.6） 90
2.7.6.2.9.1 UX007-CL401 DMP（Protocol Amendment 4, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report） 90

2.7.6.2.10 Study UX007-CL003（参考資料、Module 5.3.5.4） 95
2.7.6.2.10.1 UX007-CL003 試験の概要 95
2.7.6.2.11 Guffon et al. 2021 Study（参考資料、Module 5.4） 99
2.7.6.2.11.1 試験の概要（Guffon et al. 2021） 99
2.7.6.2.12 Zöggeler et al. 2021 Study（参考資料、Module 5.4） 102
2.7.6.2.12.1 試験の概要（Zöggeler et al. 2021） 102
2.7.6.2.13 Porta et al. 2024 Study（参考資料、Module 5.4） 106
2.7.6.2.13.1 試験の概要（Porta et al. 2024） 106
2.7.6.3 参考文献 109

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 個々の試験の一覧表

長鎖脂肪酸代謝異常症（LC-FAOD）の治療を目的にトリヘプタノイン（UX007）を用いて実施した臨床試験の概要を臨床試験一覧表（表 2.7.6.1-1）に示す。

一覧表には、韓国での医師主導治験（IST）、日本での患者[redacted]を対象としたコンパッショネート使用プログラム、拡大アクセスプログラム（EAP）、リアルワールドエビデンス、及び進行中の疾患監視プログラム（DMP）である UX007-CL401 試験の概要も含む。DMP では、過去にトリヘプタノイン臨床試験に参加した患者及び EAP を通じてトリヘプタノインの投与を受けた患者を含み、トリヘプタノイン投与歴の有無を問わず、疾患管理歴を有する LC-FAOD 成人及び小児患者を対象に、長期安全性及び有効性データを収集する。

LC-FAOD 小児被験者を対象に進行中の無作為化、二重盲検、国際共同、実薬対照、第 III 相試験（UX007-CL302 試験）については、当該試験データが今回の日本での条件付き承認申請に含まれないため、一覧表に記載していない。試験結果及び解析結果は、承認取得後、承認条件に規定された所定の期間までに提出予定である。

表 2.7.6.1-1　Listing of Individual Clinical Studies

試験識別番号	試験の目的／ 評価項目	試験デザイン 対照の種類 投与期間	被験薬 用法・用量 投与経路 [a]	被験者数	健康被験者又は 患者の診断名 年齢	評価／参考 の区別
Ultragenyx 社が依頼者として実施した健康被験者を対象とした試験						
UX007-CL101 UX007-CL101 CSR (Module 5.3.3.1)	主要目的：PK 及び PD 副次目的：トリヘプタノインの 油性液剤及び散剤の安全性、 忍容性及び同等性	第 I 相 UX007 の 2 製剤 （油性液剤及び散剤）の 単回投与及び反復投与、 無作為化、非盲検、PK、 クロスオーバー試験 11 日間	トリヘプタノイン 油性液剤及び散剤 第 1 期及び第 2 期： 第 1 期に UX007 の油性液剤又は散剤 第 2 期にクロスオーバー 0.3125 g/kg の単回投与 1.25 g/kg/日 4 分割の反復投与 第 3 期及び第 4 期： 第 3 期に UX007 の油性液剤又は散剤 へのクロスオーバー 第 4 期にクロスオーバー 0.375 g/kg（TDD の 25%）の 単回投与（のみ）	14	健康被験者 18 歳以上 55 歳以下	評価資料
Ultragenyx 社が依頼者として実施した前向き臨床試験						
UX007-CL201 UX007-CL201 CSR Amendment 1 (Module 5.3.5.2)	主要目的：急性臨床病態生理 （Week 24） 副次目的：安全性及び エネルギー代謝 継続期間の目的：MCE （Week 78）	第 II 相 非盲検、単群、被験者自己 対照、安全性及び有効性試験 78 週間（18 ヵ月）	トリヘプタノイン 25～35% DCI を 1 日 4 回に分割 経口又はフィーディングチューブ	29	LC-FAOD （VLCAD、 LCHAD、CPT II 及び TFP 欠損症） 生後 6 ヵ月以上	評価資料

表 2.7.6.1-1 Listing of Individual Clinical Studies（続き）

試験識別番号	試験の目的／評価項目	試験デザイン 対照の種類 投与期間	被験薬 用法・用量 投与経路[a]	被験者数	健康被験者又は患者の診断名 年齢	評価／参考の区別
UX007-CL202 UX007-CL202 EOS CSR (Module 5.3.5.2)	主要目的：長期安全性及び有効性 副次目的：エネルギー代謝及びMCE	第 II 相 非盲検、単群、被験者自己対照、UX007-CL201 試験、他のプログラム（例：EAP）又はトリヘプタノイン未投与被験者対象長期トリヘプタノイン投与（最長 5 年間）、長期安全性及び有効性試験 最長 6 年間（UX007-CL201 試験データを含む）	トリヘプタノイン 25～35% DCI を 1 日 4 回に分割 経口又はフィーディングチューブ	合計 N=94[b] UX007-CL201 移行コホート n=24 トリヘプタノイン未投与コホート n=33 IST／その他コホート n=37	LC-FAOD（全タイプ） 生後 6 ヵ月以上	評価資料
Ultragenyx 社が依頼者として実施した後ろ向き臨床試験						
UX007-CL001 後ろ向き診療録レビュー（米国） UX007-CL001 CSR (Module 5.3.5.4)	主要目的：重大な臨床症状 副次目的：標準治療の臨床ベースライン、LC-FAOD に関連する臨床イベント	第 0 相 非盲検、コンパッショネート使用患者の後ろ向き診療録レビュー 最長 12.5 年[c]	食品グレードのトリヘプタノイン[d] 様々な用量 経口又はフィーディングチューブ 中央値：62.50 （範囲：5.43～228.00）g/日	20	LC-FAOD（全タイプ） 全年齢	参考資料
担当医師が依頼者として実施した前向き臨床試験						
Gillingham et al. Gillingham Package (Module 5.3.5.1) 公表文献 Gillingham et al., 2017 (Module 5.4)	トリヘプタノイン補充の有効性	第 II 相 無作為化、トリヘプタノインをトリオクタノイン（C8）偶数鎖オイルと比較する対照試験 16 週間	食品グレードのトリヘプタノイン[d]又はトリオクタノイン 最大 20% DCI を 1 日 3 回に分割 経口	合計 N=32 トリヘプタノイン n=16 トリオクタノイン n=16	LC-FAOD（VLCAD、LCHAD/TFP、CPT II 欠損症） 7 歳以上	参考資料

表 2.7.6.1-1 Listing of Individual Clinical Studies（続き）

試験識別番号	試験の目的／評価項目	試験デザイン 対照の種類 投与期間	被験薬 用法・用量 投与経路[a]	被験者数	健康被験者又は患者の診断名 年齢	評価／参考の区別
IST 214: Korea Investigator-sponsored Trial Korea IST Progress Report, Nov 2024 (Module 5.3.5.4)	主要目的：安全性 副次目的：MCE、心機能、代謝プロファイル、12MWT、呼吸機能、視神経症、QOL、発育発達	第 II 相 韓国人 LC-FAOD 患者を対象にトリヘプタノインの安全性及び有効性を評価する非盲検、単群試験 2〜3 年間 10 例（100%）が 78 週間（18 ヵ月間）の追跡調査完了 8 例（80%）が 2 年間の追跡調査完了 6 例（60%）が 30 ヵ月間の追跡調査完了[e] 目標投与量：最大 35% DCN	トリヘプタノイン 35% DCN を 1 日 4 回に分割 経口又はフィーディングチューブ	10	LC-FAOD（TFP、VLCAD 欠損症） 生後 6 ヵ月以上 中央値：8.75 （1〜30）歳	参考資料
拡大アクセスプログラム及びリアルワールドエビデンス						
Expanded Access Program Summary Report (2019) [f,g,h] Expanded Access Program Summary Report (2019) (Module 5.3.5.4) 公表文献 Vockley et al., 2022 (Module 5.4)	N/A	2013 年 2 月〜2019 年 2 月（米国での初回承認前）に Ultragenyx global EAP を通じてトリヘプタノインを投与された重症患者の有効性データの要約 中央値：22.6 ヵ月 （範囲：0.1〜68）	トリヘプタノイン 様々な用量 経口又はフィーディングチューブ	67[i]	eIND、コンパッショネート使用又は ACC 下で投与を受けた LC-FAOD 患者 全年齢	参考資料
UX007-CL003[g] Retrospective chart review UX007-CL003 CSR (Module 5.3.5.4) 公表文献 Vockley et al., 2022 (Module 5.4)	主要目的：指標イベントの臨床転帰 副次目的：指標イベント以外の臨床転帰、入院／MCE	第 0 相 非盲検、EAP 患者の後ろ向き診療録レビュー（米国） 最長 48 週間	トリヘプタノイン 15〜35% DCI 平均値（SD）：23.1（11.8）% DCI	20	eIND 下で投与を受けた LC-FAOD 患者 平均（SD）年齢：4.3（10.4）歳	参考資料

表 2.7.6.1-1 Listing of Individual Clinical Studies（続き）

試験識別番号	試験の目的／ 評価項目	試験デザイン 対照の種類 投与期間	被験薬 用法・用量 投与経路[a]	被験者数	健康被験者又は 患者の診断名 年齢	評価／参考 の区別
Guffon et al., 2021[h] (Module 5.4)	トリヘプタノインを投与された 患者の臨床転帰	後ろ向き症例報告 （フランス） 中央値：22 （範囲：9～228）ヵ月	トリヘプタノイン 15～35% DCI	18	EAP を通じて 投与を受けた LC-FAOD 患者 2 歳以上	参考資料
Zöggeler et al., 2021[h] (Module 5.4)	1 年あたりの総入院日数	後ろ向き診療録レビュー （オーストリア） 中央値：3.9 （範囲：1.2～15.7）年	トリヘプタノイン 1 日摂取量の平均値： DCI の 7.5%に相当 （範囲：7.5～30%）	12	EAP を通じて 投与を受けた LC-FAOD 患者 0～32 歳	参考資料
Porta et al, 2024 (Module 5.4)	異化併発性エピソードの発現件数、 入院又は ICU 入室を必要とする代 謝代償不全の発現件数、並びに 1 年 あたりの入院件数及び 1 入院あたり の日数	後ろ向き診療録レビュー （イタリア） 平均値：2.2±0.9 年	トリヘプタノイン 平均用量：1.5±0.9 g/kg/日、 総 DCI の平均 24%を占める	9	平均年齢 （登録時）： 11.1±4.5 歳	参考資料
Japan Compassionate Use Draft abstract submitted to ICIEM (Module 5.3.5.4)	VLCAD 欠損症を有する日本人患者 [redacted] 例を対象とした コンパッショネート使用プログラム	進行中、[redacted] 例、非盲検、 コンパッショネート使用プログラム 20[redacted] 年[redacted] 月に患者投与	トリヘプタノイン 目標投与量：33% DCI	[redacted]	日本人 VLCAD 欠損症患者[redacted] 例 トリヘプタノイン 投与時年齢：[redacted] 歳	参考資料

表 2.7.6.1-1　Listing of Individual Clinical Studies（続き）

試験識別番号	試験の目的／ 評価項目	試験デザイン 対照の種類 投与期間	被験薬 用法・用量 投与経路[a]	被験者数	健康被験者又は 患者の診断名 年齢	評価／参考 の区別
市販後データ						
UX007-CL401 (DMP) UX007-CL401 Protocol (Module 5.3.6) Results provided in Pediatric Benefit-Risk Evaluation Report, Development Safety Update Report, and FDA PMR #3858-1 Interim Report (Module 5.3.6)	主要目的：安全性、妊娠・乳児・授乳の転帰 副次目的：長期有効性、主な臨床症状、用量反応、疾患重症度及び負荷	長期、前向き観察研究 （米国、カナダ） 最長 10 年間	トリヘプタノイン 又は標準治療 様々な用量	LC-FAOD 患者約 150 例 トリヘプタノイン投与有無を問わない （92 例が登録され、うち 1 例はトリヘプタノイン投与の妊娠患者[j]）	LC-FAOD 市販のトリヘプタノイン又は標準治療を投与された全年齢	参考資料

[a] 試験で用いたトリヘプタノインの製造業者に関する詳細は Module 2.7.1 表 2.7.1-1 に示す。
[b] UX007-CL201 試験の被験者 25 例を含む。このうち 1 例は UX007-CL201 試験に登録され、有害事象のために試験を中止する前に 3 日間のみトリヘプタノインが投与され、その後 UX007-CL202 試験登録前 2 年間以上トリヘプタノインが投与されていなかった。当該被験者は、LC-FAOD 併合集団の UX007-CL201 被験者コホートに含まれていたが、UX007-CL202 試験の CSR では、トリヘプタノイン未投与コホートに含まれた。
[c] トリヘプタノインに関する診療録のレビュー期間（中央値）は 8.7 年（範囲：0.5～12.5 年）であった。UX007-CL001, Module 5.3.5.4
[d] 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に適合したグレードで製造されていないトリヘプタノインは食品グレードのトリヘプタノインとする。
[e] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点
[f] データカットオフ日（2019 年 2 月 28 日）時点、申請者は、EAP を通じてトリヘプタノインを投与された 67 例中 59 例のトリヘプタノイン投与に関連する追跡調査情報［回答済みの質問票若しくは報告書（narrative）又はその両方］を治療担当医師から入手した。内訳は、治療担当医師が narrative を記入した 40 例及び申請者が提供した質問票に回答した 51 例であった（EAP Summary Report “Critically Ill Patients Treated with Triheptanoin Through a Global Expanded Access Program.”、Module 3.5.3.4）。
[g] EAP：UX007-CL003 試験の全被験者を対象とする［UX007-CL003 試験の全被験者は、EAP Summary Report 及び Vockley ら（2022）にも記載されている］。
[h] Guffon ら（2021）及び Zöggeler ら（2021）と EAP Summary Report/Vockley ら（2022）では、重複している被験者もいる。
[i] 2018 年 9 月 1 日時点
[j] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点
注：トリヘプタノイン臨床プログラムの詳細な一覧表は、Module 5.2 参照。
12MWT：12-minute walk test（12 分間歩行テスト）、ACC：Very Early Compassionate Access Authorization、CPT II：carnitine palmitoyltransferase II（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II）、CSR：clinical study report（治験総括報告書）、DCI：daily caloric intake（1 日あたりのカロリー摂取量）、DCN：daily caloric need（1 日あたりのカロリー必要量）、DMP：disease monitoring program（疾患監視プログラム）、EAP：expanded access program（拡大アクセスプログラム）、eIND：emergency Investigational New Drug（治験薬の緊急使用）、ICIEM：International Congress of Inborn Errors of Metabolism、ICU：intensive care unit（集中治療室）、IST：Investigator-sponsored trial（医師主導治験）、LC-FAOD：long-chain fatty acid oxidation disorders（長鎖脂肪酸代謝異常症）、LCHAD：long-chain 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase（長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素）、MCE：major clinical event（主要臨床イベント）、N/A：not applicable（該当なし）、PD：pharmacodynamics（薬力学）、PK：pharmacokinetic(s)（薬物動態）、QOL：quality of life（生活の質）、SD：standard deviation（標準偏差）、TDD：total daily dose（1 日総投与量）、TFP：trifunctional protein（三頭酵素）、VLCAD：very long-chain acyl-CoA dehydrogenase（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素）

2.7.6.2 個々の試験のまとめ

2.7.6.2.1 UX007-CL101 試験（評価資料、Module 5.3.3.1）

2.7.6.2.1.1 UX007-CL101 試験の概要

標題：健康被験者を対象とした UX007 製剤（油性液剤及び散剤）の第 I 相、無作為化、クロスオーバー、薬物動態、安全性及び忍容性試験

実施医療機関及び実施国：1 施設（米国）

開発のフェーズ：第 I 相

実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

目的：

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- 油性液剤及び散剤として 1 日総投与量（TDD）1.25 g/kg/日を単回投与及び反復投与したときの UX007 及びその代謝物の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）的プロファイルの特性を明らかにする。

本試験の副次目的は以下のとおりであった。

- UX007 の油性液剤及び散剤の安全性及び忍容性を評価する。
- 全身曝露量及び忍容性に基づき、UX007 の油性液剤と散剤の同等性を検証する。

本試験の探索的目的は以下のとおりであった。

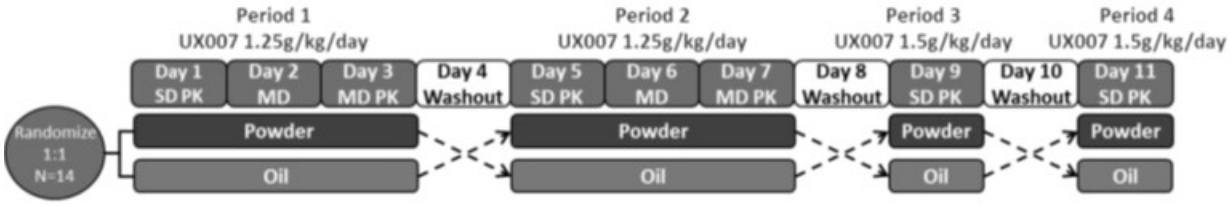
- UX007 の油性液剤及び散剤を 1.5 g/kg/日以上の高用量で投与したときの安全性、忍容性及び PK/PD を評価し、比較する。
- 製剤選好性及び使用感の調査

方法：

UX007-CL101 試験のデザインは、健康被験者を対象に、UX007（TDD：1.25 及び 1.5 g/kg/日）を油性液剤及び散剤として単回投与及び反復投与したときの UX007 及びその代謝物の PK 及び PD 的プロファイルの特性を明らかにする、無作為化、非盲検、クロスオーバー、PK、安全性及び忍容性試験とした。

本試験登録のため、第 1 期 Day 1 の投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した。Day -1 以降試験期間中、被験者は入院とした。治験デザインの概略を図 2.7.6.2-1 に示す。

図 2.7.6.2-1 UX007-CL101 Study Schema



Note: 0.375 g/kg (SD, dose equivalent to 1.5 g/kg/day).
MD, multiple dose; PK, pharmacokinetics, SD, single dose

Day 1 に被験者を 1 : 1 の比で散剤→油性液剤又は油性液剤→散剤の投与順序群に無作為に割り付け、第 1 期の Day 1 に投与を開始した。標準食を提供し、試験期間を通して食事摂取量をモニタリングし、記録した。被験者は、規定された最終評価後の Day 11 に退院した。各被験者の試験参加期間は、約 70 日間［スクリーニング期間（28 日間）、入院（Day -1）、投与期間（11 日間）及び追跡調査期間（最長 30 日間）を含む］であった。

試験期間を通して、有害事象の評価、身体的検査、バイタルサイン、体重、併用薬、臨床検査評価などの安全性評価を収集した。PK 評価日に 8 時間にわたって血液検体を採取し、24 時間蓄尿を行った。第 1 期及び第 2 期の投与終了時に調査を実施し、製剤選好性及び使用感の調査を評価した。追跡調査来院を含む試験の各段階を完了した被験者を試験完了被験者とした。最後の被験者の最終来院日を試験終了日と定義した。

計画時及び解析時の被験者数：

本試験は健康な男女被験者約 14 例を登録予定とし、14 例中 13 例（92.9%）が試験を完了した。14 例中 1 例（7.1%）は、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）により試験を中止した。14 例全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

診断及び主な適格性基準：

18 歳以上 55 歳以下の男女、ボディマス・インデックス（BMI）が 18～32 kg/m^2、臨床検査値が年齢／性別の基準範囲内であることから健康と判断された被験者（臨床検査値が基準範囲外の場合は、担当医師が臨床的に重要でないと判断）。

試験薬、用量及び投与方法：

試験薬は、無色～黄色の液体である UX007 油性液剤及び白色～黄色の粉末である UX007 散剤であり、単回投与（0.3125 又は 0.375 g/kg）及び反復投与（1.25 g/kg/日、4 分割）した。

注 : 0.3125 g/kg 単回投与は 1.25 g/kg/日、0.375 g/kg 単回投与は 1.5 g/kg/日にそれぞれ相当する。

UX007 油性液剤は食品と、散剤は飲料と混合し、実施計画書に従って、単回経口投与として朝食時に、反復経口投与として朝食時、昼食時、夕食時及び就寝前に投与した。いずれの製剤もそのままでは投与しないこととした。飲料又は食品と混合した試験薬は、被験者自身ではなく、病院スタッフが調製した。被験者は、最長 20～30 分かけて各投与量を摂取した。

投与期間：

UX007 は、11 日間にわたって 4 つの投与期に単回投与及び反復投与した。本試験の期間は、UX007 の油性液剤及び散剤投与後の UX007 代謝物の PK 及び PD を明らかにするのに十分な期間とした。被験者の試験参加期間は、スクリーニング期間（最長 28 日間）、入院（Day -1）、投与期間（11 日間）及び追跡調査期間（最長 30 日間）を含む最長約 70 日間とした。

評価項目：

<u>PK</u>

UX007 の代謝物［β-ヒドロキシ酪酸（BHB）、β-ヒドロキシペンタン酸（BHP）、ヘプタン酸、C-3、C-5 及び C-7 アシルカルニチン］、並びに可能であれば UX007 の油性液剤及び散剤投与後の UX007 について、可能な限り血漿中濃度データに基づき、以下のパラメータを被験者ごとに算出

した：最高血中濃度（C_{max}）、最終観察（測定可能）時点濃度（C_{last}）、最高血中濃度到達時間（T_{max}）、最初の測定濃度到達までの時間、最終観察（測定可能）時点（T_{last}）、投与後 0 時点から定量可能であった最終時点までの濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）、投与後 0 時点から無限大までの濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、T_{last} から無限大時間までの外挿 $AUC_{0\text{-}\infty}$の割合、消失半減期（$t_{1/2}$）及び終末相における消失速度定数（λ_z）。

更に、単回及び反復 UX007 投与後の C-14:1、C-16 及び C-18:1 アシルカルニチン並びに遊離及び総カルニチンの血漿中濃度も評価した。

安全性

有害事象、バイタルサイン及び体重、身体的検査、並びに標準的な臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により UX007 の安全性及び忍容性を評価した。

製剤選好性調査

UX007 最終投与後、各反復投与期間の最終日（Day 3 及び Day 7）に、治療特性及び使用感に関する認識を確認するため簡単なアンケートを実施した。Day 7 には、全体的な好みとして UX007 の散剤又は油性液剤のいずれかを選択するよう依頼した。

統計手法：

PK

UX007（油性液剤及び散剤）の異なる用量及び剤形による単回投与及び反復投与後の各分析対象物の PK パラメータについて、個々に解析を実施した。PK パラメータの統計学的解析は、対数変換した PK パラメータ［$AUC_{0\text{-}\infty}$（可能な場合）、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max}］を応答変数、1.25 g/kg/日用量レベルの UX007 投与（油性液剤及び散剤）を固定効果、UX007 の代謝物、投与期、投与順序、用量及び投与順序内被験者を変量効果とした分散分析を用いて実施した。

UX007 及びその各代謝物の PK パラメータについて、被験者内変動係数（CV%）、UX007 の油性液剤及び散剤の幾何平均値の比及びそれらに関連する 90%信頼区間（CI）を算出した。次に、点推定値及びその 90% CI を逆変換して、UX007 油性液剤を投与された被験者におけるパラメータの比について点推定値及びそれらに関連する 90% CI を求め、UX007 散剤及びその代謝物と比較した。統計は全て、統計解析システム（SAS）9.2 を用いて作成した。

安全性

安全性の項目を一覧表に示し、記述統計量を用いて要約した。正式な統計解析は実施しなかった。

製剤選好性調査

UX007 の油性液剤及び散剤、並びに治験終了時に製剤選好性調査結果を一覧表にまとめた。全被験者を対象に、以下の項目を記述的に要約した。

- 散剤の日常使用における全体的な許容性
- 散剤の飲料との混合のしやすさ
- 散剤を混合した飲料の食感の変化
- 散剤を混合した飲料の味の変化
- 油性液剤の日常使用における全体的な許容性
- 油性液剤の食品との混合のしやすさ
- 油性液剤を混合した食品の食感の変化
- 油性液剤を混合した食品の味の変化

- 長期使用に適した投与法（油性液剤又は散剤）
- 選択した製剤に対する選好の強さ
- 生活習慣に合わせた両製剤の使用

結果の要約：

被験者の内訳：

本試験では計 36 例を登録（同意文書に署名）した。22 例はいずれの投与順序にも割り付けられず、うち 14 例は適格性要件を満たさなかった。36 例中 14 例（38.9%）が各投与順序群［投与順序 1（散剤→油性液剤）が 7 例、投与順序 2（油性液剤→散剤）が 7 例］に無作為に割り付けられ、14 例中 1 例［7.1%、（2[redacted] 歳、白人女性）］を除く全例が試験を完了した。当該 1 例は、1.25 g/kg/日の散剤反復投与後に TEAE（腹部膨満及び便秘）のため Day 42 に試験を中止した。この被験者は油性液剤を投与されず、油性液剤の安全性解析から除外された。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：男性 6 例（42.9%）、女性 8 例（57.1%）。投与順序 1 と投与順序 2 の間で均衡がとれていた［いずれも男性 3 例（42.9%）及び女性 4 例（57.1%）］。

人種／民族：14 例中 11 例（78.6%）が白人で、全例が非ヒスパニック系であった。

人口統計学的特性及び疾患特性：

健康被験者を対象とした。

被験者の年齢の中央値は 37 歳（範囲：21～54 歳）であり、投与順序間で同程度であった（投与順序 1：39 歳、投与順序 2：35 歳）。

PK の結果：

大部分の検体では、血漿中濃度が定量下限（0.200 µmol/L）未満であったため、UX007 未変化体の PK 解析は実施しなかった。UX007 は、炭素数 7 の脂肪酸 3 分子から構成される中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）であり、腸内で速やかにグリセロールとヘプタン酸に加水分解されるため、大部分の検体では UX007 の血漿中濃度を定量できないことが予測された。UX007 の代謝物のうち、血漿中曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は、ヘプタン酸が最も高く、次いで BHB で、BHP が最も低かった。BHB は内因性物質であり、ベースラインを差し引いた投与後 BHB 濃度と内因性ベースライン濃度比の測定では、BHB の血漿中 C_{max} は投与前の内因性濃度を大きく上回って増加した。

1.25 又は 1.5 g/kg/日の UX007 投与後に観察された比の中央値は 3.8 倍であった。しかし、BHB の増加は、投与を受けた個々の被験者間で大きく異なり、比の範囲は 0.2 倍（すなわち、ベースラインから 20%増加）～18.1 倍であった。油性液剤単回投与後の T_{max} の中央値の範囲は、ヘプタン酸 0.67～1.2 時間、BHB 0.67～0.72 時間、BHP 0.70～2.9 時間であった（表 2.7.6.2-1）。油性液剤反復投与後の T_{max} の中央値は、ヘプタン酸、BHB 及び BHP でそれぞれ 1.4、1.4 及び 1.9 時間であった。

表 2.7.6.2-1 Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of Metabolites Following Administration of UX007 Oil (UX007-CL101)

UX007 Treatment	C_{max} (µmol/L)			$AUC_{0\text{-last}}$ (µmol*hr/L)			T_{max} (hr)		
	HEP	BHB	BHP	HEP	BHB	BHP	HEP	BHB	BHP
1.25 g/kg/day SD[a]	125 (123)	77.4 (193)	13.2 (147)	289 (68.0)	46.2 (453)	19.4 (247)	0.67 (0.42-6.5)	0.67 (0.42-4.4)	0.70 (0.42-6.4)
1.5 g/kg/day SD[a]	223 (69.7)	254 (80.6)	36.9 (54.1)	541 (40.9)	229 (140)	100 (41.7)	1.2 (0.42-8.3)	0.72 (0.0-1.4)	2.9 (0.67-6.4)
1.25 g/kg/day MD[b]	275 (69.0)	200 (77.8)	39.4 (62.8)	732 (47.2)	245 (214)	131 (214)	1.4 (0.0-8.4)	1.4 (0.0-8.4)	1.9 (0.0-8.4)

[a] SD was equivalent to 25% of the total daily dose in the assigned formulation.
[b] MD UX007 was divided into 4 equal doses per day.
Data presented for C_{max} and $AUC_{0\text{-last}}$ are geometric mean (geometric CV%), and median (minimum – maximum) for T_{max}.
$AUC_{0\text{-last}}$, area under the concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration; BHB, beta-hydroxybutyrate; BHP, beta-hydroxypentanoate; C_{max}, maximum observed concentration; CV%, percent coefficient of variation; HEP, heptanoate; MD, multiple dose; SD, single dose; T_{max}, time to maximum observed concentration
Source: UX007-CL101 Final CSR Appendix 16.2.6.8, PK Report Section 8.4.1, Tables 14.2.2.2, 14.2.2.3, 14.2.2.4, 14.2.2.7, 14.2.2.8, 14.2.2.9, 14.2.2.12, 14.2.2.13, and 14.2.2 (Module 5.3.3.1)

油性液剤反復投与後、3 種類の全代謝物（ヘプタン酸、BHB 及び BHP）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は、単回投与と比較して、かなり蓄積していることが認められた。油性液剤反復投与後の C_{max} の幾何平均値は、単回投与と比較して、ヘプタン酸、BHB 及び BHP でそれぞれ 1.2 倍、1.6 倍及び 2.0 倍増加した。同様に、$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値は、単回投与と比較して、ヘプタン酸、BHB 及び BHP でそれぞれ 1.5 倍、4.3 倍及び 5.7 倍増加した。

UX007 代謝物は、主に腎臓の糸球体ろ過によって排泄されるクレアチニンと比較して、尿中排泄が少ないことが示された。1.25 g/kg/日の油性液剤単回投与後では、尿中のヘプタン酸、BHB 又は BHP のベースラインからの変化は（あったとしても）わずかであった。UX007 反復投与では、単回投与と比較して、尿中排泄の増加が認められ、中央値（mmol/mol クレアチニン）は、ヘプタン酸で 0 から 13、BHB で 0 から 15、BHP で 2 から 8 に増加した。尿中に排泄された UX007 代謝物の相対的増加は、上述のとおり、反復投与後の UX007 代謝物の全身曝露量の増加と一貫している。

本試験で油性液剤と散剤を比較した結果、UX007 の代謝物（ヘプタン酸、BHB 及び BHP）の血漿中曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）に一貫した差は認められなかったことから、UX007 代謝物の PK に対する製剤全体の影響はないことが示唆された。

本試験では、主な UX007 代謝物であるカルニチンエステル抱合体もモニタリングした。1.25 g/kg/日の油性液剤単回投与後、C-3、C-5 及び C-7 アシルカルニチンの血漿中濃度は、投与前濃度と比較して、顕著に増加した。C 3、C-5 及び C-7 アシルカルニチンの C_{max} は、投与前濃度と比較して、それぞれ 5.9 倍、5.8 倍及び 7.7 倍増加した。C-3、C-5 及び C-7 アシルカルニチンの C_{last} の幾何平均値は、投与前濃度と比較して、それぞれ 2.8 倍、2.1 倍及び 2.0 倍高かった。1.25 g/kg/日の油性液剤反復投与後、C-3、C-5 及び C-7 アシルカルニチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値は、単回投与と比較して有意に増加し、非抱合型 UX007 代謝物であるヘプタン酸、BHB 及び BHP での結果と同様であった。

1.25 g/kg/日の UX007 単回投与後の C-14:1、C-16 及び C-18:1 アシルカルニチン並びに遊離及び

総カルニチンの血漿中濃度は比較的安定しており、C-14:1、C-16 及び C-18:1 アシルカルニチン並びに遊離及び総カルニチンの投与前濃度の幾何平均値と C_{max} の幾何平均値との間に差はほとんどみられなかった。1.25 g/kg/日の UX007 反復投与後の遊離及び総カルニチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は、単回投与後と同程度であった。しかし、C-14:1、C-16 及び C-18:1 アシルカルニチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は、単回投与後よりも有意に低かった。これらの分析対象物は、UX007 代謝物又はその *in vivo* 誘導体ではない点は注意すべきである。

安全性の結果：

全体として、本試験期間中の両製剤の投与で 14 例中 12 例（85.7%）に計 43 件の TEAE が認められた。TEAE の大部分は軽度で、担当医師により UX007 と関連があるかもしれない、おそらく関連あり又は明らかに関連ありと判断された。2 例以上で報告された発現頻度が高かった TEAE は、便秘［8 件（軽度 6 件及び中等度 2 件)］、悪心［7 件（軽度 6 件及び中等度 1 件)］、放屁、頭痛及び皮膚炎（いずれも軽度各 3 件）であった。血液生化学的検査、バイタルサイン及び身体的検査を含むその他の安全性評価では、全般的に著明な所見は認められなかった。

<u>UX007 散剤</u>

1.25 又は 1.5 g/kg/日の UX007 散剤単回投与又は反復投与後、14 例中 8 例（57.1%）に計 27 件の TEAE が認められた。TEAE は軽度又は中等度で、大部分［15/27 件（55.6%)］は、担当医師により UX007 と関連があるかもしれない、おそらく関連あり又は明らかに関連ありと判断された。

2 例以上で報告された発現頻度が高かった TEAE は、便秘［6/14 例（42.9%)、6 件（軽度 4 件及び中等度 2 件)］、悪心［4/14 例（28.6%)、4 件（軽度 3 件及び中等度 1 件)］、頭痛及び皮膚炎［各 2/14 例（14.3%)、2 件］であった。UX007 1.25 g/kg/日を散剤として反復投与後、1 例に中等度の TEAE が 5 件（腹部膨満、便秘、痔核、悪心及び肉離れ各 1 件）認められ、腹部膨満及び便秘の TEAE により Day 42 に試験を中止した。

<u>UX007 油性液剤</u>

1.25 又は 1.5 g/kg/日の UX007 油性液剤単回投与及び反復投与後に、安全性上予測できない所見は認められなかった。13 例中 8 例（61.5%）に計 16 件の TEAE が認められ、いずれも軽度であった。TEAE の大部分［9/16 件（56.3%)］は担当医師により UX007 と関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。2 例以上で報告された発現頻度が高かった TEAE は、悪心（軽度 3 件)、放屁及び便秘（いずれも軽度各 2 件）であった。本試験中に重度の TEAE、重篤な有害事象（SAE）及び死亡は報告されなかった。

油性液剤単回投与後に TEAE が認められた被験者数及び TEAE の件数は、1.25 g/kg/日［皮膚炎（軽度）1 例 1 件］と 1.5 g/kg/日［便秘（軽度）1 例 1 件］で同程度であった。1.25 g/kg/日の UX007 反復投与後も同様の結果が認められたが、TEAE の報告は、1.25 及び 1.5 g/kg/日の UX007 単回投与後と比較して反復投与後が多かった。

<u>油性液剤と散剤の比較</u>

胃腸管での油の放出が遅延するように設計された UX007 散剤では、胃腸関連の副作用を制限できると想定したが、胃腸関連事象が発現した被験者の割合は油性液剤と散剤で同程度であり［油性液剤：13 例中 7 例（53.8%)、散剤：14 例中 8 例（57.1%)］、便秘の件数は油性液剤と比較して

散剤で多かった（それぞれ 2 件及び 6 件）。TEAE による唯一の試験中止も、散剤投与を受けたときにみられた。UX007 の投与頻度（単回投与対反復投与）及び投与量（1.25 g/kg/日対 1.5 g/kg/日）の増加に伴い、胃腸関連の TEAE 発現頻度に 2 製剤間で同様の増加パターンが認められた。

その他の結果：

製剤選好性調査の結果

製剤選好性調査の結果から、被験者は概して散剤［2/14 例（14.3%）］よりも油性液剤［11/14 例（78.6%）］を好むことが示された。

結論：

薬物動態

- UX007 は腸内で速やかに加水分解されるため、予測どおり、大部分の検体は血漿中 UX007 濃度が定量できなかった。UX007 の主要代謝物のうち、血漿中曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は、ヘプタン酸が最も高く、次いで BHB で、BHP が最も低かった。1.25 又は 1.5 g/kg/日の UX007 投与後の BHB の血漿中 C_{max} の中央値は、内因性濃度に比べて大きく増加した（0.7～6.4 倍）。油性液剤単回投与又は反復投与後の UX007 代謝物（ヘプタン酸、BHB 及び BHP）の T_{max} の中央値は 0.67～2.9 時間であった。UX007 代謝物の曝露量は、単回投与後に比べて反復投与後に増加傾向がみられ、UX007（単回投与）の 1.25 g/kg/日から 1.5 g/kg/日への増量によっても増加した。
- 1.25 g/kg/日の UX007 単回投与及び反復投与後、C-3、C-5 及び C-7 アシルカルニチンの血漿中濃度は、ベースライン値に比べて顕著に増加した。
- 本試験で UX007 の散剤を油性液剤と比較したところ、UX007 代謝物の PK に対する製剤の明らかな影響は認められなかった。
- UX007 代謝物の尿中排泄はわずかであった。1.25 g/kg/日の油性液剤単回投与では、尿中のヘプタン酸、BHB 又は BHP のベースラインからの変化は（あったとしても）わずかであった。UX007 反復投与では、単回投与と比較して、尿中排泄の増加が認められ、中央値（mmol/mol クレアチニン）は、ヘプタン酸で 0 から 13、BHB で 0 から 15、BHP で 2 から 8 に増加した。

安全性

- 油性液剤又は散剤を問わず、1.25 g/kg/日若しくは 1.5 g/kg/日の単回投与、又は 1.25 g/kg/日の反復投与に伴う安全性上の重大な懸念は認められなかった。
- TEAE の大部分は軽度で、発現頻度が高かった TEAE は、便秘［8/14 例（57.1%）、8 件］、悪心［6/14 例（42.9%）、7 件］、放屁［3/14 例（21.4%）、軽度 3 件］、頭痛及び皮膚炎［各 2/14 例（14.3%）、軽度 3 件］であった。本試験中に重度の TEAE、SAE 又は死亡は報告されなかった。
- 血液生化学的検査、バイタルサイン及び身体的検査を含むその他の安全性評価では、全般的に著明な所見は認められなかった。
- 報告された TEAE の件数は、油性液剤投与後と比べて散剤投与後が数値的に高かった（油性液剤：8 例 16 件、散剤：8 例 27 件）。胃腸関連事象が発現した被験者の割合は製剤間で同程度であった（油性液剤：13 例中 7 例、散剤：14 例中 8 例）が、便秘の件数は UX007

油性液剤投与後と比べて散剤投与後が高かった（油性液剤：2 件、散剤：6 件）。UX007 散剤投与を受けた 1 例が TEAE により試験を中止した。

- 油性液剤及び散剤のいずれも、1.25 及び 1.5 g/kg/日の UX007 単回投与後及び反復投与後に TEAE が認められた被験者数及び TEAE の件数は同程度であったが、TEAE の発現頻度が最も高かったのは反復投与後であった。

製剤選好性調査

- 製剤選好性調査の結果から、大部分の被験者は、概して散剤［2/14 例（14.3%）］よりも油性液剤［11/14 例（78.6%）］を好むことが示された。

2.7.6.2.1.2 安全性評価試験 UX007-CL101

2.7.6.2.1.2.1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象

UX007 油性液剤（全体）

1.25 又は 1.5 g/kg/日を UX007 油性液剤として単回投与又は反復投与した結果（UX007-CL101 CSR Section 8.4.1、Module 5.3.3.1 参照）、13 例中 8 例（61.5%）に計 16 件の TEAE が認められた（UX007-CL101 CSR Table 14.3.1.1, Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。内訳は、悪心［3/13 例（23.1%）、軽度 3 件］、便秘及び放屁［各 2/13 例（15.4%）、いずれも軽度各 2 件］、腹痛、下痢、皮膚擦過傷、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛、頭痛、浮動性めまい、嗜眠及び皮膚炎［各 1/13 例（7.7%）、全て軽度各 1 件］であった（表 2.7.6.2-3；UX007-CL101 CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。16 件中、9 件（56.3%）は担当医師により UX007 と関連があるかもしれない又はおそらく関連あり、及び 7 件（43.8%）は担当医師により UX007 とおそらく関連なし又は関連なしと判断された（表 2.7.6.2-4；UX007-CL101 CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。

単回投与時の UX007 油性液剤

1.25 g/kg/日の UX007 油性液剤単回投与後（UX007-CL101 CSR Section 8.4.1、Module 5.3.3.1 参照）、13 例中 1 例（7.7%）に軽度の皮膚炎の TEAE が 1 件発現したが、担当医師により UX007 と関連なしと判断され、試験終了時までに回復した（表 2.7.6.2-3；UX007-CL101 CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。

また、UX007 油性液剤単回投与前に 13 例中 1 例（7.1%）に有害事象が発現したが、TEAE とはみなされなかった。1.25 g/kg/日の UX007 油性液剤単回投与前に中等度の、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が 1 件発現した（表 2.7.6.2-3）。当該事象は、担当医師により UX007 と関連なしと判断され、試験終了時に回復した（表 2.7.6.2-3；UX007-CL101 CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。

1.5 g/kg/日の UX007 油性液剤単回投与後も同様の結果が認められた（UX007-CL101 CSR Section 8.4.1、Module 5.3.3.1 参照）。13 例中 1 例（7.7%）に軽度の便秘の TEAE が 1 件発現し、担当医師により UX007 とおそらく関連ありと判断された（表 2.7.6.2-4；UX007-CL101 CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。当該 TEAE は試験終了時に回復した（UX007-CL101 CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。

反復投与時の UX007 油性液剤

反復投与では、1.25 及び 1.5 g/kg/日の UX007 油性液剤単回投与後と比較して、TEAE を発現した被験者が多く、報告された TEAE の件数も多かった（表 2.7.6.2-2；UX007-CL101 CSR Section 8.4.1、Module 5.3.3.1 参照）。1.25 g/kg/日の UX007 油性液剤反復投与後、13 例中 7 例（53.8%）に軽度の TEAE が計 14 件発現した（表 2.7.6.2-2；UX007-CL101 CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。その内訳は、悪心［3/13 例（23.1%）、軽度 3 件］、放屁［2/13 例（15.4%）、軽度 2 件］、便秘、腹痛、下痢、皮膚擦過傷、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛、頭痛、浮動性めまい及び嗜眠［各 1/13 例（7.7%）、全て軽度各 1 件］であった（表 2.7.6.2-3；UX007-CL101 CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。14 件の TEAE のうち、8 件（57.1%）は担当医師により UX007 と関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断され、6 件（42.9%）は担当医師により UX007 とおそらく関連なし又は関連なしと判断された（表 2.7.6.2-4；UX007-CL101 CSR Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。

表 2.7.6.2-2 Overall Summary of Subjects with Adverse Events for UX007 Oil

AE Category	SD UX007 1.25 g/kg/day Oil (N=13)[a] n (%)	MD UX007 1.25 g/kg/day Oil (N=13)[a] n (%)	SD UX007 1.50 g/kg/day Oil (N=13)[a] n (%)	Total Oil (N=13)[a] n (%)
Any AE	2 (15.4)	7 (53.8)	1 (7.7)	8 (61.5)
Any TEAE	1 (7.7)	7 (53.8)	1 (7.7)	8 (61.5)
Any AE causally related to study drug	0	5 (38.5)	1 (7.7)	6 (46.2)

[a] Subject [redacted] (Sequence 1) did not receive scheduled doses of UX007 Oil on Days 5 through 7 or SD UX007 Powder and Oil on Days 9 and 11, respectively, and was discontinued from the study on Day 42 due to TEAEs reported following MD administration of 1.25 g/kg/day UX007 Powder (UX007-CL101 CSR Section 12.2.2.2, Module 5.3.3.1).
Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that AE/TEAE category.
Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
AE, adverse event; MD, multiple dose; N, number of subjects; n, number of observations; SD, single dose; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL101 CSR Table 14.3.1.1 (Module 5.3.3.1)

表 2.7.6.2-3 Overall Summary of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events (All Causalities) for UX007 Oil

System Organ Class Preferred Term	SD UX007 1.25 g/kg/day Oil (N=13)[a] n (%)	MD UX007 1.25 g/kg/day Oil (N=13)[a] n (%)	SD UX007 1.50 g/kg/day Oil (N=13)[a] n (%)	Total Oil (N=13)[a] n (%)
Any TEAE	1 (7.7)[b]	7 (53.8)	1 (7.7)	8 (61.5)[b]
胃腸障害	0	6 (46.2)	1 (7.7)	7 (53.8)
便秘	0	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)
悪心	0	3 (23.1)	0	3 (23.1)
放屁	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)
腹痛	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
下痢	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
皮膚擦過傷	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
臨床検査	1 (7.7)[b]	1 (7.7)	0	1 (7.7)[b]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)[b]	1 (7.7)	0	1 (7.7)[b]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
背部痛	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
神経系障害	0	3 (23.1)	0	
頭痛	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
浮動性めまい	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
嗜眠	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)
皮膚炎	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)

[a] Subject [redacted] (Sequence 1) did not receive scheduled doses of UX007 Oil on Days 5 through 7 or SD UX007 Powder and Oil on Days 9 and 11, respectively, and was discontinued from the study on Day 42 due to TEAEs reported following MD administration of 1.25 g/kg/day UX007 Powder (UX007-CL101 CSR Section 12.2.2.2, Module 5.3.3.1).

[b] Moderate AE of AST increased for Subject [redacted] occurred prior to UX007 dosing on Day 1 and was not considered a TEAE.

Note: MedDRA version 18.0 coding dictionary applied.
Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that AE/TEAE category.
Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
AE, adverse event; AST, aspartate aminotransferase; MD, multiple dose; N, number of subjects; n, number of observations; SD, single dose; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL101 CSR Table 14.3.1.1 (Module 5.3.3.1)

表 2.7.6.2-4 Overall Summary of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events Related to UX007 Oil

System Organ Class Preferred Term	SD UX007 1.25 g/kg/day Oil (N=13)[a] n (%)	MD UX007 1.25 g/kg/day Oil (N=13)[a] n (%)	SD UX007 1.50 g/kg/day Oil (N=13)[a] n (%)	Total Oil (N=13)[a] n (%)
Any TEAE causally related to UX007	0	5 (38.5)	1 (7.7)	6 (46.2)
胃腸障害	0	5 (38.5)	1 (7.7)	6 (46.2)
便秘	0	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)
悪心	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)
放屁	0	2 (15.4)	0	2 (15.4)
腹痛	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
下痢	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
神経系障害	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
浮動性めまい	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)

[a] Subject [redacted] (Sequence 1) did not receive scheduled doses of UX007 Oil on Days 5 through 7 or SD UX007 Powder and Oil on Days 9 and 11, respectively, and was discontinued from the study on Day 42 due to TEAEs reported following MD administration of 1.25 g/kg/day UX007 Powder (Module 5.3.3.1, UX007-CL101 CSR Section 12.2.2.2).
Note: MedDRA version 18.0 coding dictionary applied.
Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that AE/TEAE category.
Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
MD, multiple dose; SD, single dose; TEAE, treatment emergent adverse event
Source: UX007-CL101 CSR Table 14.3.1.4 (Module 5.3.3.1)

TEAE を発現した被験者数は、UX007 の散剤と油性液剤の間で同程度であった［UX007 の散剤及び油性液剤の投与後、散剤 : 8/14 例（57.1%）27 件、油性液剤 : 8/13 例（61.5%）16 件］（UX007-CL101 CSR Table 12.2.4, Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。

また、TEAE を発現した被験者数及び報告された TEAE の件数は、UX007 の散剤と油性液剤を 1.25 g/kg/日単回投与後（UX007-CL101 CSR Section 8.4.1、Module 5.3.3.1 参照）［散剤 : 2/14 例（14.3%）、軽度 2 件、油性液剤 : 1/13 例（7.7%）、軽度 1 件］、及び 1.5 g/kg/日単回投与後（UX007-CL101 CSR Section 8.4.1、Module 5.3.3.1 参照）［散剤 : 2/13 例（15.4%）、軽度 5 件、油性液剤 : 1/13 例（7.7%）、軽度 1 件］でいずれも同程度であった（UX007-CL101 CSR Table12.2.4, Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。1.25 g/kg/日の UX007 反復投与後も同様の結果が認められたが、1.25 又は 1.5 g/kg/日の UX007 用量にかかわらず、単回投与と比較して反復投与でより多くの TEAE が認められた（UX007-CL101 CSR Table12.2.4, Listing 16.2.7.1、Module 5.3.3.1 参照）。有害事象情報は UX007-CL101 CSR Tables 14.3.1.1～14.3.2.2 及び Listing 16.2.7.1（Module 5.3.3.1 参照）に示す。

2.7.6.2.1.2.2 死亡及び重篤な有害事象

試験期間中、死亡及び SAE は報告されなかった。

2.7.6.2.2 UX007-CL201 試験（評価資料、Module 5.3.5.2）

2.7.6.2.2.1 UX007-CL201 試験の概要

標題：LC-FAOD 患者を対象として UX007 の安全性及び臨床効果を評価する第 II 相非盲検試験

実施医療機関及び実施国：10 施設［7 施設（米国）及び 3 施設（英国）］

開発のフェーズ：第 II 相

実施期間：2014 年 2 月 6 日（最初の被験者の同意取得及びスクリーニング来院日）～2016 年 8 月 25 日（最後の被験者の最終来院日）

目的：

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- LC-FAOD に関連する急性臨床病態生理に対する UX007 の影響を評価する（24 週間投与後）。

本試験の副次目的は以下のとおりであった。

- LC-FAOD 被験者における UX007 投与の安全性を評価する。
- LC-FAOD におけるエネルギー代謝に及ぼす UX007 の影響を評価する。

本試験の投与期間+継続期間（78 週間の投与後）の目的は以下のとおりであった。

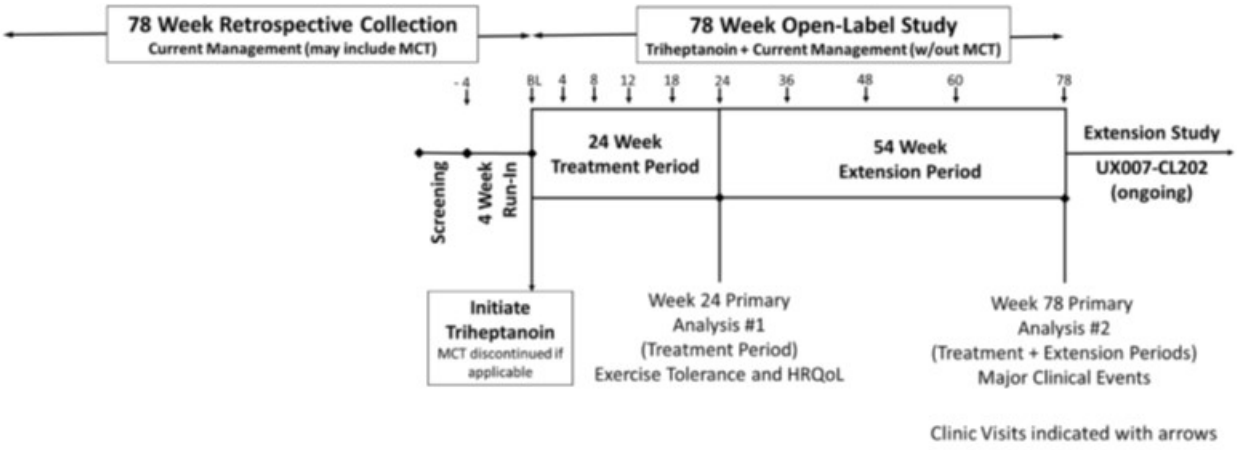
- LC-FAOD に関連する主要臨床イベント（MCE）に対する UX007 の影響を評価する。

方法：

本試験は、現行治療にもかかわらず、LC-FAOD の重篤な臨床症状を示す LC-FAOD 患者（生後 6 ヵ月以上）29 例を対象とした UX007 治療の前向き、介入、非盲検、第 II 相試験であった。

スクリーニング来院時、過去 18～24 ヵ月間の MCE の入手可能な病歴を診療録から集計し、選択基準（最長 24 ヵ月間）を評価し、UX007 投与前［18 ヵ月間（78 週間）］と比較した。LC-FAOD の臨床症状が不均一であることを考慮し、後ろ向きのデータ収集は、MCE の被験者内比較を行うことを目的とした。これにより、各被験者を、従来の LC-FAOD 管理（UX007 投与前）78 週間と UX007 投与後 78 週間を比較する自己対照とした。安定したベースライン値を得るため、4 週間の導入期間中、登録された被験者は現行の管理を継続した。4 週間の導入期間終了後、ベースライン来院時に被験者の MCT の使用を中止し、UX007 投与を開始した。UX007 の投与量は、1 日あたりのカロリー摂取量（DCI）の 25～35%の目標投与量又は最大耐用量（MTD）まで漸増し、24 週間（投与期間）にわたり追跡調査した。その後は 54 週間の継続期間で投与を継続した（合計 78 週間）（図 2.7.6.2-2）。MCE に対する UX007 投与の効果は、投与期間及び継続期間中の 78 週間の試験期間にわたって評価し、UX007 投与前期間における当該被験者の入手可能な病歴と比較した。

図 2.7.6.2-2 UX007-CL201 Study Schema



HRQoL, health-related quality of life; MCT, medium-chain triglycerides
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Figure 2.1 (Module 5.3.5.2)

投与期間（24 週間）のその他の臨床的及び生理学的症状に対する UX007 投与の効果として、筋機能障害（運動不耐性、運動発達、機能障害などの合併症）及び慢性的クレアチンキナーゼ（CK）上昇（急性横紋筋融解症に関連しない）、肝臓の評価（肝臓の大きさを含む）、並びに心機能［左室駆出率（LVEF）、左室内径短縮率（LVSF）、心臓バイオマーカーを含む］を評価した。

計画時及び解析時の被験者数：

重度の LC-FAOD 患者約 30 例を本試験に組み入れる計画とした。29 例を登録し、解析対象とした。

診断及び主な適格性基準：

以下の基準を全て満たした者を、本試験への参加に適格とした。

選択基準

最も一般的な 4 種類の LC-FAOD サブタイプ［カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II（CPT II）欠損症、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（VLCAD）欠損症、長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素（LCHAD）欠損症、三頭酵素（TFP）欠損症］のいずれかと確定診断されていること。生後 6 ヵ月以上であること。安定した治療レジメン（食事療法を含む）で管理されていること。同意書又は代諾者の同意を得た上でアセント（該当する場合）を提出する意思があること。過去 18 から 24 ヵ月間の治療を記録した診療録への閲覧を許可する意思及び能力があること。トリヘプタノインに対する重篤な副作用又は既知の過敏症の既往歴がないこと。管理にもかかわらず、以下のいずれかの重大な臨床症状で裏付けられる重度 LC-FAOD であること：MCE を伴う CK 値の慢性的上昇、筋機能不全の報告を伴う一過性の CK 値上昇（筋肉疲労、運動不耐性又は運動制限に関する患者の頻繁な報告）、症状を伴わない CK 高値、頻繁に発現する重度の主要医学的エピソード、低血糖症に対する重度の感受性及び／又は機能的心筋症のエビデンス［過去 90 日以内の心エコー検査（ECHO）で駆出率（EF）の低下が確認され、継続的な医学的管理が必要］。

除外基準

カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）欠損症、カルニチンパルミトイルトラ

ンスフェラーゼ I（CPT I）欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素（MCAD）欠損症、短鎖又は中鎖脂肪酸代謝異常症（FAOD）、ケトン体代謝異常症、プロピオン酸血症又はメチルマロン酸血症と診断されていること。同意文書への署名又は診療録の開示を行う意思がないこと。

試験薬、用量及び投与方法：

UX007 は、炭素数 7 の脂肪酸 3 分子がグリセロール骨格に結合した MCT である。UX007 は、1 L の半透明の高密度ポリエチレン（HDPE）製丸型ボトルに入った無色から淡黄色の油として供給された。UX007 を 1 日 4 回（朝食、昼食、夕食、就寝前）以上、食物若しくは飲料（乳児用粉ミルクを含む）に混合し、経口投与又はフィーディングチューブを用いて投与した。投与量は、目標投与量の 25～35% DCI、又は投与ガイドライン記載の MTD まで漸増した。

投与期間：

本試験の導入期間（4 週間）中、被験者は、LC-FAOD に対する現行の標準管理レジメン（使用していた場合は MCT を含む）を継続した。導入期間後、被験者は投与期間（24 週間）に移行し、ベースライン来院後に MCT を中止し、他の食事制限を維持しつつ、非盲検下で UX007 を連日投与した。Week 24 の評価完了後、被験者は継続期間で更に 54 週間投与を継続した（計 78 週間の投与）。

評価項目：

<u>有効性の評価項目</u>

3 つの重点臨床領域（横紋筋融解症及び筋機能障害、低血糖症及び肝機能評価、心筋症及び心機能）に影響を及ぼす疾患の重要変数及び関連するバイオマーカーを評価することによって、UX007 が LC-FAOD に及ぼす効果を評価した。主な有効性評価項目を以下に示した。

- UX007 投与前と UX007 投与 78 週間での MCE の比較
  - 横紋筋融解症イベント［年換算イベント発現率及び年換算持続期間（年換算イベント発現日数）を含む］
  - 低血糖症イベント［年換算イベント発現率及び年換算持続期間（年換算イベント発現日数）を含む］
  - 心筋症イベント［年換算イベント発現率及び年換算持続期間（年換算イベント発現日数）を含む］
- 運動耐容能の測定値のベースラインからの変化
  - Week 24 のサイクルエルゴメーター検査
  - Week 18 の 12 分間歩行テスト（12MWT）
- Week 24 の健康関連の生活の質（HRQoL）
  - 機能障害及び認知発達［Peabody Developmental Motor Scales – 2nd Edition（PDMS-2）、Pediatric Evaluation of Disability Inventory – Computer Adaptive Test 及び Short Form-10（SF-10）for Children/Short Form-12（SF-12）v2（年齢に応じて）］

投与期間及び継続期間（合計 78 週間）にわたって MCE に対する UX007 の効果を検討し、UX007 投与前 78 週間の診療録レビューで得られた MCE と比較した。エネルギー生理学に対する効果は、24 週間の投与期間に生物学的評価及び臨床的評価により検討した。継続期間についても、24 週間の投与期間と同様の方法で評価した。

有効性の補助的評価項目は、サイクルエルゴメーター検査及び 12MWT からの追加パラメータ、並びに臨床イベント発現中の臨床検査の評価であった。

安全性の評価項目

安全性評価項目には、TEAE（治験薬と関連した TEAE、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE を含む）、臨床検査パラメータ及びベースライン値からの変化、心電図、ECHO、身長、体重及び BMI を含めた。

統計手法：

統計解析では、要約表、図及び一覧表を用いた。全ての統計学的検定は両側検定とし、統計学的有意水準は 0.05 とした。多重性の調整又は多重比較の調整は行わなかった。

適切な場合、評価項目の記述的要約を示した。連続変数は、観察回数並びに平均値、標準偏差（SD）、中央値、四分位数、最小値及び最大値を評価項目別に表にした。カテゴリー変数は、各値の度数及び割合を表にした。

UX007 投与 78 週間における MCE の年換算イベント発現率は、対応のある t 検定を用いて、UX007 投与前期間と比較した。年換算イベント発現日数も同様に解析した。

12MWT 評価、サイクルエルゴメーター検査及び生活の質（QOL）を含むベースラインからの経時的な変化量は、時間をカテゴリー変数とし、ベースライン時の測定値で調整した一般化推定方程式（GEE）モデルを用いて解析した。GEE モデルに用いた共分散構造は、評価項目ごとに一定の分散及び経時的な評価間に一定の共分散を規定する複合対称であった。GEE モデルを用いた解析の測定数が不十分な場合は、記述的な要約とし、対応のある t 検定又はその他のノンパラメトリックな方法など単一時点での測定値を用いた解析を検討した。

本試験の主要目的を説明するため、概してベースラインから Week 24（投与期間）及び Week 78（投与期間+継続期間）までの変化量評価の統計学的有意性検定の p 値を提示した。Week 24 の解析については、Week 24 までの測定値のみをモデルに含めた。Week 78 の解析では、全ての測定値をモデルに含めた。12MWT については、評価スケジュールを考慮して、Week 18 及び Week 60 の測定値を、それぞれ Week 24 及び Week 78 の解析の主要時点の測定値とみなした。

最大の解析対象集団（FAS）には、本試験に登録された全ての被験者（例：導入期間に参加した被験者）を含めた。主要解析対象集団は、FAS のうち、4 週間の導入期間を完了し、かつ UX007 を少なくとも 1 回投与された被験者とした。有効性データの解析には、概して主要解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団は、UX007 を少なくとも 1 回投与された全ての被験者とした。安全性解析対象集団は、全ての安全性解析に用いた。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は、安全性解析対象集団のうち、UX007 の投与を 80%以上完了し、かつ治療遵守のカテゴリーで治験実施計画書からの重大な逸脱が記録されなかった被験者とした。UX007 の投与量は、25% DCI 以上の場合「complete」と定義した。サイクルエルゴメーター検査、12MWT 及び PDMS-2 の主要有効性評価項目の解析には、PPS を用いた。MCE の解析も PPS を用いて評価した。

結果の要約：

被験者の内訳：

本試験には合計 29 例の被験者を組み入れた。25 例（86.2%）が 24 週間の UX007 の投与期間を完了し、24 例（82.8%）が 78 週間の UX007 の全投与期間を完了した。5 例（17.2%）が試験を中

止した。中止理由は、4 例（13.8%）が同意撤回（このうち、3 例が TEAE により UX007 中止後に同意を撤回）、1 例（3.4%）が TEAE（グレード 2 の下痢）であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱とは、被験者の権利、健康若しくは安全性、及び／又は試験データの完全性に影響を及ぼす可能性のあるものとした。全体として、試験期間を通じて 29 例中 24 例（82.8%）に 55 件の治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Listing 16.2.2, Table 14.4.1.1、Module 5.3.5.2 参照）。治験実施計画書からの重大な逸脱の多く（55 件中 25 件、45.5%）は、手順が実施されない、又は臨床検査値が収集されないことによるものであった。治験実施計画書からの重大な逸脱 8 件（55 件中 8 件、14.5%）は、5 例における、新たに承認された同意文書への再同意の遅延（5 件）又は署名した同意文書のバージョンが異なる（3 件）などの不適切な同意によるものであった。治療方法の遵守による重大な逸脱は、4 例中 5 件に認められた。禁止されている薬物又は栄養補助食品の投与による治験実施計画書からの重大な逸脱は 4 例（13.8%）に認められた。軽微な逸脱は、主として食事日誌の記載が不十分、許容範囲外での評価、又はその他、安全性評価項目でわずかに欠測値ありであった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Listing 16.2.2、Module 5.3.5.2 参照）。

29 例（100%）全例を FAS、主要解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。PPS は 22 例（75.9%）であった。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：男性 17 例（58.6%）、女性 12 例（41.4%）

年齢：年齢の中央値は 5.3 歳（範囲：0.9～58.8 歳）であった。本試験に組み入れた被験者 29 例のうち、23 例（79.3%）が 18 歳未満であった。被験者の半分以上（51.7%）は 0 歳超 6 歳未満であり、8 例（27.6%）が 6 歳以上 18 歳未満であった。6 例（20.7%）が成人（18 歳以上）であった。

人種及び民族：白人 25 例（86.2%）、アジア人 2 例（6.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例（3.4%）、その他 1 例（3.4%）。3 例（10.3%）がヒスパニック又はラテン系であった。

疾患特性：本試験の被験者 29 例は、4 つの異なるサブタイプの LC-FAOD、すなわち VLCAD 欠損症（12 例、41.4%）、LCHAD 欠損症（10 例、34.5%）、CPT II 欠損症（4 例、13.8%）、TFP 欠損症（3 例、10.3%）と診断され、各サブタイプの有病率及び発現率と一貫していた。被験者の病歴は、横紋筋融解症（89.7%）、筋肉痛（75.9%）、運動不耐性（72.4%）、低血糖症（62.1%）、筋力低下（55.2%）、心筋症（44.8%）などの一般的な LC-FAOD の症状を反映していた。UX007 の投与前に、全ての被験者は、訓練を受けた代謝専門医及び栄養士により低脂肪・高炭水化物食で管理され、ほとんどの被験者（29 例中 27 例、93%）は、疾患管理の一環として、MCT オイル又は MCT 含有粉ミルクのいずれかが投与されていた。

有効性の結果：

UX007 は LC-FAOD に関連する MCE を減少させた

有効性の主要評価は、UX007 投与中の Week 78 時点での MCE の発現頻度及びイベント発現日数を UX007 投与前と比較する解析とした。MCE には、LC-FAOD に起因する、入院、緊急治療室（ER）／救急科受診又は緊急処置に至った横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント及び心筋症イベントが含まれた。いずれも MCE の発現頻度［年換算イベント発現率（件/年）］並びに年換算イベント発現日数［試験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）では年間持続率（日/年）と記載］で表される。以下に示す解析では、MCE 全体（横紋筋融解症イベント、低血糖症イベント及び心

筋症イベントの組合せ）並びに入院に至ったイベントに焦点を当てる。

MCE 全体の発現頻度は、UX007 投与前の平均 1.69 件/年から UX007 投与中の 0.88 件/年へと 48.1%有意に減少した（p=0.0208、表 2.7.6.2-5、図 2.7.6.2-3）。年換算イベント発現率の中央値も、UX007 投与中に 50.6%減少した。

同様に、年換算イベント発現日数の平均値は、5.96 日/年から 2.96 日/年へと 50.3%有意に減少した（p=0.0284、表 2.7.6.2-5、図 2.7.6.2-3）。年換算イベント発現日数の中央値も、UX007 投与中に 76.7%減少した。

入院に至った MCE は最も重度なイベントであり、最も高頻度に認められる医学的介入のサブタイプであることから、副次解析を実施した。MCE による入院は、UX007 投与前の 1.39 件/年から UX007 投与中の 0.65 件/年へと 53.1%有意に減少した（p=0.0160、表 2.7.6.2-5）。年換算入院日数の平均値は、UX007 投与前の 5.66 日/年から UX007 投与中の 2.74 日/年へと 51.6%有意に減少した（p=0.0316）。MCE 全体の年換算発現頻度及びイベント発現日数、並びに MCE による入院が減少したことは、臨床転帰の改善に対する UX007 の効果を示すエビデンスとなる。

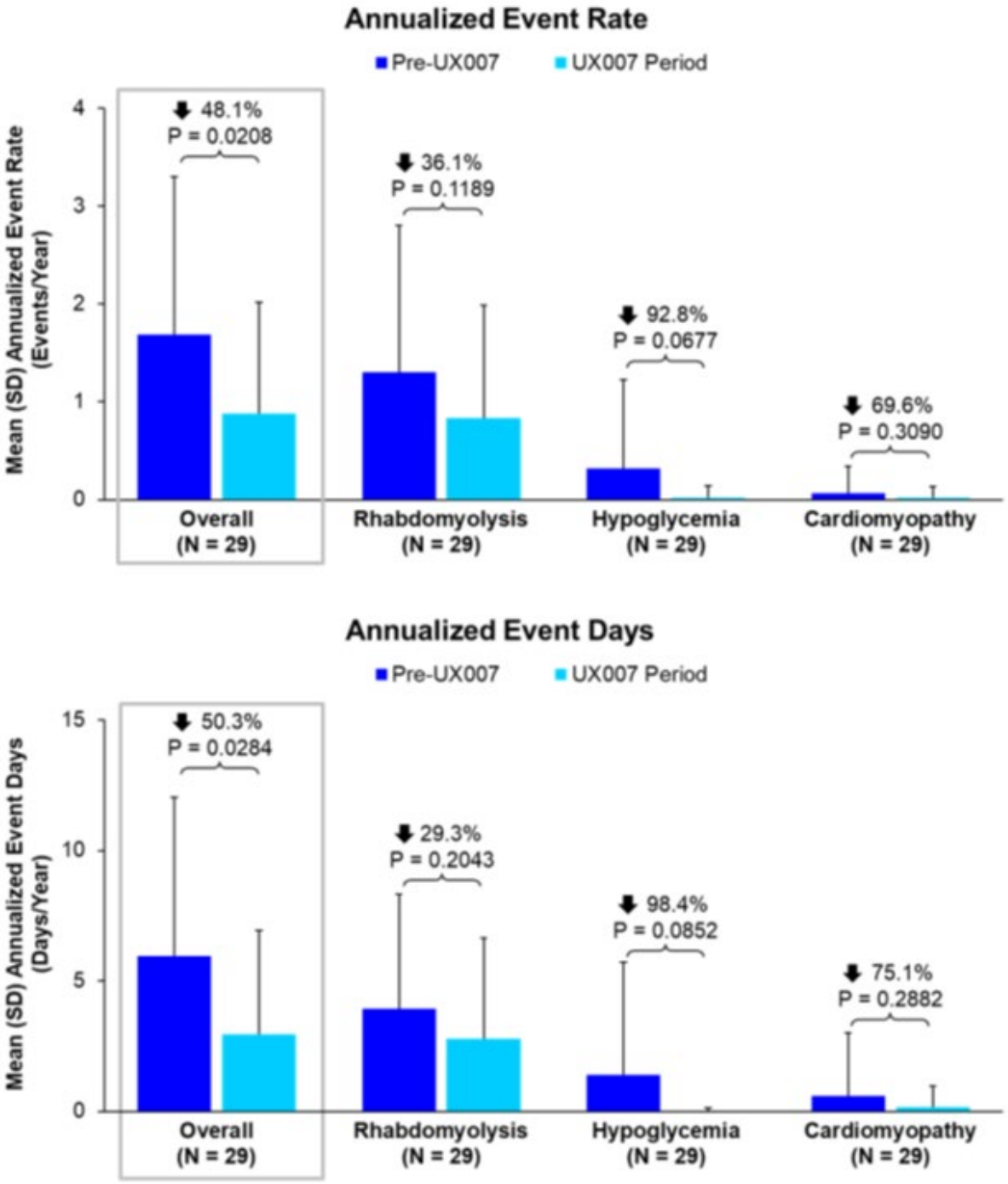
表 2.7.6.2-5 Major Clinical Events (Annualized Event Rates and Annualized Event Days) Pre- and UX007 (Primary Analysis Set, UX007-CL201)

	Annualized Event Rate (# Events/Year)				Annualized Duration Rate (# Days/Year)			
N = 29	Pre-UX007	UX007	% Change	p-value	Pre-UX007	UX007	% Change	p-value
All Events								
Mean (SD)	1.690 (1.61)	0.877 (1.14)	-48.1%	0.0208	5.961 (6.01)	2.964 (3.97)	-50.3%	0.0284
Median	1.333	0.659	-50.6%	-	5.332	1.244	-76.7%	-
Q1, Q3	0.667, 2.250	0.000, 1.311	-	-	0.667, 8.665	0.000, 4.666	-	-
All Hospitalization Events								
Mean (SD)	1.391 (1.35)	0.652 (1.01)	-53.1%	0.0160	5.662 (6.11)	2.739 (3.94)	-51.6%	0.0316
Median	1.145	0.000	-100.0%	-	4.328	0.000	-100.0%	-
Q1, Q3	0.000, 2.000	0.000, 0.678	-	-	0.000, 7.998	0.000, 4.158	-	-

Note: “% change” represents the percent change in the mean or median UX007 rate compared to the mean or median pre-UX007 rate.
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 2.1 (Module 5.3.5.2)

MCE 全体に対する UX007 の治療効果と同様に、3 つの MCE はいずれも減少し（図 2.7.6.2-3）、横紋筋融解症イベントは 36.1%減少、低血糖症イベントはほぼ消失（UX007 投与前 12 件から投与中 1 件）、心筋症イベントはわずかな減少（UX007 投与前 3 件から投与中に 1 件）であった。

図 2.7.6.2-3 UX007 Treatment over 78 Weeks Reduced Annualized Major Clinical Events and Annualized Event Days Compared to the Pre-UX007 Period



UX007 は運動耐容能の改善と関連していた

運動耐容能検査の主要解析は、UX007 投与 18～24 週間後に実施した。2 つの運動耐容能と筋機能に関する検査として、12MWT 及び最大下運動強度でのサイクルエルゴメーター検査を実施し、検査の実施に信頼性があり安全に完了することができた 6 歳以上の被験者を対象とした。

ベースライン時における 12MWT の前半 6 分間の歩行テスト距離は正常予測値の 56%であり、歩行能力が障害されていた[ベースライン時の 12MWT の平均歩行距離:697.8 m(中央値:846.5 m、n=12)]。Week 18 で、ベースライン時の 12MWT の歩行距離から+188 m［最小二乗（LS）平均変

化量：+181.9 m、p=0.0868、n=8］増加し、ベースラインからの歩行距離が平均 27%増加したことを示した。歩行能力に対する UX007 の潜在的な治療ベネフィットは、初回投与後 8 週間という早期に認められた可能性があることから（LS 平均変化量：+90.6 m、n=8）、骨格筋の基礎エネルギー不足に対処するためのより効率的なエネルギー源としての UX007 の直接的な効果を反映している。更に、本試験の継続期間中に収集された 12MWT データから、UX007 の継続的な投与によりこれらの改善が維持されることが示されている。

7 例の被験者が、ベースライン時（UX007 投与前）及び UX007 投与中の Week 24 で 40 分間のサイクルエルゴメーター検査を実施した。ベースライン時のサイクルエルゴメーターの平均仕事量は 744.6 ワットであった。Week 24 時点で平均仕事量は+446.8 ワット増加し（LS 平均変化量：+409.3 ワット、p=0.1491）、これはベースラインからの平均 60%のワット増加を示した。Week 24 にサイクルエルゴメーター検査を実施した 7 例中 4 例は、ベースライン及び Week 24 の全期間の評価を完了した。ベースラインの評価を完了しなかった 3 例では、Week 24 の持続時間はベースライン時の平均 9.3 分（範囲：5～15 分）から Week 24 時点は 20.4 分（範囲：10～40 分）に改善した。仕事量の増加及び持続時間の延長はいずれも、UX007 投与後に運動能力が改善される可能性を示唆している。サイクルエルゴメーター検査のデータは継続期間中に収集されたが、Week 48 及び Week 78 以降の時点での被験者数が少なかったため、これらの結果の解釈には限界がある。

UX007 は健康関連の生活の質（HRQoL）を改善した

機能的健康度及び幸福感は、成人患者報告による SF-12v2（18 歳以上）及び小児の両親が回答した SF-10™（5～17 歳）質問票を用いて評価した。これらの評価では標準値に基づくスコアリングを用いており、平均値=50、SD=10 とし、スコアが高いほど良好な健康状態を反映している。

機能的健康度及び幸福感は、LC-FAOD 成人被験者の SF-12v2 の身体的側面の QOL サマリー（PCS）-12 スコアの平均値が標準値を 2～3 SD 下回っていたことから明らかなように、ベースラインで大きく損なわれていた。LC-FAOD 成人被験者の精神的健康度も、精神的側面の QOL サマリー（MCS）-12 スコアが標準値を約 0.5 SD 下回っていたことから影響を受けていると考えられた。SF-12v2 質問票で評価した身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康を含む多くのドメインで LC-FAOD による障害が明確となっていると考えられ、LC-FAOD が患者の身体的及び精神的健康に衰弱性の影響を及ぼすことが浮き彫りとなっている。

成人被験者（18 歳以上）5 例が、ベースライン時並びに Week 12、24、48 及び 78 で SF-12 質問票に回答した。これらの被験者（n=5）では、24 週間の UX007 投与後に PCS-12 及び MCS-12 が有意に改善した［PCS-12：LS 平均変化量（標準誤差：SE）：+8.88（1.63）、p<0.0001；MCS-12：LS 平均変化量（SE）：+9.70（4.00）、p=0.0152］。有意に改善したドメインのスコアは、体の痛み［+12.56（2.01）、p<0.0001］、全体的健康感［+9.54（3.55）、p=0.0071］、活力［+19.68（2.78）、p<0.0001］、社会生活機能［+7.12（2.22）、p=0.0013］及び心の健康［+10.33（2.43）、p<0.0001］であった。身体的健康度（PCS-12）は 78 週間の UX007 投与期間を通じて改善が維持され［LS 平均変化量（SE）：+3.620（1.72）、p=0.0354］、日常役割機能（身体）［LS 平均変化量（SE）：+5.92（3.01）、p=0.0491］及び活力［+7.87（3.29）、p=0.0168］のドメインでは有意な改善が認められた。

小児被験者（5～17 歳）5 例が、ベースライン時並びに Week 12、24 及び 48 で SF-10 質問票に回答し、そのうち 3 例は Week 78 にも回答した。これら被験者におけるベースラインの SF-10 の身体的健康度のサマリー（PHS）スコア（平均値）は介護者の報告によるものであったが、実質

的な障害（すなわち、標準値を 2 SD 以上下回る）を反映していた。UX007 投与開始 12 週目の早期に有意な改善が認められた［平均値（SD）：+10.316（17.4）、中央値：4.6、最小値：-9.1、最大値：33.6、LS 平均変化量：9.6、p=0.03］。Week 12 の増加量の平均値は、Week 24 ほど明らかではなかったが、Week 48 及び 78 では PHS スコアの有意な増加が認められた［Week 48：LS 平均変化量（SE）+12.38（2.70）、n=5、p<0.0001、Week 78：LS 平均変化量（SE）+17.30（1.42）、n=3、p<0.0001］。SF-10 質問票の心理社会的健康度のサマリー（PSS）スコアでは、ベースラインでの障害はなく、UX007 投与後も変化が認められなかった。

安全性の結果：

78 週間の非盲検試験中に死亡は報告されなかった。29 例全例（100%）に 1 件以上の TEAE が発現し、4 例が TEAE により UX007 投与を中止した。試験中 19 例（65.5%）に SAE が発現した。SAE［器官別大分類（SOC）］では「感染症および寄生虫症［13 例（44.8%）］」が最も多く認められ、13 例中 12 例は UX007 と関連なしと判断された。いずれの被験者も重篤性の定義「入院」に合致し、大部分は担当医師により重度と評価された。感染症の SAE は小児被験者のほとんどで認められ（13 件中 10 件）、その内訳は、急性ウイルス及び細菌感染、急性胃腸炎、上気道感染、肺炎、並びに小児集団でよくみられるその他の急性感染であった。投与 2 日目に生後 [redacted] ヵ月の乳児に発現した胃腸炎の SAE 1 件は、異型リンパ球の増加（12%）からウイルス由来の可能性が高いと考えられ、担当医師は UX007 と関連があるかもしれないと判断した。

LC-FAOD の主要な特徴である横紋筋融解症は、基本語（PT）別で最も多く報告された重篤な TEAE であった（11 例、37.9%）。基礎疾患である LC-FAOD の合併症として、横紋筋融解症イベントが本試験の臨床評価項目（MCE）として報告され、TEAE 又は治験薬投与下で発現した SAE としても報告された。横紋筋融解症の症例の大部分は担当医師により重度と評価され、生命を脅かす症例が 1 例報告された。本試験で報告された重篤な TEAE の多くは、入院を要する急性感染症によるものであった。小児被験者 9 例（31%）が、急性のウイルス又は細菌感染を伴う 22 件の SAE により入院したが、担当医師により UX007 と関連なしと判断された。健康な患者のほとんどでは自然治癒する急性感染症は、LC-FAOD 患者では横紋筋融解症又は代謝クライシスを引き起こす可能性がある。急性感染症は、特に小児の場合、更なる代謝低下のリスクを軽減するために、しばしば病院で管理される。

基礎疾患である LC-FAOD に起因すると考えられる横紋筋融解症及び感染症の SAE を除き、本試験では SAE はほとんど報告されず、担当医師により UX007 と関連ありと判断された SAE はなかった。

担当医師により UX007 と関連ありと判断された TEAE が 19 例（65.5%）に発現した。最も発現頻度が高かった治験薬と関連のある TEAE は胃腸障害であり、16 例（55.2%）に発現した。報告された胃腸関連事象は全て軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であった。下痢は 16 例（55.2%）で報告され、うち 12 例（41.4%）が担当医師により UX007 と関連ありと判断された。腹痛及び類似の事象が 13 例（44.8%）で報告され、うち 11 例（37.9%）が担当医師により UX007 と関連ありと判断された。嘔吐は 14 例（48.3%）で報告され、うち 3 例（10.3%）が担当医師により UX007 と関連ありと判断された。

胃腸関連の TEAE（主に下痢及び腹痛）により 11 例が UX007 の減量に至った。全ての事象は非重篤で軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であり、うち 10 例が担当医師により UX007 と関連ありと判断された。1 例がグレード 2 の下痢により投与を中止し、治験薬と関連ありと判

断された。その他の 9 例では TEAE が回復し、被験者は平均 17～19 ヵ月間試験を継続した。

結論：

LC-FAOD 患者では、食物中の長鎖脂肪酸をエネルギーに変換する上で重要な役割を果たすミトコンドリア酵素が不足しており、一般的な感染症又は中程度の運動などでエネルギー需要が増大することにより急性代謝クライシスが引き起こされる。これらの代謝クライシスは、横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症として発現し、入院頻度及び乳児死亡率の増加につながる可能性がある。更に、骨格筋の基礎エネルギー不足により、運動不耐性、日常生活能力の低下、本消耗性疾患患者の HRQoL の低下などの筋機能障害を引き起こす。訓練を受けた代謝専門医及び栄養士による慎重な疾患管理にもかかわらず、多くの患者で急性代謝クライシス及び LC-FAOD のその他の重篤な臨床症状が持続しており、ベースライン時の MCE の発現頻度が高く、運動不耐性及び身体機能障害が顕著であったことから、現行の治療では多くの患者で疾患が十分にコントロールされていないことが示唆される。

本試験では、LC-FAOD 小児及び成人 29 例を対象とし、UX007 を DCI の 25～35%の目標用量で 78 週間投与したときの有効性及び安全性プロファイルを評価した。UX007 投与前 78 週間の後ろ向き期間中、被験者は MCT 及び食事管理を含む LC-FAOD の従来の管理を受けた。ベースライン時、これらの被験者は歩行能力及び運動耐容能に顕著な障害を有し、横紋筋融解症、低血糖症、心筋症などの MCE の既往があり、筋損傷を示すバイオマーカー（CK 値）が上昇していた。

本試験では、DCI の 25～35%の用量で UX007 を 78 週間投与することにより、LC-FAOD 被験者の転帰が改善することが示された。横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症を含む MCE の発現頻度及び持続期間は、UX007 投与により、UX007 投与前と比較して一貫して減少した。MCE に関連した入院も UX007 投与により減少した。これには横紋筋融解症による入院も含まれ、UX007 投与前と UX007 投与中の両方で試験中に認められた最も一般的なイベントであった。

低血糖症イベント数は、UX007 投与前の 12 件から UX007 投与中の 1 件に減少し、UX007 投与中に入院又は集中治療室（ICU）入室はなかった。心筋症イベントも、UX007 投与により 3 件から 1 件に減少した。

本試験で認められた MCE の発現頻度及び年換算イベント発現日数の減少は、LC-FAOD 患者に食品グレードのトリヘプタノインを最長 13 年間投与した後ろ向きの診療録レビューである UX007-CL001 試験（Vockley J et al., 2015）のデータと一貫している。したがって、本試験では、UX007 投与により、LC-FAOD 症状による入院頻度及び年換算イベント発現日数の減少が最初に確認された。

UX007 の投与により、検査が実施可能であった被験者において、12MWT 及びサイクルエルゴメーター検査で測定した筋機能及び運動耐容能が改善した。身体的検査の改善を示すエビデンスは、小児では SF-10、成人では SF-12v2 において、一部の患者では PCS-12 の患者報告結果が大幅に改善したことから裏付けられた。UX007 投与開始後 12 週間という早期に改善が認められ、複数の時点で持続していたことから、被験者は UX007 を投与されている間、気分が良くなったことが示唆された。

UX007 の安全性プロファイルは許容可能であった。よくみられる治験薬と関連のある TEAE は胃腸障害であり、用量調整により管理した。SAE は、基礎疾患である LC-FAOD 又は急性感染症と関連していることが多く、更なる代謝低下を防ぐため、医学的管理可能な入院を必要とした。

UX007 の 78 週間投与により、LC-FAOD 疾患の最も重篤な症状である MCE による入院日数の

発現率及び発現頻度が減少した。被験者のサブセットを対象とした裏付けとなるエビデンスから、UX007 投与は運動耐容能、身体的健康度及び活力にも好ましい影響を及ぼすことが示され、被験者は、UX007 投与を受けている間は気分が良くなり、日常活動をより良く達成できることが示唆された。被験者の大部分は、UX007 投与前に MCT を受けていたことから、本試験で観察された臨床的改善は、LC-FAOD に対して UX007 が現行の患者ケアを上回るベネフィットを提供することを示唆している。データ全体から、LC-FAOD 患者におけるエネルギー補充療法としての UX007 の有効性が示されるとともに、許容可能な安全性プロファイルが維持されている。

2.7.6.2.2.2 安全性評価試験 UX007-CL201

2.7.6.2.2.2.1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象

試験期間中に 29 例全例（100%）に 1 件以上の TEAE が認められた（表 2.7.6.2-6）。1 例がグレード 2 の TEAE（下痢）により試験を中止した（詳細は UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.3.1、Module 5.3.5.2 参照）。グレード 3 又は 4 の TEAE が 18 例（62.1%）で報告されたが、いずれも担当医師により UX007 と関連なしと判断された。その内訳は、グレード 4 の TEAE が横紋筋融解症 1 例、グレード 3 の TEAE が横紋筋融解症（10 例）及び急性感染症（8 例）であった。これらについては、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.2.3（Module 5.3.5.2）で詳述する。

治験薬と関連のある TEAE は 19 例（65.5%）で認められ、そのうち胃腸関連の TEAE は 16 例（55.2%）であった。治験薬と関連のある TEAE の詳細は、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.2.2（Module 5.3.5.2）を参照のこと。19 例（65.5%）に重篤な TEAE が認められ、重篤な TEAE（胃腸炎）1 例は担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。重篤な TEAE の詳細は、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.4（Module 5.3.5.2）を参照のこと。重篤な TEAE 19 例のうち 18 例は、担当医師により UX007 と関連なしと判断され、そのほとんどは基礎疾患である LC-FAOD と関連ありと判断された。

表 2.7.6.2-6 Summary of TEAEs, Serious TEAEs, Deaths, and TEAEs Leading to Study Discontinuation (UX007-CL201)

	UX007 (N=29) n (%)
TEAE	29 (100.0)
Treatment-related TEAE	19 (65.5)
GI-related TEAE	16 (55.2)
Grade 3/4 TEAE[a]	18 (62.1)
Serious TEAE	19 (65.5)
Related serious TEAE	1 (3.4)
TEAE leading to study discontinuation	1 (3.4)
Death	0 (0.0)

[a] Includes a single Grade 4 TEAE of rhabdomyolysis (UX007-CL201 CSR Amendment 1 Listing 16.2.7.1.2, Module 5.3.5.2).
GI, gastrointestinal; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.1, Module 5.3.5.2

担当医師により UX007 と関連ありと判断された TEAE が 19 例（65.5%）に少なくとも 1 件認められた（表 2.7.6.2-7 ; UX007-CL201 CSR Amendment 1 Tables 14.3.1.9 and 12.2.2.1、Module 5.3.5.2 参照）。UX007 と関連ありと判断された TEAE の大部分は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 17.1 の SOC「胃腸障害」に分類された。発現頻度が高かった胃腸関連の TEAE は下痢及び嘔吐であり、そのうち UX007 と関連ありと判断された最も発現頻度が高かった TEAE は下痢（12 例、41.4%）、次いで腹痛（6 例、20.7%）であった。上腹部痛、消化器痛及び嘔吐は、UX007 との関連ありと判断されることは少なかった（各 3 例、10.3%）。

治験薬と関連のある胃腸関連以外の TEAE の発現頻度は低く、ざ瘡（3 例、10.3%）を含め、全て軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であった。その他の MedDRA PT はそれぞれ、各 1 例で報告された。

表 2.7.6.2-7 Incidence of Treatment-related TEAEs (UX007-CL201)

Preferred Term	UX007 (N=29) n (%)
Number of subjects with at least 1 related TEAE	19 (65.5)
下痢	12 (41.4)
腹痛	6 (20.7)
上腹部痛	3 (10.3)
ざ瘡	3 (10.3)
消化器痛	3 (10.3)
嘔吐	3 (10.3)
腹部膨満	2 (6.9)
放屁	2 (6.9)
胃腸炎	2 (6.9)
悪心	2 (6.9)
血中トリグリセリド増加	1 (3.4)
気管支反応性亢進	1 (3.4)
便秘	1 (3.4)
食欲減退	1 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.4)
胃食道逆流性疾患	1 (3.4)
左室肥大	1 (3.4)
筋痙縮	1 (3.4)
横紋筋融解症	1 (3.4)
体重増加	1 (3.4)

Note: MedDRA version 17.1 coding dictionary applied.
TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.14, Module 5.3.5.2

TEAE（下痢）12 例は、UX007 と関連ありと判断された。全ての事象は軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）と判断され、ほとんどの事象の持続期間は 5 日以下であった。間欠的なゆるい便として報告された 30 日以上持続する TEAE（下痢）が 3 例に認められた。これら 3 例のうち 2 例では、減量後にそれ以上の事象は報告されなかった。減量及び投与中断については、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.3.2（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

腹痛及び関連用語である上腹部痛及び消化器痛は、担当医師により 11 例が UX007 との関連ありと判断された（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Listing 16.2.7.1.2、Module 5.3.5.2 参照）。報告された最も高い重症度グレードは、グレード 2 が 4 例、グレード 1 が 7 例であった。いずれの事象も重篤ではなかった。腹痛及び関連用語である上腹部痛及び胃腸管痛を発現した 8 例が減量した。詳細は、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.3（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

嘔吐は高頻度に報告された TEAE（14 例、48.3%）であったが、ほとんどの嘔吐は、担当医師により UX007 と関連なしと判断された。間欠的嘔吐、胃食道逆流、栄養摂取不良、フィーディングチューブ依存などの胃腸障害が試験集団でよくみられ、9 例（31%）で既往歴として報告された。嘔吐の 3 例（10.3%）は、担当医師により UX007 と関連ありと判断された。

胃腸炎 2 例は担当医師により UX007 と関連ありと判断された。生後 [redacted] ヵ月の乳児 1 例は、UX007 の投与開始 1 日後に胃腸炎（グレード 2）の重篤な TEAE を発現し（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Section 12.4、Module 5.3.5.2 参照）、UX007 と関連があるかもしれないと判断された。他の 1 例は、UX007 の開始から 8 日後に軽度（グレード 1）の TEAE（急性ウイルス性胃腸炎）を発現し、UX007 とおそらく関連ありと判断された。当該被験者は、UX007 に対して何の措置も講じることなく 1 日以内に回復した。

[redacted] 歳の[redacted]性 1 例は、関節リウマチ、甲状腺機能低下症、アレルギー性鼻炎／副鼻腔炎及び反応性気道疾患の既往歴があり、Day 421 に軽度（グレード 1）の TEAE（横紋筋融解症）が発現し、担当医師により UX007 と関連があるかもしれないと判断された。本事象は治療することなく 2 日で回復した。その時点で急性感染症は報告されなかった。当該被験者は Day 372 に気管支反応性亢進を発現し UX007 と関連があるかもしれないと判断されたが、シムビコート及び Mucinex による治療にもかかわらず、未回復であった。副鼻腔炎のエピソードは、本事象の 2 ヵ月前及び 1 ヵ月後に認められた。進行性の反応性気道疾患は、本事象に対するより妥当な代替指標となる。

UX007-CL201 CSR Amendment 1（Module 5.3.5.2 参照）の Table 14.3.1.10 に、UX007 との関連性が最も高いと報告された TEAE（明らかに関連なし、おそらく関連なし、関連があるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連あり）を示す。

2.7.6.2.2.2 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.2.2.2.1 死亡

試験期間中、死亡は報告されなかった。

2.7.6.2.2.2.2 重篤な有害事象

試験期間中に発現した重篤な TEAE は 19 例（65.5%）であった（表 2.7.6.2-8；UX007-CL201 CSR Amendment 1 Tables 14.3.1.6 and 12.4.1、Module 5.3.5.2 参照）。これらの事象は、1 例を除き全て担当医師により UX007 と関連なしと判断された。SOC 別で最も発現頻度が高かった重篤な TEAE は感染症および寄生虫症（13 例、44.8%）であり、次いで筋骨格系および結合組織障害（11 例、37.9%）であった（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.6、Module 5.3.5.2 参照）。PT 別

で最も発現頻度が高かった重篤な TEAE は横紋筋融解症（11 例、37.9%、UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 12.4.1、Module 5.3.5.2 参照）であり、いずれも担当医師により UX007 と関連なしと判断された。横紋筋融解症の重篤な TEAE を発現した 11 例中 9 例では、同日又は数日以内に急性感染症の発症が報告された（UX007-CL201 CSR Amendment 1 Listing 16.2.7.1.2、Module 5.3.5.2 参照）。横紋筋融解症の非重篤な TEAE が発現した 2 例では急性感染の誘発も認められ、そのうち 1 例は重篤な TEAE であった。

表 2.7.6.2-8 Incidence of Serious Treatment-emergent Adverse Events (UX007-CL201)

Preferred Term	UX007 (N=29) n (%)
Number of subjects with at least 1 serious TEAE	19 (65.5)
横紋筋融解症	11 (37.9)
胃腸炎	6 (20.7)
ウイルス性胃腸炎	6 (20.7)
ウイルス性消化管感染	2 (6.9)
上気道感染	2 (6.9)
アデノウイルス性上気道感染	1 (3.4)
アデノウイルス感染	1 (3.4)
結膜炎	1 (3.4)
コクサッキーウイルス感染	1 (3.4)
感染性クループ	1 (3.4)
中耳炎	1 (3.4)
急性中耳炎	1 (3.4)
マイコプラズマ性肺炎	1 (3.4)
ウイルス性気道感染	1 (3.4)
ばら疹	1 (3.4)
尿路感染	1 (3.4)
ウイルス性上気道感染	1 (3.4)
胃腸障害	1 (3.4)
胃腸出血	1 (3.4)
嘔吐	1 (3.4)
急性心筋症	1 (3.4)
弯足	1 (3.4)
代謝障害	1 (3.4)
月経過多	1 (3.4)
無気肺	1 (3.4)
感染予防	1 (3.4)

Note: MedDRA version 17.1 coding dictionary applied.
TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL201 CSR Amendment 1 Table 14.3.1.6 (Module 5.3.5.2)

2.7.6.2.3 UX007-CL202 試験（評価資料、Module 5.3.5.2）

2.7.6.2.3.1 UX007-CL202 試験の概要

標題：UX007 又はトリヘプタノインの試験に以前登録された LC-FAOD 患者を対象とした非盲検長期安全性及び有効性継続投与試験

実施医療機関及び実施国：10 施設［8 施設（米国）及び 2 施設（英国）］

開発のフェーズ：第 II 相

実施期間：2014 年 12 月 9 日（最初の被験者の同意取得日）～2020 年 12 月 3 日（最後の被験者の最終来院日）

背景：

第 II 相 UX007-CL201 試験では、UX007 投与により LC-FAOD の最も重篤な症状である MCE の発現率及び発現頻度が減少した。更に、UX007 投与により MCE による入院日数が減少した。被験者のサブセットからは、UX007 投与により運動耐容能、身体的健康度及び活力にもプラスの影響を及ぼすことを裏付けるエビデンスが示され、UX007 投与中に被験者は気分及び日常活動の達成能力が改善することが示唆された。ほとんどの被験者が UX007 投与前に MCT を投与されていたため、本試験で認められた臨床的改善は、UX007 が LC-FAOD に対する現行の治療法よりも有益であることを示唆している。得られたデータから全体として、UX007 は LC-FAOD 患者において、許容可能な安全性プロファイルを維持しながら、エネルギー補充療法として有効であることを示している。

本項で報告する UX007-CL202 試験は、LC-FAOD 患者を対象として UX007 投与の長期安全性及び有効性を評価する非盲検、第 II 相試験である。

目的：

主要目的

- LC-FAOD 被験者における UX007 の長期安全性及び有効性を評価する。

副次目的

- LC-FAOD のエネルギー代謝に及ぼす UX007 の影響を評価する。
- LC-FAOD に関連する MCE に対する UX007 の影響を評価する。

PK（PK サブスタディ）

- LC-FAOD 被験者における UX007 及び UX007 代謝物の定常状態での PK の特性を明らかにする。

評価項目：

有効性の主要評価項目

- 骨格筋ミオパチー（横紋筋融解症）、肝臓（低血糖症）、心筋症の各イベントを含む、LC-FAOD における MCE の年換算イベント発現率（「MCE 率」とも称す）

有効性の副次評価項目

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

数及び持続期間
- 横紋筋融解症の年換算イベント発現率及び年換算持続率
- 心筋症の年換算イベント発現率及び年換算持続率
- 低血糖症の年換算イベント発現率及び年換算持続率

探索的評価項目

- SF-10 又は SF-12v2 に基づく機能障害及び認知発達の評価項目（年齢に応じて評価尺度を選択）
  - SF-10 PHS スコア
  - SF-10 PSS スコア
  - SF-12v2 PCS スコア
  - SF-12v2 MCS スコア
- 以下を指標とする臨床的バイオマーカー評価項目
  - 血清 CK
  - 空腹時血糖値
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）
  - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）
  - γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）
- 発育測定項目
  - 身長
  - 体重
  - 頭囲（該当する場合、生後 36 ヵ月以下の被験者）

安全性評価項目

- TEAE の発現割合（発現頻度）及び重症度
- バイタルサイン
- 臨床検査値異常の発現割合（頻度）
- 併用薬

PK 評価項目

- 血漿中 UX007 濃度
- UX007 代謝物（ヘプタン酸、BHP、BHB など）の血漿中濃度

方法：

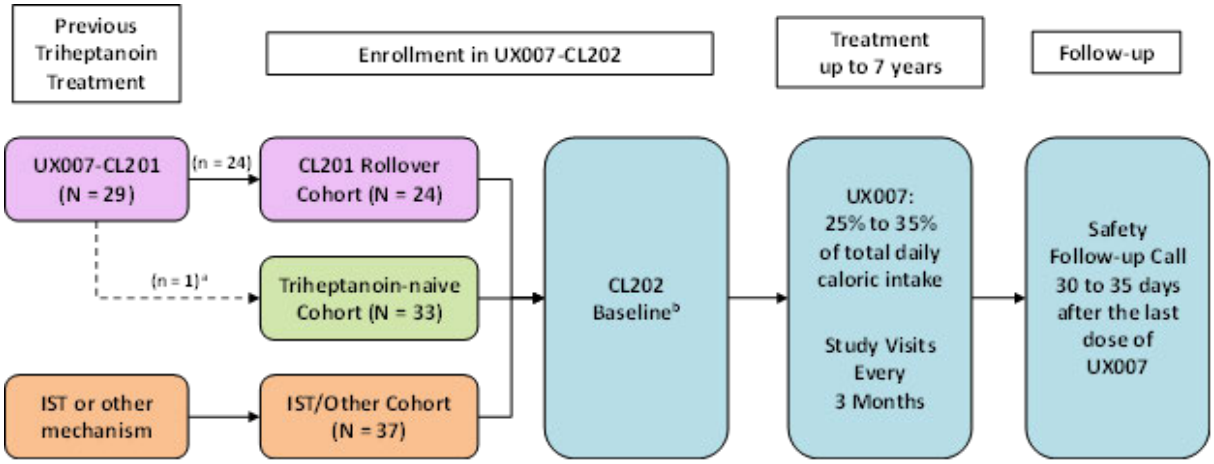
UX007-CL202 試験は、LC-FAOD 患者を対象に UX007 投与の長期安全性及び有効性を評価した第 II 相非盲検試験であった。被験者に対し、総 DCI の 25～35%を目標として UX007 を投与した。投与期間は、約 7 年（84 ヵ月）が経過する、又は UX007 が（いずれかの地域で）承認されるまでのいずれか早い時点までとした。特定の状況下では、UX007 の低用量又は高用量投与を許可した。本試験では、エネルギー代謝及び LC-FAOD に関連した臨床イベントに対する UX007 の長期効果を探索した。裏付けとなるエビデンスの提供かつ有効性の潜在的な代替評価項目を確認するため、臨床バイオマーカーの評価も実施した。LC-FAOD の臨床検査項目から、エネルギー代謝に対する影響及び安全性を裏付けるエビデンスが得られる可能性がある。

本試験では、過去に UX007 の臨床試験若しくは治療プログラムに参加した被験者、又は従来の治療が無効であり、重度のアンメットニーズが確認されている被験者（トリヘプタノイン未投与）

の参加を適格とした。全ての選択／除外基準を満たした患者から、ベースライン来院時に書面による同意又はアセントを取得した［UX007-CL202 試験で投与を継続する UX007-CL201 試験の被験者については、UX007-CL201 試験の最終来院時（Week 78）に実施した評価を UX007-CL202 試験のベースラインとして使用した］。ベースライン来院時に必要な評価を実施した。

下記で説明する、概略図（図 2.7.6.2-4）に示した 3 つのコホートのいずれかに被験者を組み入れた。投与期間中の最初の評価は、Week 2 の電話連絡時に実施した。被験者は、Month 6 から Month 84 まで 6 ヵ月間隔（±2 週間）で来院した。被験者及び／又は介護者は、ベースライン後の各来院前の 3 日間、食事日誌を毎日記入した。Month 3 から Month 57 までの各来院の間に、6 ヵ月間隔（±1 週間）で電話評価を実施した。治験薬の最終投与（すなわち、試験終了）の 30～35 日後に安全性の追跡調査のため電話連絡を実施した。試験完了前に試験を中止した被験者は、中止から 4 週間以内に早期中止来院の手順に従った。

図 2.7.6.2-4　UX007-CL202 Study Schema



[a] One subject who participated in UX007-CL201, but was off UX007 for more than 2 years, was enrolled into the Triheptanoin-naive Cohort.
[b] For the CL201 Rollover Cohort, UX007-CL202 baseline was the Week 78 visit in UX007-CL201. Demographic, medical history, and laboratory data obtained at baseline for UX007-CL201, ie, before initial UX007 treatment, were used as baseline data for UX007-CL202.
IST, Investigator-sponsored trial
Source: UX007-CL202 EOS CSR Figure 1 (Module 5.3.5.2)

有効性の主要評価項目は MCE とした。MCE は、横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症として発現し、入院、ER／救急科受診又は緊急処置（自宅又は診療所での予定外の治療薬投与）に至った急性代謝クライシスと定義した。

- UX007-CL201 移行コホートでは、MCE の年換算イベント発現率を UX007 投与前（UX007-CL201 試験のベースライン来院時に収集したデータ）と UX007 投与中（UX007-CL202 試験の全投与期間中に収集したデータ）で比較し、UX007 投与の長期効果を評価した。
- トリヘプタノイン未投与コホートでも、MCE の年換算イベント発現率を UX007 投与前（UX007-CL202 試験のベースライン来院時に収集したデータ）と UX007 投与中（UX007-CL202 試験の全投与期間中に収集したデータ）で比較し、UX007 投与の長期効果を評価した。
  - また、トリヘプタノイン未投与コホートでは、MCE の年換算イベント発現率を UX007

投与前と UX007 投与後最初の 78 週間で比較し、初回治療効果を評価した。この評価結果は、UX007-CL201 試験における同様の初回治療効果の評価（すなわち、UX007 投与前 78 週間と投与後 78 週間の比較）との比較が可能であった。

- IST／その他コホートでは、過去 18～24 ヵ月間の MCE データは収集せず、本試験での長期安全性を評価した。

有効性評価では、MCE に加えて、心筋症及び心機能、臨床バイオマーカー及び LC-FAOD の臨床検査項目、並びに機能障害及び認知発達の評価項目を評価した。

安全性評価では、TEAE、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、併用薬の使用及び発育速度などを評価した。

被験者のサブセットにおいて、UX007 及びその代謝物の PK を評価するために血液検体を採取した。

計画時及び解析時の被験者数：

約 150 例を本試験に組み入れる計画とした。

診断及び主な適格性基準：

以下の基準を満たした被験者を、本試験への参加に適格とした。

選択基準

LC-FAOD（CPT I 若しくは CPT II 欠損症、VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症、TFP 欠損症又は CACT 欠損症を含む）と確定診断された生後 6 ヵ月以上の男女。LC-FAOD に対する UX007 投与を評価する臨床試験に参加していた被験者は適格とした。また、他の臨床試験又は EAP／コンパッショネート使用プログラムの一環としてトリヘプタノイン（食品グレード又は UX007）を投与された患者、及びトリヘプタノイン未投与で、従来の治療が無効であり、担当医師及び依頼者の意見として重度のアンメットニーズが確認されている患者も、依頼者の判断により適格とできることとした。

除外基準

MCAD 欠損症、短鎖又は中鎖 FAOD、ケトン体代謝異常症、プロピオン酸血症若しくはメチルマロン酸血症と診断された患者、又は LC-FAOD におけるトリヘプタノインの別の臨床試験に適格となった患者。

試験薬、用量及び投与方法：

UX007 は、炭素数 7 の脂肪酸 3 分子がグリセロール骨格に結合した奇数炭素の MCT である。UX007 は無色から淡黄色の油であり、液体として製剤化されている。被験者の DCI の 25～35%を目標投与量として 1 日 4 回（朝食、昼食、夕食、就寝前）以上、食物若しくは飲料（乳児用粉ミルクを含む）に混合し、経口投与又はフィーディングチューブを用いて投与した。UX007 は、1 L の半透明の HDPE 製丸型ボトルに小分けし、室温で保存した。

投与期間：

試験期間中、被験者に最長 7 年間 UX007 を投与した。

統計手法：

連続変数は、平均値、SD、中央値、四分位数、最小値及び最大値を用いて要約し、特定の有効性評価項目について統計学的検定を実施した。カテゴリー変数は、被験者の数及び割合を用いて要約した。

両側 95% CI も提示した。全ての統計学的検定は両側検定とし、統計学的有意水準は 0.05 とした。特に断りのない限り、統計解析は SAS®ソフトウェアバージョン 9.4 以上を用いて実施した。

有効性の主要解析として、UX007-CL201 移行コホート及びトリヘプタノイン未投与コホートを対象に、MCE の年換算イベント発現率（横紋筋融解症、低血糖症及び心筋症の各イベントを併合）について、投与前 78 週間と全試験期間を比較した。また、UX007-CL201 移行コホート及びトリヘプタノイン未投与コホートを対象に、投与前 78 週間と投与後 78 週間の MCE の年換算イベント発現率も比較した。

有効性の副次解析では、ECHO 評価項目（心室の大きさ、EF 及び SF）について、UX007-CL202 試験期間中の来院別に実測値及び対応するベースラインからの変化量を要約した。FAS を対象に、有効性の主要評価項目で記載したように、MCE の年換算イベント発現率及び年換算持続率を要約した。

UX007-CL202 試験期間中に得られた全ての評価を用い、全ての探索的評価項目について要約統計量を求めた。SF-10 及び SF-12v2 評価ではいずれも FAS を用いて、PCS 及び MCS を要約した。臨床バイオマーカー（すなわち、血清 CK、空腹時血糖値、ALT、AST 及び GGT）について、来院別の実測値及びベースラインからの変化量を要約した。発育測定項目（身長、体重及び頭囲）について、来院別の実測値及びベースラインからの変化量として年齢群別に記述的に要約した。18 歳以下の男性被験者及び 15 歳以下の女性被験者について、発育測定項目［立位身長（該当する場合は坐高）及び体重］の Z スコアを算出した。米国疾病予防管理センター（CDC）／保健統計センター（NCHS）の成長評価用チャートを用いて Z スコア及びパーセンタイルを算出した。CDC 発育チャートを参考に、個々の被験者での年齢に対する身長の散布図を作成した。

UX007-CL201 移行コホートの被験者については、UX007-CL201 試験期間及び UX007-CL202 試験期間で収集したデータを併合し、MCE の年換算イベント発現率、ECHO 評価項目（心室の大きさ、EF 及び SF）及び発育測定項目に対する UX007 投与の長期的効果を評価した。MCE（MCE 全体及び MCE 種類別）の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数を、投与期間別（UX007 投与前期間及び UX007 投与期間）に算出した。ECHO 評価項目（心室の大きさ、EF 及び SF）並びに発育測定項目のベースラインは、UX007-CL201 試験のベースライン値を用いた。ECHO 評価項目については要約統計量を示し、発育測定項目については Z スコアを算出した。

トリヘプタノイン未投与コホートの被験者では、全ての MCE 関連評価項目（すなわち、MCE 及び MCE 種類別の年換算イベント発現率及び年換算イベント発現日数）について、対応のある t 検定を用いて UX007 投与前期間と UX007 投与後最初の 18 ヵ月間（又は試験参加以降 18 ヵ月間が経過する前に中止した被験者については、UX007 投与開始から試験中止までの期間）を比較した。正規性の仮定が疑わしい場合は、対応のある t 検定に代わるノンパラメトリック法として Wilcoxon 符号付順位検定を実施した。

UX007-CL201 移行コホート及びトリヘプタノイン未投与コホートでは、MCE の主要解析結果の頑健性を確認するため、感度解析を実施した。

- 負の二項回帰（NBR）：様々な追跡調査期間を説明する NBR モデルを用いて、UX007 投与前後の MCE の年換算イベント発現率を比較した。

- 外れ値：MCE の年換算イベント発現率及び持続期間、並びに年換算入院イベント発現率及び入院期間について、UX007 投与前後の期間で特定された外れ値を除外する。
- MCE の代替臨床定義：臨床検査の評価に基づき MCE の代替えとなるものを定義する。
- 重複イベント：特定の期間に発現した MCE（重複又は 2 日以内）が、複数の連続するイベント又は重複イベントではなく、回復しなかった単一イベントの持続であったか否かを評価する。

MCE 以外の評価項目については、ベースラインからの変化量を解析し、両側 95% CI、統計学的有意性及び p 値を示した。

FAS 及び安全性解析対象集団は、いずれも全 94 例である（UX007-CL202 EOS CSR Table 11, Module 5.3.5.2 参照）。SF-12v2 及び SF-10 の FAS はそれぞれ 24 例（26%）及び 38 例（40%）、PK サブスタディ解析対象集団は 12 例（13%）である。

結果の要約：

被験者の内訳：

合計 94 例の被験者を UX007-CL202 試験に組み入れた。

- UX007-CL201 試験を完了した 24 例を UX007-CL201 移行コホートに組み入れた。
- トリヘプタノインによる治療歴のない 33 例をトリヘプタノイン未投与コホートに組み入れた（UX007-CL201 試験に参加したが、トリヘプタノインを投与されていない期間が 2 年を超えていた 1 例を含む）。
- IST 又は他の方法を通じてトリヘプタノインを投与された 37 例を IST／その他コホートに組み入れた。

全体として、72 例（77%）が試験を完了し、22 例（23%）が試験を中止した。中止理由は、同意撤回（7 例、7%）、死亡（5 例、5%）、被験者による服薬不遵守（4 例、4%）、有害事象及び依頼者による判断（各 2 例、2%）、試験実施計画書違反及び医師による判断（各 1 例、1%）であった。

全体として、治験実施計画書からの重大な逸脱は 87 例（93%）に認められ、そのうち最も発現頻度が高かったのは「その他」［74 例（79%）］であった（UX007-CL202 EOS CSR Table 10、Module 5.3.5.2 参照）。「その他」の逸脱は、ほとんど［67/74 例（UX007-CL202 EOS CSR Listing 16.2.2.1、Module 5.3.5.2 参照）］が COVID-19 パンデミックによる制限及び中断のため実施できなかった施設への来院及び処置であり、施設への来院の代わりに電話による診察を実施した。最も欠測が多かった来院時点は試験終了時であった。

その他の治験実施計画書からの重大な逸脱としては、インフォームド・コンセントに関するもの［48 例（51%）、主として同意説明文書の最新版に再同意しなかった被験者］、COVID-19 パンデミックの制限及び中断のために実施しなかった手順を含まない実施しなかった手順［25 例（27%）］、及び治療方法の遵守からの逸脱［17 例（18%）］であった（UX007-CL202 EOS CSR Table 10、Module 5.3.5.2 参照）。治験実施計画書からの逸脱の詳細は、UX007-CL202 EOS CSR Section 9.2、Module 5.3.5.2 を参照のこと。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：男性 49 例（52%）、女性 45 例（48%）

年齢：登録時の年齢の中央値は 9.3 歳（範囲：0.3～63.3 歳）であった。IST／その他コホートの年齢の中央値（14.4 歳）は、UX007-CL201 移行コホート及びトリヘプタノイン未投与コホート（そ

れぞれ 6.6 歳及び 6.4 歳）よりも高かった。本試験に組み入れた 94 例のうち、70 例（74%）が 18 歳未満、24 例（26%）が 18 歳以上であった。全体として、29 例（31%）が 1 歳超～6 歳、3 例（3%）が 0～1 歳であった。

人種及び民族：白人 82 例（87%）、その他 5 例（5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 4 例（4%）、アジア人 3 例（3%）。12 例（13%）がヒスパニック又はラテン系であった。

LC-FAOD 病歴：94 例全例が LC-FAOD の 6 つのサブタイプのうち 1 つと診断された。内訳は、VLCAD 欠損症が 32 例（34%）、LCHAD 欠損症が 28 例（30%）、CPT II 欠損症が 19 例（20%）、TFP 欠損症が 10 例（11%）、CACT 欠損症が 4 例（4%）、CPT I 欠損症が 1 例（1%）であった。LC-FAOD と診断された時期は、大部分の被験者が乳児期又は小児期早期であった（診断時年齢の中央値：0.1 歳、約 5 週齢）。LC-FAOD と診断された時点が成人（18 歳以上）は 9 例（10%）であった。ほとんどの被験者（69 例、73%）は、LC-FAOD の既往歴を有する兄弟姉妹はいなかった。

被験者の病歴は、横紋筋融解症（87%）、筋肉痛（68%）、低血糖症（60%）、運動不耐性（40%）、心筋症（38%）、筋力低下（37%）及び成長障害（32%）を含む一般的な LC-FAOD の症状を反映していた。UX007-CL201 移行コホート（96%）及びトリヘプタノイン未投与コホート（88%）のほぼ全ての被験者が、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験それぞれで UX007 投与を開始する前に何らかの剤形の MCT を投与されていた（IST／その他コホートでは、MCT 歴を含む UX007 投与前の管理歴を入手できなかった）。

UX007 投与前の MCE：UX007 投与前の 18 ヵ月間で被験者の約 3/4［UX007-CL201 移行コホートで 75%（18/24 例）、トリヘプタノイン未投与コホートで 76%（25/33 例）］に MCE が発現した。MCE はほとんどが横紋筋融解症イベント［UX007-CL201 移行コホート：75%（45/60 件）、トリヘプタノイン未投与コホート：94%（112/119 件）］であり、ほとんどが入院［UX007-CL201 移行コホート：80%（48/60 件）、トリヘプタノイン未投与コホート：81%（96/119 件）］であった。UX007-CL201 移行コホートにおいて、UX007-CL201 試験における UX007 投与前の 1 年あたりの MCE 発現件数の平均値は 1.8 件/年、MCE 関連入院の平均値は 1.4 件/年、入院期間の平均値は 6 日/年であった。トリヘプタノイン未投与コホートにおいて、UX007-CL202 試験における UX007 投与前の 1 年あたりの MCE 発現件数の平均値は 2.5 件/年、MCE 関連入院の平均値は 2.0 件/年、入院期間の平均値は 15 日/年であった。

UX007 の曝露及び投与量：

UX007-CL202 試験における UX007-CL201 移行コホート、トリヘプタノイン未投与コホート及び IST／その他コホートの UX007 投与期間の平均値（SD）は、それぞれ 46.9（13.7）ヵ月、27.4（19.9）ヵ月及び 49.6（21.4）ヵ月であった。なお、UX007-CL201 移行コホートでは、UX007-CL202 試験の UX007 投与期間は、UX007-CL201 試験の UX007 投与期間（平均約 16 ヵ月）を加えたものであった。

UX007-CL201 移行コホート、トリヘプタノイン未投与コホート、IST／その他コホートでの用量の平均値（SD）は、それぞれ DCI の 29.9（4.7）%、26.3（5.3）%、25.4（9.1）%であった。全体として、用量は DCI の 8.0～48.8%であった。

IST／その他コホートでの 1 日あたりの処方量の平均値（SD）は 84.0（65.0）mL であり、UX007-CL201 移行コホート［69.4（17.5）mL］及びトリヘプタノイン未投与コホート［59.0（20.5）mL］と比較して著しく高かった。これは、IST／その他コホートの年齢及び体重の平均値がより高かったためと考えられる。

UX007 の服薬遵守率は、81 例（86%）が 80%以上であった。

総 DCI は、コホート間で比較的一貫していた。各コホート間の総カロリー摂取量の差は、コホートの人口統計学的特性、すなわち年齢、体重、身長並びに本試験の栄養ガイダンスと一貫する小児及び成人被験者の基礎代謝必要量に起因するものであった。

有効性の結果：

UX007-CL201 移行コホート及びトリヘプタノイン未投与コホートでは、データの分布に応じて、平均値で示し t 検定を用いた解析、又は中央値で示し Wilcoxon 符号付順位検定を用いた解析のいずれかの結果を示す。

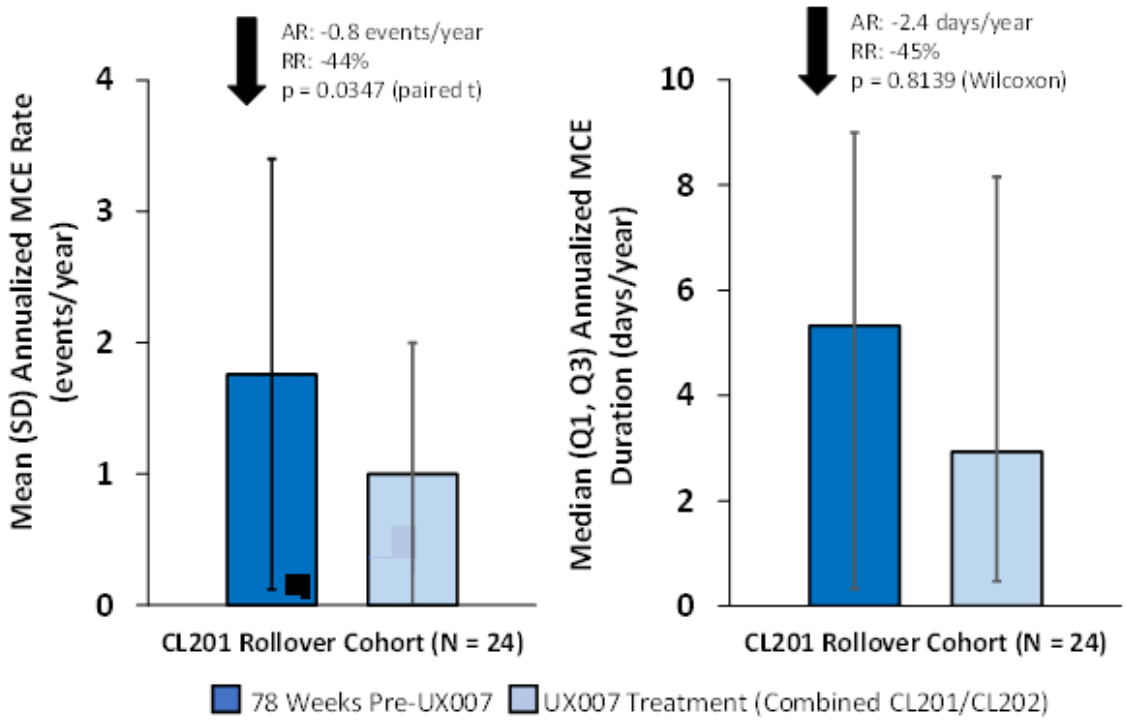
UX007-CL201 移行コホート（N=24）及びトリヘプタノイン未投与コホート（N=33）の独立した 2 つの集団において、UX007 投与により従来の LC-FAOD 管理法と比較して MCE の発現頻度及び持続期間が減少した。これらのコホートでは UX007 投与前 18 ヵ月間の後ろ向きデータを入手し、UX007 曝露量と前向き比較した。UX007 投与前の対照期間は、LC-FAOD の管理に利用可能な現行の標準治療が行われた期間であり、両コホートのほぼ全ての被験者（52/57 例、91%）が UX007 投与前 18 ヵ月間に MCT 補充を受けていた。

UX007 投与により UX007-CL201 移行コホートにおける MCE の年換算イベント発現率及び入院イベント発現率の減少が持続した

UX007-CL201 移行コホートでは、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験を併せた UX007 の投与期間中、24 例中 20 例に計 132 件の MCE が発現した。ほとんどの MCE（86%）は横紋筋融解症イベントであり、横紋筋融解症イベントのほとんどは入院に至った（80%）。横紋筋融解症の MCE の誘発因子は感染症（イベントの 25%）、運動及びその他（各 16%）であり、残りのイベント（43%）は誘発因子が特定されなかった。UX007 投与中に発現した心筋症の MCE のほとんど（16/17 件、94%）は入院に至り、低血糖症の MCE 2 件はいずれも入院に至らなかった。

UX007-CL201 移行コホートでの有効性の主要評価項目の主要解析では、UX007 投与により MCE の年換算イベント発現率の平均値が、UX007 投与前期間の 1.8 件/年から UX007-CL202 試験での UX007 投与期間（UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験の投与期間の併合）の 1.0 件/年へと 44%減少し、統計学的に有意な変化が認められた（対応のある t 検定、p=0.0347）（図 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-9）。同様に、MCE の年換算入院イベント発現率の平均値は、UX007 投与により、UX007 投与前期間の 1.4 件/年から UX007-CL202 試験での UX007 投与期間の 0.8 件/年へと 44%減少し、統計学的に有意な変化が認められた（対応のある t 検定、p=0.0437）。MCE の年換算入院期間の中央値（四分位範囲）は、UX007 投与前期間で 4.8（0.0、8.7）日/年、UX007-CL201/UX007-CL202 試験併合投与期間で 2.2（0.2、7.7）日/年であった（Wilcoxon 符号付順位検定、p=1.000）。

図 2.7.6.2-5 Annualized MCE Rates and Durations Pre-UX007 and UX007-CL201/ UX007-CL202 Combined Treatment Period (UX007-CL202 CL201 Rollover Cohort; N = 24)



AR, absolute reduction; MCE, major clinical event; RR, relative reduction; SD, standard deviation
Source: UX007-CL202 EOS CSR Figure 2 (Module 5.3.5.2)

統計学的に有意ではなかったが、UX007 投与により横紋筋融解症の発現頻度及び持続期間が減少した。横紋筋融解症イベントは、このコホート及び全試験集団における MCE の大部分を占めた。横紋筋融解症イベントの年換算イベント発現率の中央値は 31%減少し（0.9 件/年から 0.6 件/年）、横紋筋融解症の年換算持続期間の中央値は 12%減少した（3.3 日/年から 2.9 日/年）。UX007 投与前後の期間で、心筋症イベント及び低血糖症イベントの発現率及び持続期間の中央値に変化は認められなかった。心筋症の MCE は、UX007 投与前期間に 2 例 3 件（データ収集期間の平均値：17.2 ヵ月）、UX007-CL201/UX007-CL202 試験併合投与期間に 6 例 17 件認められた（UX007 投与中のデータ収集期間の平均値：65.3 ヵ月）。低血糖症の MCE は、UX007 投与前期間に 4 例 12 件、UX007-CL201/UX007-CL202 試験併合投与期間に 2 例 2 件認められた。

表 2.7.6.2-9 MCE and MCE Hospitalization Rates in Combined UX007-CL201/UX007-CL202 Treatment Period (CL201 Rollover Cohort; N = 24)

Event Type	Annualized MCE Rate (events/year)[a] Pre-UX007 Period	Annualized MCE Rate (events/year)[a] Combined CL201/CL202 Treatment Period	% Change	p value[a]
MCEs	1.8	1.0	-44%	0.0347[b]
Rhabdomyolysis	0.9	0.6	-31%	0.1755
Hypoglycemia	0.0	0.0	NC	0.1250
Cardiomyopathy	0.0	0.0	NC	0.2969
Hospitalization	1.4	0.8	-44%	0.0437[b]
Event Type	**Annualized Event Duration (days/year)[a] Pre-UX007 Period**	**Annualized Event Duration (days/year)[a] Combined CL201/CL202 Treatment Period**	**% Change**	**p value[a]**
MCEs	5.3	2.9	-45%	0.8139
Rhabdomyolysis	3.3	2.9	-12%	0.9333
Hypoglycemia	0.0	0.0	NC	0.1250
Cardiomyopathy	0.0	0.0	NC	0.1563
Hospitalization	4.8	2.2	-54%	1.0000

[a] Unless otherwise indicated, event rates are medians and p values are from Wilcoxon signed rank test as the data were not normally distributed.
[b] Mean value for event rate and p value from paired t-test.
Note: Pre-UX007 period is 18 months prior to UX007 initiation. If subject's age was less than 18 months at UX007 initiation, the pre-UX007 period was defined to be between the birthdate and the day before UX007 initiation. The combined UX007-CL201/UX007-CL202 treatment period is from the UX007 initiation date to the UX007-CL202 completion or discontinuation date.
MCE, major clinical event; NC, no change
Source: UX007-CL202 EOS CSR Table 2 (Module 5.3.5.2)

MCE の主要解析結果の頑健性を確認するため、感度分析を実施した。これらの解析結果は、このコホートの主要解析の結果と一貫していた。臨床検査により定義した MCE の代替えに基づいた感度分析では、主要評価項目に対する統計学的な有意性は示されなかったが、MCE の年換算イベント発現率の平均値（36%）及び年換算 MCE 持続期間の中央値（47%）の減少を示した。

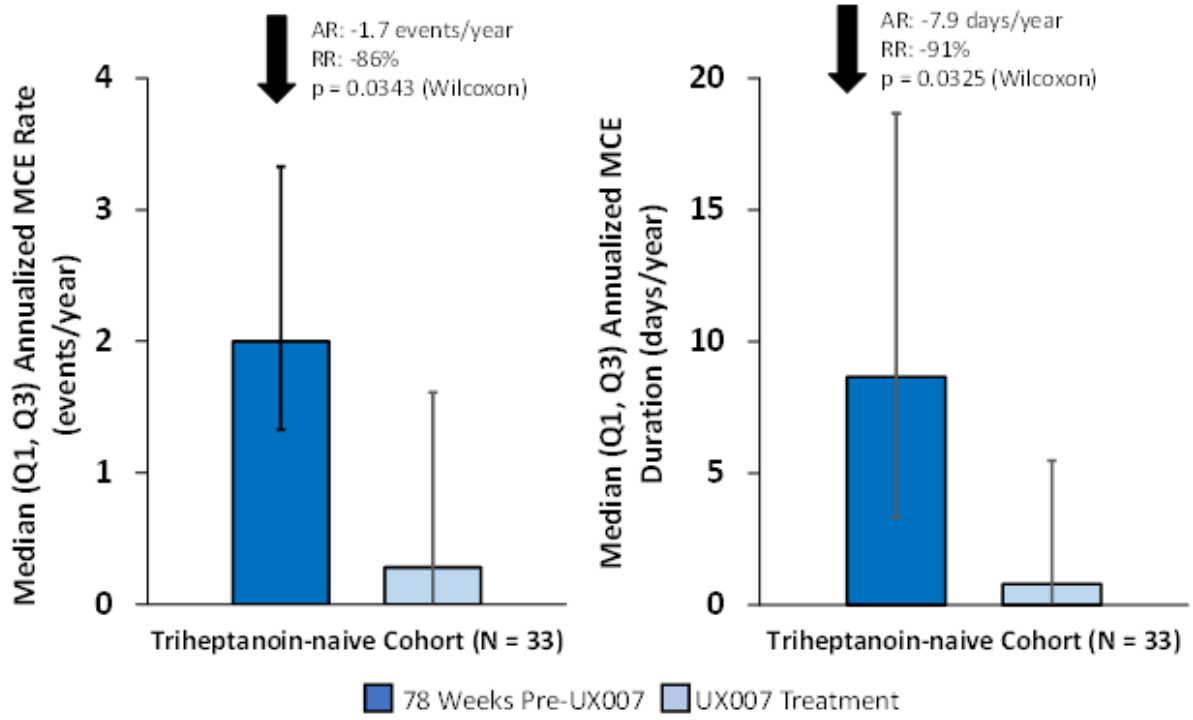
MCE の年換算発現頻度及び持続期間の減少は、LC-FAOD の診断時年齢、UX007 投与開始時年齢、LC-FAOD のサブタイプ及び投与経路別のサブグループのほとんどで認められたが、被験者数が少ない（5 例以下）一部のサブグループでは認められなかった。全体として、サブグループ解析は、主要解析が頑健であるという結論を裏付けている。

UX007 投与によりトリヘプタノイン未投与コホートにおける MCE の年換算イベント発現率及び入院イベント発現率が減少した

トリヘプタノイン未投与コホートでは、UX007-CL202 試験期間中、33 例中 20 例に計 55 件の MCE が発現した。ほとんどの MCE（96%）は横紋筋融解症イベントであり、横紋筋融解症イベントのほとんどが入院に至った(93%)。横紋筋融解症の MCE の誘発因子は感染症(イベントの 30%)、運動（25%）及びその他（9%）であり、残りのイベント（36%）は誘発因子が特定されなかった。心筋症の MCE 2 件の転帰は、入院及び ICU 入室が各 1 件であった。UX007-CL202 試験の UX007 投与中に低血糖症の MCE は認められなかった。

トリヘプタノイン未投与コホートでの有効性の主要評価項目の主要解析では、UX007 の投与により MCE の年換算イベント発現率の中央値が、UX007 投与前期間の 2.0 件/年から UX007-CL202 試験での UX007 投与期間の 0.3 件/年へと 86%減少し、統計学的に有意な変化が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定、p=0.0343）（図 2.7.6.2-6、表 2.7.6.2-10）。MCE の年換算入院イベント発現率の中央値は、UX007 投与により、UX007 投与前期間の 1.3 件/年から UX007-CL202 試験での UX007 投与期間の 0.0 件/年へと 100%減少した（Wilcoxon の符号付順位検定、p=0.1519）。年換算 MCE 持続期間の中央値は 91%減少し（8.7 日/年から 0.8 日/年、Wilcoxon 符号付順位検定、p=0.0325）、年換算入院期間の中央値は 100%減少した（8.0 日/年から 0.0 日/年、Wilcoxon 符号付順位検定、p=0.0647）。

図 2.7.6.2-6　Annualized MCE Rate and Duration Pre-UX007 and During UX007 Treatment (Triheptanoin-naïve Cohort [N = 33])



AR, absolute reduction; MCE, major clinical event; RR, relative reduction

統計学的に有意ではなかったが、UX007 投与により MCE の各種類の発現頻度及び持続期間が減少した。横紋筋融解症イベントは、このコホート及び全試験集団における MCE の大部分を占めた。横紋筋融解症イベントの年換算イベント発現率の中央値は 86%減少し（2.0 件/年から 0.3 件

/年)、横紋筋融解症の年換算持続期間の中央値は93%減少した（6.7 日/年から 0.5 日/年)。低血糖症の MCE は、UX007 投与前期間に 3 例 3 件認められ、UX007 投与期間中は認められなかった。心筋症の MCE は、UX007 投与前期間に 3 例 4 件、UX007 投与期間中に 2 例 2 件認められた。

表 2.7.6.2-10 MCE and MCE Hospitalization Rates with UX007 Treatment in UX007-CL202 (Triheptanoin-naïve Cohort; N = 33)

	Annualized MCE Rate (events/year)[a]			
Event Type	Pre-UX007 Period	UX007 Treatment Period	% Change	p value[a]
MCEs	2.0	0.3	-86%	0.0343
Rhabdomyolysis	2.0	0.3	-86%	0.0832
Hypoglycemia	0.0	0.0	NC	0.2500
Cardiomyopathy	0.0	0.0	NC	0.3750
Hospitalizations	1.3	0.0	-100%	0.1519
	Annualized Event Duration (days/year)[a]			
MCEs	8.7	0.8	-91%	0.0325
Rhabdomyolysis	6.7	0.5	-93%	0.0638
Hypoglycemia	0.0	0.0	NC	0.2500
Cardiomyopathy	0.0	0.0	NC	0.6250
Hospitalizations	8.0	0.0	-100%	0.0647

[a] Event rates are medians and p values are from Wilcoxon Signed Rank Test as the data were not normally distributed.
Note: Pre-UX007 period is 18 months prior to UX007 initiation. If subject's age was less than 18 months at UX007 initiation, the pre-UX007 period was defined to be between the birthdate and the day before UX007 initiation. The UX007 treatment period is from the UX007 initiation date to study completion/discontinuation date.
MCE, major clinical event; NC, no change

MCE の主要解析結果の頑健性を確認するため、感度分析を実施した。これらの解析結果は、このコホートの主要解析の結果と一貫していた。

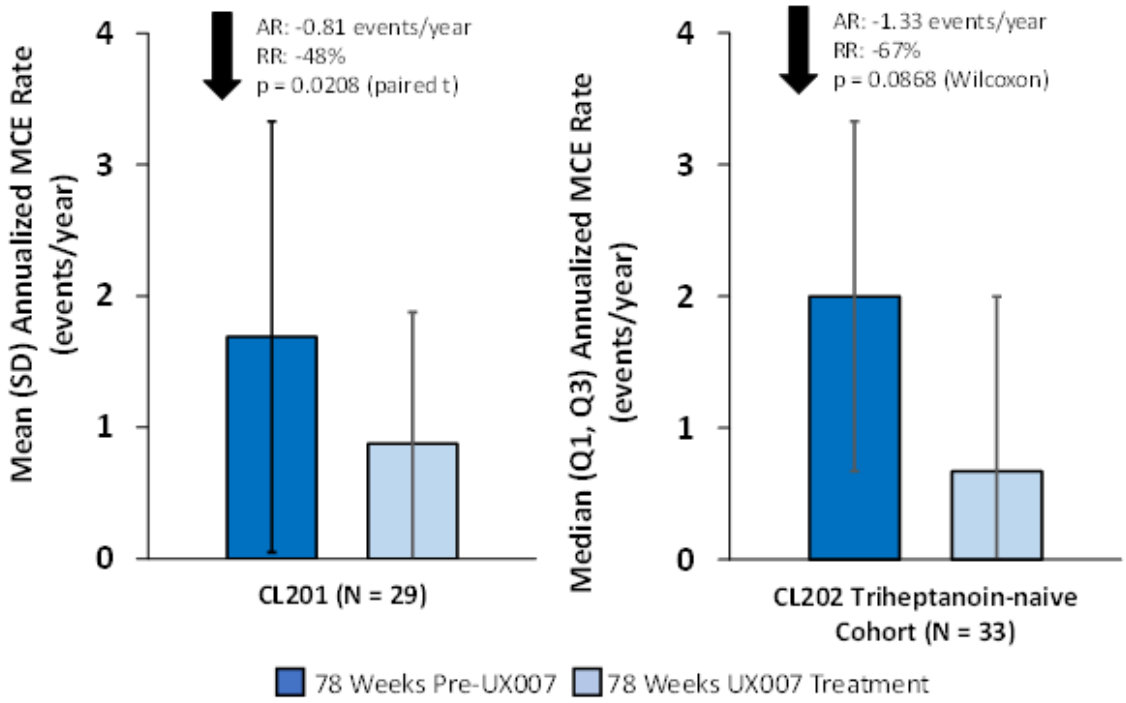
MCE の年換算発現頻度及び持続期間の減少は、LC-FAOD の診断時年齢、UX007 投与開始時年齢、LC-FAOD のサブタイプ及び投与経路別のサブグループのほとんどで認められたが、被験者数が少ない（5 例以下）一部のサブグループでは認められなかった。全体として、サブグループ解析は、主要解析が頑健であるという結論を裏付けている。

UX007 投与開始後 78 週間(18 ヵ月間)の MCE の年換算イベント発現率及び持続期間の減少は、独立した 2 つの集団で一貫していた

UX007-CL202 試験のトリヘプタノイン未投与コホートでは、UX007-CL201 試験（N=29）の所見、特に UX007 投与開始前 78 週間の MCE と比較した UX007 投与開始後最初の 78 週間の MCE の評価が再現された。

MCE の年換算イベント発現率は、UX007-CL201 試験の全集団（N=29）（平均値が投与前 1.7 件/年から投与後 0.9 件/年へ 48%減少）及びトリヘプタノイン未投与コホート（中央値が 2.0 件/年から 0.7 件/年へ 67%減少）の両方で大きく減少した（図 2.7.6.2-7）。同様に、MCE の年換算持続期間の中央値も、UX007-CL201 試験の全集団（5.3 日/年から 1.2 日/年へ 77%減少）及びトリヘプタノイン未投与コホート（8.7 日/年から 0.7 日/年へ 92%減少）の両方で大きく減少した。MCE による入院イベント発現率及び入院期間の中央値は、両集団で 100%減少した。トリヘプタノイン未投与コホート（外れ値を示した 5 例の被験者を含む）ではこれらの解析に統計学的有意性は認められなかったが、これらの評価項目の改善は一貫しており、独立した 2 つの集団において MCE に対する UX007 の効果が示された。

図 2.7.6.2-7 MCE Rates 18 Months Before and After Initiation of UX007 Treatment: Comparison of the UX007-CL201 Overall Population (N = 29) to the UX007-CL202 Triheptanoin-naïve Cohort (N = 33)



Note: Data for the UX007-CL201 overall population conformed to a normal distribution; data from UX007-CL202 for the Triheptanoin-naïve Cohort deviated from a normal distribution.
AR, absolute reduction; MCE, major clinical event; RR, relative reduction; SD, standard deviation
Source: UX007-CL202 EOS CSR Figure 4 (Module 5.3.5.2)

心筋症及び心機能

UX007-CL202 試験の 36 ヵ月間を通じて、LVEF 及び LVSF の Z スコアを含む ECHO パラメータの平均値に顕著な経時的傾向は認められなかった。UX007 投与のベースライン時の LVEF は 55%未満で、ベースライン後の値が得られている被験者に対して、LVEF 値の経時的変化を検討した。LVEF の基準範囲（55～70%）への改善が、13 例中 5 例で 1 年以内に、8 例で試験期間中に認められた。

バイオマーカー

LC-FAOD 集団でよくみられるように、非急性期の CK の平均値は、後ろ向き期間中は慢性的に高値であり、投与期間を通じて高値のままであった。トリヘプタノイン未投与コホートでは、UX007 初回投与により、投与開始後 3 年間の血清 CK の平均値がベースライン値の約 1/3～1/2 に減少し、Month 6、12、24、36 の減少は統計学的に有意であった。平均値は基準範囲の上限を大きく上回ったままであったが、これらの減少はわずか 6 ヵ月間の UX007 投与により LC-FAOD の特徴である筋エネルギー欠乏が軽減し始める可能性を示唆している。

血清中 ALT 及び AST 濃度の平均値は、ベースライン時及びほとんどの来院時点で基準範囲の上限値以上であった。トリヘプタノイン未投与コホートでは、Month 6、18 及び 36 に ALT 値、Month 6 及び 12 に AST 値の統計学的に有意な減少が認められた。

投与期間を通じて、血清中グルコース濃度の平均値は基準範囲（3.3～5.5 mmol/L）内であった。血清中 GGT 濃度の平均値に顕著な変化は認められなかった。

機能障害

LC-FAOD は、小児でも成人でも精神的又は心理社会的な健康と比較して、主に身体的な健康に影響する。UX007 投与前において、SF-10 の PHS（小児被験者）の平均値は基準範囲を約 1.5～2 SD、SF-12v2 の PCS（成人被験者）の平均値は 1 SD 下回っていた。基準範囲を下回るこれらのスコアは、全般的な健康、身体活動、疼痛／不快感、学校、仕事及び友人関係に関連する身体的概念の重大な障害を表す。UX007 未投与の被験者の場合、小児では 6 ヵ月以内に全般的な身体的健康度の改善が認められた。一方、成人における改善は緩徐であり、2～3 年経って認められた。トリヘプタノイン未投与コホートの小児及び成人の身体的健康度のスコアは、UX007 の長期投与により基準範囲に近づくが、被験者数が少ないため解釈には限界がある。

SF-10 の PSS（小児被験者）の平均値及び SF-12v2 の MCS（成人被験者）の平均値は、UX007 の投与前に基準範囲の下限を上回っており、UX007-CL201 試験及び UX007-CL202 試験を通じて基準範囲内に留まった。

発育

18 歳超の男性被験者及び 15 歳超の女性被験者では、身長及び体重に顕著な変化は認められなかった。18 歳以下の男性被験者及び 15 歳以下の女性被験者では、身長及び体重の Z スコアに顕著な変化は認められなかった。

PK の結果：

LC-FAOD 被験者計 11 例（成人 5 例及び小児 6 例）から初回 PK 来院時の PK データを得た。血漿中には UX007 が測定可能な濃度で認められなかったため、それ以上の PK 解析は行わなかった。UX007 は腸内でヘプタン酸とグリセロールに速やかに加水分解されるため、血漿中の濃度が測定不能であることは予想された。ノンコンパートメント解析を用いて、UX007 の代謝物（ヘプタン酸及び BHP）の PK パラメータを求めた。

被験者数例（11 例中 6 例）におけるヘプタン酸の濃度－時間プロファイルは、健康被験者で認められた PK プロファイル（UX007-CL101 試験）と同様に、投与後約 0.5 時間及び 4 時間の時点で明らかな 2 つのピークを示した。血漿中濃度－時間プロファイルが 2 つのピークを含め複雑であったため、UX007 の代謝物は検体採取期間全体に及ぶ広範囲の T_{max} を示した。検体採取が投与

後 4 時間までで、それまでに消失相のデータが得られなかったため、UX007 代謝物の終末消失相の特徴を明らかにすることはできていない。

定常状態における UX007 代謝物の血漿中曝露量の幾何平均値は、成人 LC-FAOD 患者に比べて小児 LC-FAOD 患者で約 15～75%高かった。しかし、ヘプタン酸及び BHP のいずれについても、用量で標準化した曝露量（C_{max}/用量及び $AUC_{0\text{-}last}$/用量）は年齢群間で同程度であり、差は約 30%未満であった。体重及び用量の差を考慮すると、UX007 代謝物の吸収及び消失は幅広い年齢を通して一貫していることが示唆された。年齢は、UX007 の代謝及び体内動態に影響する独立した共変量ではないと思われる。小児被験者では、成人被験者に比べて血漿中ヘプタン酸曝露量の被験者間変動がやや大きかったが、これは小児では DCI の範囲が広く、体重で標準化した用量が% DCI の目標値に関連するためと考えられる。定常状態における血漿中ヘプタン酸曝露量の幾何平均値は BHP の約 10 倍であったが、この結果は健康被験者（UX007-CL101 試験）における結果と同様であった。

安全性の結果：

本試験における UX007 の安全性プロファイルは、過去に報告されたものと類似していた。治験薬と関連のある主な TEAE は UX007-CL201 試験で認められたものと同様であり、胃腸障害が多く、重症度が軽度から中等度であり、TDD を調節することなく管理された。重篤な TEAE は、主に基礎疾患である LC-FAOD 又は急性感染と関連しており、発現した被験者は代謝低下の進行を防ぐことを目的とした医学的管理のために入院した。

LC-FAOD の発現は生命を脅かすこともあれば、致死的なこともある。試験中に 5 例が死亡した。いずれも、担当医師及び依頼者により基礎疾患である LC-FAOD と関連あり、UX007 の投与と関連なしと判断された致死的心イベント（心不全、心肺停止又は心筋症の TEAE）によるものであった。試験期間中、7 例に生命を脅かす TEAE が発現した。生命を脅かす TEAE の中に、担当医師又は依頼者により UX007 と関連ありと判断された事象はなかった。生命を脅かす TEAE が発現した被験者のうち 2 例は、後に基礎疾患である LC-FAOD の進行により試験中に死亡した。

試験期間中、70 例（74%）に重篤な TEAE が 1 件以上発現した。全集団及び全てのコホートで最も発現頻度が高かった重篤な TEAE は、基礎疾患の合併症であり、本試験の MCE でもある横紋筋融解症であった（全被験者の 57%で 292 件）。発現した重篤な横紋筋融解症のうち、2 件が担当医師により UX007 投与と関連があるかもしれないと判断された。一方、依頼者はこれらの事象と UX007 投与との因果関係をおそらく関連なしと判断し、被験者の基礎疾患である LC-FAOD と関連する可能性が高いと判断した。本試験では急性感染症が高頻度に認められ、感染症および寄生虫症（SOC）に属する重篤な TEAE が全被験者の 47%に発現した。LC-FAOD 患者では、横紋筋融解症及び筋肉痛が急性感染症、運動又は労作によって引き起こされることが多く、小児患者は特に影響を受けやすい。健康な集団では自然治癒する急性疾患であっても、LC-FAOD 患者では代謝低下を避ける管理のための入院及び静脈内（IV）輸液を必要とすることが多い。

非重篤な TEAE により 2 例が UX007 の投与を中止し、いずれも試験を中止した。このうち 1 例の中止に至った有害事象（筋力低下）は、担当医師により UX007 と関連ありと判断された。一方、依頼者は基礎疾患である LC-FAOD と関連する可能性が高いと判断した。

胃腸関連事象、すなわち、胃腸障害の SOC に含まれる TEAE は本試験の特に注目すべき有害事象（AESI）であり、胃腸関連の薬物有害反応（ADR）は胃腸障害の SOC に含まれる事象の大部分（70%）を占めていた。UX007 の胃腸関連の ADR の発現率は 81%であり、内訳は下痢、嘔吐、

悪心及び腹痛であった。投与中止又は試験中止に至った胃腸関連の ADR はなかった。胃腸関連の重篤な ADR は、嘔吐が 11 例及び悪心が 4 例に発現した。このうち、担当医師により UX007 と関連ありと判断された事象はなかった。胃腸関連の ADR の持続期間の中央値は 3.0 日であり、消失期間は 1～3 日が 54%、7 日以内が 67%、28 日以内が 76%であった。

胃腸関連の ADR はトリヘプタノインの初回用量を漸増するに従って高い頻度で発現することがわかっており、この所見と一貫して、本試験の胃腸関連の ADR は他のコホートと比較してトリヘプタノイン未投与コホートで最も高頻度に報告された。胃腸関連の ADR の大部分は、慎重な用量漸増又は UX007 の個々の投与頻度及び投与回数の調節によって対処可能である。試験実施計画書では、胃腸関連の ADR が発現し、他の処置では回復しなかった場合に TDD を減量できることとした。減量が必要であったのは 18 例（19%）であり、うち 17 例は胃腸関連の TEAE が原因であった。投与中断（18%）及び増量（12%）の主な理由は、基礎疾患である LC-FAOD の合併症又は急性感染であった。

本試験の AESI である肝胆道系障害の TEAE は 7 例に発現した。急性膵炎に関連する ALT 増加及び AST 増加の事象が 1 例に発現した。本事象は軽度及び非重篤であり、担当医師により治験薬と関連ありと判断された。一方、依頼者は、これらの事象は既存の疾患が原因である可能性が高いと判断した。その他の肝胆道系事象は、いずれも担当医師により UX007 と関連なしと判断された。

本試験の AESI であるフィーディングチューブの不具合の TEAE が 9 例に発現した。担当医師又は依頼者により UX007 と関連ありと判断されたフィーディングチューブの不具合の事象はなかった。いずれの事象も回復し、投与中止には至らなかった。非重篤な事象（医療機器機能不良、医療機器閉塞、医療機器位置異常、胃瘻造設不成功及びフィーディングチューブ部位合併症）の重症度は、軽度又は中等度であった。重篤な TEAE として処置による疼痛が 2 例に発現した。1 例は整形外科手術後、他の 1 例ではフィーディングチューブの除去後に発現した。

通常の血液学的検査、生化学的検査若しくは尿検査の臨床検査値、又はバイタルサインに全体的な変化は認められなかった。個々の被験者の臨床検査値及び通常のバイタルサインの変化は、基礎疾患又は併発症の経過と一貫していた。ALT 及び AST の変化は、基礎疾患の増悪、横紋筋融解症の発現又は基礎疾患である脂肪肝によるものと判断された CK 上昇と関連していることが多かった。本試験中に Hy's Law に該当する被験者は報告されなかった。臨床検査値の変化に関する重篤な TEAE が 4 例に発現した。内訳は、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アンモニア増加、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）増加であった。いずれも横紋筋融解症の MCE と同時に発現しており、担当医師により治験薬と関連なしと判断された。バイタルサイン又は身体的所見に関連した重篤な又は重度の TEAE は発現しなかった。

結論：

LC-FAOD 患者は、食事由来の長鎖脂肪酸のエネルギーへの変換に不可欠なミトコンドリア酵素が欠乏しているため、一般的な感染症又は中程度の運動などのエネルギー需要増大期に急性の代謝クライシスを起こす。これらの代謝クライシスは横紋筋融解症、低血糖症又は心筋症として現れ、頻回の入院及び乳児死亡率の上昇に至る可能性がある。訓練を受けた代謝専門医及び栄養士が慎重な疾患管理を行っても、多くの患者は急性の代謝クライシス及び LC-FAOD の他の重篤な臨床症状を継続的に発現することから、多くの患者では、高頻度の MCE 発現から明らかなように、現行の治療では疾患が十分にコントロールされないことが示唆される。

UX007-CL201 試験で UX007 を初めて投与された被験者に対して、UX007-CL202 試験で UX007 投与を継続したことにより、MCE の発現頻度及び持続期間の減少が持続した。トリヘプタノイン未投与の被験者では、UX007 投与により MCE の発現頻度及び持続期間のいずれでも臨床的に意味のあるかつ統計学的に有意な減少が認められた。異なる解析法並びに NBR 及び外れ値除外解析を含む複数の感度分析の結果、MCE 及び MCE による入院のいずれでも発現頻度が有意に減少した。どちらのコホートでも、UX007 投与中に MCE による入院の頻度及び期間が減少する傾向が認められた。

UX007 は、許容可能な安全性プロファイルを有していた。治験薬と関連のある主な TEAE は UX007-CL201 試験で認められたものと同様であり、主に胃腸に発現し、重症度は軽度から中等度で、用量調節によって管理された。重篤な TEAE は、主に基礎疾患である LC-FAOD 又は急性感染と関連しており、発現した被験者は代謝低下の進行を防ぐことを目的とした医学的管理のために入院した。

本試験の結果から、小児及び成人の LC-FAOD 治療における UX007 の肯定的なベネフィット・リスクプロファイルのエビデンスが提供される。

2.7.6.2.3.2 安全性評価試験 UX007-CL202

2.7.6.2.3.2.1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象

2.7.6.2.3.2.1.1 有害事象

94 例のうち 91 例（97%）に 1 件以上の TEAE が認められた

TEAE を発現した被験者の割合は、コホート間でおおむね同程度であった（表 2.7.6.2-11）。しかし、トリヘプタノイン未投与コホートでは、担当医師により UX007 と関連ありと判断された TEAE を発現した被験者の割合が、UX007-CL201 移行コホート及び IST／その他コホートよりも高かった。トリヘプタノイン未投与コホートで TEAE を発現した被験者の割合が高かったことから、UX007 の初回投与及び用量漸増中に非重篤な胃腸関連の ADR が発現したことを反映している可能性が高い。トリヘプタノイン未投与コホートの被験者の 70%は、投与後最初の 8 週間に胃腸関連の ADR を発現した（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.9.4、Module 5.3.5.2 参照）。

表 2.7.6.2-11 Summary of Adverse Events (UX007-CL202, Safety Analysis Set)

Subjects with	CL201 Rollover Cohort (N = 24) n (%)	Triheptanoin-naïve Cohort[a] (N = 33) n (%)	IST/Other Cohort (N = 37) n (%)	Total (N = 94) n (%)
At least 1 TEAE[b]	24 (100.0)	32 (97.0)	35 (94.6)	91 (96.8)
Treatment-related TEAE[c]	14 (58.3)	28 (84.8)	22 (59.5)	64 (68.1)
Grade 3 TEAE	16 (66.7)	18 (54.5)	26 (70.3)	60 (63.8)
Grade 4 TEAE	3 (12.5)	2 (6.1)	2 (5.4)	7 (7.4)
Serious TEAE	20 (83.3)	22 (66.7)	28 (75.7)	70 (74.5)
Treatment-related serious TEAE	1 (4.2)	3 (9.1)	1 (2.7)	5 (5.3)
TEAE leading to treatment discontinuation	0[d]	1 (3.0)	1 (2.7)	2 (2.1)
TEAE leading to study discontinuation	0	1 (3.0)	1 (2.7)	2 (2.1)
TEAE leading to death	2 (8.3)	1 (3.0)	2 (5.4)	5 (5.3)
Adverse event of special interest				
Gastrointestinal disorders[e]	22 (91.7)	31 (93.9)	31 (83.8)	84 (89.4)
Hepatobiliary disorders	1 (4.2)	1 (3.0)	2 (5.4)	4 (4.3)
Feeding tube dysfunction	2 (8.3)	3 (9.1)	4 (10.8)	9 (9.6)

[a] Triheptanoin-naïve subjects include subjects who had no prior exposure to UX007 or food-grade triheptanoin and subjects who participated in UX007-CL201 previously but were off triheptanoin for more than 2 years before enrollment into UX007-CL202.
[b] An adverse event is considered a TEAE if it occurs on or after the first UX007 dose during the UX007-CL202 study period.
[c] TEAEs considered by the Investigator to be possibly related, probably related, or definitely related were categorized as treatment related.
[d] Fatal events for Subject [redacted] of cardiac failure, rhabdomyolysis, acidosis, renal failure, and respiratory failure were reported as resulting in discontinuation of treatment. The TEAEs resulting in fatal outcome for this subject were assessed as not related to UX007 by the Investigator and Sponsor (Section 2.7.6.2.3.2.2.1).
[e] Events in the SOC of Gastrointestinal Disorders (UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.2.1, Module 5.3.5.2).
IST, Investigator-sponsored trial; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL202 EOS CSR Tables 14.3.1.1.1, 14.3.1.10.1, 14.3.1.2.1, Module 5.3.5.2

最も発現割合が高かった TEAE（発現割合 50%超）（SOC）は、胃腸障害［84 例（89%）］、感染症および寄生虫症［80 例（85%）］、筋骨格系および結合組織障害［72 例（77%）］、呼吸器、胸郭および縦隔障害［53 例（56%）］であった（表 2.7.6.2-12）。これらの SOC のうち、発現割合が高かった TEAE（発現割合 10%超）（PT）は、以下のとおりであった（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.2.1、Module 5.3.5.2 参照）。

- 胃腸障害：下痢［44 例（47%）］、嘔吐［40 例（43%）］、上腹部痛［23 例（24%）］、胃腸障害［20 例（21%）］、悪心［18 例（19%）］、腹部不快感［17 例（18%）］、腹痛［14 例（15%）］、便秘［13 例（14%）］。これらの PT（便秘を除く）は、UX007 の ADR である（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.6.1.2、Module 5.3.5.2 参照）。
- 感染症および寄生虫症：上気道感染［49 例（52%）］、ウイルス性上気道感染［37 例（39%）］、胃腸炎及びインフルエンザ［各 20 例（21%）］、ウイルス性胃腸炎［14 例（15%）］、副鼻腔炎［12 例（13%）］

- 筋骨格系および結合組織障害：横紋筋融解症［59 例（63%）］、筋肉痛［18 例（19%）］、四肢痛［16 例（17%）］
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：咳嗽［15 例（16%）］及び呼吸障害［13 例（14%）］

発現割合が高かった（発現割合 10%超）その他の TEAE は、発熱［20 例（21%）］、頭痛［14 例（15%）］、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［12 例（13%）］、不安、脱水及び発疹［各 11 例（12%）］であった（表 2.7.6.2-13）。

SOC「胃腸障害」に属する TEAE は、AESI として、X007-CL202 EOS CSR Section 12.6.1（Module 5.3.5.2 参照）で考察する。

最も発現割合が高かった TEAE（発現割合 30%超）は、横紋筋融解症［59 例（63%）］、上気道感染［49 例（52%）］、下痢［44 例（47%）］、嘔吐［40 例（43%）］及びウイルス性上気道感染［37 例（39%）］であった（表 2.7.6.2-13）。横紋筋融解症の TEAE については、UX007-CL202 EOS CSR Section 12.1.2.1（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

表 2.7.6.2-12 System Organ Classes of TEAEs in ≥ 10% of Subjects in Any Cohort (UX007-CL202, Safety Analysis Set)

System Organ Class	CL201 Rollover Cohort (N = 24) n (%)	Triheptanoin-naïve Cohort (N = 33) n (%)	IST/Other Cohort (N = 37) n (%)	Total (N = 94) n (%)
胃腸障害	22 (91.7)	31 (93.9)	31 (83.8)	84 (89.4)
感染症および寄生虫症 [a]	23 (95.8)	25 (75.8)	32 (86.5)	80 (85.1)
筋骨格系および結合組織障害 [a]	20 (83.3)	21 (63.6)	31 (83.8)	72 (76.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 [a]	19 (79.2)	14 (42.4)	20 (54.1)	53 (56.4)
臨床検査 [a]	14 (58.3)	9 (27.3)	15 (40.5)	38 (40.4)
神経系障害	11 (45.8)	13 (39.4)	12 (32.4)	36 (38.3)
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]	13 (54.2)	8 (24.2)	14 (37.8)	35 (37.2)
代謝および栄養障害 [a]	10 (41.7)	6 (18.2)	17 (45.9)	33 (35.1)
精神障害 [a]	12 (50.0)	4 (12.1)	12 (32.4)	28 (29.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (29.2)	11 (33.3)	8 (21.6)	26 (27.7)
傷害、中毒および処置合併症	6 (25.0)	7 (21.2)	12 (32.4)	25 (26.6)
心臓障害	9 (37.5)	6 (18.2)	8 (21.6)	23 (24.5)
眼障害	4 (16.7)	4 (12.1)	7 (18.9)	15 (16.0)
血管障害	5 (20.8)	1 (3.0)	7 (18.9)	13 (13.8)
免疫系障害	2 (8.3)	4 (12.1)	6 (16.2)	12 (12.8)
腎および尿路障害	4 (16.7)	2 (6.1)	6 (16.2)	12 (12.8)
耳および迷路障害	3 (12.5)	4 (12.1)	3 (8.1)	10 (10.6)
血液およびリンパ系障害	3 (12.5)	3 (9.1)	3 (8.1)	9 (9.6)
生殖系および乳房障害	1 (4.2)	1 (3.0)	4 (10.8)	6 (6.4)
外科および内科処置	3 (12.5)	0	0	3 (3.2)

[a] ≥ 20% difference in frequency between any 2 cohorts.
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
Note: SOCs sorted by frequency in Total subjects.
Note: Triheptanoin-naïve subjects include subjects who had no prior exposure to triheptanoin and subjects who participated in UX007-CL201 previously but were off triheptanoin for more than 2 years preceding enrollment in UX007-CL202.
IST, Investigator-sponsored trial; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.2.1 (Module 5.3.5.2)

表 2.7.6.2-13 TEAEs in ≥ 10% of Subjects in Any Cohort (UX007-CL202, Safety Analysis Set)

Preferred Term	CL201 Rollover Cohort (N = 24) n (%)	Triheptanoin-naïve Cohort (N = 33) n (%)	IST/Other Cohort (N = 37) n (%)	Total (N = 94) n (%)
横紋筋融解症	15 (62.5)	18 (54.5)	26 (70.3)	59 (62.8)
上気道感染 [a]	14 (58.3)	12 (36.4)	23 (62.2)	49 (52.1)
下痢	13 (54.2)	16 (48.5)	15 (40.5)	44 (46.8)
嘔吐 [a]	14 (58.3)	16 (48.5)	10 (27.0)	40 (42.6)
ウイルス性上気道感染 [a]	8 (33.3)	8 (24.2)	21 (56.8)	37 (39.4)
上腹部痛	8 (33.3)	8 (24.2)	7 (18.9)	23 (24.5)
胃腸炎	7 (29.2)	4 (12.1)	9 (24.3)	20 (21.3)
胃腸障害	4 (16.7)	5 (15.2)	11 (29.7)	20 (21.3)
インフルエンザ	4 (16.7)	5 (15.2)	11 (29.7)	20 (21.3)
発熱 [a]	9 (37.5)	6 (18.2)	5 (13.5)	20 (21.3)
筋肉痛 [a]	7 (29.2)	2 (6.1)	9 (24.3)	18 (19.1)
悪心	7 (29.2)	6 (18.2)	5 (13.5)	18 (19.1)
腹部不快感	3 (12.5)	6 (18.2)	8 (21.6)	17 (18.1)
四肢痛	5 (20.8)	7 (21.2)	4 (10.8)	16 (17.0)
咳嗽	6 (25.0)	6 (18.2)	3 (8.1)	15 (16.0)
腹痛	2 (8.3)	8 (24.2)	4 (10.8)	14 (14.9)
ウイルス性胃腸炎	6 (25.0)	3 (9.1)	5 (13.5)	14 (14.9)
頭痛	6 (25.0)	5 (15.2)	3 (8.1)	14 (14.9)
便秘	3 (12.5)	5 (15.2)	5 (13.5)	13 (13.8)
呼吸障害 [a]	1 (4.2)	3 (9.1)	9 (24.3)	13 (13.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (25.0)	3 (9.1)	3 (8.1)	12 (12.8)
副鼻腔炎	3 (12.5)	4 (12.1)	5 (13.5)	12 (12.8)
不安	6 (25.0)	1 (3.0)	4 (10.8)	11 (11.7)
脱水	5 (20.8)	1 (3.0)	5 (13.5)	11 (11.7)
発疹	5 (20.8)	3 (9.1)	3 (8.1)	11 (11.7)
心筋症	5 (20.8)	1 (3.0)	3 (8.1)	9 (9.6)
鼻閉	4 (16.7)	3 (9.1)	2 (5.4)	9 (9.6)
中耳炎	2 (8.3)	4 (12.1)	3 (8.1)	9 (9.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0	8 (24.2)	1 (2.7)	9 (9.6)
尿路感染	1 (4.2)	1 (3.0)	7 (18.9)	9 (9.6)
耳感染	4 (16.7)	2 (6.1)	2 (5.4)	8 (8.5)
胃食道逆流性疾患	1 (4.2)	3 (9.1)	4 (10.8)	8 (8.5)
急性腎障害	2 (8.3)	0	5 (13.5)	7 (7.4)
疲労	3 (12.5)	1 (3.0)	3 (8.1)	7 (7.4)
高血圧	1 (4.2)	0	6 (16.2)	7 (7.4)
筋力低下	3 (12.5)	1 (3.0)	3 (8.1)	7 (7.4)

表 2.7.6.2-13 TEAEs in ≥ 10% of Subjects in Any Cohort (UX007-CL202, Safety Analysis Set)
（続き）

Preferred Term	CL201 Rollover Cohort (N = 24) n (%)	Triheptanoin-naïve Cohort (N = 33) n (%)	IST/Other Cohort (N = 37) n (%)	Total (N = 94) n (%)
疼痛	4 (16.7)	0	2 (5.4)	6 (6.4)
低カリウム血症	1 (4.2)	0	4 (10.8)	5 (5.3)
鼻漏	3 (12.5)	1 (3.0)	1 (2.7)	5 (5.3)
カルニチン減少	3 (12.5)	1 (3.0)	0	4 (4.3)
静脈穿刺不良	3 (12.5)	0	1 (2.7)	4 (4.3)
鼻炎	3 (12.5)	1 (3.0)	0	4 (4.3)

[a] ≥ 20% difference in frequency between any 2 cohorts.
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
Note: PTs sorted by frequency in Total subjects.
Note: Triheptanoin-naïve subjects include subjects who had no prior exposure to triheptanoin and subjects who participated in UX007-CL201 previously but were off triheptanoin for more than 2 years preceding enrollment in UX007-CL202.
IST, Investigator-sponsored trial; PT, preferred term; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.2.2 (Module 5.3.5.2)

2.7.6.2.3.2.1.2 治験薬と関連のある有害事象

担当医師により治験薬と明らかに関連あり、おそらく関連あり、又は関連があるかもしれないと判断された TEAE が 1 件以上発現した被験者は 64 例（68%）であった（表 2.7.6.2-14）。発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、SOC「胃腸障害」であり、PT 別（発現割合 10%超）では下痢（36/94 例［38%］）、上腹部痛（15/94 例［16%］）、腹部不快感（11/94 例［12%］）及び嘔吐（10/94 例［11%］）であった。

治験薬と関連のある TEAE、SOC「胃腸障害」に含まれる治験薬と関連のある TEAE、及び最も発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、UX007-CL201 移行コホート及び IST／その他コホートと比較して、トリヘプタノイン未投与コホートで高かった（表 2.7.6.2-14）。トリヘプタノイン未投与コホートで TEAE を発現した被験者の割合が高かったことから、UX007 の初回投与及び用量漸増中に非重篤な胃腸関連の ADR が発現したことを反映している可能性が高い。トリヘプタノイン未投与コホートの被験者の 70%は、投与後最初の 8 週間に胃腸関連の ADR を発現した（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.9.4、Module 5.3.5.2 参照）。SOC「胃腸障害」に属する TEAE は、AESI として、UX007-CL202 EOS CSR Section 12.6.1（Module 5.3.5.2 参照）で更に考察する。

4 例（4%）に横紋筋融解症（TEAE）が発現し、担当医師により治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.6.2-14）。このうち 2 例は軽度かつ非重篤であり、2 例は重度かつ重篤であった（UX007-CL202 EOS CSR Section 12.3、Module 5.3.5.2 参照）。

表 2.7.6.2-14 Treatment-related TEAEs in > 1 Subject Overall by SOC and PT (UX007-CL202, Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	CL201 Rollover Cohort (N = 24) n (%)	Triheptanoin-naïve Cohort (N = 33) n (%)	IST/Other Cohort (N = 37) n (%)	Total (N = 94) n (%)
Subjects with at least 1 related TEAE[a]	14 (58.3)	28 (84.8)	22 (59.5)	64 (68.1)
胃腸障害 [a]	11 (45.8)	27 (81.8)	21 (56.8)	59 (62.8)
下痢	8 (33.3)	15 (45.5)	13 (35.1)	36 (38.3)
上腹部痛	5 (20.8)	7 (21.2)	3 (8.1)	15 (16.0)
腹部不快感	1 (4.2)	5 (15.2)	5 (13.5)	11 (11.7)
嘔吐	2 (8.3)	7 (21.2)	1 (2.7)	10 (10.6)
腹痛 [a]	0	7 (21.2)	2 (5.4)	9 (9.6)
悪心	1 (4.2)	3 (9.1)	2 (5.4)	6 (6.4)
消化器痛	2 (8.3)	2 (6.1)	0	4 (4.3)
消化不良	0	1 (3.0)	2 (5.4)	3 (3.2)
腹部膨満	0	0	2 (5.4)	2 (2.1)
代謝および栄養障害	0	4 (12.1)	1 (2.7)	5 (5.3)
食欲減退	0	2 (6.1)	0	2 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	3 (9.1)	1 (2.7)	5 (5.3)
横紋筋融解症	1 (4.2)	3 (9.1)	0	4 (4.3)
臨床検査	0	3 (9.1)	0	3 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (6.1)	0	2 (2.1)
神経系障害	0	3 (9.1)	0	3 (3.2)
頭痛	0	2 (6.1)	0	2 (2.1)
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	0	1 (2.7)	2 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	1 (3.0)	0	2 (2.1)

[a] ≥ 20% difference in frequency between any 2 cohorts.
Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
Note: SOCs and PTs within SOCs sorted by frequency in Total subjects.
Note: Triheptanoin-naïve subjects include subjects who had no prior exposure to triheptanoin and subjects who participated in UX007-CL201 previously but were off triheptanoin for more than 2 years preceding enrollment in UX007-CL202.
IST, Investigator-sponsored trial; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.4.1 (Module 5.3.5.2)

2.7.6.2.3.2.2 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.2.3.2.2.1 死亡

試験期間中、5 例（5%）が死亡した（UX007-CL202 EOS CSR Table 71、Module 5.3.5.2 参照）。死亡した 5 例全例に致死的な心臓関連の TEAE が発現し、2 例ではその他の致死的な TEAE も発

現した。致死的な TEAE は、いずれも担当医師及び依頼者により UX007 と関連なく、基礎疾患である LC-FAOD によるものと判断された。

これらの死亡及び致死的な TEAE の叙述は、UX007-CL202 EOS CSR Section 14.3.3（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

2.7.6.2.3.2.2.2 重篤な有害事象

登録された 94 例のうち、70 例（74%）に 1 件以上の重篤な TEAE が発現した（表 2.7.6.2-15）。最も発現割合が高かった重篤な TEAE（発現割合 10%超）（SOC）は、筋骨格系および結合組織障害［55 例（59%）］、感染症および寄生虫症［44 例（47%）］、胃腸障害［24 例（26%）］、心臓障害［14 例（15%）］であった。最も発現割合が高かった重篤な TEAE（発現割合 10%超）（PT）は、横紋筋融解症［54 例（57%）］、胃腸炎［12 例（13%）］、並びにインフルエンザ、胃腸障害及び嘔吐［各 11 例（12%）］であった。

本試験での重篤な TEAE の半数以上［287/525 件（55%）］は IST／その他コホートで認められた（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.5.1、Module 5.3.5.2 参照）。UX007-CL202 EOS CSR Section 12.1.2.1（Module 5.3.5.2 参照）で考察したように、IST／その他コホートの被験者が発現した重篤な TEAE の大部分（179/287 件）は横紋筋融解症であり、IST／その他コホートの横紋筋融解症の重篤な TEAE 179 件のうち 97 件は 4 例での発現によるものであった。

最も発現割合が高かった重篤な TEAE は、基礎疾患である LC-FAOD の合併症及び急性感染の事象に関連したものであった。LC-FAOD 患者における急性感染は代謝低下を促進する可能性がある。最適な管理として、末端臓器障害を予防又は制限するために、IV 輸液及び綿密なモニタリングが可能な入院となることが多い。小児患者は特に脆弱である。胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、胃腸障害及びインフルエンザの重篤な TEAE のほとんどは 14 歳未満の被験者で報告されており、これらの事象は全て UX007 と関連なしと判断された（UX007-CL202 EOS CSR Listings 16.2.7.3, 16.2.4.1.1、Module 5.3.5.2 参照）。

525 件の重篤な TEAE のほとんどは、被験者が入院したため（496 件）、重篤と判断された。重篤性の追加基準は、生命を脅かす事象（13 件）、致死的な事象（10 件）、その他の重要な医学的事象（5 件）及び持続的又は重大な障害／機能不全（1 件）であった。（UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.5.1, Listing 16.2.7.3、Module 5.3.5.2 参照）。

生命を脅かす又は致死的な重篤な TEAE は、治験薬と関連なしと判断された（UX007-CL202 EOS CSR Tables 67, 71、Module 5.3.5.2 参照）。

全体として、担当医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE は 5 例（5%）に 7 件発現した（UX007-CL202 EOS CSR Table 70、Module 5.3.5.2 参照）。依頼者は、これらの事象はいずれも既往歴又は別の病因によるものであるとし、UX007 とおそらく関連なしと判断した。これらの事象の叙述は、UX007-CL202 EOS CSR Section 14.3.3（Module 5.3.5.2）を参照のこと。

表 2.7.6.2-15 Serious TEAEs in > 1 Subject Overall by SOC and PT (UX007-CL202, Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	CL201 Rollover Cohort (N = 24) n (%)	Triheptanoin-naïve Cohort (N = 33) n (%)	IST/Other Cohort (N = 37) n (%)	Total (N = 94) n (%)
Subjects with at least 1 serious TEAE	20 (83.3)	22 (66.7)	28 (75.7)	70 (74.5)
筋骨格系および結合組織障害	14 (58.3)	16 (48.5)	25 (67.6)	55 (58.5)
横紋筋融解症	14 (58.3)	15 (45.5)	25 (67.6)	54 (57.4)
四肢痛	1 (4.2)	0 (0)	1 (2.7)	2 (2.1)
感染症および寄生虫症	15 (62.5)	10 (30.3)	19 (51.4)	44 (46.8)
胃腸炎	5 (20.8)	2 (6.1)	5 (13.5)	12 (12.8)
インフルエンザ	2 (8.3)	1 (3.0)	8 (21.6)	11 (11.7)
ウイルス性胃腸炎	4 (16.7)	2 (6.1)	3 (8.1)	9 (9.6)
上気道感染	2 (8.3)	1 (3.0)	2 (5.4)	5 (5.3)
ウイルス性上気道感染	2 (8.3)	1 (3.0)	2 (5.4)	5 (5.3)
感染性クループ	1 (4.2)	1 (3.0)	1 (2.7)	3 (3.2)
ウイルス性気道感染	2 (8.3)	1 (3.0)	0 (0)	3 (3.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0)	2 (6.1)	0 (0)	2 (2.1)
肺炎	1 (4.2)	0 (0)	1 (2.7)	2 (2.1)
腎盂腎炎	0 (0)	0 (0)	2 (5.4)	2 (2.1)
ライノウイルス感染	0 (0)	0 (0)	2 (5.4)	2 (2.1)
胃腸障害	5 (20.8)	8 (24.2)	11 (29.7)	24 (25.5)
胃腸障害	3 (12.5)	2 (6.1)	6 (16.2)	11 (11.7)
嘔吐	2 (8.3)	5 (15.2)	4 (10.8)	11 (11.7)
下痢	0 (0)	2 (6.1)	2 (5.4)	4 (4.3)
心臓障害	7 (29.2)	3 (9.1)	4 (10.8)	14 (14.9)
心筋症	4 (16.7)	0 (0)	1 (2.7)	5 (5.3)
心不全	2 (8.3)	0 (0)	1 (2.7)	3 (3.2)
心肺停止	1 (4.2)	1 (3.0)	0 (0)	2 (2.1)
うっ血性心筋症	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)	2 (2.1)
代謝および栄養障害	4 (16.7)	1 (3.0)	3 (8.1)	8 (8.5)
脱水	3 (12.5)	0 (0)	2 (5.4)	5 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (20.8)	0 (0)	3 (8.1)	8 (8.5)
呼吸不全	2 (8.3)	0 (0)	2 (5.4)	4 (4.3)
呼吸窮迫	1 (4.2)	0 (0)	2 (5.4)	3 (3.2)

表 2.7.6.2-15 Serious TEAEs in > 1 Subject Overall by SOC and PT (UX007-CL202, Safety Analysis Set)（続き）

System Organ Class Preferred Term	CL201 Rollover Cohort (N = 24) n (%)	Triheptanoin-naïve Cohort (N = 33) n (%)	IST/Other Cohort (N = 37) n (%)	Total (N = 94) n (%)
神経系障害	2 (8.3)	2 (6.1)	3 (8.1)	7 (7.4)
臨床検査	0 (0)	2 (6.1)	4 (10.8)	6 (6.4)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0 (0)	0 (0)	2 (5.4)	2 (2.1)
腎および尿路障害	3 (12.5)	0 (0)	1 (2.7)	4 (4.3)
急性腎障害	2 (8.3)	0 (0)	1 (2.7)	3 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2)	0 (0)	2 (5.4)	3 (3.2)
処置による疼痛	1 (4.2)	0 (0)	1 (2.7)	2 (2.1)
精神障害	0 (0)	0 (0)	2 (5.4)	2 (2.1)
外科および内科処置	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)	2 (2.1)
血管障害	1 (4.2)	0 (0)	1 (2.7)	2 (2.1)

Note: MedDRA version 20.0 coding dictionary applied.
IST, Investigator-sponsored trial; PT, preferred term, SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
Source: UX007-CL202 EOS CSR Table 14.3.1.5.1 (Module 5.3.5.2)

2.7.6.2.4 UX007-CL001 試験（参考資料、Module 5.3.5.4）

2.7.6.2.4.1 UX007-CL001 試験の概要

標題：LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノイン治療の臨床転帰を評価する後ろ向き診療録レビュー

担当医師及び実施医療機関：[redacted] MD, PhD（担当医師）、1 施設（[redacted]）（米国）

開発のフェーズ：第 0 相。本試験は、[redacted]で実施したコンパッショネート使用プログラムを通じてトリヘプタノインを投与された患者の診療録から得られた既存データの後ろ向きレビューであった。

実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の診療録のレビュー日）

目的：

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- LC-FAOD の重大な臨床症状及び医学的イベントに対するトリヘプタノインの影響を、現行治療[a]と比較評価する。

本試験の副次目的は以下のとおりであった。

- 現行治療[a]を受けている LC-FAOD 被験者に対するアンメット・メディカル・ニーズを確立する。
- LC-FAOD 被験者におけるトリヘプタノインの副作用[b]の特徴を明らかにし、長期安全性を評価する。

[a] 試験実施計画書において、「現行治療」とは、トリヘプタノイン投与前の患者の医学的管理（食事管理又は MCT）を指す。

[b] 安全性の副次目的は副作用の特性を特定することであるが、後ろ向き診療録レビューでは関連性を判断できないことから試験実施計画書を修正し、トリヘプタノインの安全性プロファイルをよりよく理解するために、報告された忍容性の問題に関する基本的な安全性情報を評価した。

方法：

本試験は、LC-FAOD と診断され、コンパッショネート使用プログラムの一環として、最長約 13 年間にわたり食品グレードのトリヘプタノイン（Sasol）による治療を受けた被験者 20 例の後ろ向き診療録レビューであった。本試験では診療録の詳細なレビューにより LC-FAOD 患者の臨床プロファイル及びトリヘプタノイン投与前後の急性の代謝クライシスの頻度を評価した。トリヘプタノイン投与前期間には、トリヘプタノイン開始までの全ての入手可能な診療録データを含めた。トリヘプタノイン投与前期間の長さは、出生からトリヘプタノイン開始までの期間として算出した。

トリヘプタノイン投与期間には、トリヘプタノイン投与開始からデータ抽出日までに得られた全てのデータを含めた。施設において適格基準を満たし、コンパッショネート使用プログラムに参加していた被験者の診療録を閲覧した。

診療録からデータを抽出し、試験実施計画書に定める LC-FAOD の特性を示す急性の代謝クライシス、安全性事象及び臨床検査結果に関連した重要な臨床事象を収集し、症例報告書へ転記し、

解析した。特に、横紋筋融解症、低血糖症、筋緊張低下／脱力、心筋症及びその他の LC-FAOD 事象の発現、重症度及び持続期間に関する臨床情報を収集した。入院（ER 入院を含む）及び LC-FAOD に関連する事象の管理を目的とした他の介入について、医学的介入の頻度及び種類を収集した。追加の補足情報として、ICU 入室、急性期医学的管理（すなわち、IV ブドウ糖）、合併症などの情報を収集した。臨床症状の程度及び重症度を検証するため、CK 値及び血糖値などのバイオマーカーアッセイを含む臨床検査結果、並びに ECHO 所見を収集した。偶数炭素数の MCT 及びトリヘプタノインによる治療に関する投与情報を経時的に収集及び定量化した。最後に、トリヘプタノインの安全性プロファイルを示している可能性がある基本的な安全性情報及び臨床検査データを収集した。

計画時及び解析時の被験者数：

最大 24 例を予定した。24 例中 20 例から診療録レビューに対する同意を取得し、解析対象とした。

診断及び主な適格性基準：

- LC-FAOD のサブタイプ（TFP 欠損症、CPT I 又は CPT II 欠損症、VLCAD 欠損症、LCHAD 欠損症及び CACT 欠損症）のいずれかの診断が確定していること。
- コンパッショネート使用プログラムの一環としてトリヘプタノイン投与を受けていること。
- 本試験の性質の説明後、かつ本試験関連の手順が行われる前に、同意文書に署名する意思及び能力を有すること。18 歳未満の患者については必要に応じて法定代理人がアセント文書及び同意文書を提出すること。死亡した個人の診療録を入手し、レビューするため、近親者又は適切な法人から同意文書を取得した。

試験薬、用量、投与方法：

本後ろ向き試験では、試験薬又は対照薬を投与しなかった。

投与期間：

本試験は、コンパッショネート使用プログラムの一環としての最長約 13 年間のトリヘプタノイン投与の効果をトリヘプタノイン投与前期間と比較評価した後ろ向き診療録レビューであった。トリヘプタノイン投与前期間には、トリヘプタノイン開始までに入手可能な全ての診療録データを含めた。トリヘプタノイン投与前期間の長さは、出生からトリヘプタノイン開始までの期間として算出した。トリヘプタノイン投与期間には、トリヘプタノイン投与開始からデータ抽出日までに得られた全てのデータを含めた。

有効性及び安全性の主な評価項目：

トリヘプタノイン投与前及び投与期間中の LC-FAOD 入院歴。以下を含む。

- イベント数（合計、横紋筋融解症、低血糖症、心筋症、その他）
- イベント発現率（合計、横紋筋融解症、低血糖症、心筋症、その他）
- イベントの種類（横紋筋融解症、低血糖症、心筋症、その他）
- 誘発イベント（感染症、運動／活動、その他、不明）

- 入院施設名
- 総入院日数
- 年間入院日数
- 入院時合併症
- 実施した治療

各入院時の主な臨床検査値：

- CK
- グルコース

その他の臨床的有効性評価項目：

- 発育速度（身長、体重測定値の経時的変化）
- 心筋症イベントが認められた被験者の ECHO における LVSF の結果

安全性評価項目：

- 有害な安全性事象（下痢、頻回の軟便、胃腸管不調、嗜眠、筋肉痛）

統計手法：

一般的なアプローチ

SAP で定める全ての解析及び事後解析は、探索的で仮説生成を目的とした性質であった。統計解析を用いて、トリヘプタノイン投与前とトリヘプタノイン投与中の臨床転帰の差を評価した。解析は、LC-FAOD によるエネルギー不足から生じる急性の代謝クライシスを中心に行った。

年換算入院イベント発現率及び年換算入院日数は、1）全イベント、2）トリヘプタノイン投与開始前後 1 年間の期間に発現したイベント、及び 3）トリヘプタノイン投与開始前後 2 年間の期間に発現したイベントを用いて解析した。

事前に規定した解析対象集団には、全集団［SAP では治療意図（ITT）に基づく集団と表記］、トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月以上かつトリヘプタノイン投与前に 1 イベント発現した被験者、及び生後 6 ヵ月未満でトリヘプタノイン投与を開始したトリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月未満の被験者を含めた。その他の事前に規定した解析には、年齢に関連するサブグループ（トリヘプタノイン初回投与時の年齢が 6 歳以上又は 6 歳未満）を含めた。

統計手法

統計学的検定は全て両側検定とし、p 値が 0.05 以下となった差を統計学的に有意とみなした。p 値は全て四捨五入して小数点以下 4 桁で表示した。p 値が 0.0001 未満の場合は、<0.0001 と表示した。

本試験は探索的な仮説生成を目的とした試験であったため、多重性の調整は行わなかった。適切な場合、評価項目の記述的要約を示した。連続変数は、非欠測値の数（n）及び平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を表にまとめた。カテゴリー変数については、各値の度数及び割合を表にした。

SAP では ITT 集団を定めたが、本報告書では、この後ろ向き診療録レビューに対する解析対象集団をより記述的に特定する「全集団」という用語を使用する。追加した事前に規定したサブグループ集団も探索対象とした。

結果の要約：

被験者の内訳：

1 施設において、コンパッショネート使用プログラムの一環として、LC-FAOD と診断された 24 例にトリヘプタノインを投与した。24 例中 20 例が本試験の後ろ向き診療録レビューに同意した。20 例全例（100%）を全集団の解析対象集団とした。

具体的な障害の内訳は、VLCAD 欠損症（9 例）、LCHAD 欠損症（5 例）、CPT II 欠損症（3 例）、TFP 欠損症（2 例）及び CACT 欠損症（1 例）であった。

診療録データレビュー時のトリヘプタノイン投与期間の平均値（SD）は 8.0（2.95）年間（範囲：0.5～12.5 年）であり、17 例（85%）はトリヘプタノインを 5 年以上投与されていた。診療録レビューの時点で、18 例（90%）がトリヘプタノイン投与を継続し、2 例（10%）が中止していた。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：男性 11 例（55%）、女性 9 例（45%）

人種／民族：20 例中 19 例（95%）が白人及び非ヒスパニック系であった。

人口統計学的特性及び疾患特性：ほとんどの被験者（14/20 例、70%）が 1 歳未満で LC-FAOD と診断されていた。また、16 例（80%）以上の被験者が、前治療として偶数鎖 MCT オイルを摂取していた。トリヘプタノイン投与開始時年齢の平均値（SD）は 8.5（14.96）歳［中央値 3.7 歳（範囲：0～51 歳）］であった。トリヘプタノイン投与開始時、ほとんどの被験者（17/20 例、85%）が 10 歳以下であり、2 例が 50 歳超であった。トリヘプタノイン投与前に高頻度で認められた LC-FAOD の臨床症状は、横紋筋融解症（11 例、55%）、筋肉痛（11 例、55%）及び低血糖症（10 例、50%）であった。

有効性の結果：

最長約 13 年間のトリヘプタノイン投与に関する本後ろ向き診療録レビューでは、LC-FAOD に関連した入院（ER 受診を含む）に注目してデータ収集及び解析を行った。LC-FAOD に関連した入院は、横紋筋融解症、低血糖症、心筋症などに関係する代謝クライシスを対象とした。入院イベント数、入院日数及び関連する臨床検査値を抽出した。

以下に示す結果は、全集団（n=20）について全イベント、低血糖症イベント、横紋筋融解症イベント、心筋症イベント及びその他のイベント別に要約し、トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月以上で、トリヘプタノイン投与前期間中にイベントが発現した被験者（n=16、集団から乳児 4 例を除外）を対象に事前に規定した解析を実施した。後者のサブグループ内の各種イベントについては、トリヘプタノイン投与前期間中に、特定のイベントが発現した被験者の事前に規定したサブグループでの結果を報告する。各集団について、年換算入院イベント発現率及び年換算入院期間（以下、年換算イベント発現日数）を要約する。乳児（生後 6 ヵ月未満）の被験者の結果は、年換算総イベント発現率及び年換算総イベント発現日数のみを示す（3 種類のイベント別の結果は示さない）。

トリヘプタノイン投与により入院イベント発現率及び入院日数が減少した

・全集団

年換算イベント発現率

トリヘプタノイン投与前期間又はトリヘプタノイン投与期間の入院イベント計 299 件を収集し、解析対象とした（全イベント中 1 件は、イベントの種類が不明であった）。全イベントの内訳は、横紋筋融解症（149 件、50%）、低血糖症（33 件、11%）、心筋症（10 件、3%）、LC-FAOD に関連するその他のイベント（106 件、35%）であった。

「その他」のイベントには、横紋筋融解症、低血糖又は心筋症によるものと断定できない LC-FAOD に関連した入院が含まれていた。

全イベント：横紋筋融解症、低血糖症、心筋症及びその他のイベントを含めた年換算総イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 4.16（5.81）件/年からトリヘプタノイン投与中の 1.28（1.06）件/年へと 69%有意に減少した（p=0.0460、図 2.7.6.2-8）。

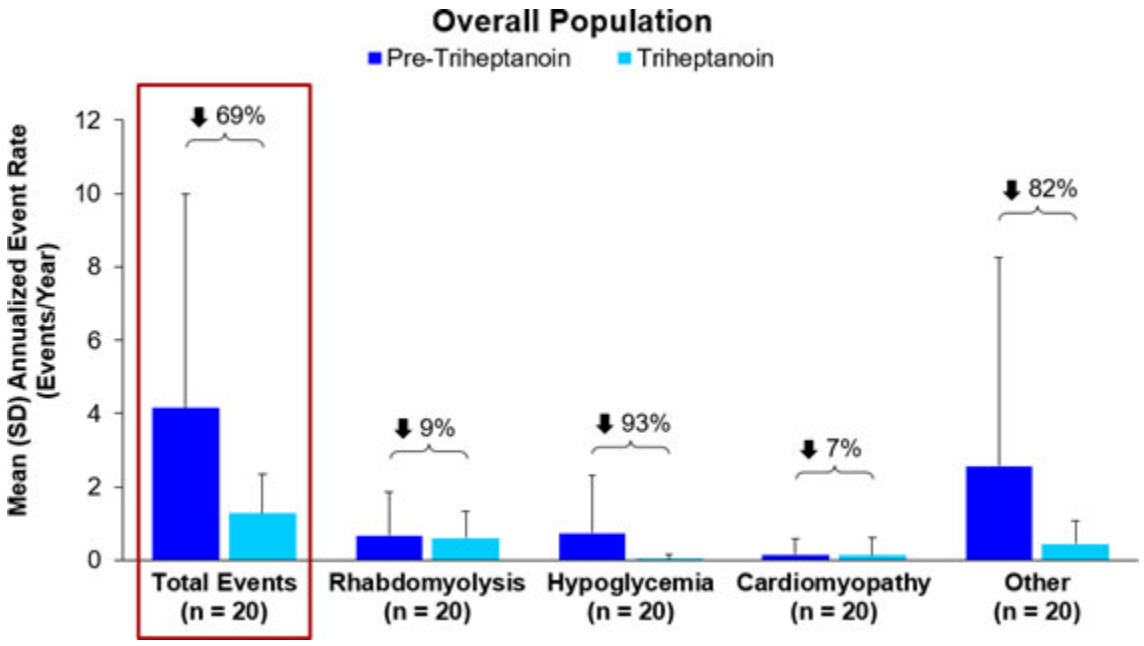
横紋筋融解症：横紋筋融解症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 0.68（1.18）件/年、トリヘプタノイン投与中が 0.62（0.71）件/年であった（p=0.8401、図 2.7.6.2-8）。

低血糖症：低血糖症イベントは、トリヘプタノイン投与によりほぼ消失した（93%減少）。低血糖症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 0.75（1.55）件/年、トリヘプタノイン投与中が 0.05（0.11）件/年であった（p=0.0595、図 2.7.6.2-8）。

心筋症：本診療録レビューでは、心筋症イベントはほとんど認められなかった。解析対象とした心筋症イベント数は、トリヘプタノイン投与前（6 件）と比べてトリヘプタノイン投与中（4 件）が少なかった。心筋症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 0.15（0.453）件/年、トリヘプタノイン投与中が 0.14（0.498）件/年であった（p=0.9599、図 2.7.6.2-8）。

その他：その他の LC-FAOD 関連入院の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 2.58（5.68）件/年からトリヘプタノイン投与中の 0.46（0.63）件/年へと 82%減少した（p=0.1193、図 2.7.6.2-8）。

図 2.7.6.2-8 Mean (SD) Annualized Event Rate During Triheptanoin Treatment in the Overall Population (UX007-CL001)



Events pre-triheptanoin vs during triheptanoin are determined by using hospitalization/ED admission date. If a subject does not have events of a specific type, then the subject is counted as having 0 events. Event rate is calculated as the number of events of interest that occurred during the risk duration/length of the risk duration in years. Pre-triheptanoin risk duration = (First Dose Date - Date of Birth)/365. Triheptanoin risk duration = (Last Medical Record Date for continuing subjects/Last Dose Date for discontinued subjects - First Dose Date + 1)/365. Only patients included in the paired difference t-test are presented in these data.
ED, emergency department; SD, standard deviation
Source: UX007-CL001 CSR Figure 2.1 (Module 5.3.5.4)

年換算イベント発現日数

被験者が発現した急性の代謝クライシスによる入院イベント数に加え、関連する入院日数を年換算イベント発現日数として評価した。

全イベント：全集団での年換算総イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 32.66（49.11）日/年からトリヘプタノイン投与中の 6.46（7.72）日/年へと 80%減少した（p=0.0276、図 2.7.6.2-9）。

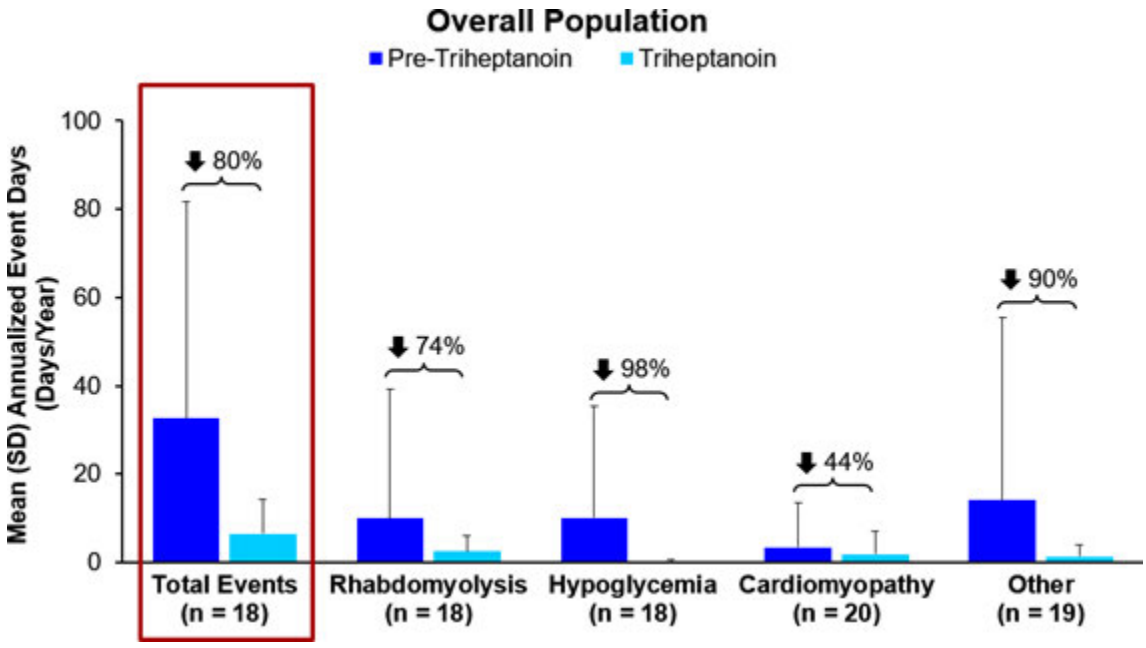
横紋筋融解症：横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 9.92（29.19）日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.55（3.49）日/年へと 74%減少した（p=0.2935、図 2.7.6.2-9）。

低血糖症：低血糖症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 10.11（25.14）日/年からトリヘプタノイン投与中の 0.16（0.48）日/年へと 98%減少した（p=0.1119、図 2.7.6.2-9）。

心筋症：心筋症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 3.35（10.15）日/年からトリヘプタノイン投与中の 1.86（5.23）日/年へと 44%減少した（p=0.4035、図 2.7.6.2-9）。イベント数が少ないため、解釈は困難である。

その他：その他のイベントの年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 14.02（41.36）日/年からトリヘプタノイン投与中の 1.39（2.63）日/年へと 90%減少した（p=0.2034、図 2.7.6.2-9）。

図 2.7.6.2-9 Mean (SD) Annualized Event Days During Triheptanoin Treatment in the Overall Population (UX007-CL001)



Events pre-triheptanoin vs during triheptanoin are determined by using hospitalization/ED admission date. If a subject does not have events of a specific type, then the subject is counted as having 0 events. The duration of a specific event category (ie, rhabdo, hypo, cardio, and other) during each period (pre-trihep or during trihep) is set as missing if admission or discharge date is missing. The duration of total events is set as the sum of duration of all events with nonmissing durations across categories. Days rate is calculated as the number of days of interest that occurred during the risk duration/length of the risk duration in years. Pre-triheptanoin risk duration = (First Dose Date - Date of Birth)/365. During triheptanoin risk duration = (Last Medical Record Date for continuing subjects/Last Dose Date for discontinued subjects - First Dose Date + 1)/365. Only patients included in the paired difference t-test are presented in these data.
ED, emergency department; SD, standard deviation
Source: UX007-CL001 CSR Figure 2.2 (Module 5.3.5.4)

トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月以上かつトリヘプタノイン投与前にイベントの発現が認められた被験者の場合

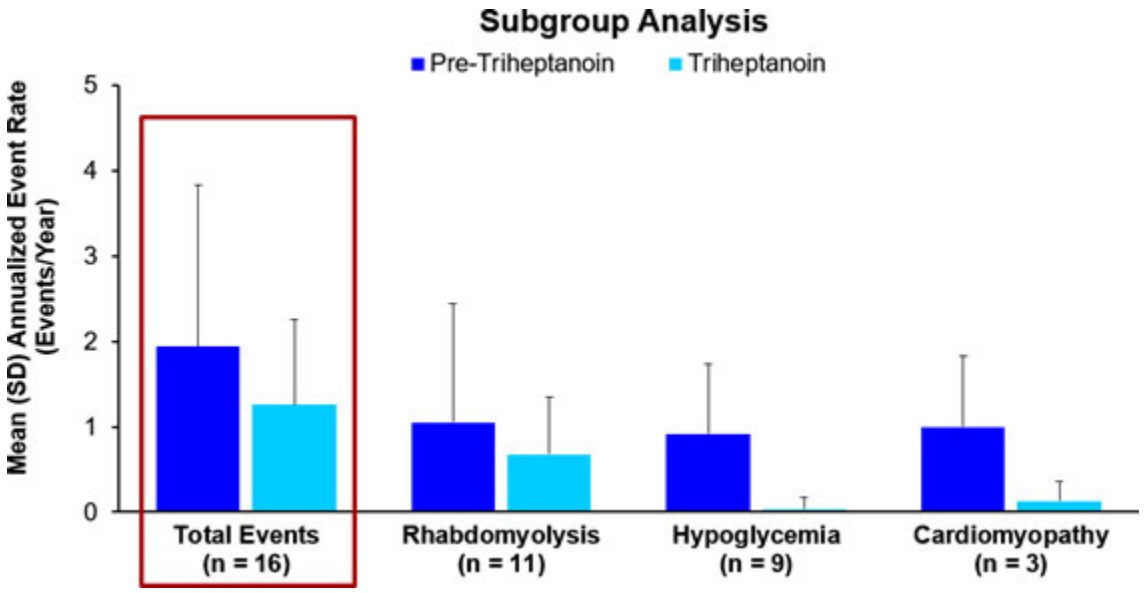
年換算イベント発現率

トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月以上かつトリヘプタノイン投与前にイベントの発現が認められた被験者（n=16）での年換算総イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 1.94（1.89）件/年、トリヘプタノイン投与中が 1.26（0.99）件/年であった（p=0.1126、図 2.7.6.2-10）。

個々のイベントに関して、トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月以上かつトリヘプタノイン投与前に当該イベントが発現した被験者を解析対象とした（図 2.7.6.2-10）。

- 横紋筋融解症（n=11）：横紋筋融解症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 1.05（1.39）件/年、トリヘプタノイン投与中が 0.68（0.67）件/年であった（p=0.4604）。
- 低血糖症（n=9）：低血糖症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 0.92（0.82）件/年、トリヘプタノイン投与中が 0.04（0.13）件/年であった（p=0.0091）。
- 心筋症（n=3）：心筋症の年換算イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 1.00 件/年（6 件）、トリヘプタノイン投与中が 0.13 件/年（2 件）であった（p=0.1871）。イベント数が少ないため、確定的な結論を導くことはできない。

図 2.7.6.2-10 Mean (SD) Annualized Event Rate in Subjects with at Least 6 Months of Pre-triheptanoin History and a Pre-triheptanoin Event (UX007-CL001)



Events pre-triheptanoin vs during triheptanoin are determined by using hospitalization/ED admission date. If a subject does not have events of a specific type during triheptanoin treatment, then the subject is counted as having 0 events. The Total Events category also includes "Other" events. Event rate is calculated as the number of events of interest that occurred during the risk duration/length of the risk duration in years. Pre-triheptanoin risk duration = (First Dose Date - Date of Birth)/365. Triheptanoin risk duration = (Last Medical Record Date for continuing subjects/Last Dose Date for discontinued subjects - First Dose Date + 1)/365. Only patients included in the paired difference t-test are presented in these data.
ED, emergency department; SD, standard deviation
Source: UX007-CL001 CSR Figure 2.3 (Module 5.3.5.4)

年換算イベント発現日数

トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月以上かつトリヘプタノイン投与前にイベントの発現が認められた被験者の年換算イベント発現日数を算出した。個々のイベントに関して、トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月以上かつトリヘプタノイン投与前に当該イベントが発現した被験者を年換算イベント発現日数の解析対象とした。

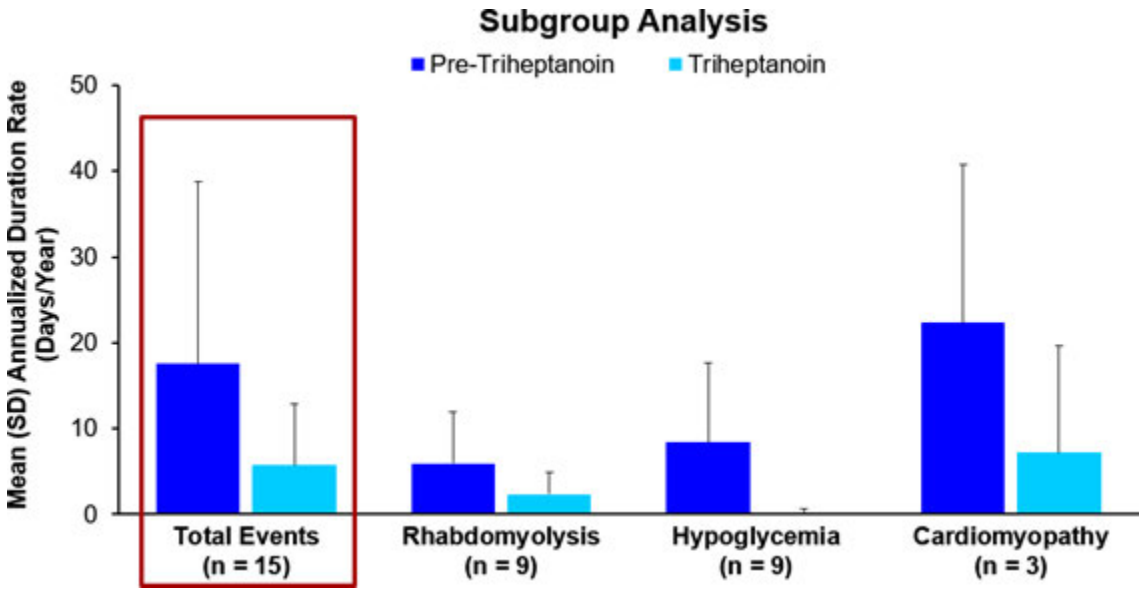
全イベント：トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月以上の被験者における年換算総イベント発現日数は、トリヘプタノイン投与前の 17.55（21.26）日/年からトリヘプタノイン投与中の 5.76（7.11）日/年に減少した（p=0.0242、図 2.7.6.2-11）。

横紋筋融解症：横紋筋融解症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 5.94 (5.95) 日/年からトリヘプタノイン投与中の 2.36 (2.59) 日/年に減少した (p=0.1224、図 2.7.6.2-11)。

低血糖症：低血糖症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前の 8.42 (9.18) 日/年からトリヘプタノイン投与中の 0.18 (0.53) 日/年に減少した (p=0.0257、図 2.7.6.2-11)。

心筋症：トリヘプタノイン投与前に心筋症イベントが発現した 3 例での心筋症の年換算イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 22.36（18.47）日/年、トリヘプタノイン投与中が 7.18（12.44）日/年であった（p=0.1983、図 2.7.6.2-11）。

図 2.7.6.2-11 Mean (SD) Annualized Event Days in Subjects with at Least 6 Months of Pre-triheptanoin History and a Pre-triheptanoin Event (UX007-CL001)



Events pre-triheptanoin vs during triheptanoin are determined by using hospitalization/ED admission date. If a subject does not have events of a specific type during triheptanoin treatment, then the subject is counted as having 0 events. The Total Events category also includes "Other" events. The duration of a specific event category (ie, rhabdo, hypo, cardio) during each period (pre-trihep or during trihep) is set as missing if admission or discharge date is missing. The duration of total events is set as the sum of duration of all events with nonmissing durations across categories. Days rate is calculated as the number of days of interest that occurred during the risk duration/length of the risk duration in years. Pre-triheptanoin risk duration = (First Dose Date - Date of Birth)/365. Triheptanoin risk duration = (Last Medical Record Date for continuing subjects/Last Dose Date for discontinued subjects - First Dose Date + 1)/365. Only patients included in the paired difference t-test are presented in these data.
ED, emergency department; SD, standard deviation
Source: UX007-CL001 CSR Figure 2.4 (Module 5.3.5.4)

トリヘプタノイン投与開始年齢が生後 6 ヵ月未満かつトリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月未満の被験者の場合

年換算イベント発現率

トリヘプタノイン投与開始年齢が生後 6 ヵ月未満かつトリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月未満の被験者（n=4）において、トリヘプタノイン投与前期間は 0.05～0.48 年、トリヘプタノイン投与期間は 4.07～10.65 年であった。総入院イベント発現率の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 13.01（8.08）件/年、トリヘプタノイン投与中が 1.36（1.48）件/年であった（p=0.0892）。

年換算イベント発現日数

トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月未満であり、退院日のデータがある被験者（n=3）において、年換算総イベント発現日数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与前が 108.21（84.04）日、トリヘプタノイン投与中が 9.93（11.43）日であった（p=0.1684）。

安全性の結果：

本試験は後ろ向き試験であったため、診療録記載の情報に依存しており、事前に定めた安全性データのみを収集した。本剤の安全性プロファイルの理解を深めるため、主な安全性パラメータとして、トリヘプタノインの使用に関連する下痢、頻回の軟便及び胃腸管不調を含む副作用を収

集することとした。

コンパッショネート使用プログラム参加中、トリヘプタノインを投与された被験者に死亡は報告されなかった。レビュー中に診療録から抽出された安全性事象の中で、高頻度で認められたのは下痢及び胃腸管不調（各 45%）であった。

結論：

LC-FAOD 患者 20 例を対象とした、本後ろ向き診療録レビューでは、以下に示すように、最長約 13 年間のトリヘプタノインの長期投与により臨床転帰が改善し、安全性プロファイルが許容できるものであったことが実証された。

- 全集団では、年換算総入院イベント発現率の平均値が、トリヘプタノイン投与前と比較してトリヘプタノイン投与中に 69%減少し、統計学的に有意であった（p=0.0460）。
- 全集団では、年換算入院日数の平均値が、トリヘプタノイン投与前と比較してトリヘプタノイン投与中に 80%減少し、統計学的に有意であった（p=0.0276）。
- 全集団では、トリヘプタノイン投与前と比較してトリヘプタノイン投与中の低血糖症の年換算イベント発現率が 93%減少した（p=0.0595）。低血糖症のイベント数は 27 件から 6 件とほぼ消失し、関連する生命を脅かす合併症もトリヘプタノイン投与開始後に減少した。トリヘプタノイン投与前の病歴が 6 ヵ月以上かつトリヘプタノイン投与前に低血糖症イベントが発現した被験者では、トリヘプタノイン投与中に低血糖症の年換算イベント発現率が 96%減少し（p=0.0091）、低血糖症イベント発現日数が 98%減少した（p=0.0257）。
- 最も報告が多かった忍容性の問題は、下痢及び胃腸管不調であった。死亡は認められず、データ抽出時点で被験者の 90%が投与を継続していた。

これらのデータは、LC-FAOD の治療を目的としたトリヘプタノインの臨床開発を支持するものである。

2.7.6.2.5 Gillingham らの試験（参考資料、Module 5.3.5.1）

2.7.6.2.5.1 Gillingham et al.（Gillingham Package）

標題：トリヘプタノインによる LC-FAOD 治療に関する第 II 相試験

担当医師及び実施医療機関：Melanie B. Gillingham、Oregon Health and Science University（試験責任医師）、2 施設（Oregon Health and Science University 及び the University of Pittsburgh）（米国）

公表文献：Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, et al (2017). Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. J Inherit Metab Dis, 40: 831-843. https://doi.org/10.1007/s10545-017-0085-8（Gillingham MB et al., 2017）

開発のフェーズ：第 II 相

実施期間：2011 年 5 月 20 日に初回資金提供。本試験は米国食品医薬品局（FDA）の助成金により 2011 年 11 月から 2015 年 2 月に実施され、最後の試験終了時来院は 2015 年 2 月であった。公表は 2017 年 11 月。

目的：

LC-FAOD に対するトリヘプタノイン（奇数鎖トリグリセリド）治療が従来の治療よりも優れた治療効果を示すか否かを明らかにする。

試験デザイン及び方法：

本試験は、二重盲検、無作為化、並行群間臨床試験であった。LC-FAOD 患者を対象に、4 ヵ月間のトリヘプタノイン［C7（奇数鎖トリグリセリド）］群又は現行の標準治療である MCT［トリオクタノイン（C8、偶数鎖トリグリセリド）］群の 2 群のうちいずれかに無作為に割り付け、比較した。

総エネルギー消費量（TEE）、中強度運動負荷試験に対する反応、心機能、及び長鎖脂肪酸酸化能のベースライン評価を完了した。被験者を 2 群のうちのいずれかに無作為に割り付け、補充オイルである MCT 又はトリヘプタノインの摂取方法を指導し、帰宅させた。被験者は、ベースライン時、既に市販の MCT を補充した長鎖脂肪の少ない食事を摂っていた。被験者には、試験期間中、推定総エネルギー必要量の 20%を試験オイルから摂取するよう指示した。3 日間の食事記録（複数回）及び試験終了時の未使用オイル量の測定により、処方された試験オイルの服薬遵守を評価した。4 ヵ月後に、ベースライン評価を再度実施した。

被験者数：32 例

診断及び主な適格性基準：

CPT II 欠損症、VLCAD 欠損症、TFP 欠損症又は LCHAD 欠損症と確定診断された 7 歳以上の患者を登録した。

横紋筋融解症の重大なエピソードが 1 件以上、及び以下の診断基準のうち 2 つ以上を記録した診療録レビューにより、診断を確定した。

- 新生児の血斑又は血漿中のアシルカルニチンの疾患特異的な上昇
- 培養線維芽細胞中の低酵素活性
- CPT2（OMIM#600650）、ACADVL（OMIM#609575）、HADHA（OMIM#600890）又は HADHB（OMIM#142450）遺伝子における 1 つ以上の既知の病原性変異

除外基準は以下のとおりである。

- 貧血（ヘモグロビン：10 g/dL 未満）
- 歩行能力を制限する末梢性ニューロパチー
- 妊娠又は授乳中
- 心筋梗塞の既往

主要評価項目：

主要評価項目は、TEE、ECHO により測定した心機能、運動耐容能及び急激な運動後のクレアチンリン酸回復の変化とした。

副次評価項目：

副次評価項目は、体組成、血中バイオマーカー及び横紋筋融解症の発現などの有害事象とした。

統計手法：

主要解析はトリヘプタノインと MCT 間で TEE、心機能及び運動耐容能の変化を比較することとし、ITT に基づき、線形混合モデルを用いて評価項目ごとに個別のモデルを作成する。これらの線形混合モデルに含まれる予測因子は、投与群、ランダム化因子（診断グループ及び施設）並びに時間（ベースライン又は追跡調査）とする。

全ての主要評価項目は、混合効果モデルを用いて解析した。いずれのモデルも被験者を変量効果とし、治療（トリヘプタノイン vs トリオクタノイン）、時間（4 ヵ月 vs ベースライン）、及びこれらの二値因子間の相互作用は固定効果とした。経時的な一連の測定値からなる評価項目（トレッドミル検査と同様）には、追跡調査期間中に観察された変化に適合する混合効果モデルを用いた。p 値は全て両側検定とし、検討した各評価項目について有意水準は 0.05 とした。詳細は、Gillingham et al. 2017（Module 5.4）を参照のこと。

結果の要約：

被験者の内訳：

トリヘプタノイン群又はトリオクタノイン群のいずれかに無作為に割り付けられた患者は、各 16 例であった。トリヘプタノイン群では CPT II 欠損症 5 例、VLCAD 欠損症 4 例、LCHAD/TFP 欠損症 7 例、トリオクタノイン群では CPT II 欠損症 6 例、VLCAD 欠損症及び LCHAD/TFP 欠損症各 5 例であった。個々の被験者の遺伝子変異及び特性を Gillingham et al., 2017, Table 1（Module 5.4 参照）に示す。

32 例全例が実施計画書に則り試験を完了した。4 ヵ月間の投与期間中、食事記録（3 日間）の解析に基づいた場合、被験者における総エネルギー摂取量は、それぞれトリヘプタノインから約 16%及びトリオクタノインから約 14%であった。投与及び返却されたオイルに基づいた場合、被験者における処方された試験オイルの摂取量は、それぞれトリヘプタノインから 74%及びトリオクタノインから 76%であった。

有効性の結果：

トリヘプタノインを投与した被験者ではベースラインから LVEF が増加し左室壁重量が減少した

利用可能な ECHO データは、トリヘプタノイン群 10 例及びトリオクタノイン群 11 例から得ら

れた。ECHO は、4 例で判読不能であった。これらの制約にもかかわらず、LVEF の相対的変化（4 ヵ月／ベースライン）に群間で有意差が認められ（Gillingham et al., 2017, Figure 2a、Module 5.4 参照、p=0.046）、相対的 LVEF はトリオクタノイン群と比較してトリヘプタノイン群で 7.4%高かった（ベースライン 95% CI：-0.1～15%高値）。4 ヵ月時点の左室収縮終末期容積（LVESV）は、トリヘプタノイン群ではベースラインより 7.0%低く、トリオクタノイン群ではベースラインより 12%高かった。左室壁重量は、トリヘプタノイン群では 4 ヵ月後に減少したが（Gillingham et al., 2017, Figure 2c、Module 5.4 参照、8%減少、p=0.270）、トリオクタノイン群では増加し（15%増加、p=0.059）、左室壁重量の相対的変化に群間で有意差が認められた（95% CI：64.8～99.0%、p=0.041）。

トリヘプタノインを投与した被験者では中強度トレッドミル運動負荷試験中の最大心拍数が低下した

各被験者は中強度運動負荷試験を 2 回実施し、1 回はベースライン時に、2 回目は投与 4 ヵ月後に実施した。投与 4 ヵ月後の最大心拍数は、トリオクタノイン群と比較してトリヘプタノイン群で平均 6.98 bpm 低かった（95% CI：0.3775～13.6679 bpm、p=0.04）。収縮期血圧は運動試験の 45 分間の運動中一定であり、時間、治療、又はこれらの因子の組合せに起因する統計学的に有意な影響は認められなかった（p=0.5571；Gillingham et al., 2017, Figure 2f、Module 5.4 参照）。心臓の作業量のマーカーである最大二重積（収縮期血圧 × 心拍数）は、4 ヵ月間の運動試験中に群間で有意差は認められなかった（Gillingham et al., 2017, Figure 2h、Module 5.4 参照、time X treatment interaction p=0.12）。

4 ヵ月以上の投与期間中、LC-FAOD の筋骨格系症状に群間で有意差は認められなかった

投与期間中、トリヘプタノイン群の 16 例中 11 例（69%）及びトリオクタノイン群の 16 例中 10 例（63%）に LC-FAOD と一貫する間欠的な筋肉痛又は CK 上昇が認められた（Gillingham et al., 2017, Table 2、Module 5.4 参照）。また、急性の横紋筋融解症による入院が各群 7 件発現し（Gillingham et al., 2017, Table 2、Module 5.4 参照）、入院中の入院期間又は最高 CK 濃度に群間で差は認められなかった。

下肢での急激なクレアチンリン酸枯渇運動後、アデノシン三リン酸（ATP）合成の指標であるクレアチンリン酸の回復速度に群間で差は認められなかった

トリヘプタノイン群の成人被験者 8 例及びトリオクタノイン群の成人被験者 7 例は、筋 ATP 含量の間接的な尺度である、単独の作業筋の ^{31}P スペクトルをモニタリングしながら、抵抗に対する右脚又は足関節の反復的な屈曲／伸展を含む規定の運動プロトコールを完了した。単独運動によりクレアチンリン酸は有意に減少したが、減少の程度及び安静時の回復率に群間で差は認められなかった（muscle phosphocreatine；Gillingham et al., 2017, Suppl. Figure 2A、Module 5.4 参照）。

副次評価項目

体重、体組成及び TEE はベースラインから変化せず、群間差も認められなかった。

代謝、代謝制御及び基質酸化の血中マーカーに群間差は認められなかった。

安全性の結果：

トリヘプタノイン又はトリオクタノイン補充に関連した有害作用は軽度で主に胃腸管不調であっ

た

胃腸関連の有害作用を訴えた被験者数又は報告された事象数に群間で有意差は認められなかった（Gillingham et al., 2017, Table 2、Module 5.4 参照）。被験者からは、LC-FAOD の合併症と一貫する筋骨格痛、疲労及び横紋筋融解症による入院の間欠的なエピソードも報告された。これら有害事象の発現割合に群間差はなかった。

結論：

4 ヵ月間のトリヘプタノイン投与により、トリオクタノイン投与と比較して、安静時及び中等度運動時のいずれにおいても、心臓の効率が統計学的に有意に増加した。

ベースラインの安静時 LVEF はいずれの群も基準範囲内であったが、4 ヵ月間のトリヘプタノイン投与後は、トリオクタノインと比較して LVEF が有意に増加した。更に、4 ヵ月間のトリヘプタノイン補充のみで左室壁重量が有意に減少したことから、心臓のリバースリモデリングが示唆された。トリヘプタノインを投与された被験者では、運動中に、ベースラインと同程度の有酸素運動の達成が認められたが、最大心拍数は有意に低下した。一方、トリオクタノイン群の被験者では心拍数の減少が認められなかった。これらのデータから、4 ヵ月間のトリヘプタノイン補充後に心肺適応能の改善が示唆される。心臓の構造及び機能の変化が比較的短い投与期間（4 ヵ月間）で生じたこと、並びに摂取したトリグリセリドの形態の差は非常に小さく（トリヘプタノイン群と対照群であるトリオクタノイン群の差は脂肪酸あたり 1 炭素のみ）であったことを考慮すると、観察された差は注目に値する。

トリヘプタノイン投与により、偶発的な横紋筋融解症発現率の減少も運動後の筋クレアチンリン酸回復の改善も認められなかったことから、骨格筋のエネルギー代謝に対する測定可能な短期的影響はないことが示唆された。

いずれの投与群においても、TEE に対する測定可能な影響は認められず、トリヘプタノイン又はトリオクタノイン補充後の運動中の筋クレアチンリン酸の利用又は回復にも差は認められなかった。

著者らは、この試験の限界点をいくつか指摘している。

- 追跡調査期間が相対的に短い。トリヘプタノインの効果が完全に現れるまでにはより長い期間を要する可能性がある。
- 筋肉のアナプレロティック反応に対する生化学的影響を直接測定する方法はない。
- 被験者が摂取したオイルは処方量未満であり、トリヘプタノイン又はトリオクタノインからの総エネルギー量は平均で約 15%のみであった。

トリヘプタノインとトリオクタノインを比較した本二重盲検、無作為化、比較対照試験では、トリヘプタノインのわずか 4 ヵ月間投与により、安静時と運動時の両方で心臓の構造及び機能に有意な改善がみられるとともに、心臓のモデリングも良好で、心肺適応能の改善が示唆された。査読済み論文において著者らは、ベースライン時に EF が正常であった患者集団における臨床的妥当性は、統計学的に有意であるにもかかわらず、不明であると指摘している。

2.7.6.2.6 拡大アクセスプログラム（参考資料、Module 5.3.5.4）

2.7.6.2.6.1 拡大アクセスプログラム（EAP Summary Report）

実施期間：依頼者は、2013 年 2 月以降、グローバル EAP を通じて、LC-FAOD 患者にトリヘプタノインを提供している。

背景及び方法：

EAP への適格基準として、(1) 重篤又は生命を脅かす疾患を有すること、(2) 満足できる代替治療法の選択肢がない状態であること、及び (3) 実施中の試験に参加できないこと、を設定し、これらの基準に適合する患者を適格とした。EAP には、治験薬の緊急使用（eIND）、個々の患者のコンパッショネート使用及びフランスでの一時的使用許可［nATU、現在の呼称：Very Early Compassionate Access Authorization（ACC）］という 3 種類の異なるアクセス方法がある。EAP は、患者又は介護者の同意を得て、個々の患者の治療担当医師から自発的な要請があった場合にトリヘプタノイン治療を利用できるようにする。

米国：eIND

- FDA が、米国内の患者に対し、緊急事態において個々の患者の治験薬使用を許可するための規制機構。
- LC-FAOD 患者は、急性心筋症及び／又はその他の基礎代謝疾患により、生命を脅かす急性の代謝クライシスを経験することが多い。これらの代謝クライシスでは入院が必要になり、時に ICU レベルの治療が行われる。
- 治療担当医師は、潜在的なベネフィットが既知の又は潜在的なリスクを上回ると判断した後、FDA に要請書を提出しなければならない。
- FDA が要請を審査承認後、トリヘプタノインを用いた治療を開始することができる。

世界のその他の地域（米国及びフランスを除く）：個々の患者のコンパッショネート使用

- 重篤な症状を呈するが、生命を脅かす急性代謝クライシスではない世界中の患者が適格である。
- 患者は重症度基準（頻繁な MCE 又は主要医学的エピソードを伴う CK 上昇、重度の低血糖症及び／又は継続的な医学的管理を必要とする機能性心筋症のエビデンス）を満たさなければならない。
- Ultragenyx 社が依頼者の試験又は IST に登録できない。

フランス：nATU（現 ACC）

- フランスの National Agency of Medicine and Health Products から nATU（現 ACC）プログラムを通じてフランスの患者のみに与えられる。
- 適切な治療又は臨床試験への参加機会がない重篤な疾患の場合に患者一人に対して治験薬を投与することを承認する。
- この承認は、要請に応じて処方医師の責任下で与えられる。
- 依頼者は、nATU（ACC）プログラムを通じてトリヘプタノイン投与を受けた患者についての費用償還を受けることができる。

依頼者は、EAP 下で eIND 又はコンパッショネート使用により治療されている全ての患者につ

いて、治療担当医師に対して全ての SAE を依頼者及び現地の規制に従って該当する保健当局に提出することを要請した。治療担当医師は、要請された安全性データに記載した内容以外の継続中の患者データ又は臨床転帰を依頼者に提出する必要はない。

規制当局との交渉を支援し LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノインの作用の理解を深めるため、依頼者は EAP 下でトリヘプタノインが投与された全ての患者について質問票及び患者の報告書（narrative）を記入するよう治療担当医師に要請した。質問票は、患者の人口統計学的特性、病歴、LC-FAOD に対する前治療及び食事管理、並びにトリヘプタノイン投与中の患者の MCE（指標／トリガーイベント）の治療転帰及び LC-FAOD の長期転帰を中心に構成されている（指標／トリガーイベントとは、トリヘプタノイン投与の要請に至った LC-FAOD 関連の MCE のこと）。医師が記入する患者の報告書では、過去の管理法、トリヘプタノインの EAP 要請の理由、患者の LC-FAOD の臨床症状及び治療転帰に関する情報が提供される。

結果の要約：

被験者の内訳：

EAP に登録された患者の内訳を図 2.7.6.2-12 に示す。

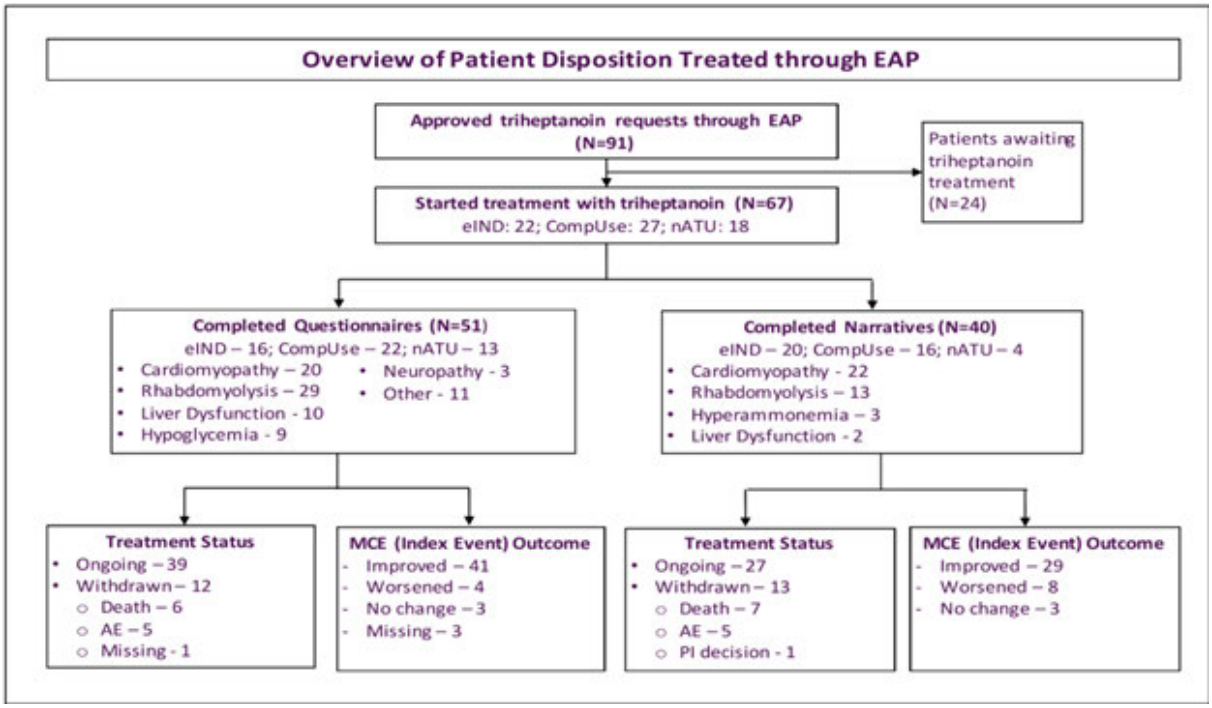
67 例中 51 例（eIND：16 例、コンパッショネート使用：22 例、nATU/ACC：13 例）から記入済みの質問票を受領した。

トリヘプタノイン投与開始前に、EAP 中の患者では、横紋筋融解症（39/51 例、76%）、低血糖症（27/51 例、53%）及び／又は心筋症（25/51 例、49%）の LC-FAOD 関連の MCE が認められた。ほとんどの患者は、現行の管理にもかかわらず、代謝クライシス再発の既往とともに複数のイベントを有しており、現在利用可能な管理における重大なアンメット・メディカル・ニーズが浮き彫りになった。

トリヘプタノイン要請時に入院していた eIND 患者 16 例では、心筋症の発現率（12/16 例、75%）が EAP 集団全体よりも高く、これらの患者が重症かつ生命を脅かす状態にあることを反映していた。心筋症は、LC-FAOD の最も重篤な症状の 1 つと考えられている。上述の MCE に加えて、患者では、腎不全（横紋筋融解症でみられるミオグロビン尿による）、高アンモニア血症（肝機能障害による）、発育遅延、色素性網膜症、運動不耐性又は運動の自己制限など発現率の低いその他の臨床イベントも認められた。

報告された LC-FAOD のサブタイプは LCHAD 欠損症（18/51 例、35%）が最も多く、次いで、VLCAD 欠損症（15/51 例、29%）、CACT 欠損症（6/51 例、12%）、CPT II 欠損症（7/51 例、14%）、TFP 欠損症（4/51 例、8%）であった。TFP 欠損症は、同じ LC-FAOD サブタイプを表す互換性のある用語である。本概要では、全ての TFP 欠損症のサブタイプを TFP 欠損症と呼ぶ。

図 2.7.6.2-12 Disposition of Patients with LC-FAOD Treated with Triheptanoin Through the EAP



AE, adverse event; CompUse, compassionate use; EAP, expanded access program; eIND, emergency Investigational New Drug; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; MCE, major clinical event; N, number; nATU, nominative Temporary Authorisation for Use (France); PI, physician
Disposition of patients as of 28 February 2019 data cutoff.
Source: EAP Summary Report Figure 1 (Module 5.3.5.4)

記入済み質問票に基づく結果：

トリヘプタノイン要請に至る MCE（指標イベント）

LC-FAOD 患者は、MCE として現れる可能性がある急性代謝クライシスのリスクを有し、入院に至ることが多い。質問票では、代謝代償不全を引き起こしトリヘプタノイン要請に至った、患者の LC-FAOD に関連した MCE（トリガーイベント又は指標イベントとも呼ばれる）に関する情報を収集した（表 2.7.6.2-16）。全体として、疾患の悪化及び／又は入院、並びに EAP を通じてトリヘプタノイン投与の要請に至った高頻度で認められた MCE（指標イベント）は、横紋筋融解症（29/51 例、57%）、心筋症（20/51 例、39%）、肝機能障害（10/51 例、20%）、低血糖症（9/51 例、18%）、及びその他（11/51 例、22%）であった。これらのイベントに加えて、その他に報告された MCE（指標イベント）として、腎不全及び呼吸不全、急性心代償不全、高アンモニア血症、筋肉痛及び運動不耐性が含まれた。患者には、入院及び／又はトリヘプタノイン投与の要請に至った指標イベントが 1 件以上発現した可能性がある。

報告された MCE（指標イベント）全体と比較して、eIND 患者 16 例において高頻度で認められた MCE（指標イベント）は、心筋症（75%）、肝機能障害（44%）及び横紋筋融解症（31%）であり、これらは全て急性代償不全及び入院に至った。心筋症は、最も重篤な LC-FAOD 合併症の 1 つで、死亡の主な原因であり、eIND 患者の重症かつ生命を脅かす代謝クライシスを反映している。

トリヘプタノイン投与時の MCE（指標イベント）及び患者の長期転帰

質問票では、患者の MCE 及び全体的な LC-FAOD 疾患の転帰に関する情報も収集した（表

2.7.6.2-16)。治療担当医師は、自身の臨床判断に基づく LC-FAOD 疾患の長期転帰とともに、トリヘプタノイン要請に至った患者の MCE（指標イベント）の転帰を評価するよう依頼された。これらの質問に対する回答の選択肢は、「改善」、「悪化」又は「不変」であった。質問票では、トリヘプタノイン投与の現状及びトリヘプタノインの中止理由（該当する場合）も収集した。

ほとんどの患者（41 例、80%）では、トリヘプタノイン投与開始後に MCE（指標イベント）の改善が認められた。改善した患者の割合は、eIND 群、コンパッショネート使用群及び nATU/ACC 群の患者間で一貫していた。変化が認められなかった患者及びデータが欠測していた患者は、各 3 例（6%）であった。初回 MCE（指標イベント）の悪化が報告された 4 例（8%）のうち 2 例は、複数の合併症を伴う重症になったときにトリヘプタノイン投与を開始し、その後、基礎疾患である LC-FAOD の悪化によりトリヘプタノイン投与が限定され死亡した。これら 2 例には、トリヘプタノインがそれぞれ 3 日間及び 5 日間投与され、EAP 下で投与された他の患者で報告されたような有意義なベネフィットを得るには、トリヘプタノインの投与開始が遅すぎた可能性がある。悪化を経験した残りの 2 例も、それぞれ 24 日及び 45 日という短期間でトリヘプタノインを中止した。

ほとんどの患者（39 例、76%）では、長期にわたる LC-FAOD 疾患で全体的な改善が報告された。9 例（18%）は不変、1 例（2%）は悪化し、2 例（4%）はデータが欠測していた。

質問票に回答した時点で、ほとんどの患者（39 例、76%）がトリヘプタノイン投与を継続していた。質問票に回答した患者でのトリヘプタノイン投与期間の中央値は 22.6 ヵ月（範囲：0.1～67.8 ヵ月）であった。12 例（24%）がトリヘプタノイン投与を中止した。中止理由は、基礎疾患の悪化による死亡（6 例、12%）、胃腸不耐性、下痢、嘔吐の再発、疾患の悪化及び心停止（各 1 例、2%）であった。理由が提示されなかった患者は 1 例（2%）であった。

トリヘプタノイン投与中に死亡した 6 例の叙述を以下に示す。

死亡に関する SAE 報告の概要：

死亡によるトリヘプタノインの投与中止が 6 例に認められた。治療担当医師は、6 例全てが危篤状態及び基礎疾患の悪化による死亡であったと判断した。トリヘプタノイン投与に起因する死亡は認められなかった。

- Request #[redacted]本患者（[redacted] 歳、女性）は、生後[redacted] 日目に CACT 欠損症と診断された。トリヘプタノイン投与開始から 27 ヵ月後に併発症の悪化を伴う呼吸器事象により死亡した。治療担当医師による記載は、トリヘプタノイン投与開始時の患者の状態が「死期が近い」、トリヘプタノインに対する反応が「顕著で救命的」であった。
- Request #[redacted]：本患者（生後[redacted] ヵ月、[redacted]性）は TFP 欠損症であり、トリヘプタノイン投与開始前に、心拍出量の極端な減少（EF：17%）を伴う重度の肥大型非代償性心筋症、心嚢液貯留、胸水及び腹水を発現していた。トリヘプタノイン投与開始後、心拍出量はわずかに改善し、約 2 週間安定していた。しかし、磁気共鳴画像でかなりの脳萎縮を伴う代償不全となり、トリヘプタノイン投与開始から約 45 日後に死亡した。
- Request #[redacted]：本患者（[redacted] 歳、[redacted]性）は既存の肝機能障害を伴う CACT 欠損症であり、トリヘプタノイン投与開始前に重大な進行性の悪化を示した。医師によれば 2 年間のトリヘプタノイン投与後に敗血症を合併した肝不全が進行し、ショック状態に至り、最終的に死亡した。
- Request #[redacted]本患者（生後[redacted] ヵ月、[redacted]性）は CPT II 欠損症で

あり、トリヘプタノイン投与開始前に重度の低血糖症により無反応となったため入院し、拡張不全及び心原性ショックを伴う心筋症を発現した後、代謝代償不全及び心原性ショックによる多臓器不全を発現した。トリヘプタノイン投与開始から 5 日後でも患者は状態が悪化し続け、急性肺出血及び徐脈を発現して死亡した。

- Request #[redacted]本患者（[redacted] 歳、[redacted]性）は、LCHAD 欠損症、重度の代謝代償不全、並びに換気及び体外式膜型人工肺（ECMO）を必要とする両心室拡張型心筋症の既往歴があった。心筋症に続発する凝血異常のリスクが高いと判断され、トリヘプタノイン投与開始から 3 日後に脳梗塞を発現して死亡した。
- Request #[redacted]本患者（生後[redacted] ヵ月、女性）は VLCAD 欠損症であり、心筋症、心室細動及び 2 回の心停止からなる複数の重度合併症があった。心不全を発現して入院し、トリヘプタノイン投与開始時には既に表皮融解を発現していた。トリヘプタノイン投与開始から数日以内に進行性乏尿が発現して完全な無尿に至り、血行動態が不安定化したが、これは表皮層の喪失による敗血症に起因すると考えられた。積極的治療にもかかわらず、敗血症性ショック及びムコール症が発現した。抗真菌療法及び支持療法が選択的に中止され、その後、トリヘプタノイン投与開始から 18 日後に死亡した。

表 2.7.6.2-16 MCE (Index Event) Leading to Triheptanoin Request and Patient Outcomes Following Treatment: Physician Questionnaire Responses

Question Asked on Questionnaire	Physician Responses to the Question(s)[1]	eIND (N=16) n (%)	CompUse (N=22) n (%)	nATU (N=13) n (%)	Total (N=51) n (%)
What was the precipitating (or trigger) event(s) that led to request for treatment with triheptanoin? Please indicate all that apply.	Rhabdomyolysis	5 (31)	13 (59)	11 (85)	29 (57)
	Cardiomyopathy	12 (75)	7 (32)	1 (8)	20 (39)
	Hypoglycemia	1 (6)	8 (36)	0 (0)	9 (18)
	Liver Dysfunction	7 (44)	2 (9)	1 (8)	10 (20)
	Neuropathy	0 (0)	3 (14)	0 (0)	3 (6)
	Other	3[2] (19)	5[3] (36)	3[4] (23)	11 (22)
What was the outcome of the patient's precipitating (or trigger) event(s) listed above after starting treatment?	Improved	13 (81)	18 (82)	10[5] (77)	41 (80)
	Worsened	2 (13)	2 (9)	0 (0)	4 (8)
	No change	0 (0)	1 (5)	2 (15)	3 (6)
	Missing[6]	1 (6)	1 (5)	1 (8)	3 (6)
What is your overall opinion of long-term outcome from triheptanoin treatment for this patient?	Improved	11 (69)	18 (82)	10 (77)	39 (76)
	Worsened	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (2)
	No change	4[7] (25)	3 (14)	2 (15)	9 (18)
	Missing[6]	1 (6)	0 (0)	1 (8)	2 (4)
What is the patient's treatment status?[8]	Ongoing	8 (50)	19 (86)	12 (92)	39 (76)
	Withdrawn	8 (50)	3 (14)	1 (8)	12 (24)
If withdrawn from triheptanoin, treatment discontinuation reason:[9]	Death[10]	4 (25)	2 (9)	0 (0)	6 (12)
	GI intolerance	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	Cardiac Arrest	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	Diarrhea	0 (0)	0 (0)	1 (8)	1 (2)
	Worsening of disease (LC-FAOD)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1(2)
	Recurring Emesis	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	Missing	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Duration of Treatment[11]					
Median		564 d (18.8 m)	693 d (23.1 m)	460 d (15.3)	677 d (22.6 m)
Range		3 to 2033 d (0.1 to 67.8 m)			

[1] Unless otherwise noted, physicians recorded their responses to these questions by selecting from the available options shown.
[2] Physician comments: Prenatal diagnosis; Renal and respiratory failure; Acute cardiac decompensation.
[3] Physician comments: No trigger event; Preemptively to prevent another decompensation; Frequent metabolic decompensations and hyperammonemia; Cardiac decompensation; Exercise Intolerance.
[4] Physician comments: Loss of weight with risk of metabolic decompensation; Exercise intolerance; Muscular Pain.
[5] One patient improved, but fatigue was reported by the treating physician.
[6] No response provided to this question.
[7] The long-term outcome of 1 patient was considered inconclusive.
[8] At the time of questionnaire completion.
[9] This question included an open-answer field. Answers provided by the treating physicians are indicated.
[10] Death attributed to worsening of underlying disease by the physician; considered unrelated to triheptanoin.
[11] Calculated based on the reported triheptanoin start and end dates, or data cutoff date of 28 February 2019.
CompUse, Compassionate Use; d, days; EAP, expanded access program; eIND, emergency Investigational New Drug; GI, gastrointestinal; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; m, months; MCE, major clinical event; nATU, nominative Temporary Authorisation for Use
Source: EAP Summary Report Table 3 (Module 5.3.5.4)

記入済み質問票に基づく結論：

トリヘプタノイン投与により LC-FAOD 患者の短期及び長期転帰が改善した

LC-FAOD 患者では、慎重な疾患管理にもかかわらず、重篤な疾患関連の代償不全事象が継続して発現する。その一部は入院及び緊急処置を要する生命を脅かす急性のクライシスであり、結果としてトリヘプタノインによる治療が要請される。

EAP 下で投与を受けたほとんどの患者は、遺伝性代謝疾患の専門家／専門医及び代謝異常に対する食事療法の訓練を受けた栄養士の監督下で管理された。これらの患者は、LC-FAOD の治療ガイドラインに基づいた MCT 補充を含む食事プログラムを用いて管理された。この治療法は、空腹状態の定常的な回避、低脂肪／高炭水化物食の維持、長鎖脂肪酸代謝酵素欠損の影響回避を目的とした偶数炭素数 MCT の摂取による現行の LC-FAOD 管理法と一致する。治療ガイドライン及び MCT 補充を利用し、十分に管理された準拠食プログラムにもかかわらず、これらの患者では代謝クライシス並びに横紋筋融解症（57%）及び心筋症（39%）の MCE の発現が続き、悪化及び入院に至った。ほとんどの患者では、トリヘプタノイン治療要請時に複数の LC-FAOD 関連 MCE が発現していたことから、新たな LC-FAOD 治療に対するアンメット・メディカル・ニーズがあることは明らかである。

EAP 下で投与されたほとんどの患者で、トリヘプタノインによる治療と短期及び長期転帰の改善に関連性が認められた。治療担当医師の臨床判断によれば、大部分の患者（80%）で MCE（指標／トリガーイベント、すなわちトリヘプタノイン治療の要請に至った LC-FAOD 関連の MCE）の改善が認められた。最も重大かつ生命を脅かす急性の代謝クライシスを発現した eIND 患者でも、同程度の割合（81%）で指標イベント（MCE）の改善が報告された。更に、76%の患者で LC-FAOD の長期改善が報告された。

トリヘプタノイン投与に対する忍容性はほとんどの患者で良好であり、医師向け質問票の回答時点で患者の 76%（39/51 例）が投与を継続していた。また、12 例（12/51 例、24%）がトリヘプタノインを中止していた。投与中止理由は、基礎疾患の悪化による死亡（6/51 例、12%）、胃腸不耐性、下痢、嘔吐の再発、疾患の悪化及び心停止（各 1/51 例、2%）であった。1 例（1/51 例、2%）については、中止理由が報告されなかった。トリヘプタノインの投与に起因する死亡は認められなかった。2019 年 2 月 28 日時点で、医師向け質問票に回答されている 51 例におけるトリヘプタノイン投与期間の中央値は 22.6 ヵ月であった（範囲：0.1～67.8 ヵ月）。

報告された改善及び医師からの追加コメントにより、LC-FAOD の重症患者の安定化及びトリヘプタノイン投与の臨床的ベネフィットが裏付けられる。

記入済み報告書に基づく結論：

治療担当医師から提出された 40 件の記入済み報告書に基づくと、LC-FAOD 患者は食事及び MCT による現行の管理法にもかかわらず、重度のエネルギー欠乏及び急性代謝クライシスに苦しんでいる。報告書に記載された臨床的特徴に強調されるように、これらの患者の多くは、重症かつ入院及び／又は ICU レベルの治療を必要とする生命を脅かす急性のクライシスを呈している。全体として、特に心筋症又は横紋筋融解症を呈した患者におけるトリヘプタノイン投与中の急性 MCE（指標イベント）の改善とともに、代償不全イベントの頻度及び重症度並びに入院頻度の減少が治療担当医師から報告された。また、多くの患者で、付随する LC-FAOD 関連症状及び QOL の改善が報告された。

心筋症イベントは、最も重篤な LC-FAOD 症状の 1 つであり、死亡の主な原因である。このこ

とは、記入された報告書がある患者（n=22）の 77%（17/22 例）が入院し、50%（11/22 例）がトリヘプタノイン要請時点で ICU レベルの治療を要したことから明らかである。トリヘプタノイン投与後には入院／ER 受診した患者の 65%（11/17 例）が回復して退院し、心肺介入を要した患者の 64%（7/11 例）がそうした支持療法から離脱できるレベルまで改善した。心肺介入の内訳は、機械的補助及び昇圧薬の使用が 3 例、機械的補助及び心肺蘇生法が 2 例、機械的補助（換気及び／又は ECMO）が 1 例、上記 3 種類の全ての介入が 1 例であった。全体として、EF 値の改善及び患者の心臓安定化に関する医師の記載からも示されるように、患者の大部分（16/22 例、73%）ではトリヘプタノイン投与後に心機能も強化された。

記入された報告書に基づくと、トリヘプタノイン投与に伴い 85%（11/13 例）の患者で横紋筋融解症の急性 MCE（指標イベント）の改善及び CK 値の安定化が認められた。急性の事象の改善に加え、61%（8/13 例）の患者は横紋筋融解症による代償不全の頻度が有意に減少し、6 例ではトリヘプタノイン投与開始後に新たな事象の発現がなかったことも治療担当医師により報告された。また、多くの患者に持続的な臨床的安定、運動耐容能向上及び QOL の改善が認められた。

LC-FAOD に関連する高アンモニア血症の MCE（指標イベント）を発現した 3 例についても、記入された報告書を受領した。1 例は、トリヘプタノイン投与後に改善／安定がわずかに認められたが、パラインフルエンザ感染による呼吸不全のため入院を要した。その後、この患者では更に代償不全が進み、トリヘプタノイン投与にもかかわらず、入院中に高アンモニア血症の再発を繰り返した。高アンモニア血症の指標イベントが認められた他の 2 例は、いずれも CK 値上昇のためにトリヘプタノイン投与を中止した。

生命を脅かす肝不全の急性 MCE（指標イベント）を発現した 2 例について、記入された報告書を受領した。1 例はトリヘプタノイン投与後に改善し、その後代謝クライシスは発現していない。他の 1 例はトリヘプタノイン要請時に危篤状態であり、治療が中止される前にトリヘプタノインが 2 回投与されたが、病勢進行により死亡した。

記入された報告書がある計 6 例が、EAP を通じたトリヘプタノイン投与中に死亡した。死亡した患者のほとんどはトリヘプタノイン治療開始前に危篤状態であり、投与期間が非常に短かった。トリヘプタノインの投与に起因する死亡は認められなかった。

報告書の記入時点で、40 例中 27 例（67%）はトリヘプタノインの投与を継続していた。内訳は、EAP を介した投与が 25 例、UX007-CL202 試験への登録が 2 例であった。記入された報告書の要約から、LC-FAOD に関連する心筋症、横紋筋融解症、高アンモニア血症及び肝機能障害を有する患者にとっての高いアンメット・メディカル・ニーズが継続的に示されており、急性期患者に対するトリヘプタノインの有益な作用が実証されている。

2.7.6.2.7　UX007-IST214 試験（参考資料、Module 5.3.5.4）

2.7.6.2.7.1　UX007-IST214（Korea IST Progress Report）

標題：LC-FAOD を有する韓国人患者における UX007（トリヘプタノイン）の安全性及び有効性

担当医師及び実施医療機関：[redacted], M.D., Ph.D（担当医師）、1 施設（[redacted]）（韓国）

開発のフェーズ：第 II 相

Progress Report のための実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

目的：

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- LC-FAOD を有する韓国人患者における UX007 の安全性を評価する。

本試験の副次目的は、以下に対する UX007 の作用を明らかにすることであった。

- FAOD の主要代謝エピソード（横紋筋融解症、心筋症、低血糖症、肝機能障害）による全入院の件数、期間及び重症度
- 心機能
- 代謝プロファイル
- 歩行能力
- 呼吸機能
- 視神経症
- QOL
- トランスクリプトームプロファイル
- 血漿プロテオミクスプロファイル
- 発育発達

試験デザイン及び方法：

UX007-IST214 は、LC-FAOD を有する韓国人患者を対象として UX007 の安全性及び有効性を評価する第 II 相、非盲検試験である。

計画時及び解析時の被験者数：

本試験には LC-FAOD を有する韓国人患者を最大 10 例組み入れる計画とした。

診断及び主な適格性基準：

<u>選択基準</u>

- 生化学的検査及び遺伝子検査によって LC-FAOD と確定診断された、韓国人男性又は女性
- 生後 6 ヵ月以上
- 登録前 2 年間に以下のいずれかの FAOD による重度の症状を発現した患者
  - ミオパチーの臨床症状及び徴候（暗色尿、筋痙攣又は筋肉痛、呼吸機能不全、筋力低下、全身疲労、悪心、経口摂取不良など）を伴う、500 IU/L 以上の一過性の CK 上昇
  - ミオパチーの臨床症状及び徴候の有無を問わず、1000 IU/L 以上の慢性的な CK 上昇（3 ヵ月以上）
  - 短時間（年齢に応じて 4 時間未満から 12 時間）絶食後の低血糖症（60 mg/dL 未満）に

対する重度の脆弱性
- 心筋症［登録前 90 日以内の ECHO で認められる左室心筋重量係数（LVMI）、SF 又は LVEF の異常］

除外基準

- 試験の計画及び／又は実施への関与（担当医師及び／又は実施設のスタッフに適用）
- 過去 6 ヵ月間に治験薬を用いた別の臨床試験への参加
- トリヘプタノイン投与が禁忌となる病態（すなわち、MCAD 欠損症、短鎖又は中鎖 FAOD、ケトン体代謝異常症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、膵機能不全患者又は膵リパーゼ阻害薬を併用している患者における腸管の吸収不良）
- スクリーニング時に、C 型肝炎抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原又は B 型肝炎ウイルスコア抗体が陽性
- ヒト免疫不全ウイルス検査陽性が既知
- 以下のいずれかの心疾患を有する患者
  - ニューヨーク心臓協会クラス III～IV の症候性心不全
  - 抗不整脈薬を必要とする不整脈
  - 臨床的に重要な心膜疾患
  - 心アミロイドーシスなどのコントロール不能な重度の心臓血管疾患
  - QTcF>450 ms 又は QT 延長のリスクを高めるその他の要因
- コントロール不良の合併症又は試験の必要事項の遵守を妨げる精神疾患／社会的状況
- 登録前 28 日以内に手術（3 日間以上の入院を要する手術）歴あり
- 担当医師が、実施計画書で要求される全ての試験来院又は手順を完了できない可能性ありと判断した場合
- 妊娠中若しくは授乳中の女性、又はスクリーニング来院時に妊娠検査陽性の女性
- 生殖能力を有し、担当医師が有効な避妊法を行っていないと判断した男性又は女性
- 担当医師が、本試験の安全性モニタリング要件を遵守できない可能性ありと判断した場合

試験薬、用量及び投与方法：

Investigational product	Dosage form and strength	Manufacturer
UX007 (triheptanoin)	UX007 drug substance, oil neat, is packaged into a 500- or 1000-mL high density (0.96 g/mL) polyethylene (HDPE) or glass bottles	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

MCT オイル投与を中止した後、0.5 g/kg/日として UX007 投与を開始する。UX007 の用量を、年齢に応じて調整した推奨用量（1 日あたりの総カロリー必要量の 35%）まで 0.5 g/kg/日ずつ 3～4 日間隔で徐々に増量する。

投与期間：

各患者に UX007 を計 2+3*年間（96+144*週間）投与する。

* 最初の 96 週間投与で臨床的ベネフィットが得られた患者は、更に最長 144 週間投与を継

続することができる。UX007（Dojolvi）が韓国の医療保険に適用された時点で、参加者は試験を終了する。

評価項目：

安全性の主要評価項目

- 重症度にかかわらず、臨床的に重要な臨床検査値異常を含む全ての有害事象を、十分な回復まで追跡調査する。有害事象は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5 版を用いて特定及びグレード分類し、治療との関連性（因果関係）を判断する。
- 病歴、身体的所見、バイタルサイン
- 全血球数（白血球分画を含む）、生化学的検査、リン、電解質、マグネシウム、CK、尿検査（微量元素を含む）

有効性の副次評価項目

- 主要代謝エピソードによる全入院の件数、期間及び重症度：エピソードの件数、各エピソードの持続期間、各入院期間（一般病棟及び ICU）並びに最高 CK 濃度
- ECHO
- アシルカルニチンプロファイル；尿中有機酸
- 12MWT
- フローボリューム曲線
- 眼科的評価
- QOL 評価
- 末梢血白血球を用いた全リボ核酸（RNA）シーケンシング
- 血漿を用いたプロテオミクス
- 発育プロファイル

統計手法：

登録前（2 年前又はデータが入手できる最も早い時点）からベースライン、及び UX007 投与後に Wilcoxon 順位和検定を実施し、以下の項目を比較する。

- FAOD による主要代謝エピソード（横紋筋融解症、心筋症、低血糖症、肝機能障害）の件数、各エピソードの持続期間、各入院期間（一般病棟及び ICU）並びに最高 CK 濃度
- ECHO：LVMI 及び SF 又は LVEF
- 血中アシルカルニチン（プロピオニルカルニチンを含む）、尿中有機酸（プロピオニルグリシン、クエン酸メチル及びピメリン酸を含む）並びに体組成
- 12MWT の歩行距離及び休憩回数
- 努力性 1 秒量（FEV1）、努力性肺活量（FVC）及び FEV1/FVC
- 18 歳未満の患者を対象とした Korea-Child Behavior Checklist 及び Korea-Modified Barthel Index（K-MBI）。18 歳以上の患者を対象とした Short Form-36（SF-36）、Beck Depression Inventory 及び K-MBI
- トランスクリプトーム及びプロテオミクス解析は、登録前（2 年前又はデータが入手できる最も早い時点）からベースライン、及び投与後に評価する。

結果の要約：

Progress Report のための実施期間

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

登録被験者のベースライン特性

- 例数：10 例
- 診断：TFP 欠損症 6 例、VLCAD 欠損症 4 例
- 年齢の中央値：8 歳 9 ヵ月（範囲：1～30 歳）
- 性別：女性 6 例、男性 4 例
- 登録前 2 年以内のベースライン特性
  - MCE：横紋筋融解症（100%）
  - 年換算イベント発現率の平均値（件/年±SD）：5.42±2.54
  - 年換算イベント発現日数の平均値（日/年±SD）：51.52±30.79

これまでに 10 例が UX007 投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の試験データを要約した中間報告では、10 例全例が 78 週間（18 ヵ月間）の追跡調査を完了し、そのうち 8 例（80%）が 2 年間、6 例（60%）が 30 ヵ月間の追跡調査をそれぞれ完了している。

結果：

主要評価項目（安全性）

- 試験中、9 例（90%）に 1 件以上の有害事象が発現した。UX007 投与中、9 例（90%）に SAE が発現した。最も発現割合が高かった SAE は横紋筋融解症（100%）であった。全ての SAE は治験薬と関連なしと判断され、回復した。低血糖症（血糖値：70 mg/日未満）が 5 例に認められたが、いずれも、臨床症状を伴うことなく、規定の臨床検査の追跡調査時に認められた。追跡調査期間中、7 例で UX007 の増量が可能であった（総 DCI の 35%まで増量）。用量漸増期間中、2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）に UX007 に関連する胃腸症状が発現した。忍容性を考慮し、これらの患者の用量はそれぞれ 30%及び 20.5%に調整した。1 例（被験者番号[redacted]）は、UX007 に関連した心窩部痛が発現したため、増量できなかった。

副次評価項目（有効性）

- UX007 投与により、MCE による入院の頻度及び期間が有意に減少した（Korea IST Progress Report, Figure 1、Module 5.3.5.4 参照）。また、年換算入院イベント発現率（件/年）は 54%減少した（UX007 投与前：5.42±2.54、UX007 投与後：2.50±1.82、p=0.016）。更に、年換算入院期間（日/年）は 73%減少した（UX007 投与前：51.25±30.79、UX007 投与後：21.45±19.28、p= 0.023）。
- 全ての患者で心機能の改善又は基準範囲内の安定が認められた（Korea IST Progress Report, Figure 2、Module 5.3.5.4 参照）。1 例（被験者番号[redacted]）は、30 ヵ月後追跡調査時の ECHO で左房拡大が新たに報告された。また、他の 1 例（被験者番号[redacted]）は、1 年後追跡調査以降、境界域の左室肥大を示した。
- 血漿中アシルカルニチン解析では、TFP 欠損症及び VLCAD 欠損症に関連するアシルカルニチンプロファイルの有意な変化は認められなかったが、トリヘプタノインの代謝物であるプロピオニルカルニチン（C3）は、UX007 投与後 6 ヵ月時点で有意に増加し、その後減少傾向を示した（Korea IST Progress Report, Figure 3、Module 5.3.5.4 参照）。2 年目時点

の C3 濃度は、UX007 の目標投与量を 35%まで漸増後に増加傾向を示した（p=0.05）。尿中有機酸解析では、3-ヒドロキシプロピオン酸及びピメリン酸濃度も UX007 の目標投与量漸増後に増加傾向を示した。

- 12MWT の結果に変動はなかった（Korea IST Progress Report, Figure 4、Module 5.3.5.4 参照）。しかし、1 例（被験者番号[redacted]）は、末梢性ニューロパチーの進行により歩行距離が減少した。また、他の 1 例（被験者番号[redacted]）は、筋力低下により軽度のつま先歩きを示した。小児患者 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）からは協力が得られず、歩行検査が実施できなかった。
- 追跡調査期間中に 5 歳以上で検査に協力的であった 8 例の呼吸機能は安定していた。
- 1 年間の投与後、1 例（被験者番号[redacted]）に色素性網膜症が新規に発現したが、2 年後の追跡調査時に変化はなかった。その他 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）は、それぞれ色素性網膜症及び軽度の視神経萎縮を有していたが、追跡調査中に悪化は認められなかった。
- 小児の Pediatric Quality of Life Inventory 及び成人の SF-36 を用いた QOL スコアは、UX007 投与最初の 2 年間に有意に上昇した（p=0.017）（Korea IST Progress Report、Figure 5、Module 5.3.5.4 参照）。追跡調査期間中、小児被験者 4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）に注意欠陥が認められた。
- UX007 投与中、インスリン様成長因子 1、インスリン様成長因子結合タンパク質 3、骨年齢及びタナー段階に有意な変化は認められなかった。小児被験者 6 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は試験期間中、正常な発育速度を示した。

結論：

重度の LC-FAOD 患者を対象とした第 II 相試験では、UX007 投与により、MCE による入院の頻度及び期間が投与前期間と比べて減少し、重大な有害作用は認められず、その結果、QOL が改善した。UX007 投与後、患者の心機能及び呼吸機能は悪化することなく維持された。しかし、追跡調査期間中、小児患者では、網膜症及び末梢性ニューロパチーが新たに認められた。

2.7.6.2.8 日本人患者[redacted]でのコンパッショネート使用プログラム（参考資料、Module 5.3.5.4）

2.7.6.2.8.1 UX007-CU530 コンパッショネート使用プログラム

標題：UX007-CU530：VLCAD 欠損症治療における UX007（トリヘプタノイン）のコンパッショネート使用プログラム

実施医療機関及び実施国：[redacted], M.D（担当医師）、1 施設（[redacted]）（[redacted]）

開発のフェーズ：N/A

実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（トリヘプタノイン初回投与日）～進行中

背景：

コンパッショネート使用プログラム下で、VLCAD 欠損症の日本人患者[redacted]にトリヘプタノインが投与された。

結果：

[redacted] 歳[redacted] ヵ月時、コンパッショネート使用プログラム（UX007 Ultra-Programs, Ultragenyx Pharmaceutical）下で患者にトリヘプタノインを投与した。トリヘプタノインの治療用量（約 33% DCI）継続投与中は、発熱時でも横紋筋融解症の発現は認められなかった。しかし、投与 2ヵ月後、トリヘプタノイン服用後に腹痛を訴え始め、トリヘプタノインを約 10% DCI に減量後も服用を躊躇し拒否するようになり、その後、横紋筋融解症の再発が認められた。投与17ヵ月後、病気による入院中に経口摂取不良のため IV ブドウ糖投与中止後、数日以内に横紋筋融解症を発現したことから、低脂肪粉ミルク及びトリヘプタノインによる経管投与を開始した。フィーディングチューブによる不快感、及び腹痛、腹部膨満感、悪心などの胃腸症状により、経口摂取が完全に不可能となった。そのため、夜間に中心静脈栄養が導入され、それ以降、横紋筋融解症は発現していない。

2.7.6.2.9 UX007-CL401 試験（参考資料、Module 5.3.6）

2.7.6.2.9.1 UX007-CL401 DMP（Protocol Amendment 4, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report）

標題：LC-FAOD 院内 DMP

開発のフェーズ：第 IV 相

実施期間：2021 年 11 月（最初の患者の登録日）～進行中

目的：

主要目的

- DMP に登録されている LC-FAOD 患者の妊娠、乳児及び授乳の転帰を含む長期安全性を評価する。

副次目的

- 主な MCE として横紋筋融解症、心筋症及び低血糖症を含む LC-FAOD の主要症状に対するトリヘプタノイン投与の長期有効性を評価する。
- MCE 及び在宅臨床イベントに対するトリヘプタノイン及び MCT の用量－反応関係を検討する。
- 患者及び医師が報告する疾患重症度及び負担の指標に対するトリヘプタノインの影響を評価する。

評価項目：

主要評価項目

- DMP に登録された LC-FAOD 患者の妊娠、乳児及び授乳の転帰を含む長期安全性を以下の方法で評価する。
  - 妊娠及び授乳中の LC-FAOD 患者における SAE 及び有害事象の発現率、重症度及び発現頻度
  - LC-FAOD 患者における妊娠の転帰
  - 治験参加者から生まれた乳児における生後 1 年間の SAE 及び有害事象の発現率、発現頻度及び重症度
  - 担当医師によりトリヘプタノイン投与と関連ありと判断された SAE の発現率
  - 全 LC-FAOD 患者における全ての結腸癌又は消化器癌、胃腸異形成及び消化器新生物の SAE 及び有害事象の発現率

副次評価項目

- LC-FAOD 患者におけるトリヘプタノインの長期有効性を、以下のパラメータの経時的変化として解析する。
  - 横紋筋融解症、心筋症、低血糖症及びその他の合併症を含む MCE の発現頻度及び持続期間
  - 横紋筋融解症、心筋症、低血糖症及びその他の合併症を含む在宅臨床イベントの発現頻度及び持続期間
  - 死亡の発現率及び死因の経時的変化
  - 身長、体重、頭囲（生後 36 ヵ月以下の場合）及び BMI
  - 12MWT における歩行距離

- 定期的な疾患サーベイランスの一環として実施された ECHO パラメータのベースラインからの変化
- 不整脈の発現率及び種類の経時的変化
- ALT、総 CK 及び特定のアシルカルニチンのベースラインからの変化量

- 以下の項目を評価することにより、トリヘプタノイン及び偶数鎖 MCT の用量－反応関係を明らかにすること
  - 食事を考慮したトリヘプタノインの用量別及び偶数鎖 MCT 用量別の MCE 及び在宅臨床イベントの発現率
- 患者及び医師が報告する疾患重症度及び負担の指標に対するトリヘプタノインの影響を評価すること
  - Physician Clinical Global Impression of Severity
  - 健康及び QOL に関する質問票
    - 生後 2 ヵ月～5 歳未満の乳幼児患者を対象とした QOL
    - 5 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした SF-10 調査
    - 18 歳以上の患者を対象とした SF-12 v2 調査
  - 医療資源の利用
  - 補助器具の使用
  - Work Productivity Questionnaire 及び School Impact Questionnaire による就学／就労／障害の状況、学校の欠席、労働生産性（欠席率及び出席率）の調査
  - 網膜症及び末梢性ニューロパチー（感覚及び運動）などの LC-FAOD の長期合併症の発現率

試験デザイン及び方法：

LC-FAOD DMP は、トリヘプタノインの安全性及び有効性データ並びに LC-FAOD の自然経過を最長 10 年間にわたって収集することを目的とした、国際的な後ろ向き及び前向きアウトカム試験である。DMP は、LC-FAOD と確定診断された患者を対象とした観察研究である。以下の 3 つのコホートのいずれかに患者を登録する。

コホート 1：臨床試験（例：UX007-CL201 試験、UX007-CL202 試験、UX007-CL302 試験、IST、EAP）でトリヘプタノイン投与歴のある患者

コホート 2：DMP に新たに登録され、現在又は過去にトリヘプタノイン投与歴のある患者（コホート 1 の患者を除く）

コホート 3：DMP に新たに登録され、トリヘプタノイン投与歴のない（未投与）患者

全ての患者について、診断歴及び治療歴を収集する。コホートの割付けは、後ろ向きデータ収集の詳細にのみ影響する。詳細は、UX007-CL401 Protocol Amendment 4 Section 9.4.2（Module 5.3.6）を参照のこと。

安全性及び有効性評価項目の解析は、コホート別ではなく、事象（イベント）発現時又は評価時のトリヘプタノイン投与状況別に実施する。

過去に Ultragenyx 社が依頼者として実施した介入試験に登録されていた被験者は、当該試験の参加を完了又は中止している場合、DMP に参加できる。その他の介入又は観察的臨床試験に参加している被験者は、本試験に登録できる。

患者は、現在利用可能なアクセスプログラムを通じてトリヘプタノインの投与を受けることが

できるが、本試験の一環としての投与は行わない。

同意取得及び登録後、図 2.7.6.2-13 及び UX007-CL401 Protocol Amendment 4 Table 1（Module 5.3.6 参照）に記載のとおり、患者の来院は最長 10 年間とし、年 1 回は来院することとする。DMP 期間中にトリヘプタノイン投与を開始した患者、又は 1 年以上の休薬期間後にトリヘプタノイン投与を再開した患者は、可能であればトリヘプタノイン投与開始前 30 日以内にトリヘプタノインのベースライン来院を完了し、その後は 6 ヵ月後に来院しなければならない。完了できない場合は、トリヘプタノインのベースライン来院はトリヘプタノイン投与開始後 30 日以内に実施し、可能であれば治験薬投与前の評価（例：臨床検査、ECHO、心電図など）データを収集する。患者は、トリヘプタノイン投与開始時に 3 日間の食事日誌を記入しなければならない。記入されていない場合は、少なくとも投与開始日及び実際の投与量を面接により記録する。その後は、合計で最長 10 年間の試験期間が終了するまで、年 1 回の来院を継続する（1 年目の来院から開始）。

全てのコホートについて、コホート固有のイベントスケジュール（UX007-CL401 Protocol Amendment 4 Table 1、Module 5.3.6 参照）に従い、来院時の患者の発達年齢及び身体能力に応じて DMP で評価する。

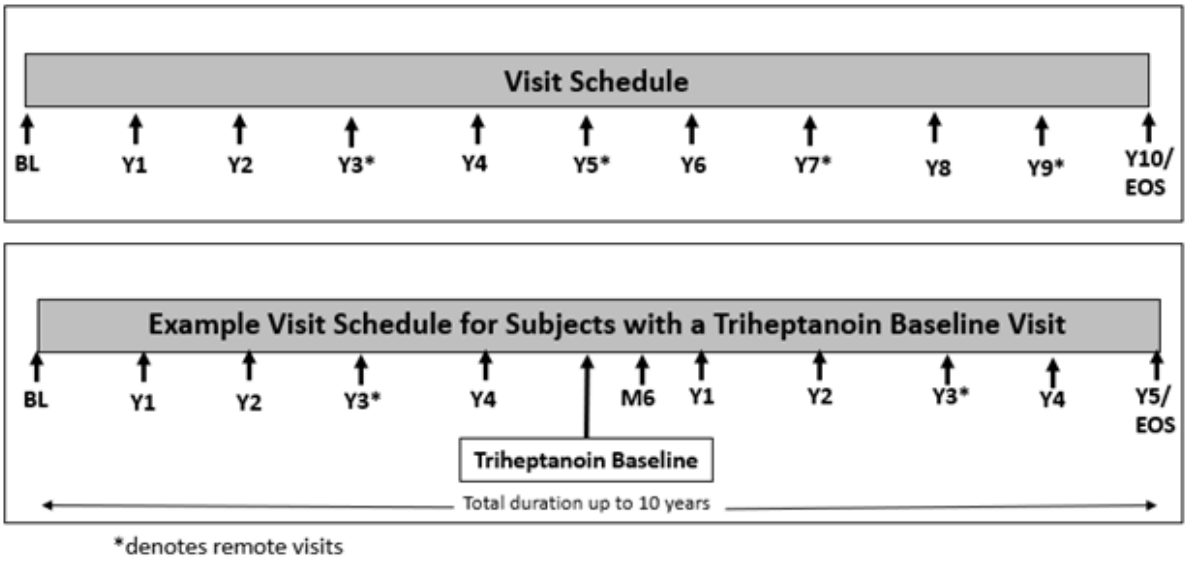
各実施医療機関及びリモート来院時、以下の有害事象を記録する：担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された SAE、及び結腸癌若しくは消化器癌、胃腸異形成及び／又は消化器新生物と関連する有害事象。妊娠している患者については、妊娠、母子の転帰及び生後 1 年間の授乳の転帰に関する情報を特定の時点で収集する（UX007-CL401 Protocol Amendment 4 Table 1、Module 5.3.6 参照）。

結腸癌若しくは消化器癌、胃腸異形成及び／又は消化器新生物の有害事象に関する情報を収集し、これには、関連する家族、病歴及び社会歴、食事、行動／生活習慣、環境及びその他のリスク要因、大腸内視鏡検査及び病理組織学的検査を含む診断結果、並びに遺伝子検査（利用可能な場合）が含まれる。

トリヘプタノインの長期有効性は、LC-FAOD の MCE の発現率及び持続期間により評価する。本治験では、MCE は、LC-FAOD に関連した介入を含む入院、ER 若しくは LC-FAOD に関連した介入を含む外来受診、医療専門家による自宅での LC-FAOD に関連した緊急介入（例：IV 輸液）、又は LC-FAOD に関連した死亡と定義する（UX007-CL401 Protocol Amendment 4 Section 9.3.1、Module 5.3.6 参照）。

全ての MCE（登録時に後ろ向きに収集されたものを含む）について、誘発イベント、関連する臨床検査値、入院又は ER 受診の原因、入院日、ICU 入室及び退院日、並びに提供された治療に関する関連情報を記録する。将来 MCE 発現の可能性がある場合、患者は、イベント発現直前 24 時間の食事記録の提出も求められる。

図 2.7.6.2-13　LC-FAOD DMP Study Schema



BL, baseline; DMP, disease monitoring program; EOS, end of study; LC-FAOD, long-chain fatty acid oxidation disorders; M, Month; Y, Year

実施医療機関数：LC-FAOD DMP には、米国、カナダの施設を含む約 25 施設が参加予定であり、他の地域にも拡大する可能性がある。
患者数：約 150 例
実施期間：各患者は登録後最長 10 年間投与を継続する。
評価：評価及び関連する時点は、UX007-CL401 Protocol Amendment 4 Table 1（Module 5.3.6 参照）に示す。

統計学的考察：
登録された全ての患者を解析対象とする。必要に応じて（SAP に規定されているとおり）、安全性及び有効性の評価項目について、成人及び小児の被験者集団に対して別途解析を実施する。
有効性パラメータ（例：MCE の年換算イベント発現率）の解析は、コホート別ではなく、評価時のトリヘプタノイン投与状況に基づいて実施する。
妊娠している患者については、妊娠、母子の転帰及び生後 1 年間の授乳の転帰に関する情報を特定の時点で収集し（UX007-CL401 Protocol Amendment 4 Appendix 1、Module 5.3.6 参照）、データが収集されている場合は、直接（母親）の曝露別に要約する。解析全体の詳細は SAP に規定する。
LC-FAOD DMP に登録された患者は、担当医師の裁量で管理され、試験中にトリヘプタノインを投与される場合と投与されない場合がある。最初の患者登録は 2021 年 11 月に行われ、登録は進行中である。

結果：
DMP には、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で 92 例が登録されており、そのうち 55 例にトリヘプタノインが投与され、37 例はトリヘプタノインが投与されていない。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の期間にトリヘプタノイン投与を受けた 1 例の妊娠の転帰（[redacted]）及び妊娠した患者の出生児の転帰（先天性鼻奇形、[redacted]）に関する情報が報告された（PBRER

Section 8、Module 5.3.6 参照）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、トリヘプタノインを投与された患者 1 例（1 件）、トリヘプタノインを投与された妊娠患者 1 例（12 件）及び当該妊娠患者の乳児 1 例（1 件）において、計 14 件の標的とした有害事象が報告された（PBRER Section 8、Module 5.3.6 参照）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、LC-FAOD DMP 患者において、授乳、結腸癌若しくは消化器癌、又は胃腸異形成若しくは消化器新生物を対象とした有害事象は報告されていない。

全体として、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に LC-FAOD DMP から入手した安全性情報は、トリヘプタノインを投与された患者における新たな又は重大なリスクを示すものではなく、現時点では、トリヘプタノインの非介入試験実施又は安全性プロファイルの変更は必要ない。

2.7.6.2.10 Study UX007-CL003（参考資料、Module 5.3.5.4）

2.7.6.2.10.1 UX007-CL003 試験の概要

標題：EAP 下でトリヘプタノインを投与された LC-FAOD 患者を対象に臨床転帰を評価する後ろ向き診療録レビュー

実施医療機関及び実施国：14 施設（米国）

実施期間：2019 年 1 月 30 日（データ収集開始日）～2020 年 6 月 8 日（データ収集終了日）

試験実施の根拠：

米国では、分子的に確定した LC-FAOD 患者の治療用に、カロリー及び脂肪酸の供給源としてトリヘプタノイン（DOJOLVI™）が承認されている。承認前に、治験依頼者 EAP を通じて臨床試験外でトリヘプタノインが利用できるように望む医師からの要請があった。米国では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、eIND 制度を利用して、LC-FAOD が確定した患者 22 例にトリヘプタノインが投与された。この後ろ向き診療録レビューには、これらの患者における eIND 下でのトリヘプタノイン投与開始前後の臨床経過の主な側面を記録した診療録の詳細なレビューを利用した。

目的：

本試験の主要目的は、eIND 要請を通じてトリヘプタノイン投与を受けた患者のトリガーイベント（トリヘプタノイン投与開始に至る MCE）の臨床転帰を評価することであった。

本試験の副次目的は、試験期間中のその他の非トリガー入院／MCE の臨床転帰を評価することであった。

評価項目：

主要評価項目はトリヘプタノイン投与前及び投与中のトリガーイベントの臨床転帰であった。この評価項目の指標は、入院期間、退院時の内訳、重要な介入（例：ICU 入室、換気補助）及び LC-FAOD 関連の重要な医学的評価（例：肝機能検査、CK）であった。

副次評価項目は、トリガーイベント及びトリヘプタノイン投与開始の前、トリガーイベント後のトリヘプタノイン投与中、並びに該当する場合はトリヘプタノイン投与中止後に発現した MCE の臨床転帰であった。この評価項目の指標は、入院期間、退院時の内訳、重要な治療的介入（例：ICU 入室、換気補助）及び LC-FAOD 関連の重要な医学的評価（例：肝機能検査、CK）であった。

方法：

本試験は後ろ向き診療録レビューであった。試験期間は、トリヘプタノイン開始前 48 週間（又は患者の誕生日からのいずれか遅い方）及びトリヘプタノイン開始後 48 週間（又はデータカットオフまでのいずれか早い方）の最長 96 週間であった。参加した試験実施施設は、適格性基準を満たした患者の診療録を閲覧し、試験期間中のトリガーイベント関連データ、被験者がトリヘプタノイン投与に至った理由及び試験期間中の入院に関する主な詳細情報を収集した。

LC-FAOD 関連 MCE 及び栄養介入を含む前治療に関する臨床情報を収集した。本試験では、低血糖症、心筋症及び横紋筋融解症の LC-FAOD 関連合併症を 1 つ以上伴う入院を MCE と定義した。MCE の基準を満たさない入院についての情報も収集した。

安全性の評価では、本試験中に患者で報告された SAE 及びトリヘプタノインの投与開始後 48 週間以内又はデータカットオフまでのいずれかの早い期間中に発現した SAE を含む、Ultragenyx

社の Global Safety Database 中の SAE データのレビューを行った。非重篤な有害事象の診療録レビューは実施しなかった。

計画時及び解析時の被験者数：最大 22 例を計画し、20 例が参加した。

診断及び主な適格性基準：

LC-FAOD サブタイプのいずれかの診断が確定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前に eIND を介して米国でトリヘプタノイン投与を開始した年齢不問の男性又は女性患者

試験薬、用量及び投与方法：

非介入後ろ向き試験であった。

投与期間：

本試験では、トリヘプタノインの投与期間を制限しなかった。

統計手法：

計画した解析は全て記述的とした。データをグラフ及び一覧表にして、被験者ごとにデータ収集期間中の臨床経過を示した。トリガーイベント及び全ての入院を主なパラメータとともに経時的にプロットした。

データの集計のために十分かつ意味のあるデータが収集された場合、変数の記述的要約を要約表に示した。連続変数については、非欠測値の数（n）並びに平均値、中央値、SD、Q1、Q3、最小値及び最大値を表にまとめた。カテゴリー変数については、各カテゴリーの被験者の数及び割合を示した。

FAS は、どの解析においても、登録され、トリヘプタノイン投与を 1 回以上受けた全ての被験者であった。トリヘプタノイン投与開始日を Day 1 とした。

結果の要約：

被験者の内訳：

LC-FAOD 診断が確定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前に米国で eIND を介してトリヘプタノイン投与を受けた 22 例中 2 例が本試験への参加を拒否した。14 施設 20 例の診療録からデータを抽出した。1 例の結果は COVID-19 の影響もあり、原データの検証ができなかった。これらの結果をデータの要約に含めた。

本試験に組み入れた 20 例中 9 例（45%）が、死亡（6 例、30%）、有害事象（2 例、10%）又はその他の理由（1 例、5%）により試験期間終了前にトリヘプタノイン投与を中止した。14 例（70%）が、トリガーイベントによる最終入院の退院時点で生存していた。3 例（15%）が、引き続き UX007-CL202 試験に参加した。9 例（45%）は、最終データ入手日時点で生存していた。

ベースラインの人口統計学的特性：

性別：女性 12 例（60%）、男性 8 例（40%）

年齢：トリヘプタノイン投与開始時の平均（SD）年齢は 4.3（10.4）歳であった。19 例（95%）が 18 歳未満で、うち 12 例（60%）が 1 歳未満であった。

人種：白人 65%、アジア人、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民及び不明各 10%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 5%
民族：ヒスパニック又はラテン系 20%
疾患特性：LC-FAOD サブタイプは、VLCAD 欠損症（45%）、CACT 欠損症（25%）、LCHAD 欠損症（15%）、CPT II 欠損症（10%）及び TFP 欠損症（5%）であった。
曝露：トリヘプタノインの平均（SD）投与量は、DCI の 23.1（11.8）%であった。試験期間中のトリヘプタノインの平均（SD）投与期間は 199.8（151.4）日であった。

トリヘプタノイン投与開始前後の両期間における栄養介入の数値がある被験者では、総カロリー摂取量の中央値がトリヘプタノイン投与前の 764 kcal からトリヘプタノイン投与中の 1106 kcal に増加し、増加量の中央値は 226 kcal であった。体重ベースのカロリー摂取量は、トリヘプタノイン投与前で 97 kcal/kg、投与中で 95 kcal/kg と安定しており、変化量の中央値は 1 kcal/kg 未満であった。これは一部には試験期間中の体重増加によるものであった。脂肪摂取が DCI に占める割合の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 37.3%から投与中の 27.9%に減少し、絶対変化量の中央値は 7.8%であった。長鎖脂肪酸摂取が DCI に占める割合の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 10.1%から投与中の 6.4%に減少し、絶対変化量の中央値は 4.0%であった。

MCT 摂取が DCI に占める割合の中央値は、トリヘプタノイン投与前で 25.8%及び投与中で 25.4%であり、このことは、これら被験者に対する栄養介入として、MCT の代わりにトリヘプタノインを使用したことと一貫していた。1 例は MCT とトリヘプタノインを 1 回以上併用した。炭水化物摂取が DCI に占める割合の中央値は、トリヘプタノイン投与前の 49.5%から投与中の 57.1%に増加し、絶対変化量の中央値は 8.3%であった。

有効性の結果：

eIND を介したトリヘプタノイン使用に至ったトリガーMCE は、心筋症（90%）、横紋筋融解症（50%）、肝機能障害（35%）又は低血糖症（30%）であった。14 例（70%）にトリガーイベントとして複数の MCE が発現した。

19 例がトリガーイベントのために入院し、19 例全例が ICU に入室した。平均（SD）入院期間は 46.1（39.3）日、ICU 在室期間は 33.3（40.8）日であった。ほとんどの被験者は、トリガーイベントに対して換気補助（65%）、強心薬（55%）、抗感染症薬（50%）、インスリン（45%）、ECMO（35%）又は透析（20%）などのその他の集中治療を受けた。

最後に記録された LVEF の平均（SD）値は、トリヘプタノイン投与前（n=15）で 38.3%（21.7%）、トリヘプタノイン投与中（n=16）で 46.9%（20.0%）であり、平均（SD）変化量は全体（n=14）で 10.2%（13.8%）であった。各被験者の心機能を検討したところ、トリヘプタノイン投与中の心データを有する 14 例中 13 例で、トリガーイベント発現中の LVEF が投与前の値から数値的に改善又は安定した。これらの被験者は、いずれもトリガーイベントのために 1 回以上 ICU に入室しており、そのほとんどが観察された LVEF の安定化又は改善に寄与した可能性のある他の集中治療も受けていた。

トリヘプタノイン投与前 48 週間及びトリヘプタノイン投与開始後 48 週間とも、MCE による入院及び ICU 入室の回数は少なかったため、これらの結果の解釈には限界があった。

安全性の結果：

トリヘプタノイン投与開始後 48 週間以内に、13 例（65%）に SAE（Ultragenyx 社の Global Safety

Database に報告されたもの）が 1 件以上発現した。主な SAE は、脱水又は嘔吐（各 3 例）並びに急性腎障害、急性呼吸不全、心停止、心不全、心筋症、下痢、高アンモニア血症、多臓器機能不全症候群及び敗血症／敗血症性ショック（各 2 例）であった。

担当医師によりトリヘプタノインと関連ありと判断された SAE が 2 例に発現した。その他の SAE はいずれも基礎疾患又は併発した感染と関連しており、トリヘプタノインとは関連なしと判断された。1 例に急性腎障害、脱水、低クロール血症及び低ナトリウム血症の SAE が発現し、担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれない又はフロセミドと関連があるかもしれないと判断された。依頼者は、これらの事象は急性感染、併用薬及び基礎疾患に起因する可能性が高いと判断した。他の 1 例に血中クレアチンホスホキナーゼ増加、脱水及び横紋筋融解症の SAE が発現し、担当医師によりトリヘプタノインと関連があるかもしれないと判断された。また、下痢の SAE も発現し、担当医師によりトリヘプタノインとおそらく関連ありと判断された。依頼者は、1 件目の下痢の SAE は治験薬と関連があるかもしれないが、他の要因（空腸栄養による吸収不良など）による交絡があると判断し、2 件目の下痢の SAE はトリヘプタノインとおそらく関連ありと判断した。

7 例（35%）が SAE により死亡した。死亡に至った SAE のうち、担当医師又は依頼者によりトリヘプタノインと関連ありと判断されたものはなかった。

結論：

総合的なデータから、トリヘプタノインの既存のベネフィット／リスクプロファイル並びに生命を脅かす急性の MCE が発現した LC-FAOD 患者の集中治療及び緊急現場におけるトリヘプタノインの潜在的なベネフィットが裏付けられる。

2.7.6.2.11 Guffon et al. 2021 Study（参考資料、Module 5.4）

2.7.6.2.11.1 試験の概要（Guffon et al. 2021）

試験／文献の標題：中央値 22 ヵ月間のトリヘプタノイン投与を受けた LC-FAOD 患者 18 例における臨床転帰の症例報告

公表文献：Guffon N, Mochel F, Schiff M, et al. (2021). Clinical outcomes in a series of 18 patients with long-chain fatty acid oxidation disorders treated with triheptanoin for a median duration of 22 months. Molecular Genetics and Metabolism, 132 (4), 227-233. 10.1016/j.ymgme.2021.02.003（Guffon N et al., 2021）

開発のフェーズ：該当なし

試験期間：2019 年 12 月に収集した観察データ

方法：

トリヘプタノインは、2018 年 9 月にフランスで nATU（又は早期アクセスプログラム）を受けた。この後ろ向き症例報告は、本 nATU でトリヘプタノイン投与を受けた 18 例の 2019 年 12 月に収集された観察データを提示している。

結果：

Guffon らの症例報告書の Table 1（Module 5.4 参照）には、LC-FAOD を有する 18 例（女性 8 例及び男性 10 例）の特性を一覧で示している。18 例の内訳は、VLCAD 欠損症及び LCHAD 欠損症が各 5 例、CACT 欠損症及び CPT II 欠損症が各 3 例、TFP 欠損症が 2 例であった。

直接トリヘプタノイン投与を受けた 1 例を除き、新生児期発症のその他の全ての症例は、診断後 23～204 ヵ月間（中央値：126 ヵ月）、MCT 補充及び夜間栄養による治療を受けた。乳児期及び小児期に診断された患者は全て MCT 補充を受けた（範囲：9～176 ヵ月、中央値：120 ヵ月）。一方、10 代又は成人になって診断された 3 例の前治療期間はいずれも 1 年未満であった（2.5～8 ヵ月）。トリヘプタノイン投与前の MCT の投与量は 0.2～2.6 g/kg/日で、DCI の 6～42%であった。

患者でのトリヘプタノイン投与期間の中央値は 22 ヵ月間であった（n=18、範囲：9～228 ヵ月）（Guffon et al. Suppl. Table 1、Module 5.4 参照）。トリヘプタノインの用量は、投与開始時、投与 1 年目及び最終診察時の 3 時点で記録されている（Guffon et al. Suppl. Table 1、Module 5.4 参照）。トリヘプタノインの忍容性は概して良好であったが、投与期間中に用量調節が行われた。全ての患者が現在までトリヘプタノイン投与を継続できており、胃腸の不調を訴えることもなかった。

最終診察時でのトリヘプタノイン用量の中央値は、小児（n=6）で 1.05 g/kg/日及び 21% DCI（範囲：0.78～1.7 g/kg/日、15～25% DCI）、青年（n=4）で 1.08 g/kg/日及び 27% DCI（範囲：0.96～1.5 g/kg/日、22～32% DCI）、並びに成人（n=6）で 1.08 g/kg/日及び 25.5% DCI（範囲：0.77～1.5 g/kg/日、25～35% DCI）であった。

患者がそれぞれの新たな食事療法に順応するに従い、12～18 歳の 2 例で食欲が改善し間欠的に摂取していた軽食の必要性が少なくなったことが報告された。トリヘプタノイン投与開始前に経腸／夜間栄養を要した 9 例のうち、17 歳で投与を開始した 1 例で、翌年に経腸／夜間栄養が不要になった。BMI が低い成人被験者 1 例で、体重増加（47 kg から 54 kg への増加、身長 163 cm）及び胃腸の不調の減少が報告された。この変化を追跡するため、全例の体重及び身長をフランス人集団の標準成長チャートと比較した。

トリヘプタノインが投与された翌年には、小児患者 12 例中 10 例及び成人患者 6 例中 4 例が疲

労及び脱力の著明な軽減を報告し、活動レベルの改善に至った。また、小児患者 12 例中 8 例及び成人患者 6 例中 3 例も筋肉痛の重症度が軽減した（Guffon et al. Table 2、Module 5.4 参照）。トリヘプタノイン投与開始後 1 年間の筋肉痛の重症度スコアの中央値は、トリヘプタノイン投与開始前 1 年間の 2 から 1 に減少した（Guffon et al. Figure 1a、Module 5.4 参照）。また、筋肉痛の持続を報告したこれらの被験者のうち、少なくとも 3 例ではこれらの事象が一過性であり、投与開始前は実行不可能であった身体活動の増加に伴って発現したことにも留意すべきである。

小児患者 12 例中 8 例及び成人患者 3 例で横紋筋融解症の発現頻度が減少した（トリヘプタノイン開始前 1 年間 vs 開始後 1 年間：平均値 2.59 回 vs 1.22 回、中央値 2 回 vs 1 回、範囲 0～8 回 vs 0～5 回）（Guffon et al. Table 2, Figure 1b、Module 5.4 参照）。横紋筋融解症発現時の CK ピーク値の低下が 6 例で認められた。最も印象的であったのは、トリヘプタノイン開始の前年は車椅子の使用を必要とした 6 例（成人 1 例を含む）のうち、1 例を除く全例がもはや使用を必要としなかったことである。

成人 1 例を含む 3 例がトリヘプタノイン投与開始前 1 年間に重度の低血糖症イベントを報告していたが、トリヘプタノイン投与開始後 1 年間にそうしたイベントは報告されなかった。トリヘプタノイン投与開始前 1 年間に重度のライ様症候群代償不全を 5 回経験した 1 例においてトリヘプタノイン投与開始後 1 年間の発現は 1 回のみで軽度であった。

1 例あたりの緊急入院回数の平均値（SD）は、トリヘプタノイン投与開始前 1 年間が 1.12（1.50）回であった（中央値：1 回、範囲：0～5 回）。この回数は、トリヘプタノイン投与開始後 1 年目（平均値：0.17 回、SD：0.38 回、中央値：0 回、範囲：0～1 回）及び 2 年目の両方で減少した（Guffon et al. Table 3, Figure 1c、Module 5.4 参照）。更に、小児患者では、トリヘプタノイン投与開始後のこのような入院は皆無であった。

緊急在宅ケアの年間累積日数は、トリヘプタノイン投与開始によって計 286 日から 51 日に減少した（Guffon et al. Table 3, Figure 1d、Module 5.4 参照）。緊急在宅ケアイベントの平均回数は、トリヘプタノイン投与開始前 1 年間の 16.82 回（SD：30.60 回、中央値：1 回、範囲：0～104 回）から投与開始後 1 年目で 2.83 回（SD：5.97 回、中央値：0 回、範囲：0～24 回）、2 年目で 0.81 回（SD：1.64 回、中央値：0 回、範囲：0～5 回）に減少した。個々の患者レベルでは、小児 6 例、青年 3 例、成人 4 例でこのような介入の減少又は全くないことが認められた。

投与開始 1 年後、小児患者 12 例中 8 例及び成人患者 6 例中 3 例で学業又は職業活動の顕著な改善が報告された。欠席や欠勤の減少により、彼らはそうした活動により参加できるようになった。小児患者の大部分（12 例中 10 例）が、社会活動及びスポーツへの参加といった身体活動の改善を報告した。2～12 歳の 6 例中 4 例は、身体的に不活発な状態から、走ること、自転車に乗ること、スケートすること、及び泳ぐことができるまでになる大きな変化を達成し、1 例は投与を受けるようになって自分の「生活が変わった」とコメントした。青年患者 4 例（12～18 歳）でも同様の投与効果が記録され、彼らの最終診察時には、トリヘプタノイン投与開始前の身体的に不活発な状態とは異なり、ダンス、自転車に乗ること、サッカー及び水泳が可能になったとの報告があった。成人患者 6 例中 3 例が活動性の改善を報告し、2 例は自立した日常生活が可能になった。心臓移植まで検討されていた 1 例は、仕事に復帰することができた。

フランス人 LC-FAOD 患者 18 例は 5 つの異なるサブタイプに分類され、その全てでトリヘプタノイン療法によるベネフィットが認められた。ベネフィットの内容は、疲労及び脱力、筋肉痛、横紋筋融解症発現頻度、低血糖症発現頻度、並びに緊急入院日数の著しい減少と、それに伴う学業又は職業活動の著明な改善であった。

消化困難を抑制するためトリヘプタノインを徐々に導入し、経時的に解消が認められた。Gillingham らの 16 週間試験（Gillingham MB et al., 2017）で認められた DCI の平均 16%に合わせて、トリヘプタノインの開始用量を DCI の平均 18%とした。時間経過に伴い、患者は治療に合わせて自発的に食事摂取量を調節するようになり、間食の衝動が減少した。特に青年患者で夜間の摂食頻度が減り、空腹で目覚めなくなったと報告された。トリヘプタノイン用量を変えることなく総カロリー摂取量が減少したため、最後に報告された用量は DCI の平均 24%まで増加した。これは米国で実施された長期試験 2 試験（Vockley J et al., 2017、Vockley J et al., 2019）で認められた DCI の平均 27.5%及び 30%よりは少ないが、患者の大部分には推奨用量（25～35% DCI）が投与された。

トリヘプタノインは彼らの食事療法に不可欠なものになっており、緊急治療を必要とする日数も減ったことから、明確な臨床的ベネフィットが認められた。トリヘプタノインは患者の QOL に更に影響を及ぼしており、小児期（2～12 歳）に投与を開始した患者は全員、学校への出席率が向上したか、又はより幅広い活動に参加できた。青年期に投与を開始した 4 例では、全例に運動能力又は身体活動能力の向上によるベネフィットが認められた。

また、トリヘプタノイン投与に伴って低血糖症イベントによる入院がほぼなくなり、低血糖症イベント発現率が低下した（Vockley J et al., 2017、Vockley J et al., 2019）。

全体として、この患者群における LC-FAOD の臨床症状の大部分は筋症状であった。筋肉痛及び横紋筋融解症の全ての発現をカウントし、ここに示したが、これらのデータを解釈する際には、より広い質的観点から被験者の能力向上を考慮することも必要である。1 例（患者番号 14）では、トリヘプタノイン投与開始後 1 年間に横紋筋融解症が 1 回多く発現した。しかし、この患者は QOL で大幅な改善の恩恵を受けており、最終的にはフルタイム勤務に復帰し、職場まで歩いて行くことができた。1 例（患者番号 10）は、車椅子の使用を継続しているが、その使用はかなり歩行が必要な状況に限られている。現在、青年患者 2 例はスポーツに定期的に参加できており、1 例（患者番号 9）は本格的なサッカークラブで 1 回 2 時間、週 4 回トレーニングを、他の 1 例（患者番号 10）は定期的にサイクリングを行っている。

一般的に、患者は改善するにつれて、より多くの身体活動に取り組み、筋肉痛の発症につながることもあった。しかし、そうした筋肉痛は、トリヘプタノイン投与の前年中に比べて軽度で、持続期間も短かった。特筆すべきことに、唯一心筋症が発現した 1 例も、トリヘプタノインによって改善した。これは、急性心不全を有する LC-FAOD 患者 10 例において、トリヘプタノイン投与開始から 3 週間以内に EF が正常化したという症例報告（Vockley J et al., 2016）と整合する。更に、この症例報告には CACT 欠損症患者 3 例が含まれており、いずれも新生児期に症状が認められたが、文献公表時点で生存しており、1 例は現在 12 歳を超えている。これは、Baruteau ら（Baruteau J et al., 2013）の公表文献において、従来の食事療法では死亡率が 92%と報告された CACT 欠損症患者 14 例（患者年齢不明）とは際めて対照的である。

結論：

この症例報告は後ろ向きであるが、トリヘプタノインによる LC-FAOD 長期治療の更なるエビデンスを提供し、公表された先行試験を裏付けている。小児及び成人患者のいずれもがトリヘプタノイン療法をよく支持しており、トリヘプタノイン投与により症状、障害及び QOL の顕著な改善をもたらしている。

2.7.6.2.12 Zöggeler et al. 2021 Study（参考資料、Module 5.4）

2.7.6.2.12.1 試験の概要（Zöggeler et al. 2021）

試験／文献の標題：オーストリア人 LC-FAOD 患者 12 例におけるトリヘプタノイン長期使用経験

担当医師及び実施医療機関：代謝センター3 施設（オーストリア）

公表文献：Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, et al. (2021). Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. Journal of Rare Disease, 16:28. https://doi.org/10.1186/s13023-020-01635-x（Zöggeler T et al., 2021）

開発のフェーズ：該当なし

実施期間：診療録から得られた 2020 年 5 月までの患者病歴データ

方法：

オーストリアの代謝センター3 施設から得た LC-FAOD 患者 12 例の病歴をレビューし、後ろ向きにデータを収集した。診療録から 2020 年 5 月までの患者病歴をカバーするデータを得た。疫学データは、性別、年齢、診断、発症時期、診断までの期間、家族歴、新生児スクリーニングの結果、症状、食事管理、トリヘプタノイン投与開始時期を含む。更に、入院日数（日/年）、横紋筋融解症（CK ピーク値が 500 U/L 超と定義）発現頻度、短期及び長期合併症（心筋症、肝障害及び網膜症）を評価した。総脂肪摂取量及び脂肪の質は食事療法プロトコールから入手した。また、深夜栄養、及び経鼻胃管栄養又は経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）を介した栄養補給を評価した。自己報告による学業成績及び身体的補助（例：車椅子）の必要性に従って、神経学的転帰を記録した。参照データセットに従って、体重、身長及び BMI のパーセンタイルを算出した。主要評価項目は、トリヘプタノイン投与前後各 1 年間の総入院日数であった。

患者特性：

9 例は新生児スクリーニングで診断され、分子検査及び／又は酵素検査によって診断が確定した。3 例（患者番号 1、10 及び 12）は、代謝性アシドーシス、肝障害、心筋症及び横紋筋融解症によって臨床的に検出された。2 例（患者番号 1 及び 12）はオーストリアの新生児スクリーニングパネルに LC-FAOD が含まれる前に生まれた。

VLCAD 欠損症が 2 例（患者番号 6 及び 12）、CPT II 欠損症が 1 例（患者番号 9）、その他 9 例は LCHAD 欠損症であった。男性及び女性は各 6 例であった。患者は 10 家族から来ており、そのうち 1 家族の 3 例は血縁関係のない両親から生まれた兄弟姉妹であった（患者番号 3、7 及び 8）。

1 例（患者番号 12、現在 32 歳）は、心筋症により 3 歳で VLCAD 欠損症と診断された。本患者は心機能悪化のため、29 歳でトリヘプタノイン投与が開始された。

トリヘプタノインコンパッショネート使用プログラム：

横紋筋融解症の発現を繰り返した 1 例（患者番号 1）は、2004 年に 4 歳でコンパッショネート使用プログラムを通じてトリヘプタノイン投与を開始した。当初、トリヘプタノインは Sasol 社により工業用防食油として提供された。当該患者（患者番号 1）の良好な使用経験を受け、3 例（患者番号 2、3 及び 10）でもトリヘプタノイン投与を開始した。2013 年以降、Ultragenyx 社はコンパッショネート使用プログラムを通じてトリヘプタノインを提供してきた。6 例（患者番号 4、5、6、7、8 及び 12）は 2016 年及び 2017 年に、2 例（患者番号 9 及び 11）は 2018 年及び 2019 年にコンパッショネート使用プログラムに参加した。

統計手法：

トリヘプタノイン投与前後の総入院日数の年換算発現率（doht）を以下のように評価した。

$$doht = \frac{総入院日数}{(データ収集期間の日数/365.25)}$$

トリヘプタノイン投与前 1 年間と投与後 1 年間の総入院日数の年換算発現率を以下のように算出した。

$$doh1y = \frac{総入院日数}{(365.25)}$$

結果：

トリヘプタノイン投与

3 例（患者番号 6、7 及び 8）では、出生後間もなくトリヘプタノイン投与が開始された。その他の 9 例では 0.6 歳から 29.4 歳の間にトリヘプタノイン投与が開始された（中央値 : 3.7 歳、平均値 : 6.7 歳）。診断からトリヘプタノイン投与開始までの期間は 0.6～26.4 年間（中央値 : 2.9 年、平均値 : 6.1 年）であった。トリヘプタノイン服用期間の中央値は 3.9 年（平均値 : 5.3 年）で、範囲は 1.2～15.7 年であった（Zöggeler et al. Table 2、Module 5.4 参照）。9 例はトリヘプタノインを中断することなく服用し、副作用は報告されなかった。12 例中 11 例が試験日にトリヘプタノイン服用を継続していた（Zöggeler et al. Table 2、Module 5.4 参照）。

有害事象

1 例（患者番号 9）ではトリヘプタノイン 1 g/kg/日で投与が開始され、9 ヵ月後に腹痛のため 1.5 ヵ月間投与を中断した。0.55 g/kg/日に減量して投与が再開された。本患者は、この用量で 6 ヵ月間トリヘプタノインを服用し、更なる有害事象は報告されなかった。

1 例（患者番号 10）は、1.3 年後に腹痛及び嘔吐のため、トリヘプタノイン 1 g/kg/日の服用を中止した。再開は試みられなかった。

1 例（患者番号 12）は、5 ヵ月後に腹痛のため、トリヘプタノイン 1.2 g/kg/日の服用を中止した。8 ヵ月後に 0.7 g/kg/日に減量して投与が再開された。本患者は、24 ヵ月間トリヘプタノイン服用を継続しており、更なる有害事象は報告されなかった。

年間の入院数

代謝安定性のパラメータとして、トリヘプタノイン投与前後の総入院日数（doht）に加え、トリヘプタノイン投与開始前 1 年間及び開始後 1 年間の入院日数（doh1y）を比較した。これらの計算から 4 例を除外した : 3 例（患者番号 6、7 及び 8）では、出生からトリヘプタノイン服用開始までの期間が 6 ヵ月未満であり、心疾患治療のために 29 歳でトリヘプタノイン服用を開始した 1 例（患者番号 12）では、得られたデータが不完全であった。

組み入れた 12 例中 8 例の年換算総入院日数（doht）は、トリヘプタノイン投与前期間（平均値 : 3.9 年、中央値 : 2.3 年、範囲 : 0.61～11.64 年）の平均値 27.1 日/年（中央値 : 23.1 日/年、範囲 : 11～65 日/年）からトリヘプタノイン投与後期間（平均値 : 7 年、中央値 : 5.9 年、範囲 : 1.18～15.72 年）の平均値 4.8 日/年（中央値 : 3.1 日/年、範囲 : 0～13 日/年）まで 82.3%減少した（Zöggeler et al. Figure 2, Panels 1a, 1b、Module 5.4 参照）。

トリヘプタノイン投与前 1 年間の年換算入院日数（doh1y）をトリヘプタノイン投与後 1 年間

と比較したところ、平均値 27.1 日/年（中央値：20 日/年、範囲：4～75 日/年）から平均値 8.2 日/年（中央値：3 日/年、範囲：0～25 日/年）まで 69.75%減少した（Zöggeler et al. Figure 2, Panels 2a, 2b、Module 5.4 参照）。

臨床徴候、短期及び長期の症状及び合併症

6 例（患者番号 1、2、4、10、11 及び 12）には、診断時及びトリヘプタノイン投与開始前に低血糖症が認められた。新生児スクリーニングによって生後 1 週間で LCHAD 欠損症と診断された 1 例（患者番号 4）のみ、食事療法のアドヒアランス不良のために 3 歳まで低血糖症イベントを繰り返したが、年齢相応の食事頻度及びカロリー摂取になってからは消失した。当該患者におけるトリヘプタノイン投与開始は生後 12 ヵ月であった（Zöggeler et al. Table 1、Module 5.4 参照）。

要約すると、肝酵素（AST、ALT、GGT）増加及び超音波検査所見と定義される肝障害が 7 例に 0.2～31.3 歳（平均値：6.3 歳、中央値：0.7 歳）で認められた（Zöggeler et al. Table 1、Module 5.4 参照）。文献公表時点で、全ての患者の肝機能は正常化している。

1 回以上の ECHO スクリーニングで、SF 25%未満及び／又は EF 50%未満と定義される心筋症が 8 例に 0.3～11.6 歳（平均値：2.4 歳、中央値：0.8 歳）で認められた（Zöggeler et al. Table 1、Module 5.4 参照）。拡張型心筋症が 5 例、肥大型心筋症が 3 例に認められ、7 例は薬物治療中であった。最終の ECHO では、6 例の心機能が正常で、2 例（患者番号 11 及び 12）の心筋症は未回復であった（Zöggeler et al. Table 1、Module 5.4 参照）。

LCHAD 欠損症の 9 例中 6 例で網膜症が報告され、最初に診断されたのは 2.0～8.2 歳（平均値：4.7 歳、中央値：4.4 歳）であった。2 例（患者番号 1 及び 10）は、近視による視機能低下で眼鏡を使用した（Zöggeler et al. Table 1、Module 5.4 参照）。1 例（患者番号 11）に多発ニューロパチーが認められ、最初に診断されたのは 10 歳頃で緩徐に進行した。居宅内では歩行器を必要としないが、長距離移動には車椅子が必要である（Zöggeler et al. Table 1、Module 5.4 参照）。11.6 歳で投与が開始されたトリヘプタノインは、多発ニューロパチーに明らかな影響を及ぼさなかったが、観察期間はまだ短い。

臨床的な追跡調査の一環として、継続的に患者の臨床的及び神経学的診察が実施され、日常生活動作におけるあらゆる制限が調べられた。総合すると、12 歳から学業支援を必要とした 1 例（患者番号 11）を除く全例が、十分～良好な学業成績を報告している。1 例（患者番号 12）は就業し、自立して生活している。12 例全例が自立した生活を送り、日常生活に主観的な制限はないと報告している。

CK 上昇

横紋筋融解症／筋障害のマーカーである CK 上昇（CK 500 U/L 超とそれに続く入院と定義）が 12 例中 8 例に 75 件認められた。3 例では CK 濃度が 500 U/L を超えることがなかった。1 例（患者番号 12）のデータは得られていない。

CK 濃度は 500～142700 U/L であった（中央値：4360 U/L、平均値：12630 U/L）。CK 500 U/L 超の発現は、1 例あたり 1～18 件（中央値：10 件）である。

CK 濃度 500 U/L 超の発現件数をトリヘプタノイン投与前後で比較したところ、投与後の総発現件数は平均 45%減少した。トリヘプタノイン投与開始前（1 例あたりの平均値 5.5 件、中央値 2.5 件、範囲 0～17 件）の総発現件数は 13 患者年（3.4 患者年で 44 件）、トリヘプタノイン投与開始後（1 例あたりの平均値 3 件、中央値 1.5 件、範囲 1～13 件）の総発現件数は 3.5 患者年（6.7

患者年で 24 件）であった（Zöggeler et al. Figure 2, Panels 3a, 3b、Module 5.4 参照）。

食事の長期管理

この患者コホートでは、11 例が自分で食事を摂っていた。1 例（患者番号 10）には、PEG チューブを介した栄養補給が定期的に行われている。本患者は、生後 3 ヵ月以降、頻繁に嘔吐して食事を拒否した。1 歳で PEG チューブが留置された。現在、食物への関心が増しており、PEG チューブを介した栄養補給は夜間に限られている。7 例（患者番号 1、2、4、5、6、9 及び 12）は 22:00 頃に夜食を摂り（Zöggeler et al. Table 2、Module 5.4 参照）、3 例（患者番号 3、7 及び 8）は夜食を摂らず、夜間栄養も受けていない。2 例（患者番号 10 及び 11）は夜間栄養を受けており（2:00～3:00 頃）、1 例（患者番号 10）は PEG チューブを介した栄養補給、他の 1 例（患者番号 11）は経口での栄養補給であった（Zöggeler et al. Table 2、Module 5.4 参照）。

結論：

総脂肪摂取量を DCI の最大 30%としながらトリヘプタノイン 0.5～1.0 g/kg/日を毎日投与することにより、LC-FAOD 患者における良好な長期臨床転帰が示される。患者をアナボリックな状態に維持することは非常に重要であり、厳格な脂肪制限の効果を上回る。

2.7.6.2.13 Porta et al. 2024 Study（参考資料、Module 5.4）

2.7.6.2.13.1 試験の概要（Porta et al. 2024）

試験／文献の標題：Triheptanoin in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: clinical experience in Italy

担当医師及び実施医療機関：5 施設（イタリア）

公表文献：Porta F, Maiorana A, Gragnaniello V, et al. (2024). Triheptanoin in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: clinical experience in Italy. Italian Journal of Pediatrics, 50:204. https://doi.org/10.1186/s13052-024-01782-y（Porta F et al., 2024）

開発のフェーズ：該当なし

実施期間：2018～2022 年に収集されたデータ

方法：

試験デザイン及び患者

この全国規模の後ろ向き試験では、LC-FAOD と診断された患者のデータを収集した。イタリア医薬品庁（Agenzia Italiana del Farmaco）が資金を提供したプログラムの一環として、2018～2022 年にイタリアの 5 施設で、トリヘプタノインの経口投与（平均投与量 1.5±0.9 g/kg/日の 4 分割投与）が行われた。最長 4 年間にわたりトリヘプタノインを投与した患者を観察した。

評価項目：

以下のデータを診療録から後ろ向きに収集した：LC-FAOD 診断、診断時の年齢、診断法、試験登録時の年齢、体重、身長、BMI、並びに MCT オイルを用いた治療及びその後のトリヘプタノイン投与の詳細（すなわち、期間、1 日投与量及び 1 日あたりの総カロリー量に占める割合）。臨床転帰の指標は、標準的な MCT 療法中及びその後のトリヘプタノイン投与中における、異化併発性エピソードの発現件数、入院又は ICU 入室を必要とする代謝代償不全の発現件数、並びに 1 年あたりの入院件数（年換算入院イベント発現率）及び 1 入院あたりの日数とした。投与中の CK 値（代謝代償不全の期間中及び期間外）並びに有害作用も評価した。

統計解析：

全ての解析に記述統計量を用い、データを平均値±SD として報告する。Shapiro-Wilk 検定を用いてデータ分布の正規性を確認した。パラメトリック変数は Student の t 検定、ノンパラメトリック変数は Wilcoxon-Mann-Whitney の U 検定を用いて群間差を確認した。全ての計算における統計学的有意水準は両側 p 値が 0.05 未満とした。

結果：

患者特性

2018～2022 年にトリヘプタノイン投与を受けた LC-FAOD 患者 9 例（男性 4 例、女性 5 例）を本解析に含めた。4 例は TFP 欠損症、3 例は CPT II 欠損症、2 例は VLCAD 欠損症と診断された（Porta et al. Table 1、Module 5.4 参照）。6 例は臨床症状のみ、2 例は臨床症状+タンデム質量分析による新生児スクリーニング、及び 1 例は新生児スクリーニングのみで診断された。全例で LC-FAOD 診断が遺伝学的に確認された。診断時の平均年齢は 1.5±1.8 歳であった。試験登録時の平均年齢は 11.1±4.5 歳、平均 BMI Z スコアは 0.09±1.00 であった。

投与レジメン

トリヘプタノイン投与開始前の MCT オイルの平均投与期間は 7.0±4.5 年であった。MCT オイルの平均投与量は 1.7±0.8 g/kg/日（4 分割投与）で、総 DCI の 21±9%を占めた（DCI；Porta et al. Table 2、Module 5.4 参照）。トリヘプタノイン投与は 2.7～16 歳で開始され、平均 2.2±0.9 年間継続した。トリヘプタノインの平均投与量は 1.5±0.9 g/kg/日（4 分割投与）で、総 DCI の 24±9%を占めた。

臨床イベント

トリヘプタノイン治療中の各患者における異化併発性エピソードの総発現件数は、MCT オイルによる前治療と比較して有意に減少した（トリヘプタノイン：4.3±5.3 件 vs MCT：22.0±22.2 件、p=0.034）（Porta et al. Table 1a、Module 5.4 参照）。入院が必要な代謝代償不全の発現件数も同様に、MCT オイルからトリヘプタノイン投与に切り替えた後、9 例全例で有意に減少した（トリヘプタノイン：2.0±2.5 件、MCT：18.3±17.7 件、p=0.014）（Porta et al. Figure 1b、Module 5.4 参照）。MCT オイル投与中、ICU 入室を要する代謝代償不全（すなわち、低血糖症又は心筋症を伴わない横紋筋融解症）が 3 例に 4 件生じたのに対し、トリヘプタノイン投与中は ICU 入室を必要としなかった。

MCT オイルからトリヘプタノイン投与に切り替えた後、年換算入院イベント発現率は 9 例中 8 例で減少し（トリヘプタノイン：0.7±0.8 件/年、MCT：3.1±3.0 件/年、p=0.03）（Porta et al. Figure 2a、Module 5.4 参照）、1 入院あたりの日数は 7 例で減少した（トリヘプタノイン：3.6±3.4 日、MCT：10.5±5.0 日、p=0.004）（Porta et al. Figure 2b、Module 5.4 参照）。トリヘプタノイン治療後、臨床イベントの件数及び持続期間に大きな改善が認められた（Porta et al. Figure 3、Module 5.4 参照）。

CK 値

MCT オイルからトリヘプタノイン投与に切り替えた後、各患者で代謝代償不全中の平均 CK 値が低下した（Porta et al. Figure 4a、Module 5.4 参照）。統計学的有意差は認められなかった（p=0.218）ものの、全体として代謝代償不全中の平均 CK 値は、MCT オイル投与中の 66178±57565 IU/L からトリヘプタノイン投与中の 30550±24958 IU/L に低下した。MCT オイル投与中に 1 例で横紋筋融解症の重度エピソード（トランスアミナーゼ高値を併発）が 2 回発現し、持続的静脈－静脈血液透析を必要とした。トリヘプタノイン投与中に、低ケトン性低血糖症、心筋症、筋力低下、高アンモニア血症（若しくはライ様症候群）又は肝腫大の発現は認められなかった。

良好な平均 CK 値（すなわち、代謝代償不全エピソードを発現していない CK 値）は、7 例が MCT オイルと比較してトリヘプタノイン投与で低く（Porta et al. Figure 4b、Module 5.4 参照）、全例の平均 CK 値は、MCT オイルで 828±1238 UI/L、トリヘプタノイン投与中で 274±242 UI/L であった（p=0.207）。

安全性

MCT オイル投与中、2 例に有害作用が認められた。1 例（患者番号 3）は下痢及び他の 1 例（患者番号 7）は心窩部痛であり、後者はプロトンポンプ阻害薬の投与後に回復した。トリヘプタノイン投与中、1 例（患者番号 3）に有害作用（心窩部痛及び下痢）が認められた。

結論：

トリヘプタノイン投与は、標準的な MCT 治療と比較して LC-FAOD 患者の臨床転帰を大きく改善し、異化併発性エピソードの発現件数、入院を必要とする代謝代償不全の発現件数、並びにこれらの患者における年換算入院イベント発現率及び入院期間が減少した。トリヘプタノイン投与の忍容性は良好で、有害作用はほとんど認められなかった。これらの結果は、LC-FAOD 患者にとって、トリヘプタノインが MCT と比較して安全かつより有効な治療選択肢となることを強調している。

2.7.6.3 参考文献

Baruteau J, Sachs P, Broue P, et al. (2013) Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. J Inherit Metab Dis 36(5): 795-803.

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

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

Porta F, Maiorana A, Gragnaniello V, et al. (2024) Triheptanoin in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: clinical experience in Italy. Italian Journal of Pediatrics 50(1): 204.

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

Vockley J, Burton B, Berry GT, et al. (2017) UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and efficacy in children and adults following 24weeks of treatment. Mol Genet Metab. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.02.005.

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

Vockley J, Marsden D, McCracken E, et al. (2015) Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. Mol Genet Metab 116(1-2): 53-60.

Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, et al. (2021) Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. Orphanet journal of rare diseases 16(1): 1-9.