審議結果報告書

令和5年12月11日 医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ゾキンヴィカプセル50mg、同カプセル75mg

[一般名] ロナファルニブ

[申請者名] アンジェス株式会社[申請年月日] 令和5年5月12日

「審議結果]

令和5年12月8日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審查報告書

令和 5 年 11 月 24 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ゾキンヴィカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg

[一般名] ロナファルニブ

[申 請 者] アンジェス株式会社

「申請年月日 令和5年5月12日

[剤形・含量] 1カプセル中にロナファルニブ 50 mg 又は 75 mg を含有する硬カプセル剤

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

「化学構造]

分子式: C₂₇H₃₁Br₂ClN₄O₂

分子量: 638.82

化学名:

(日本名) 4-(2-{4-[(11R)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b] ピリジン-11-イル|ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシアミド

(英名) 4-(2-{4-[(11*R*)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1- yl}-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxamide

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品(指定番号: (R5 薬) 第 562 号、令和 5 年 3 月 27 日付け薬生薬審 発 0327 第 15 号)

「審查担当部 新薬審査第一部

「審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及 びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミ ノパチー

「用法及び用量]

通常、ロナファルニブとして開始用量 115 mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与し、4 カ月後に維持用量 150 mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[承 認 条 件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和5年10月11日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下 のとおりである。

申請品目

[販売名] ゾキンヴィカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg

[一般名] ロナファルニブ

[申 請 者] アンジェス株式会社

[申請年月日] 令和5年5月12日

[剤形・含量] 1カプセル中にロナファルニブ 50 mg 又は 75 mg を含有する硬カプセル剤

[申請時の効能・効果]

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及び LMNA 変異又は ZMPSTE24 変異によるプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー

[申請時の用法・用量]

開始用量 115 mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回 (朝夕) 投与し、4 カ月後は維持用量 150 mg/m² を 1 日 2 回 (朝夕) 投与まで増量する。なお、1 日の総投与量は、25 mg 単位で切り上げる。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	.11
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	.15
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	£22
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	.37
8.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	61
9	審査報告(1)作成時における総合評価	62

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、米国 Schering Plough 社(現 米国 Merck 社)により創製されたロナファルニブを有効成分とするカプセル剤である。

HGPSは、生後半年~2年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症等の早老症状を呈し、脳卒中、 冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害等を合併する疾患である。動脈硬化の進行は急速であり、心臓発作及び脳卒中を合併する割合はそれぞれ約80%及び20%とされている。また、患者の約半数は8歳までに脳卒中を罹患し、平均寿命は14.5歳と報告されている (JAMA 2018; 219: 1687-95)。 HGPSの原因は、核膜を構築するタンパク質の一つであるラミンAをコードするLMNA遺伝子の変異である。通常、LMNA遺伝子から翻訳された未成熟のラミンA(プレラミンA)は、ファルネシル化された後、メタロプロテアーゼによりファルネシル化された部位を含むペプチドが切断されることで成熟ラミンAとなる。一方で、LMNA遺伝子に変異を有する場合、スプライシング不全が生じることでプレラミンAのアミノ酸配列中のメタロプロテアーゼによる切断部位が欠損し、ファルネシル基を保持した変異プレラミンA(プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質)が産生され、プロジェリンが核膜に蓄積することにより核膜の構造及び機能の異常をきたす(Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 8963-8、Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 4949-54)。 HGPS患者の約90%を占める古典型では、LMNA遺伝子のエクソン11のヘテロ接合点変異(c.1824C>T; p.G608G)が原因であり(Science 2003; 300: 2055、Nature 2003; 423:293-8)、非古典型HGPSでは、エクソン11又はイントロン11に変異が認められる(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121)。

プロセシング不全性のPLは、HGPSと同様にファルネシル化された変異プレラミンA(プロジェリン様タンパク質)の核膜への蓄積により早老症状を呈する疾患であり、臨床的な特徴はHGPSと重複する (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121)。プロセシング不全性のPLとしては、HGPSとは異なる部位でのLMNA遺伝子の変異(J Cell Sci 2016; 129: 1975-80)、又はメタロプロテアーゼをコードする ZMPSTE24遺伝子の変異(Dis Model Mech. 2018; 11: dmm033670)を原因とする。

HGPSの出生率は約400万人に1人(Am J MedGenet A 2006; 140: 2603-24)、HGPSの罹患率は2000万人に1人であり(JAMA 2018; 219: 1687-95)、2023年3月時点で、全世界で約140例の患者が特定されている(https://www.progeriaresearch.org/prf-by-the-numbers)。また、PLとしては全世界で約50例の患者が存在するとの報告がある(https://www.progeriaresearch.org/prf-by-the-numbers)。本邦においては、HGPSの患者数は10例程度と報告されており(https://www.nanbyou.or.jp/entry/6013)、プロセシング不全性のPLの患者数に関する情報については、申請者による厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「早老症の医療水準やQOL向上を目指す集学的研究」班への聞き取り調査の結果から、2例の患者が確認されている。

本薬は、ラミン A の成熟過程においてプレラミン A のファルネシル化を触媒する酵素であるファルネシルトランスフェラーゼに対する阻害作用を有し、HGPS 及びプロセシング不全性の PL の発症原因とされるプロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の生成を抑制することで、疾患の進行を抑制することが期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等により HGPS 及びプロセシング不全性の PL に対する本剤の有効性 及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外において、本剤は、2020年11月に米国、2022年7月に欧州で承認され、2023年9月現在、29の 国又は地域でHGPS及びプロセシング不全性のPLの効能・効果で承認されている。 なお、本剤は HGPS 及び *LMNA* 変異又は *ZMPSTE24* 変異によるプロセシング不全性の PL を予定する 効能・効果として希少疾病医薬品に指定(指定番号(R5薬)第562号、令和5年3月27日付け薬生薬 審発0327第15号)されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色~淡黄白色の粉末であり、性状、融点、解離定数、分配係数、比旋光度、吸湿性、溶解性について検討されている。

原薬の化学構造は、¹H-及び ¹³C-NMR、MS/MS、IR、元素分析、UV 並びに単結晶 X 線構造解析により 確認されている。

2.1.2 製造方法

表 1 に示す CQA を特定し、品質リスクアセスメントに基づき CPP の特定及び管理戦略の検討がなされている (表 1)。

重要工程として、(この)の合成工程、化合物 IV²⁾から の合成工程及び精製工程が設定されている。また、重要中間体として、化合物 II³⁾、化合物 IV²⁾及び が管理されている。

	X :
CQA	管理方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法

表1 原薬の管理戦略の概要

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(IR、HPLC)、純度試験[元素不純物(ICP-MS)、類縁物質(HPLC)、鏡像異性体(HPLC)、残留溶媒(GC)、変異原性不純物(LC-MS)]、水分、強熱残分、微生物限度、定量法(HPLC)が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

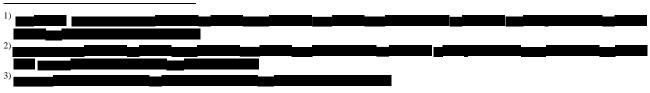


表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産1ロット	25℃	600/ DII		18 カ月
区别体行政映	パイロット3ロット	23 C	60%RH	低密度ポリエチレン袋(二重)+	24 カ月 ^{a)}
加速試験	実生産1ロット	40°C	75%RH	高密度ポリエチレン製ドラム	6 カ月
加速武被	パイロット3ロット	40 C	/3%KI		6 <i>A A</i>

a) うち2ロットは カ月まで実施

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1カプセル中に原薬50 mg 又は75 mg を含有する硬カプセル剤である。製剤には、ポビドン、ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、原薬の非晶質分散中間体の製造(薬液調製、噴霧乾燥、二次乾燥及び包装・保管)、原薬の非晶質分散中間体の造粒、混合、カプセル充填、包装・保管・試験からなる工程により製造される。重要工程として中間体の製造における工程における工程ではできません。これではに工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

表 3 に示す CQA を特定し、品質リスクアセスメントに基づき CPP の特定及び管理戦略の検討がなされている(表 3)。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
類縁物質/不純物	製造方法、規格及び試験方法
結晶性	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (HPLC、UV)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、水分、製剤均一性 [含量均一性試験 (LETT))]、崩壊性、溶出性 (HPLC)、微生物限度、結晶性 (粉末 X 線回折)、定量法 (HPLC)が設定されている。なお、残留溶媒は原薬の中間体において管理されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、 製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産1ロット パイロット3ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレン製ボトル (ポリプロピレン製キャップ、乾燥剤入り)	24 カ月 ^{a)}
加速試験	実生産1ロット パイロット2ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a) パイロット3 ロットのうち2 ロットはそれぞれ ■ カ月及び ■ カ月まで実施

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、高密度ポリエチレン製ボトル(ポリプロピレン製キャップ、乾燥剤入り)に包装し、冷蔵を避けて室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、公表文献に基づき、in vitro でファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用、核ブレブ形成に対する作用、in vivo で HGPS モデル動物を用いた生存時間に対する作用等が説明された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する結合性が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎/泌尿器系、消化管及び肝臓に対する影響が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な公表文献の内容及び試験の成績を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用(CTD4.3-15:参考資料(J Med Chem 1998; 41: 4890-902))

イソプレノイドドナーとして[3 H]-ファルネシルピロリン酸又は[3 H]-ゲラニルゲラニルピロリン酸を、イソプレニル化基質として Ha-Ras-CVLS 又は Ha-Ras-CVLL を、イソプレニル化酵素としてファルネシルトランスフェラーゼフはゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ-1 をそれぞれ含む混合溶液を、本薬存在下又は非存在下でインキュベーションした後、トリクロロ酢酸沈殿させたタンパク質の放射能を測定し、本薬のファルネシル化及びゲラニルゲラニル化阻害活性を評価した。その結果、本薬のファルネシル化阻害活性に関する IC50 は 1.9 nmol/L、ゲラニルゲラニル化阻害活性に関する IC50 は 50 μ mol/L 超であった。

3.1.1.2 HGPS モデル細胞の核ブレブ形成に対する影響 (CTD4.3-5: 参考資料 (Proc Natl Acad Sci USA 2005: 102: 12879-84))

HeLa 細胞に、GFP とプレプロジェリンの融合タンパク(GFP-プレプロジェリン-CSIM⁴)をコードする遺伝子、又は GFP とファルネシル基の結合部位(CaaX モチーフ)のアミノ酸配列を改変したプレプロジェリンの融合タンパク(GFP-プレプロジェリン-SSIM⁵)又は GFP-プレプロジェリン-CSIL⁶)をコー

⁴⁾ GFP と野生型プレプロジェリンの融合タンパク。ファルネシルトランスフェラーゼによるファルネシル化を受け、メタロプロテアーゼによる切断を受けず、最終的に成熟したプロジェリンと GFP の融合タンパクが産生される。

⁵⁾ GFP と、ファルネシルトランスフェラーゼによるファルネシル化を受けない変異を有するプレプロジェリンの融合タンパク。

⁶⁾ GFP と、ゲラニルゲラニル化されることでファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤に抵抗性を示す変異を有するプレプロジェリンの融合タンパク。

ドする遺伝子を導入し、48 時間インキュベーションした後、共焦点顕微鏡観察を行った。その結果、GFP-プレプロジェリン-CSIM 発現細胞及び GFP-プレプロジェリン-CSIL 発現細胞では、HGPS 患者の細胞における特徴的な構造である核ブレブが認められた一方で、GFP-プレプロジェリン-SSIM 発現細胞では核ブレブは認められず、核質に GFP-プレプロジェリン-SSIM 凝集体が認められた。

HeLa 細胞に、GFP とラミン A の融合タンパク(GFP-ラミン A-CSIM⁷)、又は GFP とプレプロジェリンの融合タンパク(GFP-プレプロジェリン-CSIM⁴)、GFP-プレプロジェリン-SSIM⁵)又は GFP-プレプロジェリン-CSIL⁶)をコードする遺伝子を導入し、本薬存在下(0.5、1.0 又は 2.0 μ mol/L)又は非存在下で 48 時間インキュベーションした後、共焦点顕微鏡観察を行い、核ブレブ形成率⁸)を算出した。その結果、GFP-ラミン A-CSIM 発現細胞では、本薬非存在下及び存在下のいずれにおいても核ブレブ形成率は約5%であった。GFP-プレプロジェリン-CSIM 発現細胞では、本薬非存在下では核ブレブ形成率は 70%超であったが、本薬存在下では核ブレブの形成は濃度依存的に抑制され、本薬(2.0 μ mol/L)存在下の核ブレブ形成率は約15%であった。GFP-プレプロジェリン-CSIL 発現細胞では、本薬非存在下と同程度であり、核ブレブ形成の抑制は認められなかった。GFP-プレプロジェリン-SSIM 発現細胞では、核ブレブ形成率は本薬非存在下及び本薬存在下のいずれも GFP-ラミン A-CSIM 発現細胞(本薬非存在下)と同程度(約5%)であった。

健康成人由来皮膚線維芽細胞又は HGPS 患者由来皮膚線維芽細胞を本薬存在下 (0.5、1.0 又は 2.0 µmol/L) 又は非存在下で 3 日間インキュベーションした後、共焦点顕微鏡観察を行い、核ブレブ形成率を測定した。その結果、健康成人由来皮膚線維芽細胞では、本薬非存在下及び存在下のいずれにおいても核ブレブ形成率は約 5%であった。HGPS 患者由来皮膚線維芽細胞では、本薬非存在下では核ブレブ形成率は約 40~50%であったが、本薬存在下では核ブレブの形成は濃度依存的に抑制され、本薬 (2.0 µmol/L) 存在下での核ブレブ形成率は約 5~15%であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 HGPS モデルマウスにおける検討 (CTD4.3-17:参考資料 (eLife 2023; 12: 1-17))

LMNA 変異マウス⁹⁾ (Lmna^{G609G/G609G}) に、本薬投与(本薬(0.045 w/w%¹⁰⁾) を生後 21 日から生後 168 日まで連日混餌投与、又は本薬(0.045 w/w%¹⁰⁾) を生後 100 日から生後 168 日まで連日混餌投与)又は本薬及びラパマイシン¹¹⁾の併用投与(本薬(0.045 w/w%¹⁰⁾) を生後 21 日から生後 168 日まで連日混餌投与及びラパマイシン 2 mg/kg を生後 100 日から生後 168 日まで連日腹腔内投与)を行い、無処置の野生型マウス及び無処置の LMNA 変異マウスを対照に生存時間、胸部下行大動脈の構造及び機能、並びに心機能を比較した。

生存時間について、生後 168 日の生存率は、野生型マウス群で 100%、LMNA 変異マウスの無処置群で 53%、LMNA 変異マウスの本薬群ではいずれの本薬の投与期間でも 100%であった。

⁷⁾ **GFP** と野生型ラミン A の融合タンパク。

⁸⁾ GFP 融合タンパクの lobulation が 2 つ以上認められた核をブレブ形成有り、0 又は 1 つしか認められない場合をブレブ形成無しとみなし、各群 200 個の核のうちブレブ形成有りの核の個数から算出。

⁹⁾ **HGPS** モデルマウス。

¹⁰⁾ 飼料中の本薬の濃度。

¹¹⁾ mTOR 阻害薬であり、*in vitro* において、HGPS 患者由来皮膚線維芽細胞に mTOR 阻害薬を処置すると、核ブレブ形成が抑制されること等が報告されている(Proc Natl Acad Sci USA 2018; 115: 4206-4211)。また、*in vivo* において、HGPS モデルマウスの mTOR を遺伝子操作により阻害すると、生存時間が延長すること等が報告されている(Aging Cell 2021; 20: e13457)。

胸部下行大動脈の構造及び機能について、LMNA 変異マウスの無処置群では、野生型マウス群と比較して、動脈内径は低値、管腔圧負荷時の動脈内径は低値、脈伝播速度は高値を示した。LMNA 変異マウスの本薬群(両投与期間の併合)では、LMNA 変異マウスの無処置群と比較し、動脈内径は高値、管腔圧負荷時の動脈内径は高値、脈伝播速度は低値を示したが、いずれのパラメータも野生型マウス群と同程度の値とまではならなかった。また、LMNA 変異マウスの無処置群では、野生型マウス群と比較し、胸部下行大動脈の円周方向への弾性は同程度であったが、弾性エネルギーの貯蔵は低値を示した。LMNA 変異マウスの本薬群では、LMNA 変異マウスの無処置群と比較し、胸部下行大動脈の円周方向への弾性及び弾性エネルギーの貯蔵は同程度であった。

心機能について、LMNA 変異マウスの無処置群では、野生型マウス群と比較し、心拍動の脈波伝播速度は高値を示し、左室拡張能は高値を示した。LMNA 変異マウスの本薬群⁽²⁾では、LMNA 変異マウスの無処置群と比較し、心拍動の脈波伝播速度は低値を示し、左室拡張能は低値を示した。左室駆出率は、野生型マウス群、LMNA 変異マウスの無処置群及び LMNA 変異マウスの本薬群で同程度であった。

なお、体重は、LMNA 変異マウスの無処置群では、野生型マウス群の約 50%、LMNA 変異マウスの本薬群では、LMNA 変異マウスの無処置群と同程度であった。

LMNA 変異マウスの本薬及びラパマイシンの併用群と LMNA 変異マウスの本薬群の比較から、生存時間、胸部下行大動脈の構造及び機能、並びに心機能について、本薬の作用に対する追加の作用は示されなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 オフターゲットに対する選択性(CTD4.2.1.2-1~5)

51 種類の各種受容体等に対する本薬(10 μ mol/L)及び本薬の代謝物である脱水素化体(HM21、10 μ mol/L)の結合又は阻害活性が検討された。その結果、本薬はアドレナリン β_1 受容体、カンナビノイド受容体 1、カンナビノイド受容体 2 及びオレキシン 1 受容体に対して 50%以上の阻害活性を示し、これらの受容体に対する IC_{50} 値はアドレナリン β_1 受容体で 2.1 μ mol/L、カンナビノイド受容体 1 で 1.2 μ mol/L、カンナビノイド受容体 2 で 2.0 μ mol/L、及びオレキシン 1 受容体で 7.1 μ mol/L であった。また、HM21 はアドレナリン β_1 受容体、カンナビノイド受容体 2 及び μ -オピオイド受容体に対して 50%以上の阻害活性を、セロトニン 1B 受容体で 50%以上の結合活性を示し、 IC_{50} 値はアドレナリン β_1 受容体で 3.5 μ mol/L、カンナビノイド受容体 2 で 4.4 μ mol/L 及び μ -オピオイド受容体で 3.6 μ mol/L であり、セロトニン 1B 受容体に対する IC_{50} 値は 2.2 μ mol/L であった。これらの IC_{50} 値及び IC_{50} 値は、臨床で最大用量(150 IC_{50} 値以 IC_{50} 0 の 1100 倍超であった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎/泌尿器系、消化管及び肝臓に及ぼす影響は、表 5 のとおりであった。

-

¹²⁾ 生後 21 日から生後 168 日まで投与された群でのみで評価された。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・ 方法等	本薬の投与量	投与 経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄 6 例/群)	Irwin 変法	0 a) 10 30 100 mg/kg	経口	影響なし	GLP 非適用 4.2.1.3-1 ^{b)}
	hERG 導入 L-929 細胞 (4~13 標本/群)	hERG 電流	0 °)、0.2、0.4、 2.0 μmol/L	in vitro	本薬は hERG チャネル電流を抑制し、 IC_{50} は $1.3~\mu mol/L$ であった。	GLP 非適用 4.2.1.3-4
	摘出ビーグル犬 心筋プルキンエ線維 (6 標本/群)	心筋活動電位パラメ ータ	0 °)、0.02、0.2、 2.0 μmol/L	in vitro	影響なし	GLP 非適用 4.2.1.3-3
	SD ラット (雄 5 例/群)	血圧、心拍数、心電図	0 a) 10 30 100 mg/kg	経口	本薬 100 mg/kg 投与群で QT 間隔 の延長が認められた。	GLP 非適用 4.2.1.3-1 ^{b)}
心血管系	SD ラット (雄 6 例/群)	血圧及び心拍数(各 種薬剤 ⁴ による反応 に対する本薬の作用 の検討)	0 ^{a)} 、 100 mg/kg	経口	影響なし	GLP 非適用 4.2.1.3-1 ^{b)}
	Hartley モルモット (雄 6 例/群)	血圧、心拍数、心電図	0 °, 50 mg/kg	静脈内 持続	影響なし	GLP 非適用 4.2.1.3-1 b)
	カニクイザル (雌雄 4 例/群)	心電図	0 ^{f)} 、15、30、 60 mg/kg 1日1回3カ月	経口	影響なし	4.2.3.2-3
	カニクイザル (雌雄 4 例/群)	心電図	0 ^{f)} 、10、20、 40 mg/kg 1 日 1 回 52 週	経口	影響なし	4.2.3.2-4
nsinu zi	カニクイザル (雌雄 4 例/群)	呼吸数	0 ^{f)} 、15、30、 60 mg/kg 1日1回3カ月	経口	影響なし	4.2.3.2-3
呼吸系	カニクイザル (雌雄 4 例/群)	呼吸数	0 f)、10、20、 40 mg/kg 1 日 1 回 52 週	経口	影響なし	4.2.3.2-4
	SD ラット (雄 6 例/群)	尿中pH、尿量、尿中 電解質等	0 ^{a)} 、 10、 100 mg/kg	経口	本薬投与群では尿量が増加した。	GLP 非適用 4.2.1.3-1 ^{b)}
腎/泌尿器系	SD ラット (雄 6 例/群)	尿量、尿中電解質等	0 ⁵ 、30、100、 300、500 mg/kg 1 日 1 回 7 日	経口	本薬 300 mg/kg 及び 500 mg/kg 投与群では、多尿並びにナトリウム及びカリウムの尿中排泄減少が認められ、また、500 mg/kg 投与群では CLcr が減少した。 本薬 300 mg/kg 及び 500 mg/kg 投与群では、食餌量の減少及び飲水量の増加が認められ、体重増加の抑制が認められた。	GLP 非適用 4.2.1.3-2 ^{b)}
	SD ラット (雄 6 例/群)	胃内容排出、腸管通 過、胃潰瘍形成	0 a) , 10 , 100 mg/kg	経口	本薬 100 mg/kg 投与群で胃内容排 出及び腸管通過が抑制された。	GLP 非適用 4.2.1.3-1 b)
消化管	SD ラット (雄 4 例/群)	胃内容排出	0 ^{f)} 、30、100、 300、500 mg/kg 1 日 1 回 7 日	経口	本薬投与群(30 mg/kg 投与群を除く)で胃内容排出が抑制された。	GLP 非適用 4.2.1.3-2 b)
肝臓	SD ラット (雄 6 例/群)	血清中ALT及びAST	0 ^{f)} 、30、100、 300、500 mg/kg 1 日 1 旦 7 日	経口	本薬 500 mg/kg 投与群で ALT 及び AST の上昇が認められた。	GLP 非適用 4.2.1.3-2 b)

a) 20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、以下のように説明している。HGPS は、核膜において核内膜構造の安定化やクロマチンの配置及び形成、遺伝子転写、DNA 複製等に関与するタンパク質であるラミン A をコードする LMNA 遺伝子の変異に起因する疾患である。ラミン A は、翻訳された段階(プレラミン A)では、C 末端に CaaX

b) 安全性薬理試験ガイドライン(平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号)の適用期日(平成 15 年 7 月 1 日)以前に実施された。

c) 0.1%DMSO

d) フェニレフリン $(4\,\mu\text{g/kg})$ 、アセチルコリン $(1\,\mu\text{g/kg})$ 、セロトニン $(30\,\mu\text{g/kg})$ 及びイソプロテレノール $(0.1\,\mu\text{g/kg})$

e) ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン又は生理食塩液

f) 0.4%メチルセルロース

ボックスを有し、ラミン A への成熟の過程で当該領域がファルネシルトランスフェラーゼによりファルネシル化され、さらにプレラミン A の C 末端から 15 のアミノ酸からなるファルネシル化ペプチドがメタロプロテアーゼにより切断される。HGPS では、スプライシング不全によりメタロプロテアーゼによる切断領域が欠落しており、ファルネシル化された変異プレラミン A (プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質)が産生されることとなるが、これらは生理活性を示さず、核膜に蓄積することで核膜の構造変化(核ブレブの形成)及び機能変化をもたらすと考えられている。なお、核膜へのプロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の蓄積以降の病態の機構については明確にはされていないものの、プロジェリンは高齢者の皮膚からも検出されており、高齢者での細胞老化の一因と考えられる(Front Genet 2019; 10: 1-14)。プロセシング不全性の PL は、LMNA 遺伝子の変異によりプレラミン A のメタロプロテアーゼによる切断部位に変異が認められる場合と、メタロプロテアーゼをコードする ZMPSTE24 遺伝子に変異が認められる場合があり、HGPS と同様にファルネシル化された変異プレラミン A (プロジェリン様タンパク質)が生成し、核内に蓄積すると考えられている。本薬は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用を有し、プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の生成及び蓄積を抑制することにより、HGPS 及びプロセシング不全性の PL に対して有効性を示すことが期待される。

効力を裏付ける試験において、イソプレニル化酵素としてファルネシルトランスフェラーゼ又はゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ-1 を用いた *in vitro* 試験では、本薬はファルネシルトランスフェラーゼに対する阻害活性を有することが示された(IC_{50} 値 1.9 nmol/L、CTD4.3-15)。また、HGPS 患者における細胞では核ブレブ (細胞核の一部が外側へと膨らんだ構造)が認められる (Nature 2003; 423: 293-8)ことから、プロジェリン前駆体(プレプロジェリン)のファルネシル化と核ブレブ形成の関連について検討した結果、GFP とファルネシル化されない変異型プレプロジェリンの融合タンパクを発現させた HeLa 細胞では核ブレブ形成が認められなかったのに対し、GFP と野生型プレプロジェリンの融合タンパクを発現させた HeLa 細胞では核ブレブ形成が認められ、核ブレブ形成はプレプロジェリンのアルネシル化に伴って生じることが示唆された。さらに、核ブレブ形成に対する本薬の影響を検討するため、GFP と野生型プレプロジェリンの融合タンパクを発現させた HeLa 細胞及び HGPS 患者由来皮膚線維芽細胞に本薬を添加した結果、いずれの細胞でも本薬非存在下と比較し、濃度依存的な核ブレブ形成率の低下が認められた(CTD4.3-5)。

in vivo 試験として、HGPS のモデル動物である LMNA 変異マウスに本薬を離乳後から連日食餌投与した結果、LMNA 変異マウスの無処置群と比較し、生存時間の延長が認められ、胸部下行大動脈の構造及び機能、並びに心機能に関する各パラメータの一部にも改善が認められた(CTD4.3-17)。

以上より、HGPS 及びプロセシング不全性の PL 患者に本薬を投与することにより、プロジェリン又は プロジェリン様タンパク質の蓄積を阻害し、核ブレブ形成の抑制や、生存時間の延長等に寄与する可能 性が示唆されたものと考えた。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、in vitro での検討で、本薬によりファルネシルトランスフェラーゼは阻害され(CTD4.3-15)、本薬処置により、GFP-プレプロジェリン-CSIM を発現させた HeLa 細胞及び HGPS 患者由来皮膚線維芽細胞の核ブレブ形成が抑制された(CTD4.3-5)。 プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の蓄積の抑制及び核ブレブ形成の抑制が、どのように HGPS 患者の生存時間の延長に寄与するかについては明確とは言い難いが、in vivo での検討では、本薬投与により、LMNA 変異マウスの生存時間が延長された(CTD4.3-17)ことも踏まえれば、提出された非臨床試験の結果からは本薬投与による HGPS 患者への有効性は期待できるものと考える。また、非臨床

試験における薬効薬理の説明は主に HGPS に関するモデルを用いた検討に基づき説明されているが、プロセシング不全性の PL も、HGPS と同様にファルネシル化された変異プレラミン A (プロジェリン様タンパク質) が生成・蓄積することで病態が発症・進行すると考えられていること、及び本薬はファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用を有することを踏まえると、本薬はプロセシング不全性の PL に対しても有効性は期待できるものと考える。ヒトにおける本薬の有効性については「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験で認められた影響について、以下のように考察している。

中枢神経系 (CTD4.2.1.3-1) 及び呼吸系 (CTD4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4) に対しては本薬投与による影響 は認められなかった。

心血管系については、hERG 導入 L-929 細胞を用いた試験において、本薬は hERG カリウムチャネル電流を阻害し (CTD4.2.1.3-4)、 IC_{50} 値は $1.3 \, \mu mol/L$ ($0.83 \, \mu g/mL$) であった。臨床で最大用量 ($150 \, m g/m^2$ 、 $1 \, H \, 2 \, D$) を投与したときの血漿中本薬濃度はおよそ $2.5 \, \mu g/mL$ (幾何平均値) であるが、 IC_{50} 値はフリー体換算した場合の曝露量 (C_{max}) の約 66 倍であり、十分な安全域が確保されていると考える。また、ラットを用いた試験 (CTD4.2.1.3-1) において、本薬 $100 \, m g/kg$ の単回経口投与により QRS 間隔の拡大を伴わない QT 間隔の延長が認められ、心室の再分極遅延の可能性が示唆されたが、ラットの心室の再分極には一過性の外向き電流が必要であり、ラットは催不整脈作用の評価に適切でない可能性がある。イヌ摘出心筋プルキンエ線維並びにモルモット及びサルを用いた検討 (CTD4.2.1.3-3、4.2.1.3-1、4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4)では、活動電位持続時間や QT/QTc 間隔に対する影響は認められなかった。

ラットを用いた消化管に及ぼす影響を検討する試験(CTD4.2.1.3-1 及び 4.2.1.3-2)において、本薬 100 mg/kg の単回経口投与により胃内容排出及び腸管通過が抑制され、本薬 500 mg/kg の連日 7 日間反復経口投与により胃内容排出が抑制されたが、これらの消化管への影響に関する機序は不明である。

ラットを用いた腎/泌尿器系に及ぼす影響を検討する試験(CTD4.2.1.3-1)において、本薬 100 mg/kg の単回経口投与により尿量が増加したが、陽性対照であるヒドロクロロチアジド(3 mg/kg)の単回経口投与により認められた尿量増加と比較すると程度は小さく、臨床的な影響は小さいものと考える。また、ラットに本薬 300 mg/kg 及び 500 mg/kg の連日 7 日間反復経口投与した試験(CTD4.2.1.3-2)において、多尿並びにナトリウム及びカリウムの尿中排泄減少が認められたが、これらの所見は、食餌量減少及び飲水量増加に起因する可能性が高く、また、食餌量減少は、胃内容排出や腸管通過の抑制に伴って生じたと考える。本薬 500 mg/kg の連日 7 日間反復経口投与では、CLcr の減少も認められたが、当該所見は食餌量の長期減少による脱水に起因する可能性があると考える。

ラットを用いた肝臓に及ぼす影響を検討する試験 (CTD4.2.1.3-2) において、本薬 300 mg/kg 及び 500 mg/kg の連日 7 日間反復経口投与により、ALT 及び AST の上昇が認められたが、毒性試験の結果等を踏まえて、退行性変化による酵素逸脱であると考える。

機構は、以下のように考える。安全性薬理試験においては、心血管系、腎/泌尿器系、消化管、肝臓に対する影響が認められており、心血管系に関しては、hERG カリウムチャネル電流の阻害作用及びラットを用いた検討で QT 間隔の延長が認められている一方で、イヌ摘出心筋プルキンエ線維を用いた検討並びにモルモット及びサルを用いた検討では QT/QTc 間隔延長を示唆する所見は得られておらず、試験間で一貫した結果は認められなかった。hERG カリウムチャネル電流の阻害作用が認められた本薬の

濃度を考慮すると一定の安全域が確保されていること、及びラットについては再分極過程の機序がヒトとは異なることが知られていることを考慮すると、非臨床安全性試験から本薬の QT/QTc 間隔延長のリスクが示されているとまでは言えない。ヒトにおける QT 延長リスクについては QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.5.4-1) の結果も踏まえ、「6.R.4 QT 延長リスクについて」の項で検討する。また、消化管、腎/泌尿器系、肝臓に関するヒトでの安全性については、臨床試験成績等も踏まえ、「7.R.2 安全性について」の項で検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の ¹⁴C 標識体をラット及びサルに単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には、HPLC-UV 法又は LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限はラット及びサルで 10~100 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションスペクトロメトリー、定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-3、4.2.2.2-5)

雌雄ラット又は雌雄サルに本薬の ¹⁴C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

投与 **AUC**_{last} BA動物種 用量 性別 例数 (µg/mL) 経路 (μg·h/mL) (h) (%) 雄 3 例/時点 2.48 2.48 0.083 1.54 静脈内 5 mg/kg 雌 3 例/時点 2.58 6.43 0.083 2.38 ラット 3 例/時点 1.66 9.07 2 1.09 77.6 経口 30 mg/kg 雌 3 例/時点 5.47 50.6 4 1.92 167 雄 3 例/時点 3.57 7.25 0.083 2.38 静脈内 5 mg/kg 雌 3 例/時点 3.69 7.51 0.083 2.25 サル 3 例/時点 91.4 雄 2.80 19.9 4 経口 15 mg/kg 雌 3 例/時点 4 _ 2.08 15.0 66.4

表 6 本薬の ¹⁴C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

平均値(各測定時点の平均値から算出)、一:該当なし

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{last}: 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

 $\mathbf{t}_{1/2}$:消失半減期、 $\mathbf{B}\mathbf{A}$:絶対的バイオアベイラビリティ

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-2、4.2.3.2-4、4.2.3.5.2-2)

雌雄ラット又は雌雄サルに本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表7のとおりであった。

表7 本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

		を / 性	十未で 人 及 腔 !	コ沢子したこと	// 本楽の楽物期態		I
動物種	動物種用量		例数	測定時点	C _{max}	AUC _{last}	t _{max}
297 177	/14 ==	別		1/1/C- 1/1/1	(μg/mL)	(μg·h/mL)	(h)
		雄	3 例/時点	1 日目	0.281	1.37	2.00
	15 mg/kg	公 臣	3 例/時点	176 日目	0.509	2.31	6.00
	13 mg/kg	雌	3 例/時点	1 日目	1.49	10.9	6.00
		此出	3 例/時点	176 日目	1.64	14.1	6.00
		雄	3 例/時点	1 日目	0.832	4.03	2.00
ラット	30 mg/kg	公 臣	3 例/時点	176 日目	2.92	19.0	6.00
791	30 mg/kg	雌	3 例/時点	1 日目	4.06	31.5	6.00
		此出	3 例/時点	176 日目	6.34	46.1	6.00
		雄	3 例/時点	1 日目	4.23	30.0	6.00
	60 ma/lra	公 庄	3 例/時点	176 日目	4.83	38.5	6.00
	60 mg/kg	雌	3 例/時点	1 日目	12.4	132	6.00
		此胜	3 例/時点	176 日目	10.9	136	6.00
		雄	4 例	1 日目	2.34 (39)	21.1 (57)	4.00 [2.00, 6.00]
	10 mg/kg		4 例	177 日目	2.09 (29)	17.4 (32)	4.00 [2.00, 6.00]
			4 例	363 日目	1.63 (58)	24.0 (45)	6.00 [2.00, 6.00]
		雌	4 例	1 日目	1.42 (43)	10.9 (57)	6.00 [6.00, 6.00]
			4 例	177 日目	1.16 (54)	9.13 (55)	4.00 [2.00, 6.00]
			4 例	363 日目	1.31 (51)	11.3 (27)	6.00 [2.00, 6.00]
			4 例	1 日目	6.47 (11)	76.9 (19)	6.00 [6.00, 6.00]
		雄	4 例	177 日目	5.40 (33)	57.6 (35)	6.00 [2.00, 6.00]
サル	20 mg/kg		4 例	363 日目	6.36 (44)	82.5 (44)	6.00 [2.00, 6.00]
9 70	20 mg/kg		3 例	1 日目	5.20 (6)	55.6 (4)	6.00 [2.00, 6.00]
		雌	4 例	177 日目	3.05 (21)	27.2 (22)	4.00 [2.00, 6.00]
			4 例	363 日目	3.35 (19)	28.1 (21)	4.00 [2.00, 6.00]
			4 例	1 日目	12.8 (11)	170 (12)	6.00 [6.00, 6.00]
		雄	4 例	177 日目	7.43 (19)	86.3 (22)	6.00 [2.00, 6.00]
	40 mg/kg		4 例	363 日目	10.8 (39)	146 (40)	6.00 [2.00, 6.00]
	+0 mg/kg		4 例	1 日目	16.6 (32)	205 (39)	6.00 [6.00, 6.00]
		雌	4 例	177 日目	8.77 (22)	95.0 (25)	6.00 [6.00, 6.00]
			4 例	363 目目	10.9 (33)	142 (39)	6.00 [6.00, 6.00]

平均値又は平均値(CV%) (ラットでは各測定時点の平均値から算出)、サルのtmaxは中央値[範囲]

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{last}: 投与後 0~最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合 (CTD4.2.2.3-6)

ラット及びサルにおける本薬の 14 C 標識体($0.5\sim40~\mu g/mL$)の血漿タンパク結合率(平均値、限外ろ過法)は、それぞれ $99.0\sim99.5\%$ 及び $99.2\sim99.6\%$ であった(ヒトでの検討については、「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

4.2.2 組織分布 (CTD4.2.2.3-1、4.2.2.3-3~5)

雌雄 Long-Evans ラット (雌雄各 21 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 (30 mg/kg) を単回経口投与したときの投与後 1、4、12、24、48、72 及び 168 時間における各組織中の放射能濃度が測定された。評価したいずれの組織においても放射能濃度は投与後 1~12 時間に最高値を示し、最高放射能濃度は、小腸(144 及び 90.8 μg eq./g、雄及び雌の順、以下同様)、胃(112 及び 150 μg eq./g)、肝臓(64.7 及び 45.5 μg eq./g)、副腎(33.1 及び 37.9 μg eq./g)、膵臓(23.0 及び 31.2 μg eq./g)、胆管(21.2 及び 15.9 μg eq./g)、盲腸(17.5 及び 25.5 μg eq./g)、腎臓(17.1 及び 17.3 μg eq./g)の順に高かった。また、血液、脳及び下垂体の最高放射能濃度はそれぞれ 2.64 及び 2.51 μg eq./g、0.200 及び 0.247 μg eq./g、10.8 及び 15.2 μg eq./g であり、非有色皮膚(3.54 及び 4.10 μg eq./g)と有色皮膚(3.50 及び 3.92 μg eq./g)では皮膚中放射能濃度は同程度であった。投与後 168 時間に放射能が検出された組織は、副腎、眼、褐色脂肪、心臓、腎臓、

肝臓、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、唾液腺、胸腺、甲状腺であり、最高放射能濃度と比較して眼では 11.1 及び 16.3%に減少し、それ以外の組織では 5%未満に減少した。

雄性ラット (5 例/時点) に本薬 30、60 又は 90 mg/kg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与したときの AUC_{0-8h}の脳/血漿中本薬濃度比は、それぞれ 0.064、0.065 又は 0.065 であった。

雌雄サル(雄 3 例、雌 1 例)に本薬の 14 C 標識体(15 mg/kg)を単回経口投与したときの投与後 168、768 及び 1344 時間(雌では 168 時間のみ)の各組織中の放射能濃度が測定された。雄性サルでは、投与後 168 時間における各組織の放射能濃度は、肝臓 (3110 μ g eq./g)、小腸 (2210 μ g eq./g)、眼 (1020 μ g eq./g)、皮膚(709 μ g eq./g)、胃(684 μ g eq./g)、褐色脂肪(619 μ g eq./g)、リンパ節(569 μ g eq./g)、腎臓(523 μ g eq./g)、膵臓(506 μ g eq./g)の順に高かった。投与後 1344 時間に放射能が検出された組織は、リンパ節、眼、皮膚、褐色脂肪、肝臓、副腎、胆汁、膵臓及び腎臓であり、リンパ節、眼、皮膚、褐色脂肪において放射能の残存が顕著であった。

雄性サル (1 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 (30 mg/kg) を単回経口投与したときの各組織中の放射能 が測定され、投与後 28 日では網膜、肝臓、副腎、骨髄、胆嚢、ハーダー腺、心筋、大腸、腎臓、リンパ節、唾液腺、皮膚、脾臓及び胃壁に認められた。

4.2.3 胎盤移行性 (CTD4.2.2.3-2)

妊娠ラット(妊娠 18 日目、3 例/時点)に本薬の ¹⁴C 標識体(30 mg/kg)を単回経口投与したときの投与後 2、6、8、12、24 及び 48 時間の母動物及びその胎児の放射能濃度が検討された。胎児では投与 12 時間後まで放射能が検出され、投与 12 時間後までの各時点の胎児/母動物血液中放射能濃度比は、0.110~0.184 であった。

4.3 代謝

4.3.1 in vitro 代謝 (CTD4.2.2.4-9)

マウス、ラット及びサル肝細胞に本薬の 14 C 標識体(2 又は $50~\mu mol/L$)を添加し、37 $^{\circ}$ で $5~\mu ml$ 時間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体の残存率は、マウスで 55.0%、ラットで 16.5 $^{\circ}$ 36.7%、サルで 20.7% であり、本薬の主な代謝物として、酸化体(M10、HM17)、脱水素化体(HM21)、酸化及び脱水素化体(M18)、ジヒドロキシル体(M8)が認められた。その他に、マウスでは 16~4 種類、ラットでは 23~4 種類、サルでは 26~4 種類の代謝物が同定又は推定された。

4.3.2 in vivo 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD4.2.2.4-3~4)

雌雄ラット(雌雄各 4 例/時点)に本薬の ¹⁴C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 4 及び 8 時間における血漿中総放射能に対する本薬の割合は、雄では 80.7~82.3%、雌では 90.2~91.1%であった。主な代謝物として HM17 が認められ、血漿中総放射能に対する割合は、雄で 5.94~8.68%及び雌で 2.27~2.94%であった。その他 10 種類の代謝物が認められた。

雌雄サル(雌雄各 3 例)に本薬の 14 C 標識体 $15\,\mathrm{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 4 及び 8 時間後における血漿中総放射能に対する本薬の割合は、雄では $73.7\sim77.1\%$ 、雌では $75.4\sim80.0\%$ であった。主な代謝物として、 $15.4\sim80.0\%$ であった。主が認められ、血漿中総放射能に対する各代謝物の割合(雄、雌の順、以下同様)は、15.65% は、15.65% は、15.65%

及び $4.41\sim5.15\%$ 、MM35a で $2.94\sim4.56$ 及び $3.66\sim4.38\%$ 、MM37a 及び HM21¹³⁾で $3.50\sim5.89^{14)}$ 及び $5.68^{15)}\sim6.85^{14)}\%$ であった。その他 13 種類の代謝物が認められた。

4.3.2.2 尿中及び糞中代謝物 (CTD4.2.2.4-3~5)

雌雄ラット(雌雄各 3 例/時点)に本薬の ¹⁴C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間 後までの尿中に排泄された本薬の割合(尿中放射能に対する割合、雄及び雌の順、以下同様)は、3.24% 及び 10.0%であった。雌雄ラットにおいて投与後 8~48 時間(雄では 8~24 時間、雌では 8~48 時間)の糞中に排泄された本薬の割合(投与放射能に対する割合、以下同様)は 23.3%及び 45.4%であった。主な代謝物としてスルホン化体(RM3a)及び水酸化体(RM4) ¹⁶⁾で 27.8%及び 20.4%であり、主な血漿中代謝物である HM17 で 3.98%及び 2.86%、HM21 で 4.71%及び 2.43%であった。その他 23 種類の代謝物が認められた。

雌雄サル(雌雄各 3 例)に本薬の 14 C 標識体 $15 \, \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、雌雄サルにおいて投与後 $8 \sim 96$ 時間の糞中に排泄された本薬の割合(投与放射能に対する割合、雄及び雌の順、以下同様)は 11.4%及び 16.3%であった。主な代謝物として、ジヒドロキシ化体(MM10)で 15.2%及び 16.9%であり、主な血漿中代謝物である HM17 で 3.35%及び 4.62%、MM37a 及び HM21 13)で 3.07 及び 4.91%であった。その他 34 種類の代謝物が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD4.2.2.4-5、4.2.2.5-5~6)

雌雄ラット(雌雄各 3 例)に本薬の 14 C 標識体 $30\,\mathrm{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与 168 時間後までの尿中累積排泄率(平均値、以下同様)は、雄及び雌でそれぞれ 0.16 及び 0.18%、 糞中累積排泄率は、それぞれ 102 及び 99.2%であった。

胆管カニュレーションを施した雌雄ラット(雄 4 例、雌 1 例)に本薬の 14 C 標識体 $30 \, \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与 $24 \,$ 時間後までの胆汁中累積排泄率は、雄及び雌でそれぞれ $16.3\sim32.4$ 及び 25.5% であった。

雌雄サル(雌雄各 3 例)に本薬の ¹⁴C 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能に対する 投与後 56 日間までの尿中累積排泄率は、雄及び雌でそれぞれ 0.59 及び 0.73%、糞中累積排泄率は、そ れぞれ 88.9 及び 88.6%であった。

4.4.2 乳汁移行(CTD4.2.2.5-2)

授乳ラット(分娩後 12 日、3 例/時点)に本薬の ¹⁴C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 2、6、8 及び 12 時間の乳汁中/母体血漿中放射能濃度比は 1.23~1.51 であり、投与後 24 時間では 1/3 例に乳汁中に放射能が検出され、その 1 例における乳汁中/母体血漿中放射能濃度比は 1.06 であり、投与後 48 時間では乳汁中に放射能は検出されなかった。

16) 測定において両代謝物 (RM3a 及び RM4) が共溶出された。

¹³⁾ 測定において両代謝物 (MM37a 及び HM21) が共溶出された。

¹⁴⁾ MM37a のみ

¹⁵⁾ HM21 のみ

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織分布について

申請者は、以下のように説明した。ラット又はサルを用いた組織分布試験の結果から、本薬は幅広く体内に分布することが示され、肝臓、消化器系(小腸、胃等)、眼/網膜、腎臓、下垂体、心臓/心筋、骨髄、リンパ節、胸腺、脾臓、副腎、膵臓、皮膚、卵巣、唾液腺、胆管及び甲状腺等において高い放射能の集積又は放射能の緩徐な消失が認められた。

それら組織における安全性について、ラット又はサルを用いた反復投与毒性試験等の結果から、肝臓 (ALT 値、ALP 値の上昇等)、消化器系(軟便、泥状便等)、眼/網膜(杆体錐体層の網膜視細胞の単細胞壊死等)、腎臓(尿細管の鉱質沈着/好塩基球増加、髄質間質の鉱質沈着/壊死等)、下垂体(下垂体重量の低下)、骨髄(リンパ球数低下、白血球数低下等)、リンパ系器官/組織(胸腺/脾臓重量の減少、リンパ球密度の低下等)、副腎(副腎重量の増加等)、膵臓(膵臓腺房単細胞壊死)、皮膚(皮膚緊張低下)、卵巣(卵巣重量減少)に関連した所見が認められた(「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照)が、心臓、唾液腺、胆管、甲状腺に関連した毒性所見は認められなかった。

本薬が単独で投与された臨床試験(07-01-0007試験(ProLon1)及び09-06-0298試験の第2群(ProLon2))で主に認められた所見として、肝臓(ALT値及びAST値の増加)、消化器系(下痢、悪心、嘔吐等)、眼/網膜(視力低下、弱視等)、腎臓(蛋白尿、腎結石症)、リンパ器官/組織や骨髄(リンパ球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少等)、皮膚(発疹、そう痒症等)に関連する事象が認められた。以上より、肝臓、消化器系、眼/網膜、腎臓、リンパ器官/組織、骨髄、皮膚で認められた事象は、本薬の集積に伴い生じた可能性もあると考える。

副腎、下垂体及び膵臓に関連した所見は、臨床試験(ProLon1 及び ProLon2)では認めらなかった。副腎、下垂体及び膵臓については毒性試験において所見が認められているが、いずれの所見も毒性学的に意義のある変化ではないと考えた(「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照)。また、唾液腺、胆管及び甲状腺については、毒性試験及び臨床試験(ProLon1 及び ProLon2)のいずれにおいても関連する所見は認められなかった。以上より、副腎、下垂体、膵臓、唾液腺、胆管及び甲状腺について、各組織への本薬の集積に伴う安全性上の影響は小さいと考える。

卵巣について、卵巣重量減少の毒性学的意義は明確ではないが、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験の結果、胚・胎児毒性や催奇形性が認められている(「5.5 生殖発生毒性試験」の項を参照)ことから、本剤の投与に際しては避妊を行う等、適切に注意喚起することとする。

機構は、ラット及びサルを用いた組織分布試験、反復投与毒性試験及び臨床試験(ProLon1 及び ProLon2) の結果に基づき、各組織への本薬の集積に伴う安全性への影響に関する申請者の説明は妥当と判断するが、本薬の集積に伴う安全性上の影響が懸念される組織における安全性については、次項以降において引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、 及びその他の試験(毒性発現機序に関する試験及び不純物に関する試験)が実施された。以下に、主な 試験の成績を示す。

5.1 单回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験が実施され、概略の致死量は表8のとおりであった。

試験系	投与 経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	経口	0 a)、300、1000、 1500、2000	死亡:1500(雌2/5例)、2000(雄3/5例、雌2/5例) 1500:活動性低下(雌)、運動失調(雌)、振戦(雌)、 努力呼吸(雌) 2000:体重増加量低値(雄)、活動性低下、運動失調、 振戦、努力呼吸(雌)	雄 2000 雌 1500	4.2.3.1-1
雌雄 マウス (CD-1)	経口	0 a) 300 1000 1500 2000	死亡:1500 (雌 1/5 例)、2000 (雄 2/5 例、雌 3/5 例) 1500:活動性低下 (雌)、振戦 (雌) 2000:活動性低下、振戦 (雄)	雄 2000 雌 1500	4.2.3.1-2
雌雄 マウス (CD-1)	腹腔内	0 a), 100, 200, 400, 600, 1000	死亡:400(雌1/5例)、600(雌雄各2/5例)、1000 (雄4/5例、雌3/5例) ≧400:活動性低下 600:腹部膨満(雄) ≧600:体重増加量低値(雄)、振戦	雄 600 雌 400	4.2.3.1-3
雌雄 マウス (CD-1)	腹腔内	0 a) 100 400 600 1000 b)	死亡:400 (雄 1/5 例、雌 3/5 例)、600 (雌雄各 4/5 例)、1000 (雌雄各 5/5 例) 400:努力呼吸(雌)、腹部膨満(雄) 400 及び 600:体重増加量低値、運動失調(雄) ≧ 400:活動性低下、振戦、運動失調(雌) ≧ 600:努力呼吸(雄)、痙攣(雄)	400	4.2.3.1-4
雌雄 ラット (SD)	経口	0 a), 300, 1000, 2000	死亡:2000 (雌 1/5 例) 2000:体重増加量低値	雄>2000 雌 2000	4.2.3.1-5
雌雄 ラット (SD)	腹腔内	0 a), 30, 100, 200, 400, 600	死亡:400(雌2/5例)、600(雌雄各3/5例) ≥30:活動性低下(雌) 100:活動性低下(雄)、運動失調(雌) 200:運動失調(雌) ≥200:体重増加量低値(雄)、円背位(雌) 400:運動失調(雌)、振戦(雌) ≥400:努力呼吸(雌)、チアノーゼ(雌)、腹部膨満 600:活動性低下(雄)、円背位(雄)	雄 600 雌 400	4.2.3.1-6

表 8 単回投与毒性試験成績の概略

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いたそれぞれ最長 26 週間及び 52 週間の反復経口投与毒性試験が実施され、それらの無毒性量は表 9 のとおりであった。主に、眼、腎臓、精巣、肝臓、リンパ器官/組織、及び骨髄に毒性が認められた。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量 $(15 \, \text{mg/kg/H})$ における AUC_{last} (雄: $2.31 \, \mu \text{g·h/mL}$ 、雌: $14.1 \, \mu \text{g·h/mL}$) は、臨床で最大用量($150 \, \text{mg/m}^2$ 、 $1 \, \text{H} 2 \, \text{回}$ 、以下同様)を投与したときの AUC^{17} と比較して、雄で 0.06 倍及び雌で 0.34 倍であった。サルを用いた 52 週間反復投与毒性試験の無毒性量($10 \, \text{mg/kg/H未満}$)における $\text{AUC}_{0.24\,h}$ (雄: $25.2 \, \mu \text{g·h/mL}$ 未満、雌: $13.0 \, \mu \text{g·h/mL}$ 未満)は、臨床で最大用量を投与したときの AUC^{17} と比較して、雄で 0.61 倍未満及び雌で 0.32 倍未満であった。

¹⁷⁾ HGPS 患者に臨床最大用量である本剤 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときの定常状態(投与開始後 8 カ月時)における $AUC_{0-12\,h}$ (20.6 $\mu g \cdot h/mL$ 、平均値)を 2 倍して 24 時間値($AUC_{0-12\,h} \times 2 = 41.2~\mu g \cdot h/mL$)として算出した。

b) 1000 mg/kg 群は全個体が死亡したため体重は評価していない

表 9 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	表 9 反復投与毒性試験成績の概略 主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	13 週間(1 回/日)、休 薬期間 間	0 ^{a)} 、30、90、 180	死亡:180 (雌 2/15 例) 30:白血球数低値(雌)、尿中リン排泄量低値(雄)、リンパ球密度低下(雌) ≧30:流涎 90:血小板数低値(雌)、小葉中心性肝細胞空胞化(雄) ≥90:摂水量高値(雄)、体重増加率低値、赤血球数低値、ペマトクリット低値、ヘモグロビン低値、白血球数低値、尿量高値、尿浸透圧低値、尿中カルシウム排泄量高値、尿量高値(胸腺、脾臓)、小蛭電高値(肝臓)、臓器重量低値(胸腺、脾臓)、小好塩甚性尿細管(雌)、胃髓細胞密度低下(雌)、骨髓三枝球増加(雌)、,好塩巨枝球増加(雌)、,膵臓腺房単細胞壊死(雌)、副甲状腺細胞質空胞化(雌)、180:削痩(雌)、血小板数低值、ALT高值、ALP高值、GGT高値(雌)、無機リン低値(雄)、副甲状腺細胞質空胞化(雌)、無機リン低値(雄)、副甲状腺細胞質空胞化(雌)、小葉中心性肝細胞壊死(雌)、肝細胞有糸分裂傾増加(雌)、小葉中心性医素沈着(雌)、小葉中心性肝細胞壊死(雌)、肝細胞有糸分裂肉増加(雄)、小葉中心性肝細胞壊死(雌)、肝細胞有糸分裂肉増加(雌)、小葉中心性肝細胞壊死(雌)、肝細胞有糸分裂肉増加(雄)、小葉中心性肝細胞壊死(雌)、肝細胞有条分裂肉増加(雄)、小葉中心性肝細胞疾死(雌)、肝細胞病死(雌)、小葉中心性肝細胞壞死(雌)、精巢変化(無精子症、精子形成異常、精原細胞残屑)、精巢上体変化(精子減少)	<30	4.2.3.2-1
雌雄 ラット (SD)	経口	26 週間(1 回/日)	0 a)、15、30、60	回復性が認められなかった変化あり b 15: ALP 高値(雌) ≥ 15: 赤血球数高値、ヘモグロビン高値、ヘマトクリット高値、尿中カルシウム排泄量高値(雄)。 30: 体重低値(雌)、好酸球数低値(雄)、腎臓髄質鉱質沈着及び壊死(雌) ≥ 30: ALP 高値、無機リン高値(雌)、尿中クロライド排泄量高値、小葉中間帯肝細胞空胞化、胸腺有糸分裂像増加(雌)、副甲状腺主細胞空胞化(雌)・60: 摂餌量低値(雌)、体重低値、尿酵球数低値、尿素窒素高値、クロライド低値、尿量高値(雌)尿尺沙排泄量低値(尿尿透透圧低値(雌)、尿中無機リン排泄量低値、尿中ナトリウム排泄量高値、尿中カリウム排泄量高値、臓器重量低値(胸腺(雌)、子宮)、腎臓髄質鉱質沈着及び壊死、胸腺リンパ球密度低下(雌)	15	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイ ザル	経口	13 週間(1 回/日)	0 ^{a)} 、15、30、60	死亡:60 (雄 2/4 例) © ≥ 15: 軟便、臟器重量高値 (肝臟) 30: 胸腺リンパ球密度低下 (雌) ≥ 30: 骨髓細胞密度低下 (雄) 60: 摂餌量減少 (雄)、本重低値 (雄)、下痢 (雄)、嘔吐、赤血球数低値、ヘモグロビン低値、ヘマトクリット低値、白血球数低値(好中球数低値、リンパ球数低値、血小板数低値 (雌)、無機リン低値、尿中無機リン排泄量高値 (雄)、網膜杆体錐体層の単細胞壊死、リンパ器官萎縮 (雄)、胸腺リンパ球密度低下、骨髄壊死 (雄)、全身組織の出血(雄)、口腔粘膜、胃、十二指腸及び結腸の潰瘍及びびらん(雄)、小葉中心性肝細胞壊死(雄)	<15	4.2.3.2-3
雌雄 カニクイ ザル	経口	52 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、20、40	10:リンパ球数低値(雌) ≥10:摂餌量減少(雄)、体重低値(雌)、体重増加量低値(雌)、液状便及び無形便(雌)、臓器重量高値(肝臓(雄))、臓器重量低値(胸腺、脾臓(雄)、精巣、精巣上体)、小腸粘膜固有層の組織球蓄積(雄) ≥20:リンパ球数低値(雄)、臓器重量低値(卵巣)、精細管萎縮、精巣上体無精子症、胸腺萎縮(雄)、特細管萎縮、精巣上体無精子症、胸腺萎縮(雄)、液状便及び無形便(雄)、少ンパ球数低値(雄)、液状便及び無形便(雄)、リンパ球数低値(雌)、血小板数低値、臓器重量高値(肝臓(雌)、副腎(雄))、臓器重量低値(前立腺)、杆体錐体層及び外顆粒層の網膜視細胞の単細胞壊死、副腎束状帯空胞化減少(雄)、前立腺萎縮、精嚢萎縮、小腸粘膜固有層の組織球蓄積(雌)	<10	4.2.3.2-4

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウス小核試験が実施され、本薬が遺伝毒性を 示す可能性は低いと判断された(表10)。

	試験の種類	試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量 (μg/plate、μg/mL 又は mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
		ネズミチフス菌: TA97a 、TA98 、 TA100 、TA102 、 TA1535 大腸菌: WP2uvrA	S9-及びS9+ S9-及びS9+	0°) 19.5、37.5、39、75、78、150、156、300、313、600、625、800、1000、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1-2
	細菌を用いる復帰突然 変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌: TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535 大腸菌: WP2uvrA	S9-及びS9+ S9-及びS9+	0 ^{a)} 、39.3、78.5、157、313、625、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1-5
in vitro		入房園: WP2uvrA ネズミチフス菌: TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535 大腸菌: WP2uvrA	S9-及びS9+ S9-及びS9+	0 ^{a)} 、39.3、78.5、157、313、625、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1-6
	染色体異常試験	初代ヒト末梢血リンパ球	S9-及びS9+ (3、24 又は 48 時間)	0 ^{a)} , 0.313, 0.625, 1.25, 2.00, 2.50, 4.00, 5.00, 6.25, 8.00, 10.0, 12.5, 15.0, 16.0, 17.5, 20.0, 22.5, 25.0, 30.0, 32.0, 35.0, 40.0, 50.0, 60.0, 64.0, 65.0, 70.0, 75.0, 80.0, 90.0, 100, 128	陰性	4.2.3.3.1-3
in vivo	マウス小核試験	雌雄マウス(CD- 1)骨髄		雄:0 ^{b)} 、15、30、60 雌:0 ^{b)} 、15、30、50 (2日間腹腔内投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

表 10 遺伝毒性試験成績の概略

5.4 がん原性試験

申請者は、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(令和5年3月10日付け 薬生薬審発0310第1号)を踏まえ、現在、ラットを用いた2年間がん原性試験を実施中である。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット又はウサギを用いた胚・胎児 発生に関する試験、及びラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施 され、それらの無毒性量は表 11 のとおりであった。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では 30 mg/kg/日以上で受胎率及び生 存胎児数の低値、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では30 mg/kg/日で胎児体重低値、ウサギを 用いた胚・胎児発生に関する試験では 10 mg/kg/日以上で骨格奇形又は変異が認められた。

雄ラットでの生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量(30 mg/kg/日)における AUClast (ラットを用 いた 26 週間反復投与毒性試験での AUC_{last}: 19.0 μg·h/mL) は、臨床で最大用量を投与したときの AUC ¹⁷⁾ と比較して 0.46 倍であった。また、ラット及びウサギでの胚・胎児発生に関する無毒性量(ラット: 15 mg/kg/日、ウサギ: 10 mg/kg/日未満) における AUC (ラット (26 週間反復投与毒性試験での AUC_{last}): 14.1 μg·h/mL、ウサギ(AUC_{0-24h}): 11.7 μg·h/mL 未満)は、臨床で最大用量を投与したときの AUC ¹⁷⁾と 比較して、ラットで0.34倍及びウサギで0.28倍未満であった。申請者は、これらの生殖発生毒性試験の 結果に加え、HGPS 及びプロセシング不全性の PL の重篤性及び他の治療選択肢がないこと等を踏まえ、

b) 0.4% w/v メチルセルロース水溶液

妊婦に対しては投与しないことが望ましい旨、及び妊娠する可能性のある女性に対して適切な避妊期間 を設定する旨等を添付文書で注意喚起するとしている。

試験の 種類	試験系	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg/目)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受及床の胚帯で期生	雄 ラット (SD)	経口	交配前10週間へ割検前日までの最長90日間(1回/日)	0 ^{a)} 、30、90、 180	投与雄動物: ≥90:口又は鼻周囲物質 180:体重低値、臓器重量低値(精巣、精巣上体)、精巣萎縮及び弛緩、精巣上体の変色 非投与母動物: ≥90:受胎率低値、着床前胚損失率高値、着床数低値、生存胎児数低値 180:非妊娠母動物数高値、黄体数低値、着床後胚損失率高値	一般毒性:30 生殖機能:30 初期胚発生:30	4.2.3.5.1-2
	雌 ラット (SD)	経口	交配前 2 週間~同居期間、及び日間、及び日間、の7日目の計 23~28日間(1 回/日)	0 ^{a)} 、10、30、60	≥30: 摂餌量低値、体重増加量低値、着床前胚損失率高値、着床後胚損失率高値、生存胎児数低値	一般毒性:10 生殖機能:60 初期胚発生:10	4.2.3.5.1-1
胚・胎	雌 ラット (SD)	経口	妊娠 6 日~ 17 日目(1 回/日)	0 ^{a)} 、5、15、30	母動物: 30:着床後胚損失率高値、早期吸収率高値、後期吸収率高値、 数低値 胎児: 30:胎盤周囲の赤/黒色のつまみ状物質、胎盤の暗色化及び腫脹、胎児体重低値	母動物の一般 毒性:30 胚・胎児発生: 15	4.2.3.5.2-1
児発生	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日~ 19 日目(1 回/日)	0 ^{a)} 、10、40、120	母動物: ≥40:膣周囲物質(赤色又は赤褐色)、糞粒数減少 120:流産(1/20例)、体重低値、着床後胚損失率高値 胎児: ≥10:骨格奇形又は変異(頭蓋、胸椎、腰椎又は舌骨翼) 120:胎児体重低値	母動物の一般 毒性:10 胚・胎児発 生:<10	4.2.3.5.2-2
出生前 及び出 生後の 発生・ 母体機 能	雌 ラット (SD) メチルセルに	経口	母動物: 妊娠 6 日目 ~哺育20日 目(1 回/日)	0 a), 5, 10, 20	母動物: 20:体重増加量低値	母動物の一般 毒性:10 F1 出生児の発 生及び発育:20	4.2.3.5.3-1

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

本薬では、295 nm で最大光吸収が認められたが、295 nm でのモル吸光係数は 217 L mol⁻¹ cm⁻¹ であり 1000 L mol⁻¹ cm⁻¹ 未満であったため、光毒性試験は実施していない。

5.6.2 その他の毒性に関する試験

毒性発現機序に関する試験を表 12 に示す。雌ラットを用いた 1 カ月間反復投与腎毒性試験では、ラッ ト反復投与毒性試験(4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-2)と同様な腎臓の鉱質沈着及び好塩基性尿細管に加えて、 カルシウム代謝に関連する所見等が認められた。サルを用いた13週間反復投与による眼毒性試験では、 15 mg/kg/日以上で網膜電図変化が認められ、60 mg/kg/日では杆体細胞機能障害が示唆される暗順応網膜 電図振幅の大幅な低下が認められた。

a) 0.4% w/v メチルセルロース水溶液

表 12 毒性発現機序に関する試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌 ラット (SD)	経口	1 カ月 (1 回/日)	0、180	180: ALT 高値、ALP 高値、1,25-ヒドロキシビタミン D 高値、25-ヒドロキシビタミン D 高値、ADH 高値、副甲状腺ホルモン低値、尿量高値、尿浸透圧低値、尿 pH 低値、尿中カルシウム排泄量高値、尿中リン排泄量低値、尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ高値、腎髄質間質空胞化、鉱質沈着及び壊死、腎皮質の好塩基性遠位尿細管、副甲状腺主細胞の空胞化及び単細胞壊死	GLP 非適用 4.2.3.7.3-4
雌雄 カニクイ ザル	経鼻胃管	13 週間(1 回/日)	15、60	死亡:60(雄1/3例) ³⁾ ≥15:網膜電図変化(暗所視の赤色及び青色刺激における波形の振幅低下) 60:暗順応網膜電図振幅の大幅な低下	4.2.3.7.3-3

a) 瀕死状態のため安楽殺となった (Day 18)

5.6.3 不純物に関する試験

不純物に関する試験を表 13 に示す。不純物である Compound W、 不純物 A* 及び 不純物 B* と本薬の混合物を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウス小核試験が実施され、いずれの不純物も遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。また、Compound W、 不純物 A* 及び 不純物 B* の混合物を用いたラット反復投与毒性試験において毒性変化は認められなかった。

表 13 不純物に関する試験成績の概略

	試験の種類	試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量 (μg/plate、μg/mL 又 は mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
		ネズミチフス菌: TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535		0 ^b 、19.5、37.5、39、75、78、150、156、300、313、600、625、800、1000、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.7.6-3
	細菌を用いる復帰突然 変異試験(Ames) ^{a)}	大腸菌: WP2uvrA ネズミチフス菌: TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535 大腸菌: WP2uvrA	S9-及びS9+ S9-及びS9+ S9-及びS9+	0 ^{b)} 、39.3、78.5、157、313、625、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.7.6-4
in vitro		ネズミチフス菌: TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535 大腸菌: WP2uvrA	S9-及びS9+ S9-及びS9+	0 ^{b)} 、39.3、78.5、157、313、625、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.7.6-5
	染色体異常試験 ⁽⁾	初代ヒト末梢血リンパ球	S9-及びS9+ (3、24 又は 48 時間)	0 ^{b)} , 0.313, 0.625, 1.25, 2.00, 2.50, 4.00, 5.00, 6.25, 8.00, 10.0, 12.5, 15.0, 16.0, 17.5, 20.0, 22.5, 25.0, 30.0, 32.0, 35.0, 40.0, 50.0, 60.0, 64.0, 65.0, 70.0, 75.0, 80.0, 90.0, 100, 128	陰性	4.2.3.7.6-6
	マウス小核試験の	雌雄マウス(CD- 1)骨髄		雄:0°、15、30、60 雌:0°、15、30、50 (2日間腹腔内投与)	陰性	4.2.3.7.6-7
in vivo	マウス小核試験り	雌雄マウス(CD- 1)骨髄		雄:0°、20、40、90、 110 雌:0°、20、40、80、 100 (2日間腹腔内投与)	陰性	4.2.3.7.6-1
	ラット 28 日間反復経 口投与毒性試験 g)	雌雄ラット(SD)		0/0/0 °), 0.368 ^b /0.079 ⁱ /1.055 ^j), 0.490 ^b /0.105 ⁱ /1.406 ^j), 0.613 ^b /0.131 ⁱ /1.758 ^j)	毒性変化なし	4.2.3.7.6-2

a) CTD4.2.3.7.6-3 では Compound W 及び % 不純物 B* を含む被験物質、CTD4.2.3.7.6-4 では % Compound W、 % Compound W、 不純物 A* 及び % 不純物 B* を含む被験物質、CTD4.2.3.7.6.5 では、 Compound W 及び % 不純物 B* を含む被験物質、CTD4.2.3.7.6.5 では、 Compound W 及び % 不純物 B* を含む被験物質 が用いられた。

- で | | % Compound W 及び | % 不純物 B * を含む被験物質が用いられた。 d) % Compound W、■ % 不純物 B * 及び | % 不純物 B * を含む被験物質が用いられた。 e) 0.4% w/v メチルセルロース水溶液

- h) Compound W

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 反復投与毒性試験で認められた腎毒性、眼毒性及び精巣毒性について

申請者は、ラット又はサルを用いた反復投与毒性試験で認められた主な毒性所見のうち、臨床試験(07-01-007 試験及び 09-06-0298 試験) において認められた毒性所見と関連する有害事象の発現頻度が高くな かった腎毒性(腎臓髄質鉱質沈着及び壊死)、眼毒性(網膜視細胞の単細胞壊死)及び精巣毒性(精細 管萎縮、精子形成異常)に関するヒトでの安全性について、以下のように説明している。

腎毒性及び眼毒性について、ラット6カ月反復投与毒性試験での腎毒性に関する無毒性量(15 mg/kg/ 日) の AUC は、臨床で最大用量を投与したときの AUC ¹⁷と比較して、雄で 0.06 倍及び雌で 0.34 倍で あり、サル 52 週間反復投与毒性試験での眼毒性に関する無毒性量(20 mg/kg/日)の AUC は、臨床で最 大用量を投与したときの AUC ¹⁷⁾と比較して、雄で 2.00 倍及び雌で 0.83 倍であった。臨床試験 (07-01-007 試験及び 09-06-0298 試験) では、腎毒性及び眼毒性に関連した有害事象の頻度は低かったものの、 腎障害及び眼障害がヒトで発現する可能性は否定できないと考える。

b) DMSO

精巣毒性について、サル 52 週間反復投与毒性試験での雄性生殖器に関する無毒性量(10 mg/kg/日末満)の AUC は、臨床で最大用量を投与したときの AUC ¹⁷⁾と比較して 0.61 倍未満であった。臨床試験(07-01-007 試験及び 09-06-0298 試験)では、雄性生殖器に関連した有害事象の報告はなかったものの、精巣毒性がヒトで発現する可能性は否定できないと考える。また、雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では生殖機能及び初期胚発生に対する毒性が認められ、その無毒性量(30 mg/kg/日)の AUC は、臨床で最大用量を投与したときの AUC ¹⁷⁾と比較して 0.46 倍であった。以上を踏まえ、反復投与毒性試験において精巣毒性、雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において生殖機能及び初期胚発生に対する毒性が認められたこと、男性に対して適切な避妊期間を設定すること等を添付文書で注意喚起する予定である。

機構は、以上の申請者の説明は妥当と考える。腎毒性及び眼毒性に関連する事象の臨床試験における 具体的な発現状況も踏まえたヒトでの安全性については、「7.R.2.5 腎機能障害」及び「7.R.2.6 眼障 害」の項において引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、処方が異なる¹⁸⁾カプセル剤 (カプセル剤 A 及び市販予定製剤)が使用され、 主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 14 のとおりであった。

製剤の種類	含量	開発の相(試験番号)				
設用の性類	白 里	海外試験				
カプセル剤 A	50、75 mg	第 I 相試験(EIG-LNF-003、EIG-LNF-006、EIG-LNF-007、EIG-LNF-008、EIG-LNF-009)				
711	500 75 mg	第Ⅱ相試験(07-01-0007、09-06-0298)				
		第 I 相試験(EIG-LNF-015、EIG-LNF-016、EIG-LNF-017、EIG-LNF-019、EIG-LNF-020、				
市販予定製剤	50、75 mg	EIG-LNF-021、EIG-LNF-022)				
		第 Ⅱ 相試験(09-06-0298)				

表 14 主な臨床試験で使用された製剤の内訳

ヒト生体試料中の本薬の定量には、LC-MS 法又は LC-MS/MS 法が用いられ、ヒト血漿中本薬濃度の定量下限は 2 ng/mL であった。ヒトマスバランス試験における放射能の測定には液体シンチレーションスペクトロメトリー法が用いられた。

生物薬剤学に関する参考資料として、食事の影響試験(P00042 試験、P00394 試験及び EIG-LNF-017 試験)、服用補助食品の影響試験(EIG-LNF-019 試験及び EIG-LNF-020 試験)の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

6.1.1 食事の影響試験(CTD5.3.1.1-2: EIG-LNF-017 試験<20■ 年 月~ 月>参考資料)

外国人健康成人(目標被験者数:各群18例)を対象に、本剤がCYP2C19基質の薬物動態に及ぼす影響(第1群)及び本剤を単回投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響(第2群)を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(本剤がCYP2C19基質の薬物動態に及ぼす影響(第1群)を検討した試験成績は、「6.2.5.1 薬物動態学的薬物相互作用」の項を参照)。

第2群の用法・用量は、第1期では高脂肪食摂取後5分以内に本剤75 mg を単回経口投与、第2期では低脂肪食摂取後5分以内に本剤75 mg を単回経口投与、第3期では空腹時に本剤75 mg を単回経口投与とされた。各期の休薬期間は3日間とされた。

総投与例数 16 例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

本剤 75 mg の空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比(食後/絶食時)とその 90%信頼区間は、高脂肪食摂取時では 0.471 [0.416, 0.534] 及び 0.737 [0.666, 0.815] 、低脂肪食摂取時では 0.784 [0.663, 0.926] 及び 0.833 [0.704, 0.986] であった。

6.1.2 服用補助食品の影響試験(CTD5.3.1.1-3:EIG-LNF-019 試験<20 年 月 > 参考資料、CTD5.3.1.1-4:EIG-LNF-020 試験<20 年 月 > 参考資料)

外国人健康成人(目標被験者数:各試験 18 例)を対象に、本薬 75 mg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす各服用補助食品の影響を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、019 試験では1日目に本薬¹⁹⁾をオレンジジュースに懸濁して単回経口投与(第 I 期)、4日目に本薬¹⁹⁾をアップルソースに混合して単回経口投与(第 II 期)、7日目に本薬²⁰⁾を服用補助食品未使用で単回経口投与(第 II 期)、020 試験では1日目に本薬¹⁹⁾を潰したバナナに混合して単回経口投与(第 I 期)、7日目に本薬¹⁹⁾をヨーグルトに混合して単回経口投与(第 III 期)、10日目に本薬¹⁹⁾をオートミールに混合して単回経口投与(第 IV 期)、13日目に本薬¹⁹⁾をピーナッツバターに混合して単回経口投与(第 V 期)、16日目に本薬¹⁹⁾を Cream of Wheat に混合して単回経口投与(第 VI 期)とされた。019 試験は総投与例数 15 例、020 試験は総投与例数 16 例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

服用補助食品未使用時に対する使用時の血漿中薬物動態パラメータの比は、表 15 のとおりであった。

試験	服用補助食品の種類	例数		用時に対する使用時の ミパラメータの比較
			C_{max}	$\mathrm{AUC}_{0 ext{-inf}}$
019 試験	オレンジジュース	15 例	0.914 [0.774, 1.078]	0.921 [0.788, 1.077] ^{a)}
019 武硕	アップルソース	15 例	1.159 [0.996, 1.348]	1.182 [0.992, 1.407] ^{b)}
	潰したバナナ	16 例	0.893 [0.763, 1.045]	0.934 [0.795, 1.097]
	ヨーグルト	16 例	1.040 [0.948, 1.142]	1.120 [0.997, 1.259]
020 試験	オートミール	14 例	1.116 [0.988, 1.261]	1.165 [0.993, 1.366]
	ピーナッツバター	14 例	0.977 [0.776, 1.229]	1.166 [0.906, 1.499] ^{b)}
	Cream of Wheat	14 例	1.066 [0.954, 1.192]	1.090 [0.960, 1.237]

表 15 服用補助食品未使用時に対する使用時の血漿中薬物動態パラメータの比較

服用補助食品未使用時に対する使用時の血漿中本薬の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [90%信頼区間] C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-inf}: 投与後 0 時間〜無限大時間までの血漿中濃度 – 時間曲線下面積 a) 14 例、b) 13 例

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外試験の2試験(07-01-0007試験及び09-06-0298試験)の成績が提出された。参 考資料として、海外の13試験(EIG-LNF-003、EIG-LNF-006、EIG-LNF-007、EIG-LNF-008、EIG-LNF-009、 EIG-LNF-010、EIG-LNF-015、EIG-LNF-016、EIG-LNF-017、EIG-LNF-019、EIG-LNF-020、EIG-LNF-021、 EIG-LNF-022試験)の成績及び母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用い た試験成績が評価資料として提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

2

¹⁹⁾ カプセル内容物

²⁰⁾ カプセル

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合(CTD4.2.2.3-6~7)

ヒトにおける本薬の 14 C 標識体($0.5\sim40~\mu g/mL$)の血漿タンパク結合率(平均値、限外ろ過法)は 99.2~99.7%であった。本薬の 3 H 標識体($0.4~\chi$ は $2.0~\mu g/mL$)のヒト血清アルブミンに対する結合率(平均値、超遠心法)は 94.0~97.3%、 α -1 酸性糖タンパク質に対する結合率(平均値、超遠心法)は 94.3~96.9%であった。

6.2.1.2 in vitro 代謝(CTD4.2.2.4-1、4.2.2.4-9)

ヒト肝細胞に本薬の 14 C 標識体(2 又は $50\,\mu$ mol/L)を添加し、37 $^{\circ}$ Cで 5 時間インキュベーションしたとき、未変化体の残存率は 61.2%であった。本薬の主な代謝物として、酸化体(HM17))、脱水素化体(HM21)及び二酸化体(M8)が認められ、その他の代謝物として 16 種類が認められた。

ヒト肝ミクロソームに本薬($1 \mu mol/L$)を添加し、 $37 ^{\circ} C$ で $60 分間インキュベーションしたとき、固有クリアランスは <math>0.223 \ mL/min/mg$ protein であった。

6.2.1.3 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (CTD4.2.2.4-1、4.2.2.4-8)

ヒトの各 CYP 分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4)発現系(各 20 pmol/mL)に本薬(1 μmol/L)を添加し、37℃で 60 分間インキュベーションしたとき、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4の固有クリアランスはそれぞれ、0.57、0、0.40、4.4、14、2.3、0.18、3.0 及び 19 μL/min/mg liver microsomal protein であった。

ヒト肝細胞に各ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の阻害剤存在下、37℃で 0~60 分間インキュベーションしたときの本薬の代謝に対する各 CYP 阻害剤の影響を検討した。CYP1A2 について、阻害剤非存在下における固有クリアランスは 47.0 μL/min/mg protein であり、CYP1A2 阻害剤(フラフィリン、10 μmol/L)存在下で10 μL/min/mg protein 低下した。また、CYP2A6 及び CYP3A4 について、阻害剤非存在下における固有クリアランスは 54.5 μL/min/mg protein であり、CYP2A6 阻害剤(8-メトキシプソラレン、1 μmol/L)存在下で3.5 μL/min/mg protein、CYP3A4 阻害剤(ケトコナゾール、1 μmol/L)存在下で47 μL/min/mg protein 低下した。それ以外の CYP 分子種において阻害作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬の ¹⁴C 標識体 (25 µmol/L) 及びヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B1、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP4A11、各 1 nmol/L) を添加し、37℃で 30 分間インキュベーションしたとき、主な代謝物として、CYP1A1 では HM21、CYP2C8 では酸化体(M10)、CYP3A4 及び CYP3A5 では M25、脱水素化体(M32)及び HM21 が生成された。

6.2.1.4 酵素阻害 (CTD4.2.2.4-12、4.2.2.4-14~15)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A)の基質 21 を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬($0\sim500\,\mu\text{mol/L}$)の阻害作用を検討した結果、IC50 はそれぞれ、 $500\,\mu\text{mol/L}$ 超、 $25\,\mu\text{mol/L}$ 、 $178\,\mu\text{mol/L}$ 、 $234\,\mu\text{mol/L}$ 及び $16\,\mu\text{mol/L}$ であった。

²¹⁾ CYP1A2: 7-エトキシレゾルフィン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトルファン、 CYP3A4: テストステロン

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6)の基質 $^{22)}$ を用いて各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬($0\sim50~\mu mol/L$)の阻害作用を検討した結果、CYP2C8 に対する IC_{50} は $19.6~\mu mol/L$ であり、それ以外の CYP 分子種の IC_{50} はいずれも $50~\mu mol/L$ 超であった。また、いずれの CYP 分子種に対しても本薬の時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP2C19 及び CYP3A) の基質 23 を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬($0\sim100~\mu mol/L$)の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} は CYP2C19 に対して 38 $\mu mol/L$ 、CYP3A に対して $0.21~\mu mol/L$ (ミダゾラム)及び $0.137~\mu mol/L$ 未満(テストステロン)であった。また、CYP3A に対する本薬の時間依存的阻害作用が認められたが、CYP2C19 に対して時間依存的阻害作用は認められなかった。

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD4.2.2.4-13)

ヒト肝細胞を用いて、本薬(0.674、6.74 及び $20.2\,\mu\text{mol/L}$)の各 CYP 分子種(CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A)に対する誘導作用を検討した結果、CYP1A2 についてはいずれの濃度でも誘導は認められず、CYP2B6 及び CYP3A4 については本薬 $0.674\,\mu\text{mol/L}$ 添加時で誘導作用は認められなかったが、本薬 $6.74\,\mu$ 及び $20.2\,\mu\text{mol/L}$ 添加時の対照 24 に対する CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導倍率は、ドナー3 例中 1 例の肝細胞においてそれぞれ $1.5\sim3.1$ 及び $5.3\sim14$ 倍に増加した。

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討(CTD4.2.2.6-1~4)

Caco-2 細胞単層膜モデルを用いて、本薬の ¹⁴C 標識体 (0.674、6.74 及び 12 μmol/L) の膜透過性を検討した結果、見かけの透過係数比 (B→A/A→B、平均値) は、それぞれ 2.08、1.97 及び 1.41 であった。本薬の ¹⁴C 標識体 (6.74 μmol/L) の見かけの透過係数比について、P-gp 阻害作用を有する valspodar (1 μmol/L) 存在下では 1.30、BCRP 阻害作用を有する Ko143 (0.5 μmol/L) 存在下では 1.85 であった。 OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて本薬 (0.674~12 μmol/L) の取込みを検討した結果、非発現細胞と比較した取込み比は、OATP1B1で 0.926~1.09、OATP1B3で 0.677~1.05 であった。 OCT1 発現 HEK293 細胞を用いて本薬 (1~100 μmol/L) の取込みを検討した結果、非発現細胞と比較したおった。 Lた取込み比は 0.7~0.9 であった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いて本薬 ($0\sim12\,\mu\text{mol/L}$) の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、OATP1B1、OCT1、MATE1 及び MATE2-K に対する IC $_{50}$ は、それぞれ 6.69 μ mol/L、0.797 μ mol/L、1.91 μ mol/L 及び 2.55 μ mol/L であり、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する IC $_{50}$ はいずれも 12 μ mol/L 超であった。

Caco-2 細胞単層膜モデルを用いて本薬($0\sim12\,\mu\text{mol/L}$)の P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を検討した結果、P-gp 及び BCRP に対する IC50 はそれぞれ $0.74\,\mu\text{mol/L}$ 及び $1.45\,\mu\text{mol/L}$ であった。

BSEP を発現させた膜小胞を用いて本薬 (0~10 μ mol/L) の BSEP に対する阻害作用を検討した結果、BSEP に対する IC₅₀ は 10 μ mol/L 超であった。

²²⁾ CYP1A2:フェナセチン、CYP2B6:ブプロピオン、CYP2C8:パクリタキセル、CYP2C9:ジクロフェナク、CYP2D6:デキストロメトルファン

 $^{^{23)}}$ CYP2C19: S-メフェニトイン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

²⁴⁾ 0.1% DMSO

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-10: EIG-LNF-021 試験 < 20 年 月 → 月 > 参 考資料)

外国人健康成人(目標被験者数 24 例)を対象に、本剤を単回及び反復経口投与したときの安全性、薬物動態及びフルコナゾールとの薬物相互作用を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(フルコナゾールとの薬物相互作用を検討した試験成績は、「6.2.5.1 薬物動態学的薬物相互作用」の項を参照)。

用法・用量は、投与開始1日目に本剤75 mg を空腹時に単回経口投与とされ、投与開始4日目から本剤75 mgを1日2回5日間、食後に反復経口投与とされ、投与開始9日目に本剤75 mgを空腹時に単回経口投与とされた。その後、投与開始10日目から本剤75 mgを1日2回、フルコナゾール200 mgを1日1回5日間、食後に反復経口投与とされ、投与開始15日目に本剤75 mg及びフルコナゾール200 mgを空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 23 例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

本剤 75 mg を単回及び反復経口投与したときの本薬及びその代謝物である HM21 の薬物動態パラメータは、表 16 のとおりであった。

	表 10 平角を早回及び及復程ロ及サレにとさり平条及び MM21 の架初動態バノケータ								
測定 対象	評価 時点	例数	$\begin{array}{c} C_{max} \\ (\mu g/mL) \end{array}$	$\begin{array}{c} AUC^{a)} \\ (\mu g \cdot h/mL) \end{array}$	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)	
	投与開始 1日目	23	0.27 (43.2)	1.91 (54.7) b)	5.00 [2.18, 24]	3.46 (31.3) b)	196 (38.6) b)	39.2 (54.7) b)	
本薬	投与開始 9日目	21	0.96 (44.1)	7.65 (52.5) ^{c)}	4.00 [2, 5.02]	4.96 (30.7) ^{c)}	70.2 (36.9) ^{c)}	9.81 (52.5) ^{c)}	
IIM21	投与開始 1日目	23	0.031 (37.6)	0.32 (45.5) b)	5.00 [3, 24]	5.61 (22.1)	1920 (40.6) b)	237 (45.5) b)	
HM21	投与開始 9日目	21	0.095 (38.4)	0.92 (44.8) ^{d)}	4.00 [3, 6]	8.98 (43.8) e)	1060 (45.3) e)	81.2 (44.8) ^{d)}	

表 16 本剤を単同及び反復経口投与したときの本薬及び HM21 の薬物動能パラメータ

幾何平均値(幾何 CV%)、t_{max} は中央値[範囲]

Cmax:最高血漿中濃度、AUC:血漿中濃度-時間曲線下面積

 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、V/F: 見かけの分布容積、CL/F: 見かけの全身クリアランス

a) 投与開始 1 日目: AUC₀₋₁₀ (投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)、投与開始 9 日目: AUC_{0-12 h} (投与 0~12 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積)

b) 22 例、c) 19 例、d) 17 例、e) 16 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤単回経口投与時では 34.8% (8/23 例) 及び 26.1% (6/23 例) 、投与開始 4 日目からの本剤反復経口投与時では 56.5% (13/23 例) 及び 52.5% (12/23 例) であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、投与開始4日目からの本剤反復経口投与時において3例(嘔吐2例、心房細動1例)に認められ、2例(嘔吐2例)は副作用と判断された。

6.2.2.2 マスバランス試験 (CTD5.3.1.4-16: P00260 試験<19 年 月~ 月>参考資料)

外国人健康成人(目標被験者数 6 例)を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの体内動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ¹⁴C 標識体 104 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数9例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、投与 8 時間後までの血漿中総放射能に対する本薬の割合は $49.9\sim57.2\%$ 、本薬の主な代謝物である HM17(酸化体)の割合は $15.1\sim16.8\%$ 、HM21(脱水素化体)の割合は $2.7\sim13.9\%$ で

あった。投与 240 時間後までの総投与放射能に対する累積尿中放射能排泄率及び累積糞中放射能排泄率 (平均値(CV%))は、それぞれ 0.705(28)%及び 61.6(19)%であった。投与 240 時間後までの累積 糞中総放射能に対する本薬の割合は 3.25~11.7%、HM17 は 1.8~5.41%、HM21 は 0.4~1.51%であった。 安全性について、有害事象及び副作用は、4/9 例及び 0/9 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 HGPS 又は PL 患者を対象とした海外第 II 試験 (CTD5.3.5.2-1:07-01-0007 試験<20 年 月 月 ~ 20 年 年 ■ 月 >)

HGPS 又は PL 患者(目標被験者数 25 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1.1 HGPS 又は PL 患者を対象とした海外第 Ⅱ 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤又は本剤の懸濁液²⁵⁾を反復経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。

衣17 平削人は平削り慰園似を及復程口仅分したことの足吊仏態にわける平架の架物動態バノケーク									
	用量	カプ	セル	懸濁液					
評価時点	用重 (mg/m²)	$C_{max} \ (\mu g/mL)$	$\begin{array}{c} AUC_{\tau} \\ (\mu g \boldsymbol{\cdot} h/mL) \end{array}$	$C_{max} \ (\mu g/mL)$	$\begin{array}{c} AUC_{\tau} \\ (\mu g \! \cdot \! h/mL) \end{array}$				
4 カ月	115	2.13 (63.2) (5 例)	33.90 (1 例)	1.35 (66.5) (18 例)	8.31 (88.5) (14 例)				
8 カ月	150	2.51 (53.3) (7 例)	14.83(66.7) (3 例)	2.61 (37.0) (9 例)	22.11 (63.1) (4 例)				
17 カ月 150		_	_	1.90, 2.25 (2 例)	18.00 (1 例)				

表 17 本剤又は本剤の縣濁液を反復経口投与したときの定堂状能における本薬の薬物動能パラメータ

幾何平均値(幾何 CV%)(例数)、2 例以下は個別値、一:該当なし C_{max}:最高血漿中濃度、AUC_τ:投与間隔の血漿中濃度一時間曲線下面積

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-2: EIG-LNF-006 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 年 日 ~ 20 年 日

外国人健康成人(目標被験者数 24 例)を対象に、腎機能障害の程度別(eGFR (mL/min/1.73 m²)が正常:90以上、中等度:30以上 59以下、重度:15以上 29以下)における薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50 mg 及びリトナビル²⁶⁾を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 18 例(腎機能正常者 9 例、中等度腎機能障害者 5 例、重度腎機能障害者 4 例)が安全性及 び薬物動態解析対象集団とされた。

本薬を単回経口投与したときの腎機能正常者、中等度及び重度腎機能障害者における本薬の薬物動態 パラメータは表 18 のとおりであった。腎機能正常者に対する中等度腎機能障害者及び重度腎機能障害者の本薬の C_{max} の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.87 [0.64, 1.18] 及び 1.26 [0.68, 2.31]、 AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.35 [0.85, 2.14] 及び 1.81 [0.72, 4.56] であった。

²⁵⁾ 本剤の内容物を 25 mg/mL までの濃度で懸濁して作成した。

²⁶⁾ 本薬のバイオアベイラビリティが低いこと、用量依存的な消化管における不忍容性、及び本薬が主に CYP3A4 で代謝されることから、本薬の全身曝露量を増加させ、一日あたりの総投与量を減量するためにリトナビルを併用した。

表 18 腎機能正常者及び腎機能障害者における本薬の薬物動能パラメータ

対象	例数	$\begin{array}{c} C_{max} \\ (\mu g/mL) \end{array}$	$\begin{array}{c} AUC_{0\text{-inf}} \\ (\mu g \cdot h/mL) \end{array}$	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)
腎機能正常者 a)	5	0.51 (10.5)	13.70 (21.4)	3.00 [2, 12]	10.5 (18)	55.2 (4.9)	3.6 (21.4)
中等度腎機能障害者	5	0.45 (30.9)	17.60 (34.4) c)	6.00 [2, 10]	16.3 (21.9)	68.5 (16.6)	2.8 (34.4)
腎機能正常者 b)	4	0.31 (36.3)	7.39 (62.1)	5.00 [3, 6]	9.32 (24.3)	91.0 (60.6)	6.8 (62.1)
重度腎機能障害者	4	0.39 (39.2)	13.4 (58.2)	3.50 [2.42, 9.15]	13.8 (27)	74.6 (39)	3.7 (58.2)

幾何平均値(幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]

 C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{0-inf} : 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

- t_{max}:最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}:消失半減期、V/F:見かけの分布容積、CL/F:見かけの全身クリアランス
- a) 中等度腎機能障害者の被験者背景(年齢、BMI、性別)に一致する腎機能正常者
- b) 重度度腎機能障害者の被験者背景(年齢、BMI、性別)に一致する腎機能正常者

c) 4 例

安全性について、有害事象及び副作用は、腎機能正常者で 1/9 例及び 1/9 例、中等度腎機能障害者で 1/5 例及び 1/5 例、重度腎機能障害者で 3/4 例及び 1/4 例に発現した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、重度腎機能障害者で1例(慢性閉塞性肺疾患)に認められ、副作用は認められなかった。試験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験(CTD5.3.3.3-1 : EIG-LNF-003 試験<20 年 ■ 月~20 年 ■ 月>参考資料)

外国人健康成人(目標被験者数 24 例)を対象に、肝機能障害の程度別(Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類:スコア 5~6(軽度)、スコア 7~9(中等度))における薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50 mg 及びリトナビル²⁷⁾を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 27 例 (肝機能正常者 11 例、軽度肝機能障害者 9 例、中等度肝機能障害者 7 例) が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

本薬を単回経口投与したときの肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能障害者における本薬の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者の本薬の C_{max} の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.89 [0.66, 1.44] 及び 1.05 [0.88, 1.26]、AUC_{0-inf}の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.89 [0.62, 1.26] 及び 1.13 [0.96, 1.33] であった。

表 19 肝機能正常者及び肝機能障害者における本薬の薬物動態パラメータ

_	X 5 AT MICHIEL IN EXCONTINUE TELEVISION OF THE CONTINUE TO A CONTINUE TO									
	対象	例数	$\begin{array}{c} C_{max} \\ (\mu g/mL) \end{array}$	$\begin{array}{c} AUC_{0\text{-inf}} \\ (\mu g \! \cdot \! h/mL) \end{array}$	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)		
ſ	肝機能正常者	11	0.46 (23.6)	12.80 (20.7)	6.05 [4.0, 10.0]	12.0 (21.8)	67.8 (23.0)	3.9 (20.2)		
	軽度肝機能障害者	9	0.39 (40.7)	11.83 (42.3)	6.0 [2.0, 10.0]	12.9 (27.5)	78.6 (67.4)	4.2 (78.7)		
	中等度肝機能障害者	7	0.48 (20.3)	15.72 (8.0)	4.0 [3.0, 6.0]	10.1 (22.4)	46.1 (24.3)	3.2 (7.9)		

幾何平均値(CV%)、t_{max}は中央値[範囲]

C_{max}:最高血漿中濃度、AUC_{0-inf}:投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、V/F: 見かけの分布容積、CL/F: 見かけの全身クリアランス

安全性について、有害事象及び副作用は、肝機能正常者で 2/11 例及び 2/11 例、軽度肝機能障害者で 6/9 例及び 3/9 例、中等度肝機能障害者で 3/7 例及び 3/7 例に発現した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、軽度肝機能障害者1例(食道静脈瘤)に認められ、 副作用は認められなかった。試験中止に至った有害事象は認められなかった。

28

²⁷⁾ 強い CYP3A4 阻害剤であるリトナビルを併用することで、1 日あたりの本薬の投与量を減量し、それにより消化管の有害事象を軽減すること、かつ本薬の薬効を発揮する曝露量を達成することを目的としてリトナビルを併用した。

6.2.4.3 年齢及び性別の影響試験(CTD5.3.3.3-3: P02673 試験<20 年 月>参考資料)

外国人健康成人(目標被験者数 48 例:非高齢者(18 歳以上 45 歳以下)24 例(男女各 12 例)、高齢者(65 歳以上)24 例(男女各 12 例))を対象に、年齢及び性別の薬物動態への影響を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を朝食後に単回経口投与とされた。

総投与例数 48 例(非高齢者 24 例(男女各 12 例)、高齢者 24 例(男女各 12 例))が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

本薬を単回経口投与したとき、非高齢者に対する高齢者の本薬の C_{max} の幾何平均値の比とその90%信頼区間は1.27 [0.99, 1.62]、 AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその90%信頼区間は1.59 [1.23, 2.05]、男性に対する女性の血漿中本薬濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその90%信頼区間は1.26 [0.98, 1.61]、 AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその90%信頼区間は1.44 [1.12, 1.87] であった。

死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 薬物動態学的薬物相互作用(CTD5.3.3.4-1: P00393 試験<19 年 月~ 月>参考資料、CTD5.3.3.4-3: EIG-LNF-007 試験<20 年 月~ 月>参考資料、CTD5.3.3.4-4: EIG-LNF-008 試験<20 年 月~ 月>参考資料、CTD5.3.3.4-5: EIG-LNF-009 試験<20 年 月~ 月>参考資料、CTD5.3.3.4-6: EIG-LNF-015 試験<20 年 月~ 月>参考資料、CTD5.3.3.4-6: EIG-LNF-015 試験<20 年 月~ 月>参考資料、CTD5.3.3.4-7: EIG-LNF-016 試験<20 年 月>参考資料、CTD5.3.3.4-8: EIG-LNF-017 試験<20 年 月>参考資料、CTD5.3.3.4-10: EIG-LNF-021 試験<20 年 日月~ 月>参考資料)

外国人健康成人を対象に本薬を経口投与したときの薬物相互作用試験の結果は、表 20 のとおりであった。

表 20 薬物相互作用試験の結果

試験	本薬の 用法・用量	リトナビル 100 mg	相互作用を検討した 薬物とその用量	血漿中における 測定対象	血漿中薬物動態/	トる併用投与時の ペラメータの比較	
	/11/2 /11 <u>2</u>	併用 a)	NOC COME		C_{max}	AUC b)	
EIG-LNF-007 試験 ©	50 mg	有	リファンピシン	本薬	0.08	0.02 k)	
EIG-LINI-007 pAig	単回	用	600 mg	(17 例)	[0.06, 0.11]	[0.01, 0.03]	
	50 mg	有	フェキソフェナジン	フェキソフェナジン	0.96	1.17 ¹⁾	
EIG-LNF-008 試験 d)	BID	71	180 mg	(18 例)	[0.66, 1.41]	[0.91, 1.49]	
EIG-LNF-008 武鞅	50 mg	有	ロスバスタチン	ロスバスタチン	0.99	0.88 m)	
	BID	71	10 mg	(15 例)	[0.79, 1.23]	[0.75, 1.02]	
	50 mg	有	ミダゾラム	ミダゾラム	2.82	16.75	
FIG I NE 000 =4EA e)	BID	1月	3 mg	(16 例)	[2.39, 3.34]	[14.64, 19.16]	
EIG-LNF-009 試験 ®	50 mg BID	+	ピタバスタチン	ピタバスタチン	1.09	1.08 n)	
		月	2 mg	(15 例)	[0.86, 1.37]	[0.91, 1.28]	
EIG-LNF-015 試験 f)	100 mg	100 mg	無	ロペラミド	ロペラミド	3.14	3.99°)
EIG-LNF-UI3 武映 7	BID	////	2 mg	(15 例)	[2.80, 3.53]	[3.45, 4.61]	
	100 mg	無	ミダゾラム	ミダゾラム	2.80	7.39 ^{p)}	
PIC INF 016 =4EA 0	BID	無	3 mg	(17 例)	[2.40, 3.28]	[6.28, 8.70]	
EIG-LNF-016 試験 g)	100 mg	無	フェキソフェナジン	フェキソフェナジン	1.21	1.24	
	BID	////	180 mg	(16 例)	[0.96, 1.54]	[1.05, 1.47]	
EIG-LNF-017 試験 h)	75 mg	無	オメプラゾール	オメプラゾール	1.28	1.60°)	
EIG-LNF-UI / 武鞅 **	BID	////	40 mg	(15 例)	[1.01, 1.61]	[1.32, 1.94]	
EIG-LNF-021 試験 i)	75 mg	無	フルコナゾール	本薬	0.91	0.87 ^{q)}	
EIU-LINF-U21 武鞅 ?	BID	灬	200 mg	(20 例)	[0.79, 1.05]	[0.73, 1.02]	
P00393 試験 ^{j)}	50 mg	4114	ケトコナゾール	本薬	3.70	5.25	
P00393 武鞅"	単回	無	200 mg	(16 例)	[3.04, 4.49]	[4.18, 6.57]	

単独投与時に対する併用投与時の本薬又は被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比「90%信頼区間〕

Cmax:最高血漿中濃度、AUC:血漿中濃度-時間曲線下面積

- a) リトナビルの併用理由については、脚注 26 と同様
- b) 021 試験: AUC_r(投与間隔あたりの血漿中濃度-時間曲線下面積)、その他の試験: AUC_{inf}(投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)
- c) 1 日目に本薬 50 mg 及びリトナビル 100 mg を単回経口投与、6~12 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与、13 日目 に本薬 50 mg、リトナビル 100 mg 及びリファンピシン 600 mg を単回経口投与とされた。
- d) 1 日目にフェキソフェナジン 180 mg 又はロスバスタチン 10 mg を単回経口投与、 $6\sim9$ 日目に本薬 50 mg 及びリトナビル 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与、10 日目に本薬 50 mg、リトナビル 100 mg 及びフェキソフェナジン 180 mg 若しくはロスバスタチン 10 mg を単回経口投与とされた。
- e) 1 日目にミダゾラム 3 mg 又はピタバスタチン 2 mg を単回経口投与、5~8 日目に本薬 50 mg 及びリトナビル 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与、9 日目に本薬 50 mg、リトナビル 100 mg 及びミダゾラム 3 mg 若しくはピタバスタチン 2 mg を単回経口投与とされた。
- f) 1 日目にロペラミド 2 mg を単回経口投与、6~9 日目に本薬 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与、10 日目に本薬 100 mg 及びロペラミド 2 mg を単回経口投与とされた。
- g) 1 日目にミダゾラム 3 mg 又はフェキソフェナジン 180 mg を単回経口投与、 $6\sim9$ 日目に本薬 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与、10 日 目に本薬 100 mg 及びミダゾラム 3 mg 若しくはフェキソフェナジン 180 mg を単回経口投与とされた。
- h) 1 日目にオメプラゾール 40 mg を単回経口投与、6~9 日目に本薬 75 mg を 1 日 2 回反復経口投与、10 日目に本薬 75 mg 及びオメプラゾール 40 mg を単回経口投与とされた。
- i) 1 日目に本薬 75 mg を単回経口投与、4~8 日目に本薬 75 mg を 1 日 2 回反復経口投与、9 日目に本薬 75 mg を単回経口投与、10~14 日 目に本薬 75 mg を 1 日 2 回、フルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与、15 日目に本薬 75 mg 及びフルコナゾール 200 mg を単回経口投与とされた。
- j) 無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験として実施され、各期の $1\sim4$ 日目にプラセボ又はケトコナゾール 200~mg を 1 日 1 回反 復経口投与、5 日目にプラセボ及び本薬 50~mg、又はケトコナゾール 200~mg 及び本薬 50~mg を単回経口投与とされた。
- k) 12 例、l) 17 例、m) 7 例、n) 9 例、o) 14 例、p) 15 例、q) 19 例

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 評価試験(CTD5.3.5.4-3:EIG-LNF-022 試験<20 年 ■ 月~20 年 ■ 月~20 年 ■ 月>参考資料)

外国人健康成人(目標被験者数 64 例 (グループ 1:32 例、グループ 2A:16 例、グループ 2B:16 例)) を対象に、本剤反復経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を評価するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、及びモキシフロキサシンを陽性対照とした2群2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、表 21 の投与スケジュールに従って投与され、心電図はベースライン、1 日目、10 日目 及び 11 日目にそれぞれ 9 時点、10 時点、及び 9 時点測定された。

表 21 投与スケジュール

	投与群	Day 1	Day 2~Day9	Day 10	Day 11
	プラセボ (本薬)		_	_	○a)
グループ 1	本薬 200 mg	○p)	○p)	○a)	_
970-71	プラセボ (モキシフロキサシン)	(a)	_	_	(a)
	モキシフロキサシン 400 mg		_	_	_
	プラセボ (本薬)	○p)	○p)	○a)	(a)
グループ 2A	本薬 200 mg		_	_	_
$\int \mathcal{N} - \int 2\mathbf{A}$	プラセボ (モキシフロキサシン)	1	_	_	(a)
	モキシフロキサシン 400 mg	○a)	_	_	_
	プラセボ (本薬)	○p)	○p)	○a)	(a)
グループ 2B	本薬 200 mg	_	_	_	_
7 /V-7 2B	プラセボ (モキシフロキサシン)	(a)	_	_	_
	モキシフロキサシン 400 mg	_	_	_	(a)

^{○:}投与、-:投与なし

総投与例数 64 例が安全性解析対象集団及び心電図解析対象集団、本薬が投与された 32 例が薬物動態 解析対象集団とされた。

本剤を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった。

表 22 本薬 200 mg を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

	N == 1 Ne = 0 and Selection 1 the contract of								
評価時点	例数	C_{max}	AUC a)	t _{max}	t _{1/2}	V/F	CL/F		
許価時点 例象	沙丁亥义	$(\mu g/mL)$	(μg⋅h/mL)	(h)	(h)	(L)	(L/h)		
1日目	32	0.88 (39.7)	5.86 (45.5)	4.00 [2.98, 8.13]	4.44 (29.3) b)	171 (34.8) c)	32.5 (37.8) ^{c)}		
10 日目	28	2.31 (43.4)	20.1 (50.7)	3.00 [0, 8.00]	6.25 (24.9) d)	87.7 (39.5) d)	9.96 (50.7)		

幾何平均値(幾何 CV%)、t_{max} は中央値[範囲]

Cmax:最高血漿中濃度、AUC:血漿中濃度-時間曲線下面積

 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、V/F: 見かけの分布容積、CL/F: 見かけの全身クリアランス

a) 1 日目は AUC₀₊、10 日目は AUC_τ、b) 29 例、c) 14 例、d) 27 例

心電図について、本剤 200 mg 投与時とプラセボ投与時との QTcF 間隔のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均値($\Delta\Delta$ QTcF) ²⁸⁾とその 90%信頼区間は、本剤 1 回目投与時では投与後 0.5 時間に、本剤反復投与時では投与後 48 時間に最大値となり、それぞれ 5.9 [-1.13, 12.98] 及び 18.8 [10.94, 26.70] であり、90%信頼区間の上限は 10 ms を上回った。なお、モキシフロキサシン投与時では、 $\Delta\Delta$ QTcF²⁹⁾とその 90%信頼区間は、投与後 3 時間に最大値(14.1 [11.35, 16.94])となり、90%信頼区間の下限が 5 msを上回り、分析感度を有すると判断された。

安全性について、有害事象及び副作用 30 の発現割合は、グループ 1 で 96.9%(31/32 例)及び 96.9%(31/32 例)、グループ 2A で 68.8%(11/16 例)及び 62.5%(10/16 例)、グループ 2B で 50.0%(8/16 例)及び 31.3%(5/16 例)であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、グループ1で1例(嘔吐)に認められ、副作用と判断された。

6.2.7 母集団薬物動態解析(CTD5.3.3.5-1)

HGPS 又は PL 患者を対象とした 07-01-0007 試験 (ProLon1) 並びに健康成人を対象とした第 I 相試験 (EIG-LNF-015 試験及び EIG-LNF-017 試験) の 76 例 (性別: 男性 24 例、女性 52 例) から得られた 1166

²⁸⁾ 薬剤、時点、ベースラインの QTcF、薬剤と時点の交互作用を固定効果とする線形混合効果モデルを用いた推定値

a) 単回投与、b)1日2回投与

²⁹⁾ 薬剤、時点、投与順序、ベースラインの QTcF、時期、薬剤と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いた推定値

³⁰⁾ EIG-LNF-022 試験は、プラセボ対照二重盲検、モキシフロキサシン対照クロスオーバー試験を並行して実施した試験であり、有害事象と治験薬との因果関係は、本薬及びモキシフロキサシンのそれぞれについて判断されている。本項では、グループ1では本薬との因果関係、グループ2A及び2Bではモキシフロキサシンとの因果関係に基づく副作用の発現割合を示した。

点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された(使用したソフトウェア: NONMEM (ver.7.4))

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目(平均値[範囲])は、年齢が 39 [3,76] 歳、 体重が 59.4 [6.78,100.9] kg であった。

基本モデルとして、一次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルが構築され、分布容積及び全身クリアランスに、体重に基づくアロメトリックスケーリングが組み込まれた。共変量として、分布容積及び全身クリアランスに対して性別が、絶対的バイオアベイラビリティに対して製剤の違い(カプセル剤、懸濁液)がフルモデル法により検討され、いずれの共変量も最終モデルに組み込まれた。体重が5kgの被験者に対し、20kgの被験者では、男性では全身クリアランスは3.36L/hから9.48L/h、分布容積は21.3Lから57.6L、女性では全身クリアランスは2.73L/hから7.72L/h、分布容積は25.78Lから69.65Lに増加し、カプセル剤に対し、懸濁液投与で絶対的バイオアベイラビリティは19.3%低下すると推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。07-01-0007 試験(ProLon1)において本薬の懸濁液が投与された日本人患者 1 例における本薬の曝露量(C_{max} 及び AUC_{τ})は、 $115\,mg/m^2$ 投与時で 2.46 μ g/mL 及び 14.00 μ g·h/mL、150 mg/m² 投与時で 4.89 μ g/mL 及び 31.60 μ g·h/mL であり、全体集団の曝露量(表 17)との平均と比べてやや高値であったものの、ばらつきも考慮すると特筆すべき違いは認められなかったと考える。本薬は主に CYP3A により代謝されることが示されており、CYP3A の典型基質であるミダゾラムの代謝能に人種間(日本人、韓国人、中国人、白人)で大きな差は認められないことが報告されている(Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61)。以上より、得られている情報は限られるものの、本薬投与時の薬物動態に国内外で大きな違いはないものと推測した。

機構は、薬物動態が評価された日本人患者数が限られていることから、国内外の薬物動態の類似性を 結論付けることは困難であるが、少なくとも提出された試験成績においては日本人と外国人患者で大き く異なることを示す結果は認められていないと判断した。

6.R.2 肝機能障害患者への投与について

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害の程度が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した EIG-LNF-003 試験において、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な被験者 と比較して C_{max} 及び AUC に大きな違いは認められなかった(「6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験」の項を参照)。しかしながら、EIG-LNF-003 試験は、D型慢性肝炎ウイルスの感染に対する適応取得を目指した開発の一環として実施された試験であり、本薬の全身曝露量の増加及び本薬の1日総投与量の減量を目的として強い CYP3A 阻害剤であるリトナビル併用下で本薬を投与している。本薬の消失には主に CYP3A による代謝が関与していることを踏まえると、当該試験に基づき、肝機能障害の程度が本薬の薬物動態に及ぼす影響を正確に考察することは困難である。ただし、本薬の消失に対する肝代謝の寄与は大きいと推定できることから、肝機能障害を有する被験者では本薬の曝露量が増加する可能性があると考える。

ProLon1 及び 09-06-0298 試験の第 2 群 (ProLon2) の併合集団におけるベースライン時の肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況は、表 23 のとおりであり、特にベースライン時の ALT 値に基づくと、ベースライン時の ALT 値が正常な集団と比較して、高値の集団では重篤な有害事象の発現及び死亡の発現割合が高く、ベースライン時の ALT 値が高値の集団において死亡が 5 例 (内訳:心筋梗塞 2 例、虚血、死亡、心不全、各 1 例) 認められたが、いずれも因果関係は否定された。

衣 23 ハーヘノイン時の肝機能障害の有無別の有害事象の免免人の(本別女子時の肝音) 一ク)							
事象名		ベースライン	⁄ 時の ALT 値	ベースライン	ベースライン時の AST 値		
尹多	※ 石	正常 a) (36 例)	高値 ^{b)} (25 例)	正常 ^{c)} (39 例)	高値 ^{d)} (21 例)		
すべての有害	事象	100 (36)	96.0 (24)	100 (39)	95.2 (20)		
すべての副作用	用	100 (36)	92.0 (23)	97.4 (38)	95.2 (20)		
重篤な有害事績	象	25.0 (9)	56.0 (14)	33.3 (13)	42.9 (9)		
重篤な副作用		5.6 (2)	12.0 (3)	5.1 (2)	9.5 (2)		
投与中止に至っ	った有害事象	5.6 (2)	4.0 (1)	2.6 (1)	9.5 (2)		
死亡		0 (0)	20.0 (5)	10.3 (4)	4.8 (1)		
	軽度	97.2 (35)	92.0 (23)	94.9 (37)	95.2 (20)		
重症度	中等度	94.4 (34)	84.0 (21)	94.9 (37)	85.7 (18)		
	重度 🖰	33.3 (12)	64.0 (16)	46.2 (18)	42.9 (9)		

表 23 ベースライン時の肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況(本剤投与時の併合データ)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.22

a) 3~30 U/L、b) 30 U/L 超、c) 2~40 U/L、d) 40 U/L 超、e) 重度の有害事象、生命を脅かす事象、死亡

以上より、肝機能の低下により本薬の曝露量が増加する可能性があること、非臨床試験において本薬 投与により肝酵素の増加が認められ、臨床試験においても AST 又は ALT 増加が認められた患者が一定 の割合で存在したこと(「7.R.2.2 肝機能障害」の項を参照)等を考慮し、肝機能障害を有する患者へ の投与に際しては定期的に肝機能検査を行う旨を注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験 (EIG-LNF-003 試験) の結果、軽度及び中等度の肝機能障害により本薬の薬物動態に大きな変化は認められなかったものの、EIG-LNF-003 試験では強い CYP3A 阻害剤であるリトナビルが併用されており、申請者の説明するとおり、リトナビル併用が本薬の薬物動態に影響を及ぼしていると考えられることから、EIG-LNF-003 試験に基づき肝機能障害の程度が本薬の薬物動態に及ぼす影響を正確に評価することは困難である。したがって、本剤を単独投与したときの肝機能障害の程度が本薬の薬物動態に及ぼす影響を考察するために十分な根拠があるとは言えないが、本薬は主に肝代謝により消失されることを踏まえると、肝機能障害の程度に関わらず、肝機能障害患者に本薬を投与したときに本薬の曝露量が増加する可能性がある。以上に加え、実施した非臨床試験及び臨床試験の結果を踏まえると本薬投与により肝機能障害を発現するリスクがあると考えられ、肝機能障害を有する患者に本薬を投与することでより肝機能障害を発現するリスクがあると考えられ、肝機能障害を有する患者に本薬を投与することでより肝機能障害を発現するリスクがあると考えられ、肝機能障害を有する患者に本薬を投与することでより肝機能を悪化させる可能性があることを踏まえると、肝機能障害を有する患者への本剤投与に際しては、定期的な肝機能検査等も実施の上で患者の状態を慎重に観察し、必要に応じて本剤の増量の適否及び減量の必要性、並びに投与継続の適否について判断する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

6.R.3 薬物相互作用について

6.R.3.1 CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用について

申請者は、以下のように説明している。 $in\ vitro$ 試験の結果、本薬は CYP3A4 の基質と考えられ(「6.2.1.3 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定」の項を参照)、強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを用いた薬物相互作用試験(P00393 試験)の結果、ケトコナゾールの併用により本薬の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 3.7 倍及び 5.25 倍と大きく増加した。したがって、本剤と強力な CYP3A4 阻害剤との併用に

より本薬の曝露量が増加し、本剤による副作用発現のリスクが増強するおそれがあることから、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は禁忌とすることが適切と考えた。

中程度の CYP3A4 阻害剤との併用について、本薬投与による自己阻害の影響及び中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールが定常状態における本薬濃度に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験 (EIG-LNF-021 試験)を実施した。その結果、本薬の曝露量は本薬の反復投与により増加し(表 16)、また、フルコナゾールとの併用による本薬の曝露量の増加はわずかであった(表 20)。フルコナゾールとの薬物相互作用が認められなかった理由として、本薬の反復投与により本薬の CYP3A を介した代謝に対して強い自己阻害が生じており、フルコナゾールが阻害しうる CYP3A 活性が既に阻害されていた可能性があると考える。また、これまでに実施された臨床試験等では、3 例において中程度の CYP3A 阻害剤 (ベラパミル 15 mg 1 例、エリスロマイシン 150 mg 1 例、エリスロマイシン (用量不明) 1 例)を併用した症例が認められたが、本剤の減量、中断に至った症例は認められていない。以上を踏まえ、中程度の CYP3A 阻害剤との併用時に本薬の用量調節は不要と考える。一方で、中程度の CYP3A 阻害剤を併用する際に本薬の代謝がさらに阻害される可能性があることも考慮し、中程度の CYP3A 阻害剤との併用については併用注意として注意喚起を行う。

弱い CYP3A 阻害剤との薬物相互作用を検討した試験は実施されていないものの、これまでに実施された臨床試験等では弱い CYP3A 阻害剤を併用した症例が 3 例(ラニチジン 2.5 mL QAM 1 例、ラニチジン 1 mL TID 1 例、シロスタゾール $40\sim50$ mg 1 例)認められ、本剤の減量、中断に至った症例は認められていないこと、及び中程度の CYP3A 阻害剤併用時に安全性上の懸念は低く、弱い CYP3A 阻害剤の併用ではさらにその影響は小さいと考えており、弱い CYP3A 阻害剤との併用について注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。強力な CYP3A4 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加し、催不整脈リスク等も含め、本剤投与による副作用が増強するおそれがあることから、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は禁忌とする申請者の判断は妥当である。

中程度のCYP3A4 阻害剤との併用について、フルコナゾールとの薬物相互作用試験の結果、本薬の薬物動態に対するフルコナゾール併用の影響は限定的であり、本薬の用量調節が必要との注意喚起までは不要と考えるが、中程度のCYP3A 阻害剤との併用により、本薬による自己阻害の程度を超えて本薬の代謝が阻害される可能性があるとする申請者の説明も踏まえれば、中程度のCYP3A 阻害剤との併用については併用注意とする申請者の判断は妥当である。

弱い CYP3A 阻害剤との併用について、本薬の薬物動態への影響を評価した薬物相互作用試験は実施されていないものの、中程度の CYP3A 阻害剤との併用時に本薬の薬物動態へ及ぼす影響は小さいと推定できること等も踏まえ、弱い CYP3A 阻害剤との併用について注意喚起しないとする申請者の判断は妥当である。

6.R.3.2 CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用について

申請者は、以下のように説明している。 $in\ vitro$ 試験の結果、本薬は CYP3A4 の基質と考えられ(「6.2.1.3 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定」の項を参照)、強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンを用いた薬物相互作用試験(EIG-LNF-007 試験)の結果、リファンピシンの併用により本薬単独投与時の本薬の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.08 倍及び 0.02 倍まで減少したことから、CYP3A 誘導剤の併用により本剤投与時の有効性は減弱する可能性があると考える。

安全性への影響について、CYP3A 誘導剤との併用により本薬の代謝物の血漿中曝露量が増加する可能性があるが、本薬の代謝物である HM21 の結合又は阻害活性が確認された 4 つの受容体のうち、 β 1 アドレナリン受容体とカンナビノイド受容体 2 については、本薬でも結合又は阻害活性が確認されており(「3.2.1 オフターゲットに対する選択性」の項を参照)、CYP 誘導剤との併用により安全性上のリスクは増加しないと考える。また、 μ -オピオイド受容体に対するアンタゴニスト活性及びセロトニン 1B 受容体に対するアゴニスト活性については、本薬よりも HM21 の方が強い作用を示したが、安全性マージンは、HM21 の血漿タンパク結合率を 99% と仮定した場合、それぞれについて 497.5 倍と 810.8 倍であったことから、CYP3A 誘導剤を併用した場合に代謝物 HM21 の曝露量が増加したとしても、HM21 によるオフターゲット作用を介して安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。また、これまでに実施された臨床試験等における CYP3A4 誘導剤との併用時の安全性について、1 例において中程度の CYP3A 誘導剤(フェノバルビタール 0.4 mg 1 例)を併用した症例が認められているが、本剤の減量、中断に至った安全性上の懸念は認められていない。

以上を踏まえ、本剤と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用については避けることが望ましい旨を注意喚起することとする。また、弱い CYP3A 誘導剤については、併用による本薬及び HM21 の薬物動態への影響は限定的と考えられることから注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。CYP3A誘導剤との併用による安全性上の懸念が生じる可能性は低いとする申請者の説明は妥当である。また、本剤と強い CYP3A誘導剤との併用により本薬の曝露量が低下し、本剤投与時の有効性が減弱する可能性があることから、本剤と強い又は中程度の CYP3A誘導剤との併用は避けることが望ましいとした申請者の方針は適切と考える。弱い CYP3A誘導剤との併用については、本薬の薬物動態への影響の程度が不明であるものの、同様に本剤投与時の有効性が減弱する可能性が懸念されることから、強い又は中程度の CYP3A誘導剤と同様に併用は避けることが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

6.R.3.3 CYP3A 基質との薬物相互作用について

申請者は、以下のように説明している。本薬は強い CYP3A 阻害作用を有すると考えられ(「6.2.5.1 薬物動態学的薬物相互作用」の項を参照)、ミダゾラムとの薬物相互作用を評価した EIG-LNF-016 試験において本剤の併用によりミダゾラムの曝露量を大きく増加させたこと、ミタゾラムの曝露量増加により過度の鎮静や呼吸抑制が発現するリスクが増加することが想定されることから、ミダゾラムは併用禁忌とした。また、HGPS 及び PL 患者において HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるスタチン製剤は高頻度で併用され、スタチン類の曝露量の増加によりミオパチーや横紋筋融解症のリスク増加が想定されることから、スタチン製剤のうち CYP3A で主に代謝されるアトルバスタチン及びシンバスタチンを併用禁忌とした。また、本邦で承認されている強い CYP3A 阻害剤で併用禁忌とされているその他の CYP3A 基質については、本剤の適応となる患者集団において使用が想定されにくいこと、治療の選択肢を狭めることで対象患者の不利益となること等を踏まえ、併用禁忌とはせず、併用注意とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。ミダゾラム、アトルバスタチン及びシンバスタチンを併用禁忌とする申請者の説明は妥当である。一方で、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤で禁忌と設定されているその他の CYP3A 基質について、本剤の適応となる患者集団において使用が想定されないことや、治療選択

肢を狭めることにより不利益になること等をもって併用禁忌とはしない旨を申請者は説明しているが、 基本的には、当該 CYP3A 基質が併用された場合に生じ得る安全性の懸念に基づき注意喚起を検討する 必要があり、当該 CYP3A 基質に対して他の強い CYP3A 阻害剤を併用することにより想定される安全性 上の懸念は、本剤を併用することでも同様に生じうるものと考えられる。以上より、本薬の併用禁忌及 び併用注意の注意喚起については、他の強い CYP3A 阻害剤における併用禁忌及び併用注意と同様に設 定することが適切と考える。

6.R.3.4 P-gp 阻害剤との薬物相互作用について

申請者は、以下のように説明している。invitro 試験の結果、本薬は P-gp 阻害剤非存在下での見かけの透過係数比は最大で 2 を超え、P-gp 阻害剤である valspodar 存在下で見かけの透過係数比を低下させたことから、本薬は P-gp の基質である可能性が考えられた。一方で、P-gp 阻害剤非存在下での見かけの透過係数比は、P-gp 基質と判断するカットオフ値 $^{31)}$ 付近であること(「6.2.1.6 トランスポーターに関する検討」の項を参照)等を踏まえると、本薬は P-gp の阻害を介した薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。また、これまでに実施された臨床試験等における P-gp 阻害剤との併用時の安全性について、P-gp 阻害剤を併用した症例が 3 例(ベラパミル 15 mg 1 例、エリスロマイシン 150 mg 1 例、エリスロマイシン 150 mg 1 例、エリスロマイシン (用量不明) 1 例)認められているが、本剤の減量、中断に至った安全性上の懸念は認められていない。以上より、本薬と P-gp 阻害剤との併用に関し、注意喚起する必要はないと考える。なお、本薬と P-gp 阻害剤との薬物相互作用試験が今後実施予定であり、当該試験の最終成績は 20 年 月頃に得られる予定であることから、当該試験成績が得られた段階で、改めて注意喚起の適切性について判断する。

機構は、以下のように考える。*in vitro* 試験成績を踏まえると、本薬は P-gp 基質である可能性があり、また、P-gp 阻害剤との併用を検討した薬物相互作用試験等は実施されていないことから、本薬と P-gp 阻害剤との併用時の本薬の薬物動態への影響は不明であり、本薬の曝露量が増加する可能性もある。したがって、添付文書等において本薬は P-gp の基質であることを情報提供するとともに、本薬と P-gp 阻害剤を併用することで本薬の曝露量が増加する可能性があること等を注意喚起することが適切である。また、本薬と P-gp 阻害剤との薬物相互作用試験が実施予定であることから、当該試験成績が得られた段階で P-gp 阻害剤との併用に関する注意喚起の要否について再検討し、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

6.R.4 OT 延長リスクについて

申請者は、以下のように説明している。QT/QTc 評価試験(EIG-LNF-022 試験)の結果、 $\Delta\Delta$ QTcF は本剤の 10 日目の投与後 30 分から延長する傾向を示し、本剤の 10 日目投与後 48 時間に最大(18.8 [10.94, 26.70] ms、最小二乗平均値 [90%信頼区間]、以下同様)となり、10 日目の投与 30 分後から 48 時間後までのいずれの測定時点においても 90%信頼区間の上限が 10 ms を上回った。10 日目における本剤投与前及び投与後の t_{max} 時点における $\Delta\Delta$ QTcF は、それぞれ 11.4 [2.81, 19.99] (Δ QTcF 及びその 90%信頼区間は、プラセボ投与時:-3.4 [-9.25, 2.45]、本剤投与時:8.0 [1.70, 14.30])及び 16.8 [8.92, 24.67] (Δ QTcF 及びその 90%信頼区間は、プラセボ投与時:-3.1 [-8.5, 2.23]、本剤投与時:13.7 [7.89, 19.42])

31) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について(平成30年7月23日付け 薬生薬審発0723第6号)

であった。なお、その他、RR 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔に対しては、本薬の影響は認められなかった。

本薬を抗悪性腫瘍薬として開発するために実施した臨床試験においても QT 延長が報告されており、ベースライン時に QTc 間隔が正常であった被験者 812 例のうち、約 8%(64/812 例)において、本薬投与中に QTc 間隔の延長が認められた。また、ProLon1 及び 09-06-0298 試験の第 2 群(ProLon2)に組み入れられた HGPS 又は PL 患者でも同様の所見が報告されている。ProLon1 及び ProLon2 で本剤が投与された 63 例のうち、本剤投与中に QTcB が 450 ms 以上となった被験者は 11 例であり、QTc 値が 500 ms 以上であった被験者は認められなかった。8 例では QTc 間隔の短縮のみが認められ、40 例では QTcB 又は QTcF がベースラインから 10 ms 以上延長し、2 例では 60 ms 以上延長した。また、ベースラインからの QTc 間隔延長が認められた被験者のうち 1 例において、高カリウム血症が発現した。一方で、QTc 間隔の延長が認められたいずれの被験者においても、心調律障害の徴候は認められなかった。未治療のHGPS 患者において QT 延長が生じることが報告されており(N Engl J Med 2008; 358: 592-604)、死亡した症例はいずれも治験薬との因果関係は否定されたことも考慮すると、本剤投与による重篤な不整脈のリスク上昇は示唆されていないと考える。以上より、心電図モニタリングの実施に関する添付文書上での注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。QT/QTc 評価試験(EIG-LNF-022 試験)の結果から本剤投与により $\Delta\Delta$ QTcF の 90%信頼区間の上限は 10 ms を上回ったこと、並びに ProLon1 で得られた臨床最大用量(150 mg/m²)での定常状態における本薬の曝露量(表 17)及び QT/QTc 評価試験(EIG-LNF-022 試験)で得られた本剤 200 mg 反復経口投与時の曝露量(表 22)が同程度であることに加え、ProLon1 及び ProLon2 を含む本剤を用いた臨床試験において QT 間隔が延長した患者が認められていることも踏まえると、本剤を臨床用量で投与した際に QT 延長作用をが現れる可能性がある。したがって、添付文書において、本薬は QT 間隔延長が生じる恐れがあることを注意喚起するとともに、定期的に心電図をモニタリングすることや QT 延長作用を有する薬剤との併用時の注意等について注意喚起することが適切である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表24に示す海外第Ⅱ相試験2試験が提出された。

資料 実施 主な 試験名 相 対象患者 投与例数 用法・用量の概略 区分 地域 評価項目 薬物動態 本剤 115 mg/m²を1日2回経口投 07-01-0007 試験 海外 評価 II 28 例 与、投与開始後 4 カ月時に 有効性 (ProLon1) 150 mg/m² に増量 安全性 第1群 3 剤併用期: 本剤 150 mg/m²を1日2回経 口投与、プラバスタチンは体 重 10 kg 未満の被験者に 5 mg/ 日、10kg 超の被験者に10mg/ 日を経口投与、ゾレドロン酸 第1群 **HGPS** はベースライン時に 又は PL 患者 3 剤併用期: 47 例 0.0125 mg/kg、投与開始後 6、 有効性 評価 海外 09-06-0298 試験 II 単剤継続期:36 例 12、18カ月時、投与終了時に 安全性 0.05 mg/kg を 30 分かけて点滴 第2群 (ProLon2) : 35 例 静注。 単剤継続期: 本剤 150 mg/m²を1目2回経 口投与 第2群: 本剤 150 mg/m²を1日2回経

表 24 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

以下に、試験の成績を記述する。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 HGPS 又は PL 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2-1:07-01-0007 試験 < 20 年 月 >)

口投与

HGPS 又は PL 患者(目標被験者数約 25 例)を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については、「6.2.3.1 HGPS 患者又は PL 患者を対象とした海外第 II 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、LMNA 遺伝子に G608G 変異を有することが確認された患者(古典型 HGPS 患者)、 又は早老症の臨床症状を示し、かつ、LMNA 遺伝子に G608G 以外の変異を有することが確認された PL 患者とされた。

本試験は、最大 30 カ月の治験薬投与期から構成され、被験者は 2 年間(最長 30 カ月)の評価期間終了時まで本薬の投与が行われた。

用法・用量は、本剤 115 mg/m^2 を1日2回、約12時間間隔で食事とともに経口投与32)とされた。投与開始後4カ月時に忍容性を示した患者は本剤 150 mg/m^2 を1日2回に増量することとされた。

総投与例数 28 例(古典型 HGPS: 26 例(日本人 1 例)、非古典型 HGPS: 1 例、PL: 1 例)が ITT 及び 安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例(死亡)であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン時の年間体重増加率に対する 50%以上増加(体重増加の傾きが 50%以上増加するか、負から正の傾きに変化)の達成割合(達成例数/評価例数) [95%信頼区間] は 39.3% (11/28 例) [21.5, 59.4] であり、年間体重増加率の結果は表 25 のとおりであった。

_

³²⁾ カプセルが飲み込めない場合には、カプセルの中身を Ora Blend SF 又は Ora-Plus に溶解し投与可能とされた。

表 25 年間体重増加率の結果 (07-01-0007 試験:ITT 集団)

	公 25 十四件至日36十岁相次(67 61 666) F 46次:H 1 次因)				
	病型		例数	ベースライン	0~24 カ月
	全体		28	0.401 ± 0.440 0.486 (-0.552, 1.692)	0.403 ± 0.416 0.419 (-0.780, 1.468)
全体集団	HGPS	古典的	26	0.399 ± 0.456 0.486 (-0.552, 1.692)	0.391 ± 0.417 $0.419 \ (-0.780, 1.468)$
王仲来回		非古典的	1	0.312	0.195 —
	PL		1	0.540	0.926 —
日本人部分集団	HGPS	古典的	1	0.552	0.310

上段:平均値±標準偏差、下段:中央値(範囲)、-:該当なし

安全性について、全体で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は表 26 のとおりであった。日本人被験者 1 例では、有害事象が 34 件(2 件以上認められた事象として、ヘモグロビン減少3 件、鼻炎 3 件、国際標準比 2 件、頭痛 2 件)認められ、国際標準比 2 件、下痢、鼻炎、AST 増加、脳虚血、ヘモグロビン減少は副作用と判断された。脳虚血及び上気道感染は重篤な有害事象とされ、脳虚血は副作用と判断された。

表 26 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (07-01-0007 試験:安全性解析対象集団)

			ク発現状况(07-01-000/ 車角々		
事象名	有害事象	副作用	事象名	有害事象	副作用
すべての事象	100 (28)	100 (28)	体重減少	28.6 (8)	28.6 (8)
下痢	92.9 (26)	89.3 (25)	低カリウム血症	28.6 (8)	7.1 (1)
嘔吐	82.1 (23)	78.6 (22)	発熱	25.0 (7)	17.9 (5)
AST 増加	78.6 (22)	64.3 (18)	白血球数減少	25.0 (7)	3.6 (1)
血中重炭酸塩減少	71.4 (20)	10.7 (3)	発疹	25.0 (7)	10.7 (3)
高マグネシウム血症	67.9 (19)	7.1 (2)	挫傷	21.4 (6)	0 (0)
疲労	64.3 (18)	39.3 (11)	上腹部痛	17.9 (5)	10.7 (3)
ALT 増加	60.7 (17)	50.0 (14)	低血糖	17.9 (5)	0 (0)
四肢痛	57.1 (16)	7.1 (2)	皮膚乾燥	17.9 (5)	3.6 (1)
関節痛	53.6 (15)	0 (0)	そう痒症	17.9 (5)	7.1 (2)
悪心	53.6 (15)	42.9 (12)	抜歯	17.9 (5)	3.6 (1)
上気道感染	53.6 (15)	25.0 (7)	血腫	17.9 (5)	0 (0)
ヘモグロビン減少	53.6 (15)	10.7 (3)	胃腸炎	14.3 (4)	3.6 (1)
頭痛	50.0 (14)	0 (0)	脳虚血	14.3 (4)	3.6 (1)
咳嗽	50.0 (14)	14.3 (4)	気分変化	14.3 (4)	0 (0)
高血糖	46.4 (13)	0 (0)	爪の障害	14.3 (4)	0 (0)
鼻出血	46.4 (13)	7.1 (2)	角膜炎	10.7 (3)	0 (0)
腹痛	42.9 (12)	28.6 (8)	流涙増加	10.7 (3)	0 (0)
感染	42.9 (12)	7.1 (2)	消化不良	10.7 (3)	3.6 (1)
好中球数減少	42.9 (12)	0 (0)	鼓腸	10.7 (3)	10.7 (3)
高カリウム血症	42.9 (12)	0 (0)	悪寒	10.7 (3)	3.6 (1)
リンパ球減少	39.3 (11)	0 (0)	冷感	10.7 (3)	0 (0)
便秘	39.3 (11)	28.6 (8)	浮腫	10.7 (3)	0 (0)
食欲減退	39.3 (11)	35.7 (10)	骨折	10.7 (3)	0 (0)
低ナトリウム血症	35.7 (10)	3.6 (1)	関節脱臼	10.7 (3)	0 (0)
筋骨格痛	35.7 (10)	17.9 (5)	脱水	10.7 (3)	10.7 (3)
鼻炎	32.1 (9)	7.1 (2)	低マグネシウム血症	10.7 (3)	0 (0)
血中 ALP 増加	32.1 (9)	0 (0)	関節硬直	10.7 (3)	0 (0)
高カルシウム血症	32.1 (9)	0 (0)	抑うつ気分	10.7 (3)	7.1 (2)
胸痛	28.6 (8)	3.6 (1)	口腔咽頭痛	10.7 (3)	3.6 (1)

発現割合%(例数)、MedDRA/J ver.22.0

死亡例は1例(脳虚血)に認められ、副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、42.9%(12/28例:脳虚血3例、血腫2例、ALT 増加/AST 増加、発熱、脱水、感染/腹痛、脳虚血/上気道感染、末梢性感覚ニューロパチー、歩行障害/血腫/中枢神経系出血、各1例)に認められ、このうち脳虚血2例、ALT増加、AST増加、発熱、脱水は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

HGPS 又は PL 患者(目標被験者数 85 例(第 1 群: 45 例、第 2 群(ProLon2): 40 例))を対象に、本剤の単独投与、及び本剤、プラバスタチン及びゾレドロン酸の 3 剤併用投与による有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、早老症の臨床兆候を呈し、かつ LMNA 遺伝子に変異を有することが確認された患者 又は ZMPSTE24 遺伝子の変異を有する患者とされた。

本試験は、本剤、プラバスタチン及びゾレドロン酸の3剤併用投与期(第1群(3剤併用投与)、40~52カ月)、第1群(3剤併用期)から本剤の単剤治療に変更³³⁾された単剤継続期(第1群(単剤継続期)、最長60カ月)、及び本剤で未治療の新規患者への単剤投与期(第2群(ProLon2)、最長36カ月)で構成された。

用法・用量は、第1群(3 剤併用期)では、本剤、プラバスタチン及びゾレドロン酸の併用投与とされ、本剤 150 mg/m²を1日2回、約12時間間隔で食事とともに経口投与 $^{32)}$ とされた。投与中に治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象を認め、投与中断又は対症療法で奏効しない場合、 115 、 90 、 70 mg/m²と1段階ずつ減量することとされた。プラバスタチンは、体重 10 kg 未満の被験者には 11 日 11 回 11 5 mg、 11 10 kg 超の被験者には 11 1日 1回 11 10 mg を経口投与、ゾレドロン酸は、ベースライン時に 11 2.00 に 2.18 カ月時及び投与終了時に 11 0.05 mg/kg を、 11 30 分かけて点滴静注することとされた。第1群(単剤継続期)及び第2群(11 (11 ProLon2)では、本剤 11 150 mg/m²を 11 1日2回、約12時間間隔で食事とともに経口投与とされた。

第1群(3剤併用期)では、総投与例数47例(古典型 HGPS:38例(日本人2例)、非古典型 HGPS:5例、PL:4例)、第1群(単剤継続期)では総投与例数36例(古典型 HGPS:30例(日本人2例)、非古典型 HGPS:30例、PL:3例)、第2群(ProLon2)では総投与例数35例(古典型 HGPS:34例(日本人1例)、非古典型 HGPS:1例)がITT及び安全性解析対象集団とされ、ITT集団が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は25例であり、その内訳は、第1群(3剤併用期)10例(死亡6例、親権者の同意撤回2例、被験者本人の同意撤回1例、治験責任医師の判断1例)、第1群(単剤継続期)6例(死亡6例)、第2群(ProLon2)9例(死亡3例、親権者の同意撤回3例、治験責任医師の判断2例、被験者本人の同意撤回1例)であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン時の年間体重増加率に対する 50%以上増加(体重増加の傾きが 50%以上増加するか、負から正の傾きに変化)の達成割合(達成例数/評価例数) [95%信頼区間] は、第1群(3剤併用期)では 30.0%(12/40例) [16.6, 46.5]であった。

第1群(単剤継続期)では、ベースライン時の年間体重増加率に対する50%以上増加(体重増加の傾きが50%以上増加するか、負から正の傾きに変化)の達成率(達成例数/評価例数) [95%信頼区間] は26.1%(6/23例) [10.2,48.4]であった。

第2群 (ProLon2) では、ベースライン時の年間体重増加率に対する 50%以上増加(体重増加の傾きが 50%以上増加するか、負から正の傾きに変化)の達成率(達成例数/評価例数) [95%信頼区間] は 36.4% (8/22 例) [17.2, 59.3] であった。

第1群(3剤併用期)、第1群(単剤継続期)及び第2群(ProLon2)における年間体重増加率の結果

40

³³⁾ 試験計画当初は第1群における3剤併用投与(投与期間24カ月)の有効性及び安全性を評価する計画とされたが、3剤併用投与による投与40~52カ月時の評価において3剤を併用することのベネフィットが認められないと判断され、第1群を本剤単独投与に切り替えるとともに(第1群(単剤継続期))、本剤の投与経験のない患者を新たに組み入れ、本剤の単独投与がなされた(第2群)。

表 27 年間体重増加量の結果 (09-06-0298 試験:ITT 集団 ")					
	病	型	例数	治療前	治療終了時
第1群(3剤併用期	月)				
	~	全体		0.686 ± 1.225	0.431 ± 0.279
				0.498 (-0.552, 7.410)	$0.453 \ (-0.170, 1.123)$
		古典型	33	0.728 ± 1.332	0.426 ± 0.240
全体集団	体集団 HGPS	口光王	33	$0.552 \ (-0.552, 7.410)$	$0.456 \ (-0.170, 0.907)$
工件未回	11015	非古典型	4	0.253 ± 0.079	0.295 ± 0.290
		が 日 発主		0.261 (0.165, 0.327)	0.166 (0.120, 0.729)
	p	'L	3	0.803 ± 0.675	0.668 ± 0.591
		L	3	0.540 (0.299, 1.570)	0.880 (0.000, 1.123)
日本人部分集団	HGPS	古典型	2	0.552, 1.793	0.456, 0.907
		ロハエ	_	_	_
第1群(単剤継続期)					
	全体		23	0.922 ± 1.537	0.280 ± 0.328
				$0.552 \ (-0.552, 7.410)$	0.193 (-0.352, 1.050)
		古典型	20	0.939 ± 1.639	0.281 ± 0.271
全体集団	全体集団 HGPS	1711		0.626 (-0.552, 7.410)	0.206 (-0.352, 0.907)
		非古典型	1	0.327	0.097
					0.212.1.050
	PL		2	0.540, 1.570	-0.312, 1.050
				0.552 1.702	-0.352, 0.536
日本人部分集団	HGPS	古典型	2	0.552, 1.793	-0.332, 0.336 -
第2群 (ProLon2)					
分 Z 相 (TIOLOIIZ)				0.676 ± 0.705	0.372 ± 0.228
	全	:体	22	0.581 (-0.436, 2.228)	0.372 ± 0.228 $0.399 \ (-0.066, 0.724)$
全体集団		<u> </u>		0.719 ± 0.693	0.390 ± 0.218
		古典型	21	$0.582 \ (-0.436, 2.228)$	0.402 (-0.066, 0.724)
	HGPS			-0.223	0
		非古典型	1	_	_
	HGDG			0.800	0.250
日本人部分集団	HGPS	古典型	1	_	_
1.00. 亚坎荷工播淮	=	-L. J. He (## IIII)	الدماسي	(お) 2周以下の担合は個別	

表 27 年間体重増加量の結果 (09-06-0298 試験: ITT 集団 a)

上段:平均値 = 標準偏差、下段:中央値(範囲)、一:該当なし、2例以下の場合は個別値

安全性について、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は表 28 のとおりであった。日本人被験者は第 1 群(3 剤併用期及び単剤継続期)に 2 例、第 2 群(ProLon2)に 1 例が組み入れられた。第 1 群(3 剤併用期及び単剤継続期)に組み入れられた 1 例においては有害事象が 44 件(2 件以上認められた事象として、上気道感染 8 件、疲労、下痢、各 3 件、心筋梗塞、食欲減退、ヘモグロビン減少、各 2 件)認められ、心筋梗塞及び左室機能不全を除きいずれも非重篤と判断されたが、疲労、下痢、ALT 増加各 1 件は副作用と判断された。別の 1 例においては有害事象が 40 件(2 件以上認められた事象として、ALT 増加 4 件、AST 増加、下痢、各 3 件、血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少、角膜炎、発熱、鼻炎、嘔吐、白血球数減少、各 2 件)認められ、いずれも非重篤と判断されたが、ALT 増加 4 件、AST 増加、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐、体重減少各 1 件は副作用と判断された。第 2 群(ProLon2)の 1 例においては、有害事象が 13 件(2 件以上認められた事象として、嘔吐 3 件、食欲減退 2 件)認められ、いずれも非重篤と判断されたが、嘔吐、食欲減退、体重減少、悪心、下痢各 1 件は副作用と判断された。

a) ベースライン後のデータが得られていない被験者を除く

表 28 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (09-06-0298 試験:安全性解析対象集団)

-t- /2 /a		剤併用期)		第1群(単剤継続期)		第2群(ProLon2)		
事象名		例)		6例)		(例)		
トップの本名	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用		
すべての事象	100 (47)	95.7 (45)	100 (36)	53.3 (16)	97.1 (34)	94.3 (33)		
嘔吐	66.0 (31)	42.6 (20)	25.0 (9)	22.2 (8)	94.3 (33)	91.4 (32)		
下痢	76.6 (36)	57.4 (27)	19.4 (7)	19.4 (7)	71.4 (25)	68.6 (24)		
食欲減退	48.9 (23)	34.0 (16)	0 (0)	0 (0)	54.3 (19)	45.7 (16)		
頭痛	78.7 (37)	17.0 (8)	16.7 (6)	5.6 (2)	54.3 (19)	5.7 (2)		
悪心	42.6 (20)	29.8 (14)	11.1 (4)	11.1 (4)	40.0 (14)	34.3 (12)		
疲労	53.2 (25)	40.4 (19)	11.1 (4)	2.8 (1)	40.0 (14)	20.0 (7)		
上気道感染	61.7 (29)	0 (0)	11.1 (4)	0 (0)	40.0 (14)	0 (0)		
評価不能の事象	4.3 (2)	4.3 (2)	2.8 (1)	0 (0)	31.4 (11)	20.0 (7)		
腹痛	29.8 (14)	23.4 (11)	11.1 (4)	8.3 (3)	25.7 (9)	20.0 (7)		
体重減少	12.8 (6)	12.8 (6)	0 (0)	0 (0)	25.7 (9)	25.7 (9)		
咳嗽	31.9 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (7)	0 (0)		
上腹部痛 肺炎	17.0 (8)	8.5 (4) 0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	14.3 (5) 14.3 (5)	11.4 (4) 0 (0)		
	23.4 (11) 4.3 (2)	0 (0)	8.3 (3) 5.6 (2)	0 (0)	14.3 (5)	0 (0)		
四肢痛		6.4 (3)	5.6 (2)	0 (0)		0 (0)		
<u>四段角</u> 鼻出血	48.9 (23) 38.3 (18)	0 (0)	11.1 (4)	0 (0)	14.3 (5) 14.3 (5)	0 (0)		
	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	11.4 (4)	0 (0)		
	31.9 (15)	2.1 (1)	11.1 (4)	0 (0)	11.4 (4)	0 (0)		
角膜炎	17.0 (8)	0 (0)	11.1 (4)	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)		
便秘	27.7 (13)	6.4 (3)	5.6 (2)	2.8 (1)	8.6 (3)	8.6 (3)		
歯痛	10.6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)		
鼻炎	38.3 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)		
高 TG 血症	12.8 (6)	2.1 (1)	13.9 (5)	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)		
心筋梗塞	8.5 (4)	0 (0)	13.9 (5)	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)		
発熱	53.2 (25)	25.5 (12)	2.8 (1)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)		
中耳炎	12.8 (6)	0 (0)	8.3 (3)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)		
関節脱臼	27.7 (13)	0 (0)	33.3 (12)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)		
骨折	19.1 (9)	0 (0)	11.1 (4)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
血中重炭酸塩減少	46.8 (22)	8.5 (4)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
高血糖	19.1 (9)	2.1 (1)	2.8 (1)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
高 K 血症	17.0 (8)	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
背部痛	14.9 (7)	2.1 (1)	5.6 (2)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
呼吸困難	10.6 (5)	0 (0)	8.3 (3)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
血腫	12.8 (6)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)		
AST 増加	55.3 (26)	21.3 (10)	13.9 (5)	13.9 (5)	0 (0)	0 (0)		
ALT 増加	48.9 (23)	31.9 (15)	16.7 (6)	13.9 (5)	0 (0)	0 (0)		
高 Mg 血症	40.4 (19)	2.1 (1)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
白血球数減少	36.2 (17) 29.8 (14)	14.9 (7) 0 (0)	2.8 (1)	2.8 (1) 0 (0)	0 (0)	0 (0)		
血中 25-HCC 減少 血中 CPK 増加	29.8 (14)	6.4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
低 Na 血症	25.5 (12)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
坐傷	23.4 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
齲歯	21.3 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
胸痛	21.3 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
聴力低下	19.1 (9)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
高 Ca 血症	19.1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
リンパ球減少症	17.0 (8)	6.4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
気道感染	14.9 (7)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
筋肉痛	14.9 (7)	4.3 (1)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
低 Ca 血症	14.9 (7)	14.9 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
羞明	12.8 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
耳感染	12.8 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
高血圧	12.8 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
腹部膨満	10.6 (5)	8.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
硬結	10.6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
皮膚乾燥	10.6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

発現割合%(例数)、MedDRA/J ver.22.0

死亡例は、第1群(3剤併用期)で6例(心筋梗塞2例、事故2例、血腫、肺炎、各1例)、第1群

(単剤継続期)で6例(心筋梗塞3例、脳虚血、事故、疾患進行、各1例)、第2群(ProLon2)で4例(心筋梗塞2例、心不全、死亡、各1例)に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、第1群(3剤併用期)で42.6%(20/47例:関節脱臼、骨折、心筋梗塞/肺炎、皮膚感染/尿路感染、脳虚血/血腫、高血圧、頭痛/高血圧、心臓弁膜疾患/事故、脳虚血/痙攣発作、関節脱臼、関節脱臼/血腫、疲労/浮動性めまい、グリオーマ、脳出血、脳虚血、事故、心筋梗塞、感染/関節脱臼/脳虚血/頭痛/片頭痛、肺炎、低 Ca 血症、各1例)、第1群(単剤継続期)で41.7%(15/36例:関節脱臼5例、心筋梗塞3例、肺炎/事故、左室機能不全/心筋梗塞、心筋梗塞/脳虚血、網膜剥離、疾患進行/関節脱臼、片頭痛、低 K 血症/筋肉痛、各1例)、第2群(ProLon2)で34.3%(12/35例:心筋梗塞3例、口内炎、虹彩炎、脳虚血、肺炎、心不全、血腫、上気道感染、出血時間延長/脳虚血、肺炎/死亡、各1例)に認められ、低 Ca 血症は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、第1群(3剤併用期)で2.1%(1/47例:血腫)、第2群(ProLon2)で8.6%(3/35例:嘔吐、肺炎、評価不能の事象/高血糖/高トリグリセリド血症、各1例)に認められ、嘔吐、評価不能の事象は副作用と判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験の結果解釈と有効性評価の方針について

申請者は、以下のように説明している。HGPS は、2022 年 12 月 31 日時点で、全世界で 140 例の患者が確認されている極めて希少な疾患であり、1999 年に米国でプロジェリア研究財団が設立されて以来、一元的な情報収集とデータベース化が行われている。本疾患に対する本剤の開発にあたり用いる評価指標を検討したところ、診断基準としても用いられている客観的な指標であり、計測も簡便である体重が候補と考え、自然経過のデータから、HGPS 患者では健康な小児と異なり体重増加が少なく、また、体重増加の程度は年齢に寄らず一定であることが判明した(Pediatrics 2007; 120: 824-33)。以上より、HGPS 又は PL 患者における本剤の 2 つの第 II 相試験(07-01-0007 試験(ProLon1)及び 09-06-0298 試験)においては、体重を主要評価項目とし、その臨床的意義について十分な情報はなかったものの、年間体重増加率がベースライン時より 50%以上増加した症例をレスポンダーと定義した。

ProLon1 の結果、一部の被験者ではベースライン時に比較して本剤投与により体重増加率の改善傾向がみられたものの、依然としてすべての被験者で体重増加率は同年代の健康な小児と比較し、はるかに小さいことが明らかになった。

副次評価項目については、HGPS 患者では、急速進行型のアテローム性動脈硬化症が生じ、死亡原因の多くが心血管系のイベントであることから、心血管系の評価指標を設定した。具体的には、HGPS 患者では、血管平滑筋細胞が細胞外マトリックスにより置換されて線維化をきたすため、血管で正常値を超えるエコー輝度が観察されること (Hypertension 2012; 59: 92-7、Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 16666-71) 等の報告を踏まえ、エコー輝度を選択した。また、動脈硬化の評価指標として PWVcf も設定した。その結果、未治療患者に対して本剤を単剤で投与した患者を組み入れた ProLon1 及び 09-06-0298 試験での第2群 (ProLon2) では、心血管疾患を有さない集団³⁴⁾と比較して、ベースライン時の内膜中膜、外膜近傍及び深部の壁エコー輝度が高かったものの、投与終了時には外膜深部の近位壁、外膜内腔側の近位壁及び内膜中膜のエコー輝度は上記の心血管疾患を有さない集団と同程度まで低下した。PWVcf についても、ProLon1 (24 例) ではベースライン時に 12.58±3.82 (平均値±標準偏差、以下同様)、投与終

43

³⁴⁾ HGPS 又は心血管疾患を有さない に通院している患者から、年齢や性別に応じてマッチングされ、無作為に 選択された集団

了後に 9.99 ± 1.46 、ProLon2(31 例)ではベースライン時に 8.00 ± 1.35 、投与終了後に 7.30 ± 1.60 と低下が認められた。 HGPS 患者に対する本剤投与により動脈硬化が改善し、死亡原因の多くを占める心血管系のイベントの抑制や生命予後の改善の可能性が示唆されたものと考えた。

以上の ProLon1 及び 09-06-0298 試験の結果を踏まえ、本剤の HGPS に対する有効性について更なる検討を行うこととしたが、HGPS の希少性及び重篤性を考慮して、十分な検出力を有し、適切な対照群を設定した前向きの無作為化比較試験の実施は不可能と考えられたため、既存の情報から本剤未投与患者での生存時間データを構築し、本剤を単剤で投与した患者集団で構成された ProLon1 及び ProLon2 の生存時間と比較解析を行うこととした。なお、当該解析は米国 FDA とも協議を行った上で計画しており、実施した生存時間解析の結果等に基づき米国及び欧州にて本剤の承認を取得している。

機構は、以下のように考える。HGPS は極めて希少な疾患であり、ProLon1 及び 09-06-0298 試験の計画段階では有効性が確立した治療薬や適切な薬効評価の指標は存在しなかったことから、ProLon1 及びそれに引き続いて計画・実施された 09-06-0298 試験においては、HGPS では健康な小児と比較して体重増加が少ない等の特徴も考慮し、主要評価項目として体重増加率に着目したことはやむを得なかったものと考える。ProLon1 及び 09-06-0298 試験を実施した結果、主要評価項目としたベースラインからの年間体重増加率について本剤投与による明確な有効性を示す結果は得られなかったが、一方で HGPS 患者の死亡原因の多くが心血管系のイベントであることから ProLon1 及び ProLon2 において設定された頸動脈のエコー輝度や PWVcf 等の心血管系の評価項目について、ベースライン時と比べて心血管疾患を有さない集団と同程度にまで改善した患者も認められたことは、本剤の有効性を示唆していると考える。これらの結果を踏まえた本剤の有効性の更なる検討方針として、HGPS は早期に死に至る疾患であり、生存時間を指標として薬効を評価することはその客観性等も考慮すると妥当であること、及び HGPS の重篤性や希少性等から適切な比較試験の実施が困難であると考えられることから、本剤投与時の生存時間を指標とした有効性を、既存の情報から構築した自然歴コホートを対照として評価する計画としたことは、HGPS に係る情報の集積状況を踏まえると次善策の一つと言える。したがって、次項以降で当該比較の詳細及びその結果を踏まえた本剤の有効性を評価することとした。

7.R.1.2 観察コホート生存解析について

申請者は、観察コホート生存解析の計画及び主な結果の概略、感度分析の結果、並びに生じ得るバイアスへの対応について、以下の7.R.1.2.1~3のように説明している。

7.R.1.2.1 観察コホート生存解析の概略

HGPS 患者における本薬投与による生存時間に対する影響を評価する目的で、ProLon1 と ProLon2 の被験者集団 (治療コホート) と自然経過データを有する本剤による未治療の患者集団 (未治療コホート) を用いた観察コホート生存解析を実施した。

治療コホートは、ProLon1 及び ProLon2 の被験者から構成した。ただし、プロセシング不全性の PL 患者に対する本剤の投与実績はわずかであり、本解析では生存時間に関する知見が一定程度集積している HGPS 患者を対象に行うこととし、PL の遺伝子型を有する 4 例は解析から除外した。

未治療コホートは、米国のプロジェリア研究財団 (PRF) が有する国際プロジェリア疾患登録システムから特定した。当該システムは PRF の国際レジストリとして登録された症例に加え、公表された科学論文やニュース記事、一般公開データベース等から特定された患者から構成され、未治療コホートの適

格基準は、HGPS の臨床診断及び/又は遺伝学的診断が確認され、かつ生存年齢又は死亡した年齢に関する情報が入手可能な患者とした。その結果、196 例を特定し、そのうち、09-06-0298 試験の第 1 群に含まれる症例(3 剤併用投与がなされた症例)18 例、渡航不可なほどに重症である 2 例、治療コホートでの本薬投与開始時の最小年齢よりも若い時期に死亡又は打切りとなった 3 例を除外した 173 例を生存解析に用いる未治療コホートとした。さらに、この 173 例から、治療コホートの被験者の最も古い出生年(1991 年)以降に出生した 81 例を同定しマッチングコントロールとした。なお、未治療及び治療コホートともに、追跡データカットオフ日を 2019 年 6 月 1 日とした。

主要なマッチング法は、以下の手順で行われた。まず、治療コホートのマッチングが完了していない症例において本剤投与開始時の年齢で降順に並び替えた一覧を作成し、この一覧の最初の治療例に対し、マッチングコントロールの中から当該治療例の本剤投与開始時の年齢で生存しており、かつ同じ性別、同じ大陸(居住地域)である全ての症例をペア候補として同定した。ペア候補が見つからなかった場合には、マッチング因子から大陸(居住地域)を除いてペア候補を同定した。次に、この未治療例ペア候補からランダムに選択した1例をマッチングペアとし、選ばれた未治療例はマッチングコントロールから除外することで残りの治療例とのマッチングには採用しないこととした。以上の手順を、治療コホートの全症例のマッチングが完了するまで繰り返し、主要な比較対照となる未治療集団(主要マッチングコントロール)を構成した。なお、62例中15例はマッチング因子から大陸(居住地域)を除いてペア候補が同定された。また、未治療例における生存時間の起点となる年齢(追跡開始年齢)は、ペアとなった治療例の治療開始年齢と一致させた。

治療コホート及び未治療コホート(マッチングコントロール)の人口統計学的特性は表 29 のとおりであった。

表 5 / (日が前 1 m)次 0 旧っ 左十 旧っ 14 圧					
			未治療コホート		
項目		治療コホート (62 例)	マッチングコントロール	主要マッチングコントロール	
			(81 例)	(62 例)	
治療開始年齢	冷又は追跡開始年齢	7.0±3.6	NA	7.0 ± 3.6	
最終	冬観察年齢	11.7±5.0	10.5±4.5	11.0±4.5	
性別 a)	男性	53.2 (33)	51.9 (42)	53.2 (33)	
生列。	女性	46.8 (29)	48.1 (39)	46.8 (29)	
	アフリカ	3.2 (2)	2.5 (2)	1.6 (1)	
	アジア	25.8 (16)	38.3 (31)	32.3 (20)	
大陸 ^{a)}	オーストラリア	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	
八座	ヨーロッパ	19.4 (12)	19.8 (16)	22.6 (14)	
	北アメリカ	32.3 (20)	14.8 (12)	19.4 (12)	
	南アメリカ	17.7 (11)	24.7 (20)	24.2 (15)	
	古典的	96.8 (60)	46.9 (38)	43.5 (27)	
遺伝子型 ⓐ	非古典的	3.2 (2)	11.1 (9)	11.3 (7)	
	不明	0 (0)	42.0 (34)	45.2 (28)	
亚均值+趰潍佢	. *	·	·	<u> </u>	

表 29 人口統計学的及び他の基準値の特性

平均値±標準偏差

a) 割合% (該当例数)

主要評価項目は、死亡までの時間(3 年時点で打切り)とされ、治療コホートと主要マッチングコントロールの Kaplan-Meier 生存曲線は図 1 のとおりであり、統計学的に有意な差が認められた (p=0.0002、層別ログランク検定 35)、有意水準両側 5%)。平均生存時間(平均値±標準誤差)は、治療コホートで 2.828 ± 0.0845 年、主要マッチングコントロールで 2.340 ± 0.1368 年であった。また、データ打切りを最終追跡調査時とした場合の治療コホートと主要マッチングコントロールの Kaplan-Meier 生存曲線は図 2 のとお

³⁵⁾ 性別、大陸(アジア、アフリカ、オーストラリア、北アメリカ、南アメリカ、ヨーロッパ) で層別化したログランク検定

りであり、平均生存時間(平均値 \pm 標準誤差)は、治療コホートで 8.097 ± 0.5670 年、主要マッチングコントロールで 5.324 ± 0.6008 年であった。

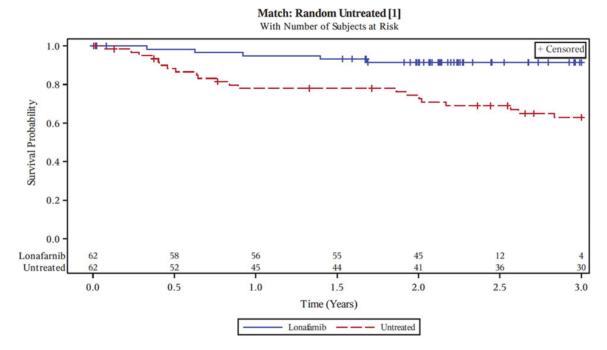


図 1 3 年時打切りの Kaplan-Meier 生存曲線(主要解析集団)

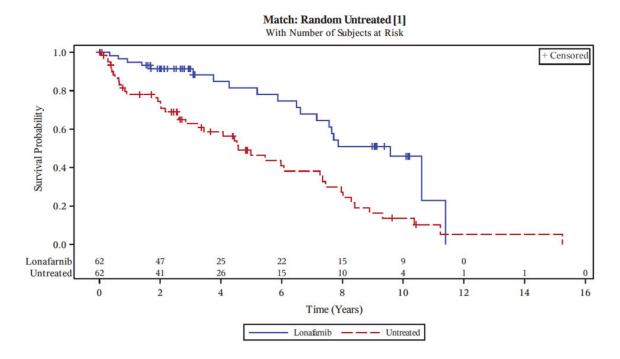


図 2 最終追跡調査時打切りの Kaplan-Meier 生存曲線(主要解析集団)

7.R.1.2.2 観察コホート生存解析における感度分析

主要な解析で得られた結果の頑健性を確認するために、以下の表 30 に示す感度分析を用いた。

表 30 観察コホート生存解析における感度分析に関する方法の概要

	. N 10 10-	表30 観祭コホート生存解析における感度分析に関する方法の概要
	感度分析	解析方法の概要
1	Tipping Point マッチ ング法を用いた解	マッチングコントロール (81 例) に対して、以下のマッチング方法を用いて比較対照となる未治療集団を構築した。
	析	① Tipping Point マッチング法1:中央値(50パーセンタイル)固定 主要マッチング法と同じ方法で同定した未治療例ペア候補において、最後に観測された年齢の
		中央値(50パーセンタイル)に該当する1例(2例該当する場合は年上の症例)をマッチングペアとした。
		② Tipping Point マッチング法 2:75 パーセンタイル固定 主要マッチング法と同じ方法で同定した未治療例ペア候補において、最後に観測された年齢の
		75 パーセンタイルに該当する 1 例 (2 例該当する場合は年上の症例) をマッチングペアとした。 ③ Tipping Point マッチング法 3:100 パーセンタイル固定 主要マッチング法と同じ方法で同定した未治療例ペア候補において、最後に観測された年齢の
		主要マッケンク伝と向し方伝で向足した木石療例や)候補において、取後に観測された中断の100 パーセンタイルに該当する 1 例をマッチングペアとした。 ④ Tipping Point マッチング法 4: 上位 50 パーセンタイルのランダム割当て
		主要マッチング法と同じ方法で同定した未治療例ペア候補において、最後に観測された年齢の 50 パーセンタイルを超える症例の中から、ランダムに選択した1例をマッチングペアとした。
		⑤ Tipping Point マッチング法 5:最も好ましくないマッチング マッチングコントロールのうち生存又は打切りの症例の中から Tippint Point マッチング法 3 と
		同じ方法でマッチングペアを選び、ペアがいない場合にはマッチングコントロールのうち死亡 した症例の中から Tipping Point マッチング法3と同じ方法でマッチングペアを選んだ。
2	監査可能な未治療 コホートを用いた 解析	未治療コホート 81 例中、インフォームド・コンセントが得られた 75 例における監査可能な診療記録からのデータのみを用いて、主要マッチング法により比較対照となる未治療集団を構築した。
3	マッチングを行わ ない解析	プロジェリア研究財団 (PRF) が有する国際プロジェリア疾患登録システムから特定された 196 例から、治療コホートでの本剤投与開始時の最小年齢よりも若い時期に死亡又は打切りとなった 3 例を除外した 193 例を比較対照とした。
4	大陸(居住地域)の 代替変数を用いた 解析	主要マッチング法における「大陸(居住地域)」を以下の変数にそれぞれ置き換えてマッチングを行い、比較対照となる未治療集団を構築した。 ① 5 歳未満の患者の死亡率
		② 平均寿命 ③ 一人あたりの現在の医療費 ④ 国内総生産に対する現在の医療費の割合
		各変数における被験者ごとの値は、被験者の誕生年及び国に基づき世界保健機関のデータベースから参照された。その後、被験者を各変数の5分位に割り付けることで、各変数はカテゴリカル変数に変換され、マッチング因子として用いられた。

各感度分析における治療コホートと比較対照となる未治療集団を比較した Kaplan-Meier 生存曲線は 図 3~図 6 のとおりであった。

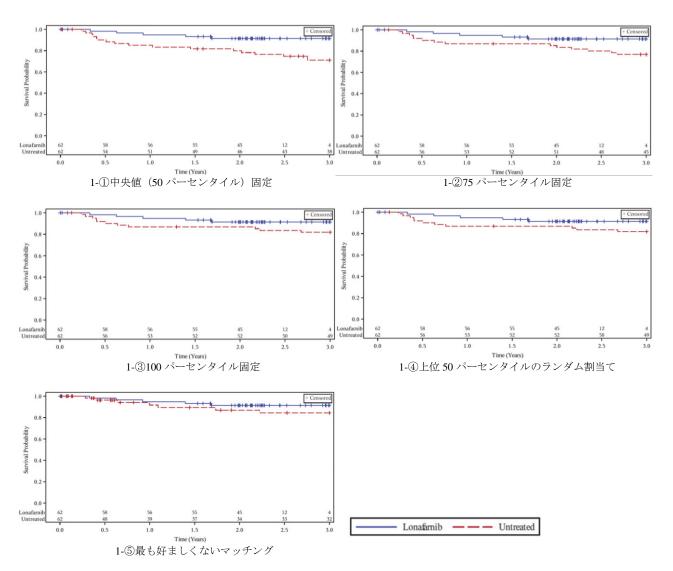


図3 Tipping Point マッチング法を用いた各感度分析(感度分析 1-①~⑤)の Kaplan-Meier 生存曲線

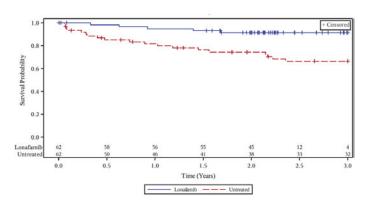


図 4 監査可能な未治療コホートを用いた感度分析(感度分析 2)の Kaplan-Meier 生存曲線

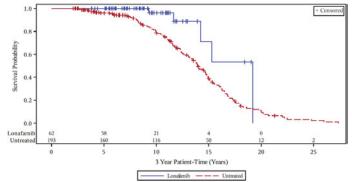


図 5 マッチングを行わない感度分析(感度分析 3)の Kaplan-Meier 生存曲線

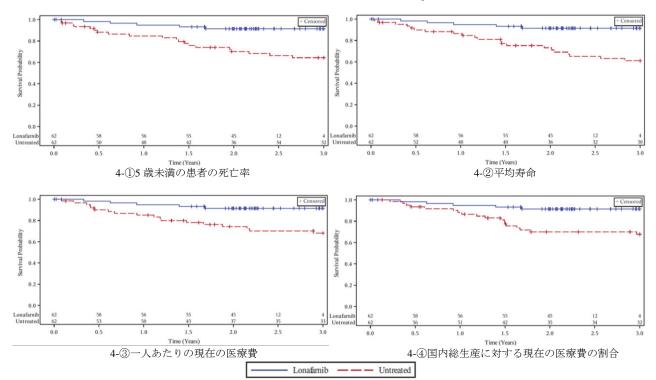


図 6 大陸 (居住地域) の代替変数を用いた各感度分析 (4-①~④) の Kaplan-Meier 生存曲線

次に、ハザード比について、主要な解析及び各感度分析について治療コホートと未治療集団を比較した結果、未治療と比較して本剤投与により一貫して生存に関するベネフィットを支持する結果が得られた(表 31)。

死亡率 ハザード比 解析項目 a) 未治療コホート 治療コホート (95%信頼区間) b) 主要解析 8.1 (5/62) 33.9 (21/62) 0.17 [0.060, 0.478] 0.21 [0.070, 0.597 感度分析 1-⑴ 8.1 (5/62) 27.4 (17/62) 感度分析 1-② 8.1 (5/62) 22.6 (14/62) 0.25 [0.082, 0.738] 感度分析 1-③ 8.1 (5/62) 17.7 (11/62) 0.29 [0.094, 0.909] 感度分析 1-④ 8.1 (5/62) 17.7 (11/62) 0.29 [0.095, 0.918] 0.35 [0.105, 1.175] 8.1 (5/62) 11.3 (7/62) 感度分析 1-⑤ 感度分析 2 8.1 (5/62) 30.6 (19/62) 0.18 [0.063, 0.495]感度分析3 8.1 (5/62) 67.4 (130/193) 0.31 [0.125, 0.791] 感度分析 4-(I) 8.1 (5/62) 32.3 (20/62) 0.19 [0.068, 0.538] 感度分析 4-② 8.1 (5/62) 33.9 (21/62) 0.24 [0.088, 0.659] 感度分析 4-③ 8.1 (5/62) 29.0 (18/62) 0.22 [0.078, 0.598] 感度分析 4-④ 8.1 (5/62) 29.0 (18/62) 0.21 [0.074, 0.573]

表 31 各解析項目における死亡率(3 年時打切り)

発現割合%(発現例数/評価例数)

- a) 各感度分析の番号は表 30 に記述した感度分析の番号に対応
- b) マッチング因子で層別化した層別 Cox 比例ハザードモデル

これらの感度分析は、最終追跡調査時点で打切りとした解析に適用した場合でも、未治療と比較して 一貫して本剤投与による生存に関するベネフィットを支持する結果が得られた。

7.R.1.2.3 バイアスが生じる要因について

申請者は、治療コホートと外部対照集団である未治療コホートとの比較におけるバイアスについて、 以下のように説明している。

両コホート間の比較に影響を及ぼす可能性のあるバイアスとしては以下が考えられる。

- 治療コホートを構成する 2 つの臨床試験(07-01-0007 試験(ProLon1)及び 09-06-0298 試験)で は、治験実施施設が所在するボストンへの定期的な渡航(来院)を規定したため、治療コホート は未治療コホートよりも健康状態が良好な患者集団の可能性がある。
- 未治療コホートに含まれる患者の居住する医療環境は多様(25カ国)であるが、治療コホートを 構成する 2 つの臨床試験に組み入れられた被験者は、より高度な医療水準を有する国に居住す る。そのため、治療コホートが生存時間解析に有利な状況にあると考えられる。
- 治療コホート (ProLon1 及び 09-06-0298 試験の第 2 群 (ProLon2)) と未治療コホート間の組入 れ基準の相違により、想定外のバイアスが生じている可能性がある。

これらのバイアスを最小化するために講じた方策及びバイアスによる影響に関する考察は以下のとお りである。

- ① 両コホート間での組入れ基準の主な相違は、治療コホートでは LMNA 遺伝子変異が確認されて いることが設定されており、LMNA 遺伝子変異が確認された患者の割合は、治療コホートでは 100%、未治療コホートでは 43.7%の患者であった。以上を踏まえ、未治療コホートにおけ る、LMNA 遺伝子変異が確認された患者集団と確認されていない患者集団で生存時間解析を実施 した結果、両患者集団間で大きな差は認められなかった。
- ② HGPS は単一の遺伝子の変異に起因することから、HGPS の表現型、生命予後や死因は民族、人 種、性別等の人口統計学的特性にはよらず均一と考えられ、治療コホートと未治療コホートとの 比較に影響を及ぼすバイアスが生じる可能性は低いものと考える。
- ③ 世界で生存が確認されている HGPS 患者は 125 例(2019 年 8 月現在)であり、このうち 50%超 が ProLon1 及び ProLon2 に含まれるため、治療コホートに含まれる集団の重症度の範囲及び分布 は HGPS 全体と類似している可能性が高い。

- ④ 個人の経済状況がバイアスを生じさせないよう、治療コホートに含まれる患者に対しては、プロジェリア研究財団 (PRF) が当該研究に要する全ての費用 (ボストン小児病院への規定来院時の飛行機代や宿泊費等) を負担し、また、全ての対症療法を無償提供した。更に、通訳手配、パスポート取得のサポート、旅行手配等を行うことにより研究参加への障害を抑えた。
- ⑤ ProLon1 と ProLon2 の組入れにあたっては、生存が確認された HGPS 患者全員に参加する機会を 提供した。なお、ProLon1 と ProLon2 では HGPS の重症度に関わる選択除外基準を設定しなかっ たため、様々な重症度の患者が参加可能であり、治療コホートではより健康な集団の可能性があ るというバイアスを軽減させた。
- ⑥ ProLon1 及び ProLon2 に参加する機会を提供された HGPS 患者のうち、渡航の困難さや健康状態の悪化を理由として参加を辞退した患者は 2 例のみであった。したがって、治療コホートには広範な病態進展を示す患者が含まれた可能性が高い。さらに、渡航できなかった 2 例については未治療コホートから除外した。
- ⑦ HGPS では年齢が生存の予後変数であるとされているが、ProLon1 と ProLon2 では年齢に関する 選択除外基準は設定しなかった。HGPS の平均寿命が 14.5 歳であることを考慮すると、ProLon1 及び ProLon2 には幅広い年齢範囲の被験者が組み入れられたものと考えられ、本剤投与開始時の 年齢に関連するバイアスが混入する可能性を軽減させた。
- ⑧ 主要解析では、未治療例のマッチングペアとして、治療例と年齢、性別、大陸(居住地域)の重要な因子でマッチングした全ての症例を同定し、その上でランダムに選択することにより、既知及び未知の潜在的バイアスを最小化した。
- ⑨ 未治療コホートにおいて出生日及び死亡日に欠落が認められる場合、測定誤差が生じる可能性がある。出生日及び死亡日のいずれかが入手不可能な場合は外部ソース(死亡記事や論文報告等)から入手した死亡年齢で補完し、出生日又は死亡日の一部(月又は日)が欠落している場合には1月又は1日を補完することとした。補完を行った症例は、主要な解析では2例(外部ソースから補完した1例及び死亡日の月日を補完した1例)であり、該当する被験者は限定的であるため、結果の解釈に大きな影響はないと考える。

以上、7.R.1.2.1~7.R.1.2.3 の検討のとおり、観察コホート生存解析においては、治療コホートと未治療コホートとの比較に影響を及ぼす可能性のある潜在的バイアスを特定し、治療コホートと未治療コホートで、疾患の重症度の範囲及びその分布、被験者の居住国の医療環境、変異の種類及びその分布、その他の人口統計学的特性等が近似するための措置を講じた。その上で実施した観察コホート生存解析の結果からも、両コホートの患者間において比較に影響を及ぼすほどのバイアスは認められなかったものと考える。主要な解析においては、本剤の投与がなされた集団(治療コホート)ではマッチングさせた未治療の集団(未治療コホート)と比較して、生存時間に統計学的に有意な差が認められ、かつ臨床的に意義のある延長が認められた。さらに、実施した各感度分析において、治療コホートに最も不利なマッチング法を用いた解析も含めて、主要な解析と同様の結果が得られた。以上より、HGPS 患者では、本剤投与による生存時間の延長が示されたものと判断した。

機構は、7.R.1.2.1~7.R.1.2.3 の申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。 治療コホートと外部対照集団である未治療コホートの生存時間の比較に際しては各種のバイアスが混入 する可能性があり、比較には限界があるが、現時点で得られている情報から推測されるコホート間の比 較におけるバイアスに関しては、「7.R.1.2.3 バイアスが生じる要因について」の項で示された申請者の説明を踏まえると、可能な範囲での対応はなされており、コホート間の比較に際して結果解釈に大きく影響を及ぼすほどの懸念は認められていなかったものと考える。また、未知のバイアスによる結果への影響に関する懸念を払拭することには限界があるが、生存時間という評価指標としての客観性や疾患の特徴を考慮すれば、一定の評価は可能と考える。未治療コホートと治療コホートの比較による生存時間解析の結果、主要な解析において統計学的に有意な生存時間の差が認められており、得られた平均生存時間のコホート間での差の大きさ、さらには各感度分析においても主要な解析結果を支持する結果が得られていることも考慮すると、実施した生存時間解析の結果から本剤の有効性は示唆されているものと考える。

以上、これらの生存時間に関する検討に加え、7.R.1.1 項で示したように、ProLon1 及び ProLon2 において頸動脈のエコー輝度や PWVcf についても改善傾向を示す患者も認められたことも考慮すると、HGPS に対する本剤の有効性は期待できると考えるが、本剤の有効性については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。07-01-0007 試験(ProLon1)及び09-06-0298 試験(2019年10月(データカットオフ)まで)における有害事象の発現状況は、表32のとおりであった。

表 32 臨床試験における有害事象の発現状況 (07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験: 2019 年 10 月 (データカットオフ) まで、安全性解析対象集団)

事象名		A44€ 2000 10 20	09-06-0298 試験				
		07-01-0007 試験 (28 例)	第1群(3剤併用期) (47例)	第1群(単剤継続期) (36 例)	第2群 (35例)		
すべての有害事象		100 (28)	100 (47)	100 (36)	97.1 (34)		
すべての副作	:用	100 (28)	95.7 (45)	44.4 (16)	94.3 (33)		
重篤な有害事	·象	42.9 (12)	42.6 (20)	41.7 (15)	34.3 (12)		
重篤な副作用		17.9 (5)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)		
投与中止に至	った有害事象	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	8.6 (3)		
	軽度	0 (0)	4.3 (2)	16.7 (6)	5.7 (2)		
重症度	中等度	42.9 (12)	36.2 (17)	22.2 (8)	54.3 (19)		
	重度 a)	57.1 (16)	59.6 (28)	61.1 (22)	37.1 (13)		
死亡		3.6 (1)	12.8 (6)	16.7 (6)	11.4 (4)		

発現例数 (発現割合%)

本剤が投与された 84 例(ProLon1 及び 09-06-0298-試験での本剤単剤、3 剤併用、3 剤併用から本剤単剤継続のいずれも含む)のうち、20.2%(17 例)が本剤投与中又は投与終了後 30 日以内に死亡した。その内訳は、心筋梗塞 8.3%(7/84 例)、事故 3.6%(3/84 例)、疾患進行、心不全、脳虚血、血腫及び肺炎が各 1.2%(各 1/84 例)であった。ProLon1 及び 09-06-0298-試験の第 2 群(ProLon2)の併合集団(本薬が単剤投与された 63 例)では、7.9%(5/63 例)が試験期間中又は投与終了後 30 日以内に死亡した。その内訳は、心筋梗塞 2 例、脳虚血、心不全、死亡が各 1 例であった。死亡に至った事象のうち、副作用と判断された事象はなかった。

ProLon1 及び ProLon2 の併合集団において、有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 98.4%(62/63 例)及び 96.8%(61/63 例)であり、主な有害事象は嘔吐 88.9%(56/63 例)、下痢 81.0%(51/63 例)、頭痛 52.4%(33/63 例)及び疲労 50.8%(32/63 例)であった。なお、有害事象の件数は、ProLon2(491件)に比較して ProLon1(864 件)で多かったが、ProLon1 と ProLon2 の間で認められた有害事象の件数の差は、ProLon2 では来院をベースライン時及び投与終了時のみとし、その間は電話連絡により安全性

a) 重度の有害事象、生命を脅かす事象、死亡

情報を収集することとしたために、投与中の臨床検査値に関連する事象の収集がなされなかったこと等 に起因するものと考える。

ProLon1 及び ProLon2 の併合集団において、重篤な有害事象は 38.1% (24/63 例) に発現し、認められた主な事象は脳虚血 9.5% (6/63 例)、血腫 6.3% (4/63 例)、心筋梗塞 4.8% (3/63 例)、肺炎及び上気道感染各 3.2% (各 2/63 例)であった。重篤な有害事象のうち、副作用と判断された事象は脳虚血 3.2% (2/63 例)、発熱、ALT 増加、AST 増加及び脱水各 1.6% (各 1/63 例)であった。

投与中止に至った有害事象は 4.8% (3/63 例) に発現し、認められた事象は、肺炎、嘔吐、ALT 増加/AST 増加/高血糖/高トリグリセリド血症各 1 例であった。投与中止に至った有害事象のうち、重篤であった事象は肺炎であり、副作用と判断された事象は嘔吐、ALT 増加及び AST 増加であった。減量に至った有害事象は、6.3% (4/63 例) に発現し、認められた事象は下痢/背部痛/筋骨格痛/浮腫、腹痛/嘔吐/足部痛/抑うつ気分/発疹、下痢/嘔吐/浮動性めまい/腹痛/大腸炎/関節痛、及び便秘/食欲減退/頭痛各1例であった。減量に至った有害事象はいずれも非重篤であり、副作用と判断された事象は下痢/背部痛/筋骨格痛、腹痛/嘔吐/抑うつ気分、下痢/嘔吐/浮動性めまい/腹痛/大腸炎、及び便秘/食欲減退であった。

発現時期別の有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、投与継続と共に有害事象の発現割合は減少する傾向を示した。投与中止に至った有害事象は3例のみであったことも考慮すると、本剤の忍容性は認められたものと判断した。

表 33 発現時期別の有害事象の発現状況
(ProLon1 及び ProLon2 ^{a)}の併合集団: 2019 年 10 月 (データカットオフ) まで 安全性解析対象集団)

(TIOLOIII /X O	、ProLonZ ****/分析	ロ来回・2017	平10万(/)	/ W D I W Z J	よく、女王圧的	*州 / /	
投与時期	0~4 カ月	4~8 カ月	8~12 か月	12~16 カ月	16~20 カ月	20 カ月~	全体
汉子时朔	(63 例)	(63 例)	(61 例)	(60例)	(60例)	(59 例)	(63 例)
すべての有害事象	95.2 (60)	84.1 (53)	68.9 (42)	70.0 (42)	81.7 (49)	78.0 (46)	98.4 (62)
すべての副作用	93.7 (59)	54.0 (34)	34.4 (21)	35.0 (21)	31.7 (19)	44.1 (26)	96.8 (61)
重篤な有害事象	6.3 (4)	12.7 (8)	6.6 (4)	8.3 (5)	11.7 (7)	3.4 (2)	38.1 (24)
投与中止に至った有害事象	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)	0 (0)	1.7 (1)	4.8 (3)
主な有害事象							
嘔吐	79.4 (50)	30.2 (19)	13.1 (8)	10.0 (6)	13.3 (8)	11.9 (7)	88.9 (56)
下痢	76.2 (48)	11.1 (7)	13.1 (8)	6.7 (4)	10.0 (6)	13.6 (8)	81.0 (51)
悪心	31.7 (20)	12.7 (8)	1.6 (1)	3.3 (2)	6.7 (4)	3.4 (2)	46.0 (29)
ALT 増加	17.5 (11)	7.9 (5)	0 (0)	1.7 (1)	3.3 (2)	10.2 (6)	27.0 (17)
AST 増加	19.0 (12)	9.5 (6)	3.3 (2)	6.7 (4)	6.7 (4)	6.8 (4)	34.9 (22)
リンパ球減少症	1.6 (1)	3.2 (2)	6.6 (4)	1.7 (1)	5.0 (3)	0 (0)	17.5 (11)
好中球減少	9.5 (6)	1.6 (1)	1.6 (1)	6.7 (4)	5.0 (3)	1.7 (1)	19.0 (12)
白血球減少	4.8 (3)	1.6 (1)	0 (0)	3.3 (2)	1.7 (1)	3.4 (2)	11.1 (7)
ヘモグロビン減少	17.5 (11)	7.9 (5)	4.9 (3)	8.3 (5)	5.0 (3)	1.7 (1)	23.8 (15)
高マグネシウム血症	22.2 (14)	6.3 (4)	1.6 (1)	3.3 (2)	3.3 (2)	0 (0)	30.2 (19)
高カリウム血症	7.9 (5)	6.3 (4)	0 (0)	1.7 (1)	3.3 (2)	1.7 (1)	20.6 (13)
低ナトリウム血症	4.8 (3)	3.2 (2)	0 (0)	5.0 (3)	3.3 (2)	3.4 (2)	15.9 (10)
高カルシウム血症	6.3 (4)	3.2 (2)	0 (0)	5.0 (3)	0 (0)	3.4 (2)	14.3 (9)
低カリウム血症	6.3 (4)	1.6 (1)	1.6 (1)	3.3 (2)	3.3 (2)	0 (0)	12.7 (8)

発現例数 (発現割合%)

部分集団別の有害事象の発現状況は、表 34 のとおりであった。有害事象の発現割合には部分集団間でばらつきが認められ、一部の部分集団では被験者数が少なく結果の解釈には限界があるものの、全体としては注目すべき特段の傾向は認められなかった。

a) ProLon2 では来院をベースライン時及び投与終了時のみとし、その間は電話連絡により安全性情報が収集された。

表 34 部分集団別の有害事象の発現状況

(ProLon1 及び ProLon2 の併合集団: 2019 年 10 月 (データカットオフ) まで、安全性解析対象集団)

	年	齢	性	別		地域	
事象名	1-11 歳	12-18 歳	男性	女性	ヨーロッパ	北アメリカ	その他
	(57 例)	(6例)	(33 例)	(30 例)	(12 例)	(20 例)	(31 例)
すべての有害事象	98.2 (56)	100 (6)	97.0 (32)	100 (30)	100 (12)	95.0 (19)	100 (31)
すべての副作用	96.5 (55)	100 (6)	93.9 (31)	100 (30)	100 (12)	95.0 (19)	96.8 (30)
重篤な有害事象	38.6 (22)	33.3 (2)	42.4 (14)	33.3 (10)	25.0 (3)	65.0 (13)	25.8 (8)
重篤な副作用	8.8 (5)	0 (0)	6.1 (2)	10.0 (3)	0 (0)	20.0 (4)	3.2 (1)
重度の有害事象 a)	45.6 (26)	50.0 (3)	45.5 (15)	46.7 (14)	41.7 (5)	60.0 (12)	38.7 (12)
投与中止に至った有害事象	5.3 (3)	0 (0)	6.1 (2)	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)	9.7 (3)
死亡	5.3 (3)	33.3 (2)	9.1 (3)	6.7 (2)	0 (0)	15.0 (3)	6.5 (2)

発現例数(発現割合%)

日本人患者は ProLon1 及び 09-06-0298 試験に 3 例が組み入られた。1 例は、登録時 歳であり、ProLon1 に参加したのち、09-06-0298 試験(3 剤併用及び単剤継続)及び 0000170505 試験³6)(エベロリムス併用)に参加した症例であり、試験参加中 1 歳時に心不全及び呼吸器ウイルス感染症により死亡した症例であった。1 例は登録時 歳であり、09-06-0298 試験(3 剤併用及び単剤継続)に参加した症例であり、試験終了後、1 歳時に死亡した。1 例は登録時 歳であり、ProLon2 に参加した症例であり、1 歳時点で生存が確認されている。これらの症例で発現した有害事象の発現状況は「7.1.2 HGPS 又は PL 患者を対象とした海外第 II 相試験」の項に記載のとおりであり、重症度が重度の副作用は国際標準比/脳虚血及びALT 増加各 1 例であった。

以上の検討に加え、本剤が投与された 84 例のうち、76 例(90.5%)が 1 年以上、39 例(46.4%)が 5 年以上、8 例(9.5%)が 10 年以上の投与経験を有しており、発現した有害事象の多くは事象に応じた治療を行うことで管理可能であったことから、本剤の HGPS 患者及びプロセシング不全性の PL 患者における本剤の忍容性は確認され、安全性は許容可能と判断した。なお、臨床試験における有害事象の発現状況や、非臨床試験結果を踏まえて着目する必要があると判断した個別の事象については、7.R.2.1~7.R.2.6 で説明する。

機構は、以下のように考える。HGPS 患者又はプロセシング不全性の PL 患者を対象に実施された臨床試験では、ProLon1 及び ProLon2 の併合集団において死亡例が 5/63 例、重篤な有害事象が 24/63 例と、一定程度の患者で認められたが、多くは心血管系事象等であり、原疾患の影響によるものと考えられる。有害事象の発現により投与中止に至った被験者は ProLon1 及び ProLon2 の併合集団において 3/63 例と限られることを考慮すると、発現した事象に対して適切な処置を行いながら本剤を投与することで忍容可能と考えられ、後述する各事象 (7.R.2.1~7.R.2.6) 等に関する適切な注意喚起を行うことにより、HGPS 患者及びプロセシング不全性の PL 患者に本剤を投与した際の安全性は本剤による治療継続に大きな障害とならないものと判断した。ただし、臨床試験に組み入れられた症例数は限られていることから、製造販売後調査等において引き続き本剤の安全性の情報について収集する必要がある。

7.R.2.1 胃腸障害関連事象

申請者は、以下のように説明している。ProLon1 及び ProLon2 の併合集団では、本薬が投与された被験者の主な有害事象として、胃腸障害関連事象³⁷⁾が認められた(表 33)。しかしながら、これらの大部

a) 重度の有害事象、生命を脅かす事象、死亡

^{36) 09-06-0298} 試験で本剤が投与された患者を対象に、本薬及びエベロリムス (mTOR 阻害薬) 併用時の有効性及び安全性を検討する ための非盲検非対照試験。

³⁷⁾ PT の下痢、悪心、嘔吐に該当する事象

分の事象は軽度又は中等度であり、重度の事象は下痢4例、嘔吐1例で、重篤な事象は認められなかった。減量に至った事象は3例(下痢、嘔吐、下痢/嘔吐各1例)、投与中止に至った事象は1例(嘔吐)であり、投与期間が長期化するとともに胃腸障害関連事象の有害事象の発現割合は減少する傾向を示した(表33)。胃腸障害関連事象に対して忍容性は認められるものと考えたが、下痢や嘔吐に伴う脱水の発現には留意する必要がある。ProLon1及びProLon2の併合集団では、脱水の発現頻度は11.1%(7/63例)であり、4.8%(3/63例)は副作用と判断された。また、重篤な有害事象と判断された事象が1例に認められた。認められた脱水は、下痢又は嘔吐に起因する可能性が高いと考えられたことから、脱水のリスクを避けるため、胃腸障害関連事象の慎重な管理が重要であり、添付文書における注意喚起が必要と考える。

機構は、以下のように考える。本薬投与時に胃腸障害関連事象が高頻度に認められたが、重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、多くの被験者では投与中止又は用量変更の必要なく管理が可能であったこと、胃腸障害関連事象は投与の継続に伴い発現頻度が減少する傾向が認められたことから、本剤投与に伴う胃腸障害関連事象のリスクは本剤による治療において、大きな問題にはならないと考える。一方で、下痢、悪心、嘔吐等に関連すると考えられる脱水には注意が必要であり、添付文書においては、これら胃腸障害関連事象の発現に注意し、必要に応じて補液等の処置や本薬の減量又は休薬を考慮する旨を注意喚起することが必要と考える。

7.R.2.2 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。ProLon1 及び ProLon2 の併合集団では、肝機能検査値異常³⁸⁾ として ALT 増加が 27.0%(17/63 例)に、AST 増加が 34.9%(22/63 例)に認められている。これらの大部分の事象は軽度又は中等度であり、重度であった事象は ALT 増加で 2 例、AST 増加で 1 例であった。重篤と判断された事象は ALT 増加及び AST 増加各 1 例であり、用量変更を必要とした事象は認められず、投与中止に至った事象は 1 例(ALT 増加及び AST 増加)であった。ProLon1 及び ProLon2 の併合集団において、上記の ALT 増加及び AST 増加以外に「肝機能検査及び肝胆道系徴候および症状」(HLT)に該当する事象は、肝腫大 1 例(ProLon2)のみであり、重症度は軽度で、副作用とは判定されなかった。ビリルビンの増加や、アルブミン低下、凝固系の異常に関する事象や、肝肥大及び黄疸の発現は認められなかったことも考慮すると、臨床上懸念となる可能性は低いと考えるが、添付文書においては、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験において本剤投与に伴い ALT 増加及び AST 増加が被験者の30%前後に認められたこと、及び非臨床毒性試験においても肝機能障害に関する所見が認められていることから、肝機能障害は本剤によるリスクと考えられるが、臨床試験において認められた事象の大部分の事象は軽度又は中等度であり、多くは本剤の継続投与が可能であったことから、本剤の肝機能障害のリスクは本剤による治療において、大きな問題にはならないと考える。ただし、添付文書においては、上記の臨床試験及び非臨床試験の結果を踏まえ、定期的に肝機能検査を実施すること等の注意喚起をすることが必要と考える。

_

³⁸⁾ PT の AST 増加、ALT 増加に該当する事象

7.R.2.3 骨髓抑制

申請者は、以下のように説明している。非臨床毒性試験においては、骨髄抑制を示唆する所見が認められていることから(「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照)、臨床試験において関連する事象³⁹⁾の発現状況について検討した。その結果、ProLon1 において、骨髄抑制を示唆する有害事象として、ヘモグロビン減少 53.6%(15/28 例)、好中球数減少 42.9%(12/28 例)、リンパ球減少症 39.9%(11/28 例)、白血球数減少 25.0%(7/28 例)、血小板減少症 7.1%(2/28 例)が認められた。いずれの事象も非重篤であり、重度の事象、及び本薬の減量・中止に至った事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本剤投与時の骨髄抑制のリスクについて、臨床試験においては臨床的に大きな問題となる骨髄抑制に関連する事象は認められていないと考えるものの、関連する事象の中には比較的高頻度に認められている事象もある。非臨床試験においても骨髄抑制を示唆する所見が認められていることを考慮すると、添付文書において、本剤による骨髄抑制の兆候に注意を払い、定期的に血液検査を行うよう、注意喚起することが必要と考える。

7.R.2.4 電解質異常

申請者は、以下のように説明している。ProLon1 において、高マグネシウム血症 67.9%(19/28 例)、高カリウム血症 42.9%(12/28 例)、低ナトリウム血症 35.7%(10/28 例)、高カルシウム血症 32.1%(9/28 例)、低カリウム血症 28.6%(8/28 例)及び血中重炭酸塩減少 71.4%(20/28 例)が認められた。これらの事象の多くは軽度であり、重度の事象は低カリウム血症の 3 例、高カリウム血症の 1 例及び血中重炭酸塩減少の 1 例であった。重篤と判定された事象はなかった。本剤の減量又は投与中止に至った事象は認められず、また、認められた事象の多くで回復が認められた。

電解質異常が認められた要因として、本剤の有害事象で胃腸障害関連事象が高頻度に認められたこと、高マグネシウム血症については、本剤開始時から既に血中マグネシウム値が正常範囲の上限を超える被験者が26例中20例おり、本剤以外の原因による可能性も考えられたが、電解質異常の特定の原因は不明であった。電解質異常の多くは軽度であり、本剤の中止や減量が必要となった事象はないことから、臨床上懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。実施した臨床試験では高頻度で発現した電解質異常も認められているが、特に発現頻度が高かった高マグネシウム血症(19/28 例)についてはベースライン時に正常範囲の上限を超えていた被験者が 26 例中 20 例存在しており、原疾患の影響も考えられる。また、その他の事象の内訳としては様々な電解質の異常が報告されており、高値及び低値のいずれの異常も認められた電解質もあった。発現した電解質異常の大半は軽度かつ回復が認められており、本薬の減量又は中止に至った事象も認められなかったことを考慮すると、現時点では、認められた電解質異常が本剤投与時に臨床的に懸念されるリスクとまでは判断できない。一方で、十分な患者数で本剤の安全性が検討されたわけではないことから、製造販売後も引き続き情報収集することが必要である。

_

³⁹⁾ PT の貧血、血小板減少症、白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少症に該当する事象

7.R.2.5 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。本薬のラットを用いた反復投与毒性試験において、髄質内層の壊死及び鉱質沈着、並びに単核細胞浸潤等の腎毒性が生じることが示されているから(「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照)、臨床試験における腎機能障害に関する有害事象の発現状況について検討した。ProLon1 及び ProLon2 においては、SMQ「急性腎不全」(狭域)または「慢性腎臓病」(狭域)に該当する事象の発現は認められなかった。また、ProLon1 及び ProLon2 において、ベースライン時から比較してクレアチニン値の上昇(ベースライン時の 1.5 倍以上に上昇)が認められた症例は、それぞれ17.9%(5/28 例)及び 5.7%(2/35 例)であった。ProLon2 ではクレアチニン値の測定はベースライン時及び最終観察日のみであるが、ProLon1 でクレアチニン値の上昇が認められた 5 例中 4 例は試験期間中(09-06-0298 試験の 3 剤併用期を含む)にベースライン値まで回復し、1.5 倍以上の値が持続した症例は1 例であった。また、ProLon2 の症例も含め、いずれも基準値の範囲内での変動であった。以上のとおり、臨床試験においては本剤投与時の腎機能障害を懸念する結果は認められていないものと考えるが、上記の非臨床試験の結果も踏まえ、添付文書において定期的な腎機能のモニタリングを行うことが望ましい旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。非臨床試験においては腎障害を示す所見が認められており、臨床試験においてもクレアチニン値の上昇が認められた症例もいることから、添付文書において、腎機能障害の発現に注意を払い、定期的に腎機能のモニタリングを行うよう注意喚起することが必要と考える。

7.R.2.6 眼障害

申請者は、以下のように説明している。サルを用いた反復投与毒性試験において、眼の所見として杆 体錐体層における網膜視細胞の壊死が認められ、網膜電図所見からも、暗視障害に至る可能性のある杆 体細胞機能の低下を示唆する所見が得られていることから(「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照)、 臨床試験における眼障害に関する有害事象40の発現状況について検討した。その結果、ProLon1 及び ProLon2 の併合集団においては、22.2% (14/63 例) に認められ、発現した事象は角膜炎 6 例、流涙増加 3 例、ドライアイ及び視力低下各 2 例、角膜混濁、結膜出血、弱視、虹彩炎及び白内障各 1 例であった。 HGPS においては、睡眠中に完全に閉眼できない状態である夜間の兎眼が一般的にみられ、角膜の乾燥 や曇りが生じる可能性があり、ドライアイが原因で角膜潰瘍が生じることが報告されている(Am J Ophthalmol 2017; 182: 126-32) ことから、流涙増加、ドライアイ、角膜炎、角膜混濁は疾患に関連する事 象と考える。また、結膜出血、虹彩炎及び白内障は、外的刺激や感染等の本剤以外の要因が考えられた。 視覚障害又は視力障害に該当すると考えられる事象は、視力低下2例及び弱視1例であり、これらはい ずれも非重篤で、重度の事象は認められなかった。がん患者を対象とした本剤の臨床試験においては、 副作用として霧視及び視力障害が各 1.6%(6/374 例)に発現したことが報告されている。以上のとおり、 視覚又は視力障害に関する事象の発現頻度は低く、臨床試験においては本剤が夜間視力障害のリスクを 有するとの明確な結果は得られていないものの、添付文書においては定期的な眼科検査を行うことが望 ましい旨を注意喚起する予定である。

⁴⁰⁾ SOC の眼障害に該当する事象

機構は、以下のように考える。非臨床試験からは夜間視力障害を示唆する所見が認められていること、ヒトにおいても他の適応症での開発で実施された臨床試験も含めて視力低下に関連すると考えられる有害事象が認められていることを考慮すると、本剤投与中には視力低下等の視力障害の発現に注意する必要があり、添付文書においては定期的な眼科検査を行う旨を注意喚起することが必要と考える。

7.R.3 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。HGPS は、LMNA の変異に起因し、患者の約 90%を占める古典型では LMNA 遺伝子のエクソン 11 のヘテロ接合点変異 (c.1824C>T; p.G608G) が原因である (Science 2003; 300: 2055、Nature 2003; 423:293-298) 。非古典型 HGPS では、エクソン 11 又はイントロン 11 でのヘテロ接合点変異 (c.1968+2T>C、c.1968+1G>A、c.1968+5G>C、c.1868C>G、c.1968G>A等)が報告されている (Cells 2016; 5: 31) 。古典型及び非古典型のいずれにおいても、LMNA 遺伝子の変異によるスプライシングの異常によりメタロプロテアーゼでの切断部位を含むアミノ酸配列の部分的欠落が生じており、短縮したプレラミン A にファルネシル基が残存した変異型プレラミン A (プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質)が代謝されずに核膜に蓄積する。

プロセシング不全性の PL は、*LMNA* 又は *ZMPSTE24* のいずれかの変異が要因とされる。*LMNA* の変異としては、メタロプロテアーゼの切断部位の変異が報告されており、当該変異ではメタロプロテアーゼで切断されない全長プレラミン A のファルネシル化産物(プロジェリン様タンパク質)が蓄積する(J Cell Sci 2016; 129: 1975-1980)。*ZMPSTE24* の変異の場合、プレラミン A に異常は生じないものの、ファルネシル化されたプレラミン A が切断されず、プロジェリン様タンパク質が産生され、核膜に蓄積する(J Invest Dermatol 2005; 125:913-919、J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4617-4623)。

プロセシング不全性の PL は、発現する臨床症状により、拘束性皮膚障害や下顎先端異形成症 B 型といった個別の疾患として診断される場合もあるが、一方で個別の疾患名が付与されていない変異の報告 (J Cell Sci 2016; 129: 1975-1980) もあり、また、今後プロセシング不全性の PL を認める新たな変異又は疾患が報告される可能性もある。したがって、効能・効果として個別の疾患を列挙することは困難と考えられ、プロセシング不全性の PL を効能・効果とすることが適切である。なお、プレラミン A のファルネシル化からファルネシル化部位の切断までには 2 つの過程があるが、この過程で関与するタンパク質の変異によるプロセシング不全性の PL の報告は現時点ではない。

HGPS については、観察コホート生存解析において、本薬が投与された HGPS 患者と本薬未治療患者を比較した結果、生存時間の延長効果が示された(「7.R.1 有効性について」の項を参照)。一方、プロセシング不全性の PL 患者は、観察コホート生存解析からは除外されたが、07-01-0007 試験 (ProLon1)及び 09-06-0298 試験に 4 例組み入れられた。このうち、2 例の変異は ZMPSTE24 の変異であり、いずれも下顎先端異形成症 B 型として報告されている変異であった。残りの 2 例は LMNA の変異であり、PLとしてのみ診断され、他の疾患名の診断はなされていない。ただし、LMNA 変異の 1 例は組入れ後にプロセシングに異常がない PL と判断されており、本症例は本剤の投与対象外と考えられる。ProLon1 及び 09-06-0298 試験に組み入れられたプロセシング不全性の PL 患者では死亡は認められておらず、本剤の投与対象外と考えられる 1 例を除き本剤の投与が継続され、10 年以上が経過している。

以上の検討に加え、HGPS 及びプロセシング不全性の PL では、いずれもプロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の産生及び蓄積が認められることから、ファルネシル化トランスフェラーゼを阻害する本剤の作用機序を考慮すると、HGPS 及びプロセシング不全性の PL のいずれも有効性は期待でき、効能・効果で規定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。観察コホート生存解析等の結果から、本剤の HGPS に対する一定の有効性は期待でき、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、安全性は許容可能と判断できる(「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照)。

プロセシング不全性の PL に対する有効性に関する情報は限定的ではあるものの、疾患の発症機序や本薬の作用機序等を踏まえると、HGPS 患者と同様に有効性が期待できるものと考えられ、疾患の重篤性や希少性、現時点では確立された治療法はないことも考慮すると、プロセシング不全性の PL も本剤の投与対象に含めることが適切と考える。なお、プロセシング不全性の PL は、申請者も説明するように下顎骨先端異形成症 B 型等の個別の疾患として診断される場合もあると考えられるものの、プロセシング不全性の PL として分類され得るすべての個別の疾患を効能・効果に列挙することは現実的ではないことから、効能・効果としては、「プロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー」とすることが適切と考える。また、プロセシング不全性の PL が認められる要因として、現時点では LMNA 変異又は ZMPSTE24 変異のみが報告されているが、今後もプロセシング不全性の PL を認める新たな変異が報告される可能性もあることを踏まえると、これらの変異について効能・効果では限定せず、プロセシング不全性の PL に関する最新の知見及び本剤の臨床試験に組み入れられた患者の背景、観察コホート生存解析の結果等を踏まえて、本剤の対象となるプロセシング不全性の PL 患者を選択するよう、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切と考える。

以上の検討から、本剤の効能・効果を「ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー」とし、効能・効果に関連する注意に上記の内容を記載することが適切と考えるが、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の適切性については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。HGPS 又は PL 患者を対象とした 07-01-0007 試験(ProLon1)では、朝及び夕方に本薬を 1 回 $115 \, \mathrm{mg/m^2}$ から投与開始し、4 カ月後に $150 \, \mathrm{mg/m^2}$ に増量する投与方法で検討され、09-06-0298 試験では投与開始時より $150 \, \mathrm{mg/m^2}$ が投与された。

ProLon1 の開始用量を 115 mg/m²の 1 日 2 回としたことは、本薬を用いた小児の進行性又は再発性脳腫瘍患者を対象とした第 I 相試験に基づいている(J Clin Oncol 2007; 25; 3137-43)。当該試験では、小児患者(年齢範囲:3.9~19.5 歳)53 例を対象に、本薬 70、90、115、150 及び 200 mg/m²を 1 日 2 回、漸増して投与した結果、用量制限毒性は、200 mg/m²の 1 日 2 回投与で認められた肺臓炎、血小板減少症及び骨髄抑制であり、MTD は 98.5 mg/m²の 1 日 2 回投与、次相の推奨用量としては 115 mg/m²の 1 日 2 回投与と結論付けられた。また、維持用量については、本剤投与による ALT 及び AST の上昇は可逆的であり、臨床的に重大なものではなく、150 mg/m²の用量まで認められた骨髄抑制に関する事象も限定的であったことから、115 mg/m²の投与で忍容性が確認できた場合には 150 mg/m² に増量することとした。なお、ProLon1 において血漿中プロジェリン濃度を測定した結果、本薬 115 mg/m²を 4 カ月間投与すると、血漿中プロジェリン濃度は投与前と比較して 48%の減少が認められ、150 mg/m² に増量した後は投与前と比較して 50~62%の減少が認められ、150 mg/m² に増量した後は投与前と比較して 50~62%の減少が認められ、150 mg/m² に増量した後は投与前と比較して 50~62%の減少が認められ、2023;147:00-00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060002)。

用法については、ProLon1 及び 09-06-0298 試験では胃腸障害を避けるために食事とともに服用することが推奨されており、実際には食事中又は食後まもなく服用されていたと推測される。当該用法の根拠は、固形腫瘍を有する患者を対象に食事の影響を検討した試験(P00394 試験)である。P00394 試験にお

いて、本剤 200 mg を 1 日 2 回、空腹時に 28 日間投与した後、2 週間の休薬期間後、本剤 200 mg を 1 日 2 回、食後に 28 日間投与した。その結果、胃腸障害に関する有害事象は空腹時投与では 82.4%(14/17 例)に、食後投与では 83.3%(15/18 例)に発現し、そのうち重度の事象は、食後投与(22.2%、4/18 例)と比較して空腹時投与(47.1%、8/17 例)で発現割合が高かった。この結果は、主に、重度の下痢の発現割合が食後投与(5.6%、1/18 例)に比較して空腹時投与(29.4%、5/17 例)で高かったことが原因であった。

以上の検討から設定された用法・用量で実施された ProLon1 の結果、すべての被験者で 150 mg/m² に 増量可能であり、増量後に減量を要した患者は 2/28 例であった。09-06-0298 試験の第 2 群 (ProLon2) では 150 mg/m² の投与開始後に 115 mg/m² に減量を要した患者は 2/35 例であった。これらの試験成績を用いた観察コホート生存解析の結果から本剤投与による生存時間の延長等が認められ(「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性も許容可能であった(「7.R.2 安全性について」の項を参照)。また、これらの試験に組み入れられた 3 例の日本人患者においても、忍容性が認められたことから、申請用法・用量として、朝及び夕方の 1 日 2 回、食事中又は食直後に本薬 115 mg/m² から投与開始し、4 カ月後に 150 mg/m² に増量することを規定することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の用法・用量について、HGPS 及びプロセシング不全性のPL 患者における至適用量に関する情報は必ずしも十分とは言い難いものの、用量設定のための臨床試験の実施可能性も考慮すると、ProLon1 の実施にあたり、他の疾患を対象とした臨床試験から得られた安全性に関する結果に基づき、開始用量を115 mg/m²の1日2回とし、忍容性が確認できた場合には150 mg/m²の1日2回投与に増量することとしたことはやむを得ない。HGPS 又は PL 患者を対象として実施された臨床試験の結果等から、本剤投与による一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断できることから(「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照)、HGPS 又は PL 患者を対象とした臨床試験(ProLon1 及び 09-06-0298 試験)で設定された用法・用量に基づき、本薬115 mg/m²の1日2回投与から開始し、投与開始4カ月後に150 mg/m²の1日2回投与に増量することと設定とすることは妥当である。また、用法について、他の疾患での検討ではあるが、空腹時投与では食後投与に比較して重度の下痢の発現割合が高かったことから、ProLon1 及び 09-06-0298 試験での規定を参考に食事中又は食直後と設定することは適切と考える。用法・用量及び用法・用量に関連する注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。HGPS は、核膜を構築するタンパク質の一つであるラミン Aをコードする LMNA 遺伝子のヘテロ接合点の変異を原因とし、プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質が核膜に蓄積することで、核膜の構造・機能異常を来し、全身組織に障害が生じる疾患である。HGPS 患者では、生後半年~2年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症等の早老症状を呈し、脳卒中、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害等を合併し、重症アテローム性動脈硬化症により死亡することが最も多く、平均寿命は14.5歳とされている(JAMA 2018; 219: 1687-1695)。プロセシング不全性のPLは、HGPSと類似した疾患とされており、LMNA遺伝子又は ZMPSTE24の変異によりプロジェリン様タンパク質が蓄積し、臨床的な特徴は HGPS と重複することが報告されている(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121)。HGPS 及びプロセシング不全性のPLに対する治療薬は本邦では承認されておらず、根治的治療法はない。

本薬は、核膜を構築するラミン A の成熟過程におけるプレラミン A のファルネシル化を触媒するファルネシルトランスフェラーゼに対する阻害作用を有し、HGPS 及びプロセシング不全性の PL の発症原因とされるファルネシル化タンパク質のプロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の生成を抑制することで、疾患の進行を抑制することが期待される。本剤が投与された HGPS 患者と本剤未治療の患者データとの比較において、生存時間の延長が認められ(「7.R.1 有効性について」)、HGPS 及びプロセシング不全性の PL に対する治療薬は本邦では承認されていないことも踏まえると、本剤は、HGPS 及びプロセシング不全性の PL に対する新たな治療薬になると考える。

機構は、以下のように考える。HGPS 及びプロセシング不全性の PL は致死的な疾患であり、本邦において本疾患を効能・効果として承認された薬剤はない。プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の蓄積に起因する全身組織の障害を認めるこれら疾患に対して、ファルネシルトランスフェラーゼに対する阻害作用を有する本薬を投与することは合理的であり、臨床試験成績等から本剤の投与で一定の有効性が得られることが期待される。また、期待される有効性を考慮すれば、適切な注意喚起を行った上での本剤の安全性は臨床的に許容可能である(「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照)。以上を踏まえると、本剤は HGPS 及びプロセシング不全性の PL に対する新たな治療薬であり、本剤を医療現場に提供する意義はあるものと考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。臨床試験(07-01-0007試験(ProLon1)及び09-06-0298試験)において本剤が投与された症例数は極めて限られていることから、本剤が投与される全症例を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査を実施する。登録期間は最長8年6カ月とし、観察期間は登録時から調査期間終了時までの最長9年間とする。安全性については、胃腸障害、肝機能障害、眼障害、腎機能障害等を、有効性については、脈波伝播速度、頸動脈肥厚、骨密度の変化等を情報収集する。

機構は、以下のように考える。HGPS 及びプロセシング不全性の PL 患者を対象とした臨床試験において本剤が投与された症例数は極めて限られること等から、本剤の安全性及び有効性を把握するために、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施することは適切である。申請者の提示する製造販売後調査計画は概ね適切と考えるが、製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

- 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断
- 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HGPS 及びプロセシング不全性の PL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はファルネシルトランスフェラーゼに対する阻害作用を有する薬剤であり、HGPS 及びプロセシング不全性の PL における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審查報告(2)

令和5年11月24日

申請品目

[販売名] ゾキンヴィカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg

[一般名] ロナファルニブ

[申 請 者] アンジェス株式会社

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審查内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構による有効性評価の概要は、以下のとおりである。HGPS は極めて希少な疾患であることや、07-01-0007 試験(ProLon1)及び09-06-0298 試験の計画段階では有効性が確立した治療薬や適切な薬効評価の指標は存在しなかったことから、ProLon1 及びそれに引き続いて計画・実施された 09-06-0298 試験においては、HGPS では健康な小児と比較して体重増加が少ない等の特徴に着目し、主要評価項目を体重増加率としたことはやむを得ない。ProLon1 及び 09-06-0298 試験の結果、主要評価項目としたベースラインからの年間体重増加率では本薬の統計学的に有意な有効性は示されなかったが、ProLon1 及び 09-06-0298 試験の第 2 群(ProLon2)において設定された頸動脈のエコー輝度や PWVcf 等の心血管系の評価項目について、ベースライン時と比較して心血管疾患を有さない集団と同程度にまで改善した患者も認められた。この結果は、HGPS 患者の死亡原因の多くが心血管系のイベントであることを考慮すると、本薬の有効性を示唆している。この結果と、HGPS は早期に死に至る疾患であり、生存時間を指標として薬効を評価することは妥当である。加えて、HGPS の重篤性や希少性等から適切な比較試験の実施が困難であること、生存期間評価の客観性、HGPS に係る情報の集積状況等を考慮すると、本薬の有効性を生存時間を指標として既存の情報から構築した自然歴コホートを対照と位置付けて評価する計画としたことは、次善策の一つと言える。以上の判断のもと、以下のとおり本剤の有効性を評価した。

ProLon1 及び ProLon2 の被験者集団 (治療コホート) と自然経過データを有する本薬未治療の患者集団 (未治療コホート) の生存時間解析の結果、主要な解析において、未治療コホートと治療コホートの Kaplan-Meier 生存曲線に統計学的に有意な差が認められ、生存時間 (平均値±標準誤差) は 2.828±0.0845 年及び 2.340±0.1368 年であった。得られた平均生存時間のコホート間差の大きさや、各感度分析においても主要な解析結果を支持する結果が得られていること、生存時間の比較に対するバイアスに関して結

果解釈に大きく影響を及ぼすほどの懸念はないと考えられること等も考慮して、HGPS に対する本薬の有効性は期待できるものと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。なお、プロセシング不全性の PLに対する投与の適否等については、「1.3 効能又は効果について」の項に記載した。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。ProLon1 及び ProLon2 の併合集団において認められた死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の多くは心血管系事象等であり、原疾患の影響と考えられる事象であったこと、及び有害事象の発現により投与中止に至った被験者は ProLon1 及び ProLon2 の併合集団において3/63 例と限られており、多くの被験者で投与の継続が可能であったことを考慮すると、発現した事象に対して適切な処置を行いながら本剤を投与することは可能と判断できる。また、非臨床試験及び臨床試験結果を考慮すると、胃腸障害関連事象、肝機能障害、骨髄抑制、腎機能障害、眼障害及び QT 延長に関して適切な注意喚起すれば、本剤の安全性は管理可能と判断した。ただし、臨床試験に組み入れられた症例数は限られていることから、臨床試験結果等からは本剤投与との明確な関係が不明であった電解質異常に関連する事象も含め、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 効能又は効果について

機構は、以下のように考えた。申請効能・効果のうち、HGPS については、観察コホート生存解析等の結果から、本剤に一定の有効性は期待でき、得られる有効性を踏まえると、適切な注意喚起がなされれば安全性は許容可能である。一方、プロセシング不全性の PL については、本剤の有効性に関する情報は限定的ではあるものの、疾患の発症機序や本薬の作用機序等を踏まえると、HGPS 患者と同様に本剤の有効性が期待できるものと考えられる。加えて、疾患の重篤性や希少性、現時点では確立された治療法がないことも考慮すると、プロセシング不全性の PL も本剤の投与対象に含めることは適切である。また、プロセシング不全性の PL として分類され得るすべての個別の疾患名を添付文書に列挙することは現実的ではないことから、効能・効果は「プロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー」とすることが適切である。なお、プロセシング不全性の PL が認められる要因として、現時点で報告のある LMNA 変異又は ZMPSTE24 変異以外にも今後プロセシング不全性の PL を認める新たな遺伝子変異が報告される可能性があることから、効能又は効果ではこれらの遺伝子変異に限定せず、添付文書においてプロセシング不全性の PL に関する最新の知見、本剤の臨床試験に組み入れられた患者の背景、及び観察コホート生存解析の結果等を踏まえてプロセシング不全性の PL に関する適切な投与対象の選択を行うよう注意喚起することが適切である。

以上の検討から、本剤の効能又は効果を「ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー」とし、効能又は効果に関連する注意の項に上述の適応患者の選択に関する注意喚起を記載することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、効能又は効果、及び効能又は効果に関連する注意の項を以下のとおりとすることが適切と判断した。

「効能又は効果」

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミ ノパチー

[効能又は効果に関連する注意]

「臨床成績」及び「薬効薬理」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(臨床症状、遺伝子変異等)並びに本剤の有効性及び安全性の試験結果等を十分に理解した上で、適応患者を 選択すること。

1.4 用法及び用量について

機構は、以下のように考えた。開始用量を 115 mg/m²の1日2回とし、忍容性が確認できた場合には 150 mg/m²の1日2回投与に増量する規定で実施した HGPS 又は PL 患者を対象とした臨床試験の結果等 から、本剤投与による一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断できることから、HGPS 又は PL 患者を対象とした臨床試験(ProLon1 及び ProLon2)で設定された用法及び用量のとおり、本剤 115 mg/m²の1日2回投与から開始し、投与開始4カ月後に150 mg/m²の1日2回投与に増量することと設定することは妥当である。また、用法について、空腹時投与では食後投与に比較して重度の下痢の発現割合が高くなる傾向が認められたことから、ProLon1 及び ProLon2 での規定を参考に食事中又は食直後に投与するよう規定することが適切と判断した。

専門協議において、専門委員より機構の判断について支持された。

機構は、用法及び用量を以下のとおりとすることが適切と判断した。

「用法及び用量】

通常、ロナファルニブとして開始用量 115 mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与し、4 カ月後に維持用量 150 mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

1.5 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。HGPS 及びプロセシング不全性の PL は致死的な疾患であり、本邦において本疾患を効能又は効果として承認された薬剤はない。プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の蓄積に起因する全身組織の障害を認めるこれら疾患に対して、ファルネシルトランスフェラーゼに対する阻害作用を有する本剤を投与することは合理的であり、臨床試験成績等から本剤の投与で一定の有効性が得られることが期待される。また、期待される有効性を考慮すれば、適切な注意喚起を行った上での本剤の安全性は臨床的に許容可能である。したがって、本剤は HGPS 及びプロセシング不全性の PL に対する新たな治療薬であり、本剤を医療現場に提供する意義はある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.6 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、

表 35 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 36、37 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 35 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

20 C D D D D D D	<u> </u>	17,7512. 1947 2 1947 1 74
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・胃腸障害 ・肝機能障害 ・QT 間隔延長	・骨髄抑制・腎機能障害・眼障害・電解質異常	・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性	_	_

表 36 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験 及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・特定使用成績調査(全例調査)	・市販直後調査による情報提供
特定使用成績調査(全例調査)		

表 37 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目 的	使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	HGPS 患者及びプロセシング不全性の PL 患者
観察期間	本剤の投与開始から調査期間終了まで(少なくとも6カ月(最長9年6カ月))
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、投与状況、有害事象、有効性(脈波伝播速度、頸動脈肥厚、骨密度の変化、身長・体 重等)等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD5.3.5.1-2 において以下の事項が認められたため、申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

・ 監査証跡及び治験責任医師の署名がないエクセルファイルを用いてデータが収集され、総括報告 書が作成されていた。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD5.3.5.1-2)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミ ノパチー

[用法及び用量]

通常、ロナファルニブとして開始用量 115 mg/m^2 (体表面積)を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与し、4 カ月後に維持用量 150 mg/m^2 (体表面積)を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

[哈喆寺一覧]		
略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
CI	Confidence interval	信頼区間
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
	Common terminology criteria for	
CTCAE	adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Effective concentration 50	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
GGTase-1	Geranylgeranyltransferase type 1	ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ-1
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HGPS	Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイ		「安定性データの評価に関するガイドライン」
ドライン	_	(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	-
LC-MS	Liquid chromatography- mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
mTOR	Mechanistic target of rapamycin	_
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
0/111	organic amon transporting porypeptide	H NWV : W & LINKS A. Y . Y . Y . I

OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PL	Progeroid laminopathies	プロジェロイド・ラミノパチー
PRF	Progeria research foundation	プロジェリア研究財団
PWVcf	Corrected carotid-femoral pulse wave velocity	補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
UV	Ultraviolet absorption spectroscopy	紫外吸収スペクトル
機構	_	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	_	ゾキンヴィカプセル
本薬	_	ロナファルニブ