ロナファルニブに関する資料

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

アンジェス株式会社

緒言

ロナファルニブは、経口のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（FTI）であり、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）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（PL）患者の治療を目的としている。予定開始用量は115 mg/m^{2}を1日2回（BID）とし、治療に対する忍容性が良好であれば約4箇月後に150 mg/m^{2}BIDへ増量する。

本申請におけるロナファルニブ単剤投与の有効性は、HGPS及びPL患者を対象とした2つの医師主導第II相試験（07-01-0007試験及び09-06-298試験）の患者データを用いた観察コホート生存試験（surv-analysis）の結果に基づいている。07-01-0007試験（ProLon1）は、HGPS又はPLの患者を対象に、ロナファルニブの有効性及び安全性を評価した第II相非盲検単群試験であった。これらの患者に対してロナファルニブを2年間以上投与し、試験終了後は第II相試験（09-06-0298試験、3剤併用投与試験）への登録を可能とした。09-06-298試験は、第1群（ProLon 1から移行した患者及び未治療患者）及び第2群（未治療患者の単剤投与、ProLon 2）の2群から構成された。初回の3剤併用投与試験（ロナファルニブ、プラバスタチン、ゾレドロン酸）はProLon1から移行した患者及び未治療患者から構成され、これらの患者をまとめて09-06-0298試験第1群と記載する。3剤併用投与では、ロナファルニブ単剤投与と比較してより高い効果が得られなかったため、試験デザインを修正した。プラバスタチン及びゾレドロン酸の投与は中止したが、患者は単剤継続投与（第1群単剤継続投与と記載）としてロナファルニブによる治療を継続した。さらに、新たな未治療患者のコホートも09-06-298試験の単剤投与（単剤投与第2群、ProLon 2と記載）へ組み入れた。

主要な観察コホート生存試験（surv-analysis）は、ロナファルニブ単剤投与を受けたHGPS患者から収集された死亡率/生存率データを後ろ向きに分析することを目的として実施された。治療コホートには、これらの単群単一施設臨床試験に参加する患者（ProLon 1［N=27、内26例が完了］）及び未治療患者（ProLon 2［N=35、内25例が完了、1例が進行中］）が含まれた。HGPSは20歳までに死亡に至る疾患であり、その他に有効な治療法が存在しないことから、患者を治療しないことは倫理に反するため、これらの試験では比較対照群を設定することができなかった。したがって、マッチさせた対照として用いた未治療患者は、別の観察コホートに由来していた。

主要な観察コホート生存試験により、HGPSにおいて、臨床的に意味のある平均余命の延長及び死亡率の低下が示された。さらに、治療に関連した血管コンプライアンスの改善は、観察された死亡率の低下に対して妥当な根拠となる。PL患者では、心血管、骨及び体重増加に対して改善が認められた。

ロナファルニブの安全性プロファイルは、HGPS又はPL患者84例の結果により十分に特徴づけられており（この症例数は現在世界中で確認されているHGPSの推定患者125例の大半に相当する）、さらに健康被験者、D型肝炎患者、並びに小児及び成人がん患者を含む約2000例の被験者によって裏付けられている。全体として、ロナファルニブの投与を受けた84例のHGPS及びPL患者のうち、90.5%が1年以上、約50%が5年以上の投与を受けた。これまでに、8例（9.5%）が10年以上投与を受けている。

ロナファルニブの情報を要約し、Table 1へ示す。

Table 1　製品情報の概要

国際一般名（INN）	lonafarnib
医薬品一般的名称（JAN）	日本名：ロナファルニブ 英名：lonafarnib
化学名：	日本名：4-(2-{4-[(11*R*)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5*H*-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
剤形：	カプセル剤
製剤：	50 mg、75 mg
投与経路：	経口
薬理学的分類：	ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤
作用機序：	ロナファルニブはファルネシルトランスフェラーゼを特異的に阻害する。HGPS及び特定のPL患者において疾患の病態生理における重要なステップであるプレラミンAのファルネシル化を阻害し、その後のプロジェリン及びプロジェリン様タンパク質の核内膜への蓄積を妨げる。プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の蓄積は、HGPS及び特定のPLの臨床症状の原因であると考えられている。