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）

2.5 臨床に関する概括評価

アンジェス株式会社

目次

略語一覧表 6
1. 製品開発の根拠 8
1.1. ロナファルニブの開発根拠 8
1.2. 規制当局のガイダンス及び助言 11
2. 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.1. 製剤の特性 12
2.2. 曝露に対する食事の影響 12
2.3. 曝露に対するロナファルニブ製剤の影響 13
3. 臨床薬理に関する概括評価 14
3.1. 薬物動態 14
3.1.1. 吸収 14
3.1.2. 分布 14
3.1.3. 代謝及び排泄 14
3.2. 薬物相互作用 15
3.2.1. ロナファルニブの薬物動態に及ぼす薬剤の影響（被相互作用薬としてのロナファルニブ） 16
3.2.2. ロナファルニブが他剤の薬物動態に及ぼす影響（相互作用薬としてのロナファルニブ） 17
3.3. 薬物動態に対する内因性要因の影響 19
3.3.1. 年齢及び性別 19
3.3.2. ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群の患者 19
3.3.3. 肝機能障害 19
3.3.4. 腎機能障害 19
3.4. 薬力学 19
3.5. 臨床薬理に関する考察 20
4. 有効性の概括評価 21
4.1. 試験の概要 21
4.1.1. 07-01-0007 試験（ProLon1） 21
4.1.2. 09-06-0298 試験［第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与／第 2 群（ProLon2）］ 21
4.1.3. 全生存期間解析 22
4.2. 有効性の結果 23
4.2.1. 全生存期間解析 23
4.2.2. 体重増加率 32
4.2.3. 心血管パラメータ 32
4.2.4. 全生存期間解析（2021 年 8 月 1 日カットオフデータ） 36
5. 安全性の概括評価 42
5.1. 安全性及び忍容性の評価方法 42

5.2.　被験者の内訳 43
5.3.　投与状況 45
5.4.　人口統計学的特性及びその他の特性 45
5.5.　有害事象の概要 46
5.5.1.　主な試験治療下で発現した有害事象 46
5.5.2.　試験治療下で発現した有害事象の重症度 48
5.5.3.　試験治療下で発現した有害事象と治験薬との関連性 48
5.5.4.　死亡 48
5.5.5.　その他の重篤な有害事象 49
5.5.6.　特に注目すべき試験治療下で発現した有害事象 49
5.6.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の臨床検査値の評価 51
5.7.　特別な集団における安全性 51
5.7.1.　妊婦及び授乳婦への投与 51
5.7.2.　過量投与 51
5.7.3.　乱用の可能性 51
5.7.4.　離脱作用 52
5.8.　市販後データ 52
5.9.　日本人の成績 52
6.　ベネフィット及びリスクに関する結論 55
6.1.　治療の背景 55
6.2.　ベネフィット 55
6.3.　リスク 57
6.4.　ベネフィット・リスク評価 59
7.　参考文献 60

表一覧

表 4.2.4-1　ProLon1、ProLon2 と 3 剤併用投与の平均フォローアップ期間（2019 年 6 月 1 日及び 2021 年 8 月 1 日時点）.....36
表 4.2.4-2　生存時間解析（2021 年 8 月 1 日時点）：性別と大陸での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割り当て］：CITT1_2）.....37
表 4.2.4-3　Cox 比例ハザードモデルを用いた生存期間解析（2021 年 8 月 1 日時点）（治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割り当て］：CITT1_2）.....38
表 4.2.4-4　生存時間解析（2021 年 8 月 1 日時点）：性別と大陸での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］）.....41
表 5.3-1　ロナファルニブの累積曝露期間－安全性解析対象集団.....45
表 5.5.1-1　いずれかの試験集団で発現頻度が 20%以上であった主な試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）.....46
表 5.5.4-1　死亡に至った試験治療下で発現した有害事象.....49
表 5.9-1　日本人 **3** 例の臨床試験参加状況.....52
表 5.9-2　日本人 **3** 例の主な結果.....54
表 6.2-1　主要解析対象集団の生存期間解析の要約.....56

図一覧

図 1.1-1　HGPS 及び PL を対象としたロナファルニブの臨床試験における被験者の流れ.....10
図 4.2.1-1　ランダムに投与例とマッチさせた未治療例と比較した Kaplan-Meier 生存曲線（3 年時点で打ち切り）－主要解析集団（N=143）.....24
図 4.2.1-2　ランダムに投与例とマッチさせた未治療例と比較した Kaplan-Meier 生存曲線（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析集団（N=143）.....24
図 4.2.1-3　ハザード比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）－主要解析対象集団（N=143）.....26
図 4.2.1-4　ハザード比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143）.....27
図 4.2.1-5　死亡率のオッズ比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）－主要解析対象集団（N=143）.....28
図 4.2.1-6　患者時間で調整した死亡率の相対リスク比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）－主要解析対象集団（N=143）.....29
図 4.2.1-7　死亡率のオッズ比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143）.....30
図 4.2.1-8　患者時間で調整した死亡率の相対リスク比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143）.....31
図 4.2.3.2-1　07-01-0007 試験におけるロナファルニブ投与よる補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）.....34
図 4.2.3.2-2　09-06-0298 試験の第 2 群／ProLon2（単剤投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）.....34
図 4.2.3.2-3　09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）.....35
図 4.2.3.2-4　09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）.....35
図 4.2.4-1　Kaplan-Meier 生存時間曲線（2021 年 8 月 1 日時点）（治療コホート vs 未治療コホート［ランダム割り当て］: CITT1_2）.....37
図 4.2.4-2　RMST の差のフォレストプロット（治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割り当て］）.....39
図 4.2.4-3　RMST の差のフォレストプロット（治療コホート vs. 未治療コホート［ティッピングポイント・マッチング］）.....40
図 4.2.4-4　Kaplan-Meier 生存時間曲線（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］）.....41
図 5.2-1　ISS 試験対象集団の内訳.....44

略語一覧表

略語／用語	定義	日本語
AAG	Alpha1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク質
ABI	Ankle-brachial index	足関節上腕血圧比
AE	Adverse event	有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATU	Authorization temporary utilization	一時的使用承認
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration versus time curve beginning from the first dose until the last quantifiable concentration	初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{TAU}	Area under the plasma concentration versus time curve across the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	ボディ・マス・インデックス
CHE	Current health expenditure	現在の医療費
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	Cochran-Mantel-Haenszel
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
ECM	Extracellular matrix	細胞外マトリックス
GDP	Gross domestic product	国内総生産
HDV	Hepatitis delta virus	D 型肝炎ウイルス
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
HLM	Human liver microsome	ヒト肝ミクロソーム
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HR	Hazard ratio	ハザード比
HAS	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン

略語／用語	定義	日本語
ISS	Integrated summary of safety	安全性に関する併合解析
K_{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
LMNA	Lamin A/C	ラミン A/C
MAD-B	Mandibuloacral dysplasia type B	下顎末端異形成症 B 型
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OR	Odds ratio	オッズ比
P-gp	Permeability-glycoprotein	透過性糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
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
PWV	Pulse wave velocity	脈波伝播速度
PWV_{cf}	Corrected carotid-femoral pulse wave velocity	補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	Bazett’s QTc	Bazett 補正式による QTc
QTcF	Fridericia’s QTc	Fridericia 補正式による QTc
RMST	Restricted mean survival time	境界内平均生存時間
RR	Relative risk	相対リスク
RTV	Ritonavir	リトナビル
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
$T_{1/2}$	Terminal beta elimination half-life	終末相（β 相）消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRAE	Treatment-related adverse event	治療に関連する有害事象
V_d/F	Volume of distribution	分布容積
VSMC	Vascular smooth muscle cell	血管平滑筋細胞
ZMPSTE24	Zinc metallopeptidase STE24	亜鉛メタロペプチダーゼ STE24

1.　製品開発の根拠

1.1.　ロナファルニブの開発根拠

ロナファルニブは、ファルネシルトランスフェラーゼに対する強力かつ特異的な阻害剤であり、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）の治療薬として米国、欧州連合、英国及び仏国で Zokinvy®の商品名で承認されている（仏国は ATU；一時的使用承認）。

HGPS は 、希少な多臓器性「早期老化」疾患であり、小児では平均 14.5 歳で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い（Gordon et al., 2018）。HGPS の出生率は 400 万人に約 1 人（Hennekam, 2006）であり、HGPS の罹患率は 2000 万人に 1 人である（Gordon et al., 2018）。全世界で約 140 例の患者が特定されている（PRF, 2022）。HGPS よりも更に希少な PL［全世界で約 70 例の患者が特定されている（PRF, 2022）］は、遺伝的に HGPS に関連しており、プロセシング欠損変異に起因するものは、HGPS と重複する臨床的特徴を有する（Gordon et al., 2019）。

HGPS の患者は、核膜の完全性の維持に必要なタンパク質である、核ラミナタンパク質のラミン A 及びラミン C をコードするラミン A/C（*LMNA*）遺伝子のエクソン 11 の遺伝子変異を有する（Eriksson et al., 2003; Mounkes et al., 2003）。その結果、異常ファルネシル化ラミン A タンパク質（プロジェリン）が蓄積する（Eriksson et al., 2003）。プロジェリンは、正常なラミン A に含まれるファルネシル化部位は温存されているが、ファルネシル基の切断部位を含めて欠損している。そのため、プロジェリンはラミン A と異なり、ファルネシル基を保持する。

ラミン A の発現は発達段階で制御され、ほとんどの体細胞で発現している。HGPS における多臓器疾患プロセスは、この異常なタンパク質の欠陥により引き起こされる。

PL には、プロセシング能のある PL 及びプロセシング不全性の PL がある。後者は、永久的にファルネシル化プレラミン A を産生するため、これらの変異は HGPS と重複する臨床的特徴を呈する可能性が高い。プロセシング不全性の PL は、*LMNA* 及び亜鉛メタロペプチダーゼ STE24（*ZMPSTE24*）遺伝子の変異、又は *ZMPSTE24* などの *LMNA* の翻訳後経路に影響するタンパク質によって引き起こされ、下顎末端異形成症 B 型（MAD-B）などの疾患の原因となるプロジェリン様タンパク質（Gordon et al, 2019）が生成される。

プロジェリン及びプロジェリン様タンパク質の持続的なファルネシル化は、それらが内部核膜と関連し、細胞障害を引き起こす（Goldman et al., 2004; Cao et al., 2007）。HGPS と同様に、プロセシング不全性の PL の患者は、永久的にファルネシル化されたプレラミン A を蓄積することにより、異常な核形態を示す皮膚線維芽細胞などの細胞が生じる。これらの類似性は、本書のデータと合わせて、ロナファルニブがプロセシング不全性の PL の患者に臨床的ベネフィットをもたらすことを示している（モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）。

本邦において、現在承認されている HGPS 及びプロセシング不全性の PL の治療法はなく、ロナファルニブが疾患修飾療法として疾患の原因となる経路に対処する可能性がある。

In vitro 及び *in vivo* のマウスモデル試験はいずれも、ロナファルニブの投与後に疾患特性の改善を示し、これが HGPS 及び PL の小児患者を対象としたロナファルニブの臨床試験の根拠となった。ロナファルニブの投与の結果を以下に示す。

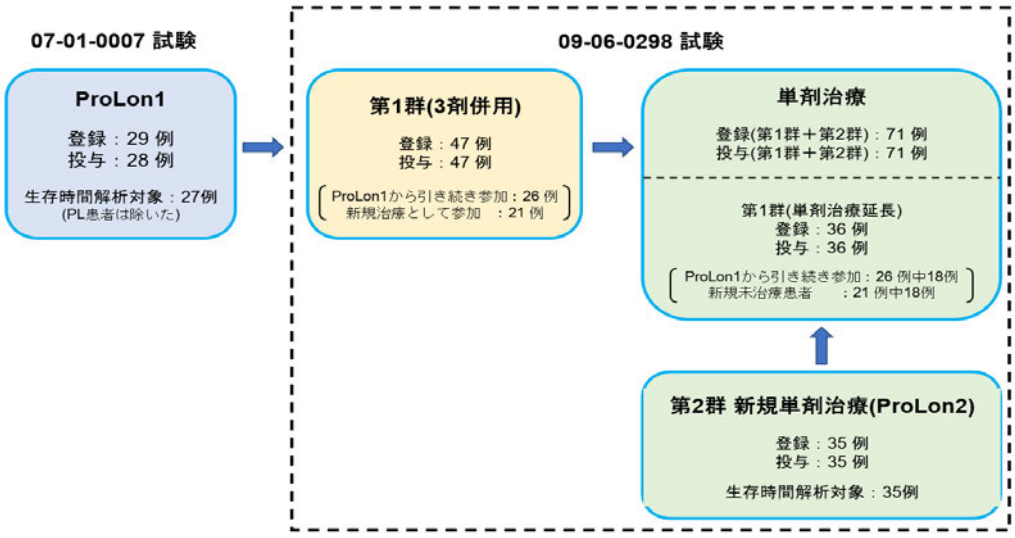
- *In vitro* での疾患特性である核変形（ブレブ形成）及び HGPS 患者由来の線維芽細胞の様々な特性の正常化（Capell et al., 2005）
- 重度の末期心血管疾患を示す HGPS マウスモデルにおける生存率、動脈構造及び心機能の改善（Murtada et al., 2023）
- 核膜形態の改善（モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）

また、HGPS の小児患者におけるロナファルニブの投与は、中枢神経系腫瘍の小児患者において実証された許容可能な安全性、忍容性及び毒性プロファイルに基づいている（Kieran et al., 2007）。本疾患の希少性（最初の試験開始時に既知であった症例は 50 例未満であり、北米では 6 例のみ）及び治療期間が長いことが予想されることから、患者は試験参加のために世界各地から来院した後、薬物治療のために自宅に戻ることになるため、この毒性プロファイルは極めて重要であった（Kieran et al., 2014）。

HGPS 及び PL 患者におけるロナファルニブの臨床的有効性及び安全性は、Merck 社が米国のボストン小児病院と共同でプロジェリア研究財団（PRF）（米国、メリーランド州）によって開始され、5 大陸 34 ヵ国からの患者 84 例からなる世界的な集団を組み入れた 4 つの第 II 相試験で評価されている。

ロナファルニブは、HGPS 及びプロセシング不全性の PL において疾患プロセスに対する有意な生存ベネフィット及び効果を示した唯一の化合物である。最初の第 II 相試験（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する、非盲検、単群試験であり、被験者は 2 年間以上にわたりロナファルニブの投与を受けた。本試験を完了した被験者を、2 つ目の第 II 相試験（09-06-0298 試験、3 剤併用投与試験）への組入れに適格とした。09-06-0298 試験は、第 1 群（ProLon1 からの被験者及び未治療被験者）及び第 2 群（未治療被験者への単剤投与、ProLon2）の 2 群で構成された。最初の 3 剤併用投与試験（ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸）では、ProLon1 からの被験者及び新規未治療患者を対象とした。これらの被験者をまとめて 09-06-0298 試験の第 1 群とする。3 剤併用投与では、ロナファルニブ単剤投与と比べてベネフィットの増加は認められなかった。そのため、試験デザインを変更した。プラバスタチン及びゾレドロン酸を中止したが、被験者は単剤継続投与でロナファルニブの投与を継続した。さらに、09-06-0298 試験の単剤継続投与には新規の未治療被験者も組み入れた。これらの新規の未治療被験者を第 2 群（ProLon2）とする。試験間の被験者の流れを図 1.1-1 に示す。

図 1.1-1　HGPS 及び PL を対象としたロナファルニブの臨床試験における被験者の流れ



3 剤併用投与 = ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸

ロナファルニブ単剤投与と HGPS の小児患者の死亡率低下との関連性を評価するため、07-01-0007 試験（ProLon1）及び 09-06-0298 試験（単剤投与の第 2 群；ProLon2）の被験者データを用いて観察コホート生存試験（surv-analysis）を実施した。本試験の目的は、ロナファルニブ単剤投与を受けた HGPS の被験者から収集した死亡／生存データを後ろ向きに解析することであった。投与コホートには、これらの単群、単一施設臨床試験の被験者が含まれた［ProLon1（N=27、26 例が試験を完了）及び ProLon2（N=35、25 例が試験を完了し、1 例が試験を継続中）］。HGPS については他に利用可能な治療法がなく、例外なく早期に死に至る疾患であり、患者に治療を提供しないことは非倫理的であるため、これらの試験では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る未治療被験者は、別の自然経過コホートから得た。
ロナファルニブの申請効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

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

用法・用量

開始用量 115 mg/m^2（体表面積）を 1 日 2 回（朝夕）投与し、4 ヵ月後は維持用量 150 mg/m^2 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、25mg 単位で切り上げる。

1.2.　規制当局のガイダンス及び助言

ロナファルニブは HGPS 及びプロセシング不全性の PL の治療薬として、2020 年 11 月 20 日に米国、2022 年 7 月 18 日に欧州連合、2022 年 8 月 24 日に英国で承認された（商品名 Zokinvy®）。なお、仏国では一時的使用承認（ATU）となっている。

HGPS 及び PL を対象とした臨床試験はボストン小児病院において医師主導治験として 20[redacted] 年に 07-01-0007 試験が、20[redacted] 年に 09-06-0298 試験が体重増加を主要評価項目として開始された。また、その後の 20[redacted] 年には観察コホート生存試験が開始され、2014 年にロナファルニブによる生存ベネフィットを示す初めての論文が発表された（Gordon et al., 2014）。20[redacted] 年にボストン小児病院と PRF は早老症に対する治療薬としてロナファルニブの承認取得に向け、FDA と協議を開始した。FDA は[redacted]との考えを示した。

申請者は 20[redacted] 年[redacted] 月に医薬品申請前相談を実施し申請パッケージを確認し、臨床データパッケージについて、[redacted]を相談した。PMDA は、[redacted]（07-01-0007 及び 09-06-0298 試験）[redacted]に加え、[redacted]も考慮すると、[redacted]相談者の方針は受入れ可能と回答した。

本剤は本邦において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（2021 年 8 月 4 日）で医療現場から強い要望のあった品目（要望番号Ⅳ-113）である。医薬品申請前相談の結果を受け、申請者は 2023 年[redacted] 月に「年齢 12 箇月以上のハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合型体 *LMNA* 変異あるいはホモ接合体又は複合ヘテロ接合体の *ZMPSTE24* 変異によるプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーの治療」を予定される効能または効果として、希少疾病用医薬品指定申請を行い、2023 年 3 月 27 日に指定を受けた。

2.　生物薬剤学に関する概括評価

ロナファルニブカプセルの経口投与後のロナファルニブの薬物動態（PK）に対する食事及び食事の種類並びに製剤の違い（カプセル剤及び懸濁液剤）の影響を評価することによって、ヒトにおけるロナファルニブの生物薬剤学的特性を明らかにした。

食事の影響を検討する試験としては、健康被験者に単回投与したときの食事の影響を検討する主要第 I 相試験（EIG-LNF-017 試験）、健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験（P00042 試験）、Eiger 社のロナファルニブ獲得前に、ロナファルニブの腫瘍学プログラムの一環として Merck 社（Schering-Plough Research Institute）が実施した成人がん患者を対象とした第 I 相反復投与試験（P00394 試験）がある。また、ロナファルニブの服用を補助するためにジュースや軟らかい食品と混合した場合のバイオアベイラビリティについて、健康被験者を対象とした第 I 相試験にて検討した（EIG-LNF-019 試験及び EIG-LNF-020 試験）。HGPS 及び PL 患者を対象とした第 II 相試験において、ロナファルニブの PK を評価した（07-01-0007 試験）。本試験では、ロナファルニブ 115 及び 150 mg/m^2 をカプセルのまま又は懸濁液として投与し、両製剤の PK パラメータを比較した。

ロナファルニブの生物薬剤学的特性として、Caco-2 細胞株において消化管内で認められた生理学的 pH 範囲（1.0～7.4）でのロナファルニブカプセルの *in vitro* 溶出性及び透過性を検討した。予定されている小児用の様々な投与材料を用いて、投薬のためのロナファルニブカプセル粉末との適合性が実証された。

2.1.　製剤の特性

ロナファルニブは水に難溶性（0.1 mg/mL 未満）の結晶性製剤である。Caco-2 刷子縁発現単層培養において、ロナファルニブは高い透過性を示し、ロナファルニブのバイオアベイラビリティはその透過性によって制限されないことが示された。医薬品開発プログラムを通じて使用したロナファルニブ製剤の製造工程は市販予定製剤と類似していた。したがって、これらの臨床試験で使用した製剤の *in vitro* [redacted] は一致しており、含量 75 mg のカプセルでは [redacted] 分以上後に [redacted]%～[redacted]%が [redacted] された。また、含量 75 mg 及び 50 mg のカプセルの組成は比例的に同じである。使用した製剤の生物学的同等性については「2.3.P.2.2.1.6 ゾキンヴィカプセル 50mg 及び 75mg の生物学的同等性」「2.3.P.2.2.1.8 [redacted] 社が製造したゾキンヴィカプセルの [redacted]」を参照のこと。

様々な投与材料（Ora-Plus、Ora-Blend、オレンジジュース及びアップルソース）中のロナファルニブ懸濁液の適合性が実証されており、検討したすべての投与材料は、予定されている小児用ロナファルニブカプセル粉末の懸濁溶媒として適している。

2.2.　曝露に対する食事の影響

バイオアベイラビリティ試験で、ロナファルニブ単回投与時に食事の影響が認められることが確認されている（EIG-LNF-017 試験、P00042 試験）。高脂肪／高カロリー食又は低脂肪／低カロリー食を摂取後、ロナファルニブの最高血漿中濃度（C_{max}）は低下し、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は増加し、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は延長する。

食事の影響を検討する主要試験（EIG-LNF-017 試験）では、市販予定製剤であるロナファルニブ 75 mg カプセルを単回投与した被験者において、空腹時と比較して高脂肪／高カロリー朝食及び低脂肪／低カロリー朝食で食事の影響が検討された。ロナファルニブの吸収速度及び程度は統計

的に有意に低下した。C_{max} は、空腹時と比較して高脂肪／高カロリー朝食後及び低脂肪／低カロリー朝食後にそれぞれ 55%及び 25%低下し、それぞれ 2 時間後及び 1 時間後に観察された。ロナファルニブの T_{max} の範囲も、空腹時よりも食後で広かった。ロナファルニブの曝露量［初回投与から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{0-t}）及び 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}）］は、空腹時と比較して低脂肪／低カロリー及び高脂肪／高カロリー朝食後で約 21%～29%小さかった。一方、200 mg BID を 1 サイクル 28 日間として 2 サイクル反復投与後の成人進行がん患者では、ロナファルニブの食後投与により、ロナファルニブのバイオアベイラビリティに重大な影響は認められなかった（P00394 試験）。また、食後反復投与後の被験者間変動は小さかった（約 17%）。成人では、蓄積比の平均値は 3～5 であり、消失半減期から予測される値よりも大きかったことから、ロナファルニブが反復投与後に吸収の促進及び／又は代謝の阻害を受けることが示唆された。

したがって、胃腸関連の副作用の発現頻度が明らかに低く、被験者間変動が小さいことから、食後にロナファルニブを単剤投与することが推奨される。これは、HGPS 及びプロセシング不全性の PL 患者集団において実施する予定の投与条件である。

2.3.　曝露に対するロナファルニブ製剤の影響

07-01-0007 試験（ProLon1）では、HGPS 及び PL 患者に対して、最初の 4 箇月間はロナファルニブ 115 mg/m^2 BID を投与し、残りの投与期間（最長 27 箇月間）は 150 mg/m^2 を投与した。ロナファルニブの 2 種類の製剤［カプセル及び懸濁液（ロナファルニブカプセルを開封し、その内容物を 25 mg/mL までの濃度で Ora-Blend SF 又は Ora-Plus 溶液に溶解して調製した）］を評価した［古典型 HGPS 患者のみ PK 解析に含めた（n=26）］。

115 mg/m^2 懸濁液群を除き、C_{max} 及び AUC_{0-12} の PK パラメータは、ロナファルニブをカプセルのまま投与した場合と懸濁液として投与した場合で異ならない（07-01-0007 試験）。115 mg/m^2 懸濁液群で認められた差は手順の差（例：食後に投与することが推奨されたが必須ではなかった）によるものである可能性が高く、剤型の違いよりも食事の影響である可能性がある。この群では動態変動も最も大きかった。

ロナファルニブの服用を補助するためにジュースや軟らかい食品と混合した場合のバイオアベイラビリティについて、健康被験者を対象とした第 I 相試験にて検討した（EIG-LNF-019 試験及び EIG-LNF-020 試験）。ロナファルニブをオレンジジュースに懸濁して投与した場合、T_{max} は約 1 時間早く認められたが、C_{max} 及び曝露量（AUC）や他の PK パラメータ（K_{el}、$T_{1/2}$、CL/F 及び V_Z）は類似していた。しかしながら、ロナファルニブをアップルソースに混ぜて投与した場合、カプセルのまま投与した場合と比較して、C_{max} 及び AUC がわずかに上昇した（EIG-LNF-019 試験及び EIG-LNF-020 試験）。軟らかい食品については、潰したバナナ、ヨーグルト、オートミール、ピーナッツバター又は cream of wheat に混ぜて投与した際のロナファルニブの PK に対する影響を検討した。その結果、潰したバナナ、cream of wheat 及びヨーグルトが許容可能な軟らかい食品であると考えられた（EIG-LNF-019 試験）。

結果として、ロナファルニブカプセルをそのまま飲み込むことができない患者では、カプセルの内容物を適量の Ora-Plus、Ora-Blend、オレンジジュース、潰したバナナ、cream of wheat 又はヨーグルトと混合することができる。

3.　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理について 20 試験で検討した（モジュール 2.7.2）。これらの試験では、健康被験者、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者、がんの被験者、並びに HGPS 及び PL の被験者を対象に、PK、安全性、忍容性、吸収、分布、代謝及び排泄、補正 QT 間隔（QTc）に対する影響、内因性及び外因性因子、並びに薬物相互作用（DDI）を評価した。

3.1.　薬物動態

3.1.1.　吸収

ロナファルニブの経口バイオアベイラビリティは概して低い。経口投与後のロナファルニブの T_{max} の中央値は 2～4 時間である。

曝露量は、（がんの成人被験者において）25～200 mg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加し（I97-211 試験、C97-258 試験、C97-262 試験）、小児中枢神経系腫瘍患者集団における BID 投与でも同様の結果が得られた（Kieran et al., 2007）。具体的には、200 mg までのロナファルニブの用量並びに 07-01-0007 試験の HGPS 及び PL の被験者において、クリアランスは一貫していた［用量依存的～ほぼ用量に比例して曝露量（AUC）が増加］。

動態の変動が大きかったことを考慮し、（がんの成人被験者において）25～400 mg の用量範囲における蓄積係数の平均値は 3～5［変動係数（CV）：29%～83%］であった。

3.1.2.　分布

ロナファルニブのヒト血漿タンパク結合率は 99%以上であり、濃度依存性は認められなかった（SN98139 試験）。[^{3}H]-ロナファルニブ（0.4 及び 2 μg/mL）の精製血清タンパク結合率も *in vitro* で検討したところ、ヒト血清アルブミン（HSA、2%～4%）、α1-酸性糖タンパク質（AAG、0.1%）及び様々な HSA-AAG の組み合わせで 94%～98%であった（SN98276 試験）。

血液：血漿比の平均値は 48 時間で 0.992～1.56 の範囲であり、血漿中放射能濃度対時間プロファイルは血液中と同様であった（P00260 試験）。これらのデータから、薬物由来放射能の赤血球への分布はごくわずかであることが示唆される。100 mg で単回経口投与後、ロナファルニブは高い組織分布を示し、見かけの分布容積（V_d/F）値は 221 L（高齢被験者）から 279 L（若年健康被験者）及び 229 L（女性被験者）から 274 L（男性被験者）であった（P02673 試験）。P00260 試験（104 mg 投与で 233 L）及び P00393 試験（50 mg 投与で 300 L）では、ロナファルニブの単回投与で同程度の値が認められた。

3.1.3.　代謝及び排泄

ロナファルニブは一次消失するが、リトナビル（RTV）でブースト時には 0 次消失する。ロナファルニブ（単剤）の単回投与時の終末相（β 相）消失半減期（$T_{1/2}$）の平均値は約 3～4 時間である。健康被験者における反復投与時の $T_{1/2}$ は 4.2～5.6 時間である。所定の用量でロナファルニブを反復投与した際に $T_{1/2}$ にほとんど影響は認められなかったが、用量増加に伴い $T_{1/2}$ が延長したことから、用量依存的な代謝阻害が示唆される。

反応表現型解析試験（15EIGEP1 試験）において、ロナファルニブはヒト肝ミクロソーム（HLM）により速やかに代謝され、半減期は 10 分未満、内因性クリアランスは 0.223 mL/min/mg protein であった。遺伝子組換えヒトチトクロム 450（CYP）及び HLM に対する化学的阻害剤を用いた分析

から、ロナファルニブは主に CYP3A4 により代謝されることが示唆され、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2E1 が関与する可能性もある。リファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）はロナファルニブの曝露量を顕著に誘導する（約 98%の減少）（EIG-LNF-007 試験）ことから、ロナファルニブの主な代謝経路は CYP3A である。このことは、既知の強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールがロナファルニブの全身濃度を有意に上昇させた P00393 試験でも示されており、経口クリアランスは約 82%低下し、C_{max} は 3.6 倍上昇し、AUC は 5.1 倍増加した。ロナファルニブは広範に代謝され、主な代謝経路は酸化（+O 又は+16）、脱水素（-2H 又は-2）、並びにこれら 2 つのプロセスの組み合わせである（P00260 試験）。特定された主な 2 つのロナファルニブの代謝物は、単独の酸化による代謝物（HM17）及び脱水素による代謝物（HM21）であった。

ロナファルニブは主に糞中に排泄され、尿中への排泄はわずかである（未変化体として 1%未満、代謝物を含むラベル体は 48 時間まで検出されており、総量の 0.705%に相当）。ロナファルニブ 104 mg（107 μCi-ロナファルニブ懸濁液）の単回投与後、標識したロナファルニブの単回経口投与から 10～56 日後に排泄物中から平均で投与放射能の 62.3%（範囲：32.9～73.1%）が回収された。また、糞便中に排泄された放射能の 98%が 240 時間後までに回収された（P00260 試験）。ロナファルニブの全身クリアランスは 50 L/hr であるが、腎クリアランスは無視できる。

3.2.　薬物相互作用

ロナファルニブは、*in vitro* 及び *in vivo* DDI 試験においてロナファルニブ（単剤）及びロナファルニブ ＋RTV で広範に検討されており（モジュール 2.7.2、3.2 項）、ロナファルニブが時間依存的かつ機序に基づく強力な CYP3A 阻害剤及び中程度の CYP2C19 阻害剤（ロナファルニブ単剤）であり、かつ、P-gp 及び MATE1 に対しても阻害作用を有することが示されている。ロナファルニブと高感度の CYP3A 又は CYP2C19 基質（ハーブ系サプリメントを含む）との併用投与により、併用薬（高感度基質）の曝露量が増加する可能性がある。ロナファルニブと強力な CYP3A4 阻害剤（ハーブ系サプリメントを含む）との併用投与により、ロナファルニブの曝露量が増加し、臨床的に重大な有害事象のリスクが生じる可能性がある。また、CYP3A4 誘導剤（ハーブ系サプリメントを含む）との併用投与により、ロナファルニブの曝露量が減少し、有効性に影響を及ぼす可能性がある。

安全な併用薬の使用を推奨する際には、関連する患者集団に多く処方される併用薬を理解することが極めて重要である。HGPS 及びプロセシング不全性の PL の患者集団には、脂質低下薬及び止瀉薬が処方される。脂質低下薬に関しては、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬が選択されることが多い。ロスバスタチン及びピタバスタチンの代謝は CYP3A に大きく依存せず、ロスバスタチンは主に CYP2C9 により代謝され、ピタバスタチンは CYP による代謝はわずかで、CYP2C9 の代謝能は低い。他の 2 種類の同種同効薬であるプラバスタチン及びフルバスタチンも、代謝に関して CYP3A に依存せず、腎排泄される。ロナファルニブは腎クリアランスに影響を及ぼさない。フルバスタチンは CYP2C9 によって代謝され、ロナファルニブは CYP2C9 の阻害剤ではないと考えられる。さらに、EIG-LNF-009 試験で示されたように、ロナファルニブは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 阻害剤ではないため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の肝取り込みを促進しないと考えられる。残りの HMG-CoA 還元酵素阻害薬はい

ずれも CYP3A4 酵素代謝の成分を有するため、横紋筋融解症に至る可能性のあるミオパチーなど、薬効分類に関連した有害事象を誘発することから推奨されない。
また、ロナファルニブは下痢を引き起こすことも知られている。HGPS 及びプロセシング不全性の PL の患者では、下痢を軽減するため、ロナファルニブの投与開始時に止瀉薬の投与が開始される可能性が高い。Eiger 社は、一般用医薬品の止瀉薬であるロペラミドとの DDI を評価する DDI 試験（EIG-LNF-015 試験／第 2 群）を実施した。また、正式な PK のシミュレーション解析も行い、ロナファルニブ投与中の HGPS 及びプロセシング不全性の PL の患者が従うべき安全なロペラミドの用量及び投与レジメンが得られた。「被相互作用薬」及び「相互作用薬」としてのロナファルニブに関するすべての推奨事項の詳細な要約を以下に示す。

3.2.1. ロナファルニブの薬物動態に及ぼす薬剤の影響（被相互作用薬としてのロナファルニブ）

3.2.1.1. CYP3A 阻害剤

強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg BID とロナファルニブを併用投与したところ、ロナファルニブの AUC が約 5.1 倍に増加し、C_{max} が約 3.6 倍に上昇した（P00393 試験）。したがって、ロナファルニブと強力な CYP3A 阻害剤との併用投与は禁忌である。中程度の CYP3A 阻害薬とロナファルニブとの相互作用は、正式な臨床試験では検討されていないが、DDI のシミュレーション解析（Clearance Inhibition and Induction Simulation Report）及び母集団解析（Modeling & Simulation Report for Lonafarnib Population PK analysis in Patients with HGPS）を実施した結果、中程度の CYP3A 阻害剤はロナファルニブの曝露量を最大 5 倍上昇させると予想される。一方、CYP2C9 及び中程度の CYP3A4 阻害剤であるフルコナゾール 200 mg1 日 1 回とロナファルニブを併用した場合には、ロナファルニブの PK に臨床上問題となるような変化は認められなかった（EIG-LNF-021 試験）。したがって、ロナファルニブと中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与は避けるのが望ましいものの、併用する場合にロナファルニブの減量は不要と考えられた。
弱い CYP3A 阻害剤とロナファルニブとの相互作用は検討されていないが、DDI のシミュレーション解析（Clearance Inhibition and Induction Simulation Report）及び母集団解析（Modeling & Simulation Report for Lonafarnib Population PK analysis in Patients with HGPS）の結果、ロナファルニブの曝露量に対する影響は小さいと考えられる。

3.2.1.2. CYP3A 誘導剤

ロナファルニブの曝露量は、強力な CYP3A4 誘導剤として知られるリファンピシンの反復投与後に大きく 98%減少する（EIG-LNF-007 試験）。したがって、ロナファルニブの治療効果が低下するため、ロナファルニブと強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与は避け、代替薬を考慮するべきである。
弱い CYP3A4 誘導剤とロナファルニブとの相互作用は検討されていないが、DDI のシミュレーション解析（Clearance Inhibition and Induction Simulation Report）及び母集団解析（Modeling & Simulation Report for Lonafarnib Population PK analysis in Patients with HGPS）の結果に基づき、ロナファルニブの治療効果に対する影響は小さいと考えられる。

3.2.1.3. CYP2C9 阻害剤

ロナファルニブと CYP2C9 阻害剤であるフルコナゾールの反復併用投与によりロナファルニブの C_{max} 及び AUC_{TAU} はそれぞれ約 10%及び 13%低下したが、これらの低下は総 PK 変動の範囲内であり、臨床的に意味のある差は認められなかった（EIG-LNF-021 試験）。

3.2.1.4. P-gp 阻害剤

In vitro 試験において、ロナファルニブは P-gp に対してごくわずかな基質活性を示した（14EIGEP1）。トランスポーター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ものの、P-gp 阻害作用のある薬剤を併用する場合にはロナファルニブの副作用の発現に注意が必要である。

3.2.2. ロナファルニブが他剤の薬物動態に及ぼす影響（相互作用薬としてのロナファルニブ）

3.2.2.1. HMG-CoA 還元酵素阻害薬（「スタチン系薬」）

HGPS 及び PL の患者では心血管イベントのリスクが高いことから、脂質修飾剤が一般的に使用される。HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるロバスタチン、シンバスタチン及びアトルバスタチンは、代謝において CYP3A 依存性である。ロナファルニブは CYP3A4 の機序に基づく強力な阻害剤であり、スタチン系薬の血漿中濃度を上昇させると予想されることから、横紋筋融解症を含むミオパチーのリスクが増大するため、ロナファルニブとロバスタチン、シンバスタチン及びアトルバスタチンとの併用投与は禁忌である。
ロスバスタチン及びピタバスタチンの消失は CYP3A に大きく依存せず、ロスバスタチンは主に CYP2C9 により代謝され、ピタバスタチンは CYP によりわずかに代謝される（すなわち、CYP2C9 の代謝能は低い）。ロスバスタチン（乳癌耐性タンパク質［BCRP］の高感度基質）とロナファルニブ ＋RTV の併用投与により、CYP2C9 の RTV 誘導活性に起因すると考えられる、重要な PK パラメータのわずかな減少傾向が認められた。しかし、これらの減少は臨床的に意味のあるものではなく（EIG-LNF-008 試験第 2 群）、HGPS 及び PL 患者ではロナファルニブ投与はブーストしない。ピタバスタチンの単回投与とロナファルニブ ＋RTV の反復投与を併用しても、ピタバスタチン濃度に影響はなく、ロナファルニブ ＋RTV は OATP1B1 阻害剤ではないことが示された（EIG-LNF-009 試験）。これらの結果に基づき、ロナファルニブ ＋ RTV は BCRP 及び OATP1B1 の阻害剤ではない。
プラバスタチン及びフルバスタチンの代謝も CYP3A に依存せず、腎排泄される。ロナファルニブは腎クリアランスに影響を及ぼさない。フルバスタチンは CYP2C9 によって代謝され、ロナファルニブは CYP2C9 の阻害剤ではないと考えられる。さらに、EIG-LNF-009 試験で示されたように、ロナファルニブは OATP1B1 阻害剤ではないため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の肝取り込みを促進しないと考えられる。そのため、ロナファルニブとの相互作用はないと予想される。
したがって、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療が適応となる場合には、ロスバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン又はフルバスタチンが推奨される。

3.2.2.2. CYP3A の基質

ロナファルニブは CYP3A4 の機序に基づく強力な阻害剤であり、CYP3A4 の高感度基質の曝露量を大幅に増加させる可能性がある。ロナファルニブを CYP3A の高感度基質である経口ミダゾラ

ムシロップと併用投与したところ、ミダゾラムの AUC が約 7 倍に増加し、C_{max} が約 3 倍に上昇した（EIG-LNF-016 試験第 1 群）。これによって、過度の鎮静及び呼吸抑制のリスクが増大する。したがって、ロナファルニブとミダゾラムの併用は禁忌である。
その他の CYP3A の基質についても、血中濃度の上昇により重大な副作用が発現するおそれのある薬剤は併用禁忌である。それ以外の CYP3A 基質については併用に注意する。併用期間中は、必要に応じて用量調節を行い、潜在的な副作用についてより集中的に患者をモニタリングする必要がある。

3.2.2.3. ロペラミド

臨床試験では、下痢に対してロペラミドが投与された。ロペラミドは CYP 系を介して CYP3A 及び CYP2C8（主要経路）、CYP2D6 及び CYP2B6（副次経路）によって代謝される。ロナファルニブはロペラミドの曝露量を大幅に増加させる（約 4 倍）（EIG-LNF-015 試験）。PK のシミュレーションに基づき、ロナファルニブの単剤投与を受けている HGPS 及び PL の患者に対するロペラミドの投与は、1 mg24 時間ごとの投与を超えてはならない（EIG-LNF-015 試験及びロペラミドのシミュレーション報告書）。

3.2.2.4. CYP2C19 基質

In vivo 確認試験では、ロナファルニブは中程度の CYP2C19 阻害剤（EIG-LNF-017 試験第 1 群）であることが示され、オメプラゾールの曝露量は中程度に増加し、AUC は約 1.6 倍（上限は 2.0 倍）に増加し、C_{max} は約 1.3 倍に上昇した。CYP2C19 基質である薬剤を使用している患者は、使用中に潜在的な副作用についてモニタリングし、必要に応じて用量調節を行う必要がある。
一方、ロナファルニブ及びフルコナゾールを 5 日間反復投与後、さらにロナファルニブ及びフルコナゾールを併用投与した際のロナファルニブの PK を評価した（EIG-LNF-021 試験）。ロナファルニブの C_{max}、AUC_{TAU} 及び T_{max} に臨床的に意味のある差は認められなかったことから、ロナファルニブの代謝において CYP2C9 は重要な役割を持たないと考えられた。

3.2.2.5. P-gp の基質

ロナファルニブは、弱い透過性糖タンパク質（P-gp）阻害剤である。高感度の P-gp 基質であるフェキソフェナジンとロナファルニブを併用投与したところ、フェキソフェナジンの AUC が約 1.2 倍に増加し、C_{max} が約 1.2 倍に上昇した（EIG-LNF-016 試験第 2 群）。ジゴキシンなどの治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤を服用している患者は、慎重にモニタリングする必要がある。

3.2.2.6. MATE1 の基質

In vitro 試験の結果から、ロナファルニブは臨床用量において MATE1 阻害剤であることが示されている（CYP1838 R1）。ロナファルニブを使用する HGPS 及び PL の患者において、MATE1 の基質であるメトホルミンを併用する可能性は低いものの、併用する場合にはメトホルミンの作用が増強されるおそれがあるため、慎重にモニタリングする必要がある。

3.2.3. その他の相互作用

ロナファルニブは QT 間隔延長を起こすおそれがある。QT 間隔延長を起こすことが知られている他の薬剤と併用する場合には、QT 間隔延長のリスクが高まることから、慎重にモニタリングする必要がある。

3.3.　薬物動態に対する内因性要因の影響

3.3.1.　年齢及び性別

健康な若年及び高齢被験者において、2 つの内因性要因（年齢及び性別）及びそれらが単回投与時のロナファルニブの PK に及ぼす影響を評価した（P02673 試験）。女性では男性に比べ、ロナファルニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ が著しく大きかった（44%）。性別が C_{max} に及ぼす影響（26%）は $AUC_{0\text{-}inf}$ に比べて小さかった。年齢はロナファルニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな影響を及ぼし、若年被験者に比べて高齢被験者では $AUC_{0\text{-}inf}$ 値が 59%高かった。年齢が C_{max} に及ぼす影響（27%）は $AUC_{0\text{-}inf}$ に比べて小さかった。
HGPS 及びプロセシング不全性の PL の患者集団は高齢に達していないため、高齢者データの全体的な関連性は不明である。

3.3.2.　ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群の患者

メタアナリシス（07-01-0007 試験）の結果、150 mg/m^2 カプセル群で曝露量と身長及び年齢の間に統計学的に有意な関連性が認められた。身長及び年齢によりロナファルニブの曝露量が約 2 倍となった。しかし、身長は年齢とともに増加するため、これらは交絡共変量である可能性が高い。検討した共変量（体重、身長、ボディ・マス・インデックス［BMI］、年齢）はいずれも、すべての用量及び製剤群（カプセル及び懸濁液）を通して、ロナファルニブの曝露量と強く（又は統計的に有意に）相関しなかった。

3.3.3.　肝機能障害

EIG-LNF-003 試験では、軽度肝機能障害を有する被験者、中等度肝機能障害を有する被験者及び肝機能障害のない被験者に、ロナファルニブ（50 mg）＋RTV（100 mg）を単回投与した。いずれの肝機能障害群でも、マッチさせた健康対照群と比較して、ロナファルニブの平均 C_{max} 及び AUC に臨床的に意味のある変化は認められなかった。ロナファルニブのクリアランス値は、対照群に比べて軽度肝機能障害群で 26%高く、中等度肝機能障害群で 20%低かった。しかし、いずれの所見もロナファルニブの濃度に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

3.3.4.　腎機能障害

EIG-LNF-006 試験では、中等度腎機能障害を有する被験者、重度腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な被験者に、ロナファルニブ（50 mg）＋RTV（100 mg）を単回投与した。重度腎機能障害を有する被験者では、マッチさせた腎機能が正常な対照被験者と比較して、ロナファルニブの曝露量の増加が認められた。中等度腎機能障害を有する被験者では、明らかな曝露量の増加は認められなかった。この限られた試験結果から結論を導き出すのは困難である。ロナファルニブが腎排泄される割合は 1%未満であり、腎機能障害の程度によりロナファルニブの血中濃度推移に意味のある差が生じるとは考えにくいことから、HDV 開発プログラムにおける腎機能障害患者での結果は HGPS 及びプロセシング不全性の PL 集団に関連しないと考える。

3.4.　薬力学

Gordon らはヒト血漿中プロジェリンの測定系確立に成功し、論文発表した（Gordon et al., 2023）。その報告において、07-01-0007 試験及び 09-06-0298 臨床試験に参加した HGPS 患者ではベースラインの血漿中プロジェリン濃度が非 HGPS 患者と比較し 95 倍の高値を示し（HGPS 患

者：33 261±12 346 pg/mL, n=74、非 HGPS 患者：351±251 pg/mL, n=69、P<0.0001）、ロナファルニブの投与によりプロジェリン濃度が投与前から 35%～62%低下すること、投与後 4 箇月以内にプロジェリン濃度が低下し、10 年と長期にわたる投与においてもその作用が持続すること、プロジェリン濃度の低下の大きさと生存期間の延長に関連があること（P<0.0001; 15 000 pg/mL の低下が死亡リスクを 63.9% 低下させる）が示された。

3.5.　臨床薬理に関する考察

ロナファルニブの臨床薬理は広範に特徴付けられており、臨床診療における本剤の安全な使用に関する明確なガイダンスを提供している。具体的には、ロナファルニブと強力な CYP3A4 阻害剤の併用は禁忌であり、強力な CYP3A4 誘導剤との併用は避け代替薬を考慮するべきである。また、in vitro 試験ではわずかに P-gp の基質活性を示したことから、P-gp 阻害剤の併用には注意が必要である。

ロナファルニブは CYP3A の機序に基づく強力な阻害剤でもあり、CYP3A4 の高感度基質の曝露量を大幅に増加させる可能性がある。ミダゾラムやその他の CYP3A 基質で血中濃度の上昇により重篤な副作用発現のリスクの増加が懸念される薬剤との併用は禁忌である。その他の CYP3A 基質は、必要に応じて用量調節を行い、有害事象（AE）の増加について患者をモニタリングする必要がある。

ロナファルニブと併用投与する場合、高感度の CYP2C19 基質は、ロナファルニブの中程度の CYP2C19 阻害活性に基づき AE の増加についてモニタリングする必要があり、ジゴキシン（P-gp の高感度基質）などの狭い治療域の薬剤や MATE1 の基質（メトホルミン）は、ロナファルニブの「わずかな」P-gp 阻害や MATE1 阻害に基づき AE の増加についてモニタリングする必要がある。

脂質低下薬に関しては、代謝が CYP3A4 に依存しないことを考慮すると、HGPS 及び PL の患者におけるロスバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン及びフルバスタチンの使用が推奨される。

ロナファルニブは、支持療法として多く使用される CYP3A 基質のロペラミドの曝露量も増加させる可能性があるが、プロジェリアの臨床開発プログラムから実証されているように、低用量のロペラミドを安全に使用して治療に関連する下痢を軽減することができる。

年齢、肝機能障害又は腎機能障害は、ロナファルニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。また、女性では男性に比べてロナファルニブの曝露量が大きかったが、PK のばらつきが大きかったことを考慮すると、これらの増加は臨床的に意味のあるものではない。したがって、これらの要因に基づく用量調節は不要である。

07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験に参加した HGPS 患者において、ロナファルニブ投与により血漿中プロジェリン濃度が有意に低下し、その低下の大きさと生存期間の延長が関連することが示された。今後血漿中プロジェリン濃度をバイオマーカーとして利用する可能性が期待される。

4.　有効性の概括評価

4.1.　試験の概要

4.1.1.　07-01-0007 試験（ProLon1）

07-01-0007 試験は、HGPS 又は PL の小児患者（3 歳以上）を対象に、ロナファルニブの単剤投与の治療効果を評価する第 II 相、非盲検、単群、用量漸増試験である。用量 115 mg/m^2 でロナファルニブの投与を開始し、約 4 箇月後に忍容性が良好であった場合、150 mg/m^2 に増量した。29 例が組み入れられ、1 例が投与を受ける前に本試験を中止した。投与を受けた 28 例のうち、26 例は古典型 HGPS［すなわち、G608G（GGC>GGT）変異］、1 例は非古典型変異、1 例は PL を有していた。全例が、ロナファルニブ 115 mg/m^2 BID（12 時間ごと）経口投与を受け、150 mg/m^2 へ増量する予定であった。薬剤投与に関連する重大な毒性が認められない場合、24～30 箇月間投与を継続した。

4.1.2.　09-06-0298 試験［第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与／第 2 群（ProLon2）］

本 3 剤併用投与試験は、HGPS 又は PL の小児患者を対象に、ロナファルニブとプレニル化阻害剤のプラバスタチン及びゾレドロン酸との併用投与の治療効果を評価するための第 II 相、非盲検、単群試験であった（09-06-0298 試験）。3 剤併用投与の被験者コホート（第 1 群）では、ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸が最長 60 箇月間投与された。
3 剤併用投与の中止後、本試験は改訂され、第 1 群の被験者にはロナファルニブの単剤投与を継続することとした（第 1 群 単剤継続投与）。2 つ目のコホートとして未治療被験者も組み入れられ、ロナファルニブの単剤投与を受けた（第 2 群、ProLon2）。

4.1.2.1.　3 剤併用投与（第 1 群）

小児患者 47 例（1 歳以上）を第 1 群に組み入れた。内訳は、古典型 HGPS が 39 例、非古典型 HGPS が 4 例、PL が 4 例であった。被験者のうち 26 例は、07-01-0007 試験で 2 年以上の継続的なロナファルニブ単剤投与を受けていた患者で、21 例は未治療の患者であった。ロナファルニブの用量は 150 mg/m^2 BID 経口投与とした。プラバスタチンは体重 10 kg 未満の被験者には 5 mg、10 kg を超える被験者には 10 mg を 1 日 1 回経口投与、ゾレドロン酸は 30 分かけて静脈内投与（ベースライン時：0.0125 mg/kg、投与 6、12 及び 18 箇月時並びに試験終了時：0.05 mg/kg）した。治験実施計画書の初版の予定試験期間は 24 箇月であった。その後、治験実施計画書を変更し、40～52 箇月時に主要評価項目を評価するため、合計 60 箇月までの任意の継続投与を含めることとした。
投与 40～52 箇月時の結果から、ロナファルニブ単剤投与と比較して 3 剤併用投与による更なるベネフィットは認められなかった。その結果、プラバスタチン及びゾレドロン酸の併用投与は中止され、被験者はロナファルニブの単剤継続投与に参加することが許可された。

4.1.2.2.　単剤投与

4.1.2.2.1.　第 1 群 単剤継続投与

プラバスタチン及びゾレドロン酸による 3 剤併用投与の中止後、第 1 群の 36 例が単剤継続投与に組み入れられた（ProLon1 から継続して参加した 18 例及び最初は未治療で 3 剤併用投与を受けた 18 例）。2 つの単剤継続投与（最初の 24 箇月間の継続投与とその後の 12 箇月間の継続投与、合計

36 箇月間の単剤投与）を実施した。その結果、第 1 群の被験者には、最長 96 箇月間（3 剤併用投与の一環として最長 60 箇月間、単剤投与として最長 36 箇月間）にわたって、ロナファルニブ 150 mg/m^2 を朝食及び夕食後に BID 投与した。

4.1.2.2.2. 第 2 群 ProLon2

ロナファルニブ単剤投与の対象を拡大し、未治療被験者 40 例を組み入れた（第 2 群）。第 2 群の被験者は 24 箇月間の評価を受け、12 箇月間の継続投与が打診された。これにより、第 2 群の被験者は最長 36 箇月間の単剤投与の評価が可能となった。予定された 40 例のうち、未治療被験者 35 例を組み入れ、ロナファルニブ 150 mg/m^2 を朝食及び夕食後に BID 投与した。

4.1.3. 全生存期間解析

この遺伝子疾患は極めて希少であり、患者の地理的分布が多様であることから、適切な対照群を設定し、適切な検出力を備えた前向き、無作為化、盲検試験を実施することは不可能であった。したがって、主要評価項目である全死因死亡率（死亡）を比較するために、2 つの臨床試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験の第 2 群／ProLon2）から得られたデータを用いて観察コホート生存試験（surv-analysis）を実施した。この試験では、以下に示すように、ヒストリカルコントロール患者のデータと、ロナファルニブ投与開始時の年齢、性別及び大陸でマッチさせた。

PRF の国際プロジェリアレジストリから、自然経過コホートとして、これまでにロナファルニブの投与を受けたことがない未治療患者 196 例を特定した。対象患者及びその関連データは、PRF の国際レジストリ、公表された科学論文及びニュース記事、並びに公開されているデータベースを用いて特定した。臨床専門家により確定された HGPS 表現型及び生存年齢又は死亡年齢に関する情報を最低限の選択基準とした。追加データとして、性別、出生国、死因及び遺伝子型（入手可能な場合）を収集した。出生年は 1976～2015 年の範囲であった。後に単剤継続投与に移行した 3 剤併用投与試験の未治療被験者 16 例、3 剤併用投与試験への組入れ時に打ち切りとなり 3 剤併用投与に再分類された 2 例、疾患のため移動が困難な被験者 2 例（NHID[redacted] 及び NHID[redacted]）、並びに投与群において投与開始の最低年齢前に死亡あるいは打ち切りとなった被験者 3 例（NHID[redacted]、NHID[redacted] 及び NHID[redacted]）を検討から除外した結果、173 例の未治療被験者集団が生存解析にマッチする可能性があると判断した。この未治療被験者集団から、同時期の対照被験者として 81 例（1991 年以降に生まれた被験者）が特定された。この未治療群の被験者を ProLon1 試験及び ProLon2 試験の対照群とした。出生年のカットオフ値の 1991 年は、ProLon1 及び ProLon2 の被験者の最も早い出生年とマッチするため、同時期とみなされた。投与を受けた被験者及び未治療被験者の追跡調査のカットオフ日は 2019 年 6 月 1 日であった。

未治療被験者の自然経過コホート及び第 II 相試験で投与を受けた被験者（図 1.1-1 参照）は、現在までに特定されている HGPS 患者の全世界集団を代表している。したがって、2 つの併合被験者群の収集データは、HGPS 患者の集団全体をほぼ表しており、統計学的なサンプリング誤差はほとんどない。

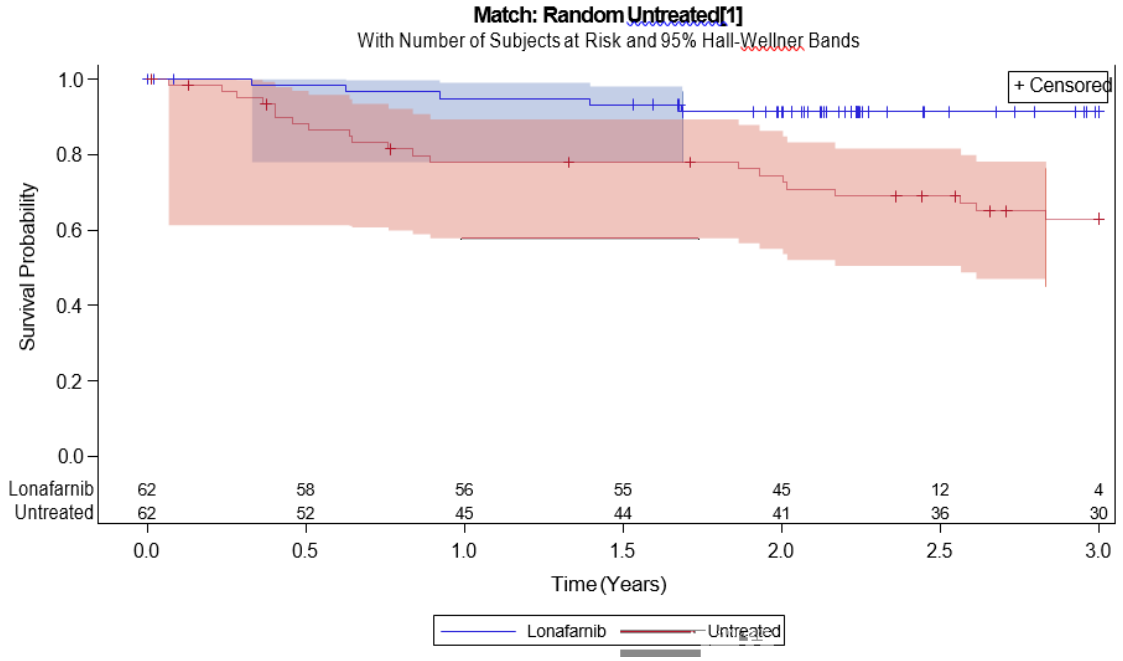
観察コホート生存試験（surv-analysis）については、モジュール 5.3.5.3 に記載する。07-01-0007 試験及び 09-06-0928 試験については、モジュール 5.3.5.2 に記載する。本疾患は極めて希少であるため、患者を対象とした試験は限られている。5.3.5.1 に示す試験はない。生存期間は治療効果の評価に使用する主要（評価項目）変数である。

4.2.　有効性の結果

4.2.1.　全生存期間解析

投与を受けた HGPS 患者では、マッチさせた未治療対照と比較して、臨床的に意義があり、かつ統計学的に有意なロナファルニブによる死亡率の低下が認められた。
主要解析において、投与被験者は未治療対照と比較して平均生存期間（3 年時点で打ち切り）は 0.488 年延長した（平均 2.828 年対 2.340 年、p=0.0002、層別ログランク検定）（図 4.2.1-1）。
さらに、最終追跡調査時にデータを打ち切りとした場合、投与被験者は未治療対照と比較して平均生存期間の延長は 2.773 年であった（平均 8.097 年対 5.324 年、p<0.0001、層別ログランク検定）（図 4.2.1-2）。未治療被験者は投与を受けた被験者よりもはるかに早く死亡する傾向があるため、最終追跡調査時点で打ち切りとした被験者の解析は、本観察研究においてより意味がある。

図 4.2.1-1　ランダムに投与例とマッチさせた未治療例と比較した Kaplan-Meier 生存曲線（3年時点で打ち切り）－主要解析集団（N=143）



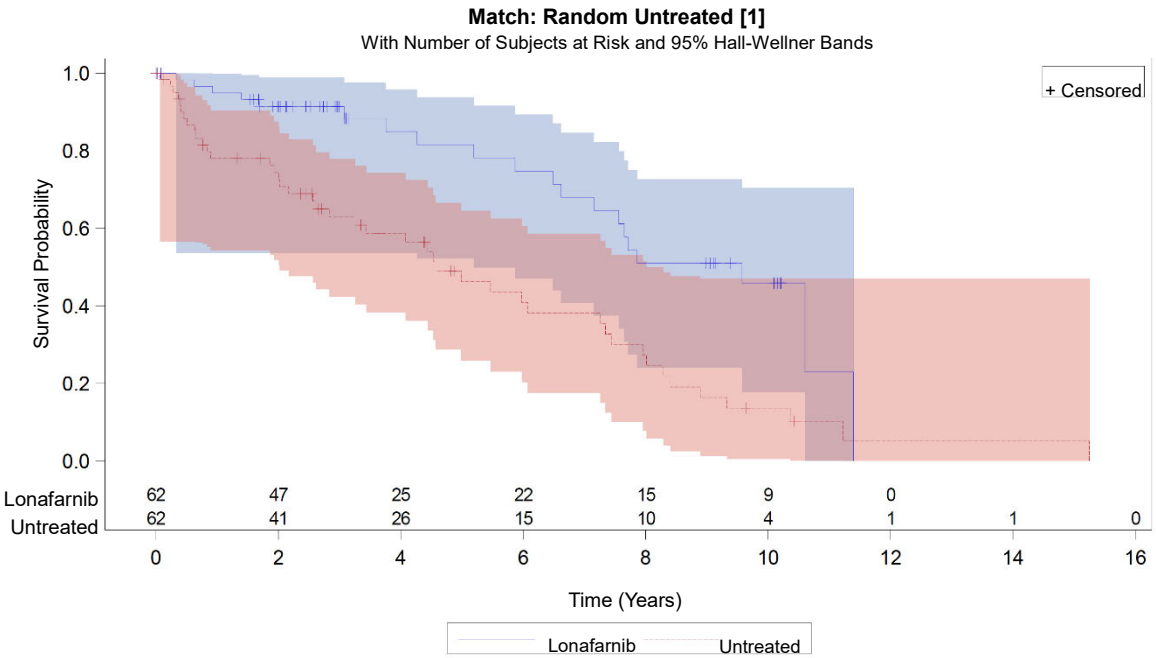
N = 被験者数

［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。

注：各群の残りのリスクのある被験者を図の下部に示す。95% Hall-Wellner 信頼区間は、十分なイベント数がある場合にのみ計算することができる。

出典：Survival Analysis Report Figure 3

図 4.2.1-2　ランダムに投与例とマッチさせた未治療例と比較した Kaplan-Meier 生存曲線（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析集団（N=143）

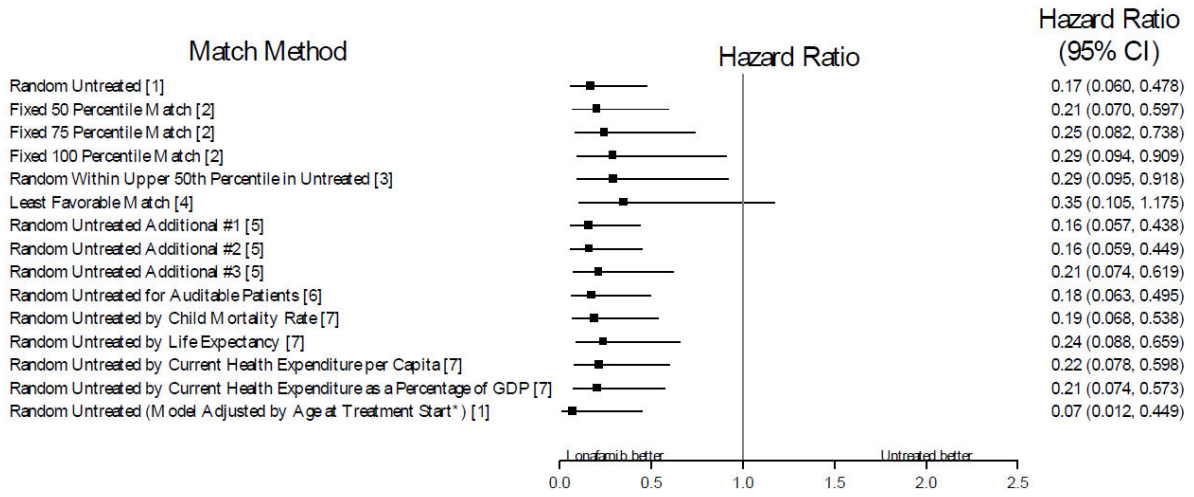


N = 被験者数

［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。
注：各群の残りのリスクのある被験者を図の下部に示す。95% Hall-Wellner 信頼区間は、十分なイベント数がある場合にのみ計算することができる。
投与群の最終追跡調査日を選択する（3 剤併用投与又は単剤継続投与に含まれる日付を含む）。
出典：Survival Analysis Report Figure 14.2.2.1.1

データに追加のマッチング法を適用し、異なる患者サブセットを解析に含めて、補助的解析及び感度分析を実施した。追加のマッチング法には、ロナファルニブに対するバイアスを増加させるよう意図的にデザインされた方法（Tipping Point マッチング法として知られる）、頑健性解析のための複数の独立したマッチングデータセット、監査可能な患者記録を持つ未治療患者を対象としたマッチング、及び各患者の居住国に関連する一般的な医療環境［小児死亡率、平均寿命、1 人あたりの現在の医療費（CHE）、国内総生産（GDP）に対する割合としての CHE］の差を説明するための大陸の指標に基づくマッチングが含まれる。
すべての補助的解析及び感度分析において、治療に関連する生存ベネフィットは明らかであった。生存ベネフィットは解析に使用したマッチング法には依存せず、それらには、未治療集団に好ましくなるようにマッチングコホートにおいて生存しているすべての未治療被験者を捕捉するよう意図された方法も含まれた。
Cox 比例ハザードモデルを用いて、各マッチング法について投与群と未治療群を比較した。主要なマッチング法（ランダムな未治療）では、ハザード比（HR）は 0.17（95%信頼区間［CI］: 0.060～0.478）であった。3 年時点でデータを打ち切った場合、HR は 65%以上低下したことが示された（図 4.2.1-3）。基準線（HR=1.0）の左側に位置する HR の点推定値で示されるように、マッチング法にかかわらず、最も好ましくないマッチング法を除き、未治療と比較してロナファルニブ投与で一貫した生存ベネフィットが得られた。マッチング法に基づきロナファルニブに対するバイアスを増加させても、生存に対する全般的な治療に関連する効果が維持された。
最も好ましくない Tipping Point 法では統計学的有意性が失われたものの、点推定値はロナファルニブ投与を支持する結果となった（HR：0.35、95% CI：0.105～1.175）。このマッチング法は、特に未治療集団に好ましくなるよう、マッチングコホートにおいて生存しているすべての未治療被験者を捕捉するよう意図されていたため、統計学的有意性の喪失は予想外ではなかった。

図 4.2.1-3　ハザード比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）ー主要解析対象集団（N=143）



CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産、N= 被験者数

［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。

［2］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸別に規定した年齢のパーセンタイル（2 つの場合は最も高い年齢を選択）でマッチさせた。このマッチング法では、未治療被験者を無作為に割り付けない。

［3］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、上位 50 パーセンタイルの未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。

［4］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、まず生存又は打ち切りの未治療被験者とマッチさせ、次いで死亡時年齢が最も高い未治療被験者とマッチさせた。

［5］さらに 3 つの独立したマッチングを作成し、主要なマッチング法を用いて感度分析を行った。

［6］主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者 81 例中 6 例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題により FDA による査察を受けることができなかった。

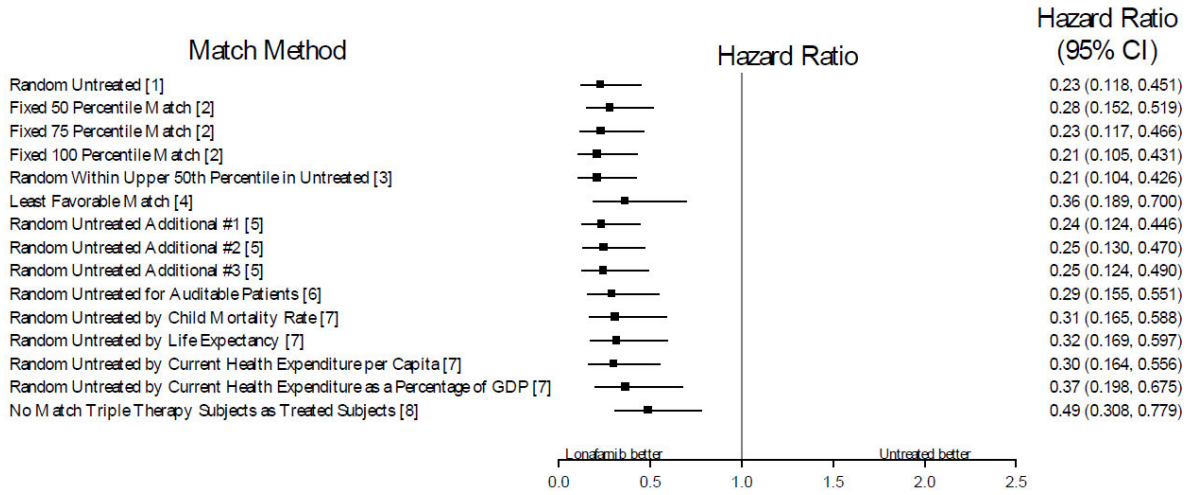
［7］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸のプロキシでマッチさせた。

*この Cox 比例ハザードモデルは性別及び大陸／プロキシで層別化された。本モデルには、因子として投与群、共変量として投与開始時の年齢、及び投与群と投与開始時の年齢の交互作用が含まれる。平均投与開始年齢におけるハザード比を要約した。

出典：Survival Analysis Report Figure 4

これらの所見は、最終追跡調査時点で打ち切りとしてデータを解析した場合にも再現された（図 4.2.1-4）。ランダムな未治療例のマッチング法では、HR は 0.23、95% CI は 0.118～0.451 であった。Cox 比例ハザードモデルを用いた生存データの解析にどのような方法を用いても、HR はハザード率が少なくとも 51%低下したことを示した。最終追跡調査時点で打ち切りとしてデータを解析した場合、マッチング法にかかわらずすべての解析で統計学的有意性を示した。

図 4.2.1-4　ハザード比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143）

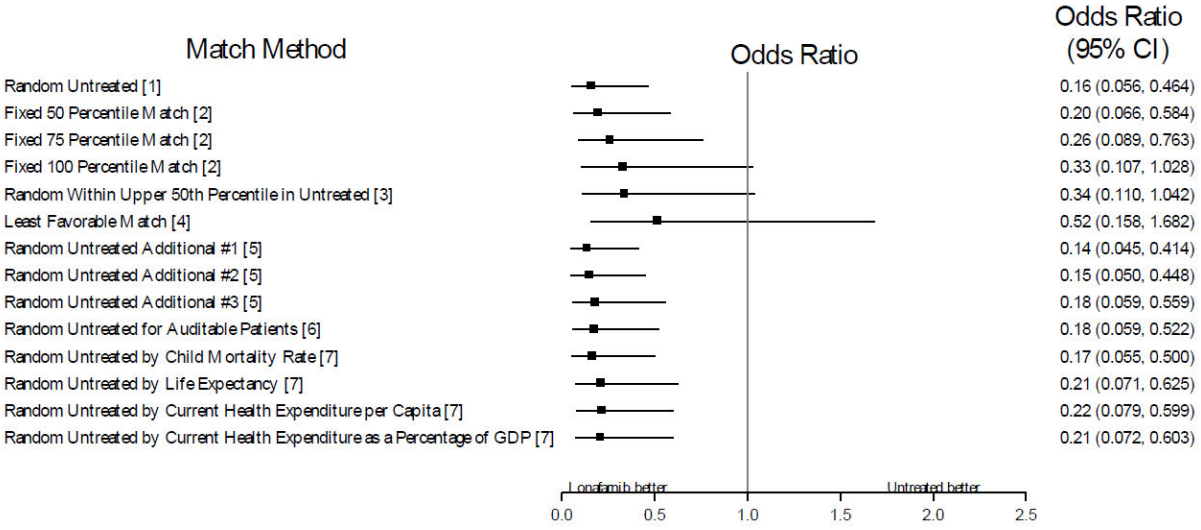


CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産、N= 被験者数
［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。
［2］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸別に規定した年齢のパーセンタイル（2 つの場合は最も高い年齢を選択）でマッチさせた。このマッチング法では、未治療被験者を無作為に割り付けない。
［3］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、上位 50 パーセンタイルの未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。
［4］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、まず生存又は打ち切りの未治療被験者とマッチさせ、次いで死亡時年齢が最も高い未治療被験者とマッチさせた。
［5］さらに 3 つの独立したマッチングを作成し、主要なマッチング法を用いて感度分析を行った。
［6］主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者 81 例中 6 例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題により FDA による査察を受けることができない。
［7］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸のプロキシでマッチさせた。
［8］ProLon1、ProLon2 及び 3 剤併用投与の Intention-to-Treat 集団及び自然経過コホートにおける全未治療集団（N=255）については、マッチングを行わなかった。3 剤併用投与の未治療被験者 18 例を投与集団に含めた。
注：投与群の最終追跡調査日を選択する（3 剤併用投与又は単剤継続投与に含まれる日付を含む）。
出典：Survival Analysis Report Figure 19

Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施して、マッチング法ごとに追跡調査期間中の死亡率を比較した。主解析の HR の推定値と同様に、死亡率のオッズ比（OR）の点推定値は基準線の左側に位置した（OR=1.0）（図 4.2.1-5）。主要なマッチング法（ランダムな未治療）では、OR は 0.16（95% CI：0.056～0.464）であった。マッチング法にかかわらず、未治療対照と比較して一貫してロナファルニブ投与を支持する結果が得られた。唯一の例外は、ロナファルニブ投与に対するバイアスが最も大きい 3 つの Tipping Point マッチング法（100 パーセンタイル固定、未治療例の上位 50 パーセンタイルのランダム割当て、最も好ましくないマッチング）であった。この場合も、このマッチング法は未治療集団がより好ましくなるように、マッチングコホートにおいて生存し

ているすべての未治療被験者を捕捉するよう特に意図されていたため、予想外の結果ではなかった。また、CMH 検定による死亡率データの解析にどのような方法を用いても、OR は死亡率が 48%以上低下したことを示した。

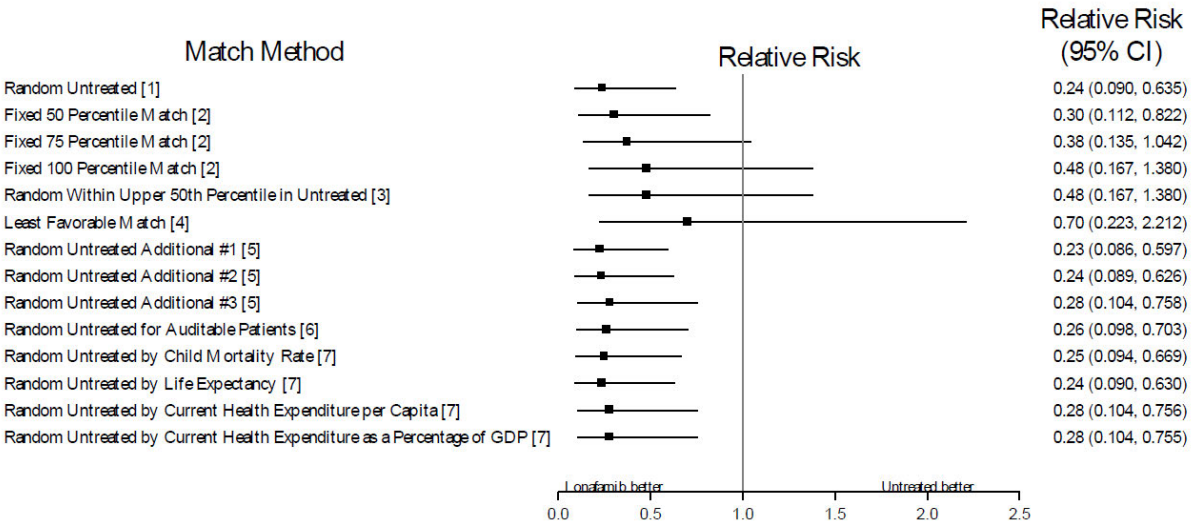
図 4.2.1-5　死亡率のオッズ比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）ー主要解析対象集団（N=143）



CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産、N= 被験者数
［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。
［2］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸別に規定した年齢のパーセンタイル（2 つの場合は最も高い年齢を選択）でマッチさせた。このマッチング法では、未治療被験者を無作為に割り付けない。
［3］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、上位 50 パーセンタイルの未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。
［4］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、まず生存又は打ち切りの未治療被験者とマッチさせ、次いで死亡時年齢が最も高い未治療被験者とマッチさせた。
［5］さらに 3 つの独立したマッチングを作成し、主要なマッチング法を用いて感度分析を行った。
［6］主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者 81 例中 6 例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題により FDA による査察を受けることができない。
［7］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸のプロキシでマッチさせた。
出典：Survival Analysis Report　Figure 5

同様に、死亡率の相対リスク（RR）の点推定値は一貫してロナファルニブを支持する結果となり、すべてのマッチング法について基準線（RR=1.0）の左側に位置した（図 4.2.1-6）。主要なマッチング法（ランダムな未治療）では、RR は 0.24（95% CI：0.090～0.635）であった。あまり好ましくない Tipping Point マッチング法のうち 4 つでは統計学的有意性が失われたが、点推定値は依然としてロナファルニブ投与を支持する結果となった。また、ポアソン回帰モデルを用いた死亡率データの解析にどのような方法を用いても、RR は死亡率が 30%以上低下したことを示した。

図 4.2.1-6　患者時間で調整した死亡率の相対リスク比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）－主要解析対象集団（N=143）



CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産、N= 被験者数

［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。

［2］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸別に規定した年齢のパーセンタイル（2 つの場合は最も高い年齢を選択）でマッチさせた。このマッチング法では、未治療被験者を無作為に割り付けない。

［3］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、上位 50 パーセンタイルの未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。

［4］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、まず生存又は打ち切りの未治療被験者とマッチさせ、次いで死亡時年齢が最も高い未治療被験者とマッチさせた。

［5］さらに 3 つの独立したマッチングを作成し、主要なマッチング法を用いて感度分析を行った。

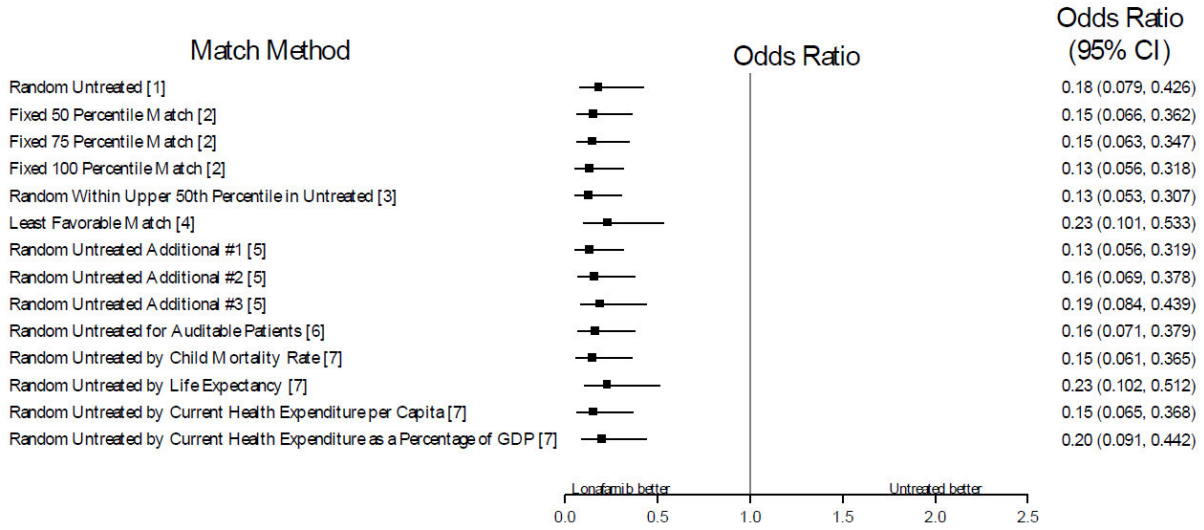
［6］主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者 81 例中 6 例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題により FDA による査察を受けることができない。

［7］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸のプロキシでマッチさせた。

出典：Survival Analysis Report Figure 6

最終追跡調査時点で打ち切りとしてデータを解析した場合、OR 及び RR は、ロナファルニブに対して最もバイアスが大きい方法も含め、すべてのマッチング法に関して統計学的有意性が認められた（図 4.2.1-7、図 4.2.1-8）。

図 4.2.1-7　死亡率のオッズ比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143）



CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産、N= 被験者数

［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。

［2］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸別に規定した年齢のパーセンタイル（2 つの場合は最も高い年齢を選択）でマッチさせた。このマッチング法では、未治療被験者を無作為に割り付けない。

［3］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、上位 50 パーセンタイルの未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。

［4］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、まず生存又は打ち切りの未治療被験者とマッチさせ、次いで死亡時年齢が最も高い未治療被験者とマッチさせた。

［5］さらに 3 つの独立したマッチングを作成し、主要なマッチング法を用いて感度分析を行った。

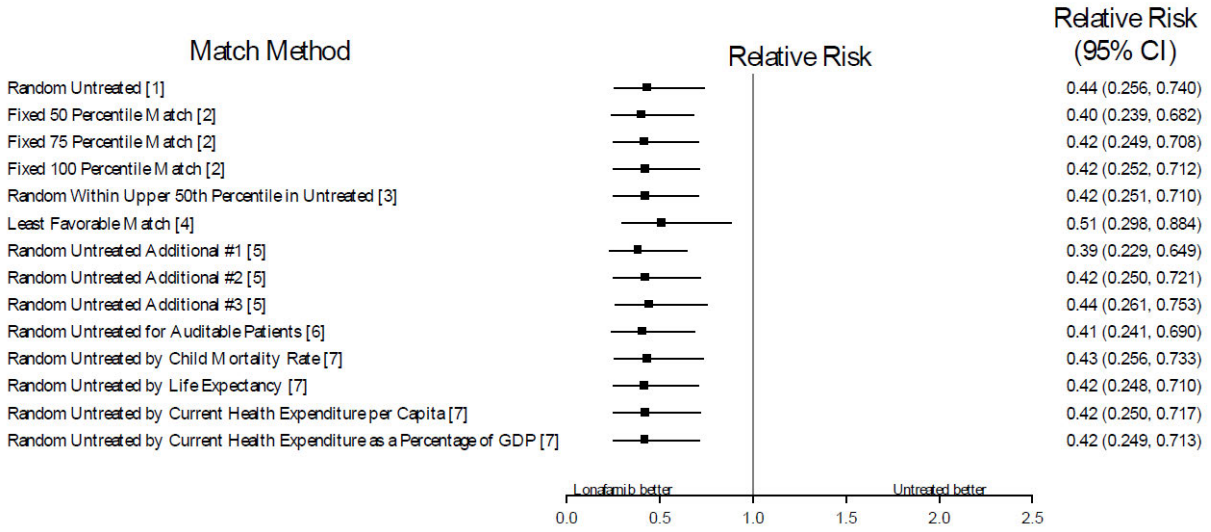
［6］主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者 81 例中 6 例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題により FDA による査察を受けることができない。

［7］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸のプロキシでマッチさせた。

注：投与群の最終追跡調査日を選択する（3 剤併用投与又は単剤継続投与に含まれる日付を含む）。

出典：Survival Analysis Report Figure 20

図 4.2.1-8　患者時間で調整した死亡率の相対リスク比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143）



CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産、N= 被験者数

［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。

［2］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸別に規定した年齢のパーセンタイル（2 つの場合は最も高い年齢を選択）でマッチさせた。このマッチング法では、未治療被験者を無作為に割り付けない。

［3］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、上位 50 パーセンタイルの未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。

［4］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、まず生存又は打ち切りの未治療被験者とマッチさせ、次いで死亡時年齢が最も高い未治療被験者とマッチさせた。

［5］さらに 3 つの独立したマッチングを作成し、主要なマッチング法を用いて感度分析を行った。

［6］主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者 81 例中 6 例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題により FDA による査察を受けることができない。

［7］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸のプロキシでマッチさせた。

注：投与群の最終追跡調査日を選択する（3 剤併用投与又は単剤継続投与に含まれる日付を含む）。

出典：Survival Analysis Report　Figure 21

被験者集団及び未治療コホートとの同等性に影響を及ぼした可能性のある潜在的バイアスを特定した。投与コホートと未治療コホートが、疾患重症度の範囲、被験者の居住国の医療環境、変異状態、人口統計学的特性、経済的手段など、あらゆる点で同等であることを確保するために、対策を講じた。ProLon1 及び ProLon2 の募集中に、生存が確認されているすべての HGPS の小児患者に連絡し、PRF 及びボストン小児病院を通じて交通費、宿泊費及び薬剤費を提供し、参加の機会を与えた。参加の機会を提示したすべての患者のうち、移動の困難さや健康状態の悪化により参加を辞退したのは 2 例のみであった。このことから、投与コホートには広範な疾患進行を示す被験者が組み入れられた可能性が裏付けられる。生存しているすべての HGPS の被験者に対し、投与を受ける同じ機会を提供した。

本有効性の結果は、HGPS 患者を対象としたロナファルニブ単剤投与において、臨床的に意味の

ある治療に関連する死亡率の低下を示しており、内的整合性及び頑健性を実証している。

4.2.2.　体重増加率

07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験では、体重増加率の 50%以上の増加又は負の値から正の値への変化の達成が有効性の主要評価項目であった。HGPS の小児患者は、生後約 24 箇月から 0.53 kg/年の正常以下の体重増加を示すが、これは年齢や思春期の影響を受けず、各小児で経時的に一貫している（PRF 臨床及び研究データベース計画、Gordon et al., 2007）。体重増加は直線的で、健常な対照小児被験者の対応する年齢の正常な体重増加を 2 標準偏差以上下回っており、カロリー消費量の変化によるものではない。体重増加の傾きの 50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した被験者の割合は、07-01-0007 試験では 11/28 例（39.3%［95%CI：21.5～59.4］）、09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与）では 12/40 例（30.0%［95% CI：16.6～ 46.5］）、第 2 群では 8/22 例（36.4%［95% CI：17.2～59.3］）であり、いずれも統計学的に有意であった（p<0.0001）。PL 患者では、07-01-0007 試験の PL 患者 1 例において体重増加の傾きが 50%以上増加したが、09-06-0298 試験の第 1 群の 3 剤併用投与の PL 患者で 50%以上増加したのは 3 例中 1 例で、第 1 群の 3 剤併用投与／単剤継続投与の PL 患者 2 例では増加がみられなかった（モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）。第 2 群／ProLon2 に PL 患者はいなかった。

07-01-0007 試験、09-06-0298 試験のいずれにおいても、試験全体では、ベースラインと比較し、試験終了時において体重増加はみられたものの、年間体重増加率の増加はみられなかった（モジュール 2.7.3、3.2.2 項）。

本疾患領域において確立したエンドポイントがなく評価方法について模索される中、自然経過のデータから体重増加が直線的であることが明らかとなっており、変化がとらえやすく、また、計測も簡便である体重が主要評価項目として選択された。しかしながら、一部の症例で年間体重増加率の増加を認めたものの、体重増加の臨床的意義は明確でなく、治療効果の判定には生存状況が用いられることになった。

4.2.3.　心血管パラメータ

HGPS は、60～70 歳の成人で多くみられる急速進行型のアテローム性動脈硬化症を伴う。通常の老化プロセスは、心血管系の機能的及び構造的変化に関連する。最も重要な変化のうち 2 つは、老化に伴う動脈壁硬化の増加及び内皮細胞機能不全である。動脈壁硬化により、将来の心血管イベントのリスクを予測する脈波伝播速度（PWV）が上昇する（O'Rourke et al., 2002; Cruickshank et al., 2002）。さらに、動脈壁硬化の増加により収縮期高血圧が生じ、心臓線維化や心不全に至る可能性がある。07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験では、ベースライン時及び投与終了時に頸動脈超音波検査及び補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度（PWV_{cf}）を評価した。

4.2.3.1.　頸動脈超音波検査

ロナファルニブ単剤投与により頸動脈エコー輝度が改善したが、3 剤併用投与では改善しなかった。

ロナファルニブを投与した HGPS 及び PL の小児被験者の頸動脈は、対照被験者と比較して、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。07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験（第 1 群：単剤継続投与及び第 2 群／ProLon2：単剤投与）では、ロナファルニブ単剤投与終了時に外膜深部の近位壁、外膜内腔側の近位壁及び内膜中膜のエコー輝度が統計学的に

有意に低下した（モジュール 2.7.3、3.2.3.1 項）。重要な点として、投与終了時までに、これらの被験者のエコー輝度測定値は対照群（年齢、性別、民族性をマッチさせた健康被験者）と差がなくなった。患者のほとんどが重症アテローム性動脈硬化症で死亡することを踏まえると、エコー所見の改善は動脈硬化の進展の抑制に寄与する、臨床的意義のあるものと考えられる。

対照的に、09-06-0298 試験で 3 剤併用投与（ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸）を受けた第 1 群の被験者では、3 つの頸動脈測定値すべてにおいて、ベースライン時と比較して投与終了時で有意な上昇が認められ、また、投与終了時の 3 部位すべてのエコー輝度測定値は対照被験者より高かった。

07-01-0007 試験の PL 患者 1 例のエコー輝度の結果は、ベースラインから投与終了まで HGPS 患者と同様の低下を示した。また、09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与）の PL 患者 4 例は、ベースラインからから投与終了まで HGPS 患者と同様の上昇を示した（モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）。

4.2.3.2.　補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度

ロナファルニブ投与により、HGPS の小児被験者の内膜中膜、外膜近傍及び深部のエコー輝度が低下し、投与終了時に対照被験者との差は認められなかった（上記、4.2.3.1 項）。これらの血管壁の変化は、PWV_{cf} の臨床的に有意な低下として示される。

ロナファルニブ単剤投与により、PWV_{cf} の全般的な改善が得られた（モジュール 2.7.3、3.2.3.2 項）。ProLon1 ではロナファルニブ投与終了時に PWV_{cf} がベースラインから中央値で 15.30%低下し（図 4.2.3.2-1）、ProLon2 の被験者では中央値で 5.60%低下し（図 4.2.3.2-2）、血管コンプライアンスの意味のある改善が示された。

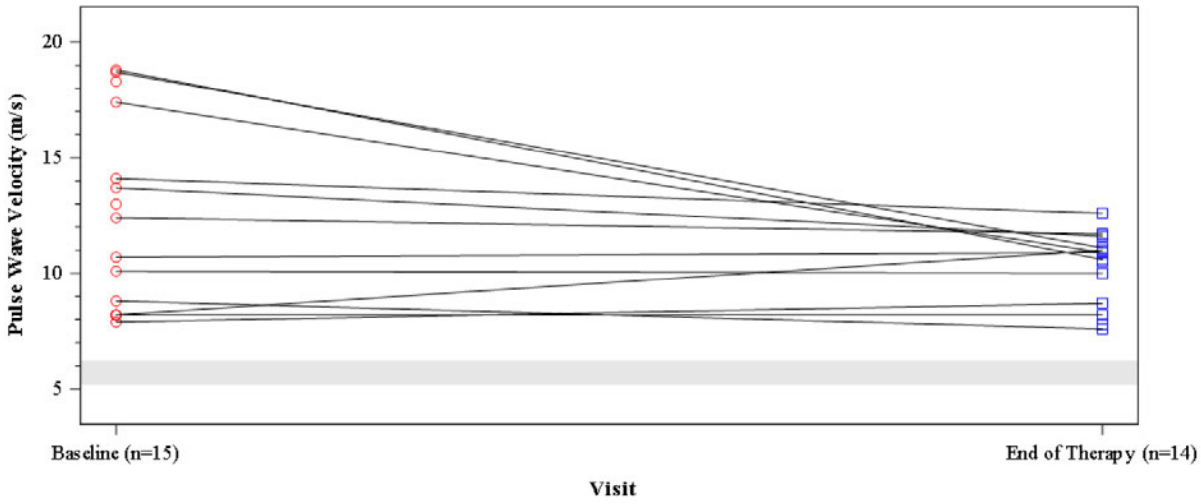
ロナファルニブ単剤投与とは異なり、09-06-0298 試験の第 1 群の被験者（3 剤併用投与又は単剤継続投与）では、PWV_{cf} に統計学的に有意な変化は認められなかった（図 4.2.3.2-3 及び図 4.2.3.2-4）。

07-01-0007 試験の PL 患者 1 例では、HGPS 患者と同程度の PWV_{cf} の低下が認められた。また、09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の PL 患者 3 例にも PWV_{cf} の低下が認められた（モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）。

欧州高血圧学会（ESH）及び欧州心臓病学会（ESC）が共同で出した高血圧管理ガイドラインには、心血管疾患の予後に影響するサブクリニカルな臓器障害の数値として PWV_{cf} 10 m/sec が示されており、本邦でも同様に、PWV_{cf} の値 10 m/sec 以上は予後不良なハイリスク症例として扱う旨が、血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン 2013 に記載されている。無治療では PWV_{cf} は時間とともに上昇傾向にあると予想され、ロナファルニブの投与によって認められた PWV_{cf} の低下は動脈硬化の進展の抑制に寄与する、臨床的意義のあるものと考えられる。

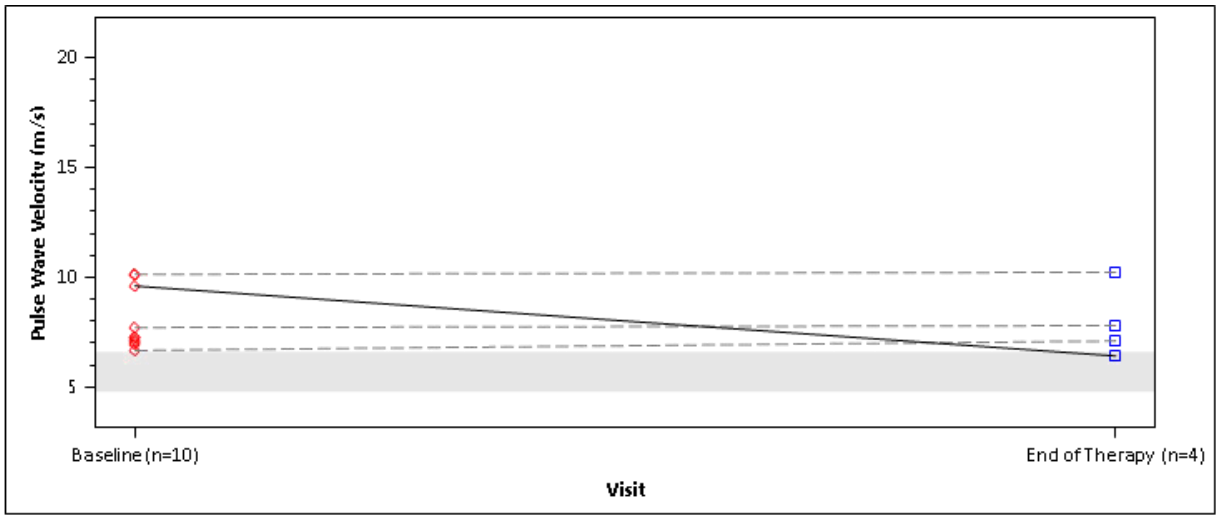
07-01-0007 試験又は 09-06-0298 試験（第 1 群）では、HGPS 患者で予想される通り、血流依存性内皮機能に変化は認められなかった。しかし、ProLon2 の被験者では、ベースラインと比較して投与終了時に統計学的に有意な低下が認められた（09-06-0298 試験 CSR 11.4.1.2.9 項）。

図 4.2.3.2-1　07-01-0007 試験におけるロナファルニブ投与よる補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）



ITT = Intent-to-Treat、PWV = 脈波伝播速度、n = 被験者数
変異群 = 合計（N=16）
注：各被験者のベースライン（丸）及び投与終了（四角）の PWV。接続線は、各小児被験者の PWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲（4.8～6.6 m/s）を水平方向の灰色実線棒として示す。ベースラインからの低下は PWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。
出典：07-01-0007 試験 CSR Figure 3

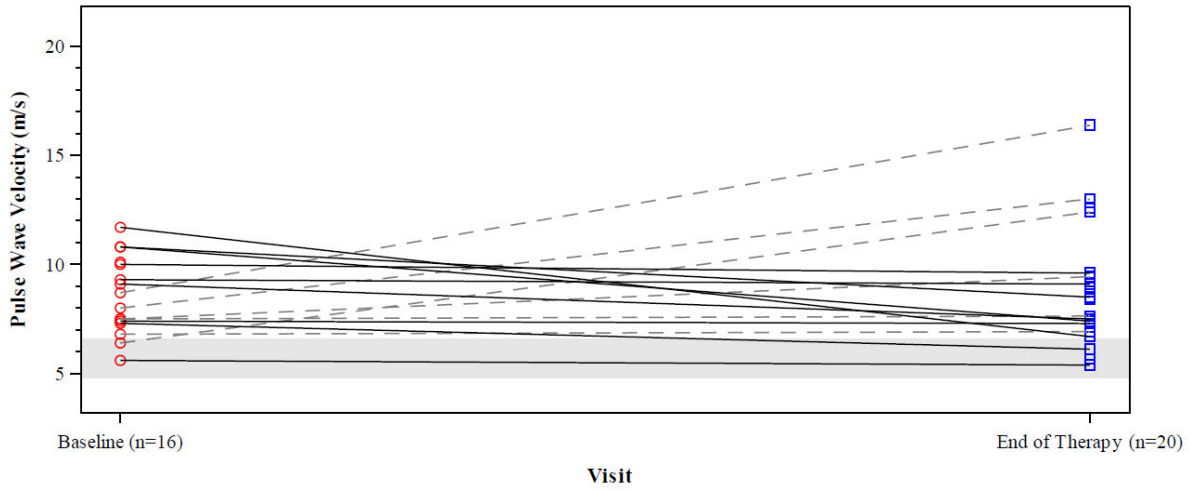
図 4.2.3.2-2　09-06-0298 試験の第 2 群／ProLon2（単剤投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）



ITT = Intent-to-Treat、PWV = 脈波伝播速度、、n = 被験者数
注：N=11
各被験者のベースライン（丸）及び投与終了（四角）の PWV。接続線は、各小児被験者の PWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲（4.8～6.6 m/s）を水平方向の灰色実線棒として示す。ベースラインからの低下は PWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。

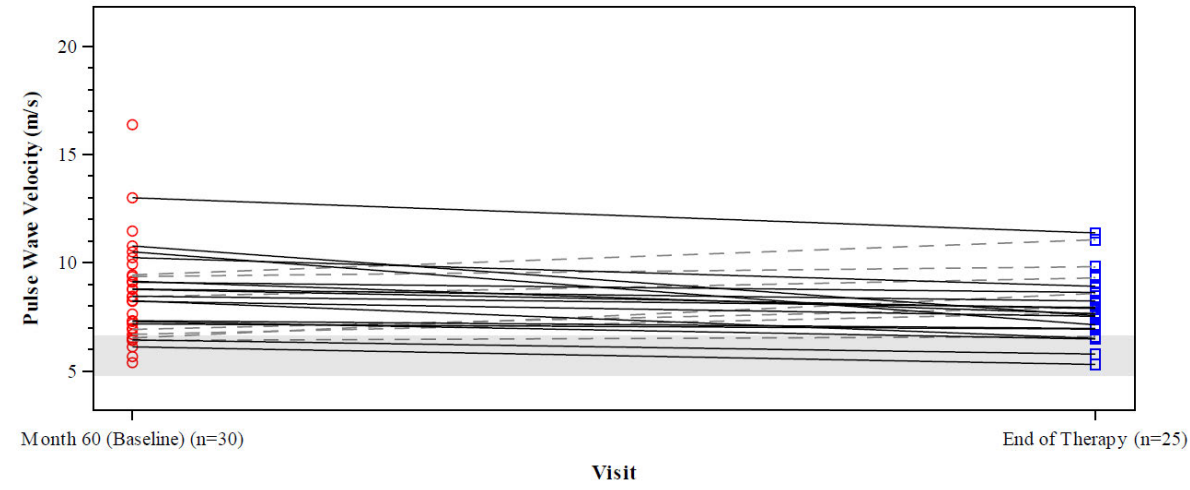
出典：09-06-0298 試験 CSR Figure 6

図 4.2.3.2-3　09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）



ITT = Intent-to-Treat、PWV = 脈波伝播速度、n = 被験者数
注：N=22
各被験者のベースライン（丸）及び投与終了（四角）の PWV。接続線は、各小児被験者の PWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲（4.8～6.6 m/s）を水平方向の灰色実線棒として示す。ベースラインからの低下は PWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。
出典：09-06-0298 試験 CSR Figure 4

図 4.2.3.2-4　09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）



ITT = Intent-to-Treat、PWV = 脈波伝播速度、n = 被験者数
注：N=33
各被験者のベースライン（丸）及び投与終了（四角）の PWV。接続線は、各小児被験者の PWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲（4.8～6.6 m/s）を水平方向の灰色実線棒として示す。ベースラインからの

低下は PWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。
出典：09-06-0298 試験 CSR Figure 5

4.2.4.　全生存期間解析（2021 年 8 月 1 日カットオフデータ）

ロナファルニブ投与患者の未治療患者との生存期間分析について、解析計画書に基づいた解析がデータカットオフ日を 2019 年 6 月 1 日として行われた（4.2.1 項参照）。その後、欧州連合での MAA 後の審査の過程で 2021 年 8 月 1 日をカットオフとして追加解析が行われたので、補足情報として本項に記載する。
HGPS の患者は 10 歳から 20 歳にかけて生存率が大きく低下することが知られている。カットオフ日の延長により、フォローアップ期間の平均が ProLon1 で 10.04 年、ProLon2 で 5.17 年となった（表 4.2.4-1）。ProLon1 においては生存する全例が 10 歳以上を超えたが、ProLon2 では生存患者の 42%（11/26）がいまだ 10 歳を超えておらず、ProLon2 においては未治療被験者の自然歴コホートとの比較による生存分析にはまだ十分な年齢には達していない患者が含まれている。一方、09-06-0298 試験の 3 剤併用投与はロナファルニブに対する 2 剤（プラバスタチン+ゾレドロン酸）併用の上乗せ効果はないと結論されたが（Gordon et al., 2016）、フォローアップ期間が長いことから、未治療被験者としてロナファルニブと 2 剤併用投与の試験を開始した 18 例も一部の評価に含め結果の頑健性の確認が行われた。

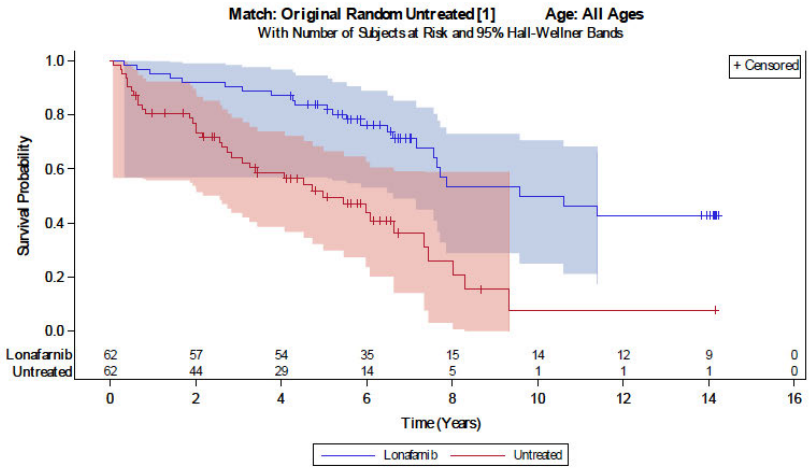
表 4.2.4-1　ProLon1、ProLon2 と 3 剤併用投与の平均フォローアップ期間（2019 年 6 月 1 日及び 2021 年 8 月 1 日時点）.

Cut off Date	Statistics	ProLon 1 (n=27)	ProLon 2 (n=35)	Triple Therapy (n=18)	Total Treated (n=80)
June 1, 2019	Mean	9.0761	3.4847	8.1065	6.4117
Aug 1, 2021	Mean	10.0398	5.1654	9.5977	7.8078

出典：Eiger 社社内データ

CITT1_2 における 2021 年 8 月 1 日時点データの Kaplan-Meier 生存時間曲線を図 4.2.4-1 に、生存時間解析の結果を表 4.2.4-2 に示した。生存時間曲線は時間経過とともに差が広がり、Restricted Mean Survival Time（RMST）は治療コホート：9.647 年、未治療コホート：5.320 年、差が 4.327 年（95%CI：2.5196～6.1342）であった。ロナファルニブ投与・観察期間の延長に伴い、生存期間の改善がより顕著に示された（p<0.0001［層別 Log-rank 検定］）。

図 4.2.4-1　Kaplan-Meier 生存時間曲線（2021 年 8 月 1 日時点）（治療コホート vs 未治療コホート［ランダム割り当て］：CITT1_2）



注：各群の残りのリスクのある被験者を図の下部に示す。95% Hall-Wellner 信頼区間は、十分なイベント数がある場合にのみ計算することができる。2021 年 8 月 1 日の生存状況（死亡日あるいは 2021 年 8 月 1 日までで生存が確認された最終の日付）に基づいた。フォローアップ期間は、マッチするペアの治療例で打ち切りが生じた場合には未治療患者も同フォローアップ期間で打ち切りとし、打ち切りまでの間の死亡を含めた。
［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。
出典：Eiger 社社内データ

表 4.2.4-2　生存時間解析（2021 年 8 月 1 日時点）：性別と大陸での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割り当て］：CITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=82)
Stratified Log-Rank Test [1]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	<.0001	
Total Patients	n	62	62
Censored	n (%)	38 (61.3)	25 (40.3)
Not Censored (Deaths)	n (%)	24 (38.7)	37 (59.7)
Restricted Mean Survival Time (RMST)	Restricted Mean Survival Time (SE)	9.647 (0.6795)	5.320 (0.6234)
	p-value for Test of Equality	<.0001	
	Difference in RMST (95% CI)	4.327 (2.5196, 6.1342)	
Survival Probability at [2]:			
1 Years	Estimate (SE)	0.952 (0.0273)	0.805 (0.0505)
3 Years	Estimate (SE)	0.903 (0.0375)	0.642 (0.0632)
5 Years	Estimate (SE)	0.838 (0.0469)	0.496 (0.0692)
7 Years	Estimate (SE)	0.714 (0.0622)	0.363 (0.0780)
9 Years	Estimate (SE)	0.535 (0.0833)	0.156 (0.0757)

Note: 01AUG2021 Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. The follow-up time was adapted such that in case a treated patient in a matched pair is censored, the untreated patient was censored at the same length of follow-up and only eligible deaths during the adapted follow-up time were considered. Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.
[1] Stratified by sex and continent.
[2] Kaplan-Meier Estimates. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.
出典：Eiger 社社内データ

年齢と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いた両コホート（全年齢）の比較の結果、HR は 0.28（95%CI：0.154～0.521）であった（表 4.2.4-3）。なお、治療開始年齢を 10 歳以下に限定すると、その差はより顕著になり、HR は 0.17（95%CI：0.076～0.365）であった。

表 4.2.4-3　Cox 比例ハザードモデルを用いた生存期間解析（2021 年 8 月 1 日時点）（治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割り当て］：CITT1_2）

Age at Treatement Start	Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=82)
All Ages	Total Patients	n	62	62
	Censored	n (%)	38 (61.3)	25 (40.3)
	Not Censored (Deaths)	n (%)	24 (38.7)	37 (59.7)
	Stratified by sex and continent	P-value Treated vs Untreated (two-sided)	<.0001	
		Hazard Ratio for Treated vs Untreated (95% CI)	0.28 (0.154, 0.521)	
≤10	Total Patients	n	53	53
	Censored	n (%)	36 (67.9)	24 (45.3)
	Not Censored (Deaths)	n (%)	17 (32.1)	29 (54.7)
	Stratified by sex and continent	P-value Treated vs Untreated (two-sided)	<.0001	
		Hazard Ratio for Treated vs Untreated (95% CI)	0.17 (0.076, 0.365)	

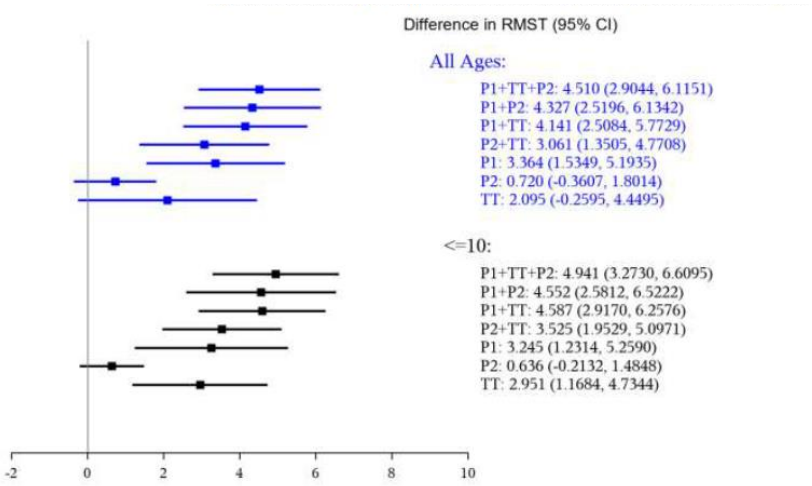
Note: 01AUG2021 Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. The follow-up time was adapted such that in case a treated patient in a matched pair is censored, the untreated patient was censored at the same length of follow-up and only eligible deaths during the adapted follow-up time were considered. Treated patients from both ProLon 1 and ProLon 2 were sorted by descending age at treatment initiation and matched to untreated patients by sex and continent.
This Cox proportional hazards model was stratified on Sex and Continent; it includes treatment group (Lonafarnib and Untreated) as a factor and age at treatment start as a covariate. The hazard ratio of treatment was summarized.
[1] Stratified by sex and continent.
出典：Eiger 社社内データ

結果の頑健性の評価にあたっては、ProLon1 と ProLon2 に加え、2 剤（プラバスタチン+ゾレドロン酸）の併用の効果が示されなかった 3 剤併用投与での未治療被験者の 18 例も加えて最大 80 例として未治療コホートと比較する評価を行った。

コホート単独又はそれらをプールしたグループを同時期に出生した未治療コホートと比較した結果を図 4.2.4-2 に示す。様々なロナファルニブ投与グループで一貫して RMST の改善傾向が示された。

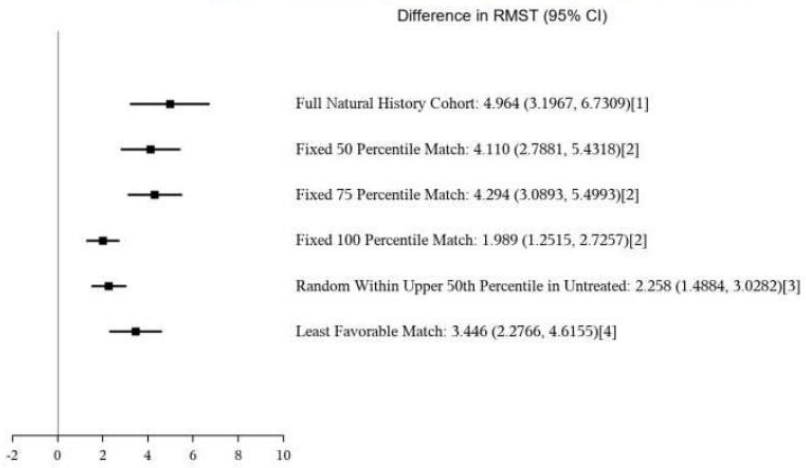
この RMST の改善傾向は、5 つの代替マッチング法（ティッピングポイント・マッチング法）及び未治療コホートを同時期出生した被験者に限らず全例にした場合においても一貫していた（図 4.2.4-3）。

図 4.2.4-2　RMST の差のフォレストプロット（治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割り当て］）



Note: 01AUG2021 Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. The follow-up time was adapted such that in case a treated patient in a matched pair is censored, the untreated patient was censored at the same length of follow-up and only eligible deaths during the adapted follow-up time were considered.
This Cox proportional hazards model was stratified on Sex, and Continent; it includes treatment group (Lonafarnib and Untreated) as a factor, age at treatment start as a covariate. The hazard ratio of treatment was summarized.
Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.
P1=ProLon 1, P2=ProLon 2, TT=Triple Therapy
出典：Eiger 社社内データ

図 4.2.4-3　RMST の差のフォレストプロット（治療コホート vs. 未治療コホート［ティッピングポイント・マッチング］）

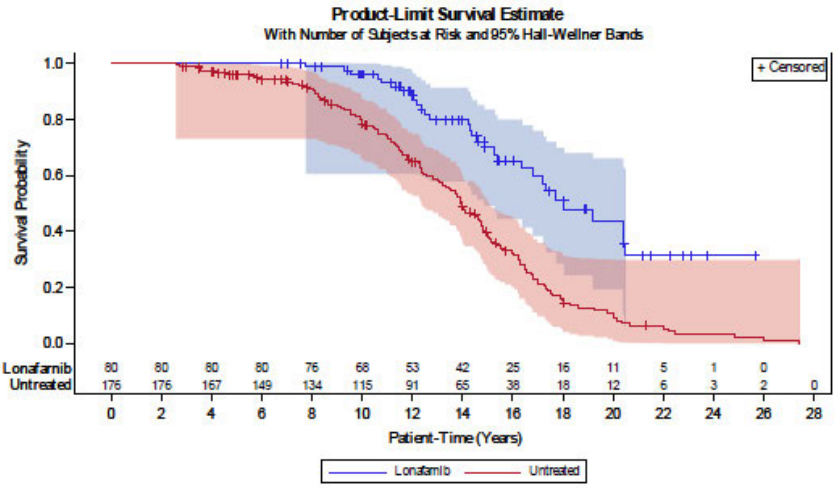


*For Full Natural History Cohort, the population is ProLon1, ProLon2 and Triple Therapy Intention-to-Treat Set and All Untreated in Natural History Cohort.
[1] No matching done for this analysis. Differences in RMST are taken from time from birth versus time from treatment for the rest of the results.
[2] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is
selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.
[3] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients in the upper 50th percentile of age by sex and continent.
[4] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were first matched to untreated patients who were alive or censored and then to the untreated patients with the largest age at death.
出典：Eiger 社社内データ

治療コホート（ProLon1、ProLon2、3 剤併用投与の未治療被験者 Group1：計 80 例）と未治療コホート全体（176 例）の、マッチングを行わない生存時間解析結果を図 4.2.4-4 及び表 4.2.4-4 に示す。

生存曲線は明らかに分かれ、ロナファルニブ投与コホートで RMST は 4.964 年（95%CI：3.1967～6.7309）延長した。Cox 比例ハザードモデルにおける HR は 0.38 (95%CI：0.249～0.577)であった。

図 4.2.4-4　Kaplan-Meier 生存時間曲線（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］）



Note: The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events. 01AUG2021 Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. No matching is done for this analysis.
[1] 2 untreated patients of the 258 patients in the complete natural history cohort were excluded. These patients died or were censored prior to the minimum age of treatment in the treated population. The 18 drug naïve patients from triple therapy were included in the treated population.
出典：Eiger 社社内データ

表 4.2.4-4　生存時間解析（2021 年 8 月 1 日時点）：性別と大陸での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］）

Parameter	Statistics	Treated (n=80) [1]	Untreated (n=176) [1]
Stratified Log-Rank Test [2]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	<.0001	
Total Patients	n	80	176
Censored	n (%)	50 (62.5)	46 (26.1)
Not Censored (Deaths)	n (%)	30 (37.5)	130 (73.9)
Restricted Mean Survival Time (RMST)	Mean (SE)	18.793 (0.8106)	13.829 (0.3947)
	p-value for Test of Equality	<.0001	
	Difference in RMST (95% CI)	4.964 (3.1967, 6.7309)	
Survival (Years)	Mean (SE)	18.793 (0.8245)	13.851 (0.4020)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	16.7 (15.96, 17.58)
	50th Percentile (95% CI)	18.1 (16.38, 20.45)	13.9 (13.04, 14.82)
	25th Percentile (95% CI)	14.4 (12.15, 16.38)	10.7 (9.57, 11.57)
Survival Probability at: 2 Years	Estimate (SE)	1.000 (0.0000)	1.000 (0.0000)

Parameter	Statistics	Treated (n=80) [1]	Untreated (n=176) [1]
4 Years	Estimate (SE)	1.000 (0.0000)	0.971 (0.0127)
6 Years	Estimate (SE)	1.000 (0.0000)	0.940 (0.0183)
8 Years	Estimate (SE)	0.987 (0.0129)	0.907 (0.0229)
10 Years	Estimate (SE)	0.960 (0.0226)	0.784 (0.0335)
12 Years	Estimate (SE)	0.884 (0.0387)	0.649 (0.0396)
14 Years	Estimate (SE)	0.799 (0.0505)	0.490 (0.0424)
16 Years	Estimate (SE)	0.652 (0.0652)	0.322 (0.0408)
18 Years	Estimate (SE)	0.511 (0.0758)	0.153 (0.0325)
20 Years	Estimate (SE)	0.437 (0.0811)	0.099 (0.0275)
22 Years	Estimate (SE)	0.313 (0.0843)	0.063 (0.0227)
24 Years	Estimate (SE)	0.313 (0.0843)	0.032 (0.0172)

Note: 01AUG2021 Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. No matching is done for this analysis.
[1] 2 untreated patients of the 258 patients in the complete natural history cohort were excluded. These patients died or were censored prior to the minimum age of treatment in the treated population. The 18 drug naïve patients from triple therapy were included in the treated population.
[2] Stratified by sex and continent.
出典：Eiger 社社内データ

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性及び忍容性の評価方法

2 つの臨床試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）から、HGPS 及び PL の被験者にロナファルニブを単剤投与したときの安全性を評価するデータが得られている。臨床試験間の被験者の流れを図 1.1-1 に示す。ロナファルニブ単剤投与を受けた被験者（4.1.1 項及び 4.1.2.2.2 項）を評価する完全な安全性パッケージ、並びに 3 剤併用投与以降でロナファルニブの投与を受けた被験者（4.1.2.1 項）の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）及び死亡については、モジュール 2.7.4 に示す。

07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験で、治験薬の投与を 1 回以上受け、何らかのベースライン後の安全性情報が得られたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。安全性データを治験薬投与群別に要約し、一覧にした。安全性解析対象集団を構成する投与群を以下に示す。

- ProLon1：07-01-0007 試験で投与を受けたすべての被験者
- ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）： ProLon1 に参加した後 09-06-0298 試験の第 1 群で 3 剤併用投与を受けたすべての被験者
- ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）： ProLon1 に参加し 09-06-0298 試験の第 1 群で 3 剤併用投与を受けたのち、ロナファルニブ単剤投与を受けたすべての被験者

- 新規第 1 群（3 剤併用投与）：ロナファルニブの治療経験がなく、09-06-0298 試験の第 1 群に参加し 3 剤併用投与を受けたすべての被験者
- 新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）：ロナファルニブの治療経験がなく、09-06-0298 試験の第 1 群に参加し、3 剤併用投与を受けたのちロナファルニブ単剤投与を受けたすべての被験者
- ProLon2：ロナファルニブの治療経験がなく、09-06-0298 試験の第 2 群としてロナファルニブの単剤投与を受けたすべての被験者

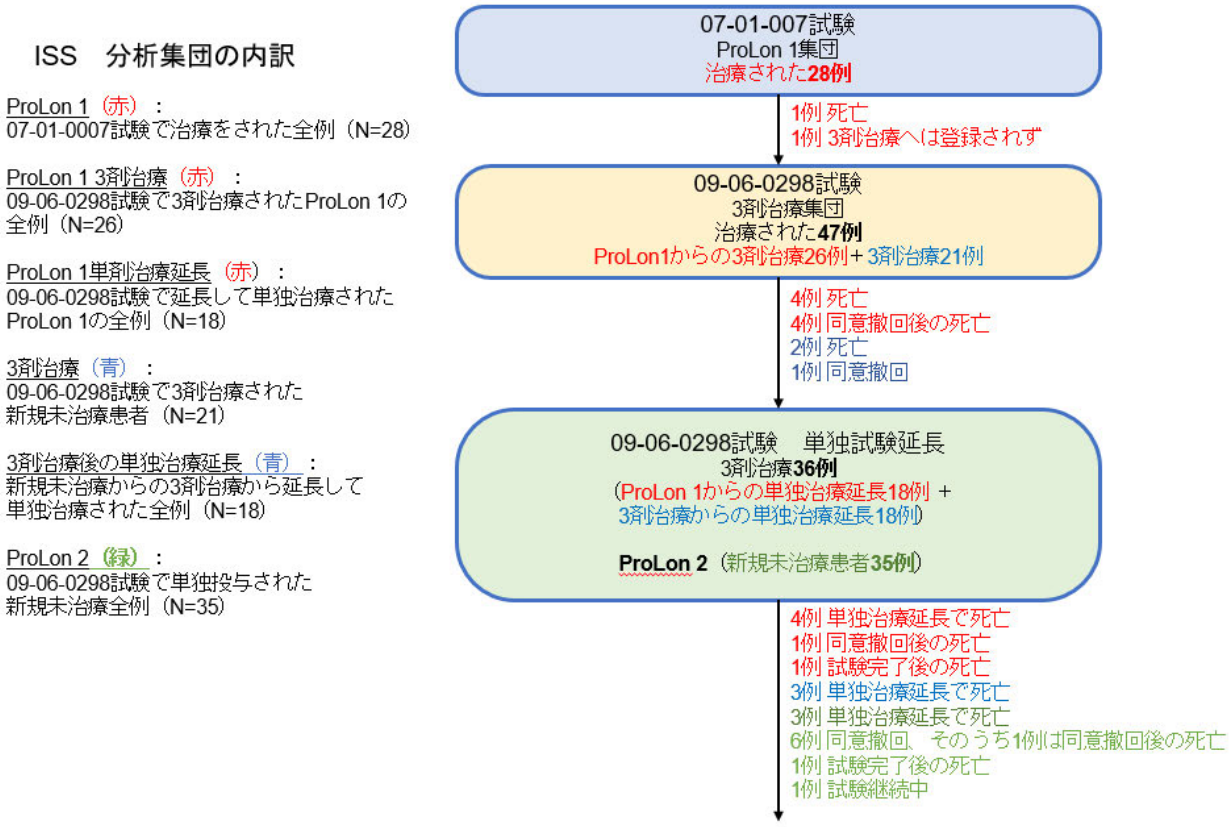
本申請の目的上、ロナファルニブ単剤投与を受けた未治療被験者の安全性プロファイルを中心に考察する［ProLon1 及び第 2 群（ProLon2）］。第 1 群の 3 剤併用投与群及び第 1 群の単剤継続投与群のすべての被験者の安全性プロファイルはモジュール 2.7.4 に示した。実施中のロナファルニブ + エベロリムス投与試験（0000170505 試験）のデータは、本製造販売承認申請には含まれていない。

臨床プログラム全体を通じて、規定来院時に被験者から回収する被験者日誌に、又は介護者が口頭で説明することにより、各ロナファルニブ投与の日時を記録することとした。そのため、曝露及び服薬遵守データは日誌の記入の正確性に依存しており、これらのデータはそれに応じて解釈される。さらに、ProLon1 の被験者は少なくとも 16 週間ごとに規定来院を実施したのに対し、ProLon2 ではこの複数年にわたる試験期間中に計 2 回の規定来院（ベースライン及び投与終了）であった。その結果、ProLon2 における TEAE の数は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）をモニタリングするための中間電話連絡の使用に依存した。

5.2.　被験者の内訳

全体として、07-01-0007 試験（ProLon1）及び 09-06-0298 試験（3 剤併用投与、ProLon2）において、HGPS 又は PL の重複のない被験者計 84 例にロナファルニブが投与された。63 例の未治療被験者で、ロナファルニブの投与が 1 回以上確認され［07-01-0007 試験（ProLon1）の 28 例及び 09-06-0298 試験の ProLon2 の一部としての 35 例］、ProLon1 及び ProLon2 の併合安全性解析対象集団に組み入れられた。このうち 52 例（81.3%）が試験を完了し、11 例（17.2%）が投与を中止した。投与中止の主な理由は、親又は保護者による中止又は死亡［各 4 例（36.4%）］であった。全般的に、被験者の内訳は ProLon1 と ProLon2 で類似していたが、試験を中止した被験者は大多数が ProLon2 で 9 例（25.7%）であったのに対し、ProLon1 では 2 例（6.9%）であった。ProLon2 では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例に発現した。患者の内訳を図 5.2-1 に示す。

図 5.2-1　ISS 試験対象集団の内訳



ISS = 安全性に関する併合解析

5.3.　投与状況

まず、図 5.2-1 に概要を示すように、ProLon1 でロナファルニブ投与を開始した被験者の 92.8%（28 例中 26 例）が第 1 群の 3 剤併用投与コホートの一部として 09-06-0298 試験でロナファルニブ投与を継続した。これらの被験者の 69.2%（26 例中 18 例）は、3 剤併用投与／単剤継続投与コホートの一環としてロナファルニブの投与を継続した。これらの被験者でロナファルニブの投与期間が最も長かった。
次に、未治療被験者 21 例が 09-06-0298 試験に組み入れられ、第 1 群の 3 剤併用投与コホートの一環としてロナファルニブの投与を受けた。これらの被験者の 85.7%（21 例中 18 例）が第 1 群の 3 剤併用投与／単剤継続投与コホートの一環として投与を継続した。この被験者コホートは、ロナファルニブの継続投与期間が 2 番目に長いコホートであった。
3 番目に、09-06-0298 試験では、35 例の未治療被験者が単剤継続投与（ProLon2）に組み入れられた。
全体として、ロナファルニブの投与を受けた 84 例のうち、90.5%が 1 年以上、約 50%が 3 年以上及び 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（表 5.3-1）。

表 5.3-1　ロナファルニブの累積曝露期間－安全性解析対象集団

パラメータ	10 年以上	5 年以上	3 年以上	2 年以上	1 年以上	6 箇月以上	6 箇月未満
小児数 [a]	8	39	43	64	76	80	4
小児の割合	9.5 %	46.4 %	51.2 %	76.2 %	90.5 %	95.2 %	4.8 %

[a] 07-01-0007 試験（ProLon1）及び 09-06-0298 試験で、単剤投与又は 3 剤併用投与の一環としてロナファルニブの投与を受けたすべての被験者を含む。
出典：ISS Table 1.2.1.4

ProLon1 及び ProLon2 の併合群の曝露期間の中央値は 809 日（範囲：8～1148 日）であった。1 日用量の平均値は 154.67 mg［標準偏差（SD）：32.37］、中央値は 149.08 mg（範囲：94.55～239.28 mg）であった（Table 1.2.1.3）。

5.4.　人口統計学的特性及びその他の特性

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、ほとんどの被験者が古典型 HGPS［60 例（95.2%）］であったのに対し、非古典型 HGPS は 2 例（3.2%）及び PL は 1 例（1.6%）であった。ベースライン時の被験者の年齢中央値は 6.0 歳（範囲：2～17 歳）で、被験者の大多数［57 例（90.5%）］が 1～11 歳であった。男性［33 例（52.4%）］と女性［30 例（47.6%）］の割合は同程度であった。被験者の出身国は 28 ヵ国で、その内訳は 12 例（19.0%）が欧州、20 例（31.7%）が北米、31 例（49.2%）がその他の国であった。
ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、47 例（74.6%）が 1 種類以上の併用薬を使用した（Table 1.6.3）。主な解剖治療化学分類第 2 レベルの併用薬（被験者の 20%以上が使用）は、鎮痛薬［30 例（47.6%）］、ビタミン剤［28 例（44.4%）］、ミネラルサプリメント［23 例（36.5%）］、並びに止瀉薬及び腸内抗炎症薬・抗感染薬［13 例（20.6%）］であった。

5.5.　有害事象の概要

5.5.1.　主な試験治療下で発現した有害事象

ProLon1 及び ProLon2 の併合群の 63 例中 62 例（98.4%）で 1 件以上の TEAE が報告された。主な TEAE は嘔吐［56 例（88.9%）］、下痢［51 例（81.0%）］、頭痛［33 例（52.4%）］及び疲労［32 例（50.8%）］であった（表 5.5.1-1）。TEAE の総数は、ProLon2（491 件）よりも ProLon1（864 件）で多かった。ProLon1 と ProLon2 のこの差は、ProLon2 の規定来院の頻度及び TEAE をモニタリングするための中間電話連絡の使用が影響していると考えられる（5.1 項）。この差は、ProLon1 で多く報告されたが ProLon2 では報告が 1 例（2.9%）又は報告がなかった、臨床検査に関連する TEAE 並びに代謝及び栄養障害（例：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中重炭酸塩減少、高マグネシウム血症）において最も顕著であった。重要な点として、嘔吐及び下痢を含む主な TEAE は、ProLon1［それぞれ 23 例（82.1%）及び 26 例（92.9%）］と ProLon2［それぞれ 33 例（94.3%）及び 25 例（71.4%）］で同程度であった。

表 5.5.1-1　いずれかの試験集団で発現頻度が 20%以上であった主な試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）

器官別大分類 基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合 （N=63）
TEAE の総数	864	491	1355
1 件以上の TEAE	28 (100)	34 (97.1)	62 (98.4)
血液およびリンパ系障害			
リンパ球減少症	11 (39.3)	0	11 (17.5)
胃腸障害			
嘔吐	23 (82.1)	33 (94.3)	56 (88.9)
下痢	26 (92.9)	25 (71.4)	51 (81.0)
悪心	15 (53.6)	14 (40.0)	29 (46.0)
腹痛	12 (42.9)	9 (25.7)	21 (33.3)
便秘	11 (39.3)	3 (8.6)	14 (22.2)
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]			
疲労	18 (64.3)	14 (40.0)	32 (50.8)
発熱	7 (25.0)	2 (5.7)	9 (14.3)
胸痛	8 (28.6)	0	8 (12.7)
感染症および寄生虫症			
上気道感染	15 (53.6)	14 (40.0)	29 (46.0)

器官別大分類 　基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合 （N=63）
感染	12 (42.9)	3 (8.6)	15 (23.8)
鼻炎	9 (32.1)	3 (8.6)	12 (19.0)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	6 (21.4)	0	6 (9.5)
臨床検査			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (78.6)	0	22 (34.9)
血中重炭酸塩減少	20 (71.4)	1 (2.9)	21 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (60.7)	0	17 (27.0)
体重減少	8 (28.6)	9 (25.7)	17 (27.0)
ヘモグロビン減少	15 (53.6)	0	15 (23.8)
好中球数減少	12 (42.9)	0	12 (19.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (32.1)	0	9 (14.3)
白血球数減少	7 (25.0)	0	7 (11.1)
代謝および栄養障害			
食欲減退	11 (39.3)	19 (54.3)	30 (47.6)
高マグネシウム血症	19 (67.9)	0	19 (30.2)
高血糖	13 (46.4)	1 (2.9)	14 (22.2)
高カリウム血症	12 (42.9)	1 (2.9)	13 (20.6)
低ナトリウム血症	10 (35.7)	0	10 (15.9)
高カルシウム血症	9 (32.1)	0	9 (14.3)
低カリウム血症	8 (28.6)	0	8 (12.7)
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	16 (57.1)	5 (14.3)	21 (33.3)
関節痛	15 (53.6)	4 (11.4)	19 (30.2)
筋骨格痛	10 (35.7)	0	10 (15.9)
神経系障害			
頭痛	14 (50.0)	19 (54.3)	33 (52.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			

器官別大分類 基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合 （N=63）
咳嗽	14 (50.0)	7 (20.0)	21 (33.3)
鼻出血	13 (46.4)	5 (14.3)	18 (28.6)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	7 (25.0)	0	7 (11.1)

TEAE = 試験治療下で発現した有害事象、N= 被験者数
MedDRA/J Ver. 22.0 で器官別大分類及び基本語を示す。
注：被験者が特定の基本語の事象を 2 回以上発現した場合、その基本語についてその被験者を 1 回のみカウントした。
a: 評価不能な事象として ProLon 1：0、ProLon 2：7 (20.0) 、併合： 7 (11.1)を含む。
出典：ISS addendum Table 1.3.2

5.5.2. 試験治療下で発現した有害事象の重症度

ProLon1 及び ProLon2 の併合群で TEAE を発現した被験者の大多数で、軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）の TEAE が報告された［それぞれ 2 例（3.2%）及び 31 例（49.2%）］。グレード 3 以上と判定された TEAE を 1 件以上発現した被験者は、29 例（46.0%）であった。主なグレード 3 以上の TEAE は、脳虚血［6 例（9.5%）］、下痢、血腫［各 4 例（6.3%）］、心筋梗塞、並びに高トリグリセリド血症及び低カリウム血症［各 3 例（4.8%）］であった。
グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は、ProLon1 では 16 例（57.1%）、ProLon2 では 13 例（37.1%）であったが、全体として、2 群間に顕著な差はなかった（ISS addendum Table 1.3.4）。

5.5.3. 試験治療下で発現した有害事象と治験薬との関連性

ProLon1 群及び ProLon2 群の主な治療に関連する有害事象（TRAE）は、嘔吐［54 例（85.7%）］、下痢［49 例（77.8%）］及び食欲減退［26 例（41.3%）］であった（ISS addendum Table 1.3.5）。腫瘍学及び D 型肝炎ウイルス（HDV）プログラムに基づき、いずれもロナファルニブの既知の副作用である（モジュール 2.7.4）。
TRAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、ProLon1［28 例（100%）］と ProLon2［33 例（94.3%）］で同程度であった。しかし、TRAE の総数は ProLon1（293 件）の方が ProLon2（226 件）より多かった。
全集団で観察されたように、嘔吐及び下痢が ProLon1［それぞれ 22 例（78.6%）及び 25 例（89.3%）］及び ProLon2［それぞれ 32 例（91.4%）及び 24 例（68.6%）］における主な TRAE であった。

5.5.4. 死亡

ロナファルニブの投与を受けた 84 例のうち、投与法にかかわらず、17 例（20.2%）がロナファルニブ投与中に死亡した。その内訳は、古典型 HGPS の被験者 14 例（16.7%）及び非古典型 HGPS の被験者 3 例（3.57%）であった。PL の被験者において死亡例は認められなかった。
表 5.5.4-1 に要約するように、死亡は各群で報告された。以下に概略を示すように、各試験を通じた主な死因は、心筋梗塞［7 例（8.33%）］、関連する CTCAE 用語が記載されていない［特定不能

（NOS）］死亡［4 例（4.76%）］、疾患進行［2 例（2.38%）］、並びに心不全、重度の脳卒中、硬膜外血腫及び肺炎［各 1 例（1.19%）］であった。

表 5.5.4-1　死亡に至った試験治療下で発現した有害事象

パラメータ	ProLon1 (N=28)	ProLon2 (N=35)	ProLon1 及び ProLon2 の併合 (N=63)	ProLon1 3 剤併用投与 (N=26)	3 剤併用投与 (N=21)	ProLon1 3 剤併用投与／単剤継続投与 (N=18)	3 剤併用投与／単剤継続投与 (N=18)
1 件以上の死亡に至った TEAE	1 (3.6)	4 (11.4)	5 (7.9)	4 (15.4)	2 (9.5)	4 (22.2)	2 (11.1)

TEAE = 試験治療下で発現した有害事象、N= 被験者数
出典：ISS addendum Table 1.3.1

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、投与を受けた 63 例中 5 例（7.9%）が試験期間中又は投与終了後 30 日以内に死亡した。2 例が心筋梗塞、1 例は重度の脳卒中、もう 1 例は心不全による死亡であった。その他に 1 例で、死因は不明であるが、疾患進行に関連すると報告された死亡が認められた（Table 1.3.10.3、Listing 1.3.1）。なお、ロナファルニブ ＋ エベロリムス投与試験（0000170505 試験）開始後に 1 例が死亡した。しかし、この死亡はロナファルニブ単剤投与から 30 日以内に発現したため、本要約に含めた。
治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。

5.5.5.　その他の重篤な有害事象

ProLon1 及び ProLon2 では、24 例（38.1%）に 34 件の SAE が発現した。主な SAE は、脳虚血［6 例（9.5%）］、血腫［4 例（6.3%）］、心筋梗塞［3 例（4.8%）］並びに肺炎及び上気道感染［各 2 例（3.2%）］であった。SAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、ProLon1［12 例（42.9%）］の方が ProLon2［12 例（34.3%）］よりも高かった。虹彩炎の SAE が 1 例（1.6%）で報告された（5.5.6.4 項）。

5.5.6.　特に注目すべき試験治療下で発現した有害事象

5.5.6.1.　胃腸の事象

5.5.6.1.1.　下痢

下痢は、ロナファルニブの特定されたリスクであり、重篤な合併症の発現頻度は高くなかった。ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、下痢はロナファルニブの投与を受けた被験者の主な TRAE であった。しかし、これらの被験者の大多数（約 93%）で発現した下痢は軽度又は中等度（グレード 1 又は 2）であり、ロナファルニブの用量変更を必要としなかった。継続的なロナファルニブ投与に対する被験者の忍容性は良好であり、ProLon1（07-01-0007 試験）で報告されたように、時間の経過とともに下痢は減少した。12 例（42.9%）がロペラミドによる治療を受けた。
下痢は止瀉薬の投与及び十分な水分補給により管理可能である。下痢自体はある程度忍容性が良好であると考えられたが、血液量減少症の発現を抑制するために下痢の慎重な管理が重要である。

5.5.6.1.2. 悪心及び嘔吐

悪心及び嘔吐は、ロナファルニブの重要な特定されたリスクであり、重篤な合併症の発現頻度は高くなく、主に投与開始後数箇月間に発現した。

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、悪心及び嘔吐はロナファルニブの投与を受けた被験者の主な TRAE であった。しかし、治療に関連する嘔吐及び悪心はすべて軽度から中等度と判断された。継続的なロナファルニブ投与に対する被験者の忍容性は良好であり、ProLon1（07-01-0007 試験）で報告されたように、時間の経過とともに悪心及び嘔吐は減少し、制吐薬又は抗悪心薬を必要とした被験者はほとんどいなかった［4 例（14.3%）］。

下痢の場合と同様に、血液量減少症の発現を抑制するために嘔吐の慎重な管理が重要である。

5.5.6.2. 脱水

脱水は、ロナファルニブ投与に伴う下痢及び／又は嘔吐によるものと考えられた。脱水の潜在的リスクを回避するため、下痢及び嘔吐の慎重な管理が重要である。

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、治療に関連する脱水を報告した被験者は 3 例（4.8%）のみであった。1 例はグレード 1 の脱水を発現し、他の 2 例はグレード 2 の脱水を報告した（1 例は SAE の脱水であった）。

5.5.6.3. 肝機能検査値異常

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、治療に関連するアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が主に報告されたが、これらの増加の大部分は軽度であった。ProLon1 の被験者に見られるように、治療に関連する ALT 増加及び AST 増加の大部分は投与開始後 8 箇月以内に発現し、これらの事象の発現頻度は時間の経過とともに低下した。肝細胞損傷の可能性を示すその他の所見は認められなかった。

5.5.6.4. 眼の障害

非臨床試験の網膜電図所見から、夜間視力低下の可能性が示唆されている。視覚障害又は視力障害に該当すると思われる事象は、視力低下 2 件及び弱視 1 件の 4.8%であり、いずれも非重篤で CTCAE グレードは 1 あるいは 2 であった。1 例（2.9%）に SAE と判断されたグレード 4 の虹彩炎が報告されたが、治験薬との関連はないと判断された。当該被験者には頭部損傷及び脳振盪が認められ、その後、軽度の視神経乳頭浮腫を伴う外傷性虹彩炎が発現した。ロナファルニブ投与に対して取られた処置及び転帰は不明であった（Listing 1.3.1）。全体として、視覚障害又は視力障害に関連する TRAE が発現した被験者はいなかった。

5.5.6.5. 血液学的事象

貧血、血小板減少症、白血球減少症及び好中球減少症は、非臨床試験の所見から予測される事象であり、がん患者を対象とした臨床試験でも報告されている。しかし、骨髄抑制を示唆する TRAE が発現した被験者はいなかった。

5.5.6.6. 電解質異常

血中電解質異常は、ロナファルニブ投与 4 ヵ月間では高頻度でみられたが、ロナファルニブ長期投与で増加する傾向はなかった。ほとんどは CTCAE グレード 1 であり、多くの事象は回復して

いた。CTCAE グレード 3 の事象は、低カリウム血症 3 例、高カリウム血症 1 例及び血中重炭酸塩減少 1 例であった。電解質異常の発症要因は明確ではないが、本剤の関連性は低いと考えられた。

5.5.6.7.　腎機能障害

腎機能障害に該当する事象は、63 例中 28 例（44.4%）であり、そのうちロナファルニブの副作用は 63 例中 7 例（11.1%）であった。レアチニン値がベースラインの 1.5 倍となった被験者は ProLon1 で 28 例中 5 例（17.9%）、ProLon235 例中 2 例（5.7%）であったが、いずれも正常上限を超える変化ではなかった。

5.6.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の臨床検査値の評価

全体として、血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査において、測定値の変化に薬物副作用を示唆する明らかな又は一貫したパターンは認められなかった（モジュール 2.7.4、6 項）。一貫した唯一のパターンは、試験期間中の ALT 増加及び AST 増加であったが、ProLon1（07-01-0007 試験）で報告されたように、治療に関連する増加は、投与開始後 8 箇月以内に発現する傾向があり、これらの事象の発現頻度は時間の経過とともに低下した。

治療に関連する臨床的に意味のある血行動態への影響は認められなかった。ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、投与終了時の Bazett 補正式による QTc（QTcB）及び Fridericia 補正式による QTc（QTcF）の中央値及び平均値はいずれも正常であった（モジュール 2.7.4、7.2 項、Table 1.6.2.1）。投与中に QTcB が 0.450 秒以上となった男性被験者は 7 例、投与中に QTcB が 0.460 秒以上となった女性被験者は 2 例であり、QTcF では該当した被験者はいなかった。QTc 値が 0.500 秒以上であった被験者はいなかった。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 0.010 秒以上延長した。観察された QTc の延長は、心調律障害の徴候を伴わなかった（モジュール 2.7.4、7.2 項、Listing 1.3.1）。

5.7.　特別な集団における安全性

5.7.1.　妊婦及び授乳婦への投与

妊婦及び授乳婦へのロナファルニブの投与経験はない。

ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験では、ロナファルニブにより着床前胚損失及び着床後胚損失が認められ、生存胎児数が減少した。ロナファルニブはウサギにおいて催奇形性が認められている。妊娠及び授乳ラットを用いた試験では、ロナファルニブは胎盤を通過し、乳汁中に分泌されることが示されている。

妊婦、妊娠を計画している患者又は授乳中の患者にはロナファルニブを投与してはならない。

5.7.2.　過量投与

HGPS 及び PL 患者を対象とした臨床試験において、過量投与の報告はない。少数のがん患者（IND 番号：[redacted]）が単剤投与又は併用投与としてロナファルニブの過量投与を受け、報告された最高用量は 800 mg/day であった。過量投与で認められた AE（食欲不振、疲労、下痢、嘔吐、脱水、AST 増加及び ALT 増加）は、推奨用量投与時に予想される事象であり、ロナファルニブとの関連が既知である事象であった。

5.7.3.　乱用の可能性

ロナファルニブは、乱用性があることが知られている薬物と薬理学的又は構造的に関連しておら

ず、乱用に関連する可能性のある神経系に関連する標的（ドパミン、セロトニン、γ-アミノ酪酸、オピオイド、カンナビノイド、N-メチル-D-アスパラギン酸、イオンチャネル複合体、トランスポーターなど）を調節しない。これまでに、ロナファルニブの薬物乱用又は薬物依存を示すエビデンスはない。

5.7.4.　離脱作用

離脱作用に関する特定の試験又は臨床試験の経過中に発現した離脱事象のエビデンスは報告されていない。

5.8.　市販後データ

米国では2020年11月20日の承認以降四半期ごとにperiodic Adverse Drug Experience Report（PADER）が2023年2月19日まで9回報告されている。仏国は2021年12月23日に一時的使用承認（ATU）され、2022年7月18日にATU報告が提出された。また、欧州連合では2023年1月24日に第1回のPeriodic Benefit Risk Evaluation report（PBRER）が報告されている。HGPS及びプロセシング不全性のPLに対して米国及び仏国で各2例に使用されており、[redacted]国の1例（[redacted]歳、男）で重篤有害事象（頭蓋内圧上昇）みられ、一時期ロナファルニブの投与を中断していたが、約3箇月後に回復し、ロナファルニブ投与は再開された。死に至る事象の報告はなく、添付文書の改訂を要する安全性情報は集積されていない。

5.9.　日本人の成績

HGPS及びPLを対象とした07-01-0007試験及び09-06-0298試験において、国内在住の日本人HGPS患者3例が登録されロナファルニブによる治療の有効性及び安全性が検討された。表 5.9-1と表 5.9-2に日本人3例の臨床試験への参加状況と有効性安全性に関する個別データを示す。ロナファルニブは民族的要因による影響を受けにくい薬剤と考えられ（Module 2.7.2　3.6 項）、これらの日本人の結果は試験全体の結果と同様の傾向を示した。

表 5.9-1　　日本人3例の臨床試験参加状況

被験者ID	登録時	試験登録	通算観察期間	状況
#[redacted]	[redacted]歳女性	07-01-0007試験 ProLon1→09-06-0298試験 3剤併用→ロナファルニブ単剤→Everolimus試験参加中に死亡	10[redacted]年	20[redacted]年[redacted]月死亡（1[redacted]歳[redacted]箇月）（心不全、呼吸器系ウイルス感染症により死亡、治験責任医師の判断でロナファルニブとの関連性は否定的）
#[redacted]	[redacted]歳女性	09-06-0298試験 3剤併用→ロナファルニブ単剤	8.[redacted]年	20[redacted]年[redacted]月死亡（1[redacted]歳[redacted]箇月）

				（死因不明）
#[redacted]	[redacted] 歳女性	09-06-0298 試験ロナファルニブ単独（ProLon 2） →Everolimus 試験（現在の参加状況は不明）	2[redacted] 年*	生存** （1[redacted] 歳[redacted] 箇月）

* 20[redacted] 年[redacted] 月時点、** 20[redacted] 年[redacted] 月時点

出典：07-01-0007 試験 CSR Listing 16.2.4.1、09-06-0298 試験 CSR Listing 16.2.4.1、生存状況は Eiger 社に確認した情報

表 5.9-2　日本人 3 例の主な結果

		#[redacted]	#[redacted]	#[redacted]
体重及び PWV_{cf} の変化	ProLon 1	9.82 kg→10.44 kg（104 週） 8.2 m/sec→7.3 m/sec（104 週）		
	3 剤併用	13.1 kg（60 箇月） 7.0 m/sec（60 箇月）	9.07 kg→13.57 kg（60 箇月） 7.2 m/sec → 6.4 m/sec（60 箇月）	
	単剤投与	11.94 kg（84～90 箇月） 5.3m/sec（84～90 箇月）	15.13 kg（84～90 箇月） 5.8 m/sec（84～90 箇月）	8.54 kg　9.10 kg（24～36 箇月） 7.2 m/sec→6.7 m/sec（24～36 箇月）
TRAE*	単剤投与	下痢（1）、国際標準比（3）、鼻炎（1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1）、脳虚血（3）、ヘモグロビン減少（1）、国際標準比（2）		体重減少（2）、嘔吐（1）、食欲減退（1）、下痢（1）、嘔吐（2）、悪心（2）、食欲減退（2）、嘔吐（2）
	3 剤併用	疲労（1）	嘔吐（1）、食欲減退（2）、下痢（1）、体重減少（1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1）、悪心（1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2）	
	単剤投与（3 剤併用後）	下痢（1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1）	

BID＝1 日 2 回、PWV_{cf}=補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 、TRAE＝ 治療に関連する試験治療下で発現した有害事象

*MedDRA/J Ver. 22.0 の基本語で示す。（ ）内は CTCAE グレードを示す。

出典：07-01-0007 試験 CSR Listings 16.2.4.1, 16.2.5.1, 16.2.9.3、09-06-0298 試験 CSR Listings 16.2.4.1, 16.2.5.1, 16.2.9.3、ISS Listing 1.3.1

6. ベネフィット及びリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

HGPS は、希少な多臓器性「早期老化」疾患であり、小児では平均 14.5 歳で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い（Gordon et al., 2018）。PL は、遺伝的に HGPS に関連しており、*ZMPSTE24* 及び *LMNA* 遺伝子のプロセシング欠損変異又は *LMNA* 翻訳後経路に影響するタンパク質が認められる症例では、HGPS と重複する臨床的特徴が多い（Gordon et al., 2019）。
臨床的特徴の一貫したパターンの識別、及びエクソン 11 内（古典型 HGPS と呼ぶ）又はエクソン 11 イントロン境界（非古典型 HGPS と呼ぶ）のヘテロ接合性の *LMNA* の病原性変異の検出に基づき、診断を行う（Gordon et al., 2019）。臨床的特徴には、重度の発育不全、特徴的な顔貌（下顎の後退、鼻梁が狭小、鼻先が尖っている）、全脱毛症、全身性リポジストロフィー、関節拘縮、骨格異形成、強皮症性皮膚、歯の異常、低頻度の伝音難聴、及び早期進行性アテローム性動脈硬化症が含まれる（Merideth et al., 2008; Gordon et al., 2019）。HGPS の小児患者の死亡は、重度のアテローム性動脈硬化症の合併症に起因する。
他の進行性心血管疾患と同様、高血圧、脳卒中、狭心症、心拡大及びうっ血性心不全は末期イベントであることが多い。マウスモデルを用いた観察（Capell et al., 2008; Osorio et al., 2011）及び独立したヒトを対象とした試験（Baker et al., 1981; Stehbens et al., 1999; Stehbens et al., 2001; Gerhard-Herman et al., 2012）の両方から、血管コンプライアンス低下は HGPS における血管病変の主要な構成要素であると仮定されている。
現在、本邦において HGPS 及び PL に対する承認された治療法はない。
ロナファルニブは、ファルネシルトランスフェラーゼを阻害することによりファルネシル化を阻害し、その後のプレプロジェリン及びプロジェリン様タンパク質の蓄積を防止することで、疾患プロセスの重要段階を特異的に標的とする（Kieran et al., 2014）。

6.2. ベネフィット

HGPS の出生率は 400 万人に約 1 人であり、いくつかの「分節型老化症候群」のうちの一つである。このような呼称は、患者が神経認知低下やがん罹患率の上昇など、特定の典型的な老化の特徴を欠いているためである。身体的属性の発症及び重症度にはある程度のばらつきがあるが、ほとんどの患者は正常な外見で生まれ、生後 9～12 箇月から始まる特徴的な初期徴候及び症状を徐々に発現する。本疾患は進行性で例外なく死に至り、死亡時の平均年齢は 14～15 歳である。死因の多くは、急速進行型のアテローム性動脈硬化症に続発する虚血性血管疾患又は心疾患である。
HGPS よりも更に希少な PL［全世界で約 70 例の患者が特定されている（PRF, 2022）］は、遺伝的に HGPS に関連しており、プロセシング欠損変異に起因するものは、HGPS と重複する臨床的特徴を有する（Gordon et al., 2019）。
HGPS 患者及び PL 患者のいずれにおいても、ロナファルニブ投与により体重増加が増加し、骨強度が改善したが、圧倒的な臨床的ベネフィットは死亡率の意味のある統計的に有意な低下であった。具体的には、HGPS 患者の寿命は、未治療の小児患者と比較して平均 2.773 年延長する（HR：0.23）。なお、ロナファルニブにより血漿中のプロジェリン濃度は有意に低下し、その低下は生存期間と関連性があった。
ロナファルニブ単剤投与が死亡率及び生存率に及ぼす影響は、非常に有意義なものであった（主

解析の HR：0.17、表 6.2-1)。このため、患者の選択又は統計的手法によるバイアスの潜在的影響を排除するため、データに対して徹底した一連の感度分析を行った。解析の種類にかかわらず、データは十分に精査されたものであり、全期間を通じて一貫して意味のある死亡率の低下が認められた。さらに、投与被験者と未治療被験者との間で死亡率に大きな不均衡があるため、観察された結果が潜在的なバイアスの影響を受ける可能性は低い。

表 6.2-1　主要解析対象集団の生存期間解析の要約

解析対象集団	生存期間の改善の平均値 [a] p 値	HR[b] (95% CI) p 値	OR[c] (95% CI) p 値	RR[d] (95% CI) p 値
主要解析対象集団 (3 年時点で打ち切り)	0.488 年 p=0.0002	0.17 (0.060, 0.478) p=0.0008	0.16 (0.056, 0.464) p=0.0002	0.24 (0.090, 0.635) p=0.0041
主要解析対象集団 (最終追跡調査時に打ち切り)	2.773 年 p<0.0001	0.23 (0.118, 0.451) p<0.0001	0.18 (0.079, 0.426) p<0.0001	0.44 (0.256, 0.740) p=0.0021

[a] 性別及び大陸で層別化したログランク検定。生存率の改善は、投与被験者と未治療被験者の Kaplan-Meier 法による生存率の推定値の差である。Kaplan-Meier 法による生存率の推定値は、追跡調査開始時点から打ち切り時点（3 年又は最終追跡調査時点）までとする。

[b] 性別及び大陸で層別化した Cox 比例ハザードモデル

[c] 性別及び大陸で調整した Cochran-Mantel Haenszel 検定

[d] 性別及び大陸で層別化したポアソン回帰モデル

CI = 信頼区間、HR = ハザード比、OR = オッズ比、RR = 相対リスク

注：被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ順番に、未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法であった。

出典：全生存期間解析 Table 6、Table 20、Figure 4～6、Figure 19～21

ProLon1 及び ProLon2 の試験対象集団を個別に検討した際にも、生存率改善のパターンが認められた（Gordon et al., 2018)。最後に、ProLon1、ProLon2 及び未治療の 3 剤併用投与被験者では、未治療被験者と比較して、ロナファルニブ単剤投与により、平均生存期間（死亡までの期間の比較）が統計的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した（それぞれ 16.748 年及び 13.806 年、p=0.0021、層別ログランク検定、生存解析の CSR 8.4.1.3.3.6 項及び Table 19 を参照)。

上述したように、HGPS 患者の主な死因は虚血性血管疾患又は心疾患である。HGPS 患者において観察される正常値を超えるエコー輝度は、血管平滑筋細胞（VSMC）の喪失と関連しており、これらは細胞外マトリックス（ECM）に置換されて線維化に至る（Gerhard-Herman et al., 2012; Gordon et al., 2012)。VSMC を ECM で置き換えるこの現象は、プロジェリンによる急速進行型のアテローム性動脈硬化症及びマウスモデルにおけるプラーク脆弱性の増加とともに、プロジェリンにより誘発される可能性がある（Hamczyk et al., 2018)。さらに、プロジェリアにおけるアテローム性動脈硬化症の重症度は、ヒトの状態における ECM の増加と相関する（Olive et al., 2010)。

ロナファルニブ単剤投与による頸動脈のエコー輝度の低下は、血管壁の炎症及び線維症の減少を示唆している。ロナファルニブはプロジェリンの産生及び蓄積を減少させるため、これらの治療に関連する心血管コンプライアンス（PWV_{cf}）の改善は、全体として、血管機能の改善及び生存期

間の延長に関する妥当な生物学的メカニズムを提供するものである。一方、これらの変化は 3 剤併用投与では認められなかった。実際、Gordon ら（2016）は、3 剤併用投与中に頸動脈プラークの有病率が上昇したことを報告した。推測ではあるが、これらの所見により、ロナファルニブ単剤投与と比較して 3 剤併用投与を受けた患者で認められた死亡数の増加を部分的に説明することができる。

プロジェリアを対象とした試験に組み入れられた PL 患者は少数（n=4）であったが、治療に関連する重要な臨床的ベネフィットが認められた。PL 患者は、HGPS 患者にみられるのと同じ急速進行型のアテローム性動脈硬化症を必ずしも有しているわけではなく、ロナファルニブ投与により PWV_{cf}の改善が得られた。PWV の上昇が認められた 2 例では、ロナファルニブ単剤投与の有益な効果が示され、ベースライン時に PWV が正常であった 1 例では基本的に変化は認められなかった。これら 3 例中 2 例は同じ複合ヘテロ接合型 *ZMPSTE24* 変異を有していた。いずれの被験者も細胞株及び臨床データを有していた。いずれの場合も、異常な核の統計的に有意な減少は、臨床的ベネフィットに相当した（モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）。

体重増加及び骨構造に関連した有益な効果は、プロセシング不全性の PL の被験者 4 例中 3 例でも認められた。これらのデータは、プロセシング不全性の PL 患者の細胞の核形態異常がロナファルニブにより有意に減少することを示す *in vitro* の実験的エビデンスによって裏付けられている。

結論として、ロナファルニブは、客観的かつハードエンドポイントである HGPS 患者における治療に関連する有意な生存ベネフィットを示した唯一の治療薬である。非盲検単群試験である ProLon1 及び ProLon2 の併合データから、HGPS 患者の死亡率低下におけるロナファルニブ単剤投与の有効性を裏付ける圧倒的なエビデンスが得られている。PL 患者では、臨床的に意味のある心血管、骨及び体重増加のベネフィットも認められる。

6.3.　リスク

腫瘍学、HDV 及びプロジェリアの開発プログラムを通じて、2000 例を超える健康被験者及び患者から広範かつ頑健な安全性データが得られた。安全性プロファイルは、様々な開発プログラムを通じておおむね同様であり、疾患、年齢又は性別とは無関係であった。さらに、副作用は他の同種同効薬（例：tipifarnib）で報告されているものと類似している（Sparano et al., 2009, Kurzrock et al., 2008）。

2 つの HGPS 及び PL の臨床試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）で重複のない被験者 84 例がロナファルニブ投与を受けており、これは試験当時に世界中で確認されている HGPS の推定患者の大半に相当する（PRF, 2022）。この状況下で、ロナファルニブ投与を受けた 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 年以上の投与を受けていたことは注目に値する。これらのデータは、TEAE により投与を中止した被験者が 3 例のみであったということに加えて、HGPS 及び PL の小児患者の治療としてロナファルニブを単剤投与したときの忍容性の証拠である。

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、最長約 3 年間の投与後、ロナファルニブ単剤投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。ロナファルニブの既知の安全性プロファイル、並びに HGPS 及び PL 患者の疾患特性に基づき、予期しない所見は認められなかった。

主な TEAE 及び TRAE は、嘔吐、下痢及び食欲減退であり、がん患者（IND 番号：[redacted]、Wong

and Morse, 2012）及び D 型肝炎患者（IND 番号：[redacted]、Yurdaydin et al., 2018）で報告されたロナファルニブの既知の副作用プロファイルと一致している。概して、TRAE の大部分は投与開始後 4～8 箇月以内に発現し、TRAE を報告した被験者数は投与期間の延長に伴い減少した。

臨床開発プログラム全体を通じて、胃腸関連の AE は軽度から中等度であり、制酸剤、制吐薬及び止瀉薬が必要に応じて投与され、ロナファルニブの投与中止後におおむね回復した。下痢は、ロナファルニブの単剤投与で主に報告された TEAE であった。水分喪失及び脱水が重度となり、入院に至る可能性がある。下痢は、ロペラミドなどの止瀉薬に反応した。そのため、重度の合併症の可能性を回避するために、患者は下痢の初期徴候時に治療を受ける必要がある。他の TRAE と同様に、下痢及び胃腸関連の AE の発現頻度は適切な支持療法により経時的に劇的に低下し、治験薬の投与中止には至らなかった。

主な TEAE のプロファイルは ProLon1 と ProLon2 で類似していたが、報告された TEAE の総数は ProLon1 の方が多かった。ProLon1 と ProLon2 の間に認められたこの差は、ProLon1 では規定来院回数が多かったのに対し、ProLon2 では TEAE をモニタリングするための中間電話連絡の使用に依存していた、試験デザイン全体を反映していると考えられる。これらの差は、臨床検査に関連する TEAE 及び代謝および栄養障害において顕著であった。

プロジェリアを対象とした試験に組み入れられた PL 患者は 4 例のみであった。しかし、これらの被験者でロナファルニブの忍容性は同程度に良好であった。ロナファルニブの単剤投与又は 3 剤併用投与のいずれにおいても、投与期間を通じて心血管関連 AE を発現した被験者はいなかった。すべての被験者がロナファルニブ投与に忍容性を示し、AE の大部分は軽度から中等度の胃腸の事象又は臨床検査値異常であった。2019 年 12 月時点で、PL 患者 4 例中 3 例が 10 年以上一貫してロナファルニブを服用している。

これまでに、ロナファルニブの腫瘍プログラムにおいて QT 延長が報告されている。07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験においても、HGPS 又は PL の小児患者で同様の所見が認められた。しかし、未治療の HGPS の小児患者において QT 延長が生じることが知られている（Merideth et al., 2008）。また、プロジェリアは例外なく死に至る疾患である。すべてのロナファルニブ投与群で計 17 例が死亡した。死亡の大部分は、この患者集団で予想される典型的なものであった（Silvera et al., 2013）。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。総合すると、このデータから、治療に関連する重篤な不整脈のリスク上昇又はその傾向は示唆されなかった。プロジェリアの患者における心血管疾患の程度を考慮すると、現在の最善の標準治療を提供するために使用されるモニタリング以外の追加モニタリングは必要ない。

治療に関連する SAE の発現頻度は低く、2 例以上に発現した治療に関連する SAE は脳虚血のみであった。脳虚血及び脳卒中は、HGPS において一般的な疾患特性であることが知られている（Silvera et al., 2013）。

肝酵素に対するロナファルニブの既知の影響を除き、臨床的に意味のある臨床検査値又は血行動態の変化は認められなかった。

ロナファルニブの臨床薬理学的特性は 3.2 項に記載したように広く明らかにされており、臨床診療におけるロナファルニブの安全な使用に関する包括的ガイダンスを提供するものである。例えば、ロナファルニブは、支持療法として使用される他の一般的な薬剤（例：ロペラミド）の曝露量を増加させる可能性があるが、プロジェリアの臨床開発プログラムで実証されているように、

低用量のロペラミドを安全に使用して治療に関連する下痢を軽減することができる。
HGPS 及び PL 患者を対象とした臨床試験において、過量投与の報告はない。少数のがん患者が単剤投与又は併用投与としてロナファルニブの過量投与を受け、報告された最高用量は 800 mg/day であった。過量投与で認められた AE（食欲不振、疲労、下痢、嘔吐、脱水、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）は、推奨用量投与時に予測される事象であり、ロナファルニブとの関連が既知である事象であった。
ロナファルニブは、乱用性があることが知られている薬物と薬理学的又は構造的に関連しておらず、乱用に関連する可能性のある神経系に関連する標的を調節しない。これまでに、ロナファルニブの薬物乱用又は薬物依存のエビデンスは認められていない。
現在、ロナファルニブは、安全性に関連する規制措置はない。
要約すると、HGPS 及びプロセシング不全性の PL 患者においてロナファルニブはおおむね安全かつ忍容性は良好であり、副作用は一般に軽度から中等度で、経時的に消失するか、又は支持療法によって管理可能である。HGPS 又は PL の治療におけるロナファルニブの安全な使用を妨げるリスクは特定されなかった。

6.4.　ベネフィット・リスク評価

現在、本邦において HGPS 又はプロセシング不全性の PL 患者に対する治療法は存在しない。HGPS 及び PL を治療するためのロナファルニブ単剤投与を支持する臨床データは説得力がある。例外なく 10 代半ばまでに死亡する疾患である HGPS では、治療により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認められている。さらに、治療に関連する血管コンプライアンスの改善は、観察された死亡率低下の妥当な生物学的根拠となる。プロセシング不全性の PL 患者では、臨床的に意味のある心血管、骨及び体重増加のベネフィットも認められる。
新規又は予測できないリスクは特定されなかった。主な副作用は治療を制限するものではなく、臨床現場でよく使用されている一般的な支持療法により管理可能である。まれに、一時的な減量が有用な場合がある。HGPS 及びプロセシング不全性の PL の患者が通常受けている現在の最善の標準治療以外に、追加の安全性モニタリングは不要である。安全性データは、健康被験者、HDV 患者、小児及び成人のがん患者を含む 2,000 例を超える使用経験によって裏付けられている。臨床薬理の特性は十分に明らかにされており、本剤の安全な臨床使用を支持している。
結論として、HGPS 又はプロセシング不全性の PL の患者の治療において、全般的なベネフィット・リスク評価はロナファルニブ単剤投与を支持している。この致死的疾患に対する治療選択肢を必要とする HGPS 及びプロセシング不全性の PL の患者において、死亡率のベネフィットは、十分に明らかにされている管理可能な副作用のリスクを上回る。これらのデータは、既知の心血管の予後リスク因子である血管コンプライアンスにおける治療に関連する改善によって裏付けられている。

7. 参考文献

Baker PB, Baba N, Boesel CP. Cardiovascular abnormalities in progeria. Case report and review of the literature. Arch of Path & Lab Med. 1981;105:384-386.

Cao K, Capell BC, Erdos MR, et al. A lamin A protein isoform overexpressed in Hutchinson-Gilford progeria syndrome interferes with mitosis in progeria and normal cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:4949-54.

Capell BC, Erdos MR, Madigan JP, et al. Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:12879-84.

Capell BC, Olive M, Erdos MR, et al. A farnesyltransferase inhibitor prevents both the onset and late progression of cardiovascular disease in a progeria mouse model. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:15902-15907.

Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? Circulation. 2002;106(16):2085-2090.

Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Nature. 2003;423(6937):293-298.

Gerhard-Herman M, Smoot LB, Wake N, et al. Mechanisms of premature vascular aging in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Hypertension. 2012;59(1):92–97.

Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:8963-8.

Gordon LB, Brown WT, Collins FS. 2019. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, eds. Seattle, WA: GeneReviews®. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/

Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, et al. Clinical trial of the protein farnesylation inhibitors Lonafarnib, pravastatin and zoledronic acid in children with Hutchison-Gilford Progeria Syndrome. Circulation. 2016;134:114-125.

Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, et al. Clinical Trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109:16666-16671.

Gordon LB, Shappell H, Massaro J, et al. Association of Lonafarnib treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. JAMA. 2018; 219(16):1687-1695.

Gordon LB, McCarten KM, Giobbie-Hurder A, et al. Disease progression in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: impact on growth and development. Pediatrics. 2007;120(4):824-33.

Gordon LB, Norris W, Hamren S, et al. Plasma Progerin in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Immunoassay Development and Clinical Evaluation. Circulation. 2023; Mar 15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060002. Online ahead of print.

Hamczyk MR, Villa-Bellosta R, Gonzalo P, et al. Vascular smooth muscle–specific progerin expression accelerates atherosclerosis and death in a mouse model of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Circulation. 2018;138(3):266-282.

Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. Am J MedGenet A. 2006;140(23):2603-2624.

Kieran MW, Gordon LB and Kleinman ME. The role of the farnesyltransferase inhibitor Lonafarnib in the treatment of Progeria. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2014;2:95-105.

Kieran MW, Packer RJ, Onar A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the oral farnesyltransferase inhibitor Lonafarnib administered twice daily to pediatric patients with advanced central nervous system tumors using a modified continuous reassessment method: A Pediatric Brain Tumor Consortium Study. J Clin Oncol. 2007;25:3137–3143.

Kurzrock R, Kantarjian HM, Blascovich MA, et al. Phase I study of alternate-week administration of tipifarnib in patients with myelodysplastic syndrome. Clin Cancer Res. 2008;14(2):509-514.

Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, et al. Phenotype and course of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. N Engl J Med. 2008;358:592-604.

Mounkes LC, Kozlov S, Hernandez L, et al. A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins. Nature. 2003;423:298-301.

Murtada SI, Mikush N, Wang M, et al. Lonafarnib improves cardiovascular function and survival in a mouse model of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome.eLife. 2023;12:1-17.

O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. AJH. 2002;15:426-444.

Olive M, Harten I, Mitchell R, et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(11):2301–2309.

Osorio FG, Navarro CL, Cadinanos J, et al. Splicing-directed therapy in a new mouse model of human accelerated aging. Science Trans Med. 2011;3:106ra7.

Progeria Research Foundation [Internet]. PRF By the Numbers. [updated 2022 December]. Available from: https://www.progeriaresearch.org/prf-by-the-numbers.

Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, et al. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34(5):1091-1097.

Sparano JA, Moulder S, Kazi A, et al. Phase II trial of the farnesyl transferase inhibitor tipifarnib plus neoadjuvant doxorubicin-cyclophosphamide in patients with clinical stage IIB-IIIC breast cancer. Clin Cancer Res. 2009;15(8):2942-2948.

Stehbens W, Delahunt B, Shozawa T and Gilbert-Barness E. Smooth muscle cell depletion and collagen types in progeric arteries. Cardiovasc Pathol. 2001;10:133-136.

Stehbens W, Wakefield S, Gilbert-Barness E, et al. Histological and Ultrastructural Features of Atherosclerosis in Progeria. Cardiovasc Pathol.1999; 8:29-39.

Wong NS, Morse MA. Lonafarnib for cancer and progeria. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(7):1043-1055.

Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. Hepatology. 2018;67(4):1224-1236.