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）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

アンジェス株式会社

目次

略語一覧表 5
1. 背景及び概観 6
1.1. 緒言 6
1.2. 基本的な薬剤学的性質 6
1.3. ロナファルニブカプセルの適合性及び *in vitro* 試験 7
1.3.1. 適合性 7
1.3.2. In vitro 溶出データ 7
1.4. 第 I 相及び第 II 相生物薬剤学試験 15
1.4.1. ロナファルニブに対する食事の影響試験 15
1.4.2. ロナファルニブ服用時の服用補助食品の影響（第 I 相試験） 16
1.4.3. 異なるロナファルニブ製剤を用いた第 II 相試験 16
1.5. 生物学的分析法 16
2. 個々の試験結果の要約 17
2.1. 臨床生物薬剤学試験 17
2.1.1. 食事の影響を検討する主要試験（EIG-LNF-017 試験） 21
2.1.2. Merck 社（Schering-Plough Research Institute）が実施した食事の影響試験（P00042 試験） 25
2.1.3. Merck 社（Schering-Plough Research Institute）が実施した成人進行がん患者を対象にした食事の影響試験（P00394 試験） 28
2.1.4. 服用補助食品の影響を検討する試験（EIG-LNF-019 試験） 28
2.1.5. 服用補助食品の影響を検討する試験（EIG-LNF-020 試験） 31
2.1.6. ProLon1 試験（07-01-0007 試験） 37
2.2. 生物学的分析法の要約 39
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 40
3.1. 製剤の特性 40
3.2. 食事がロナファルニブの曝露量に及ぼす影響 40
3.3. 服用補助食品がロナファルニブの曝露量に及ぼす影響 42
3.4. 異なったロナファルニブ製剤の曝露量に対する影響 42
4. 参考文献 44
5. 付録 45

表一覧

表 1.3.2-1　ロナファルニブ（75 mg）の溶出プロファイルに及ぼす試験液 pH の影響 8
表 1.3.2-2　ロナファルニブの溶出試験法の併行精度、室内再現精度及び頑健性試験の結果 11
表 2.1-1　ロナファルニブのバイオアベイラビリティ試験の要約 18
表 2.1.1-1　高脂肪／高カロリー朝食摂取後、低脂肪／低カロリー朝食摂取後及び空腹時に単回投与したロナファルニブ（75 mg）の薬物動態パラメータの幾何平均値の要約 23
表 2.1.1-2　高脂肪／高カロリー食又は低脂肪／低カロリー食摂取時及び非摂取時に投与したロナファルニブに関する ANOVA の結果の要約 24
表 2.1.2-1　食後及び空腹時の正常健康被験者における単回経口投与後のロナファルニブの平均薬物動態パラメータ（P00042 試験） 26
表 2.1.2-2　ロナファルニブ Cmax 及び AUC の対数変換値の統計的比較 26
表 2.1.4-1　ロナファルニブ（75 mg）をオレンジジュースに懸濁、アップルソースに混合、あるいはカプセルのまま単回投与した時の薬物動態パラメータの幾何平均値の要約 30
表 2.1.4-2　ロナファルニブのオレンジジュースへの懸濁またはアップルソースとの混合について、カプセルのまま投与と比較した ANOVA の結果の要約 31
表 2.1.4-3　ロナファルニブの T_{max} の統計解析（Wilcoxon） 31
表 2.1.5-1　ロナファルニブ（75 mg）を軟らかい食品に混合、あるいはカプセルのまま単回投与した時の薬物動態パラメータの幾何平均値の要約 35
表 2.1.5-2　ロナファルニブの軟らかい食品との混合について、カプセルのまま投与と比較した ANOVA の結果の要約 36
表 2.1.5-3　ロナファルニブの T_{max} の統計解析（Wilcoxon） 37
表 3.1-1　臨床試験における製剤処方 40
表 3.2-1　バイオアベイラビリティ試験における食後及び空腹時の薬物動態パラメータの比較 41
表 3.4-1　カプセル及び懸濁液として投与したロナファルニブの薬物動態パラメータの幾何平均値の要約 43
表 5-1　バリデート済み生物学的分析法の要約 45

図一覧

図 1.3.2-1　併行精度試験（左）及び室内再現精度試験（右）におけるロナファルニブカプセル（含量 25、50 及び 75 mg）の溶出プロファイル 15
図 2.1.1-1　高脂肪／高カロリー食摂取後、低脂肪／低カロリー食摂取後及び空腹時に単回投与したロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル 22
図 2.1.2-1　健康成人被験者における空腹時及び食後ロナファルニブ 100 mg 単回経口投与後の平均血漿中ロナファルニブ濃度 27
図 2.1.4-1　ロナファルニブ（75 mg）をオレンジジュースに懸濁、アップルソースに混合、あるいはカプセルのまま単回投与した時のロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル .. 30

図 2.1.5-1 ロナファルニブ（75 mg）を軟らかい食品に混合またはカプセルのまま単回投与した時の平均血漿中濃度-時間プロファイル.....33
図 2.1.6-1 カプセル投与時及び懸濁液投与時の定常状態における用量別のロナファルニブ薬物動態パラメータ箱ひげ図：C_{max}.....38
図 2.1.6-2 カプセル投与時及び懸濁液投与時の定常状態における用量別のロナファルニブ薬物動態パラメータ箱ひげ図：AUC_{0-t}.....39

略語一覧表

略語／用語	定義	日本語
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the plasma concentration versus time curve beginning from the first dose until time 12 hours	初回投与から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-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-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 during a dosing interval	1 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	Twice daily	1 日 2 回
C2BBe1	Caco-2 brushed border expressing 1	Caco-2 brushed border expressing 1
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FTI	Farnesyltransferase inhibitor	ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬
GM	Geometric mean	幾何平均値
HDV	Hepatitis delta virus	デルタ肝炎ウイルス
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
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
IND	Investigational New Drug	治験薬
LSM	Least squares mean	最小二乗平均値
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
P_{app}	Apparent permeability	見かけの透過性
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
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SPRI	Schering-Plough Research Institute	Schering-Plough Research Institute
$T_{1/2}$	Terminal half-life	終末相半減期
T_{max}	Time to peak concentration	最高血中濃度到達時間

1. 背景及び概観

1.1. 緒言

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（EU）、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、患者は重症アテローム性動脈硬化症により平均 14.5 歳で死亡する（Gordon et al., 2018）。HGPS の発症は出生 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）。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、プロセシング不全性の遺伝子変異に起因するものは遺伝的に HGPS に関連しており、HGPS と重複する高度心血管疾患などの臨床的特徴を有する（Gordon et al., 2019）。

Schering-Plough Research Institute（SPRI）（その後 Merck 社が買収）は、ロナファルニブの最初の治験依頼者であり、健康被験者を対象とした多くの第 I 相試験並びにがん患者を対象とした第 I、II 及び III 相試験を実施した。その後、ボストン小児病院で実施した HGPS 及び PL 患者を対象とした試験で、プロジェリア研究財団（PRF）及び米国国立保健研究所から資金提供を受けた医師主導新薬（IND）申請の下、SPRI から提供された試験材料を用いて、ロナファルニブを評価した。Eiger 社は Merck 社からロナファルニブのライセンスを取得し、プロジェリアの治療を目的としたロナファルニブの規制上の実施、商業化及び販売活動、並びにロナファルニブの供給に対する責任を引き受けた。さらに、Eiger 社は、慢性デルタ肝炎ウイルス（HDV）感染の治療薬として、ロナファルニブをリトナビルとの併用で評価している。

ロナファルニブは、長期経口投与用に 50 mg 及び 75 mg カプセルとして提供される。開始用量は朝食及び夕食後約 12 時間ごとの 115 mg/m^2 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 に増量する。ロナファルニブは、すべての臨床試験において経口投与された。

本モジュールには、ロナファルニブカプセルの *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果並びにロナファルニブカプセル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）の影響評価を通じたヒトにおけるロナファルニブの生物薬剤学的特性の概要を提示する。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試験、健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験及び Eiger 社のロナファルニブ獲得前のロナファルニブの腫瘍学プログラムのため Merck 社（SPRI）が実施した成人がん患者を対象とした反復投与試験がある。また、様々な服用補助食品（例：オレンジジュース、アップルソース、つぶしたバナナ、ヨーグルト等）との影響についても、健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験にて評価した。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。本試験では、ロナファルニブを 115 mg/m^2 及び 150 mg/m^2 の用量でカプセルのまま又は懸濁液として投与した。両製剤の PK パラメータの比較を行った。

1.2. 基本的な薬剤学的性質

ロナファルニブは難溶性の結晶性製剤である。添加剤はポビドン、ポロキサマー188、クロスカル

メロースナトリウム、二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムである。これらはいずれも十分に試験されており、市販製品によく使用されるもので、安全と考えられる。ロナファルニブカプセルは、最適なバイオアベイラビリティを達成するため、薬剤：ポビドンの共沈物比[redacted]：[redacted]に製剤化される。

溶解性

ロナファルニブ原薬は水に不溶であり（0.01 mg/mL 未満）、製剤の製造工程では、非晶質の共沈物を生成するように原薬とポビドンの溶液を噴霧乾燥する。ロナファルニブ-ポビドンの共沈物の純水中での溶解度は約 0.1 mg/mL である。

透過性

ロナファルニブの Caco-2 brushed border expressing 1（C2BBe1）細胞単層膜透過性は高い。0.647、6.47 及び 12 µmol/L の[^{14}C]-ロナファルニブで双方向透過性を評価した。端的には、[^{14}C]-ロナファルニブを細胞単層の頂端側又は基底側のいずれかに添加した後、C2BBe1 細胞とともにインキュベートし、経細胞流をモニタリングした。ロナファルニブはこの試験条件下で吸収方向への高い透過性を示し、見かけの透過係数（P_{app}）は平均約 40×10^{-6} cm/s であった（14EIGEP1 試験）。

1.3. ロナファルニブカプセルの適合性及び *in vitro* 試験

1.3.1. 適合性

予定する小児への投与に向けて、ロナファルニブカプセル粉末の適合性試験を実施し、ロナファルニブカプセル粉末（カプセル含量：50 mg 及び 75 mg）と様々な服用補助剤及び補助食品（例：Ora-Plus、Ora-Blend、オレンジジュース及びアップルソース）との適合性を評価した。50 mg 及び 75 mg カプセルは共通の混合物から製造されるため、代表として 75 mg カプセルを試験に用いた。Ora-Plus、Ora-Blend 及びオレンジジュース 2 mL 及びに 20 mL にロナファルニブ 50 mg を（それぞれ 25 mg/mL 及び 2.5 mg/mL）、アップルソース 2 g 及び 25 g にロナファルニブ 50 mg を（それぞれ 25 mg/g 及び 2.0 mg/g）懸濁させた。適合性試験用試料のロナファルニブ力価検定の結果はすべて判定基準に適合し、ロナファルニブカプセル粉末と様々な服用補助剤及び補助食品（Ora-Plus、Ora-Blend、オレンジジュース及びアップルソース）との適合性が実証された。したがって、Ora-Plus、Ora-Blend、オレンジジュース及びアップルソースはすべて、申請する小児用ロナファルニブカプセル粉末の懸濁媒体として適切である（EBP-AR-053-0819-R0 試験）。

1.3.2. In vitro 溶出データ

ロナファルニブカプセル（50、75 及び 100 mg）の溶出性を評価した（手順書 066336-101-AC-2、066336-101-AD-2 及び 066336-101-AE-2）。本バリデーション試験法では、報告書に記載のとおり濃度[redacted]%の[redacted]（[redacted]）を選択した。pH[redacted]（[redacted] N[redacted]）から pH[redacted]（[redacted] mol/L [redacted]）の範囲で試験液の pH 評価を実施した。データ（表 1.3.2-1 に提示）は、[redacted]又は[redacted]と不溶性の添加剤との相互作用により、ロナファルニブのカプセルからの放出が不完全で変動することを示唆する。[redacted]又は[redacted]を加えずに pH を[redacted]に調整した[redacted]%[redacted]試験液で得られた結果は、[redacted]%[redacted]水溶液で得られた結果と同等であった。[redacted]又は[redacted]の添加では更なる改善が認められなかったことから、pH 調整を行わない[redacted]水溶液を試験液に選択した。

表 1.3.2-1　ロナファルニブ（75 mg）の溶出プロファイルに及ぼす試験液 pH の影響

[redacted]%[redacted]への添加物	平均溶出率（表示量に対する%）、回転バスケット法 75 rpm（N=12）													
	分	平均値	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
[redacted]N[redacted]（pH=[redacted]）	5	1	2	0	0	0	1	1	1	2	2	3	0	1
	10	14	13	12	12	11	13	16	15	15	15	15	10	15
	15	25	25	23	26	24	25	25	27	26	27	26	21	27
	30	49	51	43	44	39	49	49	54	51	53	52	45	52
	45	66	70	58	63	54	66	66	71	68	68	69	62	71
	60	77	81	69	75	66	78	76	82	79	79	81	73	81
[redacted] mol/L [redacted]（pH=[redacted]）	5	4	5	0	4	5	2	9	3	2	4	7	4	3
	10	29	33	24	28	34	28	37	25	27	30	27	25	29
	15	48	56	45	45	53	47	54	47	46	52	41	42	50
	30	77	83	78	73	82	78	80	75	73	84	64	68	81
	45	90	96	90	91	93	92	93	92	87	96	75	80	93
	60	96	100	95	99	98	97	98	98	95	101	81	87	98
[redacted] mol/L [redacted]（pH=[redacted]）	5	2	2	4	0	2	0	3	2	3	1	4	2	2
	10	25	22	27	22	26	23	21	18	29	25	26	27	31
	15	43	37	43	39	44	45	34	36	49	44	44	45	52

[redacted]%[redacted]への添加物	平均溶出率（表示量に対する%）、回転バスケット法 75 rpm（N=12）													
	分	平均値	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
	30	70	60	69	66	72	74	56	69	78	72	73	72	79
	45	81	71	82	80	82	83	67	85	88	82	84	84	88
	60	86	77	87	86	86	87	74	90	91	86	88	89	91
[redacted] mol/L [redacted]（pH=[redacted]）	5	2	0	1	3	0	0	2	3	4	5	4	3	4
	10	26	18	23	26	22	23	28	24	31	25	32	28	33
	15	45	37	43	45	43	42	47	42	52	42	53	49	53
	30	74	63	70	76	72	73	77	68	81	67	82	77	78
	45	86	76	83	88	83	85	89	83	94	82	92	88	91
	60	93	84	90	94	91	91	94	91	99	90	97	94	99
pH=[redacted]（[redacted]、[redacted]）	5	8	9	7	12	4	10	17	17	5	0	4	9	4
	10	53	53	56	60	52	55	60	57	50	44	47	56	45
	15	76	73	81	82	79	75	79	78	71	67	71	79	72
	30	97	95	100	99	101	95	97	97	93	94	92	102	95
	45	103	101	104	103	104	100	103	104	102	102	102	107	102
	60	105	102	105	104	105	104	105	107	105	105	106	109	107
[redacted] mol/L	5	6	6	7	7	6	5	5	9	1	4	7	5	5

[redacted]%[redacted]への添加物 [redacted]（pH=[redacted]）	平均溶出率（表示量に対する%）、回転バスケット法 75 rpm（N=12）												
	分	平均値	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
	10	26	21	23	29	33	24	24	27	25	27	28	27	26
	15	42	36	37	45	52	41	38	42	43	45	42	43	42
	30	67	55	60	75	82	68	60	63	70	67	65	71	63
	45	78	63	72	86	92	81	72	75	84	77	78	84	75
	60	85	68	79	91	95	89	80	84	91	85	87	90	84
[redacted]（pH 調整なし）	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	75	77	78	84	83	81	75	77	67	72	73	74	61
	30	101	102	104	108	105	102	100	99	99	96	100	101	93
	45	107	107	108	113	109	106	106	106	106	103	107	107	105
	60	108	108	107	113	109	108	107	106	109	107	107	108	107

- = 測定せず、Avg. = 平均値、Min = 分、[redacted] = [redacted]

出典：分析法開発及びバリデーション報告手順書 066336-101-AC-2、066336-101-AD-2 及び 066336-101-AE-2 Table 7 及び Table 8

別の溶出試験において、3 種類の含量（25、50 及び 75 mg）のロナファルニブカプセル各 6 カプセルを調製し、分析してロナファルニブの溶出を測定し、15、30、45 及び 60 分並びに無限大時間時点における放出率を評価した（EBP-AR-019-0618-R0 試験）。併行精度試験の判定基準に適合した（表 1.3.2-2）。同じロットのロナファルニブカプセルを用い、異なる装置及び異なる高速液体クロマトグラフィ（HPLC）カラムを用いて、別の日に測定を繰り返す室内再現精度試験を実施した。室内再現精度試験の判定基準にも適合した（表 1.3.2-2）。溶出試験法の頑健性を実証するため、溶出試験法のパラメータを意図的に変化させた。放出率は、回転速度 78 rpm で 15 分（93%放出）及び[redacted]%[redacted] 添加[redacted]の試験液で 15 分（94%放出）の場合を除くすべての時点及び条件で目標値（95%～105%で 85%以上溶出）に達した。これらの結果はカプセル挙動のばらつきに起因すると考えられた。最初の測定時点のみが不適合であったことから、結果は許容された（EBP-AR-019-0618-R0 試験）。併行精度試験及び室内再現精度試験における各時点の放出率を表 1.3.2-2 に示す。併行精度試験及び室内再現精度試験に使用した 3 含量のロナファルニブカプセルの溶出プロファイルを図 1.3.2-1 に示す。

表 1.3.2-2　ロナファルニブの溶出試験法の併行精度、室内再現精度及び頑健性試験の結果

含量又は試験条件	容器番号 パラメータ	放出率（%）				
		15 分	30 分	45 分	60 分	無限時間
併行精度試験						
25 mg	1	96	100	103	103	103
	2	94	96	99	99	99
	3	97	99	101	102	102
	4	95	97	99	100	100
	5	92	95	97	98	98
	6	102	102	106	106	106
	平均値	96	98	101	101	101
	RSD%	3.6	2.9	3.2	2.8	2.7
50 mg	1	90	97	99	99	100
	2	91	97	100	100	101
	3	95	100	102	103	103
	4	98	101	103	103	103
	5	94	99	101	101	102
	6	96	103	103	104	103

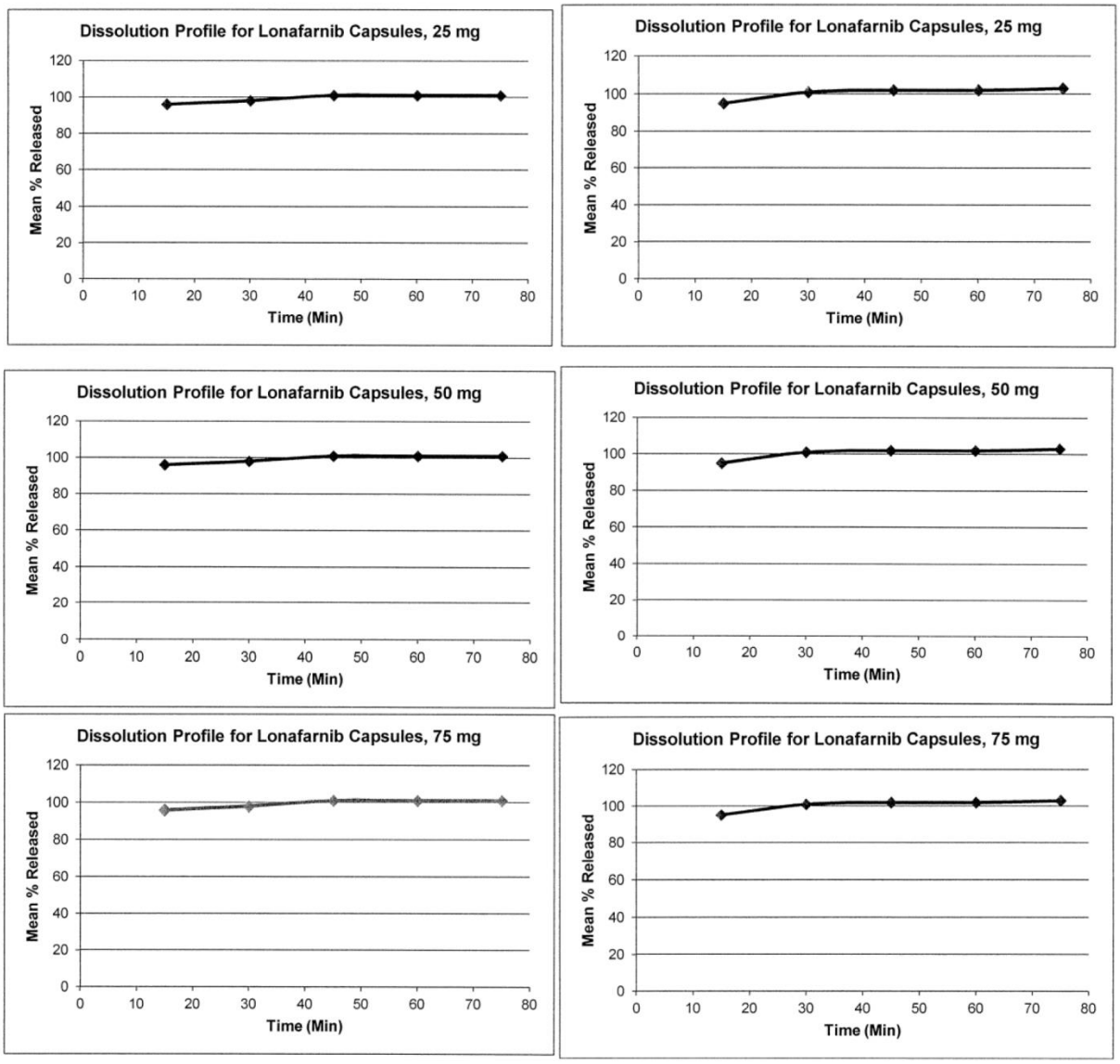
含量又は試験条件	容器番号 パラメータ	放出率（%）				
		15 分	**30 分**	**45 分**	**60 分**	**無限時間**
	平均値	94	100	101	102	102
	RSD%	3.3	2.1	1.6	1.8	1.5
75 mg	1	91	99	101	101	101
	2	94	100	101	102	102
	3	86	98	101	101	101
	4	92	98	100	100	100
	5	93	99	101	102	102
	6	88	94	99	100	100
	平均値	91	98	100	101	101
	RSD%	3.3	2.1	0.9	0.7	0.9
室内再現精度試験						
25 mg	1	97	102	103	104	104
	2	90	97	99	100	100
	3	92	99	100	101	102
	4	95	100	101	101	102
	5	94	101	102	103	103
	6	102	105	106	107	107
	平均値	95	101	102	102	103
	RSD%	4.3	2.6	2.5	2.5	2.3
50 mg	1	89	99	102	103	103
	2	92	101	103	103	103
	3	96	104	105	106	106
	4	94	101	102	103	103
	5	92	100	101	102	102
	6	94	102	104	104	104
	平均値	93	101	103	103	104

含量又は試験条件	容器番号 パラメータ	放出率（%）				
		15 分	30 分	45 分	60 分	無限時間
	RSD%	2.5	1.7	1.4	1.3	1.5
75 mg	1	90	99	101	101	101
	2	92	101	102	103	102
	3	78	101	105	106	106
	4	96	102	102	103	103
	5	90	99	101	101	101
	6	96	101	102	102	102
	平均値	90	101	102	103	103
	RSD%	7.4	1.2	1.6	1.9	1.9
頑健性試験						
目標の[redacted]% [redacted] 添加[redacted] [redacted]	1	96	100	103	103	103
	2	94	96	99	99	99
	3	97	99	101	102	102
	4	95	97	99	100	100
	5	92	95	97	98	98
	6	102	102	106	106	106
	平均値	96	98	101	101	101
	RSD%	3.6	2.9	3.2	2.8	2.7
試験液が [redacted]% [redacted] 添加[redacted] [redacted]	1	94	97	101	100	103
	2	94	97	104	105	105
	3	88	98	105	107	109
	平均値	92	97	104	104	106
	RSD%	3.9	0.7	1.9	3.3	2.5
試験液が [redacted]% [redacted] 添加[redacted] [redacted]	1	90	96	101	102	103
	2	90	98	101	101	101
	3	91	97	102	104	104

含量又は試験条件	容器番号 パラメータ	放出率（%）				
		15 分	**30 分**	**45 分**	**60 分**	**無限時間**
	平均値	90	97	101	102	103
	RSD%	0.7	1.2	0.7	1.4	1.6
回転速度 72 rpm	1	92	98	103	105	105
	2	98	102	106	106	106
	3	96	99	103	103	103
	平均値	95	100	104	105	105
	RSD%	3.5	3.5	1.4	1.5	1.6
回転速度 78 rpm	1	82	94	98	100	101
	2	92	94	97	98	98
	3	94	95	101	103	104
	平均値	89	95	99	100	101
	RSD%	7.0	0.7	1.9	2.2	2.7

[redacted] = [redacted]、RSD = 相対標準偏差、[redacted] = [redacted]
出典：報告書 EBP-AR-019-0618-R0 Table 7、Table 8 及び Table 10

図 1.3.2-1　併行精度試験（左）及び室内再現精度試験（右）におけるロナファルニブカプセル（含量 25、50 及び 75 mg）の溶出プロファイル



1.4.　第 I 相及び第 II 相生物薬剤学試験

1.4.1.　　ロナファルニブに対する食事の影響試験

EIG-LNF-017 試験は、単回投与時のロナファルニブ曝露量に及ぼす高脂肪／高カロリー食及び低脂肪／低カロリー食の影響を、空腹時と比較した第 I 相試験である。被験者は、推奨剤型のカプセル剤として市販予定の最高含量 75 mg のロナファルニブ投与を受けた健康被験者であった。本試験は、高脂肪／高カロリー群に加え、HGPS 及び PL 患者集団の目下の臨床状態を反映するために低脂肪／低カロリー群も組み入れたことから、主要試験とみなされた。

食事の影響を評価したロナファルニブの初期の試験には P00042 試験及び P00394 試験がある。

P00042 試験は、単回投与時のロナファルニブ曝露量に及ぼす標準化高脂肪朝食の影響を、空腹時と比較した第 I 相試験である。被験者は、100 mg ロナファルニブカプセルの単回経口投与を受けた健康被験者であった。本試験で使用したロナファルニブの製剤組成は市販予定製剤と同じであ

るが、食事の影響を検討する主要試験（EIG-LNF-017 試験）で使用した市販予定の 75 mg カプセルではなく、100 mg カプセルを使用した。

P00394 試験は、ロナファルニブ曝露量を食後と空腹時で比較した第 I 相試験であった。被験者は、28 日間サイクルを 2 サイクルにわたり空腹時及び食後の交互条件下でロナファルニブ 200 mg BID の経口投与を受けた進行がんの成人患者であった。

1.4.2. ロナファルニブ服用時の服用補助食品の影響（第 I 相試験）

EIG-LNF-019 試験は、健康被験者を対象に、ロナファルニブ（LNF）をカプセルのまま投与した場合と LNF 懸濁液（Tropicana オレンジジュース［TOJ］）及び LNF をアップルソースと混ぜて投与した場合の相対的バイオアベイラビリティ（BA）を比較する第 I 相試験であった。被験者に絶食下で LNF 懸濁液（75 mg カプセルの内容物を TOJ に懸濁）を単回投与し、投与後、48 時間（Day 3）まで PK 評価用検体を経時的に採取した。2 日間の休薬後（但し投与前 10 時間以上絶食）、アップルソースに混ぜた LNF（75 mg カプセルの内容物を MA に懸濁）を単回投与し、投与後 48 時間（Day 6）まで PK 評価用の血液検体を経時的に採取した。同様の手順で、LNF（75 mg カプセル×1）をカプセルのまま単回投与し、投与後 48 時間（Day 9）まで PK 評価用の血液検体を経時的に採取した。

EIG-LNF-020 試験は、健康被験者を対象に、ロナファルニブカプセル製剤を単回投与した場合と 5 種類の異なる軟らかい食品に混ぜて単回投与した場合の BA を比較する第 I 相試験であった。被験者は 10 時間以上絶食下で、Day 1 に潰したバナナに混ぜた LNF（75 mg）を単回投与し、投与後 48 時間（Day 3）まで PK 評価用の血液検体を経時的に採取した。2 日間の休薬後（但し投与前 10 時間以上絶食）、Day 4 に LNF（75 mg カプセル）を投与し、投与後 48 時間（Day 3）まで PK 評価用の血液検体を経時的に採取した。以下、同様の手順で、Day 7 にヨーグルトと混ぜた LNF（75 mg）、Day 10 にオートミールと混ぜた LNF（75 mg）、Day 13 にピーナッツバターと混ぜた LNF（75 mg）、Day 16 に cream of wheat と混ぜた LNF（75 mg）をそれぞれ単回投与し、投与後 48 時間まで PK 評価用の血液検体を経時的採取した。

1.4.3. 異なるロナファルニブ製剤を用いた第 II 相試験

ProLon1 試験（07-01-0007 試験）は、HGPS 及び PL の小児患者を対象に、ロナファルニブ反復投与の治療効果を評価する第 II 相試験であった。患者に対し、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 に溶解して調製］）を評価した。

1.5. 生物学的分析法

本モジュール及びモジュール 2.7.2 に記載する臨床薬理試験では、バリデート済みの方法を用いて血漿中ロナファルニブ濃度を測定した。ヒト血漿中のロナファルニブ濃度の測定に使用したバリデート済みの生物学的分析法は、感度、選択性、正確性及び再現性の高い方法であった。これらの方法の詳細を 2.2 項に示し、パラメータ及び結果の要約を付録（表 5-1 参照）に示す。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 臨床生物薬剤学試験

ロナファルニブのバイオアベイラビリティ、食事の影響、服用補助食品の影響及び異なる製剤（カプセルと懸濁液）を評価した臨床生物薬剤学関連試験（EIG-LNF-017 試験、EIG-LNF-019 試験、EIG-LNF-020 試験、P00042 試験、P00394 試験及び 07-01-0007 試験）の要約表を表 2.1-1 に示す。

表 2.1-1　ロナファルニブのバイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号	試験デザイン	試験の目的	投与（薬剤、用量、剤型、経路、頻度）	被験者集団 例数（M/F）、年齢：平均値（範囲）	パラメータの平均値（CV%）[a]		
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[b]（時間）	AUC_{0-t}（ng•h/mL）
EIG-LNF-017	単回投与 LNF 75 mg に対する食事の影響についての 1 シークエンス、3 期クロスオーバーの主要な評価	健康成人被験者を対象として、低脂肪／低カロリー及び高脂肪／高カロリーの標準的な朝食が LNF の単回投与時の PK に及ぼす影響を空腹時と比較して評価する	LNF、75 mg、カプセル、経口、単回投与	健康被験者 15（M5/F10） 年齢：55.2（28～74）	高脂肪食：113（31.1） 低脂肪食：186（33.1） 空腹時：249（29.1）	高脂肪食：5.0（4.0～12.0） 低脂肪食：4.00（2～8） 空腹時：3.00（1.48～4.03）	高脂肪食：1060（30.2） 低脂肪食：1180（46.3） 空腹時：1500（45.9）
EIG-LNF-019	単回投与 LNF 75 mg に対する服用を補助するオレンジジュース／アップルソースの影響についての 1 シークエンス、3 期クロスオーバーの評価	健康成人被験者を対象として、LNF の単回投与時にオレンジジュース又はアップルソースに混合することが PK に及ぼす影響を評価する	LNF 75mg、懸濁液（オレンジジュース又はアップルソースと混合）あるいは 75mg カプセル、単回投与	健康被験者 15（M1/F14） 年齢：62.3（52～74）	オレンジジュース：263（44.2） アップルソース：333（41.8） カプセル：288（45.4）	オレンジジュース：3.00（1.5～5） アップルソース：2.00（1.5～4） カプセル：3.13（2～6）	オレンジジュース：1600（52.3） アップルソース：2020（54.6） カプセル：1760（54.8）
EIG-LNF-020	単回投与 LNF 75 mg に対する服用を補助するソフトフードの影響についての 1 シークエンス、6 期クロ	健康成人被験者を対象として、LNF の単回投与時にソフトフードに混合することが PK に及ぼす影響を評価する	LNF 75mg 、5 種類のソフトフード（つぶしたバナナ、ヨーグルト、オートミール、ピーナッツバター、	健康被験者 16（M3/F13） 年齢：56.3（27～74）	バナナ：250（32.0） ヨーグルト：292（33.5） オートミール：290	バナナ：3.0（1.5～6） ヨーグルト：3.0（1.5～4） オートミール：3.0（1.5～	バナナ：1560（42.4） ヨーグルト：1870（42.2） オートミール：1790（50.3）

試験番号	試験デザイン	試験の目的	投与（薬剤、用量、剤型、経路、頻度）	被験者集団例数（M/F）、年齢：平均値（範囲）	パラメータの平均値（CV%）[a]		
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[b]（時間）	AUC_{0-t}（ng•h/mL）
	スオーバーの評価		Cream of Wheat）との混合あるいはLNF 75mg カプセル、単回投与		（32.1） ピーナッツバター：254（57.5） Cream of Wheat：277（32.2） カプセル：280（30.5）	5） ピーナッツバター：3.0（2～5） Cream of Wheat：2.0（1.5～4） カプセル：3.0（2～5）	ピーナッツバター：1720（70.7） Cream of Wheat：1680（43.6） カプセル：1670（40.1）
P00042	LNF 100 mg 単回投与の無作為化、非盲検、2 way クロスオーバー試験	健康成人被験者を対象として、LNF の単回投与時の PK に対する食事の影響の程度を推定する	LNF、100 mg、カプセル、経口、単回投与	健康被験者 12（M2/F10） 年齢：44（28～57）	高脂肪食：154（50） 空腹時：323（55）	高脂肪食：8（5～24） 空腹時：3（1～5）	高脂肪食：1556（60）[c] 空腹時：2077（61）[c]
P00394	LNF 200 mg BID 反復投与で食事の影響を評価する非盲検、無作為化、2 way クロスオーバー試験	MTD（200 mg BID、試験の最初のパートで決定）の LNF の GI 忍容性及び反復投与 PK を空腹時と食後とで比較する	LNF、200 mg BID、カプセル、経口、2 週間のウォッシュアウト期間を挟んで 28 日間サイクルを 2 サイクル	成人進行がん患者 19（M14/F5） 年齢：61（22～78）	食後：2273（57） 空腹時：2767（76）	食後：4（0～8） 空腹時：4（2～6）	食後：21,559（67）[d] 空腹時：24,121（85）[d]
07-01-0007	非盲検、単群、第 II 相試験	HGPS 患者における 4 箇月（115 mg/m^2）及び 8 ヵ月箇月 17 箇月	LNF、115 mg/m^2 BID を約 4 箇月間投与し、忍容性が	古典的 HGPS 患者 PK 解析用 26	カプセル：115 mg/m^2：2130（63.2）	カプセル：115 mg/m^2：4.0（2.0～6.0）	カプセル：115 mg/m^2：12,500（62.6）

試験番号	試験デザイン	試験の目的	投与（薬剤、用量、剤型、経路、頻度）	被験者集団例数（M/F）、年齢：平均値（範囲）	パラメータの平均値（CV%）[a]		
					C_{max}（ng/mL）	T_{max}[b]（時間）	AUC_{0-t}（ng•h/mL）
		（1 箇月 mg/m²）投与後の LNF の PK を評価する	認められた場合は 150 mg/m² BID に増量、カプセル（カプセルのまま又はカプセルの内容物を液体に懸濁）、経口	（M11/F17） 年齢：7.1（3～16）	150 mg/m²：2510（53.3） 懸濁液： 115 mg/m²：1350（66.5） 150 mg/m²：2500（34.6）	150 mg/m²：4.0（0～6.0） 懸濁液： 115 mg/m²：2.0（0～6.0） 150 mg/m²：4.0（1.0～12.0）	150 mg/m²：14,900（48.5） 懸濁液： 115 mg/m²：6920（91.0） 150 mg/m²：15,500（24.3）

[a] EIG-LNF-017 試験、EIG-LNF-019 試験、EIG-LNF-020 試験及び 07-01-0007 試験については、幾何平均値及び幾何平均値 CV%を示す。
[b] T_{max} については中央値及び範囲を示す。
[c] AUC_{0-12}
[d] AUC_{TAU}

AUC_{0-12} = 初回投与から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-t} = 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} = 1 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、BID = 1 日 2 回、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV% = 変動係数、F = 女性、GI = 胃腸、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、LNF = ロナファルニブ、M = 男性、MTD = 最大耐量、PK = 薬物動態、T_{max} = 最高血中濃度到達時間

2.1.1. 食事の影響を検討する主要試験（EIG-LNF-017 試験）

治験の標題：健康被験者を対象に、単回投与した CYP2C19 高感度基質オメプラゾールの薬物動態に対するロナファルニブ反復投与の影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、1 投与順序、薬物相互作用試験並びに並行して 1 シークエンス、3 期クロスオーバーでロナファルニブ単回投与への食事の影響を検討し、1 シークエンス、2 期クロスオーバーでロナファルニブ及びリトナビル単回投与への食事の影響を検討する主要な評価

試験デザイン及び方法：EIG-LNF-017 試験は、健康成人男女の 2 群を組み入れた単施設、2 期、1 シークエンス、薬物相互作用試験及び食事の影響を検討する主要試験として実施した。本試験で使用したロナファルニブ製剤は市販予定製剤と同じである。モジュール 2.7.2 に記載した第 1 群では、シトクロム P450（CYP）2C19 の高感度基質であるオメプラゾール単回投与（第 1 群 : 1×40 mg カプセル、N=18）の薬物動態に及ぼすロナファルニブ反復投与（75 mg BID×5 日間）の影響を評価した。ここで述べる第 2 群では、高脂肪／高カロリー朝食及び低脂肪／低カロリー朝食の影響を空腹時と比較評価した。第 3 群では、食事（高脂肪／高カロリーの標準的な朝食）がロナファルニブ及びリトナビル併用単回投与時の PK に及ぼす影響を空腹時の PK と比較評価した（本概要には記載せず、結果は HDV プログラムの別の治験総括報告書[CSR]に提示する）。Merck 社（SPRI）が先行実施した食事の影響試験（P00042 試験、2.1.2 項）では、低脂肪／低カロリー食を評価せず、高脂肪／高カロリー食のみを評価した。一般に、早老症の小児は高脂肪食を摂取せず、低カロリーの軽い食事が多い。これらの患者を対象とした進行中の試験の結果に基づくと、患者のカロリー摂取量は一般に 1500 kcal/day 未満であり、総脂肪がカロリー摂取量に占める割合は平均 30%であって、これは低脂肪食とみなされる。そこで、Eiger 社は EIG-LNF-017 試験において両方の食事条件を検討した。男女の健康被験者 18 例を組み入れ、75 mg ロナファルニブカプセル 1 カプセルを 3 つすべての条件下で試験した。

一晩 10 時間以上絶食後の Day 1 で食後（高脂肪／高カロリー標準朝食）にロナファルニブ（75 mg）を単回投与した。被験者は朝食を 30 分かけて完食し、食後 5 分以内に 240 mL の水とともにロナファルニブを投与した。

一晩 10 時間以上絶食後の Day 4 で食後（低脂肪／低カロリー朝食）にロナファルニブ（75 mg）を単回投与した。被験者は朝食を 30 分かけて完食し、食後 5 分以内に 240 mL の水とともにロナファルニブを投与した。

一晩 10 時間以上絶食後の Day 7 で空腹時にロナファルニブ（75 mg）を単回投与した。

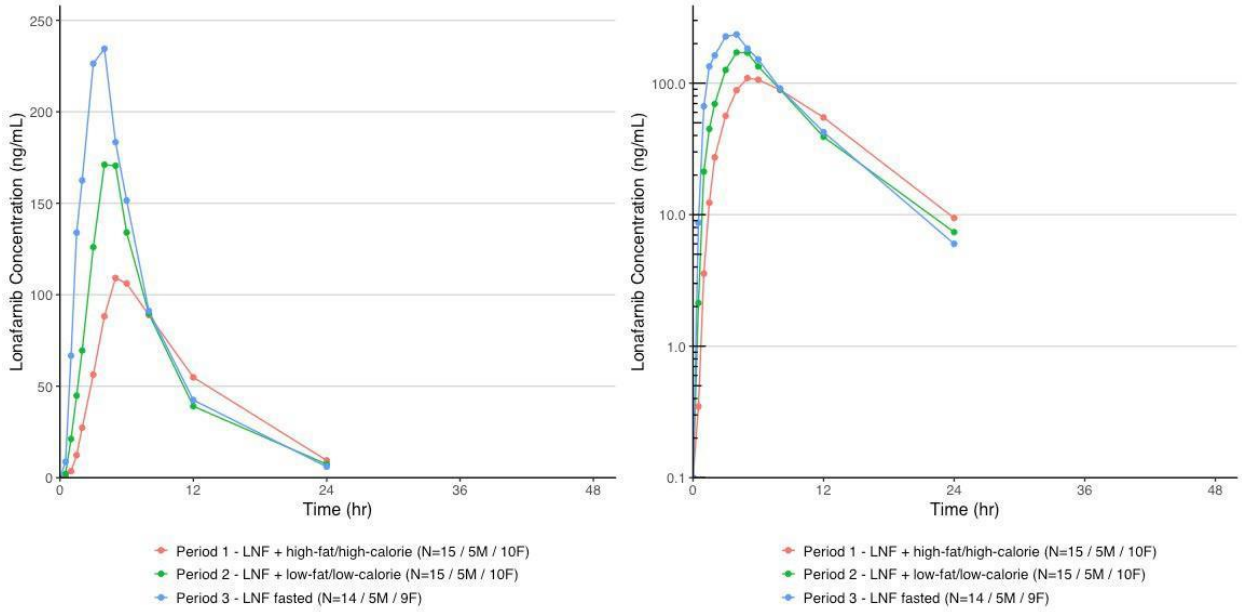
各投与日には、被験者を投与後 3 時間以上絶食させた。投与後 24 時間まで拘束下で、投与後 48 時間に非拘束下で逐次 PK 検体を採取した。各投与日間に 3 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

初回投与から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}）、0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の自然対数変換値を用いて、混合モデル分散分析（ANOVA）を実施した。第 1 群及び第 2 群の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の自然対数変換値について、幾何平均値（GM）の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。ANOVA モデルには、処理を固定効果、被験者を変量効果として含めた。モデルには、最小二乗平均値（LSM）、処理 LSM 間の差及びその標準誤差を含めた。対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の解析から

得られた処理 LSM 間の差の累乗を用いて LSM の比を算出した。これらの比を、対照処理に対するパーセンテージとして表した。対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の解析から得られた LSM 間の差について、対応する 90% CI を得た。Wilcoxon の符号順位検定を用いて最高血中濃度到達時間（T_{max}）を解析した。処理間の差の中央値及びその 90% CI を算出した。

結果： 15 例が第 2 群の試験を完了し、PK 解析に組み入れられた。図 2.1.1-1 に示す濃度-時間プロファイルは、単回投与ロナファルニブに対する食事、具体的には高脂肪／高カロリー食及び低脂肪／低カロリー食の空腹時と比較した影響を示す。図 2.1.1-1 に示すように、高脂肪／高カロリー食又は低脂肪／低カロリー食の摂取後にロナファルニブを単回投与すると、空腹時と比較してロナファルニブの吸収速度が低下して吸収量が減少し、T_{max} が遅延した。

図 2.1.1-1　高脂肪／高カロリー食摂取後、低脂肪／低カロリー食摂取後及び空腹時に単回投与したロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル



Left: Linear Scale; Right: Semi-Log Scale
F = 女性、LNF = ロナファルニブ、M = 男性、N = 被験者数
Source: EIG-LNF-017 CSR Figure 3

ロナファルニブ C_{max} の GM 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。また、ロナファルニブの T_{max} の範囲は空腹時よりも食後で広かった（表 2.1.1-1）。ロナファルニブの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の GM）は、空腹時と比較して低脂肪／低カロリー朝食後及び高脂肪／高カロリー朝食後で約 21%～29%少なかった。ロナファルニブの見かけの全身クリアランス（CL/F）は、空腹時と比較して高脂肪／高カロリー食及び低脂肪／低カロリー食の摂取後でそれぞれ約 33%及び 35%大きかった。

表 2.1.1-1　高脂肪／高カロリー朝食摂取後、低脂肪／低カロリー朝食摂取後及び空腹時に単回投与したロナファルニブ（75 mg）の薬物動態パラメータの幾何平均値の要約

PK パラメータ	ロナファルニブ+高脂肪／高カロリー食（試験、Day 1）			ロナファルニブ+低脂肪／低カロリー食（試験、Day 4）			ロナファルニブ+空腹（対照、Day 7）		
	N	GM	GMCV %	N	GM	GMCV %	N	GM	GMCV %
C_{max}（ng/mL）	15	113	31.1	15	186	33.1	14	249	29.1
T_{max}（時間）[a]	15	5.00	4.0～12.0	15	4.00	2～8	14	3.00	1.48～4.03
AUC_{0-t}（ng•h/mL）	15	1060	30.2	15	1180	46.3	14	1500	45.9
AUC_{0-inf}（ng•h/mL）	14	1140	33.4	14	1170	45.2	13	1560	47.3
k_{el}（1/h）	14	0.153	29.5	14	0.198	26.0	13	0.199	26.7
V_Z/F（L）	14	430	32.4	14	322	31.7	13	242	37.4
CL/F（L/h）	14	65.7	33.4	14	63.9	45.2	13	48.2	47.3
CL/F/kg（L/h/kg）	14	0.934	34.9	14	0.884	42.0	13	0.692	45.7
$T_{1/2}$（時間）	14	4.53	29.5	14	3.50	26.0	13	3.49	26.7

[a] T_{max}については、GM の欄に中央値を、GMCV%の欄に範囲を示す。
AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CL/F = 見かけの全身クリアランス、CL/F/kg = 体重で補正した見かけの全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV% = 変動係数、GM = 幾何平均値、k_{el} = 見かけの一次終末相消失速度定数、N = 被験者数、PK = 薬物動態、$T_{1/2}$ = 見かけの一次終末相消失半減期、T_{max} = 最高血中濃度到達時間、V_Z/F = 見かけの総分布容積
出典：EIG-LNF-017 CSR Table 21

高脂肪／高カロリー食又は低脂肪／低カロリー食摂取後にロナファルニブを単回投与したところ、3 つの重要なロナファルニブ PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の値が統計的に有意に低下した。したがって、両食事条件下で食事の影響が認められる。点推定値及び対応する 90% CI を表 2.1.1-2 に示す。

表 2.1.1-2　高脂肪／高カロリー食又は低脂肪／低カロリー食摂取時及び非摂取時に投与したロナファルニブに関する ANOVA の結果の要約

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		LNF+高脂肪／高カロリー食（試験）	LNF+空腹（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL）N=14（M5/F9）	18.87	117	248	0.4712	0.4157	0.534
AUC_{0-t}（ng•h/mL）N=14（M5/F9）	15.45	1080	1500	0.7195	0.6492	0.7974
AUC_{0-inf}（ng•h/mL）N=13（M5/F8）	14.55	1150	1560	0.7369	0.666	0.8154
		LNF+低脂肪／低カロリー食（試験）	LNF+空腹（対照）			
C_{max}（ng/mL）N=14（M5/F9）	25.35	194	248	0.7835	0.663	0.9259
AUC_{0-t}（ng•h/mL）N=14（M5/F9）	22.81	1250	1500	0.8351	0.7183	0.971
AUC_{0-inf}（ng•h/mL）N=12（M5/F7）	23.34	1240	1560	0.8330	0.7036	0.9862

ANOVA＝ 分散分析、AUC_{0-inf}＝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-t}＝ 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、CI＝ 信頼区間、C_{max}＝ 最高血漿中濃度、%CV＝ 変動係数、F＝ 女性、GMR＝ 幾何平均値の比、LNF＝ ロナファルニブ、LSM＝ 最小二乗平均値、M＝ 男性、N＝ 被験者数

出典：EIG-LNF-017 CSR Table 22

高脂肪／高カロリー朝食又は低脂肪／低カロリー朝食摂取後のロナファルニブ投与では、ロナファルニブの T_{max} がそれぞれ約 2 時間及び 1 時間遅延した（中央値の差に基づく）。空腹時、低脂肪／低カロリー朝食摂取後及び高脂肪／高カロリー朝食摂取後に投与したロナファルニブの T_{max} の中央値は、それぞれ 3、4 及び 5 時間であった。高脂肪／高カロリー朝食摂取後では中央値の差が 2.04 時間（90% CI：1.517～2.550、p=0.001651）、低脂肪／低カロリー朝食摂取後では中央値の差が 1.07 時間（90% CI：0.4833～2.00、p=0.02484）であった。

結論：本試験では、空腹時と比較した高脂肪／高カロリー朝食又は低脂肪／低カロリーの朝食摂取後のロナファルニブ（75 mg カプセル）単回投与で食事の影響が存在することが確認された。ロナファルニブは食後に投与すると吸収の速度及び程度は統計的に有意に低下する。

2.1.2. Merck 社（Schering-Plough Research Institute）が実施した食事の影響試験（P00042 試験）

治験の標題： SCH 66336 の薬物動態における被験者内変動を検討するパイロット試験：2 way クロスオーバー試験

試験デザイン及び方法：P00042 試験は、標準化高脂肪朝食摂取後にロナファルニブ 100 mg を単回投与したときの薬物動態に対する食事の影響を、空腹時のロナファルニブ 100 mg 単回投与と比較する、第 I 相、無作為化、非盲検、2 way クロスオーバー、単施設試験であった。本試験で使用したロナファルニブの製剤組成は市販予定製剤と同じであるが、食事の影響を検討する主要試験（EIG-LNF-017 試験）で使用した市販予定の 75 mg カプセル製剤ではなく、100 mg カプセル剤を使用した。男女の健康被験者 12 例（男性 2 例、女性 10 例）を組み入れた。

10 時間絶食後の Day 1 の朝に、各被験者を以下の 2 つの標準化した処理のいずれかに無作為に割り付けた：10 時間絶食後のロナファルニブ 100 mg 投与又は標準化高脂肪朝食摂取後 5 分以内のロナファルニブ 100 mg 投与。標準化朝食摂取に割り付けられた被験者は、標準化食を 20 分以内に摂取し、食後 5 分以内にロナファルニブ投与を受けた。すべての被験者に対し、投与後 4 時間絶食の後に軽い昼食を供した。投与 8 時間後に通常食を再開した。各投与の 1 日前から Day 3 の朝まで、被験者を治験実施医療機関に入院させた。

本来の尺度及び対数変換した PK パラメータを用いて、投与順序、投与順序内の被験者、期間及び処理による影響のクロスオーバーANOVA モデル抽出を実施した。これらの解析から得られた残差を被験者内変動の推定値として使用した。10 時間絶食後と比較した食後投与ロナファルニブの相対的経口バイオアベイラビリティを、対数変換データに基づく C_{max} 及び AUC の比（%）として表した。これらの推定値の 90% CI 及び α 水準 0.05（両側）で各処理の平均値間の 20%の差を検出する検出力も算出した。

結果：12 例の被験者が組み入れられ、試験を完了し、11 例が PK 評価に組み入れられた。試験結果から、健康被験者への食後のロナファルニブ 100 mg 単回投与で、ロナファルニブの吸収速度が低下して吸収量が減少することが示された（表 2.1.2-1）。AUC_{0-t} に基づくと、空腹時投与に対する食後投与時のロナファルニブの相対的経口バイオアベイラビリティは 77%であった（表 2.1.2-2）。空腹時に対する食後の C_{max} の比は 48%であった。図 2.1.2-1 は、対数線形平均血漿中濃度-時間プロファイルから明らかなように、ロナファルニブが 0 次消失することを示す。

表 2.1.2-1　食後及び空腹時の正常健康被験者における単回経口投与後のロナファルニブの平均薬物動態パラメータ（P00042 試験）

パラメータ	空腹時		食後	
	平均値	%CV	平均値	%CV
C_{max}（ng/mL）	323	55	154	50
C_{max}[a]（ng/mL）	278	NA	132	NA
T_{max}[b]（時間）	3	1～5	8	5～24
AUC_{0-t}（ng•h/mL）	2077	61	1556	60
AUC_{0-t}[a]（ng•h/mL）	1714	NA	1325	NA
tf（時間）	18.2	27	24.0	29

[a] 幾何平均値
[b] 中央値及び範囲
AUC_{0-t} = 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、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、NA = 幾何平均値については適切でない、tf = 最終定量可能検体採取時間、T_{max} = 最高血中濃度到達時間
出典：P00042 試験 CSR Table 4

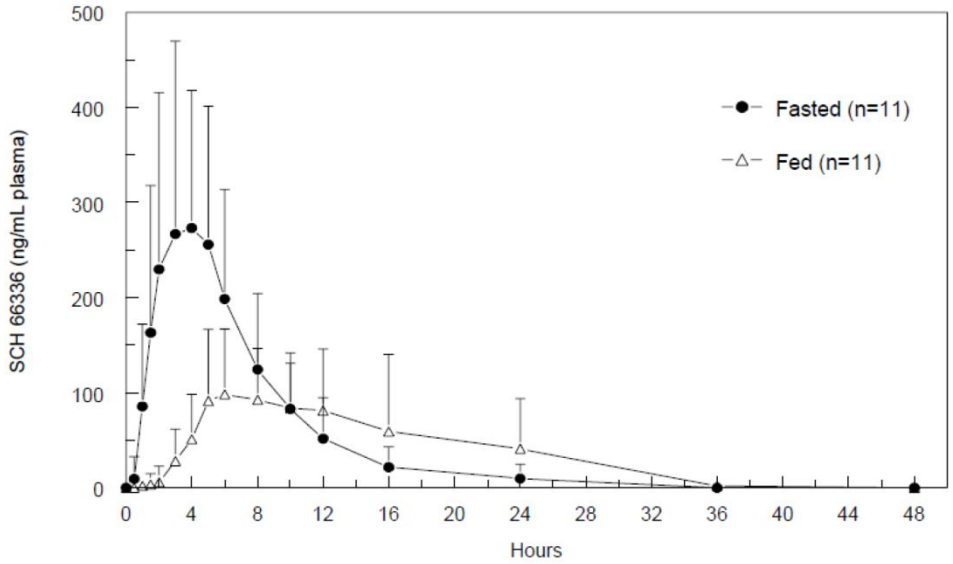
表 2.1.2-2　ロナファルニブ Cmax 及び AUC の対数変換値の統計的比較

パラメータ [a]	p 値	空腹時に対する食後の比（%）	90%信頼区間
C_{max}	0.001	48	37～61
AUC_{0-t}	0.115	77	59～101

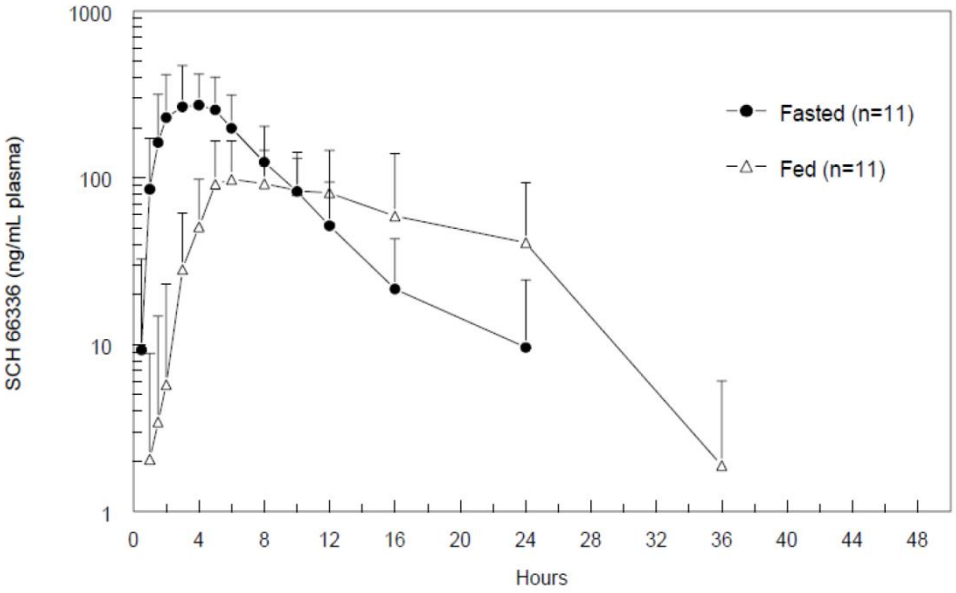
[a] 両投与期間のデータが得られた被験者のみを対象とした偏りのないデータ
AUC_{0-t} = 初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度
出典：P00042 試験 CSR Table 5

図 2.1.2-1　健康成人被験者における空腹時及び食後ロナファルニブ 100 mg 単回経口投与後の平均血漿中ロナファルニブ濃度

Linear:Linear



Log:Linear



SCH 66336 = ロナファルニブ
Note: Error bars are plus one standard deviation
Source: Study P00042 CSR Figure 1

結論：本試験では、空腹時と比較した高脂肪／高カロリー朝食摂取後のロナファルニブ（100 mg カプセル）単回投与で食事の影響が存在することが確認された。ロナファルニブは食後に投与すると吸収の速度及び程度は統計的に有意に低下する。

2.1.3. Merck 社（Schering-Plough Research Institute）が実施した成人進行がん患者を対象にした食事の影響試験（P00394 試験）

治験の標題：固形がん患者を対象に絶食下で 1 日 2 回 28 日間経口投与したロナファルニブ（SCH 66336）の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 I 相試験

試験デザイン及び方法：P00394 試験は 2 パートからなる試験であった。パート 1 は、成人進行がん患者に絶食下でロナファルニブを 1 日 2 回経口投与したときの安全性プロファイルを明らかにし、最大耐量（MTD）を求める非盲検、非無作為化、用量漸増試験であった（結果は本モジュールに記載していない）。パート 2 は、成人進行がん患者を対象に、食後及び空腹時に MTD（パート 1 で決定）のロナファルニブを反復投与したときの PK 及び胃腸忍容性を評価する非盲検、無作為化、2 way クロスオーバー試験であった。

本試験のパート 1 における MTD は 200 mg BID と決定された。パート 2 の被験者に対し、28 日間サイクルを 2 サイクルにわたり空腹時及び食後の交互条件下でロナファルニブ 200 mg BID 投与を実施した（ただし、PK 評価のため、各サイクルの Day 15 には朝の投与のみ）。2 サイクルの間に 2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

結果：反復投与後の血漿中ロナファルニブ濃度は空腹時投与と食後投与で同程度であった。1 投与間隔における AUC（AUC_{TAU}）対数変換値に基づくと、空腹時投与に対する食後投与時のロナファルニブの相対的経口バイオアベイラビリティは 96%であった。空腹時投与に対する食後投与時の C_{max} 対数変換値は、87%であった。C_{max} 及び AUC_{TAU} の 90% CI はそれぞれ 75%～102%及び 82%～111%であった。

ロナファルニブ 1 日 2 回反復経口投与後の吸収は緩徐であった。T_{max} の中央値は食後投与及び空腹時投与条件下で 4 時間であった。食後及び空腹時投与時の終末相半減期（$T_{1/2}$）の平均値は約 7 時間、CL/F の平均値は約 215 mL/min であった。これらの結果から、食事は反復投与時のロナファルニブの吸収及び消失速度に影響を及ぼさないことが示唆される。

対数変換した C_{max} 及び AUC_{TAU} の残差（それぞれ 18%及び 17%）に基づくと、ロナファルニブ 1 日 2 回反復投与後の被験者内変動は約 17%であった。反復投与後の被験者内変動は単回投与後（約 33%）に比べて縮小した。C_{max} 及び AUC_{TAU} の被験者間変動は 57%～85%であった。被験者間変動は空腹時投与に比べて食後投与で縮小した。

結論：成人進行固形がん患者において、AUC_{TAU} に基づくロナファルニブのバイオアベイラビリティは食事の影響を受けなかった。しかし、ロナファルニブの食後投与では、曝露量の被験者間変動が小さかった。

2.1.4. 服用補助食品の影響を検討する試験（EIG-LNF-019 試験）

治験の標題：健康被験者を対象にロナファルニブ懸濁液、アップルソースに混ぜたロナファルニブ及びカプセルのままのロナファルニブをそれぞれ単回投与する、第 I 相、単施設、1 シークエンス、3 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

試験デザイン及び方法：EIG-LNF-019 試験は、オレンジジュースに懸濁したロナファルニブ（75 mg）、アップルソースに混ぜたロナファルニブ（75 mg）及びカプセルのままのロナファルニブ（75 mg）を単回投与した時の相対的バイオアベイラビリティ（BA）を比較する、第 I 相、単施設、1 シークエンス、3 期クロスオーバー試験であった。男女の健康被験者 18 例（男女がほぼ均等に分

布）を組み入れた。

第 1 期：

Day 1 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、ロナファルニブ懸濁液（75 mg カプセルの内容物をオレンジジュースに懸濁）を単回投与した。投与容器を 240 mL の水で 3 回すすぎ、その水を飲んだ後、3 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 3）まで PK 評価用検体を採取した。2 日間の休薬（Day 2 の朝から Day 4 の朝まで）を完了した。

第 2 期：

Day 4 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、アップルソースに混ぜたロナファルニブ（75 mg カプセルの内容物をアップルソースに懸濁）を単回投与した。投与時に使用したスプーンの内容物をすべて摂取し、その後、240 mL の水を飲むこととした。被験者は投与後 3 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 6）まで PK 評価用検体を採取した。2 日間の休薬（Day 5 の朝から Day 7 の朝まで）を完了した。

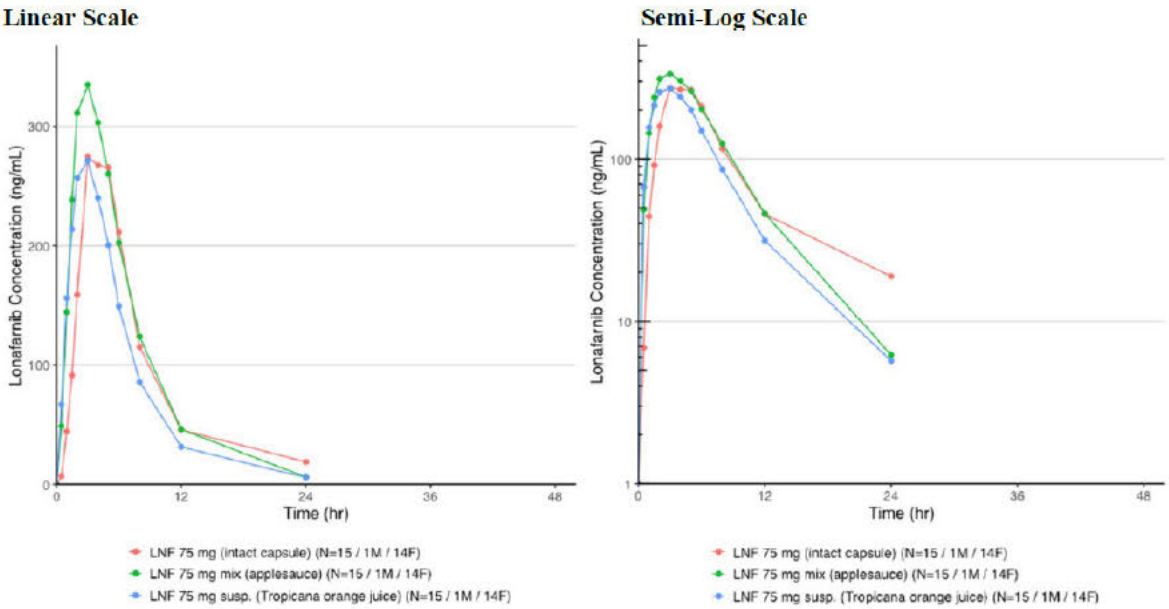
第 3 期：

Day 7 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、カプセルのままのロナファルニブ（75 mg カプセル×1）を 240 mL の水とともに単回投与し、その後 3 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 9）まで PK 評価用検体を採取した。被験者は、Day 9 の 48 時間採血後に治験実施医療機関を退院した。

結果：ロナファルニブ懸濁液（オレンジジュースに懸濁）を投与した場合、ロナファルニブカプセルをそのまま投与した場合と類似した濃度-時間プロファイルを示した。対照的に、ロナファルニブをアップルソースに混ぜて投与することで、カプセルのまま投与した場合と比較して、最大曝露量が上昇した。一方、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、ロナファルニブ曝露量（C_{max}）がわずかに上昇し（16%）、ロナファルニブ曝露の程度についてもわずかな上昇（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 15%及び 18%）が認められた。ロナファルニブ CL/F と VZ においては低値であったが、K_{el} と $T_{1/2}$ は類似していた。

図 2.1.4-1　ロナファルニブ（75 mg）をオレンジジュースに懸濁、アップルソースに混合、あるいはカプセルのまま単回投与した時のロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル

Figure 1:　Mean Lonafarnib Concentration vs Time by Period



Source: Figure 14.2.1.3 and Figure 14.2.1.4.
F＝ 女性、M＝ 男性、LNF＝ ロナファルニブ、N＝ 被験者数、mix＝ 混合、susp＝ 懸濁
出典：EIG-LNF-019 CSR Figure 1

表 2.1.4-1　ロナファルニブ（75 mg）をオレンジジュースに懸濁、アップルソースに混合、あるいはカプセルのまま単回投与した時の薬物動態パラメータの幾何平均値の要約

Parameter	Suspension (Test, Day 1)			Mixed with Applesauce (Test, Day 4)			Intact Capsule (Reference, Day 7)		
	N	GM	GMCV %	N	GM	GMCV %	N	GM	GMCV %
C_{max} (ng/mL)	15	263	44.2	15	333	41.8	15	288	45.4
T_{max} (hours)[a]	15	3.00	1.5, 5	15	2.00	1.5, 4	15	3.13	2, 6
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	15	1600	52.3	15	2020	54.6	15	1760	54.8
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	15	1640	51.0	14	2230	42.1	14	1740	54.0
K_{el} (1/h)	15	0.235	25.9	15	0.217	18.3	14	0.229	24.3
V_Z (L)	15	195	36.1	14	156	32.2	14	188	32.5
CL/F (L/h)	15	45.8	51.0	14	33.6	42.1	14	43.0	54.0
$T_{1/2}$ (hours)	15	2.95	25.9	15	3.20	18.3	14	3.03	24.3

[a] T_{max} については、GM の欄に中央値を、GMCV%の欄に範囲を示す。
$AUC_{0\text{-}inf}$＝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、$AUC_{0\text{-}t}$＝ 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、CL/F＝ 見かけの全身クリアランス、C_{max}＝ 最高血漿中濃度、GM＝ 幾何平均値、GMCV%＝ 幾何平均値変動係数、K_{el}＝ 見かけの一次終末相消失速度定数、N＝ 被験者数、PK＝ 薬物動態、$T_{1/2}$＝ 見かけの一次終末相消失半減期、T_{max}＝ 最高血中濃度到達時間、V_z＝ 見かけの総分布容積
出典：EIG-LNF-019 CSR Table 11

表 2.1.4-2　ロナファルニブのオレンジジュースへの懸濁またはアップルソースとの混合について、カプセルのまま投与と比較した ANOVA の結果の要約

and Mixed with Applesauce Compared with the Intact Capsule

Parameter	Intra-subject %CV	Geometric LSM		GMR	90% CI	
					Lower	Upper
		LNF Suspension in TOJ (Test)	LNF Intact Capsule (Reference)			
C_{max} (ng/mL); N = 15 1 male, 14 females	26.13	263	288	0.914	0.774	1.078
AUC_{0-t} (ng•h/mL); N = 15 1 male, 14 females	23.88	1600	1760	0.907	0.780	1.055
AUC_{0-inf} (ng•h/mL); N = 14 1 male, 13 females	23.60	1610	1740	0.921	0.788	1.077
		LNF Mixed with Applesauce (Test)	LNF Intact Capsule (Reference)			
C_{max} (ng/mL); N = 15 1 male, 14 females	23.84	333	288	1.159	0.996	1.348
AUC_{0-t} (ng•h/mL); N = 15 1 male, 14 females	25.11	2020	1760	1.148	0.979	1.346
AUC_{0-inf} (ng•h/mL); N = 13 1 male, 12 females	25.37	2190	1860	1.182	0.992	1.407

Source: Table 14.2.3.1.

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、GMR = 幾何平均値の比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、N = 被験者数

出典：EIG-LNF-019 CSR Table 12

ロナファルニブ懸濁液（TOJ に懸濁）を投与した場合及び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において、T_{max} はいずれも早まった。中央値の差は統計的に有意であった（LNF 懸濁液：-1.14 時間、アップルソースと混合：-1.25 時間）。

表 2.1.4-3　ロナファルニブの T_{max} の統計解析（Wilcoxon）

Parameter	Comparison	Median	Median Difference	90% CI	P-value
T_{max} (h) (N = 15)	LNF Suspension in TOJ (Test)	3	-1.14	-1.750 - -0.250	0.040
	LNF Mixed with Applesauce (Test)	2	-1.25	-2.00 - -1.000	0.002
	LNF Intact Capsule (Reference)	3.13			

CI = 信頼区間、LNF = ロナファルニブ、N = 被験者数、T_{max} = 最高血中濃度到達時間、TOJ = トロピカーナオレンジジュース

出典：EIG-LNF-019 CSR Table 15

結論：ロナファルニブ懸濁液（TOJ に懸濁）を投与した場合の曝露量は，カプセルそのままの曝露量に比べ，わずかに減少した。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、曝露量はわずかに増加した。

2.1.5.　服用補助食品の影響を検討する試験（EIG-LNF-020 試験）

治験の標題：健康被験者を対象にロナファルニブを 5 種類の異なる軟らかい食品に混ぜたもの、

及びカプセルのままのものを単回投与する第 I 相、単施設、1 シークエンス、6 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

試験デザイン及び方法：EIG-LNF-20 試験は、ロナファルニブをカプセルのまま（75 mg カプセル）投与した場合と比較して、5 種類の異なる軟らかい食品に混ぜて（75 mg カプセルの内容物を軟らかい食品に混合）投与した場合のロナファルニブの相対的 BA を評価する第 I 相、非盲検、単施設、6 期、順序固定試験であった。男女の健康被験者 18 例（男女がほぼ均等に分布）を組み入れた。

第 1 期：

Day 1 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、潰したバナナに混ぜたロナファルニブ（75 mg カプセルの内容物を潰したバナナに混合）を単回投与した。その後 4 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 3）まで PK 評価用検体を経時的に採取した。2 日間の休薬（Day 2 の朝から Day 4 の朝まで）を完了した。

第 2 期：

Day 4 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、カプセルのままのロナファルニブ（75 mg カプセル×1）を 240 mL の水とともに単回投与し、その後 4 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 6）まで PK 評価用検体を経時的に採取した。2 日間の休薬（Day 5 の朝から Day 7 の朝まで）を完了した。

第 3 期：

Day 7 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、ヨーグルトに混ぜたロナファルニブ（75 mg カプセルの内容物をヨーグルトに混合）を単回投与した。その後 4 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 9）まで PK 評価用検体を経時的に採取した。2 日間の休薬（Day 8 の朝から Day 10 の朝まで）を完了した。

第 4 期：

Day 10 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、オートミールに混ぜたロナファルニブ（75 mg カプセルの内容物をオートミールに混合）を単回投与した。その後 4 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 12）まで PK 評価用検体を経時的に採取した。2 日間の休薬（Day 11 の朝から Day 13 の朝まで）を完了した。

第 5 期：

Day 13 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、ピーナッツバターに混ぜたロナファルニブ（75 mg カプセルの内容物をピーナッツバターに混合）を単回投与した。その後 4 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 18）まで PK 評価用検体を経時的に採取した。2 日間の休薬（Day 14 の朝から Day 16 の朝まで）を完了した。

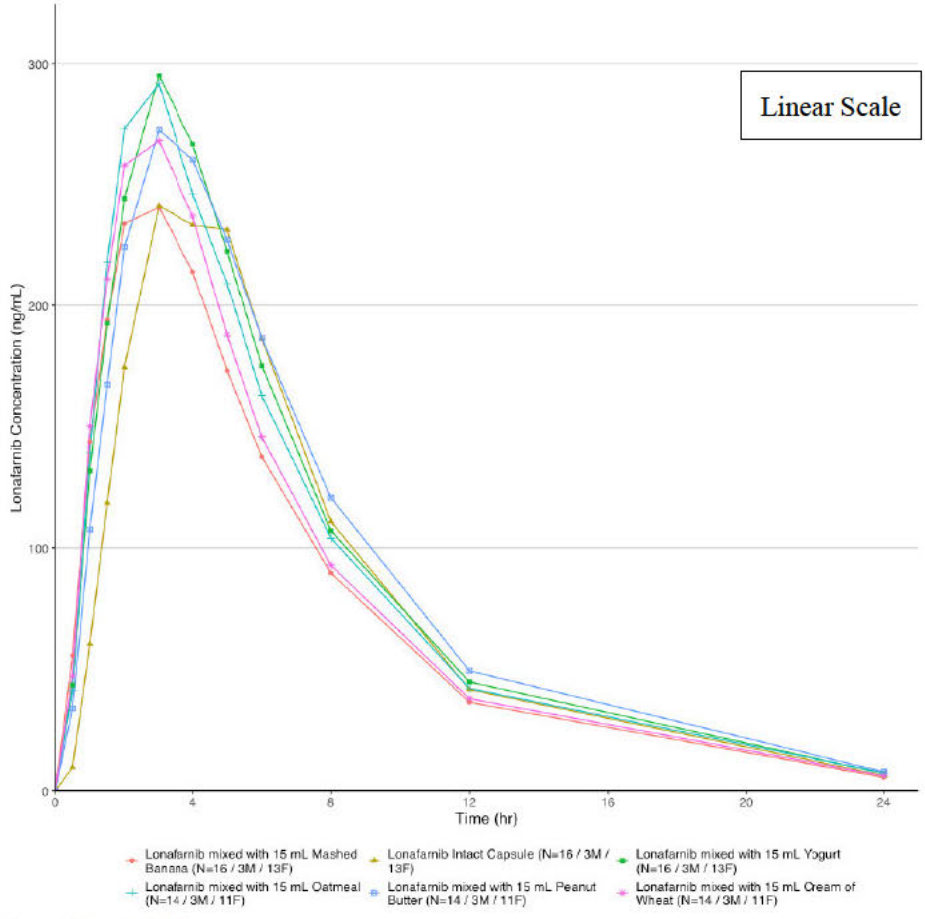
第 6 期：

Day 16 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、Cream of Wheat に混ぜたロナファルニブ（75 mg カプセルの内容物を Cream of Wheat に混合）を単回投与した。その後 4 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 15）まで PK 評価用検体を経時的に採取した。被験者は、Day 18 の 48 時間採血後に CRU を退院した。

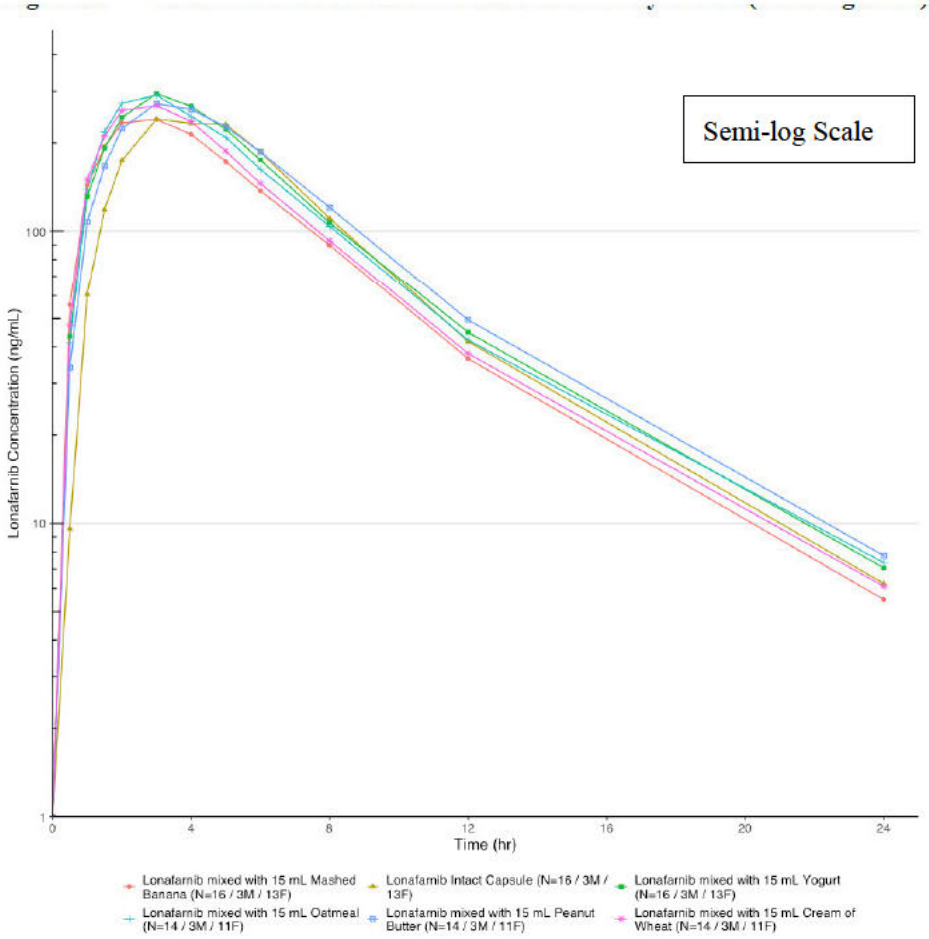
結果：ロナファルニブを 5 種類の軟らかい食品（バナナ、ヨーグルト、オートミール、ピーナッツバター及び Cream of Wheat）に混ぜて投与した場合のロナファルニブの幾何平均（GM）C_{max} 値

は、カプセルのまま投与した場合の GM C_{max} 値と類似していた（カプセルのまま投与した場合の値の約 10%以内）が、Cream of Wheat に混ぜて投与した場合、T_{max} の中央値は 1 時間早まった。曝露量（AUC_{inf} 及び AUC_{0-t}）は期間全体で類似しており、ロナファルニブをヨーグルトに混ぜて投与した場合にのみ 10%を超える増加が認められた。ロナファルニブ消失パラメータ（K_{el} 及び $T_{1/2}$）、CL/F、CL/F/kg 及び VZ は、すべての投与条件で類似した結果が示された。ロナファルニブとバナナ、Cream of Wheat 又はヨーグルトに混ぜて投与した場合、カプセルのまま投与したロナファルニブに対して生物学的同等であったが、オートミール及びピーナッツバターに混ぜた場合は、生物学的同等ではなかった。

図 2.1.5-1　ロナファルニブ（75 mg）を軟らかい食品に混合またはカプセルのまま単回投与した時の平均血漿中濃度-時間プロファイル



Source: Figure 14.2.2.1



Source: Figure 14.2.2.2

F =女性、LNF = ロナファルニブ、M = 男性、N = 被験者数

Source: EIG-LNF-020 CSR Figure 1、Figure 2

表 2.1.5-1　ロナファルニブ（75 mg）を軟らかい食品に混合、あるいはカプセルのまま単回投与した時の薬物動態パラメータの幾何平均値の要約

Parameters

Parameter	Mixed with Mashed Banana (Test, Day 1)			Intact Capsule (Reference, Day 4)			Mixed with Yogurt (Test, Day 7)		
	N	GM	GMCV %	N	GM	GMCV %	N	GM	GMCV %
C_{max} (ng/mL)	16	250	32.0	16	280	30.5	16	292	33.5
T_{max} (hours)[a]	16	3.0	1.5,6	16	3.0	2,5	16	3.0	1.5,4
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	16	1560	42.4	16	1670	40.1	16	1870	42.2
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng•h/mL)	16	1590	42.2	16	1710	39.5	16	1910	41.4
K_{el} (1/h)	16	0.2	23.5	16	0.2	24.5	16	0.2	23.6
CL/F (L/h)	16	47.1	42.2	16	44.0	39.5	16	39.2	41.4
CL/F/kg	16	0.623	53.3	16	0.582	49.4	16	0.519	45.7
V_Z (L)	16	217	29.0	16	199	31.2	16	184	27
$T_{1/2}$ (hours)	16	3.2	23.5	16	3.1	24.5	16	3.2	23.6
Parameter	**Mixed with Oatmeal (Test, Day 10)**			**Mixed with Peanut Butter (Test, Day 13)**			**Cream of Wheat (Test, Day 16)**		
	N	GM	GMCV %	N	GM	GMCV %	N	GM	GMCV %
C_{max} (ng/mL)	14	290	32.1	14	254	57.5	14	277	32.2
T_{max} (hours)[a]	14	3.0	1.5,5	14	3.0	2,5	14	2.0	1.5,4
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	14	1790	50.3	14	1720	70.7	14	1680	43.6
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng•h/mL)	14	1830	49.4	13	1830	69.9	14	1720	43.4
K_{el} (1/h)	14	0.2	25.5	13	0.2	20.3	14	0.2	23.5
CL/F (L/h)	14	40.9	49.4	13	41.0	69.9	14	43.7	43.4
CL/F/kg	14	0.534	55.1	13	0.531	72.0	14	0.571	50.0
V_Z (L)	14	191	28.9	13	199	53.8	14	208	25.9
$T_{1/2}$ (hours)	14	3.3	25.5	13	3.4	20.3	14	3.30	23.5

Source: Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.4, Table 14.2.2.5, and Table 14.2.2.6

[a] T_{max}については、GM の欄に中央値を、GMCV%の欄に範囲を示す。

$AUC_{0\text{-inf}}$ = 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、$AUC_{0\text{-last}}$=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、CL/F = 見かけの全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、GM = 幾何平均値、GMCV% = 幾何平均値変動係数、K_{el} = 見かけの一次終末相消失速度定数、N = 被験者数、PK = 薬物動態、$T_{1/2}$ = 見かけの一次終末相消失半減期、T_{max} = 最高血中濃度到達時間、V_z = 見かけの総分布容積

出典：EIG-LNF-020 CSR Table 11

表 2.1.5-2　ロナファルニブの軟らかい食品との混合について、カプセルのまま投与と比較した ANOVA の結果の要約

Parameter	Intra-subject %CV	Geometric LSM		GMR	90% CI	
					Lower	Upper
		LNF in Banana (Test)	LNF Intact Capsule (Reference)			
C_{max} (ng/mL); N = 16 3 males, 13 females	25.82	250	280	0.8930	0.7629	1.0453
AUC_{0-t} (ng•h/mL); N = 16 3 males, 13 females	27.17	1560	1670	0.9359	0.7933	1.1043
AUC_{0-inf} (ng•h/mL); N = 16 3 males, 13 females	26.47	1590	1710	0.9337	0.7946	1.0971
		LNF in Yogurt (Test)	LNF Intact Capsule (Reference)			
C_{max} (ng/mL); N = 16 3 males, 13 females	15.17	292	280	1.040	0.9475	1.1424
AUC_{0-t} (ng•h/mL); N = 16 3 males, 13 females	18.91	1870	1670	1.121	0.9983	1.2594
AUC_{0-inf} (ng•h/mL); N = 16 3 males, 13 females	19.02	1910	1710	1.120	0.9967	1.2590
		LNF in Oatmeal (Test)	LNF Intact Capsule (Reference)			
C_{max} (ng/mL); N = 14 3 males, 11 females	18.37	290	260	1.116	0.9881	1.2609
AUC_{0-t} (ng•h/mL); N = 14 3 males, 11 females	24.18	1790	1540	1.164	0.9927	1.3659
AUC_{0-inf} (ng•h/mL); N = 14 3 males, 11 females	24.14	1830	1580	1.165	0.9931	1.3657

Parameter	Intra-subject %CV	Geometric LSM		GMR	90% CI	
					Lower	Upper
		LNF in Peanut Butter (Test)	LNF Intact Capsule (Reference)			
C_{max} (ng/mL); N = 14 3 males, 11 females	35.39	254	260	0.9765	0.7759	1.2289
AUC_{0-t} (ng•h/mL); N = 14 3 males, 11 females	37.88	1720	1540	1.117	0.8742	1.4273
AUC_{0-inf} (ng•h/mL); N = 13 3 males, 10 females	37.21	1830	1570	1.166	0.9062	1.4992
		LNF in Cream of Wheat (Test)	LNF Intact Capsule (Reference)			
C_{max} (ng/mL); N = 14 3 males, 11 females	16.74	277	260	1.066	0.9539	1.1917
AUC_{0-t} (ng•h/mL); N = 14 3 males, 11 females	19.15	1680	1540	1.095	0.9646	1.2436
AUC_{0-inf} (ng•h/mL); N = 14 3 males, 11 females	19.15	1720	1580	1.090	0.9596	1.2372

Source: Table 14.2.3

AUC_{0-inf} = 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-t}=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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV% =変動係数、GMR = 幾何平均値の比、LNF = ロナファルニブ

出典：EIG-LNF-020 CSR Table 12

表 2.1.5-3　ロナファルニブの T_{max} の統計解析（Wilcoxon）

Comparison	Median	Median Difference	90% CI	p value
Banana (T)	3	-1.00	-1.500 - -0.000008209	0.08781
Intact Capsule (R)	3			
Yogurt (T)	3	-1.00	-2.000 - -0.00003756	0.04539
Intact Capsule (R)	3			
Oatmeal (T)	3	-1.00	-1.500 - -0.5000	0.04821
Intact Capsule (R)	3			
Peanut Butter (T)	3	-0.500	-1.500 - 0.5000	0.3009
Intact Capsule (R)	3			
Cream of Wheat (T)	2	-1.33	-2.000 - -0.7500	0.01045
Intact Capsule (R)	3			

CI = 信頼区間、T = 試験品、R = 対照品、T_{max} = 最高血中濃度到達時間
出典：EIG-LNF-020 CSR Table 13

結論：潰したバナナ、Cream of Wheat 及びヨーグルトは、カプセルをそのまま飲み込めない小児においてロナファルニブの服用を補助するのに適した軟らかい食品と考えられた。オートミールとピーナッツバターを混ぜた場合には生物学的に同等とはならなかった。

2.1.6.　ProLon1 試験（07-01-0007 試験）

治験の標題：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）及び早老性ラミノパシー患者を対象とした経口ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬（FTI）ロナファルニブ（SCH66336）の非盲検、用量調節、第 II 相試験

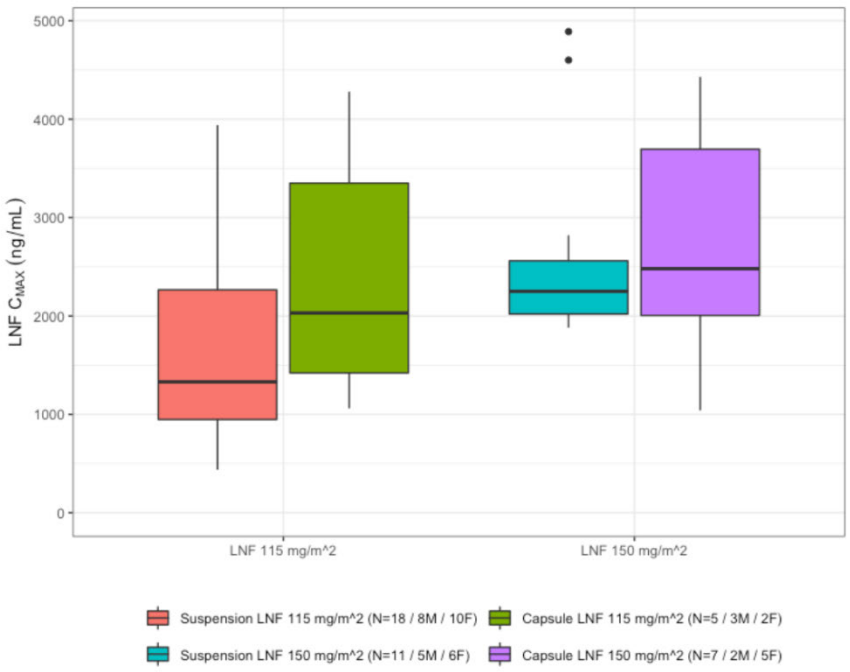
試験デザイン及び方法：ProLon1 は、HGPS 又は PL の小児患者（3 歳以上）を対象に、ロナファルニブ単剤投与の治療効果を評価する第 II 相、非盲検、単群、用量漸増試験である（07-01-0007 試験）。患者 29 例を組み入れ、28 例が最長 27 箇月間ロナファルニブ投与を受けた。患者は 3～16 歳であった。古典的 HGPS を有する患者のみを PK 解析に含めた（n=26）。朝晩の食後に（約 12 時間の間隔を空けて）115 mg/m^2 1 日 2 回のロナファルニブ投与を開始した。約 4 箇月 115 mg/m^2 投与後、忍容性が認められた患者では 150 mg/m^2 に増量することができた。全体として、すべての患者が 150 mg/m^2 に増量し、115 mg/m^2 に戻した患者は 2 例のみであった。

ロナファルニブの経口カプセルは噛まずにそのまま飲み込むこととした。カプセルをそのまま飲み込むことができる患者については、用量を 25 mg/m^2 刻みに丸めた。カプセルをそのまま飲み込むことができない患者には、試験チームの承認を得た上で介護者がカプセルを開けて投与又は分割投与を補助することを許可した。50 mg 又は 75 mg ロナファルニブカプセルの内容物を適量の Ora-Blend SF 又は Ora-Plus に混ぜ、濃度 25 mg/mL までの経口懸濁液を作製した。混合液を振り混ぜ、患者への投与に適切な量を採取し、約 10 分以内に投与した。

4 箇月間の 115 mg/m^2 投与後及び 8 箇月又は 17 箇月間の 150 mg/m^2 投与後に PK 用検体を採取した。

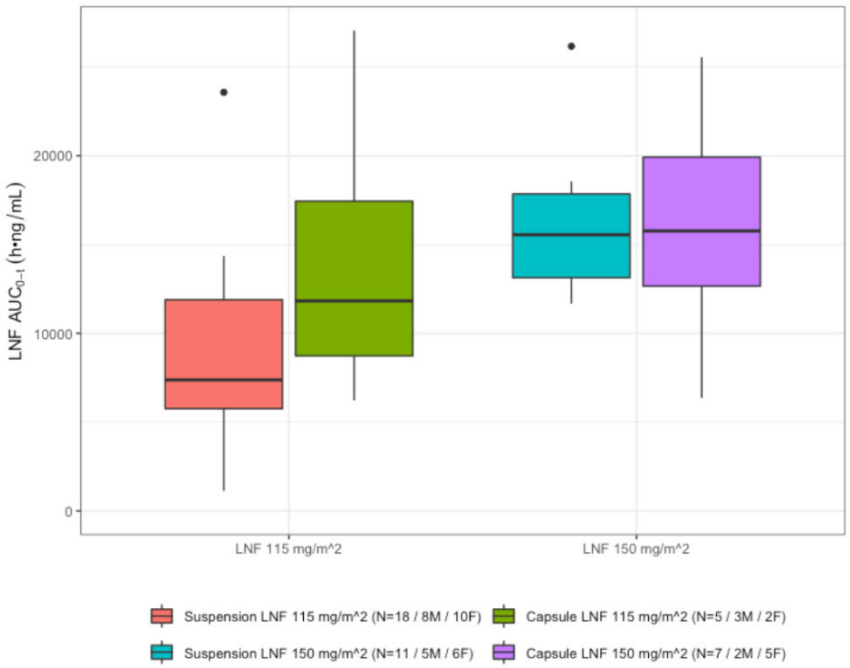
結果：4 箇月時点の PK 解析には 23 例（115 mg/m^2 投与；カプセル 5 例、懸濁液 18 例）、8 箇月又は 17 箇月時点 PK 解析には 19 例を含めた（150 mg/m^2 投与；カプセル 7 例、懸濁液 11 例）。2 時点及び 2 投与法（カプセルのまま又はカプセル内容物を懸濁させた液）についての C_{max} 及び初回投与時から 12 時間までの AUC（AUC_{0-12}）をそれぞれ図 2.1.6-1 及び図 2.1.6-2 に示す。ロナファルニブをカプセルのまま投与してもカプセルの内容物を液体に混ぜて投与しても、これらの値は変わらない。115 mg/m^2 用量レベルにおけるロナファルニブ懸濁液投与では、18 例中 12 例（66%）のロナファルニブ曝露量は、カプセル投与を受けた患者に比べて約 45%低かった。115 mg/m^2 懸濁液の投与を受けた残りの 6 例では 115 mg/m^2 カプセル群と同程度の値が得られたことから、これがロナファルニブ製剤間の相対的バイオアベイラビリティ全般における大きな差によると結論付けることはできない。この群内の差は、患者間で手順が異なっていたことに起因する可能性がある。例えば、食事は推奨されたが必須ではなかったため、PK の差は食事の影響であった可能性がある。また、この群では動態変動が最も大きかった。

図 2.1.6-1　カプセル投与時及び懸濁液投与時の定常状態における用量別のロナファルニブ薬物動態パラメータ箱ひげ図：C_{max}



C_{max} = 最高血漿中濃度、F = 女性、LNF = ロナファルニブ; M = 男性、N = 被験者数
Source: Study 07-01-0007 Abbreviated Pharmacokinetic Report Figure 3

図 2.1.6-2　カプセル投与時及び懸濁液投与時の定常状態における用量別のロナファルニブ薬物動態パラメータ箱ひげ図：AUC_{0-t}



AUC_{0-t}= 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、F = 女性、LNF = ロナファルニブ; M = 男性、N = 被験者数

Source: Study 07-01-0007 Abbreviated Pharmacokinetic Report Figure 4

結論：115 mg/m^2 懸濁液群を除き、他の 3 用量及び製剤間の PK は類似していた。したがって、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液体（Ora-Plus 又は Ora-Blend）に懸濁させることができる。

2.2.　生物学的分析法の要約

ヒト血漿検体中のロナファルニブの分析には、バリデート済みの液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法を使用した。ロナファルニブの定量下限は 2.00～50.00 ng/mL であった。検量線標準及び品質管理試料は、真度及び精度の基準を満たしており、試験試料分析時の試験方法の性能が許容可能であることが示された。ロナファルニブの生物学的分析法バリデーションの要約を付録（表 5-1 参照）に示す。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 製剤の特性

臨床試験毎の製剤処方について表 3.1-1　臨床試験における製剤処方に示す。これらの臨床試験で使用した製剤の *in vitro* [redacted] は一貫しており、75 mg カプセルからの [redacted] 分以上経過後の [redacted] は [redacted]%～[redacted]%（市販予定製剤、併行精度試験）で、室内再現精度試験及び頑健性試験（EBP-AR-019-0618-R0 試験）では類似する結果が報告された。なお、[redacted] 処方と [redacted] 処方の生物学的同等性については「モジュール 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」、「モジュール 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] と [redacted]」を参照のこと。

C2BBe1 細胞単層培養において、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（14EIGEP1 試験）。

表 3.1-1　臨床試験における製剤処方

試験番号	製剤処方
P00042, P00393, P00394, P2673 I97-211 C97-258, C97-262 EIG-LNF-003, EIG-LNF-006, EIG-LNF-007, EIG-LNF-008, EIG-LNF-009, EIG-LNF-010 07-01-0007, 09-06-0298	[redacted]
EIG-LNF-015, EIG-LNF-016, EIG-LNF-017, EIG-LNF-019, EIG-LNF-020, EIG-LNF-021, EIG-LNF-022 09-06-0298	[redacted]
P00260	経口懸濁液

3.2. 食事がロナファルニブの曝露量に及ぼす影響

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。高脂肪／高カロリー食又は低脂肪／低カロリー食のどちらの摂取後にも、ロナファルニブの C_{max} 値及び AUC 値は低下し、T_{max} は延長した（表 3.2-1）。

表 3.2-1　バイオアベイラビリティ試験における食後及び空腹時の薬物動態パラメータの比較

パラメータ 試験	用量	ロナファルニブ+高脂肪／高カロリー食			ロナファルニブ+低脂肪／低カロリー食			ロナファルニブ+空腹		
		N	平均値	CV%	N	平均値	CV%	N	平均値	CV%
C_{max}（ng/mL）										
EIG-LNF-017[a]	75 mg	15	113	31.1	15	186	33.1	14	249	29.1
P00042	100 mg	11	154	50	-	-	-	11	323	55
P00394	200 mg BID	19	2273	57	-	-	-	19	2767	76
T_{max}（時間）[b]										
EIG-LNF-017	75 mg	15	5.00	4～12	15	4.00	2～8	14	3.00	1.48～4.03
P00042	100 mg	11	8	5～24	-	-	-	11	3	1～5
P00394	200 mg BID	19	4	0～8	-	-	-	19	4	2～6
$AUC_{0\text{-}t}$（ng•h/mL）										
EIG-LNF-017[a]	75 mg	15	1060	30.2	15	1180	46.3	14	1500	45.9
P00042[c]	100 mg	11	1556	60	-	-	-	11	2077	61
P00394[d]	200 mg BID	19	21559	67	-	-	-	19	24121	85

[a] EIG-LNF-017 試験については、幾何平均値及び幾何平均値 CV%を示す。
[b] T_{max} については、平均値の欄に中央値を、CV%の欄に範囲を示す。
[c] $AUC_{0\text{-}12}$
[d] AUC_{TAU}
- = 測定せず、$AUC_{0\text{-}12}$ = 初回投与から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}t}$ = 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} = 1 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、BID = 1 日 2 回、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV% = 変動係数、N = 被験者数、T_{max} = 最高血中濃度到達時間

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 75 mg カプセルを用いてロナファルニブ 75 mg 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示された。ロナファルニブは食後に投与すると吸収の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。また、ロナファルニブの T_{max} の範囲は空腹時よりも食後で広かった。ロナファルニブの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、空腹時と比較して低脂肪／低カロリー朝食後及び高脂肪／高カロリー朝食後で約 21%～29%少なかった。健康被験者への食後（高脂肪朝食）のロナファルニブ 100 mg 単回投与で、ロナファルニブの吸収速度が低下して吸収量が減少した（P00042 試験）。AUC_{0-t} に基づくと、P00042 試験では空腹時投与に対する食後投与時のロナファルニブの相対的経口バイオアベイラビリティは 77%であった。空腹時に対する食後の C_{max} の比は 48%であった。しかし、P00042 試験では 100 mg カプセルを使用しており、食事の影響に関する主要試験 EIG-LNF-017 試験で使用した市販予定の 75 mg カプセル製剤は使用しなかった。

一方、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 16%）。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、成人進行がん患者におい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かったことから、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 PL 患者集団において実施する予定の投与条件である。

3.3. 服用補助食品がロナファルニブの曝露量に及ぼす影響

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（Kel、$T_{1/2}$、CL/F 及び VZ）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。なお、CL/F と VZ においては低値であったが、K_{el} と $T_{1/2}$ は類似していた（EIG-LNF-019 試験）。

ロナファルニブを 5 種類の異なる軟らかい食品（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薬物動態に対する影響を検討した結果、潰したバナナ又はクリーム状の小麦に混ぜた場合は、カプセルのまま及びヨーグルトに混ぜた時と生物学的に同等であり、ヨーグルトもほぼそれらに準じる結果であった。3 種類の軟らかい食品（潰したバナナ、Cream of Wheat 及びヨーグルト）はいずれも、カプセルのまま飲み込めない小児に対して投与し易いことから、許容可能な軟らかい食品であると考えられる。オートミール及びピーナッツバターに混ぜた場合は、ロナファルニブをカプセルのまま投与した場合と生物学的に同等でなかった。（EIG-LNF-020 試験）

3.4. 異なったロナファルニブ製剤の曝露量に対する影響

HGPS 及び PL 患者集団において、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（表

3.4-1）（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。また、この群では動態変動が最も大きかった。

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、オレンジジュース又はアップルソースに懸濁させることができる。

表 3.4-1　カプセル及び懸濁液として投与したロナファルニブの薬物動態パラメータの幾何平均値の要約

PK パラメータ	幾何平均値（CV%）			
	カプセル		懸濁液	
	115 mg/m^2	150 mg/m^2	115 mg/m^2	150 mg/m^2
C_{max}（ng/mL）	2130 (63.2)	2510 (53.3)	1350 (66.5)	2500 (34.6)
T_{max}（時間）[a]	4.0 (2.0-6.0)	4.0 (0-6.0)	2.0 (0-6.0)	4.0 (1.0-12.0)
AUC_{0-t}（ng•h/mL）	12,500 (62.6)	14,900 (48.5)	6920 (91.0)	15,500 (24.3)
AUC_{TAU}（ng•h/mL）	33,900 (NC)	14,800 (45.9)	8310 (106)	21,200 (26.5)

[a] T_{max} については中央値（最小値、最大値）を示す。

AUC_{0-t} = 0 時間から最終濃度時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{TAU} = 0 時間から tau まで（12 時間）の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV% = 変動係数、PK = 薬物動態、T_{max} = 最高血中濃度到達時間

出典：07-01-0007 試験、Abbreviated Pharmacokinetic Report Table 1

4. 参考文献

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, Shappell H, Massaro J, D'Agostino RB Sr, Brazier J, Campbell SE, et al. Association of Lonafarnib treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. JAMA. 2018; 219(16):1687-95.

Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. Am J MedGenet A. 2006;140(23):2603-24.

Progeria Research Foundation (PRF) [Internet]. PRF By the Numbers. [updated 2022 December].

5. 付録

表 5-1 バリデート済み生物学的分析法の要約

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
SN 97318	P00042 P02673 P00260 P00394 07-01-0007	固相抽出により、被験物質（ロナファルニブ）及び内部標準（[$^{13}C_2$][^{15}N]-ロナファルニブ）を含むヒト血漿試料を抽出した。Finnigan TSQ-7000® Triple Quadrupole 質量分析計を備えた HPLC 装置で抽出した試料を分析した。	LLOQ（ng/mL）	5.0
			標準濃度（ng/mL）	5.00、10.0、50.0、125、250、500、1250 及び 2500
			QC 濃度（ng/mL）	15.0、175、2000 及び 3750[a]
			選択性	ブランク血漿試料に干渉ピークは認められなかった。
LNI-V5-545 (R2)	EIG-LNF-003	ヒト血漿からのロナファルニブのタンパク質沈殿抽出により試料を前処理した。ロラタジン-D5 が内部標準であった。MS/MS API 5000 質量分析計を備えた逆相 HPLC 装置で抽出した試料を分析した。	検量線濃度（ng/mL）	2.00、4.00、8.00、20.00、40.00、80.00、150.00、300.00、700.00、850.00 及び 1,000.00
			QC 濃度（ng/mL）	2.00、6.00、60.00、500.00、750.00
			キャリーオーバー	意味のあるキャリーオーバーは認められなかった。
			LLOQ（ng/mL）	2.00
			LLOQ における日間真度	100.0%
			LLOQ における日間精度	8.7%
			LLOQ における日内真度	95.5%
			LLOQ における日内精度	5.8%
			日間真度	99.1%～100.0%
			日間精度	2.2%～8.7%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
			日内真度	95.5%～101.6%
			日内精度	0.8%～5.8%
			希釈完全性	2,000.00 ng/mL 5 倍希釈 真度（公称値に対する%）：102.1%、精度：2.0%
			分析対象物の回収率（%）	96.8%～101.1%
			内部標準の回収率（%）	101.0%
			標準原液及び標準溶液の短期安定性（実測値変化率）	公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 500.00 µg/mL のロナファルニブを 23.4 時間まで確認。 偏差（%）：1.5% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 23.4 時間まで確認。 偏差（%）：8.4% 公称 22°C で、ACN：H_2O 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL のロラタジン-D5 を 23.4 時間まで確認。 偏差（%）：-3.6%
			標準原液及び標準溶液の長期安定性（実測値変化率）	公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 500.00 µg/mL のロナファルニブを 57 日まで確認。 偏差（%）：-3.3% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 55 日まで確認。 偏差（%）：1.4% 公称 4°C で、ACN：H_2O 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL のロラタジン-D5 を 57 日まで確認。 偏差（%）：1.7%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
				公称 4°C で、MeOH 中濃度 60.00 ng/mL のロラタジン-D5 を 55 日まで確認。 偏差（%）：0.4%
			室温又は試料処理温度における生物学的マトリックス中の短期安定性（実測値変化率）	公称 22°C で 24.2 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 99.2%、high stability QC で 100.8%
			全血中安定性	氷水浴中で 2.2 時間まで確認 偏差（%）：low QC で 0.2%、high QC で 0.7%
			凍結融解安定性	3 サイクル 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 101.1%、high stability QC で 101.9%
			オートサンプラ内保存安定性（実測値変化率）	公称 4°C で 214.9 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 96.1%、high stability QC で 96.6%
			生物学的マトリックス中の長期安定性（実測値変化率）	公称-20°C で 535 日まで確認。 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 102.3%、high stability QC で 102.8%
LNI-V5-545 (R3)	EIG-LNF-007[b]	ヒト血漿からのロナファルニブのタンパク質沈殿抽出により試料を前処理した。ロラタジン-D5 が内部標準であった。MS/MS API 5000 質量分析計を備えた逆相 HPLC 装置で抽出した試料を分析した。	検量線濃度（ng/mL）	2.00～1,000.00
			QC 濃度（ng/mL）	2.00、6.00、60.00、500.00 及び 750.00
			キャリーオーバー	意味のあるキャリーオーバーは認められなかった。
			LLOQ（ng/mL）	2.00
			LLOQ における日間真度	100.0%
			LLOQ における日間精度	8.7%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
			LLOQ における日内真度	95.5%
			LLOQ における日内精度	5.8%
			日間真度	98.3%～100.0%
			日間精度	3.1%～8.7%
			日内真度	95.5%～101.6%
			日内精度	0.8%～5.8%
			希釈完全性	2,000.00 ng/mL 5 倍希釈 真度（公称値に対する%）：102.1%、精度：2.0% 5,000.00 ng/mL 10 倍希釈 真度（公称値に対する%）：100.8%、精度：1.9%
			分析対象物の回収率（%）	96.8%～101.1%
			内部標準の回収率（%）	101.0%
			標準原液及び標準溶液の短期安定性（実測値変化率）	公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 500.00 µg/mL のロナファルニブを 50.6 時間まで確認。 偏差（%）：-1.6% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 50.6 時間まで確認。 偏差（%）：0.8% 公称 22°C で、ACN：H_2O 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL のロラタジン-D5 を 23.4 時間まで確認。 偏差（%）：-3.6%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
			標準原液及び標準溶液の長期安定性（実測値変化率）	公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 500.00 µg/mL のロナファルニブを 91 日まで確認。 偏差（%）：5.0% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 87 日まで確認。 偏差（%）：3.8% 公称 4°C で、ACN：H_2O 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL のロラタジン-D5 を 57 日まで確認。 偏差（%）：1.7% 公称 4°C で、MeOH 中濃度 60.00 ng/mL のロラタジン-D5 を 55 日まで確認。 偏差（%）：0.4%
			室温又は試料処理温度における生物学的マトリックス中の短期安定性（実測値変化率）	公称 22°C で 24.2 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 99.2%、high stability QC で 100.8%
			全血中安定性	氷水浴中で 2.2 時間まで確認 偏差（%）：low QC で 0.2%、high QC で 0.7%
			凍結融解安定性	3 サイクル 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 101.1%、high stability QC で 101.9%
			オートサンプラ内保存安定性（実測値変化率）	公称 4°C で 214.9 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 96.1%、high stability QC で 96.6%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
			生物学的マトリックス中の長期安定性（実測値変化率）	公称-20°C で 535 日まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 102.3%、high stability QC で 102.8% 公称-80°C で 34 日まで確認。 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 103.2%、high stability QC で 103.8%
LNI-V8-999	EIG-LNF-007[b] EIG-LNF-009	ヒト血漿からのロナファルニブのタンパク質沈殿抽出により試料を前処理した。13C,D10,15N-ロナファルニブを内部標準とした。MS/MS API 5000 質量分析計を備えた逆相 HPLC 装置で抽出した試料を分析した。	検量線濃度（ng/mL）	2.00～1,000.00
			QC 濃度（ng/mL）	2.00、6.00、500.00 及び 750.00
			キャリーオーバー	意味のあるキャリーオーバーは認められなかった。
			LLOQ（ng/mL）	2.00
			LLOQ における日間真度	97.8%
			LLOQ における日間精度	3.7%
			LLOQ における日内真度	99.4%
			LLOQ における日内精度	3.5%
			日間真度	97.8%～103.4%
			日間精度	2.6%～3.7%
			日内真度（最大ロット）	99.4%～102.8%
			日内精度（最大ロット）	3.0%～4.1%
			希釈完全性	2,000.00 ng/mL 5 倍希釈 真度（公称値に対する%）：102.1%、精度：2.0% 5,000.00 ng/mL 10 倍希釈

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
				真度（公称値に対する%）：100.8%、精度：1.9%
			分析対象物の回収率	97.4%～103.8%
			内部標準の回収率	98.2%
			標準原液及び標準溶液の短期安定性	公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 500.00 µg/mL のロナファルニブを 50.6 時間まで確認。 偏差（%）：-1.6% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 50.6 時間まで確認。 偏差（%）：0.8% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 26.2 時間まで確認。 偏差（%）：4.3%
			標準原液及び標準溶液の長期安定性	公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 500.00 µg/mL のロナファルニブを 91 日まで確認。 偏差（%）：5.0% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 87 日まで確認。 偏差（%）：3.8% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 52 日まで確認。 偏差（%）：2.3%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
				公称 4°C で、MeOH 中濃度 8.00 ng/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 52 日まで確認。 偏差（%）：5.8%
			室温又は試料処理温度における生物学的マトリックス中の短期安定性	公称 22°C で 24.2 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 99.2%、high stability QC で 100.8%
			全血中安定性	氷水浴中で 2.2 時間まで確認 偏差（%）：low QC で 0.2%、high QC で 0.7%
			凍結融解安定性	3 サイクル 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 101.1%、high stability QC で 101.9%
			オートサンプラ内保存安定性（実測値変化率）	4°C で 175.2 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 103.7%、high stability QC で 100.7%
			生物学的マトリックス中の長期安定性（実測値変化率）	-20°C で 535 日まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 102.3%、high stability QC で 102.8% -80°C で 34 日まで確認。 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 103.2%、high stability QC で 103.8%
LNI-V8-999 (R2)	EIG-LNF-006 EIG-LNF-019 EIG-LNF-020	ヒト血漿からのロナファルニブのタンパク質沈殿抽出により試料を前処理した。	検量線濃度（ng/mL）	2.00～1,000.00
			QC 濃度（ng/mL）	2.00、6.00、500.00 及び 750.00
			キャリーオーバー	意味のあるキャリーオーバーは認められなかった。

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
		13C,D10,15N-ロナファルニブを内部標準とした。MS/MS API 5000 質量分析計を備えた逆相 HPLC 装置で抽出した試料を分析した。	LLOQ（ng/mL）	2.00
			LLOQ における日間真度	97.8%
			LLOQ における日間精度	3.7%
			LLOQ における日内真度	96.9%～99.4%
			LLOQ における日内精度	2.9%～4.6%
			LLOQ における日内真度（LHS 使用）	96.9%
			LLOQ における日内精度（LHS 使用）	4.6%
			日間真度	97.8%～102.1%
			日間精度	2.5%～3.7%
			日内真度	96.9%～104.0%
			日内精度	0.6%～4.6%
			日内真度（LHS 使用）	96.9%～102.1%
			日内精度（LHS 使用）	0.6%～4.6%
			希釈完全性	2,000.00 ng/mL 5 倍希釈 真度（公称値に対する%）：102.1%、精度：2.0% 5,000.00 ng/mL 10 倍希釈 真度（公称値に対する%）：100.8%、精度：1.9%
			分析対象物の回収率	97.4%～103.8%
			内部標準の回収率	98.2%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
			標準原液及び標準溶液の短期安定性	公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 500.00 µg/mL のロナファルニブを 50.6 時間まで確認。 偏差（%）：-1.6% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 50.6 時間まで確認。 偏差（%）：0.8% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 26.2 時間まで確認。 偏差（%）：4.3%
			標準原液及び標準溶液の長期安定性	公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 500.00 µg/mL のロナファルニブを 91 日まで確認。 偏差（%）：5.0% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 87 日まで確認。 偏差（%）：3.8% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 52 日まで確認。 偏差（%）：2.3% 公称 4°C で、MeOH 中濃度 8.00 ng/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 52 日まで確認。 偏差（%）：5.8%
			室温又は試料処理温度における生物学的マトリックス中の	公称 22°C で 24.2 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 99.2%、high

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
			短期安定性	stability QC で 100.8%
			全血中安定性	氷水浴中で 2.2 時間まで確認 偏差（%）：low QC で 0.2%、high QC で 0.7%
			凍結融解安定性	3 サイクル 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 101.1%、high stability QC で 101.9%
			オートサンプラ内保存安定性（実測値変化率）	4°C で 175.2 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 103.7%、high stability QC で 100.7%
			生物学的マトリックス中の長期安定性（実測値変化率）	公称-20°C で 535 日まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 102.3%、high stability QC で 102.8% 公称-80°C で 34 日まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 103.2%、high stability QC で 103.8%
LNI-V8-171	EIG-LNF-015 EIG-LNF-017 EIG-LNF-021	ヒト血漿からのロナファルニブのタンパク質沈殿抽出により試料を前処理した。13C,D10,15N-ロナファルニブを内部標準とした。MS/MS API 5000 質量分析計を備えた逆相 HPLC 装置で抽出した試料を分析した。	検量線濃度（ng/mL）	5.00～5,000.00
			QC 濃度（ng/mL）	5.00、15.00、2,500.00 及び 3,750.00
			キャリーオーバー	意味のあるキャリーオーバーは認められなかった。
			LLOQ（ng/mL）	5.00
			LLOQ における日間真度	106.7%
			LLOQ における日間精度	20.7%[c]
			LLOQ における日内真度	98.4%～103.1%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
			LLOQ における日内精度	2.0%～4.2%
			LLOQ における日内真度（LHS 使用）	98.4%
			LLOQ における日内精度（LHS 使用）	4.2%
			日間真度	99.9%～106.7%
			日間精度	3.4%～20.7%[c]
			日内真度	98.2%～103.1%
			日内精度	1.1%～4.2%
			日内真度（LHS 使用）	98.4%～99.7%
			日内精度（LHS 使用）	1.1%～4.2%
			希釈完全性	濃度 10,000.00 ng/mL 5 倍希釈 真度（公称値に対する%）：104.4%、精度：2.6% 濃度 10,000.00 ng/mL 10 倍希釈 真度（公称値に対する%）：107.4%、精度：1.6% 濃度 3,750.00 ng/mL 2 倍希釈 真度（公称値に対する%）：101.2%、精度：2.5%
			分析対象物の回収率	97.3%～101.5%
			内部標準の回収率	104.8%
			標準原液及び標準溶液の短期安定性	公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 2.00 mg/mL のロナファルニブを 24.5 時間まで確認。

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
				偏差（%）：-0.4% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 50.6 時間まで確認。 偏差（%）：0.8% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 26.2 時間まで確認。 偏差（%）：4.3%
			標準原液及び標準溶液の長期安定性	公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 2.00 mg/mL のロナファルニブを 105 日まで確認。 偏差（%）：6.3% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.50 µg/mL のロナファルニブを 114 日まで確認。 偏差（%）：-0.1% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 87 日まで確認。 偏差（%）：3.8% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 52 日まで確認。 偏差（%）：2.3% 公称 4°C で、低温 MeOH 中濃度 30.00 ng/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 98 日まで確認。 偏差（%）：0.5%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
			室温又は試料処理温度における生物学的マトリックス中の短期安定性	公称 22°C で 19.9 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 101.3%、high stability QC で 99.7%
			全血中安定性	氷水浴中で 2.4 時間まで確認 偏差（%）: low QC で 1.0%、high QC で 1.9%
			凍結融解安定性	4 サイクル 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 101.2%、high stability QC で 102.2%
			オートサンプラ内保存安定性（「処理後の再構成後安定性」とする）	公称 4°C で 166.2 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 100.0%、high stability QC で 96.1%
			生物学的マトリックス中の長期安定性	公称-20°C で 22 日まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 99.3%、high stability QC で 98.2% 公称-80°C で 22 日まで確認。 真度（公称値に対する%）: low stability QC で 98.6%、high stability QC で 99.7%
LNI-V8-951	EIG-LNF-010	ヒト血漿からのロナファルニブのタンパク質沈殿抽出により試料を前処理した。13C,D10,15N-ロナファルニブを内部標準とした。MS/MS API 5000 質量分析	検量線濃度（ng/mL）	50.0～8,000.0
			QC 濃度（ng/mL）	50.0、150.0、4,000.0 及び 6,000.0
			キャリーオーバー	意味のあるキャリーオーバーは認められなかった。
			LLOQ（ng/mL）	50.0
			LLOQ における日間真度	97.5%

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
		計を備えた逆相 HPLC 装置で抽出した試料を分析した。	LLOQ における日間精度	5.2%
			LLOQ における日内真度	92.9%～102.6%
			LLOQ における日内精度	2.6%～3.9%
			日間真度	97.5%～101.1%
			日間精度	2.2%～5.2%
			日内真度	92.9%～102.6%
			日内精度	0.9%～3.9%
			希釈完全性	6,000.00 ng/mL 2 倍希釈 真度（公称値に対する%）：99.8%、精度：2.3% 16,000.0 ng/mL 5 倍希釈 真度（公称値に対する%）：98.1%、精度：1.6%
			分析対象物の回収率	94.2%～97.5%
			内部標準の回収率	106.6%
			標準原液及び標準溶液の短期安定性	公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 2.00 mg/mL のロナファルニブを 24.5 時間まで確認。 偏差（%）：-0.4% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 50.6 時間まで確認。 偏差（%）：0.8% 公称 22°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 26.2 時間まで確認。

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
				偏差（%）：4.3%
			標準原液及び標準溶液の長期安定性	公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 2.00 mg/mL のロナファルニブを 105 日まで確認。 偏差（%）：6.3% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.50 µg/mL のロナファルニブを 114 日まで確認。 偏差（%）：-0.1% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 0.20 µg/mL のロナファルニブを 87 日まで確認。 偏差（%）：3.8% 公称 4°C で、MeOH：DMSO 50%：50% v/v 中濃度 100.00 µg/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 109 日まで確認。 偏差（%）：0.9% 公称 4°C で、低温 MeOH 中濃度 30.00 ng/mL の 13C,D10,15N-ロナファルニブを 98 日まで確認。 偏差（%）：0.5%
			室温又は試料処理温度における生物学的マトリックス中の短期安定性	公称 22°C で 45.0 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 98.0%、high stability QC で 96.7%
			全血中安定性	氷水浴中で 2.0 時間まで確認 偏差（%）：low QC で 3.2%、high QC で 2.2%
			凍結融解安定性	4 サイクル 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 101.2%、high

バリデーション方法	裏付けとなる臨床試験	方法の説明	性能	
				stability QC で 99.7%
			オートサンプラ内保存安定性（「処理後の再構成後安定性」とする）	公称 4°C で 113.0 時間まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 95.2%、high stability QC で 100.2%
			生物学的マトリックス中の長期安定性	公称-20°C で 146 日まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 104.1%、high stability QC で 108.0% 公称-80°C で 146 日まで確認。 真度（公称値に対する%）：low stability QC で 99.3%、high stability QC で 106.3%

[a] P02673 試験及び P00260 試験では QC 濃度 3750 ng/mL を使用しなかった。

[b] ヒト血漿試料を生物学的分析法（SOP LAS-1709）で分析する際、最初は内部標準としてロラタジン-D5 を使用したが、リファンピシンの併用投与が影響を及ぼす可能性があったため、試験法の頑健性のため、安定な同位体標識 13C,D10,15N-ロナファルニブに変更した。13C,D10,15N-ロナファルニブを用いて EIG-LNF-007 試験第 1 群（ロナファルニブ+リトナビル+リファンピシン）の被験者の分析を再度実施した。この変更は、新しい生物学的分析法 SOP LAS-1992 を用いてプロジェクト LNI-V8-999 の下で検証された。第 2 群（食事の影響試験）の被験者は、ロラタジン-D5 のみを用いて分析した。

[c] low QC LOQ 試料濃度の精度の結果は、判定基準を満たさなかった。これは 2 つの値に起因しており、これらの値は公称濃度から著しく外れている。結果の審査において、試料処理にそれらの異常値を説明できる問題は認められなかった。これらの試料のみが影響されたのかもしれない。2 つの値のいずれかを統計から除外すると、日間の精度及び真度の判定基準が満たされる。両方の値を統計から除外すると、日間の精度及び真度の判定基準が満たされる。したがって、生物学的分析法の精度及び真度は実証されたと考える。

ACN = アセトニトリル、DMSO = ジメチルスルホキシド、HPLC = 高速液体クロマトグラフィ、LHS = 液体ハンドリングシステム、LLOQ = 定量下限、LOQ = 定量限界、MeOH = メタノール、MS/MS = タンデム質量分析、QC = 品質管理

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）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

アンジェス株式会社

目次

略語一覧表 8
1. 背景及び概観 10
1.1. 緒言 10
1.2. ヒト生体試料試験の概観 11
1.2.1. タンパク結合（モジュール 2.6.4、1.4.1 項） 12
1.2.2. *In vitro* 吸収（モジュール 2.6.4、1.3.1 項） 12
1.2.3. *In vitro* 代謝（モジュール 2.6.4、1.5.1 項） 12
1.2.4. 薬物代謝酵素の誘導／阻害及び薬物相互作用（モジュール 2.6.4、1.5.3 項及び 1.7 項） 13
1.3. 臨床薬理試験の概観 15
1.3.1. 吸収 18
1.3.2. 分布 19
1.3.3. 代謝 19
1.3.4. 排泄 19
1.3.5. 特別な集団 20
1.3.6. 薬物相互作用 20
1.3.7. QTc 延長 21
1.3.8. 薬力学 21
2. 個々の試験結果の要約 22
2.1. ヒト生体試料試験 22
2.1.1. 血漿タンパク結合 22
2.1.2. 代謝 22
2.1.3. 薬物代謝酵素の誘導／阻害及び薬物相互作用の可能性 22
2.2. 臨床薬理試験 27
2.2.1. 薬物相互作用試験 28
2.2.2. 薬物動態シミュレーション 53
2.2.3. QT/QTc 評価試験 58
2.2.4. 母集団薬物動態解析 64
2.2.5. 吸収・代謝・排泄試験（P00260 試験） 65
2.2.6. HGPS 又は PL 患者を対象としたロナファルニブの投与［ProLon1（07-01-0007 試験）］ 68
2.2.7. 進行がん患者を対象としたロナファルニブの投与 69
2.2.8. ロナファルニブの薬物動態に対する内因性要因の影響 72
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 78
3.1. ロナファルニブの臨床薬物動態 78
3.1.1. 吸収 83
3.1.2. 分布 91

3.1.3.　消失 91
3.2.　薬物代謝酵素の誘導／阻害及び薬物相互作用 101
3.2.1.　*In vitro* 試験 101
3.2.2.　臨床薬理試験 105
3.3.　QTc 延長 111
3.4.　ロナファルニブの PK に対する内因性要因の影響 112
3.4.1.　年齢及び性別 112
3.4.2.　肝機能障害 114
3.4.3.　腎機能障害 114
3.5.　ロナファルニブの PK に対する外因性要因の影響 116
3.5.1.　食事 116
3.5.2.　服用補助食品 116
3.5.3.　飲み忘れ時の対応 116
3.6.　民族的要因の考察 117
3.6.1.　外因性の民族的要因について 117
3.6.2.　内因性の民族的要因について 118
4. 特別な試験 120
5. 参考文献 121
付録 A.ロナファルニブ臨床薬理試験　薬物動態の概要 123

表一覧

表 1.2-1　ヒト生体試料を用いたロナファルニブの *in vitro* 試験の結果の要約 12
表 1.2.4-1　ロナファルニブの *in vitro* 薬物相互作用試験の要約 14
表 1.3-1　ロナファルニブの臨床薬理を裏付ける試験の要約 16
表 2.1.3-1　早老症、がん及び D 型肝炎ウイルスの試験を通じた定常状態におけるロナファルニブの平均血漿中濃度 25
表 2.2-1　治験依頼者別ロナファルニブ臨床薬理試験 28
表 2.2.1.1-1　ロナファルニブ反復投与併用時又は非併用時のロペラミドに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-015 試験–第 2 群） 30
表 2.2.1.1-2　ロナファルニブトラフ濃度の幾何平均値（GMCV%）の要約（EIG-LNF-015 試験–第 2 群） 31
表 2.2.1.2-1　ロナファルニブ併用時又は非併用時のミダゾラム曝露量に関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-016 試験、第 1 群） 34
表 2.2.1.2-2　ロナファルニブ併用時又は非併用時のフェキソフェナジン曝露量に関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-016 試験、第 2 群） 36
表 2.2.1.3-1　ロナファルニブ反復投与併用時及び非併用時のオメプラゾールに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-017 試験、第 1 群） 38
表 2.2.1.3-2　ロナファルニブトラフ濃度の幾何平均値（GMCV%）の要約（EIG-LNF-017 試験、第 1 群） 39
表 2.2.1.4-1　ロナファルニブ及びリトナビル併用時及び非併用時のフェキソフェナジンに関する ANOVA 結果の要約（EIG-LNF-008 試験、第 1 群） 41
表 2.2.1.4-2　ロナファルニブ及びリトナビル併用時及び非併用時のロスバスタチンに関する ANOVA 結果の要約（EIG-LNF-008 試験、第 2 群） 43
表 2.2.1.5-1　ロナファルニブ及びリトナビル併用時又は非併用時のミダゾラムに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-009 試験、第 1 群） 45
表 2.2.1.5-2　ロナファルニブ及びリトナビル併用時及び非併用時のピタバスタチンに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG–LNF-009 試験、第 2 群） 46
表 2.2.1.6-1　リファンピシン反復投与併用時及び非併用時のロナファルニブに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-007 試験、第 1 群） 49
表 2.2.1.7-1　ロナファルニブ反復投与の単回投与に対する ANOVA 解析結果の要約（EIG–LNF-021 試験） 50
表 2.2.1.7-2　フルコナゾール反復投与併用時及び非併用時のロナファルニブ反復投与に関する ANOVA 解析結果の要約（EIG–LNF-021 試験） 51
表 2.2.2.1.1-1　阻害率別の定常状態におけるピーク及びトラフ濃度 53
表 2.2.2.1.2-1　誘導倍率別の定常状態におけるピーク及びトラフ濃度 56
表 2.2.3.1-1　ロナファルニブ（50 mg または 100 mg）及びリトナビル 100 mg 1 日 2 回 5 日間経口投与後のロナファルニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（GMCV%）の要約（第 1 群）（EIG-LNF-010 試験） 59

表 2.2.3.2-1 ロナファルニブ（200 mg）1 日 2 回 10 日間経口投与後のロナファルニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（GMCV%）の要約（第 1 群）（EIG-LNF-022 試験）.....63
表 2.2.5-1 血漿中ロナファルニブ及び薬物由来放射能の平均（CV）PK パラメータ（P00260 試験）.....66
表 2.2.8.2-1 軽度肝機能障害被験者とマッチさせた健康対照被験者を比較した ANOVA 解析結果の要約（EIG–LNF-003 試験）.....74
表 2.2.8.2-2 中等度肝機能障害被験者とマッチさせた健康対照被験者を比較した ANOVA 結果の要約（EIG-LNF-003 試験）.....74
表 2.2.8.3-1 重度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者におけるロナファルニブ曝露量の ANOVA 結果の要約（EIG-LNF-006 試験）.....76
表 2.2.8.3-2 中等度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者におけるロナファルニブ曝露量の ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-006 試験）.....77
表 3.1-1 臨床薬理試験の結果の概要.....78
表 3.1.1-1 HGPS 患者におけるロナファルニブの定常状態濃度.....86
表 3.1.1-2 小児患者におけるロナファルニブ反復投与薬物動態.....88
表 3.1.1.1-1 健康成人におけるロナファルニブの平均薬物動態パラメータ（単回 vs 反復）....89
表 3.1.1.1-2 成人がん患者におけるロナファルニブの平均薬物動態パラメータ.....90
表 3.1.3.1-1 健康女性被験者におけるロナファルニブ（104 mg）単回経口投与後のプール血漿中の放射能分布（P00260 試験、被験者[redacted]）.....93
表 3.1.3.1-2 健康被験者におけるロナファルニブ単回経口投与後の尿中の放射能分布（P00260 試験）.....94
表 3.1.3.1-3 健康被験者における[^{14}C]-ロナファルニブ単回経口投与後の糞中の放射能分布（P00260 試験）.....96
表 3.2.1-1 ロナファルニブの *in vitro* 薬物相互作用試験結果の要約.....101
表 3.2.2.1.1-1 併用薬がロナファルニブの全身曝露量に及ぼす影響.....105
表 3.2.2.2.1-1 ロナファルニブが併用薬の全身曝露量に及ぼす影響.....108
表 3.4.1.1-1 ロナファルニブ 100 mg 単回経口投与後のロナファルニブの平均薬物動態パラメータ（男女別及び年齢別）（P02673 試験）.....113
表 3.4.2-1 ロナファルニブの PK パラメータの記述統計量（平均値［CV%］）の要約（ロナファルニブ 50 mg+リトナビル 100 mg）（EIG-LNF-003 試験）.....114
表 3.4.3-1 重度及び中等度腎機能障害被験者並びに腎機能正常被験者におけるロナファルニブ（50 mg）及びリトナビル（100 mg）単回投与後のロナファルニブ薬物動態パラメータの幾何平均値（GMCV%）の要約（EIG-LNF-006 試験）.....115
表 3.6.1-1 HGPS の診断基準.....117

図一覧

図 2.2.1.1-1　平均ロペラミド血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-015 試験）.....29
図 2.2.1.1-2　投与別の平均ロナファルニブ濃度の推移（EIG-LNF-015 試験–第 2 群）.....31
図 2.2.1.1-3　24 時間又は 48 時間ごとにロペラミドを投与したときのロナファルニブ併用時のロペラミド濃度のシミュレーション（EIG-LNF-015 試験–第 2 群）.....32
図 2.2.1.2-1　ミダゾラムの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-016 試験、第 1 群）33
図 2.2.1.2-2　フェキソフェナジンの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-016 試験、第 2 群）.....35
図 2.2.1.3-1　投与別の平均オメプラゾール濃度の推移（EIG-LNF-017 試験）.....37
図 2.2.1.3-2　平均ロナファルニブ濃度の経時変化（EIG-LNF-017 試験、第 1 群）.....39
図 2.2.1.4-1　投与期間別の平均フェキソフェナジン濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-008 試験、第 1 群）.....40
図 2.2.1.4-2　投与期間別の平均ロスバスタチン濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-008 試験、第 2 群）.....42
図 2.2.1.5-1　投与期間別の平均ミダゾラム濃度-時間プロファイル（EIG–LNF-009 試験、第 1 群）.....44
図 2.2.1.5-2　投与期間別の平均ピタバスタチン濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-009 試験、第 2 群）.....46
図 2.2.1.5-3　ロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-009 試験）.....47
図 2.2.1.6-1　投与別の平均ロナファルニブ濃度の推移（EIG-LNF-007 試験、第 1 群、リファンピシン）（すべて男性）.....48
図 2.2.1.7-1　ロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-021 試験）.....50
図 2.2.1.8-1　健康成人被験者においてプラセボと併用又はケトコナゾール 200 mg 反復投与後にロナファルニブ 50 mg（空腹時）を単回経口投与したときの平均血漿中ロナファルニブ濃度（P00393 試験）.....52
図 2.2.3-1　用量別のロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-010 試験）.....59
図 2.2.3-2　相互作用（ロナファルニブ+RTV 解析）を含むフルモデルで予測した幾何平均ロナファルニブ最高濃度における ΔΔQTcF 間隔（PK/QTc 解析対象集団）.....61
図 2.2.5-1　健康女性被験者に[^{14}C]-ロナファルニブ（107 μCi）を単回経口投与（104 mg）したときの 1 時間後（上）、4 時間後（中）及び 8 時間後（下）のプール血漿の放射能プロファイル（P00260 試験、被験者[redacted]）.....67
図 2.2.8.2-1　ロナファルニブの平均血漿中濃度の線形及び対数プロファイル（EIG-LNF-003 試験）.....73
図 2.2.8.3-1　腎機能別のロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-006 試験）.....75
図 3.1.1-1　定常状態における用量及び製剤別の平均ロナファルニブ濃度-時間プロファイル...85
図 3.1.1-2　小児 CNS 腫瘍患者におけるロナファルニブ BID 経口投与 Day 28 のロナファルニブ

平均血漿中濃度-時間プロファイル.....87
図 3.1.3.1-1　ロナファルニブの構造及び主要な生物変換領域.....92
図 3.1.3.1-2　健康被験者への[^{14}C]-ロナファルニブ経口懸濁液投与後に LC-MS で特性を評価したロナファルニブ代謝物の構造（P00260 試験）.....99
図 3.1.3.2-1　健康被験者への[^{14}C]-ロナファルニブ単回経口投与後の薬物由来放射能の平均累積排泄率（P00260 試験）.....100
図 3.1.3.2-2　健康被験者への[^{14}C]-ロナファルニブ単回経口投与後に排出された薬物由来放射能の割合（%）（P00260 試験）.....101
図 3.3-1　ロナファルニブの血漿中濃度実測値と相互作用（ロナファルニブ+RTV 解析）を含むフルモデルで推定したプラセボ補正 ΔQTcF の散布図（PK/QTc 解析対象集団）（EIG-LNF-010 試験）.....112

略語一覧表

略語／用語	定義	日本語
AAG	Alpha1-acid glycoprotein	α_1酸性糖タンパク質
AME	Absorption, metabolism, and excretion	吸収・代謝・排泄
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the concentration versus time curve from 0 to 12 hours	0 時間から 12 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-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-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
BSA	Body surface area	体表面積
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C2BBe1	Caco-2 brushed border expressing 1	Caco-2 brushed border expressing 1
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CL/F_{ss}	Apparent oral clearance at steady state	定常状態における見かけの経口クリアランス
CLr	Mean renal clearance	平均腎クリアランス
C_{max}	Peak plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
f_u	Fraction of unbound drug in plasma	血漿中非結合型分率
GM	Geometric mean	幾何平均値
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均値比
HDV	Hepatitis delta virus	デルタ肝炎ウイルス
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
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
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン

略語／用語	定義	日本語
IC_{50}	Inhibitor concentration at 50% inhibition	50%阻害濃度
IND	Investigational New Drug Application	治験許可申請
K_{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
K_i	Inhibitory constant	阻害定数
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィ-質量分析法
LMNA	Lamin A/C	ラミン A/C
LSM	Least Square Mean	最小二乗平均値
MAD-B	mandibuloacral dysplasia type B	下顎末端異形成症 B 型
MATE	Multidrug and toxin extrusion	Multidrug and toxin extrusion
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
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
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P_{app}	Apparent permeability	見かけの透過性
P-gp	Permeability-glycoprotein	透過性糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	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
R	Accumulation ratio	累積係数
R^2	Coefficient of determination	決定係数
rCYP	Recombinant cytochrome P450	組換えシトクロム P450
RTV	Ritonavir	リトナビル
SLC	Solute carrier	Solute carrier
SPRI	Schering-Plough Research Institute	Schering-Plough Research Institute
$T_{1/2}$	Half-life	半減期
TDI	Time-dependent inhibitor	時間依存的阻害剤
T_{max}	Time to peak plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_Z/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	終末相における見かけの分布容積
$V_{Z,SS}/F$	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積
ZMPSTE24	Zinc metallopeptidase STE24	亜鉛メタロペプチダーゼ STE24

1.　背景及び概観

1.1.　緒言

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、患者は重症アテローム性動脈硬化症により平均 14.5 歳で死亡する（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）。HGPS よりも更に希少な PL［全世界で約 70 例の小児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、プロセシング不全性の遺伝子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 50 アミノ酸残基が翻訳後に付加される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 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、プロセシング完全性の 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、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が生成される（Gordon et al., 2019）。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、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 に対する治療法はなく、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）
- ヒト血管疾患に類似した 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）

Schering-Plough Research Institute（SPRI）（その後 Merck 社が買収）は、ロナファルニブの最初の治験依頼者であり、健康被験者を対象とした多くの第 I 相試験並びにがん患者を対象とした第 I、II 及び III 相試験を実施した。その後、ボストン小児病院で実施した HGPS 及び PL 患者を対象とした試験で、プロジェリア研究財団（PRF）及び米国国立保健研究所から資金提供を受けた医師主導新薬（IND）申請の下、SPRI から提供された治験薬を用いて、ロナファルニブを評価した。Eiger 社は Merck 社からロナファルニブのライセンスを取得し、プロジェリアの治療を目的としたロナファルニブの規制上の実施、商業化及び販売活動、並びにロナファルニブの供給に対する責任を引き受けた。さらに、Eiger 社は、慢性デルタ肝炎ウイルス（HDV）感染の治療薬として、ロナファルニブをリトナビル（RTV）との併用で評価している。

がん及び HDV、並びに HGPS 及び PL を対象としたロナファルニブの広範な開発研究が完了している。ヒト生体試料を用いて *in vitro* 代謝試験を実施し、透過性、血漿タンパク結合、代謝、シトクロム P450（CYP）酵素（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、C19、2D6、2E1、3A）の阻害を介した薬物相互作用（DDI）の可能性、反応表現型解析（CYP）、CYP 誘導（1A2、2B6、3A4）、トランスポーター阻害剤［乳癌耐性タンパク質（BCRP）、透過性糖タンパク質（P-gp）、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、multidrug and toxin extrusion（MATE）1、MATE2-K］及びトランスポーター基質［有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3］の評価を行った。ロナファルニブの腫瘍及び HDV プログラムから得られた臨床薬理データ（*in vitro* 及び *in vivo*）並びに HGPS 及び PL プログラムの裏付けとして実施された研究を、1.2 項及び 1.3 項に記載する。ロナファルニブの臨床薬理プログラムを裏づけるために実施した試験の詳細な結果を 2 章に要約する。

1.2.　ヒト生体試料試験の概観

ロナファルニブを用いて実施したヒト生体試料試験（DDI 試験を除く）を表 1.2-1 に要約する。

表 1.2-1　ヒト生体試料を用いたロナファルニブの *in vitro* 試験の結果の要約

試験番号	試験の種類	結果
SN98139	血漿タンパク結合	ロナファルニブの結合率は高い（99.2%～99.7%）
SN98276	血漿タンパク結合	結合率は、HSA（2%～4%）、AAG（0.1%）及び HSA-AAG の組み合わせで 94%～98%であった。
14EIGEP1	透過性	ロナファルニブは C2BBe1 細胞単層において高い透過性を示した（P_{app}=約 40×10^{-6} cm/s）。
SN99118	代謝物プロファイリング	マウス、ラット、サル及びヒト肝細胞を用いた代謝試験で 32 種類の代謝物が認められた。主な代謝経路は、酸化、脱水素及び／又はこれら 2 つのプロセスの組み合わせであった。ヒト特異的代謝物は検出されなかった。
SN01080	代謝物プロファイリング	SN99118 試験における一部の代謝物は試料分析のアーチファクトであることが示された。
SN98277	反応表現型解析	CYP3A4 及び CYP3A5 を介した 2 種類の主要代謝物（M25 及び M33）及び 2 種類の微量代謝物（M8 及び M26）の生成；CYP2C8 を介した別の代謝物 M10 の生成。
15EIGEP1	反応表現型解析	ロナファルニブは HLM によって速やかに代謝され、半減期は 10 分未満、内因性クリアランスは 0.223 mL/min/mg protein。 主に CYP3A4 によって代謝され、他の CYP アイソフォームが関与する可能性がある（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1）。

AAG = α_1-酸性糖タンパク質、C2BBe1 = Caco-2 brushed border expressing 1、CYP = シトクロム P450、HLM = ヒト肝ミクロソーム、HSA = ヒト血清アルブミン、P_{app} = 見かけの透過性

1.2.1.　タンパク結合（モジュール 2.6.4、1.4.1 項）

ロナファルニブはヒト血漿タンパク質に高度に結合し（濃度範囲 0.5～40 μg/mL で 99.2%～99.7%）、動物で認められる血漿タンパク結合率と同程度である（SN98139）。ヒト血漿タンパク質である α_1-酸性糖タンパク質（AAG）及びヒト血清アルブミン（HSA）に対する[^{14}C]-ロナファルニブの結合率はいずれも高く（92.5%超）、AAG への結合率はロナファルニブ濃度、HSA への結合率は HSA 濃度に依存して変化した（SN98276）。しかし、HSA 及び AAG の双方の存在下でロナファルニブをインキュベートしたとき、HSA のすべての濃度で結合率は一貫していたことから（95.1%～98.4%）、HSA 濃度が低下した病態生理学的条件下においてもロナファルニブの総結合率は影響を受けないことが示唆された。

1.2.2.　*In vitro* 吸収（モジュール 2.6.4、1.3.1 項）

単層培養細胞系を用い、*in vitro* でロナファルニブの透過性試験を実施した。ロナファルニブは、Caco-2 brushed border expressing 1（C2BBe1）細胞単層において高い透過性を示した［見かけの透過性（P_{app}）の平均値：約 40×10^{-6} cm/s］（14EIGEP1）。

1.2.3.　*In vitro* 代謝（モジュール 2.6.4、1.5.1 項）

ロナファルニブはラット及びサルの肝細胞によって広範に代謝され、それほど広範ではないがマ

ウス及びヒトの肝細胞でも代謝された。マウス、ラット、サル及びヒト肝細胞と[^{14}C]-ロナファルニブとのインキュベート後の代謝物計 32 種類の特性を調べた（SN99118）。主な代謝経路は酸化、脱水素及び／又はこれら 2 つのプロセスの組み合わせであり、すべての動物種において代謝物の大部分はペンダントピペリジン環領域における変化に関連していた。ヒト特異的代謝物は検出されなかった。

別の追跡調査試験（SN01080）において、代謝物 M25 及び M32 が試料分析のアーチファクトであることが示された。M25 は質量分析計のイオン源において M26 が容易に脱水されることによって生じるアーチファクトであることが明らかになった。M32 は、メタノールを使用した試料調製中に M26 から生成されるアーチファクトのメトキシル化化合物と判定された。また、M33 は M26 の脱水によって試料処理中に生じることがあり、M26 及び M33 は試料処理時の水分の損失又は獲得により相互変換可能である。

CYP 酵素及びヒト肝ミクロソーム（HLM）を使用した評価により、ロナファルニブは主に CYP3A の作用を介して速やかに代謝されることが示唆されたが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2E1 を含む他のいくつかの CYP アイソフォームが関与している可能性がある。HLM 及び cDNA 発現組換えヒト CYP（rCYP）Supersomes を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、ロナファルニブの 2 種類の主要代謝物（M25 及び M33）及び 2 種類の微量代謝物（M8 及び M26）の生成は CYP3A4 及び CYP3A5 に媒介され、別の微量代謝物 M10 は CYP2C8 を介して生じることが明らかになった（SN98277）。

1.2.4.　薬物代謝酵素の誘導／阻害及び薬物相互作用（モジュール 2.6.4、1.5.3 項及び 1.7 項）

ロナファルニブの *in vitro* での薬物代謝酵素の誘導／阻害及び DDI 試験が多数実施されている。*In vitro* 代謝試験はすべて、臨床的に意味のある濃度［すなわち、HGPS 及び PL 患者において 115 mg/m^2 1 日 2 回投与で認められる最高血漿中濃度（C_{max}）（カプセル：2130 ng/mL 又は 3.33 µmol/L、懸濁液：1350 ng/mL 又は 2.11 µmol/L）及び 150 mg/m^2 1 日 2 回投与で認められる C_{max}（カプセル：2510 ng/mL 又は 3.93 µmol/L、懸濁液：2500 ng/mL 又は 3.91 µmol/L］を含む広範囲の濃度のロナファルニブ単剤で実施された（07-01-0007 試験 Abbreviated Pharmacokinetic Report）。ロナファルニブについて実施した *in vitro* 試験の要約を表 1.2.4-1 に示す。

表 1.2.4-1　ロナファルニブの *in vitro* 薬物相互作用試験の要約

試験番号	試験の種類
14EIGEP1_Study 3	HLM を使用したロナファルニブによる CYP 酵素阻害（可逆的）の可能性評価
14EIGEP1_Study 4	HLM を使用したロナファルニブによる CYP 酵素阻害（可逆的）の K_i
14EIGEP1_Study 5	HLM を使用したロナファルニブによる CYP 酵素の TDI の可能性評価
14EIGEP1_Study 6	ヒト肝細胞を使用したロナファルニブによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A 誘導の可能性評価
14EIGEP1_Study 1	ロナファルニブが排出トランスポーター（P-gp/BCRP）及び取り込みトランスポーター（OATP1B1/OATP1B3）の基質である可能性、並びに排出トランスポーター（P-gp/BCRP）及び取り込みトランスポーター（OATP1B1/OATP1B3 及び OAT1/OAT3/OCT2）を阻害する可能性
CYP1838 R1	一時的に導入した HEK293 細胞を用いてロナファルニブがヒト SLC トランスポーターMATE1 及び MATE2-K の阻害剤であるかを調べる試験
CYP1838 R2A 及び CYP1838 R2B	一時的に導入した HEK293 細胞を用いてロナファルニブがヒト SLC トランスポーターOCT1 の基質であるかを調べる試験
	様々な *in vitro* 試験系を用いて、ロナファルニブがヒトトランスポーターOCT1 及び BSEP の阻害剤であるかを調べる試験
CYP1838 R3	HLM を使用してロナファルニブが CYP アイソフォーム 1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2D6 の可逆的阻害剤及び／又は TDI であるかを調べる試験

BCRP = 乳癌耐性タンパク質、BSEP = 胆汁酸塩排出ポンプ、CYP = シトクロム P450、HEK = ヒト胎児腎臓、HLM=ヒト肝ミクロソーム、K_i = 阻害定数、MATE = multidrug and toxin extrusion、OAT = 有機アニオントランスポーター、OATP = 有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT = 有機カチオントランスポーター、P-gp = 透過性糖タンパク質、SLC = 溶質キャリア、TDI = 時間依存的阻害剤

試験により、ロナファルニブが CYP3A の時間依存的かつ代謝を介した強力な阻害剤及び中程度の CYP2C19 阻害剤であることが示されている。ロナファルニブは、CYP2C8 に対して可逆的な阻害活性を有すると考えられる［50%阻害濃度（IC_{50}）=19.6±2.99 μmol/L）。ただし、200 mg 投与時の飽和吸収レベルを考慮すると、この濃度には達しない。しかし、ロナファルニブは検討した他の CYP（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2D6）の阻害剤とみなされない。また、ロナファルニブは検討した 6 濃度（0.2、0.5、2、5、20 及び 50 μmol/L）のいずれにおいても、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6 の時間依存的阻害剤（TDI）でないと考えられる（CYP1838 R3）。ロナファルニブが CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導剤である可能性は低い。ロナファルニブは検討した 3 濃度（0.674、6.74 及び 20.2 μmol/L）のいずれにおいても酵素活性を増強せず、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A のメッセンジャーRNA（mRNA）発現を増加させなかった（溶媒

対照の 2 倍未満、陽性対照の 20%未満）（14EIGEP1_Study 6）。
ロナファルニブは 12 µmol/L で取り込みトランスポーターOATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 阻害作用は弱かった（それぞれ 34.1%、11.3%、0%及び 7.05%阻害）が、OATP1B1、BCRP 及び P-gp を 50%超阻害した（それぞれ 62.5%、93.9%及び 95.3%）（14EIGEP1）。OATP1B1、P-gp 及び BCRP に対する IC_{50} は、それぞれ 6.69、0.740 及び 1.45 µmol/L であった。ロナファルニブは BSEP に対して阻害作用を示さなかったが、OCT1 に対しては IC_{50} 0.797 µmol/L で、MATE1 及び MATE2-K に対してはそれぞれ IC_{50} 1.91 µmol/L 及び 2.55 µmol/L で阻害作用を示した（CYP1838 R1、CYP1838 R2A 及び CYP1838 R2B）。しかし、治療用量及びヒト曝露データ（115 mg 用量における C_{max}：カプセル：2130 ng/mL 又は 3.33 µmol/L、懸濁液：1350 ng/mL 又は 2.11 µmol/L、150 mg 用量における C_{max} : カプセル : 2510 ng/mL 又は 3.93 µmol/L、懸濁液 : 2500 ng/mL 又は 3.91 µmol/L［07-01-0007 試験 Abbreviated Pharmacokinetic Report］）を考慮し、血漿中非結合型分率（f_u）0.01 を使用した[$C_{max\,u}$]/IC_{50} 比の評価により、ロナファルニブが臨床においてトランスポーターMATE2-K（比 0.008～0.015）の阻害を介した DDI を引き起こす可能性の低いことが示された。ロナファルニブを 115 mg/m^2 用量で投与した場合、臨床において MATE1 の阻害を介した DDI が生じる可能性は低い（比 0.011～0.017）。ヒト曝露データは、150 mg/m^2 用量における MATE1 についての比が境界域（比 0.021）であることを示すが、臨床的に意味のある相互作用が起こる可能性は低い。ロナファルニブは OATP1B1、OATP1B3 又は BCRP の基質ではないが、P-gp の弱い基質の可能性がある。

1.3.　臨床薬理試験の概観

Eiger 社がロナファルニブを導入する前に Merck 社（SPRI）が実施した健康被験者を対象とした第 I 相試験及びロナファルニブの腫瘍プログラムのためのがん患者を対象とした第 I 相試験、及び Eiger 社が実施した DDI 試験、ロナファルニブ HDV プログラムのために実施した健康被験者を対象とした第 I 相試験、進行性中枢神経系（CNS）腫瘍を有する小児患者を対象とした第 I 相試験、並びに HGPS 及び PL 患者を対象とした第 II 相試験を表 1.3-1 に要約する。Merck 社（SPRI）による健康被験者を対象としたロナファルニブ単回投与第 I 相試験 4 試験では、単回投与時のロナファルニブの薬物動態（PK）に対する食事の影響（モジュール 2.7.1 に要約）、[^{14}C]-ロナファルニブの吸収、代謝及び排泄、強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール）5 日間投与が単回投与時のロナファルニブの PK に及ぼす影響、並びに年齢及び性別という 2 つの内因性要因が単回投与時のロナファルニブの PK に及ぼす影響を探索した。がん患者を対象とした 4 試験では、成人患者の進行難治性がんの治療薬としてのロナファルニブの安全性、忍容性及び PK が評価された。Eiger 社が治験依頼者となった 10 試験では、リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導剤）、フルコナゾール（CYP2C9 阻害剤）がロナファルニブの PK に及ぼす影響、ロナファルニブがロペラミド（主に CYP3A4 及び CYP2C8 により代謝される）、ミダゾラム（高感度 CYP3A4 基質）、フェキソフェナジン（高感度 P-gp 基質）、オメプラゾール（高感度 CYP2C19 基質）、ピタバスタチン（高感度 OATP1B1 基質）、ロスバスタチン（高感度 BCRP 基質）の PK に及ぼす影響、食事がロナファルニブの PK に及ぼす影響（モジュール 2.7.1 に要約）を探索し、特別な集団（肝機能障害及び腎機能障害）を対象とする試験（2 試験）及び高精度 QTc 試験を実施した。小児 CNS 腫瘍患者を対象とした第 I 相試験では、ロナファルニブの PK が探索された。さらに、HGPS 及び PL を対象とした 07-01-0007 試験の一環として PK パラメータが収集された。

開始用量は 115 mg/m^2 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 に増量する。健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験におけるロナファルニブ経口投与の用量範囲は、単回投与及び BID 反復投与で 50～100 mg であった。これらの試験で使用した製剤組成は、第 II 相 HGPS 及び PL 臨床試験で使用した製剤と同じであり、市販予定の製剤組成である。

表 1.3-1　ロナファルニブの臨床薬理を裏付ける試験の要約

試験番号	試験の種類	LNF 用量	対象集団（N）
EIGER 社依頼試験			
EIG-LNF-015	第 I 相、ロペラミド DDI 試験	LNF 100 mg BID 5 日間投与	健康被験者 N=15
EIG-LNF-016	第 I 相ミダゾラム（CYP3A4）及びフェキソフェナジン（P-gp）DDI 試験	LNF 100 mg BID 5 日間投与	健康被験者 N=36（各投与コホート n=18）
EIG-LNF-017	第 I 相オメプラゾール（CYP2C19）DDI 試験及び食事の影響を検討する主要試験（高脂肪／高カロリー及び低脂肪／低カロリー vs. 空腹時）	LNF 75 mg BID 5 日間投与	健康被験者 N=36（各投与コホート n=18）
EIG-LNF-021	第 I 相、LNF 反復投与時の自己阻害の影響、フルコナゾール DDI 試験	1 期：LNF 75 mg 単回投与、75 mg BID 6 日間投与 2 期：LNF 75 mg BID＋200 mg フルコナゾール QD（5 日間）、LNF 75 mg＋200 mg フルコナゾール（1 日）	健康被験者 N=23（1 期単回） N=21（1 期反復） N=20（2 期フルコナゾール）
EIG-LNF-008	第 I 相、LNF+RTV、フェキソフェナジン（P-gp）、ロスバスタチン（BCRP）multi-DDI 試験	LNF 50 mg+RTV 100 mg 反復投与+フェキソフェナジン 180 mg 単回投与又はロスバスタチン 10 mg 単回投与	健康被験者 N=18（第 1 群-フェキソフェナジン） N=18（第 2 群-ロスバスタチン）
EIG-LNF-009	第 I 相、ミダゾラム（CYP3A4）、ピタバスタチン（OATP1B1）DDI 試験	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID+ミダゾラム 1.5 mL 単回投与又はピタバスタチン 2 mg 単回投与	健康被験者 N=18（第 1 群–ミダゾラム） N=18（第 2 群–ピタバスタチン）
EIG-LNF-007	男性健康被験者における LNF+RTV 単回投与時の PK に対する誘導 DDI（リファンピシン）及び食事の影響	LNF 50 mg 単回投与+RTV 100 mg 単回投与	健康被験者 N=18（第 1 群-リファンピシン） N=18（第 2 群–食事の影響）

試験番号	試験の種類	LNF 用量	対象集団（N）
EIG-LNF-010	第 I 相、反復投与 LNF+RTV、QTc 試験	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与後、LNF 100 mg+RTV 100 mg 4 日間投与	健康被験者 N=32（第 1 群–LNF+RTV） N=16（第 2 群 A–モキシフロキサシン Day 1） N=17（第 2 群 B–モキシフロキサシン Day 11）
EIG-LNF-022	第 I 相、反復投与 LNF、QTc 試験	LNF 100 mg BID 10 日間投与	健康被験者 N=32（第 1 群–LNF） N=16（第 2 群 A–モキシフロキサシン Day 1） N=16（第 2 群 B–モキシフロキサシン Day 11）
EIG-LNF-003	第 I 相、男女の健康被験者と比較した肝機能障害被験者における LNF+RTV 単回投与時の PK に及ぼす肝機能障害（軽度及び中等度）の影響	LNF 50 mg 単回投与+RTV 100 mg 単回投与	N=27 コホート 1（軽度肝機能障害 n=9） コホート 2（中等度肝機能障害 n=7） コホート 3（肝機能正常 n=11）
EIG-LNF-006	第 I 相、男女の健康被験者と比較した LNF+RTV 単回投与時の PK に及ぼす重度及び中等度腎機能障害の影響	LNF 50 mg 単回投与+RTV 100 mg 単回投与	N=18 コホート 1（重度腎機能障害被験者 n=4 及び健康被験者 n=4） コホート 2（中等度腎機能障害被験者 n=5 及び健康被験者 n=5）
Merck（Schering-Plough Research Institute）社依頼試験			
P00393	第 I 相、単回投与、PK、2-Way クロスオーバー、ケトコナゾール薬物相互作用	LNF 50 mg 単回投与+プラセボ 5 回投与 LNF 50 mg 単回投与+ケトコナゾール 200 mg 5 回投与	健康被験者 N=16
P00260	第 I 相、[^{14}C]、吸収、代謝、排泄、単回投与、PK、2-Way クロスオーバー	LNF 104 mg（107 µCi）経口懸濁液単回投与	健康被験者 N=9

試験番号	試験の種類	LNF 用量	対象集団（N）
P02673	第 I 相、単回投与、内因性要因：年齢及び性別	LNF 100 mg 単回投与	健康被験者 N=48
P00042	第 I 相、単回投与、2-Way クロスオーバー、食事の影響	LNF 100 mg 単回投与	健康被験者 N=12
I97-211	第 I 相、反復投与、MTD、DLT	LNF 25～300 mg BID 28 日間投与又は LNF 300～400 mg QD 28 日間投与	成人進行がん患者 N=36
C97-258	第 I 相、用量漸増、安全性、忍容性、MTD、DLT	LNF 25～400 mg BID 7 日間投与	成人進行がん患者 N=22
C97-262	第 I 相、反復投与、用量漸増、安全性、忍容性、MTD、DLT	LNF 25～300 mg BID 14 日間投与	成人進行がん患者 N=21
P00394	第 I 相、反復投与、用量漸増、安全性、忍容性、MTD	LNF 150、200、250 mg BID 28 日間投与	成人進行がん患者 N=34
Kieran et al., 2007	第 I 相、反復投与、用量漸増、安全性、MTD	LNF 70～200 mg/m^2 BID を 28 日間サイクルで投与	小児進行 CNS 腫瘍患者 N=53
プロジェリア研究財団／ボストン小児病院依頼第 II 相 HGPS 及び PL 臨床試験			
07-01-0007（ProLon1）	第 II 相、非盲検、用量調節、単群試験	LNF 投与を 115 mg/m^2 BID で開始し、4 箇月以上の調整期間後に 150 mg/m^2 BID に増量	HGPS 及び PL 患者 N=28

BCRP = 乳癌耐性タンパク質、BID = 1 日 2 回、CNS = 中枢神経系、CYP = シトクロム P450、DDI = 薬物相互作用、DLT = 用量制限毒性、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、LNF = ロナファルニブ、MTD = 最大耐量、OATP = 有機アニオン輸送ポリペプチド、P-gp = 透過性糖タンパク質、PK = 薬物動態、PL = プロジェロイド・ラミノパチー、QD = 1 日 1 回、RTV = リトナビル

臨床薬理試験の結果は、以下の結論を支持する。

1.3.1.　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最高血中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 2～4 時間である。
- ロナファルニブは溶解性が低いものの、C2BBe1 細胞単層において高い透過性を示した。
- 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、小児 CNS 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［血漿中濃度-時間曲線下面積、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累積係数の平均値は 3～5（変動係数［CV］：29%～83%）であった。
- 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。低脂肪／低カロリー朝食後及び高脂肪／高カロリー朝食後には、空腹時と比較して C_{max} が約 25%及び 55%低下し、AUC が約 21%～29%減少した。しかし、反復投与後の被験者では、ロナファルニブのバイオアベイラビリティにロナファルニブ食後投与の重大な影響は認められなかった。食後反復投与後の被験者間変動は小さかった（約 16%）。
- 胃腸の副作用の発現頻度が低く、被験者間変動が小さくなることから、ロナファルニブ単剤投与は食後に行うことが推奨される。これは、HGPS 及び PL 患者集団で予定する投与条件である。

1.3.2. 分布

- ロナファルニブはヒト血漿中で 99%以上のタンパク結合率を示す。
- また、[^{3}H]-ロナファルニブ（0.4 µg/mL 及び 2 µg/mL）の精製血清タンパク質に対する結合率を *in vitro* で検討したところ、HSA（2%～4%）、AAG（0.1%）及び様々な HSA-AAG の組み合わせで 94%～98%であった。
- 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-時間プロファイルは血液中と同様であった。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移行性を示し、見かけの分布容積（V_d/F）値は 221 L（高齢被験者）から 279 L（若年被験者）及び 229 L（女性被験者）から 274 L（男性被験者）の範囲であった。

1.3.3. 代謝

- ロナファルニブは 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。
- 主に CYP3A4 によって代謝され、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、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（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。
- 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）及び／又はこれら 2 つのプロセスの組み合わせである。
- 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。

1.3.4. 排泄

- 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）。

- 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。
- ロナファルニブの見かけのクリアランスは 50 L/h である。

1.3.5. 特別な集団

- 健康被験者におけるロナファルニブ曝露と年齢及び性別との間には関連性がある。女性では男性に比べ、ロナファルニブの 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$）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（18～45 歳）に比べて高齢被験者（65 歳以上）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（P02673 試験）。
- HGPS 及び PL 患者集団（年齢範囲 3～16 歳）において特定された唯一の関連性は、カプセル 150 mg/m^2 投与群における身長及び年齢との関連性であった（07-01-0007 試験）。身長及び年齢はいずれもそれぞれの範囲でロナファルニブ曝露量に約 2 倍の開きをもたらした。しかし、小児期には身長が年齢とともに伸びるため、これらはおそらく交絡共変量であろう。すべての用量・製剤群を通じて高度に相関する統計的に有意な共変量は認められなかった。
- ロナファルニブ+RTV 投与後のロナファルニブ曝露量は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者とで同程度であった（EIG-LNF-003 試験）。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。
- 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（EIG-LNF-006 試験）。この増加の程度は臨床的に意味があるものであったが、PK の変動が大きかったことに注意すべきである。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。ロナファルニブの腎排泄率が 1%未満であることを踏まえると、単剤投与を受ける HGPS 及び PL の患者集団には関連しないと考えられる。

1.3.6. 薬物相互作用

- *In vivo* 確認試験によると、ロナファルニブは CYP3A 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。ミダゾラムとの併用の場合約 7 倍の増加が認められた（EIG-LNF-016 試験第 1 群）。
- *In vivo* 確認試験によると、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 試験第 2 群）。ロペラミドは CYP3A の高感度基質ではないが、主に CYP3A4 及び CYP2C8 によって代謝され、CYP2B6 及び CYP2D6 の代謝経路は重要でない。
- ロナファルニブの曝露量は、強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールにより 5 倍増加する（P00393 試験）。したがって、ロナファルニブとケトコナゾールの併用は推奨されない。

- *In vivo* 確認試験によると、ロナファルニブの曝露量は、CYP2C9 阻害剤であるフルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害剤でもある）との併用投与において臨床的に意味のある差は認められなかった（EIG-LNF-021 試験）。
- *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た［幾何平均値比（GMR）1.6、90%信頼区間（CI）1.32～1.9］。
- *In vivo* 確認試験では、ロナファルニブは P-gp の弱い阻害剤であることが示され、フェキソフェナジン曝露量はわずかに増加した（GMR 1.2、90% CI 1.0～1.5）（EIG-LNF-016 試験第 2 群）。
- 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 試験第 1 群）。
- ロナファルニブ+RTV は BCRP 高感度基質であるロスバスタチンの曝露量を著しく増加させず、BCRP 阻害剤ではない（EIG-LNF-008 試験第 2 群）。
- ロナファルニブ+RTV は OATP1B1 高感度基質であるピタバスタチンの曝露量を著しく増加させず、OATP1B1 阻害剤ではない（EIG-LNF-009 試験第 2 群）。

1.3.7.　QTc 延長

正式な高精度 QTc 試験（EIG-LNF-010 試験）において、2 用量レベル（臨床的ブーストレジメン及び治療用量を超える用量）の RTV・ブーストしたロナファルニブを評価したところ、心拍数及び心伝導、すなわち PR 間隔及び QRS 間隔に対して臨床に関係する影響は認められなかった。ロナファルニブ+RTV 投与中のベースラインからの QTcF の平均変化量は、治療用量（ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg）ではプラセボよりやや減少し、治療用量を超える用量（ロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg）ではプラセボよりやや増加した。治療用量を超える用量で投与したときに予想される QTcF への影響（ΔΔQTcF）は、ロナファルニブの T_{max} 時点で 2.57 msec（90% CI：-1.57～6.72）、RTV の T_{max} 時点で 1.50 msec（90% CI：-2.26～5.27）であった。
ロナファルニブ単剤での高精度 QTc 試験（EIG-LNF-022 試験）の結果は製造販売承認申請後に得られた。治療用量を超える用量（200 mg BID）を投与中のベースラインからの QTcF の平均変化量はプラセボより増加し、予想される QTcF への影響（ΔΔQTcF）の最大値は 18.8 ms（90% CI : 10.94～26.70）であった。この濃度-QTc 解析に基づくと、10 msec を超える QTcF への影響（ΔΔQTcF）は血漿中ロナファルニブ濃度が約 250 ng/mL まで除外できる。HGPS 患者では、C_{max} の平均値は約 2500 ng/mL であり（07-01-0007 試験 ProLon1）、この濃度での QTcF への影響（ΔΔQTcF）は 15.91 ms（90% CI: 8.60～23.22 ms）と予想される。

1.3.8.　薬力学

有効性が確認された薬力学的バイオマーカーはなかったが、生存期間を薬力学的評価項目とした。

2.　個々の試験結果の要約

2.1.　ヒト生体試料試験

モジュール 2.6.4（薬物動態試験の概要文）及びモジュール 2.6.5（薬物動態試験概要表）にヒト生体試料を用いて実施した非臨床試験の結果を詳述する。

In vitro ヒト生体試料試験はすべてロナファルニブ単剤で実施した。濃度は広範囲に及び、115 mg/m^2 及び 150 mg/m^2 1 日 2 回の用量レベルで HGPS 及び PL 患者に認められる妥当な臨床濃度（すなわち C_{max}）をカバーしていた。

2.1.1.　血漿タンパク結合

ロナファルニブはヒト血漿タンパク質と高度（99.2%～99.7%）に結合した。ロナファルニブを 0.5～40 µg/mL の濃度範囲で試験したとき、濃度依存性は認められなかった（SN98139; モジュール 2.6.4、1.4.1 項）。[^{3}H]-ロナファルニブ（0.4 µg/mL 及び 2 µg/mL）の精製血清タンパク質に対する結合率は、HSA（2%～4%）、AAG（0.1%）及び様々な HSA-AAG の組み合わせで 94%～98%であった（SN98276; モジュール 2.6.4、1.4.1 項）。HSA 及び AAG の双方の存在下でロナファルニブをインキュベートしたとき、HSA のすべての濃度で結合率は一貫していたことから（95.1%～98.4%）、HSA 濃度が低い病態生理学的条件下においてロナファルニブの総結合率は影響を受けないことが示唆された。

2.1.2.　代謝

反応表現型解析

組換えヒト CYP 分子種を用いる方法及び CYP 選択的阻害薬物添加 HLM を用いる方法の 2 通りの *in vitro* アプローチを用いて、ロナファルニブの代謝におけるヒト CYP 酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A）の役割を評価する *in vitro* 試験を実施した（15EIGEP1; モジュール 2.6.4、1.5.1.2 項）。本試験において、ロナファルニブは 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 CYP 及び阻害薬物添加 HLM 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たが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2E1 を含む他のいくつかの CYP アイソフォームが関与する可能性もある。

HLM 及び cDNA 発現組換えヒト CYP Supersomes を用いてロナファルニブの *in vitro* 酸化代謝における CYP 酵素の役割を評価し、代謝物の生成を評価した（SN98277; モジュール 2.6.4、1.5.1.2 項）。代謝と酵素活性の相関分析及び CYP 選択的阻害の影響に基づき、ロナファルニブの 2 種類の主要代謝物（M25 及び M33）及び 2 種類の微量代謝物（M8 及び M26）は CYP3A4 及び CYP3A5 を介して生成され、別の微量代謝物 M10 は CYP2C8 を介して生成されることが、全体のデータから示唆された。

2.1.3.　薬物代謝酵素の誘導／阻害及び薬物相互作用の可能性

シトクロム P450 酵素の潜在的阻害剤としてのロナファルニブの *in vitro* 評価

ロナファルニブが併用薬の代謝を阻害する可能性を確認するため、HLM を用いて CYP 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）に対するロナファルニブの阻害能を単一濃度 10 µmol/L で評価する *in vitro* 試験を実施した。HLM におけるロナファル

ニブ 10 μmol/L の CYP 活性阻害率は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 で 10%～17%、CYP2C8 で 25%、CYP2C9 で 28%であり、CYP2C19（S-メフェニトインをプローブ基質として使用）、CYP3A（テストステロンをプローブ基質として使用）及び CYP3A（ミダゾラムをプローブ基質として使用）で、それぞれで 50%、57%及び 62%であった（14EIGEP1_Study 3; モジュール 2.6.4、1.5.3.2 項）。IC_{50} 値は、CYP2C19、ミダゾラムをプローブ基質とした CYP3A 及びテストステロンをプローブ基質とした CYP3A で、それぞれ 15、5.2、11 μmol/L であった（14EIGEP1_Study 4; モジュール 2.6.4、1.5.3.2 項）。

IC_{50} シフト法を用いて、HLM における CYP2C19 及び CYP3A のロナファルニブによる時間依存的阻害の可能性を評価した。β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）の存在下及び非存在下で、プールした HLM とロナファルニブ（0～100 μmol/L の 8 濃度）を 30 分間プレインキュベートした後、CYP 酵素活性を測定した。結果から、ロナファルニブは CYP2C19 の TDI ではないが、CYP3A（プローブ基質としてミダゾラム又はテストステロンを使用）の TDI である可能性の高いことが示唆された（14EIGEP1_Study 5; モジュール 2.6.4、1.5.3.2 項）。

別の試験において、ロナファルニブが HLM における CYP アイソフォーム CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6 の可逆的及び／又は TDI である可能性を調べた。6 濃度（0.2～50 μmol/L）のロナファルニブと HLM を、NADPH の存在下又は非存在下で 30 分間プレインキュベートするか、又はプレインキュベートしなかった（0 分間プレインキュベート）。ロナファルニブは CYP2C8 の可逆的阻害剤であると考えられる（IC_{50}=19.6±2.99 μmol/L）。しかし、ロナファルニブが *in vivo* でこのような高濃度になることはない。ロナファルニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2D6 の可逆的阻害剤とみなされない（すべて IC_{50}>50.0 μmol/L）。ロナファルニブは検討した 5 種類のどの CYP の TDI でもないと考えられる。ロナファルニブで得られた fold shift 値は、CYP2B6 で 1.02 超、CYP2C8 で 0.872 であり、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2D6 についての fold shift はなかった（CYP1838 R3A）。

別の CYP 阻害試験において、6 段階の濃度（0～500 μmol/L）の HLM、さらには CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 代謝のプローブ基質と共にインキュベートした（SN00030; モジュール 2.6.4、1.5.3.2 項）。CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 に対するロナファルニブの IC_{50} 値は 178 μmol/L 以上であった。ロナファルニブは CYP2C9 を阻害し、IC_{50} 値は 25 μmol/L であったが、この阻害作用は代謝に基づくものではないと判断された。ロナファルニブは CYP3A4（テストステロン）を阻害し、IC_{50} 値は 16 μmol/L であった（阻害定数［K_i］=3.6 μmol/L）。また、ロナファルニブは、この試験で CYP3A4 の機序に基づく阻害剤であることも明らかになった（K_i=2 μmol/L）。

チトクロム P450 酵素の潜在的誘導剤としてのロナファルニブの *in vitro* 評価

ヒト肝細胞を用いて、3 濃度（0.674、6.74 及び 20.2 μmol/L）のロナファルニブによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の酵素活性及び mRNA 発現の誘導能を評価する *in vitro* 試験を実施した（14EIGEP1_Study 6; モジュール 2.6.4、1.5.3.1 項）。ロナファルニブは検討した 3 濃度のいずれにおいても CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の酵素活性を増強しなかった（溶媒対照の 2 倍未満、陽性対照の 20%未満）。ドナー3 名中 2 名の肝細胞において、ロナファルニブはいずれの濃度においても、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の mRNA 発現を増加させなかった。ドナー3 名中 1 名の肝細胞では、検討した 3 つの濃度のいずれにおいてもロナファルニブによる CYP1A2 mRNA 発現の

増加は認められなかった。ロナファルニブは 0.674 µmol/L 及び 20.2 µmol/L で CYP2B6 mRNA 発現を増加させなかったが、6.74 µmol/L で発現を 3.1 倍に増加させた。ロナファルニブは 0.674 µmol/L で CYP3A4 mRNA 発現を増加させなかったが、6.74 µmol/L 及び 20.2 µmol/L で発現をそれぞれ 14 倍及び 5.3 倍に増加させた。

これらの結果に基づくと、ロナファルニブはおそらく検討した 3 濃度のいずれにおいても CYP1A2 の誘導剤ではない。一方、ロナファルニブは 6.74 µmol/L 及び 20.2 µmol/L でそれぞれ CYP2B6 及び CYP3A 酵素の mRNA 発現を誘導したが、ドナー間で著しい変動が認められた。

ロナファルニブは CYP3A4 を誘導しないことから、ロナファルニブは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導しないとも言える。

ドナー3 名中 2 名の肝細胞において、ロナファルニブは、検討した最高濃度 20.2 µmol/L で、溶媒対照及び検討した 2 つの低濃度（それぞれ 0.674 µmol/L 及び 6.74 µmol/L）と比較して、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の酵素活性及び mRNA 発現を有意に低下させた。もう 1 名ドナーの肝細胞でも CYP1A2 活性及び mRNA 発現の低下が認められたが、CYP2B6 及び CYP3A 活性及び mRNA 発現の低下は認められなかった。これら 3 つの CYP アイソフォームの mRNA 発現における酵素活性の低下の理由は不明であるが、CYP 及び mRNA 発現のダウンレギュレーション又は抑制及び／又は酵素活性の阻害が含まれる可能性がある。

20.2 µmol/L という濃度は、当初、臨床で試験されたロナファルニブの用量がブーストした RTV との併用で 50、75 及び 100 mg BID であったときに選択された。HDV 臨床試験（EIG-300 試験）において、ロナファルニブ 50 mg BID+RTV 100 mg BID 群で認められた Day 28 の C_{max} 濃度は、検討した 0.674 µmol/L と 6.74 µmol/L の間の範囲（例：2003.92 ng/mL）にあった。これは、検討した最高濃度 20.2 µmol/L の約 3～30 分の 1 である（例:12,902 ng/mL）。

HGPS 患者において検討されているロナファルニブ単剤の用量レベル（115 mg/m^2 及び 150 mg/m^2）では、下の表 2.1.3-1（平均 PK パラメータ及び用量で標準化した値）に要約するように、HDV プログラムの臨床用量と同程度の曝露量が達成された。

表 2.1.3-1　早老症、がん及び D 型肝炎ウイルスの試験を通じた定常状態におけるロナファルニブの平均血漿中濃度

試験	LNF 用量	N	LNF C_{max}（ng/mL）（%CV）	LNF $AUC_{0\text{-}t(0\text{-}12)}$（ng•h/mL）（%CV）	LNF $AUC_{0\text{-}24}$[a]（ng•h/mL）（%CV）	用量標準化 C_{max}（ng/mL）	用量標準化 $AUC_{0\text{-}12}$（ng•h/mL）
HGPS 患者（07-01-0007）	115 mg/m^2 カプセル	5	2130 (63.2)	12,500 (62.6)	33,900（NC）[b]	18.5	0.109
	115 mg/m^2 懸濁液	18	1350 (66.5)	6920 (91.0)	8310 (106)	11.7	0.060
	150 mg/m^2 カプセル	7	2510 (53.3)	14,900 (48.5)	14,800 (45.9)	16.7	0.099
	150 mg/m^2 懸濁液	11	2500 (34.6)	15,500 (24.3)	21,200 (26.5)	16.7	0.103
第 I 相小児がん患者 CNS 腫瘍（Kieran et al., 2007）	115 mg/m^2	3	3452 (118)	21,504 (113)	43,008 (113)	29.5	0.187
	150 mg/m^2	8	3598 (63)	29,613 (76)	59,226 (76)	24	0.197
HDV 患者（試験名：LOWR-1）	200 mg 1 日 2 回（125 mg/m^2）[c]	3	2900	27,392 (36.8)	54,784 (36.8)	23.2	0.219
	300 mg 1 日 2 回（187 mg/m^2）[c]	3	3200	29,100 (42)	58,200 (42)	17.1	0.155
HDV 患者（試験名：EIG-300）	LNF 50 mg+RTV 100 mg 1 日 2 回	11	2003 (29)	22,147 (29.3)	44,297 (29.3)	NA	NA

[a] $AUC_{0\text{-}24}=AUC_{0\text{-}t}\times2$

[b] AUC_{TAU}

[c] 1.6 mg/m^2 体表面積に調整

$AUC_{0\text{-}t(0\text{-}12)}$ = 初回投与から最終定量可能時間まで（0 時間から 12 時間まで）の血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{TAU} = 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、CNS = 中枢神経系、CV = 変動係数、HDV = D 型肝炎ウイルス、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、LNF = ロナファルニブ、N = 被験者数、NA =該当なし、NC = 算出せず、RTV = リトナビル

注：07-01-0007 試験について幾何平均値及び幾何 CV%を示す。

腸管、腎及び肝トランスポーターの潜在的基質としてのロナファルニブの *in vitro* 評価

In vitro 試験において、ヒト取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてのロナファルニブを評価した（14EIGEP1; モジュール 2.6.4、1.7.2 項）。遺伝子導入細胞及びベクター導入対照を 3 濃度（0.647、6.47、12 µmol/L）のロナファルニブと共に 2、5、10 分間インキュベートした。OATP1B1 及び OATP1B3 導入ヒト胎児腎臓（HEK）細胞におけるロナファルニブの取り込みは、ベクター導入対照細胞における取り込みとほぼ同じであったことから、ロナファルニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

同じ *in vitro* 試験（14EIGEP1; モジュール 2.6.4、1.7.2 項）の一部として、C2BBe1 細胞単層を用い、0.674、6.74 及び 12 µmol/L の濃度でロナファルニブが排出トランスポーターP-gp 及び BCRP の基質である可能性を評価したところ、排出比はそれぞれ 2.08、1.97 及び 1.41 であった。Valspodar 又は Ko143 存在下における排出比は、それぞれ 1.30 及び 1.85 であった。ロナファルニブの排出比が 2.00 に近いことを考慮すると、排出比のみからロナファルニブが排出トランスポーターの基質であるか判断することは困難であった。これらの結果に基づき、トランスポーター選択的阻害剤を使用した。P-gp 阻害剤の valspodar は、ロナファルニブの P_{app}（基底側から頂端側）を大きく低下させた一方、BCRP 阻害剤 Ko143 は低下させなかった。したがって、ロナファルニブは P-gp の「重要でない」基質であるが、BCRP の基質ではないと結論付けられる。

導入 HEK293 細胞を用いて、ロナファルニブがヒト solute carrier（SLC）トランスポーターOCT1 の基質である可能性を評価した（1、10、50 及び 100 µmol/L 並びに対照阻害剤存在下で 1 µmol/L 及び 10 µmol/L）。この試験条件下で、ロナファルニブは OCT1 の基質ではないことが確認された（CYP1838 R2A）。

腸管、腎及び肝トランスポーターの潜在的阻害剤としてのロナファルニブの *in vitro* 評価

In vitro 試験において、以下のヒトトランスポーターの阻害剤としてのロナファルニブを評価した：OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、BCRP 及び P-gp（14EIGEP1; モジュール 2.6.4、1.7.1 項）。肝臓の取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3）及び腎臓の取り込みトランスポーター（OAT1、OAT3 及び OCT2）のそれぞれを導入した HEK 細胞株を用いて、取り込みトランスポーターの阻害剤としてのロナファルニブを評価した。ロナファルニブは OAT1、OAT3 及び OCT2 の活性をそれぞれ 11.3%、0%及び 7.05%阻害した。ロナファルニブは腎取り込みトランスポーターの阻害剤に分類されない。

一方、OATP1B1 及び OATP1B3 を導入した HEK 細胞において、ロナファルニブは特異的プローブ基質の取り込みをそれぞれ 62.5%及び 34.1%阻害した。肝取り込みトランスポーターの結果から、ロナファルニブは OATP1B3 の阻害剤でなく、OATP1B1 の阻害剤であることが示された。ロナファルニブは OATP1B1 を IC_{50} 値 6.7 µmol/L で阻害する（14EIGEP1; モジュール 2.6.4、1.7.1 項）。

C2BBe1 細胞単層を用いて双方向法（単一濃度）により、P-gp 及び BCRP の阻害剤としてのロナファルニブを評価し、その後一方向法（基底側から頂端側）により IC_{50} を求めた。最初に、ロナファルニブ濃度 12 µmol/L で P-gp 及び BCRP の阻害を評価した。細胞単層を横切る P-gp プローブ基質（ジゴキシン 10 µmol/L）及び BCRP プローブ基質（クラドリビン 10 µmol/L）の輸送を P-gp 及び BCRP 活性の指標とした。ロナファルニブは 12 µmol/L の濃度で P-gp を 95.3%、BCRP を 93.9%阻害した。阻害率が 50%を超えたことから、一連のロナファルニブ濃度で P-gp 及び BCRP

の両方について IC_{50} 評価を実施した。

P-gp 及び BCRP についての IC_{50} 値は、それぞれ 0.740 µmol/L 及び 1.45 µmol/L であった（14EIGEP1; モジュール 2.6.4、1.7.1 項）。

導入 HEK293 細胞を用いて、ロナファルニブがヒト SLC トランスポーターMATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性を評価した。放射性標識プローブ基質（[^{14}C]-メトホルミン及び[^{14}C]-テトラエチルアンモニウム）を、ロナファルニブ（0.03、0.1、0.3、1、3、10 µmol/L）の非存在下及び存在下で SLC トランスポーター発現 HEK293 細胞及び対照細胞の両方とインキュベートした。ロナファルニブはこの試験条件下で、MATE1 及び MATE2-K を介したプローブ基質の輸送を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 1.91 µmol/L 及び 2.55 µmol/L であった。治療用量及びヒト曝露データ（115 mg 用量における C_{max}：カプセル：2130 ng/mL 又は 3.33 µmol/L、懸濁液：1350 ng/mL 又は 2.11 µmol/L、150 mg 用量における C_{max}：カプセル：2,510 ng/mL 又は 3.93 µmol/L、懸濁液：2,500 ng/mL 又は 3.91 µmol/L［07-01-0007 試験 Abbreviated Pharmacokinetic Report］）を考慮し、f_u0.01 を使用した[$C_{max\,u}$]/IC_{50} 比の評価により、ロナファルニブが臨床においてトランスポーターMATE2-K（比 0.008～0.015）の阻害を介した DDI を引き起こす可能性の低いことが示された。ロナファルニブを 115 mg/m^2 用量で投与した場合、臨床において MATE1 の阻害を介した DDI が生じる可能性は低い（比 0.011～0.017）。ヒト曝露データは、150 mg/m^2 用量における MATE1 についての比が境界域（比 0.021）であることを示すが、臨床的に意味のある相互作用が起こる可能性は低い（CYP1838 R1）。

導入 HEK293 細胞におけるヒトトランスポーターOCT1 及び膜小胞における BSEP に対するロナファルニブの阻害能を評価した（0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 µmol/L）。ロナファルニブは、この試験条件下で、OCT1 を介したプローブ基質輸送の阻害剤である（IC_{50}=0.797 µmol/L）が、BSEP を介した輸送は阻害しないことが確認された。ただし、ロナファルニブは BSEP 活性を刺激するように思われる（CYP1838 R2B; モジュール 2.6.4、1.7.1 項）。

2.2.　臨床薬理試験

がん患者並びに HGPS 及び PL 患者で収集した PK データに加え、多数の健康被験者試験においてロナファルニブの臨床薬理を評価した。ロナファルニブの臨床薬理を裏付ける試験及びその評価の概要を表 1.3-1 に示す。付録 A に、健康被験者を対象としたすべての完了済みロナファルニブ第 I 相試験及び腎機能障害患者、肝機能障害患者、進行がん患者を対象としたすべての完了済みロナファルニブ第 I 相試験の主要な PK 結果の一覧を示す。試験番号に「EIG」が含まれる試験は、Eiger 社依頼試験であり、P00042 試験、P00260 試験、P00393 試験、P00394 試験、P02673 試験、I97-211 試験、C97-258 試験、C97-262 試験及び Kieran et al.（2007）は Merck（SPRI）社依頼試験、07-01-0007 試験は PRF 依頼試験である。これらを表 2.2-1 に要約する。

表 2.2-1　治験依頼者別ロナファルニブ臨床薬理試験

治験依頼者	試験番号	試験の種類	治験薬 [a]
Eiger	EIG-LNF-003	肝機能障害	ロナファルニブ+RTV
Eiger	EIG-LNF-006	腎機能障害	ロナファルニブ+ RTV
Eiger	EIG-LNF-007	DDI	ロナファルニブ+ RTV
Eiger	EIG-LNF-008	DDI	ロナファルニブ+ RTV
Eiger	EIG-LNF-009	DDI	ロナファルニブ+ RTV
Eiger	EIG-LNF-010	高精度 QTc	ロナファルニブ+ RTV
Eiger	EIG-LNF-022	高精度 QTc	ロナファルニブ
Eiger	EIG-LNF-015	DDI	ロナファルニブ
Eiger	EIG-LNF-016	DDI	ロナファルニブ
Eiger	EIG-LNF-017	DDI	ロナファルニブ
Eiger	EIG-LNF-019	服用補助食品の影響	ロナファルニブ
Eiger	EIG-LNF-020	服用補助食品の影響	ロナファルニブ
Eiger	EIG-LNF-021	DDI	ロナファルニブ
Merck	C97-258	MTD	ロナファルニブ
Merck	C97-262	MTD	ロナファルニブ
Merck	I97-211	MTD	ロナファルニブ
Merck	P00042	食事の影響	ロナファルニブ
Merck	P00260	AME	ロナファルニブ
Merck	P00393	DDI	ロナファルニブ
Merck	P00394	MTD	ロナファルニブ
Merck	P02673	年齢及び性別	ロナファルニブ
Merck	Kieran et al., 2007	MTD	ロナファルニブ
PRF／ボストン小児病院	07-01-0007	有効性	ロナファルニブ

[a] 一部の試験では、Eiger 社の HDV プログラムのためロナファルニブと RTV の併用が使用された。
AME = 吸収・代謝・排泄、DDI = 薬物相互作用、HDV = デルタ肝炎ウイルス、MTD = 最大耐量、RTV = リトナビル

2.2.1.　薬物相互作用試験

2.2.1.1.　止瀉薬（ロペラミド）DDI 試験（EIG-LNF-015 試験）

目的及び治験デザイン：

EIG-LNF-015 試験は、男女の健康成人被験者の 2 群を組み入れた単施設、2 期、1 投与順序、multi-DDI 試験であり、ロペラミド単回投与時（第 1 群、1×2 mg 錠、15 例組入れ、11 例完了）の PK に対するロナファルニブ及び RTV 反復投与（ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与）の影響を評価するとともに、ロペラミド単回投与時（第 2 群、1×2 mg 錠、15 例組入れ、15 例完

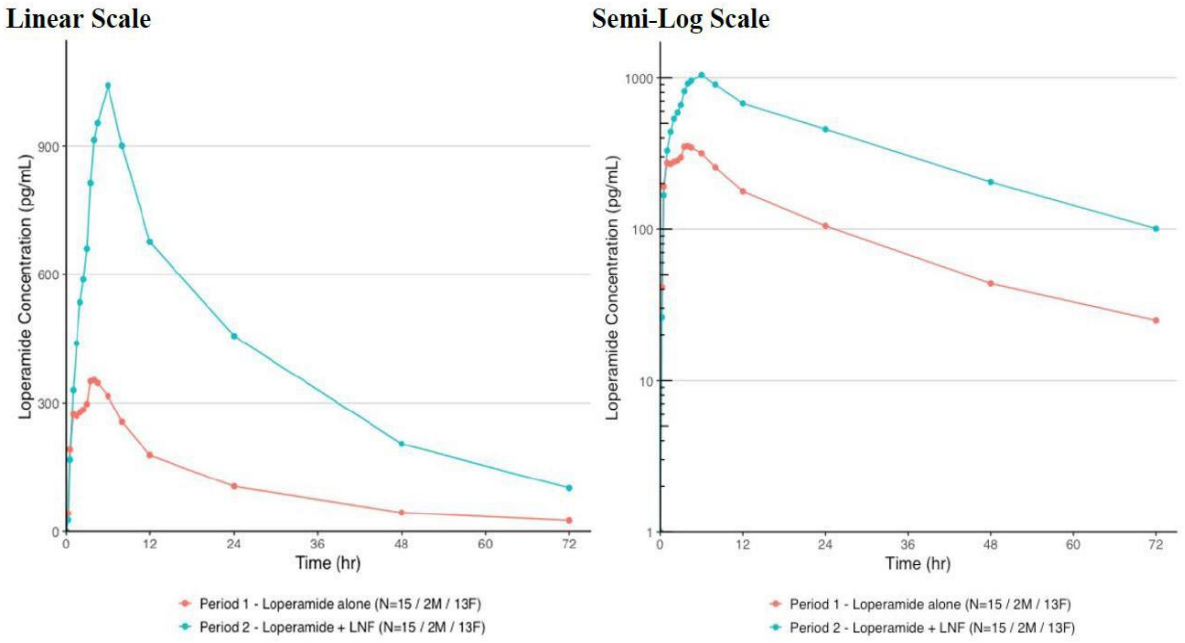
了）の PK に対するロナファルニブ（単剤）100 mg BID 5 日間投与の影響を評価した。第 2 群（ロナファルニブ単剤）のデータを以下に示す。ロペラミドはロナファルニブ（単剤）及びロナファルニブ+RTV に伴う下痢の治療に用いられる（ロナファルニブ+RTV は HDV の治療に用いられるレジメンである）。ロペラミドは、主に CYP3A 及び CYP2C8 により代謝され、CYP2D6 及び CYPB6 もわずかに関与する。

結果：

ロナファルニブ（単剤）のロペラミド（2 mg）単回投与に対する影響

血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.2.1.1-1 に示す。これは、ロペラミド単回投与時の PK にロナファルニブ（単剤）が強く影響することを示す。図 2.2.1.1-1 に示すように、ロペラミド単回投与とロナファルニブ反復投与（100 mg BID、連続 5 日間投与）の併用により、ロペラミド単剤の単回投与と比較してロペラミドの曝露量が大きく増加した。

図 2.2.1.1-1　平均ロペラミド血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-015 試験）



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; N = 被験者数; M = 男性
出典：EIG-LNF-015 CSR Group 2 Figure 1

ロナファルニブ定常状態時に投与したロペラミドの C_{max} は、ロペラミド単剤の単回投与時と比較して 3 倍に上昇し、2 時間遅れで認められた（T_{max} 中央値）。ロナファルニブ反復投与と併用したときのロペラミドの T_{max} の範囲（4～12 時間）は、ロペラミド単剤投与時（0.5～6.02 時間）に比べて広かった。ロペラミドの曝露量［初回投与から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）］は、ロナファルニブ併用時（AUC_{0-t}=26 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=28.8 ng•h/mL）には、ロペラミド単剤投与時（AUC_{0-t}=6.6 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=7.2 ng•h/mL）の約 4 倍になった。AUC が 4 倍増になったことに一致して、ロペラミドの見かけの経口クリアランス（CL/F）がロナファルニブとの併用によって 4 分の 1 に低下した（276 L/h から 69.4 L/h に減少）。しかし、消失速度定数（K_{el}）及び $T_{1/2}$ は同程度であった。

ロナファルニブ反復投与とロペラミド単回投与の併用時には、ロペラミドの重要な 3 つの PK パ

ラメータである C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の値が有意に上昇した（表 2.2.1.1-1）。点推定値及び対応する 90% CI は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 3.139（2.795～3.526）、3.954（3.447～4.536）、及び 3.987（3.447～4.614）であった。ロペラミドの T_{max} は、ロナファルニブ反復投与後にロペラミドを併用投与したとき（中央値 6 時間）の方が、ロペラミド単剤投与時（中央値 4 時間）に比べて約 2 時間遅かった（差の中央値 2.00、90% CI 1.508～2.258、p=0.001635）。

表 2.2.1.1-1　ロナファルニブ反復投与併用時又は非併用時のロペラミドに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-015 試験–第 2 群）

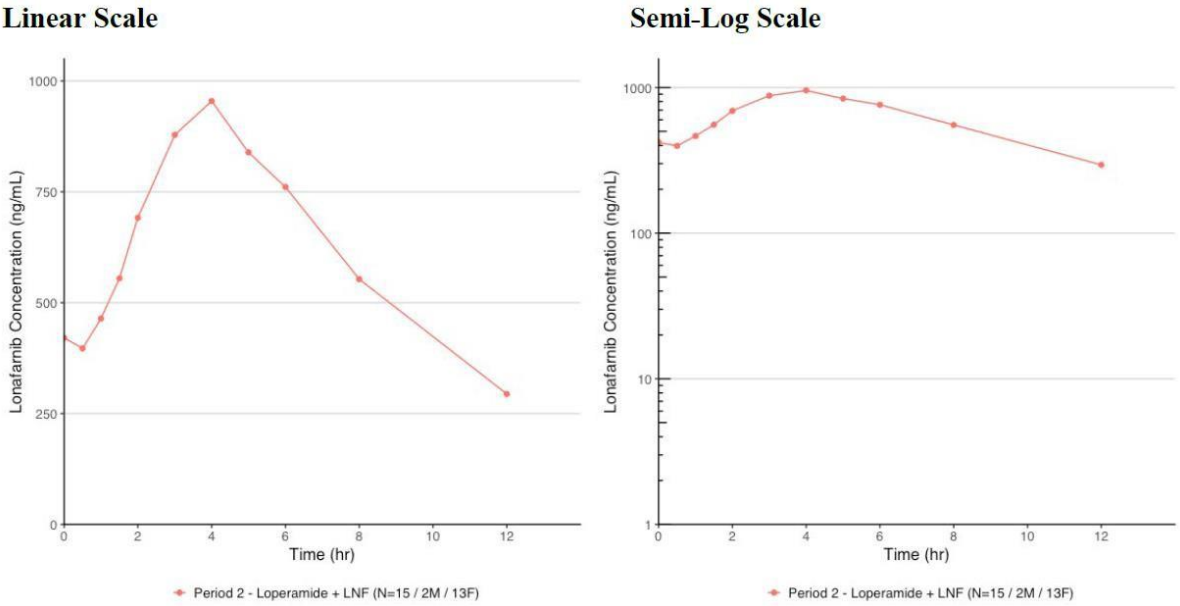
パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		ロペラミド +LNF（試験）（Day 10）	ロペラミド（対照）（Day 1）		下限	上限
C_{max}（ng/mL） N=15（M2/F13）	18.21	1.02	0.32	3.139	2.795	3.526
AUC_{0-t}（ng•h/mL） N=15（M2/F13）	21.58	26	6.6	3.954	3.447	4.536
AUC_{0-inf}（ng•h/mL） N=14（M2/F12）	22.09	28.8	7.2	3.987	3.447	4.614

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-t} = 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_{0-inf} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-015 CSR 第 2 群 Table 16

ロナファルニブの定常状態における薬物動態

健康被験者に 100 mg BID で連続 5 日間投与した後の定常状態における平均血漿中ロナファルニブ濃度-時間曲線（線形目盛及び片対数目盛）を図 2.2.1.1-2 に示す。平均 C_{max} は 964 ng/mL であり、投与後約 4 時間（T_{max} 中央値）で認められた。定常状態における曝露量［投与間隔における AUC（AUC_{TAU}）］は 6940 ng•h/mL であった。終末（β）相半減期は 4.22 時間であった。

図 2.2.1.1-2　投与別の平均ロナファルニブ濃度の推移（EIG-LNF-015 試験–第 2 群）



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; M = 男性; N = 被験者数
出典：EIG-LNF-015 CSR 第 2 群 Figure 2

投与（Day 6～10 にロナファルニブ 100 mg BID）中のロナファルニブトラフ濃度によると、Day 8 及び Day 9 までに定常状態に達した（表 2.2.1.1-2）。Day 8 及び Day 9 のトラフ濃度は安定していた。しかし、Day 10 にトラフの顕著な低下が認められた。Day 10 におけるこのトラフ濃度の変動は、ロペラミドとロナファルニブの併用によってロナファルニブ PK 変動が拡大した可能性が高い。

表 2.2.1.1-2　ロナファルニブトラフ濃度の幾何平均値（GMCV%）の要約（EIG-LNF-015 試験–第 2 群）

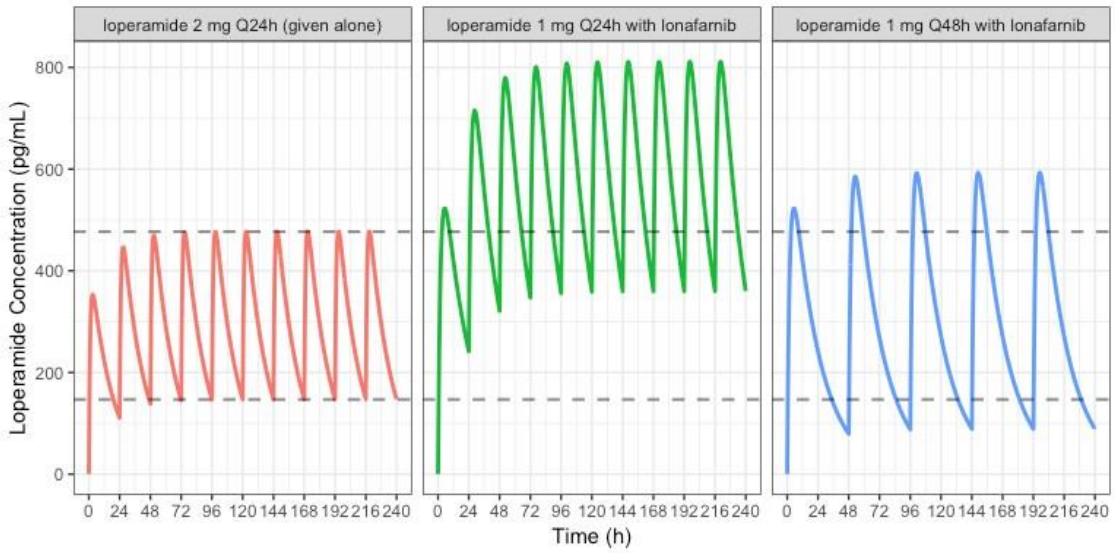
	ロナファルニブ（Day 10）		
パラメータ	N	GM	GMCV%
$C_{trough_Day\ 7}$（ng/mL）	15	298	36.3
$C_{trough_Day\ 8}$（ng/mL）	15	514	36.5
$C_{trough_Day\ 9}$（ng/mL）	15	509	39.9
$C_{trough_Day\ 10}$（ng/mL）	15	386	47.4

略語：C_{trough} = トラフ血漿中濃度、CV% = 変動係数、GM = 幾何平均値、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-015 CSR 第 2 群 Table 19

ロナファルニブ（単剤）併用時のロペラミド濃度のシミュレーション

ロペラミドは医療用医薬品及び OTC 止瀉薬として、1 mg の錠剤及びカプセル剤として市販されている。推奨用量より高用量（すなわち、推奨用量の 20～50 倍）のロペラミド使用に伴い、呼吸抑制、トルサード・ド・ポアント、心停止及び突然死が報告されている（Schifano et al.,, 2018）。Eiger 社は、本試験の第 2 群から得られた PK データを用いて実施したシミュレーションに基づき（図 2.2.1.1-3 参照）、ロペラミド投与推奨は以下とする予定である：ロナファルニブ単剤投与中の HGPS 及び PL の患者へのロペラミド投与では、1 日 1 回 1 mg を超えないようにする。この用量及び投与間隔での曝露量予測では、ロペラミド C_{max}（3350 pg/mL）が 4.1 分の 1（例：約 800 pg/mL）に維持される（Doser et al., 1995）。ロナファルニブは HGPS 患者の死亡率を低下させることが示されており（Gordon et al., 2018）、この集団における 10 年超のロペラミド併用で不整脈及び呼吸抑制との関連性は認められていないことから、この用量でも著しい下痢が持続する場合、リスクがベネフィットを上回るか否かを検討すべきである。ロペラミドの用量を増やす場合は徐々に増量し、患者ごとに効果のモニタリングを実施すること。

図 2.2.1.1-3　24 時間又は 48 時間ごとにロペラミドを投与したときのロナファルニブ併用時のロペラミド濃度のシミュレーション（EIG-LNF-015 試験–第 2 群）



C_{max} = 最高血漿中濃度、C_{trough} = トラフ血漿中濃度、Q24h = 24 時間ごと、Q48h = 48 時間ごと
比較のため、ロペラミド 2 mg Q24h（単独投与）の定常状態の C_{max} 及び C_{trough} の基準線を記載している。
出典：EIG-LNF-015 CSR 第 2 群 Figure 3 及び Loperamide Simulation Report

結論：本試験により、定常状態にあるロナファルニブ（100 mg BID）が CYP3A4 の機序に基づく阻害を介してロペラミドの全身曝露量を増加させることが確認された。PK シミュレーションから、ロペラミドの用量は 1 日 1 mg を超えてはならないことが示された。

2.2.1.2. ロナファルニブによる CYP3A4 の機序に基づく阻害及び P-gp 阻害（EIG-LNF-016 試験）

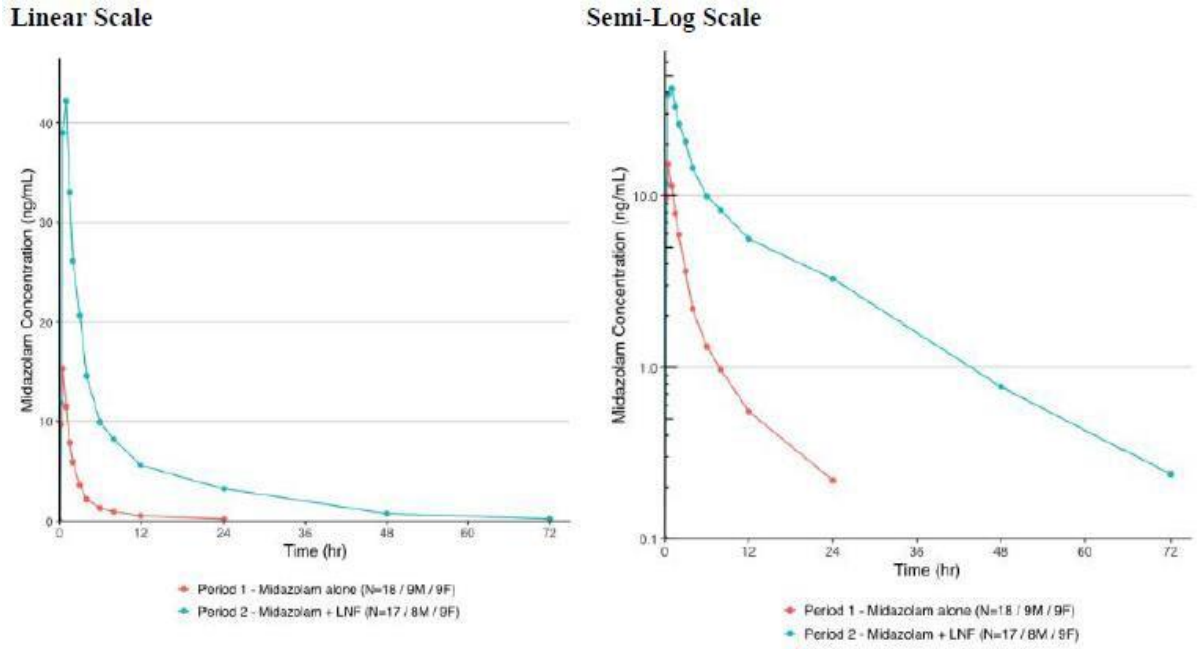
目的及び治験デザイン：EIG-LNF-016 試験は、男女の健康成人被験者の 2 群（計 N=36）を組み入れた単施設、2 期、1 投与順序、multi-DDI 試験であり、CYP3A4 高感度基質であるミダゾラム単回投与時（第 1 群：3 mg［1.5 mL 経口シロップ］、18 例組入れ）の PK 及び P-gp 高感度基質であ

るフェキソフェナジン単回投与時（第 2 群：1×180 mg 錠、18 例組入れ）の PK に基づいてロナファルニブ反復投与（ロナファルニブ 100 mg BID 5 日間投与）の CYP3A4 及び P-gp 阻害活性を評価した。両群の結果をここに示す。

第 1 群：ミダゾラムの PK に対する影響

結果：図 2.2.1.2-1 に示す濃度-時間プロファイルは、ミダゾラム単回投与時の PK に対するロナファルニブ（単剤）の強力な阻害活性を示す。図 2.2.1.2-1 に示すように、ミダゾラム単回投与とロナファルニブ反復投与（100 mg BID 連続 5 日間投与）の併用により、ミダゾラム単剤の単回投与と比較してミダゾラムの曝露量が大きく増加した。

図 2.2.1.2-1　ミダゾラムの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-016 試験、第 1 群）



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; M = 男性; N = 被験者数
出典：EIG-LNF-016 CSR Figure 1

ロナファルニブ定常状態時に投与したミダゾラムの C_{max}（C_{max}=45.3 ng/mL）は、ミダゾラム単剤の単回投与時（C_{max}=16.2 ng/mL）と比較して 2.8 倍に上昇し、0.5 時間遅れて認められた（T_{max} 中央値）。ロナファルニブ反復投与と併用したときの T_{max} の範囲（0.5～1.5 時間）は、ミダゾラム単剤投与時（0.25～1.0 時間）と変わらなかった。ミダゾラムの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、ロナファルニブ併用時（AUC_{0-t}=248 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=266 ng•h/mL）には、ミダゾラム単剤投与時（AUC_{0-t}=35.0 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=36.0 ng•h/mL）の約 7.1～7.4 倍になった。ミダゾラムの CL/F は、ロナファルニブ併用時に約 86%低下した（83.4 L/h vs. 11.3 L/h）。K_{el} は 48%低下し（0.133 1/h vs. 0.0690 1/h）、$T_{1/2}$ は約 92%短縮した（5.21 時間 vs. 10.0 時間）。

ロナファルニブ反復投与とミダゾラム単回投与の併用時には、ミダゾラムの重要な 3 つの PK パラメータである C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の値が統計的に有意に上昇した（表 2.2.1.2-1）。点推定値及び対応する 90% CI は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 2.802（2.396～3.276）、7.082（5.995～8.367）及び 7.391（6.280～8.698）であった。これらのミダゾラム濃度の顕著な上昇は、ロナファルニブによる重大な薬物相互作用と考えられる。具体的には、ロナファルニブは *in vivo* で CYP3A

の機序に基づく強力な阻害剤である。

表 2.2.1.2-1　ロナファルニブ併用時又は非併用時のミダゾラム曝露量に関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-016 試験、第 1 群）

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		LNF+ミダゾラム（試験）	ミダゾラム（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL） N=17（M8/F9）	26.57	45.3	16.2	2.802	2.396	3.276
AUC_{0-t}（ng•h/mL） N=17（M8/F9）	28.37	248	35.0	7.082	5.995	8.367
AUC_{0-inf}（ng•h/mL） N=15（M8/F7）	25.73	266	36.0	7.391	6.280	8.698

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-016 CSR Table 13

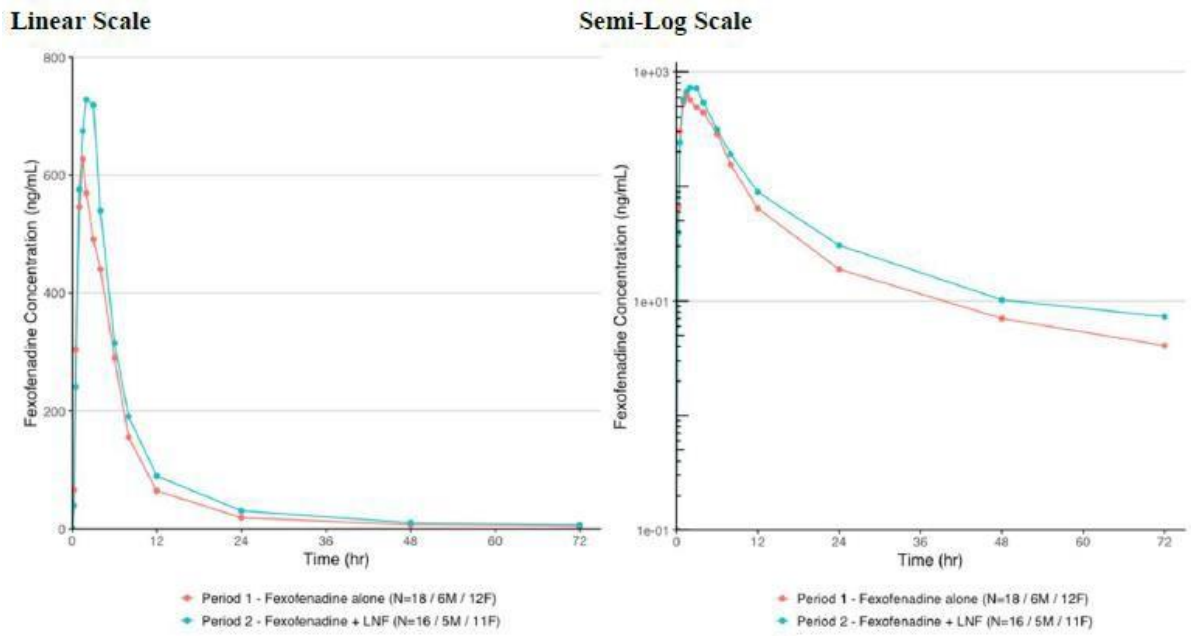
差の中央値に基づくと、ミダゾラムの T_{max} は、ロナファルニブとミダゾラムの併用投与後（1 時間）の方が、ミダゾラム単剤投与時（0.5 時間）に比べて約 0.5 時間遅かった（差の中央値 0.500、90% CI 0.2834～0.5001、p=0.004850）。

結論：本試験により、定常状態にあるロナファルニブ（100 mg BID）が CYP3A4 の機序に基づく阻害を介してミダゾラムの全身曝露量を大きく増加させることが確認された。増加の程度を考慮すると、ミダゾラムをロナファルニブと併用すべきでない。

第 2 群：フェキソフェナジンの PK に対する影響

結果：図 2.2.1.2-2 に示す平均血漿中濃度-時間プロファイルは、ロナファルニブ（単剤）にフェキソフェナジン単回投与時の PK に基づく P-gp 阻害活性のないことを示す。図 2.2.1.2-2 に示すように、フェキソフェナジン単回投与とロナファルニブ反復投与（100 mg BID 連続 5 日間投与）の併用は、フェキソフェナジン単剤の単回投与と比較してフェキソフェナジンの曝露量をわずかしか増加させなかった。

図 2.2.1.2-2　フェキソフェナジンの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-016 試験、第 2 群）



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; M = 男性; N = 被験者数
出典：EIG-LNF-016 CSR Figure 2

ロナファルニブ定常状態時に投与したフェキソフェナジンの C_{max}（C_{max}=764 ng/mL）は、フェキソフェナジン単剤の単回投与時（C_{max}=630 ng/mL）と比較して 21%上昇し、0.5 時間遅れて認められた（T_{max}）。フェキソフェナジンをロナファルニブ反復投与と併用したときの T_{max} の範囲（1.0～6.0 時間）は、フェキソフェナジン単剤投与時（0.5～4.0 時間）に比べて広かった。フェキソフェナジンの曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、ロナファルニブ併用時（$AUC_{0\text{-}t}$=4800 ng•h/mL 及び $AUC_{0\text{-}inf}$=4960 ng•h/mL）には、フェキソフェナジン単剤投与時（$AUC_{0\text{-}t}$=3880 ng•h/mL 及び $AUC_{0\text{-}inf}$=4000 ng•h/mL）に比べて約 24%増加した。フェキソフェナジンの CL/F は、ロナファルニブ併用時に約 20%低下した（36.3 L/h vs. 45.2 L/h）。K_{el} は 9%低下し（0.0620 1/h vs. 0.0680 1/h）、$T_{1/2}$ は 10%延びた（11.2 時間 vs. 10.2 時間）。

ロナファルニブ反復投与とフェキソフェナジン単回投与の併用時には、フェキソフェナジンの重要な 3 つの PK パラメータである C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の値は臨床的に意味があるほど上昇しなかった（表 2.2.1.2-2）。観察された相互作用は「弱い」と考えられ、フェキソフェナジンの用量調節は不要であると考えられる。

表 2.2.1.2-2　ロナファルニブ併用時又は非併用時のフェキソフェナジン曝露量に関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-016 試験、第 2 群）

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		ロナファルニブ+フェキソフェナジン（試験）	フェキソフェナジン（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL）N=16（M5/F11）	39.83	764	630	1.213	0.957	1.539
AUC_{0-t}（ng•h/mL）N=16（M5/F11）	28.12	4800	3880	1.237	1.043	1.468
AUC_{0-inf}（ng•h/mL）N=16（M5/F11）	27.51	4960	4000	1.241	1.050	1.467

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} =最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-016 CSR Table 16

差の中央値に基づくと、フェキソフェナジンの T_{max} は、ロナファルニブとフェキソフェナジンの併用投与後（2 時間）の方が、フェキソフェナジン単剤投与時（1.5 時間）に比べて約 0.75 時間遅かった（差の中央値 0.750、90% CI 0.2333～1.708、p=0.08213）。

結論：本試験により、定常状態のロナファルニブ（100 mg BID）は、P-gp 阻害を介した臨床的に意味のあるフェキソフェナジンの全身曝露量増加を引き起こさず、ロナファルニブは弱い P-gp 阻害剤であることが確認された。

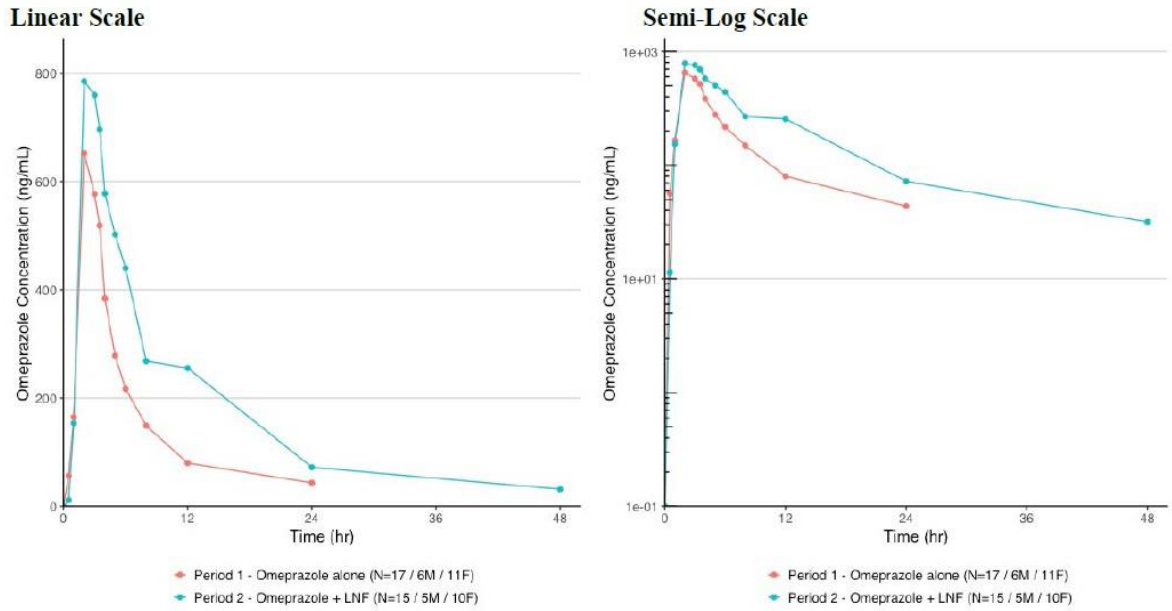
2.2.1.3. ロナファルニブによる CYP2C19 阻害（EIG-LNF-017 試験）

目的及び治験デザイン：EIG-LNF-017 試験は、男女の健康成人被験者の 2 群を組み入れた単施設、2 期、1 投与順序、DDI 試験及び食事の影響を検討する主要試験として実施した。第 1 群では、CYP2C19 の高感度基質であるオメプラゾール単回投与（第 1 群：1×40 mg カプセル、17 例組入れ）の PK に及ぼすロナファルニブ反復投与（75 mg BID 5 日間投与）の影響を評価した。第 2 群では、高脂肪／高カロリー朝食及び低脂肪／低カロリー朝食の影響を空腹時と比較評価した。Merck 社が先行実施した食事の影響試験（P00042 試験、モジュール 2.7.1.2.1.2 に記載）では、低脂肪／低カロリー食を評価せず、高脂肪／高カロリー食のみを評価した。一般に、早老症の小児は高脂肪食を摂取せず、低カロリーの軽い食事が多い。そこで、Eiger 社は EIG-LNF-017 試験においてこの食事条件も検討した。男女の健康被験者 18 例を組み入れ、75 mg ロナファルニブカプセル 1 カプセルを 3 つすべての条件下で試験した。第 3 群では、食事（高脂肪／高カロリーの標準的な朝食）がロナファルニブ及び RTV 併用単回投与時の PK に及ぼす影響を空腹時の PK と比較評価した（RTV 併用の第 3 群は製造販売承認申請資料には含めない）。第 1 群の PK の結果を以下に要約し、食事の影響の評価をモジュール 2.7.1.2.1.1 に要約する。

オメプラゾールの PK に対する影響

結果：図 2.2.1.3-1 では、オメプラゾール単回投与時の PK に対するロナファルニブ（単剤）の中程度の阻害活性を示す。図 2.2.1.3-1 に示すように、ロナファルニブ反復投与（75 mg BID 連続 5 日間投与）とともにオメプラゾール単回投与すると、オメプラゾールの単回投与と比較してオメプラゾールの曝露量が中程度増加した。

図 2.2.1.3-1　投与別の平均オメプラゾール濃度の推移（EIG-LNF-017 試験）



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; M = 男性; N = 被験者数
出典：EIG-LNF-017 CSR Figure 1

ロナファルニブ定常状態時でオメプラゾールを単回投与した時の C_{max}（978 ng/mL）は、オメプラゾール単剤の単回投与時（767 ng/mL）と比較して 28%上昇した。オメプラゾールの T_{max} の中央値は、ロナファルニブ反復投与の有無にかかわらず 2 時間であったが、範囲はロナファルニブ反復投与時（1～6 時間）の方がオメプラゾール単剤投与時（1～3.52 時間）に比べて広かった。オメプラゾールの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、ロナファルニブ併用時（AUC_{0-t}=3,320 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=3410 ng•h/mL）には、オメプラゾール単剤投与時（AUC_{0-t}=2080 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=2130 ng•h/mL）の 1.6 倍になった。オメプラゾールの CL/F は、ロナファルニブ併用時に約 47%低下した（11.8 L/h vs. 22.4 L/h）。オメプラゾールとロナファルニブの併用時には、オメプラゾール単剤投与時と比べて K_{el} が 25%（0.389 1/h vs.0.522 1/h）低下し、$T_{1/2}$ は 41%（1.78 時間 vs. 1.26 時間）延びた。

ロナファルニブ反復投与とオメプラゾール単回投与の併用時には、オメプラゾールの重要な 3 つの PK パラメータの値が統計的に有意に上昇した。点推定値及び対応する 90% CI は表 2.2.1.3-1 に示すように、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 1.275（1.0066～1.6149）、1.602（1.3408～1.9137）及び 1.600（1.3219～1.9374）であった。これらの結果に基づき、ロナファルニブは CYP2C19 の中程度の阻害剤である。

表 2.2.1.3-1　ロナファルニブ反復投与併用時及び非併用時のオメプラゾールに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-017 試験、第 1 群）

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		LNF+オメプラゾール（試験）	オメプラゾール（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL） N=15（M5/F10）	38.02	978	767	1.275	1.0066	1.6149
AUC_{0-t}（ng•h/mL） N=15（M5/F10）	28.2	3320	2080	1.602	1.3408	1.9137
AUC_{0-inf}（ng•h/mL） N=14（M4/F10）	29.15	3410	2130	1.600	1.3219	1.9374

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-017 CSR Table 17

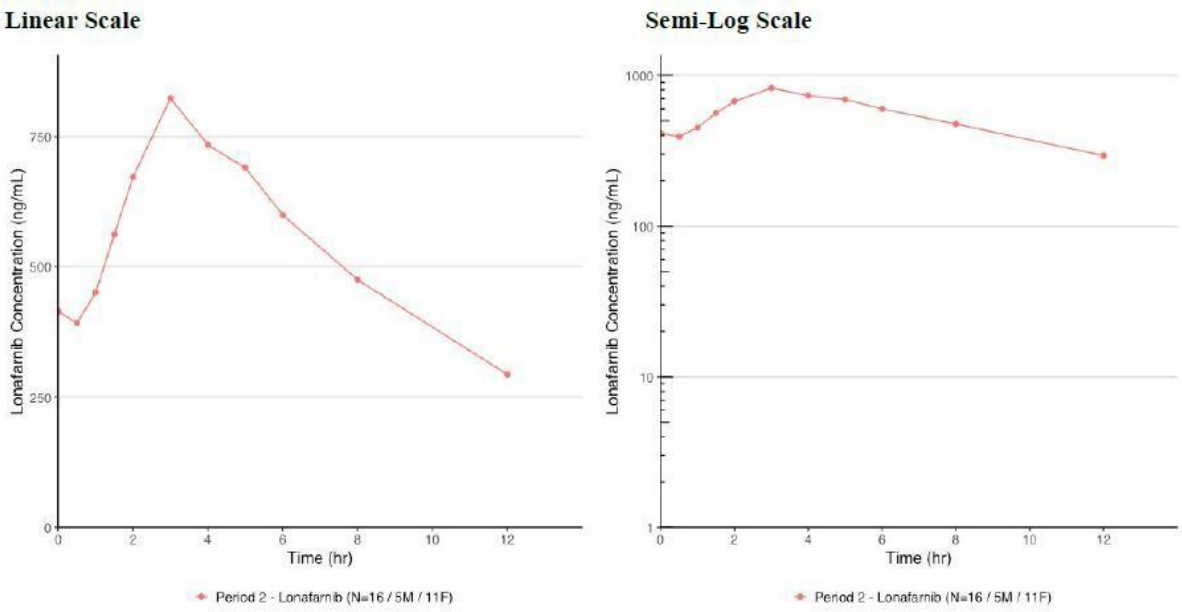
差の中央値に基づくと、オメプラゾールの T_{max} は、単剤投与時（中央値：2 時間）及びロナファルニブとの併用投与時（中央値：3 時間）で同程度であった（差の中央値-0.0250、90% CI：-0.9833～1.000、p=0.7239）。

結論：本試験により、定常状態にあるロナファルニブ（100 mg BID）が CYP2C19 の直接的／可逆的阻害を介してオメプラゾールの全身曝露量を増加させることが確認された。

<u>ロナファルニブの定常状態における薬物動態</u>

結果：健康被験者に 75 mg 1 日 2 回連続 5 日間投与した後の定常状態における平均血漿中ロナファルニブ濃度-時間曲線（線形目盛及び片対数目盛）を図 2.2.1.3-2 に示す。線形目盛のプロファイルの消失部分に認められるショルダーピークは、腸肝再循環に起因する可能性がある。

図 2.2.1.3-2　平均ロナファルニブ濃度の経時変化（EIG-LNF-017 試験、第 1 群）



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; M = 男性; N = 被験者数
出典：EIG-LNF-017 CSR Figure 2

C_{max} は 834 ng/mL であり、投与後 3 時間（T_{max} 中央値）で認められた。定常状態におけるロナファルニブの総曝露量（AUC_{TAU}）は 6200 ng•h/mL であり、$T_{1/2}$ は 5.57 時間であった。
トラフ濃度は Day 7 から Day 9 まで上昇し、Day 9 の夕方に低下した（表 2.2.1.3-2）。Day 10 までにトラフ濃度は安定したことから、ロナファルニブ濃度は定常状態に達したことが示された。最終投与日のロナファルニブのトラフ値の幾何平均値（GM）（%CV）は 372 ng/mL（58.6%）であった。

表 2.2.1.3-2　ロナファルニブトラフ濃度の幾何平均値（GMCV%）の要約（EIG-LNF-017 試験、第 1 群）

	ロナファルニブ		
パラメータ	N	GM	GMCV%
$C_{trough_Day\ 7}$（ng/mL）	17	240	57.5
$C_{trough_Day\ 8}$（ng/mL）	17	261	109
$C_{trough_Day\ 9\ (morning)}$（ng/mL）	16	372	58.6
$C_{trough_Day\ 9\ (evening)}$（ng/mL）	15	265	55.8
$C_{trough_Day\ 10}$（ng/mL）	15	363	53.9

C_{trough} = トラフ血漿中濃度、CV = 変動係数、GM = 幾何平均値、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-017 CSR Table 20

結論：ロナファルニブのトラフ濃度は Day 7 から Day 9 まで上昇した。Day 10 までにトラフ濃度は安定したことから、ロナファルニブ濃度は連続 5 日間投与で定常状態に達したことが示された。

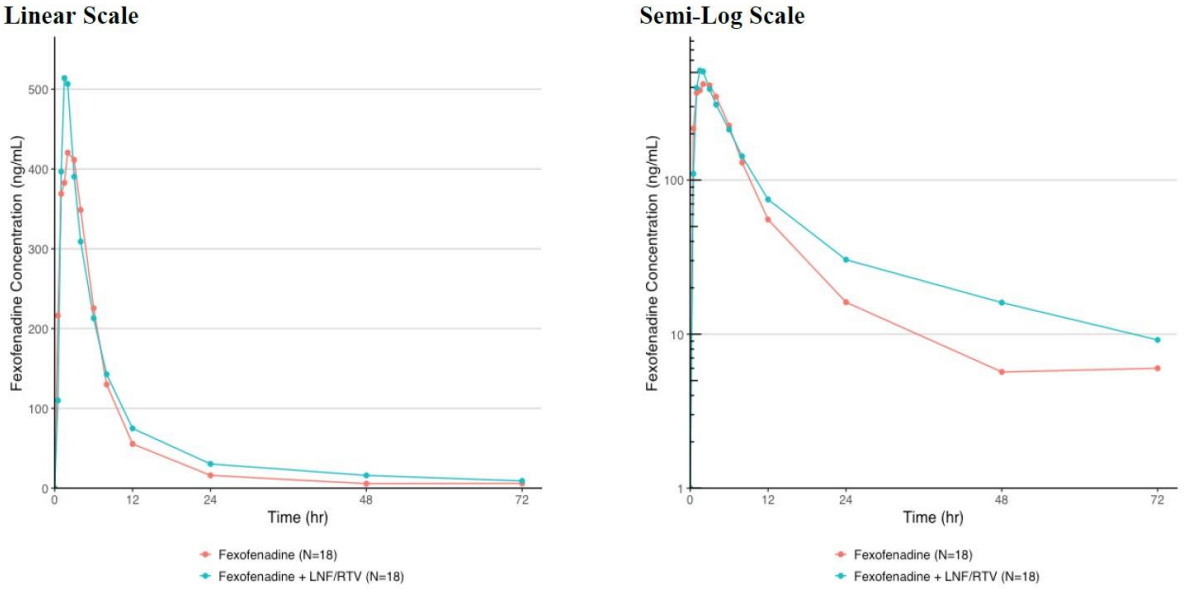
2.2.1.4. ロナファルニブ+RTV 反復投与がフェキソフェナジン及びロスバスタチンの単回投与時の PK に及ぼす影響（EIG-LNF-008 試験）

目的及び治験デザイン：EIG-LNF-008 試験は、男女の健康成人被験者を対象とした単施設、2 期、1 投与順序、並行群間比較 multi-DDI 評価であり、P-gp 高感度基質であるフェキソフェナジン単回投与時（第 1 群、1×180 mg）の PK 及び BCRP 高感度基質であるロスバスタチン単回投与時（第 2 群、1×10 mg 錠）の PK に対するロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間反復投与の影響を評価した。各被験者に、フェキソフェナジン（第 1 群、n=18）又はロスバスタチン（第 2 群、n=18）を 240 mL の室温の水とともに空腹時に、Day 1 及び Day 10 に 2 度、それぞれ単回経口投与した。Day 1 のフェキソフェナジン又はロスバスタチン投与後、4 日間のウォッシュアウト期間（Day 2～6）をおいて全被験者でロナファルニブ+RTV を 5 日間投与し、Day 6～9 については食事の有無にかかわらず投与を行った。ロナファルニブ+RTV の最終投与日（Day 10）の空腹時に朝のロナファルニブ+RTV 投与とフェキソフェナジン（第 1 群）又はロスバスタチン（第 2 群）のいずれかの単回投与を同時に実施した。フェキソフェナジン又はロスバスタチンの投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間後の Day 1～4 及び Day 10～13 に、PK 評価用の検体を逐次採取した。

第 1 群：ロナファルニブ+リトナビルがフェキソフェナジンの PK に及ぼす影響

結果：フェキソフェナジンをロナファルニブ+RTV と併用したところ、フェキソフェナジンの単回投与後の曝露量がごくわずかに増加した（図 2.2.1.4-1）。

図 2.2.1.4-1　投与期間別の平均フェキソフェナジン濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-008 試験、第 1 群）



LNF = ロナファルニブ; N = 被験者数; RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-008 CSR Figure 2

フェキソフェナジン吸収速度（C_{max}）は、ロナファルニブ+RTV 併用下と非併用下の GM に基づいて同程度であった（432 ng/mL vs. 449 ng/mL）。しかし、フェキソフェナジンの T_{max} はロナファルニブ+RTV との併用投与後の方が、フェキソフェナジン単剤投与時に比べて 0.25 時間（中央値）遅かった。フェキソフェナジンの血漿中曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、ロナファルニブ+RTV 併用時（AUC_{0-t}=3250 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=3440 ng•h/mL）には、フェキソフェナジン単剤投与時（AUC_{0-t}=2910 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=2950 ng•h/mL）に比べてそれぞれ 11.7%及び 16.6%増加した。フェキソフェナジンの $T_{1/2}$、K_{el} 及び CL/F は、ロナファルニブ+RTV の有無にかかわらず同程度であった。留意すべき点として、ロナファルニブ+RTV 併用時にはフェキソフェナジンの PK の変動（GMCV%）がすべての PK パラメータで大きかった。

ロナファルニブ+RTV 反復投与とフェキソフェナジン単回投与との併用時には、フェキソフェナジンの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）がわずかに増加した（表 2.2.1.4-1）。ロナファルニブ+RTV 反復投与併用時のフェキソフェナジンの C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf} の点推定値は、ロナファルニブ+RTV 非併用時のそれぞれ 96%、111%及び 117%であった。3 つの重要な PK パラメータのいずれについても、点推定値の 90% CI は 125%の上限内に収まらなかったことから、フェキソフェナジンの吸収速度及び吸収量がわずかに増す傾向が示された。ただし、これらの増加はロナファルニブ+RTV による P-gp の阻害を示すが、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。PK パラメータのうち唯一変化がみられた C_{max} は下限が 80%を下回った。しかし、これは、この PK パラメータに認められた大きな変動（98.9%）に関連する可能性が高い。

表 2.2.1.4-1　ロナファルニブ及びリトナビル併用時及び非併用時のフェキソフェナジンに関する ANOVA 結果の要約（EIG-LNF-008 試験、第 1 群）

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		フェキソフェナジン +LNF+RTV（試験）	フェキソフェナジン（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL） N=18（M12/F6）	73.84	432	449	0.96	0.66	1.41
AUC_{0-t}（ng•h/mL） N=18（M12/F6）	43.8	3250	2910	1.11	0.87	1.42
AUC_{0-inf}（ng•h/mL） N=17（M12/F5）	42.35	3440	2950	1.17	0.91	1.49

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数、RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-008 CSR Table 12

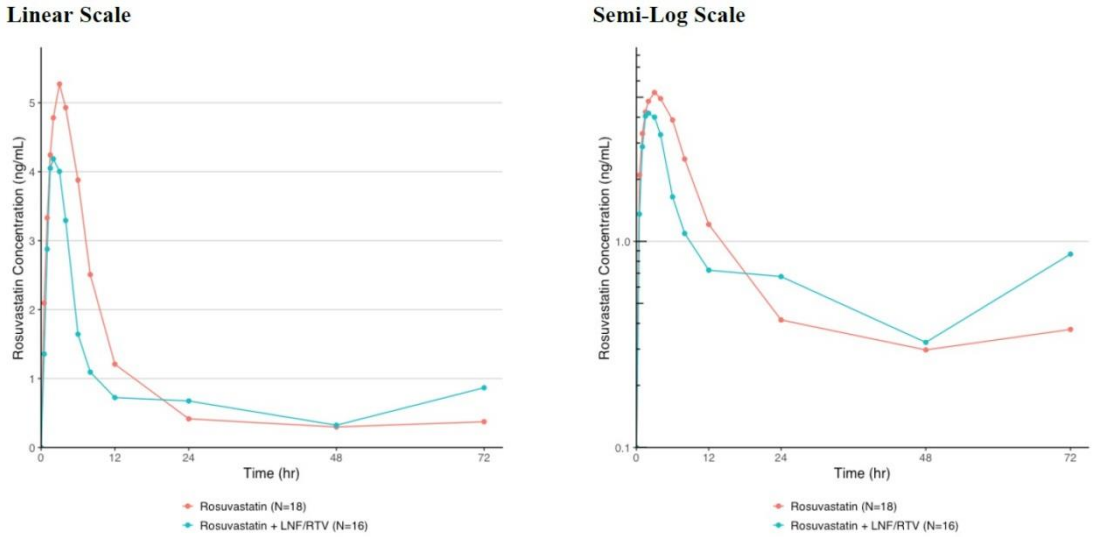
フェキソフェナジンをロナファルニブ+RTV と併用しても、フェキソフェナジンの T_{max} に大きな変化はなかった。

結論：総合すると、これらのデータは、3 つの重要な PK パラメータ全体でわずかな増加傾向を示している。これらの結果から、ロナファルニブ+RTV は弱い P-gp 阻害能を有する。

第 2 群：ロナファルニブ+リトナビルがロスバスタチンの PK に及ぼす影響

結果：第 2 群では、ロスバスタチン曝露量は、ロナファルニブ+RTV の有無にかかわらず同程度であった（図 2.2.1.4-2）。

図 2.2.1.4-2　投与期間別の平均ロスバスタチン濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-008 試験、第 2 群）



LNF = ロナファルニブ; N = 被験者数; RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-008 CSR Figure 3

ロスバスタチンの吸収速度（C_{max}）はロナファルニブ+RTV の有無にかかわらず同程度であり、T_{max} の中央値も同程度であった。ロスバスタチンの総曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、ロナファルニブ+RTV 併用時（AUC_{0-t}=32.4 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=38.9 ng•h/mL）には、ロスバスタチン単剤投与時（AUC_{0-t}=40.6 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=44.3 ng•h/mL）に比べてそれぞれ 20.2%及び 12.2%減少した。ロスバスタチンをロナファルニブ+RTV と併用投与したところ、K_{el} がわずかに低下し（0.05 1/h vs.0.10 1/h）、CL/F がわずかに増加し（248 L/h vs.232 L/h）、ロスバスタチンの $T_{1/2}$ が 1.8 倍に延長した（12.7 時間 vs. 6.88 時間）。PK の変動は両投与条件で同程度であった。
ロナファルニブ+RTV 反復投与時にはロスバスタチン単回投与の併用時と比べて、ロスバスタチン曝露量が 3 つの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）すべてでわずかに減少する傾向を示した（表 2.2.1.4-2）。ロスバスタチンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の GMR は、それぞれ 99%、80%及び 88%であった。しかし、これらの減少は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。これらの結果に基づき、ロナファルニブ+RTV は BCRP の阻害剤ではない。

表 2.2.1.4-2　ロナファルニブ及びリトナビル併用時及び非併用時のロスバスタチンに関する ANOVA 結果の要約（EIG-LNF-008 試験、第 2 群）

パラメータ	被験者内 %CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		ロスバスタチン +LNF+RTV（試験）	ロスバスタチン（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL） N=15（M10/F5）	34.89	4.34	4.41	0.99	0.79	1.23
AUC_{0-t}（ng•h/mL） N=15（M10/F5）	25.3	32.4	40.6	0.80	0.68	0.94
AUC_{0-inf}（ng•h/mL） N=7（M6/F2）	14.8	38.9	44.3	0.88	0.75	1.02

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数、RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-008 CSR Table 15

ロスバスタチンとロナファルニブ+RTV の併用投与により、T_{max} 中央値が約 1.25 時間延びた（差の中央値-1.25 時間、90% CI -1.517～-1.017、p=0.002）。

結論：本試験の結果から、ロナファルニブ+RTV は BCRP の阻害剤でないことが示された。

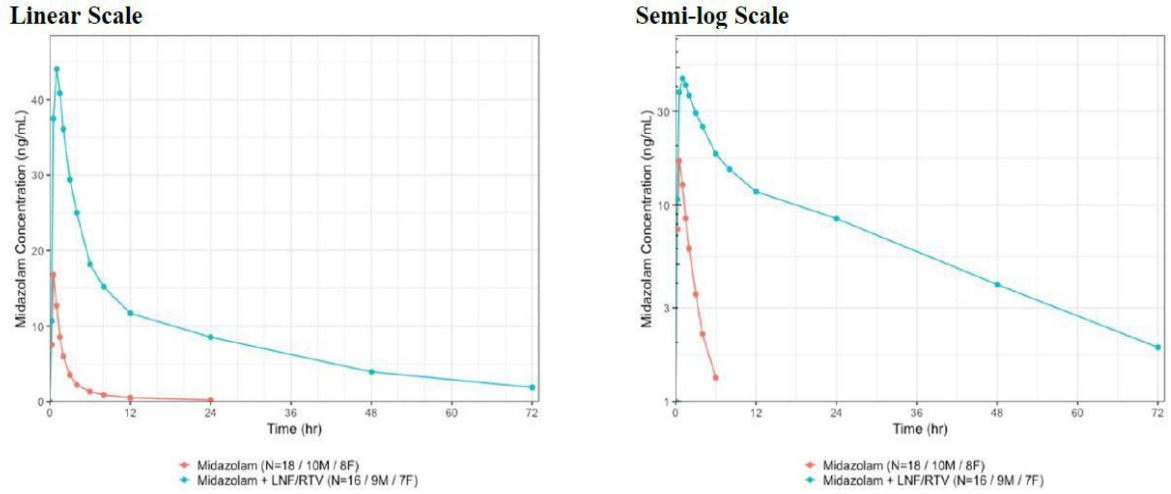
2.2.1.5. ロナファルニブ+RTV 反復投与がミダゾラム及びピタバスタチンの単回投与時の PK に及ぼす影響（EIG-LNF-009 試験）

目的及び治験デザイン：EIG-LNF-009 試験は、男女の健康成人被験者を対象とした非盲検、単施設、2 期、1 投与順序、multi-DDI 試験であり、CYP3A4 高感度基質であるミダゾラム単回投与時（第 1 群、1.5 mL 経口シロップ）の PK 及び OATP1B1 高感度基質であるピタバスタチン単回投与時（第 2 群、1×2 mg 錠）の PK に対するロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間反復投与の影響を評価した。Day 1 の朝、空腹時（10 時間以上の一晩絶食）にミダゾラム又はピタバスタチンを 240 mL の室温の水とともに単回経口投与した後、3 時間絶食させた。投与後 72 時間まで逐次 PK 評価用検体を採取した。Day 1 のミダゾラム又はピタバスタチンの投与後に、全被験者に対して 3 日間のウォッシュアウト期間（Day 2～4）を設けた。Day 5～9 に、約 12 時間間隔でロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg 1 日 2 回経口投与を行った。Day 5～8 には、食事の有無にかかわらずロナファルニブ+RTV 投与を行った。ロナファルニブ+RTV の最終投与日（Day 9）の朝の空腹時に、朝のロナファルニブ+RTV 投与とミダゾラム（第 1 群）又はピタバスタチン（第 2 群）のいずれかの単回投与を同時に実施し、その後 3 時間絶食させた。ロナファルニブ+RTV の最終投与は、食事の有無にかかわらず 12 時間後に行った。投与後 24 時間（Day 10）まで、並びに投与後 48 時間及び 72 時間（Day 11 及び Day 12）に逐次 PK 評価用検体を採取した。各群 18 例を組入れ、第 1 群については 16 例を、第 2 群については 15 例を PK の分散分析（ANOVA）対象集団に含めた。

第 1 群：ロナファルニブ+リトナビルがミダゾラムの PK に及ぼす影響

結果：ミダゾラム単回投与とロナファルニブ+RTV 反復投与（1 日 2 回連続 5 日間投与）の併用により、ミダゾラム単剤の単回投与と比較してミダゾラムの濃度が大きく上昇した（図 2.2.1.5-1。また、最高濃度到達時間は遅延した。

図 2.2.1.5-1　投与期間別の平均ミダゾラム濃度-時間プロファイル（EIG–LNF-009 試験、第 1 群）



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; M = 男性; N = 被験者数; RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-009 CSR Figure 1

ロナファルニブ+RTV 定常状態時に投与したミダゾラムの C_{max}（47.4 ng/mL）は、ミダゾラム単剤の単回投与時（16.8 ng/mL）と比較して 2.8 倍に上昇した。T_{max} 中央値は 0.5 時間遅れ、範囲はロナファルニブ+RTV 反復投与（0.5～4 時間）後の方がミダゾラム単独投与時（0.25～1 時間）に比べて広かった。ミダゾラムの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、ロナファルニブ+RTV 併用時（AUC_{0-t}=572 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=631 ng•h/mL）には、ミダゾラム単剤投与時（AUC_{0-t}=36.1 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=37.7 ng•h/mL）の約 15.8～16.7 倍になった。ミダゾラムの CL/F は、ロナファルニブ+RTV 併用時に約 94%低下した（4.75 L/h vs. 79.2 L/h）。K_{el} は 76%低下し（0.0350 1/h vs. 0.148 1/h）、$T_{1/2}$ は約 4.2 倍延びた（19.8 時間 vs. 4.67 時間）。

ロナファルニブ+RTV 反復投与とミダゾラム単回投与の併用時には、ミダゾラムの重要な 3 つの PK パラメータである C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の値が統計的に有意に上昇した（表 2.2.1.5-1）。点推定値及び対応する 90% CI は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 2.821（2.386～3.335）、15.85（13.798～18.210）及び 16.75（14.643～19.159）であった。これらのミダゾラム濃度の上昇は、ロナファルニブによる強い薬物相互作用と考えられる。具体的には、ロナファルニブは *in vivo* で CYP3A4 の機序に基づく強力な阻害剤である。

表 2.2.1.5-1　ロナファルニブ及びリトナビル併用時又は非併用時のミダゾラムに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-009 試験、第 1 群）

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		LNF+RTV 及びミダゾラム（試験）	ミダゾラム（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL） N=16（M9/F7）	27.52	47.4	16.8	2.821	2.386	3.335
AUC_{0-t}（ng•h/mL） N=16（M9/F7）	22.67	572	36.1	15.85	13.798	18.210
AUC_{0-inf}（ng•h/mL） N=16（M9/F7）	21.94	631	37.7	16.75	14.643	19.159

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数、RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-009 CSR Table 13

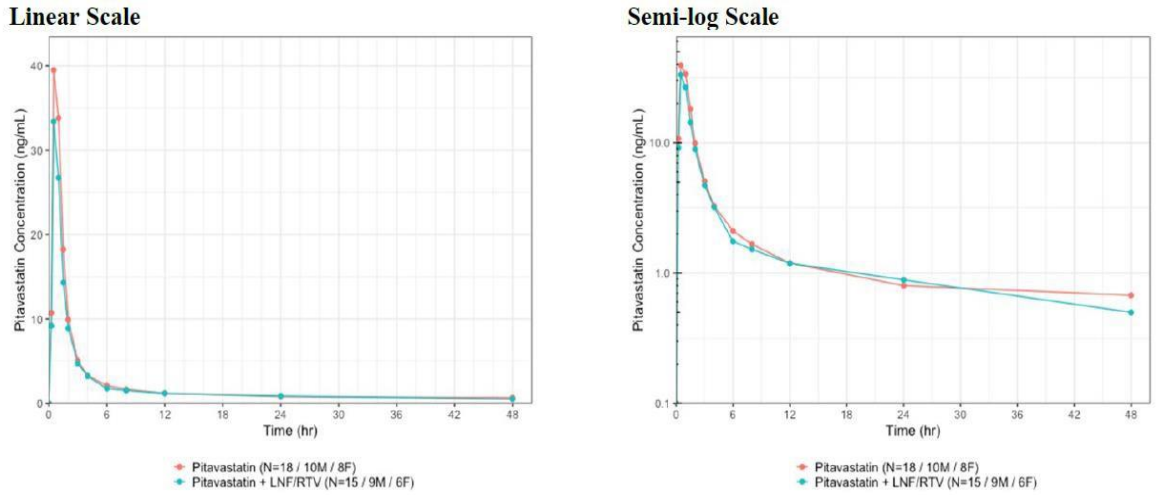
差の中央値に基づくと、ミダゾラムの T_{max} は、ロナファルニブ+RTV とミダゾラムの併用投与後（中央値 1 時間）の方が、ミダゾラム単剤投与時（中央値 0.5 時間）に比べて約 0.5 時間遅かった（差の中央値 0.500 時間、90% CI 0.500～0.767、p=0.0008）。

結論：ミダゾラム単回投与とロナファルニブ+RTV 反復投与の併用時には、ミダゾラム単剤の単回投与時と比較してミダゾラム濃度が大きく上昇し、3 つの重要な PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の値が統計的に有意に上昇する。定常状態のロナファルニブ+RTV は、CYP3A4 の機序に基づく阻害を介してミダゾラムの全身濃度を大きく上昇させた。ロナファルニブは、*in vivo* で CYP3A4 の機序に基づく強力な阻害剤である。

第 2 群：ロナファルニブ+リトナビルがピタバスタチンの PK に及ぼす影響

第 2 群では、ロナファルニブ+RTV 反復投与によるピタバスタチン曝露量の変化は認められなかった（図 2.2.1.5-2）。

図 2.2.1.5-2　投与期間別の平均ピタバスタチン濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-009 試験、第 2 群）



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; M = 男性; N = 被験者数; RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-009 CSR Figure 2

単剤投与時及びロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg BID 連続 5 日間投与後に投与したときのピタバスタチンの C_{max} 値及び時間（T_{max} の中央値）は同程度であった。ピタバスタチンの曝露量、K_{el}、CL/F 及び $T_{1/2}$ も同程度であった。
点推定値及び対応する 90% CI は、反復投与ロナファルニブ+RTV は *in vivo* で OATP1B1 阻害剤ではないことを示す（表 2.2.1.5-2）。ロナファルニブ+RTV 反復投与の併用は、ピタバスタチンの T_{max} に影響を及ぼさなかった。

表 2.2.1.5-2　ロナファルニブ及びリトナビル併用時及び非併用時のピタバスタチンに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG–LNF-009 試験、第 2 群）

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		LNF+RTV 及びピタバスタチン（試験）	ピタバスタチン（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL）N=15（M9/F6）	36.98	37.8	34.8	1.087	0.864	1.369
AUC_{0-t}（ng•h/mL）N=15（M9/F6）	17.73	65.0	63.7	1.019	0.910	1.141
AUC_{0-inf}（ng•h/mL）N=9（M7/F2）	19.82	64.9	60.0	1.080	0.909	1.283

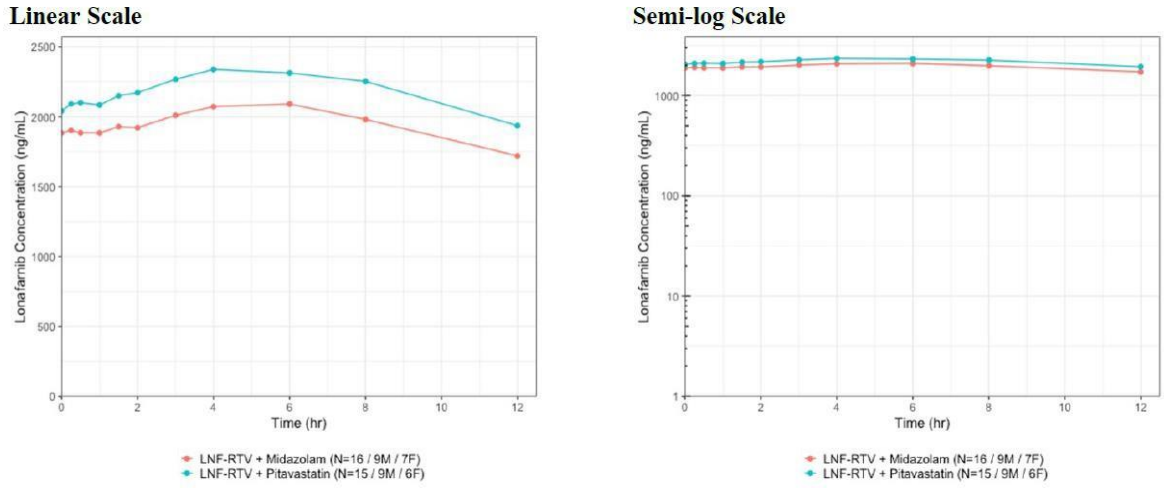
ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-t} = 初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数、RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-009 CSR Table 16

結論：ピタバスタチン単回投与とロナファルニブ+RTV 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、3 つの重要な PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の点推定値（及び対応する CI）から、ロナファルニブ+RTV 反復投与は *in vivo* で OATP1B1 の阻害剤ではないことが示された。

第 1 群及び第 2 群：ロナファルニブの PK に対するミダゾラム及びピタバスタチンの影響

群別にロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.2.1.5-3 に示す。

図 2.2.1.5-3　ロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-009 試験）



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; M = 男性; N = 被験者数; RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-009 CSR Figure 3

ロナファルニブの C_{max}（第 1 群及び第 2 群でそれぞれ 2040 ng/mL 及び 2370 ng/mL）は、中央値で投与後 4 時間（T_{max}）に認められた。定常状態におけるロナファルニブの総曝露量（AUC_{TAU}）は、第 1 群及び第 2 群でそれぞれ 22,100 ng•h/mL 及び 25,400 ng•h/mL であった。$T_{1/2}$ は第 1 群及び第 2 群でそれぞれ 18.0 時間及び 15.3 時間であった。

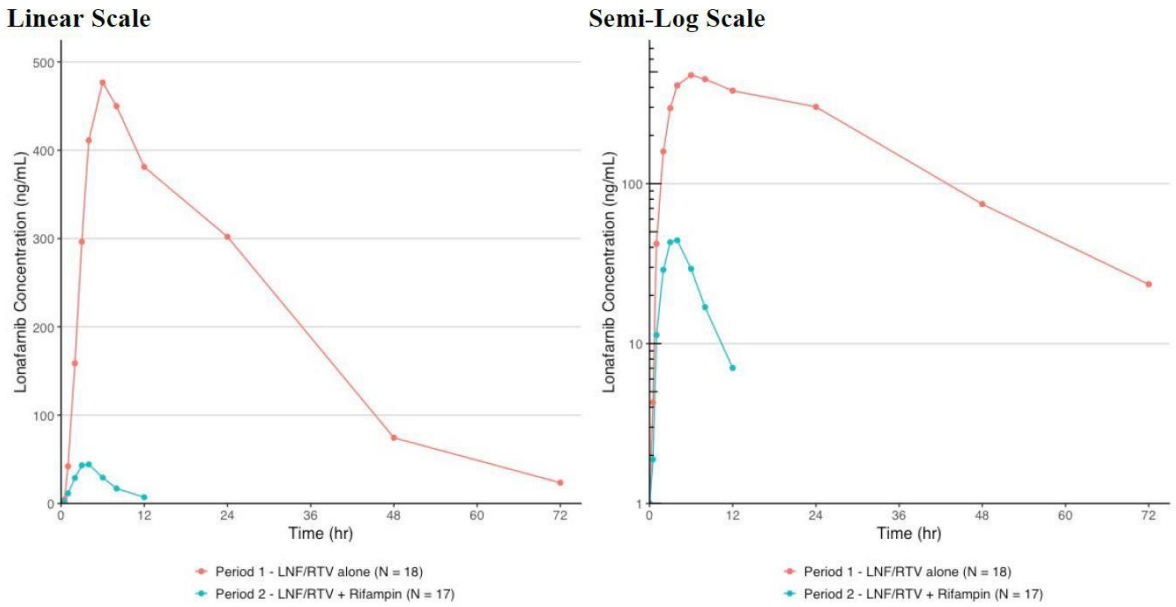
2.2.1.6. CYP3A 誘導剤リファンピシンがロナファルニブ+RTV の PK に及ぼす影響（EIG-LNF-007 試験）

目的及び治験デザイン：EIG-LNF-007 試験は第 I 相、単施設、1 投与順序、2 期、クロスオーバー、DDI 試験で、ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg の単回経口投与時の PK に対するリファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）反復経口投与の影響をロナファルニブ+RTV のみと比較評価した（第 1 群）。Day 1 及び Day 13 に空腹条件下で、ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg を単回経口投与した。リファンピシン（600 mg）連続 8 日間投与を実施し、Day 6～12 については食事の有無にかかわらず投与を行った。Day 13 に、空腹条件下でリファンピシンをロナファルニブ+RTV と併用投与した。Day 1～5 及び Day 13～17 の投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間（治験実施施設内での拘束下）並びに投与後 48、72 及び 96 時間（非拘束下）に PK 評価用の逐次検体を採取した。計 18 例の健康男性被験者を組み入れた。18 例を記述的 PK 解析対象集団に含め、

17 例を ANOVA PK 解析対象集団に含めた。

結果：図 2.2.1.6-1 に示すように、リファンピシンとロナファルニブ+RTV の併用時には、ロナファルニブの曝露量が大幅に減少した。

図 2.2.1.6-1　投与別の平均ロナファルニブ濃度の推移（EIG-LNF-007 試験、第 1 群、リファンピシン）（すべて男性）



LNF = ロナファルニブ; N = 被験者数; RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-007 CSR Figure 1

試験結果から、ロナファルニブ+RTV とリファンピシンとの併用投与時のロナファルニブの C_{max}（37.2 ng/mL）は、ロナファルニブ+RTV のみの投与時（462 ng/mL）と比べて 92%の低下が認められた。リファンピシンとの併用投与後、ロナファルニブの T_{max} の中央値は 2 時間早まった。ロナファルニブの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、リファンピシン併用時（AUC_{0-t}=187 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=257 ng•h/mL）には、ロナファルニブ+RTV のみの投与時（AUC_{0-t}=12,100 ng•h/mL 及び AUC_{0-inf}=13,800 ng•h/mL）のそれぞれ 1.5%及び 1.9%であった。ロナファルニブ+RTV をリファンピシンと併用したとき、K_{el}（0.294 1/h vs. 0.0639 1/h）及び CL/F（194 L/h vs. 4.02 L/h）は増加し、$T_{1/2}$ は 80%（2.36 時間 vs. 10.8 時間）短縮した。

リファンピシン反復投与とロナファルニブ+RTV 単回投与との併用時には、リファンピシンの強力な CYP3A 誘導活性により、ロナファルニブの曝露量（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）が顕著に減少した（表 2.2.1.6-1）。ロナファルニブ+RTV とリファンピシン反復投与との併用時のロナファルニブの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の GMR は、ロナファルニブ+RTV のみのときのロナファルニブの PK 値のそれぞれ 8%、1.5%及び 1.9%であった。

表 2.2.1.6-1　リファンピシン反復投与併用時及び非併用時のロナファルニブに関する ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-007 試験、第 1 群）

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		LNF+RTV+リファンピシン（試験）	LNF+RTV（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL） N=17（M17/F0）	47.4	37.2	462	0.08	0.061	0.105
AUC_{0-t}（ng•h/mL） N=17（M17/F0）	49.6	187	12,100	0.015	0.012	0.020
AUC_{0-inf}（ng•h/mL） N=12（M12/F0）	54.1	257	13,800	0.019	0.013	0.027

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数、RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-007 CSR Table 14

差の中央値に基づくと、ロナファルニブの T_{max} は、ロナファルニブ+RTV とリファンピシンの併用投与後（中央値 4 時間）の方が、ロナファルニブ+RTV のみの投与時（中央値 6 時間）よりも約 2 時間早かった（90% CI -3.00～-2.00、p=0.0004183）。

結論：本試験により、ロナファルニブが CYP3A の高感度基質であることが確認された。リファンピシン 8 日間投与後に、ロナファルニブの C_{max} 及び AUC 値の著しい低下が認められた（C_{max} は 92%低下、AUC は 98%減少）。リファンピシンとの併用投与により、ロナファルニブ及び RTV の両方の曝露量が大きく減少した。

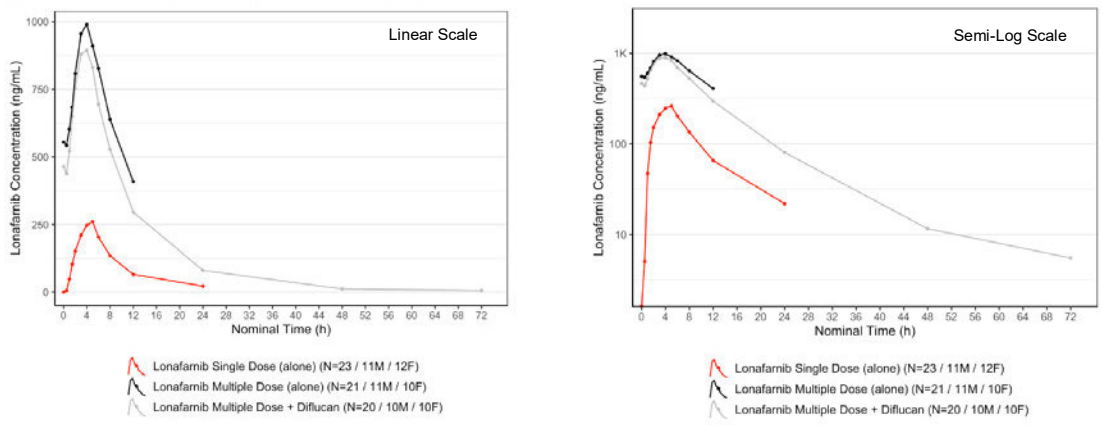
2.2.1.7. CYP2C9 薬物相互作用試験［被相互作用薬ロナファルニブ及び相互作用薬フルコナゾール（ジフルカン®）］（EIG-LNF-021 試験）

目的及び治験デザイン：EIG-LNF-021 試験は、ロナファルニブ反復投与時の PK に及ぼす自己阻害作用及びロナファルニブ反復投与時の PK に対する、非特異的 CYP2C9 阻害物質（フルコナゾール）の影響を評価する第 I 相試験で、健康被験者 23 例が組み入れられた。各被験者に Day 1 朝にロナファルニブ（75 mg）を単回投与後 72 時間（Day 4）まで PK 用検体を採取し、Day 4～9 に 75 mg を 1 日 2 回反復投与した。さらに、Day 10～15 朝にロナファルニブ（75 mg）とフルコナゾール（200 mg）の併用投与後、PK 評価用検体を採取した。

結果:平均血漿中ロナファルニブ濃度-時間曲線（線形目盛及び片対数目盛）を図 2.2.1.7-1 に示す。ロナファルニブの反復投与では単回投与に比べ、C_{max} が 3.83 倍増加し、また、AUC_{TAU} は 12 時間の比較時間である AUC_{0-12} で比較すると、5.15 倍の増加が認められた（表 2.2.1.7-1）。この増加は、LNF の CL/F が 4.00 倍減少したことに起因すると考えられ、ロナファルニブの CYP3A4 代謝の自己阻害が起こることが示された。ロナファルニブと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（表 2.2.1.7-2）が、これらの低

下は総 PK 変動の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられる。また、ロナファルニブ単剤反復投与とロナファルニブとフルコナゾール併用反復投与の間でロナファルニブの T_{max} に明らかな差は認められなかった。以上の結果から、ロナファルニブの代謝において、CYP2C9 は臨床的に意味のある又は統計的に有意な役割を持たないと考えられる。

図 2.2.1.7-1　ロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-021 試験）



F = 女性; M = 男性; N = 被験者数
出典：EIG-LNF-021 CSR Figure 1, 2

表 2.2.1.7-1　ロナファルニブ反復投与の単回投与に対する ANOVA 解析結果の要約（EIG–LNF-021 試験）

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		LNF 反復投与（試験）	LNF 単回投与（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL）N=21（M11/F10）	35.5	959	251	3.83	3.19	4.60
Accumulation: AUC (ng•h/mL); N=19（M9/F10）	43.5	7650[a]	1490[b]	5.15	4.07	6.50
Linearity: AUC (ng•h/mL); N=18（M19/F9）	33.3	7230[a]	1820[c]	3.98	3.30	4.80

ANOVA = 分散分析、$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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、$AUC_{0\text{-}12}$ = 初回投与から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{TAU} = 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数
a AUC_{TAU}
b $AUC_{0\text{-}12}$
c $AUC_{0\text{-}inf}$
出典：EIG-LNF-021 CSR Table 16

表 2.2.1.7-2　フルコナゾール反復投与併用時及び非併用時のロナファルニブ反復投与に関する ANOVA 解析結果の要約（EIG–LNF-021 試験）

パラメータ	被験者内%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		LNF 反復＋フルコナゾール（試験）	LNF 単独反復（対照）		下限	上限
C_{max}（ng/mL） N=20（M10/F10）	26.5	895	986	0.908	0.787	1.05
AUC_{TAU}（ng•h/mL） N = 19（M9/F10)	30.2	6620	7650	0.865	0.733	1.02

ANOVA = 分散分析、AUC_{TAU} = 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、F = 女性、GMR = 幾何平均値比、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、M = 男性、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-021 CSR Table 18

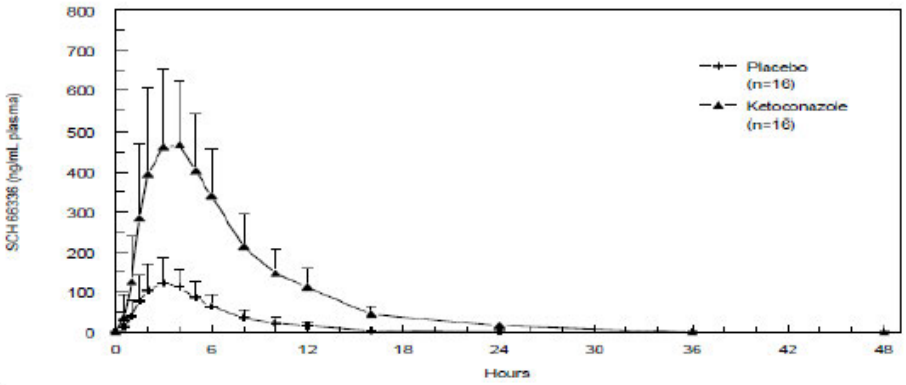
2.2.1.8. CYP3A 薬物相互作用試験［被相互作用薬ロナファルニブ及び相互作用薬ケトコナゾール（ニゾラール®）］（P00393 試験）

目的及び治験デザイン：P00393 試験には男女の健康被験者 16 例（男性 2 例／女性 14 例）を組み入れた。15 例がアフリカ系アメリカ人、1 例が白人であった。本試験は無作為化、単施設、非盲検、2-Way クロスオーバー試験であり、既知の強力な CYP3A 阻害剤ケトコナゾールの 200 mg 1 日 1 回 5 日間投与が空腹条件下でのロナファルニブ 50 mg 単回投与後のロナファルニブの PK に及ぼす影響を評価した。ケトコナゾール併用時及び非併用時に血液検体を採取して（0～48 時間）、ロナファルニブの血漿中 PK 濃度を得た。両投与期間の間に 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

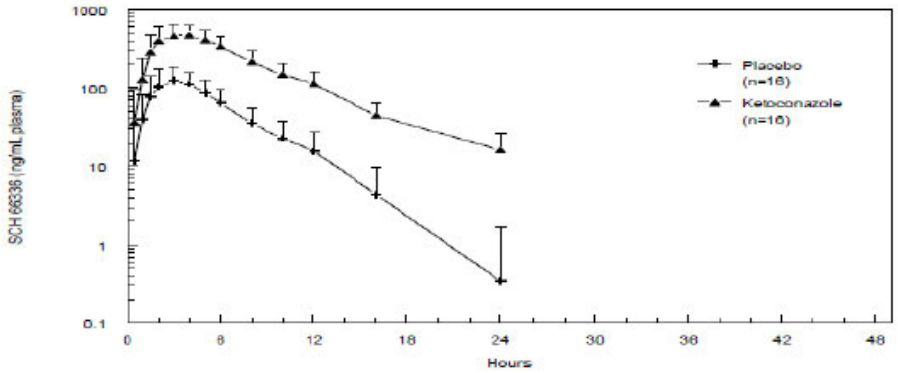
結果：試験結果は、ケトコナゾールがロナファルニブの全身濃度を有意に上昇させたことを示す。ロナファルニブの見かけの総経口クリアランスは、ケトコナゾールの強力な CYP3A 阻害作用により約 82%低下し、結果として C_{max} 及び AUC がそれぞれ 3.6 倍及び 5.1 倍になった。対数線形平均血漿中濃度-時間プロファイル（図 2.2.1.8-1）に基づくと、ロナファルニブは 0 次消失を示し、HDV プログラムにおいてロナファルニブを RTV でブーストしたとき（参考：2.2.3 項）と類似していた。

図 2.2.1.8-1　健康成人被験者においてプラセボと併用又はケトコナゾール 200 mg 反復投与後にロナファルニブ 50 mg（空腹時）を単回経口投与したときの平均血漿中ロナファルニブ濃度（P00393 試験）

Linear:Linear



Log:Linear



SCH 66336 = ロナファルニブ
出典：Study P00393 Figure 1

対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 値から算出した、ロナファルニブ単剤投与時に対するケトコナゾール併用投与時のロナファルニブの相対的な曝露量及び経口バイオアベイラビリティは、それぞれ 370%及び 525%であった。ケトコナゾール併用時のロナファルニブ経口バイオアベイラビリティの増加は、おそらく CYP3A4 を介するロナファルニブ代謝の阻害及び／又は P-gp を介する消化管での排出の阻害によるものであろう。

ケトコナゾールと併用したロナファルニブ経口投与後の被験者間変動（%CV）は、ロナファルニブ単剤投与時に比べて小さかった（C_{max} で 33% vs. 41%、AUC で 36% vs. 45%）。被験者内変動は約 34%であった。

空腹条件下で経口投与したロナファルニブは速やかに吸収された。ケトコナゾールはロナファルニブの吸収速度に影響を及ぼさなかった。ロナファルニブは経口投与後に速やかに消失し、ケトコナゾール併用時及び非併用時の $T_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 4.0 時間及び 2.7 時間、CL/F の平均値はそれぞれ 246 mL/min 及び 1333 mL/min であった。ロナファルニブとケトコナゾールの併用後に、ロナファルニブ単剤と比べて有意な $T_{1/2}$ の延長及び CL/F の減少（$p<0.001$）が認められたことから、ケトコナゾールはロナファルニブの代謝を阻害することが示唆される。

結論：これらの結果は、ロナファルニブが高感度の CYP3A 基質であることを示しており、強力な CYP3A 阻害剤を併用するとロナファルニブの全身曝露量が大幅に増加すると予想される。

2.2.2.　薬物動態シミュレーション

2.2.2.1.　CYP3A 誘導剤及び阻害剤がロナファルニブの全身曝露量に及ぼす影響

目的及び治験デザイン：モデリング及びシミュレーション解析（Clearance Inhibition and Induction Simulation Report）を実施し、ロナファルニブの PK に対する他の薬剤の影響、特にロナファルニブのクリアランスの変化を通じて代謝介在性の DDI を調べた。PK パラメータの変化の程度、ロナファルニブ曝露量及び予測される DDI の臨床的影響を評価した。ProLon1 試験（07-01-0007 試験、2.2.6 項参照）で実施したノンコンパートメント PK 及び共変量解析に基づいてシミュレーションを実施した。この解析で得られた PK 値及び投与データを用いてクリアランス及び量的パラメータを算出し、ベースライン（阻害なし又は誘導なし）の PK パラメータとした。数週間の反復投与後の定常状態にあると考えられる PK プロファイルを得た。

2.2.2.1.1.　CYP3A 阻害剤がロナファルニブの全身曝露量に及ぼす影響

結果：様々な投与レジメンで阻害率を徐々に増やし（10%間隔）、定常状態になるまでシミュレーションすることにより、ロナファルニブの代謝／消失を阻害する DDI の影響を探索した（表 2.2.2.1.1-1）。中程度の阻害剤とは、50%～80%の阻害をもたらす阻害剤である。

表 2.2.2.1.1-1　阻害率別の定常状態におけるピーク及びトラフ濃度

阻害率（%）	$C_{max,SS}$（ng/mL）	$C_{trough,SS}$（ng/mL）	ピーク／トラフ比	AUC_{TAU}（ng•h/mL）	$T_{1/2}$（時間）
50 mg BID 投与					
0	1201.12	417.95	2.87	9841.54	5.80
10	1289.25	500.08	2.58	10,935.15	6.44
20	1400.13	604.97	2.31	12,302.17	7.25
30	1543.39	742.43	2.08	14,059.76	8.28
40	1735.13	928.73	1.87	16,403.22	9.66
50	2005.07	1193.20	1.68	19,684.06	11.60
60	2411.43	1594.46	1.51	24,605.32	14.50
70	3091.00	2269.22	1.36	32,807.42	19.33
80	4454.09	3627.61	1.23	49,211.62	28.99
90	8550.90	7720.19	1.11	98,424.22	57.99

阻害率（%）	$C_{max,SS}$（ng/mL）	$C_{trough,SS}$（ng/mL）	ピーク／トラフ比	AUC_{TAU}（ng•h/mL）	$T_{1/2}$（時間）
75 mg BID 投与					
0	1801.68	626.93	2.87	14,762.31	5.80
10	1933.88	750.12	2.58	16,402.73	6.44
20	2100.19	907.46	2.31	18,453.25	7.25
30	2315.08	1113.64	2.08	21,089.64	8.28
40	2602.70	1393.10	1.87	24,604.83	9.66
50	3007.60	1789.81	1.68	29,526.09	11.60
60	3617.15	2391.69	1.51	36,907.98	14.50
70	4636.51	3403.83	1.36	49,211.13	19.33
80	6681.13	5441.42	1.23	73,817.43	28.99
90	12,826.34	11,580.29	1.11	147,636.32	57.99
100 mg BID 投与					
0	2402.24	835.90	2.87	19,683.08	5.80
10	2578.50	1000.16	2.58	21,870.30	6.44
20	2800.26	1209.95	2.31	24,604.34	7.25
30	3086.78	1484.85	2.08	28,119.52	8.28
40	3470.27	1857.46	1.87	32,806.44	9.66
50	4010.14	2386.41	1.68	39,368.12	11.60
60	4822.86	3188.92	1.51	49,210.64	14.50
70	6182.01	4538.44	1.36	65,614.84	19.33
80	8908.17	7255.23	1.23	98,423.23	28.99
90	17,101.79	15,440.39	1.11	196,848.43	57.99
125 mg BID 投与					
0	3002.80	1044.88	2.87	24,603.85	5.80
10	3223.13	1250.19	2.58	27,337.88	6.44
20	3500.32	1512.44	2.31	30,755.42	7.25
30	3858.47	1856.07	2.08	35,149.40	8.28

阻害率（%）	$C_{max,SS}$（ng/mL）	$C_{trough,SS}$（ng/mL）	ピーク／トラフ比	AUC_{TAU}（ng•h/mL）	$T_{1/2}$（時間）
40	4337.84	2321.83	1.87	41,008.05	9.66
50	5012.67	2983.01	1.68	49,210.14	11.60
60	6028.58	3986.15	1.51	61,513.29	14.50
70	7727.51	5673.05	1.36	82,018.54	19.33
80	11,135.21	9069.04	1.23	123,029.04	28.99
90	21,377.24	19,300.48	1.11	246,060.54	57.99
150 mg BID 投与					
0	3603.36	1253.85	2.87	29,524.61	5.80
10	3867.76	1500.23	2.58	32,805.45	6.44
20	4200.39	1814.92	2.31	36,906.50	7.25
30	4630.17	2227.28	2.08	42,179.28	8.28
40	5205.40	2786.19	1.87	49,209.65	9.66
50	6015.21	3579.61	1.68	59,052.17	11.60
60	7234.30	4783.38	1.51	73,815.95	14.50
70	9273.01	6807.66	1.36	98,422.25	19.33
80	13,362.26	10,882.84	1.23	147,634.85	28.99
90	25,652.69	23,160.58	1.11	295,272.65	57.99
200 mg BID 投与					
0	4804.48	1671.80	2.87	39,366.15	5.80
10	5157.01	2000.31	2.58	43,740.61	6.44
20	5600.52	2419.90	2.31	49,208.67	7.25
30	6173.56	2969.70	2.08	56,239.04	8.28
40	6940.54	3714.92	1.87	65,612.87	9.66
50	8020.28	4772.82	1.68	78,736.23	11.60
60	9645.73	6377.84	1.51	98,421.27	14.50
70	12,364.01	9076.88	1.36	131,229.67	19.33
80	17,816.34	14,510.46	1.23	196,846.47	28.99

阻害率（%）	$C_{max,SS}$（ng/mL）	$C_{trough,SS}$（ng/mL）	ピーク／トラフ比	AUC_{TAU}（ng•h/mL）	$T_{1/2}$（時間）
90	34,203.58	30,880.77	1.11	393,696.86	57.99

AUC_{TAU} = 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、BID = 1 日 2 回、$C_{max,SS}$ = 定常状態における最高血漿中濃度、$C_{trough,SS}$ = 定常状態におけるトラフ血漿中濃度、$T_{1/2}$ = 半減期
出典：Clearance Inhibition and Induction Simulation Report

2.2.2.1.2. CYP3A 誘導剤がロナファルニブの全身曝露量に及ぼす影響

結果：様々な投与レジメンで誘導量を徐々に増やし、定常状態になるまでシミュレーションすることにより、ロナファルニブの代謝／消失を誘導する DDI の影響を探索した（表 2.2.2.1.2-1）。中程度の誘導剤とは、2.0 倍（1.0 増）から 5.0 倍（4.0 増）の誘導をもたらす誘導剤である。

表 2.2.2.1.2-1　誘導倍率別の定常状態におけるピーク及びトラフ濃度

誘導倍率	$C_{max,SS}$（ng/mL）	$C_{trough,SS}$（ng/mL）	ピーク／トラフ比	AUC_{TAU}（ng•h/mL）	$T_{1/2}$（時間）
50 mg BID 投与					
1.0	1201.12	417.95	2.87	9841.54	5.80
1.5	939.44	188.66	4.98	6560.70	3.87
2.0	810.38	93.05	8.71	4920.28	2.90
3.0	677.25	25.14	26.94	3279.86	1.93
4.0	602.10	7.28	82.71	2459.65	1.45
5.0	548.62	2.23	246.02	1967.52	1.16
10.0	394.79	0.03	13,159.67	983.27	0.58
75 mg BID 投与					
1.0	1801.68	626.93	2.87	14,762.31	5.80
1.5	1409.16	282.99	4.98	9841.05	3.87
2.0	1215.57	139.57	8.71	7380.42	2.90
3.0	1015.88	37.71	26.94	4919.79	1.93
4.0	903.15	10.91	82.78	3689.47	1.45
5.0	822.93	3.34	246.39	2951.28	1.16
10.0	592.19	0.05	11,843.80	1474.91	0.58
100 mg BID 投与					

誘導倍率	$C_{max,SS}$ (ng/mL)	$C_{trough,SS}$ (ng/mL)	ピーク／トラフ比	AUC_{TAU} (ng•h/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
1.0	2402.24	835.90	2.87	19,683.08	5.80
1.5	1878.88	377.31	4.98	13,121.40	3.87
2.0	1620.76	186.10	8.71	9840.56	2.90
3.0	1354.51	50.28	26.94	6559.72	1.93
4.0	1204.20	14.55	82.76	4919.30	1.45
5.0	1097.24	4.46	246.02	3935.05	1.16
10.0	789.59	0.07	11,279.86	1966.54	0.58
125 mg BID 投与					
1.0	3002.80	1044.88	2.87	24,603.85	5.80
1.5	2348.61	471.64	4.98	16,401.75	3.87
2.0	2025.95	232.62	8.71	12,300.70	2.90
3.0	1693.14	62.85	26.94	8199.65	1.93
4.0	1505.25	18.19	82.75	6149.12	1.45
5.0	1371.55	5.57	246.24	4918.81	1.16
10.0	986.98	0.08	12,337.25	2458.18	0.58
150 mg BID 投与					
1.0	3603.36	1253.85	2.87	29,524.61	5.80
1.5	2818.33	565.97	4.98	19,682.10	3.87
2.0	2431.13	279.14	8.71	14,760.84	2.90
3.0	2031.76	75.42	26.94	9839.58	1.93
4.0	1806.30	21.83	82.74	7378.95	1.45
5.0	1645.86	6.69	246.02	5902.57	1.16
10.0	1184.38	0.10	11,843.80	2949.81	0.58
200 mg BID 投与					
1.0	4804.48	1671.80	2.87	39,366.15	5.80
1.5	3757.77	754.63	4.98	26,242.79	3.87
2.0	3241.51	372.19	8.71	19,681.11	2.90

誘導倍率	$C_{max,SS}$ (ng/mL)	$C_{trough,SS}$ (ng/mL)	ピーク／トラフ比	AUC_{TAU} (ng•h/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
3.0	2709.02	100.56	26.94	13,119.43	1.93
4.0	2408.40	29.10	82.76	9838.59	1.45
5.0	2194.48	8.92	246.02	7870.09	1.16
10.0	1579.17	0.13	12,147.46	3933.08	0.58

AUC_{TAU} = 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、BID = 1 日 2 回、$C_{max,SS}$ = 定常状態における最高血漿中濃度、$C_{trough,SS}$ = 定常状態におけるトラフ血漿中濃度、$T_{1/2}$ = 半減期

出典：Clearance Inhibition and Induction Simulation Report

強力な CYP3A 誘導剤を用いたシミュレーションでは、総曝露量が 80%以上減少し、最高曝露量が約 55%以上減少する。
中程度の CYP3A 誘導剤存在下では、その誘導の程度（2～5 倍の誘導）によって曝露量の範囲は広くなる。C_{max} はクリアランスの増加に伴って線形性に低下するわけではない。
弱い誘導剤の存在下のシミュレーションから、用量調節が不要なことが示唆される。弱い誘導剤の存在下では AUC が 50%近く減少するおそれがあるため、ロナファルニブ投与の治療上のベネフィットが減少する可能性を考慮して、弱い CYP3A 誘導剤を慎重に使用すべきである。

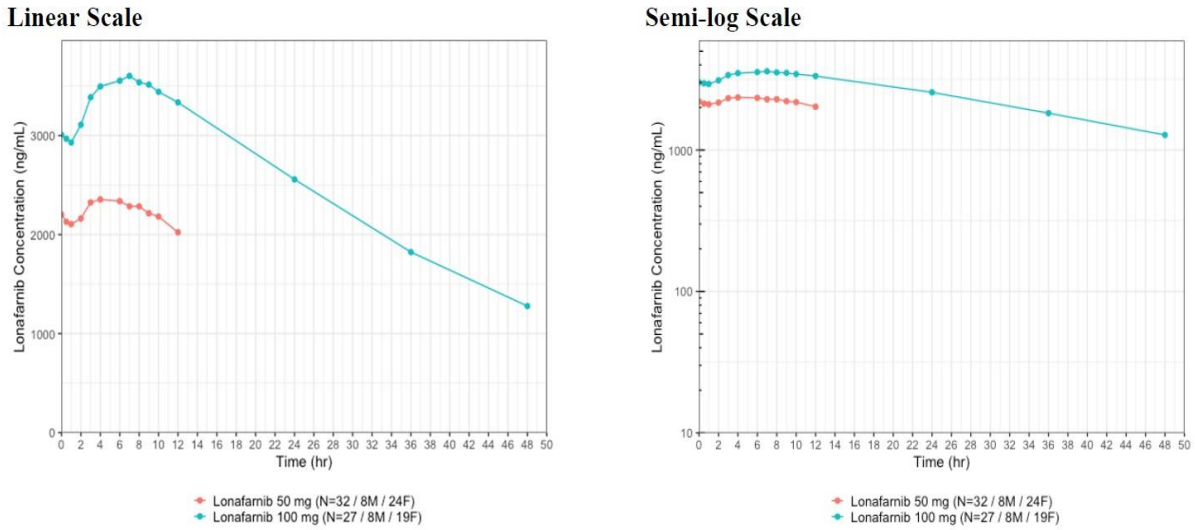
2.2.3.　QT/QTc 評価試験

2.2.3.1.　ロナファルニブ+RTV 反復投与時の高精度 QTc 試験（EIG-LNF-010 試験）

目的及び治験デザイン：EIG-LNF-010 試験は、健康成人被験者を対象にモキシフロキサシン／プラセボとの比較評価を実施する、ネスト化クロスオーバーデザインを用いた二重盲検、プラセボ及び実薬対照、反復投与、並行群間比較試験であった。32 例を第 1 群に無作為に割り付け、ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与を実施した後、治療用量を超えるロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg 4 日間投与（Day 6～9）を実施した。Day 10 の朝にロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg を単回投与した。Day 1 及び 11 にプラセボ（モキシフロキサシンに対応）を単回投与した。33 例を第 2 群に無作為に割り付け、プラセボ（ロナファルニブ+RTV に対応）を投与した。ネスト化クロスオーバー法によるモキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボ（モキシフロキサシンに対応）の経口投与も実施した。第 2 群 A（16 例）には、Day 1 にモキシフロキサシン単回投与を、Day 11 にプラセボ（モキシフロキサシンに対応）単回投与を実施した。第 2 群 B（17 例）には、Day 1 にプラセボ（モキシフロキサシンに対応）単回投与を、Day 11 にモキシフロキサシン単回投与を実施した。どの治験薬も、240 mL の室温の水とともに食後（中～高脂肪食）に経口投与した。Day 1、5、10 及び 11 の朝食及び治験薬投与前は一晩 10 時間絶食することとし、投与後 3 時間も絶食とした。Day 1、2、5、6、10、11 及び 12 に PK 評価用血液検体を採取した。Day -1、1、5、10、11 日に 25 時間の心臓力学的心電図（ECG）評価を実施し、連続（ホルター）記録から 12 誘導 ECG を抽出した。
結果：ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg BID 及びロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg 5 日間投

与後の曝露量増加は用量比例的ではなかった（図 2.2.3.1-、表 2.2.3.1-）。

図 2.2.3.1-1　用量別のロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-010 試験）



F = 女性; M = 男性; N = 被験者数
出典：EIG-LNF-010 CSR Figure 1

表 2.2.3.1-1　ロナファルニブ（50 mg または 100 mg）及びリトナビル 100 mg 1 日 2 回 5 日間経口投与後のロナファルニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（GMCV%）の要約（第 1 群）（EIG-LNF-010 試験）

	50 mg LNF + 100 mg RTV BID（Day 5）			100 mg LNF + 100 mg RTV BID（Day 10）		
パラメータ	N	GM	GMCV%	N	GM	GMCV%
C_{max}（ng/mL）	32	2400	44.6	27	3620	36.4
T_{max}（時間）[a]	32	4.00	0, 9.93	27	6.13	0, 12
AUC_{TAU}（ng•h/mL）	30	24800	49.6	27	38200	40.3
AUC_{0-48}（ng•h/mL）	NA	NA	NA	27	112000	44.4
K_{el}（1/h）	15	0.0455	69.2	25	0.0268	26
CL_{SS}/F（L/h）	30	2.02	49.6	27	2.62	40.3
$CL_{SS}/F/kg$	30	0.0274	45.8	27	0.0348	37.1
$V_{Z,SS}/F$（L）	15	49.2	80.5	25	97.6	42.2
$T_{1/2}$（h）	15	15.2	69.2	25	25.9	26

出典：EIG-LNF-010 CSR Table 15.
AUC_{0-48} = 初回投与から最終検体採取までの血漿中濃度-時間曲線下面積（すなわち投与後 48 時間）、AUC_{TAU} =投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積; CL_{SS}/F = 定常状態における見かけの全身クリアランス、C_{max} =最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、GM =幾何平均値、K_{el} = 見かけの 1 次終末相消失速度定。LNF = ロナファルニブ、 N =被験者数、RTV =リトナビル、$T_{1/2}$ = 見かけの 1 次終末相消失半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、$V_{Z,SS}/F$ = 定常状態における見かけの総分布容積

[a] Tmax については、GM の欄に中央値を、GMCV%の欄に範囲を示す。

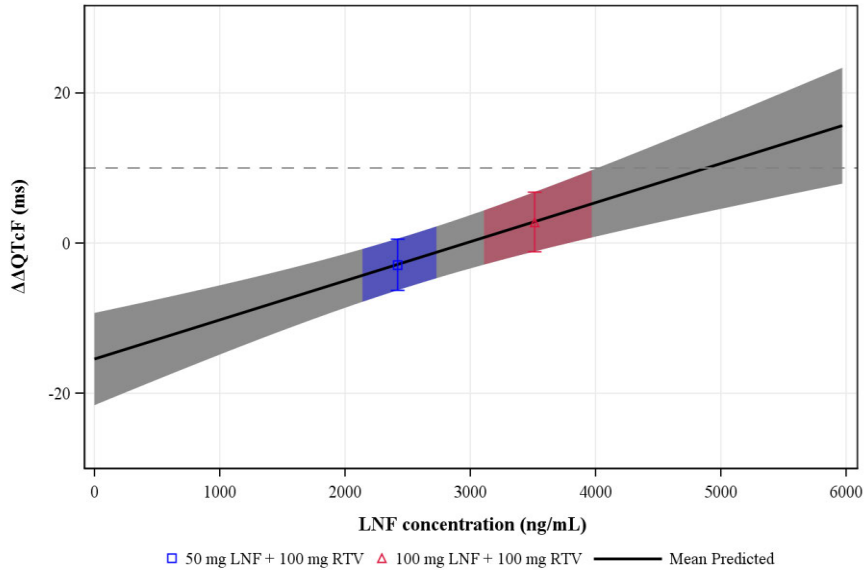
ロナファルニブの C_{max} は用量の 2 倍の増加に伴って 1.5 倍に上昇した（すなわち、ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg 及びロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg）。T_{max} の中央値は、ロナファルニブ 100 mg 投与後の方がロナファルニブ 50 mg 投与後より約 2 時間遅れた。ロナファルニブ曝

露の程度（AUC_{TAU}）も、ロナファルニブ用量の 50 mg から 100 mg への増量に伴って 1.5 倍に増加した。治療用量を超える用量（ロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg）における $AUC_{0\text{-}48}$ は、12 時間の投与間隔中の AUC_{TAU} の約 3 倍であった。ロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg 投与後の定常状態におけるロナファルニブの CL/F（CL/F_{SS}）は、低用量投与時と比較して 30%増加した。RTV との併用時にはロナファルニブが 0 次消失するため、PK 評価用検体採取期間を延長するほど、推定値が正確になる。つまり、PK 評価用検体採取が Day 5 で行われた 12 時間のみの採取でなく、投与後 48 時間まで延長された Day 10 のデータから得られた K_{el} は、より信頼性が高い。したがって、Day 10 のデータから得られた K_{el}（0.0268 1/h）、定常状態における見かけの分布容積（$V_{Z,SS}/F$）（97.6 L）及び $T_{1/2}$（25.9 時間）は、消失相の特徴をよりよく示す可能性が高い。

ロナファルニブ用量を 50 mg から 100 mg に増量しても、RTV 曝露量の増加はなかった。ロナファルニブ 50 mg 投与時と 100 mg 投与時とで、RTV の C_{max}（約 1700 ng/mL）、T_{max}（4 時間）、AUC_{TAU}（約 11,000～12,000 ng•h/mL）及び CL/F_{SS} に変化はなかった。Day 10 における RTV の K_{el} は Day 5 と比較して約 50%低下し、$T_{1/2}$ は約 2 倍長かった。予想されるように，Day 10 の $V_{Z,SS}/F$ は Day 5 と比較して 93%増加した。

試験した用量レベルのロナファルニブ+RTV は心拍数及び心伝導、すなわち PR 間隔及び QRS 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。ロナファルニブ+RTV 投与中のベースラインからの QTcF の平均変化量は、治療用量（ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg、Day 5）ではプラセボよりやや減少し、治療用量を超える用量（ロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg、Day 10）ではプラセボよりやや増加した。濃度-QTc 解析では、ロナファルニブ+RTV とそれらの相互作用を含むフルモデルを最初に当てはめ、モデル選択手順を実施した。選択したモデルは、許容可能な範囲でデータを表した。治療用量を超える用量で投与したときに予想される QTcF への影響（ΔΔQTcF）は、ロナファルニブの T_{max} 時点で 2.57 msec（90% CI：-1.57～6.72）、RTV の T_{max} 時点で 1.50 msec（90% CI：-2.26～5.27）であった（図 2.2.3.1-）。この濃度-QTc 解析に基づくと、RTV 併用下において、10 msec を超える QTcF への影響（ΔΔQTcF）は、血漿中ロナファルニブ濃度が約 4240 ng/mL になるまで除外することができる。

図 2.2.3.1-2　相互作用（ロナファルニブ+RTV 解析）を含むフルモデルで予測した幾何平均ロナファルニブ最高濃度における ΔΔQTcF 間隔（PK/QTc 解析対象集団）



LNF = ロナファルニブ; PK = 薬物動態; RTV = リトナビル
出典：EIG-LNF-010 Cardiac Safety Report Figure 14.2.3.10.1.4.1.A

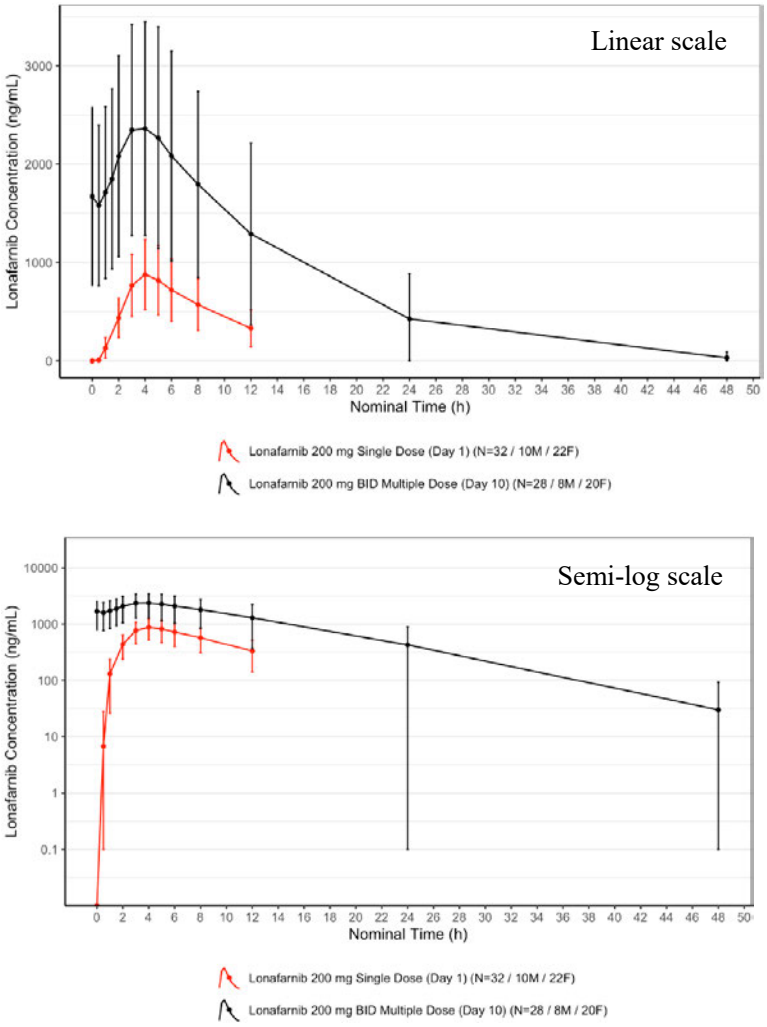
結論：治療用量（ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg 1 日 2 回）及び治療用量を超える用量（ロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg 1 日 2 回）のロナファルニブ+RTV は、検討した ECG パラメータに対して臨床に関係する影響を及ぼさなかった。この濃度-QTc 解析に基づくと、RTV 併用下におけるロナファルニブの ΔΔQTcF への影響は、血漿中ロナファルニブ濃度が約 4,240 ng/mL になるまで考える必要はない。

2.2.3.2. ロナファルニブ反復投与時の高精度 QTc 試験（EIG-LNF-022 試験）

目的及び治験デザイン：EIG-LNF-022 試験は、健康成人被験者を対象にモキシフロキサシン／プラセボとの比較評価を実施する、ネスト化クロスオーバーデザインを用いた二重盲検、プラセボ及び実薬対照、反復投与、並行群間比較試験であった。32 例を第 1 群に無作為に割り付け、ロナファルニブ 200 mg の 9 日間 1 日 2 回投与を実施した。Day 10 の朝にロナファルニブ 200 mg を単回投与した。Day 1 及び 11 にプラセボ（モキシフロキサシンに対応）を単回投与した。32 例を第 2 群に無作為に割り付け、プラセボ（ロナファルニブに対応）を投与した。ネスト化クロスオーバー法によるモキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボ（モキシフロキサシンに対応）の経口投与も実施した。第 2 群 A（16 例）には、Day 1 にモキシフロキサシン単回投与を、Day 11 にプラセボ（モキシフロキサシンに対応）単回投与を実施した。第 2 群 B（17 例）には、Day 1 にプラセボ（モキシフロキサシンに対応）単回投与を、Day 11 にモキシフロキサシン単回投与を実施した。どの治験薬も、240 mL の室温の水とともに空腹時に経口投与した。Day 1～11 の朝食及び治験薬投与前は一晩 8 時間以上絶食することとし、投与後は 4 時間（Day 1、10、11）又は 3 時間（Day2～9）以上絶食とした。Day 1～11 に PK 評価用血液検体を採取した。Day -1、1、10、11 日に 25 時間の心臓力学的心電図（ECG）評価を実施し、連続（ホルター）記録から 12 誘導 ECG を抽出した。

結果：単回および反復投与のいずれにおいても、ロナファルニブの多くの PK パラメータに高い被験者間変動が認められた（GMCV%＞30%）。反復投与後にはロナファルニブの蓄積が認められ、C_{max}、AUC_{0-t} および AUC_{TAU} はそれぞれ 2.6 倍、4.8 倍および 3.4 倍に増加した。Kel、CL/F、VZ/F はそれぞれ 29%、69%、49%減少した。これらの減少は自己阻害の結果と考えられた（図 2.2.3.2-1、表 2.2.3.2-1）。本試験でのロナファルニブの暴露量は臨床用量（75 mg あるいは 100 mg 等）を想定した他の健常成人を対象とした臨床試験の値よりも高かったものの、HGPS 患者で認められた C_{max} の平均値（約 2500 ng/mL）とは同程度であった。

図 2.2.3.2-1　用量別のロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-022 試験）



F = 女性; M = 男性; N = 被験者数
出典：EIG-LNF-022 CSR Figure 14.2.4.1、Figure 14.2.4.2

表 2.2.3.2-1　ロナファルニブ（200 mg）1 日 2 回 10 日間経口投与後のロナファルニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（GMCV%）の要約（第 1 群）（EIG-LNF-022 試験）

	LNF 200 mg Single Dose (Day 1)			LNF 200 mg BID Multiple Dose (Day 10)		
Parameter	**N**	**GM**	**GMCV%**	**N**	**GM**	**GMCV%**
C_{max} (ng/mL)	32	882	39.7	28	2310	43.4
T_{max} (h)[a]	32	4.00	2.98, 8.13	28	3.00	0, 8
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	32	5860	45.5	28	27900	69.0
AUC_{TAU} (ng•h/mL)	32	5900	44.2	28	20100	50.7
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	14	6160	37.8	NC	NC	NC
K_{el} (1/h)	29	0.156	29.3	27	0.111	24.9
CL/F (L/h)	14	32.5	37.8	28	9.96	50.7
CL/F/Kg (L/h/kg)	14	0.420	39.6	28	0.131	54.2
V_Z/F (L)	14	171	34.8	27	87.7	39.5
$T_{1/2}$ (h)	29	4.44	29.3	27	6.25	24.9

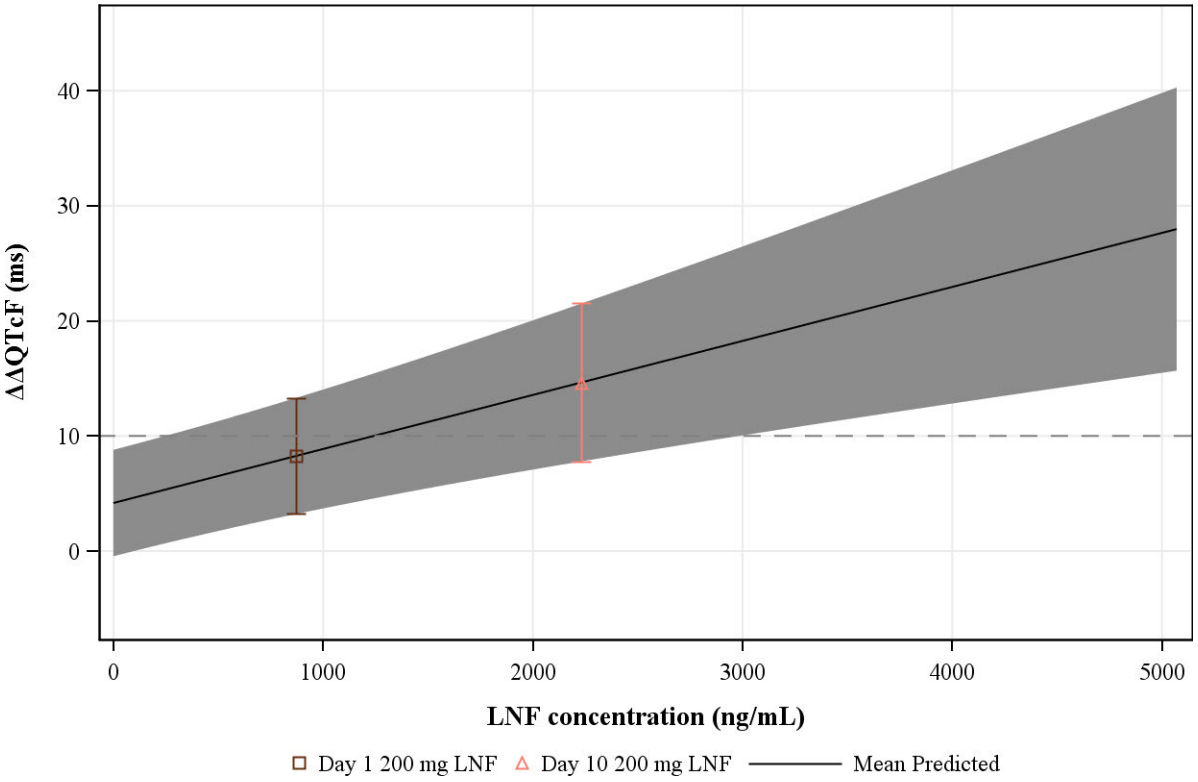
出典：EIG-LNF-022 CSR Table 14

AUC0-t =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、AUCTAU =投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC0-inf = 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、BID =1 日 2 回、CL/F =見かけの全身クリアランス、Cmax =最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、GM =幾何平均値、Kel = 見かけの 1 次終末相消失速度定。LNF = ロナファルニブ、 N =被験者数、T1/2 = 見かけの 1 次終末相消失半減期、Tmax = 最高血漿中濃度到達時間、VZ, /F =見かけの総分布容積

[a] Tmax については、GM の欄に中央値を、GMCV%の欄に範囲を示す。

検討した用量は心拍数又は心臓伝導（すなわち PR 間隔及び QRS 間隔）に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。ΔΔQTcF はロナファルニブの 10 日目投与 48 時間後に最大（18.8ms、90%CI：10.94～26.70）となり、90%CI の上限が 10 ms を上回った。濃度-QTc 解析に基づくと、10 ms を超える ΔΔQTcF への影響は、ロナファルニブの血漿中濃度が約 250 ng/mL まで除外できる。HGPS 患者では、C_{max} の平均値は約 2500 ng/mL であり（07-01-0007 試験 ProLon1）、この濃度での QTcF への影響（ΔΔQTcF）は 15.91 ms（90% CI: 8.60～23.22 ms）と予想される。

図 2.2.3.2-2　ロナファルニブの血漿中濃度とモデルで推定したプラセボ補正 ΔQTcF（PK/QTc 解析対象集団）（EIG-LNF-022 試験）



LNF = ロナファルニブ; PK = 薬物動態
黒い実線とグレーの網掛け部分は、モデル予測平均 ΔΔQTcF と 90%信頼区間を表し、平均 ΔΔQTcF は次式から計算される。ΔΔQTcF (msec) = 4.18 (msec) + 0.0047 (msec per ng/mL) × LNF plasma concentration (ng/mL).
出典：EIG-LNF-022 CSR Figure 12

結論：ロナファルニブは治療用量を超える用量（200 mg 1 日 2 回）において、心拍数又は心臓伝導（すなわち、PR 及び QRS 間隔）に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。濃度-QTc 解析に基づくと、10 ms を超える ΔΔQTcF への影響は、LNF の実測血漿中濃度が約 250 ng/mL まで除外できる。HGPS 患者では、C_{max} の平均値は約 2500 ng/mL であり（07-01-0007 試験 ProLon1）、濃度-QTc 解析に基づくと、QTcF への影響（ΔΔQTcF）は 15.91 ms（90% CI: 8.60～23.22 ms）と予想される。

2.2.4.　母集団薬物動態解析

目的及び治験デザイン：プロジェリア（早老症）患者を対象とした 07-01-0007 試験 ProLon1 試験並びに健康被験者を対象とした EIG-LNF-015 試験（第 2 群）及び EIG-LNF-017 試験（第 1 群及び第 2 群）から得られた血漿中ロナファルニブ濃度データを用いて、母集団薬物動態解析（Modeling & Simulation Report for Lonafarnib Population PK analysis in Patients with HGPS）を行った。本解析の

目標は、ロナファルニブの体内分布を決めている主要な機序を説明し、以下の問いに答えることであった。

1) 体表面積換算によるロナファルニブの用量はプロジェリア患者への適切な投与法か。
2) 製剤の違いはロナファルニブのバイオアベイラビリティにどのような影響を及ぼすか。
3) 弱い、中程度の、及び強い阻害剤及び誘導剤は、ロナファルニブの PK にどのような影響を及ぼすか。

結果：

最初に年齢、体重、身長、性別、民族性などの標準的な共変量をノンコンパートメント解析によりテストしたが、意味のある共変量は同定されなかったため、推奨用量の設定に有用な変数である体重、体表面積及び性別に焦点を当てた。モデル解析の結果、体重は体表面積より優れた共変量であったことから、正しい用法用量を決定するため、一連のシミュレーションを実施した。50 mg 又は 75 mg BID の固定用量、及び 5 mg/kg 又は 7.5 mg/kg BID の体重換算用量でシミュレーションを実施した結果、身体的に小さなプロジェリア患者ではアロメトリー関係のためにクリアランス及び分布容積が小さいことを考慮に入れた簡易な用法用量が推奨されることが導かれた。すなわち、体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に対しては 5 mg/kg BID、体重 10 kg 以上の患者に対しては 50 mg BID の固定用量とすることで、ProLon1 試験で観察された曝露量と同程度の曝露量が達成されることが明らかになった。

次に、DDI の影響を評価するため、最終モデルでクリアランスを変化させてシミュレーションを行った。男女別に推定クリアランスを変化させることでクリアランスの阻害及び誘導を検討した。性差については、女児で男児よりクリアランスが小さく、分布容積が大きく、薬物濃度が高かったものの、全体として性別が PK に与える影響は臨床的に意味がある大きさとは考えられなかった。女児は同体重の男児と比べ、クリアランスが 18.6%小さく、分布容積が 21%大きかった。この正味の影響は半減期の比較にみられ、体重 10 kg で比較したとき、半減期は女では 6.4 時間、男では 4.3 時間であった。ロナファルニブは主に CYP3A を介して代謝されることから、本シミュレーションの結果からは、CYP3A の強い阻害剤及び誘導剤は、いずれも併用禁忌とすることが推奨され、CYP3A の中程度以下の阻害剤又は誘導剤の併用時には、ロナファルニブの用量調節は不要であると考えられた。

2.2.5.　吸収・代謝・排泄試験（P00260 試験）

目的及び治験デザイン：P00260 試験に男女の健康被験者 9 例（男性 1 例/女性 8 例）を組み入れた。本試験は、[^{14}C]-ロナファルニブ 104 mg（107 μCi）経口懸濁液を空腹時に単回投与したときの吸収・代謝・排泄（AME）を明らかにするための単施設、単回投与、非盲検試験であった。投与前及び投与後 240 時間まで、PK 評価用の血液及び血漿検体を採取した。投与前及び投与後 0～8 時間から投与後 240 時間までブロック間隔で PK 評価用尿検体を採取した。投与前（0 時間）に便検体を採取した後、10 日間（被験者[redacted]～[redacted]）又は 28 日間（被験者[redacted]～[redacted]）にわたり、すべての排便を毎日採取した。

結果：血漿中ロナファルニブ及び血漿中放射能の平均値を表 2.2.5-1 に要約する。空腹条件下での

懸濁液単回経口投与後、ロナファルニブは血漿中から吸収され、消失した。投与後 2～5 時間で最高濃度 236～575 ng/mL が認められた。平均消失半減期は約 3 時間であった。

表 2.2.5-1　血漿中ロナファルニブ及び薬物由来放射能の平均（CV）PK パラメータ（P00260 試験）

PK パラメータ	ロナファルニブ（CV）	薬物由来放射能（CV）
C_{max}（ng/mL 又は ng 当量/g）	336 (33)	736 (21)
T_{max}（時間）	2.78 (39)	2.89 (36)
AUC_{0-t}（ng•h/mL 又は ng 当量•h/g）	2221 (49)	9452 (24)
$T_{1/2}$（時間）	3.22 (21)	NC
CL/F（mL/min）	834 (31)	NC
V_d/F（L）	223 (27)	NC
CLr（mL/min）	0.0296 (101)	NC

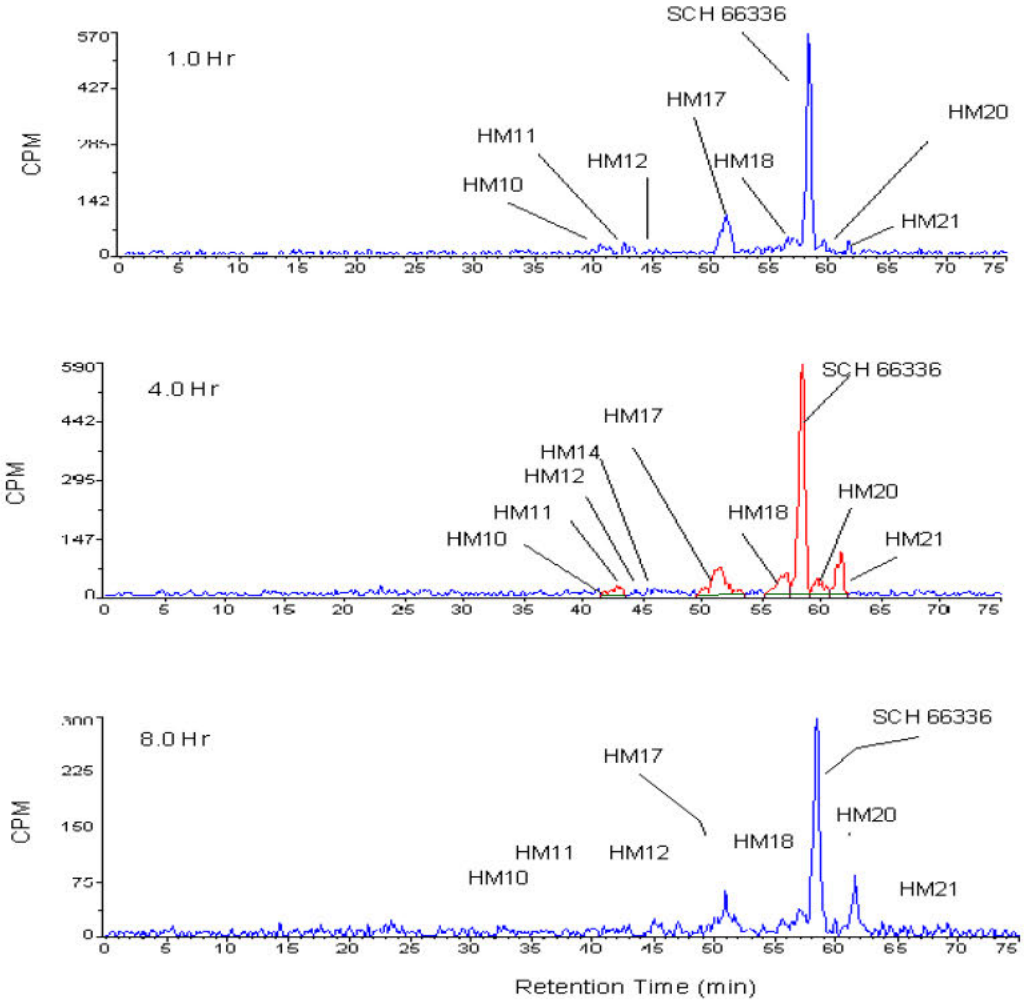
AUC_{0-t} = 初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F = 全身クリアランス、CLr = 腎クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、NC = 算出せず、PK = 薬物動態、$T_{1/2}$ = 半減期、T_{max} = 最高血中濃度到達時間、V_d/F =見かけの分布容積
出典：P00260 試験 CSR 11.4.4.1 項

血漿中ロナファルニブ及び薬物由来放射能の最終 AUC_{0-t} の平均時間は、それぞれ 18.7 時間及び 56.0 時間であった。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-時間プロファイルは血液中と同様であった。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。投与量の約 0.02%が尿中でロナファルニブとして回収された。ロナファルニブの平均腎クリアランスは約 0.03 mL/min であり、全身クリアランス（834 mL/min）に比べるとごくわずかであった。平均尿中放射能は投与量のわずか約 0.7%であった。これらの結果から、腎排泄はロナファルニブ及び代謝物の主要排泄経路ではないことが示唆される。

代謝物

ロナファルニブは広範に代謝され、ロナファルニブの血漿中曝露量（AUC_{0-t}）は血漿中薬物由来放射能の曝露量の約 24%であった。ロナファルニブはプロファイリングされた血漿中放射能の 50%～57%を占め、注目すべき 2 種類の代謝物［HM17（15.1%）及び HM21（13.9%）］の総血漿中回収率を考慮すると、本 AME 試験中に血漿中放射能の 79%～86%が回収された（図 2.2.5-1）。

図 2.2.5-1　健康女性被験者に[^{14}C]-ロナファルニブ（107 µCi）を単回経口投与（104 mg）したときの 1 時間後（上）、4 時間後（中）及び 8 時間後（下）のプール血漿の放射能プロファイル（P00260 試験、被験者[redacted]）



CPM = counts per minute; SCH 66336 = ロナファルニブ
出典：P00260 CSR Figure 6

P00260 試験により、ロナファルニブがヒトにおいて広範に代謝されることが確認された。血漿、尿及び糞中で 21 種類の代謝物が特性評価／特定された。単独で投与量の 5%を超える未同定代謝物はなかった。代謝物に性差（例：定性的な差）は認められなかった。ヒトに特異的な代謝物は検出されず、ラット及びサルでも検出されなかった。主な代謝経路は、酸化、脱水素及びこれら 2 つのプロセスの組み合わせであった。21 種類すべての代謝物の詳細な特性評価については P00260 試験 CSR を参照のこと。

糞中代謝物

糞中に排泄された放射能は投与量の 61.6%であり、尿中に排泄された放射能は投与量の 1%未満であった。被験者[redacted]（糞中への放射能排泄が他の女性被験者に比べて緩徐であったため、別に解析した）、被験者[redacted]（男性 1 例）及び残りの被験者（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted] 併合）の糞抽出物中のロナファルニブは、投与量のそれぞれ 3.25%、5.58%及び 11.7%であった。16 種類の糞中代謝物を液体クロマトグラフィ-質量分析法（LC-MS）で分析した。単独で投与量の 4.6%を超える未知の代謝物はなか

った。ヒトの血漿及び尿で認められたのと同様、主な生体内代謝経路は酸化（+O 又は+16）、脱水素（-2H 又は-2）及びこれら 2 つの反応の組み合わせである。一般に、特定／特性評価された主要代謝物（投与量の 1%超）はペンダントピペリジン環領域における変化に由来した。

結論：ロナファルニブは吸収され、速やかに消失した。血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルから、ロナファルニブは広範に代謝されることが示された。ほとんどの代謝物は、酸化、脱水素及びこれら 2 つの反応の組み合わせを介したロナファルニブのペンダントピペリジン環の構造変化に起因した。

2.2.6. HGPS 又は PL 患者を対象としたロナファルニブの投与［ProLon1（07-01-0007 試験）］

目的及び治験デザイン：07-01-0007 試験（ProLon1 試験）は、HGPS 又は PL の小児（3 歳以上）を対象に、ロナファルニブ単剤療法の治療効果を評価する、第 II 相、非盲検、単群、用量漸増試験であった。29 例を組み入れ、28 例が最長 27 箇月間の継続的なロナファルニブ投与を受けた。古典型 HGPS を有する 26 例を PK 評価に含めた。朝晩の食後に（約 12 時間の間隔を空けて）115 mg/m^2 1 日 2 回のロナファルニブ経口投与を開始した。4 箇月以上の 115 mg/m^2 投与後、忍容性が認められた患者では 150 mg/m^2 に増量することができた。全体として、すべての患者が 150 mg/m^2 に増量し、115 mg/m^2 に戻した患者は 2 例であった。患者は 3～16 歳であった。ロナファルニブの 2 種類の製剤を使用した。一方はツーパート硬カプセル、もう一方は懸濁液であった。懸濁液は、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 に溶解して作成した。4 箇月及び 8 箇月又は 17 箇月時点の 0（投与前）、投与後 1、2、4、6 及び 8 時間にロナファルニブ PK 評価用検体を採取した。

結果：ロナファルニブを 115 mg/m^2 用量で投与したときの PK の変動は大きく、懸濁液の CV%が 106%と大きかった（表 2.1.3-1）。これは吸収の飽和による可能性が最も高い。この用量における懸濁液の PK 変動はカプセルに比べて大きかった。カプセル及び懸濁液の 115 mg/m^2 BID 投与後のロナファルニブ吸収速度（C_{max}）の GM は、それぞれ 2130 ng/mL 及び 1350 ng/mL であった。カプセル投与時及び懸濁液投与時の T_{max} の中央値はいずれも 2～4 時間であり、懸濁液投与患者で T_{max} の範囲が最も広かった（0～6 時間）。$AUC_{0\text{-}t}$ 値はカプセルで 12,500 ng•h/mL、懸濁液で 6920 ng•h/mL であった。カプセル又は懸濁液で得られたロナファルニブの総曝露量の比較から、カプセルの曝露量が 80%多いことが示された。

ロナファルニブを 150 mg/m^2 用量で反復投与した後のロナファルニブの C_{max} の GM は、カプセル及び懸濁液でそれぞれ 2510 ng/mL 及び 2500 ng/mL であった。この用量で観察された T_{max} の中央値は、どちらのロナファルニブ製剤でも 4 時間であり、範囲は両製剤で 0～12 時間であった。ロナファルニブの $AUC_{0\text{-}t}$ は、カプセル及び懸濁液でそれぞれ 14,900 ng•h/mL 及び 15,500 ng•h/mL であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の%CV として評価したロナファルニブ曝露量の変動は、カプセルで約 50%、懸濁液で約 30%であった。150 mg/m^2 用量では、115 mg/m^2 用量で認められたカプセルと懸濁液との間の曝露量の差は認められなかった。

全体として、115 mg/m^2 及び 150 mg/m^2 の両用量及び両製剤（カプセル及び懸濁液）において、ロナファルニブの PK は HGPS 患者集団において大きな変動を示した。どちらのロナファルニブ曝露量指標でも、CV%は一貫して 30%を上回った。これは、ロナファルニブの吸収速度及び吸収量

（C_{max} 及び AUC）の両方について認められる。

被験者の人口統計学的特性がロナファルニブの曝露量にどの程度影響しうるかを理解するため、メタアナリシスを実施した。本解析では、線形ピアソン相関係数行列を用いて患者の体重、身長、ボディ・マス・インデックス（BMI）及び年齢を相関させ、C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する影響を調べた。解析によりいくつかの傾向が確認されたが、統計的に有意な所見はカプセル 150 mg/m^2 投与群の身長及び年齢のみであった。身長及び年齢はいずれもそれぞれの範囲でロナファルニブ曝露量に約 2 倍の開きをもたらした。しかし、身長は年齢とともに伸びるため、これらはおそらく交絡共変量であろう。すべての用量・製剤群を通じて高度に相関する統計的に有意な共変量は認められなかった。

日本人の PK データは 1 例で得られている（患者番号[redacted]）。115 mg/m^2 と 150 mg/m^2 の用量（いずれも懸濁液）それぞれにおいて C_{max} は 2460 ng/mL と 4890 ng/mL、AUC_{0-t} は 12100 ng•h/mL と 26200 ng•h/mL であった。

結論：115 mg/m^2 懸濁液群を除き、他の 3 用量・製剤レベル間の PK は類似していた。ロナファルニブは緩徐に全身循環中に吸収され、T_{max} は通常投与後 2～4 時間である。患者間変動はすべての用量及び製剤で大きく、CV は約 50%であった。平均半減期が 3.58 時間であったことから、BID 投与が支持される。

2.2.7.　進行がん患者を対象としたロナファルニブの投与

2.2.7.1.　進行中枢神経系腫瘍の小児患者を対象としたロナファルニブの第 I 相試験（Kieran et al., 2007）

治験のデザイン及び方法：再発性又は進行性 CNS 腫瘍を有する小児を対象に、ロナファルニブの第 I 相、用量漸増及び PK 試験を実施した（Kieran et al., 2007）。主要目的は、ロナファルニブの最大耐量（MTD）を推定し、用量制限毒性（DLT）及び PK を明らかにすることであった。70、90、115、150 及び 200 mg/m^2 BID の用量でロナファルニブを経口投与した。ロナファルニブは 50、75 及び 100 mg 製剤として供給された。投与は中断予定なしに 28 日間サイクルで行われた。各用量レベルで 2 例以上に投与を行い、1 コースの観察後に用量を約 30%ずつ漸増した。ロナファルニブの投与は、最長 2 年間、又は許容できない毒性若しくは疾患進行が認められるまで継続可能であった。進行性又は再発性脳腫瘍の小児 53 例を組み入れた。

結果：200 mg/m^2 用量において、3 例中 3 例に DLT の肺臓炎又は骨髄抑制が認められた。70、90 及び 115 mg/m^2 における DLT 発現割合が比較的一定であったことから、第 II 相試験の推奨用量は 115 mg/m^2 となった。38～167 mg/m^2 の用量範囲で実際に投与を受けた 25 例の完全な PK データが得られた。T_{max} の中央値は 4 時間で、C_{max} 及び AUC は用量に関係して増加した。食後投与したとき、ロナファルニブは緩徐に吸収され、消失した。投与前の定常状態濃度は C_{max} 値の 26%～59%であった。

結論：進行 CNS 腫瘍の小児に食後投与したロナファルニブは緩徐に吸収され、消失した。

2.2.7.2.　成人進行がん患者におけるロナファルニブ 1 日 2 回連続 28 日間投与（I97-211 試験）

目的及び治験デザイン：I97-211 試験は既知の骨髄病変のない進行がん患者を対象にした第 I 相、非盲検、非無作為化、用量漸増試験であり、BID 28 日間経口投与時のロナファルニブの安全性プ

ロファイル特性を明らかにし、MTD 及び DLT を調べる。本試験のもう一つの目的は、ロナファルニブの単回及び反復経口投与時の PK 特性を明らかにすることであった。各用量レベルで、患者にロナファルニブを単回投与した後、24 時間観察した。その後、患者にロナファルニブを 1 日 2 回又は 1 日 1 回投与した。連続 28 日間（1 サイクルと定義）投与を継続し、最初の 28 日間に毒性が発現しなかった患者には、疾患進行又は重大な毒性の発現まで投与を継続することを許可した。各用量レベルにおいて、Day 1（単回投与）及び Day 15（反復投与）に PK 評価を実施した。

結果：被験者 36 例を組み入れた（男性 22 例、女性 14 例）。ロナファルニブは経口投与後、緩徐に吸収され、T_{max} の中央値は投与後 2～8 時間であった。累積係数（AUC Day 15/AUC Day 1）は 2.6～5.3 であり、これは 1 日 2 回経口投与後のロナファルニブの消失半減期から予測される値より大きく、ロナファルニブの PK が非線形である可能性が示唆された。摂食条件下でのロナファルニブの $T_{1/2}$ は 4～10 時間であった。ロナファルニブ 25～300 mg 1 日 2 回経口投与後の血漿中ロナファルニブ濃度（AUC）は、用量比例性を上回る上昇を示した。平均 $T_{1/2}$ は、25 mg 1 日 2 回から 400 mg 1 日 1 回への用量増加に伴って延びるようであった。CL/F には、用量増加に伴って減少し、反復投与後は単回投与後に比べて減少する傾向があった。ロナファルニブ 300 mg 及び 400 mg 1 日 1 回経口投与後の累積係数は約 1 であり、AUC 値は用量比例的に増加するようであった。ロナファルニブの 0.05%未満が未変化体として尿中に排泄された。ロナファルニブの全身クリアランスと比べた腎クリアランスはごくわずかであった。

結論：ロナファルニブの PK は、大きな患者間変動並びに用量及び時間依存性 PK を特徴とする。ロナファルニブの吸収及び消失は緩徐であった。1 日 2 回投与後の血漿中ロナファルニブ蓄積が予想より多く、血漿中ロナファルニブ濃度が用量比例性を上回る上昇を示したことから、非線形性の PK が示唆される。しかし、1 日 1 回投与後のロナファルニブの PK は線形であった。

2.2.7.3. 成人進行がん患者におけるロナファルニブ 1 日 2 回 7 日間反復投与（C97-258 試験）

目的及び治験デザイン：C97-258 試験は既知の骨髄病変のない進行がん患者を対象にした第 I 相、非盲検、用量漸増、並行群間比較試験であり、21 日間サイクルごと 7 日間反復経口投与時のロナファルニブの安全性、忍容性、MTD 及び DLT の特性を明らかにする。ロナファルニブの単回及び反復経口投与時の PK 特性を明らかにすることも本試験の目的であった。各用量レベル（25～400 mg BID）において、Day 1（単回投与）及び Day 7（反復投与）に PK 評価を実施した。

結果：被験者 22 例を組み入れた（男性 13 例、女性 9 例）。食後にカプセルとして経口投与したロナファルニブは緩徐に吸収された。個々の血漿中濃度は投与後 0～12 時間以内に最高値に達した。単回又は反復投与後のロナファルニブ吸収相にラグタイム（約 1～2 時間）が認められた。本試験では、食後にロナファルニブを 1 日 2 回経口投与した後の血漿中濃度-時間プロファイルに明確な終末相が認められなかったため、半減期を算出できなかった。反復投与後の血漿中濃度の変動はわずかであった。投与後 12 時間の平均血漿中ロナファルニブ濃度は、Day 7 の対応する平均 C_{max} の約 26%～97%であった。Day 7 の平均全身クリアランスは 91～733 mL/min であった。血漿中ロナファルニブ濃度（C_{max} 及び AUC）は、被験者間変動が大きいことを示す。ロナファルニブは食後の BID 経口投与で血漿中に蓄積し、累積係数（R）は 3～9 であった。尿中に排泄されたロナファルニブ量は用量に関係した。腎クリアランス（CLr）の平均値は 0～0.04 mL/min であり、用量に

依存しなかった。全身クリアランスと比べた CLr はごくわずかであった。

結論：食後に経口投与したロナファルニブは緩徐に吸収された。C_{max} 及び AUC の増加は用量に関係した。腎排泄されるロナファルニブはごくわずかである。

2.2.7.4. 成人進行がん患者におけるロナファルニブ 1 日 2 回 14 日間反復投与（C97-262 試験）

目的及び治験デザイン：C97-262 試験は既知の骨髄病変のない進行がん患者を対象にした第 I 相、非盲検、反復投与、用量漸増試験であり、28 日間サイクルごと 14 日間反復経口投与時のロナファルニブの安全性、忍容性、MTD 及び DLT の特性を明らかにする。ロナファルニブの単回及び反復経口投与時の PK 特性を明らかにすることも目的であった。各用量レベル（25～300 mg BID）において、Day 1（単回投与）及び Day 14（反復投与）に PK 評価を実施した。

結果：被験者 21 例を組み入れた（男性 11 例、女性 10 例）。食後のロナファルニブカプセル経口投与後、ロナファルニブは緩徐に吸収された。T_{max} の中央値は 0～6 時間であった。単回投与後のロナファルニブの $T_{1/2}$ は 3～7 時間であった。C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。ロナファルニブは食後の 1 日 2 回経口投与で血漿中に蓄積した。累積係数は 2～4 であり、終末相半減期から予想される値よりも大きかったことから、ロナファルニブの PK は用量及び時間依存的であることが示唆された。腎排泄されるロナファルニブはごくわずかである。

結論：経口投与したロナファルニブは緩徐に吸収された。C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。累積係数は終末相半減期から予想される値よりも大きく、PK は用量及び時間依存的である可能性が示唆された。腎排泄されるロナファルニブはごくわずかである。

2.2.7.5. 成人進行がん患者におけるロナファルニブ 1 日 2 回 28 日間反復投与（P00394 試験）

目的及び治験デザイン：P00394 試験は進行がん患者を対象にした第 I 相、非無作為化、非盲検、反復投与、用量漸増試験であり、空腹時 1 日 2 回 28 日間経口投与時のロナファルニブの安全性、忍容性、MTD 並びに単回及び反復投与 PK の特性を明らかにする。被験者には、PK 評価のため朝投与のみを実施した Cycle 1 の Day 1 及び 15 を除き、ロナファルニブ（150、200 及び 250 mg）を空腹時に 1 日 2 回 28 日間経口投与した。本試験の別のパートは、食後及び空腹時を比較した食事の影響試験であり、モジュール 2.7.1 に要約する。

結果：被験者 15 例（男性 9 例、女性 6 例）を本試験の最初のパートに組み入れた。空腹時投与では、T_{max} の中央値は 3～5 時間であった。$T_{1/2}$ の平均値は 4～7 時間であった。CL/F の平均値は単回投与後（Day 1）で 364～640 mL/min、反復投与後（Day 15）で 170～255 mL/min であった。反復投与後には単回投与後と比較して CL/F が減少し、$T_{1/2}$ が延びる傾向があった。血漿中ロナファルニブ濃度（C_{max} 及び AUC）は中等度から高度の被験者間変動を示し、C_{max} 及び AUC_{TAU} の被験者間変動（CV%）は、それぞれ 48%～68%及び 49%～86%であった。

結論：反復投与後には単回投与後と比較して CL/F が減少し、$T_{1/2}$ が延びる傾向があった。血漿中ロナファルニブ濃度（C_{max} 及び AUC）に基づく被験者間変動は中程度～高度であった。

2.2.8. ロナファルニブの薬物動態に対する内因性要因の影響

2.2.8.1. 年齢及び性別の影響（P02673 試験）

目的及び治験デザイン：P02673 試験は、健康被験者を対象とした単施設、単回投与試験であった。本試験の主要目的は、2 つの内因性要因（年齢及び性別）を共変量として単回投与時のロナファルニブの PK に及ぼす影響を評価することであった。標準化した朝食摂取後の各被験者にロナファルニブ 100 mg を投与した。治験薬投与直前及び投与 72 時間後までの 15 時点で血液検体を採取し、ロナファルニブの全身濃度を測定した。被験者 48 例（男性 24 例及び女性 24 例；若年被験者［18～45 歳］24 例及び高齢被験者［65 歳以上］24 例）を組み入れ、48 例とも計画どおり試験を完了した。

結果：T_{max} は、一般に高齢者よりも若年者で、女性よりも男性で早かった。高齢群及び女性群における C_{max} の平均値は、若年群及び男性群と比較してそれぞれ約 27%及び 19%高かった。平均総曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）も、若年群及び男性群に比べて高齢群及び女性群で多かった。より具体的には、高齢者では若年者に比べて 49%～54%多く、女性では男性に比べて 40%～44%多かった。高齢者及び女性における総曝露量が多いことから予想されるように、クリアランス値は高齢者の方が若年者より 38%低く、女性の方が男性より 33%低かった。ロナファルニブは組織に高度に分布し、見かけの分布容積値は 221 L（高齢被験者）から 279 L（若年被験者）及び 229 L（女性）から 274 L（男性）の範囲であった。

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。

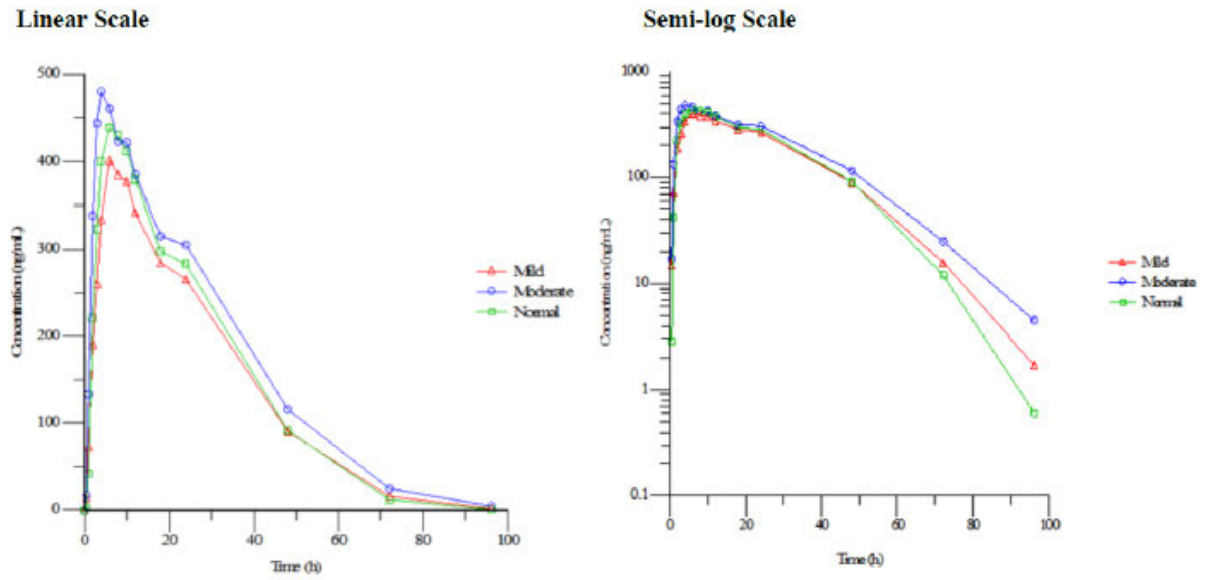
結論：単回経口投与後のロナファルニブの全身曝露量は、女性被験者で男性被験者よりも、また高齢被験者で若年被験者よりもかなり多かった。若年男性被験者の全身曝露量が最も少なかった。若年男性被験者の AUC 値は、他の年齢又は性別の被験者に比べて約 50%低かった。

2.2.8.2. 肝機能障害がロナファルニブ+RTV の PK に及ぼす影響（EIG-LNF-003 試験）

目的及び治験デザイン：EIG-LNF-003 試験は第 I 相、非盲検、並行群間比較試験であり、軽度及び中等度肝機能障害がロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg 単回投与時の PK に及ぼす影響をマッチさせた肝機能が正常な対照被験者と比較評価した。計 27 例（男性 24 例／女性 3 例）を組み入れ、全例を PK 解析対象集団に含めた。軽度の肝機能障害被験者 9 例、中等度の肝機能障害被験者 7 例及び健康対照被験者 11 例を含む全被験者に、同じロナファルニブ投与（50 mg 及び RTV 100 mg、空腹時）を実施した。

結果：濃度-時間プロファイルを図 2.2.8.2-1 に示す。図 2.2.8.2-1 に示すように、平均血漿中濃度は軽度肝機能障害群で最も低く、マッチさせた肝機能が正常な健康対照被験者における平均血漿中濃度は 2 番目に高かった。中等度の肝機能障害を有する被験者では、ロナファルニブ及び RTV の単回投与後の平均曝露量が最も多かった。3 つのプロファイルにはいずれも終末相のピークの後に腸肝循環を示す可能性のあるダブルショルダーハンプがあって、形状が類似している。

図 2.2.8.2-1　ロナファルニブの平均血漿中濃度の線形及び対数プロファイル（EIG-LNF-003 試験）



出典：EIG-LNF-003 CSR Figure 1 and Figure 2

概して、肝機能障害群（軽度及び中等度）のロナファルニブ平均曝露量に大きな変化は認められなかった。しかし、中等度肝機能障害被験者の評価では、マッチさせた健康対照被験者に比べて AUC の変動がはるかに小さいことが示されている（8% vs. 20%）。対照的に、軽度肝機能障害群ではマッチさせた対照群に比べて PK の変動がはるかに大きい（40%超 vs. 20%）。T_{max} 中央値（範囲）は、軽度肝機能障害群とマッチさせた健康対照群で同程度であった（6.0 時間 vs. 6.05 時間、範囲：2.0～10.0 時間 vs. 4.0～10.0 時間）一方、中等度肝機能障害群の T_{max} は 4.0 時間（3.0～6.0）であった。最高濃度に関しては、軽度及び中等度肝機能障害被験者における C_{max} 値が、マッチさせた対照の C_{max} 値に比べ、それぞれ平均約 8%低く、8%高かった。軽度肝機能障害被験者の AUC_{0-t} 値はマッチさせた健康対照被験者と比較して 7%低く、AUC_{0-inf} に差は認められなかった。中等度肝機能障害被験者の AUC_{0-t} 値はマッチさせた健康対照被験者と比較して 15%高く、AUC_{0-inf} 値は 21%高かった。なお、マッチさせた対照被験者 2 例の AUC_{0-inf} 値が報告されず、軽度肝機能障害被験者では平均 AUC_{0-inf} 値が AUC_{0-t} 値よりも低くなった。また、AUC_{0-inf} の外挿分は 4%未満（例：軽度及び中等度肝機能障害群）であり、PK 評価用検体採取期間は十分であったことを示す。軽度及び中等度肝機能障害被験者のクリアランス値は、マッチさせた対照に比べてそれぞれ 26%高く、20%低かった。

軽度肝機能障害群と中等度肝機能障害群の両方についての正式な ANOVA 解析の結果をそれぞれ表 2.2.8.2-1 及び表 2.2.8.2-2 に示す。C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の点推定値（比）は、軽度肝機能障害群でそれぞれ 89.02%、88.46%及び 89.02%、中等度肝機能障害群でそれぞれ 105.20%、113.08%及び 113.73%であった。軽度肝機能障害群の 90% CI 下限値は 80%～125%の範囲外であった（62.13～66.38%）。C_{max} は 125%上限の範囲外（143.64%）、AUC_{0-t} は 125%の範囲内であり、AUC_{0-inf} は 125%をわずかに上回った（125.96%）。中等度肝機能障害群では、3 つすべての PK パラメータの

下限値が限界値 80%の範囲内であった一方、いずれの PK パラメータも上限値 125%をわずかに上回った。

表 2.2.8.2-1　軽度肝機能障害被験者とマッチさせた健康対照被験者を比較した ANOVA 解析結果の要約（EIG–LNF-003 試験）

パラメータ	被験者間%CV	幾何 LSM		比（%）	90% CI	
		LNF 軽度肝機能障害（試験）（N=9）	LNF マッチさせた健康対照（対照）（N=9）		下限	上限
C_{max}（ng/mL）	40.30	385.69	433.27	89.02	66.38	143.64
AUC_{0-t}（ng•h/mL）	45.00	11,399.02	12,885.73	88.46	62.13	125.96
AUC_{0-inf}（ng•h/mL）[a]	45.62	11,832.04	12,117.26	89.02	64.69	122.50

[a] マッチさせた対照被験者 2 例で AUC_{0-inf} 値が欠測であったため、N=7。
ANOVA = 分散分析、AUC_{0-t} = 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_{0-inf} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-003 CSR Table 13

表 2.2.8.2-2　中等度肝機能障害被験者とマッチさせた健康対照被験者を比較した ANOVA 結果の要約（EIG-LNF-003 試験）

パラメータ	被験者間%CV	幾何 LSM		比（%）	90% CI	
		LNF 中等度肝機能障害（試験）（N=7）	LNF マッチさせた健康対照（対照）（N=7）		下限	上限
C_{max}（ng/mL）	18.95	483.15	459.25	105.20	87.96	125.82
AUC_{0-t}（ng•h/mL）	17.42	15,607.94	13,802.04	113.08	95.91	133.33
AUC_{0-inf}（ng•h/mL）[a]	15.07	15,719.95	13,822.76	113.73	97.91	132.10

[a] マッチさせた対照被験者 1 例で AUC_{0-inf} 値が欠測であったため、N=6。
ANOVA = 分散分析、AUC_{0-t} = 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_{0-inf} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-003 CSR Table 13

T_{max} の中央値は、軽度肝機能障害群とマッチさせた健康対照群で同程度であった。軽度及び中等度肝機能障害コホートのクリアランス値は、対照に比べてそれぞれ 26%高く、20%低かった。

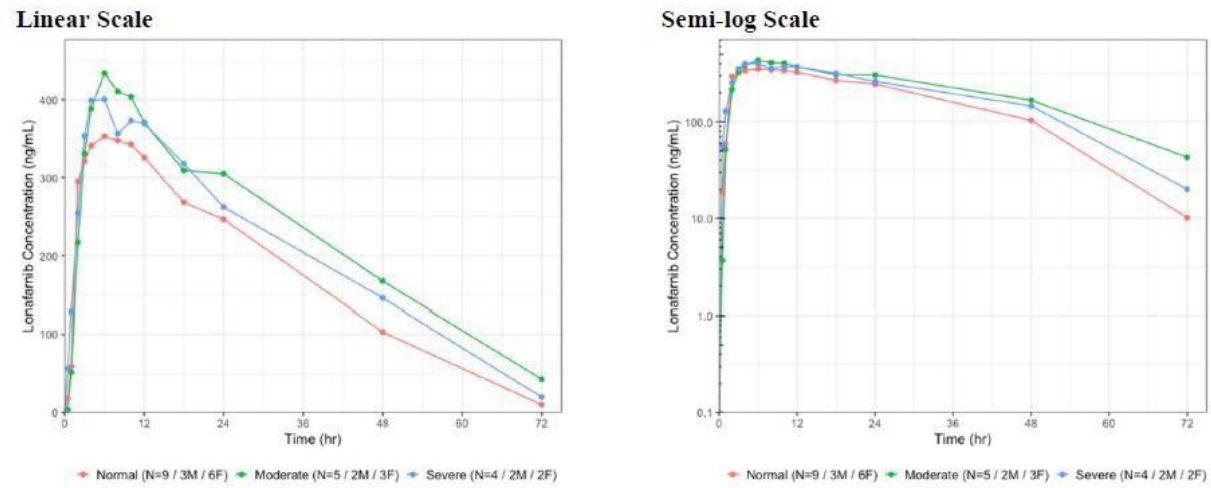
結論：肝機能障害群（軽度及び中等度）では、マッチさせた健康対照群と比較して、ロナファルニブの平均 C_{max} 及び AUC に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.2.8.3. 腎機能障害がロナファルニブ+RTV の PK に及ぼす影響（EIG-LNF-006 試験）

目的及び治験デザイン：EIG-LNF-006 試験は第 I 相、非盲検、単施設、並行群間比較試験であり、重度及び中等度腎機能障害がロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg 単回投与時の PK に及ぼす影響について、マッチさせた腎機能が正常な対照被験者と比較評価した。推算糸球体濾過量（eGFR）が 15～29 mL/min/1.73 m^2 の被験者 4 例を重度腎機能障害群に、eGFR が 30～59 mL/min/1.73 m^2 の被験者 5 例を中等度腎機能障害群に割り付けた。腎機能正常被験者 4 例（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）を重度腎機能障害群にマッチさせた対照群に、5 例を中等度腎機能障害群にマッチさせた対照群に割り付けた。マッチさせた健康対照被験者の各群においてそれぞれの腎機能障害群と性別を合わせ、年齢の差を±10%にし、BMI の差を±20%にするよう努め、正常な腎機能を有する被験者の年齢、体重及び性別をそれぞれの腎機能障害群とマッチさせた。空腹時にロナファルニブ+RTV を単回投与し、投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、18、24、48、72 及び 96 時間に血液検体を逐次採取した。

結果：濃度-時間プロファイルから、中等度及び重度腎機能障害を有する被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して、ロナファルニブの曝露量が増加することが示された（図 2.2.8.3-1）。

図 2.2.8.3-1　腎機能別のロナファルニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（EIG-LNF-006 試験）



F = 女性; M = 男性; N = 被験者数
出典：EIG-LNF-006 CSR Figure 1

重度腎機能障害を有する被験者では、マッチさせた対照被験者と比較して、ロナファルニブの吸収速度の GM の上昇が認められた。T_{max} の中央値は投与後 2.4～9.15 時間であった。重度腎機能障害被験者では、マッチさせた腎機能が正常な対照被験者と比較して、ロナファルニブの吸収量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）がそれぞれ 86%及び 81%増加した。重度腎機能障害群では、マッチさせた対照群と比較してクリアランスが 45%減少し、$T_{1/2}$ が 48%延長した。

中等度腎機能障害患者では、マッチさせた対照被験者と比較して吸収速度が 13%低下した。中等度腎障害被験者の $AUC_{0\text{-}t}$ 値は、中等度群とマッチさせた対照と比較して低かったが、中等度腎機能障害患者における大きな被験者間変動（80.2%）が本所見の原因と考えられた。一方、$AUC_{0\text{-}inf}$ 値はマッチさせた対照被験者と比較して 28%高かった。なお、中等度腎機能障害を有する被験者

では、重度腎機能障害を有する被験者に比べて、ロナファルニブ曝露量の値が高い傾向が認められた。この影響の原因は不明であるが、重度腎機能障害群で PK の被験者間変動が大きかった（%CV>30%）ことに起因する可能性がある。

クリアランスは中等度腎機能障害被験者で 22%低下し、$T_{1/2}$ は 55%延長した。重度群とマッチさせた対照群で観察されたクリアランスの GM［6.77 L/h（GMCV=62.1%）］は、中等度群とマッチさせた対照群で観察されたクリアランス値［3.64 L/h（GMCV=21.4%）］に比べて 86%高く、変動が大きかった。

終末相における見かけの分布容積（V_Z/F）の値は、重度及び中等度の腎機能障害を有する被験者と、中等度群とマッチさせた対照被験者で同程度であった。しかし、重度群とマッチさせた対照被験者の V_Z/F は、中等度群とマッチさせた対照被験者と比較して 65%高かった。

正式な ANOVA によって評価した 3 つの重要な PK パラメータを比較したところ（表 2.2.8.3-1）、重度腎機能障害患者ではマッチさせた腎機能正常対照群と比較してロナファルニブ濃度が上昇した。いずれの下限値も 80%の閾値を下回ったが、上限値は 125%の規定上限値を十分に上回った。GMR 及び対応する 90% CI は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 1.256（0.684～2.3074）、1.858（0.6818～5.0608）及び 1.809（0.7171～4.5613）であった。C_{max} 及び AUC の被験者間変動は大きかったが、サンプルサイズが小さい場合には外れ値の影響が非常に大きいことから、これはサンプルサイズが小さいことに起因すると考えられる。しかし、この群のスクリーニング：不適格比は 32：1 で、重度の腎機能障害を有する追加の被験者を特定することは困難であったため、これ以上の組入れは不可能であった。

表 2.2.8.3-1　重度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者におけるロナファルニブ曝露量の ANOVA 結果の要約（EIG-LNF-006 試験）

パラメータ	被験者間%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		重度腎機能障害（試験）（N=4）	マッチさせた正常対照（対照）（N=4）		下限	上限
C_{max}（ng/mL）	37.79	392	312	1.256	0.684	2.3074
AUC_{0-t}（ng•h/mL）	66.13	12,800	6900	1.858	0.6818	5.0608
AUC_{0-inf}（ng•h/mL）	60.17	13,400	7390	1.809	0.7171	4.5613

ANOVA = 分散分析、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CI = 信頼区間、C_{max} =最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、GMR = 幾何平均値比、LSM = 最小二乗平均値、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-006 CSR Table 14

中等度腎機能障害を有する被験者では、ロナファルニブの吸収速度がマッチさせた腎機能の正常な対照群と比較して低かったが、顕著ではなかった。中等度腎機能障害を有する被験者では、マッチさせた対照と比較して、ロナファルニブの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} が増加する傾向が認められた。GMR 及び対応する 90% CI は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 0.8736（0.6442～1.1847）、0.9075（0.4504～1.8286）及び 1.353（0.8541～2.1419）であった（表 2.2.8.3-2）。AUC_{0-t} の被験者間

変動は大きかったが、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の被験者間変動は小さかった。重要な 3 つの PK パラメータのいずれについても、90% CI 上限は中等度群の方が重度群よりもはるかに低いことに留意することが重要である。

表 2.2.8.3-2　中等度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者におけるロナファルニブ曝露量の ANOVA 解析結果の要約（EIG-LNF-006 試験）

パラメータ	被験者間%CV	幾何 LSM		GMR	90% CI	
		中等度腎機能障害（試験）（N=5）	マッチさせた正常対照（対照）（N=5）		下限	上限
C_{max}（ng/mL）	22.88	445	510	0.8736	0.6442	1.1847
$AUC_{0\text{-}t}$（ng•h/mL）	55.68	12,300	13,600	0.9075	0.4504	1.8286
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng•h/mL）[a]	28.16	17,600	13,000	1.353	0.8541	2.1419

[a] マッチさせた対照被験者 1 例で $AUC_{0\text{-}inf}$ 値が欠測であったため、N=4。
ANOVA = 分散分析、$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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、$AUC_{0\text{-}t}$ = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、GMR = 幾何平均値比、LSM = 最小二乗平均値、N = 被験者数
出典：EIG-LNF-006 CSR Table 14

腎機能障害を有する被験者とマッチさせた腎機能が正常な対照被験者とで、ロナファルニブの T_{max} に大きな差はなかった。

結論：HDV 開発プログラム（RTV でブーストしたロナファルニブ）における限られた試験結果から結論を導き出すのは困難であるが、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 PL 集団に関連しないと考える。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1.　ロナファルニブの臨床薬物動態

本項では、健康被験者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、がん患者並びに HGPS 及び PL 患者におけるロナファルニブ経口投与後のロナファルニブの PK 特性を示す。臨床薬理試験の結果及びそれらの臨床的意義を表 3.1-1 に要約する。

表 3.1-1　臨床薬理試験の結果の概要

	試験の種類	LNF 用量	対象集団（N）	結果及び臨床的意義
EIGER 社が実施した試験				
EIG-LNF-015	第 I 相、ロペラミド DDI 試験	LNF 100 mg BID 5 日間投与	健康被験者 N=15	LNF 反復投与の併用により、C_{max} が 3 倍、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} が 4 倍、CL/F が 4 分の 1 になり、T_{max} が 2 時間遅れた。LNF と併用するロペラミドは 1 mg Q24H 以内にする。
EIG-LNF-016	第 I 相、ミダゾラム（CYP3A4）及びフェキソフェナジン（P-gp）DDI 試験	LNF 100 mg BID 5 日間投与	健康被験者 N=36（各投与コホート n=18）	LNF は *in vivo* で CYP3A の強力な MBI であり、P-gp の弱い阻害剤である。 ミダゾラムと LNF を併用しないこと。 フェキソフェナジンの用量調節は不要である。
EIG-LNF-017	第 I 相、オメプラゾール（CYP2C19）DDI 試験及び食事の影響を検討する主要試験（高脂肪／高カロリー及び低脂肪／低カロリー vs. 空腹時）	LNF 75 mg BID 5 日間投与	健康被験者 N=36（各投与コホート n=18）	定常状態にある LNF は、CYP2C19 の直接的／可逆的阻害を介してオメプラゾールの単回投与後の全身曝露量を中程度増加させた。 用量調節が必要な場合がある。他の CYP2C19 高感度基質の LNF との併用時にはモニタリングを行うこと。
EIG-LNF-019	第 I 相、LNF 懸濁液及びカプセル剤単独投与の生物学的利用率の比較	LNF 75mg 懸濁液（オレンジジュース）、LNF 75mg アップルソースとの混合、75 mg カプセルを単回投与	健康被験者 N=15	LNF をオレンジジュースに懸濁させた場合の曝露量はカプセルのままと比較しわずかに減少したものの臨床的に意味がある減少とは考えにくい。アップルソースとの混合では曝露量がわずかに増加した。

	試験の種類	LNF 用量	対象集団（N）	結果及び臨床的意義
EIG-LNF-020	第 I 相、軟らかい食品と混合した LNF の生物学的利用率の比較	5 種類の軟らかい食品（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、cream of wheat）と LNF 75 mg の混合、LNF 75mg 単回投与	健康被験者 N=16	LNF を潰したバナナ又は cream of wheat に混合した場合はカプセルのままの投与と生物学的に同等であり、ヨーグルトもそれに準じる結果であった。オートミールとピーナッツバターでは曝露量がわずかに増加した。
EIG-LNF-021	第 I 相、LNF 反復投与時の自己阻害の影響、フルコナゾール DDI 試験	1 期：LNF 75 mg 単回投与、75 mg BID 6 日間投与 2 期：LNF 75 mg BID＋200 mg フルコナゾール QD（5 日間）、LNF 75 mg＋200 mg フルコナゾール（1 日）	健康被験者 N=23	LNF の反復投与により CYP3A4 代謝の自己阻害が認められた。 LNF 反復投与時にフルコナゾールを併用すると LNF の曝露量はわずかに減少したが、臨床的に意味のある影響とは考えられなかった。
EIG-LNF-008	第 I 相、LNF+RTV、フェキソフェナジン（P-gp）、ロスバスタチン（BCRP）multi-DDI 試験	LNF 50 mg+RTV 100 mg 反復投与+フェキソフェナジン 180 mg 単回投与又はロスバスタチン 10 mg 単回投与	健康被験者 N=18（第 1 群-フェキソフェナジン）、N=18（第 2 群-ロスバスタチン）	LNF +RTV は、弱い P-gp 阻害剤である。LNF +RTV で BCRP の阻害は認められなかった。 フェキソフェナジン及びロスバスタチンの用量調節は不要である。 治療域の狭い P-gp 高感度基質については、薬物濃度モニタリングが推奨される。

	試験の種類	LNF 用量	対象集団（N）	結果及び臨床的意義
EIG-LNF-009	第 I 相、ミダゾラム（CYP3A4）、ピタバスタチン（OATP1B1）DDI 試験	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID+ミダゾラム 1.5 mL 単回投与又はピタバスタチン 2 mg 単回投与	健康被験者 N=18（第 1 群–ミダゾラム）N=18（第 2 群–ピタバスタチン）	LNF は、LNF+RTV として投与した場合、強力な CYP3A4 の MBI である。ミダゾラムと LNF+RTV を併用しないこと。ある種の CYP3A4 高感度基質は、LNF との併用禁忌である。他の CYP3A4 高感度基質の LNF と併用時にはモニタリングを行うこと。LNF は臨床的に意味のある OATP1B1 阻害作用を示さない。用量調節は不要である。
EIG-LNF-007	男性の健康被験者における LNF+RTV 単回投与時の PK に対する誘導 DDI（リファンピシン）及び食事の影響	LNF 50 mg 単回投与+RTV 100 mg 単回投与	健康被験者 N=18（第 1 群-リファンピシン）N=18（第 2 群–食事の影響）	LNF 及び RTV 曝露量の大幅な減少。C_{max} が 92%低下し、AUC が 98%減少した。LNF+RTV と強力な CYP3A 誘導剤の併用投与は禁忌である。
EIG-LNF-010	第 I 相、反復投与 LNF+RTV、QTc 試験	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与後、LNF 100 mg+RTV 100 mg 4 日間投与	健康被験者 N=32（第 1 群–LNF+RTV）N=16（第 2 群 A–モキシフロキサシン Day 1）N=17（第 2 群 B–モキシフロキサシン Day 11）	治療用量及び治療用量を超える用量レベルの LNF+RTV は、検討した ECG パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。RTV 併用下において、LNF の血漿中濃度が約 4240 ng/mL になるまで、ΔΔQTcF に対する LNF の影響を除外することができる。

	試験の種類	LNF 用量	対象集団（N）	結果及び臨床的意義
EIG-LNF-022	第 I 相、反復投与 LNF、QTc 試験	LNF 200 mg BID 10 日間投与	健康被験者 N=32（第 1 群–LNF） N=16（第 2 群 A–モキシフロキサシン Day 1） N=16（第 2 群 B–モキシフロキサシン Day 11）	治療用量を超える用量レベルの LNF の反復投与により ΔΔQTcF（最小二乗平均値）で最大 18.8 ms (90%CI: 10.94-26.70)の QTc 間隔の延長を認めた。LNF 使用時や QT 延長作用を有する薬剤との併用時には QT 間隔の延長に留意する必要がある。
EIG-LNF-003	第 I 相、男女の健康被験者と比較した肝機能障害被験者における LNF+RTV 単回投与時の PK に及ぼす肝機能障害（軽度及び中等度）の影響	LNF 50 mg 単回投与+RTV 100 mg 単回投与	N=27 コホート 1（軽度肝機能障害 n=9） コホート 2（中等度肝機能障害 n=7） コホート 3（肝機能正常 n=11）	マッチさせた健康対照被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害被験者におけるロナファルニブの C_{max}、T_{max} 又は AUC に臨床的に意味のある変化はなかった。 対照群と比べたクリアランス値は、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。 用量調節は不要である。
EIG-LNF-006	第 I 相、男女の健康被験者と比較した LNF+RTV 単回投与時の PK に及ぼす重度及び中等度腎機能障害の影響	LNF 50 mg 単回投与+RTV 100 mg 単回投与	N=18 コホート 1（重度腎機能障害患者 n=4 及び健康被験者 n=4） コホート 2（中等度腎機能障害患者 n=5 及び健康被験者 n=5）	重度腎機能障害被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して、LNF の CL/F が 45%低下し、$T_{1/2}$ が 48%延長した。 中等度腎機能障害被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して、LNF の CL/F が 22%低下し、$T_{1/2}$ が 55%延長した。 用量調節は不要である。

	試験の種類	LNF 用量	対象集団（N）	結果及び臨床的意義
MERCK（SCHERING-PLOUGH）社が実施した試験				
P00393	第 I 相、単回投与、PK、2-Way クロスオーバー、ケトコナゾール薬物相互作用	LNF 50 mg 単回投与+プラセボ 5 回投与 LNF 50 mg 単回投与+ケトコナゾール 200 mg 5 回投与	健康被験者 N=16	ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）は、LNF の経口バイオアベイラビリティ及び曝露量を増加させるが、吸収を増加させなかった。 LNF と CYP3A 阻害剤の併用投与には注意が必要である。
P00260	第 I 相、[^{14}C]、吸収、代謝、排泄、単回投与、PK、2-Way クロスオーバー	LNF 104 mg（107 µCi）経口懸濁液単回投与	健康被験者 N=9	LNF は速やかに吸収され、広範に代謝された。 注目すべき 2 種類の代謝物（HM17 及び HM21）を含む薬物に由来する放射能が糞中に排泄され、血漿中放射能の 79%～86%が回収された。
P02673	第 I 相、単回投与、内因性要因：年齢及び性別	LNF 100 mg 単回投与	健康被験者 N=48	曝露量（AUC）は女性の方が男性より、また高齢者の方が若年者よりかなり多かった。 若年男性被験者における曝露量（AUC）は、他の年齢又は性別の被験者に比べて約 50%少なかった。
P00042	第 I 相、単回投与、2-Way クロスオーバー、食事の影響	LNF 100 mg 単回投与	健康被験者 N=12	C_{max} 及び AUC の被験者内及び被験者間変動は大きい。 空腹時と比較した食後の LNF の相対的経口バイオアベイラビリティは、AUC_{0-t} で 77%であった。空腹時と比較した食後の C_{max} は 48%であった。
I97-211	第 I 相、反復投与、MTD 及び DLT	LNF 25～300 mg BID 28 日間投与又は LNF 300～400 mg QD 28 日間投与	成人進行がん患者 N=36	LNF の吸収及び消失は緩徐であった。BID 反復投与時の PK は非線形であったが、1 日 1 回投与時の PK は線形であった。
C97-258	第 I 相、用量漸増、安全性、忍容性、MTD、DLT	LNF 25～400 mg BID 7 日間投与	成人進行がん患者 N=22	LNF は緩徐に吸収された。C_{max} 及び AUC の増加は用量に関係した。腎排泄はごくわずかであった。

	試験の種類	LNF 用量	対象集団（N）	結果及び臨床的意義
C97-262	第 I 相、反復投与、用量漸増、安全性、忍容性、MTD、DLT	LNF 25～300 mg BID 14 日間投与	成人進行がん患者 N=21	LNF は緩徐に吸収された。C_{max} 及び AUC の増加は用量に関係した。腎排泄はごくわずかであった。累積係数が終末相 $T_{1/2}$ に基づく予想より大きかった。
P00394	第 I 相、反復投与、用量漸増、安全性、忍容性、MTD	LNF 150、200、250 mg BID 28 日間投与	成人進行がん患者 N=34	反復投与後には単回投与後と比較して CL/F が減少し、$T_{1/2}$ が延びる傾向があった。
Kieran et al., 2007	第 I 相、反復投与、用量漸増、安全性、MTD	LNF 70～200 mg/m^2 BID 28 日間サイクルで投与	小児進行 CNS 腫瘍患者 N=53	T_{max} の中央値は 4 時間であった。C_{max} 及び AUC は用量に関係して増加した。食後に投与した LNF は緩徐に吸収された。 第 II 相試験の推奨用量は 115 mg/m^2 である。
プロジェリア研究財団／ボストン小児病院依頼第 II 相 HGPS 及び PL 臨床試験				
07-01-0007（ProLon1）	第 II 相、非盲検、用量調節、単群試験	LNF 投与を 115 mg/m^2 BID で開始し、4 箇月以上の調整期間後に 150 mg/m^2 BID に増量	HGPS 及び PL 患者 N=28	150 mg/m^2 用量では、115 mg/m^2 用量よりも LNF が 30%多く送達される。 LNF の総曝露量は高用量で約 20%増加した。

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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、$AUC_{0\text{-}t}$ = 初回投与から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積、BCRP = 乳癌耐性タンパク質、BID = 1 日 2 回、CL/F = 全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、CNS = 中枢神経系、CYP = シトクロム P450、DDI = 薬物相互作用、DLT = 用量制限毒性、ECG = 心電図、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、LNF = ロナファルニブ、MBI = 機序に基づく阻害剤、MTD = 最大耐量、OATP = 有機アニオン輸送ポリペプチド、P-gp = 透過性糖タンパク質、PK = 薬物動態、PL = プロジェロイド・ラミノパチー、Q24H = 24 時間ごと、QD = 1 日 1 回、RTV = リトナビル、$T_{1/2}$ = 半減期、T_{max} = 最高血中濃度到達時間

3.1.1.　吸収

EIG-LNF-015 試験（第 2 群）、EIG-LNF-017 試験（第 1 群）及び EIG-LNF-021 試験の健康被験者、がん患者（Kieran et al., 2007、I97-211 試験、C97-258 試験及び C97-262 試験）、並びに HGPS 及び PL 患者（07-01-0007 試験）を対象に、ロナファルニブの反復投与による曝露量を評価した。

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。T_{max} の中央値は約 4 時間であった。健康被験者（15 例、EIG-LNF-015 試験第 2 群）にロナファルニブ 100 mg BID を 5 日間投与したときの定常状態時における C_{max} の GM は 964 ng/mL（31.6%）で、T_{max} 中央値は 4 時間（範囲 2～5 時間）であった。定常状態における AUC_{TAU} の GM は 6940 ng•h/mL（35.8%）であり、予測された $AUC_{0\text{-}24}$ は 13,800 ng•h/mL（35.8%）であった。

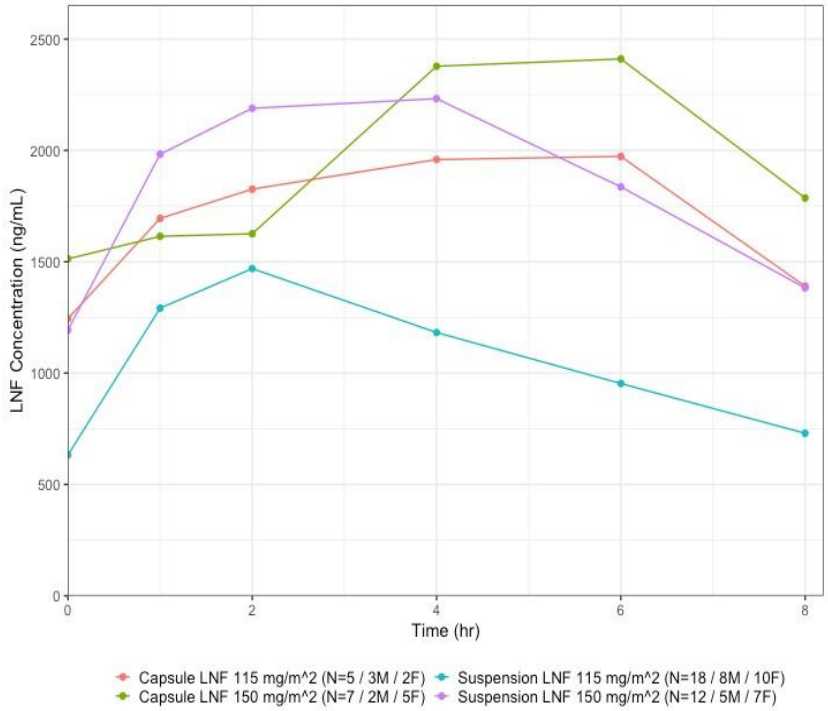
1 日用量がそれより低い 75 mg BID を健康被験者に 5 日間投与した別の試験では（18 例、EIG-LNF-017 試験第 1 群）、定常状態における C_{max} の GM は 838 ng/mL、到達時間中央値は 3 時間であった。ただし、ロナファルニブ濃度は 4 日間の連続投与後に測定された。定常状態における AUC_{TAU} の GM は 6200 ng•h/mL であった。最終投与日のロナファルニブトラフ値の GM（%CV）は 372 ng/mL（58.6%）であり、より高用量のロナファルニブ（100 mg BID、連続 5 日間）を投与した EIG-LNF-015 試験（表 2.2.1.1-2）で得られた GM（%CV）トラフ値 386 ng/mL（47.4%）とほぼ同じであった。ロナファルニブの定常状態における血漿中濃度-時間プロファイルを線形目盛及び片対数目盛で図 2.2.1.1-2（EIG-LNF-015 試験）及び図 2.2.1.3-2（EIG-LNF-017 試験）に示しており、曲線の形は類似している。

HGPS 及び PL 患者を対象にした別の第 II 相試験（07-01-0007 試験）は、患者 29 例を組み入れ、28 例が最長 27 箇月間ロナファルニブ投与を受けた。患者は 3～16 歳であった。古典型 HGPS を有する患者のみを PK 解析に含めた（n=26）。朝晩の食後に（約 12 時間の間隔を空けて）115 mg/m^2 1 日 2 回のロナファルニブ投与を開始した。約 4 箇月間の 115 mg/m^2 投与後、忍容性が認められた患者では 150 mg/m^2 に増量することができた。全体として、すべての患者が 150 mg/m^2 に増量し、115 mg/m^2 に戻した患者は 2 例のみであった。

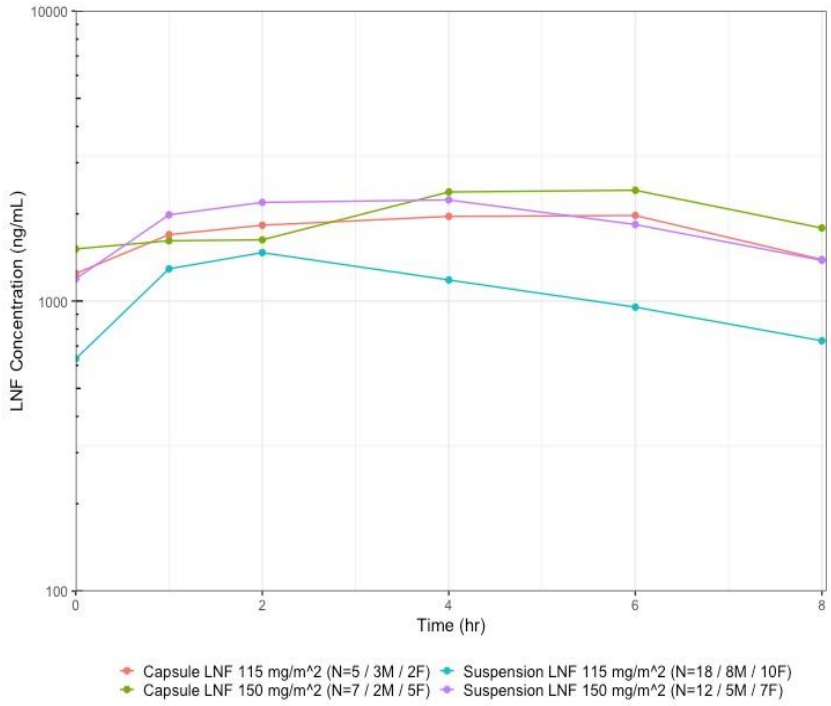
最高血漿中濃度到達時間の中央値は、115 mg/m^2 懸濁液で 2 時間、115 mg/m^2 カプセル、150 mg/m^2 懸濁液及びカプセルの両方でいずれも 4 時間であった（図 3.1.1-1 及び表 3.1.1-1 参照）。115 mg/m^2 BID 投与後 0～8 時間におけるロナファルニブの平均吸収量（すなわち AUC_{0-t}）は、カプセルで 12,500 ng•h/mL、懸濁液で 6920 ng•h/mL であった。カプセル又は懸濁液で得られたロナファルニブの総曝露量の比較から、カプセルの曝露量が 80%多いことが示された。150 mg/m^2 用量では、115 mg/m^2 用量で認められたカプセルと懸濁液との間の曝露量の差は認められなかった。

図 3.1.1-1　定常状態における用量及び製剤別の平均ロナファルニブ濃度-時間プロファイル

Linear



Semi-log



F = 女性; LNF = ロナファルニブ; M = 男性; N = 被験者数
出典：ProLon1 NCA Abbreviated PK Report Figure 1 and Figure 2

表 3.1.1-1　HGPS 患者におけるロナファルニブの定常状態濃度

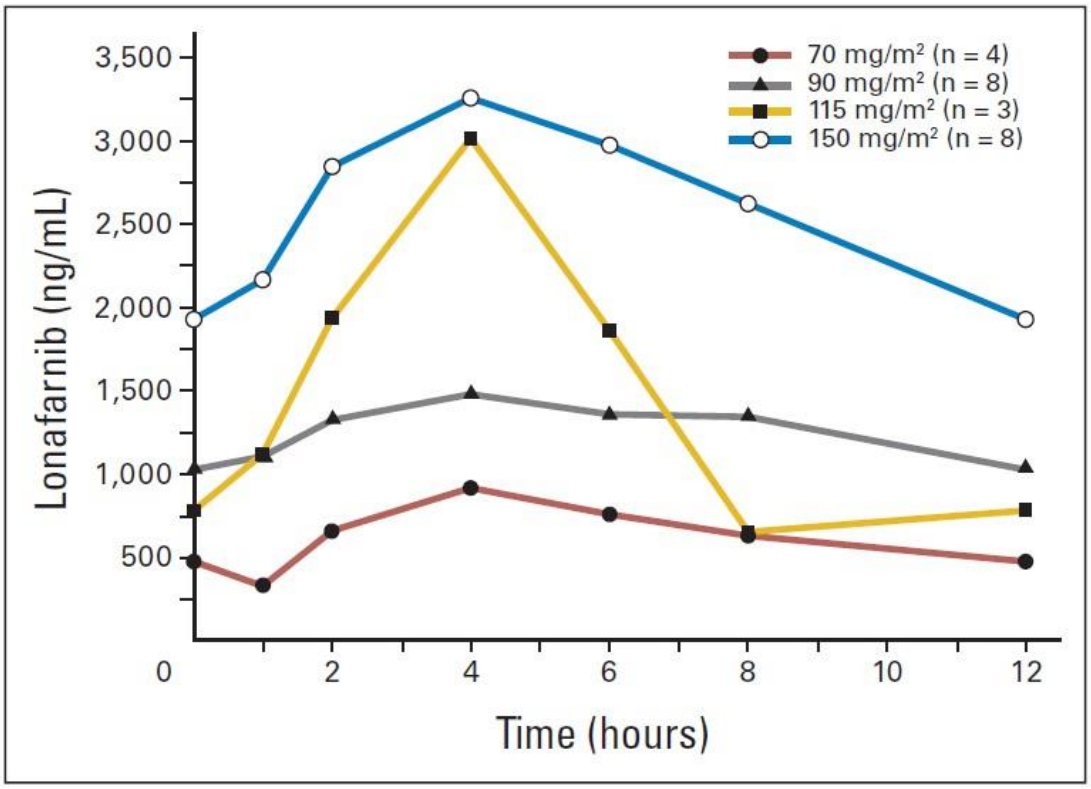
用量及び製剤	C_{max}（ng/mL）		T_{max}（時間）		AUC_{0-t}（ng•h/mL）		AUC_{TAU}（ng•h/mL）	
	幾何平均値	幾何 CV（%）	中央値	範囲	幾何平均値	幾何 CV（%）	幾何平均値	幾何 CV（%）
カプセル LNF 115 mg/m^2 N=5（M3/F2）	2130	63.2	4.0	2.0～6.0	12,500	62.6	33,900	NC
カプセル LNF 150 mg/m^2 N=7（M2/F5）	2510	53.3	4.0	0～6.0	14,900	48.5	14,800	45.9
懸濁液 LNF 115 mg/m^2 N=18（M8/F10）	1350	66.5	2.0	0～6.0	6920	91.0	8310	106
懸濁液 LNF 150 mg/m^2 N=11（M5/F6）	2500	34.6	4.0	1.0～12.0	15,500	24.3	21,200	26.5

AUC_{0-t} = 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} = 0 時間から tau（12 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV% = 変動係数、F = 女性、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、LNF = ロナファルニブ、M = 男性、N = 被験者数、NC = 算出せず、T_{max} = 最高血中濃度到達時間
出典：ProLon1 NCA Abbreviated PK Report Table 1

150 mg/m² 用量では、115 mg/m² 用量よりもロナファルニブの吸収は 30%多くなる。ロナファルニブの総曝露量は高用量で約 20%増加した。これまでの臨床試験経験から、ロナファルニブは飽和可能な吸収を示すことが知られており、07-01-0007 試験で観察された曝露量は相互にほぼ比例していたため、これらの用量レベルは完全飽和閾値を下回る。実施したその他の PK 試験は、飽和可能な吸収閾値が約 200 mg であることを示す。本試験はこの知見を支持する。

小児がん患者では、再発性又は進行性 CNS 腫瘍を有する小児 25 例（試験全体の年齢中央値 12.2 歳［範囲：3.9～19.5 歳］）から、ロナファルニブの完全な PK データが得られた。実際の投与量は 38～167 mg/m² であった（Kieran et al., 2007）。他の試験と同様に、C_{max} 到達時間の中央値は 4 時間で、C_{max} 及び AUC は用量に関係して増加した（図 3.1.1-2 及び表 3.1.1-2 参照）。食後投与したとき、ロナファルニブは緩徐に吸収され、消失した。投与前の定常状態濃度は C_{max} 値の 26%～59%であった。

図 3.1.1-2　小児 CNS 腫瘍患者におけるロナファルニブ BID 経口投与 Day 28 のロナファルニブ平均血漿中濃度-時間プロファイル



BID = 1 日 2 回
出典：Kieran et al., 2007

表 3.1.1-2　小児患者におけるロナファルニブ反復投与薬物動態

割付け用量	実際の投与量		N	BSA		C_{max}		T_{max}（時間）		AUC_{0-12}		投与前 LNF 濃度		CL/F	
	平均値（mg/m^2）	CV %		平均値（m^2）	CV %	平均値（ng/mL）	CV %	平均値	範囲	平均値（ng•h/mL）	CV%	平均値（ng/mL）	CV%	平均値（mL/min）	CV %
本試験															
70 mg/m^2	60	16	5	1.50	19	967	54	4	2～6	7859	66	333	33	183	36
90 mg/m^2	81	20	9	1.29	28	1775	45	4	0～8	15,293	45	1042	39	125	57
115 mg/m^2	91	31	3	1.30	43	3452	118	4	1～6	21,504	113	893	93	170	43
150 mg/m^2	151	4	8	1.09	31	3598	63	4	0～8	29,613	76	1930	83	146	83
成人、200 mg[a]	NA	-	47	NA	-	2617	60	4	0～12	23,534	66	1586	74	207	78

[a] 成人患者を対象とした固定用量 200 mg の過去の第 I 相試験の併合データ（Schering-Plough 社の未発表データ）

AUC_{0-12} = 0 時間から 12 時間までの濃度-時間曲線下面積、BSA = 体表面積、CL/F = 全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV% = 変動係数、LNF = ロナファルニブ、T_{max} = 最高血中濃度到達時間

出典：Kieran et al., 2007

3.1.1.1. 単回投与時と反復投与時の PK 比較

EIG-LNF-021 試験において、健康成人にロナファルニブ（75 mg）を単回投与及び反復投与したときの PK が検討された。表 3.1.1.1-1 に示すように、単回投与では C_{max}（GM）は 265 ng/mL（GM%CV：43.2%）、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1,910 ng•h/mL（GM%CV：54.7%）、反復投与では C_{max}（GM）は 959 ng/mL（GM%CV：44.1%）、AUC_{TAU} は 7,650 ng•h/mL（GM%CV：52.5%）であった。ロナファルニブの反復投与では単回投与に比べ、C_{max} が 3.83 倍（90%CI 3.19~4.60）増加し、また、累積係数（$AUC_{TAU}/AUC_{0\text{-}12}$）は 5.15 倍（90%CI 4.07~6.50）に増加が認められた（表 2.2.1.7-1）。この増加は、LNF の CL/F が 4.00 倍減少したことに起因すると考えられ、ロナファルニブの CYP3A4 代謝の自己阻害が起こることが示された。

Merck 社が実施した進行難治性がん患者を対象とする臨床薬理試験 3 試験（I97-211 試験、C97-258 試験及び C97-262 試験）において、成人のがん患者にロナファルニブのみ（単剤）を 25～400 mg の用量範囲で単回及び反復経口投与したときの PK が検討されている。これらの試験を併合した平均 PK データを表 3.1.1.1-2 に示す。単回投与後の平均 C_{max} は 49.7～3234 ng/mL（%CV 範囲：14%～74%）、平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ は 376～78,748 ng•h/mL であった。

BID 7～15 日間投与後の定常状態における C_{max} 及び 0 時間から 12 時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}12}$）の平均値は、それぞれ 118～6155 ng/mL 及び 821～58,910 ng•h/mL であった。所定の用量でロナファルニブを反復投与した際に消失半減期推定値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。動態の変動が大きかったことを考慮すると、この用量範囲における累積係数（R）の平均値（$R=AUC_{0\text{-}12}$[steady- state]/$AUC_{0\text{-}12}$[single-dose]）は 3～5（%CV：29%～83%）であった。

表 3.1.1.1-1　健康成人におけるロナファルニブの平均薬物動態パラメータ（単回 vs 反復）

LNF（75 mg）	C_{max}（ng/mL）		T_{max}[a]（時間）		$AUC_{0\text{-}12}$（ng•h/mL）		$AUC_{0\text{-}inf}$（ng•h/mL）		$AUC_{0\text{-}t}$（ng•h/mL）		$T_{1/2}$（時間）		R	
	GM	GM CV %	GM	GM CV %	GM	GM CV %	GM	GM CV %	GM	GM CV %	GM	GM CV %	GM	GM CV %
単回投与 (Day 1)	265	43.2	5	2.18, 24	1550	50.2	1910	54.7	1820	54.9	3.46	31.3	NA	
LNF 1 日 2 回投与 (Day 9)	959	44.1	4	2, 5.02	NC	NC	NC	NC	7650[b]	52.5[b]	4.96	30.7	5.15	43.5

$AUC_{0\text{-}12}$ = 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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、$AUC_{0\text{-}t}$ = 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} = 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、GM = 幾何平均値、NA= 該当なし、NC = 算出せず、R = 累積係数（$AUC_{TAU}/AUC_{0\text{-}12[single\text{-}dose]}$として算出）、$T_{max}$ = 最高血中濃度到達時間、$T_{1/2}$ = 消失相半減期

a　T_{max} は中央値を GM 欄、最小値と最大値を GMCV%欄として示す

b　AUC_{TAU}

出典：EIG-LNF-021 CSR Table 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.4.1

表 3.1.1.1-2　成人がん患者におけるロナファルニブの平均薬物動態パラメータ

用量（mg）	C_{max}（ng/mL）		T_{max}（時間）		AUC_{0-12}（ng•h/mL）		AUC_{0-inf}（ng•h/mL）		AUC_{0-t}（ng•h/mL）		$T_{1/2}$（時間）		R	
	平均値	%CV	平均値	%CV	平均値	%CV	平均値	%CV	平均値	%CV	平均値	%CV	平均値	%CV
単回投与（Day 1）														
25	49.7	45	4.92	52	264	44	376	41	359	40	3.77	33		
50	128	74	5.71	24	708	71	1110	89	921	93	3.55	36		
100	518	68	4.40	59	3285	69	3566	76	3264	71	5.03	35		
200	1210	57	7.50	67	7324	57	11,616	52	12,932	68	5.61	26	NA	
300	1989	56	7.47	28	14,850	63	30,902	59	28,681	55	7.46	32		
350	1840	14	6.00	67	13,844	26	ND	ND	ND	ND	8.40	NC		
400	3234	40	7.60	51	25,749	44	78,748	NC	51,558	26	13.1	32		
BID 反復投与（Day 15、14 及び 7）														
25	118	32	2.50	57	821	40					3.87	28	3.73	83
50	465	98	4.67	44	4059	113					4.85	40	4.62	39
100	1012	49	4.00	63	8773	67					5.58	66	3.09	42
200	2790	59	4.29	71	25,486	64	NA		NA		10.0	52	3.55	35
300	3823	53	3.30	86	35,526	55					8.97	38	3.05	31
350	5903	43	4.20	76	58,910	50					ND	ND	3.76	29
400	6155	NA	3.00	NC	52,432	NC					14.9	NC	3.09	NC
QD 反復投与（Day 15）														
300	2484	25	6.40	26	21,761	43	ND		37,590	58	5.08	35	1.22	24
400	3850	NC	8.00	NC	34,128	NC			59,928	NC	10.6	NC	ND	NC

AUC_{0-12} = 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、BID = 1 日 2 回、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、NA = 該当なし、NC = 算出せず（3 例未満）、ND = 判定不能、QD = 1 日 1 回、R = 累積係数（$R = AUC_{0-12[steady\ state]}/AUC_{0-12[single-dose]}$として算出）、$T_{max}$ = 最高血中濃度到達時間、$T_{1/2}$ = 消失相半減期
注：単回投与時の AUC_{0-t}：採血時点が 12 時間までであったため、C97-258 試験のデータは含めなかった。
出典：I97-211 試験、C97-258 試験及び C97-262 試験

3.1.1.2. 用量線形性

単回及び反復投与後の C_{max} 及び AUC の平均値の推定に基づく解析から、25～200 mg の用量範囲（成人がん患者）でロナファルニブの用量比例的かつ線形的な挙動が示唆される（I97-211 試験）

が、200 mg を超える用量では飽和可能な吸収状態が認められた。システム線形性の所見は、BID 投与（70～150 mg/m^2）を受けた小児 CNS 腫瘍集団でも確認されるようである（Kieran et al., 2007）。具体的には、200 mg までのロナファルニブ用量並びに 07-01-0007 試験の HGPS 及び PL 患者においてクリアランスが一貫している（用量に関係する–ほぼ用量に比例した曝露量の増加）。
単回投与後の平均値の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 推定値に基づく線形回帰評価を行ったところ、成人がん患者における用量の範囲で動態システムは用量に比例するらしく、決定係数（R^2）はそれぞれ 0.93 及び 0.85 であることが示された。BID レジメンでも用量及び $AUC_{0\text{-}12}$（反復投与後）の回帰が同様であったことから、定常状態におけるシステムの直線性が示唆される（R^2 はそれぞれ 0.98 及び 0.95）。

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）。また、[^{3}H]-ロナファルニブ（0.4 µg/mL 及び 2 µg/mL）の精製血清タンパク質に対する結合率を *in vitro* で検討したところ、HSA（2%～4%）、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）。
P02673 試験において算出された見かけの分布容積から、100 mg で単回経口投与後、ロナファルニブは組織に高度に分布し、V_d/F 値は 221 L（高齢被験者）から 279 L（若年被験者）及び 229 L（女性被験者）から 274 L（男性被験者）の範囲であった。これらの値は、P00260 試験（104 mg 投与で 223 L）及び P00393 試験（50 mg 投与で 300 L）で報告されたロナファルニブの単回投与時の V_d/F 値と同程度である。健康被験者への反復投与後の定常状態における分布容積の値はそれより低い。ロナファルニブ 100 mg BID 5 日間投与後の定常状態における V_Z/F は 87.8 L（EIG-LNF-015 試験）であり、75 mg BID 4 日間投与後の V_Z/F は 97.4 L（EIG-LNF-017 試験）であった。

3.1.3.　消失

P00042 試験（モジュール 2.7.1.2.1.2 に記載）における対数線形平均血漿中濃度-時間プロファイルで示されるように、ロナファルニブは 1 次消失を示す。ロナファルニブを RTV でブーストすると、0 次消失が認められる（図 2.2.1.8-1 参照）。P00260 試験及び P02673 試験の健康若年被験者において、ロナファルニブ（単剤）単回投与後の終末相消失半減期は 3.22～3.93 時間と報告され、高齢健康被験者における単回投与後の終末相消失半減期は 4.77 時間であった（P02673 試験）。健康被験者における反復投与後の終末相消失半減期の GM は 4.22 時間（19.2%）から 5.57 時間（31.1%）であった（EIG-LNF-015 試験及び EIG-LNF-017 試験）。
成人がん患者を対象にした臨床薬理試験（I97-211 試験、C97-258 試験及び C97-262 試験）では、終末相半減期の平均値が 25 mg 投与時の約 4 時間から 400 mg 投与時には 13 時間に延びた。25～300 mg 用量では、最終サンプリング後の外挿を反映する面積が 0%～20%の範囲であり、動態の規定に適切なサンプリングであることを裏付ける。しかし、最高用量では外挿が 65%であり、PK 評価用検体採取期間が不十分であることを示す。

3.1.3.1.　代謝

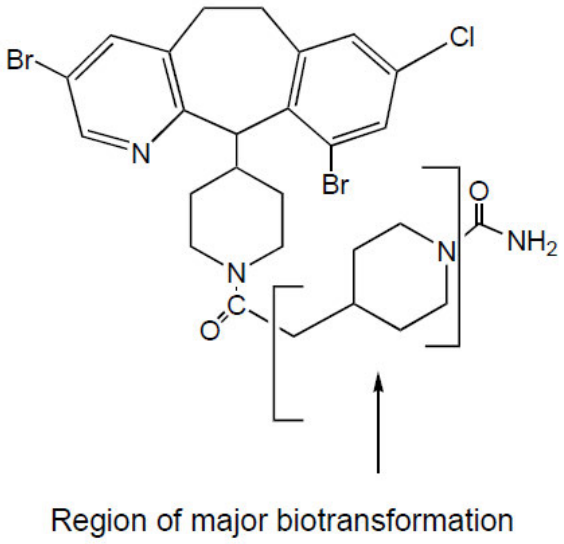
In vitro 反応表現型解析試験（15EIGEP1）において、ロナファルニブは HLM により速やかに代謝され、半減期は 10 分未満、内因性クリアランスは 0.223 mL/min/mg protein であった。遺伝子組換えヒト CYP 及び HLM と阻害薬物を用いたアッセイから、ロナファルニブは主に CYP3A4 によっ

て代謝されることが示唆される。CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 も関与する可能性があるが、EIG-LNF-007 試験（第 1 群）の結果に基づくと、既知の強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを併用（定常状態）すると、ロナファルニブの曝露量が 98%減少する。これは、ロナファルニブが主に CYP3A4 によって代謝されることを支持する。

第 I 相 P00393 試験及び EIG-LNF-007 試験（第 1 群、リファンピシン投与）によると、ロナファルニブは高感度の CYP3A 基質である。P00393 試験の結果は、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ことを示す。ロナファルニブの見かけの総経口クリアランスは、ケトコナゾールの強力な CYP3A 阻害作用により約 82%低下し、結果として C_{max} 及び AUC がそれぞれ 3.6 倍及び 5.1 倍になった。EIG-LNF-007 試験はロナファルニブ HDV プログラム下で実施され、リファンピシン 8 日間投与によりロナファルニブの C_{max} 及び AUC の値が大幅に低下した（C_{max} が 92%低下、AUC が 98%減少）。

健康被験者を対象に実施した[^{14}C]-ロナファルニブの吸収、代謝及び排泄試験（P00260 試験）により、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）及びこれら 2 つの反応の組み合わせであることが示された（図 3.1.3.1-1）。少なくとも 1 種類の代謝物（HM21）が脱水素、1 種類（HM17）が 1 回の酸化、2 種類（HM10 及び HM18）が酸化と脱水素によって生成された。特定されたロナファルニブの 2 種類の主要代謝物は HM17 及び HM21 であった。HM11 はピペリジン環が開裂し、水分子が 1 つ付加されて生成される可能性が最も高い。HM12 及び HM14 は、これら 2 種類の代謝物の質量電荷比をそれぞれ 29 及び 13 低下させる代謝プロセスによって生じる。単独でクロマトグラフィ法による放射能の 3.2%を超える未知のピークはなかった。

図 3.1.3.1-1　ロナファルニブの構造及び主要な生物変換領域



出典：Study P00260 CSR Section 11.4.4.3.1

ロナファルニブの代謝は血漿、尿及び便を用いて広範に検討されている。全身安全性評価に関連して、広範なデータが収集され、血漿、尿及び糞中の代謝物排泄プロファイルが評価されている。血漿、尿及び便から分離特定された様々な代謝物を、液体クロマトグラフィ-質量分析法（LC-MS）

システムにおける保持時間と共にそれぞれ表 3.1.3.1-1、表 3.1.3.1-2 及び表 3.1.3.1-3 に示す。

表 3.1.3.1-1　健康女性被験者におけるロナファルニブ（104 mg）単回経口投与後のプール血漿中の放射能分布（P00260 試験、被験者[redacted]）

識別名	RT[a]（分）	m/z	Δ[b]	プロファイリングした放射能に対する割合（%）		
				1 時間	4 時間	8 時間
HM10	41.0	651	+14	5.5	BIT	BIT
HM11	42.7	655	+18	3.6	3.2	BIT
HM12	45.0	608	-29	BIT	BIT	5.0
不明	48.6[c]	ND	NA	0	0	1.1
HM14	47.4[d]	624	-13	BIT	BIT	2.3
HM17	51.1	653	+16	16.8	16.1	15.1
不明	54.8[e]	ND	NA	2.0	0	0
不明	55.6[e]	ND	NA	2.3	0	3.2
HM18	56.8	651	+14	8.5	9.1	7.8
ロナファルニブ	58.5	637	0	53.7	57.2	49.9
HM20	59.6	667[f]	+30	4.9	5.7	1.7
HM21	61.6	635	-2	2.7	8.7	13.9

[a] 1.0 時間ヒト血漿（被験者[redacted]）の LC-MS クロマトグラムから得られた保持時間
[b] 代謝物とロナファルニブの m/z の差
[c] 8.0 時間ヒト血漿（被験者[redacted]）のラジオクロマトグラムから得られた保持時間
[d] 8.0 時間ヒト血漿（被験者[redacted]）の LC-MS クロマトグラムから得られた保持時間
[e] 1.0 時間ヒト血漿（被験者[redacted]）のラジオクロマトグラムから得られた保持時間
[f] 認められた m/z は 635 である。追加の *in vitro* 実験から、完全な本化合物の m/z は 667 であることが示された。m/z 635 のイオンは、質量分析装置のイオン源／加熱された毛細管において m/z 667 からメタノールが消失した結果生じた。本化合物は、サンプル処理中に HM17 がメタノールと反応して生成されるアーチファクトであることが示された。
BIT = ^{14}C 検出器の積分閾値未満であるが MS により検出される、LC = 液体クロマトグラフィ、MS = 質量分析、m/z = 質量電荷比、NA = 該当なし、ND = 検出されず、RT = 保持時間
出典：P00260 試験 CSR Table 13

表 3.1.3.1-2　健康被験者におけるロナファルニブ単回経口投与後の尿中の放射能分布（P00260 試験）

識別名	RT[a]（分）	m/z	Δ[b]	プロファイリングした放射能に対する割合（%）（0～24 時間）	投与量に対する割合（%）[c]（0～24 時間）	投与量に対する推定割合（%）[d]（0～240 時間）
不明	14.0[e]	ND	NA	15.9	0.09	0.10
不明	15.6[e]	ND	NA	4.3	0.02	0.02
不明	17.5[e]	ND	NA	5.0	0.03	0.03
不明	18.4[e]	ND	NA	1.9	0.01	0.01
不明	20.3[e]	ND	NA	10.8	0.06	0.06
HM3	21.2	669	+32	12.6	0.07	0.07
HM4	22.1	683	+46	12.2	0.07	0.07
HM5	23.1	653	+16	5.0	0.03	0.03
HM6	23.4	627	-10	5.0	0.03	0.03
HM7	25.4	638	+1	5.0	0.03	0.03
不明	26.4[e]	ND	NA	2.6	0.01	0.01
HM8	32.0	653	+16	BIT	0	0
HM9	39.7	651	+14	<1	<0.01	<0.01
HM10	41.5	651	+14	1.7	0.01	0.01
HM11	43.4	655	+18	BIT	0	0
HM12	45.5	608	-29	1.5	0.01	0.01
HM14	47.6	624	-13	2.0	0.01	0.01
HM15	50.0	669	+32	2.4	0.01	0.01
HM17	50.5	653	+16	6.0[f]	0.03	0.03
ロナファルニブ	58.9	637	0	3.9	0.02	0.02
HM21	61.9	635	-2	1.4	0.01	0.01

[a]　ヒト尿（被験者[redacted]）の LC-MS クロマトグラムから得られた保持時間
[b]　代謝物とロナファルニブの m/z の差
[c]　投与量に対する割合（%）=クロマトグラム上のピークの総積分量に対する割合（%）×尿中排泄量に対する割合（%）×固相抽出における回収率（%）×分析後に回収された注入放射能量に対する割合（%）

（カラム回収率）。尿（被験者[redacted]、0～24 時間）中に排泄された放射能は投与量の 0.60%であり、固相抽出率は 99.4%、カラム回収率は 91.7%であった。

[d] 全採取期間（0～240 時間）中に排泄された投与量に対する割合（%）に基づいて投与量に対する推定割合（%）を算出する。尿（被験者[redacted]、0～240 時間）中に排泄された放射能は 0.64%であった。

[e] ヒト尿（被験者[redacted]）のラジオクロマトグラムから得られた保持時間

[f] この保持時間で m/z 635 及び m/z 695 の両方が認められた（MS/MS ファイル：E9122002）。

BIT = ^{14}C 検出器の積分閾値未満であるが MS により検出される、LC = 液体クロマトグラフィ、m/z = 質量電荷比、MS = 質量分析、NA = 該当なし、ND = 検出されず（薬物関連イオンが MS によって検出されなかった）、RT = 保持時間

出典：P00260 試験 CSR Table 14

表 3.1.3.1-3　健康被験者における[^{14}C]-ロナファルニブ単回経口投与後の糞中の放射能分布（P00260 試験）

識別名	RT[a]（分）	m/z	Δ	被験者[redacted]		被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted] 併合			被験者[redacted]		
				プロファイリングした放射能に対する割合（%）	投与量に対する割合（%）[b]	プロファイリングした放射能に対する割合（%）	投与量に対する割合（%）[b]	投与量に対する推定割合（%）[c]	プロファイリングした放射能に対する割合（%）	投与量に対する割合（%）[b]	投与量に対する推定割合（%）[c]
				0～240 時間	0～240 時間	0～96 時間	0～96 時間	0～240 時間	0～96 時間	0～96 時間	0～240 時間
不明	14.0[d]	ND	NA	18.5	4.63	7.9	4.01	4.27	2.6	1.42	1.46
不明	15.4[d]	ND	NA	0	0	1.8	0.91	0.97	0	0	0
不明	16.0[e]	ND	NA	0	0	0	0	0	3.1	1.69	1.73
不明	17.3[d]	ND	NA	3.2	0.80	1.9	0.96	1.02	0	0	0
HM1	18.0[f]	699	+62	0	0	1.1	0.56	0.60	4.7	2.56	2.62
HM2	18.9	641	+4	7.3[g]	1.83	1.5	0.76	0.81	3.1[g]	1.69	1.73
不明	20.4[d]	ND	NA	1.2	0.30	3.5	1.78	1.90	2.1	1.14	1.17
HM3	21.7	669	+32	16.1	4.03	14.9	7.56	8.05	16.5	8.98	9.20
HM4	22.8	683	+46	8.4	2.10	6.4	3.25	3.46	9.1	4.95	5.07
HM6	24.0	627	-10	6.1	1.53	5.9	2.99	3.19	4.5	2.45	2.51
不明	26.6[d]	ND	NA	0	0	1.4	0.71	0.76	0	0	0
不明	27.4[d]	ND	NA	0	0	<1	<1	<1	0	0	0
不明	29.6[d]	ND	NA	0	0	1.4	0.71	0.76	0	0	0
不明	30.8[h]	ND	NA	2.1	0.53	0	0	0	0	0	0
HM8	31.2	653	+16	BIT	0	BIT	0	0	BIT	0	0
不明	37.7[d]	ND	NA	0	0	<1	<1	<1	0	0	0
HM10	41.9	651	+14	BIT	0	3.4	1.72	1.83	3.1	1.69	1.73

識別名	RT[a]（分）	m/z	Δ	被験者[redacted]		被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted] 併合			被験者[redacted]		
				プロファイリングした放射能に対する割合（%）	投与量に対する割合（%）[b]	プロファイリングした放射能に対する割合（%）	投与量に対する割合（%）[b]	投与量に対する推定割合（%）[c]	プロファイリングした放射能に対する割合（%）	投与量に対する割合（%）[b]	投与量に対する推定割合（%）[c]
				0～240 時間	0～240 時間	0～96 時間	0～96 時間	0～240 時間	0～96 時間	0～96 時間	0～240 時間
HM11	44.1	655	+18	13.3	3.33	6.1	3.09	3.29	12.2	6.64	6.81
HM13	47.5	653	+16	0	0	1.6	0.81	0.86	0	0	0
HM14	48.9	624	-13	2.0	0.50	2.3	1.17	1.25	4.0	2.18	2.23
HM15	50.8	669	+32	BIT	0	4.2	2.13	2.27	2.3	1.25	1.28
不明	51.0[e]	ND	NA	0	0	0	0	0	1.6	0.87	0.89
HM17	52.9	653	+16	7.2	1.8	7.2	3.65	3.89	9.7	5.28	5.41
不明	57.2[e]	ND	NA	0	0	0	0	0	1.4	0.76	0.78
HM19	57.6	653	+16	BIT	0	1.0	0.51	0.54	2.2	1.20	1.23
ロナファルニブ	58.9	637	0	13.0	3.25	21.7	11.0	11.7	10.0	5.44	5.58
HM20	60.3	667[j]	+30	0	0	1.2	0.61	0.65	1.5	0.82	0.84
HM21	62.0	635	-2	1.6	0.40	1.6	0.81	0.86	2.7	1.47	1.51
HM22	64.4	641	+4	0	0	BIT	0	0	3.7	2.01	2.06

[a] プールしたヒト便の溶媒抽出後の LC-MS クロマトグラムから得られた保持時間（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted]、0～96 時間）

[b] 投与量に対する割合（%）=クロマトグラム上のピークの総積分量に対する割合（%）×糞中排泄量に対する割合×溶媒抽出における回収率×分析後に回収された注入放射能量に対する割合（カラム回収率）。被験者[redacted]（0～240 時間）、被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted]（0～96 時間）及び被験者[redacted]（0～96 時間）において排泄された放射能はそれぞれ投与量の 32.1%、62.7%及び 59.9%であり、溶媒抽出率は被験者[redacted]で 77.9%、被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted]で 80.9%、被験者[redacted]で 91.7%であった。カラム回収率は被験者[redacted]及び被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted]で定量的であり、被験者[redacted]では 99.1%であった。

[c] 全採取期間（0～240 時間）中に排泄された投与量に対する割合（%）に基づいて投与量に対する推定割合（%）を算出する。排泄された放射能は、被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted]（0～240 時間）及び被験者[redacted]（0～240 時間）でそれぞれ 66.8%及び 61.4%であった。

[d] プールしたヒト便（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted]）の溶媒抽出後のラジオクロマトグラムから得られた保持時間

[e] 溶媒抽出後のヒト便（被験者[redacted]）のラジオクロマトグラムから得られた保持時間

[f] 溶媒抽出後のヒト便（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]～[redacted]）のラジオクロマトグラムから得られた保持時間。m/z の割当ては被験者[redacted] に基づいた。
[g] 被験者[redacted] の糞中における m/z 641 の保持時間は 19.1 分、被験者[redacted] のそれは 19.4 分であった。
[h] 溶媒抽出後のヒト便（被験者[redacted]）のラジオクロマトグラムから得られた保持時間
[i] 溶媒抽出後のヒト便（被験者[redacted]）の LC-MS から得られた保持時間
[j] 認められた m/z は 635 であった。しかし、追加実験（9 回）から、完全な本化合物の m/z は 667 であることが示された。m/z 635 のイオンは、質量分析装置のイオン源／加熱された毛細管において m/z 667 から MeOH が消失した結果生じた。本化合物は、サンプル処理中に MeOH が HM17 及び HM21 と反応して生成されるアーチファクトであることが示された。

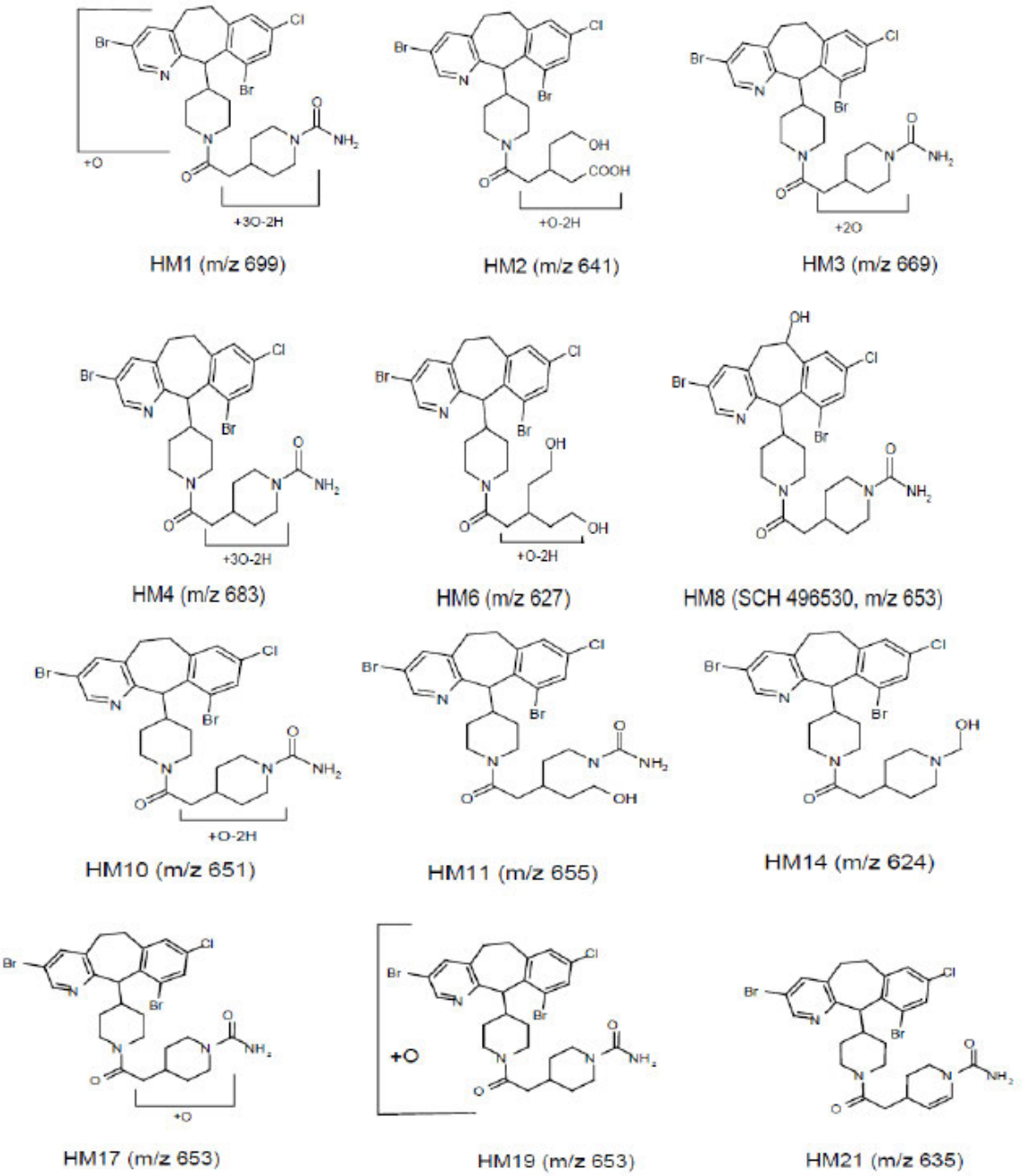
BIT = 積分閾値未満、LC = 液体クロマトグラフィ、MS = 質量分析、m/z = 質量電荷比、NA = 該当なし、ND = 検出されず（薬物関連イオンが MS によって検出されなかった）、RT = 保持時間

注：被験者[redacted]～[redacted] はすべて女性であり、被験者[redacted] は男性であった。被験者[redacted] では、被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] と比較して糞中への放射能の排泄が遅かったため、分けてプロファイリングを実施した。

出典：P00260 試験 CSR Table 15

健康被験者への[^{14}C]-ロナファルニブ経口懸濁液投与後に LC-MS で特性を評価した代謝物の想定構造を図 3.1.3.1-2 に示す。

図 3.1.3.1-2　健康被験者への[^{14}C]-ロナファルニブ経口懸濁液投与後に LC-MS で特性を評価したロナファルニブ代謝物の構造（P00260 試験）



LC-MS = 液体クロマトグラフィ-質量分析法、m/z = 質量電荷比

出典：Study P00260 CSR Figure 11

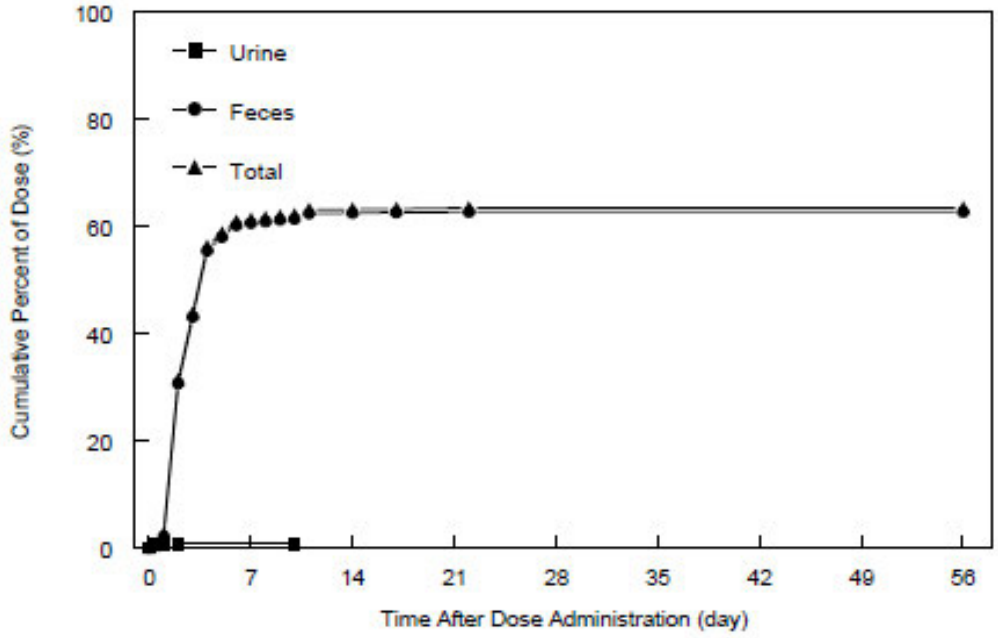
3.1.3.2. 排泄

P00260 試験により、薬物由来放射能はロナファルニブ 104 mg（107 µCi-ロナファルニブ懸濁液）

単回投与後、主に糞便中に排泄されることが明らかになった。標識したロナファルニブの単回経口投与後 10～56 日に排泄物中で平均して放射能の 62.3%（範囲：32.9%～73.1%）が回収され、糞中に排泄された放射能の 98%が 240 時間までに回収された。尿中に排泄された放射能は投与量の 1%未満であり、糞中に排泄された放射能は投与量の 61.6%であった。放射能は速やかに尿中に排泄され、尿中に排泄された総放射能の 90%超が投与後 0～24 時間以内に回収され、残りは 24～48 時間で回収された。全身クリアランスは 834 mL/min（50 L/h）であったが、腎クリアランスはごくわずか（0.03 mL/min）であった。

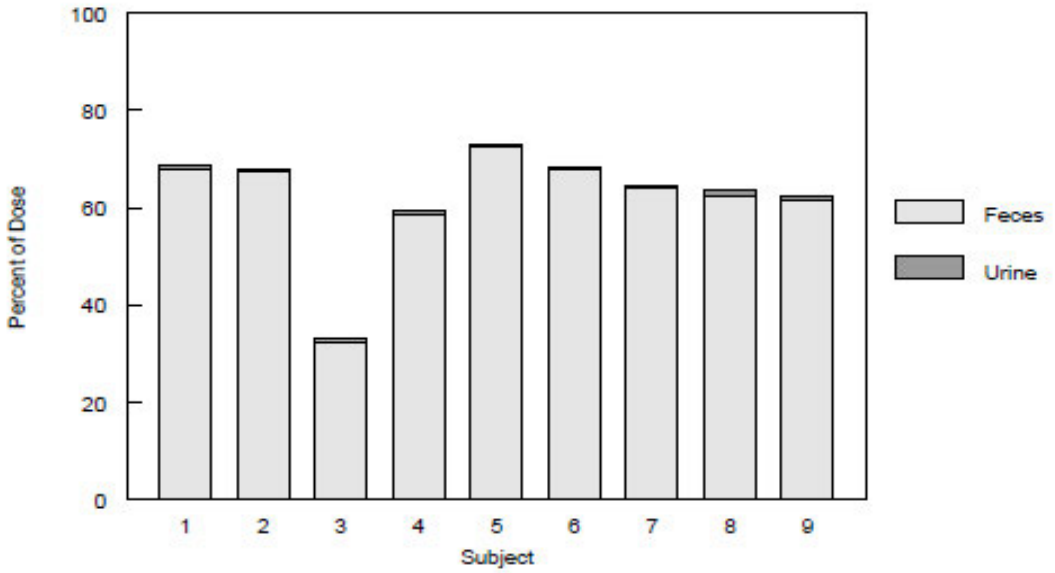
平均累積排泄データを図 3.1.3.2-1 及び図 3.1.3.2-2 に示す。

図 3.1.3.2-1　健康被験者への[^{14}C]-ロナファルニブ単回経口投与後の薬物由来放射能の平均累積排泄率（P00260 試験）



出典：Study P00260 CSR Figure 4

図 3.1.3.2-2　健康被験者への[^{14}C]-ロナファルニブ単回経口投与後に排出された薬物由来放射能の割合（%）（P00260 試験）



出典：Study P00260 CSR Figure 5

成人がん患者を対象とした試験でも、腎排泄されるロナファルニブはごくわずかであることが示された（I97-211 試験、C97-258 試験、C97-262 試験）。

3.2.　薬物代謝酵素の誘導／阻害及び薬物相互作用

3.2.1.　*In vitro* 試験

ロナファルニブを用いて実施した *in vitro* での薬物代謝酵素の誘導／阻害及び DDI 試験の結果を表 3.2.1-1 に要約する。

表 3.2.1-1　ロナファルニブの *in vitro* 薬物相互作用試験結果の要約

試験番号	試験の種類	結果	***In vivo* での薬物代謝酵素の誘導／阻害及び DDI の可能性**
14EIGEP1_ Study 3	HLM を使用したロナファルニブによる CYP 酵素阻害（可逆的）の可能性評価	HLM における CYP アイソフォームのロナファルニブによる阻害率は、CYP2C19、CYP3A（テストステロンをプローブ基質として使用）及び CYP3A（ミダゾラムをプローブ基質として使用）でそれぞれ 50%、57%及び 62%であった。HLM における CYP2C8 及び CYP2C9 のロ	阻害活性陽性シグナルは、CYP2C19（直接的、可逆的阻害）及び CYP3A（TDI）で認められた。

試験番号	試験の種類	結果	*In vivo* での薬物代謝酵素の誘導／阻害及び DDI の可能性
		ナファルニブによる阻害率は、それぞれ 25%及び 28%であった。	
14EIGEP1_Study 4	HLM を使用したロナファルニブによる CYP 酵素阻害（可逆的）の K_i	CYP2C19 K_i=7.5 μmol/L CYP3A（ミダゾラム）K_i=2.6 μmol/L CYP3A（テストステロン）K_i=5.5 μmol/L	ロナファルニブは、CYP2C19 及び CYP3A に対して中程度の（可逆的な）阻害活性を有する。
14EIGEP1_Study 5	HLM を使用したロナファルニブによる CYP 酵素の時間依存的阻害の可能性評価	CYP3A（ミダゾラム）K_i シフト：8 μmol/L CYP3A（テストステロン）K_i シフト>32 μmol/L CYP2C19 K_i シフト：0.30 μmol/L	ロナファルニブは CYP3A4 の TDI である可能性が高く、CYP2C19 の TDI である可能性は低い。
14EIGEP1_Study 6	ヒト肝細胞を使用したロナファルニブによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A 誘導の可能性評価	6.74～20.2 μmol/L の濃度で CYP2B6 及び CYP3A4 に顕著なドナー間変動が認められた。	ロナファルニブが CYP1A2 誘導剤である可能性は低い。
14 EIGEP 1_Study 1[a]	ロナファルニブが排出トランスポーター（P-gp/BCRP）及び取り込みトランスポーター（OATP1B1/OATP1B3）の基質である可能性、並びに排出トランスポーター（P-gp/BCRP）及び取り込みトランスポーター（OATP1B1/OATP1B3 及び OAT1/OAT3/OCT2）を阻害する可能性	ロナファルニブ>50%阻害：OATP1B1：IC_{50}=6.69 μmol/L K_i=3.35 μmol/L[a] P-gp：IC_{50}=0.740 μmol/L K_i=0.370 μmol/L[a] BCRP：IC_{50}=1.45 μmol/L K_i=0.725 μmol/L[a]	ロナファルニブは P-gp の弱い基質であるが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 の基質ではない。
CYP1838 R1	トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いてロナファルニブがヒト SLC トランスポーターMATE1 及び MATE2-K の阻害剤であるかを調べる試験	臨床的に意味のある濃度における阻害剤の可能性は低い。 MATE1 K_i=1.91 μmol/L MATE2-K K_i=2.55 μmol/L	ロナファルニブが MATE1 又は MATE2-K の阻害を介して臨床で DDI を引き起こす可能性は低い。 臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は低い。

試験番号	試験の種類	結果	*In vivo* での薬物代謝酵素の誘導／阻害及び DDI の可能性
CYP1838 R2A 及び CYP1838 R2B	トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いてロナファルニブがヒト SLC トランスポーターOCT1 の基質であるかを調べる試験	OCT1 の取り込み比：0.9（阻害剤非存在下）及び 1.1（阻害剤存在下）	ロナファルニブは OCT1 の基質ではない。
	様々な *in vitro* 試験系を用いて、ロナファルニブがヒトトランスポーターOCT1 及び BSEP の阻害剤であるかを調べる試験	OCT1 K_i=0.797 µmol/L BSEP=阻害なし	ロナファルニブは OCT1 の阻害剤であり、BSEP の阻害剤ではない。
CYP1838 R3A	HLM を使用してロナファルニブが CYP アイソフォーム 1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2D6 の可逆的阻害剤及び／又は TDI であるかを調べる試験	CYP2C8：K_i=9.8 µmol/L	ロナファルニブは、CYP2C8 に対して可逆的な阻害活性を有する。ただし、200 mg で確認された飽和可能な吸収レベルを考慮すると、この濃度には達しない。 ロナファルニブは CYP アイソフォーム 1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2D6 の TDI とはみなされない。

[a] 本試験実施当時（2015 年）の規制ガイダンスに従った。プローブ基質濃度は K_m に等しいと仮定すると、K_i は IC_{50}/2 に等しい。3 種類のトランスポーターすべてについて *in vivo* 確認試験を実施した（EIG-LNF-008 試験及び EIG-LNF-009 試験）。

BCRP = 乳癌耐性タンパク質、BSEP = 胆汁酸塩排出ポンプ、CYP = シトクロム P450、DDI = 薬物相互作用、HEK = ヒト胎児腎臓、HLM = ヒト肝ミクロソーム、IC_{50} = 50%阻害濃度、K_i = 阻害定数、K_m = ミカエリス・メンテン定数、LNF = ロナファルニブ、MATE = multidrug and toxin extrusion、OAT = 有機アニオントランスポーター、OATP = 有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT = 有機カチオントランスポーター、P-gp = 透過性糖タンパク質、SLC = solute carrier、TDI = 時間依存的阻害剤

注：IC_{50} 値は *in vitro* スクリーニングの一部として報告された。CYP 酵素及び OATP1B1、P-gp、BCRP トランスポーターについては、［S］=K_m と仮定すると、K_i 値は IC_{50}/2 に等しかった。MATE 及び OCT1 トランスポーターについては、K_i は IC50 に等しかった。

ロナファルニブの *in vitro*DDI での薬物代謝酵素の誘導／阻害及び試験が広範囲に実施されている（表 3.2.1-1 に要約）。*In vitro* 代謝試験はすべてロナファルニブ単剤で実施した。濃度は広範囲に及び、妥当な臨床濃度（すなわち、115 mg/m^2 及び 150 mg/m^2 1 日 2 回の用量レベルで HGPS 及び PL 患者に認められる C_{max}）をカバーしていた。試験により、ロナファルニブが CYP3A の時間依存的かつ代謝を介した強力な阻害剤及び中程度の CYP2C19 阻害剤であることが示されている。ロナファルニブは CYP1A2 の誘導剤である可能性は低いが、CYP2B6 及び CYP3A4 についてはド

ナー間に顕著な変動が認められたため、本試験では判断できなかった。
ロナファルニブは 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（15EIGEP1）。HLM を用いた *in vitro* 試験の結果から、ロナファルニブは主に CYP3A の作用により速やかに代謝されることが示唆された。HLM 及び cDNA 発現組換えヒト CYP Supersomes を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、ロナファルニブの 2 種類の主要代謝物（M25 及び M33）及び 2 種類の微量代謝物（M8 及び M26）は CYP3A4 及び CYP3A5 を介して生成されることが明らかになった（SN98277）。
ロナファルニブは 12 μmol/L で取り込みトランスポーターOATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を大きく阻害しなかった（それぞれ 34.1%、11.3%、0%及び 7.05%阻害）が、OATP1B1、BCRP 及び P-gp を 50%超阻害した（それぞれ 62.5%、93.9%及び 95.3%）（14EIGEP1）。ロナファルニブは BSEP に対する阻害活性を示さなかったが、OCT1、MATE1 及び MATE2-K を阻害した（CYP1838 R1、CYP1838 R2A 及び CYP1838 R2B）。治療用量及びヒト曝露データ（115 mg 用量における C_{max}：カプセル：2130 ng/mL 又は 3.33 μmol/L、懸濁液：1350 ng/mL 又は 2.11 μmol/L、150 mg 用量における C_{max}：カプセル：2510 ng/mL 又は 3.93 μmol/L、懸濁液：2500 ng/mL 又は 3.91 μmol/L［07-01-0007 試験 Abbreviated Pharmacokinetic Report］）を考慮し、f_u0.01 を使用した$[C_{max\,u}]/IC_{50}$比の評価により、ロナファルニブが臨床においてトランスポーターそれぞれ MATE1（比 0.011～0.021）又は MATE2-K（比 0.008～0.015）の阻害を介した DDI を引き起こす可能性の低いことが示された。ロナファルニブは OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の基質ではないが、P-gp の重要でない基質のようである。
HLM を用いて、CYP アイソフォームに対するロナファルニブの潜在的時間依存的阻害活性を検討した。CYP3A4 阻害の動態パラメータから、ロナファルニブはクリアランスを CYP3A4 に依存する化合物の *in vivo* 曝露量を増加させる可能性のあることが示された。別の試験（14EIGEP1_Study 4）では、HLM における CYP 活性のロナファルニブ 10 μmol/L による阻害率は、テストステロンをプローブ基質とした CYP3A 阻害で 57%（IC_{50}=11 μmol/L）、ミダゾラムをプローブ基質とした CYP3A 阻害で 62%（IC_{50}=5.2 μmol/L）であった。HLM を用いた別の CYP 阻害試験（SN00030）は、ロナファルニブが CYP3A4（テストステロン）を IC_{50} 16 μmol/L で阻害し、CYP3A4 の機序に基づく阻害剤であることを明らかにした。HLM における CYP3A の潜在的時間依存的阻害も評価した。結果から、ロナファルニブは CYP3A（プローブ基質としてミダゾラム又はテストステロンを使用）の TDI である可能性の高いことが示唆された（14EIGEP1_Study 5）。ロナファルニブは CYP アイソフォーム 1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2D6 の TDI とはみなされない（CYP1838 R3）。
排出トランスポーターP-gp の基質としてのロナファルニブの可能性を評価するため、C2BBe1 細胞単層を用いた試験を実施した（14EIGEP1）。P-gp 阻害剤 valspodar は、ロナファルニブの P_{app}（基底側から頂端側）を有意に低下させる。*In vitro* において、ロナファルニブは P-gp の重要でない基質であるという結論が得られた。同じ試験で、C2BBe1 細胞単層を用いてロナファルニブの P-gp 阻害能を評価した。ロナファルニブは 12 μmol/L の濃度で P-gp（基質としてジゴキシンを使用）を 95.3%阻害し、IC_{50} は 0.740 μmol/L であった。
HLM を用いて、ロナファルニブが CYP2C19 の機序に基づく阻害を引き起こす可能性を検討した。S-メフェニトインをプローブ基質として用いた場合、HLM における CYP 活性のロナファルニブ 10 μmol/L による阻害率は、CYP2C19 で 50%であった（14EIGEP1_Study 3）。CYP2C19 の TDI の可能性を評価した結果、ロナファルニブが CYP2C19 の TDI である可能性は低いと判断された

（14EIGEP1_Study 5）。

C2BBe1 細胞単層を用いて、排出トランスポーターの潜在的基質及び阻害剤としてのロナファルニブを評価した（14EIGEP1）。BCRP 阻害剤 Ko143 はロナファルニブの透過性を有意に低下させず、ロナファルニブは BCRP の基質ではないと結論付けられた。同じ試験で、C2BBe1 細胞単層を用いてロナファルニブの BCRP 阻害能を評価した。ロナファルニブは 12 µmol/L の濃度で BCRP（基質としてクラドリビンを使用）を 93.9%阻害し、IC_{50} は 1.45 µmol/L であった。

これらの *in vitro* 所見（表 1.2.4-1）に基づき、被相互作用薬として及び相互作用薬としての両方でロナファルニブの DDI の可能性を検討した。

3.2.2.　臨床薬理試験

3.2.2.1.　薬剤がロナファルニブの PK に及ぼす影響（被相互作用薬としてのロナファルニブ）

3.2.2.1.1.　試験結果

リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導剤）ケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）及びフルコナゾール（CYP2C9 阻害剤かつ中程度の CYP3A4 阻害剤）のロナファルニブに対する影響を表 3.2.2.1.1-1 に要約する。

- 健康被験者にリファンピシンを投与し、ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg を単回投与した。ロナファルニブ曝露量はリファンピシンによって 98%減少した。
- 健康被験者にケトコナゾール 200 mg を 5 日間投与し、ロナファルニブ 50 mg 単回投与に対する影響を評価した。ケトコナゾール反復投与後、ロナファルニブ曝露量は 5 倍に大きく増加した。
- 健康被験者にロナファルニブ 75 mg を 1 日 2 回にフルコナゾール（200 mg）を併用投与した。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。

表 3.2.2.1.1-1　併用薬がロナファルニブの全身曝露量に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量	LNF（又は LNF+RTV）の用量	相対的バイオアベイラビリティ（%）[a]（90% CI[b]）		
			C_{max}	$AUC_{0\text{-}t}$[c]	$AUC_{0\text{-}inf}$
ロナファルニブ単剤					
ケトコナゾール	200 mg 5 日間	LNF 50 mg 単回投与	370 (304, 449)	536 (425, 677)	525 (418, 657)
フルコナゾール	200 mg 5 日間	LNF 75 mg 1 日 2 回投与	90.8 (78.7, 105)	86.5 (73.3, 102)	–
			幾何平均値比（90% CI）		
			C_{max}	$AUC_{0\text{-}t}$	$AUC_{0\text{-}inf}$
ロナファルニブ+リトナビル					
リファンピシン	600 mg 8 日間	LNF 50 mg+RTV 100 mg 単回投与	0.08 (0.061, 0.105)	0.015 (0.012, 0.020)	0.019 (0.013, 0.027)

[a] 併用薬+ロナファルニブのロナファルニブ単剤に対する比率（%）

[b] 対数変換データに基づく 90% CI

[c] $AUC_{0\text{-}TAU}$=　0 時間から tau（12 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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、$AUC_{0\text{-}t}$ = 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、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、LNF = ロナファルニブ、RTV = リトナビル
注：P00393 試験では、相対的バイオアベイラビリティが提供された。本試験は、試験実施時に有効であったデザイン及びデータ提示に関する米国食品医薬品局の勧告に従って実施された。

3.2.2.1.2. 考察

ロナファルニブ+RTV と強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピシン）との併用について臨床 DDI 試験を実施した。本試験により、ロナファルニブが CYP3A の高感度基質であることが確認された。リファンピシンとの併用投与により、RTV の曝露量も大きく減少した（EIG-LNF-007 試験）。別の試験において、強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールがロナファルニブに及ぼす影響を評価した。ケトコナゾール反復投与後に単回投与したロナファルニブの曝露量は、約 5 倍であった（P00393 試験）。中程度及び弱い CYP3A4 阻害剤の影響を評価する正式な臨床試験は実施されていないが、CYP2C9 阻害剤のフルコナゾールは同時に中程度の CYP3A4 阻害剤でもある。フルコナゾールがロナファルニブ反復投与に及ぼす影響を評価した試験（EIG-LNF-021 試験）では、曝露量の低下は PK 変動の範囲内であり、臨床的に重要とは考えられなかった。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。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、併用時にロナファルニブの減量は不要と考えられた。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るのが望ましい。

3.2.2.2. ロナファルニブが他剤の PK に及ぼす影響（相互作用薬としてのロナファルニブ）

3.2.2.2.1. 試験結果

試験した多数の薬剤の PK に対するロナファルニブ（RTV 併用又は非併用）の影響を表 3.2.2.2.1-1 に示す。

- フェキソフェナジン（高感度 P-gp 基質）の全身曝露量は、定常状態にあるロナファルニブ単剤の存在下で P-gp 阻害を介した臨床的に意味のある増加を示さなかった。
- フェキソフェナジンをロナファルニブ+RTV と併用投与したところ、重要な PK パラメータ全体でわずかな増加傾向が認められたことから、ロナファルニブ+RTV は弱い P-gp 阻害能を有し、用量調節は不要と考えられる。
- ミダゾラム（高感度 CYP3A4 基質）の全身曝露量は、定常状態にあるロナファルニブ単剤との併用時に CYP3A4 の機序に基づく阻害を介して大きく増加した。これらの結果に基づき、ミダゾラムとロナファルニブを併用すべきでない。
- ミダゾラムの重要な PK パラメータは、ロナファルニブ+RTV との併用時に統計的に有意に増加した。全身曝露量は、CYP3A4 の機序に基づく阻害により大きく増加した。これらの結果に基づき、ミダゾラムとロナファルニブ+RTV を併用すべきでない。
- 定常状態にあるロナファルニブ単剤の存在下でロペラミドの全身曝露量が増加した。ロペラミドは主に CYP2C8 及び CYP3A4 によって代謝され、CYP2B6 及び CYP2D6 の寄与はわずかである。ロナファルニブ単剤療法を受けている患者に対するロペラミドの投与は、1 mg 24 時間ごとの用量を超えてはならない。

- 定常状態にあるロナファルニブ単剤は CYP2C19 の直接的／可逆的阻害を介してオメプラゾールの全身曝露量を中程度増加させた。ロナファルニブは、直接的／可逆的な中程度の CYP2C19 阻害剤であると考えられる。
- ロスバスタチン（高感度 BCRP 基質）とロナファルニブ+RTV の併用投与により、重要な PK パラメータのわずかな減少傾向が認められたが、臨床的に意味のあるものではなかった。これらの結果に基づき、ロナファルニブ+RTV は BCRP の阻害剤ではない。
- ピタバスタチン（高感度 OATP1B1 基質）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 *in vivo* で OATP1B1 阻害剤でないことが示された。

表 3.2.2.2.1-1　ロナファルニブが併用薬の全身曝露量に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量	LNF（又は LNF+RTV）の用量	幾何平均値比（90% CI）		
			C_{max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}
ロナファルニブ単剤					
フェキソフェナジン	180 mg 単回投与	100 mg BID 5 日間投与	1.21 (0.96, 1.54)	1.24 (1.04, 1.47)	1.24 (1.05, 1.47)
ミダゾラム	3 mg（1.5 mL 経口シロップ）単回投与	100 mg BID 5 日間投与	2.80 (2.40, 3.28)	7.08 (6.00, 8.37)	7.39 (6.28, 8.70)
ロペラミド	2 mg 単回投与	100 mg BID 5 日間投与	3.14 (2.80, 3.53)	3.95 (3.45, 4.54)	3.99 (3.45, 4.61)
オメプラゾール	40 mg 単回投与	75 mg BID 5 日間投与	1.28 (1.01, 1.61)	1.60 (1.34, 1.91)	1.60 (1.32, 1.94)
ロナファルニブ+RTV					
フェキソフェナジン	180 mg 単回投与	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与	0.96 (0.66, 1.41)	1.11 (0.87, 1.42)	1.17 (0.91, 1.49)
ミダゾラム	1.5 mL 経口シロップ単回投与	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与	2.82 (2.39, 3.34)	15.85 (13.80, 18.21)	16.75 (14.64, 19.16)
ロスバスタチン	10 mg 単回投与	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与	0.99 (0.79, 1.23)	0.80 (0.68, 0.94)	0.88 (0.75, 1.02)
ピタバスタチン	2 mg 単回投与	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与	1.09 (0.86, 1.37)	1.02 (0.91, 1.14)	1.08 (0.91, 1.28)

AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、BID = 1 日 2 回、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、LNF = ロナファルニブ、RTV = リトナビル

3.2.2.3. 考察

ロナファルニブ単剤の 100 mg BID 又は 75 mg BID 用量（定常状態、5 日間投与）で *in vivo* DDI 試験を実施した。ロナファルニブと RTV の DDI 試験では、ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg BID 用量（定常状態、5 日間投与）を検討した。

3.2.2.3.1. HMG-CoA 還元酵素阻害剤（「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 還元酵素阻害剤であるシンバスタチン及びアトルバスタチンは、代謝を CYP3A に依存する。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（BCRP 高感度基質）とロナファルニブ+RTV の併用により、RTV の CYP2C9 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があると考えられず（EIG-LNF-008 試験第 2 群）、HGPS 及び PL 患者におけるロナファルニブ投与はブーストなしである。ピタバスタチン単回投与とロナファルニブ+RTV 反復投与の併用でも、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 阻害剤でないため、HMG-CoA 還元酵素阻害剤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 還元酵素阻害剤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。

3.2.2.3.2. CYP3A4 阻害

ロナファルニブが CYP3A4 に影響する可能性を評価するため、プローブ基質としてミダゾラムを選択した。EIG-LNF-016 試験第 1 群の被験者に対し、ロナファルニブ 100 mg BID 5 日間投与後にミダゾラム 3 mg（シロップ 1.5 mL）の経口投与を実施した。ロナファルニブ併用時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC の平均推定値はかなり高かった。点推定値及び対応する 90% CI は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 2.802（2.396～3.276）、7.082（5.995～8.367）及び 7.391（6.280～8.698）であった。この結果に基づき、ロナファルニブは *in vivo* で CYP3A4 の強力な阻害剤である。
RTV でロナファルニブをブーストしたときのミダゾラム曝露量も検討した（EIG-LNF-009 試験）。Day 1 にミダゾラム（経口シロップ 1.5 mL）を投与した。ウォッシュアウト期間後、Day 5～9 にロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg BID 経口投与を実施し、その後、ミダゾラム単回投与と併用して朝のロナファルニブ+RTV 投与を実施した。ロナファルニブ+RTV 反復投与とミダゾラム単回投与の併用時には、ミダゾラムの重要な 3 つの PK パラメータの値が統計的に有意に上昇した。

点推定値及び対応する 90% CI は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 2.821（2.386～3.335）、15.85（13.798～18.210）及び 16.75（14.643～19.159）であった。ロナファルニブは、*in vivo* で CYP3A4 の機序に基づく強力な阻害剤である。

ロナファルニブは CYP3A の機序に基づく強力な阻害剤であり、CYP3A4 の高感度基質の曝露量を大幅に増加させて過度な鎮静及び呼吸抑制のリスクを高めるおそれがある。したがって、ロナファルニブとミダゾラムの経口投与との併用は禁忌である。同様に、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 の基質である他の医薬品については併用に注意する。この期間中は、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。

また、ロナファルニブ（単剤）100 mg BID 5 日間投与により、ロペラミド（主に CYP3A4 及び CYP2C8 によって代謝される）の全身曝露量が増加した（EIG-LNF-015 試験第 2 群）。ロペラミドは一般的な止瀉薬である。

EIG-LNF-015 試験及び PK のシミュレーションの結果に基づき、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 mg 24 時間ごとの用量を超えてはならない。この用量で著しい下痢が持続する場合、医師はリスク-ベネフィットのバランスを考慮すべきであり、ロペラミドを徐々に増量し、効果をモニタリングすべきである。

3.2.2.3.2.1.　**CYP2C19 阻害**

臨床 DDI 試験（EIG-LNF-017 試験）第 1 群においてロナファルニブが CYP2C19 に影響する可能性を評価するため、プローブ基質としてオメプラゾールを選択した。オメプラゾール（40 mg カプセル）単回投与に対するロナファルニブ（75 mg BID 5 日間）反復投与の影響を評価した。CYP2C19 の直接的／可逆的阻害を介してオメプラゾールの全身曝露量が中程度増加した。点推定値及び対応する 90% CI は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 1.275（1.0066～1.6149）、1.602（1.3408～1.9137）及び 1.600（1.3219～1.9374）であった。

これらの結果に基づき、ロナファルニブは CYP2C19 の中程度の阻害剤である。オメプラゾールで認められた曝露量の増加の程度を考慮すると、用量調節が必要な場合がある。CYP2C19 基質である薬剤を使用している患者については、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。

3.2.2.3.2.2.　**P-gp 排出トランスポーター阻害**

臨床 DDI 試験 2 試験を実施し、高感度の P-gp 基質であるフェキソフェナジンに対するロナファルニブの影響を検討した。ロナファルニブ単剤（EIG-LNF-016 試験第 2 群）及び RTV との併用（EIG-LNF-008 試験第 1 群）について試験した。EIG-LNF-016 試験の被験者には、5 日間のロナファルニブ 100 mg BID 投与後にフェキソフェナジンを単回投与した。EIG-LNF-008 試験の被験者には、Day 1 及び 10 にフェキソフェナジン単回投与を、Day 6～10 にロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg BID 投与を実施した。

フェキソフェナジンをロナファルニブ（RTV 併用又は非併用）と併用した場合、PK パラメータが若干増加する傾向がみられた。しかし、いずれの試験においても、フェキソフェナジンの 3 つの重要な PK パラメータである C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、臨床的に意味のある大きな増加を示さなかった。EIG-LNF-008 試験において、C_{max} は、下限が 80%を下回った唯一の PK パラメータであった。しかし、これは、この PK パラメータに認められた大きな変動（98.9%）に関連する可

能性が高い。

これらに結果に基づき、観察された相互作用は弱いと考えられ、フェキソフェナジンの用量調節は不要であろう。ジゴキシンなどの治療域の狭い P-gp 高感度基質については、薬物濃度モニタリングが推奨される。

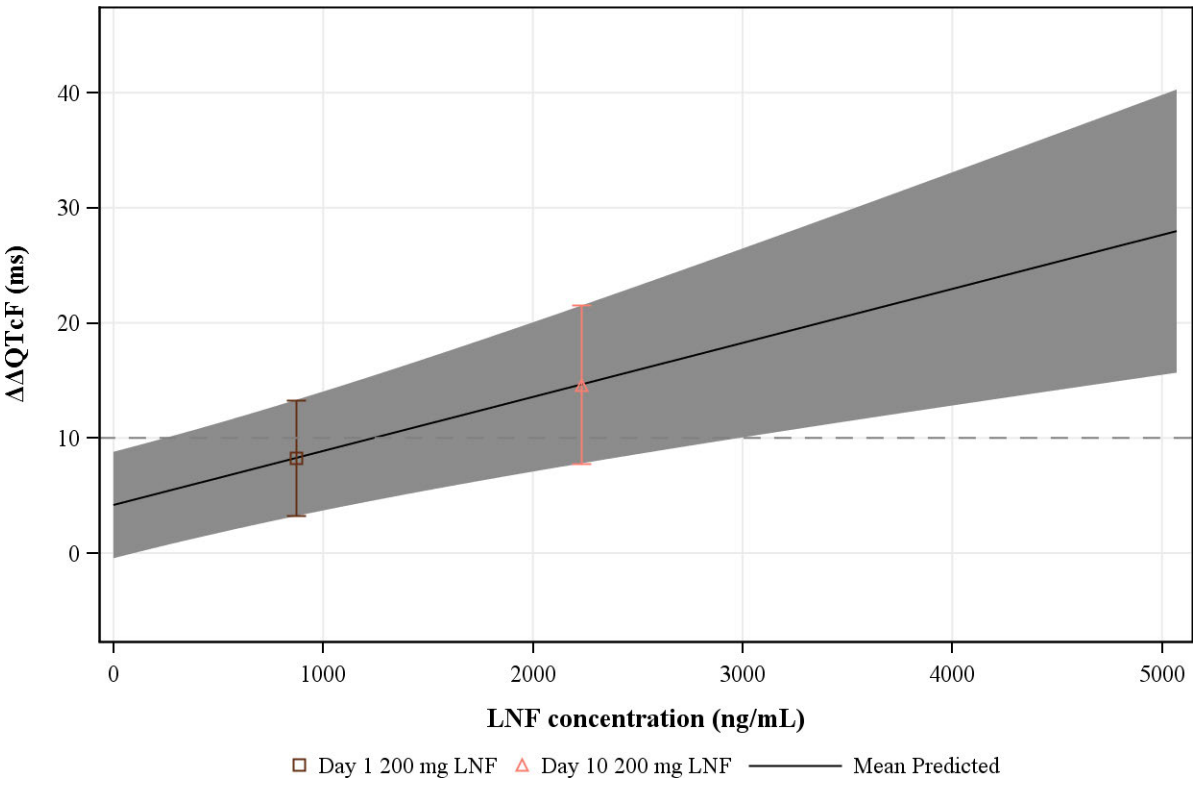
3.3.　QTc 延長

実施された HGPS 及び PL 試験では、ロナファルニブの単剤投与又は併用投与を受けたいずれの被験者にも、QTc 延長に関連する不整脈であるトルサード・ド・ポアントが認められなかった。

EIG-LNF-010 試験は、健康成人被験者を対象にしたプラセボ及び実薬（モキシフロキサシン）対照、反復投与、並行群比較、二重盲検試験（66 例組入れ、60 例完了、ロナファルニブ+RTV）であり、ネスト化クロスオーバーデザインを用いてモキシフロキサシン／プラセボとの比較を行った。試験した用量レベルのロナファルニブ+RTV は心拍数及び心伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。ロナファルニブ+RTV 投与中のベースラインからの QTcF の平均変化量は、治療用量（ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg、Day 5）ではプラセボよりやや減少し、治療用量を超える用量（ロナファルニブ 100 mg+RTV 100 mg、Day 10）ではプラセボよりやや増加した。治療用量を超える用量で投与したときに予想される QTcF への影響（ΔΔQTcF）は、ロナファルニブの T_{max} 時点で 2.57 msec（90% CI：-1.57～6.72）、RTV の T_{max} 時点で 1.50 msec（90% CI：-2.26～5.27）であった。

EIG-LNF-022 試験は、健康成人被験者を対象にしたプラセボ及び実薬（モキシフロキサシン）対照、反復投与、並行群比較、二重盲検試験（64 例組入れ、60 例完了、ロナファルニブ 200 mg BID）であり、ネスト化クロスオーバーデザインを用いてモキシフロキサシン／プラセボとの比較を行った。試験した用量レベルのロナファルニブは心拍数及び心伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。ロナファルニブの治療用量を超える 200 mg BID 投与中のベースラインからの QTcF の平均変化量は、プラセボよりやや増加し、QTcF への影響（ΔΔQTcF）の最大値は、18.8 ms（90% CI：10.94～26.70）であった。この濃度-QTc 解析に基づくと、10 msec を超える QTcF への影響（ΔΔQTcF）は、血漿中ロナファルニブ濃度が約 250 ng/mL になるまで除外することができる。血漿中ロナファルニブ濃度とプラセボで補正した ΔQTcF（すなわち ΔΔQTcF）の推定値との関係を図 3.3-1 に示す。HGPS 及び PL の小児における曝露量と同等のロナファルニブ曝露量を評価していることから、これらのデータは早老症集団に関係する。HGPS 患者では、C_{max} の平均値は約 2500 ng/mL であり（07-01-0007 試験 ProLon1）、この濃度での QTcF への影響（ΔΔQTcF）は 15.91 ms（90% CI: 8.60～23.22 ms）と予想される。

図 3.3-1　ロナファルニブの血漿中濃度とモデルで推定したプラセボ補正 ΔQTcF（PK/QTc 解析対象集団）（EIG-LNF-022 試験）



LNF = ロナファルニブ; PK = 薬物動態
黒い実線とグレーの網掛け部分は、モデル予測平均Δ ΔQTcF と 90%信頼区間を表し、平均 ΔΔQTcF は次式から計算される。ΔΔQTcF (msec) = 4.18 (msec) + 0.0047 (msec per ng/mL) × LNF plasma concentration (ng/mL)
出典：EIG-LNF-022 CSR Figure 12

3.4.　ロナファルニブの PK に対する内因性要因の影響

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）。体重、身長、BMI 及び年齢を含む患者の人口統計学的特性のメタアナリシスを実施し、これらの要因が HGPS 患者におけるロナファルニブ曝露にどの程度影響しうるかを明らかにした（07-01-0007 試験）。
肝機能障害（EIG-LNF-003 試験）及び腎機能障害（EIG-LNF-006 試験）がロナファルニブ単回投与時の PK に及ぼす影響を評価する試験が実施されている。どちらの試験も HDV の開発プログラム（ロナファルニブ+RTV）用に実施されたが、（表 2.1.3-1 に示すように）HGPS 及び PL 患者で同様のロナファルニブ全身曝露が得られたことから、HGPS 及び PL プログラムを支持する。

3.4.1.　年齢及び性別

3.4.1.1.　健康被験者

ロナファルニブ曝露と年齢及び性別との間には関連性がある（P02673 試験）。
年齢（若年 vs. 高齢）及び性別（男性 vs. 女性）の共変量で層別化した単回投与後のロナファル

ニブの PK パラメータの平均値を表 3.4.1.1-1 に要約する。T_{max} 到達時間は、一般に高齢者よりも若年者で、女性よりも男性で早かった。

表 3.4.1.1-1　ロナファルニブ 100 mg 単回経口投与後のロナファルニブの平均薬物動態パラメータ（男女別及び年齢別）（P02673 試験）

パラメータ	年齢の影響				性別の影響			
	若年者（18～45 歳）[a] N=24		高齢者（65 歳以上）[a] N=24		男性[b] N=24		女性[b] N=24	
	平均値	%CV	平均値	%CV	平均値	%CV	平均値	%CV
C_{max}（ng/mL）	229	46	291	45	237	54	283	40
T_{max}（時間）[c]	6	4-15	8	6-15	6	4-15	7	6-15
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng•h/mL）	2505	63	3870[d]	48	2638[d]	64	3685	51
$AUC_{0\text{-}t}$（ng•h/mL）	2446	64	3648	51	2495	65	3599	52
$T_{1/2}$（時間）	3.93	34	4.77[d]	27	4.01[d]	37	4.66	25
CL/F（mL/min）	909	59	561[d]	56	887[d]	59	596	62
V_d/F（L）	279	48	221[d]	62	274[d]	51	229	59
t（時間）	26.1	30	31.3	23	26.4	28	31.0	25

[a] 各年齢群では男性被験者と女性被験者のデータを併合した。
[b] 各性別群では若年被験者と高齢被験者のデータを併合した。
[c] T_{max} は中央値及び範囲として示す。
[d] N=23
$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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、$AUC_{0\text{-}t}$ = 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、CL/F = 見かけの全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、N= 被験者数、$T_{1/2}$ = 半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、V_d/F = 見かけの分布容積
出典：P02673 試験報告書

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。
本試験ではロナファルニブ単剤投与が行われたことから、これらの結果は HGPS 及び PL 患者集団に関係する。しかし、HGPS 及び 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。

3.4.1.2. HGPS 患者

被験者の人口統計学的特性がロナファルニブの曝露量にどの程度影響するかを理解するために、メタアナリシスを実施した（07-01-0007 試験）。メタアナリシスの結果、150 mg/m² カプセル群で曝露量と身長及び年齢の間に統計的に有意な関連性が認められた。身長及び年齢はロナファルニブの曝露量に約 2 倍の開きをもたらした。しかし、身長は年齢とともに伸びるため、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、BMI、年齢）はいずれも、すべての

用量・製剤群（カプセル及び懸濁液）を通して強く相関せず、統計的に有意でなかった。

3.4.2.　肝機能障害

第 I 相、非盲検、並行群間比較試験である EIG-LNF-003 試験では、軽度及び中等度肝機能障害がロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg を単回投与したときの PK に及ぼす影響について、肝機能が正常な対照被験者と比較評価した。27 例のうち、9 例は軽度肝機能障害を有する被験者、7 例は中等度肝機能障害を有する被験者であり、11 例は健康対照被験者であった。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（表 3.4.2-1 及び表 2.2.8.2-1）。T_{max} の中央値は、軽度肝機能障害群とマッチさせた健康対照群で同程度であった。軽度及び中等度肝機能障害コホートのクリアランス値は、対照に比べてそれぞれ 26%高く、20%低かった。これらの結果に基づき、軽度及び中等度肝機能障害被験者に対する用量調節は不要である。ロナファルニブは、ブーストした（ロナファルニブ+RTV）レジメンでも、ブーストなしのレジメンでも、主に肝臓で代謝を受け消失するため、これらの所見は HGPS 及び PL 患者集団に関係する。

表 3.4.2-1　ロナファルニブの PK パラメータの記述統計量（平均値［CV%］）の要約（ロナファルニブ 50 mg+リトナビル 100 mg）（EIG-LNF-003 試験）

	軽度障害（N=9）	中等度障害（N=7）	マッチさせた健康対照（N=11）
C_{max}（ng/mL）	422.88 (40.7)	491.10 (20.3)	456.67 (23.6)
T_{max}（時間）[a]	6.0 (2.0-10.0)	4.0 (3.0-6.0)	6.05 (4.0-10.0)
AUC_{0-t}（ng•h/mL）	12,702.07 (41.5)	15,652.48 (8.2)	13,587.39 (23.2)
AUC_{0-inf}（ng•h/mL）	13,186.3 (42.3)	15,762.97 (8.0)	13,048.67 (20.02)
$T_{1/2}$（時間）	13.37 (27.5)	10.27 (22.4)	12.28 (21.8)
CL/F（L/h）	5.00 (78.7)	3.19 (7.9)	3.98 (20.2)
V/F（L）	92.9 (67.4)	47.4 (24.3)	69.3 (23.0)

[a] T_{max} については中央値及び範囲を示す。
AUC_{0-inf} = 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-t} = 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、CL/F = 見かけの全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV% = 変動係数、N = 被験者数、PK = 薬物動態、$T_{1/2}$ = 見かけの 1 次終末相消失半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、V/F = 見かけの総分布容積
出典：EIG-LNF-003 CSR 第 2 群 Table 12

3.4.3.　腎機能障害

第 I 相、非盲検、単施設、並行群間比較試験である EIG-LNF-006 試験では、重度及び中等度腎機能障害がロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg を単回投与したときの PK に及ぼす影響について、腎機能が正常な対照被験者と比較評価した。重度腎機能障害を有する被験者では、マッチさせた対照被験者と比較して、ロナファルニブの幾何平均吸収速度の上昇が認められた（表 3.4.3-1 及び表 2.2.8.3-1）。重度腎機能障害群では、マッチさせた対照群と比較してクリアランスが 45%減少し、$T_{1/2}$ が 48%延長した。中等度腎機能障害患者では、マッチさせた対照被験者と比較して吸収速度が 13%低下した。中等度腎障害被験者の AUC_{0-t} 値は、中等度群とマッチさせた対照と比較して低かったが、中等度腎機能障害患者における大きな被験者内変動（80.2%）が本所見の原因と考え

られた。一方、$AUC_{0\text{-}inf}$ 値はマッチさせた対照被験者と比較して 28%高かった。なお、中等度腎機能障害を有する被験者では、重度腎機能障害を有する被験者に比べて、ロナファルニブ曝露量の値が高い傾向が認められた。この影響の原因は不明であるが、重度群で PK の被験者内変動が大きかった（%CV>30%）ことに起因する可能性がある。

PK データから、重度腎機能障害を有する被験者では、ロナファルニブ及び RTV の両方について臨床的に意味のある増加が認められることが示されているが、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 PL 集団に関連しないと考える。

表 3.4.3-1　重度及び中等度腎機能障害被験者並びに腎機能正常被験者におけるロナファルニブ（50 mg）及びリトナビル（100 mg）単回投与後のロナファルニブ薬物動態パラメータの幾何平均値（GMCV%）の要約（EIG-LNF-006 試験）

パラメータ	N	GM	GMCV%	N	GM	GMCV%
	重度腎機能障害（試験）			重度群とマッチさせた腎機能正常対照（対照）		
C_{max}（ng/mL）	4	392	39.2	4	312	36.3
T_{max}（時間）[a]	4	3.50	2.42～9.15	4	5.00	3～6
$AUC_{0\text{-}t}$（ng•h/mL）	4	12,800	59.5	4	6900	72.5
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng•h/mL）	4	13,400	58.2	4	7390	62.1
K_{el}（1/h）	4	0.0502	27	4	0.0744	24.3
CL/F（L/h）	4	3.74	58.2	4	6.77	62.1
CL/F/kg（L/h）	4	0.0417	51.7	4	0.0744	48
V_Z/F（L）	4	74.6	39	4	91.0	60.6
$T_{1/2}$（時間）	4	13.8	27	4	9.32	24.3
	中等度腎機能障害（試験）			中等度群とマッチさせた腎機能正常対照（対照）		
C_{max}（ng/mL）	5	445	30.9	5	510	10.5
T_{max}（時間）[a]	5	6.00	2～10	5	3.00	2～12
$AUC_{0\text{-}t}$（ng•h/mL）	5	12,300	80.2	5	13,600	21
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng•h/mL）	4	17,600	34.4	5	13,700	21.4
K_{el}（1/h）	5	0.0424	21.9	5	0.0661	18
CL/F（L/h）	4	2.84	34.4	5	3.64	21.4
CL/F/kg（L/h）	4	0.0376	36.7	5	0.0453	4.1
V_Z/F（L）	4	68.5	16.6	5	55.2	4.9
$T_{1/2}$（時間）	5	16.3	21.9	5	10.5	18

[a] T_{max} については、GM の欄に中央値を、GMCV%の欄に範囲を示す。

$AUC_{0\text{-}inf}$ = 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、$AUC_{0\text{-}t}$ = 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、CL/F = 見かけの全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV% = 変動係数、GM = 幾何平均値、K_{el} = 見かけの 1 次終末相消失速度定数、N = 被験者数、$T_{1/2}$ = 見かけの 1 次終末相消失半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、V_Z/F = 見かけの総分布容積

出典：EIG-LNF-006 CSR Table 13

3.5.　ロナファルニブの PK に対する外因性要因の影響

3.5.1.　食事

75 mg の投与を受けた被験者では、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に基づくロナファルニブの相対的経口バイオアベイラビリティが、空腹時と比較して食後（高脂肪／高カロリー朝食及び低脂肪／低カロリー朝食）で約 21%～29%低かった（モジュール 2.7.1、2.1.1 項に記載した食事の影響を検討する主要試験の EIG-LNF-017 試験）。C_{max} に基づくロナファルニブ曝露量は、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%減少した。
P00042 試験で 100 mg の投与を受けた被験者では、$AUC_{0\text{-}t}$ に基づくロナファルニブの相対的経口バイオアベイラビリティが、食後（高脂肪／高カロリー朝食）投与で空腹時投与の 77%であった。本試験において、食後投与の C_{max} は空腹時投与の 48%であった。しかし、反復投与後の被験者では、ロナファルニブのバイオアベイラビリティにロナファルニブ食後投与の重大な影響は認められなかった。また、成人進行がん患者（P00394 試験）における食後反復投与後の被験者間変動は小さかった（約 16%）。被験者間変動が小さく、胃腸の副作用の発現頻度が低いことを考慮すると、ロナファルニブ単剤投与は食後に行うことが推奨される。これは、HGPS 及び PL 患者集団で予定する投与条件である。

3.5.2.　服用補助食品

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、カプセルのまま投与した時と類似していた。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。なお、CL/F と V_Z においては低値であったが、K_{el} と $T_{1/2}$ は類似していた（EIG-LNF-019 試験）。
ロナファルニブを 5 種類の異なる軟らかい食品（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結果、潰したバナナ又は cream of wheat に混ぜた場合は、カプセルのまま投与した時と生物学的に同等であり、ヨーグルトもほぼそれらに準じる結果であった。3 種類の軟らかい食品（潰したバナナ、cream of wheat 及びヨーグルト）はいずれも、カプセルのまま飲み込めない小児に対して投与し易いことから、許容可能な軟らかい食品であると考えられる。オートミール及びピーナッツバターに混ぜた場合は、ロナファルニブをカプセルのまま投与した場合と生物学的に同等でなかった（EIG-LNF-020 試験）。

3.5.3.　飲み忘れ時の対応

ロナファルニブの用法は、1 日 2 回（朝、夕）、食事中又は食直後に経口投与することとしている。EIG-LNF-015 試験（第 2 群）、EIG-LNF-017 試験（第 1 群）及び EIG-LNF-021 試験の健康被験者、がん患者（Kieran et al., 2007、I97-211 試験、C97-258 試験及び C97-262 試験）、並びに HGPS 及び PL 患者（07-01-0007 試験）を対象に、ロナファルニブの反復投与による曝露量が評価された。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く、T_{max} の中央値は約 4 時間であった（3.1.1）。
定常状態に至るまでの段階及び定常状態においても、ロナファルニブの血中濃度の予期せぬ上昇

を避けるために、米国及び欧州連合では一般的な予防措置として、「飲み忘れた場合は、次に飲む時間の 8 時間前までに、できるだけ早く食事とともに服用すること。次の通常飲む時間まで 8 時間未満の場合は、忘れた分は飲まないで 1 回分を飛ばし、次の通常飲む時間に 1 回分を服用する。」としており、本邦においても同様の規定が望ましいと考える。

3.6.　民族的要因の考察

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る。以下に ICH-E5 ガイダンス「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（ICH 1998）」に基づき、外因性及び内因性の民族的要因について考察する。

3.6.1.　外因性の民族的要因について

HGPS は主な原因遺伝子が特定されている遺伝子疾患であり（Gordon LB, et al., 2019）、生後間もなく呈する臨床症状は極めて特徴的で、発症、臨床症状及び経過は地域間で酷似している。日本人が他の民族と同様であることの報告もされている（Sato-Kawano, et al., 2017）。
診断は臨床症状と遺伝子学的検査をもとに行われる（Gordon, et al., 2019）。本邦では、難治性疾患政策研究班「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する全国研究班」が作成した HGPS の診断基準（表 3.6.1-1）が難病指定の際に用いられている。なお、*LMNA* 遺伝子の G608G 変異が HGPS の約 9 割を占める。

表 3.6.1-1　HGPS の診断基準

＜診断基準＞
Definite 及び Probable を対象とする。
Ａ．大症状
１．出生後の重度の成長障害（生後 6 箇月以降の身長と体重が－3SD 以下）
２．白髪又は脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上
３．頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化、の 3 症候中 2 症候以上
４．四肢関節拘縮と可動域制限

Ｂ．小症状
１．胎児期には成長障害を認めない。
２．精神発達遅滞を認めない。

Ｃ．遺伝学的検査
LMNA 遺伝子に G608G（コドン 608[GGC] > [GGT]）変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Ａのうち 1 つ以上＋Ｃを認めるもの
Probable：Ａの 4 項目＋Ｂの 2 項目を認めるもの

早老症状は多彩であるが、主要症状は診断基準に含まれており、臨床症状あるいは診断方法に米国あるいは欧州と日本での差はないと考えられる。また、ロナファルニブ以外に有効性が示されている治療薬や療法は知られておらず、場合によってビタミンやアセチルサリチル酸など OTC でも入手可能な薬剤が使用される。さらに、発作や脳卒中を発症した場合にはそれに対する薬物治療が行われる場合がある。

また、早老症を対象としたロナファルニブの試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）は、ボストン小児病院単施設で実施された臨床試験である。日本人を含む世界中の患者が病院を訪れ、診察を受けたうえで治験に参加し、参加後は通院又は通話等によるプロトコルに準じてフォローアップを継続した。そのため、すべての被験者に対して統一された評価がなされている。ロナファルニブでの治療においても服薬遵守状況は、各試験で 98.50%及び 99.0%であり、日本人の試験参加者も 100%近い服薬遵守状況であり大きな違いはみられない。

以上から、医療習慣や生活環境が与える影響は小さいと考えられる。

3.6.2.　内因性の民族的要因について

HGPS は主な原因遺伝子が特定されている遺伝子疾患であり、約 90%を占める *LMNA* の G608G 変異例では、発症、臨床症状及び経過は酷似している。性差は知られていない（PRF by the Numbers [December, 2022]）。HGPS に伴う症状として心血管系の合併症を発症する一方、肝臓、腎臓、消化管及び認知機能等は正常とされる（Gordon, et al., 2019）。

ロナファルニブの PK は、ラットで最長 6 箇月間（SN96030 及び SN96034）、サルで最長 1 年間（SN96612 及び SN96036）の反復経口投与毒性試験で検討した。曝露量は概して、すべての動物種で用量比を上回って用量依存的に増加した。ラット及びサルの曝露量の結果はいずれも単回経口投与 PK 試験の結果と一致しており、ラットでは雌で雄よりも高く、サルでは雌雄で同程度であった。非臨床動物種ではロナファルニブの蓄積は概ね認められなかった。

ロナファルニブのヒトにおける経口投与後の曝露量は、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、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及び 07-01-0007 試験の HGPS 及び PL の被験者において、用量に比例して曝露量（AUC）が増加した。

HGPS 及び PL の小児患者を対象とした臨床試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）では 1 用量（150 mg/m^2）での検討であったため、有効性に関する用量比例性や治療域の情報はないが、当該試験には日本人患者も 3 例含まれており、有効性や有害事象の発現に明らかな民族差は認められていない。

組換えヒト CYP 及び HLM を用いた検討において、ロナファルニブは主に CYP3A によって代謝されることが示されている。CYP3A4 は多型頻度が低いため、CYP3A4 の多型が CYP3A の基質の *in vivo* クリアランスに影響を及ぼすかどうかについては、一致する結果が得られていない（Andersson et al., 2005; Flockhart et al., 2003; He et al., 2005; Ingelman-Sundberg, 2005; Wojnowski et al., 2006）。主要代謝酵素が CYP3A アイソフォームである薬物は一般に PK が大きく、変動性が高いことが臨床現場で観察されている（Wojnowski et al., 2004; Wrighton et al., 2000）。これは肝臓、腸、及びその他の肝外器官で、CYP3A4 及び CYP3A5 の発現が独立して調節されていることから生じている。日本人を含む 4 つの民族集団を比較した研究によると、CYP3A4 及び CYP3A5 によ

って主に代謝される薬剤の PK は、基本的に民族性及び既知の遺伝子型と無関係であった（Myrand et al., 2008）。したがって、CYP3A4 及び CYP3A5 の基質の PK は日本人と非日本人の間で大きな差異はないと予想される。

HLM を用いた *in vitro* 試験で、ロナファルニブは、CYP3A（ミダゾラム）及び CYP3A（テストステロン）に対する IC_{50} をそれぞれ 16 倍及び 65 倍超変化させた。また、トランスポーターを介した DDI を引き起こす可能性について *in vitro* 試験で評価した結果、ロナファルニブは、OATP1B1、OATP1B3、BCRP の基質とはならず、P-gp に対してごくわずかな基質活性を示すのみであったことから、トランスポーターを介した DDI を受ける可能性は低いと考えられる。

ヒトを対象とした *in vivo* DDI 試験を実施し、ロペラミド（CYP3A4 及び P-gp の基質）、ミダゾラム（CYP3A4 の高感度基質）、フェキソフェナジン（P-gp の高感度基質）及びオメプラゾール（CYP2C19 の高感度基質）の単回投与時の PK に対するロナファルニブの影響、並びに CYP3A 誘導剤がロナファルニブの曝露量に及ぼす影響を評価している。

ロナファルニブの代謝酵素における薬物相互作用は留意する点であるが、日本人において特異的な所見ではないので、ロナファルニブを修飾する内因的民族差はないと考えられる。

4.　特別な試験

ロナファルニブを用いた特別な試験は実施していない。特別な集団を対象とした試験を実施し、肝機能障害を有する被験者（3.4.2 項）及び腎機能障害を有する被験者（3.4.3 項）においてロナファルニブを検討した。

5.　参考文献

Andersson T, Flockhart DA, Goldstein DB, et al. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:559-81.

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.

Doser K, Meyer B, Nitsche V, et al. Bioequivalence evaluation of two different oral formulations of loperamide (Diarex Lactab vs Imodium capsules). Int J Clin Pharmacol Ther. 1995;33(8):431-6.

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.

Flockhart DA, Rae JM. Cytochrome P450 3A pharmacogenetics: the road that needs traveled. Pharmacogenomics J. 2003;3:3-5.

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, 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, 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/

He P, Court MH, Greenblatt DJ, et al. Genotype-phenotype associations of cytochrome P450 3A4 and 3A5 polymorphism with midazolam clearance in vivo. Clin Pharmacol Ther. 2005;77:373-87.

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

Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics J. 2005;5:6-13.

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.

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.

Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 2008;84:347-61.

Progeria Research Foundation [Internet]. PRF By the Numbers. [updated 2022 December].

Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, et al. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. J Hum Genet. 2017;62:1031-1035.

Schifano F, Chiappini S. Is there such a thing as a 'lope' dope? Analysis of loperamide-related European Medicines Agency (EMA) pharmacovigilance database reports. PLoS One. 2018 Oct 4;13(10): e0204443.

Wojnowski L. Genetics of the variable expression of CYP3A in humans. Ther Drug Monit. 2004;26:192-9.

Wojnowski L, Kamdem LK. Clinical implications of CYP3A polymorphisms. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2:171-82.

Wrighton SA, Schuetz EG, Thummel KE, et al. The human CYP3A subfamily: practical considerations. Drug Metab Rev. 2000;32:339-61.

付録 A.　ロナファルニブ臨床薬理試験 薬物動態の概要

試験番号	試験デザイン	被験者 N（M/F） 年齢：平均値 （範囲）	投与（用量、期間）	C_{max} GM （GMCV%） （ng/mL）	T_{max} 中央値 （範囲）（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$ GM （GMCV%） （ng•h/mL）	$T_{1/2}$ GM （GMCV%） （時間）
EIG-LNF-015	単施設、2 期、単一順序、DDI 試験	健康成人被験者 15（M2/F13） 50.6（31～66）	LNF 100 mg BID 5 日間投与	964 (31.6)	4.00 (2-5)	6940[a] (35.8)	4.22 (19.2)
EIG-LNF-017	単施設、非盲検、単一順序、DDI 試験	健康成人被験者 17（M6/F11） 61.7（41～76）	LNF 75 mg BID 4 日間投与	834 (32.2)	3.00 (2.02-5)	6200[a] (37.0)	5.57 (31.1)
EIG-LNF-021	単施設、非盲検、単一順序、DDI 試験	健康成人被験者 23（M11/F12） 63.1（44～73）	1 期：LNF 75 mg 単回、75 mg BID 6 日間投与 2 期：LNF 75 mg BID＋200 mg フルコナゾール QD（5 日間）、 LNF 75 mg＋200 mg フルコナゾール（1 日）	265 (43.2) 959 (44.1) 895 (37.7)	5.00 (2.18-24) 4.00 (2-5.02) 3.02 (2-5)	1910 (54.7) 7650 [a] (52.5) 6590 [a] (46.5)	3.46 (31.3) 4.96 (30.7) 5.59 (26.9)
EIG-LNF-009	第 I 相、単施設、非盲検、2 期、単一順序、multi-DDI 試験	健康成人被験者 第 1 群（ミダゾラム） 18（M10/F8） 43.1（22.0～64.0） 第 2 群（ピタバスタチン） 18（M10/F8） 41.0（21.0～63.0）	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間+ミダゾラム（1.5 mL 経口シロップ）単回投与 LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間+ピタバスタチン（2 mg 錠）単回投与	2040 (36.7) 2370 (26.4)	4.00 (3-8) 4.00 (0.25-12)	22100[a] (36.1) 25400[a] (29.1)	18.0 (37.7) 15.3 (37)

試験番号	試験デザイン	被験者 N（M/F） 年齢：平均値 （範囲）	投与（用量、期間）	C_{max} GM （GMCV%） （ng/mL）	T_{max} 中央値 （範囲）（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$ GM （GMCV%） （ng•h/mL）	$T_{1/2}$ GM （GMCV%） （時間）
EIG-LNF-007	第 I 相、単施設、非盲検、単一順序、クロスオーバーDDI 試験	健康成人被験者 18（M18/F0） 32.7（21.0～55.0）	LNF 50 mg+RTV 100 mg 単回投与 リファンピシン 600 mg QD 8 日間投与後、LNF 50 mg+RTV 100 mg 単回投与	460 (33.3) 37.2 (83.4)	6.00 (4-8) 4.00 (2-6)	12,400 (38.4) 257 (92.3)	10.8 (32.1) 2.36 (24.2)
P00393	第 I 相、単施設、非盲検、単回投与、2-Way クロスオーバー、パイロット試験	健康成人被験者 16（M2/F14） 41.8（25～53）	プラセボ 200 mg QD 5 日間投与後、LNF 50 mg 単回投与 ケトコナゾール 200 mg QD 5 日間投与後、LNF 50 mg 単回投与	141 (41) 507 (33)	3 (1.5-6) 4 (2-5)	758 (45) 3841 (36)	2.68 (21) 3.99 (17)
EIG-LNF-010	第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較、高精度 QTc 試験	健康成人被験者 32（M8/F24） 50.3（28～63）	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与 LNF 100 mg+RTV 100 mg BID 5 日間投与	2400 (44.6) 3620 (36.4)	4.00 (0-9.93) 6.13 (0-12)	24800[a] (49.6) 38200[a] (40.3)	15.2 (69.2) 25.9 (26)
EIG-LNF-022	第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較、高精度 QTc 試験	健康成人被験者 32（M10/F22） 54.7（30～74）	LNF 100 mg BID 10 日間投与	単回：882 (39.7) 反復：2310 (43.4)	4.00 (2.98-8.13) 3.00 (0-8)	6160 (37.8) 20100[a] (50.7)	4.44 (29.3) 6.25 (24.9)

試験番号	試験デザイン	被験者 N（M/F） 年齢：平均値 （範囲）	投与（用量、期間）	C_{max} GM （GMCV%） （ng/mL）	T_{max} 中央値 （範囲）（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$ GM （GMCV%） （ng•h/mL）	$T_{1/2}$ GM （GMCV%） （時間）
P00260	第 I 相、単施設、非盲検、単回投与 AME 試験	健康成人被験者 9（M1/F8） 37.8（31～45）	LNF 104 mg （107 μCi） 経口懸濁液単回投与	336 (33)	2 (2-5)	2284 (48)	3.22 (11)
P02673	第 I 相、単施設、単回投与試験	健康成人被験者 48（M24/F24） 年齢の影響： 若年者 24（18～45） 高齢者 24（≥65） 性別の影響： M24 F24	LNF 100 mg 単回投与	229 (46) 291 (45) 237 (54) 283 (40)	6 (4-15) 8 (6-15) 6.0 (4-15) 7.0 (6-15)	2505 (63) 3870 (48) 2638 (64) 3685 (51)	3.93 (34) 4.77 (27) 4.01 (37) 4.66 (25)
07-01-0007	第 II 相、非盲検、単群試験	古典型 HGPS 患者 28（M11/F17） 7.1（3～16）	LNF 115 mg/m^2 BID を約 4 箇月間投与し、忍容性が認められた場合は 150 mg/m^2 BID に増量して最長 27 箇月間投与	カプセル： 115 mg/m^2：2,130（63.2） 150 mg/m^2：2510（53.3） 懸濁液： 115 mg/m^2：1350（66.5） 150 mg/m^2：2500（34.6）	カプセル： 115 mg/m^2：4.0（2.0～6.0） 150 mg/m^2：4.0（0～6.0） 懸濁液： 115 mg/m^2：2.0（0～6.0） 150 mg/m^2：4.0（1.0～12.0）	カプセル： 115 mg/m^2：33,900[a]（NC） 150 mg/m^2：14,800[a]（45.9） 懸濁液： 115 mg/m^2：8,310[a]（106） 150 mg/m^2：21,200[a]（26.5）	カプセル： 115 mg/m^2：5.45（NA）[b] 150 mg/m^2：10.6（NA）[b] 懸濁液： 115 mg/m^2：3.58（67.9） 150 mg/m^2：4.09（2.1）

試験番号	試験デザイン	被験者 N（M/F） 年齢：平均値 （範囲）	投与（用量、期間）	C_{max} GM （GMCV%） （ng/mL）	T_{max} 中央値 （範囲）（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$ GM （GMCV%） （ng•h/mL）	$T_{1/2}$ GM （GMCV%） （時間）
EIG-LNF-003	第 I 相、多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間比較試験	軽度肝機能障害 9（M8/F1） 56（46～68） 中等度肝機能障害 7（M6/F1） 58（52～67） 健康成人被験者 11（M10/F1） 56（49～74）	LNF 50 mg+RTV 100 mg 単回投与	422.88 (40.7) 491.10 (20.3) 456.67 (23.6)	6.0 (2.0-10.0) 4.0 (3.0-6.0) 6.05 (4.0-10.0)	13,186.3 (42.3) 15,762.97 (8.0) 13,048.67 (20.02)	13.37 (27.5) 10.27 (22.4) 12.28 (21.8)
EIG-LNF-006	第 I 相、単施設、非無作為化、非盲検、並行群間比較試験	重度腎機能障害 4（M2/F2） 58.3（43.0～66.0） マッチさせた対照（重度） 4（M2/F2） 57.3（44.0～64.0） 中等度腎機能障害 5（M2/F3） 69.2（63.0～74.0） マッチさせた対照（中等度） 5（M1/F4） 66.4（59.0～73.0）	LNF 50 mg+RTV 100 mg 単回投与	392 (39.2) 312 (36.3) 445 (30.9) 510 (10.5)	3.50 (2.42-9.15) 5.00 (3-6) 6.00 (2-10) 3.00 (2-12)	13,400 (58.2) 7390 (62.1) 17,600 (34.4) 13,700 (21.4)	13.8 (27) 9.32 (24.3) 16.3 (21.9) 10.5 (18)
P00042	第 I 相、無作為化、非盲検、2-way クロスオーバー、食事の影響試験	健康被験者 12（M2/F10） 44（28～57）	LNF 100 mg 単回投与	高脂肪食：154（50） 空腹時：323（55）	高脂肪食：8（5～24） 空腹時：3（1～5）	高脂肪食：1,556[c]（60） 空腹時：2,077[c]（61）	NC

試験番号	試験デザイン	被験者 N（M/F） 年齢：平均値 （範囲）	投与（用量、期間）	C_{max} GM （GMCV%） （ng/mL）	T_{max} 中央値 （範囲）（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$ GM （GMCV%） （ng•h/mL）	$T_{1/2}$ GM （GMCV%） （時間）
I97-211	第 I 相、反復投与、MTD 及び DLT	成人進行がん患者 36（M22/F14） 57.2（28～77）	LNF 25～300 mg BID 28 日間投与又は LNF 300～400 mg QD 28 日間投与 [d]	BID 25 mg：125（15） 50 mg：619（80） 100 mg：942（58） 200 mg：3,197（44） 300 mg：6305（NA） QD 300 mg：2382（25） 400 mg：3130（22）	BID 25 mg：4（1～4） 50 mg：4（2～8） 100 mg：4（1～6） 200 mg：4（4～6） 300 mg：5（4～6） QD 300 mg：6（4～8） 400 mg：4（4～12）	BID[a] 25 mg：919（15） 50 mg：5343（98） 100 mg：7299（75） 200 mg：29,766（47） 300 mg：61,304（NA） QD[a] 300 mg：34,850（59） 400 mg：42,876（33）	BID 25 mg：4.02（23） 50 mg：3.91（35） 100 mg：7.09（NA） 200 mg：8.34（NA） 300 mg：ND（NA） QD 300 mg：4.68（34） 400 mg：6.08（29）
C97-258	第 I 相、用量漸増、安全性、忍容性、MTD、DLT	成人進行がん患者 22（M13/F9） 59（43～72）	LNF 25～400 mg BID 7 日間投与 [e]	25 mg：156（NA） 50 mg：277（NA） 100 mg：1680（NA） 200 mg：2398（NA） 300 mg：2093（97） 350 mg：5638（31） 400 mg：6155（NA）	25 mg：1.5（NA） 50 mg：6.0（NA） 100 mg：0（NA） 200 mg：4.0（0.5～8） 300 mg：3.0（2～8） 350 mg：6.0（0.5～8）	25 mg：1073（NA）[f] 50 mg：2686（NA） 100 mg：18,295（NA） 200 mg：21,103（78） 300 mg：17,850（110） 350 mg：57,968（34）	終末相がないため ND

試験番号	試験デザイン	被験者 N（M/F） 年齢：平均値 （範囲）	投与（用量、期間）	C_{max} GM （GMCV%） （ng/mL）	T_{max} 中央値 （範囲）（時間）	$AUC_{0\text{-}inf}$ GM （GMCV%） （ng•h/mL）	$T_{1/2}$ GM （GMCV%） （時間）
					400 mg：3.0（0～6）	400 mg：52,432（NA）	
C97-262	第 I 相、反復投与、用量漸増、安全性、忍容性、MTD、DLT	成人進行がん患者 21（M11/F10） 58.7（40～77）	LNF 25～300 mg BID 14 日間投与 [g]	25 mg：59.1（NA） 50 mg：38.2（NA） 100 mg：784（NA） 200 mg：2780（67） 300 mg：3868（35）	25 mg：2（NA） 50 mg：4（NA） 100 mg：6（6～6） 200 mg：4（0～12） 300 mg：0（0～6）	25 mg：274（NA）[h] 50 mg：298（NA） 100 mg：6,221（NA） 200 mg：25,589（73） 300 mg：35,821（27）	消失相の時点が不十分であったため ND
P00394	第 I 相、反復投与、用量漸増、安全性、忍容性、MTD	成人進行がん患者 15（M9/F6） 年齢：61（22～78）	LNF 150、200、250 mg BID 28 日間投与 [i]	150 mg：2,426（68） 200 mg：2,524（53） 250 mg：3,200（NA）	150 mg：3（3～3） 200 mg：3（2～3） 250 mg：5.5（3～8）	150 mg：21,218[a]（76） 200 mg：21,026[a]（64） 250 mg：25,018[a]（NA）	150 mg：6.87（62） 200 mg：6.21（38） 250 mg：4.37（NA）
Kieran et al., 2007	第 I 相、反復投与、用量漸増、安全性、MTD	小児進行 CNS 腫瘍患者 53（M32/F21） 12.2（3.9～19.5）	LNF 70～200 mg/m^2 BID 28 日間サイクルで投与	70 mg/m^2：967（54） 90 mg/m^2：1,775（45） 115 mg/m^2：3452（118） 150 mg/m^2：3598（63）	70 mg/m^2：4（2～6）[j] 90 mg/m^2：4（0～8） 115 mg/m^2：4（1～6） 150 mg/m^2：4（0～8）	70 mg/m^2：7859（66）[k] 90 mg/m^2：15,293（45） 115 mg/m^2：21,504（113） 150 mg/m^2：29,613（76）	NR

[a] AUC_{TAU}
[b] $T_{1/2}$ の算出に十分なデータが得られたのは、観察された T_{max} が 4 時間未満の患者のみであった。
[c] $AUC_{0\text{-}t}$

[d] Day 28 の PK パラメータを示す。
[e] Day 7 の PK パラメータを示す。
[f] 全用量で AUC_{0-12} を示す。
[g] Day 14 の PK パラメータを示す。
[h] 全用量で AUC_{0-12}/AUC_{0-t} を示す。
[i] Day 15 の PK パラメータを示す。
[j] 全用量で T_{max} の平均値（範囲）を示す。
[k] 全用量で AUC_{0-12} を示す。
AME = 吸収・代謝・排泄、AUC_{0-12} = 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf} = 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_{TAU} = 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、BID = 1 日 2 回、C_{max} = 最高血漿中濃度、CNS = 中枢神経系、CV = 変動係数、DDI = 薬物相互作用、DLT = 用量制限毒性、F = 女性、GM = 幾何平均値、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、LNF = ロナファルニブ、M = 男性、MTD = 最大耐量、N = 被験者数、NA = 該当なし、NC = 算出せず、ND = 判定せず、NR = 報告なし、QD = 1 日 1 回、RTV = リトナビル、$T_{1/2}$ = 半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
注：EIG-LNF-003 試験、P00393 試験、P00260 試験、P02673 試験、P00042 試験、I97-211 試験、C97-258 試験、C97-262 試験、P00394 試験及び Kieran et al., 2007 について平均値及び CV%を示す。