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

2.7.3 臨床的有効性の概要

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
2. 個々の試験結果の要約 9
2.1. 07-01-0007 試験（ProLon1） 13
2.1.1. 有効性解析 13
2.1.2. 有効性の結果 13
2.2. 09-06-0298 試験、3 剤併用投与／単剤継続投与／ProLon2 14
2.2.1. 第 1 群 3 剤併用投与 15
2.2.2. 第 2 群／ProLon2 単剤投与 15
2.2.3. 有効性解析 15
2.2.4. 有効性の結果 16
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1. 試験対象集団 18
3.1.1. 個々の試験の人口統計学的特性及び他のベースライン特性 18
3.1.2. 生存解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性 20
3.1.3. 病歴の自然経過 21
3.1.4. 内訳 21
3.1.5. 被験者の追跡調査期間 22
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 24
3.2.1. 全生存期間解析 24
3.2.2. 体重増加率 32
3.2.3. 心血管パラメータ 33
4. 日本人の成績 43
5. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
6. 効果の持続、耐薬性 46
7. 結論 47
8. 参考文献 49
9. 付録 51

表一覧

表 2-1 臨床的有効性試験の説明.....10
表 3.1.1-1 07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験の人口統計学的特性（ITT／安全性解析対象集団）.....19
表 3.1.2-1 主要解析集団の投与例及び未治療例、並びに生存解析集団のランダムにマッチさせた未治療例の人口統計学的特性及びベースライン特性.....20
表 3.1.4-1 被験者の内訳.....21
表 3.2.3.1-1 07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験（第 2 群）における頸動脈超音波検査によるエコー輝度データのパーセンタイル及び部位別のベースラインからの変化の要約（ITT 集団）.....35
表 3.2.3.2-1 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度－07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験（第 2 群）のベースラインから投与終了時までの変化率の要約（ITT 集団）.....39
表 4-1 日本人 3 例の臨床試験参加状況.....43
表 4-2 日本人 3 例の患者背景と主な有効性データ.....43
表 9-1 有効性試験の結果.....51

図一覧

図 1-1　ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロジェロイド・ラミノパチーを対象としたロナファルニブの臨床試験における被験者の流れ 8
図 3.1.5-1　プロジェリアを対象としたロナファルニブの試験：被験者フローチャート（死亡） 23
図 3.2.1-1　ランダムに投与例とマッチさせた未治療例と比較した Kaplan-Meier 生存曲線（3 年時点で打ち切り）－主要解析集団（N=143） 24
図 3.2.1-2　ランダムに投与例とマッチさせた未治療例と比較した Kaplan-Meier 生存曲線（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析集団（N=143） 25
図 3.2.1-3　ハザード比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）－主要解析対象集団（N=143） 26
図 3.2.1-4　ハザード比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143） 27
図 3.2.1-5　死亡率のオッズ比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）－主要解析対象集団（N=143） 28
図 3.2.1-6　患者時間で調整した死亡率の相対リスク比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）－主要解析対象集団（N=143） 29
図 3.2.1-7　死亡率のオッズ比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143） 30
図 3.2.1-8　患者時間で調整した死亡率の相対リスク比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143） 31
図 3.2.3.2-1　07-01-0007 試験におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団） 41
図 3.2.3.2-2　09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団） 41
図 3.2.3.2-3　09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団） 42
図 3.2.3.2-4　09-06-0298 試験の第 2 群／ProLon2（単剤投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団） 42

略語一覧表

略語／用語	定義	日本語
ABI	Ankle-brachial index	足関節上腕血圧比
aBMD	Areal bone mineral density	面積骨密度
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	ボディ・マス・インデックス
CHE	Current health expenditure	現在の医療費
CI	Confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	Cochran-Mantel-Haenszel
COPM	Canadian Occupational Performance Measure	カナダ作業遂行測定
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
EA	Axial rigidity	軸剛性
ECM	Extracellular matrix	細胞外基質
EI	Flexural rigidity	曲げ剛性
FMD	Flow-mediated vasodilation	血流依存性血管拡張反応
GDP	Gross domestic product	国内総生産
GJ	Torsional rigidity	ねじれ剛性
HDJ-2	Heat shock protein 40	ヒートショックプロテイン 40
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
HR	Hazard Ratio	ハザード比
ITT	Intent-to-Treat	Intent-to-Treat
LMNA	Lamin A/C	ラミン A/C
MAD-B	Mandibuloacral dysplasia type B	下顎末端異形成症 B 型
OR	Odds Ratio	オッズ比
PL	Progeroid laminopathies	プロジェロイド・ラミノパチー
pQCT	Peripheral quantitative computerized tomography	末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法
PRF	Progeria Research Foundation	プロジェリア研究財団
PWV_{cf}	Corrected carotid-femoral pulse wave velocity	補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度
RR	Relative Risk	相対リスク
SD	Standard deviation	標準偏差
SSI	Strength strain index	骨強度指数
VSMC	Vascular smooth muscle cell	血管平滑筋細胞
ZMPSTE24	Zinc metallopeptidase STE24	亜鉛メタロペプチダーゼ STE24

1. 背景及び概観

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、遺伝子突然変異により細胞内に異常タンパク質が経時的に蓄積し、加速度的に老化症状が進む疾患であり、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 72 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、プロセシング欠損変異に起因するものは、HGPS と重複する臨床的特徴を有する（Gordon et al., 2019）。

HGPS の患者は、核膜の完全性の維持に必要なタンパク質である核ラミナタンパク質のラミン A 及びラミン C をコードするラミン A/C（*LMNA*）遺伝子のエクソン 11 の遺伝子変異を有する（Eriksson et al., 2003; Mounkes et al., 2003）。その結果、異常ファルネシル化ラミン A タンパク質（プロジェリン）が蓄積する（Eriksson et al., 2003）。プロジェリンは、正常なラミン A に含まれる 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蓄積により引き起こされる。

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

プロジェリン及びプロジェリン様タンパク質の持続的なファルネシル化は、それらが内部核膜と関連し、細胞障害を引き起こす（Goldman et al., 2004; Cao et al., 2007）。HGPS と同様に、プロセシング不全性の PL の患者は、永久的にファルネシル化されたプレラミン A を蓄積することにより、異常な核形態を示す皮膚線維芽細胞などの細胞が生じる。これらの類似性は、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）

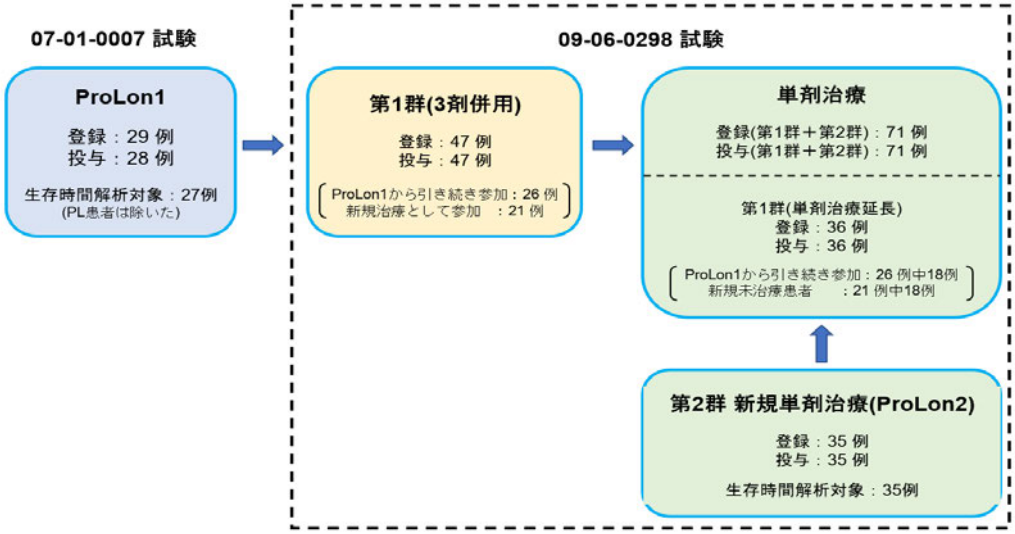
- 重度の末期心血管疾患を示す HGPS マウスモデルにおける生存率、動脈構造及び心機能の改善（Murtada et al., 2023）
- 核膜形態の改善（Progeroid Laminopathies White Paper, モジュール 5.3.5.4）

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

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

ロナファルニブは、HGPS 及び PL において疾患プロセスに対する有意な生存ベネフィット及び効果を示した唯一の化合物である。最初の第 II 相試験（07-01-0007 試験、ProLon1）は、HGPS 又は PL の患者を対象にロナファルニブの有効性及び安全性を評価する、非盲検、単群試験であり、被験者は 2 年間以上にわたりロナファルニブの投与を受けた。本試験を完了した被験者を、2 つ目の第 II 相試験（09-06-0298 試験、3 剤併用投与試験）への組入れに適格とした。3 剤併用投与試験（ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸）は、ProLon1 からの被験者群及び新規被験者群から構成された。これらの被験者をまとめて 09-06-0298 試験の第 1 群とする。3 剤併用投与では、ロナファルニブ単剤投与と比べてベネフィットの増加は認められなかった。そのため、試験デザインを変更した。プラバスタチン及びゾレドロン酸を中止し、被験者は単剤継続投与でロナファルニブの投与を継続した。さらに、09-06-0298 試験の単剤投与には新規の未治療被験者コホートも組み入れた。これらの新規の未治療被験者を第 2 群（ProLon2）とする。試験間の被験者の流れを図 1-1 に示す。

図 1-1　ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロジェロイド・ラミノパチーを対象としたロナファルニブの臨床試験における被験者の流れ



3 剤併用投与 = ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸

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

ロナファルニブの予定適応症は以下のとおりである。

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

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。

2. 個々の試験結果の要約

HGPS 及び PL 患者におけるロナファルニブの 2 つの第 II 相試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）のデザイン、目的及び有効性の評価項目を表 2-1 に示す。これら 2 試験の有効性の主要及び副次評価項目（付録、表 9-1 にも要約）に加えて、07-01-0007 試験（ProLon1 試験）及び 09-06-0298 試験（第 2 群／ProLon2、単剤投与の未治療被験者）の HGPS の被験者データを用いて主要な観察コホート生存試験（surv-analysis）を実施し、ロナファルニブ単剤投与と死亡率低下との関連性を評価した。HGPS については他に利用可能な治療法がなく、例外なく早期に死に至る疾患であり、患者に治療を提供しないことは非倫理的であるため、これらの試験では対照群を設定することができなかった。したがって、マッチさせた対照として用いる未治療被験者は、別の自然経過コホートから得た。ロナファルニブ単剤投与のデータを用いた死亡までの期間、死亡の発現及び死亡率の解析を含む、全死因死亡率の統計解析の結果を 3（全試験を通しての結果の比較と解析）章に示す。

表 2-1　臨床的有効性試験の説明

試験番号	施設数／場所（開始～完了）	総組入れ例数（予定数／実数）	デザイン／対照	投与経路及び投与レジメン	対象集団	投与群別被験者数（組入れ例数／投与例数）	試験期間	性別ごとの投与例数 年齢の中央値（範囲）	主要評価項目	副次評価項目 [a]
07-01-0007	1 施設／ボストン・チルドレンズ病院（20[redacted]～20[redacted] 年）	予定数：25～30 例 実数：29 例	非盲検、単群	ロナファルニブの経口投与を 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 115 mg/m^2（又は 115 mg/m^2 から 90 mg/m^2、90 mg/m^2 から 70 mg/m^2）への一段階の減量（治験薬に関連するグレード 3～4 の毒性が発現した場合）及びその後の一段階の増量（例：115 mg/m^2 から 150 mg/m^2）は許容された。	HGPS 及び PL 患者	29/28 例	24～30 箇月	M11 /F17 7.5 歳（3～16 歳）	ベースラインを上回る体重増加率の変化	頸動脈エコー輝度 [b] 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 骨格の骨構造及び骨強度
09-06-0298（第 1 群、3 剤併用投与）	1 施設／ボストン・チルドレンズ病院（20[redacted]～20[redacted] 年）	予定数：39～45 例 実数：47 例	非盲検、単群（3 剤併用投与）	ロナファルニブ 150 mg/m^{2}を BID 経口投与。115 mg/m^2（又は 115 mg/m^2 から 90 mg/m^2、90 mg/m^2 から 70 mg/m^2）への一段階の減量（薬剤に関連するグレード 3～4 の毒性の場合）及びその後の一段階の増量は許容された。	HGPS 及び PL 患者	47/47 例	24～60 箇月	ProLon1 3 剤併用投与：M11/F15 7.0 歳（3～16 歳） 3 剤併用投与：M9/F12 3.0 歳（1～17 歳）	ベースラインを上回る体重増加率の変化	頸動脈エコー輝度 [b] 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 骨格の骨構造及び骨強度

試験番号	施設数／場所（開始～完了）	総組入れ例数（予定数／実数）	デザイン／対照	投与経路及び投与レジメン	対象集団	投与群別被験者数（組入れ例数／投与例数）	試験期間	性別ごとの投与例数 年齢の中央値（範囲）	主要評価項目	副次評価項目 [a]
				プラバスタチン 5～10 mg を QD 経口投与。ゾレドロン酸 0.0125～0.05 mg/kg を、ベースライン時及び投与 6、12 及び 18 箇月時並びに投与終了時に IV 投与						
09-06-0298（第 1 群単剤継続投与）	1 施設／ボストン・チルドレンズ病院（20[redacted]～20[redacted] 年）	予定数：36 例 実数：36 例	3 剤併用投与試験の被験者（ProLon1 単剤投与：18 例、3 剤併用投与／単剤継続投与：18 例）を対象とした非盲検単剤投与試験	ロナファルニブ 150 mg/m²を BID 経口投与	HGPS 及び PL 患者	ProLon1 3 剤併用投与／単剤継続投与：組入れ：18 例 投与：18 例、3 剤併用投与／単剤継続投与：組入れ：18 例 投与：18 例	24～36 箇月	ProLon1 3 剤併用投与／単剤継続投与：M6/F12 7.0 歳（3～12 歳） 3 剤併用投与／単剤継続投与： M7/F11 3.0 歳（1～10 歳）	ベースラインを上回る体重増加率の変化	頸動脈エコー輝度 [b] 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 骨格の骨構造及び骨強度
09-06-0298（第 2 群：単剤投与）	1 施設／ボストン・チルドレンズ病院（20[redacted] 年～継続中）	予定数：未治療被験者 40 例 実数： 35 例	未治療被験者	ロナファルニブ 150 mg/m²を BID 経口投与	HGPS 及び PL 患者	35/35 例	24～36 箇月	M22/F13 6.0 歳（2～17 歳）	ベースラインを上回る体重増加率の変化	頸動脈エコー輝度 [b] 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 骨格の骨構造及び骨強度

[a] 本表に含まれていないその他の副次評価項目は 07-01-0007 試験 CSR 及び 09-06-0298 試験 CSR に示す。

[b] Gerhard-Herman et al. (2021)の記載に従って、あらかじめ指定されたすべての血管領域の外膜深部の近位壁、外膜内腔側の近位壁及び内膜中膜のエコー輝度について測定が行われ、治療前後の比較、及び健康被験者の値との比較が実施された。超音波上のエコー密度の値を ImageJ ソフトウェア（National Institutes of Health）を用いて、ピクセル強度に応じて 0（黒）～255（白）のグレースケールで定量化（0 は血管腔内の血液の密度に等しくなるように較正）した。頸動脈超音波検査は、ICAVL 認定ラボで、確立されたプロトコルを用いて行われた。使用機器は、17-5MHz 広帯域リニアアレイトランスジューサを搭載する Philips iU22 超音波診断装置 (Philips, Eindhoven, The Netherlands)であった。

BID = 1 日 2 回、QD =1 日 1 回、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、PL =プロジェロイド・ラミノパチー、IV = 静脈内、M = 男性、F = 女性

2.1. 07-01-0007 試験（ProLon1）

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

2.1.1. 有効性解析

本試験の有効性の主要評価項目は、試験チームにより試験組入れ時に記録された体重増加率を50%以上上回る年間体重増加率の達成とした。有効性解析は、Intent-to-Treat（ITT）集団を用いて実施した。この集団は、ロナファルニブの投与が 1 回以上確認され、ベースライン後の有効性情報が得られたすべての被験者からなる。ITT 集団には 28 例が含まれた。年間体重増加率が 50%以上増加した被験者の割合を、対応する正確な二項検定の両側 90%信頼区間（CI）及び 95% CI とともに報告した。正確な二項検定の CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。また、達成率が 5%以下であるという帰無仮説の下で、片側検定を行い、達成率が 5%超であると場合を成功とした。検定は有意水準 0.05 で実施し、統計的有意性を宣言した。検定は、古典型遺伝子群及び全体についてのみ十分な被験者数が確保されているため実施することとした。
有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

- 頸動脈エコー検査の変化
- 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度（PWV_{cf}）の変化
- 二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）による面積骨密度（aBMD）の変化
- 末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法（pQCT）による末梢骨パラメータの変化
- 身長の変化
- ボディ・マス・インデックス（BMI）の変化
- DXA スキャンによる体組成の変化
- 足関節上腕血圧比（ABI）の変化
- 血流依存性血管拡張反応（FMD）の変化

有効性の副次解析は ITT 集団を用いて実施した。各副次解析パラメータの経時的な変化について、記述統計量を示した。Wilcoxon 符号付順位検定を用いて、ベースラインから投与終了時までの被験者レベルでの変化倍率又は変化率を比較した。Wilcoxon 順位和検定を用いて、ベースライン及び投与終了時の十分な被験者数（すなわち、古典型及び全体）で対照群と遺伝子型群の差の統計的有意性を検定した。

2.1.2. 有効性の結果

2.1.2.1. 主要有効性

主要評価項目である年間体重増加率の 50%以上の増加が達成された。全体で、28 例中 11 例（39.3%）（95% CI : 21.5～59.4）が体重増加の傾きの 50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を

達成した。11 例の体重増加率は統計的に有意であった（p<0.0001）。残りの 17 例のほとんどで体重増加率は安定しており、50%を超える減少が認められたのは 1 例（3.57%）のみであった。

2.1.2.2. 副次有効性

ロナファルニブ投与により、HGPS 及び PL の小児被験者における心血管状態が改善した。

- 頸動脈の内膜中膜、外膜近傍及び深部のエコー輝度はいずれもベースラインから投与終了時まで低下した。投与終了時まで、ロナファルニブを投与した被験者の内膜中膜及び外膜近傍のエコー輝度は対照被験者と変わないレベルにまで改善し、深部外膜では対照被験者よりも更に低かった。
- 投与終了時、ロナファルニブ投与により PWV_{cf} は改善され、ベースラインからの低下率の中央値は 15.30%（範囲：-43.6%～34.1%）であった。

ロナファルニブ投与により、骨構造及び骨強度が改善した。

- 骨密度はベースラインから投与終了時までおおむね増加した。
- 荷重能力［軸剛性（EA）、曲げ剛性（EI）、及びねじれ剛性（GJ）］及び骨曲げ強度［骨強度指数（SSI）］の測定値は、ベースラインから投与終了時までおおむね増加した。
- 全体として、骨構造の変化は、骨がより多くの負荷を支えることができるように骨形状が改善されたことを反映しているため、より骨折抵抗性が高いと予想される。

HGPS 及び PL の小児被験者において、ロナファルニブ投与により、心血管機能のマーカーであり、将来の心血管イベントの既知の予後リスク因子でもある PWVcf の臨床的に意味のある改善が得られた。ロナファルニブ投与により、体重増加、骨強度及び剛性も改善した。

身体的検査及び作業検査の一環として、試験組入れ時及び終了時に訓練を受けたスタッフが被験者に対しカナダ作業遂行測定（COPM）を実施した。COPM による生活の質の解析では、経時的な日常生活における遂行度及び満足度に関する被験者の自己認識を収集した。試験開始時に、21 例中 17 例（81.0%）が 1 つ以上の問題を報告し、合計 36 の遂行度の問題が挙げられた。問題は次の 4 つの一般的なテーマ別のカテゴリーに分類された：団体／接触スポーツに参加できない、下半身の着衣が困難、長時間の歩行による疲労、及び極端な温度に耐えることが困難。±2.00 ポイントの変化は、臨床的及び統計的に有意な変化を示す。試験期間終了時、極端な温度に対する忍容性のカテゴリーでは作業遂行度において統計的に有意な悪化が認められた（-2.0 ポイントの低下）（COPM Report）。

2.2. 09-06-0298 試験、3 剤併用投与／単剤継続投与／ProLon2

本 3 剤併用投与試験は、HGPS 又は PL の小児患者を対象に、ロナファルニブとプレニル化阻害剤のプラバスタチン及びゾレドロン酸の併用投与の治療効果を評価するための第 II 相、非盲検、単群試験であった（Gordon et al., 2016）。3 剤併用投与群の被験者コホート（第 1 群）では、ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸が最長 60 箇月間投与された。

3 剤併用投与の中止後、本試験は改訂され、第 1 群の被験者にはロナファルニブの単剤投与を継続することとした（第 1 群単剤継続投与）。未治療被験者からなる 2 つ目のコホートも組み入れられ、ロナファルニブの単剤投与を受けた（第 2 群、ProLon2）。

2.2.1. 第 1 群 3 剤併用投与

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

2.2.1.1. 第 1 群単剤継続投与

プラバスタチン及びゾレドロン酸による 3 剤併用投与の中止後、第 1 群の 36 例が単剤継続投与に組み入れられた（ProLon1 から継続して参加した 18 例及び新規に 3 剤併用投与を受けた 18 例）。2 つの単剤継続投与（最初の 24 箇月間の継続投与とその後の 12 箇月間の継続投与、合計 36 箇月間の単剤投与）を実施した。その結果、第 1 群の被験者には、最長 96 箇月間（3 剤併用投与の一環として最長 60 箇月間、単剤投与として最長 36 箇月間）にわたって、ロナファルニブ 150 mg/m^2 を朝食及び夕食後に BID 投与した。

2.2.2. 第 2 群／ProLon2 単剤投与

新規に未治療被験者 40 例を組み入れるために、ロナファルニブ単剤投与群を拡大した（第 2 群）。第 2 群の被験者は 24 箇月間の評価を受け、12 箇月間の継続投与が提案された。これにより、第 2 群の被験者は最長 36 箇月間の単剤投与の評価を受けることができる。予定された 40 例のうち、未治療被験者 35 例を組み入れ、ロナファルニブ 150 mg/m^2 を朝食及び夕食後に BID 投与した。

2.2.3. 有効性解析

本試験の有効性の主要評価項目は、試験チームにより試験組入れ時に記録された体重増加率を 50%以上上回る年間体重増加率の達成であった。ITT 集団は主要な有効性解析対象集団であり、ロナファルニブの投与が 1 回以上確認され、ベースライン後の有効性情報が得られたすべての被験者からなる。年間体重増加率が 50%以上増加した被験者の割合を、対応する正確な二項検定の両側 90% CI 及び 95% CI とともに報告した。正確な二項検定の CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。また、達成率が 4%以下であるという帰無仮説の下で、達成率が 4%を超えると結論付けるために片側検定を実施した。検定は有意水準 0.05 で実施し、統計的有意性を宣言した。検定は、古典型遺伝子群及び全体についてのみ十分な被験者数が確保されているため実施することとした。
有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

- 頸動脈エコー検査の変化
- PWV_{cf}の変化

- DXA による aBMD の変化
- pQCT の変化
- 身長の変化
- BMI の変化
- DXA スキャンによる体組成の変化
- ABI の変化
- 血流依存性血管拡張反応(FMD)の変化
- 心エコーデータの変化
- 磁気共鳴画像法／磁気共鳴血管造影法データの変化

有効性の副次解析は ITT 集団を用いて実施した。各副次解析パラメータの経時的な変化について、記述統計量を示した。実測値及びベースラインから投与終了時までの変化率を記述的に要約した。Wilcoxon 符号付順位検定を用いて、ベースラインから投与終了時までの変化率の統計的有意性を検定した。

2.2.4. 有効性の結果

2.2.4.1. 主要有効性

2.2.4.1.1. 第 1 群：3 剤併用投与

主要評価項目である年間体重増加率の 50%以上の増加が達成された。全体で、40 例中 12 例（30.0%）（95% CI : 16.6～46.5）が体重増加の傾きの 50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した。12 例の体重増加率は統計的に有意であった（p<0.0001）。残りの 28 例のほとんどで体重増加率は安定しており、50%を超える減少が認められたのは 10 例（25.0%）のみであった。

2.2.4.1.2. 第 1 群：3 剤併用投与／単剤継続投与

主要評価項目である年間体重増加率の 50%以上の増加が達成された。全体で、23 例中 6 例（26.1%）（95% CI : 10.2～48.4）が体重増加の傾きの 50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した。6 例の体重増加率は統計的に有意であった（p=0.0002）。残りの 17 例中、50%を超える減少が認められたのは 14 例（60.9%）であった。

2.2.4.1.3. 第 2 群／ProLon2：単剤投与

主要評価項目である年間体重増加率の 50%以上の増加が達成された。全体で、22 例中 8 例（36.4%）（95% CI : 17.2～59.3）が体重増加の傾きの 50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した。8 例の体重増加率は統計的に有意であった（p<0.0001）。残りの 14 例中、50%を超える減少が認められたのは 8 例（36.4%）であった。

2.2.4.2. 副次有効性

ロナファルニブの単剤投与では、HGPS 及び PL の小児被験者における頸動脈エコー輝度が低下したが、3 剤併用投与では低下しなかった。

投与終了時に、未治療の第 2 群／ProLon2 単剤投与被験者で PWV_{cf} が改善された。

ロナファルニブの 3 剤併用投与及び単剤投与は、骨密度及び骨強度の改善と関連していた。全体

として、骨構造の変化は骨形状の改善を反映している。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本要約には、個々の試験の有効性データを示す。07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験の第 1 群と第 2 群の被験者数は同程度であり、両試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目はほぼ同一であった。被験者の人口統計学的特性及び事前に規定した評価項目の結果はおおむね類似していた。例外として、09-06-0298 試験の第 1 群の 3 剤併用投与の被験者には、心血管系パラメータに同様の統計学的に有意な改善は認められなかった。07-01-0007 試験（ProLon1）は、ロナファルニブ単剤投与の単群用量漸増試験であったが、09-06-0298 試験は、ロナファルニブとプレシル化阻害剤のプラバスタチン及びゾレドロン酸の併用投与（第 1 群 3 剤併用投与）の治療効果を評価する単群試験であり、ProLon1 からの被験者及び未治療被験者を対象とした。60 箇月後に 3 剤併用投与を中止し、ロナファルニブの単剤投与を継続した（第 1 群単剤継続投与）。新規被験者からなる 2 つ目のコホートも組み入れられ、ロナファルニブの単剤投与を受けた（第 2 群／ProLon2）。したがって、これら 2 試験からの ProLon1 及び ProLon2 の被験者は、ロナファルニブ単剤投与のみを受けた被験者であり、試験間の比較の焦点である。これらの群は類似しており、これら 2 つの被験者群に対するロナファルニブ単剤投与の結果は 3 剤併用投与による交絡を受けない。

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

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

未治療被験者の自然経過コホート及び第 II 相試験で投与を受けた被験者（図 1-1 参照）は、現在

までに特定されている HGPS 患者の全世界集団を代表していると考える。したがって、2 つの併合被験者群の収集データは、HGPS 患者の集団全体をほぼ表しており、統計的なサンプリング誤差はほとんどない。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 個々の試験の人口統計学的特性及び他のベースライン特性

各第 II 相試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）において、ITT／安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性はおおむね類似していた（表 3.1.1-1）。古典型 HGPS の被験者は男性に比し女性が多く、年齢の中央値は 6～10 歳であった。

07-01-0007 試験の ITT／安全性解析対象集団では、ほとんどの被験者が古典型 HGPS［26 例（92.9%）］であり、11 例（39.3%）が男性、17 例（60.7%）が女性であった。年齢の中央値は 7.5 歳（範囲：3～16 歳）であった（表 3.1.1-1）。

第 1 群（3 剤併用投与）の ITT／安全性解析対象集団では、ほとんどの被験者が古典型 HGPS［38 例（80.9%）］であり、20 例（42.6%）が男性、27 例（57.4%）が女性であった。年齢の中央値は 6.0 歳（範囲：1～18 歳）であった（表 3.1.1-1）。

第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の ITT／安全性解析対象集団では、ほとんどの被験者が古典型 HGPS［30 例（83.3%）］であり、13 例（36.1%）が男性、23 例（63.9%）が女性であった。年齢の中央値は 10.0 歳（範囲：2～19 歳）であった（表 3.1.1-1）。

第 2 群／ProLon2（単剤投与）の ITT／安全性解析対象集団では、ほとんどの被験者が古典型 HGPS［34 例（97.1%）］であり、22 例（62.9%）が男性、13 例（37.1%）が女性であった。年齢の中央値は 6.0 歳（範囲：2～17 歳）であった（表 3.1.1-1）。

表 3.1.1-1　07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験の人口統計学的特性（ITT／安全性解析対象集団）

パラメータ	統計量	07-01-0007 試験				09-06-0298 試験（第 1 群：3 剤併用投与）				09-06-0298 試験（第 1 群：3 剤併用投与／単剤継続投与）				09-06-0298 試験（第 2 群／ProLon2：単剤投与）			
		古典型 HGPS N=26	非古典型 HGPS N=1	PL N=1	合計 N=28	古典型 HGPS N=38	非古典型 HGPS N=5	PL N=4	合計 N=47	古典型 HGPS N=30	非古典型 HGPS N=3	PL N=3	合計 N=36	古典型 HGPS N=34	非古典型 HGPS N=1	PL N=0	合計 N=35
ベースライン時の年齢（歳）																	
	平均値（SD）	7.0 (3.16)	6.0 (N/A)	12.0 (N/A)	7.1 (3.19)	7.4 (4.19)	6.0 (3.67)	5.5 (5.80)	7.1 (4.23)	11.3 (3.64)	6.7 (4.51)	11.3 (6.81)	10.9 (4.06)	6.1 (3.92)	7.0 (N/A)		6.1 (3.86)
	中央値	7.5	6.0	12.0	7.5	6.5	6.0	3.5	6.0	10.5	7.0	9.0	10.0	5.5	7.0		6.0
	最小値、最大値	3, 16	6, 6	12, 12	3, 16	2, 18	2, 11	1, 14	1, 18	4, 18	2, 11	6, 19	2, 19	2, 17	7, 7		2, 17
ベースライン時の年齢群																	
2～11 歳	n (%)	25 (96.2)	1 (100)	0	26 (92.9)	33 (86.8)	5 (100)	3 (75.0)	41 (87.2)	16 (53.3)	3(100)	2 (66.7)	21 (58.3)	30 (88.2)	1(100)	0	31 (88.6)
12～18 歳	n (%)	1 (3.8)	0	1 (100)	2 (7.1)	4 (10.5)	0	1 (25.0)	5 (10.6)	13 (43.3)	0	0	13 (36.1)	4 (11.8)	0	0	4 (11.4)
性別																	
男性	n (%)	11 (42.3)	0	0	11 (39.3)	16 (42.1)	1 (20.0)	3 (75.0)	20 (42.6)	10 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	13 (36.1)	21 (61.8)	1 (100)	0	22 (62.9)
女性	n (%)	15 (57.7)	1 (100)	1 (100)	17 (60.7)	22 (57.9)	4 (80.0)	1 (25.0)	27 (57.4)	20 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	23 (63.9)	13 (38.2)	0	0	13 (37.1)
地域																	
欧州	n (%)	8 (30.8)	0	0	8 (28.6)	10 (26.3)	1 (20.0)	0	11 (23.4)	9 (30.0)	1 (33.3)	0	10 (27.8)	4 (11.8)	0	0	4 (11.4)
北米	n (%)	11 (42.3)	0	0	11 (39.3)	12 (31.6)	2 (40.0)	3 (75.0)	17 (36.2)	7 (23.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	11 (30.6)	5 (14.7)	1 (100)	0	6 (17.1)
ROW	n (%)	7 (26.9)	1 (100)	1 (100)	9 (32.1)	16 (42.1)	2 (40.0)	1 (25.0)	19 (40.4)	14 (46.7)	0	1 (33.3)	15 (41.7)	25 (73.5)	0	0	25 (71.4)

HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、N/A = 該当なし、PL = プロジェロイド・ラミノパチー、ROW = その他の地域（アジア、アフリカ、ラテンアメリカ等）、SD = 標準偏差
注：割合は各変異群の総被験者数に基づく。

出典：07-01-0007 試験 CSR Table 8 及び 09-06-0298 試験 CSR Table 9～11

3.1.2. 生存解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性

全生存期間解析の主要解析集団におけるロナファルニブ単剤投与を受けた HGPS 患者（ProLon1 及び ProLon2 の被験者、N=62）、同時期の未治療被験者（N=81）及び投与被験者と未治療被験者の併合（N=143）、並びに主要なマッチング法により選択したランダムな未治療被験者（N=62）の人口統計学的特性の要約表を表 3.1.2-1 に示す。

組み入れられ、投与を受けた被験者の投与開始時の平均年齢は 7.03 歳［標準偏差（SD）3.587］であった。全体として、性別の均衡は取れており、投与被験者では男性が 53.2%、未治療被験者では男性が 51.9%であった。3.1.1 項に記載したように、組み入れられ、投与を受けた被験者の大多数［60 例（96.8%）］は古典型 c.1824C>T HGPS 遺伝子型を有し、2 例（3.2%）が非古典型変異を有していた。同時期の未治療被験者では、81 例中 38 例（46.9%）が古典型変異、81 例中 9 例（11.1%）が非古典型変異を有し、残りの 34 例（42.0%）の変異型は不明であった。

表 3.1.2-1 主要解析集団の投与例及び未治療例、並びに生存解析集団のランダムにマッチさせた未治療例の人口統計学的特性及びベースライン特性

特性	投与例 (N=62)	未治療例 (N=81)	全体 (N=143)	ランダムにマッチさせた未治療例 [a] (N=62)
投与開始時の年齢（歳）				
平均値（SD）	7.03 (3.587)	NA	7.03 (3.587)	7.03 (3.587)
中央値	6.69	NA	6.69	6.69
最小値、最大値	2.1, 17.5	NA	2.1, 17.5	2.1, 17.5
最終追跡調査時の年齢（歳）				
平均値（SD）	11.70 (5.008)	10.49 (4.544)	11.02 (4.772)	10.96 (4.474)
中央値	11.14	10.66	10.66	10.81
最小値、最大値	2.5, 21.8	2.6, 20.0	2.5, 21.8	2.9, 20.0
性別、n（%）				
男性	33 (53.2)	42 (51.9)	75 (52.4)	33 (53.2)
女性	29 (46.8)	39 (48.1)	68 (47.6)	29 (46.8)
1991 年以降の生まれ、n（%）				
いいえ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
はい	62 (100.0)	81 (100.0)	143 (100.0)	62 (100.0)
大陸、n（%）				
アフリカ	2 (3.2)	2 (2.5)	4 (2.8)	1 (1.6)
アジア	16 (25.8)	31 (38.3)	47 (32.9)	20 (32.3)
オーストラリア	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
欧州	12 (19.4)	16 (19.8)	28 (19.6)	14 (22.6)
北米	20 (32.3)	12 (14.8)	32 (22.4)	12 (19.4)
南米	11 (17.7)	20 (24.7)	31 (21.7)	15 (24.2)
既知の遺伝子型、n（%）				

特性	投与例 (N=62)	未治療例 (N=81)	全体 (N=143)	ランダムにマッチさせた未治療例 [a] (N=62)
いいえ	0 (0.0)	34 (42.0)	34 (23.8)	28 (45.2)
はい	62 (100.0)	47 (58.0)	109 (76.2)	34 (54.8)
変異、n（%）				
古典型	60 (96.8)	38 (46.9)	98 (68.5)	27 (43.5)
非古典型	2 (3.2)	9 (11.1)	11 (7.7)	7 (11.3)
不明	0 (0.0)	34 (42.0)	34 (23.8)	28 (45.2)

NA = 該当せず、SD = 標準偏差
[a] 投与被験者を投与開始時年齢の高い順に、未治療被験者と性別及び大陸別にマッチさせた。これが主要なマッチング法である。
出典：Survival Analysis Report Table 5

3.1.3. 病歴の自然経過

生存解析に関する部分集団比較により、性別（p=0.0361）及び 1991 年より前と 1991 年以降の生年月日（p=0.0303）に基づく未治療生存期間の推定値（層別化ログランク検定）に統計的有意差が認められた（全未治療コホート及び投与開始時に打ち切りとなった投与被験者）。遺伝子診断と HGPS 表現型、出身大陸国での比較では、未治療生存期間の推定値に統計的有意差はみられなかった。

3.1.4. 内訳

合計 80 例が、ロナファルニブの単剤投与又は他の治療薬との併用投与を受けた（表 3.1.4-1）。（注：HGPS 患者のみを生存解析に組み入れ、PL 被験者 4 例は除外した）。ProLon1 に組み入れられた 27 例のうち、25 例が投与を完了及び継続した。3 剤併用投与に組み入れられた 18 例のうち、16 例が投与を完了及び継続した。ProLon2 に組み入れられた 35 例のうち、23 例が投与を完了及び継続し、1 例が実施中である。投与被験者全体の中止理由は、死亡［6 例（7.5%）］、治験責任医師による中止［2 例（2.5%）］、親／保護者による中止［3 例（3.8%）］及び被験者による中止［1 例（1.3%）］であった。

表 3.1.4-1 被験者の内訳

内訳、n（%）	ProLon1 (N=27)	3 剤併用投与 (N=18)	ProLon2 (N=35)	投与例 (N=80)
完了－投与継続	25 (92.6)	16 (88.9)	23 (65.7)	64 (80.0)
完了－投与継続せず	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (5.7)	3 (3.8)
死亡	1 (3.7)	2 (11.1)	3 (8.6)	6 (7.5)
治験責任医師による被験者の試験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (2.5)
親／保護者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (3.8)

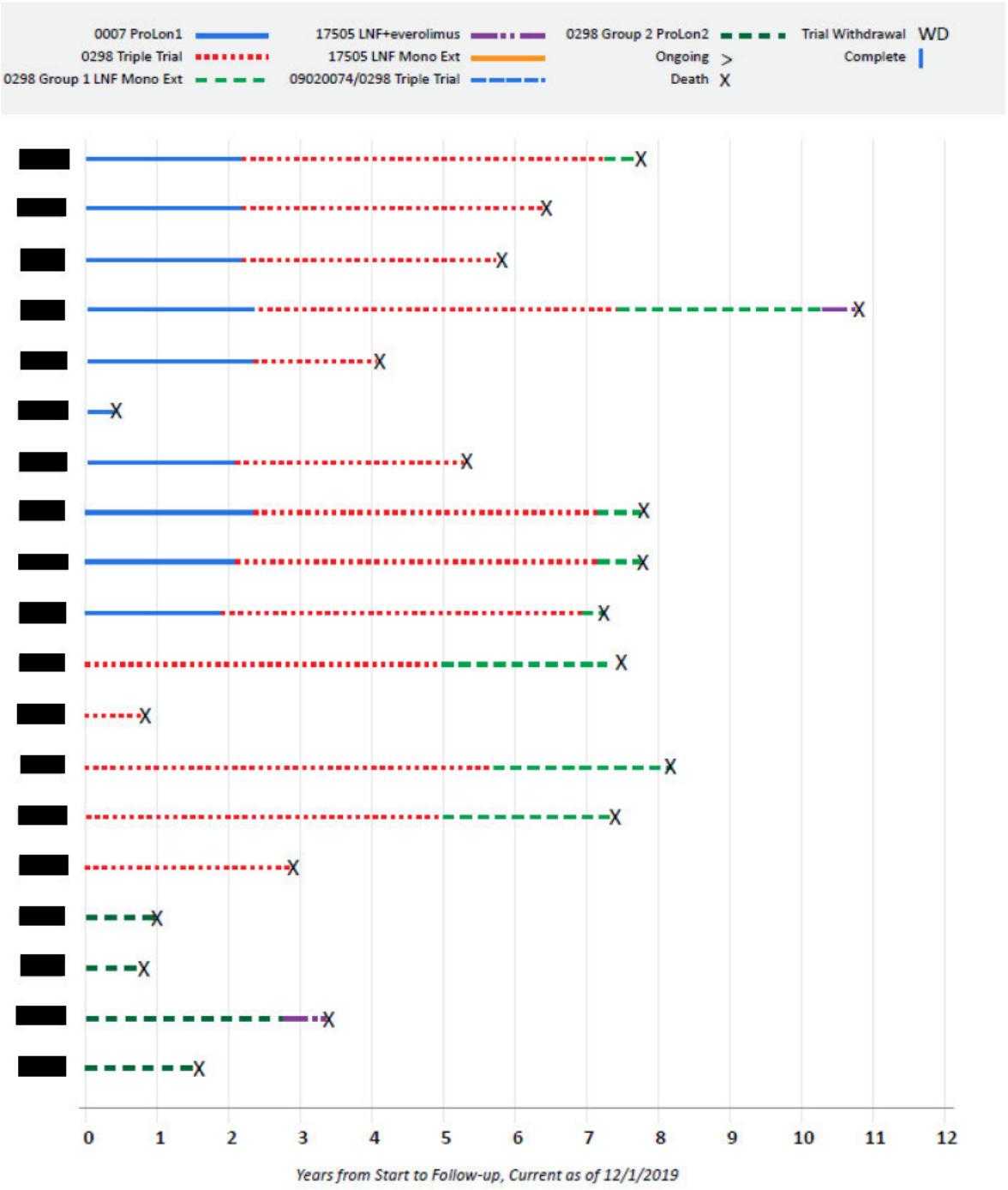
内訳、n（%）	ProLon1 （N=27）	3 剤併用投与 （N=18）	ProLon2 （N=35）	投与例 （N=80）
被験者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.3)
実施中	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.3)

出典：Survival Analysis Report Table 3

3.1.5. 被験者の追跡調査期間

ロナファルニブの試験中に死亡した投与被験者の追跡調査期間を図 3.1.5-1 に示す。ロナファルニブの試験中に合計 19 例が死亡した。その内訳は、07-01-0007 試験の 1 例、09-06-0298 試験の 3 剤併用投与の 6 例、09-06-0298 試験の第 1 群単剤継続投与の 7 例、09-06-0298 試験の第 2 群／ProLon2 の 3 例、実施中の 000017505 試験のロナファルニブ+エベロリムス投与試験の 2 例であった。（CSR に記載されているように、具体的には、000017505 試験で死亡した 2 例のうち 1 例は 09-06-0298 試験の第 2 群で投与を受け、09-06-0298 試験のロナファルニブ最終投与後 30 日以内に死亡した。）

図 3.1.5-1　プロジェリアを対象としたロナファルニブの試験：被験者フローチャート（死亡）



Ext =継続; LNF = ロナファルニブ; Mono = monotherapy

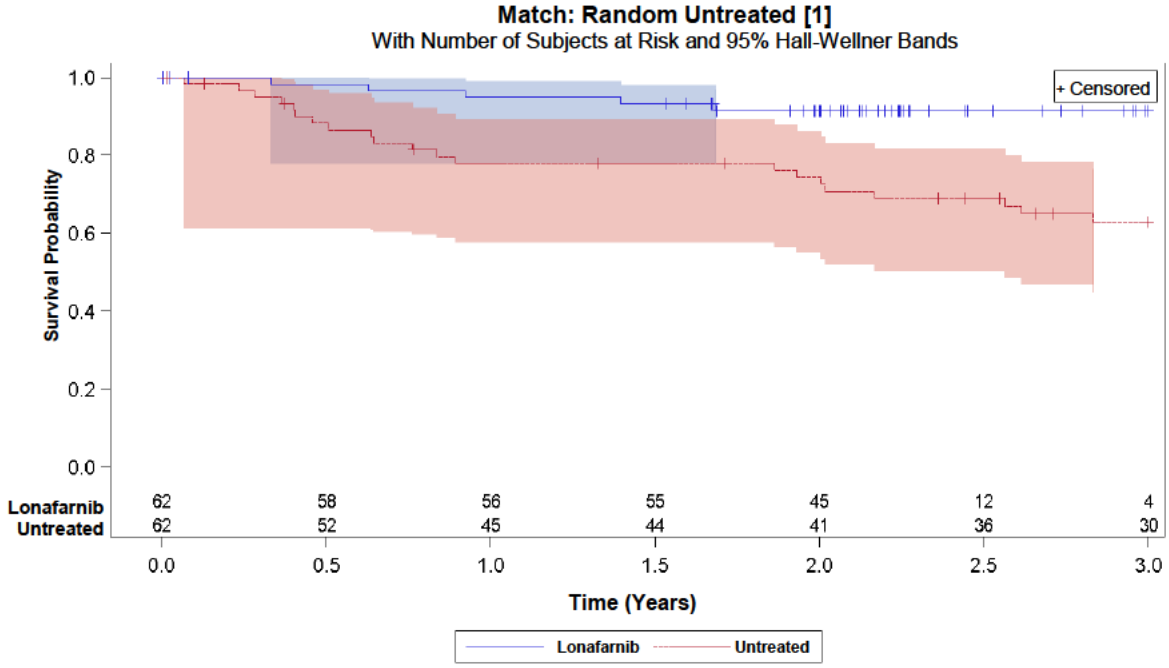
出典：Survival Analysis Report Figure 2

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 全生存期間解析

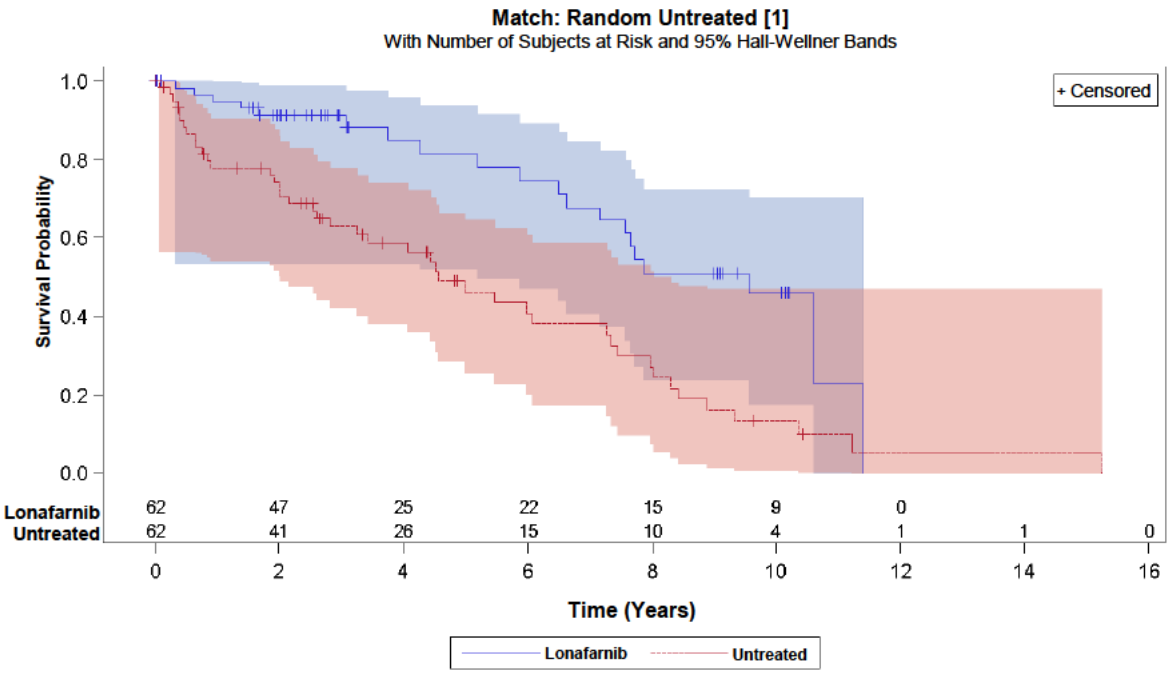
投与を受けた HGPS 患者では、マッチさせた未治療対照と比較して、臨床的に意義があり、かつ統計的に有意なロナファルニブによる死亡率の低下が認められた。主要解析において、未治療対照と比較して平均生存期間（3 年時点で打ち切り）は 0.488 年延長した（平均 2.828 年及び 2.340 年、p=0.0002、層別ログランク検定）（図 3.2.1-1）。さらに、最終追跡調査時にデータを打ち切りとした場合、未治療対照と比較して平均生存期間の延長は 2.773 年であった（平均 8.097 年及び 5.324 年、p<0.0001、層別ログランク検定）（図 3.2.1-2）。未治療被験者は投与を受けた被験者よりもはるかに早く死亡する傾向があるため、最終追跡調査時点で打ち切りとした被験者の解析は、本観察研究においてより意味がある。

図 3.2.1-1 ランダムに投与例とマッチさせた未治療例と比較した Kaplan-Meier 生存曲線（3 年時点で打ち切り）ー主要解析集団（N=143）



［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に、未治療被験者と性別及び大陸別にマッチさせた。これが主要なマッチング法である。
注：各群の残りのリスクのある被験者を図の下部に示す。95% Hall-Wellner 信頼区間は、十分なイベント数がある場合にのみ計算することができる。
出典：Survival Analysis Report Figure 3

図 3.2.1-2　ランダムに投与例とマッチさせた未治療例と比較した Kaplan-Meier 生存曲線（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析集団（N=143）

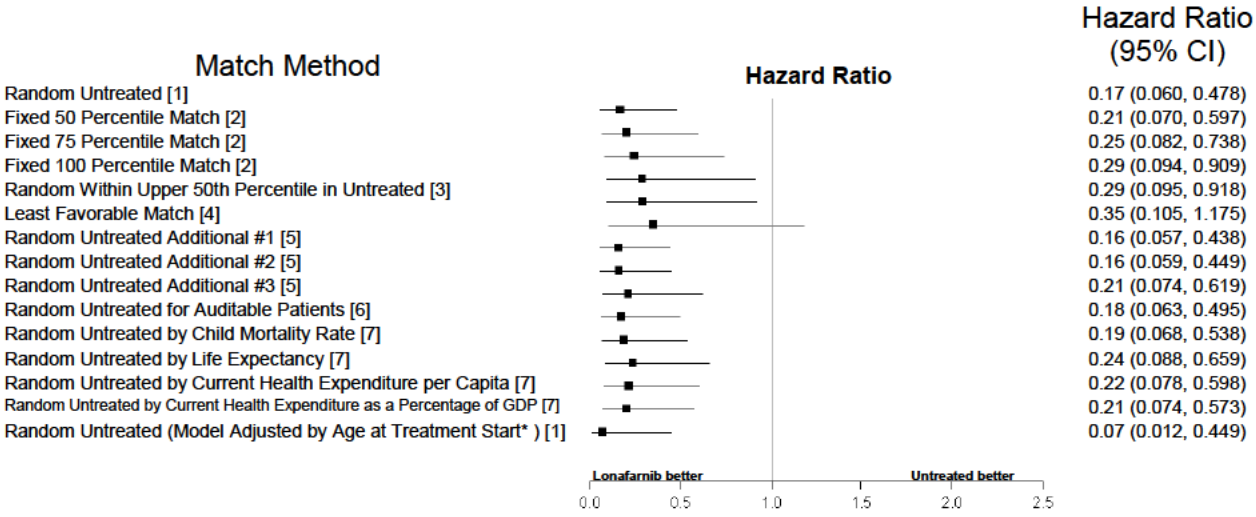


［1］投与被験者を投与開始時年齢の高い順に、未治療被験者と性別及び大陸別にマッチさせた。これが主要なマッチング法である。
注：各群の残りのリスクのある被験者を図の下部に示す。95% Hall-Wellner 信頼区間は、十分なイベント数がある場合にのみ計算することができる。
投与群の最終追跡調査日を選択する（3 剤併用投与又は単剤継続投与に含まれる日付を含む）。
出典：Survival Analysis Report Figure 14.2.2.1.1

データに追加のマッチング法を適用し、異なる患者サブセットを解析に含めて、補足的解析及び感度分析を実施した。追加のマッチング法には、ロナファルニブに対するバイアスを増加させるよう意図的にデザインされた方法（Tipping Point マッチング法として知られる）、ロバスト解析のための複数の独立したマッチングデータセット、監査可能な患者記録を持つ未治療患者のマッチング、及び各患者の出身国に関連する一般的な医療環境［小児死亡率、平均余命、1 人あたりの現在の医療費（CHE）、1 人あたりの国内総生産（GDP）に対する割合としての CHE］の差を説明するための大陸の指標に基づくマッチングが含まれる。
すべての補足的解析及び感度分析において、治療に関連する生存ベネフィットが明らかである。生存ベネフィットは、未治療集団に好ましくなるように、マッチングコホートにおいてすべての生存している未治療被験者を捕捉することを意図した方法が含まれており、解析に使用したマッチング法には依存しなかった。
Cox 比例ハザードモデルを用いて、各マッチング法について投与群と未治療群を比較した。主要なマッチング法（ランダムな未治療）では、ハザード比（HR）は 0.17（95% CI：0.060～0.478）である。3 年時点でデータを打ち切った場合、HR は 65%以上低下したことが示された（図 3.2.1-3）。基準線（HR=1.0）の左側に位置する HR の点推定値で示されるように、マッチング法にかかわら

ず、最も好ましくないマッチング法を除き、未治療と比較してロナファルニブ投与により一貫した生存ベネフィットが得られた。マッチング法に基づくロナファルニブに対するバイアスの増加にかかわらず、生存に対する全般的な治療に関連する効果が維持された。最も好ましくない Tipping Point マッチング法では統計学的有意性が失われたものの、点推定値はロナファルニブ投与を支持するものである（HR：0.35、95% CI：0.105～1.175）。このマッチング法は、特に未治療集団を支持し、マッチングコホートのすべての生存している未治療被験者を捕捉することを目的としたため、統計的有意性の喪失は予想外ではなかった。

図 3.2.1-3　ハザード比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）ー主要解析対象集団（N=143）



CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産

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

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

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

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

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

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

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

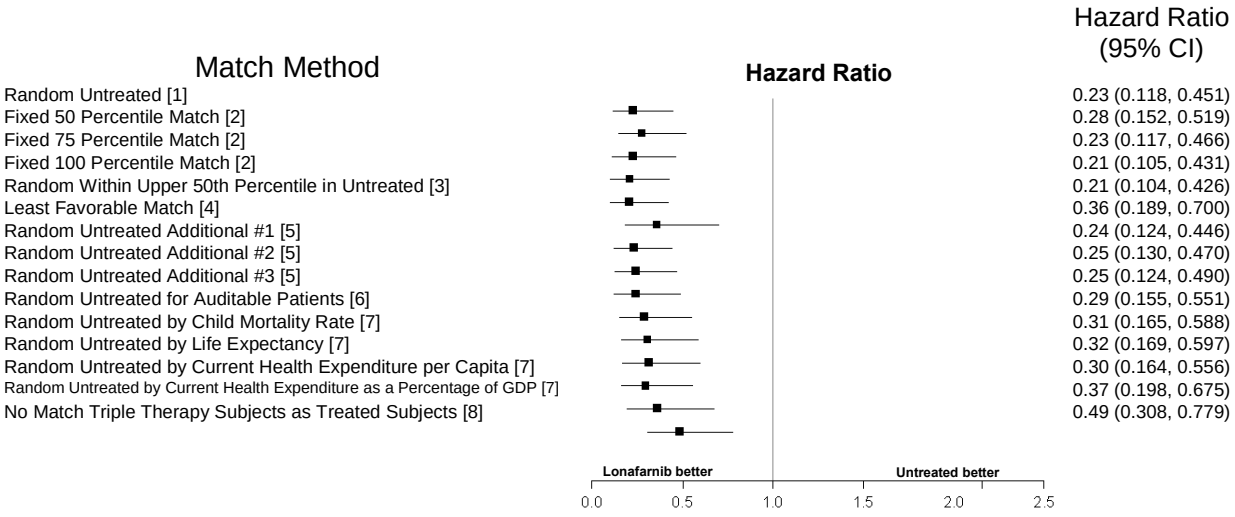
*この Cox 比例ハザードモデルは性別及び大陸／プロキシで層別化され、本モデルには、因子として投与群、共変量として投与開始時年齢、及び投与群と投与開始時年齢の交互作用が含まれる。平均投与開始時年齢におけるハザード比を要約した。

出典：Survival Analysis Report Figure 4

これらの所見は、最終追跡調査時点で打ち切りとしてデータを解析した場合にも再現される（図 3.2.1-4）。Cox 比例ハザードモデルを用いた生存データの解析にどのような方法を用いても、HR は

ハザード率が少なくとも 51%低下したことを示す。ランダムな未治療のマッチング法では、HR は 0.23（95% CI：0.118～0.451）である。マッチング法にかかわらず、最終追跡調査時にデータを打ち切りとして解析した場合、すべての解析は統計学的に有意であった。

図 3.2.1-4　ハザード比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143）



CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産

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

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

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

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

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

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

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

［8］ProLon1、ProLon2 及び 3 剤併用投与の IT 集団及び自然経過コホートにおける全未治療（N=255）集団については、マッチングを行わなかった。3 剤併用投与の未治療被験者 18 例を投与集団に含めた。

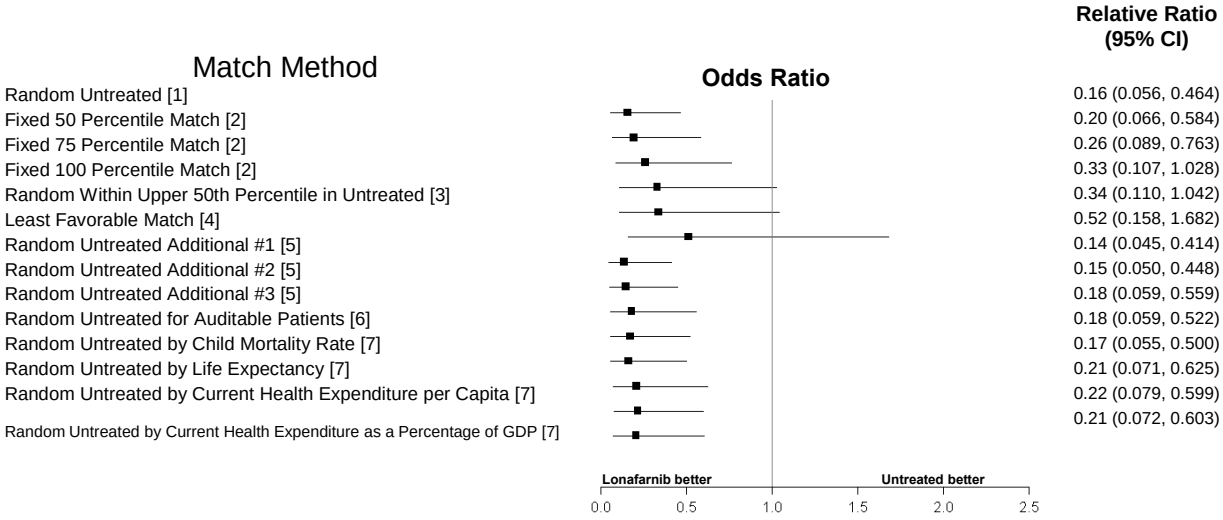
注：投与群の最終追跡調査日を選択する（3 剤併用投与又は単剤継続投与に含まれる日付を含む）。

出典：Survival Analysis Report Figure 19

Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施して、マッチング法ごとに追跡期間中の死亡率を比較した。主要解析の HR の推定値と同様に、死亡率のオッズ比（OR）の点推定値は基準線の左側に位置する（OR=1.0）（図 3.2.1-5）。主要なマッチング法（ランダムな未治療）では、OR は 0.16（95% CI：0.056～0.464）である。マッチング法にかかわらず、未治療対照と比較して一貫してロナファルニブ投与を支持する結果が得られている。唯一の例外は、ロナファルニブ投与に対するバイアスが最も大きい 3 つの Tipping Point マッチング法（100 パーセンタイルの固定、未治療で 50 パー

センタイルの上限内にランダム、最も好ましくないマッチング法）であった。この場合も、このマッチング法は未治療集団がより好ましくなるように、マッチングコホートのすべての生存している未治療被験者を捕捉することを目的としたため、これは予想外の結果ではなかった。また、CMH 検定による死亡率データの解析にどのような方法を用いても、OR は死亡率が 48%以上低下したことを示す。

図 3.2.1-5 死亡率のオッズ比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）ー主要解析対象集団（N=143）



CI = 信頼区間、FDA = 米国食品医薬品局、GDP = 国内総生産

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

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

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

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

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

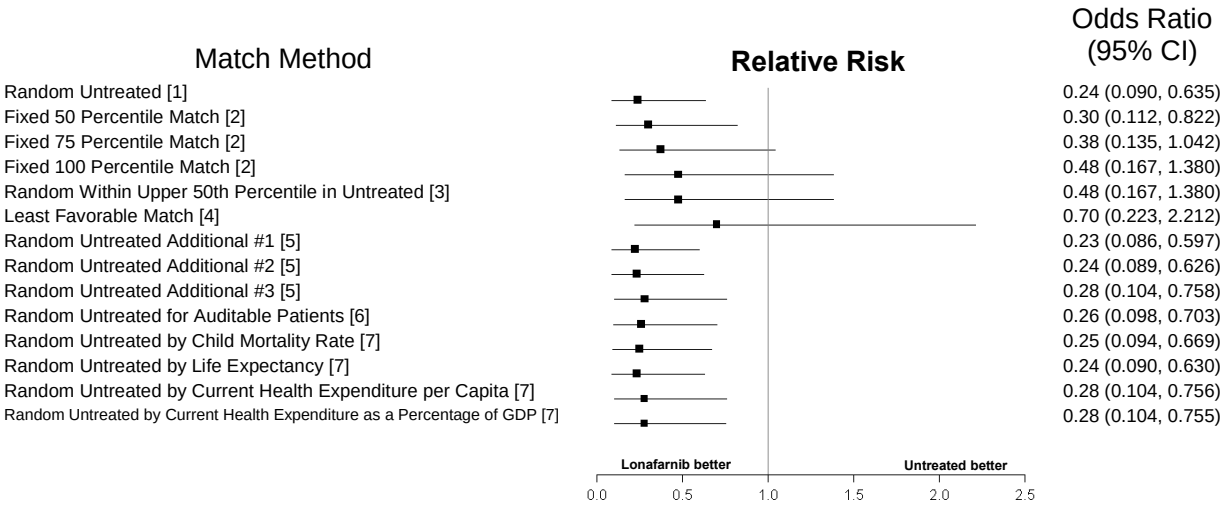
［6］主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者 81 例中 6 例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題により FDA による査察を受けることができない。

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

出典：Survival Analysis Report Figure 5

同様に、3 年時点で打ち切りとした場合の死亡率の相対リスク（RR）の点推定値は一貫してロナファルニブを支持し、すべてのマッチング法について基準線（RR=1.0）の左側に位置する（図 3.2.1-6）。主要なマッチング法（ランダムな未治療）では、RR は 0.24（95% CI：0.090～0.635）である。あまり好ましくない Tipping Point マッチング法のうち 4 つでは統計学的有意性が失われたが、点推定値は依然としてロナファルニブ投与を支持するものであった。また、死亡率データを解析するためにどのような方法を用いても、RR は死亡率が 30%以上低下したことを示す。

図 3.2.1-6　患者時間で調整した死亡率の相対リスク比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（3 年時点で打ち切り）－主要解析対象集団（N=143）



CI = 信頼区間、FDA = 米国食品医薬品局、GDP = 国内総生産

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

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

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

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

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

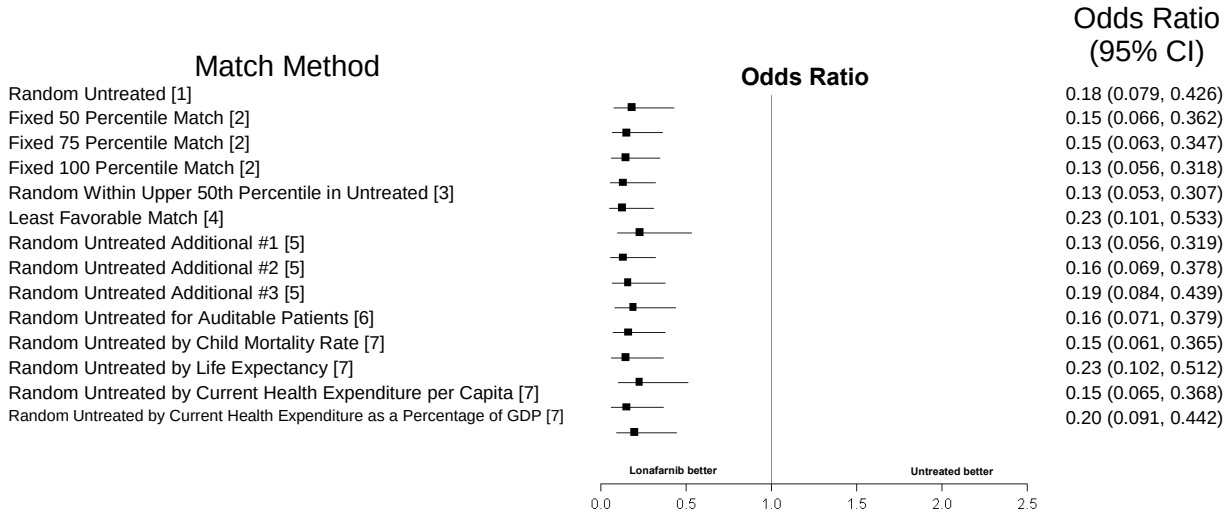
［6］主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者 81 例中 6 例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題により FDA による査察を受けることができない。

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

出典：Survival Analysis Report Figure 6

最終追跡調査時に打ち切りとしてデータを解析した場合、OR 及び RR は、ロナファルニブに対して最もバイアスが大きい方法も含め、すべてのマッチング法に関して統計的に有意であった（図 3.2.1-7、図 3.2.1-8）。

図 3.2.1-7　死亡率のオッズ比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143）



CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産

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

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

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

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

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

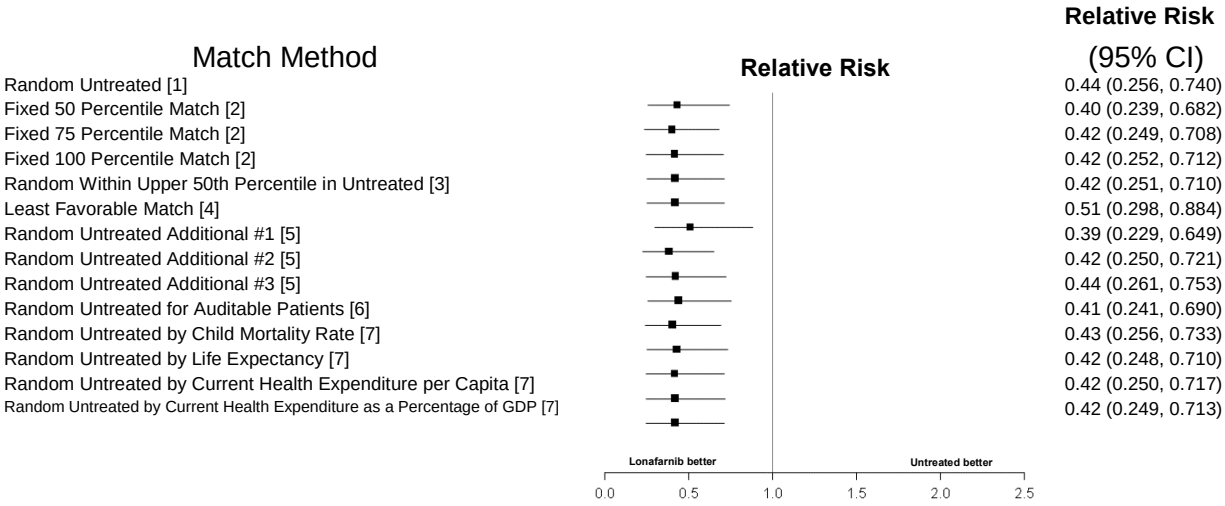
［6］主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者 81 例中 6 例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題により FDA による査察を受けることができない。

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

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

出典：Survival Analysis Report Figure 20

図 3.2.1-8　患者時間で調整した死亡率の相対リスク比及び 95%信頼区間のフォレストプロット（最終追跡調査時に打ち切り、全死亡を考慮）－主要解析対象集団（N=143）



CI＝ 信頼区間、FDA＝ 米国食品医薬品局、GDP＝ 国内総生産

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

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

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

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

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

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

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

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

出典：Survival Analysis Report Figure 21

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

有効性の結果は、HGPS 患者におけるロナファルニブ単剤投与により臨床的に意味のある治療に関連する死亡率の低下を示す内的整合性及び頑健性を実証している。

3.2.2. 体重増加率

07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験では、体重増加率が有効性の主要評価項目であった。PRF 臨床及び研究データベース計画から得られた HGPS の小児患者 22 例の体重データの解析によると、HGPS の小児患者は、生後約 24 箇月から 0.53 kg/年の正常以下の体重増加を示すが、これは年齢や思春期の影響を受けず、各小児で経時的に一貫している。体重増加は直線的で、健常な対照小児被験者の対応する年齢の正常な体重増加を 2 標準偏差以上下回っている。カロリー摂取量及びエネルギー消費量の解析は、HGPS の小児患者が成長のために十分なカロリー摂取を受けたことを示している。

07-01-0007 試験では、11 例（39.3%）が体重増加の傾きの 50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した（p<0.0001）。残りの 17 例のほとんどで体重増加率は安定しており、50%を超える減少が認められたのは 1 例（3.57%）のみであった。

09-06-0298 試験の第 2 群／ProLon2 では、同様の割合の被験者［22 例中 8 例（36.4%）］が体重増加の傾きの 50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した（p<0.0001）。残りの 14 例で、50%を超える減少が認められたのは 8 例（36.4%）であった。第 1 群の被験者で体重増加の傾きの 50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した被験者の割合も統計学的に有意（p<0.0001）であったが、これはロナファルニブ単剤投与のみを受けた被験者での割合よりわずかに低かった（第 1 群の 3 剤併用投与群で 30.0%、単剤継続投与群で 26.1%）。

PL 患者では、07-01-0007 試験の PL 患者 1 例において体重増加の傾きが 50%以上増加したが、09-06-0298 試験の第 1 群の 3 剤併用投与の PL 患者で 50%以上増加したのは 3 例中 1 例で、第 1 群の 3 剤併用投与／単剤継続投与の PL 患者 2 例では 50%以上の増加がみられなかった（モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）。第 2 群／ProLon2 に PL 患者はいなかった。

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

以下の部分集団について、ITT 集団を対象とした、年間体重増加率の部分集団解析、並びに年間体重増加率に関する一次帰無仮説の成功及び失敗の要約を示した。

- 年齢群
- 性別
- 地域

一部の部分集団では被験者数が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。全体として、部分集団解析では集団全体で報告された結果と同様の結果が得られた。例外として、07-01-0007 試験では、平均年間体重増加率が低かった 12～18 歳の被験者の年齢群で差が認められたが、この年齢群は 2 例（7.14%）のみであった。男性［0～24 箇月：0.4818 kg/年（SD 0.37018）］では、女性［0～24 箇月：0.3523 kg/年（SD 0.44662）］と比較してすべての時間枠で平均年間体重増加率が増加する傾向がみられた。

成功及び失敗の要約に関する部分集団解析では、集団全体で報告された結果とおおむね同様の結果が得られた。例外として、07-01-0007 試験の地域別の解析では、体重増加の傾きの 50%以上の増加に成功した被験者の割合は、集団全体［28 例中 11 例（39.3%）］よりも欧州［8 例中 1 例（12.5%）］で低かった。09-06-0298 試験の第 1 群の 3 剤併用投与では、12～18 歳の年齢層において、体重増

加の傾きの 50%以上の増加に成功した被験者の割合［5 例中 4 例（80.0%）］が集団全体［40 例中 12 例（30.0%）］よりも高かった。

3.2.3. 心血管パラメータ

HGPS は、50～60 歳代の成人で多くみられる急速進行型のアテローム性動脈硬化症を伴う。通常の老化プロセスは、心血管系の機能的及び構造的変化に関連する。最も重要な変化のうち 2 つは、老化に伴う動脈壁硬化の増加及び内皮細胞機能不全である。動脈壁硬化により、将来の心血管イベントのリスクを予測する PWV_{cf} が上昇する（O'Rourke et al., 2002; Cruickshank et al., 2002）。さらに、動脈壁硬化の増加により収縮期高血圧が生じ、心筋線維症や心不全に至る可能性がある。07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験では、ベースライン時及び投与終了時に頸動脈超音波検査及び PWV_{cf} を評価した。

3.2.3.1. 頸動脈超音波検査

ロナファルニブを投与した HGPS 及び PL の小児被験者の頸動脈は、対照被験者と比較して、ベースライン時の内膜中膜、外膜近傍及び深部の壁エコー輝度が高かった。07-01-0007 試験の被験者及び 09-06-0298 試験の単剤投与の被験者（第 1 群：単剤継続投与及び第 2 群／ProLon2：単剤投与）では、投与終了時に外膜深部の近位壁、外膜内腔側の近位壁及び内膜中膜のエコー輝度が統計学的に有意に低下した。重要な点として、投与終了時までに、これらの被験者のエコー輝度測定値は対照群と差がなかった。ProLon1（07-01-0007 試験）及び ProLon2（09-06-0298 試験の第 2 群）における壁エコー輝度のベースラインからの変化を表 3.2.3.1-1 に要約する。対照的に、09-06-0298 試験で 3 剤併用投与（ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸）を受けた第 1 群の被験者では、投与終了時の 3 つの頸動脈測定値すべてにおいて、ベースライン時と比較して有意な上昇が認められ、投与終了時に対照被験者より高かった。

07-01-0007 試験の PL 患者 1 例のエコー輝度の結果は、HGPS 患者と同様にベースラインから投与終了まで低下を示した。また、09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の PL 患者 3 例でも同様の低下を示した（例外として、外膜内腔側の近位壁の 10 パーセンタイル値に低下は認められなかった）。09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与）の PL 患者 4 例は、HGPS 患者と同様にベースラインから投与終了時までの上昇を示した（モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）。第 2 群／ProLon2 に PL 患者はいなかった。

07-01-0007 試験では、頸動脈の外膜内腔側の近位壁、外膜深部の近位壁、内膜中膜のエコー輝度はいずれも、10 及び 50 パーセンタイル値ともにベースラインから投与終了時までに低下した。Wilcoxon 符号付順位検定を用いて、ベースラインからの変化の統計的有意性を検定した。外膜内腔側の近位壁（50 パーセンタイル値）、外膜深部の近位壁（10 及び 50 パーセンタイル値）、内膜中膜（10 及び 50 パーセンタイル値）で、統計学的に有意な低下がみられた（表 3.2.3.1-1）。ロナファルニブを投与した被験者の頸動脈は、対照被験者と比較して、外膜内腔側の近位壁、外膜深部の近位壁及び内膜中膜でベースライン時の壁エコー輝度が高かった。重要な点として、投与終了時まで、ロナファルニブを投与した被験者の外膜内腔側の近位壁及び内膜中膜のエコー輝度は対照被験者と変わらず、外膜深部の近位壁では対照被験者よりも更に低かった。

09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与）では、頸動脈の外膜内腔側の近位壁、外膜深部の近位壁

及び内膜中膜のエコー輝度はいずれも、50 パーセンタイル値でベースラインから投与終了時までに上昇した（10 パーセンタイル値は記録されなかった）。測定した 3 部位すべてにおいて、エコー輝度の統計的に有意な上昇が認められた。ロナファルニブを投与した被験者の頸動脈は、すべての部位でベースライン時の壁エコー輝度が対照被験者と同様であった。投与終了時までに、ロナファルニブを投与した被験者の内膜中膜及び外膜近傍のエコー輝度は対照被験者よりも高かった。

09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）では、頸動脈の外膜内腔側の近位壁、外膜深部の近位壁及び内膜中膜のエコー輝度はいずれも、10 及び 50 パーセンタイル値ともにベースライン（3 剤併用投与の終了／単剤投与の開始）からロナファルニブ単剤投与終了までに低下し、3 部位のいずれにおいても両パーセンタイル値で統計学的に有意であった。ロナファルニブを投与した被験者の頸動脈は、対照被験者と比較して、外膜深部の近位壁及び内膜中膜でベースライン時（3 剤併用投与の終了）の壁エコー輝度が高かった。重要な点として、単剤継続投与終了時まで、ロナファルニブを投与した被験者の外膜内腔側の近位壁、外膜深部の近位壁及び内膜中膜のエコー輝度は対照被験者と変わらなかった。

09-06-0298 試験の第 2 群／ProLon2（単剤投与）では、頸動脈の外膜内腔側の近位壁、外膜深部の近位壁、内膜中膜のエコー輝度はいずれも、10 及び 50 パーセンタイル値ともにベースライン（投与開始）から投与終了までに統計的に有意に低下した（表 3.2.3.1-1）。ロナファルニブを投与した被験者の頸動脈は、対照被験者と比較して、すべての部位においてベースライン時の壁エコー輝度が高かった。重要な点として、投与終了時までに、ロナファルニブを投与した被験者の外膜内腔側の近位壁、外膜深部の近位壁及び内膜中膜のエコー輝度は、対照被験者と同等のレベルまで低下した。

表 3.2.3.1-1　07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験（第 2 群）における頸動脈超音波検査によるエコー輝度データのパーセンタイル及び部位別のベースラインからの変化の要約（ITT 集団）

パーセンタイル	統計量	07-01-0007 試験（ProLon1）				09-06-0298 試験（第 2 群、ProLon2）			
		古典型 HGPS（N=26）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=1）	合計（N=28）	古典型 HGPS（N=34）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=0）	合計（N=35）
外膜内腔側の近位壁									
10	n	20	1	1	22	21	1	0	22
	平均値（SD）	-34.30 (61.700)	30.50 (N/A)	5.00 (N/A)	-29.57 (60.781)	-45.32 (39.306)	-57.00 (N/A)		-45.85 (38.439)
	Q1	-78.25	30.50	5.00	-71.00	-67.50	-57.00		-67.50
	中央値	-21.50	30.50	5.00	-15.75	-44.00	-57.00		-48.50
	Q3	6.75	30.50	5.00	7.50	-25.00	-57.00		-25.00
	最小値、最大値	-152.5, 80.5	30.5, 30.5	5.0, 5.0	-152.5, 80.5	-111.5, 27.2	-57.0, -57.0		-111.5, 27.2
	p 値 [a]	0.0362	N/A	N/A	0.0703	<0.0001	N/A	N/A	<0.0001
50	n	20	1	1	22	21	1	0	22
	平均値（SD）	-33.03 (57.734)	42.00 (N/A)	0.00 (N/A)	-28.11 (57.537)	-30.10 (41.385)	-69.00 (N/A)		-31.86 (41.231)
	Q1	-56.00	42.00	0.00	-56.00	-61.00	-69.00		-64.00
	中央値	-30.50	42.00	0.00	-17.00	-28.00	-69.00		-31.50
	Q3	0.50	42.00	0.00	3.00	-7.00	-69.00		-7.00
	最小値、最大値	-142.0, 70.0	42.0, 42.0	0.0, 0.0	-142.0, 70.0	-101.0, 57.0	-69.0, -69.0		-101.0, 57.0
	p 値 [a]	0.0235	N/A	N/A	0.0367	0.0027	N/A	N/A	0.0013
外膜深部の近位壁									
10	n	20	1	1	22	21	1	0	22
	平均値（SD）	-39.30 (73.156)	2.50 (N/A)	-24.50 (N/A)	-36.73 (70.206)	-61.76 (43.922)	-88.50 (N/A)		-62.98 (43.241)
	Q1	-108.50	2.50	-24.50	-98.00	-75.50	-88.50		-88.50

パーセンタイル	統計量	07-01-0007 試験（ProLon1）				09-06-0298 試験（第 2 群、ProLon2）			
		古典型 HGPS（N=26）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=1）	合計（N=28）	古典型 HGPS（N=34）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=0）	合計（N=35）
	中央値	-35.25	2.50	-24.50	-29.00	-47.00	-88.50		-53.50
	Q3	1.50	2.50	-24.50	2.50	-37.00	-88.50		-37.00
	最小値、最大値	-173.0, 85.0	2.5, 2.5	-24.5, -24.5	-173.0, 85.0	-156.5, 8.0	-88.5, -88.5		-156.5, 8.0
	p 値 [a]	0.0400	N/A	N/A	0.0271	<0.0001	N/A	N/A	<0.0001
50	n	20	1	1	22	21	1	0	22
	平均値（SD）	-42.25 (79.617)	-20.00 (N/A)	-27.00 (N/A)	-40.55 (75.940)	-68.17 (47.889)	-72.00 (N/A)		-68.34 (46.742)
	Q1	-108.50	-20.00	-27.00	-89.00	-96.00	-72.00		-96.00
	中央値	-48.00	-20.00	-27.00	-42.50	-59.00	-72.00		-59.50
	Q3	5.00	-20.00	-27.00	2.00	-29.50	-72.00		-29.50
	最小値、最大値	-180.0, 108.0	-20.0, -20.0	-27.0, -27.0	-180.0, 108.0	-181.0, -7.5	-72.0, -72.0		-181.0, -7.5
	p 値 [a]	0.0484	N/A	N/A	0.0271	<0.0001	N/A	N/A	<0.0001
内膜中膜									
10	n	20	1	1	22	21	1	0	22
	平均値（SD）	-23.30 (34.365)	20.00 (N/A)	-5.00 (N/A)	-20.50 (34.139)	-20.25 (39.109)	4.00 (N/A)		-19.15 (38.515)
	Q1	-41.00	20.00	-5.00	-39.00	-50.00	4.00		-50.00
	中央値	-24.25	20.00	-5.00	-15.25	-17.00	4.00		-11.75
	Q3	-3.00	20.00	-5.00	0.00	1.50	4.00		4.00
	最小値、最大値	-109.0, 34.0	20.0, 20.0	-5.0, -5.0	-109.0, 34.0	-98.0, 56.0	4.0, 4.0		-98.0, 56.0
	p 値 [a]	0.0052	N/A	N/A	0.0070	0.0319	N/A	N/A	0.0350
50	n	20	1	1	22	21	1	0	22
	平均値（SD）	-30.05 (38.329)	15.50 (N/A)	-18.00 (N/A)	-27.43 (37.786)	-28.52 (38.218)	1.00 (N/A)		-27.18 (37.825)

パーセンタイル	統計量	07-01-0007 試験（ProLon1）				09-06-0298 試験（第 2 群、ProLon2）			
		古典型 HGPS（N=26）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=1）	合計（N=28）	古典型 HGPS（N=34）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=0）	合計（N=35）
	Q1	-55.50	15.50	-18.00	-52.00	-56.00	1.00		-56.00
	中央値	-30.00	15.50	-18.00	-23.50	-26.00	1.00		-22.00
	Q3	-2.00	15.50	-18.00	0.00	-3.00	1.00		-2.00
	最小値、最大値	-98.0, 38.0	15.5, 15.5	-18.0, -18.0	-98.0, 38.0	-107.0, 42.0	1.0, 1.0		-107.0, 42.0
	p 値 [a]	0.0024	N/A	N/A	0.0018	0.0026	N/A	N/A	0.0016

HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、ITT = Intent-to-Treat、N/A = 該当なし、PL = 早老性ラミノパシー、Q1 = 25 パーセンタイル値、Q3 = 75 パーセンタイル値、SD = 標準偏差

[a] Wilcoxon 符号付順位検定の p 値

出典：07-01-0007 試験 CSR Table 11 及び 09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.1.1

3.2.3.2. 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度

ロナファルニブ投与により、HGPS の小児被験者の内膜中膜、並びに内腔及び外膜深部近傍のエコー輝度が低下し、投与終了時の対照被験者との差は認められなかった（上記、3.2.3.1 項）。これらの血管壁の変化は、PWV_{cf} の臨床的に有意な低下として示される。全体として、投与終了時にロナファルニブ投与により PWV_{cf} は改善し、07-01-0007 試験（ProLon1）の被験者ではベースラインからの低下率の中央値は 15.30%、09-06-0298 試験の第 2 群（ProLon2）の被験者では低下率の中央値は 5.60%であった（表 3.2.3.2-1）。09-06-0298 試験の第 1 群の被験者（3 剤併用投与又は単剤継続投与）では PWV_{cf} に統計的に有意な変化は認められなかった。

07-01-0007 試験の PL 患者 1 例では、HGPS 患者と同程度の PWV_{cf} の低下が認められた。また、09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の PL 患者 3 例にも PWV_{cf} の低下が認められた（モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）。比較のための第 1 群（3 剤併用投与）の PL 患者 4 例のベースライン値は利用できず、第 2 群／ProLon2 に PL 患者はいなかった。

07-01-0007 試験では、ロナファルニブ投与終了時に PWV_{cf} は改善し、ベースライン時の中央値 12.85 m/s（範囲：7.2～18.8）から投与終了時の 10.50 m/s（範囲：7.6～12.6）に低下した（7 歳以上の正常範囲：4.8～6.6 m/s）［ベースラインからの低下率の中央値は 15.30%（範囲：-43.6%～34.1%）、p=0.0028、Wilcoxon 符号付順位検定］（図 3.2.3.2-1 及び表 3.2.3.2-1）。

09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与）では、ロナファルニブ投与終了時に PWV_{cf} はベースラインから変化せず、PWV_{cf} の中央値はベースライン時に 8.60 m/s（範囲：5.6～11.7）、投与終了時に 8.64 m/s（範囲：5.4～16.4）であった（7 歳以上の正常範囲：4.8～6.6 m/s）［ベースラインからの低下率の中央値は 1.95%（範囲：-42.8%～93.8%）、p=0.9781、Wilcoxon 符号付順位検定］（図 3.2.3.2-2）。

09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）では、ロナファルニブ投与終了時に PWV_{cf} は改善し、ベースライン時（3 剤併用投与の終了／単剤投与の開始）の中央値 8.24 m/s（範囲：5.4～16.4）から投与終了時の 7.67 m/s（範囲：5.3～11.4）に低下した（7 歳以上の正常範囲：4.8～6.6 m/s）。中央値のベースラインからの低下［-6.25%（範囲:-32.1%～31.5%）］が認められたが、変化は統計的に有意ではなかった（p=0.2679、Wilcoxon 符号付順位検定）（図 3.2.3.2-3）。

09-06-0298 試験の第 2 群（単剤投与）では、ロナファルニブ投与終了時に PWV_{cf} は改善し、ベースライン時の中央値 7.68 m/s（範囲：5.1～11.5）から投与終了時の 7.32 m/s（範囲：4.5～10.7）に低下し（正常範囲：4.8～6.6 m/s）、ベースラインからの低下率の中央値は 5.60%（範囲：-57.7%～24.7%）であった（p=0.0171、Wilcoxon 符号付順位検定）。正常範囲のデータは、図 3.2.3.2-4 に示すように 7 歳以上の小児についてのみ入手可能である。しかし、表 3.2.3.2-1 に示すように、すべての被験者についてベースライン及び投与終了時のデータを収集した。

ProLon1 又は 09-06-0298 試験では、血流依存性内皮機能に変化は認められなかった。しかし、第 2 群／ProLon2 の被験者では、ベースラインと比較して投与終了時に統計学的に有意な低下が認められた（09-06-0298 試験 CSR 11.4.1.2.9 項）。

表 3.2.3.2-1　補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度－07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験（第 2 群）のベースラインから投与終了時までの変化率の要約（ITT 集団）

パラメータ	統計量(m/s)	07-01-0007 試験（ProLon1）				09-06-0298 試験（第 2 群、ProLon2）			
		古典型 HGPS（N=26）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=1）	合計（N=28）	古典型 HGPS（N=34）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=0）	合計（N=35）
ベースライン	n	22	1	1	24	30	1	0	31
	平均値（SD）	12.69 (3.897)	14.00 (N/A)	8.80 (N/A)	12.58 (3.819)	8.04 (1.353)	6.68 (N/A)		8.00 (1.352)
	Q1	9.00	14.00	8.80	8.90	7.15	6.68		7.09
	中央値	12.85	14.00	8.80	12.85	7.68	6.68		7.68
	Q3	16.00	14.00	8.80	15.40	9.31	6.68		9.31
	最小値、最大値	7.2, 18.8	14.0, 14.0	8.8, 8.8	7.2, 18.8	5.1, 11.5	6.7, 6.7		5.1, 11.5
投与終了時の値 [a]	n	21	1	1	23	24	1	0	25
	平均値（SD）	10.15 (1.411)	9.10 (N/A)	7.60 (N/A)	9.99 (1.459)	7.31 (1.634)	7.10 (N/A)		7.30 (1.600)
	Q1	8.70	9.10	7.60	8.70	6.12	7.10		6.13
	中央値	10.60	9.10	7.60	10.50	7.34	7.10		7.32
	Q3	11.10	9.10	7.60	11.10	8.05	7.10		8.04
	最小値、最大値	7.8, 12.6	9.1, 9.1	7.6, 7.6	7.6, 12.6	4.5, 10.7	7.1, 7.1		4.5, 10.7
ベースラインからの変化率	n	17	1	1	19	22	1	0	23
	平均値（SD）	-15.92 (21.587)	-35.00 (N/A)	-13.60 (N/A)	-16.81 (20.830)	-10.14 (18.047)	6.40 (N/A)		-9.42 (17.966)
	Q1	-33.10	-35.00	-13.60	-35.00	-21.40	6.40		-21.40
	中央値	-15.30	-35.00	-13.60	-15.30	-6.35	6.40		-5.60
	Q3	-1.00	-35.00	-13.60	-1.00	1.10	6.40		4.30

パラメータ	統計量(m/s)	07-01-0007 試験（ProLon1）				09-06-0298 試験（第 2 群、ProLon2）			
		古典型 HGPS（N=26）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=1）	合計（N=28）	古典型 HGPS（N=34）	非古典型 HGPS（N=1）	PL（N=0）	合計（N=35）
	最小値、最大値	-43.6, 34.1	-35.0, -35.0	-13.6, -13.6	-43.6, 34.1	-57.7, 24.7	6.4, 6.4		-57.7, 24.7
	p 値[b]	0.0092	N/A	N/A	0.0028	0.0094	N/A	N/A	0.0171

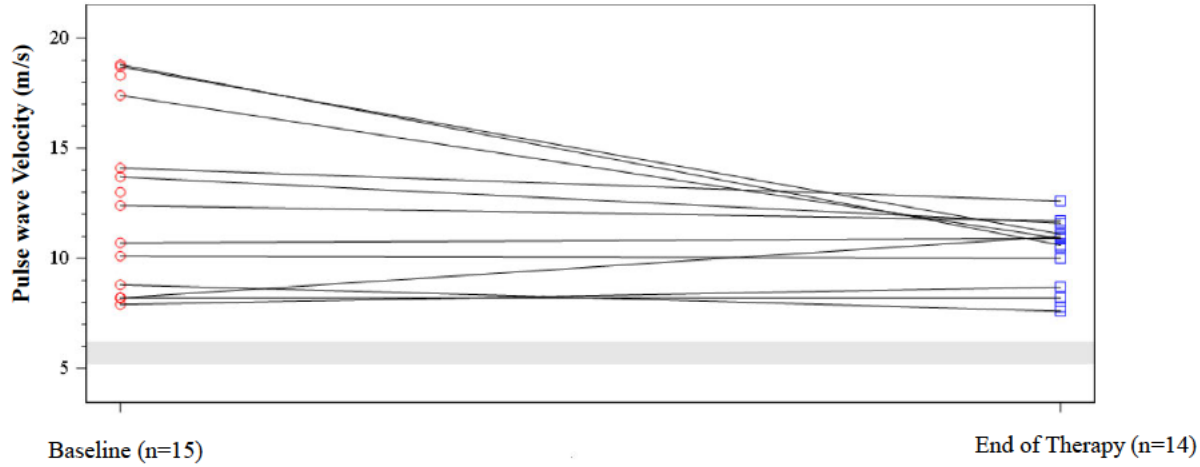
HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、ITT = Intent-to-Treat、N/A = 該当なし、PL = プロジェロイド・ラミノパシー、Q1 = 25 パーセンタイル値、Q3 = 75 パーセンタイル値、SD = 標準偏差

[a] 投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院時である。

[b] Wilcoxon 符号付順位検定の p 値

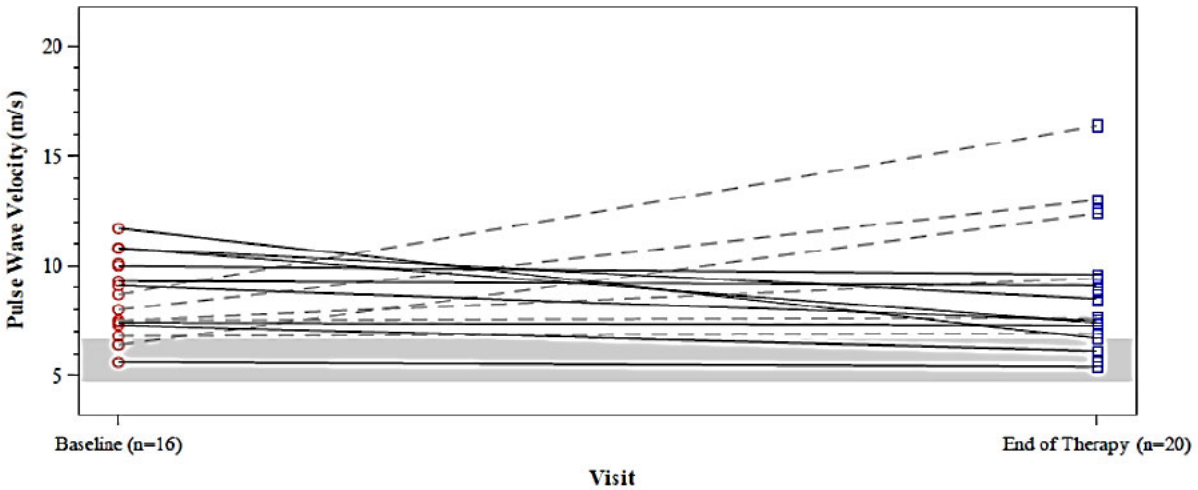
出典：07-01-0007 試験 CSR Table 12 及び 09-06-0298 試験 CSR Table 18

図 3.2.3.2-1 07-01-0007 試験におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）



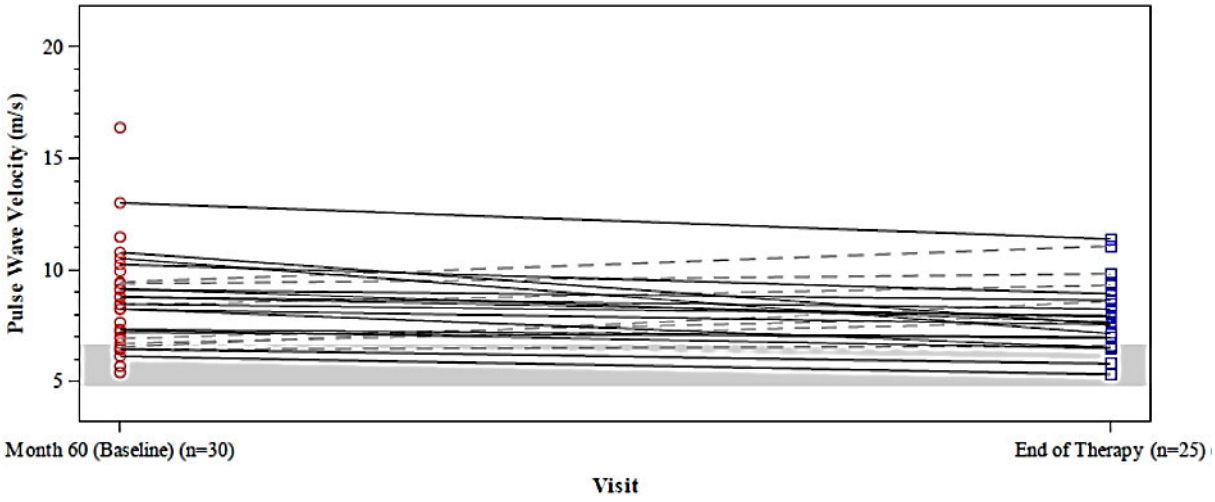
ITT = Intent-to-Treat、PWV = 脈波伝播速度
変異群 = 合計（N=16）
注：各被験者のベースライン（丸）及び投与終了（四角）の PWV。接続線は、各小児被験者の PWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲（4.8～6.6 m/s）を水平方向の灰色実線棒として示す。ベースラインからの低下は PWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院時である。
出典：07-01-0007 試験 CSR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

図 3.2.3.2-2 09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）



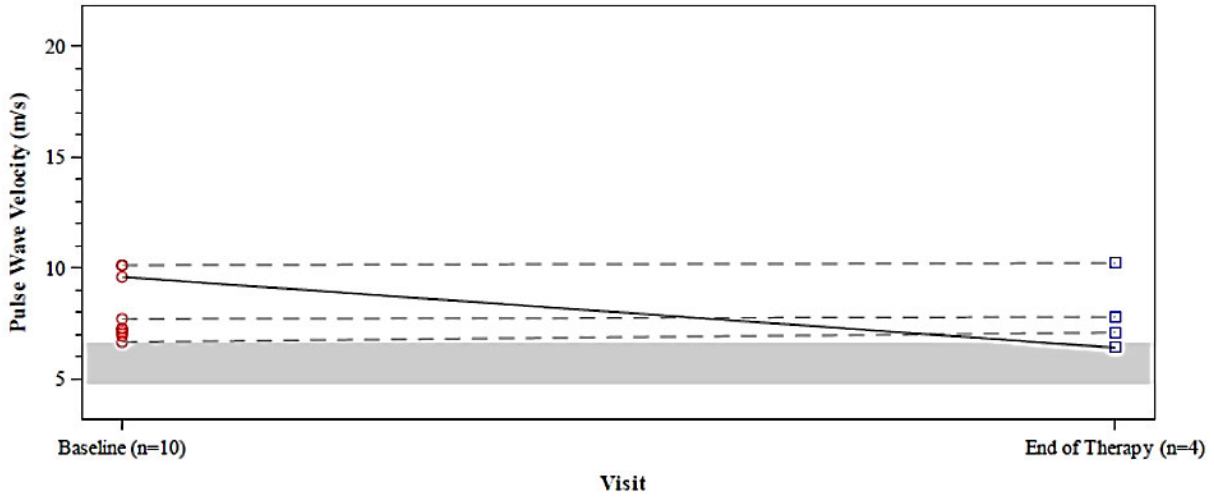
ITT = Intent-to-Treat、PWV = 脈波伝播速度
注：N=22
各被験者のベースライン（丸）及び投与終了（四角）の PWV。接続線は、各小児被験者の PWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲（4.8～6.6 m/s）を水平方向の灰色実線棒として示す。ベースラインからの低下は PWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院時である。
出典：09-06-0298 試験 CSR Figure 4

図 3.2.3.2-3 09-06-0298 試験の第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）



ITT = Intent-to-Treat、PWV = 脈波伝播速度
注：N=33
各被験者のベースライン（丸）及び投与終了（四角）の PWV。接続線は、各小児被験者の PWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲（4.8～6.6 m/s）を水平方向の灰色実線棒として示す。ベースラインからの低下は PWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院時である。
出典:09-06-0298 試験 CSR Figure 5

図 3.2.3.2-4 09-06-0298 試験の第 2 群／ProLon2（単剤投与）におけるロナファルニブ投与による補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の改善（ITT 集団）



ITT = Intent-to-Treat、PWV = 脈波伝播速度
注：N=11
各被験者のベースライン（丸）及び投与終了（四角）の PWV。接続線は、各小児被験者の PWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲（4.8～6.6 m/s）を水平方向の灰色実線棒として示す。ベースラインからの低下は PWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院時である。
出典：09-06-0298 試験 CSR Figure 6

4. 日本人の成績

HGPS 及び PL を対象とした 07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験においては、国内在住の日本人 HGPS 患者 3 例が登録されロナファルニブによる治療での有効性及び安全性が検討された。以下に日本人 3 例の個別データを示す。

日本人 3 例の患者の臨床試験参加状況は表 4-1 に示すとおりで、各患者の背景と主な結果を表 4-2 に示す。ロナファルニブの各投与量における平均服薬率は、いずれの患者とも 98%以上であった。体重は増加傾向で、また PWV_{cf} に改善傾向が認められた。試験全体での体重変化は ProLon1 で 10.8±3.3 kg（平均値±SD）から 11.7±3.7 kg（平均値±SD）への増加、3 剤併用で 10.7±3.3 kg（平均値±SD）から 13.6±3.7 kg（平均値±SD）への増加で、日本人も同程度の変化であった。

表 4-1　日本人 3 例の臨床試験参加状況

	登録時	試験登録	通算観察期間	状況
#[redacted]	[redacted] 歳女性	07-01-0007 試験 ProLon1→09-06-0298 試験 3 剤併用→ロナファルニブ単剤→エベロリムス試験参加中に死亡	10[redacted] 年	20[redacted] 年 [redacted] 月死亡（1[redacted] 歳 [redacted] 箇月）（心不全、呼吸器系ウイルス感染症により死亡、治験責任医師の判断でロナファルニブとの関連性は否定的）
#[redacted]	[redacted] 歳女性	09-06-0298 試験 3 剤併用→ロナファルニブ単剤	8[redacted] 年	20[redacted] 年 [redacted] 月死亡（1[redacted] 歳 [redacted] 箇月）（死因不明）
#[redacted]	[redacted] 歳女性	09-06-0298 試験ロナファルニブ単独（ProLon 2）→エベロリムス試験（現在の参加状況は不明）	2[redacted] 年*	生存**（1[redacted] 歳 [redacted] 箇月）

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

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

表 4-2　日本人 3 例の患者背景と主な有効性データ

	#[redacted]	#[redacted]	#[redacted]
登録時年齢	[redacted] 歳	[redacted] 歳	[redacted] 歳
既往歴	[redacted]	[redacted]	[redacted]
併用薬剤	ProLon1 ：[redacted]	[redacted]	[redacted]

		#[redacted]	#[redacted]	#[redacted]
		3 剤併用：[redacted]		
	ProLon 1	60 mg BID（[redacted] 日間） 80 mg BID（[redacted] 日間） 75 mg BID（[redacted] 日間）		
	3 剤併用	75mg BID（[redacted] 日間） 75 mg+100 mg（[redacted] 日間） 50 mg+100 mg（[redacted] 日間） 75 mg+100 mg（[redacted] 日間）	75 mg BID（[redacted] 日間） 75 mg+100 mg（[redacted] 日間）	
	単剤投与	100 mg BID（[redacted] 日間）	100 mg BID（[redacted] 日間）	50 mg＋75 mg（[redacted] 日間）
体重及び PWV_{cf} の変化	ProLon 1	9.82 kg→10.44 kg（104 週） 8.2 m/sec→7.3 m/sec（104 週）		
	3 剤併用	13.1 kg（60 箇月） 7.0 m/sec（60 箇月）	9.07 kg→13.37 kg（60 箇月） 7.2 m/sec→6.4 m/sec（60 箇月）	
	単剤投与	11.94 kg（84～90 箇月） 5.3 m/sec（84～90 箇月）	15.13 kg（84～90 箇月） 5.8 m/sec（84～90 箇月）	8.3 kg→9.1 kg（24～36 箇月） 7.2 m/sec→6.7 m/sec（24～36 箇月）

BID=1 日 2 回、PWV_{cf}= 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度

出典：07-01-0007 試験 CSR Listings 16.2.6.1.3.5, 16.2.4.1, 16.2.5.1, 16.2.6.2.2, 16.2.6.2.6, 16.2.9.3、09-06-0298 試験 CSR Listings 16.2.4.1, 16.2.5.1, 16.2.6.1.3.5, 16.2.6.2.6, 16.2.9.3

5. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下に要約するように、がんを対象とした臨床安全性及び薬理試験でロナファルニブ開発初期に得られたデータ並びにHGPS及びPLの第II相試験のデータから、115 mg/m^2 1日2回及び150 mg/m^2 1日2回のロナファルニブの投与レジメンの選択が支持された。HGPS及びPLの第II相試験は、本臨床的有効性の概要及びモジュール2.7.4に記載したとおり、この投与レジメンの安全性及び有効性を実証した。

07-01-0007 試験の開始用量115 mg/m^2 BIDは、小児がんを対象としたロナファルニブの第II相試験の推奨用量に基づいて決定された（Kieran et al., 2007）。この推奨用量は、成人がんを対象としたロナファルニブの試験における第II相試験の推奨用量と類似していた。再発又は難治性の中枢神経系腫瘍を有する小児（年齢範囲：3.9～19.5歳）53例を対象として実施されたロナファルニブの小児第I相試験（Kieran et al., 2007）においても、最大耐量は115 mg/m^{2}と決定された。本試験の5例は1年を超えてロナファルニブの投与を継続した。本試験では、ロナファルニブのBID投与を受けた25例を対象に、反復投与時の薬物動態パラメータを評価した。食後に経口投与したときのロナファルニブの吸収及び消失は緩徐であった。最高濃度到達時間の中央値は4時間であった。70 mg/m^{2}から150 mg/m^{2}に増量すると、ロナファルニブの全身曝露量が用量依存的に増加した。ロナファルニブの血漿中濃度は長期曝露により低下すると考えられた。評価可能な被験者6例中4例（67%）の検体で、ファルネシル化の阻害［非ファルネシル化型のヒートショックプロテイン40（HDJ-2）が10%以上認められることと定義］が認められた。ファルネシル化されていないHDJ-2の割合は10.7%～24.5%であった。用量制限毒性は、200 mg/m^{2}の用量で認められた肺臓炎、血小板減少症及び骨髄抑制であり、これは成人がん患者における高用量のロナファルニブのデータと一致していた。

07-01-0007 試験では、ロナファルニブを115 mg/m^2 BIDで約4箇月間投与した後、忍容性が良好な場合は150 mg/m^{2}に増量することができた。すべての被験者が150 mg/m^2 BIDに増量した。全体で、本試験中に減量したのは150 mg/m^2 BIDの2例のみであった。115 mg/m^2 BIDの投与期間が短かく（約4箇月）、2つの用量を比較することができなかったため、これら2つのレジメン間の有効性の差に関する結論は得られなかった。本試験の結果から、ロナファルニブ150 mg/m^2（後続の09-06-0298 試験で使用）の有効性及び忍容性が確認された。

09-06-0298 試験では、07-01-0007 試験で実証されたこの用量での有効性及び忍容性に基づき、試験期間を通して150 mg/m^2 BIDでロナファルニブを投与し、115、90及び70 mg/m^{2}への一段階の用量変更を可能とした。減量を必要とした被験者は2例のみであった。

検証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。

6. 効果の持続、耐薬性

HGPS 及び PL を対象とした試験のそれぞれの期間は 2 年以上であった。07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験（3 剤併用投与及び単剤継続投与）に参加した被験者の一部は 10 年を超えてロナファルニブの投与を受け［8 例（9.5%）］、被験者のほぼ半数［39 例（46.4%）］が 5 年以上のロナファルニブの投与を受けた。

07-01-0007 試験では、本試験におけるロナファルニブの投与期間は 24～30 箇月であった。全体で、治験薬の総投与日数の中央値は 792.25 日（範囲：121～850）（すなわち 2.17 年）であった。

09-06-0298 試験では、被験者は 3 剤併用投与の一環として最長 60 箇月間、ロナファルニブの投与を受けた（そのうち 26 例は 07-01-0007 試験で 2 年以上の単剤投与を受けていた）。全体で、本試験の 3 剤併用投与期間中のロナファルニブの総投与日数の中央値は 1702.0 日（範囲 : 185～2240）（すなわち 4.66 年）であった。第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の被験者は、最長 96 箇月間（3 剤併用投与の一環として最長 60 箇月間及び単剤投与として最長 36 箇月間）、ロナファルニブの投与を受けた。全体で、この試験期間中の治験薬の総投与日数の中央値は 825.0 日（範囲 : 81～1313）（すなわち 2.26 年）であった。第 2 群／ProLon2 の被験者は、最長で合計 36 箇月間、ロナファルニブの単剤投与を受けた。全体で、この被験者群の治験薬の総投与日数の中央値は 711.50 日（範囲：8～1148 日）（すなわち 1.95 年）であった。

効果の持続に関して正式な解析は実施されなかったが、3.2.1 に記載した生存解析は、ロナファルニブの投与により、投与開始後 3 年時点で打ち切り又は最終追跡調査時点で打ち切りのいずれの場合でも、統計的に有意な生存ベネフィットが得られることを示している。ロナファルニブ例では、未治療対照例と比較して統計的に有意な生存期間（投与開始後 3 年時点で打ち切り）の延長が認められた（平均 2.828 年及び 2.340 年、p=0.0002、層別ログランク検定）。生存期間のこの改善は、最終追跡調査時点で打ち切りとした場合も統計的に有意であり（平均 8.097 年及び 5.324 年、p<0.0001、層別ログランク検定）、全生存期間の差は 2.773 年であった。

7. 結論

現在承認されている HGPS 及び PL の治療法はなく、これまでのところ、ロナファルニブがこの患者集団における治療に関連する有意な生存ベネフィットを示した唯一の治療薬である。非盲検、単群試験である 07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験の被験者データは、頸動脈のエコー輝度及び PWV_{cf} などの心血管特性に関して、ロナファルニブの有効性のエビデンスを示している。07-01-0007 試験（ProLon1）及び 09-06-0298 試験（第 2 群／ProLon2）の HGPS 患者を対象とした生存率の観察コホート研究から、HGPS 患者の生存期間の延長についてロナファルニブ単剤投与の有効性を示すエビデンスが得られた。対照被験者は別の自然経過コホートから得た。

07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験では、体重増加率が有効性の主要評価項目であった。PRF 臨床及び研究データベース計画から得られたデータによると、HGPS の小児患者は、生後約 24 箇月から正常以下の体重増加を示すが、これは各小児で経時的に一貫しており、体重増加率は正常な体重増加を 2 標準偏差以上下回っている。HGPS の小児患者は成長のために十分なカロリー摂取を受けた。プロジェリアでは消化管異常は知られていないため、急激な成長不良は脂肪細胞や骨細胞などの細胞に発現するプロジェリンの異常に起因する可能性がある。全体で、ProLon1、第 1 群 3 剤併用投与、第 1 群単剤継続投与及び第 2 群／ProLon2 では、それぞれ被験者の 39.3%、30.0%、26.1%及び 36.4%が体重増加の傾きの 50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した。

ロナファルニブの投与により、確立されている心血管疾患マーカーである PWV_{cf} 及び頸動脈のエコー輝度が改善された。HGPS 及び PL の患者においてベースライン時に観察される正常値を超えるエコー輝度は、血管平滑筋細胞（VSMC）の喪失と関連しており、これらは細胞外マトリックス（ECM）に置換されて線維化に至る（Gerhard-Herman et al., 2012; Gordon et al., 2012）。VSMC を ECM で置き換えるこの現象は、プロジェリンによる急速進行型のアテローム性動脈硬化症及びマウスモデルにおけるプラーク脆弱性の増加とともに、プロジェリンにより誘発される可能性がある（Hamczyk et al., 2018）。さらに、プロジェリアにおけるアテローム性動脈硬化症の重症度は、ヒトの状態における ECM の増加と相関する（Olive et al., 2010）。

ロナファルニブ単剤投与を受けた HGPS 及び PL の患者における頸動脈のエコー輝度の低下は、血管壁の炎症及び線維症の減少を示唆している。これらの血管壁の変化は、心血管機能のマーカーである PWV_{cf} の低下及び将来の心血管イベントの既知の予後リスク因子と関連した。09-06-0298 試験で 3 剤併用投与を受けた被験者を除き、HGPS 及び PL の患者において PWV_{cf} の臨床的に意味のある改善が認められた。観察された臨床的な心血管系の改善は、観察コホート生存試験（surv-analysis）を実施するきっかけとなった。

観察コホート生存試験（surv-analysis）の HGPS 患者では、マッチさせた未治療対照と比較して、臨床的に意義があり、かつ統計的に有意なロナファルニブによる生存ベネフィットが認められた。実施したすべての解析において、この治療に関連する生存ベネフィットが明らかであり、解析に使用した未治療患者の選択に用いたマッチング法には依存しなかった。これらの結果の内的整合性及び頑健性は、報告されているロナファルニブ単剤投与の生存ベネフィットの確信を高めるものである。さらに、結果はロナファルニブに対する極端なバイアスのために最も好ましくないマッチング法では生存ハザード比、死亡率又は死亡リスクに対して統計学的に有意ではなかったに

もかかわらず、特に未治療集団に好ましくなるようにしたマッチング法でさえ、生存率及び死亡率に対する治療効果の臨床的に意味のある点推定値（それぞれ 65%及び 48%を超える低下）が引き続き得られている。

HGPS 患者では、ロナファルニブ単剤投与により、臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な生存期間の延長（最長 2.773 年）が認められ、死亡率が低下した。

なお、日本人においても同様の有効性プロファイルであった。

8. 参考文献

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

9. 付録

表 9-1 有効性試験の結果

試験番号	投与群	組入れ例数／完了例数	体重増加の傾きの50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した被験者数（%）	検定／p 値	副次評価項目 [ab]：頸動脈超音波検査のベースラインからの低下の中央値	検定 p 値 [a]	副次評価項目 [b]：PWVcf のベースラインからの変化率	検定 p 値
07-01-0007	ProLon1	29/28	11 (39.3%)	p<0.0001	ALNW 10th：-15.75 ALNW 50th：-17.00 ADNW 10th：-29.00 ADNW 50th：-42.50 IM 10th：-15.25 IM 50th：-23.50	Wilcoxon 符号付順位検定 ALNW 10th：p=0.0703 ALNW 50th：p=0.0367 ADNW 10th：p=0.0271 ADNW 50th：p=0.0271 IM 10th：p=0.0070 IM 50th：p=0.0018	-15.30%	Wilcoxon 符号付順位検定 p=0.0028
09-06-0298 （第 1 群：3 剤併用投与）	第 1 群：3 剤併用投与	47/37	12 (30.0%)	p<0.0001	ALNW 10th：N/A ALNW 50th：46.25 ADNW 10th：N/A ADNW 50th：79.50 IM 10th：N/A IM 50th：21.00	Wilcoxon 符号付順位検定 ALNW 10th：N/A ALNW 50th：p<0.0001 ADNW 10th：N/A ADNW 50th：p<0.0001 IM 10th：N/A IM 50th：p=0.0004	-1.95%	Wilcoxon 符号付順位検定 p=0.9781
09-06-0298 （第 1 群：単剤継続投与）	第 1 群：単剤継続投与	36/30	6 (26.1%)	p=0.0002	ALNW 10th：-20.50 ALNW 50th：-11.00 ADNW 10th：-44.00 ADNW 50th：-33.00 IM 10th：-16.50 IM 50th：-20.00	Wilcoxon 符号付順位検定 ALNW 10th：p=0.0003 ALNW 50th：p<0.0001 ADNW 10th：p=0.0003 ADNW 50th：p=0.0002 IM 10th：p=0.0167 IM 50th：p=0.0057	-6.25%	Wilcoxon 符号付順位検定 p=0.2679

試験番号	投与群	組入れ例数／完了例数	体重増加の傾きの50%以上の増加又は負の傾きから正の傾きへの変化を達成した被験者数（%）	検定／p 値	副次評価項目 [ab]：頸動脈超音波検査のベースラインからの低下の中央値	検定 p 値 [a]	副次評価項目 [b]：PWVcf のベースラインからの変化率	検定 p 値
09-06-0298（第 2 群：単剤投与）	第 2 群／ProLon2：単剤投与	35/25（継続中 1）	8 (36.4%)	p<0.0001	ALNW 10th：-48.50 ALNW 50th：-31.50 ADNW 10th：-53.50 ADNW 50th：-59.50 IM 10th：-11.75 IM 50th：-22.00	Wilcoxon 符号付順位検定 ALNW 10th：p<0.0001 ALNW 50th：p=0.0013 ADNW 10th：p<0.0001 ADNW 50th：p<0.0001 IM 10th：p=0.0350 IM 50th：p=0.0016	-5.60%	Wilcoxon 符号付順位検定 p=0.0171

ADNW = 外膜深部の近位壁、ALNW = 外膜内腔側の近位壁、IM = 内膜中膜、N/A = 該当なし、PWV_{cf} = 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度
[a] 10th 及び 50th は、それぞれ 10 パーセンタイル及び 50 パーセンタイルで分析したデータを示す。
[b] 本表に含まれていないその他の副次評価項目は 07-01-0007 試験の CSR 及び 09-06-0298 試験の CSR に示す。

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

2.7.4 臨床的安全性の概要

アンジェス株式会社

目次

略語一覧表 7
1. 緒言 9
1.1. 背景 9
1.2. 予定される適応症及び用量 10
1.3. 安全性に関する併合解析 11
2. 安全性に関連する調査 12
2.1. 07-01-0007 試験（ProLon1） 12
2.2. 09-06-0298 試験（第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与／第 2 群［ProLon2］） 13
2.2.1. 第 1 群（3 剤併用投与） 13
2.2.2. 単剤投与 13
2.3. 総合的な安全性評価計画 17
3. 投与状況 18
3.1. 被験者の内訳 18
3.1.1. ProLon1 及び ProLon2 18
3.1.2. 第 1 群（3 剤併用投与） 18
3.1.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与） 18
3.2. ロナファルニブの投与 21
3.2.1. ProLon1 及び ProLon2 21
3.2.2. 第 1 群（3 剤併用投与） 22
3.2.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与） 22
4. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
4.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性 23
4.1.1. ProLon1 及び ProLon2 23
4.1.2. 第 1 群（3 剤併用投与） 23
4.1.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与） 24
4.2. 併用治療 28
4.2.1. ProLon1 及び ProLon2 28
4.2.2. 第 1 群（3 剤併用投与） 28
4.2.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与） 28
5. 臨床試験における有害事象 29
5.1. 全体的な有害事象の発現 29
5.1.1. 全体の解析 29
5.1.2. 部分集団解析 31
5.2. 有害事象の表示及び発現頻度 32
5.2.1. 主な試験治療下で発現した有害事象 32
5.2.2. 試験治療下で発現した有害事象の重症度 35
5.2.3. 試験治療下で発現した有害事象と治験薬との関連性 38

5.3. 死亡、有害事象による中止、その他の重篤な有害事象又は重篤な可能性のある有害事象の表示及び解析 41
5.3.1. 死亡 41
5.3.2. 重篤な有害事象 48
5.3.3. 試験治療下で発現した有害事象による減量又は投与中止 50
5.3.4. 個別有害事象の文章による説明 50
5.4. 特に注目すべき試験治療下で発現した有害事象 51
5.4.1. 胃腸の事象 51
5.4.2. 脱水 51
5.4.3. 肝機能検査値異常 52
5.4.4. 眼の障害 52
5.4.5. 血液学的事象 52
5.4.6. 電解質異常 53
5.4.7. 腎機能障害 53
6. 臨床試験における臨床検査値の評価 55
6.1. 血液学的検査 55
6.1.1. 全体の解析 55
6.1.2. 部分集団解析 59
6.2. 血液生化学検査 59
6.2.1. 全体の解析 59
6.2.2. 部分集団解析 63
6.3. 尿検査 63
6.3.1. 全体の解析 63
6.3.2. 部分集団解析 63
7. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 64
7.1. バイタルサイン 64
7.1.1. 全体の解析 64
7.1.2. 部分集団解析 65
7.2. 心電図 65
7.2.1. 全体の解析 65
7.2.2. 部分集団解析 70
7.2.3. 高精度 QT を評価する第 I 相試験 70
7.3. 身体的検査 70
8. 日本人の成績 71
9. 臨床試験以外の情報源から得られた有害事象（臨床検査値異常を含む）－市販後安全性 73
10. 動物データ 74
11. 副作用の用量反応に関する情報の解析 77
12. 薬物相互作用 78
12.1. 他の医薬品がロナファルニブに及ぼす影響 78

12.2. ロナファルニブが他の医薬品に及ぼす影響 79
12.2.1. HMG-CoA 還元酵素阻害薬（「スタチン系薬」） 79
12.2.2. CYP3A の基質 80
12.2.3. ロペラミド 80
12.2.4. CYP2C19 基質 80
12.2.5. P-gp の基質 80
12.2.6. MATE1 の基質 80
12.2.7. その他の相互作用 81
13. 特別な集団及び状況下における安全性 82
13.1. 内因性要因 82
13.1.1. 年齢及び性別 82
13.1.2. 肝機能障害 82
13.1.3. 腎機能障害 83
13.2. 外因性要因 83
13.2.1. 食事 83
13.3. 妊婦及び授乳婦への投与 84
13.4. 過量投与 84
13.5. 乱用の可能性 84
13.6. 離脱作用 84
14. 主な注目すべき特性以外の薬理学的特性 85
15. 長期安全性 86
16. がん患者及び D 型肝炎患者への使用 87
16.1. 腫瘍学プログラム 87
16.2. D 型肝炎プログラム 89
17. 要約、考察及び結論 91
17.1. 要約及び考察 91
17.2. 結論 92
18. 参考文献 93
付録 1. 被験者フローチャート 95

表一覧

表 2.2.2.2-1　臨床的安全性試験の説明.....15
表 2.3-1　部分集団解析の要約.....17
表 3.1.3-1　被験者の組入れ及び内訳－すべての被験者.....20
表 3.2-1　ロナファルニブの累積曝露期間－安全性解析対象集団.....21
表 4.1.3-1　投与群別の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約－安全性解析対象集団..25
表 5.1.1-1　試験治療下で発現した有害事象の投与群別の要約－安全性解析対象集団.....31
表 5.2.1.1-1　いずれかの試験集団で発現頻度が 20%以上であった主な試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団.....34
表 5.2.2.1-1　いずれかの試験集団で被験者の 5%超に発現した CTCAE グレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団.....36
表 5.2.3.1-1　いずれかの試験集団で 5%超の被験者に発現した治療に関連する試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団.....39
表 5.3.1-1　死亡に至った試験治療下で発現した有害事象.....42
表 5.3.1.3-1　死亡に至った試験治療下で発現した有害事象－安全性解析対象集団.....45
表 5.3.2.1.1-1　試験治療下で発現した重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団.....48
表 5.4.5-1　治療に関連する特に注目すべき試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－ProLon1、安全性解析対象集団.....54
表 6.1.1-1　来院別の正常基準範囲と比較した臨床検査値のベースラインからの変化の要約：血液学的検査－ProLon1 及び ProLon2 の併合群.....56
表 6.2.1-1　CTCAE グレード別のベースラインから投与終了時までの臨床検査値の変化の要約：血液生化学検査－ProLon1 及び ProLon2 の併合群.....60
表 7.2.1-1　臨床的に重大な可能性のある ECG 所見（QTcB）－安全性解析対象集団.....68
表 7.2.1-2　臨床的に重大な可能性のある ECG 所見（QTcF）－安全性解析対象集団.....69
表 8-1　日本人 3 例の臨床試験参加状況.....71
表 8-2　日本人 3 例の患者背景と報告された副作用.....71
表 10-1　ロナファルニブを経口投与したときの全身曝露量の比較.....75
表 12-1　ロナファルニブと他の医薬品との相互作用.....78
表 16.1-1　がんを対象とした試験の投与期間中に発現した治療と関連する有害事象の要約（発現頻度 10%以上、発現頻度の高い順、2009 年 8 月 31 日時点）.....88

図一覧

図 2-1　ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロジェロイド・ラミノパチーを対象としたロナファルニブの臨床試験における被験者の流れ 12
図 3.1.3-1　ISS 試験対象集団の内訳 19
図 5.3.1-1　プロジェリアを対象としたロナファルニブの試験：被験者フローチャート（死亡） 43
図 7.1.1-1　来院別の拡張期血圧のベースラインからの変化の箱ひげ図－ProLon1 及び ProLon2 の併合 64
図 7.1.1-2　来院別の収縮期血圧のベースラインからの変化の箱ひげ図－ProLon1 及び ProLon2 の併合 65

略語一覧表

略語／用語	定義	日本語
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学
ATU	Authorization Temporary Utilization	一時的使用承認
AUC	area under the concentration versus time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration versus time curve from time zero to 24 hours post-dose	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDI	drug to drug interaction	薬物相互作用
ECG	electrocardiogram	心電図
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HDV	hepatitis delta virus	D 型肝炎ウイルス
HGPS	Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HLT	High Level Terms	高位語
IND	Investigational New Drug Application	治験許可申請
ISS	Integrated summary of safety	安全性に関する併合解析
LMNA	Lamin A/C	ラミン A/C
LVH	left ventricular hypertrophy	左室肥大
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NA	not available	該当なし
NOS	not otherwise specified	特定不能
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	Permeability-glycoprotein	透過性糖タンパク質
PL	progeroid laminopathies	プロジェロイド・ラミノパチー
PRF	Progeria Research Foundation	プロジェリア研究財団
PK	pharmacokinetic	薬物動態
ROW	rest of world	その他の地域
RTV	Ritonavir	リトナビル
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SPRI	Schering-Plough Research Institute	Schering-Plough Research Institute

略語／用語	定義	日本語
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TRAE	treatment related TEAEs	治療に関連する TEAE
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	Bazett's QTc	Bazett 補正式による QTc
QTcF	Fridericia's QTc	Fridericia 補正式による QTc
ZMPSTE24	Zinc metallopeptidase STE24	亜鉛メタロペプチダーゼ STE24

1. 緒言

1.1. 背景

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、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）。

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*遺伝子の変異、又は亜鉛メタロペプチダーゼSTE24（*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、プロジェリン様タンパク質（Gordon et al., 2019）が生成される。プロジェリン及びプロジェリン様タンパク質の持続的なファルネシル化は、それらが内部核膜と関連し、細胞障害を引き起こす能力に重要である（Goldman et al., 2004; Cao et al., 2007）。

わが国では、現在承認されているHGPS及びPLの治療法はなく、ロナファルニブが疾患の原因となる経路に作用する治療法となる可能性がある。

ロナファルニブはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の一つであり、ファルネシルトランスフェラーゼ上のCAAX部位に可逆的に結合する（IC_{50}=1.9 nM）（Basso et al., 2006）ことで、ファルネシル化とそれに続くファルネシル化プロジェリン及びプロジェリン様タンパク質の蓄積を防止する（Kieran et al., 2014）。

*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）
- 重度の末期心血管疾患を示すHGPSマウスモデルにおける生存率、動脈構造及び心機能の改善（Murtada et al., 2023）
- 核膜形態の改善（モジュール5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper）

また、HGPS患者におけるロナファルニブの投与は、中枢神経系腫瘍の小児患者において実証さ

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

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 相試験並びにがんを対象とした第 I、II 及び III 相試験の治験依頼者である。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 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ており、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対応、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負う。さらに、Eiger 社は、慢性 D 型肝炎ウイルス（HDV）感染の治療薬候補として、リトナビル（RTV）の併用下でロナファルニブを評価している。

全体で、ロナファルニブは約 2000 例の患者／被験者で検討されており、その内訳は健康被験者200例、成人及び小児がん患者1500例超、HDV患者120例超、HGPSの小児患者80例超である。腫瘍治療薬候補としてのロナファルニブの開発中、小児患者を対象とした 1 つの医師主導型第 I 相試験が実施され、中枢神経系腫瘍を有する小児（3.9～19.5 歳）にロナファルニブ（70～150 mg/m^2）が投与された。ロナファルニブの腫瘍学プログラムは、安全性と関連しない理由により最終的に中止された。HDV 及びがん患者におけるロナファルニブの使用に関する要約を 16 章に示す。

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

ロナファルニブは、HGPS 及び PL において疾患プロセスに対する有意な生存ベネフィット及び効果を示した唯一の化合物である。最初の第 II 相試験（07-01-0007 試験、ProLon1）は、HGPS 又は PL の患者を対象にロナファルニブの有効性及び安全性を評価する、非盲検、単群試験であり、被験者は 2 年間以上にわたりロナファルニブの投与を受けた。本試験を完了した被験者を、2 つ目の第 II 相試験（09-06-0298 試験、3 剤併用投与試験）への組入れに適格とした。3 剤併用投与試験（ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸）は、ProLon1 からの被験者群及び未治療被験者群から構成された。これらの被験者をまとめて 09-06-0298 試験の第 1 群とする。3 剤併用投与では、ロナファルニブ単剤投与と比べてベネフィットの増加は認められなかった。そのため、試験デザインを修正した。プラバスタチン及びゾレドロン酸を中止したが、被験者は単剤継続投与でロナファルニブの投与を継続した。さらに、09-06-0298 試験の単剤継続投与には新規の未治療被験者コホートも組み入れた。これらの被験者を第 2 群（ProLon2）とする。これらの試験の詳細を 2 章に示し、試験間の被験者の流れを図 2-1 に示す。

1.2. 予定される適応症及び用量

ロナファルニブは、以下を適応とするファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である。

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

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。

1.3. 安全性に関する併合解析

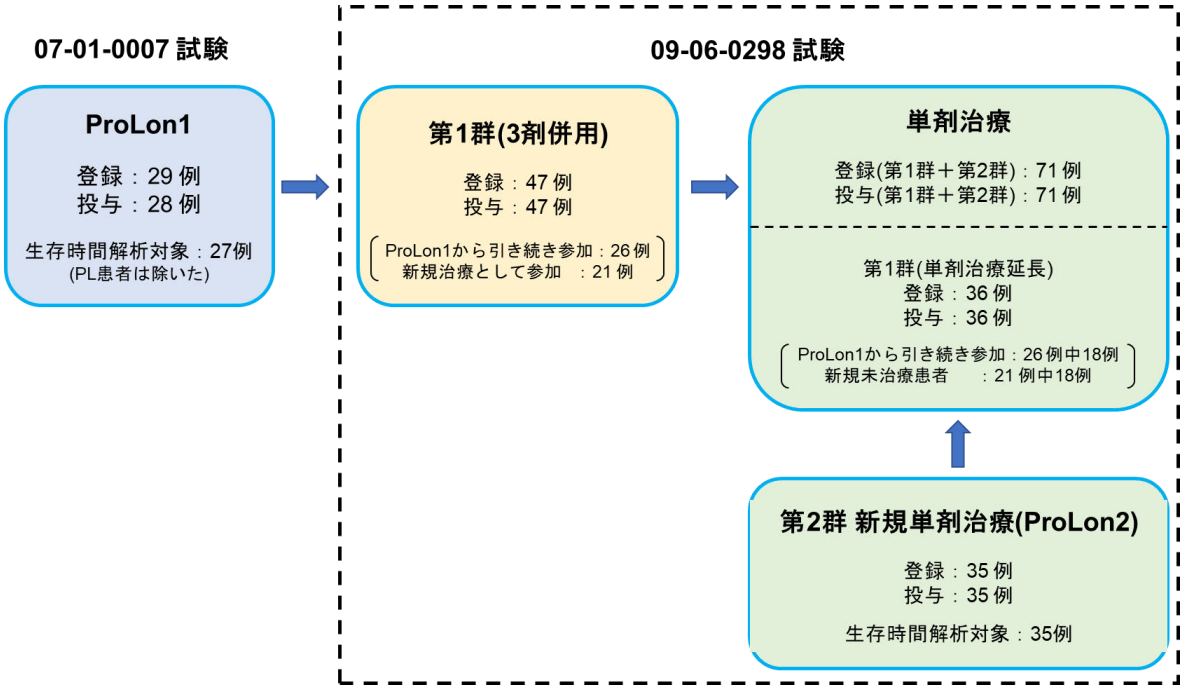
本疾患は極めてまれな性質のものであることと、これらの患者集団を対象とした臨床試験が限定的であることから、モジュール 2.7.4「臨床的安全性の概要」は、安全性に関する併合解析（ISS）の叙述部分として詳細に記載されているが、モジュール 2 で推奨されるサイズ制限を十分に満たす簡潔なものである。

したがって、ISS をモジュール 2 及びモジュール 5 で分割し、叙述部分をモジュール 2.7.4 に、付録となる表、図、一覧表及び ISS の統計解析計画書（SAP）をモジュール 5.3.5.3 に示す。

2. 安全性に関連する調査

2 つの臨床試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）から、HGPS 及び PL の被験者にロナファルニブを単剤投与したときの安全性を評価するデータが得られている。臨床試験間の被験者の流れを図 2-1 に、概要を表 2.2.2.2-1 に示す。併合方法及び全体的な安全性評価計画を 2.3 項に示す。2.3 項で考察したように、実施中の 3 つ目の臨床試験である 0000170505 試験（ロナファルニブ＋エベロリムス投与試験）の結果は、本初回申請には含まれていない。さらに、男女の健康被験者を対象にロナファルニブの反復投与が心臓再分極に及ぼす影響を評価する第 I 相、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、高精度 QTc 評価試験（EIG-LNF-022 試験）の結果を 7.2.3 項で考察する。

図 2-1　ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロジェロイド・ラミノパチーを対象としたロナファルニブの臨床試験における被験者の流れ



3 剤併用＝ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸

2.1. 07-01-0007 試験（ProLon1）

07-01-0007 試験は、HGPS 又は PL の小児患者（3 歳以上）を対象に、ロナファルニブの単剤投与の治療効果を評価する第 II 相、非盲検、単群、用量漸増試験であった。115 mg/m^2 でロナファルニブの投与を開始し、約 4 箇月後に忍容性が良好であった場合、150 mg/m^2 に増量した。29 例が組み入れられ、1 例が投与を受ける前に本試験を中止した。投与を受けた 28 例のうち、26 例は古典型 HGPS（すなわち、G608G［GGC>GGT］変異）、1 例は非古典型変異、1 例は PL を有していた。全例が、ロナファルニブ 115 mg/m^2 BID（12 時間ごと）経口投与を受け、150 mg/m^2 へ増量する予定であった。薬剤投与に関連する重大な毒性が認められない場合、24～30 箇月間投与を継続した。被験者は少なくとも 16 週間ごとに実施医療機関への規定来院を実施した。

安全性の評価には、有害事象（AE）データ、臨床検査データ（血液学的検査及び血液生化学検

査）、バイタルサイン、身体的検査データ及び心電図（ECG）データの収集を含めた。
本試験を完了した被験者を、09-06-0298 試験への組入れに適格とした（2.2 項）。

2.2. 09-06-0298 試験（第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与／第 2 群［ProLon2］）

本 3 剤併用投与試験は、HGPS 又は PL の小児患者を対象に、ロナファルニブとプレニル化阻害剤のプラバスタチン及びゾレドロン酸の併用投与の治療効果を評価するための第 II 相、非盲検、単群試験であった（Gordon et al., 2016）。3 剤併用投与群の被験者コホート（第 1 群、2.2.1 項）では、ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸が最長 60 箇月間投与された。
投与 40～52 箇月時の来院までの結果から、ProLon1（2.1 項）の単剤投与に関連するロナファルニブ単剤投与と比較して 3 剤併用投与による更なるベネフィットは認められなかった。その結果、プラバスタチン及びゾレドロン酸の投与は中止され、本試験は改訂され、第 1 群の被験者にはロナファルニブの単剤投与を継続することとした（第 1 群単剤継続投与、2.2.2.1 項）。未治療被験者からなる 2 つ目のコホートも組み入れられ、ロナファルニブの単剤投与を受けた（第 2 群、ProLon2、2.2.2.2 項）。
安全性評価には、AE データ、臨床検査データ、バイタルサイン及び ECG データの収集を含めた。

2.2.1. 第 1 群（3 剤併用投与）

47 例（1 歳以上）を第 1 群に組み入れた。内訳は、古典型 HGPS が 38 例、非古典型変異が 5 例、PL が 4 例であった。26 例は 07-01-0007 試験（2.1 項）で 2 年以上の継続的なロナファルニブ単剤投与を受けており、21 例は未治療であった。ロナファルニブの用量は 150 mg/m^2 BID 経口投与とした。プラバスタチンは体重 10 kg 未満の被験者には 5 mg、10 kg を超える被験者には 10 mg を 1 日 1 回経口投与、ゾレドロン酸は 30 分かけて静脈内投与（ベースライン時：0.0125 mg/kg、投与 6、12 及び 18 箇月時並びに試験終了時：0.05 mg/kg）した。治験実施計画書の初版の予定試験期間は 24 箇月であった。その後、治験実施計画書を変更し、投与 40～52 箇月時の来院時に主要評価項目を評価するため、合計 60 箇月までの任意の継続投与を含めることとした。第 1 群の実施医療機関への来院は、投与 6、12、18、40～52、60 及び 84～96 箇月時（各来院について±4 週間）に実施し、中間病歴を評価した。40～52 箇月時の来院を評価項目の評価に関する最終来院とみなした。
3 剤併用投与の中止後、第 1 群の被験者はロナファルニブの単剤継続投与に参加することが許可された（2.2.2.1 項）。

2.2.2. 単剤投与

第 1 群及び第 2 群の 71 例が組み入れられ、71 例が朝食及び夕食後にロナファルニブ 150 mg/m^2 の BID 単剤経口投与を受けた。

2.2.2.1. 第 1 群単剤継続投与

プラバスタチン及びゾレドロン酸による 3 剤併用投与の中止後（2.2.1 項）、第 1 群の 36 例が単剤継続投与に組み入れられた（ProLon1 から継続して参加した 18 例及び最初は未治療で 3 剤併用投与を受けた 18 例）（図 2-1）。2 つの単剤継続投与（最初の 24 箇月間の継続投与とその後の 12 箇月間の継続投与、合計 36 箇月間の単剤投与）を実施した。その結果、第 1 群の被験者は、最長 96 箇月間（3 剤併用投与の一環として最長 60 箇月間及び単剤投与として最長 36 箇月間）、ロナフ

ァルニブの投与を受けた。3 剤併用投与の中止後の次の来院を単剤継続投与のベースラインとみなした。その後の実施医療機関への来院は投与終了時（投与 84～96 箇月時）に実施した。6 週間後、その後は 3～6 箇月ごとに投与 3、6、12、18 及び 24 箇月時に電話連絡を行い、安全性について聴取した。

2.2.2.2. 第 2 群 ProLon2

未治療被験者 40 例を組み入れるために、ロナファルニブ単剤投与群を拡大した（第 2 群）。第 2 群の被験者は 24 箇月間の評価を受け、12 箇月間の継続投与が提案された。これにより、第 2 群の被験者は最長 36 箇月間の単剤投与の評価を受けることができる。予定された 40 例のうち、未治療被験者 35 例が組み入れられ、ロナファルニブの単剤投与を受けた。ProLon2 の実施医療機関への来院は、ベースライン時及び投与終了時（投与 24～36 箇月時）に実施した。6 週間後、その後は 3～6 箇月ごとに投与 3、6、12、18 及び 24 箇月時に電話連絡を行い、安全性について聴取した。

表 2.2.2.2-1　臨床的安全性試験の説明

試験番号	施設数／場所（開始～完了）	総組入れ例数（予定数／実数）	デザイン／対照	投与経路及び投与レジメン	対象集団	投与群別被験者数（組入れ例数／投与例数）	試験期間	性別ごとの投与例数 年齢の中央値（範囲）
07-01-0007（ProLon 1）	1 施設／ボストン小児病院（20[redacted]～20[redacted]年）	予定数：25～30 例 実数：29 例	非盲検、単群	ロナファルニブの経口投与を 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 115 mg/m^2（又は 115 mg/m^2 から 90 mg/m^2、90 mg/m^2 から 70 mg/m^2）への一段階の減量（薬剤に関連するグレード 3～4 の毒性の場合）及びその後の一段階の増量（例：115 mg/m^2 から 150 mg/m^2）は許容された。	HGPS 及び PL 患者	29/28 例	24～30 箇月	M11/F17、7.5 歳（3～16 歳）
09-06-0298（第 1 群：3 剤併用投与）	1 施設／ボストン小児病院（20[redacted]～20[redacted]年）	予定数：39～45 例 実数：47 例	非盲検、単群（3 剤併用投与）	ロナファルニブ 150 mg/m^{2}を BID 経口投与 115m g/m^2（又は 115 mg/m^2 から 90 mg/m^2、90 mg/m^2 から 70 mg/m^2）への一段階の減量（薬剤に関連するグレード 3～4 の毒	HGPS 及び PL 患者	47/47 例	24～60 箇月	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与：M11/F15、7.0 歳（3～16 歳） 新規第 1 群 3 剤併用投与：M9/F12、3.0 歳（1～17 歳）

試験番号	施設数／場所（開始～完了）	総組入れ例数（予定数／実数）	デザイン／対照	投与経路及び投与レジメン	対象集団	投与群別被験者数（組入れ例数／投与例数）	試験期間	性別ごとの投与例数 年齢の中央値（範囲）
				性の場合）及びその後の一段階の増量は許容された。 プラバスタチン 5～10 mg を QD 経口投与 ゾレドロン酸 0.0125～0.05 mg/kg を、ベースライン時及び投与 6、12 及び 18 箇月時並びに投与終了時に IV 投与				
09-06-0298（第 1 群単剤継続投与）	1 施設／ボストン小児病院（20[redacted] 年～継続中）	予定数：36 例 実数：36 例	以下を含む非盲検単剤投与試験：3 剤併用投与試験の被験者（ProLon1 第 1 群単剤投与：18 例、新規第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与：18 例）	ロナファルニブ 150 mg/m²を BID 経口投与	HGPS 及び PL 患者	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与：18/18 例新規第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与：18/18 例	24～36 箇月	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与： M6/F12、7.0 歳（3～12 歳） 新規第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与： M7/F11、3.0 歳（1～10 歳）
09-06-0298（第 2 群 ProLon 2）	1 施設／ボストン小児病院（20[redacted] 年～継続中）	予定数：未治療被験者 40 例 実数：35 例	未治療被験者	ロナファルニブ 150 mg/m²を BID 経口投与	HGPS 及び PL 患者	35/35 例	24～36 箇月	M22/F13、6.0 歳（2～17 歳）

BID = 1 日 2 回、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、IV = 静脈内、M = 男性、PL = プロジェロイド・ラミノパチー、QD = 1 日 1 回

2.3. 総合的な安全性評価計画

ロナファルニブ単剤投与を受けた被験者（2.1 項及び 2.2.2 項）を評価する完全な安全性パッケージ、並びに 3 剤併用投与の一部としてロナファルニブの投与を受けた被験者（2.2.1 項）の因果関係のある重篤な AE（SAE）及び死亡について併合解析を実施した。その後、09-06-0298 試験の 3 剤併用投与及びその後の単剤継続投与期の安全性情報更新のための CSR 改訂に伴い、安全性プロファイルを充実させるため、併合解析の一部を更新した。これらの結果について、本モジュール 2.7.4 並びに関連する表、一覧及び図（モジュール 5.3.5.3 iss）に示す。

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

- ProLon1：07-01-0007 試験で投与を受けたすべての被験者
- ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）：ProLon1 に参加した後 09-06-0298 試験の第 1 群で 3 剤併用投与を受けたすべての被験者
- ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）：ProLon1 に参加し 09-06-0298 試験の第 1 群で 3 剤併用投与を受けたのち、ロナファルニブ単剤投与を受けたすべての被験者
- 新規第 1 群（3 剤併用投与）：ロナファルニブの治療経験がなく、09-06-0298 試験の第 1 群に参加し 3 剤併用投与を受けたすべての被験者
- 新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）：ロナファルニブの治療経験がなく、09-06-0298 試験の第 1 群に参加し、3 剤併用投与を受けたのちロナファルニブ単剤投与を受けたすべての被験者
- ProLon2：ロナファルニブの治療経験がなく、09-06-0298 試験の第 2 群としてロナファルニブの単剤投与を受けたすべての被験者

本申請の目的上、ロナファルニブ単剤投与を受けた未治療被験者の安全性プロファイルを中心に考察する（ProLon1 及び第 2 群［ProLon2］、以下を参照）。実施中のロナファルニブ+エベロリムス投与試験（0000170505 試験）のデータは本製造販売承認申請には含まれていない。

特定の安全性評価項目を部分集団別に要約した（表 2.3-1）。各カテゴリー内では、各要約レベルで被験者を 1 回のみカウントした。例えば、試験対象集団内で AE データを要約する場合、各被験者の AE は、器官別大分類及び基本語別に、重症度及び治験薬との関連性が最も高いもので 1 回のみカウントした。

表 2.3-1 部分集団解析の要約

部分集団	指定値
年齢群	1～11 歳、12～18 歳未満
性別	男性、女性
遺伝子型	古典型 HGPS、非古典型 HGPS、PL
地域	欧州、北米及びその他の地域 [a]

HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、PL =プロジェロイド・ラミノパチー
[a] その他の地域にはアフリカ、アジア及びラテンアメリカの国々が含まれる。

3. 投与状況

全体として、07-01-0007 試験（ProLon1）及び 09-06-0298 試験（3 剤併用投与、ProLon2）において、HGPS 又は PL の重複のない被験者計 84 例にロナファルニブが投与された。ロナファルニブの投与を受けたすべての被験者の追跡調査期間を付録 1.に示す。

3.1. 被験者の内訳

すべての被験者の内訳を図 3.1.3-1 及び表 3.1.3-1 に示す。

3.1.1. ProLon1 及び ProLon2

未治療でロナファルニブの投与が 1 回以上確認された 63 例（07-01-0007 試験［ProLon1］の 28 例及び 09-06-0298 試験の ProLon2 の一部としての 35 例）が、ProLon1 及び ProLon2 併合安全性解析対象集団に組み入れられた。このうち 52 例（81.3%）が試験を完了し、11 例（17.2%）が投与を中止した。投与中止の主な理由は、親又は保護者による中止又は死亡（各 4 例［36.4%］）であった。全般的に、被験者の内訳は ProLon1 と ProLon2 で類似していたが、試験を中止した被験者は大多数が ProLon2 で 9 例（25.7%）であったのに対し、ProLon1 では 2 例（6.9%）であった（図 3.1.3-1 及び表 3.1.3-1）。ProLon2 では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例に発現した（5.1 項）。

3.1.2. 第 1 群（3 剤併用投与）

合計 47 例が組み入れられ、09-06-0298 試験の一環として 3 剤併用投与（ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸）が 1 回以上確認された。このうち 26 例が ProLon1（07-01-0007 試験）で 2 年以上の継続的なロナファルニブ単剤投与を受けており、21 例が未治療（新規第 1 群［3 剤併用投与］）であった。ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）の被験者のうち、18 例（69.2%）が試験を完了し、8 例（30.8%）が投与を中止した。投与中止の理由は、死亡（4 例［50%］）、親／保護者による中止（2 例［25.0%］）、治験担当医師による中止（1 例［12.5%］）及び被験者による中止（1 例［12.5%］）であった。新規第 1 群（3 剤併用投与）の被験者のうち、19 例（90.5%）が試験を完了し、2 例（9.5%）が死亡のため投与を中止した（図 3.1.3-1 及び表 3.1.3-1）。試験中止に至った試験治療下で発現した有害事象 TEAE はなかった。

3.1.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）

合計 36 例が組み入れられ、3 剤併用投与の中止後、09-06-0298 試験の一環としてロナファルニブの単剤投与が 1 回以上確認された。このうち 18 例が ProLon1 から継続して参加して 3 剤併用投与を受けており、他の 18 例が最初は未治療で 3 剤併用投与を受けた。ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）で最初に投与を受けた 18 例のうち、14 例（77.8%）が試験を完了し、4 例（22.2%）が死亡した。新規第 1 群（3 剤併用投与）のうち、16 例（88.9%）が試験を完了し、2 例（11.1%）が死亡した（図 3.1.3-1 及び表 3.1.3-1）。試験中止に至った TEAE はなかった。

図 3.1.3-1　ISS 試験対象集団の内訳

ISS　分析集団の内訳

ProLon 1（赤）：
07-01-0007試験で治療をされた全例（N=28）

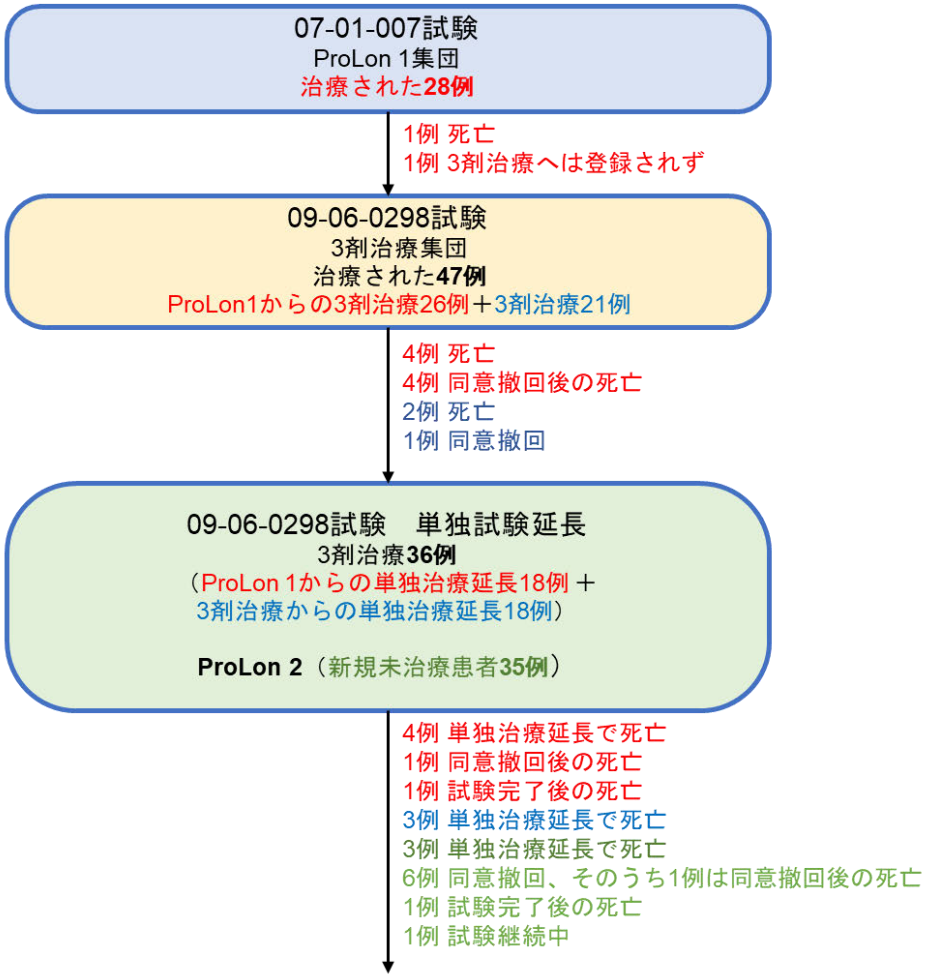
ProLon 1 3剤治療（赤）：
09-06-0298試験で3剤治療されたProLon 1の全例（N=26）

ProLon 1単剤治療延長（赤）：
09-06-0298試験で延長して単独治療されたProLon 1の全例（N=18）

3剤治療（青）：
09-06-0298試験で3剤治療された新規未治療患者（N=21）

3剤治療後の単独治療延長（青）：
新規未治療からの3剤治療から延長して単独治療された全例（N=18）

ProLon 2（緑）：
09-06-0298試験で単独投与された新規未治療全例（N=35）



ISS = 安全性に関する併合解析

表 3.1.3-1　被験者の組入れ及び内訳－すべての被験者

内訳のカテゴリー	統計量	ProLon1	ProLon2	ProLon1 及び ProLon2 の併合	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与	新規第 1 群 3 剤併用投与	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与	新規第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与
すべての被験者								
スクリーニング	n	29	36	65	26	21	18	18
スクリーニング不適格	n	0	1	1	0	0	0	0
組入れ	n	29	35	64	26	21	18	18
解析対象の被験者：								
安全性解析対象集団 [a]	n (%)	28 (96.6)	35 (100)	63 (98.4)	26 (100)	21 (100)	18 (100)	18 (100)
実施中の総被験者数		0	1 (2.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
試験を完了した総被験者数	n (%)	27 (93.1)	25 (71.4)	52 (81.3)	18 (69.2)	19 (90.5)	14 (77.8)	16 (88.9)
試験を中止した総被験者数	n (%)	2 (6.9)	9 (25.7)	11 (17.2)	8 (30.8)	2 (9.5)	4 (22.2)	2 (11.1)
中止理由 [b]								
親／保護者による中止	n (%)	1 (50.0)	3 (33.3)	4 (36.4)	2 (25.0)	0	0	0
被験者による中止	n (%)	0	1 (11.1)	1 (9.1)	1 (12.5)	0	0	0
治験責任医師による被験者の試験中止	n (%)	0	2 (22.2)	2 (18.2)	1 (12.5)	0	0	0
死亡	n (%)	1 (50.0)	3 (33.3)	4 (36.4)	4 (50.0)	2 (100)	4 (100)	2 (100)

[a] 特に明記しない限り、割合及びその後のすべての割合を組み入れられた総被験者数に基づき算出した。
[b] 試験を中止した総被験者数に基づき、割合を算出した。
出典：ISS Table 1.1.1

3.2. ロナファルニブの投与

まず、図 3.1.3-1 及び 3.1 項に概要を示すように、ProLon1 でロナファルニブ投与を開始した被験者の 92.8%（28 例中 26 例）が第 1 群の 3 剤併用投与コホートの一部として 09-06-0298 試験でロナファルニブ投与を継続した。これらの被験者の 69.2%（26 例中 18 例）は、3 剤併用投与／単剤継続投与コホートの一環としてロナファルニブの投与を継続した。これらの被験者でロナファルニブの投与期間が最も長かった。

次に、未治療被験者 21 例が 09-06-0298 試験に組み入れられ、第 1 群の 3 剤併用投与コホートの一環としてロナファルニブの投与を受けた。これらの被験者の 85.7%（21 例中 18 例）が第 1 群の 3 剤併用投与／単剤継続投与コホートの一環として投与を継続した。この被験者コホートは、ロナファルニブの継続投与期間が 2 番目に長いコホートである。

3 番目に、09-06-0298 試験では、35 例の未治療被験者が単剤投与（ProLon2）に組み入れられた。

全体として、ロナファルニブの投与を受けた 84 例のうち、90.5%が 1 年以上、約 50%が 3 年以上及び 5 年以上の投与を受けた。これまでに、8 例（9.5%）が 10 年以上投与を受けている（表 3.2-1）。

表 3.2-1 ロナファルニブの累積曝露期間－安全性解析対象集団

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

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

臨床プログラム全体を通じて、規定来院時に被験者から回収する被験者日誌に、又は介護者が口頭で説明することにより、各ロナファルニブ投与の日時を記録することとした。そのため、曝露及び服薬遵守データは日誌の記入の正確性に依存しており、それに応じて解釈される。

治験薬曝露の特性を更に明らかにするため、特別な解析を実施した（ISS Table 1.2.1.3）。これには、治験薬曝露量の算出方法の改訂も含まれた。この特別な解析では、以下に示すように、総処方日数、総未投与日数、総投与日数、服薬遵守率及び平均 1 日投与量によって治験薬曝露量を求めた。

総処方日数=治験薬の最終投与日 - 治験薬の初回投与日+1。

総未投与日数には、休薬期間、未投与回数に関連する日数、及び治験薬ログの未記載日が含まれた。

総投与日数=総処方日数 - 総未投与日数

服薬遵守率=（総投与日数／総処方日数）x100

平均 1 日投与量=総投与量／総投与日数

3.2.1. ProLon1 及び ProLon2

ProLon1 及び ProLon2 の併合集団の曝露期間（総投与日数）の中央値は 809 日（範囲：8～1148 日）であった（ISS Table 1.2.1.3）。服薬遵守率は高かった（中央値：98.9%［範囲：23.8%～100%］）。治験薬の未投与日数の中央値は 6.25 日（範囲：0～746 日）であった。平均 1 日投与量は

154.67 mg（標準偏差［SD］：32.37）、中央値は 149.08 mg（範囲：94.55～239.28 mg）であった（ISS Table 1.2.1.3）。曝露期間（総投与日数）、服薬遵守率、未投与日数及び 1 日投与量は、ProLon1 と ProLon2 でおおむね同様であった（ISS Table 1.2.1.3）。

ProLon1 の PL 患者 1 例の曝露量は、HGPS 患者に比べわずかに少なく、投与期間は 441 日間で、服薬遵守率は 82.7%であった（ISS Listing 1.2.1.1; 07- 01-0007 試験 CSR 12.1 項）。

3.2.2. 第 1 群（3 剤併用投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）の被験者の曝露期間（総投与日数）の中央値は 1782 日（範囲：185～2240 日）であった（ISS Table 1.2.1.3）。服薬遵守率は高かった（中央値：99.3%［範囲：54.2%～100%］）。治験薬の未投与日数の中央値は 4.5 日（範囲：0～374 日）であった。平均 1 日投与量は 171.15 mg（SD：44.66）、中央値は 158.24 mg（範囲：83.36～300.00 mg）であった。新規第 1 群（3 剤併用投与）の被験者のロナファルニブ曝露期間の中央値は 1685 日（範囲：303～1899 日）であった（ISS Table 1.2.1.3）。服薬遵守率は高かった（中央値：97.7%［範囲：59.0%～100%］）。治験薬の未投与日数の中央値は 12.5 日（範囲：0～448 日）であった。平均 1 日投与量は 151.34 mg（SD：29.46）、中央値は 150.00 mg（範囲：53.29～200.00 mg）であった。

PL 患者 4 例のロナファルニブ曝露期間は、HGPS 患者と同程度であった。曝露期間の中央値は 1821 日（範囲：668～1840 日）であり、服薬遵守率は高かった（中央値：99.9%［範囲：94.5%～100%］）（ISS Listing 1.2.1.1; 09-06-0298 試験 CSR 12.1.1 項）。

3.2.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）に組み入れられた被験者の曝露期間の中央値は、882.5 日（範囲：81～1121 日）であった（ISS Table 1.2.1.3）。未投与日はなく、服薬遵守率は 100%であった。平均 1 日投与量は 206.94 mg（SD：46.02）、中央値は 200 mg（範囲：150.00～350.00 mg）であった。新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）に組み入れられた被験者のロナファルニブ曝露期間の中央値は 825 日（範囲：546～1313 日）であった。服薬遵守率は高く、中央値は 100%（範囲：95.3%～100%）であった。治験薬の未投与日数の中央値は 0 日、未投与日数の平均値は 3.5 日（SD：10.19）であった。1 日投与量の中央値は 175.00 mg（範囲：114.00～225.00 mg）であった（ISS Table 1.2.1.3）。

PL 患者 3 例のロナファルニブ曝露期間は、HGPS 患者より少なく、中央値は 546 日（範囲：546～1076 日）であり、未投与日はなかった（ISS Listing 1.2.1.1; 09-06-0298 試験 CSR 12.1.1.1 項）。

4. 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

4.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

4.1.1. ProLon1 及び ProLon2

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、ほとんどの被験者が古典型 HGPS（60 例［95.2%］）であったのに対し、非古典型 HGPS は 2 例（3.2%）及び PL は 1 例（1.6%）であった。ベースライン時の被験者の年齢中央値は 6.0 歳（範囲：2～17 歳）で、被験者の大多数（57 例［90.5%］）が 1～11 歳であった（表 4.1.3-1）。男性（33 例［52.4%］）と女性（30 例［47.6%］）の割合は同程度であった。

被験者の出身国は 28 ヵ国で、その内訳は 12 例（19.0%）が欧州、20 例（31.7%）が北米、31 例（49.2%）がその他の地域（ROW）であった。主な出身国は、米国（12 例［19.0%］）、インド及びブラジル（各 6 例［9.5%］）、アルゼンチン（4 例［6.3%］）であった（ISS Table 1.1.2）。

ProLon1 及び ProLon2 の併合群の被験者は、身長年齢の中央値が 3.00 歳（範囲：1.0～9.0 歳）、体重が 10.400 kg（範囲：6.55～22.20 kg）、立位身長が 93.850 cm（範囲：68.4～132.53 cm）、立位身長ボディ・マス・インデックス（BMI）が 12.170 kg/m^2（範囲：8.37～21.80 kg/m^2）であった（表 4.1.3-1）。

ProLon1 及び ProLon2 の人口統計学的特性及びベースライン特性は、以下の点を除き、おおむね同様であった。

- 男性及び女性の割合：ProLon1 では女性の割合が高く、ProLon2 では男性の割合が高かった。
- 地域：ProLon1 では欧州、北米及び ROW の割合は同程度であったのに対し、ProLon2 の被験者の大多数（62.9%）は ROW 出身であった。

4.1.2. 第 1 群（3 剤併用投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）に組み入れられた被験者のほとんどが古典型 HGPS（24 例［92.3%］）であったのに対し、非古典型 HGPS 及び PL はそれぞれ 1 例（3.8%）であった。ベースライン時の被験者の年齢中央値は 7.0 歳（範囲：3～16 歳）で、被験者の大多数（24 例［92.3%］）が 1～11 歳であった（表 4.1.3-1）。男性が 11 例（42.3%）、女性が 15 例（57.7%）であった。

被験者の出身国は 15 ヵ国で、その内訳は 8 例（30.8%）が欧州、9 例（34.6%）が北米、9 例（34.6%）が ROW であった。主な出身国は、米国（8 例［30.8%］）、アルゼンチン（3 例［11.5%］）並びにイスラエル及びイタリア（各 2 例［7.7%］）であった（ISS Table 1.1.2）。

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）の被験者は、体重の中央値が 10.840 kg（範囲：7.09～23.52 kg）、立位身長が 99.300 cm（範囲：82.34～138.60 cm）、立位身長 BMI が 11.610 kg/m^2（範囲：9.70～13.50 kg/m^2）であった（表 4.1.3-1）。

新規第 1 群（3 剤併用投与）の被験者のほとんどが古典型 HGPS（14 例［66.7%］）であったのに対し、非古典型 HGPS は 4 例（19.0%）及び PL は 3 例（14.3%）であった。ベースライン時の被験者の年齢中央値は 3.0 歳（範囲：1～17 歳）で、被験者の大多数（20 例［95.2%］）が 1～11 歳であった（表 4.1.3-1）。男性が 9 例（42.9%）、女性が 12 例（57.1%）であった。

被験者の出身国は 13 ヵ国で、その内訳は 3 例（14.3%）が欧州、8 例（38.1%）が北米、10 例（47.6%）が ROW であった。主な出身国は、米国（8 例［38.1%］）及び南アフリカ（2 例［9.5%］）であり、その他の国はそれぞれ 1 例（4.8%）であった（ISS Table 1.1.2）。

新規第 1 群（3 剤併用投与）の被験者は、体重の中央値が 9.42 kg（範囲：5.69～14.26 kg）、立位身長が 85.320 cm（範囲：67.73～114.07 cm）、立位身長 BMI が 12.535 kg/m^2（範囲：10.21～16.22 kg/m^2）であった（表 4.1.3-1）。

4.1.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）に組み入れられた被験者のほとんどが古典型 HGPS（17 例［94.4%］）であったのに対し、非古典型 HGPS は 0 例及び PL は 1 例（5.6%）であった。ベースライン時の被験者の年齢中央値は 7.0 歳（範囲：3～12 歳）で、被験者の大多数（［17 例 94.4%］）が 1～11 歳であった（表 4.1.3-1）。

男性が 6 例（33.3%）、女性が 12 例（66.7%）であった。被験者の出身国は 12 ヵ国で、その内訳は 7 例（38.9%）が欧州、4 例（22.2%）が北米、7 例（38.9%）が ROW であった。主な出身国は、米国（4 例［22.2%］）、並びにアルゼンチン、イスラエル及びイタリア（各 2 例［11.1%］）であり、その他の国はそれぞれ 1 例（5.6%）であった（ISS Table 1.1.2）。ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の被験者は、体重の中央値が 13.235 kg（範囲：10.37～28.80 kg）、立位身長が 110.370 cm（範囲：96.67～141.03 cm）、立位身長 BMI が 11.100 kg/m^2（範囲：9.94～14.48 kg/m^2）であった（表 4.1.3-1）。

新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）を完了したほとんどが古典型 HGPS（13 例［72.2%］）であったのに対し、非古典型 HGPS は 3 例（16.7%）及び PL は 2 例（11.1%）であった。ベースライン時の被験者の年齢中央値は 3.0 歳（範囲：1～10 歳）で、すべての被験者（18 例［100%］）が 1～11 歳であった（表 4.1.3-1）。

男性が 7 例（38.9%）、女性が 11 例（61.1%）であった。被験者の出身国は 11 ヵ国で、その内訳は 3 例（16.7%）が欧州、7 例（38.9%）が北米、8 例（44.4%）が ROW であった。主な出身国は、米国（7 例［38.9%］）及び南アフリカ（2 例［11.1%］）であり、その他の国はそれぞれ 1 例（5.6%）であった（ISS Table 1.1.2）。新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の被験者は、体重の中央値が 12.065 kg（範囲：6.50～17.03 kg）、立位身長が 101.770 cm（範囲：80.60～119.70 cm）、立位身長 BMI が 11.850 kg/m^2（範囲：10.01～13.73 kg/m^2）であった（表 4.1.3-1）。

表 4.1.3-1　投与群別の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約－安全性解析対象集団

パラメータ	統計量	ProLon1（N=28）	ProLon2（N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与（N=26）	新規第 1 群 3 剤併用投与（N=21）	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与（N=18）	新規第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与（N=18）
ベースライン時の年齢（歳）	n	28	35	63	26	21	18	18
	平均値（SD）	7.1 (3.19)	6.1 (3.87)	6.6 (3.59)	7.0 (3.30)	4.5 (3.80)	6.6 (2.83)	3.5 (2.04)
	中央値	7.5	6.0	6.0	7.0	3.0	7.0	3.0
	最小値、最大値	3, 16	2, 17	2, 17	3, 16	1, 17	3, 12	1, 10
ベースライン時の年齢群								
1～11 歳	n (%)	26 (92.9)	31 (88.6)	57 (90.5)	24 (92.3)	20 (95.2)	17 (94.4)	18 (100)
12～18 歳未満	n (%)	2 (7.1)	4 (11.4)	6 (9.5)	2 (7.7)	1 (4.8)	1 (5.6)	0
性別								
男性	n (%)	11 (39.3)	22 (62.9)	33 (52.4)	11 (42.3)	9 (42.9)	6 (33.3)	7 (38.9)
女性	n (%)	17 (60.7)	13 (37.1)	30 (47.6)	15 (57.7)	12 (57.1)	12 (66.7)	11 (61.1)
遺伝子型								
古典型 HGPS	n (%)	26 (92.9)	34 (97.1)	60 (95.2)	24 (92.3)	14 (66.7)	17 (94.4)	13 (72.2)
非古典型 HGPS	n (%)	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (3.2)	1 (3.8)	4 (19.0)	0	3 (16.7)
PL	n (%)	1 (3.6)	0	1 (1.6)	1 (3.8)	3 (14.3)	1 (5.6)	2 (11.1)
地域								
欧州	n (%)	8 (28.6)	4 (11.4)	12 (19.0)	8 (30.8)	3 (14.3)	7 (38.9)	3 (16.7)
北米	n (%)	11 (39.3)	9 (25.7)	20 (31.7)	9 (34.6)	8 (38.1)	4 (22.2)	7 (38.9)
その他の地域（ROW）[a]	n (%)	9 (32.1)	22 (62.9)	31 (49.2)	9 (34.6)	10 (47.6)	7 (38.9)	8 (44.4)

パラメータ	統計量	ProLon1（N=28）	ProLon2（N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与（N=26）	新規第 1 群 3 剤併用投与（N=21）	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与（N=18）	新規第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与（N=18）
身長年齢（歳）[b]	n	28	32	60	0	2	0	0
	平均値（SD）	3.61 (1.843)	3.45 (1.948)	3.53 (1.885)		2.00 (0.000)		
	中央値	3.00	3.00	3.00		2.00		
	最小値、最大値	1.0, 9.0	1.0, 9.0	1.0, 9.0		2.0, 2.0		
体重（kg）	n	28	34	62	26	21	18	18
	平均値（SD）	10.820 (3.3497)	10.933 (2.9636)	10.882 (3.1178)	11.982 (3.8062)	9.280 (1.8094)	14.627 (4.2555)	11.797 (2.4355)
	中央値	9.660	10.425	10.400	10.840	9.420	13.235	12.065
	最小値、最大値	6.55, 21.50	6.80, 22.20	6.55, 22.20	7.09, 23.52	5.69, 14.26	10.37, 28.80	6.50, 17.03
立位身長（cm）	n	28	34	62	25	20	17	18
	平均値（SD）	96.238 (13.2657)	93.433 (13.2851)	94.700 (13.2421)	101.600 (14.6942)	85.744 (10.8843)	112.247 (11.1972)	100.008 (10.0794)
	中央値	93.850	93.030	93.850	99.300	85.320	110.370	101.770
	最小値、最大値	76.70, 132.53	68.40, 132.50	68.40, 132.53	82.34, 138.60	67.73, 114.07	96.67, 141.03	80.60, 119.70
立位身長 BMI[c]	n	28	34	62	25	20	17	18
	平均値（SD）	11.479 (1.1257)	12.564 (2.3778)	12.074 (1.9790)	11.401 (0.9846)	12.790 (1.4134)	11.442 (1.0716)	11.707 (1.1840)
	中央値	11.815	12.365	12.170	11.610	12.535	11.100	11.850
	最小値、最大値	9.33, 13.47	8.37, 21.80	8.37, 21.80	9.70, 13.50	10.21, 16.22	9.94, 14.48	10.01, 13.73

パラメータ	統計量	ProLon1（N=28）	ProLon2（N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与（N=26）	新規第 1 群 3 剤併用投与（N=21）	ProLon1 第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与（N=18）	新規第 1 群 3 剤併用投与／単剤継続投与（N=18）
体重の Z スコア [d]	n	28	34	62	26	21	18	18
	平均値（SD）	-9.920 (5.5930)	-8.674 (7.3556)	-9.237 (6.5959)	-10.908 (7.4159)	-7.196 (5.0517)	-15.995 (9.0719)	-9.496 (7.2581)
	中央値	-8.745	-7.855	-8.120	-9.500	-5.140	-13.565	-8.140
	最小値、最大値	-33.48, -5.17	-45.43, -1.72	-45.43, -1.72	-45.00, -5.20	-22.85, -2.93	-41.17, -7.65	-34.86, -3.13
立位身長の Z スコア [d]	n	28	34	62	25	20	17	18
	平均値（SD）	-5.391 (1.3522)	-4.869 (2.5369)	-5.105 (2.0880)	-5.858 (1.3356)	-3.828 (1.5997)	-6.673 (1.2938)	-5.209 (1.9606)
	中央値	-5.410	-4.790	-5.130	-5.820	-3.790	-6.480	-5.300
	最小値、最大値	-7.35, -3.24	-12.56, 2.39	-12.56, 2.39	-9.01, -3.58	-7.68, -1.60	-8.80, -3.42	-9.68, -1.61

BMI = ボディ・マス・インデックス、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、PL = プロジェロイド・ラミノパチー、ROW = その他の地域、SD = 標準偏差

[a] その他の地域（ROW）にはアフリカ、アジア及びラテンアメリカの国々が含まれる。

[b] DXA スキャンから入手した。

[c] 立位身長 BMI=（立位体重［kg］）／（立位身長［m］）^{2}

[d] 米国疾病対策センターの成長曲線（2000 年）を用いて年齢及び性別で調整した基準値から算出した。

出典：ISS Table 1.1.2

4.2. 併用治療

4.2.1. ProLon1 及び ProLon2

併用薬は、開始日が治験薬の初回投与日の前、当日又は後であり、治験薬の初回投与後に中止するか、それ以降も継続する薬剤と定義した。ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、47 例（74.6%）が 1 種類以上の併用薬を使用した（ISS Table 1.6.3）。主な（被験者の 20%以上が使用）解剖治療化学（ATC）分類第 2 レベルの併用薬は、鎮痛薬（30 例［47.6%］）、ビタミン剤（28 例［44.4%］）、ミネラルサプリメント（23 例［36.5%］）、並びに止瀉薬及び腸内抗炎症薬・抗感染薬（13 例［20.6%］）であった。

1 種類以上の併用薬の使用を報告した被験者の割合は、ProLon1（26 例［92.9%］）の方が ProLon2（21 例［60.0%］）よりも高かった。ProLon1 の主な（被験者の 20%以上が使用）ATC 分類第 2 レベルの併用薬は、ビタミン剤（22 例［78.6%］）、ミネラルサプリメント（21 例［75.0%］）、鎮痛薬（18 例［64.3%］）、止瀉薬及び腸内抗炎症薬・抗感染薬（13 例［46.4%］）、並びに抗貧血製剤、脂質修飾薬、下垂体及び視床下部ホルモンとその類似体（各 6 例［21.4%］）であり、全集団と類似していた。ProLon2 で被験者の 20%以上が使用した ATC 分類第 2 レベルの併用薬は鎮痛薬（12 例［34.3%］）であったのに対し、ビタミン剤は 6 例（17.1%）及びその他のすべての併用薬は 3 例（8.6%）以下であった（ISS Table 1.6.3）。

4.2.2. 第 1 群（3 剤併用投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）に組み入れられた被験者では、26 例（100%）が 1 種類以上の併用薬を使用した（ISS Table 1.6.3）。主な（被験者の 20%以上が使用）ATC 分類第 2 レベルの併用薬は、ビタミン剤（26 例［100%］）、ミネラルサプリメント（25 例［96.2%］）、鎮痛薬（21 例［80.8%］）、止瀉薬及び腸内抗炎症薬・抗感染薬（13 例［50.0%］）、抗炎症薬及び抗リウマチ薬（7 例［26.9%］）、並びに抗貧血製剤及び全身性抗ヒスタミン薬（各 6 例［23.1%］）であった。

新規第 1 群（3 剤併用投与）の未治療被験者では、21 例（100%）が 1 種類以上の併用薬を使用した（ISS Table 1.6.3）。主な（被験者の 20%以上が使用）ATC 分類第 2 レベルの併用薬は、ビタミン剤（21 例［100%］）、鎮痛薬（19 例［90.5%］）、ミネラルサプリメント（18 例［85.7%］）、便秘薬（8 例［38.1%］）、並びに下垂体及び視床下部ホルモンとその類似体、止瀉薬及び腸内抗炎症薬・抗感染薬（各 5 例［23.8%］）であった。

4.2.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）に組み入れられた被験者では、5 例（27.8%）が 1 種類以上の併用薬を使用した（ISS Table 1.6.3）。主な（被験者の 20%以上が使用）ATC 分類第 2 レベルの併用薬は、ビタミン剤（4 例［22.2%］）のみであった。

新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の被験者では、3 例（16.7%）が 1 種類以上の併用薬を使用した（ISS Table 1.6.3）。主な（被験者の 20%以上が使用）ATC 分類第 2 レベルの併用薬はなかった。最も多く報告された ATC 分類第 2 レベルの併用薬は、ビタミン剤（3 例［16.7%］）であった。

5. 臨床試験における有害事象

5.1. 全体的な有害事象の発現

2.3 項で考察したように、本申請の目的上、ロナファルニブ単剤投与を受けた未治療被験者（ProLon1 及び ProLon2 の投与群）の安全性プロファイルを中心に考察する。実施中のロナファルニブ＋エベロリムス投与試験（0000170505 試験）のデータカットオフは、本製造販売承認申請には含まれていない。

AE の解析は、試験治療下で発現したと判断された事象について実施した。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与の 30 日後までに発現した若しくは既存の病態が悪化したあらゆる AE、又は試験終了までに治験担当医師が治験薬と関連ありと判断したあらゆる事象と定義した。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 22.0 を用いてコード化し、有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 3.0 を用いてグレードを判定した。

被験者の発現頻度別に有害事象を要約するため、いずれの表でも、被験者を AE の基本語について 1 回のみ集計した。AE の全体的な要約には、TEAE の総数、重篤な TEAE（SAE）の総数、1 件以上の TEAE が発現した被験者の数及び割合（さらに、治験薬との関連性別［関連あり及び関連なし］、最大重症度別）、1 件以上の CTCAE グレード 3 以上の TEAE、1 件以上の重篤な SAE、1 件以上の治験薬と関連ありと判断された SAE、1 件以上の治験薬の投与中止に至った TEAE 及び 1 件以上の死亡に至った TEAE を含めた。これらの表では、各被験者の TEAE は、事象の数にかかわらず、最大重症度及び治験薬との関連性で 1 回のみカウントした。

5.1.1. 全体の解析

ProLon1 及び ProLon2 の併合集団の 62 例（98.4%）で 1 件以上の TEAE が報告された（表 5.1.1-1）。TEAE を発現した被験者のうち、61 例（96.8%）が治験薬と関連ありと判断された TEAE を報告した。グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は 29 例（46.0%）、治験薬の投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した被験者は 3 例（4.8%）であった。24 例（38.1%）で 1 件以上の SAE が報告され、このうち 5 例（7.9%）で治験薬と関連ありと判断された 1 件以上の SAE が報告された。5 例（7.9%）で TEAE による死亡が報告された。

TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、ProLon1（28 例［100%］）と ProLon2（34 例［97.1%］）で同程度であった。しかし、ProLon1 及び ProLon2 でグレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合（それぞれ 16 例［57.1%］及び 13 例［37.1%］）及び治験薬と関連ありとされた SAE を 1 件以上報告した被験者の割合（それぞれ 5 例［17.9%］及び 0 例）は、ProLon1 の方が ProLon2 より高かった。ProLon1 では、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。ProLon2 では、TEAE を発現した 3 例（8.6%）が治験薬の投与を中止した（表 5.1.1-1）。

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）では、26 例全例（100%）で 1 件以上の TEAE が報告された。TEAE を発現した被験者のうち、25 例（96.2%）が治験薬と関連ありと判断された TEAE を報告した。グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は 18 例（69.2%）、治験薬の投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した被験者は 1 例（3.8%）であった。15 例（57.7%）で 1 件以上の SAE が報告され、このうち 1 例（3.8%）で治験薬（ゾレドロン酸）と関連ありと判断された 1 件以上の SAE が報告された（ISS addendum Table 1.3.1）。

新規第 1 群（3 剤併用投与群）では、21 例全例（100%）で 1 件以上の TEAE が報告された。TEAE

を発現した被験者のうち、20 例（95.2%）が治験薬と関連ありと判断された TEAE を報告した。グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は 10 例（47.6%）、治験薬の投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した被験者はなかった。5 例（23.8%）で 1 件以上の SAE が報告され、このうち治験薬と関連ありと判断された SAE はなかった（ISS addendum Table 1.3.1）。

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与群/単剤継続投与）では、18 例全例（100%）で 1 件以上の TEAE が報告された。TEAE を発現した被験者のうち、8 例（44.4%）が治験薬と関連ありと判断された TEAE を報告した。グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は 13 例（72.2%）、治験薬の投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した被験者はなかった。10 例（55.6%）で 1 件以上の SAE が報告され、このうち治験薬と関連ありと判断された SAE はなかった（ISS addendum Table 1.3.1）。

新規第 1 群（3 剤併用投与群/単剤継続投与）では、18 例全例（100%）で 1 件以上の TEAE が報告された。TEAE を発現した被験者のうち、8 例（44.4%）が治験薬と関連ありと判断された TEAE を報告した。グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は 9 例（50.0%）、治験薬の投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した被験者はなかった。5 例（27.8%）で 1 件以上の SAE が報告され、このうち治験薬と関連ありと判断された SAE はなかった（ISS addendum Table 1.3.1）。

表 5.1.1-1　試験治療下で発現した有害事象の投与群別の要約－安全性解析対象集団

パラメータ	ProLon1（N=28）	ProLon2（N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）
TEAE の総数	864	491	1355
重篤な TEAE（SAE）の総数	18	16	34
1 件以上の TEAE	28 (100)	34 (97.1)	62 (98.4)
治験薬との関連性別の TEAE[a]			
関連あり	28 (100)	33 (94.3)	61 (96.8)
関連なし	0	1 (2.9)	1 (1.6)
最大重症度別の TEAE[b]			
軽度（グレード 1）	0	2 (5.7)	2 (3.2)
中等度（グレード 2）	12 (42.9)	19 (54.3)	31 (49.2)
重度（グレード 3）	12 (42.9)	7 (20.0)	19 (30.2)
生命を脅かすもの（グレード 4）	3 (10.7)	2 (5.7)	5 (7.9)
死亡（グレード 5）	1 (3.6)	4 (11.4)	5 (7.9)
1 件以上の CTCAE グレード 3 以上の TEAE	16 (57.1)	13 (37.1)	29 (46.0)
1 件以上の SAE	12 (42.9)	12 (34.3)	24 (38.1)
1 件以上の治療に関連する重篤な TEAE	5 (17.9)	0	5 (7.9)
1 件以上の治験薬の投与中止に至った TEAE	0	3 (8.6)	3 (4.8)
1 件以上の死亡に至った TEAE	1 (3.6)	4 (11.4)	5 (7.9)

CTCAE = 有害事象共通用語規準、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象、SAE = 試験治療下で発現した重篤な有害事象

[a] 治験薬との関連性が最も高いものをカウントした。関連性のデータが得られていない有害事象は関連ありとして解析した。

[b] 最大重症度の事象をカウントした。

出典：ISS addendum Table 1.3.1

5.1.2.　部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象とした TEAE の解析を示す。

- ISS addendum Table 1.3.1.1 に年齢群
- ISS addendum Table 1.3.1.2 に性別
- ISS addendum Table 1.3.1.3 に遺伝子型
- ISS addendum Table 1.3.1.4 に地域

部分集団解析の結果は、ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果とおおむね同様であった。しかし、一部の部分集団では被験者数が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。ProLon1 及び ProLon2 の併合集団の部分集団解析の注目すべき所見を以下に示す。

- 遺伝子型別の評価では、PL 患者 1 例はグレード 3 以上の TEAE 又は SAE を発現しなか

ったが、非古典型 HGPS 患者 2 例はグレード 3 以上の TEAE 及び SAE を 1 回以上発現した。

- 全体の解析では、5 例（7.9%）が治療に関連する SAE を 1 件以上報告し、3 例（4.8%）が治験薬の投与中止に至った TEAE を 1 件以上報告した。治療に関連する SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE はいずれも、1～11 歳の古典型 HGPS 患者で報告された。治療に関連する SAE が 1 件以上報告された 5 例のうち、4 例は北米、1 例は ROW の被験者であり、欧州の被験者はいなかった。1 件以上の治験薬の投与中止に至った TEAE を報告した 3 例（4.8%）はいずれも、ROW の被験者であった。

5.2. 有害事象の表示及び発現頻度

5.2.1. 主な試験治療下で発現した有害事象

5.2.1.1. 全体の解析

ProLon1 及び ProLon2 の併合群の 63 例において、合計 1355 件の TEAE が発現し、62 例（98.4%）で 1 件以上の TEAE が報告された（表 5.2.1.1-1）。主な TEAE は嘔吐（56 例［88.9%］）、下痢（51 例［81.0%］）、頭痛（33 例［52.4%］）及び疲労（32 例［50.8%］）であった。
TEAE の総数は、ProLon2（491 件）よりも ProLon1（864 件）で多かった。ProLon1 と ProLon2 のこの差は、ProLon2 の規定来院の頻度及び TEAE をモニタリングするための中間電話連絡の使用によるものと考えられる（2.1 項及び 2.2.2.2 項）。この差は、ProLon1 で多く報告されたが、ProLon2 では 1 例（2.9%）で報告された又は報告されなかった臨床検査に関連する TEAE 並びに代謝及び栄養障害（例：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中重炭酸塩減少、高マグネシウム血症）において最も顕著であった。さらに、試験デザインの違いにより、評価不能とされた TEAE を報告した被験者の割合が ProLon1（0 例）よりも ProLon2（11 例［31.4%］）で高かった可能性がある（ISS addendum Table 1.3.2）。重要な点として、嘔吐及び下痢を含む主な TEAE は、ProLon1（それぞれ 23 例［82.1%］及び 26 例（92.9%］）と ProLon2（それぞれ 33 例［94.3%］及び 25 例［71.4%］）で同程度であった（表 5.2.1.1-1）。
ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）の 26 例において、合計 784 件の TEAE が発現し、26 例全例（100%）で 1 件以上の TEAE が報告された（ISS addendum Table 1.3.2）。50%以上で認められた主な TEAE は頭痛 21 例［80.8%］、下痢 19 例［73.1%］、上気道感染 15 例［57.7%］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 14 例［53.8%］、嘔吐 14 例［53.8%］、疲労 14 例［53.8%］、発熱 13 例［50.0%］、四肢痛 13 例［50.0%］であった。
新規第 1 群（3 剤併用投与）の 21 例において、合計 630 件の TEAE が発現し、21 例全例（100%）で 1 件以上の TEAE が報告された（Table 1.3.2）。50%以上で認められた主な TEAE は嘔吐 17 例［81.0%］、下痢 17 例［81.0%］、頭痛 16 例［76.2%］、血中重炭酸塩減少 15 例［71.4%%］、上気道感染 14 例［66.7%］、高マグネシウム血症 14 例［66.7%］、食欲減退 13 例［61.9%］、発熱 12 例［57.1%］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 12 例［57.1%］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 12 例［57.1%］、及び疲労 11 例［52.4%］であった。
ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与/単剤継続投与）の 18 例において、合計 124 件の TEAE が発現し、18 例全例（100%）で 1 件以上の TEAE が報告された（ISS addendum Table 1.3.2）。50%以上で認め

られた TEAE はなかった。

新規第 1 群（3 剤併用投与/単剤継続投与）の 18 例において、合計 86 件の TEAE が発現し、18 例全例（100%）で 1 件以上の TEAE が報告された（ISS addendum Table 1.3.2）。50%以上で認められた TEAE はなかった。

表 5.2.1.1-1　いずれかの試験集団で発現頻度が 20%以上であった主な試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	**ProLon1** **（N=28）**	**ProLon2** **（N=35）**	**ProLon1 及び ProLon2 の併合** **（N=63）**
TEAE の総数	864	491	1355
1 件以上の TEAE	28 (100)	34 (97.1)	62 (98.4)
血液およびリンパ系障害			
リンパ球減少症	11 (39.3)	0	11 (17.5)
胃腸障害			
嘔吐	23 (82.1)	33 (94.3)	56 (88.9)
下痢	26 (92.9)	25 (71.4)	51 (81.0)
悪心	15 (53.6)	14 (40.0)	29 (46.0)
腹痛	12 (42.9)	9 (25.7)	21 (33.3)
便秘	11 (39.3)	3 (8.6)	14 (22.2)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	18 (64.3)	14 (40.0)	32 (50.8)
発熱	7 (25.0)	2 (5.7)	9 (14.3)
胸痛	8 (28.6)	0	8 (12.7)
感染症および寄生虫症			
上気道感染	15 (53.6)	14 (40.0)	29 (46.0)
感染	12 (42.9)	3 (8.6)	15 (23.8)
鼻炎	9 (32.1)	3 (8.6)	12 (19.0)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	6 (21.4)	0	6 (9.5)
臨床検査			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (78.6)	0	22 (34.9)
血中重炭酸塩減少	20 (71.4)	1 (2.9)	21 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (60.7)	0	17 (27.0)
体重減少	8 (28.6)	9 (25.7)	17 (27.0)
ヘモグロビン減少	15 (53.6)	0	15 (23.8)
好中球数減少	12 (42.9)	0	12 (19.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (32.1)	0	9 (14.3)
白血球数減少	7 (25.0)	0	7 (11.1)
代謝および栄養障害			
食欲減退	11 (39.3)	19 (54.3)	30 (47.6)
高マグネシウム血症	19 (67.9)	0	19 (30.2)
高血糖	13 (46.4)	1 (2.9)	14 (22.2)

器官別大分類 基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合 （N=63）
高カリウム血症	12 (42.9)	1 (2.9)	13 (20.6)
低ナトリウム血症	10 (35.7)	0	10 (15.9)
高カルシウム血症	9 (32.1)	0	9 (14.3)
低カリウム血症	8 (28.6)	0	8 (12.7)
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	16 (57.1)	5 (14.3)	21 (33.3)
関節痛	15 (53.6)	4 (11.4)	19 (30.2)
筋骨格痛	10 (35.7)	0	10 (15.9)
神経系障害			
頭痛	14 (50.0)	19 (54.3)	33 (52.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	14 (50.0)	7 (20.0)	21 (33.3)
鼻出血	13 (46.4)	5 (14.3)	18 (28.6)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	7 (25.0)	0	7 (11.1)

TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：MedDRA/J Ver. 22.0 で器官別大分類及び基本語を示す。被験者が特定の器官別大分類で 2 件以上の事象を発現した場合、その器官別大分類についてその被験者を 1 回カウントした。被験者が特定の基本語の事象を 2 回以上発現した場合、その基本語についてその被験者を 1 回のみカウントした。
出典：ISS addendum Table 1.3.2

5.2.1.2. 部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象とした TEAE の解析を示す。

- ISS addendum Table 1.3.2.1 に年齢群
- ISS addendum Table 1.3.2.2 に性別
- ISS addendum Table 1.3.2.3 に遺伝子型
- ISS addendum Table 1.3.2.4 に地域

部分集団解析の結果は、ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果とおおむね同様であった。しかし、一部の部分集団では被験者数が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。報告された TEAE には部分集団間でばらつきが認められたが、全体として ProLon1 及び ProLon2 の併合集団の部分集団解析で注目すべき所見又は傾向は認められなかった。

5.2.2. 試験治療下で発現した有害事象の重症度

5.2.2.1. 全体の解析

ProLon1 及び ProLon2 の併合群で TEAE を発現した被験者の多数で、軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）の TEAE が報告された（それぞれ 2 例［3.2%］及び 31 例［49.2%］）（表

5.1.1-1）。グレード 3 以上と判定された TEAE を 1 件以上発現した被験者は、29 例（46.0%）であった（ISS addendum Table 1.3.4）。主なグレード 3 以上の TEAE は、脳虚血（6 例［9.5%］）、下痢、血腫（各 4 例［6.3%］）、並びに心筋梗塞、高トリグリセリド血症及び低カリウム血症（各 3 例［4.8%］）であった（表 5.2.2.1-1）。

グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は、ProLon1 では 16 例（57.1%）、ProLon2 では 13 例（37.1%）であったが、全体として、2 群間に顕著な差はなかった。

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）の 26 例では、グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は 18 例（69.2%）であった。主なグレード 3 以上の TEAE（発現頻度 10%以上）は、心筋梗塞、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び低カルシウム血症（各 3 例［11.5%］）であった（ISS addendum Table 1.3.4）。

新規第 1 群（3 剤併用投与）の 21 例では、グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は 10 例（47.6%）であった。発現頻度が 10%以上のグレード 3 以上の TEAE はなかった（ISS addendum Table 1.3.4）。

ProLon1（3 剤併用投与/単剤継続投与）の 18 例では、グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は、13 例（72.2%）であった。主なグレード 3 以上の TEAE（発現頻度 10%以上）は、関節脱臼（5 例［27.8%］）及び心筋梗塞（4 例［22.2%］）であった（ISS addendum Table 1.3.4）。

新規第 1 群（3 剤併用投与/単剤継続投与）の 18 例では、グレード 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者は、9 例（50.0%）であった。主なグレード 3 以上の TEAE（発現頻度 10%以上）は、関節脱臼（3 例［16.7%］）であった（ISS addendum Table 1.3.4）。

表 5.2.2.1-1　いずれかの試験集団で被験者の 5%超に発現した CTCAE グレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）
CTCAE グレード 3 以上の TEAE の総数	45	23	68
1 件以上の CTCAE グレード 3 以上の TEAE	16 (57.1)	13 (37.1)	29 (46.0)
心臓障害			
心筋梗塞	0	3 (8.6)	3 (4.8)
胃腸障害			
下痢	2 (7.1)	2 (5.7)	4 (6.3)
感染症および寄生虫症			
肺炎	0	2 (5.7)	2 (3.2)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.1)	0	2 (3.2)
代謝および栄養障害			
高トリグリセリド血症	1 (3.6)	2 (5.7)	3 (4.8)
低カリウム血症	3 (10.7)	0	3 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害			

器官別大分類 基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）
四肢痛	2 (7.1)	0	2 (3.2)
神経系障害			
脳虚血	4 (14.3)	2 (5.7)	6 (9.5)
血管障害			
血腫	3 (10.7)	1 (2.9)	4 (6.3)

CTCAE：有害事象共通用語規準、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
注：MedDRA/J Ver. 22.0 で器官別大分類及び基本語を示す。被験者が特定の器官別大分類で 2 件以上の事象を発現した場合、その器官別大分類についてその被験者を 1 回カウントした。被験者が特定の基本語の事象を 2 回以上発現した場合、その基本語についてその被験者を 1 回のみカウントした。
出典：ISS addendum Table 1.3.4

5.2.2.2. 部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象とした重症度別の TEAE の解析を示す。

- ISS addendum Table 1.3.3.1 に年齢群
- ISS addendum Table 1.3.3.2 に性別
- ISS addendum Table 1.3.3.3 に遺伝子型
- ISS addendum Table 1.3.3.4 に地域

全体として、部分集団解析では ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果と同様の結果が得られた。ProLon1 及び ProLon2 の併合集団の部分集団解析の注目すべき所見を以下に示す。

- PL 患者 1 例はグレード 3 以上の TEAE を発現しなかった。
- 全集団で、4 例（6.3%）にグレード 3 以上の下痢が発現した。これらの 4 例はいずれも女性であり、1～11 歳の古典型 HGPS 患者であった。
- 全集団で、2 例（3.2%）にグレード 3 以上の肺炎が発現した。いずれも 1～11 歳の男性であり、1 例は古典型 HGPS 患者、もう 1 例は非古典型 HGPS 患者であった。
- 全集団で、3 例（4.8%）にグレード 3 以上の高トリグリセリド血症が発現した。これらの 3 例はいずれも女性であり、ROW 出身の古典型 HGPS 患者であった。
- 全集団で、6 例（9.5%）にグレード 3 以上の脳虚血が発現した。これらの 6 例はいずれも 1～11 歳の古典型 HGPS 患者であった。
- 全集団で、4 例（6.3%）にグレード 3 以上の血腫が発現した。4 例はいずれも 1～11 歳であり、3 例は古典型 HGPS 患者、1 例は非古典型 HGPS 患者であった。

5.2.3. 試験治療下で発現した有害事象と治験薬との関連性

5.2.3.1. 全体の解析

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、61 例（96.8%）に合計 519 件の治療に関連する TEAE（TRAE）が発現した（表 5.2.3.1-1）。主な TRAE は嘔吐（54 例［85.7%］）、下痢（49 例［77.8%］）及び食欲減退（26 例［41.3%］）であった。腫瘍学及び HDV プログラムに基づき、いずれもロナファルニブの既知の副作用であった（16 章）。

TRAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、ProLon1（28 例［100%］）と ProLon2（33 例［94.3%］）で同程度であった。しかし、TRAE の総数は ProLon1（293 件）の方が ProLon2（226 件）より多かった。

嘔吐及び下痢は全集団で観察され、ProLon1（それぞれ 22 例［78.6%］及び 25 例［89.3%］）及び ProLon2（それぞれ 32 例［91.4%］及び 24 例［68.6%］）における主な TRAE であった。

既に考察したとおり（5.2.1.1 項）、ProLon1 で報告された TEAE の方が ProLon2 よりも多かったが、これは試験デザインの差に応じたものである可能性が高い。同様に、ProLon2 で報告されなかった TRAE も ProLon1 で複数報告されており、特にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（18 例［64.3%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14 例［50.0%］）を含む血液生化学検査及び血液学的検査で顕著であった。上気道感染も ProLon1 の方が、発現頻度が高かった（7 例［25.0%］）（表 5.2.3.1-1）。重要な点として、07-01-0007 試験 CSR 12.2.3.2 項において ProLon1 の被験者に見られるように、TRAE の大部分は投与開始後 4～8 箇月以内に発現し、これらの事象を報告した被験者数は時間の経過とともに減少した。

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）では、25 例（96.2%）に 186 件の TRAE が認められた。主な TRAE（発現頻度が 10%以上）は下痢 14 例（53.8%）、疲労 10 例（38.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9 例（34.6%）、悪心 8 例（30.8%）、嘔吐、腹痛、発熱、食欲減退、低カルシウム血症（各 7 例［26.9%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛（各 6 例［23.1%］）、白血球数減少 4 例（15.4%）、上腹部痛、腹部膨満並びに血中重炭酸塩減少（各 3 例［11.5%］）であった（ISS addendum Table 1.3.5）。

新規第 1 群（3 剤併用投与）では、20 例（95.2%）に 142 件の TRAE が認められた。主な TRAE（発現頻度が 10%以上）は嘔吐、下痢（各 13 例 61.9%）、疲労、食欲減退（各 9 例 42.9%）、悪心、体重減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 6 例 28.6%）、発熱（5 例 23.8%）、腹痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4 例 19.0%）、白血球数減少並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 3 例 14.3%）であった（ISS addendum Table 1.3.5）。

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）では、8 例（44.4%）に 32 件の TRAE が認められた。主な TRAE（発現頻度が 10%以上）は下痢 5 例（27.8%）、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 4 例 22.2%）、悪心、腹痛並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 例 11.1%）であった（ISS addendum Table 1.3.5）。

新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）では、8 例（44.4%）に 19 件の TRAE が認められた。主な TEAE（発現頻度が 10%以上）は嘔吐 4 例（22.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 例（16.7%）、下痢並びに悪心（各 2 例 11.1%）であった（ISS addendum Table 1.3.5）。

表 5.2.3.1-1　いずれかの試験集団で 5%超の被験者に発現した治療に関連する試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）
TRAE の総数	293	226	519
1 件以上の TRAE	28 (100)	33 (94.3)	61 (96.8)
胃腸障害	27 (96.4)	33 (94.3)	60 (95.2)
嘔吐	22 (78.6)	32 (91.4)	54 (85.7)
下痢	25 (89.3)	24 (68.6)	49 (77.8)
悪心	12 (42.9)	12 (34.3)	24 (38.1)
腹痛	8 (28.6)	7 (20.0)	15 (23.8)
便秘	8 (28.6)	3 (8.6)	11 (17.5)
上腹部痛	3 (10.7)	4 (11.4)	7 (11.1)
鼓腸	3 (10.7)	0	3 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]	13 (46.4)	13 (37.1)	26 (41.3)
疲労	11 (39.3)	7 (20.0)	18 (28.6)
発熱	5 (17.9)	0	5 (7.9)
感染症および寄生虫症	11 (39.3)	0	11 (17.5)
上気道感染	7 (25.0)	0	7 (11.1)
感染	2 (7.1)	0	2 (3.2)
鼻炎	2 (7.1)	0	2 (3.2)
臨床検査	25 (89.3)	9 (25.7)	34 (54.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (64.3)	0	18 (28.6)
体重減少	8 (28.6)	9 (25.7)	17 (27.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (50.0)	0	14 (22.2)
血中重炭酸塩減少	3 (10.7)	0	3 (4.8)
ヘモグロビン減少	3 (10.7)	0	3 (4.8)
代謝および栄養障害	16 (57.1)	16 (45.7)	32 (50.8)
食欲減退	10 (35.7)	16 (45.7)	26 (41.3)
脱水	3 (10.7)	0	3 (4.8)
高マグネシウム血症	2 (7.1)	0	2 (3.2)
低カリウム血症	2 (7.1)	0	2 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	7 (25.0)	0	7 (11.1)
筋骨格痛	5 (17.9)	0	5 (7.9)
背部痛	2 (7.1)	0	2 (3.2)
四肢痛	2 (7.1)	0	2 (3.2)

器官別大分類 基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）
神経系障害	3 (10.7)	3 (8.6)	6 (9.5)
脳虚血	2 (7.1)	0	2 (3.2)
頭痛	0	2 (5.7)	2 (3.2)
精神障害	2 (7.1)	0	2 (3.2)
抑うつ気分	2 (7.1)	0	2 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (25.0)	0	7 (11.1)
咳嗽	4 (14.3)	0	4 (6.3)
鼻出血	2 (7.1)	0	2 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (14.3)	0	4 (6.3)
発疹	3 (10.7)	0	3 (4.8)
そう痒症	2 (7.1)	0	2 (3.2)

TRAE =試験治療下で発現した治験薬と関連ありとされる有害事象
MedDRA/J Ver. 22.0 で器官別大分類及び基本語を示す。被験者が特定の器官別大分類で 2 件以上の事象を発現した場合、その器官別大分類（についてその被験者を 1 回カウントした。被験者が特定の基本語の事象を 2 回以上発現した場合、その基本語についてその被験者を 1 回のみカウントした。
a: 評価不能な事象として ProLon 1：0、ProLon 2：7 (20.0) 、併合： 7 (11.1)を含む。
出典：ISS addendum Table 1.3.5

5.2.3.2. 部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象とした治験薬との関連性別の TEAE の解析を示す。

- ISS addendum Table 1.3.5.1 に年齢群
- ISS addendum Table 1.3.5.2 に性別
- ISS addendum Table 1.3.5.3 に遺伝子型
- ISS Table 1.3.5.4 に地域

全体として、部分集団解析では ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果と同様の結果が得られた。ProLon1 及び ProLon2 の併合集団の部分集団解析の注目すべき所見を以下に示す。

- PL 患者 1 例で発現した TRAE は、HGPS 患者で発現した TRAE（下痢、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退を含む）と一致していた。16～20 箇月の投与期間に発現した 1 件の TRAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）を除き、すべての TRAE が投与開始後 4 箇月以内に発現した（07-01-0007 試験 CSR 12.2.3.2 項）。
- 便秘、上腹部痛、鼓腸、発熱、上気道感染、感染、血中重炭酸塩減少、ヘモグロビン減少、脱水、高マグネシウム血症、低カリウム血症、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、脳虚血、頭痛、抑うつ気分、咳嗽、鼻出血、発疹及びそう痒症の TRAE はいずれも、1～11 歳の被験者で発現した。

- 全集団で、18 例（28.6%）に治験薬と関連ありと判断されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。このうち 17 例が 1～11 歳であった。

5.3. 死亡、有害事象による中止、その他の重篤な有害事象又は重篤な可能性のある有害事象の表示及び解析

治験実施計画書に規定された SAE には、用量にかかわらず発現したあらゆる好ましくない医療上の出来事及び以下が含まれる。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされている場合をいう。仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。）
- 入院又は入院期間の延長を必要とするもの（予測できないもので、かつ治療に関連があるかもしれない、おそらく関連あり又は明らかに関連ありの場合のみ）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 重大な医学的事象（即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、適切な医学的及び科学的判断に基づき、患者を危機にさらすおそれがあったり、又は上記の定義に挙げられているような結果に至らないように処置や治療［例：内科的、外科的］が必要となるような医学的事象と定義）

上記の要件に加えて、原因を問わず、治験薬の最終投与後 30 日以内に生じた死亡、又は治験薬投与による遅発性毒性の結果として 30 日以降に生じた死亡は、SAE として報告することとした。

5.3.1. 死亡

ロナファルニブの投与を受けた 84 例のうち、投与法にかかわらず、17 例（20.2%）がロナファルニブ投与中に死亡した。その内訳は、古典型 HGPS の被験者 14 例（16.7%）及び非古典型 HGPS の被験者 3 例（3.57%）であった。PL の被験者において死亡例は認められなかった。

表 5.3.1-1 及び表 5.3.1.3-1 に要約するように、死亡は各群で報告された。以下に概略を示すように、試験を通じた主な死因は、心筋梗塞（7 例［8.33%］）、関連する CTCAE 用語が記載されていない（特定不能［NOS］）死亡（4 例［4.76%］）、疾患進行（2 例［2.38%］）、並びに心不全、重度の脳卒中、硬膜外血腫及び肺炎（各 1 例［1.19%］）であった。

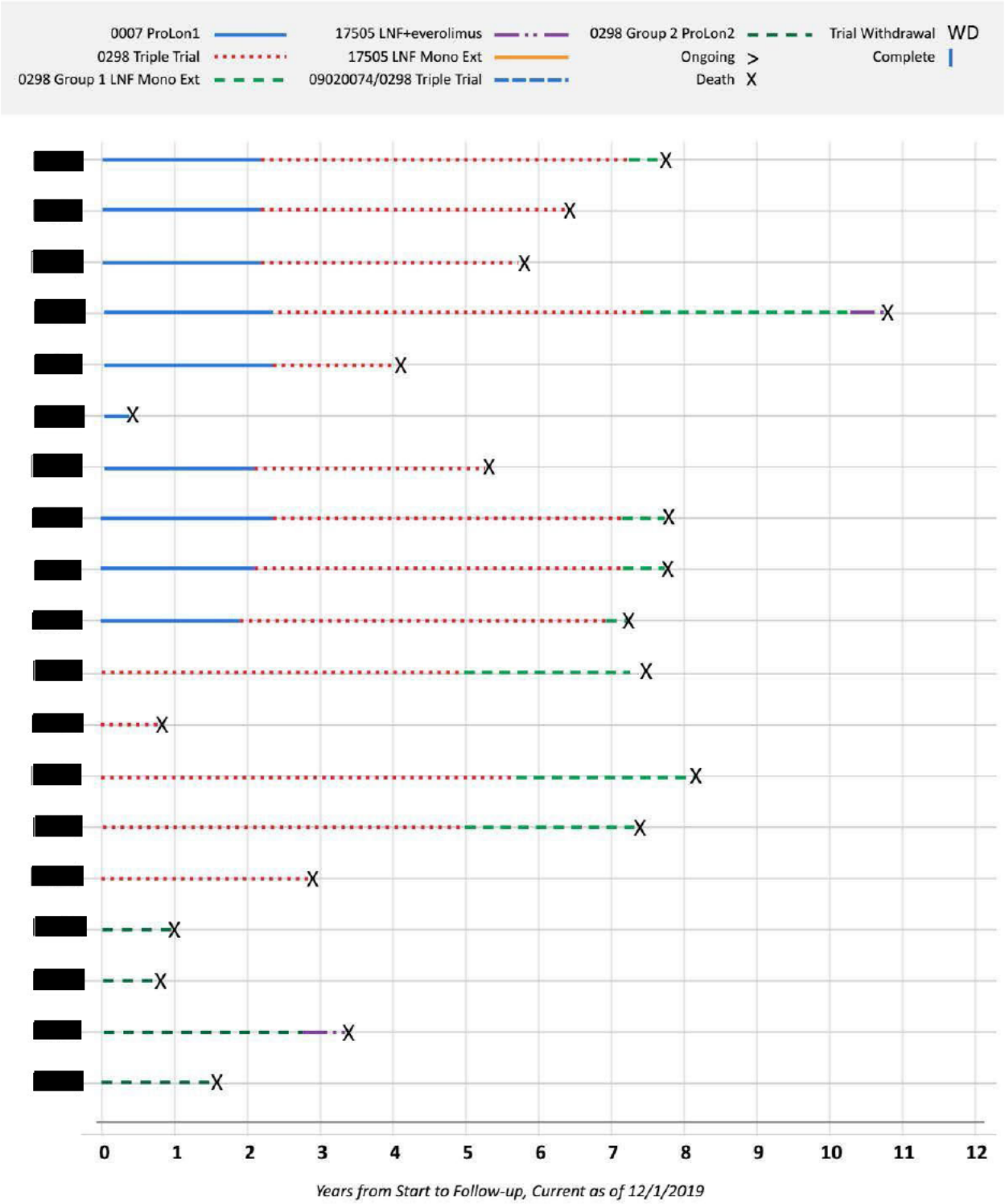
表 5.3.1-1　死亡に至った試験治療下で発現した有害事象

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

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

ロナファルニブの試験中に死亡した投与被験者の追跡調査期間を（図 5.3.1-1）に示す。07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験中に 17 例が死亡した（完全を期すため、000017505 試験［ロナファルニブ+エベロリムス投与試験］中に死亡した 2 例についても示す）。

図 5.3.1-1　プロジェリアを対象としたロナファルニブの試験：被験者フローチャート（死亡）



Ext = extension; LNF = ロナファルニブ

5.3.1.1. ProLon1 及び ProLon2

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、投与を受けた 63 例中 5 例（7.9%）が試験期間中又は投与終了後 30 日以内に死亡した（表 5.3.1-1）。2 例が心筋梗塞、1 例は重度の脳虚血、もう 1 例は心不全による死亡であった。また、関連する CTCAE 用語が記載されていない（NOS）、疾患進行に関連する死亡が 1 件認められた（表 5.3.1.3-1）。なお、ロナファルニブ+エベロリムス投与試験（0000170505 試験）開始後に被験者 [redacted] が死亡した。しかし、この死亡はロナファルニブ単剤投与から 30 日以内に発現したため、ここに含めた。
治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。

5.3.1.2. 第 1 群（3 剤併用投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）の 26 例のうち、4 例（15.4%）が死亡した（表 5.3.1-1）。2 例が心筋梗塞により死亡し、1 例は関連する CTCAE 用語が記載されていない（NOS）死亡、もう 1 例は血腫による死亡であった（表 5.3.1.3-1）。新規第 1 群（3 剤併用投与）の 21 例のうち、2 例（9.5%）が死亡した。1 例は肺炎、もう 1 例は関連する CTCAE 用語が記載されていない（NOS）死亡であった。
第 1 群（3 剤併用投与）の被験者で、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。

5.3.1.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の 18 例のうち、4 例（22.2%）が死亡した（表 5.3.1-1）。2 例は心筋梗塞、1 例は脳虚血、もう 1 例は NOS による死亡であった（表 5.3.1.3-1）。
新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の 18 例のうち、2 例（11.1%）が死亡した。1 例は心筋梗塞による死亡、もう 1 例は NOS による死亡であった。
第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の被験者で、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。

表 5.3.1.3-1　死亡に至った試験治療下で発現した有害事象－安全性解析対象集団

被験者番号	ベースライン時の年齢／性別／遺伝子型	器官別大分類／基本語／AE の報告用語	開始日［試験日］[a]	終了日［試験日］[a]	TEAE	解析のための治験薬との関連性	SAE 報告
ProLon1							
[redacted]	[redacted]／ 女性／ 古典型 HGPS	神経系障害／ 脳虚血／ CNS 虚血	20[redacted][121]	20[redacted] [121]	はい	関連なし	はい
ProLon2							
[redacted]	1[redacted]／ 男性 古典型 HGPS	心臓障害／ 心筋梗塞／ 心虚血／心筋梗塞	20[redacted] [336]	20[redacted] [337]	はい	関連なし	はい
[redacted]	1[redacted]／ 女性／ 古典型 HGPS	心臓障害／ 心筋梗塞／ 心虚血／心筋梗塞	20[redacted] [229]	20[redacted] [229]	はい	関連なし	はい
[redacted]	[redacted]／ 男性 非古典型 HGPS	一般・全身障害および投与部位の状態 死亡／ 関連する CTCAE 用語が記載されていない死亡－疾患進行 NOS	20[redacted] [1122]	20[redacted] [1124]	はい	関連なし	はい
[redacted]	1[redacted]／ 男性 古典型 HGPS	心臓障害／ 心不全／ 心臓一般－その他（心不全）	20[redacted] [510]	20[redacted] [510]	はい	関連なし	はい
ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）							
[redacted]	1[redacted]／ 男性 古典型 HGPS	心臓障害／ 心筋梗塞／ 心虚血／心筋梗塞	20[redacted] [1599]	20[redacted] [1599]	はい	関連なし	はい
[redacted]	[redacted]／ 女性／ 古典型 HGPS	血管障害／ 血腫／ 血腫	20[redacted] [1084]	20[redacted] [1327]	はい	関連なし	はい
[redacted]	1[redacted]／	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted] [739]	20[redacted] [739]	はい	関連なし	はい

被験者番号	ベースライン時の年齢／性別／遺伝子型	器官別大分類／基本語／AE の報告用語	開始日［試験日］[a]	終了日［試験日］[a]	TEAE	解析のための治験薬との関連性	SAE 報告
	女性／ 古典型 HGPS	事故／ 関連する CTCAE 用語が記載されていない死亡－死亡 NOS					
[redacted]	[redacted]／ 女性／ 非古典型 HGPS	心臓障害／ 心筋梗塞／ 心虚血／心筋梗塞	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [1144]	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [1144]	はい	関連なし	はい
新規第 1 群（3 剤併用投与）							
[redacted]	1[redacted]／ 女性／ 非古典型 HGPS	感染症および寄生虫症 肺炎／ ANC 不明の感染－肺／上気道－肺（肺炎）	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [306]	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [306]	はい	関連なし	はい
[redacted]	1[redacted]／ 男性 古典型 HGPS	傷害、中毒および処置合併症事故／ 関連する CTCAE 用語が記載されていない死亡－死亡 NOS	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [1063]	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [1063]	はい	関連なし	はい
ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）							
[redacted]	[redacted]／ 女性／ 古典型 HGPS	傷害、中毒および処置合併症事故／ 関連する CTCAE 用語が記載されていない死亡－死亡 NOS	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [228]	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [228]	はい	関連なし	はい
[redacted]	[redacted]／ 男性 古典型 HGPS	心臓障害／ 心筋梗塞／ 心虚血／心筋梗塞	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [184]	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [184]	はい	関連なし	はい
[redacted]	[redacted]／ 女性／ 古典型 HGPS	神経系障害／ 脳虚血／ CNS 虚血	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [169]	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [178]	はい	関連なし	はい
[redacted]	[redacted]／ 女性／ 古典型 HGPS	心臓障害／ 心筋梗塞／ 心虚血／心筋梗塞	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [81]	20[redacted]/[redacted]/[redacted] [81]	はい	関連なし	はい
新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）							

被験者番号	ベースライン時の年齢／性別／遺伝子型	器官別大分類／基本語／AE の報告用語	開始日［試験日］[a]	終了日［試験日］[a]	TEAE	解析のための治験薬との関連性	SAE 報告
[redacted]	[redacted]／ 女性／ 古典型 HGPS	心臓障害／ 心筋梗塞／ 心虚血／心筋梗塞	20[redacted] [888]	20[redacted] [888]	はい	関連なし	はい
[redacted]	1[redacted]／ 女性／ 古典型 HGPS	一般・全身障害および投与部位の状態 疾患進行／ 関連する CTCAE 用語が記載されていない死亡ー疾患進行 NOS	20[redacted] [827]	20[redacted] [827]	はい	関連なし	はい

AE = 有害事象、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象、CNS = 中枢神経系、CTCAE = 有害事象共通用語規準、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、NOS = 特定不能、SAE = 重篤な有害事象　MedDRA/J Ver. 22.0 で器官別大分類及び基本語を示す。

[a] 試験日は治験薬の初回投与日から算出した。詳細は SAP の 5.2 項を参照のこと。Day 1 は初回投与日とした。Day -1 は初回投与の前日とした。

出典：ISS addendum Table 1.3.10.3、Listing 1.1.3.

5.3.2. 重篤な有害事象

5.3.2.1. 全体の解析

5.3.2.1.1. ProLon1 及び ProLon2

ProLon1 及び ProLon2 では、24 例（38.1%）に 34 件の SAE が発現した。主な SAE は、脳虚血（6 例［9.5%］）、血腫（4 例［6.3%］）、心筋梗塞（3 例［4.8%］）並びに肺炎及び上気道感染（各 2 例［3.2%］）であった。SAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、ProLon1（12 例［42.9%］）の方が ProLon2（12 例［34.3%］）よりも高かった（表 5.3.2.1.1-1）。虹彩炎の SAE が 1 例（1.6%）で報告された（5.4.4 項）。

表 5.3.2.1.1-1 試験治療下で発現した重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）
重篤な TEAE の総数	18	16	34
1 件以上の重篤な TEAE	12 (42.9)	12 (34.3)	24 (38.1)
心臓障害	0	4 (11.4)	4 (6.3)
心筋梗塞	0	3 (8.6)	3 (4.8)
心不全	0	1 (2.9)	1 (1.6)
眼障害	0	1 (2.9)	1 (1.6)
虹彩炎	0	1 (2.9)	1 (1.6)
胃腸障害	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (3.2)
腹痛	1 (3.6)	0	1 (1.6)
口内炎	0	1 (2.9)	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.1)	1 (2.9)	3 (4.8)
死亡	0	1 (2.9)	1 (1.6)
歩行障害	1 (3.6)	0	1 (1.6)
発熱	1 (3.6)	0	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	2 (7.1)	3 (8.6)	5 (7.9)
肺炎	0	2 (5.7)	2 (3.2)
上気道感染	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (3.2)
感染	1 (3.6)	0	1 (1.6)
臨床検査	1 (3.6)	1 (2.9)	2 (3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6)	0	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6)	0	1 (1.6)

器官別大分類 基本語	ProLon1 （N=28）	ProLon2 （N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）
出血時間延長	0	1 (2.9)	1 (1.6)
代謝および栄養障害	1 (3.6)	0	1 (1.6)
脱水	1 (3.6)	0	1 (1.6)
神経系障害	6 (21.4)	2 (5.7)	18 (12.7)
脳虚血	4 (14.3)	2 (5.7)	6 (9.5)
中枢神経系出血	1 (3.6)	0	1 (1.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.6)	0	1 (1.6)
血管障害	3 (10.7)	1 (2.9)	4 (6.3)
血腫	3 (10.7)	1 (2.9)	4 (6.3)

TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
MedDRA/J Ver. 22.0 で器官別大分類及び基本語を示す。被験者が特定の器官別大分類で 2 件以上の事象を発現した場合、その器官別大分類についてその被験者を 1 回カウントした。被験者が特定の基本語の事象を 2 回以上発現した場合、その基本語についてその被験者を 1 回のみカウントした。
出典：ISS addendum Table 1.3.6

5 例（7.9%）（いずれも ProLon1 群）で 6 件の治療に関連する SAE が報告された（ISS addendum Table 1.3.7）。治療に関連する SAE は、脳虚血（2 例［3.2%］）、並びに発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び脱水（各 1 例［1.6%］）であった。

5.3.2.1.2. 第 1 群（3 剤併用投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）の 15 例（57.7%）で 23 件の SAE が報告された。主な SAE は関節脱臼（3 例［11.5%］）、並びに心筋梗塞、脳虚血、血腫、高血圧（各 2 例［7.7%］）であった（ISS addendum Table 1.3.6）。治療（3 剤併用投与）と関連ある SAE として報告された低カルシウム血症（1 例［3.8%］）は、治験担当医師によりゾレドロン酸に関連すると判断された（Table 1.3.7, Table 1.3.10.1）。新規第 1 群（3 剤併用投与）の被験者の 5 例（23.8%）で 10 件の SAE が報告された（ISS addendum Table 1.3.6）。主な SAE は脳虚血（2 例［9.5%］）であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された SAE はなかった（ISS addendum Table 1.3.7）。

5.3.2.1.3. 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の 10 例（55.6%）で 22 件の SAE が報告された。主な SAE は心筋梗塞及び関節脱臼であった（各 4 例［22.2%］）（ISS addendum Table 1.3.6）。新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）の 5 例（27.8%）で 8 件の SAE が報告された（ISS addendum Table 1.3.6）。主な SAE は関節脱臼であった（2 例［11.1%］）。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された SAE はなかった（ISS addendum Table 1.3.7）。

5.3.2.2. 部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象とした SAE 及び治療に関連する SAE の解析を示す。

- ISS Table addendum 1.3.6.1 及び Table 1.3.7.1 に年齢群
- ISS Table addendum 1.3.6.2 及び Table 1.3.7.2 に性別
- ISS Table addendum 1.3.6.3 及び Table 1.3.7.3 に遺伝子型
- ISS Table addendum 1.3.6.4 及び Table 1.3.7.4 に地域

全体として、部分集団解析では ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果と同様の結果が得られた。PL 患者では SAE は報告されなかった。ProLon1 及び ProLon2 の併合集団の部分集団解析において注目すべき所見は、治療に関連する SAE 及び治験薬の中止に至った TEAE が、すべて 1～11 歳の古典型 HGPS 患者から報告されたことであった（5.1.2 項）が、12～18 歳の被験者数（n=6）が 1～11 歳の被験者数（n=57）と比較して少ないことを考慮すると、これらの結果は慎重に解釈しなければならない。

5.3.3. 試験治療下で発現した有害事象による減量又は投与中止

ProLon1 及び ProLon2 の併合群の 4 例（6.35%）（ProLon1 2 例及び ProLon2 2 例）に、減量に至った TEAE が発現した（ISS addendum Table 1.3.10.2）。1 例目の被験者における減量に至った TEAE は、下痢、背部痛、筋骨格痛及び浮腫であった。2 例目の被験者は、腹痛、嘔吐、足部痛、抑うつ気分及び発疹を報告した（07-01-0007 試験 CSR 12.3.3.3 項）。3 例目の被験者は、下痢、嘔吐、浮動性めまい、腹痛、大腸炎及び関節痛を報告した。4 例目の被験者は、便秘、食欲減退及び頭痛を報告した（09-06-0298 試験 CSR 12.3.3.3 項）。これらの減量に至った TEAE はいずれも SAE ではなかった。

ProLon2 の 3 例（4.8%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した（ISS addendum Table 1.3.10.2）。1 例目の被験者は肺炎（SAE としても報告された）を発現し、2 例目の被験者は治療に関連する嘔吐を発現した。これらの被験者はいずれも親／保護者により試験を中止した。3 例目の被験者では、ALT 及び AST の増加が治験薬と関連ありと判断され、高血糖及び高トリグリセリド血症が治験薬と関連なしと判断された。これらの TEAE は最終来院時に報告されたため、この被験者は 09-06-0298 試験を完了していたと判断されたが、保守的に、これらの事象も治験薬の投与中止に至った TEAE とみなした（09-06-0298 試験 CSR 12.3.3.3 項）。

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）の 3 例（11.5%）に治験薬の投与減量に至った TEAE が発現した（ISS addendum Table 1.3.10.2）。1 例目と 2 例目の被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した（2 例とも 2 つの事象は治験薬と関連ありと判断された）。3 例目の被験者は悪心、腹痛及び疲労（すべて治験薬と関連ありと判断された）が報告された。これらの減量に至った TEAE はいずれも SAE ではなかった。

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）の 1 例（3.8%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した（ISS addendum Table 1.3.10.2）。この被験者では、致死的な SAE である血腫が発現した（治験薬との関連なし）。

5.3.4. 個別有害事象の文章による説明

死亡、治療に関連する SAE、減量に至った TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の叙述については、個々の治験総括報告書に示す（07-01-0007 試験 CSR 12.3.2 項及び 12.3.3.3 項、09-06-0298 試験 CSR 12.3.2.1.1 項及び 12.3.3.3 項）。

5.4. 特に注目すべき試験治療下で発現した有害事象

ロナファルニブの既知の安全性プロファイルに基づき、特に注目すべき TEAE について以下に簡潔に考察する。

5.4.1. 胃腸の事象

5.4.1.1. 下痢

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、ロナファルニブの投与を受けた被験者の主な TRAE は下痢であった。しかし、これらの被験者の大多数（約 93%）で発現した下痢は軽度又は中等度（グレード 1 又は 2）であり、ロナファルニブの用量変更を必要としなかった。

表 5.4.7-1 に示すように、継続的なロナファルニブ投与に対する ProLon1（07-01-0007 試験）の被験者の忍容性は良好であり、時間の経過とともに下痢は減少した。ProLon1 の最初の 4 箇月間の投与期間中、23 例（82.1%）に治療と関連する下痢が発現した。しかし、投与終了までに治療と関連する下痢が認められた被験者は 3 例（11.1%）のみであった。12 例（42.9%）がロペラミドによる治療を受けた。

下痢は止瀉薬の投与及び十分な水分補給により管理可能である。下痢自体はある程度忍容性が良好であると考えられたが、血液量減少症の発現を抑制するために下痢の慎重な管理が重要である。下痢は、ロナファルニブの特定されたリスクであり、重篤な合併症の発現頻度は高くなかった。

5.4.1.2. 悪心及び嘔吐

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、ロナファルニブの投与を受けた被験者の主な TRAE はで悪心及び嘔吐であった。しかし、治療に関連する嘔吐及び悪心はすべて軽度から中等度と判断された。

表 5.4.7-1 に示すように、継続的なロナファルニブ投与に対する ProLon1（07-01-0007 試験）の被験者の忍容性は良好であり、時間の経過とともに悪心及び嘔吐は減少した。ProLon1 の最初の 4 箇月間の投与期間中、19 例（67.9%）に治療と関連する嘔吐が発現し、10 例（35.7%）に治療と関連する悪心が発現した。投与終了までに、治療と関連する悪心又は嘔吐は消失し、制吐薬又は抗悪心薬を必要とした被験者はほとんどいなかった（4 例［14.3%］）。

悪心及び嘔吐は、ロナファルニブの重要な特定されたリスクであり、重篤な合併症の発現頻度は高くなく、主に投与開始後数箇月間に発現した。悪心及び嘔吐は、ロナファルニブの重要な特定されたリスクであり、重篤な合併症の発現頻度は高くないが、血液量減少症の発現を抑制するために嘔吐の慎重な管理が重要である。

5.4.2. 脱水

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、発現頻度は低かったが、3 例（4.8%）で治療に関連する脱水が報告された。1 例はグレード 1 の脱水を発現し、その他はグレード 2 の脱水を報告した（1 例は SAE である脱水を報告した、5.3.2.1.1 項）。脱水は、これらの被験者における下痢及び／又は嘔吐（一般的なロナファルニブ誘発性の AE）によるものである可能性が高い。脱水の潜在的リスクを回避するため、下痢及び嘔吐の慎重な管理が重要である。脱水は、ロナファルニブの特定されたリスクであり、重篤な合併症の発現頻度は高くなく、標準的な補水療法により管理された。

5.4.3. 肝機能検査値異常

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、主に治療に関連するアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現したが、これらの増加の大部分は軽度であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現した 14 例（22.2%）のうち、11 例（17.5%）がグレード 1 の増加、2 例（3.2%）がグレード 3 の増加であった（ISS addendum Table 1.3.5）。同様に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した 18 例（28.6%）のうち、17 例（27.0%）がグレード 1 の増加、1 例（1.6%）がグレード 3 の増加であった（ISS addendum Table 1.3.5）。グレード 3 のうち 1 例のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は SAE と判定された（ISS addendum Listing 1.3.1）。表 5.4.7-1 の ProLon1 の被験者に見られるように、治療に関連するアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の大部分は投与開始後 8 箇月以内に発現し、これらの事象の発現頻度は時間の経過とともに低下した。肝細胞損傷の可能性を示すその他の所見は認められなかった。

5.4.4. 眼の障害

非臨床試験の網膜電図所見から、夜間視力低下の可能性が示唆される。眼障害の事象を高位語（HLT）でまとめると、「角膜感染、浮腫および炎症」7 件（角膜炎）、「角膜構造変化、沈着および変性」1 件（角膜混濁）、「結膜および角膜出血および血管障害」1 件（結膜出血）、「視力障害および失明（色覚異常を除く）」2 件（視力低下）、「弱視性視力障害」1 件（弱視）、「虹彩およびぶどう膜感染、刺激症状および炎症」1 件（虹彩炎）、「白内障状態」1 件（白内障）、「流涙障害」5 件（流涙増加 3 件及びドライアイ 2 件）であった。早老症においては、夜間の兎眼が一般的にみられ、角膜の乾燥や曇りが生じる可能性があり、ドライアイが原因で角膜潰瘍が生じることがあり、遠視も早老症にはよく合併する症状であることされている（Mantagos et al. 2017）。流涙増加、ドライアイ、角膜炎、角膜混濁はドライアイに関連する事象と考えられる。視覚障害又は視力障害に該当すると思われる事象は、視力低下 2 件及び弱視 1 件の 4.8%であり、いずれも非重篤で CTCAE グレードは 1 あるいは 2 であった。1 例（2.9%）に SAE と判断されたグレード 4 の虹彩炎が報告されたが、治験薬との関連はないと判断された。当該被験者には頭部損傷及び脳振盪が認められ、その後、軽度の視神経乳頭浮腫を伴う外傷性虹彩炎が発現した。ロナファルニブ投与に対して取られた処置及び転帰は不明であった（ISS addendum Listing 1.3.1）。全体として、視覚障害又は視力障害に関連する TRAE が発現した被験者はいなかった。なお、がん患者を対象とした試験で供されたメルク社作成の治験薬概要書に、ロナファルニブと関連ありとされた有害事象は霧視及び視力障害が各々6 例（2%）で、重症度は重度あるいは生命を脅かすものではないとあるとされている。以上から、ロナファルニブによる視力障害の発現は極めて少ないと考えられるが、ロナファルニブ使用においては留意すべき点で、定期的な検査を必要と考える。

5.4.5. 血液学的事象

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

5.4.6. 電解質異常

血中電解質異常は、高マグネシウム血症 19 例（30.2%）、高カリウム血症 13 例（20.6%）、低ナトリウム血症 10 例（15.9%）、高カルシウム血症 9 例（14.3）及び低カリウム血症 8 例（12.7%）でみられ、血中重炭酸塩減少は 21 例（33.3%）にみられた。これらの事象はロナファルニブ投与 4 ヵ月間では高頻度でみられたが、その後の発現頻度は漸減しており、ロナファルニブ長期投与で増加する傾向はなかった。これらの事象のほとんどは CTCAE グレード 1 であり、多くの事象は回復していた。CTCAE グレード 3 の事象は、低カリウム血症 3 例、高カリウム血症 1 例及び血中重炭酸塩減少 1 例であった。電解質異常の事象は、個別に生じた事象が多く、相互に関連して見られた事象は少なかった。被験者の多くが、ビタミンやミネラルのサプリメント等を服用しており、これらの影響は否定できないこと、また ProLon1 では本剤投与前から血中マグネシウム値が正常範囲の上限を超える被験者が 26 例中 20 例いたことから、高マグネシウム血症は本剤外の原因によるものと考えられる。ロナファルニブの副作用とされた事象は高マグネシウム血症 2 例、高カリウム血症 2 例、低ナトリウム血症 1 例であったことから、電解質異常の発症要因は明確ではないが、本剤の関連性は低いと考えられた。

5.4.7. 腎機能障害

ProLon1 及び ProLon2 における腎機能障害に該当する事象は、63 例中 28 例（44.4%）であり、そのうち TRAE は 63 例中 7 例（11.1%）であった。低カリウム血症の 1 例は CTCAE グレード 3 であったが、これ以外は CTCAE グレード 1 であった。また、ProLon1 及び ProLon2 において、ロナファルニブ投与中にクレアチニン値がバースラインの 1.5 倍となった被験者は ProLon1 で 28 例中 5 例（17.9%）、ProLon2 で 35 例中 2 例（5.7%）であったが、いずれも正常上限を超える変化ではなかった。

以上より、ロナファルニブが腎機能に直接的な悪影響を与える危険性は否定できないが、腎機能障害に該当する事象は CTCAE グレード 1 がほとんどで、定期的観察に留意すれば安全性は確保できると考える。

表 5.4.7-1　治療に関連する特に注目すべき試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）－ProLon1、安全性解析対象集団

		規定された期間（投与期間月数）						
器官別大分類 基本語	**統計量**	**0～4 箇月 （N=28）[a]**	**4～8 箇月 （N=27）[a]**	**8～12 箇月 （N=27）[a]**	**12～16 箇月 （N=27）[a]**	**16～20 箇月 （N=27）[a]**	**20 箇月～ 最終月 （N=27）[a]**	**0 箇月～ 最終月 （N=28）[a]**
胃腸障害								
下痢	n (%)	23 (82.1)	2 (7.4)	6 (22.2)	1 (3.7)	3 (11.1)	3 (11.1)	25 (89.3)
嘔吐	n (%)	19 (67.9)	5 (18.5)	4 (14.8)	1 (3.7)	2 (7.4)	0	22 (78.6)
悪心	n (%)	10 (35.7)	2 (7.4)	0	0	1 (3.7)	0	12 (42.9)
臨床検査								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	10 (35.7)	6 (22.2)	2 (7.4)	4 (14.8)	4 (14.8)	1 (3.7)	18 (64.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	10 (35.7)	4 (14.8)	0	1 (3.7)	2 (7.4)	3 (11.1)	14 (50.0)
ヘモグロビン減少	n (%)	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	3 (10.7)
代謝および栄養障害								
脱水	n (%)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	3 (10.7)

[a] 期間内の生存被験者数を示す。

注：MedDRA/J Ver. 22.0 で器官別大分類及び基本語を示す。被験者が特定の器官別大分類で 2 件以上の事象を発現した場合、その器官別大分類についてその被験者を 1 回カウントした。被験者が特定の基本語の事象を 2 回以上発現した場合、その基本語についてその被験者を 1 回のみカウントした。
出典：07-01-0007 試験 CSR Table 14.3.1.3

6. 臨床試験における臨床検査値の評価

6.1. 血液学的検査

6.1.1. 全体の解析

血液学的検査データのベースライン及び投与終了時の結果の要約を ISS Table 1.5.1.1 に示す。全体として、ベースラインから投与終了時までの血液学的検査測定値の変化には、薬物副作用を示唆する明らかな又は一貫したパターンは認められなかった（表 6.1.1-1）。
ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、ベースライン時の正常から投与終了時の異常（低値又は高値）への変化が認められ、11 例（17.5%）に赤血球高値、15 例にヘマトクリットの変化（2 例［3.2%］に低値、13 例［20.6%］に高値）、11 例にヘモグロビンの変化（4 例［6.3%］に低値、7 例［11.1%］に高値）、9 例に白血球の変化（2 例［3.2%］に低値、7 例［11.1%］に高値）、4 例にリンパ球の変化（1 例［1.6%］に低値、3 例［4.8%］に高値）、4 例に好中球の変化（2 例［3.2%］に低値、2 例［3.2%］に高値）、8 例（12.7%）に血小板数高値が認められた。
血液学的検査に関連する TEAE（ISS addendum Table 1.3.2）は以下のとおりであった。

- ヘモグロビン減少（15 例［23.8%］）：
  軽度 11 例（17.5%）、中等度 3 例（4.8%）、重度 1 例（1.6%）、うち軽度の 3 例（4.8%）は TRAE
- 好中球数減少（12 例［19.0%］）：
  軽度：10 例（15.9%）、中等度：2 例（3.2%）、いずれも本剤との関連なし
- リンパ球減少症（11 例［17.5%］）：
  軽度 10 例（15.9%）、中等度 1 例（1.6%）、いずれも本剤との関連なし
- 白血球数減少（7 例［11.1%］）：いずれも軽度、うち1例（1.6%）はTRAE
- ヘマトクリット減少（2 例［3.2%］）：いずれも軽度、本剤との関連なし

表 6.1.1-1　来院別の正常基準範囲と比較した臨床検査値のベースラインからの変化の要約：血液学的検査－ProLon1 及び ProLon2 の併合群

			投与終了[a]			
パラメータ	ベースラインのカテゴリー	合計 n（%）	低値 n（%）	正常 n（%）	高値 n（%）	欠測 n（%）
赤血球（10^{12}/L）	低値	2(3.2)	0	2(3.2)	0	0
	正常	34(54.0)	0	18(28.6)	11(17.5)	5(7.9)
	高値	25(39.7)	0	7(11.1)	12(19.0)	6(9.5)
	欠測	2(3.2)	0	0	2(3.2)	0
	合計	63(100)	0	27(42.9)	25(39.7)	11(17.5)
ヘマトクリット（%）	低値	2(3.2)	1(1.6)	1(1.6)	0	0
	正常	32(50.8)	2(3.2)	13(20.6)	13(20.6)	4(6.3)
	高値	27(42.9)	0	9(14.3)	12(19.0)	6(9.5)
	欠測	2(3.2)	0	0	2(3.2)	0
	合計	63(100)	3(4.8)	23(36.5)	27(42.9)	10(15.9)
ヘモグロビン（g/L）	低値	2(3.2)	0	2(3.2)	0	0
	正常	41(65.1)	4(6.3)	23(36.5)	7(11.1)	7(11.1)
	高値	18(28.6)	0	8(12.7)	6(9.5)	4(6.3)
	欠測	2(3.2)	0	1(1.6)	1(1.6)	0
	合計	63(100)	4(6.3)	34(54.0)	14(22.2)	11(17.5)

			投与終了[a]			
パラメータ	ベースラインのカテゴリー	合計 n（%）	低値 n（%）	正常 n（%）	高値 n（%）	欠測 n（%）
白血球（10^9/L）	低値	4(6.3)	1(1.6)	3(4.8)	0	0
	正常	38(60.3)	2(3.2)	21(33.3)	7(11.1)	8(12.7)
	高値	19(30.2)	1(1.6)	11(17.5)	3(4.8)	4(6.3)
	欠測	2(3.2)	0	2(3.2)	0	0
	合計	63(100)	4(6.3)	37(58.7)	10(15.9)	12(19.0)
リンパ球（10^9/L）	低値	0	0	0	0	0
	正常	15(23.8)	1(1.6)	10(15.9)	3(4.8)	1(1.6)
	高値	43(68.3)	0	25(39.7)	10(15.9)	8(12.7)
	欠測	5(7.9)	0	1(1.6)	3(4.8)	1(1.6)
	合計	63(100)	1(1.6)	36(57.1)	16(25.4)	10(15.9)
好中球（10^9/L）	低値	14(22.2)	1(1.6)	10(15.9)	1(1.6)	2(3.2)
	正常	36(57.1)	2(3.2)	26(41.3)	2(3.2)	6(9.5)
	高値	8(12.7)	0	5(7.9)	2(3.2)	1(1.6)
	欠測	5(7.9)	0	4(6.3)	0	1(1.6)
	合計	63(100)	3(4.8)	45(71.4)	5(7.9)	10(15.9)

			投与終了[a]			
パラメータ	ベースラインのカテゴリー	合計 n（%）	低値 n（%）	正常 n（%）	高値 n（%）	欠測 n（%）
血小板（10^9/L）	低値	0	0	0	0	0
	正常	22(34.9)	0	10(15.9)	8(12.7)	4(6.3)
	高値	39(61.9)	0	6(9.5)	27(42.9)	6(9.5)
	欠測	2(3.2)	0	1(1.6)	1(1.6)	0
	合計	63(100)	0	17(27.0)	36(57.1)	10(15.9)

[a] 投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。

出典：ISS Table 1.5.1.2

6.1.2. 部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象とした血液学的検査データの解析を示す。

- ISS Table 1.5.1.1.1 に年齢群
- ISS Table 1.5.1.1.2 に性別
- ISS Table 1.5.1.1.3 に遺伝子型
- ISS Table 1.5.1.1.4 に地域

部分集団解析の結果は、ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果とおおむね同様であった。しかし、一部の部分集団では被験者数が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

PL 患者 1 例では、ベースラインから投与終了時までに正常から異常への変化は認められなかった（07-01-007 試験 CSR 12.4.2.1.1 項）。ベースライン時の正常から異常への唯一の変化は、Week 68 時のヘモグロビン高値への 1 回の変化であった。しかし、Week 104 までにヘモグロビンは正常と記録された。

6.2. 血液生化学検査

6.2.1. 全体の解析

血液生化学検査データのベースライン及び投与終了時の結果の要約を ISS Table 1.5.2.1 に示す。全体として、ベースラインから投与終了時までの血液生化学検査測定値の変化には、薬物副作用を示唆する明らかな又は一貫したパターンは認められなかった（表 6.2.1-1）。一貫した唯一のパターンは、試験期間中の ALT 増加及び AST 増加であったが、治療に関連する増加は、投与開始後 8 箇月以内に発現する傾向があり、これらの事象の発現頻度は時間の経過とともに低下した。

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、ベースライン時の正常から投与終了時の異常（低値又は高値）への変化が認められ、9 例（14.3%）に ALT 高値、2 例（3.2%）にアルカリホスファターゼ低値、15 例（23.8%）に AST 高値、1 例（1.6%）にビリルビン低値、2 例（3.2%）にカルシウム高値、8 例（12.7%）にクレアチニン低値が認められた。

血液生化学検査に関連する TEAE（ISS addendum Table 1.3.2）は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（17 例［27.0%］）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22 例［34.9%］）
- 血中アルカリホスファターゼ増加（9 例［14.3%］）
- 血中クレアチニン減少（1 例［1.6%］）

表 6.2.1-1　CTCAE グレード別のベースラインから投与終了時までの臨床検査値の変化の要約：血液生化学検査－ProLon1 及び ProLon2 の併合群

			投与終了[a]			
パラメータ	ベースラインのカテゴリー	合計 n（%）	低値 n（%）	正常 n（%）	高値 n（%）	欠測 n（%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ（μkat/L）	低値	0	0	0	0	0
	正常	36(57.1)	0	24(38.1)	9(14.3)	3(4.8)
	高値	25(39.7)	0	4(6.3)	14(22.2)	7(11.1)
	欠測	2(3.2)	0	1(1.6)	1(1.6)	0
	合計	63(100)	0	29(46.0)	24(38.1)	10(15.9)
アルカリホスファターゼ（μkat/L）	低値	3(4.8)	2(3.2)	1(1.6)	0	0
	正常	54(85.7)	2(3.2)	41(65.1)	0	11(17.5)
	高値	1(1.6)	0	0	0	1(1.6)
	欠測	5(7.9)	0	4(6.3)	0	1(1.6)
	合計	63(100)	4(6.3)	46(73.0)	0	13(20.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（μkat/L）	低値	0	0	0	0	0
	正常	39(61.9)	0	19(30.2)	15(23.8)	5(7.9)
	高値	21(33.3)	0	7(11.1)	9(14.3)	5(7.9)
	欠測	3(4.8)	0	2(3.2)	1(1.6)	0
	合計	63(100)	0	28(44.4)	25(39.7)	10(15.9)

			投与終了[a]			
パラメータ	**ベースラインのカテゴリー**	**合計 n（%）**	**低値 n（%）**	**正常 n（%）**	**高値 n（%）**	**欠測 n（%）**
ビリルビン（µmol/L）	低値	51(81.0)	33(52.4)	11(17.5)	0	7(11.1)
	正常	10(15.9)	1(1.6)	5(7.9)	0	4(6.3)
	高値	0	0	0	0	0
	欠測	2(3.2)	1(1.6)	1(1.6)	0	0
	合計	63(100)	35(55.6)	17(27.0)	0	11(17.5)
カルシウム（mmol/L）	低値	0	0	0	0	0
	正常	56(88.9)	0	43(68.3)	2(3.2)	11(17.5)
	高値	2(3.2)	0	2(3.2)	0	0
	欠測	5(7.9)	0	4(6.3)	0	1(1.6)
	合計	63(100)	0	49(77.8)	2(3.2)	12(19.0)
クレアチニン（µmol/L）	低値	37(58.7)	26(41.3)	3(4.8)	0	8(12.7)
	正常	24(38.1)	8(12.7)	14(22.2)	0	2(3.2)
	高値	0	0	0	0	0
	欠測	2(3.2)	2(3.2)	0	0	0
	合計	63(100)	36(57.1)	17(27.0)	0	10(15.9)

			投与終了[a]			
パラメータ	**ベースラインのカテゴリー**	**合計 n（%）**	**低値 n（%）**	**正常 n（%）**	**高値 n（%）**	**欠測 n（%）**
直接ビリルビン（μmol/L）	低値	0	0	0	0	0
	正常	61(96.8)	0	28(44.4)	0	33(52.4)
	高値	0	0	0	0	0
	欠測	2(3.2)	0	1(1.6)	0	1(1.6)
	合計	63(100)	0	29(46.0)	0	34(54.0)

[a] 投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。

出典：ISS Table 1.5.2.2

6.2.2. 部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象とした血液生化学検査データの解析を示す。

- ISS Table 1.5.2.1.1 に年齢群
- ISS Table 1.5.2.1.2 に性別
- ISS Table 1.5.2.1.3 に遺伝子型
- ISS Table 1.5.2.1.4 に地域

部分集団解析の結果は、ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果とおおむね同様であった。しかし、一部の部分集団では被験者数が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

PL 患者 1 例では、ベースラインから投与終了時までに正常から異常への変化は認められなかった（07-01-007 試験 CSR 12.4.2.2.2 項）。ベースライン時の正常から異常への唯一の変化は、Week 68 時のアラニンアミノトランスフェラーゼ高値への 1 回の変化であった。しかし、Week 104 までにアラニンアミノトランスフェラーゼ値は正常と記録された。

6.3. 尿検査

6.3.1. 全体の解析

尿検査（24 時間蓄尿）の結果はクレアチニンクリアランスについてのみ評価した。クレアチニンクリアランスに関する尿検査結果の大部分は、ベースラインから投与終了時まで正常であった（ISS Table 1.5.3.1 及び Table 1.5.3.2）。全体として、ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、ロナファルニブの投与は尿検査パラメータに重大な影響を及ぼさなかった。

6.3.2. 部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象とした尿検査データの解析を示す。

- ISS Table 1.5.3.1.1 に年齢群
- ISS Table 1.5.3.1.2 に性別
- ISS Table 1.5.3.1.3 に遺伝子型
- ISS Table 1.5.3.1.4 に地域

部分集団解析の結果は、ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果とおおむね同様であった。しかし、一部の部分集団では被験者数が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

PL 患者 1 例では、ベースライン時の正常からのクレアチニンクリアランスの変化は認められなかった（07-01-007 試験 CSR 12.4.2.2.5 項）。

7. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

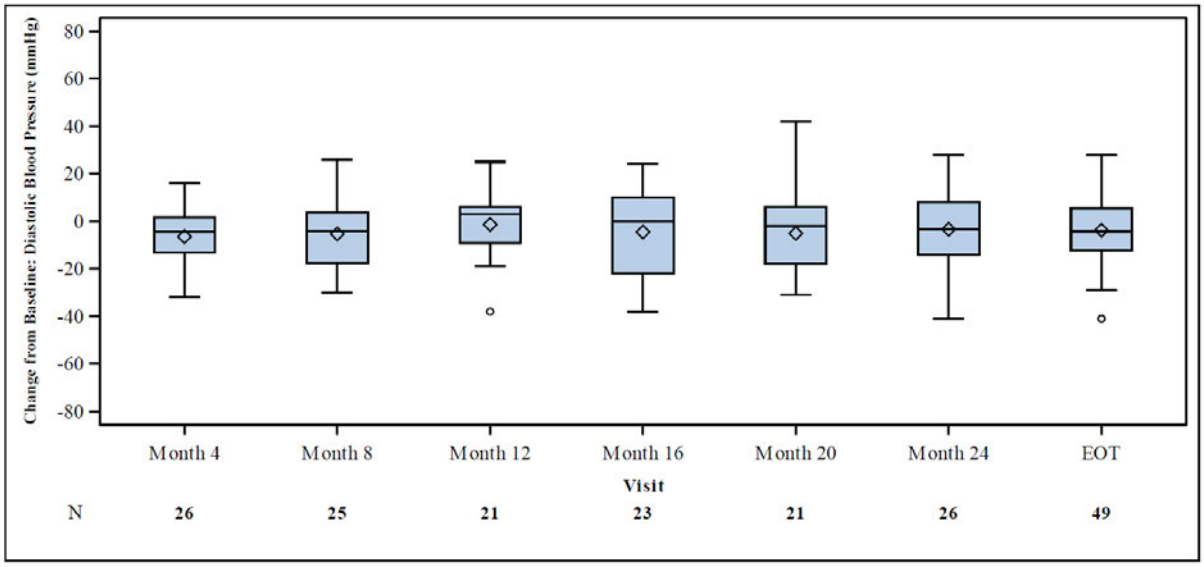
7.1. バイタルサイン

7.1.1. 全体の解析

被験者別のバイタルサイン値の一覧を ISS Listing 1.5.1 に示す。ProLon1 及び ProLon2 の併合群において、全般的な収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）の測定値は、ロナファルニブ投与期間をとおしておおむね年齢に応じて推移した（ISS Table 1.6.1）。20 例（31.7%）で 20 mmHg 以上の SBP のベースラインからの変化が時折認められ、26 例（41.3%）で 15 mmHg 以上の DBP のベースラインからの変化が認められた（ISS Listing 1.5.1）。しかし、これらは概して単発的な事象であった。これらの被験者のうち 6 例は降圧薬又は血管拡張薬を服用していた。

その他のバイタルサインパラメータに臨床的に重要な所見は認められなかった。

図 7.1.1-1 来院別の拡張期血圧のベースラインからの変化の箱ひげ図－ProLon1 及び ProLon2 の併合

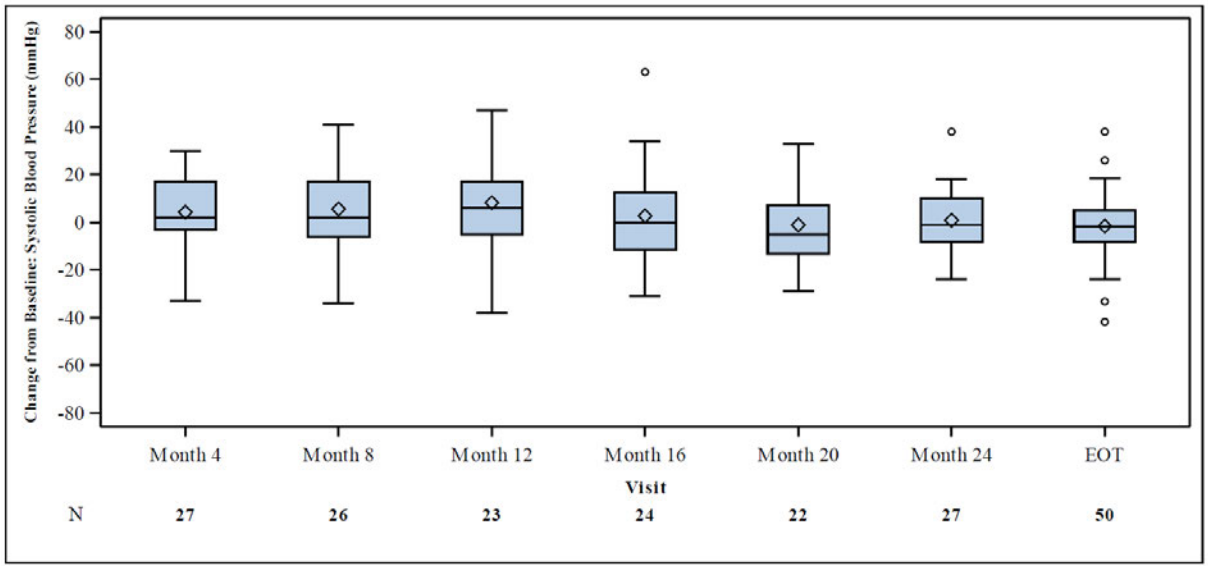


EOT = 投与終了時

ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）のベースラインは ProLon1 終了時（EOT）とした。ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）及び新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）のベースラインは 3 剤併用投与の 60 箇月目とした。EOT は、被験者のベースラインより後の最後の時点とした。ProLon2 では、ベースラインと EOT の 2 回のみである。

Source: ISS Figure 1.6.1.2.2

図 7.1.1-2　来院別の収縮期血圧のベースラインからの変化の箱ひげ図－ProLon1 及び ProLon2 の併合



EOT = End of Therapy.
For ProLon1 Triple Therapy, Baseline is End of Therapy (EOT) for ProLon1. For ProLon1 Triple Therapy Monotherapy Extension and Triple Therapy Monotherapy Extension, Baseline is Month 60 while on Triple Therapy. EOT is the last post baseline treatment visit for the patient. For ProLon2 there are only two study visits: Baseline and EOT.
ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与）のベースラインは ProLon1 終了時（EOT）とした。ProLon1 第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）及び新規第 1 群（3 剤併用投与／単剤継続投与）のベースラインは 3 剤併用投与の 60 箇月目とした。EOT は、被験者のベースラインより後の最後の時点とした。ProLon2 では、ベースラインと EOT の 2 回のみである。
Source: ISS Figure 1.6.1.3.2

7.1.2.　部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象としたバイタルサインデータの解析を示す。

- ISS Table 1.6.1.1 に年齢群
- ISS Table 1.6.1.2 に性別
- ISS Table 1.6.1.3 に遺伝子型
- ISS Table 1.6.1.4 に地域

全体として、部分集団解析では ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果と同様の結果が得られた。PL 患者 1 例では、臨床的に重大なバイタルサイン所見は認められなかった。

7.2.　心電図

7.2.1.　全体の解析

ProLon1 の被験者では、投与前、Week 16、32、52、68、84 及び 116、並びにすべての被験者の投与終了時に ECG を測定した。また、ProLon2 の被験者では、投与前及び心疾患の徴候又は症状が認められた場合のみ投与終了時（Week 52～156）に ECG を測定した。
ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、試験期間中のいずれの時点においても ECG 異常が認められなかった被験者は 38 例（60.3%）であった（ISS Listing 1.6.1）。ベースライン時に 18 例（30.0%）

に ECG 異常が認められたのに対し、投与終了時には 10 例（18.9%）に認められた（ISS Table 1.6.2.2）。

左室肥大（LVH）は、HGPS における主な ECG 異常である。ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、LVH と一致する ECG の変化（LV ひずみパターンの有無を問わない）が合計 7 例（11.1%）でベースライン後に認められ、更に 3 例（4.76%）でベースライン時のみに認められたが、投与終了時には 5 例（7.94%）のみに認められた。さらに 4 例（6.35%）では、ベースライン時に境界型 LVH が特定された（ISS Listing 1.6.1.3）。LVH が認められた 2 例は、試験組入れ前に降圧薬を処方されていた（09-06-0298 試験 CSR 12.5.2.2 項、07-01-0007 試験 CSR 12.5.2 項）。

単発的な非特異的 ST-T 波異常が 9 例（14.3%）でベースライン後に認められ、更に 4 例（6.35%）ではベースライン時のみ認められた（ISS Listing 1.6.1.1）。

Bazett 及び Fridericia の両方の補正式を用いて QT 補正を行った。両方の結果をここに示す。Bazett 補正式は現在の臨床標準であり、最も広く使用されているが、成人では Fridericia 補正式が推奨されることが多く、薬物の安全性の評価に依拠している（Phan et al., 2015）。Bazett 補正式は心拍数が高い場合は QT 間隔を過大に補正し，心拍数が低い場合は過小に補正することが報告されているが、Fridericia の補正式では逆のことをすることが示されている（Phan et al., 2015）。小児では成人よりも心拍数が高い傾向があるため（100 bpm 超及び 60～90 bpm）、Bazett 補正式は HGPS 患者の QT 間隔延長の評価により適している可能性がある。

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、投与終了時の QTcB 及び QTcF の中央値及び平均値はいずれも正常であった。投与終了時の QTcB の中央値は 0.423 秒（範囲：0.391～0.459 秒）であり、ベースラインからの延長の中央値は 0.0110 秒（範囲：-0.059～0.083 秒）であった（ISS Table 1.6.2.1）。同様に、投与終了時の QTcF の中央値は 0.395 秒（範囲：0.373～0.442 秒）であり、ベースラインからの延長の中央値は 0.015 秒（範囲：-0.023～0.077 秒）であった。

投与終了時の QTcB の平均値は 0.4268 秒（SD 0.01430 秒）、QTcF の平均値は 0.3959 秒（SD 0.01458 秒）であった。ベースラインから投与終了時までの QTc 延長の平均値は変化の中央値より小さく、QTcB は 0.0081 秒（SD 0.02358 秒）、QTcF は 0.0151 秒（SD 0.01959 秒）であった（ISS Table 1.6.2.1）。

QTc 値が現在認識されている閾値を超える被験者のカテゴリー解析を表 7.2.1-1 及び表 7.2.1-2 に示す。全体として、ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、QTc 値が 0.450 秒以上（男性）及び 0.460 秒以上（女性）の被験者数を除き、QTcB 及び QTcF のデータ間に意味のある差は認められなかった。投与中に QTcB が 0.450 秒以上となった男性被験者は 7 例、投与中に QTcB が 0.460 秒以上となった女性被験者は 2 例であり、Fridericia 補正式を使用した被験者はいなかった。QTc 値が 0.500 秒以上であった被験者はいなかった。

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、8 例で QTc 間隔の短縮のみが認められ、40 例で QTcB 又は QTcF がベースラインから 0.010 秒以上延長した。ProLon1 では、3 例で QTc 間隔の短縮のみが認められ、23 例で QTcB 又は QTcF がベースラインから 0.010 秒以上延長した。23 例中 1 例では 1 回の来院時に、22 例では 2 回以上の来院時に延長が認められた（ISS Listing 1.6.1.1）。女性被験者 6 例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）及び男性被験者 1 例（被験者[redacted]）の計 7 例では、低カリウム血症の TEAE も報告されたが、心調律障害の徴候を伴わなかった（ISS Listing 1.3.1）。ProLon2 では、5 例で QTc 間隔の短縮のみが認められ、17 例で QTcB 又は QTcF がベース

ラインから 0.010 秒以上延長した（ISS Listing 1.6.1.1）。ベースラインからの QTc 間隔延長が認められた被験者のうち 1 例（被験者 [redacted]）に、高カリウム血症の TEAE が発現した（ISS Listing 1.3.1）。

表 7.2.1-1　臨床的に重大な可能性のある ECG 所見（QTcB）－安全性解析対象集団

パラメータ	統計量	ProLon1（N=28）	ProLon2（N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）
ベースライン後の QTcB				
0.450 秒以上（男性）	n[a]	11	22	33
	n (%)	3 (27.3)	4 (18.2)	7 (21.2)
0.460 秒以上（女性）	n[b]	17	13	30
	n (%)	2 (11.8)	0	2 (6.7)
0.500 秒以上	n (%)	0	0	0
QTcB のベースラインからの変化量[c]				
0.010 秒以上	n (%)	7 (25.0)	10 (28.6)	17 (27.0)
0.030 秒以上	n (%)	9 (32.1)	3 (8.6)	12 (19.1)
0.050 秒以上	n (%)	3 (10.7)	0	3 (4.8)

[a] 男性被験者数。QTcB が 0.450 秒以上の男性被験者数に基づき、以下の割合を算出した。
[b] 女性被験者数。QTcB が 0.460 秒以上の女性被験者数に基づき、以下の割合を算出した。
[c] 被験者は最大レベルで 1 回のみカウントした。

ベースラインは、治験薬の初回投与前の最後の非欠測値と定義した。
出典：ISS Table 1.6.2.3.1

表 7.2.1-2　臨床的に重大な可能性のある ECG 所見（QTcF）－安全性解析対象集団

パラメータ	統計量	ProLon1（N=28）	ProLon2（N=35）	ProLon1 及び ProLon2 の併合（N=63）
ベースライン後の QTcF				
0.450 秒以上（男性）	n[a]	11	22	33
	n (%)	0	0	0
0.460 秒以上（女性）	n[b]	17	13	30
	n (%)	0	0	0
0.500 秒以上	n (%)	0	0	0
QTcF のベースラインからの変化量[c]				
0.010 秒以上	n (%)	8 (28.6)	9 (25.7)	17 (27.0)
0.030 秒以上	n (%)	11 (39.3)	5 (14.3)	16 (25.4)
0.050 秒以上	n (%)	2 (7.1)	1 (2.9)	3 (4.8)

[a] 男性被験者数。QTcF が 0.450 秒以上の男性被験者数に基づき、以下の割合を算出した。
[b] 女性被験者数。QTcF が 0.460 秒以上の女性被験者数に基づき、以下の割合を算出した。
[c] 被験者は最大レベルで 1 回のみカウントした。

ベースラインは、治験薬の初回投与前の最後の非欠測値と定義した。

出典：ISS Table 1.6.2.3.2

7.2.2. 部分集団解析

以下の部分集団について、安全性解析対象集団を対象とした ECG データの解析を示す。

- ISS Table 1.6.2.1.1 に年齢群
- ISS Table 1.6.2.1.2 に性別
- ISS Table 1.6.2.1.3 に遺伝子型
- ISS Table 1.6.2.1.4 に地域

全体として、部分集団解析では ProLon1 及び ProLon2 の併合集団全体で報告された結果と同様の結果が得られた。

7.2.3. 高精度 QT を評価する第 I 相試験

ロナファルニブの QT への影響を評価する試験はリトナビルとの併用下（EIG-LNF-010 試験）及びロナファルニブ単独（EIG-LNF-022 試験）で行われた（2.7.2 参照）。本項ではロナファルニブ単独投与である EIG-LNF-022 試験結果について述べる。

健康成人被験者を対象に、ロナファルニブの QTc 間隔に対する全般的な影響をモキシフロキサシン／プラセボと比較評価する、ネスト化クロスオーバーデザインを用いたプラセボ及び実薬対照、反復投与、並行群間、二重盲検試験であった（EIG-LNF-022 試験）。合計 64 例の被験者を 2：1：1 の比率で無作為に割り付けた（第 1 群、第 2A 群又は第 2B 群）。

第 1 群の被験者には、Day 1～9 にロナファルニブ 200 mg BID を投与し、Day 10 の朝にロナファルニブ 200 mg を単回投与した。第 2 群の被験者には、プラセボ（ロナファルニブ+RTV とマッチさせた）及び経口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とマッチさせた）がネスト化クロスオーバー法により投与された。

治療用量を超える投与量で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。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、10 日目投与 48 時間後の 18.8 ms（90% CI：10.94～26.70）であった。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）と予想された。。

7.3. 身体的検査

HGPS に関連する特徴又は臨床徴候以外に、身体的検査データに注目すべき点はなかった。被験者別の身体的検査データの一覧を ISS Listing 1.7.1 に示す。

8. 日本人の成績

HGPS 及び PL を対象とした 07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験においては、国内在住の日本人 HGPS 患者 3 例が登録されロナファルニブによる治療での有効性及び安全性が検討された。日本人 3 例の患者の臨床試験参加状況は表 8-1 に示す通りで、各患者の背景と主な結果を表 8-2 に示す。CTCAE グレード 3 以上の副作用として、被験者[redacted]において国際標準比と脳虚血、被験者[redacted]においてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が報告されたが、ロナファルニブの投与は継続されている。

表 8-1　日本人 3 例の臨床試験参加状況

被験者 ID	登録時	試験登録	通算観察期間	状況
#[redacted]	[redacted]歳女性	07-01-0007 試験 ProLon1→09-06-0298 試験 3 剤併用→ロナファルニブ単剤→エベロリムス試験参加中に死亡	10[redacted]年	20[redacted]年[redacted]月死亡（1[redacted]歳[redacted]箇月）（心不全、呼吸器系ウイルス感染症により死亡、治験責任医師の判断でロナファルニブとの関連性は否定的）
#[redacted]	[redacted]歳女性	09-06-0298 試験 3 剤併用→ロナファルニブ単剤（試験終了後に死亡）	8[redacted]年	20[redacted]年[redacted]月死亡（1[redacted]歳[redacted]箇月）（死因不明）
#[redacted]	[redacted]歳女性	09-06-0298 試験ロナファルニブ単剤（ProLon2）（エベロリムス試験へ参加状況は不明）	2[redacted]年*	生存**（1[redacted]歳[redacted]箇月）

* 20[redacted]年[redacted]月時点、** 20[redacted]年[redacted]月時点
出典：07-01-0007 試験 CSR Listing 16.2.4.1、09-06-0298 試験 CSR Listing 16.2.4.1、生存状況は Eiger 社に確認した情報

表 8-2　日本人 3 例の患者背景と報告された副作用

被験者 ID	#[redacted]	#[redacted]	#[redacted]
登録時年齢	[redacted]歳	[redacted]歳	[redacted]歳
既往歴	[redacted]	[redacted]	[redacted]
併用薬剤	ProLon1：[redacted]	[redacted]	[redacted]

被験者 ID		#	#	#
		[redacted] 3 剤併用：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]		
	ProLon1	60 mg BID（[redacted]日間） 80 mg BID（[redacted]日間） 75 mg BID（[redacted]日間）		
	3 剤併用	75 mg BID（[redacted]日間） 75 mg+100 mg（[redacted]日間） 50 mg+100 mg（[redacted]日間） 75 mg+100 mg（[redacted]日間）	75 mg BID（[redacted]日間） 75 mg+100 mg（[redacted]日間）	
	単剤投与	100 mg BID（[redacted]日間）	100 mg BID（[redacted]日間）	50 mg+75 mg（[redacted]日間）
TRAE*	単剤投与	下痢（1）、国際標準比（3）、鼻炎（1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1）、脳虚血（3）、ヘモグロビン減少（1）、国際標準比（2）		体重減少（2）、嘔吐（1）、食欲減退（1）、下痢（1）、嘔吐（2）、悪心（2）、食欲減退（2）、嘔吐（2）
	3 剤併用	疲労（1）	嘔吐（1）、食欲減退（2）、下痢（1）、体重減少（1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1）、悪心（1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2）	
	単剤投与（3 剤併用後）	下痢（1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1）	

BID = 1 日 2 回、TRAE = 治療に関連する試験治療下で発現した有害事象

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

出典：07-01-0007 試験 CSR Listings 16.2.4.1, 16.2.5.1, 16.2.6.1.1.1, 16.2.9.3、09-06-0298 試験 CSR Listings 16.2.4.1, 16.2.5.1, 16.2.9.3、ISS addendum Listing 1.3.1

9. 臨床試験以外の情報源から得られた有害事象（臨床検査値異常を含む）－市販後安全性

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

10. 動物データ

HGPS 及び PL 患者への使用を支持するため、ロナファルニブを用いて広範な一連の非臨床安全性試験を実施している（モジュール 2.4）。マウス、ラット、ウサギ及びサルは、薬理作用及び薬物動態（PK）プロファイルに基づいて、ロナファルニブの非臨床試験プログラムに用いるのに適切な動物種であると判断された。ロナファルニブの安全性は、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験、ラットで最長 6 箇月間、サルで最長 1 箇月間の反復投与毒性試験、並びに *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験で評価した。生殖発生毒性は、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で評価した。加えて、その他の毒性試験として、*in vitro* の骨髄抑制試験、並びに *in vivo* のラットを用いた腎毒性試験及びサルを用いた眼毒性試験を実施した。また、不純物の毒性は、ロナファルニブの不純物である Compound W、不純物Ａ* 及び 不純物Ｂ* について、主として *in vitro* 及び *in vivo* での遺伝毒性試験により評価した。

ラット及びサルにロナファルニブを反復経口投与したとき、それぞれ 180 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日の用量で死亡例が認められた。ラットを用いた 3 箇月間反復経口投与毒性試験では、180 mg/kg/日の反復投与後に死亡した雌で、貧血及びそれに伴う肝臓の小葉中心性低酸素症と一致する小葉中心性肝細胞壊死、肝細胞有糸分裂像増加及び小葉中心性色素沈着の肝臓所見が認められた。ロナファルニブに関連した肝毒性は、生存していた個体でも認められた（ラットで肝酵素上昇及び相対肝重量増加［肝細胞の小葉中心性肥大及び空胞化と関連］、サルで肝重量増加及び生化学的バイオマーカーの阻害／誘導）。なお、ラットでの 90 mg/kg/日（ヒトに 150 mg/m^2 BID を投与したときの曝露量［AUC］の 1.87～4.76 倍に相当）の用量では、被験物質の投与に起因する死亡例は認められなかった。サルを用いた 3 箇月間反復経口投与毒性試験では、60 mg/kg/日の用量で雄の死亡例が認められ、その死因は重度の血小板減少症に起因する出血による失血、血液量減少及びストレスであった。これらの死亡例ではリンパ器官（胸腺、脾臓及びリンパ節）の萎縮も認められた。ロナファルニブの反復経口投与後に剖検時まで生存していたラット及びサルの双方で、リンパ器官／組織毒性（多く見られた主な所見はリンパ器官［胸腺、脾臓］のリンパ球密度低下並びに脾臓及び胸腺重量の減少）、骨髄抑制を示す血液学的所見、並びに骨髄毒性も認められた。なお、サルでの 30 mg/kg/日（ヒトに 150 mg/m^2 BID を投与したときの曝露量［AUC］の 0.98～1.05 倍に相当）の用量では死亡例は認められなかった。全体として、血液学的検査、血液生化学検査及びリンパ系に認められた所見は容易にモニタリング可能であり、予定されるこの患者集団へのロナファルニブの使用を支持する多くの患者安全性データが得られているが、有害事象がみられた場合にはリスク、ベネフィットの観点から投薬の継続を判断するべきであると考える。

ラット及びサルにロナファルニブをそれぞれ 6 箇月間及び 1 年間反復経口投与したとき生殖器での毒性も認められ、観察された所見は精巣及び精巣上体重量の減少並びに子宮（ラットのみ）及び卵巣（マウスのみ）重量の減少であった。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに胚・胎児発生に関する試験の GLP 試験では、雄又は雌のラットに経口投与したとき、30

mg/kg/日以上の用量で着床前及び着床後の胚損失率が上昇した。また、ウサギに 10 mg/kg/日の用量で経口投与したとき、胎児骨格の奇形及び変異の発現頻度の上昇も認められたが、ラットでの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、10 mg/kg/日の用量で F1 及び F2 世代に投与に関連した影響は認められなかった。

その他の毒性所見は種特異的であり、ヒトとの関連性は不明である。腎毒性（尿細管の鉱質沈着及び好塩基性尿細管、髄質間質の鉱質沈着及び壊死）及び副甲状腺への毒性は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験で認められた。眼の所見はサルを用いた反復経口投与毒性試験で認められ（杆体錐体層における網膜視細胞の壊死）、その後の眼毒性試験でも、暗視障害に至る可能性のある杆体細胞機能の低下を示唆する暗順応 ERG 振幅の大幅な低下が認められた。ヒトに 150 mg/m^2 を投与したときのロナファルニブの曝露量の 0.83～2.00 倍の曝露量では、サルの眼に対する毒性作用は認められなかった。サルを用いた反復経口投与毒性試験で観察されたその他の毒性所見は、消化管への影響（3 箇月間反復経口投与毒性試験で腸内容物の軟化又は水様化、軟便、泥状便、1 年間反復経口投与毒性試験で小腸粘膜固有層への組織球の軽微な蓄積）、並びに副腎の所見（1 年間反復経口投与毒性試験の雄のみ、副腎重量の増加及び束状帯の空胞化の減少）であった。

ロナファルニブの毒性試験プログラムで算出された安全域（表 10-1）及び既存の患者安全性データ、対象疾患の重症度及び致死性、並びにこの患者集団におけるアンメットニーズを考慮すると、ロナファルニブの毒性試験プログラムにより、ロナファルニブを HGPS 及びプロセシング不全性の PL の治療薬として 150 mg/m^2 の用量で経口投与することが支持されると考えている。

表 10-1　ロナファルニブを経口投与したときの全身曝露量の比較

動物種（試験の種類／期間、試験番号）	用量（mg/kg/日）	性別	$AUC_{0\text{-}24}$（μg•h/mL）[a]	C_{max}（μg/mL）[a]	動物とヒトとの曝露量比 [b]	
					AUC	C_{max}
ラット（反復投与／3 箇月間、SN 96030）	30	雄	17.1	2.14	0.42	0.81
		雌	36.7	3.78	0.89	1.43
	90	雄	76.9	8.84	1.87	3.35
		雌	196	17.0	4.76	6.44
	180	雄	181	14.6	4.39	5.53
		雌	428	31.6	10.39	11.97
ラット（反復投与／6 箇月間、SN 96034）	15	雄	2.31	0.509	0.06	0.19
		雌	14.1	1.64	0.34	0.62
	30	雄	19.0	2.92	0.46	1.11
		雌	46.1	6.34	1.12	2.40
	60	雄	38.5	4.83	0.93	1.83
		雌	136	10.9	3.30	4.13
サル（反復投与／3 箇月間、SN 96612）	15	雄	18.2	1.91	0.44	0.72
		雌	17.7	2.72	0.43	1.03
	30	雄	43.4	5.17	1.05	1.96
		雌	40.2	6.09	0.98	2.31
	60	雄	68.2	6.26	1.66	2.37

動物種（試験の種類／期間、試験番号）	用量（mg/kg/日）	性別	$AUC_{0\text{-}24}$（μg•h/mL）[a]	C_{max}（μg/mL）[a]	動物とヒトとの曝露量比 [b]	
					AUC	C_{max}
		雌	55.8	6.22	1.35	2.36
サル（反復投与／1 年間、SN 96036）	10	雄	25.2	1.63	0.61	0.62
		雌	13.0	1.31	0.32	0.50
	20	雄	82.5	6.36	2.00	2.41
		雌	34.4	3.35	0.83	1.27
	40	雄	146	10.8	3.54	4.09
		雌	142	10.9	3.45	4.13
ウサギ（EFD／妊娠 7～19 日、SN 96046）	10	雌	11.7	1.87	0.28	0.71
	40	雌	85.1	16.6	2.07	6.29
	120	雌	1021	91.4	24.8	34.62
サル（眼毒性／3 箇月間、SN 97263）	15[c]	雄	33.3	3.80	0.81	1.44
		雌	39.9	3.86	0.97	1.46
	60[d]	雄	273	22.6	6.63	8.56
		雌	314	17.9	7.62	6.78

$AUC_{0\text{-}24}$ = 投与後 0 時間から 24 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、EFD = 胚・胎児発生に関する試験

[a] 最終評価時点の値。ラット（反復経口投与／6 箇月間、SN 96034）は AUC_{last}

[b] 動物における最終評価時点の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}、並びにヒトに臨床用量（150 mg/m^2 BID）を投与したときの $AUC_{0\text{-}12}$×2 及び C_{max}（それぞれ 41.2 μg•h/mL 及び 2.64 μg/mL）に基づいたヒトと動物との曝露量比（Gordon et al., 2012）

[c] Day 90 の値

[d] Day 5 の値（この用量群では Day 90 の値は得られなかった）

11. 副作用の用量反応に関する情報の解析

HGPS 及び PL 患者におけるロナファルニブの副作用の用量反応解析は実施しなかった。

12. 薬物相互作用

In vitro 及び *in vivo* 試験により、ロナファルニブが時間依存的かつ機序に基づく強力な CYP3A 阻害剤及び中程度の CYP2C19 阻害剤であることが示されている。ロナファルニブと高感度の CYP3A 又は CYP2C19 基質（ハーブ系サプリメントを含む）との併用投与により、併用薬（高感度基質）の曝露量が増加する可能性がある。ロナファルニブと強力な CYP3A4 阻害剤（ハーブ系サプリメントを含む）との併用投与により、ロナファルニブの曝露量が増加し、臨床的に重大な有害事象のリスクが生じる可能性がある。また、CYP3A4 誘導剤（ハーブ系サプリメントを含む）との併用投与により、ロナファルニブの曝露量が減少し、有効性に影響を及ぼす可能性がある。

12.1. 他の医薬品がロナファルニブに及ぼす影響

表 12-1　ロナファルニブと他の医薬品との相互作用

医薬品	ロナファルニブ濃度への影響	ロナファルニブとの併用に関する推奨事項
CYP3A 阻害剤	強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg BID とロナファルニブを併用投与したところ、ロナファルニブの AUC が約 5 倍に増加し、C_{max} が約 3.6 倍に上昇した。	ロナファルニブと強力な CYP3A 阻害剤との併用は禁忌である。強力な CYP3A 阻害剤には、イトラコナゾール（イトリゾール）、クラリスロマイシン（クラリシッド、クラリス）、セリチニブ（ジカディア）、ポサコナゾール（ノクサフィル）、ボリコナゾール（ブイフェンド）、リトナビル（ノービア）、コビシスタット含有製剤等がある。このリストは包括的なものではなく、処方者は、CYP3A を介した相互作用の可能性について、ロナファルニブと併用投与する医薬品の処方情報を確認すること。 強力な CYP3A 阻害剤による治療が避けられない場合は、投与中はロナファルニブの投与を中断すること。
	中程度の CYP3A 阻害剤とロナファルニブとの相互作用は、正式な臨床試験では検討されていないが、DDI のシミュレーション解析を実施した結果、中程度の CYP3A 阻害剤はロナファルニブの薬物動態に影響を及ぼすと予想される。これらの薬物動態シミュレーションから、中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与によりロナファルニブの曝露量が最大 5 倍増加すると予想される。一方、CYP2C9 及び中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾール 200 mg1 日 1 回とロナファルニブを併用した場合には、ロナファルニブの PK に臨床上問題となるような変化は認められなかった。	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ことが望ましい。中程度の CYP3A 阻害剤には、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル、グレープフルーツジュース等がある。このリストは包括的なものではなく、処方者は、CYP3A4 を介した相互作用の可能性について、ロナファルニブと併用投与する医薬品の処方情報を確認すること。

医薬品	ロナファルニブ濃度への影響	ロナファルニブとの併用に関する推奨事項
	弱いCYP3A阻害剤とロナファルニブとの相互作用は検討されていない。薬物動態シミュレーションから、弱いCYP3A阻害剤との併用投与によりロナファルニブの曝露量が増加すると予想される。一方、CYP2C9 及び中程度のCYP3A阻害薬であるフルコナゾール 200 mg1 日 1 回をロナファルニブに併用した場合には、ロナファルニブの PK に臨床上問題となるような変化は認められなかった。	特になし
CYP3A 誘導剤	CYP3A を誘導する薬剤は、ロナファルニブの両代謝を高めると予想される。したがって、CYP3A 誘導剤はロナファルニブの治療効果を減弱させる可能性がある。	ロナファルニブと強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けることが望ましい。強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤には、リファンピシン、エファビレンツ、フェニトイン、フェノバルビタール、ボセンタン、ミトタン、セイヨウオトギリソウ（St.John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等がある。

CYP = シトクロム P450、DDI = 薬物相互作用

その他、*In vitro* 試験において、ロナファルニブは P-gp に対してごくわずかな基質活性を示した（14EIGEP1）。トランスポーターを介した薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられるものの、P-gp 阻害作用のある薬剤を併用する場合にはロナファルニブの副作用の発現に留意が必要である。

12.2. ロナファルニブが他の医薬品に及ぼす影響

12.2.1. HMG-CoA 還元酵素阻害薬（「スタチン系薬」）

HGPS 及び PL の患者では心血管イベントのリスクが高いことから、脂質修飾剤が一般的に使用される。HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるシンバスタチン及びアトルバスタチンは、代謝において CYP3A 依存性である。ロナファルニブは CYP3A4 の機序に基づく強力な阻害剤であり、スタチン系薬の血漿中濃度を上昇させると予想されることから、横紋筋融解症を含むミオパチーのリスクが増大するため、ロナファルニブと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代謝は CYP3A に依存しない。ロスバスタチン（乳癌耐性タンパク質［BCRP］の高感度基質）とロナファルニブ+RTV の併用投与により、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、これらの減少は臨床的に意味のあるものではなかった（EIG-LNF-008）。ピタバスタチンの単回投与とロナファルニブ+RTV の反復投与を併用しても、ピタバスタチン濃度に影響はなく、ロナファルニブ+RTV は OATP1B1 阻害剤ではないことが示さ

れた（EIG-LNF-009）。これらの結果に基づき、ロナファルニブ+RTV は BCRP 及び OATP1B1 の阻害剤ではなく、必要に応じてロナファルニブと併用投与することが可能である。
プラバスタチン及びフルバスタチンの代謝は CYP3A に依存しない。フルバスタチンは CYP2C9 によって代謝され、ロナファルニブは CYP2C9 の阻害剤ではないと考えられる。さらに、EIG-LNF-009 で示されたように、ロナファルニブは OATP1B1 阻害剤ではないため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の肝取り込みを促進しないと考えられる。そのため、ロナファルニブとの相互作用はないと予想される。したがって、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療が適応となる場合には、プラバスタチン又はフルバスタチンが推奨される。

12.2.2. CYP3A の基質

ロナファルニブは CYP3A4 の機序に基づく強力な阻害剤であり、CYP3A4 の高感度基質の曝露量を大幅に増加させる可能性がある。ロナファルニブを CYP3A の高感度基質である経口ミダゾラムシロップと併用投与したところ、ミダゾラムの AUC が約 7 倍に増加し、C_{max} が約 3 倍に上昇した（EIG-LNF-016）。これによって、過度の鎮静及び呼吸抑制のリスクが増大する。したがって、ロナファルニブとミダゾラムの経口投与との併用は禁忌である。その他の CYP3A の基質についても、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現するおそれのある薬剤は併用禁忌である。それ以外の CYP3A 基質については併用に注意する。

12.2.3. ロペラミド

臨床試験では、下痢に対してロペラミドが投与された。ロペラミドはシトクロム P450 系を介して CYP3A 及び CYP2C8（主要経路）、CYP2D6 及び CYP2B6（副次経路）によって代謝される。ロナファルニブはロペラミドの曝露量を大幅に増加させる（約 4 倍）（EIG-LNF-015）。PK のシミュレーションに基づき、ロナファルニブの単剤投与を受けている HGPS 及び PL の患者に対するロペラミドの投与は、1 mg の 24 時間ごとの投与を超えてはならない（EIG-LNF-015 及びロペラミドのシミュレーション報告書）。

12.2.4. CYP2C19 基質

In vivo 確認試験では、ロナファルニブは中程度の CYP2C19 阻害剤（EIG-LNF-016 第 1 群）であることが示され、オメプラゾールの曝露量は中程度に増加し、AUC は約 1.6 倍（上限は 2.0 倍）に増加し、C_{max} は約 1.3 倍に上昇した。CYP2C19 基質である薬剤を使用している患者は、使用中に潜在的な副作用についてモニタリングし、必要に応じて用量調節を行う必要がある。

12.2.5. P-gp の基質

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

12.2.6. MATE1 の基質

In vitro 試験の結果から、ロナファルニブは臨床用量において MATE1 阻害剤であることが示されている（CYP1838 R1）。ロナファルニブを使用する HGPS 及び PL の患者において、MATE1 の基質であるメトホルミンを併用する可能性は低いものの、併用する場合にはメトホルミンの作用が

増強されるおそれがあるため、慎重にモニタリングする必要がある。

12.2.7. その他の相互作用

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

13. 特別な集団及び状況下における安全性

13.1. 内因性要因

13.1.1. 年齢及び性別

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。健康成人を対象とした試験において、年齢（若年者及び高齢者）及び性別（男性及び女性）の共変量で層別化したロナファルニブの PK パラメータの解析から、全般的に最高濃度到達時間は若年及び男性被験者の方が高齢及び女性被験者よりも早いことが示された（P02673 試験）。
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）。メタアナリシスの結果、150 mg/m^2 カプセル群で曝露量と身長及び年齢の間に統計学的に有意な関連性が認められた。身長及び年齢によりロナファルニブの曝露量が約 2 倍となった。しかし、身長は年齢とともに増加するため、これらは交絡共変量である可能性が最も高い。検討した共変量（体重、身長、BMI、年齢）はいずれも、すべての用量及び製剤群（カプセル及び懸濁液）を通して、高度及び統計的に有意に相関しなかった。
以下を含むいくつかの安全性評価項目の部分集団解析を実施した。

- 5.1.2 項：全般的な AE の発現
- 5.2.1.2 項：主な TEAE
- 5.2.2.2 項：TEAE の重症度
- 5.2.3.2 項：TEAE と治験薬との関連性
- 5.3.2.2 項：SAE
- 6.1.2 項：臨床検査値の評価－血液学的検査
- 6.2.2 項：臨床検査値の評価－血液生化学検査
- 6.3.2 項：臨床検査値の評価－尿検査
- 7.1.2 項：バイタルサイン
- 7.2.2 項：ECG

全般的に部分集団解析の結果は、集団全体で報告された結果とおおむね同様であった。しかし、一部の部分集団では被験者数が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

13.1.2. 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、肝機能が正常なマッチさせた健康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 例は肝機能障害のない被験者（マッチさせた対照被験者）であった。いずれの肝機能障害群でも、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（モジュール 2.7.2.2.2.8.2）。
コホート別にみた場合、軽度（コホート 1）及び中等度（コホート 2）の肝機能障害群では全被験者 16 例中 9 例（56%）に全 TEAE（24 件）のうち 20 件（83%）が報告され、肝機能正常（コ

ホート3）の対照群では全被験者11例中2例（18%）に全TEAEのうち4件（17%）報告された。中等度と判断された7件のTEAEはすべて軽度（5件）及び中等度（2件）の肝機能障害コホートで発現した。本試験中に死亡又は重要なAEは報告されなかった。食道静脈瘤のSAEが軽度肝機能障害の被験者1例で報告されたが、これはロナファルニブの投与と関連なしと判断された。転帰は回復と報告された。全体として、健康被験者及び軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者のいずれにおいても、ロナファルニブ投与の忍容性はおおむね良好であった。投与群間に臨床的に重要な差は認められず、臨床的に重大な新たな安全性シグナルは認められなかった（EIG-LNF-003）。

13.1.3. 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、中等度及び重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、腎機能が正常なマッチさせた健康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、ロナファルニブの吸収率（C_{max}）の幾何平均値の上昇が認められた。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の個体内変動が大きかった（%CV>30%）ことに起因する可能性がある（モジュール2.7.2.2.2.8.3）。

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。

AEの発現頻度は、重度腎機能障害を有する被験者の方がマッチさせた対照群より高かったが（75.0%及び0.0%）、少なくとも一部は重度腎機能障害を有する被験者の健康状態が悪かったことが原因であることを否定することはできなかった。重度の腎機能障害を有する被験者1例に慢性閉塞性肺疾患のSAEが発現した。転帰は回復と報告された。全体として、本試験ではロナファルニブ + RTVの単回投与後のAEの発現頻度は低く、特定のパターンは認められなかった。本試験中に安全性の懸念は認められなかった（EIG-LNF-006）。

13.2. 外因性要因

13.2.1. 食事

75 mgの投与を受けた被験者では、ロナファルニブの吸収量は、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}に基づくと、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%小さかった（モジュール2.7.1.2.1.1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）。ロナファルニブの吸収率は、C_{max}に基づくと、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%低下した。

モジュール2.7.2.3.5に記載したように、P00042試験で100 mgの投与を受けた被験者では、AUC_{0-t}に基づくと、空腹時投与に対する食後（高脂肪／高カロリー朝食）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。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、ロナファルニブの食後投与により、ロナファルニブのバイオアベイラビリティに重大な影響は認められなかった。また、被験者間変動は小さく（約16%）、TEAEの範囲は類似していたものの、重度及び／又は生命を脅かす胃腸の

TEAE 並びに代謝の事象は、食後反復投与後の成人進行がん患者に低頻度で発現した（P00394 試験）。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、食後にロナファルニブを単剤投与することが推奨される。これは、HGPS 及びプロセシング不全性の PL 患者集団において実施する予定の投与条件である。なお、これらの試験は腫瘍学開発プログラム（16.1 項）で実施されたものであるため、市販予定製剤では実施していない。

13.3. 妊婦及び授乳婦への投与

ロナファルニブの妊婦及び授乳婦への投与経験はない。
ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験では、ロナファルニブにより着床前胚損失及び着床後胚損失が認められ、生存胎児数が減少した。ロナファルニブはウサギにおいて催奇形性が認められている。妊娠及び授乳ラットを用いた試験では、ロナファルニブは胎盤を通過し、乳汁中に分泌されることが示されている。
妊婦、妊娠を計画している患者又は授乳中の患者にはロナファルニブを投与してはならない。

13.4. 過量投与

HGPS 及び PL 患者を対象とした臨床試験において、過量投与の報告はない。少数のがん患者が単剤投与又は併用投与としてロナファルニブの過量投与を受け、報告された最高用量は 800 mg/day であった。過量投与で認められた AE（食欲不振、疲労、下痢、嘔吐、脱水、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）は、推奨用量投与時に予測される事象であり、ロナファルニブとの関連が既知である事象であった。

13.5. 乱用の可能性

ロナファルニブは、乱用性があることが知られている薬物と薬理学的又は構造的に関連しておらず、乱用に関連する可能性のある神経系に関連する標的（ドパミン、セロトニン、γ-アミノ酪酸、オピオイド、カンナビノイド、N-メチル-D-アスパラギン酸、イオンチャネル複合体、トランスポーターなど）を調節しない。これまでに、ロナファルニブの薬物乱用又は薬物依存のエビデンスは認められていない。

13.6. 離脱作用

臨床試験の経過中に発現した離脱作用又は離脱事象のエビデンスに関する特定の試験は行われていない。

14. 主な注目すべき特性以外の薬理学的特性

ロナファルニブの副次的薬理試験は実施していない（モジュール 2.6.2）。これまでに得られた臨床安全性情報全体の評価で、オフターゲット作用に関連する可能性のある所見は認められていない。加えて、シトクロム P450（CYP450）の分子種、CYP450 の阻害、CYP450 の誘導、並びに薬物トランスポーターの基質となる可能性及びそれらを阻害する可能性を検討した一連の *in vitro* 試験（15EIGEP1、14EIGEP1_Study 3、14EIGEP1_Study 4、14EIGEP1_Study 5、14EIGEP1_Study 6、14EIGEP1、CYP1838 R1 及び CYP1838 R2a）でロナファルニブの薬物相互作用の可能性を評価している（モジュール 2.6.4）。

15. 長期安全性

HGPS 及び PL 患者の治療薬としてのロナファルニブの長期安全性は、臨床プログラムを通じてモニタリングされている。図 3.1.3-1 及び 3.1 項に示すように、全体として、ロナファルニブの投与を受けた 84 例のうち、90%が 1 年以上、約 50%が 3 年以上及び 5 年以上の投与を受けた。これまでに、8 例（9.5%）が 10 年以上投与を受けている。

ProLon1 及び ProLon2 の併合群における曝露期間の中央値は 809 日であり、61 例が 120 日以上のロナファルニブ、1 例が 68 日のロナファルニブの投与を受けた。ある試験では、合計 10 例（16.1%）が 1000 日を超える投与を受け（ISS Listing 1.2.1）、ロナファルニブの最長投与期間は 1560 日（4.3 年）であった。

全般的に、体重増加、心血管の健康及び骨構造に対するロナファルニブの有益な効果は、この長期曝露から明らかであった（モジュール 2.7.3）。ロナファルニブの安全性プロファイルから、投与期間中に新規の安全性の懸念や予測できない安全性リスクは認められなかった。

16. がん患者及び D 型肝炎患者への使用

16.1. 腫瘍学プログラム

ロナファルニブは、ファルネシルトランスフェラーゼが複数の細胞タンパク質（*ras* ファミリータンパク質［H-*ras*、N-*ras*、K-*ras* 及び RheB］、及び有糸分裂時に機能するいくつかの核タンパク質［例：CENP-F 及び CENP-E］）にも作用するため、当初はがん治療薬として開発された。Merck（Shering-Plough）社（治験許可申請［IND］番号：[redacted]）によって、がん患者を対象とした第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験において単剤投与又は様々な化学療法と併用投与したときのロナファルニブを広範に検討された。明らかな臨床効果の欠如のためにがんに対する開発を終了する前に、1500 例を超えるがん患者がロナファルニブの投与を受けた。

ロナファルニブは、転移性乳癌及び非小細胞肺癌などの固形がん患者、並びに様々な血液悪性腫瘍患者に投与された。がん患者では、200 mg BID を超える用量でのロナファルニブ投与により、悪心、嘔吐、下痢、食欲不振及び骨髄抑制など、主として胃腸の用量制限毒性が認められた。化学療法との併用下では、治療歴のある固形がん患者に 100 を超える 150 mg BID までの用量レベルで骨髄抑制（血小板減少症、好中球減少症）が認められた。ほとんどの患者で、ロナファルニブと関連する下痢は一般用医薬品の止瀉薬（ロペラミドなど）によって効果的に管理された。

がんを対象としたロナファルニブの試験では、ロナファルニブの単剤投与を受けたすべての被験者（N=374）で発現した主な AE は胃腸関連の事象であり、大部分が軽度から中等度であった。治療と関連する主な AE は、下痢、悪心、嘔吐、疲労及び食欲減退であった。同様に、単剤投与試験で認められた治療と関連するグレード 4 の主な AE は、下痢、疲労、食欲減退、悪心及び嘔吐であった。ロナファルニブの単剤投与を受けているがん患者の 3%で、霧視及び視力障害の 2 つの AE 用語が報告された。ロナファルニブの投与を受けた患者において霧視及び視力障害の発現頻度は低いものの、両有害事象は開発中核安全性情報に「予測される」と記載されている。現在、ロナファルニブが夜間視力障害と関連することを示唆する臨床的安全性シグナルはない。がんを対象とした試験で報告された主な TRAE を表 16.1-1 に要約した。

表 16.1-1　がんを対象とした試験の投与期間中に発現した治療と関連する有害事象の要約（発現頻度 10%以上、発現頻度の高い順、2009 年 8 月 31 日時点）

被験者数（%）				
	ロナファルニブ単剤投与 n=374	ロナファルニブ＋化学療法 n=695	すべての化学療法単独 n=439	合計 n=1508
有害事象				
下痢	274 (73)	436 (63)	85 (19)	795 (53)
悪心	255 (68)	435 (63)	168 (38)	858 (57)
嘔吐	178 (48)	359 (52)	99 (23)	636 (42)
疲労	166 (44)	315 (45)	133 (30)	614 (41)
脱毛症	5 (1)	263 (38)	154 (35)	422 (28)
食欲減退	158 (42)	242 (35)	63 (14)	463 (31)
貧血	47 (13)	167 (24)	94 (21)	308 (20)
末梢性ニューロパチー	2 (1)	121 (17)	82 (19)	205 (14)
好中球減少症	16 (4)	120 (17)	55 (13)	191 (13)
便秘	28 (7)	109 (16)	69 (16)	206 (14)
無力症	40 (11)	107 (15)	39 (9)	186 (12)
脱水	36 (10)	102 (15)	20 (5)	158 (10)
体重減少	69 (18)	102 (15)	22 (5)	193 (13)
関節痛	2 (1)	93 (13)	72 (16)	167 (11)
筋肉痛	8 (2)	93 (13)	80 (18)	181 (12)
味覚異常	18 (5)	76 (11)	27 (6)	121 (8)
血小板減少症	17 (5)	76 (11)	17 (4)	110 (7)
発疹	11 (3)	73 (11)	32 (7)	116 (8)
消化不良	34 (9)	71 (10)	17 (4)	122 (8)
錯感覚	10 (3)	66 (9)	62 (14)	138 (9)
腹痛	38 (10)	44 (6)	13 (3)	95 (6)
低カリウム血症	37 (10)	43 (6)	9 (2)	89 (6)

注：これらのデータは臨床データベースから抽出した。
以下の発現頻度は、ロナファルニブ単剤投与と比較して、ロナファルニブと他の治療薬［パクリタキセル（n=84、第 II 相試験の P00370 及び P00397）、ドセタキセル（n=42）、カルボプラチン及びパクリタキセルの併用（n=52）、ゲムシタビン（n=57）、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用（n=22）、5FU 及びロイコボリンの併用（n=6）、パクリタキセル及びカルボプラチンの併用（n=350、第 III 相試験の P01901）］の併用投与で認められた。
出典：Eiger 社社内資料、B07100_aedescptrelated10pct を提示

がんにおける QTc への影響の可能性を評価するため、がんを対象とした試験（C97-258、C97-262、C98-285、C/I98-545、C/I98-547、C98-564、I97-211、P00346、P00364、P00365、P00370、P00394、P00397、P01496、P01964、P01499、P00701、P01901 及び P02530）の連続的な QTc データを有するすべての被験者（女性 394 例、男性 650 例、合計 1044 例）の併合データを解析した。ベースライン時に QTc が正常であった 812 例のうち、64 例（8%）では、単剤投与又は他の治療薬との併用投与としてロナファルニブ投与中に QTc 延長が認められた。64 例中 8 例（13%）に心血管系の SAE が発現し、このうち 3 件（低血圧、上室性頻脈、心房細動）は治験担当医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断され、1 件（低血圧）は治験薬とおそらく関連ありと判断された。812 例中 11 例（1%）は、QTc 値が 0.500 秒を超えていた。

併合解析のロナファルニブの単剤投与を受けた被験者 258 例のうち、17 例（7%）はベースライン時の QTc 値が正常であり、ベースライン後に QTc 値の延長が認められた。17 例中 3 例に心血管系の SAE が認められ、いずれも治験担当医師によりロナファルニブとおそらく関連なしと判断された。

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た被験者はいなかった。

ロナファルニブの単剤投与及び他の化学療法剤との併用投与を受けているがん患者を対象とした試験の解析に基づき、ロナファルニブの使用と QTc 延長との間に相関関係はないと考えられる。

16.2. D 型肝炎プログラム

ロナファルニブは、Eiger 社が米国において、B 型肝炎ウイルス（HBV）に重複感染した患者の HDV 感染の治療薬として開発中である（IND 番号：[redacted]）。ロナファルニブは、15 炭素のファルネシル基を大きな HDV 抗原に結合させないよう FT をブロックすることで HDV 粒子の集合を抑制する。ロナファルニブは、HBV に対する内因性の活性を示さず、*in vitro* で HBV に対するテノホビル、アデホビル、エンテカビル又はラミブジンと相互作用しない。これまでに認められた臨床的ベネフィットには、投与中の HDV RNA の顕著な減少及び ALT の正常化が含まれる。

ロナファルニブは、様々な第 I 相試験において単剤投与及び RTV との併用投与として投与されている。また、ロナファルニブ+RTV を、第 III 相試験ではペグインターフェロンアルファ-2a（PEG IFN-α-2a）と併用及び非併用投与し、第 II 相試験では peginterferon lambda-1a（λ）と併用投与した。また、薬物相互作用試験でも、ロナファルニブを他の治療薬と併用投与した。単回投与試験では、ロナファルニブ 50 mg+RTV 100 mg 及びロナファルニブ 75 mg を使用した。第 I 相反復投与試験では、ロナファルニブ 50 mg 又は 100 mg を RTV 100 mg と併用投与、ロナファルニブ 75 mg 及び 100 mg を単剤投与として最長 10 日間 BID 投与した。第 II 相及び第 III 相試験では、PEG IFN-α-2a 180 μg 週 1 回投与（最長 48 週間）の併用又は非併用下及びλ 180 μg 週 1 回投与（最長 24 週間）の併用下で、ロナファルニブ 50 mg 及び RTV 100 mg BID を投与した。

これまでに、肝機能障害を有する以外は健康な被験者 16 例、腎機能障害を有する以外は健康な被験者 4 例を含む 506 例の健康成人被験者及び 400 例を超える成人 HDV 患者に、最長 48 週間ロナファルニブが投与されている。HDV 患者における用量制限毒性には、下痢、悪心、消化不良、嘔吐、食欲不振、腹痛／上腹部痛、体重減少、食欲減退、無力症、疲労、心窩部痛及び鼡径部痛がある。

Eiger 社が治験依頼者となった両試験において、RTV の併用又は非併用下でロナファルニブの投与を受けた HDV 感染患者に発現した主な治療と関連する副作用は、下痢、悪心、疲労、食欲減退、嘔吐、腹痛／上腹部痛及び体重減少であった。2 例以上の HDV 感染患者に発現したその他の副作用には、体重減少（2 kg 超）、消化不良／腹部膨満感、味覚異常、浮動性めまい、無力症、関節痛、腹部膨満、腹部不快感、筋肉痛、貧血、脱毛症、ざ瘡、そう痒症及び頭痛があった。ロナファルニブ 100 mg（BID）単剤投与では、これらの副作用はほとんどが軽度であったが、高用量のロナファルニブ単剤投与（200 mg BID、300 mg BID）では、胃腸の副作用がより重度であった。重大な体重減少の大部分が、投与期間の最初の 1 箇月間で発現した。

高用量のロナファルニブ単剤投与でこれまでに認められた胃腸の AE は、ロナファルニブと RTV の併用投与（ロナファルニブ 25 mg BID+RTV 100 mg BID 又はロナファルニブ 50 mg BID+RTV 100 mg BID）後に認められたものと類似していた。胃腸障害の発現頻度及び重症度、並びに減量及び投与中止の発生頻度は用量依存的であり（すなわち、75 mg BID 以上の用量で最も顕著であった）、低用量の 25 mg 及び 50 mg BID では低頻度であった。概して、Eiger 社が治験依頼者である試験で認められた副作用は、HDV 患者を対象とした国立衛生研究所主導の試験、並びに HGPS 及びがん患者を対象としたロナファルニブの試験でも報告された。

Eiger 社が治験依頼者として実施した HDV の試験では、貧血（5 件）、COVID-19（4 件）、痙攣発作、下痢及び低カリウム血症（各 3 件）、発熱性好中球減少症、上腹部痛、肝硬変、D 型肝炎、処置後出血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血管炎（各 2 件）を含む合計 66 件の SAE が発現した。

17. 要約、考察及び結論

17.1. 要約及び考察

腫瘍学、HDV 及びプロジェリアの開発プログラムを通じて、2000 例を超える健康被験者及び患者から広範かつ頑健な安全性データが得られた。安全性プロファイルは、様々な開発プログラムを通じておおむね同様であり、疾患、年齢又は性別とは無関係であった。

ロナファルニブの単剤投与において予定される適応症は、生後 12 箇月以上の HPGS 患者における死亡リスクの低減、及び *LMNA* 又は *ZMPSTE24* におけるプロセシング欠損変異を有する生後 12 箇月以上の患者における PL の治療である。これまでに、2 つの臨床試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）で重複のない HGPS 又は PL 患者合計 84 例がロナファルニブ投与を受けており、これは試験当時に世界中で確認されている HGPS の推定患者の大半に相当する（PRF, 2022）。この状況下で、ロナファルニブ投与を受けた 84 例のうち、76 例（90.5%）が 1 年以上、39 例（46.4%）が 5 年以上、8 例（9.5%）が 10 年以上の投与を受けていたことは注目に値する。これらのデータは、TEAE により投与を中止した被験者が 3 例のみであったということに加え、HGPS 及び PL 患者の治療としてロナファルニブを単剤投与したときの忍容性の証拠である。

ProLon1 及び ProLon2 の併合群では、最長約 3 年間の投与後、ロナファルニブ単剤投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。ロナファルニブの既知の安全性プロファイル、並びに HGPS 及び PL 患者の疾患特性に基づき、予期しない所見は認められなかった。試験期間中、被験者の大多数（62 例［98.4%］）で 1 件以上の TEAE が報告された。全体として、報告された副作用の性質は支持療法によりおおむね管理可能であり、減量の必要性はまれであった。

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

ロナファルニブの臨床開発プログラム全体を通じて、胃腸関連の AE は軽度から中等度であり、制酸剤、制吐薬及び止瀉薬が必要に応じて投与され、ロナファルニブの投与中止後におおむね回復した。下痢は、ロナファルニブの単剤投与で主に報告された TEAE であった。水分喪失及び脱水が重度となり、入院に至る可能性がある。下痢は、ロペラミドなどの止瀉薬に反応した。そのため、重度の合併症の可能性を回避するために、患者は下痢の初期徴候時に治療を受ける必要がある。低マグネシウム血症も TRAE として報告されており、下痢及び血液量減少症の二次合併症である可能性がある。他の TRAE と同様に、下痢及び胃腸関連の AE の発現頻度は適切な支持療法により経時的に劇的に低下し、治験薬の投与中止には至らなかった。

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

肝酵素に対するロナファルニブの既知の影響を除き、臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。ProLon1 と ProLon2 の併合群における投与終了時の QTcB 及び QTcF の中央値

は、ベースラインからそれぞれ 0.0110 秒及び 0.015 秒増加した。SBP 又は DBP にロナファルニブ投与と関連する臨床的に意味のある血行動態の変化は認められなかった。被験者の大多数で QTc 延長が認められたが、投与中の QTc 間隔延長による明らかな臨床的影響は認められなかった。また、未治療の HGPS 小児患者においても QT 間隔延長が報告されている（Merideth et al., 2008）。HGPS 患者では、虚血性血管疾患や心疾患が未治療患者の主な死因であることが知られている（Silvera et al., 2013）。これは、ロナファルニブの投与を受けたすべての患者においても同様であった。

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

すべてのロナファルニブ投与群（N=84）で計 17 例（20.24%）が死亡した。主な死因は、心筋梗塞（7 例［8.33%］）、事故（3 例［5.57%］）、脳虚血（2 例［2.38%］）、関連する CTCAE 用語が記載されていない（NOS）死亡、疾患進行、心不全、血腫及び肺炎（各 1 例［1.19%］）であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。

ロナファルニブの臨床薬理学的特性は広く明らかにされている。ロナファルニブの曝露量は、強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールにより 5 倍増加する。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。ロナファルニブの曝露量は、強力な CYP3A 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。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る。ロナファルニブと強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けるのが望ましい。ロナファルニブは CYP3A の機序に基づく強力な阻害剤でもあり、CYP3A 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ではミダゾラムの曝露量に約 7 倍の増加もみられた。したがって、ロナファルニブとミダゾラムの併用は禁忌である。ロナファルニブは、支持療法として使用される他の一般的な薬剤（例：ロペラミド）の曝露量も増加させる可能性があるが、プロジェリアの臨床開発プログラムから実証されているように、低用量のロペラミドを安全に使用して治療に関連する下痢を軽減することができる。

要約すると、安全性プロファイルは様々な開発プログラムを通じておおむね同様であり、疾患、年齢又は性別とは無関係であった。非古典型 HGPS 患者 1 例及び PL 患者の有害事象データは、HGPS 患者のデータとおおむね同様であった。さらに、ロナファルニブの全体的な臨床経験に基づくと、他の治療薬との併用投与又は単剤投与として使用した場合の安全性プロファイルは一致している。

なお、日本人においても同様の安全性プロファイルであった。

17.2. 結論

HGPS 又は PL の小児患者において、ロナファルニブ 115 mg/m^2 BID 又は 150 mg/m^2 BID の単剤投与は、安全かつ忍容性良好な治療法である。

18. 参考文献

Basso AD, Kirschmeier P, Bishop WR. (2006) Lipid posttranslational modifications. Farnesyl transferase inhibitors. J Lipid Res. 47:15-31.

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.

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.

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

Gordon LB, Brown WT, Collins FS. 2019. Hutchinson-gilford progeria syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, eds. Seattle, WA: 2015 GeneReviews®. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/

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

Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, et al. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(41):16666-16671.

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

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

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

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

Mantagos IS, Kleinman ME, Kieran MW, Gordon LB. Ophthalmologic Features of Progeria. Am J Ophthalmol. 2017;182:126-132.

Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, et al. Phenotype and course of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. N Engl J Med. 2008;358(6):592–604.

Mounkes LC, Kozlov S, Hernandez L, et al. A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins. Nature. 2003;423(6937):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.

Phan DQ, Silka MJ, Lan Y, et al. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. J Pediatr. 2015;166(4):960–964.

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

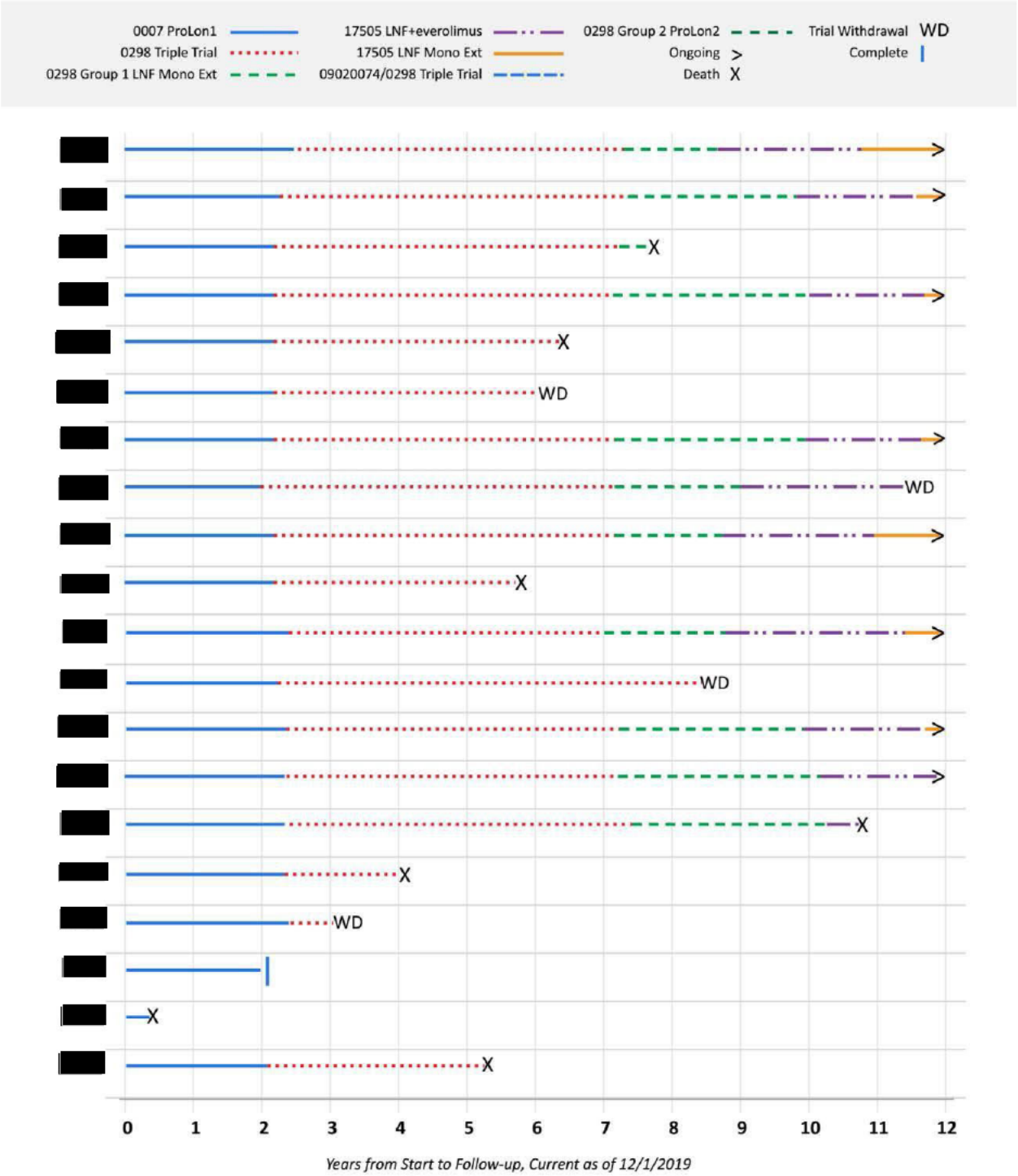
Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, et al. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34(5):1091-1097.

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

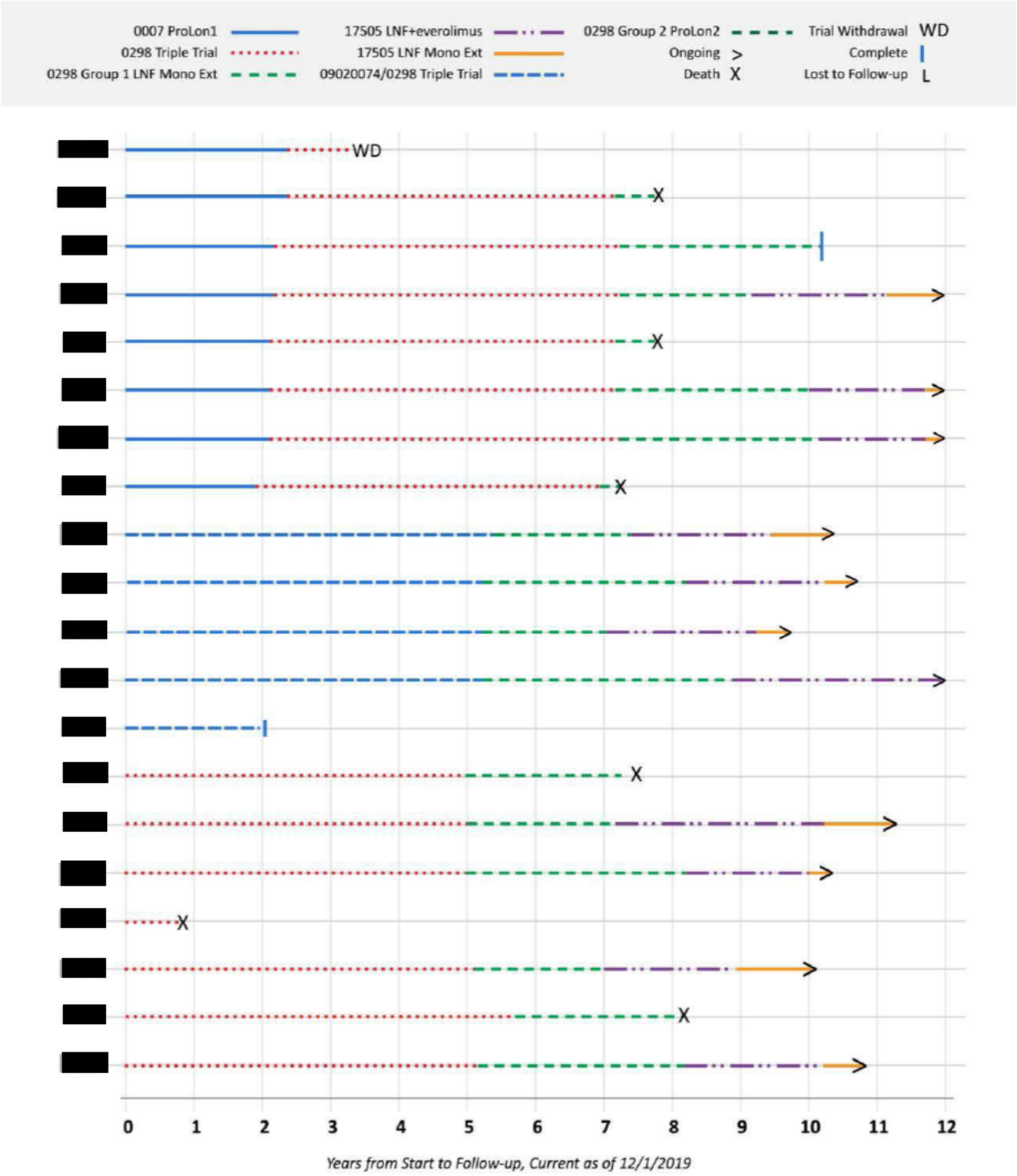
Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. Hepatology. 2018;67(4):1224-1236.

付録 1. 被験者フローチャート

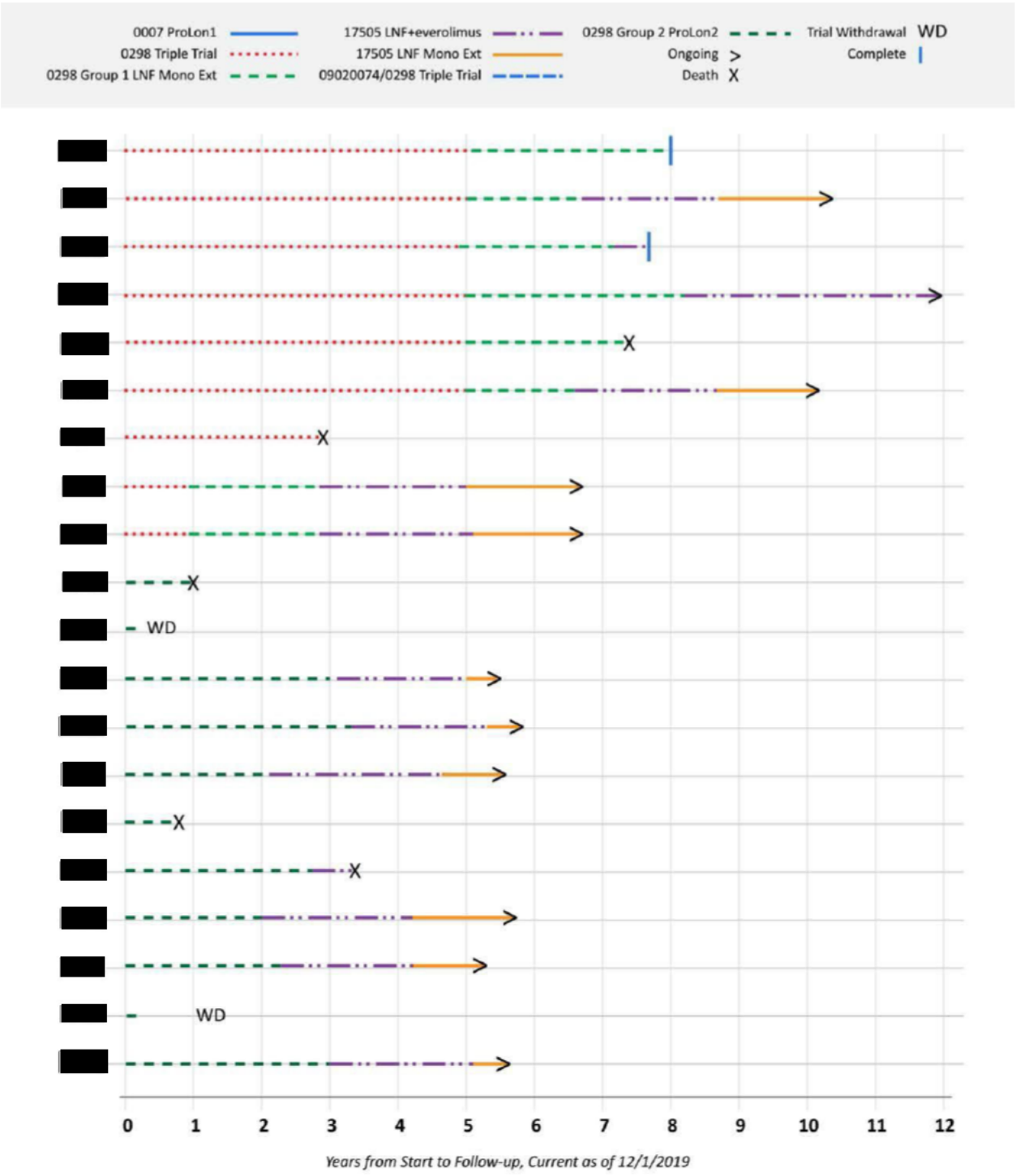
プロジェリアを対象としたロナファルニブの試験：被験者フローチャート



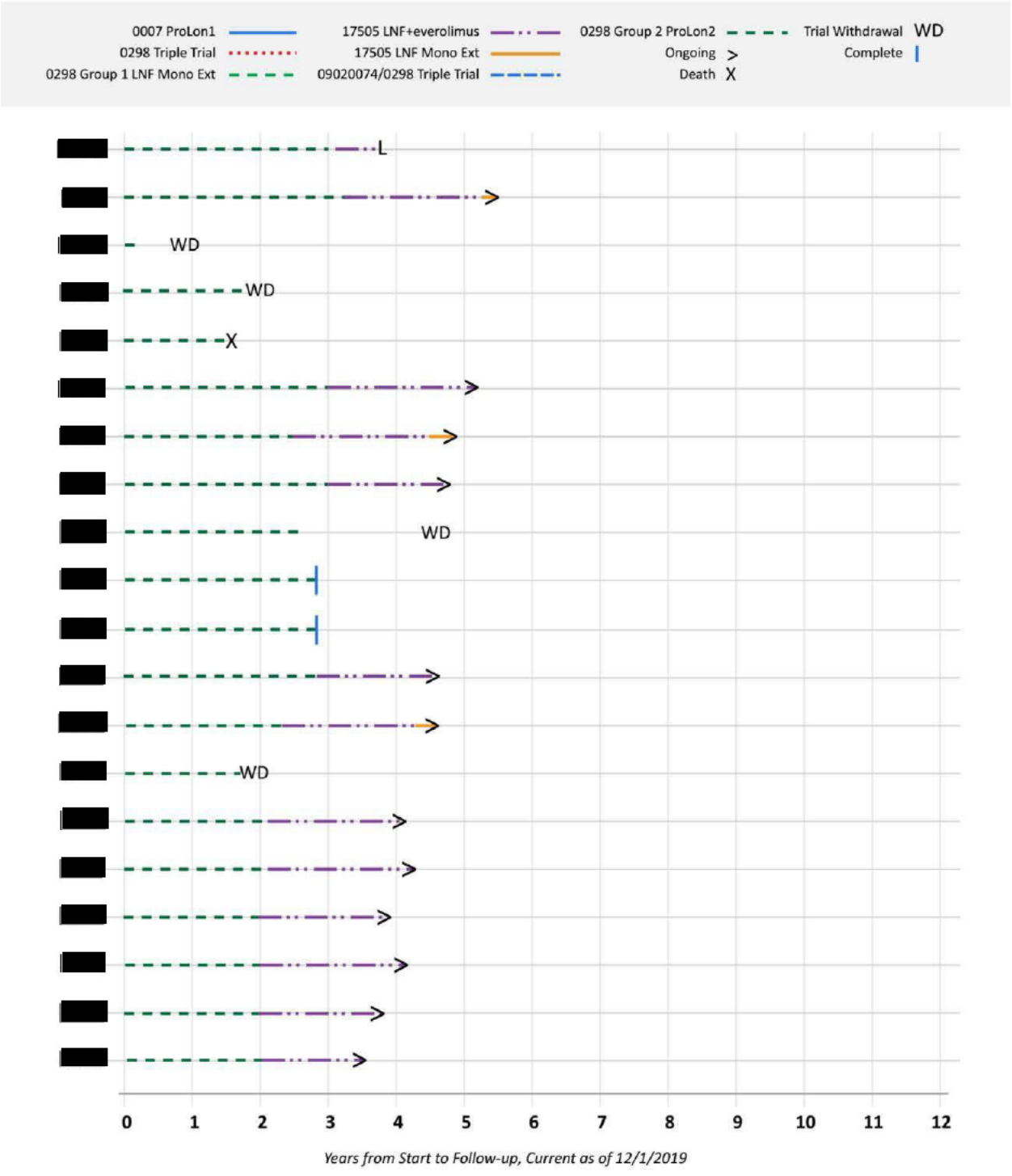
プロジェリアを対象としたロナファルニブの試験：被験者フローチャート（続き）



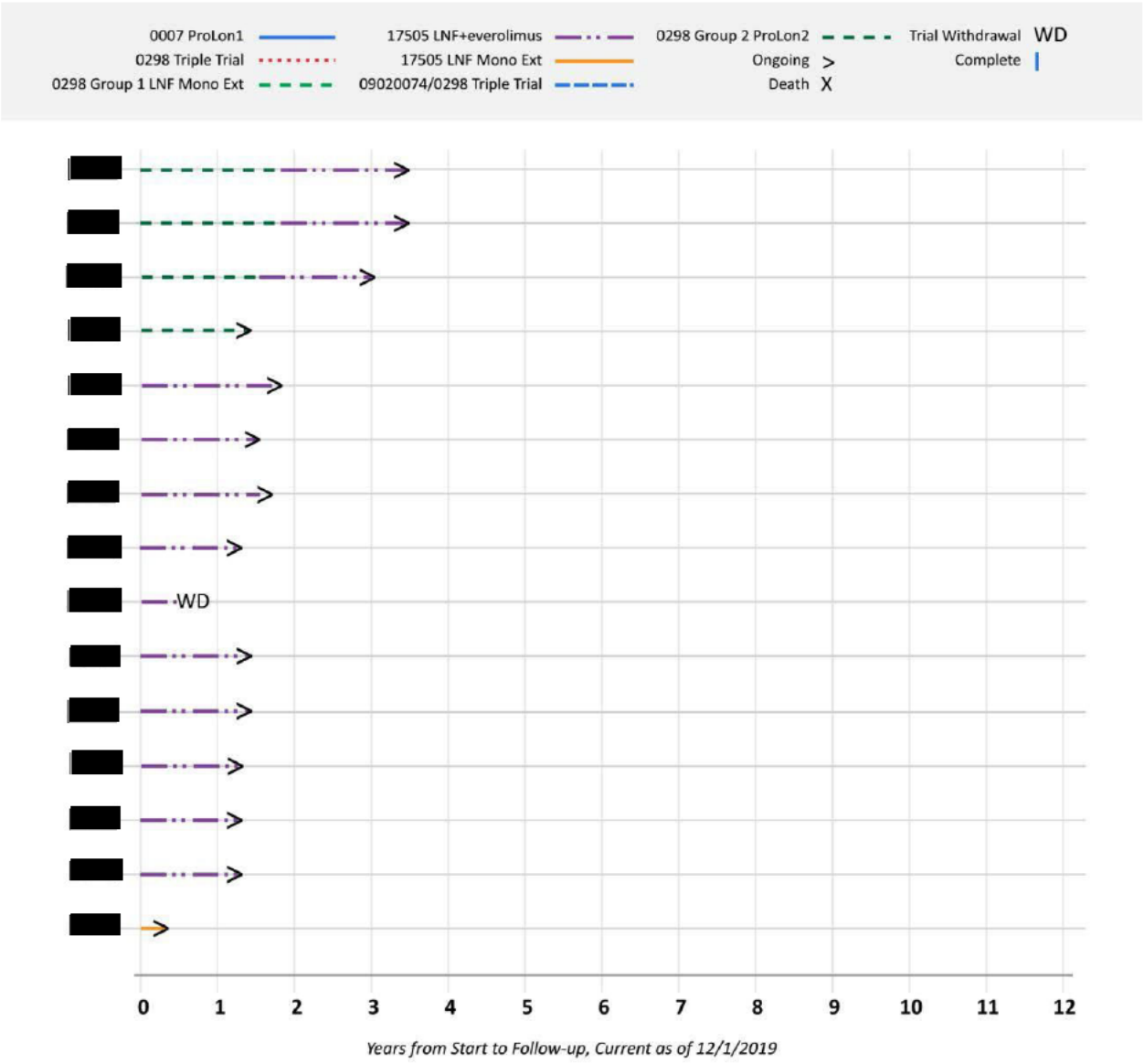
プロジェリアを対象としたロナファルニブの試験：被験者フローチャート（続き）



プロジェリアを対象としたロナファルニブの試験：被験者フローチャート（続き）



プロジェリアを対象としたロナファルニブの試験：被験者フローチャート（続き）



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

2.7.5　参考文献

アンジェス株式会社

参考文献は、モジュール 2.7.1、モジュール 2.7.2、モジュール 2.7.3 及びモジュール 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。