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

2.7.6 個々の臨床試験のまとめ

アンジェス株式会社

目次

1.　臨床試験一覧 8
2.　個々の臨床試験の概要 16
2.1.　P00042 試験 16
2.2.　EIG-LNF-017 試験 19
2.3.　EIG-LNF-019 試験 28
2.4.　EIG-LNF-020 試験 34
2.5.　P00260 試験 41
2.6.　I97-211 試験 43
2.7.　C97-258 試験 48
2.8.　C 97-262 試験 52
2.9.　P00394 試験 56
2.10.　EIG-LNF-003 試験 62
2.11.　EIG-LNF-006 試験 68
2.12.　P02673 試験 74
2.13.　P00393 試験 77
2.14.　EIG-LNF-007 試験 80
2.15.　EIG-LNF-008 試験 87
2.16.　EIG-LNF-009 試験 94
2.17.　EIG-LNF-015 試験 101
2.18.　EIG-LNF-016 試験 108
2.19.　EIG-LNF-021 115
2.20.　07-01-0007 試験 122
2.20.1.　被験者の内訳 126
2.20.2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 126
2.20.3.　有効性 129
2.20.4.　安全性 141
2.20.5.　まとめ 150
2.21.　09-06-0298 試験 151
2.21.1.　被験者の内訳 159
2.21.2.　人口統計学的及び他の基準値の特性 160
2.21.3.　有効性 167
2.21.4.　安全性 189
2.21.5.　まとめ 199
2.21.6.　安全性に関する追加情報（第 1 群（3 剤併用投与群、単剤継続投与群）） 200
2.22.　観察コホート生存試験 204
2.22.1.　治療例の内訳 214

2.22.2. 人口統計学的及び他の基準値の特性 215
2.22.3. 有効性 217
2.22.4. 考察と結論 246
2.23. EIG-LNF-010 試験 247
2.24. EIG-LNF-022 試験 254

図表目次

図 1 被験者の内訳 126
図 2 回帰分析：0～24 箇月時とベースライン時の年間体重増加率の比較（ITT） 129
図 3 ロナファルニブ投与による補正した PWV_{cf} の改善（ITT） 137
図 4 ベースライン時と治験終了時の DXA 面積骨密度のボックスプロット：部位別（ITT［HGPS/PL 患者全体］） 138
図 5 pQCT－軸剛性（EA）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（ITT［HGPS/PL 患者全体］） 139
図 6 pQCT－曲げ剛性（EI）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（ITT［HGPS/PL 患者全体］） 139
図 7 pQCT－ねじり剛性（GJ）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（ITT［HGPS/PL 患者全体］） 140
図 8 ロナファルニブ試験間の被験者の流れ 152
図 9 被験者の内訳：第 1 群（3 剤併用投与及びロナファルニブ単剤継続投与） 159
図 10 被験者の内訳：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与） 160
図 11 ロナファルニブ投与による補正した PWV_{cf} の改善：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT） 178
図 12 ロナファルニブ投与による補正した PWV_{cf} の改善：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT） 178
図 13 ロナファルニブ投与による補正した PWV_{cf} の改善：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（ITT） 179
図 14 DXA 面積骨密度のボックスプロット（ベースライン時、3 剤併用投与終了時）：部位別：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT［HGPS/PL 患者全体］） 180
図 15 DXA 面積骨密度のボックスプロット（ベースライン時、ロナファルニブ単剤投与終了時）：部位別：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT） 181
図 16 DXA 面積骨密度のボックスプロット（ベースライン時、治験終了時）：部位別：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（ITT） 182
図 17 pQCT－軸剛性（EA）のボックスプロット（対照、ベースライン時、3 剤併用投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［3 剤併用投与］：ITT） 182
図 18 pQCT－曲げ剛性（EI）のボックスプロット（対照、ベースライン時、3 剤併用投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［3 剤併用投与］：ITT） 183
図 19 pQCT－ねじり剛性（GJ）のボックスプロット（対照、ベースライン時、3 剤併用投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［3 剤併用投与］：ITT） 183
図 20 pQCT－軸剛性（EA）のボックスプロット（対照、ベースライン時、ロナファルニブ単剤投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［ロナファルニブ単剤継続投与］：ITT） 184
図 21 pQCT－曲げ剛性（EI）のボックスプロット（対照、ベースライン時、ロナファルニブ単剤投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［ロナファルニブ単剤継続投与］：ITT） 185
図 22 pQCT－ねじり剛性（GJ）のボックスプロット（対照、ベースライン時、ロナファルニブ単剤投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［ロナファルニブ単剤継続投与］：ITT） 185
図 23 pQCT－軸剛性（EA）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（第 2 群［ProLon2：ロナファルニブ単剤投与］：ITT） 186
図 24 pQCT－曲げ剛性（EI）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（第 2 群［ProLon2：ロナファルニブ単剤投与］：ITT） 186
図 25 pQCT－ねじり剛性（GJ）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（第 2 群［ProLon2：ロナファルニブ単剤投与］：ITT） 187
図 26 ロナファルニブ試験間の被験者の流れ 204
図 27 死亡例のフローチャート（HGPS 患者を対象としたロナファルニブの臨床試験） 215
図 28 Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs.未治療コホート［ランダム

割当て］: CITT1_2） 218
図 29 生存期間のハザード比と 95%信頼区間（3 年打ち切り）: CITT1_2（N = 143)..... 219
図 30 死亡率のオッズ比と 95%信頼区間（3 年打ち切り）: CITT1_2（N = 143)..... 220
図 31 患者-時間で調整した死亡の相対リスクと 95%信頼区間（3 年打ち切り） : CITT1_2（N = 143) 221
図 32 Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り : 性別、4 つの代替変数で層別） （治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割当て］: CITT1_2） 222
図 33 Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［50 パーセンタイル固定］: CITT1_2） 224
図 34 Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［75 パーセンタイル固定］: CITT1_2） 225
図 35 Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［100 パーセンタイル固定］: CITT1_2） 227
図 36 Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［上位 50 パーセンタイル内］: CITT1_2） 229
図 37 Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［最も好ましくないマッチング］: CITT1_2） 231
図 38 Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［追加した 3 つのランダム割当て］: CITT1_2） 233
図 39 Kaplan-Meier 生存時間曲線（治療コホート vs. 監査可能な未治療コホート［ランダム割当て］: CITT1_2） 234
図 40 Kaplan-Meier 生存時間曲線（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］: ITT1_2） 236
図 41 Kaplan-Meier 生存時間曲線（治療コホート vs. 未治療コホート全体 : ITT1_2） 238
図 42 Kaplan-Meier 生存時間曲線（全てのロナファルニブ治療例 vs. ロナファルニブ未治療例 : ITT1_2） 240
図 43 生存期間のハザード比と 95%信頼区間（追跡最終日打ち切り）: CITT1_2（N = 143).... 243
図 44 死亡率のオッズ比と 95%信頼区間（追跡最終日打ち切り）: CITT1_2（N = 143)..... 244
図 45 患者-時間で調整した死亡の相対リスクと 95%信頼区間（追跡最終日打ち切り） : CITT1_2（N = 143) 245

表 1 治験スケジュール....125
表 2 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT／安全性解析対象集団）....127
表 3 年間体重増加率（kg/年）：時間枠別（ITT）....130
表 4 回帰分析（0～24 箇月）－ 年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約（ITT）.131
表 5 頸動脈エコー密度のベースライン時からの変化量及び fold change 値：パーセンタイル及び部位別（ITT）....133
表 6 補正した PWV_{cf}：治験終了時のベースライン時からの変化率（ITT）....137
表 7 治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況（安全性解析対象集団）....141
表 8 治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）の要約（安全性解析対象集団）....142
表 9 治験薬投与中に高頻度（発現率 10%以上）に発現した有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）....144
表 10 治験薬投与中に高頻度（発現率 10%以上）に発現した治験薬と関連のある有害事象（TRAE）（安全性解析対象集団）....146
表 11 治験薬投与中に発現したグレード 3 以上の有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）147
表 12 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）....149
表 13 治験スケジュール：第 1 群（3 剤併用投与又はロナファルニブ単剤継続投与）....157
表 14 治験スケジュール：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）....158
表 15 人口統計学的及び他の基準値の特性：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT／安全性解析対象集団）....161
表 16 人口統計学的及び他の基準値の特性：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT／安全性解析対象集団）....163
表 17 人口統計学的及び他の基準値の特性：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（ITT／安全性解析対象集団）....165
表 18 ベースライン時と 3 剤併用投与終了時の年間体重増加率（kg/年）：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT）....167
表 19 年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT）...168
表 20 ベースライン時とロナファルニブ単剤投与終了時の年間体重増加率（kg/年）：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT）....170
表 21 年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT）....171
表 22 ベースライン時と治験終了時の年間体重増加率（kg/年）：第 2 群（ロナファルニブ単剤投与）（ITT）....173
表 23 年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：第 2 群（ロナファルニブ単剤投与）（ITT）....173
表 24 補正した PWV_{cf}－治験終了時のベースライン時からの変化率：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（ITT）....179
表 25 治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況：第 1 群（3 剤併用投与）（安全性解析対象集団）....190
表 26 治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（安全性解析対象集団）....191
表 27 治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）....192
表 28 有害事象（TEAE）の要約：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）....193
表 29 高頻度（発現率 5%以上）に発現した有害事象（TEAE）：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）....194
表 30 高頻度（発現率 5%以上）に発現した治験薬と関連のある有害事象（TRAE）：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）....196
表 31 発現したグレード 3 以上の有害事象（TEAE）：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）....197

表 32 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団） 199
表 33 治療例の内訳 214
表 34 人口統計学的及び他の基準値の特性（CITT1_2 及びランダム未治療マッチング集団） 216
表 35 生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割当て］：CITT1_2） 218
表 36 生存時間解析（3 年打ち切り）：性別、4 つの代替変数での層別 Log-rank 検定 （治療コホート vs.未治療コホート［ランダム割り当て］：CITT1_2） 223
表 37 生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［50 パーセンタイル固定］：CITT1_2） 224
表 38 生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［75 パーセンタイル固定］：CITT1_2） 226
表 39 生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［100 パーセンタイル固定］：CITT1_2） 228
表 40 生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［上位 50 パーセンタイル内］：CITT1_2） 230
表 41 生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［最も好ましくないマッチング］：CITT1_2） 232
表 42 生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［追加した 3 つのランダム割当て］：CITT1_2） 233
表 43 生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 監査可能な未治療コホート［ランダム割当て］：CITT1_2） 235
表 44 患者-時間で調整した生存時間解析：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］：ITT1_2） 237
表 45 患者-時間に関する Cox 比例ハザードモデル（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］：ITT1_2） 237
表 46 患者-時間で調整した生存時間解析：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート全体：ITT1_2） 239
表 47 患者-時間で調整した生存時間解析：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（全てのロナファルニブ治療例 vs. ロナファルニブ未治療例：ITT1_2） 241
表 48 生存時間解析（追跡最終日打ち切り）：性別と大陸（居住地域）［又は性別と代替変数］での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs.未治療コホート：CITT1_2） 242

1.　臨床試験一覧

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断	投与期間	試験の状況、報告の種類
バイオアベイラビリティ（BA）試験：食事の影響を検討する試験（モジュール 5.3.1.1）								
PK 及び食事の影響	P00042	LNF 100 mg の単回投与時の PK に対する食事の影響を評価する。	第 I 相、無作為化、非盲検、2-way クロスオーバーパイロット試験	空腹時及び食後（高脂肪食）に LNF 100 mg を単回経口投与	12	健康被験者	単回投与を 2 回	完了 CSR を作成
PK［DDI（第 1 群）及び食事の影響（第 2 群）］	EIG-LNF-017[a]	オメプラゾール単回投与時の PK に対する LNF 75 mg BID を 5 日間反復投与の影響を評価する（第 1 群）、及び LNF 75 mg の単回投与時の PK に対する低脂肪／低カロリー及び高脂肪／高カロリー食の影響の評価を空腹時と比較評価する。	第 I 相、非盲検、単施設、単一順序、DDI 試験（第 1 群）及び単一順序、3 期クロスオーバー、食事の影響を検討する主要試験	LNF 75 mg BID を 5 日間投与 + オメプラゾール 40 mg 単回投与（第 1 群） 空腹時及び食後（高脂肪／高カロリー食及び低脂肪／低カロリー食）に LNF 75 mg を単回投与（第 2 群） 経口	36 第 1 群：n=18 第 2 群：n=18	健康被験者	5 日間（第 1 群） 単回投与を 3 回（第 2 群）	完了 CSR を作成
食事の影響	EIG-LNF-019	ロナファルニブ（LNF）をカプセルのまま投与した場合と比較して、LNF 懸濁液（Tropicana オレンジジュース及び LNF をアップルソースと混ぜて投与した場合の相対的バイオアベイラビリティを評価する。	第 I 相、単施設、1 シークエンス、3 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験	LNF 75mg 懸濁液（オレンジジュース）、LNF 75mg アップルソース、75mg カプセルを単回投与	15	健康被験者	1 日間（総計 3 日間）	完了 CSR を作成
食事の影響	EIG-LNF-020	ロナファルニブ（LNF）カプセルの内容物を 5 種類の異なる軟らかい食品に混ぜて投与した場合の相対的バイオアベイラビ	第 I 相、単施設、1 シークエンス、6 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験	5 種類の軟らかい食品（バナナ、ヨーグルト、オートミール、ピーナッツバター、cream of wheat）	18	健康被験者	1 日間（総計 6 日間）	完了 CSR を作成

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断	投与期間	試験の状況、報告の種類
		リティ（BA）を、カプセルのまま LNF を投与した場合と比較して評価する。		と LNF 75mg の混合、 LNF 75mg 単回投与				
健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験（モジュール 5.3.3.1）								
AME	P00260	[^{14}C]-lonafarnib 104 mg（107 µCi）を単回経口投与時の吸収、代謝及び排泄の特性を明らかにする。	第 I 相、非盲検、単施設、単回投与 AME 試験	LNF 104 mg（107 µCi）単回投与 経口懸濁液	9	健康被験者	単回投与	完了 CSR を作成
PK 及び食事の影響	P00042	本試験には食事の影響を検討する試験も含まれているため、詳細な試験情報は本表の「バイオアベイラビリティ（BA）試験：食事の影響を検討する試験」に記載している。						
患者を対象とした PK 及び初期忍容性試験（モジュール 5.3.3.2）								
安全性	I97-211	進行がん患者を対象に、LNF BID 又は QD を 28 日間投与時の安全性プロファイルの特性を明らかにし、MTD 及び DLT を決定する。	第 I 相、非盲検、非無作為化、用量漸増、MTD 及び DLT 試験	LNF 25～300 mg BID を 28 日間投与又は LNF 300～400 mg QD を 28 日間投与 経口	36	骨髄浸潤が確認されていない成人進行がん患者	28 日サイクル（疾患進行又は重大な毒性が認められるまで継続）	完了 CSR を作成
安全性	C97-258	進行がん患者を対象に、21 日サイクルで LNF BID を 7 日間投与時の安全性、忍容性、MTD 及び DLT を明らかにする。	第 I 相、非盲検、単施設、用量漸増、安全性、忍容性、MTD 及び DLT 試験	LNF 25～400 mg BID を 7 日間投与 経口	22	骨髄浸潤が確認されていない成人進行がん患者	21 日サイクルで 7 日間連日投与（疾患進行又は重大な毒性が認められるまで継続）	完了 CSR を作成

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断	投与期間	試験の状況、報告の種類
安全性	C97-262	進行がん患者を対象に、28 日サイクルで LNF BID を 14 日間投与時の安全性、忍容性、MTD 及び DLT を明らかにする。	第 I 相、非盲検、反復投与、用量漸増、安全性、忍容性、MTD 及び DLT 試験	LNF 25～300 mg BID を 14 日間投与 経口	21	骨髄浸潤が確認されていない成人進行がん患者	28 日サイクルで 14 日間連日投与（疾患進行又は重大な毒性が認められるまで継続）	完了 CSR を作成
PK	P00394	MTD（200 mg BID、パート 1 で決定）の LNF の GI 忍容性及び反復投与 PK を空腹時と食後とで比較する。	食事の影響を評価する非盲検、無作為化、2-way クロスオーバー試験	28 日サイクルで LNF 200 mg BID 投与を 2 回 経口	19	成人進行がん患者	28 日サイクルを 2 回	概要を作成
内因性要因を検討する PK 試験（モジュール 5.3.3.3）								
PK（肝機能障害）	EIG-LNF-003	軽度及び中等度肝機能障害が LNF 50 mg+RTV 100 mg 単回投与時の PK に及ぼす影響を、肝機能が正常な被験者と比較評価する。	第 I 相、非盲検、非無作為化、多施設共同、並行群間比較試験	LNF 50 mg 単回投与+RTV 100 mg 単回投与 経口	27	正常な肝機能：N=11 軽度肝機能障害：N=9 中等度肝機能障害：N=7	単回投与	完了 CSR を作成
PK（腎機能障害）	EIG-LNF-006	中等度及び重度腎機能障害が LNF 50 mg+RTV 100 mg 単回投与時の PK に及ぼす影響を、腎機能が正常な被験者と比較評価する。	第 I 相、非盲検、非無作為化、単施設、並行群間比較試験	LNF 50 mg 単回投与+RTV 100 mg 単回投与 経口	18	コホート 1：重度腎機能障害：n=4、健康被験者：n=4 コホート 2：中等度腎機能障害：n=5、健康被験者：n=5	単回投与	完了 CSR を作成
PK（年齢及び性別の影響）	P02673	2 つの内因性要因（年齢及び性別）が LNF 100 mg	第 I 相、単施設、単回投与試験	LNF 100 mg 単回投与 経口	48	健康被験者	単回投与	概要を作成

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断	投与期間	試験の状況、報告の種類
		単回投与時の PK に及ぼす影響を評価する。						
外因性要因を検討する PK 試験（モジュール 5.3.3.4）[b]								
PK（DDI）	P00393	ケトコナゾール 200 mg QD の 5 日間投与が LNF 50 mg 単回投与時の PK に及ぼす影響を評価する。	第 I 相、非盲検、単施設、単回投与、2-way クロスオーバーパイロット試験	プラセボ又はケトコナゾール 200 mg QD を Day 1～5 に投与後、Day 5 に LNF 50 mg を単回投与 経口	16	健康被験者	単回投与を 2 回	完了 CSR を作成
PK（DDI）	EIG-LNF-007	Rifampin の反復投与が LNF 50 mg+RTV 100 mg BID 単回経口投与時の PK に及ぼす影響を、LNF+RTV 単独投与時と比較評価する。	第 I 相、非盲検、単施設、単一順序、クロスオーバーDDI 試験	LNF 50 mg 単回投与+RTV 100 mg 単回投与 及び Rifampin 600 mg の反復投与後に LNF 50 mg+RTV 100 mg を投与 経口	18	健康被験者	単回投与を 2 回	完了 CSR を作成
PK（DDI）	EIG-LNF-008	LNF 50 mg + RTV 100 mg BID の 5 日間反復投与がフェキソフェナジン単回投与時の PK に及ぼす影響（第 1 群）、同時にロスバスタチン単回投与時の PK に及ぼす影響（第 2 群）を評価する。	第 I 相、非盲検、単施設、2 期、単一順序、複数の DDI 試験	LNF 50 mg + RTV 100 mg BID を 5 日間投与 経口 + フェキソフェナジン 180 mg 錠の単回投与（第 1 群）又はロスバスタチン 10 mg 錠の単回投与（第 2 群）	36 第 1 群：n=18 第 2 群：n=18	健康被験者	5 日間	完了 CSR を作成

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断	投与期間	試験の状況、報告の種類
PK（DDI）	EIG-LNF-009	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID の 5 日間反復投与がミダゾラム単回投与時の PK に及ぼす影響（第 1 群）、同時にピタバスタチン単回投与時の PK に及ぼす影響（第 2 群）を評価する。	第 I 相、非盲検、単施設、2 期、単一順序、複数の DDI 試験	LNF 50 mg + RTV 100 mg BID を 5 日間投与 経口 + ミダゾラム 1.5 mL の単回投与（第 1 群）又はピタバスタチン 2 mg 錠の単回投与（第 2 群）	36 第 1 群：n=18 第 2 群：n=18	健康被験者	5 日間	完了 CSR を作成
PK（DDI）	EIG-LNF-015[c]	LNF 50 mg BID の 5 日間反復投与がロペラミド単回投与時の PK に及ぼす影響を評価する。	第 I 相、非盲検、単施設、2 期、単一順序、DDI 試験	LNF 100 mg BID を 5 日間投与 経口 + ロペラミド 2 mg を単回投与	15	健康被験者	5 日間	完了 CSR を作成
PK（DDI）	EIG-LNF-016	LNF の反復投与がミダゾラム単回投与時の PK に及ぼす影響（第 1 群）、同時にフェキソフェナジン単回投与時の PK に及ぼす影響（第 2 群）を評価する。	第 I 相、非盲検、単施設、2 期、単一順序、複数の DDI 試験	LNF 100 mg BID を 5 日間投与 経口 + ミダゾラム 1.5 mL 経口シロップの単回投与（第 1 群）又はフェキソフェナジン 180 mg の単回投与（第 2 群）	36 第 1 群：n=18 第 2 群：n=18	健康被験者	5 日間	完了 CSR を作成
PK［DDI（第 1 群）及び食事の影響（第 2 群）］	EIG-LNF-017	外因性要因として食事が PK に及ぼす影響。詳細な試験情報は本表の「バイオアベイラビリティ（BA）試験：食事の影響を検討する試験」に記載している。						
PK 及び食事の影響	P00042	外因性要因として食事が PK に及ぼす影響。詳細な試験情報は本表の「バイオアベイラビリティ（BA）試験：食事の影響を検討する試験」に記載している。						
PK	EIG-LNF-021	LNF と非特異的 CYP2C9 阻害薬 Diflucan の反復投与での薬物動態に対する影響	第 I 相、単施設、2 期、1 シークエンス試験	1 期：LNF 75mg 単回投与、LNF 75mg BID 反復投与	23	健康被験者	第 I 期：10 日間 第 II 期：6 日間	完了 CSR を作成

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断	投与期間	試験の状況、報告の種類
有効性及び安全性試験（モジュール 5.3.5）								
申請する適応症に関する臨床試験（モジュール 5.3.5.2）								
安全性及び有効性	07-01-0007 試験 (ProLon1)	HGPS 及び PL 患者を対象に、LNF 115 mg/m^2（約 4 箇月間）及び 150 mg/m^2 の治療効果を評価する。	第 II 相、非盲検、単群、単施設試験	LNF、115 mg/m^2 BID を約 4 箇月間投与し、忍容性が認められた場合は 150 mg/m^2 BID に増量、カプセル（カプセルのまま又はカプセルの内容物を液体に懸濁）経口	組入れ：29 投与：28	HGPS 及び PL 患者	最長 30 箇月	完了 CSR を作成
安全性及び有効性	09-06-0298 試験 第 1 群：3 剤併用投与	HGPS 又は PL の小児患者を対象に、LNF 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。	第 II 相、非盲検、単群、単施設試験	LNF 150 mg/m^2 BID 経口 10 kg 未満の被験者にはプラバスタチン 5 mg QD を経口投与、10 kg 以上の被験者には 10 mg QD を経口投与 ゾレドロン酸を 30 分かけて IV 投与 （ベースライン時、投与 6、12 及び 18 箇月時及び投与完了時）	47（07-01-0007 試験から 26 例、未治療被験者 21 例）	HGPS 及び PL 患者	最長 60 箇月	完了 CSR を作成
	09-06-0298 試験 第 1 群：3 剤併用投与／単剤継続投与	HGPS 又は PL の小児患者を対象に、LNF の治療効果を評価する。	第 II 相、非盲検、単群、単施設試験	LNF 150 mg/m^2 BID 経口	36（ProLon1 からの 18 例及び登録時未治療で 3 剤併用投与を受けた 18 例）	HGPS 及び PL 患者	最長 36 箇月	継続中 CSR を作成

試験の種類	試験識別番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断	投与期間	試験の状況、報告の種類
	09-06-0298 試験 第 2 群：単剤継続投与（ProLon2）	HGPS 又は PL の小児患者を対象に、LNF の治療効果を評価する。	第 II 相、非盲検、単群、単施設試験	LNF 150 mg/m² BID 経口	35	HGPS 及び PL 患者	最長 36 箇月	継続中 CSR を作成
複数の試験のデータ解析（モジュール 5.3.5.3）[d]								
有効性	観察コホート生存試験	ProLon1 及び ProLon2 の試験対象集団の併合解析において、HGPS 患者における lonafarnib 単剤投与と生存期間延長との関連性を評価する。	HGPS 患者における lonafarnib 投与の併合解析、自然経過コホートの未治療患者との比較	NA	投与を受けた HGPS 患者：62 同時期の未治療患者：81	HGPS 患者	NA	完了 生存時間解析報告書を作成
その他の試験（モジュール 5.3.5.4）[e]								
QTc 評価試験	EIG-LNF-010	LNF（50 mg 又は 100 mg）+RTV（100 mg）BID の反復投与が心臓再分極に及ぼす影響を評価する（第 1 群）。	第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較、高精度 QTc 評価試験	LNF 50 mg+RTV 100 mg BID を 5 日間投与し、その後 LNF 100 mg+RTV 100 mg を 5 日間投与 経口	32（第 1 群）	健康被験者	10 日間	完了 CSR を作成
QTc 評価試験	EIG-LNF-022	LNF 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、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較、高精度 QTc 評価試験	LNF 200mg 又はプラセボ＋モキシフロキサシン BID を 10 日間 経口	64 LNF：32 プラセボ＋モキシフロキサシン：32	健康被験者	10 日間	完了 CSR を作成

AME = 吸収、代謝、排泄、BID = 1 日 2 回、CNS = 中枢神経系、CSR = 治験総括報告書、DDI = 薬物相互作用、DLT = 用量制限毒性、HGPS = ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、IV = 静脈内、LNF = lonafarnib、MTD = 最大耐量、PK = 薬物動態、PL = 早老性ラミノパシー、QD = 1 日 1 回、RTV = リトナビル

a：EIG-LNF-017 試験の治験実施計画書には第 1 群、第 2 群及び第 3 群が含まれているが、第 3 群は Eiger 社の別のプログラム［IND 番号：[redacted] に基づく D 型肝炎ウイルス（HDV）の治療薬としての lonafarnib］の裏付けに使用された lonafarnib とリトナビルの併用投与試験であるため、EIG-LNF-017 試験の第 1 群及び第 2 群の CSR のみを申請資料として提出する。この表に記載されている登録番号は、第 1 群及び第 2 群（lonafarnib 単剤投与）のみである。

B：「Clearance Inhibition and Induction Simulation Analysis to Investigate Metabolism-mediated DDIs on the Pharmacokinetics of Lonafarnib in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS)報告書及び Modeling & Simulation Report for Lonafarnib Population PK analysis in Patients with HGPS 報告書も 5.3.3.4 に提出する。

C：EIG-LNF-015 試験の治験実施計画書には第 1 群及び第 2 群が含まれているが、第 1 群は Eiger 社の HDV プログラム（IND 番号：[redacted] に基づく）の裏付けに使用された lonafarnib とリトナビルの併用投与試験であるため、EIG-LNF-015 試験の第 2 群の CSR のみを申請資料として提出する。この表に記載されている登録番号は、第 2 群（lonafarnib 単剤投与）のみである。

D：安全性に関する併合解析（ISS）の叙述部分はモジュール 2.7.4 に提出しているが、統計解析計画書及び TFL は 5.3.5.3 に提出している。

E：プロセシング不全性 PL 患者由来の線維芽細胞を用いた 2 つの *in vitro* 試験を含む「Progeroid Laminopathies White Paper」と題する White Paper も 5.3.5.4 に提出する。

注： P00042、P00260、P02673、P00393、P00394、I97-211、C97-258 及び C97-262 試験は、Merck 社（Schering-Plough 社）が実施した。これらの試験は、Merck 社による Schering-Plough 社の買収の約 20 年前に実施された。Eiger 社はこれらの試験について Merck 社から入手したすべての情報を提出するが、情報が完全でない可能性がある。これらの試験は、規制当局が審査する際の補助的な情報として提出する。

2. 個々の臨床試験の概要

2.1. P00042 試験

標題：SCH66336 の薬物動態の被験者内変動を解明するためのパイロット試験：2 way クロスオーバー試験（治験実施計画書番号：P00042）

治験責任医師：[redacted], M.D.

出版物（参照）：なし

治験期間（年）：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相：**第 I 相

目的：

主要目的：最終的な食事の影響試験に備え、SCH66336 の薬物動態の被験者内変動の推定値を得ることであった。

副次目的：

1）食事が SCH66336 の薬物動態に与える影響の大きさを推定すること；及び

2）健常者における SCH66336 の安全性と忍容性を評価することであった。

方法：

本試験は、無作為化、非盲検、2 way クロスオーバー試験であった。本試験は、最長 3 週間の外来スクリーニング期及び最短 14 日間の投与間隔をあけた 2 回の入院治療期で構成された。各入院治療期間中、被験者は治験実施医療機関内に約 2.5 日間滞在し、それぞれの期間に次の 2 つの治療を受けた。治療 A では、10 時間の絶食後に SCH66336 100 mg を経口投与した。治療 B では、標準化された高脂肪朝食の摂取後 5 分以内に SCH66336 100 mg を経口投与した。安全性及び薬物動態評価のため、事前に規定した時点で血液及び尿検体を採取した。試験期間中、被験者を継続的に観察し、有害事象の発現について質問した。すべての血漿サンプルにおいて、バリデートされた LC-MS/MS 法（LOQ 5mg/mL 及び線形範囲 5~2500 ng/Ml）を用いて SCH66336 の濃度を測定した。

被験者数： 12 例の男性（n=2）及び女性（n=10）の成人健康被験者（体重 61～88kg［平均：71.8kg］、28~57 歳［平均：44 歳］）を無作為割付けし、全例が試験を完了した。

診断及び主な組入れ基準：

年齢 25～60 歳のボディ・マス・インデックス（BMI）が 19～29 kg/m^2 の男女成人健康被験者を本試験に登録した。被験者は、病歴、身体検査、心電図、定期臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、薬物スクリーニング、ヒト免疫不全ウイルス［HIV］検査、B 型／C 型肝炎検査、薬物スクリーニング、及び尿検査）のデータに基づいて、臨床的に重要な疾患を有さないこととした。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

SCH66336 カプセル、100 mg、経口投与、ロット番号：[redacted]。

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

なし

投与期間：SCH66336 カプセルを午前 8 時頃に単回経口投与した（14 日間の間隔をおいて計 2 回投与）。各投与後 48 時間、被験者を追跡した。

評価基準：

安全性評価のため、試験期間を通じて身体検査、心電図、バイタルサイン及び臨床検査を実施し、有害事象の記録を行った。薬物動態評価を目的に、SCH66336 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC、CL/F、及び $t_{1/2}$）を測定するため、クロスオーバーの各期間、48 時間にわたり血液検体を採取した。

統計手法：

各時点における血漿中濃度データ及び薬物動態パラメータの要約統計量（平均値、標準偏差、及び変動係数）を示した。

元のスケール及び対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}及びAUC）について、投与の順、同一順序内の被験者、投与期間及び治療方法による影響を抽出するクロスオーバー分散分析（ANOVA）モデルを用いて分析した。これらの分析の残差を被験者内変動の推定値として用いた。食後に投与した場合（治療B）のSCH66336の相対的経口バイオアベイラビリティを、10時間の絶食後に投与した場合（治療A）と比較し、対数変換したデータを基にC_{max}及びAUCの割合の比率で示した。また、これらの相対的経口バイオアベイラビリティの推定値の90%信頼区間及び有意水準0.05（両側）で各治療法間の20%の差を検出する検出力も算出した。

予備的解析では、分散分析より算出した期待値から逸脱した値のスチューデント化された範囲を検討し、いずれかの値が3を超えるかどうかを確認することによる、薬物動態パラメータにおける極値の検討を含めた。また、外れ値が解析結果に及ぼす影響についても評価した。

結果：

薬物動態:

100 mgのSCH66336を絶食下及び摂食下で経口投与した場合のSCH66336の薬物動態パラメータの平均値を下表にまとめた。

摂食下及び絶食下で単回経口投与した健康被験者における SCH66336 の薬物動態パラメータの平均値

パラメータ		絶食下		摂食下	
		平均値 [a]	%CV	平均値 [a]	%CV
C_{max}	ng/mL	323	55	154	50
Cmax[b]	ng/mL	278	NA	132	NA
Tmax[c]	時間	3	1-5	8	5-24
AUC（tf）	ng・hr/mL	2077	61	1556	60
自動（tf）[b]	ng・hr/mL	1714	NA	1325	NA
tf	時間	18.2	27	24.0	29

NA=幾何平均には不適切

a： n=11、被験者番号■ は除外した

b： 幾何平均値

c： 中央値及び範囲

摂食下及び絶食下におけるSCH66336の相対的バイオアベイラビリティの解析結果を以下にまとめる：

対数変換した SCH66336 の C_{max}及び AUC の統計学的比較（摂食／絶食の比で表す）

パラメータ [a]	p 値	相対的バイオアベイラビリティ（%）[b]	信頼区間（%）[c]
C_{max}[d]	0.001	48	37-61
自動（tf）[d]	0.115	77	59-101

a： バランスのとれたデータ（各治療期間のデータがある被験者のみ）

b： 絶食下に対する摂食下の比率で表す

c： 対数変換したデータに基づく90%信頼区間、α＝0.1

d： n=11、被験者番号■ は除外した

SCH66336の血漿中濃度（C_{max}及びAUC）は、被験者内及び被験者間の変動が大きかった。対数変換したデータの残差に基づく被験者内変動率は、C_{max}で31%、AUCで34%であった。C_{max}及びAUC値の被験者間変動（%CV）については、50～61%であった。摂食下及び絶食下での被験者間変動は類似していたことから、食物はSCH66336の被験者間変動に影響を及ぼさないことが示され

た。SCH66336 の薬物動態における被験者内及び被験者間の変動の大きさについては、過去の試験で観察されたものと一致していた。
各治療期間中、SCH66336 の半減期（$t_{1/2}$）及び AUC（I）は被験者 11 例中 6 例のみで測定可能であった。絶食下に対する摂食下の SCH66336 の相対的経口バイオアベイラビリティは、対数変換した C_{max} 及び AUC（tf）では、それぞれ 48 及び 77%であった。C_{max} 及び AUC（tf）に対する 90%信頼区間はそれぞれ 37~61%及び 59~101%であった。

安全性:

SCH66336 100 mg 単回投与は安全であり、忍容性は概ね良好であった。
12 例中 7 例（58%）で治験治療下で発現した有害事象が報告され、最も頻度に報告されたものは頭痛（12 例中 4 例、33%）であった。各治療法間で有害事象に臨床的に有意な差は見られなかった。しかし、消化器系の有害事象は摂食下でのみ報告された。有害事象はいずれも軽度から中等度であった。絶食下投与では、12 例中 5 例（42%）に有害事象が認められた。その内訳は、頭痛が 3 例（25%）、背部痛、発熱、高血圧、咽頭炎がそれぞれ 1 例（8%）であった。摂食下では、12 例中 5 例（42%）に有害事象が認められた。2 例で、腹痛、下痢、消化不良、悪心及び嘔吐を含む消化管愁訴がそれぞれで認められた。その他の有害事象として、挫傷、疼痛、高血圧及び発疹が認められ、これらはそれぞれ摂食下投与の被験者 1 例で報告された。2 例で頭痛が報告された。全体として、3 例が頭痛に対してアセトアミノフェンの投与を受け、2 例が消化器系の有害事象に対して治療を受けた。被験者から報告されたその他の有害事象はいずれも、後遺症なく自然に回復した。有害事象による本試験への参加中止例は認められなかった。重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止例はなかった。全血球数算定検査、血液生化学検査、パネル検査又は心電図において非特異的異常がいくつか認められたが、臨床的に意味があるものとは考えられなかった。

結論：

- 男性及び女性被験者におけるSCH66336 100 mg単回経口投与は安全であり、忍容性は概ね良好であった。
- SCH 66336のC_{max}及びAUC（tf）の被験者内及び被験者間の変動は大きく、変動率はそれぞれ約33%及び55%であった。食事はSCH66336の被験者間変動に大きな影響を及ぼさなかった。
- C_{max}は絶食下に比べて摂食下で有意に減少し、摂食下での平均C_{max} 及びAUC（tf）はそれぞれ絶食下の48%及び77%であった。

報告日:20■ 年■ 月■ 日

2.2. EIG-LNF-017 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブ

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康被験者を対象として感受性 CYP2C19 基質であるオメプラゾール単回投与時の薬物動態に対するロナファルニブ反復投与の影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、1 シークエンス、薬物間相互作用試験、並びに並行して、ロナファルニブを単回投与する 1 シークエンス、3 期クロスオーバー、食事の影響検証試験及びロナファルニブとリトナビルを単回併用投与する 1 シークエンス、2 期クロスオーバー、食事の影響検証試験

治験責任医師：
[redacted], DO, DI, FACOFP

治験実施施設：
[redacted]

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の被験者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：

- 健康被験者（第1群）を対象に、オメプラゾール単回投与時の薬物動態（PK）に対する定常状態のロナファルニブ（LNF）の影響を評価する。
- LNFのトラフ濃度及び定常状態のLNFのPKを評価する（第1群）。
- 健康被験者を対象に、LNF単回投与時のPKに対する高脂肪／高カロリーの標準的朝食の影響を空腹時と比較して評価する（第2群）。
- 健康被験者を対象に、LNF単回投与時のPKに対する低脂肪／低カロリーの標準的朝食の影響を空腹時と比較して評価する（第2群）。

副次目的：

- 健康被験者を対象に、定常状態のLNFとオメプラゾール単回投与を併用した場合の安全性及び忍容性をオメプラゾール単剤投与時と比較して評価する（第1群）。
- 食後（高脂肪／高カロリー食及び低脂肪／低カロリー食）及び空腹時におけるLNFの安全性及び忍容性を評価する（第2群）。

方法：
本試験は、第 I 相、非盲検、単施設、2 期、1 シークエンス、薬物間相互作用（DDI）試験（第 1 群）、LNF 単剤投与による 3 期クロスオーバー食事の影響検証試験（第 2 群）、LNF+リトナビル（RTV）による 2 期クロスオーバー食事の影響検証試験（第 3 群）として実施した。本試験では、第 1 群において、オメプラゾール単回投与（40 mg カプセル×1）時の PK に対する LNF 反復投与（75 mg、1 日 2 回、5 日間）の影響を、オメプラゾール単剤投与と比較して評価した。並行して、第 2 群において、LNF 単回投与時の PK に対する食事の影響（高脂肪／高カロリーの標準的朝食及び低脂肪／低カロリーの標準的朝食）を、空腹時と比較して評価した。また、並行して、第 3 群において、LNF と RTV 単回併用投与時の PK に対する食事の影響（高脂肪／高カロリーの標準的朝食及び低脂肪／

低カロリーの標準的朝食）を、空腹時と比較して評価した。本治験総括報告書（CSR）は、本試験の第 1 群及び第 2 群の試験結果のみを報告し、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）及び早老性ラミノパシー（PL）の適応を支持するものである。第 3 群の試験結果については、別の CSR にて報告を行う。
試験登録前に、選択基準及び除外基準に従って被験者のスクリーニングを実施した（Day -21~-2）。被験者の群分けに基づき、2 つの投与期間（第 1 群）又は 3 つの投与期間（第 2 群）に参加した。
第 1 群（シトクロム P450［CYP］2C19 直接阻害評価）：
第 1 期：
被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインした。Day 1 の朝、空腹時（10 時間以上の一晩絶食）に、オメプラゾール単回投与（40 mg）を約 240 mL の室温の水とともに単回経口投与した後、3 時間以上絶食させた。投与後 24 時間（臨床研究ユニット滞在中）までの PK 評価用検体、及び投与後 48 時間（Day 3、臨床研究ユニット非滞在中）の PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 5 日間の休薬（Day 1 の朝から Day 6 の朝まで）を完了した。
第 2 期：
Day 5 の午後、被験者は臨床研究ユニットにチェックインし、Day 12 の朝に PK 評価用検体を採取するまで（投与後 48 時間）臨床研究ユニットに滞在した。すべての被験者に対して、LNF 75 mg の経口投与（1 日 2 回、約 12 時間間隔）を Day 6 に開始し、Day 10 まで継続した。Day 6～9 に、食事なし（投与前 1 時間から投与後 2 時間まで食物を与えない）で LNF を投与し、Day 9 の夕方から 10 時間以上一晩絶食させた。Day 10 の朝、空腹時に LNF と併用してオメプラゾールをいずれも約 240 mL の室温の水とともに投与し、投与後 3 時間以上絶食させた。LNF 最終投与は、食事なし（投与前 1 時間から投与後 2 時間まで食物を与えない）で 12 時間後に実施した。オメプラゾールの血漿中濃度を測定する目的で、投与後 12 時間まで（Day 10）、並びに投与後 24 及び 48 時間（それぞれ Day 11 及び Day 12）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。Day 7～10 の投与前に LNF のトラフ濃度測定のため PK 評価用検体を採取し、Day 9 の投与後 12 時間までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った。
追跡調査：
被験薬の最終投与から 7～9 日後（Day 10）に、治験スタッフは電話で被験者に連絡を取り、有害事象及び併用薬に関する追跡調査を行った（Day 17～19）。
第 2 群（ロナファルニブ単剤投与時の食事の影響評価）：
第 1 期：
被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインした。Day 1 の朝、食後（高脂肪／高カロリーの標準的朝食、10 時間以上の一晩絶食後）に、LNF 単回投与（75 mg）を行った。被験者に 30 分かけて食事（高脂肪／高カロリーの朝食）をさせ、食後 5 分以内に LNF を約 240 mL の水とともに投与した。
被験者は投与後、3 時間以上の絶食とした。投与後 24 時間（Day 1 及び Day 2、臨床研究ユニット滞在中）までの PK 評価用検体、及び投与後 48 時間（Day 3、臨床研究ユニット非滞在中）の PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 3 日間の休薬（Day 1 の朝から Day 4 の朝まで）を完了した。
第 2 期：
被験者は Day 3 に臨床研究ユニットにチェックインした。Day 4 の朝、食後（低脂肪／低カロリーの朝食、10 時間以上の一晩絶食後）に、LNF 単回投与（75 mg）を行った。被験者に 30 分かけて食事（低脂肪／低カロリーの朝食）をさせ、食後 5 分以内に LNF を約 240 mL の水とともに投与した。
被験者は投与後、3 時間以上の絶食とした。投与後 24 時間（Day 4 及び Day 5、臨床研究ユニット滞在中）までの PK 評価用検体、及び投与後 48 時間（Day 6、臨床研究ユニット非滞在中）の PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 3 日間の休薬（Day 4 の朝から Day 7 の朝まで）を完了した。
第 3 期：
Day 6 の午後、被験者は臨床研究ユニットに戻った。Day 7 に、10 時間以上の一晩絶食後、LNF 75 mg を 240 mL の水とともに投与した。被験者は投与後、3 時間以上の絶食とした。投与後 24 時間（Day

7 及び Day 8、臨床研究ユニット滞在中）までの PK 評価用検体、及び投与後 48 時間（Day 9、臨床研究ユニット非滞在中）の PK 評価用検体の採取を経時的に行った。
追跡調査：
被験薬の最終投与から 7～9 日後（Day 7）に、治験スタッフは電話で被験者に連絡を取り、有害事象及び併用薬に関する追跡調査を行った（Day 14～16）。
薬物動態評価用検体採取：
第 1 群（オメプラゾール及びロナファルニブ）：
オメプラゾールの血漿中濃度を測定する目的で、Day 1～3（第 1 期）及び Day 10～12（第 2 期）の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、2、3、3.5、4、5、6、8、12、24 及び 48 時間後）に、PK 評価用検体の採取を経時的に行った。
LNF の血漿中トラフ濃度を測定する目的で、Day 7～10 の投与前に検体を採取した。LNF の血漿中濃度を測定する目的で、Day 9 の朝の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8 及び 12 時間後）に、PK 評価用検体の採取を経時的に行った。
第 2 群（ロナファルニブ）：
LNF の血漿中濃度を測定する目的で、Day 1～3（第 1 期）、Day 4～6（第 2 期）及び Day 7～9（第 3 期）の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24 及び 48 時間後）に、PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：健康被験者計 36 例（第 1 群 18 例、第 2 群 18 例、男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録予定であった。
解析時：本試験では計 33 例（1 群 17 例、2 群 16 例）を解析対象とした。

診断及び主な組入れ基準：
選択基準：
以下の基準をすべて満たしている者を、本試験への参加に適格とした。

1. スクリーニング時の年齢が18歳以上で、かつ生殖能を有さない成人男女。
2. スクリーニング時に下記の生殖基準を満たし、試験中は下記の避妊ガイドラインに従うことに同意する者。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（Day 1の3箇月以上前に子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（最終の自然無月経から12箇月間と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。
   b. 男性の場合、過去に精管切除を受けているけているか60歳以上で、将来的な生殖に関心がない者。精管切除を受けた男性は、スクリーニングの少なくとも6箇月前に精管切除が成功し、術後の精子数が陰性であることが確認できる医療記録を提出すること。また、試験期間中及び試験終了後90日間は、避妊のためバリア法（殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、又は殺精子剤入りの子宮頸管キャップの使用）を用いることに同意すること。
3. 病歴、身体検査及び臨床検査に基づいて医学的に健康である。
   注：臨床検査結果が基準値範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
4. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である（5分間座位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90～140 mmHg
   b. 拡張期血圧：50～95 mmHg
   c. 心拍数：45～100 bpm
   注：バイタルサインが上記の範囲外であった男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

5. スクリーニング時の腎機能検査において腎機能が正常である（Cockcroft-Gault式を用いて算出した推定糸球体濾過量［eGFR］が80 mL/min以上）。
   注：eGFR が 80 mL/min 未満の男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が個々の筋肉組成及び年齢に基づいて腎機能が正常であると判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
6. スクリーニング時のボディ・マス・インデックスが18～32 kg/m^{2}である。
7. 同意文書へ署名する意思があり、またできる者。
8. 治験担当医師及び専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守できる者。

除外基準:

選択基準を満たしていないか、以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

1. 身体検査、臨床検査又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
   a. スクリーニング時又はベースライン時に、Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で450 msec超若しくは女性で470 msec超であるか、低T波若しくは平低T波により間隔測定値の信頼性が損なわれる。
   b. 治験担当医師が臨床的に重要と判断したその他の心電図異常。
   c. スクリーニング時のバイタルサイン測定で心拍数が45 bpm未満又は100 bpm超である（5分間以上座位で安静後に測定）。
1. 腎疾患の既往歴を有する。
2. 肝疾患の既往歴を有する又はスクリーニング時の肝機能検査結果に有意な異常が認められる（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。
   注：間接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%未満である場合は許容された。
3. 臨床的に重要な既往歴（精神、呼吸器、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸［GI］の異常）を有する。
4. スクリーニング時の尿糖が陽性。
5. 低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
6. Day 1前6箇月以内に大手術歴（女性不妊手術の例外については、選択基準2aを参照）を有する。
7. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。胆嚢切除については、メディカルモニターとの協議によって許容される場合があった。
8. ラクトース不耐性の既往歴を有する。
9. Day 1前28日以内に何らかの活動性感染症に罹患した（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
10. 治験担当医師がLNF、RTV、又はオメプラゾール（第1群）の吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した外科的又は内科的疾患を有する。
11. 安全性及び／又は忍容性の評価に干渉する可能性のある併発症を有する。
12. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HbsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型若しくはHIV 2型が陽性。
13. Day 1前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
14. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。
    注：Day 1 の 21 日以上前のインフルエンザワクチンの投与は許容された。
15. Day 1前6箇月以内にLNFの投与を受けた。
16. Day 1前30日以内にオメプラゾールの投与を受けた（第1群）。
17. Day 1前30日以内にRTVの投与を受けた（第3群）。
18. LNF（全群）、オメプラゾール（第1群）又はRTV（第3群）に対する過敏症を有する。

19. 処方薬若しくは市販薬（OTC医薬品）、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンの投与をDay 1前14日以内に受けた、及び臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。
20. Day 1前2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
21. スクリーニング時及び／又はDay -1の尿検査によって薬物乱用（コチニンを含む）が陽性。
22. スクリーニング時及び／又はDay -1の呼気検査が陽性。
23. Day 1前4箇月以内及び試験期間中のタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
24. Day 1前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
25. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）。
26. 服薬ができない又は困難である。
27. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
28. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
29. 治験担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与している、並びに職員又は治験担当医師の家族である。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された被験者は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を再実施（1 回）する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
ロナファルニブ（75 mg カプセル×1）、ロット番号：[redacted]
オメプラゾールカプセル（40 mg カプセル×1）、ロット番号：[redacted]
被験薬はそれぞれ約 240 mL の室温の水とともに経口投与した。

投与期間：
第 1 群（CYP2C19 直接阻害評価）：
第 1 期：Day 1（午前）にオメプラゾール（40 mg カプセル×1）を経口投与
第 2 期：Days 6～10（午前及び午後）に LNF（75 mg カプセル×1）を 1 日 2 回経口投与
Day 10（午前）にオメプラゾール（40 mg カプセル×1）を経口投与
第 2 群（ロナファルニブ単剤投与時の食事の影響評価）：
第 1 期：Day 1（午前）の食後（高脂肪／高カロリーの朝食）に LNF（75 mg カプセル×1）を経口投与
第 2 期：Day 4（午前）の食後（低脂肪／低カロリーの朝食）に LNF（75 mg カプセル×1）を経口投与
第 3 期：Day 7（午前）の空腹時に LNF（75 mg カプセル×1）を経口投与

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：
薬物動態：
- オメプラゾール（第1群）及びLNF（第2群）の単回投与時のPKパラメータの記述統計量推定値（最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］、初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-t}］、0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-inf}］、見かけの一次終末消失速度定数［K_{el}］、見かけの分布総容積［V_z/F］、見かけの全身クリアランス［CL/F］、体重補正した見かけの全身クリアランス［CL/F/kg］、及び見かけの一次終末消失半減期［$T_{1/2}$］）
- LNFのトラフ濃度及び定常状態のLNFにおけるPKパラメータの推定値（第1群）（C_{max}、T_{max}、トラフ血漿中濃度［投与前の検体］［C_{trough}］、投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{TAU}］、K_{el}、V_z/F、CL/F、CL/F/kg及び$T_{1/2}$）

- 3つの主要なPKパラメータ（LNFを併用した場合と併用しない場合それぞれのオメプラゾールの$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}）いずれかに対する分散分析（ANOVA）解析後に認められた差（第1群）
- 3つの主要なPKパラメータ（食後の［高脂肪／高カロリー食及び低脂肪／低カロリー食］LNFの$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}）いずれかに対する分散分析（ANOVA）解析後に認められた差（第2群）

安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡
- 臨床検査評価（血液学的検査、化学的検査、尿検査及び妊娠検査）
- バイタルサイン
- 身体検査
- 心電図
- 尿中検査薬物及び呼気検査

その他の検査：

- 人口統計
- 既往歴
- 前治療薬及び併用薬
- ベースライン時の血清学的検査所見
- ベースライン時のeGFR結果
- ベースライン時のFSH試験（女性被験者）

統計手法：

被験者数：

最低 30 例（各群 15 例）の被験者が試験を完了するように、生殖能を有さない健康被験者計 36 例（各群 18 例、男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録した。この被験者数は臨床的判断に基づいて選択された数であり、統計的検出力の計算に基づいた数ではなかった。

解析対象集団：

全被験者集団

- 全被験者集団には、同意文書に署名したすべての被験者が含まれた。

薬物動態解析対象集団

- 第1群（CYP2C19直接阻害評価）
  - オメプラゾールのPK記述集団には、オメプラゾール単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
  - PK ANOVA対象集団には、オメプラゾールのDay 1及び10それぞれのPKプロファイルを生成するための十分なデータを有し、5日間のLNFレジメンを完了し、オメプラゾール及びLNFのいずれについてもT_{max}の2倍の時間内に嘔吐しなかった被験者を対象とした。
  - LNFのPK記述集団には、5回のLNF投与すべて（1日2回、総投与回数10回）を受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
- 第2群（ロナファルニブ単剤投与時の食事の影響評価）
  - PK記述集団には、LNF単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
  - PK ANOVA対象集団には、LNFのDay 1（高脂肪／高カロリー食後）、Day 4（低脂肪／低カロリー食後）及びDay 7（空腹時）それぞれのPKプロファイルを生成するための十分なデータを有し、LNFのT_{max}の2倍の時間内に嘔吐しなかった被験者を対象とした。

安全性解析対象集団

- 両群の安全性解析対象集団には、いずれかの被験薬を1回以上投与されたすべての被験者が含まれた。

解析：

薬物動態解析：

算術平均、%変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び測定回数などの記述統計量を算出した。

AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について幾何平均及び幾何 CV を示す。その他の PK パラメータについて、中央値、最小値、最大値及び測定回数を算出した。

濃度データについて推測統計は実施しなかった。データはすべて、被験者それぞれの一覧表に示した。各被験者のプロット及び対数変換した濃度-時間データの平均値を示した。サマリーデータは、実際の時間ではなく、予定時間ごとにプロットした。

自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について混合モデル ANOVA を行った。自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について、第 1 群及び第 2 群の幾何平均（GM）比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

ANOVA モデルには、固定効果として治療を、変量効果として被験者を含めた。このモデルには、最小二乗平均（LSM）、治療 LSM 間の差及び差に関連する標準誤差の算出を含めた。

LSM の比率は、自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} に関する分析から、治療 LSM 間のべき乗の差を用いて算出した。これらの比率は、対照薬に対するパーセンテージで表した。自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の解析から得られた LSM 間の差について、対応する 90% CI が得られた。

最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。治療群間の差の中央値と、それに対応する差の 90% CI を算出した。

安全性解析：

PK 解析を除くすべての項目について、カテゴリーに反応が認められた被験者数とそのカラムの総被験者数に対する割合として、カテゴリー変数の度数分布を提示した。上記のとおり、パーセンテージは所定の集団における被験者数に基づき、小数点第 1 位で報告した。

連続変数の記述統計は、被験者数及び平均値（SD、中央値、最小値及び最大値）とした。平均値及び中央値は、生データより小数点以下を 1 桁増やし、SD は生データより小数点以下を 2 桁増やして報告した。最小値及び最大値は元データと同様に報告された。

特に記載のない限り、群別にすべての統計要約を実施した。被験薬投与については、試験治療下で発現した有害事象及び重篤な有害事象（被験薬との関連性別）、並びに被験薬投与中止に至った試験治療下で発現した有害事象が、各投与期間の試験治療群の薬剤名別に示された。

書面にて特に指定のない限り、入手可能なデータはすべての一覧表において、概ね、投与群、被験者の識別（ID）及び来院別で並べられた。

安全性は、報告された有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサインの変化、安全性心電図及び身体検査結果から評価した。

結果

薬物動態の結果：

第1 群（CYP2C19 直接阻害評価及び定常状態におけるロナファルニブ）：

- オメプラゾール単回投与とLNF反復投与（75 mg、1日2回、5日間連続投与）を併用した場合、オメプラゾール単回投与時の曝露量が中等度に増加した。
- オメプラゾール単回投与時のC_{max}は、LNF反復投与を併用した場合に44%増加し、LNFの併用の有無にかかわらずほぼ同時期（T_{max}）に認められた。
- オメプラゾール単回投与時の曝露の程度（AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）は、オメプラゾールとLNFを併用投与した場合と比較して、約2倍に増加した。
- LNFとの併用投与によってオメプラゾールCL/F及びK_{el}はいずれも減少したが、$T_{1/2}$は増加した。
- オメプラゾールとLNF反復投与と併用した場合に、C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}に対するオメプラゾールの幾何平均比（GMR）及びそのCIは、それぞれ1.275（1.01、1.61）、1.602（1.34、1.91）及び1.600（1.32、1.94）であった。
- これらの結果により、定常状態のLNF（75 mg、1日2回、5日間）が、中程度の強さのCYP2C19

の直接／可逆的阻害を介して、単回投与時のオメプラゾールの全身曝露量を増加することを実証した。

- LNFとの併用投与時には、他の感受性CYP2C19基質をモニタリングすること。
- LNF反復投与時のPKパラメータは、投与約3時間後にC_{max}（834 ng/mL）を示した。曝露の程度は6200 ng•h/mLで、$T_{1/2}$は5.57時間であった。
- LNFのトラフ濃度はDay 7からDay 9の午前中にかけて増加した。Day 10までにトラフレベルは安定し、5日間反復投与によってLNFレベルが定常状態に達したことが示された。

第2群（ロナファルニブ単独投与に対する食事の影響評価）：

- 食後（高脂肪／高カロリー食又は低脂肪／低カロリー食）のLNF単回投与により、空腹時と比較して、LNFの吸収速度及び程度が低下し、T_{max}が遅延した。
- 高脂肪／高カロリー朝食及び低脂肪／低カロリー朝食後のLNF単回投与時のC_{max}は、空腹時と比較してそれぞれ55%及び25%低下した。
- LNF単回投与時の曝露の程度（AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）は21～29%低下した。
- 食後（2つの食事条件）のCL/Fは空腹時と比較して33～35%高かった。
- 食後（高脂肪／高カロリー食）にLNFを投与した場合、C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}に対するGMR及びそのCIは、それぞれ0.471（0.42、0.53）、0.720（0.65、0.80）及び0.740（0.67、0.82）であった。
- 食後（低脂肪／低カロリー食）にLNFを投与した場合、C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}に対するGMR及びそのCIは、それぞれ0.784（0.66、0.93）、0.835（0.72、0.97）及び0.833（0.70、0.99）であった。
- これらの結果より、食後（高脂肪／高カロリー食又は低脂肪／低カロリー食）にLNF単回投与を行った場合、食事の影響が認められた。

<u>安全性の結果：</u>

第1群（CYP2C19直接阻害評価及び定常状態におけるロナファルニブ）：

- LNF反復投与の有無にかかわらず、オメプラゾール投与に対する忍容性は概して良好であった。死亡、重篤な有害事象又はその他の有意な有害事象は認められなかった。すべての有害事象はグレード1又は2であった。
- LNF併用の有無にかかわらず、LNF投与時ではオメプラゾール投与時と比較して、有害事象の発現率が高かった。
- 胃腸障害系で最も多く報告された有害事象は、下痢（35.3%）、悪心（5.9%）及び腹痛（11.8%）であった。また、頭痛（11.8%）も報告された。
- LNF投与開始後に発現したすべての胃腸障害系の有害事象は、既知の安全性プロファイルと一致していることから、LNFに関連するものと判断された。
- オメプラゾールとの因果関係が認められた有害事象は、添付文書に記載されている有害事象（頭痛、腹痛及び悪心）と一致していた。
- 第1群では、スクリーニング時及びベースライン時において被験者[redacted]に心電図異常が認められ、その後、臨床的に重要と判断された変化が発現し、有害事象（心室性期外収縮）として報告した。同被験者は無症状であり、有害事象は無治療で消失した。
- 化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン及び身体検査において、臨床的に有意な所見は認められなかった。

第2群（ロナファルニブ単剤投与に対する食事の影響評価）：

- 食後（高脂肪／高カロリー食、低脂肪／低カロリー食）又は空腹時にLNF単回投与を3回実施したところ、忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象又はその他の有意な有害事象は認められなかった。
- 1例でグレード1の有害事象（口腔咽頭痛）が発現したが、LNFとの因果関係なしと判定された。
- 化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査において、臨床的に有意な所見は認められなかった。
-

結論：

LNF との併用投与によりオメプラゾール曝露量が中等度に増加したことから、継続して LNF と併用投与する場合には、感受性 CYP2C19 基質をモニタリングすべきである。第 1 群の被験者は LNF 及びオメプラゾールに概ね良好な忍容性を示し、ほとんどの有害事象は LNF 投与後に発現した。最も高頻度で発現した有害事象は、LNF 及びオメプラゾールの既知の安全性プロファイルに基づいて予測されたものであった。

高脂肪／高カロリー標準朝食及び低脂肪／低カロリー食は、LNF 単回投与時の曝露量を減少させた。第 2 群の被験者は LNF に忍容性を示し、有害事象は LNF との因果関係がないと判定された。

報告日：20■ 年■ 月■ 日

2.3. EIG-LNF-019 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブ

有効成分：
ロナファルニブ

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

治験責任医師：[redacted], MD

試験実施施設：
[redacted]

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の被験者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：

- 健康被験者を対象に、ロナファルニブ（LNF）をカプセルのまま投与した場合と比較して、LNF懸濁液（Tropicanaオレンジジュース［TOJ］）及びLNFをアップルソースと混ぜて投与した場合の相対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価する。

副次目的：

- 健康被験者を対象に、LNF懸濁液（TOJ）、アップルソースとの混合、又はカプセルのままを投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。

方法：
本試験は、健康被験者を対象に、LNF カプセル製剤（75 mg カプセル）を投与した場合と比較して、LNF 懸濁液（75 mg カプセルの内容物を TOJ に懸濁、果肉なし）及びアップルソースに混ぜた LNF（75 mg カプセルの内容物を Musselman’s Applesauce™［MA］に混合）の相対的 BA を評価する第 I 相、非盲検、単施設、3 期、1 シークエンス試験であった。
試験登録前に、選択基準及び除外基準に従って被験者のスクリーニングを実施した（Day -28～-2）。被験者はそれぞれ 3 つの投与期間に参加した。臨床研究ユニットへチェックインする前 4 日以内に、被験者に対象し重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）の検査を行った。被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインし、Day 9 に投与後 48 時間の薬物動態（PK）評価用検体を採取するまで臨床研究ユニットに滞在した。臨床研究ユニット滞在中は、被験者に対して、手指消毒剤の使用、手洗い、マスク及び手袋の着用、並びに社会的距離の維持などの予防措置を奨励した。
第 1 期：
Day 1 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、LNF 懸濁液（75 mg カプセルの内容物を TOJ に懸濁）を単回投与した。投与容器を 240 mL の水で 3 回すすぎ、その水を飲んだ後、3 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 3）まで PK 評価用検体の採取を経時的に行った。2 日間の休薬（Day 2 の朝から Day 4 の朝まで）を完了した。
第 2 期：
Day 4 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、アップルソースに混ぜた LNF（75 mg カプセルの内容物を MA に混合）を単回投与した。投与時に使用したスプーンの内容物をすべて摂取し、その後、240 mL の水を飲むこととした。被験者は投与後 3 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 6）

まで PK 評価用検体を経時的に採取した。2 日間の休薬（Day 5 の朝から Day 7 の朝まで）を完了した。

第 3 期：

Day 7 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、LNF（75 mg カプセル×1）をカプセルのまま 240 mL の水とともに単回投与し、その後 3 時間以上の絶食とした。投与後 48 時間（Day 9）まで PK 評価用検体を経時的に採取した。被験者は、Day 9 の投与後 48 時間の採血後に臨床研究ユニットを退院した。

追跡調査：

被験薬の最終投与から 7 日後（Day 7）に、治験スタッフは電話で被験者に連絡を取り、有害事象及び併用薬に関する追跡調査を行った（Day 14）。

薬物動態評価用検体採取：

LNF の血漿中濃度を測定する目的で、Day 1～3（第 1 期）、Day 4～6（第 2 期）及び Day 7～9（第 3 期）の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24 及び 48 時間後）に PK 評価用の検体を経時的に採取した。

被験者数：最低 12 例の被験者が試験を完了するように、生殖能を有さない健康被験者計 18 例（男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録した。
被験者計 15 例の登録及び解析を実施し、試験中止に至った被験者は認められなかった。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準：

以下の基準をすべて満たしている者を、本試験への参加に適格とした。

1. スクリーニング時の年齢が18歳以上で、かつ生殖能を有さない成人男女。
2. スクリーニング時に下記の生殖基準を満たし、試験中は下記の避妊ガイドラインに従うことに同意する者。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（Day 1の3箇月以上前に子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（最終の自然無月経から12箇月間と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。
   b. 男性の場合、過去に精管切除を受けているか56歳以上で、将来的な生殖に関心がない者。精管切除を受けた男性は、スクリーニングの少なくとも6箇月前に精管切除が成功し、術後の精子数が陰性であることが確認できる医療記録を提出すること。また、試験期間中及び試験終了後90日間は、避妊のためバリア法（殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、又は殺精子剤入りの子宮頸管キャップの使用）を用いることに同意すること。
3. 病歴、身体検査及び臨床検査に基づいて医学的に健康である。
   注：臨床検査結果が基準値範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
4. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である（5分間以上座位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90～140 mmHg
   b. 拡張期血圧：50～95 mmHg
   c. 心拍数：45～100 bpm
   注：バイタルサインが上記の範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
5. スクリーニング時の腎機能検査において腎機能が正常である（Cockcroft-Gault式を用いて算出した推定糸球体濾過量［eGFR］が80 mL/min以上）。
   注：eGFR が 80 mL/min 未満の男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が個々の

筋肉組成及び年齢に基づいて腎機能が正常であると判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

6. スクリーニング時のボディ・マス・インデックス（BMI）が18～32 kg/m^{2}である。
7. 同意文書へ署名する意思があり、また署名できる者。
8. 治験担当医師及び専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守できる者。

除外基準：

選択基準を満たしていないか、以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

1. 身体検査、臨床検査又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
   a. スクリーニング時又はベースライン時に、Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で450 msec超若しくは女性で470 msec超であるか、低T波若しくは平低T波により間隔測定値の信頼性が損われる。
   b. 治験担当医師が臨床的に重要と判断したその他の心電図異常。
   c. スクリーニング時のバイタルサイン測定で心拍数が45 bpm未満又は100 bpm超である（5分間以上座位で安静後に測定）。
2. 妊娠中又は授乳中である。
3. 腎疾患の既往歴を有する。
4. 肝疾患の既往歴を有する又はスクリーニング時の肝機能検査結果に有意な異常が認められる（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。
   注：間接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%未満である場合は許容された。
5. 臨床的に重要な既往歴（精神、呼吸器、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸［GI］の異常）を有する。
6. スクリーニング時の尿糖が陽性。
7. 低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
8. Day 1前6箇月以内に大手術歴（女性不妊手術の例外については、選択基準1aを参照）を有する。
9. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。
10. ラクトース不耐性の既往歴を有する。
11. Day 1前28日以内に何らかの活動性感染症に罹患した（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
12. 治験担当医師がLNFの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した外科的又は内科的疾患を有する。
13. 安全性及び／又は忍容性の評価に干渉する可能性のある併発症を有する。
14. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HbsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型若しくはHIV 2型が陽性。
15. スクリーニング時のSARS-Cov-2検査が陽性。
16. Day 1前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
17. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。
    注：Day 1 の 21 日以上前のインフルエンザワクチンの投与は許容された。
18. Day 1前6箇月以内にLNFの投与を受けた。
19. LNFに対する過敏症を有する。
20. 処方薬若しくは市販薬（OTC医薬品）、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンの投与をDay 1前14日以内に受けた、及び臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）

21. Day 1前2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
22. スクリーニング時及び／又はDay -1の尿検査で薬物乱用（コチニンを含む）が陽性。
23. スクリーニング時及び／又はDay -1の呼気検査が陽性。
24. Day 1前4箇月以内及び試験期間中にタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
25. Day 1前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
26. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）
27. 服薬ができない又は困難である。
28. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
29. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
30. 治験担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与している、並びに職員又は治験担当医師の家族である。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された男女は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を再実施（1 回）する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

ロナファルニブ（75 mg カプセル、ロット番号：[redacted]）は以下のとおり投与した。

1. ロナファルニブ（75 mg カプセルの内容物）を TOJ 15 mL（果肉なし）に懸濁
2. ロナファルニブ（75 mg カプセルの内容物）を大さじ 1（約 15 mL）の MA に混合
3. ロナファルニブ（75 mg カプセル×1）をカプセルのまま

投与期間：

第 1 期：	Day 1（午前中）に、LNF 懸濁液（75 mg カプセルの内容物を TOJ 15 mL［果肉なし］に懸濁）を空腹時に経口投与
第 2 期：	Day 4（午前中）に、アップルソースに混ぜた LNF（75 mg カプセルの内容物を大さじ 1［約 15 mL］の MA に混合）を空腹時に経口投与
第 3 期：	Day 7（午前中）に、LNF（75 mg カプセル×1）をカプセルのまま空腹時に経口投与

略語：LNF = ロナファルニブ、MA = Musselman’s Applesauce、TOJ = Tropicana

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：

薬物動態：

- LNF 単回投与時の PK パラメータの記述統計量推定値
- カプセルのまま投与した場合と比較して、懸濁液として投与した場合及びアップルソースに混ぜて投与した場合の LNF の 3 つの主要な PK パラメータ（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}inf}$］、初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}t}$］、最高血漿中濃度［C_{max}］）に対する分散分析（ANOVA）解析後に認められた差

安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現率
  注：本試験において「治療」は行っていないが、TEAE は標準用語であるため、投与開始後に発現した有害事象を分析し、TEAE として報告した。
- 臨床検査結果、バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に有意な実測値及びベースラインからの変化
- 臨床的に有意な肝機能検査値の上昇（特にトランスアミナーゼ値がULNの2倍を超える場合）
- 器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される臨床的に有意な有害事象

統計手法：

被験者数：

最低 12 例の被験者が試験を完了するように、生殖能を有さない健康被験者計 18 例（男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録した。被験者数については、正式な統計的被験者数の算出は行わず、類似するデザイン（各被験者が自身の対照となる）を有する他の相対的バイオアベイラビリティ試験に基づいて選択した。

解析対象集団：

- PK記述集団には、LNF単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
- PK ANOVA対象集団には、LNFのDay 1（TOJに懸濁）、Day 4（アップルソースに混合）及びDay 7（カプセルのまま）それぞれのPKプロファイルを生成するための十分なデータを有し、LNF投与後10時間以内に嘔吐しなかった被験者を対象とした。
- 安全性解析対象集団には、被験薬を1回以上投与されたすべての被験者が含まれた。

解析：

薬物動態解析：

LNF 単回投与（懸濁液、アップルソースに混合、カプセルのまま）に対する算術平均、変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び測定回数などの記述統計量を算出した。$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について幾何平均及び幾何 CV を示した。その他の PK パラメータについて、中央値、最小値、最大値及び測定回数を算出した。濃度データについて推測統計は実施しなかった。データはすべて、被験者毎に一覧表に示した。各被験者のプロット及び対数変換した濃度-時間データの平均値を提示した。データは、実際の時間ではなく、予定された時間ごとにプロットした。

LNF 懸濁液を投与した場合、アップルソースに混ぜた LNF を投与した場合（試験）及び LNF カプセルのままで投与した場合（参照）の、自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について混合モデル ANOVA を行った。自然対数変換した LNF の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について、幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

ANOVA モデルはいずれも、固定効果として治療を、変量効果として被験者を含めた。これらのモデルには、最小二乗平均（LSM）、治療 LSM 間の差及び差に関連する標準誤差の算出を含めた。

LSM の比率は、自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} に関する分析から、治療 LSM 間のべき乗の差を用いて算出した。これらの比率は、対照薬に対するパーセンテージで表した。

自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の解析から得られた LSM 間の差について、対応する 90% CI が得られた。

最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。治療群間の差の中央値と、それに対応する差の 90% CI を算出した。

安全性解析：

安全性解析は、安全性解析対象集団に基づいて実施し、臨床的忍容性及び安全性に対する被験薬の影響について、記述統計及び被験者ごとの一覧表を検討した。

連続変数は、データの欠測がないすべての被験者について、平均値、SD 値、中央値、最小値及び最大値ごとに要約した。カテゴリー変数は、カウント及びそのパーセンテージごとに要約した。要約は、期間ごとに、また試験来院ごとに適宜作成した。すべての安全性のデータを一覧表にした。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の最新版を用いてコーディングした。試験治療下で発現した有害事象の要約には、総発生率（器官別大分類及び基本語別）、最高治療強度で発現した事象、試験治療との関連性が最も高い事象、被験薬の投与中止に至った事象及び重篤な有害事象が含まれた。

各時点におけるバイタルサイン、心電図及び臨床検査パラメータ（化学的検査及び血液学的検査）を記述的に要約した。実測値及びベースラインデータからの変化を算出及び要約した。治験担当医師による心電図の評価が行われ、評価結果（正常、臨床的に重要でない異常又は臨床的に重要な異常）を一覧表に示した。さらに、心電図評価データについて、シフトテーブル解析を行った。

結果

薬物動態の結果：

- LNF懸濁液（TOJに懸濁）を投与した場合、LNFカプセルをそのまま投与した場合と類似した濃度-時間プロファイルを示した。対照的に、LNFをアップルソースに混ぜて投与することで、カプセルのまま投与した場合と比較して、最大曝露量が上昇した。
- 記述統計に基づくと、LNF懸濁液（TOJに懸濁）投与後のLNFのC_{max}は、カプセルのまま投与した場合の値と類似していたが、約1時間早く認められた。LNF曝露の程度（AUC）についても類似しており、他のPKパラメータ（K_{el}、$T_{1/2}$、CL/F及びV_Z）も同様であった。
- しかしながら、LNFをアップルソースに混ぜて投与した場合、カプセルのまま投与した場合と比較して、LNF曝露量（C_{max}）がわずかに上昇し（16%）、LNF曝露の程度についてもわずかな上昇（AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}でそれぞれ15%及び18%）が認められた。LNF CL/FとV_Zにおいては低値であったが、K_{el}と$T_{1/2}$は類似していた。
- ANOVA解析では、LNF懸濁液（TOJに懸濁）を投与した場合、カプセルのまま投与した場合と比較して、LNFの3つの重要なPKパラメータにわずかな低下が認められた。有意な影響であったものの、その低下（10%未満）が臨床的に有意である可能性は低いと考えられた。
- ANOVA解析では、LNFをアップルソースに混ぜて投与した場合、カプセルのまま投与した場合と比較して、LNFの3つの重要なPKパラメータに増加が認められた。その影響は20%未満であった。
- 2つの試験条件の影響の違いから、LNF懸濁液（TOJに懸濁）を投与した場合とLNFをアップルソースに混ぜて投与した場合とを比較した。LNF懸濁液（TOJに懸濁）を投与した場合、LNFをアップルソースに混ぜて投与した場合と比較して、LNFの3つの重要なPKパラメータに有意な低下が認められた。
- LNF懸濁液（TOJに懸濁）を投与した場合及びLNFをアップルソースに混ぜて投与した場合において、T_{max}はいずれも早期に認められた。中央値の差は統計的に有意であった（LNF懸濁液：-1.14時間、アップルソースに混合：-1.25時間）。

<u>安全性の結果：</u>

- LNF懸濁液（TOJに懸濁）を投与した場合、LNFをアップルソースに混ぜて投与した場合又はカプセルのまま投与した場合いずれについても、概して安全であり、忍容性も良好であった。
- 試験期間中に5例（33.3%）のTEAEが発現したが、被験薬の投与中止、重篤な有害事象又は死亡に至ったTEAEは認められなかった。
- 第2期（LNFをアップルソースに混ぜる）に発現したTEAEの大半は胃腸障害系の有害事象であり、その内訳は腹部膨満3例（20.0%）及び腹部不快感1例（6.7%）であった。2例（13.3%）に腫脹が認められた。その他のTEAEはいずれも各期間に1例のみ発現した。
- LNFに関連ありと判定された最も高頻度で発現した事象について、既知の安全性プロファイルと一致していた。第2期に発現したLNFと関連があるかもしれない又はおそらく関連があると判定された胃腸障害は、腹部膨満及び腹部不快感であった。頭痛（TEAE）については、おそらく関連なしと判定された。
- TEAEはいずれも軽度であった。
- 化学的検査、血液学的検査又は尿検査のパラメータに、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。バイタルサインについても、臨床的に有意な所見は認められなかった。
- Day 4の投与前に、1例（被験者番号：[redacted]）において臨床的に重要な心電図異常が認められた。心電図検査は投与前に再度実施されたが、治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された。その他、治験担当医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は認められなかった。

結論：

ロナファルニブは、TOJ に懸濁した場合、アップルソースに混ぜた場合又はカプセルのまま投与した場合のいずれについても、概して安全であり、忍容性も良好であった。TOJ の懸濁液として投与した場合のロナファルニブ曝露量は、カプセルのまま投与した場合の曝露量と比較して、わずかに減少した。LNF をアップルソースに混ぜて投与した場合、曝露量はごくわずかに増加した。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.4. EIG-LNF-020 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブ

有効成分：
ロナファルニブ

標題：健康被験者を対象としてロナファルニブを 5 種類の異なるソフトフードに混合して単回投与、及びロナファルニブをカプセルのまま単回投与する第 I 相、単施設、1 シークエンス、6 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験

治験責任医師：
治験担当医師：
[redacted], MD

治験実施施設：
[redacted]

出版物（参照）：なし

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の被験者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：
- 健康被験者を対象に、ロナファルニブ（LNF）カプセルの内容物を5種類の異なるソフトフードに混ぜて投与した場合の相対的バイオアベイラビリティ（BA）を、カプセルのままLNFを投与した場合と比較して評価する。

副次目的：
- 健康被験者を対象に、5種類の異なるソフトフードに混ぜてLNFを投与した場合、又はカプセルのまま投与した場合の、LNFの安全性及び忍容性を評価すること。

方法：
本試験は、カプセルのまま LNF（75 mg カプセル）を投与した場合と比較して、5 種類の異なるソフトフードに混ぜて（75 mg カプセルの内容物をソフトフードに混合）投与した場合の LNF の相対的 BA を評価する第 I 相、非盲検、単施設、6 期、1 シークエンス試験であった。
試験登録前に、選択基準及び除外基準に従って被験者のスクリーニングを実施した（Day -28～-2）。被験者は 6 つの投与期間に参加した。被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインし、Day 18 に投与後 48 時間の薬物動態（PK）評価用検体を採取するまで臨床研究ユニットに滞在した。Day -1 のチェックイン時に、被験者に対象し重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）の検査を行った。検査結果が陽性であった被験者については、本試験に適格ではなかった。
臨床研究ユニット滞在中は、被験者に対して、手指消毒剤の使用、手洗い、マスク及び手袋の着用、並びに社会的距離の維持などの予防措置を奨励した。
第 1 期：
Day 1 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、ソフトフード（SF）1 に混ぜた LNF（75 mg カプセルの内容物を SF1 に混ぜる）を単回投与した。投与時に使用したスプーンの内容物をすべて摂取させた後、240 mL の水でスプーンを 3 回すすぎ、その水（240 mL）を飲ませることとした。被験者に内容物及び水を摂取させた後でそれぞれ口内の確認を行い、その後 4 時間以上の絶食とした。投与後 48

時間（Day 3）までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 2 日間の休薬（Day 2 の朝から Day 4 の朝まで）を完了した。

第 2 期：

Day 4 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、LNF（75 mg カプセル×1）を 240 mL の水とともにカプセルのまま単回投与し、その後 4 時間以上の絶食させた。投与後 48 時間（Day 6）までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った。2 日間の休薬（Day 5 の朝から Day 7 の朝まで）を完了した。

第 3 期：

Day 7 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、SF2 に混ぜた LNF（75 mg カプセルの内容物を SF2 に混合）を単回投与した。投与時に使用したスプーンの内容物をすべて摂取させた後、240 mL の水でスプーンを 3 回すすぎ、その水（240 mL）を飲ませることとした。被験者に内容物及び水を摂取させた後でそれぞれ口内の確認を行い、その後 4 時間以上の絶食させた。投与後 48 時間（Day 9）までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 2 日間の休薬（Day 8 の朝から Day 10 の朝まで）を完了した。

第 4 期：

Day 10 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、SF3 に混ぜた LNF（75 mg カプセルの内容物を SF3 に混合）を単回投与した。投与時に使用したスプーンの内容物をすべて摂取させた後、240 mL の水でスプーンを 3 回すすぎ、その水（240 mL）を飲ませることとした。被験者に内容物及び水を摂取させた後でそれぞれ口内の確認を行い、その後 4 時間以上の絶食させた。投与後 48 時間（Day 12）までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 2 日間の休薬（Day 11 の朝から Day 13 の朝まで）を完了した。

第 5 期：

Day 13 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、SF4 に混ぜた LNF（75 mg カプセルの内容物を SF4 に混合）を単回投与した。投与時に使用したスプーンの内容物をすべて摂取させた後、240 mL の水でスプーンを 3 回すすぎ、その水（240 mL）を飲ませることとした。被験者に内容物及び水を摂取させた後でそれぞれ口内の確認を行い、その後 4 時間以上の絶食させた。投与後 48 時間（Day 18）までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 2 日間の休薬（Day 14 の朝から Day 16 の朝まで）を完了した。

第 6 期：

Day 16 の朝、10 時間以上の一晩絶食後に、SF5 に混ぜた LNF（75 mg カプセルの内容物を SF5 に混ぜる）を単回投与した。投与時に使用したスプーンの内容物をすべて摂取させた後、240 mL の水でスプーンを 3 回すすぎ、その水（240 mL）を飲ませることとした。被験者に内容物及び水を摂取させた後でそれぞれ口内の確認を行い、その後 4 時間以上の絶食させた。投与後 48 時間（Day 15）までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は、Day 18 の 48 時間採血後に臨床研究ユニットを退院した。

追跡調査：

被験薬の最終投与から 7 日後（Day 16）に、治験スタッフは電話で被験者に連絡を取り、有害事象及び併用薬に関する追跡調査を行った（Day 23）。

薬物動態評価用検体採取：

LNF の血漿中濃度を測定する目的で、Day 1～3（第 1 期）、Day 4～6（第 2 期）、Day 7～9（第 3 期）、Day 10～12（第 4 期）、Day 13～15（第 5 期）及び Day 16～18（第 6 期）の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24 及び 48 時間後）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：生殖能を有さない健康被験者計 18 例を本試験に登録予定であった。

解析時：本試験では計 16 例を解析対象とした。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準：

1. スクリーニング時の年齢が18歳以上で、かつ生殖能を有さない成人男女。
2. スクリーニング時に下記の生殖基準を満たし、試験中は下記の避妊ガイドラインに従うこ

とに同意する者。

a. 女性の場合、外科的に不妊（Day 1の3箇月以上前に子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（最終の自然無月経から12箇月間と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。

b. 男性の場合、過去に精管切除を受けているけているか56歳以上で、将来的な生殖に関心がない者。精管切除を受けた男性は、スクリーニングの少なくとも6箇月前に精管切除が成功し、術後の精子数が陰性であることが確認できる医療記録を提出すること。また、試験期間中及び試験終了後90日間は、避妊のためバリア法（殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、又は殺精子剤入りの子宮頸管キャップの使用）を用いることに同意すること。

3. 病歴、身体検査及び臨床検査に基づいて医学的に健康である。
   注：臨床検査結果が基準値範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格であった。
4. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である（5分間以上座位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90～140 mmHg
   b. 拡張期血圧：50～95 mmHg
   c. 心拍数：45～100 bpm
   注：バイタルサインが上記の範囲外であった男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格であった。
5. スクリーニング時の腎機能検査において腎機能が正常である（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration［CKD-EPI］式を用いて算出した推定糸球体濾過量［eGFR］が90 mL/min以上）。
   注：eGFR が 90 mL/min 未満の男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が個々の筋肉組成及び年齢に基づいて腎機能が正常であると判断した場合、本試験への参加が適格であった。
6. スクリーニング時のボディ・マス・インデックス（BMI）が18～32 kg/m^{2}である。
7. 同意文書へ署名する意思があり、またできる者。
8. 治験担当医師及び専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守できる者。

除外基準：

1. 身体検査、臨床検査又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
   a. スクリーニング時又はベースライン時に、Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で450 msec超若しくは女性で470 msec超であるか、低T波若しくは平低T波により間隔測定値の信頼性が損なわれる。
   b. 治験担当医師が臨床的に重要と判断したその他の心電図異常。
   c. スクリーニング時のバイタルサイン測定で心拍数が45 bpm未満又は100 bpm超である（5分間以上座位で安静後に測定）。
2. 妊娠中又は授乳中である。
3. 腎疾患（慢性又は未回復）の既往歴を有する。
4. 肝疾患（慢性又は未回復）の既往歴を有する又はスクリーニング時の肝機能検査結果に有意な異常が認められる（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。
   注：間接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%

未満である場合は許容された。

5. 臨床的に重要な既往歴（精神、呼吸器、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸［GI］の異常）を有する。
6. スクリーニング時の尿糖が陽性。
7. Day 1前6箇月以内に慢性低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
8. Day 1前6箇月以内に大手術歴（女性不妊手術の例外については、選択基準1aを参照）を有する。
9. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。
10. ラクトース不耐性の既往歴を有する。
11. 食物アレルギー又は食物過敏症の既往歴を有する（特に、ピーナッツ、小麦、バナナ、オートミール又はヨーグルト）。
12. Day 1前28日以内に何らかの活動性感染症に罹患した（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
13. 治験担当医師がLNFの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した外科的又は内科的疾患を有する。
14. 安全性及び／又は忍容性の評価に干渉する可能性のある併発症を有する。
15. スクリーニング時のB型肝炎表面抗原（HbsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型若しくはHIV 2型が陽性。
16. チェックイン時のSARS-Cov-2検査が陽性。
17. Day 1前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
18. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。
    注：Day 1 の 21 日以上前のインフルエンザワクチン及び SARS-Cov-2 ワクチンの投与は許容された（投与計画のすべての投与を完了すること）。
19. Day 1前6箇月以内にLNFの投与を受けた。
20. LNFに対する過敏症を有する。
21. 処方薬若しくは市販薬（OTC医薬品）、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンの投与をDay 1前14日以内に受けた、及び臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。
22. Day 1前2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
23. スクリーニング時及び／又はDay -1の尿検査で薬物乱用（コチニンを含む）が陽性。
24. スクリーニング時及び／又はDay -1の呼気検査が陽性。
25. Day 1前4箇月以内及び試験期間中にタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
26. Day 1前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
27. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）。
28. 服薬ができない又は困難である。
29. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
30. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
31. 治験担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与している、並びに職員又は治験担当医師の家族である。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された男女は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を再実施（1 回）する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
ロナファルニブカプセル（ロット番号：[redacted]）は以下のとおり、カプセルの内容物 75 mg を 5 種類のソフトフードに混合して投与及びカプセルのまま投与した。

1. ロナファルニブ（カプセルの内容物 75 mg）を 5 種類のソフトフードに混合
2. ロナファルニブ（75 mg カプセル）をカプセルのまま

投与期間：

第 1 期:	Day 1（午前中）に、LNF（カプセルの内容物 75 mg を潰したバナナ 15 mL［SF1］に混合）を空腹時に経口投与
第 2 期:	Day 4（午前中）に、LNF（75 mg カプセル×1）をカプセルのまま空腹時に経口投与
第 3 期：	Day 7（午前中）に、LNF（カプセルの内容物 75 mg をヨーグルト 15 mL［SF2］に混合）を空腹時に経口投与
第 4 期：	Day 10（午前中）に、LNF（カプセルの内容物 75 mg をオートミール 15 mL［SF3］に混合）を空腹時に経口投与
第 5 期：	Day 13（午前中）に、LNF（カプセルの内容物 75 mg をピーナッツバター15 mL［SF4］に混合）を空腹時に経口投与
第 6 期：	Day 16（午前中）に、LNF（カプセルの内容物 75 mg を Cream of wheat 15 mL［SF5］に混合）を空腹時に経口投与

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：
薬物動態：

- LNF単回投与時のPKパラメータの記述統計量推定値
- カプセルのまま投与した場合と比較して、特定のソフトフードに混ぜて投与した場合のLNFの3つの主要なPKパラメータ（0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}inf}$］、初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}t}$］、及び最高血漿中濃度［C_{max}］）に対する分散分析（ANOVA）解析後に認められた差

安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現率
- 臨床検査結果、バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に有意な実測値及びベースラインからの変化
- 臨床的に有意な肝機能検査値の上昇（特にトランスアミナーゼ値がULNの2倍を超える場合）
- 器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される臨床的に有意な有害事象

統計手法：
被験者数：
最低 12 例の被験者が試験を完了するように、生殖能を有さない健康被験者計 18 例（男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録した。被験者数については、正式な統計的被験者数の算出は行わず、類似するデザイン（各被験者が自身の対照となる）を有する他の相対的 BA 試験に基づいて選択した。
解析対象集団：

- PK記述集団には、LNF単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
- PK ANOVA対象集団には、LNFのDay 4（カプセルのまま）及び1件以上の試験（Day 1、7、10、13又は16）のPKプロファイルを生成するための十分なデータを有し、LNF投与後10時間以内に嘔吐しなかった被験者を対象とした。
- 安全性解析対象集団には、被験薬を1回以上投与されたすべての被験者が含まれた。

解析：
薬物動態解析：
LNF 単回投与（カプセルの内容物をソフトフードに混合、カプセルのまま）に対する算術平均、変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び測定回数などの記述統計量を算出した。
AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について幾何平均及び幾何 CV を示した。その他の PK パラメータについて、中央値、最小値、最大値及び測定回数を算出した。濃度データについて推測統計は実施しなかった。
LNF カプセルの内容物をソフトフードに混ぜて投与した場合（試験）及び LNF カプセルのままで投与した場合（対照）の、自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について混合モデル ANOVA を行った。
自然対数変換した LNF の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について、幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。
ANOVA モデルはいずれも、固定効果として治療を、変量効果として被験者を含めた。これらのモデルには、最小二乗平均（LSM）、治療 LSM 間の差及び差に関連する標準誤差の算出を含めた。
LSM の比率は、自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} に関する分析から、治療 LSM 間のべき乗の差を用いて算出した。これらの比率は、対照薬に対するパーセンテージで表した。
自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の解析から得られた LSM 間の差について、対応する 90% CI が得られた。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。治療群間の差の中央値と、それに対応する差の 90% CI を算出した。
安全性解析：
安全性解析は、安全性解析対象集団に基づいて実施し、臨床的忍容性及び安全性に対する被験薬の影響について、記述統計及び被験者ごとの一覧表を検討した。
連続変数は、データの欠測がないすべての被験者について、平均値、SD 値、中央値、最小値及び最大値ごとに要約した。カテゴリー変数は、カウント及びそのパーセンテージごとに要約した。要約は、期間ごとに、また試験来院ごとに適宜作成した。すべての安全性のデータを一覧表にした。
有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の最新版を用いてコーディングした。試験治療下で発現した有害事象の要約には、総発生率（器官別大分類及び基本語別）、最高治療強度で発現した事象、試験治療との関連性が最も高い事象、被験薬の投与中止に至った事象、及び重篤な有害事象が含まれた。
各時点におけるバイタルサイン、心電図及び臨床検査パラメータ（化学的検査及び血液学的検査）を記述的に要約した。実測値及びベースラインデータからの変化を算出及び要約した。治験担当医師による心電図の評価が行われ、評価結果（正常、臨床的に重要でない異常又は臨床的に重要な異常）を一覧表に示した。さらに、心電図評価データについて、シフトテーブル解析を行った。

結果
<u>薬物動態の結果：</u>

- LNFを5種類のソフトフードに混ぜて投与した場合の濃度-時間プロファイルは、カプセルのまま投与した場合と類似していた。
- 記述統計に基づくと、LNFを5種類のソフトフード（バナナ、ヨーグルト、オートミール、ピーナッツバター、及びCream of wheat）に混ぜて投与した場合のLNFの幾何平均（GM）C_{max}値は、カプセルのまま投与した場合のGM C_{max}値と類似していた（カプセルのまま投与した場合の値の約10%以内）。
- T_{max}の中央値及び範囲は類似していたが、C_{max}の中央値はCream of wheatに混ぜて投与した場合、1時間早く認められた。
- 記述統計に基づくと、曝露の程度を示す値（AUC_{inf}及びAUC_{0-t}）は期間全体で類似しており、LNFをヨーグルトに混ぜて投与した場合のみでAUC_{inf}及びAUC_{0-t}において10%を超える増加が認められた。LNF消失パラメータ（K_{el}及び$T_{1/2}$）、CL/F、CL/F/kg及びV_Zについても、すべての投与計画で類似した結果が示された。
- 正式なANOVAの結果それぞれに基づき、3つの重要なPKパラメータすべてについて、潰し

たバナナ又はCream of wheatに混ぜたLNFは、カプセルのまま投与したLNFに対して生物学的同等であった。

- C_{max}について、ヨーグルトに混ぜたLNFも、カプセルのまま投与したLNFに対して生物学的同等であった。90% CIの上限は、$AUC_{0\text{-}last}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$（1.259）のいずれについても、FDAによって事前に設定された生物学的同等の範囲からわずかに外れていたが、HGPS及びPL患者に対する投与において高い被験者間のPK変動性が認められていることから、臨床的に意味があるものではないと考えられた。
- 90% CIに基づくと、オートミール及びピーナッツバターに混ぜたLNFは、カプセルのまま投与したLNFに対して生物学的同等ではなかった。
- T_{max}について、試験群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

安全性の結果：

- 5種類のソフトフード（バナナ、ヨーグルト、オートミール、ピーナッツバター及びCream of wheat）に混ぜて投与したLNF及びカプセルのまま投与したLNFは、概して安全であり、忍容性も良好であった。
- 試験期間中、7例（43.8%）に1件以上のTEAEが発現し、6例（37.5%）に被験薬との因果関係ありと判定されたTEAEが発現した。被験薬の投与中止に至った有害事象（グレード2の浮動性めまい）1例（6.3%）が認められた。重篤又は死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 第1期で4例（25.0%）、第2期で1例（6.3%）、第3期で4例（25.0%）及び第5期で5例（35.7%）にTEAEが発現した。第4期及び第6期におけるTEAEの発現は認められなかった。
- 1例以上に発現したTEAEは、血管穿刺部位腫脹3例（18.8%）、頭痛3例（18.8%）、血管穿刺部位内出血2例（12.5%）、及び悪心2例（12.5%）であった。LNFをSF3（第4期）及びSF5（第6期）に混ぜて投与した場合、TEAEの発現は認められなかった。
- ほとんどの被験者（6例［37.5%］）において軽度のTEAEが発現し、4例（25.0%）では中等度のTEAEが発現した。重度、生命を脅かす又は致死的なTEAEの発現は認められなかった。
- LNFに関連ありと判定されたTEAEのうち、1例以上に発現した有害事象は、頭痛3例（18.8%）及び悪心2例（12.5%）であった。
- 化学的検査、血液学的検査又は尿検査のパラメータに、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。バイタルサインについても、臨床的に有意な所見は認められなかった。
- Day 7に、1例（被験者番号：[redacted]）において臨床的に重要な心電図異常（5.75時間）が認められた。心電図検査は再度実施されたが、治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された。その他、治験担当医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は認められなかった。

結論：

ロナファルニブは、5 種類のソフトフードに混ぜて投与した場合又はカプセルのまま投与した場合のいずれについても、概して安全であり、忍容性も良好であった。潰したバナナ又は Cream of wheat に混ぜた LNF は、カプセルのまま及びヨーグルトに混ぜた LNF に対して生物学的同等であった。一方、AUC については 90% CI が 1.259 であり生物学的同等ではなかったが、この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。3 種類のソフトフード（潰したバナナ、Cream of wheat 及びヨーグルト）はいずれも、カプセルのまま飲み込めない小児に対して投与し易いことから、許容可能なソフトフードであると考えられる。オートミール及びピーナッツバターに混ぜた LNF は、カプセルのまま投与した LNF に対して生物学的同等でなかった。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.5. P00260 試験

標題：健康被験者に ^{14}C-SCH66336 を経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価する試験（治験実施計画書番号：P00260）

治験責任医師： [redacted], M.D.（[redacted]、[redacted]）

出版物（参照）：なし

治験期間（年）：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相：**第 I 相

目的：
健康被験者に ^{14}C-SCH66336 104 mg 単回経口投与後の吸収、代謝及び排泄の特徴を明らかにすること。

方法：
本試験は単一施設、単回投与、非盲検試験である。治験期間中、すべての被験者は行動範囲を治験実施施設内に制限された。

被験者数：9 例の成人健康被験者（男性［n=1］及び女性［n=8］）が登録され、全例が本試験を完了した。

診断及び主な組入れ基準：
病歴、身体検査、心電図、尿中薬物スクリーニング及び臨床検査に基づいて良好な健康状態にある、非喫煙の 18～45 歳の成人健康被験者

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
^{14}C-SCH66336、104 mg（107 µCi）、経口投与、ロット番号：[redacted]
対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
なし

投与期間：絶食下での単回投与期間を設定した。被験者の拘束は、投与前 12 時間～投与後 240 時間（被験者[redacted]～[redacted]）又は 672 時間（被験者[redacted]～[redacted]）までとした。

評価基準：
薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC［tf］、AUC［I］、Cl/F、Clr、Ae［day］、Ae［total］）、報告された有害事象、生化学検査、CBC、尿検査、及び心電図。安全性は理学的検査、臨床検査安全性試験及び心電図により評価した。

統計手法：
記述統計（平均値と変動係数［CV］）

結果：
薬物動態:
^{14}C-SCH66336 104 mg を単回経口投与後の血漿中 SCH66336 及び血中の薬物由来放射能の薬物動態パラメータの平均値（CV）は以下のとおりであった：

パラメータ	血漿中 SCH66336 (n=9)		血漿中放射能 (n=9)		全血中放射能 (n=9)	
C_{max}	336 ng/mL	(33)	736 ng equiv/g	(21)	528 ng equiv/mL	(20)
T_{max}	2.78 hr	(39)	2.89 hr	(36)	3.00 hr	(33)
AUC (tf)	2221 ng·hr/mL	(49)	9452 ng equiv·hr/g	(24)	6319 ng equiv·hr/mL	(29)
AUC (I)	2284 ng·hr/mL	(48)	NC	NC	NC	NC
t½	3.22 hr	(11)	NC	NC	NC	NC
tf	18.7 hr	(21)	56.0 hr	(47)	38.7 hr	(30)
CL/F	834 mL／分	(31)	NC	NC	NC	NC
Vdarea/F	223 L	(27)	NC	NC	NC	NC

SCH66336 の CLr の平均値は約 0.03 mL／分であり、全身クリアランス（834 ml/min）と比較して無視できる程度であった。投与量の約 0.004%が SCH66336 の親化合物として尿中に回収された。投与 24 時間後までの放射能の平均累積排泄率は尿中で 1%未満及び糞中で 61%であった。血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルは、SCH66336 は概して多数の代謝物に代謝されることを示しており、そのうちの 21 個の代謝物を LC-MS 又は LC-MS^n を用いて特徴付け／同定した。一般的な代謝経路には、酸化及び脱水素化、並びにこれら 2 つの反応の組合せがあった。代謝物の大部分は、SCH66336 のペンダントピペリジン環部分の構造変化に起因するものであった。

有効性:評価せず。

安全性/臨床薬理試験:

^{14}C（107 μCi）で標識した SCH66336（104 mg）を精製水に溶解した懸濁液として経口投与しところ、安全であり、忍容性も良好であった。9 例中 4 例に有害事象が認められた。頭痛、腹痛、悪心、月経困難症、咽頭炎、鼻炎の報告がそれぞれ 1 件ずつあった。有害事象はいずれも軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。

結論：

- ^{14}C-SCH663361（104 mg［107 μCi］）を50mLの精製水に溶解した懸濁液を単回投与したところ、いずれの被験者においても忍容性が良好であった。
- 絶食下で経口投与後、SCH66336は速やかに吸収され、広範囲に代謝された。SCH66336の全身曝露量は血漿中の薬物由来放射能の曝露量の24%であった。
- 薬物由来の放射能は大部分が糞中に排泄され（投与24時間後までに61%［n=9］又は投与678時間後までに63%［n=3］）、放射能の排泄は遅延した。
- 腎排泄は、SCH 66336の親化合物及びその代謝物の両方において無視できる排泄経路であった。
- 代謝物の大部分はSCH 66336のペンダントピペリジン環部分の構造変化に起因するものであった。

報告日:20■ 年■ 月■ 日

2.6. I97-211 試験

標題：固形腫瘍を有する患者に対する SCH66336 1 日 2 回 28 日間経口投与の安全性を検討する第I相試験（治験実施計画書番号：I97-211）

治験責任医師：
Jacob Verweij, MD
Martine J Piccart, MD

治験実施施設：
Rotterdam, THE NETHERLANDS
[redacted], BELGIUM

出版物（参照）：
Eskens FALM, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the oral farnesyl transferase inhibitor SCH66336 given twice daily to patients with advanced tumors. J Clin Oncol 2001;19:1167-1175.

治験期間（年）：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相：**第 I 相

目的：
主要目的：
- 腫瘍による骨髄浸潤が認められない進行癌を有する被験者を対象として、SCH66336を1日2回（BID）28日間経口投与した時の安全性、忍容性、最大耐用量（MTD）（ある場合）及び用量制限毒性（DLT）の特徴を明らかにすること。
- SCH66336単回経口投与後及び反復経口投与後の薬物動態の特徴を明らかにすること。

副次目的：
- SCH66336の抗腫瘍活性を予備的に評価すること。

方法：
被験者に対して各用量段階で SCH66336 を単回投与し、その後 24 時間の観察期間を設けた。その後、被験者に対して、SCH66336 BID（1 日の総投与量が Day 1 初回投与量の 2 倍）又は 1 日 1 回（QD）投与した。28 日間（1 サイクル）連続で投与した。最初の 28 日以内に毒性が発現しなかった被験者は、疾患進行が認められるまで、又は重大な毒性が発現するまで治療を継続することが許可された。各用量段階において、Day 1（単回投与）及び Day 15（反復投与）の薬物動態を評価した。ベースラインの評価はすべて、SCH66336 投与前 14 日以内に実施した。すべての選択基準及び除外基準を検討し、文書による同意取得後、治験責任医師が被験者を適切な用量段階に割り付けた。なお、被験者 3 例のコホートについては、グレード 1 又は 2 の毒性が認められるまで、下表に記載した用量段階に従い投与することとした。毒性が認められた時点で、Fibonacci 変法に従って治験実施計画書の用量漸増を修正した。本治験により提案された初回用量漸増を以下に示す。

SCH66336 用量漸増スケジュール

用量段階	Day 1 の投与量	Day 2～28 の投与量
1	25 mg	25 mg、12 時間間隔、27 日間
2	50 mg	50 mg、12 時間間隔、27 日間
3	100 mg	100 mg、12 時間間隔、27 日間
4	200 mg	200 mg、12 時間間隔、27 日間
5	400 mg	400 mg、12 時間間隔、27 日間
6	800 mg	800 mg、12 時間間隔、27 日間
7	1600 mg	1600 mg、12 時間間隔、27 日間

被験者数：
被験者 36 例が登録された。全被験者の平均年齢は 57.2 歳（範囲：28～77 歳）、平均体重は 70.1 kg（範囲：47～104 kg）であった。被験者の 61.1%が男性であり、すべて白人であった。SCH66336 を、それぞれ 25 mg 12 時間間隔（Q12h）（n=4 例）、50 mg Q12h（n=5 例）、100 mg Q12h（n=3 例）、200 mg Q12h（n=6 例）及び 400 mg Q12h（n=3 例）の用量で投与した。治験実施計画書の修正に伴

い、SCH66336 投与量は、300 mg Q12h（n=3 例）、300 mg QD（n=6 例）及び 400 mg QD（n=6 例）が投与された。

診断及び主な組入れ基準：

a. 治癒又は有意な症状緩和が得られる標準治療が存在しないと組織学的に確認された悪性腫瘍（中枢神経系原発悪性腫瘍を除く）。組み入れは病期に関係なく行う。
b. 男性又は女性患者（人種は問わない）
c. 18歳以上の患者
d. ECOG Performance Statusが0～2の患者
e. 臨床検査値が以下の基準を満たす患者（SCH66336投与14日前に実施）
   好中球絶対数が 1.5×10^9/L 超
   血小板数が 100×10^9/L 以上
   ヘモグロビンが 10 gm/dL（100 gm/L）以上
   血清クレアチニンが 140 µmol/L 以下
   総ビリルビン 25 µmol/L 以下
   血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ又は血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼが基準値上限の 2.5 倍以下
f. 12週超の余命が見込まれる患者
g. 文書による同意が得られる並びに治療及び追跡調査への協力が見込まれる患者

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

SCH66336、用量漸増、経口カプセル投与

- 25 mg カプセル、FMR 番号：[redacted]、処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]
- 25 mg カプセル、FMR 番号：[redacted]、処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]
- 100 mg カプセル、FMR 番号：[redacted]、処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]
- 100 mg カプセル、FMR 番号：[redacted]、処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]
- 100 mg カプセル、FMR 番号：[redacted]、処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]
- 100 mg カプセル、FMR 番号：[redacted]、処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]
- 200 mg カプセル、FMR 番号：[redacted]、処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]

投与期間：

Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に基づきグレード 3 若しくは 4 の毒性が発現するまで、又は疾患進行が認められるまで。

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：

パフォーマンスステータス（PS）、臨床安全性検査、心電図、バイタルサイン、体重、身長、血液検体及び尿試料（SCH66336 濃度測定）、24 時間蓄尿（カルシウム値、クレアチニン値、血清総カルシウム値、血清イオン化カルシウム値及び血清インタクト PTH 値測定）、眼科検査（視力評価、網膜写真及び色覚検査）、胸部 X 線検査、並びに腫瘍の放射線学的評価。

統計手法：

本試験は、腫瘍による骨髄浸潤が認められない進行癌を有する被験者を対象として、SCH66336 BID 28 日間経口投与した時の用量制限毒性（DLT）及び最大耐用量（MTD）の評価を主要目的として実施した。本試験は、大半の用量段階において 3 例の被験者を登録するデザインであった（DLT 段階は最大 6 例、MTD 段階は合計 6 例）。MTD は、6 例中 0 例又は 1 例に DLT が発現する用量段階で

あり、その次に高用量な段階（DLT 段階）では 2 例以上に DLT が発現すると推定された。用量段階における真の毒性発現確率が「P」である場合、用量段階を毒性がある（DLT 段階）と判断する確率は以下の通りである。

毒性発現確率（P）	DLT の確率
0.2	0.345
0.3	0.580
0.4	0.767
0.5	0.891
0.6	0.959
0.7	0.989
0.8	0.998

本試験に用いたデザイン及び症例数により、毒性発現確率の高い用量（40%）では、DLT と判断される確率が高い（0.70 超）。

結果：

臨床薬理試験：

SCH66336 は経口投与後緩徐に吸収され、T_{max} の中央値は投与後 2～8 時間であった。蓄積指数（Day 15 AUC／Day 1 AUC）は 2.6～5.3 であり、BID 経口投与後の SCH66336 の消失半減期から予測される値よりも大きかったことから、SCH66336 の薬物動態が非線形性である可能性が示唆された。食後の投与では、SCH66336 の $T_{1/2}$ は 4～10 時間であった。血漿中 SCH66336 濃度（AUC）は、SCH66336 経口投与後（25 mg～300 mg、BID）、用量比を上回る増加を示した。$T_{1/2}$ の平均値は、投与量の増加（25 mg～400 mg、BID）に伴い増加しているように見えた。CL/F は、投与量の増加に伴い低下し、単回投与時と比べて反復投与時で低下する傾向が認められた。SCH66336 経口投与後（300 mg 及び 400 mg、QD）の蓄積指数は約 1 であり、AUC 値の増加は用量比例的であるように見えた。未変化体として尿中に排泄された SCH66336 は 0.05%未満であった。SCH66336 の腎クリアランスは、全身クリアランスと比較してごくわずかであった。

有効性：

SCH66336 を 2～9 サイクル投与した後、11 例が安定（SD）を示した。完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した被験者は認められなかった。

安全性：

MTD の決定：

300 mg 及び 400 mg 経口投与（PO）BID の投与では、SCH66336 反復投与の MTD を超え、適切な管理が困難であった用量制限性の血液毒性、可逆性の中枢神経系副作用（失見当識、傾眠状態及び傾眠）、可逆性の腎毒性、並びに胃腸毒性（悪心、嘔吐及び下痢）が発現した。反復投与時の MTD は 200 mg PO BID と決定された。300 mg 及び 400 mg PO QD の投与では忍容性は認められたが非用量制限毒性と関連していた。実用上の投与用法（QD）における MTD は 300 mg PO QD であった。12 例（25 mg BID で 1 例、50 mg BID で 1 例、200 mg BID で 2 例、300 mg BID で 3 例及び 400 mg BID で 4 例）が様々な有害事象により試験を中止した。

有害事象：

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）がサイクル 1 の全被験者で報告された。サイクル 1 の全投与群間で最も多く報告された有害事象（発現率が 33%以上）は、下痢（67%）、悪心（50%）、血中クレアチニン増加（53%）、貧血（39%）、嘔吐（39%）、疲労（33%）及び血清 GOT 増加（33%）であった。重篤な有害事象（SAE）又は生命を脅かす有害事象がサイクル 1 の被験者の 58%（21 例／36 例）で報告された。サイクル 1 の全投与群間で最も多く報告された SAE 又は生命を脅かす有害事象（発現率が 10%以上）は下痢（14%）であった。

サイクル 1 において、被験者の 89%（32 例／36 例）で治療に関連した有害事象が報告された。全投与群間で最も多く報告された投与に関連する有害事象（発現率が 33%以上）は、下痢（67%）、悪心（50%）、血中クレアチニン増加（47%）及び嘔吐（36%）であった。SAE 又は生命を脅かす有害事象がサイクル 1 の被験者の 39%（14 例／36 例）で報告された。サイクル 1 の全投与群間で

最も多く報告されたSAE又は生命を脅かす有害事象（発現率が10%以上）は下痢（14%）であった。

臨床検査所見：

最大200 mg BIDまでの投与群に組み入れられた被験者では、ヘモグロビン数、白血球数、好中球数及び血小板数の投与による変化は認められなかった。用量段階300 mg BIDの3例中1例（被験者番号[redacted]）で可逆性のグレード4好中球減少症及び可逆性のグレード2血小板減少症が発現した。400 mg BIDの投与を受けた被験者番号[redacted]は、約9日間のSCH66336投与後に、グレード4好中球減少症及びグレード4血小板減少症を発現した。400 mg SCH66336 QDの投与を受けた被験者では、低グレードの可逆性好中球減少症及び血小板減少症がそれぞれ1例ずつ発現した。軽度の低ナトリウム血症又は軽度から中等度の低クロール血症が時折認められた。低カリウム血症が用量段階 50 mg BIDで1例（被験者番号[redacted]）、用量段階200 mg BIDで4例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）及び用量段階300 mg BIDで1例（被験者番号[redacted]）でより顕著に認められた。QD投与法では、低カリウム血症が用量段階300 mg QDで1例（被験者番号[redacted]）及び用量段階400 mg QDで2例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）に認められた。400 mg BIDの投与を受けた2例では、試験期間中に腎機能障害が発現したが、可逆的であった。カルシウム及び血清リンに有意な変化は認められなかった。

心電図所見：

8例のQTc間隔が試験登録時に450 msec超であった。試験期間中、14例の被験者において、ベースライン後に顕著なQTc間隔（450 msec超）が認められた。このうち6例では、試験終了前にQTc間隔が450 msec未満に低下した。その他8例で試験終了時のQTc間隔が450 msec超であり、そのうち2例でベースライン時のQTc間隔が450 msec超であった。

眼科的所見：

霧視又は視力変化は報告されなかった。眼科的検査で1例に網膜の静脈うっ血が認められ、この被験者で術後副甲状腺機能低下症に続発する慢性低カルシウム血症が認められた。

死亡及び重篤な有害事象：

1例がSCH66336最終投与後30日以内に死亡した。被験者番号[redacted]は、25日間のSCH66336 50 mg BID投与後、病勢進行により死亡した。さらに、被験者番号[redacted]は、最終来院の20日後（7日間のSCH66336 25 mg BID投与の41日後）に、病勢進行により死亡した。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。36例中16例でSAEが報告された、そのほとんどは疾患の進行状態及び試験デザイン（すなわち、DLT／MTDの判定）を考慮すると、予測できるものであった。11例でSAEが発現し、治験薬との因果関係について、関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。

結論：

- SCH66336 PO BIDを非周期的継続投与法で投与した場合のMTDは200 mg BIDである。
- 第II相試験で推奨されるSCH66336の非周期的継続投与法の投与量は200 mg BIDである。
- DLTは、可逆性の好中球減少症、血小板減少症、可逆性の中枢神経系変化（失見当識、傾眠状態及び傾眠）、悪心、嘔吐、食欲不振及び可逆性の腎機能障害であった。
- 慢性投与による忍容可能な有害事象は、制御可能な悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、疲労、肝機能検査値の上昇であった。
- SCH66336の投与を受けた被験者について、QT変化、電解質変化、腎機能及び肝酵素をモニタリングするべきである。
- SCH66336の薬物動態は複雑であり、高い被験者間変動並びに用量及び時間依存性の薬物動態を特徴とする。食後投与したSCH66336は緩徐に吸収及び排泄され、$T_{1/2}$は4～10時間であった。BID投与後の予想を上回る血漿中SCH66336の蓄積及び用量比を上回る血漿中SCH66336濃度の増加は、BID投与によるSCH66336の非線形薬物動態を示唆しているが、QD投与後のSCH66336の薬物動態は線形に見えた。
- 腎排泄はSCH66336の排泄経路として無視できる程度であった。
- シトクロムP450 3A4で代謝される化合物と併用してSCH66336を投与する場合には管理が必要である。
- クマジン系抗凝固薬と併用してSCH66336を投与する場合には注意が必要である。

- シトクロムP450 3A4の誘導物質と併用してSCH66336を投与する場合、SCH66336の血漿中濃度が低くなる可能性がある。
- SCH66336の投与を受けた被験者では、SCH66336は薬力学的活性を示す細胞におけるプレラミンAの蓄積が認められた。

報告日：20■ 年■ 月■ 日

2.7. C97-258 試験

標題：進行がん患者を対象として SCH 66336 を 21 日サイクルで 7 日間経口投与する第 I 相試験

治験責任医師：[redacted], M.D.

出版物（参照）：なし

治験期間（年）：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相：**第 I 相

目的：

主要目的：

- 骨髄浸潤を伴わない進行がん患者を対象に、SCH66336を21日サイクルで7日間反復経口投与した場合の安全性、忍容性、最大耐用量（MTD）、及び用量制限毒性（DLT）の特徴を明らかにする
- SCH66336を単回及び反復経口投与した場合の薬物動態の特徴を明らかにする

副次目的：

- SCH66336の抗腫瘍活性を予備的に評価する
- ファルネシルトランスフェラーゼ阻害のマーカーとして、bFGF、VEGF、及び、Rasのファルネシル化を予備的に評価する

方法：

本試験は、非盲検、用量漸増、並行群間比較試験であった。各用量群で、21 日を 1 サイクルとし、SCH66336 を 1 日 2 回（BID）、7 日間反復投与した。各用量群で、Day 1 及び Day 7（反復投与）に薬物動態の評価を実施した。ベースライン評価はすべて、SCH66336 の投与前 14 日以内に実施した。すべての選択基準及び除外基準を検討し、書面による同意取得後、治験担当医師が被験者を適切な用量群に割り付けた。患者内用量漸増は行わなかった。Day 21 の評価結果を検討した後、割り付けられた用法・用量で被験者への投与を再開し、重度（CTC グレード 3 又はグレード 4）又は重篤な毒性が発現するか、疾患の進行が見られるまで、投与を継続した。各用量群のすべての被験者は、次のコホートに移行する前に 7 日間の投与を受け、Day 21 の評価を完了する必要があった。

被験者数：進行がん患者 22 例

診断及び主な組入れ基準：

1. 組織学的に悪性腫瘍（中枢神経系原発悪性腫瘍を除く）が確認され、治癒の見込みがある又は十分な症状緩和が得られる従来の治療法が無効である患者。組入れは病期に関係なく行う。
2. 18歳以上の成人男性及び女性患者
3. 18歳以上の患者
4. ECOG［米国東海岸癌臨床試験］Performance Statusが0、1又は2
5. 測定可能又は評価可能な進行がんを有する患者
6. 以下の臨床検査値を満たす患者（SCH66336の投与前14日以内に実施）：
   - 好中球絶対数が1.5×10^9/L超
   - 血小板数が100×10^9/L以上
   - ヘモグロビンが10 gm/dL（100 gm/L）以上
   - 血清クレアチニンが正常値上限の1.5倍未満
   - 総ビリルビンが正常値上限の1.5倍未満
   - SGOT又はSGPTが正常値上限の2.5倍未満
   - アルブミンが3.0 mg/dL超
7. 平均余命が12週間を超えている患者
8. 書面による同意が得られ、投与及び追跡調査に協力をする意思を有しており、それが書面により証明されている患者

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
SCH66336 カプセル
25 mg 経口投与（ロット番号：[redacted]）、50 mg 経口投与（ロット番号：[redacted]）、100 mg 経口投与（ロット番号：[redacted]）、100 mg 経口投与（ロット番号：[redacted]）、200 mg 経口投与（ロット番号：[redacted]）。21 日を 1 サイクルとして 7 日間、食事とともに BID 反復投与。
対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
なし

投与期間：忍容できない毒性及び／又は疾患の進行が認められるまで

評価基準：
DLT は、各用量群における第 1 サイクルの安全性プロファイルから定義した。MTD は、6 例中 0 例又は 6 例中 1 例で DLT が発現し、次の用量レベルで少なくとも 2 例が DLT を発現する用量とした。有害事象の集計、身体検査、心電図、バイタルサインのモニタリング、及び臨床検査値を記録した。各サイクル後、被験者の抗腫瘍効果を臨床的に評価した。試験期間を通じて、腫瘍の測定はすべて同じ方法（X 線撮影又は臨床的に）で行った。部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）の判定基準は 3 週間以上の効果持続とした。薬物動態パラメータの評価を行った。

統計手法：
人口統計学的変数及びベースライン変数を一覧表にし、記述統計学を用いて要約した。
本試験のデザイン及び症例数（DLT 用量レベルで 6 例、MTD で計 6 例）では、高い毒性率（40%以上）を示す用量レベルは高確率（0.70 超）で DLT と判定された。有害事象を一覧表にし、器官別大分類で分類した。有害事象の集計には、すべての有害事象及び試験治療下で発現した有害事象を含め、これらをさらに重症度別に分類した。これらの集計表は、各用量群別及びすべての用量群を統合したものを作成した。被験者ごとに、ベースラインのスクリーニング、投与前及び投与後の血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査の結果を一覧表にした。検査室の基準範囲外の値にフラグを立てた。被験者ごとに、収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、心電図、及び口腔体温を一覧表にした。全体的な腫瘍縮小効果の分布を集計した。各用量群の薬物動態パラメータは、平均値、標準偏差、変動係数の割合を用いて要約した。

結果：
臨床薬理試験
SCH66336 のカプセル製剤は、食物とともに経口投与した後、ゆっくりと吸収された。投与後 0～12 時間以内に最高血漿中濃度に到達した。SCH66336 の単回又は反復投与後の吸収段階では、ラグタイム（約 1～2 時間）が観察された。本試験では、SCH66336 を食物とともに BID 経口投与した後の血漿中 SCH66336 濃度－時間プロファイルにおいて、明確な終末相が認められなかったため、半減期（$t_{1/2}$）は決定できなかった。反復投与による血漿中 SCH66336 濃度の変動はごくわずかであった。投与 12 時間後の血漿中 SCH66336 の平均濃度は、Day 7 の C_{max} の平均値に対して約 26～97%であった。Day 7 の全身クリアランスの平均値は 91～733 mL/min であった。血漿中 SCH66336 濃度（C_{max} 及び AUC）は、被験者間で高い変動性が見られた。SCH66336 は、食物とともに BID 経口投与した後、血漿中に蓄積され、蓄積指数 R の範囲は 3～9 であった。尿中に排泄された SCH66336 の量には用量依存性が認められた。腎クリアランス（CLr）の平均値は 0~0.04 mL/min であり、用量依存性は認められなかった。CLr は全身クリアランスと比べてごくわずかであり、腎排泄は SCH66336 の主要な排泄経路ではないことを示している。
臨床薬力学
プレラミン A 蓄積が陽性であったすべての被験者では、C_{min} の平均値が 1000 ng/mL を超えていた。ファルネシル化阻害検査を実施した組織のペアサンプルを有する被験者 13 例のうち、4 例で非ファルネシル化 DNAJ が蓄積していると考えられた。

有効性

SCH66336 の客観的奏効率は 5%（1/22）であった。投与を受けた 22 例中、部分奏功（PR）が 1 例、安定（SD）が 7 例であった。完全奏功（CR）は得られなかった。PR 及び SD の 1 例で 6 箇月以上の持続が認められた。残り 6 例の SD では、短期間（3～6 箇月）の持続が認められた。

安全性：

MTD/DLT の決定

SCH66336 の MTD は、350 mg BID の 7 日間投与であった。報告された有害事象プロファイルに基づくと、400 mg BID 投与は MTD を超えていた（3 例中 3 例で DLT に定義されているグレード 3 又は 4 の有害事象が報告された）。SCH66336 の DLT は、400 mg BID の 7 日間投与（試験した最高用量）であった。400 mg BID 投与では、3 例中 3 例に、治験薬投与に関連した悪心、嘔吐、下痢、疲労及び食欲不振などの消化器（GI）症状を主症状とする DLT が発現した。

有害事象プロファイル

試験治療下で発現した有害事象

全用量群で認められた有害事象のうち、最も発現頻度の高かったものは、悪心、嘔吐、疲労及び下痢であった。25 mg BID 投与群では、重度の呼吸困難及び胸水が認められた。50 mg BID 投与群では、重度／生命を脅かす有害事象は認められなかった。100 mg BID 投与群では、重度の疲労、食欲不振、下痢が認められた。しかし、これらは用量を制限するものではなく、減量せずに適切な治療によりコントロールされた。200 mg BID 投与群では、重度又は生命を脅かす有害事象の報告はなかった。300 mg BID 投与群では、重度の脊髄圧迫及び生命を脅かす肺塞栓症が報告された。全 3 例で下痢及び悪心が報告された。嘔吐、不眠、咳嗽、眼痛がそれぞれ 1 例ずつ報告された。350 mg BID 投与群では、4 例で重度な有害事象が報告され、2 例で生命を脅かす有害事象が報告された。重度の有害事象には、下痢（3）、疲労（1）、疼痛（1）、脱水（1）、悪心（1）、嘔吐（1）、貧血（1）、呼吸困難（1）が含まれた。生命を脅かす有害事象には、脱水（1）及び呼吸不全（1）が含まれた。400 mg BID 投与群（n=3）では、2 例で重度の有害事象が報告され、1 例で生命を脅かす有害事象が報告された。重度の悪心及び嘔吐がそれぞれ 2 例、重度の疲労、脱水及び食欲不振がそれぞれ 1 例で報告された。生命を脅かす嘔吐及び低カリウム血症がそれぞれ 1 例で報告された。

投与に関連する有害事象

投与に関連すると考えられる有害事象のパターンは、試験治療下で発現した有害事象と大きく異ならなかった。悪心、嘔吐、下痢、及び疲労は、すべての投与群で最も高頻度に報告された有害事象であった。

臨床検査所見

本試験では用量制限血液学的毒性は認められなかった。すべての被験者でベースライン時に多くの異常が認められており、主な異常は軽度の貧血（グレード 1）であった。25 mg 及び 50 mg BID 投与では、血液毒性は認められなかった。白血球数、好中球数、血小板数に臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中の臨床化学検査値のグレード変動の大部分は、1 グレードの変動（すなわち、グレード 0 から 1 又はグレード 1 から 2 への変化）であった。注目すべきは、400 mg BID 投与時に認められた、グレード 3 及びグレード 4 の低カリウム血症であった。

心電図所見

QTc 間隔の延長に用量依存性は認められなかったが、個別の被験者、特に低用量群において治療中に QTc 延長（450 msec 超）が認められた。

眼科的所見

眼科的評価において臨床的に重要な変化は認められなかった。被験者には、ホルネル症候群、ドルーゼン、綿花状白斑、黄斑裂傷など、多数の既存の疾患があった。また、霧視を訴えた被験者はなく、視力や色覚にも変化はなかった。

死亡及び重篤な有害事象

試験期間中に 3 例が疾患の進行により死亡した。3 例すべて、試験担当医師により投与との関連性は「おそらくなし」と判断された。重篤な有害事象は 22 例中 11 例で報告され、ほとんどが疾患の進行によるものであった。4 例で治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連

あり」と判定された重篤な有害事象が認められ、その内訳は食欲不振、下痢、悪心、疲労、脱水、低カリウム血症、腹痛及び嘔吐であった。

結論：

- 様々な進行がんを有する被験者を対象としたSCH66336長期投与のMTDは、本試験の投与スケジュール（21日サイクルで7日間投与）では300 mg BIDであった。
- 主な有害事象は悪心及び嘔吐であった。その他の頻度の高い有害事象は、疲労、頭痛及び疼痛であった。
- SCH66336は、食物とともに経口投与した後、ゆっくりと吸収された。C_{max}及びAUC値の上昇は用量依存的であった。腎排泄からのSCH66336の排泄ははごくわずかであった。
- 予備的エビデンスであるSCH66336の抗腫瘍効果（PR）は、様々な進行がんを有する被験者の5%（1/22）で認められた。7例にSDが認められた。
- SCH66336を投与する被験者について、QTの変化、電解質の変化、及び腎機能をモニタリングする必要がある。
- CYP 3A4の誘導物質は、SCH66336の血漿中濃度を低下させる可能性がある。
- SCH66336を経口抗凝固薬と併用投与する際には注意が必要である。
- SCH66336は薬力学的活性を示す。これは、SCH66336が投与された被験者の細胞において、プレラミンAが蓄積されていることから明らかである。

報告日:20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.8. C 97-262 試験

標題：進行患がん者を対象として SCH66336 を 2 週サイクルで経口投与する第 I 相試験（治験実施計画書番号：C 97-262）

治験責任医師： [redacted], M.D.及び [redacted] M.D

治験実施施設： [redacted]（[redacted]）

出版物（参照）：なし

治験期間（年）：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相：**第 I 相

目的：

主要目的：

- 癌による骨髄浸潤を伴わない進行がん患者を対象に、SCH66336を28日サイクルで14日間経口投与した場合の安全性、忍容性、最大耐量（MTD）及び用量制限毒（DLT）の特徴を明らかにする
- SCH66336を単回及び反復経口投与した場合の薬物動態の特徴を明らかにする

副次目的：

- SCH66336の抗腫瘍活性を予備的に評価する
- ファルネシルトランスフェラーゼ阻害のマーカーとして、bFGF、VEGF、及び、Rasのファルネシル化を予備的に評価する

方法：

本試験は、男性及び女性の進行がん患者を対象とした非盲検、反復投与、用量漸増試験であった。各用量群のサイクル 1 の Day 1 に SCH66336 を単回投与し、その後 24 時間観察を行った。サイクル 1 以降は、Day 1 に 2 回の投与を行った。その後、SCH66336 を 1 日 2 回（BID）13 日間連続で投与した。28 日を 1 サイクルとし、SCH66336 を 14 日間投与し、14 日間休薬（観察期間）した。最初の 28 日間に毒性が認められなかった被験者は、疾患の進行が見られるか、重大な毒性が発現するまで投与を継続した。各用量群で、Day 1 及び Day 14（反復投与）に薬物動態評価を実施した。ベースライン評価はすべて、SCH66336 の投与前 14 日以内に実施した。すべての選択基準及び除外基準を検討し、書面による同意取得後、治験担当医師が被験者を適切な用量群に割り付けた。投与量は以下のとおりとした。

SCH66336 の用量漸増スケジュール

用量レベル	Day 1 の投与量	Day 2～14 の投与量	Day 15～28
1	25 mg	12時間ごとに25 mg（13日間）	観測
2	50 mg	12時間ごとに50 mg（13日間）	観測
3	100 mg	12時間ごとに100 mg（13日間）	観測
4	200 mg	12時間ごとに200 mg（13日間）	観測
5	400 mg	12時間ごとに400 mg（13日間）	観測
6	800 mg	12時間ごとに800 mg（13日間）	観測
7	1600 mg	12時間ごとに1600 mg（(13日間)	観測

被験者数：21 例の患者が登録された。全患者の平均年齢は 58.7 歳（40 歳～77 歳）で、平均体重 79.7 kg（38～146 kg）であった。内訳は、男性 11 例及び女性 10 例で、1 例（黒人）を除く全員が白人であった。SCH66336 の投与量は、12 時間ごとに 25 mg（1 例）、12 時間ごとに 50 mg（1 例）、12 時間ごとに 100 mg（1 例）、12 時間ごとに 200 mg（11 例）、及び 12 時間ごとに 300 mg（7 例）であった。

診断及び主な組入れ基準：

1. 組織学的に悪性腫瘍（中枢神経系原発悪性腫瘍を除く）が確認され、治癒の見込みがある又は十分な症状緩和が得られる従来の治療法が無効である患者。組入れは病期に関係なく行う。
2. 男性及び女性患者（人種問わず）
3. 18歳以上
4. ECOG［米国東海岸癌臨床試験］Performance Statusが0、1又は2
5. 測定可能又は評価可能な進行がんを有する患者
6. 以下の臨床検査値を満たす患者（SCH66336の投与前14日以内に実施）：
   - 好中球絶対数が1.5×10^9/L超
   - 血小板数が100×10^9/L以上
   - ヘモグロビンが10 gm/dL（100 gm/L）以上
   - 血清クレアチニンが正常値上限の1.5倍未満
   - 総ビリルビンが正常値上限の1.5倍未満
   - SGOT又はSGPTが正常値上限の2.5倍未満
7. 平均余命が12週間を超えている患者
8. 書面による同意が得られ、投与及び追跡調査に協力をする意思を有しており、それが書面により証明されている患者

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

SCH66336、用量漸増、カプセル剤、経口投与

25 mg カプセル（外国製造業者登録番号：[redacted]、処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、製造場所：[redacted]）。100 mg カプセル（外国製造業者登録番号：[redacted]、処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、製造場所：[redacted]）。100 mg カプセル（処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、製造場所：[redacted]）。100 mg カプセル（処方番号：[redacted]、バッチ番号：[redacted]、製造年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、製造場所：[redacted]）。200 mg カプセル（処方番号：[redacted]、ロット番号：[redacted]、製造年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日、製造場所：[redacted]）。

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

なし

投与期間：28 日サイクルで 14 日間投与（全被験者）

評価基準：

安全性評価のため、試験期間を通じて身体検査、心電図、バイタルサイン及び臨床検査を実施し、有害事象の記録を行った。本試験に登録され、SCH66336 の 14 日間の投与を完了したすべての被験者は、薬物動態の主要な比較を行うための解析対象集団とした。投与を行ったすべての被験者について要約統計量を算出し、有害反応を集計した。人口統計学的変数及びベースライン変数を一覧表にし、記述統計学を用いて要約した。

統計手法：

本試験の主要目的は、癌による骨髄浸潤を伴わない進行癌患者を対象に、28 日サイクルで 14 日間 BID 投与した場合の SCH66336 の用量制限毒性（DLT）及び最大耐用量（MTD）を決定することである。本試験は、DLT 用量レベルで最大 6 例、MTD 用量レベルで合計 6 例の被験者を登録するようにデザインされた。MTD は、6 例中 0 例又は 6 例中 1 例で DLT が発現し、次の用量レベルで少なくとも 2 例が DLT を発現する用量（DLT 用量レベル）とした。本試験のデザイン及び症例数では、高い毒性率（40%）を示す用量は高確率（0.70 超）で DLT と判定された。

結果：

臨床薬物動態試験

SCH66336 カプセル製剤は、食物とともに経口投与した後、ゆっくりと吸収された。T_{max} 値の中央値は 0～8 時間であった。単回投与後の SCH66336 の消失半減期は 3～7 時間であった。C_{max} 及び AUC 値の上昇には用量依存性があった。摂食下での BID 経口投与後、SCH66336 は血漿中に蓄積した。蓄積指数は 2～4 で、終末相の半減期に基づき算出した予測範囲を超えていることから、SCH66336 の薬物動態は用量及び時間に依存的である可能性が示された。

SCH66336 の腎排泄はごくわずかであった。

臨床薬力学

プレラミン A の蓄積を分析した結果、200 mg BID 投与群及び 300 mg BID 投与群の 7 例で、頬粘膜におけるファルネシルトランスフェラーゼの阻害が認められた。このことから、200 mg 及び 300 mg の BID 投与により得られる SCH66336 の血漿濃度は、*in vivo* でのファルネシルトランスフェラーゼの阻害に概ね十分であることが示唆された。

DNAj の解析結果は、臨床現場における SCH66336 の生物学的活性をさらに裏付けている。[redacted] で DNAj のファルネシル化について解析を行ったサンプル 10 例中 3 例で、DNAj のファルネシル化の阻害を示し、これら 3 例のサンプルは、プレラミン A 蓄積についても陽性を示した。DNAj について[redacted] で解析した PBMC ペア試料の 6 例中 3 例で、DNAj のファルネシル化の阻害を示した。これらのうち、1 例のみにプレラミン A の蓄積検査を実施し、この 1 例は陽性であった。

有効性

21 例に対して、SCH66336 を 25～300 mg の用量範囲で、計 48 サイクル BID 投与した。完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を得られた被験者はいなかった。

5 例で約 4 箇月間持続する短期の安定（SD）が得られた。5 例の内訳は、50 mg BID 投与が 1 例、200 mg BID 投与が 2 例、300 mg BID 投与が 2 例であった。

安全性

MTD 判定：初回サイクル中、50 又は 100 mg の BID 投与群において、本剤投与に関連するグレード 3 又はグレード 4 の有害事象は認められなかった。200 mg BID 投与群の 11 例中 1 例でグレード 3 の下痢が発現し、治験担当医師により投与に関連するものと判断された。300 mg BID 投与群では、登録された 7 例のうち 2 例でグレード 3 の投与に関連する有害事象（疲労、悪心、食欲不振）が認められた。MTD は初回サイクル中に観察された毒性に基づき、200 mg BID と決定された。

有害事象：

サイクル 1 では、全例（100%）で治験治療下で発現した有害事象（TEAE）が報告された。すべての用量群で最も高頻度に報告された TEAE（発現率 33%以上）は、悪心（86%）、疲労（81%）、食欲不振（43%）、下痢（38%）、嘔吐（33%）及び疼痛（33%）であった。また、重度又は生命を脅かす TEAE が 33%（7/21 例）に認められた。すべての用量群で最も高頻度（10%以上）に報告された重度又は生命を脅かす TEAE は、疲労（14%）であった。

また、サイクル 1 では、95%（20/21 例）の被験者で本剤投与に関連する有害事象（TRAE）が報告された。すべての用量群で最も高頻度に報告された TRAE（発現率 33%以上）は、TEAE と同様に、悪心（86%）、疲労（81%）、食欲不振（43%）、下痢（38%例）及び嘔吐（33%）であった。重度又は生命を脅かす TRAE は 19%（4/21 例）に認められた。すべての用量群で最も高頻度（10%以上）に報告された重度又は生命を脅かす TRAE は、疲労（14%）であった。

臨床検査所見

300 mg 以下の用量を BID 投与する群に登録された被験者では、本剤よるヘモグロビン、白血球数、好中球数及び血小板数の変化は認められなかった。試験のいずれの時点においても、グレード 3 又はグレード 4 の血液学的臨床検査値異常が認められた被験者はいなかった。

被験者の臨床化学検査では、本剤投与よる臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。しかし、200 mg BID 投与群の 2 例で、臨床検査値に臨床的に意味のある変化が認められた。1 例目（患者番号：[redacted]、52 歳女性）では、サイクル 1 の投与 7 日後に、尿管閉塞により本剤投与に関連しないクレアチニン上昇（3.7 mg/dL まで上昇）が発現し、ベースライン値（1.5 mg/dL）の 2.5 倍（グレード 0 からグレード 2 へ移行）となった。2 例目（患者番号：[redacted]、58 歳女性）では、ベースライン値がグレード 0 であった SGOT 及び SGPT の値が、サイクル 1 の投与 7 日後にグレード 3 の値まで上昇した。また、300 mg BID 投与群の被験者（患者番号：[redacted]、68 歳女性）では、アルカリホスファターゼのベースライン値は 553 U/L（グレード 2）であったが、サイクル 1 中に 689 U/L（グレード 3）まで上昇した。

心電図所見

300 mg BID 投与群の 1 例（被験者番号：[redacted]）で、投与前は 414 msec であった QTc 間隔が、サイクル 1 の Day 14 には 501 msec まで延長した。次の心電図（サイクル 1 の終わり）で、QTc 間隔は正常に戻った。

眼科的所見

300 mg BID 投与群の 1 例（被験者番号：[redacted]、68 歳女性）で、サイクル 1 及びサイクル 2 中にスクリーニング時には認められなかった霧視が散発的に発現した。ほか 2 例（被験者番号：[redacted]、[redacted]）はスクリーニング時に霧視を報告していたが、投与期間中には報告されなかった。200 mg BID 投与群の被験者（被験者番号：[redacted]、61 歳男性）は、転移性直腸癌を有しており、スクリーニング時に軽度の白内障の形成が認められた。200 mg BID 投与群の被験者（被験者番号：[redacted]、74 歳女性）は、転移性大腸癌を有しており、15 枚中 5 枚のカラープレートで両眼の色覚低下が認められ、両眼の白内障も認められた。

死亡及び重篤な有害事象

2 例の死亡が報告され、いずれも癌の進行によるものであった。1 例目（被験者番号：[redacted]、49 歳男性）は膵癌患者で、25 mg BID 投与群で 14 日間の投与を受けた（最終投与後 37 日目に死亡）。2 例目（被験者番号：[redacted]、40 歳男性）は S 状結腸癌患者で、300 mg BID 投与群で 13 日間の投与を受けた（最終投与後 27 日目に死亡）。

21 例中 10 例で重篤な有害事象が報告された。被験者の癌の進行状態や試験デザイン（すなわち、DLT/MTD の決定）を考慮すれば、大部分は予測可能な有害事象であった。3 例の被験者で、本剤との因果関係がおそらくあり又は可能性ありの重篤な有害事象が認められた（悪心、嘔吐、下痢）。

結論：

- 28日サイクル（投与14日間、観察14日間）でSCH66336を14日間BID経口投与した場合のMTDは、200 mg BIDであった。
- DLTには、下痢、疲労、悪心、及び食欲不振などが含まれた。
- 28日サイクルでSCH66336 200 mg BIDを14日間投与するレジメンでは、概して忍容性が高く、ほとんどの有害事象は軽度から中等度であり、用量制限には至らなかった。
- SCH66336カプセル製剤は、食物とともに経口投与した後、ゆっくりと吸収された。
- C_{max}及びAUC値の上昇は用量依存性があった。
- 摂食下でBID経口投与後、SCH66336は血漿中に蓄積した。蓄積指数は2～4で、終末相の半減期に基づき算出した予測範囲を超えていることから、薬物動態は用量及び時間に依存的である可能性が示された。
- SCH66336の腎排泄はごくわずかであった。
- 200 mg及び300 mg BID投与時のSCH66336の血漿中濃度は、組織におけるファルネシルトランスフェラーゼの阻害を示すには十分であった。

報告日:20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.9. P00394 試験

標題：

固形腫瘍を有する患者を対象にロナファルニブ（SCH66336）を 1 日 2 回 28 日間空腹時に経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相試験（治験実施計画書番号：P00394）

治験責任医師： [redacted], MD

治験実施施設： [redacted]

出版物（参照）： なし

治験期間（年）： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相：** 第 I 相

目的：

主要目的（2 パート試験）：

- **パート1：** 進行がんを有する患者を対象にロナファルニブを1日2回（BID）28日間空腹時に経口投与（PO）したときの安全性、忍容性、最大耐用量（MTD）、並びに単回投与時及び反復投与時の薬物動態の特徴を明らかにする。
- **パート2：** 空腹時投与のMTD（本試験のパート1で決定する）と食後投与のMTD（200 mg BID）におけるロナファルニブの胃腸の忍容性及び反復投与時の薬物動態を比較する。

副次目的：

- 予備的な方法でロナファルニブの抗腫瘍作用を評価し、プレニル化タンパク質に対するロナファルニブの効果を検討する。

方法：

パート 1：

本試験は、進行がんを有する男女被験者を対象とした非無作為化、非盲検、反復投与、用量漸増試験である。すべての選択基準及び除外基準を検討し、文書による同意取得後、被験者を順次各用量コホートに割り付けた。本試験は、用量制限毒性（DLT）の用量段階で最大 6 例の被験者、MTD の用量段階で合計 6 例の被験者を登録するデザインであった。MTD は、6 例中 0 例又は 1 例に DLT が発現する用量段階であり、その次に高用量な段階（DLT の用量段階）では 2 例以上に DLT が発現すると推定された。用量段階 150 mg BID の登録を開始した。薬物動態評価のため朝のみ投与を行ったサイクル 1 の Day 1 及び 15 を除いて、ロナファルニブ BID PO（12 時間間隔）を空腹時の被験者に対して 28 日間行った。28 日を 1 サイクルとして、前用量段階において許容可能な忍容性を示した被験者について、その後の用量段階への組入れを行った。被験者内の用量漸増は実施しなかった。

ロナファルニブ漸増スケジュール（パート 1）

用量段階	投与量（Day 1及び15）	投与量（Day 2～14及び16～28）	被験者数	DLTを示した被験者数
1	150 mg 1日1回（QD）	150 mg BID	6	1
2	200 mg QD	200 mg BID	6	1
3	250 mg QD	250 mg BID	3	2

パート 2：

本試験は、食後投与を受けた被験者と比較して、空腹時投与の MTD（パート 1 で 200 mg BID と決定）におけるロナファルニブの薬物動態及び胃腸の忍容性を検討する非無作為化、非盲検、2-way クロスオーバー試験であった。すべての選択基準及び除外基準を検討し、文書による同意取得後、クロスオーバー法により空腹時及び食後にロナファルニブ 200 mg BID を 2 サイクル（28 日間を 1 サイクルとする）投与した（薬物動態評価のため朝のみ投与を行ったサイクル 1 及び 2 の Day 15 を除く）。各サイクルの間に 2 週間の休薬期間を設定した。サイクル 1 及び 2、並びに休薬期間を通して認められた消化器症状を記録した。

サイクル 1 のパート 1、又はサイクル 1 及び 2 のパート 2 を完了し、疾患進行が認められなかった被験者は、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでは、ロナファルニブ BID 空腹時投与の継続が許可された。

被験者数：年齢 22～78 歳（中央値：58.5 歳）及び体重 45.9～123.6 kg（中央値：71.1 kg）の進行がん患者 34 例（パート 1 に 15 例、パート 2 に 19 例）を本試験に登録した。

診断及び主な組入れ基準：

1) 治癒又は有意な症状緩和が得られる標準治療が存在しないと組織学的に確認された悪性腫瘍（中枢神経系原発悪性腫瘍を除く）。組み入れは病期に関係なく行う。
2) 男女患者（人種は問わない）
3) 18歳以上の患者
4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Statusが0～2。
5) 臨床検査値が以下の基準を満たす（ロナファルニブ投与前21日以内に実施）。

   好中球絶対数が 1.5×10^9/L 超
   血小板数が 100×10^9/L 以上
   ヘモグロビンが 10 g/dL（100 g/L）以上
   血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以下
   総ビリルビン 2.0 mg/dL 以下
   血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍以下（肝転移による検査値の上昇であれば 5 倍）
6) 12週超の余命が見込まれる。
7) 文書による同意が得られ、治療及び追跡調査への協力が見込まれる。
8) 過去に行った手術、胃腸疾患又は原因不明による吸収不良症候群の症状を有さない。大きな胃腸手術を受けたが、吸収不良の残存症状を有さない。
9) 評価可能な疾患を有する。過去に評価可能な疾患を測定するため腫瘍マーカーを使用していないこと。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

ロナファルニブ（SCH66336）150、200 及び 250 mg BID、経口カプセル投与（50、75 又は 100 mg カプセル）

50 mg カプセル、ロット番号：[redacted] 及び [redacted]
75 mg カプセル、ロット番号：[redacted] 及び [redacted]
100 mg カプセル、ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

投与期間：

パート 1 は 28 日間、パート 2 は 2 サイクル（1 サイクル 28 日間）とし、各サイクルの間に 2 週間の休薬期間を設定した。サイクル 1 のパート 1、又はサイクル 1 及び 2 のパート 2 を完了し、疾患進行が認められなかった被験者は、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでは、ロナファルニブ投与の継続が許可された。

対象薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：

身体検査、心電図、バイタルサイン及び臨床検査を実施し、安全性評価のため、試験期間に発現した有害事象を記録した（パート 1 及び 2）。平均値及び標準偏差を用いてロナファルニブの薬物動態パラメータを要約した。ロナファルニブ（MTD）の空腹時投与と比較して、ロナファルニブ（MTD）食後投与時のバイオアベイラビリティをそれらの比（食後／空腹時）で表した。胃腸症状（ゆるい便、夜間便、嘔吐及び失禁）をパート 2 に記録した。プレニル化タンパク質（プレラミン A、HD2J［以前は DNAj と称された］）に対するロナファルニブの効果を測定した。

統計手法：

パート 1：

各測定時点の濃度データ及び取得した薬物動態パラメータについて、平均値及び変動係数を含む要約統計量を示す。

パート 2：

元の尺度及び対数変換した薬物動態パラメータについて、クロスオーバー分散分析モデルを実施し、投与群、投与群内の被験者、期間及び投与による影響を抽出した。これらの解析の残差誤差を被験者内変動の推定値として用いた。空腹時に投与したロナファルニブ（MTD）と比較して、食直後に投与したロナファルニブ（MTD）の相対的バイオアベイラビリティを、対数変換した AUC 及び C_{max} に基づいて空腹時投与に対する食後投与の割合で表した。相対的バイオアベイラビリティの推定値に対する 90%信頼区間（CI）を算出した。

結果：

薬物動態：

パート 1：

空腹時投与の T_{max} の中央値は 3～6 時間であった。平均消失半減期（$T_{1/2}$）は 4～7 時間であった。単回投与時（Day 1）及び反復投与時（Day 15）の平均全身クリアランス（CL/F）はそれぞれ 364～640 mL/min 及び 170～255 mL/min であった。単回投与時と比較して、反復投与時には CL/F が低下し、$T_{1/2}$ が上昇する傾向が認められたが、これは過去に実施した試験においても認められていた。

血漿中ロナファルニブ濃度（C_{max} 及び AUC）は、中等度から高度の被験者間変動を反映し、C_{max} 及び AUC（τ）値の被験者間変動（CV、%）はそれぞれ 48～68%及び 49～86%であった。

固形がん患者に対して空腹時にロナファルニブ経口投与したときの
ロナファルニブの平均薬物動態パラメータ（パート 1）

パラメータ（単位）		150 mg（n=6）		200 mg（n=6）		250 mg（n=3）[a]	
		平均値	（CV、%）	平均値	（CV、%）	平均値	（CV、%）
サイクル 1 Day 1							
C_{max}	（ng/mL）	689	（64）	1027	（66）	1313	（48）
AUC（τ）	（ng･hr/mL）	5320	（72）	6999	（86）	9426	（49）
AUC（I）	（ng･hr/mL）	8216	（89）	9438	（87）	15701	（68）
T_{max}[b]	（時間）	3	（2～4）	3	（2～4）	6	（3～6）
$T_{1/2}$	（時間）	5.33	（54）	5.18	（33）	5.04	（44）
CL/F	（mL/min）	640	（97）	632	（71）	364	（64）
V_{darea}/F	（L）	208	（58）	277	（91）	137	（47）
サイクル 1 Day 15							
C_{max}	（ng/mL）	2426	（68）	2524	（53）	3200	（NA）
AUC（τ）	（ng･hr/mL）	21,218	（76）	21,026	（64）	25,018	（NA）
T_{max}[b]	（時間）	3	（3～3）	3	（2～3）	5.5	（3～8）
$T_{1/2}$	（時間）	6.87[c]	（62）	6.21	（38）	4.37	（NA）
CL/F	（mL/min）	217	（87）	255	（79）	170	（NA）
Vdarea/F	（L）	115[c]	（58）	112	（54）	64.3	（NA）
R		4.61	（86）	4.42	（108）	4.00	（NA）

CV、% = 変動係数（%）、NA = 不適切、症例数が 3 例未満。
A：サイクル 1 の Day 15 に n=2。
B：中央値（範囲）
c：n=5

パート 2：

反復投与後の血漿中ロナファルニブ濃度は、空腹時投与及び食後投与で同程度であった。空腹時投与と比較して、食後投与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、対数変換した C_{max} 及び AUC（τ）では、それぞれ 87%及び 96%であった。C_{max} 及び AUC（τ）の 90%CI は、それぞれ 75～102%及び 82～111%であった。

ロナファルニブは BID PO 反復投与後、ゆっくりと吸収された。T_{max} の中央値は 4 時間であった。中央値とその範囲は空腹時投与と食後投与で同程度であった。平均 $T_{1/2}$ は約 7 時間、平均 CL/F は約 215 mL/min であり、空腹時投与と食後投与で同程度であった。これらの結果により、食事は反復投与時のロナファルニブの吸収及び消失の速度に影響を与えなかったことを示唆している。

対数変換した C_{max} 値（18%）及び AUC（τ）値（17%）の残差誤差に基づき、ロナファルニブ BID 反復経口投与後の被験者内変動は約 17%であった。反復投与後の被験者内変動は、単回投与時（約 33%）と比較して減少した。C_{max} 及び AUC（τ）値の被験者間変動（CV、%）は 57～85%であった。食後投与の被験者間変動は、空腹時投与と比較して減少した。

固形がん患者に対して空腹時及び食後にロナファルニブ 200 mg BID PO 投与したときのロナファルニブの平均薬物動態パラメータ（パート 2）					
パラメータ（単位）		空腹時（n=9）[a]		食後（n=9）[a]	
		平均値	（CV、%）	平均値	（CV、%）
C_{max}	（ng/mL）	2767	（76）	2273	（57）
AUC(τ)	（ng･hr/mL）	24,121	（85）	21,559	（67）
T_{max}[b]	（時間）	4	（2～6）	4	（0～8）
$T_{1/2}$	（時間）	6.50	（48）	7.05	（36）
CL/F	（mL/min）	214	（74）	216	（69）
Vdarea/F	（L）	94.0	（37）	109	（37）

a：バランスのとれたデータに基づく

b：中央値及び範囲

薬力学：

試験した 33 例の被験者においてプレラミン A は検出されなかった。本試験では、ファルネシルトランスフェラーゼのロナファルニブ阻害によるプレラミン A の蓄積は認められなかった。治療前及び治療後の HDJ-2 データが得られた被験者 17 例のうち、6 例では治療後の 1 時点以上で非ファルネシル化 HDJ-2 が 10%以上増加（陽性）し、11 例では 10%未満増加（陰性）した。

予備的有効性：

完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した被験者は認められなかった。ロナファルニブ 200 mg BID の投与を受けた 1 例（被験者番号[redacted]）が 19 サイクルにわたって安定（SD）を示し、最初の 5 サイクルの投与期間中に改善が認められたと臨床評価された。ロナファルニブ 150 mg BID の投与を受けた被験者番号[redacted]及び[redacted]は、それぞれ 6 サイクル及び 8 サイクルにわたって安定（SD）を示した。

安全性：

MTD の決定：

本試験のパート 1 に登録された 7 例（47%）において、グレード 3 又はグレード 4 の治療関連の有害事象が発現した。被験者番号[redacted]で、ロナファルニブ 150 mg BID の初回投与後に DLT（治療関連グレード 3 の低カリウム血症）が発現した。用量段階 200 mg BID に登録された被験者番号[redacted]で DLT（最適な止瀉薬レジメン期間中にグレード 3 の下痢）が発現し、用量段階 250 mg BID の 2 例で DLT（被験者番号[redacted]でグレード 3 の治療関連の疲労及び食欲減退、被験者番号[redacted]でグレード 3 の治療関連の食欲減退）が発現した。パート 1 で認められた忍容性プロファイルに基づき、ロナファルニブを空腹時に 28 日間反復投与(BID)したときの MTD は 200 mg BID と判断された。

有害事象:

34 例全例で試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上報告された。最も多く報告された有害事象は、本試験のパート 1 及び 2 のいずれにおいても、疲労及び食欲不振を含む一般・全身障害、並びに下痢、嘔吐及び悪心を含む胃腸障害であった。胃腸系の有害事象は空腹時（82%、14 例／17 例）及び食後（83%、15 例／18 例）の両条件下で同頻度で報告されたが、重篤な／生命を脅かす消化器系の有害事象の発生率は、食後投与（22%、4 例／18 例）と比較して空腹時投与（47%、8 例／17 例）の方が高かった。これは主に、空腹時投与を受けた被験者の重篤な／生命を脅かす下痢の発現率が高かったことが原因であった。空腹時投与後に発現した下痢のより高い重篤度と一致して、空腹時投与を受けた 4 例の被験者（24%、4 例／17 例）で脱水（n=2）、高カリウム血症（n=1）及び低カリウム血症（n=2）を含む重篤な／生命を脅かす代謝障

害が発現した。食後投与では、1 例の被験者（6%、1 例／18 例）で重篤な／生命を脅かす代謝障害（低カリウム血症）が発現した。

パート 2 では、サイクル 1 及び 2 における 75%以上の投与を受けた 11 例（11 例／19 例）を胃腸忍容性の評価対象とした。胃腸症状、特にゆるい便の発現は、概して食事を摂取したことによる影響であった。ゆるい便の平均発現回数は、空腹時投与及び食後投与を受けた被験者でそれぞれ 43.2 回及び 37.2 回であった。最も多く報告された胃腸症状はゆるい便であった。サイクル 1 及び 2 のパート 2 において、胃腸忍容性の評価対象である全被験者でゆるい便が 1 回以上発現した。

4 例が試験終了後 30 日以内に死亡した。被験者番号[redacted]（150 mg BID、パート 1）、被験者番号[redacted]（200 mg BID、パート 1）及び被験者番号[redacted]（200 mg BID、パート 2）は疾患進行により死亡し、被験者番号[redacted]（200 mg BID、パート 1）は疾患関連の合併症（呼吸不全）により死亡した。最終来院／投与から 30 日以上経過した後に発現した 1 件の死亡（被験者番号[redacted]）が、Drug Safety Surveillance データベースで報告された。この死亡は広範囲肺塞栓症に起因していた。これらすべての死亡について、ロナファルニブとの因果関係はおそらくなしと判定された。本試験において重篤な有害事象（SAE）は 13 例（38%）に認められ、そのうち 2 例で認められた SAE について、ロナファルニブと関連あるかもしれないと判定された。4 例（12%）が有害事象のため試験を中止した。2 例の被験者で発現した被験薬投与中止に至った有害事象について、被験薬との因果関係ありと判定された。

結論：

- 空腹時にロナファルニブを経口投与した場合のMTDは200 mg BIDである。
- AUC（τ）に基づくロナファルニブのバイオアベイラビリティは食後投与の影響を受けなかったが、食後にロナファルニブを投与した場合、曝露量の被験者間変動が低下した。
- 単回投与時はC_{max}及びAUC（τ）の用量依存性の増加が認められたが、反復投与では認められなかった。これはばらつきに比べて投与量の増加が小さかったためと考えられた。
- 有害事象の範囲は食後投与及び空腹時投与で同様であったが、重篤な及び/又は生命を脅かす胃腸系及び代謝系の有害事象は、空腹時投与においてより頻繁に発生した。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.10. EIG-LNF-003 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社
2155 Park Boulevard Palo Alto, CA 94306

最終製剤：
ロナファルニブ

有効成分：
ロナファルニブ

標題：男性及び女性の肝機能障害を有する患者（軽度及び中等度）及び健康被験者を対象に、肝機能障害がロナファルニブ+リトナビル単回投与の薬物動態に及ぼす影響を比較検討する第 I 相、非無作為化、多施設共同、非盲検、並行群間試験

治験責任医師：
[redacted], M.D.（[redacted]）
[redacted], MD（[redacted]）
[redacted], MD（[redacted]）
[redacted], MD（[redacted]）

治験実施施設：
施設 1：[redacted]
施設 2：[redacted]
施設 3：[redacted]
施設 4：[redacted]

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の患者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
本試験の主要目的は、軽度及び中等度の肝機能障害がロナファルニブ（LNF） 50 mg+リトナビル（RTV） 100 mg を単回投与したときの薬物動態（PK）に及ぼす影響について、肝機能が正常な被験者（病歴、身体検査［PE］及び臨床検査に基づき医学的に健康であること、と定義する）と比較評価することである。
本試験の副次目的は、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して LNF 50 mg+RTV 100 mg を単回投与した時の安全性及び忍容性を、肝機能が正常な被験者（病歴、身体検査［PE］及び臨床検査に基づき医学的に健康であること、と定義する）に投与したときと比較評価することである。

方法：
本試験は、軽度及び中等度の肝機能障害が LNF 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、肝機能が正常な被験者（すなわち対照被験者）に投与したときと比較検討する第 I 相、非盲検、多施設共同、並行群間試験であった。
本試験は、28 日間のスクリーニング期、単回投与期（LNF 50 mg+RTV 100 mg、空腹時投与）及び 7 日間の追跡調査期（治験薬投与後）の計 36 日間から構成され、薬物動態（PK）サンプリング期間は治験薬投与後に開始し、5 日間継続して行った。
本試験では、肝機能（軽度障害、中等度障害及び正常機能）で定義した 3 つのコホートに、それぞれ 8 例を登録するように計画し、合計 24 例以上の被験者を対象とした。肝機能障害は Child-Pugh スコアを用いて分類した。

- コホート1=クラスA、5～6ポイント、軽度の肝機能障害
- コホート2=クラスB、7～9ポイント、中等度の肝機能障害
- コホート3=肝機能正常

最初に、軽度及び中等度の肝機能障害群の被験者を同時に組み入れた。対照群（肺機能正常被験者群）については、各肝機能障害群の被験者の性別、年齢（±10%）及び肥満度指数（BMI）（±20%）にマッチさせるため、肝機能障害群の試験終了時評価が完了してから組み入れた。対照群の被験者は、各肝機能障害群（軽度及び中等度）の被験者 1 例のみとしかマッチできない可能性があるため、肝機能障害群のすべての被験者にマッチさせるためには､8 例を超える被験者を組み入れる可能性があった。

被験者数（計画時及び解析時）：

計 73 例の被験者が本試験に参加するためのスクリーニングを受け、27 例が投与を受けるために登録された。登録された全 27 例（100%）が試験を完了し、中止又は脱落例はなかった。

診断及び主な組入れ基準：

以下のすべての基準を満たしている者を、本試験への参加に適格とした。

全コホート

1. スクリーニング時の年齢が18～75歳の成人男女。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除）、又は閉経後（最終の自然無月時点から12箇月間と定義）であり、妊娠の可能性がないこと。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値（各地域の基準）に基づき閉経後とした。
   b. 男性及びそのパートナーは、試験期間中及び試験終了後90日間、2種類の効果的な避妊法（バリア法を含む）の使用に同意すること。男性及びそのパートナーに対する効果的な避妊法は以下の通りである：殺精子ジェル入りコンドーム、殺精子ジェル入りペッサリー、コイル（子宮内器具）、外科的不妊手術、精管切除、経口避妊薬、デポプロゲステロン注射、プロゲステロン留置、NuvaRing®、Ortho Evra®。禁欲は適切な避妊法とみなさなかった。性的に活発ではなかった男性が試験期間中に性的に活発になった場合、男性とそのパートナーは2種類の効果的な避妊法を使用することに同意すること。
   c. 試験終了後90日間精子の提供を控えることに同意する男性。
2. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内（座位で約5分間安静後）。
   a. 収縮期血圧：90~160 mmHg
   b. 拡張期血圧：40~95 mmHg
   c. 心拍数：＞50~100 bpm

   注：バイタルサインが上記の範囲外であった者については、治験担当医師が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
3. スクリーニング時のBMIが18.50 kg/m^{2}以上38 kg/m^{2}未満。
4. 試験に参加する意志があり、自由意志による文書同意が得られている。
5. 治験担当医師又は専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守することができる者。

軽度及び中等度の肝機能障害群

6. Child-Pughスコアを用いて分類した肝機能障害を有する者。
7. 非喫煙者、元喫煙者、軽度の喫煙者。

注：軽度の喫煙者は、Day 1 以前に、1 日に 10 本以下のタバコ（例、タバコまたはニコチン含有電子タバコ）を少なくとも 3 箇月以上吸った者と定義した。元喫煙者は、Day 1 の 6 箇月以上前に完全に喫煙をやめた者と定義した。

対照群

8. 病歴、PE、及び臨床検査に基づいて医学的に健康である者。

注：臨床検査結果が正常基準範囲外であった被験者については、治験担当医師が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと考えた場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

全コホート

1. Day 1前30日以内に被験薬の投与を受けた。
2. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（例、成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。

注：Day 1 前 21 日以上前のインフルエンザワクチンの投与は許容された。

3. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。
4. Day 1前6箇以内に大手術歴を有する。
5. 経頸静脈的肝内門脈体循環シャント留置のための門脈体循環バイパス手術の既往歴を有する。
6. 臨床的に重要な低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
7. LNFへの曝露歴を有する。
8. Day 1前30日以内にRTVへの曝露歴を有する。
9. LNFの非活性成分に対する重篤な副作用又は過敏症の既往歴を有する。ただし、治験担当医師及び治験依頼者が当該副作用が治験に無関係であると判断した場合は除く。
10. スクリーニング時の推定糸球体濾過量（eGFR）が40 mL/min/1.73 m^2未満。
11. 臨床的に重要な既往歴（精神、呼吸器、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸の異常）を有する。
12. Day 1前28日以内に何らかの活動性感染症への罹患（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
13. 精神障害の診断・統計マニュアル（DSM-5）に従い、Day 1前1年以内に重大なアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
14. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型又はHIV 2型が陽性。
15. 治験担当医師がLNF又はRTVの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した内科的疾患を有する。
16. 身体検査又は臨床検査において、治験担当医師が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
17. 安全性及び/又は忍容性の評価に干渉する可能性のある併発症を有する。
18. Day 1前の56日間に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
19. スクリーニング時に治験担当医師によりコントロール不良の血清ブドウ糖を有すると判断された。
20. スクリーニング時又はDay -1のアルコールに対する尿検査又は呼気検査が陽性。
21. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）
22. 錠剤を飲み込むことができない、又は飲み込むことが困難。
23. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
24. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
25. CYP3A4の感受性基質、阻害剤又は誘導剤であることが知られている薬剤を、スクリーニング前30日以内又は薬剤の5半減期以内（いずれか長い方）使用したか、試験参加期間中に使用する予定の者。

肝機能障害群

C 型肝炎ウイルス（HCV）感染陽性の肝機能障害患者は本試験の登録から除外しなかった。HCV 感染を有する患者は、抗ウイルス治療を完了し、検出限界以下のウイルス量を示す最近の記録により「臨床的に治癒した」とみなされるか、最近 HCV と診断された場合には、試験への参加が終了するまで抗ウイルス治療の開始を予定していないこと。

さらに、D 型肝炎ウイルス（HDV）の同時感染を伴わない B 型肝炎ウイルス（HBV）感染陽性の肝

機能障害患者についても、本試験の登録から除外しなかった。
スクリーニング時に経口抗ウイルス薬（例、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エンテカビル）を服用していたHBV患者は、試験参加中も抗ウイルス薬の投与を継続することが認められた。RTVと併用投与した場合、一般的にはテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の濃度は30%増加するが、RTVは単回投与のため、併用投与に関連した臨床的に重要な有害事象（AE）は予想されなかった。
肝機能障害群の患者については、定期的に処方されている薬剤で、CYP3A4の感受性基質、阻害剤又は誘導剤であることが知られていない薬剤の投与は、LNF+RTVの投与前8時間以上前まで及び投与後4時間以降は許容した。カンナビノイドの投与についても、LNF+RTVの投与前8時間以上前まで、投与後4時間以降は許容した。
肝機能障害群のうち、以下の基準のいずれかに該当する者は、試験への参加から除外した。

26. 心電図（ECG）において、以下に定義する臨床的に重要な所見が認められた。
    a. Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で470 msec超若しくは女性で480 msec超。
    b. PR間隔が110 msec未満又は220 msec超。
    c. QRS間隔が60 msec未満又は119 msec超。

    注：ECG値が上記の範囲内の患者については、治験担当医師が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと考えた場合、本試験への参加が適格とする場合があった。
27. HBV感染の既往歴を有し、HDVの併発感染の検査結果が陽性。
28. 1日3回以上の便がある場合。一定量のラクツロースを服用していた患者を含める。
29. 治験担当医師により、重度の心機能障害又は重大な心電図所見を有すると判断された。
30. CCYP3A4の感受性基質、阻害剤又は誘導剤であることが知られている薬剤を、スクリーニング前30日以内又は薬剤の5半減期以内（いずれか長い方）に使用したか、試験参加期間中に使用する予定の患者。処方薬若しくは市販薬、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンをスクリーニング前30日以内又は薬剤の5半減期以内（いずれか長い方）に使用したか、試験参加期間中に使用する予定の患者（アセトアミノフェン、定期的に処方されている薬剤、短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤、肝機能障害患者に許容される特定の薬剤など、治験担当医師及び治験依頼者により承認されているものを除く）。
31. スクリーニング時又はDay -1の尿検査によって薬物乱用陽性が認められた。（カンナビノイドを除く）

注：短時間作用型ベンゾジアゼピンの処方を受けている場合、短時間作用型ベンゾジアゼピンを使用する被験者は除外しない。

対照群

32. 心電図（ECG）において、以下に定義する臨床的に重要な所見が認められた。
    a. QTcFが男性で450 msec超若しくは女性で460 msec超。
    b. PR間隔が110 msec未満又は＞220 msec。
    c. QRS間隔が60 msec未満又は119 msec超。
33. Day 1前3箇月以内及び試験期間中（Day 1からDay 8まで）のタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
34. CCYP3A4の感受性基質、阻害剤又は誘導剤であることが知られている薬剤を、スクリーニング前の30日間又は薬剤の5半減期以内（いずれか長い方）に使用したか、試験参加期間中に使用する予定の者。
35. 処方薬若しくは市販薬、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンをスクリーニング前30日以内又は薬剤の5半減期以内（いずれか長い方）に使用したか、試験参加期間中に使用する予定の者（アセトアミノフェンなどの治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。
36. 臨床的に重要な腎臓又は肝臓の異常の既往歴を有する。
37. 肝疾患の既往歴を有する場合又はスクリーニング時の肝機能検査値結果に有意な異常が認

められた（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。
注：間接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%未満である場合は許容された。
38. B型肝炎表面抗原（HbsAg）又はC型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）の検査結果が陽性。
39. スクリーニング時又はDay -1の尿検査によって薬物乱用陽性。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
全コホートの被験者を対象に、Day 1 に LNF 50 mg 経口カプセル+RTV 100 mg 経口錠剤を空腹時に単回経口投与した。
本試験で使用したロナファルニブのロット番号は、[redacted] であった。
本試験で使用したリトナビルのロット番号は、[redacted] であった。

投与期間：1 日（Day 1）

評価基準：
薬物動態:
本試験における PK の評価項目は、単回投与時の LNF の PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λ_z、V_d/F、CL/F、$T_{½}$）であった。
安全性:
安全性評価には、有害事象のモニタリング、臨床検査（化学的検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン、PE 及び心電図（ECG）が含まれた。

統計手法：
軽度及び中等度の肝機能障害群及び肝機能障害群に対応する対照群について、PK 集団には、LNF+RTV の単回投与後、LNF の PK パラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
安全性解析対象集団には、治験薬が投与された全被験者を含めた。

結果
薬物動態の結果：
臨床薬理試験
- 肝機能障害群（軽度及び中等度）の平均LNF濃度において、曝露量に大きな変化は認められなかった。
- T_{max}の中央値（範囲）は、軽度群と健常対照群で同様であった。
- 軽度及び中等度の肝機能障害群のクリアランス値は、対応する対照群よりもそれぞれ26%高く、20%低かった。
- 軽度及び中等度の肝機能障害群に対するC_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}の統計的ANOVA点推定値は、それぞれ89.02、88.46、89.02及び105.20、113.08、113.73であった。
- 軽度及び中等度の肝機能障害群では、LNF/RTVの用量調節は必要ない。

安全性の結果：
試験中、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 24 件報告され、そのうち 15 件は治療関連（TR）であると考えられ、その大半（9 件）が胃腸（GI）系に関連する有害事象であり、下痢及び悪心が最も多くみられた。ほとんどの TEAE は軽度（17 件）と判断され、残りは中等度（7 件）と判断された。TEAE をコホート別にみると、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%）から、TEAE の総発現件数（24 件）のうち 20 件（83%）が報告されたが、肝機能が正常な対照群（コホート 3）では、全被験者 11 例中 2 例（18%）から 4 件（17%）の TEAE が報告された。中等度と判定された 7 件の TEAE のうち、すべてが軽度（5 件）及び中等度（2 件）の肝機能障害コホートで発現した。
試験期間中、死亡又は重大な有害事象の報告はなく、発現した重篤な有害事象 1 件はロナファルニブ投与との因果関係なしと判定された。
試験期間中、臨床検査値やバイタルサイン、身体検査や心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。

全体として、健常人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、ロナファルニブの投与は概して忍容性が良好であった。治療群間で臨床的に有意な差は認められず、臨床的に有意な新たな安全性のシグナルは認められなかった。

結論：

本試験は、軽度及び中等度の肝機能障害が LNF 50 mg+RTV 100 mg の単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を、肝機能が正常な被験者（すなわち対照被験者）に投与した場合と比較検討する第 I 相、非盲検、多施設共同、並行群間試験であった。

本試験の主要目的は、軽度及び中等度の肝機能障害がロナファルニブ（LNF） 50 mg+リトナビル（RTV） 100 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響について、肝機能が正常な被験者と比較評価することであった。本試験の副次目的は、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して LNF 50 mg+RTV 100 mg を単回投与した時の安全性及び忍容性を、肝機能が正常な被験者に投与したときと比較評価することである。

PK については、AUC 値は全群間で同様であり、T_{max} は肝機能が正常な対照群と比較して軽度群でも同様であった。軽度及び中等度の肝機能障害群のクリアランス値は、対応する対照群よりもそれぞれ 26%高く、20%低かった。これらの結果から、軽度及び中等度の肝機能障害者では用量調節の必要はないと考える。

試験期間中に発現した 24 件の TEAE のうち、15 件は試験薬との因果関係ありと判定された。最も多く報告された治療に関する TEAE は下痢及び悪心であった。全体として、大部分の TEAE は軽度（17 件）と考えられ、残りは中等度（7 件）に分類された。軽度及び中等度の肝機能障害コホートは TEAE の大部分（20 件、83%）及び中等度の TEAE の全例（7 件）を占めたが、N が小さく、被験者によるばらつきの可能性を考慮すると、これらの所見は臨床的に意味のあるものではなかった。

試験期間中、死亡又は重大な有害事象の報告はなく、発現した 1 件の重篤な有害事象は、ロナファルニブ投与との因果関係なしと判定された。臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、又は心電図の結果から、臨床的に重要なデータは認められなかった。

全体として、本試験で評価した集団において、ロナファルニブの投与は概して忍容性が良好であり、治療群間で臨床的に有意な差は認められず、臨床的に有意な新たな安全性のシグナルは認められなかった。

報告日：20■ 年■ 月■ 日

2.11. EIG-LNF-006 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブとリトナビルの併用

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康被験者を対象に、重度及び中等度の腎機能障害がロナファルニブ+リトナビル単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討する第 I 相、非無作為化、単施設、非盲検、並行群間比較試験

治験責任医師：
[redacted], DO, CPI, FACOFP

治験実施施設：
[redacted]

公表文献（参考）：
なし

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の患者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：

- 重度の腎機能障害がロナファルニブ（LNF）（50 mg）+リトナビル（RTV）（100 mg）単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を、対照群の健康被験者（腎機能正常者）と比較して、評価する。
- 中等度の腎機能障害がLNF（50 mg）+RTV（100 mg）単回投与時のPKに及ぼす影響を、対照群の健康被験者（腎機能正常者）と比較して、評価する。

副次目的：

- 重度の腎機能障害被験者にLNF+RTV単回投与時の安全性及び忍容性を、腎機能正常被験者（対応する対照群）と比較し評価する。
- 中等度の腎機能障害被験者にLNF+RTV単回投与時の安全性及び忍容性を、腎機能正常被験者（対応する対照群）と比較し評価する。

方法：
本試験は、重度及び中等度の腎機能障害が LNF（50 mg）+RTV（100 mg）単回投与時の PK に及ぼす影響を、腎機能が正常なマッチさせた対照被験者に投与した場合と比較検討する第 I 相、非盲検、単施設、並行群間比較試験であった。
推定糸球体濾過量（eGFR）が 15~29 mL/min/1.73 m^2 の重度腎機能障害群に約 6 例を、マッチさせた対照群に腎機能正常（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）の 6 例を割り付ける計画とした。同様に、eGFR が 30~59 mL/min/1.73mm^2 の中等度腎機能障害群に約 6 例を、マッチさせた対照群に腎機能正常（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）の 6 例を割り付ける計画とした。まず重度腎機能障害群を登録し、次にマッチさせた対照群を登録した。同様に、先に中等度腎機能障害群を登録し、次にマッチさせた対照群を登録した。腎機能が正常な被験者は、年齢、体重、性別に基づき、重度及び中等度の腎機能障害被験者と適切にマッチさせた（すなわち、重度又は中等度の腎機能障害被験者それぞれに対応する対照被験者が 1 例）。年齢±10%及びボディ・マス・インデックス（BMI）±20%でマッチさせた健康な各対照群の性別を、対応する腎機能障害群と一致させることに尽力した。

Day 1 に被験者は空腹時に LNF+RTV の単回投与を受けた。投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与から 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、18、24、48、72 及び 96 時間後に、LNF 及び RTV 血漿中濃度を定量するために経時的に血液検体を採取した。重度及び中等度の腎機能障害患者は、PK サン採取のため、Day -1 から最終 PK サンプル採取時点（投与後 96 時間）まで治験実施医療機関に滞在した。重度及び中等度の腎機能障害被験者は、治験担当医師の判断でより早期に治験実施医療機関から退院でき、残りの PK サンプル採取は通院によって実施することができた。マッチさせた対照被験者は、PK サンプル採取のため、Day 1 から投与後 24 時間まで治験実施医療機関に滞在した。
追跡調査のため、被験者は治験薬投与後 7 日以内に来院した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：約 24 例を登録予定：重度の腎機能障害被験者 6 例＋腎機能が正常な対応する対照被験者 6 例、中等度の腎機能障害被験者 6 例＋腎機能が正常なマッチさせた対照被験者 6 例。
解析時：計 18 例が同意説明文書（Informed Consent Form：ICF）に署名し、試験に登録された。内訳は、重度腎機能障害群及びマッチさせた対照群が各 4 例、中等度腎機能障害群及びマッチさせた対照群が各 5 例であった。18 例全例が、安全性解析対象集団及び記述統計を用いた PK 解析対象集団に含まれた。腎機能は正常であったが腎機能障害被験者と一致しない 1 例があったため、PK 分散分析（ANOVA）解析集団に含めなかった。その結果、PK ANOVA 解析対象集団は 17 例であった。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準：

以下のすべての基準を満たしている者を、本試験への参加に適格とした。

腎機能正常被験者：

1. 病歴、身体検査（PE）、及び臨床検査に基づいて医学的に健康であること。

注：臨床検査結果が正常基準範囲外であった被験者については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと考えた場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

全被験者：

2. スクリーニング時の年齢が18～75歳の成人女性。外科的に不妊（子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を証明する記録）、又は閉経後（最終の自然無月時点から12箇月間と定義）で妊娠の可能性がないこと。。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 umol/Lを超えていれば閉経後とした。
3. 軽度の喫煙者、非喫煙者、又は元喫煙者。軽度の喫煙者は、Day 1以前に、1日に10本以下のタバコ（例、タバコまたはニコチン含有電子タバコ）を少なくとも3箇月以上吸った人と定義した。元喫煙者は、本試験Day 1の6箇月以上前に完全に喫煙をやめた人と定義した。
4. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内であること（5分間以上座位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90~160 mmHg
   b. 拡張期血圧：50~95 mmHg
   c. 心拍数：45~100 bpm超

注：バイタルサインが上記の範囲外であった被験者については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

5. スクリーニング時のBMIが18.50 kg/m^{2}以上。
6. 試験に参加する意志があり、自由意志による文書同意が得られている。
7. 治験担当医師又は専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守することができる者。

除外基準：

選択基準を満たしていない者、以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

腎機能正常被験者：

1. スクリーニング時のeGFRが90 mL/min/1.73 m^{2}未満。
2. スクリーニング時における肝疾患の既往歴又は肝機能検査値の有意な異常（基準値上限

［ULN］の1.5倍超）注:ビリルビンが分画され、直接ビリルビンが35%未満の場合、ULNの1.5倍を超える分離ビリルビンは許容可能であった。

3. 腎疾患の既往歴。
4. 処方薬若しくは市販薬、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンをDay 1前14日以内に投与したか、臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。

腎障害被験者：

5. スクリーニング時のeGFRが以下の範囲外であった。
   a. 重度：15以上又は≦29 mL/min/1.73 m^2以下（eGFRが29 mL/min/1.73 m^2超の被験者は、中等度腎機能障害群への参加が適格）。
   b. 中等度：30以上又は59 mL/min/1.73 m^2以下（eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満の被験者は、重度腎機能障害群への参加が適格）。

全被験者：

6. 身体検査、臨床検査、又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び/又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、以下に定義する臨床的に重要な所見が認められた場合。
   a. Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が460 msec超。
   b. 重度及び中等度の腎機能障害被験者：QTcFが470 msec超又はQRS間隔が120 msec超。
   c. 対応する健康な対照被験者:心拍の間隔が一定範囲外（PRが110 msec未満、PRが220 msec超、QRSが60 msec未満、QRSが119 msec超及びスクリーニング時の心電図におけるQTcが460 msec超若しくはその他の臨床的に重要な心電図異常）
   d. スクリーニング時のバイタルサインの測定（座位で5分間安静後）において、心拍数が45 bpm以下又は100 bpm超。
7. 臨床的に重要な既往歴（精神、呼吸器、肝臓、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸の異常）を有する。
8. 低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
9. スクリーニング時に200 mg/dL超と定義するコントロール不良の血清ブドウ糖を有する。
10. スクリーニング時に授乳中の女性被験者。
11. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。
12. Day 1前6箇月以内に大手術歴を有する。
13. Day 1前14日以内に何らかの活動性感染症への罹患（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
14. 治験担当医師がLNF又はRTVの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した内科的疾患を有する。
15. 安全性及び/又は忍容性の評価に干渉する可能性のある併発症を有する。
16. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原、C型肝炎ウイルス抗体若しくはヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型又はHIV 2型の検査結果が陽性。
17. Day 1前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
18. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（例、成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。

注：Day 1 前 21 日以上前のインフルエンザワクチンの投与は許容された。

19. LNFへの曝露歴を有する
20. Day 1前30日以内にRTVへの曝露歴を有する。
21. 本治験薬の非活性成分に対する重篤な副作用又は過敏症の既往歴を有する場合。ただし、治験担当医師及び治験依頼者が当該副作用が治験に無関係であると判断した場合は除く。
   a. LNF：ポビドン、ポロキサマー188、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウム。
   b. RT：コポビドン、無水リン酸水素カルシウム、ソルビタンモノラウレート、コロイド状

二酸化ケイ素、ステアリルフマル酸ナトリウム、ヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコール400、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ポリエチレングリコール3350、コロイド状二酸化ケイ素、及びポリソルベート80。

22. 精神障害の診断・統計マニュアル（DSM-5）に従い、Day 1前の2年間に重大なアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
23. スクリーニング時又はDay -1の尿検査によって薬物乱用陽性が認められた（カンナビノイドを除く）。
24. スクリーニング時又はDay -1のアルコールに対する尿検査又は呼気検査が陽性。
25. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）。
26. 薬剤を飲み込むことができない、又は薬剤を飲み込むことが困難な場合。
27. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
28. Day 1前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
29. 理由を問わず治験責任医師に協力できない又は協力する意思がない。
30. 治担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与しているか、職員又は治験担当医師の家族。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された被験者は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を 1 回再実施する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
ロナファルニブ（50 mg カプセル）：ロット番号 [redacted]
リトナビル（100 mg 錠）：ロット番号 [redacted]
被験者に対し、Day 1 に LNF（50 mg）+RTV（100 mg）を単回経口投与した。

投与期間：投与期間は 1 日。

評価基準：
薬物動態:

- 重度の腎機能障害被験者及び腎機能が正常な被験者（マッチさせた対照群）におけるLNF及びRTVのPKパラメータの特性を明らかにする
- 中等度の腎機能障害被験者及び腎機能が正常な被験者（マッチさせた対照群）におけるLNF及びRTVのPKパラメータの特性を明らかにする
- 0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、投与開始から最終定量可能濃度までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、及び最高血漿中濃度（C_{max}）などの、LNF及びRTVのPKパラメータに対して、重度の腎機能障害被験者とマッチさせた対照群（腎機能正常者）との間に認められた差。
- 中等度の腎機能障害被験者とマッチさせた対照群（腎機能正常者）との間に認められた、LNF及びRTVのAUC_{0-inf}、AUC_{0-t}、C_{max}などのPKパラメータの差。

安全性：

- 治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、試験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現率
- 標準的な臨床検査結果（化学検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図所見において、臨床的に有意なベースラインからの変化
- 特に注目すべき有害事象も評価した

一般に、反復投与試験では胃腸関連の有害事象は既知の副作用であるが、本単回投与試験では特定の事象パターンは予測されなかった。

統計手法：

被験者数：

被験者数は臨床的判断に基づいて選択された数であり、統計的検出力の計算に基づいた数ではなかった。

解析対象集団：

PK 解析対象集団：

PK 解析対象集団には、経時的な PK 評価用検体の採取をすべて完了し、LNF+RTV 単回投与後に PK パラメータの生成が可能な被験者が含まれた。

PK ANOVA 解析対象集団：

PK ANOVA 解析対象集団は、C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf} を含む主要な PK パラメータのそれぞれについて定義した。特定の主要パラメータの PK ANOVA 解析対象集団には、被験者（重度又は中等度の腎機能障害）及びそれに対応する健康な対照群の両方が単回投与を完了しており、かつ、主要な PK パラメータの比較用に、両被験者の主要な PK パラメータの推定値を得るための十分な PK サンプルを採取している被験者が含まれた。

安全性解析対象集団：

安全性解析対象集団は、治験薬の投与量を一部でも服用した被験者と定義した。

解析：

PK 解析：

個々の血漿中濃度-時間データを用いて、R version 3.5.0 以降のノンコンパートメント PK 解析を用いた PK パラメータを算出した。重度及び中等度の腎機能障害群並びにマッチさせた対照群の両群において、LNF+RTV の単回投与に対する算術平均、変動係数（%CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値、並びに観察数を含む記述統計量を算出した。重度及び中等度の腎機能障害群並びにマッチさせた対照群における、LNF+RTV の自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} について ANOVA を行った。すべての群で LNF+RTV の自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max} に対して、重度又は中等度の腎機能障害被験者とマッチさせた腎機能正常被験者との間の幾何平均（GM）比及び関連する 90%（信頼区間［CI］）を算出した。T_{max} は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析する。

安全性解析：

すべての安全性のデータは、重度及び中等度の腎機能障害群並びにマッチさせた対照群ごとに要約した。連続変数については、n、平均値、SD、最小値及び最大値を用いて治療別にデータを要約した。カテゴリー変数については、頻度及び割合を用いてデータを要約した。すべての安全性のデータを一覧表にした。

結果

薬物動態の結果：

重度の腎機能障害：

- 重度の腎機能障害被験者では、マッチさせた対照被験者と比較してLNFの曝露量の増加が認められた。
- PKの被験者内変動が大きいのは、被験者数が少ないために外れ値の影響が大きい可能性がある。
- 重度の腎機能障害被験者におけるLNFのT_{max}は、マッチさせた対照被験者と比較して、有意差は認められなかった。
- 重度の腎機能障害被験者では、ロナファルニブのCL/Fが45%低下し、$T_{1/2}$は腎機能が正常な被験者と比較して48%延長した。
- 重度の腎機能障害被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して、リトナビルの曝露量は増加した。
- LNFと同様に、RTVのPKの被験者内変動が大きいのは、被験者数が少ないために外れ値の影響が大きい可能性がある。
- 重度の腎機能障害被験者におけるRTVのT_{max}は、マッチさせた対照被験者と比較して、有意差は認められなかった。
- 重度の腎機能障害を有する被験者では、リトナビルのクリアランスは32%低かったが、$T_{1/2}$は14%

短縮した。

中等度の腎機能障害：

- 中等度の腎機能障害被験者では、マッチさせた対照群と比較して有意ではないが、LNFの吸収率が低かった。
- 中等度の腎機能障害被験者では、マッチさせた対照群と比較して、LNFのAUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}が増加する傾向が認められた。
- 中等度の腎機能障害被験者のT_{max}は、マッチさせた対照群と比較して有意差は認められなかった。
- 注目すべきは、中等度の腎機能障害者被験者では、重度の腎機能障害被験者と比較して、LNFの総曝露量（AUC_{0-inf}）が高い傾向が認められたが、重度の腎機能障害被験者のAUC_{0-inf}に対する%GMCVは、中等度の腎機能障害被験者と比較して69%高かったことである。この知見に関しても同様に、外れ値の影響を大きく受ける非常に少ない被験者数が関係している可能性がある。
- 中等度の腎機能障害被験者では、ロナファルニブのCL/Fが22%低下し、腎機能が正常な被験者と比較して、$T_{1/2}$が55%延長した。
- 中等度の腎機能障害被験者におけるリトナビルの曝露量は、マッチさせた対照群と比較して低下し、被験者内変動は大きかった。
- 中等度の腎機能障害被験者におけるRTVのT_{max}は、マッチさせた対照群と比較して有意差は認められなかった。
- リトナビルのクリアランスはわずかに上昇（16%）し、$T_{1/2}$は同程度であった。

<u>安全性の結果</u>：

- LNF+RTVによる治療は概して忍容性が良好であった。試験期間中に死亡例は認められず、有害事象による試験中止は認められなかった。
- 重度の腎機能障害被験者1例で、重篤な有害事象であるグレード3の慢性閉塞性肺疾患が発現し、LNF及びRTVのいずれとも関連なしと評価された。
- 全体として、5例（27.8%）の被験者で8件の有害事象が発現した（重度の腎機能障害被験者の3例［75.0%］に4件、中等度の腎機能障害被験者の1例［20.0%］に1件、中等度腎機能障害群に対応する対照群の1例［20.0%］に3件）。重度腎機能障害群に対応する対照群については有害事象の報告はなかった。
- 重度の腎機能障害被験者では、1例（25.0%）でLNF及びRTVに関連する可能性があると考えられる1件の有害事象が発現した。中等度の腎機能障害被験者では、1例（20.0%）でLNF及びRTVとの関連性が「おそらく関連あり」と判定された有害事象が1件報告された。中等度腎機能障害群に対応する対照群の1例（20.0%）で2件の有害事象が発現し、これらは明らかに関連ありと判定され、1件の有害事象はLNFとRTVの両方に関連する可能性が「おそらくあり」と評価された。
- 最大重症度別では、重度の腎機能障害被験者の2例（50.0%）でグレード3の有害事象が2件報告された。
- FU/ET来院時にALT値の上昇が認められた被験者は、重度の腎機能障害被験者の1例であった。その他の被験者については、化学検査、血液学的検査及び尿検査において臨床的に意味のある所見は認められなかった。臨床的に意味のあるPE又は心電図の結果は報告されなかった。

結論：

重度の腎機能障害被験者では、腎機能が正常なマッチさせた対照被験者と比較して、LNF の曝露量の増加が認められた。PK 変動は大きかったが、その増加の大きさは臨床的に意味があった。中等度の腎機能障害被験者では、その効果は不明確であった。

全体として、本試験では LNF+RTV 単回投与後の有害事象の発現率は低く、発現した有害事象に特定のパターンはなかった。本試験中、安全性に懸念は認められなかった

報告日：20■ 年■ 月■ 日

2.12. P02673 試験

標題：
SCH66336： SCH66336（ロナファルニブ）の薬物動態に対する年齢及び性別の影響（治験実施計画書番号：P02673）

治験責任医師： [redacted], MD

治験実施施設：

[redacted]

出版物（参照）：なし

治験期間（年）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 | **開発の相：**第 I 相

目的：
本試験の主要目的は、SCH66336 単回投与を受けた被験者を対象として SCH66336 の薬物動態に対する年齢及び性別の影響を評価することであった。

方法：
本試験は健康被験者を対象とした単施設単回投与試験である。標準的な朝食後に、各被験者に対して SCH66336 100 mg を投与した。SCH66336 濃度を測定する目的で、治験薬投与直前並びに投与後 1、2、3、4、6、8、10、12、15、18、24、36、48、60 及び 72 時間に血液検体を採取した。血漿中 SCH66336 濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定され、定量下限は 5.00 ng/mL であった。安全性評価は、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査結果（全血球数［CBC］、血液生化学検査及び尿検査）のデータに基づいて実施され、これらのデータは治験実施計画書に規定された時期に収集された。

被験者数：被験者 48 例が登録され、48 例が計画通り試験を完了した。

診断及び主な組入れ基準：
ボディ・マス・インデックス（BMI）が 17～31 kg/m^2 の年齢 18～45 歳又は 65 歳以上の男女。病歴、身体検査、心電図及び定期臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、薬物スクリーニング、ヒト免疫不全ウイルス［HIV］検査、B 型/C 型肝炎検査及び尿検査）のデータに基づいて、臨床的に重要な疾患を有さない者。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
SCH66336 カプセル、100 mg 単回、経口投与、ロット番号：[redacted]。

投与期間：各被験者に対して SCH66336 100 mg を単回投与した。

参照治療、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：
安全性を評価するため、治験実施計画書に規定された時期に身体検査、心電図、バイタルサイン及び臨床検査を実施し、有害事象の記録を行った。治験実施計画書に規定された時期に血液検体を採取し、SCH66336 の薬物動態パラメータを測定した。

統計手法：
各時点における薬物動態パラメータ及び血漿中濃度データの要約統計量（平均値、標準偏差及び変動係数）を示した。血中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）値の対数変換を、性別及び年齢、並びにそれらの交互作用に関する用語を用いた二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて分析した。交互作用が有意でない場合は、主効果モデルを利用した。性別及び年齢に対する SCH66336 の相対的経口バイオアベイラビリティを、対数変換した AUC 及び C_{max} 値の比率を用いて評価し、これらの相対的経口バイオアベイラビリティの推定値の 90%信頼区間を算出した。

結果：

薬物動態：

SCH66336 の C_{max} 及び AUC（I）値における性別交互作用による年齢は認められなかった（p>0.05）。したがって、各パラメータでは、それぞれ性別及び年齢が及ぼす影響について対数変換した AUC 及び C_{max} 値の統計的推測値を、2 つの因子（性別と年齢）に対する主効果の用語を設けた ANOVA モデルを用いてプールしたデータから取得した。

性別の影響：

女性の SCH66336 の AUC（I）は、男性と比較して有意に高かった（44%）。性別が C_{max} に及ぼす影響は、AUC（I）と比較して少なかった（26%）。

年齢の影響：

年齢が SCH66336 の AUC（I）に及ぼす有意な影響が認められた。高齢者の AUC（I）値は、若年者と比較して 59%高かった。年齢が C_{max} に及ぼす影響は、AUC（I）と比較して少なかった（27%）。

SCH66336 100 mg 単回経口投与後の SCH66336 の平均薬物動態パラメータ
（年齢及び性別により分類）

		年齢による影響				性別による影響			
		若年被験者[a]（n=24）		高齢被験者[b]（n=24）		男性[c]（n=24）		女性[d]（n=24）	
パラメータ	単位	平均値	CV	平均値	CV	平均値	CV	平均値	CV
C_{max}	ng/mL	229	46	291	45	237	54	283	40
T_{max}[e]	時間	6（4～15）	NA	8（6～15）	NA	6.0（4～15）	NA	7.0（6～15）	NA
AUC（I）	ng・hr/mL	2505	63	3870[f]	48	2638[f]	64	3685	51
AUC（tf）	ng・hr/mL	2446	64	3648	51	2495	65	3599	52
t½	時間	3.93	34	4.77[f]	27	4.01[f]	37	4.66	25
CL/F	mL/min	909	59	561[f]	56	887[f]	59	596	62
Vd/F	L	279	48	221[f]	62	274[f]	51	229	59
tf	時間	26.1	30	31.3	23	26.4	28	31.0	25

a：18～45 歳、若年男女のデータを統合した。
B：65 歳以上、高齢男女のデータを統合した。
C：若年及び高齢男性のデータを統合した。
D：若年及び高齢女性のデータを統合した。
E：中央値（範囲）
f：n=23

SCH66336 100 mg 単回経口投与後の対数変換した SCH66336 の C_{max} 及び AUC（I）値の統計的比較

効果	パラメータ	p 値	相対的バイオアベイラビリティ[a]	信頼区間[b]
性別	C_{max}	0.129	126	98.4-161
（女性／男性）	AUC（I）	0.022	144	112-187
年齢	C_{max}	0.116	127	99.2-162
（高齢者／若年者）	AUC（I）	0.005	159	123-205

a：パーセント幾何平均比。
B：幾何平均比の 90%信頼区間

安全性：

全体として、48 例中 5 例（10%）が試験期間中に試験治療下で発現した有害事象を報告し、そのうち 1 例は若年男性（8%）、1 例は若年女性（8%）、3 例は高齢女性（25%）であった。報告された有害事象は、頭痛（若年女性 1 例、高齢女性 1 例）、霧視（高齢女性 2 例）、傾眠（若年男性 1 例）及び下痢（高齢女性 1 例）であった。高齢女性 2 例において、投与後約 1～1.5 時間に短時間（約 20 分～1 時間）の軽度の霧視が報告された。治験担当医師は、これらの有害事象と治験薬について関連性があるかもしれないと考えたが、SCH66336 の血漿中濃度が上昇したにもかかわらず視覚変化の訴えが解消したことから、これらの訴えと治験薬との関連性がないことが示された。有害事象はいずれも軽度であり、治験担当医師は、いずれも投与との因果関係ありと判定した。生命を脅かす有害事象は報告されなかった。有害事象又は臨床検査における性差又は年齢による差は認められなかった。

結論：

SCH66336 単回経口投与後の SCH66336 全身曝露量（AUC）は、男性よりも女性で有意に高く、また若年者よりも高齢者で有意に高かった。若年男性における全身曝露量が最も低かった。若年男性の AUC（I）値は、他のどの年齢群及び性別群よりも約 50%低かった。SCH66336 単回投与は、全年齢群及び性別群において安全であり、忍容性も良好であった。

報告日:20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.13. P00393 試験

標題：SCH 66336：ケトコナゾールが SCH66336 の薬物動態に及ぼす影響。非盲検、2 way クロスオーバー試験（治験実施計画書番号：P00393）

治験責任医師：[redacted], M.D.

出版物（参照）：なし

治験期間（年）：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	**開発の相：**第 I 相

目的：
本試験の目的は、CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾールが SCH66336 50 mg 単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を明らかにすることであった。

方法：
本試験は、無作為化、非盲検、2 way クロスオーバー試験であった。本試験は、最長 3 週間の外来スクリーニング期及び最短 14 日間の投与間隔をあけた 2 回の入院治療期で構成された。各入院治療期間中、被験者は治験実施医療機関内に約 7 日間滞在し、それぞれの期間に次の 2 つの治療を受けた。治療 A では、Day 1～5 にプラセボのカプセルを 1 カプセル、Day 5 に SCH66336 カプセル 50 mg を 1 カプセル投与した。治療 B では、Day 1～5 にケトコナゾール錠 200 mg を 1 錠、Day 5 に CH66336 カプセル 50 mg を 1 カプセル投与した。安全性及び薬物動態評価のため、事前に規定した時点で血液検体を採取した。試験期間中、被験者を継続的に観察し、有害事象の発現について質問した。すべての血漿サンプルおいて、バリデートされた LC-MS/MS 法（LOQ 5.00 ng/mL）を用いて SCH66336 の濃度を測定した。

被験者数：16 例の男女成人健康被験者を無作為割付けし、全例が試験を完了した。

診断及び主な組入れ基準：
年齢 25～60 歳のボディ・マス・インデックス（BMI）が 19~27 kg/m^2 の男女成人健康被験者を本試験に登録した。被験者は、病歴、身体検査、心電図、及び定期臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、薬物スクリーニング、ヒト免疫不全ウイルス［HIV］、B 型／C 型肝炎、及び尿検査）のデータに基づいて、臨床的に重要な疾患を有さないこととした。14 日間の休薬期間を設け、各投与期間を分けた。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
SCH66336 カプセル、50 mg、経口投与、ロット番号：[redacted]。プラセボカプセル（規格番号：4）、ロット番号：[redacted]。

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
ケトコナゾール 200 mg 錠（Nizoral®；ヤンセンファーマ）200 mg/日、ロット番号：[redacted]。

投与期間：プラセボ又はケトコナゾール（200 mg）を 5 日間投与した後、両投与群ともに、Day 5 の午前 8 時頃に SCH66336 カプセル 50 mg を単回投与した。各投与後 48 時間、被験者を追跡した。各被験者を、本クロスオーバー試験の両方の入院治療期に登録した。14 日間の休薬期間を設け、各投与期間を分けた。

評価基準：
安全性評価のため、試験期間を通じて身体検査、心電図、バイタルサイン及び臨床検査を実施し、有害事象の記録を行った。薬物動態評価を目的に、SCH66336 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC、CL/F、及び $t_{1/2}$）を測定するため、クロスオーバーの各期間、48 時間にわたり（SCH66336 投与に対する）血液検体を採取した。

統計手法：

各時点の血漿中濃度データ及び両治療から得られた薬物動態パラメータについて、平均値、標準偏差、変動係数を含む要約統計量を示した。

元のスケール及び対数変換した薬物動態パラメータについて、投与の順、同一順序内の被験者、投与期間及び治療方法による影響を抽出するクロスオーバー分散分析（ANOVA）モデルを用いて分析した。これらの分析の残差を被験者内変動の推定値として用いた。SCH66336 の相対的経口バイオアベイラビリティは、対数変換した C_{max} 及び AUC 値に基づき、治療 A（プラセボと SCH66336 の併用投与）に対する治療 B（ケトコナゾールと SCH66336 の併用投与）の比率で表した。また、これらの相対的経口バイオアベイラビリティの推定値の 90%信頼区間及び有意水準 α が 0.05（両側）で各治療法間の 20%の差を検出する検出力も算出した。

予備的解析では、分散分析より算出した期待値から逸脱した値のスチューデント化された範囲を検討し、いずれかの値が 3 を超えるかどうかを確認することによる、薬物動態パラメータにおける極値の検討を含めた。外れ値が解析結果に及ぼす影響を評価した。

結果：

被験者の内訳：16 例（女性 14 例／男性 2 例）が本試験に登録され、16 例全例が両方の治療期間を完了した。

人口統計学的及び基準値の特性：体重 48～83kg（平均 70.6 kg）で 25～53 歳（平均 41.8 歳）の男女成人健康被験者 16 例（男性 2 例及び女性 14 例）を登録し、全例が試験を問題なく完了した。15 例が黒人、1 例が白人であった。

臨床薬理試験：

薬物動態：プラセボ又はケトコナゾールとともに SCH66336 を経口投与した場合の SCH66336 の薬物動態パラメータの平均値を下表に要約した。

ケトコナゾールとの併用又は非併用で投与した場合の SCH66336 の薬物動態パラメータ平均値（%CV）

パラメータ		SCH66336 + プラセボ [a]		SCH66336 + ケトコナゾール [a]	
		平均値	%CV	平均値	%CV
C_{max}	ng/mL	141	41	507	33
T_{max} [b]	時間	3	1.5-6	4	2-5
AUC	ng・hr/mL	758	45	3841	36
t½	時間	2.68	21	3.99	17
CL/F	mL／分	1333	46	246	38
Vdarea/F	L	300	46	83.0	34

a：n=16

b：中央値及び範囲

対数変換した薬物動態パラメータの統計学的比較を下表に示す。

対数変換した SCH66336 の C_{max} 及び AUC の統計学的比較

パラメータ	p 値	相対的バイオアベイラビリティ [a]（%）	信頼区間 [b]
C_{max}	0.001	370	304-449
AUC（tf）	0.001	536	425-677
AUC（I）	0.001	525	418-657

a：治療 A に対する治療 B の比率で表す

b：対数変換したデータに基づく 90%信頼区間

治療 A = SCH66336 50 mg + プラセボ

治療 B = SCH66336 50 mg + ケトコナゾール

ケトコナゾールは SCH66336 の経口バイオアベイラビリティを有意に上昇させた。SCH66336 単独投与時と比較したケトコナゾール併用投与時の SCH66336 の相対的経口バイオアベイラビリティは、対数変換した C_{max} 及び AUC（I）値に基づき、それぞれ 370%及び 525%であった。ケトコナゾールと併用時の SCH66336 の経口バイオアベイラビリティの増加は、CYP3A4 を介した SCH66336 の代謝の阻害及び／又は消化管における P 糖蛋白質の阻害による可能性が高い。
ケトコナゾールとともに SCH66336 を経口投与したときの被験者間変動（%CV）は、SCH66336 単独投与時と比較して低かった（C_{max}：33 対 41%、AUC：36 対 45%）。被験者内変動は約 34%であった。絶食下で経口投与後、SCH66336 は速やかに吸収された。ケトコナゾールは SCH66336 の吸収速度に影響を及ぼさなかった。SCH66336 は速やかに消失した。ケトコナゾールとの併用又は非併用で SCH66336 を経口投与した場合、平均半減期はそれぞれ 4.0 及び 2.7 時間、平均全身クリアランス（CL/F）はそれぞれ 246 及び 1333mL/min であった。SCH66336 単独投与と比較して、ケトコナゾールと SCH66336 の併用投与後の有意な $t_{1/2}$ の延長及び CL/F の低下（$p<0.001$）は、ケトコナゾールが SCH66336 代謝を阻害することを示している。

安全性：

全体として、16 例中 12 例（75%）で試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が報告され、最も頻繁に報告されたものは頭痛（16 例中 8 例、50%）、消化不良（16 例中 6 例、38%）であった。ケトコナゾールとの併用投与後 11 例（69%）で有害事象が報告されたのに対し、SCH66336 及びプラセボ投与後は 16 例中 8 例（50%）であった。ケトコナゾールとの併用投与後に、報告頻度が高かった有害事象は頭痛であった（16 例中 7 例［44%］、対してケトコナゾール非併用時は 16 例中 4 例［25%］）。SCH66336 投与例に認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。2 例で中等度の頭痛が報告され、各治療群で 1 例であった。重度の有害事象は報告されなかった。いずれの有害事象も後遺症なく回復した。有害事象による本試験への参加中止例は認められなかった。重度又は重篤な有害事象は報告されなかった。

結論：

- 男女健康被験者に対するSCH66336 50 mgの単回経口投与は安全であり、忍容性は概ね良好であった。
- ケトコナゾールはSCH66336経口投与後のバイオアベイラビリティを有意に（$p<0.001$）増加させたが、SCH66336の吸収速度には影響を及ぼさなかった。SCH66336を単回投与時の曝露量は、ケトコナゾールの反復投与後にSCH66336を投与した場合と比べて、約5倍高かった。
- シトクロムP450 3A4を阻害する化合物と併用してSCH66336を投与する場合は注意が必要である。

報告日:20■ 年■ 月■ 日

2.14. EIG-LNF-007 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブとリトナビルの併用

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康男女被験者を対象としたロナファルニブ+リトナビル単回投与時の薬物動態に関する、第 I 相、単施設、非盲検、1 シークエンス、クロスオーバーCYP3A 誘導薬物間相互作用評価試験及び 1 シークエンス、クロスオーバー、食事の影響評価試験

治験責任医師： [redacted], MD

治験実施施設：
[redacted]

公表文献（参考）：なし

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の被験者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：

- 健康成人男女被験者を対象に、ロナファルニブ（LNF）+リトナビル（RTV）単回投与時の薬物動態（PK）に対するリファンピシン（強力なシトクロムP450［CYP］3A誘導剤）反復投与の影響を評価する。
- 健康成人男女被験者を対象に、LNF + RTV単回投与時のPKに対する食事（高脂肪／高カロリーの標準的な朝食）の影響を空腹時と比較して評価する。

副次目的：

- 健康成人男女被験者を対象に、食後（高脂肪／高カロリーの標準的な朝食）及び空腹時のLNF + RTV単回投与（リファンピシン反復投与併用時及び非併用時）の安全性及び忍容性を評価する。

方法：
本試験は、第 I 相、単施設、1 シークエンス、2 期、クロスオーバー、薬物間相互作用（DDI）試験及び 1 シークエンス、食事の影響試験であった。本試験では、第 1 群を対象として、LNF + RTV 経口単回投与時の PK に対するリファンピシン（CYP3A 誘導剤）経口反復投与の影響を、LNF + RTV のみで投与した場合と比較して評価した。並行して、第 2 群を対象として、LNF + RTV 単回投与時の PK に対する食事（高脂肪／高カロリーの標準的な朝食）の影響を、LNF + RTV を空腹時に単回投与した場合の PK と比較して評価した。
健康被験者計 36 例（第 1 群 18 例、第 2 群 18 例、各群内で男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録予定であった。被験者は、試験実施開始前に 2 つの投与群（第 1 群［CYP3A 誘導評価］又は第 2 群［食事の影響評価］）のいずれかに組み入れられた。被験者の参加期間は、スクリーニング期間（2～28 日間）、投与期間（最長 8 日間）及び追跡調査期間（最長 7 日間）を含む最長計 49 日間であった。
CYP3A 誘導評価（第 1 群）：
第 1 期：

被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインした。Day 1 の朝、空腹時（10 時間以上の一晩絶食後）に LNF 50 mg + RTV 100 mg を約 240 mL の水とともに単回投与し、投与後さらに 3 時間絶食させた。投与後 24 時間（Day 1 及び Day 2、臨床研究ユニット滞在下）まで、並びに投与後 48、72 及び 96 時間（Day 3～5、臨床研究ユニット非滞在下）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 4 日間の休薬（Day 2～5）を完了した。

第 2 期：

Day 5 の午後に被験者は臨床研究ユニットにチェックインし、Day 14 の朝に投与後 24 時間の PK 評価用検体を採取するまで臨床研究ユニットに滞在した。Day 6～12 まで、朝食を摂取する 1 時間前に、リファンピシン 600 mg を 240 mL の水とともに投与し、服薬確認も直接行った。被験者は Day 12 の夕方から 10 時間の一晩絶食とした。Day 13 の朝、リファンピシン 600 mg 1 日 1 回と併用して、LNF 50 mg + RTV 100 mg を 240 mL の水とともに最終投与し、投与後さらに 3 時間絶食させた。投与後 24 時間（Day 14、臨床研究ユニット滞在下）まで、並びに投与後 48、72 及び 96 時間（Day 15～17、臨床研究ユニット非滞在下）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は Day14 の午前中に臨床研究ユニットを退院し、退院後 5～7 日（Day 19～21）以内に電話での安全性に関する追跡調査を完了した。

食事の影響評価（第 2 群）：

第 1 期：

被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインした。Day 1 の朝、10 時間の一晩絶食後に食事（高脂肪／高カロリーの標準的な朝食）を摂取させ、LNF 50 mg + RTV 100 mg を単回投与した。被験者に 30 分かけて食事（高脂肪／高カロリーの朝食）をすべて摂取させ、食後 5 分以内に LNF + RTV を約 240 mL の水とともに投与した。

被験者は投与後、3 時間の絶食とした。投与後 24 時間（Day 1～2、臨床研究ユニット滞在下）まで、並びに投与後 48、72 及び 96 時間（Day 3～5、臨床研究ユニット非滞在下）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 4 日間の休薬（Day 2～5）を完了した。

第 2 期：

Day 5 の午後、被験者は臨床研究ユニットに戻った。Day 6（第 2 期）の空腹時に（10 時間の一晩絶食後）、LNF 50 mg + RTV 100 mg を 240 mL を水とともに投与し、投与後さらに 3 時間絶食させた。投与後 24 時間（Day 6～7、臨床研究ユニット滞在下）まで、並びに投与後 48、72 及び 96 時間（Day 8～10、臨床研究ユニット非滞在下）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は Day 7 に臨床研究ユニットを退院し、退院後 5～7 日（Day 12～14）以内に電話での安全性に関する追跡調査を完了した。

薬物動態評価用検体採取：

CYP3A 誘導（第 1 群）：

Day 1～5（第 1 期）及び Day 13～17（第 2 期）における LNF + RTV の血漿中濃度を測定するため、投与前（0 時間、投与前 60 分以内）及び投与後（0.5、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後［臨床研究ユニット滞在下］並びに 48、72 及び 96 時間後［臨床研究ユニット非滞在下］）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

食事の影響（第 2 群）：

Day 1～5（第 1 期）及び Day 6～10（第 2 期）における LNF + RTV の血漿中濃度を測定するため、投与前（0 時間、投与前 60 分以内）及び投与後（0.5、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後［臨床研究ユニット滞在下］並びに 48、72 及び 96 時間後［臨床研究ユニット非滞在下］）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準：

以下の基準をすべて満たしている者を、本試験への参加に適格とした。

1. スクリーニング時の年齢が18～55歳の成人男女。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（12箇月間の自然無月経と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニ

ング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。

b. 男性の場合、男性及びそのパートナーが試験期間中及び試験終了後90日間、適切な避妊法（バリア法を含む）を用いることに同意する。男性又はそのパートナーに対する適切な避妊法には、殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、コイル（子宮内避妊器具）、外科的避妊手術、精管切除、経口避妊薬、プロゲステロンデポー注射、プロゲステロンインプラント、NuvaRing®、及びOrtho Evra®が含まれた。禁欲は適切な避妊方法とみなされなかった。性的に不活発な男性がその後活発になった場合、男性及びそのパートナーは医学的に認められた避妊法を用いた。

2. 男性は退院後90日間精子提供を控える。
3. 病歴、身体検査及び臨床検査に基づいて医学的に健康である。臨床検査結果が基準値範囲内である。臨床検査結果が基準値範囲外であった男女については、治験責任医師又は専門家によって検査結果が臨床的に重要ではないと判断された。
4. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である（5分間座位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90～140 mmHg
   b. 拡張期血圧：50～90 mmHg
   c. 心拍数：45～100 bpm

注：バイタルサインが上記の範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼさないと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

5. スクリーニング時のボディ・マス・インデックス（BMI）が18～32 kg/m^{2}である。
6. 30分以内に高脂肪／高カロリーの朝食をすべて摂取する意思があり、また摂取できる者。
7. 同意文書へ署名する意思があり、また署名できる者。
8. 治験責任医師及び専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守できる者。

除外基準：

選択基準を満たしていないか、以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

1. 投与前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
2. 投与前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。
   注：投与の 21 日以上前のインフルエンザワクチンの投与は許容された。
3. スクリーニング前6箇月以内にLNF又はRTVいずれかの投与を受けた。
4. リファンピシンの投与歴を有する（第 1 群のみ）。
5. 処方薬若しくは市販薬（OTC 医薬品）、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンの投与を投与前 14 日以内に受けた、及び臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。
6. 被験薬の医薬品添加物に対する重篤な副作用歴又は過敏症の既往歴を有する（治験担当医師及び治験依頼者が本治験と関連がないと判断した副作用を除く）。
   a. LNF：ポビドン、ポロキサマー188、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウム
   b. RTV：コポビドン、無水リン酸水素カルシウム、ソルビタンモノラウレート、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリルフマル酸ナトリウム、ヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコール400、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ポリエチレングリコール3350、コロイド状二酸化ケイ素、及びポリソルベート80
   c. リファンピシン（第1群のみ）：トウモロコシデンプン、赤色104号、青色1号、赤色40号、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、及び二酸化チタン
7. 腎疾患の既往歴を有する又は腎機能検査結果に有意な異常が認められた（スクリーニング時にCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニン・クリアランスを治験担当医師が許容できないと判断した場合）。

8. 肝疾患の既往歴を有する又はスクリーニング時の肝機能検査結果に有意な異常が認められた（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。
   注：間接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%未満である場合は許容された。
9. 臨床的に重要な既往歴（精神、腎臓、肝臓、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸の異常）を有する。
10. 投与前14日以内に何らかの活動性感染症に罹患した（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
11. 投与前2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
12. スクリーニング時及び／又はDay -1の尿検査によって薬物乱用が陽性。
13. 第1期Day 1前3箇月以内及びに試験期間中のタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
14. スクリーニング時及び／又はDay -1のアルコール呼気検査が陽性。
15. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HbsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型若しくはHIV 2型が陽性。
16. Day 1前6箇月以内に大手術歴を有する。
17. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。
18. 治験担当医師がLNF + RTVの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した外科的又は内科的疾患を有する。
19. 身体検査、臨床検査又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
    a. スクリーニング時又はベースライン時に、Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で450 msec超若しくは女性で470 msec超であるか、低T波若しくは平低T波により間隔測定値の信頼性が損なわれる。
    b. 治験責任医師が臨床的に重要と判断したその他の心電図異常。
    c. スクリーニング時のバイタルサイン測定で心拍数が45 bpm以下又は100 bpm超である（5分間座位で安静後に測定）。
20. 低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
21. スクリーニング時の尿糖が陽性。
22. 高脂肪／高カロリーの朝食をすべて摂取することができない（第2群のみ）。
23. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）。
24. 安全性及び／又は忍容性の測定に干渉を及ぼす可能性のある併発症を有する。
25. 投与前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
26. 服薬ができない又は困難である。
27. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
28. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
29. 治験担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与している、並びに職員又は治験担当医師の家族である。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された男女は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を再実施（1 回）する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

リファンピシン（300 g カプセル×2）、ロット番号：[redacted]
ロナファルニブ（50 mg カプセル×1）、ロット番号：[redacted]
リトナビル（100 mg 錠×1）、ロット番号：[redacted]
被験薬はそれぞれ約 240 mL の水とともに経口投与した。

投与期間：

第 1 群：Day 6 及び 13 に、LNF + RTV（LNF 50 mg + RTV 100 mg）を 1 回経口投与
Day 6～13 に、リファンピシン（600 mg）を 8 日間連続経口投与

第 2 群：Day 1 に、LNF + RTV（LNF 50 mg + RTV 100 mg）を 1 回経口投与（食後投与）
Day 6 に、LNF + RTV（LNF 50mg+RTV 100mg）を 1 回経口投与（空腹時投与）

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：

薬物動態：

- 第1群及び第2群から得られたLNF及びRTVのPKパラメータの推定値
- 第1群における、リファンピシン併用時及び非併用時におけるLNF及びRTVのPKパラメータ（0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}inf}$］、初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}t}$］及び最高血漿中濃度［C_{max}］）の差
- 第2群における、食後投与及び空腹時投与のLNF及びRTVのPKパラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}）の差

安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現率。
- 標準臨床検査（化学的検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン及び心電図所見におけるベースラインからの臨床的に重要な変化。
- 特に注目すべき有害事象についても評価する。

統計手法：

被験者数：

被験者約 36 例（第 1 群 18 例、第 2 群 18 例）が登録予定であった。この被験者数は臨床的判断に基づいて選択された数であり、統計的検出力の計算に基づいた数ではなかった。

解析対象集団：

第 1 群（LNF + RTV のみ単回投与と LNF + RTV +リファンピシンの比較）：

- PK解析集団には、LNF + RTV単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体が採取された被験者が含まれた。
- PK分散分析（ANOVA）解析対象集団には、LNF + RTV両剤の単回投与を受け、8日間のリファンピシン投与レジメンを完了し、LNF + RTV単回投与後（リファンピシン非併用時［Day 1］及び併用時［Day 13］）にLNF及びRTVのPKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体が採取された被験者が含まれた。

第 2 群（食後と空腹時の LNF + RTV 単回投与の比較）：

- PK解析集団には、LNF + RTV単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体が採取された被験者が含まれた。
- PK ANOVA解析対象集団には、LNF + RTV両剤の単回投与（食後投与及び空腹時投与）を受け、食後投与（Day 1）及び空腹時投与（Day 6）におけるLNF及びRTVのPKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体が採取された被験者が含まれた。

両群の安全性解析対象集団は、被験薬の投与を受けたすべての被験者を対象とした。

解析：

薬物動態解析：

第 1 群（LNF + RTV のみ単回投与と LNF + RTV +リファンピシン）及び第 2 群（食後と空腹時の LNF + RTV 単回投与）について、算術平均、変動係数（%CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び測定回数数などの記述統計量を算出した。LNF + RTV 単回投与（第 1 群及び第 2 群）について PK パラメータ値を作成した。$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について幾何平均及び幾何 CV を示した。その他の PK パラメータについて、中央値、最小値、最大値及び測定回数を算出した。濃度データについて推測統計は実施しなかった。データはすべて、被験者ごとの一覧表に示した。各

被験者のプロット及び対数変換した濃度-時間データの平均値を示した。データは、実際の時間ではなく、予定された時間ごとにプロットした。
第 1 群（LNF + RTV のみ投与［対照］及びリファンピシンとの併用投与［試験］）及び第 2 群（LNF + RTV 空腹時投与［対照］及び食後投与［試験］）における、LNF 及び RTV の自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について混合モデル ANOVA を行った。
このモデルにおける投与間の差（試験-対照）の最小二乗平均（LSM）及びその差の 90%信頼区間（CI）を測定した。
LSM の比率は、自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} に関する分析から、投与 LSM 間のべき乗の差を用いて算出した。これらの比率は、第 1 群（LNF + RTV + リファンピシン［試験］と LNF + RTV のみ［対照］）及び第 2 群（LNF + RTV 空腹時投与［対照］及び食後投与［試験］）の対照投与に対するパーセンテージで表した。90% CI の比率は、自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の解析から得られた LSM 間のべき乗の CI を用いて算出した。
90% CI が 0.8～1.25 の範囲内であれば、LNF + RTV の PK に対するリファンピシン又は食事の影響はないと結論付けられた。
最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。投与群間の差の中央値及びそれに対応する差の 90% CI を算出した。
安全性解析：
連続変数については、n、平均値、SD、最小値及び最大値を用いて投与別にデータを要約した。カテゴリー変数については、頻度及び割合を用いて投与別にデータを要約した。

結果

薬物動態解析の結果：

第 1 群（リファンピシンとの併用）：

- LNF + RTVを強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシンと併用投与した場合、LNF及びRTV単回投与の曝露量が大幅に減少した。
- リファンピシン併用投与時のLNF及びRTVのT_{max}は、LNF + RTVのみを投与したときと比較して約2時間早かった。
- リファンピシン併用投与時のLNF及びRTVのクリアランス値は、LNF + RTVのみを投与したときと比較して上昇した。
- LNF + RTVをリファンピシン反復投与と併用した場合、LNF単回投与時のC_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$の幾何平均比（GMR）は、リファンピシン非併用時のPK変数のそれぞれ約8%、1.5%及び1.9%であった。
- LNF + RTVをリファンピシン反復投与と併用した場合、RTV単回投与時のC_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$のGMRは、LNF + RTVのみで投与した場合のPK変数のそれぞれ約28%、7%及び7%であった。
- これらの結果から、LNF + RTVと強力なCYP3A誘導剤との併用は避けるべきである。

第 2 群（食事の影響）：

- 高脂肪／高カロリーの標準的な朝食後のLNF + RTV単回投与により、LNFの曝露量が中等度に増加したが、RTVの曝露量については変化しなかった。
- Wilcoxonの符号順位検定に基づくと、食後にLNF + RTVを投与した場合、LNFのT_{max}は約4時間遅延した。
- 高脂肪／高カロリーの標準的な朝食後にLNF + RTVを投与した場合、LNF単回投与時のC_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$値は、空腹時にLNF + RTVを投与した場合と比較して、それぞれ約17%、26%、27%（GMR）増加した。
- 高脂肪／高カロリーの標準的な朝食後にLNF + RTVを投与した場合、RTV単回投与時のC_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$のGMRは、空腹時にLNF + RTVを投与した場合のPK変数のそれぞれ約97%、85%及び88%であった。
- これらの結果から、LNFの曝露量を最大にするためには、LNF + RTVは食後投与とすべきである。
-

安全性の結果：

第1群（リファンピシンとの併用）：

- LNF + RTV単回投与（2回）に対する忍容性は概ね良好であった。死亡、SAE又はその他の有意な有害事象は認められなかった。
- 有害事象を報告した被験者の大半でグレード1の有害事象が発現した。一部の嘔吐、悪心又は腹部不快感については、被験者に7-Upを提供することで治療したが、これらの有害事象の大半は治療なしで消失した。
- 被験薬と関連があると判定された主な有害事象は、胃腸系の有害事象であった。これらの有害事象は概してLNF + RTVとリファンピシンの併用投与後に発現し、その内訳は、腹部不快感（35%）、嘔吐（35%）、悪心（24%）、及び下痢（12%）であった。被験薬と関連があると判定されたその他の主な有害事象は、ALT上昇（35%）及び浮動性めまい（18%）であった。
- 大半の被験者（94.4%）でLNF + RTVとリファンピシンの併用投与後にALT上昇が認められ、これらの上昇は6例で有害事象（グレード2及び3）として報告された。治験担当医師の意見では、これらの有害事象は、LNF、RTV及びリファンピシン投与終了後に自然消失した。
- 第1群では、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、身体検査及び心電図において、臨床的に有意な所見は認められなかった。

第2群（食事の影響）：

- LNF + RTV単回投与（2回）に対する忍容性は概ね良好であった。死亡、SAE又はその他の有意な有害事象は認められなかった。
- 第2群の3例で有害事象が4件のみ発現したが、これらの有害事象はすべてグレード1／グレード2であり、LNF又はRTVとの因果関係なしと判定された。
- 第2群では、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、身体検査及び心電図において、臨床的に有意な所見は認められなかった。

結論：

リファンピシンとの併用投与により、LNF 及び RTV 両剤の曝露量が著しく減少したため、中等度又は強力な CYP3A 誘導剤と LNF + RTV との併用投与はいずれも第 III 相試験では許容されない。第 1 群の被験者は、LNF + RTV とリファンピシンの併用投与に対して概ね良好な忍容性を示し、有害事象の大半は LNF + RTV とリファンピシンとの併用投与後に発現した。最も高頻度で発現した有害事象は、LNF、RTV 及びリファンピシンの既知の安全性プロファイルから予測できる事象であった。

高脂肪／高カロリーの標準的な朝食は、LNF の曝露量をわずかに増加させたが、RTV の曝露量には影響を与えなかったことから、LNF + RTV は食後投与とすべきである。第 2 群の被験者は、LNF + RTV に対して概ね良好な忍容性を示し、被験薬との因果関係ありと判定された有害事象は認められなかった。

報告日：20■ 年■ 月■ 日

2.15. EIG-LNF-008 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブとリトナビルの併用

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康男女被験者を対象として感受性 P 糖タンパク質基質であるフェキソフェナジン単回投与時の薬物動態及び感受性 BCRP 基質であるロスバスタチン単回投与時の薬物動態に対するロナファルニブ+リトナビル反復投与の影響を並行して評価する、第 I 相、非盲検、単施設、2 期、1 シークエンス、多剤薬物間相互作用試験

治験責任医師：[redacted], MD

治験実施施設：
[redacted]

公表文献（参考）：なし

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の被験者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：

主要目的：

- 健康男女被験者を対象に、感受性P糖タンパク質（P-gp）基質であるフェキソフェナジン単回投与時の薬物動態（PK）に対する定常状態のロナファルニブ（LNF）+リトナビル（RTV）の影響を評価する。
- 健康男女被験者を対象に、感受性乳癌耐性タンパク質（BCRP）基質であるロスバスタチン単回投与時のPKに対する定常状態のLNF + RTVの影響を評価する。

副次目的：

- 健康男女被験者を対象に、フェキソフェナジン併用投与時の定常状態のLNF + RTVの安全性及び忍容性を、フェキソフェナジン単剤投与時と比較して評価する。
- 健康男女被験者を対象に、ロスバスタチン併用投与時の定常状態のLNF + RTVの安全性及び忍容性を、ロスバスタチン単剤投与時と比較して評価する。

方法：
本試験は、健康成人男女を対象に、並行群間比較を用いてフェキソフェナジン単回投与（第 1 群、180 mg 錠×1）時の PK 及びロスバスタチン単回投与（第 2 群、10 mg 錠×1）時の PK に対する LNF + RTV の反復投与（LNF 50 mg + RTV 100 mg、5 日間）の影響を評価する、単施設、2 期、1 シークエンス、多剤薬物間相互作用試験であった。本試験の参加期間は、スクリーニング期間（最長 24 日間）、投与期間（10 日間）及び追跡調査期間（最長 7 日間）を含む最長計 41 日間であった。
試験登録前に、選択基準及び除外基準に従って両群の被験者のスクリーニングを実施した（Day -24～-2）。被験者はそれぞれ 2 つの投与期間に参加した。
第 1 期では、被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインし、Day 2 に投与後 24 時間の PK 評価用検体を採取するまで臨床研究ユニットに滞在した。Days 3 及び 4 の朝に来院し、投与後 48 及び 72 時間の PK 評価用検体を採取した（Day 5 の午後までは臨床研究ユニット非滞在）。Day 5 の午後に再度臨床研究ユニットにチェックインし、必要な試験手順をすべて完了した後、Day 13 に退院した。

各被験者に、フェキソフェナジン（第 1 群、180 mg）又はロスバスタチン（第 2 群、10 mg）を、240 mL の室温（RT）の水とともに空腹時に 2 回（Day 1 及び 10）単回経口投与した。フェキソフェナジン又はロスバスタチンの初回投与（Day 1）後、全被験者が 4 日間の休薬期間（Day 2～5）を完了した。Day 6 に、被験者は 5 日間の LNF + RTV レジメン（LNF 50 mg + RTV 100 mg、1 日 2 回）を開始した。Day 6～9 に、LNF + RTV を食事の有無に関わらず投与した。Day 10（LNF + RTV 最終投与日）の朝、フェキソフェナジン単回投与（第 1 群）又はロスバスタチン単回投与（第 2 群）のいずれかと併用して、LNF + RTV を 240 mL の水（RT）とともに空腹時に投与した。食事の有無に関わらず、朝の投与から 12 時間後（夕方）に LNF + RTV を投与した。被験薬の最終投与（Day 10）から 5 日後以降（Day 15～17）に、治験スタッフは電話で被験者に連絡を取り、有害事象及び併用薬に関する追跡調査を行った。

薬物動態評価用検体採取：

第 1 期：

フェキソフェナジン又はロスバスタチンの血漿中濃度を測定する目的で、Day 1～4（第 1 期）のフェキソフェナジン又はロスバスタチンの投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後［臨床研究ユニット滞在下］、並びに 48 及び 72 時間後［臨床研究ユニット非滞在下］）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

第 2 期：

フェキソフェナジン又はロスバスタチンの血漿中濃度を測定する目的で、Day 10～13（第 2 期）のフェキソフェナジン又はロスバスタチンの投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間後［臨床研究ユニット滞在下］）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

被験者数（計画時及び解析時）

最低 30 例（各群 15 例）の被験者が試験を完了するように、健康被験者計 36 例（第 1 群 18 例、第 2 群 18 例、男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録予定であった。

被験者 36 例（各群 18 例）を本試験へ登録し、36 例すべてを安全性解析対象集団及び PK 解析集団の対象とした。第 1 群の 18 例及び第 2 群の 15 例を分散分析（ANOVA）解析対象集団の対象とした。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準：

以下の基準をすべて満たしている者を、本試験への参加に適格とした。

1. スクリーニング時の年齢が18～65歳の成人男女。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（最終の自然無月経から12箇月間と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。
   b. 男性の場合、男性及びそのパートナーが試験期間中及び試験終了後90日間、2つの適切な避妊法（バリア法を含む）を用いることに同意する。男性又はそのパートナーに対する適切な避妊法には、殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、コイル（子宮内避妊器具）、外科的避妊手術、精管切除、経口避妊薬、プロゲステロンデポー注射、プロゲステロンインプラント、NuvaRing®、及びOrtho Evra®が含まれた。禁欲は適切な避妊方法とみなされなかった。性的に不活発な男性がその後活発になった場合、男性及びそのパートナーは医学的に認められた避妊法を用いた。
   c. 男性は試験終了後90日間精子提供を控える。
2. 病歴、身体検査及び臨床検査に基づいて医学的に健康である。臨床検査結果が基準値範囲内である。臨床検査結果が基準値範囲外であった男女については、治験担当医師又は専門家によって検査結果が臨床的に重要ではないと判断された。
3. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である（5分間座位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90～140 mmHg

b. 拡張期血圧：50～95 mmHg
c. 心拍数：45～100 bpm

注：バイタルサインが上記の範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼさないと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

4. スクリーニング時のボディ・マス・インデックス（BMI）が18～32 kg/m^{2}である。
5. 同意文書へ署名する意思があり、また署名できる者。
6. 治験担当医師及び専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守できる者。

除外基準：

選択基準を満たしていないか、以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

1. 身体検査、臨床検査又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
   a. スクリーニング時又はベースライン時に、Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で450 msec超若しくは女性で470 msec超であるか、低T波若しくは平低T波により間隔測定値の信頼性が損なわれる。
   b. 治験担当医師が臨床的に重要と判断したその他の心電図異常。
   c. スクリーニング時のバイタルサイン測定で心拍数が45 bpm以下又は100 bpm超である（5分間座位で安静後に測定）。
2. 腎疾患の既往歴を有する又は腎機能検査結果に有意な異常が認められた（スクリーニング時にCockcroft-Gault式を用いて算出したクレアチニン・クリアランスを治験担当医師が許容できないと判断した場合）。
3. 肝疾患の既往歴を有する又はスクリーニング時の肝機能検査結果に有意な異常が認められた（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。
   注：間接ビリルビンがULNの1.5倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが35%未満である場合は許容された。
4. 臨床的に重要な既往歴（精神、腎臓、肝臓、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸の異常）を有する。
5. スクリーニング時の尿糖が陽性。
6. 低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
7. Day 1前6箇月以内に大手術歴を有する。
8. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。
9. ラクトース不耐性の既往歴を有する。
10. Day 1前28日以内に何らかの活動性感染症に罹患した（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
11. 治験担当医師がLNF + RTV、フェキソフェナジン又はロスバスタチンの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した外科的又は内科的疾患を有する。
12. 安全性及び／又は忍容性の測定に干渉を及ぼす可能性のある併発症を有する。
13. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HbsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型若しくはHIV 2型が陽性。
14. Day 1前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
15. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。
    注：投与の21日以上前のインフルエンザワクチンの投与は許容された。
16. LNFの投与歴を有する。
17. Day 1前30日以内にRTVの投与を受けた。
18. Day 1前30日以内にフェキソフェナジンの投与を受けた。
19. Day 1前30日以内にロスバスタチンの投与を受けた。

20. フェキソフェナジン（第1群被験者）、ロスバスタチン（第2群被験者）、又はLNF及びRTV（第1群及び第2群の被験者）に対する過敏症を有する。
21. 処方薬若しくは市販薬（OTC医薬品）、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンの投与を試験開始（投与）前14日以内に受けた、及び臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。
22. Day 1前2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
23. スクリーニング時又はDay -1の尿検査によって薬物乱用が陽性。
24. スクリーニング時又はDay -1のアルコール呼気検査が陽性。
25. スクリーニング及び／又はDay -1前3箇月以内、並びに試験期間中のタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
    注：スクリーニング時のコチニン値の評価は、治験担当医師の判断で行われた。
26. Day 1前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
27. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）。
28. 服薬ができない又は困難である。
29. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
30. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
31. 治験担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与している、並びに職員又は治験担当医師の家族である。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された男女は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を再実施（1 回）する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
ロナファルニブ（50 mg カプセル×1）、ロット番号：[redacted]
リトナビル（100 mg 錠×1）、ロット番号：[redacted]
フェキソフェナジン（180 mg 錠×1）、ロット番号：[redacted]
ロスバスタチン（10 mg 錠×1）、ロット番号：[redacted]
被験薬はそれぞれ約 240 mL の水とともに経口投与した。

投与期間：
第 1 群：
第 1 期：Day 1（午前）に、フェキソフェナジン（180 mg 錠×1）を経口投与
第 2 期：Day 6～10 に、LNF（50 mg カプセル×1）+ RTV（100 mg 錠×1）を 1 日 2 回経口投与
Day 10（午前）に、フェキソフェナジン（180 mg 錠×1）を経口投与
第 2 群：
第 1 期：Day 1（午前）に、ロスバスタチン（10 mg 錠×1）を経口投与
第 2 期：Day 6～10 に、LNF（50 mg カプセル×1）+ RTV（100 mg 錠×1）を 1 日 2 回経口投与
Day 10（午前）に、ロスバスタチン（10 mg 錠×1）を経口投与

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：
<u>薬物動態：</u>

- フェキソフェナジン及びロスバスタチンのみで投与した場合、及びLNF + RTVと併用投与した場合の、フェキソフェナジン及びロスバスタチンのPKパラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］、初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}t}$］、0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}inf}$］、見かけの一次終末消失速度定数［K_{el}］、見かけの分布総容積［V_z/F］、見かけの全身クリアランス［CL/F］、及び見かけの一次終末消失半減期［$T_{1/2}$］）の特性評価

- フェキソフェナジン及びロスバスタチンのみで投与した場合、及びLNF + RTVと併用投与した場合の、フェキソフェナジン及びロスバスタチンの曝露量パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）の変化

安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象、及び重篤な有害事象（SAE）の発現率
  注：本試験において「治療」は行っていないが、TEAE は標準用語であるため、投与開始後に発現した有害事象を分析し、TEAE として報告した。
- 臨床検査結果、バイタルサイン及び心電図所見における臨床的に有意な実測値及びベースラインからの変化
- 臨床的に有意な肝機能検査値の上昇（特にトランスアミナーゼ値がULNの2倍を超える場合）
- 器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される臨床的に有意な有害事象

統計手法：

被験者数：

最低 30 例（各群 15 例）の被験者が試験を完了するように、健康被験者計 36 例（第 1 群 18 例、第 2 群 18 例、男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録した。この被験者数は臨床的判断に基づいて選択された数であり、統計的検出力の計算に基づいた数ではなかった。

解析対象集団：

薬物動態解析対象集団：

PK 解析集団には、フェキソフェナジン又はロスバスタチンの投与を 1 回以上受け、完全な PK 評価用検体の経時的な採取により、フェキソフェナジン又はロスバスタチンの PK パラメータ値が算出可能な被験者が含まれた。

PK ANOVA 解析対象集団：

PK ANOVA 解析対象集団は、フェキソフェナジン又はロスバスタチンの Day 1 及び 10 それぞれの PK プロファイルを生成するための十分なデータを有し、5 日間の LNF + RTV 投与すべてを受けた被験者のみを対象とした。

安全性解析対象集団：

安全性解析対象集団は、いずれかの被験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を対象とした。

解析：

薬物動態解析：

フェキソフェナジン又はロスバスタチン投与後（LNF + RTV との併用時及び非併用時）のフェキソフェナジン及びロスバスタチンの PK パラメータについて、算術平均、変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び測定回数などの記述統計量を算出した。AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}について幾何平均及び幾何 CV を示した。その他の PK パラメータについて、中央値、最小値、最大値及び測定回数を算出した。濃度データについて推測統計は実施しなかった。各被験者のプロット及び対数変換した濃度-時間データの平均値を示した。データは、実際の時間ではなく、予定された時間ごとにプロットした。

フェキソフェナジン+ LNF + RTV を投与した場合（試験）及びフェキソフェナジンのみを投与した場合（対照）の、自然対数変換したAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}について混合モデル ANOVA を行った。

ロスバスタチン+ LNF + RTV を投与した場合（試験）及びロスバスタチンのみを投与した場合（対照）の、自然対数変換したAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}について混合モデル ANOVA を行った。

ANOVA モデルはいずれも、固定効果として治療を、変量効果として被験者を含めた。これらのモデルには、最小二乗平均（LSM）、治療 LSM 間の差及び差に関連する標準誤差の算出を含めた。

LSM の比率は、自然対数変換したAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}に関する分析から、治療 LSM 間のべき乗の差を用いて算出した。これらの比率は、対照薬に対するパーセンテージで表した。

自然対数変換したAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の解析から得られた LSM 間の差について、対応する 90%信頼区間（CI）が得られた。自然対数変換変換したAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}について、試験

と対照の割合及びその平均比に対する 90% CI が、許容範囲（80～125%）外であった場合、薬物間相互作用が生じたと結論付けられた。
T_{max} は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。投与群間の差の中央値と、それに対応する差の 90% CI を算出した。
安全性解析：
連続変数については、n、平均値、SD、最小値及び最大値を用いて投与別にデータを要約した。カテゴリー変数については、頻度及び割合を用いて投与別にデータを要約した。

結果

薬物動態解析の結果：

第1群（フェキソフェナジン）：

- フェキソフェナジン単回投与とLNF + RTV反復投与を併用した場合、フェキソフェナジンの総曝露量（AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）及びC_{max}がわずかに増加したが、全体的にとると、これらは臨床的に意味ある増加ではないため用量調節は不要である。
- LNF + RTVと併用した場合のフェキソフェナジンのC_{max}も80%の下限値を下回った。これらの所見は、このPKパラメータに対するPK変動の関数が全体的に高い（98.9% CV）可能性があり、曝露量の低下傾向を示すものではないと判断した。
- フェキソフェナジンのCL/F、K_{el}、$T_{1/2}$は、投与条件に関わらず類似していた。
- フェキソフェナジンとLNF + RTVを併用した場合、T_{max}に対する有意な影響は認められなかった。
- これらの結果より、LNF + RTVは弱いP-gp阻害剤であると判断された。
- P-gp基質とLNF + RTVとの併用投与は許容可能であり、用量調節は不要であるが、治療指数の狭い感受性P-gp基質の薬物濃度についてはモニタリングすべきである。

第2群（ロスバスタチン）：

- ロスバスタチン単回投与の速度又はロスバスタチン曝露の程度に対して、ロスバスタチン単回投与とLNF + RTV反復投与の併用による臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 中央値の差に基づいて、LNF + RTVとの併用投与によりT_{max}が約1.25時間遅延した。
- これらの結果から、LNF + RTVはBCRP阻害剤ではないため、LNF + RTVとBCRP基質の併用投与は許容可能である。

安全性の結果：

第1群（フェキソフェナジンとの併用）：

- フェキソフェナジンは、LNF + RTV併用投与の有無に関わらず、概して安全で忍容性も良好であった。死亡、SAE又はその他の有意な有害事象は認められなかった。
- LNF + RTVとの因果関係ありと判定された有害事象の大半は胃腸系の有害事象であり、その内訳は下痢（55.6%）、悪心（27.8%）、上腹部痛（11.1%）、消化不良（11.1%）、腹部不快感（5.6%）、及び嘔吐（5.6%）であった。
- フェキソフェナジンとの因果関係ありと判定された有害事象は認められなかった。
- 被験者の大半でグレード1の有害事象が発現した。2例でグレード2の下痢、3例でグレード3の下痢が発現した。
- これらの有害事象はいずれも消失し、大半は治療なしで消失した。
- 化学的検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査において、臨床的に有意な所見は認められなかった。

第2群（ロスバスタチンとの併用）：

- ロスバスタチンは、LNF + RTV反復投与の有無に関わらず、概して安全であり忍容性も良好であった。死亡及びSAEは認められなかった。
- 2例が有害事象のため被験薬の投与を中止した。被験者番号[redacted]は血中ナトリウム減少のため中止したが、LNF及びRTVとの因果関係なしと判定された。被験者番号[redacted]は、LNF及びRTVとの因果関係を否定できない発疹が発現したため、被験薬の投与を中止した。
- LNF + RTVとの因果関係ありと判定された有害事象の大半は胃腸系の有害事象であり、そ

の内訳は下痢（44.4%）、悪心（33.3%）、消化不良（22.2%）、嘔吐（22.2%）、及び腹部不快感（11.1%）であった。

- 被験者の大半でグレード1の有害事象が発現した。1例でグレード3の下痢、4例でグレード2の有害事象（下痢、消化不良、及び血中ナトリウム減少）が発現した。
- これらの有害事象はいずれも消失し、大半は治療なしで消失した。
- 化学的検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査において、臨床的に有意な所見は認められなかった（被験薬投与中止に至った有害事象として報告された1件の臨床検査値異常を除く）。

結論：

LNF + RTV 反復投与との併用により、フェキソフェナジンの曝露の程度（C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}）がごくわずかに増加した。予防措置として、治療指数の狭い感受性 P-gp 基質の薬物濃度についてモニタリングすべきである。第 1 群の被験者は、LNF + RTV 及びフェキソフェナジンに対して概ね良好な忍容性を示し、有害事象の大半は LNF + RTV 投与期間中に発現した。最も高頻度で発現した有害事象は、LNF 及び RTV の既知の安全性プロファイルから予測できる事象であった。
ロスバスタチンの吸収の速度（C_{max}）又は程度（AUC）に対して、LNF + RTV 反復投与の併用による影響は認められなかったため、BCRP 基質の投与制限は不要である。ロスバスタチン及び LNF + RTV の忍容性は概ね良好であり、最も高頻度で発現した有害事象は、LNF + RTV の既知の安全性プロファイルに該当した。

報告日：20■ 年■ 月■ 日

2.16. EIG-LNF-009 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブとリトナビルの併用

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康男女被験者を対象として感受性シトクロム P450-3A4 基質であるミダゾラム単回投与時及び感受性 OATP1B1 基質であるピタバスタチン単回投与時の薬物動態に対するロナファルニブ+リトナビル反復投与の影響を並行して評価する、第 I 相、非盲検、単施設、2 期、1 シークエンス、多剤薬物間相互作用試験

治験責任医師： [redacted], MD

治験実施施設：
[redacted]

公表文献（参考）：なし

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の被験者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：
- 健康男女被験者を対象に、感受性CYP3A4基質であるミダゾラム単回投与時の薬物動態（PK）に対する定常状態のロナファルニブ（LNF）+リトナビル（RTV）の影響を評価する。
- 健康男女被験者を対象に、感受性OATP1B1肝取り込みトランスポーター基質であるピタバスタチン単回投与時のPKに対する定常状態のLNF + RTVの影響を評価する。

副次目的：
- 健康男女被験者を対象に、定常状態のLNF + RTVにミダゾラム単回投与を併用した場合の安全性及び忍容性を、ミダゾラム単剤投与時と比較して評価する。
- 健康男女被験者を対象に、定常状態のLNF + RTVにピタバスタチン単回投与を併用した場合の安全性及び忍容性を、ピタバスタチン単剤投与時と比較して評価する。

方法：
本試験は、健康成人男女被験者を対象に、ミダゾラム単回投与（第 1 群、経口シロップ 1.5 mL）時及びピタバスタチン単回投与（第 2 群、2 mg 錠×1）時の PK に対する LNF + RTV 反復投与（LNF 50 mg + RTV 100 mg、1 日 2 回［BID］、5 日間）の影響を並行して評価する、非盲検、単施設、2 期、1 シークエンス、多剤薬物間相互作用試験であった。
試験登録前に、選択基準及び除外基準に従って両群の被験者のスクリーニングを実施した（Day -24～-2）。被験者はそれぞれ 2 つの投与期間に参加することとした。
本試験の参加期間は、スクリーニング期間（最長 24 日間）、投与期間（9 日間）及び追跡調査期間（最長 7 日間）を含む最長計 40 日間であった。
第 1 期：
被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインした。Day 1 の朝、空腹時（10 時間以上の一晩絶食後）にミダゾラム（第 1 群）又はピタバスタチン（第 2 群）のいずれかを、240 mL の室温（RT）の水とともに単回経口投与し、その後 3 時間絶食させた。投与後 24 時間（臨床研究ユニッ

ト滞在下）まで、並びに投与後 48 及び 72 時間（Day 3 及び 4、臨床研究ユニット非滞在下）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 3 日間の休薬（Day 2～4）を完了した。

第 2 期：

Day 4 の午後に被験者は臨床研究ユニットにチェックインし、Day 12 の朝に投与後 72 時間の PK 評価用検体を採取するまで臨床研究ユニットに滞在した。Day 5～9 まで、LNF 50 mg + RTV 100 mg を 1 日 2 回、約 12 時間間隔で被験者に経口投与した。Day 5～8 に、LNF + RTV を食事の有無に関わらず投与した。被験者は Day 8 の夕方から 10 時間の一晩絶食とした。Day 9 の朝、ミダゾラム単回投与（第 1 群）又はピタバスタチン単回投与（第 2 群）のいずれかと併用して、LNF 50 mg + RTV 100 mg を 240 mL の水（RT）とともに空腹時に投与し、その後 3 時間絶食させた。LNF + RTV の最終投与は食事の有無に関わらず 12 時間後に行った。投与後 24 時間（Day 10）まで、並びに投与後 48 及び 72 時間（Day 11 及び 12）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

追跡調査：

被験薬の最終投与（Day 9）から 5 日後以降（Day 14～16）に、治験スタッフは電話で被験者に連絡を取り、有害事象及び併用薬に関する追跡調査を行った。

薬物動態評価用検体採取：

第 1 期（第 1 群及び第 2 群）：

Day 1～4 に、ミダゾラム（第 1 群）又はピタバスタチン（第 2 群）の血漿中濃度を測定するため、投与前（0 時間、投与前 60 分以内）及び投与後（0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後［臨床研究ユニット滞在下］並びに 48 及び 72 時間後［臨床研究ユニット非滞在下］）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

第 2 期（第 1 群及び第 2 群）：

Day 9～12（第 2 期）に、ミダゾラム（第 1 群）又はピタバスタチン（第 2 群）の血漿中濃度を測定するため、投与前（0 時間、投与前 60 分以内）及び投与後（0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間後［臨床研究ユニット滞在下］）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：最低 30 例（各群 15 例）の被験者が試験を完了するように、健康被験者計 36 例（第 1 群 18 例、第 2 群 18 例、男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録予定であった。

解析時：被験者計 36 例を本試験へ登録し、投与を受けた被験者 36 例すべてを安全性解析対象集団の対象とした。第 1 群の 18 例を PK 解析集団、16 例を PK ANOVA 解析対象集団の対象とし、第 2 群の 18 例を PK 解析集団、15 例を PK ANOVA 解析対象集団の対象とした。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準：

以下の基準をすべて満たしている者を、本試験への参加に適格とした。

1. スクリーニング時の年齢が18～65歳の成人男女。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（最終の自然無月経から12箇月間と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。
   b. 男性の場合、男性及びそのパートナーが試験期間中及び試験終了後90日間、2つの適切な避妊法（バリア法を含む）を用いることに同意する。男性又はそのパートナーに対する適切な避妊法には、殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、コイル（子宮内避妊器具）、外科的避妊手術、精管切除、経口避妊薬、プロゲステロンデポー注射、プロゲステロンインプラント、NuvaRing®、及びOrtho Evra®が含まれた。禁欲は適切な避妊方法とみなされなかった。性的に不活発な男性がその後活発になった場合、男性及びそのパートナーは医学的に認められた避妊法を用いた。
2. 男性は退院後90日間精子提供を控える。

3. 病歴、身体検査及び臨床検査に基づいて医学的に健康である。
   注：臨床検査結果が基準値範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
4. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である（5分間仰臥位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90～140 mmHg
   b. 拡張期血圧：50～95 mmHg
   c. 心拍数：45～100 bpm
   注：バイタルサインが上記の範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
5. スクリーニング時のボディ・マス・インデックス（BMI）が18～32 kg/m^{2}である。
6. 同意文書へ署名する意思があり、また署名できる者。
7. 治験責任医師及び専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守できる者。

除外基準：

選択基準を満たしていないか、以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

1. 身体検査、臨床検査又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
   a. スクリーニング時又はベースライン時に、Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で450 msec超若しくは女性で470 msec超であるか、低T波若しくは平低T波により間隔測定値の信頼性が損なわれる。
   b. 治験責任医師が臨床的に重要と判断したその他の心電図異常。
   c. スクリーニング時のバイタルサイン測定で心拍数が45 bpm以下又は100 bpm超である（5分間座位で安静後に測定）。
2. 腎疾患の既往歴を有する又は腎機能検査結果に有意な異常が認められた（スクリーニング時にCockcroft-Gault式を用いて算出した推定糸球体濾過量［eGFR］が90 mL/min未満）。
3. 肝疾患の既往歴を有する又はスクリーニング時の肝機能検査結果に有意な異常が認められた（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。

注：間接ビリルビンがULNの1.5倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが35%未満である場合は許容された。

4. 臨床的に重要な既往歴（精神、呼吸器、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸の異常）を有する。
5. スクリーニング時の尿糖が陽性。
6. 低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
7. Day 1前6箇月以内に大手術歴を有する。
8. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。
9. ラクトース不耐性の既往歴を有する。
10. Day 1前28日以内に何らかの活動性感染症に罹患した（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
11. 治験担当医師がLNF、RTV、ミダゾラム又はピタバスタチンの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した外科的又は内科的疾患を有する。
12. 安全性及び／又は忍容性の測定に干渉を及ぼす可能性のある併発症を有する。
13. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HbsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型若しくはHIV 2型が陽性。
14. Day 1前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
15. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（成長ホルモン又はモノクロ

ーナル抗体）の投与を受けた。
注：第 1 期 Day 1 の 21 日以上前のインフルエンザワクチンの投与は許容された。

16. LNFの投与歴を有する。
17. Day 1前30日以内にRTVの投与を受けた。
18. Day 1前30日以内にミダゾラムの投与を受けた（第1群のみ）。
19. Day 1前30日以内にピタバスタチンの投与を受けた（第2群のみ）。
20. ミダゾラム（第1群被験者）、ピタバスタチン（第2群被験者）、又はLNF及びRTV（第1群及び第2群の被験者）に対する過敏症を有する。
21. 処方薬若しくは市販薬（OTC医薬品）、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンの投与を投与前14日以内に受けた、及び臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。
22. Day 1前2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
23. スクリーニング時又はDay -1の尿検査によって薬物乱用が陽性。
24. スクリーニング時又はDay -1の呼気検査が陽性。
25. スクリーニング及び／又はDay -1前3箇月以内、並びに試験期間中のタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
注：スクリーニング時のコチニン値の評価は、治験担当医師の判断で行われた。
26. 投与前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
27. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）。
28. 服薬ができない又は困難である。
29. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
30. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
31. 治験担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与している、並びに職員又は治験担当医師の家族である。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された男女は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を再実施（1 回）する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
ミダゾラム（1.5 mL 経口シロップ×1）
ピタバスタチン（2 mg 錠×1）
ロナファルニブ（50 mg カプセル×1）、ロット番号：[redacted]
リトナビル（100 mg 錠×1）、ロット番号：[redacted]
被験薬はそれぞれ約 240 mL の水とともに経口投与した。被験者は、Day 1 及び 9 の前日に一晩絶食とした。

投与期間：
第 1 期：Day 1 にミダゾラム又はピタバスタチンを 1 回経口投与
第 2 期：Day 5～8 に LNF + RTV を 2 回経口投与し、Day 9 の朝にミダゾラム（第 1 群）又はピタバスタチン（第 2 群）と併用して LNF + RTV を空腹時に投与

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：
薬物動態：

- ミダゾラムのPKパラメータの特性評価（第1群）
- ピタバスタチンのPKパラメータの特性評価（第2群）
- LNF + RTV併用の有無による、ミダゾラムのPKパラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}）変化（第1群）

- LNF + RTV併用の有無による、ピタバスタチンのPKパラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}）の変化（第2群）
- 5日間連続でミダゾラム（第1群）及びピタバスタチン（第2群）を併用投与した場合のLNF及びRTVのPKパラメータの特性評価

安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現率
- 臨床検査結果、バイタルサイン及び心電図所見における臨床的に有意な実測値及びベースラインからの変化
- 臨床的に有意な肝機能検査値の上昇（特にトランスアミナーゼ値がULNの2倍を超える場合）
- 器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される臨床的に有意な有害事象

統計手法：

被験者数：

正式な被験者数は算出しなかったが、ミダゾラム（第 1 群）又はピタバスタチン（第 2 群）と LNF + RTV を併用投与したときの薬物間相互作用の有無を明らかにするためには、各投与群の被験者 15 例以上が試験を完了すれば十分であると考えられた。

解析対象集団：

薬物動態解析対象集団：

第 1 群（ミダゾラム単回投与［LNF + RTV 併用時と非併用時の比較］）：

- PK解析集団には、ミダゾラム単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体が採取された被験者が含まれた。
- PK ANOVA解析対象集団には、ミダゾラム単回投与（LNF + RTV併用及び非併用）をどちらも受け、5日間のLNF + RTV投与レジメンを完了し、ミダゾラム単剤投与後（Day 1）及びLNF + RTVとの併用投与後（Day 9）にPKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体が採取された被験者が含まれた。

第 2 群（ピタバスタチン単回投与［LNF + RTV 併用時と非併用時の比較］）：

- PK解析集団には、ピタバスタチン単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体が採取された被験者が含まれた。
- PK ANOVA解析対象集団には、ピタバスタチン単回投与（LNF + RTV併用及び非併用）をどちらも受け、5日間のLNF + RTV投与レジメンを完了し、ピタバスタチン単剤投与後（Day 1）及びLNF + RTVとの併用投与後（Day 9）にPKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体が採取された被験者が含まれた。

さらに、PK 解析集団には、LNF + RTV の 5 日間連続投与を完了し、LNF 及び RTV 反復投与時の PK パラメータ値を算出するため、投与 0～12 時間後の PK 評価用検体が採取された被験者が含まれた。

安全性解析対象集団：

- 安全性解析対象集団は、いずれかの被験薬の投与を1回以上受けた全被験者を対象とした。

解析：

薬物動態解析：

各血漿中濃度-時間データから、ノンコンパートメント PK 解析（R version 3.5.1 以降）を用いて PK パラメータを算出した。ミダゾラム又はピタバスタチン（単剤及び LNF + RTV との併用）投与後のミダゾラム及びピタバスタチンの PK パラメータ、並びに LNF 及び RTV について、算術平均、変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び測定回数数などの記述統計量を算出した。

第 1 群において、LNF + RTV + ミダゾラム（試験）及びミダゾラム単剤（対照）の自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について混合モデル ANOVA を行った。第 2 群において、LNF + RTV + ピタバスタチン（試験）及びピタバスタチン単剤（対照）の自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について混合モデル ANOVA を行った。

最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。投与群間の差の中央値と、それに対応する差の 90%信頼区間（CI）を算出する。
安全性解析：
連続変数については、n、平均値、SD、最小値及び最大値を用いて投与別にデータを要約した。カテゴリー変数については、頻度及び割合を用いて投与別にデータを要約した。

結果：
薬物動態解析の結果：
CYP3A4 の阻害（ミダゾラム、第1 群）：

- ミダゾラム単回投与とLNF 50 mg + RTV 100 mg反復投与（BID、5日間連続投与）を併用したことにより、ミダゾラム単剤投与と比較してミダゾラムの濃度が大きく増加した。
- LNF + RTV反復投与とミダゾラム単回投与を併用したことにより、3つの重要なミダゾラムのPKパラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）が統計的に有意に増加した。
- ミダゾラム単回投与とLNF + RTV反復投与を併用したことにより、T_{max}が0.5時間遅延し、範囲が拡大した。T_{max}の遅延は統計的に有意であったが、臨床的影響はわずかであり、臨床的に意味のあるものではないと判断された。
- 定常状態のLNF 50 mg + RTV 100 mg（BID）により、機序に基づくCYP3A4の阻害を介してミダゾラムの全身濃度が有意に増加した。
- ロナファルニブは*in vivo*の機序に基づく強力なCYP3A4の阻害剤である。
- これらの著しい増加を考慮すると、感受性CYP3A4基質とLNF + RTVとの併用投与は避けるべきである。

OATP1B1 の阻害（ピタバスタチン、第2 群）：

- ピタバスタチン単回投与とLNF 50 mg + RTV 100 mg反復投与（BID、5日間連続投与）の併用による、ピタバスタチンの濃度に対する影響は認められなかった。
- 3つの主要な曝露量パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）の点推定値とそのCIにより、LNF + RTV反復投与が*in vivo* OATP1B1阻害剤ではないことが示された。
- ピタバスタチンとLNF + RTV反復投与の併用による、T_{max}に対する影響は認められなかった。
- 感受性OATP1B1基質とLNF + RTVとの併用投与は許容可能であり、用量調節は不要である。

定常状態のロナファルニブ及びリトナビルの薬物動態：

- LNF反復投与時のPKパラメータは、投与約4時間後にC_{max}（第1群及び第2群でそれぞれ2040 ng/mL及び2370 ng/mL）を示した。曝露の程度は、第1群及び第2群でそれぞれ22,100 h•ng/mL及び25,400 h•ng/mLであった。$T_{1/2}$は第1群及び第2群でそれぞれ18.0時間及び15.3時間であった
- RTV反復投与時のPKパラメータは、投与約2時間後及び3.5時間後にC_{max}（第1群及び第2群でそれぞれ1480 ng/mL及び2400 ng/mL）を示した。曝露の程度は、第1群及び第2群でそれぞれ9860 h•ng/mL及び13,10 h•ng/mLであった。$T_{1/2}$は第1群及び第2群でそれぞれ4.14時間及び3.47時間であった。

安全性の結果：
第1 群（ミダゾラムとの併用）：

- LNF + RTV投与は、ミダゾラム併用の有無にかかわらず、概ね良好な忍容性を示した。死亡及びSAEは認められなかった。
- 1例でLNF及びRTVとの因果関係ありと判断された有害事象（非重篤グレード1の斑状丘疹状皮疹）が発現（第2期Day 7）し、LNF + RTV及びミダゾラムの投与を中止した。
- 第1群の被験薬との因果関係ありと判断された主な有害事象は胃腸系の有害事象（特に下痢及び悪心）であった。これらの有害事象は、Day 5～8のLNF + RTV反復投与期間中に最も多く認められた。
- 第1群の生化学的検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン又は心電図において臨床的に有意な所見は認められなかった。身体検査で認められた有意な所見は、有害事象として

報告された斑状丘疹状皮疹のみであった。

第2群（ピタバスタチンとの併用）：

- LNF + RTV投与は、ピタバスタチン併用の有無にかかわらず、概ね良好な忍容性を示した。死亡及びSAEは認められなかった。
- 2例でLNF + RTV及びピタバスタチンの投与中止に至った有害事象が発現した。その内訳は非重篤グレード1の悪心（Day 7）及び非重篤グレード1の嘔吐（Day 6）であり、いずれもLNF及びRTVとの因果関係ありと判断された。
- 第2群の被験薬との因果関係ありと判断された主な有害事象は胃腸系の有害事象（特に下痢、悪心及び嘔吐）であった。これらの有害事象は、Day 5～8のLNF + RTV反復投与期間中に最も多く認められ、Day 9のLNF + RTVとピタバスタチンの併用投与時にはあまり認められなかった。
- 第2群の生化学的検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、身体検査又は心電図において臨床的に意味のある所見は認められなかった。

結論：

ミダゾラム単回投与と LNF + RTV 反復投与の併用により、ミダゾラムの全身濃度が大きく増加したことから、感受性 CYP3A4 基質であるミダゾラムと LNF + RTV の併用は避けるべきである。第 1 群の被験者は、LNF + RTV 及びミダゾラムに対して概ね良好な忍容性を示した。最も高頻度で発現した有害事象は、LNF、RTV 及びミダゾラムの既知の安全性プロファイルから予測できる事象であった。

ピタバスタチン単回投与と LNF + RTV 反復投与の併用は、ピタバスタチンの曝露量に影響を及ぼさず、LNF + RTV が *in vivo* OATP1B1 阻害剤ではないことが示された。被験者は LNF + RTV 及びピタバスタチンに対して概ね良好な忍容性を示した。最も高頻度で発現した有害事象は、LNF、RTV 及びピタバスタチンの既知の安全性プロファイルから予測できる事象であった。

報告日：20■ 年■ 月■ 日

2.17. EIG-LNF-015 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブ

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康被験者を対象としてロペラミド単回投与時の薬物動態に対するロナファルニブ＋リトナビル又はロナファルニブ反復投与の影響を評価する第 I 相、非盲検、単施設、2 期、1 シークエンス、多剤相互作用試験

治験責任医師：
[redacted], MD

治験実施施設：
[redacted]

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の被験者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：
- 健康被験者を対象として、ロペラミド単回投与時の薬物動態（PK）に対する定常状態のロナファルニブ（LNF）の影響を評価する。
- LNFのトラフ濃度及び定常状態のLNFのPKを評価する。

副次目的：
- 健康被験者を対象として､定常状態のLNFにロペラミド単回投与を併用した場合の安全性及び忍容性を、ロペラミド単剤投与時と比較して評価する。

方法：
本試験は、成人健康被験者を対象として、ロペラミド単回投与（2 mg）の PK に対する第 1 群での LNF＋リトナビル（RTV）反復投与（LNF 50 mg＋RTV 100 mg、1 日 2 回、5 日間投与）、及び第 2 群での LNF 反復投与（100 mg、1 日 2 回、5 日間投与）の影響を評価する第 I 相、非盲検、単施設、2 期、1 シークエンス、多剤併用相互作用試験として実施した。本治験総括報告書（CSR）は第 2 群の試験結果のみを報告しており、本結果はハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）及び早老性ラミノパシー（PL）の適応を支持するものである。なお、第 1 群の試験結果については、別の CSR にて報告を行う。
第 2 群：
ロナファルニブ（1 回あたり 50 mg カプセル×2、1 日 2 回、5 日間連続投与）
ロペラミド（1 回あたり 2 mg カプレット×1、それぞれの期に単回投与）
試験登録前に、選択基準及び除外基準に従って被験者のスクリーニングを実施した（Day -21~-2）。
被験者はそれぞれ 2 つの投与期間に参加した。
<u>第 1 期：</u>
被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインした。Day 1 の朝、空腹時（10 時間以上の一晩絶食）に、ロペラミド 2 mg を約 240 mL の室温の水とともに単回経口投与した後、3 時間以上絶食させた。投与後 24 時間（臨床研究ユニット滞在中）までの PK 評価用検体、及び投与後 48 時間及び 72 時間（それぞれ Day 3 及び Day 4、臨床研究ユニット非滞在中）の PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 5 日間の休薬（Day 1 の朝から Day 6 の朝まで）を完了した。

第 2 期：
Day 5 の午後、被験者は臨床研究ユニットにチェックインし、Day 13 の朝の PK 評価用検体の採取まで（投与後 72 時間）臨床研究ユニットに滞在した。LNF 100 mg の経口投与（1 日 2 回、約 12 時間間隔）を Day 6 に開始し、Day 10 まで継続した。Day 6～9 に、食事なし（投与前 1 時間から投与後 2 時間まで食物又は水を与えない）で LNF を投与し、Day 9 の夕方から 10 時間以上の一晩絶食とした。Day 10 の朝、空腹時に LNF と併用してロペラミドをいずれも約 240 mL の室温の水とともに投与し、投与後 3 時間以上絶食させた。LNF 最終投与は、食事なし（投与前 1 時間から投与後 2 時間まで食物又は水を与えない）で実施した。ロペラミドの PK 評価用検体の採取を、Day 10、並びに投与後 24、48 及び 72 時間（それぞれ Day 11、Day 12 及び Day 13）に経時的に行った。LNF のトラフ濃度測定のための PK 評価用検体の採取を Day 7～9 に、Day 10 に LNF の PK 評価用検体の採取を経時的に行った。
追跡調査:
被験薬の最終投与から 7（±2）日後（Day 10）に、治験スタッフは電話で被験者に連絡を取り、有害事象及び併用薬に関する追跡調査を行った（Day 15～19）。
薬物動態評価用検体採取：
第 1 期
ロペラミドの血漿中濃度を測定する目的で、Day 1～4 の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、6、8、12 及び 24 時間後、臨床研究ユニット滞在中）、並びに投与後 48 及び 72 時間（臨床研究ユニット非滞在中）に、PK 評価用検体の採取を経時的に行った。
第 2 期
ロペラミドの血漿中濃度を測定する目的で、Day 10～13 の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、6、8、12、24、48 及び 72 時間後、臨床研究ユニット滞在中）に、PK 評価用検体の採取を経時的に行った。
LNF の血漿中トラフ濃度を測定する目的で、Day 7～9 の朝、LNF 投与前 30 分以内に検体を採取した。LNF の血漿中濃度を測定する目的で、Day 10 の朝、LNF 投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8 及び 12 時間後）に、PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：健康被験者計 30 例（第 1 群 15 例、第 2 群 15 例）を本試験に登録予定であった。
解析時：本試験では計 15 例を解析対象とした。

診断及び主な組入れ基準：
選択基準：
以下の基準をすべて満たしている者を、本試験への参加に適格とした。

1. スクリーニング時の年齢が18歳以上で、かつ生殖能を有さない成人男女。
2. スクリーニング時に下記の生殖基準を満たし、試験中は下記の避妊ガイドラインに従うことに同意する者。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（Day 1の3箇月以上前に子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（最終の自然無月経から12箇月間と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。
   b. 男性の場合、過去に精管切除を受けているか60歳以上で、将来的な生殖に関心がない者。精管切除を受けた男性は、スクリーニングの少なくとも6箇月前に精管切除が成功し、術後の精子数が陰性であることが確認できる医療記録を提出すること。また、試験期間中及び試験終了後90日間は、避妊のためバリア法（殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、又は殺精子剤入りの子宮頸管キャップの使用）を用いることに同意すること。
3. 病歴、身体検査及び臨床検査に基づいて医学的に健康である。

注：臨床検査結果が基準値外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

4. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である（5分間座位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90～140 mmHg
   b. 拡張期血圧：50～95 mmHg
   c. 心拍数：45～100 bpm

   注：バイタルサインが上記の範囲外であった男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼさないと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
5. スクリーニング時の腎機能検査において腎機能が正常である（Cockcroft-Gault式を用いて算出した推定糸球体濾過量［eGFR］が80 mL/min以上）。

   注：eGFR が 80 mL/min 未満であった男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が個々の筋肉組成及び年齢に基づいて腎機能が正常であると判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
6. スクリーニング時のボディ・マス・インデックス（BMI）が18～33 kg/m^{2}である。
7. 同意文書へ署名する意思があり、またできる者。
8. 治験担当医師及び専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守できる者。

除外基準：

選択基準を満たしていないか、以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

1. 身体検査、臨床検査又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
   a. スクリーニング時又はベースライン時に、Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で450 msec超若しくは女性で470 msec超であるか、低T波若しくは平低T波により間隔測定値の信頼性が損なわれる。
   b. 治験担当医師が臨床的に重要と判断したその他の心電図異常。
   c. スクリーニング時のバイタルサイン測定で心拍数が45 bpm未満又は100 bpm超である（5分間以上座位で安静後に測定）。
2. 腎疾患の既往歴を有する。
3. 肝疾患の既往歴を有する又はスクリーニング時の肝機能検査結果に有意な異常が認められる（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。

   注：間接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%未満である場合は許容された。
4. 臨床的に重要な既往歴（精神、呼吸器、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸［GI］の異常）を有する。
5. スクリーニング時の尿糖が陽性。
6. 低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
7. Day 1前6箇月以内に大手術歴（女性不妊手術の例外については、選択基準1aを参照）を有する。
8. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。胆嚢切除については、メディカルモニターとの協議によって許容される場合があった。
9. ラクトース不耐性の既往歴を有する。
10. Day 1前28日以内に何らかの活動性感染症に罹患した（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
11. 治験担当医師がLNF、RTV又はロペラミドの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した外科的又は内科的疾患を有する。
12. 安全性及び／又は忍容性の評価に干渉する可能性のある併発症を有する。

13. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HbsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型若しくはHIV 2型が陽性。
14. Day 1前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
15. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。
    注：Day 1 の 21 日以上前のインフルエンザワクチンの投与は許容された。
16. Day 1前6箇月以内にLNFの投与を受けた。
17. Day 1前30日以内にRTVの投与を受けた。
18. Day 1前30日以内にロペラミドの投与を受けた。
19. ロペラミド、LNF又はRTVに対する過敏症を有する。
20. 処方薬若しくは市販薬（OTC医薬品）、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンの投与をDay 1前14日以内に受けた、及び臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。
21. Day 1前2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
22. スクリーニング時及び／又はDay -1の尿検査によって薬物乱用（コチニンを含む）が陽性。
23. スクリーニング時及び／又はDay -1の呼気検査が陽性。
24. Day 1前4箇月以内及び試験期間中のタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
25. Day 1前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
26. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）。
27. 服薬ができない又は困難である。
28. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
29. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
30. 治験担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与している、並びに職員又は治験担当医師の家族である。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された男女は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を再実施（1 回）する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
ロナファルニブ（50 mg カプセル×2）、ロット番号：[redacted]
ロペラミド（2 mg カプレット×1）、ロット番号：[redacted]
被験薬はそれぞれ約 240 mL の室温の水とともに経口投与した。

投与期間：
第 1 期：
Day 1（午前）にロペラミド（2 mg カプレット×1）を経口投与
第 2 期：
Day 6～10 まで LNF（50 mg カプセル×2）を 1 日 2 回経口投与
Day 10（午前）にロペラミド（2 mg カプレット×1）を経口投与

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：
薬物動態：

- ロペラミドの単回投与時のPKパラメータの記述統計量推定値（最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］、初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-t}］、0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-inf}］、

見かけの一次終末消失速度定数［K_{el}］、見かけの分布総容積［V_z/F］、見かけの全身クリアランス（CL/F）、及び見かけの一次終末消失半減期［$T_{1/2}$］）

- 3つの主要なPKパラメータ（LNFを併用した場合と併用しない場合それぞれのロペラミドの$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}）に対する分散分析（ANOVA）解析後に認められた差
- LNFのトラフ濃度及び定常状態のLNFにおけるPKパラメータの推定値（C_{max}、T_{max}、血漿中トラフ濃度［C_{trough}］、投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{TAU}］、K_{el}、V_z/F、CL/F、及び$T_{1/2}$）

安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現率
  注：本試験において「治療」は行っていないが、TEAE は標準用語であるため、投与開始後に発現した有害事象を分析し、TEAE として報告した。
- 臨床検査結果、バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に有意な実測値及びベースラインからの変化
- 臨床的に有意な肝機能検査値の上昇（特にトランスアミナーゼ値がULNの2倍を超える場合）
- 器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される臨床的に有意な有害事象

統計手法：

被験者数：

健康被験者計 15 例（男女がほぼ均等に分布）が第 2 群へ登録予定であった。この被験者数は臨床的判断に基づいて選択された数であり、統計的検出力の計算に基づいた数ではなかった。

解析対象集団：

薬物動態解析対象集団：

- ロペラミドPK記述集団には、ロペラミドの単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
- ロナファルニブPK記述集団には、LNF 1日2回投与を5回すべて受け（総投与回数10回）、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
- ロペラミドPK ANOVA対象集団には、両ロペラミド単回投与後に嘔吐せず（T_{max}の2倍の時間）、LNFの5日間投与レジメンを完了し、LNF非併用（Day 1）及びLNF併用（Day 10）でのロペラミド単回投与後に、ロペラミドのPKパラメータ値を算出可能な十分な血液サンプルを採取した被験者が含まれた。

安全性解析対象集団：

- 両群の安全性解析対象集団には、いずれかの被験薬を1回以上投与された全被験者が含まれた。

解析:

ロペラミド PK 記述集団:

単剤単回投与のロペラミド（第 1 期）と LNF＋ロペラミド（第 2 期）との比較のため、算術平均、変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び測定回数などの記述統計量を算出する。$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について幾何平均及び幾何 CV を示す。その他の PK パラメータ（T_{max}、K_{el}、V_z/F、CL/F 及び $T_{1/2}$）について、中央値、最小値、最大値及び測定回数を算出する。
血漿中 PK 濃度を予定された時間ごとに要約及び集計する。濃度データについて推測統計は実施しない。
すべてロペラミドの PK 記述集団に基づいて要約されるものとする。
ロペラミドの PK 濃度及びパラメータは被験者ごとの一覧表に示される。
各被験者のプロット及び濃度-時間データの平均値を半対数プロット（対数目盛 y 軸、直線目盛 x 軸）で示す。サマリーデータは、実際の時間ではなく、予定された時間ごとにプロットする。

ロナファルニブ PK 記述集団：

ロナファルニブ PK 記述集団について、LNF 単剤反復投与（第 2 期）の算術平均、CV、SD、中央値、最小値、最大値及び測定回数などの記述統計量を算出する。AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について幾何平均及び幾何 CV を示す。
トラフ濃度を記述的に示す。
ロペラミド PK ANOVA 集団：
ロペラミドについて、自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について混合モデル ANOVA を実施する。ロペラミドの自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について、幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）を算出する。
対数変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）を ANOVA により解析する。ANOVA モデルには、固定効果として治療を、変量効果として被験者を含める。対数変換した各 PK パラメータについて、被験治療と対象治療との差に対する点推定値とその 90%信頼区間を算出する。点推定値と間隔推定値の差をべき乗し、幾何最小二乗（GLS）平均値の比率とその 90%信頼区間を算出する。
最小二乗平均値（LSM）の比率は、自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} に関する分析から、治療 LSM 間のべき乗の差を用いて算出する。これらの比率は、対照薬に対するパーセンテージで表す。
AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について自然対数変換したデータが、Test to Reference 比及び平均比の 90% CI が、許容されている 80～125%の範囲を外れていれば、薬物相互作用が存在すると結論づけられる。
T_{max} は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析する。治療群間の差の中央値と、それに対応する差の 90% CI を算出する。
安全性解析：
安全性解析は安全性解析対象集団に基づき、各群及び各試験期間（第 1 期、第 2 期）ごとに評価及び提示された。安全性解析のための試験期間は以下のように定義した。
第 1 期は、第 1 期の被験薬初回投与時から第 2 期の被験薬初回投与前までの期間と定義された。
第 2 期は、第 2 期の被験薬初回投与時から試験終了までの期間と定義した。
安全性解析では、臨床的忍容性及び安全性に対する被験薬の影響について、記述統計及び被験者ごとの一覧表を検討した。表形式の要約は、各群ごとに、また時期ごとに適宜作成した。すべての安全性のデータを一覧表にした。
安全性は、報告された有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサインの変化、安全性心電図及び身体検査結果から評価した。

結果：

薬物動態の結果：

- LNF反復投与後にロペラミドを併用投与した場合、ロペラミド単剤投与時と比較して、ロペラミドの曝露量を増加（C_{max}で約3倍、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}で約4倍）させた。
- ロペラミドのT_{max}測定値の中央値は、ロペラミド単剤投与時と比較して、LNF反復投与と併用した場合に約2時間遅延した。
- 総ロペラミドCL/Fは、LNF反復投与との併用投与後に1/4に減少したが、K_{el}及び$T_{1/2}$はLNF投与の有無にかかわらず類似した値であった。
- C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}の点推定値及びそのCIは、それぞれ3.139（2.795、3.526）、3.957（3.447、4.536）及び3.987（3.447、4.614）であった。
- 定常状態のLNFのPKパラメータは、投与約4時間後にC_{max}（964 ng/mL）を示した。曝露の程度は6940 ng•h/mLで、$T_{1/2}$は4.22時間であった。
- LNFトラフ濃度は、Day 8までに定常状態に達したことを示している。

安全性の結果：

- LNF反復投与の有無にかかわらず、ロペラミドの忍容性は概ね良好であった。死亡、重篤な有害事象、その他の有意な有害事象は認められなかった。
- LNFとの因果関係ありと判定された有害事象の大半は胃腸障害系の有害事象（53.3%）であり、その内訳は鼓腸（20.0%）、便秘（13.3%）、上腹部痛（13.3%）、悪心（13.3%）、及

び腹部不快感（6.7%）であった。

- 便秘（13.3%）、悪心（6.7%）、浮動性めまい（6.7%）、及び処置によるめまい（6.7%）はロペラミドとの因果関係ありと判定された。
- 被験者の大半（80.0%）でグレード1の有害事象が発現した。3例でグレード2の下痢が認められた。
- 有害事象はいずれも消失し、大半は無治療で消失した。
- 化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン及び身体検査において、臨床的に有意な所見は認められなかった。
- 臨床的に意味のある心電図変化はなかった。
- LNFとロペラミドの併用投与は、LNFを単剤投与した場合と比較して、胃腸に関する有害事象が少なく、LNFの既知の副作用である下痢を管理するため、併用投与が支持された。

結論：

本試験の結果により、LNF の投与を受けている被験者に対するロペラミドの止瀉薬としての継続使用が支持された。LNF との併用投与はロペラミドの曝露量を増加させたことから、実施したシミュレーションに基づき、LNF の投与を受けた被験者を対象では、ロペラミドの 1 日投与量は 1 mg 未満が推奨される。ロナファルニブは HGPS 患者の死亡率を低下させることが実証されており（Gordon et al 2018）、この集団に対して 10 年を超える期間でロペラミドとの併用投与を実施したが、不整脈又は呼吸抑制が発現していないことから、被験者がこの用量で重大な下痢を発現し続ける場合、治療にあたる医師はリスクベネフィットを考慮すべきである。ロペラミドの用量を増加する場合は、徐々に増加し、被験者における効果をモニタリングすべきである。LNF 及びロペラミドに対する被験者の忍容性は概ね良好であった。有害事象の大半は LNF 投与中に発現した胃腸障害であり、LNF とロペラミドの併用投与後に発現頻度が低下した。最も高頻度で発現した有害事象は、LNF 及びロペラミドの既知の安全性プロファイルに基づいて、予測できる事象であった。

報告日：20■ 年■ 月■ 日

2.18. EIG-LNF-016 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブ

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康被験者を対象として感受性シトクロム p450-3A 基質であるミダゾラム単回投与時の薬物動態、及び感受性 P-糖タンパク質基質であるフェキソフェナジン単回投与時の薬物動態に対するロナファルニブ反復投与の影響を並行して評価する第 I 相、非盲検、単施設、2 期、1 シークエンス、多剤相互作用試験

治験責任医師：
[redacted], DO

治験実施施設：
[redacted]

公表文献（参考）：
なし

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の被験者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：
- 健康被験者を対象に、ミダゾラム単回投与時の薬物動態（PK）に対する定常状態のロナファルニブ（LNF）の影響を評価する（第1群）。
- 健康被験者を対象に、フェキソフェナジン単回投与時のPKに対する定常状態のLNFの影響を評価する（第2群）。

副次目的：
- 健康被験者を対象に、定常状態のLNFとミダゾラム単回投与を併用した場合の安全性及び忍容性を、ミダゾラム単剤投与時と比較して評価すること（第1群）。
- 健康被験者を対象に、定常状態におけるLNFとフェキソフェナジン単回投与を併用した場合の安全性及び忍容性を、フェキソフェナジン単剤投与時と比較して評価すること（第2群）。

方法：
本試験は、成人健康被験者を対象として、ミダゾラム単回投与（1.5 mL 経口シロップ）時の PK（第 1 群）及びフェキソフェナジン単回投与（180 mg 錠剤×1）時の PK（第 2 群）に対する LNF 反復投与（100 mg、1 日 2 回、5 日間）の影響を並行して評価する第 I 相、非盲検、単施設、2 期、1 シークエンス、多剤相互作用（DDI）試験として実施した。
試験登録前に、選択基準及び除外基準に従って両群の被験者のスクリーニングを実施した（Day -21～-2）。被験者はそれぞれ 2 つの投与期間に参加した。
最低 30 例（各群 15 例）の被験者が試験を完了するように、健康被験者計 36 例（第 1 群 18 例、第 2 群 18 例、男女ほぼ男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録した。被験者の参加期間は最長で合計 40 日間とし、スクリーニング期間（最長 21 日間）、投与期間（10 日間）、及びフォローアップ期間（最長 9 日間）が含まれた。

第 1 期：
被験者は Day -1 に臨床研究ユニットにチェックインした。Day 1 の朝、空腹時（10 時間以上の一晩絶食）に、ミダゾラム（1.5 mL 経口シロップ、第 1 群）又はフェキソフェナジン（180 mg、第 2 群）を約 240 mL の室温の水とともにそれぞれ単回経口投与した後、3 時間以上絶食させた。投与後 24 時間（臨床研究ユニット滞在中）までの PK 評価用検体及び投与後 48 時間及び 72 時間（それぞれ Day 3 及び Day 4、臨床研究ユニット非滞在中）の PK 評価用検体の採取を経時的に行った。被験者は 5 日間の休薬（Day 1 の朝から Day 6 の朝まで）を完了した。
第 2 期：
Day 5 の午後、被験者は臨床研究ユニットにチェックインし、Day 13 の朝に PK 評価用検体を採取するまで（投与後 72 時間）臨床研究ユニットに滞在した。すべての被験者に対して LNF 100 mg の経口投与（1 日 2 回、約 12 時間間隔）を Day 6 から Day 10 まで継続した。Day 6～9 に、食事なし（投与前 1 時間から投与後 2 時間まで食物を与えない）で LNF を投与し、Day 9 の夕方から 10 時間以上一晩絶食させた。Day 10 の朝、空腹時に LNF と併用してミダゾラム（第 1 群）又はフェキソフェナジン（第 2 群）をいずれも約 240 mL の室温の水とともに投与し、投与後 3 時間以上絶食させた。LNF 最終投与は、12 時間後に食事なし（投与前 1 時間から投与後 2 時間まで食物を与えない）で実施した。ミダゾラム（第 1 群）又はフェキソフェナジン（第 2 群）の血漿中濃度を測定する目的で、Day 10、並びに投与後 24、48 及び 72 時間（それぞれ Day 11、Day 12 及び Day 13）に両群の被験者から PK 評価用検体の採取を経時的に行った。
追跡調査：
被験薬の最終投与から 7～9 日後（Day 10）に、治験スタッフは電話で被験者に連絡を取り、有害事象及び併用薬に関する追跡調査を行った（Day 17～19）。
薬物動態評価用検体採取：
ミダゾラム（第 1 群）又はフェキソフェナジン（第 2 群）の血漿中濃度を測定する目的で、Day 1～4（第 1 期）及び Day 10～13（第 2 期）の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間後）に、PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：健康被験者計 36 例（第 1 群 18 例、第 2 群 18 例、男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録予定であった。
解析時：本試験では計 36 例を解析対象とした。

診断及び主な組入れ基準：
選択基準：
以下の基準をすべて満たしている者を、本試験への参加に適格とした。

1. スクリーニング時の年齢が18歳以上で、かつ生殖能を有さない成人男女。
2. スクリーニング時に下記の生殖基準を満たし、試験中は下記の避妊ガイドラインに従うことに同意する者。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（Day 1の3箇月以上前に子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（最終の自然無月経から12箇月間と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。
   b. 男性の場合、過去に精管切除を受けているけているか60歳以上で、将来的な生殖に関心がない者。精管切除を受けた男性は、スクリーニングの少なくとも6箇月前に精管切除が成功し、術後の精子数が陰性であることが確認できる医療記録を提出すること。また、試験期間中及び試験終了後90日間は、避妊のためバリア法（殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、又は殺精子剤入りの子宮頸管キャップの使用）を用いることに同意すること。
3. 病歴、身体検査及び臨床検査に基づいて医学的に健康である。
   注：臨床検査結果が基準値範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験

依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

4. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である（5分間以上座位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90～140 mmHg
   b. 拡張期血圧：50～95 mmHg
   c. 心拍数：45～100 bpm

   注：バイタルサインが上記の範囲外であった男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
5. スクリーニング時の腎機能検査において腎機能が正常である（Cockcroft-Gault式を用いて算出した推定糸球体濾過量［eGFR］が80 mL/min以上）。

   注：eGFR が 80 mL/min 未満の男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が検査結果が臨床的に重要でないと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
6. スクリーニング時のボディ・マス・インデックス（BMI）が18～32 kg/m^{2}である。
7. 同意文書へ署名する意思があり、またできる者。
8. 治験担当医師及び専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守できる者。

除外基準：

選択基準を満たしていないか、以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

1. 身体検査、臨床検査又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
   a. スクリーニング時又はベースライン時に、Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で450 msec超若しくは女性で470 msec超であるか、低T波若しくは平低T波により間隔測定値の信頼性が損なわれる。
   b. 治験担当医師が臨床的に重要と判断したその他の心電図異常。
   c. スクリーニング時のバイタルサイン測定で心拍数が45 bpm未満又は100 bpm超である（5分間以上座位で安静後に測定）。
2. 腎疾患の既往歴を有する。
3. 肝疾患の既往歴を有する又はスクリーニング時の肝機能検査結果に有意な異常が認められる（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。

   注：間接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%未満である場合は許容された。
4. 臨床的に重要な既往歴（精神、呼吸器、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸［GI］の異常）を有する。
5. スクリーニング時の尿糖が陽性。
6. 低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
7. Day 1前6箇月以内に大手術歴（女性不妊手術の例外については、選択基準1aを参照）を有する。
8. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。胆嚢切除については、メディカルモニターとの協議によって許容される場合があった。
9. ラクトース不耐性の既往歴を有する。
10. Day 1前28日以内に何らかの活動性感染症に罹患した（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
11. 治験担当医師がLNF、ミダゾラム又はフェキソフェナジンの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した外科的又は内科的疾患を有する。
12. 安全性及び／又は忍容性の評価に干渉する可能性のある併発症を有する。

13. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HbsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型若しくはHIV 2型が陽性。
14. Day 1前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
15. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。
    注：Day 1 の 21 日以上前のインフルエンザワクチンの投与は許容された。
16. Day 1前6箇月以内にLNFの投与を受けた。
17. Day 1前30日以内にミダゾラムの投与を受けた（第1群）。
18. Day 1前30日以内にフェキソフェナジンの投与を受けた（第2群）。
19. ミダゾラム（第1群）、フェキソフェナジン（第2群）又はLNFに対する過敏症を有する。
20. 処方薬若しくは市販薬（OTC医薬品）、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンの投与をDay 1前14日以内に受けた、及び臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。
21. Day 1前2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
22. スクリーニング時及び／又はDay -1の尿検査によって薬物乱用（コチニンを含む）が陽性。
23. スクリーニング時及び／又はDay -1の呼気検査が陽性。
24. Day 1前4箇月以内及び試験期間中のタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
25. Day 1前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
26. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）。
27. 服薬ができない又は困難である。
28. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
29. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
30. 治験担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与している、並びに職員又は治験担当医師の家族である。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された男女は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を再実施（1 回）する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：
ロナファルニブ（50 mg カプセル×2）、ロット番号：[redacted]
ミダゾラム（1.5 mL 経口シロップを 2 回に分けて単回投与）、ロット番号：[redacted]
フェキソフェナジン（180 mg 経口錠剤×1 を 2 回に分けて単回投与）、ロット番号：[redacted]
被験薬はそれぞれ約 240 mL の室温の水とともに経口投与した。

投与期間：
第 1 群：
第 1 期：Day 1 にミダゾラム（1.5 mL 経口シロップ）を経口投与
第 2 期：Day 6～10 に LNF（50 mg カプセル×2）を 1 日 2 回経口投与
Day 10 にミダゾラム（1.5 mL 経口シロップ）を経口投与
第 2 群：
第 1 期：Day 1 にフェキソフェナジン（180 mg 錠×1）を経口投与
第 2 期：Day 6～10 に LNF（50 mg カプセル×2）を 1 日 2 回経口投与
Day 10 にフェキソフェナジン（180 mg 錠×1）を経口投与

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：

薬物動態：

- ロペラミドの単回投与時のPKパラメータの記述統計量推定値（最高血漿中濃度［C_{max}］、最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］、初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-t}］、0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-inf}］、見かけの一次終末消失速度定数［K_{el}］、見かけの分布総容積［V_z/F］、見かけの全身クリアランス（CL/F）、体重補正した見かけの全身クリアランス（CL/F/kg）、及び見かけの一次終末消失半減期［$T_{1/2}$］）
- 第1群を対象とした3つの主要なPKパラメータ（LNFを併用した場合と併用しない場合それぞれのミダゾラムのAUC_{0-inf}、AUC_{0-t}及びC_{max}）に対する分散分析（ANOVA）解析後に認められた差
- 第2群を対象とした3つの主要なPKパラメータ（LNFを併用した場合と併用しない場合それぞれのフェキソフェナジンのAUC_{0-inf}、AUC_{0-t}及びC_{max}）に対するANOVA解析後に認められた差

安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現率
  注：本試験において「治療」は行っていないが、TEAE は標準用語であるため、投与開始後に発現した有害事象を分析し、TEAE として報告した。
- 臨床検査結果、バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に有意な実測値及びベースラインからの変化
- 臨床的に有意な肝機能検査値の上昇（特にトランスアミナーゼ値がULNの2倍を超える場合）
- 器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される臨床的に有意な有害事象

統計手法：

被験者数：

最低 30 例（各群 15 例）の被験者が試験を完了するように、健康被験者計 36 例（第 1 群 18 例、第 2 群 18 例、男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録した。この被験者数は臨床的判断に基づいて選択された数であり、統計的検出力の計算に基づいた数ではなかった。

解析対象集団：

薬物動態解析対象集団：

- PK記述集団には、ミダゾラム又はフェキソフェナジンの単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
- PK ANOVA対象集団には、ミダゾラム又はフェキソフェナジンのDay 1及び10それぞれのPKプロファイルを生成するための十分なデータを有し、5日間のLNFレジメンを完了し、ミダゾラム（第1群）、フェキソフェナジン（第2群）又はLNFのT_{max}の2倍の時間内に嘔吐しなかった被験者のみを対象とした。

安全性解析対象集団：

- 安全性解析対象集団には、いずれかの用量の被験薬が投与された全被験者と定義した。

解析：

薬物動態解析：

算術平均、%変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び測定回数などの記述統計量を算出した。AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について幾何平均及び幾何 CV を示した。その他の PK パラメータについて、中央値、最小値、最大値及び測定回数を算出した。

濃度データについて推測統計は実施しなかった。データはすべて、被験者それぞれの一覧表に示した。

各被験者のプロット及び対数変換した濃度-時間データの平均値を示した。サマリーデータは、実際の時間ではなく、予定された時間ごとにプロットした。

自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について ANOVA 解析を行った。自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} について、第 1 群及び第 2 群の幾何平均（GM）比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。
ANOVA モデルには、固定効果として治療を、変量効果として被験者を含めた。ANOVA 解析実施のたびに、最小二乗平均（LSM）、治療 LSM 間の差及び差に関連する標準誤差の算出を含めた。
LSM の比率は、自然対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} に関する分析から、治療 LSM 間のべき乗の差を用いて算出した。これらの比率は、対照薬に対するパーセンテージで表した。
最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。治療群間の差の中央値と、それに対応する差の 90% CI を算出した。
安全性解析:
安全性解析では、臨床的忍容性及び安全性に対する被験薬の影響について、記述統計及び被験者ごとの一覧表を検討した。表形式の要約は、各群ごとに、また時期ごとに適宜作成した。すべての安全性のデータを一覧表にした。安全性は、報告された有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサインの変化、安全性心電図及び身体検査結果から評価した。
連続変数については、n、平均値、SD、最小値及び最大値を用いて治療別にデータを要約した。カテゴリー変数については、頻度及び割合を用いて治療別にデータを要約した。

結果：

<u>薬物動態の結果：</u>

第 1 群（ミダゾラム）

- ミダゾラム単回投与とLNF反復投与（100 mg、1日2回、5日間連続投与）を併用した場合、ミダゾラム単剤単回投与時と比較して、ミダゾラムの曝露量が大きく増加した。
- 反復投与LNFを単回投与ミダゾラムと併用投与した場合、3つの重要なミダゾラムPKパラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）は統計的に有意に増加した。
- ミダゾラム単回投与とLNF反復投与によって、T_{max}が0.5時間遅延した。T_{max}遅延の臨床的影響はわずかであったが、統計的には有意であったため、臨床的に重要と判断された。
- 定常状態のLNF（100 mg、1日2回）は、シトクロムp450（CYP）-3Aの機序に基づく阻害を介してミダゾラムの全身曝露量を有意に増加させた。
- LNFはCYP3Aの強力な*in vivo*機序に基づく阻害剤（MBI）である。
- 著しい増加を考慮すると、感受性基質CYP3AとLNFの併用を避けるべきである。

第 2 群（フェキソフェナジン）

- フェキソフェナジン単回投与とLNF反復投与（100 mg、1日2回、5日間連続投与）を併用した場合、フェキソフェナジン単剤単回投与時と比較してフェキソフェナジンの曝露量はわずかに増加した。
- LNF併用投与時のフェキソフェナジン曝露の程度（AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）は、フェキソフェナジン単剤投与時と比較して、約24%増加した。
- LNF併用投与時のフェキソフェナジンのCL/Fは約20%を超えて減少、K_{el}は9%減少、$T_{1/2}$は9%増加した。
- フェキソフェナジン単回投与とLNF反復投与を併用した場合、3つの重要なフェキソフェナジンPKパラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）は臨床的に有意な増加は示さず、フェキソフェナジンとLNFを併用投与する場合には用量調節は必要ないと判断された。
- フェキソフェナジンと定常状態のLNFによって、T_{max}が0.75時間遅延した。T_{max}遅延の臨床的影響はわずかであったが、統計的には有意であったため、臨床的に重要と判断された。
- 定常状態のLNF（100 mg、1日2回）は、P-糖タンパク質（P-gp）阻害を介して、臨床的に有意なフェキソフェナジンの全身曝露量の増加をもたらさなかったことから、LNFは弱いP-gp阻害薬であると判断された。

<u>安全性の結果：</u>

第 1 群（ミダゾラム）

- LNF反復投与（100 mg、1日2回、5日間連続）の有無にかかわらず、ミダゾラム単回投与は、概ね安全であり忍容性も良好であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び有害

事象により投与中止に至った被験者は認められなかった。

- ミダゾラムとLNFの併用投与時（82.4%）では、ミダゾラム（11.1%）又はLNF（58.8%）の単剤投与時と比較して、有害事象の発現率が高かった。
- LNFとの因果関係ありと判断された有害事象の大半は胃腸障害系の有害事象であり、その内訳は下痢（58.8%）、悪心（17.6%）、消化不良（17.6%）、腹部膨満（5.9%）、腹部不快感（5.9%）、肛門直腸不快感（5.9%）、及び便秘（5.9%）であった。
- 悪心（11.8%）、便秘（6.7%）、及びしゃっくり（5.9%）は、ミダゾラムとの因果関係ありと判断された。
- 被験者の大半でグレード1及びグレード2の有害事象が発現した。2例でグレード3の下痢が認められた。いずれの有害事象も消失したと判断された。
- 第1群では、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、身体検査及び心電図において臨床的に有意な所見は認められなかった。

第 2 群（フェキソフェナジン）

- フェキソフェナジン単回投与とLNF反復投与（100 mg、1日2回、5日間連続投与）の併用及びフェキソフェナジン単剤単回投与は、どちらも概ね安全であり忍容性も良好であった。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。
- LNFとフェキソフェナジンの併用投与時（62.5%）では、LNF（25.0%）又はフェキソフェナジン（11.1%）の単剤投与時と比較して、有害事象の発現率が高かった。
- LNFとの因果関係ありと判断された有害事象の大半は胃腸障害系の有害事象であり、その内訳は下痢（43.4%）、腹部不快感（25.0%）、腹部膨満（6.3%）、消化不良（6.3%）、便秘（6.3%）、鼓腸（6.3%）、及び胃食道逆流（6.3%）であった。
- 胃食道逆流1例（6.3%）は、フェキソフェナジンとの因果関係ありと判断された。
- すべての有害事象はグレード1又はグレード2であり、グレード3の有害事象は報告されなかった。
- 1例が有害事象（発熱）のため被験薬の投与を中止したが、LNF又はフェキソフェナジンとの因果関係は否定された。
- ベースライン時に心電図の異常が認められた1例について、臨床的に重要と判断された。第1群又は第2群のいずれについても、臨床的に重要と判断されたその他の心電図異常は報告されなかった。
- 第群2では、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン及び身体検査において臨床的に有意な所見は認められなかった。

結論：

ミダゾラム単回投与と LNF 反復投与の併用により、ミダゾラムの曝露量が大きく増加したことから、感受性 CYP3A 基質は LNF との併用を避けるべきである。第 1 群の被験者は、概ね LNF 及びミダゾラムに良好な忍容性を示し、ミダゾラム併用の有無にかかわらず、ほとんどの有害事象は LNF 投与後に発現した。最も高頻度で発現した有害事象は、LNF 及びミダゾラムの既知の安全性プロファイルに基づいて、予測できる事象であった。

フェキソフェナジン単回投与と LNF 反復投与の併用時では、フェキソフェナジン単剤単回投与時と比較して、フェキソフェナジンの曝露量がわずかに増加したため、LNF は弱い P-gp 阻害薬と考えられた。第 2 群の被験者は、LNF 及びフェキソフェナジンに良好な忍容性を示し、ほとんどの有害事象は LNF とフェキソフェナジンの併用投与後に発現した。最も高頻度で発現した有害事象は、LNF 及びフェキソフェナジンの既知の安全性プロファイルに基づいて、予測できる事象であった。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.19. EIG-LNF-021

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブ

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康被験者を対象としてロナファルニブ反復投与時の薬物動態に対する、ロナファルニブ反復投与後のロナファルニブの自己阻害作用の影響及び非特異的 CYP2C9 阻害物質の影響を評価する第 I 相、単施設、2 期、1 シークエンス試験

治験責任医師：
治験担当医師：
[redacted], MD

治験実施施設：
[redacted]

出版物（参照）：なし

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の被験者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：
- 健康被験者を対象に、ロナファルニブ（LNF）反復投与時の薬物動態（PK）に対する、自己阻害作用の影響を評価する。
- 健康被験者を対象に、LNF反復投与時のPKに対する、非特異的シトクロムP450（CYP）2C9阻害物質の影響を評価する。

副次目的：
- 健康被験者を対象に、LNF反復投与時の安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者を対象に、フルコナゾールを併用した場合、及び併用しない場合それぞれのLNFの安全性及び忍容性を評価する。

方法：
本試験は、LNF 反復投与時の PK に対する自己阻害作用の影響、及びフルコナゾールの薬物相互作用（DDI）を評価する第 I 相、非盲検、単施設、2 期、1 シークエンス試験であった。
試験登録前に、選択基準及び除外基準に従って被験者のスクリーニングを実施した（Day -28～-2）。被験者はそれぞれ 2 つの投与期間に参加した。Day -1 に、被験者は臨床研究ユニットにチェックインし、Day 18 に投与後 72 時間の PK 評価用検体を採取するまで臨床研究ユニットに滞在した。Day -1 のチェックイン前に、被験者に対象し重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）の検査を行った。検査結果が陽性であった被験者については、本試験に適格ではなかった。臨床研究ユニット滞在中は、被験者に対して、手指消毒剤の使用、手洗い、マスクの着用及び社会的距離の維持などの予防措置を奨励した。
第 1 期：
Day 1 の朝、空腹時（10 時間以上の一晩絶食後）に、LNF 75 mg を 240 mL の室温（RT）の水とともに単回投与し、その後さらに 4 時間絶食させた。投与後 72 時間（Day 4）までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った後、6 日間の投与計画（食後に LNF 75 mg を 1 日 2 回投与［BID］、Day

9 の朝食後の投与を除く）を開始した。Day 9 の朝、空腹時（10 時間以上の一晩絶食後）に、LNF 75 mg を 240 mL の水（RT）とともに単回投与し、その後さらに 4 時間絶食させた。投与後 12 時間までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った後、LNF の投与を夕食後に行った。

第 2 期：

Day 10～14 の朝に、LNF 75 mg（BID）と併用してジフルカン 200 mg（フルコナゾール、200 mg 錠×1）を 1 日 1 回（QD）投与した。被験薬は食後に 240 mL の水（RT）とともに投与した。被験者は Day 14 の夕方から 10 時間の一晩絶食とした。Day 15 の朝、ジフルカン 200 mg + LNF 75 mg を 240 mL の水（RT）とともに投与し、その後さらに 4 時間の絶食させた。投与後 72 時間（Day 18、臨床研究ユニット滞在中）までの PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

追跡調査：

被験薬の最終投与から 7 日後（Day 15）に、治験スタッフは電話で被験者に連絡を取り、有害事象及び併用薬に関する追跡調査を行った（Day 22）。

薬物動態評価用検体採取：

LNF 及び代謝物（HM21）の血漿中濃度を測定する目的で、Day 1～15 の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24、48 及び 72 時間後）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。Day 9 の投与前（0 時間、投与前 30 分以内）及び投与後（0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8 及び 12 時間後）に PK 評価用検体の採取を経時的に行った。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：生殖能を有さない健康被験者計 24 例を本試験に登録予定であった。

解析時：本試験では計 23 例を解析対象とした。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準：

1. スクリーニング時の年齢が18歳以上で、かつ生殖能を有さない成人男女。
2. スクリーニング時に下記の生殖基準を満たし、試験中は下記の避妊ガイドラインに従うことに同意する者。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（Day 1の3箇月以上前に子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（最終の自然無月経から12箇月間と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/L を超えていれば、閉経後とみなす。
   b. 男性の場合、過去に精管切除を受けているけているか56歳以上で、将来的な生殖に関心がない者。精管切除を受けた男性は、スクリーニングの少なくとも6箇月前に精管切除が成功し、術後の精子数が陰性であることが確認できる医療記録を提出すること。また、試験期間中及び試験終了後90日間は、避妊のためバリア法（殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、又は殺精子剤入りの子宮頸管キャップの使用）を用いることに同意すること。
3. 病歴、身体検査及び臨床検査に基づいて医学的に健康である。
   注：臨床検査結果が基準値範囲外であった男女については、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
4. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である（5分間以上座位で安静後に測定）。
   a. 収縮期血圧：90～140 mmHg
   b. 拡張期血圧：50～95 mmHg
   c. 心拍数：45～100 bpm
   注：バイタルサインが上記の範囲外であった男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が、検査結果が臨床的に重要でなく、試験の実施に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。
5. スクリーニング時の腎機能検査において腎機能が正常である（Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration［CKD-EPI］式を用いて算出した推定糸球体濾過量［eGFR］が90 mL/min以上）。

注：eGFR が 90 mL/min 未満の男女については、治験担当医師及び/又は治験依頼者が個々の筋肉組成及び年齢に基づいて腎機能が正常であると判断した場合、本試験への参加が適格となる場合があった。

6. スクリーニング時のボディ・マス・インデックス（BMI）が18～32 kg/m^{2}である。
7. 同意文書へ署名する意思があり、またできる者。
8. 治験担当医師及び専門家と十分に意思疎通を図ることができ、試験全体の要件を遵守できる者。

除外基準：

選択基準を満たしていないか、以下の基準のいずれかに該当する者は、本試験から除外した。

1. 身体検査、臨床検査又は心電図（ECG）において、治験担当医師及び／又は治験依頼者が、試験の実施又は結果の解釈に何らかの干渉を及ぼす可能性があると判断した、臨床的に重要な所見が認められた。
   a. スクリーニング時又はベースライン時に、Fridericia補正式（QTcF）を用いて心拍数で補正したQT間隔が男性で450 msec超若しくは女性で470 msec超であるか、低T波若しくは平低T波により間隔測定値の信頼性が損なわれる。
   b. 治験担当医師が臨床的に重要と判断したその他の心電図異常。
   c. スクリーニング時のバイタルサイン測定で心拍数が45 bpm未満又は100 bpm超である（5分間以上座位で安静後に測定）。
2. 妊娠中又は授乳中である。
3. 腎疾患（慢性又は未回復）の既往歴を有する。
4. 肝疾患（慢性又は未回復）の既往歴を有する又はスクリーニング時の肝機能検査結果に有意な異常が認められる（基準範囲上限［ULN］の1.5倍超）。
   注：間接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えても、ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%未満である場合は許容された。
5. 臨床的に重要な既往歴（精神、呼吸器、膵臓、内分泌、心血管、神経、血液又は胃腸［GI］の異常）を有する。
6. スクリーニング時の尿糖が陽性。
7. Day 1前6箇月以内に慢性低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
8. Day 1前6箇月以内に大手術歴（女性不妊手術の例外については、選択基準1aを参照）を有する。
9. 吸収不良を誘発する可能性のある減量手術又は他の胃腸手術の既往歴を有する。
10. ラクトース不耐性の既往歴を有する。
11. Day 1前28日以内に何らかの活動性感染症に罹患した（治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要と判断した場合）。
12. 治験担当医師がLNFの吸収、分布、代謝又は排泄に干渉する可能性があると判断した外科的又は内科的疾患を有する。
13. 安全性及び／又は忍容性の評価に干渉する可能性のある併発症を有する。
14. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HbsAg）、C型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型若しくはHIV 2型が陽性。
15. チェックイン時のSARS-Cov-2検査が陽性。
16. Day 1前30日以内に被験薬の投与又は試験治療を受けた。
17. Day 1前3箇月以内に、蛋白質又は抗体をベースとした治療薬（成長ホルモン又はモノクローナル抗体）の投与を受けた。
    注：Day 1 の 21 日以上前のインフルエンザワクチン及び SARS-Cov-2 ワクチンの投与は許容された（投与計画のすべての投与を完了すること）。
18. Day 1前4箇月以内にLNFの投与を受けた。
19. LNFに対する過敏症を有する。

20. クラリスロマイシン又はフルコナゾールに対する過敏症を有する。
21. 処方薬若しくは市販薬（OTC医薬品）、生薬（例：セイヨウオトギリソウ、ニンニク、オオアザミ）又はサプリメント／治療用量を上回るビタミンの投与をDay 1前14日以内に受けた、及び臨床研究ユニットから退院するまで投与を継続した（アセトアミノフェンなど、治験担当医師及び治験依頼者により承認されたものを除く）。
22. Day 1前2年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴を有する（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders［DSM］-5を診断基準とする）。
23. スクリーニング時及び／又はDay -1の尿検査によって薬物乱用（コチニンを含む）が陽性。
24. スクリーニング時及び／又はDay -1の呼気検査が陽性。
25. Day 1前4箇月以内及び試験期間中のタバコ、ニコチン含有電子タバコ又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
26. Day 1前3箇月以内に500 mLを超える献血若しくは失血、又は血液製剤の使用が認められた。
27. 特別な食事制限の必要がある（治験担当医師及び治験依頼者によって承認されている場合を除く）。
28. 服薬ができない又は困難である。
29. 治験担当医師又は専門家により静脈アクセス不良と判断された。
30. 理由を問わず治験担当医師に協力できない又は協力する意思がない。
31. 治験担当医師又は治験実施施設の職員で、治験担当医師又は治験実施施設の指示により計画中の試験又はその他の治験に直接関与している、並びに職員又は治験担当医師の家族である。

注：臨床検査結果により適格でないと判断された男女は、治験担当医師の判断により、適格性を判断するためスクリーニング期間中に臨床検査を再実施（1 回）する場合があった。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

ロナファルニブ 75 mg カプセル（ロット番号：[redacted]）を経口投与した。

投与期間：

第 1 期：	Day 1（午前中）に LNF 75 mg（1 カプセル）を 1 回投与 Day 4～9 に LNF 75 mg BID（1 カプセル）を投与
第 2 期：	Days 10～14（朝）に LNF 75 mg BID（1 カプセル）及びジフルカン 200 mg QD（1 錠）を投与 Day 15（午前中）に LNF 75 mg+ジフルカン 200 mg を投与

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

ジフルカン 200 mg 錠（ロット番号：[redacted]）を経口投与

評価基準：

<u>薬物動態：</u>

- LNF及びHM21の単回投与時及び反復投与時のPKパラメータを特徴付ける記述統計
- LNF及びHM21（濃度分析が可能な場合）の4つの重要なPKパラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］、初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-t}］、0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-inf}］、及び投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{TAU}］）のいずれかについて、分散分析（ANOVA）解析後に認められた差（下記に示す）。

統計的比較

ANOVA	対象	試験
A	Day 1（LNF単回投与）	Day 9（LNF反復投与）
B	Day 9（LNF反復投与）	Day 15（LNF反復投与+ジフルカン単回投与）

略語：ANOVA=分散分析、LNF=ロナファルニブ

安全性：

- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び死亡の発現率
- 臨床検査結果、バイタルサイン及び心電図所見において、臨床的に有意な実測値及びベースラインからの変化
- 臨床的に有意な肝機能検査値の上昇（特にトランスアミナーゼ値がULNの2倍を超える場合）
- 器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される臨床的に有意な有害事象

統計手法：

被験者数：

最低 18 例の被験者が試験を完了するように、生殖能を有さない健康被験者計 24 例（男女ほぼ均等に分布）を本試験に登録した、。被験者数については、正式な統計的被験者数の算出は行わず、類似するデザイン（各被験者が自身の対照となる）を有する他の DDI 試験に基づいて選択した。

解析対象集団：

- PK記述集団には、LNF単回投与を1回以上受け、PKパラメータ値が算出可能な十分な血液検体を採取した被験者が含まれた。
- PK ANOVA対象集団には、対照薬の投与条件（Day 1［単回投与］及びDay 9［反復投与］のいずれか）及び被験薬の投与条件（Day 9及びDay 15のいずれか）のPKプロファイルを生成するための十分なデータを有し、LNF投与後10時間以内に嘔吐しなかった被験者を対象とした。
- 安全性解析対象集団には、被験薬を1回以上投与されたすべての被験者が含まれた。

解析：

薬物動態解析：

LNF 及び HM21 の単回投与及び反復投与に対する算術平均、変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値及び測定回数などの記述統計量を算出する。PK パラメータに加えて、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び AUC_{TAU} に対する代謝物：未変化体比を可能な限り算出する。

濃度データについて推測統計は実施しない。データはすべて、被験者ごとに一覧表に示す。

被験薬及び対照薬について自然対数変換した C_{max} 及び AUC パラメータの混合モデル ANOVA を行う。LNF 及び HM21（濃度分析が可能な場合）の幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）を算出する。

ANOVA モデルはいずれも、固定効果として治療を、変量効果として被験者を含める。これらのモデルには、最小二乗平均（LSM）、治療 LSM 間の差及び差に関連する標準誤差の算出を含める。LSM の比率は、自然対数変換した C_{max} 及び AUC パラメータに関する分析から、治療 LSM 間のべき乗の差を用いて算出する。これらの比率は、対照薬に対するパーセンテージで表す。自然対数変換した C_{max} 及び AUC パラメータの解析から得られた LSM 間の差について、対応する 90% CI が得られる。

最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析する。治療群間の差の中央値と、それに対応する差の 90% CI を算出する。

安全性解析：

安全性解析は、安全性解析対象集団に基づいて実施し、臨床的忍容性及び安全性に対する被験薬の影響について、記述統計及び被験者ごとの一覧表を検討した。

連続変数は、データの欠測がないすべての被験者について、平均値、SD 値、中央値、最小値及び最大値ごとに要約した。カテゴリー変数は、カウント及びそのパーセンテージごとに要約した。要約は、期間ごとに、また試験来院ごとに適宜作成した。すべての安全性のデータを一覧表にした。

結果：

薬物動態の結果：

- LNFのPKパラメータは、3つの投与計画すべてにおいて高い被験者間変動が認められた（幾何平均変動係数［GMCV%］：25%超）。

ロナファルニブの自己阻害の評価：

- LNFの曝露量の増加は、見かけの一次終末消失半減期（$T_{1/2}$）及び見かけの全身クリアランス（CL/F）と相まって、CYP3A4代謝に対してLNFによる自己阻害を示唆している。
- LNF BID反復投与後にC_{max} は3.83倍に増加した。
- LNFの蓄積量幾何平均比（GMR）（AUC_{TAU}：$AUC_{0\text{-}12}$）は5.15であった。この蓄積量GMRと投与間隔が12時間であることを考え合わせると、LNFの$T_{1/2}$は39時間になるが、実際に報告された$T_{1/2}$は4.96時間とはるかに短かかった。
- LNFの線形性GMR（AUC_{TAU}：$AUC_{0\text{-}inf}$）は3.98であった。この結果から、反復投与時では単回投与時と比較してCL/Fが1/4に減少したため、曝露量が増加した可能性が高いと考えられた。
- LNF単剤反復投与後のT_{max}は、臨床的に意味のある差は認められなかった。
- HM21の蓄積量及び線形性評価の結果は未変化体と類似していたが、HM21のC_{max}、蓄積量（AUC_{TAU}：$AUC_{0\text{-}12}$）及び線形性（AUC_{TAU}：$AUC_{0\text{-}inf}$）のGMR値が減少し、それぞれ3.19、4.35及び2.81であった。
- LNF反復投与後（単剤）のHM21のT_{max}に有意差は認められなかった。
- LNF反復投与後にHM21：LNF比が低下したことから（C_{max}と$AUC_{0\text{-}t}$に対してそれぞれ15%及び28%）、HM21代謝物がCYP3A4を介して生成されるとすれば、反復投与後に自己阻害が生じることを支持している。

薬物間相互作用の評価：

- 試験結果に基づくと、CYP2C9はLNFの代謝において臨床的に意味のある役割又は統計的に有意な役割を持たない。
- LNFのC_{max}及びAUC_{TAU}はそれぞれ約10%及び13%低下したが、これらの低下は総PK変動の範囲内であり、臨床的に重要ではないと判断された。
- LNF単剤反復投与とLNFとジフルカン併用反復投与の間でLNFのT_{max}に差は認められなかった。
- LNF未変化体と同様に、90% CIの下限値で評価するとHM21のAUC_{TAU}の低下傾向が認められた。これらの結果はPK変動による可能性が高く、臨床的に重要ではないと判断された。
- LNF単剤反復投与とLNFとジフルカン併用反復投与の間でHM21のT_{max}に差は認められなかった。

安全性の結果：

- ジフルカンの有無にかかわらず、LNFを単回投与又は反復投与した場合の忍容性は概して良好であった。
- 試験期間中、78.3%（18例／23例）の被験者で1件以上のTEAEが発現し、73.9%（17例／23例）の被験者でLNFに関連すると判定されたTEAEが発現した。
- 試験期間中、試験治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）及び死亡は認められなかった。
- 3例で試験中止に至ったTEAEが認められた。被験者番号[redacted]及び[redacted]でLNFに関連すると判定された嘔吐が発現し、被験者番号[redacted]でLNFに関連する可能性が低いと判定された心房細動が発現した。
- LNF単回投与後（8例／23例［34.8%］）と比較して、反復投与後（13例／23例［56.5%］）により多くの被験者でTEAEが発現した。
- LNF反復投与が単剤投与（13例／23例［56.5%］）であるかジフルカンとの併用投与（10例／20例［50.0%］）であるかにかかわらず、TEAEを発現した被験者数は同程度であった。

- 1例以上に発現したTEAEは、胃腸障害（下痢［14例／23例、60.9%］、悪心［7例／23例、30.4%］、消化不良［4例／23例、17.4%］、嘔吐［3例／23例、13.0%］及び腹痛［2例／23例、8.7%］）、一般・全身障害および投与部位の状態（血管穿刺部位腫脹［4例／23例、17.4%］及び血管穿刺部位疼痛［2例／23例、8.7%］）並びに神経系障害（頭痛［5例／23例、21.7%］及び記憶障害［2例／23例、8.7%］）であった。
- 2例で重度のTEAE（嘔吐及び下痢）が発現した。その他のTEAEはいずれも軽度又は中等度であった。
- TEAEを発現した被験者の大半（17例／23例、73.9%）でLNFに関連するTEAEが発現し、7例（30.4%）でジフルカンに関連すると判定されたTEAEが1件以上発現した。
- 化学的検査、血液学的検査又は尿検査のパラメータに、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。バイタルサインについても、臨床的に有意な所見は認められなかった。
- Day 9に、被験者番号[redacted]において臨床的に有意な心電図所見（5.75時間）を示した。心電図の異常はTEAE（心房細動）として報告され、被験者は中止された。その他、治験担当医師により臨床的に重要と判断された心電図異常は認められなかった。

結論：

ロナファルニブ単剤で単回投与及び反復投与した場合、並びにジフルカンと併用投与した場合について、ロナファルニブは概して安全で忍容性も良好であった。LNF の曝露量の増加は、$T_{1/2}$ 及び CL/F と相まって、CYP3A4 代謝において LNF による自己阻害が起こったことを示唆している。なお、LNF の代謝において CYP2C9 は重要な役割を持たない。

報告日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.20. 07-01-0007 試験

治験の課題：
ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）及びプロジェロイド・ラミノパチー患者を対象とした、経口ファルネシルトランスフェラーゼ（FT）阻害剤ロナファルニブ（SCH66336）の第 II 相オープンラベル用量調整試験

An Open Label Dose Adjusted Phase II Trial of the Oral Farnesyltransferase Inhibitor (FTI) Lonafarnib (SCH66336) for Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) and Progeroid Laminopathies

治験責任医師名：
Dr. Mark Kieran

治験実施施設：
Boston Children's Hospital

公表文献：
Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT et al. Clinical Trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. 2012;109: 16666-16671.

治験実施期間：	**開発のフェーズ**：
最初の患者の登録日 ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	第 II 相

目的：
主要目的：
- HGPS 患者での経口ロナファルニブの治療効果（各被験者の体重増加率のベースライン時からの変化量）を評価する。

副次目的：
- HGPS 患者でのロナファルニブの急性毒性、慢性毒性を記述する。
- 許容されない毒性の発現を予防するために、治療をモニターする又は変更するためにどのような臨床試験、臨床検査が必要かを検討する。
- HGPS 患者でのロナファルニブの薬物動態（PK）を評価する。
- 末梢血白血球（PBL）内の HDJ-2 ファルネシル化阻害作用を測定する。
- PBL から単離した蛋白質中の prelamin A、mature lamin A、progerin、HP1α など、研究に基づく有効性ポテンシャルマーカーの変化量を測定する。
- レプチン値、グルコース利用率、骨密度や X 線所見による骨格異常、関節の拘縮と機能、難聴、歯の異常、毛髪密度などの皮膚変化、カロリー分析とエネルギー消費による栄養、二重 X 線吸収法を用いた走査（DXA スキャン）による体組成分析、及び心肺機能の各変化を評価する。

治験方法：
本治験は第 II 相、オープンラベル、単群の用量調整試験であり、HGPS 又は他のプロジェロイド・ラミノパチー（PL）を有する小児患者計 29 例が組み入れられた。全ての被験者に開始用量 115 mg/m^2 でロナファルニブを投与し（1 日 2 回、カプセル）、投与開始後 4 箇月時に忍容性を示した被験者には 150 mg/m^2 への増量を許容した。カプセルを飲み込めない被験者には、カプセルの中身を Ora Blend SF 又は Ora-Plus に溶解し投与可能とした。ロナファルニブに関連する重大な毒性が発現しなかった場合、被験者は最大 30 箇月まで投与継続可能とした。2 年間の評価期間（24～30 箇月）終了時に、被験者は投与終了とした。

被験者数（計画時及び解析時）：
- 計画時：HGPS 患者　約 25 例
- 解析時：組入れ 29 例、治験薬投与 28 例

診断及び主要な組入れ基準：
1. 遺伝学的診断：lamin A 遺伝子に G608G 変異を有することが確認された患者

2. 早老症の臨床症状を示すが、*LMNA* に他の変異を有することが確認された PL 患者（当該患者集団は、典型変異を有する集団とは別に解析）
3. 約 4 箇月に 1 回、適切な治験実施と検査のためボストンへ行く意思と能力がある患者
4. 最低 1 年間の体重データ（1 箇月以上の間隔で 5 つ以上）が利用でき、研究チームがデータを承認した患者
5. 以下のパラメータで定義した十分な臓器機能、骨髄機能を有する患者：
   - 血液：絶対食細胞数（APC = 絶対好中球数［ANC］+ バンド + 単球）>1,000/μL、血小板数 >75,000/μL（輸血不要）、ヘモグロビン >9 g/dL
   - 腎臓: クレアチニン ≤年齢基準範囲の 1.5 倍、又は糸球体濾過量 >70 mL/min/1.73m2
   - 肝臓：ビリルビン ≤年齢基準範囲上限の 1.5 倍、
     アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）<年齢基準範囲の 5 倍、
     アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）<年齢基準範囲の 5 倍
   - プロトロンビン時間（PT）／部分的トロンボプラスチン時間（PTT）：
     PT／PTT <基準範囲上限の 120%（又は治験責任医師が承認した場合）
6. 明らかな腎臓、肝臓、肺疾患、免疫機能の障害がない患者
7. 治験組入れ時に成長ホルモン投与中の患者は、上述のとおりロナファルニブ投与開始前に体重測定し、治験期間中に成長ホルモン投与を継続できる患者。成長ホルモン未投与の患者は、治験期間中に成長ホルモン未投与を継続できる患者。
8. 治験実施施設のガイドラインに従った署名入りのインフォームドコンセントが得られ、28 日以内にロナファルニブ投与を開始できる患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

【被験薬】

ロナファルニブは経口投与用に 50 mg と 75 mg のゼラチンハードカプセルで処方され、カプセルを飲み込めない被験者には、カプセルの中身を Ora Blend SF 又は Ora-Plus に溶解し投与した。

【ロット番号】

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

【用量及び投与方法】

ロナファルニブを開始用量 115 mg/m^2 で投与し（1 日 2 回、カプセル）、投与開始後 4 箇月時に忍容性を示した被験者には 150 mg/m^2 への増量を許容した。

治療期間：

24～30 箇月間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

該当せず

評価基準：

【有効性評価項目】

- 主要評価項目：ベースライン時の年間体重増加率に対する 50%以上増加の達成
- 副次評価項目：
  1. 頸動脈エコーの変化
  2. 補正した頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度（PWV_{cf}）の変化量
  3. DXA スキャンによる面積骨密度（aBMD）の変化量
  4. 末梢骨の定量的 CT（pQCT）による末梢骨パラメータの変化量
  5. 身長の変化率
  6. 体格指数（BMI）の変化量
  7. DXA スキャンによる体組成の変化
  8. 足関節上腕血圧比（ABI）の変化
  9. 内皮依存性血管拡張反応（FMD）の変化

【安全性評価項目】

ロナファルニブの安全性、忍容性は、治験薬と関連のある有害事象、身体的所見、心電図、臨床検査（血液検査、血液生化学検査）、バイタルサイン（身長、体重、体表面積、体温、脈拍数、

血圧）の評価項目を用いて評価した。有害事象のグレード分類は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE ver. 4.03）を用い、治験責任医師は治験薬と有害事象との関連性を 1）関連なし、2）関連あるかもしれない、3）おそらく関連あり、4）関連あり、のいずれかで評価した。

解析方法：

【解析データセット】

有効性の解析は、ロナファルニブを少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の有効性データがある全ての被験者から成る Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）、計 28 例を用いた。また、安全性の解析は、ロナファルニブを少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の安全性データがある全ての被験者から成る安全性解析対象集団、計 28 例を用いた。

【有効性】

有効性解析の一般的な考慮事項は以下のとおりとした。

1. 全ての有効性解析には ITT を用いた。
2. 有効性データは、変異別（典型、非典型、PL）及び HGPS/PL 患者全体で要約した。
3. 本試験は単施設試験であり、治療-施設間の交互作用を考慮する必要はない。
4. 主要評価項目（後述参照）
5. 対応のある差（例：ベースライン時と投与終了時の差）には両側検定（$\alpha = 0.05$）を実施した。
6. 非典型 HGPS 患者と PL 患者は例数が少ないため（ともに N = 1）、対応のある差の統計学的有意差の検定は実施せず、典型 HGPS 患者と HGPS/PL 患者全体のみ、対応のある差の有意差検定を実施した。
7. 2 群間の差（= pQCT データでは対照と治験薬投与群との差）には両側検定（$\alpha = 0.05$）を実施した。対照は、本治験薬投与例それぞれに対して、年齢、性別、民族をマッチングさせた健康なボランティアで構成した。
8. 対応のある差の有意差検定と同様に、非典型 HGPS 患者と PL 患者は例数が少ないため（ともに N = 1）、対照との差の有意差検定は実施せず、対照と典型 HGPS 患者、又は対照と HGPS/PL 患者全体、の間の差のみ、有意差検定を実施した。

主要評価項目は「ベースライン時の年間体重増加率に対する 50%以上増加の達成」とし、体重の年間増加率が 50%以上増加した被験者の割合は、対応する正確な二項両側 90%CI 及び 95%CI とともに算出した。正確な二項両側 CI の算出には Clopper-Pearson 法を用い、帰無仮説「達成率 5%以下（= 失敗）」で達成率 5%超（= 成功）と結論づける片側検定（$\alpha = 0.05$）を実施した。この検定は、例数が十分であった遺伝子型グループ（典型 HGPS 患者）と HGPS/PL 患者全体で実施した。なお、ベースライン時の年間体重増加率は、過去 1 年間に 1 箇月以上の間隔で 5 回以上測定した体重を用いて算出し、治験期間中の体重増加率は、被験者別の最小二乗回帰の傾きで推定した。

各副次評価項目の経時的な変化は記述統計量を算出した。各被験者のベースライン時から投与終了時までの fold change 値と変化率に関する比較には Wilcoxon 符号順位検定を用いた。ベースライン時と投与終了時に、対照と十分な例数を有する遺伝子型グループ（典型 HGPS 患者と HGPS/PL 患者全体）の間の差は、Wilcoxon 順位和検定を用いて統計学的有意差を検定した。

【安全性】

有害事象は「治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）」を解析した。TEAE は「治験薬の初回投与から最終投与後 30 日間に発現した有害事象又は既往症の悪化」又は「治験終了時までに治験責任医師が治験薬との関連ありと判定した全ての事象」と定義した。

なお、有害事象発現率に関する正式な仮説検証は実施しなかった。

表 1　治験スケジュール

	Pre-therapy	Every 7 days during first 28 days[a]	Every 28 days[b]	During Week 16, 32, 52, 68, 84, and 116 Visits	During Week 52 Visit	End of Therapy (2 year visit (can occur Week 102 -128)
Complete history and physical	X					
Interim history, vitals, weight, physical exam		X				X
Detailed neurologic exam[c]	X			X		X
CBC w/ differential, platelets	X	X	X			X
24-hour urine collection for volume, creatinine clearance, protein	X				X	X
Spot urine second morning void for osmolality, N-telopeptides, calcium and creatinine and research sample				X		X
Electrolytes including Mg-H-, sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN, creatinine, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase	X		X[d]	X		X
Total protein, albumin, AST/ALT, bilirubin (T/D)	X		X[d]	X		X
PT/PTT	X					
Fasting Oral Glucose Tolerance Testing for Insulin, Glucose, and Free Fatty Acids (All 3 done at Time 0 (fasting) and 2 hours)	X				X	X
Fasting Lipid Panel, C-peptide, 25-hydroxyvitamin D, PTH, ESR, Free T4/TSH, Testosterone for males over 12 years old, LH/FSH for females over 10 years old	X				X	X
Fasting plasma insulin, glucose, HbA1C, IGF-1, IGF-BP2,3, osteocalcin, fasting serum leptin	X			X		X
X-rays	X				X	X
DXA, pQCT scanning	X				X	X
Physical and Occupational Therapy	X			X[e]	X	X
Nutrition	X				X	X
Resting Energy Expenditure	X				X	X
ECG	X			X		X
Carotid Duplex Ultrasound	X				X	X
Endothelial reactivity, vascular tonometry, ankle brachial indexes	X				X	X
Dentistry with panorex	X[f]				X	X
Dermatology	X			X[e]	X	X
Medical Photography	X[f]			X[e]	X	X
Audiology	X					X
Pharmacokinetic samples	X[g]			X[h]		
Biologic samples	X			X		X

[a] These evaluations were to be completed every 7 days +/- 48 hours
[b] These evaluations were to be completed every 28 days +/- 7 days
[c] For patients with significant abnormal neurological finding on regular examination
[d] Only required at the end of Month 1 of treatment, and 28 days after any dose modification
[e] To be performed if indicated
[f] These evaluations were to be performed up to 7 days after the patient started study therapy
[g] For the pre-therapy pharmacokinetic sample, one pre-dose sample was required
[h] Along with PK samples collected after 16 weeks of therapy, PK samples were to be requested for patients with dose reductions or dose escalations

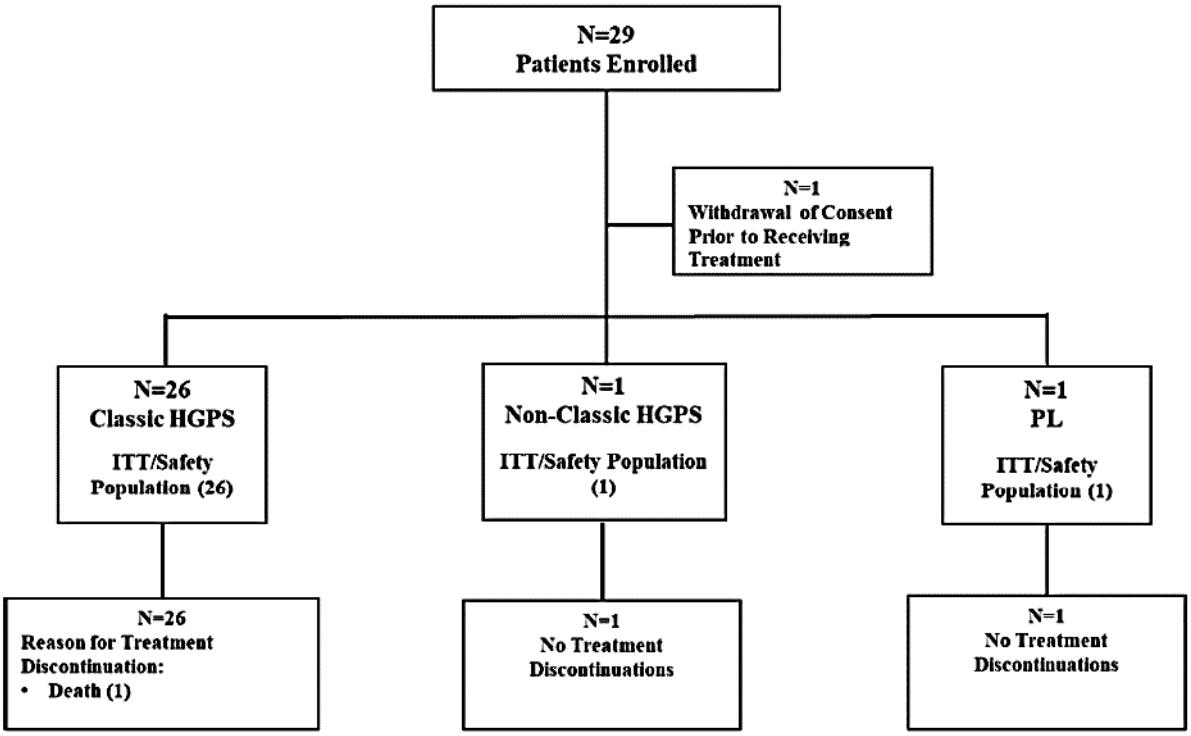
ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BUN = blood urea nitrogen; CBC = complete blood count; DXA = dual X-ray absorptiometry; ECG = electrocardiogram; ESR = erythrocyte sedimentation rate; FSH = follicle-stimulating hormone; IGF = insulin-like growth factor; IGF-BP = insulin-like growth factor-binding protein; LH = luteinizing hormone; PK = pharmacokinetic pQCT = peripheral quantitative computed tomography; PT = prothrombin time; PTH = parathyroid hormone; PTT = partial thromboplastin time; TSH = thyroid-stimulating hormone;
Note: Scans were to be performed ± 20 working days of scheduled date. Given the complexity of travel for this patient population, further delays in repeat tests and patients visits could be approved with the study team.
Note: Additional studies may have been performed as clinically indicated at the treating physician's discretion.
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 3

【結果】

2.20.1. 被験者の内訳

29 例が組み入れられ、1 例が治験薬投与前に同意撤回したため、被験者計 28 例を ITT／安全性解析対象集団とした。完了例は 27 例、中止例は 1 例であり、治験中止の理由は死亡であった。
被験者の内訳を図 1 に示す。

図 1　被験者の内訳



HGPS: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; PL: progeroid laminopathies; ITT: intent-to-treat
Sources: Study 07-01-0007 CSR Figure 1, Table 14.1.1, Listing 16.2.1.1

2.20.2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT／安全性解析対象集団では、ほとんどの被験者が典型 HGPS であり（26 例［96.3%］）、性別は男性 11 例（39.3%）、女性 17 例（60.7%）であった（表 2）。米国出身者が多く（9 例［32.1%］）、年齢の中央値は 7.5 歳（範囲：3～16）であった。

表 2　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT／安全性解析対象集団）

Parameter	**Statistics**	**Classic HGPS (N=26)**	**Non-Classic HGPS (N=1)**	**PL (N=1)**	**Total (N=28)**
Age at Baseline (Years)	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	7.0 (3.16)	6.0 (N/A)	12.0 (N/A)	7.1 (3.19)
	Q1	4.0	6.0	12.0	4.0
	Median	7.5	6.0	12.0	7.5
	Q3	9.0	6.0	12.0	9.0
	Min, Max	3, 16	6, 6	12, 12	3, 16
Age Group at Baseline					
2 – 11 Years	n (%)	25 (96.2)	1 (100)	0	26 (92.9)
12 - < 18 Years	n (%)	1 (3.8)	0	1 (100)	2 (7.1)
Gender					
Male	n (%)	11 (42.3)	0	0	11 (39.3)
Female	n (%)	15 (57.7)	1 (100)	1 (100)	17 (60.7)
Country of Origin					
Argentina	n (%)	2 (7.7)	1 (100)	0	3 (10.7)
Belgium	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Canada	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Denmark	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Great Britain	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
India	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Israel	n (%)	1 (3.8)	0	1 (100)	2 (7.1)
Italy	n (%)	2 (7.7)	0	0	2 (7.1)
Japan	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Mexico	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Pakistan	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Poland	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Portugal	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Romania	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
United States	n (%)	9 (34.6)	0	0	9 (32.1)
Venezuela	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
Europe	n (%)	8 (30.8)	0	0	8 (28.6)
North America	n (%)	11 (42.3)	0	0	11 (39.3)
Rest of the World (ROW)[a]	n (%)	7 (26.9)	1 (100)	1 (100)	9 (32.1)
Height – Age (Years)[b]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	3.42 (1.566)	3.00 (N/A)	9.00 (N/A)	3.61 (1.843)
	Q1	2.00	3.00	9.00	2.00
	Median	3.00	3.00	9.00	3.00
	Q3	4.00	3.00	9.00	4.00
	Min, Max	1.0, 7.0	3.0, 3.0	9.0, 9.0	1.0, 9.0
Standing Weight (kg)	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	10.488 (2.6965)	8.760 (N/A)	21.500 (N/A)	10.820 (3.3497)
	Q1	8.530	8.760	21.500	8.645
	Median	9.660	8.760	21.500	9.660
	Q3	11.900	8.760	21.500	12.020
	Min, Max	6.55, 17.60	8.76, 8.76	21.50, 21.50	6.55, 21.50

表２　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT／安全性解析対象集団）（続き）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Standing Height (cm)	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	94.963 (11.6313)	93.100 (N/A)	132.530 (N/A)	96.238 (13.2657)
	Q1	85.870	93.100	132.530	86.620
	Median	93.850	93.100	132.530	93.850
	Q3	101.100	93.100	132.530	102.115
	Min, Max	76.70, 122.00	93.10, 93.10	132.53, 132.53	76.70, 132.53
Standing Height BMI (kg/m^2)[c]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	11.502 (1.1267)	10.107 (N/A)	12.241 (N/A)	11.479 (1.1256)
	Q1	10.488	10.107	12.241	10.419
	Median	11.814	10.107	12.241	11.814
	Q3	12.317	10.107	12.241	12.307
	Min, Max	9.33, 13.47	10.11, 10.11	12.24, 12.24	9.33, 13.47
Z-score for Standing Height[d]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	-5.456 (1.3331)	-5.840 (N/A)	-3.240 (N/A)	-5.391 (1.3522)
	Q1	-6.640	-5.840	-3.240	-6.570
	Median	-5.410	-5.840	-3.240	-5.410
	Q3	-4.170	-5.840	-3.240	-4.090
	Min, Max	-7.35, -3.45	-5.84, -5.84	-3.24, -3.24	-7.35, -3.24
Z-score for Weight[d]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	-10.041 (5.7241)	-11.510 (N/A)	-5.170 (N/A)	-9.920 (5.5930)
	Q1	-11.060	-11.510	-5.170	-11.285
	Median	-8.745	-11.510	-5.170	-8.745
	Q3	-6.870	-11.510	-5.170	-6.565
	Min, Max	-33.48, -5.29	-11.51, -11.51	-5.17, -5.17	-33.48, -5.17

[a] Rest of the World (ROW) includes countries in Africa, Asia and Latin America
[b] From DXA Scan
[c] Standing Height BMI = (Standing Weight (kg)) / (Standing Height (m))^2
[d] Derived from age and sex adjusted reference values using the 2000 Centers for Disease Control Growth Charts
N/A = Not applicable; Q1 = 25th Percentile; Q3 = 75th Percentile
Note: Percentages are based on the total number of patients in each mutation group
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 8, Table 14.1.2

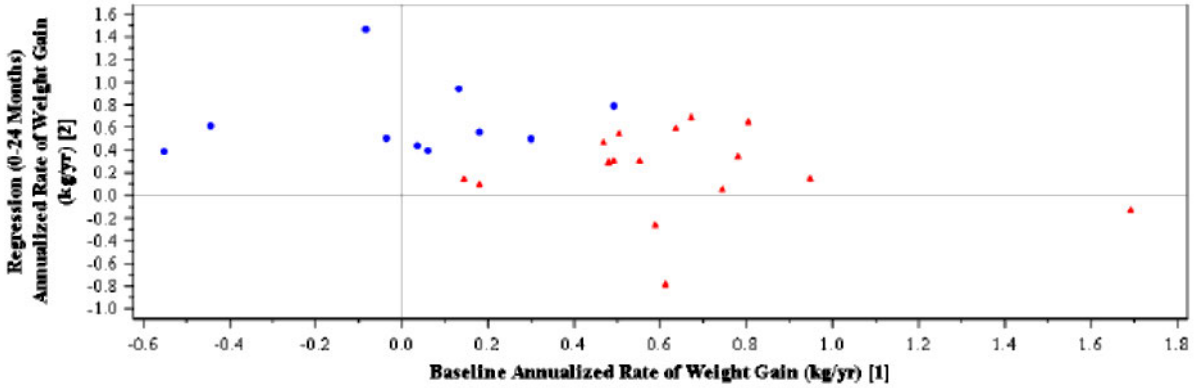
2.20.3. 有効性

2.20.3.1. 主要評価項目：年間体重増加率

全般的に、治験終了時の年間体重増加率はベースライン時から増加した。
全体では、体重増加の傾きが 50%以上増加するか、負から正の傾きに変化したのは 11 例（39.3%［95%CI : 21.5～59.4］）であり、当該 11 例の体重増加率は統計学的に有意であった（p <0.0001）。残り 17 例のほとんどは年間体重増加率が一定であり、50%以上減少したのは 1 例（3.57%）のみであった。50%以上の増加を達成した 11 例の体重増加 fold change 値（中央値）は 1.7 倍（範囲：−17.5～12.2）、50%以上増加しなかった 17 例の体重増加 fold change 値（中央値）は 0.6 倍（範囲：−1.3～1.1）であった。

なお、体重増加の傾きが 20%以上増加、30%以上増加の達成例も集計したが、これらの閾値での達成例はいなかった。

図 2　回帰分析：0～24 箇月時とベースライン時の年間体重増加率の比較（ITT）



Note: Blue circles represent 50% increase in rate of weight gain (success) (n = 11).
Red triangles represent <50% increase in rate of weight gain (failure) (n = 17).
[1] Baseline rate of weight gain was calculated using data collected within the year before study entry and was estimated by the slope of patient-specific least squares regression. Baseline rate of weight gain (kg/month) was recorded on the Baseline Weight Data CRF and was annualized by multiplying by 12.
[2] Regression rate was estimated by the slope of patient-specific least squares regression. If the data proves to be non-linear then the rate was estimated by the slope of the secant line. The secant line is a line that connects the first data point with the last data point within the time frame.
Rate = Slope x 12.
Source: Study 07-01-0007 CSR Figure 2, Figure 14.2.1.1.1

表 3　年間体重増加率（kg/年）：時間枠別（ITT）

Time Frame	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Baseline[a]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	0.3992 (0.45618)	0.3120 (N/A)	0.5400 (N/A)	0.4011 (0.44011)
	Q1	0.1320	0.3120	0.5400	0.1380
	Median	0.4860	0.3120	0.5400	0.4860
	Q3	0.6360	0.3120	0.5400	0.6240
	Min, Max	-0.552, 1.692	0.312, 0.312	0.540, 0.540	-0.552, 1.692
0 – 8 months[b]	n	25	1	1	27
	Mean (SD)	0.1446 (0.64433)	0.0300 (N/A)	-0.2100 (N/A)	0.1272 (0.62310)
	Q1	-0.1200	0.0300	-0.2100	-0.2100
	Median	0.1500	0.0300	-0.2100	0.1200
	Q3	0.4500	0.0300	-0.2100	0.4500
	Min, Max	-0.900, 1.635	0.030, 0.030	-0.210, -0.210	-0.900, 1.635
8 – 16 months[c]	n	23	1	1	25
	Mean (SD)	0.2296 (0.29339)	-0.0225 (N/A)	0.7800 (N/A)	0.2415 (0.30664)
	Q1	0.0675	-0.0225	0.7800	0.0675
	Median	0.2175	-0.0225	0.7800	0.2175
	Q3	0.3750	-0.0225	0.7800	0.3750
	Min, Max	-0.375, 0.810	-0.023, -0.023	0.780, 0.780	-0.375, 0.810
16 – 24 months[d]	n	23	1	1	25
	Mean (SD)	0.2061 (0.24941)	0.2000 (N/A)	0.2000 (N/A)	0.2056 (0.23880)
	Q1	0.1000	0.2000	0.2000	0.1250
	Median	0.1750	0.2000	0.2000	0.2000
	Q3	0.3300	0.2000	0.2000	0.31
	Min, Max	-0.535, 0.720	0.200, 0.200	0.200, 0.200	-0.535, 0.720
0 – 24 months[e]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	0.3911 (0.41729)	0.1950 (N/A)	0.9263 (N/A)	0.4032 (0.41607)
	Q1	0.1550	0.1950	0.9263	0.1750
	Median	0.4185	0.1950	0.9263	0.4185
	Q3	0.5986	0.1950	0.9263	0.6066
	Min, Max	-0.780, 1.468	0.195, 0.195	0.926, 0.926	-0.780, 1.468

[a] Baseline rate of weight gain was calculated using data collected within the year before study entry and was estimated by the slope of patient-specific least squares regression. Baseline rate of weight gain (kg/month) was recorded on the Baseline Weight Data CRF and was annualized by multiplying by 12.

[b] Rate was estimated by the slope of patient-specific least squares regression. If the data proves to be non-linear then the rate was estimated by the slope of the secant line. The secant line is a line that connects the first data point with the last data point within the time frame. Rate = Slope x 12.

Note: Q1 = 25th Percentile; Q3 = 75th Percentile; N/A = Not applicable

Source: Study 07-01-0007 CSR Table 9, Table 14.2.1.1

表 4　回帰分析（0～24 箇月）－ 年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約（ITT）

% Increase in Annual Rate of Weight Gain[a]	Mutation Group	Parameter	Statistics	Success	Failure	Prob (X ≥ Success Rate) Under H_0
≥ 50%	Total (N=28)	Rate Frequencies	N	28	28	<0.0001
			n (%)	11 (39.3)[b]	17 (60.7)[c]	
			95% CI[f]	(21.5, 59.4)	(40.6, 78.5)	
			90% CI[f]	(23.8, 56.5)	(43.5, 76.2)	
≥ 50%	Total (N=28)	Baseline Annual Rate (kg/yr)[g]	n	11	17	
			Mean (SD)	0.0567 (0.33958)	0.624 (0.34709)	
			Q1	-0.0840	0.4800	
			Median	0.0600	0.5880	
			Q3	0.3000	0.7440	
			Min, Max	-0.552, 0.540	0.144, 1.692	
≥ 50%	Total (N=28)	Regression Annual Rate (kg/yr)[h]	n	11	17	
			Mean (SD)	0.6847 (0.32689)	0.221 (0.36826)	
			Q1	0.4400	0.1000	
			Median	0.5596	0.3000	
			Q3	0.9263	0.4778	
			Min, Max	0.387, 1.468	-0.780, 0.701	
≥ 50%	Total (N=28)	Fold Change in Annual Rates[i]	n	11	17	
			Mean (SD)	0.05 (8.757)	0.45 (0.615)	
			Q1	-1.40	0.20	
			Median	1.70	0.60	
			Q3	6.60	0.90	
			Min, Max	-17.5, 12.2	-1.3, 1.1	
≥ 50%	Total (N=28)	Baseline Age (yr)	n	11	17	
			Mean (SD)	6.4 (3.32)	7.6 (3.10)	
			Q1	3.0	7.0	
			Median	6.0	8.0	
			Q3	10.0	8.0	
			Min, Max	3, 12	3, 16	
≥ 50%	Total (N=28)	Gender Frequencies	N	11	17	
		Male	n (%)	5 (45.5)	6 (35.3)	
		Female	n (%)	6 (54.5)	11 (64.7)	

[a] The primary efficacy endpoint for this study was the achievement of at least a 50% increase in the annual rate of weight gain over the rate documented at baseline.
[b] Number of subjects with ≥ 50% increase in annual rate of weight gain than the rate at study entry
[c] Number of subjects with < 50% increase in annual rate of weight gain than the rate at study entry
[f] Exact two-sided binomial (Clopper-Pearson) confidence interval.
[g] Baseline rate of weight gain was calculated using data collected within the year before study entry and was estimated by the slope of patient-specific least squares regression. Baseline rate of weight gain (kg/month) was recorded on the Baseline Weight Data CRF and was annualized by multiplying by 12.
[h] Regression rate was estimated by the slope of patient-specific least squares regression. If the data proves to be non-linear then the rate was estimated by the slope of the secant line. The secant line is a line that connects the first data point with the last data point within the time frame. Rate = Slope x 12.
[i] Fold Change = End of Therapy Annual Rate / Baseline Annual Rate.
Note: Q1 = 25th Percentile; Q3 = 75th Percentile
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 10, Table 14.2.1.2

2.20.3.2. 副次評価項目

2.20.3.2.1.頸動脈エコー

外膜の管腔近位壁では、エコー密度のベースライン時から治験終了時までの変化量（中央値）は、10 パーセンタイルが−15.75（範囲：−152.5～80.5）、50 パーセンタイルが−17.0（範囲：−142.0～70.0）であり、50 パーセンタイルのみ統計学的に有意に減少した（それぞれ p = 0.0703、p = 0.0367［Wilcoxon 符号順位検定］）（表 5）。

外膜の深部近位壁では、エコー密度のベースライン時から治験終了時までの変化量（中央値）は、10 パーセンタイルが−29.00（範囲：−173.0～85.0）、50 パーセンタイルが−42.50（範囲：−180.0～108.0）であり、いずれも統計学的に有意に減少した（それぞれ p = 0.0271、p = 0.0271［Wilcoxon 符号順位検定］）（表 5）。

内中膜複合体では、エコー密度のベースライン時から治験終了時までの変化量（中央値）は、10 パーセンタイルが−15.25（範囲：−109.0～34.0）、50 パーセンタイルが−23.5（範囲：−98.0～38.0）であり、いずれも統計学的に有意に減少した（それぞれ p = 0.0070、p = 0.0018［Wilcoxon 符号順位検定］）（表 5）。

PL 患者（1 例）は HGPS 患者と同様の結果であり、治験終了時の外膜の深部近位壁と内中膜複合体のエコー密度は、10 パーセンタイル、50 パーセンタイルともにベースライン時から減少した。治験終了時の外膜の管腔近位壁のエコー密度は、10 パーセンタイル、50 パーセンタイルともにベースライン時から一定であった（表 5）。

また、3 つの部位のベースライン時のエコー密度は、対照と比べて HGPS 患者群で高かった。重要なことに、治験終了時の外膜の管腔近位壁と内中膜複合体のエコー密度は、対照と HGPS 患者群で差がなく、外膜の深部近位壁では対照より HGPS 患者群で低かった（07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.1.2）。

PL 患者（1 例）では、ベースライン時と治験終了時のエコー密度が対照と比べて低かった。

表 5　頸動脈エコー密度のベースライン時からの変化量及び fold change 値：パーセンタイル及び部位別（ITT）

Site	Percentile	Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Adventitia Luminal Near Wall	10	Baseline	n	21	1	1	23
			Mean (SD)	169.88 (54.658)	89.00 (N/A)	102.00 (N/A)	163.41 (56.382)
			Q1	126.00	89.00	102.00	118.00
			Median	173.00	89.00	102.00	159.00
			Q3	216.0.	89.00	102.00	216.00
			Min, Max	71.0, 246.0	89.0, 89.0	102.0, 102.0	71.0, 246.0
		End of Therapy Value[a]	n	25	1	1	27
			Mean (SD)	126.18 (46.022)	119.50 (N/A)	107.00 (N/A)	125.22 (44.385)
			Q1	89.00	119.50	107.00	89.00
			Median	118.00	119.50	107.00	118.00
			Q3	165.00	119.50	107.00	165.00
			Min, Max	63.0, 215.0	119.5, 119.5	107.0, 107.0	63.0, 215.0
Adventitia Luminal Near Wall	10	Change from Baseline	n	20	1	1	22
			Mean (SD)	-34.30 (61.700)	30.50 (N/A)	5.00 (N/A)	-29.57 (60.781)
			Q1	-78.25	30.50	5.00	-71.00
			Median	-21.50	30.50	5.00	-15.75
			Q3	6.75	30.50	5.00	7.50
			Min, Max	-152.5, 80.5	30.5, 30.5	5.0, 5.0	-152.5, 80.5
			p-value[b]	0.0362	N/A	N/A	0.0703
Adventitia Luminal Near Wall	50	Baseline	n	21	1	1	23
			Mean (SD)	217.38 (44.599)	124.00 (N/A)	171.00 (N/A)	211.30 (47.579)
			Q1	192.00	124.00	171.00	182.00
			Median	230.00	124.00	171.00	228.00
			Q3	253.00	124.00	171.00	253.00
			Min, Max	112.0, 254.0	124.0, 124.0	171.0, 171.0	112.0, 254.0
		End of Therapy Value[a]	n	25	1	1	27
			Mean (SD)	174.72 (50.810)	166.00 (N/A)	171.00 (N/A)	174.26 (48.850)
			Q1	128.50	166.00	171.00	128.50
			Median	174.00	166.00	171.00	172.00
			Q3	207.00	166.00	171.00	207.00
			Min, Max	93.0, 252.0	166.0, 166.0	171.0, 171.0	93.0, 252.0

表 5 頸動脈エコー密度のベースライン時からの変化量及び fold change 値：
パーセンタイル及び部位別（ITT）（続き）

Site	Percentile	Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Adventitia Luminal Near Wall	50	Change from Baseline	n	20	1	1	22
			Mean (SD)	-33.03 (57.734)	42.00 (N/A)	0.00 (N/A)	-28.11 (57.537)
			Q1	-56.00	42.00	0.00	-56.00
			Median	-30.50	42.00	0.00	-17.00
			Q3	0.50	42.00	0.00	3.00
			Min, Max	-142.0, 70.0	42.0, 42.0	0.0, 0.0	-142.0, 70.0
			p-value[b]	0.0235	N/A	N/A	0.0367
Adventitia Deep Near Wall	10	Baseline	n	21	1	1	23
			Mean (SD)	119.29 (65.902)	94.00 (N/A)	61.50 (N/A)	115.67 (64.152)
			Q1	66.00	94.00	61.50	66.00
			Median	120.00	94.00	61.50	113.00
			Q3	160.00	94.00	61.50	160.00
			Min, Max	9.5, 227.5	94.0, 94.0	61.5, 61.5	9.5, 227.5
		End of Therapy Value[a]	n	25	1	1	27
			Mean (SD)	67.98 (50.701)	96.50 (N/A)	37.00 (N/A)	67.89 (49.407)
			Q1	26.00	96.50	37.00	26.00
			Median	62.00	96.50	37.00	62.00
			Q3	110.00	96.50	37.00	110.00
			Min, Max	0.0, 169.0	96.5, 96.5	37.0, 37.0	0.0, 169.0
Adventitia Deep Near Wall	10	Change from Baseline	n	20	1	1	22
			Mean (SD)	-39.30 (73.156)	2.50 (N/A)	-24.50 (N/A)	-36.73 (70.206)
			Q1	-108.50	2.50	-24.50	-98.00
			Median	-35.25	2.50	-24.50	-29.00
			Q3	1.50	2.50	-24.50	2.50
			Min, Max	-173.0, 85.0	2.5, 2.5	-24.5, -24.5	-173.0, 85.0
			p-value[b]	0.0400	N/A	N/A	0.0271

表 5 頸動脈エコー密度のベースライン時からの変化量及び fold change 値：
パーセンタイル及び部位別（ITT）（続き）

Site	Percentile	Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Adventitia Deep Near Wall	50	Baseline	n	21	1	1	23
			Mean (SD)	157.90 (67.423)	167.00 (N/A)	89.00 (N/A)	155.30 (65.918)
			Q1	99.00	167.00	89.00	99.00
			Median	167.00	167.00	89.00	167.00
			Q3	201.00	167.00	89.00	201.00
			Min, Max	39.0, 254.0	167.0, 167.0	89.0, 89.0	39.0, 254.0
		End of Therapy Value[a]	n	25	1	1	27
			Mean (SD)	103.84 (62.200)	147.00 (N/A)	62.00 (N/A)	103.89 (60.912)
			Q1	46.00	147.00	62.00	46.00
			Median	111.00	147.00	62.00	111.00
			Q3	152.00	147.00	62.00	152.00
			Min, Max	12.0, 215.0	147.0, 147.0	62.0, 62.0	12.0, 215.0
Adventitia Deep Near Wall	50	Change from Baseline	n	20	1	1	22
			Mean (SD)	-42.25 (79.617)	-20.00 (N/A)	-27.00 (N/A)	-40.55 (75.940)
			Q1	-108.50	-20.00	-27.00	-89.00
			Median	-48.00	-20.00	-27.00	-42.50
			Q3	5.00	-20.00	-27.00	2.00
			Min, Max	-180.0, 108.0	-20.0, -20.0	-27.0, -27.0	-180.0, 108.0
			p-value[b]	0.0484	N/A	N/A	0.0271
Intima Media	10	Baseline	n	21	1	1	23
			Mean (SD)	78.52 (35.906)	53.00 (N/A)	5.00 (N/A)	74.22 (37.789)
			Q1	52.00	53.00	5.00	51.00
			Median	63.00	53.00	5.00	61.00
			Q3	101.00	53.00	5.00	101.00
			Min, Max	44.0, 174.0	53.0, 53.0	5.0, 5.0	5.0, 174.0
		End of Therapy Value[a]	n	25	1	1	27
			Mean (SD)	51.84 (23.003)	73.00 (N/A)	0.00 (N/A)	50.70 (24.651)
			Q1	33.00	73.00	0.00	32.00
			Median	53.00	73.00	0.00	53.00
			Q3	65.00	73.00	0.00	69.00
			Min, Max	18.0, 103.0	73.0, 73.0	0.0, 0.0	0.0, 103.0

表 5　頸動脈エコー密度のベースライン時からの変化量及び fold change 値：
パーセンタイル及び部位別（ITT）（続き）

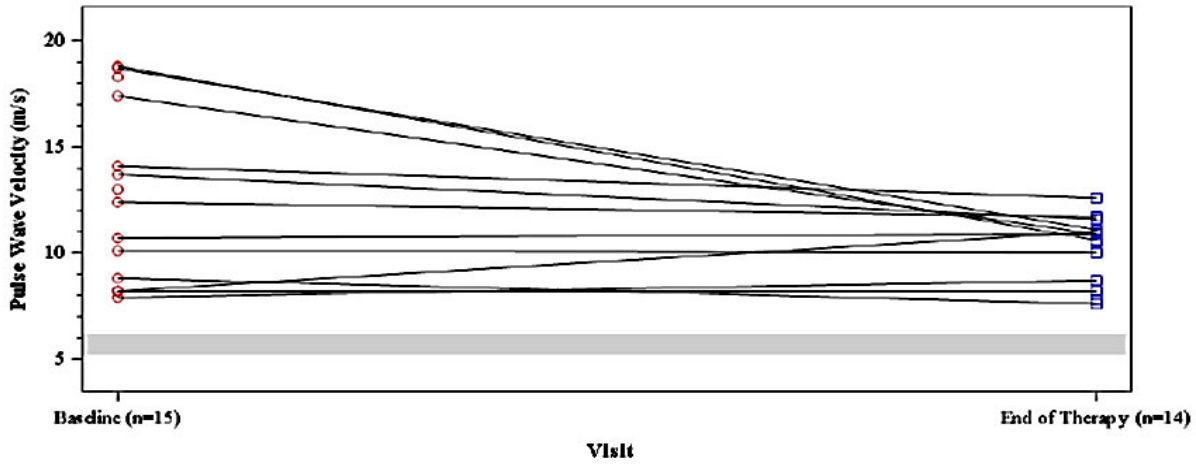
Site	Percentile	Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Intima Media	10	Change from Baseline	n	20	1	1	22
			Mean (SD)	-23.30 (34.365)	20.00 (N/A)	-5.00 (N/A)	-20.50 (34.139)
			Q1	-41.00	20.00	-5.00	-39.00
			Median	-24.25	20.00	-5.00	-15.25
			Q3	-3.00	20.00	-5.00	0.00
			Min, Max	-109.0, 34.0	20.0, 20.0	-5.0, -5.0	-109.0, 34.0
			p-value[b]	0.0052	N/A	N/A	0.007
Intima Media	50	Baseline	n	21	1	1	23
			Mean (SD)	118.45 (46.673)	99.00 (N/A)	24.00 (N/A)	113.50 (48.759)
			Q1	80.00	99.00	24.00	80.00
			Median	99.00	99.00	24.00	99.00
			Q3	168.00	99.00	24.00	168.00
			Min, Max	69.0, 203.0	99.0, 99.0	24.0, 24.0	24.0, 203.0
		End of Therapy Value[a]	n	25	1	1	27
			Mean (SD)	82.42 (30.400)	114.50 (N/A)	6.00 (N/A)	80.78 (33.384)
			Q1	57.00	114.50	6.00	55.00
			Median	75.00	114.50	6.00	75.00
			Q3	108.00	114.50	6.00	110.00
			Min, Max	44.0, 140.0	114.5, 114.5	6.0, 6.0	6.0, 140.0
Intima Media	50	Change from Baseline	n	20	1	1	22
			Mean (SD)	-30.05 (38.329)	15.50 (N/A)	-18.00 (N/A)	-27.43 (37.786)
			Q1	-55.50	15.50	-18.00	-52.00
			Median	-30.00	15.50	-18.00	-23.50
			Q3	-2.00	15.50	-18.00	0.00
			Min, Max	-98.0, 38.0	15.5, 15.5	-18.0, -18.0	-98.0, 38.0
			p-value[b]	0.0024	N/A	N/A	0.0018

[a] End of Therapy is the last post baseline treatment visit for the patient.
[b] P-value for Wilcoxon signed-rank test.
N/A = Not Applicable
Note: Q1 = 25th Percentile. Q3 = 75th Percentile
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 11, Table 14.2.2.1.1

2.20.3.2.2. 補正した頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度（PWV_{cf}）

全体での PWV_{cf}（中央値）は、ベースライン時が 12.85 m/sec（範囲：7.2～18.8）、治験終了時が 10.50 m/sec（範囲：7.6～12.6）、ベースライン時からの変化率（中央値）は−15.3%（範囲：−43.6～34.1）であり、ロナファルニブを投与することにより有意に減少した（p = 0.0028［Wilcoxon 符号順位検定］：図 3、表 6。PL 患者（1 例）の結果は、HGPS 患者の結果と同程度であった。

図 3　ロナファルニブ投与による補正した PWV_{cf} の改善（ITT）



Mutation Group = Total (N = 16)
Note: PWV for each patient baseline (circles) and end of therapy (squares); connecting lines show change in PWV for each child. Published normal range (4.8 – 6.6 m/s) is plotted as a solid horizontal gray bar for comparison. A decrease from baseline shows improvement in PWV. End of Therapy is the last post baseline treatment visit for the patient.
Source: Study 07-01-0007 CSR Figure 3, Figure 14.2.2.2.1

表 6　補正した PWV_{cf}：治験終了時のベースライン時からの変化率（ITT）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Baseline	n	22	1	1	24
	Mean (SD)	12.69 (3.897)	14.00 (N/A)	8.80 (N/A)	12.58 (3.819)
	Q1	9.00	14.00	8.80	8.90
	Median	12.85	14.00	8.80	12.85
	Q3	16.00	14.00	8.80	15.40
	Min, Max	7.2, 18.8	14.0, 14.0	8.8, 8.8	7.2, 18.8
End of Therapy Value[a]	n	21	1	1	23
	Mean (SD)	10.15 (1.411)	9.10 (N/A)	7.60 (N/A)	9.99 (1.459)
	Q1	8.70	9.10	7.60	8.70
	Median	10.60	9.10	7.60	10.50
	Q3	11.10	9.10	7.60	11.10
	Min, Max	7.8, 12.6	9.1, 9.1	7.6, 7.6	7.6, 12.6
Percent Change from Baseline	n	17	1	1	19
	Mean (SD)	-15.92 (21.587)	-35.00 (N/A)	-13.60 (N/A)	-16.81 (20.830)
	Q1	-33.10	-35.00	-13.60	-35.00
	Median	-15.30	-35.00	-13.60	-15.30
	Q3	-1.00	-35.00	-13.60	-1.00
	Min, Max	-43.6, 34.1	-35.0, -35.0	-13.6, -13.6	-43.6, 34.1
	p-value[b]	0.0092	N/A	N/A	0.0028

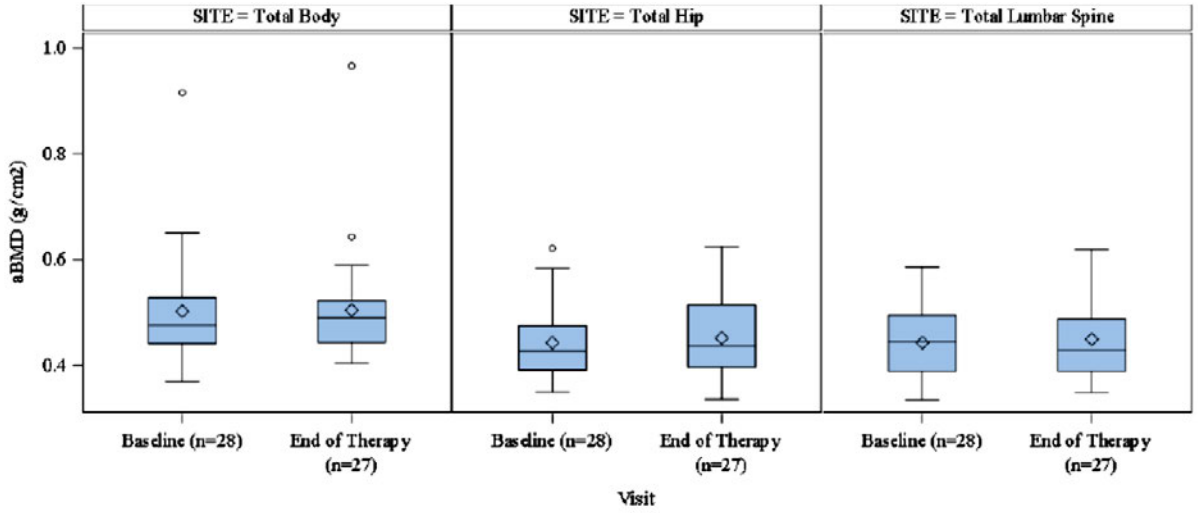
[a] End of Therapy is the last post baseline treatment visit for the patient
[b] P-value for Wilcoxon signed-rank test.
N/A = Not Applicable
Note: Q1 = 25th Percentile Q3 = 75th Percentile
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 12, Table 14.2.2.2

2.20.3.2.3.面積骨密度（aBMD）

治験終了時の股関節全体の aBMD は、ベースライン時から臨床的に有意に増加したが（HGPS/PL 患者全体 p = 0.0681、典型 HGPS 変異 p = 0.0298［Wilcoxon 符号順位検定］）、他の部位（全身、腰部全体）では有意な変動は認められなかった（図 4、07-01-0007 試験 CSR Figure 14.2.2.3.2）。
PL 患者（1 例）では、治験終了時の全ての部位（全身、腰部全体、股関節全体）の aBMD が、ベースライン時から増加した。

全般的に、aBMD の 3%以上減少例よりも 3%以上増加例の割合が多く（07-01-0007 試験 CSR Table 14）、1 つ以上の部位で aBMD が 3%以上増加（95%CI：34.6～57.1）したのは 20 例（74.1%）、3%以上減少（95%CI：12.7～31.5）したのは 11 例（40.7%）であった。
PL 患者（1 例）では、全ての部位の aBMD が 3%以上増加した。

図 4　ベースライン時と治験終了時の DXA 面積骨密度のボックスプロット：部位別（ITT［HGPS/PL 患者全体］）

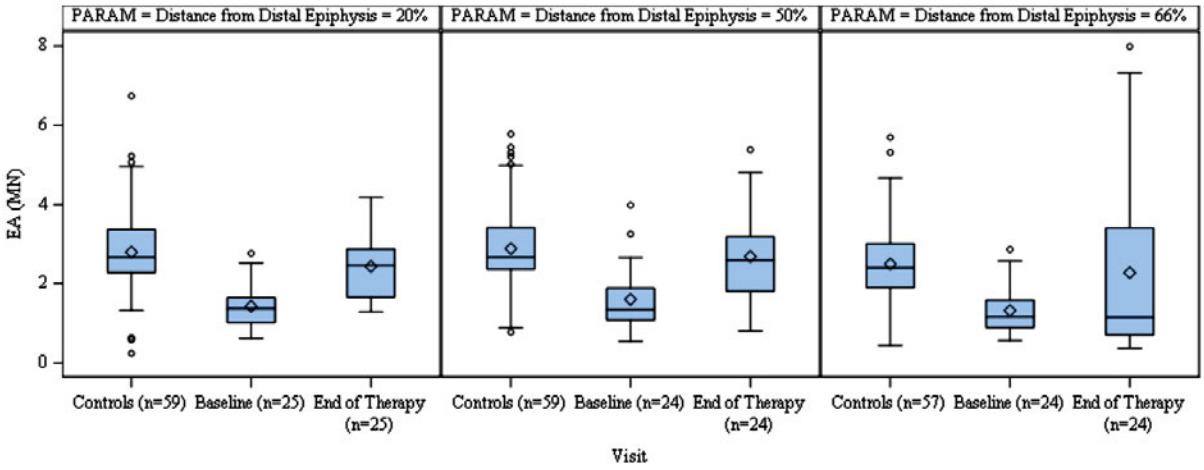


Source: Study 07-01-0007 CSR Figure 4, Figure 14.2.2.3.1

1.20.1.1.1.末梢骨の定量的 CT（pQCT）

軸剛性（EA）の増加率（中央値）は、20%部位が 78.10%（範囲：4.1～159.8）、50%部位が 62.60%（範囲：18.3～205.7）、66%部位が 9.60%（範囲：−59.0～737.8）であり、66%部位以外は統計学的に有意な増加であった（それぞれ p <0.0001、p <0.0001、p = 0.1965［Wilcoxon 符号順位検定］：図 5、07-01-0007 試験 CSR Table14.2.2.4.1、Figure14.2.2.4.1.2）。

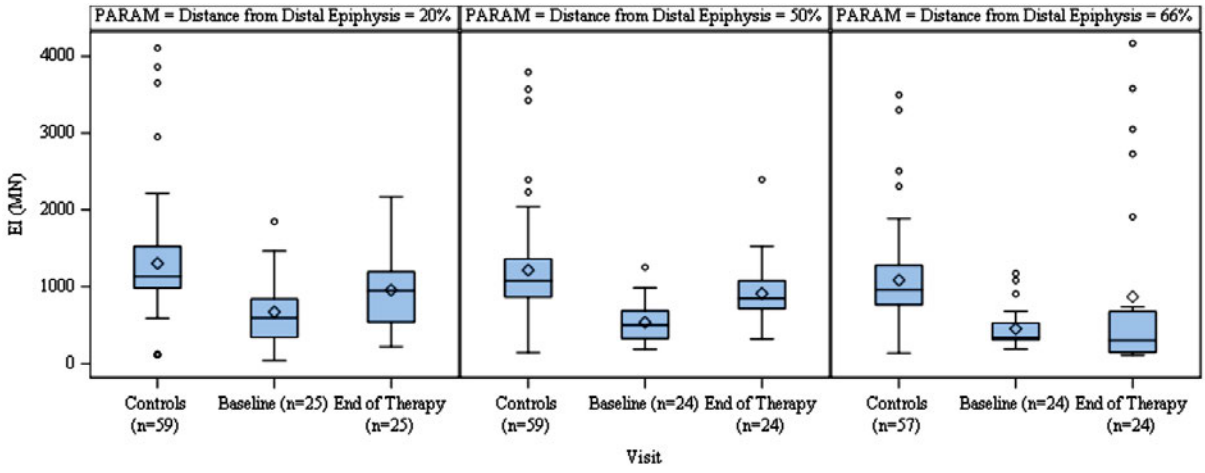
図 5　pQCT－軸剛性（EA）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（ITT［HGPS/PL 患者全体］）



Source: Study 07-01-0007 CSR Figure 5, Figure 14.2.2.4.1.1

曲げ剛性（EI）の増加率（中央値）は、20%部位が 42.00%（範囲：−29.8～471.3、p <0.0001）、50%部位が 57.75%（範囲：4.7～271.2、p <0.0001）であり統計学的に有意な増加であったが、66%部位は−41.20%（範囲：−69.7～888.3、p = 0.9902）と減少し、統計的に有意な差は認められなかった（いずれも Wilcoxon 符号順位検定：図 6、07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.4.2.2）。

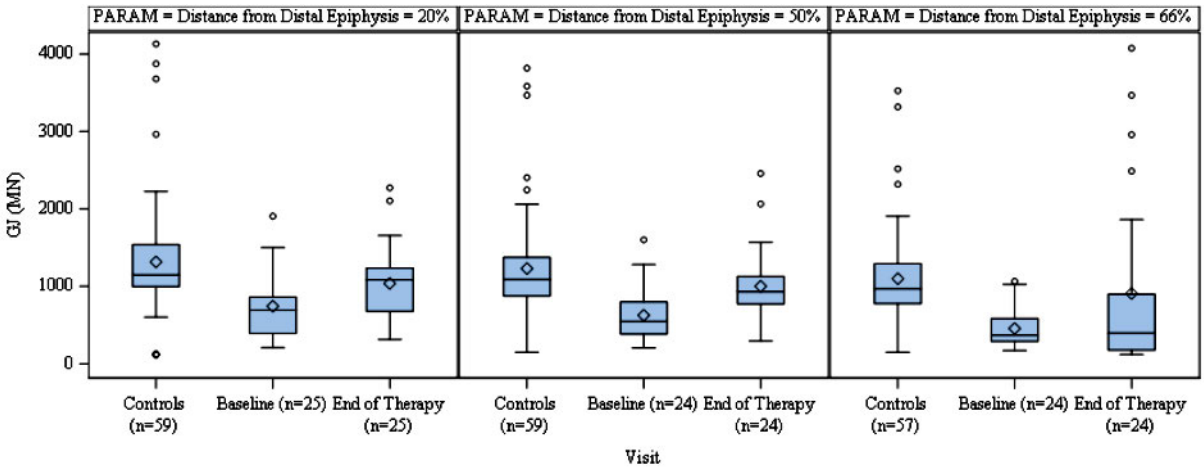
図 6　pQCT－曲げ剛性（EI）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（ITT［HGPS/PL 患者全体］）



Source: Study 07-01-0007 CSR Figure 6, Figure 14.2.2.4.2.1

ねじり剛性（GJ）の増加率（中央値）は、20%部位が 42.50%（範囲：−27.7～173.8、p <0.0001）、50%部位が 48.50%（範囲：−34.7～264.6、p <0.0001）であり統計学的に有意な増加であったが、66%部位は−30.60%（範囲：−61.9～923.7、p = 0.6123）と減少し、統計学的に有意な差は認められなかった（いずれも Wilcoxon 符号順位検定：図 7、07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.4.3.2）。

図 7　pQCT－ねじり剛性（GJ）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（ITT［HGPS/PL 患者全体］）



Source: Study 07-01-0007 CSR Figure 7, Figure 14.2.2.4.3.1

強度歪み指数（SSI：骨の曲げ強度）の増加率（中央値）は、20%部位が 10.10%（範囲：−17.2～193.4）、50%部位が 9.30%（範囲：−24.7～64.9）、66%部位が 30.10%（範囲：−24.3～138.0）であり、いずれも統計学的に有意な増加であった（それぞれ p = 0.0007、p = 0.0361、p = 0.0107［Wilcoxon 符号順位検定］：07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.4.1）。

体積骨密度（vBMD）の増加率（中央値）は、20%部位が 2.10%（範囲：−11.1～32.2）、50%部位が 0.90%（範囲：−5.9～26.1）であったが、統計学的に有意な差は認められず、ベースライン時、治験終了時ともに基準範囲内であった（それぞれ p = 0.1012、p = 0.5791［Wilcoxon 符号順位検定］：07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.4.1）。

治験終了時の各測定値は、年齢、性別でマッチングした対照と被験者で同程度であり（07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.4.2）、橈骨の 20%、50%、66%部位でも同様であった。

PL 患者（1 例）の結果は、HGPS 患者とおおむね同程度であった。

2.20.3.2.4.他の有効性評価項目

全体では、治験終了時の身長のベースライン時からの変化率（中央値）は 5.40%（範囲：−5.3～10.5）であり、統計学的に有意に増加した（p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］：07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.5）。

全体では、治験終了時の BMI のベースライン時からの変化量（中央値）は−2.50%（範囲：−12.7～13.3）であり、統計学的に有意に減少した（p = 0.0391［Wilcoxon 符号順位検定］：07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.6）。

体重増加の傾きが 50%以上の増加例と非増加例を用いて様々な体組成パラメータを評価し、体重増加率に寄与した可能性がある因子を検討した。これらのデータに基づく解釈は限定されるが、筋肉（除脂肪体重：p = 0.0010）、骨（aBMD：p = 0.0039）は体重増加の達成に寄与し、体脂肪（総脂肪量：p = 0.6377、体脂肪率：p = 0.5605）は寄与しなかったと考えられた（いずれも Wilcoxon 符号順位検定：07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.7）。

治験終了時の ABI はベースライン時と同程度であった（07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.8）。典型 HGPS 患者 1 例では、左脚 ABI がベースライン時の正常から治験終了時には異常低値にシフトし、また別の典型 HGPS 患者 2 例では、右脚 ABI がベースライン時の正常から治験終了時には異常低値にシフトした（07-01-0007 試験 総括報告書 Listing 16.2.6.2.8）。しかし、圧縮性の低い動脈を有する患者では、末梢動脈疾患の指標としての ABI の信頼性は低いことが知られている。

全体では、FMD はベースライン時から変化はみられなかったが（07-01-0007 試験 CSR Table 14.2.2.9）、これは HGPS 患者では予期されない所見であった。

2.20.4. 安全性

2.20.4.1. 治験薬の曝露

全体では、治験薬の総投与日数（中央値）は 792.25 日（範囲：121.0～850.0）、未投与日数（中央値）は 9.25 日（範囲：0.0～321.0）であり、服薬遵守率は高かった（中央値 98.50%［範囲：56.8～100.0］：表 7）。1 日投与量（中央値）は、典型 HGPS 患者が 144.355 mg/日、非典型 HGPS 患者（1 例）が 137.500 mg/日、PL 患者（1 例）が 236.960 mg/日であった。
PL 患者（1 例）の治験薬投与日数及び服薬遵守率は、典型 HGPS 患者に比べて低かった（それぞれ 441.00 日 vs. 795.75 日、82.70% vs. 98.55%［中央値］）。

表 7　治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Total Days Drug Prescribed[a]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	767.8 (150.75)	753.0 (N/A)	762.0 (N/A)	767.0 (145.09)
	Median	812.0	753.0	762.0	809.0
	Min, Max	121, 892	753, 753	762, 762	121, 892
Total Days Drug Not Taken[b]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	31.83 (53.261)	50.50 (N/A)	321.00 (N/A)	42.82 (74.908)
	Median	7.50	50.50	321.00	9.25
	Min, Max	0.0, 197.0	50.5, 50.5	321.0, 321.0	0.0, 321.0
Total Days Drug Taken[c]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	735.94 (149.552)	702.50 (N/A)	441.00 (N/A)	724.21 (154.369)
	Median	795.75	702.50	441.00	792.25
	Min, Max	121.0, 850.0	702.5, 702.5	441.0, 441.0	121.0, 850.0
Compliance[d]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	93.27 (11.195)	93.30 (N/A)	82.70 (N/A)	92.89 (10.955)
	Median	98.55	93.30	82.70	98.50
	Min, Max	56.8, 100.0	93.3, 93.3	82.7, 82.7	56.8, 100.0
Daily Dose (mg/day)[e]	n	26	1	1	28
	Mean (SD)	154.705 (31.2259)	137.500 (N/A)	236.960 (N/A)	157.028 (34.0410)
	Median	144.355	137.500	236.960	144.355
	Min, Max	94.55, 239.28	137.50, 137.50	236.96, 236.96	94.55, 239.28

[a] Total Days Prescribed = Last Date Study Drug was Taken – First Date Study Drug was Taken + 1.
[b] Total Days Drug Not Taken includes gaps in treatment, days relative to the Number of Missed Doses and Dates Missing from Drug Logs.
[c] Total Days Drug Taken = Total Days Drug Prescribed – Total Days Drug Not Taken
[d] Compliance = (Total Days Drug Taken / Total Days Prescribed) x 100.
[e] Daily Dose = Total Dose Taken / Total Days Drug Taken
HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; Max = maximum; Min = minimum; N/A = Not applicable; PL = progeroid laminopathies; SD = standard deviation
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 15, Table 14.3.5.1.1

2.20.4.2. 有害事象の要約

TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（TRAE）は全 28 例（100%）に発現した。グレード 1 の TEAE は発現せず、グレード 2 の TEAE が 12 例（42.9%）、グレード 3 以上の TEAE が 16 例（57.1%）に発現した。ただし、グレード 3 の TEAE の大部分は、治験責任医師により重篤ではないと判定された。重篤な有害事象は 12 例（42.9%）に発現し、治験薬と関連のある重篤な有害事象は 5 例（17.9%）に発現した。投与中止に至った TEAE の発現はなかったが、1 例（3.6%）が死亡に至った TEAE を発現した（表 8）。
PL 患者（1 例）では、グレード 3 以上の TEAE 又は重篤な有害事象は発現しなかった。

表 8　治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Total Number of TEAEs	n	808	33	23	864
Total Number of Serious TEAEs	n	15	3	0	18
At Least One TEAE	n (%)	26 (100)	1 (100)	1 (100)	28 (100)
TEAE by Relationship to Study Drug[a]					
Related	n (%)	26 (100)	1 (100)	1 (100)	28 (100)
Not Related	n (%)	0	0	0	0
TEAE by Maximum Severity[b]					
Mild (Grade 1)	n (%)	0	0	0	0
Moderate (Grade 2)	n (%)	11 (42.3)	0	1 (100)	12 (42.9)
Severe (Grade 3)	n (%)	11 (42.3)	1 (100)	0	12 (42.9)
Life-threatening (Grade 4)	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
Death (Grade 5)	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
At Least One TEAE with CTCAE Severity ≥ Grade 3	n (%)	15 (57.7)	1 (100)	0	16 (57.1)
At Least One Serious TEAE	n (%)	11 (42.3)	1 (100)	0	12 (42.9)
At Least One Serious Treatment-Related TEAE	n (%)	5 (19.2)	0	0	5 (17.9)
At Least One TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	n (%)	0	0	0	0
At Least One TEAE Leading to Death	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)

[a] The highest relationship to treatment was counted. Adverse events with missing relationship were analyzed as Related.
[b] The most severe event was counted.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
TEAE were coded using MedDRA Version 22.0. TEAE were graded using CTCAE Version 5.0.
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 16, Table 14.3.1.1

2.20.4.3. 有害事象

2.20.4.3.1.治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）

最も高頻度に発現した TEAE（発現率 50%以上）は、下痢（92.9%）、嘔吐（82.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（78.6%）、血中重炭酸塩減少（71.4%）、高マグネシウム血症（67.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（60.7%）、四肢痛（57.1%）、悪心、上気道感染、ヘモグロビン減少及び関節痛（各 53.6%）、頭痛及び咳嗽（各 50.0%）であった（表 9）。
PL 患者（1 例）では、グレード 1 又は 2 の TEAE のみ発現した。

2.20.4.3.2.治験薬と関連のある TEAE（TRAE）

最も高頻度に発現した TRAE は、下痢（89.3%）、嘔吐（78.6%）、AST 増加（64.3%）、ALT 増加（50.0%）、悪心（42.9%）、疲労（39.3%）、食欲減退（35.7%）、腹痛、便秘及び体重減少（各 28.6%）であった（表 10）。TRAE の大部分は、全般的に投与開始後 4 箇月以内及び 4～8 箇月時に発現し、投与期間が長くなるにしたがい TRAE の発現例数は減少した。
PL 患者（1 例）では、下痢、嘔吐、ALT 増加、食欲減退など、HGPS 患者と同様の TRAE が発現した。全ての TRAE は投与開始後 4 箇月以内に発現したが、ALT 増加は投与 16～20 箇月に発現した。

2.20.4.3.3.TEAE：重症度別（グレード別）

グレード 3 以上の TEAE は 16 例（57.1%）に発現したが（表 11）、その大部分は治験責任医師により重篤ではないと判定された。

以下の TEAE を除き、グレード 3 以上のほとんどの TEAE は 1 例のみに発現した：

- 脳虚血 4 例（14.3%）
- 低カリウム血症 3 例（10.7%）
- 血腫 3 例（10.7%）
- 下痢、ALT 増加、四肢痛　各 2 例（7.1%）

PL 患者（1 例）では、グレード 3 以上の TEAE は発現しなかった。

表 9　治験薬投与中に高頻度（発現率 10%以上）に発現した有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Total Number of TEAEs	n	808	33	23	864
At Least One TEAE	n (%)	26 (100)	1 (100)	1 (100)	28 (100)
血液およびリンパ系障害					
リンパ球減少症	n (%)	10 (38.5)	1 (100)	0	11 (39.3)
眼障害					
角膜炎	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
流涙増加	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
胃腸障害					
下痢	n (%)	24 (92.3)	1 (100)	1 (100)	26 (92.9)
嘔吐	n (%)	21 (80.8)	1 (100)	1 (100)	23 (82.1)
悪心	n (%)	13 (50.0)	1 (100)	1 (100)	15 (53.6)
腹痛	n (%)	10 (38.5)	1 (100)	1 (100)	12 (42.9)
便秘	n (%)	10 (38.5)	0	1 (100)	11 (39.3)
上腹部痛	n (%)	5 (19.2)	0	0	5 (17.9)
消化不良	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
鼓腸	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	n (%)	16 (61.5)	1 (100)	1 (100)	18 (64.3)
胸痛	n (%)	7 (26.9)	1 (100)	0	8 (28.6)
発熱	n (%)	7 (26.9)	0	0	7 (25.0)
悪寒	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
冷感	n (%)	2 (7.7)	1 (100)	0	3 (10.7)
浮腫	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
感染症および寄生虫症					
上気道感染	n (%)	15 (57.7)	0	0	15 (53.6)
感染	n (%)	11 (42.3)	0	1 (100)	12 (42.9)
鼻炎	n (%)	8 (30.8)	1 (100)	0	9 (32.1)
胃腸炎	n (%)	4 (15.4)	0	0	4 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	n (%)	6 (23.1)	0	0	6 (21.4)
骨折	n (%)	2 (7.7)	0	1 (100)	3 (10.7)
関節脱臼	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
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 (%)	21 (80.8)	1 (100)	0	22 (78.6)
血中重炭酸塩減少	n (%)	19 (73.1)	1 (100)	0	20 (71.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	15 (57.7)	1 (100)	1 (100)	17 (60.7)
ヘモグロビン減少	n (%)	14 (53.8)	1 (100)	0	15 (53.6)
好中球数減少	n (%)	12 (46.2)	0	0	12 (42.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	n (%)	8 (30.8)	0	1 (100)	9 (32.1)
体重減少	n (%)	8 (30.8)	0	0	8 (28.6)
白血球数減少	n (%)	7 (26.9)	0	0	7 (25.0)

表 9　治験薬投与中に高頻度（発現率 10%以上）に発現した有害事象（TEAE）
（安全性解析対象集団）(続き)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
代謝および栄養障害					
高マグネシウム血症	n (%)	18 (69.2)	1 (100)	0	19 (67.9)
高血糖	n (%)	13 (50.0)	0	0	13 (46.4)
食欲減退	n (%)	9 (34.6)	1 (100)	1 (100)	11 (39.3)
低ナトリウム血症	n (%)	10 (38.5)	0	0	10 (35.7)
高カルシウム血症	n (%)	9 (34.6)	0	0	9 (32.1)
低カリウム血症	n (%)	7 (26.9)	0	1 (100)	8 (28.6)
低血糖	n (%)	5 (19.2)	0	0	5 (17.9)
脱水	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
低マグネシウム血症	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
筋骨格系および結合組織障害					
四肢痛	n (%)	15 (57.7)	1 (100)	0	16 (57.1)
関節痛	n (%)	14 (53.8)	1 (100)	0	15 (53.6)
筋骨格痛	n (%)	10 (38.5)	0	0	10 (35.7)
関節硬直	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
神経系障害					
頭痛	n (%)	13 (50.0)	1 (100)	0	14 (50.0)
脳虚血	n (%)	4 (15.4)	0	0	4 (14.3)
精神障害					
気分変化	n (%)	4 (15.4)	0	0	4 (14.3)
抑うつ気分	n (%)	2 (7.7)	0	1 (100)	3 (10.7)
腎および尿路障害					
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	n (%)	13 (50.0)	1 (100)	0	14 (50.0)
鼻出血	n (%)	11 (42.3)	1 (100)	1 (100)	13 (46.4)
口腔咽頭痛	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
皮膚および皮下組織障害					
発疹	n (%)	6 (23.1)	0	1 (100)	7 (25.0)
皮膚乾燥	n (%)	5 (19.2)	0	0	5 (17.9)
そう痒症	n (%)	5 (19.2)	0	0	5 (17.9)
爪の障害	n (%)	4 (15.4)	0	0	4 (14.3)
外科および内科処置					
抜歯	n (%)	5 (19.2)	0	0	5 (17.9)
血管障害					
血腫	n (%)	4 (15.4)	1 (100)	0	5 (17.9)

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Notes: TEAE were coded using MedDRA Version 22.0.
If a patient experienced more than one event in a given system organ class (SOC), that patient was counted once for that SOC.
If a patient experienced more than one event with a given preferred term (PT), that patient was counted only once for that PT.
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 17, Table 14.3.1.2

表 10　治験薬投与中に高頻度（発現率 10%以上）に発現した治験薬と関連のある有害事象（TRAE）（安全性解析対象集団）

		Time Period Specified (Months on Treatment)						
System Organ Class Preferred Term	**Statistics**	**0 - < 4 Months (N=28)[a]**	**4 - < 8 Months (N=27)[a]**	**8 - < 12 Months (N=27)[a]**	**12 - < 16 Months (N=27)[a]**	**16 - < 20 Months (N=27)[a]**	**20 – End Months (N=27)[a]**	**0 – End Months (N=28)[a]**
Total Number of Treatment-Related TEAEs	n	153	48	34	21	18	18	292
At Least One Treatment-Related TEAE	n (%)	27 (96.4)	18 (66.7)	16 (59.3)	13 (48.1)	11 (40.7)	14 (51.9)	28 (100)
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)
腹痛	n (%)	6 (21.4)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	8 (28.6)
便秘	n (%)	8 (28.6)	1 (3.7)	0	0	0	0	8 (28.6)
上腹部痛	n (%)	1 (3.6)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	3 (10.7)
鼓腸	n (%)	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	3 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	n (%)	8 (28.6)	0	3 (11.1)	1 (3.7)	0	1 (3.7)	11 (39.3)
感染症および寄生虫症								
上気道感染	n (%)	2 (7.1)	1 (3.7)	3 (11.1)	0	1 (3.7)	0	7 (25.0)
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)
体重減少	n (%)	4 (14.3)	2 (7.4)	2 (7.4)	0	0	0	8 (28.6)
血中重炭酸塩減少	n (%)	2 (7.1)	1 (3.7)	0	0	0	0	3 (10.7)
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								
食欲減退	n (%)	7 (25.0)	2 (7.4)	3 (11.1)	0	0	0	10 (35.7)
脱水	n (%)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	3 (10.7)
筋骨格系および結合組織障害								
筋骨格痛	n (%)	0	1 (3.7)	0	1 (3.7)	0	3 (11.1)	5 (17.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	n (%)	1 (3.6)	3 (11.1)	0	0	0	0	4 (14.3)
皮膚および皮下組織障害								
発疹	n (%)	2 (7.1)	1 (3.7)	0	0	0	0	3 (10.7)

[a] Indicates the number of patients alive within the time period

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

Notes: TEAE were coded using MedDRA Version 22.0.

If a patient experienced more than one event in a given SOC, that patient was counted once for that SOC.

If a patient experienced more than one event with a given PT, that patient was counted only once for PT.

Source: Study 07-01-0007 CSR Table 18, Table 14.3.1.3

表 11 治験薬投与中に発現したグレード 3 以上の有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Total Number of TEAEs with CTCAE Severity ≥ 3	n	38	7	0	45
At Least One TEAE with CTCAE Severity ≥ 3	n (%)	15 (57.7)	1 (100)	0	16 (57.1)
心臓障害	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
心臓弁膜疾患	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
心筋虚血	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
胃腸障害	n (%)	5 (19.2)	0	0	5 (17.9)
下痢	n (%)	2 (7.7)	0	0	2 (7.1)
上腹部痛	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
舌障害	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
歯痛	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
嘔吐	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	2 (7.7)	1 (100)	0	3 (10.7)
胸痛	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
歩行障害	n (%)	0	1 (100)	0	1 (3.6)
発熱	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
感染	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症	n (%)	2 (7.7)	0	0	2 (7.1)
関節脱臼	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
創合併症	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
臨床検査	n (%)	3 (11.5)	1 (100)	0	4 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	2 (7.7)	0	0	2 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
血中重炭酸塩減少	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
ヘモグロビン減少	n (%)	0	1 (100)	0	1 (3.6)
国際標準比	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
代謝および栄養障害	n (%)	6 (23.1)	1 (100)	0	7 (25.0)
低カリウム血症	n (%)	3 (11.5)	0	0	3 (10.7)
高カリウム血症	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
高トリグリセリド血症	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
低カルシウム血症	n (%)	0	1 (100)	0	1 (3.6)
低血糖	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	1 (3.8)	1 (100)	0	2 (7.1)
四肢痛	n (%)	1 (3.8)	1 (100)	0	2 (7.1)
関節痛	n (%)	0	1 (100)	0	1 (3.6)

表 11　治験薬投与中に発現したグレード 3 以上の有害事象（TEAE）（安全性解析対象集団）

（続き）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
神経系障害	n (%)	5 (19.2)	1 (100)	0	6 (21.4)
脳虚血	n (%)	4 (15.4)	0	0	4 (14.3)
中枢神経系出血	n (%)	0	1 (100)	0	1 (3.6)
浮動性めまい	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
失神	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
発疹	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
血管障害	n (%)	2 (7.7)	1 (100)	0	3 (10.7)
血腫	n (%)	2 (7.7)	1 (100)	0	3 (10.7)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class;
TEAE = Treatment Emergent Adverse Event
Notes: TEAE were coded using MedDRA Version 22.0. TEAE were graded using CTCAE Version 3.0.
If a patient experienced more than one event in a given SOC, that patient was counted once for that SOC.
If a patient experienced more than one event with a given PT, that patient was counted only once for that PT.
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 19, Table 14.3.1.5

2.20.4.4. 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

（死亡及び重篤な有害事象の詳細［経過］は、07-01-0007 試験 CSR12.3.2 参照）
ロナファルニブを投与された 28 例中、治験期間中に 1 例が死亡した。当該 1 例はロナファルニブを計 121 日間投与された。死因は脳虚血と判断され、治験責任医師により治験薬との関連なしと判定された。なお、虚血性心疾患は、HGPS 患者の最も一般的な死因であると報告されている（Silvera et al., 2013[1]）。

重篤な有害事象は 12 例（42.9%）に 18 件発現した（表 12）。重篤な有害事象の大部分は治験薬との関連なしと判定された。複数例に発現した重篤な有害事象は、脳虚血 4 例、血腫 3 例であり、脳虚血は 2 例が治験薬との関連ありと判定された。なお、PL 患者（1 例）では、重篤な有害事象は発現しなかった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は 5 例（17.9%）に 6 件発現した。その内訳は、脳虚血 2 例、発熱、ALT 増加、AST 増加、脱水が各 1 例であり、いずれも典型 HGPS 患者のみに発現した。
治験薬の減量に至った TEAE は 2 例に発現し、いずれも治験責任医師により重篤ではないと判定された。

表 12　治験薬投与中に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Classic HGPS (N=26)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=1)	Total (N=28)
Total Number of Serious TEAEs	n	15	3	0	18
At Least One Serious TEAE	n (%)	11 (42.3)	1 (100)	0	12 (42.9)
胃腸障害					
腹痛	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
歩行障害	n (%)	0	1 (100)	0	1 (3.6)
発熱	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
感染症および寄生虫症					
感染	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
上気道感染	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
代謝および栄養障害					
脱水	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
神経系障害					
脳虚血	n (%)	4 (15.4)	0	0	4 (14.3)
中枢神経系出血	n (%)	0	1 (100)	0	1 (3.6)
末梢性感覚ニューロパチー	n (%)	1 (3.8)	0	0	1 (3.6)
血管障害					
血腫	n (%)	2 (7.7)	1 (100)	0	3 (10.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC = system organ class; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
Notes: TEAEs were coded using MedDRA Version 22.0.
If a patient experienced more than one event in a given SOC, that patient was counted once for that SOC.
If a patient experienced more than one event with a given PT, that patient was counted only once for that PT.
Source: Study 07-01-0007 CSR Table 20, Table 14.3.1.6

[1] Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, et al. Imaging characteristic of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34:1091-1097.

2.20.4.5. 臨床検査値、バイタルサイン、心電図

臨床的に意義のある臨床検査値及びバイタルサインの異常変動はほとんど認められず、全般的に一過性の変動であった。
QTc 延長は 3 例を除く全例で観察されたが、臨床的な相関は認められなかった。

2.20.5. まとめ

HGPS 及び PL の小児患者の治療に際し、ロナファルニブは安全かつ良好な忍容性を示した。また、心血管系機能のマーカーである PWV_{cf} は将来の心血管系イベントリスクの予後因子として知られているが、ロナファルニブを単剤投与することにより、臨床的に意義のある PWV_{cf} の改善がみられた。体重増加、骨の強度及び剛性もロナファルニブを単剤投与することにより改善した。

2.21. 09-06-0298 試験

治験の標題：
ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者及びプロジェロイド・ラミノパチー患者を対象に、ゾレドロン酸、プラバスタチン、ロナファルニブ（SCH66336）を併用投与した第II相オープンラベル試験

An Open Label Phase II Trial of Zoledronic Acid, Pravastatin, and Lonafarnib (SCH66336) for Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and Progeroid Laminopathies

治験責任医師名：
Dr. Monica Kleinman

治験実施施設：
Boston Children's Hospital

公表文献：
- Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, et al. Clinical trial of the protein farnesylation inhibitors lonafarnib, pravastatin, and zoledronic acid in children with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Circulation. 2016; 134(2): 114-125.
- Gordon CM, Cleveland RH, Baltrusaitis K, et al. Extraskeletal calcifications in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Bone. 2019; 125: 103-111.

治験実施期間：	**開発のフェーズ**：
最初の患者の登録日　：20■ 年■ 月■ 日 最後の患者の治験終了日：実施中	第II相

目的：
主要目的：
- ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）患者及びプロジェロイド・ラミノパチー（PL）患者に対するロナファルニブの治療効果を評価する。有効性は年間体重増加率のベースライン時からの変化量を評価する。薬物治療歴のない被験者のベースライン値は、成長軌道が明確でなくなる年齢（3歳以上）の被験者を対象に、過去1年間に1箇月以上の間隔で5回以上測定した体重から算出した。3歳未満の被験者や体重の履歴が十分でない被験者は、当該評価項目の対象から除外した。
- 有効性は、各被験者の試験1週時に測定した頸動脈エコーのベースライン時からの変化を評価した[2]。

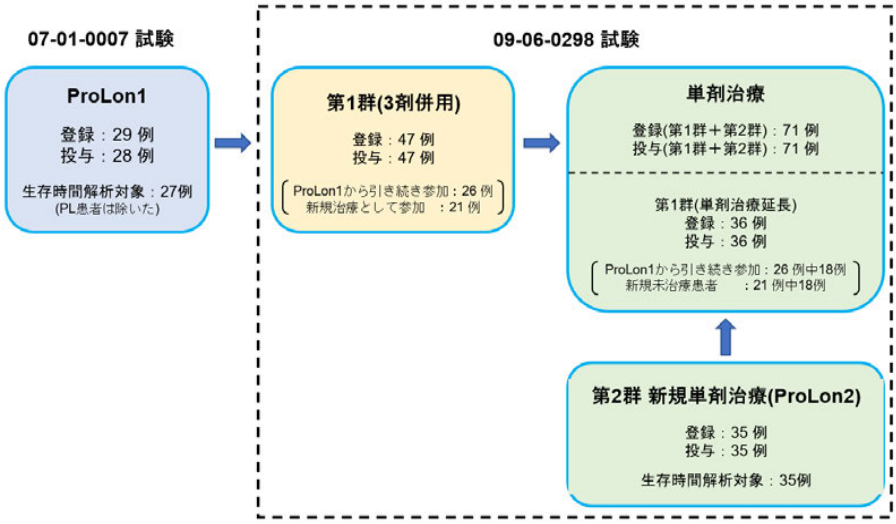
副次目的：
- ゾレドロン酸、プラバスタチン、ロナファルニブ併用投与時（第1群3剤併用投与）のHGPS患者及びPL患者における急性毒性、慢性毒性を記述する。
- ロナファルニブ単剤投与時（第1群単剤継続投与及び第2群［ProLon2］）のHGPS患者及びPL患者における急性毒性、慢性毒性を記述する。
- 許容されない毒性の発現を予防するために、治療をモニターする又は変更するためにどのような臨床試験、臨床検査が必要かを検討する。
- HGPS患者及びPL患者でのロナファルニブの薬物動態（PK）を評価する（第1群）。
- 末梢血白血球から単離した蛋白質中のprelamin A、mature lamin A、progerin、HP1αなど、研究に基づく有効性ポテンシャルマーカーの変化量を測定する。
- レプチン値、グルコース利用率、骨密度やX線所見による骨格異常、関節の拘縮と機能、成長、難聴、歯の異常、毛髪密度などの皮膚変化、カロリー分析とエネルギー消費による栄養、二重X線吸収法を用いた走査（DXAスキャン）による体組成分析、及び心肺機能の各変化を評価する。

[2] 頸動脈エコーは有効性評価項目に含まれ、他の心血管系の構造・機能パラメータとともに副次解析に用いた。

- 本治験で得られた臨床データと臨床検査データを先行して実施した07-01-0007試験（ロナファルニブ単剤投与）で得られたデータと比較するとともに併合する。(最終的には目的から除外)

治験方法：
治験実施計画書の初版は、HGPS 又は PL を有する小児患者を対象に、プラバスタチン（プレニル化阻害剤)、ゾレドロン酸、ロナファルニブの併用投与による治療効果を 24 箇月評価する第 II 相、単群、オープンラベル試験として計画した（当該コホートを第 1 群と定義)。最初の 4 週間の実施可能性評価で、3 剤併用投与に重大な毒性がないことを確認したため、本治験を開始した。
ロナファルニブの臨床試験間での被験者の流れを以下に示し、本治験での各期間を後述する。

図 8　ロナファルニブ試験間の被験者の流れ



第 1 群（3 剤併用投与）
第 1 群には小児（生後 13 箇月以上）患者計 47 例が組み入れられた。その内訳は、07-01-0007 試験で 2 年以上継続してロナファルニブを単剤投与された 26 例、薬物治療歴のない新規組入れ 21 例であった。投与 40～52 箇月時に評価した結果、ロナファルニブ単剤投与と比べて 3 剤併用投与の更なるベネフィットは認められなかったため、プラバスタチンとゾレドロン酸の投与を中止した。被験者はロナファルニブ単剤継続投与期に移行することを許容された。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）
プラバスタチンとゾレドロン酸との 3 剤併用投与を中止後、第 1 群の被験者 36 例（07-01-0007 試験から継続した 26 例中 18 例、薬物治療歴のない新規に 3 剤併用投与された 21 例中 18 例）がロナファルニブ単剤継続投与期に組み入れられた。ロナファルニブ単剤投与は 2 回延長され、初回に 24 箇月、次に 12 箇月延長し、計 36 箇月単剤投与された。その結果、第 1 群の被験者は最大 96 箇月ロナファルニブを投与された（3 剤併用投与の一部として最大 60 箇月、単剤投与として最大 36 箇月)。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
ロナファルニブ単剤投与は、薬物治療歴のない計 40 例の新規組入れを計画し（第 2 群［ProLon2］)、対象を拡大することとした。第 2 群の被験者は 24 箇月評価された後、ロナファルニブ単剤投与の 12 箇月延長を打診されたため、最大 36 箇月のロナファルニブ単剤投与を評価可能とした。目標被験者数 40 例中 35 例が組み入れられ、薬物治療歴のない全 35 例にロナファルニブを単剤投与した。

被験者数（計画時及び解析時）：

第 1 群（3 剤併用投与）

小児患者（生後 13 箇月以上）計 47 例を組み入れ、その内訳は 07-01-0007 試験で 2 年以上継続してロナファルニブを単剤投与された 26 例、薬物治療歴のない 21 例であった。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）

プラバスタチンとゾレドロン酸との 3 剤併用投与を中止した後、第 1 群の被験者 36 例をロナファルニブ単剤継続投与に組み入れた（07-01-0007 試験から継続した 26 例中 18 例、薬物治療歴のない新規に 3 剤併用投与された 21 例中 18 例）。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）

- 計画時　：40例
- 組入れ時：35例（治験薬投与35例）

診断及び主要な組入れ基準：

【選択基準】

本治験に参加するには、以下の基準を全て満たす必要があった。

1. 遺伝学的診断：lamin A 遺伝子に変異を有することが確認された患者又は *ZMPSTE24* の変異を有する患者
2. 臨床診断：早老症の臨床徴候を呈することを研究チームが判断した患者
3. 渡航：以下の時期に、適切な治験実施と検査のためボストンへ行く意思と能力がある患者
   - 第 1 群：治験開始時、投与開始後 6、12、18、40～52、60 及び 96 箇月時
   - 第 2 群：治験開始時、投与開始後 24～36 箇月時
4. 以下のパラメータで定義した十分な臓器機能、骨髄機能を有する患者：
   - 血液：絶対食細胞数（APC = 絶対好中球数［ANC］＋バンド＋単球）>1,000/μL、
     血小板数 >75,000/μL（輸血不要）、ヘモグロビン >9 g/dL
   - 腎臓：クレアチニン ≤年齢基準範囲の 1.5 倍、又は糸球体濾過量 >70 mL/min/1.73m^2
   - 肝臓：ビリルビン ≤年齢基準範囲上限の 1.5 倍、
     アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）<年齢基準範囲の 5 倍、
     アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）<年齢基準範囲の 5 倍
   - プロトロンビン時間（PT）／部分的トロンボプラスチン時間（PTT）：
     PT／PTT が<基準範囲上限の 120%（又は治験責任医師が承認した場合）
5. 明らかな腎臓、肝臓、肺疾患、免疫機能の障害がない患者
6. 治験実施施設のガイドラインに従った署名入りのインフォームドコンセントが得られ、28 日以内にロナファルニブ投与を開始できる患者

【除外基準】

本治験の除外基準は、以下のとおりとした。

- 本治験で使用する薬剤以外のプロジェリア治療薬を使用中の患者
- ロナファルニブ投与開始時にロナファルニブ代謝に著しい影響を及ぼす薬剤を使用中の患者
- コントロール不良の感染症に罹患中の患者
- 製剤に含まれる賦形剤に対する既知の過敏症を有する患者
- 妊娠中又は授乳中の患者　など

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

【被験薬】

ロナファルニブは経口投与用に 50 mg と 75 mg のゼラチンハードカプセルで処方され、カプセルを飲み込めない被験者には、カプセルの中身を Ora Blend SF 又は Ora-Plus に溶解し投与した。

【ロット番号】
[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、
[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

【用量及び投与方法】
第 1 群（3 剤併用投与）
- ロナファルニブ：150 mg/m^2、1 日 2 回で投与を開始し、約 12 時間間隔で食事とともに経口投与した。用量は 150、115、90 又は 70 mg/m^2 とし、投与中に治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の重大な毒性を示し、投与中断又は対症療法が奏効しない被験者は 1 段階減量した。
- プラバスタチン：体重 10 kg 未満の被験者は 5 mg/日、10 kg 超の被験者は 10 mg/日で経口投与した。
- ゾレドロン酸：ベースライン時に 0.0125 mg/kg 体重、投与開始後 6、12、18 箇月時、投与終了時に 0.05 mg/kg 体重で、30 分かけて点滴静注した。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）及び第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
ロナファルニブを 150 mg/m^2、1 日 2 回経口投与し、治験期間中は当該用量を維持した。

治療期間：

第 1 群（3 剤併用投与）

07-01-0007 試験で 2 年以上継続してロナファルニブを単剤投与された 26 例、薬物治療歴のない 21 例が組み入れられた。投与開始後 40～52 箇月時に評価した結果、ロナファルニブ単剤投与と比べて 3 剤併用投与の更なるベネフィットは認められなかったため、プラバスタチンとゾレドロン酸の投与を中止した。被験者はロナファルニブ単剤継続投与に移行することを許容された。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）

ロナファルニブ単剤投与は 2 回延長され、初回に 24 箇月、次に 12 箇月延長し、計 36 箇月単剤投与された。その結果、第 1 群の被験者は最大 96 箇月ロナファルニブを投与された（3 剤併用投与の一部として最大 60 箇月、単剤投与として最大 36 箇月）。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）

第 2 群の被験者は 24 箇月評価された後、ロナファルニブ単剤投与の 12 箇月延長を打診されたため、最大 36 箇月のロナファルニブ単剤投与を評価可能とした。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：

該当せず

評価基準：

【有効性評価項目】

- 主要評価項目：ベースライン時の年間体重増加率に対する 50%以上増加の達成
- 副次評価項目：
  1. 頸動脈エコーの変化
  2. 補正した頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度（PWV_{cf}）の変化量
  3. DXA スキャンによる面積骨密度（aBMD）の変化量
  4. 末梢骨の定量的 CT（pQCT）による末梢骨パラメータの変化量
  5. 身長の変化率
  6. 体格指数（BMI）の変化量
  7. DXA スキャンによる体組成の変化
  8. 足関節上腕血圧比（ABI）の変化
  9. 内皮依存性血管拡張反応（FMD）の変化
  10. 心電図データの変化
  11. 磁気共鳴画像／磁気共鳴血管造影画像データの変化

【安全性評価項目】

安全性の主要評価項目は、治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）とし、副次評価項目は臨床検査値（血液検査、血液生化学検査）、バイタルサイン（体温、脈拍数、呼吸数、空腹時体重、身長［分布を含む］、体表面積［BSA：分布を含む］、血圧）、心電図データ、とした。

解析方法：

【解析データセット】

有効性の解析は、ロナファルニブを少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の有効性データがある全ての被験者から成る Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）を用いた。また、治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の安全性データがある全ての被験者を安全性解析対象集団とした。第 1 群（3 剤併用投与）の ITT、安全性解析対象集団は 47 例、第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）の ITT は 36 例、第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）の ITT は 35 例であった。

【有効性】

有効性解析の一般的な考慮事項は以下のとおりとした。

1. 全ての有効性解析には ITT を用いた。
2. 有効性データは、変異別（典型、非典型、PL）及び HGPS/PL 患者全体で要約した。
3. 本治験は単施設試験であり、治療-施設間の交互作用を考慮する必要はない。
4. 主要評価項目（後述参照）
5. 対応のある差（例：ベースライン時と投与終了時の差）には両側検定（$\alpha = 0.05$）を実施した。
6. 非典型 HGPS 患者は例数が少ないため（N = 2）、対応のある差の統計学的有意差の検定は実施せず、典型 HGPS 患者と HGPS/PL 患者全体のみ、対とした差の有意差検定を実施した。
7. 2 群間の差（= pQCT データでは対照と治験薬投与群との差）には両側検定（$\alpha = 0.05$）を実施した。
8. 対応のある差の有意差検定と同様に、非典型 HGPS 患者は例数が少ないため（N = 2）、対照との差の有意差検定は実施せず、対照と典型 HGPS 患者、又は対照と HGPS/PL 患者全体、の間の差のみ、有意差検定を実施した。

主要評価項目は「ベースライン時の年間体重増加率に対する 50%以上増加の達成」とし、体重の年間増加率が 50%以上増加した被験者の割合は、対応する正確な二項両側 90%CI 及び 95%CI とともに算出した。正確な二項両側 CI の算出には Clopper-Pearson 法を用い、帰無仮説「達成率 4%以下（= 失敗）」で達成率 4%超（= 成功）と結論づける片側検定（$\alpha = 0.05$）を実施した。この検定は、例数が十分であった遺伝子型グループ（典型 HGPS）と HGPS/PL 患者全体で実施した。なお、ベースライン時の年間体重増加率は、治験開始前 1 年以内に収集したデータ（成長軌道が明確でなくなる年齢［3 歳以上］の被験者を対象に、過去 1 年間に 1 箇月以上の間隔で測定した体重）を用いて算出し、治験期間中の体重増加率は、治験終了時又は毒性などの理由による早期中止時の体重に基づいて算出した。全ての体重増加率は被験者別の最小二乗回帰の傾きで推定した。

各副次評価項目の経時的な変化は記述統計量を算出した。各被験者のベースライン時から投与終了時までの fold change 値と変化率に関する比較には Wilcoxon 符号順位検定を用いた。ベースライン時と投与終了時に、対照と十分な例数を有する遺伝子型グループ（典型 HGPS と HGPS/PL 患者全体）の間の差は、Wilcoxon 順位和検定を用いて統計学的有意差を検定した。

【安全性】

有害事象は「治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）」を解析した。TEAE は「治験薬の初回投与から最終投与後 30 日間に発現した有害事象又は既往症の悪化」又は「治験終了時までに治験責任医師が治験薬との関連ありと判定した全ての事象」と定義した。

なお、有害事象発現率に関する正式な仮説検証は実施しなかった。

表 13　治験スケジュール：第 1 群（3 剤併用投与又はロナファルニブ単剤継続投与）

Procedure	Pre-therapy	Month 6[ab]	Month 18[ab]	Month 12[a]	Month 40-52[ac]	Month 60[a]	Month 84- 96[a]
Complete history (including family history) and physical	X						
Electrocardiogram	X	X	X	X	X	X	X
Interim history, vitals, weight, physical exam, segmental length		X	X	X	X	X	X
Detailed neurologic exam	X[d]			X	X		
24-hour urine collection for volume, creatinine, creatinine clearance, calcium, phosphorus, 157rotein, research sample	X[d]			X	X	X	X
Spot urine second morning void for osmolality, N- telopeptides, calcium, phosphorus and creatinine, research sample, U/A (dip)[e]	X[d]	X	X	X	X	X	X
X-rays					X	X	
DXA scanning	X[d]			X	X	X	X
pQCT scanning[e]	X[d]			X	X	X	X
Physical and Occupational Therapy	X[d]			X	X	X[f]	X[f]
Nutrition	X[d]			X	X	X	X
Resting Energy Expenditure[e]	X[d]			X	X		
Carotid Duplex Ultrasound	X[d]			X	X	X	X
Endothelial reactivity, vascular tonometry, ankle brachial indexes[e]	X[d]			X	X	X	X
Echocardiography						X	X
MRI						X	
Dentistry	X[d]				X		
Dermatology	X[d]			X	X		
Medical Photography[b]	X[d]			X	X		X
Audiology	X[d]				X		
Blood tests[g]	X	X	X	X	X	X	X
Calcium only (1-2 days post infusion)	X	X	X	X	X		
PT/PTT	X						
Testosterone for males over 12 year old, LH/FSH for females over 10 years old, one time only	X						
Pharmacokinetics (Desirable, not essential)	X[h]	X	X				
Biologics (Desirable, not essential)	X	X	X	X	X	X	X

[a] Visits to Boston must be completed ± 4 weeks.
[b] To be performed only when indicated by clinical changes/unique phenotype
[c] This will be considered the “final” visit for Group 1 subjects with regards to outcomes evaluations (originally scheduled for 24 months)
[d] These evaluations can be performed up to 7 days after the subject starts study therapy.
[e] To be performed on developmentally appropriate subjects
[f] PT evaluation only
[g] Detailed hematologic tests are summarized in Study 09-06-0298 CSR Table 5
[h] For the pre-therapy pharmacokinetic sample, one pre-dose sample is required
DXA = dual energy X-ray absorptiometry; FSH = follicle-stimulating hormone; LH = luteinizing hormone; MRI = magnetic resonance imaging; pQCT = peripheral quantitative computerized tomography; PT = prothrombin time; PTT = partial thromboplastin time
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 3

表 14　治験スケジュール：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）

Procedure	Pre-therapy	Week 6, Months 3, 6, 12, 18, 24	Month 24[a]-36
Complete history (including family history) and physical	X		
ECG	X		
Telephone check-in and discussion of toxicities		X	
Final history, vitals, weight, physical exam, segmental length			X
24-hour urine for volume, creatinine, creatinine clearance, calcium, phosphorus, protein[b], research sample	X[c]		X
Spot urine second morning void for osmolality, N-telopeptides, calcium, phosphorus and creatinine, research sample, U/A (dip)[b]	X[c]		X
X-rays	X[c]		X
DXA scanning	X[c]		X
pQCT scanning[b]	X[c]		X
Physical	X[c]		X
Nutrition Assessment	X[c]		X
Carotid Duplex Ultrasound	X[c]		X
Endothelial reactivity, vascular tonometry, ankle brachial indexes[b]	X[c]		X
Echocardiography	X		X
MRI	X		
Medical Photography[d]	X[c]		X
Audiology			
Blood tests[e]	X		X

[a] Visits to Boston were to have been completed ± 4 weeks.
[b] Performed on developmentally appropriate patients.
[c] These evaluations could be performed up to 7 days after the patient started study therapy.
[d] Performed only when indicated by clinical changes/unique phenotype.
[e] Detailed hematologic tests are summarized in Study 09-06-0298 CSR Table 5.
DXA = dual X-ray absorptiometry; ECG = electrocardiogram; MRI = magnetic resonance imaging; pQCT = peripheral quantitative computed tomography
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 4

【結果】

2.21.1. 被験者の内訳

第 1 群（3 剤併用投与）

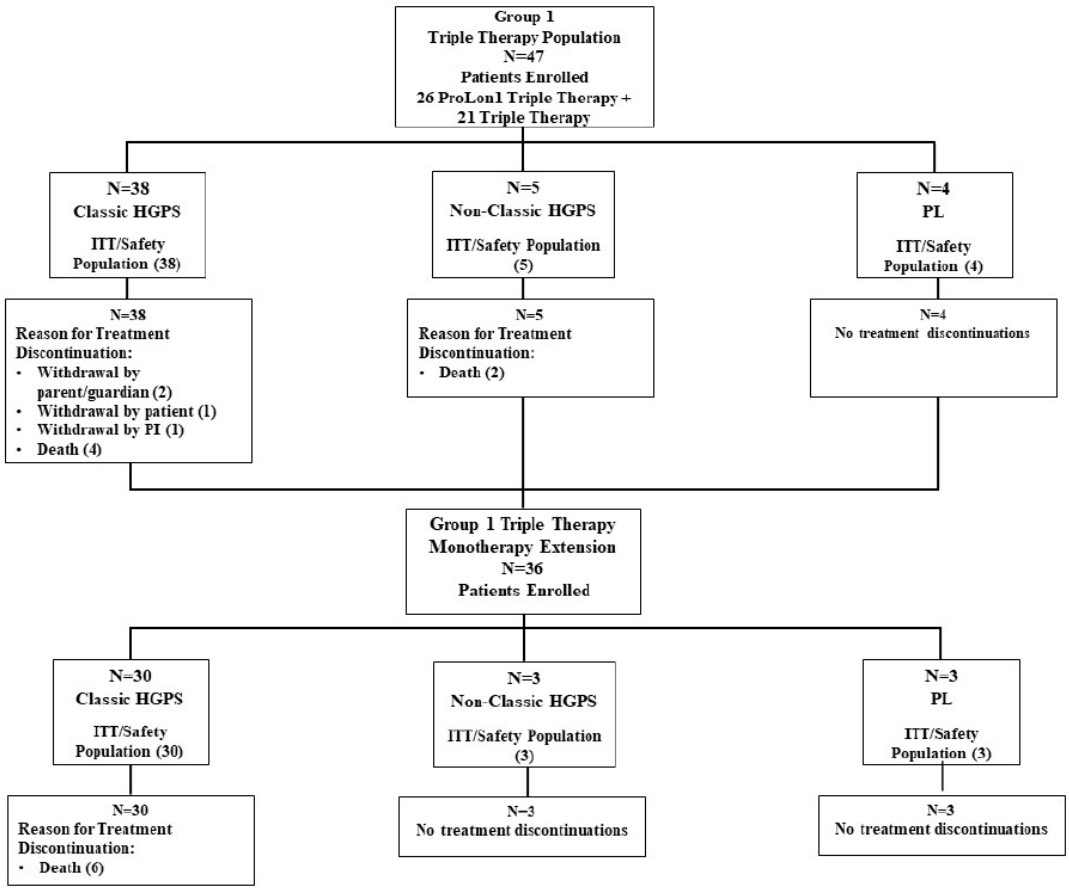
第 1 群の 3 剤併用投与に組み入れられた計 47 例を ITT、安全性解析対象集団とした。完了例は 37 例、中止例は 10 例であり、治験中止の理由は、親権者（代諾者）の同意撤回 2 例（20.0%）、被験者本人の同意撤回 1 例（10.0%）、治験責任医師の判断 1 例（10.0%）、死亡 6 例（60.0%）であった。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）

第 1 群の 3 剤併用投与からロナファルニブ単剤継続投与に移行した計 36 例を ITT、安全性解析対象集団とした。完了例は 30 例、中止例は 6 例であり、治験中止の理由は、全 6 例（100.0%）が死亡であった。

第 1 群（3 剤併用投与及びロナファルニブ単剤継続投与）の被験者の内訳を図 9 に示す。

図 9　被験者の内訳：第 1 群（3 剤併用投与及びロナファルニブ単剤継続投与）



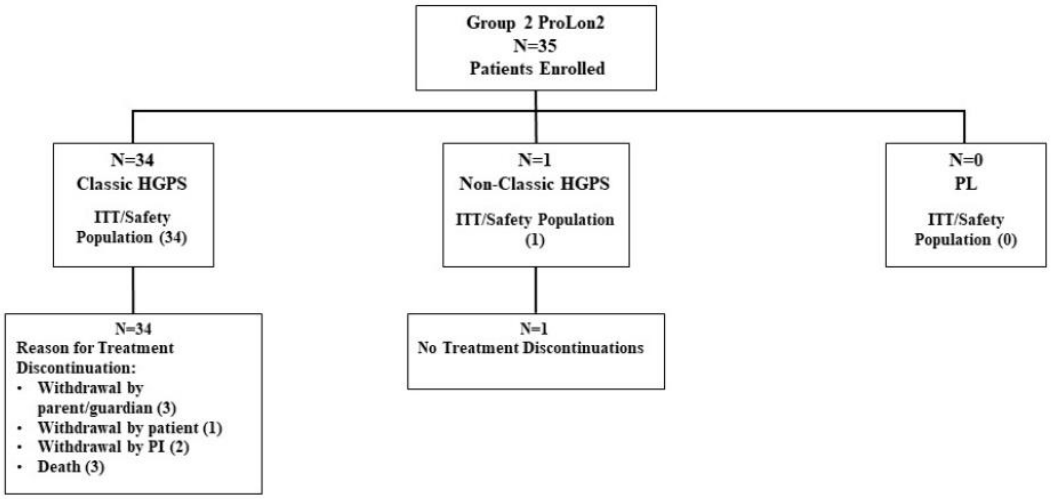
HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; ITT = Intent-to-Treat; PI = primary investigator; PL = progeroid laminopathies
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 2, Table 14.1.1

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）

薬物治療歴のない 35 例を第 2 群［ProLon2］に組み入れ、ロナファルニブ単剤を投与した。これらの被験者を ITT、安全性解析対象集団とした。完了例は 25 例、治験継続例は 1 例、中止例は 9 例であり、治験中止の理由は、親権者（代諾者）の同意撤回 3 例（33.3%）、被験者本人の同意撤

回 1 例（11.1%）、治験責任医師の判断 2 例（22.2%）、死亡 3 例（33.3%）であった。
第 2 群（ロナファルニブ単剤投与）の被験者の内訳を図 10 に示す。

図 10　被験者の内訳：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）



HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; ITT = Intent-to-Treat; PI = primary investigator; PL = progeroid laminopathies
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 3, Table 14.1.1

2.21.2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

第 1 群（3 剤併用投与）
ITT（計 47 例）では、ほとんどの被験者が典型 HGPS であり（38 例［80.9%］）、性別は男性 20 例（42.6%）、女性 27 例（57.4%）であった（表 15）。米国出身者が多く（16 例［34.0%］）、年齢の中央値は 6.0 歳（範囲：1～18）であった。人口統計学的特性は、典型 HGPS、非典型 HGPS 及び PL 患者間でおおむね類似し、PL 患者は年齢が比較的若く（中央値 3.5 歳）、男性比率が高かった（3 例［75.0%］）。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）
ITT（計 36 例）では、ほとんどの被験者が典型 HGPS であり（30 例［83.3%］）、性別は男性 13 例（36.1%）、女性 23 例（63.9%）であった（表 16）。米国出身者が多く（11 例［30.6%］）、年齢の中央値は 10.0 歳（範囲：2～19）であった。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
ITT（計 35 例）では、ほとんどの被験者が典型 HGPS であり（34 例［97.1%］）、性別は男性 22 例（62.9%）、女性 13 例（37.1%）であった（表 17）。ブラジル（6 例［17.1%］）又はインド（5 例［14.3%］）の出身者が多く、年齢の中央値は 6.0 歳（範囲：2～17）であった。

表 15 人口統計学的及び他の基準値の特性：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT／安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=38)	Non-Classic HGPS (N=5)	PL (N=4)	Total (N=47)
Age at Baseline (Years)	n	38	5	4	47
	Mean (SD)	7.4 (4.19)	6.0 (3.67)	5.5 (5.80)	7.1 (4.23)
	Median	6.5	6.0	3.5	6.0
	Min, Max	2, 18	2, 11	1, 14	1, 18
Age Group at Baseline					
1 – 11 Years	n (%)	33(86.8)	5(100)	3(75.0)	41(87.2)
12 -< 18 Years	n (%)	4(10.5)	0	1(25.0)	5(10.6)
Gender					
Female	n (%)	22(57.9)	4(80.0)	1(25.0)	27(57.4)
Male	n (%)	16(42.1)	1(20.0)	3(75.0)	20(42.6)
Country of Origin					
Argentina	n (%)	2(5.3)	1(20.0)	0	3(6.4)
Belgium	n (%)	2(5.3)	0	0	2(4.3)
Brazil	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Canada	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Colombia	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Denmark	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Great Britain	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
India	n (%)	1(2.6)	1(20.0)	0	2(4.3)
Israel	n (%)	1(2.6)	0	1(25.0)	2(4.3)
Italy	n (%)	2(5.3)	0	0	2(4.3)
Japan	n (%)	2(5.3)	0	0	2(4.3)
Libya	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Morocco	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Pakistan	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Philippines	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Poland	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Portugal	n (%)	1(2.6)	1(20.0)	0	2(4.3)
Romania	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
South Africa	n (%)	2(5.3)	0	0	2(4.3)
Sweden	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Turkey	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
United States	n (%)	11(28.9)	2(40.0)	3(75.0)	16(34.0)
Venezuela	n (%)	1(2.6)	0	0	1(2.1)
Region					
Europe	n (%)	10(26.3)	1(20.0)	0	11(23.4)
North America	n (%)	12(31.6)	2(40.0)	3(75.0)	17(36.2)
Rest of the World	n (%)	16(42.1)	2(40.0)	1(25.0)	19(40.4)
Height Age (Years)[b]	n	1	1	0	2
	Mean (SD)	2.0 (N/A)	2.0 (N/A)		2.0 (0.00)
	Q1	2	2		2
	Median	2	2		2
	Q3	2	2		2
	Min, Max	2, 2	2, 2		2, 2

表 15　人口統計学的及び他の基準値の特性：第 1 群（3 剤併用投与）
（ITT／安全性解析対象集団）（続き）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=38)	Non-Classic HGPS (N=5)	PL (N=4)	Total (N=47)
Fasting Weight (kg)	n	37	5	4	46
	Mean (SD)	10.8 (2.73)	8.6 (2.13)	12.3 (7.24)	10.7 (3.25)
	Q1	9.1	7.2	7.6	8.6
	Median	10.1	9.2	9.7	10.1
	Q3	11.9	10.2	17.0	11.9
	Min, Max	7, 21	6, 11	7, 23	6, 23
Standing Height (cm)	n	36	4	4	44
	Mean (SD)	95.7 (13.59)	86.0 (12.52)	96.0 (30.13)	94.8 (15.25)
	Q1	86.4	78.0	75.9	85.0
	Median	91.9	90.8	88.1	91.9
	Q3	104.1	94.1	116.1	101.8
	Min, Max	76, 130	68, 95	69, 139	68, 139
BMI (kg/m^2)[c]	n	36	4	4	44
	Mean (SD)	11.74 (1.457)	11.97 (1.097)	12.79 (1.145)	11.86 (1.413)
	Q1	10.54	11.23	11.98	10.67
	Median	11.53	12.14	12.45	11.68
	Q3	12.34	12.71	13.60	12.38
	Min, Max	9.7, 16.2	10.5, 13.1	11.9, 14.4	9.7, 16.2
Z-score for Standing Height[a]	n	36	4	4	44
	Mean (SD)	-5.17 (1.737)	-4.86 (2.396)	-3.25 (0.674)	-4.96 (1.788)
	Q1	-6.45	-6.42	-3.81	-6.34
	Median	-5.34	-5.22	-3.18	-5.05
	Q3	-3.89	-3.29	-2.70	-3.71
	Min, Max	-9.0, -1.6	-7.4, -1.6	-4.0, -2.6	-9.0, -1.6
Z-score for Fasting Weight[a]	n	37	5	4	46
	Mean (SD)	-9.79 (7.186)	-10.37 (5.585)	-5.75 (1.958)	-9.50 (6.763)
	Q1	-10.82	-11.54	-7.34	-10.82
	Median	-8.64	-10.30	-5.37	-8.39
	Q3	-6.57	-8.32	-4.16	-5.42
	Min, Max	-45.0, -3.1	-18.5, -3.1	-8.2, -4.1	-45.0, -3.1

BMI = body mass index; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; Max = maximum; Min = minimum; NE = not estimable;
PL = progeroid laminopathies; Q1 = 25^{th} percentile; Q3 = 75^{th} percentile; SD = standard deviation
[a] Derived from age and sex adjusted reference values using the 2000 Centers for Disease Control Growth Charts
[b] Derived from DXA Scan
[c] Standing Height BMI = (Standing Weight [kg])/ (Standing Height [m])^2
Notes: Percentages are based on the total number of patients in each genotype group.
Rest of the World includes countries in Africa, Asia, and Latin America
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 9, Table 14.1.2.1 and Table 14.1.2.2

表 16 人口統計学的及び他の基準値の特性：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT／安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=30)	Non-Classic HGPS (N=3)	PL (N=3)	Total (N=36)
Age at Baseline (Years)	n	30	3	3	36
	Mean (SD)	11.3 (3.64)	6.7 (4.51)	11.3 (6.81)	10.9 (4.06)
	Median	10.5	7.0	9.0	10.0
	Min, Max	4, 18	2, 11	6, 19	2, 19
Age Group at Baseline					
1 – 11 Years	n (%)	16(53.3)	3(100)	2(66.7)	21(58.3)
12 -< 18 Years	n (%)	13(43.3)	0	0	13(36.1)
Gender					
Female	n (%)	20(66.7)	2(66.7)	1(33.3)	23(63.9)
Male	n (%)	10(33.3)	1(33.3)	2(66.7)	13(36.1)
Country of Origin					
Argentina	n (%)	2(6.7)	0	0	2(5.6)
Belgium	n (%)	2(6.7)	0	0	2(5.6)
Brazil	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Colombia	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Denmark	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Great Britain	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Israel	n (%)	1(3.3)	0	1(33.3)	2(5.6)
Italy	n (%)	2(6.7)	0	0	2(5.6)
Japan	n (%)	2(6.7)	0	0	2(5.6)
Libya	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Pakistan	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Philippines	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Poland	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Portugal	n (%)	1(3.3)	1(33.3)	0	2(5.6)
South Africa	n (%)	2(6.7)	0	0	2(5.6)
Sweden	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Turkey	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
United States	n (%)	7(23.3)	2(66.7)	2(66.7)	11(30.6)
Venezuela	n (%)	1(3.3)	0	0	1(2.8)
Region					
Europe	n (%)	9(30.0)	1(33.3)	0	10(27.8)
North America	n (%)	7(23.3)	2(66.7)	2(66.7)	11(30.6)
Rest of the World	n (%)	14(46.7)	0	1(33.3)	15(41.7)
Height Age (Years)[b]	n	1	1	0	2
	Mean (SD)	2.0 (N/A)	2.0 (N/A)		2.0 (0.00)
	Q1	2.0	2.0		2.0
	Median	2.0	2.0		2.0
	Q3	2.0	2.0		2.0
	Min, Max	2, 2	2, 2		2, 2
Fasting Weight (kg)	n	29	2	3	34
	Mean (SD)	13.0 (2.19)	10.5 (5.70)	20.0 (7.70)	13.5 (3.65)
	Q1	11.9	6.5	14.3	11.9
	Median	12.8	10.5	17.0	13.0
	Q3	13.4	14.6	28.8	14.3
	Min, Max	10, 19	7, 15	14, 29	7, 29

表 16 人口統計学的及び他の基準値の特性：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）
（ITT／安全性解析対象集団）（続き）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=30)	Non-Classic HGPS (N=3)	PL (N=3)	Total (N=36)
Standing Height (cm)	n	28	2	3	33
	Mean (SD)	106.5 (8.52)	96.9 (22.98)	121.4 (18.81)	107.3 (11.23)
	Q1	100.7	80.6	103.5	101.3
	Median	105.6	96.9	119.7	105.7
	Q3	110.5	113.1	141.0	111.7
	Min, Max	94, 130	81, 113	104, 141	81, 141
BMI (kg/m^2)[c]	n	28	2	3	33
	Mean (SD)	11.40 (0.970)	10.70 (0.977)	13.24 (1.299)	11.52 (1.123)
	Q1	10.62	10.01	11.89	10.67
	Median	11.18	10.70	13.34	11.34
	Q3	12.12	11.39	14.48	12.22
	Min, Max	9.9, 13.7	10.0, 11.4	11.9, 14.5	9.9, 14.5
Z-score for Standing Height[a]	n	28	2	3	33
	Mean (SD)	-6.31 (1.271)	-7.40 (3.226)	-2.82 (0.526)	-6.06 (1.691)
	Q1	-7.11	-9.68	-3.42	-7.09
	Median	-6.27	-7.40	-2.61	-6.23
	Q3	-5.46	-5.12	-2.43	-5.18
	Min, Max	-8.8, -3.6	-9.7, -5.1	-3.4, -2.4	-9.7, -2.4
Z-score for Fasting Weight[a]	n	29	2	3	34
	Mean (SD)	-13.90 (9.042)	-13.82 (7.977)	-5.28 (2.177)	-13.13 (8.817)
	Q1	-15.54	-19.46	-7.65	-15.54
	Median	-10.15	-13.82	-4.84	-9.96
	Q3	-8.47	-8.18	-3.36	-7.80
	Min, Max	-41.2, -4.9	-19.5, -8.2	-7.6, -3.4	-41.2, -3.4

BMI = body mass index; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome;
Max = maximum; Min = minimum; NE = not estimable;
PL = progeroid laminopathies; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; SD = standard deviation
[a] Derived from age and sex adjusted reference values using the 2000 Centers for Disease Control Growth Charts
[b] Derived from DXA Scan
[c] Standing Height BMI = (Standing Weight [kg])/ (Standing Height [m])^2
Notes: Percentages are based on the total number of patients in each genotype group.
Rest of the World includes countries in Africa, Asia, and Latin America
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 10, Table 14.1.2.1 and Table 14.1.2.2

表 17　人口統計学的及び他の基準値の特性：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
（ITT／安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=0)	Total (N=35)
Age at Baseline (Years)	n	34	1	0	35
	Mean (SD)	6.1 (3.92)	7.0 (N/A)		6.1 (3.86)
	Median	5.5	7		6
	Min, Max	2, 17	7, 7		2, 17
Age Group at Baseline					
1 – 11 Years	n (%)	30(88.2)	1(100)	0	31(88.6)
12 -< 18 Years	n (%)	4(11.8)	0	0	4(11.4)
Gender					
Female	n (%)	13(38.2)	0	0	13(37.1)
Male	n (%)	21(61.8)	1(100)	0	22(62.9)
Country of Origin					
Argentina	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Australia	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Brazil	n (%)	6(17.6)	0	0	6(17.1)
Canada	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
China	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Dominican Republic	n (%)	2(5.9)	0	0	2(5.7)
Germany	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Honduras	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
India	n (%)	5(14.7)	0	0	5(14.3)
Italy	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Japan	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Mexico	n (%)	1(2.9)	1(100)	0	2(5.7)
Pakistan	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Philippines	n (%)	3(8.8)	0	0	3(8.6)
Republic of Korea	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Russian Federation	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Togo	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
Ukraine	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
United Republic of Tanzania	n (%)	1(2.9)	0	0	1(2.9)
United States	n (%)	3(8.8)	0	0	3(8.6)
Region					
Europe	n (%)	4(11.8)	0	0	4(11.4)
North America	n (%)	5(14.7)	1(100)	0	6(17.1)
Rest of the World	n (%)	25(73.5)	0	0	25(71.4)
Height Age (Years)[b]	n	31	1	0	32
	Mean (SD)	3.5 (1.96)	2.0 (N/A)		3.5 (1.95)
	Q1	2.0	2.0		2.0
	Median	3.0	2.0		3.0
	Q3	4.0	2.0		4.0
	Min, Max	1, 9	2, 2		1, 9
Fasting Weight (kg)	n	33	1	0	34
	Mean (SD)	10.8 (3.01)	7.8 (N/A)		10.7 (3.00)
	Q1	8.4	7.8		8.3
	Median	10.3	7.8		10.3
	Q3	12.4	7.8		12.4
	Min, Max	7, 22	8, 8		7, 22

表 17　人口統計学的及び他の基準値の特性：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（ITT／安全性解析対象集団）（続き）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=0)	Total (N=35)
Standing Height (cm)	n	34	1	0	35
	Mean (SD)	92.4 (14.28)	87.8 (N/A)		92.3 (14.09)
	Q1	80.0	87.8		80.0
	Median	93.0	87.8		92.4
	Q3	100.3	87.8		100.3
	Min, Max	65, 133	88, 88		65, 133
BMI (kg/m^2)[c]	n	33	1	0	34
	Mean (SD)	12.80 (2.426)	10.11 (N/A)		12.72 (2.433)
	Q1	11.65	10.11		11.61
	Median	12.53	10.11		12.51
	Q3	13.16	10.11		13.16
	Min, Max	9.2, 23.8	10.1, 10.1		9.2, 23.8
Z-score for Standing Height[a]	n	34	1	0	35
	Mean (SD)	-4.91 (2.341)	-8.33 (N/A)		-5.01 (2.378)
	Q1	-6.06	-8.33		-6.24
	Median	-4.48	-8.33		-4.48
	Q3	-3.38	-8.33		-3.38
	Min, Max	-13.7, -1.6	-8.3, -8.3		-13.7, -1.6
Z-score for Fasting Weight[a]	n	33	1	0	34
	Mean (SD)	-8.38 (7.311)	-21.11 (N/A)		-8.76 (7.523)
	Q1	-9.65	-21.11		-9.90
	Median	-7.39	-21.11		-7.62
	Q3	-4.74	-21.11		-4.74
	Min, Max	-46.2, -1.7	-21.1, -21.1		-46.2, -1.7

BMI = body mass index; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; Max = maximum; Min = minimum; PL = progeroid laminopathies; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; SD = standard deviation

[a] Derived from age and sex adjusted reference values using the 2000 Centers for Disease Control Growth Charts

[b] Derived from DXA Scan

[c] Standing Height BMI = (Standing Weight [kg])/ (Standing Height [m])^2

Notes: Percentages are based on the total number of patients in each genotype group.

Rest of the World includes countries in Africa, Asia, and Latin America

Source: Study 09-06-0298 CSR Table 11, Table 14.1.2.1 and Table 14.1.2.2

2.21.3. 有効性

2.21.3.1. 主要評価項目：年間体重増加率

第 1 群（3 剤併用投与）

全般的に、3 剤併用投与終了時の年間体重増加率はベースライン時から増加しなかった（表 18）。

表 18　ベースライン時と 3 剤併用投与終了時の年間体重増加率（kg/年）：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT）

Time Frame	Statistics	Classic HGPS (N=38)	Non-Classic HGPS (N=5)	PL (N=4)	Total (N=47)
Pre-Therapy Rate[ab]	n	33	4	3	40
	Mean (SD)	0.7275 (1.33179)	0.2533 (0.07882)	0.8030 (0.67508)	0.6858 (1.22510)
	Q1	0.1320	0.1870	0.2990	0.1725
	Median	0.5520	0.2605	0.5400	0.4980
	Q3	0.8040	0.3195	1.5700	0.7920
	Min, Max	-0.552, 7.410	0.165, 0.327	0.299, 1.570	-0.552, 7.410
End of Therapy Rate[b]	n	33	4	3	40
	Mean (SD)	0.4264 (0.24024)	0.2950 (0.29013)	0.6677 (0.59084)	0.4314 (0.27921)
	Q1	0.2990	0.1420	0.0000	0.2015
	Median	0.4560	0.1655	0.8800	0.4525
	Q3	0.5720	0.4480	1.1230	0.5940
	Min, Max	-0.170, 0.907	0.120, 0.729	0.000, 1.123	-0.170, 1.123

[a] Pre-Therapy rate of weight gain was calculated using data collected within the year before study.
[b] Pre-Therapy and End of Therapy rate was estimated by the slope of patient-specific least squares regression. If the data was non-linear then the rate of weight gain was estimated by the slope of the secant line. The secant line is a line that connects the first data point with the last data point within the time frame. Annual Rate = Slope x 12.
Q1 = 25th Percentile. Q3 = 75th Percentile; SD = standard deviation
Note: Pre-Therapy rate of weight gain was calculated using data collected within the year before study entry. The slope was calculated based on weights available over the previous year, spaced at least one month apart, for patients who were old enough to no longer be on a clear growth trajectory (3 years or older). Younger patients and patients without adequate weight history were excluded from the analysis. Only patients with both Pre-Therapy and End of Therapy rates are included in this table.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 12, Table 14.2.1.1

全体（40 例）では、体重増加の傾きが 50%以上増加するか、負から正の傾きに変化したのは 12 例（30.0%［95%CI：16.6～46.5］）であり（表 19）、当該 12 例の体重増加率は、統計学的に有意であった（p <0.0001）。残り 28 例のほとんどは、年間体重増加率が一定であり、50%超減少したのは 10 例（25.0%）であった（09-06-0298 試験 CSR Listing 16.2.6.1.2.2）。
50%以上の増加を達成した 12 例の体重増加 fold change 値（中央値）は 0.55 倍（範囲：−16.1～13.3）、50%以上増加しなかった 28 例の体重増加 fold change 値（中央値）は 0.50 倍（範囲：−0.6～1.4）であった。
PL 患者 3 例中 1 例（33.3%）では、体重増加の傾きが 50%以上増加、又は負から正の傾きに変化し、その増加 fold change 値（1.60 倍）は HGPS 患者よりも大きかった。
なお、体重増加の傾きが 20%以上増加、30%以上増加の達成例を集計した結果、典型 HGPS 患者 1 例が両方の閾値で達成した（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.1.3）。

表 19　年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT）

% Increase in Annual Rate of Weight Gain[a]	N	Parameter	Statistics	Success	Failure	Prob (X ≥ Success Rate) Under H_0
≥ 50%	Total (N=40)	Rate Frequencies	N	40	40	<0.0001
			n (%)	12 (30.0)[b]	28 (70.0)[c]	
			95% CI[d]	(16.6, 46.5)	(53.5, 83.4)	
			90% CI[d]	(18.3, 44.0)	(56.0, 81.7)	
≥ 50%	Total (N=33)	Pre-Therapy Annual Rate (kg/yr)	n	12	28	
			Mean (SD)	-0.0280 (0.30259)	0.9917 (1.34431)	
			Q1	-0.2265	0.4800	
			Median	0.0000	0.6540	
			Q3	0.1725	0.8815	
			Min, Max	-0.552, 0.540	0.060, 7.410	
≥ 50%	Total (N=33)	End of Therapy Annual Rate (kg/yr)	n	12	28	
			Mean (SD)	0.5310 (0.18424)	0.3886 (0.30409)	
			Q1	0.4000	0.1555	
			Median	0.5640	0.4355	
			Q3	0.6285	0.5240	
			Min, Max	0.220, 0.880	-0.170, 1.123	
≥ 50%	Total (N=33)	Fold Change in Annual Rates[e]	n	12	28	
			Mean (SD)	0.44 (6.938)	0.48 (0.424)	
			Q1	-1.40	0.20	
			Median	0.55	0.50	
			Q3	4.00	0.65	
			Min, Max	-16.1, 13.3	-0.6, 1.4	

表 19　年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT）（続き）

% Increase in Annual Rate of Weight Gain[a]	N	Parameter	Statistics	Success	Failure	Prob (X ≥ Success Rate) Under H_0
≥ 50%	Total (N=33)	Baseline Age (yr)	n	12	28	
			Mean (SD)	8.4 (4.29)	7.1 (4.22)	
			Q1	5.5	3.0	
			Median	6.5	6.5	
			Q3	12.0	11.0	
			Min, Max	3, 17	2, 18	
≥ 50%	Total (N=33)	Gender Frequencies	N	12	28	
		Male	n (%)	6 (50.0)	10 (35.7)	
		Female	n (%)	6 (50.0)	18 (64.3)	

[a] The primary efficacy endpoint for this study was the achievement of at least a 50% increase in the annual rate of weight gain over the rate documented at baseline.
[b] Number of subjects with ≥ 50% increase in annual rate of weight gain than the rate at study entry
[c] Number of subjects with < 50% increase in annual rate of weight gain than the rate at study entry
[d] Exact two-sided binomial (Clopper-Pearson) confidence interval.
[e] Fold Change = End of Therapy Annual Rate / Baseline Annual Rate.
N/A = not applicable; Q1 = 25th Percentile; Q3 = 75th Percentile; SD = standard deviation
Note: Only patients with both Pre-Therapy and End of Therapy rates are included in this table.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 13, Table 14.2.1.2

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）

全般的に、ロナファルニブ単剤投与終了時の年間体重増加率は、ベースライン時（試験開始前 1 年以内に収集したデータ）から増加しなかった（表 20）。

表 20　ベースライン時とロナファルニブ単剤投与終了時の年間体重増加率（kg/年）：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT）

Time Frame	Statistics	Classic HGPS (N=30)	Non-Classic HGPS (N=3)	PL (N=3)	Total (N=36)
Pre-Therapy Rate[ab]	n	20	1	2	23
	Mean (SD)	0.9385 (1.63865)	0.3270 (N/A)	1.0550 (0.72832)	0.9220 (1.53657)
	Q1	0.1560	0.3270	0.5400	0.1800
	Median	0.6260	0.3270	1.0550	0.5520
	Q3	0.8815	0.3270	1.5700	0.8820
	Min, Max	-0.552, 7.410	0.327, 0.327	0.540, 1.570	-0.552, 7.410
End of Therapy Rate[b]	n	20	1	2	23
	Mean (SD)	0.2807 (0.27114)	0.0970 (N/A)	0.3690 (0.96308)	0.2803 (0.32847)
	Q1	0.1365	0.0970	-0.3120	0.1080
	Median	0.2060	0.0970	0.3690	0.1930
	Q3	0.4050	0.0970	1.0500	0.4050
	Min, Max	-0.352, 0.907	0.097, 0.097	-0.312, 1.050	-0.352, 1.050

[a] Pre-Therapy rate of weight gain was calculated using data collected within the year before study.
[b] Pre-Therapy and End of Therapy rate was estimated by the slope of patient-specific least squares regression. If the data was non-linear then the rate of weight gain was estimated by the slope of the secant line. The secant line is a line that connects the first data point with the last data point within the time frame. Annual Rate = Slope x 12.
Q1 = 25th Percentile. Q3 = 75th Percentile; SD = standard deviation
Note: Pre-Therapy rate of weight gain was calculated using data collected within the year before study entry. The slope was calculated based on weights available over the previous year, spaced at least one month apart, for patients who were old enough to no longer be on a clear growth trajectory (3 years or older). Younger patients and patients without adequate weight history were excluded from the analysis. Only patients with both Pre-Therapy and End of Therapy rates are included in this table.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 14, Table 14.2.1.1

全体（23 例）では、体重増加の傾きが 50%以上増加か、負から正の傾きに変化したのは 6 例（26.1%［95%CI：10.2～48.4］）であり（表 21）、当該 6 例の体重増加率は、統計学的に有意であった（p = 0.0002）。残り 17 例のうち、14 例（60.9%）は 50%超減少した（09-06-0298 試験 CSR Listing16.2.6.1.2.2）。

50%以上の増加を達成した 6 例の体重増加 fold change 値（中央値）は 2.45 倍（範囲：−4.0～11.3）、50%以上増加しなかった 17 例の体重増加 fold change 値（中央値）は 0.30 倍（範囲：−0.6～0.7）であった。

PL 患者では全 2 例ともに、体重増加の傾きが 50%以上の増加を達成しなかった、又は負から正の傾きに変化しなかった（体重増加 fold change 値の中央値は 0.05 倍）。

なお、体重増加の傾きが 20%以上増加、30%以上増加の達成例も集計したが、これらの閾値での達成例はいなかった（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.1.3）。

表 21　年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT）

% Increase in Annual Rate of Weight Gain[a]	N	Parameter	Statistics	Success	Failure	Prob (X ≥ Success Rate) Under H_0
≥ 50%	Total (N=23)	Rate Frequencies	N	23	23	0.0002
			n (%)	6 (26.1)[b]	17 (73.9)[c]	
			95% CI[b]	(10.2, 48.4)	(51.6, 89.8)	
			90% CI[d]	(12.0, 45.1)	(54.9, 88.0)	
≥ 50%	Total (N=23)	Pre-Therapy Annual Rate (kg/yr)	N	6	17	
			Mean (SD)	-0.0822 (0.27591)	1.2764 (1.64654)	
			Q1	-0.2530	0.5400	
			Median	0.0000	0.8040	
			Q3	0.1320	1.4230	
			Min, Max	-0.552, 0.180	0.327, 7.410	
≥ 50%	Total (N=23)	End of Therapy Annual Rate (kg/yr)	N	6	17	
			Mean (SD)	0.3723 (0.34869)	0.2479 (0.32568)	
			Q1	0.1080	0.1310	
			Median	0.2750	0.1930	
			Q3	0.6480	0.3890	
			Min, Max	0.021, 0.907	-0.352, 1.050	
≥ 50%	Total (N=23)	Fold Change in Annual Rates[e]	n	6	17	
			Mean (SD)	2.80 (5.400)	0.24 (0.374)	
			Q1	-0.40	0.10	
			Median	2.45	0.30	
			Q3	5.00	0.40	
			Min, Max	-4.0, 11.3	-0.6, 0.7	

表 21 年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT）（続き）

% Increase in Annual Rate of Weight Gain[a]	N	Parameter	Statistics	Success	Failure	Prob (X ≥ Success Rate) Under H_0
≥ 50%	Total (N=23)	Baseline Age (yr)	n	6	17	
			Mean (SD)	11.2 (1.47)	11.2 (4.25)	
			Q1	10.0	8.0	
			Median	11.5	9.0	
			Q3	12.0	14.0	
			Min, Max	9, 13	7, 19	
≥ 50%	Total (N=23)	Gender Frequencies	N	6	17	
		Male	n (%)	2 (33.3)	6 (35.3)	
		Female	n (%)	4 (66.7)	11 (64.7)	

[a] The primary efficacy endpoint for this study was the achievement of at least a 50% increase in the annual rate of weight gain over the rate documented at baseline.
[b] Number of subjects with ≥ 50% increase in annual rate of weight gain than the rate at study entry
[c] Number of subjects with < 50% increase in annual rate of weight gain than the rate at study entry
[d] Exact two-sided binomial (Clopper-Pearson) confidence interval.
[e] Fold Change = End of Therapy Annual Rate / Baseline Annual Rate.
N/A = not applicable; Q1 = 25th Percentile; Q3 = 75th Percentile; SD = standard deviation
Note: Only patients with both Pre-Therapy and End of Therapy rates are included in this table.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 15, Table 14.2.1.2

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）

全般的に、治験終了時の年間体重増加率はベースライン時から増加しなかった（表 22）。
全体（22 例）では、体重増加の傾きが 50%以上増加するか、負から正の傾きに変化したのは 8 例（36.4%［95%CI：17.2～59.3］）であり（表 23）、当該 8 例の体重増加率は統計学的に有意であった（p <0.0001）。残り 14 例のうち、8 例（36.4%）は 50%超減少した（09-06-0298 試験 CSR Listing16.2.6.1.2.2）。
50%以上の増加を達成した 8 例の体重増加 fold change 値（中央値）は 1.05 倍（範囲：−0.5～3.6）、50%以上増加しなかった 14 例の体重増加 fold change 値（中央値）は 0.35 倍（範囲：0.0～1.1）であった。
なお、体重増加の傾きが 20%以上増加、30%以上増加の達成例も集計したが、これらの閾値での達成例はいなかった（09-06-0298 試験 CSRTable 14.2.1.3）。

表 22　ベースライン時と治験終了時の年間体重増加率（kg/年）：第 2 群（ロナファルニブ単剤投与）（ITT）

Time Frame	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=0)	Total (N=35)
Pre-Therapy Rate[ab]	N	21	1	0	22
	Mean (SD)	0.7190 (0.69265)	-0.2230 (N/A)		0.6762 (0.70516)
	Q1	0.2020	-0.2230		0.1880
	Median	0.5820	-0.2230		0.5810
	Q3	1.0090	-0.2230		1.0090
	Min, Max	-0.436, 2.228	-0.223, -0.223		-0.436, 2.228
End of Therapy Rate[b]	n	21	1	0	22
	Mean (SD)	0.3900 (0.21804)	0.0000 (N/A)		0.3723 (0.22845)
	Q1	0.2500	0.0000		0.2260
	Median	0.4020	0.0000		0.3985
	Q3	0.5200	0.0000		0.5200
	Min, Max	-0.066, 0.724	0.000, 0.000		-0.066, 0.724

[a] Pre-Therapy rate of weight gain was calculated using data collected within the year before study.
[b] Pre-Therapy and End of Therapy rate was estimated by the slope of patient-specific least squares regression. If the data was non-linear then the rate of weight gain was estimated by the slope of the secant line. The secant line is a line that connects the first data point with the last data point within the time frame. Annual Rate = Slope x 12.
Q1 = 25th Percentile. Q3 = 75th Percentile; SD = standard deviation
Note: Pre-Therapy rate of weight gain was calculated using data collected within the year before study entry. The slope was calculated based on weights available over the previous year, spaced at least one month apart, for patients who were old enough to no longer be on a clear growth trajectory (3 years or older). Younger patients and patients without adequate weight history were excluded from the analysis. Only patients with both Pre-Therapy and End of Therapy rates are included in this table.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 16, Table 14.2.1.1

表 23　年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：第 2 群（ロナファルニブ単剤投与）（ITT）

% Increase in Annual Rate of Weight Gain[a]	N	Parameter	Statistics	Success	Failure	Prob (X ≥ Success Rate) Under H_0
≥ 50%	Total (N=22)	Rate Frequencies	N	22	22	<0.0001

表 23　年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：
第 2 群（ロナファルニブ単剤投与）（ITT）（続き）

% Increase in Annual Rate of Weight Gain[a]	N	Parameter	Statistics	Success	Failure	Prob (X ≥ Success Rate) Under H_0
			n (%)	8 (36.4)[b]	14 (63.6)[c]	
			95% CI[d]	(17.2, 59.3)	(40.7, 82.8)	
			90% CI[d]	(19.6, 56.1)	(43.9, 80.4)	
≥ 50%	Total (N=22)	Pre-Therapy Annual Rate (kg/yr)	N	8	14	
			Mean (SD)	-0.0065 (0.25518)	1.0664 (0.56342)	
			Q1	-0.1780	0.5820	
			Median	0.0000	0.8875	
			Q3	0.1950	1.6380	
			Min, Max	-0.436, 0.350	0.335, 2.228	
≥ 50%	Total (N=22)	End of Therapy Annual Rate (kg/yr)	n	8	14	
			Mean (SD)	0.3480 (0.27257)	0.3861 (0.20912)	
			Q1	0.1130	0.2500	
			Median	0.3645	0.3995	
			Q3	0.5910	0.5010	
			Min, Max	-0.031, 0.678	-0.066, 0.724	
≥ 50%	Total (N=22)	Fold Change in Annual Rates[e]	N	6	14	
			Mean (SD)	1.30 (1.642)	0.50 (0.340)	
			Q1	0.00	0.30	
			Median	1.05	0.35	
			Q3	2.60	0.70	
			Min, Max	-0.5, 3.6	0.0, 1.1	
≥ 50%	Total (N=22)	Baseline Age (yr)	N	8	14	
			Mean (SD)	5.3 (2.66)	5.0 (3.53)	
			Q1	3.0	3.0	

表 23　年間体重増加率（kg/年）と仮説検定の結果の要約：

第 2 群（ロナファルニブ単剤投与）（ITT）（続き）

% Increase in Annual Rate of Weight Gain[a]	N	Parameter	Statistics	Success	Failure	Prob (X ≥ Success Rate) Under H_0
			Median	5.0	4.0	
			Q3	7.5	6.0	
			Min, Max	2, 9	2, 16	
≥ 50%	Total (N=22)	Gender Frequencies	N	8	14	
		Male	n (%)	6 (75.0)	9 (64.3)	
		Female	n (%)	2 (25.0)	5 (35.7)	

[a] The primary efficacy endpoint for this study was the achievement of at least a 50% increase in the annual rate of weight gain over the rate documented at baseline.
[b] Number of subjects with ≥ 50% increase in annual rate of weight gain than the rate at study entry
[c] Number of subjects with < 50% increase in annual rate of weight gain than the rate at study entry
[d] Exact two-sided binomial (Clopper-Pearson) confidence interval.
[e] Fold Change = End of Therapy Annual Rate / Baseline Annual Rate.
N/A = not applicable; Q1 = 25th Percentile; Q3 = 75th Percentile; SD = standard deviation
Note: Only patients with both Pre-Therapy and End of Therapy rates are included in this table.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 17, Table 14.2.1.2

2.21.3.2. 副次評価項目

2.21.3.2.1.頸動脈エコー

第 1 群（3 剤併用投与）
3 剤併用投与終了時での外膜の管腔近位壁、深部近位壁、内中膜複合体のエコー密度（50 パーセンタイル）は、いずれもベースライン時から増加した（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.1.1）。

外膜の管腔近位壁では、エコー密度のベースライン時からの変化量（中央値）は、50 パーセンタイルが 46.25（範囲：−77.0～151.5）であり、統計学的に有意に増加した（p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］）。

外膜の深部近位壁では、エコー密度のベースライン時からの変化量（中央値）は、50 パーセンタイルが 79.50（範囲：−101.0～216.0）であり、統計学的に有意に増加した（p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］）。

内中膜複合体では、エコー密度のベースライン時からの変化量（中央値）は、50 パーセンタイルが 21.00（範囲：−74.0～197.0）であり、統計学的に有意に増加した（p = 0.0004［Wilcoxon 符号順位検定］）。

PL 患者（4 例）の外膜の管腔近位壁、深部近位壁、内中膜複合体のエコー密度は、HGPS 患者の結果と同様であった。

また、ベースライン時の 3 つの部位のエコー密度は、対照と HGPS 患者群で同程度であり、3 剤併用投与終了時では対照と比べて HGPS 患者群で高かった（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.1.2）。PL 患者（4 例）と対照との比較結果も同様であった。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）
ロナファルニブ単剤投与終了時での外膜の管腔近位壁、深部近位壁、内中膜複合体のエコー密度は、10 パーセンタイル、50 パーセンタイルのいずれでも、ベースライン時（= 3 剤併用投与終了時／単剤投与開始時）から減少した（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.1.1）。

外膜の管腔近位壁では、エコー密度のベースライン時からの変化量（中央値）は、10 パーセンタイルが−20.5（範囲：−218.0～50.5）、50 パーセンタイルが−11.00（範囲：−193.0～16.0）であり、いずれも統計学的に有意に減少した（それぞれ p = 0.0003、p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］）。

外膜の深部近位壁では、エコー密度のベースライン時からの変化量（中央値）は、10 パーセンタイルが−44.00（範囲：−170.0～82.0）、50 パーセンタイルが−33.00（範囲：−167.0～68.0）であり、いずれも統計学的に有意に減少した（それぞれ p = 0.0003、p = 0.0002［Wilcoxon 符号順位検定］）。

内中膜複合体では、エコー密度のベースライン時からの変化量（中央値）は、10 パーセンタイルが−16.50（範囲：−94.0～52.5）、50 パーセンタイルが−20.00（範囲：−99.0～60.0）であり、いずれも統計学的に有意に減少した（それぞれ p = 0.0167、p = 0.0057［Wilcoxon 符号順位検定］）。

PL 患者（3 例）では、HGPS 患者と同様に、全ての部位とパーセンタイルで、ロナファルニブ単剤投与終了時のエコー密度はベースライン時から減少したが、外膜の管腔近位壁での 10 パーセンタイルでは減少が認められなかった。

また、ベースライン時（3 剤併用投与終了時）の外膜の深部近位壁と内中膜複合体のエコー密度

は、対照と比べて HGPS 患者で著明に高く、外膜の管腔近位壁のエコー密度（10 パーセンタイル、50 パーセンタイル）は、対照と比べて HGPS 患者で高かった。重要な点は、ロナファルニブ単剤投与終了時の 3 つの部位のエコー密度は、対照と HGPS 患者で差がなかったことである（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.1.2）。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
治験終了時での外膜の管腔近位壁、深部近位壁、内中膜複合体のエコー密度は、10 パーセンタイル、50 パーセンタイルのいずれでも、ベースライン時から減少した（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.1.1）。

外膜の管腔近位壁では、エコー密度のベースライン時からの変化量（中央値）は、10 パーセンタイルが−48.50（範囲：−111.5～27.2）、50 パーセンタイルが−31.50（範囲：−101.0～57.0）であり、いずれも統計学的に有意に減少した（それぞれ $p < 0.0001$、$p = 0.0013$［Wilcoxon 符号順位検定］）。

外膜の深部近位壁では、エコー密度のベースライン時からの変化量（中央値）は、10 パーセンタイルが−53.50（範囲：−156.5～8.0）、50 パーセンタイルが−59.50（範囲：−181.0～−7.5）であり、いずれも統計学的に有意に減少した（ともに $p < 0.0001$［Wilcoxon 符号順位検定］）。

内中膜複合体では、エコー密度のベースライン時からの変化量（中央値）は、10 パーセンタイルが−11.75（範囲：−98.0～56.0）、50 パーセンタイルが−22.00（範囲：−107.0～42.0）であり、いずれも統計学的に有意に減少した（それぞれ $p = 0.0350$、$p = 0.0016$［Wilcoxon 符号順位検定］）。

また、ベースライン時の 3 つの部位のエコー密度は、対照と比べて HGPS/PL 患者で著明に高く、重要な点は、ロナファルニブ単剤投与終了時には、対照と HGPS/PL 患者で差がなかったことである（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.1.2）。

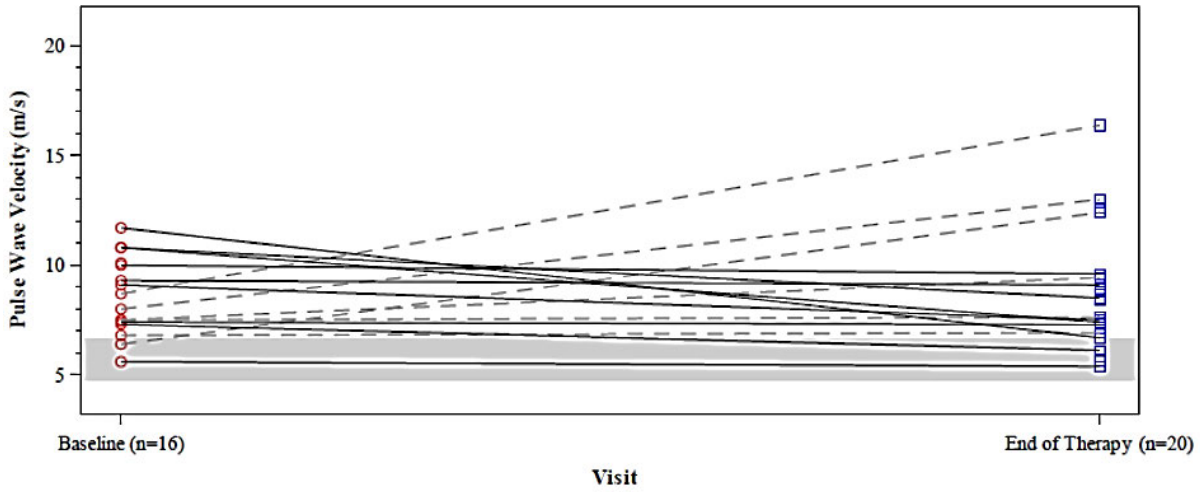
2.21.3.2.2.補正した頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度（PWV_{cf}）

第 1 群（3 剤併用投与）
全体では、3 剤併用投与終了時の PWV_{cf}（中央値）はベースライン時から変動せず、ベースライン時が 8.60 m/sec（範囲：5.6～11.7）、3 剤併用投与終了時が 8.64 m/sec（範囲：5.4～16.4）、ベースライン時からの変化率（中央値）は−1.95%（範囲：−42.8～93.8）であった（$p = 0.9781$［Wilcoxon 符号順位検定］：図 11、09-06-0298 試験 CSR Figure 14.2.2.2.2、Figure 14.2.2.2.3、表 14.2.2.2）。
なお、PL 患者（4 例）のベースライン値はなかった。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）
PWV_{cf}（中央値）は、ベースライン時（3 剤併用投与終了時／単剤投与開始時）が 8.24 m/sec（範囲：5.4～16.4）、ロナファルニブ単剤投与終了時が 7.67 m/sec（範囲：5.3～11.4）、ベースライン時からの変化率（中央値）は−6.25%（範囲：−32.1～31.5）であり、統計学的に有意な差は認められなかった（$p = 0.2679$［Wilcoxon 符号順位検定］：図 12、09-06-0298 試験 CSR Figure 14.2.2.2.2、Figure 14.2.2.2.3、表 14.2.2.2）。PL 患者（3 例）の PWV_{cf} は減少を示した（p 値は算出せず）。

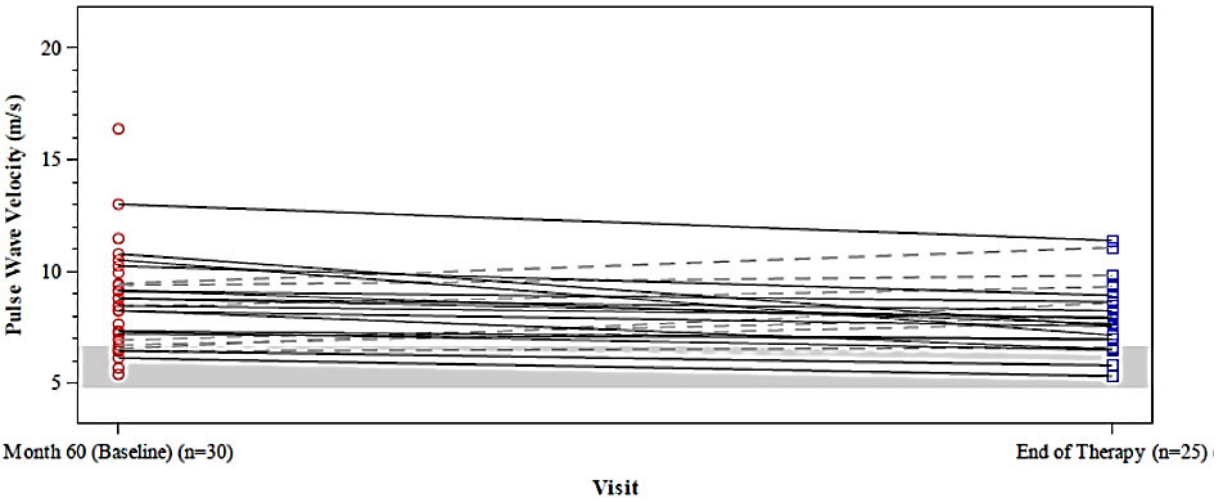
第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
全体では、治験終了時の PWV_{cf} はロナファルニブ投与により改善した。
PWV_{cf}（中央値）は、ベースライン時が 7.68 m/sec（範囲：5.1～11.5）、治験終了時が 7.32 m/sec（範囲：4.5～10.7）であり、ベースライン時からの変化率（中央値）は−5.60%（範囲：−57.7～24.7）であった（$p = 0.0171$［Wilcoxon 符号順位検定］：図 13、09-06-0298 試験 CSR Figure14.2.2.2.2、Figure14.2.2.2.3、表 24）。

図 11　ロナファルニブ投与による補正した PWV_{cf} の改善：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT）



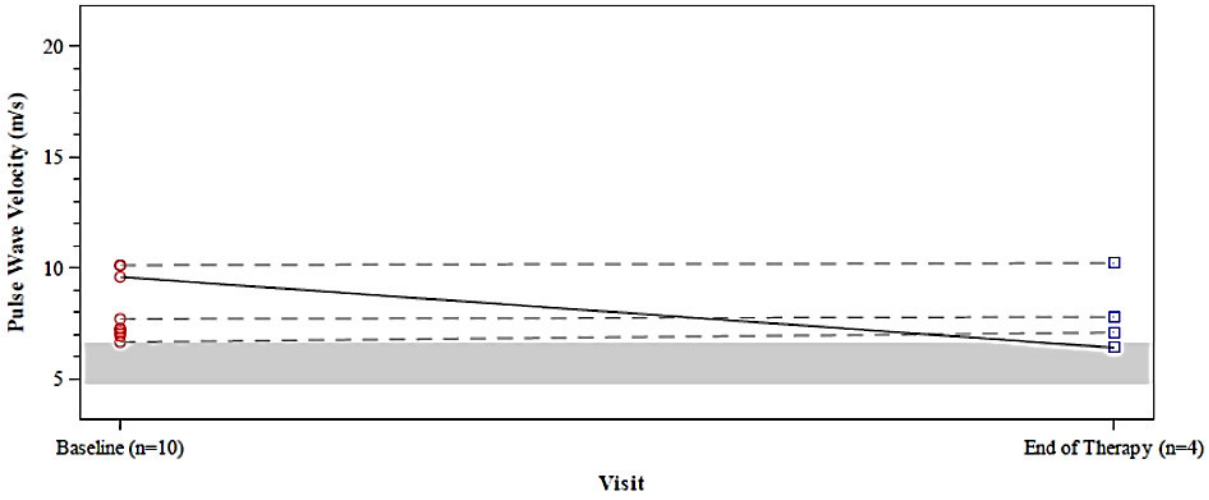
Note: N=22
PWV for each patient baseline (circles) and end of therapy (squares); connecting lines show change in PWV for each child. Published normal range (4.8-6.6 m/s) is plotted as a solid horizontal gray bar for comparison. A decrease from baseline shows improvement in PWV. Since published normal ranges were available only for children ≥7 years, this figure only includes data for patients whose baseline age is ≥7 years. End of Therapy is the last post baseline treatment visit for the patient.
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 4, Figure 14.2.2.2.1

図 12　ロナファルニブ投与による補正した PWV_{cf} の改善：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT）



Note: N=33
PWV for each patient baseline (circles) and end of therapy (squares); connecting lines show change in PWV for each child. Published normal range (4.8-6.6 m/s) is plotted as a solid horizontal gray bar for comparison. A decrease from baseline shows improvement in PWV. Since published normal ranges were available only for children ≥7 years, this figure only includes data for patients whose baseline age is ≥7 years. End of Therapy is the last post baseline treatment visit for the patient.
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 5, Figure 14.2.2.2.1

図 13　ロナファルニブ投与による補正した PWV_{cf} の改善：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（ITT）



Note: N=11
PWV for each patient baseline (circles) and end of therapy (squares); connecting lines show change in PWV for each child.
Published normal range (4.8-6.6 m/s) is plotted as a solid horizontal gray bar for comparison. A decrease from baseline shows improvement in PWV. Since published normal ranges were available only for children ≥7 years, this figure only includes data for patients whose baseline age is ≥7 years. End of Therapy is the last post baseline treatment visit for the patient.
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 6, Figure 14.2.2.2.1

表 24　補正した PWV_{cf} ー治験終了時のベースライン時からの変化率：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（ITT）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=0)	Total (N=35)
Baseline	n	30	1	0	31
	Mean (SD)	8.04 (1.353)	6.68 (N/A)		8.00 (1.352)
	Q1	7.15	6.68		7.09
	Median	7.68	6.68		7.68
	Q3	9.31	6.68		9.31
	Min, Max	5.1, 11.5	6.7, 6.7		5.1, 11.5
End of Therapy Value[a]	n	24	1	0	25
	Mean (SD)	7.31 (1.634)	7.10 (N/A)		7.30 (1.600)
	Q1	6.12	7.10		6.13
	Median	7.34	7.10		7.32
	Q3	8.05	7.10		8.04
	Min, Max	4.5, 10.7	7.1, 7.1		4.5, 10.7
Percent Change from Baseline	n	22	1	0	23
	Mean (SD)	-10.14 (18.047)	6.40 (N/A)		-9.42 (17.966)
	Q1	-21.40	6.40		-21.40
	Median	-6.35	6.40		-5.60
	Q3	1.10	6.40		4.30
	Min, Max	-57.7, 24.7	6.4, 6.4		-57.7, 24.7
	p-value[b]	0.0094	N/A	N/A	0.0171

[a] End of Therapy is the last post baseline treatment visit for the patient
[b] P-value for Wilcoxon signed-rank test.
N/A = Not Applicable; Q1 = 25th Percentile Q3 = 75th Percentile; SD = standard deviation
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 18, Table 14.2.2.2

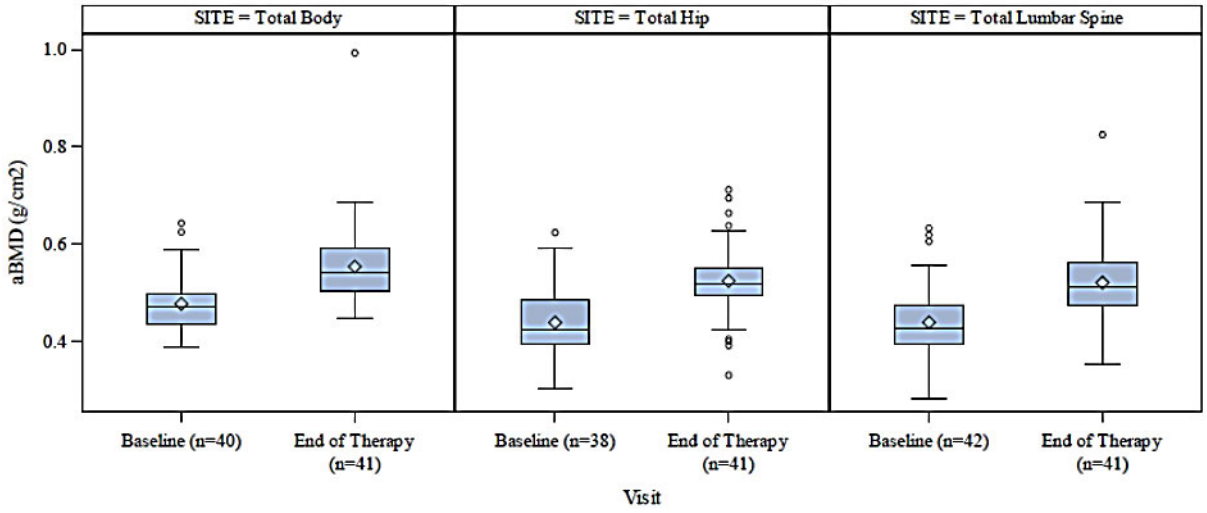
2.21.3.2.3.面積骨密度（aBMD）

第 1 群（3 剤併用投与）

3 剤併用投与終了時の全身の面積骨密度（aBMD）は、ベースライン時から臨床的、統計学的に有意に増加し（HGPS/PL 患者全体、典型 HGPS 患者群ともに p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］）、その他の部位（腰部全体、股関節全体）の aBMD も統計学的に有意に変化した（HGPS/PL 患者者全体、典型 HGPS 患者群ともに両部位で p<0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］：図 14、09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.3.1、Figure 14.2.2.3.2）。

aBMD の 3%以上減少例よりも 3%以上増加例の割合が多く（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.3.2）、1 つ以上の部位で aBMD が 3%以上増加（95%CI：77.6～91.5）したのは 36 例（97.3%）、3%以上減少（95%CI：1～9）したのは 3 例（8.1%）であった。
PL 患者（1 例）では、腰部全体の aBMD が 3%以上増加した。

図 14　DXA 面積骨密度のボックスプロット（ベースライン時、3 剤併用投与終了時）：部位別：第 1 群（3 剤併用投与）（ITT［HGPS/PL 患者全体］）



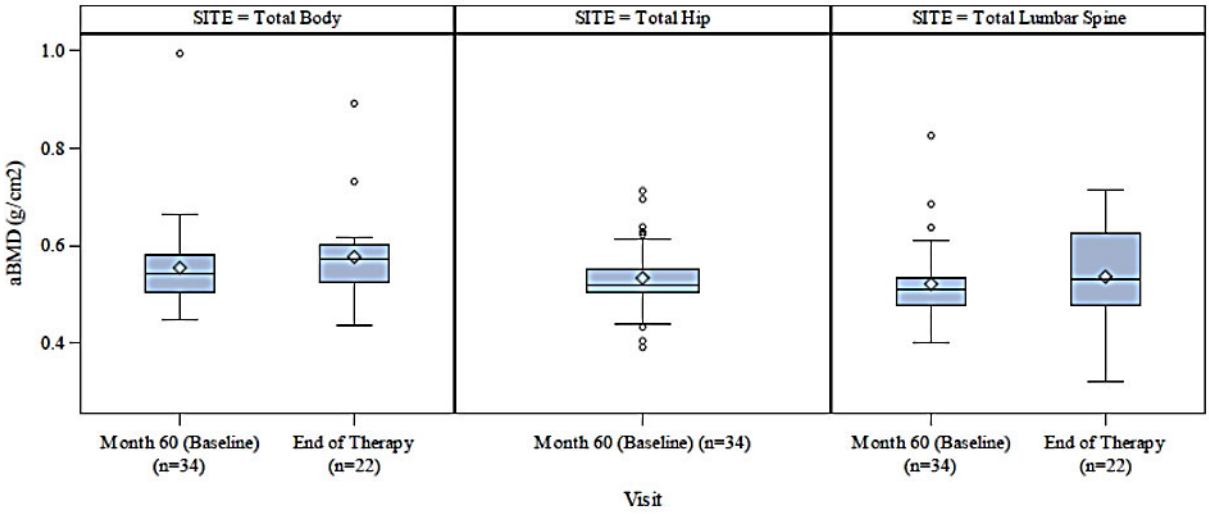
aBMD = areal bone mineral density
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 7, Figure 14.2.2.3.1

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）

ロナファルニブ単剤投与終了時の全身の aBMD は、ベースライン時（60 箇月時［3 剤併用投与終了時／ロナファルニブ単剤継続投与開始時］）から臨床的に意義のある増加を示し、典型 HGPS 患者では統計学的に有意に増加し（HGPS/PL 患者全体 p = 0.0731、典型 HGPS 患者群 p = 0.0332［Wilcoxon 符号順位検定］）、他の部位（腰部全体）ではロナファルニブ単剤投与終了時に変化は認められなかった（股関節全体のロナファルニブ単剤投与終了時 aBMD は未測定）（図 15、09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.3.1、Figure 14.2.2.3.2）。

全般的に、全身の aBMD が 3%以上減少例よりも 3%以上増加例の割合が多く、腰部全体ではその割合は同程度であった（09-06-0298 試験 総括報告書 Table 14.2.2.3.2）。1 つ以上の部位で aBMD が 3%以上増加（95%CI：26.3～56.8）したのは 14 例（41.2%）、3%以上減少（95%CI：16.8～45.2）したのは 11 例（32.4%）であった。PL 患者 3 例中 2 例（66.7%）では、1 つ以上の部位で aBMD が 3%以上増加（95%CI：4.3～77.7）した。

図 15　DXA 面積骨密度のボックスプロット（ベースライン時、ロナファルニブ単剤投与終了時）：部位別：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT）



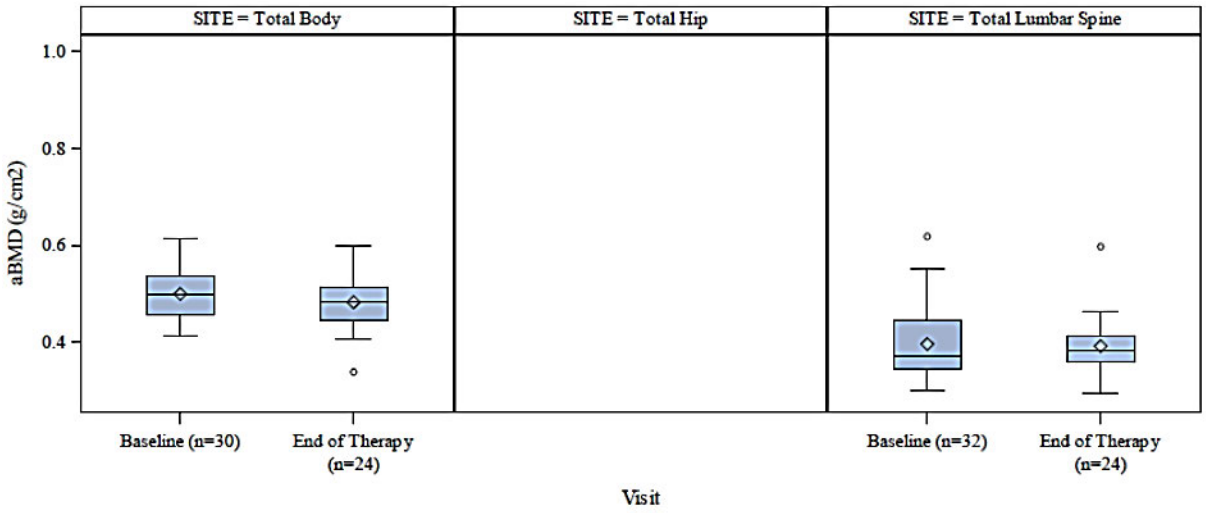
aBMD = areal bone mineral density
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 8, Figure 14.2.2.3.1

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）

全身と腰部全体の aBMD は、ベースライン時と治験終了時で有意な差は認められなかった（股関節全体の aBMD は未測定）（図 16、09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.3.1、Figure 14.2.2.3.2）。

全般的に、全身と腰部全体の aBMD は、3%以上減少例よりも 3%以上増加例の割合が多く（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.3.2）、1 つ以上の部位で aBMD が 3%以上増加（95%CI：24.4～54.5）したのは 12 例（54.5%）、3%以上減少（95%CI：18.6～47.6）したのは 9 例（40.9%）であった。

図 16　DXA 面積骨密度のボックスプロット（ベースライン時、治験終了時）：部位別：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（ITT）



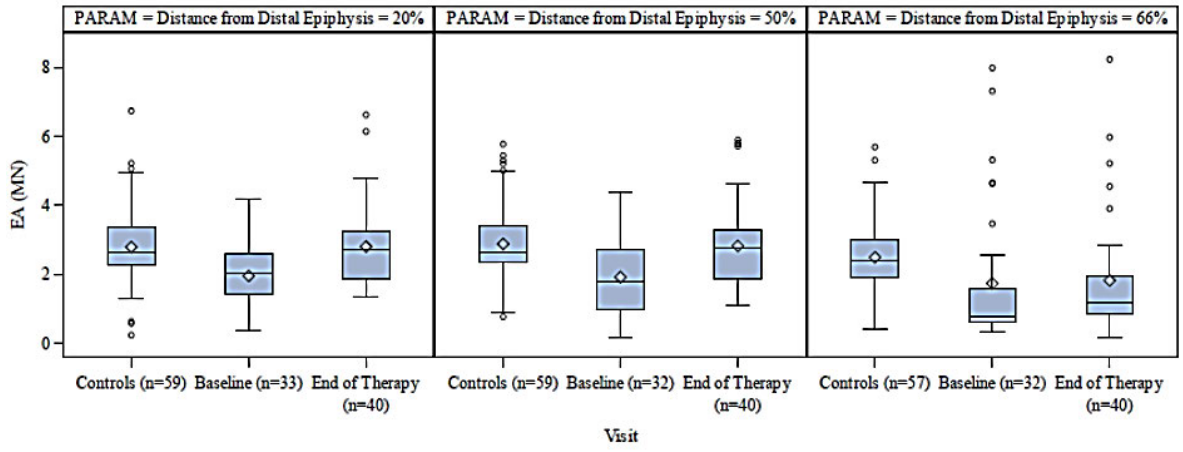
aBMD = areal bone mineral density
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 9, Figure 14.2.2.3.1

2.21.3.2.4.末梢骨の定量的 CT（pQCT）

第 1 群（3 剤併用投期）

軸剛性（EA）の増加率（中央値）は、20%部位が 15.00%（範囲：−6.0～321.2）、50%部位が 9.25%（範囲：8.8～1,000.0）、66%部位が 12.55%（範囲：−69.7～225.0）であり、全ての部位で統計学的に有意な増加であった（全て p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］：図 17、09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.4.1.2）。

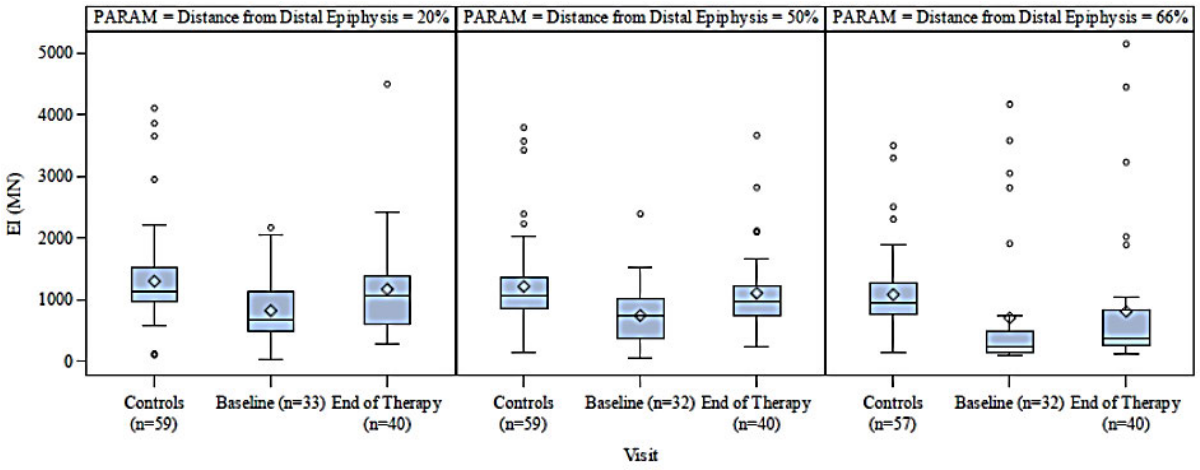
図 17　pQCT－軸剛性（EA）のボックスプロット（対照、ベースライン時、3 剤併用投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［3 剤併用投与］：ITT）



EA = axial rigidity
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 10, Figure 14.2.2.4.1.1

曲げ剛性（EI）の増加率（中央値）は、20%部位が 8.00%（範囲：−31.5～498.2）、50%部位が 8.30%（範囲：8.3～1469.0）、66%部位が 5.90%（範囲：−74.9～1866.6）であり、全ての部位で統計学的に有意な増加であった（それぞれ p <0.0001、p <0.0001、p = 0.0006［Wilcoxon 符号順位検定］：図 18、09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.4.2.2）。

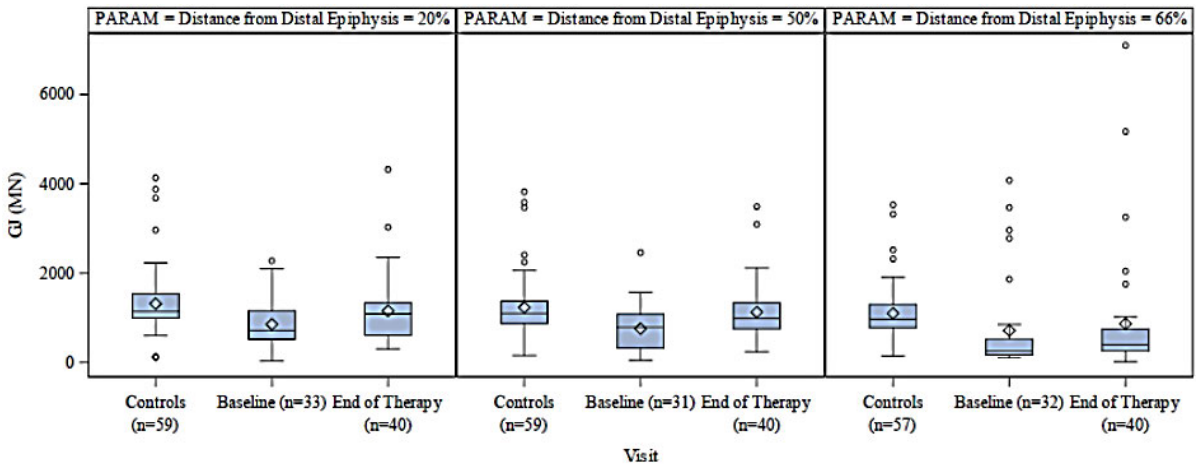
図 18　pQCT－曲げ剛性（EI）のボックスプロット（対照、ベースライン時、3 剤併用投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［3 剤併用投与］：ITT）



EI = flexural rigidity
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 11, Figure 14.2.2.4.2.1

ねじり剛性（GJ）の増加率（中央値）は、20%部位が 6.80%（範囲：−45.8～469.6）、50%部位が 8.90%（範囲：−27.1～1291.0）、66%部位が 5.50%（範囲：−80.3～1806.6）であり、全ての部位で統計学的に有意な増加であった（それぞれ p <0.0001、p <0.0001、p = 0.0235［Wilcoxon 符号順位検定］：図 19、09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.4.3.2）。

図 19　pQCT－ねじり剛性（GJ）のボックスプロット（対照、ベースライン時、3 剤併用投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［3 剤併用投与］：ITT）



GJ = torsional rigidity
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 12, Figure 14.2.2.4.3.1

強度歪み指数（SSI：骨の曲げ強度）の増加率（中央値）は、20%部位が 27.80%（範囲：2.5～91.0）、50%部位が 26.40%（範囲：1.4～51.7）、66%部位が 27.70%（範囲：−21.7～144.0）であり、全ての部位で統計学的に有意な増加であった（全て p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1）。

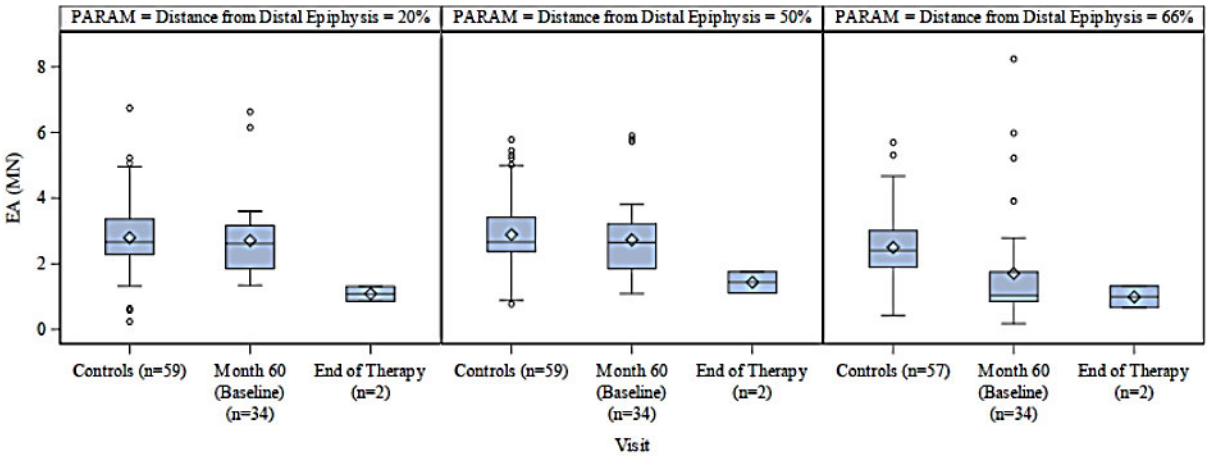
体積骨密度（vBMD）の増加率（中央値）は、20%部位が 7.70%（範囲：−0.5～29.9）、50%部位が 6.40%（範囲：0.2～23.9）、66%部位が 8.95%（範囲：−20.7～40.8）であり、全ての部位で統計学的に有意な増加であった（全て p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1）。

3 剤併用投与終了時では、各被験者の橈骨の 20%、50%部位が、年齢、性別でマッチングした対照と同程度の値を示したが、橈骨の 66%部位の EA、EI、GJ は 3 剤併用投与終了時に対照より有意に低値であった（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.2）。

PL 患者の SSI と vBMD のベースライン値は未測定であったが、他の項目の値は HGPS 患者と比べてベースライン時に低値、3 剤併用投与終了時に高値を示す傾向にあった。

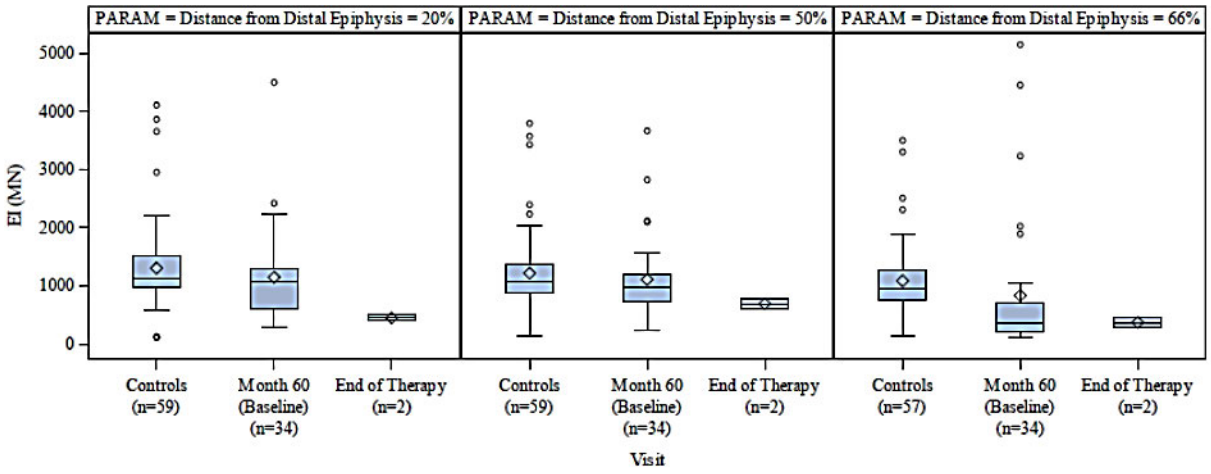
第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）
ベースライン時（60 箇月時）とロナファルニブ単剤投与終了時の EA、EI、GJ を、それぞれ図 20、図 21、図 22 に示したが、ロナファルニブ単剤投与終了時の測定は 2 例のみであった。

図 20　pQCT－軸剛性（EA）のボックスプロット（対照、ベースライン時、ロナファルニブ単剤投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［ロナファルニブ単剤継続投与］：ITT）



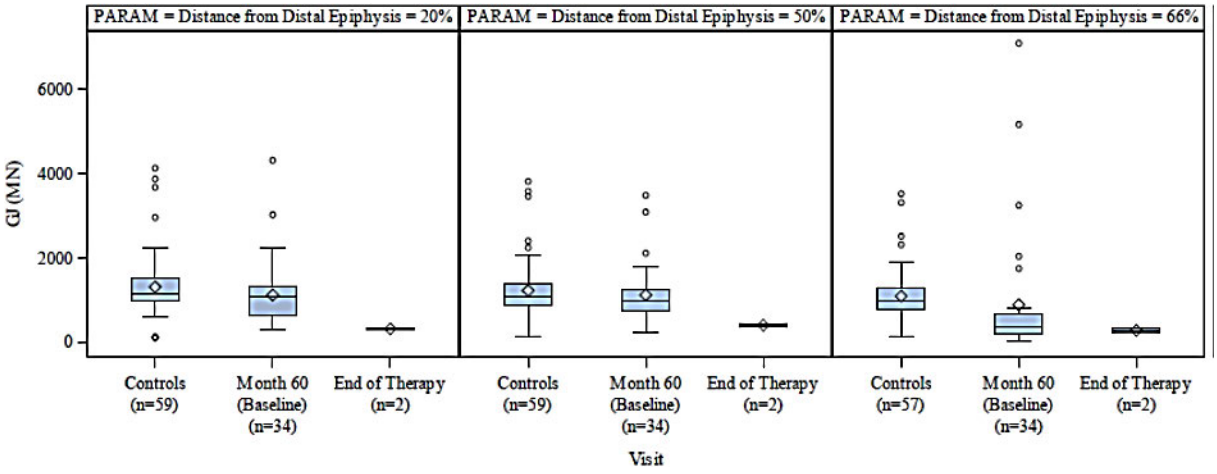
EA = axial rigidity
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 13, Figure 14.2.2.4.1.1

図 21　pQCT－曲げ剛性（EI）のボックスプロット（対照、ベースライン時、ロナファルニブ単剤投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［ロナファルニブ単剤継続投与］：ITT）



EI = flexural rigidity
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 14, Figure 14.2.2.4.2.1

図 22　pQCT－ねじり剛性（GJ）のボックスプロット（対照、ベースライン時、ロナファルニブ単剤投与終了時）：骨端からの距離別（第 1 群［ロナファルニブ単剤継続投与］：ITT）

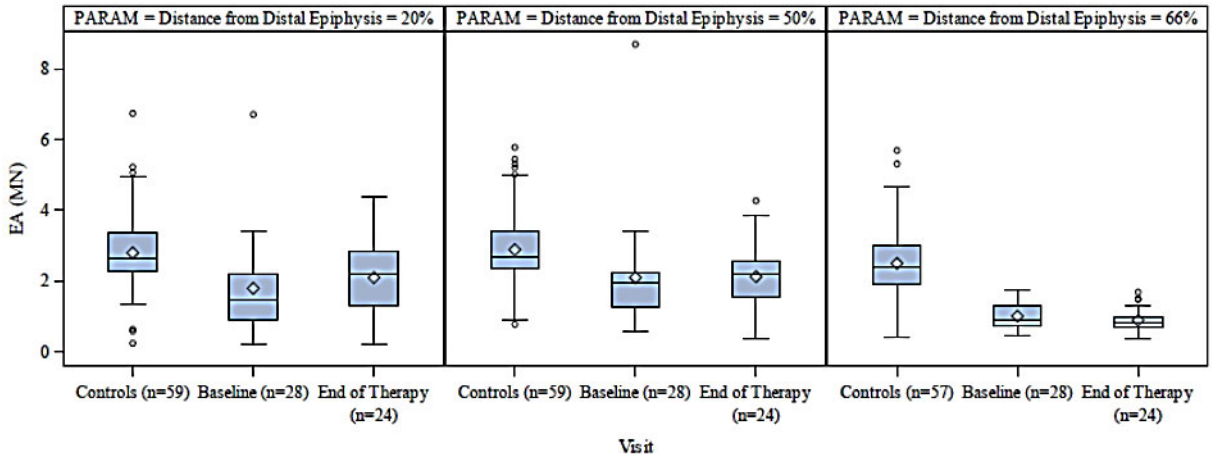


GJ = torsional rigidity
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 15, Figure 14.2.2.4.3.1

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）

EA の増加率（中央値）は、20%部位が 11.90%（範囲：−39.8～600.8）、50%部位が 7.00%（範囲：−40.3～284.8）、66%部位が 8.90%（範囲：−43.7～66.6）であり、20%部位、50%部位で統計学的に有意な増加であった（それぞれ p = 0.0132、p = 0.0392、p = 0.2448［Wilcoxon 符号順位検定］：図 23、09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.4.1.2）。

図 23　pQCT－軸剛性（EA）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（第 2 群［ProLon2：ロナファルニブ単剤投与］：ITT）

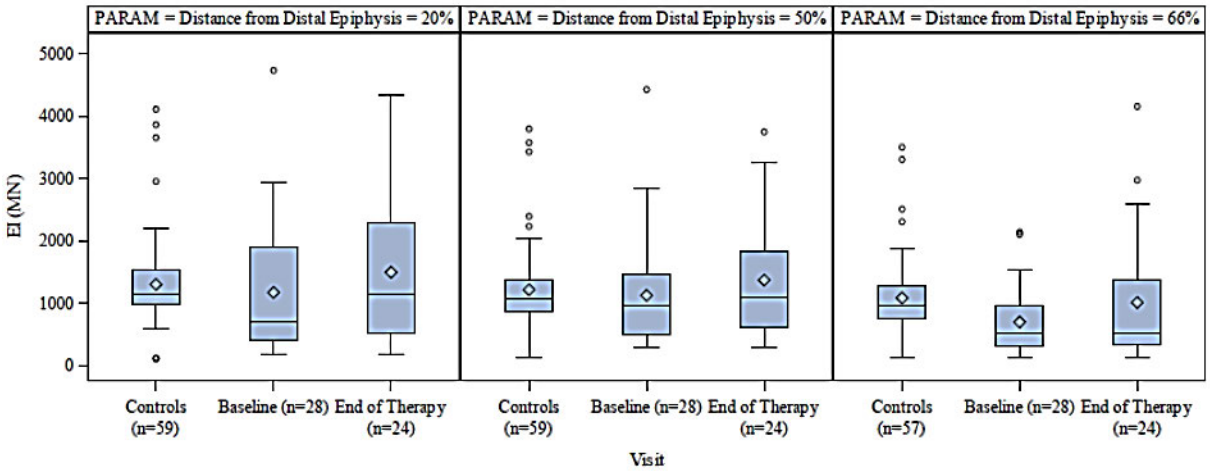


EA = axial rigidity

Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 16, Figure 14.2.2.4.1.1

EI の増加率（中央値）は、20%部位が 30.35%（範囲：−28.6～657.0）、50%部位が 22.80%（範囲：−39.0～346.3）、66%部位が 27.50%（範囲：−57.4～168.4）であり、全ての部位で統計学的に有意な増加であった（それぞれ p = 0.0004、p = 0.0007、p = 0.0083［Wilcoxon 符号順位検定］：図 24、09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.4.2.2）。

図 24　pQCT－曲げ剛性（EI）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（第 2 群［ProLon2：ロナファルニブ単剤投与］：ITT）

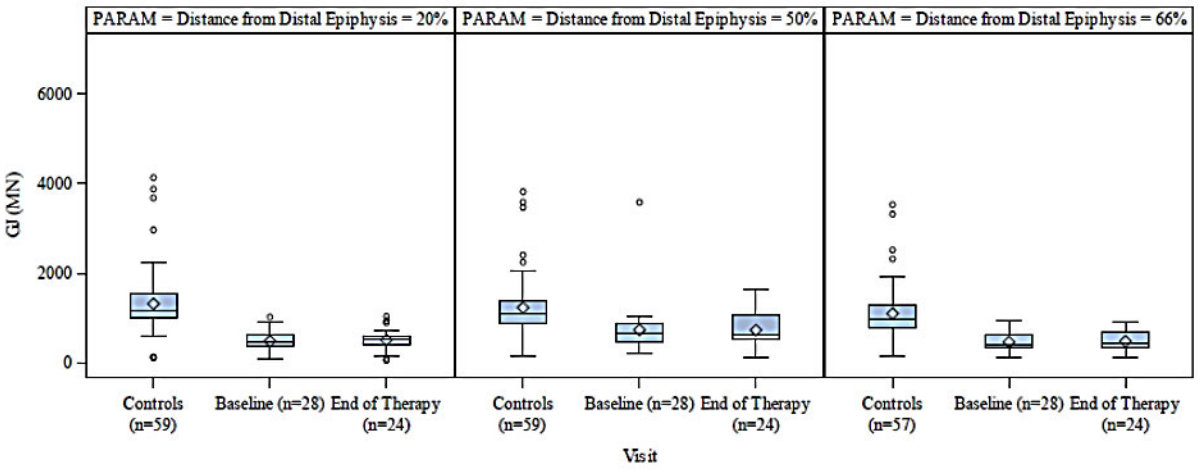


EI = flexural rigidity

Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 17, Figure 14.2.2.4.2.1

GJ の増加率（中央値）は、20%部位が 4.5%（範囲：−42.3～393.4）、50%部位が 13.90%（範囲：−44.8～450.2）、66%部位が 6.55%（範囲：−48.5～99.4）であり、50%部位のみ統計学的に有意な増加であった（それぞれ p = 0.0600、p = 0.0246、p = 0.1214［Wilcoxon 符号順位検定］：図 25、09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1、Figure 14.2.2.4.3.2）。

図 25　pQCT－ねじり剛性（GJ）のボックスプロット（対照、ベースライン時、治験終了時）：骨端からの距離別（第 2 群［ProLon2：ロナファルニブ単剤投与］：ITT）



GJ = torsional rigidity
Source: Study 09-06-0298 CSR Figure 18, Figure 14.2.2.4.3.1

SSI の増加率（中央値）は、20%部位が 11.05%（範囲：−16.0～110.9）、50%部位が 7.45%（範囲：−20.5～159.3）、66%部位が 10.35%（範囲：−42.0～83.7）であり、20%部位、50%部位で統計学的に有意な増加であった（それぞれ p <0.0001、p = 0.0182、p = 0.1536［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1）。

vBMD の増加率（中央値）は、20%部位が 1.50%（範囲：−34.4～15.4）、50%部位が 2.15%（範囲：−3.4～21.4）、66%部位が 2.00%（範囲：−6.2～14.9）であり、20%部位、50%部位で統計学的に有意な増加であった（それぞれ p = 0.0258、p = 0.0014、p = 0.1232［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.1）。

治験終了時では、各被験者の橈骨全部位の EI が、年齢、性別でマッチングした対照と同程度の値を示したが、橈骨全部位の EA、GJ はベースライン時、治験終了時ともに対照より有意に低値であった（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.4.2）。

2.21.3.2.5.身長

第 1 群（3 剤併用投与）

全体では、3 剤併用終了時の身長のベースライン時からの変化率（中央値）は 12.200%（範囲：−1.6～49.8）であり、統計学的に有意に増加した（p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.5）。
PL 患者（4 例）は、HGPS 患者と同程度の結果であった。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）
全体では、ロナファルニブ単剤投与終了時の身長のベースライン時からの変化率（中央値）は 4.500%（範囲：−2.4〜10.8）であり、統計学的に有意に増加した（p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.5）。
PL 患者（3 例）は、HGPS 患者と同程度の結果であった。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
全体では、治験終了時の身長のベースライン時からの変化率（中央値）は 7.800%（範囲：0.5〜52.1）であり、統計学的に有意に増加した（p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.5）。

2.21.3.2.6.体格指数（BMI）

第 1 群（3 剤併用投与）
全体では、3 剤併用投与終了時の BMI のベースライン時からの変化率（中央値）は−4.900%（範囲：−18.7〜18.7）であり、統計学的に有意に減少した（p = 0.0006［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.6）。
PL 患者（4 例）は、HGPS 患者と同程度の結果であった。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）
全体では、ロナファルニブ単剤投与終了時の BMI のベースライン時からの変化率（中央値）は−2.500%（範囲：−14.1〜7.4）であり、統計学的に有意に減少した（p = 0.0424［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.6）。
PL 患者（3 例）は、HGPS 患者と比べて BMI の減少度合が小さかった。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
全体では、治験終了時の BMI のベースライン時からの変化率（中央値）は−4.750%（範囲：−52.8〜3.4）であり、統計学的に有意に減少した（p <0.0001［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.6）。

2.21.3.2.7.体組成

体重増加の傾きが 50%以上の増加例と非増加例を用いて様々な体組成パラメータを評価し、体重増加率に寄与した可能性がある因子を検討した。これらのデータに基づく解釈は限定される。
（第 1 群［ロナファルニブ単剤継続投与］は p 値を算出しなかったため、以下の記載から割愛した）。

第 1 群（3 剤併用投与）
総脂肪量（p = 0.0049）、骨（aBMD：p = 0.0020）は体重増加の達成に寄与し、筋肉（除脂肪体重：p = 0.0654）、体脂肪率（p = 0.1230）は寄与しなかったと考えられた（いずれも Wilcoxon 符号順位検定：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.7）。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
総脂肪量（p = 0.0156）は体重増加の達成に寄与し、筋肉（除脂肪体重：p = 0.0625）、骨（aBMD：p = 1.0000）、体脂肪率（p = 0.9375）は寄与しなかったと考えられた（いずれも Wilcoxon 符号順位検定：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.7）。

2.21.3.2.8.足関節上腕血圧比（ABI）

第 1 群（3 剤併用投与）
3 剤併用投与終了時の ABI はベースライン時と同程度であった（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.8）。典型 HGPS 患者 1 例では、右脚 ABI、左脚 ABI がベースライン時の正常から 3 剤併用投与終了時には異常低値にシフトした（09-06-0298 試験 CSR Liting 16.2.6.2.8）。
PL 患者（4 例）のうち、ベースライン時と 3 剤併用投与終了時の両方で ABI を測定された被験者はいなかったが、4 例ともに全ての測定時で両脚の ABI は正常であった。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）
ロナファルニブ単剤投与終了時の ABI はベースライン時と同程度であった（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.8）。典型 HGPS 患者 1 例では、右脚 ABI がベースライン時の正常からロナファルニブ単剤投与終了時には異常低値にシフトし、また非典型 HGPS 患者 1 例では、左脚 ABI がベースライン時の正常からロナファルニブ単剤投与終了時には異常低値にシフトした（09-06-0298 試験 CSR Liting 16.2.6.2.8）。
PL 患者全 3 例は、ベースライン時、ロナファルニブ単剤投与終了時ともに両脚の ABI は正常であった。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
治験終了時の ABI はベースライン時と同程度であった（09-06-0298 試験 CSR Table14.2.2.8）。典型 HGPS 患者 5 例では、右脚 ABI がベースライン時の正常から治験終了時には異常低値にシフトし、また非典型 HGPS 患者 1 例では、右脚 ABI、左脚 ABI がベースライン時の正常から治験終了時には異常低値にシフトした（09-06-0298 試験 CSR Liting 16.2.6.2.8）。

2.21.3.2.9.内皮依存性血管拡張反応（FMD）

第 1 群（3 剤併用投与及びロナファルニブ単剤継続投与）
全体では、FMD はベースライン時から変化はみられなかった（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.9）。これは HGPS 患者では予期されない所見であった。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）
治験終了時の FMD のベースライン時からの変化量（中央値）は−6.830（範囲：−13.51～−0.76）であり、統計学的に有意に減少した（p = 0.0078［Wilcoxon 符号順位検定］：09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.9）。

2.21.3.2.10.心電図データ（左心室の大きさ、収縮機能及び質量）

心電図データは、いずれの遺伝子型グループでも変化はみられなかった。更に、一部のパラメータでは、データが限定されたため、意義ある解釈はできなかった（09-06-0298 試験 CSR Table 14.2.2.10.1、Table 14.2.2.10.2）。

2.21.4. 安全性

本項の有害事象では、第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）の全ての安全性データと第 1 群（3 剤併用投与及びロナファルニブ単剤継続投与）で発現した治験薬と関連のある SAE 及び死亡の情報を含めた。
なお、第 1 群（3 剤併用投与群、単剤継続投与群）は、ロナファルニブ以外の薬剤も投与されていることから、本項では安全性データの表は、第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）を中心に記載した。
第 1 群（3 剤併用投与群、単剤継続投与群）の安全性については、後述の【2.21.6 安全性に関する追加情報】に記載した。

2.21.4.1. 治験薬の曝露

第 1 群（3 剤併用投与）

3 剤併用投与のロナファルニブ総投与日数（中央値）は 1702.00 日（範囲：185.0～2240.0）、未投与日数（中央値）は 8.50 日（範囲：0.0～448.0）であり、服薬遵守率は高かった（中央値 99.00%［範囲 54.2～100.0］：表 25。1 日投与量（中央値）は、典型 HGPS 患者が 157 mg/日、非典型 HGPS 患者（5 例）が 150 mg/日、PL 患者（4 例）が 167 mg/日であった。
PL 患者（4 例）のロナファルニブ総投与日数（中央値）は 1821.00 日、服薬遵守率（中央値）は 99.90%（範囲：94.5～100.0）であり、HGPS 患者と同程度であった。

表 25　治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況：第 1 群（3 剤併用投与）（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=38)	Non-Classic HGPS (N=5)	PL (N=4)	Total (N=47)
Total Days Drug Prescribed[a]	n	38	5	4	47
	Mean (SD)	1510.3 (515.66)	1059.4 (729.72)	1541.5 (573.87)	1465.0 (549.31)
	Median	1774.5	1144.0	1822.5	1769.0
	Min, Max	185, 2247	303, 1817	681, 1840	185, 2247
Total Days Drug Not Taken[b]	n	38	5	4	47
	Mean (SD)	39.53 (93.414)	11.90 (10.538)	4.00 (6.164)	33.56 (84.779)
	Median	7.75	10.00	1.50	8.50
	Min, Max	0.0, 448.0	0.0, 29.0	0.0, 13.0	0.0, 448.0
Total Days Drug Taken[c]	n	38	5	4	47
	Mean (SD)	1470.82 (507.074)	1047.50 (722.752)	1537.50 (579.902)	1431.46 (540.790)
	Median	1710.00	1133.00	1821.00	1702.00
	Min, Max	185.0, 2240.0	303.0, 1807.0	668.0, 1840.0	185.0, 2240.0
Compliance[d]	n	38	5	4	47
	Mean (SD)	90.83 (14.417)	97.34 (3.909)	98.58 (2.718)	92.18 (13.303)
	Median	98.60	99.00	99.90	99.00
	Min, Max	54.2, 100.0	90.7, 100.0	94.5, 100.0	54.2, 100.0
Average Daily Dose (mg/day)[e]	n	38	5	4	47
	Mean (SD)	163.534 (31.9732)	128.874 (42.4289)	192.348 (76.3896)	162.299 (39.5043)
	Median	156.895	150.000	167.240	155.360
	Min, Max	83.36, 250.00	53.29, 150.00	134.91, 300.00	53.29, 300.00

HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; Max = maximum; Min = minimum; PL = progeroid laminopathies; SD = standard deviation
[a] Total Days Prescribed = last date study drug was taken – first date study drug was taken + 1
[b] Total Days Drug Not Taken includes gaps in treatment, days relative to the number of missed doses and dates missing from drug logs
[c] Total Days Drug Taken = Total Days Drug Prescribed – Total Days Drug Not Taken.
[d] Compliance = (Total Days Drug Taken / Total Days Prescribed) × 100
[e] Average Daily Dose = Total Dose Taken / Total Days Drug Taken
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 19, Table 14.3.5.1.1

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）

ロナファルニブ単剤継続投与のロナファルニブ総投与日数（中央値）は 825.0 日（範囲：81～1313）、未投与日数（中央値）は 0.00 日（範囲：0.0～32.0）であり、服薬遵守率は高かった（中央値 100.00%［範囲 95.3～100.0］。1 日投与量（中央値）は、典型 HGPS 患者が 175 mg/日、非典型 HGPS 患者（3 例）が 150 mg/日、PL 患者（3 例）が 225 mg/日であった（表 26）。
PL 患者（3 例）のロナファルニブ曝露は HGPS 患者よりも少なく、総投与日数（中央値）は 546.00 日、服薬遵守率（中央値）は 100.00%（範囲：100.0～100.0）であった。

表 26　治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況：第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=30)	Non-Classic HGPS (N=3)	PL (N=3)	Total (N=36)
Total Days Drug Prescribed[a]	n	30	3	3	36
	Mean (SD)	817.0 (313.15)	940.3 (330.03)	722.7 (306.00)	819.4 (308.04)
	Median	847.5	823.0	546.0	825.0
	Min, Max	81, 1150	685, 1313	546, 1076	81, 1313
Total Days Drug Not Taken[b]	n	30	3	3	36
	Mean (SD)	1.03 (5.660)	10.67 (18.475)	0.00 (0.000)	1.75 (7.319)
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min, Max	0.0, 31.0	0.0, 32.0	0.0, 0.0	0.0, 32.0
Total Days Drug Taken[c]	n	30	3	3	36
	Mean (SD)	815.93 (313.651)	929.67 (342.685)	722.67 (305.996)	817.64 (308.909)
	Median	847.50	823.00	546.00	825.00
	Min, Max	81.0, 1150.0	653.0, 1313.0	546.0, 1076.0	81.0, 1313.0
Compliance[d]	n	30	3	3	36
	Mean (SD)	99.85 (0.822)	98.43 (2.714)	100.00 (0.000)	99.74 (1.069)
	Median	100.00	100.00	100.00	100.00
	Min, Max	95.5, 100.0	95.3, 100.0	100.0, 100.0	95.3, 100.0
Average Daily Dose (mg/day)[e]	n	30	3	3	36
	Mean (SD)	185.833 (29.1276)	146.333 (30.6649)	258.333 (80.3638)	188.583 (41.2583)
	Median	175.000	150.000	225.000	175.000
	Min, Max	150.00, 250.00	114.00, 175.00	200.00, 350.00	114.00, 350.00

HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; Max = maximum; Min = minimum; PL = progeroid laminopathies; SD = standard deviation
[a] Total Days Prescribed = last date study drug was taken – first date study drug was taken + 1
[b] Total Days Drug Not Taken includes gaps in treatment, days relative to the number of missed doses and dates missing from drug logs
[c] Total Days Drug Taken = Total Days Drug Prescribed – Total Days Drug Not Taken.
[d] Compliance = (Total Days Drug Taken / Total Days Prescribed) x 100
[e] Average Daily Dose = Total Dose Taken / Total Days Drug Taken
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 20, Table 14.3.5.1.1

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）

第 2 群でのロナファルニブ総投与日数（中央値）は 711.50 日（範囲：8.0～1148.0）、未投与日数（中央値）は 0.00 日（範囲：0.0～746.0）であり、服薬遵守率は高かった（中央値 99.35%［範囲 23.8～100.0］）。1 日投与量（中央値）は、典型 HGPS 患者が 150 mg/日、非典型 HGPS 患者（1 例）が 105 mg/日であった（表 27）。

表 27　治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=0)	Total (N=35)
Total Days Drug Prescribed[a]	n	33	1	0	34
	Mean (SD)	732.4 (315.46)	1102.0 (N/A)		743.2 (317.05)
	Median	739.0	1102.0		755.5
	Min, Max	8, 1148	1102, 1102		8, 1148
Total Days Drug Not Taken[b]	n	33	1	0	34
	Mean (SD)	63.12 (163.236)	0.00 (N/A)		61.26 (161.108)
	Median	0.00	0.00		0.00
	Min, Max	0.0, 746.0	0.0, 0.0		0.0, 746.0
Total Days Drug Taken[c]	n	33	1	0	34
	Mean (SD)	669.24 (328.630)	1102.00 (N/A)		681.97 (332.014)
	Median	708.00	1102.00		711.50
	Min, Max	8.0, 1148.0	1102.0, 1102.0		8.0, 1148.0
Compliance[d]	n	33	1	0	34
	Mean (SD)	90.69 (20.019)	70.00 (N/A)		90.08 (20.030)
	Median	99.50	70.00		99.35
	Min, Max	23.8, 100.0	70.0, 70.0		23.8, 100.0
Average Daily Dose (mg/day)[e]	n	33	1	0	34
	Mean (SD)	154.174 (30.6186)	105.010 (N/A)		152.728 (31.3078)
	Median	149.780	105.010		149.635
	Min, Max	100.00, 225.00	105.01, 105.01		100.00, 225.00

HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; Max = maximum; Min = minimum; PL = progeroid laminopathies; SD = standard deviation
[a] Total Days Prescribed = last date study drug was taken – first date study drug was taken + 1
[b] Total Days Drug Not Taken includes gaps in treatment, days relative to the number of missed doses and dates missing from drug logs
[c] Total Days Drug Taken = Total Days Drug Prescribed – Total Days Drug Not Taken.
[d] Compliance = (Total Days Drug Taken / Total Days Prescribed) x 100
[e] Average Daily Dose = Total Dose Taken / Total Days Drug Taken
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 21, Table 14.3.5.1.1

2.21.4.2. 有害事象の要約

第 1 群（3 剤併用投与）

3 剤併用投与に死亡に至った TEAE は 6 例（12.8%）に発現した（09-06-0298 試験 総括報告書 表 14.3.1.1）。また、ロナファルニブと関連のある重篤な有害事象の発現はなかった。PL 患者（4 例）では死亡は認められなかった。

第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）

ロナファルニブ単剤継続投与に死亡に至った TEAE は 6 例（12.8%）に発現した（09-06-0298 試験 総括報告書 表 14.3.1.1）。死亡に至った全ての TEAE は、いずれもロナファルニブとの関連なしと判定された。PL 患者 3 例では死亡は認められなかったが、1 例が治験終了から 2.5 年後に死亡した。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）

第 2 群（35 例）では、TEAE が 34 例（97.1%）、治験薬と関連のある TEAE（TRAE）が 33 例（94.3%）に発現した。グレード 3 以上の TEAE は 13 例（37.1%）に発現した。また、重篤な有害事象は 12 例（34.3%）に発現したが、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現はなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（8.6%）に発現し、死亡に至った TEAE は 4 例（11.4%）に発現した（表 28）。

表 28　有害事象（TEAE）の要約：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=3)	Total (N=35)
Total Number of TEAEs	n	448	43	0	491
Total Number of Serious TEAEs	n	14	2	0	16
At Least One TEAE	n (%)	33 (97.1)	1 (100)	0	34 (97.1)
TEAE by Relationship to Study Drug[a]					
Related	n (%)	32 (94.1)	1 (100)	0	33 (94.3)
Not Related	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
TEAE by Maximum Severity[b]					
Mild (Grade 1)	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
Moderate (Grade 2)	n (%)	19 (55.9)	0	0	19 (54.3)
Severe (Grade 3)	n (%)	7 (20.6)	0	0	7 (20.0)
Life-threatening (Grade 4)	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
Death (Grade 5)	n (%)	3 (8.8)	1 (100)	0	4 (11.4)
At Least One TEAE with CTCAE Severity ≥ Grade 3	n (%)	12 (35.3)	1 (100)	0	13 (37.1)
At Least One Serious TEAE	n (%)	11 (32.4)	1 (100)	0	12 (34.3)
At Least One Serious Treatment-Related TEAE	n (%)	0	0	0	0
At Least One TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	n (%)	3 (8.8)	0	0	3 (8.6)
At Least One TEAE Leading to Death	n (%)	3 (8.8)	1 (100)	0	4 (11.4)

[a] The highest relationship to treatment was counted. Adverse events with missing relationship were analyzed as Related.
[b] The most severe event was counted.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
TEAEs were coded using MedDRA Version 22.0. TEAEs were graded using CTCAE Version 3.0.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 22, Table 14.3.1.1

2.21.4.3. 有害事象（第 2 群［ProLon2：ロナファルニブ単剤投与］のみ）

第 1 群（3 剤併用投与群、単剤継続投与群）については、【2.21.6 安全性に関する追加情報】に記載した。

2.21.4.3.1.有害事象（TEAE）

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）で、最も高頻度に発現した TEAE（発現率 50%以上）は、嘔吐（94.3%）、下痢（71.4%）、食欲減退及び頭痛（各 54.3%）であった（表 29）。

表 29 高頻度（発現率 5%以上）に発現した有害事象（TEAE）：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=0)	Total (N=35)
Total Number of TEAEs	n	448	43	0	491
At Least One TEAE	n (%)	33 (97.1)	1 (100)	0	34 (97.1)
心臓障害	n (%)	4 (11.8)	1 (100)	0	5 (14.3)
心筋梗塞	n (%)	3 (8.8)	0	0	3 (8.6)
眼障害	n (%)	4 (11.8)	1 (100)	0	5 (14.3)
角膜炎	n (%)	2 (5.9)	1 (100)	0	3 (8.6)
胃腸障害	n (%)	32 (94.1)	1 (100)	0	33 (94.3)
嘔吐	n (%)	32 (94.1)	1 (100)	0	33 (94.3)
下痢	n (%)	24 (70.6)	1 (100)	0	25 (71.4)
悪心	n (%)	13 (38.2)	1 (100)	0	14 (40.0)
腹痛	n (%)	9 (26.5)	0	0	9 (25.7)
便秘	n (%)	3 (8.8)	0	0	3 (8.6)
口内炎	n (%)	3 (8.8)	0	0	3 (8.6)
歯痛	n (%)	3 (8.8)	0	0	3 (8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	19 (55.9)	1 (100)	0	20 (57.1)
疲労	n (%)	13 (38.2)	1 (100)	0	14 (40.0)
評価不能の事象	n (%)	10 (29.4)	1 (100)	0	11 (31.4)
インフルエンザ様疾患	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
発熱	n (%)	1 (2.9)	1 (100)	0	2 (5.7)
感染症および寄生虫症	n (%)	24 (70.6)	1 (100)	0	25 (71.4)
上気道感染	n (%)	13 (38.2)	1 (100)	0	14 (40.0)
肺炎	n (%)	4 (11.8)	1 (100)	0	5 (14.3)
ウイルス感染	n (%)	5 (14.7)	0	0	5 (14.3)
腹部感染	n (%)	4 (11.8)	0	0	4 (11.4)
気管支炎	n (%)	2 (5.9)	1 (100)	0	3 (8.6)
感染	n (%)	2 (5.9)	1 (100)	0	3 (8.6)
鼻炎	n (%)	3 (8.8)	0	0	3 (8.6)
中耳炎	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)

表 29　高頻度（発現率 5%以上）に発現した有害事象（TEAE）：
第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=0)	Total (N=35)
傷害、中毒および処置合併症	n (%)	4 (11.8)	0	0	4 (11.4)
関節脱臼	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
臨床検査	n (%)	12 (35.3)	0	0	12 (34.3)
体重減少	n (%)	9 (26.5)	0	0	9 (25.7)
代謝および栄養障害	n (%)	21 (61.8)	1 (100)	0	22 (62.9)
食欲減退	n (%)	18 (52.9)	1 (100)	0	19 (54.3)
高トリグリセリド血症	n (%)	2 (5.9)	1 (100)	0	3 (8.6)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	7 (20.6)	1 (100)	0	8 (22.9)
四肢痛	n (%)	4 (11.8)	1 (100)	0	5 (14.3)
関節痛	n (%)	3 (8.8)	1 (100)	0	4 (11.4)
神経系障害	n (%)	19 (55.9)	1 (100)	0	20 (57.1)
頭痛	n (%)	18 (52.9)	1 (100)	0	19 (54.3)
浮動性めまい	n (%)	2 (5.9)	1 (100)	0	3 (8.6)
脳虚血	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	11 (32.4)	1 (100)	0	12 (34.3)
咳嗽	n (%)	6 (17.6)	1 (100)	0	7 (20.0)
鼻出血	n (%)	4 (11.8)	1 (100)	0	5 (14.3)
肺痛	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Notes: TEAEs were coded using MedDRA Version 22.0.

If a patient experienced more than one event in a given system organ class (SOC), that patient was counted once for that SOC.

If a patient experienced more than one event with a given preferred term (PT), that patient was counted only once for that PT.

Source: Study 09-06-0298 CSR Table 23, Table 14.3.1.2

2.21.4.3.2.治験薬と関連のある TEAE（TRAE）

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）で、最も高頻度に発現した TRAE は、嘔吐（91.4%）、下痢（68.6%）、食欲減退（45.7%）、悪心（34.3%）及び体重減少（25.7%）であった（表 30）。TRAE は、全般的に投与開始後 4 箇月以内及び 4～8 箇月時に多く発現し、投与期間が長くなるにしたがい TRAE の発現例数は減少した。

表 30　高頻度（発現率 5%以上）に発現した治験薬と関連のある有害事象（TRAE）：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）

		Time Period Specified (Months on Treatment)						
System Organ Class Preferred Term	**Statistics**	**0 - <4 Months N=35[a]**	**4 - <8 Months N=35[a]**	**8 - <12 Months N=34[a]**	**12 - <16 Months N=33[a]**	**16 - <20 Months N=33[a]**	**20 – End Months N=32[a]**	**0 – End Months N=35[a]**
Total Number of Treatment-Related TEAEs	n	146	29	9	10	12	20	226
At Least One Treatment-Related TEAE	n (%)	32 (91.4)	16 (45.7)	5 (14.7)	8 (24.2)	8 (24.2)	12 (37.5)	33 (94.3)
胃腸障害	n (%)	32 (91.4)	14 (40.0)	4 (11.8)	8 (24.2)	7 (21.2)	5 (15.6)	33 (94.3)
嘔吐	n (%)	30 (85.7)	11 (31.4)	2 (5.9)	5 (15.2)	4 (12.1)	3 (9.4)	32 (91.4)
下痢	n (%)	23 (65.7)	4 (11.4)	1 (2.9)	2 (6.1)	2 (6.1)	1 (3.1)	24 (68.6)
悪心	n (%)	8 (22.9)	3 (8.6)	0	1 (3.0)	2 (6.1)	1 (3.1)	12 (34.3)
腹痛	n (%)	6 (17.1)	0	0	0	0	1 (3.1)	7 (20.0)
上腹部痛	n (%)	3 (8.6)	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.1)	4 (11.4)
便秘	n (%)	2 (5.7)	0	1 (2.9)	0	0	0	3 (8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	5 (14.3)	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	7 (21.9)	13 (37.1)
疲労	n (%)	5 (14.3)	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	0	7 (20.0)
評価不能の事象	n (%)	0	0	0	0	0	7 (21.9)	7 (20.0)
臨床検査	n (%)	8 (22.9)	0	0	0	0	1 (3.1)	9 (25.7)
体重減少	n (%)	8 (22.9)	0	0	0	0	1 (3.1)	9 (25.7)
代謝および栄養障害	n (%)	11 (31.4)	3 (8.6)	1 (2.9)	0	3 (9.1)	0	16 (45.7)
食欲減退	n (%)	11 (31.4)	3 (8.6)	1 (2.9)	0	3 (9.1)	0	16 (45.7)
神経系障害	n (%)	2 (5.7)	1 (2.9)	0	0	0	0	3 (8.6)
頭痛	n (%)	2 (5.7)	0	0	0	0	0	2 (5.7)

[a] Indicates the number of patients alive within the time period.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
If a patient experienced more than one event in a given SOC, that patient was counted once for that SOC. If a patient experienced more than one event with a given PT, that patient was counted only once for PT. TEAE were coded using MedDRA Version 22.0.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 24, Table 14.3.1.3

2.21.4.3.3.TEAE：重症度別（グレード別）

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）で、グレード 3 以上の TEAE は 13 例（37.1%）に発現した。グレード 3 の TEAE の大部分は、治験責任医師により重篤ではないと判断された。。
グレード 3 以上のほとんどの TEAE は 1 例のみに発現し、複数例に発現した TEAE は心筋梗塞 3 例（8.6%）、下痢、肺炎、高トリグリセリド血症、脳虚血が各 2 例（5.7%）であった（表 31）。

表 31　発現したグレード 3 以上の有害事象（TEAE）：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=0)	Total (N=35)
Total Number of TEAEs with CTCAE Severity ≥3	n	20	3	0	23
At Least One TEAE with CTCAE Severity ≥3	n (%)	12 (35.3)	1 (100)	0	13 (37.1)
心臓障害	n (%)	4 (11.8)	1 (100)	0	5 (14.3)
心筋梗塞	n (%)	3 (8.8)	0	0	3 (8.6)
心不全	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
心臓弁膜疾患	n (%)	0	1 (100)	0	1 (2.9)
眼障害	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
虹彩炎	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
胃腸障害	n (%)	3 (8.8)	0	0	3 (8.6)
下痢	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
腹痛	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
下部消化管出血	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	0	1 (100)	0	1 (2.9)
死亡	n (%)	0	1 (100)	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	n (%)	1 (2.9)	1 (100)	0	2 (5.7)
肺炎	n (%)	1 (2.9)	1 (100)	0	2 (5.7)
代謝および栄養障害	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
高トリグリセリド血症	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
高血糖	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
神経系障害	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
脳虚血	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
痙攣発作	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
血管障害	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
血腫	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event
Notes: TEAEs were coded using MedDRA Version 22.0. TEAE were graded using CTCAE Version 3.0.
If a patient experienced more than one event in a given SOC, that patient was counted once for that SOC.
If a patient experienced more than one event with a given PT, that patient was counted only once for that PT.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 25, Table 14.3.1.5

2.21.4.4. 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

（死亡及び重篤な有害事象の詳細［経過］は、09-06-0298 試験 CSR 12.3.2）

ロナファルニブを投与した 16 例が治験期間中に死亡した。その内訳は、第 1 群（3 剤併用投与）6 例、第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）6 例、第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）4 例であった。また、第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）の 1 例は治験終了から 2.5 年後に死亡した。
各治験時期の死因は、以下のとおりであった。

- 第 1 群（3 剤併用投与）：心筋梗塞 2 例、CTCAE で分類されない（NOS）死亡 2 例、血腫（硬膜外血腫）、肺炎　各 1 例
- 第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）：心筋梗塞 3 例、NOS の死亡 4 例（TEAE による死亡が 3 例、TEAE によらない死亡が 1 例［治験終了から 2.5 年後に死亡］）
- 第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）：心筋梗塞 2 例、心不全、NOS の死亡　各 1 例

死亡した 16 例のうち、治験責任医師により治験薬との関連ありと判定された TEAE はなかった。なお、虚血性心疾患は、HGPS 患者の最も一般的な死因であると報告されている（Silvera et al., 2013[3]）。

第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）では、重篤な有害事象は 12 例（34.3%）に 16 件発現したが、治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象はなかった（表 32）。複数例に発現した重篤な有害事象は、心筋梗塞 3 例、肺炎及び脳虚血が各 2 例であった。

なお、第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）では、治験薬の減量に至った TEAE が 2 例、治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例に発現した（09-06-0298 試験 CSR Table 14.3.2.2）。

[3] Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, et al. Imaging characteristic of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34: 1091-1097.

表 32　治験薬投与中に発現した重篤な有害事象：第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Classic HGPS (N=34)	Non-Classic HGPS (N=1)	PL (N=0)	Total (N=35)
Total Number of Serious TEAEs	n	14	2	0	16
At Least One Serious TEAE	n (%)	11 (32.4)	1 (100)	0	12 (34.3)
心臓障害	n (%)	4 (11.8)	0	0	4 (11.4)
心筋梗塞	n (%)	3 (8.8)	0	0	3 (8.6)
心不全	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
眼障害	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
虹彩炎	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
胃腸障害	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
口内炎	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	0	1 (100)	0	1 (2.9)
死亡	n (%)	0	1 (100)	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	n (%)	2 (5.9)	1 (100)	0	3 (8.6)
肺炎	n (%)	1 (2.9)	1 (100)	0	2 (5.7)
上気道感染	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
臨床検査	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
出血時間延長	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
神経系障害	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
脳虚血	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
血管障害	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
血腫	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)

PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Note: If a patient experienced more than one event in a given SOC or PT, that patient was counted once for that SOC or PT. TEAEs were coded using MedDRA Version 22.0.
Source: Study 09-06-0298 CSR Table 26, Table 14.3.1.6

2.21.4.5. 臨床検査値、バイタルサイン、心電図

臨床的に意義のある臨床検査値及びバイタルサインの異常変動は、第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）でほとんど認められず、全般的に一過性の変動であった。

QTc 延長が多くの被験者（第 2 群［ProLon2］のみで評価）で観察されたが、臨床的な相関はみられなかった。

2.21.5. まとめ

HGPS 及び PL の小児患者の治療に際し、ロナファルニブは安全かつ良好な忍容性を示した。また、心血管系機能のマーカーである PWV_{cf} は将来の心血管系イベントリスクの予後因子として知られているが、（3 剤併用投与ではなく）ロナファルニブを単剤投与することにより、臨床的に意義のある PWV_{cf} の改善がみられた。体重増加、骨の強度及び剛性もロナファルニブを単剤投与することにより改善した。

2.21.6. 安全性に関する追加情報（第 1 群（3 剤併用投与群、単剤継続投与群））

2.21.6.1. 治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）

2.21.6.1.1.第 1 群　3 剤併用投与群

3 剤併用投与群では 1414 例の有害事象と 33 例の SAE が報告されている (CSR addendum Table 14.3.1.1) 。試験期間中、47 例 (100%) 全員が 1 回以上の有害事象を発現し、45/47 (95.7%) が治験薬と関連のある有害事象（TRAE）を 1 回以上発現した。合計 28/47 (59.6%) の患者が CTCAE グレード 3 以上の有害事象を発現した。20 例 (42.6%) の患者が 1 回以上の SAE を発現し、1 例 (2.1%) の患者が治療関連の SAE (ゾレドロン酸) を発現した。1 例 (2.1%) の患者が試験治療の中止につながる TRAE を発現した。

2.21.6.1.2.　第 1 群　単剤継続投与群

単剤継続投与群では、210件の有害事象と30件のSAEが報告された (CSR addendum Table 14.3.1.1) 。試験期間中、36例 (100%) 全例が1回以上の有害事象を発現し、16/36 (44.4%) が1回以上の治験薬と関連のある有害事象を経験した。合計22/36 (61.1%) の患者がCTCAEグレード3以上のTEAEを経験した。15 (41.7%) の患者が1件以上のSAEを発現した。治験薬投与の中止に至った治験薬と関連のあるSAEまたは有害事象を発現した患者はいなかった。
有害事象は、リスト 16.2.7 の MedDRA バージョン 22.0 の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) によって示されている。SOC/PT 別の患者数と割合による要約は、CSR addendum Table14.3.1.2 に示されている。SOC、PT、期間別の治療関連の TEAE の要約は、CSR addendum Table 14.3.1.3 に示されている。SOC 及び PT で Grade 3 以上の有害事象の要約は、CSR addendum Table 14.3.1.4 に記載されている。

2.21.6.2. 有害事象の頻度

2.21.6.2.1.第 1 群　3 剤併用投与群

最も頻度の高かった有害事象 (安全性母集団の 50%以上) は、頭痛 (78.7%) 、下痢 (76.6%) 、嘔吐 (66.0%) 、上気道感染 (61.7%) 、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇 (55.3%) 、疲労 (53.2%) 、発熱 (53.2%) であった (CSR addendum Table 14.3.1.2) 。

2.21.6.2.2.　第 1 群　単剤継続投与群

100%の患者が 1 回以上の有害事象を発現したが、各 PT の TEAE の頻度は 1 群:3 剤併用投与療法よりも低く、20%以上の患者で発生した PT は 2 回 (関節脱臼 [33.3%] 、嘔吐 [25.0%]) のみであった (CSR addendum Table 14.3.1.2) 。

2.21.6.3. 治験薬と関連のある有害事象（TRAE）

2.21.6.3.1.第 1 群　3 剤併用群

45/47 (95.7%) の患者で328件の治験薬と関連のある有害事象（TRAE）が発現した。全体で最も頻度の高いTRAEは、下痢 (57.4%) 、嘔吐 (42.6%) 、疲労 (40.4%) 、食欲減退 (34.0%) 、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加 (31.9%) 、悪心 (29.8%) 、および発熱 (25.5%) であった (CSR addendum Table 14.3.1.3) 。
一般に、TRAE の大部分は最初の 4 箇月以内に発生し、TRAE による治療の 4 箇月から 8 箇月の間に、治療期間が長くなるにつれて減少した。さらに、研究が 60 箇月まで続いたため、研究終了までの 20 箇月間に、より多くの TRAE が報告された。この期間は、他の 4 箇月間隔よりも期間が長かったため、より多くの TRAE が報告された可能性が高い。

2.21.6.3.2.第 1 群　単剤継続投与群

単剤継続投与群では、3剤併用投与群よりもTRAE (および有害事象全体) が少なかった。16/36 (44.4%) の患者で合計51のTRAEがあった。全体で最も頻度の高いTRAEは嘔吐 (22.2%) 、下痢 (19.4%) 、ALT増加 (13.9%) 、AST増加 (13.9%) であった (CSR addendum Table 14.3.1.3) 。
3 剤併用群と同様に、TRAE の大部分は最初の 4 箇月以内に発生し、TRAE による治療の 4 箇月から 8 箇月の間に、治療期間が長くなるにつれて減少した。さらに、研究が 36 箇月まで続いたため、研究終了までの 20 箇月間に報告された TRAE の件数はより多かった。繰り返しになるが、これはこの期間の長さが長くなったためである可能性が高い。

2.21.6.4. 有害事象（重症度別）

2.21.6.4.1.　第 1 群　3 剤併用群

28 例 (59.6%) がグレード 3 以上と評価された TEAE が 1 回以上あり、CTCAE の重症度がグレード 3 以上の TEAE が 73 回あった。グレード 3 の事象の大部分は治験責任医師により SAE に分類されなかった。複数の患者でグレード 3 以上の TEAE を発現した患者は、ALT 増加 5 例 (10.6%) 、脳虚血 4 例 (8.5%) 、下痢、低カルシウム血症、関節脱臼、心筋梗塞、肺炎各 3 例 (6.4%) 、事故、疲労、骨折、頭痛、血腫、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、発熱、トロポニン T 上昇、嘔吐各 2 例 (4.3%) であった（CSR addendum Table 14.3.1.4) 。

2.21.6.4.2.第 1 群　単剤継続投与群

22 例 (61.1%) の患者がグレード 3 以上と評価された有害事象が 1 つ以上あり、CTCAE 重症度がグレード 3 以上の有害事象が 41 例にみられた。グレード 3 のイベントの大半は治験責任医師によって SAE と判断されなかった。複数の患者でグレード 3 以上の有害事象を経験したのは、関節脱臼 8 例 (22.2%) 、心筋梗塞 5 例 (13.9%) 、ALT 上昇、心臓弁膜症、角膜炎各 2 例 (5.6%) であった（CSR addendum Table 14.3.1.4) 。

2.21.6.5. 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重大な有害事象

死亡に至った全有害事象を CSR addendum Table 14.3.2.3 に示す。重篤な有害事象を CSR addendum Table 14.3.1.6 に、用量変更・投与中止に至った有害事象を CSR addendum Table 14.3.2.2 に記載した。

2.21.6.5.1.死亡

最終的に、総括報告書で報告された死亡者数に変更はなかった。このCSR addendumの一部とし

て、死亡の内容をより詳細にするために、いくつかのマイナーな更新が行われた（CSR addendum 14.3.2.3）。
第 1 群の 3 剤併用投与療法（患者の[redacted],[redacted],[redacted]）における死亡のうち 3 例のシステム臓器クラス（SOC）と PT が、「傷害、中毒および処置の合併症」から 「死」 の PT と 「事故」 の PT に改訂された。また、第 1 群の 3 剤併用投与療法の患者[redacted] については、イベントの開始日が死亡日である 初回投与後1327日*から、死亡に至った最初のイベント（不慮の転倒による頭部外傷後の血腫）が発生した日付である 初回投与後1084日*に改訂され、このイベント後に薬剤が中止されたことが明確にされた（CSR addendum 09-06-0298 Section 12.3.2.1.1.1 の患者[redacted] に関する説明を参照）。

2.21.6.5.2.その他の重篤な有害事象

2.21.6.5.2.1.　第 1 群 3 剤併用群

20 例 (42.6%) が 1 回以上の SAE を経験し、合計 33 回の SAE を発現した。1 例以上の患者に発生した SAE には、脳虚血、関節脱臼 (各 4 人 [8.5%] 人) 、事故、頭痛、血腫、高血圧、心筋梗塞、肺炎 (各 2 人 [4.3%] 人) などがあった（CSR addendum Table 14.3.1.6、Table 14.3.2.1)。

2.21.6.5.2.2.　第 1 群 単剤継続投与群

15 例 (41.7%) が 1 回以上の SAE を経験し、合計 30 回の SAE を経験した。1 例以上の患者に発生した SAE には、関節脱臼 (6 人 [16.7%]) と心筋梗塞 (5 人 [13.9%]) が含まれていた（CSR addendum Table 14.3.1.6、Table 14.3.2.1)。

2.21.6.5.3.治験薬と関連のある重篤な有害事象

いずれの SAE も、治験責任医師により、ロナファルニブと関連すると判断されたものはなかった（CSR addendum Table 14.3.1.7)。

2.21.6.5.3.1.　第 1 群 3 剤併用群

1 例 (2.1%) が 3 剤いずれかと関連する SAE を経験した（CSR addendum Table 14.3.1.7）が、治験責任医師によりゾレドロン酸と関連があると判断された。

2.21.6.5.3.2.　第 1 群 単剤継続投与群

治験薬に関連した SAE は認められなかった（CSR addendum Table 14.3.1.7)。

2.21.6.5.4.その他の重大な有害事象

2.21.6.5.4.1.　第 1 群 3 剤併用群

3 例に投与量の減量に至った有害事象が認められ、うち 1 例は投与中止につながる有害事象が認められた（CSR addendum Table 14.3.2.2)。投与量の減少につながる有害事象は SAE ではなく、ALT および AST の上昇（患者の[redacted] と [redacted]）（両患者のイベントはいずれも 3 剤いずれかに関連すると考えられた)、悪心、腹痛、疲労 （すべての事象は 3 剤いずれかに関連すると考えられた）（患者[redacted]）であった。薬剤の中止につながった有害事象は血腫による致死的な SAE であり、治療に関連するとは考えられなかった（患者[redacted])。

2.21.6.5.4.2.　第 1 群 単剤継続投与群

投与量の減量や投与中止に至った有害事象は認められなかった（CSR addendum Table 14.3.2.2）。

2.21.6.6. 結論

3剤併用投与群において忍容性は良好であった。3剤併用投与群では、3例のみが投与量の減量を必要とし、1例は有害事象により投与を中止した。
単剤継続投与群では、減量または投与中止に至った有害事象を発現した患者はいなかった。
これは第2群/（ProLon 2）でみられたものと同等であり、2例の患者が投与量の減量につながった有害事象を有し、3例の患者が投与中止につながった有害事象を発現した。
3剤併用投与群での有害事象の件数は1414件であり、第2群の単剤継続投与群の210 件、第2群（ProLon 2）の491 件よりも、多かった。
しかし、第2群/（ProLon 2）と比較して、第1群の3剤併用投与群と1群の3単剤継続投与群では、同程度の割合の患者が少なくとも1回の有害事象を発現した（第1群の患者の100%対第2群/（ProLon 2）の患者の97.1%）。
さらに、全群で同程度の割合の患者が少なくとも1回のSAEを経験した。
（第1群3剤併用投与群：20/47 [42.6%] 、第1群単剤継続投与群15/36 [41.7%] 、第2群（ProLon2 群）12/35 [34.3%]）。
第1群の3剤併用投与群において最も発現頻度の高かった有害事象は、 頭痛（78.7%）、下痢（76.6%）、嘔吐（66.0%）、上気道感染（61.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加（55.3%）、疲労（53.2%）、発熱（53.2%））であり、第2群（ProLon 2）で報告されたものと概ね同様であった（嘔吐（94.3%）、下痢（71.4%）、頭痛および食欲減退 （それぞれ54.3%））。
しかし、第 1 群の 3 剤併用投与群では、頭痛（78.7%対 54.3%）、上気道感染（61.7%対 40%）、AST および ALT の上昇（約 50%対 0%）、発熱（50%対 5.7%）、眼障害（40.4%対 14.3%）、関節脱臼（27.7%対 5.7%）、高マグネシウム血症（40.4%対 0%）、低ナトリウム血症（25.5%対 0%）であり、第 2 群（ProLon 2）と比較して割合が高かった。全体的に、これらの有害事象は、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た。

CTCAE基準でグレード3以上の有害事象を発現した患者の割合は、第1群の3剤併用投与群及び第1群の単剤継続投与群の方が、第2群（ProLon 2）より高かった(患者の約60%対37.1%)。
一般的に、SOC毎で、CTCAE グレード3以上の有害事象の頻度は低かった。しかし、調査では、CTCAEグレード3以上の有害事象の件数が多く、第2群（ProLon 2）と比較して第1群の3剤併用投与群ではASTが、第1群の単剤継続投与群では関節脱臼が増加し、また、第1群の3剤併用投与群及び第1群の単剤継続投与群では、第2群（ProLon 2）と比較して関節脱臼が特に増加していた。第1群の単剤継続投与群では、第1群3剤併用投与群 (45/47、95.7%)または第2群（ProLon 2）（33/35、94.3%）よりも有害事象を発現した患者の割合が少なかった（16/36、44.4%）。
すべてのグループにおいて、発現頻度の高かった有害事象は胃腸障害であったが、3剤併用投与群および単剤継続投与群で最も頻度の高い有害事象の発生率は、第2群（ProLon 2）よりも低く、嘔吐 (91.4%) 、下痢 (68.6%) 、食欲減退 (45.7%) 、吐き気 (34.3%) 、体重減少 (25.7%) の有害事象が最も多かった。
第1群 3剤併用投与群および第1群の単剤継続投与群では、ほとんどの患者で有害事象の頻度が時間の経過とともに減少した。また、ロナファルニブと関連のあるSAEは認められなかった。

2.22. 観察コホート生存試験

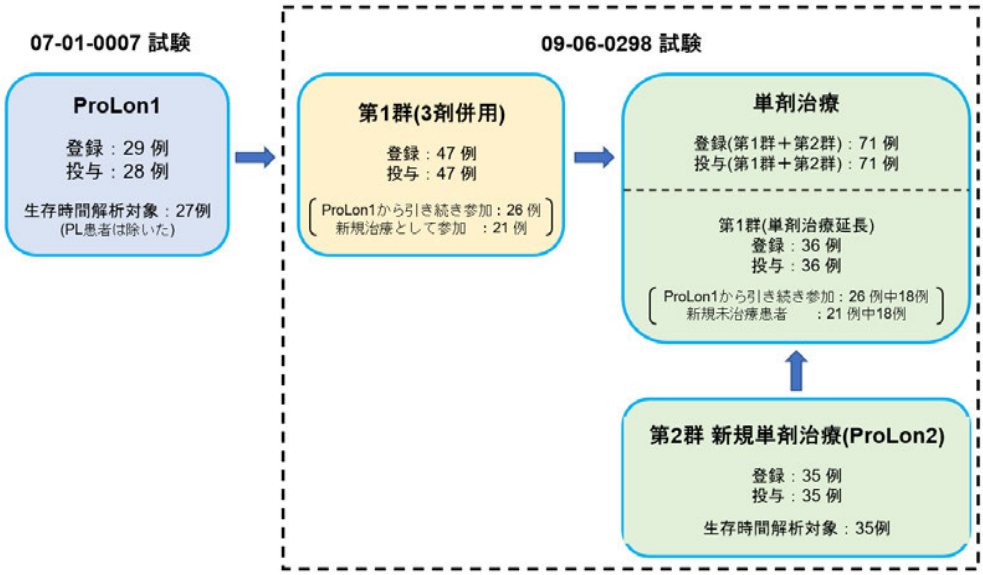
報告書の標題：
観察コホート生存試験：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者を対象としたロナファルニブ投与データ併合解析の成績

An Observational Cohort Survival Study: Results from a Pooled Analysis of Lonafarnib Treatment in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome

研究背景：
ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）やプロジェロイド・ラミノパチー（PL）の病態進展に対し、ロナファルニブ（蛋白質ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤）は有意な生存ベネフィットと治療効果を示す唯一の化合物である。

HGPS患者及びPL患者に対するロナファルニブの臨床的有効性と安全性は、2つの第II相試験の4つのパートで評価されている。最初の第II相試験（07-01-0007試験［ProLon1］）は、HGPS患者又はPL患者を対象にロナファルニブの有効性及び安全性を評価した単群オープンラベル試験であり、被験者にロナファルニブを2年以上投与した。07-01-0007試験終了後、被験者は別の第II相試験（09-06-0298試験［3剤併用投与：ロナファルニブ＋プラバスタチン＋ゾレドロン酸］）に移行でき、3剤併用投与の対象はProLon1の被験者集団と薬物治療歴のない新たな患者集団で構成された（09-06-0298試験の第1群）。3剤併用投与とロナファルニブ単剤投与を比較した結果、3剤併用投与によるベネフィットの向上は認められなかったことから、09-06-0298試験のデザインを修正し（プラバスタチンとゾレドロン酸の投与を中止）、被験者はロナファルニブ単剤継続投与に移行した（ロナファルニブ投与を継続）。更に、09-06-0298試験に薬物治療歴のない新たな患者集団を追加した（09-06-0298試験の第2群［ProLon2］）。試験間の被験者の流れを図 26 に示す。

図 26　ロナファルニブ試験間の被験者の流れ



Source: Survival Analysis Report Figure 1

本研究は、07-01-0007試験（N = 27［ProLon1］）と09-06-0298試験のロナファルニブ単剤継続投与第2群（N = 35［ProLon2］）の被験者データ（治療コホート）に基づき、ロナファルニブ単剤を投与された被験者（HGPS患者）から得られた死亡／生存に関するデータを後ろ向きに解析し

た。HGPSは他に適切な治療法がなく、従来早期に死亡する疾患であり、当該疾患を対象とした臨床試験で無治療の群を設定することは非倫理的であったため、上述した各臨床試験では比較対照群を設定しなかった。

したがって、本研究では、自然経過データを有する別の未治療患者をマッチングさせて対照（未治療コホート）とし、全ての死因による死亡を解析し、その結果（死亡までの時間［生存期間］、死亡率、死亡の相対リスクの解析結果を含む。）を本報告書に詳述した。

本研究の概要

目的：

HGPS小児患者での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する。

1)　主要目的

ProLon1とProLon2の被験者集団を併合解析し、ロナファルニブ単剤投与とHGPS患者の生存期間延長との関連性を評価する。

2)　副次目的

- ProLon1とProLon2の被験者集団を併合解析し、ロナファルニブ単剤投与と全死因死亡率低下との関連性を評価する。
- ProLon1とProLon2の被験者集団を併合解析し、ロナファルニブ単剤投与と患者-時間で調整した全死因死亡の相対リスク減少との関連性を評価する。

方法：

07-01-0007試験、09-06-0298試験の方法は2.20、2.21、参照。

1)　対照群の選択を含む研究デザインに関する考察

当該疾患は遺伝性で極めてまれな特徴を有し、患者の地理的分布が多様であることを考慮すると、適切な検出力を有し、かつ適切な対照群を設定した前向きな無作為化盲検試験の実施は不可能であった。したがって、当該生存期間観察コホート研究を計画し、主要評価項目である患者の生存期間を比較するため、2つの臨床試験（07-01-0007試験及び09-06-0298試験）の被験者データをヒストリカルコントロールとマッチングさせることとした。ロナファルニブ投与開始時の年齢、性別、大陸（居住地域）の因子で被験者データをマッチングさせ、以下のように比較した。

プロジェリア研究財団（PRF）の国際プロジェリア疾患登録システムを用いて、薬物治療歴のない196例を未治療コホートとした。発表された科学論文やニュース記事、一般公開データベースなどを用いて、対象患者と関連するデータを特定した。最小限の組入れ基準は、臨床専門医が確定したHGPS表現型と、生存年齢又は死亡した年齢に関する情報とし、追加データとして性別、大陸（居住地域）、死因、遺伝子型（入手可能な場合）などを収集し、出生年は1976～2015年とした。特定した196例のうち、以下の症例を除外した。

- 薬物治療歴のない患者で09-06-0298試験（3剤併用投与）に組み入れられた後、ロナファルニブ単剤継続投与に移行した16例
- 09-06-0298試験（3剤併用投与）組入れ時に打ち切りとなり、後に3剤併用投与された2例
- 病気により渡航不可の2例（NHID[redacted]、NHID[redacted]）
- 治療コホートでのロナファルニブ投与開始時の最小年齢よりも若くして死亡又は打ち切りとなった3例（NHID[redacted]、NHID[redacted]、NHID[redacted]）

したがって、生存時間解析に用いる未治療コホートは薬物治療歴のない173例を対象とした。更に、この対象から治療コホートと同時期（1991年以降の出生［ProLon1、ProLon2の被験者の最も古い出生年と一致］）に出生した81例を同定し、ProLon1、ProLon2のマッチングコントロールとした。なお、両コホートともに、追跡データカットオフ日を2019年6月1日とした。

2) **可能性のあるバイアスと最小化**

患者集団に影響を及ぼす（特に両コホート間の比較に影響を及ぼす）可能性のあるバイアスとして以下を特定した。

a) 2つの臨床試験（07-01-0007試験及び09-06-0298試験）では、ボストンへの定期的な渡航（来院）を規定したため、治療コホートは未治療コホート（生存中又は死亡した未治療例）よりも健康な患者集団の可能性がある。

b) 当該患者の居住する医療環境は多様（25ヵ国）であるが、2つの臨床試験に組み入れられた被験者（治療コホート）は、より高度な医療水準を有する国に居住する。そのため、治療コホートが生存時間解析に有利な状況にあると考えられる。

c) 治療コホート（07-01-0007試験ProLon1及び09-06-0298試験ProLon2）と未治療コホート間の組入れ基準の相違（例：変異の有無など）により、予想外のバイアスが生じる可能性がある。

両コホートの選択バイアスは、以下のように最小化した。

- 両コホート間で異なる組入れ基準は「変異の有無」のみであった。治療コホートの100%、未治療コホートの43.7%で変異の状態が確認されていたため、生存時間解析を実施した結果、変異の有無は患者の生存率に影響を及ぼさないことが確認された（なお、両コホート間の組入れ基準の相違が母集団バイアスをもたらすことはない）。
- 民族、人種、性別などの人口統計学的特性に関係なく、HGPSは生存する2,000万人に1人の割合で発症するため、治療コホートにバイアスが生じる可能性は極めて低い。
- 世界で生存が確認されているHGPS小児患者は125名（2019年8月現在、PRF）であり、このうち50%超がProLon1とProLon2に含まれる。現在世界で判明しているHGPS患者の50%超がロナファルニブ研究に含まれるため、治療コホートが当該疾患の重症度範囲を示す可能性が高い。
- 個人の経済状況や他のロジスティック上の障害が治療コホートにバイアスを及ぼさないよう、当該研究では対策を講じた。PRFは当該研究に関わる全ての費用（ボストン小児病院への規定来院時の飛行機代や宿泊費など）を負担し、ボストン小児病院を介して全ての対症療法を無償提供した。当該研究に組み入れられた患者の経済状況を公平にし、個人の経済的手段に関連する可能性のあるバイアスを排除した。更に、PRFは通訳手配、パスポート取得、旅行手配など、研究参加へのロジスティック上の障害を最小限に抑えた。
- ProLon1とProLon2の組入れ時には、生存が確認されたHGPS小児患者全員に参加する機会が与えられた。ProLon1とProLon2では重症度に関わる除外基準を設定しなかったため、疾患の様々な重症度を示す小児患者が参加可能であった。したがって、より健康な可能性のある治療コホートに関連する系統的バイアスを最小化した。
- 参加する機会を与えられたHGPS小児患者のうち、渡航の厳しさや健康状態の悪化により参加を辞退したのは2例のみであった。その結果、広範な病態進展を示す患者が治療コホートに含まれた可能性が高い。更に、渡航できなかった2例を有効性解析に用いたマッチングコントロール（同時期の未治療コホートマッチング・プール）から除外した。
- 年齢のみが生存の予後変数であることは知られている。ProLon1とProLon2では組入れに影響を及ぼす年齢制限を設定しなかった。HGPSの平均寿命が14.5歳であることを考慮すると、ProLon1やProLon2に組入れられた被験者は年齢範囲が幅広く、ロナファルニブ投与開始時の年齢に関連するバイアスの可能性を最小化した。
- 最後に、年齢、性別、大陸（居住地域）など重要な因子で治療例とマッチングするように、未治療例をランダムに選択し、既知及び未知の潜在的バイアスを更に最小化した。

3) **マッチング法**

治療コホート（ProLon1及びProLon2）と未治療コホートを比較・解析する前に、以下に示す潜在的な交絡をコントロールするため、各治療例と未治療例を性別、居住地域（大陸［可能な場合］）でマッチングさせた。62例中15例は大陸（居住地域）でマッチングできなかったため、

マッチングに性別のみを用いた。

a)　**主要なマッチング法（未治療例のランダム割当て）**

マッチングできていない治療例は、ロナファルニブ投与開始時の年齢で降順に並び替えた一覧を作成し、この一覧の最初の治療例に対し、ロナファルニブ投与開始時と同一年齢で生存し、同じ性別、同じ大陸（居住地域）である全ての未治療例をペア候補として同定した。この未治療例ペア候補集団からランダムに選択した1例をマッチングペアとし、残りの治療例とのマッチングには使用不可とした。マッチングペアの追跡は、治療例のロナファルニブ投与開始時の年齢から開始した（Li et al [2014][4] が報告したマッチング手法と類似）。なお、上述のランダム選択は以下のとおりとした：未治療例ペア候補集団に0～1のランダム変数を割り当て、最小変数値の候補を治療例とのマッチングペアとして選択した。このマッチング手法を全ての解析対象集団に適用した。

【大陸（居住地域）の代替変数（感度分析時）】

大陸（居住地域）の代替変数は、性別と組み合わせて主要なマッチング法で用いた。

- 5歳未満の患者の死亡率
- 平均寿命
- 一人あたりの現在の医療費
- 国内総生産に対する現在の医療費の割合（%）

これらの変数は、治療例と未治療例が居住する全ての大陸（居住地域）で、一般的な医療環境として入手可能な最善の代替変数であることから選択した。使用するデータは均質な方法で得られ、単一の情報源で集計し、信頼性の高い大陸（居住地域）別比較が担保される。上記の変数は、世界保健機関のデータベース（Global Health Observatory Data Repository, 2016[5]）を参照しており、データベース内には2000～2016年の上記変数のデータが存在する（5歳未満の患者の死亡率は、1990年からのデータが利用可能）。各症例には出生年に基づく基準値を割り当て、出生年がデータ利用可能な最小年以前又は最大年以降の症例には、出生年に最も近い年の基準値を割り当てた。例えば、出生年が2016年以降の場合、最大年は2016年であり各症例の出身国の直近のデータを用いた。各症例に基準値を割り当てた後、4つの変数ごとに五分位に割り付けた。大陸（居住地域）ではなく五分位とした以外は、主要なマッチング法と同様とした。すなわち、これらのマッチングで、大陸（居住地域）ではなく代替変数を利用した層別化は、主要な解析対象集団（CITT1_2）での主要なマッチング法（ランダム割当て）を用いる解析時のみ考慮した。

b)　**代替マッチング法（ティッピングポイント・マッチング法）**

以下の5つの代替マッチング法は、意図的にロナファルニブにバイアスが生じるようデザインされ、マッチングする未治療例の選択に関する生存時間解析の頑健性を検討するために用いた。代替マッチング法は「ロナファルニブに対するバイアスレベルが低い→最も大きい」の順とし、いずれの代替マッチング法（1～5）も主要な解析対象集団（CITT1_2）のみに用いた。

主要な解析対象集団（CITT1_2）のみを用いる主要評価項目、主な副次評価項目の解析には、以下のマッチング法を用いてバイアスを増加させ、ロナファルニブ単剤投与による生存ベネフィットの統計学的有意差がどの時点で認められなくなるかを検討した；この解析は転換点（ティッピングポイント）解析と類似しており、主要な解析結果の頑健性を示すために用いた。

[4] Li Y, Schaubel DE, He K. Matching methods for obtaining survival functions to estimate the effect of a time-dependent treatment. Stat Biosci. 2014;6 (1):105-126.
[5] World Health Organization [Internet]. Global Health Observatory data repository. [2016]. Available from http://apps.who.int/gho/data/node.main

【ティッピングポイント・マッチング法1：中央値（50パーセンタイル）固定】
マッチング法1は、新薬承認申請（NDA）前の協議で米国食品医薬品局（FDA）と合意し採用した。当該手法は、マッチングできていない治療例をロナファルニブ投与開始時の年齢で降順に並べ替えた一覧を作成し、この一覧の最初の治療例に対し、ロナファルニブ投与開始時と同一年齢で生存し、同じ性別、同じ大陸（居住地域）である未治療例の全てのペア候補を同定した。このマッチング法ではランダム変数を用いず、上記の未治療例ペア候補集団を最後に判明した年齢で降順に並べ替え、未治療例ペア候補集団全体で年齢が中央値（50パーセンタイル）の1例（候補が2例該当する場合は年上の方）をマッチングペアとし、残りの治療例とのマッチングには使用不可とした。

【ティッピングポイント・マッチング法2：75パーセンタイル固定】
マッチング法2は、上述のマッチング法1と同様の経緯で採用し、同様の手法を用いて、未治療例ペア候補全体で年齢が75パーセンタイルの1例（候補が2例該当する場合は年上の方）をマッチングペアとし、残りの治療例とのマッチングには使用不可とした。

【ティッピングポイント・マッチング法3：100パーセンタイル固定】
マッチング法3は、上述のマッチング法1と同様の経緯で採用し、同様の手法を用いて、未治療例ペア候補全体で年齢が100パーセンタイルの1例をマッチングペアとし、残りの治療例とのマッチングには使用不可とした。

【ティッピングポイント・マッチング法4：未治療例の上位50パーセンタイルのランダム割当て】
マッチング法4は、NDA前の協議でFDAが推奨した手法であり、上述のマッチング法1と同様の手法を用いて、未治療例の全てのペア候補を同定した。その後、最後に判明した年齢で降順に並べ替え、未治療例ペア候補全体の上位50パーセンタイル（50%超）をマッチングペアとした。残りの未治療例ペア候補集団に0～1のランダム変数を割り当て、最小変数値の候補を治療例とのマッチングペアとし、残りの治療例とのマッチングには使用不可とした。

【ティッピングポイント・マッチング法5：最も好ましくないマッチング】
マッチング法5は、未治療コホートで年齢の高い患者を捕捉する手法であり、生存又は打ち切りの全ての未治療例を強制的に選択した後、未治療コホートで年齢の高い患者を全てマッチングした。この最も好ましくないマッチング法は、特に未治療コホートを優遇することを意図し、この手法でロナファルニブが統計学的に有意差を示すには非常にハードルが高かった。生存する全ての未治療例をマッチングした後、死亡した年齢の高い患者を残りの未治療例ペア候補集団とし、各治療例にマッチングペアを設定した。

- ロナファルニブ投与開始時の年齢で並び替え、最も年齢の高い治療例から順にマッチングした。
- 同時期に出生し、生存又は打ち切りの未治療例を年齢の高い順に並び替え、その部分集団を性別、大陸（居住地域）で治療例とマッチングした。
- ペアがいない場合、大陸（居住地域）を削除し一致条件を緩和した。
- ペアがいない場合、同時期に出生したが既に死亡した未治療例を年齢の高い順に並び替え、その部分集団を、性別、大陸（居住地域）で治療例とマッチングした。

このマッチング法ではランダム変数を用いず、並び替えた一覧の最初の候補から順にマッチングした。他のマッチング法と同様に、未治療例がマッチングできた場合、未治療例ペア候補集団から除外した（残りの治療例とのマッチングに使用不可）。また、治療コホートでのロナファルニブ投与開始時の最小年齢より若くして死亡又は打ち切りとなった未治療例をマッチングから除外した（主要な解析対象集団では、3例をマッチングから除外した）。

解析対象被験者数：
- 治療コホート：計62例（07-01-0007試験［ProLon1］：27例、09-06-0298試験の第2群［ProLon2］：35例）
- 未治療コホート：未治療例全体196例、マッチングコントロール全体173例、同時期マッチングコントロール81例

解析から除外したHGPS患者はいなかった。また、PLの遺伝子型を有する4例を評価から除外し、解析データセットに含めなかった：
- 07-01-0007試験の1例（ID[redacted]）
- 09-06-0298試験（第1群）の薬物治療歴のない3例（ID[redacted]、ID[redacted]、ID[redacted]）

主要な組入れ基準：
未治療コホートへの組入れ基準は以下のとおりとした：

1. HGPSの臨床診断か遺伝学的診断（又は両方）
2. 出生日及び死亡日に関するデータが入手可能
3. 上記のいずれかが欠落している場合：
- 死亡時の年齢
- 又は2018年1月1日時点の生存状況が判明

治療コホートへの組入れ基準は、「ProLon1（07-01-0007試験）又はProLon2（09-06-0298試験）に組み入れられた被験者」とした（図 26参照）。

除外基準は、「プロジェリンを産生しないPL患者」とした。

評価基準：
主要評価項目：データカットオフ日*までの死亡までの時間（生存期間）
副次評価項目：
- データカットオフ日*までの全死亡率
- データカットオフ日*までの患者-時間で調整した全死亡の相対リスク

*いずれもデータカットオフ日を2019年6月1日とした。

解析対象に適格な全死因死亡は、全ての死亡の一部とした。ProLon1、ProLon2ともに、09-06-0298試験の3剤併用投与又は000017505試験のロナファルニブ+ Everolimus併用期（図 26参照）の投与開始前の死亡（ロナファルニブ単剤の最終投与日以降の死亡を含む）を解析適格例とした。
なお、09-06-0298試験のロナファルニブ単剤継続投与の完了例は、ロナファルニブ + Everolimusを併用する第II相オープンラベル試験（000017505試験）への組入れを可能とした（当該試験は現在継続中）。

解析対象に不適格とした死亡例は、以下のとおりとした。
- 治療コホートでのロナファルニブ投与開始時の最小年齢より若くして死亡した未治療例は解析不適格例として除外し、その他の全ての死亡例を解析適格例とした。
- ProLon1の治療例のうち、09-06-0298試験で3剤併用投与開始後の死亡例は解析不適格例とし、3剤併用投与開始時の打ち切り例とした。
- ProLon2の治療例のうち、000017505試験でロナファルニブ+ Everolimus併用開始後の死亡例は解析不適格例とし、ロナファルニブ + Everolimus併用開始時の打ち切り例とした。
- 薬物治療歴がなく09-06-0298試験に新たに組み入れられた治療例のうち、3剤併用投与開始後の死亡例は解析不適格例とした。

【追跡最長期間】
追跡最長期間は「治療コホートでのロナファルニブ投与開始時の年齢から3年まで」とし、両コホートはその時点で打ち切りとした。ロナファルニブ投与開始時の年齢から3年より前のイベント発生例に対しては各イベント発生時刻を用い、3年より後のイベント発生例に対しては3年後の時点で打ち切りとした。これを主要な打ち切り法とした。

イベント発生による追跡最長期間は以下のとおりとした。
- ProLon1の治療例：3剤併用投与開始時の年齢（又は日付）、追跡不能となった年齢（又は日付）、死亡した年齢（又は日付）、又は2019年6月1日、のいずれか早い日まで
- ProLon2の治療例：ロナファルニブ+ Everolimus併用開始時の年齢（又は日付）、追跡不能となった年齢（又は日付）、死亡した年齢（又は日付）、又は2019年6月1日、のいずれか早い日まで
- 未治療コホート：追跡不能となった年齢（又は日付）、死亡した年齢（又は日付）、又は2019年6月1日、のいずれか早い日まで

また、両コホートを生存している最後の年齢で打ち切りとする補助的な打ち切り法も用い、この場合は全ての死亡を考慮し、主要な解析対象集団（CITT1_2）のみに用いた。

解析方法：
【解析データセット】
未治療コホートは、PRFの国際プロジェリア疾患登録システムからロナファルニブ未治療196例を特定し、計173例の未治療例を解析に含めた。後述の各解析対象集団の中で、両コホートを比較する解析では、特に規定がない限り、全ての治療例とマッチングした未治療例の集団を用いた。各マッチング法を各解析対象集団に適用し、同時期に出生した未治療例81例又は未治療例全体の173例から、それぞれマッチングペアとした未治療例を選択した。

1) **組入れ集団**：ProLon1又はProLon2のいずれかに組み入れられた全ての治療例で構成され、治療例の内訳の要約に用いた。
2) CITT1_2：治療コホートはProLon1とProLon2を併合しロナファルニブを投与された全てのHGPS患者とし、未治療コホートはPRFの国際プロジェリア疾患登録システムにプールされたロナファルニブ未治療173例の中から、同時期に出生（1991年以降に出生）したが臨床試験に組み入れられなかったHGPS患者計81例とした。CITT1_2はProLon1とProLon2の併合データに関する主要解析に用いた。
3) ITT1_2：治療コホートはProLon1とProLon2を併合しロナファルニブを投与された全てのHGPS患者とし、未治療コホートはPRFの国際プロジェリア疾患登録システムにプールされたロナファルニブ未治療173例とした。ITT1_2はProLon1とProLon2の併合データに関する感度分析に用いた。
4) CITT1：治療コホートはProLon1でロナファルニブを投与された全てのHGPS患者とし、未治療コホートはPRFの国際プロジェリア疾患登録システムにプールされたロナファルニブ未治療173例の中から、同時期に出生（1991年以降に出生）したが臨床試験に組み入れられなかったHGPS患者計81例とした。CITT1はProLon1に関する感度分析に用いた。
5) ITT1：治療コホートはProLon1でロナファルニブを投与された全てのHGPS患者とし、未治療コホートはPRFの国際プロジェリア疾患登録システムにプールされたロナファルニブ未治療173例とした。ITT1はProLon1に関する感度分析に用いた。
6) CITT2：治療コホートはProLon2でロナファルニブを投与された全てのHGPS患者とし、未治療コホートはPRFの国際プロジェリア疾患登録システムにプールされたロナファルニブ未治療173例の中から、同時期に出生（1991年以降に出生）したが臨床試験に組み入れられなかったHGPS患者計81例とした。CITT2はProLon2に関する感度分析に用いた。
7) ITT2：治療コホートはProLon2でロナファルニブを投与された全てのHGPS患者とし、未治療コホートはPRFの国際プロジェリア疾患登録システムにプールされたロナファルニブ未

治療173例とした。ITT2はProLon2に関する感度分析に用いた。

【有効性】
主要解析：
全ての解析は、主要な解析対象集団であるCITT1_2及び感度分析の解析対象集団であるITT1_2、CITT1、ITT1、CITT2、ITT2を用いて、治療コホートとマッチングさせた未治療コホートを用いて実施した。

治療コホートとマッチングさせた未治療コホートのKaplan-Meier生存時間曲線（生存＝「解析に適格な死亡がない」と定義）は、追跡最長期間（ロナファルニブ投与開始時の年齢から3年後まで）を表示し95%信頼区間（95%CI）を算出した。コホート間比較は、性別と大陸（居住地域）で層別化したLog-rank検定を用いた。これらの解析でのマッチングペアの追跡期間は、治療例のロナファルニブ投与開始時の年齢から開始し、各症例の最長追跡年齢（又は日付）（ロナファルニブ投与開始時の年齢から3年後まで）で終了した。この解析では、全ての死因による死亡を最後に判明した年齢で打ち切る方法も用いた。

更に、コホート間比較のために、性別と大陸（居住地域）で層別化したCox比例ハザードモデルを用いた。これらの解析でのマッチングペアの追跡期間はLog-rank検定時と同様とし、両コホートの生存期間のハザード比と95%CIを算出した。

主な副次解析：
1)　死亡率に関するCochran-Mantel-Haenszel検定
追跡期間中（ロナファルニブ投与開始時の年齢から3年後まで）に死亡した症例の割合（死亡率）は、性別、居住地域（大陸[マッチングが可能な場合]）で調整したCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いてコホート間比較した。これはCITT1_2を用い、感度分析にはITT1_2、CITT1、ITT1、CITT2、ITT2の各解析対象集団を用いた。

2)　患者-時間で調整した死亡の相対リスクの解析
死亡例数を各コホートの合計患者-時間で除することにより、患者-時間で調整した死亡の相対リスクを算出した。患者-時間を以下の方法で算出した。

1. 治療コホートの患者-時間は、出生日から追跡最長期間（ロナファルニブ投与開始時の年齢から3年後まで）まで算出した。
2. 未治療コホートの患者-時間は、出生日から追跡最終日又は2019年6月1日のいずれか早い日まで算出した。

ロナファルニブ投与開始時の最小年齢よりも若くして死亡した未治療例は、解析から除外した。患者-時間で調整した死亡率は、性別と大陸（居住地域）で層別化したポアソン回帰モデルを用いてコホート間比較した。この解析は全てのCITTとITTを用いた。各症例の出身国による一般的な医療環境の差異を考慮した「大陸」の代替変数に基づくマッチングは、その代替変数で層別化して解析した。

感度分析及び補助的な分析：
以下の感度分析は、主要な解析対象集団であるCITT1_2のみを用いて実施し、「大陸」の代替変数に基づくマッチングは、その代替変数で層別化した。

1)　頑健性解析：複数のマッチングデータセット
各解析対象集団では1：1のマッチングを複数回行い、独立したマッチングデータセットを追加で3つ作成した（治療例は主要なマッチング法を用いて性別、大陸［居住地域］で未治療例とマッチングし、異なるランダム変数を割り当てた）。追加したマッチングデータセットに対して

は、性別と大陸（居住地域）又は性別と代替変数、で層別化したLog-rank検定を用い、元のランダム変数に基づく結果との頑健性を確認した。これらの解析は利用可能なデータのみに基づいて実施し、欠損データは補完しなかった。
これらの追加マッチングデータセットは、主な副次評価項目に対するCMH検定やポアソン回帰を実施する際にも用いた。

2)　監査可能な未治療コホート（自然経過データ）
未治療コホート86例中79例からインフォームド・コンセントが得られた。監査可能な診療記録からのデータのみを用いて、主要評価項目と主な副次評価項目について追加の感度分析を行った。したがって、この感度分析は、監査可能な自然経過データを有する未治療例のみを用いて、所見に差がないことを実証することを目的とした。

3)　マッチングを行わない生存時間解析
この感度分析はマッチングを行わずITT1_2を用いた。この解析では、治療コホート、未治療コホートの全例を対象とした。未治療コホートには、薬物治療歴のない患者で09-06-0298試験（3剤併用投与）に組み入れられた16例、09-06-0298試験（3剤併用投与）組入れ時に打ち切りとなり、後に3剤併用投与された2例、病気で渡航不可の2例を含み、ロナファルニブ投与開始時の最小年齢より若くして死亡又は打ち切りとなった3例を除いた。主な評価項目の解析には3年打ち切りと最後に判明した年齢での打ち切りの層別Log-rank検定を用い、Kaplan-Meier生存時間曲線を作成し95%CIを算出した。

更に、Cox比例ハザードモデルを用いて4つの方法で解析した。2つの方法は、3年打ち切りと最後に判明した年齢での打ち切りの両方で、性別と大陸（居住地域）で層別化して解析した。他の2つの方法は、3年打ち切りと最後に判明した年齢での打ち切りの両方を用いて、性別と大陸（居住地域）を共変量として解析した。

これらの解析は、現在同定されている世界中のHGPS患者集団全体を対象とするため、p値を含む結果は決定論的とみなし、ランダムエラーも生じない。

4)　死亡までの時間（生存期間）の比較（治療コホート vs. 未治療コホート全体）
主要評価項目と同様の解析を感度分析として行い、治療コホートと未治療コホートの全193例を比較した。未治療コホートには、薬物治療歴のない患者で09-06-0298試験（3剤併用投与）に組み入れられた16例に加え、09-06-0298試験（3剤併用投与）組入れ時に打ち切りとなり、後に3剤併用投与された2例、病気により渡航不可の2例を含み、ロナファルニブ投与開始時の最小年齢よりも若くして死亡又は打ち切りとなった3例は除外した。この解析ではマッチングは行わず、追跡期間は両コホートともに出生日を開始日、追跡最長期間の最終日を終了日とした。

この解析も、現在同定されている世界中のHGPS患者集団全体を対象とするため、p値を含む結果は決定論的とみなし、ランダムエラーも生じない。

5)　投与開始時期で調整したCox比例ハザード回帰による比較（マッチングした未治療コホート vs. 治療コホート）
性別と大陸（居住地域）で層別化したCox比例ハザード回帰を用いて、ロナファルニブ投与開始時の年齢、コホートとロナファルニブ投与開始時の年齢との交互作用、で調整した死亡率を、マッチングした未治療コホートと治療コホートの間で比較した。両コホートの死亡率のハザード比（HR）、標準誤差、両側95%CIは、ロナファルニブ投与開始時の平均年齢で要約した（交互作用のため）。ロナファルニブ投与開始時の最小年齢より若くして死亡した未治療例は、この解析から除外した。

6)　死亡までの時間（生存期間）の比較（全てのロナファルニブ治療例vs. ロナファルニブ未治療例）

薬物治療歴のない患者で09-06-0298試験（3剤併用投与）に組み入れられた18例を、ProLon1、ProLon2と同様に治療例とみなし感度分析した（当該18例は死亡の解析適格例としては含まれない）。このため、治療コホートは計80例、未治療コホートは175例とした。この解析ではマッチングは行わず、追跡期間は両コホートともに出生日を開始日、最後に生存年齢が判明した日を終了日とした（当該分析では「全ての死因による死亡」を考慮した）。性別と大陸（居住地域）で層別化したLog-rank検定を用い、Kaplan-Meier生存時間曲線を作成し95%CIを算出した。また、性別と大陸（居住地域）で層別化したCox比例ハザードモデル解析を行った。

この解析も、現在同定されている世界中のHGPS患者集団の約50%を含むため、p値を含む結果は決定論的とみなし、ランダムエラーも生じない。

結果

2.22.1. 治療例の内訳

ロナファルニブ単剤又は他の治療薬との併用による治療例は計 80 例であった（表 33）。
ProLon1 に組み入れられた 27 例中 25 例がロナファルニブ単剤投与を完了・継続し、3 剤併用投与に 18 例が移行し、そのうち 16 例が 3 剤併用投与を完了・継続した。また、ProLon2 に組み入れられた 35 例中 23 例がロナファルニブ単剤投与を完了・継続し、1 例は継続中であった。全ての治療例での投与中止の理由は、死亡 6 例（7.5%）、治験責任医師の判断 2 例（2.5%）、保護者の判断 3 例（3.8%）、被験者の判断 1 例（1.3%）であった。

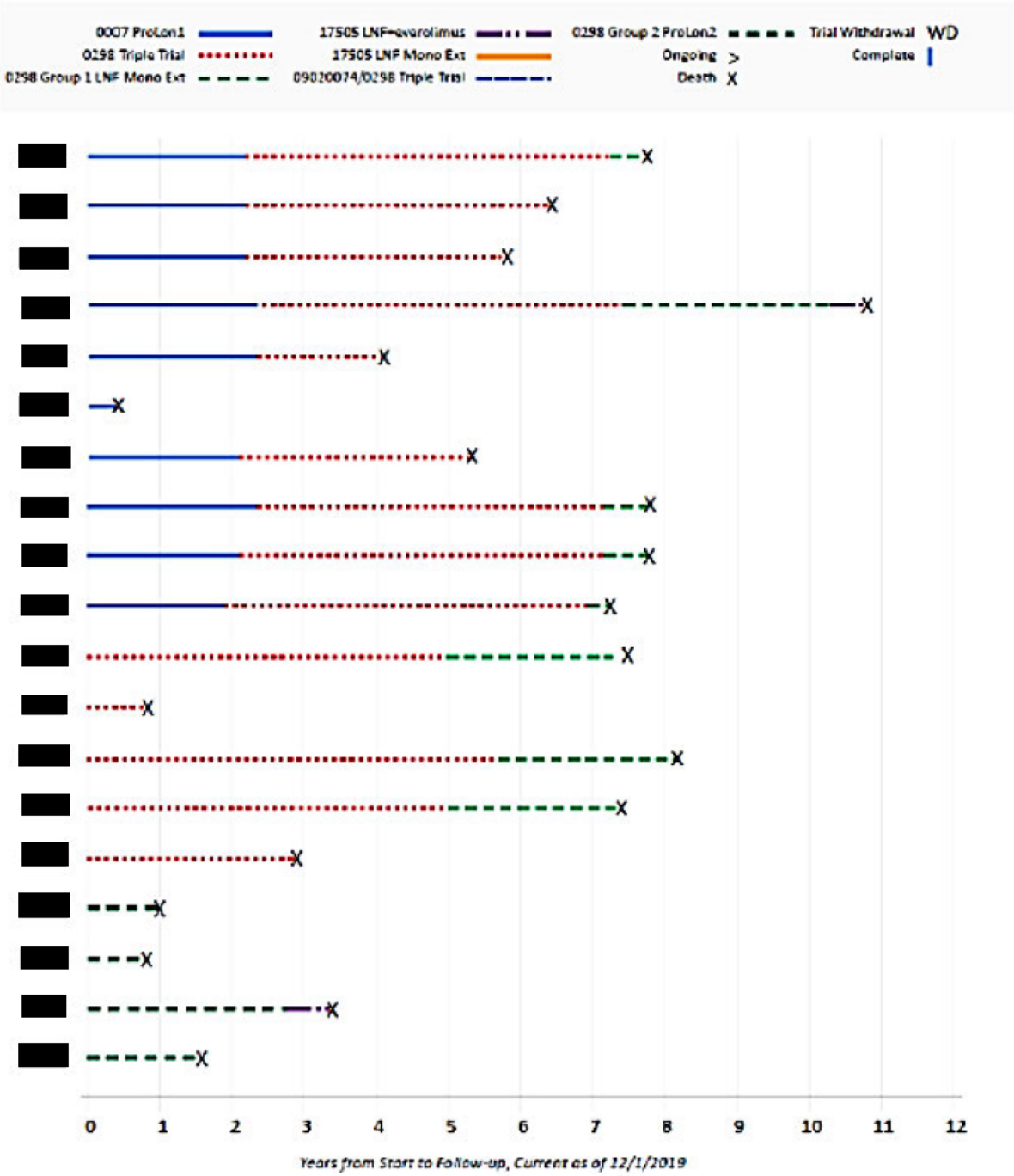
表 33　治療例の内訳

Disposition, n (%)	ProLon 1 (N=27)	Triple Therapy (N=18)	ProLon 2 (N=35)	Treated (N=80)
Completed – Continued Treatment	25 (92.6)	16 (88.9)	23 (65.7)	64 (80.0)
Completed – Did Not Continue Treatment	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (5.7)	3 (3.8)
Death	1 (3.7)	2 (11.1)	3 (8.6)	6 (7.5)
Primary Investigator Withdrew Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (2.5)
Withdrawal by Parent/Guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (3.8)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.3)
Ongoing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.3)

Source: Survival Analysis Report Table 3, Table 14.2

また、ロナファルニブの臨床試験中に計 19 例が死亡した（07-01-0007 試験：1 例、09-06-0298 試験［3 剤併用投与］: 6 例、09-06-0298 試験［ロナファルニブ単剤継続投与－第 1 群］: 7 例、09-06-0298 試験［ProLon2－第 2 群］: 3 例、000017505 試験：2 例）（図 27）

図 27　死亡例のフローチャート（HGPS 患者を対象としたロナファルニブの臨床試験）



Ext = extension; LNF = lonafarnib
Source: Survival Analysis Report Figure 2

2.22.2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

治療コホートのロナファルニブ投与開始時の平均年齢は 7.03 歳（標準偏差［SD］3.587）であり、全体的に性別の偏りはなかった（男性の割合：治療コホート 53.2%、未治療コホート 51.9%）（表 34）。治療コホートの大多数（60 例［96.8%］）は典型 HGPS 変異（c.1824C>T HGPS）を有し、2 例（3.2%）は非典型 HGPS 変異を有していた。未治療コホート（同時期出生例）では、81 例中 38 例（46.9%）が典型 HGPS 変異を有し、9 例（11.1%）が非典型 HGPS 変異、34 例（42.0%）が変異不明であった。

表 34　人口統計学的及び他の基準値の特性（CITT1_2 及びランダム未治療マッチング集団）

Characteristics	Treated (N=62)	Untreated (N=81)	Overall (N=143)	Random Untreated Match[a] (N=62)
Age at Treatment Start (years)				
Mean (SD)	7.03 (3.587)	NA	7.03 (3.587)	7.03 (3.587)
Median	6.69	NA	6.69	6.69
Min, Max	2.1, 17.5	NA	2.1, 17.5	2.1, 17.5
Age at Last Follow-up (years)				
Mean (SD)	11.70 (5.008)	10.49 (4.544)	11.02 (4.772)	10.96 (4.474)
Median	11.14	10.66	10.66	10.81
Min, Max	2.5, 21.8	2.6, 20.0	2.5, 21.8	2.9, 20.0
Sex, n (%)				
Male	33 (53.2)	42 (51.9)	75 (52.4)	33 (53.2)
Female	29 (46.8)	39 (48.1)	68 (47.6)	29 (46.8)
Born on or after 1991, n (%)				
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	62 (100.0)	81 (100.0)	143 (100.0)	62 (100.0)
Continent, n (%)				
Africa	2 (3.2)	2 (2.5)	4 (2.8)	1 (1.6)
Asia	16 (25.8)	31 (38.3)	47 (32.9)	20 (32.3)
Australia	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Europe	12 (19.4)	16 (19.8)	28 (19.6)	14 (22.6)
North America	20 (32.3)	12 (14.8)	32 (22.4)	12 (19.4)
South America	11 (17.7)	20 (24.7)	31 (21.7)	15 (24.2)
Known genotype, n (%)				
No	0 (0.0)	34 (42.0)	34 (23.8)	28 (45.2)
Yes	62 (100.0)	47 (58.0)	109 (76.2)	34 (54.8)
Mutation, n (%)				

表 34　人口統計学的及び他の基準値の特性（CITT1_2 及びランダム未治療マッチング集団）（続き）

Characteristics	Treated (N=62)	Untreated (N=81)	Overall (N=143)	Random Untreated Match[a] (N=62)
Classic	60 (96.8)	38 (46.9)	98 (68.5)	27 (43.5)
Non-Classic	2 (3.2)	9 (11.1)	11 (7.7)	7 (11.3)
Unknown	0 (0.0)	34 (42.0)	34 (23.8)	28 (45.2)

max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; SD = standard deviation

[a] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.

Source: Survival Analysis Report Table 5, Table 14.3.1.1

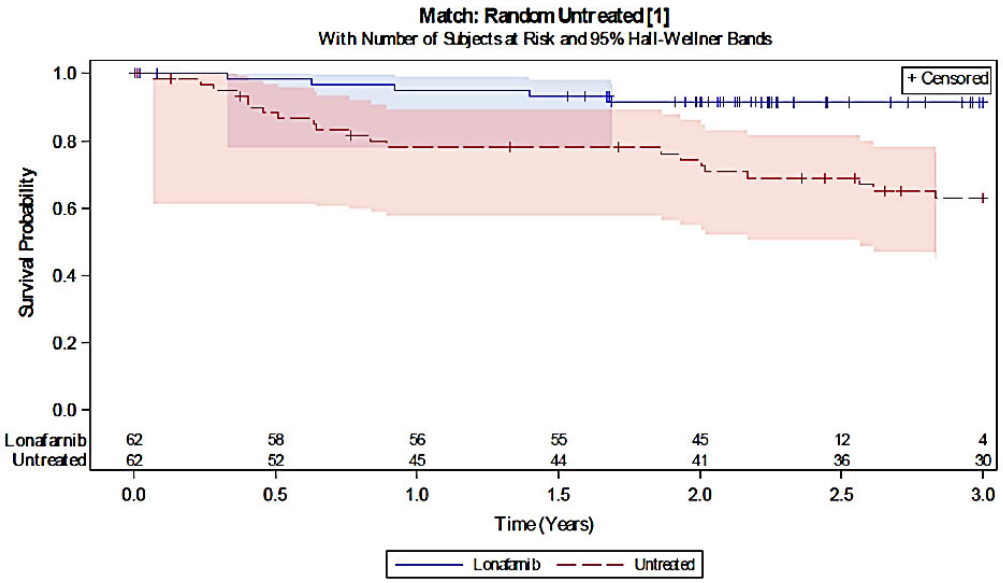
なお、サブグループの比較から、無治療での生存率（完全な未治療コホート + 治療コホートでの投与開始時の打ち切り例）の推定値に統計学的に有意な差が認められた特性は、性別、出生年（1991 年以前 vs 1991 年 以降）であった（それぞれ p = 0.0361、p = 0.0303［層別 Log-rank 検定］）。遺伝子診断と HGPS 表現型、大陸（居住地域）では、無治療での生存率の推定値に統計学的に有意な差は認められなかった。

2.22.3. 有効性

2.22.3.1. 主要解析結果：死亡までの時間（生存期間）

Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれ（図 28）、生存期間（平均値）は治療コホート 2.828 年、未治療コホート 2.340 年であり、ロナファルニブ投与により統計学的に有意に改善した（p = 0.0002［層別 Log-rank 検定］：表 35）。

図 28　Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs.未治療コホート［ランダム割当て］：CITT1_2）



[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.
Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.
Source: Survival Analysis Report Figure 3, Figure 14.2.1.1.1

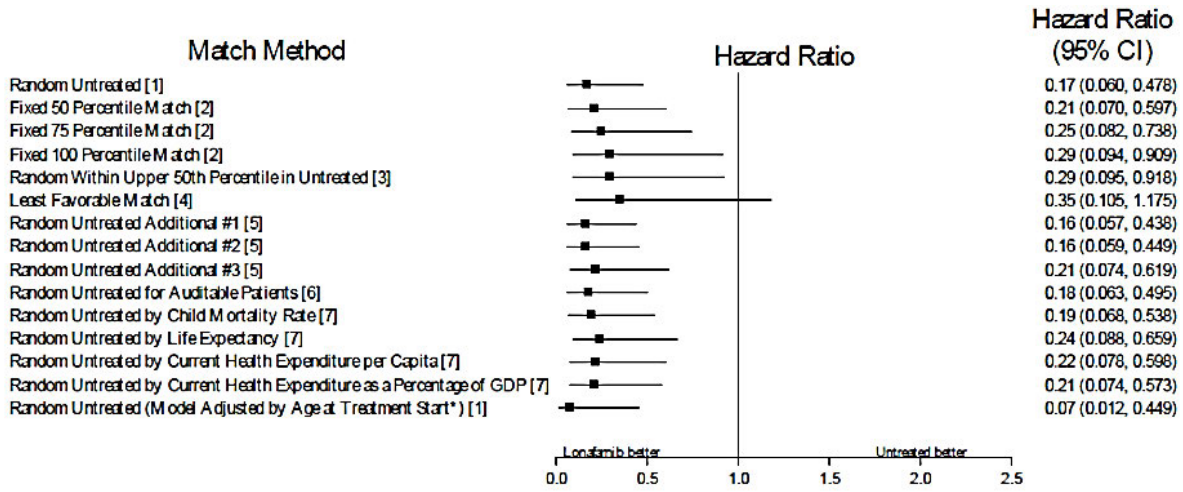
表 35　生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割当て］：CITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=81)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0002	
Total Patients	n	62	62
Censored	n (%)	57 (91.9)	41 (66.1)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	21 (33.9)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	2.828 (0.0845)	2.340 (0.1368)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	50th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	25th Percentile (95% CI)	n/a	1.9 (0.51, 2.83)

CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error
[a] Stratified by sex and continent.
[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.
Source: Survival Analysis Report Table 6, Table 14.5.1.1.1

また、性別と大陸で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて両コホートを比較した結果、いずれのマッチング法を用いた場合でも HR の点推定値は基準線（HR = 1）の左側に位置し、未治療コホートと比べて治療コホートで一貫した生存ベネフィットが認められた（図 29）。主要なマッチング法（未治療例のランダム割当て）による HR は 0.17（95%CI：0.060～0.478）であり、またマッチング法によってロナファルニブに対するバイアスを増加させても、最も好ましくないマッチング法以外の全てティッピングポイント・マッチング法（1～4）で、全般的な延命効果は維持された。最も好ましくないマッチング法では、予想どおり統計学的な有意差は認められなかったものの、点推定値は治療コホートで数値的に良好であった（HR = 0.35［95%CI：0.105～1.175］）。

図 29　生存期間のハザード比と 95%信頼区間（3 年打ち切り）：CITT1_2（N = 143)



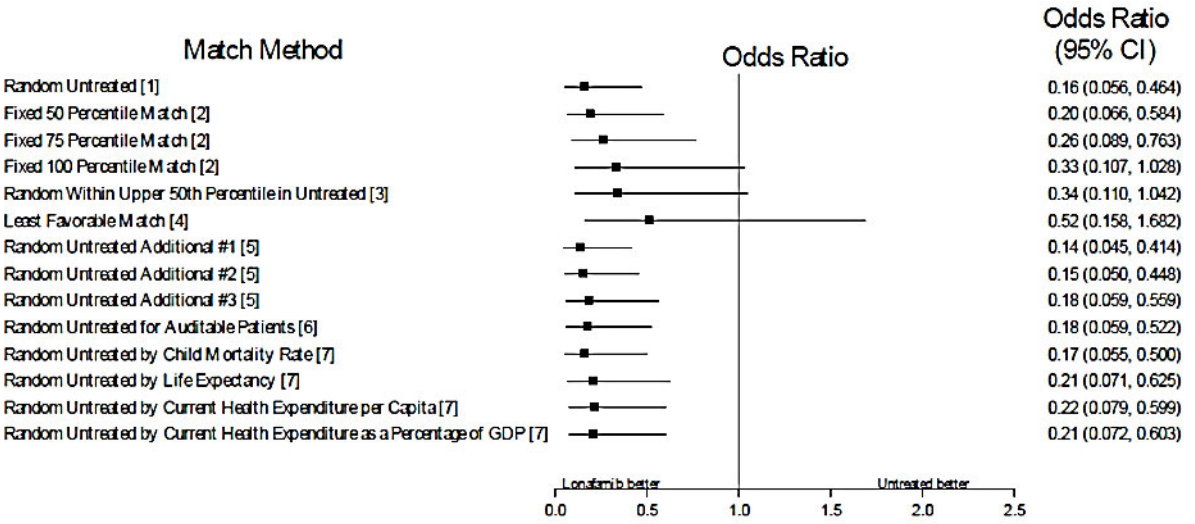
CI = confidence interval; FDA = Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product
[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.
[2] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.
[3] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients in the upper 50th percentile of age by sex and continent.
[4] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were first matched to untreated patients who were alive or censored and then to the untreated patients with the largest age at death.
[5] Three additional independent matches were created for sensitivity analysis using the primary match method.
[6] Six of the 81 untreated patients were excluded from the population prior to using the primary match method. The data for these patients is unavailable to be inspected by the FDA due to consent issues.
[7] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and proxy for continent.
* This Cox proportional hazards model was stratified on sex and continent/proxy; it includes treatment group as a factor, age at treatment start as a covariate, and the interaction between treatment group and age at treatment start. The hazard ratio at the average age of treatment start was summarized.
Source: Survival Analysis Report Figure 4, Figure 14.3.1

2.22.3.2. 副次解析結果

2.22.3.2.1.死亡率

主要解析のハザード比の点推定値と同様に、CMH 検定による死亡率のオッズ比（OR）の点推定値は統一線（OR = 1）の左側に位置した（図 30）。主要なマッチング法（未治療例のランダム割当て）による死亡率は、治療コホート 8.1%、未治療コホート 33.9%（表 35）、OR は 0.16（95%CI：0.056～0.464）であった。3 つのティッピングポイント・マッチング法（3～5）を除き、いずれのマッチング法でも未治療コホートと比べて治療コホートが一貫して良好な結果を示した。なお、統計学的な有意差が認められなかった 3 つのマッチング法の結果でも、点推定値は治療コホートで数値的に良好であり、死亡までの時間（生存期間）の生存時間解析に基づく結果と一致した。

図 30　死亡率のオッズ比と 95%信頼区間（3 年打ち切り）：CITT1_2（N = 143)



CI = confidence interval; FDA = Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product

[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.

[2] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.

[3] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients in the upper 50th percentile of age by sex and continent.

[4] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were first matched to untreated patients who were alive or censored and then to the untreated patients with the largest age at death.

[5] Three additional independent matches were created for sensitivity analysis using the primary match method.

[6] Six of the 81 untreated patients were excluded from the population prior to using the primary match method. The data for these patients is unavailable to be inspected by the FDA due to consent issues.

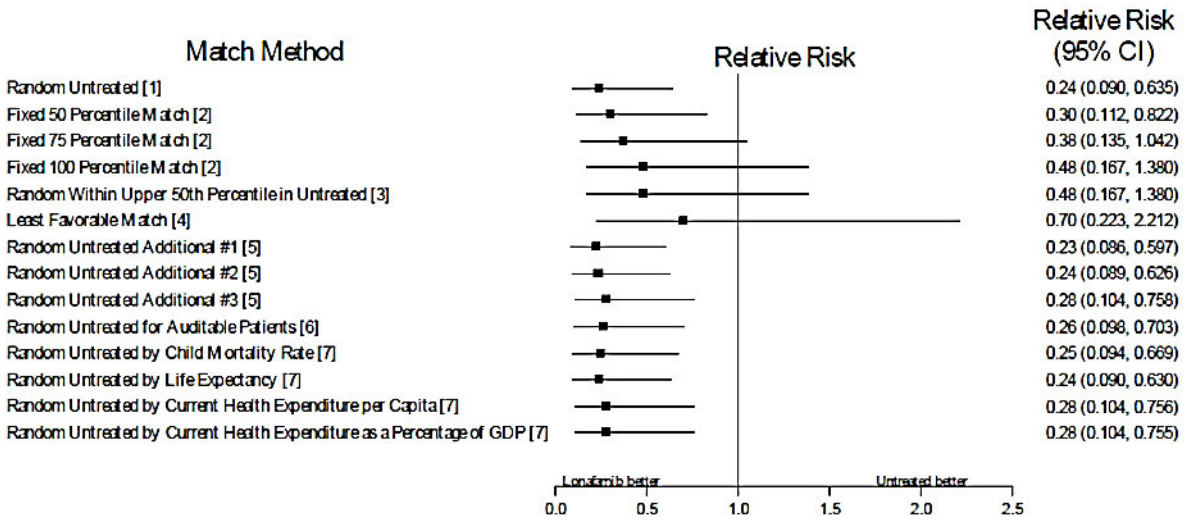
[7] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and proxy for continent.

Source: Survival Analysis Report Figure 5, Figure 14.4.1

2.22.3.2.2.患者-時間で調整した死亡リスク

ポアソン回帰モデルを用いて算出した、患者-時間で調整した死亡の相対リスク（RR）の点推定値は、全てのマッチング法で統一線（RR = 1）の左側に位置した（図 31）。主要なマッチング法（未治療例のランダム割当て）による RR は 0.24（95%CI：0.090～0.635）であり、4 つのティッピングポイント・マッチング法（2～5）を除き、いずれのマッチング法でも未治療コホートと比べて治療コホートが一貫して良好な結果を示した。なお、統計学的な有意差が認められなかった 4 つのマッチング法の結果でも、点推定値は治療コホートで数値的に良好であった。

図 31　患者-時間で調整した死亡の相対リスクと 95%信頼区間（3 年打ち切り）
：CITT1_2（N = 143)



CI = confidence interval; FDA = Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product
[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.
[2] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.
[3] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients in the upper 50th percentile of age by sex and continent.
[4] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were first matched to untreated patients who were alive or censored and then to the untreated patients with the largest age at death.
[5] Three additional independent matches were created for sensitivity analysis using the primary match method.
[6] Six of the 81 untreated patients were excluded from the population prior to using the primary match method. The data for these patients is unavailable to be inspected by the FDA due to consent issues.
[7] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and proxy for continent.
Source: Survival Analysis Report Figure 6, Figure 14.5.1

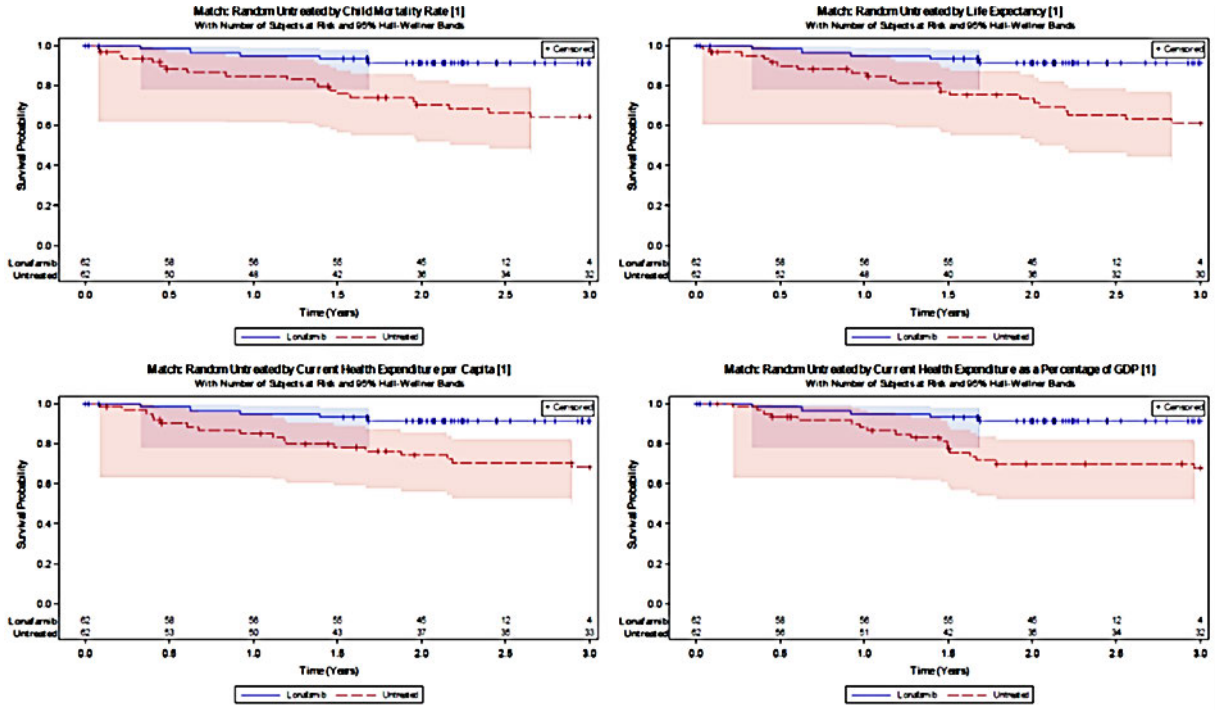
2.22.3.2.3.感度分析の結果

2.22.3.2.3.1.　大陸（居住地域）の代替変数を用いた層別化

全ての Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれ（図 32）、大陸（居住地域）の代替変数 4 つを用いたいずれの生存期間（3 年打ち切り）も、未治療コホートと比較して治療コホートで統計的学に有意に改善した（生存期間 2.828 年）。
なお、4 つの代替変数を用いた際の未治療コホートの生存期間は以下のとおりであった（表 36）。

- 5 歳未満の患者の死亡率：2.357 年（p = 0.0006［いずれも Log-rank 検定］）
- 平均寿命：2.353 年（p = 0.0030）
- 一人あたりの現在の医療費：2.415 年（p = 0.0014）
- 国内総生産に対する現在の医療費の割合：2.431 年（p = 0.0010）

図 32　Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り：性別、4 つの代替変数で層別）
（治療コホート vs. 未治療コホート［ランダム割当て］：CITT1_2）



GDP = gross domestic product
[1] Treated subjects sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated subjects by sex and proxy for continent.
Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.
Source: Survival Analysis Report Figure 7, Figure 14.2.1.1.4

また、性別と大陸（居住地域）の代替変数で層別化した Cox 比例ハザードモデルの HR は、5 歳未満の患者の死亡率が 0.19（95%CI：0.068～0.538、p = 0.0017），平均寿命が 0.24（95%CI：0.088～0.659、p = 0.0056）、一人あたりの現在の医療費が 0.22（95%CI：0.078～0.598、p = 0.0032）、国内総生産に対する現在の医療費の割合が 0.21（95%CI：0.074～0.573、p = 0.0025）であった。

表 36　生存時間解析（3 年打ち切り）：性別、4 つの代替変数での層別 Log-rank 検定
（治療コホート vs.未治療コホート［ランダム割り当て］：CITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=81)			
			Random Untreated by Child Mortality Rate	Random Untreated Life Expectancy	Random Untreated CHE per Capita	Random Untreated CHE as a % of GDP
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)		0.0006	0.0030	0.0014	0.0010
Total Patients	n	62	62	62	62	62
Censored	n (%)	57 (91.9)	42 (67.7)	41 (66.1)	44 (71.0)	44 (71.0)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	20 (32.3)	21 (33.9)	18 (29.0)	18 (29.0)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	2.828 (0.0845)	2.357 (0.1330)	2.353 (0.1303)	2.415 (0.1294)	2.431 (0.1231)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	50th Percentile (95% CI)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	25th Percentile (95% CI)	n/a	1.6 (0.61, n/a)	1.9 (0.93, 2.56)	1.9 (0.93, n/a)	1.6 (1.02, n/a)

CHE = current healthcare expenditure; CI = confidence interval; GDP = gross domestic product; n/a = not applicable; SE = standard error
a Stratified by sex and proxy.
b Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.
Source: Survival Analysis Report Table 7, Table 14.5.1.1.4

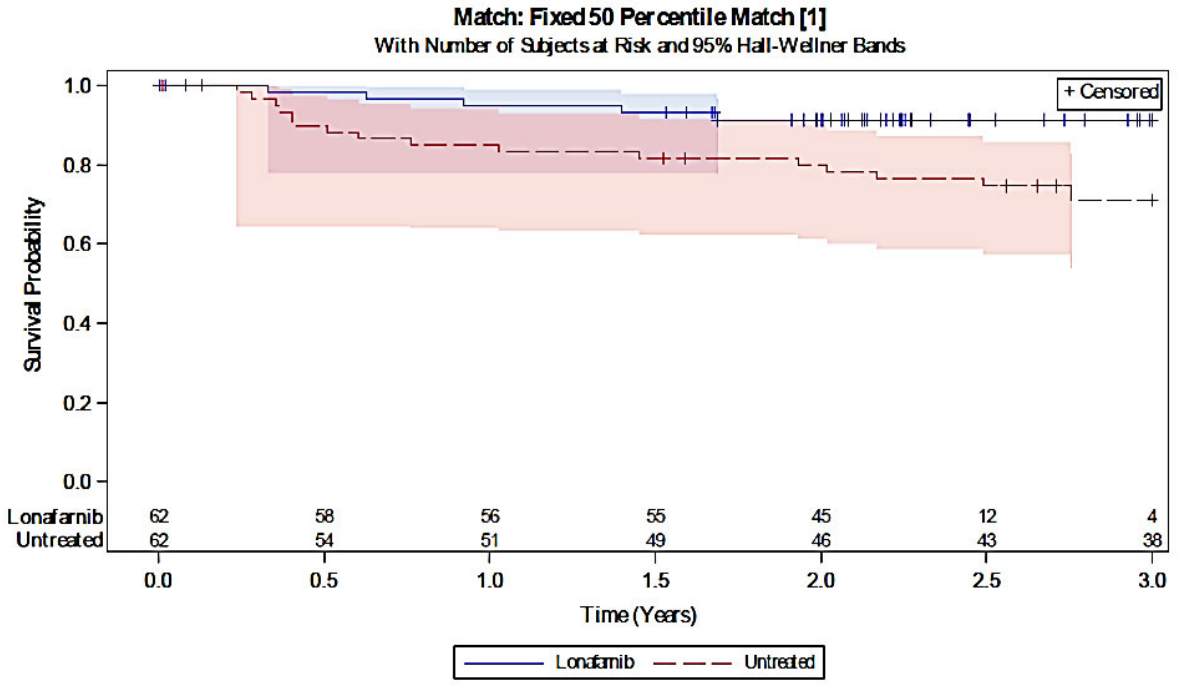
2.22.3.2.3.2.　代替マッチング法（ティッピングポイント・マッチング法）による割当て

【マッチング法 1：中央値（50 パーセンタイル）固定】

Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれ（図 33）、平均生存期間（3 年打ち切り）は未治療コホートに比べて治療コホートで統計学的に有意に改善した（2.488 年 vs. 2.828 年、p = 0.0018［層別 Log-rank 検定］：表 37）。

性別と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルの HR は 0.21（95%CI：0.070～0.597、p = 0.0036：図 29、Survival Analysis Report Table 14.6.1.1.2）であった。

図 33　Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［50 パーセンタイル固定］：CITT1_2）



[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.
Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.
Source: Survival Analysis Report Figure 8, Figure 14.2.1.1.2

表 37　生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［50 パーセンタイル固定］：CITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=81)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0018	
Total Patients	n	62	62
Censored	n (%)	57 (91.9)	45 (72.6)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	17 (27.4)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	2.828 (0.0845)	2.488 (0.1256)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	50th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	25th Percentile (95% CI)	n/a	2.5 (0.76, n/a)

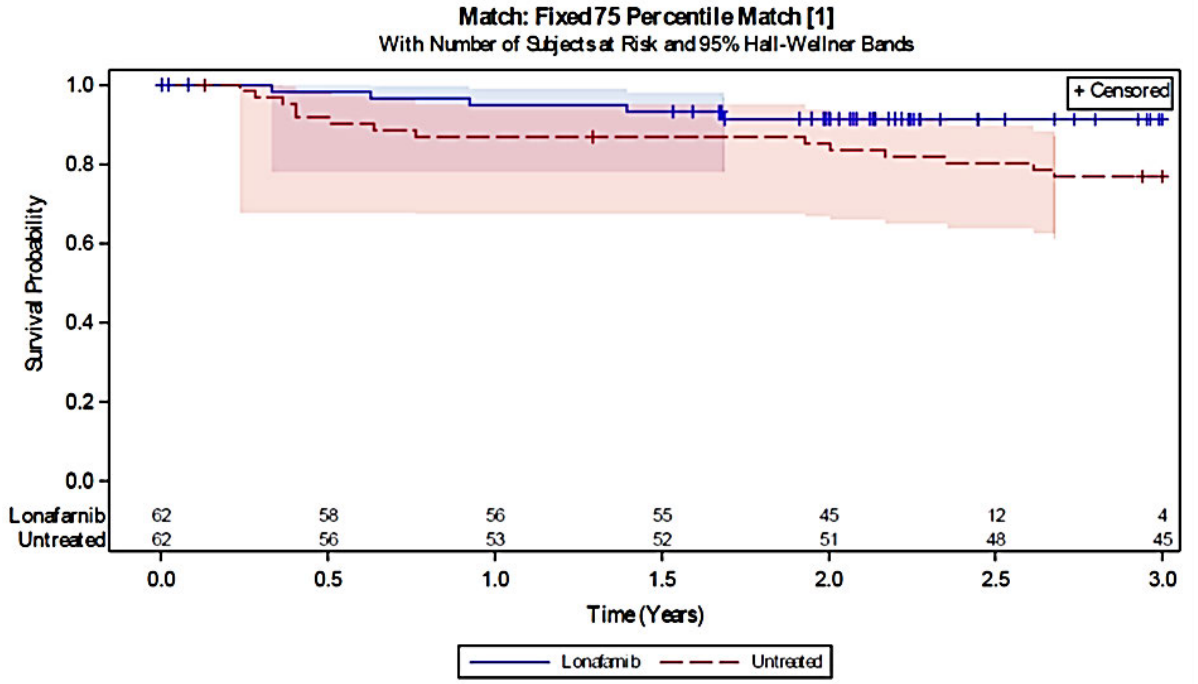
CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error
[a] Stratified by sex and continent.
[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.
Source: Survival Analysis Report Table 8, Table 14.5.1.1.2

【マッチング法 2：75 パーセンタイル固定】

Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれ（図 34）、平均生存期間（3 年打ち切り）は未治療コホートに比べて治療コホートで統計学的に有意に改善した（2.594 年 vs. 2.828 年、p = 0.0080［層別 Log-rank 検定］：表 38）。

性別と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルの HR は 0.25（95%CI：0.082～0.738、p = 0.0123：図 29、Survival Analysis Report Table 14.6.1.1.2）であった。

図 34　Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［75 パーセンタイル固定］：CITT1_2）



[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.

Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.

Source: Survival Analysis Report Figure 9, Figure 14.2.1.1.2

表 38　生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［75 パーセンタイル固定］：CITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=81)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0080	
Total Patients	n	62	62
Censored	n (%)	57 (91.9)	48 (77.4)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	14 (22.6)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	2.828 (0.0845)	2.594 (0.1152)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	50th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	25th Percentile (95% CI)	n/a	n/a

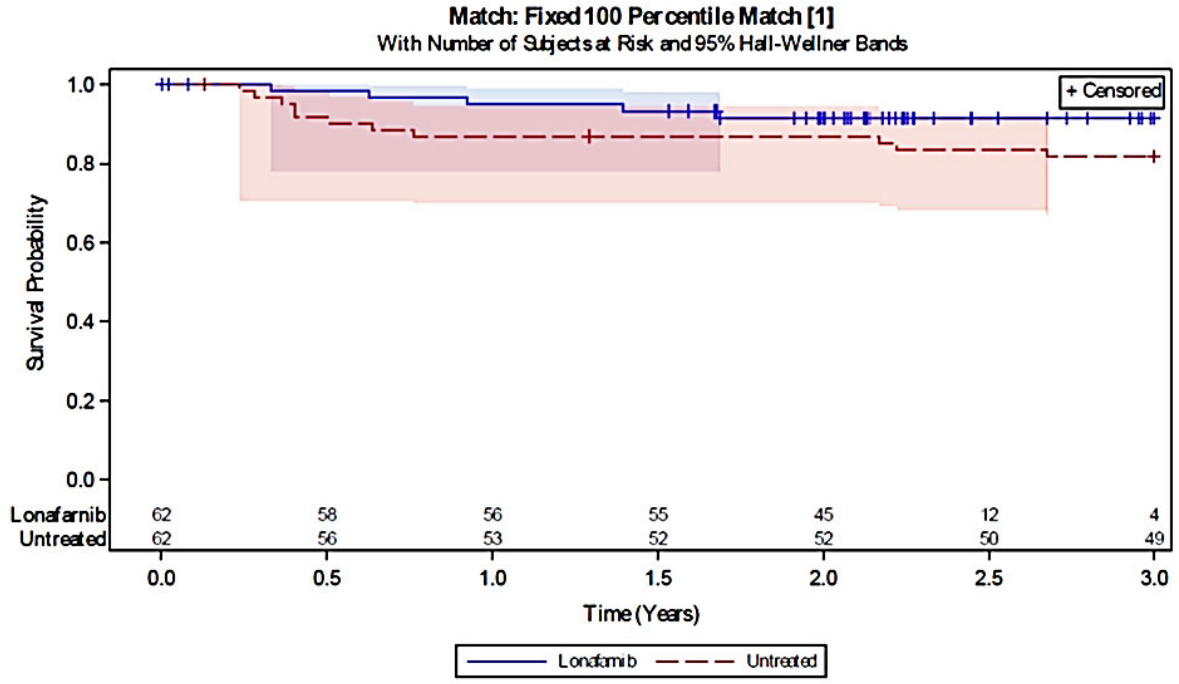
CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error
[a] Stratified by sex and continent.
[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.
Source: Survival Analysis Report Table 9, Table 14.5.1.1.2

【マッチング法 3：100 パーセンタイル固定】

Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれ（図 35）、平均生存期間（3 年打ち切り）は未治療コホートに比べて治療コホートで統計学的に有意に改善した（2.633 年 vs. 2.828 年、p = 0.0265［層別 Log-rank］：表 39）。

性別と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルの HR は 0.29（95%CI：0.094～0.909、p = 0.0336：図 29、Survival Analysis Report Table 14.6.1.1.2）であった。

図 35　Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［100 パーセンタイル固定］：CITT1_2）



[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.
Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.
Source: Survival Analysis Report Figure 10, Figure 14.2.1.1.2

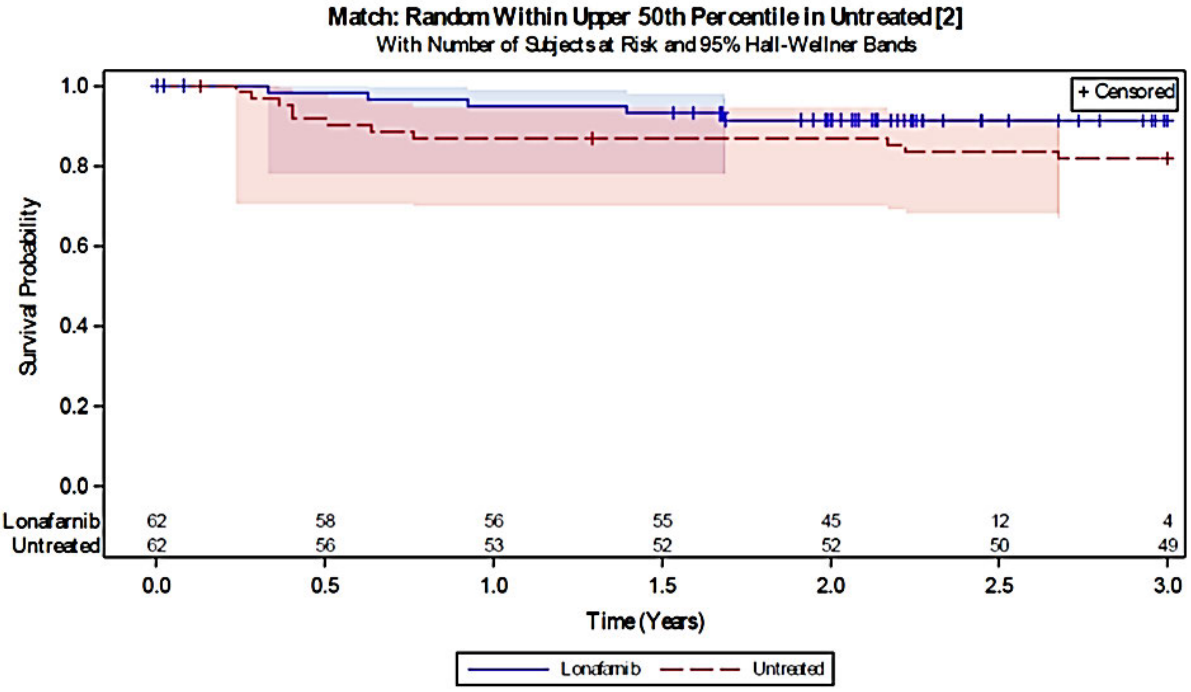
表 39　生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［100 パーセンタイル固定］：CITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=81)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0265	
Total Patients	n	62	62
Censored	n (%)	57 (91.9)	51 (82.3)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	11 (17.7)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	2.828 (0.0845)	2.633 (0.1160)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	50th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	25th Percentile (95% CI)	n/a	n/a

CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error
[a] Stratified by sex and continent.
[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.
Source: Survival Analysis Report Table 10, Table 14.5.1.1.2

【マッチング法 4：未治療例の上位 50 パーセンタイル内のランダム割当て】
補助的解析として、年齢の高い未治療例と年齢の低い治療例をマッチングさせた結果、Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれ（図 36）、平均生存期間（3 年打ち切り）は未治療コホートに比べて治療コホートで統計学的に有意に改善した（2.633 年 vs. 2.828 年、p = 0.0279［層別 Log-rank］：表 40）。
性別と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルの HR は 0.29（95%CI：0.095～0.918、p = 0.0351：図 29、Survival Analysis Report Table 14.6.1.1.2）であった。

図 36　Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［上位 50 パーセンタイル内］：CITT1_2）



[2] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients in the upper 50th percentile of age by sex and continent.
Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.
Source: Survival Analysis Report Figure 11, Figure 14.2.1.1.2

表 40　生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［上位 50 パーセンタイル内］：CITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=81)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0279	
Total Patients	n	62	62
Censored	n (%)	57 (91.9)	51 (82.3)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	11 (17.7)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	2.828 (0.0845)	2.633 (0.1160)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	50th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	25th Percentile (95% CI)	n/a	n/a

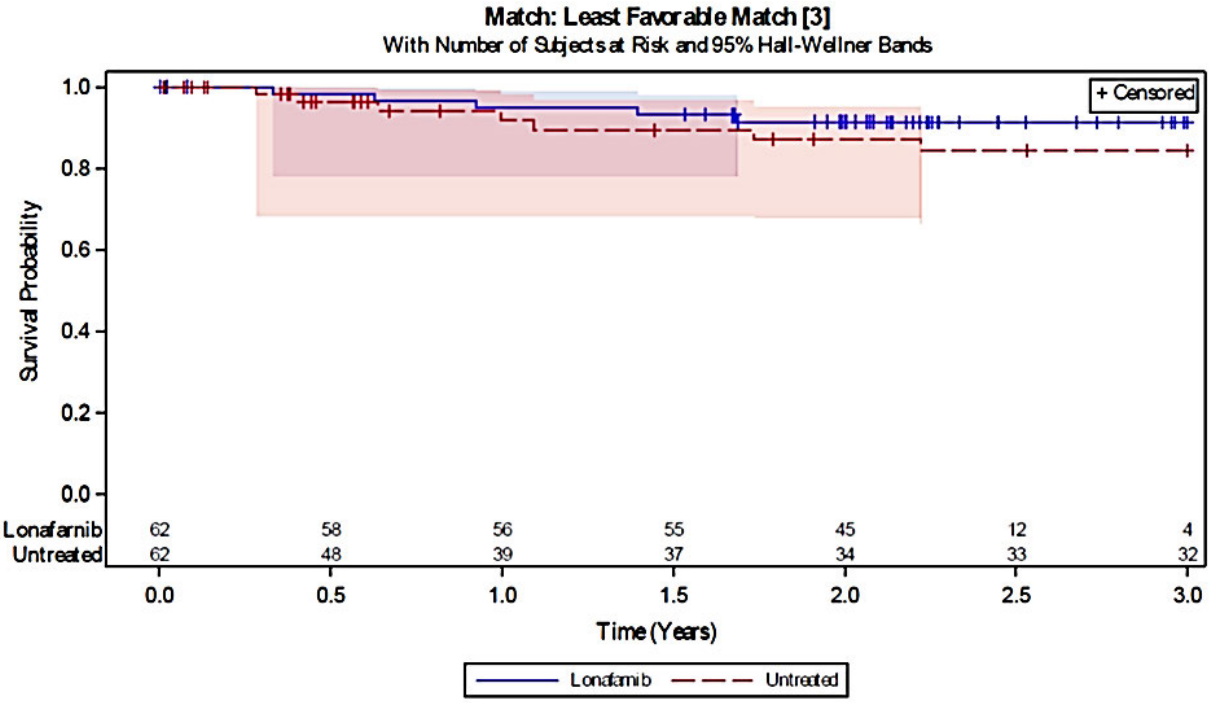
CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error
[a] Stratified by sex and continent.
[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.
Source: Survival Analysis Report Table 11, Table 14.5.1.1.2

【マッチング法 5：最も好ましくないマッチング】

当該マッチング法は、未治療コホートで最も年齢の高い症例を含めることで、未治療コホート生存例のほとんどを含めることを意図した。平均生存期間（3 年打ち切り）は未治療コホート 2.708 年、治療コホート 2.828 年であり、統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.0786［層別 Log-rank 検定］：表 41、図 37）。

性別と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルの HR は 0.35（95%CI：0.105～1.175、p = 0.0896：図 29、Survival Analysis Report Table 14.6.1.1.2）であった。

図 37　Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［最も好ましくないマッチング］：CITT1_2）



[3] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were first matched to untreated patients who were alive or censored and then to the untreated patients with the largest age at death.

Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.

Source: Survival Analysis Report Figure 12, Figure 14.2.1.1.2

表 41　生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［最も好ましくないマッチング］：CITT1_2）

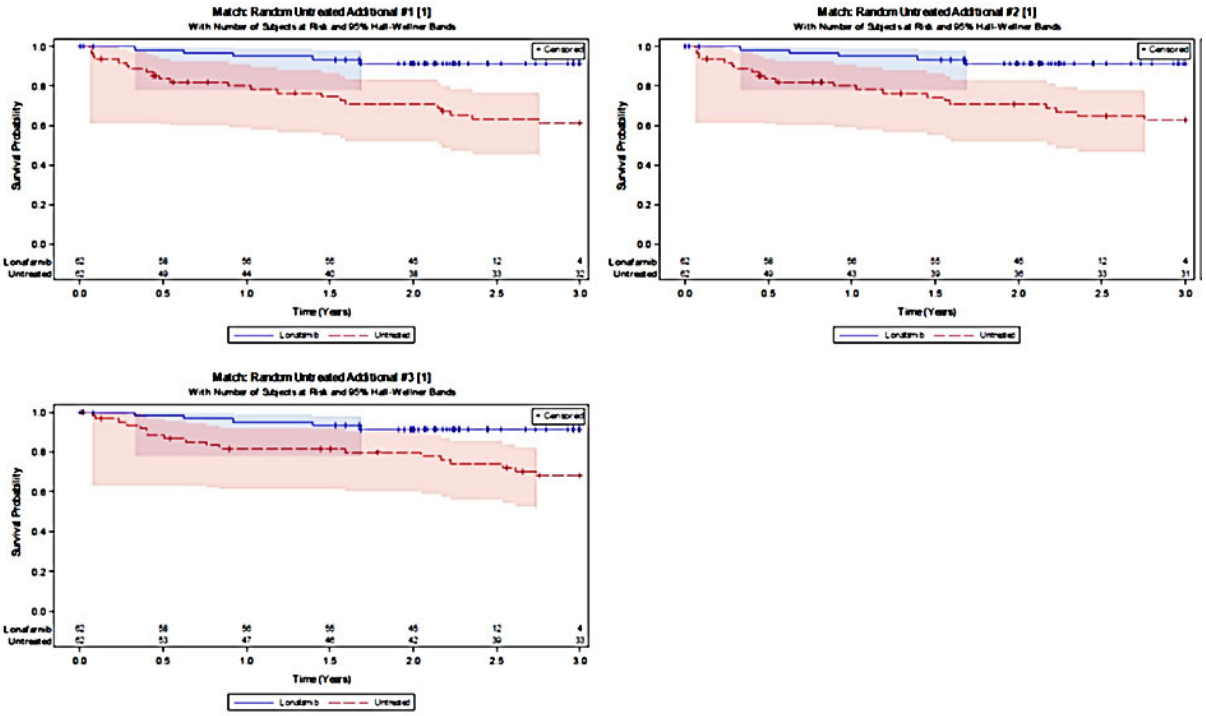
Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=81)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0786	
Total Patients	n	62	62
Censored	n (%)	57 (91.9)	55 (88.7)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	7 (11.3)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	2.828 (0.0845)	2.708 (0.1146)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	50th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	25th Percentile (95% CI)	n/a	n/a

CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error
[a] Stratified by sex and continent.
[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.
Source: Survival Analysis Report Table 12, Table 14.5.1.1.2

2.22.3.2.3.3.　追加の感度分析

【頑健性解析：複数のマッチングデータセットを用いた解析】
追加した 3 つのランダム割当てマッチングデータセットを用いて解析した結果、いずれの Kaplan-Meier 生存時間曲線も明らかに早期から分かれ（図 38）、平均生存期間（3 年打ち切り）は未治療コホートに比べて治療コホートで統計学的に有意に改善した（2.254 年、2.264 年及び 2.430 年 vs. 2.828 年、p ≤0.0023［層別 Log-rank 検定］：表 42）。
追加の 3 つのマッチングデータセットについて、性別と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルの HR は 0.16（95%CI：0.057～0.438、p = 0.0004）、0.16（95%CI：0.059～0.449、p = 0.0005）、0.21（95%CI : 0.074～0.619、p = 0.0044）であった（図 29、Survival Analysis Report Table 14.6.1.3）。

図 38　Kaplan-Meier 生存時間曲線（3 年打ち切り）（治療コホート vs. 未治療コホート［追加した 3 つのランダム割当て］：CITT1_2）



[1] Three additional independent matches were created for sensitivity analysis using the primary match method.
Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.
Source: Survival Analysis Report Figure 13, Figure 14.2.1.1.3

表 42　生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート［追加した 3 つのランダム割当て］：CITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=81)		
			Random Untreated Additional #1	Random Untreated Additional #2	Random Untreated Additional #3
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)		<0.0001	<0.0001	0.0023
Total Patients	n	62	62	62	62
Censored	n (%)	57 (91.9)	40 (64.5)	41 (66.1)	44 (71.0)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	22 (35.5)	21 (33.9)	18 (29.0)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	2.828 (0.0845)	2.254 (0.1443)	2.264 (0.1455)	2.430 (0.1332)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	n/a	n/a	n/a
	50th Percentile (95% CI)	n/a	n/a	n/a	n/a
	25th Percentile (95% CI)	n/a	1.5 (0.44, 2.35)	1.5 (0.44, 2.75)	2.2 (0.64, n/a)

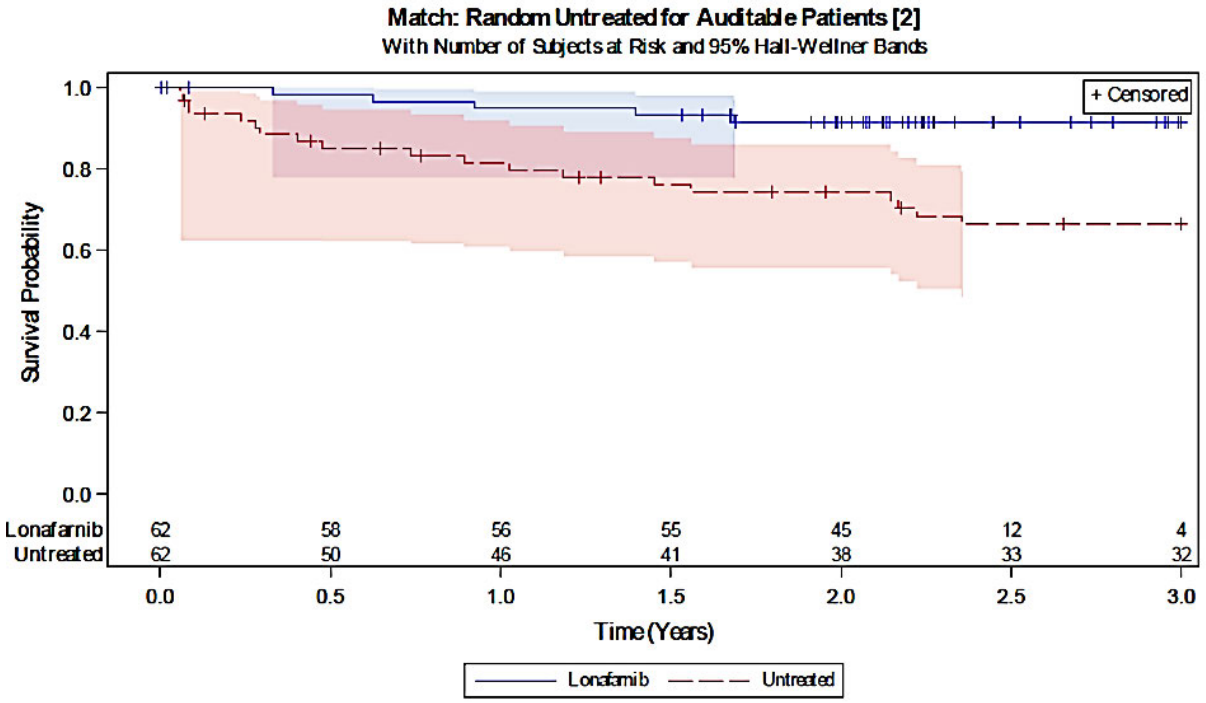
CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error
[a] Stratified by sex and continent.
[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.
Source: Survival Analysis Report Table 13, Table 14.5.1.1.3

【監査可能な未治療コホート：自然経過データ】

監査可能な診療記録からのデータ（未治療例の自然経過データ）のみで感度分析を実施した結果、Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれ（図 39）、平均生存期間（3 年打ち切り）は未治療コホートに比べて治療コホートで統計学的に有意に改善した（2.326 年 vs. 2.828 年、p = 0.0003［層別 Log-rank 検定］：表 43）。

性別と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルの HR は 0.18（95%CI：0.063～0.495、p = 0.010：図 29、Survival Analysis Report Table 14.6.1.1.3）であった。

図 39　Kaplan-Meier 生存時間曲線（治療コホート vs. 監査可能な未治療コホート［ランダム割当て］：CITT1_2）



FDA = Food and Drug Administration

[2] Six of the 81 untreated patients were excluded from the population prior to using the primary match method. The data for these patients is unavailable to be inspected by the FDA due to consent issues

Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.

Source: Survival Analysis Report Figure 14, Figure 14.2.1.1.3

表 43　生存時間解析（3 年打ち切り）：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 監査可能な未治療コホート［ランダム割当て］：CITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=81)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0003	
Total Patients	n	62	62
Censored	n (%)	57 (91.9)	43 (69.4)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	19 (30.6)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	2.828 (0.0845)	2.326 (0.1420)
	75th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	50th Percentile (95% CI)	n/a	n/a
	25th Percentile (95% CI)	n/a	1.6 (0.48, n/a)

CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error

[a] Stratified by sex and continent.

[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.

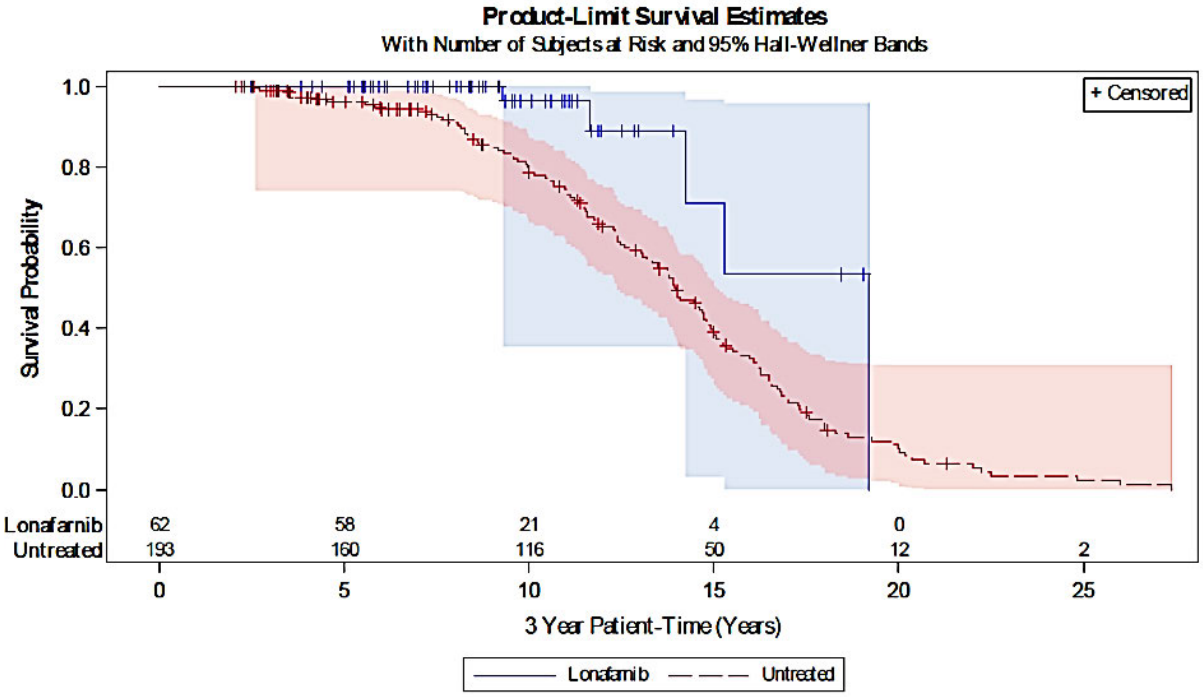
Source: Survival Analysis Report Table 14, Table 14.5.1.1.3

【マッチングを行わない生存時間解析】

マッチングを行わずに解析した結果でも、Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれ（図 40）、平均生存期間は未治療コホートに比べて治療コホートで統計学的に有意に改善した（13.906 年 vs. 16.965 年、p = 0.0095［層別 Log-rank］：表 44）。

性別と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルでは HR は 0.31（95%CI：0.125～0.791、p = 0.0139）、性別と大陸（居住地域）を共変量として用いた Cox 比例ハザードモデルでは HR は 0.31（95%CI：0.123～0.762、p = 0.0109）といずれの解析でも HR は 1 未満であり、マッチングを行わない未治療コホートと比べて治療コホートで生存ベネフィットが得られることが示された（表 45）。

図 40　Kaplan-Meier 生存時間曲線（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］：ITT1_2）



Note: No matching was done for this analysis. Patient-Time was calculated from time at birth. The smaller of the last follow-up date or 3 years on treatment date for treated group is selected, including dates found in the triple therapy or monotherapy extension. The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.

Source: Survival Analysis Report Figure 15, Figure 14.6

表 44　患者-時間で調整した生存時間解析：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］：ITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=193)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0095	
Total Patients	n	62	193
Censored	n (%)	57 (91.9)	63 (32.6)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	130 (67.4)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	16.965 (1.1249)	13.906 (0.4005)
	75th Percentile (95% CI)	19.2 (15.28, 19.20)	16.7 (15.96, 17.58)
	50th Percentile (95% CI)	19.2 (14.23, 19.20)	14.0 (13.04, 14.82)
	25th Percentile (95% CI)	15.3 (11.66, 19.20)	11.0 (9.71, 11.57)

CI = confidence interval; SE = standard error

[a] Stratified by sex and continent.

[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to 3 years. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.

Note: The time limit was set to the largest observed time in treated and untreated. No matching is done for this analysis. The smaller of the last follow-up date or 3 years on treatment date for treated group is selected, including dates found in the triple therapy or monotherapy extension.

Source: Survival Analysis Report Table 15, Table 14.9

表 45　患者-時間に関する Cox 比例ハザードモデル（治療コホート vs. 未治療コホート全体［マッチングなし］：ITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=193)
Total Patients	n	62	193
Censored	n (%)	57 (91.9)	63 (32.6)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	130 (67.4)
Stratified by Sex and Continent	p-value Treated vs. Untreated (two-sided)	0.0139	
	HR for Treated vs. Untreated (95% CI)	0.31 (0.125, 0.791)	
Sex and Continent as Covariates	p-value Treated vs. Untreated (two-sided)	0.0109	
	HR for Treated vs. Untreated (95% CI)	0.31 (0.123, 0.762)	

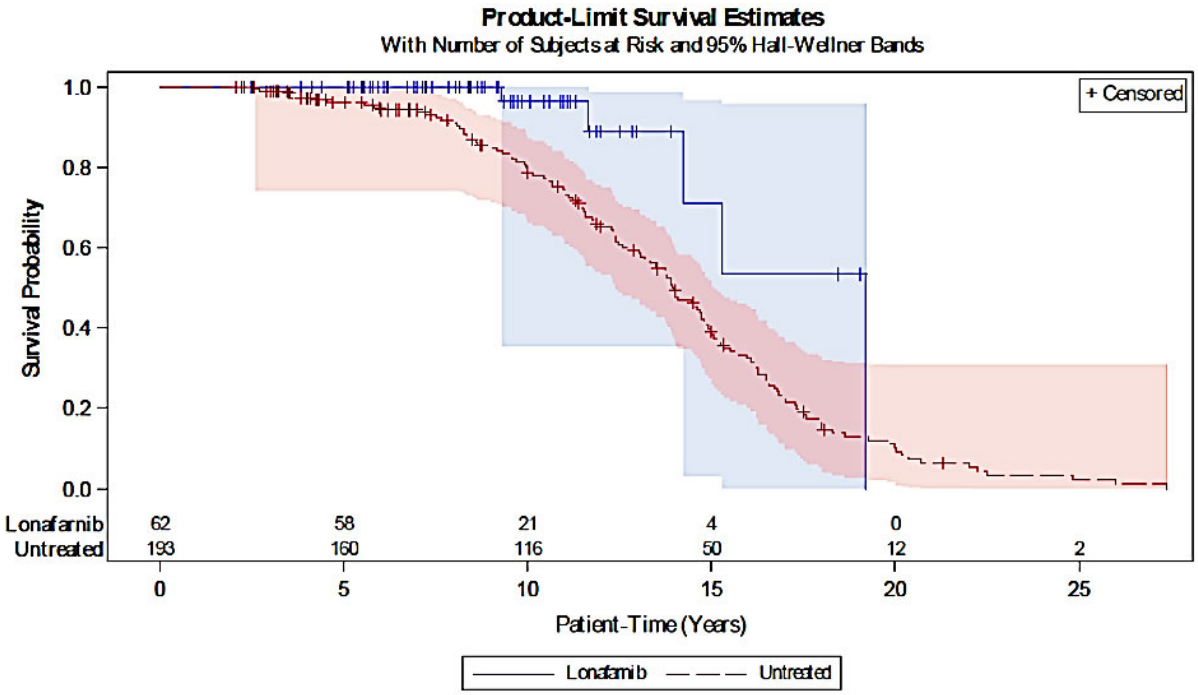
CI = confidence interval; HR = hazard ratio

Source: Survival Analysis Report Table 16, Table 14.10.1 and Table 14.10.2

【死亡までの時間（生存期間）の比較：治療コホート vs. 未治療コホート全体】

治療コホートでのロナファルニブ投与開始時の最小年齢より若くして死亡又は打ち切られた 3 例を除く計 193 例を未治療コホート全体として解析した結果、Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれた（図 41）。平均生存期間（出生日から追跡最長期間の日）は未治療コホートに比べて治療コホートで統計学的に有意に改善した（13.906 年 vs. 16.695 年、p = 0.0095［層別 Log-rank 検定］：表 46）。

図 41　Kaplan-Meier 生存時間曲線（治療コホート vs. 未治療コホート全体：ITT1_2）



Note: No matching was done for this analysis. Patient-Time was calculated from time at birth. Follow-up date for treated group is selected based on the date of initiation of triple therapy or everolimus, otherwise, last follow-up date is used. The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.

Source: Survival Analysis Report Figure 16, Figure 14.8

表 46　患者-時間で調整した生存時間解析：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定
（治療コホート vs. 未治療コホート全体：ITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=62)	Untreated (n=193)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0095	
Total Patients	n	62	193
Censored	n (%)	57 (91.9)	63 (32.6)
Not Censored (Deaths)	n (%)	5 (8.1)	130 (67.4)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	16.695 (1.1249)	13.906 (0.4005)
	75th Percentile (95% CI)	19.2 (15.28, 19.20)	16.7 (15.96, 17.58)
	50th Percentile (95% CI)	19.2 (14.23, 19.20)	14.0 (13.04, 14.82)
	25th Percentile (95% CI)	14.2 (11.66, 19.20)	11.0 (9.71, 11.57)

CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error

[a] Stratified by sex and continent.

[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to the last observed time. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.

Note: The time limit was set to the largest observed time in treated and untreated. No matching is done for this analysis. Follow-up date for treated group is selected based on the date of initiation of triple therapy or everolimus, otherwise, last follow-up date is used.

Source: Survival Analysis Report Table 17, Table 14.13

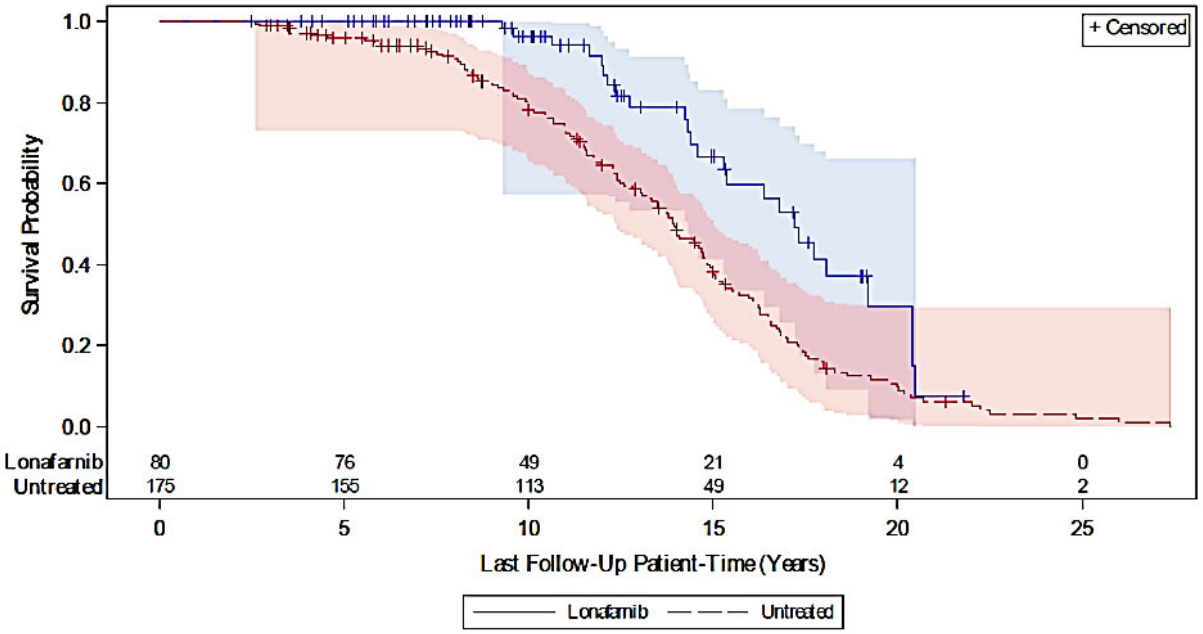
【投与開始時期で調整した Cox 比例ハザード回帰による比較：マッチングした未治療コホート vs. 治療コホート】

治療コホートでのロナファルニブ投与開始時の年齢で調整した死亡率に関する Cox 比例ハザードモデルでは、全てのマッチング法（未治療例のランダム割当て、ティッピングポイント・マッチング法、大陸［居住地域］の代替変数、追加の感度分析）で HR <1 であり、95%CI も有意であった。

【死亡までの時間（生存期間）の比較：全てのロナファルニブ治療例 vs. ロナファルニブ未治療例】

マッチングを行わず、全てのロナファルニブ治療例計 80 例（薬物治療歴のない患者で 09-06-0298 試験［3 剤併用投与］に組み入れられた 16 例と 09-06-0298 試験［3 剤併用投与］組入れ時に打ち切りとなり、後に 3 剤併用投与された 2 例を含む）とロナファルニブ未治療例計 175 例（病気により渡航不可の 2 例を含み、ロナファルニブ投与開始時の最小年齢より若くして死亡又は打ち切られた 3 例を除く）で解析した結果、Kaplan-Meier 生存時間曲線は明らかに早期から分かれた（図 42）。平均生存期間はロナファルニブ未治療例に比べてロナファルニブ治療例で統計学的に有意に改善した（13.806 年 vs. 16.748 年、p = 0.0021［層別 Log-rank 検定］：表 47）。

図 42　Kaplan-Meier 生存時間曲線（全てのロナファルニブ治療例 vs. ロナファルニブ未治療例：ITT1_2）



Note: No matching was done for this analysis. Patient-Time was calculated from time at birth. Last follow-up date for treated group is selected, including dates found in the triple therapy or monotherapy extension. The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events.
Source: Survival Analysis Report Figure 18, Figure 14.9

表 47　患者-時間で調整した生存時間解析：性別と大陸（居住地域）での層別 Log-rank 検定
（全てのロナファルニブ治療例 vs. ロナファルニブ未治療例：ITT1_2）

Parameter	Statistics	Treated (n=80)	Untreated (n=175)
Stratified Log-Rank Test[a]	p-value Treated versus Untreated (two-sided)	0.0021	
Total Patients	n	80	175
Censored	n (%)	55 (68.8)	45 (25.7)
Not Censored (Deaths)	n (%)	25 (31.3)	130 (74.3)
Survival (Years)[b]	Mean (SE)	16.748 (0.5996)	13.806 (0.4020)
	75th Percentile (95% CI)	20.4 (17.73, n/a)	16.7 (15.69, 17.50)
	50th Percentile (95% CI)	17.2 (14.58, 19.20)	13.9 (12.83, 14.74)
	25th Percentile (95% CI)	14.3 (12.03, 15.38)	10.7 (9.57, 11.57)

CI = confidence interval; n/a = not applicable; SE = standard error

[a] Stratified by sex and continent.

[b] Kaplan-Meier Estimates. Mean survival is the area under the survival curve from the beginning of follow-up to the largest observed time. Standard error is calculated based on the Greenwood formula.

Note: The time limit was set to the largest observed time in treated and untreated. No matching is done for this analysis. Last follow-up date for treated group is selected, including dates found in the triple therapy or monotherapy extension.

Source: Survival Analysis Report Table 19, Table 14.15

2.22.3.2.3.4.　追跡最終日での打ち切り

【主要解析：死亡までの時間（生存期間）】

追跡最終日を打ち切りとして解析した結果、全てのマッチング法（未治療例のランダム割当て、ティッピングポイント・マッチング法、大陸［居住地域］の代替変数、追加の感度分析）で、未治療コホートに比べて治療コホートの生存期間が統計学的に有意に改善した（表 48）。主要なマッチング法（未治療例のランダム割当て）での平均生存期間は、治療コホートが 8.097 年、未治療コホートが 5.324 年であり、差は 2.773 年であった（p <0.0001［層別 Log-rank 検定］）。

表 48　生存時間解析（追跡最終日打ち切り）：性別と大陸（居住地域）［又は性別と代替変数］での層別 Log-rank 検定（治療コホート vs.未治療コホート：CITT1_2）

Matching Method	Mean Survival (SE)		Statistic (p-value Treated versus Untreated [two-sided])
	Treated (n=62)	Untreated (n=81)[a]	
Main Analysis			
Random Untreated	8.097 (0.5670)	5.324 (0.6008)	<0.0001
Sensitivity			
Proxy for Continent			
Child Mortality Rate	8.097 (0.5670)	5.751 (0.6276)	0.0002
Life Expectancy	8.097 (0.5670)	5.230 (0.5459)	0.0002
CHE per Capita	8.097 (0.5670)	5.307 (0.5193)	<0.0001
CHE as a Percentage of GDP	8.097 (0.5670)	5.221 (0.5235)	0.0009
Tipping Point Match Method			
Fixed 50th Percentile	8.097 (0.5670)	4.561 (0.3864)	<0.0001
Fixed 75th Percentile	8.097 (0.5670)	5.412 (0.4193)	<0.0001
Fixed 100th Percentile	8.097 (0.5670)	5.590 (0.3415)	<0.0001
Random Within Upper 50th Percentile in Untreated	8.097 (0.5670)	5.595 (0.3476)	<0.0001
Least Favorable Match	8.097 (0.5670)	6.491 (0.4578)	0.0018
Additional Sensitivity Analyses			
Random Untreated Additional #1	8.097 (0.5670)	4.709 (0.4773)	<0.0001
Random Untreated Additional #2	8.097 (0.5670)	5.209 (0.5975)	<0.0001
Random Untreated Additional #3	8.097 (0.5670)	5.471 (0.5583)	<0.0001
Random Untreated for Auditable Patients	8.097 (0.5670)	5.050 (0.4988)	<0.0001
Random Untreated Including Patients Too Ill to Travel	8.097 (0.5670)	5.181 (0.5717)	<0.0001

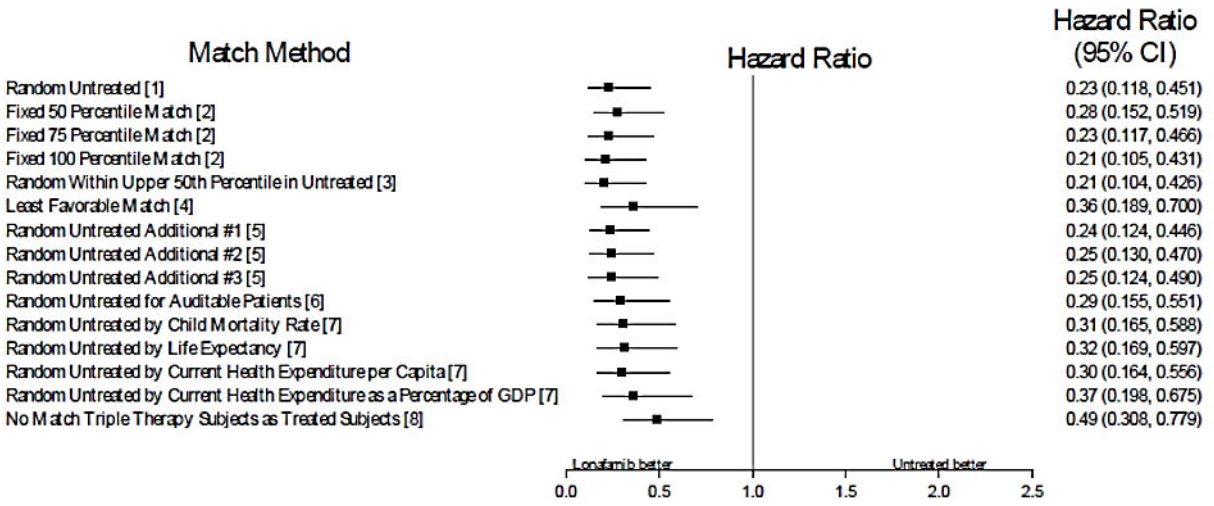
CHE = current health expenditure; GDP = gross domestic product; SE = standard error

[a] Sixty-two untreated patients were matched to the 62 treated patients from these 81 patients using each matching method indicated.

Source: Survival Analysis Report Tables 20, 14.5.2.1.1, 14.5.2.1.2, 14.5.2.1.3, and 14.5.2.1.4

また、性別と大陸（居住地域）で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果、いずれのマッチング法を用いた場合でも、HR の点推定値は統一線（HR = 1）の左側に位置し、未治療コホートと比べて治療コホートで一貫した生存ベネフィットが認められた（図 43）。主要なマッチング法（未治療例のランダム割当て）による HR は 0.23（95%CI：0.118～0.451）であり、またマッチング法によってロナファルニブに対するバイアスを増加させても、いずれのティッピングポイント・マッチング法でも、ロナファルニブの全般的な延命効果は維持された。

図 43　生存期間のハザード比と 95%信頼区間（追跡最終日打ち切り）：CITT1_2（N = 143）



CI = confidence interval; FDA = Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product

[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.

[2] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.

[3] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients in the upper 50th percentile of age by sex and continent.

[4] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were first matched to untreated patients who were alive or censored and then to the untreated patients with the largest age at death.

[5] Three additional independent matches were created for sensitivity analysis using the primary match method.

[6] Six of the 81 untreated patients were excluded from the population prior to using the primary match method. The data for these patients is unavailable to be inspected by the FDA due to consent issues.

[7] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and proxy for continent.

[8] No matching was done on the ProLon1, ProLon2, and Triple Therapy Intention-to-Treat Set and All Untreated in Natural History Cohort (N=255) population. The 18 drug naïve patients from triple therapy were included in the treated population.

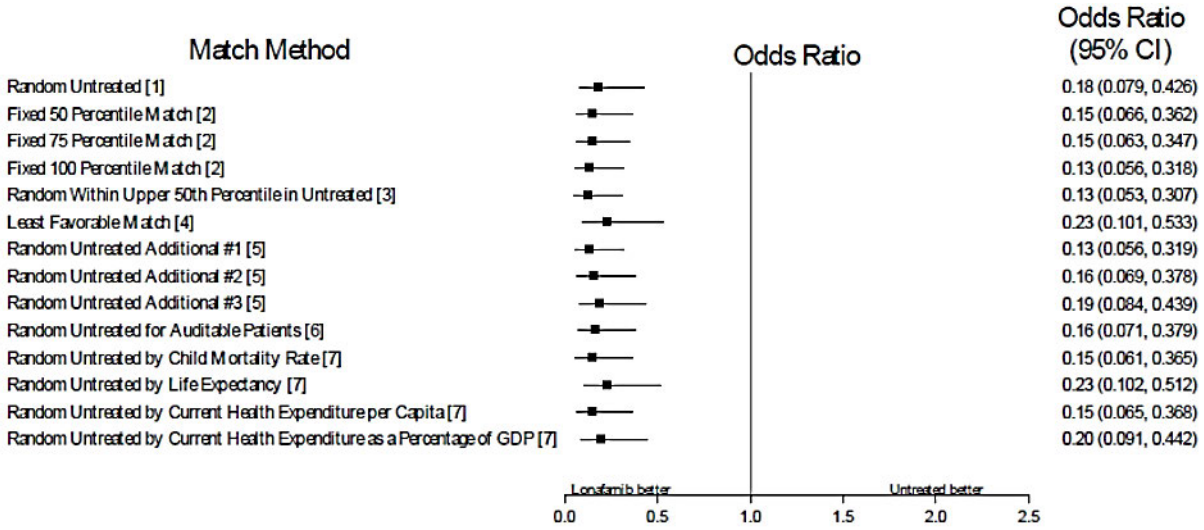
Note: Last follow-up date for treated group is selected, including dates found in the triple therapy or monotherapy extension.

Source: Survival Analysis Report Figure 19, Figure 14.3.2

【死亡率】

追跡最終日を打ち切りとして CMH 検定を用いて解析した結果、死亡率の OR の点推定値は、統一線（OR = 1）の左側に位置した（図 44）。主要なマッチング法（未治療例のランダム割当て）による OR は 0.18（95%CI：0.079～0.426）であり、いずれのマッチング法でも未治療コホートと比べて治療コホートで一貫して良好な結果が認められた。これらの結果は、主要解析の結果と一致した。

図 44　死亡率のオッズ比と 95%信頼区間（追跡最終日打ち切り）：CITT1_2（N = 143)



CI = confidence interval; FDA = Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product

[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.

[2] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.

[3] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients in the upper 50th percentile of age by sex and continent.

[4] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were first matched to untreated patients who were alive or censored and then to the untreated patients with the largest age at death.

[5] Three additional independent matches were created for sensitivity analysis using the primary match method.

[6] Six of the 81 untreated patients were excluded from the population prior to using the primary match method. The data for these patients is unavailable to be inspected by the FDA due to consent issues.

[7] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and proxy for continent.

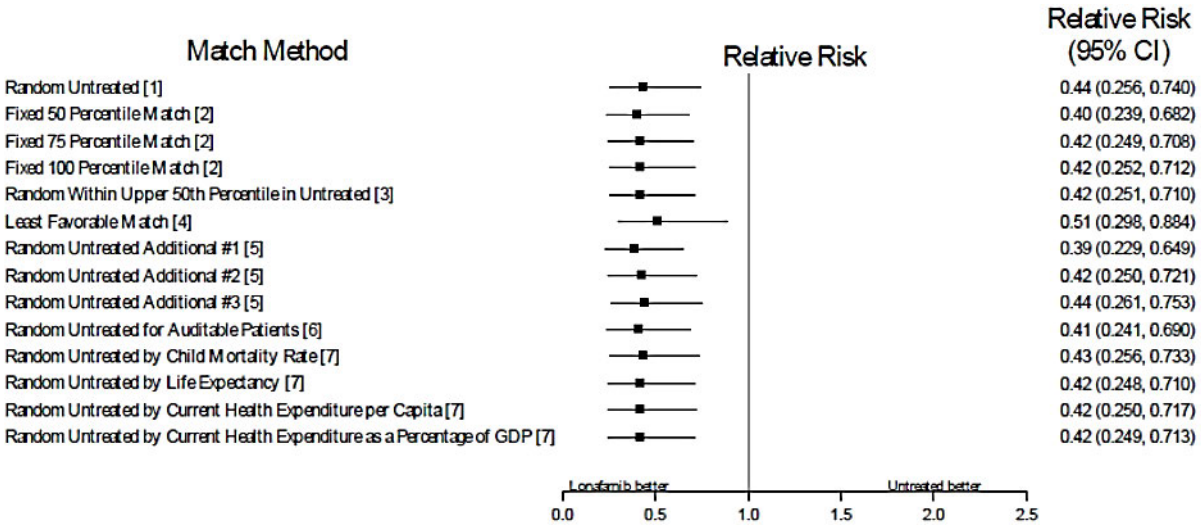
Note: Last follow-up date for treated group is selected, including dates found in triple therapy or monotherapy extension.

Source: Survival Analysis Report Figure 20, Figure 14.4.2

【患者−時間で調整した死亡の相対リスク】

追跡最終日を打ち切りとして解析した結果、患者-時間で調整した死亡の RR の点推定値は、全てのマッチング法で統一線（RR = 1）の左側に位置した（図 45）。主要なマッチング法（未治療例のランダム割当て）による RR は 0.44（95%CI : 0.256～0.740）であり、いずれのマッチング法でも、未治療コホートと比べて治療コホートで一貫して良好な結果が認められた。

図 45　患者-時間で調整した死亡の相対リスクと 95%信頼区間（追跡最終日打ち切り）：CITT1_2（N = 143)



CI = confidence interval; FDA = Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product

[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.

[2] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent at the defined percentile of age (if two then the oldest is selected). Untreated patients are not assigned randomly for this match method.

[3] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients in the upper 50th percentile of age by sex and continent.

[4] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were first matched to untreated patients who were alive or censored and then to the untreated patients with the largest age at death.

[5] Three additional independent matches were created for sensitivity analysis using the primary match method.

[6] Six of the 81 untreated patients were excluded from the population prior to using the primary match method. The data for these patients is unavailable to be inspected by the FDA due to consent issues.

[7] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and proxy for continent.

Note: Last follow-up date for treated group is selected, including dates found in triple therapy or monotherapy extension.

Source: Survival Analysis Report Figure 21, Figure 14.5.2

2.22.4. 考察と結論

本生存期間観察コホート研究では、2 つの単群オープンラベル試験（ProLon1 及び ProLon2）の被験者データに基づいたが、HGPS 患者の死亡率低下の点でロナファルニブ単剤投与の有効性エビデンスとして示された。

未治療のマッチングコントロールと比較した結果、ロナファルニブを単剤投与することにより、HGPS 患者の生存率が臨床的かつ統計学的に有意に向上することが確認された。このロナファルニブ単剤投与による生存ベネフィットは多くの解析結果から明らかであり、一貫性と頑健性を示す結果であった。更に最も好ましくないマッチング法を用いた場合でも、統計学的に有意ではなかったものの、ハザード比、死亡率、死亡の相対リスクの各点推定値から、ロナファルニブの臨床的に意義のある治療効果が示された。

なお、本研究では、現在同定されている世界中の HGPS 患者集団全体を対象とし、また可能性のある選択バイアスを最小化する対策を取った。更に、本研究の結果は、一貫性と頑健性を有していた。したがって、両コホート間の死亡率の差異やロナファルニブ単剤投与による生存ベネフィットが、バイアスによって有意に変化する可能性は低いと考えられる。

以上、ロナファルニブの単剤投与は、臨床的に意義があり、かつ統計学的に有意な生存期間の延長（最長 2.773 年）と死亡率の低下を HGPS 患者にもたらすことが示された。

2.23. EIG-LNF-010 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブとリトナビルの併用

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康男女被験者を対象に、ロナファルニブとリトナビルの反復投与が心再分極に及ぼす影響を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較、高精度 QTc 試験

治験責任医師：
[redacted], DO, CPI, FACOFP

治験実施施設：
[redacted]

公表文献（参考）：
なし

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の患者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：

- ロナファルニブ（LNF）の治療用量及び治療用量を超えた用量を反復経口投与時にリトナビル（RTV）を併用した場合のQTcに対する影響を評価する。

副次目的：

- QTへのわずかな影響を検出するため、陽性対照としてモキシフロキサシンを用いて試験の感度を示す。
- 健康被験者を対象に、LNF + RTVの治療用量及び治療用量を超える用量での反復経口投与の安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者を対象に、治療用量及び治療用量を超える用量での反復経口投与後のLNF及びRTVの薬物動態（PK）を評価する。
- LNF +RTVの治療用量及び治療用量を超える用量での反復経口投与が、心拍数（HR）、PR、QRS間隔、及びT波の形態に対して及ぼす影響を評価する。

方法：
本試験は、健康成人被験者を対象にモキシフロキサシン／プラセボとの比較評価を実施する、ネスト化クロスオーバーデザインを用いた二重盲検、プラセボ及び実薬対照、反復投与、並行群間比較試験であった。本試験への参加は、スクリーニング期間（最長 26 日間）、滞在期間（14 日間）、及びフォローアップ期間（臨床研究ユニット［CRU］退院後最長 14 日間）を含めた、最長 54 日間であった。選択基準及び除外基準に従い、被験者をスクリーニングした（Day -28～-3）。各群 28 例の評価可能例（計 56 例の評価可能例）を確保するため、第 1 群及び第 2 群にそれぞれ 32 例及び 33 例を無作為に割り付けた。また、被験者を 2:1:1 の比率（第 1 群：第 2A 群：第 2B 群）で無作為に割り付けた。試験には精管切除した男性の少数のサブセットが登録されたが、登録された被験者の大半は妊娠の可能性のない女性であった。

第 1 群の被験者には、LNF 50 mg + RTV 100 mg を 1 日 2 回 5 日間投与した後、LNF 100 mg + RTV 100 mg を 1 日 2 回 4 日間投与した（Day 6～9）。さらに、Day 10 の朝に、LNF 100 mg + RTV 100 mg を単回投与した。第 2 群の被験者には、プラセボ（LNF + RTV に対応）と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に対応）をネスト化クロスオーバー法を用いて投与した。

いずれの治験薬も、食後（中～高脂肪食）に 240 mL の室温水とともに経口投与した。ロナファルニブ及び RTV は、Day 1 から Day 9 まで 1 日 2 回、12 時間間隔（午前及び午後）で投与した。Day 1、5、10、11 の朝食前及び治験薬投与前は一晩 10 時間絶食することとし、投与後 3 時間も絶食としたが、投与 2 時間後は水を自由に摂取してよいこととした。
Day -1、1、5、10 及び 11 に 25 時間の心電図（ECG）実施した。また、Day 1、2、5、6、10、11 及び 12 に PK 評価用の血液検体を採取した。
連続（ホルター）記録から 12 誘導心電図を抽出した。心電図の抽出のため、被験者は各測定時点前及び測定後 5 分間、少なくとも 10 分間は仰臥位で安静にした。PK 評価用の採血は、同一時点で、常に心電図の抽出後に実施した。
LNF、RTV、及びモキシフロキサシンの PK 解析のための血液検体を採取した。
被験者は Day -2 から Day 12 まで臨床研究ユニットに滞在し、Day 12 の安全性評価をすべて終えた後に退院した。被験者の滞在期間は 14 日間であった。
すべての被験者（早期に試験を中止した被験者を含む）は、追跡調査のため LNF+RTV 又は LNF+RTV に対応するプラセボの最終投与から 14（±2）日後に臨床研究ユニットに来院し、最終来院後に有害事象が発現したかどうかを判断した。
第1 群：
Day 1 及び Day 11 にプラセボ（モキシフロキサシンに対応）を単回投与した。LNF + RTV を 1 日 2 回、9 日間連続反復投与した後、Day 10 に単回投与した。Day 1～5 に、治療用量である LNF 50 mg + RTV 100 mg を 1 日 2 回投与した。Day 6～9 に、治療用量を超える LNF 100 mg + RTV 100 mg を 1 日 2 回投与した。Day 10 の朝に、LNF 100 mg + RTV 100 mg を単回投与した。いずれも経口投与であった。
第2 群：
第 2 群の被験者を第 2 群 A（モキシフロキサシン/プラセボ）又は第 2 群 B（プラセボ／モキシフロキサシン）に無作為に割り付けた。いずれも経口投与であった。
第 2 群 A：
Day 1 にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与し、Day 11 にプラセボ（モキシフロキサシンに対応）を単回投与した。Day 1～9 に、プラセボ（LNF+RTV に対応）を 1 日 2 回投与した。Day 10 の朝に、プラセボ（LNF + RTV に対応）を単回投与した。
第 2 群 B：
Day 1 にプラセボ（モキシフロキサシンに対応）を単回投与し、Day 11 にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した。Day 1～9 に、プラセボ（LNF + RTV に対応）を 1 日 2 回投与した。Day 10 の朝に、プラセボ（LNF + RTV に対応）を単回投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：第 1 群及び第 2 群にそれぞれ 28 例の評価可能例（計 56 例の評価可能例）を確保するため、計 64 例の健康被験者を無作為割付するよう計画した。男性被験者の登録は精管切除した男性に限定した。

解析時：本試験には、第 1 群に割り付けられた 32 例及び第 2 群に割り付けられた 33 例の、計 65 例が登録された。第 2 群の内訳は、第 2A 群が 16 例、第 2B 群が 17 例であった。65 例全例が投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。第 1 群及び第 2A 群では、すべての被験者が PK 集団に含まれ、第 2B 群では 16 例（94.1%）が PK 集団に含まれた。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準

特に指定のない限り、以下の基準をすべて満たしている者を、本治験の参加に適格とした。

1. スクリーニング時の年齢が18～64歳の健康な成人男女。
   a. 女性の場合、外科的に不妊（子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（12箇月間の自然無月経と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。
   b. 男性の場合、スクリーニングの少なくとも6箇月前に精管切除が成功し、術後の精子数が陰性

であることが確認できる書類の提出が可能な者。また、試験期間中及び試験終了後90日間は、避妊のためバリア法（殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、又は殺精子剤入りの子宮頸管キャップの使用）を用いることに同意する者。

2. 体重が男性で60 kg以上、女性で50 kg以上で、スクリーニング時のボディ・マス・インデックスが18.0～30.0 kg/m^{2}以下。
3. 臨床的に重要な病歴、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、又は心電図所見がなく、治験担当医師により医学的に健康であると判断された。
4. 同意説明文書に記載されている試験の手順を理解し、治験実施計画書、来院スケジュール、及び試験の制限事項を遵守する意思と能力を有している。
5. 複数の錠剤／カプセルを飲み込むことが可能である。
6. スクリーニング時の臥位血圧が90/40 mm～140/90 mmHg。
7. スクリーニング時及びチェックイン時に、以下に示す基準を満たしており、治験担当医師によって臨床的に重大と判断される心電図所見又は既往歴を有さない。
   a. 正常洞調律（HR：50～90 bpm）
   b. QTcF間隔：男性450 msec以下、女性470 msec以下
   c. QRS間隔：110 msec以下（110 msec超の場合は、手動で読み取って確認すること）
   d. PR間隔：220 msec以下
8. スクリーニング時及びチェックイン時の、血清カリウム、カルシウム及びマグネシウム値が正常範囲内。

除外基準:

以下のいずれかの基準に該当する者は、本試験から除外した。

1. 精神的若しくは法的に無能力である、又は重大な情緒的問題がスクリーニング来院時に認められたか、試験期間中に認められることが予想される。
2. 腎疾患の既往歴を有する又は腎機能検査値結果に有意な異常が認められた（スクリーニング時にCockcroft-Gaultの式を用いて算出したクレアチニンクリアランスにおいて、治験責任医師が許容できないと判断した場合）。
3. 治験責任医師により、臨床的に重要な医学的若しくは精神的状態又は疾患を有するか、既往歴があると判断された。
4. 治験担当医師により、治験結果を混乱させる又は治験への参加により被験者に追加的なリスクをもたらす可能性のある疾患の既往歴を有すると判断された。
5. Day 1前2年以内にアルコール依存症又は薬物乱用の既往歴を有する。
6. 治験薬、関連化合物、又は不活性成分に対する過敏症又は特異体質反応を有するか既往歴を有する。
7. 重大な多重及び／又は重度のアレルギー（例、ラテックスアレルギー、バンドエイド、接着包帯、又は医療用テープ）の既往歴を有するか、アナフィラキシー反応、又は処方薬若しくは非処方薬に対する重大な不耐性の既往歴を有する。
8. 妊娠中又は授乳中の女性。
9. スクリーニング時及びチェックイン時の尿中薬物又はアルコール検査の結果が陽性。
10. Day 1前3箇月以内及び試験期間中のタバコ、ニコチン含有電子タバコ、又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
11. スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス、梅毒、B型肝炎表面抗原、又はC型肝炎ウイルス抗体が陽性。
12. 以下に示す薬剤の使用を控えることができない又は使用が見込まれる
    a. 処方薬及び市販薬（制酸薬を含む）、生薬、ビタミンサプリメント（特にマグネシウム、アルミニウム、鉄、又は亜鉛を含むもの）を含む薬物（Day 1の14日前から試験期間中）
    b. セイヨウオトギリソウを含む、シトクロムP450酵素及び／又はP糖蛋白の重要な阻害剤又は誘導剤であることが知られている薬剤。治験担当医師及び専門家は適切な情報源を参照し、治験薬とのPK/薬力学的相互作用の欠如を確認した。
13. 治験担当医師により、Day 1前28日以内及び試験期間中に、試験に適さない食事（理由に関わら

ず、大きな体重変化をもたらした極端な食事を含む）を摂取したと判断された。
14. スクリーニング前56日以内に500 mLを超える献血を行った又は大量の失血をした。
15. スクリーニング前7日間以内に血漿を提供した。
16. 治験担当医師により、Day 1前6箇月以内に、治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性のある手術を受けた又は何らかの内科的疾患を有すると判断された。
17. Day 1前28日以内に別の臨床試験へ参加した者。28日間の時間枠は、別の臨床試験の最終採血日又は最終投与日のいずれか遅い日から本試験のDay 1までで算出した。
18. Day 1前28日以内に臨床試験に参加し、LNF又はRTVの投与を受けた。
19. 以下の既往歴又は所見を有する。
    a. 低カリウム血症（治験担当医師による判断）
    b. トルサード・ド・ポアントの危険因子（例、心不全、心筋症、又はQT延長症候群の家族歴）
    c. 洞不全症候群、第2度又は第3度房室ブロック、心筋梗塞、肺うっ血、心不整脈、QT間隔延長、又は伝導異常
    d. 反復性若しくは頻回の失神又は血管迷走神経エピソード
    e. 高血圧、狭心症、徐脈、又は重度の末梢動脈循環障害

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

ロナファルニブ（50 mg カプセル×1 又は 2）、ロット番号：[redacted]
リトナビル（100 mg 錠×1）、ロット番号：[redacted]
モキシフロキサシン（400 mg 錠×1）、ロット番号：[redacted]
治験薬はいずれも 240 mL の水とともに経口投与した。被験者は Day 1、5、10、及び 11 の PK 検体採取前に一晩絶食した。

投与期間：

第 1 群：Day 1～9 に LNF + RTV を 2 回経口投与、及び Day 10 に LNF+RTV を 1 回経口投与
第 2 群 A：Day 1 にモキシフロキサシンを 1 回経口投与
第 2 群 B：Day 11 にモキシフロキサシンを 1 回経口投与

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

LNF に対応するプラセボ（×1 又は 2 カプセル）、ロット番号：[redacted]
RTV に対応するプラセボ（×1 錠）、ロット番号：[redacted]
モキシフロキサシンに対応するプラセボ（×1 錠）、ロット番号[redacted]

評価基準：

薬物動態：

- LNF + RTV反復投与後のLNF + RTVのPKパラメータの特性を評価する
- モキシフロキサシン単回投与後のモキシフロキサシンのPKパラメータの特性を評価する

心臓力学：

ECG の主要評価項目は：

- QTcFのベースラインからの変化量（ΔQTcF）

ECG の副次評価項目は：

- HR、PR、及びQRSのベースラインからの変化量（ΔHR、ΔPR、ΔQRS）
- プラセボで補正したHR、QTcF、PR及びQRSのベースラインからの変化量（ΔΔHR、ΔΔQTcF、ΔΔPR、ΔΔQRS）
- QTcF、HR、PR、及びQRSのカテゴリ外れ値
- T波の形態変化及びU波の有無の変化の頻度

安全性：

- TEAE、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率
- 標準的な検査結果、バイタルサイン、身体検査及びECGの安全性所見における実測値及びベースラインからの変化
- 器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される臨床的に有意な有害事象

統計手法：

被験者数：

LNF + RTV により、臨床的に有意な血漿中濃度において QTc が 10 msec 以上の影響を受けるという説を 96.5%超の検出力で排除できるよう、投与群あたりの評価可能な被験者数を 28 例で算出した。これは、本試験で観察された LNF + RTV の血漿中最高濃度の幾何平均値における、QTc 効果モデル予測値（ΔΔQTcF）の両側 90%信頼区間（CI）の上限から示される。本算出は、LNF＋RTV が与える 3 msec の基礎的な影響及び ΔQTcF の 8 msec の標準偏差（SD）を前提とした。被験者数は、QTc 評価に基づいて決定されたが、第 I 相試験の安全性評価においても十分であると考えられた。

解析対象集団：

安全性解析対象集団には、治験薬（LNF＋RTV、モキシフロキサシン、又はプラセボの治療用量及び治療用量を超える用量）の投与を 1 回以上受け、投与後の安全性評価を 1 回以上実施したすべての被験者が含まれた。

PK 集団には、治験薬の投与を 1 回以上受け、評価可能な LNF、RTV 又はモキシフロキサシンの血漿中濃度が 1 つ以上得られたすべての被験者が含まれた。

QT/QTc 解析対象集団には、ベースライン時の測定値を有する安全性解析対象集団のほか、投与後時点の有効な ΔQTcF 測定値を 1 つ以上有する治療中のすべての被験者が含まれた。この母集団は、心電図パラメータの心臓力学的な時点別分析及びカテゴリ分析に用いた。

PK/QTc 解析対象集団には、QT/QTc 解析対象集団及び PK 解析対象集団の両方に属し、同時点からの投与後 PK データ及び QTcF データが 1 対以上得られた全被験者を組み入れた。この母集団は、濃度－QTc 解析に用いた。PK/QTc 解析対象集団は、LNF、RTV、及びモキシフロキサシンについて定義した。

解析

薬物動態解析：

LNF + RTV 反復投与後及びモキシフロキサシン単回投与後の LNF、RTV 及びモキシフロキサシンの PK パラメータに対する、算術平均、変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値、及び測定回数などの記述統計量を算出した。

薬力学解析：

統計解析はすべて、統計ソフトウェア Windows 版 SAS version 9.4 以降（SAS Institute、Inc.、Cary、NC）を用いて行った。連続データは、被験者数（n）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、90%信頼区間（CI）、最小値、及び最大値などの記述統計量を用いて、投与群別及び測定時点別に要約した。カテゴリーデータは、被験者別及び測定時点別に要約した。被験者データの要約は、カテゴリーに該当する被験者数並びに総被験者数の割合を用いて行った。測定時点データの要約は、カテゴリーに該当した評価時点数並びに評価が実施された総時点数の割合を用いて行った。なお、特に記載のない限り、各投与群の数値（例数又は測定時点数のいずれか）を百分率の算出における分母として用いた。

LNF と RTV の血漿中濃度及び QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）との関係は、因子として LNF 及び RTV の両方を含むフルモデル、並びにそれらの相互作用項を用いた線形混合効果モデリングアプローチを用いて定量化した。分析感度は、同様にモキシフロキサシンデータの濃度－QTc 解析によって示した。

QTcF 解析は、ΔQTcF を従属変数及び時間（Day 5 及び Day 10 の投与前及び投与後のすべての時点を含むベースライン後の時点：カテゴリカル）、治療（LNF＋RTV の治療用量及び治療用量を超える用量、並びに対応するプラセボの投与）、並びに治療及び時間の相互作用を固定効果とする線形混合効果モデルに基づいた。この解析より、Day 5 及び Day 10 における、LNF + RTV の各投与時点及び各ベースライン後の時点での「LNF＋RTV 対プラセボ」との比較に対する、最小二乗平均及び両側 90%CI をそれぞれ算出した。HR、PR、及び QRS 間隔の解析については、ベースラインからの投与後の変化量（ΔHR、ΔPR、ΔQRS）に基づいて行った。解析モデルは、QTcF 解析で記載したものと同じ（時点別解析）モデルを用いた。

カテゴリ外れ値、T 波の形態、及び U 波の有無についての解析結果を、被験者数及び測定時点数の両方について計数と割合を含む度数分布表にまとめた。

安全性解析:
連続（定量的）変数の要約には、欠測値のない被験者数（n）、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、及び最大値を含めた。カテゴリ（定性的）変数の要約には、特定のカテゴリー又はそれぞれの可能な値に属していた被験者の度数及び割合が含まれる。

結果：

<u>薬物動態の結果</u>

ロナファルニブ：

- LNF曝露の速度及び程度は、用量比例性より低い割合で増加した。
- 投与量を2倍増加（LNF 50 mg + 100 mg及びLNF 100 mg + 100 mg RTV)した場合、C_{max}及びAUC_{TAU}は1.5倍に増加し、T_{max}の中央値は2.00時間遅れた。
- LNF 100 mg + RTV 100 mg投与では、AUC_{0-48}は投与間隔12時間を通してAUC_{TAU}の約3倍であった。
- LNF 100 mg + RTV 100 mg投与後のLNF CL/F_{SS}は、低用量と比較して30%増加した。
- RTVと併用した場合のLNFの0次消失に基づくと、Day 10のデータから得られたK_{el}（0.0268 1/h）、$V_{Z,SS}/F$（97.6 L）、及び$T_{1/2}$（25.9h）により、消失相の特性がより明確となる可能性が高い。

リトナビル：

- RTVのC_{max}は、50又は100 mgのLNFと併用した場合に観察された値（約1700 ng/mL）及び時間（T_{max}の中央値は4時間）で類似していた。
- AUC_{TAU}はCL_{SS}/Fと類似していた（約11000～12000 ng·h/mL）。
- Day 10のRTVのK_{el}は、Day 5と比較して約50%低下した。
- Day 10のRTVの$T_{1/2}$の長さは約2倍で、予想通り、$V_{Z,SS}/F$はDay 5と比較して93%増加した。

モキシフロキサシン：

- モキシフロキサシンのC_{max}（約1900～2000 ng/mL）は投与後3.00時間（中央値）で認められた。
- モキシフロキサシンの総曝露量（AUC_{0-inf}）は約2600 ng·h/mLであった。
- Day 1及びDay 11の$T_{1/2}$は、それぞれ9.3及び10.7時間であった。

<u>薬力学の結果</u>

- 検討した用量段階では、LNF+RTVの投与は心拍数（HR）又は心伝導（PR間隔及びQRS間隔）に対して臨床的に有意な影響を及ぼさなかった。
- 濃度－QTc解析に基づくと、LNFがΔΔQTcFに及ぼす影響は、LNFの血漿中濃度4240 ng/mLまで除外できる。

<u>安全性の結果</u>

第1群（LNF + RTV）：

- LNF + RTVによる治療の忍容性は概して良好であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。
- 4例が有害事象のためLNF+RTVによる治療を中止した。いずれも重篤なものではなく、LNF + RTVに関連するものと判定された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象のうち3件は、胃腸障害の有害事象（グレード1及び2の嘔吐、グレード3の悪心）であった。治験薬の投与中止に至った4件目の有害事象は、代謝及び栄養障害（グレード2の脱水）であり、本被験者にはグレード2の重篤ではない胃腸障害の有害事象（下痢）も認められたが、これは投与中止の理由ではなかった。
- 被験者の90%以上で有害事象が発現した。これらの被験者の全例でLNFに関連ありと判定された胃腸障害系の有害事象が発現し、87.5%の被験者でRTVに関連ありと判定された胃腸障害系の有害事象が発現した。LNF及びRTVに関連する胃腸障害系の有害事象で最も高頻度で発現したのは、下痢及び悪心であった。

- 第1群では、化学検査、血液学的検査、尿検査、心電図検査、及び身体検査において臨床的に重要な所見は認められなかった。第1群で、1件の重篤ではないグレード1の低血圧の有害事象が報告されたが、いずれの治験薬とも関連なしと判定された。Day 1からDay 11までのベースラインと比較した投与後の心拍数の増加、及びDay 1からDay 11/ Day 12までのベースラインと比較した収縮期及び拡張期血圧の低下は、第1群、並びに第2A群及び第2B群に影響を及ぼしたことから、治療による影響ではなく、試験による影響の可能性が高いと考えられた。

第2群（モキシフロキサシン／プラセボ又はプラセボ/モキシフロキサシン）：

- モキシフロキサシンによる治療の忍容性は概して良好であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。
- Day 1のモキシフロキサシンによる治療後、1例がプラセボ（LNF + RTVに対応）及びプラセボ（モキシフロキサシンに対応）による治療を中止した。この被験者には重篤ではないグレード3の脱水が発現し、Day 3にLNF + RTVのプラセボの最終投与を受けた。この事象は明らかにLNFに関連あり、並びにRTV及びモキシフロキサシンと関連があるかもしれないと判定されたが、本被験者は試験治療としてモキシフロキサシンのみを投与されていた。
- Day 1のモキシフロキサシン投与後のDay 10に、1例でグレード2の失神が発現した。本事象は、おそらくLNFに関連している、RTVと関連があるかもしれない、及びモキシフロキサシンに関連している可能性は低いと判定されたが、本被験者は試験治療としてモキシフロキサシンのみを投与されていた。
- 第2A群及び第2B群では、それぞれ50.0%及び47.1%の被験者が有害事象を経験した。胃腸障害（第2A群で31.3%及び第2B群で29.4%）よりも神経系障害（第2A群で25.0%及び第2B群で41.2%）を発現した被験者がわずかに多かった。第2B群では、モキシフロキサシンに関連すると判定された胃腸障害を有する被験者は、モキシフロキサシンの投与を受けていなかった。
- 第2群では、化学検査、血液学的検査、尿検査、心電図検査、及び身体検査において臨床的に重要な所見は認められなかった。Day 1からDay 11までのベースラインと比較した投与後の心拍数の増加、及びDay 1からDay 11/ Day 12までのベースラインと比較した収縮期及び拡張期血圧の低下は、第1群、並びに第2A群及び第2B群に影響を及ぼしたことから、治療による影響ではなく、試験による影響の可能性が高いと考えられた。

結論：

要約すると、治療用量（LNF 50 mg + RTV 100 mg、1 日 2 回）及び治療用量を超えた用量（LNF 100 mg + RTV 100 mg、1 日 2 回）での LNF+RTV 投与は、検討した心電図パラメータに臨床的に有意な影響を及ぼさなかった。濃度－QTc 解析に基づくと、LNF の血漿中濃度 4240 ng/mL までは ΔΔQTcF に及ぼす影響は除外できる。

第 1 群の被験者では、LNF + RTV の忍容性は概して良好であった。最も高頻度で発現した有害事象は、LNF 及び RTV の既知の安全性プロファイルと一致していた。本試験中、安全性に懸念は認められなかった。

報告日：20■ 年■ 月■ 日

2.24. EIG-LNF-022 試験

治験依頼者／企業名：
Eiger BioPharmaceuticals 社

最終製剤：
ロナファルニブ

有効成分：
ロナファルニブ

標題：
健康男女被験者を対象に、ロナファルニブとリトナビルの反復投与が心再分極に及ぼす影響を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較、高精度 QTc 試験

治験責任医師：
[redacted]、MD、PhD、MPH、FAPCR

治験実施施設：
[redacted]

公表文献（参考）：
なし

治験期間（年）：	**開発の相：**第 I 相
最初の患者登録日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の試験完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	

目的：
主要目的：

- ロナファルニブ（LNF）及びその主要代謝産物であるHM21の治療域を超える定常状態の全身曝露量が、心拍数で補正したQT間隔（QTc）に及ぼす影響を評価する。

副次目的：

- QTへのわずかな影響を検出するため、陽性対照としてモキシフロキサシンを用いて試験の感度を示す。
- 健康被験者を対象に、治療量を上回る定常状態におけるLNF及びその主要代謝物であるHM21の全身曝露量の安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者に治療用量を超える用量のLNFを反復経口投与したときのLNF及びその主要代謝物であるHM21の薬物動態（PK）を評価する。
- 治療量を上回る定常状態におけるLNF及びその主要代謝物であるHM21の全身曝露量が、HR、PR、QRS間隔、並びにT波の形態及びU波の存在に及ぼす影響を評価する。

方法：
本治験は、健康成人被験者を対象としたランダム化二重盲検試験であり、モキシフロキサシン／プラセボとの比較評価のための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、並行群間試験として実施された。
両群の被験者を選択基準及び除外基準（Day -30～-3）に従ってスクリーニングした。各群に評価可能症例 28 例（評価可能症例 56 例）を確保するため、各群に 32 例を無作為に割り付けた。被験者を 2: 1: 1 の比率（第 1 群：第 2A 群：第 2B 群）で無作為に割り付けた。
被験者は Day -2 に臨床研究部門（CRU）に確認し、Day12 にすべての安全性手順を完了するまで実施医療機関に入院した。被験者の拘束期間は 14 日間であった。チェックイン前に、被験者は重症急性呼吸器コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）の検査を受けた。陽性であった被験者は本治験に不適格であった。
第 1 群には LNF 200 mg（50 mg カプセル×4）を 1 日 2 回（BID）、9 日間（Day1～9）投与した。Day 10 の午前中に LNF 200 mg（50 mg カプセル×4）を単回投与した。グループ 1 の被験者には、Day 1 及び 11 にモキシフロキサシンに対応するプラセボ（1 カプセル）を、Day 11 に LNF200 mg（4 カプセル）に対応するプラセボを投与した。

グループ 2 には、LNF200 mg（4 カプセル）を 1 日 2 回、9 日間（Day 1～9）投与するプラセボを投与した。Day 10 に、LNF 200 mg（4 カプセル）に対応するプラセボを朝に単回投与した。また、グループ 2 の被験者には、Day1 及び 11 の午前中に、モキシフロキサシン 400 mg
（400 mg カプセル×1）又はプラセボに対応するモキシフロキサシンをネスト化クロスオーバー法で単回経口投与した。グループ 2 の被験者には、Day 11 に LNF 200 mg（4 カプセル）に対応するプラセボを朝に単回投与した。
Day -1（ベースライン）及び Day 1、10 及び 11 に約 25 時間、心臓ダイナミック心電図（ECG）評価を実施した。心電図（12 誘導）を連続（ホルター心電図）記録から抽出した。心電図抽出のため、各規定時点の前に少なくとも 15 分間及び後に少なくとも 5 分間、被験者を仰臥位に保った。
LNF、HM21 及びモキシフロキサシン PK 解析用血液検体を Day 1～2 及び 10～12 に採取した。
PK 解析用の採血は、同じ時点で、かつ ECG 抽出後は常に実施した。
すべての被験者（早期に治験を中止した被験者を含む）は、治験終了時の評価のため、LNF 又は LNF に対応するプラセボの最終投与から 14（±2）日後に CRU に来院した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：各群 28 例の評価可能例を確保するため、約 64 例の被験者を約 32 例ずつ 2 群に分け、いずれかの群に登録するよう計画した。
解析時：本試験では計 64 例の被験者が解析された。

診断及び主な組入れ基準：

選択基準

1. スクリーニング時に18歳以上で、生殖能を有しない成人男女
2. スクリーニング時に以下の生殖基準を満たした被験者で、治験期間中にこれらの避妊ガイドラインに従うことに同意する者：
   a. 女性の場合、外科的に不妊（子宮摘出、卵管結紮又は両側卵管卵巣摘除を実施しており、その記録が確認できる）又は閉経後（12箇月間の自然無月経と定義）であり、妊娠の可能性がない者。閉経を示す明らかな記録がない場合は、必要に応じて、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（FSH）値が35 μmol/Lを超えていれば、閉経後とみなす。
   b. 男性の場合、精管切除術を受けた又は高齢（56歳以上）で、将来の出産に関心がない者。精管切除術を受けた又は高齢（56歳以上）で、将来の出産に関心がない者。スクリーニングの少なくとも6箇月前に精管切除が成功し、術後の精子数が陰性であることが確認できる書類の提出が可能な者。また、試験期間中及び試験終了後90日間は、避妊のためバリア法（殺精子剤入りのコンドーム若しくはペッサリー、又は殺精子剤入りの子宮頸管キャップの使用）を用いることに同意する者。
3. 男性及び女性で50 kg以上で、スクリーニング時のボディ・マス・インデックスが18.0～32.0 kg/m^{2}以下。
4. 既往歴、身体検査、臨床検査により医学的に健康であると判断された。
   注：臨床検査値が基準範囲外であった被験者は、治験責任医師及び／又は治験依頼者が、その結果を臨床的に重要ではなく、治験の実施に影響を及ぼす可能性は低いと判断した場合、治験に適格とした。
5. 同意説明文書（ICF）に記載されている試験の手順を理解し、治験実施計画書、来院スケジュール、及び試験の制限事項を遵守する意思と能力を有している。
6. 複数の錠剤／カプセルを飲み込むことが可能である。
7. スクリーニング時の臥位血圧が90/40 mm～150/90 mmHg。
8. スクリーニング時及びチェックイン時に治験責任医師又は治験分担医師が以下に示す各基準を含めて判断した心電図所見の臨床的に重要な既往歴又は現病歴がないこと。治験責任医師又は治験分担医師の判断により、心電図検査を1回繰り返してもよいこととした。
   a. 正常洞調律（HR：50～90 bpm）
   b. QTcF（Fridericiaの式を用いてHRで補正したQT）間隔：男性450 msec以下、女性470 msec以下
   c. QRS間隔：110 msec以下（110 msec超の場合は、手動で読み取って確認すること）

d.　PR間隔：220 msec以下

9. スクリーニング時及びチェックイン時の、血清カリウム、カルシウム及びマグネシウム値が正常範囲内。
10. スクリーニング時の腎機能正常、すなわち腎機能検査［クレアチニンクリアランス（CrCL）がCockcroft-Gaultの式を用いて算出したとき、81 mL/min以上］
注：CrCLを81 mL/min以上有する被験者は、治験責任医師及び／又は治験依頼者が腎機能が正常であると判断した場合（被験者の筋肉組成及び年齢に基づく）、治験に適格とする。

除外基準:

以下のいずれかの基準に該当する者は、本試験から除外した。

1. 以下の既往歴又は所見を有する。
   a. 低カリウム血症（治験担当医師による判断）
   b. トルサード・ド・ポアントの危険因子（例、心不全、心筋症、又はQT延長症候群の家族歴）
   c. 洞不全症候群、第2度又は第3度房室ブロック、心筋梗塞、肺うっ血、心不整脈、QT間隔延長、又は伝導異常
   d. 反復性若しくは頻回の失神又は血管迷走神経エピソード
   e. 高血圧、狭心症、徐脈、又は重度の末梢動脈循環障害
2. 妊娠中又は授乳中の女性。
3. 慢性又は回復していない腎疾患の既往歴を有する。
4. スクリーニング時に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン（直接／間接分画を含む）及びアルブミン［ 基準値上限（ULN）1.5倍以上］を含む、慢性又は回復していない肝疾患の既往歴がある、又は重大な肝機能検査異常の結果がある。
   注：ビリルビン分画で直接ビリルビン値が35%未満の場合、ULN 1.5倍以上の単独ビリルビン値は許容された。腎疾患の既往歴を有する又は腎機能検査値結果に有意な異常が認められた（スクリーニング時にCockcroft-Gaultの式を用いて算出したクレアチニンクリアランスにおいて、治験責任医師が許容できないと判断した場合）。
5. 臨床的に重要な精神、呼吸器、膵臓、内分泌器官、心臓血管、神経、血液又は消化管の異常の既往歴を有する。
6. スクリーニング時の尿糖陽性。
7. Day 1前6箇月以内に慢性低血糖又は高血糖の既往歴を有する。
8. Day1前6箇月以内に大手術を受けた患者（女性不妊手術の例外については選択基準2.aを参照）。
9. 肥満手術又は吸収不良を誘発する可能性のあるその他の消化管（GI）手術の既往歴を有する（胆嚢摘出術を除く）。
10. 乳糖不耐症の既往歴を有する。
11. 治験担当医師及び治験依頼者が臨床的に重要であると判断した場合、Day1前28日以内の活動性の感染症の既往歴を有する。
12. LNFの吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断する外科的又は医学的状態にある。
13. 安全性及び／又は忍容性の測定を妨げる可能性のある併存疾患を有する。
14. スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス、梅毒、B型肝炎表面抗原、又はC型肝炎ウイルス抗体が陽性。
15. チェックイン時のSARS-CoV-2検査陽性。
16. スクリーニング前30日以内に治験薬又は治験薬の投与を受けた。
17. Day 1前3箇月以内にプロテイン又は抗体ベースの治療薬（例：成長ホルモン又はモノクローナル抗体）を投与された患者。
   注：インフルエンザ及びSARS-CoV-2ワクチンは、レジメンのすべての接種がDay1の21日以上前に行われた場合に許容される。
18. Day 1前6箇月以内のLNFへの曝露歴。

19. 治験薬との因果関係が否定できない化合物又は不活性成分に対する過敏症又は特異体質反応の既往歴又は所見を有する。
20. 重大な多重及び／又は重度のアレルギー（例、ラテックスアレルギー、バンドエイド、接着包帯、又は医療用テープ）の既往歴を有するか、アナフィラキシー反応、又は処方薬若しくは非処方薬に対する重大な不耐性の既往歴を有する。
21. Day 1前14日以内に処方薬又は市販薬、生薬（セントジョンズワート、ニンニク、オオアザミ等）、又はビタミンサプリメント／過量のサプリメントを使用した患者。ただし、治験責任医師又は治験依頼者が承認したもの（アセトアミノフェン等）は除く。
22. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（DSM）Vの基準に従い、Day 1前2年以内にアルコール又は薬物乱用歴を有する。
23. スクリーニング時及び／又はチェックイン時の尿中薬物（アルコール及びコチニンを含む） 検査の結果が陽性。
24. Day 1前90日以内及び試験期間中のタバコ、ニコチン含有電子タバコ、又はあらゆるタバコ製品の使用が認められた。
25. スクリーニング前56日以内に約500 mLの献血（血漿献血を除く）を行う場合又はスクリーニング前7日以内に血漿献血を行う場合。
26. 特別な食事制限が必要。ただし、その制限が治験責任医師及び治験依頼者によって承認されている場合は除く。
27. 治験責任医師又は治験分担医師、もしくはその指名する者によって定義された静脈アクセス不良。
28. 何らかの理由で治験責任医師又は治験分担医師と協力できない又は協力する意思がない。
29. 治験責任医師又は治験実施医療機関の職員で、治験責任医師又は治験実施医療機関の指示の下で本治験又は他の治験に直接関与している者、及び当該職員又は治験責任医師の家族。

注: 臨床検査結果により不適格と判断された被験者は、適格性を判断するため、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、スクリーニング期間中に再検査を1回受けた。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

ロナファルニブ（ロット番号：[redacted]、[redacted]）200 mg：50 mg カプセル×4
モキシフロキサシン（ロット番号：[redacted]）：400 mg：400 mg×1（ゼラチンカプセルで覆ったもの）

被験者は、Day 1～Day 11 の朝の投与前に最低 8 時間の夜間絶食を完了する必要があった。被験者は Day 1、10 及び 11 の午前の投与後に少なくとも 4 時間絶食し、Day 2～9 の午前の投与後に少なくとも 3 時間絶食した。被験者は、夕方の投与前に最低 2 時間の絶食を完了し、Day 1～9 の夕方の投与後少なくとも 2 時間まで絶食した。治験薬は約 240 mL の室温（RT）の水とともに投与した。被験者には、投与前 1 時間以上及び投与後 2 時間以上の間、水を自由に摂取させた。
投与条件を一致させるため、被験者は Day -1 の継続的心臓モニタリングを開始する前に、最低 7 時間の夜間絶食を完了する必要があった。被験者は、Day -1 の心臓モニタリング開始後少なくとも 5 時間は絶食を継続した。

投与期間：

第1群：	Day 1	LNF 200 mg（50 mgカプセル×4）BID モキシフロキサシンに対応するプラセボ（1カプセル）
	Day 2～9	LNF 200 mg（50 mgカプセル×4）BID
	Day10	LNF 200 mg（50 mgカプセル×4）を午前中に1回
	Day 11	モキシフロキサシンに対応するプラセボ（1カプセル） LNFに対応するプラセボ（4カプセル）
第2A群：	Day 1	LNF 200 mg（4カプセル）BID モキシフロキサシンに対応するプラセボ400 mg（400mg 1錠をオーバーカプセル化）
	Day 2～9	LNFに対応するプラセボ200 mg（4カプセル）BID
	Day 10	LNFに対応するプラセボ200 mg（4カプセル）朝1回投与

	Day 11	モキシフロキサシンに対応するプラセボ（1カプセル） LNFに対応するプラセボ（4カプセル）
第2B群	Day 1	LNFに対応するプラセボ200 mg（4カプセル）BID モキシフロキサシンに対応するプラセボ（1カプセル）
	Day 2～9	LNFに対応するプラセボ200 mg（4カプセル）BID
	Day 10	LNF投与に対応するプラセボ200 mg（4カプセル）朝1回
	Day 11	モキシフロキサシン400 mg（400mg 1錠をオーバーカプセル化） LNFに対応するプラセボ（4カプセル）

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

LNF に対応するプラセボ（ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）は実薬と同一であった。
（同一の不活性成分及び重量）LNF200 mg 用量のプラセボは 4 カプセルであった。
モキシフロキサシンに対応するプラセボはラクトース（ロット番号：[redacted]）であり、実薬と同様にオーバーカプセル化した（カプセルロット番号：[redacted] 及び [redacted]）。モキシフロキサシンに対応するプラセボ 400 mg は、マッチした 1 カプセルであった。
投与条件はプラセボについては実薬と同じであった（上記参照）。

評価基準：

心臓力学：

ECG の主要評価項目は：

- QTcFのベースラインからの変化量（ΔQTcF）

ECG の副次評価項目は：

- HR、PR、及びQRSのベースラインからの変化量（ΔHR、ΔPR、ΔQRS）
- プラセボで補正したHR、QTcF、PR及びQRSのベースラインからの変化量（ΔΔHR、ΔΔQTcF、ΔΔPR、ΔΔQRS）
- QTcF、HR、PR、及びQRSのカテゴリー外れ値
- 治療下で発現したT波の形態変化及びU波の有無の変化の頻度

安全性：

- TEAE、副作用疑い、被験薬の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率
- 標準的な検査結果、バイタルサイン、身体検査及びECGの安全性所見における実測値及びベースラインからの変化
- 器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される臨床的に有意な有害事象

薬物動態：

- 治療用量を上回るLNF反復投与レジメン投与後のLNF及びHM21のPKパラメータの特性を評価する
- モキシフロキサシン単回投与後のモキシフロキサシンのPKパラメータの特性を評価する

統計手法：

被験者数：

本治験で観察された LNF の最高血漿中濃度の幾何平均値（Cmax）におけるモデルの予測 QTc 効果（ΔΔQTcF）の両側 90%信頼区間（CI）の上限から示されるように、LNF が、臨床的に有意な血漿中濃度において QTc が 10 msec 以上の影響を受けるのを排除するための検出力は、投与群あたり評価可能な被験者 28 例で 94.4%を超える検出力で得られた。この検出力は、2 標本 t 検定を用いて推定した。有意水準を片側 5%、LNF のわずかな基礎効果を 3 msec、ΔQTcF の標準偏差（SD）を 8 msec と仮定して算出した。ΔQTcF の SD を 9.5 msec と仮定すると、検出力は 85.9%に低下した。

解析対象集団：

心臓力学的ECG評価のための解析対象集団（被験者レベル）は、以下のように定義した。

解析対象集団

解析対象集団	定義
安全性解析対象集団	治験薬投与（LNF、モキシフロキサシン又はプラセボ）を少なくとも1回受け、投与後に少なくとも1回の安全性評価を受けたすべての被験者このセットを安全性解析に用いた。
PK解析対象集団	評価可能なLNF、HM21、又はモキシフロキサシンの血漿中濃度が1つ以上あるLNFの投与を1回以上受けたすべての被験者。この集団を用いて、PKパラメータの要約及び主要解析の解析を行った。
QT/QTc解析対象集団	安全性解析対象集団のすべての被験者のうち、ベースライン時及び投与期間中の測定値があり、投与後の少なくとも1時点で有効なΔQTcF値が認められた被験者。この集団を用いて、心力学的ECGパラメータの時点別及びカテゴリー別の解析を行った。
PK/QTc解析対象集団	QT/QTc解析対象集団及びPK解析対象集団の両方に含まれ、同一時点からの投与後のPKデータ及びΔQTcFデータが少なくとも1組得られたすべての被験者、並びにプラセボを投与されたQT/QTc解析対象集団の被験者。この集団を用いて濃度-QTc解析及びアッセイ感度を測定した。PK/QTc評価対象集団は、LNF、HM21及びモキシフロキサシの定義に用いられた。

解析

心臓力学 ECG 解析：

主要解析は、LNF（及び潜在的に HM21）の血漿中濃度とベースラインからの変化量の QTcF（ΔQTcF）との関係を示す濃度-QTc モデリングに基づいて行われ、臨床的に重要な血漿中濃度におけるプラセボで補正した ΔQTcF（ΔΔQTcF）10 msec 以上の影響を排除することを目的とした。プラセボで補正した ΔHR、ΔPR、ΔQRS 及び ΔQTcF（ΔΔHR、ΔΔPR、ΔΔQRS 及び ΔΔQTcF）も投与後の各時点で評価した（「時点別」解析）。HR、PR、QRS、QTcF、T 波の形態及び U 波の存在の変化量について、外れ値の解析を行った。測定感度は、主要解析と同様のモデルを用いて、モキシフロキサシンの ΔΔQTcF に対する影響の濃度-QTc 解析により評価した。表 2 に、統計解析に記録／時点レベルで含めた観察所見を示す。

薬物動態解析：

すべての LNF、HM21 及びモキシフロキサシン PK パラメータについて、算術平均、幾何平均、変動係数（CV）、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値、観察数を含む記述統計量を算出した。濃度データに関する推測統計学は実施しなかった。各被験者のプロット、及び対数変換した濃度-時間データの平均値を示した。データは実際の時間ではなく、予定時間で示した。

安全性解析：

安全性の解析は、無作為割付され、治験薬の投与を一部受けたすべての被験者と定義した安全性解析対象集団に基づいて行った。安全性解析では、記述統計量及び個々の被験者の一覧表について、治験薬が臨床忍容性及び安全性に及ぼす影響を検討した。表にまとめた要約を群別、用量別、及び必要に応じて時点別に作成した。すべての安全性データを一覧表に示した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の最新版を用いてコーディングする。各治験薬（LNF 及びモキシフロキサシン）の有害事象の発現率を、治験責任医師又は治験分担医師が重症度別及び関連性別に提示した。

治療下で発現した有害事象の要約には、全発現率（器官別大分類及び基本語別）、最大重症度別の事象、治験薬との因果関係別の事象、治験薬の投与中止に至った事象、及び重篤な有害事象が含まれた。

バイタルサイン及び標準的な臨床検査パラメータ（生化学検査及び血液学的検査）を各時点で記述的に要約した。尿検査パラメータを一覧表に示した。必要に応じて、実測値及びベースラインからの変化量を算出し、要約した。治験責任医師又は治験分担医師による心電図の評価（正常、臨床的に重要

ではない異常又は臨床的に重要な異常）を一覧表に示した。臨床検査値について、投与群別及び評価来院別に一覧を提示した。

結果：

薬物動態の結果

ロナファルニブ：

- 単回投与及び反復投与レジメンの両方において、LNFのPKパラメータ［幾何平均変動係数（GMCV%）30%以上］に高い被験者間変動が認められた。GMCV%（30%以上）のLNFの見かけの一次消失速度定数［K_{el}］及び見かけの一次消失半減期［$T_{1/2}$］は、いずれのレジメンにおいても変動が小さかった。
- LNFの反復投与後に、LNF C_{max}は1.6倍に増加した。
- 初回投与から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{TAU}）は、単回投与LNFから反復投与LNFへと、それぞれ約3.8倍及び2.4倍に増加した。
- 反復投与時の最高血漿中濃度のLNF中央値（T_{max}）は、単回投与時のLNF中央値T_{max}に比べて1時間早く認められた。
- LNFの幾何平均（GM）K_{el}は定常状態で29%減少した。
- LNF GMの見かけの全身クリアランス（CL/F）及び体重で調整した見かけの全身クリアランス（CL/F/kg）は、いずれも定常状態で単回投与と比較して69%減少した。
- LNF反復投与時のGMの見かけの総分布容積（V_Z/F）は49%減少したが、これは代謝の自己抑制性のために予想外のことではなかった。
- LNF反復投与時のGM $T_{1/2}$は41%増加したが、これはクリアランス（CL）や曲線下面積（AUC）などの消失パラメータによって説明できる。
- 単回投与及び反復投与によるLNF曝露量は、臨床的に意義のある用量（75 mg又は100 mgのLNF）を投与した他の健康被験者を対象とした試験よりも高かったことから、治療量を超えるレジメンとして200 mgを選択することが支持される。しかし、反復投与時の平均C_{max}は、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）患者で報告された平均C_{max}値（約2500ng/mL）と同等であった。

HM21：

- LNFで観察されたものと同様に、HM21PKパラメータも非常に多様であったが、HM21K_{el}のGMCV%と$T_{1/2}$が25%未満であった。
- HM21C_{max}については、LNFの反復投与後に約2.0倍の増加が認められた。
- HM21T_{max}の中央値は、LNFの単回及び反復投与後で同様であった（4時間：範囲1～11.9時間）。
- HM21の反復投与時の曝露量（AUC_{0-t}及びAUC_{TAU}）は、HM21の単回投与時のAUC_{0-t}及びAUC_{TAU}と比較して、それぞれ約6.5倍及び3.0倍に増加した。
- HM21 GM K_{el}と$T_{1/2}$は、LNFの単回投与後と反復投与後で類似していた。
- ほとんどの被験者のAUC_{0-inf}、V_Z/F、CL/F及びCL/F/kgは、最終相を決定できなかったか、外挿されたAUCの割合が20%を超えていたため、記述統計量から除外した。そのため、これらのパラメータについて単回投与時と反復投与時のPKの違いを解釈することは困難である。
- LNFと同様に、主要代謝物であるHM21の単回及び反復投与曝露量は、低用量（75 mg又は100 mgのLNF）で実施された他の健康被験者を対象とした試験よりも高かった。

モキシフロキサシン：

- モキシフロキサシン単回投与では、Day 1及びDay 11の濃度プロファイルは時間プロファイルと同様であった。さらに、すべてのパラメータの被験者内変動は低かった。

- 投与後2.0時間（中央値）にモキシフロキサシンC_{max}（約2000～2100 ng/mL）が認められ、モキシフロキサシンの総曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）は約28000 ng•h/mLであった。
- Day 1及びDay 11の$T_{1/2}$は、それぞれ9.8及び10.4時間であった。
- モキシフロキサシンの単回投与による曝露量は、過去に実施された高精度QTc試験（EIG-LNF-010試験）におけるモキシフロキサシンの単回投与による曝露量の範囲内である。

心臓力学：

- 検討した用量は、心拍数（HR）又は心臓に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。伝導（すなわちPR間隔とQRS間隔）しかし、ΔΔQRSには高濃度におけるDay10の平均値（投与後0.5時間に3.8msec、投与後3時間及び48時間に4.6msec）に基づき軽度の影響が認められた。
- LNFの時点別解析から、QTc間隔への影響が示唆された。最大最小二乗（LS）平均ΔΔQTcFは、Day 10の投与後48時間に18.8 msec（90%CI: 10.94～26.70）であった。
- 濃度-QTc解析では、LNF及びその主要代謝物HM21を含むフルモデルを最初に当てはめ、モデル選択手順を実施した。LNFのみを有するモデル（モデルB）を主要モデルとして選択した。
- 濃度-QTc解析に基づくと、ΔΔQTcFが10 msecを超える影響は、血漿中LNF濃度が約250 ng/mL、LNF濃度がHM21ng/mL、LNF濃度が58 ng/mLまで排除できる。
- HGPS患者集団における平均Cmaxは約2500 ng/mLであった。この濃度では、QTc間隔への影響（ΔΔQTcF）は15.91 msec（90%CI : 8.60～23.22 msec）と予測される（ProLon1、07-01-0007試験）。

<u>安全性の結果</u>

- LNF（200mg）を1日2回反復投与したときの忍容性は概ね良好であった。
- 試験期間中にTEAEが1件以上発現した被験者の割合は、第1群（反復投与LNF）で96.9%（31/32例）、第2群（単回投与モキシフロキサシン）で59.4%（19/32例）であった。
- 試験期間中、試験治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）及び死亡は認められなかった。
- 第1群の1例に、LNF及びモキシフロキサシンの中止に至ったグレード1のTEAEである嘔吐が発現した。TEAEはおそらくLNF及びモキシフロキサシンに関連すると考えられ、治療なしに回復した。
- 最も高頻度に 第1群で報告されたTEAE（10%以上）は、下痢31/32例（96.9%）、悪心22/32例（68.8%）、腹痛、嘔吐及び頭痛11/32例（34.4%）、消化不良8/32例（25.0%）、食欲減退及び浮動性めまい7/32例（21.9%）、便秘4/32例（12.5%）であった。
- 第2群で最も多く報告されたTEAEは、頭痛（12/32例［37.5%］）、下痢及び悪心［4/32例（12.5%）］であった。
- 第1群で最も多く認められた有害事象（LNFとの因果関係が否定できないと判断された>10%） TEAEは、下痢31/32 (96.9%)、悪心22/32 (68.8%)、腹痛、嘔吐及び頭痛11/32 (34.4%)、消化不良8/32（25.0%）、食欲減退及び浮動性めまい7/32（21.9%）、便秘4/32（12.5%）であった。
- 第2群で最も多く認められたモキシフロキサシンとの因果関係ありと判断されたTEAE（10%以上）は、頭痛（8/32例［25.0%］）及び悪心（4/32例［12.5%］）であった。
- グレード3以上のTEAEは認められなかった。
- 生化学的検査、血液学的検査及び尿検査のパラメータに臨床的に重要な傾向は認められなかった。
    - ✧ 第1群の3例では、TEAEとして報告された生化学的検査値（ALT、AST又はALP増加、低塩化物、カリウム及びナトリウム）が認められたが、いずれも無処置で回復した。
    - ✧ 第2群の1例で血液学的パラメータがTEAE（白血球数減少）として報告された

が、いずれも無処置で回復した。

- バイタルサイン及び安全性ECGに臨床的に問題となる所見は認められなかった。

結論：

要約すると、心臓力学の結果から、LNF は心拍数又は心臓伝導（すなわち PR 間隔及び QRS 間隔）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。濃度-QTc 解析に基づくと、ΔΔQTcF が 10 msec を超える影響は、LNF 及び HM21 の血漿中濃度がそれぞれ約 250 ng/mL 及び 58 ng/mL まで排除できる。HGPS 患者集団における平均 Cmax は約 2500 ng/mL である。この濃度では、QTc 間隔への影響（ΔΔQTcF）は 15.91 msec（90%CI：8.60～23.22 msec）と予測される（ProLon1、07-01-0007 試験）。

第 1 群の被験者は全般的に LNF に対する忍容性が良好であった。最も高頻度に認められた有害事象は、LNF の既知の安全性プロファイルと一致していた。本試験中、安全性の懸念事項は認められなかった。

報告書日:20■ 年■ 月■ 日