

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	Eiger BioPharmaceuticals, Inc.	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	ロナファルニブ
	販売名	Zokinvy Capsules
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群および異常プロジェリン増加を伴うプロジェリア様ラミノパチー
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	最初、1回 115 mg/m ² を1日2回、朝夕食後内服。4カ月後、1回 150 mg/m ² を1日2回に増量。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
	希少疾病用医薬品の該当性 (推定対	約 10 人 <推定方法> 約 400-800 万人に1人の発症率と推定されており (Hennekam RC. Am J Med Genet A. 2006; 140:2603.) 厚生労働科学研究班が

象患者数、推定方法について記載する。）	2015 年に行った全国調査では、死亡例を含めた 4 例の日本人患者が把握された (Sato-Kawano, N, et al. J Hum Genet. 2017;62:1031.)。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 早期の老化のため患者の平均生存期間が 14.6 年ときわめて短い。 (Gordon LB, et al. Circulation. 2014;130:27.) <p>2. 医療上の有用性</p> <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 世界的にみても本薬剤以外に有効性の証明された治療法はないため
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載す	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)
	米国	販売名 (企業名)

る。)		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
備考			
英国	ガイドライン		

		名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量			

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 本疾患は超稀少かつ成人以前の死亡が多い非常に重篤性の高い疾患であり、本邦において有効な治療法が承認されていない。したがってプラセボ対照二重盲検比較試験など信頼度の高い臨床試験はないものの、疾患の病態に基づいた治療薬剤として、その延命効果が示されており、5年以上にわたる長期投与においても高度・不可逆な有害事象が報告されていない。また海外での承認は米国一国のみではあるが、他の延命のための治療法の選択がない状況であり、米国と同様の効能・効果での本治療薬の使用の要望は妥当性が高く、かつ緊急性も高いと考える。

<要望用法・用量について>

1) 超稀少疾患であり用法・用量も国内での独自の治験による検討は非現実的であり、海外の治験データを根拠とする以外にない。すでに承認されている米国での用法・用量を踏襲することが妥当である。

<臨床的位置づけについて>

1) 重篤な稀少疾患である本疾患の延命効果をもつ唯一の治療薬である。本邦で承認された場合、本疾患の唯一の治療薬として、その臨床的な必要性の位置付けは高い。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 超稀少な疾患であるため今後の日本独自の試験実施は非現実的かつ不要と考える。一方で、製造販売後に治療を行なった患者の情報追跡（有効性、安全性等）は必須と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Gordon LB et al.: Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:16666–16671. doi: 10.1073/pnas.1202529109.
- 2) Gordon LB et al.: Progeria Clinical Trials Collaborative. Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation*. 2014;130:27–34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008285.
- 3) Gordon LB et al.: Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Circulation* 134.2 (2016): 114-125.
- 4) Gordon LB et al.: Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA*. 2018;319(16):1687–1695. doi:10.1001/jama.2018.3264
- 5) Ullrich NJ et al.: Neurologic features of Hutchinson-Gilford progeria syndrome after lonafarnib treatment. *Neurology* 2013, 81 ; 427-430. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829d85c0
- 6) Lai W-F, Wong W-T: Progress and trends in the development of therapies for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Aging Cell*. 2020;19:e13175. <https://doi.org/10.1111/accel.13175>
- 7) Sato-Kawano et al.: The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet* 62, 1031–1035 (2017). <https://doi.org/10.1038/jhgt.2017.90>
- 8) The Progeria Handbook; A Guide for Families and Health Care Providers of Children with Progeria. Copyright 2019 by The Progeria Research Foundation. All rights reserved. <https://www.progeriaresearch.org/patient-care-and-handbook/>
- 9) Hennekam RC: Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A* 2006.140: 2603-24