

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; _____)	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; _____)	
	<input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者QOLを向上する全国研究」研究班)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	ロナファルニブ
	販売名	Zokinvy Capsules
	会社名	Eiger BioPharmaceuticals, Inc.
	国内関連学会	公益社団法人日本小児科学会 (選定理由) 対象となる患者が主に小児であるため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・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	(特記事項等)
		<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>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. <i>Am J Med Genet A</i>. 2006; 140:2603.) 厚生労働科学研究班が 2015 年に行 った全国調査では、死亡例 5 例を含めた 9 例の患者が把握された (Sato-Kawano, N, et al. <i>J Hum Genet</i>. 2017;62:1031.)。</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「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、該当 すると考 えた根拠 について記 載する。複 数の項目 に該当す る場合は、 最も適切 な 1 つに チェック する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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. <i>Circulation</i>. 2014;130:27.)</p> <p>2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等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 <input type="checkbox"/> ウ 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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</p>
<p>追加のエ ビデンス (使用実 態調査を 含む) 収 集への協 力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)</p>

備 考	
-----	--

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る。)	<input checked="" 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に下線)		
	米国	販売名 (企業名)	Zokinvy
		効能・効果	<p>体表面積 0.39 m² 以上で生後 12 カ月以上の患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群の死亡リスクの減少 ・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 (プロジェリン様蛋白蓄積のある <i>LMNA</i> ヘテロ変異、または <i>ZMPSTE24</i> の複合ヘテロ変異をもつ) の治療 <p>使用制限 他のプロジェリア様症候群やプロセッシング異常のないプロジェリア様ラミノパチー: 作用機序に基づきこれらには有効性は期待できない。</p>
		用法・用量	<p>最初、1 回 115 mg/m² を 1 日 2 回、朝夕に食事と一緒に内服する。投与開始 4 カ月後、1 回 150 mg/m² を 1 日 2 回に増量する。</p> <p>1 日総投与量は 25 mg 刻みとする。</p> <p>副作用による嘔吐、下痢などの消化器症状が強かったり体重減少がみられたりする場合は、初期量の 1 回 115 mg/m² を 1 日 2 回に減量する。</p>
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名 (企業名)	承認なし	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<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 (または効能・ 効果に関連のあ 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) Hutchison-Gilford Progeria syndrome and treatment and clinical trial and lonafarnib で検索、検索サイト ; Scopus、検索時期 2021 年 6 月
31 件が検索され、そのうち review などを除き臨床試験の結果を報告した 5 件を抽出した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, Neuberg DS, Giobbie-Hurder A, Gerhard-Herman M, Smoot LB, Gordon CM, Cleveland R, Snyder BD, Fligor B, Bishop WR, Statkevich P, Regen A, Sonis A, Riley S, Ploski C, Correia A, Quinn N, Ullrich NJ, Nazarian A, Liang MG, Huh SY, Schwartzman A, Kieran MW. 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.

3 歳以上の 26 例（中央値 7 歳、範囲：3 歳—16 歳）の古典型ハッチンソングルフォード症候群（以下、「HGPS」）(c.1824 C>T) 患者を対象としたオープンラベル、単群でのロナファルニブの海外試験。

ロナファルニブ用量は、最初、1 回 115 mg/m² を 1 日 2 回で、投与開始 4 カ月後、1 回 150 mg/m² を 1 日 2 回に増量。

150 mg/m² に増量後、2 例の患者で有害事象のため初期用量への減量が行われた。1 例は増量後、肛門周囲の褐色調の浮腫が出現したため減量したところ軽快し続行、もう 1 例は、増量後、腹部ガスの増加、嘔吐、胃痛があり、減量後も症状が続いたため 2 週間休薬し、初期量から再開しその後再度増量し維持できた。薬剤に関連した有害事象は、軽度の下痢、倦怠感、悪心、嘔吐、食欲不振、貧血で、いずれも薬剤継続のまま時間経過とともに軽快した。

投与期間は 2 年以上。

主要評価項目は、治療開始前の平均体重増加率より 50% 以上の増加又は治療前の体重減少に対し体重増加に転じた場合としたが、9 例で 50% 以上の増加、6 例で 50% 以

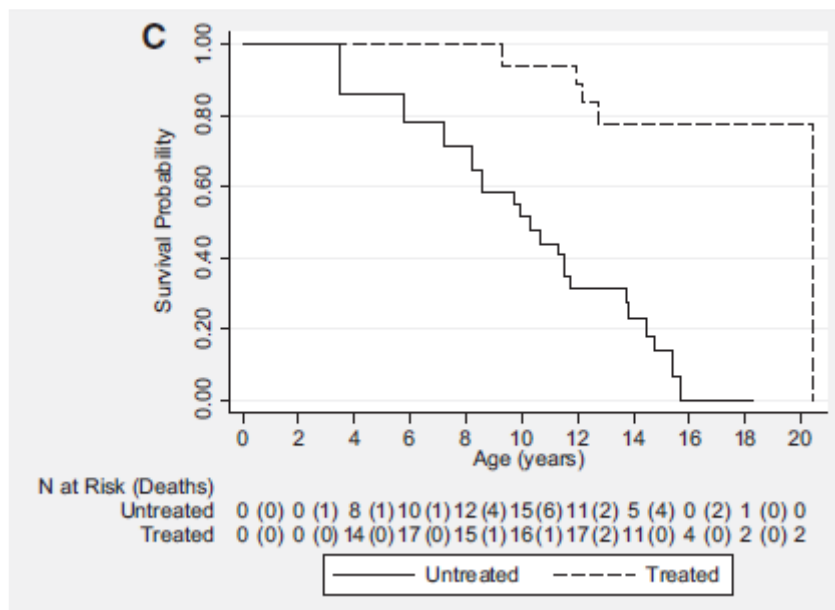
上の減少、10例では±50%以内の変化だった。

副次評価項目としては、頸動脈大腿動脈脈波速度（PWV）の減少、頸動脈のエコー輝度、骨格のrigidity、聴力を設定していたが、すべての患者でこれらの評価項目の一つ以上で改善が認められた。PWVは治療終了時、中央値で35%減少（範囲：48%減少—26%増加、 $P = 0.0001$ ）、動脈壁の深部外膜のエコー輝度低下（中央値で治療開始前167から治療終了時121、 $p=0.002$ ）、末梢定量CTにて測定した橈骨のrigidityの正常化（治療前低下していたものが正常レベルまで上昇）、聴力は測定できた18例中8例で低音域で10 dB以上の改善がみられた。

ロナファルニブのPKデータは、HGPS患者でない小児で測定された過去のデータと同様であった。Tmaxの中央値は115 mg/m²投与時では2時間で、150 mg/m²投与時では4時間であり、Cmax及びAUCは用量に応じて増加した。排泄は緩徐で115 mg/m²投与時と150 mg/m²での12時間後の血中薬物濃度は、それぞれ最高血中濃度の45%と51%であった。

- 2) Gordon LB, Massaro J, D'Agostino RB Sr, Campbell SE, Brazier J, Brown WT, Kleinman ME, Kieran MW; 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.

HGPS に対するオープンラベルでのロナファルニブの2つの独立した海外臨床試験に参加したロナファルニブ投与集団43例と古典的HGPSの所見を示す患者と変異タンパクであるプロジェリンを産生するLMNAの遺伝子変異の確認された患者のみの国際レジストリーから収集した未治療集団161例を比較。ロナファルニブ投与集団43例は、すべて1991年以降の出生。 Kaplan-Meier法で生存時間曲線を未治療集団と比較した結果、治療開始からの中央値5.3年の時点で、ハザード比は、0.13（95%CI：0.04-0.37、 $p<0.001$ ）であった。未治療対集団のうち、1991年以降の出生で、性、人種、遺伝子変異のタイプをロナファルニブ投与集団と一致させた43例中21例が死亡したのに対し、ロナファルニブ投与集団では43例中死亡は5例であり、治療により平均1.6年（95%CI：0.8-2.4年）の延命効果を認めた。



- 3) Gordon, Leslie, 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.

本試験は 37 例の 2 歳以上の古典的 HGPS 患者を対象としたオープンラベル、単群でのロナファルニブ、プラバスタチン、ゾレドロン酸 3 剤併用の効果を調べた 2 年間の海外臨床試験である。37 例が本 3 剤併用試験に登録され、37 例中 24 例は本試験参加前に少なくとも 2 年間ロナファルニブの単剤の継続投与を受けていた患者で、13 例はロナファルニブの投与を受けたことがなかった。3 剤併用治療の参加者は 2 歳以上の古典的 HGPS で、すべて典型的遺伝子変異の確認された症例。ロナファルニブ用量は、最初、1 回 115 mg/m² を 1 日 2 回で、4 カ月後、1 回 150 mg/m² を 1 日 2 回に増量。薬剤に関連したグレード 3-4 の有害事象がみられ支持療法で軽快しなかった場合は、1 回量 115 mg/m² に減量された。プラバスタチンは、体重 10 kg 未満は 5 mg、10 kg 以上は 10 mg を 1 日 1 回内服。ゾレドロン酸は、6 カ月ごとに 2 年間、初回のみ 0.0125 mg/kg で、以後は 0.05mg/kg を 30 分かけて静脈内投与。3 剤併用試験に登録された 37 例のうち 2 例は医学的理由以外で自主的に辞退し、残りの 35 例が有効性、安全性及び薬物動態の評価対象であった。35 例の年齢（平均値±標準偏差）は 8.0±4.4 歳であった。死亡は 3 例に認められ、その死因（死亡年齢）は、それぞれ交通事故による外傷（20 歳）、頭部外傷（10 歳）、心筋梗塞（20 歳）であった。

薬剤に関連した有害事象により脱落した症例はなく、ロナファルニブに関連した有害事象としては、軽度の下痢、嘔吐、食欲不振、倦怠感、腹痛、肝酵素の上昇であった。ロナファルニブの PK データは、HGPS 以外の小児のデータと同様で、T_{max} は、平均 3.5 時間（34 例）で、C_{max} の平均は 2.67±1.2 µg/mL であった。

主要評価項目は、HGPS の疾患に関連する 2 つの要素の複合で設定され、1 つ目の要素は治療前と比較した推定年間体重増加率が 10%以上増加もしくは治療前の減少から増加に転じた場合に「改善」と判断された。2 つ目の要素は頸動脈外膜のエコー輝度が試験開始時の 90%以下に減少した場合又は患者固有の 10%パーセントイルが試験開始時の 90%以下に減少した場合に「改善」と判断された。体重増加率は 3 歳未満を除外した 31 例中 15 例 (48.4%) で達成され、エコー輝度低下は 35 例中 11 例 (31.4%) で達成された。31 例中 22 例 (71.0%) の患者でいずれかの目標が達成できた。

副次評価項目は、動脈の脈波速度、骨密度、頸動脈内膜厚、頭頸部 MRI 所見、骨密度であった。

本併用投与試験の結果は、先行して行われたロナファルニブの単剤治療による 2 つの臨床試験の結果とも記述的に比較した。先行して行われたロナファルニブ単剤での臨床試験は、25 例による 2 年間の試験と、35 例による 3-4 年間の試験である。3 剤併用と単剤での比較では、以下のような結果であった。3 剤併用集団では治療前からの 50%以上の体重増加については参加者の 29.0%で達成された。一方単剤治療で治療前からの 50%以上の体重増加がみられたのは 35 例中 9 例 (25.7%) で、単剤療法で体重増加率が 50%以上となり 3 剤併用療法に移行した 9 名のうち、2 名が 3 剤併用療法で 50%以上の体重増加に成功し、単剤療法で体重増加率 50%以上を達成できなかった 13 名のうち 4 名が 3 剤療法で 50%以上の増加に成功した。他の様々な治療アウトカム評価 (平均の一値にエネルギー摂取量、主要栄養素、安静時エネルギー消費量、頸動脈内膜厚、治療を要する関節脱臼や骨折、一過性脳虚血発作、脳卒中の頻度) についても 3 剤療法と 2 年間のロナファルニブ単剤療法後の結果との間に有意差はなかった。さらに、今回の試験では、参加者の年齢上昇によって説明できないような疾患の進行を示すいくつかのアウトカム (頸動脈、大腿動脈のプラーク出現、骨格以外の石灰化) の発生率が有意に加速していた。3 剤併用集団で骨密度は単剤治療集団の 1.5-1.8 倍と有意に改善されたが、頸動脈や大腿動脈のプラークは逆に増加し、その他の心血管系の指標は、ロナファルニブ単剤と有意差がなかった。以上より、結論としては、3 剤併用療法の単剤治療に対する優位性は、骨密度の上昇のみであると考えられた。

- 4) Gordon LB, Shappell H, Massaro J, et al. Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA*. 2018;319(16):1687–1695. doi:10.1001/jama.2018.3264

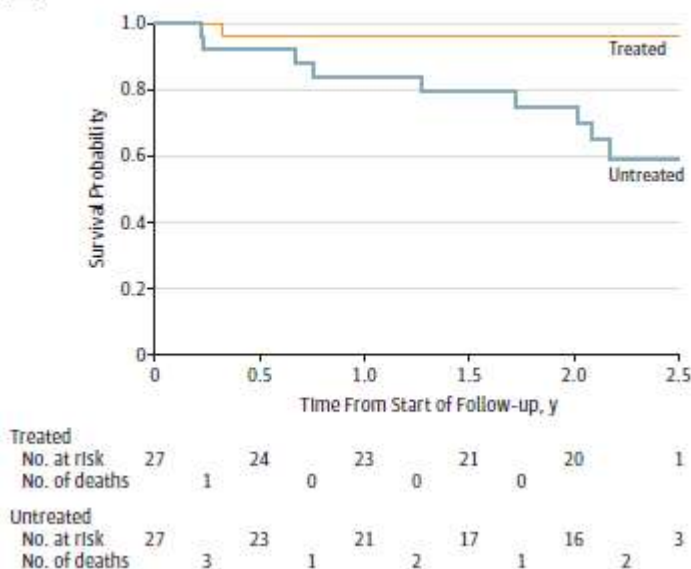
HGPS に対するオープンラベルでのロナファルニブの 2 つの独立した臨床試験と外部の自然歴研究からデータを収集したコホート研究。

自然歴研究に登録された全患者数 258 例中、ロナファルニブ治療の臨床試験に参加した 63 例と臨床試験参加者の年齢より上になる 1991 年以前生まれの 92 例と他の臨床試験に参加した 16 例を除いた 87 例を未治療集団とした。

治験1は2007年に開始され、ロナファルニブは、1回量115mg/m²を1日2回4ヶ月間、12時間（±2）ごとに経口投与した後、1回量150mg/m²に増量し、2010年に終了した。毒性は軽度の下痢、疲労、吐気、嘔吐、食欲不振、肝機能およびヘモグロビン異常などであったが、いずれも時間の経過とともに改善した。治験2は、3剤併用療法（ロナファルニブ、プラバスタチン、ゾレドロン酸3剤併用の効果を調べた2年間の国際共同臨床試験）が終了した後、ロナファルニブ単剤療法の延長として2013年に開始された。ロナファルニブ投与量は、終始1回量150mg/m²を1日2回であった。主要評価項目は全死亡率で、まず、自然歴調査で未治療の患者の全死亡率を評価し、次に治験1に参加したロナファルニブ治療群の全死亡率と比較を行った。副次評価解析は、未治療群と2つの治験参加者の死亡率の比較である。

自然歴研究に登録された未治療患者258例（このうち登録後の治療例は治療開始前までの期間）のうち124例（48.1%）が死亡した。生存年齢の平均値、中央値はそれぞれ14.5歳と14.6歳であった。男女や1991年より前の出生と後の出生、LMNA遺伝子変異が確認された患者と未確認の患者の間での死亡率の差はなかった。治療試験1に参加した患者27例では、フォローアップ開始時の年齢中央値は8.4歳（四分位範囲、4.8—9.5）であった。治療を受けたコホートの死亡率は、治療を受けていないコホートに比べて低かった。治療を受けた27名の患者のうち、死亡は1名（3.7%）であった。治療群と年齢、性別、患者数、フォローアップ期間を一致させた未治療群では9名（33.3%）が死亡した。治療を受けた患者と受けていない患者の死亡率の条件付非調整ハザード比は、0.12(95% CI, 0.01-0.93; P = 0.04)であった。追跡期間の中央値は、治療を受けた患者では2.2(四分位範囲, 1.9—2.2)年、未治療の患者では2.1（四分位範囲,1.0—2.2）年であった。

8 Patients treated in treatment trial 1 and matched untreated patients

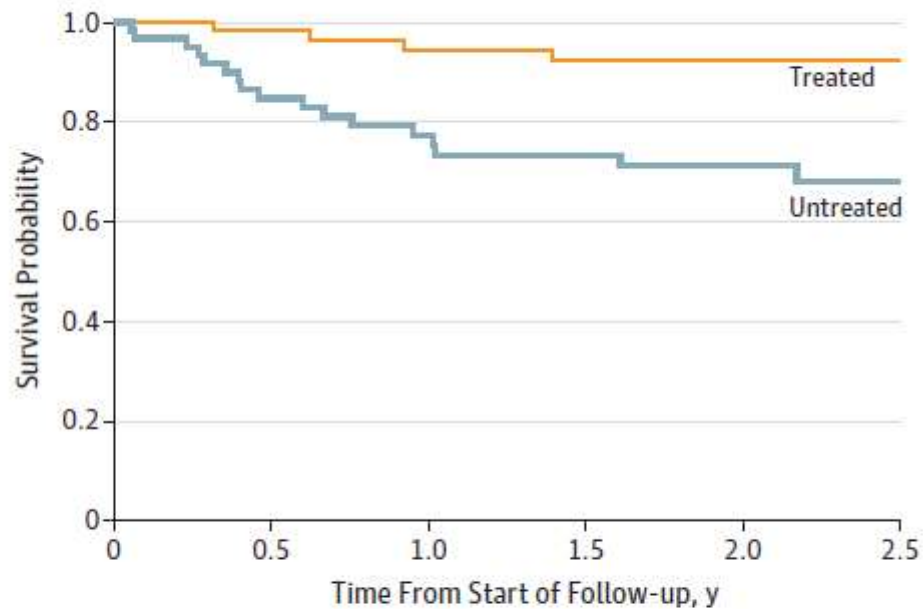


副次評価解析は 63 例のロナファルニブ治療集団と年齢・性などを一致させた同数の未治療集団との間で死亡率を比較。

治療期間の中央値は 2.2 年、未治療集団は 2.1 年。ロナファルニブ治療集団の死亡

は 63 例中 4 例 (6.3%)、年齢、性、居住大陸でマッチさせた未治療集団の死亡は、63 例中 17 例 (27%) であり、ハザード比は 0.23 (95%CI, 0.06-0.90, p=0.04) と治療群で有意な死亡率の低下が確認された。

C Patients treated in treatment trial 1 and treatment trial 2 and matched untreated patients



Treated									
No. at risk	63		56	49	45	38	13		
No. of deaths		1	2	1	0				
Untreated									
No. at risk	63		48	40	35	27	11		
No. of deaths		9	5	1	1	1	1		

- 5) Ullrich, N.J., Kieran, M.W., Miller, D.T., et al. Neurologic features of Hutchinson-Gilford progeria syndrome after lonafarnib treatment. *Neurology* 2013, 81 ; 427-430. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829d85c0

参考文献 1 と同じロナファルニブの臨床試験 (3 歳以上の古典的 HGPS 患者 26 例による 2 年以上の治療期間) における治療前後での神経学的合併症をレトロスペクティブに比較検討した報告。

3 歳以上の 26 例 (中央値 7 歳、範囲: 3 歳—16 歳) の古典型 HGPS (c.1824 C>T) 患者を対象としたオープンラベル、単群でのロナファルニブの国際共同試験。

ロナファルニブ用量は、最初、1 回量 115 mg/m² を 1 日 2 回で、投与開始 4 カ月後、1 回量を 150 mg/m² に増量。

臨床的な脳梗塞、頭痛、痙攣の頻度は治療前に比べて減少した。治療前に頻回の一過性脳虚血発作があり、年間 1.75 回 (範囲: 1—3/年) の臨床的脳梗塞のあった 3 例の患者では、治療中新たなイベントはみられなかった。治療前に脳梗塞の既往歴のあつ

た患者 1 例が、治療開始後 5 ヶ月の時点で大脳半球大血管の梗塞で死亡した。頭痛の有病率は 26 例中 15 例から 25 例中 7 例に減少し、頻度も週に 0.9 回から 0.37 回へ減少した。治療前 4 例でけいれん発作があったが、治療期間中は発作の再発や新たな発作はなかった。

<日本における臨床試験等※>

1) 該当するものなし

※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) 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/acel.13175>

2010 年から 2019 年までの 10 年間に報告された HGPS の治療に関する 1906 件の文献の中から 56 の研究についてレビューした。薬物療法のうちでファルネシル化阻害剤の研究が全体の 22.5%と最も多く、ヒトでの臨床試験も行われているが、その他の薬剤についてはモデル動物での有効性の報告にとどまっている。ファルネシル化阻害剤以外の候補薬としては、プロジェリンと lamin A/C との結合を阻害する薬剤や遺伝子治療を含む核酸薬などが挙げられる。

薬物治療法の中でも、プロテインファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (FTI) は、薬物療法の中でも最もよく使われる治療薬である。薬物療法を行った研究の 22.5%で採用されている。

ファルネシル-プレラミン A の蓄積は、核内ラミナの足場機能を破壊する主要なメカニズムの 1 つであるという事実 (Fong et al., 2006) がその根拠である。

タンパク質のファルネシル化を阻害することで、核の足場機能の乱れや早老症の症状が改善されることが期待される (Fong et al., 2006)。

このことは、FTI である lonafarnib による治療が、骨の構造、聴覚状態、神経学的機能を改善し (Gordon et al., 2012; Ullrich et al., 2013)、死亡率を低下させる (Gordon et al., 2018) 観察結果からも裏付けられている。これらの事実は、HGPS の治療にロナファルニブ単剤を使用することの臨床的可能性を示している。

この有望な可能性にもかかわらず、心毒性のために (FTI による心毒性は非ファルネシル化プレラミン A の蓄積が起こることによって引き起こされる) FTI を用いた治療法の長期投与は安全性の面で懸念されている (Davies et al., 2010)。さらには、プレラミン A とプロジェリン/LA Δ 50 が受ける可能性のある代替プレニル化によりプレラミン A とプロジェリン/LA Δ 50 は、ゲラニルゲラニル基転移酵素の作用を受けて代替プレニル化される可能性があるため FTI のみによる単剤療法の有効性が懸念されている。

以前、ある研究では、スタチンとアミノレブリンを併用することでプロジェリンおよびプレラミン A のファルネシル化とゲラニル化の両方を効果的に阻害し、Zmpste24^{-/-}マウスのプロゲロイド表現が改善された (Varela et al., 2008)。このことは、FTI を使用した研究の約 30% が、プロジェリンのプレニル化阻害剤を併用することを選択したという現象を一部説明できるかもしれない。これらの阻害剤の例としては、プラバスタチン (Gordon et al., 2016)、ゾレドロン酸 (Gordon et al., 2016)、および GGTI-2147 (Mehta, Eskiw, Arican, Kill, & Bridger, 2011) がある。その中でも、ロナファルニブとプラバスタチン、ゾレドロン酸との併用は過去 10 年間に報告された臨床試験の一つである (Gordon et al., 2016)。この 3 剤併用療法の投与により、71.0% の被験者が主要評価項目として事前に定義された体重増加率または頸動脈エコー輝度の改善に「成功」した。ロナファルニブ単剤療法と比較して、3 剤併用療法では、骨密度の改善がみられたが、心血管系のベネフィットの増加は最小限であることが判明した (Gordon et al., 2016)。このことは治療効果を高めるためのカクテル療法の可能性を示唆している。

(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) 該当するものなし

<日本における教科書等>

1) 該当するものなし

(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) プロジェリア・ハンドブック

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/>

ロナファルニブについて、以下の旨が記載されている

>ロナファルニブ

プロジェリアの原因と考えられる蛋白質はプロジェリンと呼ばれます。

正常な細胞機能をブロックし、プロジェリアを引き起こすためには、「ファルネシル基」と呼ばれる分子がプロジェリン蛋白質に結合しなければなりません。細胞がファルネシル基を作りそれをプロジェリン蛋白質に結合させるために必要な一連の工程があります。

ロナファルニブはプロジェリンにファルネシル基が結合するのを阻害し、細胞へのダメージが少ないプロジェリンになります。

ロナファルニブによる治療は多くの肯定的な結果をもたらしました。薬を服用しているプロジェリアの子どもたちで体重の増加はわずかでしたが、最も重要な効果は、ほとんどの

子どもたちの死を引き起こす病気の一部である心血管系の機能のいくつかが改善したことだと思われます。概して、血管は治療により柔軟になりました。ロナファルニブは骨の構造も改善しました。最も重要なことは、ロナファルニブが生存期間を延ばすかも知れないということを研究が支持したということです。ロナファルニブで治療を受けた子どもたちと治療を受けなかった子どもたちを比較すると、2年間で治療群では1人の死亡があったのに対し、未治療群では9人が死亡しました。言い換えると、ロナファルニブ治療は子どもたちに強い心臓と長い命をもたらす可能性があることを裏付ける証拠です。

結果は肯定的でしたが、ロナファルニブ単独では病気を完全に元に戻すには不十分であることも明らかでした。私達はロナファルニブによってもたらされた効果を向上させる新しい薬の発見に努めています。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当するものなし

(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

該当するものなし。

(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) 本疾患は世界で350人から400人程度の患者数の極めて稀少な疾患であり、国際共同治験のデータに頼らざるを得ない。参考文献2)、4)にあるように、ロナファルニブはオープンラベル、単群での試験と外部の自然歴研究の比較しかないものの、長期の投与においても問題となるような有害事象がなく、本疾患患者の死亡リスクを有意に低下させ、延命効果をもたらしている。本疾患に対し、他の有効な治療法がない現状では、米国で承認されていることを踏まえた開発の要望は妥当と思われる。したがって、米国と同一の効能・効果とすることが適切と考える。

<要望用法・用量について>

1) 用法・用量については、非臨床試験データをもとにした安全性を見込んだ投与設計であり、参考文献1)にあるように治験に参加した患児でのPKデータも存在する。5年以上に及ぶ長期投与でも重篤な有害事象の報告はない。したがって、米国と同一の用法・用量とすることが適切と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 本疾患に対する治療薬は、現時点で本邦には存在せず、国際的にみても本薬剤が現状唯一の治療薬である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 極めて稀少な疾患であり、わが国の患者のみの数例の試験では不十分である。少数例ではあるが、すでに米国での国際共同治験に参加した実績もあるため、日本独自での臨床試験は不要と考える。但し、製造販売後には投与症例を全例登録して定期的に安全性・有効性等を確認する必要があると考えられる。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

6. 参考文献一覧

- 1) Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, Neuberg DS, Giobbie-Hurder A, Gerhard-Herman M, Smoot LB, Gordon CM, Cleveland R, Snyder BD, Fligor B, Bishop WR, Statkevich P, Regen A, Sonis A, Riley S, Ploski C, Correia A, Quinn N, Ullrich NJ, Nazarian A, Liang MG, Huh SY, Schwartzman A, Kieran MW. 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, Massaro J, D’Agostino RB Sr, Campbell SE, Brazier J, Brown WT, Kleinman ME, Kieran MW; 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, Leslie, 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, Shappell H, Massaro J, et al. Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA*. 2018;319(16):1687–1695. doi:10.1001/jama.2018.3264
- 5) Ullrich,N.J., Kieran,M.W., Miller,D.T.,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, N., Takemoto, M., Okabe, E. *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/jhg.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/>

