

市販直後調査  
販売開始後 6 カ月間

2024 年 5 月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号

873999

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

早老症治療用剤  
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤  
ロナファルニブ製剤

## ゾキンヴィ® カプセル 50 mg ゾキンヴィ® カプセル 75 mg Zokinvy® capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ゾキンヴィカプセル 50mg：1 カプセル中ロナファルニブ 50mg ゾキンヴィカプセル 75mg：1 カプセル中ロナファルニブ 75mg
一般名	和名：ロナファルニブ（JAN） 洋名：Lonafarnib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024 年 1 月 18 日 薬価基準収載年月日：2024 年 4 月 17 日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アンジェス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アンジェス株式会社 営業企画部 TEL：03-5730-2481 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.anges.co.jp/medical/">https://www.anges.co.jp/medical/</a>

本 IF は 2024 年 2 月作成の電子添文の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(3) 予備容量	7
(1) 承認条件	3	(4) 容器の材質	7
(2) 流通・使用上の制限事項	3	11. 別途提供される資材類	7
6. RMP の概要	3	12. その他	8
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋名	4	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	9
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 和名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋名（命名法）	4	5. 臨床成績	11
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	14
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	15
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(4) 検証的試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	15
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	36
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	41
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	41
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	41
(3) 吸湿性	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	41
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	41
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	43
(6) 分配係数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	43
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	44
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	49
1. 剤形	6	VII. 薬物動態に関する項目	50
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	50
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	50
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	50
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	51
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	51
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	52
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	52
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	52
(3) 熱量	6	(3) 消失速度定数	52
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		

(4) クリアランス .....	52	12. その他の注意 .....	65
(5) 分布容積 .....	52	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	65
(6) その他 .....	52	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	65
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	53	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	66
(1) 解析方法 .....	53	1. 薬理試験 .....	66
(2) パラメータ変動要因 .....	53	(1) 薬効薬理試験 .....	66
4. 吸収 .....	53	(2) 安全性薬理試験 .....	66
5. 分布 .....	53	(3) その他の薬理試験 .....	67
(1) 血液－脳関門通過性 .....	53	2. 毒性試験 .....	67
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	53	(1) 単回投与毒性試験 .....	67
(3) 乳汁への移行性 .....	53	(2) 反復投与毒性試験 .....	68
(4) 髄液への移行性 .....	53	(3) 遺伝毒性試験 .....	69
(5) その他の組織への移行性 .....	53	(4) がん原性試験 .....	69
(6) 血漿蛋白結合率 .....	53	(5) 生殖発生毒性試験 .....	69
6. 代謝 .....	54	(6) 局所刺激性試験 .....	70
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	54	(7) その他の特殊毒性 .....	70
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率 .....	54	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	71
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	54	1. 規制区分 .....	71
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	54	2. 有効期間 .....	71
7. 排泄 .....	54	3. 包装状態での貯法 .....	71
8. トランスポーターに関する情報 .....	54	4. 取扱い上の注意 .....	71
9. 透析等による除去率 .....	54	5. 患者向け資材 .....	71
10. 特定の背景を有する患者 .....	54	6. 同一成分・同効薬 .....	71
11. その他 .....	55	7. 国際誕生年月日 .....	71
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	56	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	71
1. 警告内容とその理由 .....	56	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	71
2. 禁忌内容とその理由 .....	56	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	72
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	56	11. 再審査期間 .....	72
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	56	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	72
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	57	13. 各種コード .....	72
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	57	14. 保険給付上の注意 .....	72
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	57	<b>XI. 文 献</b> .....	73
(2) 腎機能障害患者 .....	58	1. 引用文献 .....	73
(3) 肝機能障害患者 .....	58	2. その他の参考文献 .....	74
(4) 生殖能を有する者 .....	58	<b>XII. 参考資料</b> .....	75
(5) 妊婦 .....	59	1. 主な外国での発売状況 .....	75
(6) 授乳婦 .....	59	2. 海外における臨床支援情報 .....	79
(7) 小児等 .....	59	<b>XIII. 備 考</b> .....	83
(8) 高齢者 .....	59	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	83
7. 相互作用 .....	59	(1) 粉碎 .....	83
(1) 併用禁忌とその理由 .....	59	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 .....	83
(2) 併用注意とその理由 .....	62	2. その他の関連資料 .....	83
8. 副作用 .....	64		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	64		
(2) その他の副作用 .....	64		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	65		
10. 過量投与 .....	65		
11. 適用上の注意 .....	65		

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ABI	Ankle-brachial index	足関節上腕血圧比
aBMD	A real bone mineral density	面積骨密度
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-12</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 12 hours	0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve beginning from the first dose until the last quantifiable concentration	初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
cPWV	Corrected carotid-femoral pulse wave velocity	補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Peak plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	Cochran-Mantel-Haenszel
CT	Computerized tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry	二重エネルギー X 線吸収測定法
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
FMD	Flow-mediated vasodilation	内皮依存性血管拡張反応
GDP	Gross domestic product	国内総生産
GLP	Good Laboratory Practice	優良試験所基準
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均値比
HDJ-2	Heat shock protein 40	ヒートショックプロテイン 40
HDPE	high density polyethylene	高密度ポリエチレン
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HGPS	Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（溶液）
HR	Hazard Ratio	ハザード比
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
INR	International normalized ratio	国際標準化比
IQR	Interquartile range	四分位範囲
ITT	Intent-to-Treat	Intent-to-Treat
LMNA	Lamin A	ラミン A
LNF	Lonafarnib	ロナファルニブ
LSM	Least Square Mean	最小二乗平均値

略語	英語（省略なし）	日本語
MAA	Marketing Authorization Application	医薬品販売承認申請
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MC	Methylcellulose	メチルセルロース（溶液）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
N/A	Not applicable	該当なし
NOS	Not otherwise specified	分類されない
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OR	Odds Ratio	オッズ比
PBL	Peripheral blood leukocyte	末梢血白血球
P-gp	Permeability-glycoprotein	透過性糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PL	Progeroid laminopathies	プロジェロイド・ラミノパチー
pQCT	Peripheral quantitative computerized tomography	末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法
PRF	Progeria Research Foundation	プロジェリア研究財団
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
PWV	Pulse wave velocity	脈波伝播速度
QD	Quaque die	1日1回
QTc	Corrected QT	補正 QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval by Fridericia formula	Fridericia 式による補正 QT 間隔
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
RR	Relative Risk	相対リスク
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与中に発現した有害事象
$t_{max}$	Time to peak plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRAE	Treatment related adverse event	治験薬と関連のある TEAE
V/F	volume of distribution	見かけの分布容積
<i>ZMPSTE24</i>	Zinc metallopeptidase STE24	亜鉛メタロペプチダーゼ STE24

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ゾキンヴィ（一般名：ロナファルニブ）（以下、本剤）は、シェリング・プラウ社（現：米国メルク社）により発見された選択的ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である。

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome、以下 HGPS）及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー（Progeroid Laminopathies、以下 PL）は、いずれも希少な遺伝性早期老化疾患である。HGPS は、*LMNA* 遺伝子（以下、*LMNA*）の点変異により、ファルネシル化された変異プレラミン A が代謝されずに核膜に蓄積することが原因と考えられている<sup>1)</sup>。典型的 HGPS では、ファルネシル化部位の切断箇所<sup>2)</sup>の 50 個のアミノ酸を欠損した異常なプレラミン A が産生され、これはメタロプロテアーゼ（*ZMPSTE24*）による切断を受けないため、ファルネシル化された変異プレラミン A（プロジェリン）が代謝されずに核膜に蓄積する<sup>2)</sup>。これが、典型的 HGPS の原因と考えられている。また、*LMNA* の変異部位によりファルネシル化部位の切断箇所を含む 35 個のアミノ酸欠損、あるいは 90 個のアミノ酸欠損の異常なプレラミン A が産生され、いずれもファルネシル化された変異プレラミン A（プロジェリン様タンパク質）が核膜に蓄積することが知られており、非典型的 HGPS の原因と考えられている<sup>2)</sup>。プロセシング不全性の PL は *LMNA* や *ZMPSTE24* 遺伝子（以下、*ZMPSTE24*）の変異により、プロジェリンとは異なるファルネシル化変異プレラミン A の蓄積<sup>3)</sup>、あるいは *ZMPSTE24* で切断されない全長プレラミン A のファルネシル化産物の蓄積<sup>4)</sup>が原因と考えられている。

HGPS の罹患率は 2,000 万人に 1 人とされ<sup>5)</sup>、全世界で約 140 例の患者が特定されている<sup>6)</sup>。HGPS よりも更に希少なプロセシング不全性の PL は全世界で約 50 例の患者が特定されている<sup>6)</sup>。

HGPS あるいはプロセシング不全性の PL では、ファルネシル化タンパク質のプロジェリンあるいはプロジェリン様タンパク質が核膜に蓄積・固定されることにより、本来の核骨格が破壊され、核ブレブが形成される<sup>7)</sup>。HGPS 患者の細胞あるいはプロセシング不全性の PL 患者の細胞に、本剤の有効成分であるロナファルニブを作用させると、核ブレブ形成が用量依存的に低減することが示された<sup>7,8)</sup>。また、HGPS のモデルマウスにおいて、生存期間を延長した<sup>9)</sup>。

HGPS 患者及びプロセシング不全性の PL 患者を対象としたロナファルニブの 2 つの医師主導試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）が実施され、このうち、ロナファルニブを単剤投与された HGPS 患者 62 例とヒストリカルコントロールデータとのマッチング比較で、有効性、安全性が確認された<sup>5,10)</sup>。

2018 年に Eiger BioPharmaceuticals, Inc.（以下、Eiger 社）は米国メルク社より早老症と D 型肝炎に関するロナファルニブの権利を譲り受け、ボストン小児病院が実施した医師主導試験 2 試験の結果を基に米国 FDA に HGPS 及びプロセシング不全性の PL の治療薬として製造販売承認を申請し、2020 年 11 月に承認を得た。次いで、2021 年 12 月に仏国、2022 年 7 月に欧州連合、2022 年 8 月に英国で承認された。なお、仏国では一時的な使用承認（ATU）となっている。

本邦においては、アンジェス株式会社（以下、アンジェス）が 2022 年 5 月に Eiger 社から日本における HGPS 及びプロセシング不全性の PL 治療薬としての開発及び販売の権利を取得した。

本剤は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（2021 年 8 月）にて医療現場から強い要望のあった品目（要望番号 IV-113）とされ、2023 年 3 月に希少疾病用医薬品指定を受けた。

アンジェスは、Eiger 社が米国及び欧州連合に申請したパッケージを基本として、2023 年 5 月に「ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー」を効能又は効果としてゾキンヴィ®カプセル 50mg 及びゾキンヴィ®カプセル 75mg の製造販売承認申請を行い、2024 年 1 月に承認を取得した。



## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的特性

(1) ゴキンヴィは、早老症治療\*のためのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である。

ヒトのファルネシルトランスフェラーゼを選択的に阻害し、IC<sub>50</sub>は1.9 nmol/Lであった。(in vitro)

\* 本剤の承認された効能又は効果は、「ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー」である。

(2) ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群 (HGPS) 及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー (PL) の原因を標的とする初めての治療薬である。

1) HGPS 患者又はプロセシング不全性の PL 患者の細胞において、ファルネシル化タンパク質が核膜に蓄積・固定されることにより生じる核ブレブ形成を、ゴキンヴィは用量依存的に抑制した。(in vitro)

2) HGPS 患者において、ゴキンヴィの115mg/m<sup>2</sup> 1日2回投与は、血漿中プロジェリン濃度を4カ月後に48%減少させた(p<0.0001、名目上のp値、Student t-test)。また、その後、150mg/m<sup>2</sup> 1日2回投与を約2年間継続し、この間計5回の測定時点減少率は、50%から62%の範囲であった(いずれもp<0.0001、名目上のp値、Student t-test)。(海外第II相臨床試験07-01-0007試験 [ProLon1])

(3) HGPS 患者の生存期間を延長した。(観察コホート生存試験) (外国人データ)

ゴキンヴィ単剤投与で経過観察をしたHGPS患者は、プロジェリア研究財団 (PRF) のヒストリカルコントロールと比較し、2.773年の生存期間延長(p<0.0001、名目上のp値、層別Log-rank検定)が認められた(2019年6月1日カットオフデータ)。

(4) 重大な副作用として、重度の下痢、肝機能障害、QT 間隔延長が認められた。主な副作用は、食欲減退、嘔吐、下痢、悪心、腹痛、疲労、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、体重減少及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

(1) 50mg カプセルは、キャップに黒い「LNF」が印字され、カプセル本体に「50」が印字されたサイズ「4号」の黄色不透明の硬カプセルである。75mg カプセルは、キャップに黒い「LNF」が印字され、カプセル本体に「75」が印字されたサイズ「3号」の黄赤色不透明の硬カプセルである。

(2) ゴキンヴィカプセル50mg及び75mgは、経口投与用の2分割の速溶性のゼラチン硬カプセルである。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知		

本剤は、HGPS 及び LMNA 変異又は ZMPSTE24 変異によるプロセシング不全性の PL を予定される効能又は効果として 2023 年 3 月 27 日に希少疾病用医薬品の指定 (指定番号: (R5 薬) 第 562 号) を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

## (1)承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

## 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃腸障害</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・QT 間隔延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨髄抑制</li> <li>・腎機能障害</li> <li>・眼障害</li> <li>・電解質異常</li> </ul>	長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

ゾキンヴィ®カプセル 50mg

ゾキンヴィ®カプセル 75mg

#### (2)洋名

Zokinvy® capsules

#### (3)名称の由来

不明

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

ロナファルニブ (JAN)

#### (2)洋名(命名法)

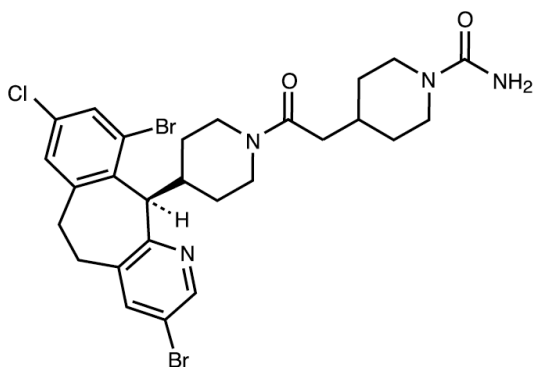
Lonafarnib (JAN)

lonafarnib (INN)

#### (3)ステム

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤: -farnib

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{27}H_{31}Br_2ClN_4O_2$

分子量: 638.82

### 5. 化学名(命名法)又は本質

4-(2-{4-[(11*R*)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl}-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxamide

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

LNF

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色～淡黄白色の粉末

## (2) 溶解性

酢酸エチルに極めて溶けにくく、メタノール及びエタノールに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

## (3) 吸湿性

吸湿性はない。

40°C/75%相対湿度で1カ月間曝露後に0.1%の吸湿性を示す。

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：217°C

## (5) 酸塩基解離定数

pKa = 2.8

## (6) 分配係数

log Ko/w = 4.7

## (7) その他の主な示性値

比旋光度： $[\alpha]^{20D} +58^\circ$ （無水、5mg/mL、ジクロロメタン中）

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C ± 2°C/ 60%RH ± 5%	低密度ポリエチレン袋を 二重にした蓋付き容器。	36 カ月（申請時 点）、48 カ月	36 カ月時点で明確な変化な く規格内（試験継続中）	
加速試験	40°C ± 2°C/ 75%RH ± 5%		6 カ月	規格内	
苛酷 試験	熱	50°C	低密度ポリエチレン袋	1 カ月	規格内
		60°C	溶液	3 日	少しの分解を認めた。
		60°C/80%RH	固体	4 週	規格内
	光	UV (215 W · hr/m <sup>2</sup> ) 可視光 (1.2 × 10 <sup>6</sup> lux · hr)			僅かに分解を認めた。

測定項目：性状、定量、類縁物質、キラル不純物、水分等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル、高速液体クロマトグラフィー

定量法：高速液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゾキンヴィカプセル 50mg	ゾキンヴィカプセル 75mg
性状	黄色不透明の硬カプセル	黄赤色不透明の硬カプセル
外形	( LNF   50 )	( LNF   75 )
号数	4号	3号
大きさ	長径 14.3mm、短径 5.3mm	長径 15.9mm、短径 5.8mm

(3) 識別コード

ゾキンヴィカプセル 50mg : LNF 50

ゾキンヴィカプセル 75mg : LNF 75

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ゾキンヴィカプセル 50mg	ゾキンヴィカプセル 75mg
有効成分	1 カプセル中ロナファルニブ 50mg	1 カプセル中ロナファルニブ 75mg
添加剤	内容物: ポビドン、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム カプセル: ゼラチン、酸化チタン、黄酸化鉄	内容物: ポビドン、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム カプセル: ゼラチン、酸化チタン、黄酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36（申請時）、 48 カ月	高密度ポリエチレン製ボ トル	36 カ月時点で明確な品質の変 化はなく、規格の範囲内であ った（試験継続中）
加速試験	40°C/75%RH	6 カ月		経時的な類縁物質の増加と水 分量の増加を認めたが、規格 内であった。
光安定性試験	120 万 lux・hr の可視光、及び 200W・h/m <sup>2</sup> の紫外線の曝露		ペトリ皿（曝露、遮光）	明確な品質の変化はなく、規 格の範囲内であった。

測定項目：性状、定量、類縁物質、水分等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

日本薬局方一般試験法の溶出試験法（回転バスケット法）

## 10. 容器・包装

## (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

1 日投与量に応じ 50mg あるいは 75mg カプセルを 30 カプセル含有する白色ボトルを交付する。ボトルのキャップはチャイルドレジスタントとなっているので、開封時にはキャップの印刷を参照すること。

## (2)包 装

〈ゾキンヴィカプセル 50 mg〉

30 カプセル/ボトル [乾燥剤入り]

〈ゾキンヴィカプセル 75 mg〉

30 カプセル/ボトル [乾燥剤入り]

## (3)予備容量

該当しない

## (4)容器の材質

ボトル（容器）：丸型広口ボトル（HDPE<sup>\*</sup>製、白色） 50mL

キャップ（栓）：誘導シールライナー付白色ポリプロピレンキャップ

乾燥剤用キャニスター（1g）：HDPE<sup>\*</sup>製キャニスター

乾燥剤：シリカゲル

※高密度ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」及び「18. 薬効薬理」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（臨床症状、遺伝子変異等）並びに本剤の有効性及び安全性の試験結果等を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。 [17.1.1、18.1 参照]

#### 解説：

本剤はファルネシルトランスフェラーゼ阻害を作用とし、ファルネシル化されたプロジェリンあるいはプロジェリン様タンパク質の産生、蓄積を阻害することで奏効すると考えられるので、ファルネシル化産物の産生、蓄積以外の機序で早老症を呈する病態には効果を期待できない。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

通常、ロナファルニブとして開始用量  $115\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与し、4 カ月後に維持用量  $150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

HGPS 及びプロセシング不全性の PL を対象とした 07-01-0007 試験では、朝と夕方に  $115\text{mg}/\text{m}^2$  から開始し、4 カ月後には  $150\text{mg}/\text{m}^2$  に増量する投与方法で検討された。また、09-06-0298 試験では  $150\text{mg}/\text{m}^2$  を開始用量とされた。1 日投与量の調整は  $25\text{mg}$  単位で切り上げた。

$115\text{mg}/\text{m}^2$  の 1 日 2 回の開始用量は、本剤の小児悪性腫瘍患者を対象とした第 II 相臨床試験の推奨用量に基づいている<sup>11)</sup>。成人を対象に実施された 4 つの第 I 相試験（C97-258、I97-211、C97-262、P02366）では、用量制限毒性は  $180\text{mg}/\text{m}^2$  以上の用量で発生し、最大耐量（MTD）は  $115\text{mg}/\text{m}^2$  であり、有害事象は吐き気、下痢、及び倦怠感が主なものであった。再発性又は難治性の中枢神経系腫瘍の小児患者での第 I 相臨床試験（P02201）では、MTD は  $115\text{mg}/\text{m}^2$  であるとされた。同試験での反復投与薬物動態の検討では、食後投与では吸収速度が緩徐になり、 $C_{\text{max}}$  の到達時間は 4 時間後であり、 $70\text{mg}/\text{m}^2$  から  $150\text{mg}/\text{m}^2$  への増加による用量依存的曝露量の増加がみられた。また、用量制限毒性には、 $200\text{mg}/\text{m}^2$  での肺炎、血小板減少症及び骨髄抑制が含まれており、成人悪性腫瘍患者における高用量の本剤データと一致していた。

これらのことを踏まえ、HGPS 及びプロセシング不全性の PL 患者を対象とした臨床試験での上記用量が設定され、用法については、胃腸障害の低減のために、食事中あるいは食直後とされた。本剤投与の 84 例での安全性検討でも許容できる用法及び用量として FDA 及び EMA より承認された。3 例の日本人患者においても、同様の用法及び用量で 99%以上の服薬率を示し、日本人においても耐薬性を認めたことから、国内における承認申請の予定用法及び用量とした。

推奨投与量の提示範囲とする体表面積は、欧州承認事項及び本邦専門医の意見に基づき  $0.30\sim 1\text{m}^2$  とした。疾患の症状兆候があらわれ、診断にかかる時間を考慮すると、体表面積が  $0.30\text{m}^2$  を下回る患者に使用される可能性は低いと考えられる。また、 $1\text{m}^2$  を超える患者への使用可能性については、本剤の臨床試験のプロセシ



## V. 治療に関する項目

ング不全性の PL 患者 4 例中 1 例が実際に  $1\text{m}^2$  を超えており（19 歳女性、09-06-0298 試験 3 剤併用投与後の単剤継続投与開始時点の体表面積は  $1.06\text{m}^2$ ）、本邦においてもプロセッシング不全性の PL 患者において  $1\text{m}^2$  を超える可能性は否定できないものの、極めて稀と考えられる。もし  $1\text{m}^2$  を超える患者に使用する場合には、臨床試験時と同様、 $115\text{mg}/\text{m}^2$  あるいは  $150\text{mg}/\text{m}^2$  の用量に従って投与量を決定することで差し支えないと考える。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 下表を参考に投与量及び投与方法を決定し、投与すること。

開始用量（体表面積当たり  $115\text{mg}/\text{m}^2$ ）

体表面積 ( $\text{m}^2$ )	1 日総投与量 (mg)	朝投与のカプセル数		夕投与のカプセル数	
		50mg	75mg	50mg	75mg
0.30～0.38	75		1 <sup>1)</sup>		1 <sup>1)</sup>
0.39～0.48	100	1		1	
0.49～0.59	125		1	1	
0.6～0.7	150		1		1
0.71～0.81	175	2			1
0.82～0.92	200	2		2	
0.93～1	225	1	1	2	

1) 75mg カプセルの半量を服用する

維持用量（体表面積当たり  $150\text{mg}/\text{m}^2$ ）

体表面積 ( $\text{m}^2$ )	1 日総投与量 (mg)	朝投与のカプセル数		夕投与のカプセル数	
		50mg	75mg	50mg	75mg
0.30～0.37	100	1		1	
0.38～0.45	125		1	1	
0.46～0.54	150		1		1
0.55～0.62	175	2			1
0.63～0.7	200	2		2	
0.71～0.79	225	1	1	2	
0.8～0.87	250	1	1	1	1
0.88～0.95	275		2	1	1
0.96～1	300		2		2

7.2 胃腸障害の発現を抑えるため、本剤の空腹時での投与は避けること。臨床試験において空腹時投与では重度の胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。[8.2、11.1.1 参照]

7.3 飲み忘れた場合は、次の服用までの時間が 8 時間以上であれば、できるだけ早く食事とともに又は食直後に服用すること。次の服用までの時間が 8 時間未満の場合は、飲み忘れた分は服用せず、次の服用予定時間に 1 回分を服用すること。

7.4 開始用量である  $115\text{mg}/\text{m}^2$  に対する忍容性が認められた場合に、 $150\text{mg}/\text{m}^2$  に増量すること。また、 $150\text{mg}/\text{m}^2$  に増量後は、嘔吐や下痢による脱水又は体重減少等の副作用の発現に注意し、必要に応じて  $115\text{mg}/\text{m}^2$  への減量を考慮すること。

解説：

7.1 本剤は体表面積に基づき用量を設定するため、各体表面積に応じた 1 日用量を設定した。なお、本剤の用量は  $25\text{mg}$  単位で設定した。

7.2 臨床試験において、本剤を空腹時投与すると重度の胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。

7.3 本剤の至適投与は 12 時間間隔が望ましく、服用を忘れても指示通り朝・夕の 1 日 2 回の投与を遵守すべきである。

7.4 維持用量の 150mg/m<sup>2</sup> 投与時に嘔吐や下痢を繰り返し、体液量が減少するおそれがある。脱水又は体重減少を来した場合は、開始用量の 115mg/m<sup>2</sup> への減量を検討すること。

## 5. 臨床成績

### <臨床試験の全体像><sup>10)</sup>

HGPS 及びプロセシング不全性の PL 患者におけるロナファルニブの臨床的有効性及び安全性について、2 つの第 II 相試験の 4 つのパートで評価した。

最初の第 II 相試験 (07-01-0007 試験、ProLon1) は、HGPS 又はプロセシング不全性の PL 患者を対象とした非盲検、単群試験であり、2 年間以上にわたりロナファルニブを投与した。本試験を完了した被験者を、2 つ目の第 II 相試験 (09-06-0298 試験、3 剤併用投与試験) への組み入れに適格とした。3 剤併用投与試験 (ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸) は、ProLon1 から被験者群及び新規被験者群から構成された。これらの被験者をまとめて 09-06-0298 試験の第 1 群とした。

3 剤併用投与では、ロナファルニブ単剤投与と比べてベネフィットの増加は認められなかったため、試験デザインを変更し、プラバスタチン及びゾレドロン酸を中止してロナファルニブ単剤での投与を継続した。更に、09-06-0298 試験の単剤投与には新規の未治療被験者コホートも組み入れた。これらの新規の未治療被験者を第 2 群 (ProLon2) とした (下図参照)。

ロナファルニブ単剤投与と HGPS の小児患者の死亡率低下との関連性を評価するため、07-01-0007 試験 (ProLon1) 及び 09-06-0298 試験 (単剤投与の第 2 群; ProLon2) の被験者データを用いて観察コホート生存試験 (surv-analysis) を実施した。本試験の目的は、ロナファルニブ単剤投与を受けた HGPS の被験者から収集した死亡/生存データを後ろ向きに解析することであった。

### HGPS 及びプロセシング不全性の PL を対象としたロナファルニブの臨床試験における被験者の流れ



V. 治療に関する項目

(1)臨床データパッケージ<sup>10)</sup>

試験区分	試験番号	試験の目的	対象	試験デザイン	投与	資料区分	
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							
第 I 相 海外	P00042	PK 及び食事の影響	健康被験者 12 例	無作為化、非盲検、2-way クロスオーバーパイロット試験	単回投与を 2 回	○	
第 I 相 海外	EIG-LNF-017	PK [DDI (第 1 群) 及び食事の影響 (第 2 群)]	健康被験者 36 例 (第 1 群：18 例、第 2 群：18 例)	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	5 日間 (第 1 群) 単回投与を 3 回 (第 2 群)	○	
第 I 相 海外	EIG-LNF-019	食事の影響	健康被験者 15 例	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	1 日間 (総計 3 日間)	○	
第 I 相 海外	EIG-LNF-020	食事の影響	健康被験者 18 例	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	1 日間 (総計 6 日間)	○	
健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験							
第 I 相 海外	P00260	AME	健康被験者 9 例	非盲検、単施設、単回投与 AME 試験	単回投与	○	
第 I 相 海外	P00042	PK 及び食事の影響	「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」を参照				○
患者を対象とした PK 及び初期忍容性試験							
第 I 相 海外	I97-211	安全性	骨髄浸潤が確認されていない成人進行がん患者 36 例	非盲検、非無作為化、用量漸増、MTD 及び DLT 試験	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)	○	
第 I 相 海外	C97-258	安全性	骨髄浸潤が確認されていない成人進行がん患者 22 例	非盲検、単施設、用量漸増、安全性、忍容性、MTD 及び DLT 試験	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)	○	
第 I 相 海外	C97-262	安全性	骨髄浸潤が確認されていない成人進行がん患者 21 例	非盲検、反復投与、用量漸増、安全性、忍容性、MTD 及び DLT 試験	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)	○	
第 I 相 海外	P00394	PK	成人進行がん患者 19 例	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 日サイクルを 2 回	○	
内因性要因を検討する PK 試験							
第 I 相 海外	EIG-LNF-003	PK (肝機能障害)	正常な肝機能：11 例 軽度肝機能障害：9 例 中等度肝機能障害：7 例	非盲検、非無作為化、多施設共同、並行群間比較試験	単回投与	○	
第 I 相 海外	EIG-LNF-006	PK (腎機能障害)	コホート 1： 重度腎機能障害：4 例、健康被験者：4 例 コホート 2： 中等度腎機能障害：5 例、健康被験者：5 例	非盲検、非無作為化、単施設、並行群間比較試験	単回投与	○	
第 I 相 海外	P02673	PK (年齢及び性別の影響)	健康被験者 48 例	単施設、単回投与試験	単回投与	○	

試験区分	試験番号	試験の目的	対象	試験デザイン	投与	資料区分
外因性要因を検討する PK 試験						
第 I 相 海外	P00393	PK (DDI)	健康被験者 16 例	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	単回投与を 2 回	○
第 I 相 海外	EIG-LNF-007	PK (DDI)	健康被験者 18 例	非盲検、単施設、単一順序、クロ スオーバー-DDI 試験	単回投与を 2 回	○
第 I 相 海外	EIG-LNF-008	PK (DDI)	健康被験者 36 例	非盲検、単施設、2 期、単一順序、 複数の DDI 試験	5 日間	○
第 I 相 海外	EIG-LNF-009	PK (DDI)	健康被験者 36 例	非盲検、単施設、2 期、単一順序、 複数の DDI 試験	5 日間	○
第 I 相 海外	EIG-LNF-015	PK (DDI)	健康被験者 15 例	非盲検、単施設、2 期、単一順序、 DDI 試験	5 日間	○
第 I 相 海外	EIG-LNF-016	PK (DDI)	健康被験者 36 例	非盲検、単施設、2 期、単一順序、 複数の DDI 試験	5 日間	○
第 I 相 海外	EIG-LNF-017	PK [DDI (第 1 群) 及び食事の 影響 (第 2 群)]	「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」を 参照			○
第 I 相 海外	P00042	PK 及び食事の 影響	「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」を 参照			○
第 I 相 海外	EIG-LNF-021	PK	健康被験者 23 例	単施設、2 期、1 シークエンス試 験	第 I 期：10 日間 第 II 期：6 日間	○
有効性及び安全性試験						
第 II 相 海外	07-01-0007 試験 (ProLon1)	安全性及び有効 性	HGPS 及びプロ セシング不全性の PL 患者 28 例 (日 本人 1 例)	非盲検、単群、単施設試験	最長 30 カ月	◎
第 II 相 海外	09-06-0298 試験 第 1 群： 3 剤併用投与	安全性及び有効 性	HGPS 及びプロ セシング不全性の PL 患者 47 例 (日 本人 2 例)	非盲検、単群、単施設試験	最長 60 カ月	◎
	09-06-0298 試験 第 1 群： 3 剤併用投与/ 単剤継続投与	安全性及び有効 性	HGPS 及びプロ セシング不全性の PL 患者 36 例 (日 本人 2 例)	非盲検、単群、単施設試験	最長 36 カ月	◎
	09-06-0298 試験 第 2 群： 未治療被験者 への単剤投与 (ProLon2)	安全性及び有効 性	HGPS 及びプロ セシング不全性の PL 患者 35 例 (日 本人 1 例)	非盲検、単群、単施設試験	最長 36 カ月	◎
複数の試験のデータ解析						
該当 せず	観察コホート 生存試験	有効性	HGPS 患者 62 例 (日本人 2 例) 未治療患者 81 例	HGPS 患者におけるロナファル ニブ投与の併合解析、自然経過コ ホートの未治療患者との比較	該当せず	○
その他の試験						
第 I 相 海外	EIG-LNF-010	QTc 評価試験	健康被験者 32 例	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	10 日間	○
第 I 相 海外	EIG-LNF-022	QTc 評価試験	健康被験者 64 例	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	10 日間	○

◎：評価資料 ○：参考資料

AME = 吸収、代謝、排泄、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、MTD = 最大耐量、PK = 薬物動態、PL = プロジェロイド・ラミノパチー

(2)臨床薬理試験

<QT/QTc 評価試験 (EIG-LNF-022 試験)<sup>12)</sup>> (外国人データ)

目的	ロナファルニブ反復経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を評価する。
試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験、及びモキシフロキサシンを陽性対照とした 2 群 2 期クロスオーバー試験
対象	健康成人 64 例
方法	<p>64 例を、第 1 群：32 例、第 2A 群：16 例、第 2B 群：16 例に割り付けた。第 1 群の被験者には、ロナファルニブ 200mg を 1 日目から 9 日目は 1 日 2 回投与、10 日目朝には単回投与した。第 2 群の被験者には、プラセボ (ロナファルニブにマッチさせた) 及び経口モキシフロキサシン 400mg 又はプラセボ (モキシフロキサシンとマッチさせた) をネスト化クロスオーバー法にて投与した。心電図はベースライン (-1 日目)、1 日目、10 日目及び 11 日目に、それぞれ 9 時点、10 時点、及び 9 時点測定した。</p> <p>第 1 群: モキシフロキサシンのプラセボ(1日目) ↓, ロナファルニブのプラセボ, モキシフロキサシンのプラセボ ↓          ↓          ロナファルニブ200mgを1~9日目は1日2回投与、10日目は単回投与          ↓          ↓</p> <p>第 2A 群: モキシフロキサシン400mg(1日目) ↓, モキシフロキサシンのプラセボ(11日目) ↓          ↓          ロナファルニブのプラセボ          ↓          ↓</p> <p>第 2B 群: モキシフロキサシンのプラセボ(1日目) ↓, モキシフロキサシン400mg(11日目) ↓          ↓          ロナファルニブのプラセボ          ↓          ↓</p> <p>-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11日          ● 心電図測定</p>
主要評価項目	QTcF のベースラインからの変化量 (ΔQTcF)
解析対象集団	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析：ロナファルニブ、モキシフロキサシン又はプラセボの投与を少なくとも 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全ての被験者。</li> <li>QT/QTc 解析：安全性解析対象集団のうち、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。</li> </ul>

<心電図結果>

ロナファルニブ 200mg 投与時とプラセボ投与時の QTcF 間隔のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均値 (ΔΔQTcF) と、その 90%CI を求めた。

ロナファルニブ 1 日目 1 回目投与時では投与後 0.5 時間に最大値となり、5.9[-1.13, 12.98]であり、90%CI の上限は 10ms を上回った。

ロナファルニブ反復投与時では投与後 10 日目 48 時間に最大値となり、18.8[10.94, 26.70]であり、90%CI の上限は 10ms を上回った。

モキシフロキサシン投与時では、ΔΔQTcF とその 90%CI は、投与後 3 時間に最大値 14.1[11.35, 16.94]となり、90%CI の下限が 5ms を上回り、分析感度を有すると判断された。

<安全性>

有害事象及び投与薬剤 (第 1 群：ロナファルニブ、第 2 群：モキシフロキサシン) と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、第 1 群で 96.9% (31/32 例) 及び 96.9% (31/32 例)、第 2A 群で 68.8% (11/16 例) 及び 56.3% (9/16 例)、第 2B 群で 50.0% (8/16 例) 及び 31.3% (5/16 例) であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、第 1 群で 1 例 (嘔吐) が認められ、ロナファルニブ投与と関連ありと判断された。

## (3)用量反応探索試験

該当資料なし

## (4)検証的試験

## 1) 有効性検証試験

## a) 試験概要及び患者背景

①海外第Ⅱ相臨床試験（07-01-0007 試験、ProLon1）<sup>10,13)</sup>

## ●07-01-0007 試験概要

目的	<p>&lt;主要目的&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HGPS 患者及びプロセッシング不全性の PL 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。</li> </ul> <p>&lt;副次目的&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HGPS 患者及びプロセッシング不全性の PL 患者でのロナファルニブの急性期及び慢性期の安全性を評価する。</li> <li>許容されない毒性や有害事象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。</li> <li>HGPS 患者でのロナファルニブの薬物動態（PK）を評価する。</li> <li>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。</li> <li>PBL から単離したタンパク質中のプレラミン A、成熟ラミン A、プロジェリンなど、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。</li> <li>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。</li> </ul>
試験デザイン	非盲検、単群の用量調整試験
対象	HGPS 27 例（日本人患者 1 例を含む）及びプロセッシング不全性の PL 患者 1 例
主な 組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝学的診断：ラミン A 遺伝子に G608G 変異を有することが確認された患者</li> <li>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プロセッシング不全性の 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）</li> <li>約 4 カ月に 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</li> <li>最低 1 年間の体重データ（1 カ月以上の間隔で 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</li> </ul>
方法	<p>開始用量 115mg/m<sup>2</sup> 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 カ月時に忍容性を示した被験者には 150mg/m<sup>2</sup> 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 カ月まで投与継続可能とした。2 年間の評価期間（24～30 カ月）終了時に、被験者は投与終了とした。</p>

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p><b>有効性評価項目</b>  <b>&lt;主要評価項目&gt;</b>          ・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  <b>&lt;副次評価項目&gt;</b>          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 (cfPWV) 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  <b>安全性評価項目</b>          ・治験薬と関連のある有害事象、身体的所見、心電図、臨床検査値、バイタルサイン</p>
<p>解析計画</p>	<p><b>有効性</b>          有効性解析対象集団は Intent-to-Treat (ITT) 集団 (ロナファルニブを 1 回以上投与され、ベースライン後の有効性情報が得られた全ての被験者) とした。  <b>&lt;主要評価項目&gt;</b>          年間体重増加率が 50%以上増加した被験者の割合を、Clopper-Pearson 法を用いて対応する正確な二項検定の両側 90%信頼区間 (CI) 及び 95%CI とともに算出した。また、達成率が 5%以下であるという帰無仮説の下で、達成率が 5%超であった場合を成功と結論づける片側検定 (<math>\alpha=0.05</math>) を行った。  <b>&lt;副次評価項目&gt;</b>          各副次評価項目の経時的な変化について、記述統計量を算出した。Wilcoxon 符号付順位検定を用いて、ベースラインから投与終了時までの各被験者の変化倍率又は変化率を比較した。Wilcoxon 順位和検定を用いて、ベースライン及び投与終了時の十分な被験者数を有する遺伝子型群 (典型的及び全体) と対照群との差の統計的有意性を検定した。  <b>安全性</b>          安全性解析対象集団はロナファルニブを 1 回以上投与され、ベースライン後の安全性データがある全ての被験者とした。          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。</p>
<p>Limitation<sup>14)</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験のサンプルサイズが小さく、また、患者の年齢や身体の脆弱性のため、十分な検査を行うことが困難である。</li> <li>・ 希少疾患であるため、長期にわたる疾患データが乏しく、治験の主要評価項目の決定や病気の進行の評価が難しい。</li> <li>・ ロナファルニブの有効性は、常にあらわれている臨床上の症状と客観的に測定される数値の両方から評価する必要がある。</li> <li>・ 2 年間の期間では、死亡率や生存期間への効果は評価できない。</li> </ul>

## ●07-01-0007 試験患者背景 (ITT/安全性解析対象集団)

項 目		典型的 HGPS (N=26)	非典型的 HGPS (N=1)	プロセッシング 不全性の PL (N=1)	合計 (N=28)
ベースライン時 の年齢 (歳)	n	26	1	1	28
	平均値 (SD)	7.0 (3.16)	6.0 (N/A)	12.0 (N/A)	7.1 (3.19)
	中央値	7.5	6.0	12.0	7.5
	最小値, 最大値	3, 16	6, 6	12, 12	3, 16
ベースライン時の年齢群					
2-11 歳	n (%)	25 (96.2)	1 (100)	0	26 (92.9)
12-18 歳	n (%)	1 (3.8)	0	1 (100)	2 (7.1)
性別					
男性	n (%)	11 (42.3)	0	0	11 (39.3)
女性	n (%)	15 (57.7)	1 (100)	1 (100)	17 (60.7)
地域					
欧州	n (%)	8 (30.8)	0	0	8 (28.6)
北米	n (%)	11 (42.3)	0	0	11 (39.3)
その他地域 <sup>a</sup>	n (%)	7 (26.9)	1 (100)	1 (100)	9 (32.1)
身長年齢 (歳) <sup>b</sup>	n	26	1	1	28
	平均値 (SD)	3.42 (1.566)	3.00 (N/A)	9.00 (N/A)	3.61 (1.843)
	中央値	3.00	3.00	9.00	3.00
	最小値, 最大値	1.0, 7.0	3.0, 3.0	9.0, 9.0	1.0, 9.0
体重 (kg)	n	26	1	1	28
	平均値 (SD)	10.488 (2.6965)	8.760 (N/A)	21.500 (N/A)	10.820 (3.3497)
	中央値	9.660	8.760	21.500	9.660
	最小値, 最大値	6.55, 17.60	8.76, 8.76	21.50, 21.50	6.55, 21.50
身長 (cm)	n	26	1	1	28
	平均値 (SD)	94.963 (11.6313)	93.100 (N/A)	132.530 (N/A)	96.238 (13.2657)
	中央値	93.850	93.100	132.530	93.850
	最小値, 最大値	76.70, 122.00	93.10, 93.10	132.53, 132.53	76.70, 132.53
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	n	26	1	1	28
	平均値 (SD)	11.502 (1.1267)	10.107 (N/A)	12.241 (N/A)	11.479 (1.1256)
	中央値	11.814	10.107	12.241	11.814
	最小値, 最大値	9.33, 13.47	10.11, 10.11	12.24, 12.24	9.33, 13.47
身長の Z-スコア <sup>d</sup>	n	26	1	1	28
	平均値 (SD)	-5.456 (1.3331)	-5.840 (N/A)	-3.240 (N/A)	-5.391 (1.3522)
	中央値	-5.410	-5.840	-3.240	-5.410
	最小値, 最大値	-7.35, -3.45	-5.84, -5.84	-3.24, -3.24	-7.35, -3.24
体重の Z-スコア <sup>d</sup>	n	26	1	1	28
	平均値 (SD)	-10.041 (5.7241)	-11.510 (N/A)	-5.170 (N/A)	-9.920 (5.5930)
	中央値	-8.745	-11.510	-5.170	-8.745
	最小値, 最大値	-33.48, -5.29	-11.51, -11.51	-5.17, -5.17	-33.48, -5.17

BMI = body mass index; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; HGPS = Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; PL = progeroid laminopathies; SD = standard deviation

a : その他地域にはアフリカ、アジア及びラテンアメリカの国が含まれる。アジアには日本人 HGPS 患者 1 例が含まれる。

b : DXA スキャンより

c : BMI = 体重(kg) / 身長(m)<sup>2</sup>

d : 2000 CDC Growth Charts を用いた年齢及び性別で調整した参照値に基づく。

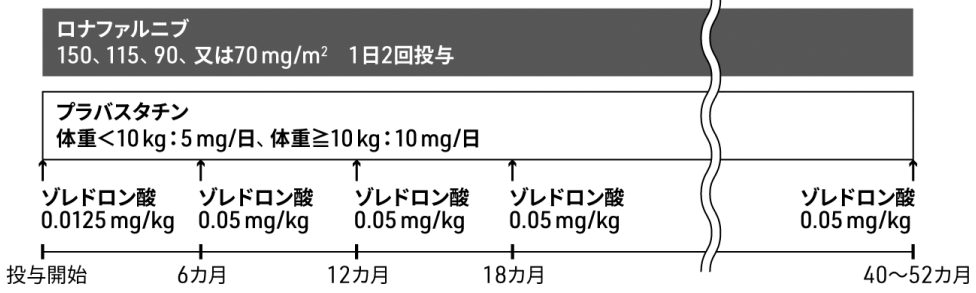


N/A = 該当なし



②海外第Ⅱ相臨床試験（09-06-0298 試験）<sup>10,15)</sup>

●09-06-0298 試験概要

目的	<p>&lt;主要目的&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・HGPS 患者及びプロセッシング不全性の PL 患者に対する経口ロナファルニブの治療効果（各被験者の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。</li> </ul> <p>&lt;副次目的&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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 患者及びプロセッシング不全性の PL 患者における急性期及び慢性期の安全性を評価する。</li> <li>・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 患者及びプロセッシング不全性の PL 患者における急性期及び慢性期の安全性を評価する。</li> <li>・許容されない毒性や有害事象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。</li> <li>・HGPS 患者及びプロセッシング不全性の 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）。</li> <li>・PBL から単離したタンパク質中のプレラミン A、成熟ラミン A、プロジェリン、HP1 α 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。</li> <li>・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。</li> </ul>
試験デザイン	非盲検、単群
対象	<p>HGPS 及びプロセッシング不全性の PL 患者</p> <p>&lt;第 1 群（3 剤併用投与）&gt;</p> <p>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 例及び薬物治療歴のない新規組み入れ 21 例の計 47 例が組み入れられた（日本人 HGPS 患者 2 例を含む）。投与 40～52 カ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。</p> <p>&lt;第 1 群（ロナファルニブ単剤継続投与）&gt;</p> <p>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（日本人 HGPS 患者 2 例を含む）。</p> <p>&lt;第 2 群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）&gt;</p> <p>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（日本人 HGPS 患者 1 例を含む）。</p>
主な 組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・遺伝学的診断：ラミン A 遺伝子に変異を有することが確認された患者又は <i>ZMPSTE24</i> の変異を有する患者</li> <li>・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</li> <li>・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             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 第 1 群：治験開始時、投与開始後 6、12、18、40～52、60 及び 96 カ月時</li> <li>▶ 第 2 群：治験開始時、投与開始後 24～36 カ月時</li> </ul> </li> </ul> <p>など</p>

方 法	<p>＜第1群（3剤併用投与）＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ロナファルニブ：150mg/m<sup>2</sup>、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70mg/m<sup>2</sup>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。</li> <li>・プラバスタチン：体重10kg未満の被験者は5mg/日、10kg超の被験者は10mg/日を経口投与した。</li> <li>・ゾレドロン酸：ベースライン時に0.0125mg/kg、投与開始後6、12、18カ月時、投与終了時に0.05mg/kgで、30分かけて点滴静注した。</li> </ul>  <p>＜第1群（ロナファルニブ単剤継続投与）＞</p> <p>ロナファルニブを150mg/m<sup>2</sup>、1日2回経口投与し、治験期間中は当該用量を維持した。</p> <p>第1群(3剤併用)から単剤投与に移行</p>  <p>＜第2群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）＞</p> <p>ロナファルニブを150mg/m<sup>2</sup>、1日2回経口投与し、治験期間中は当該用量を維持した。</p> 
評 価 項 目	<p>有効性評価項目</p> <p>＜主要評価項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul> <p>＜副次評価項目＞</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 頸動脈エコーの変化</li> <li>2. 補正した頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 (cfPWV) の変化量</li> <li>3. DXA スキャンによる面積骨密度 (aBMD) の変化量</li> <li>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</li> <li>5. 身長の変化率</li> <li>6. 体格指数 (BMI) の変化量</li> <li>7. DXA スキャンによる体組成の変化</li> <li>8. 足関節上腕血圧比 (ABI) の変化</li> <li>9. 内皮依存性血管拡張反応 (FMD) の変化</li> <li>10. 心電図データの変化</li> <li>11. 磁気共鳴画像/磁気共鳴血管造影画像データの変化</li> </ol> <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験薬投与中に発現した有害事象 (TEAE)、臨床検査値、バイタルサイン、心電図</li> </ul>
解 析 計 画	<p>有効性</p> <p>有効性解析対象集団はITT集団（ロナファルニブを1回以上投与され、ベースライン後の有効性情報が得られた全ての被験者）とした。</p>

	<p>&lt;主要評価項目&gt;            年間体重増加率が 50%以上増加した被験者の割合を、Clopper-Pearson 法を用いて対応する正確な二項検定の両側 90%CI 及び 95%CI とともに算出した。また、達成率が 4%以下であるという帰無仮説の下で、達成率が 4%超であった場合を成功と結論づける片側検定 (<math>\alpha=0.05</math>) を行った。</p> <p>&lt;副次評価項目&gt;            各副次評価項目の経時的な変化について、記述統計量を算出した。Wilcoxon 符号付順位検定を用いて、ベースラインから投与終了時までの各被験者の変化倍率又は変化率を比較した。Wilcoxon 順位和検定を用いて、ベースライン及び投与終了時の十分な被験者数を有する遺伝子型群(典型的及び全体)と対照群との差の統計的有意性を検定した。</p> <p><b>安全性</b>            安全性解析対象集団はロナファルニブを 1 回以上投与され、ベースライン後の安全性データがある全ての被験者とした。            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「治験終了時までには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。</p>
<p>Limitation<sup>16)</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ロナファルニブに対してナイーブの患者と既に治療を受けた患者からなる単群試験であり、対照群はない。</li> <li>• 先に実施された単剤投与試験 (01-07-0007 試験) とは、例数、期間共に異なるので、比較には注意が必要である。</li> <li>• ロナファルニブ、プラバスタチン、ゾレドロン酸の 3 剤が、相乗的に何らかの作用を及ぼしたのかは未知である。</li> </ul>

## ●09-06-0298 試験患者背景

&lt;第1群(3剤併用投与)患者背景(ITT/安全性解析対象集団)&gt;

項 目		典型的 HGPS (N=38)	非典型的 HGPS (N=5)	プロセッシング 不全性の PL (N=4)	合計 (N=47)
ベースライン時の年齢(歳)	n	38	5	4	47
	平均値 (SD)	7.4 (4.19)	6.0 (3.67)	5.5 (5.80)	7.1 (4.23)
	中央値	6.5	6.0	3.5	6.0
	最小値, 最大値	2, 18	2, 11	1, 14	1, 18
ベースライン時の年齢群					
1-11 歳	n (%)	33 (86.8)	5 (100)	3 (75.0)	41 (87.2)
12-<18 歳	n (%)	4 (10.5)	0	1 (25.0)	5 (10.6)
性別					
男性	n (%)	16 (42.1)	1 (20.0)	3 (75.0)	20 (42.6)
女性	n (%)	22 (57.9)	4 (80.0)	1 (25.0)	27 (57.4)
地域					
欧州	n (%)	10 (26.3)	1 (20.0)	0	11 (23.4)
北米	n (%)	12 (31.6)	2 (40.0)	3 (75.0)	17 (36.2)
その他地域 <sup>a</sup>	n (%)	16 (42.1)	2 (40.0)	1 (25.0)	19 (40.4)
身長年齢 (歳) <sup>b</sup>	n	1	1	0	2
	平均値 (SD)	2.0 (N/A)	2.0 (N/A)		2.0 (0.00)
	中央値	2	2		2
	最小値, 最大値	2, 2	2, 2		2, 2
体重 (kg) <sup>c</sup>	n	37	5	4	46
	平均値 (SD)	10.8 (2.73)	8.6 (2.13)	12.3 (7.24)	10.7 (3.25)
	中央値	10.1	9.2	9.7	10.1
	最小値, 最大値	7, 21	6, 11	7, 23	6, 23
身長 (cm)	n	36	4	4	44
	平均値 (SD)	95.7 (13.59)	86.0 (12.52)	96.0 (30.13)	94.8 (15.25)
	中央値	91.9	90.8	88.1	91.9
	最小値, 最大値	76, 130	68, 95	69, 139	68, 139
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>	n	36	4	4	44
	平均値 (SD)	11.74 (1.457)	11.97 (1.097)	12.79 (1.145)	11.86 (1.413)
	中央値	11.53	12.14	12.45	11.68
	最小値, 最大値	9.7, 16.2	10.5, 13.1	11.9, 14.4	9.7, 16.2
身長の Z-スコア <sup>e</sup>	n	36	4	4	44
	平均値 (SD)	-5.17 (1.737)	-4.86 (2.396)	-3.25 (0.674)	-4.96 (1.788)
	中央値	-5.34	-5.22	-3.18	-5.05
	最小値, 最大値	-9.0, -1.6	-7.4, -1.6	-4.0, -2.6	-9.0, -1.6
体重の Z-スコア <sup>e</sup>	n	37	5	4	46
	平均値 (SD)	-9.79 (7.186)	-10.37 (5.585)	-5.75 (1.958)	-9.50 (6.763)
	中央値	-8.64	-10.30	-5.37	-8.39
	最小値, 最大値	-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; SD = standard deviation

a : その他地域にはアフリカ、アジア及びラテンアメリカの国が含まれる。アジアには日本人 HGPS 患者 2 例が含まれる。

b : DXA スキャンより

c : 空腹時体重

d : BMI = 体重(kg) / 身長(m)<sup>2</sup>

e : 2000 CDC Growth Charts を用いた年齢及び性別で調整した参照値に基づく。

N/A = 該当なし

V. 治療に関する項目

<第1群（ロナファルニブ単剤継続投与）患者背景（ITT／安全性解析対象集団）>

項 目		典型的 HGPS (N=30)	非典型的 HGPS (N=3)	プロセッシング 不全性の PL (N=3)	合計 (N=36)
ベースライン時の年齢(歳)	n	30	3	3	36
	平均値 (SD)	11.3 (3.64)	6.7 (4.51)	11.3 (6.81)	10.9 (4.06)
	中央値	10.5	7.0	9.0	10.0
	最小値, 最大値	4, 18	2, 11	6, 19	2, 19
ベースライン時の年齢群					
1-11 歳	n (%)	16 (53.3)	3 (100)	2 (66.7)	21 (58.3)
12-<18 歳	n (%)	13 (43.3)	0	0	13 (36.1)
性別					
男性	n (%)	10 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	13 (36.1)
女性	n (%)	20 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	23 (63.9)
地域					
欧州	n (%)	9 (30.0)	1 (33.3)	0	10 (27.8)
北米	n (%)	7 (23.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	11 (30.6)
その他地域 <sup>a</sup>	n (%)	14 (46.7)	0	1 (33.3)	15 (41.7)
身長年齢 (歳) <sup>b</sup>					
	n	1	1	0	2
	平均値 (SD)	2.0 (N/A)	2.0 (N/A)		2.0 (0.00)
	中央値	2.0	2.0		2.0
	最小値, 最大値	2, 2	2, 2		2, 2
体重 (kg) <sup>c</sup>					
	n	29	2	3	34
	平均値 (SD)	13.0 (2.19)	10.5 (5.70)	20.0 (7.70)	13.5 (3.65)
	中央値	12.8	10.5	17.0	13.0
	最小値, 最大値	10, 19	7, 15	14, 29	7, 29
身長 (cm)					
	n	28	2	3	33
	平均値 (SD)	106.5 (8.52)	96.9 (22.98)	121.4 (18.81)	107.3 (11.23)
	中央値	105.6	96.9	119.7	105.7
	最小値, 最大値	94, 130	81, 113	104, 141	81, 141
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>					
	n	28	2	3	33
	平均値 (SD)	11.40 (0.970)	10.70 (0.977)	13.24 (1.299)	11.52 (1.123)
	中央値	11.18	10.70	13.34	11.34
	最小値, 最大値	9.9, 13.7	10.0, 11.4	11.9, 14.5	9.9, 14.5
身長の Z-スコア <sup>e</sup>					
	n	28	2	3	33
	平均値 (SD)	-6.31 (1.271)	-7.40 (3.226)	-2.82 (0.526)	-6.06 (1.691)
	中央値	-6.27	-7.40	-2.61	-6.23
	最小値, 最大値	-8.8, -3.6	-9.7, -5.1	-3.4, -2.4	-9.7, -2.4
体重の Z-スコア <sup>e</sup>					
	n	29	2	3	34
	平均値 (SD)	-13.90 (9.042)	-13.82 (7.977)	-5.28 (2.177)	-13.13 (8.817)
	中央値	-10.15	-13.82	-4.84	-9.96
	最小値, 最大値	-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; SD = standard deviation

a : その他地域にはアフリカ、アジア及びラテンアメリカの国が含まれる。アジアには日本人 HGPS 患者 2 例が含まれる。

b : DXA スキャンより

c : 空腹時体重

d : BMI = 体重(kg) / 身長(m)<sup>2</sup>

e : 2000 CDC Growth Charts を用いた年齢及び性別で調整した参照値に基づく。

N/A = 該当なし

## &lt;第2群 (ProLon2 : ロナファルニブ単剤投与) 患者背景 (ITT / 安全性解析対象集団) &gt;

項 目		典型的 HGPS (N=34)	非典型的 HGPS (N=1)	プロセッシング 不全性の PL (N=0)	合計 (N=35)
ベースライン時の年齢 (歳)	n	34	1	0	35
	平均値 (SD)	6.1 (3.92)	7.0 (N/A)		6.1 (3.86)
	中央値	5.5	7		6
	最小値, 最大値	2, 17	7, 7		2, 17
ベースライン時の年齢群					
1-11 歳	n (%)	30 (88.2)	1 (100)	0	31 (88.6)
12-<18 歳	n (%)	4 (11.8)	0	0	4 (11.4)
性別					
男性	n (%)	21 (61.8)	1 (100)	0	22 (62.9)
女性	n (%)	13 (38.2)	0	0	13 (37.1)
地域					
欧州	n (%)	4 (11.8)	0	0	4 (11.4)
北米	n (%)	5 (14.7)	1 (100)	0	6 (17.1)
その他地域 <sup>a</sup>	n (%)	25 (73.5)	0	0	25 (71.4)
身長年齢 (歳)	n	31	1	0	32
	平均値 (SD)	3.5 (1.96)	2.0 (N/A)		3.5 (1.95)
	中央値	3.0	2.0		3.0
	最小値, 最大値	1, 9	2, 2		1, 9
体重 (kg) <sup>c</sup>	n	33	1	0	34
	平均値 (SD)	10.8 (3.01)	7.8 (N/A)		10.7 (3.00)
	中央値	10.3	7.8		10.3
	最小値, 最大値	7, 22	8, 8		7, 22
身長 (cm)	n	34	1	0	35
	平均値 (SD)	92.4 (14.28)	87.8 (N/A)		92.3 (14.09)
	中央値	93.0	87.8		92.4
	最小値, 最大値	65, 133	88, 88		65, 133
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>	n	33	1	0	34
	平均値 (SD)	12.80 (2.426)	10.11 (N/A)		12.72 (2.433)
	中央値	12.53	10.11		12.51
	最小値, 最大値	9.2, 23.8	10.1, 10.1		9.2, 23.8
身長の Z-スコア <sup>e</sup>	n	34	1	0	35
	平均値 (SD)	-4.91 (2.341)	-8.33 (N/A)		-5.01 (2.378)
	中央値	-4.48	-8.33		-4.48
	最小値, 最大値	-13.7, -1.6	-8.3, -8.3		-13.7, -1.6
体重の Z-スコア <sup>e</sup>	n	33	1	0	34
	平均値 (SD)	-8.38 (7.311)	-21.11 (N/A)		-8.76 (7.523)
	中央値	-7.39	-21.11		-7.62
	最小値, 最大値	-46.2, -1.7	-21.1, -21.1		-46.2, -1.7

BMI = body mass index; DXA = dual energy X-ray absorptiometry; SD = standard deviation

a : その他地域にはアフリカ、アジア及びラテンアメリカの国が含まれる。アジアには日本人 HGPS 患者 1 例が含まれる。

b : DXA スキャンより

c : 空腹時体重

d : BMI = 体重(kg) / 身長(m)<sup>2</sup>

e : 2000 CDC Growth Charts を用いた年齢及び性別で調整した参照値に基づく。

N/A = 該当なし

③海外観察コホート生存試験<sup>10,17)</sup>

●観察コホート生存試験概要

目的	<p>HGPS 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。</p> <p>&lt;主要目的&gt; 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。</p> <p>&lt;副次目的&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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一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。</li> </ul>
試験デザイン	<p>ロナファルニブ単剤投与群（治療コホート）と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た対照群（未治療コホート）について、死亡／生存に関するデータを後ろ向きに解析した。</p>
対象	<p>HGPS 患者</p> <p>&lt;治療コホート&gt; 07-01-0007 試験（N=27 [ProLon1]（日本人 N=1 を含む））と 09-06-0298 試験のロナファルニブ単剤投与第 2 群（N=35 [ProLon2]（日本人 N=1 を含む））の被験者データ</p> <p>&lt;未治療コホート&gt; プロジェクト研究財団（PRF）の国際プロジェクト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。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。</p>
評価項目	<p>有効性評価項目</p> <p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ データカットオフ日*までの死亡までの時間（生存期間）</li> </ul> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ データカットオフ日*までの全死亡率</li> <li>・ データカットオフ日*までの患者一時間で調整した全死亡の相対リスク</li> </ul> <p>*データカットオフ日：</p> <p>2019 年 6 月 1 日：解析計画書に基づく解析に使用</p> <p>2021 年 8 月 1 日：欧州連合での MAA 後の審査の過程で追加された補足情報</p> <p>&lt;主要解析データセット&gt; 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 の国際プロジェクト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。</p>
解析計画	<p>有効性</p> <p>&lt;主要解析&gt; 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</p>

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。

#### <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はある。
- b) 当該患者の居住する医療環境は多様（25 カ国）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意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 の組み入れ時には、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 では組み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 に組み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。



●観察コホート生存試験患者背景（CITT1\_2 及びランダム未治療マッチング集団）

	治療コホート (N=62)	未治療コホート (N=81)	合計 (N=143)	ランダム未治療 マッチング集団 <sup>a</sup> (N=62)
治療開始時の年齢（歳）				
平均値（SD）	7.03 (3.587)	N/A	7.03 (3.587)	7.03 (3.587)
中央値	6.69	N/A	6.69	6.69
最小値, 最大値	2.1, 17.5	N/A	2.1, 17.5	2.1, 17.5
最終追跡時の年齢（歳）				
平均値（SD）	11.70 (5.008)	10.49 (4.544)	11.02 (4.772)	10.96 (4.474)
中央値	11.14	10.66	10.66	10.81
最小値, 最大値	2.5, 21.8	2.6, 20.0	2.5, 21.8	2.9, 20.0
性別、n (%)				
男性	33 (53.2)	42 (51.9)	75 (52.4)	33 (53.2)
女性	29 (46.8)	39 (48.1)	68 (47.6)	29 (46.8)
1991 年以降の誕生、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)
大陸、n (%)				
アフリカ	2 (3.2)	2 (2.5)	4 (2.8)	1 (1.6)
アジア	16 (25.8)	31 (38.3)	47 (32.9)	20 (32.3)
オーストラリア	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
ヨーロッパ	12 (19.4)	16 (19.8)	28 (19.6)	14 (22.6)
北米	20 (32.3)	12 (14.8)	32 (22.4)	12 (19.4)
南米	11 (17.7)	20 (24.7)	31 (21.7)	15 (24.2)
既知の遺伝子型、n (%)				
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)
変異、n (%)				
典型的	60 (96.8)	38 (46.9)	98 (68.5)	27 (43.5)
非典型的	2 (3.2)	9 (11.1)	11 (7.7)	7 (11.3)
不明	0 (0.0)	34 (42.0)	34 (23.8)	28 (45.2)

SD = standard deviation

a: 治療例をロナファルニブ投与開始時の年齢で降順に並び替え、性別と大陸（居住地域）でマッチングさせた（主要マッチング法）。

b: アジアには日本人 HGPS 患者 2 例が含まれる。

N/A = 該当なし

b) 有効性

①生存期間（観察コホート生存試験）<sup>17,18)</sup>（外国人データ）

●治療例の内訳

ProLon1 組み入れの 27 例と ProLon2 組み入れの 35 例、合計 62 例の HGPS 患者を対象とした。

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。

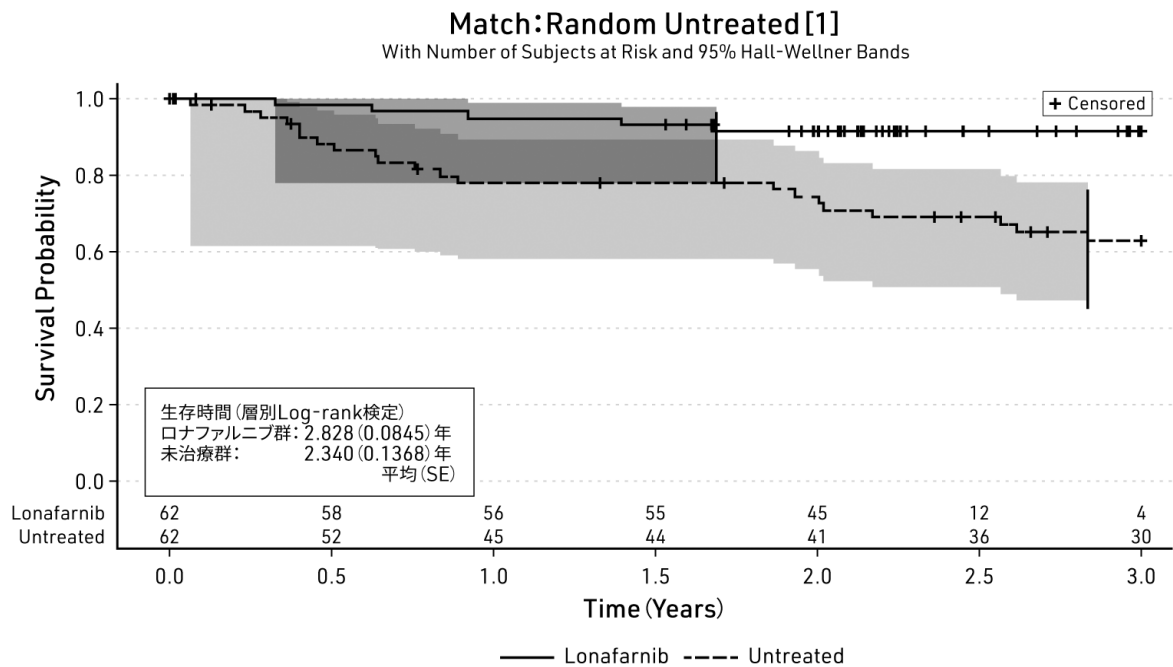
●生存期間解析結果

<全生存期間解析>

主要解析において、投与被験者は未治療対照と比較して平均生存期間（3 年時点で打ち切り）は 0.488 年延長した（平均 2.828 年対 2.340 年、 $p=0.0002$ 、名目上の  $p$  値、層別 Log-rank 検定）。

更に、2019 年 6 月の最終追跡調査時にデータを打ち切りとした場合、投与被験者は未治療対照と比較して平均生存期間の延長は 2.773 年であった（平均 8.097 年対 5.324 年、 $p<0.0001$ 、名目上の  $p$  値、層別 Log-rank 検定）。

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



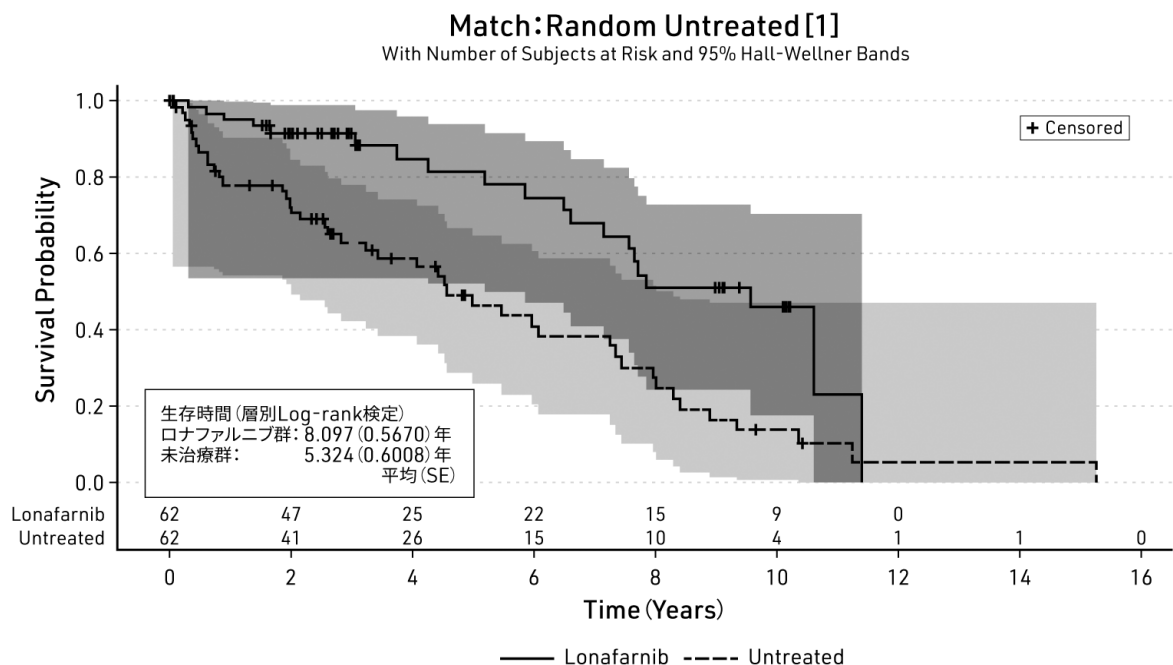
N = 被験者数

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

注：各群の残りのリスクのある被験者を図の下部に示す。95% Hall-Wellner 信頼区間は、十分なイベント数がある場合にのみ計算することができる。

ランダムに投与例とマッチさせた未治療例と比較した Kaplan-Meier 生存時間曲線

(最終追跡調査時に打ち切り (2019年6月1日カットオフ)、全死亡を考慮) - 主要解析集団 (N=143)



N = 被験者数

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

注：各群の残りのリスクのある被験者を図の下部に示す。95% Hall-Wellner 信頼区間は、十分なイベント数がある場合にのみ計算することができる。

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

【追加情報】<sup>18)</sup>

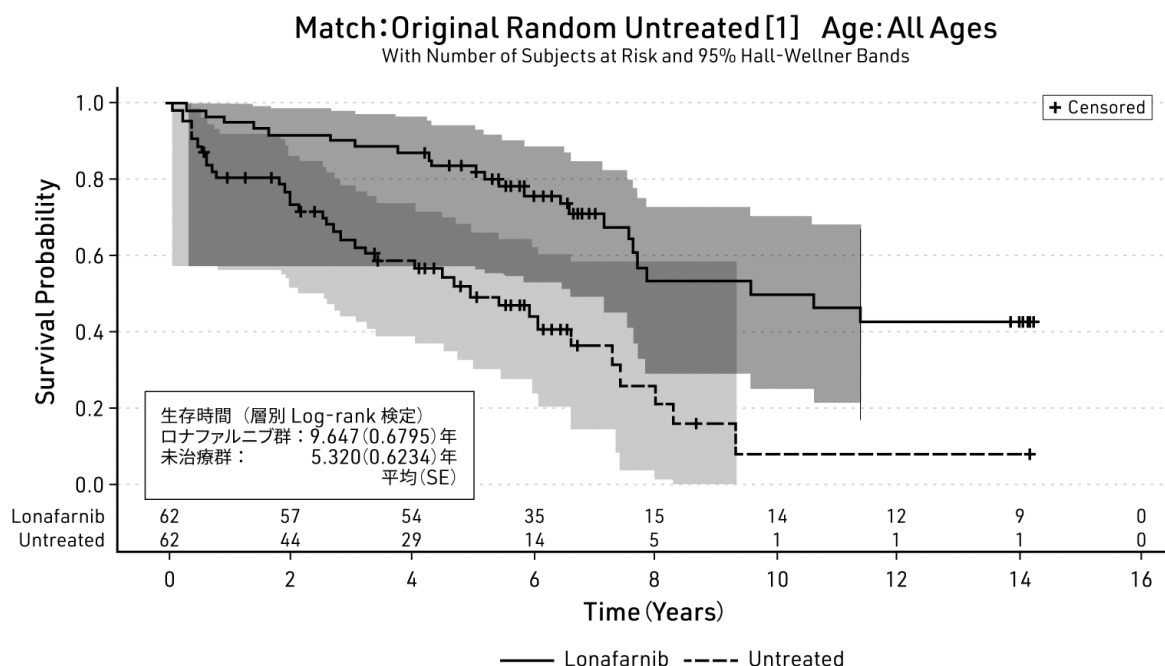
＜全生存期間解析（2021年8月1日データ打ち切り）＞

2021年8月1日を最終追跡調査時にデータを打ち切りとした場合、投与被験者は未治療対照と比較して平均生存期間が4.327年延長した（平均9.647年対5.320年、 $p < 0.0001$ 、名目上のp値、層別Log-rank検定）。ロナファルニブ投与・観察期間の延長に伴い、生存期間の改善が示された。

年齢と大陸（居住地域）で層別化したCox比例ハザードモデルを用いた両コホート（全年齢）の比較の結果、ハザード比（HR）は0.28（95%CI：0.154, 0.521）であった。なお、治療開始年齢を10歳以下に限定すると、HRは0.17（95%CI：0.076, 0.365）であった。

Kaplan-Meier 生存時間曲線（2021年8月1日時点）

（治療コホート vs 未治療コホート [ランダム割り当て] : CITT1\_2）



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

注：各群の残りのリスクのある被験者を図の下部に示す。95% Hall-Wellner 信頼区間は、十分なイベント数がある場合にのみ計算することができる。2021年8月1日の生存状況（死亡日あるいは2021年8月1日までで生存が確認された最終の日付）に基づいた。追跡期間は、マッチするペアの治療例で打ち切りが生じた場合には未治療患者も同追跡期間で打ち切りとし、打ち切りまでの間の死亡を含めた。

＜生存期間のハザード比＞

Cox 比例ハザードモデルを用いて、各マッチング法について投与被験者と未治療対照の生存期間 HR を解析した。用いたマッチング法は以下のとおりである。

- [1] 投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並び、順番に未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。これが主要なマッチング法である。
- [2] 投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並び、順番に未治療被験者と性別及び大陸別に規定した年齢のパーセンタイル（2つの場合は最も高い年齢を選択）でマッチさせた。このマッチング法では、未治療被験者を無作為に割り付けない。
- [3] 投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並び、順番に上位 50 パーセンタイルの未治療被験者と性別及び大陸でマッチさせた。
- [4] 投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並び、順番にまず生存又は打ち切りの未治療被験者とマ

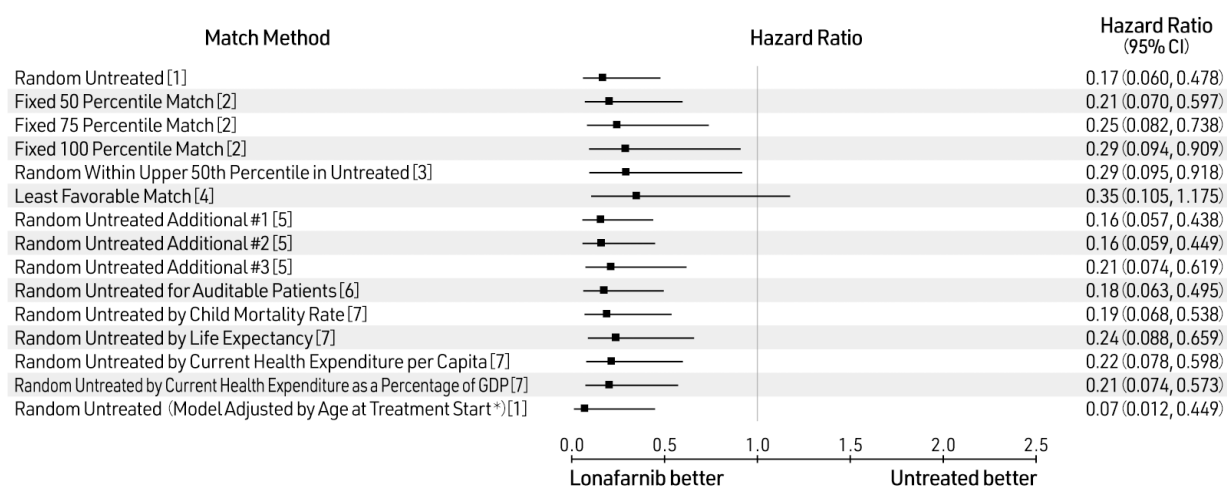
ッチさせ、次いで死亡時年齢が最も高い未治療被験者とマッチさせた。

- [5] 更に3つの独立したマッチングを作成し、主要なマッチング法を用いて感度分析を行った。
- [6] 主要なマッチング法を用いる前に、未治療被験者81例中6例を本集団から除外した。これらの被験者データは、同意の問題によりFDAによる査察を受けることができない。
- [7] 投与被験者を投与開始時年齢の高い順に並べ、順番に未治療被験者と性別及び大陸のプロキシでマッチさせた。
- [8] ProLon1、ProLon2 及び3剤併用投与のITT集団及び自然経過コホートにおける全未治療集団(N=255)については、マッチングを行わなかった。3剤併用投与の未治療被験者18例を投与集団に含めた。

3年時点でデータを打ち切った場合、主要なマッチング法[1]では、生存期間のHRは0.17(95%CI:0.060, 0.478)であった。いずれのマッチング法においてもHRは65%以上低下したことが示された。基準線(HR=1.0)の左側に位置するHRの点推定値で示されるように、マッチング法にかかわらず、最も好ましくないマッチング法([4])を除き、未治療対照と比較してロナファルニブ投与で生存ベネフィットが得られた。

これらの所見は、最終追跡調査時点(2019年6月1日)で打ち切りとしてデータを解析した場合にも再現され、主要なマッチング法[1]では、HRは0.23(95%CI:0.118, 0.451)であった。Cox比例ハザードモデルを用いた生存期間の解析にどのような方法を用いても、HRは少なくとも51%低下したことが示され、最終追跡調査時点で打ち切りとしてデータを解析した場合、マッチング法にかかわらず全ての解析で統計学的有意性を示した。

#### 生存期間のHR及び95%CIのフォレストプロット(3年時点で打ち切り)-主要解析対象集団(N=143)



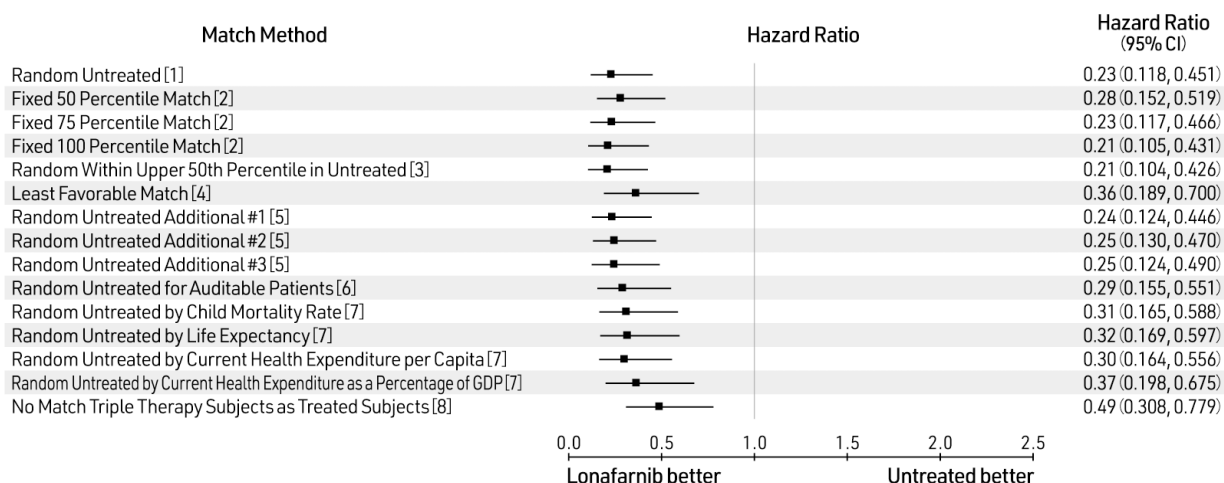
CI = 信頼区間、GDP = 国内総生産、N = 被験者数

[1]~[7] はマッチング法を示す。[1] が主要なマッチング法である。

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

生存期間の HR 及び 95%CI のフォレストプロット

(最終追跡調査時 (2019 年 6 月 1 日に打ち切り、全死亡を考慮)) - 主要解析対象集団 (N=143)



CI = 信頼区間、GDP = 国内総生産、N= 被験者数

[1]~[8] はマッチング法を示す。[1] が主要なマッチング法である。

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

<全死亡率及び全死亡の相対リスク>

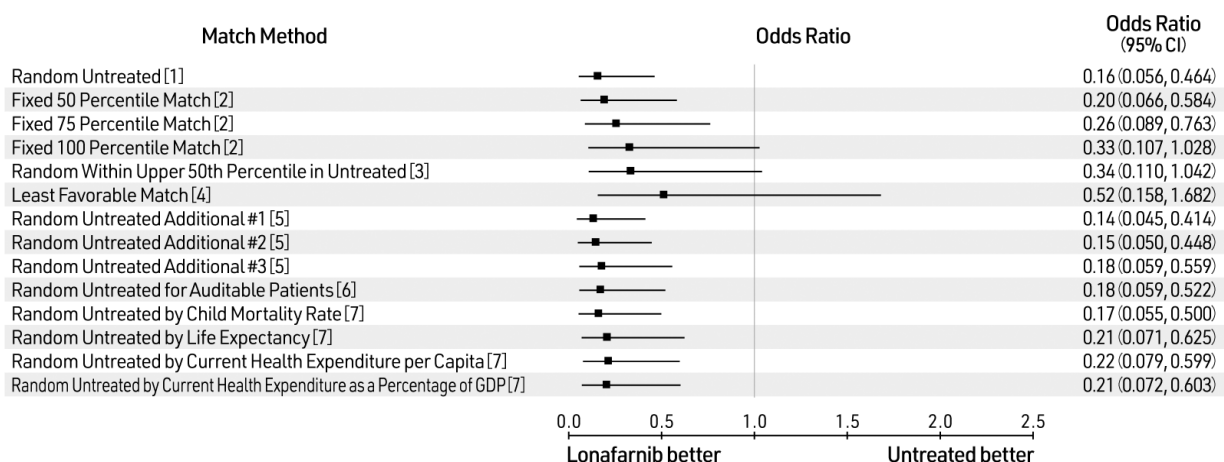
Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を実施して、マッチング法ごとに追跡調査期間中の死亡率を比較した。

3 年時点でデータを打ち切った場合、主解析の生存期間 HR の推定値と同様に、死亡率のオッズ比 (OR) の点推定値は基準線 (OR=1.0) の左側に位置した。主要なマッチング法[1]では、OR は 0.16 (95%CI : 0.056, 0.464) であった。

また、CMH 検定による死亡率データの解析にどのようなマッチング法を用いても、OR は死亡率が 48% 以上低下したことを示した。

同様に、死亡率の相対リスク (RR) の点推定値はロナファルニブを支持する結果となり、全てのマッチング法について基準線 (RR=1.0) の左側に位置した。主要なマッチング法[1]では、RR は 0.24 (95%CI : 0.090, 0.635) であった。

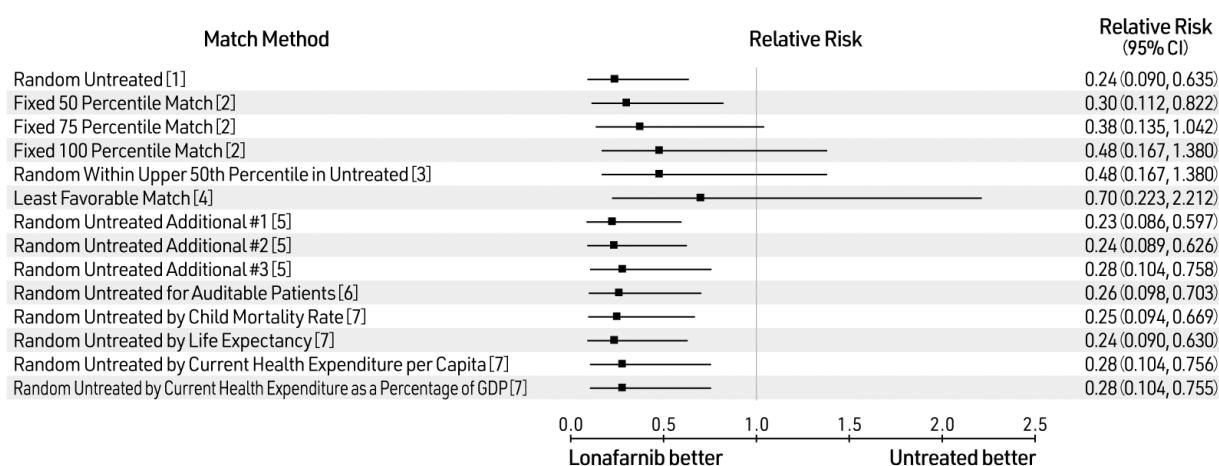
死亡率の OR 及び 95%CI のフォレストプロット (3 年時点で打ち切り) - 主要解析対象集団 (N=143)



CI = 信頼区間、GDP = 国内総生産、N= 被験者数

[1]~[7] はマッチング法を示す。[1] が主要なマッチング法である。

患者-時間で調整した死亡率の RR 及び 95%CI のフォレストプロット  
(3 年時点で打ち切り) - 主要解析対象集団 (N=143)



CI = 信頼区間、GDP = 国内総生産、N= 被験者数  
[1]～ [7] はマッチング法を示す。[1] が主要なマッチング法である。

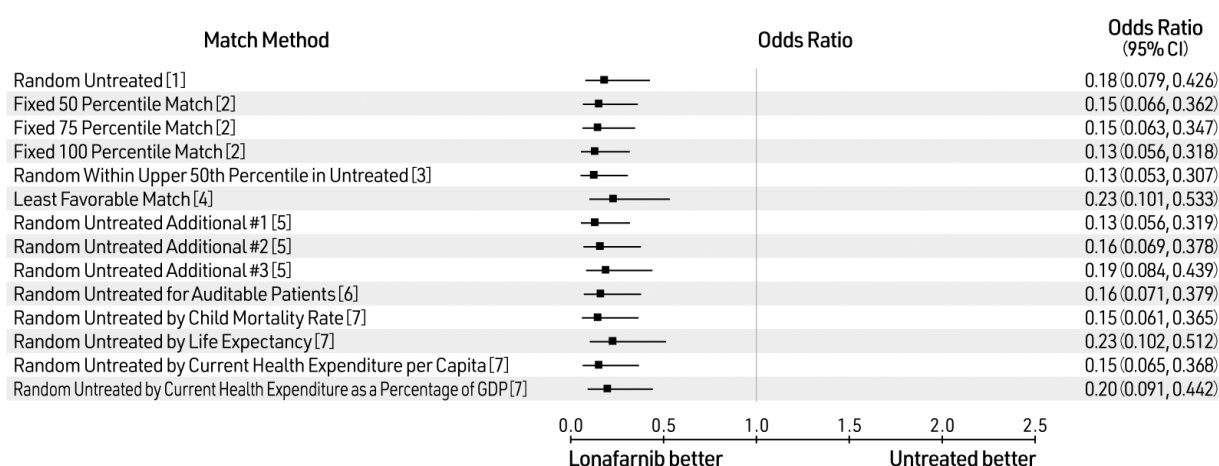
最終追跡調査時点(2019年6月1日)で打ち切りとしてデータを解析した場合、死亡率 OR 及び RR は、ロナファルニブコホートに対して最もバイアスが大きい方法も含め、全てのマッチング法に関して統計学的有意性が認められた。

CMH 検定を用いて解析した結果、死亡率の OR の点推定値は、全てのマッチング法で基準線 (OR=1.0) の左側に位置した。主要なマッチング法[1]による OR は 0.18 (95%CI : 0.079, 0.426) で、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。

患者-時間で調整した死亡率の RR の点推定値は、全てのマッチング法で基準線 (RR=1.0) の左側に位置した。主要なマッチング法[1]による RR は 0.44 (95%CI : 0.256, 0.740) で、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良好な結果が認められた。

死亡率の OR 及び 95%CI のフォレストプロット

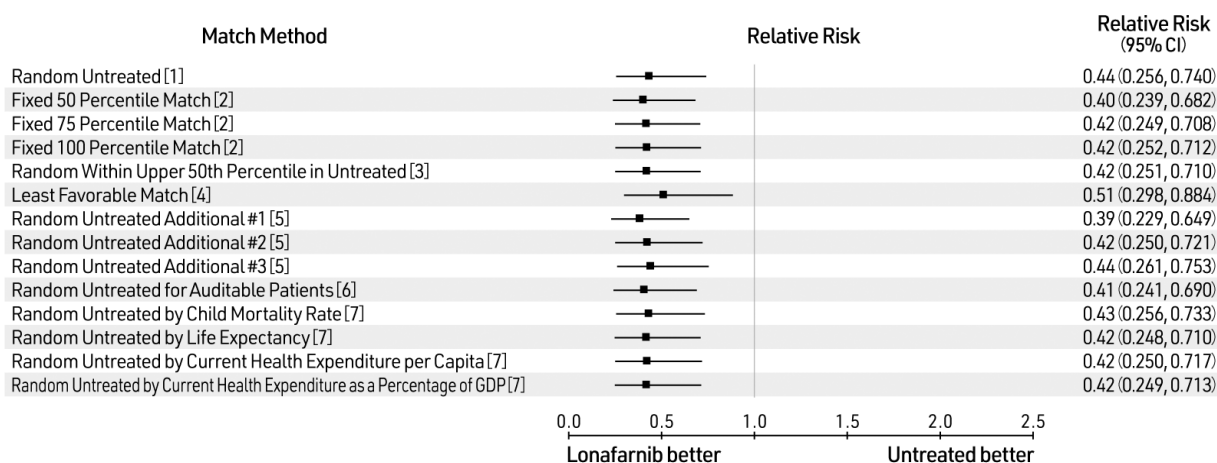
(最終追跡調査時 (2019 年 6 月 1 日) に打ち切り、全死亡を考慮) - 主要解析対象集団 (N=143)



CI = 信頼区間、GDP = 国内総生産、N= 被験者数  
[1]～ [7] はマッチング法を示す。[1] が主要なマッチング法である。  
注：投与群の最終追跡調査日を選択する (3 剤併用投与又は単剤継続投与に含まれる日付を含む)。

患者-時間で調整した死亡率の RR 及び 95%CI のフォレストプロット

(最終追跡調査時 (2019 年 6 月 1 日) に打ち切り、全死亡を考慮) -主要解析対象集団 (N=143)



CI = 信頼区間、GDP = 国内総生産、N= 被験者数

[1]~[7] はマッチング法を示す。[1] が主要なマッチング法である。

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

②体重増加、心血管パラメータ (07-01-0007 試験、09-06-0298 試験) (外国人データ)

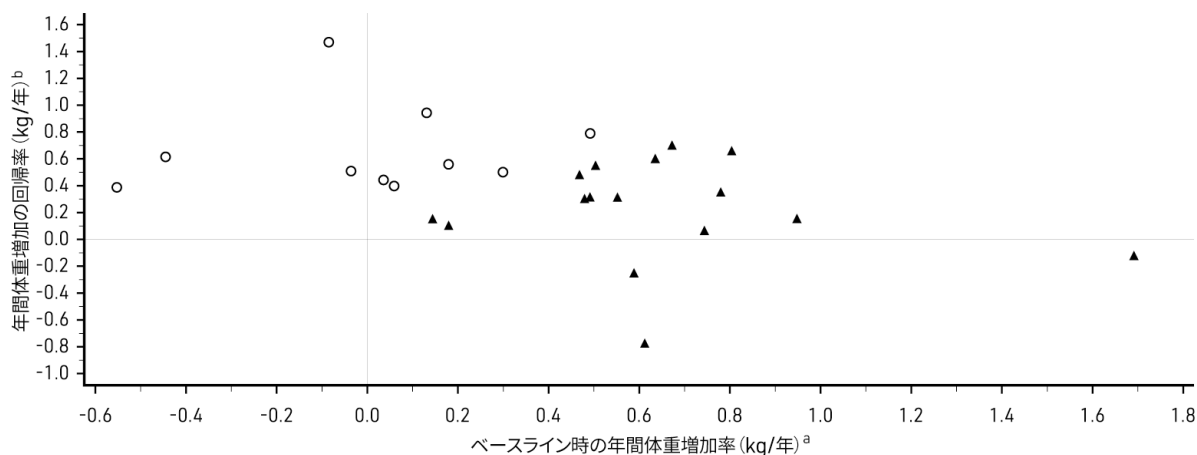
● [主要評価項目] ベースライン時の年間体重増加率に対する 50%以上の増加\*の達成

<07-01-0007 試験>

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 28 例中 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、名目上の p 値)。残り 17 例のうち、6 例 (21.4%) は年間体重増加率が 50%以上減少した。体重増加 fold change 値 (中央値) は、50%以上の増加を達成した 11 例では 1.7 倍 (範囲: -17.5~12.2)、50%以上増加しなかった 17 例では 0.6 倍 (範囲: -1.3~1.1) であった。

\*ベースライン時の体重増加率は、過去 1 年間に 1 カ月以上の間隔で 5 回以上測定した体重を用いて算出し、治療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。

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



注：○：ベースライン時の体重増加率に対し 50%以上の増加 (評価基準達成) (n = 11)

▲：ベースライン時の体重増加率に対し増加は 50%未満 (評価基準未達) (n = 17)

a：ベースラインの体重増加率は、登録前 1 年以内のデータを用いて算出し、被験者特異的最小二乗回帰の傾きによって推定した。ベースライン体重増加率 (kg/月) に 12 を乗じて年換算した。

b：回帰率は被験者特異的最小二乗回帰の傾きにより推定した。データが非線形の場合は、割線の傾きによって割合を推定した。割線とは、期間中の最初の点と最後の点を結ぶ線である。増加率=傾き×12

回帰分析（0～24 カ月）－全例（28 例）における年間体重増加率の%増加 $\geq$ 50%の達成被験者と未達成被験者の比較（ITT）

項 目		年間体重増加率の %増加 $\geq$ 50%達成	年間体重増加率の %増加 $\geq$ 50%未達	Prob ( $X \geq$ Success Rate) Under $H_0$	
達成率	N	28	28	<0.0001	
	n (%)	11 (39.3)	17 (60.7)		
	95% CI <sup>a</sup>	(21.5, 59.4)	(40.6, 78.5)		
	90% CI <sup>a</sup>	(23.8, 56.5)	(43.5, 76.2)		
ベースライン時の年間体 重増加率 (kg/年)	n	11	17		
	平均値 (SD)	0.0567 (0.33958)	0.624 (0.34709)		
	中央値	0.0600	0.5880		
	最小値, 最大値	-0.552, 0.540	0.144, 1.692		
年間体重増加回帰率 (kg/年) <sup>b</sup>	n	11	17		
	平均値 (SD)	0.6847 (0.32689)	0.221 (0.36826)		
	中央値	0.5596	0.3000		
	最小値, 最大値	0.387, 1.468	-0.780, 0.701		
体重増加 fold change 値 <sup>c</sup>	n	11	17		
	平均値 (SD)	0.05 (8.757)	0.45 (0.615)		
	中央値	1.70	0.60		
	最小値, 最大値	-17.5, 12.2	-1.3, 1.1		
ベースライン時の年齢 (歳)	n	11	17		
	平均値 (SD)	6.4 (3.32)	7.6 (3.10)		
	中央値	6.0	8.0		
	最小値, 最大値	3, 12	3, 16		
性別	N	11	17		
	男性	n (%)	5 (45.5)		6 (35.3)
	女性	n (%)	6 (54.5)		11 (64.7)

a : 正確な両側 2 項 (Clopper-Pearson) 信頼区間

b : 回帰率は被験者特異的最小二乗回帰の傾きにより推定した。データが非線形の場合は、割線の傾きによって割合を推定した。割線とは、期間中の最初の点と最後の点を結ぶ線である。増加率=傾き $\times$ 12

c : Fold Change =治療終了年率/ベースライン年率

### <09-06-0298 試験>

#### 第 1 群 (3 剤併用投与)

全体 (40 例) では、年間体重増加率が 50%以上増加か、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、当該 12 例の体重増加率は、統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ 、名目上の  $p$  値)。残り 28 例のうち、10 例 (25.0%) は年間体重増加率が 50%以上減少した。

体重増加 fold change 値 (中央値) は、50%以上の増加を達成した 12 例では 0.55 倍 (範囲: -16.1~13.3)、50%以上増加しなかった 28 例では 0.50 倍 (範囲: -0.6~1.4) であった。

#### 第 1 群 (ロナファルニブ単剤継続投与)

全体 (23 例) では、年間体重増加率が 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、当該 6 例の体重増加率は、統計学的に有意であった ( $p = 0.0002$ 、名目上の  $p$  値)。残り 17 例のうち、14 例 (60.9%) は年間体重増加率が 50%以上減少した。

体重増加 fold change 値 (中央値) は、50%以上の増加を達成した 6 例では 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) では 0.30 倍 (範囲: -0.6~0.7) であった。

#### 第 2 群 (ProLon2 : ロナファルニブ単剤投与)

全体 (22 例) では、年間体重増加率が 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、当該 8 例の体重増加率は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ 、名目



上の p 値)。残り 14 例のうち、8 例 (36.4%) は年間体重増加率が 50%以上減少した。体重増加 fold change 値 (中央値) は、50%以上の増加を達成した 8 例では 1.05 倍 (範囲: -0.5~3.6)、50%以上増加しなかった 14 例では 0.35 倍 (範囲: 0.0~1.1) であった。

● [副次評価項目] : 心血管パラメータ

<07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験>

頸動脈超音波検査

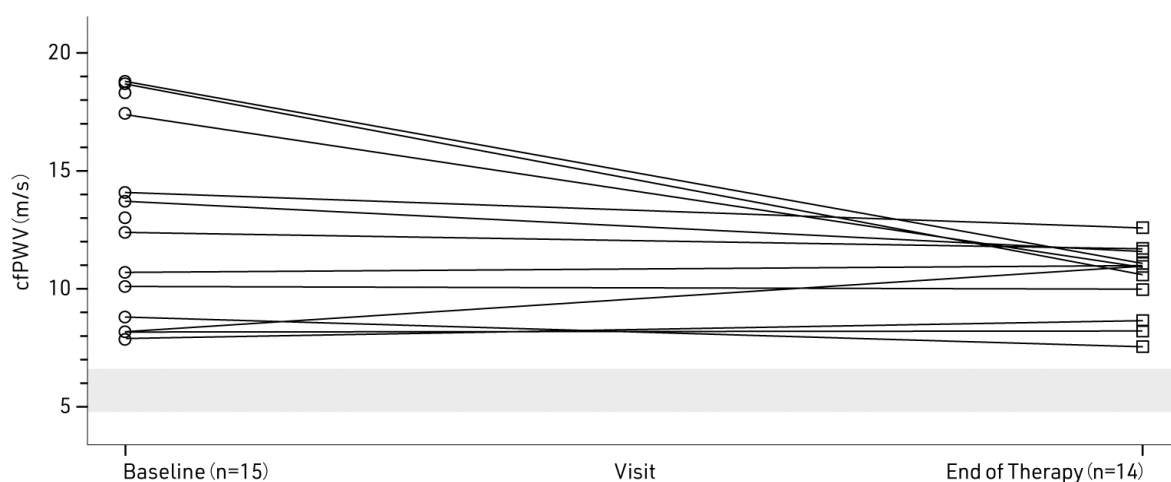
07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験 (第 1 群: 単剤継続投与及び第 2 群/ProLon2: 単剤投与) では、ロナファルニブ単剤投与終了時には、外膜深部の近位壁、外膜内腔側の近位壁及び内膜中膜のエコー輝度が統計学的に有意に低下した。中央値 50 パーセンタイル比較、Wilcoxon 符号順位検定にて、07-01-0007 試験では各  $p=0.0271$ 、 $p=0.0367$ 、 $p=0.0018$ 、09-06-0298 試験の第 1 群単剤継続投与では各  $p=0.0002$ 、 $p<0.0001$ 、 $p=0.0057$ 、09-06-0298 試験の第 2 群 ProLon2 単剤投与では各  $p<0.0001$ 、 $p=0.0013$ 、 $p=0.0016$  であった (いずれも名目上の p 値)。

対照的に、09-06-0298 試験で 3 剤併用投与を受けた第 1 群の被験者では、上記の 3 つの頸動脈測定値全てにおいて、ベースライン時と比較して投与終了時で有意な上昇が認められた (中央値 50 パーセンタイル比較、Wilcoxon 符号順位検定にて、各  $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、 $p=0.0004$ 、名目上の p 値)。

補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 (cfPWV)

cfPWV の変化を、Wilcoxon 符号順位検定にて解析した。ProLon1 ではロナファルニブ投与終了時に cfPWV がベースラインから中央値で 15.30%低下 ( $p=0.0028$ )、ProLon2 の被験者では中央値で 5.60%低下し ( $p=0.0171$ )、血管コンプライアンスの意味のある改善が示された (いずれも名目上の p 値)。ロナファルニブ単剤投与とは異なり、09-06-0298 試験の第 1 群の被験者 (3 剤併用投与又は単剤継続投与) では、cfPWV に統計学的に有意な変化は認められなかった (各中央値にて -1.95%、 $p=0.9781$ 、及び -6.25%、 $p=0.2679$ 、名目上の p 値)。

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

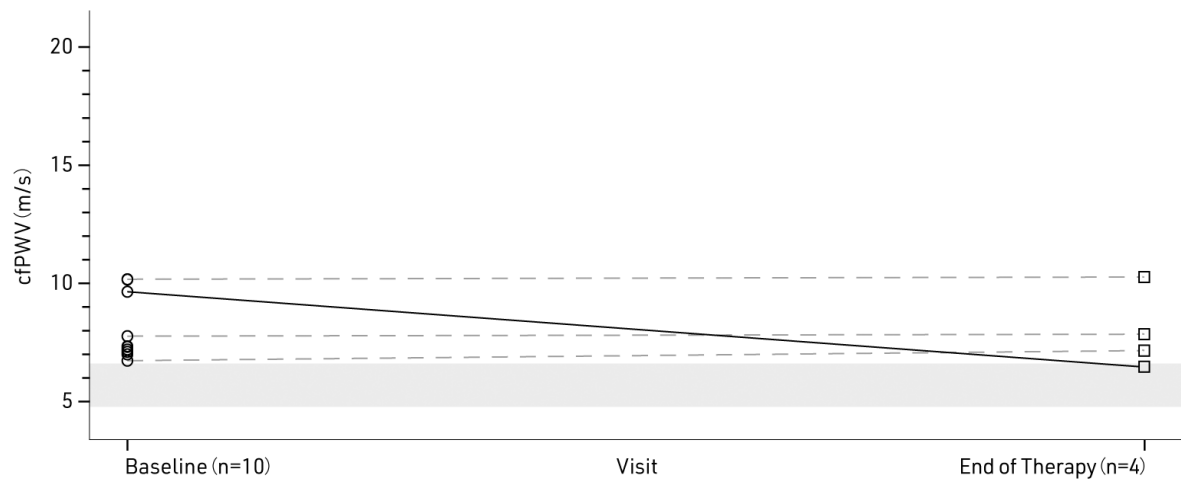


ITT = Intent-to-Treat、cfPWV = 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度、n = 被験者数

注: N=16

各被験者のベースライン (○) 及び投与終了 (□) の cfPWV。接続線は、各小児被験者の cfPWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲 (4.8~6.6m/s) を水平方向の灰色帯として示す。ベースラインからの低下は cfPWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。

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

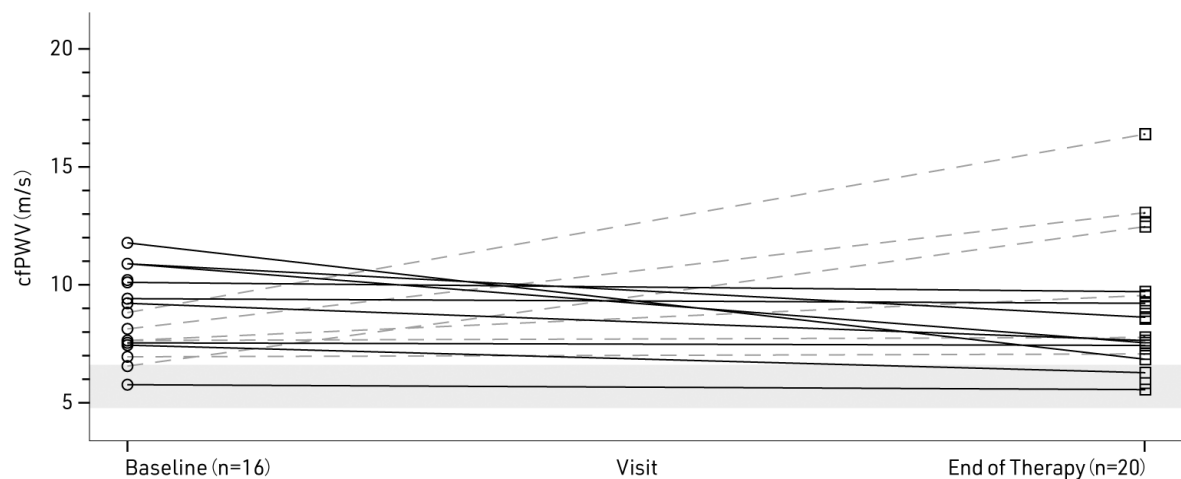


ITT = Intent-to-Treat、cfPWV = 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度、n = 被験者数

注：N=11

各被験者のベースライン (○) 及び投与終了 (□) の cfPWV。接続線は、各小児被験者の cfPWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲 (4.8~6.6m/s) を水平方向の灰色帯として示す。ベースラインからの低下は cfPWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。

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

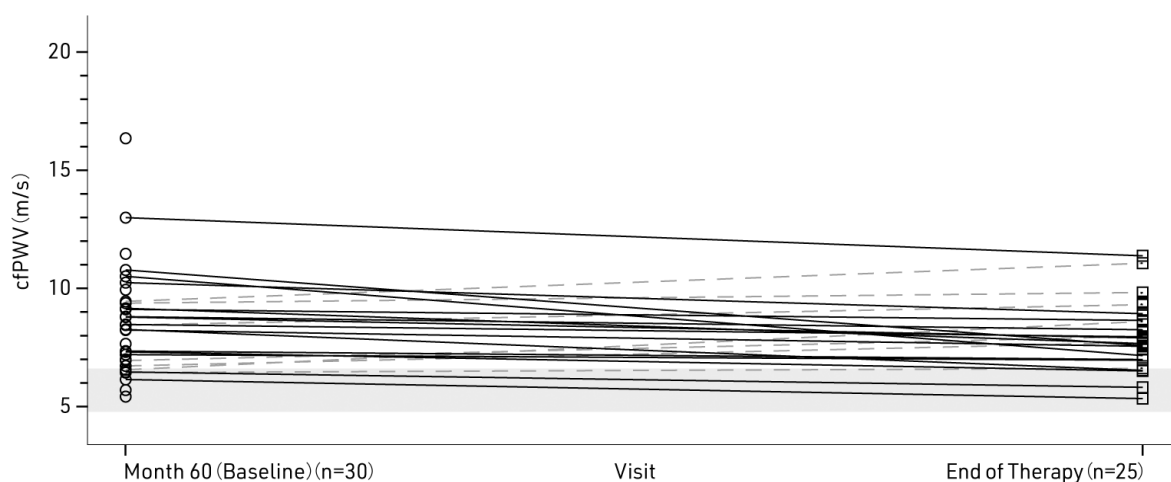


ITT = Intent-to-Treat、cfPWV = 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度、n = 被験者数

注：N=22

各被験者のベースライン (○) 及び投与終了 (□) の cfPWV。接続線は、各小児被験者の cfPWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲 (4.8~6.6m/s) を水平方向の灰色帯として示す。ベースラインからの低下は cfPWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。

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



ITT = Intent-to-Treat、cfPWV = 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度、n = 被験者数  
 注：N=33

各被験者のベースライン（○）及び投与終了（□）の cfPWV。接続線は、各小児被験者の cfPWV の変化を示す。比較のため、公表されている正常範囲（4.8～6.6m/s）を水平方向の灰色帯として示す。ベースラインからの低下は cfPWV の改善を示す。公表された正常範囲は 7 歳以上の小児についてのみ入手可能であったため、この図にはベースライン時の年齢が 7 歳以上の被験者のデータのみを含めた。投与終了は、被験者のベースライン後の最後の投与来院である。

2) 安全性試験

a) 07-01-0007 試験<sup>13)</sup>（外国人データ）

●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、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 の発現はみられず、1 例（3.6%）が死亡に至った TEAE を発現した。プロセッシング不全性の 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。

●有害事象（07-01-0007 試験）

<治験薬と関連のある TEAE>

最も高頻度に発現した治験薬と関連のある TEAE (TRAE) は、下痢（89.3%）、嘔吐（78.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（64.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（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。治験薬と関連のある TEAE の大部分は、全般的に投与開始後 4 カ月以内及び 4～8 カ月時に発現し、投与期間が長くなるにしたがい治験薬と関連のある TEAE の発現例数は減少した。プロセッシング不全性の PL 患者（1 例）では、下痢、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退など、HGPS 患者と同様の治験薬と関連のある TEAE が発現した。全ての治験薬と関連のある TEAE は投与開始後 4 カ月以内に発現したが、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は投与 16～20 カ月に発現した。

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）：  
07-01-0007 試験（ProLon1）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語		0-<4 カ月 (N=28) <sup>a</sup>	4-<8 カ月 (N=27) <sup>a</sup>	8-<12 カ月 (N=27) <sup>a</sup>	12-<16 カ月 (N=27) <sup>a</sup>	16-<20 カ月 (N=27) <sup>a</sup>	20-最終 カ月 (N=27) <sup>a</sup>	0-最終 カ月 (N=28) <sup>a</sup>
治験薬と関連のある TEAE 発現件数	n	153	48	34	21	18	18	292
治験薬と関連のある TEAE 発現例数	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)

MedDRA Version 22.0

a：期間内に生存している被験者数

## V. 治療に関する項目

### <死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象>

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<sup>19)</sup>。

重篤な有害事象は 12 例 (42.9%) に 18 件発現した。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、プロセッシング不全性の 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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、脱水が各 1 例であり、いずれも典型的 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、いずれも重篤ではないと判定された。

治験薬投与中に発現した重篤な有害事象 (TEAE) : 07-01-0007 試験 (ProLon1) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語		典型的 HGPS (N=26)	非典型的 HGPS (N=1)	プロセッシング 不全性の PL (N=1)	合計 (N=28)
重篤な TEAE 発現件数	n	15	3	0	18
重篤な TEAE 発現例数	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 Version 22.0

b) 09-06-0298 試験<sup>15)</sup> (外国人データ)

#### ●有害事象の要約

##### 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 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認められなかった。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。

##### 第 1 群 (3 剤併用投与)

3 剤併用投与群では、死亡に至った TEAE は 6 例 (12.8%) に発現した。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みられなかった。プロセッシング不全性の 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群では、死亡に至った TEAE は 6 例（12.8%）に発現した。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。プロセッシング不全性の 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。

## ●有害事象（第2群 [ProLon2：ロナファルニブ単剤投与]）

## ＜治験薬と関連のある 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治験薬と関連のある TEAE 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。治験薬と関連のある TEAE は、全般的に投与開始後 4 カ月以内及び 4～8 カ月時に多く発現した。

高頻度（発現率 5%以上）に発現した治療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）

器官別大分類 基本語		0- 4 カ月 (N=35) <sup>a</sup>	4- 8 カ月 (N=35) <sup>a</sup>	8- 12 カ月 (N=34) <sup>a</sup>	12- 16 カ月 (N=33) <sup>a</sup>	16- 20 カ月 (N=33) <sup>a</sup>	20-最終 カ月 (N=32) <sup>a</sup>	0-最終 カ月 (N=35) <sup>a</sup>
治験薬と関連のある TEAE 発現件数	n	146	29	9	10	12	20	226
治験薬と関連のある TEAE 発現例数	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								
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								
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								
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								
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								
頭痛	n (%)	2 (5.7)	0	0	0	0	0	2 (5.7)

MedDRA Version 22.0

a：期間内に生存している被験者数

## ＜死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象＞

第2群（ProLon2：ロナファルニブ単剤投与）において 4 例（心筋梗塞 2 例、心不全、CTCAE で分類されない（NOS）死亡 各 1 例）が治験期間中に死亡した。

死亡例のうち、治験薬との関連ありと判定された TEAE はなかった。

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みられなかった。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、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（嘔吐 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例）に発現した。

## V. 治療に関する項目

治験薬投与中に発現した重篤な有害事象（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）

器官別大分類 基本語		典型的 HGPS (N=34)	非典型的 HGPS (N=1)	プロセシング 不全性の PL (N=0)	合計 (N=35)
重篤な TEAE 発現件数	n	14	2	0	16
重篤な TEAE 発現者数	n (%)	11 (32.4)	1 (100)	0	12 (34.3)
心臓障害					
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					
虹彩炎	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
胃腸障害					
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					
死亡	n (%)	0	1 (100)	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症					
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					
出血時間延長	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
神経系障害					
脳虚血	n (%)	2 (5.9)	0	0	2 (5.7)
血管障害					
血腫	n (%)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)

MedDRA Version 22.0

### ●有害事象（第1群 [3剤併用群、単剤継続投与群]）

安全性に関する追加情報として、第1群（3剤併用群、単剤継続投与群）における治験薬と関連のある TEAE について以下に記載した。

#### <治験薬と関連のある TEAE>

##### 第1群（3剤併用投与群）

47例中45例（95.7%）の被験者で328件の治験薬と関連のある TEAE が発現した。全体で最も頻度の高い治験薬と関連のある TEAE 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増加（31.9%）、悪心（29.8%）、及び発熱（25.5%）であった。

##### 第1群（ロナファルニブ単剤継続投与群）

3剤併用投与群よりも治験薬と関連のある TEAE が少なく、36例中16例（44.4%）の被験者で合計51件の治験薬と関連のある TEAE が発現した。全体で最も頻度の高い治験薬と関連のある TEAE は嘔吐（22.2%）、下痢（19.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各13.9%）であった。

#### <死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象>

##### 第1群（3剤併用投与群）

第1群（3剤併用投与）において6例〔心筋梗塞2例、NOS死亡2例、血腫（硬膜外血腫）、肺炎各1例〕が治験期間中に死亡した。

死亡例のうち、治験薬との関連ありと判定された TEAE はみられなかった。

重篤な有害事象は、20例（42.6%）に33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認められなかった。発現した重篤な有害事象は、脳虚血、関節脱臼が各4例（8.5%）、事故、頭痛、血腫、高血圧、心筋梗塞、肺炎が各2例（4.3%）などであった。

治験薬の減量に至った TEAE が3例に発現し、治験薬の投与中止は1例（血腫）であった。

## 第1群（ロナファルニブ単剤継続投与群）

第1群（ロナファルニブ単剤継続投与）において6例（心筋梗塞3例、NOS死亡3例）が治験期間中に死亡した。

重篤な有害事象は、15例（41.7%）に30件発現した。発現した重篤な有害事象には、関節脱臼が6例（16.7%）と心筋梗塞が5例（13.9%）含まれていた。

治験薬と関連ありと判定された死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

治験薬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。

## (5)患者・病態別試験

該当資料なし

## (6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

特定使用成績調査（計画中）

HGPS及びプロセシング不全性のPL患者における本剤の長期投与での安全性及び有効性に関する情報の収集を目的とする。（「I.5.(1)承認条件」の項参照）

## (7)その他

日本人データ<sup>10)</sup>

事前には計画されていなかったが、承認時評価資料のため、日本人データを紹介する。

HGPS及びプロセシング不全性のPLを対象とした07-01-0007試験及び09-06-0298試験において、国内在住の日本人HGPS患者3例について、ロナファルニブ投与による有効性及び安全性を検討した。

## 日本人3例の臨床試験参加状況

	登録時	試験登録	通算観察期間	状況
#1	7歳女性	07-01-0007 試験 ProLon1 ↓ 09-06-0298 試験 3剤併用 ↓ ロナファルニブ単剤継続 ↓ エベロリムス試験参加中に死亡	10.25年	2018年3月死亡（17歳9カ月） （心不全、呼吸器系ウイルス感染症により死亡、治験責任医師の判断でロナファルニブとの関連性は否定的）
#2	2歳女性	09-06-0298 試験 3剤併用 ↓ ロナファルニブ単剤継続	8.03年	2020年3月死亡（12歳5カ月） （死因不明）
#3	4歳女性	09-06-0298 試験ロナファルニブ単剤（ProLon2） ↓ エベロリムス試験（現在の参加状況は不明）	2.95年*	生存**（12歳2カ月）

\* 2017年12月時点、\*\* 2022年4月時点



V. 治療に関する項目

日本人 3 例の患者背景と主な有効性データと安全性データ

		#1	#2	#3
登録時年齢		7 歳	2 歳	4 歳
既往歴		狭心症・心筋梗塞の既往なし、一過性脳虚血発作/脳卒中の既往 3 回 (2006~2007 年)	一過性脳虚血発作や脳卒中並びに狭心症や心筋梗塞の既往なし	一過性脳虚血発作や脳卒中並びに狭心症や心筋梗塞の既往なし
併用薬剤		ProLon1 : シロスタゾール、フェノバルビタール、チクロピジン、ワルファリン、レベチラセタム、ロペラミド、エラストチン、カリウム、ビタミン D、カルシウムパウダー 3 剤併用 : ロペラミド、カルシウム、カリウム、ビタミン D、ビタミン、シロスタゾール、チクロピジン、ワルファリン、レベチラセタム、エピナスチン	カルシウム、ビタミン D <sub>3</sub> 、アスピリン、シプロヘプタジン、ビタミン D、カルボシステイン	プラバスタチン、バルプロ酸
ロナファルニブ	単剤投与	60mg BID (112 日間) 80mg BID (252 日間) 75mg BID (444 日間)		50mg+75mg (1076 日間)
	3 剤併用	75mg BID (547 日間) 75mg+100mg (803 日間) 50mg+100mg (164 日間) 75mg+100mg (311 日間)	75mg BID (1285 日間) 75mg+100mg (522 日間)	
	単剤継続投与 (3 剤併用後)	100mg BID (1106 日間)	100mg BID (1104 日間)	
体重及び cfPWV の変化	単剤投与	9.82kg→10.44kg (104 週) 8.2m/sec→7.3m/sec (104 週)		8.3kg→9.1kg (24~36 カ月) 7.2m/sec→6.7m/sec (24~36 カ月)
	3 剤併用	13.1kg (60 カ月) 7.0m/sec (60 カ月)	9.07kg→13.37kg (60 カ月) 7.2m/sec→6.4m/sec (60 カ月)	
	単剤継続投与 (3 剤併用後)	11.94kg (84~90 カ月) 5.3m/sec (84~90 カ月)	15.13kg (84~90 カ月) 5.8m/sec (84~90 カ月)	
TRAE*	単剤投与	下痢(1)、国際標準比(3)、鼻炎(1)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(1)、脳虚血(3)、ヘモグロビン減少(1)、国際標準比(2)		体重減少(2)、嘔吐(1)、食欲減退(1)、下痢(1)、嘔吐(2)、悪心(2)、食欲減退(2)、嘔吐(2)
	3 剤併用	疲労(1)	嘔吐(1)、食欲減退(2)、下痢(1)、体重減少(1)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(1)、悪心(1)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(3)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(2)	
	単剤継続投与 (3 剤併用後)	下痢(1)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(1)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(3)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(1)	

TRAE = 治療に関連する試験治療下で発現した有害事象

\*MedDRA/J Version. 22.0 の基本語で示す。( ) 内は CTCAE グレードを示す。

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

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

## 2. 薬理作用

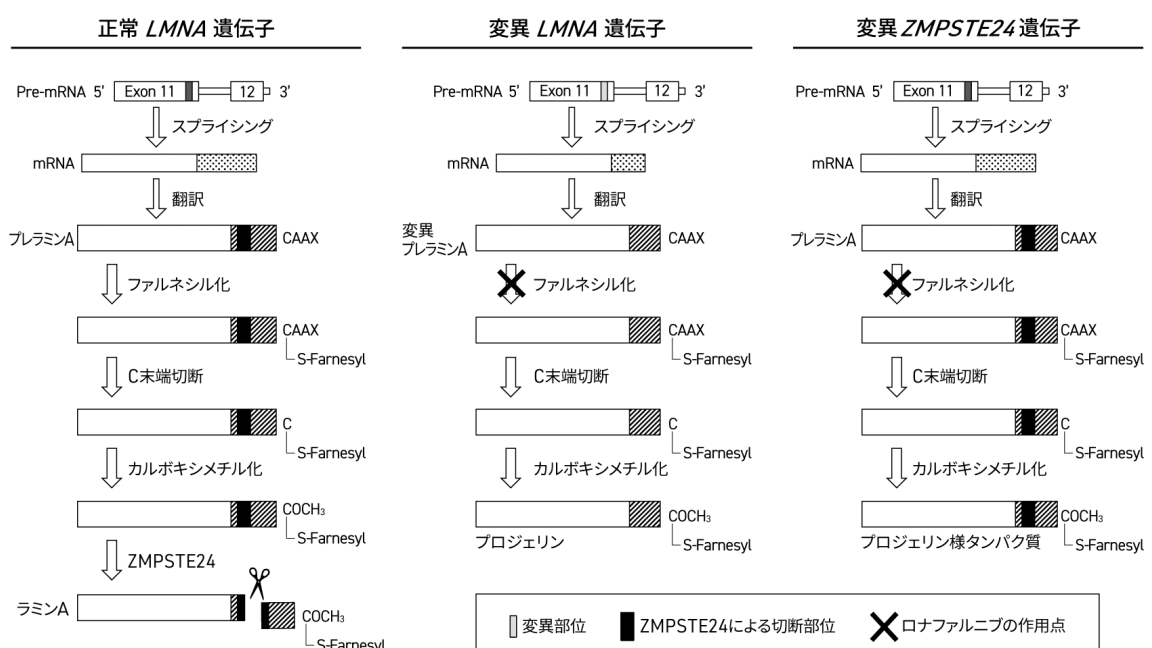
## (1)作用部位・作用機序

ラミン A は *LMNA* 遺伝子にコードされる。翻訳産物のプレラミン A はプロセシングの過程でファルネシル化を受け、そのうち、正常では、C 末端のファルネシル化部位を含む 15 個のアミノ酸がメタロプロテアーゼ (*ZMPSTE24* 遺伝子でコードされる) により切断され、成熟ラミン A となる (下図、左)。

これに対し、HGPS では、*LMNA* 遺伝子の変異による異常スプライシングが起こり、ファルネシル化部位の切断箇所を含む 50 個のアミノ酸を欠損した異常なプレラミン A が産生される。これはメタロプロテアーゼによる切断を受けないため、ファルネシル化された変異プレラミン A (プロジェリン) が代謝されずに核膜に蓄積することになる (下図、中央)。これが、典型的 HGPS の原因と考えられている<sup>2)</sup>。また、*LMNA* 遺伝子の変異部位によりファルネシル化部位の切断箇所を含む 35 個のアミノ酸欠損、あるいは 90 個のアミノ酸欠損の異常なプレラミン A が産生され、前述とは長さの異なるファルネシル化された変異プレラミン A (プロジェリン様タンパク質) が核膜に蓄積することが知られており、非典型的 HGPS の原因と考えられている<sup>2)</sup>。また、プロセシング不全性の PL では、*LMNA* 遺伝子に HGPS とは異なる点変異を持つ病型<sup>3)</sup>、及び *LMNA* 遺伝子は正常で C 末端の切断に寄与する *ZMPSTE24* 遺伝子に変異のある病型<sup>4)</sup> (下図、右) があるが、いずれもファルネシル化された変異プレラミン A が蓄積する。

ファルネシル化された変異プレラミン A の蓄積により、核ブレブが形成され<sup>7)</sup>、細胞老化や細胞死を誘導するとされている。

ロナファルニブは、ファルネシルトランスフェラーゼを阻害し<sup>20)</sup>、プレラミン A へのファルネシル基の結合を阻害する。これにより、プレラミン A のファルネシル化が抑制され、HGPS 及びプロセシング不全性の PL における、ファルネシル化された変異プレラミン A (プロジェリンあるいはプロジェリン様タンパク質) の蓄積は減少し、核ブレブ形成が抑制されると考えられる。



2),5),21)より作成

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

●ファルネシルトランスフェラーゼの阻害作用<sup>20)</sup>

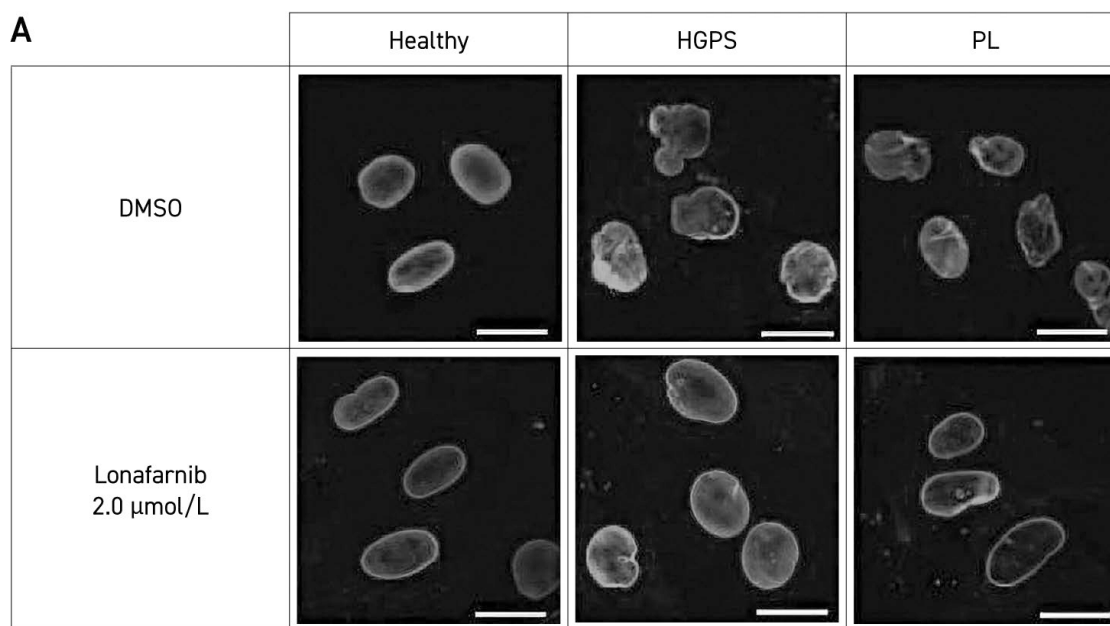
ロナファルニブはヒトのファルネシルトランスフェラーゼを選択的に阻害し、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 1.9nmol/L であった。

ラットの脳のガラニルガラニルトランスフェラーゼに対しては弱い阻害活性を示した (IC<sub>50</sub>:50μmol/L 超)。

●核ブレブ形成抑制<sup>7,8)</sup>

健康成人、HGPS 患者、及びプロセシング不全性の PL 患者 (各 1 例) より採取作成した線維芽細胞の核ブレブ形成を観察評価した。HGPS 患者及びプロセシング不全性の PL 患者由来の細胞の免疫蛍光染色像では、健康成人由来の細胞とは異なり、核ブレブ形成が認められている (下図 A、上段)。これらの細胞を、ロナファルニブ 2.0μmol/L 存在下で 5 日間処理したところ、患者由来細胞の核ブレブ形成の抑制が認められた (下図 A、下段)。

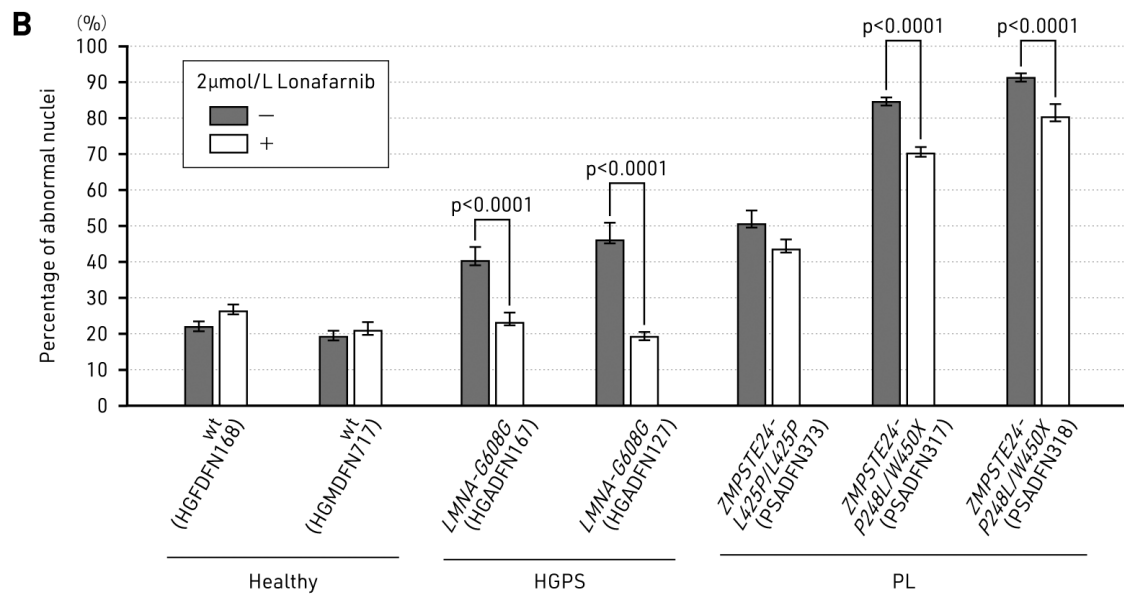
健康成人、HGPS 患者、及びプロセシング不全性の PL 患者より採取作成した線維芽細胞の核ブレブ化に対するロナファルニブの作用



各細胞を DMSO (上段) 又はロナファルニブ 2.0μmol/L 存在下 (下段) で 5 日間処理した後、固定し、抗ラミン A/C 抗体にて染色した。スケールバー、10μm

健康成人 (2 例)、HGPS (2 例) 及びプロセシング不全性の PL (3 例) 患者より採取作成した線維芽細胞において、ロナファルニブ 2.0μmol/L 存在下で 5 日間処理した後の核ブレブ形成率を評価した。次頁図 B に示すとおり、HGPS 患者 2 例の細胞、及びプロセシング不全性の PL 患者 3 例のうち 2 例の細胞において、核ブレブ形成が有意に抑制された (カイ二乗検定、Wilson 95%CI)。

健康成人、HGPS 患者、及びプロセッシング不全性の PL 患者より採取作成した  
線維芽細胞の核ブレブ化に対するロナファルニブの作用



各細胞株を DMSO ( - )、対照) 又はロナファルニブ 2.0 μmol/L 存在下 ( + ) で 5 日間処理した後、核ブレブが形成された細胞をカウントし、核ブレブ形成率を算定した。

各細胞株において、対照とロナファルニブ処理の核ブレブ形成率を比較した (カイ二乗検定、Wilson 95%CI)。名目上の  $p < 0.05$  を有意とし、図中に記載した。

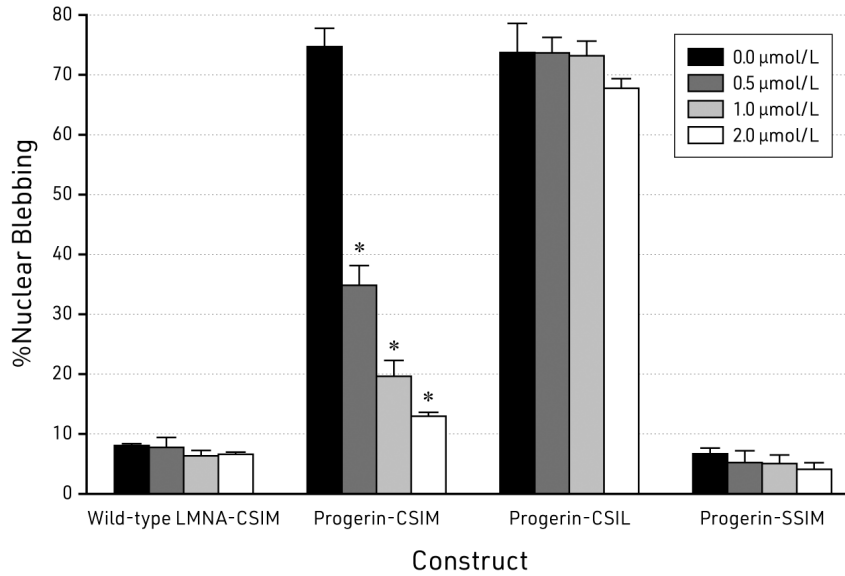
プレラミン A タンパク質のファルネシル化を受ける C 末端モチーフは野生型では CSIM である。

Capell らは、HeLa 細胞に、野生型ラミン A-CSIM、プロジェリン-CSIM、プロジェリン-CSIL 及びプロジェリン-SSIM を一時的に導入し、ロナファルニブ (0、0.5、1.0 又は 2.0 μmol/L) で 48 時間処理後の核ブレブ形成を観察評価した。

プロジェリン-CSIM を導入した HeLa 細胞では、ロナファルニブは核ブレブ形成率を用量依存的に有意に抑制し ( $p < 0.001$ 、名目上の  $p$  値、コクランアーミテージ検定)、2.0 μmol/L での核ブレブ形成率は対照 (野生型) に近い値であった。

プロジェリン-CSIL は、ファルネシル化よりもゲラニルゲラニル化を受けやすいモチーフであり、この変異体においては、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤であるロナファルニブによる核ブレブ形成阻害は認められなかった。プロジェリン-SSIM はファルネシル化を受けないモチーフであり、この変異体においては核ブレブ形成率は野生型に近い値であった。

HeLa 細胞における核ブレブ形成に対するロナファルニブの作用



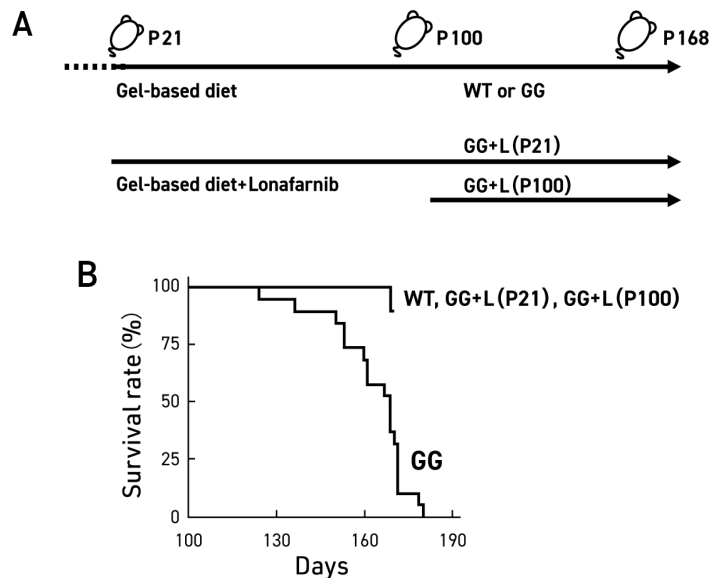
野生型ラミン A-CSIM、プロジェリン-CSIM、プロジェリン-CSIL 又はプロジェリン-SSIM を導入した HeLa 細胞にロナファルニブ (0~2.0μmol/L) を添加したときの核ブレブ形成の割合 (200 個の細胞をそれぞれ 3 回観察)。\* : p<0.001、名目上の p 値、コクランアーミテージ検定；エラーバーは平均値の標準誤差を示す。

2) In vivo 試験 (マウス)

●HGPS モデルにおける生存期間の延長 (マウス) 9)

HGPS のモデルマウスである *LMNA*<sup>G609G/G609G</sup> マウス (以下、GG マウス) に、ロナファルニブを 450mg/kg/日の用量で生後 21 日 (GG+L (P21) 群) 又は 100 日 (GG+L (P100) 群) から生後 168 日 (対照群 GG マウスの生存率が 50%となる時点) まで経口投与した (下図 A)。試験のエンドポイントである生後 168 日で対照群 GG マウスの生存率が 53% (10/19) であるのに対し、ロナファルニブ投与群では生存率は 100% (GG+L (P21) 群 : 6/6、GG+L (P100) 群 : 4/4) であり、ロナファルニブ投与により生存期間の延長が認められた (下図 B)。

マウス生存率の推移



A: 試験デザイン (GG+L (P21) : 生後 21 日から 168 日にロナファルニブ (450mg/kg/日) を投与、GG+L (P100) : 生後 100 日から 168 日にロナファルニブを投与)

B: 生存率の推移、WT : 野性型

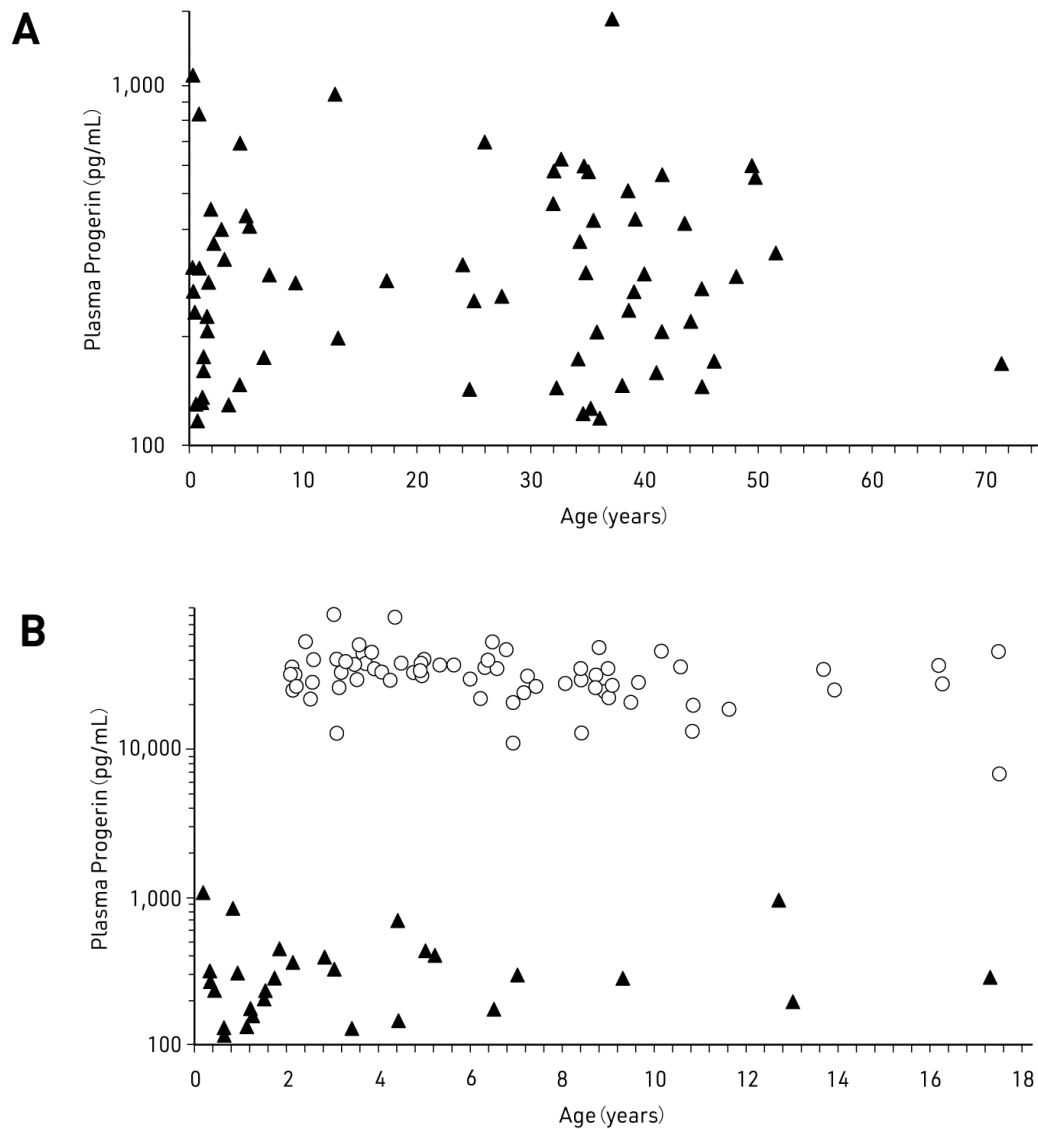
## 3) 臨床薬理試験

●プロジェリン濃度低下<sup>22)</sup>

非 HGPS 被験者 (n=69、平均年齢 23.3 歳) の血漿中プロジェリン濃度の平均値は、351pg/mL (中央値 : 284) であった (下図 A)。

HGPS の小児被験者 (n=74、平均年齢 6.5 歳) における、薬剤投与前 (ベースライン) の血漿中プロジェリン濃度の平均値は、33,261pg/mL (中央値 : 33,077) であり、同じ年齢範囲の非 HGPS 患者の 95 倍 ( $p<0.0001$ 、名目上の  $p$  値、Student  $t$ -test) であった (下図 B)。

非 HGPS 被験者及び未治療の HGPS 患者における血漿中プロジェリン濃度



縦軸はログスケール。A : 非 HGPS 被験者 (n=69;▲)、B : 未治療の HGPS 患者 (n=74;○) とともに、A に示した非 HGPS 被験者のうち未治療の HGPS 患者と同じ年齢範囲内のデータ (▲) を示した。

Gordon LB, Norris W, Hamren S, et al., Plasma Progerin in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Immunoassay Development and Clinical Evaluation., *Circulation*. 2023;147(23):1734-1744. <https://www.ahajournals.org/journal/circ>

©2023 The Authors. *Circulation* is published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wolters Kluwer Health, Inc.

## VI. 薬効薬理に関する項目

ロナファルニブ臨床試験の被験者の血漿中プロジェリン濃度を測定し、ベースラインからの低下を解析した (Student *t*-test)。

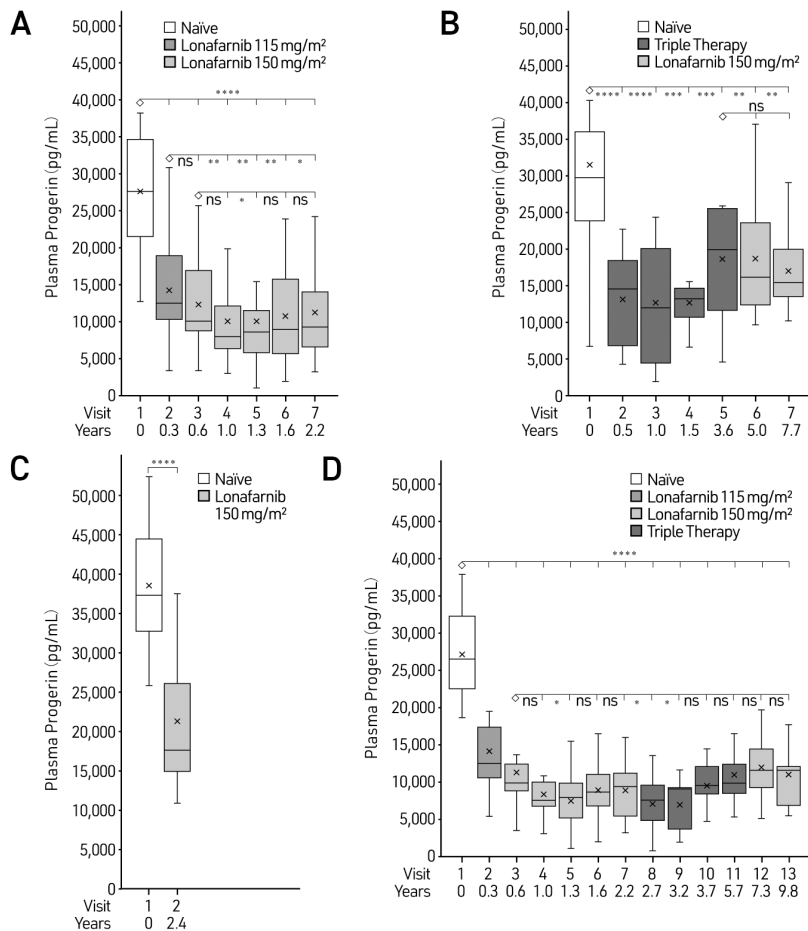
ロナファルニブを単剤投与された HGPS 患者における血漿中プロジェリン濃度は、ProLon1 では 115mg/m<sup>2</sup> 投与 0.3 年にベースラインから 48%低下し (p<0.0001、名目上の p 値、n=25)、その後 150mg/m<sup>2</sup> 投与での 0.6~2.2 年の平均低下は 50~62% (p<0.0001、名目上の p 値、n=22-25) であった (下図 A)。

また、ProLon2 では 150mg/m<sup>2</sup> 投与での平均低下は 36.7% であった (p<0.0001、名目上の p 値、n=26) (下図 C)。

3 剤併用群においても血漿中プロジェリン濃度は 0.5 年で 41%低下し (p=0.0018、名目上の p 値、n=13)、1~3.6 年の平均低下は 35~47% (p=0.0015~0.0058、名目上の p 値、n=12-13) であった (下図 B)。

平均 9.8±0.5 年の長期投与患者 13 例における解析では、150mg/m<sup>2</sup> 投与での全期間の平均低下は 56~74% (p<0.0001、名目上の p 値) であり、0.6 年と 9.8 年における低下には差は認められなかった (下図 D)。

### 臨床試験における血漿中プロジェリン濃度



来院ごとのプロジェリン濃度の平均値±標準誤差を示す。来院 1 ではいずれも未治療例であった。

A : ProLon1、ロナファルニブ投与 (n=25)。 B : ベースラインから 5 回目来院時まで 3 剤併用投与を受けた患者 (n=13) から、その後ロナファルニブ単剤投与に切り替えた患者 (6 回目、7 回目、n=10)。 C : ProLon2 ロナファルニブ単剤投与 (n=26)。 D : 長期継続投与 (n=13)。

ボックスの上端と下端は、それぞれ第 3、第 1 四分位 (IQR) 範囲を示す。ボックス内の水平線と×は、それぞれ中央値と平均値を示す。上下のヒゲは Q1-1.5×IQR 及び Q3+1.5×IQR を示す。名目上の p 値 (\*p<0.05; \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*p<0.0001; ns,p>0.05, Student *t*-test) は、来院ごとに、関連する◇印の来院との比較。

Gordon LB, Norris W, Hamren S, et al., Plasma Progerin in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Immunoassay Development and Clinical Evaluation., *Circulation*. 2023;147(23):1734-1744. <https://www.ahajournals.org/journal/circ>

©2023 The Authors. *Circulation* is published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wolters Kluwer Health, Inc.

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

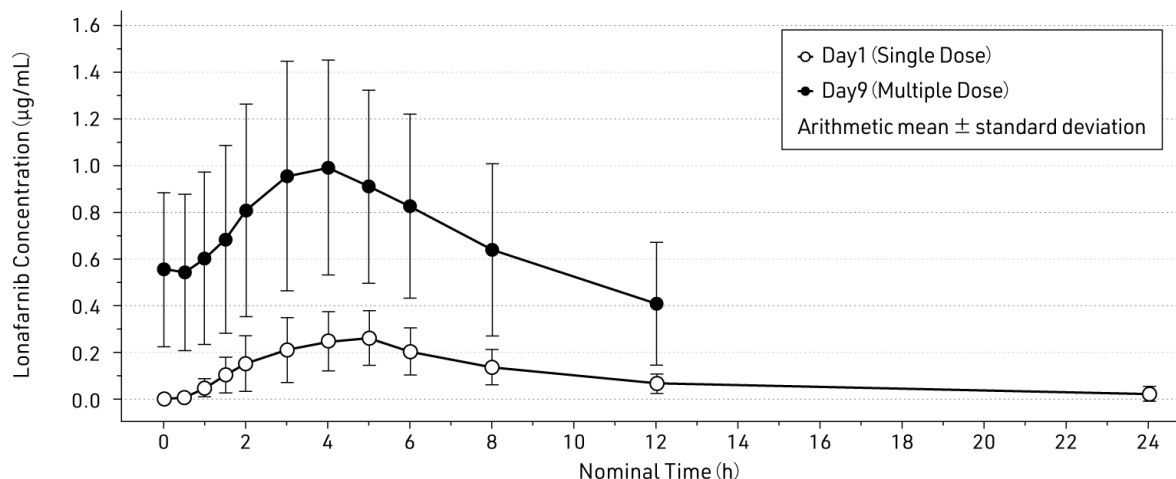
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人（EIG-LNF-021 試験）<sup>23)</sup>（外国人データ）

健康成人 23 例に本薬 75mg を空腹時に単回経口投与後 72 時間（4 日目）まで薬物動態（以下、PK）用検体を採取し、4 日目から 9 日目には 21 例に 75mg を空腹時に 1 日 2 回 6 日間反復経口投与した。本薬の単回投与における  $C_{max}$  0.27 $\mu$ g/mL は、反復投与では 3.6 倍の 0.96 $\mu$ g/mL に増加した。AUC は、単回投与（ $AUC_{0-inf}$ 、1.91 $\mu$ g $\cdot$ h/mL）から反復投与（ $AUC_{0-12}$ 、7.65 $\mu$ g $\cdot$ h/mL）で、4.0 倍の増加が認められた。

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



ロナファルニブ単回投与及び反復投与の平均薬物動態パラメータ（EIG-LNF-021 試験）

評価時点	例数	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	AUC <sup>a</sup> ( $\mu$ g $\cdot$ h/mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)
投与開始 1 日目	23	0.27 (43.2)	1.91 (54.7) <sup>b</sup>	5.00 [2.18, 24]	3.46 (31.3) <sup>b</sup>	196 (38.6) <sup>b</sup>	39.2 (54.7) <sup>b</sup>
投与開始 9 日目	21	0.96 (44.1)	7.65 (52.5) <sup>c</sup>	4.00 [2, 5.02]	4.96 (30.7) <sup>c</sup>	70.2 (36.9) <sup>c</sup>	9.81 (52.5) <sup>c</sup>

幾何平均値（幾何 CV%）、 $t_{max}$  は中央値 [範囲]

V/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけの全身クリアランス

a：単回投与： $AUC_{0-inf}$ （0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）、反復投与： $AUC_{0-12h}$ （0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）、b：22 例、c：19 例

2) HGPS 患者 (07-01-0007 試験 (ProLon1))<sup>13)</sup> (外国人データ)

HGPS 患者にロナファルニブをカプセルあるいは懸濁液として 115mg/m<sup>2</sup> を、4 カ月後に維持用量 150mg/m<sup>2</sup> を、1 日 2 回食事とともに反復経口投与したときの PK パラメータを以下に示す。

評価時点	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	カプセル		懸濁液	
		C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>t</sub> (µg · h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>t</sub> (µg · h/mL)
投与開始 4 カ月時	115	2.13 (63.2) (5 例)	33.90 (1 例)	1.35 (66.5) (18 例)	8.31 (88.5) (14 例)
投与開始 8 カ月時	150	2.51 (53.3) (7 例)	14.83 (66.7) (3 例)	2.61 (37.0) (9 例)	22.11 (63.1) (4 例)
投与開始 17 カ月時	150	—	—	1.90, 2.25 (2 例)	18.00 (1 例)

幾何平均値 (幾何 CV%) (例数)、2 例以下は個別値、— : 該当なし

日本人の薬物動態データは 1 例で得られており、115mg/m<sup>2</sup> 及び 150mg/m<sup>2</sup> の用量 (いずれも懸濁液) それぞれにおいて C<sub>max</sub> は 2.46µg/mL 及び 4.89µg/mL、AUC<sub>0-t</sub> は 12.1µg · h/mL 及び 26.2µg · h/mL であった。

## (3)中毒域

該当資料なし

## (4)食事・併用薬の影響

## 1) 食事の影響 (健康成人)

健康成人 15 例に本剤 75mg を単回投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC の幾何平均値の比 (食後/絶食時) とその 90%CI は、高脂肪食摂取時では 0.471 [0.416, 0.534] 及び 0.737 [0.666, 0.815]、低脂肪食摂取時では 0.784 [0.663, 0.926] 及び 0.833 [0.704, 0.986] であった<sup>24)</sup> (外国人データ)。

また、健康成人に本剤のカプセル内容物 75mg を単回投与したとき、服用補助食品を使用したときの本薬の薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す<sup>25,26)</sup> (外国人データ)。

服用補助食品の種類	例数	服用補助食品未使用時に対する使用時の 血漿中薬物動態パラメータの比較	
		C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
オレンジジュース	15 例	0.914 [0.774, 1.078]	0.921 [0.788, 1.077] <sup>a</sup>
アップルソース	15 例	1.159 [0.996, 1.348]	1.182 [0.992, 1.407] <sup>b</sup>
潰したバナナ	16 例	0.893 [0.763, 1.045]	0.934 [0.795, 1.097]
ヨーグルト	16 例	1.040 [0.948, 1.142]	1.120 [0.997, 1.259]
オートミール	14 例	1.116 [0.988, 1.261]	1.165 [0.993, 1.366]
ピーナッツバター	14 例	0.977 [0.776, 1.229]	1.166 [0.906, 1.499] <sup>b</sup>
Cream of Wheat	14 例	1.066 [0.954, 1.192]	1.090 [0.960, 1.237]

a : 14 例、b : 13 例

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 2) 薬物相互作用

#### ●併用薬がロナファルニブの薬物動態に及ぼす影響

本薬とリファンピシン、フルコナゾール又はケトコナゾールを併用投与したときの本薬の薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す<sup>23,27,28)</sup> (外国人データ)。

併用薬	併用薬の用量	本薬の用量	幾何平均値の比 [90%CI] (併用時/本薬単独投与時)	
			C <sub>max</sub>	AUC
リファンピシン	600mg QD	50mg 単回 <sup>*)</sup>	0.08 [0.06, 0.11]	0.02 [0.01, 0.03]
ケトコナゾール	200mg QD	50mg 単回	3.70 [3.04, 4.49]	5.25 [4.18, 6.57]
フルコナゾール	200mg QD	75mg BID	0.91 [0.79, 1.05]	0.87 [0.73, 1.02]

BID=1日2回、QD=1日1回

<sup>\*)</sup> 本薬のバイオアベイラビリティが低いこと、用量依存的な消化管における不耐容性、及び本薬が主に CYP3A4 で代謝されることから、本薬の全身曝露量を増加させ、一日あたりの総投与量を減量するためにリトナビルを併用した。

#### ●ロナファルニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬の定常状態において、ロスバスタチン、ピタバスタチン、ロペラミド、ミダゾラム、フェキソフェナジン又はオメプラゾールを併用投与したときのこれらの薬物の薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す<sup>24,29-32)</sup> (外国人データ)。

併用薬	併用薬の用量	本薬の用量	幾何平均値の比 [90%CI] (本薬併用時/基質となる薬剤単独投与時)	
			C <sub>max</sub>	AUC
ロスバスタチン	10mg 単回	50mg BID <sup>*)</sup>	0.99 [0.79, 1.23]	0.88 [0.75, 1.02]
ピタバスタチン	2mg 単回	50mg BID <sup>*)</sup>	1.09 [0.86, 1.37]	1.08 [0.91, 1.28]
ロペラミド	2mg 単回	100mg BID	3.14 [2.80, 3.53]	3.99 [3.45, 4.61]
ミダゾラム	3mg 単回	100mg BID	2.80 [2.40, 3.28]	7.39 [6.28, 8.70]
フェキソフェナジン	180mg 単回	100mg BID	1.21 [0.96, 1.54]	1.24 [1.05, 1.47]
オメプラゾール	40mg 単回	75mg BID	1.28 [1.01, 1.61]	1.60 [1.32, 1.94]

BID=1日2回

<sup>\*)</sup> 本薬のバイオアベイラビリティが低いこと、用量依存的な消化管における不耐容性、及び本薬が主に CYP3A4 で代謝されることから、本薬の全身曝露量を増加させ、一日あたりの総投与量を減量するためにリトナビルを併用した。

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1)解析方法

ノンコンパートメント解析

#### (2)吸収速度定数

該当資料なし

#### (3)消失速度定数

該当資料なし

#### (4)クリアランス

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (5)分布容積

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (6)その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1)解析方法

該当資料なし

#### (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸 収

ロナファルニブ（30mg/kg）は、SD ラットに単回経口投与後に速やかに吸収され（ $t_{max}$  約 2～4 時間）、雄では 1.09 時間及び雌では 1.92 時間の  $t_{1/2}$  で排泄された（SN96557 試験）<sup>33</sup>。雌性ラットにおける  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  値は、雄性ラットと比較してそれぞれ 3.3 倍及び 5.6 倍高かった。この差は、雄動物ではクリアランスが速く [静脈内投与（5mg/kg）後で約 2.66 倍]、消失半減期が短かったためと考えられる。

### 5. 分 布

#### (1)血液－脳関門通過性

非絶食下の雄性 SD ラットにロナファルニブ（0、30、60 又は 90mg/kg）を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与し、ロナファルニブの脳／血漿濃度比を求めた（SN04935 試験）<sup>34</sup>。その結果、ロナファルニブの脳透過性は低～中等度であり、AUC の脳／血漿濃度比は、各用量で約 6.5%であった。

#### (2)血液－胎盤関門通過性

絶食下の妊娠 SD ラット（ $n=2\sim3$ ）に<sup>14</sup>C]-ロナファルニブ（30mg/kg）の 0.4%（w/v）HPMC 溶液を単回経口投与し、組織中のロナファルニブ由来の総放射能濃度を測定した胎盤通過試験（SN00508 試験）<sup>35</sup>において、胎児の血液及び組織中で母動物よりも低かったものの放射能が検出されたことから、ロナファルニブ関連物質が胎盤を介して胎児に移行したことが示唆された。

母動物及び胎児の血液及び組織中の薬物由来放射能は、いずれも最高濃度到達後に減少し、投与後 48 時間までに低下するか検出下限未満となったことから、薬物由来放射能の長時間の滞留はないことが示唆された。

#### (3)乳汁への移行性

非絶食下の SD 授乳ラット（雌  $n=3$ ）に<sup>14</sup>C]-ロナファルニブ 30mg/kg を単回経口投与し、乳汁移行性を評価した（SN00499 試験）<sup>36</sup>。投与後 2～12 時間における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は 1.23～1.51 とほぼ一定で、投与後 24 時間で 0.353 となり速やかに乳汁から消失することから、乳汁中への残留性はないと考えられた。

#### (4)髄液への移行性

該当資料なし

#### (5)その他の組織への移行性

<sup>14</sup>C]-ロナファルニブの 0.4%（w/v）MC 溶液を絶食下の Long Evans ラットに 30mg/kg の用量で単回経口投与後、ロナファルニブの組織分布を測定した（SN96558 試験）<sup>37</sup>。その結果、多くの組織で、投与後 4 時間までに最高濃度に達し、その後は組織中の放射能濃度は徐々に低下した。放射能濃度が最も高くなった組織は肝臓、副腎、脾臓、胆管及び腎臓で（消化管を除く）、投与後 4 時間では、投与量の 5～8%が肝臓に存在し、残りの組織の中で投与量の 1%を超える量が含まれていたのは骨格筋及び非有色皮膚のみであった。

#### (6)血漿蛋白結合率

本薬 0.5～40.0 $\mu$ g/mL の濃度におけるヒト血漿タンパク結合率は 99%以上であった（*in vitro*、SN98139 試験）<sup>38</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

#### (1)代謝部位及び代謝経路

健康成人に $[^{14}\text{C}]$ -ロナファルニブ 104mg を単回経口投与したとき、血漿中の主な代謝物は酸化体 (HM17) 及び脱水素化体 (HM21) であり、それぞれ 15.1~16.8%、2.7~13.9%であった (P00260 試験)<sup>39)</sup> (外国人データ)。

#### (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

*In vitro* 反応表現型解析試験を実施した結果、本薬は主に CYP3A を介して速やかに代謝されることが示唆された (15EIGEP1 試験)<sup>40)</sup>。また、本薬は CYP2C19、CYP3A4 に対して阻害作用を示したことから、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある。

#### (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

健康成人に $[^{14}\text{C}]$ -ロナファルニブ 104mg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までの総投与放射能に対する累積尿中放射能排泄率及び累積糞中放射能排泄率 (平均値 (%CV)) は、それぞれ 0.705 (28) %及び 61.6 (19) %であった (P00260 試験)<sup>39)</sup> (外国人データ)。

### 8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)

本薬は P-gp の基質である<sup>41)</sup> (*in vitro*)。また、本薬は P-gp、OCT1 及び MATE1 に対して阻害作用を示したことから、これらのトランスポーターにより輸送される他の薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある<sup>41,42,43)</sup> (*in vitro*)。

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 1) 腎機能障害患者 (EIG-LNF-006 試験)<sup>44)</sup> (外国人データ)

中等度腎機能障害被験者 (推算糸球体濾過量 (eGFR) が 30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 5 例、重度腎機能障害被験者 (eGFR が 15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 4 例に、ロナファルニブ 50mg とリトナビル 100mg を単回投与したときの薬物動態を、マッチさせた腎機能が正常な被験者 (eGFR が 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上、中等度腎機能障害被験者群に対して 5 例、重度腎機能障害被験者群に対して 4 例) と比較した。結果を以下に示す。なお、ロナファルニブ単剤投与時のデータは得られていない。

・男性の eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) =  $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$

・女性の eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) =  $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$

中等度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者におけるロナファルニブ曝露量の ANOVA 解析結果の要約

パラメータ	被験者間 %CV	幾何 LSM		GMR	90%CI	
		中等度腎機能障害 (N=5)	マッチさせた正常対照 (N=5)		下限	上限
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22.88	445	510	0.8736	0.6442	1.1847
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	55.68	12,300	13,600	0.9075	0.4504	1.8286
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL) <sup>a</sup>	28.16	17,600	13,000	1.353	0.8541	2.1419

ANOVA = 分散分析、 $AUC_{0-inf} = 0$  時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{0-t}$  = 初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、 $C_{max}$  = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、GMR = 幾何平均値比、LSM = 最小二乗平均値、N = 被験者数

a : マッチさせた対照被験者 1 例で  $AUC_{0-inf}$  値が欠測であったため、N=4。

#### 重度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者におけるロナファルニブ曝露量の ANOVA 解析結果の要約

パラメータ	被験者間 %CV	幾何 LSM		GMR	90%CI	
		重度腎機能障害 (N=4)	マッチさせた正常対照 (N=4)		下限	上限
$C_{max}$ (ng/mL)	37.79	392	312	1.256	0.684	2.3074
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	66.13	12,800	6,900	1.858	0.6818	5.0608
$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	60.17	13,400	7,390	1.809	0.7171	4.5613

ANOVA = 分散分析、 $AUC_{0-inf} = 0$  時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{0-t}$  = 初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、 $C_{max}$  = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、GMR = 幾何平均値比、LSM = 最小二乗平均値、N = 被験者数

#### 2) 肝機能障害患者 (EIG-LNF-003 試験)<sup>45)</sup> (外国人データ)

軽度の肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類<sup>注</sup>グレード A) 9 例、中等度の肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類<sup>注</sup>グレード B) 7 例に、ロナファルニブ 50mg とリトナビル 100mg を単回投与したときの薬物動態を、マッチさせた肝機能が正常な被験者 (軽度肝機能障害被験者群に対して 9 例、中等度肝機能障害被験者群に対して 7 例) と比較した。結果を以下に示す。なお、ロナファルニブの単剤投与時のデータは得られていない。

注 : ビリルビン、アルブミン、PT 又は INR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

#### 軽度肝機能障害被験者とマッチさせた正常肝機能被験者を比較した ANOVA 解析結果の要約

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

ANOVA = 分散分析、 $AUC_{0-inf} = 0$  時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{0-t}$  = 初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、 $C_{max}$  = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、N = 被験者数

a : マッチさせた対照被験者 2 例で  $AUC_{0-inf}$  値が欠測であったため、N=7。

#### 中等度肝機能障害被験者とマッチさせた正常肝機能被験者を比較した ANOVA 解析結果の要約

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

ANOVA = 分散分析、 $AUC_{0-inf} = 0$  時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{0-t}$  = 初回投与から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CI = 信頼区間、 $C_{max}$  = 最高血漿中濃度、%CV = 変動係数、LNF = ロナファルニブ、LSM = 最小二乗平均値、N = 被験者数

a : マッチさせた対照被験者 1 例で  $AUC_{0-inf}$  値が欠測であったため、N=6。

#### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル硫酸塩、ダルナビル エタノール付加物、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、コビシスタット含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸）を投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]

2.3 次の薬剤を投与中の患者：キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕、イブルチニブ、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン含有製剤、スポレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、ミダゾラム、アトルバスタチンカルシウム水和物含有製剤、シンバスタチン [10.1、16.7.2 参照]

2.4 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.1、10.2 参照]

#### 解説：

2.1 薬物療法の一般的な注意事項。

2.2 本剤は CYP3A により代謝されるため、強力な CYP3A 阻害剤との併用により本剤の血中濃度が著しく上昇し、副作用のリスクが高まるおそれがある。

2.3 本剤は CYP3A に対して強い阻害作用を有するため、CYP3A の高感度基質の代謝を阻害し、これらの薬剤の副作用のリスクが高まるおそれがある。

2.4 本剤が CYP3A を阻害することにより、腎機能又は肝機能障害のある患者ではコルヒチンの濃度がより上昇し、コルヒチンによる副作用のリスクが高まるおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、遺伝性の代謝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。
- 8.2 下痢、悪心、嘔吐等の胃腸障害があらわれることがあるので、体液量を注意深く観察すること。〔7.2、11.1.1 参照〕
- 8.3 AST、ALT 上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。〔11.1.2 参照〕
- 8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。
- 8.5 腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うこと。〔15.2.1 参照〕
- 8.6 視力低下等の眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を行うこと。〔15.2.2 参照〕
- 8.7 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。〔9.1.1、10.2、11.1.3、17.3.1 参照〕

## 解説：

- 8.1 本剤の作用メカニズムがファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用であることから、ファルネシル化産物の蓄積以外の機序で早老症を呈する病態には効果を期待できない。
- 8.2 臨床試験において、本剤の投与開始初期に下痢、悪心、嘔吐などの消化器症状が継続して発現する患者が多かったことから、特に投与開始初期は消化器系の副作用を注意深く観察する必要がある。
- 8.3 臨床試験において AST 及び ALT の増加がみられ、非臨床試験において肝機能障害に関する所見が認められている。
- 8.4 臨床試験においてヘモグロビン、好中球、リンパ球、血小板及び白血球数の減少がみられ、非臨床試験並びに *in vitro* 試験において骨髄抑制を示唆する所見が認められている。
- 8.5 ラットを用いた非臨床試験において、ヒト用量と同程度の薬物曝露量で腎毒性に関する所見が認められている。
- 8.6 サルを用いた非臨床試験において、ヒト用量と同程度の薬物曝露量で杆体依存性の低照度視力の低下が認められている。
- 8.7 健康人での検討及び本剤の臨床試験において QT 間隔の延長が認められている。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1)合併症・既往歴等のある患者

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 QT 間隔延長を起こしやすい患者（先天性 QT 延長症候群、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、低カリウム血症、低マグネシウム血症や低カルシウム血症のある患者等）

心電図モニターを行うなど観察を十分に行うこと。QT 間隔延長を起こすおそれがある。〔8.7、10.2、11.1.3、17.3.1 参照〕

## 解説：

- 9.1.1 本剤投与により QT 間隔が延長した症例が認められており、QT 間隔延長を起こしやすい患者に投与する際には心電図モニターなど患者の状態を十分観察する必要がある。



(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 [2.4、10.2 参照]

解説：

9.2.1 本剤が CYP3A を阻害することにより、腎機能障害のある患者ではコルヒチンの濃度がより上昇し、コルヒチンによる副作用のリスクが高まるおそれがある。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 [2.4、10.2 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤の投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には、肝機能、心電図モニター等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。また、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。本薬の血中濃度が上昇するおそれがある。

解説：

9.3.1 本剤が CYP3A を阻害することにより、肝機能障害のある患者ではコルヒチンの濃度がより上昇し、コルヒチンによる副作用のリスクが高まるおそれがある。

9.3.2 本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、90mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup>の 1 日 2 回投与時の約 1.9 倍の曝露量に相当）を投与した際に、受胎率低値、生存胎児数低値等の生殖機能及び初期胚発生に及ぼす影響が認められている。

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。ラットを用いた反復投与毒性試験において 90mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup>の 1 日 2 回投与時の約 1.9 倍の曝露量に相当）を投与した際に、及びサルを用いた反復投与毒性試験において 10mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup>の 1 日 2 回投与時の約 0.6 倍の曝露量に相当）を投与した際に、精巣毒性が認められている。

解説：

9.4.1 雌ラットにおいて、ヒト用量の 1.2 倍の薬物曝露量で生殖能力障害が認められている。

9.4.2 雄ラットにおいて、ヒト用量の 1.5 倍の薬物曝露量で生殖能力障害及び精巣毒性が認められている。

9.4.3 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、精巣毒性が認められている。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットに 30mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup> の 1 日 2 回投与時の約 1.1 倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に胎児体重低値が、ウサギに 10mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup> の 1 日 2 回投与時の約 0.3 倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に骨格奇形又は変異が認められている。 [9.4.1 参照]

解説：

9.5 器官形成期の妊娠ラットにおいて、ヒト用量と同程度の薬物曝露量で胚・胎児毒性が認められ、器官形成期の妊娠ウサギではヒトより低い薬物曝露量で骨格奇形及び変異がみられている。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

解説：

9.6 妊娠及び授乳ラットを用いた試験で、本剤は胎盤を通過し、乳汁中に分泌されることが示されている。

(7)小児等

9.7 小児等

生後 12 カ月未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

解説：

9.7 生後 12 カ月未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本薬は CYP3A 及び P-gp の基質であり、CYP3A に対して強い阻害作用を有する。また、CYP2C19、P-gp 及び MATE1 に対して阻害作用を有する。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。 [16.4、16.5、16.7.1、16.7.2 参照]

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール (イトリゾール) ポリコナゾール (ブイフェンド) ポサコナゾール (ノクサフィル) クラリスロマイシン含有製剤 (クラリシッド、クラリス、ボノサップ、ラベキュア)	本剤の副作用が増強するおそれがある。	CYP3A を強く阻害することにより本薬の代謝が阻害され、本薬の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>リトナビル含有製剤 （ノービア、パキロビッド、カレトラ） アタザナビル硫酸塩 （レイアタッツ） ダルナビル エタノール付加物 （ブリジスタ、ブリジスタナイーブ） ホスアンプレナビルカルシウム水和物 （レクシヴァ） コビシスタット含有製剤 （ゲンボイヤ、シムツーズ、プレジコビックス） セリチニブ （ジカディア） エンシトレルビル フマル酸 （ゾコーバ） [2.2、16.7.1 参照]</p>		
<p>ミダゾラム （ドルミカム、プロラム、ミダフレッサ） [2.3、16.7.2 参照]</p>	<p>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</p>	<p>本薬の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。</p>
<p>アトルバスタチンカルシウム水和物含有製剤 （リピートル、アトーゼット、カデュエット） シンバスタチン （リポバス） [2.3 参照]</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度上昇により、横紋筋融解症を含むミオパチー等の重篤な副作用を起こすおそれがある。</p>	
<p>キニジン硫酸塩水和物 ベプリジル塩酸塩水和物 （ベプリコール） [2.3 参照]</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長作用が増強するおそれがある。</p>	
<p>チカグレロル （ブリリンタ） [2.3 参照]</p>	<p>チカグレロルの血中濃度上昇により、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。</p>	
<p>エプレレノン （セララ） [2.3 参照]</p>	<p>エプレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。</p>	
<p>エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （パルタン M） [2.3 参照]</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。</p>	
<p>トリアゾラム （ハルシオン） [2.3 参照]</p>	<p>トリアゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。</p>	
<p>アナモレリン塩酸塩 （エドルミズ） [2.3 参照]</p>	<p>アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。</p>	
<p>イバブラジン塩酸塩 （コララン） [2.3 参照]</p>	<p>過度の徐脈があらわれることがある。</p>	
<p>ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕 （ベネクレクスタ） [2.3 参照]</p>	<p>ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。</p>	
<p>イブルチニブ （イムブルピカ） [2.3 参照]</p>	<p>イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。</p>	

プロナンセリン （ロナセン） ルラシドン塩酸塩 （ラツータ） [2.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
アゼルニジピン含有製剤 （カルブロック、レザルタス） [2.3 参照]	アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。	
スボレキサント （バルソムラ） [2.3 参照]	スボレキサントの血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある。	
タダラフィル （アドシルカ） バルデナフィル塩酸塩水和物 [2.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 （ジャクスタピッド） [2.3 参照]	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リファブチン （ミコブティン） [2.3 参照]	リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
フィネレノン （ケレンディア） [2.3 参照]	フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リバーロキサバン （イグザレルト） [2.3 参照]	リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。	本薬の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。
リオシグアト （アデムパス） [2.3 参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。	本薬の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。
アバルタミド （アーリーダ） カルバマゼピン （テグレートール） [2.3 参照]	本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本薬の代謝が促進される。また、本薬の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。

## 解説：

非臨床試験、臨床試験及びシミュレーション解析等の結果に基づく。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度の CYP3A 阻害剤 エリスロマイシン ベラパミル フルコナゾール等 [16.7.1 参照]	本薬の血中濃度が上昇するおそれがある ので、特に本剤投与開始時及び用量調節時は副作用の発現に注意すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、 本薬の代謝が阻害される可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本薬の血中濃度が上昇するおそれがある ので、本剤投与中の摂取は避けること。	CYP3A を阻害することにより本薬の 代謝が阻害される。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール エファビレンツ ミトタン モダフィニル セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等 [16.7.1 参照]	本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱 するおそれがあるため、CYP3A 誘導 作用のない薬剤への代替を考慮する こと。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用に より、本薬の代謝が促進される可能性 がある。
ボセンタン水和物	本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱 するおそれがある。また、ボセンタン 水和物の血中濃度が上昇し、副作用が 発現しやすくなるおそれがある。	ボセンタン水和物の CYP3A 誘導作 用により、本薬の代謝が促進されるお それがある。また、本薬の CYP3A 阻 害作用により、ボセンタン水和物の代 謝が阻害される。
副腎皮質ステロイド剤 ブデソニド シクロソニド デキサメタゾン メチルプレドニゾン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、 これらの薬剤の副作用が発現しやす くなるおそれがある。	本薬の CYP3A に対する阻害作用に より、これらの薬剤の代謝が阻害され る。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル フェンタニルクエン酸塩 オキシコドン塩酸塩水和物		
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル エベロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ水和物 エルロチニブ塩酸塩 ラパチニブトシル酸塩水和物 ボルテゾミブ イマチニブメシル酸塩 スニチニブリンゴ酸塩 ポスチニブ水和物 カバジタキセル クリゾチニブ シロリムス パノビノスタット乳酸塩 ポナチニブ塩酸塩 ルキシロチニブリン酸塩 アキシチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物		

マラビロク アプレピタント サルメテロールキシナホ酸塩 シナカルセト塩酸塩 アルプラゾラム ゾピクロン トルテロジン酒石酸塩 オキシブチニン塩酸塩 グアンファシン塩酸塩 ジェノゲスト		
ブプレノルフィン塩酸塩 エレクトリプタン臭化水素酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン フェロジピン ベラパミル塩酸塩		
抗精神病剤 ハロペリドール アリピプラゾール クエチアピンプマル酸塩		
抗凝固薬 ワルファリンカリウム アピキサバン		
ジゾピラミド シロスタゾール		
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある。	
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〕	ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるため、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。	
PDE5 阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル（ザルティア、シアリス）	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
コルヒチン [2.4、9.2.1、9.3.1 参照]	コルヒチンの血中濃度上昇により、作用が増強されるおそれがある。	
イリノテカン塩酸塩水和物	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度を上昇させるおそれがある。	本薬の CYP3A 阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール ジアゼパム ランソプラゾール等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本薬の CYP2C19 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン フェキソフェナジン ダビガトランエテキシラートメタン ルホン酸塩等 [16.5、16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本薬が P-gp を阻害することにより、P-gp を介したこれらの薬剤の輸送が阻害される可能性がある。
P-gp 阻害剤 カルベジロール アミオダロン等 [16.5 参照]	本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、副作用の発現に注意すること。	これらの薬剤が P-gp を阻害することにより、P-gp を介した本薬の輸送が阻害される可能性がある。
メトホルミン [16.5 参照]	副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本薬が MATE1 を阻害することにより、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ロペラミド [16.4、16.5、16.7.2 参照]	ロペラミドの副作用が増強されるおそれがあるので、必要に応じてロペラミドの用量を調整すること。本剤の併用により、ロペラミドの C <sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 3.14 倍及び 3.99 倍に増加したとの報告がある。	本薬が CYP3A 及び P-gp を阻害することにより、ロペラミドのクリアランスが低下することが考えられる。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン メサドン等 [8.7、9.1.1、11.1.3 参照]	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。	共に QT 間隔延長に関連する副作用を有するため。

解説：

非臨床試験、臨床試験及びシミュレーション解析等の結果に基づく。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（4.8%）

重度の下痢により脱水症状を来すおそれがあるので、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。[7.2、8.2 参照]

11.1.2 肝機能障害（3.2%）

[8.3 参照]

11.1.3 QT 間隔延長（頻度不明）

[8.7、9.1.1、10.2、17.3.1 参照]

解説：

HGPS 及びプロセシング不全性の PL 患者を対象とした 2 試験（07-01-0007 試験の全被験者（ProLon1）及び 09-06-0298 試験の一部の被験者（ProLon2））の 63 例、及びその他の臨床試験の結果に基づく。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満
感染症		上気道感染	感染、鼻炎、胃腸炎、インフルエンザ、肺炎、副鼻腔炎、直腸周囲膿瘍、口腔膿疱
代謝	食欲減退		脱水、高マグネシウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症
精神神経系			脳虚血、浮動性めまい、頭痛、抑うつ気分、錯感覚
呼吸器系		咳嗽	鼻出血、喉頭痛、鼻閉、口腔咽頭痛
消化器系	嘔吐、下痢、悪心、腹痛	便秘、上腹部痛	鼓腸、大腸炎、消化不良、胃炎、下部消化管出血

皮膚			発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚色素過剰
筋骨格系		筋骨格痛	背部痛、四肢痛
全身障害	疲労	発熱	胸痛、悪寒
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、体重減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		血中重炭酸塩減少、ヘモグロビン減少、血中クレアチニン減少、国際標準比、白血球数減少
その他			歯牙破折

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーの患者を対象とした2試験（07-01-0007試験の全被験者（ProLon1）及び09-06-0298試験の一部の被験者（ProLon2））の63例の結果に基づく。

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

設定されていない

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた1カ月間反復経口投与による腎毒性試験において、180mg/kg/日の投与（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約10.4倍の曝露量に相当）で、腎臓の鉍質沈着及び好塩基性尿細管に加えて、カルシウム代謝に関連する所見（尿中カルシウム排泄量高値等）が認められた。[8.5 参照]

15.2.2 サルを用いた13週間反復経鼻胃管投与による眼毒性試験において、15mg/kg/日の投与（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約0.9倍の曝露量に相当）で網膜電図変化が、60mg/kg/日の投与（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約7.1倍の曝露量に相当）で杆体細胞機能障害が示唆される暗順応網膜電図振幅の大幅な低下が認められた。また、サルを用いた52週間反復経口投与毒性試験において、40mg/kg/日の投与（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与時の約3.5倍の曝露量に相当）で杆体錐体層及び外顆粒層の網膜視細胞の単細胞壊死が認められた。[8.6 参照]



Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2)安全性薬理試験<sup>46)</sup>

試験の種類	動物種/性別	投与経路/投与量	結果	
中枢神経系	ラット/SD 雄 6/群	経口単回投与/ 10、30、 100mg/kg	特記すべき所見なし	
心血管系	hERG カリウム電流	L-929 マウス細胞	<i>in vitro</i> / 0.2~2 $\mu$ mol/L	ロナファルニブは hERG カリウムチャネル電流を阻害し、IC <sub>50</sub> は 1.3 $\mu$ mol/L (95%CI : 1.1 ~ 1.6 $\mu$ mol/L) であった。
	心血管パラメータ	イヌ心筋プルキンエ線維	<i>in vitro</i> / 0.02~2 $\mu$ mol/L	ロナファルニブ (最大濃度は 2 $\mu$ mol/L) は静止膜電位、活動電位振幅、最大脱分極速度、又は 60% 若しくは 90%再分極時の活動電位持続時間等の心血管系パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。
	心電図上の作用	ラット/SD 雄 5/群	経口単回投与/ 10、30、100mg/kg	ロナファルニブ (100mg/kg) の経口投与により、対照群に比べて QT 間隔が延長した (名目上の p<0.05、Scheffe's F-test)。血圧、心拍数、PR 間隔及び RR 間隔に対する有意な影響は認められなかった。
		ラット/SD 雄 6/群	経口単回投与/ 100mg/kg	ロナファルニブの抗 $\alpha$ アドレナリン、抗セロトニン、抗コリン、抗 $\beta$ アドレナリン作用は認められなかった。
モルモット/ Hartley 雄 6/群	静脈内投与/ 50mg/kg	ロナファルニブによる QTc 間隔の変化は認められず、全体的な忍容性は良好であり、ECG 評価において催不整脈作用は認められなかった。		
呼吸器系	GLP 下の 3 カ月反復 経口投与毒性試験	サル/カニクイ 雄 4/群	経口/15、30、 60mg/kg/日	いずれの試験においても、ベースラインからの経時変化に基づくロナファルニブによる呼吸関連の所見は報告されなかった。
	GLP 下の 1 年間反復 経口投与毒性試験	サル/カニクイ 雄 4/群	経口/10、20、 40mg/kg/日	
腎/泌尿器系	ラット/SD 雄 6/群	経口単回投与/ 10、100mg/kg	Na <sup>+</sup> 及び K <sup>+</sup> の尿中排泄に有意な変化は認められなかった。尿検査パラメータに一貫性のある変化は認められなかったが、高用量 (100mg/kg) で尿量の増加が認められた (名目上の p<0.05、ANOVA、Duncan 多重比較法)。	
	ラット/SD 雄 6/群	経口 7 日間反復 投与/ 30、100、300、 500mg/kg	高用量群 (500mg/kg) で 4 匹が死亡した。この用量群の生存ラット 2 匹にクレアチニンクリアランスの顕著な低下が認められた。300mg/kg 以上で対照群と比較して摂餌量の有意な減少 (名目上の p<0.05、ANOVA、Scheffe's F-test、以下同) 及び飲水量の増加 (名目上の p<0.05) が認められ、体重増加量が抑制された (名目上の p<0.05)。また、多尿並びに Na <sup>+</sup> 及び K <sup>+</sup> の尿中排泄量の減少も認められた。	

試験の種類	動物種/性別	投与経路/投与量	結果
胃腸管系	ラット/SD 雄 6/群	経口単回投与/ 10、100mg/kg	ロナファルニブ（100mg/kg）は胃内容排出及び腸管通過を有意に阻害し、対照群と比較してそれぞれ 64%及び 31%の阻害が認められた（名目上の p<0.05、ANOVA、Duncan 多重比較法）。胃粘膜に被験物質に関連した損傷は認められなかった。
	ラット/SD 雄 4/群	経口 6 日間反復投与/ 30、100、300、 500mg/kg	高用量群（500mg/kg）で 1 匹が死亡した。この用量では、胃内容排出の阻害も生じた（名目上の p<0.05、ANOVA、Scheffe's F-test）。
他の器官系（肝臓）	ラット/SD 雄 6/群	経口 7 日間反復投与/ 30、100、300、 500mg/kg	300mg/kg 以上で ALT 及び AST の上昇が認められた。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験<sup>47)</sup>

(1)単回投与毒性試験

動物種 (系統)	投与方法 (投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群 (対照群)	50% 致死量 (mg/kg)	最大 非致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス (CD-1)	経口	0、300、 1000、 1500、 2000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄：1980 雌：2008	雄：1500 雌：1000	1500mg/kg（雌 2/5 例）及び 2000mg/kg（雄 3/5 例、雌 2/5 例）で死亡例が認められた。1500mg/kg（雌のみ）及び 2000mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた（活動性低下、運動失調、振戦、努力呼吸、冷触感、虚脱、便量減少及び無便）。1000mg/kg（雌 1/5 例）に便量減少が認められた。2000mg/kg（雄のみ）に体重増加量の減少が認められた。
マウス (CD-1)	経口	0、300、 1000、 1500、 2000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄：2022 雌：1868	雄：1500 雌：1000	1500mg/kg（雌 1/5 例）及び 2000mg/kg（雄 2/5 例、雌 3/5 例）で死亡例が認められた。1500mg/kg（雌のみ）及び 2000mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた（活動性低下、振戦及び便量減少）。1000mg/kg（雄 1/5 例）に便量減少が認められた。
マウス (CD-1)	腹腔内	0、100、 200、400、 600、1000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄：716 雌：772	雄：400 雌：200	400mg/kg（雌 1/5 例）、600mg/kg（雄 2/5 例、雌 2/5 例）及び 1000mg/kg（雄 4/5 例、雌 3/5 例）で死亡例が認められた。600mg/kg 及び 1000mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた（活動性低下、振戦、冷触感、便量減少及び腹部膨満）。400mg/kg でも活動性低下が認められた。600mg/kg 及び 1000mg/kg（雄のみ）で体重増加量の減少が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (系統)	投与方法 (投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群 (対照群)	50% 致死量 (mg/kg)	最大 非致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス (CD-1)	腹腔内	0、100、 400、600、 1000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄：489 雌：375	雄：100 雌：100	400mg/kg (雄 1/5 例、雌 3/5 例)、600mg/kg (雄 4/5 例、雌 4/5 例) 及び 1000mg/kg (雄 5/5 例、雌 5/5 例) で死亡例が認められた。400、600 及び 1000mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた(活動性低下、振戦、運動失調、努力呼吸、冷触感、痙攣、便量減少、無便、軟便、腹部膨満及び泌尿生殖器周囲の黄染)。400mg/kg 及び 600mg/kg で体重増加量の減少が認められた(1000mg/kg 群は全個体が死亡したため評価できず)。
ラット (SD)	経口	0、300、 1000、 2000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄：2000 を超える 量 雌：2197	雄：2000 を超える 量 雌：1000	2000mg/kg (雌 1/5 例) で死亡例が認められた。一般状態の毒性変化は 1000mg/kg (雌のみ) 及び 2000mg/kg で便量減少及び軟便であった。2000mg/kg で体重増加量の減少が認められた。
ラット (SD)	腹腔内	0、30、100、 200、400、 600	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄：591 雌：500	雄：400 雌：200	400mg/kg (雌 2/5 例) 及び 600mg/kg (雄 3/5 例、雌 3/5 例) で死亡例が認められた。主に 400mg/kg 及び 600mg/kg で一般状態の毒性変化が認められた(活動性低下、円背位、運動失調、冷触感、虚脱、努力呼吸、チアノーゼ、振戦、泌尿生殖器周囲の黄染、軟便、便量減少及び腹部膨満)。更に、30 (雌のみ)、100 及び 200mg/kg で活動性低下、100mg/kg 及び 200mg/kg で運動失調、200mg/kg で円背位が認められた。200mg/kg 以上(雄のみ) で体重増加量の減少が認められた。

(2)反復投与毒性試験

動物種/系統 (性別・動物数/群)	投与量(mg/kg/ 日)/投与経路	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット/SD 系 (雌雄各 15)	0、30、90、 180/経口	3 カ月 (180mg/kg/日群 :休薬期間 5 週間)	<30	全身毒性は 30mg/kg/日 で認められ、観察された所見は、投与後の一過性の流涎、摂水量の増加、尿中リン排泄量の減少、肝酵素の誘導/阻害、リンパ球密度低下(胸腺及び脾臓)、並びに白血球数減少を伴う骨髄抑制(雌のみ)であった。
ラット/SD 系 (雌雄各 15)	0、15、30、 60/経口	6 カ月	15	投与に関連した臨床病理検査項目の変化が全ての用量群で認められたが、15mg/kg/日ではこれらの変化の程度が軽微から軽度であったことに基づき、同用量で観察された臨床病理検査値への影響は毒性学的意義に乏しいと判断された。30mg/kg/日及び 60mg/kg/日の個体で臨床病理検査値、臓器重量及び病理組織学的所見に毒性変化が認められた。
サル/カニクイ (雌雄各 4)	0、15、30、 60/経口	3 カ月	<15	15mg/kg/日の所見は軽微であり、観察された所見は、軟便及び泥状便、混合型の CYP450 誘導/阻害プロファイルを伴う肝重量増加、軽微な白血球数減少(雌 1 匹)、並びに軽微から軽度のコレステロール値低下(雄 3 匹)であった。 標的器官は肝臓(15mg/kg/日以上で絶対及び相対重量の増加)、骨髄(30mg/kg/日以上で細胞密度低下又は抑制)及び胸腺(30mg/kg/日以上でリンパ球密度低下)であった。

動物種/系統 (性別・動物数/群)	投与量(mg/kg/ 日)/投与経路	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
サル/カンクイ (雌雄各4)	0、10、20、 40/経口	1年間	<10	投与に関連した毒性は、糞便の異常（全用量群）、体重及び体重増加量の減少（40mg/kg/日の雄）、並びに臨床病理所見（20mg/kg/日以上雄及び40mg/kg/日の雌）であった。加えて、臓器重量の変化が全用量群で認められ、10mg/kg/日を超える量でいくつかの標的臓器／組織（肝臓、脾臓、胸腺、精巣、精巣上体、小腸及び眼）に病理組織学的所見が認められた。40mg/kg/日の投与で杆体錐体層及び外顆粒層の網膜視細胞の単細胞壊死が認められた。

(3)遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）

ロナファルニブの遺伝毒性を、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、*in vitro* 染色体異常試験、並びにロナファルニブを投与したマウスを用いた *in vivo* 小核形成試験等の一連の標準的な試験で評価した結果は陰性であり、ロナファルニブは遺伝毒性を有する可能性は低いことが示された。

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する毒性試験では、ロナファルニブの投与により、30mg/kg/日以上用量で着床前及び着床後の胚損失率が有意に上昇し、それに対応して生存胎児数が有意に減少した。その他の受胎能又は交配のパラメータにロナファルニブに関連した影響は認められなかった。雌を用いた GLP 試験で得られた母動物の一般毒性及び初期胚発生に関する無毒性量は 10mg/kg/日、母動物の生殖機能に関する無毒性量は 60mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断した。雄では、ロナファルニブを投与した時、180mg/kg/日で精巣上体及び精巣の絶対及び相対重量が減少し、これに対応する剖検所見として、精巣上体の変色、並びに精巣の萎縮及び弛緩が認められた。90mg/kg/日以上用量では雄の受胎率に用量依存的な低下が認められ、投与に関連して着床前及び着床後の胚損失率も上昇したため、その結果として着床数及び生存胎児数が減少した。雄を用いた GLP 試験で得られた雄親動物の一般毒性、雄の生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量は 30mg/kg/日と判断した。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、30mg/kg/日で、ロナファルニブに関連した母動物の体重減少（着床後胚損失率の上昇及び胎児数の減少に起因）、胎盤の所見、並びに胎児体重の減少が認められた。この結果に基づき、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 30mg/kg/日以上、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 15mg/kg/日と判断した。

ウサギでは、ロナファルニブの投与により、120mg/kg/日で流産、ケージ受け皿内の赤色物質、尿の変色及び体重減少等の母体毒性が認められた。また、40mg/kg/日以上で、膈周囲の赤色又は赤褐色の物質、及び糞粒数の減少が認められた。120mg/kg/日では着床後胚損失率の上昇（主として早期吸収に起因）及び胎児体重の減少が認められ、10mg/kg/日で胎児骨格の奇形及び変異の発現頻度が上昇した。母動物の一般毒性に関する無毒性量は 10mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断した。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、F1 及び F2 出生児にはロナファルニブ投与に関連した影響は認められなかったが、20mg/kg/日の F0 母動物で妊娠 6～20 日目に体重

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

増加量の減少が認められた。したがって、F0 母動物の一般毒性に関する無毒性量は 10mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 20mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断した。

### (6)局所刺激性試験

該当資料なし

### (7)その他の特殊毒性

#### 1) 腎毒性試験

ラットを用いた 1 カ月間反復経口投与による腎毒性試験において、ロナファルニブ 180mg/kg/日の投与で、腎臓の鉍質沈着及び腎遠位皮質尿管の好塩基球増加等が認められ、加えて、カルシウム排泄量の増加が認められた。

#### 2) 眼毒性試験

サルを用いた 13 週間反復経鼻胃管投与による眼毒性試験において、ロナファルニブ 15mg/kg/日以上以上の投与で網膜電図変化が、60mg/kg/日の投与で杆体細胞機能障害が示唆される暗順応網膜電図振幅の大幅な低下が認められた。

#### 3) 骨髄毒性試験

ロナファルニブ 0.1~50 $\mu$ mol/L をサルの造血前駆細胞に 8~10 日間及びヒトの骨髄細胞に 14 日間曝露させると、顆粒球・マクロファージ系前駆細胞、巨核球系前駆細胞、前期赤芽球系前駆細胞に用量と関連した増殖抑制が認められた。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製 剤：ゾキンヴィ®カプセル 50mg

ゾキンヴィ®カプセル 75mg

劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ロナファルニブ

劇薬

## 2. 有効期間

3年

## 3. 包装状態での貯法

冷蔵を避けて、室温保存

## 4. 取扱い上の注意

## 20. 取扱い上の注意

開封後は、冷蔵を避けて室温で保存すること。湿気を防ぐため、ボトルのキャップをしっかりと閉めて保管すること。

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：「ゾキンヴィ®カプセルを服用されている方へ」

## 6. 同一成分・同効薬

該当しない

## 7. 国際誕生年月日

2020年11月20日（米国）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2024年1月18日

承認番号：ゾキンヴィ®カプセル 50mg：30600AMX00019000

ゾキンヴィ®カプセル 75mg：30600AMX00020000

薬価基準収載年月日：2024年4月17日

販売開始年月日：

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11.再審査期間

2024年1月18日～2034年1月17日（10年）

### 12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゾキンヴィ® カプセル 50mg	3999061M1027	3999061M1027	1296464 01 01 01	622964601
ゾキンヴィ® カプセル 75mg	3999061M2023	3999061M2023	1296471 01 01 01	622964701

### 14.保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Eriksson M et al. Nature 2003;423(6937):293-298 (PMID: 12714972)
- 2) Marcelot A et al. FEBS J 2021;288(9):2757-2772 (PMID: 32799420)
- 3) Fukuchi K et al. J Med Genet 2004;41(5):e67 (PMID: 15121795)
- 4) Wang Y et al. J Cell Sci 2016;129(10):1975-1980 (PMID: 27034136)
- 5) Gordon LB et al. JAMA 2018;319(16):1687-1695 (PMID: 29710166)
- 6) PRF2022. ([https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2023/04/PRF-By-the-Numbers\\_-March-2023-FINAL.pdf](https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2023/04/PRF-By-the-Numbers_-March-2023-FINAL.pdf))
- 7) Capell BC et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(36):12879-12884 (PMID: 16129833)
- 8) 社内資料：Progeroid Laminopathies White Paper (CTD5.3.5.4)
- 9) Murtada SI et al. Elife 2023;12:e82728 (PMID: 36930696)
- 10) 社内資料：臨床的有効性の概要 (CTD2.7.3)
- 11) Kieran MW et al. J Clin Oncol 2007;25(21):3137-3143 (PMID: 17634493)
- 12) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-022) (CTD2.7.2、2.7.6.2.24)
- 13) 社内資料：第Ⅱ相オープンラベル用量調整試験 (07-01-0007、ProLon1) (CTD2.7.6.2.20)
- 14) Gordon LB et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109(41):16666-16671 (PMID: 23012407)
- 15) 社内資料：第Ⅱ相オープンラベル試験 (09-06-0298、ProLon2) (CTD2.7.6.2.21)
- 16) Gordon LB et al. Circulation 2016;134(2):114-125 (PMID: 27400896)
- 17) 社内資料：観察コホート生存試験 (CTD2.7.6.2.22)
- 18) 社内資料：臨床に関する概括評価 (CTD2.5)
- 19) Silvera VM et al. AJNR Am J Neuroradiol 2013;34(5):1091-1097 (PMID: 23179651)
- 20) Njoroge FG et al. J Med Chem 1998;41(24):4890-4902 (PMID: 9822558)
- 21) European Medicines Agency. Assessment Report 2022 Zokinvy
- 22) Gordon LB et al. Circulation 2023;147(23):1734-1744 (PMID: 36919608)
- 23) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-021) (CTD2.7.2、2.7.6.2.19)
- 24) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-017) (CTD2.7.1、2.7.2、2.7.6.2.2)
- 25) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-019) (CTD2.7.1、2.7.6.2.3)
- 26) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-020) (CTD2.7.1、2.7.6.2.4)
- 27) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-007) (CTD2.7.2、2.7.6.2-14)
- 28) 社内資料：臨床薬理試験 (P00393) (CTD2.7.2、2.7.6.2.13)
- 29) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-008) (CTD2.7.2、2.7.6.2.15)
- 30) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-009) (CTD2.7.2、2.7.6.2.16)
- 31) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-015) (CTD2.7.2、2.7.6.2.17)
- 32) 社内資料：臨床薬理試験 (EIG-LNF-016) (CTD2.7.2、2.7.6.2.18)
- 33) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (SN96557) (CTD2.6.4、2.4.3)
- 34) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (SN04935) (CTD2.6.4)
- 35) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (SN00508) (CTD2.6.4)
- 36) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (SN00499) (CTD2.6.4)
- 37) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (SN96558) (CTD2.6.4)
- 38) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (SN98139) (CTD2.6.4)
- 39) 社内資料：臨床薬理試験 (P00260) (CTD2.7.2、2.7.6.2.5)
- 40) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (15EIGEP1) (CTD2.6.4)
- 41) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (14EIGEP1) (CTD2.6.4)
- 42) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (CYP1838 R2) (CTD2.6.4)



- 43) 社内資料：非臨床薬物動態試験（CYP1838 R1）（CTD2.6.4）
- 44) 社内資料：臨床薬理試験（EIG-LNF-006）（CTD2.7.2、2.7.6.2.11）
- 45) 社内資料：臨床薬理試験（EIG-LNF-003）（CTD2.7.2、2.7.6.2.10）
- 46) 社内資料：安全性薬理試験（CTD2.6.2、2.6.3）
- 47) 社内資料：毒性試験（CTD2.6.6、2.6.7）

2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2020年11月に米国、2022年7月に欧州で承認され、2023年9月現在、29の国又は地域でHGPS及びプロセッシング不全性のPLの効能又は効果で承認されている。

本剤の海外での主な承認状況は以下のとおりである。

<p>国名：米国</p>
<p>会社名：Eiger BioPharmaceuticals, Inc.</p>
<p>販売名：ZOKINVY- lonafarnib capsule</p>
<p>承認年月：2020年11月</p>
<p>剤形・規格：Capsules: 50 mg and 75 mg</p>
<p>効能又は効果</p> <p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>ZOKINVY is indicated in patients 12 months of age and older with a body surface area (BSA) of 0.39 m<sup>2</sup> and above:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● To reduce the risk of mortality in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS)</li> <li>● For the treatment of processing-deficient Progeroid Laminopathies with either: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Heterozygous <i>LMNA</i> mutation with progerin-like protein accumulation</li> <li>○ Homozygous or compound heterozygous <i>ZMPSTE24</i> mutations</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Limitations of Use</u></p> <p>ZOKINVY is not indicated for other Progeroid Syndromes or processing-proficient Progeroid Laminopathies. Based upon its mechanism of action, ZOKINVY would not be expected to be effective in these populations.</p>
<p>用法及び用量</p> <p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Recommended Dosage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● The starting dosage of ZOKINVY for patients with a BSA of 0.39 m<sup>2</sup> and above is 115 mg/m<sup>2</sup> twice daily with morning and evening meals (see Table 1) to reduce the risk of gastrointestinal adverse reactions [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. An appropriate dosage strength of ZOKINVY is not available for patients with a BSA of less than 0.39 m<sup>2</sup> [see <i>Indications and Usage (1)</i>].</li> <li>● After 4 months of treatment, increase the dosage to 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily with morning and evening meals (see Table 2).</li> <li>● Round all total daily dosages to the nearest 25 mg increment (see Table 1 and Table 2).</li> <li>● If a dose is missed, take the dose as soon as possible with food, up to 8 hours prior to the next scheduled dose. If less than 8 hours remains before the next scheduled dose, skip the missed dose, and resume taking ZOKINVY at the next scheduled dose.</li> </ul> <p>Table 1 provides the BSA-based dosage recommendations for the starting dosage of 115 mg/m<sup>2</sup> twice daily.</p>

**Table 1: Recommended Dosage and Administration for 115 mg/m<sup>2</sup> Body Surface Area-Based Dosing**

BSA(m <sup>2</sup> )	Total Daily Dosage Rounded to Nearest 25 mg	Morning Dosing Number of Capsule(s)		Evening Dosing Number of Capsule(s)	
		ZOKINVY 50 mg	ZOKINVY 75 mg	ZOKINVY 50 mg	ZOKINVY 75 mg
0.39~0.48	100	1		1	
0.49~0.59	125		1	1	
0.6~0.7	150		1		1
0.71~0.81	175	2			1
0.82~0.92	200	2		2	
0.93~1	225	1	1	2	

Table 2 provides the BSA-based dosage recommendations for the dosage of 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily.

**Table 2: Recommended Dosage and Administration for 150 mg/m<sup>2</sup> Body Surface Area-Based Dosing**

BSA(m <sup>2</sup> )	Total Daily Dosage Rounded to Nearest 25 mg	Morning Dosing Number of Capsule(s)		Evening Dosing Number of Capsule(s)	
		ZOKINVY 50 mg	ZOKINVY 75 mg	ZOKINVY 50 mg	ZOKINVY 75 mg
0.39~0.45	125		1	1	
0.46~0.54	150		1		1
0.55~0.62	175	2			1
0.63~0.7	200	2		2	
0.71~0.79	225	1	1	2	
0.8~0.87	250	1	1	1	1
0.88~0.95	275		2	1	1
0.96~1	300		2		2

国名：欧州

会社名：EigerBio Europe Ltd.

販売名：Zokinvy

承認年月：2022年7月

剤形・規格：Capsules: 50 mg and 75 mg

効能又は効果

#### 4.1 Therapeutic indications

Zokinvy is indicated for the treatment of patients 12 months of age and older with a genetically confirmed diagnosis of Hutchinson-Gilford progeria syndrome or a processing-deficient progeroid laminopathy associated with either a heterozygous *LMNA* mutation with progerin-like protein accumulation or a homozygous or compound heterozygous *ZMPSTE24* mutation.

用法及び用量

#### 4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by a physician experienced in the treatment of patients with progeroid syndromes or patients with rare genetic metabolic syndromes.

Posology*Starting dose*

For all indications, the recommended starting dose is 115 mg/m<sup>2</sup> twice daily. The Du Bois formula was used in clinical trials and should be used to calculate body surface area for dosing. All total daily doses should be rounded to the nearest 25 mg increment and divided into two equal, or near equal, doses (see Table 1). Doses should be taken approximately 12 hours apart from one another (morning and evening).

**Table 1: Recommended starting dose and administration schedule for 115 mg/m<sup>2</sup> body surface area-based dosing**

Body surface area (m <sup>2</sup> )	Total daily dose rounded to nearest 25 mg	Morning dose number of capsule(s)		Evening dose number of capsule(s)	
		lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg	lonafarnib 50 mg	lonafarnib 75 mg
0.30~0.38	75		1*		1*
0.39~0.48	100	1		1	
0.49~0.59	125		1	1	
0.6~0.7	150		1		1
0.71~0.81	175	2			1
0.82~0.92	200	2		2	
0.93~1	225	1	1	2	

\* For patients with a body surface area of 0.30 m<sup>2</sup> to 0.38 m<sup>2</sup>, the contents of a 75 mg capsule must be mixed with 10 mL of orange juice. Half of the mixture (5 mL) equates to a 37.5 mg dose of lonafarnib. This dose will be prepared and consumed twice daily (see section 6.6).

*Maintenance dose*

After 4 months of treatment using the starting dose of 115 mg/m<sup>2</sup> twice daily, the dose should be increased to the maintenance dose of 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily (morning and evening). All total daily doses should be rounded to the nearest 25 mg increment and divided into two equal, or near equal, doses (see Table 2).

**Table 2: Recommended maintenance dose and administration schedule for 150 mg/m<sup>2</sup> body surface area-based dosing**

Body surface area (m <sup>2</sup> )	Total daily dose rounded to nearest 25 mg	Morning dose number of capsule(s)		Evening dose number of capsule(s)	
		Lonafarnib 50 mg	Lonafarnib 75 mg	Lonafarnib 50 mg	Lonafarnib 75 mg
0.30~0.37	100	1		1	
0.38~0.45	125		1	1	
0.46~0.54	150		1		1
0.55~0.62	175	2			1
0.63~0.7	200	2		2	
0.71~0.79	225	1	1	2	
0.8~0.87	250	1	1	1	1
0.88~0.95	275		2	1	1
0.96~1	300		2		2

## XII. 参考資料

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 4. 効能又は効果

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー

### 5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」及び「18. 薬効薬理」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（臨床症状、遺伝子変異等）並びに本剤の有効性及び安全性の試験結果等を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。 [17.1.1、18.1 参照]

### 6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量 115mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与し、4 カ月後に維持用量 150mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 下表を参考に投与量及び投与方法を決定し、投与すること。

開始用量（体表面積当たり 115mg/m<sup>2</sup>）

体表面積 (m <sup>2</sup> )	1 日総投与量 (mg)	朝投与のカプセル数		夕投与のカプセル数	
		50mg	75mg	50mg	75mg
0.30~0.38	75		1 <sup>1)</sup>		1 <sup>1)</sup>
0.39~0.48	100	1		1	
0.49~0.59	125		1	1	
0.6~0.7	150		1		1
0.71~0.81	175	2			1
0.82~0.92	200	2		2	
0.93~1	225	1	1	2	

1) 75mg カプセルの半量を服用する

維持用量（体表面積当たり 150mg/m<sup>2</sup>）

体表面積 (m <sup>2</sup> )	1 日総投与量 (mg)	朝投与のカプセル数		夕投与のカプセル数	
		50mg	75mg	50mg	75mg
0.30~0.37	100	1		1	
0.38~0.45	125		1	1	
0.46~0.54	150		1		1
0.55~0.62	175	2			1
0.63~0.7	200	2		2	
0.71~0.79	225	1	1	2	
0.8~0.87	250	1	1	1	1
0.88~0.95	275		2	1	1
0.96~1	300		2		2

7.2 胃腸障害の発現を抑えるため、本剤の空腹時での投与は避けること。臨床試験において空腹時投与では重度の胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。 [8.2、11.1.1 参照]

7.3 飲み忘れた場合は、次回の服用までの時間が 8 時間以上であれば、できるだけ早く食事とともに又は食直後に服用すること。次回の服用までの時間が 8 時間未満の場合は、飲み忘れた分は服用せず、次の服用予定時間に 1 回分を服用すること。

7.4 開始用量である 115mg/m<sup>2</sup> に対する忍容性が認められた場合に、150mg/m<sup>2</sup> に増量すること。また、150mg/m<sup>2</sup> に増量後は、嘔吐や下痢による脱水又は体重減少等の副作用の発現に注意し、必要に応じて 115mg/m<sup>2</sup> への減量を考慮すること。

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年3月)	<p><b>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.6 Impaired Fertility</b></p> <p>Lonafarnib caused impaired fertility in female rats at 1.2 times the human dose based on plasma drug exposure [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p>Lonafarnib caused impaired fertility and testicular toxicity in male rats at 1.5 times the human dose based on plasma drug exposure [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>], and toxicity in the male reproductive tract in monkeys at doses lower than the human dose based on plasma drug exposure [see <i>Nonclinical Toxicology (13.2)</i>].</p> <p>Advise females and males of reproductive potential of the animal fertility findings, and that the impact on pubertal development and the potential for impaired fertility with ZOKINVY therapy in humans have not been adequately evaluated [see <i>Use in Specific Populations (8.3)</i>].</p> <p><b>5.7 Embryo-Fetal Toxicity</b></p> <p>Based on findings from animal reproduction studies, ZOKINVY can cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women. In animal reproduction studies, oral administration of lonafarnib in pregnant rats during organogenesis produced embryo-fetal toxicity at plasma drug exposures that were approximately equal to the recommended human dose. In pregnant rabbits, oral administration of lonafarnib during organogenesis produced skeletal malformations and variations at exposures lower than the human exposure. Advise pregnant women of the risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant and to use appropriate effective contraception during treatment with ZOKINVY [see <i>Use in Specific Populations (8.1, 8.3)</i>].</p> <p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies, ZOKINVY can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no human data on ZOKINVY use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Advise pregnant women of the risk to a fetus.</p> <p>In animal reproduction studies, oral administration of lonafarnib to pregnant rats during organogenesis produced embryo-fetal toxicity at exposures that were 1.2-times the human exposure at the recommended dose of 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily. In pregnant rabbits, oral administration of lonafarnib during organogenesis produced skeletal malformations and variations at exposures lower than the human exposure at 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily, and maternal toxicity at 26 times the human exposure at 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p>

	<p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In an embryo-fetal development study in rats, oral administration of lonafarnib during organogenesis produced an increase in post-implantation loss (resorptions) and decreases in fetal body weight and number of live fetuses at 30 mg/kg/day (1.2 times the AUC [area under the plasma concentration-time curve] in humans at the recommended dose of 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily). No effects on embryo-fetal development in rats were observed at systemic exposures lower than the human AUC at 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily.</p> <p>In rabbits, oral administration of lonafarnib during organogenesis resulted in skeletal malformations and variations at systemic exposures lower than the human AUC at the recommended dose of 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily, and maternal toxicity (body weight loss and abortion) at 120 mg/kg/day (26 times the human AUC at 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily).</p> <p>No effects in offspring were observed in a pre- and postnatal development study in rats with maternal administration of up to 20 mg/kg/day orally (AUC lower than the human AUC at 150 mg/m<sup>2</sup> twice daily) during organogenesis through lactation.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of ZOKINVY in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Lonafarnib is excreted in rat milk (<i>see Data</i>). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZOKINVY and any potential adverse effects of the breastfed infant from ZOKINVY or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Lonafarnib is excreted in milk following oral administration in lactating rats, with a mean milk to plasma concentration ratio of 1.5 at 12 hours.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p><u>Contraception</u></p> <p>ZOKINVY can cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Advise females of reproductive potential to use appropriate effective contraception during treatment with ZOKINVY.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>Based on findings in rats, ZOKINVY may reduce fertility in females and males of reproductive potential [<i>see Warnings and Precautions (5.5), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>
<p>欧州の添付文書 (2023年11月)</p>	<p><b>4. CLINICAL PARTICULARS</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u></p> <p>Females of childbearing potential must use effective contraception during treatment with Zokinvy and for at least 1 week after the final dose. Males with female partners of reproductive potential must use effective contraception during treatment with Zokinvy and for at least 3 months after the final dose.</p> <p>Effects of Zokinvy on contraceptive steroids have not been studied. A barrier method must be added if systemic steroids are used for contraception.</p>

	<p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited data from the use of lonafarnib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Lonafarnib is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether lonafarnib is excreted in human milk. Animal studies have shown excretion of lonafarnib in milk (for details see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded.</p> <p>A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue therapy with lonafarnib taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of therapy to the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no data on the effects of lonafarnib on fertility in humans. In animal studies, lonafarnib resulted in changes in the male and female reproductive tracts and resorptions (see section 5.3). The potential effect of lonafarnib on fertility in humans is currently unknown.</p>
--	--

本邦における本剤の使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p><b>9.4 生殖能を有する者</b></p> <p><b>9.4.1</b> 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5 参照]</p> <p><b>9.4.2</b> 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、90mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup> の 1 日 2 回投与時の約 1.9 倍の曝露量に相当）を投与した際に、受胎率低値、生存胎児数低値等の生殖機能及び初期胚発生に及ぼす影響が認められている。</p> <p><b>9.4.3</b> 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。ラットを用いた反復投与毒性試験において 90mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup> の 1 日 2 回投与時の約 1.9 倍の曝露量に相当）を投与した際に、及びサルを用いた反復投与毒性試験において 10mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup> の 1 日 2 回投与時の約 0.6 倍の曝露量に相当）を投与した際に、精巣毒性が認められている。</p> <p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットに 30mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup> の 1 日 2 回投与時の約 1.1 倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に胎児体重低値が、ウサギに 10mg/kg/日（臨床での最大投与量 150mg/m<sup>2</sup> の 1 日 2 回投与時の約 0.3 倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に骨格奇形又は変異が認められている。 [9.4.1 参照]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。</p>	
---	--



小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年3月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of ZOKINVY for the treatment of HGPS and processing-deficient Progeroid Laminopathies (with either heterozygous <i>LMNA</i> mutation with progerin-like protein accumulation or homozygous or compound heterozygous <i>ZMPSTE24</i> mutations) have been established in pediatric patients 12 months of age and older. Use of ZOKINVY for these indications is supported by adequate and well controlled studies in pediatric patients 2 years of age and older [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of ZOKINVY in pediatric patients less than 12 months of age have not been established.</p>
欧州の添付文書 (2023年11月)	<p><b>4. CLINICAL PARTICULARS</b></p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The posology is the same in adults and children 12 months of age and older.</p> <p>The safety and efficacy of lonafarnib in children less than 12 months of age have not been established. No data are available (see section 5.1).</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p><b>9.7 小児等</b></p> <p>生後 12 カ月未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p>
---

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1)粉砕

該当資料なし

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

アンジェス株式会社 医療関係者向けホームページ：<https://www.anges.co.jp/medical/>

最新の電子添文、インタビューフォームの他、適正使用に関連する資料を掲載

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
アンジェス株式会社 営業企画部  
〒108-0014 東京都港区芝四丁目 13 番 3 号  
TEL:03-5730-2481