

総合製品情報概要

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

薬価基準収載



Zokinvy® capsules

劇薬、処方箋医薬品[※] 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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、ポサコナゾール、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、コピ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]

ご使用に際しては、最新の電子添文をお読みください。

目次

開発の経緯	3
製品特性	4
製品情報 (ドラッグインフォメーション)	5
臨床成績 (07-01-0007 試験、09-06-0298 試験、観察コホート生存試験)	14
1. 臨床試験の全体像	14
2. 臨床データパッケージの概要	15
3. 試験概要及び患者背景	16
1 海外第Ⅱ相臨床試験 (07-01-0007 試験、ProLon1)	16
2 海外第Ⅱ相臨床試験 (09-06-0298 試験)	19
3 海外第Ⅱ相臨床試験 (観察コホート生存試験)	25
4. 有効性	28
1 生存期間 (観察コホート生存試験) (外国人データ)	28
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)	35
5. 安全性	41
6. 日本人データ	49
7. その他の試験 (QT/QTc 評価試験、EIG-LNF-022 試験) (外国人データ)	51
薬物動態	52
1. 吸収	52
1 健康成人 (EIG-LNF-021 試験) (外国人データ)	52
2 HGPS 患者 [07-01-0007 試験 (ProLon1)] (外国人データ)	53
3 腎機能障害患者 (EIG-LNF-006 試験) (外国人データ)	54
4 肝機能障害患者 (EIG-LNF-003 試験) (外国人データ)	55
5 食事の影響 (健康成人、EIG-LNF-017 試験) (外国人データ)	56
2. 分布	57
3. 代謝	57
4. 排泄	57
5. 薬物相互作用	57
1 <i>In vitro</i> 薬物相互作用	57
2 臨床試験 (外国人データ)	59
薬効薬理	60
1. 作用機序	60
2. 効力を裏付ける試験	61
1 <i>In vitro</i> 試験	61
2 <i>In vivo</i> 試験 (マウス)	63
3 臨床薬理試験 (外国人データ)	64
安全性薬理試験及び毒性試験	67
1. 安全性薬理試験	67
2. 毒性試験	68
有効成分に関する理化学的知見	71
製剤学的事項	71
取扱い上の注意	72
包装	72
関連情報	72
主要文献	73
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	74

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す。

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す。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ます¹⁾。典型的HGPSでは、ファルネシル化部位の切断箇所の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ことになります²⁾。これが典型的HGPSの原因と考えられています。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ます²⁾。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³⁾、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⁴⁾が原因と考えられています。

HGPSの罹患率は2,000万人に1人とされ⁵⁾、全世界で約140例の患者が特定されています⁶⁾。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ます⁶⁾。

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ます⁷⁾。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ました^{7,8)}。また、HGPSのモデルマウスにおいて、生存期間を延長しました⁹⁾。

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、安全性が確認されました^{5,10)}。

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月に承認を得ました。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ました。なお、仏国では一時的使用承認(ATU)となっています。

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ました。

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ました。

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月に承認を取得しました。

製品特性

1

ゾキンヴィは、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す。

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、IC₅₀は1.9 nmol/Lでした。(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」です。

▷ P.61

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す。

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、ゾキンヴィは用量依存的に抑制しました。(in vitro)

▷ P.61～62

2) HGPS患者において、ゾキンヴィの115 mg/m² 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%減少させました(p<0.0001、名目上のp値、Student t-test)。また、その後、150 mg/m² 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%の範囲でした(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)

▷ P.65

3

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

ゾ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)が認められました(2019年6月1日カットオフデータ)。

▷ P.28～34

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ました。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した。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

2 禁忌

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、ポリコナゾール、ポサコナゾール、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]

3 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾキンヴィカプセル 50 mg	ゾキンヴィカプセル 75 mg
有効成分	1 カプセル中ロナファルニブ 50 mg	1 カプセル中ロナファルニブ 75 mg
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

3.2 製剤の性状

販売名	ゾキンヴィカプセル 50 mg	ゾキンヴィカプセル 75 mg
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		
号数	4号	3号
大きさ	長径 14.3 mm、短径 5.3 mm	長径 15.9 mm、短径 5.8 mm

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ッシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー

※「16.7.1 併用薬がロナファルニブの薬物動態に及ぼす影響」、「16.7.2 ロナファルニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響」の項は、最新の電子添文をご参照ください。

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

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115 mg/m²（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 mg/m²（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115 mg/m²）

体表面積 (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	
		50 mg	75 mg	50 mg	75 mg
0.30～0.38	75		1 ¹⁾		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	

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 mg/m²）

体表面積 (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	
		50 mg	75 mg	50 mg	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

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115 mg/m²に対する忍容性が認められた場合に、150 mg/m²に増量すること。また、150 mg/m²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 mg/m²への減量を考慮すること。

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]

9 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

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、90 mg/kg/日（臨床での最大投与量 150 mg/m² 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90 mg/kg/日（臨床での最大投与量 150 mg/m² 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10 mg/kg/日（臨床での最大投与量 150 mg/m² 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。

※「17. 臨床成績」、「17.1.1 海外第Ⅱ相試験」、「17.3.1 QT/QTc評価試験」、「18. 薬物薬理」、「18.1 作用機序」の項は、最新の電子添文をご参照ください。

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30 mg/kg/日（臨床での最大投与量150 mg/m²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10 mg/kg/日（臨床での最大投与量150 mg/m²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]

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。

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。

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]

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
強力なCYP3A阻害剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ボリコナゾール（ブイフェンド） ボサコナゾール（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） 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（レイアタツツ） ダルナビル エタノール付加物（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンブレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ） コピシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、シムツーザ、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]	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。
ミダゾラム（ドルミカム、ブコラム、ミダフレッサ） [2.3、16.7.2 参照]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	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可能性がある。
アトルバスタチンカルシウム水和物含有製剤（リピトール、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]	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。	
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]	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。	
チカグレロル（プリリンタ） [2.3 参照]	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エプレレノン（セララ） [2.3 参照]	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。	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。
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（バルタンM） [2.3 参照]	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。	
トリアゾラム（ハルシオン） [2.3 参照]	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。	
アナモレリン塩酸塩（エドルミズ） [2.3 参照]	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。	
イバブラジン塩酸塩（コララン） [2.3 参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	
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）の用量漸増期〕（ベネクレクスタ） [2.3 参照]	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。	
イブルチニブ（イムブルピカ） [2.3 参照]	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。	
プロナンセリン（ロナセン） ルラシドン塩酸塩（ラソーダ） [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（カルプロック、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。	
スポレキサント（ベルソムラ） [2.3 参照]	スポ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（ミコプティン） [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。	
アパルタミド（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。	本薬のCYP3A及びP-gp阻害作用により、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。

※「16.7.1 併用薬がロナファルニブの薬物動態に及ぼす影響」、「16.7.2 ロナファルニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響」の項は、最新の電子添文をご参照ください。

開発の経緯
製品特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所

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ので、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 シクレソニド 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 ポルテゾミブ イマチニブメシル酸塩 スニチニブリンゴ酸塩 ボスチニブ水和物 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		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ジエノゲスト	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。
ブプレニルフィン塩酸塩 エレ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 クエチアピンフマル酸塩		
抗凝固薬 ワルファリンカリウム アピキサバン		
ジソピラミド シロスタゾール		
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ピンクリスチン硫酸塩 ピンプラスチン硫酸塩	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ので、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 ジゴキシシン フェキシソフェナジン ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等 [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。

※「16.5 排泄」、「16.7.1 併用薬がロナファルニブの薬物動態に及ぼす影響」、「16.7.2 ロナファルニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響」の項は、最新の電子添文をご参照ください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ので、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。
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 _{max} 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。

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。

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、本剤の減量又は休業を考慮すること。[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]

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。

15 その他の注意

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、180 mg/kg/日の投与（臨床での最大投与量 150 mg/m²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、15 mg/kg/日の投与（臨床での最大投与量 150 mg/m²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、60 mg/kg/日の投与（臨床での最大投与量 150 mg/m²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、40 mg/kg/日の投与（臨床での最大投与量 150 mg/m²の1日2回投与時の約3.5倍の曝露量に相当）で杆体細胞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]

※「16.4 代謝」、「16.5 排泄」、「16.7.2 ロナファルニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響」、「17.3.1 QT/QTc評価試験」の項は、最新の電子添文をご参照ください。

臨床成績

1 臨床試験の全体像

10) 承認時評価資料 (CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要)、11) 承認時評価資料 (CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ)

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ました。

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の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ました。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ました。3剤併用投与試験(ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸)は、ProLon1からの被験者群及び新規被験者群から構成されました。これらの被験者をまとめて09-06-0298試験の第1群としました。

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ました。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ました。これらの新規の未治療被験者を第2群(ProLon2)としました(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(survival analysis)を実施しました。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す。

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



2 臨床データパッケージの概要

10) 承認時評価資料 (CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要)

国内臨床試験は実施していません。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(表中、LNF)の有効性と安全性について、海外で実施された2つの第II相試験の4つのパートで評価しました。

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与方法	被験者数
第II相試験07-01-0007試験 (ProLon1)	HGPS及びプロセシング不全性のPL患者を対象に、LNF115 mg/m ² (約4カ月間)及び150 mg/m ² の治療効果を評価する。	非盲検、単群、単施設試験	LNF115 mg/m ² BIDを約4カ月間経口投与し、忍容性が認められた場合は150 mg/m ² BIDに増量(カプセルのまま又はカプセルの内容物を液体に懸濁)	投与:28例
第II相試験 09-06-0298 試験	第1群 3剤併用投与 (ProLon1 からの被験者 及び新規未治 療患者)	非盲検、単群、 単施設試験	LNF150 mg/m ² BID経口投与、10kg未満の被験者にはプラバスタチン5 mgQDを経口投与、10 kg以上の被験者には10 mgQDを経口投与、ゾレドロン酸を30分かけてIV投与(ベースライン時、投与6、12及び18カ月時及び投与完了時)	投与:47例 (07-01-0007試験から26例、未治療被験者21例)
	第1群 3剤併用後 単剤継続投与	非盲検、単群、 単施設試験	LNF150 mg/m ² をBID経口投与	投与:36例 プラバスタチンとゾレドロン酸との3剤併用投与を中止した後、第1群の被験者36例をLNF単剤継続投与に組み入れた(07-01-0007試験から継続した26例中18例、薬物治療歴のない新規に3剤併用投与された21例中18例)。
	第2群 (未治療被験者 への単剤投与、 ProLon2)	非盲検、単群、 単施設試験	LNF150 mg/m ² をBID経口投与	投与:35例
観察コホート生存試験	ProLon1及びProLon2の試験対象集団の併合解析において、HGPS患者におけるLNF単剤投与と生存期間延長との関連性を評価する。	HGPS患者におけるLNF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		

BID = 1日2回
QD = 1日1回

一部承認外の成績が含まれますが、承認時評価資料のためご紹介します。

3 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)

10) 承認時評価資料 (CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要)、11) 承認時評価資料 (CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ)

● 07-01-0007 試験概要

目的	<p><主要目的></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p><副次目的></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 ・HGPS患者でのロナファルニブの薬物動態 (PK) を評価する。 ・末梢血白血球 (PBL) 内のHDJ-2ファルネシル化阻害作用を測定する。 ・PBLから単離した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の変化量を測定する。 ・レプチン値、グルコース利用率、骨密度やX線所見による骨格異常、関節の拘縮と機能、難聴、歯の異常、毛髪密度などの皮膚変化、カロリー分析とエネルギー消費による栄養、二重X線吸収法を用いた走査 (DXAスキャン) による体組成分析、及び心肺機能の各変化を評価する。
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
診断及び主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝学的診断: <i>LMNA</i>にG608G変異を有することが確認された患者 ・早老症の臨床症状を示すが、<i>LMNA</i>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) ・約4カ月に1回、適切な治験実施と検査のためポストンへ行く意思と能力がある患者 ・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
方法	<p>開始用量115 mg/m²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150 mg/m²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> <p style="text-align: right;">投与終了</p> <p style="text-align: center;"> ロナファルニブ 115 mg/m² 1日2回、4カ月時に忍容性を示した患者は 150 mg/m² 1日2回に増量 </p> <p>投与開始 4カ月 24~30カ月</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"> ・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 <p><副次評価項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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>解析計画</p>	<p>有効性 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。</p> <p>＜主要評価項目＞ 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($\alpha=0.05$)を行った。</p> <p>＜副次評価項目＞ 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学的有意性を検定した。</p> <p>安全性 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。</p> <p>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>Limitation⁵⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 ・ 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。 ・ 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。

- 開発の経緯
- 製品特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

● 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 ^a	n (%)	7 (26.9)	1 (100)	1 (100)	9 (32.1)
身長年齢 (歳) ^b	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 ²) ^c	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 ^d	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 ^d	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

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)²

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)

10) 承認時評価資料 (CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要)、11) 承認時評価資料 (CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ)

● 09-06-0298 試験概要

目的	<p><主要目的></p> <ul style="list-style-type: none"> HGPS 患者及びプロセシング不全性の 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。 <p><副次目的></p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 HGPS 患者及びプロセシング不全性の 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)。 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、HP1α など、研究に基づく有効性ポテンシャルマーカーの変化量を測定する。 レプチン値、グルコース利用率、骨密度や X 線所見による骨格異常、関節の拘縮と機能、成長、難聴、歯の異常、毛髪密度などの皮膚変化、カロリー分析とエネルギー消費による栄養、二重 X 線吸収法を用いた走査 (DXA スキャン) による体組成分析、及び心肺機能の各変化を評価する。
試験デザイン	非盲検、単群
対象	<p>HGPS 及びプロセシング不全性の PL 患者</p> <p><第 1 群 (3 剤併用投与)></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><第 1 群 (ロナファルニブ単剤継続投与)></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><第 2 群 (ProLon2: ロナファルニブ単剤投与)></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.14 の図参照</p>
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝学的診断: LMNA に変異を有することが確認された患者又は ZMPSTE24 の変異を有する患者 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 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"> ▶ 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 ▶ 第 2 群: 治験開始時、投与開始後 24～36 カ月時 <p>など</p>

<p style="text-align: center;">方 法</p>	<p><第1群(3剤併用投与)></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ロナファルニブ：150 mg/m²、1日2回で投与を開始し、約12時間間隔で食事とともに経口投与した。用量は150、115、90又は70 mg/m²とし、投与中に治験薬と関連のあるグレード3又は4の重大な毒性を示し、投与中断又は対症療法が奏効しない被験者は1段階減量した。 ・プラバスタチン：体重10 kg未満の被験者は5 mg/日、10 kg超の被験者は10 mg/日を経口投与した。 ・ゾレドロン酸：ベースライン時に0.0125 mg/kg、投与開始後6、12、18カ月時、投与終了時に0.05 mg/kgで、30分かけて点滴静注した。 <p><第1群(ロナファルニブ単剤継続投与)> ロナファルニブを150 mg/m²、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)> ロナファルニブを150 mg/m²、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 style="text-align: center;">評 価 項 目</p>	<p>有効性評価項目</p> <p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><副次評価項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 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 10. 心電図データの変化 11. 磁気共鳴画像/磁気共鳴血管造影画像データの変化 <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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

<p>解析計画</p>	<p>有効性 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><主要評価項目> 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（$\alpha=0.05$）を行った。</p> <p><副次評価項目> 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学的有意性を検定した。</p> <p>安全性 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。</p> <p>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>Limitation¹²⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 ・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。

【電子添文（抜粋）】

<p>【ロナファルニブ】</p> <p>4. 効能又は効果 ハッチソン・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</p> <p>6. 用法及び用量 通常、ロナファルニブとして開始用量115 mg/m²（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 mg/m²（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。</p> <p>【プラバスタチン】</p> <p>4. 効能又は効果 ○ 高脂血症 ○ 家族性高コレステロール血症</p> <p>6. 用法及び用量 通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10 mgを1回または2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20 mgまで増量できる。</p> <p>【ゾレドロン酸】</p> <p>4. 効能又は効果 ○ 悪性腫瘍による高カルシウム血症 ○ 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変</p> <p>6. 用法及び用量 <悪性腫瘍による高カルシウム血症> 通常、成人には1ボトル（ゾレドロン酸として4 mg）を15分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔をおくこと。 <多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変> 通常、成人には1ボトル（ゾレドロン酸として4 mg）を15分以上かけて3～4週間間隔で点滴静脈内投与する。</p>
--

- 開発の経緯
- 製品特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
- 包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

● 09-06-0298 試験患者背景

(第1群(3剤併用投与))(ITT/安全性解析対象集団)

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 ^a	n(%)	16(42.1)	2(40.0)	1(25.0)	19(40.4)
身長年齢(歳) ^b	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) ^c	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 ²) ^d	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 ^e	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 ^e	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)²

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

〔第1群（ロナファルニブ単剤継続投与）（ITT／安全性解析対象集団）〕

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 ^a	n(%)	14(46.7)	0	1(33.3)	15(41.7)
身長年齢(歳) ^b	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) ^c	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 ²) ^d	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 ^e	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 ^e	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)²

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

〔第2群 (ProLon2：ロナファルニブ単剤投与)〕 (ITT / 安全性解析対象集団)

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 ^a	n (%)	25 (73.5)	0	0	25 (71.4)
身長年齢 (歳) ^b	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) ^c	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 ²) ^d	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 ^e	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 ^e	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)²

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 海外第Ⅱ相臨床試験（観察コホート生存試験）

11) 承認時評価資料（CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ）

● 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>＜主要目的＞ ProLon1とProLon2の被験者集団を併合解析し、ロナファルニブ単剤投与とHGPS患者の生存期間延長との関連性を評価する。</p> <p>＜副次目的＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ProLon1とProLon2の被験者集団を併合解析し、ロナファルニブ単剤投与と全死因死亡率低下との関連性を評価する。 ・ ProLon1とProLon2の被験者集団を併合解析し、ロナファルニブ単剤投与と患者-時間で調整した全死因死亡の相対リスク減少との関連性を評価する。
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>＜治療コホート＞ 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>＜未治療コホート＞ プロジェクト研究財団（PRF）の国際プロジェクトア疾患登録システムを用いて、薬物治療歴のない196例を未治療コホートとした。発表された科学論文やニュース記事、一般公開データベースなどを用いて、対象患者と関連するデータを特定した。最小限の組入れ基準は、臨床専門医が確定したHGPS表現型と、生存年齢又は死亡した年齢に関する情報とし、追加データとして性別、大陸（居住地域）、死因、遺伝子型（入手可能な場合）などを収集し、出生年は1976～2015年とした。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>＜主要評価項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ データカットオフ日*までの死亡までの時間（生存期間） <p>＜副次評価項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ データカットオフ日*までの全死亡率 ・ データカットオフ日*までの患者-時間で調整した全死亡の相対リスク <p>* データカットオフ日： 2019年6月1日：解析計画書に基づく解析に使用 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>＜主要解析データセット＞ 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ア疾患登録システムにプールされたロナファルニブ未治療173例の中から、同時期に出生（1991年以降に出生）したが臨床試験に組み入れられなかったHGPS患者計81例とした。CITT1_2はProLon1とProLon2の併合データに関する主要解析に用いた。</p>
解析計画	<p>有効性</p> <p>＜主要解析＞ 治療コホートとマッチングさせた未治療コホートのKaplan-Meier生存時間曲線（生存＝「解析に適格な死亡がない」と定義）は、追跡最長期間（ロナファルニブ投与開始時の年齢から3年後まで）を表示し95%信頼区間（95% CI）を算出した。コホート間比較は、性別と大陸（居住地域）で層別化したLog-rank検定を用いた。これらの解析でのマッチングペアの追跡期間は、治療例のロナファルニブ投与開始時の年齢から開始し、各症例の最長追跡年齢（又は日付）（ロナファルニブ投与開始時の年齢から3年後まで）で終了した。この解析では、全ての死因による死亡を最後に判明した年齢で打ち切る方法も用いた。</p> <p>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。</p>

<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

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 ^a (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 ^b	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

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

一部承認外の成績が含まれますが、承認時評価資料のためご紹介します。

4 有効性

1 生存期間（観察コホート生存試験）（外国人データ）

● 治療例の内訳

11) 承認時評価資料（CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ）、13) 承認時評価資料（CTD 2.5 臨床に関する概括評価）

ProLon1 組み入れの 27 例と ProLon2 組み入れの 35 例、合計 62 例の HGPS 患者を対象としました。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・継続しました。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 例は継続中でした。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%）でした。

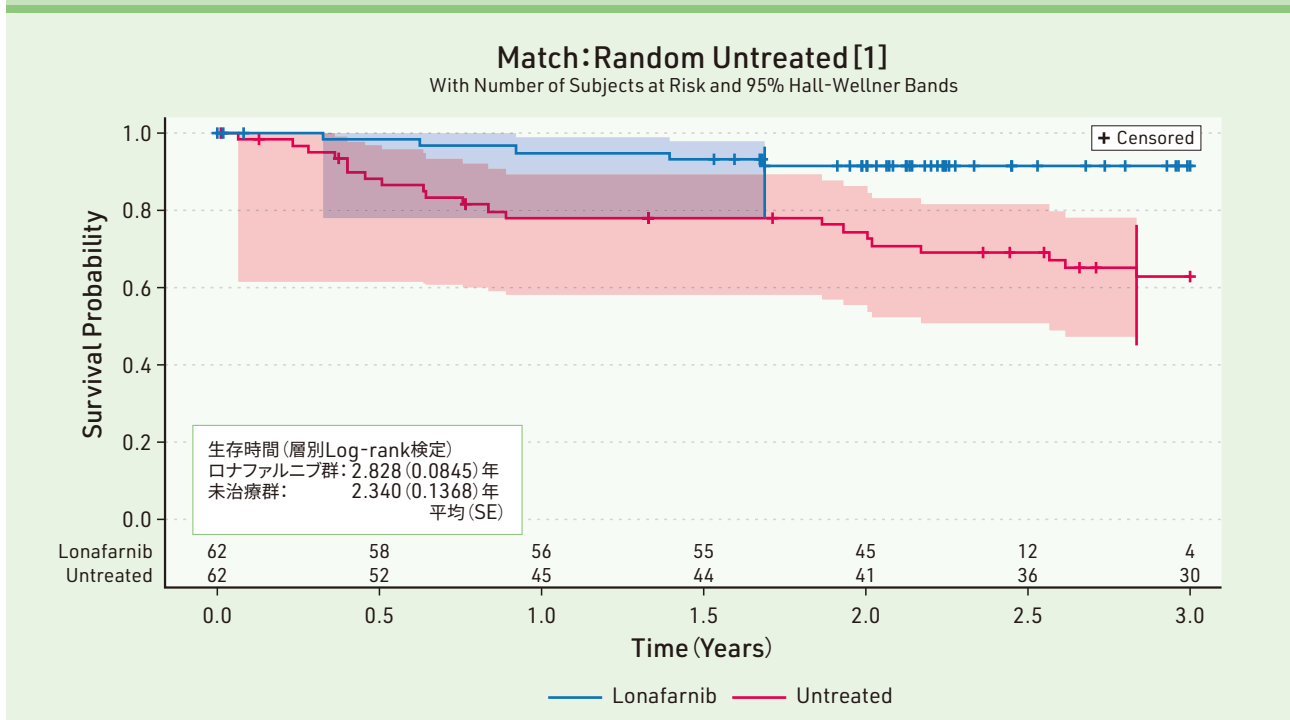
● 生存期間解析結果

<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 年延長しました（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 年でした（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)

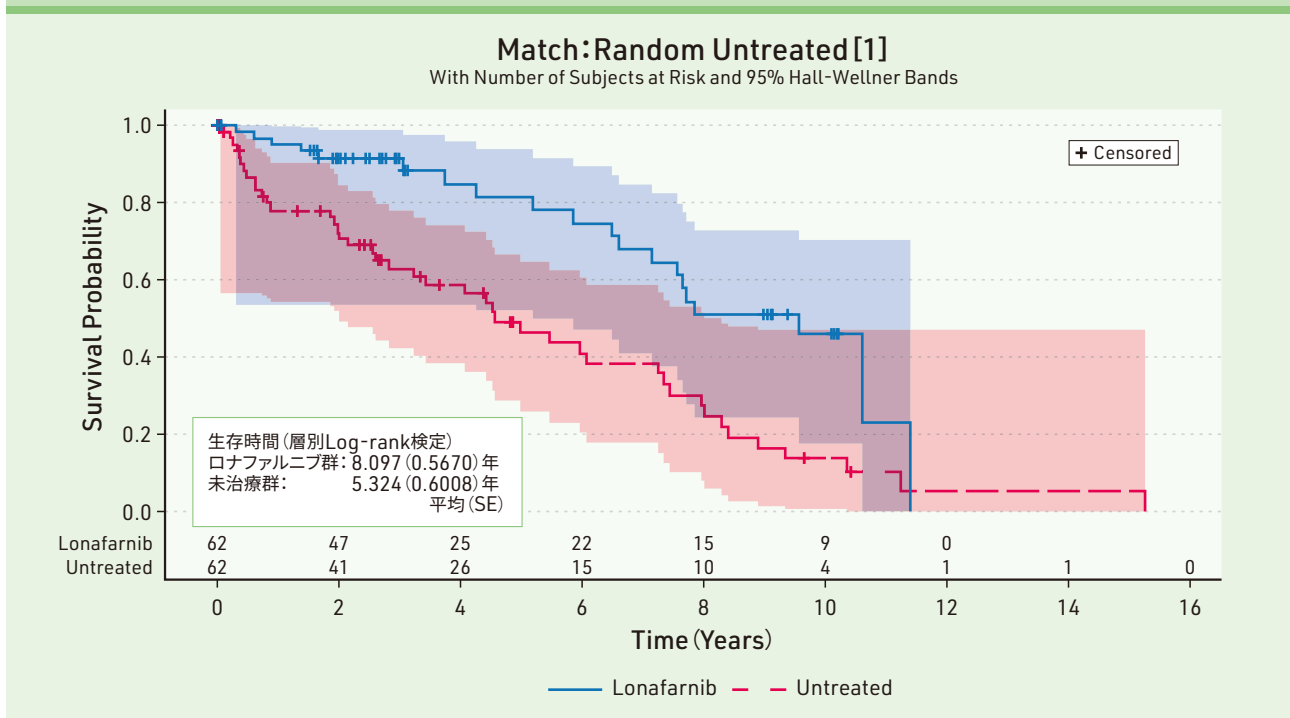


N = 被験者数

[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 (2019年6月1日) に打ち切り、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。

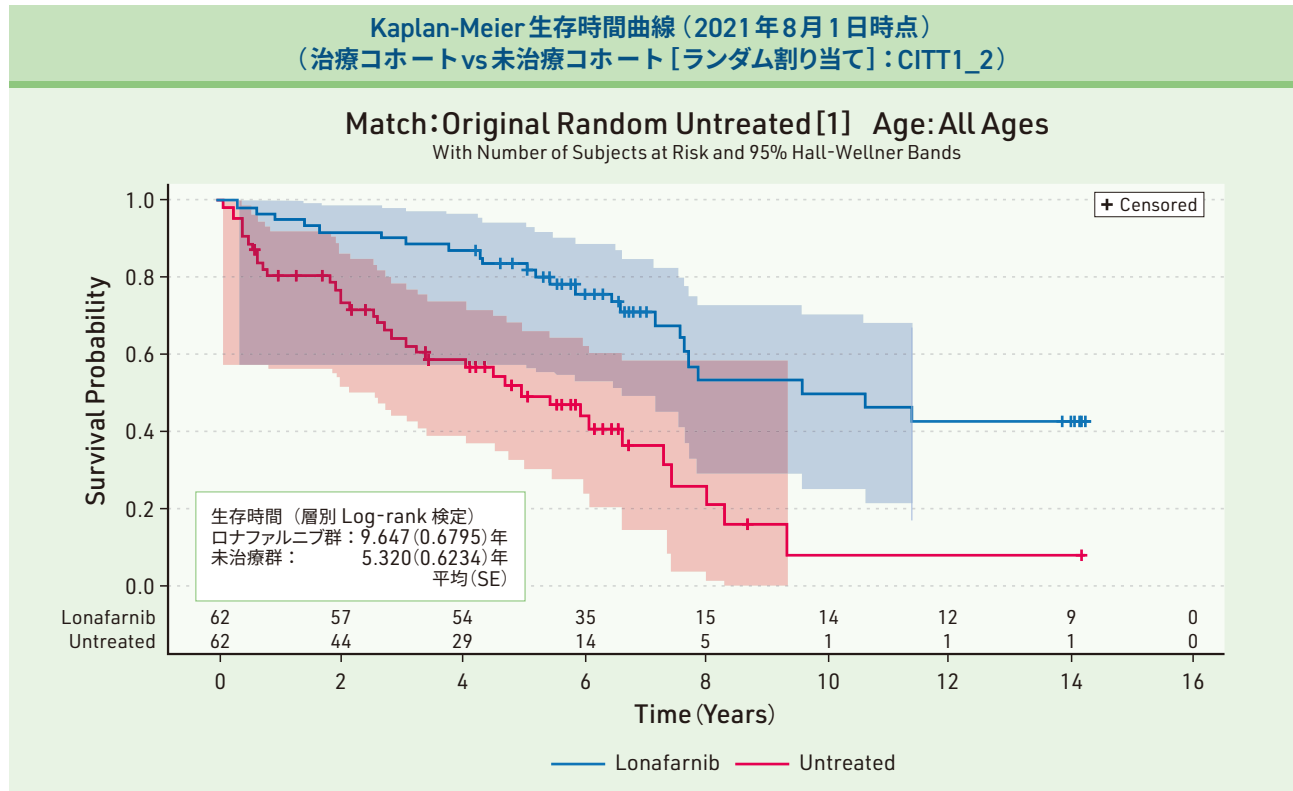
投与群の最終追跡調査日を選択する (3剤併用投与又は単剤継続投与に含まれる日付を含む)。

【追加情報】

【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年延長しました（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ました。

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）でした。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）でした。



[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。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>

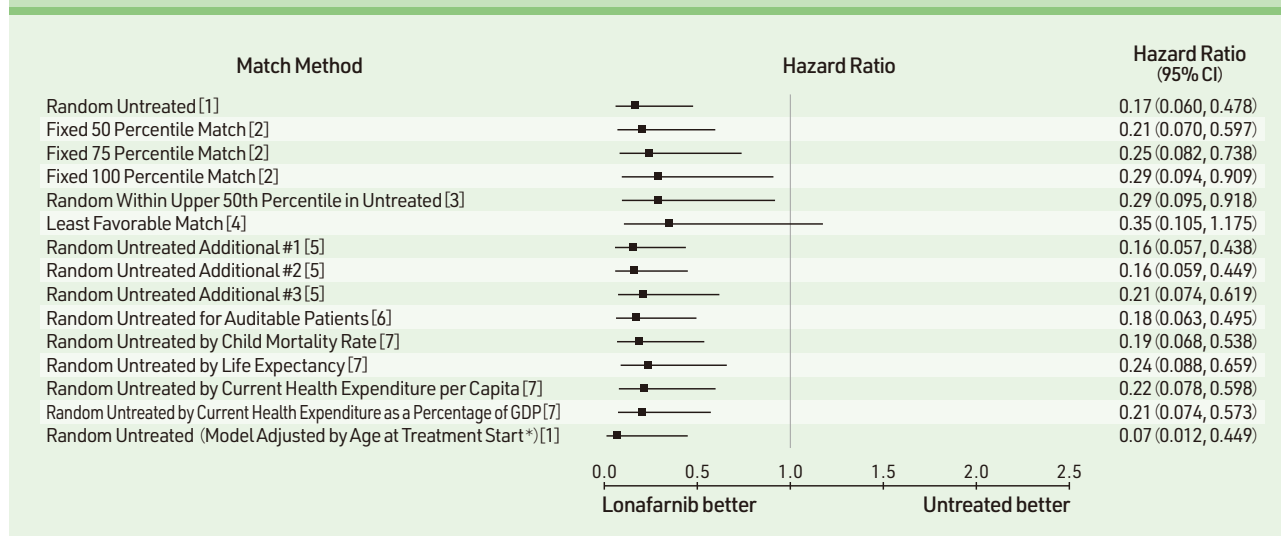
Cox 比例ハザードモデルを用いて、各マッチング法について投与被験者と未治療対照の生存期間 HR を解析しました。用いたマッチング法は以下の通りです。

- [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。
- [2] 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べ、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べ、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) でした。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ました。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ました。

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) でした。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ました。

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)

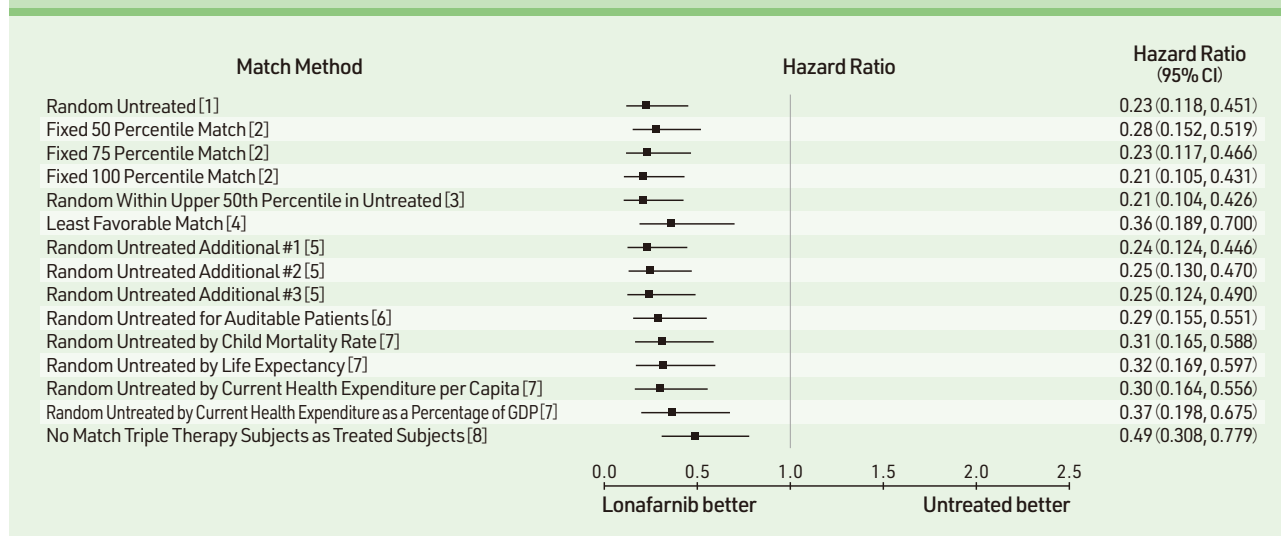


CI = 信頼区間、GDP = 国内総生産、N= 被験者数

[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)。

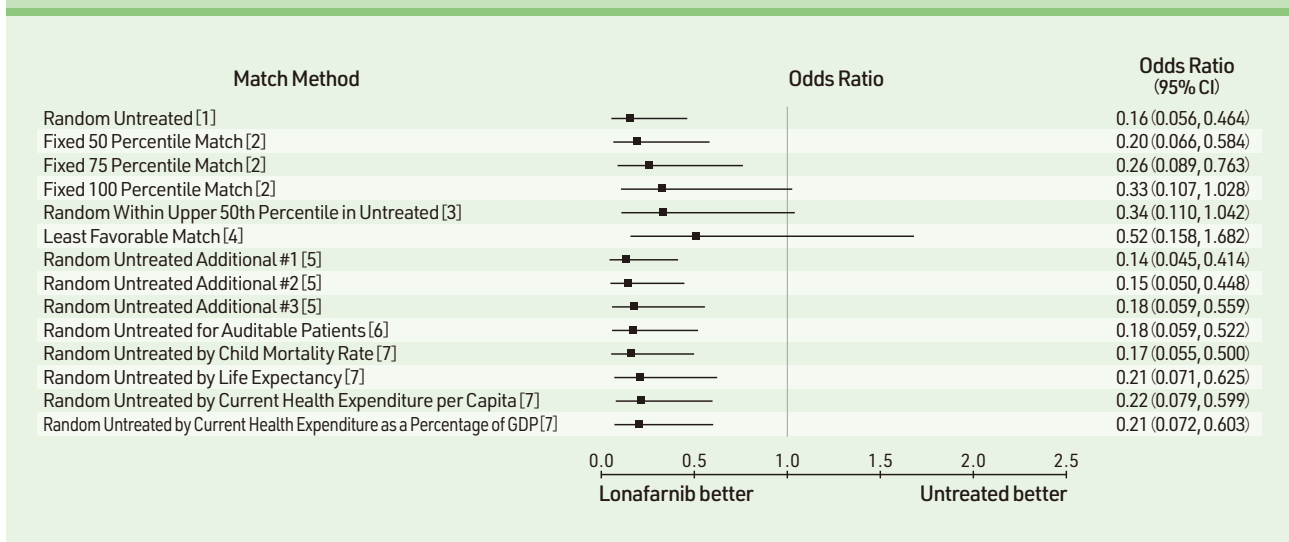
<全死亡率及び全死亡の相対リスク>

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ました。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) の左側に位置しました。主要なマッチング法 [1] では、ORは0.16 (95%CI:0.056, 0.464) でした。

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ました。

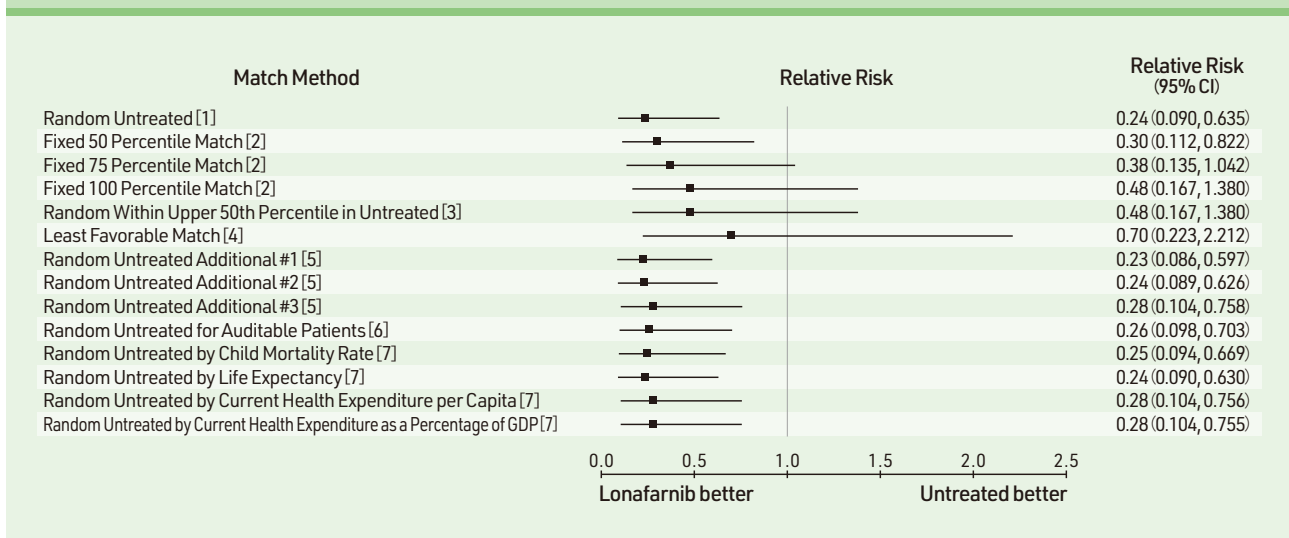
同様に、死亡率の相対リスク (RR) の点推定値はロナファルニブを支持する結果となり、全てのマッチング法について基準線 (RR=1.0) の左側に位置しました。主要なマッチング法 [1] では、RRは0.24 (95%CI: 0.090, 0.635) でした。

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。

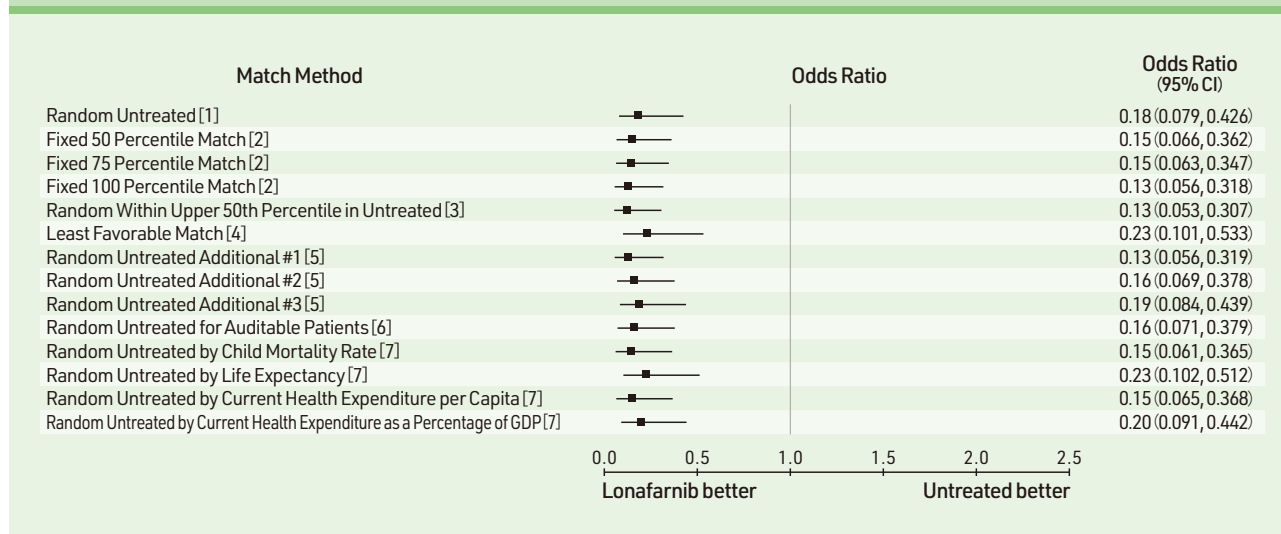
患者-時間で調整した死亡率のRR及び95%CIのフォレストプロット
(3年時点で打ち切り) - 主要解析対象集団 (N=143)



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。

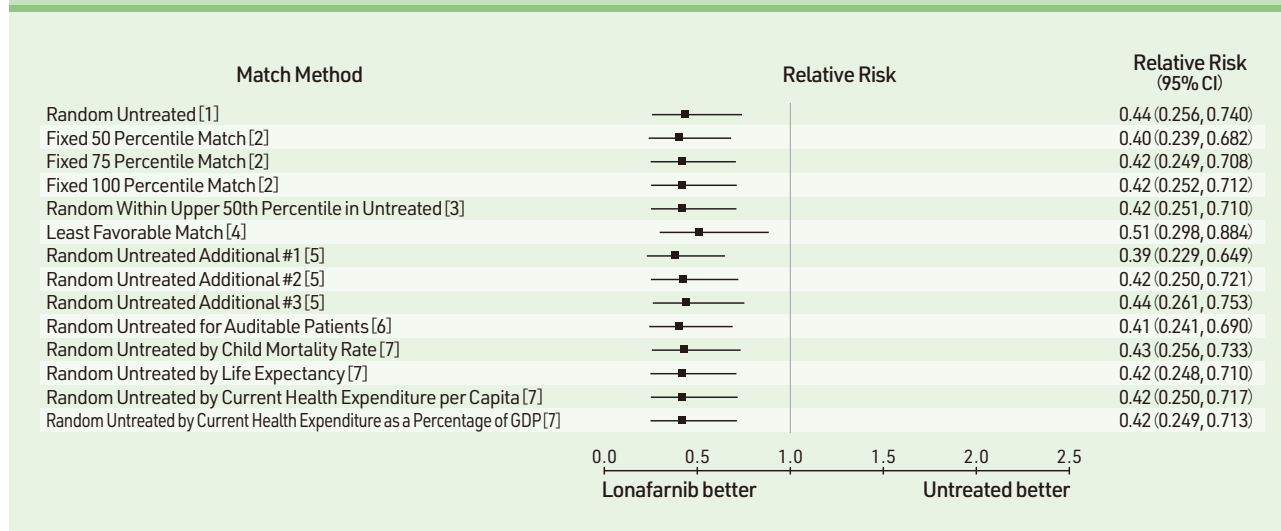
最終追跡調査時点（2019年6月1日）で打ち切りとしてデータを解析した場合、死亡率OR及びRRは、ロナファルニブコホートに対して最もバイアスが大きき方法も含め、全てのマッチング法に関して統計学的有意性が認められました。CMH検定を用いて解析した結果、死亡率のORの点推定値は、全てのマッチング法で基準線（OR = 1.0）の左側に位置しました。主要なマッチング法 [1] によるORは0.18 (95%CI : 0.079, 0.426) で、いずれのマッチング法でも未治療コホートと比べて治療コホートで良好な結果が認められました。これらの結果は、主要解析の結果と一致しました。患者-時間で調整した死亡率のRRの点推定値は、全てのマッチング法で基準線（RR = 1.0）の左側に位置しました。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ました。

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）。

【電子添文（抜粋）】

【ロナファルニブ】

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

6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量 115 mg/m² (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 mg/m² (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 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)

11) 承認時評価資料 (CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ)、13) 承認時評価資料 (CTD 2.5 臨床に関する概括評価)

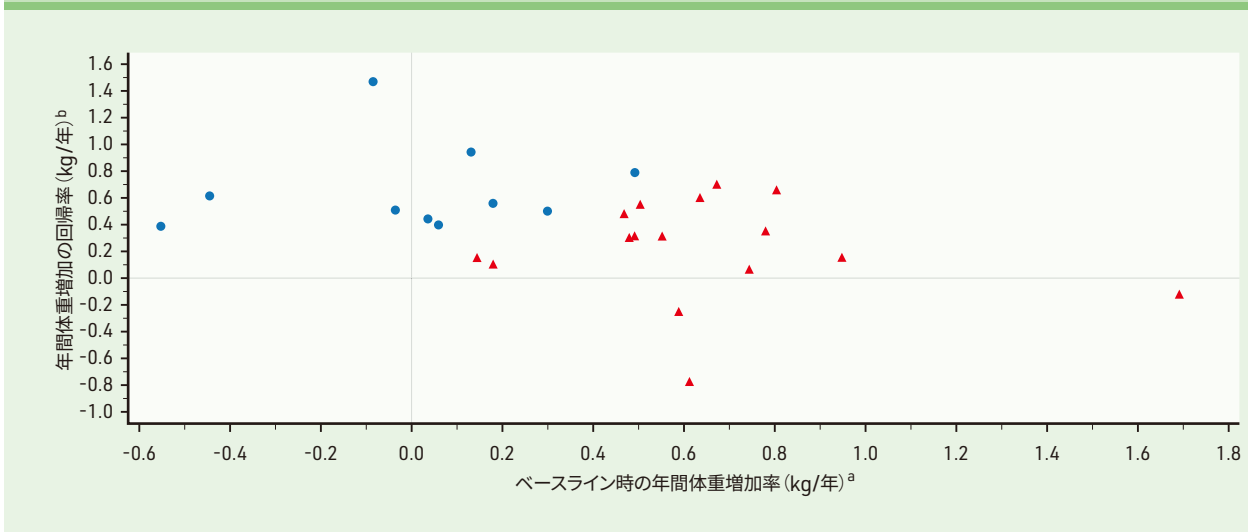
● [主要評価項目] ベースライン時の年間体重増加率に対する50%以上の増加*の達成

*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、治験期間中の体重増加率は被験者別の最小二乗回帰の傾きで推定した。

<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した($p < 0.0001$ 、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%以上減少しました。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: ベースライン時の体重増加率は、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 ^a	(21.5, 59.4)	(40.6, 78.5)	
	90% CI ^a	(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) ^b	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 ^c	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 × 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、統計学的に有意でした($p < 0.0001$ 、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%以上減少しました。

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)でした。

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、統計学的に有意でした($p = 0.0002$ 、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%以上減少しました。

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)でした。

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した($p < 0.0001$ 、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%以上減少しました。

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)でした。

● [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ました。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 $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0013$ 、 $p = 0.0016$ でした(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ました(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)。

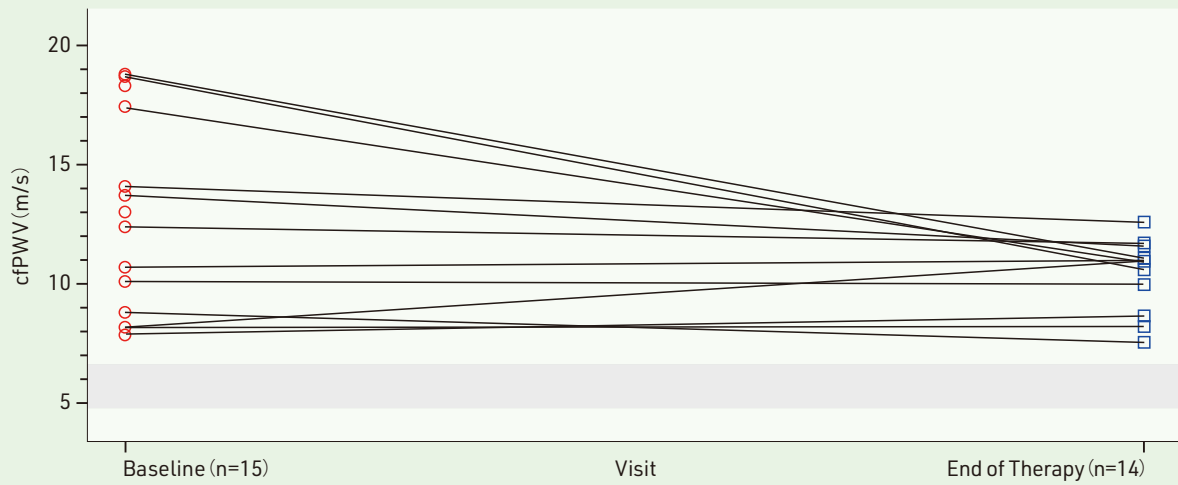
補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 (cfPWV)

cfPWVの変化を、Wilcoxon符号順位検定にて解析しました。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ました(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ませんでした(各中央値にて-1.95%、 $p = 0.9781$ 、及び-6.25%、 $p = 0.2679$ 、名目上のp値)。

各結果を次頁に示します。

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)

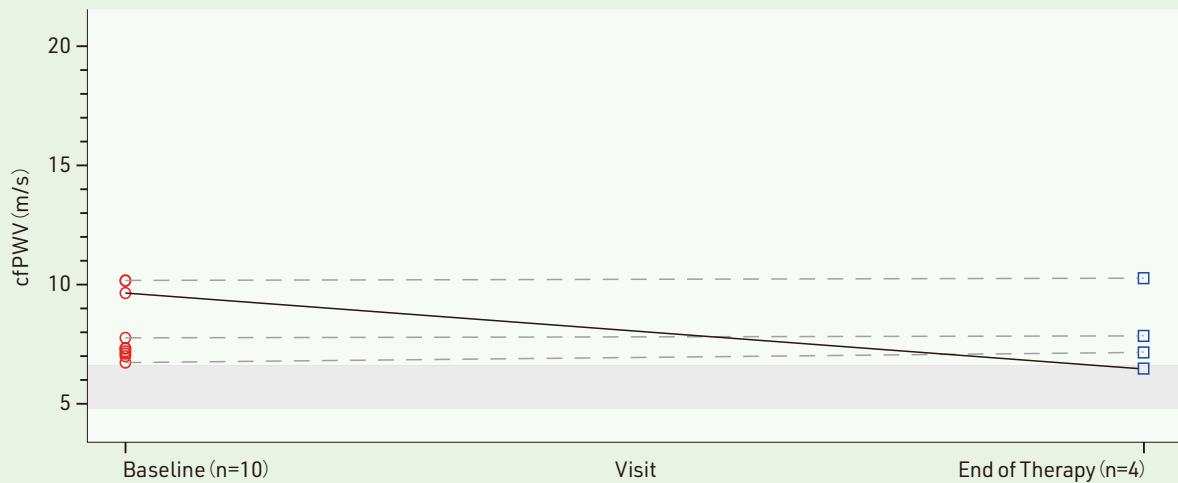


ITT = Intent-to-Treat、cfPWV = 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度、n = 被験者数

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(4.8~6.6 m/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(4.8~6.6 m/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)

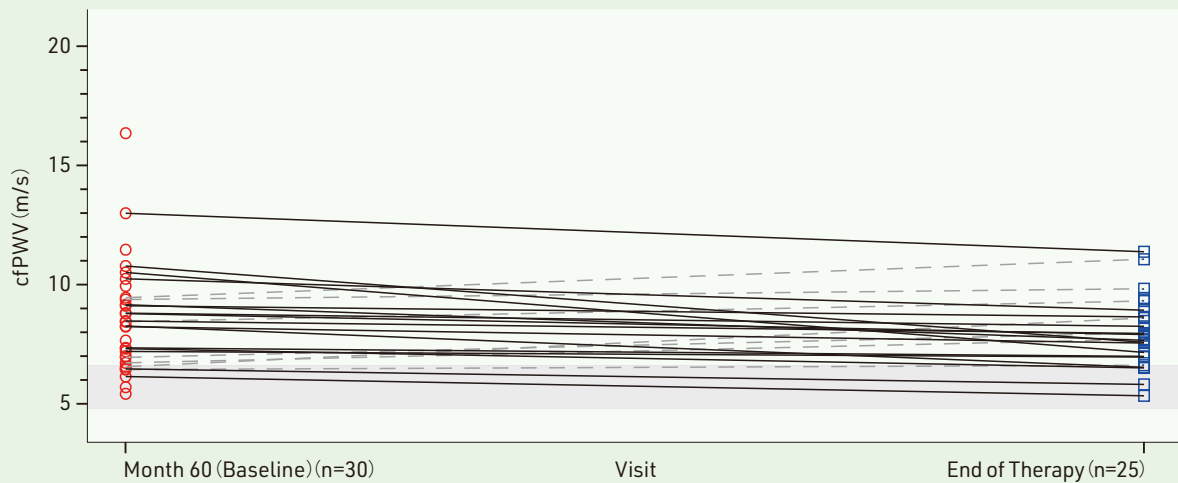


ITT = Intent-to-Treat、cfPWV = 補正頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度、n = 被験者数

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(4.8～6.6 m/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(4.8～6.6 m/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。

【電子添文（抜粋）】

【ロナファルニブ】

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

6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量115 mg/m² (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 mg/m² (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。

【プラバスタチン】

4. 効能又は効果

- 高脂血症
- 家族性高コレステロール血症

6. 用法及び用量

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10 mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20 mgまで増量できる。

【ゾレドロン酸】

4. 効能又は効果

- 悪性腫瘍による高カルシウム血症
- 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

6. 用法及び用量

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

通常、成人には1ボトル (ゾレドロン酸として4 mg) を15分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔をおくこと。

<多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変>

通常、成人には1ボトル (ゾレドロン酸として4 mg) を15分以上かけて3～4週間間隔で点滴静脈内投与する。

一部承認外の成績が含まれますが、承認時評価資料のためご紹介します。

5 安全性

07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験における主な有害事象は以下の通りでした。

試験名		治験薬と関連のある有害事象例数 (%)	治験薬と関連のある主な有害事象
07-01-0007試験		28例/28例 (100%)	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%)
09-06-0298試験	第1群 (3剤併用投与)	45例/47例 (95.7%)	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%)、発熱 (25.5%)
	第1群 (ロナファルニブ 単剤継続投与)	16例/36例 (44.4%)	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%)
	第2群 (ロナファルニブ 単剤投与)	33例/35例 (94.3%)	嘔吐 (91.4%)、下痢 (68.6%)、食欲減退 (45.7%)、悪心 (34.3%)、体重減少 (25.7%)

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

1 07-01-0007 試験 (外国人データ)

11) 承認時評価資料 (CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ)

● 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%)に発現しました。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%)に発現しました。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ました。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%)に発現しました。投与中止に至ったTEAEの発現はありませんでしたが、1例(3.6%)が死亡に至ったTEAEを発現しました。

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ませんでした。

● 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%)でした。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ました。

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が発現しました。全ての治験薬と関連のあるTEAEは投与開始後4カ月以内に発現しましたが、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は投与16～20カ月に発現しました。

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) ^a	4 - < 8 カ月 (N=27) ^a	8 - < 12 カ月 (N=27) ^a	12 - < 16 カ月 (N=27) ^a	16 - < 20 カ月 (N=27) ^a	20 - 最終 カ月 (N=27) ^a	0 - 最終 カ月 (N=28) ^a
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

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

<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例が死亡しました。当該1例はロナファルニブを計121日間投与されました。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ました。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ます¹⁴⁾。

重篤な有害事象は12例(42.9%)に18件発現しました。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ました。なお、プロセシング不全性のPL患者(1例)では、重篤な有害事象は発現しませんでした。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は5例(17.9%)に6件発現しました。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患者のみに発現しました。

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ました。

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

2 09-06-0298 試験（外国人データ）

11) 承認時評価資料 (CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ)

● 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%）に発現しました。グレード3以上のTEAEは13例（37.1%）に発現しました。また、重篤な有害事象は12例（34.3%）に発現しましたが、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現は認められませんでした。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%）に発現しました。

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%）に発現しました。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ありませんでした。プロセシング不全性のPL患者（4例）では死亡は認められませんでした。

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%）に発現しました。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ました。プロセシング不全性のPL患者3例では死亡は認められませんでした。1例が治験終了から2.5年後に死亡しました。

● 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%) でした。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ました。

治験薬投与中に高頻度（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) ^a	4 - < 8 カ月 (N=35) ^a	8 - < 12 カ月 (N=34) ^a	12 - < 16 カ月 (N=33) ^a	16 - < 20 カ月 (N=33) ^a	20 - 最終 カ月 (N=32) ^a	0 - 最終 カ月 (N=35) ^a
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ました。

死亡例のうち、治験薬との関連ありと判定されたTEAEはありませんでした。

重篤な有害事象は12例 (34.3%) に16件発現しましたが、治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象はありませんでした。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例でした。

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) に発現しました。

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)	プロセッシング 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発現例数	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剤併用投与群、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剤併用投与群、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ました。

< 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が発現しました。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%）でした。

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が発現しました。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%）でした。

< 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ました。

死亡例のうち、治験薬との関連ありと判定されたTEAEはありませんでした。

重篤な有害事象は、20例（42.6%）に33件発現しましたが、治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象はありませんでした。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%）などでした。

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）でした。

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、NOS死亡 各3例）が治験期間中に死亡しました。重篤な有害事象は、15例（41.7%）に30件発現しました。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%）含まれていました。

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ありませんでした。

治験薬の減量や投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

【電子添文（抜粋）】

【ロナファルニブ】

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

6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量115 mg/m²（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 mg/m²（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。

【プラバスタチン】

4. 効能又は効果

- 高脂血症
- 家族性高コレステロール血症

6. 用法及び用量

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10 mgを1回または2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20 mgまで増量できる。

【ゾレドロン酸】

4. 効能又は効果

- 悪性腫瘍による高カルシウム血症
- 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

6. 用法及び用量

< 悪性腫瘍による高カルシウム血症 >

通常、成人には1ボトル（ゾレドロン酸として4 mg）を15分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔をおくこと。

< 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 >

通常、成人には1ボトル（ゾレドロン酸として4 mg）を15分以上かけて3～4週間間隔で点滴静脈内投与する。

紹介した症例は臨床症例の一部を示したもので、全ての症例が同様な結果を示すものではありません。

6 日本人データ

11) 承認時評価資料 (CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ)、13) 承認時評価資料 (CTD 2.5 臨床に関する概括評価)

事前には計画されていませんでしたが、承認時評価資料のため、日本人データを紹介します。

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証しました。

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

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、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、エビナスチン	カルシウム、ビタミンD ₃ 、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	60 mg BID (112日間) 80 mg BID (252日間) 75 mg BID (444日間)	50 mg+75 mg (1076日間)
	3剤併用	75 mg BID (547日間) 75 mg+100 mg (803日間) 50 mg+100 mg (164日間) 75 mg+100 mg (311日間)	75 mg BID (1285日間) 75 mg+100 mg (522日間)
	単剤継続投与(3剤併用後)	100 mg BID (1106日間)	100 mg BID (1104日間)

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

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 (続き)

		#1	#2	#3
体重及びcfPWVの変化	単剤投与	9.82 kg→10.44 kg (104週) 8.2 m/sec→7.3 m/sec (104週)		8.3 kg→9.1 kg (24~36カ月) 7.2 m/sec→6.7 m/sec (24~36カ月)
	3剤併用	13.1 kg (60カ月) 7.0 m/sec (60カ月)	9.07 kg→13.37 kg (60カ月) 7.2 m/sec→6.4 m/sec (60カ月)	
	単剤継続投与 (3剤併用後)	11.94 kg (84~90カ月) 5.3 m/sec (84~90カ月)	15.13 kg (84~90カ月) 5.8 m/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

【電子添文 (抜粋)】

〔ロナファルニブ〕

4. 効能又は効果

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群及びプロセッシング不全性のプロジェクト・ラミノパチー

6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量115 mg/m²(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 mg/m²(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。

薬物動態

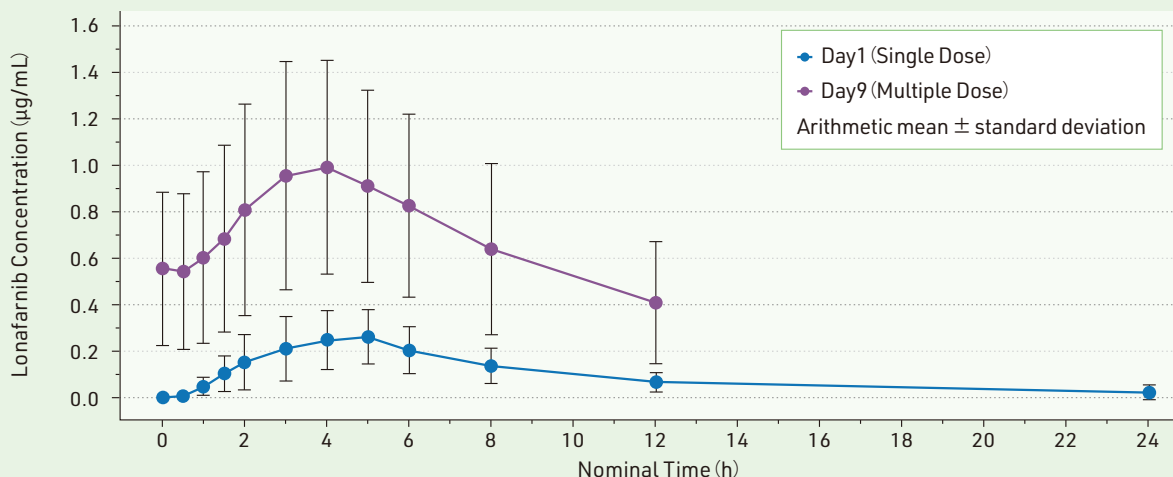
15) 承認時評価資料 (CTD 2.7.2 臨床薬理の概要)、16) 承認時評価資料 (CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文)

1 吸収

1 健康成人 (EIG-LNF-021 試験) (外国人データ)

健康成人 23 例にロナファルニブ 75 mg を空腹時に単回投与後 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 75 mg を空腹時に 1 日 2 回 6 日間反復投与しました。ロナファルニブの単回投与における C_{max} 0.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は、反復投与では 3.6 倍の 0.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に増加しました。AUC は、単回投与 ($AUC_{0-\infty}$ 、1.91 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) から反復投与 (AUC_{0-12} 、7.65 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) で、4.0 倍の増加が認められました。

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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ^a ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	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) ^b	5.00 [2.18, 24]	3.46 (31.3) ^b	196 (38.6) ^b	39.2 (54.7) ^b
投与開始 9 日目	21	0.96 (44.1)	7.65 (52.5) ^c	4.00 [2, 5.02]	4.96 (30.7) ^c	70.2 (36.9) ^c	9.81 (52.5) ^c

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: $AUC_{0-\infty}$ (投与後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} (投与 0~12 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積)、b: 22 例、c: 19 例

2 HGPS 患者 (07-01-0007 試験 (ProLon1)) (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 115 mg/m² を、4 カ月後に維持用量 150 mg/m² 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します。

評価時点	用量 (mg/m ²)	カプセル		懸濁液	
		C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (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、115 mg/m² 及び 150 mg/m² の用量 (いずれも懸濁液) それぞれにおいて C_{max} は 2.46 µg/mL 及び 4.89 µg/mL、AUC_{0-t} は 12.1 µg·h/mL 及び 26.2 µg·h/mL でした。

3 腎機能障害患者 (EIG-LNF-006 試験) (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30～59 mL/min/1.73 m²) 5例、重度腎機能障害被験者 (eGFRが15～29 mL/min/1.73 m²) 4例に、ロナファルニブ 50 mg とリトナビル 100 mg 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90 mL/min/1.73 m²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)と比較しました。結果を以下に示します。なお、ロナファルニブ単剤投与時のデータは得られていません。

- ・男性のeGFR (mL/min/1.73 m²) = $194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{0.287}$
- ・女性のeGFR (mL/min/1.73 m²) = $194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{0.287} \times 0.739$

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 _{max} (ng/mL)	22.88	445	510	0.8736	0.6442	1.1847
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	55.68	12,300	13,600	0.9075	0.4504	1.8286
AUC _{0-inf} (ng·h/mL) ^a	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

4 肝機能障害患者 (EIG-LNF-003 試験) (外国人データ)

軽度の肝機能障害被験者 (Child Pugh 分類^注グレード A) 9 例、中等度の肝機能障害被験者 (Child Pugh 分類^注グレード B) 7 例に、ロナファルニブ 50 mg とリトナビル 100 mg 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) と比較しました。結果を以下に示します。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ません。

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) ^a	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 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) ^a	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。

5 食事の影響（健康成人、EIG-LNF-017試験）（外国人データ）

健康成人 15 例にロナファルニブ 75 mg を単回投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のロナファルニブの C_{max} 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] でした。

また、健康成人にロナファルニブのカプセル内容物 75 mg を単回投与したとき、服用補助食品を使用したときのロナファルニブの薬物動態への影響を評価した結果を以下に示します。

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_{max}	AUC _{0-inf}
オレンジジュース	15	0.914 [0.774, 1.078]	0.921 [0.788, 1.077] ^a
アップルソース	15	1.159 [0.996, 1.348]	1.182 [0.992, 1.407] ^b
潰したバナナ	16	0.893 [0.763, 1.045]	0.934 [0.795, 1.097]
ヨーグルト	16	1.040 [0.948, 1.142]	1.120 [0.997, 1.259]
オートミール	14	1.116 [0.988, 1.261]	1.165 [0.993, 1.366]
ピーナッツバター	14	0.977 [0.776, 1.229]	1.166 [0.906, 1.499] ^b
Cream of Wheat	14	1.066 [0.954, 1.192]	1.090 [0.960, 1.237]

a: 14 例、b: 13 例

2 分布

ロナファルニブ 0.5～40.0 µg/mLの濃度におけるヒト血漿タンパク結合率は99%以上でした (*in vitro*、SN98139試験)。

3 代謝

ロナファルニブは主にCYP3Aによって代謝されます (*in vitro*、15EIGEP1試験)。健康成人に[¹⁴C]-ロナファルニブ 104 mg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%でした (P00260試験、外国人データ)。

また、ロナファルニブは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ります (*in vitro*)。

4 排泄

健康成人に[¹⁴C]-ロナファルニブ 104 mg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) %でした (P00260試験、外国人データ)。

ロナファルニブはP-gpの基質です (*in vitro*、14EIGEP1試験)。また、ロナファルニブは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ります (*in vitro*、14EIGEP1試験、CYP1838R2試験、CYP1838R1試験)。

非絶食下のSD授乳ラット (雌 n=3) に[¹⁴C]-ロナファルニブ 30 mg/kgを単回経口投与し、乳汁移行性を評価しました (SN00499試験)。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ました。

5 薬物相互作用

1 *In vitro* 薬物相互作用

試験番号	試験の種類	結果	<i>In vivo</i> での薬物代謝酵素の誘導/阻害及びDDIの可能性
14EIGEP1_Study 3	HLMを使用したロナファルニブによるCYP酵素阻害(可逆的)の可能性評価	HLMにおけるCYPアイソフォームのロナファルニブによる阻害率は、CYP2C19、CYP3A(テストステロンをプローブ基質として使用)及びCYP3A(ミダゾラムをプローブ基質として使用)でそれぞれ50%、57%及び62%であった。HLMにおけるCYP2C8及びCYP2C9のロナファルニブによる阻害率は、それぞれ25%及び28%であった。	阻害活性陽性シグナルは、CYP2C19(直接的、可逆的阻害)及びCYP3A(TDI)が示唆された。
14EIGEP1_Study 4	HLMを使用したロナファルニブによるCYP酵素阻害(可逆的)のK _i	CYP2C19 K _i =7.5 µmol/L CYP3A(ミダゾラム) K _i =2.6 µmol/L CYP3A(テストステロン) K _i =5.5 µmol/L	ロナファルニブは、CYP2C19及びCYP3Aに対して中程度の(可逆的な)阻害活性を有することが示唆された。

試験番号	試験の種類	結果	<i>In vivo</i> での薬物代謝酵素の誘導/阻害及びDDIの可能性
14EIGEP1_Study 5	HLMを使用したロナファルニブによるCYP酵素の時間依存的阻害の可能性評価	CYP3A(ミダゾラム) K_i シフト: 8 $\mu\text{mol/L}$ CYP3A(テストステロン) K_i シフト >32 $\mu\text{mol/L}$ CYP2C19 K_i シフト:0.30 $\mu\text{mol/L}$	ロナファルニブはCYP3A4のTDIである可能性が高く、CYP2C19のTDIである可能性は低いことが示唆された。
14EIGEP1_Study 6	ヒト肝細胞を使用したロナファルニブによるCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A誘導の可能性評価	6.74~20.2 $\mu\text{mol/L}$ の濃度でCYP2B6及びCYP3A4に顕著なドナー間変動が認められた。	ロナファルニブがCYP1A2誘導剤である可能性は低いことが示唆された。
14 EIGEP 1_Study 1 ^a	ロナファルニブが排出トランスポーター (P-gp/BCRP) 及び取り込みトランスポーター (OATP1B1/OATP1B3) の基質である可能性、並びに排出トランスポーター (P-gp/BCRP) 及び取り込みトランスポーター (OATP1B1/OATP1B3及びOAT1/OAT3/OCT2) を阻害する可能性	ロナファルニブ>50%阻害: OATP1B1: IC_{50} =6.69 $\mu\text{mol/L}$ K_i =3.35 $\mu\text{mol/L}$ ^a P-gp: IC_{50} =0.740 $\mu\text{mol/L}$ K_i =0.370 $\mu\text{mol/L}$ ^a BCRP: IC_{50} =1.45 $\mu\text{mol/L}$ K_i =0.725 $\mu\text{mol/L}$ ^a	ロナファルニブはP-gpの弱い基質であるが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3の基質ではないことが示唆された。
CYP1838 R1	トランスポーター発現HEK293細胞を用いてロナファルニブがヒトSLCトランスポーターMATE1及びMATE2-Kの阻害剤であるかを調べる試験	臨床的に意味のある濃度における阻害剤の可能性は低い。 MATE1 K_i =1.91 $\mu\text{mol/L}$ MATE2-K K_i =2.55 $\mu\text{mol/L}$	ロナファルニブがMATE1又はMATE2-Kの阻害を介して臨床でDDIを引き起こす可能性は低いことが示唆された。 臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。
CYP1838 R2A及びCYP1838 R2B	トランスポーター発現HEK293細胞を用いてロナファルニブがヒトSLCトランスポーターOCT1の基質であるかを調べる試験	OCT1の取り込み比:0.9(阻害剤非存在下)及び1.1(阻害剤存在下)	ロナファルニブはOCT1の基質ではないことが示唆された。
	様々な <i>in vitro</i> 試験系を用いて、ロナファルニブがヒトトランスポーターOCT1及びBSEPの阻害剤であるかを調べる試験	OCT1 K_i =0.797 $\mu\text{mol/L}$ BSEP=阻害なし	ロナファルニブはOCT1の阻害剤であり、BSEPの阻害剤ではないことが示唆された。
CYP1838 R3A	HLMを使用してロナファルニブがCYPアイソフォーム1A2、2B6、2C8、2C9及び2D6の可逆的阻害剤及び/又はTDIであるかを調べる試験	CYP2C8: K_i =9.8 $\mu\text{mol/L}$	ロナファルニブは、CYP2C8に対して可逆的な阻害活性を有することが示唆された。ただし、200 mgで確認された飽和可能な吸収レベルを考慮すると、この濃度には達しない。 ロナファルニブはCYPアイソフォーム1A2、2B6、2C8、2C9及び2D6のTDIではないことが示唆された。

a: 本試験実施当時(2015年)の規制ガイダンスに従った。プローブ基質濃度は K_m に等しいと仮定すると、 K_i は $IC_{50}/2$ に等しい。3種類のトランスポーター全てについて*in vivo*確認試験を実施した(EIG-LNF-008試験及びEIG-LNF-009試験)。

BCRP = 乳糖耐性タンパク質、BSEP = 胆汁酸塩排出ポンプ、CYP = シトクロムP450、DDI = 薬物相互作用、HEK = ヒト胎児腎臓、HLM = ヒト肝ミクロソーム、 IC_{50} = 50%阻害濃度、 K_i = 阻害定数、 K_m = ミカエリス・メンテン定数、LNF = ロナファルニブ、MATE = multidrug and toxin extrusion、OAT = 有機アニオントランスポーター、OATP = 有機アニオン輸送ポリペプチド、OCT = 有機カチオントランスポーター、P-gp = 透過性糖タンパク質、SLC = solute carrier、TDI = 時間依存的阻害剤

注: IC_{50} 値は*in vitro*スクリーニングの一部として報告された。CYP酵素及びOATP1B1、P-gp、BCRPトランスポーターについては、 $[S] = K_m$ と仮定すると、 K_i 値は $IC_{50}/2$ に等しかった。MATE及びOCT1トランスポーターについては、 K_i は IC_{50} に等しかった。

2 臨床試験（外国人データ）

（1）他剤がロナファルニブ薬物濃度に与える影響

試験対象薬剤	方法と結果
強力なCYP3A阻害剤 ケトコナゾール*	健康成人16例を対象に、ケトコナゾール1日1回200 mgを5日間投与後に、ロナファルニブ50 mgを単回経口で同時投与すると、ロナファルニブの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ3.7倍及び5.25倍に増加した（P00393試験、外国人データ）。
中程度のCYP3A阻害剤及び CYP2C9阻害剤 フルコナゾール	健康成人23例を対象に、フルコナゾール1日1回200 mgとロナファルニブ75 mgを1日2回5日間投与後に、ロナファルニブの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ約10%及び13%低下した（EIG-LNF-021試験、外国人データ）。
強力なCYP3A4誘導剤 リファンピシン	健康成人18例を対象に、リファンピシン1日1回600 mgを8日間投与後に、ロナファルニブ50 mgをリトナビル100 mgとともに単回経口で同時投与すると、ロナファルニブの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ92%及び約98%低下した（EIG-LNF-007試験、外国人データ）。

* 国内では経口剤は未発売

（2）ロナファルニブが他剤の薬物濃度に与える影響

試験対象薬剤	方法と結果
CYP3A4及びP-gp基質 ロペラミド	健康成人15例を対象に、ロナファルニブ100 mgを1日2回5日間投与後に、ロペラミド2 mg単回投与すると、ロペラミドの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ3.14倍及び3.99倍となった（EIG-LNF-015試験、外国人データ）。
高感度CYP3A4基質 ミダゾラム	健康成人18例を対象に、ロナファルニブ100 mgを1日2回5日間投与後にミダゾラム3 mg単回投与すると、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ2.80倍及び7.39倍となった（EIG-LNF-016試験、外国人データ）。
高感度P-gp基質 フェキソフェナジン	健康成人18例を対象に、ロナファルニブ100 mgを1日2回5日間投与後にフェキソフェナジン180 mg単回投与すると、フェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ1.21倍及び1.24倍となった（EIG-LNF-016試験、外国人データ）。
高感度CYP2C19基質 オメプラゾール	健康成人18例を対象に、ロナファルニブ75 mgを1日2回5日間投与後にオメプラゾール40 mg単回投与すると、オメプラゾールの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ1.28倍及び1.60倍となった（EIG-LNF-017試験、外国人データ）。
高感度OATP1B1基質 ピタバスタチン	健康成人18例を対象に、ロナファルニブ50 mgとリトナビル100 mgを1日2回5日間投与後にピタバスタチン2 mg単回投与すると、ピタバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ1.09倍及び1.08倍となった（EIG-LNF-009試験、外国人データ）。
高感度BCRP基質 ロスバスタチン	健康成人18例を対象に、ロナファルニブ50 mgとリトナビル100 mgを1日2回5日間投与後にロスバスタチン10 mg単回投与すると、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ0.99倍及び0.88倍となった（EIG-LNF-008試験、外国人データ）。

【電子添文（抜粋）】

〔ロナファルニブ〕

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

6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量115 mg/m²（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 mg/m²（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。

薬効薬理

17) 承認時評価資料 (CTD 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯)、18) 承認時評価資料 (CTD 2.6.2 薬理試験の概要文)

1 作用機序 (2-5、7、19、20)

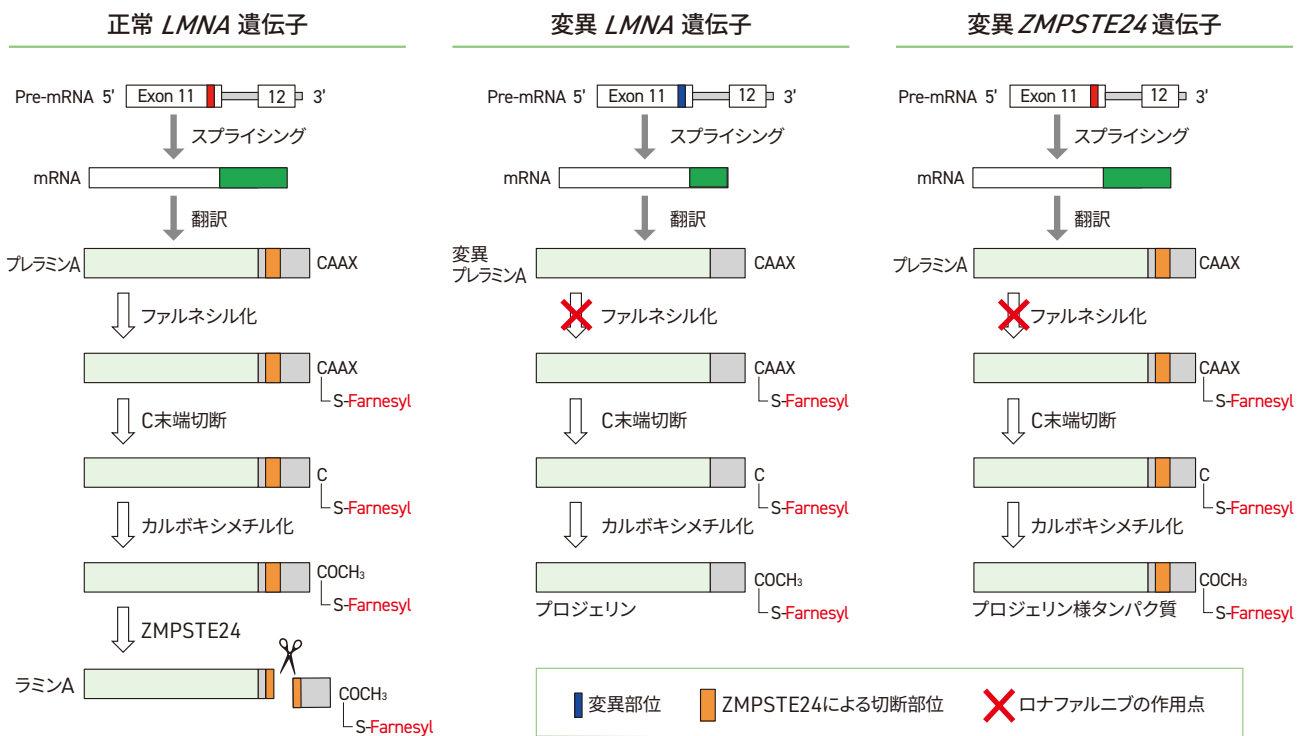
ラミンAはLMNA遺伝子にコードされます。翻訳産物のプレラミンAはプロセッシングの過程でファルネシル化を受け、そのうち、正常では、C末端のファルネシル化部位を含む15個のアミノ酸がメタロプロテアーゼ(ZMPSTE24遺伝子でコードされる)により切断され、成熟ラミンAとなります(下図、左)。

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が産生されます。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ります(下図、中央)。これが、典型的HGPSの原因と考えられています²⁾。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ます²⁾。

また、プロセッシング不全性のPLでは、LMNA遺伝子にHGPSとは異なる点変異を持つ病型³⁾、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⁴⁾(下図、右)がありますが、いずれもファルネシル化された変異プレラミンAが蓄積します。

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⁷⁾、細胞老化や細胞死を誘導するとされています。

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¹⁹⁾、プレラミンAへのファルネシル基の結合を阻害します。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及びプロセッシング不全性の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ます。



文献2、5、20より作成

2 効力を裏付ける試験

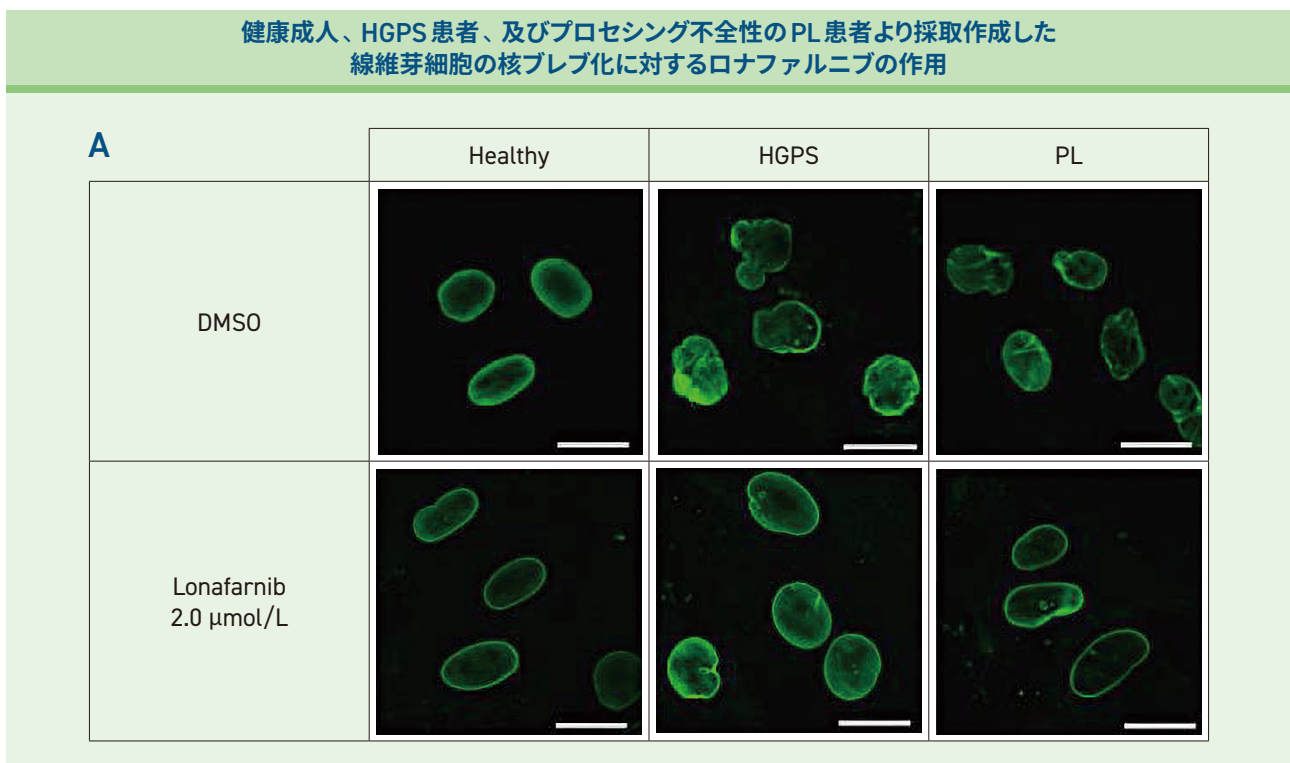
1 *In vitro* 試験

● ファルネシルトランスフェラーゼの阻害作用¹⁹⁾

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 (IC₅₀) は 1.9 nmol/L でした。ラット脳のゲラニルゲ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ました (IC₅₀ は 50 μmol/L 超)。

● 核ブレブ形成抑制^{7、8)}

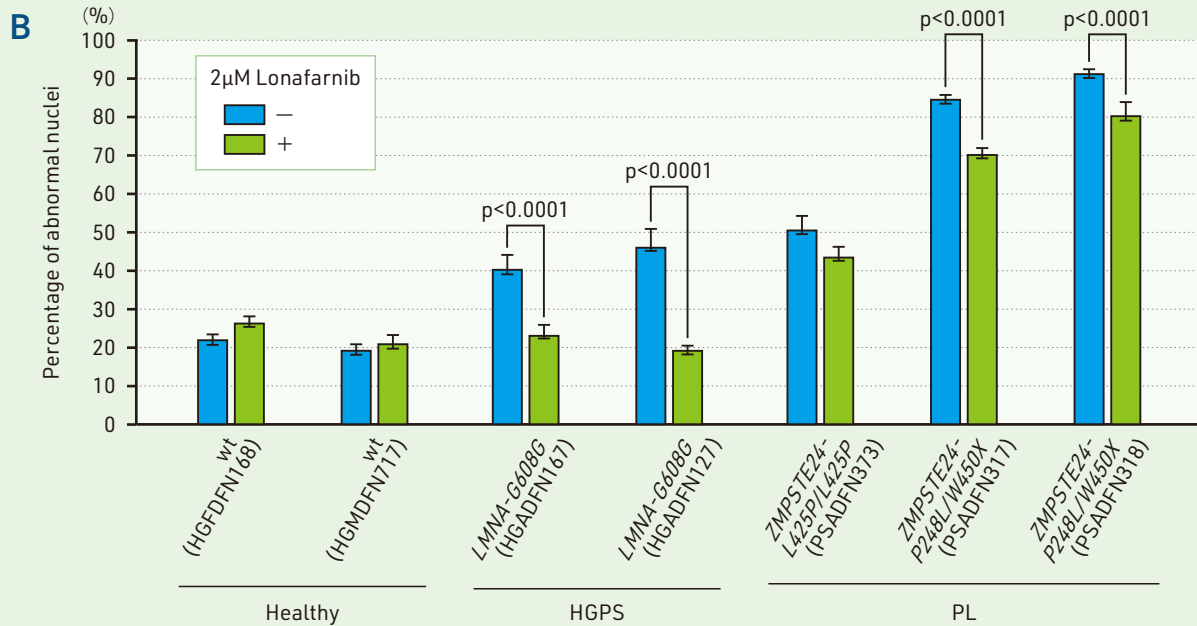
健康成人、HGPS 患者、及びプロセッシング不全性の PL 患者 (各 1 例) より採取作成した線維芽細胞の核ブレブ形成を観察評価しました。HGPS 患者及びプロセッシング不全性の PL 患者由来の細胞の免疫蛍光染色像では、健康成人由来の細胞とは異なり、核ブレブ形成が認められています (図 A、上段)。これら細胞を、ロナファルニブ 2.0 μmol/L 存在下で 5 日間処理したところ、患者由来細胞の核ブレブ形成の抑制が認められました (図 A、下段)⁸⁾。



各細胞を DMSO (上段) 又はロナファルニブ 2.0 μmol/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 (緑) にて染色した。スケールバー、10 μm

健康成人 (2 例)、HGPS (2 例) 及びプロセッシング不全性の 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 2.0 μmol/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ました。次頁図 B に示す通り、HGPS 患者 2 例の細胞、及びプロセッシング不全性の 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ました (カイ二乗検定、Wilson 95% CI)⁸⁾。

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

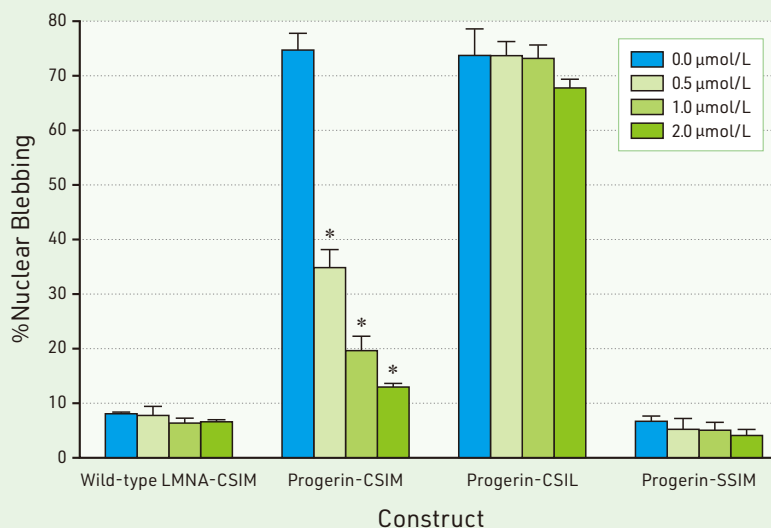


各細胞株をDMSO(-、対照)又はロナファルニブ2.0μmol/L存在下(+)で5日間処理した後、核ブレブが形成された細胞をカウントし、核ブレブ形成率を算定した。各細胞株において、対照とロナファルニブ処理の核ブレブ形成率を比較した(カイニ乗検定、Wilson 95% CI)。名目上のp<0.05を有意とし、図中に記載した。

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です。

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ました⁷⁾。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、コ克蘭アミーテージ検定)、2.0 μmol/Lでの核ブレブ形成率は対照(野生型)に近い値でした。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ませんでした。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した。

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



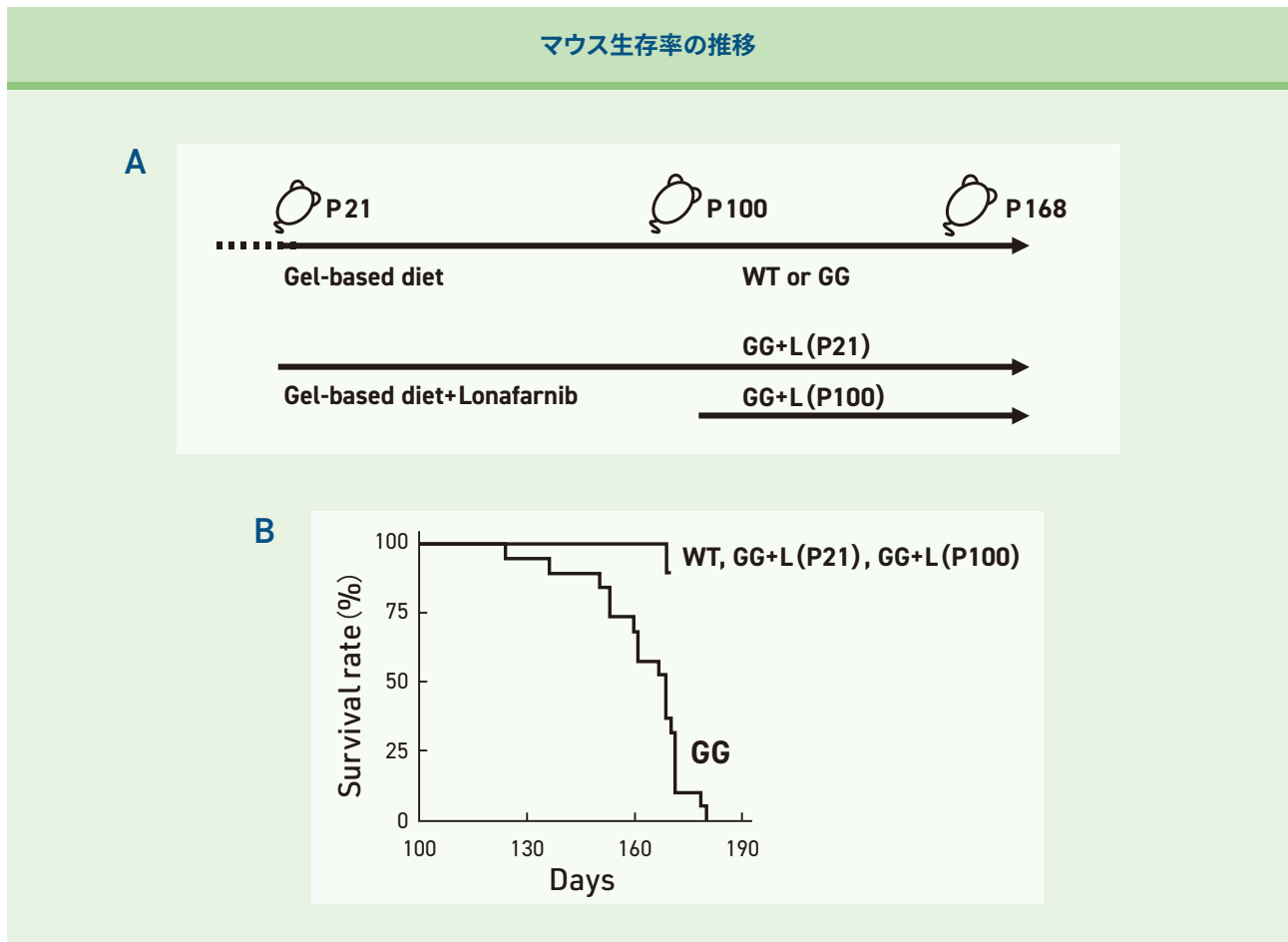
野生型ラミンA-CSIM、プロジェリン-CSIM、プロジェリン-CSIL又はプロジェリン-SSIMを導入したHeLa細胞にロナファルニブ(0~2.0 μmol/L)を添加したときの核ブレブ形成の割合(200個の細胞をそれぞれ3回観察)。

*: p<0.001、名目上のp値、コ克蘭アミーテージ検定; 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*^{G609G/G609G} マウス (以下、GG マウス) に、ロナファルニブを 450 mg/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) まで経口投与しました (図 A)。試験のエンドポイントである 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ました (図 B)。



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 (450 mg/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

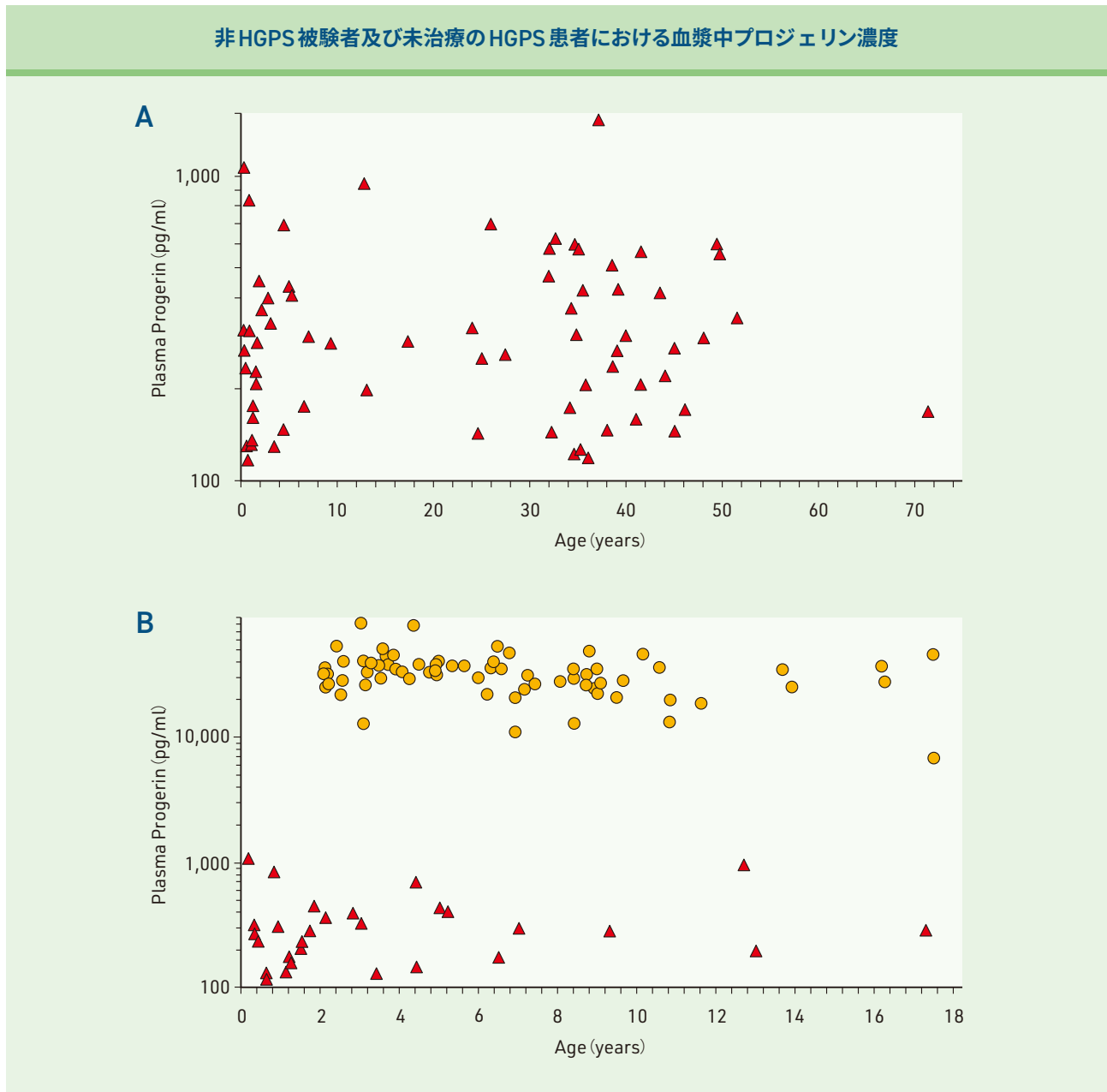
WT: 野性型

3 臨床薬理試験（外国人データ）

● プロジェリン濃度低下²¹⁾

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、351 pg/mL（中央値：284）でした（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、33,261 pg/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）でした（図B）。



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。

P.64 図「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」

P.65 図「臨床試験における血漿中プロジェリン濃度」

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.

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ました (Student *t*-test)。各臨床試験の概要につきましては、本誌P.16～17及びP.19～21を参照してください。

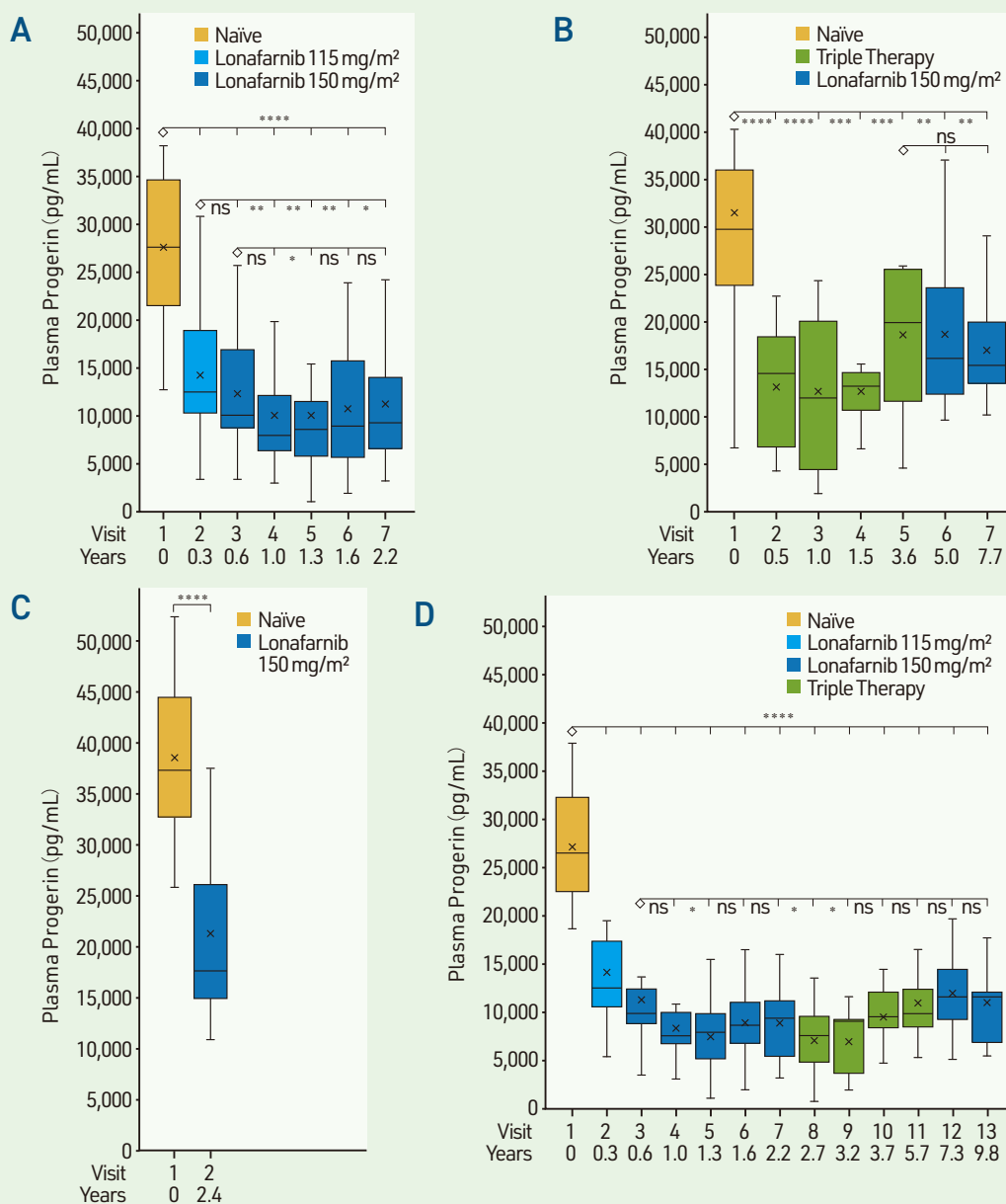
ロナファルニブを単剤投与されたHGPS患者における血漿中プロジェリン濃度は、ProLon1では115 mg/m²投与0.3年にベースラインから48%低下し (p<0.0001、名目上のp値、n=25)、150 mg/m²投与での0.6～2.2年の平均低下は50～62% (p<0.0001、名目上のp値、n=22-25) でした (図A)。

また、ProLon2では150 mg/m²投与での平均低下は36.7%でした (p<0.0001、名目上のp値、n=26) (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) でした (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、150 mg/m²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ありませんでした (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回来院時までには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。

【電子添文（抜粋）】

〔ロナファルニブ〕

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

6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量115 mg/m² (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 mg/m² (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。

〔ブラバスタチン〕

4. 効能又は効果

- 高脂血症
- 家族性高コレステロール血症

6. 用法及び用量

通常、成人にはブラバスタチンナトリウムとして、1日10 mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20 mgまで増量できる。

〔ゾレドロン酸〕

4. 効能又は効果

- 悪性腫瘍による高カルシウム血症
- 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

6. 用法及び用量

<悪性腫瘍による高カルシウム血症>

通常、成人には1ボトル（ゾレドロン酸として4 mg）を15分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔をおくこと。

<多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変>

通常、成人には1ボトル（ゾレドロン酸として4 mg）を15分以上かけて3～4週間間隔で点滴静脈内投与する。

安全性薬理試験及び毒性試験

22) 承認時評価資料 (CTD 2.6.3 薬理試験概要表)、23) 承認時評価資料 (CTD 2.6.6 毒性試験の概要文)、24) 承認時評価資料 (CTD 2.6.7 毒性試験概要表)

1 安全性薬理試験

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、100 mg/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 µmol/L	ロナファルニブは、hERGカリウムチャンネル電流を阻害し、 IC ₅₀ は1.3 µmol/L (95% CI: 1.1~1.6 µmol/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 µmol/L	ロナファルニブ (最大濃度は2 µmol/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、100 mg/kg	ロナファルニブ (100 mg/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/ 100 mg/kg	ロナファルニブの抗αアドレナリン、抗セロトニン、抗コリ ン、抗β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/ 50 mg/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、60 mg/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認められ 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、40 mg/kg/日	
腎/泌尿器系	ラット/SD 雄 6/群	経口単回投与/ 10、100 mg/kg	Na ⁺ 及びK ⁺ の尿中排泄に有意な変化は認められなかつ 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 (100 mg/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、500 mg/kg	高用量群 (500 mg/kg) で4匹が死亡した。この用量群の 生存ラット2匹にクレアチンクリアランスの顕著な低下が 認められた。300 mg/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 ⁺ 及びK ⁺ の尿中排泄量の減少も認められた。	
胃腸管系	ラット/SD 雄 6/群	経口単回投与/ 10、100 mg/kg	ロナファルニブ (100 mg/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、500 mg/kg	高用量群 (500 mg/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、500 mg/kg	300 mg/kg以上で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の上昇が認められた。	

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

2 毒性試験

1 単回投与毒性試験 (マウス、ラット)

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、 1,000、 1,500、 2,000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄:1,980 雌:2,008	雄:1,500 雌:1,000	1,500 mg/kg (雌 2/5例) 及び 2,000 mg/kg (雄 3/5例、雌 2/5例) で死亡例が認められた。1,500 mg/kg (雌のみ) 及び 2,000 mg/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)。1,000 mg/kg (雌 1/5例) に便量減少が認められた。2,000 mg/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、 1,000、 1,500、 2,000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄:2,022 雌:1,868	雄:1,500 雌:1,000	1,500 mg/kg (雌 1/5例) 及び 2,000 mg/kg (雄 2/5例、雌 3/5例) で死亡例が認められた。1,500 mg/kg (雌のみ) 及び 2,000 mg/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)。1,000 mg/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、 1,000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄:716 雌:772	雄:400 雌:200	400 mg/kg (雌 1/5例)、600 mg/kg (雄 2/5例、雌 2/5例) 及び 1,000 mg/kg (雄 4/5例、雌 3/5例) で死亡例が認められた。600 mg/kg 及び 1,000 mg/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)。400 mg/kg でも活動性低下が認められた。600 mg/kg 及び 1,000 mg/kg (雄のみ) で体重増加量の減少が認められた。
マウス (CD-1)	腹腔内	0、 100、 400、 600、 1,000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄:489 雌:375	雄:100 雌:100	400 mg/kg (雄 1/5例、雌 3/5例)、600 mg/kg (雄 4/5例、雌 4/5例) 及び 1,000 mg/kg (雄 5/5例、雌 5/5例) で死亡例が認められた。400、600 及び 1,000 mg/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)。400 mg/kg 及び 600 mg/kg で体重増加量の減少が認められた (1,000 mg/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、 1,000、 2,000	雄 5、雌 5 (雄 2、雌 2)	雄:2,000 を超える量 雌:2,197	雄:2,000 を超える量 雌:1,000	2,000 mg/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 1,000 mg/kg (雌のみ) 及び 2,000 mg/kg で便量減少及び軟便であった。2,000 mg/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	400 mg/kg (雌 2/5例) 及び 600 mg/kg (雄 3/5例、雌 3/5例) で死亡例が認められた。主に 400 mg/kg 及び 600 mg/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 200 mg/kg で活動性低下、100 mg/kg 及び 200 mg/kg で運動失調、200 mg/kg で円背位が認められた。200 mg/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（ラット、サル）

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 (雌雄各15)	0、30、90、180 経口	3カ月 (180 mg/kg/日群: 休薬期間5週間)	<30	全身毒性は30 mg/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髓抑制(雌のみ)であった。
ラット/SD (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、15 mg/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。30 mg/kg/日及び60 mg/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	15 mg/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(15 mg/kg/日以上で絶対及び相対重量の増加)、骨髓(30 mg/kg/日以上で細胞密度低下又は抑制)及び胸腺(30 mg/kg/日以上でリンパ球密度低下)であった。
サル/カニクイ (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(40 mg/kg/日の雄)、並びに臨床病理所見(20 mg/kg/日以上での雄及び40 mg/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、10 mg/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。40 mg/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、ロナファルニブの遺伝毒性を有する可能性は低いことが示されました。

4 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

（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、30 mg/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ました。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ませんでした。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10 mg/kg/日、母動物の生殖機能に関する無毒性量は60 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断しました。雄では、ロナファルニブを投与した時、180 mg/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軟化が認められました。90 mg/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ました。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30 mg/kg/日と判断しました。

（2）胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、30 mg/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、並びに胎児体重減少が認められました。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30 mg/kg/日以上、胚・胎児の発生に関する無毒性量は15 mg/kg/日と判断しました。

ウサギでは、ロナファルニブの投与により、120 mg/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ました。また、40 mg/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ました。120 mg/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、10 mg/kg/日で胎児骨格の奇形及び変異の発現頻度が上昇しました。母動物の一般毒性に関する無毒性量は10 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は10 mg/kg/日未満と判断しました。

（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の投与に関連した影響は認められませんが、20 mg/kg/日のF0母動物で妊娠6～20日目に体重増加量の減少が認められました。したがって、F0母動物の一般毒性に関する無毒性量は10 mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は20 mg/kg/日（検討した最高用量）以上と判断しました。

5 その他の毒性試験（ラット、サル）

（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180 mg/kg/日の投与で、腎臓の鉍質沈着及び腎遠位皮質尿細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ました。

（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15 mg/kg/日の投与で網膜電図変化が、60 mg/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ました。

（3）骨髄毒性試験

ロナファルニブ0.1～50 µmol/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ました。

有効成分に関する理化学的知見／ 製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロナファルニブ (Lonafarnib)

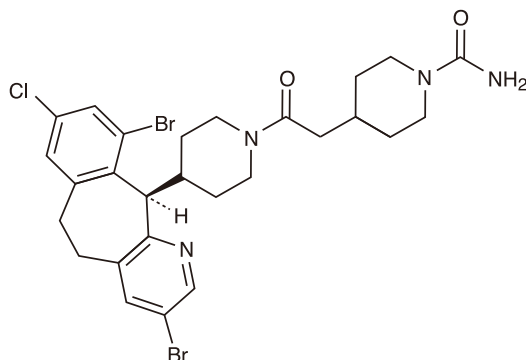
化学名：4-(2-{4-[(11*R*)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl}-2-oxoethyl) piperidine-1-carboxamide

分子式：C₂₇H₃₁Br₂ClN₄O₂

分子量：638.82

性状：ロナファルニブは白色～淡黄白色の粉末で、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。

化学構造式：



製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	包装形態	結果概要
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200 W・h/m ² 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。

取扱い上の注意／包装／関連情報

取扱い上の注意

貯 法：冷蔵を避けて、室温保存

有効期間：3年

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^注 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

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閉めて保管すること。

包装



＜ゾキンヴィカプセル 50mg＞
30カプセル/ボトル〔乾燥剤入り〕

＜ゾキンヴィカプセル 75mg＞
30カプセル/ボトル〔乾燥剤入り〕

関連情報

	ゾキンヴィカプセル 50mg	ゾキンヴィカプセル 75mg
承認番号	30600AMX00019000	30600AMX00020000
承認年月	2024年1月	
薬価基準収載年月	2024年4月	
販売開始年月	2024年5月	
国際誕生年月	2020年11月	
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。	
再審査期間	2024年1月～2034年1月(10年)	

主要文献

- 1) Eriksson M et al. Nature 2003; 423 (6937) : 293-298
- 2) Marcelot A et al. FEBS J 2021; 288 (9) : 2757-2772
- 3) Fukuchi K et al. J Med Genet 2004; 41 (5) : e67
- 4) Wang Y et al. J Cell Sci 2016; 129 (10) : 1975-1980
- 5) Gordon LB et al. JAMA 2018; 319 (16) : 1687-1695
- 6) PRF2022. 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
- 8) 承認時評価資料 CTD 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper
- 9) Murtada SI et al. Elife 2023; 12: e82728
- 10) 承認時評価資料 CTD 2.7.3 臨床的有效性の概要
- 11) 承認時評価資料 CTD 2.7.6 個々の臨床試験のまとめ
- 12) Gordon LB et al. Circulation 2016; 134 (2) : 114-125
- 13) 承認時評価資料 CTD 2.5 臨床に関する概括評価
- 14) Silvera VM et al. AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34 (5) : 1091-1097
- 15) 承認時評価資料 CTD 2.7.2 臨床薬理の概要
- 16) 承認時評価資料 CTD 2.6.4 薬物動態試験の概要文
- 17) 承認時評価資料 CTD 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯
- 18) 承認時評価資料 CTD 2.6.2 薬理試験の概要文
- 19) Njoroge FG, et al. J Med Chem 1998; 41 (24) : 4890-4902
- 20) European Medicines Agency. Assessment Report 2022 Zokinvy
- 21) Gordon LB et al. Circulation 2023; 147 (23) : 1734-1744
- 22) 承認時評価資料 CTD 2.6.3 薬理試験概要表
- 23) 承認時評価資料 CTD 2.6.6 毒性試験の概要文
- 24) 承認時評価資料 CTD 2.6.7 毒性試験概要表

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

アンジェス株式会社

〒108-0014 東京都港区芝四丁目13番3号

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

開発の経緯

製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所



製造販売元
アンジェス株式会社
〒108-0014 東京都港区芝四丁目13番3号
TEL:03-5730-2665