

貯 法：冷蔵を避けて、室温保存
有効期間：3年

	カプセル50mg	カプセル75mg
承認番号	30600AMX00019000	30600AMX00020000
販売開始	-	-

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

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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、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 fumarate)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、イバプラジン塩酸塩、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、リバーロキサパン、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

3.2 製剤の性状

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		
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

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シング不全性のプロジェクト・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/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150mg/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115mg/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	
		50mg	75mg	50mg	75mg
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150mg/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	
		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115mg/m²に対する忍容性が認められた場合に、150mg/m²に増量すること。また、150mg/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115mg/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、90mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/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90mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/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10mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/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。

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/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10mg/kg/日（臨床での最大投与量150mg/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
強い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） 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） 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 （ブリジスタ、ブリジスタナイーブ） 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、シムツォーザ、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、プロラム、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 （リピートル、アトゼット、カデュエツト） 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 （ブリリント） [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。	
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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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 (イムブルビカ) [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 (ラツォダ) [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 (ベルソムラ) [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 (ミコブチン) [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、出血の危険性が增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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、作用が减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。

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ため、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ため、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 エファピレンツ 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、作用が减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、作用が减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 メチルプレドニゾロン	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		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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 ボナチニブ塩酸塩 ルキソリチニブリン酸塩 アキシチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物	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。
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		
ジゾピラミド シロスタゾール		
ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍剤 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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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。
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。
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]

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、180mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/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、15mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/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、60mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/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、40mg/kg/日の投与(臨床での最大投与量150mg/m²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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

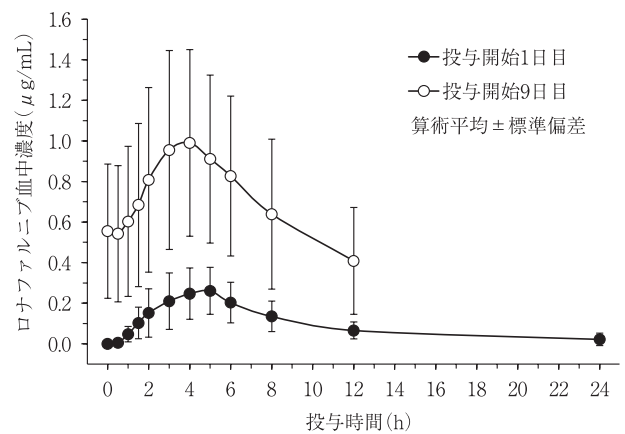
健康成人24例に本薬75mgを空腹時に単回経口投与及び1日2回6日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中本薬濃度-時間推移を以下に示す。6日間反復経口投与時におけるAUCの累積比は約4であった¹⁾(外国人データ)。

評価時点	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC ^{a)} (μg·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) ^{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]

a) 単回投与：AUC_{0-inf}(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



16.1.2 ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者に本薬又は本薬の懸濁液115mg/m²(体表面積)を1日2回、4カ月後に維持用量150mg/m²(体表面積)を1日2回食事とともに反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す²⁾(外国人データ)。

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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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_{max}及びAUCの幾何平均値の比(食後/絶食時)とその90%信頼区間は、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³⁾(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薬物動態への影響を評価した結果を以下に示す^{4,5)}(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 _{max}	AUC _{0-inf}
オレンジジュース	15例	0.914 [0.774, 1.078]	0.921 [0.788, 1.077] ^{a)}
アップルソース	15例	1.159 [0.996, 1.348]	1.182 [0.992, 1.407] ^{b)}
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] ^{b)}
Cream of Wheat	14例	1.066 [0.954, 1.192]	1.090 [0.960, 1.237]

a) 14例、b) 13例

16.3 分布

本薬のヒト血漿タンパク結合率は99%以上であった⁶⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

本薬は主にCYP3Aによって代謝される⁷⁾(*in vitro*)。健康成人に¹⁴C標識した本薬104mgを単回経口投与したとき、血漿中には、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⁸⁾(外国人データ)。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(*in vitro*)。[10.、10.2、16.7.1、16.7.2 参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C標識した本薬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⁸⁾(外国人データ)。本薬はP-gpの基質である⁹⁾(*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⁹⁻¹¹⁾(*in vitro*)。[10.、10.2、16.7.2 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害の程度の異なる被験者(推算糸球体ろ過量(eGFR)の測定値に基づいて分類)における本薬50mg及びリトナビルを単回経口投与したときの薬物動態を、腎機能が正常な被験者(eGFR 90mL/min/1.73m²以上)と比較検討した結果を以下に示す¹²⁾。なお、本薬単独投与時のデータは得られていない。

腎機能	C _{max}	AUC _{inf}
	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
中等度(30~59mL/min/1.73m ² 以下) /正常	0.87 [0.64, 1.18]	1.35 [0.85, 2.14]
重度(15~29mL/min/1.73m ² 以下) /正常	1.26 [0.68, 2.31]	1.81 [0.72, 4.56]

被験者数：正常(9例)、中等度(5例)、重度(4例)

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害の程度の異なる被験者(Child-pugh scoresに基づいて分類)における本薬50mg及びリトナビルを単回経口投与したときの薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す¹³⁾。なお、本薬単独投与時のデータは得られていない。

肝機能	C _{max}	AUC _{inf}
	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
軽度(Child-pugh分類クラスA) /正常	0.89 [0.66, 1.44]	0.89 [0.62, 1.26]
中等度(Child-pugh分類クラスB) /正常	1.05 [0.88, 1.26]	1.13 [0.96, 1.33]

被験者数：正常(11例)、軽度(9例)、中等度(7例)

16.7 薬物相互作用

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

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^{1,14,15)}(外国人データ)。[2.2、10.、10.1、10.2、16.4 参照]

併用薬	併用薬の用量	本薬の用量	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用時/本薬単独投与時)	
			C _{max}	AUC
リファンピシン	600mg qd	50mg単回*	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]

*)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穏容性、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。

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

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^{3,16-19)}(外国人データ)。[2.3、10.、10.1、10.2、16.4、16.5 参照]

併用薬	併用薬の用量	本薬の用量	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (本薬併用時/基質となる薬剤 単独投与時)	
			C _{max}	AUC
ロスバスタチン	10mg単回	50mg bid*)	0.99 [0.79, 1.23]	0.88 [0.75, 1.02]
ピタバスタチン	2mg単回	50mg bid*)	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]

*)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穏容性、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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ相試験

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シング不全性のプロジェクト・ラミノパチー患者²⁰⁾を対象とする2つの第Ⅱ相臨床試験(07-01-0007試験及び09-06-0298試験)が実施された。主な選択基準は、早老症の臨床兆候を呈し、かつLMNA遺伝子又はZMPSTE24遺伝子の変異を有することが確認された患者とされた。これらの試験のうち本薬が単独投与された患者は、07-01-0007試験の全被験者(ProLon1)²⁾及び09-06-0298試験の一部の被験者(ProLon2)²⁰⁾であった。ProLon1では、本薬115mg/m²を1日2回経口投与から開始し、投与開始後4カ月時に150mg/m²の1日2回に増量され、投与期間は24~30カ月であり、ProLon2では、本薬150mg/m²を1日2回経口投与とされ、投与期間は12~36カ月であった。ProLon1とProLon2の被験者を合わせた63例のうち、プロセシング不全性のプロジェクト・ラミノパチー患者を除く62例のハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群患者(日本人患者2例を含む)を治療コホートとし、プロジェクト研究財団が有する国際プロジェクト疾患登録システムから特定された本薬未使用の患者に対して性別と大陸(居住地域)で治療コホートとマッチングした未治療集団を主要マッチングコントロールとして、生存時間解析を行った。治療コホートでは治療開始年齢を、未治療集団ではマッチングペアとなった治療例の治療開始年齢と一致させた年齢を追跡開始年齢とし、3年時点で打ち切りとした主要解析の結果、治療コホートと主要マッチングコントロールのKaplan-Meier生存曲線は図のとおりであり、統計学的に有意な差が認められた(p=0.0002、性別及び大陸(居住地域)で層別化した層別ログランク検定、有意水準両側5%)。3年時点で打ち切りとした平均生存時間(平均値±標準誤差)は、治療コホートで2.828±0.0845年、主要マッチングコントロールで2.340±0.1368年であった。また、最終追跡時点で打ち切りとした平均生存時間(平均値±標準誤差)は、治療コホートで8.097±0.5670年、主要マッチングコントロールで5.324±0.6008年であった²¹⁾。

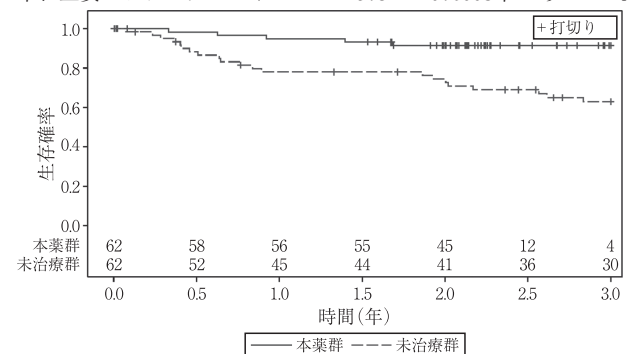


図 3年時打ち切りのKaplan-Meier生存曲線(主要解析集団)

なお、07-01-0007試験及び09-06-0298試験においては年間体重増加率を評価することが主たる目的とされ、年間体重増加率(平均値±標準偏差)の結果は、07-01-0007試験ではベースライン時に0.401±0.440kg/年、試験終了時に0.403±0.416kg/年であり²⁾、09-06-0298試験(ProLon2のみ)ではベースライン時に0.676±0.705kg/年、試験終了時に0.372±0.228kg/年であった²⁰⁾。ProLon1及びProLon2における副作用発現割合は96.8%(61/63例)であり、主な副作用は、嘔吐85.7%(54/63例)、下痢77.8%(49/63例)、食欲減退41.3%(26/63例)、悪心38.1%(24/63例)、疲労28.6%(18/63例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加28.6%(18/63例)、体重減少27%(17/63例)、腹痛23.8%(15/63例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加22.2%(14/63例)であった²²⁾。[5. 参照]

注)投与開始後にプレラミンAのプロセッシングには異常がないと判断され、本剤の投与対象外と考えられたプロジェクト・ラミノパチー患者1例を含む

17.3 その他

17.3.1 QT/QTc評価試験

健康成人(64例)に本剤200mgを1日2回9日間反復投与し、投与開始10日目の朝に本剤200mgを単回投与したとき、本剤200mg投与時とプラセボ投与時との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($\Delta \Delta$ QTcF)の最大値は、18.8ms(90%信頼区間:10.94, 26.70)であった²³⁾(外国人データ)。
[8.7, 9.1.1, 11.1.3 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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・ラミノパチーはいずれもLMNA変異又はZMPSTE24変異に起因してファルネシル化したプレラミンA(プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質)が産生・蓄積する疾患であり、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である本薬は、プロジェリン又はプロジェリン様タンパク質の産生を抑制する。なお、LMNA遺伝子の変異の場合はヘテロ接合性、ZMPSTE24遺伝子の変異の場合はホモ接合性又は複合ヘテロ接合性であることが報告されている。[5. 参照]

18.2 薬理作用

18.2.1 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用

本薬のファルネシルトランスフェラーゼの50%阻害濃度は1.9nmol/Lであった²⁴⁾。

18.2.2 核ブレブ形成抑制

プロジェリン発現HeLa細胞及びハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者由来皮膚線維芽細胞において、本薬(0.5、1.0又は2.0 μ mol/L)の48時間の処置により、濃度依存的に核ブレブの形成が抑制された²⁵⁾。

18.2.3 生存期間の延長

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群のモデルマウス(Lmna^{G609G/G609G}マウス)において、無処置群と比較し、本薬投与群では生存期間の延長が認められた²⁶⁾。

18.2.4 プロジェリン濃度低下

本薬を単回投与したハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者における血漿プロジェリン濃度は、ProLon1では115mg/m²を1日2回、4か月投与した後、ベースラインに比較して48%低下し、その後150mg/m²を1日2回に増量して投与した結果、ベースラインに比較して50~62%低下した。ProLon2では150mg/m²を1日2回投与した結果、ベースラインに比較して36.7%低下した²⁷⁾。

19. 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-[(11R)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzof[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl]-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxamide

分子式

C₂₇H₃₁Br₂ClN₄O₂

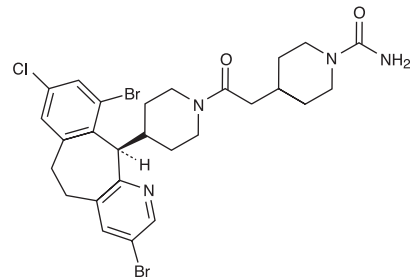
分子量

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



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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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ずること。

22. 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]

23. 主要文献

- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-021)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験ProLon1(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-017)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.1、2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-019)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.1、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-020)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.1、2.7.6)
- 社内資料：*in vitro*試験(SN98139)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：*in vitro*試験(15EIGEP1)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：臨床薬理試験(P00260)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：*in vitro*試験(14EIGEP1)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：*in vitro*試験(CYP1838R2)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：*in vitro*試験(CYP1838R1)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.6.4)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-006)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-003)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-007)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(P00393)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-008)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-009)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-015)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-016)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.2、2.7.6)
- 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験ProLon2(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.6)
- 社内資料：海外生存時間解析(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要2.7.3、2.7.6)

- 22) 社内資料：安全性統合解析(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.4)
- 23) 社内資料：臨床薬理試験(EIG-LNF-022)(承認年月日：2024.01.18、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 24) Njoroge FG, et al. : J Med Chem. 1998 ; 41 : 4890-4902
- 25) Capell BC, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 2005 ; 102 : 12879-12884
- 26) Murtada SI, et al. : eLife. 2023 ; 12 : e82728
- 27) Gordon LB, et al. : Circulation. 2023 ; 147 : 1734-1744

24. 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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元(輸入)

アンジェス株式会社
〒108-0014 東京都港区芝四丁目13番3号