

ゾキンヴィカプセル 50mg
ゾキンヴィカプセル 75mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアンジェス株式会社であり、
本情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アンジェス株式会社

ロナファルニブに関する資料

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び

添付文書に関する情報に関する資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アンジェス株式会社

目次

略号一覧表.....	3
1. 起源又は発見の経緯.....	4
1.1. ロナファルニブ.....	4
1.2. ラミンとラミノパチー.....	6
1.3. 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.....	7
1.4. 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・ラミノパチーの診断と治療.....	8
1.5. ロナファルニブの薬理学的特性及び臨床的意義.....	9
2. ロナファルニブの治療上の位置付け.....	10
3. 開発の経緯.....	10
3.1. 品質に関する試験.....	12
3.2. 非臨床に関する試験.....	12
3.2.1. 薬理試験.....	12
3.2.2. 薬物動態試験.....	12
3.2.3. 毒性試験.....	13
3.3. 臨床開発の経緯.....	13
3.3.1. 臨床データパッケージ.....	13
3.3.2. 07-01-0007 試験.....	14
3.3.3. 09-06-0298 試験.....	14
3.3.4. 生存期間.....	14
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量.....	15
5. 特徴及び有用性.....	15
6. まとめ.....	15
7. 参考文献.....	16

図一覧

図 1.2-2 ラミン A の産生過程.....	7
図 3-1 開発の経緯図.....	11
図 3.2.1-1 臨床試験と被験者の流れ.....	14

表一覧

表 1.1-1 ロナファルニブの情報.....	5
-------------------------	---

略号一覧表

略号	英語	日本語
ATU	Authorization Temporary Utilization	一時的使用承認
FT	Farnesyltransferase	ファルネシルトランスフェラーゼ
HGPS	Hutchinson-Gilford progeria syndrome	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群
PL	progeroid laminopathy	プロジェロイド・ラミノパチー
PRF	Progeria Research Foundation	プロジェリア研究財団

1. 起原又は発見の経緯

ロナファルニブは、シェリング・プラウ（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（FT）阻害薬である。Gタンパク質 Ras のファルネシル化阻害により悪性腫瘍細胞の過剰増殖が抑制できることから、シェリング・プラウにおいて1999年から悪性腫瘍を対象として開発が進められた。しかしながら、悪性腫瘍の開発プログラムは、安全性とは異なる理由により最終的に中止された。

その後、シェリング・プラウは、早老症への応用を計画し、2000年に P05009 試験を開始した。同試験はボストン小児病院による医師主導試験（07-01-0007 試験；ProLon1）に移行し、試験薬はシェリング・プラウより提供された。この試験ではハッチンソン・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）におけるロナファルニブの単独投与での効果（主要項目は体重増加）と安全性が検討された。次いで、2001年から同様の患者を対象とした医師主導試験として 3 剤併用（ロナファルニブ、プラバスタチン及びゾレドロン酸）の評価をする 09-06-0298 試験が実施された。本試験では、ProLon1 から 3 剤併用となる集団と未治療で新規に 3 剤併用となる集団で検討されたが、3 剤併用では期待された効果を得られなかったため 3 剤併用からロナファルニブ単独投与へ変更となる集団とロナファルニブ新規単独投与（ProLon2）の集団での評価となった。2002年には 09-06-0298 試験からロナファルニブとエベロリムス併用の 0000170505 試験（医師主導試験）に移行した。なお、0000170505 試験は本申請資料作成時では実施中のため、本申請資料には含めていない。

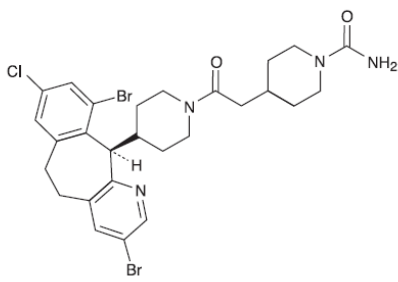
シェリング・プラウは2009年に米国メルク社に吸収され、前述の医師主導試験への試験薬の提供はメルク社が承継していた。2018年に Eiger BioPharmaceuticals, Inc.（以下 Eiger 社）はメルク社より早老症と D 型肝炎に関するロナファルニブの権利を譲り受け、医師主導試験の結果を基に米国 FDA に HGPS 及びプロセシング不全性の PL の治療薬として製造販売承認申請をし、2020 年 11 月 20 日に承認を得た。次いで、2021 年 12 月 23 日に仏国、2022 年 7 月 18 日に欧連合、2022 年 8 月 24 日に英国で承認された。なお、仏国では一時的承認（ATU）となっている。

申請者は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得たため、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、この度 HGPS 及びプロセシング不全性の PL を効能疾患としてロナファルニブの製造販売承認申請を計画するに至った。

1.1. ロナファルニブ

ロナファルニブは、対象タンパク質の C 末端 CaaX モチーフのファルネシルトランスフェラーゼへの結合を阻害し、標的タンパク質のファルネシル化を選択的に阻止する作用を示す、経口投与可能な非ペプチド性化合物である（表 1.1-1）。

表 1.1-1 ロナファルニブの情報

国際的一般名 (INN)	Lonafarnib
化学名	[日本名] 4-(2-{4-[(11<i>R</i>)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5<i>H</i>-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-<i>b</i>]ピリジン-11-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキシエチル)ピペリジン-1-カルボキサミド [英 名] 4-(2{4-[(11<i>R</i>)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5<i>H</i>-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-<i>b</i>]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl}-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxamide
化学式	C ₂₇ H ₃₁ Br ₂ ClN ₄ O ₂
分子量	638.82
構造式	
剤型	カプセル剤
用量	50mg 及び 75mg

米国、欧州連合及び英国で承認された効能・効果は以下のとおりである。

米国	12 箇月以上で体表面積が 0.39m² 以上の患者 ・ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群における死亡リスクの低下 ・以下のいずれかを有するプロセッシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーの治療 - ープロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合体 <i>LMNA</i> 変異 - ーホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体 <i>ZMPSTE24</i> 変異
欧州連合 英国 仏国	12 箇月以上の遺伝子学的に確定診断されたハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群又はプロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合体 <i>LMNA</i> 変異あるいはホモ接合体又は複合ヘテロ接合体 <i>ZMPSTE24</i> 変異のプロセッシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー

また、用法・用量は以下のとおりである。

米国	・体表面積が 0.39m² 以上の患者に対する開始用量は、115mg/m² を消化管副作用の発現リスクを軽減するために 1 日 2 回朝夕の食事と一緒に投与すること。
----	---

	・投与4箇月後には、150mg/m²に増量し、1日2回朝夕の食事とともに投与する。 ・1日の総投与量を25 mg 単位の最も近い増分に丸める。
欧州連合 英国 仏国	・推奨開始用量は115mg/m²1日2回である。1日総投与量は25 mg 単位で丸め、2等量またはほぼ等量の用量に分割する必要がある。投与間隔は約12時間空ける（朝と夕方）。 ・開始用量115mg/m²を1日2回投与して4箇月間治療した後は、維持用量150mg/m²を1日2回（朝夕）まで増量する。1日の総投与量はすべて、最も近い25 mg 単位に丸め、2等量またはほぼ等量の投与量に分割する。

HGPS 及びプロセッシング不全性の PL を対象とした検討で最も多く報告された副作用は、消化器系（嘔吐、下痢、悪心）で、そのほとんどが軽度または中等度（グレード1または2）であった。多くの被験者は、10年以上にわたってロナファルニブ治療を継続していた。

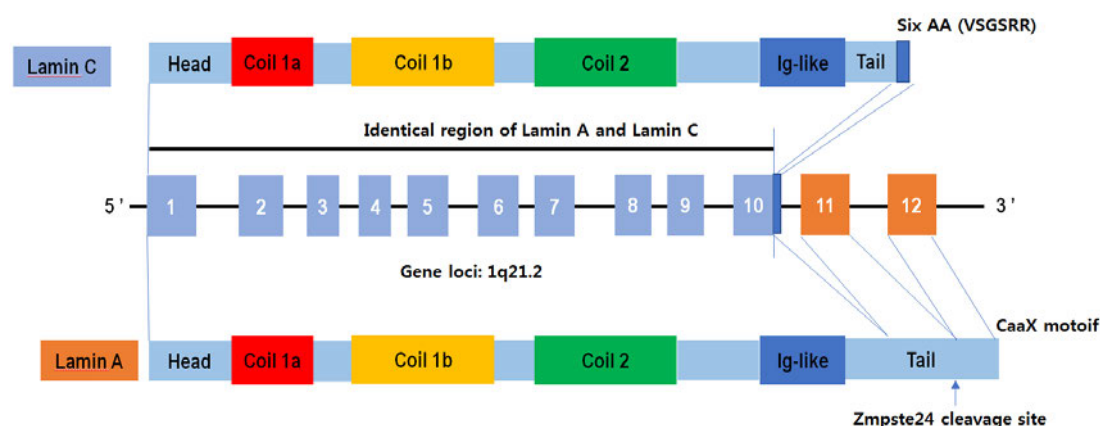
1.2. ラミンとラミノパチー

ラミンはA型（ラミンA及びC）とB型ラミン（ラミンB1、B2及びB3）に大別され、ラミンAとCは *LMNA* 遺伝子にコードされ、ラミンBは *LMNB* 遺伝子にコードされている（Burke, et al., 2013）。*LMNA* あるいは *LMNB* 遺伝子から mRNA が選択的にスプライシングされ、各ラミンに翻訳され生理的に機能する成熟ラミンが産生される。

ラミンA、B及びCの産生過程での異常やラミン結合タンパク質をコードする遺伝子の変異などにより、ラミンが正常に機能しない核ラミナの異常でラミノパチーが発現する（Camoszi et al., 2014）。A型ラミンは造血系では発現せず、中枢神経系にはほとんど存在しないが、B型ラミンはすべての有核ヒト細胞で差次的に発現しており、その発現は臓器細胞間で様ではない。

ラミンA及びCをコードする *LMNA* 遺伝子は12のエクソンからなり、ラミンCはエクソン1から10によりコードされ、ラミンAはエクソン1から9とエクソン10の最初の90塩基対及びエクソン11と12によりコードされる（図1.2-1、Kang et al., 2018）。

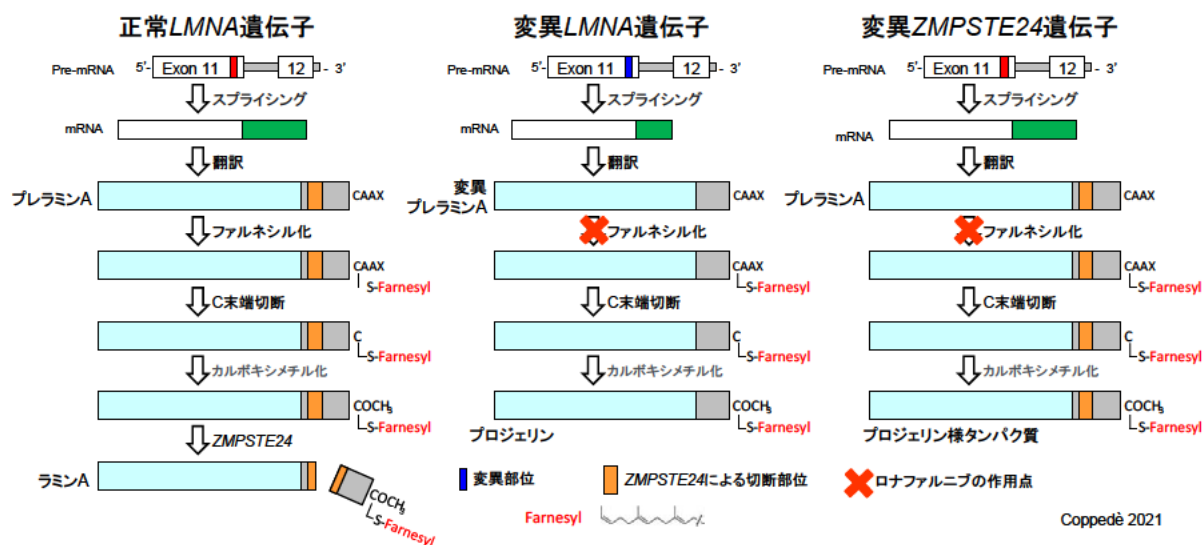
図 1.2-1 *LMNA* 遺伝子の構造



ラミンAは664個のアミノ酸、ラミンCは572個のアミノ酸からなる。ラミンAの成熟過程（プロセッシング）を図1.2-1に示す。プレラミンAはC末端にCaaXモチーフを有し、ファルネシル

化される。次いで2つのステップの後、プレラミン A の C 末端から 15 のアミノ酸のファルネシル化ペプチドがメタロプロテアーゼ（*ZMPSTE24* でコードされる）により切断され成熟ラミン A となる（図 1.2-1 左、Capell et al., 2005）。

図 1.2-1 ラミン A の産生過程



(Gordon et al., 2018 改変)

ラミン C はファルネシル化の過程を経ず成熟化し、一方、ラミン B は C 末端に CaaX のモチーフを有し、CaaX モチーフがファルネシル化されるが、ラミン B はファルネシル化された状態で成熟化する (Kitten and Nigg, 1991)。LMNA の各エクソン部位の変異はラミン A のみならずラミン C の変異を誘導し、時として病的異常をきたすことになる。

LMNA 変異によるラミノパチーは、横紋筋症、リポジストロフィー、末梢神経障害及び早老症に大別できる (Coppède, 2021)。早老症は全身性に異常所見がみられ、HGPS はラミノパチーの中で最もよく研究されている病型である。

1.3. 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

HGPS は、生後半年から 2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症、及び動脈硬化性の症状といった特徴的な異常所見がみられ、LMNA 遺伝子のエクソン 11 のヘテロ接合点変異 (c.1824C>T; p.G608G) が原因と報告された (De Sandre - Giovannoli et al, 2003; Eriksson et al, 2003)。この点変異では、ファルネシル化部位の切断箇所の 50 個のアミノ酸が欠損したプレラミン A が産生され、ファルネシル化された変異プレラミン A (プロジェリン) が代謝されずに核膜に蓄積することになる (図 1.2-1 中、Eriksson et al., 2003)。c.1824C>T の点変異は古典型 HGPS として認識され、HGPS の約 90% を占めるとされている。

HGPS 様病型 (HGPS-like patients) の探索で、LMNA のエクソン 11 における c.1824C>T 点変異でないが、プレラミン A のファルネシル化切断部位の 35 あるいは 90 個のアミノ酸の欠損が報告さ

れた (Barthelemy et al., 2015; Marcelot et al., 2021)。変異部位は、エクソン 11 あるいはイントロン 11 でのヘテロ接合点変異として c.1968+2T>C、c.1968+1G>A、c.1968+5G>C、c.1868C>G、c.1968G>A が報告されている (Harhouri et al., 2016)。これらの LMNA 変異によりプロジェリン様タンパク質が蓄積する病型は非古典型 HGPS として認識されている。

一方、非古典型 HGPS とは異なるプロセッシング不全性の PL は、早老性症候群 (progeria syndrome)、早老性疾患 (progeria disorder) あるいは非定型早老症 (atypical progeria) として認識されている。プロセッシング不全性の PL は LMNA 及び ZMPSTE24 の 2 つの酵素の変異が要因となるとされている。LMNA の点変異 c.1868C>G による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の蓄積 (Fukuchi et al., 2004)、あるいは LMNA の点変異 c.1940C>T による 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 (Wang et al., 2016) が報告されている。前者の c.1868C>G 変異は、後に 35 個のアミノ酸欠損が判明したので非古典型 HGPS とされているが、少なくとも後者の病型は、HGPS に区分されない、プロセッシング不全性の PL と考えられる。LMNA 変異のプロセッシング不全性の PL は極めて存在が少ないと思われる。

一方、LMNA 遺伝子は正常であるが、古典型あるいは非古典型 HGPS に類似した表現型を示す病型が報告されている。メタロプロテアーゼをコードする ZMPSTE24 遺伝子の変異により、ファルネシル化されたプレラミン A が切断されず、プロジェリン様タンパク質が産生及び蓄積される (図 1.2-1 右)。拘束性皮膚障害あるいは下顎骨先端異形成症 B 型がその代表である (Moulson et al., 2005; Agarwal et al., 2008)。ただし、ZMPSTE24 変異では変異部位より ZMPSTE24 の酵素活性が異なるとされており、下顎骨先端異形成症 B 型から拘束性皮膚障害と酵素活性の関係が示されている (Barrowman et al., 2012)。これらの病型のうち、早老症状を伴うものはプロセッシング不全性の PL と考えられる。拘束性皮膚障害はホモ接合体 ZMPSTE24 変異が原因であるが、胎生後期から皮膚の分化異常が生じ、病態の進行は急速であり、生後早期に死亡することが多い点は留意すべきと思える。

HGPS の発症率は出生 400 万人に 1 人とされており (Hennekam, 2006)、プロジェリア研究財団 (PRF) の 2022 年 12 月 31 日時点の報告では世界で 140 人としている (PRF, 2022)。わが国ではハッチンソン・ギルフォード症候群として難病指定 (指定難病 333) されており、国内で 10 例程度 (難病情報センター、<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6013>) とされている。プロセッシング不全性の PL は HGPS より発症率は少なく、PRF の 2022 年 12 月 31 日時点の報告では世界で約 70 人としている。わが国での罹患者数は不明であるが、数名程度と考えられる。

1.4. 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・ラミノパチーの診断と治療

HGPS 及びプロセッシング不全性の PL はいずれもファルネシル化変異プレラミン A あるいは類似タンパク質の産生が要因であり、ファルネシル化タンパク質の核膜への蓄積により核膜の構造・機能異常を来し、全身組織に障害が現れる。HGPS は、生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳卒中、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害などを合併する。動脈硬化の進行が急速で、心臓発作と脳卒中の合併症はそれぞれ 80%と 20%とされており、小児患者の半数は 8 歳までに脳卒中を罹

患し、平均年齢 14.5 歳とされている (Gordon et al., 2018; 難病情報センター)。HGPS については、「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する全国研究班」作成の診断基準が設けられている (難病情報センター)。4 項目の大症状、2 項目の小症状及び遺伝子学的検査をもって、大症状のうち 1 つ以上と遺伝子変異 (p.G608G) を認めれば definite、大症状の 4 項目及び小症状の 2 項目を認めるものを possible として診断する。この診断基準は HGPS についての基準であるが、プロセッシング不全性の PL においても大症状及び小症状は応用できると考えられる。原因治療の手段はなく、各症状に対する治療が優先される。難病情報センターの公開情報では、「老化に伴う症状に対する対症療法のみ」としている。心血管系の症状は動脈硬化、心拡張障害、高血圧、心臓弁肥厚・狭窄、心収縮能障害、心不全と進行するので、これら症状の進行抑制を考慮した薬物治療をすべきである。脂質異常がみられた場合や心血管障害がみられれば、スタチン類で治療する。二次予防として低用量アスピリンが推奨されており、心血管疾患の既往があれば抗凝固薬が必要となる場合がある。ビタミンの補給と水分補給が推奨されている。発育不全が進行するので、頻繁な少量の食事で十分なカロリー摂取を図り、屋外においては皮膚の露出部分には日焼け止めを使用することが推奨されている (Gordon et al., 2018; 小崎, 2021)。

1.5. ロナファルニブの薬理学的特性及び臨床的意義

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬である

FT は、プレラミン A の CaaX モチーフ部分をファルネシル化する。FT の阻害作用は、1.9 nmol/L の IC₅₀ (50%阻害に必要な濃度) であった (Njoroge et al., 1998)。

ファルネシル化タンパク質の産生を抑制し核ブレブを低減する

HGPS あるいはプロセッシング不全性の PL では、ファルネシル化タンパク質のプロジェリンあるいはプロジェリン様タンパク質が核膜に蓄積・固定されることにより、本来の核骨格が破壊され、核ブレブが形成される (Capell et al., 2005)。HGPS 患者あるいはプロセッシング不全性の PL モデルマウスの細胞にロナファルニブを作用させると、核ブレブ形成が用量依存的に低減することが示された (Capell et al., 2005; モジュール 5.3.5.4 Progeroid Laminopathies White Paper)。

ロナファルニブ治療でプロジェリン産生は抑制される

ロナファルニブ投与の HGPS 患者において、血漿中プロジェリン濃度を有意に低下し、その低下は長期間の治療でも維持されていた (Gordon et al., 2023)。

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群においてロナファルニブ治療で生存期間は延長する

HGPS モデルの *Lmna*^{G609G/G609G} マウスにおいて、ロナファルニブの経口投与により生存率の改善が認められ、脈波伝播速度の有意な低下と左室拡張機能の改善作用が認められた (Murtada et al., 2023)。HGPS 及びプロセッシング不全性の PL を対象としたロナファルニブの 2 試験のうち、ロナファルニブを単独投与された HGPS 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、ロナファルニブ投与による有意な生存期間の延長が示された (モジュール 2.7.3 3.2; Gordon et al., 2018)。また、生存期間とプロジェリン濃度低下の程度には有意な関連性が認められた (Gordon et al., 2023)。

2. ロナファルニブの治療上の位置付け

現在、HGPS 及びプロセシング不全性の PL に対する根本的治療はなく、対症療法での対応を余儀なくされていた。ロナファルニブは、HGPS 及びプロセシング不全性の PL の原因を標的とする初めての治療薬であり、ロナファルニブ投与の HGPS 患者と PRF で保有するロナファルニブ未治療患者データの比較では、有意な生存期間の延長効果が示された。ファルネシル化された不完全なタンパク質の産生抑制に基づくものと推測される。これをもってロナファルニブは、米国において HGPS の死亡リスク低減及びプロセシング不全性の PL の治療薬として 2020 年 11 月に承認された。安全性として、副作用は消化器系症状が主であった。プロセシング不全性の PL については評価に十分な症例数ではなかったものの、成因は HGPS と類似のためプロセシング不全性の PL においても同様の効果が期待できると推測される。ロナファルニブは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する早老症の成因に迫る治療薬として ([Gordon et al., 2023](#))、HGPS 及びプロセシング不全性の PL の治療選択肢となると期待される。

3. 開発の経緯

開発の経緯図を [図 3-1](#) に示す。

図 3-1 開発の経緯図

試験項目			実施時期	
品質	外国 原薬		19 年 月 日 ~	継続中
	外国 製剤		19 年 月 日 ~	継続中
薬理	外国 薬効を裏付ける試験		文献引用のみ	
	外国 安全性薬理試験		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
薬物動態	外国 吸収		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国 分布		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国 代謝		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国 排泄		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
毒性	外国 単回投与毒性試験		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	
	外国 反復投与毒性試験		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国 遺伝毒性試験		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国 生殖発生毒性試験		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国 がん原性試験		20 年 月 日 ~	継続中
	外国 その他の毒性試験		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
臨床	外国	単回投与試験 (P00260試験)	19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	
	外国	反復投与試験 (EIG-LNF-003試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	食事の影響 (P00042試験及びP00394試験)	19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	
	外国	懸濁液、カプセル剤比較試験 (EIG-LNF-019試験及びEIG-LNF-020試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	年齢、性別の影響 (P02673試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	ケトコナゾールとのDDI試験 (P00393試験)	19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	
	外国	リファンピシンのDDI及び食事の影響 (EIG-LNF-007試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	フェキソフェナジン、ロスバスタチンとのDDI試験 (EIG-LNF-008試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国 第1相	ミダゾラム及びピタバスタチンとのDDI試験 (EIG-LNF-009試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	ロベラミドとのDDI試験 (EIG-LNF-015試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	ミダゾラム及びフェキソフェナジンとのDDI試験 (EIG-LNF-016試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	オメプラゾールとのDDI及び食事の影響 (EIG-LNF-017試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	フルコナゾールとのDDI試験 (EIG-LNF-021試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	肝機能障害患者におけるPK試験 (EIG-LNF-003試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	腎機能障害患者におけるPK試験 (EIG-LNF-006試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	QTc評価試験(EIG-LNF-010試験)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	QTc評価試験(EIG-LNF-022試験)	20 年 月 日 ~	継続中
	外国 第2相	07-01-0007試験 (ProLon 1)	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	
	外国	09-06-0298試験 (3剤併用療法、3剤併用療法から単独投与、ProLon2)	20 年 月 日 ~	継続中

(2023 年 4 月末時点)

注) QTc 評価試験 (EIG-LNF-022 試験) は製造販売承認申請後の 20 年 月 日に CSR が作成され、結果を申請資料の一部に反映した。

3.1. 品質に関する試験

本剤は、有効成分にロナファルニブとして 50 mg 又は 75 mg を含有する硬ゼラチンカプセルである。50 mg カプセルは、黄色不透明の 4 号カプセルで、75 mg カプセルは黄赤色不透明の 3 号カプセルである。非結晶形ロナファルニブは、結晶形よりも高い溶解度で、前臨床動物薬物動態試験では結晶形よりも高いバイオアベイラビリティが示されている。そのため、バイオアベイラビリティが良好な製剤として、スプレー乾燥分散（SDD）により非結晶形の間接体を経てカプセルに充填されている。

本剤の長期保存試験及び加速試験は、各 3 バッチについて長期保存を 25°C/60% RH 下で最長 36 箇月間、加速保存を 40°C/75% RH 下で最長 6 箇月間検討され、いずれの試験においても、保存期間中は規格を満たしていた。これらのことから、有効期間を 36 箇月とした。

3.2. 非臨床に関する試験

本剤は、非臨床試験においてファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用を示し、HGPS 患者由来の培養細胞において、ファルネシル化タンパク質の核膜蓄積抑制が示され、HGPS モデルマウスにおいて、疾患症状の改善作用が認められた。また、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の結果から、臨床使用において問題となる所見は認められなかった。概要はモジュール 2.4 に示すが、以下に薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の結果を概説した。

3.2.1. 薬理試験

ラット H-Ras タンパク質の C 末端 CaaX モチーフのファルネシル化阻害作用は (IC₅₀) は、1.9 nmol/L であったが、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ-1 に対しては弱い活性を示した。野生型ラミン A または変異プレラミン A を導入した HeLa 細胞及び HGPS 患者由来の培養皮膚線維芽細胞において、ロナファルニブは用量依存的に核膜プレブ形成を抑制した。また、HGPS モデルの *Lmna*^{G609G/G609G} マウスにおいて、ロナファルニブの経口投与により生存率の改善が認められ、さらに、関連する動脈構造と心機能に対しては脈波伝播速度の有意な低下と左室拡張機能の改善作用が認められた。

3.2.2. 薬物動態試験

ロナファルニブの吸収については、ラット及びカニクイザルにおいて単回経口投与及び静脈内投与で検討されている。 [¹⁴C] -ロナファルニブはラットに経口投与すると速やかに吸収されたが (T_{max} は 2~4 時間)、サルでは経口投与後の吸収は遅かった (T_{max} は 6~8 時間)。半減期はそれぞれラットで約 1 時間から 2 時間、サルで約 3 時間から 4.5 時間であった。経口投与後のバイオアベイラビリティは両種で 66~107% と高値であった。ロナファルニブの血漿蛋白結合は極めて高く (99.0%~99.7%)、ラット、サル及びヒトの血漿中でいずれも同程度であった。ラットに単回経口投与したとき、肝臓、副腎、脾臓、胆管及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。ロナファルニブは、主に CYP3A により速やかに代謝される。ラット及びサルにおいてロナファルニブは広範に代謝され、血漿中には 30 種類の代謝物が確認された。主な代謝変換は酸化と脱水素であると考

えられた。ラットとサルでは糞便排出が主要な経路で、尿排泄は投与量の 0.5 から 1.6%未満であった。経口及び静脈内投与後の排泄は速やかで、ほとんどの放射能はラットでは 48 時間以内に、サルでは 72 時間以内に排泄された。

3.2.3. 毒性試験

マウスの単回経口投与試験では、2000 mg/kg 及び 1500 mg/kg の用量で死亡が認められ、投与 24 時間後及び 3 日後に死亡した。死亡前の一般的な臨床徴候に加えて、高用量及び中用量で軟便または少量の糞便が観察され、消化管への悪影響が示された。ラットを用いた単回経口投与毒性試験では、死亡率が低く（2000 mg/kg 群では死亡は 1 例）、マウスと比較して、ラットは経口投与に対する感受性が低いことが示された。高用量群で最も多く見られた副作用は軟便と便の少なさであり、NOAEL は雄で 1000 mg/kg、雌で 300 mg/kg であった。

反復経口投与毒性試験では、主に肝臓、雄性生殖器（精巣及び精巣上体）、リンパ系器官/組織、造血系（骨髄）及び免疫系が影響を受けた。女性生殖器、消化器系、眼、副腎、副甲状腺にも影響が認められた。実施された反復投与毒性試験のいずれにおいても、NOAEL は最低用量未満であった。

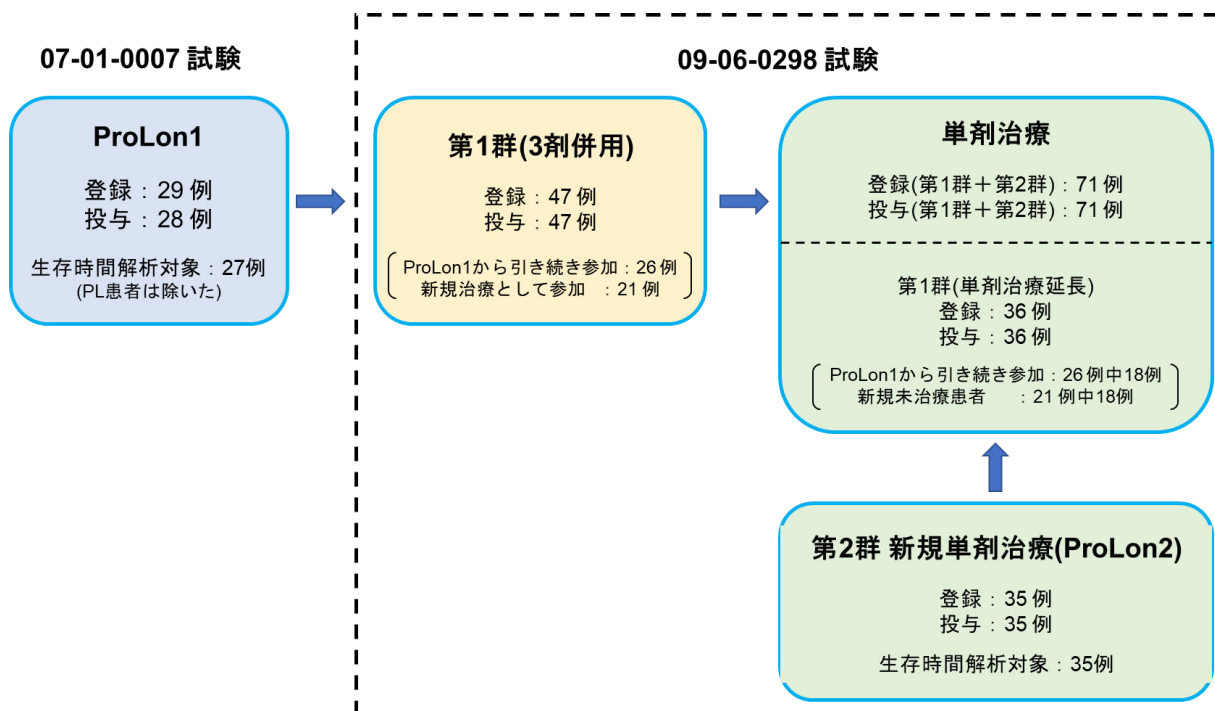
3.3. 臨床開発の経緯

国内では臨床試験は実施していないが、米国ボストン小児病院で実施された HGPS 及び PL を対象とした試験に 3 名の日本人在住患者が登録された。概要はモジュール 2.5 5.9 項に示しているが、主要結果について概説した。

3.3.1. 臨床データパッケージ

シェリング・プラウにおいて 19 年から悪性腫瘍を対象として開発が進められた。しかしながら、悪性腫瘍の開発プログラムは、安全性とは異なる理由により最終的に中止された。その後、HGPS とプロセシング不全性の PL を対象とした医師主導試験（07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験）が実施された。両試験において未治療でロナファルニブを単独投与された ProLon1 及び ProLon2 の HGPS 患者とヒストリカルコントロールとの生存期間の比較が別途実施された。臨床試験と被験者の流れを図 3.3.1-1 に示す。

図 3.3.1-1 臨床試験と被験者の流れ



3.3.2. 07-01-0007 試験

HGPS 又は PL の患者（3 歳以上）を対象に、ロナファルニブの単剤投与の治療効果を評価する第 II 相、非盲検、単群、用量漸増試験であった。115 mg/m² でロナファルニブの投与を開始し、約 4 箇月後に忍容性が良好であった場合、150 mg/m² に増量した。29 例が組み入れられ、1 例が投与を受ける前に本試験を中止した。投与を受けた 28 例のうち、26 例は古典型 HGPS、1 例は非古典型 HGPS、1 例はプロセッシング不全性の PL であった。

3.3.3. 09-06-0298 試験

ロナファルニブとプラバスタチン、ゾレドロン酸の 3 剤併用試験であったが、3 剤併用での有効性がみられなかったため、ロナファルニブ単剤投与に移行している。その際、未治療でロナファルニブ単剤投与（ProLon2）も試験対象として加えられた。3 剤併用投与の対象として 47 例（未治療 21 例、ProLon1 から 26 例）、未治療単剤投与として 35 例（34 例は古典型 HGPS、1 例は非古典型 HGPS）が投与された。

3.3.4. 生存期間

PRF の国際プロジェリアレジストリからこれまでにロナファルニブの投与を受けたことがない未治療患者 196 例のヒストリカルコントロールを特定した。これらのコホートと ProLon1 及び ProLon2 の対象患者のうち 62 例の HGPS 患者とマッチさせて生存期間を比較した。主要解析において、未治療対照と比較して平均生存期間（3 年時点で打ち切り）は 0.488 年延長した（平均 2.828 年及び 2.340 年、 $p=0.0002$ 、層別ログランク検定）（モジュール 2.7.3 3.2.1）。

さらに、最終追跡調査時にデータを打ち切りとした場合、未治療対照と比較して平均生存期間の延長は2.773年であった（平均8.097年及び5.324年、 $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定）（モジュール2.7.3 3.2.1）。

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

効能・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LMNA変異又はZMPSTE24変異によるプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー

用法・用量

開始用量115 mg/m²（体表面積）を1日2回（朝夕）投与し、4ヵ月後は維持用量150 mg/m²を1日2回（朝夕）投与まで増量する。なお、1日の総投与量は、25mg単位で切り上げる。

5. 特徴及び有用性

本剤は、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・ラミノパチーの原因に作用する

HGPS及びプロセシング不全性のPLは、核膜を構築するタンパク質であるラミンの異常が原因であり、プロジェリン（ファルネシル化された変異プレラミンA）あるいはプロジェリン様タンパク質の核膜への蓄積が病因であるとされている。本剤は、ファルネシルトランスフェラーゼの選択的な阻害剤で、動物モデルやHGPSあるいはプロセシング不全性のPL患者の細胞に作用させると、核膜プレブ形成の改善が認められている。また、ロナファルニブを投与されたHGPS患者において、血漿中プロジェリア濃度の低下が投与4箇月後からみられ、その低下は長期投与でも維持されていた。

本剤は、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者の生存期間を延長する

2つの臨床試験で、本剤の単独投与で経過観察をしたHGPS患者とPRFのヒストリカルコントロールとの比較で、本剤投与のHGPS患者での有意な死亡率の低下と有意な生存期間の延長が示された。

本剤は、高いアドヒアランスを維持できる

本剤は下痢、嘔吐などの消化器系副作用の発現率は高いが、その程度はグレード2以下で、下痢止めあるいは制吐剤の服用で管理可能な場合が多く、2つの臨床試験でのアドヒアランスは90%以上であった。

6. まとめ

HGPS及びプロセシング不全性のPLに対する治療は、経年的に出現する早老症状への対症療法しかなく、極めて短命のこれら疾患に対する治療のニーズは高かった。本剤単独投与のHGPSにおける生存期間の延長効果が示されたことから、本剤は世界で初めてHGPS及びプロセシング不全性のPLにおける病因に迫る治療を可能とした。本剤が医療現場に供されることで、HGPS及びプ

ロセシング不全性の PL の治療選択肢となることは、臨床的に有意義であると考え、上述の効能・効果及び用法・用量で承認申請を行うこととした。

7. 参考文献

Agarwal AK, Kazachkova I, Ten S, et al. Severe mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy and progeria in a young girl with a novel homozygous Arg527Cys LMNA mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4617-4623.

Barthélémy F, Navarro C, Fayek R, et al. Truncated prelamin A expression in HGPS-like patients: a transcriptional study. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1051-1061.

Barrowman J, Wiley PA, Hudon-Miller SE, et al. Human ZMPSTE24 disease mutations: residual proteolytic activity correlates with disease severity. *Hum Mol Genet.* 2012;21:4084-4093.

Burke B, Stewart CL. Life at the edge: the nuclear envelope and human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:575-585.

Camozzi D, Capanni C, Cenni V, et al. Diverse lamin-dependent mechanisms interact to control chromatin dynamics. Focus on laminopathies. *Nucleus.* 2014;5:427-440.

Capell BC, Erdos MR, Madigan JP, et al. Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;10:12879-12884.

Coppède F. Mutations Involved in Premature-Ageing Syndromes. *Appl Clin Genet.* 2021;14:279-295.

De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science.* 2003;300:2055.

Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature.* 2003;423:293-298.

Fukuchi K, Katsuya T, Sugimoto K, et al. LMNA mutation in a 45 year old Japanese subject with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Med Genet.* 2004;41:e67.

Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. 2003 Dec 12 [updated 2019 Jan 17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301300/>

Gordon LB, Shappell H, Massaro J, et al. Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA.* 2018;319:1687-1695.

Gordon LB, Norris W, Hamren S, et al. Plasma Progerin in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Immunoassay Development and Clinical Evaluation. *Circulation.* 2023 Mar 15

Harhour K, Navarro C, Baquerre C, et al. Antisense-Based Progerin Downregulation in HGPS-Like Patients'

Cells. Cells. 2016;5:31.

Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. Am J Med Genet A. 2006;140:2603-2624.

Kang SM, Yoon MH, Park BJ. Laminopathies; Mutations on single gene and various human genetic diseases. BMB Rep. 2018;51:327-337.

Kitten CT and Nigg EA. The CaaX motif is required for isoprenylation, carboxyl methylation, and nuclear membrane association of lamin B2. J Cell Biol. 1991;113:13-23.

Marcelot A, Worman HJ, Zinn-Justin S. Protein structural and mechanistic basis of progeroid laminopathies. FEBS J. 2021;288:2757-2772.

Moulson CL, Go G, Gardner JM, et al. Homozygous and compound heterozygous mutations in ZMPSTE24 cause the laminopathy restrictive dermopathy. J Invest Dermatol. 2005;125:913-919.

Njoroge FG, Taveras AG, Kelly J, et al. (+)-4-[2-[4-(8-Chloro-3,10-dibromo-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]-pyridin-11(R)-yl)-1-piperidinyl]-2-oxo-ethyl]-1-piperidinecarboxamide (SCH-66336): a very potent farnesyl protein transferase inhibitor as a novel antitumor agent. J Med Chem. 1998;41:4890-4902.

Murtada SI, Mikush N, Wang M, et al. Lonafernib improves cardiovascular function and survival in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Elife. 2023;12:e82728

Progeria Research Foundation [Internet]. PRF By the Numbers. [updated 2022 December].

Wang Y, Lichter-Konecki U, Anyane-Yeboa K, et al. A mutation abolishing the ZMPSTE24 cleavage site in prelamin A causes a progeroid disorder. J Cell Sci. 2016;129:1975-1980.

小崎 里華 (訳) . ハッチンソン-ギルフォード プロジェリア症候群. [最終更新日: 2021.1.13] In: GENEReviews <http://grj.umin.jp/grj/hgps.htm>

ロナファルニブに関する資料

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び

添付文書に関する情報に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アンジェス株式会社

目次

1. 外国における使用状況等	3
2. 外国の添付文書	4
2.1 米国	4
2.2 欧州連合	48

表一覧

表 1-1 承認状況	3
------------------	---

1. 外国における使用状況等

2023 年 3 月現在、本剤は米国、欧州連合及び英国で承認され、仏国では一時的使用承認（ATU）されている。承認及び販売状況を表 1-1 に示す。独国は発売されているが使用経験はない。また、米国及び欧州連合の添付文書の原文と和訳を添付する。

表 1-1 承認状況

国名	承認年月日	発売年月日	販売名	剤型・含量	効能・効果
米国	2020 年 11 月 20 日	2021 年 1 月 15 日	Zokinvy	カプセル 50mg／75mg	HGPS PDPL
欧州連合	2022 年 7 月 18 日	—	Zokinvy	カプセル 50mg／75mg	HGPS PDPL
独国		2022 年 11 月 9 日	Zokinvy	カプセル 50mg／75mg	HGPS PDPL
英国	2022 年 8 月 24 日	検討中	Zokinvy	カプセル 50mg／75mg	HGPS PDPL
仏国	2021 年 12 月 23 日 (ATU)		Zokinvy	カプセル 50mg／75mg	HGPS PDPL

HGPS：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、PDPL：プロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー、ATU：一時的使用承認（Authorization Temporary Utilization）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ZOKINVY safely and effectively. See full prescribing information for ZOKINVY.

ZOKINVY™ (lonafarnib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2020

INDICATIONS AND USAGE

ZOKINVY is a farnesyltransferase inhibitor indicated in patients 12 months of age and older with a body surface area of 0.39 m² and above (1):

- To reduce risk of mortality in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome
- For treatment of processing-deficient Progeroid Laminopathies with either:
 - Heterozygous *LMNA* mutation with progerin-like protein accumulation
 - Homozygous or compound heterozygous *ZMPSTE24* mutations

Limitations of Use

Not indicated for other Progeroid Syndromes or processing-proficient Progeroid Laminopathies. Based upon its mechanism of action, ZOKINVY would not be expected to be effective in these populations (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Start at 115 mg/m² twice daily with morning and evening meals (2.1)
- After 4 months, increase to 150 mg/m² twice daily (2.1)
- Round all total daily doses to nearest 25 mg increment (2.1)
- Swallow capsules whole. If unable to swallow capsules, mix contents with Ora Blend SF[®], Ora-Plus[®], orange juice, or applesauce (2.5).
- See Full Prescribing Information for additional instructions on dosing, preparation and administration (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 50 mg and 75 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Strong or moderate CYP3A inhibitors or inducers (4)
- Midazolam (2.4, 4)
- Lovastatin, simvastatin, and atorvastatin (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Risk of Reduced Efficacy or Adverse Reactions Due to Drug Interactions:** Prior to and during treatment, consider potential for drug interactions and review concomitant medications; monitor for adverse reactions (5.1, 7)
- Laboratory Abnormalities:** Monitor for changes in electrolytes, complete blood counts, and liver enzymes (5.2)
- Nephrotoxicity:** Caused nephrotoxicity in rats. Monitor renal function at regular intervals (5.3, 13.2)
- Retinal Toxicity:** Caused rod-dependent, low-light vision decline in monkeys. Perform ophthalmological evaluation at regular intervals and at the onset of any new visual changes (5.4, 13.2)
- Impaired Fertility:** Caused impaired fertility in female rats, impaired fertility and testicular toxicity in male rats, and toxicity in the male reproductive tract in monkeys. Advise females and males of reproductive potential of the animal fertility findings (5.5, 13.1, 13.2)
- Embryo-Fetal Toxicity:** Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the risk to a fetus and to use effective contraception (5.6, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence ≥25%) are vomiting, diarrhea, infection, nausea, decreased appetite, fatigue, upper respiratory tract infection, abdominal pain, musculoskeletal pain, electrolyte abnormalities, decreased weight, headache, myelosuppression, increased aspartate aminotransferase, decreased blood bicarbonate, cough, hypertension, and increased alanine aminotransferase (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eiger BioPharmaceuticals, Inc. at 833-267-0545 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Reduce to or continue at 115 mg/m² twice daily with concomitant use of weak CYP3A inhibitors (2.3, 7.1)
- See Full Prescribing Information for additional information regarding drug interactions (2.4, 4, 5.1, 7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 11/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS

1	INDICATIONS AND USAGE	7.2	ZOKINVY's Effect on Other Drugs
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION	8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
2.1	Recommended Dosage	8.1	Pregnancy
2.2	Dosage Modifications for Gastrointestinal Adverse Reactions	8.2	Lactation
2.3	Dosage Modifications for Drug Interactions	8.3	Females and Males of Reproductive Potential
2.4	Temporary Discontinuation for Midazolam Use	8.4	Pediatric Use
2.5	Preparation and Administration Instructions	8.6	Adult Use
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	11	DESCRIPTION
4	CONTRAINDICATIONS	12	CLINICAL PHARMACOLOGY
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS	12.1	Mechanism of Action
5.1	Risk of Reduced Efficacy or Adverse Reactions Due to Drug Interactions	12.2	Pharmacodynamics
5.2	Laboratory Abnormalities	12.3	Pharmacokinetics
5.3	Nephrotoxicity	13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
5.4	Retinal Toxicity	13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
5.5	Impaired Fertility	13.2	Animal Toxicology and/or Pharmacology
5.6	Embryo-Fetal Toxicity	14	CLINICAL STUDIES
6	ADVERSE REACTIONS	16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
6.1	Clinical Trial Experience	17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
7	DRUG INTERACTIONS		
7.1	Effect of Other Drugs on ZOKINVY		

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. INDICATIONS AND USAGE

ZOKINVY is indicated in patients 12 months of age and older with a body surface area (BSA) of 0.39 m² and above:

- To reduce the risk of mortality in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS)
- For the treatment of processing-deficient Progeroid Laminopathies with either:
 - o Heterozygous LMNA mutation with progerin-like protein accumulation
 - o Homozygous or compound heterozygous ZMPSTE24 mutations

Limitations of Use

ZOKINVY is not indicated for other Progeroid Syndromes or processing-proficient Progeroid Laminopathies. Based upon its mechanism of action, ZOKINVY would not be expected to be effective in these populations.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Recommended Dosage

- The starting dosage of ZOKINVY for patients with a BSA of 0.39 m² and above is 115 mg/m² twice daily with morning and evening meals (see Table 1) to reduce the risk of gastrointestinal adverse reactions [see *Adverse Reactions* (6.1)]. An appropriate dosage strength of ZOKINVY is not available for patients with a BSA of less than 0.39 m² [see *Indications and Usage* (1)].
- After 4 months of treatment, increase the dosage to 150 mg/m² twice daily with morning and evening meals (see Table 2)
- Round all total daily dosages to the nearest 25 mg increment (see Table 1 and Table 2).
- If a dose is missed, take the dose as soon as possible with food, up to 8 hours prior to the next scheduled dose. If less than 8 hours remains before the next scheduled dose, skip the missed dose, and resume taking ZOKINVY at the next scheduled dose.

Table 1 provides the BSA-based dosage recommendations for the starting dosage of 115 mg/m² twice daily.

Table 1: Recommended Dosage and Administration for 115 mg/m² Body Surface Area-Based Dosing

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

Table 2 provides the BSA-based dosage recommendations for the dosage of 150 mg/m² twice daily.

Table 2: Recommended Dosage and Administration for 150 mg/m² Body Surface Area-- Based Dosing

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

2.2. Dosage Modifications for Gastrointestinal Adverse Reactions

For patients who have increased their dose of ZOKINVY to 150 mg/m² twice daily and are experiencing repeated episodes of vomiting and/or diarrhea resulting in dehydration or weight loss, ZOKINVY can be dose reduced to the starting dose of 115 mg/m² twice daily (see Table 1). Ensure ZOKINVY is taken with the morning and evening meals and with an adequate amount of water.

2.3. Dosage Modifications for Drug Interactions

CYP3A Inhibitors

If concomitant use of ZOKINVY with a weak CYP3A inhibitor is unavoidable [see Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7.1)]:

- Reduce to or continue ZOKINVY at the starting dosage of 115 mg/m² twice daily (see Table 1).
- Resume the previous ZOKINVY dosage 14 days after discontinuing the concomitant use of the weak CYP3A inhibitor.

2.4. Temporary Discontinuation for Midazolam Use

Temporarily discontinue ZOKINVY for 10 to 14 days before and 2 days after administration of midazolam [see Contraindications (4), Drug Interactions (7.2)].

2.5. Preparation and Administration Instructions

Administer ZOKINVY orally with the morning and evening meals.

Patients Able to Swallow Capsules

- Administer ZOKINVY capsules whole with a sufficient amount of water. Do not chew the capsules.

Patients Unable to Swallow Capsules

- The entire contents of ZOKINVY capsules can be mixed with Ora Blend SF® or Ora- Plus® or, for patients unable to access or tolerate Ora Blend SF or Ora-Plus, the contents of ZOKINVY capsules can be mixed with orange juice or applesauce (see preparation instructions below).
- Do not mix with juice containing grapefruit or Seville oranges [see Contraindications (4), Drug Interactions (7.1)].
- The mixture must be prepared fresh for each dose and taken within approximately 10 minutes of mixing.

Preparation of Dose in Ora Blend SF, Ora-Plus, or Orange Juice

1. For each capsule, empty contents of the capsule into a container containing 5 mL to 10 mL of the liquid.
2. Mix thoroughly with a spoon.
3. Consume entire serving.

Preparation of Dose in Applesauce

1. For each capsule, empty contents of the capsule into a container containing 1 teaspoonful to 2 teaspoonfuls of applesauce.
2. Mix thoroughly with a spoon.
3. Consume entire serving.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 50 mg, opaque yellow with “LNF” and “50” printed in black
- 75 mg, opaque light orange with “LNF” and “75” printed in black

4. CONTRAINDICATIONS

ZOKINVY is contraindicated in patients taking:

- Strong or moderate CYP3A inhibitors or inducers [see Drug Interactions (7.1)]
- Midazolam [see Drug Interactions (7.2)]
- Lovastatin, simvastatin, or atorvastatin [see Drug Interactions (7.2)]

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Risk of Reduced Efficacy or Adverse Reactions Due to Drug Interactions

Coadministration of ZOKINVY with other drugs may result in clinically significant drug interactions [see Dosage and Administration (2.3, 2.4), Contraindications (4), Drug Interactions (7.1, 7.2)]. These drug interactions can lead to:

- Reduced efficacy of ZOKINVY
- Increased risk of adverse reactions from ZOKINVY or co-administered drugs

See Table 4 and Table 5 for steps to prevent or manage these clinically significant drug interactions, including dosage recommendations [see Drug Interactions (7.1, 7.2)]. Consider the potential for drug interactions prior to and during ZOKINVY therapy; review concomitant medications during ZOKINVY therapy; and monitor for the adverse reactions.

5.2. Laboratory Abnormalities

Some patients treated with ZOKINVY developed laboratory abnormalities [see Adverse Reactions (6.1)]. These included:

- Electrolyte abnormalities (43%), such as hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, or hypercalcemia
- Myelosuppression (35%), such as reductions in absolute neutrophil count, white blood cell counts, lymphocytes, hemoglobin, or hematocrit
- Increased liver enzymes, such as aspartate aminotransferase (35%), or alanine aminotransferase (27%)

These laboratory abnormalities often improved while continuing ZOKINVY, but it is not possible to

exclude ZOKINVY as a cause of the abnormalities. Periodically monitor electrolytes, complete blood counts, and liver enzymes, and manage abnormalities accordingly.

5.3. Nephrotoxicity

Lonafarnib caused nephrotoxicity in rats at plasma drug exposures approximately equal to that achieved with the human dose [see Nonclinical Toxicology (13.2)]. Monitor renal function at regular intervals during ZOKINVY therapy.

5.4. Retinal Toxicity

Lonafarnib caused rod-dependent, low-light vision decline in monkeys at plasma drug exposures similar to that achieved with the human dose [see Nonclinical Toxicology (13.2)]. Perform ophthalmological evaluation at regular intervals and at the onset of any new visual changes during ZOKINVY therapy.

5.5. Impaired Fertility

Lonafarnib caused impaired fertility in female rats at 1.2 times the human dose based on plasma drug exposure [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

Lonafarnib caused impaired fertility and testicular toxicity in male rats at 1.5 times the human dose based on plasma drug exposure [see Nonclinical Toxicology (13.1)], and toxicity in the male reproductive tract in monkeys at doses lower than the human dose based on plasma drug exposure [see Nonclinical Toxicology (13.2)].

Advise females and males of reproductive potential of the animal fertility findings, and that the impact on pubertal development and the potential for impaired fertility with ZOKINVY therapy in humans have not been adequately evaluated [see Use in Specific Populations (8.3)].

5.6. Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal reproduction studies, ZOKINVY can cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women. In animal reproduction studies, oral administration of lonafarnib in pregnant rats during organogenesis produced embryo-fetal toxicity at plasma drug exposures that were approximately equal to the recommended human dose. In pregnant rabbits, oral administration of lonafarnib during organogenesis produced skeletal malformations and variations at exposures lower than the human exposure. Advise pregnant women of the risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant and to use appropriate effective contraception during treatment with ZOKINVY [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].

6. ADVERSE REACTIONS

6.1. Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 84 subjects were treated with at least one dose of ZOKINVY with or without additional therapy, of which 8 were treated at a dosage of at least 115 mg/m² twice daily for greater than or equal to 10 years.

The safety profile of ZOKINVY is based on 128 patient-years of treatment exposure (62 patients with HGPS and 1 patient with processing-deficient Progeroid Laminopathy with LMNA heterozygous mutation) and pooled results from two Phase 2 open-label, single-arm trials (n=63: 28 patients from Study 1 and 35 treatment naïve patients from Study 2). In Study 1, ZOKINVY treatment was initiated at 115 mg/m² twice daily and increased to 150 mg/m² twice daily after approximately 4 months for a

total treatment duration of 24 to 30 months. Treatment naïve patients in Study 2 received ZOKINVY 150 mg/m² twice daily for up to 36 months. In both studies, ZOKINVY was administered orally via capsules or the capsule contents were mixed with Ora Blend SF or Ora-Plus and administered orally as a suspension.

In these two studies, a total of 63 patients received ZOKINVY for a median duration of 2.2 years, with approximately 1.9 years at the recommended dose of 150 mg/m² twice daily. The population was 2 to 17 years old, with a similar proportion of males (33 [52%] patients) and females (30 [48%] patients). Most patients had classic HGPS (60 [95%] patients) compared to non-classic HGPS (2 [3%] patients) and 1 (2%) patient had Progeroid Laminopathy with LMNA heterozygous mutation.

Table 3 summarizes adverse reactions reported in the clinical trials. The most common adverse reactions ($\geq 25\%$) in the clinical trials were vomiting, diarrhea, infection, nausea, decreased appetite, fatigue, upper respiratory tract infection, abdominal pain, musculoskeletal pain, electrolyte abnormalities, decreased weight, headache, myelosuppression, increased aspartate aminotransferase, decreased blood bicarbonate, cough, hypertension, and increased alanine aminotransferase.

Table 3: Adverse Reactions in $\geq 5\%$ of Patients in Study 1 and Treatment-Naïve Patients in Study 2 Receiving ZOKINVY

Adverse Reactions	ZOKINVY n=63 n (%)
Gastrointestinal disorders	
Vomiting	57 (90%)
Diarrhea	51 (81%)
Nausea	35 (56%)
Abdominal pain ¹	30 (48%)
Constipation	14 (22%)
Flatulence	4 (6%)
General disorders and administration site conditions	
Fatigue	32 (51%)
Pyrexia	9 (14%)
Infections and infestations	
Infection ²	49 (78%)
Upper respiratory tract infection ³	32 (51%)
Rhinitis	12 (19%)
Investigations	
Decreased appetite (anorexia)	33 (53%)
Electrolyte abnormalities ⁴	27 (43%)
Weight decreased	23 (37%)
Myelosuppression ⁵	22 (35%)
Increased aspartate aminotransferase	22 (35%)
Decreased blood bicarbonate	21 (33%)
Hypertension	18 (29%)
Increased alanine aminotransferase	17 (27%)
Dehydration	3 (5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Musculoskeletal pain ⁶	30 (48%)
Nervous system disorders	
Headache	23 (37%)
Cerebral ischemia ⁷	7 (11%)
Ophthalmic	
Ocular changes ⁸	15 (24%)

Adverse Reactions	ZOKINVY n=63 n (%)
Psychiatric disorders	
Depressed mood	3 (5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	21 (33%)
Epistaxis	13 (21%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Rash	7 (11%)
Pruritus	5 (8%)
Mucositis	5 (8%)

¹Abdominal pain includes stomach pain and abdominal pain.

²Infection includes abdominal infection, candidiasis, chicken pox, Clostridium difficile colitis, colitis, croup, dengue fever, flu syndrome, flu-like symptoms, fungal infection, gastroenteritis, gastrointestinal infection, Helicobacter pylori infection, infection, infection viral, influenza, nail infection, otitis media, parotitis, perirectal abscess, pneumonia, small intestine infection, submandibular lymphadenitis, tonsillitis, viral infection. ³Upper respiratory infection includes bronchial infection, bronchitis, sinus infection, and upper respiratory infection.

⁴Electrolyte abnormalities includes hypermagnesemia, hypokalemia, hyperkalemia, hyponatremia, hypercalcemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hypernatremia.

⁵Myelosuppression includes absolute neutrophil count decreased, low total white blood cells, lymphopenia, decreased hemoglobin, and hematocrit low.

⁶Musculoskeletal pain includes arthritis, back pain, bone pain, foot pain, intercostal pain, joint pain, knee pain, leg pain, musculoskeletal pain, pain in ankle/extremity/fingers/hip/leg/limb/lower limbs/left arm, shoulder pain, unilateral leg pain. Excludes musculoskeletal pain for abdomen.

⁷Cerebral ischemia includes cerebral ischemia, central nervous system hemorrhage, and ischemia cerebrovascular.

⁸Ocular changes include visual acuity change, corneal clouding, conjunctivitis, watering eyes, keratitis.

Gastrointestinal Adverse Reactions

As noted in Table 3, gastrointestinal adverse reactions were the most frequently reported adverse reactions. Of the 57 patients who experienced vomiting, 30 (53%) patients had mild vomiting (defined as no intervention required), 26 (46%) patients had moderate vomiting (defined as outpatient intravenous hydration; medical intervention required), and 1 (2%) patient had severe vomiting (defined as tube feeding, total parental nutrition, or hospitalization indicated). Of the 35 patients who experienced nausea, 34 (97%) patients had mild nausea (defined as loss of appetite without alteration in eating habits) and 1 (3%) patient had moderate nausea (defined as oral intake decreased without significant weight loss, dehydration, or malnutrition). During the first four months of treatment in Study 1, 19 (68%) patients had vomiting and 10 (36%) patients had nausea. By the end of therapy, 4 (14%) patients who were still on ZOKINVY required antiemetics or anti-nauseants. A total of 4 patients discontinued ZOKINVY, mostly due to nausea or vomiting.

Of the 51 patients who experienced diarrhea, the majority of patients (approximately 92%) experienced mild or moderate diarrhea; 38 (75%) patients reported mild diarrhea (defined as an increase of less than 4 stools per day over baseline) and 9 (18%) patients reported moderate diarrhea (defined as an increase of 4 to 6 stools per day over baseline; limiting instrumental activities of daily living). Four (8%) patients reported severe diarrhea (defined as an increase of seven or more stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self-care activities of daily living). During the first four months of treatment in Study 1, 23 (82%) patients had diarrhea; by the end of therapy, 3 (11%) patients had diarrhea. Twelve (43%) patients were treated with loperamide.

Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase Elevations

Increased alanine aminotransferase was commonly reported (17 [27%] patients). Of the 17 patients with increased alanine aminotransferase, 14 (82%) patients had mild increases (defined as greater than upper limit of normal (ULN) to 3.0 times ULN if baseline was normal; 1.5 to 3.0 times ULN if baseline was abnormal), 1 (6%) patient had moderate increases (defined as greater than 3.0 to 5.0 times ULN if baseline was normal or abnormal), and 2 (12%) patients had severe increases (defined as greater than 5.0 to 20.0 times ULN if baseline was normal or abnormal). Increased aspartate aminotransferase was also commonly reported (22 [35%] patients). Of the 22 patients with increased aspartate aminotransferase, 21 (95%) patients had mild increases (defined as greater than ULN to 3.0 times ULN if baseline was normal; 1.5 to 3.0

times ULN if baseline was abnormal) and 1 (5%) patient had a severe increase (defined as greater than 5.0 to 20.0 times ULN if baseline was normal or abnormal). One patient with alanine and aspartate aminotransferase elevations also experienced hypertriglyceridemia and hyperglycemia resulting in discontinuation of ZOKINVY.

Hypertension

Increases in blood pressure have been documented in patients treated with ZOKINVY. At baseline 22 (35%) patients had either a systolic blood pressure or a diastolic blood pressure or both above the 95th percentile. Over the course of the trials, 18 (29%) patients had hypertension based on systolic blood pressure or diastolic blood pressure measurements above the 95th percentile on 3 or more occasions. Five (8%) patients who were normotensive at baseline had either systolic blood pressure or diastolic blood pressure above the 95th percentile at the end of treatment.

7. DRUG INTERACTIONS

7.1. Effect of Other Drugs on ZOKINVY

Table 4 presents clinically significant drug interactions involving drugs that affect ZOKINVY.

Table 4: Clinically Significant Drug Interactions (Drugs that Affect ZOKINVY)

CYP3A Inhibitors		
<i>Clinical Impact</i>	Coadministration of ZOKINVY with a strong CYP3A inhibitor increases lonafermib AUC and C_{max} [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)] which may increase the risk of ZOKINVY adverse reactions.	
<i>Prevention or Management</i>	Strong or moderate CYP3A inhibitors	Use of ZOKINVY with strong or moderate CYP3A inhibitors is contraindicated [see <i>Contraindications</i> (4)]. Avoid consumption of grapefruit or Seville oranges.
	Weak CYP3A inhibitors	Avoid coadministration of ZOKINVY with weak CYP3A inhibitors. If coadministration is unavoidable,
		reduce to or continue ZOKINVY at a dosage of 115 mg/m ² [see <i>Dosage and Administration</i> (2.3)]. During coadministration, closely monitor patients for arrhythmias and events such as syncope and heart palpitations because ZOKINVY exposures may be increased despite the dosage reduction and the effect on the QT interval is unknown. Resume previous ZOKINVY dosage 14 days after discontinuing the weak CYP3A inhibitor.
CYP3A Inducers		
<i>Clinical Impact</i>	Coadministration of ZOKINVY with a strong CYP3A inducer decreases lonafermib C_{max} and AUC [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)] which may reduce ZOKINVY efficacy.	
<i>Prevention or Management</i>	Strong or moderate CYP3A inducers	Use of ZOKINVY with strong or moderate CYP3A inducers is contraindicated [see <i>Contraindications</i> (4)].
	Weak CYP3A inducers	No ZOKINVY dosage adjustment is recommended.
CYP2C9 Inhibitors		
<i>Clinical Impact</i>	Coadministration of ZOKINVY with a CYP2C9 inhibitor may increase lonafermib AUC and C_{max} [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)] which may increase the risk of ZOKINVY adverse reactions.	
<i>Prevention or Management</i>	CYP2C9 Inhibitors	Avoid coadministration of ZOKINVY with CYP2C9 inhibitors. If coadministration is unavoidable, closely monitor patients for arrhythmias and events such as syncope and heart palpitations because the effect of increased ZOKINVY exposures on the QT interval is unknown.

7.2. ZOKINVY's Effect on Other Drugs

Table 5 presents clinically significant drug interactions involving drugs affected by ZOKINVY.

Table 5: Clinically Significant Drug Interactions (Drugs Affected by ZOKINVY)

Table 3: Clinically Significant Drug-Drug Interactions (Drugs Affected by ZOKINVY)		
CYP3A Substrates		
Clinical Impact	Lonafarnib is a strong CYP3A mechanism-based inhibitor. Coadministration of ZOKINVY with a CYP3A substrate increases the AUC and C _{max} of the CYP3A substrate [see Clinical Pharmacology (12.3)] which may increase the risk of the CYP3A substrate's adverse reactions, including myopathy or rhabdomyolysis (with statins), or extreme sedation or respiratory depression (with midazolam).	
Prevention or Management	HMG CoA reductase inhibitors ("Statins")	Coadministration of ZOKINVY with lovastatin, simvastatin, or atorvastatin is contraindicated [see Contraindications (4)].
	Midazolam	Coadministration of ZOKINVY with midazolam is contraindicated [see Contraindications (4)]. Temporarily discontinue ZOKINVY for 10-14 days before and 2 days after administration of midazolam [see Dosage and Administration (2.4)].
	Other sensitive CYP3A substrates	Avoid coadministration of ZOKINVY with sensitive CYP3A substrates. As noted above, use with lovastatin, simvastatin, or atorvastatin, and midazolam is contraindicated [see Contraindications (4)]. If coadministration of other sensitive CYP3A substrates is unavoidable, monitor for adverse reactions and reduce the dosage of those sensitive CYP3A substrate(s) in accordance with their approved product labeling.
	Certain CYP3A substrates	When ZOKINVY is coadministered with certain CYP3A substrates where minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities, monitor for adverse reactions and reduce the dosage of the CYP3A substrate in accordance with its approved product labeling.
Loperamide		
Clinical Impact	Lonafarnib is a weak inhibitor of P-gp and strong inhibitor of CYP3A. Coadministration of ZOKINVY with loperamide increases the AUC and C _{max} of loperamide [see Clinical Pharmacology (12.3)] which may increase the risk of loperamide's adverse reactions	
Prevention or Management	Loperamide is contraindicated in patients less than 2 years of age. When ZOKINVY is coadministered with loperamide, do not exceed loperamide 1 mg once daily when first coadministered. Slowly increase loperamide dosage with caution in accordance with its approved product labeling.	
CYP2C19 Substrates		
Clinical Impact	Lonafarnib is a moderate CYP2C19 inhibitor. Coadministration of ZOKINVY with a CYP2C19 substrate increases the AUC and C _{max} of the CYP2C19 substrate [see Clinical Pharmacology (12.3)] which may increase the risk of the CYP2C19 substrate's adverse reactions.	
Prevention or Management	Avoid coadministration of ZOKINVY with CYP2C19 substrates. If coadministration is unavoidable, monitor for adverse reactions and reduce the dosage of the CYP2C19 substrate in accordance with its approved product labeling.	
P-gp Substrates		
Clinical Impact	Lonafarnib is a weak P-gp inhibitor. Coadministration of ZOKINVY with a P-	

	gp substrate increases the AUC and C _{max} of the P-gp substrate [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)], which may increase the risk of the P-gp substrate's adverse reactions.
Prevention or Management	When ZOKINVY is coadministered with P-gp substrates (e.g., digoxin, dabigatran) where minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities, monitor for adverse reactions and reduce the dosage of the P-gp substrate in accordance with its approved product labeling.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies, ZOKINVY can cause embryofetal harm when administered to a pregnant woman. There are no human data on ZOKINVY use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Advise pregnant women of the risk to a fetus.

In animal reproduction studies, oral administration of lonafarnib to pregnant rats during organogenesis produced embryo-fetal toxicity at exposures that were 1.2-times the human exposure at the recommended dose of 150 mg/m² twice daily. In pregnant rabbits, oral administration of lonafarnib during organogenesis produced skeletal malformations and variations at exposures lower than the human exposure at 150 mg/m² twice daily, and maternal toxicity at 26 times the human exposure at 150 mg/m² twice daily (see Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in rats, oral administration of lonafarnib during organogenesis produced an increase in post-implantation loss (resorptions) and decreases in fetal body weight and number of live fetuses at 30 mg/kg/day (1.2 times the AUC [area under the plasma concentration-time curve] in humans at the recommended dose of 150 mg/m² twice daily). No effects on embryo-fetal development in rats were observed at systemic exposures lower than the human AUC at 150 mg/m² twice daily.

In rabbits, oral administration of lonafarnib during organogenesis resulted in skeletal malformations and variations at systemic exposures lower than the human AUC at the recommended dose of 150 mg/m² twice daily, and maternal toxicity (body weight loss and abortion) at 120 mg/kg/day (26 times the human AUC at 150 mg/m² twice daily).

No effects in offspring were observed in a pre- and postnatal development study in rats with maternal administration of up to 20 mg/kg/day orally (AUC lower than the human AUC at 150 mg/m² twice daily) during organogenesis through lactation.

8.2. Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ZOKINVY in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Lonafarnib is excreted in rat milk (see Data). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's

clinical need for ZOKINVY and any potential adverse effects of the breastfed infant from ZOKINVY or from the underlying maternal condition.

Data

Lonafarnib is excreted in milk following oral administration in lactating rats, with a mean milk to plasma concentration ratio of 1.5 at 12 hours.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

ZOKINVY can cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use appropriate effective contraception during treatment with ZOKINVY.

Infertility

Based on findings in rats, ZOKINVY may reduce fertility in females and males of reproductive potential [see Warnings and Precautions (5.5), Nonclinical Toxicology (13.1)].

8.4. Pediatric Use

The safety and effectiveness of ZOKINVY for the treatment of HGPS and processing-deficient Progeroid Laminopathies (with either heterozygous LMNA mutation with progerin-like protein accumulation or homozygous or compound heterozygous ZMPSTE24 mutations) have been established in pediatric patients 12 months of age and older. Use of ZOKINVY for these indications is supported by adequate and well controlled studies in pediatric patients 2 years of age and older [see Clinical Studies (14)].

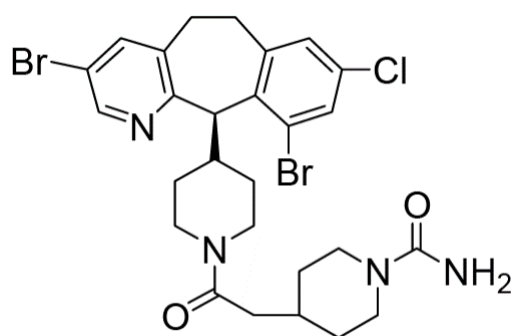
The safety and effectiveness of ZOKINVY in pediatric patients less than 12 months of age have not been established.

8.6. Adult Use

The safety and effectiveness of ZOKINVY for the treatment of HGPS and processing-deficient Progeroid Laminopathies (with either heterozygous LMNA mutation with progerin-like protein accumulation or homozygous or compound heterozygous ZMPSTE24 mutations) have been established in adults. Use of ZOKINVY in adults for these indications is based on adequate and well controlled studies in pediatric patients 2 years of age and older [see Clinical Studies (14)].

11. DESCRIPTION

ZOKINVY (lonafarnib) is a farnesyltransferase inhibitor. The chemical name for lonafarnib is 4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[1,2]cyclohepta[2,4-b]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl]-2-oxoethyl]piperidine-1-carboxamide. Its molecular formula is C₂₇H₃₁Br₂ClN₄O₂, molecular mass is 638.8 g/mol, and its chemical structure is depicted below.



ZOKINVY (lonafarnib) capsules for oral administration contain 50 mg or 75 mg of lonafarnib as the active ingredient and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, poloxamer 188, povidone, and silicon dioxide. The capsule shells of both strengths contain gelatin, titanium dioxide, and yellow iron oxide; the 75 mg capsule also contains red iron oxide. The imprinting ink contains ammonia solution, black iron oxide, butyl alcohol, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, potassium hydroxide, propylene glycol, purified water, and shellac.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1. Mechanism of Action

Lonafarnib inhibits farnesyltransferase to prevent farnesylation and subsequent accumulation of progerin and progerin-like proteins in the inner nuclear membrane.

12.2. Pharmacodynamics

No formal pharmacodynamic studies have been conducted with ZOKINVY.

12.3. Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of lonafarnib at steady state in patients with HGPS following oral administration of lonafarnib twice daily with food are summarized in Table 6.

Table 6: Summary of Pharmacokinetic Parameters of Lonafarnib at Steady State after Oral Administration Twice Daily to Patients with HGPS

Lonafarnib Dose		Median (range) t _{max} (hr)	Mean (SD) C _{max} (ng/mL)	Mean (SD) AUC _{0-8hr} (ng*hr/mL)	Mean (SD) AUC _{tau} (ng*hr/mL)
115 mg/m ²	N	23	23	23	15
	Results	2 (0, 6)	1777 (1083)	9869 (6327)	12365 (9135)
150 mg/m ²	N	18	18	18	8
	Results	4 (0, 12)	2695 (1090)	16020 (4978)	19539 (6434)

Absorption

The absolute bioavailability of lonafarnib following oral administration has not been determined. Following oral administration of lonafarnib 75 mg and 100 mg twice daily in healthy subjects under fasted conditions, the geometric mean (CV%) maximum peak plasma concentrations of lonafarnib were 834 (32%) ng/mL and 964 (32%) ng/mL, respectively.

Effect of Food

Following a single oral dose of 75 mg lonafarnib in healthy subjects, the C_{max} decreased 55% and AUC decreased 29% with a high-fat meal (approximately 43% fat of the total 952 calories) compared to fasted conditions. C_{max} decreased 25% and AUC decreased 21% with a low-fat meal (approximately 12% fat of the total 421 calories) compared to fasted conditions.

Distribution

In vitro plasma protein binding of lonafarnib was greater than or equal to 99% over the concentration range between 0.5 to 40.0 µg/mL. The apparent volumes of distribution were 87.8 L and 97.4 L, respectively, at steady state following oral administration of lonafarnib 100 mg and 75 mg twice daily in healthy subjects.

Elimination

The mean half-life was approximately 4 to 6 hours following oral administration of lonafarnib 100 mg twice daily in healthy subjects.

Metabolism

Lonafarnib is primarily metabolized by CYP3A and to a lesser extent by CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2E1 in vitro.

Excretion

Following an oral administration of 104 mg [14C]-lonafarnib under fasted conditions in healthy subjects, approximately 62% of the total radiolabeled dose was recovered in feces and <1% of the total radiolabeled dose was recovered in urine up to 240 hours post-dose. The two most predominant metabolites were HM17 and HM21 (an active metabolite) accounting for 15% and 14% of plasma radioactivity, respectively.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment or Hepatic Impairment

ZOKINVY has not been studied in patients with renal impairment or in patients with hepatic impairment.

Male and Female Patients

Following a single oral dose of 100 mg lonafarnib in healthy subjects, the plasma lonafarnib AUC and C_{max} were 44% and 26% higher in female subjects, respectively, compared to male subjects. The observed exposure difference by sex in healthy subjects is not considered clinically meaningful.

Geriatric Patients

Following a single oral dose of 100 mg lonafarnib in healthy subjects, the plasma lonafarnib AUC and C_{max} were 59% and 27% higher in subjects ≥65 years, respectively, compared to subjects 18 to 45 years of age. The observed higher exposure in geriatric subjects is not considered clinically relevant.

Drug Interaction Studies

In Vitro Studies

Lonafarnib is a CYP3A substrate and a potent CYP3A time-dependent and mechanism-based inhibitor. Lonafarnib is an inhibitor of CYP2C8 and CYP2C19. Lonafarnib is not considered an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, or CYP2D6. Lonafarnib is unlikely to be an inducer of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A.

Lonafarnib is not a substrate of transporters OATP1B1, OATP1B3, or BCRP, but is likely a marginal substrate of P-gp. Lonafarnib is an inhibitor of P-gp, OATP1B1, OATP1B3, and BCRP.

Clinical Studies: Effects of other Drugs on Lonafarnib

CYP3A inhibitors

Lonafarnib is a sensitive substrate for CYP3A. With coadministration of a single oral dose of 50 mg lonafarnib following 200 mg ketoconazole (a strong CYP3A inhibitor) once daily for 5 days, the C_{max} and AUC of lonafarnib were increased by 270% and 425%, respectively, as compared to lonafarnib administered alone in healthy subjects [see *Dosage and Administration* (2.3), *Contraindications* (4), *Drug Interactions* (7.1)].

CYP2C9 inhibitors

Coadministration with CYP2C9 inhibitors may increase lonafarnib AUC and C_{max}. A drug-drug interaction study of ZOKINVY with CYP2C9 inhibitors has not been conducted [see *Drug Interactions* (7.1)].

CYP3A inducers

With coadministration of a single oral dose of 50 mg lonafarnib (combined with a single oral dose of 100 mg ritonavir) following 600 mg rifampin once daily for 8 days, the C_{max} of lonafarnib was reduced by 92% and the AUC was reduced by 98%, as compared to without rifampin coadministration in healthy subjects [see *Contraindications* (4), *Drug Interactions* (7.1)]

Clinical Studies: Effects of Lonafarnib on other Drugs

CYP3A Substrates

Lonafarnib is a strong inhibitor of CYP3A. With coadministration of a single oral dose of 3 mg midazolam with multiple oral doses of 100 mg lonafarnib twice daily for 5 days in healthy subjects, the C_{max} and AUC of midazolam were increased by 180% and 639%, respectively [see *Dosage and Administration* (2.4), *Contraindications* (4), *Drug Interactions* (7.2)].

Loperamide

With coadministration of a single oral 2 mg dose of loperamide (primarily metabolized by CYP2C8 and CYP3A and a substrate of P-gp) with multiple oral doses of lonafarnib 100 mg twice daily for 5 days in healthy subjects, the C_{max} and AUC of loperamide were increased by 214% and 299%, respectively [see *Drug Interactions* (7.2)].

CYP2C19 Substrates

Lonafarnib is a moderate CYP2C19 inhibitor. With coadministration of a single oral dose of 40 mg omeprazole with multiple oral doses of lonafarnib 75 mg twice daily for 5 days in healthy subjects, the C_{max} and AUC of omeprazole were increased by 28% and 60%, respectively [see *Drug Interactions* (7.2)].

P-gp and OATP1B Substrates

With coadministration of a single oral dose of 180 mg fexofenadine (a P-gp and OATP1B substrate) with multiple oral doses of 100 mg lonafarnib twice daily for 5 days in healthy subjects, the C_{max} and AUC of fexofenadine were increased by 21% and 24%, respectively [see *Drug Interactions* (7.2)].

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies have not been conducted with lonafarnib.

Mutagenesis

Lonafarnib was not genotoxic in the bacterial mutagenicity (Ames) assay, in vitro chromosomal aberration assay in mammalian cells, or in vivo micronucleus assay in mice.

Impairment of Fertility

Lonafarnib produced impaired fertility in male rats at 90 mg/kg/day or higher (1.5 times the AUC in humans at the recommended dose of 150 mg/m² twice daily), with a nearly complete loss of fertility at 180 mg/kg/day (3 times the AUC in humans). Male rats treated with 180 mg/kg/day exhibited small testes, flaccid testes, and discolored epididymis (84%, 56%, and 24% of males, respectively). No effects on fertility occurred in males at systemic exposures lower than the human AUC at 150 mg/m² twice daily.

Female rats treated with 30 mg/kg/day lonafarnib or higher (1.2 times the human AUC at the recommended human dose of 150 mg/m² twice daily) showed a decrease in fertility, as indicated by reductions in the number of corpora lutea and implantation sites, and increases in pre- and post-implantation loss. No effects on fertility occurred in females at systemic exposures lower than the human AUC at 150 mg/m² twice daily [see Warnings and Precautions (5.5)].

13.2. Animal Toxicology and/or Pharmacology

Renal toxicity occurred in a 6-month oral toxicity study of lonafarnib in rats, with kidney lesions (interstitial necrosis and mineralization in the inner medulla) and correlating changes in clinical chemistry (e.g., hyperphosphatemia, hyperkalemia) and urinalysis parameters observed at systemic exposures approximately equal to the AUC in humans at the recommended dose of 150 mg/m² twice daily. No evidence of renal toxicity was observed at systemic exposures lower than the human AUC at 150 mg/m² twice daily [see Warnings and Precautions (5.3)].

Toxicity in the male reproductive tract occurred in a 1-year oral toxicity study in monkeys at 10 mg/kg/day or higher (AUC lower than the human AUC at the recommended dose of 150 mg/m² twice daily). The lesions in the male reproductive tract included aspermia in the epididymis and atrophy of seminiferous tubules, seminal vesicle, and prostate gland. Testicular toxicity was also observed in rats, where severe impairment of male fertility occurred [see Warnings and Precautions (5.5), Nonclinical Toxicology (13.1)].

Ocular (retinal) toxicity occurred in a 1-year oral toxicity study in monkeys at 40 mg/kg/day (3.7 times the human AUC at the recommended dose of 150 mg/m² twice daily). The retinal injury involved single cell necrosis of photoreceptor cells in the layer of rods and cones and the outer nuclear layer. No retinal toxicity was observed at 20 mg/kg/day (2.1 times the human AUC at 150 mg/m² twice daily). However, in a follow-up study of lonafarnib effects on visual function in monkeys as evaluated by electroretinography, oral administration of 15 mg/kg/day for 13 weeks or 60 mg/kg/day for 6 weeks produced adverse effects on rod-dependent, low-light vision. The effects were observed at several time-points throughout the treatment period. No histological changes in the retina were observed at study termination [see Warnings and Precautions (5.4)].

14. CLINICAL STUDIES

The efficacy of ZOKINVY is based on results from the Observational Cohort Survival Study, which retrospectively compared survival data from two Phase 2 studies in patients with HGPS to those from a natural history cohort.

Study 1 (NCT00425607) was a Phase 2 open-label, single-arm trial that evaluated the efficacy of ZOKINVY in 28 patients (26 with classic HGPS, one with non-classic HGPS, and one with processing-deficient Progeroid Laminopathy with LMNA heterozygous mutation with progerin- like protein accumulation). Patients received ZOKINVY for 24 to 30 months. Patients initiated treatment with ZOKINVY 115 mg/m² twice daily. After 4 months of treatment, patients who tolerated treatment had an increase in dose to 150 mg/m² twice daily. Among the 28 patients treated, 27 patients with HGPS (16 females, 11 males) were included in the survival assessment. The median age at treatment initiation for the 27 patients was 7.5 years (range: 3 to 16 years). The body weight range was 6.6 to 17.6 kg and the BSA range was 0.38 to 0.75 m² (ZOKINVY is not indicated in patients with a BSA less than 0.39 m² because the appropriate dosage strength is not available for this population).

Following completion of Study 1, 26 patients enrolled in a second Phase 2 open label, single-arm trial (Study 2, NCT00916747) which consisted of two study phases. In the first phase of Study 2, patients received ZOKINVY with additional therapies for about 5 years. In the second phase of Study 2, patients received ZOKINVY 150 mg/m² twice daily for a period of up to 3 years.

There were 35 treatment naïve patients with HGPS enrolled into the second phase of Study 2. Among the 35 treated patients (22 males, 13 females), 34 (97.1%) patients had classic HGPS and

1 (2.9%) patient had non-classic HGPS. The median age was 6 years (range: 2 to 17 years). The body weight range was 6.7 to 22 kg and the BSA range was 0.42 to 0.90 m².

Throughout Study 1 and Study 2, ZOKINVY was administered orally via capsules or the capsule contents were mixed with Ora Blend SF or Ora-Plus and administered orally as a suspension.

The retrospective survival analysis was based on the mortality data from 62 treated patients (27 patients in Study 1 and 35 treatment-naïve patients in Study 2) and data from matched, untreated patients in a separate natural history cohort. The mean lifespan of HGPS patients treated with ZOKINVY increased by an average of 3 months through the first three years of follow-up and 2.5 years through the last follow-up time (11 years) compared to untreated patients. The survival analysis summary is provided in Table 7 and Figure 1.

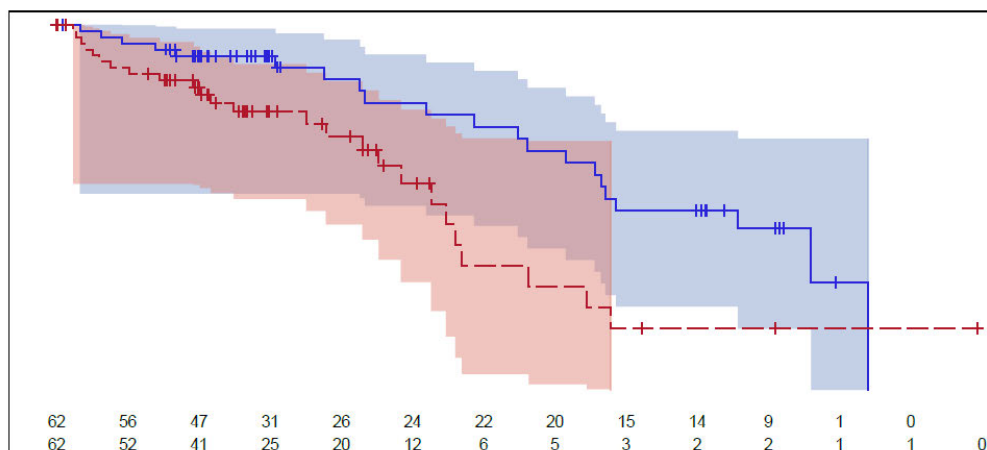
Table 7: Survival Analysis Summary for Patients with HGPS

Summary	Follow-up time censored at 3-years		Last follow-up time	
	Untreated (n=62)	ZOKINVY ^[1] (n=62)	Untreated (n=62)	ZOKINVY ^[1] (n=62)
Number of Deaths (%)	12 (19.4)	5 (8.1)	25 (40.3)	21 (33.9)
Mean Survival Time (years) ^[2] (95% CI)	2.6 (2.4, 2.8)	2.8 (2.7, 3.0)	5.5 (4.3, 6.8)	8.0 (6.9, 9.1)
Difference in Mean Survival Time (years) (95% CI)	--	0.24 (-0.03, 0.50)	--	2.5 (0.8, 4.1)
Hazard Ratio for Risk of Death ^[3] (95% CI)	--	0.30 (0.10, 0.89)	--	0.40 (0.21, 0.77)

^[1] Includes 27 patients in Study 1 and 35 treatment-naïve patients in Study 2. ^[2] Based on the area under the survival curves up to 11 years of follow-up. ^[3] Based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by continent of residency.

Note: Treated patients were matched 1:1 to untreated patients (who were alive at the age when the treated patient began ZOKINVY) by mutation status (classic/unknown versus non-classic), sex and continent of residence using a fixed 50th percentile matching algorithm. In the fixed 50th percentile matching algorithm, candidate untreated patients were first sorted by decreasing last known age and the candidate in the 50th percentile was selected as the match. Follow-up time for a matched pair of treated and untreated patients began at the age of the treated patient at ZOKINVY initiation.

Figure 1: Kaplan-Meier Survival Curves for Follow-up Time Censored at Last Follow-up for Patients with HGP



Note: The Kaplan-Meier (KM) survival curve for the ZOKINVY-treated patients is indicated with a solid line; the curve for the untreated patients is indicated with a dashed line. The shaded regions in blue and red represent the 95% confidence bands for the treated and untreated KM survival curves, respectively.

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ZOKINVY is supplied as:

- 50 mg capsules: Size 4 hard capsule, opaque yellow with “LNF” and “50” printed in black.
Bottles of 30 capsules each (NDC 73079-050-30)
- 75 mg capsules: Size 3 hard capsule, opaque light orange with “LNF” and “75” printed in black.
Bottles of 30 capsules each (NDC 73079-075-30)

Store at 20°C-25°C (68°F-77°F), excursions permitted to 15°C-30°C (59°F-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Dosing [see Dosage and Administration (2.1)]

- Advise patients and caregivers that ZOKINVY should be taken twice daily with the morning and evening meals.
- Inform patients and caregivers that if a dose is missed, the next dose should be given as soon as possible up to 8 hours prior to the next scheduled dose. If less than 8 hours remain before the next scheduled dose, the patient should skip the missed dose and resume taking ZOKINVY at the next scheduled dose

Preparation and Administration [see Dosage and Administration (2.5), Drug Interactions (7)]

- Advise patients to swallow the capsule whole with water. The capsules should not be chewed.
- For patients unable to swallow capsules, advise patients and caregivers that the contents of ZOKINVY can be mixed with Ora Blend SF or Ora-Plus. For patients unable to access or tolerate Ora Blend SF or Ora-Plus, the contents of ZOKINVY can be mixed with orange juice or applesauce. Advise patients not to mix the contents of ZOKINVY with juice containing grapefruit or Seville oranges. Advise patients and caregivers that the mixture must be prepared fresh for each dose and taken within approximately 10 minutes of mixing.
- Advise patients and caregivers to read and carefully follow the instructions for administering the capsule contents in Ora Blend SF, Ora-Plus, orange juice or applesauce [see Instructions for Use]. Advise patient and caregivers to call their healthcare provider or pharmacist if they have any questions.

Drug Interactions [see Dosage and Administration (2.3, 2.4), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7)]

Inform patients and caregivers that ZOKINVY may interact with many drugs. Advise patients and their caregivers to report the patient's use of all prescription and nonprescription medications, including nutritional supplements and vitamins.

Gastrointestinal Adverse Reactions [see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1)]

Inform patients and caregivers that gastrointestinal adverse reactions are common with ZOKINVY. These include, but are not limited to, vomiting, diarrhea, and nausea. Advise patients and caregivers to contact their healthcare provider if these adverse reactions persist.

Hypertension [see Adverse Reactions (6.1)]

Inform patients and caregivers that blood pressure may increase while taking ZOKINVY. Symptoms of hypertension may include headaches, shortness of breath, nosebleeds, flushing, dizziness, or chest pain. Advise patients and caregivers to contact their healthcare provider if these adverse reactions occur.

Nephrotoxicity [see Warnings and Precautions (5.3), Nonclinical Toxicology (13.2)]

Inform the patient and caregiver of the risk of kidney damage.

Retinal Toxicity [see Warnings and Precautions (5.4), Nonclinical Toxicology (13.2)]

Inform the patient and caregiver of the risk of developing difficulty with night vision. Advise patients and caregivers to contact their healthcare provider if they experience a change in vision.

Impaired Fertility [see Warnings and Precautions (5.5), Nonclinical Toxicology (13.1)]

Inform females and males of reproductive potential that ZOKINVY may impact pubertal development and impair fertility.

Embryo-Fetal Toxicity [see Warnings and Precautions (5.6), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]

Inform pregnant women and female patients of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZOKINVY.

Manufactured for:

Eiger BioPharmaceuticals, Inc., 2155 Park Boulevard Palo Alto, CA 94306 ZOKINVY is a trademark of Eiger BioPharmaceuticals, Inc.

PATIENT INFORMATION ZOKINVY™ (ZO-kinvy) (lonafarnib) capsules, for oral use
What is ZOKINVY? ZOKINVY is a prescription medicine used to: • lower the risk of death in adults and children 12 months of age or older with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS), who have a certain body surface area. • treat adults and children 12 months of age or older with certain types of Progeroid Laminopathies, who have a certain body surface area. ZOKINVY is not for use in people with non-HGPS Progeroid Syndromes or with Progeroid Laminopathies that are processing-proficient. It is not known if ZOKINVY is safe and effective in children under 12 months of age.
Do not take ZOKINVY if you are taking: • a strong or moderate CYP3A inhibitor or inducer • midazolam • lovastatin or simvastatin or atorvastatin Ask your healthcare provider if you are not sure if your medicine may be one that is listed above.
Before taking ZOKINVY, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you: • have kidney problems. • have eye problems. • are pregnant or plan to become pregnant. ZOKINVY can harm your unborn baby. Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with ZOKINVY. • are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ZOKINVY can pass into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with ZOKINVY. Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking ZOKINVY with certain other medicines may affect how the other medicines work and other medicines may affect how ZOKINVY works, and may increase your risk of side effects. Know the medicines you take. Keep a list of them with you to show your healthcare provider and pharmacist when starting a new medicine.
How should I take ZOKINVY? • Take ZOKINVY exactly as your healthcare provider tells you to. • Do not stop taking ZOKINVY without talking to your healthcare provider. Your healthcare provider may change your dose of ZOKINVY if needed. • Your healthcare provider will provide you with the dose you should be taking. The dose is based on body size (height and weight). • Take ZOKINVY 2 times a day with morning and evening meals. • Swallow ZOKINVY capsules whole with an adequate amount of water. Do not chew ZOKINVY capsules. • If you or your child cannot swallow the ZOKINVY capsule whole, see the detailed Instructions for Use that comes with ZOKINVY for information about how to prepare and give or take a dose of ZOKINVY by mixing the contents of a ZOKINVY capsule with either Ora Blend SF, Ora-Plus, orange juice, or applesauce. • Each dose of ZOKINVY mixture must be prepared fresh and taken within about 10 minutes of mixing. • Do not take ZOKINVY with any juice that contains grapefruit or Seville oranges. Seville oranges may also be called bitter or sour oranges. • If you miss a dose of ZOKINVY, take it as soon as possible up to 8 hours before your next scheduled dose with food. If it is less than 8 hours before your next dose of ZOKINVY, skip the missed dose and take ZOKINVY at your next regularly scheduled dose.
What are the possible side effects of ZOKINVY? ZOKINVY may cause serious side effects, including: Severe kidney problems, ZOKINVY may cause severe kidney problems. Your healthcare provider will monitor your kidney function regularly during treatment with ZOKINVY.

Eye problems. ZOVINKY may cause problems with night vision. Call your healthcare provider right away if you develop any new changes in your vision.

The most common side effects of ZOKINVY include:

- vomiting
- diarrhea
- infection
- nausea
- decreased appetite
- results
- tiredness
- upper respiratory tract infection
- stomach-area (abdominal) pain
- muscle and joint (musculoskeletal) pain
- electrolyte abnormalities
- decreased weight
- headache
- myelosuppression
- increased liver enzyme blood test
- decreased blood bicarbonate
- cough
- hypertension

Call your healthcare provider if you continue to have nausea, vomiting or diarrhea that leads to loss of appetite and weight loss during your treatment with ZOKINVY.

ZOKINVY may cause an increase in your blood pressure (hypertension). Your healthcare provider will check your blood pressure during treatment with ZOKINVY. Call your healthcare provider right away if you develop any symptoms of high blood pressure including: headaches, shortness of breath, nosebleeds, flushing, tiredness, dizziness, vision problems, irregular heartbeat, or chest pain.

ZOKINVY may cause fertility problems in females and males, which may affect your ability to have children. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

These are not all of the possible side effects of ZOKINVY.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088. You may also report side effects to Eiger BioPharmaceuticals at 1-833-267-0545.

How should I store ZOKINVY?

- Store at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C)

Keep ZOKINVY and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of ZOKINVY

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in the Patient Information. Do not use ZOKINVY for a condition for which it was not prescribed. Do not give ZOKINVY to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ZOKINVY that is written for health professionals.

What are the ingredients in ZOKINVY?

Active ingredient: lonafarnib

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, poloxamer 188, povidone, and silicon dioxide.

The capsule shell (ZOKINVY 50 mg hard capsule) contains: gelatin, titanium dioxide and yellow iron oxide. The capsule shell (ZOKINVY 75 mg hard capsule) contains: gelatin, titanium dioxide, yellow iron oxide and red iron oxide.

The printing ink contains: ammonia solution, black iron oxide, butyl alcohol, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, potassium hydroxide, propylene glycol, purified water, and shellac.

Manufactured for: Eiger BioPharmaceuticals, Inc., 2155 Park Boulevard Palo Alto, CA 94306

©2020 Eiger BioPharmaceuticals

For more information call Eiger BioPharmaceuticals at 650-282-6138 or visit www.zokinvy.com or www.eigerbio.com

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
11/2020

Issued:

INSTRUCTIONS FOR USE
ZOKINVY™ (ZO-kinvy)
(lonafarnib)
capsules, for oral use

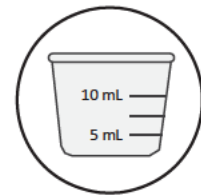
This Instructions for Use contains information on how to mix and give or take a dose of ZOKINVY if the capsules cannot be swallowed whole.

Read this Instructions for Use before you start giving or taking ZOKINVY and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about you or your child's medical condition or treatment

Supplies needed to prepare and give or take a dose of ZOKINVY

Before mixing a dose of ZOKINVY, gather the following supplies:

- the prescribed number of ZOKINVY capsules for you or your child's dose. Place the capsule or capsules on a clean flat surface.
- either Ora-Blend SF, Ora-Plus, orange juice or applesauce for mixing. **Do not mix with juice that contains grapefruit or Seville oranges. Seville oranges may also be called bitter or sour oranges.**
- if mixing with Ora-Blend SF, Ora-Plus or orange juice: a clean medicine cup with 5 milliliter (mL) and 10 mL measurement levels, **OR** if mixing with applesauce: a clean teaspoon.
- clean cup(s) for each ZOKINVY capsule to be mixed.
- a clean spoon for stirring the mixture.



How to open ZOKINVY capsules and mix the capsule contents

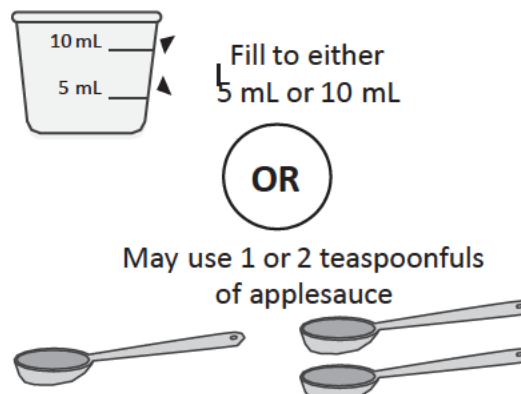
Step 1:

If mixing with Ora-Blend SF, Ora-Plus or orange juice: Use a clean medicine cup to measure either 5 mL or 10 mL of Ora-Blend SF, Ora-Plus or orange juice.

If mixing with applesauce: measure either 1 or 2 teaspoonfuls of applesauce.

You can choose to use 5 mL or 10 mL of liquid or 1 or 2 teaspoonfuls of applesauce (See Figure A).

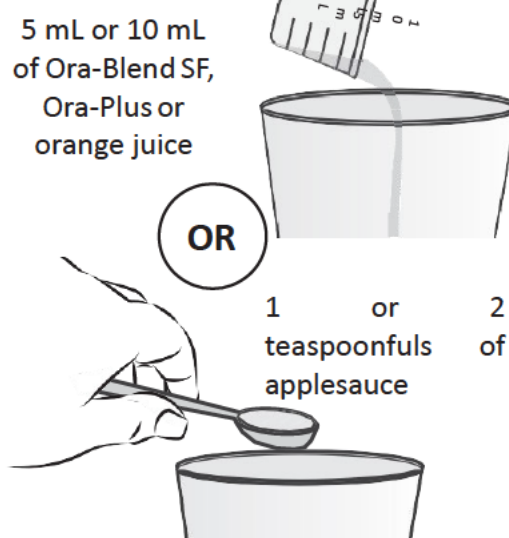
Figure A



Step 2:

Place the Ora-Blend SF, Ora-Plus, orange juice or applesauce measured in Step 1 into a clean cup (See Figure B).

Figure B



Step 3:

Hold a ZOKINVY capsule above the clean cup containing the liquid or applesauce. Hold the ZOKINVY capsule on both sides between your thumb and forefinger. Gently twist and pull apart the capsule (See Figure C). Empty the contents of the capsule directly into the clean cup (See Figure D).

Figure C

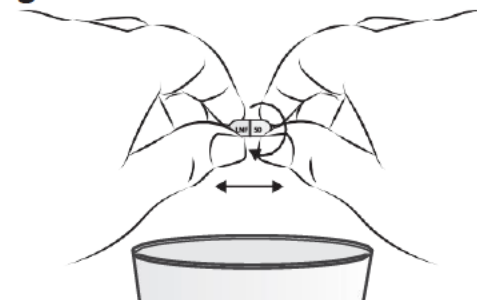


Figure D



Step 4:

Using a clean spoon, mix the ZOKINVY capsule contents well (**See Figure E**). If only 1 capsule is to be taken, skip to **Step 6**. If 2 capsules are to be taken, go to **Step 5**.

Figure E

Ora-Blend SF,
Ora-Plus,
orange juice
or applesauce

**Step 5:**

If 2 capsules will be taken, repeat **Steps 1 through 4** for the second capsule. After completing the mixing process for the second capsule, the 2 servings can either be placed together in a single cup or remain in 2 serving cups for you or your child to take the full dose of ZOKINVY. After you finish, go to **Step 6**.

Step 6:

Give or take all of the ZOKINVY mixture with morning and evening meals within about 10 minutes of preparing.

WITHIN**How should I store ZOKINVY?**

- Store at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C)

Keep ZOKINVY and all medicines out of reach of children.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured for: Eiger BioPharmaceuticals, Inc., 2155 Park Boulevard Palo Alto, CA 94306
©2020 Eiger BioPharmaceuticals Issued: 11/2020

処方情報の重要事項

以下の重要事項には、ZOKINVY を安全かつ有効な使用するために必要なすべての情報は含まれていない。ZOKINVY の処方情報の全文を参照すること。

ZOKINVY™ (ロナファルニブ) 経口用カプセル 米国での最初の承認：2020 年

効能又は効果

ZOKINVY はファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬であり、体表面積が 0.39m²以上の生後 12 ヶ月齢以上の患者に以下の目的で適応となる (1)。

- ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群における死亡リスクの低減
- 以下のいずれかを伴う、プロセッシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーの治療
 - プロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合性 LMNA 遺伝子の変異
 - ホモ接合性又は複合ヘテロ接合性 ZMPSTE24 遺伝子の変異

使用上の制限

他のプロジェロイド症候群又はプロセッシングが十分なプロジェロイド・ラミノパチーには適応とならない。その作用機序から、本剤はこれらの集団で有効性が期待できない (1)。

用法及び用量

- 115 mg/m²を 1 日 2 回朝夕食後投与から開始する (2.1)。
- 4 ヶ月後に 150 mg/m²を 1 日 2 回に増量する (2.1)。
- 1 日総用量はすべて、25 mg 単位で切り上げ/切り捨てる (2.1)。
- カプセルのまま服用する。そのまま服用できない場合は、カプセルの内容物を Ora Blend SF[®]、Ora-Plus[®]、オレンジジュース又はアップルソース (2.5) と混ぜ合わせる。
- 用量、調製、及び投与に関する追加の指示は処方情報全文を参照のこと (2)。

剤形及び含量

カプセル：50 mg 及び 75 mg (3)

禁忌

- CYP3A を中程度又は強力に阻害又は誘導する薬剤 (4)
- ミダゾラム (2.4、4)
 - Lovastatin、シンバスタチン及びアトルバスタチン (4)

警告及び使用上の注意

- 薬物相互作用による有効性低下又は副作用のリスク：
投与前及び投与中は、薬物相互作用の可能性を考慮し、併用薬を確認し、副作用をモニタリングすること (5.1、7)。
- 臨床検査値異常：電解質、血算、肝酵素の変化をモニタリングすること (5.2)。
- 腎毒性：本剤はラットで腎毒性を引き起こした。腎機能を定期的にモニタリングすること (5.3、13.2)。
- 網膜毒性：サルで桿体依存性の低照度視力低下が生じた。眼科的評価を定期的に行い、新たな視覚的变化が生じた際にも実施すること (5.4、13.2)。
- 生殖能障害：雌ラットの生殖能障害、雄ラットの生殖能障害及び精巢毒性、並びにサルの雄性生殖器毒性が生じた。生殖能力のある男女には、動物の生殖能に関する所見について助言すること (5.5、13.1、13.2)。
- 胚・胎児毒性：胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。生殖能力のある女性には、胎児への潜在的リスクと、有効な避妊法の使用について助言すること (5.6、8.1、8.3)。

副作用

頻度が高い副作用 (発現率 25%以上) は、嘔吐、下痢、感染、悪心、食欲減退、疲労、上気道感染、腹痛、筋骨格痛、電解質異常、体重減少、頭痛、骨髄抑制、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中重炭酸塩減少、咳嗽、高血圧及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (6.1) である。

副作用の疑いを報告する場合、Eiger BioPharmaceuticals, Inc. (833-267-0545) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡する。

薬物相互作用

- 弱い CYP3A 阻害薬を併用する場合は、本剤の用量を 115 mg/m²を 1 日 2 回に減量するか、115 mg/m²を 1 日 2 回で継続する (2.3、7.1)。
- 薬物相互作用に関する追加情報は処方情報全文 (2.4、4、5.1、7) 参照のこと。

患者カウンセリング情報及び FDA が承認した患者向けラベリングについては 17 を参照

改訂日：2020 年 11 月

処方情報全文：目次*

1	効能又は効果	7.2	本剤の他の薬剤への影響
2	用法及び用量	8	特別な集団における使用
2.1	推奨用量	8.1	妊娠
2.2	消化器系副作用による用量変更	8.2	授乳
2.3	薬物相互作用による用量変更	8.3	生殖能力のある男女
2.4	ミダゾラム使用時の休薬	8.4	小児への使用
2.5	調製及び投与に関する指示	8.6	成人への使用
3	剤形及び含量	11	外観
4	禁忌	12	臨床薬理試験
5	警告及び使用上の注意	12.1	作用機序
5.1	薬物相互作用による効果減弱又は副作用のリスク	12.2	薬力学
5.2	臨床検査値異常	12.3	薬物動態
5.3	腎毒性	13	非臨床毒性
5.4	網膜毒性	13.1	発癌性、変異原性、生殖能障害
5.5	生殖能障害	13.2	動物の毒性及び/又は薬理
5.6	胚・胎児毒性	14	臨床試験
6	副作用	16	供給/保管及び取扱い方法
6.1	臨床試験中の副作用の経験	17	患者カウンセリング情報
7	薬物相互作用		
7.1	本剤に対する他の薬剤の影響		

*処方情報全文から省略されているセクション又はサブセクションは掲示していない。

処方情報全文

1 効能又は効果

本剤は、体表面積（BSA）が 0.39m^2 以上の生後 12 ヶ月齢以上の患者に以下の目的で適応となる。

- ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）における死亡リスクの低減
- 以下のいずれかを伴う、プロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーの治療
 - プロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合性の LMNA 遺伝子の変異
 - ホモ接合性又は複合ヘテロ接合性の ZMPSTE24 遺伝子の変異

使用上の制限

本剤は、他のプロジェロイド症候群又はプロセシングが十分なプロジェロイド・ラミノパチーには適応とならない。その作用機序から、本剤はこれらの集団で有効性が期待できない。

2 用法及び用量

2.1 推奨用量

- BSA が 0.39m^2 以上の患者に対しては、消化器系副作用〔副作用〕（6.1）参照〕のリスクを低減するために、 $115\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回朝夕食後投与から開始する（表 1 参照）。BSA が 0.39m^2 未満の患者に適切な本剤の用量は不明である〔効能又は効果〕（1）参照〕。
- 4 ヶ月後に $150\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回朝夕食後に増量する（表 2 参照）。
- 1 日総用量はすべて、 25mg 単位で切り上げ／切り捨てする（表 1 及び表 2 参照）。
- 服用しなかった場合は、次回服用予定時間の 8 時間前までに、できるだけ早く食事とともに服用する。次回服用予定時間から 8 時間未満の場合は、飲み忘れた分は服用せず、次回服用予定時間に本剤の服用を再開する。

開始用量として BSA を基に $115\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回投与するときの推奨用量を表 1 に示す。

表 1：体表面積を基に $115\text{mg}/\text{m}^2$ を投与するときの推奨用量及び用法

BSA (m^2)	1 日総用量 (25mg 単位で切り上げ／切り捨て)	朝食後投与カプセル数		夕食後投与カプセル数	
		本剤 50mg	本剤 75mg	本剤 50mg	本剤 75mg
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	

BSA を基に $150\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回投与するときの推奨用量を表 2 に示す。

表 2：体表面積を基に $150\text{mg}/\text{m}^2$ を投与するときの推奨用量及び用法

BSA (m^2)	1 日総投与量 (25mg 単位で切り上げ／切り捨て)	朝食後投与カプセル数		夕食後投与カプセル数	
		本剤 50mg	本剤 75mg	本剤 50mg	本剤 75mg
0.39 - 0.45	125		1	1	
0.46 - 0.54	150		1		1
0.55 - 0.62	175	2			1
0.63 - 0.7	200	2		2	
0.71 - 0.79	225	1	1	2	
0.8 - 0.87	250	1	1	1	1
0.88 - 0.95	275		2	1	1
0.96 - 1	300		2		2

2.2 消化器系副作用による用量変更

本剤を 150 mg/m² を 1 日 2 回に増量し、嘔吐及び／又は下痢を繰り返して脱水又は体重減少に至った患者には、本剤を開始用量である 115 mg/m² を 1 日 2 回まで減量できる（表 1 参照）。本剤は必ず朝夕の食事と十分な量の水とともに服用すること。

2.3 薬物相互作用による用量変更

CYP3A 阻害薬

本剤と弱い CYP3A 阻害薬の併用が不可避な場合（「警告及び使用上の注意」（5.1）、「薬物相互作用」（7.1）参照）。

- 本剤を開始用量である 115 mg/m² を 1 日 2 回に減量するか、開始用量のままで継続する（表 1 参照）。
- 弱い CYP3A 阻害薬の併用を中止してから 14 日後に、以前の用量及び用法で本剤の投与を再開する。

2.4 ミダゾラム使用時の休薬

ミダゾラムの投与前 10～14 日間及び投与後 2 日間は本剤を休薬する〔「禁忌」（4）、「薬物相互作用」（7.2）参照〕。

2.5 調製及び投与に関する指示

朝夕食後に本剤を経口投与する。

カプセルを嚥下できる患者

- 本剤カプセルをそのまま十分な量の水とともに服用する。カプセルを嚥下してはならない。

カプセルを嚥下できない患者

- カプセルを開けて内容物の全てを Ora Blend SF[®]又は Ora-Plus[®]と混ぜてもよい。また、Ora Blend SF 又は Ora Plus を入手できない患者又はこれらに忍容性がない患者には、本剤カプセルの内容物をオレンジジュース又はアップルソースと混ぜてもよい（下記の調製手順を参照）。
- グレープフルーツ又はセビリアオレンジを含むジュースには混ぜないこと〔「禁忌」（4）、「薬物相互作用」（7.1）参照〕。
- 投与毎に新しく混合液を調製し、調製後 10 分程度以内に服用すること。

Ora Blend SF、Ora Plus 又はオレンジジュースを用いた投与液の調製

1. 本剤 1 カプセルにつき、5 mL～10 mL の上記いずれかの液体を容器に入れ、カプセルの内容物全量を加える。
2. スプーンでよく混ぜる。
3. 調製液全量を服用する。

アップルソースに混ぜた投与液の調製

1. 本剤 1 カプセルにつき、ティースプーン 1 杯～2 杯のアップルソースを容器に入れ、カプセルの内容物全量を加える。
2. スプーンでよく混ぜる。
3. 調製液全量を服用する。

3 剤形及び含量

カプセル：

- 50 mg：不透明な黄色のカプセルで、黒で「LNF」及び「50」と印字。
- 75 mg：不透明な薄いオレンジ色のカプセルで、黒で「LNF」及び「75」と印字。

4 禁忌

以下の薬剤を服用中の患者に本剤は禁忌である。

- CYP3A を中程度又は強力に阻害又は誘導する薬剤〔「薬物相互作用」（7.1）参照〕。
- ミダゾラム（「薬物相互作用」（7.2）参照）。

- Lovastatin、シンバスタチン及びアトルバスタチン [「薬物相互作用」(7.2) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 薬物相互作用による効果減弱又は副作用のリスク

本剤を他剤と併用投与した場合、臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性がある [「用法及び用量」(2.3、2.4)、「禁忌」(4)、「薬物相互作用」(7.1、7.2) 参照]。これらの薬物相互作用は以下を引き起こす可能性がある。

- 本剤の効果減弱
- 本剤又は併用薬剤による副作用リスクの増加

これらの臨床的に重要な薬物相互作用を予防又は管理するための手順（推奨用量を含む）については、表 4 及び表 5 を参照のこと [「薬物相互作用」(7.1、7.2) 参照]。本剤の投与前及び投与中は薬物相互作用の可能性を考慮し、本剤投与中は併用薬を確認し、副作用をモニタリングすること。

5.2 臨床検査値異常

本剤を投与した一部の患者に、以下の臨床検査値異常が認められた [「副作用」(6.1) 参照]。

- 高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カルシウム血症などの電解質異常（43%）
- 好中球絶対数、白血球数、リンパ球、ヘモグロビン又はヘマトクリットの減少などの骨髓抑制（35%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（35%）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（27%）などの肝酵素の増加

これらの臨床検査値異常は、本剤の投与継続中に改善することが多かったが、異常の原因として本剤を除外することはできない。定期的に電解質、血算、肝酵素のモニタリングを行い、それに応じて、異常を管理する。

5.3 腎毒性

ラットにおいて、ロナファルニブは、ヒト用量投与時の曝露量と同程度の血漿中薬物曝露量で腎毒性を引き起こした [「非臨床毒性試験」(13.2) 参照]。本剤投与中は定期的に腎機能をモニタリングすること。

5.4 網膜毒性

サルにおいて、ロナファルニブは、ヒト用量投与時の曝露量と同程度の血漿中薬物曝露量で、桿体依存性の低照度視力の低下を引き起こした [「非臨床毒性試験」(13.2) 参照]。眼科的評価を定期的に行い、新たな視覚的変化が生じた際にも実施すること。

5.5 生殖能障害

ロナファルニブは、ヒト用量の 1.2 倍にあたる血漿中薬物曝露量で雌ラットの生殖能障害を引き起こした [「非臨床毒性試験」(13.1) 参照]。

ロナファルニブは、雄ラットにおいて、ヒト用量の 1.5 倍にあたる血漿中薬物曝露量で生殖能及び精巢毒性を引き起こし [「非臨床毒性試験」(13.1) 参照]、サルにおいて、ヒト用量より低い血漿中薬物曝露量で雄性生殖器毒性を引き起こした [「非臨床毒性試験」(13.2) 参照]。

生殖能力のある男女には、動物の生殖能に関する所見について助言すること。また、ヒトにおける思春期の発達への影響及び本剤投与による生殖能障害の可能性が十分に評価されていないことを助言すること。 [「特別な集団における使用」(8.3) 参照]。

5.6 胚・胎児毒性

生殖発生毒性試験の結果から、本剤を妊婦に投与すると胚・胎児に害を及ぼす可能性がある。動物生殖毒性試験において、器官形成期の妊娠ラットにロナファルニブを経口投与したとき、ヒト推奨用量投与時の曝露量とほぼ同等の血漿中薬物曝露量で胚・胎児毒性が認められた。器官形成期の妊娠ウサギにロナファルニブを経口投与したとき、ヒト曝露量より低い曝露量で骨格の奇形及び変異が認められた。胎児へのリスクに関して妊婦に助言を行うこと。本剤投与期間中は妊娠を避け、適切で有効な避妊法を使用するよう、妊娠可能な女性に助言すること [「特別な集団における使用」(8.1、8.3) 参照]。

6 副作用

6.1 臨床試験中の副作用の経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、他の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比べることができず、実際に起きた発現率を反映していない可能性がある。

追加療法の併用有無とは関係なく、84 例が本剤の投与を少なくとも 1 回受け、そのうち 8 例は 1 回 115 mg/m² 以上の用量を 1 日 2 回、10 年以上投与された。

本剤の安全性プロファイルは、128 人・年の治療曝露量（HGPS 患者 62 例とヘテロ接合性の LMNA 遺伝子の変異を有するプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー患者 1 例）と、2 つの第 II 相非盲検単群試験（試験 1 の 28 例と試験 2 の未治療患者 35 例の計 63 例）の併合データに基づいている。

試験 1 では、本剤 115 mg/m² を 1 日 2 回投与で開始し、約 4 ヶ月後に 150 mg/m² を 1 日 2 回に増量し、総投与期間は 24～30 ヶ月であった。試験 2 の未治療患者には、本剤 150 mg/m² を 1 日 2 回、最長 36 ヶ月間投与した。両試験において、本剤はカプセル剤として経口投与したか、カプセル剤の内容物を Ora Blend SF 又は Ora-Plus と混ぜ、懸濁液として経口投与した。

これら 2 つの試験では、計 63 例の患者が本剤の投与を中央値で 2.2 年間受け、推奨用量である 150 mg/m² の 1 日 2 回投与を約 1.9 年間受けた。対象集団は 2～17 歳であり、男性（33 例、52%）と女性（30 例、48%）の割合は同程度であった。ほとんどの患者（60 例、95%）が古典的 HGPS を有していたのに対し、非古典的 HGPS は 2 例（3%）であり、1 例（2%）は、ヘテロ接合性 LMNA 遺伝子変異を伴うプロジェロイド・ラミノパチーを有していた。

臨床試験で報告された副作用を表 3 に要約する。臨床試験で頻度が高い副作用（25%以上）は、嘔吐、下痢、感染、悪心、食欲減退、疲労、上気道感染、腹痛、筋骨格痛、電解質異常、体重減少、頭痛、骨髓抑制、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中重炭酸塩減少、咳嗽、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

表 3：本剤投与を受けた試験 1 の患者及び試験 2 の未治療患者の 5%以上に発現した副作用

副作用	本剤群（63例） 例数（%）
胃腸障害	
嘔吐	57 (90%)
下痢	51 (81%)
悪心	35 (56%)
腹痛 ¹	30 (48%)
便秘	14 (22%)
鼓腸	4 (6%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疲労	32 (51%)
発熱	9 (14%)
感染症及び寄生虫症	
感染 ²	49 (78%)
上気道感染 ³	32 (51%)
鼻炎	12 (19%)
臨床検査	
食欲減退（無食欲）	33 (53%)
電解質異常 ⁴	27 (43%)
体重減少	23 (37%)
骨髓抑制 ⁵	22 (35%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (35%)
血中重炭酸塩減少	21 (33%)
高血圧	18 (29%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (27%)

	本剤群（63例） 例数（%）
副作用	
脱水	3 (5%)
筋骨格系及び結合組織障害	
筋骨格痛 ⁶	30 (48%)
神経系障害	
頭痛	23 (37%)
脳虚血 ⁷	7 (11%)
眼科系	
眼の変化 ⁸	15 (24%)
精神障害	
抑うつ気分	3 (5%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	21 (33%)
鼻出血	13 (21%)
皮膚及び皮下組織障害	
発疹	7 (11%)
そう痒症	5 (8%)
粘膜炎	5 (8%)

¹「腹痛」には、胃痛及び腹痛が含まれる。

²「感染」には、腹部感染、カンジダ症、水痘、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、大腸炎、クループ、デング熱、インフルエンザ症候群、インフルエンザ様症状、真菌感染、胃腸炎、消化管感染、ヘリコバクター・ピロリ感染、感染、ウイルス性感染、インフルエンザ、爪感染、中耳炎、耳下腺炎、直腸周囲膿瘍、肺炎、小腸感染、顎下リンパ節炎、扁桃炎、ウイルス感染が含まれる。

³「上気道感染」には、気管支感染、気管支炎、副鼻腔感染、上気道感染が含まれる。

⁴「電解質異常」には、高マグネシウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、高リン血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症が含まれる。

⁵「骨髄抑制」には、好中球絶対数減少、白血球数低値、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット低値などがある。

⁶「筋骨格痛」には、関節炎、背部痛、骨痛、足部痛、肋間痛、関節痛、膝痛、下肢痛、筋骨格痛、足関節／四肢／手指／股関節／手足／下肢／左腕の疼痛、肩痛、下肢片側痛が含まれる。腹部の筋骨格痛を除く。

⁷「脳虚血」には脳虚血、中枢神経系出血、脳血管虚血が含まれる。

⁸「眼の変化」には、視力の変化、角膜薄濁、結膜炎、流涙、角膜炎が含まれる。

消化器系の副作用

表 3 に記載のとおり、最も報告頻度が高い副作用は消化器系副作用であった。嘔吐を発現した 57 例のうち、30 例（53%）に軽度の嘔吐（介入を必要としない場合と定義）、26 例（46%）に中等度の嘔吐（外来での静脈内輸液などの医学的介入を必要とする場合と定義）、1 例（2%）に重度の嘔吐（経管栄養、中心静脈栄養、又は入院を要する場合と定義）が認められた。悪心を発現した 35 例のうち、34 例（97%）に軽度の悪心（食習慣の変化を伴わない食欲減退と定義）が認められ、1 例（3%）に中等度の悪心（顕著な体重減少、脱水又は栄養不良を伴わない経口摂取の減少と定義）が認められた。試験 1 の投与開始後の最初の 4 ヶ月間に、19 例（68%）で嘔吐が認められ、10 例（36%）で悪心が認められた。投与終了までに、本剤継続中の 4 例（14%）が制吐剤を必要とした。4 例が本剤を中止し、その主な理由は悪心又は嘔吐であった。

下痢を発現した患者 51 例のうち、大半（約 92%）は軽度又は中等度の下痢であった。38 例（75%）は軽度の下痢（ベースラインと比較して 1 日あたり 4 回未満の排便回数の増加と定義）を報告し、9 例（18%）は中等度の下痢（ベースラインと比較して 1 日あたり 4～6 回の排便回数の増加がある、手段的日常生活動作の制限と定義）を報告した。4 例（8%）で重度の下痢が報告された（重度の下痢とは、ベースラインと比較して 1 日あたり 7 回以上の排便回数の増加、入院が必要、ベースラインと比較した人

工肛門排泄量の重度増加、日常生活のセルフケア活動の制限と定義)。試験1の投与開始後の最初の4ヵ月間に、23例(82%)が下痢を発現し、治療終了時まで3例(11%)が下痢を発現した。12例(43%)がロペラミドの投与を受けた。

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増加

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が高頻度で報告された(17例、27%)。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた17例のうち、14例(82%)に軽度の増加(ベースラインが正常の場合は基準値上限(ULN)超~ULNの3.0倍、ベースラインが異常の場合はULNの1.5~3.0倍と定義)が認められ、1例(6%)に中等度の増加(基準値が正常又は異常の場合ともULNの3.0~5.0倍と定義)が認められ、2例(12%)に重度の増加(基準値が正常又は異常の場合ともULNの5.0~20.0倍と定義)が認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加も高頻度に報告された(22例、35%)。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた22例のうち、21例(95%)に軽度の増加(ベースラインが正常の場合はULN~ULNの3.0倍、ベースラインが異常の場合はULNの1.5~3.0倍と定義)が認められ、1例(5%)に重度の増加(ベースラインが正常又は異常の場合ともULNの5.0~20.0倍と定義)が認められた。アラニン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値上昇が認められた1例では、高トリグリセリド血症及び高血糖も発現し、本剤の投与を中止した。

高血圧

本剤の投与を受けた患者で血圧の上昇が認められている。ベースラインでは、22例(35%)の患者が収縮期血圧又は拡張期血圧、あるいはその両方が95パーセンタイル値を超えていた。試験期間中、18例(29%)で収縮期血圧又は拡張期血圧の3回以上の測定値が95パーセンタイル値を超える高血圧が認められた。ベースラインで正常血圧であった患者5例(8%)では、投与終了時に収縮期血圧又は拡張期血圧が95パーセンタイル値を超えていた。

7 薬物相互作用

7.1 本剤に対する他の薬剤の影響

本剤に影響を及ぼす薬剤による臨床的に重要な薬物相互作用を表4に示す。

表4：臨床的に重要な薬物相互作用（本剤に影響を及ぼす薬剤）

CYP3A阻害薬		
臨床的影響	本剤を強力なCYP3A阻害薬と併用投与すると、ロナファルニブのAUC及びC _{max} が増加し〔「臨床薬理」(12.3)参照〕、本剤による副作用のリスクを高める可能性がある。	
予防／管理	強い又は中程度のCYP3A阻害薬	本剤と強力又は中程度のCYP3A阻害薬との併用は禁忌である〔「禁忌」(4)参照〕。グレープフルーツ又はダイダイの摂取を避けること。
	弱いCYP3A阻害薬	弱いCYP3A阻害薬との併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、本剤の用量を115 mg/m ² を1日2回に減量するか、115 mg/m ² を1日2回で継続する〔「用法及び用量」(2.3)参照〕。併用期間中は、減量しても本剤の曝露量が増加する可能性があり、QT間隔への影響は不明であることから、不整脈及び失神、動悸等の事象について患者を注意深くモニタリングすること。弱いCYP3A阻害薬を中止してから14日後に、以前の用量及び用法で本剤の投与を再開する。
CYP3A誘導薬		
臨床的影響	強力なCYP3A誘導薬と本剤の併用により、ロナファルニブのC _{max} 及びAUCが減少し〔「臨床薬理」(12.3)参照〕、本剤の有効性を減弱させる可能性がある。	
予防／管理	強力又は中程度のCYP3A誘導薬	強力又は中程度のCYP3A誘導薬と本剤との併用は禁忌〔「禁忌」(4)参照〕。

	弱いCYP3A誘導薬	本剤の用量調節は推奨されない。
CYP2C9阻害薬		
臨床的影響	本剤とCYP2C9阻害薬を併用投与すると、ロナファルニブのAUC及びC _{max} が増加し [「臨床薬理」 (12.3) 参照]、本剤の副作用リスクを高める可能性がある。	
予防／管理	CYP2C9阻害薬	本剤とCYP2C9阻害薬の併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、本剤の曝露量増加によるQT間隔への影響は不明であるため、不整脈や失神、動悸などの事象について患者を注意深くモニタリングすること。

7.2 本剤の他の薬剤への影響

本剤により影響を受ける薬剤の臨床的に重要な薬物相互作用を表5に示す。

表5：臨床的に重要な薬物相互作用（本剤の影響を受ける薬剤）

CYP3Aの基質		
臨床的影響	ロナファルニブは強力なCYP3A機序による阻害薬である。本剤をCYP3A基質と併用すると、CYP3A基質のAUC及びC _{max} が増加する [「臨床薬理」 (12.3) 参照]。これにより、ミオパシーや横紋筋融解症（スタチン併用時）、極度の鎮静又は呼吸抑制（ミダゾラム併用時）など、CYP3A基質の副作用のリスクが高まる可能性がある。	
予防／管理	HMG CoA還元酵素阻害薬（スタチン系）	本剤とlovastatin、シンバスタチン又はアトルバスタチンの併用投与は禁忌 [「禁忌」 (4) 参照]。
	ミダゾラム	本剤とミダゾラムの併用は禁忌 [「禁忌」 (4) 参照] である。 ミダゾラムの投与前10～14日間及び投与後2日間、本剤を休薬する [「用法及び用量」 (2.4) 参照]。
	その他の感受性の高いCYP3A基質	本剤と感受性の高いCYP3A基質との併用は避けること。上述のとおり、lovastatin、シンバスタチン又はアトルバスタチンとミダゾラムの併用は禁忌である [「禁忌」 (4) 参照]。他の感受性の高いCYP3A基質をやむを得ず併用する場合は、副作用をモニタリングし、承認された添付文書に従って感受性の高いCYP3A基質を減量する。
	特定のCYP3A基質	わずかな濃度変化で重篤又は生命を脅かす毒性が発現する可能性のある特定のCYP3A基質と本剤を併用投与する際は、承認された添付文書に従って、副作用をモニタリングし、CYP3A基質を減量する。
ロペラミド		
臨床的影響	ロナファルニブはP-gpの弱い阻害薬であり、CYP3Aの強い阻害薬である。本剤とロペラミドを併用投与することで、ロペラミドのAUC及びC _{max} が増加し [「臨床薬理」 (12.3) 参照]、ロペラミドの副作用リスクを高める可能性がある。	

予防／管理	ロペラミドは2歳未満の患者には禁忌である。本剤をロペラミドと併用する場合、初回併用時のロペラミドの用量が1 mg 1日1回を超えないこと。ロペラミドの承認された添付文書に従い、慎重にロペラミドの用量を徐々に増量する。
CYP2C19の基質	
臨床的影響	ロナファルニブは中程度のCYP2C19阻害薬である。本剤とCYP2C19基質を併用投与すると、CYP2C19基質のAUC及びC _{max} が増加し [「臨床薬理」 (12.3) 参照]、CYP2C19基質の副作用リスクが高まる可能性がある。
予防／管理	本剤とCYP2C19基質の併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、副作用のモニタリングを行い、CYP2C19基質の承認された添付文書に従ってCYP2C19基質を減量する。
P-gpの基質	
臨床的影響	ロナファルニブは弱いP-gp阻害薬である。本剤とP-gp基質を併用投与すると、P-gp基質のAUC及びC _{max} が増加し [「臨床薬理」 (12.3) 参照]、P-gp基質の副作用リスクが高まる可能性がある。
予防／管理	わずかな濃度変化で重篤又は生命を脅かす毒性が発現する可能性があるP-gpの基質（例：ジゴキシン、ダビガトラン）と本剤を併用投与する際は、P-gpの基質の承認された添付文書に従って、副作用を監視し、P-gpの基質を減量する。

8 特別な集団における使用

8.1 妊娠

リスクの要約

動物試験の結果から、本剤を妊娠女性に投与すると胚・胎児への害が生じる可能性がある。重大な先天性欠損、流産、又は母体若しくは胎児への有害な影響についての薬剤関連リスクを評価するための、妊娠女性における本剤の使用に関するヒトのデータはない。胎児へのリスクの可能性に関して妊婦に助言を行うこと。

動物生殖試験において、器官形成期の妊娠ラットにロナファルニブを経口投与したとき、ヒトの推奨用量である 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときの曝露量の 1.2 倍の曝露量で胚・胎児毒性が認められた。器官形成期の妊娠ウサギにロナファルニブを経口投与したとき、150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒト曝露量より低い曝露量で骨格の奇形及び変異が生じ、150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒト曝露量の 26 倍の曝露量で母体への毒性が認められた（「データ」参照）。

適応対象集団における重大な先天性欠損及び流産に対する背景リスクの推定率は不明である。すべての妊娠には、先天性欠損、流産又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床で認められる妊娠における重大な先天性欠損と流産に対する背景リスクの推定率は、それぞれ 2～4%と 15～20%である。

データ

動物データ

ラットを用いた胚・胎児発生試験において、器官形成期にロナファルニブを経口投与したとき、30 mg/kg/日の用量 [ヒトに推奨用量 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときの AUC（血漿中濃度-時間曲線下面積）の 1.2 倍に相当] で着床後胚損失率（吸収胚）の増加、胎児体重及び生存胎児数の減少が認められた。150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒトの AUC より低い全身曝露量では、ラットの胚・胎児発生への影響は認められなかった。

ウサギにおいて、器官形成期にロナファルニブを経口投与したとき、推奨用量の 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒトの AUC より低い全身曝露量で骨格の奇形及び変異が認められ、120 mg/kg/日（ヒトに 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときの AUC の 26 倍に相当）で母体への（体重減少及び流産）が認められた。

ラットを用いて、母動物に器官形成期から授乳期まで最高 20 mg/kg/日の用量で、経口投与し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（150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときの AUC がヒト AUC よりも低い）では、出生児への影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト乳汁中への本剤の移行、母乳栄養児に対する影響、又は乳汁産生に対する影響に関するデータはない。ロナファルニブはラットの乳汁中に排出される（「データ」参照）。動物の乳汁中に存在するとき、本剤がヒトの乳汁中に存在する可能性は高い。

母乳栄養児の発育及び健康に対する本剤のベネフィットは、母体に対する本剤の臨床的必要性と、本剤又は母親の基礎疾患が母乳栄養児に与える潜在的な有害作用とを併せて考慮すべきである。

データ

授乳期のラットに経口投与したとき、ロナファルニブは乳汁中に移行し、12 時間後の乳汁／血漿中濃度比の平均は 1.5 であった。

8.3 生殖能力のある男女

避妊法

本剤を妊娠中の女性に投与すると胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある〔特別な集団における使用 (8.1) 参照〕。本剤投与期間中は適切で有効な避妊法を使用するよう、妊娠可能な女性に助言すること。

不妊症

ラットにおける所見に基づき、本剤は生殖能力のある男女の生殖能を低下させる可能性がある〔「警告及び使用上の注意 (5.5)」〕、「非臨床毒性 (13.1)」を参照〕。

8.4 小児への使用

HGPS 及び（プロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合性の LMNA 遺伝子の変異、又はホモ接合性又は複合ヘテロ接合性の ZMPSTE24 遺伝子の変異のいずれかを伴う）プロジェロイド不全性のプロジェロイド・ラミノパチーの治療における本剤の安全性及び有効性は、12 ヶ月齢以上の小児患者において確立されている。これらの適応症に対する本剤の使用は、2 歳以上の小児患者を対象とした適切かつ十分に管理された試験によって裏付けされている〔「臨床試験」(14) 参照〕。

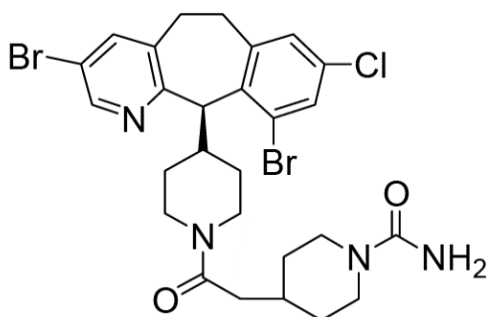
生後 12 ヶ月齢未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.6 成人への使用

HGPS 及び（プロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合性 LMNA 変異、又はホモ接合性若しくは複合ヘテロ接合性 ZMPSTE24 変異のいずれかを伴う）プロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーの治療における本剤の安全性及び有効性は、成人において確立されている。成人におけるこれらの適応症に対する本剤の使用は、2 歳以上の小児患者を対象とした適切かつ十分に管理された試験に基づいている〔「臨床試験」(14) 参照〕。

11 外観

本剤（ロナファルニブ）はファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬である。ロナファルニブの化学名は 4-[2-[4-[(11R)-3,10-ジブromo-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[1,2]シクロヘプタ[2,4-b]ピリジン 11-イル]ピペリジン-1-イル]-2-オキシエチル]ピペリジン-1-カルボキサミドである。分子式は C₂₇H₃₁Br₂ClN₄O₂、分子量は 638.8g/mol で、化学構造は以下のとおりである。



本剤（ロナファルニブ）カプセルは、ロナファルニブ 50 mg 又は 75 mg を有効成分とし、添加剤としてクロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポロキサマー188、ポピドン及び二酸化ケイ素を含有する経口用カプセル剤である。両含量のカプセル剤皮にはゼラチン、二酸化チタン及び黄色酸化鉄が含まれ、75 mg カプセル剤には赤色酸化鉄も含まれる。印刷用インクは、アンモニア水、黒色酸化鉄、ブチルアルコール、脱水アルコール、イソプロピルアルコール、水酸化カリウム、プロピレングリコール、精製水及びセラックを含有する。

12 臨床薬理試験

12.1 作用機序

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てファルネシル化を防ぎ、その後の核内膜におけるプロジェリン及びプロジェリン様タンパク質の蓄積を防ぐ。

12.2 薬力学

本剤における正式な薬力学的試験は実施されていない。

12.3 薬物動態

HGPS 患者にロナファルニブを 1 日 2 回食事とともに経口投与したときの定常状態におけるロナファルニブの薬物動態を表 6 に要約する。

表 6：HGPS 患者にロナファルニブを 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

ロナファルニブの 用量		中央値（範囲） t _{max} （時間）	平均値（SD） C _{max} （ng/mL）	平均値（SD） AUC _{0-8hr} （ng*hr/mL）	平均値（SD） AUC _{tau} （ng*hr/mL）
115 mg/m ²	N	23	23	23	15
	結果	2 (0, 6)	1777 (1083)	9869 (6327)	12365 (9135)
150 mg/m ²	N	18	18	18	8
	結果	4 (0, 12)	2695 (1090)	16020 (4978)	19539 (6434)

吸収

ロナファルニブを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは明らかにされていない。健康被験者にロナファルニブ 75 mg 及び 100 mg を 1 日 2 回絶食時に経口投与したとき、ロナファルニブの最高血漿中濃度の幾何平均（CV%）はそれぞれ 834（32%）ng/mL 及び 964（32%）ng/mL であった。

食事の影響

健康被験者にロナファルニブ 75 mg を単回経口投与したとき、高脂肪食（総熱量 952kcal の約 43%が脂肪）摂取後の C_{max} 及び AUC は、空腹時と比較してそれぞれ 55%及び 29%減少した。低脂肪食（総熱量 421kcal の約 12%が脂肪）摂取後の C_{max} 及び AUC は、空腹時と比較して C_{max} は 25%減少し、AUC は 21%減少した。

分布

濃度 0.5～40.0µg/mL のロナファルニブの in vitro 血漿タンパク質結合率は 99%以上であった。健康被験

者にロナファルニブ 100 mg 及び 75 mg を 1 日 2 回経口投与したとき、定常状態における見かけの分布容積は、それぞれ 87.8 L 及び 97.4 L であった。

消失

健康被験者にロナファルニブ 100 mg を 1 日 2 回経口投与したとき、平均半減期は約 4～6 時間であった。

代謝

In vitro で、ロナファルニブは主に CYP3A によって代謝される。程度は低い、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2E1 によっても代謝される。

排泄

健康被験者に^[14C]-ロナファルニブを 104 mg の用量で絶食時に経口投与したとき、投与 240 時間後までに放射性標識体の総投与量の約 62%が糞中から、1%未満が尿中から回収された。最も多い代謝物は HM17 及び HM21（活性代謝物）の 2 つであり、血漿中放射能のそれぞれ 15%及び 14%を占めた。

特別な集団

腎機能障害又は肝機能障害を有する患者

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした本剤の試験は実施されていない。

男性及び女性の被験者

健康被験者にロナファルニブ 100 mg を単回経口投与したとき、血漿中ロナファルニブの AUC 及び C_{max} は、男性被験者と比較して女性被験者でそれぞれ 44%及び 26%高かった。健康被験者における性別による曝露量の差は臨床的に重要ではないと考えられる。

高齢患者

健康被験者にロナファルニブ 100 mg を単回経口投与したとき、ロナファルニブの血漿中 AUC 及び C_{max} は、18～45 歳の被験者と比較して、65 歳以上の被験者でそれぞれ 59%及び 27%高かった。高齢被験者で認められた高い曝露量は臨床的に重要ではないと考えられる。

薬物相互作用試験

In vitro 試験

ロナファルニブは CYP3A の基質であり、CYP3A 機構を介した時間依存的で強い CYP3A 阻害薬である。ロナファルニブは CYP2C8 及び CYP2C19 の阻害薬である。ロナファルニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 又は CYP2D6 の阻害薬とは考えられない。ロナファルニブは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A を誘導する可能性は低い。ロナファルニブはトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 又は BCRP の基質ではないが、特異性は低いものの P-gp の基質として働く可能性が高い。ロナファルニブは、P-gp、OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の阻害薬である。

臨床試験：ロナファルニブに対する他の薬剤の影響

CYP3A 阻害薬

ロナファルニブは CYP3A の感受性基質である。強力な CYP3A 阻害薬であるケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した後に、ロナファルニブ 50 mg を単回経口投与で併用投与したとき、健康被験者にロナファルニブを単剤投与したときと比較して、ロナファルニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 270% 及び 425%増加した [「用法及び用量」(2.3)、「禁忌」(4)、「薬物相互作用」(7.1) 参照]。

CYP2C9 阻害薬

CYP2C9 阻害薬との併用投与により、ロナファルニブの AUC 及び C_{max} が増加する可能性がある。本剤と CYP2C9 阻害剤との薬物相互作用試験は実施されていない [「薬物相互作用」(7.1) 参照]。

CYP3A 誘導薬

健康被験者において、リファンピン 600 mg を 1 日 1 回 8 日間投与した後にロナファルニブ 50 mg (リトナビル 100 mg の単回経口投与との併用) を単回経口投与で併用投与したとき、リファンピンを併用投与しなかったときと比較して、ロナファルニブの $C_{\max}$ は 92%、AUC は 98%減少した [「禁忌」(4)、「薬物相互作用」(7.1) 参照]。

臨床試験：ロナファルニブに対する他の薬剤の影響

CYP3A の基質

ロナファルニブは CYP3A の強力な阻害薬である。健康被験者にミダゾラム 3 mg 単回経口投与とロナファルニブ 100 mg 1 日 2 回 5 日間反復経口投与とを併用投与したとき、ミダゾラムの $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ 180%及び 639%増加した [「用法及び用量」(2.4)、「禁忌」(4)、「薬物相互作用」(7.2) 参照]。

ロペラミド

健康被験者にロペラミド (主に CYP2C8 及び CYP3A と P-gp の基質によって代謝される) を 2 mg の用量で単回経口投与したときの $C_{\max}$ 及び AUC は、ロナファルニブ 100 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与することにより、それぞれ 214%及び 299%増加した [「薬物相互作用」(7.2) 参照]。

CYP2C19 の基質

ロナファルニブは中程度の CYP2C19 阻害薬である。健康被験者にオメプラゾール 40 mg の単回経口投与に加え、ロナファルニブ 75 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与することにより、オメプラゾールの $C_{\max}$ 及び AUC は、それぞれ 28%及び 60%増加した [「薬物相互作用」(7.2) 参照]。

P-gp 及び OATP1B の基質

健康被験者にフェキシフェナジン (P-gp 及び OATP1B の基質) 180 mg の単回経口投与に加え、ロナファルニブ 100 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したときのフェキシフェナジンの $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ 21%と 24%増加した [「薬物相互作用」(7.2) 参照]。

13 非臨床毒性

13.1 発癌性、変異原性、生殖能障害

発癌性

ロナファルニブのがん原性試験は実施されていない。

変異原性

ロナファルニブは、細菌を用いた変異原性試験 (Ames 試験)、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

生殖能障害

ロナファルニブは 90 mg/kg/日以上 の用量 (ヒト推奨用量 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときの AUC の 1.5 倍に相当) で雄ラットに生殖能の障害を引き起こし、180 mg/kg/日 (ヒトの AUC の 3 倍に相当) では生殖能をほぼ完全に消失させた。180 mg/kg/日を投与した雄ラットでは、小精巣、弛緩性精巣及び変色した精巣上体 (雄のそれぞれ 84%、56%及び 24%) が認められた。150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒト AUC より低い全身曝露量では、雄の生殖能に影響は認められなかった。

ロナファルニブを 30 mg/kg/日以上 の用量 (ヒト推奨用量である 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒト AUC の 1.2 倍に相当) で投与した雌ラットでは、黄体及び着床部位数の減少で示される生殖能の低下、並びに着床前及び着床後胚損失率の増加が認められた。150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒト AUC より低い全身曝露量では、雌の生殖能への影響は認められなかった [「警告及び使用上の注意」(5.5) 参照]。

13.2 動物の毒性及び／又は薬理

ラットを用いたロナファルニブの 6 ヶ月間経口投与毒性試験において腎毒性が認められ、腎病変 (髄質内層の間質性壊死及び鉍質沈着) 並びにそれに関連する血液生化学的検査 (高リン血症、高カリウム血症等) 及び尿検査パラメータの変化が、推奨用量である 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒト AUC とほぼ同等の全身曝露量で認められた。150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒト AUC より低い全身曝露量では、腎毒性を示す証拠は認められなかった [「警告及び使用上の注意」(5.3) 参照]。

雄性生殖器官に対する毒性は、サルを用いた用量 10 mg/kg/日以上 (推奨用量 150 mg/m² 1 日 2 回投与で

のヒトの AUC よりも低い AUC に相当) の 1 年間経口投与毒性試験で認められた。雄性生殖管の病変は、精巣上体の無精液症ならびに精細管、精囊及び前立腺の萎縮であった。精巣毒性はラットでも認められ、ラットでは雄の生殖能に重度の障害が生じた [「警告及び使用上の注意」(5.5)、「非臨床毒性 (13.1)」参照]。

サルを用いた用量 40 mg/kg/日の 1 年間経口投与毒性試験 (推奨用量 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒトの AUC の 3.7 倍に相当) において、眼 (網膜) 毒性が認められた。網膜損傷は、桿体・錐体の層及び外顆粒層の光受容体細胞の単細胞壊死を伴っていた。20 mg/kg/日 (150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒト AUC の 2.1 倍に相当) では、網膜毒性は認められなかった。しかし、サルの視覚機能に対するロナファルニブの影響を網膜電図法で評価した追跡試験において、15 mg/kg/日を 13 週間又は 60 mg/kg/日を 6 週間経口投与したところ、桿体依存性の低照度視力の低下が認められた。この影響は、投与期間中の複数の時点で認められた。試験終了時に、網膜の組織学的変化は認められなかった [「警告及び使用上の注意」(5.4) 参照]。

14 臨床試験

本剤の有効性は、HGPS 患者を対象とした 2 つの第 II 相試験の生存データを自然歴コホートの生存データと後ろ向きに比較した観察コホート生存試験の結果に基づいている。

試験 1 (NCT00425607) は、患者 28 例 (古典的 HGPS 患者 26 例、非古典的 HGPS 患者 1 例、プロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合性 LMNA 遺伝子の変異を有するプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー患者 1 例) を対象に本剤の有効性を評価する、第 II 相非盲検単群試験であった。患者は 24~30 ヶ月間本剤の投与を受けた。本剤の開始用量は 115 mg/m² を 1 日 2 回であった。4 ヶ月間の投与後、忍容性が認められた患者に対しては、150 mg/m² を 1 日 2 回に増量した。投与を受けた 28 例のうち、HGPS 患者 27 例 (女性 16 例、男性 11 例) を生存評価の対象とした。27 例の投与開始時の年齢中央値は 7.5 歳 (範囲: 3~16 歳) であった。体重の範囲は 6.6~17.6kg、BSA の範囲は 0.38~0.75m² であった (BSA が 0.39m² 未満の患者の場合、適切な用量が不明であるため、本剤は適応されない)。

試験 1 の完了後、2 つの試験段階で構成される第 II 相非盲検単群試験 (試験 2、NCT00916747) に 26 例を登録した。試験 2 の第 1 段階では、本剤の追加投与を約 5 年間行った。試験 2 の第 2 段階では、本剤 150 mg/m² を 1 日 2 回、最長 3 年間投与した。

試験 2 の第 2 段階には、未治療の HGPS 患者 35 例を登録した。投与を受けた 35 例 (男性 22 例、女性 13 例) のうち、34 例 (97.1%) は古典的 HGPS を有し、1 例 (2.9%) は非古典的 HGPS を有していた。年齢中央値は 6 歳 (範囲: 2~17 歳) であった。体重の範囲は 6.7~22kg、BSA の範囲は 0.42~0.90m² であった。

試験 1 及び試験 2 とともに、本剤をカプセル剤で経口投与するか、カプセル剤の内容物を Ora Blend SF 又は Ora-Plus と混合し、懸濁液として経口投与した。後ろ向き生存解析は、本剤を投与した患者 62 例 (試験 1 の 27 例及び試験 2 の未治療患者 35 例) の死亡率データと、別の自然歴コホートのマッチさせた未治療患者の死亡率データを基に行った。本剤を投与した HGPS 患者の平均寿命は、投与されなかった患者と比較して、追跡開始から 3 年目で平均 3 ヶ月、最終追跡時 (11 年目) で 2.5 年延長した。生存解析の要約を表 7 及び図 1 に示す。

表 7 : HGPS 患者の生存解析

要約	追跡3年目		最終追跡時	
	無投与 (n=62)	本剤 ^[1] (n=62)	無投与 (n=62)	本剤 ^[1] (n=62)
死亡例数 (%)	12 (19.4)	5 (8.1)	25 (40.3)	21 (33.9)
平均生存期間 (年) ^[2] (95% CI)	2.6 (2.4, 2.8)	2.8 (2.7, 3.0)	5.5 (4.3, 6.8)	8.0 (6.9, 9.1)
平均生存期間 (年) の差 (95% CI)	--	0.24 (-0.03, 0.50)	--	2.5 (0.8, 4.1)
死亡リスクのハザード比 ^[3] (95% CI)	--	0.30 (0.10, 0.89)	--	0.40 (0.21, 0.77)

本剤の内容物をオレンジジュースやリンゴジュースと混ぜてもよい。本剤の内容物をグレープフルーツ又はセビリアオレンジを含むジュースと混ぜないように、患者に助言する。患者及び介護者に対し、投与毎に新しく混合液を調製し、調製後 10 分程度以内に服用すること。を助言する。

- 患者及び介護者に対し、カプセルの内容物を Ora Blend SF、Ora-Plus、オレンジジュース又はリンゴソースに溶かして投与する際の指示をよく読み、慎重に従うよう助言する[「使用上の注意」参照]。患者及び介護者に対し、不明な点がある場合は医療関係者又は薬剤師に問い合わせるよう助言する。

薬物相互作用 [「用法及び用量」(2.3, 2.4)、「禁忌」(4)、「警告及び使用上の注意」(5.1)、「薬物相互作用」(7) 参照]

本剤が多く薬剤と相互作用する可能性があることを、患者及び介護者に説明すること。栄養補助食品及びビタミン剤を含むすべての処方薬及び非処方薬の使用について報告するよう、患者及びその介護者に助言する。

消化器系副作用 [「用法及び用量」(2.2)、「副作用」(6.1) 参照]

本剤により嘔吐、下痢、及び悪心などの消化器系副作用が多く認められることを、患者及び介護者に説明すること。これらの副作用が続く場合は、医療機関に連絡するよう、患者及び介護者に助言する。

高血圧 [「副作用」(6.1) 参照]

本剤を服用中は血圧が上昇する可能性があることを、患者及び介護者に説明する。高血圧の症状には、頭痛、息切れ、鼻出血、紅潮、浮動性めまい、胸痛などがある。これらの副作用が認められた場合は、医療機関に連絡するよう、患者及び介護者に助言する。

腎毒性 [「警告及び使用上の注意」(5.3)、「非臨床毒性」(13.2) 参照]

腎障害のリスクについて、患者及び介護者に説明すること。

網膜毒性 [「警告及び使用上の注意」(5.4)、「非臨床毒性」(13.2) 参照]

暗視が困難になるリスクについて、患者と介護者に説明する。患者及び介護者に対し、視力に変化が認められた場合は医療機関に連絡するよう助言する。

生殖能障害 [「警告及び使用上の注意」(5.5)、「非臨床毒性」(13.1) 参照]

本剤が思春期の発達に影響を及ぼし、生殖能障害の可能性のあることを、生殖可能な女性および男性に説明する。

胚・胎児毒性 [「警告及び使用上の注意」(5.6)、「特定の患者集団における使用」(8.1, 8.3) 参照]

妊娠した女性及び妊娠可能な女性患者に対し、胎児へのリスクの可能性について説明すること。妊娠可能な女性に対し、本剤投与中は有効な避妊法を使用するよう助言する。

販売元：

Eiger BioPharmaceuticals, Inc., 2155 Park Boulevard Palo Alto, CA 94306

ZOKINVY は Eiger BioPharmaceuticals, Inc. 商標です。

患者向け情報 ZOKINVY™ (ロナファルニブ) 経口カプセル
ZOKINVY とは何ですか？ ZOKINVY は以下の目的で使用する処方薬です。 - 一定の体表面積を有する、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）の成人および生後 12 カ月以上の小児の死亡リスクを低下させる。 - 一定の体表面積を有する、成人および生後 12 カ月以上の小児のプロジェロイド・ラミノパチーを治療する。 ZOKINVY は、HGPS 以外のプロジェロイド症候群の患者、またはプロセシング不全ではないプロジェロイド・ラミノパチーの患者には使用しません。ZOKINVY が生後 12 カ月未満の小児において安全かつ有効であるかどうかはわかっていません。
以下の薬剤を使用している場合は、ZOKINVY を服用しないでください。 - 強力又は中等度の CYP3A 阻害薬または誘導薬 - ミダゾラム - ロスバスタチンまたはシンバスタチンまたはアトルバスタチン 使用している薬剤が上記のものかどうか分からない場合は、担当医師にお尋ねください。
ZOKINVY を服用する前に、以下のような場合を含め、あらゆる医学的状態について、担当医師に伝えてください。 - 腎臓に問題がある場合 - 眼に問題がある場合 - 妊娠している、または妊娠する予定がある場合。ZOKINVY は胎児に悪影響を及ぼす可能性があるため、妊娠可能な女性は、ZOKINVY を服用している間は有効な避妊法を使用してください。 - 授乳中、または授乳の予定がある場合。ZOKINVY が母乳に移行するかどうか分かっていないため、ZOKINVY 服用中の赤ちゃんに最適な栄養補給方法については、担当医師にご相談ください。 処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど、服用しているすべての薬剤について、医師にお知らせください。ZOKINVY を他の特定の薬とともに服用すると、他の薬の働きに影響を及ぼす、または他の薬が ZOKINVY の働きに影響を及ぼし、副作用のリスクを高める可能性があります。ご自身が服用している薬について知っておきましょう。新しい薬の使用を始める際、担当医師や薬剤師に提示できるよう、使用しているお薬の一覧を手元にご用意ください。
ZOKINVY はどのように服用するのですか？ - 担当医師の指示に正確に従って、ZOKINVY を服用してください。 - 担当医師に無断で ZOKINVY の服用を中止しないでください。担当医師は必要に応じて、ZOKINVY の用量を変更する場合があります。 - 担当医師から、あなたが服用すべき用量をお渡しします。用量は体の大きさ（身長および体重）に基づいて算出されます。 - ZOKINVY は 1 日 2 回、朝晩の食後に服用してください。 - ZOKINVY カプセルを十分な量の水とともに飲みこんでください。ZOKINVY カプセルは、噛まずに飲み込んでください。 - あなたまたはお子さまが ZOKINVY カプセルを噛まずに飲み込むことができない場合、ZOKINVY に添付されている使用上の注意をお読みいただき、ZOKINVY カプセルの内容物を Ora Blend SF、Ora-Plus、オレンジジュース又はアップルソースと混ぜて ZOKINVY を調製し、投与または服用してください。 - ZOKINVY 混合液は、服用ごとに新たに調製し、混ぜ合わせた後約 10 分以内に服用してください。 - グレープフルーツまたはセビリアオレンジを含むジュースとともに ZOKINVY を服用しないでください。セビリアオレンジはダイダイとも呼ばれます。 - ZOKINVY を服用しなかった場合は、次回服用予定の 8 時間前までの食後に服用してください。ZOKINVY の次回服用予定 8 時間前までに服用できなかった場合、その分は服用せず、次回服用予定時間に ZOKINVY を服用してください。
ZOKINVY の副作用にはどのようなものが考えられますか？ ZOKINVY は以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

重度の腎障害：ZOKINVY は重度の腎障害を引き起こす可能性があります。ZOKINVY を服用している間は、あなたの腎機能を定期的に観察します。

眼の問題：ZOKINVY は部屋が暗いときや夜間の視力の問題を引き起こす可能性があります。視力に新たな変化が現れた場合は、直ちに医療機関に連絡してください。

ZOKINVY で頻度が高い副作用は以下のとおりです。

- | | |
|------------------|----------------|
| • 嘔吐 | • 電解質異常 |
| • 下痢 | • 体重減少 |
| • 感染 | • 頭痛 |
| • 悪心（吐き気） | • 骨髄抑制 |
| • 食欲減退 | • 血液検査での肝酵素の上昇 |
| • 疲労 | • 血中の重炭酸塩減少 |
| • 上気道感染 | • 咳 |
| • 胃の部分（腹部）の痛み | • 高血圧 |
| • 筋肉痛及び関節痛（筋骨格痛） | |

ZOKINVY 服用中に食欲減退および体重減少につながるような悪心（吐き気）、嘔吐又は下痢が続く場合は、担当医師に連絡してください。

ZOKINVY により、血圧が上昇することがあります。ZOKINVY 服用中、血圧を測定します。頭痛、息切れ、鼻出血、紅潮、疲労、めまい、視覚障害、不整脈、胸痛などの高血圧の症状が認められた場合は、直ちに担当医師に連絡してください。

ZOKINVY は、女性および男性の生殖能力に問題を引き起こす可能性があります、それによりあなたの妊娠可能性に影響を及ぼす可能性があります。生殖能力について心配な点がある場合は、担当医師に相談してください。

上の表は、ZOKINVY によって起こりうるすべての副作用が含まれているわけではありません。

副作用について医師の診察を受ける場合は、電話にてご連絡ください。また、FDA (1-800-FDA-1088)、もしくはアイガーバイオフィーマシューティカル社 (1-833-267-0545) にお電話で副作用を報告することもできます。

ZOKINVY はどのように保管すればいいですか？

- 20°C～25°C (68°F to 77°F) の室温で保管してください。

ZOKINVY および薬剤はすべて、お子さまの手の届かない場所に保管してください。

ZOKINVY の安全かつ有効な使用に関する一般情報

薬剤は患者向け情報に記載されているもの以外の目的で処方されることがあります。ZOKINVY が処方されなかった症状に対して、ZOKINVY を使用しないでください。たとえあなたと同じ症状があっても、他の人に ZOKINVY を渡さないでください。他の人に害を及ぼす可能性があります。医療従事者向けに作成された ZOKINVY に関する情報については、担当医師または薬剤師にお問い合わせください。

ZOKINVY にはどのような成分が含まれていますか？

有効成分：ロナファルニブ

添加剤：クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポロキサマー188、ポビドンヨード、二酸化ケイ素

カプセル (ZOKINVY50 mg カプセル) は、ゼラチン、二酸化チタン及び黄色酸化鉄を含有します。カプセル (ZOKINVY75 mg カプセル) は、ゼラチン、二酸化チタン及び黄色酸化鉄及び赤色酸化鉄を含有します。

印刷インキは、アンモニア水、黒色酸化鉄、ブチルアルコール、脱水アルコール、イソプロピルアルコール、水酸化カリウム、プロピレングリコール、精製水及びシラックを含有します。

販売元：Eiger BioPharmaceuticals, Inc., 2155 Park Boulevard Palo Alto, CA 94306

©2020 Eiger BioPharmaceuticals

詳細については、Eiger BioPharmaceuticals にお電話 (650-282-6138) またはウェブサイト (www.zokinvy.com または www.eigerbio.com) からお問い合わせください。

この患者向け情報は、米国食品医薬品局により承認されました。発行：2020 年 11 月

使用説明書
ZOKINVY™
ロナファルニブ
経口カプセル

本使用説明書では、カプセルを飲み込むことができない場合に ZOKINVY をどのように混ぜて投与もしくは服用するかについて説明しています。

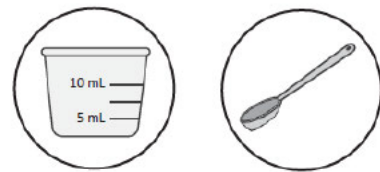
ZOKINVY の投与または服用を開始する前、および補充を受け取るごとに、この「使用説明書」をお読みください。新しい情報が記載されている場合があります。この情報は、あなたやお子さまの症状や治療について、担当医師からの説明に代わるものではありません。

ZOKINVY の調製および投与または服用に必要なもの

ZOKINVY をジュースなどに混ぜる前に、次のものをご用意ください。

- あなたまたはお子さまに処方された数の ZOKINVY カプセル。カプセルを清潔で平らな場所に置いてください
- Ora-Blend SF、Ora-Plus、オレンジジュースまたはリンゴソース（混合用）。グレープフルーツまたはセビリアオレンジを含むジュースには混ぜないでください。セビリアオレンジはダイダイとも呼ばれます。

- Ora-Blend SF、Ora-Plus またはオレンジジュースと混ぜる場合：5 mL 及び 10 mL のメモリのついた清潔なカップ。
アップルソースと混ぜる場合：清潔なティースプーン



- ZOKINVY の各カプセルを混ぜ合わせるための清潔なカップ



- 混ぜ合わせるための清潔なスプーン



ZOKINVY カプセルの開け方およびカプセル内容物を混ぜ合わせる方法

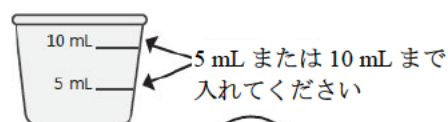
ステップ 1：

Ora-Blend SF、Ora-Plus またはオレンジジュースと混ぜる場合：清潔なメモリ付きカップで Ora-Blend SF、Ora-Plus またはオレンジジュースを、5 mL または 10 mL 計ります。

アップルソースと混ぜる場合：アップルソースを小さじ 1 杯または 2 杯取ります。

液体の場合は 5 mL または 10 mL、アップルソースの場合は小さじ 1 杯または 2 杯と混ぜ合わせることができます（図 A 参照）。

図 A



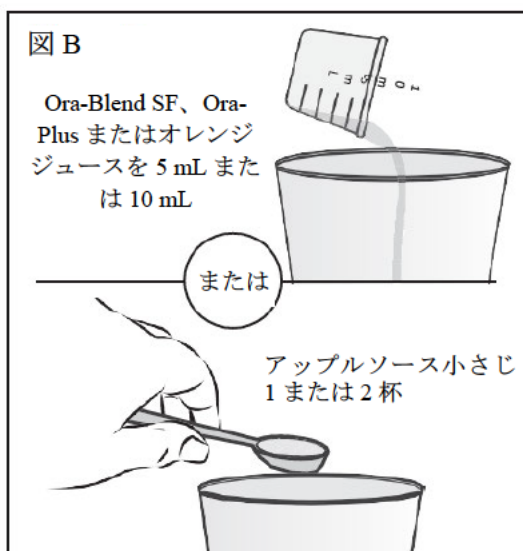
または

アップルソース小さじ 1～2 杯と混ぜてください。



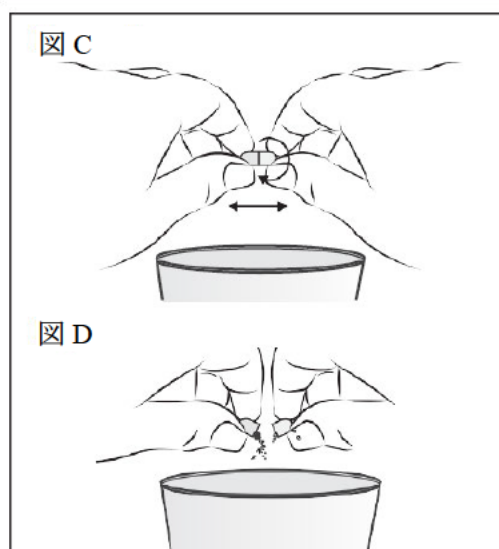
ステップ 2:

ステップ 1 で計量した Ora-Blend SF、Ora-Plus、オレンジジュースまたはアップルソースを、清潔なカップ（図 B 参照）に入れます。



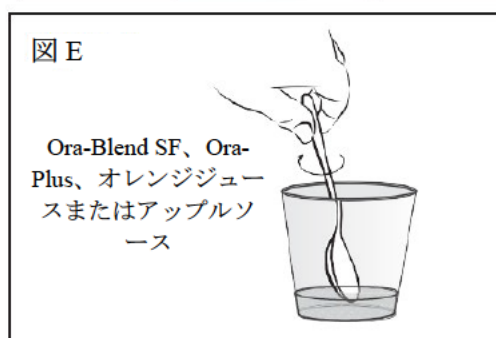
ステップ 3:

液体またはアップルソースが入ったカップの上で ZOKINVY カプセルを持ち、カプセルの両側を親指と人差し指で支えます。カプセルを静かにねじって離します（図 C 参照）。カプセルの内容物を清潔なカップ（図 D 参照）に直接入れます。



ステップ 4:

清潔なスプーンで、ZOKINVY カプセルの内容物をよく混ぜ合わせます（図 E 参照）。1 カプセルのみ服用する場合は、ステップ 6 に進みます。2 カプセルを服用する場合は、ステップ 5 に進みます。



ステップ 5:

2 カプセルを服用する場合は、2 つ目のカプセルについてステップ 1~4 を繰り返します。2 つ目のカプセルを混ぜ合わせる手順が完了したら、2 カプセル分を 1 つのカップにまとめて入れるか、または 2 つの計量カップに入れたままにします。手順が終わったら、ステップ 6 に進みます。

ステップ 6:

ZOKINVY の混合液を、朝食または夕食の後、混ぜ合わせてから約 10 分以内に全量を投与または服用します。

10 分以内



ZOKINVY はどのように保管すればいいですか？

- 20°C～25°C（68°F～77°F）の室温で保管します。

ZOKINVY およびその他のすべての薬剤は、お子さまの手の届かない場所に保管してください。

本使用説明書は米国食品医薬品局により承認されています。

販売元：Eiger BioPharmaceuticals, Inc., 2155 Park Boulevard Palo Alto, CA 94306

©2020 Eiger BioPharmaceuticals

発行：2020 年 11 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zokinvy 50 mg hard capsules Zokinvy 75 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Zokinvy 50 mg hard capsules

Each capsule contains 50 mg lonafarnib.

Zokinvy 75 mg hard capsules

Each capsule contains 75 mg lonafarnib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule)

Zokinvy 50 mg hard capsules

Size 4 hard capsule (5 mm x 14 mm), opaque yellow with “LNF” and “50” printed in black.

Zokinvy 75 mg hard capsules

Size 3 hard capsule (6 mm x 16 mm), opaque light orange with “LNF” and “75” printed in black.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

Starting dose

For all indications, the recommended starting dose is 115 mg/m² twice daily. The Du Bois formula was used in clinical trials and should be used to calculate body surface area for dosing. All total daily doses should be rounded to the nearest 25 mg increment and divided into two equal, or near equal, doses (see Table 1). Doses should be taken approximately 12 hours apart from one another (morning and evening).

Table 1: Recommended starting dose and administration schedule for 115 mg/m² body surface area-based dosing

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

* For patients with a body surface area of 0.30 m² to 0.38 m², the contents of a 75 mg capsule must be mixed with 10 mL of orange juice. Half of the mixture (5 mL) equates to a 37.5 mg dose of lonafarnib. This dose will be prepared and consumed twice daily (see section 6.6).

Maintenance dose

After 4 months of treatment using the starting dose of 115 mg/m² twice daily, the dose should be increased to the maintenance dose of 150 mg/m² twice daily (morning and evening). All total daily doses should be rounded to the nearest 25 mg increment and divided into two equal, or near equal, doses (see Table 2).

Table 2: Recommended maintenance dose and administration schedule for 150 mg/m² body surface area-based dosing

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

Missed dose

If a dose is missed, the dose should be taken as soon as possible, up to 8 hours prior to the next scheduled dose with food. If less than 8 hours remain before the next scheduled dose, the missed dose should be skipped and the dose regimen should be resumed at the next scheduled dose.

Patients taking the starting dose of 115 mg/m² with a body surface area of 0.30 m² to 0.38 m²

Patients will need to receive a daily dose of 75 mg (37.5 mg twice daily). The contents of a lonafarnib 75 mg capsule should be mixed with 10 mL of orange juice. Only half of the 10-mL mixture will be consumed (see section 6.6).

Dose adjustment for patients with persistent vomiting and/or diarrhoea leading to dehydration or weight loss

For patients who have increased their dose to 150 mg/m² twice daily and are experiencing repeated episodes of vomiting and/or diarrhoea resulting in dehydration or weight loss (see section 4.4), the dose can be reduced to the starting dose of 115 mg/m² twice daily. All daily doses should be rounded to the nearest 25 mg increment and divided into two equal, or near equal, doses (see Table 1).

Prevention or treatment of vomiting and/or diarrhoea leading to dehydration or weight loss

Prevention or treatment of vomiting and/or diarrhoea with an anti-emetic and/or anti-diarrhoeal medicinal product can be considered (see section 4.4).

Dose adjustment for patients who cannot avoid taking a concomitant moderate CYP3A inhibitor (see section 4.5)

The patient's daily dose of lonafarnib should be reduced by 50% and the reduced daily dose should be divided into two equal doses. Each dose should be rounded to the nearest 25 mg increment. The dosing regimen will be either 25 mg twice daily, 50 mg twice daily or 75 mg twice daily. Patients who have a reduced daily dose of 50 mg (25 mg twice daily) should mix the contents of a lonafarnib 50 mg capsule with 10 mL of orange juice to achieve the correct dose. Only half (5 mL) of the 10-mL mixture will be consumed (see section 6.6). QTc monitoring is recommended while the patient is taking a concomitant moderate CYP3A inhibitor and being treated with 50% of the indicated dose of lonafarnib. The patient should resume the body surface area indicated dose of lonafarnib 14 days after discontinuation of the moderate CYP3A inhibitor.

Dose adjustment for patients taking a concomitant weak CYP3A inhibitor and experiencing a persistent toxicity (see section 4.5)

The patient's daily dose of lonafarnib should be reduced by 50% and the reduced daily dose should be divided into two equal doses. Each dose should be rounded to the nearest 25 mg increment. The dosing regimen will be either 25 mg twice daily, 50 mg twice daily or 75 mg twice daily. Patients who have a reduced daily dose of 50 mg (25 mg twice daily) should mix the contents of a lonafarnib 50 mg capsule with 10 mL of orange juice to achieve the correct dose. Only half (5 mL) of the 10-mL mixture will be consumed (see section 6.6). QTc monitoring is recommended while the patient is taking a concomitant weak CYP3A inhibitor and being treated with 50% of the indicated dose of lonafarnib due to the presence of a persistent toxicity. The patient should resume the body surface area indicated dose of lonafarnib 14 days after the toxicity has fully resolved or discontinuation of the weak CYP3A inhibitor.

Dose adjustment for patients with known dysfunctional polymorphisms in CYP3A4

The patient's daily dose of lonafarnib should be reduced by 50% and the reduced daily dose should be divided into two equal doses. Each dose should be rounded to the nearest 25 mg increment. The dosing regimen will be either 25 mg twice daily, 50 mg twice daily or 75 mg twice daily. Patients who have a reduced daily dose of 50 mg (25 mg twice daily) should mix the contents of a lonafarnib 50 mg capsule with 10 mL of orange juice to achieve the correct dose. Only half (5 mL) of the 10-mL mixture will be consumed (see section 6.6). QTc monitoring is recommended.

Dose adjustment for patients requiring parenteral midazolam for a surgical procedure

Concomitant use of midazolam is contraindicated (see sections 4.3 and 4.5).

Patients requiring parenteral midazolam for a surgical procedure should discontinue lonafarnib for 14 days before and 2 days after administration of midazolam.

Specific interactions with foods and drinks

Lonafarnib should not be taken with foods or juices that contain grapefruit, cranberries, pomegranates or Seville oranges (e.g., orange marmalade), otherwise known as sour or bitter oranges (see section 4.5). Taking lonafarnib with food or drinks containing these fruits or fruit juices may increase adverse reactions associated with lonafarnib.

Special populations

Patients with hepatic impairment

No dose adjustments are required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A or B, respectively). Lonafarnib is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Patients with renal impairment

Lonafarnib has not been studied in patients with renal impairment. Because lonafarnib and metabolite HM21 are only excreted to a limited extent via urine, no dose adjustments are required in patients with renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The posology is the same in adults and children 12 months of age and older.

The safety and efficacy of lonafarnib in children less than 12 months of age have not been established. No data are available (see section 5.1).

Method of administration

Lonafarnib is intended for oral use. The capsule should be swallowed whole. The capsule should not be chewed. Each dose is to be taken with food.

For patients unable to swallow the capsule whole, instructions on mixing the capsule contents with orange juice are provided in section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or any other member of the farnesyltransferase class, or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant use with strong CYP3A inhibitors (see section 4.5).

Concomitant use of medicinal products that are predominantly metabolised by CYP3A4, such as midazolam, atorvastatin, lovastatin and simvastatin (see sections 4.2, 4.4 and 4.5).

Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see section 5.2).

4.4 Special warnings and precautions for use

Age at start of treatment

Treatment with lonafarnib should be initiated as soon as a diagnosis has been made. The clinical data indicate that the expected survival benefit of lonafarnib treatment in Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) patients who started treatment at 10 years of age or above is less compared to those who started at a younger age (see section 5.1).

Treatment initiation with lonafarnib in older patients should be balanced against the side effects (i.e., vomiting, nausea and diarrhoea) in the first few months of treatment.

Gastrointestinal adverse reactions and dehydration

Electrolyte abnormalities (hypermagnesaemia, hypokalaemia, hyponatraemia) have been reported (see section 4.8). The severity of gastrointestinal adverse reactions, especially during the first 4 months of treatment, should be closely monitored. When gastrointestinal adverse reactions occur, monitoring the patient's weight, caloric consumption and fluid volume intake should be done on a regular basis. In some cases, persistent diarrhoea can result in hypovolaemia, which should be treated by infusion or orally.

Patients experiencing diarrhoea and treated with the anti-diarrhoeal loperamide should be monitored for adverse reactions associated with increased exposure to loperamide (see section 4.5).

Patients requiring parenteral midazolam for a surgical procedure

Concomitant administration of lonafarnib and midazolam is contraindicated (see sections 4.3 and 4.5) due to an increased risk of extreme sedation and respiratory depression. For patients requiring midazolam as a component of anaesthesia for a surgical procedure, lonafarnib treatment should be discontinued for 14 days before and 2 days after parenteral midazolam is administered.

Abnormal liver function

Increased liver enzymes, such as aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase, have been reported (see section 4.8). Signs and symptoms of reduced liver function should be assessed on a consistent basis. Liver function should be measured annually or at the onset of any new or worsening signs or symptoms of liver dysfunction.

Nephrotoxicity

Lonafarnib caused nephrotoxicity in rats with clinical chemistry and urinalysis changes, at plasma exposures approximately equal to the human dose (see section 5.3). Signs and symptoms of reduced renal function should be assessed on a consistent basis. Renal function should be measured annually or at the onset of any new or worsening signs or symptoms associated with renal dysfunction.

Retinal toxicity

Lonafarnib caused rod-dependent, low-light vision decline in monkeys at plasma exposures similar to the human dose (see section 5.3). An ophthalmological evaluation should be performed annually and at the onset of any new visual disturbances during therapy.

Concomitant use of moderate and strong CYP3A inducers

Concomitant use of moderate and strong CYP3A inducers may reduce the efficacy of lonafarnib and they should be avoided (see section 4.5).

Concomitant use of moderate CYP3A inhibitors

Concomitant use of lonafarnib and moderate CYP3A inhibitors should be avoided. If concomitant use is unavoidable, the dose of lonafarnib should be reduced by 50% and QTc monitoring is recommended (see sections 4.2 and 4.5).

Concomitant use of weak CYP3A inducers

Concomitant use of weak CYP3A inducers may reduce the efficacy of lonafarnib and should be avoided. If their use is unavoidable, no dose adjustment of lonafarnib is needed (see section 4.5).

Subjects with known dysfunctional polymorphisms in CYP3A4

Subjects with a known dysfunctional polymorphism in CYP3A4 should start therapy at 50% of the indicated dose. QTc monitoring is necessary (see section 4.2 and 4.5).

Other progeroid syndromes

Lonafarnib is not expected to be effective for the treatment of progeroid syndromes caused by mutations in genes other than LMNA or ZMPSTE24 and laminopathies not associated with the accumulation of progerin-like proteins. Lonafarnib is not expected to be effective in the treatment of the following progeroid syndromes: Werner syndrome, Bloom syndrome, Rothmund–Thomson

syndrome, Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and ataxia-telangiectasia.

Excipients with known effect

Zokinvy contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Strong CYP3A inhibitors

When lonafernib was co-administered with ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, in healthy adult subjects, ketoconazole (200 mg for 5 doses) increased lonafernib (single dose of 50 mg) C_{max} by 270% and AUC by 425%. This may lead to an increased risk of adverse reactions. Therefore, concomitant use of lonafernib and strong CYP3A inhibitors is contraindicated (see section 4.3).

Moderate CYP3A inhibitors

No interaction studies have been conducted with a moderate CYP3A inhibitor. Concomitant use of lonafernib and a moderate CYP3A inhibitor should be avoided (see sections 4.2 and 4.4).

Select HMG-CoA reductase inhibitors

No interaction studies have been conducted. The HMG-CoA reductase inhibitors atorvastatin, lovastatin and simvastatin are all dependent on CYP3A for metabolism. Lonafernib is a potent in vivo CYP3A mechanism-based inhibitor and, when given concomitantly with either atorvastatin, lovastatin or simvastatin, is expected to increase the plasma concentrations of these statins. This results in an increased risk of myopathy including rhabdomyolysis. Therefore, concomitant use of lonafernib and atorvastatin, lovastatin and simvastatin are contraindicated (see section 4.3).

Midazolam

When lonafernib was co-administered with midazolam in healthy adult subjects, multiple dose lonafernib (100 mg twice daily for 5 consecutive days) increased midazolam (single 3 mg oral dose) C_{max} by 180% and AUC by 639%. This interaction thereby increases the risk of extreme sedation and respiratory depression. Therefore, concomitant use of lonafernib and midazolam is contraindicated (see sections 4.2, 4.3 and 4.4).

Strong CYP3A inducers

Co-administration of a single oral dose of 50 mg lonafernib (combined with a single oral dose of 100 mg ritonavir) following 600 mg rifampin once daily for 8 days resulted in the C_{max} of lonafernib being reduced by 92% and the AUC being reduced by 98%, when compared to rifampin alone in healthy adult subjects. There is no efficacy data available that demonstrates lonafernib remains effective when administered concomitantly with a strong CYP3A inducer. Therefore, the concomitant use of lonafernib and a strong CYP3A inducer should be avoided, and therapeutic alternatives sought (see section 4.4).

Moderate CYP3A inducers

No interaction studies have been conducted with a moderate CYP3A inducer. There is no efficacy data available demonstrating that lonafernib remains effective when given concomitantly with a moderate CYP3A inducer. Therefore, the concomitant use of lonafernib and a moderate CYP3A inducer should be avoided, and therapeutic alternatives sought (see section 4.4).

Weak CYP3A inducers

No interaction studies have been conducted with a weak CYP3A inducer. There is no efficacy data available demonstrating that lonafernib remains effective when given concomitantly with a weak CYP3A inducer. Therefore, the concomitant use of lonafernib and a weak CYP3A inducer should be avoided, and therapeutic alternatives sought (see sections 4.2 and 4.4). If co-administration with a weak CYP3A inducer is unavoidable, maintain the current dose of lonafernib. If the patient has not already been escalated to the maintenance dose of 150 mg/m² twice daily, the timing of their scheduled dose increase should be maintained.

Foods and select juices that affect the metabolism of lonafernib

Grapefruit, cranberries, pomegranate and Seville oranges (e.g., orange marmalade), otherwise known as sour or bitter oranges, inhibit the CYP3A system. Ingestion of food or juices containing these fruits should be avoided while taking lonafernib (see section 4.2).

Weak CYP3A inhibitors

No interaction studies have been conducted with a weak CYP3A inhibitor. No dose adjustment is considered necessary; however, if the concomitant use of a weak CYP3A inhibitor induces a persistent toxicity, the dose of lonafernib should be reduced by 50% and QTc monitoring is recommended (see sections 4.2 and 6.6).

Loperamide

When lonafernib was co-administered with loperamide in healthy adult subjects, multiple dose lonafernib (100 mg twice daily for 5 consecutive days) increased loperamide (single 2 mg oral dose) C_{max} by 214% and AUC by 299%. The dose of loperamide should not exceed 1 mg daily (see section 4.4). In the event more than 1 mg of loperamide daily is to be administered, the dose should be slowly increased with caution as needed to treat diarrhoea.

CYP2C19 substrates

When lonafernib was co-administered with the CYP2C19 substrate omeprazole in healthy adult subjects, multiple dose lonafernib (75 mg twice daily for 5 consecutive days) increased omeprazole (single 40 mg oral dose) C_{max} by 28% and AUC by 60%. Patients taking medicinal products that are CYP2C19 substrates should be monitored during this period for potential adverse reactions, with dose adjustments made as necessary.

MATE1 and MATE2-K

Based on in vitro data, lonafernib is a MATE1/MATE2-K inhibitor at clinically relevant maximal systemic concentrations and could potentially precipitate a clinically relevant interaction. Currently, the only identified clinically relevant substrate of MATE1/MATE2-K is metformin. Concomitant use of metformin and lonafernib should be avoided. If metformin is required, clinicians should carefully monitor the patient for interactions with lonafernib.

P-glycoprotein substrates

When lonafernib was co-administered with the P-glycoprotein substrate fexofenadine in healthy adult subjects, multiple dose lonafernib (100 mg twice daily for 5 consecutive days) increased fexofenadine (single 180 mg oral dose) C_{max} by 21% and AUC by 24%. When lonafernib is co-administered with P-glycoprotein substrates (e.g., digoxin, dabigatran) where minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities, monitor for adverse reactions and reduce the dose of the P-glycoprotein substrate in accordance with its approved product labelling.

OCT1 substrates

In vitro studies indicate that lonafernib is an OCT1 inhibitor at clinically relevant systemic concentrations. However, the clinical relevance is currently unknown.

Oral contraceptives

There have been no studies assessing the interaction of concomitant lonafernib and an oral contraceptive. Females of childbearing potential must use effective contraception during treatment with Zokinvy and for at least 1 week after the final dose (see section 4.6).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Females of childbearing potential must use effective contraception during treatment with Zokinvy and for at least 1 week after the final dose. Males with female partners of reproductive potential must use effective contraception during treatment with Zokinvy and for at least 3 months after the final dose.

Effects of Zokinvy on contraceptive steroids have not been studied. A barrier method must be added if systemic steroids are used for contraception.

Pregnancy

There are no or limited data from the use of lonafarnib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Lonafarnib is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether lonafarnib is excreted in human milk. Animal studies have shown excretion of lonafarnib in milk (for details see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue therapy with lonafarnib taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of therapy to the woman.

Fertility

There are no data on the effects of lonafarnib on fertility in humans. In animal studies, lonafarnib resulted in changes in the male and female reproductive tracts and resorptions (see section 5.3). The potential effect of lonafarnib on fertility in humans is currently unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lonafarnib has a minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue may occur following the administration of lonafarnib (see section 4.8).

4.8 Undesirable effect

Summary of the safety profile

The most frequently occurring adverse reactions are: vomiting (86%), diarrhoea (78%), increased aspartate aminotransferase (64%), increased alanine aminotransferase (50%), decreased appetite (41%), nausea (38%), abdominal pain (35%), fatigue (29%), decreased weight (27%), constipation

(18%) and upper respiratory tract infection (11%). Most adverse reactions occurred within the first 4 weeks following initiation of treatment and in general steadily decreased with increasing duration of treatment.

The most serious adverse reactions are increased alanine aminotransferase (3.6%), increased aspartate aminotransferase (3.6%), cerebral ischaemia (3.2%), pyrexia (1.6%) and dehydration (1.6%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions occurring in the clinical trials are presented in Table 3 by System Organ Class and Preferred Term. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) or not known (cannot be estimated).

from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency within each System Organ Class.

Table 3: Adverse reactions

System organ class	Very common	Common
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Infection Rhinitis Gastroenteritis Influenza Oral pustule Perirectal abscess Pneumonia Sinusitis
Blood and lymphatic system disorders	Haemoglobin decreased	White blood cell count decreased
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite Weight decreased	Dehydration Hypermagnesaemia Hypokalaemia Hypoalbuminaemia Hyponatraemia
Psychiatric disorders		Depressed mood
Nervous system disorders		Cerebral ischaemia Headache Dizziness Paraesthesia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough Epistaxis Laryngeal/oropharyngeal pain Nasal congestion
Gastrointestinal disorders	Vomiting Diarrhoea Nausea Abdominal pain ^a Constipation	Flatulence Colitis Dyspepsia Gastritis Lower gastrointestinal haemorrhage
Hepatobiliary disorders	Aspartate aminotransferase increased Alanine aminotransferase increased Blood bicarbonate decreased	Blood creatinine decreased
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Pruritus Dry skin Skin hyperpigmentation
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal pain Back pain Pain in extremity
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Fever Chest pain Chills
Injury, poisoning and procedural complications		Tooth fracture

^a Abdominal pain includes abdominal pain and abdominal pain upper

Description of selected adverse reactions

Gastrointestinal adverse reactions

Gastrointestinal adverse reactions (vomiting [85.7%], diarrhoea [77.8%], nausea [38.1%]) were the most frequently reported adverse reactions. Of the patients with treatment related vomiting, 29 (53.7%) patients had Grade 1 vomiting (defined as no intervention required) and 25 (46.3%) had

Grade 2 vomiting (defined as outpatient intravenous hydration; medical intervention required). Of these patients with treatment related nausea, 23 (95.8%) had Grade 1 nausea (defined as loss of appetite without alteration in eating habits) and 1 (4.2%) patient had Grade 2 nausea (defined as oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition). During the first 4 months of treatment in ProLon1, 19 (67.9%) patients had vomiting and 10 (35.7%) patients had nausea. By the end of therapy, 4 (14.3%) patients required anti-emetics or anti-nauseants (see section 4.4). A total of 4 patients discontinued treatment, mostly due to nausea or vomiting.

Most patients with treatment related diarrhoea (approximately 94%) experienced mild or moderate diarrhoea; 38 (77.6%) patients reported Grade 1 (defined as an increase of less than 4 stools per day over baseline) and 8 (16.3%) patients reported Grade 2 treatment related diarrhoea (defined as an increase of 4 to 6 stools per day over baseline; limiting instrumental activities of daily living). Three (6.1%) patients reported Grade 3 diarrhoea (defined as an increase of 7 or more stools per day over baseline; hospitalisation indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self-care activities of daily living). During the first 4 months of treatment in ProLon1, 23 (82.1%) patients had diarrhoea; by the end of therapy, 3 (10.7%) patients had diarrhoea. Twelve (42.9%) patients were treated with loperamide.

Electrolyte abnormalities

Electrolyte abnormalities (hypermagnesaemia, hypokalaemia, hyponatraemia) were experienced by 4 (6.3%) patients. Of the 2 patients who experienced hypermagnesaemia, 2 (100%) patients had Grade 1 hypermagnesaemia (defined as > upper limit of normal [ULN] to 3.0 mg/dL; >ULN to 1.23 mmol/L). Of the 2 patients who experienced hypokalaemia, 1 (50%) patient had Grade 1 hypokalaemia (defined as < lower limit of normal [LLN] to 3.0 mmol/L) and 1 (50%) patient had Grade 3 hypokalaemia (defined as <3.0 to 2.5 mmol/L; hospitalisation indicated). Of the 1 patient that experienced hyponatraemia, 1 (100%) patient had Grade 1 hyponatraemia (defined as <LLN to 130 mmol/L). Dehydration was experienced by 3 (4.8%) patients. Of the 3 patients who experienced dehydration, 1 (33.3%) patient had Grade 1 dehydration (defined as increased oral fluids indicated; dry mucous membranes; diminished skin turgor) and 2 (66.7%) patients had Grade 2 dehydration (defined as intravenous fluids indicated).

Aminotransferase increases

Increased alanine aminotransferase was recorded for 14 (50.0% of patients) ProLon1 patients. Of the patients with increased alanine aminotransferase, 11 (78.6%) patients experienced a Grade 1 increase (defined as greater than ULN to 3.0 times ULN if baseline was normal; 1.5 to 3.0 times baseline if baseline was abnormal), 1 (7.1%) patient experienced a Grade 2 increase (defined as >3.0 to 5.0 times ULN if baseline was normal; >3.0 to 5.0 x baseline if baseline was abnormal), and 2 (14.3%) patients experienced a Grade 3 increase (defined as >5.0 to 20.0 x ULN if baseline was normal; >5.0 to 20.0 x baseline if baseline was abnormal).

Increased aspartate aminotransferase was recorded for 18 (64.3%) ProLon1 patients. Of these patients, 17 (94.4%) patients experienced a Grade 1 increase (defined as greater than ULN to 3.0 times ULN if baseline was normal; 1.5 to 3.0 times baseline if baseline was abnormal) and 1 (5.6%) patient experienced a Grade 3 increase (defined as >5.0 to 20.0 x ULN if baseline was normal; >5.0 to 20.0 x baseline if baseline was abnormal).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of acute overdose, supportive medical care should be given as clinically indicated, including fluid replacement to avoid electrolyte imbalance and close monitoring of vital signs. There is no antidote to lonafarnib to reverse overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, Various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16AX20

Mechanism of action

Lonafarnib is a disease modifying agent that prevents farnesylation, thereby reducing the accumulation of aberrant progerin and progerin-like proteins in the cell's inner nuclear membrane. This results in maintaining cell integrity and normal function. The accumulation of progerin and progerin-like proteins in the cells within the walls of large blood vessels causes inflammation and fibrosis.

Clinical efficacy and safety

The clinical efficacy and safety of lonafarnib have been evaluated in two Phase 2 studies (ProLon1 and ProLon2). Both studies were single-centre, open-label, single-arm trials that evaluated the efficacy and safety of lonafarnib in patients with genetically confirmed HGPS or a processing-deficient progeroid laminopathy. Analysis was done by combining the studies into a pooled analysis to evaluate differences in survival between those HGPS patients treated with lonafarnib and those that were lonafarnib-naïve. Survival analyses were conducted at 1, 2 and 3 years based upon the period of lonafarnib monotherapy in either ProLon1 or ProLon2 and using vital status as of August 1, 2021, otherwise called last follow-up.

There were 28 patients in ProLon1 (26 patients with classic HGPS, 1 patient with non-classic HGPS and 1 patient with a progeroid laminopathy with a LMNA heterozygous mutation with progerin-like protein accumulation). Patients received lonafarnib over 24 to 30 months. Patients initiated treatment with lonafarnib 115 mg/m² twice daily. After 4 months of treatment, patients who tolerated treatment had an increase in dose to 150 mg/m² twice daily. Among the 28 patients treated, 27 patients with HGPS (16 females, 11 males) were included in the survival assessment. The median age at treatment initiation for the 27 patients was 7.5 years (range: 3 to 16 years). At the start of the study all patients were less than 18 years of age.

There were 35 patients in ProLon2 (34 patients with classic HGPS and 1 patient with non-classic HGPS). Patients received lonafarnib over 12 to 36 months. Patients were treated with lonafarnib 150 mg/m² twice daily. Among the 35 patients treated, all were included in the survival assessment.

The median age at treatment initiation was 6.0 years (range: 2 to 17 years). At the start of the study all patients were less than 18 years of age.

Of the 63 patients in ProLon1 and ProLon2, 15 (24%) required some form of dosing adjustment. One (2%) patient discontinued, 11 (17%) patients had their dose interrupted, and 3 (5%) patients reduced dose. For 10 patients (10/63, 16%), the action taken was associated with a gastrointestinal disturbance, a known and common side-effect of lonafarnib.

The retrospective 3-year survival analysis was based on the mortality data from 62 HGPS patients (27 treatment-naïve patients in ProLon1 and 35 treatment-naïve patients in ProLon2) treated with lonafarnib monotherapy and data from matched, untreated patients in a separate natural history cohort.

The mean lifespan of HGPS patients treated with lonafarnib increased by an average of 0.44 to 0.47 years (without and with adjustment for age at start of treatment, respectively) through the first

3 years of follow-up. However due to the uncertainties of the available data this might be as low as 2.4 months.

At last follow-up time (i.e., August 1, 2021) the mean lifespan of HGPS patients treated with lonafarnib increased by an average of 4.3 years. Given the limited information in the datasets this can be as low as 2.6 years. The results for the last follow-up time should be interpreted with some caution as patients underwent additional (potentially beneficial) treatments.

The survival analysis summary is provided in Table 4.

Table 4: Survival analysis summary for patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome (lonafarnib treated versus external natural history cohort)

	Difference in RMST* in years (95%-CI)	Hazard ratio* (95%-CI)
3-year follow-up	0.466 (0.204, 0.728) P1+P2 0.414 (0.042, 0.785) P1 0.172 (-0.101, 0.445) P2	0.28 (0.107, 0.756) P1+P2 0.15 (0.017, 1.263) P1 0.71 (0.199, 2.556) P2
last follow-up (August 1, 2021)	4.338 (2.551, 6.126) P1+P2	0.28 (0.154, 0.521) P1+P2
2-year follow-up	0.237 (0.074, 0.401) P1+P2	0.29 (0.097, 0.838) P1+P2
1-year follow-up	0.094 (0.034, 0.154) P1+P2	0.20 (0.054, 0.732) P1+P2

CI = confidence interval; P1 = ProLon1; P2 = ProLon2; RMST = restricted mean survival time
There were 27 patients in ProLon1 and 35 patients in ProLon2.

* Estimates are based on matching as follows: for each lonafarnib patient a random match untreated patient was selected with the same sex and same continent. Lonafarnib patients were matched sequentially from the lonafarnib patient with oldest age at start to the youngest. The age at start of treatment of the untreated patient within a matched pair was set to that of the lonafarnib patient. If an untreated patient had a longer follow-up than the lonafarnib treated patient in a matched pair, then this follow-up was censored at the length of the follow-up of the lonafarnib treated patient. Regression analysis for the RMST and Cox proportional hazard regression for the hazard ratio had sex and continent as stratification factors and age at start of treatment as covariate.

This medicinal product has been authorised under ‘exceptional circumstances’. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product. The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Absolute bioavailability has not been assessed. Lonafarnib is absorbed via the oral route. The median time to maximum peak concentration (t_{max}) was 2 to 4 hours. Following multiple dose administration of lonafarnib (100 mg twice daily for 5 days) in healthy volunteers, the mean maximum peak concentration was 964 ng/mL observed at a median time of 4 hours (2 to 5 hours range).

In healthy volunteers, the exposure following a single oral dose of 75 mg lonafarnib taken as an intact capsule was compared to the exposure following a single oral dose of 75 mg lonafarnib capsule contents mixed with orange juice (for instructions on mixing the capsule contents with orange juice see section 6.6). When the capsule contents were mixed with orange juice the C_{max} of lonafarnib was reduced by 9% and the AUC was reduced by 8% as compared to when administered as an intact capsule.

In healthy volunteers, following a single oral dose of 100 mg lonafarnib, food decreased the absorption of lonafarnib and the relative oral bioavailability under fed conditions as compared to fasted conditions was 48% and 77% based on C_{max} and AUC, respectively. Multiple-dose administration of lonafarnib with food in healthy adult subjects did not have a significant effect on bioavailability and resulted in lower inter-subject variability (~16%).

In healthy volunteers, the accumulation ratio is estimated to be 4.46 for AUCTAU/AUC₀₋₁₂ and 3.36 for C_{max}.

The intra-individual variability is 20.79% for C_{max} and 21.13% for AUCTAU and the inter-individual variability is 36.92% for C_{max} and 50.75% for AUCTAU.

Distribution

In vitro plasma protein binding of lonafarnib was $\geq 99\%$ over the concentration range between 0.5 to 40.0 micrograms/mL. The blood-to-plasma ratio was 0.992 to 1.56.

Lonafarnib exhibits time-dependent pharmacokinetics. Comparing studies in healthy adult volunteers of single-dose 75 mg lonafarnib to 75 mg lonafarnib twice daily for 5 days shows the lonafarnib apparent volume of distribution is reduced by 60% (242 L and 97.4 L, respectively) following multiple dose lonafarnib for 5 days.

Biotransformation

Lonafarnib is extensively metabolised via hepatic means. Lonafarnib accounted for 50% to 57% of the profiled plasma radioactivity. Total plasma recovery for the two metabolites of interest: HM17 (15.1%) and HM21 (13.9%); therefore, a total of 79% to 86% of the plasma radioactivity was recovered. The common metabolic pathways included oxidation, dehydrogenation and combinations of these two processes. Most of the metabolites resulted from structural changes in the pendant piperidine ring region of lonafarnib.

HM21 is a pharmacologically active metabolite. Following oral administration of 100 mg lonafarnib twice daily for 5 days, HM21 has a peak plasma concentration of 94.8 ng/mL occurring after approximately 4 hours (range: 3 to 6), with an AUCTAU of 864 ng·h/mL. Following oral administration of 75 mg lonafarnib twice daily for 5 days, HM21 has a peak plasma concentration of 82.1 ng/mL after approximately 3 hours (range: 3 to 5), with an AUCTAU of 767 ng·h/mL.

In vitro metabolism studies indicate that CYP3A4 and CYP3A5 are mainly responsible for the oxidative metabolism of lonafarnib and that lonafarnib is an in vivo-sensitive CYP3A4 substrate.

Twenty-one metabolites were characterised/identified in urine and faeces. No single uncharacterised metabolite represented greater than 5% of the dose.

Transporters

Based on the in vitro data, lonafarnib is most likely a substrate of P-glycoprotein and not a substrate of BCRP, OCT1, OATP1B1 and OATP1B3.

Elimination

A 14C- absorption, metabolism and excretion trial conducted in healthy volunteers following single- dose administration of lonafarnib revealed that drug-derived radioactivity was primarily excreted via the faeces. Mean cumulative excretion of radioactivity was 61% in faeces and less than 1% in urine up to 24 hours post-dose (total recovery was ~62% in the mass balance study).

Lonafarnib exhibits time-dependent pharmacokinetics. Comparing studies in healthy adult volunteers of single-dose 75 mg lonafarnib to 75 mg lonafarnib twice daily for 5 days shows lonafarnib clearance was reduced by 75% (48.2 L/h and 12.1 L/h, respectively) and the t_{1/2} increased by 60% (3.5 h versus 5.6 h, respectively) following multiple dose lonafarnib for 5 days.

Special populations

Hepatic impairment

Lonafarnib has not been studied in patients with hepatic impairment. Co-administration of a single oral dose of 50 mg lonafarnib (combined with a single oral dose of 100 mg ritonavir) in mild and moderate hepatically impaired subjects showed similar lonafarnib exposures relative to the matched normal control group (normal hepatic function). These results indicate no dose adjustments are warranted in patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 4.2). Lonafarnib is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3) due to the predicted safety issue of decompensation due to the risk of diarrhoea (see sections 4.4 and 4.8). Lonafarnib (and most likely HM21) is extensively metabolised in the liver. Therefore, decreased hepatic function will most likely lead to an increase in exposure to lonafarnib (effect on HM21 is unknown) (see section 4.4).

Renal impairment

Lonafarnib has not been studied in patients with renal impairment (see section 4.4). Lonafarnib and HM21 are only excreted to a limited extent via urine. Therefore, it is not expected that renal impairment will affect the exposure to lonafarnib and HM21.

Gender

In healthy volunteers, following a single oral dose of 100 mg lonafarnib, the pharmacokinetic data suggest lonafarnib exposures (AUC_{0-inf}) are higher in female subjects (44% higher) as compared to male subjects. Gender had less of an effect (26%) on the C_{max} as compared with AUC_{0-inf}.

Age

In healthy volunteers, following a single oral dose of 100 mg lonafarnib, the pharmacokinetic data show lonafarnib exposures (AUC_{0-inf}) are higher in elderly subjects (59% higher in those aged 65 years or older) as compared to younger subjects aged 18 to 45 years. Age had less of an effect (27%) on the C_{max} as compared with AUC_{0-inf}.

5.3 Preclinical safety data

Lonafarnib had no effects on QT or QTc interval in guinea pigs and no electrocardiogram (ECG) changes were observed in monkeys. Lonafarnib produced modest and isolated effects on the QT interval of ECG in rats at estimated exposures similar to that seen in humans.

A no-observed-adverse-effect level (NOAEL) could not be established in studies of up to 1-year duration in monkeys. Systemic toxicity was observed in 3-month and 1-year toxicity studies in rats and monkeys following repeated oral administration of lonafarnib at doses ≥ 30 and ≥ 10 mg/kg/day, respectively, corresponding to exposures lower than what is seen in patients. Toxicity findings included bone marrow suppression, testicular toxicity and lymphoid toxicity in rats and monkeys; kidney changes in rats (vacuolisation, mineralisation and necrosis of the inner renal medulla); and diarrhoea and electroretinographic changes in monkeys. In a 3-month toxicity study in monkeys, acute morbidity due to haemorrhage in multiple organs was observed in a small number of monkeys administered 60 mg/kg/day, corresponding to exposures similar to that seen in humans (at 150 mg/m² twice daily). In toxicity studies in monkeys, ocular findings of single cell necrosis of retinal photoreceptors were observed at ≥ 40 mg/kg/day. In a 3-month follow up study, changes in electroretinography were noted at ≥ 15 mg/kg/day, including substantial changes in scotopic amplitudes at 60 mg/kg/day indicating perturbation of rod cells and impairment of night vision. The NOAEL for ocular toxicity for lonafarnib was considered to be 20 mg/kg/day, corresponding to exposures similar to those seen in humans (at 150 mg/m² twice daily).

Lonafarnib increased pre- and post-implantation loss and decreased the number of live foetuses in female rats at doses ≥ 30 mg/kg/day. Decreased maternal body weight and lower foetal body weights were also observed at this dose level. The NOAEL for maternal toxicity and F1 litters was considered 10 mg/kg/day, with an estimated exposure level lower than what is seen in humans at 150 mg/m² twice daily.

Reproductive organ toxicity was observed in male rats and monkeys, including lower testicular and epididymal weight, aspermia, altered spermatogenesis and spermatogonial debris in male rats at

≥90 mg/kg/day, and lower testes weights in male monkeys at the lowest tested dose 10 mg/kg/day. The NOAEL or the lowest tested dose regarding these effects corresponds to exposure levels lower than what is seen in humans at 150 mg/m2 twice daily.

Lonafarnib demonstrated teratogenic potential at clinically relevant exposures in rabbits in the absence of maternal toxicity, with increased incidence of malformations and variations in foetal skeletal development observed at the lowest tested dose 10 mg/kg/day, corresponding to an exposure level lower than what is seen in humans at 150 mg/m2 twice daily. Maternal toxicity was observed at ≥40 mg/kg/day and both maternal and embryofoetal toxicity, including abortion, discoloured urine, body weight loss, increased post-implantation loss and decreased foetal body weight, were observed at 120 mg/kg/day, corresponding to exposures greater than those seen in humans (~2- and 25-times the human exposure at 150 mg/m2 twice daily, respectively). In rats, lonafarnib had no adverse effects on F1 and F2 generations in a pre- and post-natal development study. Lonafarnib is excreted in milk following oral administration in lactating rats, with a mean milk to plasma concentration ratio of 1.5 at 12 hours.

Overall, lonafarnib does not represent a genotoxic concern based on results of in vitro tests, including bacterial reverse mutation assays and a chromosome aberration assay using human peripheral blood lymphocytes. In the in vivo mouse bone micronucleus assay, lonafarnib was not genotoxic at doses up to 50 and 60 mg/kg/day (intraperitoneal injection) in male and female mice, respectively. However, these dose levels are lower than the clinical relevant dose.

The carcinogenic potential of lonafarnib has not been studied.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Povidone
Poloxamer
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Capsule shell

Gelatin (E 171)
Titanium dioxide
Yellow iron oxide (E 172)
Red iron oxide (E 172) (75 mg capsules only)
Sunflower lecithin (E 322)

Black ink

Shellac
Iron oxide black (E 172)
Propylene glycol
Ammonia solution
Potassium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture. This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

HDPE bottle, containing desiccant in a cannister and capsules, with induction seal and polypropylene cap. Pack size of 30 hard capsules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Patients unable to swallow capsules whole

If capsules cannot be swallowed whole, capsules can be opened and the contents of the capsule can be mixed with orange juice.

Step 1: Using a clean medicine cup, measure either 5 mL or 10 mL of orange juice. You can choose to use 5 mL or 10 mL of orange juice.

Step 2: Pour the orange juice measured in Step 1 into a clean cup.

Step 3: Hold a capsule above the cup containing the orange juice. Hold the capsule between your thumb and forefinger on both sides. Gently twist and pull apart the capsule.

Step 4: Empty the contents of the capsule directly into the cup containing the orange juice.

Step 5: Using a clean spoon, mix the capsule contents and orange juice well. If only 1 capsule is to be taken, skip to Step 7. If 2 capsules are to be taken proceed to Step 6.

Step 6: If 2 capsules will be taken, repeat Steps 1 through 5 for the second capsule. After finishing, go to Steps 7, 8 and 9.

Step 7: Take all of the mixture with food within about 10 minutes of preparing. Each dose must be mixed and consumed within 10 minutes. The mixture should only be prepared at the time it is to be consumed.

Step 8: Rinse the medicine cup used to measure the orange juice and fill it with 5 mL of water for each capsule mixed with orange juice.

Step 9: Pour the water measured in Step 8 into the cup used to mix the Zokinvy and orange juice. Gently swirl the water around the cup. Consume the water.

Patients with a body surface area between 0.30 m² and 0.38 m², patients taking Zokinvy and a weak CYP3A inhibitor and experiencing persistent toxicities or patients with a dysfunctional CYP3A4 polymorphism requiring a reduced daily dose of less than or equal to 50 mg

Patients with a body surface area between 0.30 m² and 0.38 m² require a daily dose of 75 mg (37.5 mg twice daily). Some patients taking Zokinvy concomitantly with a weak CYP3A inhibitor and experiencing persistent side-effects or patients with a dysfunctional CYP3A4 polymorphism may

require a daily dose of 50 mg (25 mg twice daily). In these instances, a Zokinvy 75 mg or 50 mg capsule will need to be mixed with 10 mL of orange juice to reach the appropriate dose. Only half of the 10-mL mixture will be consumed yielding a dose of either 25 mg or 37.5 mg.

Step 1: Use a clean medicine cup and fill it with 10 mL of orange juice.

Step 2: Pour the orange juice measured in Step 1 into a clean cup for mixing.

Step 3: Depending on your doctor's direction, hold either a Zokinvy 75 mg or 50 mg capsule above the cup containing the orange juice. Hold the capsule between your thumb and forefinger on both sides. Gently twist and pull apart the capsule.

Step 4: Empty the contents of the capsule directly into the cup containing the orange juice. Step 5: Using a clean spoon, mix the capsule contents and orange juice well.

Step 6: Pour 5 mL of the orange juice and mixture from the mixing cup into a clean medicine cup.

Step 7: Take the 5-mL mixture with food and within about 10 minutes of preparing. Each dose must be mixed and consumed within 10 minutes. The mixture should only be prepared at the time it is to be consumed.

Step 8: Fill the medicine cup used to consume the mixture with 5 mL of water. Step 9: Gently swirl the water around the medicine cup. Consume the water.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Zokinvy 50 mg hard capsules

EU/1/22/1660/001

Zokinvy 75 mg hard capsules

EU/1/22/1660/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

**E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION
MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER
EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the company responsible for product release

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunner Straße 63/18-19
A-1230 Vienna
Austria

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic safety update reports (PSURs)

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk management plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

This being an approval under exceptional circumstances and pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall conduct, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
Non-interventional Post authorisation safety study (PASS): in order to further characterise the safety, effectiveness and health-related quality of life of Zokinvy in patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and Processing Deficient Progeroid Laminopathies, the MAH shall submit the results of a prospective	Annual study reports will be submitted with the annual re-assessment

observational cohort study based on a registry.	
---	--

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
CARTON (ZOKINVY 50 mg)**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zokinvy 50 mg hard capsules
lonafarnib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 50 mg lonafarnib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENT

30 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

**6. SPECIAL WARNINGS THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT
OF THE SITE AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITION

Store in the original package. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture. This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11 NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ireland.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1660/001

13. BATCH NUMBE

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Zokinvy 50 mg.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING
BOTTLE LABEL (ZOKINVY 50 mg)**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zokinvy 50 mg hard capsules
lonafarnib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 50 mg lonafarnib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENT

30 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

**6. SPECIAL WARNINGS THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT
OF THE SITE AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITION

Store in the original package. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture. This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11 NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/22/1660/001

13. BATCH NUMBE

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA
--

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
CARTON (ZOKINVY 75 mg)**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zokinvy 75 mg hard capsules
lonafarnib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 75 mg lonafarnib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENT

30 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

**6. SPECIAL WARNINGS THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT
OF THE SITE AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITION

Store in the original package. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture. This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11 NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ireland.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1660/002

13. BATCH NUMBE

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Zokinvy 75 mg.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING
BOTTLE LABEL (ZOKINVY 75 mg)**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zokinvy 75mg hard capsules
lonafarnib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 75 mg lonafarnib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENT

30 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

**6. SPECIAL WARNINGS THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT
OF THE SITE AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITION

Store in the original package. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture. This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11 NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/22/1660/002

13. BATCH NUMBE

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA
--

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Zokinvy 50 mg hard capsules Zokinvy 75 mg hard capsules lonafarnib

This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side-effects you may get. See the end of section 4 for how to report side-effects.

Read this entire leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Zokinvy is and what it is used for
2. What you need to know before you take Zokinvy
3. How to take Zokinvy
4. Possible side effects
5. How to store Zokinvy
6. Contents of the pack and other information

1. What Zokinvy is and what it is used for

What Zokinvy is

Zokinvy contains the active substance lonafarnib.

What Zokinvy is used for

This medicine is used to treat patients aged 12 months and older with the following rare disorders:

- Hutchinson-Gilford progeria syndrome
- processing-deficient progeroid laminopathies

These illnesses are caused by changes in genes needed to make certain proteins. Normal versions of these proteins help to keep cells strong and stable. However, the altered genes cause a build-up of harmful forms of the proteins called progerin or progerin-like proteins. These harmful proteins lead to cell damage that resembles the effects of aging.

How Zokinvy works

Zokinvy works by helping to reduce the build-up of the harmful progerin or progerin-like proteins.

2. What you need to know before you take Zokinvy

Do not take Zokinvy

- if you are allergic to lonafarnib or any of the other ingredients in this medicine (listed in section 6)
- with medicines known as strong CYP3A inhibitors (these can reduce the breakdown of Zokinvy in the body, leading to more side effects, see Other medicines and Zokinvy, below).
- with the medicine midazolam
- with the medicines atorvastatin, lovastatin, simvastatin
- if you have severe hepatic (liver) impairment

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Zokinvy.

Please tell your doctor immediately if you:

- are over 10 years of age. Treatment results can vary depending on the age when you start taking Zokinvy.
- have persistent vomiting or diarrhoea and prolonged loss of appetite or weight (see section 4).
- start to take the anti-diarrhoeal medicine loperamide. Because of the interaction between Zokinvy and loperamide, it will be important for your doctor to provide dosing guidance and monitor your use of this medicine.
- are having surgery. You must not use midazolam, a medicine commonly used during surgery, with Zokinvy. Your doctor can provide instructions for this situation.
- experience increased levels of liver enzymes shown by blood tests. Your doctor should monitor your liver function while taking this medicine.
- develop any symptoms of kidney problems. Your doctor should monitor your kidney function while taking this medicine.
- experience any new visual changes. Your doctor should monitor your vision and eye health while taking this medicine.
- are taking a medicine that is a moderate or strong CYP3A inducer. These types of medicines should be avoided (see Other medicines and Zokinvy, below).
- are taking a medicine that is a moderate CYP3A inhibitor. These types of medicines should be avoided (see Other medicines and Zokinvy, below).
- have a known dysfunctional polymorphism in CYP3A4.
- have a progeroid syndrome caused by a mutation in a gene other than LMNA or ZMPSTE24 and do not cause a build-up of the harmful proteins called progerin or progerin-like proteins. Zokinvy is not expected to be effective for these types of progeroid syndromes. Examples of progeroid syndromes that Zokinvy is not expected to provide benefit include, Werner syndrome, Bloom syndrome, Rothmund–Thomson syndrome, Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and ataxia-telangiectasia.

Children

Do not give this medicine to children under 12 months of age because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Zokinvy

Tell your doctor or pharmacist if you are taking or might take any other medicines.

Some medicines may interact with Zokinvy when taken together. The following medicines must not be combined with Zokinvy:

- medicines that are strong CYP3A inhibitors (they can reduce the breakdown of Zokinvy in the body, leading to more side effects; ask your pharmacist or doctor if any of your other medicines are of this kind)
- medicines that are weak or moderate CYP3A inhibitors (they can reduce the breakdown of Zokinvy in the body, leading to more side effects; ask your pharmacist or doctor if any of your other medicines are of this kind). Your doctor may temporarily reduce your dose of Zokinvy while taking a weak or moderate CYP3A inhibitor

- midazolam (used to treat seizures and for surgical procedures - tell your doctor you are taking Zokinvy if you are planning to have surgery)
- atorvastatin, lovastatin or simvastatin (used to lower blood cholesterol)
- medicines that are strong, moderate or weak CYP3A inducers (these can increase the breakdown of Zokinvy in the body, making the medicine less effective; ask your pharmacist or doctor if any of your other medicines are of this kind)
- loperamide (used to treat diarrhoea). The dose of loperamide should not exceed 1 mg daily. Children less than 2 years of age should not take loperamide.
- metformin (used to treat type 2 diabetes)
- medicines that are CYP2C19 substrates (ask your pharmacist or doctor if any of your other medicines are of this kind). If you must take a CYP2C19 substrate, your doctor may need to adjust your dose of the CYP2C19 substrate and monitor your side effects more closely.
- St. John's wort or St. John's wort-containing products (a herbal medicine used to treat mild depression)
- medicines that are P-glycoprotein substrates (ask your pharmacist or doctor if any of your other medicines are this kind). If you must take a P-glycoprotein substrate, your doctor may need to adjust your dose of the P-glycoprotein substrate and monitor your side effects more closely.
- medicines that are OCT1 substrates (ask your pharmacist or doctor if any of your other medicines are this kind)
- oral contraceptives

Zokinvy with food and drink

Do not take Zokinvy with foods or drinks that contain grapefruit, cranberries, pomegranates or Seville (bitter) orange (such as orange marmalade). Foods or drinks containing these fruits may increase the side effects of Zokinvy.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Zokinvy has not been tested in pregnant women.

Zokinvy is not recommended during pregnancy.

Females of childbearing potential must use effective contraception while taking Zokinvy and for at least 1 week after the final dose. Males with female partners of childbearing potential must use effective contraception while taking Zokinvy and for at least 3 months after the final dose. Add a barrier method of contraception if systemic steroids are used for contraception.

It is not known if Zokinvy passes into breast milk and could affect a breast-fed baby. If you wish to breast feed, discuss the benefits and possible risks of doing so or of stopping Zokinvy with your doctor first.

It is not yet known if this medicine affects fertility in men or women.

Driving and using tools or machines

Zokinvy has a minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue may occur following administration of Zokinvy.

Zokinvy contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Zokinvy

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

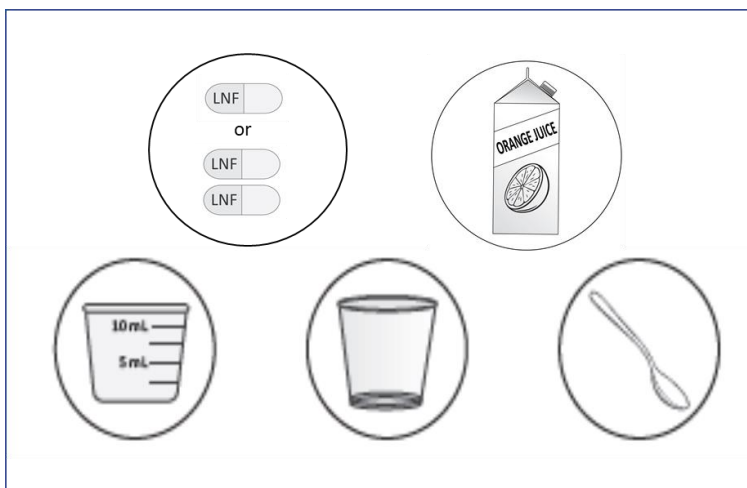
- Zokinvy is taken as 1 or 2 capsules twice a day, about 12 hours apart (morning and evening) with food. The dose of Zokinvy is based on your height and weight.
- Your doctor will work out the right starting dose of Zokinvy for you. This may mean taking capsules of different strengths to make up the right amount. After 4 months of treatment with Zokinvy, your doctor may increase your dose.
- Make sure you know how many capsules you need to take at every dose and the strength of each capsule you need. Ask your doctor, pharmacist or nurse to write it down (including the colour of the capsule(s) to be taken for each dose).
- Take the capsules with food, washing them down with enough water to help you swallow them. Taking Zokinvy with food may help to reduce side effects.

If you cannot swallow a Zokinvy capsule whole

- If you cannot swallow a Zokinvy capsule whole, use the following directions for mixing the capsule content with orange juice.

What you need to mix Zokinvy with orange juice

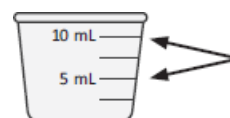
- Mix a fresh dose of Zokinvy for each use.
- Set aside the right number of Zokinvy capsules for your dose. Place the capsule or capsules on a clean flat surface.
- Use orange juice only. Do not use other drinks to mix Zokinvy.
- A clean medicine cup with 5 mL and 10 mL measurement levels.
- A clean cup for each Zokinvy capsule to be mixed.
- A clean spoon for stirring the mixture.



How to mix Zokinvy with orange juice

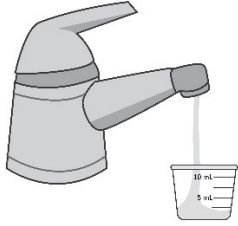
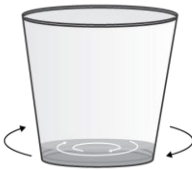
Step 1:

- Using a clean medicine cup, measure either 5 mL or 10 mL of orange juice.
- You can choose to use 5 mL or 10 mL of orange juice.



Fill with
either 5 mL
or 10 mL

Step 2: Pour the orange juice measured in Step 1 into a clean cup.	
Step 3: • Hold a Zokinvy capsule above the cup containing the orange juice. • Hold the capsule between your thumb and forefinger on both sides. • Gently twist and pull apart the capsule.	
Step 4: Empty all the contents of the capsule into the cup containing the orange juice.	
Step 5: • Using a clean spoon, mix the capsule contents and orange juice well. • If only 1 capsule is to be taken, skip to Step 7. • If 2 capsules are to be taken, proceed to Step 6.	
Step 6: • If 2 capsules will be taken, repeat Steps 1 through 5 for the second capsule. • Once the second capsule is mixed - the 2 servings can either be combined in a single cup or remain in 2 serving cups. • After you finish, go to Steps 7, 8 and 9.	
Step 7: Take all of the Zokinvy mixture: • with food. • within about 10 minutes of preparing. Each dose must be mixed and consumed within 10 minutes. The mixture should only be prepared at the time it is to be consumed.	TAKE WITHIN 

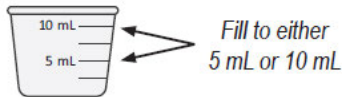
Step 8: Rinse the medicine cup used to measure the orange juice and fill it with 5 mL of water for each capsule mixed with orange juice.	
Step 9: • Pour the water measured in Step 8 into the cup used to mix the Zokinvy and orange juice (a). • Gently swirl the water around the cup (b). Consume the water.	(a)  (b) 

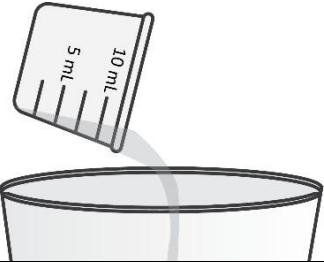
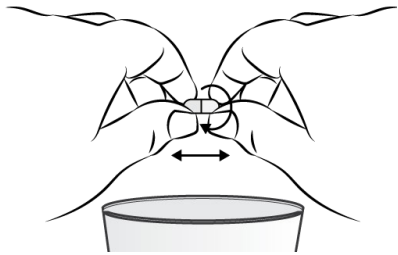
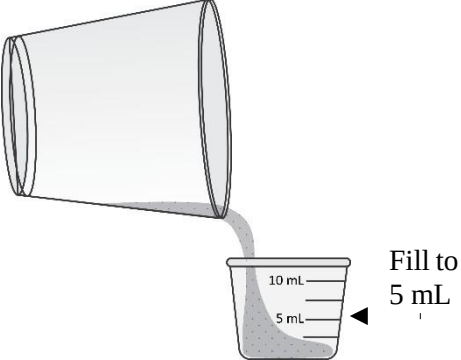
Patients starting Zokinvy with a body surface area between 0.30 m² and 0.38 m², patients taking a weak CYP3A inhibitor concomitantly with Zokinvy and experiencing persistent side-effects and patients with a dysfunctional CYP3A4 polymorphism requiring a reduced daily dose less than or equal to 50 mg

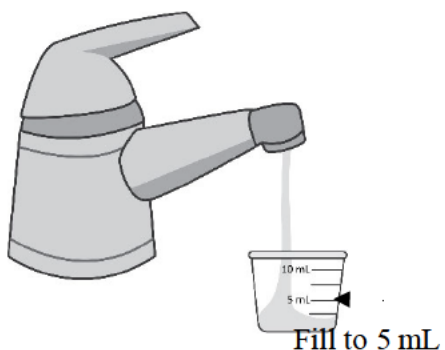
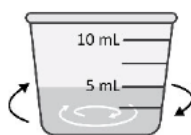
Before beginning to mix Zokinvy with orange juice, read What you need to mix Zokinvy with orange juice.

For patients with a body surface area between 0.30 m² and 0.38 m², the daily starting dose of Zokinvy is 75 mg (37.5 mg twice daily with food). Each dose is prepared fresh using a 75 mg capsule and mixed with 10 mL of orange juice. Half of the 10-mL mixture will be consumed.

For patients taking Zokinvy and a weak CYP3A inhibitor and experiencing persistent side-effects or with a dysfunctional CYP3A4 polymorphism, your doctor may reduce your daily dose of Zokinvy by 50%. Prepare each dose fresh. If your reduced daily dose is 50 mg (25 mg twice daily), mix the contents of a 50 mg capsule in 10 mL of orange juice. Half of the 10-mL mixture will be consumed. Generally, 14 days after ending treatment with the weak CYP3A inhibitor or upon your side-effects ending, your doctor will increase your dose to its previous level. Your doctor will provide you with specific guidance.

Step 1: Use a clean medicine cup and fill it with 10 mL of orange juice.	
---	---

Step 2: Pour the orange juice measured in Step 1 into a clean cup for mixing.	
Step 3: - Depending on your doctor's direction, hold either a Zokinvy 75 mg or 50 mg capsule above the cup containing the orange juice. - Hold the capsule between your thumb and forefinger on both sides. - Gently twist and pull apart the capsule.	
Step 4: Empty all the contents of the capsule into the cup containing the orange juice.	
Step 5: Using a clean spoon, mix the capsule contents and orange juice well.	
Step 6: Pour 5 mL of the orange juice and Zokinvy mixture from the mixing cup into a clean medicine cup.	

Step 7: Take the 5-mL Zokinvy and orange juice mixture from the medicine cup: • with food • within about 10 minutes of preparing Each dose must be mixed and consumed within 10 minutes. The mixture should only be prepared at the time it is to be consumed.	TAKE WITHIN 
Step 8: Fill the medicine cup used to consume the Zokinvy and orange juice mixture with 5 mL of water.	
Step 9: Gently swirl the water around the medicine cup. Consume the water.	

Drink lots of water while taking Zokinvy

It is important to drink lots of water and other liquids while taking Zokinvy. This may help to reduce problems linked to diarrhoea or vomiting.

Ask your doctor about the amount of water or other liquids that you should drink each day.

Your doctor will discuss with you which liquids you can drink to make sure that you are getting the correct amount of fluids each day.

Do not eat foods or drink juices that contain grapefruit, cranberries, pomegranates or Seville oranges (known as sour or bitter oranges).

If you take more Zokinvy than you should

If you take more capsules than you should, stop taking the medicine and contact your doctor.

If you forget to take Zokinvy

If you forget to take a dose, and 8 hours or more remain until your next planned dose, take the missed dose as soon as possible with some food. If less than 8 hours remains before the next scheduled dose, skip the missed dose and resume taking Zokinvy at the next scheduled dose.

If you stop taking Zokinvy

Do not stop taking Zokinvy without talking to your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects. Tell your doctor immediately if you:

- have persistent nausea, vomiting or diarrhoea that leads to loss of appetite, weight loss or dehydration. Vomiting or diarrhoea are very common (may affect more than 1 in 10 people) and may lead to electrolyte deficiencies requiring supportive care. Your doctor may monitor your weight, appetite and how much you eat and drink to help detect any of these possible electrolyte conditions.

Tell your doctor immediately if you notice any of the serious side effects above.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- increased liver enzymes shown by blood tests, which indicate stress on the liver
- stomach pain
- fatigue (tiredness)
- constipation
- sinus infections or other upper respiratory tract infections
- decreased haemoglobin shown by blood tests
- decreased bicarbonate shown by blood tests

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- body aches and body pain, including back pain and pain in extremity
- fever
- decrease in levels of sodium, potassium, albumin, creatinine shown by blood tests
- increase in levels of magnesium shown by blood tests
- cough
- flatulence
- rash
- pruritus (itchy skin)
- cerebral ischaemia (stroke)
- headache
- runny nose
- nasal congestion (blocked nose)
- nosebleed
- sore throat
- depression
- oral pustule (mouth sores)
- painful boil-like swelling near the anus (perirectal abscess)
- pneumonia
- influenza
- decrease in blood cell counts (such as white blood cell count) shown by blood tests
- tingling in hands and feet
- dizziness
- irritation, inflammation or ulcers of the large intestine (colitis)
- indigestion (may include feelings of bloating, discomfort, feeling too full or gas)
- inflammation of the stomach lining (gastritis)
- bleeding of the large intestine, rectum or anus
- dry skin
- skin darkening (hyperpigmentation)
- chest pain
- chills
- tooth fracture

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Zokinvy

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the bottle after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture. This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Zokinvy contains

- The active substance is lonafarnib
Zokinvy 50 mg hard capsules: each capsule contains 50 mg lonafarnib. Zokinvy 75 mg hard capsules: each capsule contains 75 mg lonafarnib.
- The other ingredients are:
Capsule contents: croscarmellose sodium (see section 2 “Zokinvy contains sodium”), magnesium stearate, poloxamer, povidone and silica, colloidal anhydrous
Capsule shell:
Zokinvy 50 mg hard capsules: gelatin, titanium dioxide, yellow iron oxide and sunflower lecithin
Zokinvy 75 mg hard capsules: gelatin, titanium dioxide, yellow iron oxide, red iron oxide and sunflower lecithin
Printing ink: shellac, iron oxide black

What Zokinvy looks like and contents of the pack

Zokinvy 50 mg hard capsules are opaque yellow hard capsules, marked with “LNF” and “50” in black ink.

Zokinvy 75 mg hard capsules are opaque light orange hard capsules, marked with “LNF” and “75” in black ink.

The bottle pack contains 30 hard capsules and a desiccant. The desiccant is in a cannister and that cannister is included in the bottle, containing the capsules.

Marketing Authorisation Holder

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ireland

Manufacturer

Patheon, part of Thermo Fisher Scientific Inc. 2100 Syntex Court
Mississauga, Ontario L5N 7K9
Canada

This leaflet was last revised in MONTH YEAR

This medicine has been authorised under ‘exceptional circumstances’.

This means that because of the rarity of this disease it has been impossible to get complete information on this medicine.

The European Medicines Agency will review any new information on this medicine every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments. This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

ANNEX IV

CONCLUSIONS ON THE GRANTING OF THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES PRESENTED BY THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Conclusions presented by the European Medicines Agency on:

- Marketing authorisation under exceptional circumstances

The CHMP having considered the application is of the opinion that the risk-benefit balance is favourable to recommend the granting of the marketing authorisation under exceptional circumstances as further explained in the European Public Assessment Report.

添付 I

製品特性概要

▼ 本剤は追加のモニタリングの対象となる。モニタリングにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者は、疑われる副作用はすべて報告するよう求められる。副作用の報告方法は、4.8 項を参照のこと。

1 医薬品名

Zokinvy 50 mg ハードカプセル

Zokinvy 75 mg ハードカプセル

2 組成（成分及び含量）

Zokinvy 50 mg ハードカプセル

1 カプセル中に 50 mg のロナファルニブを含有する。

Zokinvy 75 mg ハードカプセル

1 カプセル中に 75 mg のロナファルニブを含有する。

添加剤の全リストについては 6.1 項を参照のこと。

3 剤形

ハードカプセル（カプセル剤）

Zokinvy ハードカプセル 50 mg

サイズ 4 のハードカプセル（5 mm×14 mm）、不透明な黄色で「LNF」及び「50」と黒で印字。

Zokinvy ハードカプセル 75 mg

サイズ 3 のハードカプセル（6 mm×16 mm）、不透明な薄いオレンジ色で「LNF」及び「75」と黒で印字。

4 臨床特性

4.1 治療適応症

Zokinvy は、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、又はプロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合性 LMNA 遺伝子の変異、もしくはホモ接合性又は複合ヘテロ接合性 ZMPSTE24 遺伝子の変異のいずれかに関連したプロセッシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチーと遺伝子学的に確定診断された生後 12 ヶ月齢以上の患者の治療を適応としている。

4.2 用法・用量

プロジェロイド症候群の患者、又はまれな遺伝性代謝症候群の患者の治療に熟練した医師が治療を開始すべきである。

用量

開始用量

すべての適応症において、推奨開始用量は、 115 mg/m^2 を 1 日 2 回である。Du Bois の式が臨床試験で使用されており、投与時の体表面積の計算に使用すべきである。1 日の総投与量はすべて、25 mg 単位

で切り上げ／切り捨て、2つの等しい又はほぼ等しい投与量に分割する（表1参照）。投与は約12時間の間隔を空けて行う（朝と夕）。

表1：体表面積を基に115 mg/m²を投与するときの推奨開始用量及び投与スケジュール

体表面積(m ²)	1日総用量 (25 mg 単位で切り上げ／切り捨て)	朝食後投与カプセル数		夕食後投与カプセル数	
		ロナファルニブ 50 mg	ロナファルニブ 75 mg	ロナファルニブ 50 mg	ロナファルニブ 75 mg
0.30 – 0.38	75		1*		1*
0.39 – 0.48	100	1		1	
0.49 – 0.59	125		1	1	
0.6 – 0.7	150		1		1
0.71 – 0.81	175	2			1
0.82 – 0.92	200	2		2	
0.93 – 1	225	1	1	2	

*体表面積が0.30 m²～0.38 m²の患者には、75 mg カプセルの内容物をオレンジジュース 10 mL と混合しなければならない。この混合物の半量（5 mL）はロナファルニブ 37.5 mg に相当する。この用量を調製し、1日2回服用する（6.6項参照）。

維持用量

開始用量 115 mg/m² を1日2回投与し、4ヵ月間後は維持用量 150 mg/m² を1日2回（朝食後及び夕食後）投与まで増量する。1日の総投与量はすべて、25 mg 単位で切り上げ／切り捨て、2つの等しい又はほぼ等しい用量に分割する（表2参照）。

表2：体表面積を基に150 mg/m²を投与するときの推奨開始用量及び投与スケジュール

体表面積(m ²)	1日総用量 (25 mg 単位で切り上げ／切り捨て)	朝食後投与カプセル数		夕食後投与カプセル数	
		ロナファルニブ 50 mg	ロナファルニブ 75 mg	ロナファルニブ 50 mg	ロナファルニブ 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

飲み忘れ

服用しなかった場合は、次回服用予定時間の8時間前までに、できるだけ早く食事とともに服用する。次回服用予定時間から8時間未満の場合は、飲み忘れた分は服用せず、次に予定された投与で投与レジメンを再開する。

体表面積が0.30 m²～0.38 m²で開始用量が115 mg/m²の患者

患者は1日1回75 mg（37.5 mg、1日2回）の投与を受ける必要がある。ロナファルニブ 75 mg カプセルの内容物をオレンジジュース 10 mL に溶かす。10 mL 混合液の半量のみを摂取する（6.6項参照）。

脱水又は体重減少につながる持続的な嘔吐及び／又は下痢がある患者に対する用量調節

用量を 150 mg/m²、1 日 2 回まで増量しており、嘔吐及び／又は下痢のエピソードを繰り返して脱水又は体重減少に至った被験者（4.4 項参照）は、開始用量の 115 mg/m²、1 日 2 回まで減量できる。1 日の投与量はすべて、25 mg 単位で切り上げ／切り捨て、2 つの等しい又はほぼ等しい投与量に分割する（表 1 参照）。

脱水又は体重減少につながる嘔吐及び／又は下痢の予防又は治療

制吐薬及び／又は止瀉薬による嘔吐及び／又は下痢の予防や治療を考慮することができる（4.4 項参照）。

中等度の CYP3A 阻害薬の併用が必要な患者に対する用量調節（4.5 項参照）

患者のロナファルニブの 1 日の投与量を 50%減量し、減量した 1 日の投与量を 2 等分する。各投与量は、25 mg 単位で切り上げ／切り捨てる。投与方法は、25 mg を 1 日 2 回、50 mg を 1 日 2 回又は 75 mg を 1 日 2 回のいずれかである。1 日の投与量を 50 mg（25 mg を 1 日 2 回）に減量した患者には、正しい投与量にするために、ロナファルニブ 50 mg カプセルの内容物とオレンジジュース 10 mL を混合する。10 mL 混合液の半量（5 mL）のみを摂取する（6.6 項参照）。中等度の CYP3A 阻害薬を併用し、指示用量の 50%のロナファルニブで治療を受けている患者には、QTc モニタリングが推奨される。患者は、中等度の CYP3A 阻害薬の中止から 14 日後に、体表面積に基づく用量のロナファルニブの投与を再開する必要がある。

弱い CYP3A 阻害薬を併用しており、持続的な毒性が生じている患者に対する用量調節（4.5 項参照）

患者のロナファルニブの 1 日の投与量を 50%減量し、減量した 1 日の投与量を 2 等分する。各投与量は、25 mg 単位で切り上げ／切り捨てる。投与方法は、25 mg を 1 日 2 回、50 mg を 1 日 2 回又は 75 mg を 1 日 2 回のいずれかである。1 日の投与量を 50 mg（25 mg を 1 日 2 回）に減量した患者には、正しい投与量にするために、ロナファルニブ 50 mg カプセルの内容物とオレンジジュース 10 mL を混合する。10 mL 混合液の半量（5 mL）のみを摂取する（6.6 項参照）。弱い CYP3A 阻害薬を併用しており、持続的な毒性のために指示用量の 50%のロナファルニブで治療を受けている患者には、QTc モニタリングが推奨される。患者は、毒性の完全な消失又は弱い CYP3A 阻害薬の中止から 14 日後に、体表面積に基づく用量のロナファルニブの投与を再開する必要がある。

CYP3A4 における既知の機能不全多型を有する患者に対する用量調節

患者のロナファルニブの 1 日の投与量を 50%減量し、減量した 1 日の投与量を 2 等分する。各投与量は、25 mg 単位で切り上げ／切り捨てる。用法・用量は、25 mg を 1 日 2 回、50 mg を 1 日 2 回又は 75 mg を 1 日 2 回のいずれかである。1 日の投与量を 50 mg（25 mg を 1 日 2 回）に減量した患者には、正しい投与量にするために、ロナファルニブ 50 mg カプセルの内容物とオレンジジュース 10 mL を混合する。10 mL 混合液の半量（5 mL）のみを摂取する（6.6 項参照）。QTc モニタリングが推奨される。

外科的処置のためにミダゾラムの非経口投与を必要とする患者に対する用量調節

ミダゾラムの併用投与は禁忌である（4.3 項及び 4.5 項参照）。外科的処置のためにミダゾラムの非経口

投与を必要とする患者では、ミダゾラム投与前 14 日間及び投与後 2 日間はロナファルニブを中止する。

食物及び飲料との特有の相互作用

グレープフルーツ、クランベリー、ザクロ又はセビリアオレンジ（別称ダイダイ）（オレンジマーマレード等）を含む食品又はジュースとの併用は避ける（4.5 項参照）。ロナファルニブをこれらの果物又は果汁を含む食品又は飲料と共に摂取すると、ロナファルニブに関連した副作用が増加する可能性がある。

特別な集団

肝機能障害を有する患者

軽度又は中等度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類でクラス A 又は B）を有する患者では、用量調節は不要である。ロナファルニブは重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類でクラス C）を有する患者には禁忌である（4.3 項、4.4 項及び 5.2 項参照）。

腎機能障害を有する患者

ロナファルニブについて腎機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。ロナファルニブ及び代謝物 HM21 は尿中に限られた量しか排泄されないため、腎機能障害患者における用量調節は不要である（4.4 項及び 5.2 項参照）。

小児集団

用量は、成人も生後 12 ヶ月齢以上の小児も同様である。

生後 12 ヶ月未満の小児におけるロナファルニブの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない（5.1 項参照）。

投与方法

ロナファルニブは経口剤である。カプセルをそのまま飲み込む。カプセルを噛んではいけない。各投与量を食事とともに摂取する。

カプセルをそのまま飲み込むことができない患者については、カプセルの内容物をオレンジジュースと混合する方法を 6.6 項に示す。

4.3 禁忌

活性物質若しくはファルネシルトランスフェラーゼクラスの他の物質、又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。

強力な CYP3A 阻害薬との併用（4.5 項参照）。

ミダゾラム、アトルバスタチン、ロバスタチン及びシンバスタチンなど、主に CYP3A4 によって代謝される薬剤の併用（4.2 項、4.4 項及び 4.5 項参照）。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類でクラス C）を有する患者（5.2 項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

投与開始時の年齢

診断後、直ちにロナファルニブによる治療を開始すべきである。臨床データは、10 歳以上で治療を開始したハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）の患者において予測されるロナファルニブ治療の生存利益は、それより若い年齢で開始した患者と比較して低いことが示されている（5.1 項参照）。

高齢患者におけるロナファルニブ治療の開始は、治療開始から数ヵ月間は副作用（嘔吐、悪心、下痢など）とのバランスを取る必要がある。

消化器系副作用及び脱水

電解質異常（高マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症）が報告されている（4.8 項参照）。消化器系の副作用の重症度を、特に治療開始から 4 ヶ月間は綿密にモニタリングすべきである。消化器系の副作用が発現した場合には、患者の体重、カロリー消費量及び体液量の定期的なモニタリングが必要となる。一部の症例では、持続的な下痢により血液量減少が生じる可能性があり、その場合は点滴静注又は経口投与により治療する必要がある。

下痢を発現して止瀉薬のロペラミドを投与されている患者は、ロペラミド曝露の増加に関連する副作用についてモニタリングを行う（4.5 項参照）。

外科的処置のためにミダゾラムの非経口投与を必要とする患者

ロナファルニブとミダゾラムの併用は、極度の鎮静及び呼吸抑制のリスクが高くなるため禁忌である（4.3 項及び 4.5 項参照）。外科的処置の麻酔の一環としてミダゾラムを必要とする患者では、非経口ミダゾラム投与の 14 日前から 2 日後まで、ロナファルニブの投与を中止すべきである。

肝機能異常

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼなどの肝酵素上昇が報告されている（4.8 項参照）。肝機能障害の徴候及び症状を、一貫して評価する必要がある。肝機能を年 1 回、又は肝機能障害の新たな徴候や症状の発現時若しくは悪化時に測定する。

腎毒性

ロナファルニブは、ラットにおいて、臨床化学検査値及び尿検査値の変化を伴う腎毒性をヒトの用量とほぼ同等の血漿中曝露量で引き起こした（5.3 項参照）。腎機能低下の徴候及び症状を、一貫して評価する必要がある。腎機能を年 1 回、又は腎機能障害に関連する新たな徴候や症状の発現時若しくは悪化時に測定する。

網膜毒性

ロナファルニブは、サルにおいてヒト用量と同程度の血漿中曝露量で、桿体依存性の低照度視力の低下を引き起こした（5.3 項参照）。眼科的評価を年 1 回、および治療中に新たな視覚障害が発生したときに実施する。

中等度及び強度の CYP3A 誘導薬の併用

中等度及び強度の CYP3A 誘導薬を併用するとロナファルニブの有効性が低下する可能性があるので、

併用は避けるべきである（4.5 項参照）。

中等度の CYP3A 阻害薬の併用

ロナファルニブと中等度の CYP3A 阻害薬の併用は避けるべきである。やむを得ず併用する場合は、ロナファルニブの用量を 50%減量し、QTc モニタリングが推奨される（4.2 項及び 4.5 項参照）。

弱い CYP3A 誘導薬の併用

弱い CYP3A 誘導薬と併用するとロナファルニブの有効性が低下する可能性があるため避けるべきである。やむを得ず使用する場合は、ロナファルニブの用量調節は不要である（4.5 項参照）。

CYP3A4 において既知の機能障害多型を有する被験者

CYP3A4 において機能障害多型があることがわかっている被験者は、指示用量の 50%で治療を開始する。QTc モニタリングが必要である（4.2 項及び 4.5 項参照）。

その他のプロジェロイド症候群

LMNA 又は ZMPSTE24 以外の遺伝子の変異に起因するプロジェロイド症候群、及びプロジェリン様タンパク質の蓄積と関連しないラミノパチーの治療に、ロナファルニブは有効ではないと考えられる。ロナファルニブは、ウェルナー症候群、ブルーム症候群、ロスムンド・トムソン症候群、コケイン症候群、色素性乾皮症、硫黄欠乏性毛髪発育異常症及び毛細血管拡張性運動失調症といったプロジェロイド症候群の治療には有効でないと考えられる。

既知の作用を有する添加剤

Zokinvy のナトリウム含有量は用量あたり 1 mmol（23mg）未満で、すなわち実質的に「ナトリウム非含有」である。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の形態の相互作用

強力な CYP3A 阻害薬

健康な成人被験者において、ロナファルニブを強力な CYP3A 阻害薬のケトコナゾールと併用すると、ケトコナゾール（200 mg を 5 回投与）はロナファルニブ（50 mg 単回投与）の C_{max} を 270%、AUC を 425%増加させた。これによって、副作用発現のリスクが高まる可能性がある。したがって、ロナファルニブと強力な CYP3A 阻害薬の併用は禁忌である（4.3 項参照）。

中等度の CYP3A 阻害薬

中等度の CYP3A 阻害薬との相互作用試験は実施されていない。ロナファルニブと中等度の CYP3A 阻害薬の併用は避けるべきである（4.2 項及び 4.4 項参照）。

特定の HMG-CoA 還元酵素阻害薬

相互作用試験は実施されていない。HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるアトルバスタチン、ロバスタチン及びシンバスタチンは、いずれも CYP3A に代謝を依存している。ロナファルニブは強力な *in vivo* CYP3A 機構依存的阻害薬であり、アトルバスタチン、ロバスタチン又はシンバスタチンと併用する

と、これらのスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられる。その結果、横紋筋融解症を含むミオパチーのリスクが上昇する。したがって、ロナファルニブとアトルバスタチン、ロバスタチン及びシンバスタチンとの併用は禁忌である（4.3 項参照）。

ミダゾラム

健康な成人被験者にロナファルニブをミダゾラムと同時に投与すると、ロナファルニブの反復投与（100 mg を 1 日 2 回、連続 5 日間）は、ミダゾラム（3 mg を単回経口投与）の C_{max} を 180%、AUC を 639%増加させた。この相互作用により、極度の鎮静および呼吸抑制のリスクが上昇する。したがって、ロナファルニブとミダゾラムの併用は禁忌である（4.2 項、4.3 項及び 4.4 項参照）。

強力な CYP3A 誘導薬

健康な成人被験者において、リファンピン 600 mg を 1 日 1 回 8 日間投与した後にロナファルニブ 50 mg を単回経口投与（リトナビル 100 mg 単回経口投与と併用）すると、リファンピンのみの場合と比較して、ロナファルニブの C_{max} は 92%減少し、AUC は 98%減少した。強力な CYP3A 誘導薬と併用した場合にロナファルニブが有効であることを示す有効性データは得られていない。したがって、ロナファルニブと強力な CYP3A 誘導薬の併用は避けるべきであり、代替治療薬を探すべきである（4.4 項参照）。

中等度の CYP3A 誘導薬

中等度の CYP3A 誘導薬との相互作用試験は実施されていない。中等度の CYP3A 誘導薬と併用したロナファルニブの有効性を示す有効性データは得られていない。したがって、ロナファルニブと中等度の CYP3A 誘導薬の併用は避けるべきであり、代替治療薬を探すべきである（4.4 項参照）。

弱い CYP3A 誘導薬

弱い CYP3A 誘導薬との相互作用試験は実施されていない。弱い CYP3A 誘導薬と併用してもロナファルニブが有効であることを示す有効性データは得られていない。したがって、ロナファルニブと弱い CYP3A 誘導薬の併用は避けるべきであり、代替治療薬を探すべきである（4.2 項及び 4.4 項参照）。弱い CYP3A 誘導薬との併用がやむを得ない場合は、ロナファルニブの現在の用量を維持する。患者が維持量 150 mg/m²、1 日 2 回投与にまだ増量されていない場合は、予定されている増量のタイミングを維持する。

ロナファルニブの代謝に影響を及ぼす食品及び特定のジュース

グレープフルーツ、クランベリー、ザクロ又はセビリアオレンジ（別称ダイダイ）（オレンジマーマレード等）は、CYP3A 系を阻害する。ロナファルニブ投与中は、これらの果物を含む食品又はジュースの摂取は避けること（4.2 項参照）。

弱い CYP3A 阻害薬

弱い CYP3A 阻害薬との相互作用試験は実施されていない。用量調節の必要はないと考えられるが、弱い CYP3A 阻害薬の併用により持続的な毒性が誘発された場合は、ロナファルニブの用量の 50%減量、及び QTc モニタリングが推奨される（4.2 項及び 6.6 項参照）。

ロペラミド

健康な成人被験者にロナファルニブをロペラミドと同時に投与すると、ロナファルニブの反復投与（100 mg を 1 日 2 回、連続 5 日間）はロペラミド（2 mg を単回経口投与）の C_{max} を 214%、AUC を 299%増加させた。ロペラミドの用量は 1 日 1 mg を超えてはならない（4.4 項参照）。ロペラミドを 1 日 1 mg を超えて投与する場合は、下痢の治療に必要な注意を払いながら、用量を徐々に増量する。

CYP2C19 基質

健康な成人被験者にロナファルニブを CYP2C19 基質のオメプラゾールと同時に投与すると、ロナファルニブの反復投与（75 mg を 1 日 2 回、連続 5 日間）はオメプラゾール（40 mg を単回経口投与）の C_{max} を 28%、AUC を 60%増加させた。CYP2C19 基質の医薬品を投与している患者は、この期間に起こり得る副作用についてモニタリングし、必要に応じて用量を調節する。

MATE1 及び MATE2-K

In vitro データに基づくと、ロナファルニブは臨床的に意味のある最大全身濃度で MATE1/MATE2-K の阻害薬であり、臨床的に意味のある相互作用を引き起こす可能性がある。現時点で臨床的に意義のある MATE1/MATE2-K の基質として特定されているのは、メトホルミンのみである。メトホルミンとロナファルニブの併用は避ける必要がある。メトホルミンが必要な場合は、医師はロナファルニブとの相互作用について患者を慎重にモニタリングする必要がある。

P-糖タンパク質の基質

健康な成人被験者にロナファルニブを P-糖タンパク質基質のフェキソフェナジンと同時に投与すると、ロナファルニブの反復投与（100 mg を 1 日 2 回、連続 5 日間）は、フェキソフェナジン（180 mg を単回経口投与）の C_{max} を 21%、AUC を 24%増加させた。最小限の濃度変化で重篤又は生命を脅かす毒性が発現する可能性がある場合、ロナファルニブを P-糖タンパク質の基質（ジゴキシシン、ダビガトラン等）と同時に投与する際に、承認された添付文書に従って副作用をモニタリングし、P-糖タンパク質基質の用量を減量する。

OCT1 の基質

In vitro 試験から、ロナファルニブは臨床的に意味のある全身濃度で OCT1 阻害薬であることが示されている。しかし、臨床的意義は現時点では不明である。

経口避妊薬

これまでにロナファルニブと経口避妊薬の併用の相互作用を評価した試験はない。妊娠可能な女性は、Zokinvy の投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は有効な避妊法を使用しなければならない（4.6 項参照）。

小児集団

相互作用試験は成人のみを対象に実施されている。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊

妊娠可能な女性は、Zokinvy の投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は有効な避妊法を使用しなければならない。生殖能を有する女性パートナーを持つ男性は、Zokinvy の投与中及び最終投与から少なくとも 3 ヶ月間は、有効な避妊法を使用しなければならない。

ステロイド系避妊薬に対する Zokinvy の影響は検討されていない。避妊に全身性ステロイドを使用する場合は、バリア法を追加しなければならない。

妊娠

妊婦へのロナファルニブの使用に関するデータはないか、限られている。動物を用いた試験では、生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。妊娠中及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性には、ロナファルニブの投与は推奨されない。

授乳

ロナファルニブがヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。動物試験では、乳汁へのロナファルニブの排泄が示されている（詳細は 5.3 項参照）。新生児／乳児に対するリスクは否定できない。乳児への授乳と女性への治療のそれぞれの有益性を考慮したうえで、授乳を中止するか又はロナファルニブの投与を中止するかを判断しなければならない。

受胎能

ヒトの受胎能に対するロナファルニブの影響に関するデータはない。動物試験では、ロナファルニブにより雄及び雌の生殖管の変化及び吸収が認められた（5.3 項参照）。ロナファルニブがヒトの受胎能に及ぼす潜在的影響は、現時点では不明である。

4.7 運転及び機械の使用能力に対する影響

ロナファルニブは、運転能力や機械の使用能力にわずかな影響を及ぼす。ロナファルニブの投与後に疲労が生じることがある（4.8 項参照）。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

最も高頻度にみられる副作用は、嘔吐（86%）、下痢（78%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（64%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（50%）、食欲減退（41%）、悪心（38%）、腹痛（35%）、疲労（29%）、体重減少（27%）、便秘（18%）及び上気道感染（11%）である。ほとんどの副作用は治療開始後 4 週間以内に発現し、概して治療期間が長くなるにつれて着実に減少した。

最も重篤な副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.6%）、脳虚血（3.2%）、発熱（1.6%）及び脱水（1.6%）である。

副作用一覧表

臨床試験で発現した副作用を器官別大分類及び基本語別に表 3 に示す。発現頻度は以下のように定義する：非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上～1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上～1/100 未

満)、まれ (1/10,000 以上～1/1,000 未満)、非常にまれ (1/10,000 未満)、又は不明 (入手可能なデータから推定できない)。発現頻度をグループ化し、器官別大分類ごとに発現頻度の高い順に副作用を示した。

表 3：副作用

器官別大分類	非常に高頻度	高頻度
感染症および寄生虫症	上気道感染	感染症 鼻炎 胃腸炎 インフルエンザ 口腔膿疱 直腸周囲膿瘍 肺炎 副鼻腔炎
血液およびリンパ系障害	ヘモグロビン減少	白血球数減少
代謝および栄養障害	食欲減退 体重減少	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
精神障害		抑うつ気分
神経系障害		脳虚血 頭痛 浮動性めまい 錯感覚
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽 鼻出血 喉頭／口腔咽頭痛 鼻閉
胃腸障害	嘔吐 下痢 悪心 腹部痛 ^a 便秘	鼓腸 大腸炎 消化不良 胃炎 下部消化管出血
肝胆道系疾患	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 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	血中クレアチニン減少

皮膚および皮下組織障害		発疹 そう痒症 皮膚乾燥 皮膚色素過剰
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛 背部痛 四肢痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱 胸痛 悪寒
傷害、中毒および処置合併症		歯牙破折

^a 腹痛には腹痛及び上腹部痛が含まれる。

特定の副作用の説明

消化器系の副作用

高頻度に報告された副作用は消化器系副作用（嘔吐[85.7%]、下痢[77.8%]、悪心[38.1%]）であった。治療に関連した嘔吐が認められた患者のうち、29例（53.7%）にグレード1の嘔吐（介入を必要としない場合と定義）が認められ、25例（46.3%）にグレード2の嘔吐（外来での静脈内補液、医学的介入が必要と定義）が認められた。治療に関連した悪心が発現した患者のうち、23例（95.8%）にグレード1の悪心（食習慣の変化を伴わない食欲減退と定義）が発現し、1例（4.2%）にグレード2の悪心（顕著な体重減少、脱水又は栄養不良を伴わない経口摂取の減少と定義）が発現した。ProLon1では、治療開始から4ヵ月間に19例（67.9%）が嘔吐を、10例（35.7%）が悪心を発現した。治療終了時まで、4例（14.3%）の患者が制吐薬や吐き気止めを必要とした（4.4項参照）。4例が治療を中止したが、主な中止理由は悪心又は嘔吐であった。

治療に関連した下痢を発現した患者の大半（約94%）は軽度又は中等度の下痢であった。38例（77.6%）がグレード1（ベースラインと比較して1日あたり4回未満の排便数の増加と定義）、8例（16.3%）がグレード2（ベースラインと比較して1日あたり4～6回の排便数の増加がある、手段的日常生活動作の制限と定義）の治療に関連した下痢を報告した。3例（6.1%）がグレード3（ベースラインと比較した1日あたり7回以上の排便数の増加、入院が必要、ベースラインと比較して人工肛門排泄量の重度増加、日常生活のセルフケア活動の制限と定義）の下痢を報告した。ProLon1では、治療開始から4ヵ月間に23例（82.1%）が下痢を発現した。治療終了時まで3例（10.7%）で下痢が認められた。12例（42.9%）がロペラミドの投与を受けた。

電解質異常

電解質異常（高マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症）が4例（6.3%）に認められた。高マグネシウム血症を発現した2例のうち、2例（100%）はグレード1の高マグネシウム血症（基準値上限[ULN]超～3.0 mg/dL、ULN超～1.23 mmol/Lと定義）であった。低カリウム血症を発現した2例のうち、1例（50%）にグレード1の低カリウム血症（基準値下限[LLN]未満～3.0 mmol/Lと定義）が認められ、1例（50%）にグレード3の低カリウム血症（3.0 mmol/L未満～2.5 mmol/Lと定

義、入院が適応）が認められた。低ナトリウム血症を発現した 1 例のうち、1 例（100%）にグレード 1 の低ナトリウム血症（LLN 未満～130 mmol/L）が認められた。脱水は 3 例（4.8%）に認められた。脱水を発現した 3 例のうち、1 例（33.3%）にグレード 1 の脱水（必要とされる経口補液の増加、粘膜の乾燥、皮膚弾力の減少と定義）が認められ、2 例（66.7%）にグレード 2 の脱水（静脈内補液が必要と定義）が認められた。

アミノトランスフェラーゼ増加

ProLon1 の患者 14 例（患者の 50.0%）でアラニンアミノトランスフェラーゼの増加が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた被験者のうち、11 例（78.6%）にグレード 1 の増加（ベースラインが正常の場合は、ULN より高値で ULN の 3.0 倍まで、ベースラインが異常の場合は、ベースラインの 1.5～3.0 倍と定義）が認められ、1 例（7.1%）にグレード 2 の増加（ベースラインが正常の場合は、ULN の 3.0 倍より高値で 5.0 倍まで、ベースラインが異常であればベースライン値の 3.0 倍より高値で 5.0 倍までと定義）が認められ、2 例（14.3%）にグレード 3 の増加（ベースラインが正常の場合は、ULN の 5.0 倍より高値で 20.0 倍まで、ベースラインが異常の場合は、ベースラインの 5.0 倍より高値で 20.0 倍までと定義）が認められた。

ProLon1 の患者 18 例（64.3%）でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が認められた。このうち 17 例（94.4%）にグレード 1 の増加（ベースライン値が正常の場合は、ULN より高値で ULN の 3.0 倍まで、ベースラインが異常の場合は、ベースラインの 1.5～3.0 倍と定義）が認められ、1 例（5.6%）にグレード 3 の増加（ベースライン値が正常の場合は、ULN の 5.0 倍より高値で 20.0 倍まで、ベースラインが異常の場合は、ベースライン値の 5.0 倍より高値で 20.0 倍までと定義）が認められた。

疑われる副作用の報告

医薬品の承認後に疑われる副作用を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、疑われるあらゆる副作用を、付録 V に記載されている国の報告制度を介して報告するよう求められる。

4.9 過量投与

急性過量投与の場合は、臨床的に必要であれば、電解質不均衡を回避するための補液やバイタルサインの綿密なモニタリングなどの支持的な医療を行うべきである。過量投与を逆転するためのロナファルニブの解毒剤はない。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法グループ：その他の消化及び代謝用製剤、種々の消化管及び代謝用製剤、ATC コード：A16AX20

作用機序

ロナファルニブは、ファルネシル化を防ぎ、それによって細胞の核内膜における異常なプロジェリン

及びプロジェリン様タンパク質の蓄積を減少させる疾患修飾薬である。その結果、細胞の完全性と正常な機能が維持される。大血管の壁内の細胞におけるプロジェリンとプロジェリン様タンパク質の蓄積は、炎症と線維化を引き起こす。

臨床的有効性及び安全性

ロナファルニブの臨床的有効性及び安全性は、2つの第II相試験（ProLon1試験及びProLon2試験）で評価されている。両試験は、単一施設、非盲検、単群試験で、遺伝学的に確認されたHGPS又はプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー患者を対象に、ロナファルニブの有効性及び安全性を評価した。これらの試験を併合解析に組み合わせて解析を行い、ロナファルニブを投与されたHGPS患者とロナファルニブ未投与のHGPS患者の生存期間の差を評価した。ProLon1又はProLon2のいずれかのロナファルニブ単独療法期間に基づいて1、2及び3年時に生存解析を実施し、2021年8月1日時点の生存状況（最後の追跡調査とも呼ばれる）を用いた。

ProLon1には28例の患者が含まれた（古典的HGPS患者26例、非古典的HGPS患者1例、プロジェリン様タンパク質の蓄積を伴うヘテロ接合性LMNA遺伝子を有するプロジェロイド・ラミノパチーの患者1例）。患者は24～30ヵ月間にわたってロナファルニブの投与を受けた。患者はロナファルニブ115 mg/m²を1日2回で治療を開始した。4ヵ月間の治療後、忍容性が認められた患者は150 mg/m²を1日2回に用量が増量された。治療を受けた28例のうち、HGPS患者27例（女性16例、男性11例）を生存評価の対象とした。27例の治療開始時の年齢中央値は7.5歳（範囲：3～16歳）であった。試験開始時、全ての患者が18歳未満であった。

ProLon2には35例が登録された（古典的HGPS患者34例、非古典的HGPS患者1例）。患者は12～36ヵ月間にわたってロナファルニブの投与を受けた。ロナファルニブ150 mg/m²を1日2回の治療を受けた。治療を受けた35例全例が生存評価の対象となった。治療開始時の年齢中央値は6.0歳（範囲：2～17歳）であった。試験開始時、全ての患者が18歳未満であった。

ProLon1とProLon2の63例のうち、15例（24%）が何らかの用量調節を必要とした。1例（2%）が投与を中止し、11例（17%）が投与を中断し、3例（5%）が減量した。10例（63例中10例、16%）では、取られた措置は、ロナファルニブの既知の一般的な副作用である消化管障害と関連していた。後ろ向き3年生存率解析は、ロナファルニブ単独療法を受けたHGPS患者62例（ProLon1試験の未治療患者27例及びProLon2試験の未治療患者35例）の死亡率データと、別の自然歴コホートのマッチさせた未治療患者のデータに基づいて行われた。

ロナファルニブによる治療を受けたHGPS患者の平均寿命は、追跡調査の最初の3年間に平均0.44～0.47年延長した（それぞれ治療開始時の年齢について調整しなかった場合と調整した場合）。しかし、得られたデータが不確実であるため、これは2.4ヵ月と短くなる可能性がある。

最後の追跡調査時点（2021年8月1日）で、ロナファルニブによる治療を受けたHGPS患者の平均寿命は平均4.3年延長した。データセットの情報が限られていることを考慮すると、これは2.6年と短くなる可能性がある。最後の追跡調査期間の結果は、被験者が追加の（潜在的に有益な）治療を受けたことから、慎重に解釈すべきである。

生存解析の要約を表4に示す。

表 4：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者の生存解析の要約（ロナファルニブ投与コホートと外部自然歴コホート）

	RMST の年数差* (95% CI)	ハザード比* (95% CI)
3 年追跡調査	0.466 (0.204, 0.728) P1+P2 0.414 (0.042, 0.785) P1 0.172 (-0.101, 0.445) P2	0.28 (0.107, 0.756) P1+P2 0.15 (0.017, 1.263) P1 0.71 (0.199, 2.556) P2
最後の追跡調査 (2021 年 8 月 1 日)	4.338 (2.551, 6.126) P1+P2	0.28 (0.154, 0.521) P1+P2
2 年追跡調査	0.237 (0.074, 0.401) P1+P2	0.29 (0.097, 0.838) P1+P2
1 年追跡調査	0.094 (0.034, 0.154) P1+P2	0.20 (0.054, 0.732) P1+P2

CI＝信頼区間、P1＝ProLon1、P2＝ProLon2、RMST＝境界内平均生存時間

ProLon1 に 27 例、ProLon2 に 35 例が含まれた。

*推定値は以下のマッチングに基づく：ロナファルニブ投与の各患者に対して、同じ性別、同じ大陸で無作為にマッチさせた未治療の患者を選択した。開始時に最も高齢であった患者から最も若かった患者まで、ロナファルニブ投与患者を連続的にマッチさせた。マッチさせたペアの未治療患者の治療開始時の年齢を、ロナファルニブ投与患者の年齢に設定した。マッチさせたペアにおいて、未治療患者のフォローアップ期間がロナファルニブ投与患者よりも長かった場合、このフォローアップ期間はロナファルニブ投与患者のフォローアップの長さで打ち切った。RMST の回帰分析及びハザード比の Cox 比例ハザード回帰は、性別及び大陸を層別因子、治療開始時の年齢を共変量とした。

本医薬品は「例外的な状況」において承認されている。これは、この疾患がまれであるために、本医薬品に関する完全な情報を得ることができなかったことを意味する。欧州医薬品庁は、毎年得られる可能性のある新たな情報をレビューし、必要に応じて本 SmPC を更新する。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

絶対的バイオアベイラビリティは評価されていない。ロナファルニブは経口で吸収される。最高血中濃度到達時間 (t_{max}) 中央値は 2～4 時間であった。健康被験者にロナファルニブ (100 mg を 1 日 2 回、5 日間) を反復投与すると、中央値 4 時間 (2～5 時間の範囲) で平均最高ピーク濃度 964 ng/mL が認められた。

健康被験者を対象として、無処理のカプセル剤としてロナファルニブ 75 mg を単回経口投与したときの曝露量を、オレンジジュース (カプセルの内容物とオレンジジュースの混合に関する指示は 6.6 項を参照のこと) に混合したロナファルニブカプセル内容物 75 mg を単回経口投与したときの曝露量と比較した。カプセルの内容物をオレンジジュースと混合した場合、無処理のカプセル剤として投与したときと比較して、ロナファルニブの C_{max} は 9%減少し、AUC は 8%減少した。

健康被験者にロナファルニブ 100 mg を単回経口投与すると、食品によってロナファルニブの吸収が低下し、絶食時と比較した食後の相対的経口バイオアベイラビリティは、 C_{max} と AUC に基づいてそれぞれ 48%と 77%であった。健康な成人被験者にロナファルニブを食事とともに反復投与すると、バイオアベイラビリティに有意な影響は認められず、被験者間変動は小さくなった (約 16%)。

健康被験者における累積係数は、 AUC_{TAU}/AUC_{0-12} が 4.46、 C_{max} が 3.36 と推定される。

個体内変動は、 C_{max} は 20.79%、 AUC_{TAU} は 21.13%であり、個体間変動は、 C_{max} は 36.92%、 AUC_{TAU} は 50.75%である。

分布

0.5～40.0µg/mL の濃度範囲で、ロナファルニブの *in vitro* 血漿タンパク質結合は 99%以上であった。血液/血漿比は 0.992～1.56 であった。

ロナファルニブは時間依存的な薬物動態を示す。健康な成人被験者を対象としてロナファルニブ 75 mg を単回投与した試験とロナファルニブ 75 mg を 1 日 2 回 5 日間投与した試験を比較すると、5 日間のロナファルニブ反復投与後にロナファルニブの見かけの分布容積が 60%（それぞれ 242 L と 97.4 L）減少することを示している。

生体内変換

ロナファルニブは肝臓を介して広範に代謝される。ロナファルニブは、プロファイリングした血漿中放射能の 50～57%を占めた。対象とする 2 つの代謝物の血漿総放射能回収率は HM17（15.1%）と HM21（13.9%）である。したがって、血漿中放射能の 79～86%が回収された。一般的な代謝経路は酸化、脱水素、及びこれら 2 つのプロセスの組合せであった。ほとんどの代謝物は、ロナファルニブのペンダントピペリジンリング領域の構造変化に起因していた。

HM21 は薬理活性を有する代謝物である。ロナファルニブ 100 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与すると、HM21 は約 4（範囲：3～6）時間後にピーク血漿中濃度 94.8 ng/mL に達し、AUC_{TAU} は 864 ng·h/mL であった。ロナファルニブ 75 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与すると、HM21 は約 3（範囲：3～5）時間後にピーク血漿中濃 82.1 ng/mL に達し、AUC_{TAU} は 767 ng·h/mL であった。

In vitro 代謝試験から、CYP3A4 及び CYP3A5 は主にロナファルニブの酸化的代謝に関与しており、ロナファルニブは *in vivo* で感受性の CYP3A4 基質であることが示された。

尿及び便中で、21 種類の代謝物が特徴づけられ、同定された。用量の 5%を超える特性が明らかにされていない代謝物はなかった。

輸送体

In vitro データに基づく、ロナファルニブは P-糖タンパク質の基質であり、BCRP、OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない可能性が高い。

消失

健康被験者を対象としたロナファルニブを単回投与したときの ¹⁴C 吸収、代謝及び排泄試験から、薬物由来の放射能は主に便を介して排泄されることが明らかになった。投与 24 時間後までの放射能の平均累積排泄量は、便中で 61%、尿中で 1%未満であった（マスバランス試験での総回収率は約 62%であった）。

ロナファルニブは時間依存的な薬物動態を示す。健康な成人被験者を対象としてロナファルニブ 75 mg を単回投与した試験とロナファルニブ 75 mg を 1 日 2 回 5 日間投与した試験を比較すると、ロナファルニブを 5 日間反復投与後にロナファルニブのクリアランスが 75%減少し（それぞれ 48.2 L/h 及び 12.1 L/h）、*t*_{1/2} は 60%増加した（それぞれ 3.5 時間及び 5.6 時間）ことを示している。

特別な集団

肝機能障害

ロナファルニブでは肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施されていない。軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にロナファルニブ 50 mg（リトナビル 100 mg の単回経口投与との併用）を単回経口投与したとき、正常対照群（正常肝機能）と比較して同程度のロナファルニブ曝露量が認められた。これらの結果から、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では用量調節の必要はないことが示唆される（4.2 項参照）。重度の肝機能障害を有する患者には、下痢のリスクによる代償不全という安全性上の問題が予測されるため、ロナファルニブは禁忌である（4.4 項及び 4.8 項参照）。ロナファルニブ（及びおそらく HM21）は肝臓で広範に代謝される。そのため、肝機能の低下はロナファルニブへの曝露の増加につながる可能性が高い（HM21 に対する影響は不明）（4.4 項参照）。

腎機能障害

ロナファルニブでは腎機能障害患者を対象とした試験は実施されていない（4.4 項参照）。ロナファルニブ及び HM21 は、尿中に限定的にのみ排泄される。したがって、腎機能障害がロナファルニブ及び HM21 への曝露に影響を及ぼすとは考えられない。

性別

健康被験者にロナファルニブ 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態データは、ロナファルニブ曝露量（AUC_{0-inf}）は男性被験者と比較して女性被験者で高いことを示唆している（44%高い）。性別が C_{max} に及ぼす影響は AUC_{0-inf} と比較して小さかった（26%）。

年齢

健康被験者にロナファルニブ 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態データは、ロナファルニブ曝露量（AUC_{0-inf}）は 18～45 歳の若年被験者よりも高齢被験者で高い（65 歳以上の被験者で 59%高い）ことを示している。年齢が C_{max} に及ぼす影響は AUC_{0-inf} と比較して小さかった（27%）。

5.3 非臨床安全性データ

ロナファルニブはモルモットの QT 又は QTc 間隔に影響を及ぼさず、サル的心電図（ECG）に変化は認められなかった。ロナファルニブは、ヒトで認められる曝露量と同等の推定曝露量で、ラットの心電図の QT 間隔に軽度かつ単独に影響を及ぼした。

サルを用いた最長 1 年間の試験では、無毒性量（NOAEL）は確立できなかった。ラット及びサルを用いた 3 ヶ月間及び 1 年間反復経口投与毒性試験において、ラットでは 30 mg/kg/日以上、サルでは 10 mg/kg/日以上用量で全身毒性が認められたが、これらはヒト患者で認められる曝露量よりも低い曝露量に相当した。毒性所見として、ラット及びサルでは骨髄抑制、精巣毒性及びリンパ球毒性、ラットでは腎臓の変化（腎髄質内層の空胞化、石灰化及び壊死）、サルでは下痢及び網膜電図の変化が認められた。サルを用いた 3 ヶ月間毒性試験では、60 mg/kg/日を投与した少数のサルにおいて多臓器出血による急性合併症が認められ、これはヒト（150 mg/m²、1 日 2 回）と同等の曝露量に相当した。サルを用いた毒性試験では、40 mg/kg/日以上投与群で網膜光受容体の単細胞壊死の眼所見が認められた。3 ヶ月間の追跡調査では、60 mg/kg/日投与群での暗所視振幅の大幅な変化など、15 mg/kg/日以上投与群で網膜電図の変化が認められ、桿体細胞の摂動及び暗視の障害を示唆した。ロナファルニブの眼毒性の NOAEL は 20 mg/kg/日と考えられ、これはヒト（150 mg/m²、1 日 2 回）で認められる曝露量と同等の曝露量に相当する。

雌ラットにロナファルニブを 30 mg/kg/日以上用量で投与したところ、着床前及び着床後胚損失率が増加し、生存胎児数が減少した。また、この用量レベルで母動物の体重減少及び胎児の体重減少が認められた。母動物及び F1 動物に対する NOAEL は 10 mg/kg/日と考えられ、推定曝露量は 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したヒトにおける曝露量よりも低かった。

雄ラット及びサルで生殖器毒性が認められた。90 mg/kg/日以上を投与した雄ラットでは精巣及び精巣上体重量の低値、無精液症、精子形成の変化及び精原細胞の残屑が認められ、検討した最低用量である 10 mg/kg/日を投与した雄サルでは精巣重量の低値が認められた。これらの影響に関する NOAEL 又は検討した最低用量は、150 mg/m² を 1 日 2 回投与したヒトで認められる曝露量よりも低い曝露量に相当する。

ロナファルニブは、母動物毒性が認められないウサギにおいて、臨床的意義のある曝露量で催奇形性を示した。検討した最低用量の 10 mg/kg/日で胎児の骨格発達における奇形及び変異の発生率が増加しており、この用量は 150 mg/m² を 1 日 2 回投与したヒトで認められる曝露量よりも低い曝露量に相当する。40 mg/kg/日以上投与群で母動物毒性が認められ、120 mg/kg/日投与群では流産、尿の変色、体重減少、着床後胚損失率の増加及び胎児体重の減少などの母動物毒性及び胚胎児毒性が認められ、これらの用量はヒトで認められた曝露量よりも高い曝露量に相当する（150 mg/m² を 1 日 2 回投与したときのヒトでの曝露量のそれぞれ約 2 倍及び 25 倍）。ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、ロナファルニブは F1 及び F2 世代に副作用を及ぼさなかった。授乳中のラットに経口投与したところ、ロナファルニブは乳汁中に排泄され、12 時間後の乳汁/血漿中濃度比の平均は 1.5 であった。

総合すると、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験などの *in vitro* 試験の結果から、ロナファルニブに遺伝毒性の懸念は認められなかった。*In vivo* マウス骨小核試験において、ロナファルニブは雄及び雌マウスにおいてそれぞれ 50 及び 60 mg/kg/日（腹腔内投与）まで遺伝毒性を示さなかった。しかし、これらの用量レベルは臨床的意義のある用量よりも低い。ロナファルニブのがん原性は検討されていない。

6. 製剤に関する詳細

6.1. 添加物の一覧

カプセル内容物

ポビドン

ポロキサマー

クロスカルメロースナトリウム

コロイド状無水シリカ

ステアリン酸マグネシウム

カプセルシェル

ゼラチン (E171)

二酸化チタン

黄色酸化鉄 (E172)

赤色酸化鉄 (E172) (75mg カプセルのみ)

ヒマワリレシチン（E322）

黒色インク

シェラック

黒酸化鉄（E172）

プロピレングリコール

アンモニア水

水酸化カリウム

6.2. 配合禁忌

該当なし。

6.3. 有効期間

3 年

6.4. 保管に関する特別な注意

元のパッケージに保管する。湿気を防ぐため、ボトルをしっかり閉める。本剤は特別な温度保管条件を必要としない。

6.5. 容器の性質及び内容物

HDPE ボトル、キャニスター及びカプセルに入った乾燥剤、インダクションシール及びポリプロピレン製キャップ付き。包装サイズ：ハードカプセル 30 個入り。

6.6. 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄薬は、各国の規制要件に従って処分する。

カプセルをそのまま飲み込むことができない患者

カプセルをそのまま飲み込むことができない場合、カプセルを開けてカプセルの内容物をオレンジジュースと混合してもよい。

手順 1：清潔なメモリ付きカップを用いて、オレンジジュース 5 mL 又は 10 mL を計量する。オレンジジュースは 5 mL 又は 10 mL のどちらでも選ぶことができる。

手順 2：手順 1 で計量したオレンジジュースを清潔なカップに注ぐ。

手順 3：オレンジジュースが入ったカップの上でカプセルを保持する。カプセルの両端を親指と人差し指ではさんで持つ。カプセルを静かにねじって引き離す。

手順4：カプセルの内容物をオレンジジュースの入ったカップに直接移す。

手順5：清潔なスプーンを用いてカプセルの内容物とオレンジジュースを十分に混合する。1 カプセルのみ服用する場合は、**手順7**に進む。2 カプセル服用する場合は、**手順6**に進む。

手順6：2 カプセル服用する場合は、2 番目のカプセルについて手順1～5を繰り返す。終了後、**手順7、8、9**に進む。

手順7：調製後約10分以内に混合液全てを食事とともに服用する。服用ごとに混合し10分以内に服用すること。混合液は用時調製のみとすること。

手順8：オレンジジュースの計量に用いたメモリ付きカップを洗い、オレンジジュースと混合したカプセル1個あたり5 mLの水を入れる。

手順9：**手順8**で計量した水を、Zokinvy とオレンジジュースの混合に使用したカップに注ぐ。カップを静かに回して水をかき混ぜた後、水を飲む。

体表面積 0.30～0.38 m² の患者、Zokinvy 及び弱い CYP3A 阻害薬を使用しており持続的な毒性が認められる患者、又は CYP3A4 多型機能不全であり 1 日量 50mg 以下の用量減量を要する患者

体表面積 0.30～0.38 m² の患者では1日量を75 mg/日（37.5 mg、1日2回）とする。Zokinvy 及び弱い CYP3A 阻害薬を使用しており持続的な副作用が認められる患者又は CYP3A4 多型機能不全患者の一部では、1日量 50 mg/日（25 mg、1日2回）を要することがある。このような場合、Zokinvy 75 mg 又は 50 mg カプセルを適切な用量になるようにオレンジジュース 10 mL と混合する必要がある。10 mL 混合液の半分のみを服用し、25 mg 又は 37.5 mg の用量とする。

手順1：清潔なメモリ付きカップを用いてオレンジジュース 10 mL を入れる。

手順2：**手順1**で計量したオレンジジュースを混合用の清潔なカップに注ぐ。

手順3：担当医師の指示に応じて、オレンジジュースが入ったカップの上で Zokinvy 75 mg 又は 50 mg のカプセルを保持する。カプセルの両端を親指と人差し指ではさんで持つ。カプセルを静かにねじって引き離す。

手順4：カプセルの内容物をオレンジジュースの入ったカップに直接移す。

手順5：清潔なスプーンを用いてカプセルの内容物とオレンジジュースを十分に混合する。

手順6：混合したカップからオレンジジュースとの混合液 5 mL を清潔なメモリ付きカップに移す。

手順7：調製後約10分以内に混合液 5 mL を食事とともに服用する。服用ごとに混合し10分以内に服

用すること。混合液は用時調製のみとすること。

手順 8：混合液の服用に使用したメモリ付きカップに水 5 mL を入れる。

手順 9：メモリ付きカップを静かに回して水をかき混ぜた後、水を飲む。

7. 製造販売業者

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ireland

8. 製造販売承認番号

Zokinvy 50 mg ハードカプセル

EU/1/22/1660/001

Zokinvy 75 mg ハードカプセル

EU/1/22/1660/002

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10. 本文書の改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で閲覧可能である。

添付Ⅱ

- A. バッチ出荷判定を実施する製造業者
- B. 供給及び使用に関する条件又は制限
- C. 製造販売承認のその他の条件及び要件
- D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限
- E. 例外的状況における製造販売承認のため承認後に実施することが義務付けられた具体的条件

A. バッチ出荷判定を実施する製造業者

製品出荷判定を実施する業者の名称及び所在地

ABF Pharmaceutical Services GmbH

Brunner Straße 63/18-19

A-1230 Vienna

Austria

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

制限付き処方箋医薬品（添付 I：製品特性概要、4.2 項参照）

C. 製造販売承認のその他の条件及び要件

- 定期的安全性最新報告（PSUR）

本剤に関する PSUR の提出要件は、指令 2001/83/EC の第 107c 条第 7 項に規定された欧州参照日リスト（EURD リスト）及びその後の欧州医薬品のウェブポータルで公表された更新情報に記載されている。

製造販売業者（MAH）は、製造販売承認後 6 ヶ月以内に本剤の最初の PSUR を提出する。

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

- 医薬品リスク管理計画（RMP）

MAH は、製造販売承認書モジュール 1.8.2 に示した承認された RMP に詳述されている必要な医薬品安全性監視活動及び介入、並びに承認されたその後の RMP 更新を実施する。

以下の場合、RMP を更新し提出する必要がある。

- 欧州医薬品庁の要請があった場合。
- 医薬品リスク管理システムを変更した全ての場合。特にベネフィット／リスクプロファイルに重大な変動をもたらす可能性のある新たな情報を受領した結果、又は重要な（医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動の）マイルストーンに到達した結果として変更した場合。

E. 例外的状況における製造販売承認のため、承認後に実施することが義務付けられた具体的条件

これは例外的状況における承認であり、規則（EC）No726/2004 の第 14 条第 8 項に基づくものであるため、MAH は定められた期間内に以下の措置を講じる。

詳細	提出期限
非介入市販後安全性試験（PASS）：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・ラミノパチー患者における Zokinvy の安全性、有効性及び健康に関連した quality of life を更に明らかにするため、MAH はレジストリに基づいた前向き観察コホート試験の結果を提出する。	年次報告を年次再評価とともに提出する。

添付 III

ラベル表示及び添付文書

A. ラベル表示

外箱に記載する事項

外箱（ZOKINVY 50 mg）

1. 医薬品の名称

Zokinvy 50 mg ハードカプセル
ロナファルニブ

2. 有効成分に関する記述

1 カプセルにロナファルニブ 50 mg を含有。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び内容量

ハードカプセル 30 個

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書をお読みください。
経口での服用

6. 医薬品を小児の手の届かないところに保管しなければならないという特別な警告

お子さまの目や手の届かないところに保管してください。

7. その他特別な警告（必要な場合）

乾燥剤を口に入れないでください。

8. 使用期限

使用期限

9. 特別な保管条件

元のパッケージに入れて保管してください。湿気を防ぐため、ボトルのふたをしっかりと閉めてください。本剤は特別な温度の保管条件を必要としません。

10. 未使用の医薬品又は当該医薬品に由来する廃棄物の処分に関する特別な注意事項（該当する場合）

11. 製造販売業者の名称及び所在地

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ireland

12. 製造認可番号

EU/1/22/1660/001

13. ロット番号

Lot

14. 供給に関する一般的な分類

15. 使用上の注意

16. 点字情報

Zokinvy 50 mg

17. 固有識別番号 – 2 次元バーコード

固有の識別番号を含む 2 次元バーコード

18. 固有の識別番号 – 人間可読データ

PC

SN

NN

一次包装ボトルの記載事項 (ZOKINVY 50 mg)

1. 医薬品の名称

Zokinvy 50 mg ハードカプセル
ロナファルニブ

2. 有効成分に関する記述

1 カプセルにロナファルニブ 50 mg を含有。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び内容量

ハードカプセル 30 個

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書をお読みください。
経口での服用

6. 医薬品を小児の手の届かないところに保管しなければならないという特別な警告

お子さまの目や手の届かないところに保管してください。

7. その他特別な警告 (必要な場合)

乾燥剤を口に入れないでください。

8. 使用期限

使用期限

9. 特別な保管条件

元のパッケージに入れて保管してください。湿気を防ぐため、ボトルのふたをしっかりと閉めてください。本剤は特別な温度の保管条件を必要としません。

10. 未使用の医薬品又は当該医薬品に由来する廃棄物の処分に関する特別な注意事項 (該当する場合)

11. 製造販売業者の名称及び所在地

12. 製造認可番号

EU/1/22/1660/001

13. ロット番号

Lot

14. 供給に関する一般的な分類

15. 使用上の注意

16. 点字情報

17. 固有識別番号 – 2次元バーコード

18. 固有の識別番号 – 人間可読データ

外箱に記載する事項

外箱 (ZOKINVY 75 mg)

1. 医薬品の名称

Zokinvy 75 mg ハードカプセル
ロナファルニブ

2. 有効成分に関する記述

1 カプセルにロナファルニブ 75 mg を含有。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び内容量

ハードカプセル 30 個

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書をお読みください。
経口での服用

6. 医薬品を小児の手の届かないところに保管しなければならないという特別な警告

お子さまの目や手の届かないところに保管してください。

7. その他特別な警告 (必要な場合)

乾燥剤を口に入れないでください。

8. 使用期限

使用期限

9. 特別な保管条件

元のパッケージに入れて保管してください。湿気を防ぐため、ボトルのふたをしっかりと閉めてください。本剤は特別な温度の保管条件を必要としません。

10. 未使用の医薬品又は当該医薬品に由来する廃棄物の処分に関する特別な注意事項 (該当する場合)

11. 製造販売業者の名称及び所在地

EigerBio Europe Ltd.
1 Castlewood Avenue
Rathmines, D06 H685, Ireland

12. 製造認可番号
EU/1/22/1660/002
13. ロット番号
Lot
14. 供給に関する一般的な分類
15. 使用上の注意
16. 点字情報
Zokinvy 75 mg
17. 固有識別番号 – 2次元バーコード
固有の識別番号を含む2次元バーコード
18. 固有の識別番号 – 人間可読データ
PC
SN
NN

一次包装ボトルの記載事項（ZOKINVY 75 mg）	
1. 医薬品の名称	Zokinvy 75 mg ハードカプセル ロナファルニブ
2. 有効成分に関する記述	1 カプセルにロナファルニブ 75 mg を含有。
3. 添加物一覧	
4. 剤形及び内容量	ハードカプセル 30 個
5. 投与方法及び投与経路	使用前に添付文書をお読みください。 経口での服用
6. 医薬品を小児の手の届かないところに保管しなければならないという特別な警告	お子さまの目や手の届かないところに保管してください。
7. その他特別な警告（必要な場合）	乾燥剤を口に入れないでください。
8. 使用期限	使用期限
9. 特別な保管条件	元のパッケージに入れて保管してください。湿気を防ぐため、ボトルのふたをしっかりと閉めてください。本剤は特別な温度の保管条件を必要としません。
10. 未使用の医薬品又は当該医薬品に由来する廃棄物の処分に関する特別な注意事項（該当する場合）	
11. 製造販売業者の名称及び所在地	
12. 製販売承認番号	EU/1/22/1660/002

13. ロット番号

Lot

14. 供給に関する一般的な分類

15. 使用上の注意

16. 点字情報

17. 固有識別番号 – 2次元バーコード

18. 固有の識別番号 – 人間可読データ

B. 添付文書

添付文書：患者向け情報

Zokinvy 50 mg カプセル

Zokinvy 75 mg カプセル

ロナファルニブ

▼ 本剤は追加のモニタリングの対象となります。モニタリングにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができます。副作用が発現した場合は報告していただきますようお願いいたします。副作用の報告方法については、4 項末を参照してください。

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が記載されています。添付文書全体をよくお読みになってから、本剤の服用を開始してください。

- 後でお読みいただくことができるよう、この添付文書は大切に保管してください
- 何かご不明な点がある場合は、医師、薬剤師または看護師にお尋ねください。
- この薬はあなただけに処方されたものです。他の人に渡さないでください。病気の症状があなたと同じであっても、薬によって他の人に害を及ぼす可能性があります。
- 副作用が認められた場合は、医師、薬剤師または看護師にご相談ください。この添付文書に記載されていなくても、副作用の可能性のある症状もあります。4 項をお読みください。

この添付文書の内容

1. Zokinvy の概要と使用目的
2. Zokinvy を服用前に知っていただきたいこと
3. Zokinvy の服用方法
4. 考えられる副作用
5. Zokinvy の保管方法
6. パッケージの内容及びその他の情報

1. Zokinvy の概要と使用目的

Zokinvy とは

Zokinvy には、有効成分としてロナファニブが含まれます。

Zokinvy の使用目的

この薬は、以下の希少な疾患を有する、生後 12 ヶ月以上の患者の治療に使用されます。

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

これらの疾患は、特定のタンパク質を産生するために必要な遺伝子の変化によって引き起こされます。これらのタンパク質の正常型は、細胞を強く安定した状態を維持することができますが、変異した遺伝子は、プロジェリンまたはプロジェリン様タンパク質と呼ばれる有害なタンパク質の蓄積を引き起こします。これらの有害なタンパク質は、加齢の影響に似た細胞障害を引き起こします。

Zokinvy の作用

有害なプロジェリンまたはプロジェリン様タンパク質の蓄積を減少させることによって作用します。

2. Zokinvy の服用前に知っていただきたいこと

以下に該当する場合は、Zokinvy を服用しないでください

- ロナファニブまたはこの薬の他の成分（6 項に記載）に対してアレルギーがある場合
- 強力な CYP3A 阻害薬として知られる薬剤を使用している場合（体内の Zokinvy の分解を減少させ、より多くの副作用を引き起こす可能性があります。「その他の薬剤と Zokinvy」をお読みください）。
- ミダゾラムを使用している場合
- アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンを使用している場合
- 重度の肝機能障害がある場合

警告及び使用上の注意

Zokinvy を服用する前に医師、薬剤師または看護師に相談してください。

以下に該当する場合は、直ちに医師にご相談ください。

- 年齢が 10 歳を超えている場合。治療の結果は、Zokinvy の服用を開始した年齢によって異なる場合があります。
- 持続的な嘔吐または下痢、および長期にわたる食欲減退または体重減少がある場合（4 項参照）。
- 止瀉薬ロペラミドの使用を開始した場合。Zokinvy とロペラミドは相互作用するため、医師が投与ガイダンスを示し、この薬の使用を監視する必要があります。
- 手術を受ける予定がある場合。手術時に使用されることの多い薬剤であるミダゾラムは、Zokinvy と併用できません。このような場合、担当の医師が指示をする場合があります。
- 血液検査で認められる肝酵素の上昇が認められた場合。Zokinvy を服用している間は、医師が肝機能を観察します。
- 腎障害の症状が認められた場合、Zokinvy を服用している間は、医師が腎機能を観察します。
- 新たな視覚的変化が認められた場合。Zokinvy を服用している間は、医師があなたの視力と眼の健康を観察します。
- 中等度または強度の CYP3A 誘導薬を服用している場合。これらの薬剤の併用は避けてください（下記の「その他の薬剤と Zokinvy」を参照）。
- 中等度の CYP3A 阻害薬を服用している場合。これらの薬剤の併用は避けてください（下記の「その他の薬剤と Zokinvy」を参照）。
- CYP3A4 に既知の機能不全多型を有する場合。
- LMNA または ZMPSTE24 以外の遺伝子の変異によるプロジェロイド症候群であり、プロジェリンまたはプロジェリン様タンパク質と呼ばれる有害なタンパク質の蓄積を引き起こさない場合。このようなタイプのプロジェロイド症候群に Zokinvy は有効でないと考えられています。Zokinvy が有効性を発揮することが期待されないプロジェロイド症候群の例としては、ウェルナー症候群、ブルーム症候群、ロトムンド・トムソン症候群、コケイン症候群、色素性乾皮症、トリコチオジストロフィー及び毛細血管拡張性運動失調症などがあります。

小児

生後 12 ヶ月未満を対象とした試験は実施されていないため、生後 12 ヶ月未満の小児には投与しないでください。

その他の薬剤と Zokinvy

他の薬剤を使用している、または使用する可能性がある場合は、医師または薬剤師に相談してください。薬剤によっては、併用すると Zokinvy と相互作用を起こす可能性があります。以下の薬剤は Zokinvy と併用しないでください。

- 強力な CYP3A 阻害薬である薬剤（体内の Zokinvy の分解を抑制し、より多くの副作用を引き起こす可能性があります。このような薬剤を使用している場合は、薬剤師または医師に相談してください）
- 弱いまたは中等度の CYP3A 阻害薬（体内の Zokinvy の分解を抑制し、より多くの副作用を引き起こす可能性があります。このような薬剤を使用している場合は、薬剤師または医師に相談してください）。弱いまたは中等度の CYP3A 阻害薬を服用している間、医師が Zokinvy の用量を一時的に減量することがあります。
- ミダゾラム（痙攣発作の治療や外科的処置に使用します。手術を受ける予定がある場合は、Zokinvy を使用していることを医師に伝えてください）
- アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはシンバスタチン（血中コレステロールを低下させるために使用します）
- 強力、中等度または弱い CYP3A 誘導薬（これらは体内の Zokinvy の分解を促進させ、薬の効果を低下させる可能性があります。このような薬剤を使用している場合は、薬剤師または医師に相談してください）
- ロペラミド（下痢の治療に使用します）。ロペラミドの用量は 1 日 1 mg を超えてはなりません。2 歳未満の小児にはロペラミドを投与しないでください。
- メトホルミン（2 型糖尿病の治療薬）
- CYP2C19 の基質となる薬剤（このような薬剤を使用している場合は、薬剤師または医師に相談してください）。CYP2C19 の基質を服用する必要がある場合は、担当医師が CYP2C19 の基質の用量を調節し、副作用をより綿密に監視する必要がある場合があります。
- セントジョーンズワートまたはセントジョーンズワートを含有する製剤（軽度のうつ病の治療に使用される生薬）
- P-糖タンパク質の基質となる薬剤（このような薬剤を使用している場合は、薬剤師または医師に相談してください）。P-糖タンパク質の基質を服用しなければならない場合は、担当医師が P-糖タンパク質の基質の用量を調節し、副作用をより綿密に監視する必要がある場合があります。
- OCT1 の基質となる薬剤（このような薬剤を使用している場合は、薬剤師または医師に相談してください）
- 経口避妊薬

Zokinvy と飲食物

Zokinvy を、グレープフルーツ、クランベリー、ザクロまたはセビリアオレンジ（オレンジマーマレード等）を含む食品または飲料と一緒に服用しないでください。これらの果物を含む食品や飲料は、Zokinvy

の副作用を増加させる可能性があります。

妊娠、授乳、および受胎能力

妊娠中または授乳中、または妊娠している可能性がある場合や出産予定がある場合は、この薬を服用する前に医師または薬剤師に相談してください。

Zokinvy は、妊娠している女性を対象とした試験を実施していません。

妊娠中は、Zokinvy の服用が推奨されていません。

妊娠可能な女性は、Zokinvy の服用中および最後に服用してから少なくとも 1 週間は有効な避妊法を使用しなければなりません。妊娠可能な女性パートナーを持つ男性は、Zokinvy の服用中および最後に服用してから少なくとも 3 ヶ月間、有効な避妊法を使用しなければなりません。避妊に全身性ステロイドを使用する場合は、バリア避妊法を追加で使用してください。

Zokinvy が母乳に移行し、授乳中の乳児に影響を及ぼす可能性があるかどうかはわかりません。授乳を希望される場合は、まず、授乳または Zokinvy の服用を中止した場合の利点と可能性のあるリスクについて医師と相談してください。

この薬剤が男性または女性の受胎能力に影響を及ぼすかどうかは、まだわかりません。

自動車運転および機械の使用

Zokinvy が自動車運転能力や機械操作能力に及ぼす影響はわずかです。Zokinvy の服用により、疲労が生じる可能性があります。

Zokinvy のナトリウム含有

この薬のナトリウム含有量は服用 1 回あたり 1 mmol (23 mg) 未満であり、実質「ナトリウムフリー（非含有）」となります。

3. Zokinvy の服用方法

必ず医師または薬剤師の指示に従ってこの薬を服用してください。わからない場合は、医師または薬剤師に確認してください。

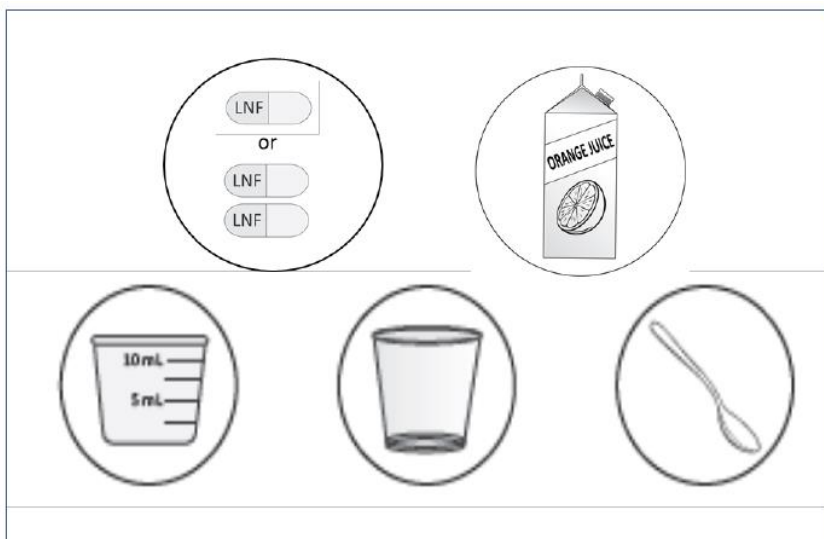
- Zokinvy は 1~2 カプセルを 1 日 2 回、約 12 時間間隔（朝と夕方）で食事後服用します。Zokinvy の用量は、あなたの身長と体重に基づいて決められます。
- Zokinvy の適切な開始用量を医師が決定します。適切な用量となるために、異なる含有量のカプセルを服用していただく場合があります。Zokinvy による治療を 4 ヶ月間行った後、医師は用量を増やす場合があります。
- 毎回服用するカプセルの数、また必要な各カプセルの含有量を必ず覚えておいてください。服用するカプセルの色を含め、それらの情報を医師、薬剤師または看護師に書いてもらってください。
- カプセルは、食後、十分な水で飲んでください。食後に Zokinvy を服用することで、副作用を軽減できる可能性があります。

Zokinvy のカプセルを飲み込むことができない場合

- Zokinvy カプセルを飲み込むことができない場合は、以下の指示に従ってカプセルの内容物をオレンジジュースと混ぜてください。

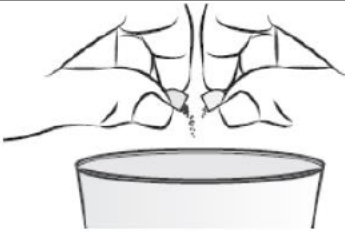
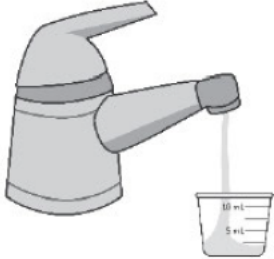
Zokinvy とオレンジジュースを混ぜるために必要なもの

- 服用ごとに新しく Zokinvy を混ぜてください。
- 服用に必要な数の Zokinvy カプセルを取り出してください。カプセルを清潔な平らな面に置きます。
- オレンジジュースのみを使用します。他の飲料を Zokinvy に混ぜて使用しないでください。
- 5 mL および 10 mL のメモリがついた清潔なカップ
- Zokinvy カプセルを混ぜ合わせるための清潔なカップ
- 混ぜ合わせるための清潔なカップ



Zokinvy とオレンジジュースと混ぜ合わせる方法

ステップ 1: • 清潔な計量カップを用いて、オレンジジュースを 5 mL または 10 mL を計量します。 • オレンジジュースは 5 mL でも、10 mL でもかまいません。	
ステップ 2: 清潔なカップにステップ 1で計量したオレンジジュースを注ぎます。	
ステップ 3: • オレンジジュースが入ったカップの上で Zokinvy のカプセルを持ちます。 • カプセルを親指と人差し指で両側から挟んでください。 • カプセルを静かにねじって離します。	

ステップ 4: カプセルの内容物をすべてオレンジジュースの入ったカップに入れます。	
ステップ 5: • 清潔なスプーンでカプセルの内容物とオレンジジュースをよく混ぜます。 • 1 カプセルのみ服用する場合は、ステップ 7 に進みます。 • 2 カプセルを服用する場合は、ステップ 6 に進みます。	
ステップ 6: • 2 カプセルを服用する場合は、2 つ目のカプセルについてステップ 1～5 を繰り返します。 • 2 つ目のカプセルを混ぜた後は、2 カプセル分を 1 つのカップにまとめても、2 つのカップに入れたままにしてもかまいません。 • 混ぜ終わったら、ステップ 7、8、9 に進みます。	
ステップ 7: Zokinvy の混合液を全量服用します。 • 食後に服用してください • 混合液を作ってから約 10 分以内に服用してください。 投与毎に混合液を作り、10 分以内に服用してください。混合液は、服用するときに服用する分だけを混ぜ合わせてください。	10 分以内に服用してください。 
ステップ 8: オレンジジュースの計量に用いたカップを洗い、オレンジジュースを混ぜたカプセル 1 個につき、5 mL の水を入れます。	

ステップ 9: • Zokinvy とオレンジジュース (a) を混ぜ合わせたカップにステップ 8 で計量した水を注ぎます。 • カップに入れた水を静かに混ぜ合わせ (b)、その水を飲みます。	
---	---

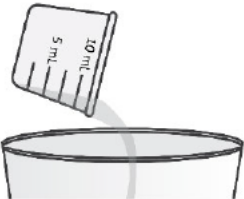
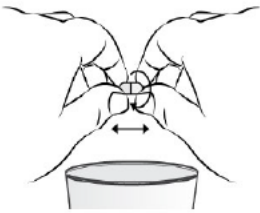
体表面積が 0.30 m^2 以上 0.38 m^2 未満の Zokinvy の服用を開始した患者さん、Zokinvy と弱い CYP3A 阻害剤を併用し副作用が持続する患者さん、CYP3A4 多型の機能不全により 1 日の投与量を 50 mg 以下に減量する必要がある患者さん

Zokinvy とオレンジジュースを混ぜる前に、「Zokinvy とオレンジジュースを混ぜるために必要なもの」をお読みください。

体表面積が $0.30 \text{ m}^2 \sim 0.38 \text{ m}^2$ の場合、Zokinvy の開始用量は 1 日 75 mg (37.5 mg を 1 日 2 回食後に服用) です。1 回の服用分は 75 mg カプセルを用いて調製し、オレンジジュース 10 mL と混ぜ合わせます。混合液 10 mL の半分を服用します。

弱い CYP3A 阻害薬と Zokinvy を併用しており、持続的な副作用が認められている、または CYP3A4 多型が機能障害を起こしている患者さんは、担当医師が Zokinvy の 1 日あたりの服用量を 50% 減量することがあります。1 回の服用分を新しく調製します。減量した 1 日あたりの服用量が 50 mg (25 mg を 1 日 2 回) の場合は、 50 mg カプセルの内容物をオレンジジュース 10 mL と混ぜます。混合液 10 mL の半分を服用してください。通常、弱い CYP3A 阻害薬での治療を終了してから 14 日後、またはあなたの副作用が消失した時点で、担当医師が服用量を以前の用量まで増量します。担当医師から具体的な指示があります。

ステップ 1: 清潔な計量カップを用い、オレンジジュースを 10 mL 注ぎます。	オレンジジュース 10 mL を入れてく ださい。
---	---

ステップ 2: 混合用の清潔なカップにステップ 1 で計量したオレンジジュースを注ぎます。	
ステップ 3: - 医師の指示に応じて、Zokinvy 75 mg または 50 mg カプセルをオレンジジュールが入ったカップの上で持ちます - カプセルを親指と人差し指で両側から挟んでください。 - カプセルを静かにねじって離します。	
ステップ 4: カプセルの内容物をすべてオレンジジュースの入ったカップに入れます。	
ステップ 5: 清潔なスプーンでカプセルの内容とオレンジジュースをよく混ぜます。	
ステップ 6: オレンジジュースと Zokinvy の混合液 5 mL を、混合用カップから清潔な計量カップに移します。	 5 mL まで入れてください。
ステップ 7: Zokinvy とオレンジジュースの混合液 5 mL を服用します。 - 食後に服用してください - 混合液を作ってから約 10 分以内に服用してください。 服用ごとに混合液を作り、10 分以内に服用してください。混合液は、服用するときに服用する分だけを混ぜ合わせてください。	10 分以内に服用してください。 

ステップ 8: オレンジジュースと Zokinvy の服用に用いたカップに、5 mL の水を入れます。	 5 mL まで入れてください。
ステップ 9: カップ内の水を静かに混ぜ、その水を飲みます。	

Zokinvy を服用している間は水を多め飲むこと

Zokinvy を服用している間は、水や他の飲みものなど、水分を多く飲んでください。これにより、下痢または嘔吐に関連する問題の軽減に役立つ可能性があります。

1 日に飲む必要のある水分の量については、医師にお尋ねください。

適切な量の水分を確実に摂取できるよう、どのような飲みものを飲むことができるのか、医師が説明します。

グレープフルーツ、クランベリー、ザクロ又はセビリアオレンジ（ダイダイ）を含む食物を食べたり、ジュースを飲んだりしないでください。

必要量を超える Zokinvy を服用した場合

必要な数を超えるカプセルを服用してしまった場合は、服用を中止し、医師にご連絡ください。

Zokinvy の服用を忘れた場合

Zokinvy の服用を忘れ、次の服用予定時間まで 8 時間以上ある場合は、忘れた分をできるだけ早く、食後に服用してください。次の服用予定までの時間が 8 時間未満の場合は、忘れた分は服用せず、次に予定されている服用分から Zokinvy の服用を再開してください。

Zokinvy の服用を中止する場合

医師に相談することなく、Zokinvy の服用を中止しないでください。

Zokinvy の使用について他にご不明な点がある場合は、医師、薬剤師、または看護師にお尋ねください。

4. 考えられる副作用

他のあらゆる薬と同様に、この薬は副作用を引き起こす可能性があります。すべての人にそのような副作用が認められるわけではありません。

重篤な副作用。以下に該当する場合は、直ちに医師にご連絡ください。

- 食欲減退、体重減少または脱水につながる持続性の吐き気、嘔吐または下痢が認められる場合。嘔吐または下痢は非常によくみられるもので（10 人に 1 人以上）、対症療法を必要とする電解質異常につながる可能性があります。医師は体重、食欲および飲食量を観察して、これらの可能性のある電解質状態を検知できるようにします。

上記の重篤な副作用が認められた場合は、直ちに医師にご連絡ください。

非常に多くみられる副作用（10 人中 1 人を超える）

- 血液検査での肝酵素上昇。肝臓へのストレスを示す。
- 胃痛
- 疲労（疲労）
- 便秘
- 副鼻腔感染症やその他の上気道感染

- 血液検査によるヘモグロビン減少
- 血液検査による重炭酸塩減少

多くみられる副作用（最大 10 人中 1 人）

- 背部痛及び四肢痛を含む体の痛み
- 発熱
- 血液検査によるナトリウム、カリウム、アルブミン、クレアチニン濃度の低下
- 血液検査によるマグネシウム濃度の上昇
- 咳嗽
- 鼓腸
- 発疹
- そう痒症（皮膚のかゆみ）
- 脳虚血（脳卒中）
- 頭痛
- 鼻水
- 鼻閉（鼻づまり）
- 鼻出血
- 咽喉痛
- 抑うつ状態
- 口腔内膿疱（口腔痛）
- 肛門付近の痛みを伴う膿状の腫れ（直腸周囲膿瘍）
- 肺炎
- インフルエンザ
- 血液検査による血球数（白血球数など）の減少
- 手足のピリピリ感
- 浮動性めまい
- 大腸の刺激、炎症又は潰瘍（大腸炎）
- 消化不良（腹部膨満感、不快感、満腹感またはガスを感じることもある）
- 胃粘膜の炎症（胃炎）
- 大腸、直腸または肛門の出血
- 皮膚乾燥
- 皮膚の黒ずみ（色素沈着）
- 胸痛
- 悪寒
- 歯の骨折

副作用の報告

副作用が認められた場合は、医師、薬剤師または看護師にご相談ください。この添付文書に記載されていない副作用の可能性のあるものも含まれます。また、付録 V に記載されている国別報告システムを介して、副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することにより、この薬の安全性について

より多くの情報を得ることができます。

5. Zokinvy の保管方法

この薬は、お子さまの手の届かないところに保管してください。

外箱およびボトルの「EXP」の後に記載されている使用期限以降は使用しないでください。使用期限はその月の月末を指します。

元のパッケージに入れて保管してください。湿気を防ぐため、ボトルのふたをしっかりと閉めてください。この薬は特別な温度保存条件を必要としていません。

この薬を廃水や家庭廃棄物薬剤として廃棄しないでください。使用しなくなった薬剤の廃棄方法については、薬剤師に確認してください。これらの対策により、環境保護に役立つと考えられます。

6. パッケージの内容およびその他の情報

Zokinvy の含有成分

- 有効成分はロナファルニブです。

Zokinvy ハードカプセル 50 mg : 1 カプセル中にロナファニブ 50 mg を含有

Zokinvy ハードカプセル 75 mg : 1 カプセル中にロナファニブ 75 mg を含有

- その他の成分は以下のとおりです。

カプセル内容物 : クロスカルメロースナトリウム (2 項「Zokinvy はナトリウムを含有」参照)、ステアリン酸マグネシウム、ポロクサマー、ポピドンアンドシリカ、コロイド無水

カプセルシェル :

Zokinvy ハードカプセル 50 mg : ゼラチン、二酸化チタン、黄酸化鉄およびひまわりレシチン

Zokinvy ハードカプセル 75 mg : ゼラチン、二酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄およびひまわりレシチン

印刷インキ : シェラック、黒色酸化鉄

Zokinvy の外観およびパッケージの内容

Zokinvy 50mg ハードカプセルは、黒インクで「LNF」及び「50」と記載された不透明な黄色のハードカプセル剤です。

Zokinvy 75 mg ハードカプセルは、黒インクで「LNF」及び「75」と記載された不透明な薄いオレンジ色のハードカプセルです。

ボトルパックには 30 カプセルのハードカプセルと乾燥剤が入っています。乾燥剤は小型容器に入っており、カプセルが入ったボトルに小型容器が入っています。

製造販売業者

EigerBio Europe Ltd.

1 Castlewood Avenue

Rathmines, D06 H685, Ireland

製造者

Patheon, part of Thermo Fisher Scientific Inc.
2100 Syntex Court
Mississauga, Ontario
L5N 7K9
Canada

本添付文書の最終改訂は XX 年 YY 月

本剤は「例外的な状況」において承認されています。

この疾患は希少疾患であるため、この薬剤に関する完全な情報を得ることができなかったことを意味しています。

欧州医薬品庁は、毎年この薬剤に関する新たな情報を審査し、必要に応じてこの添付文書を更新します。

その他の情報源

この薬剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト(<http://www.ema.europa.eu>)で閲覧できます。

希少疾患および希少疾患の治療に関する他のウェブサイトへのリンクもあります。

この添付文書は、欧州医薬品庁のウェブサイトから EU/EEA のすべての言語で閲覧できます。

付録 IV

欧州医薬品庁が提示した例外的な状況下での製造販売承認の付与に関する結論

以下に関する欧州医薬品庁が提示した結論

- 例外的な状況下での製造販売承認

CHMP が本申請について検討した結果、リスクとベネフィットのバランスが良好であり、公開医薬品審査報告書に記載された例外的な状況下での製造販売承認の付与を推奨するとの見解を表明した。

ロナファルニブに関する資料

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報に関する資料

1.7 同種同効品一覧表

アンジェス株式会社

目次

略語一覧表.....	3
1. 同種同効品一覧表.....	4

略語一覧表

略語／用語	定義	日本語
CAS	Chemical Abstracts Service	米国化学会の情報部門

1. 同種同効品一覧表

ロナファルニブと類似する構造及び同種薬理作用を有する化合物として、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である ABT-100 (CAS 登録番号 : 450839-40-4) 及び tipifarnib (CAS 登録番号 : 192185-72-1) が挙げられるが、これらは現在研究用試薬として販売されており、医薬品としての承認は得られていない。したがって、これらの化合物は本品の同種同効品には該当しない。

ロナファルニブに関する資料

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報に関する資料

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する。

アンジェス株式会社

目次

1. 電子化添付文書（案）	3
2. 効能、効果又は性能（案）及びその設定根拠	13
2.1. 効能又は効果（案）	13
2.2. 効能又は効果の設定根拠	13
3. 用法及び用量及びその設定根拠	15
3.1. 用法及び用量（案）	15
3.2. 用法及び用量の設定根拠	15
4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	16

1.8 添付文書（案）

Confidential

ロナファルニブ
アンジェス株式会社

1. 電子化添付文書（案）

2024年X月作成(第 版)

貯 法:冷蔵を避けて、室温保存
有効期間:3年早老症治療用剤
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

	カプセル 50mg	カプセル 75mg
承認番号		
販売開始		

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

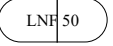
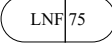
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 強い CYP3A 阻害剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル硫酸塩、ダルナビル エタノール付加物、ホスアンブレナビルカルシウム水和物、コピシスタット含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸)を投与中の患者[10.1、16.7.1 参照]
- 2.3 次の薬剤を投与中の患者:キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、トリアゾラム、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、スボレキサント、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		
大きさ	4 号 直径 約 5 mm、長さ 約 14 mm	3 号 直径 約 5 mm、長さ 約 15.5 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シグ不全性のプロジェロイド・ラミノパチー

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、ロナファルニブとして開始用量 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	
		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 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	
		50mg	75mg	50mg	75mg
0.30～0.37	100	1		1	
0.38～0.45	125		1	1	
0.46～0.54	150		1		1
0.55～0.62	175	2			1
0.63～0.7	200	2		2	
0.71～0.79	225	1	1	2	
0.8～0.87	250	1	1	1	1
0.88～0.95	275		2	1	1
0.96～1	300		2		2

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

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

7.4 開始用量である 115 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。

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
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール （イトリゾール） ポリコナゾール （ブイフェンド） ポサコナゾール （ノクサフィル） クラリスロマイシン含有製剤 （クラリシッド、クラリス、ボノサップ、ラベキュア） リトナビル含有製剤 （ノービア、パキロビッド、カレトラ） アタザナビル硫酸塩 （レイアタッツ）	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。

1.8 添付文書（案）

Confidential

ロナファルニブ
アンジェス株式会社

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 （レクシヴェア） コビ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]		
ミダゾラム （ドルミカム、プロカム、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 （リピトル、アトーゼット、カデュエット） シンバスタチン （リボバス） [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。	
エブレレノン （セララ） [2.3 参照]	エブ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。	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （パルタン M） [2.3 参照]	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イバブラジン塩酸塩 （コラン） [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。	
ロミタビドメシル酸塩 （ジャクスタビッド） [2.3 参照]	ロミタビドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リファブチン （ミコブティン） [2.3 参照]	リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
フィネレノン （ケレンディア） [2.3 参照]	フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	本薬の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リバーロキサパンのクリアランスが低下することが考えられる。
リバーロキサパン （イグザレト） [2.3 参照]	リバーロキサパ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。	
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。	

1.8 添付文書（案）

Confidential

ロナファルニブ
アンジェス株式会社

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アパルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレート) [2.3 参照]	本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本薬の代謝が促進される。また、本薬の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。

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 ルキシロチニブリン酸塩 アキシチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物		
マラビロク アプレピタント サルメテロールキシナホ酸塩 シナカルセット塩酸塩 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。	

1.8 添付文書（案）

Confidential

ロナファルニブ
アンジェス株式会社

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ジゴキシン フェキシフェナジン 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ッ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

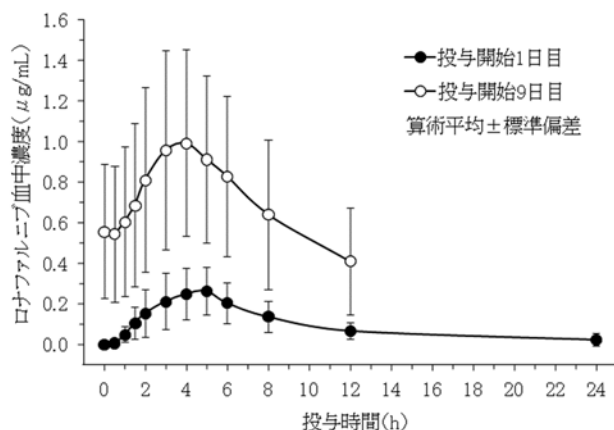
健康成人 24 例に本薬 75 mg を空腹時に単回経口投与及び 1 日 2 回 6 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中本薬濃度－時間推移を以下に示す。6 日間反復経口投与時における AUC の累積比は約 4 であった¹⁾（外国人データ）。

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 115 mg/m²（体表面積）を 1 日 2 回、4 カ月後に維持用量 150 mg/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 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 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本薬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（*in vitro*）⁷⁾。健康成人に ¹⁴C 標識した本薬 104 mg 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 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（推定糸球体ろ過量（eGFR）の測定値に基づいて分類）における本薬 50 mg 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 90 mL/min/1.73 m² 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 (30～59 mL/min/1.73 m ² 以下)/正常	0.87[0.64, 1.18]	1.35[0.85, 2.14]
重度 (15～29 mL/min/1.73 m 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 50 mg 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	600 mg qd	50 mg 単回 ^{a)}	0.08[0.06, 0.11]	0.02[0.01, 0.03]
ケトコナゾール	200 mg qd	50 mg 単回	3.70[3.04, 4.49]	5.25[4.18, 6.57]
フルコナゾール	200 mg qd	75 mg 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溶性、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、フェキシ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	10 mg 単回	50 mg bid ^{a)}	0.99[0.79, 1.23]	0.88[0.75, 1.02]
ピタバスタチン	2 mg 単回	50 mg bid ^{a)}	1.09[0.86, 1.37]	1.08[0.91, 1.28]
ロペラミド	2 mg 単回	100 mg bid	3.14[2.80, 3.53]	3.99[3.45, 4.61]
ミダゾラム	3 mg 単回	100 mg bid	2.80[2.40, 3.28]	7.39[6.28, 8.70]
フェキシソフェナジン	180 mg 単回	100 mg bid	1.21[0.96, 1.54]	1.24[1.05, 1.47]
オメプラゾール	40 mg 単回	75 mg 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溶性、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・ラミノパチー患者^{註)}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 115 mg/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 150 mg/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 150 mg/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ロイド・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・プロジェリア症候群患者 (日本人患者 2 例を含む) を治療コホートとし、プロジェリア研究財団が有する国際プロジェリア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⁾。

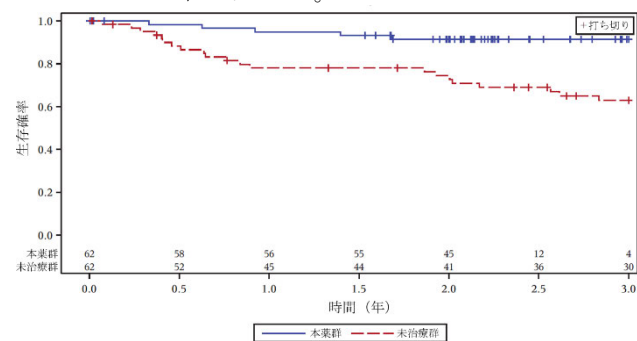


図 3 年時打ち切りの Kaplan-Meier 生存曲線 (主要解析集団)

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±0.440 kg/年、試験終了時に 0.403±0.416 kg/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±0.705 kg/年、試験終了時に 0.372±0.228 kg/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)、

1.8 添付文書（案）

Confidential

ロナファルニブ
アンジェス株式会社

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ロイド・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 200 mg 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 200 mg を単回投与したとき、本剤 200 mg 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 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最大値は、18.8 ms (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 1.9 nmol/L であった²⁴⁾。

18.2.2 核ブレイク形成抑制

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 $\mu\text{mol/L}$) の 48 時間の処置により、濃度依存的に核ブレイク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

本薬を単独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 115 mg/m² を 1 日 2 回、4 カ月投与した後、ベースラインに比較して 48% 低下し、その後 150 mg/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 150 mg/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)

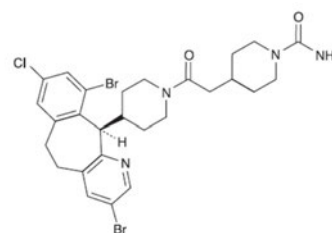
化学名: 4-(2-[4-[(1*R*)-3,10-Dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1-yl]-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxamide

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:



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じること。

22. 包装

ゾキンヴィカプセル 50mg

1 ボトル中 30 カプセル

ゾキンヴィカプセル 75mg

1 ボトル中 30 カプセル

23. 主要文献

- 社内資料: 臨床薬理試験 (EIG-LNF-021) (承認年月日: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、申請資料概要 2.6.4)
- 社内資料: *in vitro* 試験 (15EIGEP1) (承認年月日: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、申請資料概要 2.6.4)
- 社内資料: *in vitro* 試験 (CYP1838R2) (承認年月日: 20XX.XX.XX、申請資料概要 2.6.4)
- 社内資料: *in vitro* 試験 (CYP1838R1) (承認年月日: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 社内資料: 臨床薬理試験 (P00393)
- 社内資料: 臨床薬理試験 (EIG-LNF-008) (承認年月日: 20XX.XX.XX、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)

1.8 添付文書（案）

Confidential

ロナファルニブ
アンジェス株式会社

- 17) 社内資料: 臨床薬理試験 (EIG-LNF-009) (承認年月日: 20XX.XX.XX、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 18) 社内資料: 臨床薬理試験 (EIG-LNF-015) (承認年月日: 20XX.XX.XX、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 19) 社内資料: 臨床薬理試験 (EIG-LNF-016) (承認年月日: 20XX.XX.XX、申請資料概要 2.7.2、2.7.6)
- 20) 社内資料: 海外第Ⅱ相臨床試験 ProLon2 (承認年月日: 20XX.XX.XX、申請資料概要 2.7.6)
- 21) 社内資料: 海外生存時間解析 (承認年月日: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、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: 20XX.XX.XX、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

25. 保険給付上の注意

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

2. 効能、効果又は性能（案）及びその設定根拠

2.1. 効能又は効果（案）

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

2.2. 効能又は効果の設定根拠

プレラミン A がファルネシルトランスフェラーゼによりC末端がファルネシル化され、最終的に ZMPSTE24 (メタロプロテアーゼの一種) によりファルネシル化部分が切断され成熟したラミン A が産生される。LMNA 遺伝子に部分的変異により、ファルネシル化部分の切断部位を欠損した変異プレラミン A が産生され、ファルネシル化した変異プレラミン A が蓄積することで早老症状が進行する。また、LMNA 遺伝子は正常でも ZMPSTE24 遺伝子に変異があると、ZMPSTE24 の活性が低下することでプレラミン A のファルネシル化部分の切断が生じず、ファルネシル化したプレラミン A が蓄積し、早老症状が進行する。ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群 (HGPS) は前者の LMNA 変異がその発生機転であり、プロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー (PL) では前者と後者が発生機転と考えられている。ロナファルニブはファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬であり、ファルネシル化された変異プレラミン A あるいはラミン A の産生を阻害することで、これら病態に奏功すると考えられる。

20 年 月 から HGPS 及び PL における本剤の臨床評価が進められ、07-01-0007 試験及び 09-06-0298 試験が実施された。07-01-0007 試験 (ProLon1) では未治療患者 28 例を対象にロナファルニブ単独投与で評価され、次いで、09-06-0298 試験の Group1 では 3 剤併用 (ロナファルニブ+ゾレドロン酸+プラバスタチン) での評価が実施された。対象患者は ProLon1 の患者 28 例中 26 例と新規登録患者 21 例の計 47 例からなる。3 剤投与では期待された成果が得られなかったため、再度単独投与で検討が続けられた。09-06-0298 試験の単独投与は 3 剤併用 52 例中単独投与に移行した 36 例と、未治療患者の新規登録 (Group2 : ProLon2) 35 例からなる。2 つの臨床試験において、古典型 HGPS が 74 例、非古典型 HGPS が 6 例、PL が 4 例の総計 84 例が検討対象となった。これらの患者のうち、未治療状態から本剤が単独投与された ProLon1 及び ProLon2 の古典型あるいは非古典型 HGPS 患者 62 例とプロジェリア研究財団 (PRF) が管理維持しているヒストリカルコントロールとの生存期間比較により、本剤による有意な生存期間の延長が示された (表 2.2-1)。

表 2.2-1 生存時間解析 (2021 年 8 月 1 日時点) : 性別と大陸での層別 Log-rank 検定 (本剤投与群 vs. 未投与群 [ランダム割り当て] : CITT1_2)

パラメータ	統計	本剤投与群 (n=62)	未投与群 (n=82)
層別化ログランク検定 [1]	p 値 投与群対未投与群 (両側)	<.0001	
総患者数	N	62	62
打ち切り例	n (%)	38 (61.3)	25 (40.3)
非打ち切り例 (死亡)	n (%)	24 (38.7)	37 (59.7)

平均生存期間（RMST）	平均生存期間（SE）	9.647 (0.6795)	5.320 (0.6234)
	同等性検定の p 値	<.0001	
	RMST の差（95% CI）	4.327 (2.5196, 6.1342)	
生存確率[2]			
1 年	推定確率（SE）	0.952 (0.0273)	0.805 (0.0505)
3 年	推定確率（SE）	0.903 (0.0375)	0.642 (0.0632)
5 年	推定確率（SE）	0.838 (0.0469)	0.496 (0.0692)
7 年	推定確率（SE）	0.714 (0.0622)	0.363 (0.0780)
9 年	推定確率（SE）	0.535 (0.0833)	0.156 (0.0757)

注記：2021 年 8 月 1 日時点で死亡あるいは生存が確認されて最終日を打ち切り日とした。[1] 性別と大陸によって層別化した。[2] Kaplan-Meier 推定値。標準誤差は Greenwood の公式に基づいて計算された。

全例での本剤の各投与量における平均服薬率は、いずれの患者とも 98%以上であった。主要評価項目の体重は一部の患者において増加傾向であった。年間体重増加率の 50%以上の増加を達成した割合を表 2.2-2 に示す。

表 2.2-2 ベースライン時の年間体重増加率に比較し 50%以上の増加の割合

試験	評価対象	50%以上の増加 を示した患者	割合（%）	95%信頼区間
ProLon 1	28	11	39.3	21.5-59.4
3 剤併用	40	12	30.0	16.6-46.5
3 剤併用から単独投与	23	6	26.1	10.2-48.4
ProLon 2	22	8	36.4	17.2-59.3

注記：評価対象は本剤投与前の年間体重増加率が得られた患者数

また、報告された副作用は、重症なものではなく、本剤で知られた事象あるいは併用薬による要因も考えられる事象であった。

プロセシング不全性の PL の発症率は HGPS より稀であり、本剤の臨床試験においてもプロセシング不全性の PL 患者は 4 例と少なかった。4 例中 processing proficient とされた 1 例を除く 3 例では本剤を投与して 10 年以上が経過し、その間心血管系の AE は発生していない（2019 年 12 月のデータ）。HGPS とプロセシング不全性の PL は、変異遺伝子は異なるが、極めて類似した発症機転であり、その病態も類似している。ロナファルニブの臨床試験において、プロセシング不全性の PL での本剤投与の安全性プロファイルは HGPS と大きな差はなく、またプロセシング不全性の PL 患者における本剤の有効性のある程度裏付ける可能性があるとし、FDA 及び EMA により本剤は両病態の治療薬として承認された。

また、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 例が登録され本剤による治療での有効性及び安全性が検討された。登録された日本人は、ProLon1 で 1 例、09-06-0298 試験の Group1 で 2 例（うち 1 例は ProLon1 からの移行）、ProLon2 で 1 例であった。

これら 3 例の各試験での観察期間を表 2.2-3 に示す。また、ProLon1 においては、ロナファルニブの薬物動態も検討され、1 例の日本人における薬物動態は外国患者のそれと大きな差はなかった。

表 2.2-3 3 例の日本人の試験での観察期間と状況

被験者 ID	登録時	試験登録	通算観察期間	状況
#	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→Everolimus 試験参加中に死亡	10. 年	20 年 月死亡 (1 歳 箇月) (心不全、呼吸器系ウイルス感染症により死亡、PI の判断でロナファルニブとの関連性は否定的)
#	歳 女性	09-06-0298 試験 3 剤併用→ロナファルニブ単剤	8. 年	20 年 月死亡 (1 歳 箇月) (死因不明)
#	歳 女性	09-06-0298 試験ロナファルニブ単独 (ProLon2)→Everolimus 試験 (現在の参加状況は不明)	2. 年*	生存** (1 歳 箇月)

* 20 年 月時点、** 20 年 月時点

出典：07-01-0007 試験 CSR Listing 16.2.4.1、09-06-0298 試験 CSR Listing 16.2.4.1、生存状況はEiger社に確認した情報

日本人患者が他の患者とほぼ同様の有効性及び安全性、並びに薬物動態が示されたと考え、
について当局に相談した結果、との回答を得た。

以上より、HGPS 及びプロセシング不全性の PL における本剤の有効性及び安全性が確認されたと判断し、本剤の効能又は効果（案）を「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」と設定した。

3. 用法及び用量及びその設定根拠

3.1. 用法及び用量（案）

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

3.2. 用法及び用量の設定根拠

HGPS 及び PL を対象とした 07-01-0007 試験では、朝と夕方に 115 mg/m² から開始し、4 箇月後には 150 mg/m² に増量する投与方法で検討された。また、09-06-0298 試験では 150 mg/m² を開始用量とされた。1 日投与量の調整は 25 mg 単位で切り上げた。

115 mg/m² の 1 日 2 回の開始用量は、本剤の小児悪性腫瘍患者を対象とした第 2 相臨床試験の推奨用量に基づいている (Kieran et al., 2007)。成人を対象に実施された 4 つの第 1 相試験 (C97-258、I97-211、C97-262、P02366) では、用量制限毒性は 180 mg/m² 以上の用量で発生し、最大耐量 (MTD)

は 115 mg/m²であり、有害事象は吐き気、下痢、及び倦怠感が主なものであった。再発性又は難治性の中樞神経系腫瘍の小児患者での第 1 相臨床試験（P02201）では、MTD は 115 mg/m²であるとされた。同試験での反復投与薬物動態の検討では、食後投与では吸収速度が緩徐になり、C_{max} の到達時間は 4 時間後であり、70mg/m² から 150mg/m² への増加による用量依存的暴露量の増加がみられた。また、用量制限毒性には、200 mg/m²での肺炎、血小板減少症及び骨髄抑制が含まれており、成人悪性腫瘍患者における高用量の本剤データと一致していた。

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

推奨投与量の提示範囲とする体表面積は、欧州承認事項及び本邦専門医の意見に基づき 0.30～1 m²とした。疾患の症状兆候が表れ、診断にかかる時間を考慮すると、体表面積が 0.30 m²を下回る患者に使用される可能性は低いと考えられる。また、1 m²を超える患者への使用可能性については、本剤の臨床試験の PL 患者 4 例中 1 例が実際に 1 m²を超えており（1 歳女性、09-06-0298 試験 3 剤併用投与後の単剤継続投与開始時点の体表面積は 1.06 m²）、本邦においても PL 患者において 1 m²を超える可能性は否定できないものの、極めて稀と考えられる。もし 1 m²を超える患者に使用する場合には、臨床試験時と同様、115 mg/m²あるいは 150 mg/m²の用量に従って投与量を決定することで差し支えないと考える。

4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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、コビシスタット含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸）を投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照] 2.3 次の薬剤を投与中の患者：キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、ベネトクラクス [再発又	2.1 薬物療法の一般原則として設定した。 2.2 本剤は CYP3A により代謝され、強力な CYP3A 阻害薬により本剤の血中濃度が大きく上昇し、副作用のリスクが高まる可能性があることから設定した。 2.3 本剤は CYP3A 阻害剤であり、CYP3A の高感度基質の全身曝露の増加により、CYP3A の高感度基質による副作用リスクが高まるおそれがあることから設定した。 2.4 本剤が CYP3A 阻害することによりコルヒチンの濃度が上昇し、腎又は肝機

使用上の注意（案）	設定根拠																																																																																
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、ブロンアンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン含有製剤、スボレキサント、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]	能障害患者においてはよりコルヒチンの濃度がより上昇することから、コルヒチンによる致死性副作用のリスクが増加するおそれがあるため設定した。																																																																																
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]	本剤はファルネシルトランスフェラーゼ阻害を作用とし、ファルネシル化されたプロジェリンあるはプロジェリン様タンパク質の蓄積を阻害することで奏功すると考えられるので、ファルネシル化産物の蓄積以外の機序で早老症を呈する病態には効果を期待できないと考え設定した。																																																																																
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） <table><tr><th rowspan="2">体表面積 (m²)</th><th rowspan="2">1 日総投与量 (mg)</th><th colspan="2">朝投与の カプセル数</th><th colspan="2">夕投与の カプセル数</th></tr><tr><th>50mg</th><th>75mg</th><th>50mg</th><th>75mg</th></tr><tr><td>0.30～0.38</td><td>75</td><td></td><td>1¹⁾</td><td></td><td>1¹⁾</td></tr><tr><td>0.39～0.48</td><td>100</td><td>1</td><td></td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>0.49～0.59</td><td>125</td><td></td><td>1</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>0.6～0.7</td><td>150</td><td></td><td>1</td><td></td><td>1</td></tr><tr><td>0.71～0.81</td><td>175</td><td>2</td><td></td><td></td><td>1</td></tr><tr><td>0.82～0.92</td><td>200</td><td>2</td><td></td><td>2</td><td></td></tr><tr><td>0.93～1</td><td>225</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td></td></tr></table> 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） <table><tr><th rowspan="2">体表面積 (m²)</th><th rowspan="2">1 日総投与量 (mg)</th><th colspan="2">朝投与の カプセル数</th><th colspan="2">夕投与の カプセル数</th></tr><tr><th>50mg</th><th>75mg</th><th>50mg</th><th>75mg</th></tr><tr><td>0.30～0.37</td><td>100</td><td>1</td><td></td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>0.38～0.45</td><td>125</td><td></td><td>1</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>0.46～0.54</td><td>150</td><td></td><td>1</td><td></td><td>1</td></tr></table>	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		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	7.1 本剤は体表面積に基づき用量を設定するため、各体表面積に応じた 1 日用量を設定した。なお、補材の用量は 25mg 単位で設定した。 7.2 臨床試験において、本剤を空腹時投与すると重度の胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められたことから設定した。 7.3 本剤の至適投与は 12 時間間隔が望ましく、服用を忘れても指示通り朝・夕の 1 日 2 回の投与を遵守すべきであることから米国及び欧州連合の規定にならない設定した。 7.4 維持量の 150mg/m² 投与時に、嘔吐や下痢を繰り返し体液量が減少するおそ
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																																																																													
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																																																																												

使用上の注意（案）						設定根拠
0.55～0.62	175	2			1	れがあり、脱水又は体重減少を来した場合は、用量を開始用量の 115mg/m ² へ減量することの検討が求められることから設定した。
0.63～0.7	200	2		2		
0.71～0.79	225	1	1	2		
0.8～0.87	250	1	1	1	1	
0.88～0.95	275		2	1	1	
0.96～1	300		2		2	
7.2 胃腸障害の発現を抑えるため、本剤の空腹時での投与は避けること。臨床試験において空腹時投与では重度の胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。[8.2、11.1.1 参照] 7.3 飲み忘れた場合は、次の服用までの時間が 8 時間以上であれば、できるだけ早く食事とともに又は食直後に服用すること。次の服用までの時間が 8 時間未満の場合は、飲み忘れた分は服用せず、次の服用予定時間に 1 回分を服用すること。 7.4 開始用量である 115 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						8.1 本剤の作用メカニズムがファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用であることからファルネシル化産物の蓄積以外の機序で老年症を呈する病態には効果を期待できないと考え設定した。 8.2 投与開始初期に下痢、悪心、嘔吐などの消化器症状が継続して発現する患者が多かったことから、特に投与開始からの 4 ヶ月間は、消化器系の副作用の重症度を注意深く観察する必要があるため設定した。 8.3 本剤が投与された患者の約 30% に副作用として AST 及び ALT の増加がみられたことから設定した。 8.4 本剤の副作用として、リンパ球数、ヘモグロビン及び白血球数の減少がみられたことから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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]	8.5 ラットにおいて、ヒト用量と同程度の薬物曝露量で尿検査に変化と腎毒性腎機能低下がみられたことから設定した。 8.6 サルにおいて、ヒト用量と同程度の薬物曝露量で桿体依存性の低照度視力低下がみられたことから設定した。 8.7 健康人での検討及び本剤の臨床試験において QT 間隔延長がみられたことから設定した。
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	9.1.1 本剤投与により QT 間隔の延長した症例が認められたことから、QT 間隔延長を起こしやすい患者に投与する際には心電図モニターなど患者の状態を十分観察することが必要と考え設定した。 9.2.1 本剤が CYP3A を阻害すること及び腎機能障害患者ではよりコルヒチンの濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがあるため設定した。 9.3.1 本剤が CYP3A を阻害すること及び肝機能障害患者ではよりコルヒチンの濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがあるため設定した。 9.3.2 本剤は主に肝臓で代謝されるため、高い血中濃度が持続するおそれがあり、トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがあるため、注意喚起として設定した。 9.4.1 雌ラットにおいて、ヒト用量の 1.2 倍の薬物曝露量で生殖能力障害が認められたため設定した。 9.4.2 雄ラットにおいて、ヒト用量の 1.5

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 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	倍の薬物曝露量で生殖能力障害及び精巣毒性が認められたことから設定した。 9.4.3 ラット及びサルを用いた反復毒性試験において、精巣毒性が認められたことから設定した。 9.5 器官形成期の妊娠ラットにおいて、ヒト用量とほぼ同じ薬物曝露量で胚・胎児毒性が認められ、器官形成期の妊娠ウサギにではヒトより低い薬物曝露量で骨格奇形及び変異がみられたことから設定した。 9.6 妊娠及び授乳ラットを用いた試験で、本剤は胎盤を通過し、乳汁中に分泌されることが示されているため設定した。 9.7 生後 12 カ月未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

使用上の注意（案）		設定根拠									
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） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>強い CYP3A 阻害剤 イトリコナゾール （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 （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） コビススタット含有製剤 （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]</td><td>本剤の副作用が増強するおそれがある。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>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]</td><td>過度の鎮静や呼吸抑制を起すおそれがある。</td><td>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</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	強い CYP3A 阻害剤 イトリコナゾール （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 （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） コビススタット含有製剤 （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	非臨床試験、臨床試験及びシミュレーション解析等の結果に基づいて設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
強い CYP3A 阻害剤 イトリコナゾール （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 （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） コビススタット含有製剤 （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									

使用上の注意（案）			設定根拠
アトルバスタチンカルシウム水和物含有製剤 （リビトール、アトーゼット、カデュエット） シンバスタチン （リボバス） [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。	能性がある。	
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。		
エブレレノン （セララ） [2.3 参照]	エブ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。		
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （パルタン M） [2.3 参照]	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。		
ブロナンセリン （ロナセン） ルラシドン塩酸塩 （ラツーダ） [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 （カルブロック、レザルタ	アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。		

使用上の注意（案）			設定根拠
ス） [2.3 参照]	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。	
リオシグアト （アデムパス） [2.3 参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。	本薬の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。	
アバルタミド （アーリーダ） カルバマゼピン （テグレートール） [2.3 参照]	本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本薬の代謝が促進される。また、本薬の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。	
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中で、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中で、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	本薬の血中濃度が減少し、作用が減弱する	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用に	

1.8 添付文書（案）

Confidential

ロナファルニブ
アンジェス株式会社

使用上の注意（案）			設定根拠
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]	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。	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 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 パノピノスタット乳酸塩 ボナチニブ塩酸塩 ルキシロチニブリン酸塩 アキシチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物			
マラビロク			

1.8 添付文書（案）

Confidential

ロナファルニブ
アンジェス株式会社

使用上の注意（案）			設定根拠
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 アルブラゾラム 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 エレトリブタン臭化水素酸 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			
ビンカアルカロイド系抗癌 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。	
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ことが考えられる。	
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール	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	

使用上の注意（案）			設定根拠
ジアゼパム ランソプラゾール等 [16.7.2 参照]		阻害される可能性がある。	
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン フェキソフェナジン ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩等 [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 カルベジローレル 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]			ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリ ア症候群及びプロジェロイド・ラミノパ チーの患者を対象とした 07-01-0007 試験 （ProLon1）及び 09-06-0298 試験の ProLon2 の 63 例で認められた副作用の結 果に基づいて設定した。

使用上の注意（案）				設定根拠
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。				

ロナファルニブに関する資料

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報に関する資料

1.9 一般的名称に係る文書

アンジェス株式会社

目次

目次.....	2
略語一覧表.....	3
1. INN.....	4
2. JAN	4

略語一覧表

略語／用語	定義	日本語
INN	International Nonproprietary Names	国際一般名
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	医薬品一般的名称
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. INN

ロナファルニブは、WHO Drug Information, Vol.16, No.3, 2002, Recommended INN: List 48 に以下のとおり掲載された。

Recommended INN : lonafarnib

構造式：別紙 1 のとおり

2. JAN

令和 5 年 6 月 6 日付薬生薬審発 0606 第 3 号「医薬品の一般的名称について」により、以下のとおり通知されている。

登録番号 304-8-B2

JAN：（日本名） ロナファルニブ

（英名） Lonafarnib

ロナファルニブの一般的名称が掲載されたWHO Drug Information, Vol.16, No.3, 2002, Recommended INN: List 48の該当部分を別紙1、令和5年6月6日付「医薬品の一般的名称について」の該当部分を別紙2として添付する。

licofelonum

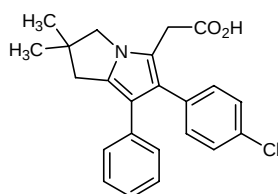
licofelone

[6-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-7-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]acetic acid

licofélone

acide [6-(4-chlorophényl)-2,2-diméthyl-7-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]acétique

licofelona

ácido [6-(*p*-clorofenil)-7-fenil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]acético $C_{23}H_{22}ClNO_2$ **lonafarnibum**

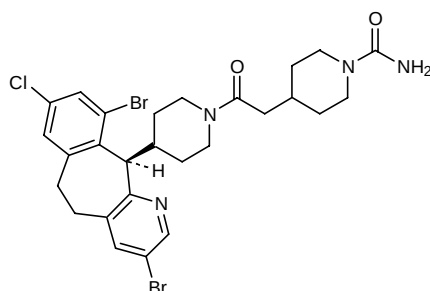
lonafarnib

(+) -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

lonafarnib

(+) -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]pipéridin-1-yl]-2-oxoéthyl]pipéridine-1-carboxamide

lonafarnib

(+) -4-[2-[4-[(11*R*)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-11-il]piperidin-1-il]-2-oxoetil]piperidina-1-carboxamida $C_{27}H_{31}Br_2ClN_4O_2$ 

薬生薬審発 0606 第 3 号
令和 5 年 6 月 6 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

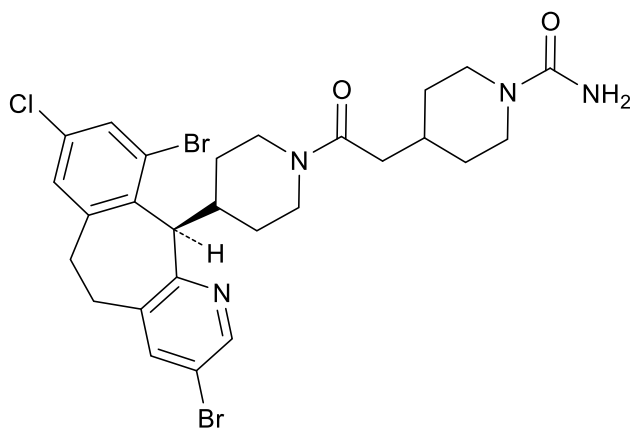
（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 304-8-B2

JAN（日本名）：ロナファルニブ

JAN（英 名）：Lonafarnib



C₂₇H₃₁Br₂ClN₄O₂

4-(2-{4-[(11*R*)-3,10-ジブromo-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン-11-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシアミド

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

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

ロナファルニブに関する資料

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び

添付文書に関する情報に関する資料

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

アンジェス株式会社

目次

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
----------------------------	---

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	4-(2-{4-[(11 <i>R</i>)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5 <i>H</i> -ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2- <i>b</i>]ピリジン-11-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシアミド (別名ロナファルニブ) 及びその製剤		
構造式	別紙のとおり		
効能・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		
用法・用量	通常、ロナファルニブとして開始用量 115 mg/m ² (体表面積) を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与し、4 カ月後に維持用量 150 mg/m ² (体表面積) を 1 日 2 回、朝夕の食事中又は食直後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。		
劇薬等の指定			
市販名及び有効成分・分量	原体：ロナファルニブ 製剤： ゾキンヴィカプセル 50 mg (1 カプセル中にロナファルニブ 50 mg 含有) ゾキンヴィカプセル 75 mg (1 カプセル中にロナファルニブ 75 mg 含有)		
毒性	急性毒性		
	動物種	性別	投与経路
			概略の致死量 (mg/kg)
	マウス	雄	経口
		雌	経口
		雄	腹腔
		雌	腹腔
	ラット	雄	経口
		雌	経口
		雄	腹腔
		雌	腹腔
	亜急性/慢性毒性		
	動物種 投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット 3 箇月 経口	0, 30, 90, 180	無毒性量：< 30 mg/kg/日 180 mg/kg/日 (雌 2 例死亡)：摂餌量の減少、便量減少、消瘦、色素鼻漏、貧血、両側性眼底蒼白化、小葉中心性肝細胞壊死、肝細胞有糸分裂の増加、小葉中心性色素沈着、赤血球の減少、MCH、MCV 及び MCHC の減少、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、血清中リン濃度の低下、精巣及び精巣上体重量の減少、胸腺及び腸間膜リンパ節の萎縮、精巣の萎縮及び軟化 ≥ 90 mg/kg/日：体重減少、摂水量の増加、血小板数減少、ヘマトクリットの減少、ヘモグロビンの減少、

			ALT、ALP 及び GGT の上昇、血清タンパク濃度の低下、トリグリセリド濃度の低下、尿中リン排泄量の低下、尿浸透圧の低下、肝重量の増加、胸腺及び脾臓重量の減少、肝臓の小葉中心性肥大及び空胞化、骨髄の細胞密度低下及び巨核球増加、リンパ器官のリンパ球密度低下、精巣の無精液症、精子形成の変化、精原細胞残屑、精巣上体の精子減少及び精子残屑、副甲状腺の空胞化、腎臓の尿細管の鉍質沈着及び好塩基球増加、脾臓の単細胞壊死 ≥ 30 mg/kg/日：流涎、白血球数減少、尿中カルシウム排泄量の増加、尿量の増加、胸腺、脾臓及び腸間膜リンパ節におけるリンパ球密度低下、肝酵素の誘導／阻害
	ラット 6 箇月 経口	0, 15, 30, 60	無毒性量：15 mg/kg/日 60 mg/kg/日：摂餌量の減少、尿素窒素の増加、血中クロライドの低下、尿量の増加、尿浸透圧の低下、下垂体、子宮及び胸腺重量の減少 ≥ 30 mg/kg/日：体重減少、MCV 及び MCHC の減少、好酸球の減少、血中総タンパク、アルブミン及び A/G 比の低下、グロブリンの上昇、ALP の上昇、血清中無機リンの増加、尿中ナトリウム及びクロライド排泄量の増加、腎臓の髄質間質の鉍質沈着及び壊死、肝臓の肝細胞質空胞化、副甲状腺の主細胞質空胞化、胸腺のリンパ球密度低下及び有糸分裂像の増加 ≥ 15 mg/kg/日：赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの増加、コレステロールの低下、尿中カルシウム排泄量の増加
	サル 3 箇月 経口	0, 15, 30, 60	無毒性量：< 15 mg/kg/日 60 mg/kg/日（雄 2 例瀕死）：摂餌量の減少、体重減少、軟便、下痢、嘔吐、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数及び赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの低下、骨髄抑制、末梢血中の顆粒球、血小板及び赤血球パラメータの低下、総血清タンパク質濃度の低下、血清中無機リン濃度の低下、尿中無機リン排泄量の増加、網膜杆体錐体層の単細胞壊死 ≥ 30 mg/kg/日：腸内容物の軟化又は水様化、骨髄細胞密度低下、胸腺リンパ球密度低下 ≥ 15 mg/kg/日：泥状便、肝酵素の誘導／阻害、コレステロールの低下、肝重量の増加
	サル 1 年間 経口	0, 10, 20, 40	無毒性量：< 10 mg/kg/日 40 mg/kg/日：体重減少、血小板数の減少、副腎重量の増加、前立腺及び精囊の萎縮、副腎の束状帯空胞化減少、杆体錐体層及び外顆粒層の網膜視細胞の単細胞壊死 ≥ 20 mg/kg/日：コレステロールの低下、卵巣重量の

			減少、精細管の萎縮、精巣上体の無精子症、小腸粘膜固有層における組織球の蓄積、 ≥ 10 mg/kg/日：液状便、無形便、摂餌量の減少、リンパ球の減少、肝重量の増加、脾臓、胸腺、精巣、精巣上体及び前立腺重量の減少、甲状腺重量の増加、胸腺のリンパ組織萎縮	
副作用			総数 N=63	
	副作用の種類		発現率	発現例数
	嘔吐		85.7	54
	下痢		77.8	49
	食欲減退		41.3	26
	悪心		38.1	24
	疲労		28.6	18
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		28.6	18
会社	アンジェス株式会社			

別紙

ロナファルニブの構造式

