

**ゾキンヴィカプセル 50mg
ゾキンヴィカプセル 75mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

アンジェス株式会社

ゾキンヴィカプセル 50mg、ゾキンヴィカプセル 75mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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	ロナファルニブ
製造販売業者	アンジェス株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和 7 年 1 月 10 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
胃腸障害	骨髄抑制	長期投与時の安全性
肝機能障害	腎機能障害	
QT 間隔延長	眼障害	
	電解質異常	

1.2. 有効性に関する検討事項
長期投与時の有効性

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：アンジェス株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年1月18日	薬効分類	873999
再審査期間	10年	承認番号	① 30600AMX00019000 ② 30600AMX00020000
国際誕生日	2020年11月20日		
販売名	① ゾキンヴィカプセル 50mg ② ゾキンヴィカプセル 75mg		
有効成分	ロナファルニブ		
含量及び剤形	① 1カプセル中ロナファルニブ 50mg を含有 ② 1カプセル中ロナファルニブ 75mg を含有		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和6年4月8日
変更内容の概要： 1. 特定使用成績調査及び市販直後調査の実施状況を更新。(軽微な変更) 2. 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動から市販直後調査を削除。 3. 特定使用成績調査の実施計画書を提出。(添付資料)
変更理由： 1. 特定使用成績調査を開始し、市販直後調査を終了したため。 2. 市販直後調査を終了したため。 3. 特定使用成績調査の実施計画書を改訂したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
胃腸障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者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とした臨床試験において、本薬が単独投与された症例（ProLon1 及び ProLon2 を合計した計 63 例）では、有害事象として嘔吐 88.9%（56/63 例）、下痢 81.0%（51/63 例）、悪心 46.0%（29/63 例）が発現した。胃腸障害が発現した場合は、患者の体重、カロリー摂取量、水分摂取量を定期的にモニタリングする必要がある。下痢が続くと循環血液量が減少することがあり、臨床試験において下痢又は嘔吐から脱水に至った症例が認められたことから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後の胃腸障害の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】 本剤投与による胃腸障害のリスクについて情報を提供し、本剤投与後に発現する胃腸障害への注意と適切な処置の実施を促すため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者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とした臨床試験において、本薬が単独投与された症例（ProLon1 及び ProLon2 の被験者を合計した計 63 例）では、有害事象としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 34.9%（22/63 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 27.0%（17/63 例）が発現した。また、非臨床試験においても肝機能障害に関する所見が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後の肝機能障害の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動 電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に記

	<p>載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤投与による肝機能障害のリスクについて情報を提供し、本剤投与後の肝機能障害の発現について注意を促すため。</p>
QT 間隔延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 非臨床試験において、本薬による hERG カリウムチャネル電流の阻害作用が認められており、また、Thorough QT/QTc 試験 (EIG-LNF-022 試験) において、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は、本剤の最終投与 30 分後から 48 時間後までのいずれの測定時点においても 90%信頼区間の上限が 10 ms を上回り、本剤の最終投与後 48 時間時点で最大値 (最小二乗平均値 ($\Delta \Delta$QTcF) とその 90%信頼区間 : 18.8 [10.94, 26.70] ms) となった。ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群患者又はプロセシング不全性のプロジェクト・ラミノパチー患者を対象とした臨床試験において、本薬が単独投与された症例 (ProLon1 及び ProLon2 を合計した 63 例) では、本薬投与中に QTcB が 450 ms 以上となった被験者は 11 例、QTcB 又は QTcF がベースラインから 10 ms 以上延長した被験者は 40 例、60 ms 以上延長した被験者は 2 例認められた。また、がん患者を対象とした本薬の臨床試験においても QT 間隔延長が報告されており、ベースライン時に QTc 間隔が正常であった被験者 812 例のうち、約 8% (64/812 例) において、本薬投与中に QTc 間隔の延長が認められた。以上より、本剤投与により QT 間隔延長が発現する可能性が否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後の QT 間隔延長の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】 本剤投与による QT 間隔延長のリスクについて情報を提供し、本剤投与後の QT 間隔延長の発現について注意を促すため。</p>
重要な潜在的リスク	
骨髄抑制	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： ラット及びサルを用いた非臨床試験並びに <i>in vitro</i> 骨髄毒性試験において、骨髄抑制を示唆する所見が認められており、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群患者又はプロセシング不全性のプロジェクト・ラミノパチー患者を対象とした臨床試験において、本薬が単独投与された症例 (ProLon1 の被験者 28 例) では、有害事象としてヘモグロビン減少 53.6% (15/28 例)、好中球数減少 42.9% (12/28 例)、リンパ球減少症 39.9% (11/28 例)、白血球数減少 25.0% (7/28 例)、血小板減少症 7.1% (12/28 例) が認められた。いずれの事象も非重篤であり、重度の事象や減量・中止に至った事象は認められておらず、本剤投与による臨床的に懸念される骨髄抑制に関する事象は認められていないも</p>

	<p>の、非臨床試験及び臨床試験で関連する事象が認められていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 指定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の骨髄抑制の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。 また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 【選択理由】 本剤投与による骨髄抑制の可能性について注意を促すため。</p>
腎機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： ラットを用いた非臨床試験において、ヒトに臨床推奨用量を投与した際の曝露量と同程度の曝露量で、腎毒性に関する所見が認められている。ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者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とした臨床試験において、本薬が単独投与された症例では急性腎不全等の腎機能障害に関連する有害事象は報告されていないが、ベースラインからのクレアチニン値の上昇（1.5倍以上）を示した症例が ProLon1 で 17.9%（5/28 例）、ProLon2 で 5.7%（2/35 例）に認められていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 指定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の腎機能障害の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に記載し注意喚起する。 また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 【選択理由】 本剤投与による腎機能障害の可能性について注意を促すため。</p>
眼障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： サルを用いた非臨床試験において、ヒトに臨床推奨用量を投与した際の曝露量と同程度の曝露量で、網膜電図変化（暗所視の赤色及び青色刺激における波形の振幅低下）が認められ、より高曝露量では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ている。ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者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とした臨床試験において、本薬が単独投与された症例（ProLon1 及び ProLon2 の被験者を合計した計 63 例）では、眼障害関連の有害事象が 22.2%（14/63 例）に認められている。また、がん患者を対象とした本薬の臨床</p>

	<p>試験においては、有害事象として霧視及び視力障害が各 1.6% (6/374 例) に認められている。以上のとおり、非臨床試験及び臨床試験に関連する事象が認められているものの、眼障害の発生は原疾患の影響も否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 指定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の眼障害の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に記載し注意喚起する。 また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 【選択理由】 本剤投与による眼障害の可能性について注意を促すため。</p>
電解質異常	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者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とした臨床試験において、本薬が単独投与された症例 (ProLon1 の被験者 28 例) では、有害事象として高マグネシウム血症 67.9% (19/28 例)、高カリウム血症 42.9% (12/28 例) 及び血中重炭酸塩減少 71.4% (20/28 例) が認められた。電解質異常をきたす特定の原因は不明であり、原疾患の影響も考えられるものの、臨床試験に関連する事象が高頻度で認められていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 指定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の電解質異常の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。 また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 【選択理由】 本剤投与による電解質異常の可能性について注意を促すため。</p>
重要な不足情報	
長期投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群患者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とした臨床試験において、本薬が投与された症例数は限られており、長期投与時の安全性は十分に検討されておらず、製造販売後においても継続して情報を収集する必要があると考えるため、重要な不足情報に設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後の長期投与時の安全性を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 承認時点において特記すべき注意喚起の内容はないため。新たな情報が得られた際にリスク最小化活動の内容を検討する。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤による体重増加、血管機能改善等の早老症状の改善は2つの試験で検討され、一部の患者で改善がみられ、非治療のハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群集団との比較で本剤投与患者での生存時間の延長がみられた。しかしながら長期投与での有効性は十分に検討されていないことから、検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、本剤の長期投与での有効性に関する情報を収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、製造販売後調査で収集する有害事象、文献・学会情報、外国措置情報等の収集・評価に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 胃腸障害、肝機能障害、QT間隔延長、骨髄抑制、腎機能障害、眼障害、電解質異常、長期投与時の安全性</p> <p>【目的】 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本剤の長期投与での安全性及び有効性に関する情報を収集する。本調査では本剤を使用する患者の患者背景の把握とともに、本剤の長期投与での安全性、未知の副作用及び副作用の発現を修飾する因子の検出、並びに本剤の長期投与での有効性（生存期間、身長、体重、脈波伝播速度（PWV）、頸動脈肥厚、骨密度の変化）を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象患者：本剤の販売開始から再審査期間満了の12カ月前までに国内で本剤を投与される全患者 ・登録期間：本剤の販売開始から再審査期間満了の12カ月前まで。 ・観察期間：本剤の投与開始から最長9年間（最短6カ月間）。 ・実施方法：本剤を投与される患者を登録し（中央登録方式）、医療情報の収集について患者の同意を得る。本剤の投与開始時に患者を診察し、その後6カ月毎に患者を診察する。 <p>【実施計画の根拠】 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・ラミノパチーは希少疾患であり、全例調査とした。また、本剤の長期投与での安全性及び有効性を調査するため観察期間は最長9年間とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：安全性及び有効性情報を包括的に評価する。 ・調査終了時：収集した全てのデータを固定した時点で解析を行い最終報告する。 <p>【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に医薬品リスク管理計画（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の有無、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定の要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、製造販売後調査で収集する有害事象、文献・学会情報、外国措置情報等の収集・評価に基づく安全対策の検討				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6 カ月	終了	作成済み (2024 年 12 月 提出)
特定使用成績調査	全例	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	調査終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特定使用成績調査	全例	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	調査終了時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6 カ月	終了