

審議結果報告書

平成 29 年 3 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ノベルジンカプセル25mg、同カプセル50mg、同錠25mg、同錠50mg
[一 般 名] 酢酸亜鉛水和物
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 3 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 5 年 10 カ月とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 2 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ノベルジンカプセル 25mg、同カプセル 50mg、同錠 25mg、同錠 50mg
[一 般 名] 酢酸亜鉛水和物
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 26 日
[剤形・含量] 1 カプセル中に酢酸亜鉛水和物を亜鉛として 25 mg 又は 50 mg 含有するカプセル剤
1 錠中に酢酸亜鉛水和物を亜鉛として 25 mg 又は 50 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の低亜鉛血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- ・ ウィルソン病（肝レンズ核変性症）
- ・ 低亜鉛血症

（下線部追加）

[用法及び用量]

- ・ ウィルソン病（肝レンズ核変性症）

成人には、亜鉛として、通常 1 回 50 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 250 mg（1 回 50 mg を 1 日 5 回投与）とする。

6 歳以上の小児には、亜鉛として、通常 1 回 25 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上 6 歳未満の小児には、亜鉛として、通常 1 回 25 mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、いずれの場合も、食前 1 時間以上又は食後 2 時間以上あけて投与すること。

・低亜鉛血症

通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 25～50 mg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与する。通常、体重 30 kg 未満の小児では、亜鉛として、1 回 25mg を開始用量とし 1 日 1 回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重 30 kg 以上の小児では 1 日 150mg（1 回 50mg を 1 日 3 回）、体重 30 kg 未満の小児では 75 mg（1 回 25mg を 1 日 3 回）とする。

なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 1 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ノベルジンカプセル 25mg、同カプセル 50mg、同錠 25mg、同錠 50mg
- [一 般 名] 酢酸亜鉛水和物
- [申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 4 月 26 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中に酢酸亜鉛水和物を亜鉛として 25 mg 又は 50 mg 含有するカプセル剤
1 錠中に酢酸亜鉛水和物を亜鉛として 25 mg 又は 50 mg 含有する錠剤
- [申請時の効能又は効果] ・ウィルソン病（肝レンズ核変性症）
・低亜鉛血症

(下線部追加)

- [申請時の用法及び用量] ・ウィルソン病（肝レンズ核変性症）
- 成人には、亜鉛として、通常 1 回 50 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 250 mg（1 回 50 mg を 1 日 5 回投与）とする。
- 6 歳以上の小児には、亜鉛として、通常 1 回 25 mg を 1 日 3 回経口投与する。
- 1 歳以上 6 歳未満の小児には、亜鉛として、通常 1 回 25 mg を 1 日 2 回経口投与する。
- なお、いずれの場合も、食前 1 時間以上又は食後 2 時間以上あけて投与すること。
- ・低亜鉛血症
- 亜鉛として、通常 1 回 25 mg を 1 日 2 回経口投与する。30 kg 未満には、亜鉛として、通常 1 回 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。血清亜鉛濃度の程度により適宜増減するが、最大投与量は 1 日 150 mg (1 回 50 mg を 1 日 3 回)、30 kg 未満では 75 mg (1 回 25mg を 1 日 3 回) とする。
- なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	11
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	12

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
二重盲検試験	—	プラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号 NPC-02-4）
本剤	—	ノベルジンカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg、同錠 25 mg 及び同錠 50 mg
用量調節試験	—	用量増減法確認試験（試験番号 NPC-02-5）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下し、生体内の亜鉛が不足した状態である。亜鉛は 300 種類以上の酵素の活性化に必要な成分であり、細胞分裂や核酸代謝などにも重要な役割を果たしている。亜鉛欠乏によってもたらされる病態として、食欲低下、発育障害、皮膚症状、脱毛、性腺機能不全、性腺発育障害、創傷治癒遅延、易感染性、味覚低下、異食症、情緒不安定、運動失調、貧血、汎血球減少、低アルブミン血症、慢性下痢、免疫機能障害、神経感覚障害、認知機能障害など多彩な症状があること、また、亜鉛欠乏を合併する疾患や状態として、C 型肝炎・肝硬変、糖尿病、腎不全・透析などが報告されている（小児科:55(3):341-348, 2014、日本人の食事摂取基準(2015 年版)厚生労働省）。

血清亜鉛濃度が低く、亜鉛不足や欠乏が疑われる場合、あるいは明らかな亜鉛欠乏の症状が見られる場合には、亜鉛の補充が必要とされている（臨床栄養 別冊 JCN セレクト 小児の臨床栄養号 2014;219-223）。しかし、本邦には治療薬として承認されている亜鉛製剤はない。

本剤は酢酸亜鉛水和物を有効成分とする製剤で「ウィルソン病（肝レンズ核変性症）」の効能・効果で、ノベルジンカプセル 25 mg 及び同カプセル 50 mg として 2008 年 1 月に、ノベルジン錠 25 mg 及び同錠 50 mg が 2014 年 9 月にそれぞれ製造販売承認されている。

今般、申請者は、日本人低亜鉛血症患者を対象に、本剤投与の有効性及び安全性を検討する臨床試験等を実施した結果、低亜鉛血症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤による血中亜鉛濃度の上昇作用は初回承認時に審査済みであり¹⁾、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであり¹⁾、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであり¹⁾、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

低亜鉛血症患者を対象とした国内第 III 相試験 2 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験＜NPC-02-4 試

¹⁾ 「ノベルジンカプセル 25 mg 他」審査報告書（平成 19 年 11 月 13 日）

験>、用量増減法確認試験<NPC-02-5 試験>) が評価資料として提出された。

7.1 国内第 III 相試験

7.1.1 プラセボ対照二重盲検比較試験 (CTD 5.3.5.1 : 試験番号 NPC-02-4 <2015 年 1 月~2015 年 11 月>)

成人の低亜鉛血症患者 (表 1) (目標症例数 50 例: 本剤群及びプラセボ群、各群 25 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 9 施設で実施された。

表 1 選択基準

・登録時及び投与開始前 8 週間以内に測定した血清亜鉛濃度 (施設測定値) がいずれの時点でも 70 µg/dL 未満の患者 ・同意取得時に 20 歳以上の患者で、性別及び入院・外来の別は問わない

用法・用量は、本剤 25 mg 又はプラセボを 1 日 2 回食後に 8 週間経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 57 例 (本剤群 31 例及びプラセボ群 26 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、服薬期間が不十分かつ登録前 12 週以前から併用禁止薬を服用していた本剤群 1 例を除く 56 例 (本剤群 30 例及びプラセボ群 26 例) が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 4 例 (本剤群 4 例) であり、中止理由は「原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象」、「被験者が選択基準に該当しないこと、あるいは除外基準に抵触することが判明」、「禁止されている薬剤等が併用」、「その他、治験責任 (分担) 医師が治験の継続を不適当と判断」各 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である「血清亜鉛濃度の投与開始時から投与 8 週後又は中止時の変化量」は表 2 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められた ($p<0.001$ 、有意水準両側 5%、投与開始時値を共変量とした共分散分析)。

表 2 血清亜鉛濃度^{a)}の投与開始時から投与 8 週後又は中止時の変化量 (FAS)

投与群	例数	開始時	投与 8 週後又は中止時	変化量	群間差 ^{b)} と 95%信頼区間%	P 値 ^{b),c)}
本剤群	30	59.3±12.8	83.0±19.2	23.7±16.0	22.4 [15.6, 29.2]	<0.001
プラセボ群	26	60.1±9.9	61.3±12.0	1.2± 6.4		

平均値±標準偏差

a) 単位は µg/dL

b) 投与開始時値を共変量とした共分散分析

c) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 42.3 % (11/26 例) 及び本剤群 38.7 % (12/31 例) に、副作用はプラセボ群 3.8 % (1/26 例) 及び本剤群 12.9 % (4/31 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 3 のとおりであった。

表 3 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名 (基本語)	プラセボ群 (26 例)		本剤群 (31 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	42.3 (11)	3.8 (1)	38.7 (12)	12.9 (4)
悪心	3.8 (1)	0 (0)	9.7 (3)	6.5 (2)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	6.5 (2)	6.5 (2)
鼻咽頭炎	11.5 (3)	0 (0)	3.2 (1)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	7.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.18.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 6.5 % (2/31 例：「直腸癌」及び「心不全」各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 3.2 % (1/31 例：「悪心」) に認められ、治験薬投与との因果関係ありとされたが、軽度であり転帰は回復であった。

7.1.2 用量増減法確認試験 (CTD 5.3.5.2：試験番号 NPC-02-5 <2015 年 1 月～2015 年 11 月>)

小児及び成人の低亜鉛血症患者 (表 4) (目標症例数 40 例：体重 30 kg 以上 30 例、30 kg 未満 10 例) を対象に、本剤投与による目標血清亜鉛濃度 (80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満) 到達までの用量調節方法及び到達後の維持効果を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された。

表 4 選択基準

・登録時及び投与開始前 8 週間以内に測定した血清亜鉛濃度 (施設測定値) がいずれの時点でも 70 µg/dL 未満の患者 ・同意取得時に錠剤が服用可能な患者で、性別及び入院・外来の別は問わない

用法・用量は、体重ごとの開始用量 (25、50 又は 100 mg/日) を 1 日 1～3 回食後に 4 週間経口投与した後、血清亜鉛濃度 (4 週ごとに測定) が目標濃度 (80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満) に到達するまで用量調節することとされた (表 5)。投与期間は 12 週間から最大 24 週間までとされた。

表 5 用法・用量

開始時用量	体重 30 kg 以上の患者	体重 30 kg 未満の患者
	亜鉛として 50 mg/日 (25 mg 錠を 1 回 1 錠 1 日 2 回) 又は 100 mg/日 (25 mg 錠を 1 回 2 錠 1 日 2 回) を医師の判断で選択し、4 週間投与する。	亜鉛として 25 mg/日 (25 mg 錠を 1 回 1 錠 1 日 1 回) を 4 週間投与する。
用量調節期	血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度 (80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満) に到達するまで、以下の基準で用量調節をする。	
	<増量基準> 4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、80 µg/dL 未満の場合	
	体重 30 kg 以上の患者	体重 30 kg 未満の患者
	亜鉛として 50 mg/日ずつ増量する。 なお、1 日最大投与量は亜鉛として 150mg (1 回 50mg を 1 日 3 回) とする。	亜鉛として 25 mg/日ずつ増量する。 なお、1 日最大投与量は亜鉛として 75mg (1 回 25 mg を 1 日 3 回) とする。
	<減量基準>	
	・ 4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、200 µg/dL 以上の場合、亜鉛として 25 mg/日ずつ減量する。なお、亜鉛として 25 mg/日投与でも 4 週間後の血清亜鉛濃度が 200 µg/dL 以上の場合は投与を中止する。 ・ 血清銅濃度が 30 µg/dL 以下の場合は亜鉛として 25 mg/日ずつ減量し、10 µg/dL 未満の場合は投与を中止する。	
維持用量期	血清亜鉛濃度が目標値 (80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満) の範囲内にある場合は、以下の基準で投与を終了する。	
	<投与終了基準>	
	・ 投与量の変更なく血清亜鉛濃度が 80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満に 8 週間維持されている場合 (目標値に達した 4 週後と 8 週後の血清亜鉛濃度が目標値の範囲内)。	

組み入れられた 43 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 5 例であり、中止理由は「用量調節が困難」が 3 例、「原疾患又は合併症の悪化もしくは有害事象」が 2 例であった。

有効性について、目標血清亜鉛濃度 (80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満) 到達後、最終観察時点において目標血清亜鉛濃度を維持できた症例の割合が主要評価項目とされた。主要評価項目の結果は 86% (37/43 例) であった。安全性について、有害事象は 74.4 % (32/43 例) に、副作用は 44.2 % (19/43 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 6 のとおりである。

表 6 2 例以上に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名（基本語）	本剤群（43 例）	
	有害事象	副作用
全体	74.4 (32)	44.2 (19)
リバーゼ増加	14.0 (6)	14.0 (6)
嘔吐	11.6 (5)	7.0 (3)
鼻咽頭炎	11.6 (5)	0 (0)
悪心	9.3 (4)	4.7 (2)
血中铁減少	9.3 (4)	4.7 (2)
血中銅減少	7.0 (3)	7.0 (3)
湿疹	7.0 (3)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4.7 (2)	4.7 (2)
尿中蛋白陽性	4.7 (2)	0 (0)
上気道の炎症	4.7 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.18.1 発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2.3 %（1/43 例：「食道静脈瘤出血」）に認められたが、治験薬投与との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 4.7 %（2/43 例：「悪心・嘔吐」及び「食道静脈瘤出血」各 1 例）に認められ、「悪心・嘔吐」は治験薬投与との因果関係はありとされたが、軽度であり転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

有効性評価指標に血清亜鉛濃度を用いたこと及び本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。

亜鉛欠乏の症状は、食欲低下、発育障害、皮膚症状、脱毛、性腺機能不全、性腺発育障害、創傷治癒遅延、易感染性、味覚低下、異食症、情緒不安定、運動失調、貧血、汎血球減少、低アルブミン血症、慢性下痢、免疫機能障害、神経感覚障害、認知機能障害など多彩なことが報告されている（小児科, 55(3):341-348, 2014）。また、亜鉛投与により血清亜鉛濃度が上昇し、亜鉛欠乏の症状（低身長症、皮膚炎、口内炎、脱毛、味覚障害等）や、慢性肝疾患等の血清亜鉛値が低下している基礎疾患の所見・症状が改善することが報告されている（日本臨床栄養学会雑誌, 38(2):104-148, 2016）。しかし、亜鉛欠乏の症状が多岐にわたること、症状により評価方法や改善までに要する期間が異なることから、亜鉛欠乏による症状の改善を一定の基準で行うことは困難であるため、主たる有効性の評価指標は、全被験者で共通の評価が可能であり、生体内亜鉛の状態評価に有用とされる血清亜鉛濃度とした（Am J Clin Nutr, 89(supp1):2040S-51S, 2009）。また、臨床試験では、食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者として、血清亜鉛濃度が 70 µg/dL 未満の患者を対象に、低亜鉛血症患者への本剤投与により、血清亜鉛濃度が上昇すること、上昇した血清亜鉛濃度が維持されることを評価することとした。

プラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号 NPC-02-4、以下「二重盲検試験」）では、本剤群はプラセボ群に対し血清亜鉛濃度が統計学的に有意に上昇することが示され、本剤の有効性が示された。また、用量増減法確認試験（試験番号 NPC-02-5、以下「用量調節試験」）では本剤の用量を調節することで 86.0 %（37/43 例）の患者で血清亜鉛濃度は目標濃度範囲に維持された。それにより亜鉛欠乏に関連する症状の改善や進行抑制が期待できると考えられる。なお、本剤の臨床試験で副次評価項目とした低亜鉛血症に関連する可能性がある症状を有する被験者は二重盲検試験では、本剤群 33.3 %（10/30 例）及びプラセボ群 34.6 %（9/26 例）、用量調節試験では 65.1 %（28/43 例）であった。味覚障害は症状を有する被験者が少なく（二重盲検試験：本剤群 0 例、プラセボ 1 例、用量調節試験：2 例）いずれも試験中に症状の変

化は認められなかった。円形脱毛症は用量調節試験で3例に認められ、うち2例は本剤の投与により改善が認められた。しかしながら、症状が多岐にわたっていた²⁾ こと、低亜鉛血症以外に症状に影響する可能性がある基礎疾患や合併症等の患者背景も多彩であったこと等から、副次評価項目に設定していたそれぞれの低亜鉛血症に関連する症状に対する本剤の有効性を評価することは困難であった。

機構は、亜鉛欠乏の病態は多様であるため、血清亜鉛濃度を指標として本剤の有効性を評価したことはやむを得ないとする。

機構は、二重盲検試験において、本剤投与による血清亜鉛濃度の上昇が確認されたこと（表2）から本剤の有効性は示されたと考える。また、機構は、用量調節試験において86.0%（37/43例）の被験者が目標血清亜鉛濃度を維持でき、本剤の用量を調整することによって開始用量によらず、8週以降の血清亜鉛濃度は目標範囲で推移する傾向であったことを確認した（図1）。

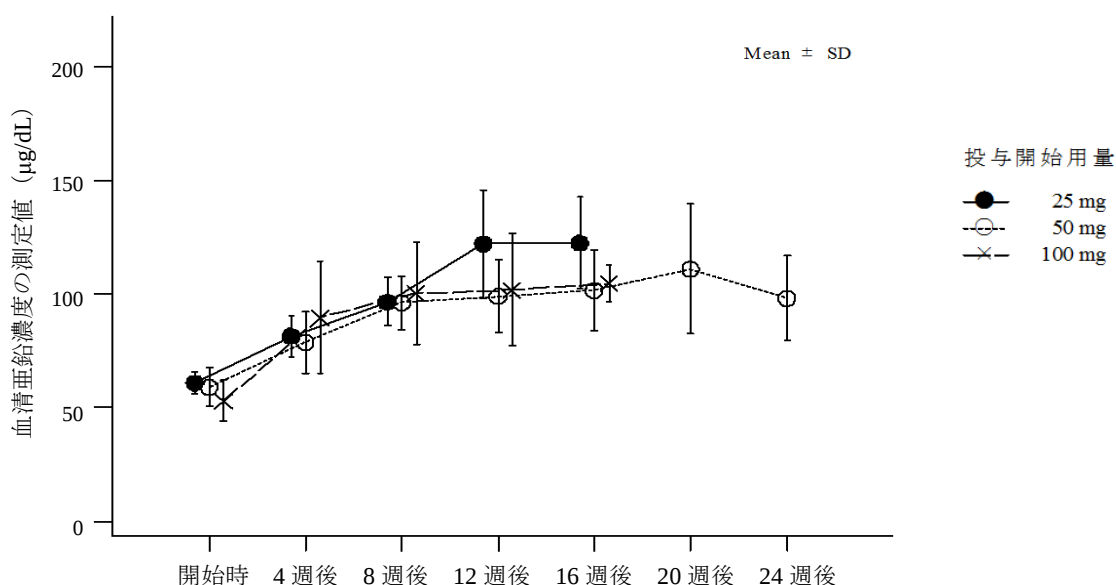


図1 用量調節試験の血清亜鉛濃度の推移（平均値±標準偏差）（FAS）

本剤の有効性を血清亜鉛濃度で評価することの適切性及び本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の7.R.2.1～7.R.2.2の検討及び確認を行った結果、低亜鉛血症に呈する本剤の安全性は示されたと考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 臨床試験における有害事象等について

申請者は、臨床試験で認められた有害事象及び副作用について、以下のように説明している。

二重盲検試験における有害事象はプラセボ群42.3%（11/26例）及び本剤群38.7%（12/31例）に、副作用はプラセボ群3.8%（1/26例）及び本剤群12.9%（4/31例）に認められ、本剤群の副作用はプラセ

²⁾ 総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比、血中アンモニア高値、肝繊維化、倦怠感、酸化ストレス、味覚障害、円形脱毛症、関節痛、口内炎、低身長症、皮脂欠乏症、皮膚掻痒症

ボ群に比べ「悪心」、「そう痒症」の発現割合が高い傾向であったが（表 3）、いずれも軽度であった。用量調節試験における有害事象は 74.4 % (32/43 例) に、副作用は 44.2 % (19/43 例) に認められた。なお、二重盲検試験及び用量調節試験の重症度別の有害事象及び副作用の発現割合は表 7 のとおりであった。

表 7 重症度別の有害事象及び副作用

重症度	二重盲検試験				用量調節試験	
	プラセボ群 (26 例)		本剤群 (31 例)		本剤群 (43 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
軽度	38.5 (10)	0 (0)	29.0 (9)	12.9 (4)	69.8 (30)	41.9 (18)
中等度	11.5 (3)	3.8 (1)	9.7 (3)	0 (0)	11.6 (5)	4.7 (2)
重度	0 (0)	0 (0)	6.5 (2)	0 (0)	2.3 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

用量調節試験（投与期間は最大 24 週間まで）の時期別の有害事象及び副作用の発現割合は表 8 のとおりであり、8 週までは二重盲検試験と大きな違いはなく、また 16 週までは投与期間が長くなることで有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。16～20 週は有害事象及び副作用の発現割合は 100 % 及び 75.0 % であったが、解析対象例数が少ないことから発現割合の評価には限界があり、また、いずれの有害事象も軽度であった（有害事象：「アレルギー性結膜炎」1 例、副作用：「血中銅減少」2 例、「血中アルカリホスファターゼ増加」1 例）。用量調節試験において投与量増加による副作用の発現割合の増加は認められなかった（表 9）。なお、本剤 150 mg/日投与例では有害事象の発現割合が 80 %（4/5 例：「血中銅減少」2 例、「硝子体浮遊物・倦怠感・食欲減退」、「クレアチンホスホキナーゼ増加」各 1 例）であったが、いずれも軽度で治験薬の投与は継続された。

表 8 時期別の有害事象及び副作用（用量調節試験）

投与期間	解析対象例数 ^{a)}	有害事象	副作用
試験開始～4 週	43	34.9 (15)	14.0 (6)
4～8 週	43	41.9 (18)	18.6 (8)
8～12 週	42	35.7 (15)	16.7 (7)
12～16 週	21	23.8 (5)	0 (0)
16～20 週	4	100.0 (4)	75.0 (3)
20～24 週	3	33.3 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 該当時期まで投与した症例

表 9 用量別の有害事象及び副作用（用量調節試験）

本剤の用量	投与例数 ^{a)}	有害事象	副作用
25 mg/日	7	57.1 (4)	42.9 (3)
50 mg/日	28	46.4 (13)	25.0 (7)
100 mg/日	28	60.7 (17)	28.6 (8)
150 mg/日	5	80.0 (4)	40.0 (2)

発現割合% (発現例数)

a) 1 度でも該当投与量を投与した症例

機構は、二重盲検試験の有害事象の発現状況において、プラセボ群と比較して本剤群に特段問題となる差異は認められないと考える。また、申請者の説明を踏まえると、用量調節試験において用量又は投与期間と有害事象に臨床問題となる傾向は認められず、検討された用量（最大 150 mg/日）における安全性に大きな問題はないと考える。

7.R.2.2 血中銅減少について

申請者は、低亜鉛血症患者対象の臨床試験で認められた血中銅減少について、以下のように説明している。

「血中銅減少」については、海外において高用量の亜鉛の長期投与により血清銅濃度が低下し、銅欠乏症まで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うとの報告があるため（Int J Environ Res Public Health, 7:1342-65, 2010）、添付文書で血中銅減少を注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

血清銅減少については、低亜鉛血症患者を対象とした本剤の臨床試験で認められており、また、他の亜鉛を含有する製剤において銅欠乏症に伴う貧血や白血球減少が報告されていること（平成 28 年 11 月 22 日薬生安発 1122 第 2 号「ポラプレジンクの「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）」）等から、銅欠乏症に伴う貧血や白血球減少を添付文書で注意喚起する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

本剤の投与対象は、血清亜鉛濃度が低下し、生体内の亜鉛が不足した状態である低亜鉛血症患者である。肝硬変診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版（p149, 南江堂, 2015）及び褥瘡予防・管理ガイドライン第 4 版（褥瘡会誌, 17(4):527-528, 2015）では、亜鉛の補充療法を推奨しているものの、本邦において低亜鉛血症に対する治療薬として承認されている亜鉛製剤はない。現状では、院内製剤（硫酸亜鉛）や亜鉛含有胃潰瘍治療剤であるポラプレジンク（亜鉛としての 1 日最大投与量は 33.8 mg）が亜鉛補充を期待して使用されている。なお、亜鉛の補充のための代替医療として利用される栄養機能食品による 1 日の亜鉛摂取量上限は 15 mg であり（平成 17 年 7 月 1 日食安新発第 0701002 号「日本人の食事摂取基準（2005 年版）」の策定に伴う「保健機能食品制度の創設等に伴う取扱い及び改正等について」等の改正について）、栄養食事療法で摂取できる亜鉛量には限界がある。

以上を鑑み、亜鉛製剤である本剤を、低亜鉛血症を適応とした医療用医薬品として医療現場に提供することは、意義があると考ええる。

機構は、申請者の説明に特段問題はないと考える。

7.R.4 効能又は効果について

申請者は以下のように説明している。

二重盲検試験及び用量調節試験の対象は、血清亜鉛濃度が 70 µg/dL 未満の低亜鉛血症の患者とした。また、臨床試験実施に際して、文献等から、投与後の目標とする血清亜鉛濃度の基準下限値を 80 µg/dL、と設定した。二重盲検試験において有効性が確認され、用量調節試験では血清亜鉛濃度の測定を行い、用量を調節しながら投与することで、目標血清亜鉛濃度が維持できることが示された。また、いずれの試験においても本剤投与に起因する重篤な有害事象は認められず、安全性に大きな問題はなかった。以上より、本剤の低亜鉛血症患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、効能又は効果を「低亜鉛血症」とした。

機構は、効能又は効果を「低亜鉛血症」とすることは差し支えないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。また、機構は、臨床試験における投与対象等を踏まえ、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に注意喚起が必要と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、以下のように説明している。

成人を対象とした二重盲検試験において、1回 25 mg を 1 日 2 回投与した本剤群はプラセボ群に比し血清亜鉛濃度の変化量が有意に大きかった ($p<0.001$)。用量調節試験では成人及び体重 30 kg 以上の小児では、1回 25 mg 1 日 2 回 (50 mg/日) を本剤の開始用量として設定した。また、低亜鉛血症を呈する疾患の重症度により本剤の開始時用量は異なることが想定されるため、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている 1 日用量を参考に、本剤の開始時用量は医師の判断で 50 mg 1 日 2 回 (100 mg/日) も選択可能とした。用量調節試験では、目標血清亜鉛濃度に到達するまで、成人及び体重 30 kg 以上の小児では 4 週ごとに 50 mg/日ずつ本剤を増量することとした (表 5)。本剤の最大投与量は、本剤のカプセル剤を用いた高アンモニア血症を呈する日本人肝硬変患者対象のプラセボ対照二重盲検試験による臨床研究 (Nutrition, 30:1409-14, 2014) において安全性に問題はなかったことや、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている最大投与量も参考に、150 mg/日とした。

用量調節試験における本剤の投与量推移を図 2 に示す。

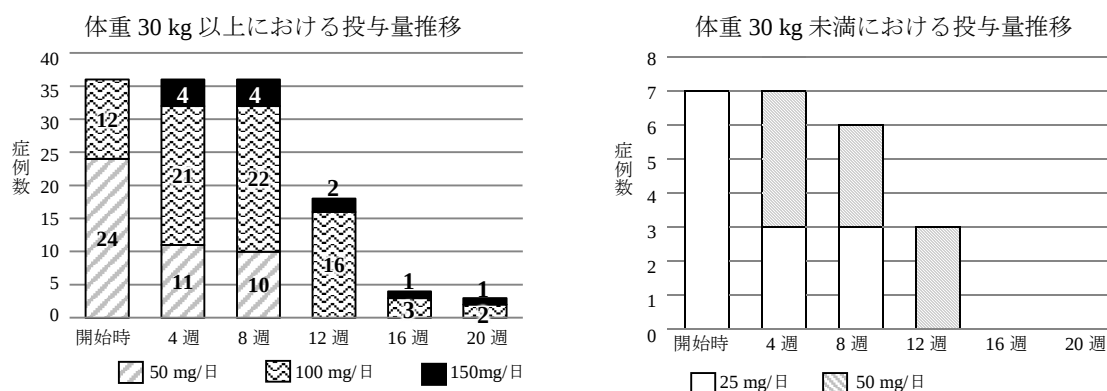


図 2 用量調節試験における本剤の投与量推移

成人と体重 30 kg 以上の小児では、本剤 50～150 mg/日の用量範囲で、目標血清亜鉛濃度を維持できることが確認された (表 5 及び図 1)。本剤の最大投与量については、150 mg/日まで増量した例が 5 例あり、安全性に大きな問題はなかった。なお、25 mg/日ずつ減量する基準を設定したが、該当する症例はなかった。

一方、体重 30 kg 未満の小児については、英国における亜鉛製剤の添付文書 (体重 10 kg～30 kg 未満で 22.5～67.5 mg/日)、ネルソン小児科学及び小児用量ハンドブックの記載 (0.5～1 mg/kg/日) を参考に、用量調節試験の本剤開始用量を 25 mg/日と設定した。目標血清亜鉛濃度に到達するまで、4 週ごとに 25 mg/日ずつ増量することとした。また、本剤の最大投与量は、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている最大投与量を参考に、成人最大投与量の 1/2 である 75 mg と設定した。その結果、25～50 mg/日の用量範囲で血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度に達し、維持された (図 1 及び図 2)。用量調節試験において体重 30 kg 未満の小児について 1 日 75 mg を投与した実績はなかった。しかし、30 kg 未満の小児で、体重換算すると 30 kg の小児に 1 日 75 mg を投与した場合に相当する 2.5 mg/kg を上回る投与が必要な症例を 1 例認め、安全性には問題がなかったこと等を踏まえ、最大投与量は 1 日 75 mg とすることが妥当と考える。

服薬タイミングについては、英国における亜鉛製剤の添付文書で食後に服用するように記載されており、消化器症状を避けるため、今回実施した2つの臨床試験では、食後投与とした。

機構は、本剤の用法及び用量に関する申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、用量調節試験において、初めて血清亜鉛濃度 80 µg/dL 以上となった1日投与量及び目標血清亜鉛濃度を8週間維持できた1日投与量は、いずれも 100 mg/日が最多であったこと(表 10)、100 mg/日で開始した場合の安全性は 50 mg/日で開始した場合と同様であったことから、臨床試験での設定と同様、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている1日用量を参考に、疾患の重症度等により 50 mg1 日 2 回 (100 mg/日) の開始時用量も選択可能とすることは差し支えないと考える。

表 10 初めて血清亜鉛濃度 80 µg/dL 以上となった1日投与量及び目標血清亜鉛濃度を8週間維持できた1日投与量の割合 (用量調節試験)

対象例 (43 例) 1 日投与量	初めて血清亜鉛濃度が 80 µg/dL 以上となった1日投与量		目標血清亜鉛濃度 ^{a)} を8週間維持できた1日投与量	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
25 mg/日	3	7.0	3	7.0
50 mg/日	14	32.6	10	23.3
75 mg/日	0	0.0	0	0.0
100 mg/日	21	48.8	22	51.2
125 mg/日	0	0.0	0	0.0
150 mg/日	2	4.7	2	4.7

a) 80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満

本剤の用法及び用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 11 に示した使用成績調査(案)を提示している。

表 11 使用成績調査計画書骨子(案)

目 的	初めて本剤を投与する低亜鉛血症の使用実態下における安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与する低亜鉛血症患者
目標症例数	800 例 (登録症例数、小児 40 例以上を含む)
調査期間	3 年間 (登録期間: 2 年間)
観察期間	投与開始から 24 週間
主な調査項目	患者を特定する情報、患者背景、低亜鉛血症の診断、低亜鉛血症に関連する疾患・症状、本剤投与 (剤形、投与期間、1 日投与量もしくは 1 回投与量と回数)、血清亜鉛濃度、妊婦・産婦・授乳婦の情報、血清銅濃度、血中酵素 (リパーゼ、アミラーゼ)、消化器症状、有害事象に関する臨床検査値、併用薬、24 週以内の最終投与日、有効性、有害事象

機構は、使用実態下においては長期投与される場合も想定されること及び銅欠乏症に伴う貧血、汎血球減少等、他の亜鉛製剤で長期使用による副作用が報告されていること等から、24 週を超えて長期投与された場合の安全性及び有効性についても情報収集する必要があると考える。製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1、CTD 5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（臨床検査等の一部未実施）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の低亜鉛血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は低亜鉛血症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 16 日

申請品目

〔販 売 名〕 ノベルジンカプセル 25mg、同カプセル 50 mg、同錠 25mg、同錠 50 mg
〔一 般 名〕 酢酸亜鉛水和物
〔申 請 者〕 ノーベルファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 4 月 26 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法及び用量について」に示した機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本剤の【効能又は効果】を申請者案のとおり以下のように設定することを了承した。また、機構は、＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞、【用法及び用量】及び＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求め、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

低亜鉛血症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。

【用法及び用量】

通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 25～50 mg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与する。通常、体重 30 kg 未満の小児では、亜鉛として、1 回 25mg を開始用量とし 1 日 1 回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重 30 kg 以上の小児では 1 日 150mg（1 回 50mg を 1 日 3 回）、体重 30 kg 未満の小児では 75 mg（1 回 25mg を 1 日 3 回）とする。

なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

・低亜鉛血症の場合

本剤投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度の確認を行うこと。なお、血清亜鉛濃度を測定するための採血は本剤を服薬する前に行うことが望ましい。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は支持された。

機構は、審査報告（1）及び専門協議を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 14 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性に関する検討事項

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
・銅欠乏症 ・肺炎	該当なし	・小児等への投与（ウィルソン病） ・妊婦、産婦、授乳婦等への投与（ウィルソン病） ・発症前型患者への投与（ウィルソン病）
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での低亜鉛血症に対する有効性 ・使用実態下でのウィルソン病に対する有効性		

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（低亜鉛血症） ・特定使用成績調査（低亜鉛血症） ・特定使用成績調査（ウィルソン病） ^{a)}	・市販直後調査（低亜鉛血症）による情報提供

a) 全例調査（実施中）

表 14 特定使用成績調査計画書骨子（案）

目 的	初めて本剤を投与する低亜鉛血症の使用実態下における安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与する低亜鉛血症患者
目標症例数	800 例（登録症例数、小児 80 例以上を含む）
調査期間	3.5 年間（登録期間：2.5 年間）
観察期間	投与開始から 52 週間
主な調査項目	患者を特定する情報、患者背景、低亜鉛血症に関連する症状・疾患、本剤投与（剤形、投与期間、1 日投与量もしくは 1 回投与量と回数）、血清亜鉛濃度、血清銅濃度、血中アミノ酸、妊婦・産婦・授乳婦の情報、重点調査項目（銅欠乏症、肺炎）、有害事象に関する臨床検査値、併用薬、52 週以内の最終終了日、有効性、有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本申請は希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能又は効果等の追加に係るものであることから、追加される効能又は効果等に対する再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

- ・ ウィルソン病（肝レンズ核変性症）
- ・ 低亜鉛血症

（下線部追加）

[用法及び用量]

- ・ ウィルソン病（肝レンズ核変性症）

成人には、亜鉛として、通常 1 回 50 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 250 mg（1 回 50 mg を 1 日 5 回投与）とする。

6 歳以上の小児には、亜鉛として、通常 1 回 25 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上 6 歳未満の小児には、亜鉛として、通常 1 回 25 mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、いずれの場合も、食前 1 時間以上又は食後 2 時間以上あけて投与すること。

- ・ 低亜鉛血症

通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 25～50 mg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与する。通常、体重 30 kg 未満の小児では、亜鉛として、1 回 25mg を開始用量とし 1 日 1 回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重 30 kg 以上の小児では 1 日 150mg（1 回 50mg を 1 日 3 回）、体重 30 kg 未満の小児では 75 mg（1 回 25mg を 1 日 3 回）とする。

なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上