ノベルジン錠 25 mg 及び同 50 mg

ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.2 緒言 3

2.2 緒言

低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下し、生体内で亜鉛が欠乏した状態である。

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[1),2)]、また、亜鉛欠乏を合併する疾患として、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[1)]。

亜鉛欠乏時の治療として、外国においては、著名な教科書に亜鉛製剤が記載され[3)-6)]、販売されており[7)-10)]、国内においても、「肝硬変診療ガイドライン」[11)]及び「褥瘡予防・管理ガイドライン」[12)]において、亜鉛の補充療法が推奨されている。

本剤はノベルジンカプセル及びノベルジン錠として「ウィルソン病（肝レンズ核変性症）」の効能・効果で製造販売承認されているが、有効成分は酢酸亜鉛水和物であり、ノベルジンカプセル開発時のウィルソン病を対象とした臨床試験で血清亜鉛濃度の上昇がみられ[13)]、さらに亜鉛の補充療法として実施された肝硬変患者対象のプラセボ対照二重盲検試験（臨床研究）においても本剤はプラセボに比べ有意な血清亜鉛濃度の上昇と血中アンモニア濃度の有意な減少が認められている[14)]。

しかし、国内では亜鉛の補充療法を目的に承認されている亜鉛製剤はなく、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が適応外使用されているのが現状であり、医療機関より酢酸亜鉛製剤であるノベルジンを亜鉛の補充療法として用いることはできないか、という問合せが申請者に多数寄せられていた。

申請者は、血清亜鉛濃度検査が多種の疾患において亜鉛補充療法を考慮すべき病態の存在を診断するために保険適用になっており、亜鉛欠乏状態である低亜鉛血症が疾患として認識されているが、低亜鉛血症を適応として承認されている治療薬がない、という現状を鑑み、本剤を低亜鉛血症患者の治療剤として医療現場に提供することは、意義があるものと判断した。この判断に基づき低亜鉛血症患者を対象とする本剤の臨床試験を開始した。

今回の承認申請において、薬効薬理に関するデータパッケージの構成については、初回承認時提出分のデータに加えて、新たに文献検索等を行い、申請効能について考察をすることとし、文献検索にて得られた公表論文を参考資料として加えた。

臨床試験は、低亜鉛血症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を適切に評価するためのプラセボ対照二重盲検比較試験並びに目標血清亜鉛濃度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ための用量増減法確認試験の二つを実施し、これらの成績を評価資料とした。さらに文献検索で得られた公表論文を加え CTD を構成した。

参考文献

1) 児玉浩子, 他. 亜鉛欠乏症－乳幼児から成人までー. 小児科 2014;55(3):341-8
2) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2015 年版) 2015;96-299, 323-325, 336
3) Harrison’s Principles of Internal Medicine. 19th Edition. 2015;96e-9-10, McGraw-Hill, NY, USA
4) Johnson LE. Zinc. Merck Manual Professional Version. March 2015e;On Line (http://www.merckmanuals.com/professionale)
5) Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Edition. 2016;3238-9, Elsevier, Philadelphia, USA
6) Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 22th Edition. 2015;2212-2216, American Pharmacists Association, Lexicpomp, Ohio, USA
7) 「Solvazinc® Effervescent Tablets」Package Insert, 31 March 2015 revision, Galen Limited
8) 「Zink-ratiopharm® 25 mg Brausetabletten」Fachinformation, Stand der Information, Februar 2014, ratiopharm GmbH.
9) 「Effizinc®15mg, gélule」Mis à jour le 3 février 2016, Laboratories Expanscience
10) 「Zinc-220® CAPSULS」Package Insert, March 2011 revision, Alto Pharmaceuticals, Inc.
11) 井廻道夫, 他. 4. 肝硬変合併症の診断・治療 ④肝性脳症 Clinical Question 4-42. 肝硬変診療ガイドライン 2015;149, 南江堂、東京
12) 門野岳史, 他. 褥瘡予防・管理ガイドライン(第 4 版). 褥瘡会誌 2015;17(4):527-8
13) Shimizu N, et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism 2010;156:350-7
14) Katayama K, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: A preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. Nutrition 2014;30:1409-14