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）

2.4　非臨床試験の概括評価

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2 副次的薬理試験 5
2.4.2.3 安全性薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.5 総括及び結論 5

略語・略号一覧

略語・略号	内容
CCl_4	四塩化炭素

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

NPC-02 は、酢酸亜鉛水和物を含有する経口剤である。2008 年 1 月にウィルソン病の効能・効果で承認され、「ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg」として販売されている。さらに服薬しやすい製剤の開発要望に基づいて、錠剤を開発し臨床試験を実施し、「ノベルジン錠 25 mg及び同 50 mg」として 2014 年 9 月に承認を取得し販売されている。

今回 NPC-02 の新効能として承認申請する「低亜鉛血症」に係わる薬理試験の中で、効力を裏付ける試験の目的としては、本薬を動物に投与することで、血中の亜鉛濃度が確実に増加することを確認することである。

効力を裏付ける試験において、動物に亜鉛を投与して血中亜鉛濃度が増加する試験成績については、ノベルジンカプセルの初回承認申請時（効能・効果：ウィルソン病）に、本薬を含む各種亜鉛塩を動物に反復投与した試験結果として、血中亜鉛濃度が一定濃度上昇し維持されることを確認した試験成績は提出済みである。今回の効能追加としての低亜鉛血症に関する試験成績に関しては、血中亜鉛濃度低下動物モデルを用い、本薬を含む各種亜鉛化合物又は亜鉛を投与したときにも血中の亜鉛濃度が増加することを示した文献情報を収集し、CTD 様式に編集した。亜鉛化合物としては、酢酸亜鉛及び硫酸亜鉛が使用されていた。なお、文献検索では、検索期間を～2015 年 12 月までとし、データーベースとして PubMed を用い以下の検索式により文献検索を実施した。

検索式:1) [redacted]

2) [redacted]

文献検索により収集した論文のうち、血中亜鉛濃度低下動物を用いて亜鉛化合物を投与したときの血中亜鉛濃度を測定していた文献は[redacted]報のみであった。従って、これらの文献を用いて薬理試験における効力を裏付ける試験として CTD 様式に編集し参考資料とした。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験、薬物動態試験及び毒性試験の成績については、初回承認申請時（ウィルソン病）に提出済みであることから追加資料はない。

また、本申請における ICH M7 ガイドラインの適用に関する CTD への反映については以下の理由により[redacted]とした。

(1) [redacted]

(2) [redacted]

(3) [redacted]と考えられる。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

種々の血中亜鉛濃度低下動物モデルでの血中亜鉛濃度に対する酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を投与したときの影響

＜添付資料 4.2.1.1-1～4 参＞

四種類の血中亜鉛濃度低下動物モデル、すなわち卵巣摘出ラット、四塩化炭素（CCl_4）誘発性肝硬変ラット、アルドステロン/Na 誘発性アルドステロン血症ラット及び低亜鉛食投与の離乳後幼若ラットを用いて、酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛をラットに経口又は腹腔内投与したときの血中亜鉛濃度に対する影響を検討した。上記、四種類の血中亜鉛濃度低下動物モデルにおいてみられた血中亜鉛濃度低下は酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を投与することにより改善した。

以上の結果から、酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛は血中亜鉛濃度低下の治療に対して有効であることが示唆された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.4.3 薬物動態試験

該当資料なし。

2.4.4 毒性試験

該当資料なし。

2.4.5 総括及び結論

四種類の血中亜鉛濃度低下動物モデル、すなわち卵巣摘出ラット、CCl_4誘発性肝硬変ラット、アルドステロン/Na 誘発性アルドステロン血症ラット及び低亜鉛食投与の離乳後幼若ラットでは血中亜鉛濃度は低下していたが、これらのラットに酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を経口又は腹腔内投与したとき、血中の亜鉛濃度は増加し、これらの動物モデルにおける低亜鉛血症は改善することが示された。

以上の結果から低亜鉛血症の治療において、血中亜鉛濃度の改善には酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛などの亜鉛化合物の投与は有効であると推察される。