

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）

2.5 臨床に関する概括評価

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧	4
2.5 臨床に関する概括評価	5
2.5.1 製品開発の根拠	5
2.5.1.1 薬理学的分類の特定	5
2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面	5
2.5.1.2.1 病態生理	5
2.5.1.2.2 診断	6
2.5.1.2.3 栄養学的な対処	7
2.5.1.2.4 治療	7
2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景	10
2.5.1.4 臨床開発計画	10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	17
2.5.4 有効性の概括評価	18
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験	18
2.5.4.2 試験方法	18
2.5.4.2.1 試験デザイン	18
2.5.4.2.2 有効性の評価項目	18
2.5.4.2.3 用法・用量	19
2.5.4.2.4 対象患者の選択	19
2.5.4.2.5 試験対象集団	20
2.5.4.2.6 個々の試験結果の要約	21
2.5.4.2.7 全試験の結果の比較検討	22
2.5.4.2.8 効果の持続、耐薬性	24
2.5.4.3 有効性のまとめ	25
2.5.4.4 効能・効果、用法・用量について	26
2.5.4.4.1 効能・効果	26
2.5.4.4.2 用法・用量	26
2.5.5 安全性の概括評価	28
2.5.5.1 安全性評価に用いた資料	28
2.5.5.2 試験方法	28
2.5.5.2.1 試験デザイン	28
2.5.5.2.2 安全性の評価項目	28
2.5.5.2.3 用法・用量	28
2.5.5.2.4 試験対象集団	28
2.5.5.2.5 全般的な曝露状況	28
2.5.5.2.6 個々の試験結果の要約	29
2.5.5.2.7 全試験での有害事象及び副作用	31
2.5.5.2.8 全試験結果の類似性及び相違点及び安全性の評価結果に及ぼす影響	34
2.5.5.3 ノベルジン安全性定期報告における安全性の概括評価	34
2.5.5.4 有害事象の予防、軽減、管理方法	35

2.5.5.5 過量投与に対する反応	35
2.5.5.6 安全性のまとめ	36
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	37
2.5.6.1 ベネフィット	37
2.5.6.2 リスク及びリスクマネジメント	38
2.5.6.3 本剤の臨床的位置づけ	39
2.5.7 参考文献一覧	40

略語・略号一覧

略語・略号	内容
Al-P	Alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ALT	Alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AST	Aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BUN	Blood urea nitrogen (血中尿素窒素)
Cl	Chlorine (塩素)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語規準)
Cu	Copper (銅)
FAS	full analysis set (最大の解析対象集団)
Fe	Ferrum (鉄)
γ-GTP	Gamma glutamyl transpeptidase (γ-グルタミルトランスペプチダーゼ)
Hb	Hemoglobin (ヘモグロビン)
Ht	Hematocrit (ヘマトクリット)
HDL	High density lipoprotein (高密度リポ蛋白質K)
K	Potassium (カリウム)
Na	Sodium (ナトリウム)
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration (平均赤血球血色素濃度)
MCV	Mean corpuscular volume (平均赤血球容積)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (ICH 国際医薬用語集)
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
Plt	Blood platelet count (血小板数)
PPS	per protocol set (治験実施計画書適合解析対象集団)
PT	Preferred Terms (MedDRA における基本語)
RBC	Red blood cell (赤血球)
SOC	System Organ Class (MedDRA における器官別大分類)
SP	Safety Population (安全性解析対象集団)
WBC	White blood cell (白血球)
Zn	Zinc (銅)

本項において評価資料及び参考資料とした4試験の試験名を以下のように表記する。

評価資料

- ・ プラセボ対照二重盲検比較試験：NPC-02-4 試験
- ・ 用量増減法確認試験 NPC-02-5 試験

参考資料

- ・ 高アンモニア血症を呈する肝硬変患者における亜鉛の有効性：初期検討の無作為化プラセボ対照二重盲検試験：Katayama2014 試験
- ・ 軽度ないし中等度の亜鉛欠乏を呈する低身長小児の線形成長速度に対する亜鉛補充投与の有効性：Nakamura1993 試験

2.5 臨床に関する概括評価

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。

亜鉛欠乏はまれではないとされ¹⁾、その理由として、亜鉛は様々な病態や状態によって種々の役割を演じ、それに応じて消費されやすいため、容易に欠乏状態に陥ると考えられている²⁾。

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),3)}、また、亜鉛欠乏を合併する疾患として糖尿病、C型肝炎・肝硬変、腎不全・透析などが報告されている¹⁾。

外国においては、著名な教科書に亜鉛欠乏時の治療として亜鉛製剤が記載され⁴⁾⁻⁷⁾、販売されている⁸⁾⁻¹¹⁾。一方、国内においては、「肝硬変診療ガイドライン」¹²⁾及び「褥瘡予防・管理ガイドライン」¹³⁾において、亜鉛の補充療法が推奨されているものの、この治療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（亜鉛としての1日最大摂取量は33.8 mg）が適応外使用されているのが現状である。

以上の状況を鑑み、血清亜鉛濃度が低い低亜鉛血症患者の治療剤として本剤を医療現場に提供することは、適正使用の観点からも意義があるものと判断し開発を決定した。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

本剤は経口の酢酸亜鉛水和物製剤である。水によく溶け、水溶液中では酢酸イオン及び亜鉛イオンとして存在することから、亜鉛として効果を発揮する。経口摂取された亜鉛は、主に小腸上皮細胞に多数分布している亜鉛トランスポーターによって吸収される¹⁴⁾。未吸収の亜鉛と、腸管粘膜の脱落、膵液の分泌などを伴う体内亜鉛（既に体内に蓄積された亜鉛）は糞便を介して排泄されるが、亜鉛の尿中排泄量は少なく、摂取量にかかわらずほぼ一定である³⁾。細胞レベルでは亜鉛トランスポーターがメタロチオネインと協調して、細胞内の亜鉛濃度を厳密に制御している¹⁴⁾。

2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.2.1 病態生理

本剤が治療の目標とするのは低亜鉛血症である。

亜鉛は生体内においては必須微量元素として主に骨格筋、骨、皮膚、肝臓、脳、腎臓などに分布し³⁾、高濃度で存在する臓器は前立腺、骨、骨格筋、腎臓、卵巣、精巣、味蕾などである¹⁾。

亜鉛が含まれる酵素は、生体内に 300 種類以上あり、亜鉛欠乏で活性が低下する。さらに DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、zinc protein 等も亜鉛を必要とすることから、亜鉛欠乏時には蛋白合成全般が阻害される。従って、蛋白代謝能が高い臓器・細胞では亜鉛欠乏の障害が起りやすい。また、臓器・細胞により亜鉛濃度が異なるが、一般に亜鉛酵素が強く働いている細胞は亜鉛濃度が高く、亜鉛欠乏で症状・障害が発症しやすい¹⁾。

亜鉛欠乏によって、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を呈することが報告されている^{1),3)}。また、亜鉛欠乏を合併する疾患として糖尿病、C 型肝炎・肝硬変、腎不全・透析などが報告されている¹⁾。

2.5.1.2.2 診断

本剤の投与対象は、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低亜鉛血症患者である。

従って、血清亜鉛濃度の基準値の設定が重要である。そこで、国内外の成書、文献及び国内検査機関における基準値を精査したが、表 2.5.1-1 に示す如く記載は様々であった。

2008 年 11 月 17 日に日本微量元素学会から社団法人日本衛生検査所協会長宛に「健常者血清亜鉛濃度の下限値の設定について」の提案がなされている¹⁵⁾。それによると、正常範囲は 80～130 $\mu\text{g/dL}$ が適切であると考えられ、下限値を 80 $\mu\text{g/dL}$ に統一して設定すべきとしている。また、臨床検査の診断指標とされている「今日の診断指針 7 版 2015 年発行」においても、それに沿った記載となっている¹⁶⁾。

以上より、申請者は血清亜鉛濃度の正常範囲を 80～130 $\mu\text{g/dL}$ とし、80 $\mu\text{g/dL}$ 未満を「低亜鉛血症」とすることで問題はないと考えている。

表 2.5.1-1 血清亜鉛濃度に関する記載一覧

出典	血清亜鉛濃度についての記載内容
今日の診断指針 第 7 版 2015 年 ¹⁶⁾	基準値：80～130 $\mu\text{g/dL}$
臨床検査法提要 改訂第 34 版 2015 年 ¹⁷⁾	基準範囲：66～118 $\mu\text{g/dL}$
小児科学 第 3 版 2008 年 ¹⁸⁾	正常値：70～100 $\mu\text{g/dL}$ ・ 40 $\mu\text{g/dL}$ 未満 (重症亜鉛欠乏症) ・ 40～60 $\mu\text{g/dL}$ (中等症亜鉛欠乏症)
日本微量元素学会 2010 年 ¹⁵⁾	正常範囲：80～130 $\mu\text{g/dL}$
富田 2007 年 ¹⁹⁾	正常値：80 $\mu\text{g/dL}$ 以上 ・ 59 $\mu\text{g/dL}$ 以下 (真の亜鉛欠乏) ・ 60～79 $\mu\text{g/dL}$ (境界値、潜在性亜鉛欠乏症または亜鉛欠乏)
柳澤 2010 年 ²⁰⁾	正常範囲：80～130 $\mu\text{g/dL}$ ・ 60～79 $\mu\text{g/dL}$ (亜鉛欠乏症) ・ 59 $\mu\text{g/dL}$ 以下 (欠乏症) ・ 30 $\mu\text{g/dL}$ 以下 (確実な欠乏症)
ハリソン内科学 19 版 2015 年 ⁴⁾	欠乏症：70 $\mu\text{g/dL}$ (12 $\mu\text{mol/L}$) 未満
検査機関	
SRL ²¹⁾	基準値：65～110 $\mu\text{g/dL}$
LSI メディエンス ²²⁾	基準値：64～111 $\mu\text{g/dL}$
BML ²³⁾	基準値：59～135 $\mu\text{g/dL}$

2.5.1.2.3 栄養学的な対処

亜鉛は食事により供給される。近年、日本人における亜鉛摂取量が減少していると指摘され、栄養学的には肉類や牛乳・乳製品など亜鉛を多く含む食品の摂取が勧められるが、これらの摂取が少ない場合、亜鉛の腸管吸収を阻害するフィチン酸や食物繊維を摂りすぎないことも大切とされる。また、亜鉛を含んだ栄養機能食品の摂取も食事からの摂取不足を補えるものと考えられている²⁴⁾。

2.5.1.2.4 治療

外国においては、表 2.5.1-2 及び表 2.5.1-3 に示すように、製品情報⁸⁾⁻¹¹⁾ 及び著名な教科書⁴⁾⁻⁷⁾ に、硫酸亜鉛、グルコン酸亜鉛などの亜鉛製剤が亜鉛欠乏症やそれに関連する症状を効能・効果、治療対象として示されている。一方、国内では、前述の複数のガイドラインにおいて、亜鉛の補充療法を推奨しているものの、この治療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）の使用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日最大摂取量は33.8 mg）が適応外使用されているのが現状である。

表 2.5.1-2 外国の亜鉛製剤の製品情報

出展	剤形・含量	効能・効果	用法・用量	使用上の注意等
英国 Solvazinc Galen Ltd. 2015年3月31日 改訂版 ⁸⁾	錠剤 硫酸亜鉛 125 mg (亜鉛として 45 mg)	亜鉛欠乏症	成人：1回1錠、1日1～3回 小児： 体重 30 kg 以上は1回1錠、 1日1～3回 体重 10～30 kg は1回1/2錠、 1日1～3回 体重 10 kg 未満は1回1/2錠、 1日1回 食後服用	発泡錠なので、水に溶解して服用。
ドイツ Zink-ratiopharm 25mg Brausetabletten ratiopharm GmbH 2014年2月 改訂版 ⁹⁾	錠剤 硫酸亜鉛 69 mg (亜鉛として 25 mg)	食事によって改善され ない亜鉛欠乏症	成人及び12歳以上： 1日1回0.5～1錠 食後服用	亜鉛の長期服用に際しては、銅及び 亜鉛濃度をモニターすること。 胃潰瘍患者には、注意して投与する。
フランス Effizinc Laboratoires Expanscience 2016年2月3日 改訂版 ¹⁰⁾	カプセル剤 グルコン酸亜鉛 104.55 mg (亜鉛として 15 mg)	①軽度から中等度の 炎症性ざ瘡 ②腸性肢端皮膚炎	①1日1回2カプセル 3ヵ月後1日1回1カプセル ②1日1回1カプセル 思春期には2カプセルに増量可 朝もしくは空腹時服用	亜鉛の吸収を高めるために食事との 間隔はあける。 ②血漿中亜鉛濃度により管理する。
米国 Zinc-220 Alto Pharmaceuticals, Inc. 2011年3月 改訂版 ¹¹⁾	カプセル剤 硫酸亜鉛 220 mg (亜鉛として 50 mg)	亜鉛サプリメント	成人：1日1カプセル 食事と一緒に服用するか又は医師の 管理下で服用する。	胃痛を避けるため、食事と一緒に服用 することが推奨される。

表 2.5.1-3 外国の教科書における亜鉛欠乏症等に対する治療に関する記載

出展	対象疾患又は症状	用法・用量	使用上の注意等
ハリソン内科学 19版 2015年 ⁴⁾	亜鉛欠乏症	亜鉛として 60 mg/日を 1日 2分割投与	経口摂取後の亜鉛の急性中毒は、悪心、嘔吐、発熱である。慢性的な亜鉛の過量摂取は、免疫機能抑制、銅欠乏による低色素性貧血を引き起こす。
メルクマニュアル 2015年3月版 ⁵⁾	①亜鉛欠乏症 ②腸性肢端皮膚炎	①亜鉛として 15～120 mgを 1日 1回 症状及び徴候が消失するまで、経口投与 ②硫酸亜鉛 30～150 mg/日 (亜鉛として 3～27 mg/日) 経口投与により完全寛解する。	中毒症は稀である。亜鉛として 100～150 mg/日の長期摂取により、銅の代謝が障害され、血中銅の低下、小赤血球血症、好中球減少、及び免疫障害を引き起こす。高用量の亜鉛は、短期間に限って摂取すべきであり、患者の密なフォローが必要である。
ネルソン小児科学 20版 2016年 ⁶⁾	①亜鉛欠乏症 ②腸性肢端皮膚炎	①亜鉛として 0.5～1 mg/kg/24時間 ②亜鉛として 3 mg/kg/24時間 亜鉛製剤として、硫酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、酢酸亜鉛がある。 血漿中亜鉛濃度を 3-6 ヶ月ごとにモニターし、個別に用量を設定する。	
小児用量ハンズブック 22版 2015年 米国薬剤師会 ⁷⁾	亜鉛欠乏症の予防 と治療	幼児、小児：0.5～1 mg/kg/日、1～3回分割投与 成人：亜鉛として 25～50 mg (硫酸亜鉛 110～220 mg) を 1日 3回経口投与 いずれも腸管吸収が障害されている場合、亜鉛の過度の 喪失がみられる場合は、大量投与が必要 臨床効果の発現には 6～8週間を要する。	消化器障害がある場合、食事と一緒に服用する。 長期投与の場合、定期的に血清亜鉛濃度、血清銅濃度、アルカリホスファターゼ、味覚、うつ状態を観察する。

(1) [REDACTED]

[PMDA] [REDACTED] と考える。
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] と考える。

[対応] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] を行った。

(2) [REDACTED]

[PMDA] [REDACTED]
[REDACTED] と考える。

[対応] [REDACTED] とした。
[PMDA] [REDACTED]
[REDACTED]
と考える。したがって、 [REDACTED]
[REDACTED] を行うこと。

[対応] [REDACTED] とした。

(3) [REDACTED]

1) [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] とした。

2) [REDACTED]

[PMDA] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] している。しかしながら、 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] と考える。

[対応] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] とした。

3) [REDACTED]

[PMDA] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]を勧める。

[対応] [REDACTED]を設けた。

(4) [REDACTED]

用法・用量については、表 2.5.1-4 に示した国外の添付文書及び著名な教科書に記載されている 1 日投与量及び表 2.5.1-5 に示した PMDA からの助言を参考に、以下のように小児及び成人の用法・用量を設定し、臨床試験を実施した。

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。

1) プラセボ対照二重盲検比較試験

国内外の教科書等では、亜鉛補充療法について成人では 1 日 12.5～150 mg の用量が推奨されているが、PMDA からの助言を参考に本試験における成人の用法・用量を以下のように設定した。

ノベルジンカプセルを用いた臨床研究（肝硬変に伴う高アンモニア血症を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験³⁰⁾において、プラセボでは血清亜鉛濃度の変動は見られず、150 mg/日投与では 4 週間後より約 60 μ g/dL の上昇が認められた。本試験の対象となる血清亜鉛濃度 70 μ g/dL 未満の患者において、20 μ g/dL 以上の上昇が期待され、プラセボに対する本剤の有効性を検証するには 50 mg/日投与で可能であると判断し、本剤の用法・用量を 1 回 25 mg 1 日 2 回投与と設定した。また、投与開始後 4 週以降で血清亜鉛濃度は一定となっていることから、本剤の有効性評価は 8 週間で可能と判断し、投与期間を 8 週間と設定した。

2) 用量増減法確認試験

【開始時用量】

体重 30 kg 以上：肝硬変に対する臨床研究及び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、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、50 mg/日又は 100 mg/日の 2 用量を設定し、医師の判断で開始時用量を選択できるようにした。

体重 30 kg 未満：海外における小児の 1 日用量に関する英国における亜鉛製剤の添付文書（体重 10 kg～体重 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（0.5～1 mg/kg/日）を参考に開始用量を 25 mg/日に設定した。

【用量調節期】

日本微量元素学会より「血清亜鉛濃度の正常下限値」として提案されている $80 \mu\text{g/dL}$ を下回る場合は増量することとした。

血清亜鉛濃度の正常上限値 $130 \mu\text{g/dL}$ の約 1.5 倍である $200 \mu\text{g/dL}$ を上回る場合は、これまでの臨床経験から注意が必要との医学専門家の助言を考慮して減量することとした。また、血清銅濃度が $30 \mu\text{g/dL}$ 以下になると白血球減少がみられるとの報告があることよりこれらを減量基準に設定した。さらに、血清銅濃度が $10 \mu\text{g/dL}$ 未満になると銅欠乏性貧血がみられるとの報告があることより³¹⁾、血清銅濃度を中止基準に設定した。

増減幅は英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている亜鉛の 1 日用量を参考として設定した。

1 日最大投与量は、体重 30 kg 以上については、国内のウィルソン病を対象とした治験成績では、1 回 50 mg 、1 日 3 回の 150 mg/日 投与により血清亜鉛平均値±標準偏差が概ね $150 \sim 200 \mu\text{g/dL}$ の範囲で維持され忍容性も認められたこと²⁹⁾、肝硬変患者に 150 mg/日 を投与した臨床研究では、血清亜鉛平均値±標準偏差は $90 \sim 170 \mu\text{g/dL}$ の範囲で維持され忍容性も認められたことや³⁰⁾、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し、1 日 150 mg 投与を上限とした。

体重 30 kg 未満については、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。

なお、来院間隔については、本剤投与に伴い血清亜鉛濃度が安定する期間は 2~4 週間と考えられたことから、4 週間ごとの被験者来院と当日の測定により用量調節の判断を行うことが適切と考え設定した。

【維持用量期】

目標血清亜鉛濃度 ($80 \mu\text{g/dL}$ 以上 $200 \mu\text{g/dL}$ 未満) が安定して維持されている事を確認するには一定の間隔をおいて 3 回の血清亜鉛濃度の評価が必要と考え、4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定していることから維持用量期を 8 週間とした。また、投与量の変更がなく目標血清亜鉛濃度が 8 週間維持された場合を投与終了基準と設定した。

(5) [REDACTED]

[PMDA] [REDACTED]
[REDACTED]してほしい。

[対応] [REDACTED]を設定した。

以上の PMDA の助言及び検討に基づき、

【NPC-02-4 試験】

成人の低亜鉛血症を対象に本剤の標準的な開始用量と推定した 1 日 50 mg 投与における有効性及び安全性を検討するため、食事の影響を考慮してプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

【NPC-02-5 試験】

小児及び成人の低亜鉛血症患者を対象として、本剤投与による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非盲検非対照試験を実施した。

なお、上記 2 試験以外に亜鉛製剤を用い、血清亜鉛濃度を主要評価項目として低亜鉛血症患者を対象に有効性及び安全性の評価を目的に実施された臨床試験はない。

今回実施した試験の結果は以下のとおりである。

【NPC-02-4 試験】

プラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤はプラセボに比較して、血清亜鉛濃度の変化量が有意に高く、成人では標準的な開始用量と推定した 1 日 50 mg で血清亜鉛濃度を明らかに上昇させることが確認された。

【NPC-02-5 試験】

用量増減法確認試験においては、血清亜鉛濃度の測定を行い、本試験で設定した用量増減方法で用量を調節しながら投与することで、個々の患者で適切な用量が決定され、当該用量で血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度で維持できることが確認された。

これら 2 試験により、臨床計画の目標は達成できた。

以上を踏まえ、臨床データパッケージは、低亜鉛血症患者を対象に実施した 2 試験（評価資料）及び国内の公表論文（参考資料）2 報で構成した。表 2.5.1-6 に臨床データパッケージを示す。

表 2.5.1-6 臨床データパッケージ

区分	試験名	目的	試験デザイン	使用薬剤 用法・用量 投与期間	被験者数	対象	添付資料
評価資料	NPC-02-4	有効性 安全性	二重盲検 プラセボ対照	酢酸亜鉛錠剤 NPC-02 群：25 mg×2 回/日 対照群：プラセボ 8 週間	31 26	低亜鉛血症患者	<5.3.5.1>
	NPC-02-5	用量増減法確認	非盲検 非対照	酢酸亜鉛錠剤 1 日 1～3 回投与 [開始時用量] 体重 30 kg 以上：50 mg/日又は 100 mg/日 体重 30 kg 未満：25 mg/日 [1 日最大投与量] 体重 30 kg 以上：150 mg/日 体重 30 kg 未満：75 mg/日 12～24 週間	43	低亜鉛血症患者	<5.3.5.2>
参考資料	Katayama 2014	有効性 安全性	二重盲検 プラセボ対照	酢酸亜鉛カプセル剤 酢酸亜鉛群：50 mg×3 回/日 対照群：プラセボ 12 週間	10 8	高アンモニア血症を 呈する肝硬変患者	<5.3.5.4-1 参>
	Nakamura 1993	有効性	非盲検 無作為化	硫酸亜鉛 (剤形不明) 硫酸亜鉛群：5 mg/kg/日 (亜鉛として 1.14 mg/kg/日) 対照群：無処置 24 週間	10 11	亜鉛欠乏を呈する 低身長小児患者	<5.3.5.4-2 参>

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当しない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

初回承認申請時（ウイルソン病）に提出済みであることから追加資料はない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

本剤投与時の有効性評価は、プラセボ対照二重盲検比較試験及び用量増減法確認試験（以上、評価資料）で行った。また、国内の公表論文^{30), 42)}における臨床試験 2 報（酢酸亜鉛投与³⁰⁾及び硫酸亜鉛投与⁴²⁾）を参考資料として用い、低亜鉛血症に関連する症状について考察した。

2.5.4.2 試験方法

2.5.4.2.1 試験デザイン

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験（NPC-02-4 試験）

<添付資料 5.3.5.1>

成人の低亜鉛血症患者（血清亜鉛濃度が $70 \mu\text{g/dL}$ 未満）を対象として、本剤の 1 日 50 mg 投与における有効性及び安全性を、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験で検討した。投与期間は 8 週間とした。

(2) 用量増減法確認試験（NPC-02-5 試験）

<添付資料 5.3.5.2>

小児及び成人の低亜鉛血症患者（血清亜鉛濃度が $70 \mu\text{g/dL}$ 未満）を対象として、本剤投与による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、非盲検、非対照、多施設共同試験で検討した。投与期間は 12～24 週間とした。

2.5.4.2.2 有効性の評価項目

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¹⁾。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⁴³⁾。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⁴⁴⁾。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 $70 \mu\text{g/dL}$ 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では、血清亜鉛濃度の投与開始時から投与 8 週間又は中止時の変化量を主要評価項目とした。

用量増減法確認試験では、投与開始用量を体重 30 kg 以上の患者では、50 もしくは 100 mg/日、体重 30 kg 未満の患者では、25 mg/日として 4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、血清亜

鉛濃度が目標血清亜鉛濃度（80 μ g/dL 以上 200 μ g/dL 未満）に到達するまで用量調節した。到達後、目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた症例の割合を主要評価項目とした。

副次評価項目は、両試験とも「血清亜鉛濃度の推移」及び「低亜鉛血症に関連する症状の推移」としたが、「血清亜鉛濃度の 80 μ g/dL 以上への到達」及び「血清亜鉛濃度が投与開始時より 15 μ g/dL 以上上昇」については、プラセボ対照二重盲検比較試験では、「症例の割合」とし、用量増減法確認試験では、「必要な投与量の割合」とした。

2.5.4.2.3 用法・用量

両試験の用法・用量を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 両試験の用法・用量

試験名	用法・用量／投与期間
NPC-02-4	NPC-02 群：25 mg×2 回/日、食後投与 対照群：プラセボ 8 週間
NPC-02-5	1 日 1～3 回、食後投与 [開始時用量] 体重 30 kg 以上：50 mg/日又は 100 mg/日 体重 30 kg 未満：25 mg/日 [1 日最大投与量] 体重 30 kg 以上：150 mg/日 体重 30 kg 未満：75 mg/日 12～24 週間

2.5.4.2.4 対象患者の選択

両試験の患者選択基準及び除外基準を表 2.5.4-2 に示す。

選択基準(2)の年齢が異なるのみであり、他の項目は同一であった。

表 2.5.4-2 両試験の選択基準及び除外基準

試験名	NPC-02-4	NPC-02-5
選択基準	文書同意が得られ、登録時に下記の(1)及び(2)の条件を満たすことが確認された患者 (1)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 μ g/dL 未満の患者 (2)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。	文書同意が得られ、登録時に下記の(1)及び(2)の条件を満たすことが確認された患者 (1)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 μ g/dL 未満の患者 (2)同意取得時に錠剤が服薬可能な患者で、性別及び入院・外来の別は問わない。
除外基準	登録時に以下のいずれかに該当する患者は除外する。 (1)劇症肝炎の患者 (2)悪性腫瘍の患者 (3)重篤な心疾患、血液疾患、腎疾患、	登録時に以下のいずれかに該当する患者は除外する。 (1)劇症肝炎の患者 (2)悪性腫瘍の患者 (3)重篤な心疾患、血液疾患、腎疾患、

<p>膝疾患等を有する患者</p> <p>(4)血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満の患者</p> <p>(5)亜鉛含有製剤（サプリメントを含む）に対するアレルギー、過敏症の患者</p> <p>(6)登録前 12 週間以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤、亜鉛を含むサプリメントを服用していた患者</p> <p>(7)妊婦、妊娠している可能性のある患者又は治験中に妊娠を希望している患者及び授乳中の患者</p> <p>(8)登録前 12 週間以内に他の治験に参加した患者</p> <p>(9)治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</p>	<p>膝疾患等を有する患者</p> <p>(4)血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満の患者</p> <p>(5)亜鉛含有製剤（サプリメントを含む）に対するアレルギー、過敏症の患者</p> <p>(6)登録前 12 週間以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤、亜鉛を含むサプリメントを服用していた患者</p> <p>(7)妊婦、妊娠している可能性のある患者又は治験中に妊娠を希望している患者及び授乳中の患者</p> <p>(8)登録前 12 週間以内に他の治験に参加した患者</p> <p>(9)治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</p>
--	--

2.5.4.2.5 試験対象集団

両試験の試験対象の性別に違いはなかったが、年齢（平均±標準偏差）については、プラセボ対照二重盲検比較試験では、NPC-02 群で、64.2±12.5 歳（24～82 歳：65 歳以上は 17/30 例）、用量増減法確認試験では、小児及び成人を対象としていることから、50.5±27.1 歳（4～82 歳：16 歳以下は 9/43 例、65 歳以上は 20/43 例）であり平均年齢が異なっていた。

投与開始時の亜鉛濃度を表 2.5.4-3 に示す。両試験の開始時血清亜鉛濃度の平均値、中央値に違いはなかったが、濃度区分の分布には若干、違いが認められた。

合併症に関しては、プラセボ対照二重盲検比較試験は、治験実施施設が肝疾患を扱う診療科であったことより、ほとんどが肝炎や肝硬変を合併している肝機能障害患者であったが、用量増減法確認試験では、小児科も含め診療科が多岐にわたっていたために合併症も多種であった。

表 2.5.4-3 両試験の開始時血清亜鉛濃度

試験名 投与群	NPC-02-4 (n=56)		NPC-02-5 (n=43)			
	NPC-02 群 (n=30)	プラセボ群 (n=26)				
平均値 (μg/dL)	59.3	60.1	57.85			
標準偏差	12.8	9.9	8.42			
最小値 (μg/dL)	31	38	37.0			
中央値 (μg/dL)	60.0	62.0	59.00			
最大値 (μg/dL)	84	76	68.4			
区分ごとの症例数及び割合	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
40 μg/dL 未満	2	6.7	1	3.8	1	2.3
40～49 μg/dL	7	23.3	3	11.5	6	14.0
50～59 μg/dL	4	13.3	5	19.2	15	34.9
60 μg/dL 以上	17	56.7	17	65.4	21	48.8

2.5.4.2.6 個々の試験結果の要約

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

本試験には 57 例が組み入れられ、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 1 例を除く 56 例を FAS 及び PPS とし有効性評価対象例（NPC-02 群 30 例、プラセボ群 26 例）とした。

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 週間又は中止時の変化量（FAS）は、NPC-02 群とプラセボ群との間に有意差（ $P < 0.001$ ）が認められ、その差は 22.4（95%信頼区間：15.6～29.2） $\mu\text{g/dL}$ であった（表 2.5.4-4）。副次評価項目とした血清亜鉛濃度の推移は、プラセボ群の血清亜鉛濃度に変化はなく 8 週間を推移し、各時点ごとの NPC-02 群とプラセボ群との間の変化量の差は前述の主要評価項目と同様の成績であった。また、投与完了例における血清亜鉛濃度が基準下限値の 80 $\mu\text{g/dL}$ 以上となった症例の割合は、NPC-02 群 55.6%、プラセボ群 3.8%で、その差は 51.71（95%信頼区間：31.56～71.86）%であった。

標準的な開始用量と推定した 50 mg/日投与でプラセボに比べ有意に血清亜鉛濃度を上昇させたことから、本剤の低亜鉛血症に対する有効性が確認された。

一方、亜鉛欠乏に関連する症状の推移については、両群ともに症状を有する被験者が少なく、プラセボ群との差は確認できなかった。

表 2.5.4-4 血清亜鉛濃度の変化量の共分散分析（NPC-02-4 試験 FAS）

変化量	時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小二乗平均値及び 95%信頼区間		最小二乗平均値の差及び 95%信頼区間		P 値
8 週間*		NPC-02 群	30	23.7	16.0	23.7	19.1～28.3	22.4	15.6～29.2	<0.001
		プラセボ群	26	1.2	6.4	1.3	-3.7～6.2			

単位は $\mu\text{g/dL}$ 、*：投与 8 週間又は中止時

(2) 用量増減法確認試験

本試験には 43 例が組み入れられ、43 例全例を FAS 及び PPS とし有効性評価対象例とした。主要評価項目である目標血清亜鉛濃度（80 $\mu\text{g/dL}$ 以上 200 $\mu\text{g/dL}$ 未満）を維持できた症例の割合は、本試験で設定した 25～150mg/日の用量範囲で、FAS では、43 例中 37 例（86.0%）、投与完了例では 38 例中 37 例（97.4%）であった（表 2.5.4-5）。これを体重 30 kg 以上の小児及び成人と 30 kg 未満の小児で見ると、前者は、50～150 mg/日、後者は 25～50 mg/日の用量範囲でそれぞれ血清亜鉛濃度が基準範囲に到達した用量において、その濃度を維持できることが示された。小児及び成人に対して、血清亜鉛濃度の測定を行い、本試験で設定した用量増減方法で用量を調節しながら投与することで、個々の患者で適切な用量が決定され、当該用量で血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度で維持できることが確認された。

一方、亜鉛欠乏に関連する症状の推移については、症状を有する被験者が少なく、十分な検討はできなかったが、円形脱毛症、口内炎に改善した症例が認められた。

表 2.5.4-5 目標血清亜鉛濃度を維持できた症例数の割合（NPC-02-5 試験）

	対象例数	目標血清亜鉛濃度を維持できた症例数	
		例数	割合 (%)
FAS	43	37	86.0
投与完了例	38	37	97.4

2.5.4.2.7 全試験の結果の比較検討

両試験における本剤もしくはプラセボ投与前後の血清亜鉛濃度の平均値±標準偏差を表 2.5.4-6 に示す。

本剤投与によりプラセボ群あるいは投与前との比較で血清亜鉛濃度が有意に上昇し、本剤の低亜鉛血症に対する有効性が確認された。

表 2.5.4-6 NPC-02 投与による血清亜鉛濃度の動き

試験番号 試験対象 投与期間 (添付資料番号)	投与薬剤	血清亜鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$) 平均値±標準偏差		検定
		投与前 (例数)	投与後 (例数)	
NPC-02-4 低亜鉛血症 8週間 (5.3.5.1)	NPC-02 50mg/日	59.3±12.8 (n=30)	83.2±20.2 * (n=27)	2群間の 比較 P<0.001
	プラセボ	60.1±9.9 (n=26)	61.3±12.0 * (n=26)	
NPC-02-5 低亜鉛血症 12~24週間 (5.3.5.2)	NPC-02 開始時投与量/日			投与前後の 比較 p=0.002
	25mg	61.14±4.88 (n=7)	115.71±28.34 ** (n=7)	p<0.001
	50mg	59.19±8.29 (n=24)	102.29±16.20 ** (n=24)	
100mg	53.24±8.94 (n=12)	101.31±27.35 ** (n=12)	p<0.001	

* : 8週後、** : 最終投与時

一方、亜鉛欠乏に関連する症状に対する本剤の効果については、プラセボ対照二重盲検比較試験では、プラセボ群との差を確認できなかったが、用量増減法確認試験では、円形脱毛症、口内炎に改善した例が認められた。今回の試験では、症状の有無によらず低亜鉛血症患者を対象としたことから、症状を有する被験者は、プラセボ対照二重盲検比較試験では NPC-02 群 10/30 例 (33.3%)、プラセボ群は 9/26 例 (34.6%)、用量増減法確認試験では 28/43 例 (65.1%) と少なく、また、その症状も多岐にわたり、本剤のそれぞれの症状に対する有効性を考察するには至らなかった。

Katayama2014 試験の血清アンモニア濃度の変化率の推移を図 2.5.4-1 に、Nakamura1993 試験の身長及び身長速度を表 2.5.4-7 に示す。なお、各試験のデザインは以下のとおりであった。

- (1) 高アンモニア血症を呈する肝硬変患者における亜鉛の有効性：初期検討の無作為化プラセボ対照二重盲検試験 (Katayama2014 試験)

<添付資料 5.3.5.4-1 参>

20歳以上の高アンモニア血症を呈する肝硬変患者（血清亜鉛濃度が $65\mu\text{g/dL}$ 以下）を対象に酢酸亜鉛カプセル 1日 150 mg 投与による有効性及び安全性が、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験により検討された。投与期間は、3ヵ月間とされた。

- (2) 軽度ないし中等度の亜鉛欠乏を呈する低身長小児の線形成長速度に対する亜鉛補充投与の有効性 (Nakamura1993 試験)

<添付資料 5.3.5.4-2 参>

亜鉛欠乏を呈する低身長小児(亜鉛クリアランスが1時間当たり 20 mL/kg 以上)を対象に線形成長速度に対する硫酸亜鉛 1日 5 mg/kg (亜鉛として 1.14 mg/kg) 投与による亜鉛補充投与の有効性が、無作為化、非盲検、無処置対照、多施設共同試験により検討された。投与期間は、6ヵ月間とされた。

Katayama2014 試験では、血清アンモニア濃度の投与前からの変化率は、酢酸亜鉛群において、試験期間中有意味な低下 ($p=0.0114$) と 8 週後ではプラセボ群との間に有意差を認め ($p=0.0188$)、Nakamura1993 試験では、身長、身長成長速度及びカロリー摂取量が硫酸亜鉛群において有意な改善を認めた ($p<0.01\sim0.05$)。

肝性脳症を起こす原因とされているアンモニア代謝の改善及び亜鉛欠乏を呈する低身長小児の成長導入に有効であったことから、亜鉛製剤の亜鉛欠乏に関連する症状に対する有効性が示された。

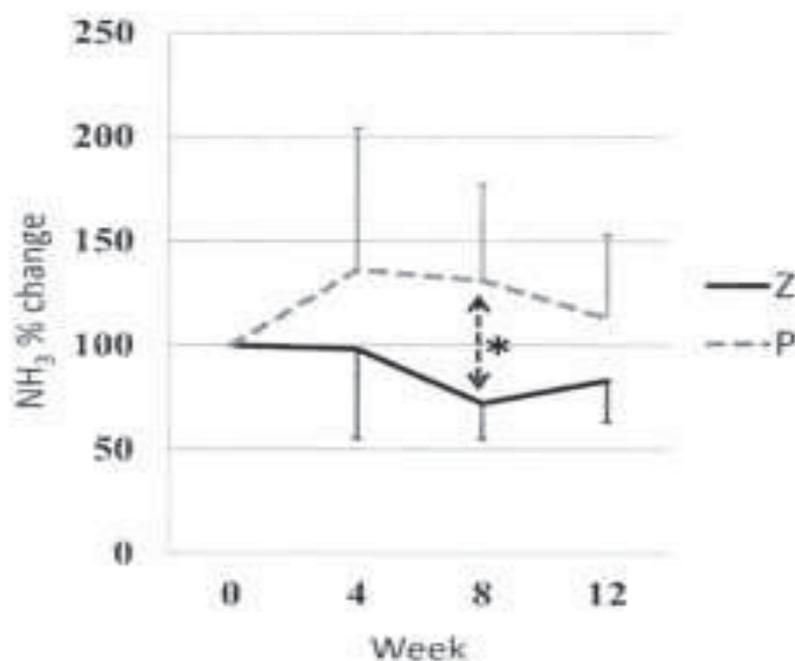


図 2.5.4-1 血清アンモニア濃度の%変化率 (Katayama2014 試験)

Z: 酢酸亜鉛群、P: プラセボ群、*: $p=0.0188$

表 2.5.4-7 成長に対する亜鉛補充投与の影響 (Nakamura1993 試験)

	硫酸亜鉛群			対照群		
	投与前	投与後	P 値	投与前	投与後	P 値
身長 (SD スコア)	-2.54±0.20	-2.17±0.16	<0.05	-2.34±0.23	-2.57±0.53	NS
身長成長速度 (SD スコア)	-3.14±0.91	2.26±1.06	<0.01	-2.29±0.25	-2.42±0.62	NS
カロリー摂取量 (カロリー/日)	1312±32	1456±38	<0.01	1278±34	1351±41	NS

平均値±標準誤差、NS: 有意差なし

2.5.4.2.8 効果の持続、耐薬性

プラセボ対照二重盲検比較試験では、NPC-02 の 50 mg/日を 8 週間投与した。投与 4 週後には血清亜鉛濃度はプラセボと比較して有意に上昇し、その濃度は投与 8 週後も維持された(図 2.5.4-2)。

また、用量増減法確認試験では、用量を増量もしくは減量することなく同一用量で目標血清亜鉛濃度が 8 週間維持できた被験者は投与完了例を対象とすると 36/37 例であり、今回得られた成績から本剤は、効果の持続性を示すと考えられた。また、これらの症例は目標血清亜鉛濃度に到達した後、その時点を含めて 3 回血清亜鉛濃度を測定しているが、その間に大きな増減は見られずほぼ安定した推移を示した。目標血清亜鉛濃度に到達した後の血清亜鉛濃度の推移を図 2.5.4-3 に示す。

両試験ともに同一用量の連続投与で効果の減弱は認められず、今回得られた成績から本剤には耐薬性はないと考えられた。

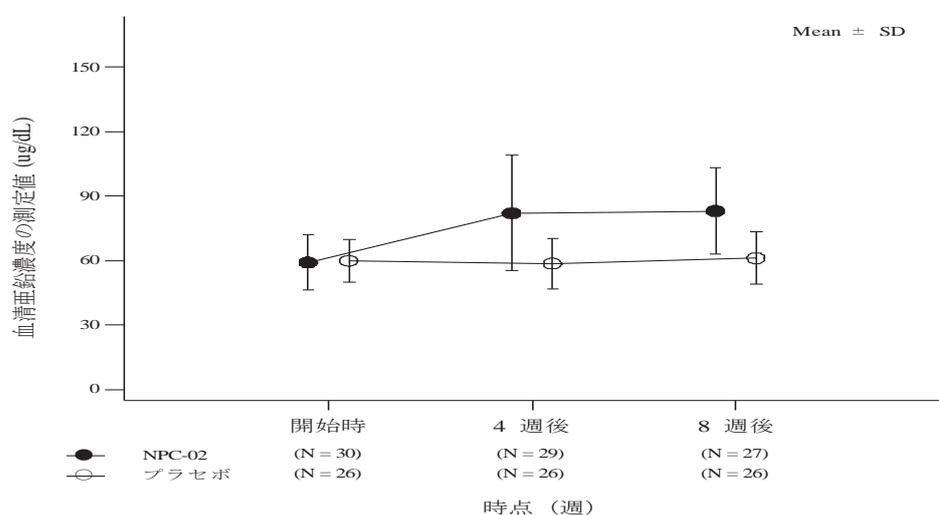


図 2.5.4-2 血清亜鉛濃度の測定値の推移図 Mean±SD (NPC-02-4 試験 FAS)

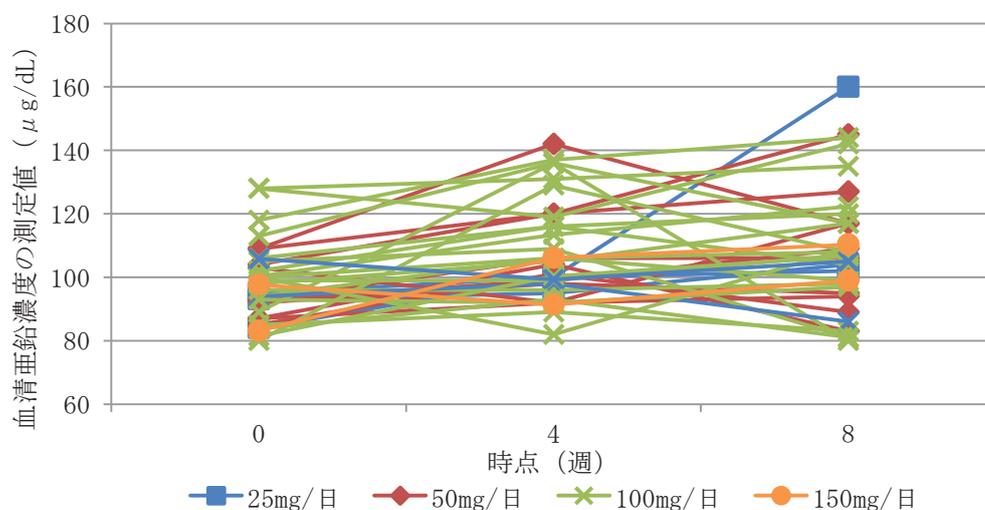


図 2.5.4-3 血清亜鉛濃度の測定値の推移図 (NPC-02-5 試験 FAS)

注: 目標血清濃度に到達した時点をもとに 0 週とした

2.5.4.3 有効性のまとめ

(1) 血中亜鉛濃度

プラセボ対照二重盲検比較試験において、標準的な開始用量と推定した 50 mg/日投与でプラセボに比べ有意に血清亜鉛濃度を上昇させたことから、本剤の低亜鉛血症に対する有効性が確認された。しかし、血清亜鉛濃度は、本剤の 1 日 50 mg 投与では、投与開始時から 8 週間又は中止時の変化量は平均 $23.7 \pm 16.0 \mu\text{g/dL}$ であったものの、用量増減法確認試験で設定された目標血清亜鉛濃度 ($80 \mu\text{g/dL}$ 以上 $200 \mu\text{g/dL}$ 未満) への到達率は半数程度であり、症例によっては用量が不十分と考えられた。

また、用量増減法確認試験では、成人及び体重 30 kg 以上の小児では 50 mg/日又は 100 mg/日、体重 30 kg 未満の患者では、25 mg/日を開始用量とし、血清亜鉛濃度の測定を行うことで個々の患者での適切な用量を決定した。その用量で目標血清亜鉛濃度 ($80 \mu\text{g/dL}$ 以上 $200 \mu\text{g/dL}$ 未満) を 8 週間維持できた症例の割合は、本試験で設定した 25~150mg/日の用量範囲で、FAS では、43 例中 37 例 (86.0%)、投与完了例では 38 例中 37 例 (97.4%) であった。

これを体重 30 kg 以上の小児及び成人と 30 kg 未満の小児で見ると、前者は、50~150 mg/日、後者は 25~50 mg/日の用量範囲でそれぞれ血清亜鉛濃度が基準範囲に到達した用量において、その濃度を維持できることが示された。

小児及び成人に対して、血清亜鉛濃度の測定を行い、本試験で設定した用量増減方法で用量を調節しながら投与することで、個々の患者で適切な用量が決定され、当該用量で血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度で維持できることが確認された。

また、同一用量の連続投与で血清亜鉛濃度上昇効果の減弱は認められず、今回得られた成績から本剤には耐薬性はないと考えられた。

(2) 亜鉛欠乏に関連する症状

今回の試験では、円形脱毛症、口内炎に効果が認められているものの、亜鉛欠乏に関連する症状を有する被験者は少なく、また、その症状も多岐にわたり、本剤のそれぞれの症状に対する有効性を考察するには至らなかった。

一方、Katayama2014 試験³⁰⁾では、3 ヶ月の酢酸亜鉛投与により、肝性脳症を起こす原因とされているアンモニア代謝の改善が示され、Nakamura1993 試験⁴²⁾では、6 ヶ月の硫酸亜鉛投与により亜鉛欠乏を呈する低身長小児の成長導入に有効であることが示された。

亜鉛欠乏を合併する疾患として糖尿病、C 型肝炎・肝硬変、腎不全・透析などがあり¹⁾、亜鉛の補充による慢性肝疾患の繊維化の抑制⁴⁵⁾、糖尿病におけるインシュリン抵抗性の低下⁴⁶⁾等の報告がある。血清亜鉛濃度が低い腎透析患者における亜鉛欠乏性貧血の併発に対しても、亜鉛の補充療法が有効な治療法になりうるという報告がある⁴⁷⁾。慢性肝疾患の繊維化の抑制⁴⁵⁾及び血清亜鉛濃度が低い腎透析患者における亜鉛欠乏性貧血の併発に対する治療⁴⁷⁾は、1 年の投与がなされているが、効果発現は、6 ヶ月以降に示されており、症状によっては効果発現には亜鉛製剤の長期投与の必要性が示唆される。

今回の試験では、円形脱毛症、口内炎に対して効果を認めた症例があったが、亜鉛欠乏に関連する症状を有する被験者が少なく、その症状も多岐にわたったこと、また、投与期間はプラセボ対照二重盲検比較試験では 8 週間、用量増減法確認試験では目標血清亜鉛濃度到達後 8 週間といずれも短く、本剤の症状に対する有効性を考察するには至らなかった。

しかし、これまでの国内外の臨床報告を考慮すると、症状をよく観察しながら、投与を継続することで効果が期待できるものと考えられる。

2.5.4.4 効能・効果、用法・用量について

2.5.4.4.1 効能・効果

今回実施したプラセボ対照二重盲検比較試験及び用量増減法確認試験の試験対象は、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「低亜鉛血症」とした。また、実施にあたっては、血清亜鉛濃度を規定する必要があるとあり、文献などから、投与後の目標とする基準下限値を $80 \mu\text{g/dL}$ 、被験者の選択基準を $70 \mu\text{g/dL}$ 未満と設定した。

成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤の 25 mg 錠 1 日 2 回経口投与はプラセボ投与と比較して投与後の血清亜鉛濃度の変化量が有意に高く ($P < 0.001$)、また、8 週後に血清亜鉛濃度が $80 \mu\text{g/dL}$ 以上に上昇した症例の割合も本剤 55.6% ($15/27$ 例)、プラセボ 3.8% ($1/26$ 例) と有意な差が示された (95%信頼区間: $31.56 \sim 71.86$)。

小児及び成人を対象とした用量増減法確認試験においては、 $25 \sim 150 \text{ mg/日}$ の用量範囲で本剤の用量を調整することで、 $80 \mu\text{g/dL}$ 以上の血清亜鉛濃度を維持できることが確認された。

いずれの試験も、安全性において大きな問題はなく、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・効果を「低亜鉛血症」とした。

【効能・効果(案)】

低亜鉛血症

2.5.4.4.2 用法・用量

成人を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、1 回 25 mg 1 日 2 回投与はプラセボと比較して投与後の血清亜鉛濃度の変化量が有意に高かった ($p < 0.001$)。

用量増減法確認試験の成人及び体重 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、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。目標血清亜鉛濃度に到達するまで、4 週ごとに 50 mg/日 ずつ本剤を増量することとした。

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 (Katayama2014 試験)³⁰⁾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。その結果、本剤 $50 \sim 150 \text{ mg/日}$ 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。また、初めて血清亜鉛濃度 $80 \mu\text{g/dL}$ 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、 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、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 mg 1 日 2 回 (100 mg/日) の開始時用量も選択可能とした。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、用量増減法確認試験の体重 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、本剤の開始用量を 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。同試験において 1 日 75 mg を投与した実績はなかった。しかし、30kg 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、体重 30 kg 未満の小児については最大投与量は 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。その結果、有害事象として、悪心が 9.5% (7/74 例)、嘔吐が 6.8% (5/74 例) 発現したが、いずれも軽度であり、食後投与とすることに問題はないと考えた。

以上より、以下のように用法・用量（案）を設定した。

【用法・用量(案)】

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 25 mg 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 150 mg（1 回 50 mg を 1 日 3 回）、体重 30 kg 未満の小児では 75 mg（1 回 25 mg 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

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた資料

本剤投与時の安全性評価は、プラセボ対照二重盲検比較試験並びに用量増減法確認試験（以上、評価資料）の成績及び第10回ノベルジン安全性定期報告書（参考資料）で行った。

2.5.5.2 試験方法

2.5.5.2.1 試験デザイン

試験のデザインについては2.5.4.2.1に示した。

2.5.5.2.2 安全性の評価項目

プラセボ対照二重盲検比較試験及び用量増減法確認試験とも安全性に関する評価項目は、以下のとおりであった。

- (1)有害事象及び副作用
- (2)一般臨床検査
- (3)体重、体温、血圧、脈拍

安全性評価項目については、安全性解析対象集団で解析を行う。有害事象名は、MedDRA/J Ver. 18.1に従い器官別大分類と基本語で集計した。

2.5.5.2.3 用法・用量

用法・用量については表2.5.4-1に示した。

2.5.5.2.4 試験対象集団

試験対象集団は2.5.4.2.5に示したものに、有効性評価から除外された1例が追加された。

両試験を併合した安全性解析対象例74例の年齢構成は、65～82歳:37例(50.0%)、17～64歳:28例(37.8%)、4～16歳:9例(12.2%)で、高齢者(65歳以上)が半数を占めており、市販後もこの年齢層で使用されることが多いと予想されるが、本剤の既承認効能であるウィルソン病では高齢者への投与実績が少ない。今回の臨床試験では高齢者の割合は多いものの37例の検討であり、また、投与期間が短い。高齢者は、合併する疾患が多岐にわたっていることが考えられ、さらなる安全性情報の収集が必要であり、安全性データベースの限界に該当すると考えられる。なお、本剤の添付文書では、『高齢者への投与』の項で「一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。」と記載されており、高齢者に対しては『慎重投与』とされている。

2.5.5.2.5 全般的な曝露状況

- (1) プラセボ対照二重盲検比較試験

本試験には 57 例が登録され、治験薬が投与された 57 例（NPC-02 群 31 例、プラセボ群 26 例）全例を安全性解析対象集団とした。投与期間は 8 週間とし、NPC-02 群では、本剤 1 回 25 mg を 1 日 2 回投与した。投与完了例は 53 例（NPC-02 群 27 例、プラセボ群 26 例）であった。

治験薬投与 4 週間後及び 8 週間後ともにいずれの群においても 96%以上の服薬率であった。

(2) 用量増減法確認試験

本試験には 43 例が登録され、治験薬が投与された 43 例全例を安全性解析対象集団とした。

投与期間は 12 週間から最大 24 週間で、開始時用量は体重 30 kg 以上の被験者では医師判断で 50 mg/日もしくは 100 mg/日、体重 30 kg 未満の被験者では 25 mg/日とし、4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定しながら、1 日最大量 150 mg（体重 30 kg 以上）あるいは 75 mg（体重 30 kg 未満）まで増量可能、減量は 25 mg/日までとした。

服薬率は、全投与期間にわたって 93%以上であった。

2.5.5.2.6 個々の試験結果の要約

両試験ともに重篤な有害事象に該当しないが、症例検討会において臨床上の重要性から特に注目すべきであると判断された以下の有害事象を重要な有害事象とした。

重要な有害事象：悪心、嘔吐、アミラーゼ増加、血中銅減少、リパーゼ増加

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

- 有害事象は、NPC-02 群では 31 例中 12 例（38.7%）に 21 件、プラセボ群は、26 例中 11 例（42.3%）に 18 件発現し、発現率の差は-3.60（95%信頼区間：-29.18～21.99）%であった。また、副作用は、NPC-02 群で 4 例（12.9%）に 7 件、プラセボ群では 1 例（3.8%）1 件に発現し、発現率の差は 9.06（95%信頼区間：-4.87～22.98）%であった。

2 例以上に認められた有害事象は、頻度の高い順に NPC-02 群で悪心 3/31 例（9.7%）、そう痒症 2/31 例（6.5%）、プラセボ群で鼻咽頭炎 3/26 例（11.5%）、胃食道逆流性疾患 2/26 例（7.7%）であった。また、2 例以上に認められた副作用は、プラセボ群では認められず、NPC-02 群では、悪心 2/31 例（6.5%）、そう痒症 2/31 例（6.5%）であった。

NPC-02 群では、有害事象、副作用ともに悪心、そう痒症の発現頻度が高かった。

- 重症度別有害事象は、NPC-02 群では軽度 9/31 例（29.0%）、中等度 3/31 例（9.7%）、重度 2/31 例（6.5%）、プラセボ群では軽度 10/26 例（38.5%）、中等度 3/26 例（11.5%）で、重度な事象は認められなかった。また、副作用は、NPC-02 群では軽度のみが 4/31 例（12.9%）、プラセボ群でも中等度が 1/26 例（3.8%）のみであった。
- 試験期間中に死亡例は認められなかった。
- 重篤な有害事象は、NPC-02 群では 2 例に認められた。1 例は重篤な有害事象の定義に準じて重篤と判断された直腸癌で、投与開始後 55 日目（50 mg/日投与時）に発現し、他の 1 例は心不全による入院で、投与開始後 37 日目（50 mg/日投与時）に発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

- 5) 重要な有害事象は、NPC-02 群で 3/31 例 (9.7%)、プラセボ群では 1/26 例 (3.8%) に発現したが、その内容は、両群ともに軽度の悪心のみであった。NPC-02 群の 3 例中 1 例が投与 1 日目に発現し投与を中止し、1 例は投与継続中に回復し、1 例は投与終了後に回復した。発現時期は、投与 1、10、43 日目と 3 例中 2 例が投与初期からの発現であった。プラセボ群の 1 例は投与継続中に回復した。
- 6) 本試験における投与中止例 4 例 (NPC-02 群 4 例、プラセボ群 0 例) のうち、有害事象で中止された症例は、NPC-02 群で「因果関係あり」とされた軽度な悪心を発現した 1 例 (投与開始後 3 日目に中止) のみであった。

(2) 用量増減法確認試験

- 1) 有害事象は、43 例中 32 例 (74.4%) に 81 件、副作用は、19 例 (44.2%) に 29 件に認められた。

2 例以上に認められた有害事象は、頻度の高い順にリパーゼ増加 6/43 例 (14.0%)、嘔吐 5/43 例 (11.6%)、鼻咽頭炎 5/43 例 (11.6%)、悪心 4/43 例 (9.3%)、血中鉄減少 4/43 例 (9.3%)、血中銅減少 3/43 例 (7.0%)、湿疹 3/43 例 (7.0%)、尿中蛋白陽性 2/43 例 (4.7%) 血中アルカリホスファターゼ増加 2/43 例 (4.7%) 及び上気道の炎症 2/43 例 (4.7%) であった。

また、2 例以上に認められた副作用は、リパーゼ増加 6/43 例 (14.0%)、嘔吐 3/43 例 (7.0%)、血中銅減少 3/43 例 (7.0%)、悪心 2/43 例 (4.7%)、血中鉄減少 2/43 例 (4.7%)、及び血中アルカリホスファターゼ増加 2/43 例 (4.7%) であった。

有害事象及び副作用の発現頻度が最も高かったのは、いずれもリパーゼ増加であった。

- 2) 重症度別有害事象は、軽度 30/43 例 (69.8%)、中等度 5/43 例 (11.6%)、重度 1/43 例 (2.3%) であった。また、副作用は、軽度 18/43 例 (41.9%)、中等度 2/43 例 (4.7%) で重度の事象は認められなかった。
- 3) 発現時期別の有害事象は、投与開始時～4 週時まで 15/43 例 (34.9%)、4～8 週時 18/43 例 (41.9%)、8～12 週時 15/42 例 (35.7%)、12～16 週時 5/21 例 (23.8%)、16～20 週時 4/4 例 (100.0%)、20～24 週時 1/3 例 (33.3%) であった。また、副作用は投与開始時～4 週時まで 6/43 例 (14.0%)、4～8 週時 8/43 例 (18.6%)、8～12 週時 7/42 例 (16.7%)、12～16 週時 0/21 例 (0.0%)、16～20 週時 3/4 例 (75.0%)、20～24 週時 0/3 例 (0.0%) であった。
長期間投与によって、有害事象及び副作用の発現頻度の増加は認められなかった。
発現時用量別の有害事象は、25mg/日投与時 4/7 例 (57.1%)、50mg/日 13/28 例 (46.4%)、100mg/日 17/28 例 (60.7%)、150mg/日 4/5 例 (80.0%) であった。また、副作用は同様に 25mg/日 3/7 例 (42.9%)、50mg/日 7/28 例 (25.0%)、100mg/日 8/28 例 (28.6%)、150mg/日 2/5 例 (40.0%) であった。
投与量の違いによる有害事象及び副作用の発現頻度、発現件数の上昇は認められなかった。
- 4) 試験期間中に死亡例は認められなかった。
- 5) 重篤な有害事象は、投与開始後 75 日目 (50 mg/日投与終了 1 日後) に 1 例の食道静脈瘤出血が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

- 6) 重要な有害事象は、15/43例 (34.9%) に24件に認められた。その内訳は、リパーゼ増加(高リパーゼ血症を含む) 7/43例 (16.3%)、嘔吐 5/43例 (11.6%)、悪心 4/43例 (9.3%)、血中銅減少 3/43例 (7.0%)、アミラーゼ増加 1/43例 (2.3%) でいずれも軽度であった。

最も頻度の高かった重要な有害事象は、7例のリパーゼ増加(高リパーゼ血症を含む)であったが、投与中止例はなく、2例は投与中に回復し、投与終了後に3例が回復、2例が軽快した。発現時期は、投与22日目の1例を除き、51～113日目で、発現時用量は100 mg/日 (1例は前日で投与終了) であった。

嘔吐5例中1例は投与を中止し、3例は投与継続中に回復し、1例は投与最終日に発現し、翌日に回復した。発現時期は1～78日目で、発現時用量は25～50 mg/日であった。

悪心の4例中1例(嘔吐による中止症例と同一) が投与を中止し、残り3例は投与継続中に回復した。発現時期は投与1～85日目で発現時用量は25～100 mg/日であった。

血中銅減少の3例では、投与中止例はなく、投与終了後に1例が回復、2例が軽快した。発現時期は投与78～126日目で発現時用量は100～150 mg/日であった。

アミラーゼ増加の1例は、投与継続中に回復、発現時期は投与80日目で発現時用量は100 mg/日であった。

血中銅減少、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加は、100～150 mg/日投与で比較的長期にわたった場合に、嘔吐及び悪心は25～100 mg/日投与の投与初期から発現する傾向が窺われた。

- 7) 本試験における投与中止例5例のうち、有害事象で中止された症例は、「因果関係あり」とされた軽度な悪心・嘔吐を発現した1例 (投与開始後3日目に中止) 及び因果関係が否定された重篤な有害事象である食道静脈瘤出血を発現した1例 (投与開始後74日目に中止) の計2例であった。

2.5.5.2.7 全試験での有害事象及び副作用

プラセボ対照二重盲検比較試験及び用量増減法確認試験で発現した有害事象及び副作用を纏めて集計した結果を表 2.5.5-1 に示した。両試験を併合した安全性評価対象例数は74例で年齢は、4～82歳であり、そのうち、65歳以上は37例 (50.0%)、17～64歳は28例 (37.8%)、16歳以下は9例 (12.2%) であった。

2例以上に認められた有害事象は、頻度の高い順に悪心 7/74例 (9.5%)、リパーゼ増加 6/74例 (8.1%)、鼻咽頭炎 6/74例 (8.1%)、嘔吐 5/74例 (6.8%)、血中鉄減少 4/74例 (5.4%)、血中銅減少 3/74例 (4.1%)、湿疹 3/74例 (4.1%)、尿中蛋白陽性 2/74例 (2.7%) 血中アルカリホスファターゼ増加 2/74例 (2.7%)、食欲減退 2/74例 (2.7%)、上気道の炎症 2/74例 (2.7%) 及びそう痒症 2/74例 (2.7%) であった。また、副作用は、リパーゼ増加 6/74例 (8.1%)、悪心 4/74例 (5.4%)、嘔吐 3/74例 (4.1%)、血中銅減少 3/74例 (4.1%)、血中鉄減少 2/74例 (2.7%)、血中アルカリホスファターゼ増加 2/74例 (2.7%)、そう痒症 2/74例 (2.7%)、であった。

既承認のノベルジン添付文書に副作用として記載されていないものは、急性膵炎、心窩部不快感、アンモニア増加、血中銅減少、血中鉄増加、高リパーゼ血症、咳嗽、湿性咳嗽、アレルギー性皮膚炎、そう痒症であった。

これらの副作用は、既承認ノベルジンの添付文書の【使用上の注意】に追加する。

表 2.5.5-1 全試験での有害事象及び副作用 (NPC-02-4 試験及び NPC-02-5 試験の併合集計)

事象名 n=74	有害事象			副作用		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
全事象	102	44	59.5	36	23	31.1
心臓障害	1	1	1.4			
心不全	1	1	1.4			
耳および迷路障害	2	2	2.7			
鼓膜穿孔	1	1	1.4			
耳管狭窄	1	1	1.4			
眼障害	2	2	2.7			
アレルギー性結膜炎	1	1	1.4			
硝子体浮遊物	1	1	1.4			
胃腸障害	23	15	20.3	14	9	12.2
上腹部痛	1	1	1.4			
下痢	1	1	1.4	1	1	1.4
腸炎	1	1	1.4			
歯肉出血	1	1	1.4			
悪心	9	7	9.5	6	4	5.4
食道静脈瘤出血	1	1	1.4			
急性膵炎	1	1	1.4	1	1	1.4
嘔吐	7	5	6.8	5	3	4.1
心窩部不快感	1	1	1.4	1	1	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	5.4			
胸部不快感	1	1	1.4			
注射部位知覚異常	1	1	1.4			
倦怠感	1	1	1.4			
発熱	1	1	1.4			
感染症および寄生虫症	13	11	14.9			
爪の皮膚糸状菌症	1	1	1.4			
鼻咽頭炎	7	6	8.1			
外耳炎	1	1	1.4			
歯周炎	1	1	1.4			
咽頭炎	1	1	1.4			
鼻炎	1	1	1.4			
上気道感染	1	1	1.4			
傷害、中毒および処置合併症	2	2	2.7			
靭帯捻挫	1	1	1.4			
挫傷	1	1	1.4			
臨床検査	24	19	25.7	16	14	18.9
アンモニア増加	1	1	1.4	1	1	1.4
アミラーゼ増加	1	1	1.4	1	1	1.4
血中銅減少	3	3	4.1	3	3	4.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	1.4			
血中铁減少	4	4	5.4	2	2	2.7
血中铁増加	1	1	1.4	1	1	1.4
尿中血陽性	1	1	1.4			
リパーゼ増加	6	6	8.1	6	6	8.1
尿中蛋白陽性	2	2	2.7			
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	2.7	2	2	2.7
尿量減少	1	1	1.4			
尿中ウロビリノーゲン増加	1	1	1.4			

表 2.5.5-1 全試験での有害事象及び副作用(NPC-02-4試験及びNPC-02-5試験の併合集計:続き)

事象名 n=74	有害事象			副作用		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
代謝および栄養障害	5	3	4.1	1	1	1.4
高血糖	2	1	1.4			
食欲減退	2	2	2.7			
高リパーゼ血症	1	1	1.4	1	1	1.4
筋骨格系および結合組織障害	5	3	4.1			
筋痙縮	1	1	1.4			
筋肉痛	3	1	1.4			
関節周囲炎	1	1	1.4			
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	2	2.7			
直腸癌	1	1	1.4			
皮膚乳頭腫	1	1	1.4			
神経系障害	2	2	2.7			
頭痛	1	1	1.4			
失神寸前の状態	1	1	1.4			
精神障害	1	1	1.4			
不眠症	1	1	1.4			
腎および尿路障害	1	1	1.4			
水腎症	1	1	1.4			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	5	6.8	2	1	1.4
喘息	1	1	1.4			
咳嗽	1	1	1.4	1	1	1.4
鼻出血	1	1	1.4			
湿性咳嗽	1	1	1.4	1	1	1.4
上気道の炎症	2	2	2.7			
咽頭紅斑	1	1	1.4			
皮膚および皮下組織障害	8	7	9.5	3	3	4.1
アレルギー性皮膚炎	1	1	1.4	1	1	1.4
接触性皮膚炎	1	1	1.4			
湿疹	3	3	4.1			
過角化	1	1	1.4			
そう痒症	2	2	2.7	2	2	2.7

*: MedDRA Ver. 18.1

2.5.5.2.8 全試験結果の類似性及び相違点及び安全性の評価結果に及ぼす影響

- (1) プラセボ対照二重盲検比較試験では、有害事象は31例中12例(38.7%)に21件、副作用は4例(12.9%)に7件、用量増減法確認試験では、有害事象は43例中32例(74.4%)に81件、副作用は19例(44.2%)に29件に認められ、用量増減法確認試験が有害事象及び副作用ともにプラセボ対照二重盲検比較試験よりも高い発現率を示した。

両試験の投与量及び投与期間は、プラセボ対照二重盲検比較試験は50 mg/日で8週間、用量増減法確認試験では初回投与は25～100 mg/日で、4週ごとに25～150 mg/日の範囲で用量調節を行いながら最大24週間の投与であった。両試験における発現率の差を検討するため、用量増減法確認試験での発現率を投与期間別で見ると、有害事象は、投与開始時～4週時までは15/43例(34.9%)、4～8週時で18/43例(41.9%)、副作用は、投与開始時～4週時まで6/43例(14.0%)、4～8週時8/43例(18.6%)であり、両試験の発現率に、大きな違いはなかった。

- (2) 重要な有害事象に関しては、プラセボ対照二重盲検比較試験で、悪心が3/31例(9.7%)認められた。一方、用量増減法確認試験では、15/43例(34.9%)に24件に認められ、その内訳は、リパーゼ増加(高リパーゼ血症を含む)7/43例(16.3%)、嘔吐5/43例(11.6%)、悪心4/43例(9.3%)、血中銅減少3/43例(7.0%)、アミラーゼ増加1/43例(2.3%)でいずれも軽度であった。

血中銅減少、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加が用量増減法確認試験でのみ発現したが、これは、100～150 mg/日投与で比較的長期にわたった場合に、発現する傾向があることによる。一方、悪心は、両試験で認められたが、この事象は、25～100 mg/日の投与量で投与初期から発現する傾向があることによると考えられた。

2.5.5.3 ノベルジン安全性定期報告における安全性の概括評価

＜添付資料 5.3.6 参＞

ノベルジンは、「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おり、最新の第10回安全性定期報告書を2015年10月にPMDAに提出している。全症例を対象に長期使用に関する特定使用成績調査を行っていることから、使用成績調査は実施していない。

なお、ウィルソン病での用法・用量は以下のとおりである。

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。

以下に、特定使用成績調査の概要を示す。

(1) 患者構成

503施設で調査を実施し、調査単位期間終了日までに773例が登録された。

本調査を開始してから今回の調査単位期間終了日までに562例が収集された。このうち、初回以降来院がない4例、重複例20例を除外した538例を解析対象とした。解析対象のうち、有害事象の有無が不明であった1例を除外した537例を安全性解析対象とした。

年齢は、16歳未満の小児209例(38.9%)、65歳以上の高齢者5例(0.9%)であった。

(2) 副作用

安全性解析対象例537例中195例(36.3%)に副作用が発現した。16歳未満の小児209例のうち、59例(発現症例率28.2%)に副作用が発現し、65歳以上の高齢者は5例で、このうち3例(発現症例率60.0%)に副作用が認められた。主な副作用(2%以上)は、悪心50件(9.3%)、アミラーゼ増加43件(8.0%)、リパーゼ増加40件(7.4%)、腹部不快感22件(4.1%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加19件(3.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13件(2.4%)であった。

(3) 未知の副作用

添付文書「使用上の注意」から予測できない有害事象である未知の副作用で、2件以上発現した事象は、食欲減退、倦怠感が各4件(0.7%)、便秘、胃潰瘍、尿中 β 2ミクログロブリン増加が各3件(0.6%)、出血性胃潰瘍、胃食道逆流性疾患、湿疹、異常感、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各2件(0.4%)であった。

(4) 重篤な有害事象

2件以上で発現した重篤な有害事象は、白血球数減少5件(0.9%)、貧血、肝不全が各4件(0.7%)、肝硬変、潰瘍性大腸炎、食道静脈瘤が各3件(0.6%)、肝細胞癌、胸水、出血性胃潰瘍、発熱、血小板数減少が各2件(0.4%)であった。

なお、既承認のノベルジン添付文書の安全性に関する記載において、変更はなされていない。

2.5.5.4 有害事象の予防、軽減、管理方法

外国では高用量の長期間投与により血清銅濃度が低下し、銅欠乏症にまで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うことが報告されており⁴⁸⁾、著名な教科書^{4), 5), 7)}でも血清銅濃度の低下には注意が喚起されている(表2.5.1-3)。

今回の低亜鉛血症患者を対象に実施した臨床試験で認められた血中銅低下については、海外の情報^{5), 7), 9)}と同様に、血清銅濃度の測定及び血液学的検査を定期的に行い、必要に応じて本剤の減量、休薬もしくは中止など適切な処理を行うことで対処できると考える。

2.5.5.5 過量投与に対する反応

長期間の過剰な亜鉛の投与により、二次的な銅欠乏が生じることが報告されており、その背景は、腸管吸収の際に亜鉛と銅が競合関係にあることによると考えられている⁴⁸⁾。また、急性経口過量投与により、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいをきたした例⁴⁹⁾及び腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性膵炎による死亡が報告⁵⁰⁾されている。

過量投与が判明した場合、速やかに胃洗浄を行うか催吐させて未吸収の亜鉛を除去する、また、血清亜鉛濃度が顕著に上昇している場合はキレート剤による治療を行うことで、それぞれ対応可能である⁵¹⁾。

2.5.5.6 安全性のまとめ

本剤の副作用としては、ウィルソン病を対象とした臨床試験や特定使用成績調査から、消化器症状（悪心・嘔気など）や血清膵酵素（アミラーゼ、リパーゼ）の増加などがあげられるが、亜鉛自体の毒性は極めて低いと考えられている³⁾。一方、外国では高用量の長期間投与により血清銅濃度が低下し、銅欠乏症にまで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うことが報告されており⁴⁸⁾、著名な教科書^{4), 5), 7)}でも血清銅濃度の低下には注意が喚起されている。

今回、低亜鉛血症を対象に実施した二つの臨床試験において、74例（65～82歳:37例、17～64歳:28例、4～16歳:9例）で安全性の検討を行なったところ、ウィルソン病患者に対する安全性定期報告書で副作用として報告されていない血中銅減少が3例、血中鉄減少が2例及びアンモニア増加、咳嗽、湿性咳嗽、アレルギー性皮膚炎が各1例で認められた。血中銅減少は、体内で銅が蓄積されている状態のウィルソン病患者では報告がないが、低亜鉛血症患者に投与した場合、発現時期は投与78～126日目、発現時用量は100～150 mg/日で認められたことは、外国での報告と類似していた。従って、低亜鉛血症患者に本剤を投与する際には血中銅減少に注意が必要であるが、血清銅濃度の測定及び血液学的検査を定期的に行い、必要に応じて本剤の減量、休薬もしくは中止など適切な処理を行うことで対処できると考える。

低亜鉛血症を対象とした臨床試験で確認された本剤の安全性プロファイルは、血中銅減少を除いて、第10回安全性定期報告で報告されているものと大きな差はないと考えられる。なお、ウィルソン病患者に対する特定使用成績調査は、小児での使用例は多いが、高齢者での使用例は少ないことから、高齢者の低亜鉛血症患者での安全性情報をさらに集積していくことにより、本剤がより安全に使用されるものと考えられる。

以上のことから、低亜鉛血症に対する本剤の安全性に関しては、重篤な副作用の発現率は低く、注意すべき副作用はあるものの適切な管理により対処は可能であると考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤の投与対象は、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低亜鉛血症患者である。

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を呈するとされ^{1),3)}、これら症状に対する亜鉛補充療法の有効性が報告されている。

また、亜鉛欠乏を合併する疾患として糖尿病、C型肝炎・肝硬変、腎不全・透析などがあり¹⁾、亜鉛の補充による肝硬変患者における高アンモニア血症の改善³⁰⁾や慢性肝疾患の繊維化の抑制⁴⁵⁾、糖尿病におけるインシュリン抵抗性の低下⁴⁶⁾等の報告がある。血清亜鉛濃度が低い腎透析患者における亜鉛欠乏性貧血の併発に対しても、亜鉛の補充療法が有効な治療法になりうるという報告がある⁴⁷⁾。

外国においては、製品情報⁸⁾⁻¹¹⁾及び著名な教科書⁴⁾⁻⁷⁾に、亜鉛製剤の効能・効果、治療対象として亜鉛欠乏症やそれに関連する症状が示され、小児及び成人の用法・用量についても記載されている。一方、国内では、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おり、肝硬変診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版¹²⁾及び褥瘡予防・管理ガイドライン（第 4 版）¹³⁾では、亜鉛の補充療法を推奨しているものの、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 日最大摂取量は 33.8 mg）が亜鉛補充を期待して適応外使用されている。

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 mg⁵²⁾であり、栄養食事療法で摂取できる亜鉛量も低亜鉛血症患者に使用する用量としては限界がある。

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、適正使用の観点からも意義があるものと判断し開発を行った。

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 低亜鉛血症に対する有効性を国内で初めて検証した亜鉛製剤である。

低亜鉛血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤はプラセボに比較して投与後の血清亜鉛濃度の変化量が有意に高く、また、血清亜鉛濃度が 80 μ g/dL 以上の基準下限値に復していた症例の割合も本剤 55.6% (15/27 例)、プラセボ 3.8% (1/26 例) と有意な差が示された。以上より、本剤の低亜鉛血症に対する有効性が検証された。

(2) 小児・成人の低亜鉛血症に対する適切な用量範囲が確認された亜鉛製剤である。

用量増減法確認試験において、血清亜鉛濃度の測定を行い、本試験で設定した用量増減方法で用量を調節しながら投与することで、個々の患者で適切な用量が決定され、当該用量で

血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度で維持できることが示された。本剤の小児を含む低亜鉛血症患者に対する開始投与量、用量増減法並びに用量幅の適切性が確認された。

(3) 亜鉛欠乏に関連する種々の臨床症状の改善や進行抑制が期待できる亜鉛製剤である。

国内外の公表論文において、亜鉛製剤投与による血清亜鉛濃度の上昇とともに低身長や肝硬変における高アンモニア血症、慢性肝疾患における肝線維化など亜鉛欠乏に起因すると考えられる臨床症状の改善効果や進行抑制が報告されている。今回実施した低亜鉛血症患者を対象とした臨床試験では亜鉛欠乏に関連する症状を有する患者は少なく、症状も多岐にわたっていたが、一部の患者で症状の改善がみられた。以上より、本剤の投与による血清亜鉛濃度の上昇によって、亜鉛欠乏に関連する臨床症状の改善や進行抑制が期待できると考える。

(4) 重篤な副作用の発現率が低い亜鉛製剤である。

亜鉛製剤の古くからの使用経験及び本剤のウィルソン病患者に対するカプセル剤の7年来の使用実績から、本剤投与による予測される副作用が特定されており、重篤な副作用の報告は少ないことが確認されている。今回実施した低亜鉛血症患者を対象とした臨床試験においても、本剤投与に起因する重篤な有害事象は認められなかった。血清亜鉛濃度、血清銅濃度の測定及び血液学的検査を定期的に行い、用法・用量を遵守することにより重篤な副作用の発現を抑制することができると考える。

2.5.6.2 リスク及びリスクマネジメント

本剤の低亜鉛血症に対する安全性プロファイルについては、体内で銅が蓄積されている状態のウィルソン病患者で報告がない血清銅濃度低下を除き、今回実施した臨床試験あるいは国内外の公表論文とウィルソン病におけるプロファイルとの間に大きな差はないことから、低亜鉛血症患者特有のものではなくこれまでと同様と考える。亜鉛自体の毒性は極めて低いと報告されているが³⁾、本剤投与によって生じる副作用として注意する必要があると考えられるものを以下に示した。

(1) 血清銅濃度低下

外国では高用量の亜鉛の長期間投与による血清銅濃度の低下が報告されており⁴⁸⁾、今回実施した低亜鉛血症患者対象の臨床試験においても4.1% (3/74例) に軽度の発現を認めた。銅欠乏症にまで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うことが報告されており⁴⁸⁾、重症化させないために血清銅濃度の測定及び血液学的検査を定期的に行い、必要に応じて本剤の減量、休薬もしくは中止など適切な処理を行うことで対処できると考える。

(2) 悪心・嘔吐

亜鉛の消化管に対する直接的な副作用として、悪心・嘔吐が報告されている⁴⁸⁾。今回実施した低亜鉛血症患者対象の臨床試験においても、副作用として軽度の悪心が5.4% (4/74例)、嘔吐が4.1% (3/74例) 発現し、本剤の第10回安全性定期報告(ウィルソン病)では悪心が9.3% (50件/537例) と報告されている。必要に応じて本剤の減量、休薬もしくは中止など適切な処理を行うことで対処できると考える。

(3) 膵臓酵素（リパーゼ、アミラーゼ）増加

作用機序は不明であるが、本剤投与によりリパーゼ、アミラーゼが増加することがある。

本剤カプセル剤の承認時（ウィルソン病）ではリパーゼ増加が75.7%（28/37例）、アミラーゼ増加が54.1%（20/37例）、また、本剤の第10回安全性定期報告（ウィルソン病）ではリパーゼ増加7.4%（40件/537例）、アミラーゼ増加8.0%（43件/537例）と報告されている。今回実施した低亜鉛血症患者対象の臨床試験においても軽度のリパーゼ増加（高リパーゼ血症を含む）9.5%（7/74例）、アミラーゼ増加1.4%（1/74例）が発現した。これらの増加が長期にわたる場合は腫瘍マーカーを含む膵機能検査を考慮する必要がある。

(4) 高齢者への投与

今回実施した臨床試験において、高齢者（65歳以上）が半数を占めており、市販後においてもこの年齢層で使用されることが多いと予想されるが、既承認効能であるウィルソン病では高齢者への投与実績が少ない。高齢者への投与は慎重投与とされていることから、より安全に投与が可能となるよう市販後の安全性情報の収集が重要と考える。

2.5.6.3 本剤の臨床的位置づけ

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みられる場合には、亜鉛の補充が必要とされている²⁴⁾。しかし、血清亜鉛濃度検査が保険適用され、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。

今回実施した臨床試験により、小児及び成人の低亜鉛血症患者に対し、本剤の申請する用法・用量の範囲で血清亜鉛濃度を改善及び維持できることが確認された。それにより亜鉛欠乏に関連すると考えられる症状の改善や進行抑制が期待できると考えられる。安全性に関しては、重篤な副作用の発現率は低く、注意すべき副作用はあるものの適切な管理により対処は可能である。

以上のように、ベネフィットがリスクを上回ることから、本剤は低亜鉛血症に対する適正使用可能な国内唯一の治療薬である。

2.5.7 参考文献一覧

- 1) 児玉浩子, 他. 亜鉛欠乏症—乳幼児から成人まで—. 小児科 2014;55(3):341-8
- 2) 東口高志. 栄養管理における亜鉛の有用性. 治療 2009;91:18-24
- 3) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2015年版) 2015;96-299, 323-5, 336
- 4) Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. 2015;96e-9-10, McGraw-Hill, NY, USA
- 5) Johnson LE. Zinc. Merck Manual Professional Version. March 2015e;On Line (<http://www.merckmanuals.com/professionale>)
- 6) Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Edition. 2016;3238-9, Elsevier, Philadelphia, USA
- 7) Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 22th Edition. 2015;2212-16, American Pharmacists Association, Lexicomp, Ohio, USA
- 8) 「Solvazinc[®] Effervescent Tablets」 Package Insert, 31 March 2015 revision, Galen Limited
- 9) 「Zink-ratiopharm[®] 25 mg Brausetabletten」 Fachinformation, Stand der Information, Februar 2014, ratiopharm GmbH
- 10) 「Effizinc[®]15mg, gélule」 Mis à jour le 3 février 2016, Laboratoires Expanscience
- 11) 「Zinc-220[®] CAPSULS」 Package Insert, March 2011 revision, Alto Pharmaceuticals, Inc.
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 神戸大朋. 生体機能における亜鉛トランスポーターの重要性—亜鉛トランスポーターをめぐる最近の知見—. 亜鉛栄養治療 2011;1:4-64
- 15) 駒井三千夫. 血清亜鉛値の基準下限値に関する提言について:—「栄養・毒性評価ワークショップ(H. 20. 3. 20)の成果報告」—. Biomed Res Trace Elements. 2010;21(1):43-8
- 16) 今日の診断指針 第7版 20015;1465-8, 医学書院, 東京
- 17) 臨床検査法提要 改訂第34版 2015;550-1, 金原出版, 東京
- 18) 小児科学 第3版 2008;82-3, 医学書院, 東京
- 19) 富田寛, 他. エビデンスに基づいた血清亜鉛値による亜鉛欠乏症の診断基準値. Biomed Res Trace Elements. 2007;18(1):54-62
- 20) 柳澤裕之. 亜鉛. 日本臨床. 2010;68(1):309-13
- 21) SRL 検査項目レファレンス/総合検査案内 Zn(亜鉛)
- 22) 株式会社LSI メディエンス 検査項目解説 亜鉛(Zn)(血清)
- 23) BML 検査案内 亜鉛(Zn)
- 24) 上西一弘. 亜鉛. 臨床栄養 別冊 JCN セレクト 小児の臨床栄養号 2014;219-23

- 25) Sunar F, et al. Zinc deficiency and supplementation in ovariectomized rats: Their effect on serum estrogen and progesterone levels and their relation to calcium and phosphorus. *Pak J Pharm Sci* 2009;22:150-4
- 26) Riggio O, et al. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16:785-9
- 27) Gandhi MS, et al. Causes and consequences of zinc dyshomeostasis in rats with chronic aldosteronism. *J cardiovasc Pharmacol* 2008;52: 245-52
- 28) Giugliano R, et al. Growth and zinc homeostasis in the severely Zn-deficient rat. *Brit J Nutr* 1984;52:545-60
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 宮田學. 亜鉛欠乏症の臨床 2009;11-2, 金芳堂, 京都
- 32) 「Solvazinc[®] Effervescent Tablets」 Package Insert, 16 November 2011 revision, Galen Limited
- 33) 「Vitazinc[®]」 Gebrauchsinformation, Stand der Information; Februar 2005, Strathmann AG
- 34) 「Effizinc[®]15mg, gélule」 Mentions Legales Completes, September 2008, Laboratories Expanscience
- 35) 「ZINCAPS[®]」 PRODUCT INFORMATION, Date of most recent amendment: 27 February 2002, Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd.
- 36) Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition. 2011;603-4, McGraw-Hill, NY, USA
- 37) Johnson LE. Zinc Deficiency and Toxicity. Merck Manual Professional Version. August 2013; On Line (<http://www.merckmanuals.com/professionale>)
- 38) Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Edition. 2004;2248-9, 2432-4, Elsevier, Philadelphia, USA
- 39) Pediatric Dosage Handbook. 17th Edition. American Pharmacists Association 2010; 1445-6, American Pharmacists Association, Lexicomp, Ohio, USA
- 40) Haider BA, et al. Zinc supplementation as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in children 2 to 59 months of age. (Review) The Cochrane Collaboration. 2011;1-34
- 41) 病院薬局製剤事例集. 日本病院薬剤師会監修 2013;82-3, 薬事日報社, 東京
- 42) Nakamura, et al. Mild to moderate zinc deficiency in short children: Effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr* 1993;123:65-9

- 43) 児玉浩子, 他. 亜鉛欠乏症の診療指針. 日本臨床栄養学会雑誌 2016;38(2):104-48
- 44) Lowe NM, et al. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(suppl):2040S-51S
- 45) 高松正剛, 他. 慢性肝疾患に対する抗線維化療法－亜鉛含有製剤による検討－. *肝胆膵* 2004;48(5):659-66
- 46) Hashemipour M, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones* 2009;8(4):279-85
- 47) Kobayashi H, et al. Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. *Nutrients* 2015;7:3783-95
- 48) Plum LM, et al. The essential toxin: Impact of Zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:1342-65
- 49) Lewis MR et al. Zinc gluconate: Acute Ingestion. *Clin Toxicol.* 1998;36:99-101
- 50) Cowan GAB. Unusual case of poisoning by zinc sulphate. *Br Med J.* 1947;1:451-2
- 51) Burkhart KK et al. Whole-bowel irrigation as treatment for zinc sulfate overdose. *Ann Emerg Med.* 1990;19(10):1167-70
- 52) 厚生労働省. 食安新発第 0701002 号 2005:別添 1