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）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザイン 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 プラセボ対照二重盲検比較試験（NPC-02-4 試験） 8
2.7.3.2.2 用量増減法確認試験（NPC-02-5 試験） 9
2.7.3.2.3 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） 10
2.7.3.2.4 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） 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 16
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 18
2.7.3.4 効能効果及び推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 20
2.7.3.4.1 効能・効果(案)の設定根拠 20
2.7.3.4.2 用法・用量（案）の設定根拠 21
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 22

略語・略号一覧

略語・略号	内容
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
PPS	per protocol set（治験実施計画書適合解析対象集団）

試験名の表記について

本項において評価資料とした2試験及び参考資料とした2試験の試験名を以下のようにした。

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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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並びに用量増減法確認試験（以上、評価資料）の成績で行った。また、国内の公表論文における臨床試験 2 報（酢酸亜鉛投与及び硫酸亜鉛投与）も参考資料として用い、本剤の有効性を支持する成績として示した。

2.7.3.1.1 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＞

本試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 プラセボ対照二重盲検比較試験の試験方法の要約

項　目	内　容
試験名	NPC-02-4
試験表題名	NPC-02（酢酸亜鉛）錠の低亜鉛血症患者に対するプラセボ対照二重盲検比較試験
試験の目的	低亜鉛血症患者を対象として、NPC-02(酢酸亜鉛)錠の 1 日 50 mg 投与における有効性及び安全性を、プラセボ対照二重盲検比較試験により検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同
目標例数	各群 25 例×2 群　合計 50 例
対象	低亜鉛血症患者 主な選択基準： 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 70μg/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 主な除外基準： 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、膵疾患等を有する患者 4. 血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満の患者 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 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
治験薬	NPC-02　25mg 錠：1 錠中に酢酸亜鉛水和物 83.92 mg(亜鉛として 25 mg)を含有する白色のフィルムコーティング錠 NPC-02　プラセボ錠：NPC-02　25 mg 錠と識別不能な有効成分を含まないフィルムコーティング錠
投与方法	NPC-02 群：1 回 25 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、食後に服用する。 プラセボ群：1 回プラセボ錠 1 錠を 1 日 2 回、食後に服用する。

項　目	内　容
評価項目	主要評価項目 　血清亜鉛濃度の投与開始時から投与 8 週後／中止時の変化量 副次評価項目 1. 血清亜鉛濃度の推移 2. 血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった症例の割合 3. 血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇した症例の割合 4. 低亜鉛血症に関連する症状の推移 安全性 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
血清亜鉛濃度の測定	血清亜鉛濃度を含めた一般臨床検査は外部測定期間で一括測定を行い、血清亜鉛濃度は開鍵後まで治験依頼者及び治験責任医師等には非開示とした。
投与期間	8週間
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2015 年 1 月 [redacted] 日 最後の被験者の観察完了日：2015年11月[redacted]日

(2) 用量増減法確認試験（NPC-02-5 試験）

＜添付資料 5.3.5.2＞

本試験は、非盲検、非対照、多施設共同試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2 用量増減法確認試験の試験方法の要約

項　目	内　容
試験名	NPC-02-5
試験表題名	NPC-02（酢酸亜鉛）錠の低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験
試験の目的	低亜鉛血症患者を対象として、NPC-02(酢酸亜鉛)錠投与による目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/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・確認する。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
目標例数	体重 30 kg 以上の患者：30 例、体重 30 kg 未満の患者：10 例、計 40 例
対象	低亜鉛血症患者 主な選択基準： 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 70μg/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 主な除外基準： 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、膵疾患等を有する患者 4. 血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満の患者 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 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

項　目	内　容
治験薬	NPC-02　25 mg 錠：1 錠中に酢酸亜鉛水和物 83.92mg(亜鉛として 25 mg)を含有する白色のフィルムコーティング錠
投与方法	1 日 1 回～3 回、食後投与 開始時用量：体重 30 kg 以上の患者： 50 mg/日（25 mg×2 回）又は 100 mg/日（50 mg×2 回）を 4 週間投与。 体重 30 kg 未満の患者： 25 mg/日（25 mg×1 回)を 4 週間投与。 用量調節期：4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、以下の基準に従い、血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/dL 未満）に到達するまで用量調節をする。 ＜増量基準＞ ・血清亜鉛濃度 80μg/dL 未満の場合 体重 30 kg 以上の患者： 50 mg/日ずつ増量し 4 週間投与。1 日最大投与量は 150 mg(50 mg×3 回)。 体重 30 kg 未満の患者： 25 mg/日ずつ増量し 4 週間投与。1 日最大投与量は 75 mg（25 mg×3 回）とする。 ＜減量基準＞ ・血清亜鉛濃度 200μg/dL 以上の場合： 25 mg/日ずつ減量し 4 週間投与。なお、25 mg/日投与でも 4 週間後の血清亜鉛濃度が 200μg/dL 以上の場合は投与を中止。 ・血清銅濃度が 30μg/dL 以下の場合： 25 mg/日ずつ減量し、10μg/dL 未満の場合は投与を中止。 維持用量期： 血清亜鉛濃度が目標値（80μg/dL 以上 200μg/dL 未満）の範囲内にある場合は、以下の基準で投与を終了。 ＜投与終了基準＞ ・投与量の変更なく血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上 200μg/dL 未満に 8 週間維持されている場合（目標値に達したあとの 4 週後、8 週後の血中亜鉛濃度が目標値の範囲内)。
評価項目	主要評価項目 目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/dL 未満）を維持できた症例の割合 副次評価項目 1.血清亜鉛濃度の推移 2.血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となるのに必要な投与量の割合 3.血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇するのに必要な投与量の割合 4.目標血清亜鉛濃度を維持できた投与量の割合 5.低亜鉛血症に関連する症状の推移
投与期間	12～24 週間
試験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2015 年 1 月 ■ 日 最後の被験者の観察完了日：2015年11月■日

(3) 国内公表論文における臨床試験

酢酸亜鉛カプセル剤（ノベルジンカプセル剤）を使用した二重盲検比較試験 1 報（Katayama2014）と硫酸亜鉛を使用した無作為化試験 1 報（Nakamura1993）の試験方法の概略を表 2.7.3.1-3 に示す。

＜添付資料 5.3.5.4-1 参＞＜添付資料 5.3.5.4-2 参＞

表 2.7.3.1-3 試験方法の概略

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	添付資料番号
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：50mg×3 回/日 プラセボ群 12 週間	10 例 8 例	高アンモニア血症を呈する肝硬変	5.3.5.4-1 参
Nakamura 1993	有効性	非盲検 無作為化	硫酸亜鉛 硫酸亜鉛群：5mg/kg/日 （亜鉛として 1.14 mg/kg/日） 対照群：無処置 24 週間	10 例 11 例	亜鉛欠乏を呈する 低身長小児	5.3.5.4-2 参

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本剤の臨床的有効性を検討した臨床試験結果の概略を以下に示す。

2.7.3.2.1 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＞

本試験は、成人の低亜鉛血症患者を対象に NPC-02 の 1 日 50mg 投与における有効性及び安全性をプラセボ対照二重盲検多施設共同試験により検討した。治験薬の投与期間は、8 週間とした。

投与開始時血清亜鉛濃度が 70μg/dL 未満の患者 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。また、治験薬が投与された 57 例全例を安全性評価対象例（NPC-02 群 31 例、プラセボ群 26 例）とした。投与中止例は 4 例（NPC-02 群 4 例、プラセボ群 0 例）であった。

(1) 有効性の評価結果

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(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）μg/dL であった(表 2.7.3.2-1)。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 80μg/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 51.7（95%信頼区間：31.6～71.9）%であった。

NPC-02 の低亜鉛血症に対する有効性が検証され、標準的な開始用量と推定した 1 日 50mg 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。

表 2.7.3.2-1 血清亜鉛濃度の変化量の共分散分析（NPC-02-4 試験 FAS）

	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
変化量	8 週後*	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			

*：投与 8 週後又は中止時

(2) 安全性の評価結果

有害事象は、NPC-02 群では、安全性評価対象例 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。一方、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%）に 1 件発現し、発現率の差は 9.06（95%信頼区間：-4.87～22.98）%であった。重篤な有害事象は NPC-02 群に直腸癌が 1 例（3.2%）、心不全が 1 例（3.2%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。本試験で得られた本剤の安全性プロファイルは、これまでに報告されている亜鉛製剤と大きく変わるものではなかった。

2.7.3.2.2 用量増減法確認試験（NPC-02-5 試験）

＜添付資料 5.3.5.2＞

本試験は、小児及び成人の低亜鉛血症患者を対象に NPC-02 投与による目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/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非盲検、非対照、多施設共同試験により検討した。NPC-02 の開始用量は、50mg/日又は 100mg/日（体重 30kg 以上）あるいは 25mg/日（体重 30kg 未満）とし、以降血清亜鉛濃度を測定しながら 1 日最大量 150mg（体重 30kg 以上）あるいは 75mg（体重 30kg 未満）まで増量可能、減量は 25mg/日までとした。

治験薬の投与期間は、12 から最大 24 週間とした。

投与開始時血清中亜鉛濃度が 70μg/dL 未満の患者 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。また、治験薬が投与された 43 例全例を安全性評価対象例とした。投与中止例は 5 例であった。

(1) 有効性の評価結果

主要評価項目である目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/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。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確認された。なお、一度、血清亜鉛濃度が基準下限値を上回ったが、更に増量が必要とされた症例が 3 例あり、いずれも増量したことで再び血清亜鉛濃度が基準範囲に到達し、その濃度を 8 週間維持できた。

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。

(2) 安全性の評価結果

有害事象は、安全性評価対象例 43 例中 32 例（74.4%）に 81 件発現し、このうち副作用は、19 例（44.2%）に 29 件発現した。重篤な有害事象は食道静脈瘤出血が 1 例（2.3%）に発現したが、治験薬との因果関係は否定されている。本試験で得られた本剤の安全性プロファイルは、これまでに報告されている亜鉛製剤と大きく変わるものではなかった。

2.7.3.2.3 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＞

本試験は、高アンモニア血症を呈する肝硬変患者を対象にノベルジンカプセル（以下、酢酸亜鉛）1 日 150mg 投与による有効性及び安全性がプラセボ対照二重盲検多施設共同試験により検討された。試験薬の投与期間は、3 ヵ月間とされた。

投与前血清亜鉛濃度が 65μg/dL 以下の患者 18 例が組み入れられ、全例適格例と判断された。

10 例が酢酸亜鉛群、8 例がプラセボ群に割り付けられ、投与が開始された。投与期間中に有害事象などで投与中止となった症例は、酢酸亜鉛群 3 例、プラセボ群 2 例で、これら 5 例は有効性判定から除外された。有効性評価対象例数は酢酸亜鉛群が 7 例、プラセボ群 5 例とされ、試験薬が投与された 18 例全例が安全性評価対象例（酢酸亜鉛群 10 例、プラセボ 8 例）とされた。

(1) 有効性の評価結果

血清亜鉛濃度は、酢酸亜鉛群において、試験期間中有意な上昇（p=0.0037）が、また、各評価時点においてもプラセボ群との間に有意差（いずれも p=0.0045）が認められた（図 2.7.3.2-1）。

血清アンモニア濃度も、酢酸亜鉛群において、投与前からの変化率に試験期間中有意な低下（p=0.0114）が示され、8 週後ではプラセボ群との間に有意差（p=0.018）が認められた（図 2.7.3.3-1）。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に有効であった。

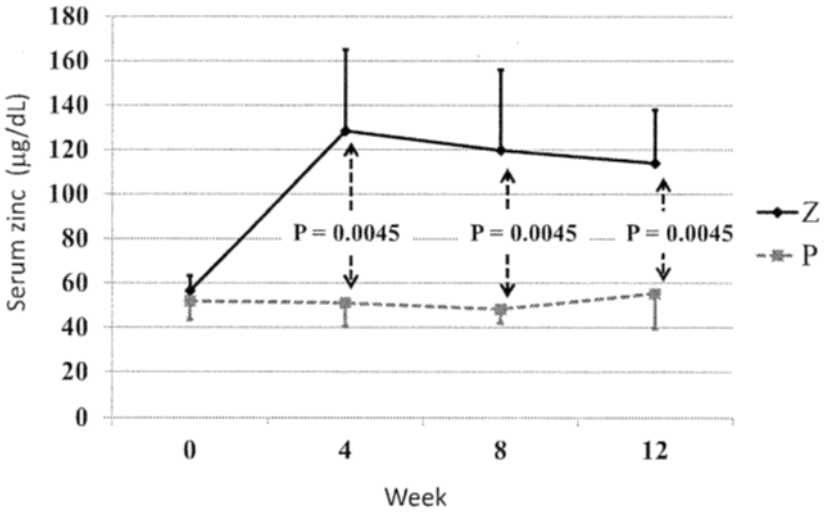


図 2.7.3.2-1 高アンモニア血症を有する肝硬変患者における血清亜鉛濃度の推移（Katayama2014 試験）

Z：酢酸亜鉛群、P:プラセボ群

(2) 安全性の評価結果

有害事象の発現は、酢酸亜鉛群で 10 例中 7 例、プラセボ群で 8 例中 5 例に認められた。グレード 3 の有害事象は、酢酸亜鉛群の肝性脳症の悪化 1 例とプラセボ群の疲労の 1 例で、いずれも投与中止により回復した。

2.7.3.2.4 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＞

本試験は、亜鉛欠乏を呈する低身長小児を対象に線形成長速度に対する硫酸亜鉛 1 日 5mg/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処置対照、非盲検、無作為化多施設共同試験により検討された。試験薬の投与期間は、6 ヵ月間とされた。

非内分泌性低身長児で亜鉛クリアランスが 1 時間当たり 20mL/kg 以下の患者 21 例(硫酸亜鉛群 10 例、対照群 11 例）について有効性が検討された。

(1) 有効性の評価結果

血清亜鉛濃度は、硫酸亜鉛群において有意な上昇(p<0.01)が認められた(表 2.7.3.2-2)。また、身長、身長成長速度及びカロリー摂取量も硫酸亜鉛群において有意な改善が認められ（p<0.01～0.05)、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。

表 2.7.3.2-2 血清亜鉛濃度の推移（μg/dL）(Nakamura1993 試験)

正常範囲	硫酸亜鉛群			対照群		
	投与前	投与後	P 値	投与前	投与後	P 値
65～130	78±6	104±6	<0.01	85±5	79±2	NS

(2) 安全性の評価結果

安全性について、記載はなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

(1) 人口統計学的特性

公表論文において共通して記載されていた年齢、性別について、表 2.7.3.3-1 示す。

NPC-02-4 試験の年齢（平均±標準偏差）は、NPC-02 群 64.2±12.5 歳、対照群 67.8±12.2 歳で、性別では、NPC-02 群で男性 17 例（54.8%）、女性 14 例（45.2%）、対照群で男性 10 例（38.5%）、女性 16 例（61.5%）であった。また、NPC-02-5 試験の年齢（平均±標準偏差）は、50.5±27.1 歳で、性別では、男性 22 例（51.2%）、女性 21 例（48.8%）であった。

国内公表論文における Katayama2014 試験の年齢（平均±標準偏差）は、亜鉛製剤群 64.3±7.1 歳、対照群 73.6±8.4 歳で、性別では、亜鉛製剤群で男性 3 例（42.9%）、女性 4 例（57.1%）、対照群で男性 4 例（80.0%）、女性 1 例（20.0%）であった。Nakamura1993 試験では、年齢（平均±標準偏差）は、亜鉛製剤群 5.6±1.2 歳、対照群 6.1±2.5 歳で、性別では、亜鉛製剤群で男性 5 例（50.0%）、女性 5 例（50.0%）、対照群で男性 6 例（54.5%）、女性 5 例（45.5%）であった。

いずれも低亜鉛血症を対象とした試験であるが、NPC-02-4 試験では成人を、NPC-02-5 試験では小児及び成人をそれぞれ試験対象としていたことから、二つの試験における平均年齢が異なった。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的特性

試験名（添付資料番号）	試験対象	年齢(歳) 平均±標準偏差		性別(例) 男/女	性別(例) 男/女
		亜鉛製剤群	対照群	亜鉛製剤群	対照群
NPC-02-4* (5.3.5.1)	低亜鉛血症	64.2±12.5	67.8±12.2	17/14	10/16
NPC-02-5* (5.3.5.2)	低亜鉛血症	50.5±27.1	—	22/21	-
Katayama2014** (5.3.5.4-1 参)	高アンモニア血症を呈する肝硬変	64.3±7.1	73.6±8.4	3/4	4/1
Nakamura1993 *** (5.3.5.4-2 参)	亜鉛欠乏を呈する低身長小児	5.6±1.2	6.1±2.5	5/5	6/5

＊：亜鉛製剤群：NPC-02　　対照群：プラセボ
＊＊：亜鉛製剤群：酢酸亜鉛　対照群：プラセボ
＊＊＊：亜鉛製剤群：硫酸亜鉛　対照群：無処置

(2) 選択基準及び除外基準

各試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-4 に示す。

選択基準は、いずれの試験も投与前の血清亜鉛濃度（65～70μg/mL 未満）あるいは亜鉛クリアランス（20 mL/kg/hr 以上）と規定し、低亜鉛血症の患者が対象となるように設定していた。一方、除外基準については、NPC-02-4 及び NPC-02-5 試験では、対象として肝疾患を有する患者が含まれることを想定しており、安全性の面から、栄養状態が著しく悪く、他の治療が優先されるとして、血清アルブミン濃度を規定（2.8 g/dL 未満）していたが、他の 2 試験については特段の規定はなかった。

表 2.7.3.3-2 プラセボ対照二重盲検比較試験の選択基準及び除外基準

試験名 試験対象 （添付資料番号）	選択基準	除外基準
NPC-02-4 低亜鉛血症 （5.3.5.1）	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 70μg/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。	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、膵疾患等を有する患者 (4)血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満の患者 (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 (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 (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 (8)登録前 12 週間以内に他の治験に参加した患者 (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

表 2.7.3.3-3 用量増減法確認試験の選択基準及び除外基準

試験名 試験対象 （添付資料番号）	選択基準	除外基準
NPC-02-5 低亜鉛血症 （5.3.5.2）	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 μg/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。	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、膵疾患等を有する患者 (4)血清アルブミン値が2.8 g/dL未満の患者 (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 (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 (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 (8)登録前12週間以内に他の治験に参加した患者 (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

表 2.7.3.3-4 国内公表論文における選択基準及び除外基準

試験名 試験対象 （添付資料番号）	選択基準	除外基準
Katayama2014 高アンモニア血症を呈する肝硬変 （5.3.5.4-1参）	・臨床症状、画像所見又は組織学的検査から肝硬変と診断された患者 ・組入れ前2ヵ月以内の血液検査において、施設基準値より高い血中アンモニア濃度が2回以上確認された患者 ・肝性脳症がグレード1以下である患者 ・血清中亜鉛濃度が65 μg/dL以下である患者 ・20歳以上の患者 ・外来治療に来院できる患者	・グレード3以上の肝性脳症がある患者 ・劇症肝炎による肝不全がある患者 ・試験中に治療を要する悪性疾患がある患者 ・心臓、腎臓又は膵臓疾患での入院が必要な患者 ・重篤な血液疾患又は脳血管疾患がある患者 ・亜鉛製剤にアレルギーがある患者 ・その他、試験担当医師が不適当とした患者
Nakamura1993 亜鉛欠乏を呈する低身長小児 （5.3.5.4-2参）	・年齢標準の身長に対して-2.0 SD（標準偏差）以下の者 ・非内分泌性低身長児(血清中成長ホルモンのピーク値がインスリン及びクロニジン刺激試験で10 ng/mL超、かつ成長ホルモン放出因子負荷試験で20 ng/mL超) ・亜鉛クリアランスが1時間当たり20 mL/kg以上の者 ・試験期間中は思春期前である者	記載なし

(3) 評価方法

各試験の評価方法を表 2.7.3.3-5、表 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-7 に示す。

いずれの試験も血清亜鉛濃度を測定しているが、試験目的の違いから、主要評価項目は、プラセボ対照の NPC-02-4 試験では投与開始からの変化量、用量増減法を確認する NPC-02-5 試験では、目標血清亜鉛濃度を維持できた症例の割合とされ、国内公表論文の 2 試験では主要評価項目は設定されていなかったが、血清亜鉛濃度の推移を評価していた。

NPC-02-5 試験を除く 3 試験はいずれの試験も対照群との比較成績が示されていたが、Nakamura1993 試験では群間比較の成績は示されていなかった。

表 2.7.3.3-5 プラセボ対照二重盲検比較試験の評価方法

試験名 試験対象 (添付資料番号)	(1)主要評価項目 (2)主要評価項目の評価方法
NPC-02-4 低亜鉛血症 (5.3.5.1)	(1)血清亜鉛濃度の投与開始時から投与 8 週後/中止時の変化量 (2)変化量について、NPC-02 群及びプラセボ群の差を投与開始時値を共変量とした共分散分析により比較するとともに、各群の変化量及び群間差の要約統計量並びに各平均値の 95%信頼区間を算出する。 評価項目に関する検定の有意水準αは両側 5%とする。区間推定の信頼係数(1-α : α は第 1 種の過誤)は両側 95%とする。

表 2.7.3.3-6 用量増減法確認試験の評価方法

試験名 試験対象 (添付資料番号)	(1)主要評価項目 (2)主要評価項目の評価方法
NPC-02-5 低亜鉛血症 (5.3.5.2)	(1)目標血清亜鉛濃度 (80μg/dL 以上 200μg/dL 未満) を維持できた症例の割合 (2)FAS、PPS 及び治験薬投与完了例において目標血清亜鉛濃度を維持できた症例数の割合を算出する。

表 2.7.3.3-7 国内公表論文における評価方法

試験名 試験対象 (添付資料番号)	(1)評価項目 (2)評価方法
Katayama2014 高アンモニア血症を呈する肝硬変 (5.3.5.4-1 参)	(1) ・血清亜鉛濃度 ・血清アンモニア濃度ほか ・有害事象 (CTCAE ver4.0 で重症度分類) (2) ・投与群ごとの投与前からの変化 ・評価時点における 2 群間の比較
Nakamura1993 亜鉛欠乏を呈する低身長小児 (5.3.5.4-2 参)	(1) ・血清亜鉛濃度ほか ・身長 (SD スコア)、身長成長速度 (SD スコア) ・カロリー摂取量 (1 日当たりの摂取カロリー) (2) 上記いずれも投与前後値を比較

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

(1) 血清亜鉛濃度の動き

NPC-02-4 試験並びに NPC-02-5 試験及び Nakamura1993 試験の亜鉛製剤投与前後の血清亜鉛濃度の平均値±標準偏差を表 2.7.3.3-8 に、Katayama2014 試験の血清亜鉛濃度の推移を図 2.7.3.2-1 に示す。

試験対象、亜鉛製剤の投与量、投与期間など様々であるが、亜鉛製剤投与により対照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、亜鉛製剤の低亜鉛血症に対する有効性が示された。

表 2.7.3.3-8 亜鉛製剤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 対照	血清亜鉛濃度（μg/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 プラセボ	59.3±12.8 (n=30) 60.1±9.9 (n=26)	83.2±20.2 ＊ (n=27) 61.3±12.0 ＊ (n=26)	2 群間の 比較 P<0.001
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 25mg 50mg 100mg	 61.14±4.88 (n=7) 59.19±8.29 (n=24) 53.24±8.94 (n=12)	 115.71±28.34 ** (n=7) 102.29±16.20 ** (n=24) 101.31±27.35 ** (n=12)	投与前後 の比較 p=0.002 p<0.001 p<0.001
Katayama2014 高アンモニア血症 を呈する肝硬変 3 ヵ月 (5.3.5.4-1 参)	酢酸亜鉛 150mg/日 プラセボ	図 2.7.3.2-1 参照	図 2.7.3.2-1 参照	各時点に おける 2 群 間の比較 P=0.0045
Nakamura1993 亜鉛欠乏を呈する 低身長小児 6 ヵ月 (5.3.5.4-2 参)	硫酸亜鉛 5mg/kg/日 亜鉛として 1.14 mg/kg/日 無処置	 78±6（標準誤差） (n=10) 85±5（標準誤差） (n=11)	 104±6（標準誤差） 79±2（標準誤差）	投与前後 の比較 p<0.01 NS

＊：8 週後、**：最終投与時、NS：有意差なし

(2) 亜鉛欠乏に関連する症状

NPC-02-4 試験でやや改善以上の改善度を認めたのは、NPC-02 群では 4 週後に肝線維化 2/5 例、血中アンモニア高値 2/3 例、8 週後では肝線維化 1/5 例、血中アンモニア高値 1/3 例であった。一方、プラセボ群では 4 週後に血中アンモニア高値 1/2 例、酸化ストレス 1/1 例、8 週後では肝線維化 1/4 例、血中アンモニア高値 1/1 例であった。NPC-02-5 試験では、円形脱毛症、肝線維化、血中アンモニア高値及び関節痛で各 1 例にやや改善が、円形脱毛症、口内炎の各 1 例で改善が認められた。

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、NPC-02-4 試験では NPC-02 群 10/30 例(33.3%)、プラセボ群は 9/26 例(34.6%)、NPC-02-5 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推移を図 2.7.3.3-1 に、Nakamura1993 試験の身長及び身長速度を表 2.7.3.3-9 に示す。

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<0.01～0.05）。

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並びに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。

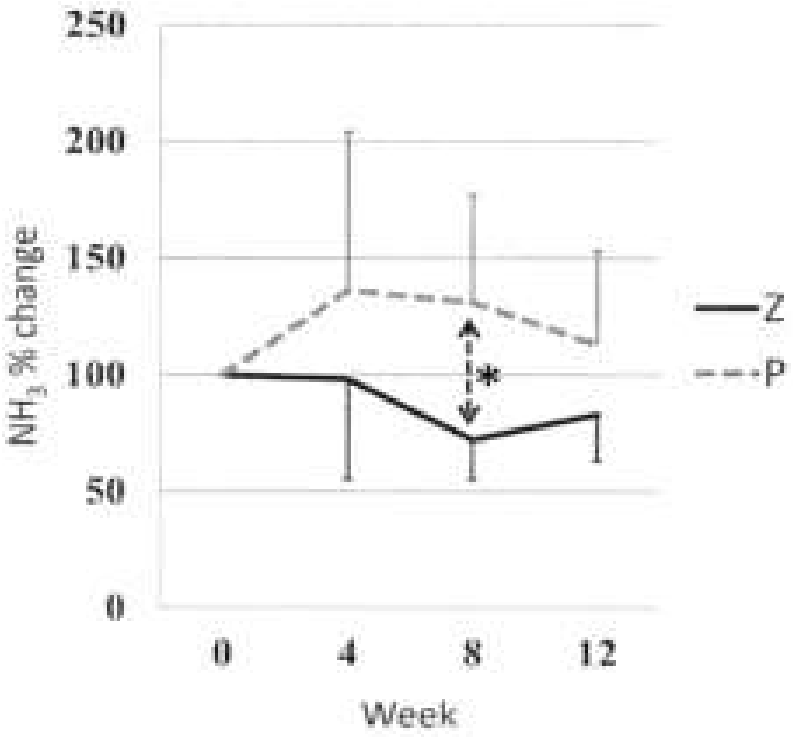


図 2.7.3.3-1 血清アンモニア濃度の%変化率（Katayama2014 試験）
Z：酢酸亜鉛群、P:プラセボ群、＊：p=0.0188

表 2.7.3.3-9 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

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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における本剤の有効性（主要評価項目）に関する部分集団の検討結果を以下に示す。

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

開始時血清亜鉛濃度別の結果を表 2.7.3.3-10 に示す。

プラセボ群の例数が 1 例以下であった血清亜鉛濃度 40μg/dL 未満では投与群間比較ができず、また、プラセボ群の例数が 3 例以下であった血清亜鉛濃度（40～49 μg/dL）では群間差が認められなかったが、それ以外では、変化量の 2 群間の最小二乗平均値の差及び平均値の差の 95%信頼区間の下限値は、全集団での検討結果と同様に有意差が認められた。また、どの開始時血清亜鉛濃度グループにおいても、プラセボ群の変化はほとんど認められず、NPC-02 群（投与量 1 日 50 mg）では平均値として 19.9～38.0μg/dL の増加が認められた。

表 2.7.3.3-10 血清亜鉛濃度の変化量の共分散分析：開始時血清亜鉛濃度（NPC-02-4 試験 FAS）

開始時血清亜鉛濃度	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
40μg/dL 未満	NPC-02 群（2）	24.0	7.1	21.8	NC	16.3	NC	NC
	プラセボ群（1）	1.0	NC	5.4	NC			
40～49μg/dL	NPC-02 群（7）	24.7	22.2	23.5	5.9～41.0	21.9	-11.0～54.8	0.160
	プラセボ群（3）	-1.3	6.8	1.6	-25.6～28.8			
50～59μg/dL	NPC-02 群（4）	38.0	14.4	36.5	21.0～52.1	30.0	8.6～51.4	0.014
	プラセボ群（5）	5.4	10.1	6.6	-7.2～20.4			
60μg/dL 以上	NPC-02 群（17）	19.9	13.0	19.7	14.7～24.6	19.0	11.9～26.1	<0.001
	プラセボ群（17）	0.5	5.1	0.7	-4.3～5.7			

単位はμg/dL 、NC：Not Calculated

(2) 用量増減法確認試験

目標血清亜鉛濃度を維持できた症例割合を開始時・終了時用量別に検討した結果を表2.7.3.3-11 に示す。

体重 30kg 以上の小児及び成人では、開始用量 50 mg/日で維持できた例は 7/8 例(87.5%)、100mg/日に増量した例は 14/15 例(93.3%)、開始用量 100mg/日で維持できた例は 8/8 例(100%)、150mg/日に増量した例は 2/4 例(50.0%)であった。一方、体重 30kg 未満の小児では、開始時用量を 25 mg/日としたが、25 mg/日で目標血清亜鉛濃度を維持できた例は 3/3 例(100%)、50 mg/日に増量した例は 3/4 例(75.0%)で、プロトコールで規定されていた 75 mg/日まで増量した例はなかった。

体重 30kg 以上の小児及び成人では 50～150 mg/日、体重 30kg 未満の小児では 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、その濃度を維持することが確認された。

以上より、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、当該用量で目標血清亜鉛濃度が維持できることが確認された。

なお、投与期間中に増量した例は 24/43 例であったが、減量した例は認められなかった。

表 2.7.3.3-11 目標血清亜鉛濃度を維持できた症例割合（NPC-02-5 試験 FAS）

用量(例数)		目標血清亜鉛濃度*を維持できた症例数	
開始時投与量	終了時投用量	例数	割合 (%)
25 mg/日 (n=7)	25 mg/日 (n=3)	3	100.0
	50 mg/日 (n=4)	3	75.0
	75 mg/日 (n=0)	0	0.0
50 mg/日 (n=24)	50 mg/日 (n=8)	7	87.5
	100 mg/日 (n=15)	14	93.3
	150 mg/日 (n=1)	0	0.0
100 mg/日 (n=12)	100 mg/日 (n=8)	8	100.0
	150 mg/日 (n=4)	2	50.0
合計 (n=43)	25 mg/日 (n=3)	3	100.0
	50 mg/日 (n=12)	10	83.3
	75 mg/日 (n=0)	0	0.0
	100 mg/日 (n=23)	22	95.7
	150 mg/日 (n=5)	2	40.0

＊：80 μg/dL 以上 200μg/dL 未満

2.7.3.4 効能効果及び推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の効能・効果としての低亜鉛血症(案)及び推奨用法・用量（案）は、低亜鉛血症を対象として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を基に、以下の通り設定した。

【効能・効果】
・ウィルソン病（肝レンズ核変性症）
・低亜鉛血症
（下線部分追加）

【用法・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50mg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250mg（1回50mg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25mg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25mg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。
（下線部分追加）

2.7.3.4.1 効能・効果(案)の設定根拠

今回実施した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の試験対象は、血清亜鉛濃度が低下した状態である「低亜鉛血症」とした。また、実施にあたっては、被験者選択及び評価基準として使用する血清亜鉛濃度を規定する必要があり、文献などから、投与後の目標とする基準下限値を80μg/dL、被験者の選択基準を70μg/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（$p<0.001$）、また、8週後に血清亜鉛濃度が80μg/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：31.56～71.86）。

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、本剤の25～150 mg/日の用量範囲で用量を調節することで、80μg/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」と設定した。

2.7.3.4.2 用法・用量（案）の設定根拠

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 mg1日2回投与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かった（p<0.001）。

用量増減法確認試験の成人及び体重30kg以上の小児では、1回25 mg1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 mg1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）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50～150 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。また、初めて血清亜鉛濃度80μg/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 mg1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。

2.7.3.5 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 2.7.3.5-1）。

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経緯を示した。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 2.7.3.5-2 に示す。

前述したように二つの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。

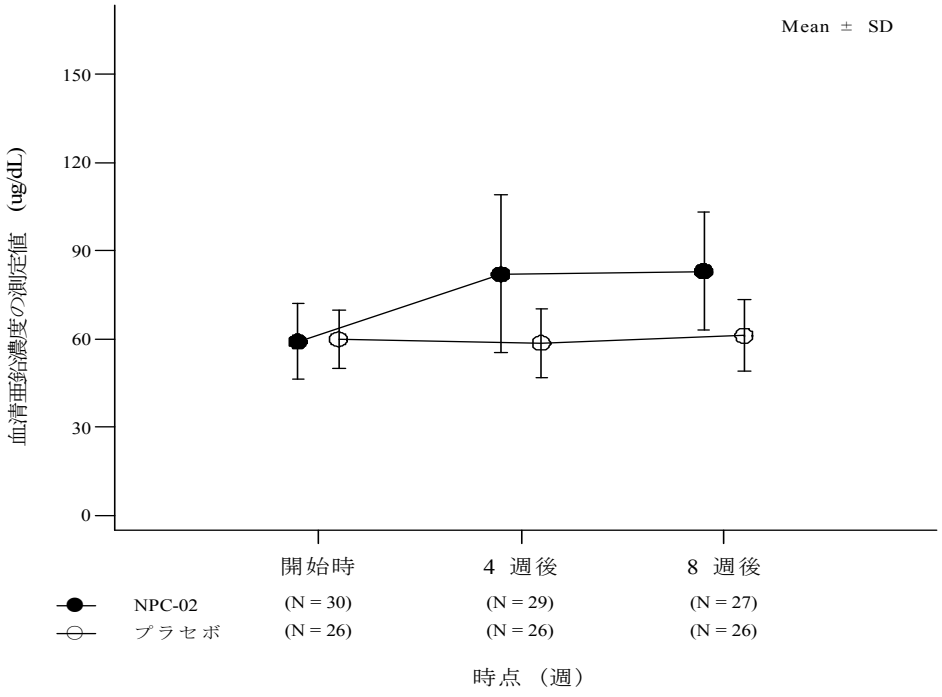


図 2.7.3.5-1 血清亜鉛濃度の測定値の推移図 Mean±SD（NPC-02-4 試験 FAS）

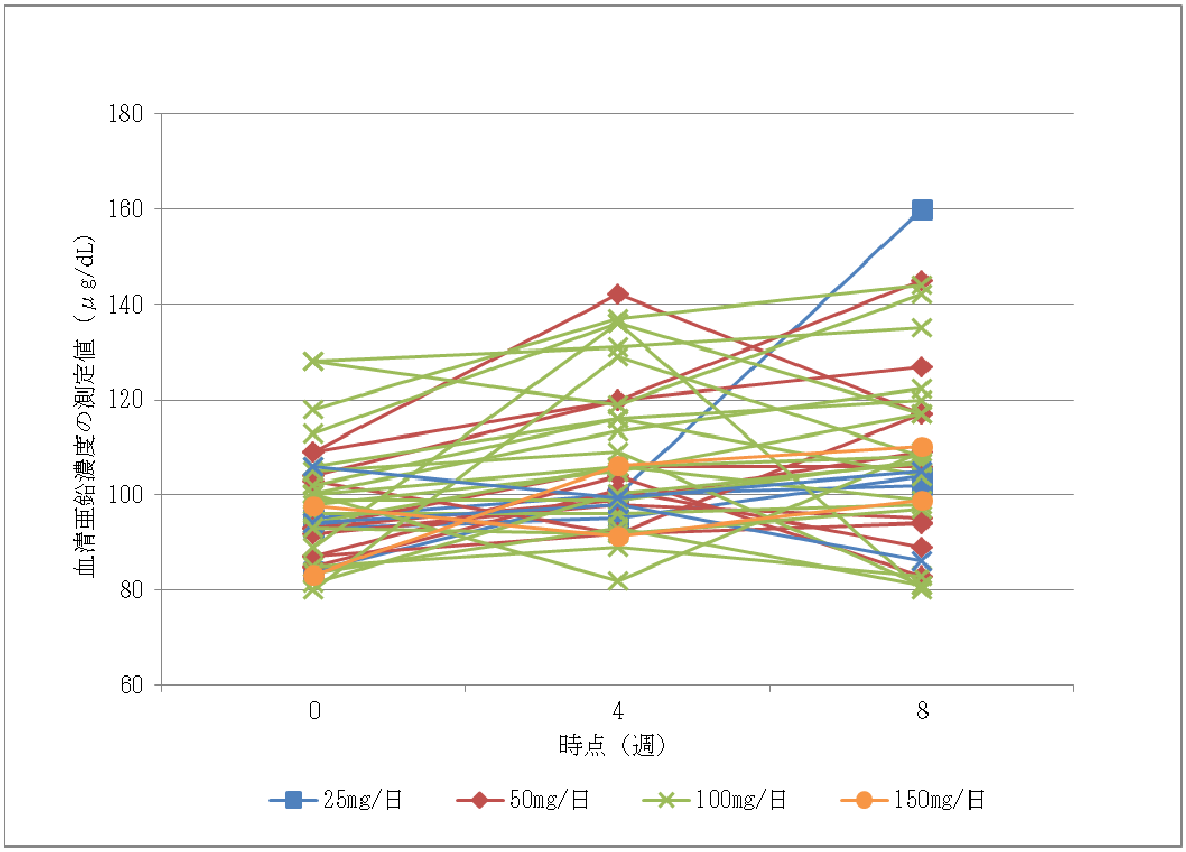


図 2.7.3.5-2 血清亜鉛濃度の測定値の推移図（NPC-02-5 試験 FAS）

注:目標血清濃度に到達した時点を 0 週とした

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）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 . . . 3
2.7.4 臨床的安全性 . . . 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 . . . 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 . . . 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 . . . 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 . . . 10
2.7.4.2 有害事象 . . . 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 . . . 13
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 . . . 13
2.7.4.2.1.2 死亡 . . . 18
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 . . . 18
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 . . . 20
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 . . . 22
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 . . . 25
2.7.4.3 臨床検査値の評価 . . . 26
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 . . . 28
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 . . . 28
2.7.4.5.1 内因性要因 . . . 28
2.7.4.5.2 外因性要因 . . . 28
2.7.4.5.3 薬物相互作用 . . . 28
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 . . . 29
2.7.4.5.5 過量投与 . . . 30
2.7.4.5.6 薬物乱用 . . . 30
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 . . . 30
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 . . . 30
2.7.4.6 市販後データ . . . 30
2.7.4.6.1 ノベルジン安全性定期報告における安全性の概括評価 . . . 30
2.7.4.7 付録 . . . 36

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 amoinotransferase（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）
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）
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)

試験名の表記について

本項において評価資料とした 2 試験の試験名を以下のようにした。

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

2.7.4 臨床的安全性

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。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

評価資料であるプラセボ対照二重盲検比較試験の試験方法の要約を＜表 2.7.3.1-1＞に、用量増減法確認試験の要約を＜表 2.7.3.1-2＞に示した。各試験における臨床試験方法の概略を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 試験方法の概略

資料区分	試験名	目的	試験デザイン	使用製剤 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 無作為化 プラセボ対照	酢酸亜鉛錠剤 NPC-02 群：25mg×2 回/日 プラセボ群 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 NPC-02：開始時用量： 体重 30kg 以上：50mg/日又は 100mg/日 体重 30kg 未満：25mg/日 1 日最大投与量： 体重 30kg 以上：150mg/日 体重 30kg 未満：75mg/日 12～24 週間: 目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）に到達するまで用量調節する。投与量の変更なく血清亜鉛濃度が 8 週間維持されていた場合、投与終了とする。	43	低亜鉛血症患者	5.3.5.2

プラセボ対照二重盲検比較試験の試験スケジュールを表 2.7.4.1-2 に、用量増減法確認試験の試験スケジュールを表 2.7.4.1-3 に示す。

安全性の評価は、両試験とも有害事象、一般所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）とバイタルサインを測定した。

表 2.7.4.1-2 プラセボ対照二重盲検比較試験の試験スケジュール（NPC-02-4 試験）

		投与開始前 8 週間以内	登録時 /投与開始	4 週後	8 週後	中止時
既存患者	1. 被験者候補の選定		●*1			
	2. 同意説明・取得		●*1			
	3. 選択･除外基準		●			
	4. 血清亜鉛濃度	○	●			
新規患者	1. 被験者候補の選定	●				
	2. 同意説明・取得	●				
	3. 選択･除外基準		●			
	4. 血清亜鉛濃度	●	●			
5. 症例登録			●*2			
6. 被験者背景			●			
集中測定	7. 血清亜鉛濃度		●	●	●	●
	8. 一般臨床検査					
	1)血液学的及び血液生化学的検査		●	●	●	●
	2)尿検査		●	●	●	●
9. 治験薬投与			●	●		
10. 臨床症状・所見			●	●	●	●
11. 体重、体温、血圧、脈拍			●	●	●	●
12. 妊娠検査（定性）			●			
13. 有害事象・副作用				●	●	●
14. 治験薬の服薬状況				●	●	●
15. 併用薬の使用状況			●	●	●	●

注：血清亜鉛濃度を含めた一般臨床検査は、外部測定機関で一括測定を行い、血清亜鉛濃度は開鍵後まで治験責任（分担）医師等には非開示とした。

● ：必須実施項目
○ ：登録時の調査で原資料（診療録、検査表）記載データがあれば選択基準の根拠データとして使用可能とした。
*1：登録時/投与開始以前でもよい。
*2：施設で測定した値で血清亜鉛濃度が 70μg/dL 未満であることを確認した後に登録した。

表 2.7.4.1-3 用量増減法確認試験の試験スケジュール（NPC-02-5 試験）

		投与開始前8週間以内	登録時/投与開始	4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後	中止時
既存患者	1.被験者候補の選定		●*1							
	2.同意説明・取得		●*1							
	3.選択･除外基準		●							
	4.血清亜鉛濃度	○	●							
新規患者	1.被験者候補の選定	●								
	2.同意説明・取得	●								
	3.選択･除外基準		●							
	4.血清亜鉛濃度	●	●							
5.症例登録			●*2							
6.被験者背景			●							
7.血清亜鉛濃度				●	●	●	(●)	(●)	(●)	●
8.治験薬投与･用量調節			●	●	●	●	(●)	(●)		
9.臨床症状・所見			●	●	●	●	(●)	(●)	(●)	●
10.体重、体温、血圧、脈拍			●	●	●	●	(●)	(●)	(●)	●
11.一般臨床検査	血液学的及び血液生化学的		●	●	●	●	(●)	(●)	(●)	●
	尿		●	●	●	●	(●)	(●)	(●)	●
12.妊娠検査（定性）			●							
13.有害事象・副作用				●	●	●	(●)	(●)	(●)	●
14.治験薬の服薬状況				●	●	●	(●)	(●)	(●)	●
15.併用薬/併用療法の使用状況			●	●	●	●	(●)	(●)	(●)	●

●　：必須実施項目
(●)：12週以降投与が継続していた場合は測定した。
○　：登録時の調査で原資料（診療録、検査表）記載データがあれば選択基準の根拠データとして使用可能とした。
*1：登録時/投与開始以前でもよい。
*2：血清亜鉛濃度が70μg/dL未満であることを確認した後に登録した。

有害事象の重症度は、両試験とも厚生省薬務局安全課長通知薬案第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」を参考として判定した。なお、本通知で規定する「グレード1」は「軽度」、「グレード2」は「中等度」、「グレード3」は「重症」の目安とした。また、当該通知で重症度判定が困難な場合は、以下の基準で判定した。

軽　度：症状が軽く容易に治癒する程度
中等度：重度ではないが、軽度ではないもの
重　度：日常生活に重度の支障をきたす程度

治験薬との因果関係の判定は、両試験とも以下の基準を参考として判定し、「関連あり」の有害事象を副作用とした。

関連なし：臨床検査値異常を含む臨床上の事象で治験薬投与後、これと関連づけられる時間経過がなく、発現時の疾病、他の医薬品もしくは環境因子等に基因していると考えられるもの

関連あり：『関連なし』以外の事象

有害事象名は、MedDRA/J Ver.18.1 に従い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて示した。

2.7.4.1.2 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。

安全性解析対象集団における服薬率を表 2.7.4.1-4 に示す。

治験薬投与 4 週後及び 8 週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。

表 2.7.4.1-4 安全性解析対象集団における服薬率（NPC-02-4 試験）

治験薬投与	NPC-02 群 平均値±標準偏差(%) (n=31)	プラセボ群 平均値±標準偏差(%) (n=26)
4 週後	96.62±9.99（n=31）	99.51±0.97（n=26）
8 週後	98.16±4.36（n=29）	99.52±1.58（n=26）

(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。

安全性解析対象集団における服薬率を表 2.7.4.1-5 に示す。

服薬率は、全投与期間にわたって 93%以上の服薬率であつた。

表 2.7.4.1-5 安全性解析対象集団における週別・投与量別の服薬率（NPC-02-5 試験）

投与開始後日数	投与量				合計（例）
	25 mg/日 平均値±標準偏差 (n=7)	50 mg/日 平均値±標準偏差 (n=28)	100 mg/日 平均値±標準偏差 (n=28)	150 mg/日 平均値±標準偏差 (n=5)	
開始時～4 週	99.49±1.35 (n=7)	98.44±3.58 (n=24)	98.17±4.74 (n=12)	－	43
4 週～8 週	100.00±0.00 (n=3)	97.71±3.69 (n=15)	98.80±3.01 (n=21)	99.70±0.60 (n=4)	43
8 週～12 週	100.00±0.00 (n=3)	93.69±13.49 (n=13)	99.61±0.92 (n=22)	99.69±0.62 (n=4)	42
12 週～16 週	－	96.36± 4.81 (n=3)	98.87±2.55 (n=16)	100.00±0.00 (n=2)	21
16 週～20 週	－	－	100.00±0.00 (n=3)	98.78 (n=1)	4
20 週～24 週	－	－	100.00±0.00 (n=2)	97.59 (n=1)	3

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

安全性解析対象集団におけるプラセボ対照二重盲検比較試験の被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-6 に、用量増減法確認試験の被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-7 示す。

表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（NPC-02-4 試験）

		NPC-02 群 （ 投与例 = 31 ）		プラセボ群 （ 投与例 = 26 ）		計 （ 投与例 = 57 ）		検定*
		例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	P 値
性別	男	17	54.8	10	38.5	27	47.4	0.289
	女	14	45.2	16	61.5	30	52.6	
年齢（歳）	例数	31		26		57		0.271
	平均値	64.2		67.8		65.9		
	標準偏差	12.5		12.2		12.4		
	最小値	24		39		24		
	中央値	68.0		69.5		68.0		
	最大値	82		93		93		
	20～29 歳	1	3.2	0	0.0	1	1.8	0.869
	30～39 歳	0	0.0	1	3.8	1	1.8	
	40～49 歳	3	9.7	2	7.7	5	8.8	
	50～59 歳	5	16.1	3	11.5	8	14.0	
	60 歳以上	22	71.0	20	76.9	42	73.7	
身長（cm）	例数	31		25		56		0.037
	平均値	160.64		155.30		158.26		
	標準偏差	9.17		9.43		9.58		
	最小値	143.7		135.0		135.0		
	中央値	160.00		153.50		156.50		
	最大値	182.0		177.0		182.0		
	150 cm 未満	4	12.9	5	19.2	9	15.8	0.195
	150～159 cm	11	35.5	14	53.8	25	43.9	
	160～169 cm	11	35.5	3	11.5	14	24.6	
	170～179 cm	4	12.9	3	11.5	7	12.3	
	180 cm 以上	1	3.2	0	0.0	1	1.8	
体重（kg）	例数	31		26		57		0.011
	平均値	65.34		55.59		60.89		
	標準偏差	14.49		13.22		14.65		
	最小値	47.0		32.0		32.0		
	中央値	64.00		53.20		58.70		
	最大値	122.0		90.9		122.0		
	50 kg 未満	3	9.7	8	30.8	11	19.3	0.147
	50～59 kg	10	32.3	10	38.5	20	35.1	
	60～69 kg	11	35.5	6	23.1	17	29.8	
	70～79 kg	3	9.7	0	0.0	3	5.3	
	80 kg 以上	4	12.9	2	7.7	6	10.5	
開始時の 血清亜鉛濃度 （μg/dL）	例数	31		26		57		0.635
	平均値	58.6		60.1		59.3		
	標準偏差	13.2		9.9		11.7		
	最小値	31		38		31		
	中央値	60.0		62.0		60.0		
	最大値	84		76		84		
	40μg/dL 未満	3	9.7	1	3.8	4	7.0	0.542
	40～49μg/dL	7	22.6	3	11.5	10	17.5	
	50～59μg/dL	4	12.9	5	19.2	9	15.8	
	60μg/dL 以上	17	54.8	17	65.4	34	59.6	
低亜鉛血症に 関連する症状	あり	11	35.5	9	34.6	20	35.1	1.000
	なし	20	64.5	17	65.4	37	64.9	
既往歴	あり	11	35.5	5	19.2	16	28.1	0.240
	なし	20	64.5	21	80.8	41	71.9	
合併症	あり	31	100.0	26	100.0	57	100.0	NC
	なし	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
治験薬投与 開始時の併用薬	あり	29	93.5	25	96.2	54	94.7	1.000
	なし	2	6.5	1	3.8	3	5.3	

*：計数値／Fisher の正確検定、計量値／平均値の 2 標本 t-検定、NC：Not Calculated

表 2.7.4.1-7 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（NPC-02-5 試験）

		対象例 (N = 43)	
		例数	割合 (%)
性別	男	22	51.2
	女	21	48.8
年齢（歳）	例数	43	
	平均値	50.5	
	標準偏差	27.1	
	最小値	4	
	中央値	61.0	
	最大値	82	
	2～16 歳（小児）	9	20.9
	17～64 歳（成人）	14	32.6
	65 歳以上	20	46.5
	11 歳未満（児童）	7	16.3
	12～19 歳（青少年）	4	9.3
	20～39 歳	1	2.3
	40～59 歳	9	20.9
	60 歳以上	22	51.2
身長（cm）	例数	43	
	平均値	151.09	
	標準偏差	22.37	
	最小値	83.5	
	中央値	159.00	
	最大値	175.5	
	100 cm 未満	3	7.0
	100～149 cm	8	18.6
	150～159 cm	13	30.2
	160～169 cm	15	34.9
	170～179 cm	4	9.3
	180 cm 以上	0	0.0
体重（kg）	例数	43	
	平均値	52.75	
	標準偏差	19.30	
	最小値	11.1	
	中央値	55.60	
	最大値	89.4	
	30 kg 未満	7	16.3
	30 kg 以上 60 kg 未満	22	51.2
	60 kg 以上	14	32.6
開始時の血清亜鉛濃度（μg/dL）	例数	43	
	平均値	57.85	
	標準偏差	8.42	
	最小値	37.0	
	中央値	59.00	
	最大値	68.4	
	40μg/dL 未満	1	2.3
	40～49μg/dL	6	14.0
	50～59μg/dL	15	34.9
	60μg/dL 以上	21	48.8
低亜鉛血症に関連する症状	あり	28	65.1
	なし	15	34.9
既往歴	あり	11	25.6
	なし	32	74.4
合併症	あり	37	86.0
	なし	6	14.0
治験薬投与開始時の併用薬	あり	38	88.4
	なし	5	11.6

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(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) 用量増減法確認試験

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。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

NPC-02 群及びプラセボ群のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-1、表 2.7.4.2-2 に示す。

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。

表 2.7.4.2-1 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（NPC-02-4 試験）

有害事象名	有害事象					
	NPC-02 群（n=31）			プラセボ群（n=26）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）
胃食道逆流性疾患	0	0	0.0	2	2	7.7
悪心	3	3	9.7	1	1	3.8
鼻咽頭炎	1	1	3.2	3	3	11.5
そう痒症	2	2	6.5	0	0	0.0

MedDRA Ver.18.1

表 2.7.4.2-2 いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用（NPC-02-4 試験）

有害事象名	副作用					
	NPC-02 群（n=31）			プラセボ群（n=26）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）
悪心	2	2	6.5	0	0	0.0
そう痒症	2	2	6.5	0	0	0.0

MedDRA Ver.18.1

1)　重症度別有害事象及び副作用

重症度別有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-3、表 2.7.4.2-4 に示す。

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。

表 2.7.4.2-3 重症度別有害事象（NPC-02-4 試験）

投与群（例数）	重症度								
	軽度			中等度			重度		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
NPC-02 群 (n=31)	15	9	29.0	4	3	9.7	2	2	6.5
プラセボ群 (n=26)	15	10	38.5	3	3	11.5	0	0	0

表 2.7.4.2-4 重症度別副作用（NPC-02-4 試験）

投与群（例数）	重症度								
	軽度			中等度			重度		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
NPC-02 群 (n=31)	7	4	12.9	0	0	0	0	0	0
プラセボ群 (n=26)	0	0	0	1	1	3.8	0	0	0

(2) 用量増減法確認試験

2 例以上に認められた有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-6 に示す。

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。

表 2.7.4.2-5 2 例以上に発現した有害事象（NPC-02-5 試験）

有害事象名	有害事象（n=43）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
悪心	6	4	9.3
嘔吐	7	5	11.6
鼻咽頭炎	6	5	11.6
血中銅減少	3	3	7.0
血中鉄減少	4	4	9.3
リパーゼ増加	6	6	14.0
尿中蛋白陽性	2	2	4.7
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	4.7
上気道の炎症	2	2	4.7
湿疹	3	3	7.0

MedDRA Ver.18.1

表 2.7.4.2-6 2 例以上に発現した副作用（NPC-02-5 試験）

有害事象名	副作用　（n=43）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
悪心	4	2	4.7
嘔吐	5	3	7.0
血中銅減少	3	3	7.0
血中鉄減少	2	2	4.7
リパーゼ増加	6	6	14.0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	4.7

MedDRA Ver.18.1

1)　重症度別有害事象及び副作用

重症度別有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-7、表 2.7.4.2-8 に示す。

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。

表 2.7.4.2-7 重症度別有害事象（NPC-02-5 試験）

重症度（n=43）								
軽度			中等度			重度		
発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
74	30	69.8	6	5	11.6	1	1	2.3

表 2.7.4.2-8 重症度別副作用（NPC-02-5 試験）

重症度（n=43）								
軽度			中等度			重度		
発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
27	18	41.9	2	2	4.7	0	0	0

2)　発現時期別有害事象及び副作用

発現時期別有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-9、表 2.7.4.2-10 に示す。

有害事象の発現は、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。

表 2.7.4.2-9 発現時期別有害事象（NPC-02-5 試験）

開始後日数																	
開始時～4 週時			4 週時～8 週時			8 週時～12 週時			12 週時～16 週時			16 週時～20 週時			20 週時～24 週時		
(n=43)			(n=43)			(n=42)			(n=21)			(n=4)			(n=3)		
発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
22	15	34.9	22	18	41.9	21	15	35.7	9	5	23.8	5	4	100.0	1	1	33.3

表 2.7.4.2-10 発現時期別副作用（NPC-02-5 試験）

投与開始後日数																	
開始時～4 週時			4 週時～8 週時			8 週時～12 週時			12 週時～16 週時			16 週時～20 週時			20 週時～24 週時		
(n= 43)			(n=43)			(n=42)			(n=21)			(n=4)			(n=3)		
発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
8	6	14.0	9	8	18.6	8	7	16.7	0	0	0.0	3	3	75.0	0	0	0.0

3)　発現時用量別有害事象及び副作用

発現時用量別有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-11、表 2.7.4.2-12 に示す。

有害事象の発現は、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。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。

表 2.7.4.2-11 発現時用量別有害事象（NPC-02-5 試験）

発現時用量											
25 mg/日			50 mg/日			100 mg/日			150 mg/日		
(n=7)			(n=28)			(n=28)			(n=5)		
発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
9	4	57.1	28	13	46.4	35	17	60.7	6	4	80.0

表 2.7.4.2-12 発現時用量別副作用（NPC-02-5 試験）

発現時用量											
25 mg/日			50 mg/日			100 mg/日			150 mg/日		
(n=7)			(n=28)			(n=28)			(n=5)		
発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
7	3	42.9	8	7	25.0	10	8	28.6	2	2	40.0

2.7.4.2.1.2 死亡

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いずれの試験においても、試験期間中に死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-13 に示す。

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。

表 2.7.4.2-13 重篤な有害事象一覧（NPC-02-4 試験）

被験者識別コード（診断名）	有害事象名	性別	年齢（歳）	投与群	重症度	処置	転帰	治験薬との関連
被験者E#（低亜鉛血症）	直腸癌	男	7[redacted]	NPC-02	重度	なし	回復	関連なし
	重篤な有害事象の定義に準じて重篤と判断 ＜担当医師のコメント＞ 病理診断にて直腸癌（粘膜内癌）とされた病変は、治験薬投与前の内視鏡検査にてポリープと指摘されていた病変であり、切除時において形態学的にも投与開始前と著変を認めず、治験薬との因果関係は否定できるとした。 病理診断では、切離断端はいずれも陰性であることが確認されており、直腸内視鏡的粘膜下層剥離術にて治癒切除されたものと判断し、転帰を回復とした。							
被験者F#（低亜鉛血症）	心不全	男	5[redacted]	NPC-02	重度	有	軽快	関連なし
	入院加療が必要なため重篤と判断 ＜担当医師のコメント＞ 治験薬投与前より呼吸異常（合併症）があったが、それが本事象の前兆であった可能性が高い。また、治験薬投与中止翌日にゴルフに出かけており、激しい運動等により心房細動、心不全を引き起こした可能性があるため、治験薬との因果関係はないと判断する。 治験薬との関係はなく、症状軽快のため、治験としてのフォローは終了し、通常診療にてフォローする。							

(2) 用量増減法確認試験

死亡以外の重篤は有害事象を表 2.7.4.2-14 に示す。

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。

表 2.7.4.2-14 重篤な有害事象一覧（NPC-02-5 試験）

被験者識別コード（診断名）	有害事象名［医師記載名］	性別	年齢（歳）	投与群	重症度	処置	転帰	治験薬との関連
被験者R#（低亜鉛血症）	食道静脈瘤破裂	男	5[redacted]	NPC-02	重度	有	回復	関連なし
	入院加療が必要なため重篤と判断 ＜担当医師のコメント＞ 過去に食道静脈瘤治療歴あり。治験参加前の胃内視鏡にて微小な食道静脈瘤残存も出血リスクは低い状態であったが血小板数は 2 万台、プロトロンビン時間 50%前後と易出血状態であった。治験参加後の胃内視鏡でも微小食道静脈瘤残存も出血リスクは低い所見であり、今回の食道静脈瘤破裂は易出血性が主な原因と考え、治験薬との因果関係はないと判断する。							

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 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

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(表 2.7.4.2-15)。

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 例も投与継続中に回復した。

表 2.7.4.2-15 重要な有害事象の内容（NPC-02-4 試験）

有害事象名	有害事象					
	NPC-02 群（n=31）			プラセボ群（n=26）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）
悪心	3	3	9.7	1	1	3.8

MedDRA Ver.18.1

2) 用量増減法確認試験

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（表 2.7.4.2-16)。

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。

表 2.7.4.2-16 重要な有害事象の内容（NPC-02-5 試験）

有害事象名	有害事象（n=43）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
悪心	6	4	9.3
嘔吐	7	5	11.6
アミラーゼ増加	1	1	2.3
血中銅減少	3	3	7.0
リパーゼ増加*	7	7	16.3

MedDRA Ver.18.1、＊：高リパーゼ血症 1 例、1 件を含む

(2) 有害事象による投与中止

1) プラセボ対照二重盲検比較試験

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

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。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

器官別有害事象を表 2.7.4.2-17 に示す。

発現率が 5%以上の器官別有害事象は、NPC-02 群で頻度の高い順に胃腸障害 9.7%、感染症および寄生虫症 6.5%、臨床検査 6.5%、良性、悪性および詳細不明の新生物 6.5%、呼吸器、胸郭および縦隔障害 6.5%、皮膚および皮下組織障害が各 6.5%、プラセボ群では感染症および寄生虫症 19.2%、胃腸障害 11.5%であった。最も高かった事象は、NPC-02 群では胃腸障害、プラセボ群では感染症および寄生虫症であった。

器官別副作用を表 2.7.4.2-18 に示す。

発現率が 5%以上の器官別副作用は、NPC-02 群のみに認められ、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害が各 6.5%であった。

表 2.7.4.2-17 器官別有害事象（NPC-02-4 試験）

有害事象名	有害事象					
	NPC-02 群（n=31）			プラセボ群（n=26）		
	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	21	12	38.7	18	11	42.3
心臓障害	1	1	3.2	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	1	1	3.8
胃腸障害	3	3	9.7	5	3	11.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	3.2	1	1	3.8
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	3.8
感染症および寄生虫症	2	2	6.5	5	5	19.2
傷害、中毒および処置合併症	1	1	3.2	1	1	3.8
臨床検査	2	2	6.5	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	3.2	1	1	3.8
筋骨格系および結合組織障害	1	1	3.2	0	0	0.0
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	6.5	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	3.8
精神障害	1	1	3.2	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	3.2	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	2	6.5	1	1	3.8
皮膚および皮下組織障害	2	2	6.5	1	1	3.8

MedDRA Ver.18.1

表 2.7.4.2-18 器官別副作用（NPC-02-4 試験）

有害事象名	副作用					
	NPC-02 群（n=31）			プラセボ群（n=26）		
	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	7	4	12.9	1	1	3.8
胃腸障害	2	2	6.5	0	0	0.0
臨床検査	1	1	3.2	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1	3.2	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	2	6.5	1	1	3.8

MedDRA Ver.18.1

(2) 用量増減方法確認試験

器官別有害事象を表 2.7.4.2-19 に示す。

発現率が 5%以上の器官別有害事象は、頻度の高い順に臨床検査 39.5%、胃腸障害 27.9%、感染症および寄生虫症 20.9%、皮膚および皮下組織障害 11.6%、一般・全身障害および投与部位の状態 7.0%、呼吸器、胸郭および縦隔障害 7.0%であった。最も高かった事象は、臨床検査であった。

器官別副作用を表 2.7.4.2-20 に示す。

発現率が 5%以上の器官別有害事象は、頻度の高い順に臨床検査 30.2%、胃腸障害 16.3%、であった。

表 2.7.4.2-19 器官別有害事象（NPC-02-5 試験）

有害事象名	有害事象		
	n=43		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
全事象	81	32	74.4
耳および迷路障害	2	2	4.7
眼障害	2	2	4.7
胃腸障害	20	12	27.9
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	7.0
感染症および寄生虫症	11	9	20.9
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2.3
臨床検査	22	17	39.5
代謝および栄養障害	4	2	4.7
筋骨格系および結合組織障害	4	2	4.7
神経系障害	2	2	4.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	3	7.0
皮膚および皮下組織障害	6	5	11.6

MedDRA Ver.18.1

表 2.7.4.2-20 器官別副作用（NPC-02-5 試験）

有害事象名	副作用		
	n=43		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
全事象	29	19	44.2
胃腸障害	12	7	16.3
臨床検査	15	13	30.2
代謝および栄養障害	1	1	2.3
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.3

MedDRA Ver.18.1

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

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いずれの試験にいても、試験期間中に死亡例は認められなかった。

その他、重篤な有害事象は、本項 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象に記載した。

その他の重要な有害事象は、本項 2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

NPC-02 群及びプラセボ群で有害事象あるいは副作用とされた臨床検査値異常をそれぞれ表 2.7.4.3-1、表 2.7.4.3-2 に示す。

重篤な有害事象に該当する臨床検査値異常は両群ともに認められなかった。有害事象とされた臨床検査値異常は、血中鉄増加 1 例(3.2%)、尿量減少 1 例(3.2)で、いずれも NPC-02 群であった。このうち、副作用とされた臨床検査値異常は、血中鉄増加 1 例（3.2%）であった。

なお、臨床検査値異常により投与が中止された症例はなかった。

表 2.7.4.3-1 臨床検査値異常の有害事象（NPC-02-4 試験）

臨床検査項目	NPC-02 群（n=31）	プラセボ群（n=26）
	発現例数（%）	発現例数（%）
血中鉄増加	1（3.2）	0
尿量減少	1（3.2）	0

表 2.7.4.3-2 臨床検査値異常の副作用（NPC-02-4 試験）

臨床検査項目	NPC-02 群（n=31）	プラセボ群（n=26）
	発現例数（%）	発現例数（%）
血中鉄増加	1（3.2）	0

(2) 用量増減法確認試験

有害事象あるいは副作用とされた臨床検査値異常をそれぞれ表 2.7.4.3-3、表 2.7.4.3-4 に示す。

重篤な有害事象に該当する臨床検査値異常は認められなかった。有害事象とされた 2 例以上の臨床検査値異常は、リパーゼ増加 6 例(14.0%)、血中鉄減少 4 例 (9.3%)、血中銅減少 3 例(7.0%)、尿中蛋白陽性 2 例 (4.7%)、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例 (4.7%)であった。このうち、副作用とされた 2 例以上の臨床検査値異常は、リパーゼ増加 6 例(14.0%)、血中銅減少 3 例(7.0%)、血中鉄減少 2 例(4.7%)、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例 (4.7%) であった。

なお、臨床検査値異常により投与が中止された症例はなかった。

表 2.7.4.3-3 臨床検査値異常の有害事象 (NPC-02-5 試験)

臨床検査項目	n=43
	発現例数 (%)
アンモニア増加	1 (2.3)
アミラーゼ増加	1 (2.3)
血中銅減少	3 (7.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)
血中鉄減少	4 (9.3)
尿中血陽性	1 (2.3)
リパーゼ増加	6 (14.0)
尿中蛋白陽性	2 (4.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.7)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (2.3)

MedDRA Ver.18.1

表 2.7.4.3-4 臨床検査値異常の副作用 (NPC-02-5 試験)

臨床検査項目	n=43
	発現例数 (%)
アンモニア増加	1 (2.3)
アミラーゼ増加	1 (2.3)
血中銅減少	3 (7.0)
血中鉄減少	2 (4.7)
リパーゼ増加	6 (14.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.7)

MedDRA Ver.18.1

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

両群ともに重篤な有害事象と判断されたバイタルサインの異常及び有害事象と判断されたバイタルサインの異常は認められなかった。

なお、バイタルサインの異常により投与が中止された症例はなかった。

(2) 用量増減法確認試験

有害事象と判断されたバイタルサインの異常は、軽度の発熱が 1 例で、投与継続にて消失した。重篤な有害事象と判断されたものはなかった。

なお、バイタルサインの異常により投与が中止された症例はなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

該当資料なし。

2.7.4.5.2 外因性要因

該当資料なし。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

英国で市販されている亜鉛含有製剤の一つである硫酸亜鉛製剤 Solvazinc の製品情報概要の相互作用の項には以下の薬剤が記載されている。

テトラサイクリン系抗生物質、キノロン系抗菌剤、経口鉄剤、カルシウム塩、ペニシラミン、トリエンチン

このうち、ペニシラミン及びトリエンチンについては、亜鉛と錯体を形成することから、本剤との併用により両剤の効果が減弱される可能性がある[1)]。

また、テトラサイクリン系抗生物質、キノロン系抗菌剤、経口鉄剤についても、海外で総説やガイドライン、文献で、同時投与した場合、本剤及びこれらの薬剤の吸収が阻害されるという報告がある[2-9)]。

カルシウム塩に関しては、大量にカルシウムを摂取した場合において臨床的に問題となるような亜鉛の吸収阻害は認められず[10)]、また、亜鉛摂取によるカルシウム吸収阻害は示されていないため[11)]、亜鉛との相互作用は明確ではない。

現在市販されている経口剤の添付文書の相互作用の項にて、本剤が属する多価陽イオン含有製剤及び多価カチオン含有製剤が併用注意する薬剤としビスホスホネート系製剤、エルトロンボパグ オラミン及びドルテグラビルナトリウムが記載されている。

1) Brewer GJ, et al. Treatment of Wilson’s disease with zinc, 11. Interraction with other anticopper agents. J Am Coll Nutr.1933;12(1):26-30

2) National Institues of Health; Official of Dietary Supplements (2017/02/09)
3) PDR for Natritional Supplements 2nd Edition. 2008;734, Thomson Reuters, USA
4) Brion M, et al. Metal ion-tetracycline interactions in biological fluids. Part 5. Formation of zinc complexes with tetracycline and some of its derivatives and assessment of their biological significance. Agents Actions 1985; 17(2):229-42
5) Penttila O, et al. Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxycycline in man. Eur J Clin Pharmacol 1975; 9:131-4
6) Djurdjevic P, et al. The effect of some fluoroquinolone family members on biospeciation of copper(II), nickel(II) and zinc(II) ions in human plasma. Molecules 2014; 19:12194-23
7) Lomaestro BM, et al. Absorption interactions with fluoroquinolones. Drug Saf 1995; 12(5):314-33
8) Solomons NW, et al. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. Am J Clin Nutr 1981; 34:475-82
9) Crofton RW, et al. Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron. Am J Clin Nutr 1989; 50:141-4
10) Wood RJ, et al. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. Am J Clin Nutr 1997; 65(6):1803-9
11) Spencer H, et al. Further studies of the effect of zinc on intestinal absorption of calcium in man. J Am Coll Nutr 1992; 11(5):561-6

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験が少ないため、慎重に投与する必要がある。

海外でウィルソン病の妊婦に投与した時に、小頭症及び心臓欠陥の児が各 1 例報告[1)]されている。国内のウィルソン病に対する特定使用成績調査では、第 10 回調査単位期間終了日までに 5 例の妊婦・出生児に関する調査票の収集がなされており、1 例の出生児に気管支喘息が認められ、1 例の妊婦に流産が認められた。また、ウィルソン病を対象とした製造販売後臨床試験に於いては、出生児 1 例に尿道下裂、四肢非対称（下肢の左右差）の表在奇形が認められている。

なお、本剤は FDA 薬剤胎児危険度分類基準ではカテゴリーA（ヒトの妊娠初期 3 カ月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もない）に分類されている。

動物実験（ラット）で、亜鉛の乳汁中への移行が報告されている[2)]。授乳婦には、授乳中の乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏が発現する恐れがあるので、本剤投与中は授乳を避けさせる必要がある。

1) Brewer GJ, et al. Treatment of Wilson’s disease with zinc, 17. Treatment during pregnancy. Hepatology.2000;31(2):364-70

2) Feaster JP, et al. Absorption, deposition and placental transfer of zinc^{65} in the rat. Am J Physiol.1955;181:287-90

2.7.4.5.5 過量投与

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[1)]。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[2)]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[3)]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[4)]。

1) Plum LM, et al. The essential toxin: Impact of Zinc on human health. Int J Environ Res Public Health 2010;7:1342-65
2) Lewis MR et al. Zinc gluconate: Acute Ingestion. Clin Toxicol.1998;36:99-101
3) Cowan GAB. Unusual case of poisoning by zinc sulphate. Br Med J.1947;1:451-2
4) Burkhart KK et al. Whole-bowel irrigation as treatment for zinc sulfate overdose. Ann Emerg Med.1990;19(10):1167-70

2.7.4.5.6 薬物乱用

該当資料なし。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当資料なし。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当資料なし。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 ノベルジン安全性定期報告における安全性の概括評価

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、2008 年 1 月にカプセル剤が、2014 年 9 月には錠剤がそれぞれ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（調査期間 2014 年 7 月 28 日～2015 年 7 月 27 日）を 2015 年 10 月に PMDA に提出している。なお、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。ウィルソン病での用法・用量は以下の通りである。

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（2015年7月27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歳未満の小児が209例（38.9%）、65歳以上の高齢者は5例(0.9%）であった。

(2) 副作用

副作用発現状況を表 2.7.4.6-1に示す。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は、表 2.7.4.6-1の副作用発現状況表中で＊を付した副作用である。主な（2件以上）未知の副作用は食欲減退、倦怠感が各4件(0.7%)、便秘、胃潰瘍、尿中β2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

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.6-2 に示す。主な（2 件以上）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。

表 2.7.4.6-1 副作用発現状況（ウィルソン病を対象とした特定使用成績調査）

項目名　副作用名等	特定使用成績調査の累計
調査症例数	537
副作用等の発現症例数	195
副作用等の発現件数	359
副作用等の発現症例率	36.3%
副作用名（PT）等	
感染症および寄生虫症	3 (0.6)
＊虫垂炎	1 (0.2)
＊気管支炎	1 (0.2)
麦粒腫	1 (0.2)
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）	1 (0.2)
＊骨髄異形成症候群	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	14 (2.6)
貧血	8 (1.5)
＊顆粒球減少症	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	6 (1.1)
内分泌障害	1 (0.2)
＊甲状腺炎	1 (0.2)
代謝および栄養障害	11 (2.0)
高アルカリホスファターゼ血症	3 (0.6)
＊食欲減退	4 (0.7)
高アミラーゼ血症	6 (1.1)
高リパーゼ血症	2 (0.4)
精神障害	4 (0.7)
＊不安	1 (0.2)
＊不眠症	1 (0.2)
＊神経症	1 (0.2)
＊登校拒否	1 (0.2)
＊不安障害	1 (0.2)
神経系障害	12 (2.2)
＊健忘	1 (0.2)
＊注意力障害	1 (0.2)
体位性めまい	1 (0.2)
＊味覚異常	1 (0.2)
＊構音障害	1 (0.2)
＊錐体外路障害	1 (0.2)
頭痛	3 (0.6)
＊感覚鈍麻	1 (0.2)
＊末梢性ニューロパチー	1 (0.2)
＊傾眠	1 (0.2)
＊振戦	1 (0.2)
胃腸障害	94 (17.5)
腹部不快感	22 (4.1)
腹痛	9 (1.7)
上腹部痛	10 (1.9)
＊慢性胃炎	1 (0.2)
＊潰瘍性大腸炎	1 (0.2)
＊便秘	3 (0.6)
下痢	4 (0.7)
＊胃潰瘍	3 (0.6)
＊出血性胃潰瘍	2 (0.4)
＊胃炎	1 (0.2)
＊びらん性胃炎	1 (0.2)
＊胃食道逆流性疾患	2 (0.4)
＊胃腸障害	1 (0.2)
＊過敏性腸症候群	1 (0.2)
＊メレナ	1 (0.2)

表 2.7.4.6-1 副作用発現状況（ウィルソン病を対象とした特定使用成績調査：続き）

項目名　副作用名等	特定使用成績調査の累計	
調査症例数	537	
副作用等の発現症例数	195	
副作用等の発現件数	359	
副作用等の発現症例率	36.3%	
副作用名（PT）等		
悪心	50	(9.3)
＊ 口腔内不快感	1	(0.2)
口内炎	3	(0.6)
嘔吐	4	(0.7)
心窩部不快感	1	(0.2)
＊ 萎縮性舌炎	1	(0.2)
肝胆道系障害	14	(2.6)
＊ 胆管結石	1	(0.2)
肝機能異常	10	(1.9)
肝障害	2	(0.4)
＊ 胆嚢ポリープ	1	(0.2)
＊ 非アルコール性脂肪性肝炎	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	4	(0.7)
＊ 薬疹	1	(0.2)
＊ 湿疹	2	(0.4)
＊ そう痒症	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.6)
＊ 関節痛	1	(0.2)
＊ 咀嚼障害	1	(0.2)
＊ 筋力低下	1	(0.2)
腎および尿路障害	3	(0.6)
蛋白尿	1	(0.2)
＊ 腎障害	1	(0.2)
＊ 腎尿細管障害	1	(0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.2)
＊ 稽留流産	1	(0.2)
生殖系および乳房障害	1	(0.2)
＊ 性器出血	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(1.7)
＊ 不快感	1	(0.2)
＊ 異常感	2	(0.4)
＊ 倦怠感	4	(0.7)
＊ 末梢性浮腫	1	(0.2)
＊ 発熱	1	(0.2)
臨床検査	81	(15.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19	(3.5)
アミラーゼ増加	43	(8.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(2.4)
＊ 尿中β２ミクログロブリン増加	3	(0.6)
血中トリグリセリド増加	1	(0.2)
＊ 血中尿素増加	1	(0.2)
＊ 血中尿酸減少	1	(0.2)
＊ γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.4)
リパーゼ増加	40	(7.4)
血小板数減少	2	(0.4)
＊ 体重減少	1	(0.2)
白血球数減少	5	(0.9)
トランスアミナーゼ上昇	2	(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	10	(1.9)
肝酵素上昇	2	(0.4)
膵外分泌機能検査異常	1	(0.2)
アミラーゼ異常	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.2)
＊ 脊椎圧迫骨折	1	(0.2)

＊：添付文書「使用上の注意」から予測できない有害事象
（2015年4月改訂の添付文書に基づく）
※MedDRA/J Ver.18.0で集計

表 2.7.4.6-2 重篤な有害事象の発現状況一覧表（ウィルソン病を対象とした特定使用成績調査）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験												合計
		製造販売後臨床試験	2007.7.28～2008.1.27	2008.1.28～2008.7.27	2008.7.28～2009.1.27	2009.1.28～2009.7.27	2009.7.28～2010.7.27	2010.7.28～2011.7.27	2011.7.28～2012.7.27	2012.7.28～2013.7.27	2013.7.28～2014.7.27	2014.7.28～2015.7.27	累計	
調査施設数[注1]	12	11	0	0	2	5	19	48	186	173	160	137	318	320
調査症例数[注2]	37	34	0	0	2	6	33	66	301	267	245	211	540	543
発現症例数	5	1	0	0	0	3	3	2	15	9	8	6	42	45
発現件数	6 [6]	2 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	4 [1]	5 [2]	3 [2]	23 [17]	17 [12]	11 [5]	7 [6]	72 [45]	78 [51]
発現症例率	13.5	2.9	－	－	0.0	50.0	9.1	3.0	5.0	3.4	3.3	2.8	7.8	8.3
有害事象等の種類	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）													
感染症および寄生虫症	3 (8.1)	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (0.7)	7 (1.3)
＊虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊気管支炎	1 [1] (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.2)
＊憩室炎	1 [1] (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.2)
＊肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊水痘	1 [1] (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.2)
＊感染性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (1.5)	0	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
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）	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.0)	0	2 (0.8)	0	5 (0.9)	5 (0.9)
＊骨髄異形成症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊腎細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊肝癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	2 [2] (0.7)	0	0	0	2 [2] (0.4)	2 [2] (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.0)	1 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	6 (1.1)	6 (1.1)
貧血	0	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (1.5)	2 (0.7)	0	0	0	0	4 (0.7)	4 (0.7)
＊顆粒球減少症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊成長ホルモン欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.0)	0	2 (0.8)	0	5 (0.9)	5 (0.9)
＊健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
＊急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊心不全	0	0	0	0	0	1 [1] (3.0)	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊大動脈瘤破裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	4 (0.7)	4 (0.7)
＊胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	1 [1] (0.4)	0	0	2 [2] (0.4)	2 [2] (0.4)
＊胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.5)	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊呼吸抑制	0	0	0	0	0	1 [1] (3.0)	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
胃腸障害	2 (5.4)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.0)	5 (1.9)	0	0	8 (1.5)	8 (1.5)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊腹水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊潰瘍性大腸炎	2 [2] (5.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	3 [2] (0.6)
＊十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
＊上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊消化管運動低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊食道静脈瘤	1 [1] (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	1 [1] (0.4)	0	0	2 [2] (0.4)	3 [3] (0.6)

表 2.7.4.6-2 重篤な有害事象の発現状況一覧表（ウィルソン病を対象とした特定使用成績調査：続き）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験											合計
		製造販売後臨床試験	2007.7.28～2008.1.27	2008.1.28～2008.7.27	2008.7.28～2009.1.27	2009.1.28～2009.7.27	2009.7.28～2010.7.27	2010.7.28～2011.7.27	2011.7.28～2012.7.27	2012.7.28～2013.7.27	2013.7.28～2014.7.27	2014.7.28～2015.7.27	累計	
調査施設数[注1]	12	11	0	0	2	5	19	48	186	173	160	137	318	320
調査症例数[注2]	37	34	0	0	2	6	33	66	301	267	245	211	540	543
発現症例数	5	1	0	0	0	3	3	2	15	9	8	6	42	45
発現件数	6 [6]	2 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	4 [1]	5 [2]	3 [2]	23 [17]	17 [12]	11 [5]	7 [6]	72 [45]	78 [51]
発現症例率	13.5	2.9	－	－	0.0	50.0	9.1	3.0	5.0	3.4	3.3	2.8	7.8	8.3
有害事象等の種類	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）													
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (1.5)	1 (0.3)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.4)	9 (1.7)	9 (1.7)
＊胆管結石	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.5)	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊肝硬変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	2 [2] (0.9)	3 [3] (0.6)	3 [3] (0.6)
＊肝不全	0	0	0	0	0	0	1 [1] (1.5)	0	0	2 [2] (0.7)	1 [1] (0.4)	0	4 [4] (0.7)	4 [4] (0.7)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 [1] (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
＊変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊四肢非対称	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
＊稽留流産	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊尿道下裂	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (0.7)	4 (0.7)
＊死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	1 [1] (0.4)	0	0	2 [2] (0.4)	2 [2] (0.4)
臨床検査	0	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (3.0)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	7 (1.3)	7 (1.3)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.5)	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊凝固因子減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	1 (0.4)	0	2 [1] (0.4)	2 [1] (0.4)
白血球数減少	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.0)	0	0	1 [1] (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 [1] (0.9)	5 [1] (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	3 (0.6)	3 (0.6)
＊圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.3)	0	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.4)	0	0	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)
＊脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
＊熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [1] (0.5)	1 [1] (0.2)	1 [1] (0.2)

注1）同一施設ではあるが、診療科が異なるため各々の科で個別に契約した施設があり、□の施設については2施設として集計した。
注2）同一症例の年次の異なる調査票を、それぞれの調査票が固定された調査期間内で1例として集計した。

MedDRA/J Ver. 18.0で集計
＊：添付文書「使用上の注意」から予測できない有害事象（2015年4月改訂の添付文書に基づく）

[　]：因果関係が否定された件数

2.7.4.7 付録

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いずれの試験にいても、試験期間中に死亡例は認められなかった。

プラセボ対照二重盲検比較試験の死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.4.7-1 に、用量増減法確認試験の死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.4.7-2 に示す。

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

プラセボ対照二重盲検比較試験の重要な有害事象を表 2.7.4.7-3 に、用量増減法確認試験の重要な有害事象を表 2.7.4.7-4 に示す。

プラセボ対照二重盲検比較試験での臨床検査値の推移を表 2.7.4.7-5 に、用量増減法確認試験の臨床検査値の推移を表 2.7.4.7-6 に示す。

プラセボ対照二重盲検比較試験でのバイタルサインの推移を表 2.7.4.7-7 に、用量増減法確認試験のバイタルサインの推移を表 2.7.4.7-8 に示す。

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象発現症例一覧（NPC-02-4 試験）

被験者番号	投与群	年齢	性別	EDC No.	有害事象名		発現日**	重症度	重篤度	治験薬の処置	処置の有無	転帰日***	転帰	因果関係	担当医コメント
					医師記載名	基本語*									
被験者E#	NPC-02 群	7[redacted]	男性	1	直腸癌	直腸癌	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（55 日目）	重度	重篤	投与終了後	なし	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（1 日目）	回復	関連なし	投与開始前より同様の病変が認められていた為
被験者F#	NPC-02 群	5[redacted]	男性	2	心不全	心不全	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（37 日目）	重度	重篤	投与終了後	あり	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（17 日目）	軽快	関連なし	治験薬投与開始前より呼吸異常（合併症）があったが、それが本事象の前兆であった可能性が高い。また、治験薬投与中止日翌日にゴルフに出掛けており、激しい運動等により心房細動、心不全を引き起こした可能性があるため、治験薬との因果関係はないと判断する。治験薬との因果関係なく、症状軽快のため、治験としてのフォローは終了し、通常診療にてフォローする。

*：MedDRA Ver.18.1、**：投与開始日から発現日までの日数:投与開始日－投与日＋1 、***：発現日から転帰日までの日数:転帰日－発現日＋1

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象発現症例一覧（NPC-02-5 試験）

被験者識別コード	年齢	性別	EDC No.	有害事象名		発現日**	発現時の投与量（mg）	重症度	重篤度	治験薬の処置	処置の有無	転帰日***	転帰	因果関係	担当医コメント
				医師記載名	基本語*										
被験者B#	5[redacted]	男性	3	食道静脈瘤破裂	食道静脈瘤出血	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（75 日目）	－	重度	重篤	中止	あり	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（12 日目）	回復	関連なし	易出血状態であったことが、主な原因と考える。治験薬との因果関係はなし。

*：MedDRA Ver.18.1、**：投与開始日から発現日までの日数:投与開始日－投与日＋1 、***：発現日から転帰日までの日数:転帰日－発現日＋1

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-3 重要な有害事象発現症例一覧（NPC-02-4 試験）

被験者番号	投与群	年齢	性別	EDC No.	有害事象名		発現日**	重症度	重篤度	治験薬の処置	処置の有無	転帰日***	転帰	因果関係	担当医コメント
					医師記載名	基本語*									
被験者A#	NPC-02 群	7[redacted]	女性	1	悪心	悪心	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（43 日目）	軽度	非重篤	変更なし	なし	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（36 日目）	回復	関連あり	
被験者B#	NPC-02 群	7[redacted]	女性	2	悪心	悪心	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（10 日目）	軽度	非重篤	変更なし	あり	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（1 日目）	回復	関連なし	治験薬を服用中に回復しており、一過性の症状であったため因果関係なし。
被験者C#	NPC-02 群	2[redacted]	女性	1	嘔気	悪心	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（1 日目）	軽度	非重篤	中止	なし	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（6 日目）	回復	関連あり	
被験者D#	プラセボ群	4[redacted]	男性	2	嘔気	悪心	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（28 日目）	軽度	非重篤	変更なし	あり	20[redacted]/[redacted]/[redacted]（3 日目）	回復	関連なし	治験薬継続で回復したため

*：MedDRA Ver.18.1、**：投与開始日から発現日までの日数:投与開始日－投与日＋1 、***：発現日から転帰日までの日数:転帰日－発現日＋1

表 2.7.4.7-4 重要な有害事象発現症例一覧（NPC-02-5 試験）

被験者識別コード	年齢	性別	EDC No.	有害事象名		発現日**	発現時の投与量(mg)	重症度	重篤度	治験薬の処置	処置の有無	転帰日***	転帰	因果関係	担当医コメント
				医師記載名	基本語*										
被験者G#	6■	女性	2	血中銅減少	血中銅減少	20■/■/■（126 日目）	150	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（86 日目）	回復	関連あり	
被験者H#	8■	男性	2	悪心	悪心	20■/■/■（43 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	あり	20■/■/■（42 日目）	回復	関連なし	アルダクトン内服に伴う血圧低下に関連した症状考えられるとため。
			3	リパーゼ増加	リパーゼ増加	20■/■/■（51 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（57 日目）	回復	関連あり	
被験者I#	7■	男性	1	血中銅減少	血中銅減少	20■/■/■（114 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（35 日目）	軽快	関連あり	治験薬投与終了から１ヵ月経過しており改善が認められるため、治験としての追跡は終了し、今後は通常診療でフォローする。
			2	リパーゼ増加	リパーゼ増加	20■/■/■（51 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（98 日目）	軽快	関連あり	治験薬投与終了から１ヵ月経過しており■/■の数値より改善している。治験としての追跡は終了し、今後は通常診療でフォローする。リパーゼ低下するまで時間を要すると考えられる。
被験者J#	1■	男性	3	嘔吐	嘔吐	20■/■/■（41 日目）	50	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（52 日目）	回復	関連あり	
被験者K#	■	男性	1	嘔吐	嘔吐	20■/■/■（1 日目）	25	軽度	非重篤	中止	あり	20■/■/■（99 日目）	回復	関連あり	
			2	悪心	悪心	20■/■/■（1 日目）	25	軽度	非重篤	中止	あり	20■/■/■（99 日目）	回復	関連あり	

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-4 重要な有害事象発現症例一覧（NPC-02-5 試験：続き その１）

被験者識別コード	年齢	性別	EDC No.	有害事象名		発現日**	発現時の投与量(mg)	重症度	重篤度	治験薬の処置	処置の有無	転帰日***	転帰	因果関係	担当医コメント
				医師記載名	基本語*										
被験者L#	3■	女性	2	アミラーゼ値増加	アミラーゼ増加	20■/■/■（80 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（34 日目）	回復	関連あり	
			3	リパーゼ値増加	リパーゼ増加	20■/■/■（80 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（34 日目）	回復	関連あり	
被験者M#	■	男性	1	嘔気	悪心	20■/■/■（3 日目）	25	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（1 日目）	回復	関連あり	
			2	嘔気	悪心	20■/■/■（11 日目）	25	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（1 日目）	回復	関連あり	
			3	嘔気	悪心	20■/■/■（34 日目）	50	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（2 日目）	回復	関連あり	■/■朝、治験薬服用後より、本事象の発現と消失を繰り返しているが一連の事象と判断。
被験者N#	1■	男性	4	嘔吐	嘔吐	20■/■/■（78 日目）	50	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（1 日目）	回復	関連なし	授業中暑い環境にあるためと考える　嘔吐１回
被験者O#	■	女性	1	嘔吐	嘔吐	20■/■/■（33 日目）	25	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（1 日目）	回復	関連あり	嘔吐１回あり
			2	嘔吐	嘔吐	20■/■/■（40 日目）	25	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（1 日目）	回復	関連あり	嘔吐１回あり
			3	嘔吐	嘔吐	20■/■/■（77 日目）	25	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（1 日目）	回復	関連あり	嘔吐１回あり
被験者P#	5■	女性	3	リパーゼ上昇	リパーゼ増加	20■/■/■（113 日目）	－	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（15 日目）	回復	関連あり	

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-4 重要な有害事象発現症例一覧（NPC-02-5 試験：続き その 2 ）

被験者識別コード	年齢	性別	EDC No.	有害事象名		発現日**	発現時の投与量(mg)	重症度	重篤度	治験薬の処置	処置の有無	転帰日***	転帰	因果関係	担当医コメント
				医師記載名	基本語*										
被験者Q#	4■	女性	3	リパーゼ上昇	リパーゼ増加	20■/■/■（57 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（99 日目）	軽快	関連あり	治験薬投与終了から約 2 カ月経過しており、経時的にも明らかな改善が認められているため、治験としての追跡は終了し、今後は通常診療でフォローする。
			4	嘔気	悪心	20■/■/■（85 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	あり	20■/■/■（3 日目）	回復	関連なし	併用薬(プラザキサ)変更により症状消失しているため。
被験者R#	5■	男性	2	嘔吐	嘔吐	20■/■/■（74 日目）	50	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（2 日目）	回復	関連なし	以前より過食後に嘔吐することがあったため
被験者S#	7■	女性	1	リパーゼ増加	リパーゼ増加	20■/■/■（78 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（57 日目）	回復	関連あり	
被験者T#	7■	男性	2	高リパーゼ血症の悪化	高リパーゼ血症	20■/■/■（22 日目）	100	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（36 日目）	回復	関連あり	
被験者U#	6■	男性	1	血清銅減少	血中銅減少	20■/■/■（78 日目）	150	軽度	非重篤	変更なし	なし	20■/■/■（71 日目）	軽快	関連あり	治験薬の投与終了後、プロマック D 錠（1 日 2 錠）による治療を開始したため評価不能。しかし、治験薬投与終了から約 2 ヶ月以上経過しており、明らかな改善が認められているため軽快にて、治験としての追跡は終了する。今後、通常診療にてフォローしていく。

*：MedDRA Ver.18.1、**：投与開始日から発現日までの日数:投与開始日－投与日＋1 、***：発現日から転帰日までの日数:転帰日－発現日＋1

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	2標本t検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
WBC (/uL) 男[3900～9800] 女[3500～9100]	NPC-02群	開始時	31	4435.5	1388.7	1700	4400.0	7300	—	0.688	—	—	—	—	—	—
		4週後	29	4458.6	1327.6	1600	4400.0	7200	0.745	0.592	29	-37.9	622.4	-1400	0.0	900
		8週後	27	4466.7	1538.0	1900	4300.0	9500	0.545	0.751	27	133.3	1129.7	-1700	100.0	5000
	プラセボ群	開始時	26	4280.8	1497.7	1900	4300.0	7700	—	—	—	—	—	—	—	—
		4週後	26	4253.8	1486.0	1600	4350.0	7300	0.830	—	26	-26.9	633.4	-1300	-100.0	1500
		8週後	26	4334.6	1466.7	1800	4150.0	8800	0.714	—	26	53.8	741.5	-1800	50.0	2000
RBC (10^{10}/L) 男[427～570] 女[376～500]	NPC-02群	開始時	31	423.5	59.3	268	438.0	528	—	0.087	—	—	—	—	—	—
		4週後	29	422.7	55.5	260	435.0	519	0.483	0.104	29	2.6	19.8	-39	-1.0	64
		8週後	27	425.1	55.4	247	426.0	514	0.234	0.152	27	6.2	26.4	-35	5.0	77
	プラセボ群	開始時	26	400.7	38.9	317	398.0	475	—	—	—	—	—	—	—	—
		4週後	26	402.3	34.4	326	402.0	486	0.720	—	26	1.6	22.8	-31	0.5	71
		8週後	26	407.4	29.8	334	403.5	474	0.261	—	26	6.7	29.8	-37	5.0	117
Hb (g/dL) 男[13.5～17.6] 女[11.3～15.2]	NPC-02群	開始時	31	12.86	1.83	8.7	13.40	16.6	—	0.552	—	—	—	—	—	—
		4週後	29	12.95	1.81	8.1	13.20	16.1	0.788	0.478	29	0.03	0.55	-1.2	0.00	1.5
		8週後	27	12.82	1.63	8.0	13.10	15.7	0.954	0.902	27	0.01	0.66	-1.3	0.10	1.2
	プラセボ群	開始時	26	12.59	1.53	9.4	12.85	15.1	—	—	—	—	—	—	—	—
		4週後	26	12.63	1.49	9.7	12.75	15.2	0.777	—	26	0.04	0.68	-1.1	0.00	2.0
		8週後	26	12.77	1.47	9.9	12.80	15.0	0.310	—	26	0.18	0.89	-1.2	0.05	3.2

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験：続き その 1）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定	2 標本 t 検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Plt	NPC-02 群	開始時	31	13.45	7.64	3.0	11.30	36.9	—	0.632	—	—	—	—	—	—
(10^{10}/L)		4 週後	29	13.30	6.12	2.8	13.40	28.1	0.384	0.589	29	0.32	1.97	-2.8	-0.20	5.9
男[13.1～36.2]		8 週後	27	13.05	6.86	2.1	11.70	31.5	0.098	0.818	27	0.46	1.39	-1.5	0.10	5.1
女[13.0～36.9]	プラセボ群	開始時	26	12.64	5.00	2.5	11.85	25.1	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	12.45	5.44	3.3	11.75	27.2	0.528	—	26	-0.19	1.53	-4.3	-0.10	3.7
		8 週後	26	12.64	6.12	2.6	11.60	27.7	1.000	—	26	0.00	1.89	-3.3	-0.05	4.8
Ht	NPC-02 群	開始時	31	39.48	5.46	26.6	40.40	52.3	—	0.379	—	—	—	—	—	—
(%)		4 週後	29	39.60	5.13	26.0	40.30	49.6	0.938	0.330	29	0.02	1.65	-2.7	-0.20	4.6
男[39.8～51.8]		8 週後	27	39.31	4.88	24.3	39.60	47.3	0.848	0.562	27	-0.08	2.09	-5.0	-0.10	5.1
女[33.4～44.9]	プラセボ群	開始時	26	38.33	4.05	30.5	37.95	46.5	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	38.37	4.01	30.7	39.05	45.6	0.933	—	26	0.03	2.08	-4.2	0.15	6.4
		8 週後	26	38.62	3.75	31.9	38.60	45.0	0.531	—	26	0.28	2.25	-3.6	0.35	8.0
MCV	NPC-02 群	開始時	31	93.56	7.25	74.7	94.10	108.0	—	0.258	—	—	—	—	—	—
(fL)		4 週後	29	93.91	5.99	79.7	93.80	105.8	0.061	0.397	29	-0.58	1.59	-4.1	-0.30	2.4
男[82.7～101.6]		8 週後	27	92.79	6.05	77.8	92.80	102.6	0.001	0.257	27	-1.53	2.21	-8.4	-1.00	1.4
女[79.0～100.0]	プラセボ群	開始時	26	95.99	8.75	77.4	96.80	113.9	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	95.49	7.68	78.4	96.65	110.1	0.177	—	26	-0.50	1.82	-4.4	-0.15	2.5
		8 週後	26	94.87	7.10	79.1	95.65	108.4	0.092	—	26	-1.12	3.26	-12.3	-0.65	3.3

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験：続き その 2）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定	2 標本 t 検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MCHC (%) 男[31.6～36.6] 女[30.7～36.6]	NPC-02 群	開始時	31	32.57	1.16	30.4	32.60	34.9	—	0.485	—	—	—	—	—	—
		4 週後	29	32.67	1.16	30.7	32.80	34.9	0.913	0.536	29	0.01	0.67	-1.5	0.00	1.1
		8 週後	27	32.63	1.14	30.4	32.60	35.0	0.527	0.235	27	0.08	0.66	-1.3	0.10	1.1
	プラセボ群	開始時	26	32.78	1.16	30.6	32.80	35.5	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	32.87	1.17	30.7	32.85	35.6	0.525	—	26	0.08	0.64	-1.4	0.15	1.2
		8 週後	26	33.01	1.20	31.0	33.25	35.7	0.174	—	26	0.23	0.83	-1.4	0.35	1.7
網状赤血球数 (permil) 男[2～27] 女[2～26]	NPC-02 群	開始時	31	16.9	6.5	8	16.0	32	—	0.362	—	—	—	—	—	—
		4 週後	29	16.2	5.7	7	15.0	28	0.221	0.716	29	-0.7	2.8	-7	-1.0	8
		8 週後	27	16.3	6.0	6	16.0	29	0.118	0.507	27	-0.9	2.7	-6	-1.0	4
	プラセボ群	開始時	26	18.5	6.9	7	17.0	36	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	16.8	6.5	8	15.5	30	0.096	—	26	-1.7	5.0	-16	-0.5	7
		8 週後	26	17.5	7.1	7	16.5	33	0.249	—	26	-1.0	4.2	-15	-1.0	6
AST (U/L) [10～40]	NPC-02 群	開始時	31	44.4	19.2	15	41.0	91	—	0.284	—	—	—	—	—	—
		4 週後	29	42.4	16.8	19	43.0	87	0.090	0.222	29	-2.2	6.7	-22	-2.0	11
		8 週後	27	42.3	18.7	19	39.0	90	0.063	0.196	27	-2.8	7.5	-24	-3.0	15
	プラセボ群	開始時	26	51.1	27.4	18	44.0	125	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	51.1	31.8	20	39.5	165	0.991	—	26	0.0	16.5	-40	0.0	58
		8 週後	26	49.9	23.1	20	40.5	97	0.705	—	26	-1.2	16.4	-46	1.0	43

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験：続き その 3）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定	2 標本 t 検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ALT (U/L) [5～40]	NPC-02 群	開始時	31	31.5	14.2	11	32.0	63	－	0.068	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	32.4	17.4	11	31.0	88	0.645	0.181	29	0.7	7.6	-10	-1.0	29
		8 週後	27	31.8	16.5	11	29.0	72	0.707	0.095	27	0.5	6.6	-12	0.0	16
	プラセボ群	開始時	26	47.0	39.6	11	31.0	165	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	44.2	40.5	9	26.0	172	0.356	－	26	-2.8	15.2	-37	0.0	42
		8 週後	26	43.2	29.9	13	32.5	107	0.294	－	26	-3.7	17.7	-58	0.5	36
Al-P (U/L) [115～359]	NPC-02 群	開始時	31	427.7	264.0	149	338.0	1236	－	0.615	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	465.5	255.9	163	410.0	1154	0.009	0.468	29	37.2	71.9	-182	35.0	159
		8 週後	27	453.0	268.3	158	390.0	1305	0.162	0.967	27	23.1	83.3	-187	29.0	238
	プラセボ群	開始時	26	467.3	329.0	181	355.5	1638	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	416.4	240.1	195	325.0	1194	0.041	－	26	-51.0	120.9	-444	-2.0	50
		8 週後	26	449.9	271.8	191	344.5	1234	0.490	－	26	-17.4	126.8	-441	2.5	133
γ-GTP (U/L) 男[0～70] 女[0～30]	NPC-02 群	開始時	31	52.3	82.6	8	28.0	467	－	0.357	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	55.7	83.7	9	35.0	455	0.684	0.458	29	0.6	8.1	-12	0.0	39
		8 週後	27	50.8	72.1	10	31.0	375	0.291	0.317	27	-4.0	19.3	-92	-1.0	27
	プラセボ群	開始時	26	99.2	243.7	10	39.5	1280	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	75.0	107.7	10	45.0	553	0.400	－	26	-24.2	143.8	-727	0.0	41
		8 週後	26	113.0	303.2	12	44.0	1587	0.254	－	26	13.8	60.4	-19	2.0	307

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験：続き その 4）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定	2 標本 t 検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
総蛋白 (g/dL) [6.7～8.3]	NPC-02 群	開始時	31	7.18	0.58	6.0	7.20	8.1	－	0.184	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	7.34	0.54	5.9	7.40	8.7	0.094	0.997	29	0.10	0.31	-0.6	0.10	0.7
		8 週後	27	7.28	0.62	6.0	7.30	9.0	0.779	0.427	27	0.02	0.41	-0.8	0.10	1.0
	プラセボ群	開始時	26	7.42	0.73	5.6	7.40	9.1	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	7.34	0.55	6.2	7.45	8.4	0.335	－	26	-0.08	0.40	-0.8	-0.15	0.6
		8 週後	26	7.42	0.66	5.9	7.50	8.9	0.951	－	26	0.00	0.32	-0.6	0.00	0.7
アルブミン (g/dL) [4.0～5.0]	NPC-02 群	開始時	31	3.65	0.46	2.7	3.80	4.6	－	0.287	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	3.68	0.39	2.9	3.60	4.6	0.712	0.511	29	0.01	0.15	-0.3	0.00	0.4
		8 週後	27	3.69	0.43	3.0	3.60	4.6	0.431	0.560	27	0.03	0.22	-0.4	0.00	0.6
	プラセボ群	開始時	26	3.79	0.50	3.0	3.80	4.8	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	3.76	0.52	3.0	3.65	4.8	0.381	－	26	-0.03	0.18	-0.3	0.00	0.4
		8 週後	26	3.77	0.52	3.1	3.65	4.8	0.563	－	26	-0.02	0.17	-0.4	0.00	0.3
総ビリルビン (mg/dL) [0.3～1.2]	NPC-02 群	開始時	31	1.09	0.66	0.3	1.00	3.2	－	0.073	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	1.06	0.64	0.2	0.80	2.4	0.454	0.136	29	-0.06	0.42	-1.0	0.00	1.6
		8 週後	27	1.07	0.58	0.3	0.90	2.5	0.190	0.390	27	-0.07	0.27	-0.8	0.00	0.4
	プラセボ群	開始時	26	0.84	0.35	0.3	0.80	1.8	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	0.85	0.36	0.3	0.80	2.0	0.856	－	26	0.01	0.21	-0.5	0.00	0.5
		8 週後	26	0.94	0.49	0.3	0.75	2.2	0.195	－	26	0.10	0.38	-0.5	0.00	1.4

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験：続き その 5）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定	2 標本 t 検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
リパーゼ (U/L) [11～53]	NPC-02 群	開始時	31	54.9	21.3	17	52.0	100	－	0.708	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	58.8	24.6	25	53.0	122	0.148	0.458	29	2.8	10.2	-18	4.0	22
		8 週後	27	60.1	23.9	24	52.0	113	0.150	0.396	27	3.1	10.9	-19	4.0	20
	プラセボ群	開始時	26	57.2	24.6	19	59.0	112	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	53.7	26.0	18	53.5	109	0.110	－	26	-3.5	10.6	-20	-4.0	21
		8 週後	26	54.4	24.4	17	53.5	107	0.289	－	26	-2.8	13.0	-27	-3.5	29
アミラーゼ (U/L) [37～125]	NPC-02 群	開始時	31	93.3	28.6	32	89.0	161	－	0.251	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	101.3	32.0	39	95.0	186	0.049	0.668	29	5.6	14.7	-33	7.0	26
		8 週後	27	97.4	23.1	50	99.0	151	0.727	0.587	27	-1.2	17.5	-66	3.0	26
	プラセボ群	開始時	26	103.5	37.8	64	98.0	223	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	97.5	34.2	60	86.0	197	0.027	－	26	-6.0	12.9	-32	-4.0	22
		8 週後	26	102.2	38.8	63	95.5	219	0.630	－	26	-1.3	13.3	-31	-3.0	26
総コレステロール (mg/dL) [50～219]	NPC-02 群	開始時	31	145.1	35.0	77	144.0	220	－	0.182	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	147.6	32.2	87	143.0	205	0.664	0.329	29	1.0	12.7	-21	-1.0	27
		8 週後	27	144.1	31.5	88	140.0	208	0.625	0.191	27	-1.3	13.6	-31	-1.0	19
	プラセボ群	開始時	26	156.4	26.5	115	153.5	219	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	156.0	31.6	107	153.0	247	0.890	－	26	-0.4	14.1	-29	2.0	28
		8 週後	26	154.5	24.8	107	151.0	229	0.449	－	26	-1.9	12.7	-24	-3.5	32

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験：続き その 6）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定	2 標本 t 検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HDL-コレステロール (mg/dL) 男[40～86] 女[40～96]	NPC-02 群	開始時	31	48.3	16.2	21	50.0	85	—	0.380	—	—	—	—	—	—
		4 週後	29	47.6	16.1	22	50.0	87	0.093	0.446	29	-1.2	3.7	-12	-1.0	5
		8 週後	27	46.0	17.2	19	45.0	90	0.015	0.199	27	-2.7	5.5	-14	-2.0	6
	プラセボ群	開始時	26	51.8	13.7	28	53.0	77	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	50.7	13.2	22	52.5	71	0.263	—	26	-1.2	5.3	-12	-1.5	10
		8 週後	26	51.6	13.7	27	49.0	81	0.841	—	26	-0.3	6.8	-18	-1.5	11
トリグリセリド (mg/dL) [50～149]	NPC-02 群	開始時	31	89.4	50.2	33	74.0	255	—	0.620	—	—	—	—	—	—
		4 週後	29	85.1	41.9	33	72.0	187	0.309	0.332	29	-5.4	28.1	-94	-4.0	42
		8 週後	27	93.9	56.7	35	83.0	288	0.445	0.588	27	5.6	37.7	-62	4.0	163
	プラセボ群	開始時	26	95.6	42.8	34	85.0	181	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	96.4	43.8	46	90.0	215	0.864	—	26	0.8	25.0	-60	6.5	45
		8 週後	26	102.6	60.4	49	84.0	312	0.375	—	26	7.0	39.7	-86	1.5	142
BUN (mg/dL) [8.0～22.0]	NPC-02 群	開始時	31	14.88	4.74	7.1	14.50	25.1	—	0.630	—	—	—	—	—	—
		4 週後	29	16.86	5.45	8.0	16.00	29.3	0.005	0.304	29	1.51	2.69	-2.6	1.50	8.3
		8 週後	27	15.90	4.43	7.0	16.40	25.5	0.103	0.662	27	0.91	2.79	-4.6	1.00	6.9
	プラセボ群	開始時	26	15.55	5.59	6.2	14.95	27.8	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	15.08	7.21	7.2	12.95	40.2	0.639	—	26	-0.47	5.04	-7.8	-0.45	18.9
		8 週後	26	15.32	5.16	7.1	15.90	30.4	0.738	—	26	-0.22	3.36	-8.4	-0.05	5.5

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験：続き その 7）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定	2 標本 t 検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
クレアチニン (mg/dL) 男[0.61～1.04] 女[0.47～0.79]	NPC-02 群	開始時	31	0.763	0.218	0.40	0.730	1.38	—	0.174	—	—	—	—	—	—
		4 週後	29	0.798	0.210	0.45	0.750	1.25	0.516	0.033	29	0.012	0.096	-0.13	-0.020	0.37
		8 週後	27	0.744	0.168	0.47	0.740	1.21	0.028	0.193	27	-0.034	0.076	-0.22	-0.030	0.09
	プラセボ群	開始時	26	0.685	0.205	0.42	0.655	1.23	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	0.677	0.200	0.36	0.610	1.21	0.430	—	26	-0.008	0.054	-0.12	0.000	0.09
		8 週後	26	0.681	0.180	0.38	0.670	1.05	0.838	—	26	-0.004	0.105	-0.34	0.020	0.18
Fe (ug/dL) 男[54～200] 女[48～154]	NPC-02 群	開始時	31	96.5	55.0	23	90.0	287	—	0.461	—	—	—	—	—	—
		4 週後	29	98.7	54.4	28	97.0	292	0.849	0.269	29	-2.0	57.1	-142	0.0	220
		8 週後	27	99.6	48.7	24	90.0	200	0.925	0.064	27	0.8	42.3	-87	-1.0	102
	プラセボ群	開始時	26	106.8	48.8	45	92.0	257	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	117.2	68.5	26	103.5	304	0.243	—	26	10.4	44.4	-31	-5.0	149
		8 週後	26	133.1	76.0	37	130.0	302	0.034	—	26	26.3	59.9	-38	4.5	170
Na (mEq/L) [136～147	NPC-02 群	開始時	31	140.9	2.3	134	141.0	145	—	0.681	—	—	—	—	—	—
		4 週後	29	140.7	2.7	134	141.0	145	0.319	0.459	29	-0.4	2.2	-7	0.0	4
		8 週後	27	140.8	2.2	136	141.0	144	0.387	0.241	27	-0.3	1.8	-5	0.0	3
	プラセボ群	開始時	26	140.6	2.3	136	141.0	144	—	—	—	—	—	—	—	—
		4 週後	26	140.2	2.6	132	140.5	143	0.301	—	26	-0.4	2.0	-6	-1.0	4
		8 週後	26	139.8	3.3	130	141.0	145	0.134	—	26	-0.8	2.5	-8	-1.0	5

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験：続き その 8）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定	2 標本 t 検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
K (mEq/L) [3.6～5.0]	NPC-02 群	開始時	31	4.10	0.44	3.1	4.10	5.0	－	1.000	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	4.11	0.48	2.9	4.10	5.4	0.615	0.189	29	0.03	0.33	-0.5	0.00	1.1
		8 週後	27	4.10	0.31	3.6	4.10	4.6	0.723	0.094	27	0.03	0.38	-0.5	0.00	1.4
	プラセボ群	開始時	26	4.10	0.42	3.3	4.10	5.3	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	3.96	0.37	3.1	4.05	4.6	0.047	－	26	-0.14	0.35	-1.2	-0.10	0.7
		8 週後	26	3.94	0.35	3.2	3.95	4.8	0.030	－	26	-0.16	0.35	-1.1	-0.15	0.4
Cl (mEq/L) [98～109]	NPC-02 群	開始時	31	104.5	2.4	99	105.0	108	－	0.033	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	103.8	2.8	98	104.0	109	0.026	0.055	29	-0.9	2.1	-8	-1.0	3
		8 週後	27	103.7	2.8	99	104.0	108	0.025	0.126	27	-1.0	2.1	-8	-1.0	2
	プラセボ群	開始時	26	103.0	2.9	97	103.0	108	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	102.3	2.9	94	102.0	108	0.104	－	26	-0.7	2.0	-5	-1.0	3
		8 週後	26	102.2	4.0	90	102.0	108	0.171	－	26	-0.7	2.6	-9	-1.0	4
Cu (ug/dL) [68～128]	NPC-02 群	開始時	31	109.6	22.6	74	105.0	173	－	0.219	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	112.0	26.1	73	112.0	172	0.236	0.500	29	2.6	11.3	-18	2.0	36
		8 週後	27	109.2	25.6	62	110.0	176	0.806	0.204	27	0.6	12.4	-29	3.0	31
	プラセボ群	開始時	26	116.9	21.4	83	111.0	174	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	116.5	22.2	83	111.0	173	0.823	－	26	-0.4	9.6	-28	0.0	20
		8 週後	26	117.5	20.8	91	116.0	174	0.696	－	26	0.6	7.5	-16	1.5	17

表 2.7.4.7-5 臨床検査値の推移（NPC-02-4 試験：続き その 9）

項目	投与群	時点	測定値								変化量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定	2 標本 t 検定	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Zn (ug/dL) [65～110]	NPC-02 群	開始時	31	58.6	13.2	31	60.0	84	－	0.635	－	－	－	－	－	－
		4 週後	29	82.2	26.8	49	80.0	190	<0.001	<0.001	29	22.7	24.9	-10	16.0	126
		8 週後	27	83.2	20.2	49	87.0	112	<0.001	<0.001	27	24.1	16.6	-3	24.0	61
	プラセボ群	開始時	26	60.1	9.9	38	62.0	76	－	－	－	－	－	－	－	－
		4 週後	26	58.8	11.7	38	58.5	78	0.428	－	26	-1.3	8.3	-18	-0.5	20
		8 週後	26	61.3	12.0	37	63.5	82	0.338	－	26	1.2	6.4	-9	1.0	18

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
WBC (/uL)	開始時	42	5202.1	2153.6	2000	4800.0	12810	－	－	－	－	－	－	－
	4 週後	43	5275.1	2291.2	1560	5100.0	13400	42	31.9	1346.1	-5040	-105.0	3020	0.879
	8 週後	43	5360.9	2279.3	1950	5200.0	13600	42	115.0	1135.2	-2130	-75.0	3200	0.515
	12 週後	41	5338.5	1966.8	1800	4980.0	10400	40	241.0	941.1	-1250	0.0	3560	0.113
	16 週後	21	5366.2	1444.0	3550	5280.0	8300	21	216.7	1013.5	-1080	10.0	2100	0.339
	20 週後	4	5687.5	1983.4	3450	5650.0	8000	4	170.0	434.7	-320	150.0	700	0.491
	24 週後	3	6196.7	1740.7	4190	7100.0	7300	3	440.0	650.2	-200	420.0	1100	0.362
RBC (10^{10}/L)	開始時	42	427.6	46.9	339	440.0	529	－	－	－	－	－	－	－
	4 週後	43	424.2	46.6	329	437.0	511	42	-2.9	13.6	-43	-1.5	21	0.176
	8 週後	43	422.3	47.4	332	420.0	508	42	-4.9	18.6	-47	-3.5	31	0.095
	12 週後	41	426.0	51.4	307	423.0	529	40	-1.9	20.9	-56	-1.5	47	0.564
	16 週後	21	421.8	48.1	343	425.0	489	21	-6.1	20.1	-47	-5.0	36	0.177
	20 週後	4	425.8	64.8	350	434.0	485	4	-0.3	11.3	-11	0.0	10	0.967
	24 週後	3	447.0	56.5	382	475.0	484	3	-1.3	11.6	-12	-3.0	11	0.860

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 1）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
Hb (g/dL)	開始時	42	12.89	1.08	9.5	12.95	14.7	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	12.78	1.10	9.4	12.70	15.1	42	-0.10	0.42	-1.2	-0.10	0.7	0.128
	8 週後	43	12.68	1.12	9.4	12.70	14.8	42	-0.20	0.55	-1.3	-0.20	0.8	0.021
	12 週後	41	12.69	1.17	8.6	12.60	14.5	40	-0.22	0.54	-1.7	-0.30	0.9	0.015
	16 週後	21	12.51	0.93	10.8	12.30	14.1	21	-0.34	0.65	-1.5	-0.40	1.1	0.025
	20 週後	4	12.85	1.30	11.5	12.75	14.4	4	0.03	0.35	-0.4	0.05	0.4	0.895
	24 週後	3	13.10	1.44	11.5	13.50	14.3	3	-0.03	0.47	-0.4	-0.20	0.5	0.914
Plt (10^{10}/L)	開始時	42	16.77	9.99	2.5	14.85	43.2	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	17.47	9.93	2.8	16.90	39.3	42	0.32	2.65	-11.2	0.20	6.4	0.444
	8 週後	43	17.64	9.71	2.7	18.00	35.7	42	0.53	2.86	-7.5	0.15	7.6	0.234
	12 週後	41	17.64	9.77	4.9	17.10	35.3	40	0.79	2.78	-5.2	0.20	13.0	0.081
	16 週後	21	18.86	9.71	4.8	18.20	35.0	21	0.45	2.91	-6.7	0.20	8.0	0.490
	20 週後	4	19.28	9.92	5.5	21.80	28.0	4	-0.43	1.26	-2.3	0.10	0.4	0.548
	24 週後	3	19.10	12.07	5.2	25.20	26.9	3	-1.00	1.56	-2.8	-0.10	-0.1	0.382

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 2）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
Ht (%)	開始時	42	38.68	2.96	29.4	38.15	43.6	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	38.41	3.02	30.1	38.20	44.5	42	-0.28	1.22	-2.5	-0.20	2.3	0.140
	8 週後	43	38.13	3.17	30.5	38.30	44.1	42	-0.55	1.61	-3.7	-0.50	3.5	0.032
	12 週後	41	38.38	3.10	27.8	37.60	43.1	40	-0.39	1.61	-5.0	-0.50	4.1	0.132
	16 週後	21	37.78	2.22	34.0	37.30	42.2	21	-0.68	1.70	-3.7	-0.50	3.4	0.082
	20 週後	4	38.18	2.39	35.1	38.45	40.7	4	0.35	0.75	-0.5	0.35	1.2	0.420
	24 週後	3	38.77	2.38	36.2	39.20	40.9	3	0.20	1.00	-0.8	0.20	1.2	0.762
MCV (fL)	開始時	42	91.04	7.25	76.6	91.60	103.2	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	91.18	8.03	77.1	91.60	110.6	42	0.01	1.91	-4.3	0.00	7.4	0.962
	8 週後	43	90.93	8.21	74.5	90.80	111.1	42	-0.19	2.48	-6.7	0.10	7.9	0.630
	12 週後	41	90.82	8.39	75.4	90.80	111.4	40	-0.32	2.24	-5.0	-0.40	8.2	0.372
	16 週後	21	90.35	8.06	74.8	90.00	104.3	21	-0.12	2.06	-6.4	-0.10	3.6	0.794
	20 週後	4	90.65	8.71	82.7	89.80	100.3	4	0.85	0.87	-0.3	0.95	1.8	0.147
	24 週後	3	87.30	6.66	82.5	84.50	94.9	3	0.63	1.75	-1.1	0.60	2.4	0.595

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 3）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
MCHC (%)	開始時	42	33.31	0.98	31.3	33.30	35.6	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	33.26	1.20	30.5	33.20	35.4	42	-0.02	0.69	-1.6	-0.05	1.6	0.824
	8 週後	43	33.24	1.06	30.8	33.30	35.3	42	-0.06	0.70	-1.5	0.00	1.4	0.583
	12 週後	41	32.92	1.41	27.2	33.10	35.5	40	-0.37	1.02	-5.4	-0.30	1.6	0.027
	16 週後	21	33.09	1.13	30.8	32.90	35.5	21	-0.33	0.55	-1.3	-0.30	0.7	0.011
	20 週後	4	33.65	1.44	32.2	33.50	35.4	4	-0.20	0.28	-0.6	-0.10	0.0	0.252
	24 週後	3	33.67	1.81	31.6	34.40	35.0	3	-0.33	0.46	-0.6	-0.60	0.2	0.338
網状赤血球数 (permil)	開始時	42	13.54	6.73	5.0	12.00	40.0	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	14.08	6.27	7.0	13.00	32.0	42	0.43	3.47	-8.0	1.00	9.0	0.428
	8 週後	43	14.23	6.42	6.0	13.00	37.0	42	0.55	3.02	-6.0	0.00	9.0	0.245
	12 週後	41	14.04	5.90	5.0	12.40	31.0	40	0.51	3.51	-13.0	1.00	7.0	0.368
	16 週後	21	13.50	5.93	6.0	11.30	30.0	21	1.13	3.61	-6.0	1.00	9.0	0.165
	20 週後	4	15.60	5.99	9.8	14.30	24.0	4	0.85	4.45	-4.0	0.55	6.3	0.728
	24 週後	3	17.00	9.58	10.5	12.50	28.0	3	1.33	1.26	0.0	1.50	2.5	0.208

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 4）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
AST (U/L)	開始時	43	39.2	24.5	15	30.0	130	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	38.8	22.6	15	30.0	114	43	-0.4	9.9	-40	-1.0	32	0.795
	8 週後	43	38.0	21.6	14	31.0	111	43	-1.1	11.3	-56	-1.0	29	0.512
	12 週後	41	36.9	22.0	13	29.0	118	41	-1.7	7.5	-33	-2.0	17	0.164
	16 週後	21	35.2	26.6	13	29.0	141	21	0.5	5.7	-13	0.0	15	0.704
	20 週後	4	24.8	7.9	13	28.0	30	4	-1.8	2.5	-5	-1.5	1	0.256
	24 週後	3	24.3	8.1	15	28.0	30	3	-2.3	2.5	-5	-2.0	0	0.250
ALT (U/L)	開始時	43	29.3	28.1	6	20.0	134	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	29.6	27.5	11	19.0	126	43	0.4	8.5	-21	0.0	34	0.775
	8 週後	43	29.5	30.3	8	19.0	169	43	0.3	9.0	-23	1.0	38	0.853
	12 週後	41	28.8	29.3	8	18.0	150	41	-0.1	8.2	-22	0.0	20	0.955
	16 週後	21	27.1	27.8	9	21.0	141	21	1.6	5.6	-15	3.0	10	0.212
	20 週後	4	19.3	9.8	7	19.5	31	4	4.8	4.5	1	3.5	11	0.125
	24 週後	3	18.0	7.5	11	17.0	26	3	3.7	3.2	0	5.0	6	0.187

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 5）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
Al-P (U/L)	開始時	43	478.5	299.1	153	374.0	1647	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	547.2	400.5	152	446.0	2342	43	68.7	129.2	-159	32.0	695	0.001
	8 週後	43	565.0	466.9	145	438.0	2902	43	86.5	207.5	-110	30.0	1255	0.009
	12 週後	41	507.4	292.6	146	418.0	1320	41	52.6	105.1	-72	25.0	456	0.003
	16 週後	21	441.2	293.0	126	351.0	1155	21	34.5	134.9	-172	8.0	401	0.255
	20 週後	4	497.5	434.8	227	311.5	1140	4	56.3	77.0	-35	55.5	149	0.240
	24 週後	3	571.3	448.6	241	391.0	1082	3	49.3	61.3	-21	78.0	91	0.298
γ-GTP (U/L)	開始時	43	39.9	74.4	7	22.0	477	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	37.0	71.1	8	23.0	468	43	-2.9	8.9	-47	-1.0	5	0.037
	8 週後	43	35.1	56.7	8	21.0	342	43	-4.9	24.3	-135	-1.0	56	0.198
	12 週後	41	35.2	60.8	8	20.0	380	41	-5.5	17.6	-97	-1.0	7	0.051
	16 週後	21	22.6	19.9	8	14.0	88	21	-3.9	14.4	-64	-1.0	9	0.229
	20 週後	4	10.0	1.4	8	10.5	11	4	-0.3	2.9	-2	-1.5	4	0.873
	24 週後	3	9.3	2.1	7	10.0	11	3	-1.3	1.2	-2	-2.0	0	0.184

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 6）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
総蛋白 (g/dL)	開始時	43	7.29	0.67	6.3	7.10	9.7	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	7.22	0.57	6.4	7.10	9.0	43	-0.06	0.30	-0.7	0.00	0.5	0.173
	8 週後	43	7.17	0.54	6.3	7.10	8.9	43	-0.12	0.35	-1.4	-0.10	0.6	0.031
	12 週後	41	7.16	0.49	6.4	7.10	8.6	41	-0.13	0.38	-1.1	0.00	0.5	0.036
	16 週後	21	7.07	0.59	6.4	7.00	8.7	21	-0.20	0.47	-1.2	-0.14	0.5	0.065
	20 週後	4	7.13	0.29	6.8	7.09	7.5	4	0.08	0.13	-0.1	0.10	0.2	0.323
	24 週後	3	7.17	0.32	6.9	7.16	7.5	3	0.06	0.29	-0.1	-0.10	0.4	0.743
アルブミン (g/dL)	開始時	43	3.81	0.47	2.8	3.88	4.7	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	3.78	0.52	2.8	3.80	4.8	43	-0.03	0.16	-0.4	0.00	0.3	0.254
	8 週後	43	3.74	0.49	2.8	3.70	4.8	43	-0.07	0.20	-0.6	0.00	0.3	0.030
	12 週後	41	3.75	0.53	2.8	3.70	4.7	41	-0.07	0.21	-0.5	-0.05	0.4	0.040
	16 週後	21	3.72	0.51	2.8	3.78	4.8	21	-0.06	0.23	-0.5	0.00	0.3	0.210
	20 週後	4	3.93	0.58	3.3	3.87	4.7	4	-0.11	0.15	-0.3	-0.09	0.1	0.235
	24 週後	3	4.05	0.59	3.4	4.19	4.6	3	-0.05	0.19	-0.2	-0.10	0.2	0.706

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 7）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
総ビリルビン (mg/dL)	開始時	43	1.01	0.96	0.2	0.70	5.9	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	0.99	0.79	0.3	0.76	4.4	43	-0.03	0.35	-1.5	0.00	0.9	0.631
	8 週後	43	1.00	0.76	0.3	0.70	3.8	43	-0.01	0.44	-2.1	0.00	0.9	0.844
	12 週後	41	0.89	0.58	0.3	0.60	2.2	41	-0.01	0.22	-0.6	0.00	0.4	0.861
	16 週後	21	0.78	0.48	0.3	0.67	2.2	21	0.05	0.18	-0.4	0.02	0.3	0.250
	20 週後	4	0.98	0.68	0.6	0.69	2.0	4	0.07	0.12	-0.1	0.08	0.2	0.344
	24 週後	3	1.09	0.88	0.5	0.65	2.1	3	0.10	0.26	-0.2	0.20	0.3	0.567
リパーゼ (U/L)	開始時	43	34.6	23.0	11	28.0	111	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	43.5	32.1	8	35.0	168	43	8.9	12.0	-7	6.0	57	<0.001
	8 週後	43	43.5	27.9	8	40.0	128	43	8.9	13.6	-18	6.0	46	<0.001
	12 週後	41	48.5	31.6	10	40.0	154	41	15.5	24.2	-9	10.0	136	<0.001
	16 週後	21	54.3	48.8	16	36.0	195	21	20.7	37.9	-23	10.0	163	0.021
	20 週後	4	99.3	145.4	18	31.0	317	4	56.5	101.9	-3	10.0	209	0.348
	24 週後	3	74.7	87.8	21	27.0	176	3	26.3	36.4	1	10.0	68	0.336

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 8）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
アミラーゼ (U/L)	開始時	43	103.9	30.6	40	99.0	188	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	105.8	28.2	44	104.0	175	43	1.8	18.4	-40	0.0	52	0.515
	8 週後	43	105.3	31.4	47	107.0	178	43	1.4	20.8	-50	2.0	61	0.662
	12 週後	41	110.8	40.4	39	103.0	239	41	7.4	31.5	-31	4.0	143	0.139
	16 週後	21	115.8	53.6	48	97.0	280	21	11.5	26.4	-22	8.0	108	0.060
	20 週後	4	132.8	73.8	76	110.5	234	4	15.5	22.4	-4	10.0	46	0.260
	24 週後	3	113.3	60.4	75	82.0	183	3	-2.0	3.0	-5	-2.0	1	0.368
総コレステロール (mg/dL)	開始時	43	161.5	36.8	80	165.0	250	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	160.8	38.1	80	162.0	246	43	-0.7	16.2	-36	-1.0	61	0.793
	8 週後	43	157.0	38.6	79	155.0	241	43	-4.5	18.4	-41	-6.0	59	0.118
	12 週後	41	161.3	40.6	82	157.0	281	41	-2.0	16.6	-41	-2.0	36	0.445
	16 週後	21	151.3	33.4	80	153.0	208	21	-7.0	13.5	-32	-7.0	22	0.027
	20 週後	4	116.5	26.4	77	128.5	132	4	-3.0	8.0	-11	-4.5	8	0.510
	24 週後	3	119.0	38.0	77	129.0	151	3	1.0	14.4	-11	-3.0	17	0.915

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 9）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
HDL-コレステロール (mg/dL)	開始時	43	52.5	17.9	10	50.0	107	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	53.2	17.6	7	51.0	106	43	0.7	7.8	-14	-0.3	26	0.569
	8 週後	43	50.4	16.3	11	48.0	91	43	-2.1	8.1	-19	-2.0	13	0.090
	12 週後	41	51.8	16.1	16	48.0	94	41	-2.3	7.3	-17	-2.8	16	0.052
	16 週後	21	51.8	19.1	18	51.3	103	21	-3.1	8.1	-14	-3.4	16	0.096
	20 週後	4	50.8	8.4	43	48.9	63	4	0.7	1.9	-2	1.3	2	0.522
	24 週後	3	51.9	9.5	42	52.9	61	3	1.1	4.7	-4	1.0	6	0.732
トリグリセリド (mg/dL)	開始時	43	99.3	44.6	31	90.0	214	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	91.0	40.0	28	87.0	194	43	-8.3	41.6	-103	-6.0	131	0.198
	8 週後	43	96.3	39.9	31	96.0	226	43	-2.9	34.8	-99	-5.0	81	0.583
	12 週後	41	101.7	43.1	33	96.0	211	41	6.1	43.4	-112	2.0	148	0.374
	16 週後	21	97.1	40.5	33	90.0	188	21	-3.2	41.7	-99	0.0	77	0.730
	20 週後	4	48.3	18.7	31	45.0	72	4	-33.5	46.3	-100	-18.5	3	0.244
	24 週後	3	65.3	27.8	34	75.0	87	3	-26.7	62.4	-97	-5.0	22	0.536

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 10）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
BUN (mg/dL)	開始時	43	15.43	5.81	7.0	14.60	39.0	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	15.68	7.16	8.0	14.10	51.0	43	0.25	3.23	-6.0	-0.50	12.0	0.616
	8 週後	43	15.42	7.25	5.7	14.00	46.0	43	-0.01	3.90	-13.0	-0.40	11.5	0.981
	12 週後	41	15.19	4.87	7.0	14.60	27.0	41	0.28	3.58	-14.0	0.00	8.3	0.625
	16 週後	21	16.53	5.23	6.6	17.10	26.8	21	1.02	3.35	-4.5	1.00	8.6	0.176
	20 週後	4	14.63	1.94	12.5	14.45	17.1	4	-0.73	2.03	-2.5	-1.20	2.0	0.526
	24 週後	3	13.10	1.77	11.5	12.80	15.0	3	-0.83	1.61	-2.0	-1.50	1.0	0.464
クレアチニン (mg/dL)	開始時	43	0.667	0.271	0.16	0.610	1.69	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	0.671	0.280	0.17	0.630	1.75	43	0.004	0.054	-0.09	0.000	0.18	0.633
	8 週後	43	0.674	0.285	0.16	0.620	1.84	43	0.007	0.062	-0.10	0.000	0.18	0.452
	12 週後	41	0.652	0.210	0.23	0.630	1.19	41	-0.003	0.068	-0.16	-0.010	0.14	0.783
	16 週後	21	0.666	0.211	0.37	0.630	1.12	21	-0.006	0.065	-0.12	-0.010	0.20	0.690
	20 週後	4	0.743	0.213	0.55	0.695	1.03	4	0.005	0.041	-0.05	0.010	0.05	0.824
	24 週後	3	0.653	0.163	0.54	0.580	0.84	3	0.010	0.036	-0.03	0.020	0.04	0.678

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 11）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
Fe (ug/dL)	開始時	43	83.9	43.4	18	80.0	220	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	83.3	38.7	23	78.0	204	43	-0.5	36.5	-66	0.0	134	0.924
	8 週後	43	91.1	36.8	34	85.0	183	43	7.2	38.7	-63	7.0	96	0.229
	12 週後	41	87.6	43.2	14	82.0	191	41	3.0	37.4	-96	1.0	103	0.613
	16 週後	21	85.9	42.2	31	77.0	179	21	3.7	34.5	-68	2.0	76	0.631
	20 週後	4	89.8	7.4	81	89.5	99	4	22.8	36.2	-9	15.0	70	0.298
	24 週後	3	87.7	31.2	61	80.0	122	3	31.0	58.0	-22	22.0	93	0.452
Na (mEq/L)	開始時	43	140.3	1.9	137	140.0	145	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	140.3	1.7	136	140.0	143	43	0.0	1.8	-4	0.0	4	0.932
	8 週後	43	140.5	1.9	137	140.0	144	43	0.2	1.7	-4	0.0	4	0.486
	12 週後	41	140.4	1.8	137	141.0	145	41	0.0	1.7	-3	0.0	3	0.929
	16 週後	21	140.4	2.0	137	140.0	144	21	0.0	1.7	-3	0.0	5	0.902
	20 週後	4	140.5	1.0	140	140.0	142	4	0.3	3.2	-3	0.5	3	0.886
	24 週後	3	139.0	1.0	138	139.0	140	3	-0.3	2.3	-3	1.0	1	0.826

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 12）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
K (mEq/L)	開始時	43	4.15	0.36	3.5	4.20	5.6	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	4.12	0.32	3.5	4.00	5.1	43	-0.03	0.31	-0.8	0.00	0.9	0.463
	8 週後	43	4.11	0.25	3.5	4.10	4.8	43	-0.05	0.30	-1.1	0.00	0.5	0.321
	12 週後	41	4.04	0.31	3.2	4.00	4.8	41	-0.08	0.29	-1.0	0.00	0.3	0.104
	16 週後	21	4.12	0.34	3.7	4.10	4.7	21	0.04	0.27	-0.5	0.00	0.7	0.521
	20 週後	4	4.28	0.24	4.1	4.20	4.6	4	-0.20	0.12	-0.3	-0.20	-0.1	0.041
	24 週後	3	4.37	0.15	4.2	4.40	4.5	3	-0.03	0.06	-0.1	0.00	0.0	0.423
Cl (mEq/L)	開始時	43	105.7	2.3	102	105.0	111	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	105.8	1.9	102	106.0	110	43	0.1	2.0	-6	0.0	4	0.707
	8 週後	43	106.2	2.5	101	106.0	114	43	0.5	2.0	-4	1.0	4	0.086
	12 週後	41	105.6	2.1	102	105.0	110	41	0.1	1.9	-5	0.0	4	0.748
	16 週後	21	105.2	1.8	102	105.0	109	21	0.5	2.2	-3	1.0	5	0.334
	20 週後	4	105.3	1.3	104	105.0	107	4	1.3	2.9	-3	2.5	3	0.448
	24 週後	3	104.0	1.0	103	104.0	105	3	1.3	1.5	0	1.0	3	0.270

表 2.7.4.7-6 臨床検査値の推移（NPC-02-5 試験：続き その 13）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
Cu (ug/dL)	開始時	42	120.1	38.0	69	116.5	301	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	118.7	37.4	60	116.0	292	42	-1.2	10.9	-18	-4.0	31	0.485
	8 週後	43	114.1	39.2	45	112.0	305	42	-5.8	11.8	-43	-3.5	12	0.003
	12 週後	41	107.2	29.0	30	110.0	173	40	-9.0	18.3	-58	-7.5	37	0.004
	16 週後	21	102.0	26.5	52	104.0	155	21	-10.5	20.6	-58	-4.0	17	0.029
	20 週後	4	76.5	18.3	52	81.0	92	4	-14.5	28.4	-56	-5.0	8	0.383
	24 週後	3	64.7	26.4	36	70.0	88	3	-26.3	40.3	-72	-11.0	4	0.375
Zn (ug/dL)	開始時	43	57.8	8.4	37	59.0	68	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	82.5	17.2	47	81.5	128	43	24.6	17.0	-1	23.5	68	<0.001
	8 週後	43	97.5	15.0	53	99.0	137	43	39.7	14.6	10	38.0	71	<0.001
	12 週後	41	103.3	20.9	57	102.0	160	41	45.4	19.6	8	44.0	100	<0.001
	16 週後	21	105.0	18.3	78	106.0	145	21	47.5	17.1	13	43.0	79	<0.001
	20 週後	4	111.3	28.6	86	111.5	136	4	57.3	29.2	21	59.0	90	0.029
	24 週後	3	98.3	18.5	80	98.0	117	3	48.0	13.5	34	49.0	61	0.025

表 2.7.4.7-7 バイタルサインの推移（NPC-02-4 試験）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
体重 (kg)	開始時	43	52.75	19.30	11.1	55.60	89.4	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	52.95	19.14	11.1	55.50	86.7	43	0.20	1.36	-4.7	0.10	2.9	0.336
	8 週後	43	52.80	19.03	11.2	55.40	86.7	43	0.05	1.55	-5.0	0.10	3.4	0.822
	12 週後	41	53.24	18.00	14.2	55.10	86.7	41	0.18	1.43	-3.4	0.30	3.4	0.417
	16 週後	21	52.31	16.67	18.4	53.70	86.1	21	0.21	1.36	-2.0	0.10	2.8	0.488
	20 週後	4	51.98	11.38	41.3	50.35	65.9	4	0.68	1.58	-0.8	0.35	2.8	0.456
	24 週後	3	47.57	6.71	43.3	44.10	55.3	3	1.20	2.77	-2.0	2.70	2.9	0.532
体温 (C)	開始時	43	36.57	0.47	35.3	36.60	37.8	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	36.38	0.40	35.2	36.40	37.0	43	-0.19	0.47	-1.2	-0.10	1.4	0.012
	8 週後	43	36.53	0.39	35.4	36.60	37.2	43	-0.03	0.48	-1.5	0.10	0.8	0.660
	12 週後	41	36.41	0.45	35.5	36.40	37.2	41	-0.14	0.50	-1.8	-0.10	0.6	0.080
	16 週後	21	36.36	0.47	35.3	36.50	36.9	21	-0.20	0.48	-1.3	-0.20	0.7	0.065
	20 週後	4	36.48	0.46	36.0	36.45	37.0	4	-0.08	0.59	-0.7	-0.15	0.7	0.816
	24 週後	3	36.97	0.15	36.8	37.00	37.1	3	0.33	0.45	-0.1	0.30	0.8	0.329

表 2.7.4.7-7 バイタルサインの推移（NPC-02-4 試験：続き その 1）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
脈拍 (BEATS/MIN)	開始時	43	78.5	15.1	57	76.0	115	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	77.3	15.5	57	73.0	125	43	-1.2	10.9	-42	0.0	20	0.490
	8 週後	43	78.0	15.1	54	78.0	120	43	-0.6	11.4	-39	0.0	23	0.749
	12 週後	41	73.2	11.7	52	71.0	107	41	-4.0	10.8	-43	-3.0	20	0.022
	16 週後	21	71.5	10.3	55	68.0	93	21	-3.0	11.9	-43	-1.0	17	0.256
	20 週後	4	71.8	8.3	61	72.5	81	4	0.0	6.6	-7	-1.0	9	1.000
	24 週後	3	73.3	7.2	65	77.0	78	3	-1.7	4.2	-5	-3.0	3	0.560
収縮期血圧 (mmHg)	開始時	43	122.1	19.1	93	121.0	182	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	122.2	19.5	90	122.0	166	43	0.1	10.9	-23	0.0	17	0.944
	8 週後	43	120.3	19.9	91	119.0	183	43	-1.8	12.8	-40	-4.0	32	0.369
	12 週後	41	121.6	16.7	92	120.0	161	41	-1.0	11.7	-29	1.0	25	0.578
	16 週後	21	116.6	17.3	91	115.0	146	21	-2.3	13.9	-35	-3.0	27	0.451
	20 週後	4	110.0	24.5	93	101.0	145	4	-8.8	12.2	-26	-5.5	2	0.247
	24 週後	3	108.7	3.8	106	107.0	113	3	-2.0	23.4	-29	11.0	12	0.896

表 2.7.4.7-7 バイタルサインの推移（NPC-02-4 試験：続き その 2）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
拡張期血圧 (mmHg)	開始時	43	71.6	12.2	52	73.0	104	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	72.8	15.6	52	70.0	120	43	1.2	10.5	-23	5.0	20	0.464
	8 週後	43	70.2	12.8	46	71.0	108	43	-1.4	8.3	-27	0.0	19	0.279
	12 週後	41	68.8	13.0	45	68.0	109	41	-2.7	8.5	-25	-3.0	12	0.051
	16 週後	21	64.6	11.0	46	61.0	85	21	-3.7	6.8	-19	-2.0	6	0.022
	20 週後	4	61.3	8.5	56	57.5	74	4	-1.5	8.4	-14	2.0	4	0.745
	24 週後	3	62.7	2.5	60	63.0	65	3	3.3	7.2	-5	7.0	8	0.509

表 2.7.4.7-8 バイタルサインの推移（NPC-02-5 試験）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
体重 (kg)	開始時	43	52.75	19.30	11.1	55.60	89.4	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	52.95	19.14	11.1	55.50	86.7	43	0.20	1.36	-4.7	0.10	2.9	0.336
	8 週後	43	52.80	19.03	11.2	55.40	86.7	43	0.05	1.55	-5.0	0.10	3.4	0.822
	12 週後	41	53.24	18.00	14.2	55.10	86.7	41	0.18	1.43	-3.4	0.30	3.4	0.417
	16 週後	21	52.31	16.67	18.4	53.70	86.1	21	0.21	1.36	-2.0	0.10	2.8	0.488
	20 週後	4	51.98	11.38	41.3	50.35	65.9	4	0.68	1.58	-0.8	0.35	2.8	0.456
	24 週後	3	47.57	6.71	43.3	44.10	55.3	3	1.20	2.77	-2.0	2.70	2.9	0.532
体温 (C)	開始時	43	36.57	0.47	35.3	36.60	37.8	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	36.38	0.40	35.2	36.40	37.0	43	-0.19	0.47	-1.2	-0.10	1.4	0.012
	8 週後	43	36.53	0.39	35.4	36.60	37.2	43	-0.03	0.48	-1.5	0.10	0.8	0.660
	12 週後	41	36.41	0.45	35.5	36.40	37.2	41	-0.14	0.50	-1.8	-0.10	0.6	0.080
	16 週後	21	36.36	0.47	35.3	36.50	36.9	21	-0.20	0.48	-1.3	-0.20	0.7	0.065
	20 週後	4	36.48	0.46	36.0	36.45	37.0	4	-0.08	0.59	-0.7	-0.15	0.7	0.816
	24 週後	3	36.97	0.15	36.8	37.00	37.1	3	0.33	0.45	-0.1	0.30	0.8	0.329

表 2.7.4.7-8 バイタルサインの推移（NPC-02-5 試験：続き その 1）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
脈拍 (BEATS/MIN)	開始時	43	78.5	15.1	57	76.0	115	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	77.3	15.5	57	73.0	125	43	-1.2	10.9	-42	0.0	20	0.490
	8 週後	43	78.0	15.1	54	78.0	120	43	-0.6	11.4	-39	0.0	23	0.749
	12 週後	41	73.2	11.7	52	71.0	107	41	-4.0	10.8	-43	-3.0	20	0.022
	16 週後	21	71.5	10.3	55	68.0	93	21	-3.0	11.9	-43	-1.0	17	0.256
	20 週後	4	71.8	8.3	61	72.5	81	4	0.0	6.6	-7	-1.0	9	1.000
	24 週後	3	73.3	7.2	65	77.0	78	3	-1.7	4.2	-5	-3.0	3	0.560
収縮期血圧 (mmHg)	開始時	43	122.1	19.1	93	121.0	182	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	122.2	19.5	90	122.0	166	43	0.1	10.9	-23	0.0	17	0.944
	8 週後	43	120.3	19.9	91	119.0	183	43	-1.8	12.8	-40	-4.0	32	0.369
	12 週後	41	121.6	16.7	92	120.0	161	41	-1.0	11.7	-29	1.0	25	0.578
	16 週後	21	116.6	17.3	91	115.0	146	21	-2.3	13.9	-35	-3.0	27	0.451
	20 週後	4	110.0	24.5	93	101.0	145	4	-8.8	12.2	-26	-5.5	2	0.247
	24 週後	3	108.7	3.8	106	107.0	113	3	-2.0	23.4	-29	11.0	12	0.896

表 2.7.4.7-8 バイタルサインの推移（NPC-02-5 試験：続き その 2）

項目	時点	測定値						変化量						
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1 標本 t 検定
拡張期血圧 (mmHg)	開始時	43	71.6	12.2	52	73.0	104	—	—	—	—	—	—	—
	4 週後	43	72.8	15.6	52	70.0	120	43	1.2	10.5	-23	5.0	20	0.464
	8 週後	43	70.2	12.8	46	71.0	108	43	-1.4	8.3	-27	0.0	19	0.279
	12 週後	41	68.8	13.0	45	68.0	109	41	-2.7	8.5	-25	-3.0	12	0.051
	16 週後	21	64.6	11.0	46	61.0	85	21	-3.7	6.8	-19	-2.0	6	0.022
	20 週後	4	61.3	8.5	56	57.5	74	4	-1.5	8.4	-14	2.0	4	0.745
	24 週後	3	62.7	2.5	60	63.0	65	3	3.3	7.2	-5	7.0	8	0.509

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）

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 「2.7.4.5.3 項で引用した文献」 3
2.7.5.2 「2.7.4.5.4 項で引用した文献」 3
2.7.5.3 「2.7.4.5.5 項で引用した文献」 4

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.4.5.3 項で引用した文献」

2.7.4.5.3 項で引用した文献	添付資料
1) Brewer GJ, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc, 11. Interraction with other anticopper agents. J Am Coll Nutr.1933; 12(1):26-30	5.4-51 参
2) National Institues of Health; Official of Dietary Supplements (2017/02/09)	5.4-58 参
3) PDR for Natritional Supplements 2nd Edition. 2008;734, Thomson Reuters, USA	5.4-59 参
4) Brion M, et al. Metal ion-tetracycline interactions in biological fluids. Part 5. Formation of zinc complexes with tetracycline and some of its derivatives and assessment of their biological significance. Agents Actions 1985; 17(2):229-42	5.4-60 参
5) Penttila O, et al. Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxycycline in man. Eur J Clin Pharmacol 1975; 9:131-4	5.4-61 参
6) Djurdjevic P, et al. The effect of some fluoroquinolone family members on biospeciation of copper(II), nickel(II) and zinc(II) ions in human plasma. Molecules 2014; 19:12194-23	5.4-62 参
7) Lomaestro BM, et al. Absorption interactions with fluoroquinolones. Drug Saf 1995; 12(5):314-33	5.4-63 参
8) Solomons NW, et al. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. Am J Clin Nutr 1981; 34:475-82	5.4-64 参
9) Crofton RW, et al. Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron. Am J Clin Nutr 1989; 50:141-4	5.4-65 参
10) Wood RJ, et al. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. Am J Clin Nutr 1997; 65(6):1803-9	5.4-66 参
11) Spencer H, et al. Further studies of the effect of zinc on intestinal absorption of calcium in man. J Am Coll Nutr 1992; 11(5):561-6	5.4-67 参

2.7.5.2 「2.7.4.5.4 項で引用した文献」

2.7.4.5.4 項で引用した文献	添付資料
1) Brewer GJ, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc, 17. Treatment during pregnancy. Hepatology.2000;31(2):364-70	5.4-52 参
2) Feaster JP, et al. Absorption, deposition and placental transfer of zinc^{65} in the rat. Am J Physiol.1955;181:287-90	5.4-53 参

2.7.5.3 「2.7.4.5.5 項で引用した文献」

2.7.4.5.5 項で引用した文献	添付資料
1) Plum LM, et al. The essential toxin: Impact of Zinc on human health. Int J Environ Res Public Health 2010;7:1342-65	5.4-46 参
2) Lewis MR et al. Zinc gluconate: Acute Ingestion. Clin Toxicol.1998;36:99-101	5.4-47 参
3) Cowan GAB. Unusual case of poisoning by zinc sulphate. Br Med J.1947;1:451-2	5.4-48 参
4) Burkhart KK et al. Whole-bowel irrigation as treatment for zinc sulfate overdose. Ann Emerg Med.1990;19(10):1167-70	5.4-49 参

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）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 . . . 3
2.7.6.1 プラセボ対照二重盲検比較試験 . . . 4
2.7.6.1.1 試験方法 . . . 4
2.7.6.1.2 試験結果 . . . 8
2.7.6.1.3 結論 . . . 15
2.7.6.2 用量増減法確認試験 . . . 16
2.7.6.2.1 試験方法 . . . 16
2.7.6.2.2 試験結果 . . . 20
2.7.6.2.3 結論 . . . 26
2.7.6.3 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） . . . 27
2.7.6.3.1 試験方法 . . . 27
2.7.6.3.2 試験結果 . . . 28
2.7.6.3.3 結論 . . . 31
2.7.6.4 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） . . . 32
2.7.6.4.1 試験方法 . . . 32
2.7.6.4.2 試験結果 . . . 33
2.7.6.4.3 結論 . . . 35

略語・略号一覧

略語・略号	内　　容
Al-P	Alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate amoinotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BMI	Body Mass Index（体格指数）
BTR	総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比
BUN	Blood urea nitrogen（血中尿素窒素）
Cl	Chlorine（塩素）
Cr	Creatinine(クレアチニン)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
Cu	Copper（銅）
FAS	Full analysis set（最大解析対象集団）
Fe	Ferrum(iron)（鉄）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
GH	Growth Hormone（成長ホルモン）
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）
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1（インスリン様成長因子-1）
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）
Plt	Blood platelet count（血小板数）
PPS	Per Protocol Set（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）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
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）
TmP/GFR 比	TrimethoPrim/Glomerular Filtration Rate（最大尿細管リン再吸収量の糸球体ろ過率量に対する割合）
TRP	Tubular Reabsorption of Phosphate（尿細管リン再吸収率）
WBC	White blood cell（白血球）

2.7.6.1 プラセボ対照二重盲検比較試験

＜添付資料 5.3.5.1＞

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法

項目	内容
試験番号	NPC-02-4
表題	NPC-02（酢酸亜鉛）錠の低亜鉛血症患者に対するプラセボ対照二重盲検比較試験
目的	低亜鉛血症患者を対象として、NPC-02(酢酸亜鉛)錠の 1 日 50 mg 投与における有効性及び安全性を、プラセボを対照の二重盲検比較試験により検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同
対象	低亜鉛血症患者
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 70μg/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。
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、膵疾患等を有する患者 (4)血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満の患者 (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 (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 (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 (8)登録前 12 週間以内に他の治験に参加した患者 (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
被験者数	目標症例数：各群 25 例×2 群　合計 50 例 登録例：57 例（NPC-02 群：31 例、プラセボ群：26 例、FAS：56 例、PPS：56 例、SP：57 例）
使用薬剤	NPC-02　25 mg 錠：1 錠中に酢酸亜鉛水和物 83.92 mg(亜鉛として 25 mg)を含有する白色のフィルムコーティング錠 NPC-02　プラセボ錠：NPC-02　25 mg 錠と識別不能な有効成分を含まないフィルムコーティング錠
用法・用量	NPC-02 群：1 回 25 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、食後に服用する。 プラセボ群：1 回プラセボ錠 1 錠を 1 日 2 回、食後に服用する。

項目	内容
投与期間	8 週間
観察項目	(1)血清亜鉛濃度 (2)被験者背景 1)生年月日、性別、身長、体重 2)入院・外来の別 3)妊娠検査（定性） 4)低亜鉛血症に関連する症状 5)合併症 6)既往歴 7)投与開始時の使用薬 (3)体重、体温、脈拍、血圧 (4)一般臨床検査 ・血液学的検査（WBC、RBC、Hb、Plt、Ht、MCV、MCHC、網状赤血球数） ・血液生化学的検査（AST、ALT、Al-P、γ-GTP、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、リパーゼ、アミラーゼ、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、Fe、Na、K、Cl、Cu） ・尿定性検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血） (5)治験薬の服薬状況及び服用期間 (6)併用薬の使用状況 (7)低亜鉛血症に関連する症状及び改善度 (8)有害事象
併用禁止薬	(1)亜鉛含有製剤（硫酸亜鉛、ポラプレジンク、ノベルジンカプセル、ノベルジン錠、亜鉛を含む静脈・経腸栄養剤等、但しアミノレバン EN、ヘパン ED の 2 品目は除く） (2)亜鉛を含むサプリメント (3)本剤以外の治験薬
中止基準	投与開始後に以下の(1)から(9)のいずれかに該当する場合は治験を中止する。 (1)被験者又は代諾者から治験の中止の申し出があった場合 (2)原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象のため治験の継続が困難と判断された場合 (3)血清銅濃度が 10μg/dL 未満を呈した場合 (4)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した場合 (5)禁止されている薬剤等が併用された場合 (6)転医した場合 (7)来院しなくなった場合 (8)妊娠が確認された場合 (9)その他、治験責任（分担）医師が治験の継続を不適当と判断した場合

項目	内容
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目 　血清亜鉛濃度の投与開始時から投与 8 週後/中止時の変化量 副次的評価項目 　(1)血清亜鉛濃度の推移 　(2)血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった症例の割合 　(3)血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇した症例の割合 　(4)低亜鉛血症に関連する症状の推移 ＜安全性＞ 　(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
統計手法	(1) 患者背景 　被験者の背景因子に関して、カテゴリ項目に関しては頻度分布（例数、%）、連続量に関しては要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）及びカテゴリに分類した時の頻度分布を算出し、群間の偏りを、Fisher 正確確率法、 t 検定で検討する。 (2) 主要評価項目 　血清亜鉛濃度の投与開始時から投与 8 週後／中止時の変化量を、FAS を主たる対象とし、PPS を参考として解析を行う。 　変化量について、NPC-02 群及びプラセボ群の差を投与開始時値を共変量とした共分散分析により比較するとともに、各群の変化量及び群間差の要約統計量並びに各平均値の 95%信頼区間を算出する。 (3) 副次的評価項目 　FAS を対象に解析を行う。 　1)血清亜鉛濃度の推移 　各観察時点及び投与開始時からの変化量の要約統計量を算出するとともに、投与開始時からの変化量について投与開始時値を共変量とした共分散分析及びグラフを用いて検討する。また、各時点の NPC-02 群及びプラセボ群の差について投与開始時値を共変量とした共分散分析により比較する。 　2)血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった症例の割合 　治験薬投与完了例における、血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった症例の割合を投与 4 週間後、8 週間後ごとに NPC-02 群及びプラセボ群別に集計する。 　3)血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇した症例の割合 　治験薬投与完了例における、血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇した症例の割合を投与 4 週間後、8 週間後ごとに NPC-02 群及びプラセボ群別に集計する。 　4)低亜鉛血症に関連する症状の推移 　臨床症状ごとに集計可能な情報が得られた場合、各観察時点及び投与開始時からの変化の要約統計量又はカテゴリ変化を算出・集計するとともに、投与開始時からの変化について検討する。また、各時点の NPC-02 群及び

項目	内容
	プラセボ群の比較を行う。 (4) 安全性評価項目 SP を対象に解析を行う。 1)有害事象及び副作用 有害事象名は、MedDRA の SOC と PT で集計する。有害事象及び副作用の発現例数（発現率)、件数を求めるとともに、NPC-02 群及びプラセボ群の群間差を発現率の差と 95%信頼区間により検討する。 2)臨床検査、体重、体温、血圧、脈拍 群ごとに、投与開始時並びに各観察時点の経時的な要約統計量を示す。また､投与開始時からの変化量について群ごとに要約統計量を算出するとともに、群内及び群間の t-検定を行う。尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行う。 (5) 区間推定及び有意水準 区間推定の信頼係数（1-α : α は第 1 種の過誤）は両側 95%とする。評価項目に関する検定の有意水準 α は両側 5%とする。また、背景因子の偏り、有害事象の発現率の群間差の検定に関しては、p 値を参考指標として用い、その際の有意水準 α は両側 15%とする。
血清亜鉛濃度及び一般臨床検査の測定	血清亜鉛濃度を含めた一般臨床検査は外部測定機関で一括測定を行う。血清亜鉛濃度については開鍵後まで治験依頼者及び治験責任医師等には非開示とする。
実施施設、実施国	[redacted]、他 9 施設（日本）
試験期間	2014 年 11 月～2015 年 12 月

引用元：5.3.5.1

2.7.6.1.2 試験結果

被験者の内訳

57 例（NPC-02 群 31 例、プラセボ群 26 例）の登録例全例が投与を開始された。完了例は 53 例（NPC-02 群 27 例、プラセボ群 26 例）であった。中止例は 4 例（NPC-02 群 4 例、プラセボ群 0 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」が各 1 例であった。

解析したデータセット

治験薬を投与された 57 例（NPC-02 群 31 例、プラセボ群 26 例）のうち、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（NPC-02 群 1 例）を除いた 56 例（NPC-02 群 30 例、プラセボ群 26 例）を FAS 及び PPS として採用した。SP は、治験薬を投与された 57 例すべてとした。

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を、SP について表 2.7.6.1-2 に示す。

治験薬の投与を受けた被験者の性別は NPC-02 群及びプラセボ群でそれぞれ、男性 54.8%（17/31 例）、38.5%（10/26 例）、女性 45.2%（14/31 例）、61.5%（16/26 例）であった。被験者の年齢、開始時の血清亜鉛濃度には NPC-02 群及びプラセボ群で差はなかった。低亜鉛血症に関連する症状の有無は NPC-02 群及びプラセボ群でそれぞれ、「あり」が 35.5%（11/31 例）、34.6%（9/26 例）であった。

一方、身長及び体重において、NPC-02 群とプラセボ群で偏りが認められた。

表 2.7.6.1-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（SP）

		NPC-02 群 （ 投与例 = 31 ）		プラセボ群 （ 投与例 = 26 ）		計 （ 投与例 = 57 ）		検定*
		例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	P 値
性別	男	17	54.8	10	38.5	27	47.4	0.289
	女	14	45.2	16	61.5	30	52.6	
年齢（歳）	例数	31		26		57		0.869
	20～29 歳	1	3.2	0	0.0	1	1.8	
	30～39 歳	0	0.0	1	3.8	1	1.8	
	40～49 歳	3	9.7	2	7.7	5	8.8	
	50～59 歳	5	16.1	3	11.5	8	14.0	
	60 歳以上	22	71.0	20	76.9	42	73.7	
身長（cm）	例数	31		25		56		0.037
	平均値	160.64		155.30		158.26		
	標準偏差	9.17		9.43		9.58		
	最小値	143.7		135.0		135.0		
	中央値	160.00		153.50		156.50		
	最大値	182.00		177.0		182.0		
体重（kg）	例数	31		26		57		0.011
	平均値	65.34		55.59		60.89		
	標準偏差	14.49		13.22		14.65		
	最小値	47.0		32.0		32.0		
	中央値	64.00		53.20		58.70		
	最大値	122.0		90.9		122.0		
開始時の 血清亜鉛濃度	例数	31		26		57		0.542
	40μg/dL 未満	3	9.7	1	3.8	4	7.0	
	40～49μg/dL	7	22.6	3	11.5	10	17.5	
	50～59μg/dL	4	12.9	5	19.2	9	15.8	
	60μg/dL 以上	17	54.8	17	65.4	34	59.6	
低亜鉛血症に関連する症状	あり	11	35.5	9	34.6	20	35.1	1.000
	なし	20	64.5	17	65.4	37	64.9	
既往歴	あり	11	35.5	5	19.2	16	28.1	0.240
	なし	20	64.5	21	80.8	41	71.9	
合併症	あり	31	100.0	26	100.0	57	100.0	NC
	なし	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
治験薬投与開始時の併用薬	あり	29	93.5	25	96.2	54	94.7	1.000
	なし	2	6.5	1	3.8	3	5.3	

*：計数値／Fisher の正確検定、計量値／平均値の 2 標本 t-検定、NC：Not Calculated
引用元：5.3.5.1　表 11.2-1 より改変

投与の遵守状況

SP における服薬率の平均値は、NPC-02 群及びプラセボ群でそれぞれ 4 週後では 96.62%、99.51%、8 週後では 98.16%、99.52%であった。いずれの期間でも 96%超であり、両群で良好であった。また、2 群間に服薬率の差異は認められなかった。

なお、FAS での結果はいずれも SP と同様であった。

有効性

1)　主要評価項目

主要評価項目の解析は、主たる解析対象である FAS での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について、共分散分析の結果を表 2.7.6.1-3 に、要約統計量を表 2.7.6.1-4 に示す。

また、FAS 除外例 1 例を含めた解析対象集団での結果もそれぞれ、表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示す。

血清亜鉛濃度の変化量に対して、投与群を因子、投与開始時値を共変量とした共分散分析モデルにより、NPC-02 群とプラセボ群を比較した。その結果、各投与群の最小二乗平均値とその 95%信頼区間は、NPC-02 群及びプラセボ群でそれぞれ、23.7（19.1～28.3）μg/dL、1.3（-3.7～6.2）μg/dL、NPC-02 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差とその 95%信頼区間は、22.4（15.6～29.2）μg/dL であり、2 群間の変化量には統計学的に有意な差が認められた（P<0.001）。FAS 除外例 1 例を含めた解析対象集団においても FAS と同様な結果であった。

また、血清亜鉛濃度の変化量の平均値±標準偏差は、NPC-02 群で 23.7±16.0μg/dL、プラセボ群で 1.2±6.4μg/dL であった。各投与群の平均値の 95%信頼区間はそれぞれ 17.7～29.7μg/dL、-1.4～3.8μg/dL、平均値の差とその 95%信頼区間は 22.5（16.0～28.9）μg/dL であり、共分散モデルによる結果とほぼ同じであった。

人口統計学的及び基準値の特性において、身長及び体重で NPC-02 群とプラセボ群との偏りが認められたため、投与開始時値を共変量とした共分散分析に身長及び体重を共変量として含めた主要評価に及ぼす影響を検討したが、偏りによる影響は認められなかった。

表 2.7.6.1-3 血清亜鉛濃度の変化量の共分散分析（FAS）

	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
変化量	8 週後*	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 μg/dL、*：投与 8 週後又は中止時
引用元：5.3.5.1　表 11.4-1 より抜粋

表 2.7.6.1-4 血清亜鉛濃度の変化量の要約統計量（FAS）

	時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の 95%信頼区間	平均値の差及び 95%信頼区間	
変化量	8 週後*	NPC-02 群	30	23.7	16.0	-3	23.0	61	17.7～29.7	22.5	16.0～28.9
		プラセボ群	26	1.2	6.4	-9	1.0	18	-1.4～3.8		
測定値	開始時	NPC-02 群	30	59.3	12.8	31	60.0	84	54.5～64.1	-0.8	-7.0～5.4
		プラセボ群	26	60.1	9.9	38	62.0	76	56.1～64.1		
	8 週後*	NPC-02 群	30	83.0	19.2	49	85.5	112	75.8～90.1	21.7	13.2～30.1
		プラセボ群	26	61.3	12.0	37	63.5	82	56.5～66.2		

単位は μg/dL、*：投与 8 週後又は中止時
引用元：5.3.5.1　表 11.4-2 より抜粋

表 2.7.6.1-5 血清亜鉛濃度の変化量の共分散分析（FAS 除外例 1 例を含めた解析対象集団）

	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
変化量	8週後*	NPC-02群	31	23.1	16.1	23.0	18.4 ～27.6	21.8	15.0 ～28.6	<0.001
		プラセボ群	26	1.2	6.4	1.3	-3.8 ～6.3			

単位は μg/dL、*：投与 8 週後又は中止時

表 2.7.6.1-6 血清亜鉛濃度の変化量の要約統計量（FAS 除外例 1 例を含めた解析対象集団）

	時点	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間	平均値の差及び 95%信頼区間	
変化量	8 週後*	NPC-02 群	31	23.1	16.1	-3	22.0	61	17.2 ～29.0	21.8	15.5 ～28.2
		プラセボ群	26	1.2	6.4	-9	1.0	18	-1.4 ～3.8		
測定値	開始時	NPC-02 群	31	58.6	13.2	31	60.0	84	53.7 ～63.4	-1.5	-7.8 ～4.8
		プラセボ群	26	60.1	9.9	38	62.0	76	56.1～ 64.1		
	8 週後*	NPC-02 群	31	81.6	20.3	42	84.0	112	74.2 ～89.1	20.3	11.6 ～29.0
		プラセボ群	26	61.3	12.0	37	63.5	82	56.5 ～66.2		

単位は μg/dL、*：投与 8 週後又は中止時

2） 副次的評価項目

血清亜鉛濃度の推移の解析は、FAS について実施した。

血清亜鉛濃度が 80 μg/dL 以上となった症例及び 15 μg/dL 以上上昇した症例の割合については、治験薬投与完了例について検討した。

a） 血清亜鉛濃度の推移

FAS において、血清亜鉛濃度の各時点における変化量及び測定値について、投与群を因子、投与開始時値を共変量とした共分散分析を行った。投与開始時からの血清亜鉛濃度の変化量及び測定値の共分散分析を表 2.7.6.1-7 に示す。

2 群間の血清亜鉛濃度の変化量及び測定値は、統計学的に有意な差が認められた（すべて $p<0.001$）。

血清亜鉛濃度の変化量の推移を図 2.7.6.1-1 に、測定値の推移を図 2.7.6.1-2 に示す。

NPC-02 群の血清亜鉛濃度は、4 週後には上昇し 8 週後までその濃度は維持されていたが、プラセボ群では変化はみられなかった。

表 2.7.6.1-7 血清亜鉛濃度の変化量及び測定値の共分散分析（FAS）

	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
変化量	4週後	NPC-02群	29	22.7	24.9	22.7	15.6～29.8	23.9	13.6～34.2	<0.001
		プラセボ群	26	-1.3	8.3	-1.2	-8.7～6.2			
	8週後	NPC-02群	27	24.1	16.6	24.1	19.2～29.0	22.8	15.8～29.9	<0.001
		プラセボ群	26	1.2	6.4	1.3	-3.8～6.3			
測定値	4週後	NPC-02群	29	82.2	26.8	82.4	75.3～89.5	23.9	13.6～34.2	<0.001
		プラセボ群	26	58.8	11.7	58.5	51.0～66.0			
	8週後	NPC-02群	27	83.2	20.2	83.7	78.7～88.6	22.8	15.8～29.9	<0.001
		プラセボ群	26	61.3	12.0	60.8	55.8～65.9			

単位は μg/dL
引用元：5.3.5.1　表 11.4-3

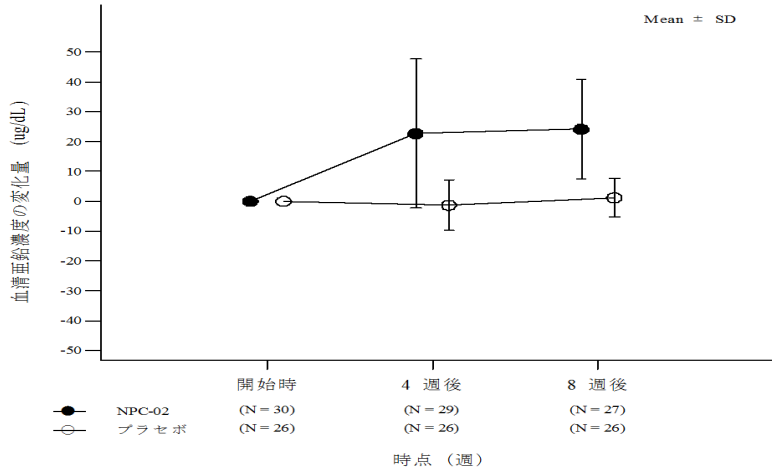


図 2.7.6.1-1 血清亜鉛濃度の変化量の推移図（FAS）
引用元：5.3.5.1　図 11.4-1

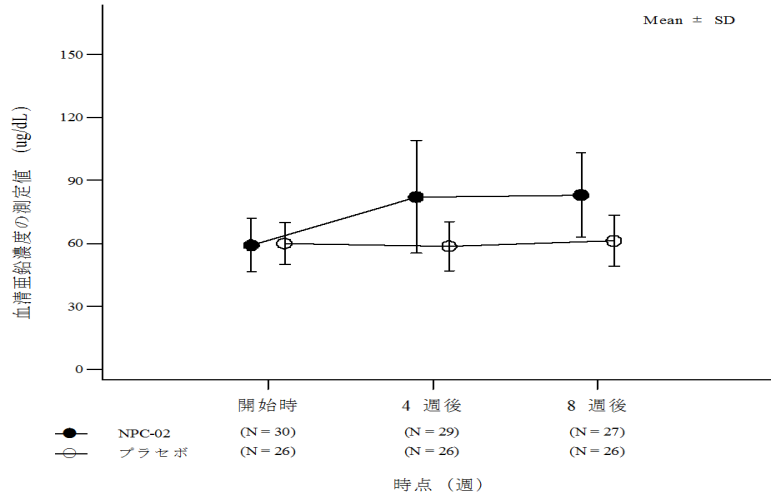


図 2.7.6.1-2 血清亜鉛濃度の測定値の推移図（FAS）
引用元：5.3.5.1　図 11.4-2

b）血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上になった症例の割合

治験薬投与完了例において、血清亜鉛濃度が 80μg/dL となった症例の割合を表 2.7.6.1-8 に示す。

血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった症例の割合は、4 週後では NPC-02 群及びプラセボ群でそれぞれ 14/27 例（51.9%）、0/26 例（0.0%）、8 週後では 15/27 例（55.6%）、1/26 例（3.8%）であった。また、80μg/dL 以上となった症例に対する 2 群間での割合の差とその 95%信頼区間は、4 週後では 51.85 %（33.01～70.70）、8 週後では 51.71 %（31.56～71.86）であり、有意な差が認められた。プラセボ群では、全期間を通じて 80μg/dL 以上となった被験者は、1 例のみであった。

表 2.7.6.1-8 血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった症例の割合（投与完了例）

時点	投与群	投与完了例	80μg/dL 未満		80μg/dL 以上		割合（%）の差* 及び 95%信頼区間	
			例数	割合（%）	例数	割合（%）		
4 週後	NPC-02 群	27	13	48.1	14	51.9	51.85	33.01～70.70
	プラセボ群	26	26	100.0	0	0.0		
8 週後	NPC-02 群	27	12	44.4	15	55.6	51.71	31.56～71.86
	プラセボ群	26	25	96.2	1	3.8		

*：80 μg/dL 以上の症例に対する群間の割合の差
引用元：5.3.5.1　表 11.4-5

c）血清亜鉛濃度が投与開始時より 15 μg/dL 以上上昇した症例の割合

治験薬投与完了例において、血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇した症例の割合を表 2.7.6.1-9 に示す。

血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇した症例の割合は、4 週後では NPC-02 群及びプラセボ群でそれぞれ 17/27 例（63.0%）、1/26 例（3.8%）、8 週後では 19/27 例（70.4%）、1/26 例（3.8%）であった。また、15μg/dL 以上上昇した症例に対する投与群間の割合の差とその 95%信頼区間は、4 週後では 59.12（39.46～78.77）%、8 週後では 66.52（47.78～85.27）%であり、有意な差が認められた。プラセボ群では、全期間を通じて 15μg/dL 以上上昇した被験者は、1 例のみであった。

表 2.7.6.1-9 血清亜鉛濃度が投与開始時より 15 μg/dL 以上上昇した症例の割合（投与完了例）

時点	投与群	投与完了例	15μg/dL 未満		15μg/dL 以上		割合（%）の差* 及び 95%信頼区間	
			例数	割合（%）	例数	割合（%）		
4 週後	NPC-02 群	27	10	37.0	17	63.0	59.12	39.46～78.77
	プラセボ群	26	25	96.2	1	3.8		
8 週後	NPC-02 群	27	8	29.6	19	70.4	66.52	47.78～85.27
	プラセボ群	26	25	96.2	1	3.8		

*：80 μg/dL 以上の症例に対する群間の割合の差
引用元：5.3.5.1　表 11.4-6

d) 低亜鉛血症に関連する症状

登録・投与開始時からの改善（やや改善以上）が認められたのは、NPC-02 群では 4 週後に肝線維化 2/5 例、血中アンモニア高値 2/3 例、8 週後では肝線維化 1/5 例、血中アンモニア高値 1/3 例であった。プラセボ群では 4 週後に血中アンモニア高値 1/2 例、酸化ストレス 1/1 例、8 週後では肝線維化 1/4 例、血中アンモニア高値 1/1 例であった。

安全性

有害事象は NPC-02 群 12/31 例 (38.7%)、プラセボ群 11/26 例 (42.3%) に発現が認められ、発現率の差とその 95%信頼区間は、-3.60 (-29.18～21.99) %であった。

発現率が 5%以上であった有害事象は、NPC-02 群で発現率が高い順に、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。

副作用は NPC-02 群 4/31 例 (12.9%)、プラセボ群 1/26 例 (3.8%) に発現が認められ、発現率の差とその 95%信頼区間は、9.06 (-4.87～22.98) %であった。

副作用は、NPC-02 群で、悪心 (2/31 例：6.5%)、そう痒症 (2/31 例：6.5%)、血中鉄増加 (1/31 例：3.2 %)、咳嗽 (1/31 例：3.2 %)、湿性咳嗽 (1/31 例：3.2 %) であり、プラセボ群では薬疹 (1/26 例：3.8 %) であった。

有害事象の程度別集計では、NPC-02 群では軽度が 9/31 例(29.0%)、中等度が 3/31 例(9.7%)、重度が 2/31 例 (6.5%) であった。プラセボ群では軽度が 10/26 例 (38.5%)、中等度が 3/26 例 (11.5%) であり、重度の有害事象はみられなかった。NPC-02 群で認められた 2 例の重度の有害事象は、心不全及び直腸癌であり、いずれも重篤な有害事象として報告されたが、因果関係は否定された。また、臨床上の重要性から特に注目すべき有害事象を重要な有害事象（悪心、嘔吐、アミラーゼ増加、血中銅減少、高リパーゼ血症を含むリパーゼ増加）としたが、NPC-02 群で 3 例、プラセボ群で 1 例に該当事象が発現し、いずれも悪心であった。

臨床検査値について、投与前と比較して、有意（いずれかの時点で $P<0.05$）な変化が認められた項目は、NPC-02 群では MCV の減少、Al-P の上昇、アミラーゼの上昇、HDL-コレステロールの減少、BUN の上昇、クレアチニンの減少、C l の減少で、プラセボ群では Al-P の減少、アミラーゼの減少、Fe の上昇、K の減少であった。NPC-02 群とプラセボ群との間で有意差（いずれかの時点で $P<0.05$）が認められた項目は、投与 4 週後のクレアチニンで、投与 8 週後では差がなくなり、臨床的に問題となる変化ではないと判断した。以上より、臨床検査値については特に問題となる所見は認められなかった。

バイタルサインについては両群ともに臨床的に重要な異常は認められなかった。

本試験において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 例のみであった。

2.7.6.1.3 結論

本剤の低亜鉛血症に対する有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

その結果、血清亜鉛濃度の上昇について NPC-02 群はプラセボ群に比較して投与開始 4 週後及び 8 週後ともに有意に上昇し、本剤 1 日 50 mg 投与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。

また、本試験で得られた本剤の安全性プロファイルはこれまでに報告されている亜鉛製剤と大きく変わるものではなかった。

本試験結果から、本剤は投与 4 週後より低亜鉛血症患者に対して血清亜鉛濃度を上昇させる効果が確認され、低亜鉛血症の治療薬になり得るものと期待される。

2.7.6.2 用量増減法確認試験

＜添付資料 5.3.5.2＞

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法

項目	内容
試験番号	NPC-02-5
表題	NPC-02（酢酸亜鉛）錠の低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験
目的	低亜鉛血症患者を対象として、NPC-02(酢酸亜鉛)錠投与による目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/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・確認する。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
対象	低亜鉛血症患者
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 70μg/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、膵疾患等を有する患者 (4)血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満の患者 (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 (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 (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 (8)登録前 12 週間以内に他の治験に参加した患者 (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
被験者数	目標症例数： 体重 30 kg 以上の患者：30 例、体重 30 kg 未満の患者：10 例、計 40 例 登録例：体重 30 kg 以上の患者：36 例、体重 30 kg 未満の患者：7 例、計 43 例
使用薬剤	NPC-02　25 mg 錠：1 錠中に酢酸亜鉛水和物 83.92 mg(亜鉛として 25 mg)を含有する白色のフィルムコーティング錠
用法・用量	1 日 1 回～3 回、食後に服用する 開始時用量： 体重 30 kg 以上の患者には、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 4 週間投与する。 体重 30 kg 未満の患者には、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。

項目	内容
	用量調節期： 血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度(80μg/dL 以上 200μg/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、80μg/dL 未満の場合 体重 30 kg 以上の患者では、亜鉛として 50 mg/日ずつ増量し 4 週間投与する。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。 体重 30 kg 未満の患者では、亜鉛として 25 mg/日ずつ増量し 4 週間投与する。なお、1 日最大投与量は亜鉛として 75mg（1 回 25mg 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、200μg/dL 以上の場合、亜鉛として 25 mg/日ずつ減量し 4 週間投与する。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 200μg/dL 以上の場合は投与を中止する。 ・血清銅濃度が 30μg/dL 以下の場合は亜鉛として 25 mg/日ずつ減量し、10μg/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（80μg/dL 以上 200μg/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 80μg/dL 以上 200μg/dL 未満に 8 週間維持されている場合（目標値に達したあとの 4 週後、8 週後の血中亜鉛濃度が目標値の範囲内)。
投与期間	12 週間から最大 24 週間
観察項目	(1)血清亜鉛濃度 (2)被験者背景 1)生年月日、性別、身長、体重 2)入院・外来の別 3)妊娠検査（定性） 4)投与開始前 8 週以内及び登録時血清亜鉛濃度 5)低亜鉛血症に関連する症状 6)合併症 7)既往歴 8)投与開始時の使用薬 (3)体重、体温、脈拍、血圧 (4)一般臨床検査 ・血液学的検査（WBC、RBC、Hb、Plt、Ht、MCV、MCHC、網状赤血球数） ・血液生化学的検査（AST、ALT、Al-P、γ-GTP、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、リパーゼ、アミラーゼ、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、Fe、Na、K、Cl、Cu） ・尿定性検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血） (5)治験薬の服薬状況及び服用期間 (6)併用薬の使用状況 (7)低亜鉛血症に関連する症状及び改善度 (8)有害事象

項目	内容
併用禁止薬	(1)亜鉛含有製剤（硫酸亜鉛、ポラプレジンク、ノベルジンカプセル、ノベルジン錠、亜鉛を含む静脈・経腸栄養剤等、但しアミノレバン EN、ヘパン ED の 2 品目は除く） (2)亜鉛を含むサプリメント (3)本剤以外の治験薬
中止基準	投与開始後に以下の(1)から(10)のいずれかに該当する場合は治験を中止する。 (1)被験者又は代諾者から治験の中止の申し出があった場合 (2)原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象のため治験の継続が困難と判断された場合 (3)血清銅濃度が 10μg/dL 未満を呈した場合 (4)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した場合 (5)禁止されている薬剤等が併用された場合 (6)転医した場合 (7)来院しなくなった場合 (8)妊娠が確認された場合 (9)用量調節が困難な場合 (10)その他、治験責任（分担）医師が治験の継続を不適当と判断した場合
評価項目	有効性 主要評価項目 目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/dL 未満）を維持できた症例の割合 副次評価項目 (1) 血清亜鉛濃度の推移 (2) 血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となるのに必要な投与量の割合 (3) 血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇するのに必要な投与量の割合 (4)目標血清亜鉛濃度を維持できた投与量の割合 (5)低亜鉛血症に関連する症状の推移 安全性 (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
統計手法	(1) 患者背景 被験者の背景因子に関して、カテゴリ項目に関しては頻度分布（例数、%）、連続量に関しては要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）及びカテゴリに分類した時の頻度分布を求める。 主要評価項目 目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/dL 未満）を維持できた症例の割合を主要評価項目として、FAS 及び PPS を対象に解析を行った。 治験薬投与完了例において目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/dL 未満）を維持できた症例数の割合を算出する。さらに、維持用量の分布と開始時用量別での維持症例の割合も集計した。また、体重・年齢・低亜鉛血症に関連する症状及び開始時血清亜鉛濃度ごとに同様の集計を行う。

項目	内容
	副次的評価項目 1)血清亜鉛濃度の推移 各時点の投与量を考慮せず、各観察時点（最終時を含む）及び投与開始時からの変化量の要約統計量を算出するとともに、投与開始時からの変化量について paired-t 検定及びグラフを用いて検討する。 2)血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となるのに必要な投与量の割合 治験薬投与開始以降、初めて血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった 1 日投与量を被験者ごとに求め、その分布を集計し、各投与量の割合を算出する。さらに、開始時用量別での各投与量の割合も集計する。また、体重・年齢・低亜鉛血症に関連する症状及び開始時血清亜鉛濃度ごとに同様の集計を行う。 3)血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇するのに必要な投与量の割合 治験薬投与開始以降、初めて血清亜鉛濃度が 15μg/dL 以上となるのに必要であった 1 日投与量を被験者ごとに求め、その分布を集計し、各投与量の割合を算出する。さらに、開始時用量別での各投与量の割合も集計する。また、体重・年齢・低亜鉛血症に関連する症状及び開始時血清亜鉛濃度ごとに同様の集計を行う。 4)目標血清亜鉛濃度を維持できた投与量の割合 目標血清亜鉛濃度（80μg/dL 以上 200μg/dL 未満）を 8 週間維持できた 1 日投与量を被験者ごとに求め、その分布を集計、各投与量の割合を算出し、また、その投与開始時血清亜鉛濃度の要約統計量を求める。さらに、開始時用量別での各投与量の割合も集計する。また、体重・年齢・低亜鉛血症に関連する症状及び開始時血清亜鉛濃度ごとに同様の集計を行う。 5)低亜鉛血症に関連する症状の推移 臨床症状ごとに集計可能な情報が得られた場合、各観察時点（最終時を含む）及び投与開始時からの変化の要約統計量又はカテゴリ変化を算出・集計するとともに、投与開始時からの変化について paired-t 検定を用いて検討する。 安全性評価項目 安全性評価項目については、SP を対象に解析を行う。 1)有害事象及び副作用 有害事象名は、MedDRA の SOC と PT で集計する。有害事象及び副作用の発現例数（発現率)、件数を求める。 2)臨床検査、体重、体温、血圧、脈拍 投与開始時並びに各観察時点の経時的な要約統計量を示した。また、投与開始時からの変化量について、同様に要約統計量を算出するとともに、paired-t 検定を行う。尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行う。 区間推定及び有意水準 区間推定の信頼係数（1-α ： α は第 1 種の過誤）は両側 95%とする。 各評価項目に関する検定は、有意差の有無を確証するために行うものではなく、判定基準の参考として行う。名目上の検定の有意水準は両側 5%とする。
実施施設、実施国	[redacted]、他 10 施設（日本）
試験期間	最初の被験者の同意取得日：2015 年 1 月[redacted]日 最後の被験者の観察完了日：2015 年 11 月[redacted]日

引用元：5.3.5.2

2.7.6.2.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

43 例のうち、完了例は 38 例であった。中止例は 5 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」が 2 例、「用量調節が困難」が 3 例であった。

解析したデータセット

治験薬を投与された 43 例すべてを FAS に採用した。SP 及び PPS は、FAS と同一であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（SP）を表 2.7.6.2-2 に示す。本治験薬の投与を受けた 65 歳以上の高齢者は、46.5%（20/43 例）であった。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（SP）

		対象例（n= 43）	
		例数	割合（%）
性別	男	22	51.2
	女	21	48.8
年齢（歳）	2～16 歳（小児）	9	20.9
	17～64 歳（成人）	14	32.6
	65 歳以上	20	46.5
身長（cm）	平均値	151.09	
	標準偏差	22.37	
	最小値	83.5	
	中央値	159.00	
	最大値	175.5	
体重（kg）	平均値	52.75	
	標準偏差	19.30	
	最小値	11.1	
	中央値	55.60	
	最大値	89.4	
開始時の血清亜鉛濃度	40μg/dL 未満	1	2.3
	40～49μg/dL	6	14.0
	50～59μg/dL	15	34.9
	60μg/dL 以上	21	48.8
低亜鉛血症に関連する症状	あり	28	65.1
	なし	15	34.9
既往歴	あり	11	25.6
	なし	32	74.4
合併症	あり	37	86.0
	なし	6	14.0
治験薬投与開始時の併用薬	あり	38	88.4
	なし	5	11.6

引用元：5.3.5.2　表 11.2-1 より改変

投与の遵守状況

治療期間における服薬率の平均値は、いずれの期間でも 98%以上であり、良好であった。また、投与量による服薬率の差異は認められなかった。

投与量の推移

投与量の推移を、体重 30 kg 以上と 30 kg 未満別に、図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に示す。

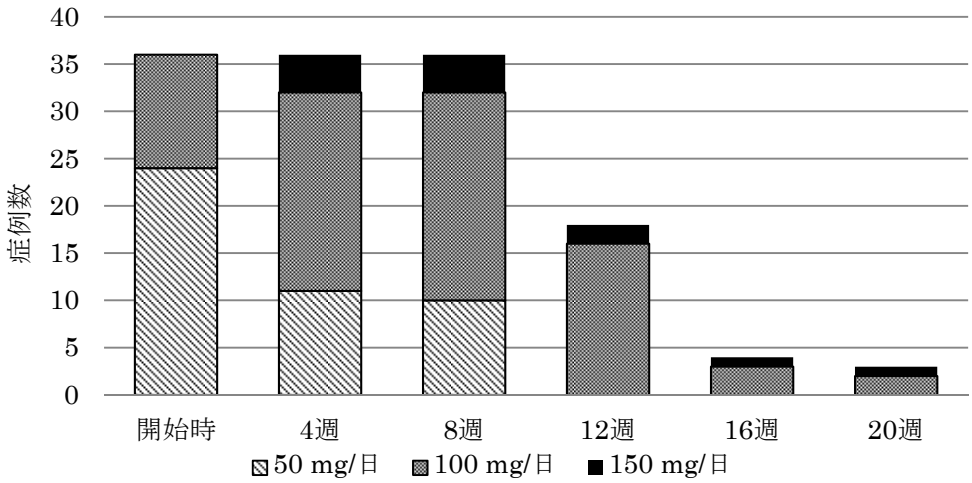


図 2.7.6.2-1 体重 30 kg 以上における投与量推移

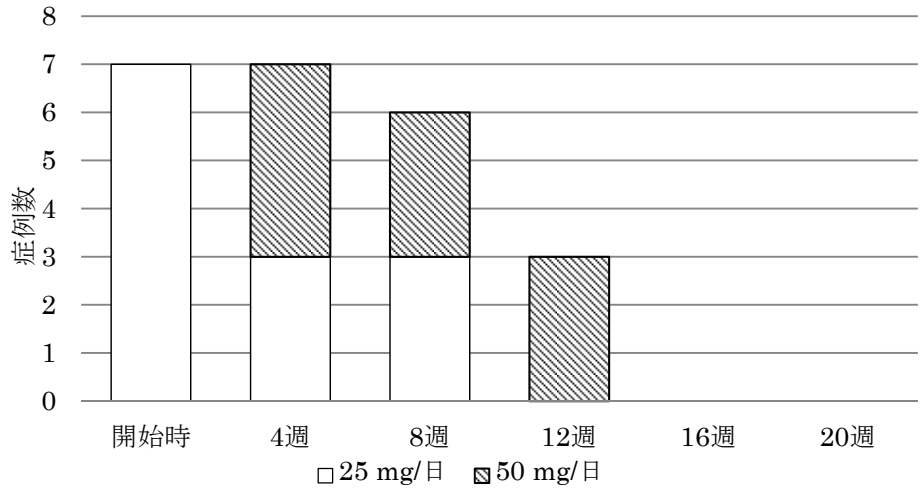


図 2.7.6.2-2 体重 30 kg 未満における投与量推移

有効性

1) 主要評価項目

有効性の主要評価項目の解析は、FAS 及び投与完了例について実施し、FAS を主たる解析対象集団とし、投与完了例を対象とした解析を参考として実施した。

開始時投与量及び終了時投与量によらず FAS で採用された 43 例全例で目標血清亜鉛濃度を維持できた症例数は 37/43 例（86.0%）であった。

投与完了時点あるいは投与中止時点における終了時投与量別では、25 mg/日 3/3 例(100%)、50 mg/日では 10/12 例（83.3%）、100 mg/日では 22/23 例（95.7%）、150 mg/日では 2/5 例（40.0%）で目標血清亜鉛濃度を維持した。

また、開始時投与量 25 mg/日では、開始時投与量で目標血清亜鉛濃度が維持でき終了時投与量も 25 mg/日であった 3/3 例(100%)、25 mg/日では目標血清亜鉛濃度には到達せず 50 mg/日に増量した 3/4 例（75.0%）で、開始時投与量 50 mg/日では、開始時投与量で目標血清亜鉛濃度が維持でき終了時投与量も 50 mg/日であった 7/8 例（87.5%）、50 mg/日では目標血清亜鉛濃度には到達せず 100 mg/日に増量し当該投与量で目標血清亜鉛濃度を維持できた 14/15 例（93.3%）で、開始時投与量 100 mg/日では、開始時投与量で目標血清亜鉛濃度が維持でき終了時投与量も 100 mg/日であった 8/8 例（100%）、100 mg/日では目標血清亜鉛濃度には到達せず 150 mg/日に増量し当該投与量で維持できた 2/4 例（50%）でそれぞれ目標血清亜鉛濃度を維持した。

投与期間中に投与量を増量した例は 24/43 例であったが、減量した例はなかった。

目標血清亜鉛濃度を維持できた症例割合は、終了時投与量の 25 mg/日～100 mg/日で 83.3～100%と高かった。

一方、投与期間中の中止例を除き、本試験で設定した投与期間 12～24 週間を完了した投与完了例 38 例全例で目標血清亜鉛濃度を維持できた症例数は 37/38 例（97.4%）であった。また、投与開始時投与量及び終了時投与量別の検討においてもともに FAS と同様な成績であった。

なお、投与終了時の血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった症例の割合は、投与終了時の血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった症例の割合は、終了時投与量 25 mg/日では 100.0%(3/3 例)、50 mg/日で 91.7%（11/12 例)、100 mg/日で 100.0%（23/23 例)、150 mg/日で 60.0%（3/5 例）であり、80μg/dL 以上とならなかった症例は 50 mg/日で 1 例、150 mg/日で 2 例の合計 3 例であった（表 2.7.6.2-3)。

表 2.7.6.2-3 投与終了時血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった症例の割合（FAS）
-投与終了時投与量別-

終了時投与量	投与例	80μg/dL 未満		80μg/dL 以上	
		例数	割合（%）	例数	割合（%）
25 mg/日	3	0	0.0	3	100.0
50 mg/日	12	1	8.3	11	91.7
100 mg/日	23	0	0.0	23	100.0
150 mg/日	5	2	40.0	3	60.0
合計	43	3	7.0	40	93.0

2) 副次的評価項目

副次的評価項目の解析は、FAS について実施した。

a) 血清亜鉛濃度の推移

血清亜鉛濃度の変化量及び測定値の要約統計量を表 2.7.6.2-4 に示す。

血清亜鉛濃度は、開始時投与量が 25 mg/日、50 mg/日及び 100 mg/日いずれの投与量においても上昇が認められた。

変化量の平均値では、いずれの開始時投与量でも血清亜鉛濃度の有意な上昇が認められた（P<0.001～0.032)。

表 2.7.6.2-4 血清亜鉛濃度の測定値及び変化量の要約統計量（FAS）

開始時投与量	時点	測定値						変化量							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間	1標本t検定
25 mg/日	開始時	7	61.14	4.88	55.0	60.00	67.0	—	—	—	—	—	—	—	—
	4週後	7	81.71	9.05	74.0	76.00	95.0	7	20.57	10.63	9.0	19.00	40.0	10.74 - 30.40	0.002
	8週後	7	96.71	10.58	76.0	100.00	109.0	7	35.57	12.09	17.0	38.00	53.0	24.39 - 46.76	<0.001
	12週後	6	122.33	23.78	102.0	113.00	160.0	6	60.83	25.95	37.0	50.50	100.0	33.60 - 88.07	0.002
	16週後	3	122.67	20.11	106.0	117.00	145.0	3	60.33	19.01	41.0	61.00	79.0	13.11 - 107.55	0.032
	20週後	0	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	24週後	0	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	最終時	7	115.71	28.34	76.0	106.00	160.0	7	54.57	27.88	17.0	47.00	100.0	28.79 - 80.36	0.002
50 mg/日	開始時	24	59.19	8.29	37.0	61.00	68.4	—	—	—	—	—	—	—	—
	4週後	24	79.00	13.64	55.0	76.00	109.0	24	19.82	14.44	1.1	17.00	48.0	13.72 - 25.91	<0.001
	8週後	24	96.33	11.79	79.0	98.00	128.0	24	37.14	13.14	14.0	37.00	60.0	31.59 - 42.69	<0.001
	12週後	23	99.15	15.78	76.0	94.00	129.0	23	39.74	15.87	8.0	37.00	66.0	32.88 - 46.60	<0.001
	16週後	16	101.78	17.70	78.0	101.00	142.0	16	43.93	16.82	12.7	42.00	74.0	34.97 - 52.89	<0.001
	20週後	4	111.25	28.58	86.0	111.50	136.0	4	57.25	29.18	21.0	59.00	90.0	10.82 - 103.68	0.029
	24週後	3	98.33	18.50	80.0	98.00	117.0	3	48.00	13.53	34.0	49.00	61.0	14.40 - 81.60	0.025
	最終時	24	102.29	16.20	80.0	99.75	142.0	24	43.10	17.01	12.7	41.50	74.0	35.92 - 50.28	<0.001
100 mg/日	開始時	12	53.24	8.94	40.8	54.05	68.0	—	—	—	—	—	—	—	—
	4週後	12	89.81	24.64	47.0	96.00	128.0	12	36.57	19.89	-0.5	37.00	68.0	23.93 - 49.20	<0.001
	8週後	12	100.48	22.31	53.0	102.65	137.0	12	47.23	16.89	10.0	48.45	71.0	36.50 - 57.96	<0.001
	12週後	12	101.83	24.59	57.0	105.55	144.0	12	48.59	19.39	14.0	50.55	76.0	36.27 - 60.91	<0.001
	16週後	2	104.65	7.99	99.0	104.65	110.3	2	56.45	1.34	55.5	56.45	57.4	44.38 - 68.52	0.011
	20週後	0	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	24週後	0	NC	NC	NC	NC	NC	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	最終時	12	101.31	27.35	45.0	105.80	144.0	12	48.07	22.31	2.0	53.60	76.0	33.89 - 62.24	<0.001

注：開始時投与量別の集計であり、4週以降に増量又は減量された投与量は考慮していない。単位はμg/dL、NC：Not Calculated
引用元：5.3.5.2　表 11.4-5

b） 血清亜鉛濃度が 80μg/dL となるのに必要な投与量の割合

血清亜鉛濃度が 80μg/dL となるのに必要な投与量の割合を表 2.7.6.2-5 に示す。

初めて血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった 1 日投与量の割合は、100 mg/日が最も高かった。

表 2.7.6.2-5 血清亜鉛濃度が 80 μg/dL 以上となるのに必要な投与量の割合（FAS）

初めて血清亜鉛濃度が 80μg/dL 以上となった 1 日投与量	対象例（ n= 43 ）	
	例数	割合（%）
25 mg/日	3	7.0
50 mg/日	14	32.6
75 mg/日	0	0.0
100 mg/日	21	48.8
125 mg/日	0	0.0
150 mg/日	2	4.7

引用元：5.3.5.2　表 11.4-6 より抜粋

c） 血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇するのに必要な投与量の割合

血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇するのに必要な投与量の割合を表 2.7.6.2-6 に示す。

血清亜鉛濃度が 15μg/dL 以上上昇するのに必要な 1 日投与量の割合は、100 mg/日が最も高かった。

表 2.7.6.2-6 血清亜鉛濃度が投与開始時より 15μg/dL 以上上昇するのに必要な投与量の割合（FAS）

初めて血清亜鉛濃度が 15μg/dL 以上上昇するのに必要な 1 日投与量	対象例（ n= 43 ）	
	例数	割合（%）
25 mg/日	5	11.6
50 mg/日	16	37.2
75 mg/日	0	0.0
100 mg/日	20	46.5
125 mg/日	0	0.0
150 mg/日	1	2.3

引用元：5.3.5.2　表 11.4-7 より抜粋

d) 目標血清亜鉛濃度を維持できた投与量の割合

目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた投与量の割合を表 2.7.6.2-7 に示す。

目標濃度を維持できた 1 日投与量の割合は、100 mg/日が最も多かった。

表 2.7.6.2-7 目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた投与量の割合（FAS）

目標血清亜鉛濃度*を 8 週間維持できた 1 日投与量	対象例（N = 43）	
	例数	割合（%）
25 mg/日	3	7.0
50 mg/日	10	23.3
75 mg/日	0	0.0
100 mg/日	22	51.2
125 mg/日	0	0.0
150 mg/日	2	4.7

*：80 μg/dL 以上 200μg/dL 未満

引用元：5.3.5.2　表 11.4-8 より抜粋

e) 低亜鉛血症に関連する症状

症例数は少ないが、登録・投与開始時から投与期間中いずれかの時点で改善（やや改善以上）が認められた症状は、円形脱毛症、肝繊維化、関節痛、血中アンモニア高値、口内炎であった。

安全性

有害事象は、32/43 例（74.4%）に発現した。

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。

重篤な有害事象は、1/43 例（2.3%）に発現した。有害事象の程度は、軽度が 30/43 例（69.8%）、中等度は 5/43 例（11.6%）、重度は 1/43 例（2.3%）であった。

重度の有害事象は食道静脈瘤出血であり、重篤な有害事象として報告されたが、因果関係は否定された。また、臨床上の重要性から特に注目すべき有害事象を重要な有害事象（悪心、嘔吐、アミラーゼ増加、血中銅減少、高リパーゼ血症を含むリパーゼ増加）としたが、当該事象は、15/43 例（34.9%）に認められた。その内訳は、リパーゼ増加 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%）、であった。

副作用は、19/43 例（44.2%）に発現した。

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。

副作用の発現時用量は、25 mg/日投与で 3/7 例(42.9%)、50 mg/日投与で 7/28 例(25.0%)、100 mg/日投与で 8/28 例（28.6%）、150 mg/日投与で 2/5 例（40.0%）であり、用量の増加による発現頻度の増加は認められなかった。

有害事象並びに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。

臨床検査値で投与開始時から時間の経過とともに減少した項目はCuであり、上昇した項目はリパーゼであった。これら以外の項目では、時間の経過にともなう変化は認められなかった。

バイタルサインについては、臨床的に重要な異常は認められなかった。

本試験において有害事象で投与を中止された症例は、悪心・嘔吐1例及び因果関係が否定された重篤な有害事象の食道静脈瘤出血1例の計2例であった。

2.7.6.2.3 結論

本試験では、低亜鉛血症患者を対象とし、NPC-02（酢酸亜鉛）錠投与による目標血清亜鉛濃度（80μg/dL以上200μg/dL未満）到達までの増量基準及び減量基準を規定した用量調節方法及び投与終了基準による到達後の維持用量期間（8週間）を設定し、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、確認した。その結果、設定した用量範囲内（25 mg/日～150 mg/日）の用法・用量で、FASでは86.0%、投与完了例では97.4%の被験者が目標血清亜鉛濃度を維持した。

また、本試験で得られた本剤の安全性プロファイルはこれまでに報告されている亜鉛製剤と大きく変わるものではなかった。

以上のことから、本試験で設定した用量増減方法で目標血清亜鉛濃度への到達及び維持は可能と考えられた。

2.7.6.3 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＞

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法

項目	内容
文献名	Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: A preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial Katayama K, et al. Nutrition 2014;30:1409-14
表題	高アンモニア血症を呈する肝硬変患者における亜鉛の検討：予備的無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
試験目的	肝硬変患者における高アンモニア血症に対する亜鉛補充投与の有効性及び安全性をプラセボ対照の二重盲検比較試験にて検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同
対象	高アンモニア血症を呈する肝硬変患者（日本人）
選択基準	・臨床症状、画像所見又は組織学的検査から肝硬変と診断された患者 ・組入れ前 2 ヵ月以内の血液検査において、施設基準値より高い血中アンモニア濃度が 2 回以上確認された患者 ・肝性脳症がグレード 1 以下である患者 ・血清亜鉛濃度が 65μg/dL 以下である患者 ・20 歳以上の患者 ・外来治療に来院できる患者
除外基準	・グレード 3 以上の肝性脳症がある患者 ・劇症肝炎による肝不全がある患者 ・試験中に治療を要する悪性疾患がある患者 ・心臓、腎臓又は膵臓疾患での入院が必要な患者 ・重篤な血液疾患又は脳血管疾患がある患者 ・亜鉛製剤にアレルギーがある患者 ・その他、試験担当医師が不適当とした患者
被験者数	有効性解析対象：12 例（酢酸亜鉛群 7 例、プラセボ群：5 例） 安全性解析対象：18 例（酢酸亜鉛群 10 例、プラセボ群：8 例）
使用薬剤	酢酸亜鉛カプセル：1 カプセル中に酢酸亜鉛水和物 167.84mg（亜鉛として 50 mg）を含有する酢酸亜鉛製剤 プラセボカプセル：酢酸亜鉛製剤カプセルと色及び形状が識別不能な有効成分を含まないカプセル
用法・用量	1 日 3 回、毎食後に酢酸亜鉛カプセル 1 カプセル（酢酸亜鉛群：亜鉛として 150mg/日）又はプラセボカプセル 1 カプセルを経口投与
投与期間	3 ヵ月
観察項目	有効性 ・血清亜鉛濃度（4、8、12 週） ・血清アンモニア濃度（4、8、12 週） ・その他の血液検査値（4、8、12 週）： アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（Al-P）、総ビリルビン、アミラーゼ、クレアチニン、プロトロンビン時間、総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比（BTR） ・臨床症状 安全性 ・有害事象（CTCAE ver4.0 に基づく重症度：試験期間中 1 ヵ月間隔で調査）

項目	内容
評価項目	有効性 ・血清亜鉛濃度 ・血清アンモニア濃度 ・その他の血液検査値 ・試験担当医師による有効性判定：臨床症状及び検査成績による、被験者ごとの有効、無効の判定 安全性 ・有害事象
統計手法	試験開始から投与後 3 ヵ月までの 1 ヵ月ごとの変化：Friedman 検定 試験開始時を含む各評価時点の群間比較：Mann-Whitney 検定 試験担当医師による有効性判定：$\chi 2$ 検定
実施施設、実施国	大阪府立成人病センター、他 11 施設（日本）
試験期間	2009 年 9 月～2012 年 1 月

2.7.6.3.2 試験結果

(1) 患者背景

患者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。適格な患者 18 例を本試験に組み入れ、酢酸亜鉛が 10 例に、プラセボが 8 例に割り付けられた。酢酸亜鉛群では 3 例（1 例は肺臓炎による入院、1 例は肝性脳症悪化のため、1 例は軽度の浮動性めまい発現による中止の申し入れのため)、プラセボ群では 2 例(1 例は疲労の発現のため、他の 1 例は肝細胞癌再発のため)が試験中に投与を中止した。これらの中止例患者と、プラセボ群の血清アンモニア欠測の 1 例を除外し、有効性の解析対象は酢酸亜鉛群 7 例及びプラセボ群 5 例となった。

患者背景を表 2.7.6.3-2 に示した。総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比（BTR）のみが、酢酸亜鉛群に比べプラセボ群の方が高かった（p=0.0424）が、その他の患者背景には両群間に差は認められなかった。

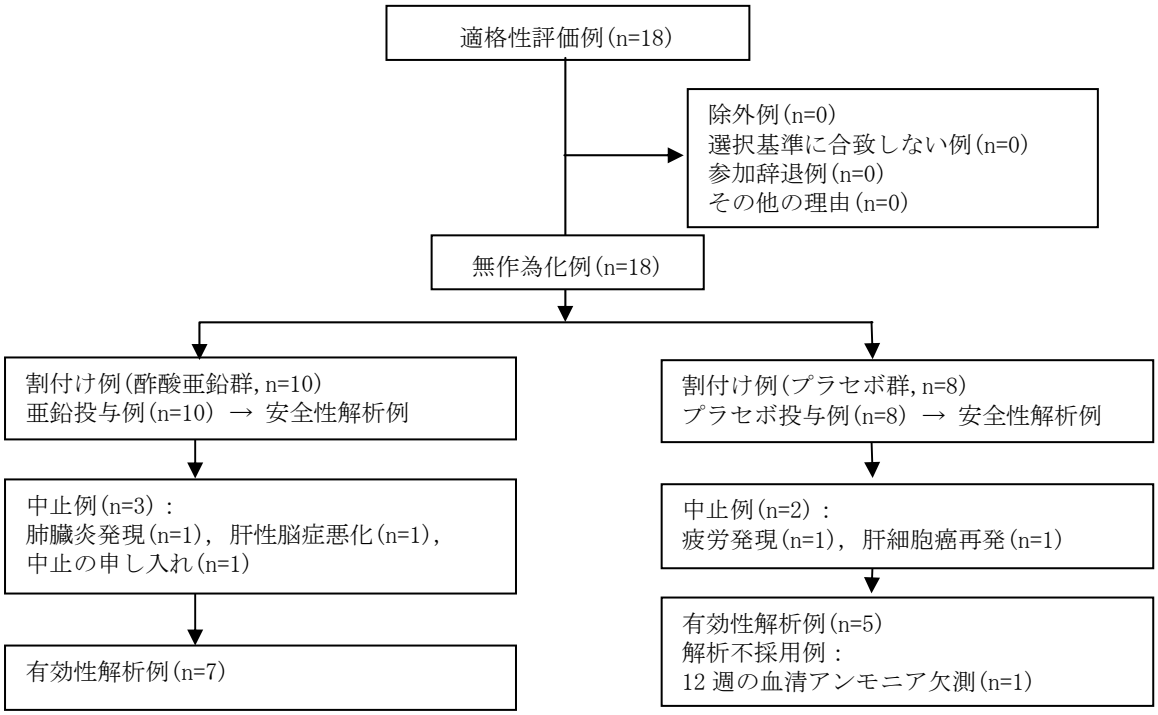


図 2.7.6.3-1 患者の内訳

引用元：5.3.5.4-1 参 Figure 1 より改変

表 2.7.6.3-2 患者背景

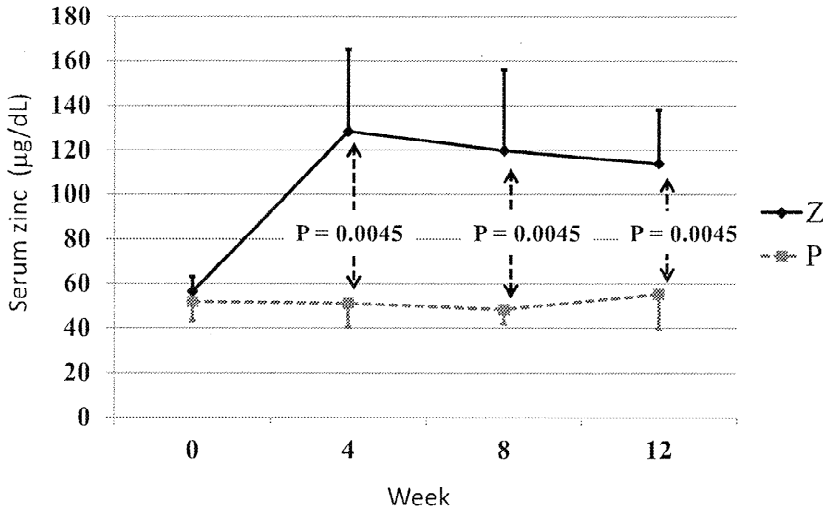
項目	酢酸亜鉛群(n=7)*	プラセボ群(n=5)*	P 値†
年齢（歳）	64.3±7.1	73.6±8.4	0.1044
性別（男/女）	3/4	4/1	0.1248
BMI	24.3±4.9	24.2±3.9	0.8075
ALT(IU/L)	34.3±30.0	25.4±10.3	0.8075
AST(IU/L)	51.3±24.2	41.6±16.1	0.6261
Al-P（IU/L）	394.4±107.6	393.2±88.6	0.8075
総ビリルビン(mg/dL)	1.57±0.57	1.48±0.22	0.4649
アルブミン(g/dL)	3.5±0.6	3.3±0.4	0.4168
プロトロンビン時間(%)	65.0±12.9	71.4±9.9	0.3718
アミラーゼ(IU/L)	94.0±47.4	119.5±38.1	0.3272
クレアチニン(mg/dL)	0.70±0.30	0.76±0.22	0.6261
亜鉛（μg/dL）	55.1±8.1	51.8±8.3	0.4168
BTR	3.8±3.2	4.3±1.1	0.0424
アンモニア（μg/dL）	88.3±43.6	104.6±41.9	0.4639

*：平均値±標準偏差　†：性別以外の項目は、Mann-Whitney U 検定、性別はχ^2検定
引用元：5.3.5.4-1 参 Table 1

(2) 有効性

1) 血清亜鉛濃度

血清亜鉛濃度の経時的推移を図 2.7.6.3-2 に示した。投与開始前の血清亜鉛濃度は、酢酸亜鉛群では 55.1±8.1μg/dL、プラセボ群では 51.8±8.3μg/dL であった。血清亜鉛濃度は試験期間中に有意に増加したが（P=0.0037）、プラセボ群では有意な変化を認めなかった（P=0.4402）。評価時点ごとの血清亜鉛濃度は、投与後 4、8、12 週で酢酸亜鉛群とプラセボ群との間に有意差が認められた（いずれも P=0.0045）。



Z:酢酸亜鉛群
P:プラセボ群

図 2.7.6.3-2 血清亜鉛濃度の経時的推移
群内比較は Friedman 検定、群間比較は Mann-Whitney 検定
引用元：5.3.5.4-1 参 Figure 2

2) 血清アンモニア濃度

血清アンモニア濃度の投与前からの変化率（%）及び実測値の経時的推移を図 2.7.6.3-3 に示した。血清アンモニア濃度の各施設の基準値には違いがあるため（基準上限値の範囲:39～86 μg/dL)、血清アンモニア濃度の経時的推移は投与前からの変化率(%)で表示した（図 2.7.6.3-3 A)。

酢酸亜鉛群での血清アンモニア濃度の変化率（%）は、試験期間中に有意に低下した（P＝0.0114）。一方、プラセボ群では有意な変化を認めなかった（P＝0.4717）。

血清アンモニア濃度の変化率（%）を評価時点ごとに両群間を比較すると、投与後 8 週に酢酸亜鉛群とプラセボ群との間に有意差が認められた（P=0.0188）。

血清アンモニア濃度の実測値(図 2.7.6.3-3 B)も、酢酸亜鉛群では有意に低下したが（P=0.0114）、プラセボ群では有意な変化を認めなかった（P=0.4717）。評価時点ごとの血清アンモニア濃度は、いずれの時点にも両群間に有意な差はなかった。

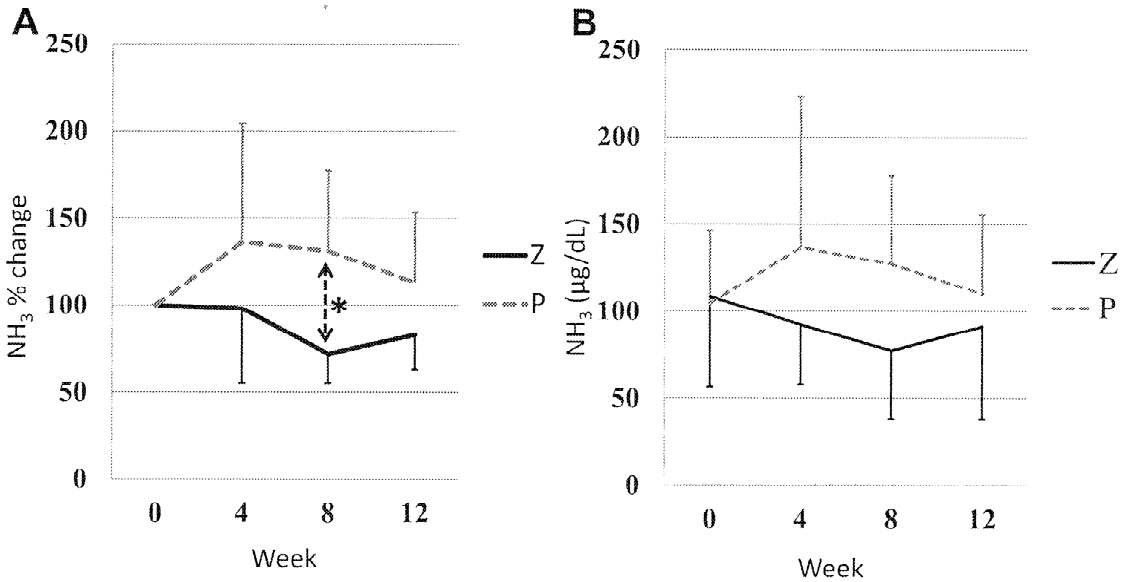


図 2.7.6.3-3 血清アンモニア濃度の変化率%（A）及び実測値（B）の経時的推移

群内比較は Friedman 検定、群間比較は Mann-Whitney 検定

引用元：5.3.5.4-1 参 Figure 3

3) 他の血液検査項目

いずれの投与群でも、アルブミン、AST、ALT、総ビリルビン、アミラーゼ、クレアチニン、プロトロンビン時間及び BTR に有意な推移を認めなかった。また、いずれの項目の各評価時点においても、両群間に差は認めなかった。

4) 試験担当医師による有効性判定

試験担当医師による有効性判定を表 2.7.6.3-3 に示した。酢酸亜鉛群では 7 例中 5 例が有効であった。一方、プラセボ群では有効例はなく、酢酸亜鉛群とプラセボ群との間に有意差が認められた（P=0.0133）。

表 2.7.6.3-3 試験担当医師による有効性判定

	酢酸亜鉛群	プラセボ群	P 値（χ2 検定）
有効	5 例	0 例	0.0133
無効	2 例	5 例	

引用元：5.3.5.4-1 参 Table 3

(3) 安全性

試験期間中に認められた有害事象の発現例数、重症度、処置及び転帰を表 2.7.6.3-4 に示した。酢酸亜鉛群 10 例では 7 件、プラセボ群 8 例では 5 件の有害事象が発現した。酢酸亜鉛群の有害事象の重症度は、グレード 3 が 1 件（肝性脳症の悪化）、グレード 2 が 2 件（肺臓炎、下痢が各 1 例）であり、他はグレード 1 であった。肝性脳症の悪化と肺臓炎の各 1 例では、入院治療となり、試験薬の投与を中止し、いずれも回復した。グレード 2 の下痢は、1 日 3 カプセルから 2 カプセルに減量し回復した。その他の有害事象は投与継続にて回復した。プラセボ群の有害事象は、グレード 3 が 1 例（疲労）のほかは、いずれもグレード 1 であった。グレード 3 の疲労は、入院により回復した。その他の有害事象は投与継続中に回復した。

表 2.7.6.3-4 有害事象の発現例数、重症度、処置及び転帰

有害事象名	件数	重症度（グレード）	処置	転帰
酢酸亜鉛群				
消化不良	1	1	なし	回復
胃痛	1	1	なし	回復
浮動性めまい	1	1	中止	回復
そう痒症	1	1	なし	回復
肺臓炎	1	2	中止	回復
下痢	1	2	減量	回復
肝性脳症（の悪化）	1	3	中止	回復
プラセボ群				
消化不良	1	1	なし	回復
低カリウム血症	1	1	なし	回復
浮動性めまい	1	1	なし	回復
便秘	1	1	なし	回復
疲労	1	3	中止	回復

引用元：5.3.5.4-1 参 Table 2、CTCAE ver4.0 に基づく重症度

2.7.6.3.3 結論

本試験は検討例数が少ない予備的検討であるが、高アンモニア血症を呈する肝硬変患者への亜鉛の 3 ヵ月間継続補充投与は、アンモニア代謝改善に有効かつ安全であることが示された。

2.7.6.4 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＞

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法

項目	内容
文献名	Mild to moderate zinc deficiency in short children: Effect of zinc supplementation on linear growth velocity Nakamura T, et al. J Pediatr 1993;123:65-9
表題	低身長小児における軽度ないし中等度の亜鉛欠乏：線形成長速度に対する亜鉛補充投与の有効性
目的	低身長小児の成長速度への亜鉛補充投与の有効性を検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、無処置対照、多施設
対象	低身長小児（日本人）
選択基準	・年齢標準の身長に対して-2.0 SD（標準偏差）以下の者 ・非内分泌性低身長児（血清中成長ホルモンのピーク値がインスリン及びクロニジン刺激試験で 10 ng/mL 超、かつ成長ホルモン放出因子負荷試験で 20 ng/mL 超） ・亜鉛クリアランスが 1 時間当たり 20 mL/kg 以上の者 ・試験期間中は思春期前である者
除外基準	（記載なし）
被験者数	21 例（硫酸亜鉛投与群 10 例、対照群：硫酸亜鉛無投与 11 例）
使用薬剤	硫酸亜鉛（剤形不明）
用法・用量	硫酸亜鉛として、1 日当たり 5 mg/kg を経口投与（亜鉛として 1.14 mg/kg）
投与期間	6 ヵ月間
観察項目	・亜鉛クリアランス検査（硫酸亜鉛溶液 1 μmol/kg を静脈内投与し算出） 有効性 ・身長（素足の立位にて 3 回連続測定した平均値）、身長成長速度（厚生省の参照値をもとに Z 値（SD スコア）を算出 ・カロリー摂取量 ・血清中、血漿中及び尿中生化学的検査値：亜鉛、血清カルシウム、リン、クレアチニン、アルカリホスファターゼ（Al-P）、成長ホルモン（GH）及びオステオカルシン濃度、血漿中インスリン様成長因子 1（IGF-1）濃度、尿中 GH 排泄量（尿中クレアチニン（Cr）1 g 当たり）、尿細管リン再吸収率（TRP）及び最大尿細管リン再吸収量の糸球体ろ過率量に対する割合（TmP/GFR 比） 安全性 （記載なし）
評価項目	・亜鉛クリアランス（投与前値のみ） 有効性 ・身長（SD スコア）、身長成長速度（SD スコア）：投与前後値を比較 ・カロリー摂取量（1 日当たりの摂取カロリー）：投与前後値を比較 ・血清、血漿及び尿中生化学的検査値：投与前後値を比較
統計手法	Paired t-test
実施施設	熊本市民病院、熊本大学医学部　小児科
試験期間	記載なし

2.7.6.4.2 試験結果

(1) 患者背景、亜鉛クリアランス

被験者の内訳は、硫酸亜鉛群 10 例（男児 5 例、女児 5 例）、対照群 11 例（男児 6 例、女児 5 例）であった。被験者の実年齢及び骨年齢（平均値±標準誤差）は、硫酸亜鉛群ではそれぞれ 5.6±1.2 歳、3.8±1.0 歳、対照群ではそれぞれ 6.1±2.5 歳、3.8±1.0 歳であった。

投与開始前の血清中亜鉛濃度は、硫酸亜鉛群の低値 1 例を除く全例が正常範囲内であったが、亜鉛クリアランス（平均値±標準誤差）は、硫酸亜鉛群では 29.3±2.9 mL/kg/hr（範囲：20.0～48.8 mL/kg/hr）、対照群では 30.7±3.7 mL/kg/hr（範囲：20.2～40.7 mL/kg/hr）であった（表 2.7.6.4-3）。これらのデータは、年齢をマッチさせた施設内コントロール値（15.1±0.6 mL/kg/hr）と比較して有意に高値（P<0.001）であり、軽度ないし中等度の亜鉛欠乏が示唆された。

(2) 有効性

1) 身長及び身長成長速度

投与前後の身長、身長成長速度及びカロリー摂取量の試験前後値を表 2.7.6.4-2 に示した。また、身長成長速度の被験者ごとの変化を図 2.7.6.4-1 に示した。

硫酸亜鉛群では、6 ヵ月間の亜鉛の補充投与により身長、身長成長速度及びカロリー摂取量はいずれも有意に改善（P<0.01～<0.05）した。一方、対照群では身長、身長成長速度及びカロリー摂取量に有意な変化を認めなかった。

表 2.7.6.4-2 成長に対する亜鉛補充投与の影響

	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、Paired t-test、NS:有意差なし
引用元：5.3.5.4-2 参 Table 1

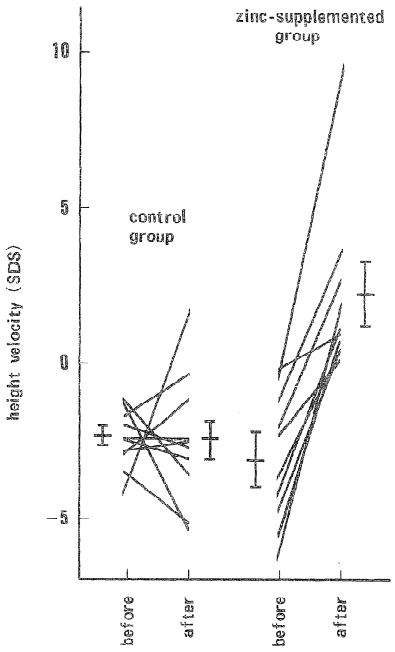


図 2.7.6.4-1 6ヵ月間の亜鉛補充投与による身長成長速度への影響

引用元：5.3.5.4-2 参 Figure 2

2) 血清、血漿及び尿中生化学的検査値

投与前後の血清、血漿及び尿中生化学的検査値を表 2.7.6.4-3 に示した。

a) 血清亜鉛濃度

硫酸亜鉛群では、血清亜鉛濃度（平均値±標準誤差）は、投与前 78±6μg/dL が投与後 104±6μg/dL と有意に上昇（P<0.01）したが、対照群では、85±5μg/dL が 79±2μg/dL と上昇は認められなかった。

b) その他の血清、血漿及び尿中生化学的検査値

硫酸亜鉛群では、尿中 GH 排泄量を除く、血清中カルシウム、リン、ALP 及びオステオカルシン濃度、血漿中 IGF-1 濃度、尿細管リン再吸収率（TRP）及び最大尿細管リン再吸収量（TmP）／糸球体ろ過量（GFR）比はいずれも有意に増加した。一方、対照群では、これらの項目に有意な変化を認めなかった。硫酸亜鉛投与により、骨代謝への影響が窺われた。

表 2.7.6.4-3 血清、血漿及び尿中生化学的検査値に対する亜鉛補充投与の影響

	正常範囲	硫酸亜鉛群			対照群		
		投与前	投与後	P 値	投与前	投与後	P 値
亜鉛クリアランス (mL/kg/hr)	—	29.3±2.9	—	—	30.7±3.7	—	—
血清亜鉛 (μmol/L)	10.0±19.9	11.9±0.9	15.9±0.9	<0.01	13.0±0.8	12.1±0.3	NS
血清亜鉛 (μg/dL)	65-130	78±6	104±6	<0.01	85±5	79±2	NS
血清カルシウム (mmol/L)	2.15-2.70	2.29±0.04	2.40±0.03	<0.05	2.31±0.03	2.28±0.04	NS
血清カルシウム (mg/dL)	8.6-10.8	9.16±0.16	9.61±0.12	<0.05	9.24±0.11	9.13±0.15	NS
血清リン (mmol/L)	1.36-1.58	1.60±0.05	1.68±0.04	<0.05	1.49±0.06	1.46±0.06	NS
血清リン (mg/dL)	4.2-4.9	4.97±0.14	5.19±0.11	<0.05	4.62±0.20	4.53±0.19	NS
血清 ALP (U/L)	210-320	219±9	275±11	<0.001	235±14	251±14	NS
TRP (%)	85-95	91.3±1.3	93.6±0.7	<0.05	92.4±2.0	92.7±1.5	NS
TmP/GFR 比	4.9-5.3	5.31±0.21	5.91±0.26	<0.05	5.13±0.41	4.95±0.45	NS
血清オステオカルシン (μg/L)	15-20	15.3±2.2	24.2±2.3	<0.01	16.5±2.4	17.1±2.0	NS
血漿 IGF-1 (U/mL)	0.6-1.2	0.84±0.27	1.23±0.28	<0.01	0.49±0.14	0.50±0.17	NS
尿 GH 排泄量 (ng/gCr)	15-20	17.3±5.6	16.2±2.2	NS	18.3±4.3	17.9±3.5	NS

平均値±標準誤差、Paired t-test、NS:有意差なし
引用元：5.3.5.4-2 参 Table 2

(3) 安全性

（記載なし）

2.7.6.4.3 結論

少なくとも 6 ヵ月の亜鉛の補充投与は、亜鉛欠乏の低身長小児の成長導入に有効であった。