

審査報告書

令和2年11月16日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①ノベルジン顆粒5%、②ノベルジン錠25mg、同錠50mg
[一般名] 酢酸亜鉛水和物
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] ①令和2年1月31日、②令和2年7月6日
[剤形・含量] ①1g中に酢酸亜鉛水和物167.8mg（亜鉛として50mg）を含有する顆粒剤、②1錠中に酢酸亜鉛水和物83.92mg又は167.84mg（亜鉛として25mg又は50mg）を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] ①医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品、②医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目を低亜鉛血症に対して体重に応じた用量で投与した際の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

- ウィルソン病（肝レンズ核変性症）
- 低亜鉛血症

（変更なし）

[用法及び用量]

<ウィルソン病（肝レンズ核変性症）>

成人には、亜鉛として、通常1回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 0.5～0.75 mg/kg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与するが、患者の状態により 1 回 25 mg の 1 日 1 回経口投与から開始することもできる。

なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は以下のとおりとする。

<u>対象</u>	<u>最大投与量 (1 日あたり)</u>
成人及び体重 30 kg 以上の小児	150 mg (1 回 50 mg を 1 日 3 回)
<u>体重 10 kg 以上 30 kg 未満の小児</u>	<u>75 mg (1 回 25 mg を 1 日 3 回)</u>
<u>体重 10 kg 未満の小児</u>	<u>25 mg (1 回 12.5 mg を 1 日 2 回、又は 1 回 25 mg を 1 日 1 回)</u>

いずれの場合も、食後に投与すること。

(下線部変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年10月12日

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

申請品目

- [販売名] ①ノベルジン顆粒5%、②ノベルジン錠25mg、同錠50mg
[一般名] 酢酸亜鉛水和物
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] ①令和2年1月31日、②令和2年7月6日
[剤形・含量] ①1g中に酢酸亜鉛水和物167.8mg(亜鉛として50mg)を含有する顆粒剤、②1錠中に酢酸亜鉛水和物83.92mg又は167.84mg(亜鉛として25mg又は50mg)を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

- ウィルソン病(肝レンズ核変性症)
○低亜鉛血症

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

① <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30kg以上の小児では、亜鉛として、1回25~50mgを開始用量とし1日2回経口投与する。通常、体重30kg未満の小児では、亜鉛として、1回0.5又は0.75mg/kgを開始用量とし1日2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、最大投与量は以下の通りとする。

対象	最大投与量(1日あたり)
成人及び体重30kg以上の小児	150mg(1回50mgを1日3回)
体重10kg以上30kg未満の小児	<u>75mg(1回25mgを1日3回)</u>
体重10kg未満の小児	<u>22.5mg(1回11.25mgを1日2回)</u>

なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

(下線部は新用量に該当する箇所)

② <ウィルソン病（肝レンズ核変性症）>

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

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

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

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

<低亜鉛血症>

通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 25～50 mg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与する。通常、体重 30 kg 未満の小児では、亜鉛として、1 回 0.5～0.75 mg/kg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与するが、患者の状態により 1 回 25 mg の 1 日 1 回経口投与から開始することもできる。 なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は以下のとおりとする。

<u>対象</u>	<u>最大投与量（1 日あたり）</u>
成人及び体重 30 kg 以上の小児	150 mg（1 回 50 mg を 1 日 3 回）
<u>体重 10 kg 以上 30 kg 未満の小児</u>	<u>75 mg（1 回 25 mg を 1 日 3 回）</u>
<u>体重 10 kg 未満の小児</u>	<u>25 mg（1 回 12.5 mg を 1 日 2 回、又は 1 回 25 mg を 1 日 1 回）</u>

ただし、いずれの場合も、食後に投与すること。

（下線部変更）

[目 次]

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

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下し、生体内の亜鉛が不足した状態である。亜鉛は300種類以上の酵素の活性化に必要な成分であり、細胞分裂や核酸代謝等にも重要な役割を果たしている。亜鉛欠乏の主な症状として、皮膚炎・脱毛、貧血、味覚障害、発育障害、性腺機能不全、食欲低下、下痢、骨粗鬆症、創傷治癒遅延、易感染性などがある。また、亜鉛欠乏を合併する疾患や状態として、肝疾患、糖尿病、慢性炎症性腸疾患、ネフローゼ症候群、腎不全、透析、小腸広範切除術後の吸収障害等が報告されている（亜鉛欠乏症の診療指針2018 一般社団法人 日本臨床栄養学会 編）。

低亜鉛血症に対しては、標準療法として食事療法が施行されるが、食事療法による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない場合は、亜鉛製剤による亜鉛補充療法が考慮される。

酢酸亜鉛水和物（本薬）を有効成分とするノベルジンカプセル25 mg及び同カプセル50 mg（カプセル剤）は、「ウィルソン病（肝レンズ核変性症）」の効能・効果で2008年1月に承認され、剤形追加に係る医薬品としてノベルジン錠25 mg及び同錠50 mg（錠剤）が2014年9月に承認された。2017年3月、両剤について、「低亜鉛血症」の効能・効果が追加された。なお、カプセル剤は2017年5月に承認整理されている。

国立研究開発法人国立成育医療研究センターは、小児にも服用しやすい剤形としてノベルジン顆粒5%（顆粒剤）を申請者とともに新たに製剤化し、顆粒剤を用いて2016年12月から国立研究開発法人日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として小児低亜鉛血症患者を対象とした臨床試験を実施した。今般、申請者は、本薬を体重に応じた用量で小児低亜鉛血症患者に投与した際の有効性及び安全性が確認されたとして、顆粒剤の医薬品製造販売承認申請及び錠剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、錠剤及び顆粒剤と同一の製剤は海外において承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、顆粒剤については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「ノベルジンカプセル25 mg 他」審査報告書〈平成19年11月13日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「ノベルジンカプセル25 mg 他」審査報告書〈平成19年11月13日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、錠剤と剤形追加に係る医薬品として申請された顆粒剤の生物学的同等性試験が実施された。なお、各製剤の投与量は、亜鉛としての投与量を示す。

6.1.1 健康成人を対象とした錠剤と顆粒剤との生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2-1：試験番号 NPC-02-6 <2018年6月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 30 例）を対象に、錠剤と顆粒剤との生物学的同等性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50 mg 錠 1 錠又は顆粒剤 50 mg（製剤として 1 g）を絶食下で単回経口投与することとされ、各期間の休薬期間は 2 日とされた。

総投与例数 30 例全例が同等性解析対象集団とされた。

治験薬投与 24 時間後までの血清亜鉛濃度のパラメータは表 1 のとおりであり、錠剤と顆粒剤の生物学的同等性が示された。

表 1 治験薬投与 24 時間後までの血清亜鉛濃度^{a)}のパラメータ

製剤	投与量	例数	ΔC_{max} ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	ΔAUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{dL}$)
錠剤	50 mg	30	144.2±35.3	685.6±177.5
顆粒剤	50 mg	30	144.7±31.1	672.4±165.4
錠剤と顆粒剤の対数変換値の平均値の差 [90%信頼区間]			log (1.0105) [log (0.9656) , log (1.0575)]	log (0.9830) [log (0.9291) , log (1.0401)]

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与時の各測定時点の血清亜鉛濃度から、治験薬未投与時の同じ測定時点の血清亜鉛濃度を差し引いた濃度

安全性について、有害事象は錠剤投与期及び顆粒剤投与期でそれぞれ 23.3% (7/30 例) 及び 10.0% (3/30 例) に、副作用はそれぞれ 20.0% (6/30 例：悪心 6 例、嘔吐 1 例〈重複あり〉) 及び 10.0% (3/30 例：悪心 3 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

本申請は新用量に係るものであるが、「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「ノベルジンカプセル 25 mg 他」審査報告書〈平成 19 年 11 月 13 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

機構は、剤形追加に係る医薬品として申請された顆粒剤と既承認製剤の生物学的同等性（6.1.1 参照）が示されていることを確認した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、医師主導治験 1 試験が提出された（表 2）。なお、顆粒剤の投与量は、亜鉛としての投与量を示す。

表 2 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	例数
III	ZNS001	小児低亜鉛血症患者	非盲検非対照	最大 40 週間	12 例

7.1 医師主導治験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 ZNS001 <2016年12月～2018年5月>）

小児低亜鉛血症患者（表3）（目標症例数12例）を対象に、顆粒剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国立研究開発法人国立成育医療研究センターで実施された。

表3 主な選択基準

<ul style="list-style-type: none"> 空腹時血清亜鉛濃度が、30 µg/dL 以上 70 µg/dL 未満を示す患者 同意取得時に1カ月～18歳の患者で、性別及び入院・外来の別は問わない

用法・用量は、顆粒剤を表4の開始用量で1日2回4週間投与し、以降は血清亜鉛濃度及び血清銅濃度に基づき、表5のとおり用量調節することとされた。ただし、1日最大投与量は、体重10kg未満は22.5mg/日、30kg未満は75mg/日、体重30kg以上は150mg/日とされた。同一投与量で8週間投与後の血清亜鉛濃度が80 µg/dL以上に到達していた場合、又は開始用量を4週間投与後の血清亜鉛濃度が160 µg/dL以上を示した場合、治験薬の投与を終了することとされた。投与期間は最大40週間とされた。投与方法は、朝・夕食後に経口投与、又は経管栄養終了後に胃管より投与することとされた。

表4 開始用量

年齢	条件	投与量
4歳以上	体重30kg以上	50 mg/日 (25 mgを1日2回)
	体重25kg以上30kg未満	25 mg/日 (12.5 mgを1日2回)
	体重25kg未満	1.0 又は 1.5 mg/kg/日 (1日2回に分割) ^{a)}
4歳未満	血清亜鉛濃度50 µg/dL以上70 µg/dL未満	1.0 mg/kg/日 (1日2回に分割)
	血清亜鉛濃度50 µg/dL未満、又は亜鉛欠乏時に特徴的な症状（皮膚炎、脱毛、味覚異常、貧血、易感染性、創傷治癒遅延等）を認める	1.5 mg/kg/日 (1日2回に分割)

a) 体重、亜鉛欠乏時に特徴的な症状（皮膚炎、脱毛、味覚異常、貧血、易感染性、創傷治癒遅延等）に応じて、いずれかの投与量が選択された。

表5 用量調節基準

測定時期	血清中濃度	投与量
4週ごと	血清亜鉛濃度90 µg/dL以上160 µg/dL未満	同一投与量を継続
	血清亜鉛濃度90 µg/dL未満	直近の体重に基づき0.5 mg/kg/日増量
	血清亜鉛濃度160 µg/dL以上	直近の体重に基づき0.5 mg/kg/日減量
随時	血清銅濃度30 µg/dL以下	直近の体重に基づき0.5 mg/kg/日減量
同一投与量で8週間投与後	血清亜鉛濃度80 µg/dL未満	直近の体重に基づき0.5 mg/kg/日増量

治験薬が投与された12例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は認められず、投与期間の中央値（範囲）は16（8, 28）週間であった。

有効性について、主要評価項目である同一投与量を8週間投与した際に血清亜鉛濃度が80 µg/dL以上に到達した患者の割合は表6のとおりであり、事前に規定した閾値である25.0%¹⁾を上回った（ $p < 0.001$ 、二項検定、有意水準片側2.5%）。

表6 同一投与量を8週間投与した際に血清亜鉛濃度が80 µg/dL以上に到達した患者の割合（FAS）

	本薬投与例（12例）
投与開始時の血清亜鉛濃度（平均値±標準偏差）	60.6±7.1 µg/dL
同一投与量を8週間投与した際に血清亜鉛濃度が80 µg/dL以上に到達した患者の割合 [95%信頼区間 ^{a)}]（例数）	91.7 [61.5, 99.8] % (11例)
p値 ^{b)}	<0.001

a) Clopper-Pearson法により算出

b) 二項検定、有意水準片側2.5%

安全性について、有害事象は12/12例に認められ、2例以上に認められた事象は上気道感染（8/12例）、発熱（3/12例）、便秘、結膜炎、鼻出血、脱水及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各2/12例）

¹⁾ 食事等の影響を考慮して、保守的に、同一投与量を8週間投与した際に血清亜鉛濃度が80 µg/dL以上に到達した患者の割合（P）の帰無仮説を「 $H_0: P \leq 0.25$ 」と設定した。

であった。副作用は4/12例に認められ、2例以上に認められた事象は便秘及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各2/12例）であった。

重篤な有害事象は3/12例（嘔吐、細菌性肺炎及び蛋白漏出性胃腸症各1例）に認められ、嘔吐は副作用とされた。いずれの事象も転帰は回復であった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、有効性について、以下のように説明している。

医師主導治験に組み入れられた12例全例が体重30kg未満であり、年齢の内訳は、1歳未満1例、1～3歳3例、4～6歳3例、7～11歳4例、12～18歳1例であった。血清亜鉛濃度推移は表7のとおりであり、主要評価項目である同一投与量を8週間投与した際に血清亜鉛濃度が80µg/dL以上に到達した患者の割合は91.7%（11/12例）であった（表6）。残りの1例は、合併症として腸リンパ管拡張症、低グロブリン血症、蛋白漏出性胃腸症、湿疹（臀部）、必須脂肪酸欠乏を有していた。腸リンパ管拡張症の患者では、臨床的には蛋白漏出性胃腸症を呈することがあり、当該症例では、8～12週にかけて、アデノウイルス胃腸炎に伴う蛋白漏出性胃腸炎の再燃のため入院加療を行っている。また、同時期に低アルブミン血症、低グロブリン血症（合併症の悪化）も発現している。亜鉛は、血清中で主にアルブミンと結合しており、少量がα2-マクログロブリンやトランスフェリンと結合していることから、当該症例では、合併症に起因する低アルブミン血症のため、本薬の効果が血清亜鉛値に反映されなかった可能性があると考えられた。

表7 医師主導治験における血清亜鉛濃度（µg/dL）推移（平均値±標準偏差）（FAS）

	投与 開始時	投与 4週	投与 8週	投与 12週	投与 16週	投与 20週	投与 24週	投与 28週	投与終了 4週後
例数	12	12	12	8	7	4	2	1	12
血清亜鉛濃度（µg/dL）	60.6±7.1	81.6±18.7	90.3±17.2	85.5±15.3	90.0±21.0	89.5±14.3	81.5±14.8	83.0	65.4±8.9

以上より、小児低亜鉛血症患者に本薬を体重に応じた用量で投与した際の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 安全性について

申請者は、安全性について、以下のように説明している。

医師主導治験において、治験薬の減量基準とされた血清亜鉛濃度160µg/dL以上又は血清銅濃度30µg/dL未満に抵触した症例はなかった。重篤な有害事象は3/12例に認められたが、いずれの事象も処置又は休薬により回復した。症例数が12例と限られているため評価に限界はあるものの、投与期間の長期化や投与量の増加に伴い、有害事象及び副作用の発現が増加する傾向は認められなかった（表8及び9）。発現した副作用（便秘、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）について、既承認製剤の製造販売後に得られた安全性プロファイルから未知のものはなかった。医師主導治験以前に実施された臨床試験において投与経験がなかった4歳未満の低年齢も含め、小児低亜鉛血症患者において新たな安全性の懸念は認められなかった。

表 8 医師主導治験における発現時期別の有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

	投与 0～4週	投与 4～8週	投与 8～12週	投与 12～16週	投与 16～20週	投与 20～24週	投与 24～28週	全期間
例数	12	12	8	7	4	2	1	12
有害事象	83.3 (10)	58.3 (7)	75.0 (6)	42.9 (3)	75.0 (3)	50.0 (1)	0 (0)	100 (12)
副作用	8.3 (1)	16.7 (2)	12.5 (1)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	33.3 (4)

発現割合%（発現例数）

表 9 医師主導治験における投与量別の有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

	1.0 mg/kg/日	1.5 mg/kg/日	2.0 mg/kg/日	2.5 mg/kg/日	3.0 mg/kg/日	全体
例数 ^{a)}	11	8	7	4	2	12
有害事象	81.8 (9)	75.0 (6)	85.7 (6)	75.0 (3)	50.0 (1)	100 (12)
副作用	9.1 (1)	12.5 (1)	28.6 (2)	25.0 (1)	0 (0)	33.3 (4)

発現割合%（発現例数）

a) 当該投与量を一度でも投与された例数

医師主導治験では認められていないが、カプセル剤の販売開始時（2008年4月）から2020年9月までに、重篤な「銅欠乏」（「血中銅減少」を含む）が172例173件報告されている²⁾。また、2017年3月の低亜鉛血症の効能追加後に、「銅欠乏」、「血中銅減少」、銅欠乏に伴う「汎血球減少症」、「貧血」の報告が増加したため、「適正使用に関するお願い」による注意喚起を複数回実施している。また、銅欠乏に伴う神経障害の報告増加に伴い、2019年11月に錠剤の添付文書を改訂している。これまでに講じてきた上記の安全対策等も踏まえると、医療機関に適切な情報提供を行い、本薬の投与中は血清銅濃度の測定を定期的に行うことで銅欠乏の発現リスクを最小化できる。また、血清銅濃度が低下した場合には、本薬の減量、休薬又は中止等、適切な処置を行うことで重篤な転帰を回避できる。

以上より、小児低亜鉛血症患者に本薬を体重に応じた用法・用量で投与した際の安全性について、適切に対応されるのであれば、大きな問題はない。

機構は、体重に応じた用法・用量と既承認の用法・用量とで安全性プロファイルに大きな違いはなく、これまでと同様の注意喚起・情報提供を引き続き行うことが適切と考える。

7.R.3 用法・用量について

申請者は、用法・用量について、以下のように説明している。

医師主導治験の用量は、英国における亜鉛製剤の添付文書（体重10kg以上30kg未満では22.5～67.5mg/日、体重10kg未満では2.25mg/kg/日）、ネルソン小児科学（Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Elsevier; 2007. p.2999）の記載（乳児・小児では0.5mg/kg/日）、並びに成人及び小児低亜鉛血症患者を対象に申請者が実施した錠剤の臨床試験（NPC-02-5試験）における投与量（血清亜鉛濃度が正常化した小児10例の投与量：0.8～2.9mg/kg/日）を参考に、1.0～3.0mg/kg/日と設定され、血清亜鉛濃度に応じて調節することとされた。

医師主導治験に組み入れられた12例全例が体重30kg未満であり、そのうち1歳未満は1例、1～3歳は3例であった。治験薬を胃管から投与した症例は4例であった。開始用量は、1.0mg/kg/日が11例、1.5mg/kg/日が1例であり、最終用量は、1.0mg/kg/日が4例、1.5mg/kg/日が1例、2.0mg/kg/日が3例、2.5mg/kg/日が2例、3.0mg/kg/日が2例であった。

医師主導治験で設定された体重に応じた用法・用量によって、91.7%（11/12例）の血清亜鉛濃度が80µg/dL以上まで上昇した（7.R.1参照）。顆粒剤は、錠剤と比較してより低用量からの投与開始及び細

²⁾ カプセル剤の販売開始から2020年9月までの期間において、実納入数量から推定した投与患者数は約47万人。

やかな投与量の増減が可能であり、錠剤の服用ができない小児、嚥下困難な患者や経管栄養下にある患者にも投与が可能である。

医師主導治験は顆粒剤を用いて実施したが、錠剤についても同一の用法・用量を設定することが適切と考えた。体重 10kg 未満の最大投与量について、医師主導治験では 22.5 mg/日としていたが、患者の状態に応じて適宜増減されることから、錠剤でも対応可能な 25 mg/日と設定した場合でも安全性上の懸念は低いと考えた。

以上より、顆粒剤及び錠剤に同一の用法・用量を設定することとした。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

機構は、体重に応じた用法・用量と既承認の用法・用量とで安全性プロファイルに大きな違いはないと考えること（7.R.2 参照）、小児特有の安全性の懸念は想定されないことから、製造販売後調査等の追加の安全性監視活動を行う必要性は低く、通常の安全性監視活動として情報収集を行うことで差し支えないと考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目を低亜鉛血症に対して体重に応じた用量で投与した際の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和2年11月13日

申請品目

[販売名] ①ノベルジン顆粒 5%、②ノベルジン錠 25 mg、同錠 50 mg
[一般名] 酢酸亜鉛水和物
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] ①令和2年1月31日、②令和2年7月6日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.3 用法・用量について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、低亜鉛血症に係る用法・用量を以下のとおり記載整備することが適切と判断した。また、用法・用量に関する使用上の注意の項に、新たな注意喚起は不要と判断した。

[用法・用量] (低亜鉛血症に係る記載のみ)

<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 0.5~0.75 mg/kg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与するが、患者の状態により 1 回 25 mg の 1 日 1 回経口投与から開始することもできる。

なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は以下のとおりとする。

対象	最大投与量 (1日あたり)
成人及び体重 30 kg 以上の小児	150 mg (1 回 50 mg を 1 日 3 回)
<u>体重 10 kg 以上 30 kg 未満の小児</u>	<u>75 mg (1 回 25 mg を 1 日 3 回)</u>
<u>体重 10 kg 未満の小児</u>	<u>25 mg (1 回 12.5 mg を 1 日 2 回、又は 1 回 25 mg を 1 日 1 回)</u>

いずれの場合も、食後に投与すること。

(下線部変更)

<用法・用量に関連する注意> (低亜鉛血症に係る記載のみ)

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

(変更なし)

1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」に記載した、製造販売後調査等の追加の安全性監視活動を新たに行う必要性は低く、通常の安全性監視活動として情報収集を行うことで差し支えないとの機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、本薬の医薬品リスク管理計画 (案) について、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項 (表 10) の変更は現時点では不要であり、現在実施中の追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動 (表 11) を継続して実施することが適切と判断した。

表 10 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・銅欠乏症 ・膝炎	該当なし	・妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (ウィルソン病) ・小児等への投与 (ウィルソン病) ・発症前型患者への投与 (ウィルソン病)
有効性に関する検討事項		
・使用実態下でのウィルソン病に対する有効性 ・使用実態下での低亜鉛血症に対する有効性		

表 11 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査 (ウィルソン病) ・特定使用成績調査 (低亜鉛血症)	・医療従事者向け資材の作成と提供 (低亜鉛血症)

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、自ら治験を実施する者において以下の事項が認められたため、自ら治験を実施する者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

自ら治験を実施する者

- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約の不備
- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。顆粒剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和5年1月23日まで）と設定する。

[効能・効果]

- ウィルソン病（肝レンズ核変性症）
- 低亜鉛血症

（変更なし）

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

6歳以上の小児には、亜鉛として、通常1回25 mgを1日3回経口投与する。

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

なお、いずれの場合も、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて投与すること。

＜低亜鉛血症＞

通常、成人及び体重30 kg以上の小児では、亜鉛として、1回25～50 mgを開始用量とし1日2回経口投与する。

通常、体重30 kg未満の小児では、亜鉛として、1回0.5～0.75 mg/kgを開始用量とし1日2回経口投与するが、患者の状態により1回25 mgの1日1回経口投与から開始することもできる。

なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は以下のとおりとする。

対象	最大投与量（1日あたり）
成人及び体重30 kg以上の小児	150 mg（1回50 mgを1日3回）
<u>体重10 kg以上30 kg未満の小児</u>	<u>75 mg（1回25 mgを1日3回）</u>
<u>体重10 kg未満の小児</u>	<u>25 mg（1回12.5 mgを1日2回、又は1回25 mgを1日1回）</u>

いずれの場合も、食後に投与すること。

（下線部変更）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高血清中濃度
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
カプセル剤	－	ノベルジンカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg
顆粒剤	－	ノベルジン顆粒 5%
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
錠剤	－	ノベルジン錠 25 mg、同錠 50 mg
副作用	－	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本剤	－	ノベルジン顆粒 5%、同錠 25 mg、同錠 50 mg
本薬	－	酢酸亜鉛水和物