

審議結果報告書

令和6年2月5日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ジンタス錠25mg、同錠50mg
[一般名] ヒスチジン亜鉛水和物
[申請者名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年3月15日

[審議結果]

令和6年1月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目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、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和6年1月12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] ジンタス錠 25 mg、同錠 50 mg

[一般名] ヒスチジン亜鉛水和物

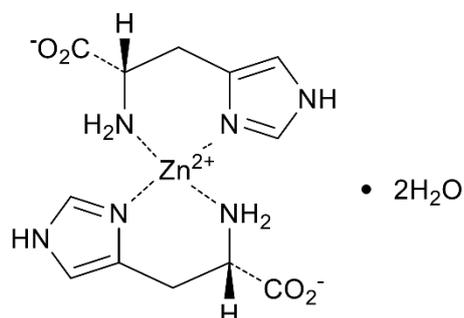
[申請者] ノーベルファーマ株式会社

[申請年月日] 令和5年3月15日

[剤形・含量] 1錠中にヒスチジン亜鉛水和物 156.7 mg 又は 313.4 mg (亜鉛として 25 mg 又は 50 mg) を含有する錠剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式: C₁₂H₁₆N₆O₄Zn · 2H₂O

分子量: 409.70

化学名:

(日本名) ビス[L-ヒスチジン-κN^α,κN^β]亜鉛 二水和物

(英名) Bis[L-histidine-κN^α,κN^β]zinc dihydrate

[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、本品目の低亜鉛血症に対する有効性は示され、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]

低亜鉛血症

[用法及び用量]

通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 50～100 mg を開始用量とし 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 150 mg を超えないこと。

[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5年12月13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] ジンタス錠 25 mg、同錠 50 mg
[一般名] ヒスチジン亜鉛水和物
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年3月15日
[剤形・含量] 1錠中にヒスチジン亜鉛水和物 156.7 mg 又は 313.4 mg (亜鉛として 25 mg 又は 50 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果] 低亜鉛血症
[申請時の用法・用量] 通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1回 50~100 mg を開始用量とし 1日 1回食後に経口投与する。
なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により 1日 150 mg を超えない範囲で適宜増減するが、1日 1回食後に投与すること。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	4
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
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..	10
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	14
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	23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	23

[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であり、細胞分裂や核酸代謝等で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、易感染性等がある。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、食事療法では亜鉛摂取が十分ではない場合は、亜鉛製剤による亜鉛補充療法が考慮される。国内では、経口投与の亜鉛製剤として酢酸亜鉛水和物が承認されている。

ヒスチジン亜鉛水和物（本薬）は、ヒスチジンと亜鉛の錯体であり、比較的安定な錯体構造であるため、消化管で解離する亜鉛イオンが無機亜鉛塩より少なく、亜鉛イオンによる直接的な副作用（悪心、嘔吐等）の低減が期待される。本薬は、国内では申請者により低亜鉛血症に対する治療薬として開発された。

今般、申請者は、低亜鉛血症患者を対象とした国内第 III 相試験の成績等を基に、製造販売承認申請を行った。

2023 年 12 月現在、本薬が承認されている国又は地域はないが、ドイツでヒスチジン亜鉛が「亜鉛欠乏状態」の効能・効果で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、融点、溶解性、吸湿性、比旋光度、pH 及び結晶多形について検討されている。ヒスチジン亜鉛には、無水物及び水和物（二水和物）が存在するが、原薬であるヒスチジン亜鉛水和物は安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）の条件下において結晶形の変化は認められなかった。また、合成工程における工程内試験及び原薬の規格及び試験方法として■■■■が管理されており、実生産においては水和物のみが製造される。

原薬の化学構造は、元素分析、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、IR、L-ヒスチジン含量、亜鉛含量、水分含量及び熱分析により確認されている。また、原薬は 2 つの不斉中心を持ち、いずれも S 配置である。

2.1.2 製造方法

原薬は■■■■及び■■■■を出発物質として合成される。

原薬について、CQA の特定及び品質リスクアセスメントが実施され、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
旋光度	■■■■、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
水分	■■■■、規格及び試験方法

重要工程として、原薬の合成工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ヒスチジン亜鉛水和物〈IR〉及び亜鉛〈定性反応〉）、旋光度、pH、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、水分及び定量法（ヒスチジン亜鉛〈HPLC〉及び亜鉛〈錯滴定法〉）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25±2℃	60±5%RH	二重のポリエチレン袋+ファイバードラム	18カ月
加速試験	実生産 3ロット	40±2℃	75±5%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、30カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 156.7 mg 又は 313.4 mg（亜鉛として 25 mg 又は 50 mg）を含有する即放性の素錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合・造粒・整粒、乾燥、整粒、混合、打錠及び包装・表示・保管からなる工程により製造される。 工程、 工程及び 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

製剤について、以下のCQAが特定され、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
製剤均一性	規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法

重要工程として、 工程及び 工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（亜鉛〈定性反応〉及びL-ヒスチジン〈HPLC〉）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（ ）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25±2°C	60±5%RH	PTP包装	18カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40±2°C	75±5%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン複合フィルム/アルミ箔）に包装し室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 18 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

本申請は新有効成分に係るものであるが、亜鉛製剤による血中亜鉛濃度の上昇作用、副次的薬理試験成績及び安全性薬理試験成績は、酢酸亜鉛水和物を有効成分とする「ノベルジンカプセル 25 mg 他¹⁾」の承認時に評価済みであり（「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〉）、配位子の違いによる薬理作用の差異は小さいと考えられることから、新たな非臨床薬理試験は実施されていない。

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

本申請に際し、新たな非臨床薬物動態試験は実施されておらず、ヒスチジン亜鉛投与に関する公表文献、並びに亜鉛塩とヒスチジンの併用投与及び塩化亜鉛投与に関する公表文献等が提出された。

4.1 吸収

4.1.1 ラットにおける単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1：J Pharm Sci 1977; 66: 391-5〈参考〉、CTD 4.2.2.2-2：J Nutr Sci Vitaminol 2008; 54: 54-60〈参考〉、CTD 4.2.2.2-4：J Appl Physiol 1973; 34: 58-62〈参考〉）

雄性ラットに硫酸亜鉛を亜鉛として 10 mg/kg 単回経口投与（単独投与及び各アミノ酸と併用投与）したときの、血清亜鉛濃度推移は表5のとおりであった。単独投与と比較してヒスチジンを併用投与したときに血清亜鉛濃度は高く、血清亜鉛濃度が有意に高かったリジン、システイン及びグリシンとの併用投与時と概ね同程度であった。

¹⁾ 平成 20 年 1 月にノベルジンカプセル 25 mg 及び同カプセル 50 mg が承認され、その後、平成 26 年 9 月にノベルジン錠 25 mg 及び同錠 50 mg、令和 3 年 1 月にノベルジン顆粒 5% の剤形追加が承認された。なお、ノベルジンカプセル 25 mg 及び同カプセル 50 mg については、平成 29 年 5 月に承認整理された。

表5 ラットに硫酸亜鉛を単独投与及び各アミノ酸と併用投与したときの血清亜鉛濃度 (µg/mL)

リガンド (併用アミノ酸)	亜鉛：リガンドのモル比	測定時点	
		投与1時間後	投与4時間後
フィチン酸ナトリウム ^{a)}	1:1	1.50±0.02 (6例)	1.69±0.03 (5例)
なし	1:0	5.29±0.12 (15例)	2.12±0.06 (16例)
アスパラギン	1:2	5.42±0.16 (6例)	2.77±0.24 (5例)
リジン	1:2	5.91±0.13 (6例)	2.38±0.07 (5例)
システイン	1:2	5.97±0.15 (12例)	—
ヒスチジン	1:2	6.23±0.58 (6例)	—
グリシン	1:2	6.61±0.42 (6例)	—

平均値±標準偏差、—：データなし

a) 亜鉛の経口吸収を阻害することが報告されている

3週間低亜鉛試料を与えた雄性ラットに酸化亜鉛又は微細化酸化亜鉛を亜鉛として1 mg/kg 単回経口投与 (単独投与及びヒスチジンと併用投与) したときの、薬物動態パラメータは表6のとおりであった。いずれの亜鉛塩においても単独投与と比較してヒスチジンを併用投与したときに亜鉛の AUC_{0-4h} が高値となる傾向が認められた。

表6 ラットに酸化亜鉛又は微細化酸化亜鉛を単独投与及びヒスチジンと併用投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	ヒスチジン併用投与	亜鉛：ヒスチジンの質量比	例数	酸化亜鉛単独投与の AUC _{0-4h} に対する相対値
酸化亜鉛	なし	—	4	—
	あり	1:3.2	3	1.13
微細化酸化亜鉛	なし	—	4	1.19
	あり	1:3.2	4	1.36

平均値、—：該当なし

雄性ラットに塩化亜鉛の [⁶⁵Zn] 標識体を亜鉛として1.23 µg 単回経口投与したとき、亜鉛の見かけの吸収率²⁾ は投与30分後から8時間後にかけて25%程度で推移した。

4.2 分布

4.2.1 マウスにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-1: Biochem Biophys Rep 2016; 5: 211-5 (参考))

マウスに塩化亜鉛の [⁶⁵Zn] 標識体、ジ (L-ヒスチジナート) 亜鉛の [⁶⁵Zn] 標識体又はジ (1-オキシ-2-ピリジンチオラート) 亜鉛の [⁶⁵Zn] 標識体を亜鉛として1 mg/kg 単回静脈内投与したとき、投与4時間後の投与量に対する放射能の取込み量は肝臓、膵臓、腎臓、胃及び心臓の順に高かった。各組織における放射能の取込み量は、塩化亜鉛とジ (L-ヒスチジナート) 亜鉛で同程度であった。また、いずれの亜鉛化合物も、肝臓における放射能濃度は投与8時間後まで一定で推移した。

4.2.2 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-2: Bio Mtals 1992; 5: 235-43 (参考)、CTD 4.2.2.2-2: J Nutr Sci Vitaminol 2008; 54: 54-60 (参考))

ラットにL-ヒスチジン (250 mmol/L) 又はD-ヒスチジン (60 mmol/L) を静脈内定速注入し、血漿中ヒスチジン濃度を上昇³⁾ させた後 (ヒスチジンの注入開始から3時間後) に、塩化亜鉛の [⁶⁵Zn] 標識体 12,300 dpm/g (亜鉛として70 ng/匹相当) を静脈内投与し、塩化亜鉛投与1時間後の組織中放射能濃度を測定した。その結果、ヒスチジンを注入していないラットと比較して、ヒスチジンを注入したラットにおいて、脳、赤血球、肝臓、腎臓、脾臓及び唾液腺では組織中放射能濃度は低く、回腸、皮膚、骨、筋肉及び脂肪では高かった。なお、L-ヒスチジン及びD-ヒスチジンの効果に差異は認められなかった。

²⁾ {投与放射能 - (消化管内残存放射能 + 糞中放射能)} / 投与放射能 × 100

³⁾ 実験終了時の血漿中ヒスチジン濃度 (平均値 ± 標準偏差) は、L-ヒスチジンで 2.70 ± 0.20 mmol/L、D-ヒスチジンで 2.66 ± 0.22 mmol/L であった。

3週間低亜鉛試料を与えた雄性ラットに酸化亜鉛又は微細化酸化亜鉛を亜鉛として1 mg/kg 1日1回7日間反復経口投与（単独投与及びヒスチジンと併用投与）したときの、組織中亜鉛濃度は表7のとおりであった。酸化亜鉛の投与ではヒスチジン併用の有無による組織中亜鉛濃度の分布に差はほとんど認められなかった。微細化酸化亜鉛の投与では単独投与と比較してヒスチジンを併用投与したときに、肝臓及び腎臓において亜鉛濃度が高値を示した。

表7 ラットに酸化亜鉛又は微細化酸化亜鉛を単独投与及びヒスチジンと併用投与したときの組織中亜鉛濃度 (µg/kg 組織)

組織	水 (コントロール) 5例	酸化亜鉛		微細化酸化亜鉛	
		単独 8例	ヒスチジン併用 ^{a)} 8例	単独 8例	ヒスチジン併用 ^{a)} 8例
		肝臓	34.55±3.47	35.53±3.39	35.92±3.04
腎臓	22.38±1.33	24.79±1.23	26.18±0.98	24.98±1.44	26.93±1.46
膵臓	17.85±2.87	23.58±7.11	26.18±4.18	26.95±3.54	26.76±2.96
精巣	27.48±2.34	28.95±2.32	28.74±0.82	29.11±1.69	28.29±1.72
四頭筋	11.13±3.66	12.79±1.28	13.06±1.18	12.20±1.20	12.62±1.47
腓腹筋	14.03±2.23	12.69±1.28	12.41±1.52	13.34±1.28	12.43±1.71
大腿骨	34.88±3.87	44.20±1.94	46.15±1.98	46.16±2.63	45.96±1.78
血清	0.86±0.31 (ppm)	1.50±0.17 (ppm)	1.61±0.19 (ppm)	1.45±0.09 (ppm)	1.55±0.04 (ppm)

平均値±標準偏差

a) 亜鉛：ヒスチジンの質量比は1：3.2

4.2.3 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-5 : Biochim Biophys Acta 1972; 273: 64-72 (参考))

亜鉛とアルブミンの結合⁴⁾に対するアミノ酸の競合作用を評価するために、ゲルろ過法により移動相にアミノ酸を漸増したときの亜鉛のアルブミンに対する結合率（アルブミン画分への亜鉛の回収量）の変化を検討した。その結果、ヒスチジンは生理的な血清中濃度を上回る1 mmol/L付近から亜鉛とアルブミンの結合を阻害したが、生理的な血清中濃度の範囲（1 mmol/L未満）では競合作用をほとんど示さなかった。

4.2.4 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-6 : J Physiol 1992; 445:69-80 (参考))

ラット赤血球の懸濁液において塩化亜鉛の⁶⁵Zn標識体(3 µmol/L)をL-ヒスチジン(0.1~50 mmol/L)又はD-ヒスチジン(0.1~10 mmol/L)の存在下でインキュベーションし、ラット赤血球への亜鉛の取込みに対するヒスチジンの効果を検討した。その結果、L-ヒスチジンは0.5~10 mmol/Lでは亜鉛の取込みを増加させ、50 mmol/Lでは阻害し、D-ヒスチジンは濃度依存的に亜鉛の取込みを阻害した。このヒスチジンの効果は、緩衝液からナトリウムを除くことにより消失したこと等から、亜鉛とヒスチジンを併用したとき、亜鉛がアミノ酸トランスポーターを介して赤血球に取り込まれることが示唆された。

4.2.5 ラットにおける胎盤通過 (CTD 4.2.2.3-7 : Am J Physiol 1955; 181: 287-90 (参考))

妊娠ラット(9~21日目)に塩化亜鉛の⁶⁵Zn標識体をトレーサー量単回経口投与したとき、胎児への放射能の移行が認められた。

4.2.6 尿細管細胞への取込み (CTD 4.2.2.3-8 : Pflugers Arch 1991; 419: 583-7 (参考))

ウサギ尿細管細胞を塩化亜鉛の⁶⁵Zn標識体(25 µmol/L)及びL-ヒスチジン(0.0125~>1.5 mmol/L)の存在下でインキュベーションし、尿細管細胞への亜鉛の取込みに対するL-ヒスチジンの効果を検討し

⁴⁾ 血清亜鉛のアルブミン及びα2-マクログロブリンに対する結合率は、それぞれ76.8%及び19.9%と報告されている(Biol Trace Elem Res 1990; 24: 25-37)。

た。その結果、L-ヒスチジン濃度が低い場合（0.125～0.2 mmol/L）では、ナトリウムを含む培地中ではL-ヒスチジンの亜鉛取込みに対する効果は濃度依存的に促進し、ナトリウムを含まない培地中ではL-ヒスチジンによる亜鉛取込みの促進は認められなかった。L-ヒスチジン濃度が0.4 mmol/L（ヒスチジン：亜鉛のモル比=16:1）を超えると、亜鉛の取込みはナトリウムの有無によらず顕著に阻害された。なお、L-ヒスチジンが存在しないときの亜鉛取込み量は、ナトリウムの有無に関わらず同程度であった。以上より、亜鉛とヒスチジンを併用したとき、亜鉛がアミノ酸トランスポーターを介して尿細管細胞に取り込まれることが示唆された。

4.3 代謝

申請者は、本薬は消化管内又は体内で亜鉛とヒスチジンに解離すると考えられるが、亜鉛はそれ以上代謝されず、解離したヒスチジンは食餌由来あるいは内因性のヒスチジンと同様に、代謝、排泄又は再利用されるものと考えられると説明している。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿及び糞中排泄（CTD 4.2.2.3-4： Am J Clin Nutr 1977; 30: 523-7〈参考〉、CTD 4.2.2.2-4： J Appl Physiol 1973; 34: 58-62〈参考〉）

雄性ラットにヒスチジン 500 mg を 1 日 1 回 43 日間反復経口投与したとき、1 週間の尿中亜鉛排泄量（24 時間あたりの排泄量の平均値）は脱イオン水を投与したときと比較して 3～6 倍となった。

雄性ラットに塩化亜鉛の [⁶⁵Zn] 標識体をトレーサー量単回経口投与したとき、投与 24 及び 48 時間後までの糞中放射能排泄率はそれぞれ投与量の 78.2 及び 80.3% であり、尿中排泄率はいずれも投与量の 0.2% を超えなかった。

4.4.2 イヌにおける尿、胆汁及び腭液中排泄並びに十二指腸分泌（CTD 4.2.2.5-1： Am J Physiol 1978; 235:F40-5〈参考〉、CTD 4.2.2.5-3： J Exp Med 1943;78: 151-9〈参考〉）

尿管カニューレ処置を施したイヌに尿の採取開始から 60 分後に亜鉛 40 mg 又は各アミノ酸（システイン、ヒスチジン及びグリシン）10 g を 60 分間静脈内定速注入したときの、尿中亜鉛排泄速度及び血漿中亜鉛濃度の推移並びに限外ろ過後⁵⁾の血漿中亜鉛濃度の推移はそれぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。ヒスチジンを注入したとき、亜鉛の尿中排泄は約 6 倍となり、限外ろ過後⁵⁾の血漿中亜鉛濃度が増加した。

表 8 イヌに亜鉛又は各アミノ酸を静脈内定速注入したときの尿中亜鉛排泄速度及び血漿中亜鉛濃度

投与物質	例数	尿中亜鉛排泄速度 (nEq/分)			血漿中亜鉛濃度 (μEq/L)		
		尿の採取開始から 40～60 分	尿の採取開始から 100～120 分	尿の採取開始から 180～200 分	投与物質の注入開始の 10 分前	投与物質の注入開始から 50 分後	投与物質の注入終了から 70 分後
生理食塩水 (コントロール)	4	5.0±2.1	5.1±1.7	4.8±1.2	18.7±1.2	19.3±2.1	17.4±1.8
亜鉛	9	7.4±1.9	26.1±6.8	28.1±5.9	19.0±1.2	410.0±14.4	205.6±11.6
システイン	5	6.8±1.7	649.0±89.6	145.8±68.7	15.9±1.2	19.6±2.1	15.3±1.5
ヒスチジン	5	10.5±2.6	69.4±23.3	18.2±2.2	21.4±1.8	20.2±1.5	21.7±1.8
グリシン	3	13.8±2.3	14.9±4.8	17.6±4.4	16.8±1.8	15.6±2.1	14.4±2.4

平均値±標準誤差

⁵⁾ 遊離の亜鉛イオン又は分子量 1,000 未満の低分子物質に結合した亜鉛を示す。

表9 イヌに亜鉛又は各アミノ酸を静脈内定速注入したときの限外ろ過後^{a)}の血漿中亜鉛濃度

投与物質	例数	血漿中亜鉛濃度 (μEq/L)				
		投与物質の注入 開始前	投与物質の注入 開始から 10 分後	投与物質の注入 開始から 50 分後	投与物質の注入 終了から 30 分後	投与物質の注入 終了から 70 分後
生理食塩水 (コントロール)	4	—	1.8±0.3	1.8±0.3	1.8±0.3	2.1±0.9
亜鉛	9	—	1.5±0.3	1.8±0.3	2.1±0.3	1.5±0.3
システイン	5	—	2.4±0.3	2.8±0.3	2.7±0.6	2.4±0.6
ヒスチジン	5	3.1±0.6	4.6±0.9	5.2±0.9	4.3±0.6	2.4±0.6
グリシン	3	2.4±0.3	1.5±0.3	2.4±0.6	1.8±0.3	2.1±0.3

平均値±標準誤差、—：データなし

a) 遊離の亜鉛イオン又は分子量 1,000 未満の低分子物質に結合した亜鉛を示す。

胆管カニューレ処置を施したイヌに塩化亜鉛の [65Zn] 標識体を単回静脈内投与したとき、投与 8 及び 14 日後までの胆汁排泄率はそれぞれ投与量の 0.42 及び 0.083%とわずかであった。

膵管カニューレ処置を施したイヌに塩化亜鉛の [65Zn] 標識体を単回静脈内投与したとき、投与 7 及び 14 日後までの膵液排泄率はそれぞれ投与量の 4.59~6.55 及び 11%であった。

十二指腸を結紮して作成したループにカニューレ処置を施したイヌに塩化亜鉛の [65Zn] 標識体を単回静脈内投与したとき、投与 11 及び 14 日後までの腸液への分泌率はそれぞれ投与量の 7.57 及び 9.53%であった。

4.4.3 ラットにおける乳汁排泄 (CTD 4.2.2.3-7: Am J Physiol 1955; 181: 287-90 (参考))

分娩ラットに塩化亜鉛の [65Zn] 標識体をトレーサー量単回腹腔内投与したとき、投与 24、48、72 及び 96 時間後でそれぞれ母体に吸収された放射能の 21、37、45 及び 57%が乳汁を介して乳児に移行した。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 ヒスチジンが亜鉛の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、ヒスチジンが亜鉛の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。

ラットに亜鉛とヒスチジンを併用経口投与したときに血清亜鉛濃度が上昇したことから、ヒスチジンは亜鉛の経口吸収性を高めることが示唆された (4.1.1 参照)。そのメカニズムは一樣ではないと考えられ、酢酸亜鉛等の亜鉛塩と同様に、本薬のような 2 価金属とアミノ酸の複合体がアミノ酸から解離した後に、亜鉛トランスポーターである ZIP4 を介して吸収されることを示唆する報告がある (Am J Physiol 1984; 246: G72-9、J Anim Sci 1987; 65:173-8 等)。また、亜鉛/アミノ酸複合体がアミノ酸トランスポーターにより輸送されることを示唆する報告 (J Nutr 1983; 113: 1346-54、Biometals 2017; 30: 643-61) も存在し、ラット赤血球への取込みやウサギ尿細管細胞への取込みの評価の結果 (4.2.4 及び 4.2.6 参照) からも支持される。

亜鉛/ヒスチジン複合体又は塩化亜鉛の [65Zn] 標識体をマウスに単回静脈内投与したとき、放射能の組織分布及び血液中放射能濃度に相違は認められなかったこと (4.2.1 参照) から、本薬を経口投与したとき、本薬がヒスチジン/亜鉛の複合体として吸収されたとしても、亜鉛塩を経口投与した場合と比較して、亜鉛の組織分布に大きな差異が生じる可能性は低いと考える。一方で、予め血漿中ヒスチジン濃度を 2~3 mmol/L 程度に上昇させたラットでは、塩化亜鉛の [65Zn] 標識体を静脈内投与したときの組織中放射能濃度分布がヒスチジンを注入していないラットと異なったこと (4.2.2 参照) から、高濃度の血漿中ヒスチジンは亜鉛の組織移行性に影響を与えることが示された。

ラットに高用量 (500 mg) のヒスチジンを経口投与したとき及びイヌに高用量 (10 g) のヒスチジンを静脈内定速注入したとき、尿中への亜鉛の排泄が増加した (4.4.1 及び 4.4.2 参照)。血漿中の限外ろ

過後の亜鉛濃度が増加したこと（4.4.2 参照）から、亜鉛の尿中排泄の増加は、亜鉛と結合しているアルブミンがヒスチジンに置換され（4.2.3 参照）、亜鉛/ヒスチジン複合体が増加することで、亜鉛/ヒスチジン複合体が糸球体ろ過されたためと考える。

血漿中ヒスチジン濃度が高濃度となるように投与量を設定した実験的な条件下で認められた、これらの亜鉛の分布や排泄に対するヒスチジンの影響は、ヒスチジンが亜鉛とキレート結合することによるものと考えられ、他の 2 価金属に対しても亜鉛と同様の影響を与える可能性もあると考える。しかしながら、ヒトに L-ヒスチジン 4 g を 2 週間反復経口投与したとき、血清中ヒスチジン濃度は対照群の 88.3 nmol/mL に対して 130.5 nmol/mL と僅かな上昇が認められたものの、血清亜鉛濃度及び尿中亜鉛排泄量には変化が認められなかったことが報告されている（Am J Clin Nutr 1979; 32: 1011-4）。本薬を亜鉛として 150 mg（ヒスチジンとして約 715 mg）投与した時の血漿中ヒスチジン濃度は内因性レベルから大きくは変化せず、亜鉛の分布や排泄に対するヒスチジンの影響は受けないと考える。したがって、ヒトに本薬を亜鉛として 150 mg 投与した時に、ヒスチジンと他の 2 価金属との薬物相互作用が生じる可能性は低く、本薬に由来する亜鉛の吸収後の薬物動態は他の亜鉛塩と同様と考える。

機構は、公表文献に基づき、本薬を投与したときの薬物動態について適切に考察がなされており、本薬は無機亜鉛塩と比較して経口吸収性は高いが、吸収後は他の亜鉛塩と同様の薬物動態を示すものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分に係るものであるが、新たな毒性試験は実施されておらず、「ノベルジンカプセル 25 mg 他」の承認時に評価済みである（「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〉）各種亜鉛塩（酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛及び塩化亜鉛）を用いた試験成績が提出された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性について

申請者は、本薬の毒性について、以下のように説明した。

アミノ酸亜鉛、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛等の各種亜鉛塩は、主に ZIP4 トランスポーターを介して小腸上皮細胞内へ取り込まれ、消化管上皮細胞の血管側の基底膜に発現する ZnT1 を介して細胞内から血中に亜鉛イオンとして放出される。以上を踏まえると、アミノ酸亜鉛、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛等投与時の毒性所見は類似すると推定できることから、亜鉛の毒性は、各種亜鉛塩の毒性試験成績に基づいて評価した。各種亜鉛塩の毒性試験成績は「ノベルジンカプセル 25 mg 他」の承認時に評価済みであり、亜鉛の安全性に特段の問題はないと考える（「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〉）。なお、本薬の解離係数（8.52）は硫酸亜鉛及び酢酸亜鉛の解離係数（2.34 及び 0.93）よりも高いため、本薬は硫酸亜鉛や酢酸亜鉛と比較して亜鉛の物性に起因した毒性所見を生じさせにくいと考える。

本薬と各種亜鉛塩との構造上の差分であるヒスチジンについて、ラットを用いた試験において血漿グルコースの増加、尿酸の増加、肝臓重量の増加、腎臓重量の増加、摂餌量の増加、体重の増加、アンモニアの増加、必須アミノ酸の増加が報告されている（Physiol Res 2020; 69: 99-111）。しかしながら、当該所見はヒスチジンを 50 mg/kg/日以上投与した時に認められたものであり、本薬を投与したときのヒスチジン量（14.3 mg/kg/日：1 日最大量 150 mg/日を体重 50 kg のヒトに投与したと仮定）を上回っていること、ヒトにおいて 4 g/日までのヒスチジン投与時に有害な作用は報告されていないこと（Physiol Behav

2015; 147: 238-44、Am J Clin Nutr 1979; 32: 1011-4)、本薬を投与したときのヒスチジン量は WHO のヒスチジン摂取推奨量 (10 mg/kg/日) と大きく変わらないこと (World Health Organ Tech Rep Ser 2007; 935: 146-7) を踏まえると、本薬投与時のヒスチジンの安全性に特段の問題はないと考える。

また、消化管局所において、本薬は解離せず比較的安定的に存在すると考えるが、国内第III相試験 (NPC-25-3 試験) において本薬群とノベルジン群との間で胃腸障害の発現割合に特段の差異は認められなかった。また、海外臨床試験において、ヒスチジン亜鉛群での胃腸障害の発現割合は 16%であったのに対し、硫酸亜鉛群では 61%であったとの報告もある (Liver Cirrhosis 1st ed, MTP Press Limited; 1987: 421-32)。したがって、本薬の消化管局所の安全性評価を目的とした毒性試験実施の意義は低いと考える。

以上より、本薬の安全性について、特段の問題はないと考える。

機構は、提出された毒性試験の成績はいずれも本薬を用いた試験で得られたものではないが、亜鉛の毒性プロファイル、ヒスチジンの安全性及び本薬の消化管の局所安全性に関する申請者の説明は妥当であり、加えて、本薬は血中で不足する亜鉛を補充する目的で使用されることを踏まえると、臨床使用時に適切な用法・用量で投与されるのであれば、安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと考えられる。したがって、毒性学的な観点からは、本薬の臨床使用時に安全性に関する大きな問題は想定されないと判断する。

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

本申請に際して提出された国内臨床試験では、表 10 に示す製剤が用いられた。国内第 III 相試験で用いた 25 mg 錠と市販予定製剤の 25 mg 錠は同一であり、市販予定製剤の各製剤 (25 mg 錠及び 50 mg 錠) 間の生物学的同等性は、溶出試験により確認された。また、カプセル剤と錠剤の生物学的同等性は、生物学的同等性試験により確認された。なお、血清亜鉛濃度は、比色法で測定された。

表 10 国内臨床試験で使用された製剤

臨床試験	製剤
国内第 I 相試験 (NPC-25-1 試験及び NPC-25-2 試験)	カプセル剤 (1 カプセル中に本薬を亜鉛として 25 mg 含有する製剤)
国内第 III 相試験 (NPC-25-3 試験)	錠剤 (1 錠中に本薬を亜鉛として 25 mg 含有する製剤)

6.1.1 生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2-1 : 試験番号 NPC-25-4 <2022 年 3 月~4 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 36 例) を対象に、錠剤とカプセル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 25 mg 錠 2 錠又は 25 mg カプセル 2 カプセルを絶食下で単回経口投与することとされ、各期の間は休薬期間は 2 日間とされた。

治験薬の投与を完了した 34 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 11 のとおりであり、錠剤とカプセル剤の生物学的同等性が示された。

表 11 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	C _{max} (µg/dL)	AUC _{0-24h} (µg·h/dL)
錠剤	50 mg	34	203.9±43.1	838.6±186.8
カプセル剤	50 mg	34	209.5±37.8	858.5±156.3
錠剤とカプセル剤の対数変換値の平均値の差 [90%信頼区間]			log (0.9636) [log (0.9009) , log (1.0306)]	log (0.9674) [log (0.9113) , log (1.0268)]

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、各期投与前の血清亜鉛濃度を差し引いた濃度

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 NPC-25-1 <2020 年 7 月～9 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 57 例 <Step 1 : 9 例、Step 2 : 本薬カプセル及び NPC-24 () カプセル各 12 例、Step 3 : 本薬カプセル及び NPC-24 カプセル各 12 例>) を対象に、本薬カプセル及び NPC-24 カプセルを単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験 (Step 1)、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験 (Step 2) 及び非盲検試験 (Step 3) からなる試験が国内 1 施設で実施された。

<Step 1>

用法・用量は、本薬カプセル 25 mg、NPC-24 カプセル 25 mg 又はノベルジン錠 25 mg (有効成分：酢酸亜鉛水和物) を空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 2 日間とされた。

治験薬が投与された 9 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血清亜鉛濃度のパラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 本薬カプセル 25 mg、NPC-24 カプセル 25 mg 又はノベルジン錠 25 mg を空腹時に単回経口投与したときの血清亜鉛濃度^{a)}のパラメータ

製剤	C _{max} (µg/dL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/dL)	t _{1/2} (h)
本薬カプセル	151±17	2.28±0.87	579±110	6.74±2.03
NPC-24 カプセル				
ノベルジン錠	117±18	2.33±0.83	417±52	7.34±2.92 ^{b)}

9 例の平均値±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、投与前の血清亜鉛濃度を差し引いた濃度

b) 8 例

安全性について、有害事象は認められなかった。

<Step 2>

用法・用量は、本薬カプセル 25 mg 又は NPC-24 カプセル 25 mg を空腹時又は食後に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 2 日間とされた。

治験薬が投与された 24 例全例 (各製剤群 12 例) が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。中止例は NPC-24 カプセル群で 例 () 認められ、第 I 期 (空腹時投与期) 完了後、第 II 期の治験薬投与前に中止した。

薬物動態について、血清亜鉛濃度のパラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 本薬カプセル 25 mg 又は NPC-24 カプセル 25 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血清亜鉛濃度^{a)}のパラメータ

製剤	投与条件	C _{max} (µg/dL)	AUC _{0-24h} (µg·h/dL)
本薬カプセル	空腹時	146±26.5	570±109
	食後	5.08±7.12	11.1±15.9
NPC-24 カプセル	空腹時	■	■
	食後	■	■

12 例の平均値±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、投与前の血清亜鉛濃度を差し引いた濃度

b) ■ 例

本薬カプセルについて、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.030 [0.014, 0.066] 及び 0.015 [0.006, 0.036] であり、食事による吸収阻害が認められた。申請者は、亜鉛の吸収は食物中物質によって影響を受けることが報告されており（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）、日本人が通常摂取する食事に含まれている亜鉛の吸収を阻害する物質による吸収阻害を受けたと考えると説明している。なお、第 III 相試験では、本薬は食後に投与することとされた。

安全性について、空腹時投与において有害事象は本薬カプセル群の 8.3% (1/12 例) 及び NPC-24 カプセル群の ■% (■ 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。また、食後投与において有害事象は本薬カプセル群の 8.3% (1/12 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、NPC-24 カプセル群 ■ 例 (■) に認められたが、■であった

<Step 3>

用法・用量は、本薬カプセル又は NPC-24 カプセルの 50 mg、100 mg 又は 150 mg を食後に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 2 日間とされた。

治験薬が投与された 24 例全例（各製剤群 12 例）が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血清亜鉛濃度のパラメータは表 14 のとおりであった。■
■血清亜鉛濃度に基づく曝露量は、本薬カプセル 50 mg 投与時に対して 100 mg 及び 150 mg 投与時には用量比を上回って増加したが、100~150 mg では概ね用量依存的に増加した。

表 14 本薬カプセル又は NPC-24 カプセルを食後に単回経口投与したときの血清亜鉛濃度^{a)}のパラメータ

製剤	投与量	C _{max} (µg/dL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/dL)	t _{1/2} (h)
本薬カプセル	50 mg	39.7±21.7	3.00±0.74	107±61.6	3.62 ^{b)}
	100 mg	167±44.4	3.04±0.86	577±159	9.83±13.1 ^{c)}
	150 mg	253±45.5	3.67±0.49	974±253	16.3±23.0 ^{d)}
NPC-24 カプセル	50 mg	■	■	■	■
	100 mg	■	■	■	■
	150 mg	■	■	■	■

12 例の平均値±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、投与前の血清亜鉛濃度を差し引いた濃度

b) 2 例の平均値、c) 9 例、d) 11 例、e) ■ 例

安全性について、有害事象は認められなかった。

6.2.2 第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 試験番号 NPC-25-2 <2021 年 3 月~6 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 48 例 : 各群 8 例) を対象に、本薬カプセルを反復経口投与したと

きの薬物動態及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬カプセル 50 mg/日若しくは 100 mg/日を食後に 1 日 1 回、本薬カプセル 50 mg/日若しくは 100 mg/日を食後に 1 日 2 回、又はノベルジン錠 50 mg/日若しくは 100 mg/日を食後に 1 日 2 回 14 日間反復経口投与することとされた。

治験薬が投与された 48 例全例（各群 8 例）が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

投与 1 日目から 14 日目の血清亜鉛濃度のトラフ値の推移は表 15 のとおりであり、いずれの投与群においても血清亜鉛濃度のトラフ値は経時的に増加した。

表 15 本薬カプセル又はノベルジン錠を食後に 14 日間反復経口投与した時の血清亜鉛濃度^{a)}のトラフ値 (µg/dL)

製剤	用法・用量	1 日目	2 日目	4 日目	7 日目	10 日目	13 日目	14 日目
本薬カプセル	50 mg/日 1 日 1 回投与	20.9±8.27	13.0±7.56	24.0±9.17	35.1±9.63	36.4±7.85	41.6±8.09	52.1±9.20
	100 mg/日 1 日 1 回投与	27.8±9.35	22.6±11.4	43.4±6.52	58.9±9.20	64.4±7.67	71.4±7.71	85.1±8.61
	50 mg/日 1 日 2 回投与	17.8±3.15	15.3±3.45	18.8±3.81	31.9±5.84	31.0±7.96	37.3±5.06	41.1±6.53
	100 mg/日 1 日 2 回投与	24.4±5.50	30.3±10.3	35.8±9.04	54.6±15.0	58.4±12.8	64.9±12.9	73.6±15.7
ノベルジン錠	50 mg/日 1 日 2 回投与	11.0±5.73	12.4±6.00	20.3±4.59	26.9±3.64	31.6±6.09	31.6±5.60	32.8±4.98
	100 mg/日 1 日 2 回投与	14.5±4.69	21.3±5.65	31.6±5.73	41.3±13.3	51.3±7.23	54.1±12.6	62.5±15.0

8 例の平均値±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、投与前の血清亜鉛濃度を差し引いた濃度

投与 1 日目及び 14 日目時点の血清亜鉛濃度のパラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 本薬カプセル又はノベルジン錠を食後に 14 日間反復経口投与した時の血清亜鉛濃度^{a)}のパラメータ

製剤	用法・用量	測定時点	C _{max} (µg/dL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/dL)	t _{1/2} (h)
本薬カプセル	50 mg/日 1 日 1 回投与	1 日目	138±29.8	2.69±0.59	532±155	14.4±6.10
		14 日目	118±18.5	3.00±0.76	875±201	98.0±77.3
	100 mg/日 1 日 1 回投与	1 日目	254±27.7	3.13±0.35	1,011±138	6.75±1.10
		14 日目	239±26.1	3.38±0.52	1,889±245	78.1±115
	50 mg/日 1 日 2 回投与	1 日目	37.0±3.59	3.38±0.52	225±40.4	—
		14 日目	53.6±6.39	6.13±7.26	656±64.6	—
100 mg/日 1 日 2 回投与	1 日目	121±25.6	2.88±0.83	690±200	—	
	14 日目	120±22.5	3.50±0.53	1,664±339	—	
ノベルジン錠	50 mg/日 1 日 2 回投与	1 日目	32.1±12.0	2.88±0.64	130±45.1	—
		14 日目	55.6±12.0	3.13±1.25	570±98.7	—
	100 mg/日 1 日 2 回投与	1 日目	91.4±30.7	3.00±0.53	400±137	—
		14 日目	99.9±18.7	2.75±1.04	1,232±318	—

8 例の平均値±標準偏差、—：算出せず

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

安全性について、有害事象は本薬カプセル 50 mg/日 1 日 1 回投与群の 25% (2/8 例)、本薬カプセル 100 mg/日 1 日 1 回投与群の 25% (2/8 例)、100 mg/日 1 日 2 回投与群の 12.5% (1/8 例)、ノベルジン錠 50 mg/日 1 日 2 回投与群の 50% (4/8 例) 及びノベルジン錠 100 mg/日 1 日 2 回投与群の 12.5% (1/8 例) に認められ、ノベルジン錠 50 mg/日 1 日 2 回投与群の 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、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.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の反復経口投与時の薬物動態について

申請者は、本薬の反復経口投与時の薬物動態について、以下のように説明した。

第 I 相反復投与試験 (NPC-25-2 試験) において、本薬投与 1 日目と比較して 14 日目では亜鉛濃度に基づく AUC_{0-24h} が高い傾向が認められた (6.2.2 参照) が、反復投与によりトラフ値が上昇したものと考える。本薬の投与目的が低亜鉛血症に対する亜鉛補充であることから、血清亜鉛濃度のトラフ値の上昇は本薬の有効性を反映していると考えられる。国内第 III 相試験 (NPC-25-3 試験) において、本薬を反復経口投与 (用法・用量、試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照) したときの血清亜鉛濃度のトラフ値の推移は表 17 のとおりであり、血清亜鉛濃度は 4 週目から 12 週目まで経時的に上昇したが、12 週目以降は一定の濃度で推移し、52 週目まで基準値 (80~130 µg/dL、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) の範囲内で推移した。また、NPC-25-3 試験において、長期投与時の安全性上の懸念は認められなかった (7.R.2.2 参照)。以上より、低亜鉛血症患者に本薬を反復投与したとき、蓄積の影響は臨床的問題にならないと考える。

表 17 低亜鉛血症患者に本薬を反復経口投与したときの血清亜鉛濃度のトラフ値 (µg/dL)

	1 日目	4 週目	8 週目	12 週目	16 週目	20 週目	24 週目	36 週目	52 週目
本薬群	60.6±6.21 (103)	86.1±19.9 (102)	98.2±23.5 (100)	104±18.6 (99)	108±21.6 (77)	108±22.0 (67)	109±24.8 (57)	118±23.0 (31)	114±33.1 (28)

平均値±標準偏差 (例数)

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験において本薬を反復経口投与したときの血清亜鉛濃度は基準値 (80~130 µg/dL) に到達した後は一定の濃度で推移したこと、本薬投与開始時及び用量変更時には血清亜鉛濃度の確認が行われることから、本薬を反復経口投与したときに投与期間に依存した蓄積性を示す可能性は低いと考える。その他、提出された試験成績等を踏まえ、本薬の臨床使用において、薬物動態の観点から有効性及び安全性に問題となるような懸念点は認められていないと判断する。

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主な評価資料として、国内第 III 相試験 1 試験が提出された (表 18)。

表 18 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験番号	対象患者	試験デザイン	群、例数 ^{a)}	用法・用量の概略	主要評価項目
国内	III	NPC-25-3	低亜鉛血症患者	非盲検 無作為化 実薬対照	本薬群： 107 例 ノベルジン群： 109 例	<p><本薬群></p> <ul style="list-style-type: none"> 開始用量 亜鉛として 50 又は 100 mg を 1 日 1 回経口投与^{a)} 1 日最大投与量 亜鉛として 150 mg を 1 日 1 回経口投与 <p><ノベルジン群></p> <ul style="list-style-type: none"> 開始用量 亜鉛として 25 又は 50 mg を 1 日 2 回経口投与^{a)} 1 日最大投与量 亜鉛として 50 mg を 1 日 3 回経口投与 <p><両群共通></p> <ul style="list-style-type: none"> 4 週ごとに血清亜鉛濃度が目標濃度^{b)}に到達するまで、表 20 の基準にしたがって用量調節 <p>投与期間</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性評価期：最大 24 週間 投与量の変更なく、目標血清亜鉛濃度^{b)}に 8 週間維持されている場合、投与終了^{c)} 継続投与期 (本薬群のみ)：最大 52 週間 継続投与が必要と判断された場合 	投与開始 24 週間までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度 ^{b)} を 8 週間維持できた被験者の割合

a) 血清亜鉛濃度が 50 µg/dL 以上 70 µg/dL 未満の被験者は 1 日 50 mg、血清亜鉛濃度が 50 µg/dL 未満の被験者は 1 日 100 mg とされた。

b) 80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満

c) 本薬群のみ、継続投与が必要な患者には、継続投与期として最大 52 週間まで投与することが可能とされた。

7.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 : 試験番号 NPC-25-3 <2022 年 1 月~2023 年 4 月>)

低亜鉛血症患者 (表 19) (目標症例数 : 190 例 (各群 95 例)⁶⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 42 施設で実施された。

表 19 選択基準

<ul style="list-style-type: none"> ・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がいずれの時点でも 70 µg/dL 未満の患者^{a)} ・錠剤が服薬可能な体重 30 kg 以上の患者、性別及び入院・外来の別は問わない
a) 血清亜鉛濃度について、健常者血清亜鉛濃度 (80 µg/dL~130 µg/dL) の下限値 (Biomed Res Trace Elements 2010; 21: 182) に加え、食事の影響を考慮し、70 µg/dL 未満を選択基準に規定し、複数回測定の上で低亜鉛状態が一過性ではない患者を対象とした。

用法・用量は、本薬又はノベルジン錠を、血清亜鉛濃度に応じた開始用量 (50 又は 100 mg/日) で 1 日 1 又は 2 回食後に 4 週間経口投与した後、血清亜鉛濃度 (4 週ごとに測定) が目標濃度 (80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満)⁷⁾ に到達するまで用量調節することとされた (表 20)。投与期間は、有効性評価期として最大 24 週間までとされ、投与量の変更なく、血清亜鉛濃度が目標範囲 (80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満) 内に 8 週間維持されている場合に投与終了することとされた。なお、本薬群のみ、投与終了基準を満たした場合でも、本薬の継続投与が必要と判断された被験者には継続投与期として最大 52 週間まで投与することが可能とされた。

表 20 用法・用量

	血清亜鉛濃度 50 µg/dL 以上 70 µg/dL 未満の被験者	血清亜鉛濃度 50 µg/dL 未満の被験者
開始用量	亜鉛として 50 mg/日 (本薬群は 1 回 50 mg を 1 日 1 回、ノベルジン群は 1 回 25 mg を 1 日 2 回) を食後に 4 週間経口投与する。	亜鉛として 100 mg/日 (本薬群は 1 回 100 mg を 1 日 1 回、ノベルジン群は 1 回 50 mg を 1 日 2 回) を食後に 4 週間経口投与する。
用量調節基準	4 週ごとに血清亜鉛濃度を測定し、目標濃度 (80 µg/dL 以上 200 µg/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> <ul style="list-style-type: none"> ・血清亜鉛濃度が 80 µg/dL 未満の場合、亜鉛として 50 mg/日ずつ増量する。 ・1 日最大投与量は亜鉛として 150 mg/日 (本薬群は 1 回 150 mg を 1 日 1 回、ノベルジン群は 1 回 50 mg を 1 日 3 回) とする。 	
	<減量基準> <ul style="list-style-type: none"> ・血清亜鉛濃度が 200 µg/dL 以上の場合、亜鉛として 25 mg/日ずつ減量する。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 200 µg/dL 以上の場合は投与を中止する。 ・血清銅濃度が 30 µg/dL 以下の場合、亜鉛として 25 mg/日ずつ減量し、10 µg/dL 未満の場合は投与を中止する。 	

無作為に割り付けられた 216 例 (本薬群 107 例、ノベルジン群 109 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、登録された被験者のうち、不適格症例、治験薬投与が 20 日間以下の症例及び治験薬投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除く 210 例 (本薬群 103 例、ノベルジン群 107 例) が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性評価期における中止例は 23 例 (本薬群 12 例、ノベルジン群 11 例) であり、中止理由の内訳は「原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象」11 例 (本薬群 4 例、ノベルジン群 7 例)、「被験者又は代諾者からの治験の中止の申し出」10 例 (本薬群 8 例、ノベルジン群 2 例)、「禁止されている薬剤等の併用」1 例 (ノベルジン群) 及び「妊娠」1 例 (ノベルジン群) であった。本薬群の 59 例が本薬の継続投与が必要と判断され、継続投与期に移行した。継続投与期における中止例は 5 例であり、中止理

⁶⁾ 主要評価項目である投与開始 24 週間までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度 (80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満) を 8 週間維持できた被験者の割合について、ノベルジン錠の用量増減法確認試験 (NPC-02-5 試験) の成績を踏まえ、本薬群及びノベルジン群のいずれも 86% と仮定した上で、本薬群とノベルジン群の割付比率を 1 : 1 としたとき、非劣性マージン 15%、有意水準片側 2.5% のもとで検出力を 80% 確保するために必要な症例数は各群 91 例であり、中止及び脱落も考慮して目標症例数は 190 例とされた。

⁷⁾ 一般社団法人日本微量元素学会が設定した健常者血清亜鉛濃度 (80 µg/dL~130 µg/dL) の下限値 (Biomed Res Trace Elements 2010; 21: 182) 及びノベルジンの用量増減法確認試験 (NPC-02-5 試験) を踏まえ、血清亜鉛濃度の改善目標を 80 µg/dL 以上とした。

由の内訳は「被験者又は代諾者からの治験の中止の申し出」4 例及び「原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象」1 例であった。

有効性について、主要評価項目は「投与開始 24 週後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度（80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満）を 8 週間維持できた被験者の割合」とされ、ノベルジン群と本薬群の主要評価項目の差の 95%信頼区間の下限値が-15%を上回ること（7.R.1 参照）が非劣性を示すための基準とされた。主要評価項目の結果は表 21 のとおりであり、ノベルジンに対する本薬の非劣性が検証された。

表 21 主要評価項目の結果 (FAS)

	本薬群 (103 例)	ノベルジン群 (107 例)
投与開始 24 週後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度 ^{a)} を 8 週間維持できた被験者の割合% (例数)	86.4 (89)	80.4 (86)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	6.0 [-4.2, 16.3]	

a) 80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満

b) Miettinen-Nurminen 信頼区間

有効性評価期における安全性について、有害事象は本薬群の 61.7% (66/107 例)、ノベルジン群の 57.8% (63/109 例) に、副作用は本薬群の 20.6% (22/107 例)、ノベルジン群の 22.9% (25/109 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用を表 22 及び表 23 にそれぞれ示した。

表 22 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (有効性評価期、安全性解析対象集団)

	本薬群 (107 例)	ノベルジン群 (109 例)
全有害事象	61.7 (66)	57.8 (63)
発熱	5.6 (6)	0.9 (1)
血中銅減少	4.7 (5)	3.7 (4)
悪心	3.7 (4)	6.4 (7)
貧血	3.7 (4)	1.8 (2)
腹部不快感	2.8 (3)	2.8 (3)
下痢	2.8 (3)	2.8 (3)
肝機能異常	2.8 (3)	0
背部痛	2.8 (3)	0
浮動性めまい	2.8 (3)	0
頭痛	2.8 (3)	0
COVID-19	1.9 (2)	4.6 (5)
嘔吐	1.9 (2)	3.7 (4)
上咽頭炎	1.9 (2)	3.7 (4)
アミラーゼ増加	0.9 (1)	2.8 (3)
口内炎	0	2.8 (3)
副鼻腔炎	0	2.8 (3)

MedDRA/J ver.24.1、発現割合% (例数)

表 23 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用 (有効性評価期、安全性解析対象集団)

	本薬群 (107 例)	ノベルジン群 (109 例)
全副作用	20.6 (22)	22.9 (25)
血中銅減少	4.7 (5)	3.7 (4)
悪心	2.8 (3)	6.4 (7)
下痢	2.8 (3)	2.8 (3)
貧血	2.8 (3)	0
嘔吐	0.9 (1)	2.8 (3)
アミラーゼ増加	0.9 (1)	2.8 (3)

MedDRA/J ver.24.1、発現割合% (例数)

有効評価期において、死亡は認められず、重篤な有害事象は本薬群の 4.7% (5/107 例：プリンツメタル狭心症、十二指腸潰瘍、胃腸炎、高血糖、脳出血及び大腸ポリープ切除各 1 例〈重複あり〉)、ノベルジン群の 8.3% (9/109 例：貧血、汎血球減少症、腹水、出血性胃潰瘍、食道静脈瘤出血、上部消化管出血、食道静脈瘤、嘔吐、異所性妊娠及びリハビリテーション療法各 1 例〈重複あり〉) に認められた。

このうち、ノベルジン群の汎血球減少症、出血性胃潰瘍及び嘔吐各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

有効評価期において、投与中止に至った有害事象は、本薬群の 3.7% (4/107 例：脳出血、アルコール性肝硬変、肝機能異常及び高血糖各 1 例)、ノベルジン群の 7.3% (8/109 例：血中銅減少、腎性貧血、汎血球減少症、出血性胃潰瘍、嘔吐、悪心、胃腸炎及び異所性妊娠各 1 例) に認められた。このうち、本薬群の肝機能異常 1 例、ノベルジン群の血中銅減少、腎性貧血、汎血球減少症、出血性胃潰瘍、嘔吐、悪心及び胃腸炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されず、転帰はノベルジン群の腎性貧血 1 例が未回復、その他は回復であった。

継続投与期を含む全期間における本薬群の安全性について、有害事象及び副作用は、それぞれ 75.7% (81/107 例) 及び 24.3% (26/107 例) に認められた。本薬群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用を表 24 及び表 25 にそれぞれ示した。

表 24 本薬群で 2% 以上に認められた有害事象 (全期間、安全性解析対象集団)

	本薬群 (107 例)		本薬群 (107 例)
全有害事象	75.7 (81)	背部痛	3.7 (4)
発熱	8.4 (9)	頭痛	3.7 (4)
COVID-19	7.5 (8)	そう痒症	3.7 (4)
上咽頭炎	7.5 (8)	腹部不快感	2.8 (3)
血中銅減少	4.7 (5)	下痢	2.8 (3)
浮動性めまい	4.7 (5)	末梢性浮腫	2.8 (3)
貧血	3.7 (4)	肝機能異常	2.8 (3)
便秘	3.7 (4)	足部白癬	2.8 (3)
悪心	3.7 (4)	節足動物刺傷	2.8 (3)
靭帯捻挫	3.7 (4)	関節痛	2.8 (3)
アミラーゼ増加	3.7 (4)	湿疹	2.8 (3)
リパーゼ増加	3.7 (4)		

MedDRA/J ver.24.1、発現割合% (例数)

表 25 本薬群で 2% 以上に認められた副作用 (全期間、安全性解析対象集団)

	本薬群 (107 例)
全副作用	24.3 (26)
血中銅減少	4.7 (5)
リパーゼ増加	3.7 (4)
貧血	2.8 (3)
下痢	2.8 (3)
悪心	2.8 (3)
アミラーゼ増加	2.8 (3)

MedDRA/J ver.24.1、発現割合% (例数)

全期間の本薬群において、死亡は認められず、重篤な有害事象は 9.3% (10/107 例：プリンツメタル狭心症、十二指腸潰瘍、胃腸炎、高血糖、脳出血、大腸ポリープ切除、小脳性運動失調、クローン病、脱水、メレナ及び四肢膿瘍各 1 例〈重複あり〉) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

全期間の本薬群において、投与中止に至った有害事象は、4.7% (5/107 例：脳出血、アルコール性肝硬変、肝機能異常、高血糖、小脳性運動失調各 1 例) に認められた。このうち、肝機能異常 1 例は本薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

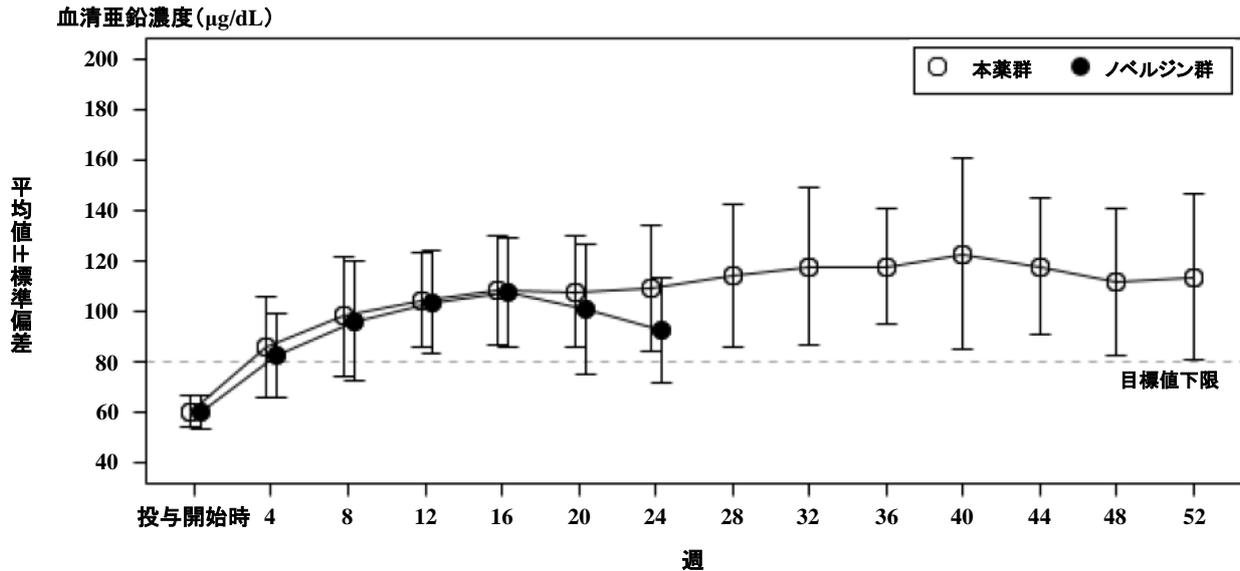
7.R.1 有効性について

申請者は、NPC-25-3 試験の試験デザイン及び低亜鉛血症に対する本薬の有効性について、以下のよう
に説明した。

NPC-25-3 試験の対照群について、本邦で低亜鉛血症に係る効能・効果で承認されている薬剤は酢酸亜鉛製剤のみであることから、酢酸亜鉛製剤であるノベルジン錠を設定した。NPC-25-3 試験を二重盲検試験として実施する場合、ダブルダミー法を採用する必要があるため、また、本薬とノベルジン錠の 1 日あたりの服薬回数及び 1 回あたりの服薬錠数が異なるため、被験者の服薬錠数が多くなる。NPC-25-3 試験の主要評価項目である「投与開始 24 週間までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度（80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満）を 8 週間維持できた被験者の割合」について、低亜鉛血症の効能・効果で既承認のノベルジン錠の国内第 III 相試験（NPC-02-5 試験）の主要評価項目である「最終観察時点（投与期間は 12 週間から最大 24 週間）において目標血清亜鉛濃度（80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満）を維持できた症例の割合」等を参考に設定しており、臨床検査値である血清亜鉛濃度に関する評価項目であったことを踏まえると、非盲検試験であっても客観的な評価は可能と考えた。以上より、NPC-25-3 試験を非盲検試験として実施した。

また、服用回数が 1 日 2～3 回のノベルジン製剤と比較して本薬の服用回数は 1 日 1 回であり、低亜鉛血症患者における服薬アドヒアランス向上が期待できると考え、ノベルジン錠に対する本薬の非劣性が検証されることで本薬の臨床的有用性を示すことが可能と判断し、NPC-25-3 試験ではノベルジンに対する本薬の非劣性を検証することとした。非劣性マージンについては、ノベルジン錠の第 III 相試験（NPC-02-5 試験）の成績を踏まえ、NPC-25-3 試験における本薬群及びノベルジン群の主要評価項目の達成割合を 86%と見積もった上で、非介入では主要評価項目の達成は見込めないことから、当該割合の約 5 分の 1 の 15%と設定した。また、当該マージンは臨床的にも許容範囲であると判断した。

NPC-25-3 試験における主要評価項目の結果は表 21 のとおりであり、ノベルジンに対する本薬の非劣性が検証された（7.1 参照）。FAS のうち、治験薬投与開始後の重大な治験実施計画書違反例を除外した上で、有効性評価が可能な被験者を PPS と設定したものの、FAS から除外された被験者はなかった。また、副次評価項目である血清亜鉛濃度の推移は図 1 のとおりであり、本薬群において、投与開始 12 週まで経時的に上昇し、以降は同程度で推移した。なお、ノベルジン群では、投与開始 20 週及び 24 週の血清亜鉛濃度の低下が認められたが、主要評価項目を達成した時点で投与終了し、未達成の症例のみが投与を継続したためと考える。



	投与開始時	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
本薬群	103	102	100	99	77	67	57	53	35	31	30	30	29	28
ノベルジン群	107	107	105	104	62	30	17							

図1 血清亜鉛濃度の推移 (NPC-25-3 試験、FAS)

機構は、以下のように考える。

NPC-25-3 試験の試験デザインについて、非盲検試験として実施されたものの、主要評価項目が客観的な評価指標であることも踏まえると、本試験に基づいて低亜鉛血症に対する本薬の有効性を評価することは可能である。また、本邦で低亜鉛血症に対して承認されている薬剤は酢酸亜鉛製剤のみであることを踏まえると、ノベルジン錠を対照に本薬の非劣性を検証する計画としたことは妥当であり、非劣性マージンの設定も、非介入では主要評価項目の達成は見込めないこと、臨床的にも妥当と考えられることを踏まえると適切である。

NPC-25-3 試験で主要評価項目である「投与開始 24 週間までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度 (80 µg/dL 以上 200 µg/dL 未満) を 8 週間維持できた被験者の割合」について、ノベルジンに対する本薬の非劣性が示されたことから、本薬による低亜鉛血症に対する意義のある有効性が期待できる。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 の検討から、本薬の使用にあたって、既承認の亜鉛製剤と同様に血中銅減少、膵酵素増加及び胃潰瘍の発現に注意すれば、低亜鉛血症患者における本薬の安全性は管理可能と考える。

7.R.2.1 ノベルジン錠と比較した本薬の安全性について

申請者は、ノベルジン錠と比較した本薬の安全性について、国内第 III 相試験 (NPC-25-3 試験) の有効性評価期⁸⁾の結果から、以下のように説明した。

NPC-25-3 試験の有効性評価期における有害事象の発現状況の概要は表 26 のとおりであり、本薬群とノベルジン群において臨床上問題となるような差異は認められなかった。なお、亜鉛製剤で既知の副作

⁸⁾ 本薬群とノベルジン群の比較については同様の期間で比較することとし、本薬群のみに設定された継続投与期に移行する前の、両群共通に定義された有効性評価期で比較した。

用の一つである消化器関連症状⁹⁾は本薬群の9.3% (10/107例)、ノベルジン群の12.8% (14/109例)に認められ、このうち、悪心の副作用発現割合は、本薬群2.8% (3/107例)、ノベルジン群6.4% (7/109例)、嘔吐の副作用発現割合は本薬群0.9% (1/107例)、ノベルジン群2.8% (3/109例)であった。

表 26 有害事象の発現状況 (NPC-25-3 試験、有効性評価期、安全性解析対象集団)

	本薬群 (107例)	ノベルジン群 (109例)
全有害事象	61.7 (66)	57.8 (63)
全副作用	20.6 (22)	22.9 (25)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	4.7 (5)	8.3 (9)
重篤な副作用	0	2.8 (3)
投与中止に至った有害事象	3.7 (4)	7.3 (8)
治験薬の減量に至った有害事象	3.7 (4)	3.7 (4)

発現割合% (例数)

機構は、NPC-25-3 試験における有害事象の発現状況について、ノベルジン群と比較して本薬群で臨床的に問題となるような傾向は認められなかったことから、既承認の亜鉛製剤と同様の注意喚起を行うことで安全性は管理可能と考える。なお、既承認の亜鉛製剤で注意喚起されている血中銅減少、膵酵素増加及び胃潰瘍については、別途検討する (7.R.2.3 参照)。

7.R.2.2 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、国内第 III 相試験 (NPC-25-3 試験) の継続投与期を含む全期間の結果から、以下のように説明した。

NPC-25-3 試験の本薬投与開始からの投与期間別の有害事象の発現状況は表 27 のとおりであり、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 27 本薬投与開始からの投与期間別の有害事象の発現状況 (NPC-25-3 試験、安全性解析対象集団)

投与期間 (例数)	0~4 週 (107例)	4~8 週 (101例)	8~12 週 (99例)	12~16 週 (78例)	16~20 週 (67例)	20~24 週 (57例)	24~28 週 (53例)
全有害事象	27.1 (29)	21.8 (22)	20.2 (20)	25.6 (20)	19.4 (13)	24.6 (14)	15.1 (8)
全副作用	7.5 (8)	6.9 (7)	6.1 (6)	3.8 (3)	4.5 (3)	1.8 (1)	3.8 (2)
血中銅減少、膵酵素増加及び胃潰瘍に関連する有害事象							
血中銅減少	0	1.0 (1)	3.0 (3)	0	1.5 (1)	0	0
アミラーゼ増加	0	0	1.0 (1)	0	1.5 (1)	0	1.9 (1)
リパーゼ増加	0	0	0	1.3 (1)	0	1.8 (1)	1.9 (1)
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0.9 (1)	0	0	0	0	0	0
投与期間 (例数)	28~32 週 (35例)	32~36 週 (31例)	36~40 週 (30例)	40~44 週 (30例)	44~48 週 (30例)	48 週~ (27例)	全期間 (107例)
全有害事象	17.1 (6)	25.8 (8)	23.3 (7)	16.7 (5)	10.0 (3)	22.2 (6)	75.7 (81)
全副作用	5.7 (2)	0	0	0	3.3 (1)	7.4 (2)	24.3 (26)
血中銅減少、膵酵素増加及び胃潰瘍に関連する有害事象							
血中銅減少	0	0	0	0	0	0	4.7 (5)
アミラーゼ増加	2.9 (1)	0	0	0	0	0	3.7 (4)
リパーゼ増加	2.9 (1)	0	0	0	0	0	3.7 (4)
胃潰瘍	0	0	0	0	3.3 (1)	0	0.9 (1)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0.9 (1)

MedDRA/J ver.24.1、発現割合% (例数)

機構は、NPC-25-3 試験において、本薬の投与期間の長期化に伴って有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことから、長期投与時の本薬の安全性に関する特別な注意喚起は不要と考える。

⁹⁾ MedDRA SOC で「胃腸障害」及び PT で「胃腸炎」に該当する事象。

7.R.2.3 既承認の亜鉛製剤で注意喚起されている有害事象について

申請者は、既承認の亜鉛製剤で副作用として注意喚起されている血中銅減少、膵酵素増加及び胃潰瘍について、国内第 III 相試験（NPC-25-3 試験）の結果から、以下のように説明した。

血中銅減少について、有効性評価期では本薬群の 4.7% (5/107 例)、ノベルジン群の 3.7% (4/109 例)、全期間では本薬群の 4.7% (5/107 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。これらのうち、重篤な血中銅減少は認められず、投与中止に至った血中銅減少はノベルジン群の 1 例に認められた。銅欠乏症は認められなかった。

膵酵素増加について、アミラーゼ増加は、有効性評価期では本薬群の 0.9% (1/107 例)、ノベルジン群の 2.8% (3/109 例)、全期間では本薬群の 3.7% (4/107 例) に、リパーゼ増加は、有効性評価期では本薬群の 0.9% (1/107 例)、ノベルジン群の 1.8% (2/109 例)、全期間では本薬群の 3.7% (4/107 例) に認められ、アミラーゼ増加 1 例（全期間の本薬群）及びリパーゼ増加 1 例（ノベルジン群）を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な膵酵素増加及び投与中止に至った膵酵素増加は認められなかった。膵炎は認められなかった。

胃潰瘍について、有効性評価期ではノベルジン群の 0.9% (1/109 例)、全期間では本薬群の 0.9% (1/107 例) に認められ、本薬群の 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。出血性胃潰瘍は、ノベルジン群の 1 例に認められ、重篤とされ、治験薬との因果関係は否定されなかった一方で、全期間を通して本薬群では認められなかった。また、本薬群の有効性評価期において、重篤な十二指腸潰瘍が 1 例に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、血中銅減少、膵酵素増加及び胃潰瘍については、本薬の使用にあたり注意が必要であることから、添付文書で注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

血中銅減少及び膵酵素増加について、作用機序から発現リスクが想定されること、NPC-25-3 試験において少数ながらも発現が認められていること、既承認の亜鉛製剤で注意喚起されていることを考慮して、本薬の添付文書で同様に注意喚起すると申請者の対応は適切である。また、胃潰瘍について、NPC-25-3 試験における発現例数は限られており、現時点において発現リスクを明確に結論付けることは困難であるものの、既承認の亜鉛製剤で注意喚起されていることを踏まえて、本薬においても同様に添付文書で注意喚起すると申請者の対応は妥当である。なお、製造販売後においてもこれらの事象に注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

本邦で低亜鉛血症に係る効能・効果で承認されている薬剤は酢酸亜鉛製剤のみである。本薬はヒスチジン亜鉛水和物を有効成分とする亜鉛製剤であり、酢酸亜鉛製剤と比較して消化管で解離する亜鉛イオンが少ないことから、亜鉛イオンによる消化管障害等の副作用の低減が期待され、NPC-25-3 試験における消化器関連症状の副作用の発現割合は本薬群で 9.3% (10/107 例)、ノベルジン群で 12.8% (14/109 例) であった。加えて、酢酸亜鉛製剤の服薬回数は 1 日 2～3 回である一方、本薬の用法は 1 日 1 回投与である。

低亜鉛血症患者を対象に実施した国内第 III 相試験（NPC-25-3 試験）において、本薬の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性についてはノベルジン錠と比較して臨床特段問題となる点は認められなかつ

た(7.R.2 参照)。以上より、本薬は低亜鉛血症患者に対する新たな治療選択肢になると考えられ、効能・効果を「低亜鉛血症」と設定した。

機構は、NPC-25-3 試験で本薬の有効性が示され(7.R.1 参照)、安全性についてノベルジン錠と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかったこと(7.R.2 参照)、本薬が1日1回投与製剤であることを踏まえると、本薬は低亜鉛血症患者に対する新たな治療選択肢になり、本薬の効能・効果を承認申請のとおり「低亜鉛血症」と設定することは妥当と考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

国内第 I 相試験(NPC-25-1 試験及び NPC-25-2 試験)において、本薬 50、100 及び 150 mg を 1 日 1 回単回投与並びに本薬 50 及び 100 mg を 1 日 1 回 14 日間投与した際の忍容性に問題ないことが確認された。また、NPC-25-2 試験における、本薬 50 及び 100 mg 1 日 1 回 14 日間食後投与時の血清亜鉛濃度(トランプ値)は、1 日の亜鉛投与量が同一となるノベルジン錠 50 及び 100 mg/日の 1 日 2 回食後投与時の血清亜鉛濃度と比較して高く推移する傾向を示した(表 15)。以上より、低亜鉛血症に対して、同一の 1 日亜鉛投与量において、本薬の 1 日 1 回投与はノベルジン錠の 1 日 2 回投与と同程度以上の有効性が期待できると考え、国内第 III 相試験(NPC-25-3 試験)における本薬の開始用量はノベルジン錠の承認用量と同一の 1 日亜鉛投与量(50~100 mg/日)とし、用法は患者の服薬アドヒアランス向上を期待して 1 日 1 回食後に経口投与とすることとした。また、表 20 の用量調節基準にしたがって本薬の用量を適宜増減することとし、最大投与量は 150 mg/日と設定した。その結果、NPC-25-3 試験の主要評価項目においてノベルジンに対する本薬の非劣性が示され、安全性に臨床使用上特段の問題になるような懸念点は認められなかった。

以上より、本薬の用法・用量について、亜鉛として 1 回 50~100 mg を開始用量として 1 日 1 回食後に経口投与、150 mg/日を最大投与量として適宜増減する旨設定した。

なお、NPC-25-3 試験を非盲検比較試験として実施するに当たって有効性及び安全性の評価にバイアスが生じないように、本薬の開始用量を選択する基準として、NPC-25-3 試験では血清亜鉛濃度別の基準を設定していたものの、投与開始後の血清亜鉛濃度に応じて 150 mg/日を超えない範囲で増量することが可能であることから、本薬の開始用量が 50~100 mg/日のいずれであっても、最終的な本薬の有効性に差異はないと考える。また、安全性について、NPC-25-3 試験における 50 mg/日及び 100 mg/日投与時の副作用発現割合はそれぞれ 14.6% (15/103 例) 及び 16.4% (9/55 例) で明確な差異は認められなかった。以上より、本薬の開始用量を選択する基準については添付文書で明確に規定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験(NPC-25-3 試験)で得られた成績を踏まえると、本薬の用法・用量について、亜鉛として 1 回 50~100 mg を開始用量として 1 日 1 回食後に経口投与、150 mg/日を最大投与量として適宜増減する旨設定することは妥当である。ただし、本薬の開始用量を選択する基準については、NPC-25-3 試験において血清亜鉛濃度別の基準が設定された上で本薬の有効性及び安全性が示されたことを踏まえると、当該基準を用法・用量に関連する注意の項において開始用量決定の目安として情報提供することが適切である。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後に表 28 のような使用成績調査を計画している。

表 28 使用成績調査実施計画骨子 (案)

目的	低亜鉛血症患者に対する本薬の使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	低亜鉛血症患者
予定症例数	300 例
観察期間	本薬投与開始から 52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">・患者背景 (基礎疾患、性別、年齢、身長、体重、合併症)・本薬及び併用薬の投与状況・臨床検査値の推移 (血清亜鉛濃度、血清銅濃度、血清 ALP 値、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値)・臨床症状の程度及び改善度の推移・有害事象 (事象名、発現日、重篤度、本薬との因果関係、本薬以外の要因、処置、転帰、転帰日)・有害事象に係る臨床検査値

機構は、申請者の提示している調査計画案は妥当と考える。

7.R.6 小児開発について

申請者は、XXXXXXXXXX の小児の低亜鉛血症患者を対象とした本薬の臨床試験を計画中である。

機構は、XXXXXXXXXX の小児での低亜鉛血症の罹患状況等を踏まえると、当該患者を対象とする本薬の開発の必要性はあり、XXXXXXXXXX の小児患者を対象に XXXXXXXXXX を用いた臨床試験を実施する申請者の開発方針は妥当であると判断する。

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

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。

8.2 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 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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、本品目の低亜鉛血症に対する有効性は示され、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。本品目は低亜鉛血症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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6年1月12日

申請品目

[販売名] ジンタス錠 25 mg、同錠 50 mg
[一般名] ヒスチジン亜鉛水和物
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年3月15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、安全性、効能・効果及び用法・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.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は申請時と同じく以下のとおりとすることが適切と判断した。また、機構は、本薬の用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意で以下のように本薬の開始用量の目安を情報提供することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【効能・効果】
低亜鉛血症

<効能・効果に関連する注意>

食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。

【用法・用量】

通常、成人及び体重30 kg以上の小児では、亜鉛として、1回50~100 mgを開始用量とし1日1回食後に経口投与する。

なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、1日1回150 mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する注意>

- 本剤投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度を確認すること。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。
- 投与開始時の血清亜鉛濃度に応じて、以下の用量を目安に投与を開始すること。

血清亜鉛濃度	開始用量
50 µg/dL 以上	1 日 1 回 50 mg
50 µg/dL 未満	1 日 1 回 100 mg

1.2 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）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 29 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 30 及び表 31 に示す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を実施することが適切と判断した。

表 29 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 ・肺炎	・胃潰瘍	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 30 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リスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・なし	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供

表 31 使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	低亜鉛血症患者に対する本薬の使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	低亜鉛血症患者
予定症例数	300 例
観察期間	本薬投与開始から 52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（基礎疾患、性別、年齢、身長、体重、合併症） 本薬及び併用薬の投与状況 臨床検査値の推移（血清亜鉛濃度、血清銅濃度、血清 ALP 値、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値） 臨床症状の程度及び改善度の推移 有害事象（事象名、発現日、重篤度、本薬との因果関係、本薬以外の要因、処置、転帰、転帰日） 有害事象に係る臨床検査値

2. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

低亜鉛血症

[用法・用量]

通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 50～100 mg を開始用量とし 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 150 mg を超えないこと。

[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
ALP	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
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
dpm	Disintegration per minute	1分当たりの放射性核種の崩壊数
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PPS	Per protocol set	実施計画書適合解析対象集団
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	—
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ZIP4	Zrt, Irt-like protein 4	Zrt, IRT 様蛋白質 4
ZnT1	Zinc transporter 1	亜鉛トランスポーター1
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ジンタス錠 25 mg、同錠 50 mg
本薬	—	ヒスチジン亜鉛水和物