目次

略語・略号一覧 3
2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類の特定 4
2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面 ... 4
2.5.1.2.1 病態生理 4
2.5.1.2.2 診断 4
2.5.1.3 現在使用されている主な治療法 5
2.5.1.3.1 食事療法 5
2.5.1.3.2 薬物療法 5
2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景 5
2.5.1.5 臨床開発の経緯 5
2.5.1.6 国内規制当局によるガイダンス及び助言 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.2.1 製剤間の生物学的同等性 11
2.5.2.2 食事の影響 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態 13
2.5.3.1.1 単回投与時の薬物動態（NPC-25-1 試験） 13
2.5.3.1.2 反復投与時の薬物動態（NPC-25-2 試験） 14
2.5.3.1.3 食事の影響 16
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 対象となった患者集団の特性（NPC-25-3 試験） 17
2.5.4.1.1 患者集団の特性 17
2.5.4.1.2 臨床試験の対象集団と製造販売後の予想対象集団との関係 19
2.5.4.2 試験方法（NPC-25-3 試験） 19
2.5.4.2.1 試験デザイン 19
2.5.4.2.2 有効性評価項目 20
2.5.4.2.3 用法・用量 20
2.5.4.3 非劣性試験の分析感度及び非劣性の限界値について 20
2.5.4.3.1 非劣性試験の分析感度について 20
2.5.4.3.2 非劣性の限界値について 21
2.5.4.4 有効性評価の結果（NPC-25-3 試験） 22
2.5.4.4.1 低亜鉛血症に対する有効性 22
2.5.4.4.1.1 主要評価項目 22
2.5.4.4.1.2 副次評価項目 22
2.5.4.4.2 長期投与時の有効性及び耐薬性 24
2.5.4.4.3 部分集団における結果の類似性 24
2.5.4.5 効能・効果、用法・用量について 24
2.5.4.5.1 効能・効果 24
2.5.4.5.2 用法・用量 25

2.5.5 安全性の概括評価 26
2.5.5.1 安全性評価の対象となった被験者集団の特徴及び曝露状況の要約 26
2.5.5.1.1 被験者数及び曝露期間 26
2.5.5.1.2 被験者の背景 27
2.5.5.2 有害事象及び副作用（NPC-25-3 試験） 27
2.5.5.2.1 比較的よくみられた有害事象及び副作用 27
2.5.5.2.2 重症度別の有害事象及び副作用 27
2.5.5.2.3 発現時投与量別の有害事象及び副作用 27
2.5.5.2.4 発現時期別の有害事象及び副作用 28
2.5.5.2.5 ノベルジン錠群との比較 28
2.5.5.2.5.1 全事象 28
2.5.5.2.5.2 消化器関連症状 29
2.5.5.2.5.3 血中銅減少 29
2.5.5.2.6 死亡例 29
2.5.5.2.7 その他の重篤な有害事象 30
2.5.5.2.8 その他の重要な有害事象 30
2.5.5.3 臨床検査値 30
2.5.5.4 バイタルサイン、身体的所見 31
2.5.5.5 特別な患者集団における安全性 31
2.5.5.5.1 内因性要因（性別、年齢、体重、投与前の血清亜鉛濃度） 31
2.5.5.6 薬物相互作用 32
2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用 32
2.5.5.8 過量投与 33
2.5.5.9 薬物乱用 33
2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象 33
2.5.5.11 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 33
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 34
2.5.6.1 治療の背景 34
2.5.6.1.1 疾患又は症状 34
2.5.6.1.2 現行の治療 34
2.5.6.2 ベネフィット 34
2.5.6.3 リスク 35
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 36
2.5.6.5 補遺 36
2.5.7 参考文献 37

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AUC_{0-24}	Area under the blood concentration time curve from 0 to 24 hours：0から投与24時間後までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum drug concentration：最高血中濃度
C_{trough}	Trough concentration：投与直前の血中濃度(投与1日目のC_{trough}は投与2日目投与直前の濃度、投与14日目のC_{trough}は投与15日目(投与14日目投与後 24時間)の濃度)
FAS	Full analysis set：最大解析対象集団
k_{el}	Elimination rate constant：消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH国際医薬用語集
MRT_{0-24}	Mean residence time from 0 to 24 hours：0から投与24時間後までの血清濃度を用いた平均滞留時間
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
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
$t_{1/2}$	Elimination half life：生物学的半減期
t_{max}	Time to maximum drug concentration：最高血中濃度到達時間

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

NPC-25 錠（以下、「本剤」）は、ヒスチジン亜鉛水和物の錠剤である。ヒスチジン亜鉛水和物は、ヒスチジンとの亜鉛錯体であり、活性本体は既承認のノベルジン錠／ノベルジン顆粒（以下、「ノベルジン製剤」）（有効成分：酢酸亜鉛水和物）と同じ亜鉛である。経口摂取された亜鉛は、主に小腸上皮細胞に多数分布している亜鉛トランスポーターによって吸収される。未吸収の亜鉛と、膵・胆汁分泌、腸管粘膜の脱落などを伴う体内亜鉛（既に体内に蓄積された亜鉛）は糞便を介して排泄されるが、尿中排泄量は少なく摂取量にかかわらずほぼ一定である。細胞レベルでは亜鉛トランスポーターがメタロチオネインと協調して、細胞内の亜鉛濃度を厳密に制御している。

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

本剤の目標適応症は、「低亜鉛血症」である。

2.5.1.2.1 病態生理

亜鉛は生体内の必須微量元素として主に筋肉、骨、皮膚・毛髪、肝臓、消化管・膵臓、脾臓に分布し、高濃度で存在する臓器は肝臓、腎臓、膵臓、前立腺及び眼である。亜鉛が含まれる酵素は、生体内に 300 種類以上あり、亜鉛欠乏で活性が低下する。DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、zinc finger protein なども亜鉛を必要とすることから、蛋白合成全般に亜鉛は不可欠である。これら亜鉛酵素の働きは、①身長の伸び（小児）、②皮膚代謝、③生殖機能、④骨格の発育、⑤味覚の維持、⑥精神・行動への影響、⑦免疫機能などの生理作用に関与している。亜鉛欠乏によって亜鉛酵素の活性が低下すると、体内の蛋白合成全般が低下し、タンパク合成が盛んな細胞・臓器で障害が生じやすい。亜鉛欠乏の主な症状として、味覚異常、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、性腺機能不全、易感染性、褥瘡、食欲低下、発育障害（小児）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などが報告されている[1)]。

亜鉛欠乏の要因は、主に①亜鉛の摂取不足、②亜鉛の吸収不全、③亜鉛の需要増大、④亜鉛の排泄増加に区分される。低出生体重児、妊婦、高齢者は亜鉛欠乏になりやすい。

2.5.1.2.2 診断

血清亜鉛濃度が 80 μg/dL 未満の場合、低亜鉛血症と診断される。

2.5.1.3 現在使用されている主な治療法

2.5.1.3.1 食事療法

低亜鉛血症の患者には、最初に食事療法が行われる。亜鉛含有量の多い食品（牡蠣、レバー、牛肉など）を積極的に摂取するよう推奨する[1)]。なお、栄養機能食品による1日の亜鉛摂取量上限は15 mgであり[2)]、栄養食事療法で摂取できる亜鉛量には限界がある。

2.5.1.3.2 薬物療法

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。国内で低亜鉛血症の効能・効果を持つ薬剤は、ノベルジン製剤のみである。他に、適応外使用ではあるが、ポラプレジンクの顆粒又は口腔内崩壊錠（通常投与量での1日亜鉛摂取量は33.9 mg）が亜鉛補充の目的で使用されることがある。

2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

アミノ酸などの低分子は亜鉛イオンと錯体化することで亜鉛の吸収を向上させることが報告されており[3,4)]、ドイツではアミノ酸との亜鉛錯体であるヒスチジン亜鉛が亜鉛欠乏状態の効能・効果で承認・販売されている[5)]。ヒスチジン亜鉛は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は無機亜鉛塩よりも少なく、亜鉛イオンによる直接的な副作用の低減が考えられ、外国臨床試験では悪心・嘔吐の発現率が硫酸亜鉛に比べて低いことが報告されている[6)]。一方、既承認のノベルジン製剤は、主な副作用である悪心・嘔吐などの消化器系副作用に配慮して、開始用法は1日2回投与とし、1回あたりの投与量を少なくすることで開発が行われた。本剤は、ノベルジン製剤の1日亜鉛投与量を1日1回の投与で、ノベルジン製剤と同程度の有効性と安全性が確認でき、低亜鉛血症患者の服薬アドヒアランスの改善が期待できると考えた。

2.5.1.5 臨床開発の経緯

本申請においては、国内で実施された4試験を評価資料とした。本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1 に示す。本剤の外国の臨床データはないため、利用しなかった。

本臨床開発では、まずカプセル剤としてNPC-25（ヒスチジン亜鉛水和物）及びNPC-24（[redacted]）を被験薬として、「NPC-24及びNPC-25の健康成人男性を対象とした単回投与試験（以下、「NPC-25-1試験」）」を実施し、[redacted]、NPC-25を選択することとした。その後、「NPC-25の健康成人男性を対象とした反復投与試験（以下、「NPC-25-2試験」）」を実施した。NPC-25-1試験及びNPC-25-2試験において、NPC-25の50、100、150 mg/日の1日1回単回投与の忍容性、50及び100 mg/日の1日1回反復投与（14日間）の忍容性に問題のないことを確認した。さらに、NPC-25の

1日1回14日間食後投与時の血清亜鉛濃度（トラフ値）の推移が、同じ1日亜鉛投与量であるノベルジン錠の1日2回食後投与と比べて劣らないことが確認できた。これらのことから、NPC-25は低亜鉛血症に対してノベルジン製剤と同程度の有効性が期待できると考え、投与量についてはノベルジン製剤の承認用量と同一の1日亜鉛投与量とし、用法については患者の服薬アドヒアランスへの影響を配慮して1日1回投与を選択した。低亜鉛血症患者を対象とした第Ⅲ相試験「NPC-25の低亜鉛血症患者に対する実薬対照非盲検比較試験（非劣性試験）（以下、「NPC-25-3試験」）」は、[redacted]相談（受付番号：[redacted]）における助言を踏まえ、ノベルジン製剤に対する非劣性の検証並びに長期投与時の安全性及び有効性の確認をあわせて評価する計画とした。本剤の承認申請時期については、ICH E1ガイドライン（「致命的でない疾患の治療に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成7年5月24日付薬審第592号厚生省薬務局課長通期））に即して、NPC-25-3試験における6ヵ月間の投与成績が得られた時点で本剤の承認申請を行い、承認前に12ヵ月間の投与成績を追加提出する計画とした。

NPC-25-1試験及びNPC-25-2試験で使用した治験薬の剤形はいずれもカプセル剤であるが、錠剤はカプセル剤より服薬が容易で高いアドヒアランスが保てると考えられることから、NPC-25-3試験は錠剤にて実施し、錠剤としてNPC-25の製造販売承認を申請する。さらに、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発0319第1号　令和2年3月19日）」に従って、NPC-25錠剤とNPC-25カプセル剤の生物学的同等性試験「NPC-25の錠剤とカプセル剤の生物学的同等性試験（以下、「NPC-25-4試験」）を実施した。

なお、[redacted]の小児低亜鉛血症患者については、[redacted]別途開発予定である。

表 2.5.1.5-1 臨床データパッケージ

治験実施計画書番号 試験の種類 (評価/参考)	実施時期 (予定)	試験の主な目的	対象	試験デザイン	治験薬、投与方法、投与経路	投与期間	登録 被験者数 (例)	試験の進行状況 添付資料番号
NPC-25-1 臨床薬理試験 (評価)	2020年7月～2020年9月	NPC-24及びNPC-25の単回投与時の薬物動態及び安全性の確認	健康成人男性	Step 1： 非盲検　無作為化3剤3期のクロスオーバー法 Step 2： 非盲検　無作為化絶食・食後の2期クロスオーバー法 Step 3： 非盲検　食後の漸増投与	Step 1： NPC-24カプセル、NPC-25カプセル、ノベルジン錠 いずれも25 mg/日、1日1回、空腹時、経口投与 Step 2： NPC-24カプセル、NPC-25カプセル いずれも25 mg/日、1日1回、空腹時又は食後（高カロリー高脂肪食）、経口投与 Step 3： NPC-24カプセル、NPC-25カプセル いずれも50 mg/日、100 mg/日、150 mg/日、1日1回、食後（高カロリー高脂肪食）、経口投与	単回投与	計57 Step1:9 Step2:24 (各製剤:12) Step3:24 (各製剤:12)	完了 ＜5.3.3.1-1＞
NPC-25-2 臨床薬理試験 (評価)	2021年3月～2021年6月	NPC-25の反復投与時の薬物動態及び安全性の確認	健康成人男性	無作為化、非盲検試験	NPC-25カプセル ・50 mg/日、1日1回　・100 mg/日、1日1回 ・50 mg/日、1日2回　・100 mg/日、1日2回 ノベルジン錠 ・50 mg/日、1日2回　・100 mg/日、1日2回 いずれも食後、経口投与	14日間	計48 (各群:8)	完了 ＜5.3.3.1-2＞
NPC-25-3 第Ⅲ相試験 (評価)	2022年1月～2023年4月	NPC-25の有効性の非劣性の検証及び安全性の検討、長期投与時の安全性及び有効性の確認	低亜鉛血症患者	非盲検、無作為化、実薬対照試験	NPC-25錠 開始用量：50 mg/日又は100 mg/日 その後の用量：目標血清亜鉛濃度到達まで増量又は減量する。最大投与量は150 mg/日。 1日1回、食後、経口投与 ノベルジン錠 開始用量：50 mg/日又は100 mg/日 その後の用量：目標血清亜鉛濃度到達まで増量又は減量する。最大投与量は150 mg/日。 1日1～3回、食後、経口投与	12週間から最大52週間	計216 NPC-25 107 ノベルジン 109	完了 ＜5.3.5.1-2＞
NPC-25-4 生物学的同等性試験 (評価)	2022年3月～2022年4月	NPC-25錠とNPC-25カプセルの生物学的同等性の検討	健康成人男性	非盲検、無作為化、2剤2期クロスオーバー	NPC-25錠 50 mg/日、1日1回 、空腹時、経口投与 NPC-25カプセル 50 mg/日、1日1回 、空腹時、経口投与	単回投与	36	完了 ＜5.3.1.2-1＞

※治験薬の投与量は亜鉛量で表記

2.5.1.6 国内規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を行い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という）から主に以下の点について助言を得た。各項目への対応を併せて表 2.5.1.6-1 に示した。

表 2.5.1.6-1 治験相談における助言及び対応

相談事項 1：[redacted]	
1	［機構］ [redacted] ［対応］ [redacted]
相談事項 2 及び 3：[redacted]	
1	[redacted] ［機構］ [redacted] ［対応］ [redacted]
2	[redacted] ［機構］ [redacted]
3	[redacted] ［機構］ [redacted]

	［対応］
4	［機構］ ［対応］
5	［機構］ ［対応］
6	［機構］ ［対応］
7	

	［機構］ ［対応］
相談事項4：	
1	［機構］ ［対応］
2	［機構］ ［対応］

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項では、治験薬の投与量は亜鉛量で表記した。

2.5.2.1 製剤間の生物学的同等性

NPC-25-1 試験及び NPC-25-2 試験では初期製剤である NPC-25 カプセル剤 25 mg を使用した。NPC-25-3 試験では NPC-25 錠剤 25 mg を使用した。

NPC-25 カプセル剤と NPC-25 錠剤について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発 0319 第 1 号　令和 2 年 3 月 19 日）」に従い、溶出試験により検討した結果、溶出挙動の類似性が確認された。

NPC-25-4 試験では、健康成人男性被験者に NPC-25 錠剤 50mg（2 錠）と NPC-25 カプセル剤 50 mg（2 カプセル）を空腹時に単回経口投与し、治験薬投与による外因性血清亜鉛濃度*を評価パラメータとして生物学的同等性を検討した。投与製剤別の外因性血清亜鉛濃度の推移を図 2.5.2.1-1 に、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を表 2.5.2.1-1 に示した。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は、$AUC_{0\text{-}24}$ で log(0.9113)～log(1.0268)、C_{max} で log(0.9009)～log(1.0306)であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。内因性を含む血清亜鉛濃度についても同様の結果であった。

以上より、NPC-25 カプセル剤及び NPC-25 錠剤は生物学的に同等であると判断した。

＊：投与時の各測定ポイントの血清亜鉛濃度から、投与前（0hr）の血清亜鉛濃度を差し引いた値。値がマイナスになったポイントは外因性血清亜鉛が消失していると判断し、濃度 0 とした。

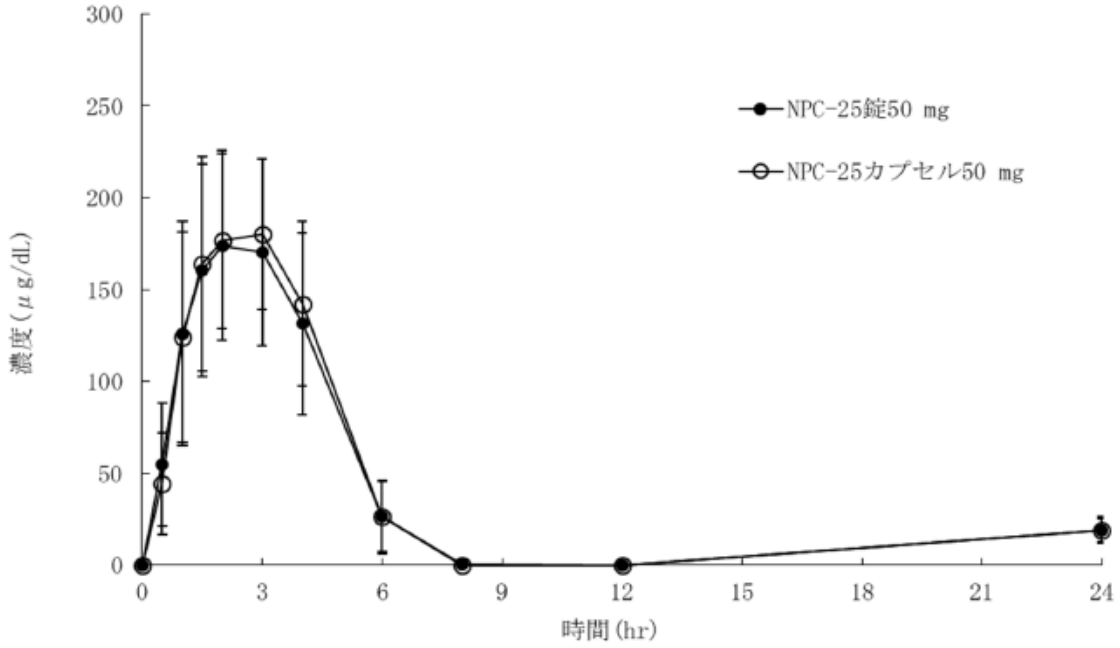


図 2.5.2.1-1 投与製剤別の外因性血清亜鉛濃度推移（平均値±標準偏差、n=34）

※NPC-25 錠 50 mg 投与後 6.0 時間においては、溶血が認められた 1 例をデータ不採用とし n=33 で集計

表 2.5.2.1-1 AUC_{0-24} 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間（n=34）

	AUC_{0-24}（μg･hr/dL）		C_{max}（μg/dL）	
投与薬剤	NPC-25 錠 50 mg	NPC-25 カプセル 50 mg	NPC-25 錠 50 mg	NPC-25 カプセル 50 mg
平均値±標準偏差	838.63±186.77	858.52±156.28	203.85±43.08	209.47±37.77
対数変換値の平均値の差とその 90%信頼区間	log(0.9674) log(0.9113)～log(1.0268)		log(0.9636) log(0.9009)～log(1.0306)	

2.5.2.2 食事の影響

食事の影響は、2.5.3.1.3 項に記載した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

NPC-25 カプセル（有効成分：ヒスチジン亜鉛水和物）のヒトにおける薬物動態特性を検討するため、国内で健康成人男性を対象とし第Ⅰ相単回投与試験（NPC-25-1 試験）及び第Ⅰ相反復投与試験（NPC-25-2 試験）の 2 試験を評価資料とした。本項では、治験薬の投与量は亜鉛量で表記した。

なお、ヒスチジン亜鉛水和物について、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験は実施していない。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 単回投与時の薬物動態（NPC-25-1 試験）

NPC-25 カプセル 25 mg、NPC-24 カプセル（有効成分：[redacted]）25 mg 及びノベルジン錠（有効成分：酢酸亜鉛水和物）25 mg を合計 9 例の健康成人男性に絶食下単回経口投与した。投与後 24 時間までの外因性血清亜鉛濃度*の薬物動態評価パラメータを表 2.5.3.1-1 に示した。投与後 24 時間までの NPC-25 カプセル 25 mg の外因性血清亜鉛濃度の AUC_{0-24} 及び C_{max} は、ノベルジン錠 25 mg と比較し、平均値としてそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.3 倍を示し、いずれもノベルジン錠より高い傾向が認められた。投与後 24 時間までの $t_{1/2}$、t_{max}、MRT_{0-24}、k_{el} はいずれも類似していた。

＊：投与時の各測定ポイントの血清亜鉛濃度から、投与前（0hr）の血清亜鉛濃度を差し引いた値。値がマイナスになったポイントは外因性血清亜鉛が消失していると判断し、濃度 0 とした。

表 2.5.3.1-1 投与薬剤別の投与 24 時間後の外因性薬物動態評価パラメータ

投与薬剤	n	AUC_{0-24} (μg･hr/dL)	C_{max} (μg/dL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_{0-24} (hr)	k_{el} (/hr)
NPC-24 カプセル	9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NPC-25 カプセル	9	578.69± 109.68	151.00± 17.33	2.28± 0.87	6.74± 2.03	4.27± 1.34	0.1109± 0.0309
ノベルジン錠	9※1	417.08± 52.22	116.89± 17.71	2.33± 0.83	7.34± 2.92	3.91± 0.59	0.1076± 0.0410

平均値±標準偏差

※1：$t_{1/2}$ 及び k_{el} の算出には薬物濃度値が 0 ではない 3 つ以上のデータポイント（C_{max} 以前のポイントを除く）が必要であり、算出が可能であった 8 例にて算出した。

2.5.3.1.2 反復投与時の薬物動態（NPC-25-2 試験）

NPC-25 カプセル又はノベルジン錠を健康成人男性に食後に 14 日間反復経口投与した。投与群は以下の 6 群（各群 8 例）とした。

投与群	NPC-25 50 mg/日 1 日 1 回投与群	亜鉛として 50 mg/日を 1 日 1 回 14 日間 反復経口投与（食後）
	NPC-25 100 mg/日 1 日 1 回投与群	亜鉛として 100 mg/日を 1 日 1 回 14 日 間反復経口投与（食後）
	NPC-25 50 mg/日 1 日 2 回投与群	亜鉛として 50 mg/日を 1 日 2 回 14 日間 反復経口投与（食後）
	NPC-25 100 mg/日 1 日 2 回投与群	亜鉛として 100 mg/日を 1 日 2 回 14 日 間反復経口投与（食後）
	ノベルジン 50 mg/日 1 日 2 回投与群	亜鉛として 50 mg/日を 1 日 2 回 14 日間 反復経口投与（食後）
	ノベルジン 100 mg/日 1 日 2 回投与群	亜鉛として 100 mg/日を 1 日 2 回 14 日間 反復経口投与（食後）

各投与群における投与 1 日目から投与 14 日目の外因性血清亜鉛の C_{trough} の推移を表 2.5.3.1-2 に示した。すべての投与群において、投与 1 日目から投与 14 日目にかけて外因性血清亜鉛の C_{trough} は経時的に増加した。NPC-25 50 mg/日及び 100 mg/日の 1 日 1 回投与群並びに 1 日 2 回投与群の C_{trough} の推移は、1 日亜鉛投与量の同じノベルジン錠の 1 日 2 回投与群よりも高い傾向を示した。また、NPC-25 50 mg/日及び 100 mg/日の 1 日 1 回投与群の C_{trough} の推移は、1 日亜鉛投与量として同じ NPC-25 の 1 日 2 回投与群よりも高い傾向を示した。

表 2.5.3.1-2 投与1日目から投与14日目の外因性血清亜鉛の C_{trough} の推移

投与群	測定時点	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目	投与11日目	投与12日目	投与13日目	投与14日目
NPC-25 50 mg/日	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1日1回投与群	平均値	20.88	13.00	18.63	24.00	24.50	27.13	35.13	29.00	32.38	36.38	46.38	41.00	41.63	52.13
	標準偏差	8.27	7.56	5.97	9.17	5.83	9.76	9.63	8.12	8.88	7.85	9.24	7.56	8.09	9.20
	最大値	33.00	25.00	28.00	40.00	34.00	44.00	46.00	40.00	45.00	45.00	60.00	52.00	51.00	64.00
	中央値	23.00	12.50	17.00	24.50	23.00	24.50	34.00	27.00	33.50	39.50	46.00	40.50	42.00	53.00
	最小値	8.00	1.00	12.00	13.00	16.00	13.00	20.00	19.00	19.00	25.00	34.00	31.00	28.00	41.00
NPC-25 100 mg/日	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1日1回投与群	平均値	27.75	22.63	33.50	43.38	47.13	46.00	58.88	52.00	54.38	64.38	72.25	77.38	71.38	85.13
	標準偏差	9.35	11.40	7.23	6.52	8.95	10.28	9.20	7.45	9.12	7.67	5.50	7.42	7.71	8.61
	最大値	38.00	41.00	45.00	55.00	58.00	63.00	69.00	62.00	64.00	75.00	80.00	85.00	82.00	100.00
	中央値	27.50	22.00	33.00	44.00	47.50	46.50	60.50	51.50	58.50	64.50	72.00	78.50	72.00	79.50
	最小値	11.00	5.00	25.00	34.00	36.00	28.00	45.00	39.00	42.00	55.00	66.00	65.00	59.00	79.00
NPC-25 50 mg/日	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1日2回投与群	平均値	17.75	15.25	20.75	18.75	16.63	25.88	31.88	30.00	29.88	31.00	29.38	38.75	37.25	41.13
	標準偏差	3.15	3.45	5.04	3.81	5.10	5.11	5.84	5.48	4.64	7.96	6.41	5.31	5.06	6.53
	最大値	22.00	20.00	29.00	24.00	24.00	36.00	38.00	38.00	37.00	41.00	34.00	47.00	44.00	51.00
	中央値	18.00	14.50	20.50	19.50	16.00	24.50	34.50	31.50	29.50	30.50	32.00	37.50	36.50	42.00
	最小値	12.00	11.00	13.00	14.00	9.00	20.00	22.00	22.00	23.00	15.00	16.00	33.00	30.00	31.00
NPC-25 100 mg/日	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1日2回投与群	平均値	24.38	30.25	33.88	35.75	36.25	45.75	54.63	55.13	55.88	58.38	61.25	73.38	64.88	73.63
	標準偏差	5.50	10.31	5.99	9.04	9.59	9.62	15.00	9.80	10.58	12.77	10.08	10.86	12.90	15.67
	最大値	34.00	43.00	41.00	52.00	50.00	57.00	76.00	71.00	68.00	77.00	74.00	93.00	81.00	91.00
	中央値	23.50	31.50	35.50	35.00	38.50	46.50	51.50	53.50	57.50	61.00	64.50	72.50	66.50	77.50
	最小値	17.00	10.00	21.00	20.00	23.00	26.00	35.00	42.00	41.00	39.00	45.00	58.00	48.00	54.00
ノベルジン 50 mg/日	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1日2回投与群	平均値	11.00	12.38	14.38	20.25	16.25	20.25	26.88	31.75	30.00	31.63	31.13	33.38	31.63	32.75
	標準偏差	5.73	6.00	7.39	4.59	8.12	2.92	3.64	4.95	5.45	6.09	8.22	5.29	5.60	4.98
	最大値	19.00	23.00	25.00	26.00	32.00	24.00	33.00	39.00	40.00	40.00	43.00	40.00	41.00	43.00
	中央値	9.00	13.00	16.00	20.50	14.00	20.50	27.50	32.50	27.50	32.00	30.00	34.00	30.00	32.00
	最小値	4.00	5.00	4.00	13.00	6.00	15.00	22.00	26.00	25.00	21.00	22.00	23.00	25.00	27.00
ノベルジン 100 mg/日	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1日2回投与群	平均値	14.50	21.25	23.25	31.63	27.38	34.75	41.25	47.75	50.50	51.25	50.25	54.00	54.13	62.50
	標準偏差	4.69	5.65	7.52	5.73	11.12	12.42	13.29	8.19	7.39	7.23	14.36	13.77	12.55	14.96
	最大値	20.00	30.00	34.00	38.00	41.00	52.00	61.00	56.00	61.00	62.00	75.00	70.00	78.00	84.00
	中央値	15.50	21.50	23.00	32.50	25.00	37.00	46.00	51.00	49.00	53.00	48.00	54.50	53.00	58.50
	最小値	8.00	14.00	14.00	22.00	12.00	20.00	21.00	37.00	43.00	41.00	35.00	38.00	39.00	44.00

2.5.3.1.3 食事の影響

NPC-25-1 試験における NPC-25 カプセル 25 mg の絶食下及び食後投与（高カロリー高脂肪食）24 時間後の外因性血清亜鉛濃度の AUC_{0-24} は、それぞれ 569.88 及び 11.13 μg･hr/dL であり、食事による吸収阻害の影響を強く受けた。NPC-25 カプセル 50 mg、100 mg及び 150 mgの食後投与 24 時間後の外因性血清亜鉛濃度の AUC_{0-24} は、それぞれ 106.88、576.58 及び 974.40 μg･hr/dL であり、50 mg以上の投与量では AUC_{0-24} の上昇が認められた。

亜鉛の吸収は、食物中物質によって影響を受けることが知られている[1)]。種子、米ぬかや小麦などの穀類、豆類などの植物由来の食品に多く含まれるフィチン酸は、亜鉛と非水溶性の複合体を作ることにより亜鉛の吸収を阻害すること、カルシウム、乳製品、食物繊維、コーヒー、オレンジジュースなども亜鉛の吸収を妨げることが報告されている[7,8,9,10,11,12,13)]。NPC-25-1 試験で、服薬前に摂取した食事（朝食）の内容は以下のとおりであり、亜鉛の吸収を阻害する物質が含まれていた。亜鉛の吸収を阻害する物質は日本人が通常摂取する食事に含まれているため、食事による吸収阻害を受けると考えられる。

[redacted]

2.5.4 有効性の概括評価

低亜鉛血症に対するNPC-25錠（以下、「本剤」）の有効性を評価したNPC-25-3試験（非劣性試験）を有効性の評価資料とした。NPC-25-3試験の概要を表2.5.4-1に示した。本項では、治験薬の投与量は亜鉛量で表記した。

表2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験の一覧

治験実施計画書番号（開発の相）	実施時期	対象	デザイン／投与期間／投与量	症例数	主な有効性評価項目	添付資料番号
NPC-25-3（第Ⅲ相）	2022/1～2023/4	低亜鉛血症	非盲検・無作為化・実薬対照試験／12週間から最大52週間／開始用量：50 mg/日又は100 mg/日、その後の用量：目標血清亜鉛濃度到達まで増量又は減量する。最大投与量は150 mg/日	216	投与開始24週間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	評価資料<5.3.5.1-2>

2.5.4.1 対象となった患者集団の特性（NPC-25-3試験）

2.5.4.1.1 患者集団の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4.1-1に示した。全例が体重30 kg以上の症例であり、本剤群における11歳以下の症例は2例、12～18歳の症例は2例、19～64歳の症例は33例、65歳以上の症例は66例であり、ノベルジン錠群における11歳以下の症例は0例、12～18歳の症例は2例、19～64歳の症例は52例、65歳以上の症例は53例であった。本剤群の年齢及び既往歴ありの症例の割合はノベルジン錠群と比較して高い傾向があったが、それ以外の患者背景に大きな差はなかった。

表 2.5.4.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（NPC-25-3 試験）

Parameter/Statistics		NPC-25 N = 103	NOBELZIN N = 107	
		n (%)	n (%)	P-value *
Sex	Male	45 (43.7)	40 (37.4)	0.400
	Female	58 (56.3)	67 (62.6)	
Age (year)	n	103	107	0.069
	Means	66.2	61.7	
	SD	18.87	17.27	
	Min	10	13	
	Median	72.0	64.0	
	Max	93	86	
	<= 11	2 (1.9)	0 (0.0)	0.055
	12 <= <= 18	2 (1.9)	2 (1.9)	
	19 <= <= 64	33 (32.0)	52 (48.6)	
	>= 65	66 (64.1)	53 (49.5)	
Height (cm)	n	103	107	0.633
	Means	158.27	158.92	
	SD	9.489	10.068	
	Min	136.7	135.4	
	Median	157.70	159.20	
	Max	177.2	181.5	
	< 100	0 (0.0)	0 (0.0)	0.383
	100 <= < 150	23 (22.3)	19 (17.8)	
	150 <= < 160	38 (36.9)	37 (34.6)	
	160 <= < 170	25 (24.3)	37 (34.6)	
	170 <= < 180	17 (16.5)	13 (12.1)	
	>= 180	0 (0.0)	1 (0.9)	
Weight (kg)	n	103	107	0.869
	Means	58.48	58.78	
	SD	13.114	12.983	
	Min	34.2	32.4	
	Median	57.00	55.40	
	Max	116.9	97.1	
	30.0 <= < 50.0	26 (25.2)	25 (23.4)	0.890
	50.0 <= < 70.0	61 (59.2)	63 (58.9)	
	>= 70.0	16 (15.5)	19 (17.8)	
BMI (kg/m^2)	n	103	107	0.896
	Means	23.198	23.127	
	SD	4.0133	3.8217	
	Min	16.35	15.47	
	Median	22.366	22.694	
	Max	38.70	34.34	

表 2.5.4.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Parameter/Statistics		NPC-25 N = 103	NOBELZIN N = 107	
		n (%)	n (%)	P-value *
Pregnancy test	Negative	13 (22.4)	25 (37.3)	-
	Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Not Done	45 (77.6)	42 (62.7)	
Zinc (μg/dL)	n	103	107	0.576
	Means	60.56	60.06	
	SD	6.205	6.491	
	Min	40.0	37.0	
	Median	62.00	61.00	
	Max	69.0	69.8	
	< 50	4 (3.9)	6 (5.6)	0.837
	50 <= <= 59	37 (35.9)	37 (34.6)	
	>= 60	62 (60.2)	64 (59.8)	
Symptom related to Zinc Deficiency	Yes	38 (36.9)	34 (31.8)	0.469
	No	65 (63.1)	73 (68.2)	
Past Medical History	Yes	24 (23.3)	13 (12.1)	0.046
	No	79 (76.7)	94 (87.9)	
Complications	Yes	99 (96.1)	103 (96.3)	1.000
	No	4 (3.9)	4 (3.7)	
Concomitant Medication	Yes	95 (92.2)	95 (88.8)	0.483
	No	8 (7.8)	12 (11.2)	

Height, Weight, BMI, Zinc and Concomitant Medication collected at Screening

Pregnancy test: Population: Female only

* Continuous quantity: Student's t-test, Categorical item: Fisher's exact test (2 x 2 table), Chi-square test (n x m table).

2.5.4.1.2 臨床試験の対象集団と製造販売後の予想対象集団との関係

本剤の有効性を評価した NPC-25-3 試験は、血清亜鉛濃度が 70 μg/dL 未満の患者を対象に実施した。製造販売後でも血清亜鉛濃度が低下した低亜鉛血症が対象になることから、臨床試験の対象集団と製造販売後の予想対象集団の間に差はないと考えられる。

2.5.4.2 試験方法（NPC-25-3 試験）

2.5.4.2.1 試験デザイン

成人及び体重 30 kg 以上の小児の低亜鉛血症患者（血清亜鉛濃度が 70 μg/dL 未満）を対象として、ノベルジン錠を対照の非盲検無作為化比較試験（非劣性試験）により本剤の有効性及び安全性を検討した。また、本剤投与による目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/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・確認するとともに、長期投与時（1 年間）の安全性及び有効性を確認した。投与期間は、投与量の変更なく目標血清亜鉛濃度に 8 週間維持

されるまでの期間とし、最短で 12 週間、最大で 24 週間までとした。ただし、本剤群で継続投与が必要な患者には最大 52 週間まで投与できることとした。

2.5.4.2.2 有効性評価項目

本剤の有効性の評価は、血清亜鉛濃度を用いて行った。4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、「投与開始 24 週間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」を主要評価項目とした。副次評価項目は、「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間」、「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持できるまでの期間」、「血清亜鉛濃度の推移」、「目標血清亜鉛濃度に達した被験者の割合の推移」、「血清亜鉛濃度が初めて 80 μg/dL 以上となった時点の投与量別被験者の割合」、「血清亜鉛濃度が投与開始時より初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点の投与量別被験者の割合」、「初めて目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合」、「投与量別被験者の割合の推移」、「低亜鉛血症に関連する症状の推移」とした。

2.5.4.2.3 用法・用量

用法・用量の概略を表 2.5.4.2-1 に示した。本剤及びノベルジン錠群はいずれも食後投与とし、本剤群は 1 日 1 回投与、ノベルジン錠群は承認された用法を基に開始用法を 1 日 2 回投与とした。開始用量及び最大投与量については、本剤及びノベルジン錠群の 1 日あたりの亜鉛としての投与量は同量とした。

表 2.5.4.2-1 用法・用量の概略（NPC-25-3 試験）

NPC-25 群	ノベルジン錠群
食後に服薬する。 [開始用量] 血清亜鉛濃度に応じて以下のとおりとする。 ・50 μg/dL 以上 70 μg/dL 未満：50 mg/日 ・50 μg/dL 未満：100 mg/日 （いずれも 1 日 1 回） [その後の用量] 目標血清亜鉛濃度到達まで増量又は減量する。 最大投与量は 150 mg/日（1 日 1 回）	食後に服薬する。 [開始用量] 血清亜鉛濃度に応じて以下のとおりとする。 ・50 μg/dL 以上 70 μg/dL 未満：50 mg/日 ・50 μg/dL 未満：100 mg/日 （いずれも 1 日 2 回） [その後の用量] 目標血清亜鉛濃度到達まで増量又は減量する。 最大投与量は 150 mg/日（1 日 3 回）

2.5.4.3 非劣性試験の分析感度及び非劣性の限界値について

2.5.4.3.1 非劣性試験の分析感度について

非劣性試験の分析感度は、ICH-E10 ガイドラインを参考に、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」、「試験の適切な実施」から検討した。国内で低亜鉛血症の効能・効果を有する薬剤としては、本剤と同じ亜鉛製剤であるノベルジン製剤のみである。過去に実施された「ノベルジン錠のプラセボ対照二重盲検比較試験[14]（NPC-02-4 試験）」において、50 mg/日投与でプラセボに比べ

有意に血清亜鉛濃度を上昇させたこと、「ノベルジン錠の用量増減法確認試験[15]（NPC-02-5 試験）」において、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ており、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」は存在すると判断した。NPC-25-3 試験のデザインは過去に実施されたノベルジン錠の NPC-02-5 試験を参考にしており、組入れ基準、用法・用量、主要評価項目、評価時期はほぼ同じである。「試験の適切な実施」の観点から、服薬遵守状況、中止例、治験実施計画書からの重要な逸脱例、被験者背景について検討した結果、分析感度を低下させる要因は少ないと考えられた（2.7.3.2.2.4）。

以上のことから、過去に実施されたノベルジン錠の NPC-02-4 試験及び NPC-02-5 試験の試験成績から「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」が存在すること、NPC-25-3 試験のデザインは過去に実施された「ノベルジン錠の用量増減法確認試験（NPC-02-5 試験）」とほぼ同じであること、「試験の適切な実施」の観点から分析感度を低下させる要因は少ないと考えられたことから、非劣性試験の分析感度はあると判断した。

2.5.4.3.2 非劣性の限界値について

非劣性の限界値は、ICH-E10 ガイドラインを参考に、「薬剤効果に対する感度の既存の証拠と非劣性の限界値の選択」の記載、及び治験相談における対面助言の機構見解より検討した。すなわち、ノベルジン製剤に対する非劣性マージンは、プラセボとの差だけでなく、臨床的意義の観点を考慮する必要があることを踏まえた。ノベルジン錠の過去の用量増減法確認試験（NPC-02-5 試験[15]）の成績から、主要評価項目の達成割合はノベルジン錠、NPC-25 ともに 86%と見積り、非劣性マージンを 15%とした。プラセボ群との差については、NPC-02-5 試験は非盲検非対照試験であるため NPC-02-4 試験[14]でのプラセボ群の成績を考慮したが、非介入で主要評価項目の達成はほぼ見込めないことから、非劣性マージンは試験で観察された達成割合の 86%の約 1/5 に相当する。臨床的にも 15%は有効率の差の下限の許容範囲であると判断した。

2.5.4.4 有効性評価の結果（NPC-25-3 試験）

2.5.4.4.1 低亜鉛血症に対する有効性

2.5.4.4.1.1 主要評価項目

主要評価項目である「投与開始 24 週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた被験者の割合」は、本剤群及びノベルジン錠群でそれぞれ 86.4%（89/103 例）及び 80.4%（86/107 例）であった。本剤群とノベルジン錠群の割合の差は 6.0%（95%CI：-4.2～16.3%）であり、95%信頼区間の下限が非劣性マージンの-15%を上回っているため、本剤群のノベルジン錠群に対する非劣性が認められた（表 2.5.4.4-1）。補足的な解析として実施した、評価完了例*及び SP においても、FAS の結果と同様、本剤群のノベルジン錠群に対する非劣性が認められた（表 2.7.3.2-4 及び表 2.7.3.2-5）。

＊：中止の有無にかかわらず、主要評価項目の評価が完了した症例

表 2.5.4.4-1 投与開始 24 週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた被験者の割合についての非劣性の検討（FAS）（NPC-25-3 試験）

NPC-25		NOBELZIN		Difference in	95% Confidence Interval (%) *	
N	n (%)	N	n (%)	Proportion (%)	Lower Limit	Upper Limit
103	89 (86.4)	107	86 (80.4)	6.0	-4.2	16.3

Proportion of Achievement: The Proportion of Patients who become able to maintain the Target Serum Zinc Concentration Range (80 to <200 μg/dL) for 8 weeks at the same dose, within 24 weeks of the Start of the Treatment

*: Miettinen-Nurminen confidence limits (Mergin = 0.15)

2.5.4.4.1.2 副次評価項目

「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間」は、本剤群での 25 パーセンタイル値、中央値及び 75 パーセンタイル値は、それぞれ 22.0 日、28.0 日及び 51.0 日であり、ノベルジン錠群では、同様にそれぞれ 23.0 日、34.0 日及び 53.0 日であった（表 2.7.3.2-6）。本剤群とノベルジン錠群に大きな差はなかった。

「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持できるまでの期間」は、本剤群での 25 パーセンタイル値、中央値及び 75 パーセンタイル値は、それぞれ 79.0 日、106.0 日及び 134.0 日であり、ノベルジン錠群では、同様にそれぞれ 81.0 日、106.0 日及び 148.0 日であった（表 2.7.3.2-7）。本剤群とノベルジン錠群に大きな差はなかった。

「血清亜鉛濃度の推移」は、反復測定混合効果モデルによる各観察時点での血清亜鉛濃度の変化量に本剤群とノベルジン錠群で有意な差はなかった（表 2.7.3.2-9）。

「目標血清亜鉛濃度に達した被験者の割合の推移」は、いずれの投与群でも 4 週から上昇し、4 週での達成割合は、本剤群で 60.2%（62/103 例）、ノベルジン錠群で 54.2%（58/107 例）であった。8 週での達成割合は、いずれの投与群でも 9 割近くとなり、24 週での達成割合は、本剤

群で 99.0%（102/103 例）、ノベルジン錠群で 95.3%（102/107 例）であった（表 2.7.3.2-10）。各観察時点での達成割合は、本剤群とノベルジン錠群に大きな差はなかった。

「目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持した被験者の割合の推移」は、いずれの投与群でも 12 週から上昇し、12 週での達成割合は、本剤群で 47.6%（49/103 例）、ノベルジン錠群で 36.4%（39/107 例）であった。24 週での達成割合は、本剤群で 86.4%（89/103 例）、ノベルジン錠群で 80.4%（86/107 例）であり、いずれの投与群でも 8 割以上が達成した（表 2.7.3.2-11）。本剤群の 12 週での達成割合はノベルジン錠群と比較して高い傾向があり、本剤群でより早期に達成する傾向が認められた。

「血清亜鉛濃度が初めて 80 μg/dL 以上となった時点の投与量別被験者の割合」は、いずれの投与群でも 50 mg/日が最も高く、次に高いのは 100 mg/日であった。本剤群及びノベルジン錠群の 50 mg/日での達成割合はそれぞれ 60.2%（62/103 例）及び 51.4%（55/107 例）であり、100 mg/日での達成割合はそれぞれ 29.1%（30/103 例）及び 34.6%（37/107 例）であった（表 2.7.3.2-12）。投与量別被験者の達成割合に、本剤群とノベルジン錠群に大きな差はなかった。

「血清亜鉛濃度が投与開始時より初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点の投与量別被験者の割合」は、いずれの投与群でも 50 mg/日が最も高く、次に高いのは 100 mg/日であった。本剤群及びノベルジン錠群の 50 mg/日での達成割合はそれぞれ 67.0%（69/103 例）及び 62.6%（67/107 例）であり、100 mg/日での達成割合はそれぞれ 29.1%（30/103 例）及び 29.0%（31/107 例）であった（表 2.7.3.2-13）。投与量別被験者の達成割合に、本剤群とノベルジン錠群に大きな差はなかった。

「初めて目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合」は、本剤群では 50 mg/日が最も高く、次に高いのは 100 mg/日であった。ノベルジン錠群では、100 mg/日で達成した割合が最も高く、次に高いのは 50 mg/日であった。50 mg/日での本剤群及びノベルジン錠群の割合はそれぞれ 46.6%（48/103 例）及び 36.4%（39/107 例）であり、100 mg/日での本剤群及びノベルジン錠群の割合はそれぞれ 34.0%（35/103 例）及び 37.4%（40/107 例）であった（表 2.7.3.2-14）。本剤群の 50 mg/日での達成割合はノベルジン錠群と比較して高い傾向があり、本剤群でより低い用量で達成する傾向が認められた。

「投与量別被験者の割合の推移」は、いずれの投与群でも 12 週までは 50 mg/日の割合が最も高く、12～16 週までは 100 mg/日が最も高かった。16～20 週では、本剤群は 100 mg/日、ノベルジン錠群は 150 mg/日の割合が最も高く、20～24 週では、本剤群は 50 mg/日、ノベルジン錠群は 150 mg/日の割合が最も高かった。これは、ノベルジン錠群では主要評価項目を達成した時点で投与は終了となり、未達症例のみが投与を継続したのに対し、本剤群では長期投与時の安全性及び有効性を確認する目的で、医師が継続投与を必要と判断した症例は主要評価項目を達成した後に投与を継続していたためである。24～52 週の観察時点ごとにみると、本剤群は 50 mg/日あるいは 100 mg/日の割合のいずれかが最も高かった。24 週以降は投与量別被験者の割合に大きな変化は認められなかった。50 mg/日での本剤群の割合は、投与開始から 4 週が 95.1%（98/103 例）、4～8 週が 59.4%（60/101 例）、8～12 週が 51.5%（51/99 例）であり、ノベルジン錠群の割合は、投与開始から 4 週が 92.5%（99/107 例）、4～8 週が 50.9%（54/106 例）、8～12 週が

42.3%（44/104 例）であり（表 2.7.3.2-15）、本剤群でより低い用量が投与されている傾向があった。16 週以降は、上述の理由により考察は困難であった。

「低亜鉛血症に関する症状の推移」は症状が多岐にわたることから、各症状の被験者数は少なく（表 2.7.3.2-16～17）、本剤の症状に対する有効性を考察するには至らないが、これまでの国内外の臨床報告[1)]を考慮すると、投与を継続することで効果が期待できるものと考える。

2.5.4.4.2 長期投与時の有効性及び耐薬性

投与開始 52 週後時点の来院時までの結果にて評価した。継続投与した 59 例のうち、同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持したのは 56 例であった。4、8、12、24、40 週間まで継続投与した症例のうち目標血清亜鉛濃度を維持できた症例の割合は、それぞれ 94.6%（53/56 例）、98.1%（51/52 例）、95.9%（47/49 例）、96.4%（27/28 例）、86.7%（13/15 例）であり、ほぼ安定した効果の持続が認められた。

2.5.4.4.3 部分集団における結果の類似性

主要評価項目とした「投与開始 24 週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた被験者の割合」について、部分集団（年齢、投与前の血清亜鉛濃度、体重、性別、既往歴）における検討を行った（表 2.7.3.2-18～22）。いずれの部分集団でも本剤群の主要評価項目を達成した症例の割合は、ノベルジン錠群と比較し劣る傾向は認められなかった。18 歳以下の小児については本剤群で 4 例（11 歳以下：2 例、12～18 歳：2 例）であり、限られた症例数ではあるが、主要評価項目を達成した割合は 75.0%（3/4 例）であり、小児においても有効性は期待できると考えられる。なお、本剤群で主要評価項目を達成できなかった 11 歳以下の 1 例は、目標血清亜鉛濃度に到達したが、その後被験者からの申し出により中止した症例であった。

2.5.4.5 効能・効果、用法・用量について

2.5.4.5.1 効能・効果

<2.7.3.4.1>

主要評価項目である「投与開始 24 週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた被験者の割合」について、本剤のノベルジン錠に対する非劣性が検証された。副次評価項目にて検討した「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間」、「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持できるまでの期間」、「血清亜鉛濃度の推移」、「目標血清亜鉛濃度に達した被験者の割合の推移」、「目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持した被験者の割合の推移」、「血清亜鉛濃度が初めて 80 μg/dL 以上となった時点の投与量別被験者の割合」、「血清亜鉛濃度が投与開始時より初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点の投与量別被験者の割合」、「初めて目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合」、「投与量別被験者の割合の推移」については、本剤群はノベルジン錠群に対して数値的には同一又は上回る項目が多かった。安全性において大きな問題はなく、本剤の低亜鉛血症患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、効能・効果を「低亜鉛血症」とした。

【効能・効果(案)】
低亜鉛血症

2.5.4.5.2 用法・用量

<2.7.3.4.2>

亜鉛として 50 mg/日又は 100 mg/日の 2 用量を開始用量として設定し、投与前の血清亜鉛濃度をもとに開始用量を決定することとした。その後の用量調節は、既承認ノベルジン錠の NPC-02-5 試験[15]における用量増減基準を参考に設定した。具体的には、血清亜鉛濃度の測定を行い、目標血清亜鉛濃度の下限である 80 μg/dL 未満の場合には 50 mg/日ずつ増量、200 μg/dL 以上の場合には 25 mg/日ずつ減量、また安全性に基づき 25 mg/日ずつ減量する基準を設定することで、個々の患者での適切な用量を決定することとした。最大投与量は、150 mg/日までとした。服用時期は食後とした。

NPC-25-3 試験の結果、成人と体重 30 kg以上の小児において、同一用量にて目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた用量は 50～150 mg/日の範囲であった。最大投与量については、150 mg/日まで増量した症例があり、安全性に大きな問題はなかった。投与実績を踏まえて 1 日あたりの最大投与量は 150 mg とした。

以上より、以下のように用法・用量（案）を設定した。

【用法・用量(案)】
通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 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。

2.5.5 安全性の概括評価

低亜鉛血症に対するNPC-25錠（以下、「本剤」）の安全性を評価した試験は、NPC-25-3試験（非劣性試験）の1試験である（表2.5.5-1）。NPC-25-3試験に組み入れた全216例（NPC-25群107例、ノベルジン錠群109例）を安全性解析対象集団（SP）とした。本項では、治験薬の投与量は亜鉛量で表記した。

表2.5.5-1 安全性を評価した臨床試験の一覧

治験実施計画書番号（開発の相）	実施時期	対象	デザイン／投与期間／投与量	症例数	主な安全性評価項目	添付資料番号
NPC-25-3（第Ⅲ相）	2022/1～2023/4	低亜鉛血症	非盲検・無作為化・実薬対照試験／12週間から最大52週間／開始用量：50 mg/日又は100 mg/日、その後の用量：目標血清亜鉛濃度到達まで増量又は減量する。最大投与量は150 mg/日	216	・有害事象及び副作用 ・臨床検査 ・バイタルサイン	評価資料 ＜5.3.5.1-2＞

2.5.5.1 安全性評価の対象となった被験者集団の特徴及び曝露状況の要約

2.5.5.1.1 被験者数及び曝露期間

NPC-25-3試験は、体重30 kg以上の低亜鉛血症患者を対象とし、非盲検、無作為化、実薬対照試験として実施した。本剤及びノベルジン錠群はいずれも食後投与とし、本剤群は1日1回投与、ノベルジン錠群は承認された用法を基に開始用法を1日2回投与とした。開始用量及び最大投与量については、本剤及びノベルジン錠群で1日あたりの亜鉛としての投与量は同量とした。投与期間は、投与量の変更なく目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL以上200 μg/dL未満）に8週間維持されるまでの期間とし、最大24週間までとした。ただし、本剤群で継続投与が必要な患者には最大52週間まで投与できることとした。このため、本剤群とノベルジン錠群の比較についてはノベルジン錠群と同様の期間で比較することとした。すなわち、被験者ごとに治験薬投与開始後から主要評価項目達成時点（同一投与量で目標血清亜鉛濃度を8週間維持できた時点）又は主要評価項目未達例では最大24週時点までを「有効性評価期」と定義して、全期間ではなく有効性評価期における有害事象及び副作用を2.5.5.2.5項でノベルジン錠群と比較した。その他の項では、特に記載がない限りは、全期間における有害事象及び副作用について記載した。

治験薬が投与された被験者数は、本剤群107例、ノベルジン錠群109例であった。本剤群の平均服薬日数は194.2日であった。また有効性評価期での平均服薬日数は本剤群102.3日、ノベルジン錠群112.4日であった。ノベルジン錠群に比べて本剤群の平均服用日数は少ない傾向があったが、本剤群でより早期に主要評価項目を達成する傾向が認められた（2.7.3.2.2.2.5）ためと考えられた。全期間での平均服薬率は、本剤群97.87%、ノベルジン錠群97.30%であった。観察時点別の平均服薬率は、いずれの投与群においても特別に低い時点はなかった。服薬コンプライアンスはいずれの投与群でも良好であった。

2.5.5.1.2 被験者の背景

本剤群は女性が多く 57.0%であった。年齢は平均 66.8 歳で、11 歳以下の症例は 2 例、12～18 歳の症例は 2 例、19～64 歳の症例は 33 例、65 歳以上の症例は 70 例であった。体重は平均 58.65 kg であり、全例が 30 kg以上であった。年齢及び既往歴ありの症例の割合がノベルジン錠群と比較して本剤群で高い傾向があったが、それ以外の患者背景に大きな差はなかった。

2.5.5.2 有害事象及び副作用（NPC-25-3 試験）

2.5.5.2.1 比較的よくみられた有害事象及び副作用

本剤群の有害事象の発現率は、75.7%（81/107 例）であった。発現率が 2%以上であった有害事象は、発熱 8.4%（9/107 例）、ＣＯＶＩＤ－１９、上咽頭炎が各 7.5%（8/107 例）、血中銅減少、浮動性めまいが各 4.7%（5/107 例）、貧血、便秘、悪心、靭帯捻挫、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、背部痛、頭痛、そう痒症が各 3.7%（4/107 例）、腹部不快感、下痢、末梢性浮腫、肝機能異常、足部白癬、節足動物刺傷、関節痛、湿疹が各 2.8%（3/107 例）であった。

本剤群の副作用の発現率は、24.3%（26/107 例）であった。発現率が 2%以上であった副作用は、血中銅減少 4.7%(5/107 例)、リパーゼ増加 3.7%(4/107 例)、貧血、下痢、悪心、アミラーゼ増加が各 2.8%(3/107 例)であった＜2.7.4.2.1.1.1＞。

2.5.5.2.2 重症度別の有害事象及び副作用

本剤群における重症度別の有害事象の発現率は、重度 2.8%（3/107 例）、中等度 22.4%（24/107 例）、軽度 69.2%（74/107 例）であった。重度と判定された有害事象は、メレナ、脱水、脳出血が各 0.9%（1/107 例）であった。

本剤群における重症度別の副作用の発現率は、重度 0.0%（0/107 例）、中等度 3.7%（4/107 例）、軽度 21.5%（23/107 例）であった。中等度と判定された副作用は、貧血、胃潰瘍、肝機能異常、血中銅減少、体重減少が各 0.9%（1/107 例）であった＜2.7.4.2.1.1.2＞。

2.5.5.2.3 発現時投与量別の有害事象及び副作用

本剤群における発現時投与量別の有害事象の発現率は、25 mg/日が 66.7%（2/3 例）、50 mg/日が 49.5%（51/103 例）、75 mg/日が 50.0%（3/6 例）、100 mg/日が 60.0%（33/55 例）、125 mg/日が 33.3%（1/3 例）、150 mg/日が 83.3%（10/12 例）であり、25～125 mg/日では発現率に大きな差はなく、150 mg/日では発現率が高かった。発現率が 2%以上の有害事象であった発熱、ＣＯＶＩＤ－１９、上咽頭炎、血中銅減少、浮動性めまい、貧血、便秘、悪心、靭帯捻挫、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、背部痛、頭痛、そう痒症、腹部不快感、下痢、末梢性浮腫、肝機能異常、足部白癬、節足動物刺傷、関節痛、湿疹は、いずれも投与量による特筆すべき発現率の変化は認められなかった。

本剤群における発現時投与量別の副作用の発現率は、25 mg/日が 33.3%（1/3 例）、50 mg/日が 14.6%（15/103 例）、75 mg/日が 33.3%（2/6 例）、100 mg/日が 16.4%（9/55 例）、125 mg/

日が 33.3%（1/3 例）、150 mg/日が 25.0%（3/12 例）であり、発現率に大きな差はなかった。また、発現率が 2%以上の副作用であった血中銅減少、リパーゼ増加、貧血、下痢、悪心、アミラーゼ増加は、いずれも投与量による特筆すべき発現率の変化は認められなかった＜2.7.4.2.1.1.3＞。

2.5.5.2.4 発現時期別の有害事象及び副作用

本剤群における有害事象発現率の経時的推移は、投与開始後 0～4 週が 27.1%（29/107 例）、4～8 週が 21.8%（22/101 例）、8～12 週が 20.2%（20/99 例）、12～16 週が 25.6%（20/78 例）、16～20 週が 19.4%（13/67 例）、20～24 週が 24.6%（14/57 例）、24～28 週が 15.1%（8/53 例）、28～32 週が 17.1%（6/35 例）、32～36 週が 25.8%（8/31 例）、36～40 週が 23.3%（7/30 例）、40～44 週が 16.7%（5/30 例）、44～48 週が 10.0%（3/30 例）、48 週以降が 22.2%（6/27 例）であり、投与期間の延長に伴う有害事象発現率の上昇は認められなかった。また、発現率が 2%以上の有害事象であった発熱、ＣＯＶＩＤ－１９、上咽頭炎、血中銅減少、浮動性めまい、貧血、便秘、悪心、靭帯捻挫、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、背部痛、頭痛、そう痒症、腹部不快感、下痢、末梢性浮腫、肝機能異常、足部白癬、節足動物刺傷、関節痛、湿疹は、いずれも投与期間による特筆すべき発現率の変化は認められなかった。

本剤群における副作用発現率の経時的推移は、投与開始後 0～4 週が 7.5%（8/107 例）、4～8 週が 6.9%（7/101 例）、8～12 週が 6.1%（6/99 例）、12～16 週が 3.8%（3/78 例）、16～20 週が 4.5%（3/67 例）、20～24 週が 1.8%（1/57 例）、24～28 週が 3.8%（2/53 例）、28～32 週が 5.7%（2/35 例）、32～36 週が 0.0%（0/31 例）、36～40 週が 0.0%（0/30 例）、40～44 週が 0.0%（0/30 例）、44～48 週が 3.3%（1/30 例）、48 週以降が 7.4%（2/27 例）であり、投与期間の延長に伴う副作用発現率の上昇は認められなかった。また、発現率が 2%以上の副作用であった血中銅減少、リパーゼ増加、貧血、下痢、悪心、アミラーゼ増加は、いずれも投与期間による特筆すべき発現率の変化は認められなかった＜2.7.4.2.1.1.4＞。

2.5.5.2.5 ノベルジン錠群との比較

2.5.5.1.1 項のとおり、ノベルジン錠群と同様の期間で評価することとし、本剤群について全期間ではなく有効性評価期で比較検討した。

2.5.5.2.5.1 全事象

有害事象の発現率は、本剤群で 61.7%（66/107 例）、ノベルジン錠群で 57.8%（63/109 例）であった。ノベルジン錠群に比べ本剤群で 2%以上発現率が高い有害事象は、発熱、肝機能異常、背部痛、浮動性めまい、頭痛であった。本剤群に比べノベルジン錠群で 2%以上発現率が高い有害事象は、悪心、口内炎、ＣＯＶＩＤ－１９、副鼻腔炎であった。

副作用の発現率は、本剤群で 20.6%（22/107 例）、ノベルジン錠群で 22.9%（25/109 例）であった。ノベルジン錠群に比べ本剤群で 2%以上発現率が高い副作用は、貧血であった。本剤群に比べノベルジン錠群で 2%以上発現率が高い副作用は、悪心であった＜2.7.4.2.1.1.5.1＞。

2.5.5.2.5.2 消化器関連症状

亜鉛製剤の代表的な副作用として悪心・嘔吐があり、これらの副作用は患者の服薬アドヒアランスを低下させる。悪心・嘔吐を含めた消化器症状関連の有害事象及び副作用についてノベルジン錠群との比較検討を行った。MedDRA/SOC：10017947（Gastrointestinal disorders(胃腸障害)）及びMedDRA/PT：10017888（Gastroenteritis(胃腸炎)）に該当する有害事象及び副作用を消化器症状関連とした。

当該有害事象の発現率は本剤群で18.7%（20/107例）、ノベルジン錠群で26.6%（29/109例）であった。当該有害事象の中でノベルジン錠群に比べ本剤群で2%以上発現率が高い有害事象は認められなかった。本剤群に比べノベルジン錠群で2%以上発現率が高い有害事象は、悪心及び口内炎であった。なお、亜鉛製剤の代表的な副作用である悪心の有害事象発現率は本剤群で3.7%（4/107例）、ノベルジン錠群で6.4%（7/109例）であり、嘔吐の有害事象発現率は本剤群で1.9%（2/107例）、ノベルジン錠群で3.7%（4/109例）であった。

当該副作用の発現率は本剤群で9.3%（10/107例）、ノベルジン錠群で12.8%（14/109例）であった。当該副作用の中でノベルジン錠群に比べ本剤群で2%以上発現率が高い副作用は認められなかった。本剤群に比べノベルジン錠群で2%以上発現率が高い副作用は、悪心であった。なお、亜鉛製剤の代表的な副作用である悪心の副作用発現率は本剤群で2.8%（3/107例）、ノベルジン錠群で6.4%（7/109例）であり、嘔吐の副作用発現率は本剤群で0.9%（1/107例）、ノベルジン錠群で2.8%（3/109例）であった＜2.7.4.2.1.1.5.2＞。

2.5.5.2.5.3 血中銅減少

亜鉛製剤で注意すべき副作用として銅欠乏症が挙げられる。関連するイベントとして血中銅減少についてノベルジン錠群との比較検討を行った。なお、銅欠乏症は本剤群及びノベルジン錠群のいずれにおいても認められなかった。

有害事象である血中銅減少の発現率は本剤群で4.7%（5/107例）、ノベルジン錠群で3.7%（4/109例）であり、同程度であった。副作用である血中銅減少の発現率は本剤群で4.7%（5/107例）、ノベルジン錠群で3.7%（4/109例）であり、同程度であった＜2.7.4.2.1.1.5.3＞。

亜鉛製剤を用いた際に、血清銅濃度が低下し、銅欠乏症に至った場合、貧血や白血球減少等を伴うとの報告[16)]があるため、本剤においても注意が必要であると考えられた。

2.5.5.2.6 死亡例

NPC-25-3試験では、本剤群及びノベルジン錠群のいずれにおいても死亡に該当する有害事象は認められなかった。本剤群において重篤な有害事象であるメレナの追跡調査中に死亡した症例が1例認められた。被験者の死因を確認することはできなかったが、治験責任医師は、治験中止から約3ヵ月後（治験薬投与終了から約4ヵ月後）に死亡したこと、下血と治験薬には因果関係がないと考えることから、死亡と治験との間に因果関係はないと判断した＜2.7.4.2.1.2＞。

2.5.5.2.7 その他の重篤な有害事象

本剤群の重篤な有害事象の発現率は、9.3%（10/107 例）であった。ノベルジン錠群の発現率は 8.3%（9/109 例）であり、ノベルジン錠群と同様の評価期間である有効性評価期での本剤群の重篤な有害事象の発現率は 4.7%（5/107 例）であった。

重篤な有害事象の内訳は、本剤群で脳出血、小脳性運動失調、十二指腸潰瘍、胃腸炎、高血糖、大腸ポリープ切除、クローン病、脱水、メレナ、プリンツメタル狭心症、四肢膿瘍が各 1 件の計 11 件（10 例）、ノベルジン錠群で食道静脈瘤出血、腹水、リハビリテーション療法、嘔吐、上部消化管出血、異所性妊娠、出血性胃潰瘍、汎血球減少症、食道静脈瘤、貧血が各 1 件の計 10 件（9 例）であった。いずれも重篤性は「治療のために入院が必要なもの」であった。本剤群で因果関係ありと判定された有害事象は認められなかった。ノベルジン錠群で認められた嘔吐、出血性胃潰瘍、汎血球減少症は、因果関係ありと判定された。その他の有害事象は、治験薬との因果関係は否定された。経時的に重篤な有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった＜2.7.4.2.1.3＞。

2.5.5.2.8 その他の重要な有害事象

本剤の臨床試験における「その他の重要な有害事象」は、治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象とした。なお、重篤な有害事象に伴い投与中止となった症例を含めて示した。

本剤群の治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、4.7%（5/107 例）であった。ノベルジン錠群の発現率は 7.3%（8/109 例）であり、ノベルジン錠群と同様の評価期間である有効性評価期での本剤群の治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 3.7%（4/107 例）であった。本剤群の治験薬投与中止に至った有害事象の内訳は脳出血、小脳性運動失調、アルコール性肝硬変、肝機能異常、高血糖が各 1 例であった。肝機能異常は、因果関係ありと判定された。その他の有害事象は、治験薬との因果関係は否定された。

本剤群の治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、4.7%（5/107 例）であった。ノベルジン錠群の発現率は 3.7%（4/109 例）であり、ノベルジン錠群と同様の評価期間である有効性評価期での本剤群の治験薬の減量に至った有害事象の発現率は 3.7%（4/107 例）であった。本剤群の治験薬の減量に至った有害事象の内訳は悪心 2 例、血中銅減少、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、腹部不快感、上腹部痛、下痢が各 1 例であった。いずれの有害事象も因果関係ありと判定された＜2.7.4.2.1.4＞。

2.5.5.3 臨床検査値

NPC-25-3 試験では、本剤群の血液学的検査項目に関する有害事象は認められなかった。

血液生化学的検査項目に関する本剤群の有害事象は、血中銅減少 4.7%（5/107 例）、アミラーゼ増加、リパーゼ増加が各 3.7%（4/107 例）、肝機能検査異常 1.9%（2/107 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中鉄減少、血中

カリウム減少が各 0.9%（1/107 例）であった。そのうち本剤との因果関係ありと判定されたのは、血中銅減少 4.7%（5/107 例）、リパーゼ増加 3.7%（4/107 例）、アミラーゼ増加 2.8%（3/107 例）、肝機能検査異常 1.9%（2/107 例）であった。

尿検査項目に関する本剤群の有害事象は、尿中蛋白陽性 0.9%（1/107 例）であったが、因果関係は否定された。

治験実施計画書で規定した一般臨床検査項目以外の本剤群の臨床検査の有害事象は、血中アルドステロン増加、眼圧上昇が各 0.9%（1/107 例）であったが、いずれも因果関係は否定された。

なお、上記、臨床検査の有害事象のうち、血中銅減少、血中鉄減少の各 0.9%（1/107 例）が中等度であり、その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

血液学的検査の中央値及び平均値の推移では、特筆すべき変化は認められなかった。

血液生化学的検査の中央値及び平均値の推移では、血清銅の経時的な減少傾向及びリパーゼの経時的な増加傾向が、投与開始後 24 週まで本剤群及びノベルジン錠群のいずれにおいても同程度に認められたが、それ以上の悪化傾向は認められなかった。その他特筆すべき変化は認められなかった。

尿検査項目の推移（シフトテーブル）では、特筆すべき変化は認められなかった＜2.7.4.3＞。

以上のことから、本剤においてもノベルジン製剤と同様に血清銅濃度の減少並びにリパーゼの検査値の増加に注意する必要があると考えられた。

2.5.5.4 バイタルサイン、身体的所見

NPC-25-3 試験では、本剤群のバイタルサインに関する有害事象は、血圧上昇、体重減少が各 0.9%（1/107 例）であった。そのうち本剤との因果関係ありと判定されたのは、体重減少 0.9%（1/107 例）であった。その他、体重、体温、脈拍、血圧について、特筆すべき変化は認められなかった＜2.7.4.4＞。

2.5.5.5 特別な患者集団における安全性

2.5.5.5.1 内因性要因（性別、年齢、体重、投与前の血清亜鉛濃度）

「性別」では、本剤群の有害事象の発現率は男性で 82.6%（38/46 例）、女性で 70.5%（43/61 例）であり、女性に比べて男性で発現率が高い傾向があった。本剤群の副作用の発現率は男性で 23.9%（11/46 例）、女性で 24.6%（15/61 例）であり、発現率に大きな差はなかった。

「年齢」では、本剤群の有害事象の発現率は 10～11 歳で 100.0%（2/2 例）、12～18 歳で 50.0%（1/2 例）、19～64 歳で 81.8%（27/33 例）、65 歳以上で 72.9%（51/70 例）であり、症例数が 10 例以上の 19～64 歳と 65 歳以上の年齢区分間における発現率に大きな差はなかった。10～11 歳及び 12～18 歳で認められた有害事象はアレルギー性結膜炎、下痢、悪心、発熱、ＣＯＶＩＤ－１９、インフルエンザ、上咽頭炎、足骨折、アレルギー性鼻炎が各 1 例であった。本剤

群の副作用の発現率は 10～11 歳で 50.0%（1/2 例）、12～18 歳で 0.0%（0/2 例）、19～64 歳で 30.3%（10/33 例）、65 歳以上で 21.4%（15/70 例）であり、症例数が 10 例以上の 19～64 歳と 65 歳以上の年齢区分間における発現率に大きな差はなかった。10～11 歳及び 12～18 歳で認められた副作用は下痢、悪心が各 1 例であった。10～11 歳及び 12～18 歳はいずれも 2 例のみであり、小児への使用は限られた症例数であったが、現時点で安全性上、特記すべき事項はないと考えられた。

「体重」では、本剤群の有害事象の発現率は 30 kg 以上 50 kg 未満で 77.8%（21/27 例）、50 kg 以上 70 kg 未満で 67.7%（42/62 例）、70 kg以上で 100.0%（18/18 例）であり、一定の傾向は認められなかった。本剤群の副作用の発現率は 30 kg 以上 50 kg 未満で 37.0%（10/27 例）、50 kg 以上 70 kg 未満で 16.1%（10/62 例）、70 kg以上で 33.3%（6/18 例）であり、一定の傾向は認められなかった。

「投与前の血清亜鉛濃度」では、本剤群の有害事象の発現率は 50 μg/dL 未満で 100%（4/4 例）、50～59 μg/dL で 81.6%（31/38 例）、60 μg/dL 以上で 70.8%（46/65 例）であり、症例数が 10 例以上の 50～59 μg/dL と 60 μg/dL 以上の投与前の血清亜鉛濃度区分間の発現率に大きな差はなかった。50 μg/dL 未満で認められた有害事象は血中銅減少 2 例、貧血、腹部不快感、下腹部痛、上腹部痛、メレナ、倦怠感、発熱、アルコール性肝硬変、薬物性肝障害、上咽頭炎、血中鉄減少、リパーゼ増加、肝機能検査異常、関節痛が各 1 例であった。本剤群の副作用の発現率は 50 μg/dL 未満で 100%（4/4 例）、50～59 μg/dL で 21.1%（8/38 例）、60 μg/dL 以上で 21.5%（14/65 例）であり、症例数が 10 例以上の 50～59 μg/dL と 60 μg/dL 以上の投与前の血清亜鉛濃度区分間の発現率に大きな差はなかった。50 μg/dL 未満で認められた副作用は血中銅減少 2 例、貧血、腹部不快感、下腹部痛、上腹部痛、リパーゼ増加、肝機能検査異常が各 1 例であった。50 μg/dL 未満は 4 例のみであり、使用は限られた症例数であったが、現時点で安全性上、特記すべき事項はないと考えられた＜2.7.4.5.1＞。

以上より、これらの因子について、現時点で安全性上、特記すべき事項はないと考えられた。

2.5.5.6 薬物相互作用

本剤の臨床試験において、薬物相互作用が疑われる有害事象は認められなかった＜2.7.4.5.3＞。

2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験では、妊婦及び授乳婦は対象から除外しており、妊婦及び授乳婦への使用は検討していない＜2.7.4.5.4＞。

動物実験では、胎児の銅欠乏は先天性奇形のリスク因子であり、銅をより必要とする胎児の発達に影響を与える可能性が報告されている[17,18]。また動物実験では、亜鉛の乳汁中への移行が報告されている[19]。授乳婦においては、亜鉛が乳汁中に分泌し、乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏症をきたすおそれがある。

以上より、妊娠及び授乳時の使用に関する安全性は確立していない。

2.5.5.8 過量投与

本剤の臨床試験では、1例について、1日分のみ、1日1回100 mg/日投与のところ、誤って1日2回200 mg/日服薬した可能性はあったが、過量投与の疑いがあった時期に有害事象は認められなかった＜2.7.4.5.5＞。

2.5.5.9 薬物乱用

本剤の臨床試験では、薬物乱用が疑われる有害事象は認められなかった＜2.7.4.5.6＞。

2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象

本剤の臨床試験では、投与終了後に発現した有害事象は、下痢（1件、因果関係あり）、メレナ（1件、因果関係なし）、悪心（1件、因果関係あり）、リパーゼ増加（1件、因果関係あり）、脱水（1件、因果関係なし）、低血糖（1件、因果関係なし）、小脳性運動失調（1件、因果関係なし）であった。いずれも発現件数は1件であり、本剤の投与中止に伴う離脱症状及び反跳現象はないものと考えられた＜2.7.4.5.7＞。

2.5.5.11 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

本剤の臨床試験では、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に関する検討は実施していない＜2.7.4.5.8＞。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

NPC-25 錠（以下、「本剤」）は亜鉛製剤であり、治療対象となる疾患は「低亜鉛血症」である。低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下し、生体内で亜鉛が欠乏した状態であり、亜鉛が欠乏すると味覚異常、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、性腺機能不全、易感染性、褥瘡、食欲低下、発育障害（小児）など多彩な症状を発症する。肝硬変、糖尿病、慢性炎症性腸疾患などの患者、キレート作用を有する薬剤を長期に服用している患者、低出生体重児、妊婦、高齢者では亜鉛が欠乏しやすいことが指摘されている（2.5.1.2.1 項参照）。

2.5.6.1.2 現行の治療

国内で低亜鉛血症の効能・効果を有する薬剤としては、本剤と同じ亜鉛製剤であり酢酸亜鉛水和物を有効成分とするノベルジン錠／ノベルジン顆粒（以下、「ノベルジン製剤」）のみである。（2.5.1.3.2 項参照）。

2.5.6.2 ベネフィット

(1) ノベルジン製剤に対して服薬アドヒアランスの向上が期待できる

ノベルジン製剤の用法は、成人及び体重 30 kg 以上の小児では 1 日 2～3 回投与である。本剤の用法は 1 日 1 回投与であり、患者の服薬アドヒアランス向上が期待できると考えられる。

(2) ノベルジン錠と同程度の有効性が期待される

NPC-25-3 試験の主要評価項目である「投与開始 24 週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた被験者の割合」は、本剤群及びノベルジン錠群でそれぞれ 86.4%（89/103 例）及び 80.4%（86/107 例）であった。本剤群とノベルジン錠群の割合の差は 6.0%（95%CI：-4.2～16.3%）であり、95%信頼区間の下限が非劣性マージンの-15%を上回っているため、本剤群のノベルジン錠群に対する非劣性が認められた。補足的な解析として実施した、評価完了例*及び SP においても、FAS の結果と同様、本剤群のノベルジン錠群に対する非劣性が認められた。副次評価項目にて検討した「目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持した被験者の割合の推移」では、本剤群はノベルジン錠群に対して早期に目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持を達成する傾向が認められた（12 週時点での達成割合；本剤群 47.6%（49/103 例）、ノベルジン錠群 36.4%（39/107 例））。また、「初めて目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合」では、本剤群はノベルジン錠群に対して低い用量で目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持を達成する傾向が認められた（50 mg/日での達成割合；本剤群 46.6%（48/103 例）、ノベルジン錠群 36.4%（39/107 例））。その他、「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間」、「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持できるまでの期間」、「血清亜鉛濃度の推移」、「目標血清亜鉛濃度に達した被験者の割合の推移」、「血清亜鉛濃度が初めて 80 μg/dL 以上となった時点の投与量別被験者の割合」、

「血清亜鉛濃度が投与開始時より初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点の投与量別被験者の割合」、「投与量別被験者の割合の推移」については、本剤群はノベルジン錠群に対して数値的には同一又は上回る項目が多かった。

＊：中止の有無にかかわらず、主要評価項目の評価が完了した症例

2.5.6.3 リスク

NPC-25-3 試験の結果から、本剤群で発現した副作用の発現頻度は、24.3%（26/107 例）であった。発現頻度が 2%以上の副作用（以下、「主な副作用」）は、血中銅減少 4.7%(5/107 例)、リパーゼ増加 3.7%(4/107 例)、貧血、下痢、悪心、アミラーゼ増加が各 2.8%(3/107 例)であった。本剤群では継続投与により曝露期間がノベルジン錠群に比べて長くなる症例があるため、ノベルジン錠群との安全性の比較は、継続投与に移行するまでの期間である有効性評価期で行った。有効性評価期で発現した副作用の発現頻度は、本剤群で 20.6%（22/107 例）、ノベルジン錠群で 22.9%（25/109 例）であった。有効性評価期における主な副作用は、本剤群で血中銅減少 4.7%(5/107 例)、悪心、貧血、下痢が各 2.8%(3/107 例)、ノベルジン錠群で悪心 6.4%（7/109 例)、血中銅減少 3.7%(4/109 例)、嘔吐、下痢、アミラーゼ増加が各 2.8%（3/109 例）であった。本剤で認められた主な副作用はこれまでに亜鉛製剤での報告から予測されるものであり [1]、ノベルジン錠群との比較において大きな問題はなかった。亜鉛製剤の代表的な副作用として消化器関連症状があり、悪心、嘔吐は患者の服薬アドヒアランスを低下させる要因となる。消化器関連症状の副作用発現率は、本剤群で 9.3%（10/107 例）、ノベルジン錠群で 12.8%（14/109 例）であった。そのうち、悪心の副作用発現率は本剤群で 2.8%（3/107 例）、ノベルジン錠群で 6.4%（7/109 例)、嘔吐の副作用発現率は本剤群で 0.9%（1/107 例)、ノベルジン錠群で 2.8%（3/109 例）であり、発現率はいずれもノベルジン錠群より低かった。

以上より、本剤のリスクとしてノベルジン錠と同様の副作用が考えられる。本剤投与によって生じる副作用として注意する必要があると考えられるものを以下に示した。

(1) 血清銅濃度低下

本剤群において血中銅減少は 4.7%(5/107 例)に認められた。血清銅濃度が低下し、銅欠乏まで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うとの報告 [16] があり、本剤投与中は血液学的検査の定期的な実施の必要性があると考える。本剤の添付文書案では、ノベルジン製剤の添付文書と同様に、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」で注意喚起することとした。

(2) 膵酵素（リパーゼ及びアミラーゼ）増加

本剤群においてリパーゼ増加が 3.7%（4/107 例)、アミラーゼ増加が 2.8%（3/107 例）に認められた。作用機序は不明であるが、亜鉛の投与により膵酵素であるアミラーゼ及びリパーゼが増加することが報告 [20] されている。これらの増加が長期にわたる場合は膵臓の機能低下等が引き起こされている可能性もあるので、腫瘍マーカーを含む膵機能検査の実施を考慮する必要があると考える。本剤の添付文書案では、ノベルジン製剤の添付文書と同様に、「重要な基本的注意」で注意喚起することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下し、生体内で亜鉛が欠乏した状態であり、亜鉛が欠乏すると多彩な症状を発症する。国内で低亜鉛血症の効能・効果を有する薬剤としては、本剤と同じ亜鉛製剤であるノベルジン製剤のみである。ノベルジン製剤の用法は、成人及び体重 30 kg 以上の小児では 1 日 2～3 回投与である。本剤の用法は 1 日 1 回投与であり、患者の服薬アドヒアランス向上が期待できると考えられる。NPC-25-3 試験の主要評価項目である「投与開始 24 週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた被験者の割合」について、本剤のノベルジン錠に対する非劣性が検証された。副次評価項目にて検討した「目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持した被験者の割合の推移」では、本剤群はノベルジン錠群に対して早期に主要評価項目を達成できる傾向が認められた。また、「初めて目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合」では、本剤群はノベルジン錠群に対して低い用量で主要評価項目を達成できる傾向が認められた。その他、「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間」、「投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持できるまでの期間」、「血清亜鉛濃度の推移」、「目標血清亜鉛濃度に達した被験者の割合の推移」、「血清亜鉛濃度が初めて 80 μg/dL 以上となった時点の投与量別被験者の割合」、「血清亜鉛濃度が投与開始時より初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点の投与量別被験者の割合」、「投与量別被験者の割合の推移」については、本剤群はノベルジン錠群に対して数値的には同一又は上回る項目が多かった。以上より、本剤はノベルジン錠と同程度の有効性が期待される。本剤で認められた主な副作用はこれまでに亜鉛製剤での報告から予測されるものであり [1]、ノベルジン錠群との比較において大きな問題はなかった。なお、亜鉛製剤の代表的な副作用である悪心・嘔吐の副作用発現率はいずれもノベルジン錠群より低かった。注意すべき副作用としては、ノベルジン製剤と同様に銅欠乏症と膵酵素（リパーゼ及びアミラーゼ）増加が挙げられる。

以上のことから、患者の服薬アドヒアランス向上が期待できる本剤が新たに加わることで、低亜鉛血症に対する治療の選択肢が広がり、患者にとって有益であると考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1) 一般社団法人 日本臨床栄養学会編. 亜鉛欠乏症の診療指針 2018.
2) 平成 17 年 7 月 1 日食安新発第 0701002 号「日本人の食事摂取基準（2005 年版）」の策定に伴う「保健機能食品制度の創設等に伴う取扱い及び改正等について」等の改正について
3) Wapnir RA, Stiel L. Zinc intestinal absorption in rats: Specificity of amino acids as ligands. J. Nutr 1986; 116(11):2171-9
4) Schölmerich J, et al. Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. I. Comparison with zinc sulfate in healthy men. Am J Clin Nutr 1987; 45(6):1480-6
5)「Zinkamin-Falk® 15mg Hartkapseln」Package Insert, August 2017 Revision, Dr. Falk Pharma GmbH
6) Schölmerich J. Zinc and vitamin A in liver Cirrhosis. In: Boyer J.L., Bianchi L., editors. Liver Cirrhosis. 1st ed. MTP Press Limited; Lancaster, UK: 1987. pp. 421-432.
7) Pécoud A, et al. Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. Clin Pharmacol Ther 1975; 17 : 469-74
8) Walravens PA, et al. Growth of infants fed a zinc supplemented formula. Am J Clin Nutr 1976; 29 : 1114-21
9) Spencer H, et al. Metabolic balances of cadmium, copper, manganese, and zinc in man. Am J Clin Nutr 1979; 32 : 1867-75
10) Spencer H, et al. Further studies of the effect of zinc on intestinal absorption of calcium in man. J Am Coll Nutr 1992; 11 : 561-6
11) Harzer G, et al. Binding of zinc to casein. Am J Clin Nutr 1982; 35 : 981-7
12) Flanagan PR, et al. Dual-isotope method for determination of human zinc absorption : the use of a test meal of turkey meat. J Nutr 1985; 115 : 111-22
13) Lykken GI, et al. Effect of browned and unbrowned corn products intrinsically labeled with ^{65}Zn on absorption of ^{65}Zn in humans. J Nutr 1986; 116 : 795-801
14) 社内資料：「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（治験実施計画書番号:NPC-02-4)」
15) 社内資料：「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（治験実施計画書番号:NPC-02-5)」
16) Plum LM, et al. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. Int J Environ Res Public Health 2010; 7:1342-65.
17) Cohen NL, et al. The effect of copper supplementation on the teratogenic effects of triethylenetetramine in rats. Drug Nutr Interact. 1983; 2(3):203-10.
18) Keen CL, et al. Teratogenic effects of D-penicillamine in rats: relation to copper deficiency. Drug Nutr Interact 1983; 2(1):17-34.
19) Feaster JP, et al. Absorption, deposition and placental transfer of $zinc^{65}$ in the rat. Am J Physiol 1955; 181(2):287-90.
20) 清水教一，他：本邦における Wilson 病に対する酢酸亜鉛製剤（NPC-02）の有効性と安全性に関する検討. 日本先天代謝異常学会雑誌 2008; 24 : 71-80