目次

略語・略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観 3
2.7.1.1.2 臨床試験に使用した製剤 3
2.7.1.1.3 in vitro 溶出試験 3
2.7.1.1.4 ヒト試料中亜鉛濃度測定法 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.2.1 生物学的同等性 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 6
2.7.1.5 参考文献 6

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：治験薬投与から治験薬投与後 24 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	Area under the blood concentration time curve from 0 to infinity：無限大時間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
k_{el}	Elimination rate constant：消失速度定数
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
MRT_{∞}	Mean residence time from 0 to infinity：無限大時間までの平均滞留時間
$t_{1/2}$	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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

NPC-25 は、臨床試験のいずれの段階においても、経口固形製剤として製剤化され、本申請資料に示す臨床試験に使用された。

「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（NPC-25-1 試験）」及び「NPC-25 の健康成人男性を対象とした反復投与試験（NPC-25-2 試験）」においては、カプセル剤を用いた。一方、「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）（NPC-25-3 試験）」では錠剤を使用した。カプセル剤と錠剤の生物学的同等性は NPC-25-4 試験で検討した。NPC-25 は、錠剤として製造販売承認申請する。

なお、食事の影響は、2.7.2 項に記載した。

2.7.1.1.2 臨床試験に使用した製剤

NPC-25-4 試験で用いた製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1 臨床試験で用いた製剤の一覧

臨床試験 （治験実施計画書番号）	製剤名	ロット番号
NPC-25-4	NPC-25 錠 25 mg	[redacted]
	NPC-25 カプセル 25 mg	[redacted]

2.7.1.1.3 in vitro 溶出試験

＜添付資料：3.2.P.2-1＞

NPC-25 錠 25 mg 及び NPC-25 カプセル 25 mg の両製剤について「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、溶出試験の結果を評価した。本試験は、[redacted]で実施した。

NPC-25 錠 25 mg 及び NPC-25 カプセル 25 mg について、溶出試験による生物学的同等性試験を行った。その結果、[redacted]分[redacted]%[redacted]、溶出挙動の類似性が確認された。

2.7.1.1.4 ヒト試料中亜鉛濃度測定法

血清中の亜鉛濃度は、[redacted]において薬事承認された汎用検査用亜鉛キットを用いて、比色法で測定された[1)]。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 生物学的同等性

＜添付資料：5.3.1.2-1＞

健康成人男性被験者にNPC-25錠50mg（2錠）とNPC-25カプセル50 mg（2カプセル）を空腹時に単回経口投与し、生物学的同等性を検討した。

試験デザインと方法

同一被験者による非盲検、クロスオーバーデザインで試験を実施した。被験者36名をNPC-25錠先行群及びNPC-25カプセル先行群に各18名ずつ割り付けた。治験薬投与日は、10時間以上の絶食後、NPC-25錠50 mg（2錠）又はNPC-25カプセル50 mg（2カプセル）を水200 mLと共に単回経口投与した。各投与期の間には、2日間の休薬期間をおいた。

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た。

具体的には、NPC-25錠50 mg投与時及びNPC-25カプセル50 mg投与時の各測定ポイント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値を各治験薬投与による外因性血清亜鉛濃度として取り扱った。ただし、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、0として扱った。

試験結果

中止例2例を除く、34例を同等性の解析対象とした。

製剤別の外因性血清亜鉛濃度推移を図 2.7.1.2-1に、AUC_{0-24}及びC_{max}の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を表 2.7.1.2-1に、外因性血清亜鉛薬物動態評価パラメータを表 2.7.1.2-2に示した。

同等性評価パラメータである外因性血清亜鉛濃度のAUC_{0-24}及びC_{max}の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC_{0-24}で$\log(0.9113)$～$\log(1.0268)$、C_{max}で$\log(0.9009)$～$\log(1.0306)$と算出され、いずれも生物学的同等性の判定基準$\log(0.80)$～$\log(1.25)$の範囲内にあった（表2.7.1.2-1）。内因性を含む血清亜鉛濃度についても、AUC_{0-24}及びC_{max}の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準$\log(0.80)$～$\log(1.25)$の範囲内を示した。

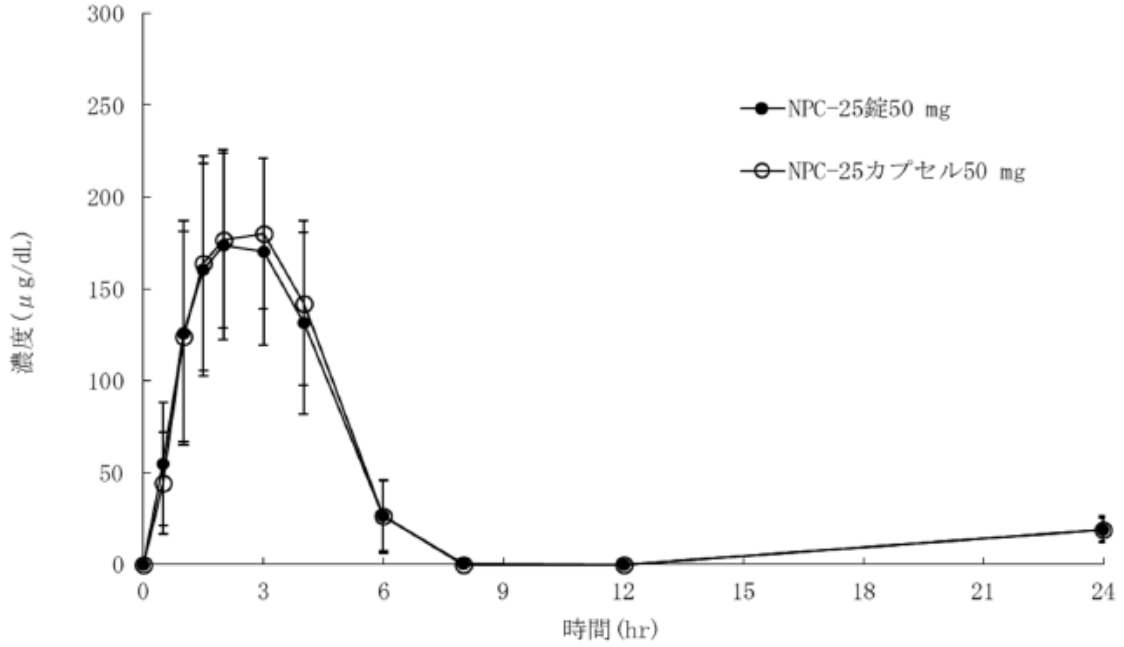


図 2.7.1.2-1 製剤別の外因性血清亜鉛濃度推移（平均値±標準偏差、n=34）

※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 2.7.1.2-1 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)	

表 2.7.1.2-2 外因性血清亜鉛薬物動態評価パラメータ

投与薬剤	n	AUC_∞（μg･hr/dL）	t_{max}（hr）	MRT_{0-24}（hr）	MRT_∞（hr）	k_{el}（/hr）	投与後 12時間までのk_{el}（/hr）	$t_{1/2}$（hr）	投与後 12時間までの$t_{1/2}$（hr）
NPC-25 錠 50 mg	34	1171.51±321.68※1	2.34±0.86	5.76±1.09	14.89±8.46※1	0.0788±0.0250※1	0.8579±0.2623※3	10.29±5.29※1	0.89±0.29※3
NPC-25 カプセル 50 mg	34	1137.31±247.85※2	2.47±0.89	5.69±0.76	13.17±4.41※2	0.0814±0.0230※2	0.8217±0.2793※4	9.18±2.61※2	0.97±0.47※4

平均値±標準偏差

※1：AUC_∞、MRT_∞、k_{el} 及び $t_{1/2}$ 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 31 例にて算出した。

※2：AUC_∞、MRT_∞、k_{el} 及び $t_{1/2}$ 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 29 例にて算出した。

※3：投与後 12 時間までの k_{el} 及び投与後 12 時間までの $t_{1/2}$ 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 21 例にて算出した。

※4：投与後 12 時間までの k_{el} 及び投与後 12 時間までの $t_{1/2}$ 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 18 例にて算出した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当する資料なし。

2.7.1.4 付録

該当する資料なし。

2.7.1.5 参考文献

1）井上　哲，他．亜鉛測定試薬エスパ・ZnⅡの性能評価．医療と検査機器・試薬 2018;41(3)：283-7

目次

略語・略号一覧 2
2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 第Ⅰ相単回投与試験 5
2.7.2.2.2 第Ⅰ相反復投与試験 7
2.7.2.2.3 食事の影響 10
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.3.1 食事の影響 14
2.7.2.4 特別な試験 14
2.7.2.5 付録 14
2.7.2.6 参考文献 15

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)
k_{el}	Elimination rate constant：消失速度定数
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
$t_{1/2}$	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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

NPC-25 カプセル（有効成分：ヒスチジン亜鉛水和物）の薬物動態を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。国内で健康成人男性を対象として実施した第Ⅰ相単回投与試験（以下、「NPC-25-1 試験」）及び第Ⅰ相反復投与試験（以下、「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。

表 2.7.2.1-1 薬物動態を検討した臨床試験

治験実施計画書番号(評価/参考)	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	試験の進行状況添付資料番号
NPC-25-1 (評価)	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 (日本)	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 (評価)	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 (日本)	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＞

※治験薬の投与量は亜鉛量で表記した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 第Ⅰ相単回投与試験

＜添付資料 5.3.3.1-1＞

第Ⅰ相単回投与試験（以下、「NPC-25-1 試験」）は、NPC-25 カプセル及び NPC-24 カプセル（有効成分：[redacted]）の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、健康成人男性を対象に実施した無作為化非盲検試験である。NPC-25 カプセル 25 mg、NPC-24 カプセル 25 mg 及びノベルジン錠 25 mg を合計 9 例に絶食下単回経口投与した。

NPC-25 カプセル 25 mg、NPC-24 カプセル 25 mg 及びノベルジン錠（有効成分：酢酸亜鉛水和物）25 mg における血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）を図 2.7.2.2-1 に、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 2.7.2.2-1 に示した。

NPC-25 カプセル 25 mg の外因性血清亜鉛濃度は、投与後 2 時間で最高値 132.11±29.20 μg/dL に達した後に低下し、投与後 8 時間にほぼ投与前のベースライン値に復した。ノベルジン錠 25 mg の外因性血清亜鉛濃度は、投与後 2 時間で最高値 100.56±28.52 μg/dL に達した後に低下し、投与後 8 時間にほぼ投与前のベースライン値に復した。

投与後 24 時間までの NPC-25 カプセル 25 mg 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。24 時間までの $t_{1/2}$、t_{max}、MRT_{0-24}、k_{el} は、ノベルジン錠 25 mg と比較して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。

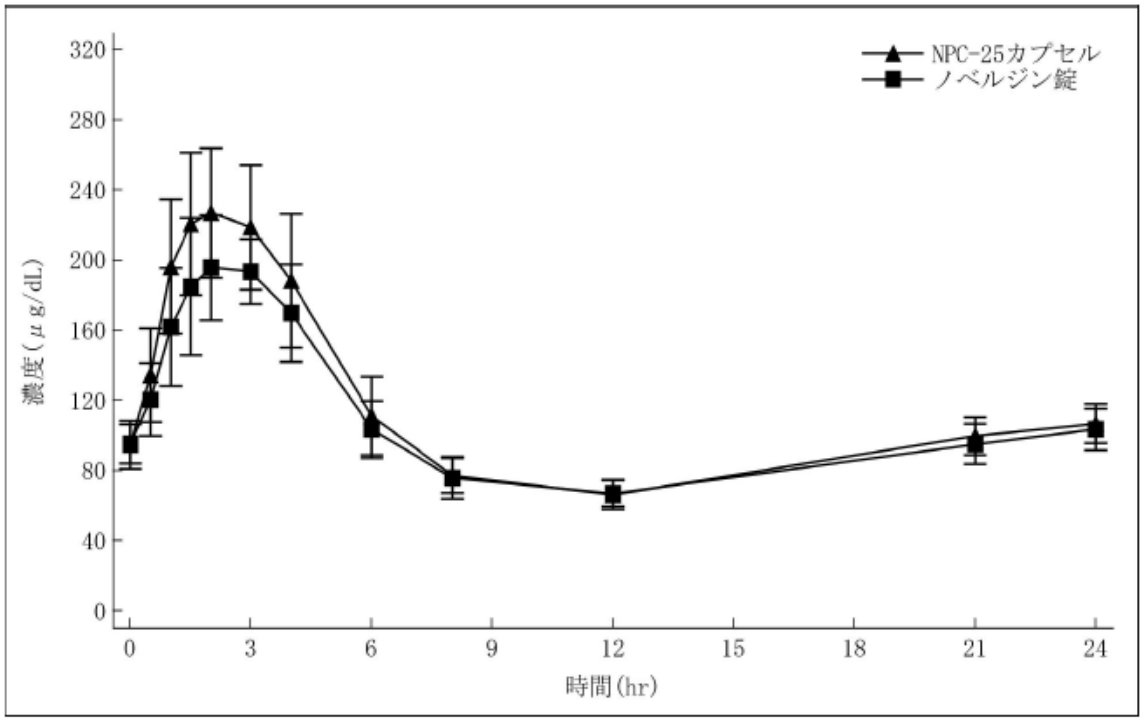


図 2.7.2.2-1 投与薬剤別の血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）
（平均値±標準偏差、n=9）　＊図は新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2.2-1 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。

2.7.2.2.2 第Ⅰ相反復投与試験

＜添付資料 5.3.3.1-2＞

第Ⅰ相反復投与試験は、NPC-25 カプセルの反復投与時の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、健康成人男性を対象に実施した無作為化非盲検試験である。投与群は以下の 6 群（各群 8 例）とし、NPC-25 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。

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）

50 mg/日及び 100 mg/日の投与群ごとの血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）を図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示した。なお、これらの図の投与 2～13 日目（24～312 時間後）の血清亜鉛濃度はトラフ値を示している。また、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 2.7.2.2-2 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 回投与群及び 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であった。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。

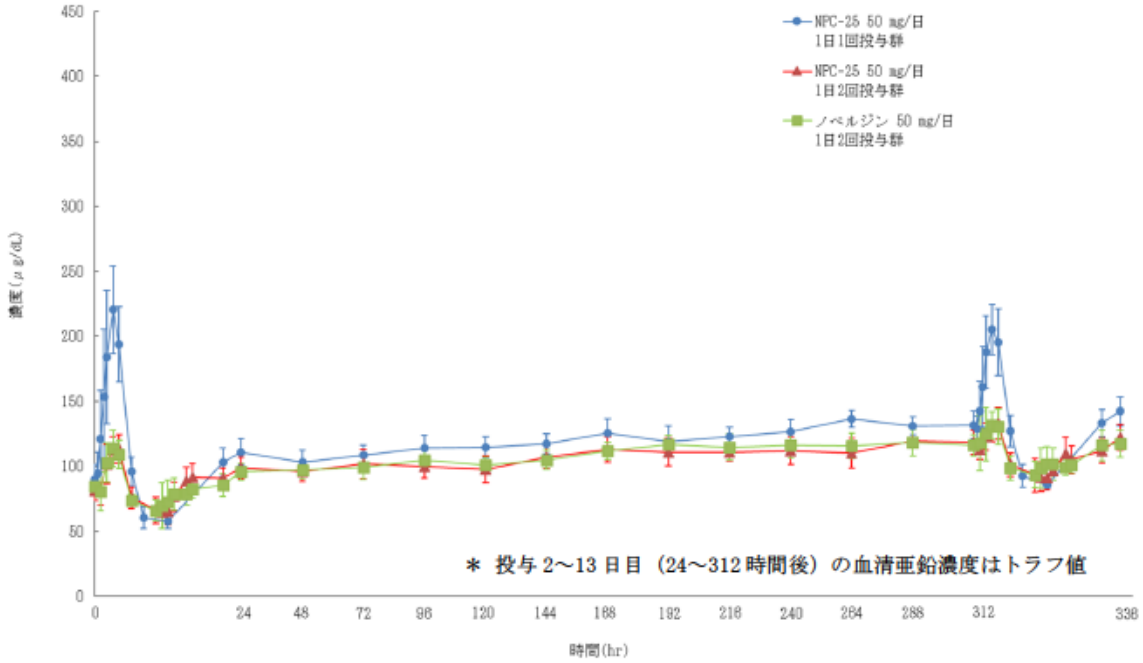


図 2.7.2.2-2 50 mg/日 14 日間反復経口投与時（食後）の血清亜鉛濃度推移
（内因性亜鉛を含む、各群：n=8）（平均値±標準偏差）

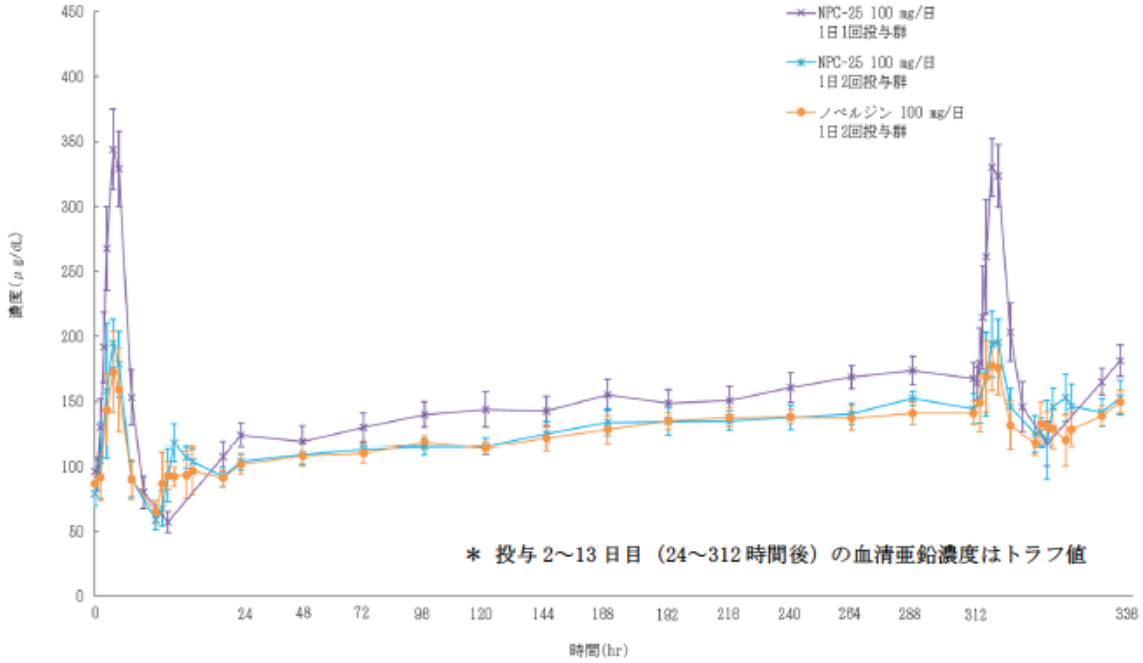


図 2.7.2.2-3 100 mg/日 14 日間反復経口投与時（食後）の血清亜鉛濃度推移
（内因性亜鉛を含む、各群：n=8）（平均値±標準偏差）

表 2.7.2.2-2 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	7.82	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

2.7.2.2.3 食事の影響

2.7.2.2.3.1 絶食下と食後投与時の薬物動態パラメータの比較

＜添付資料 5.3.3.1-1＞

NPC-25 カプセルの薬物動態における外因性要因として、NPC-25-1 試験にて食事の影響を検討した。

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）における血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）を図 2.7.2.2-4 に、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 2.7.2.2-3 に、AUC_{0-24} 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を表 2.7.2.2-4 に示した。

絶食下投与時の外因性血清亜鉛濃度は、投与後 2 時間で最高値 133.50±34.46 μg/dL に達した後に低下し、投与後 8 時間にほぼ投与前のベースライン値に復した。食後投与時は、12 例中 4 例で、外因性血清亜鉛濃度の AUC_{0-24} 及び C_{max} が 0 を示し、外因性血清亜鉛濃度は、投与後 3 時間で 2.17±6.59 μg/dL が最高値であった。NPC-25 カプセル 25 mg の絶食下及び食後投与時の投与後 24 時間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、絶食下投与時と食後投与時の対数変換値の平均値の差は log(0.0146)（90%信頼区間：log(0.0059) ～log(0.0364)）であった。絶食下及び食後投与時の C_{max} は、それぞれ 146.33±26.54 及び 5.08±7.12 μg/dL であり、絶食下投与時と食後投与時の対数変換値の平均値の差は log(0.0301)（90%信頼区間：log(0.0139)～ log(0.0655)）であった。以上より、食事による吸収阻害の影響を強く受ける結果を示した。

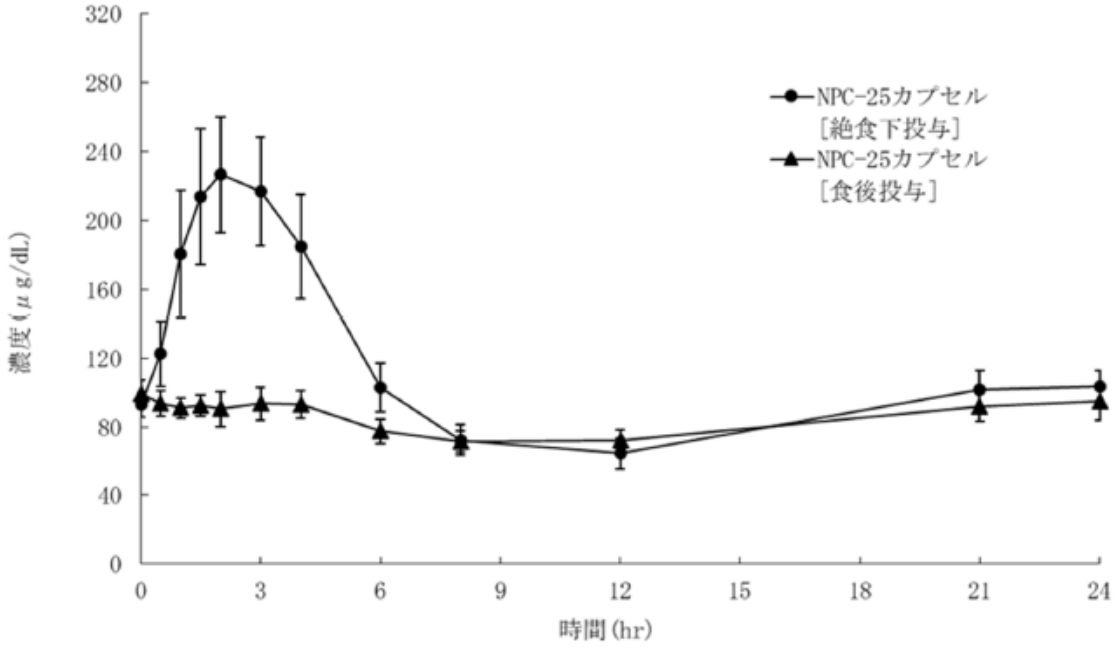


図 2.7.2.2-4 NPC-25 の投与条件別の血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）
（平均値±標準偏差、絶食下投与は n=12、食後投与は n=12）

表 2.7.2.2-3 NPC-25 の投与 24 時間後の外因性薬物動態評価パラメータ

投与条件	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)
絶食下投与	12	569.88±108.65	146.33±26.54	2.17±0.65	11.42±10.97	4.95±1.40	0.0880±0.0413
食後投与	12※1	11.13±15.92	5.08±7.12	10.31±10.57	-	10.40±9.26	-

平均値±標準偏差

※1：t_{max} 及び MRT_{0-24} の算出には薬物濃度値が 0 ではない 1 つ以上のデータポイントが必要であり、算出が可能であった 8 例にて算出した。また $t_{1/2}$ 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、算出できなかった。

表 2.7.2.2-4 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

	AUC_{0-24} (μg·hr/dL)		C_{max} (μg/dL)	
投与条件	絶食下投与	食後投与	絶食下投与	食後投与
平均値±標準偏差	569.88±108.65	11.13±15.92	146.33±26.54	5.08±7.12
対数変換値の平均値の差とその 90%信頼区間	log(0.0146) log(0.0059)～log(0.0364)		log(0.0301) log(0.0139)～log(0.0655)	

2.7.2.2.3.2 食後の漸増投与時の薬物動態パラメータの比較

NPC-25-1 試験にて、NPC-25 カプセル 50 mg、100 mg 及び 150 mg の食後投与（高カロリー高脂肪食）における薬物動態パラメータの検討を行った。

NPC-25 カプセル 50 mg、100 mg 及 150 mg の食後投与における血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）を図 2.7.2.2-5 に、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 2.7.2.2-5 に示した。

NPC-25 カプセル 50 mg 食後投与時の外因性血清亜鉛濃度は、投与後 3 時間で最高値 34.33±21.58 μg/dL に達した後に低下し、投与後 8 時間にほぼ投与前のベースライン値に復した。NPC-25 カプセル 100 mg 食後投与時の外因性血清亜鉛濃度は、投与後 3 時間で最高値 145.25±37.18 μg/dL に達した後に低下し、投与後 8 時間にほぼ投与前のベースライン値に復した。NPC-25 カプセル 150 mg 食後投与時の外因性血清亜鉛濃度は、投与後 4 時間で最高値 239.92±42.75 μg/dL に達した後に低下し、投与後 12 時間にほぼ投与前のベースライン値に復した。NPC-25 カプセル 50 mg、100 mg及び 150 mgの食後投与時の投与 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。NPC-25 カプセル 100 mg は 50 mg 投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ AUC_{0-24} で約 5.4 倍、C_{max} で約 4.2 倍を示した。また、NPC-25 カプセル 150 mg は 50 mg 投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ AUC_{0-24} で約 9.1 倍、C_{max} で約 6.4 倍を示した。

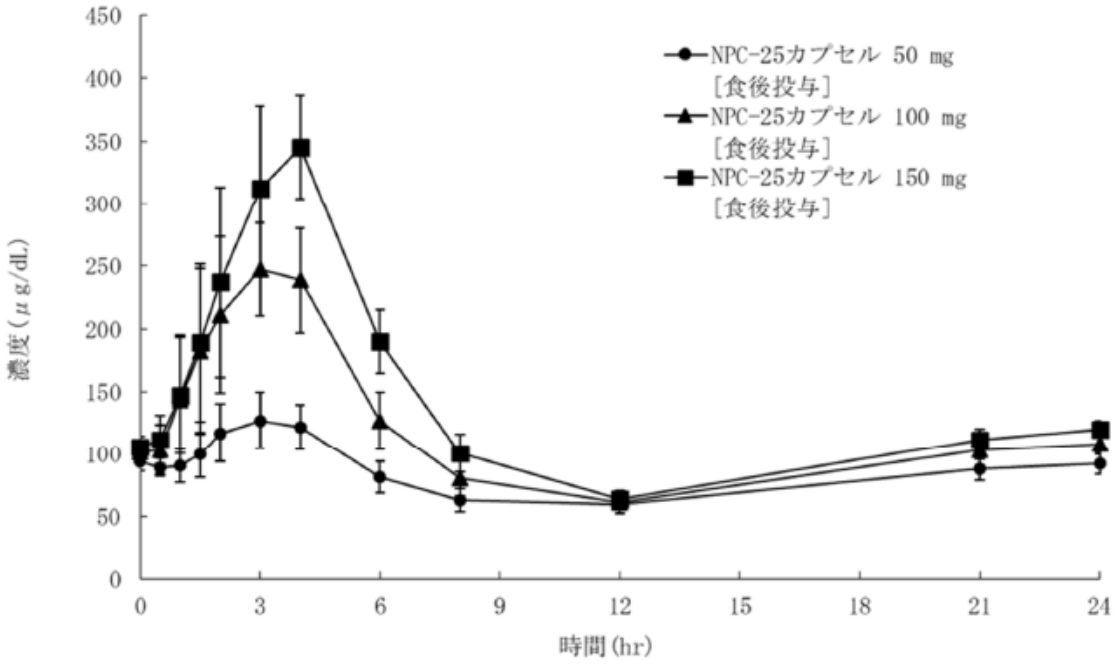


図 2.7.2.2-5 NPC-25 の投与量別の血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）
（平均値±標準偏差、n=12）

表 2.7.2.2-5 NPC-25 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-25 カプセル 50 mg	12※1	106.88± 61.64	39.67± 21.69	3.00± 0.74	3.62± 0.17	3.72± 0.84	0.1919± 0.0088
NPC-25 カプセル 100 mg	12※2	576.58± 158.78	167.33± 44.43	3.04± 0.86	9.83± 13.10	4.09± 0.82	0.1313± 0.0721
NPC-25 カプセル 150 mg	12※3	974.40± 252.71	252.67± 45.49	3.67± 0.49	16.31± 23.03	4.90± 0.80	0.0857± 0.0499

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 2 例にて算出した。

※2：$t_{1/2}$ 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 9 例にて算出した。

※3：$t_{1/2}$ 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 11 例にて算出した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 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。

NPC-25-1 試験では NPC-24（有効成分：[redacted]）に対する食事の影響についても検討を行った。[redacted]

NPC-25-1 試験を実施する前に、本剤と同じ亜鉛製剤である既承認のノベルジン錠（有効成分：酢酸亜鉛水和物）に対する食事の影響を検討する目的で、健康成人男性を対象とした単回投与試験を実施した（NPC-02-8 試験）[1]。[redacted]

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[2]。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[3,4,5,6,7,8,9]。NPC-25-1 試験及び NPC-02-8 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]

2.7.2.4 特別な試験

実施していない。

2.7.2.5 付録

該当なし。

2.7.2.6 参考文献

1) 社内資料：「NPC-02(酢酸亜鉛)の健康成人男性を対象とした食事の影響検討試験（治験実施計画書番号:NPC-02-8)」
2) 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.
3) Pécoud A, et al. Effect of food stuffs on the absorption of zinc sulfate. Clin Pharmacol Ther, 1975; 17 : 469-74
4) Walravens PA, et al. Growth of infants fed a zinc supplemented formula. Am J Clin Nutr, 1976; 29 : 1114-21
5) Spencer H, et al. Metabolic balances of cadmium, copper, manganese, and zinc in man. Am J Clin Nutr, 1979; 32 : 1867-75
6) 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
7) Harzer G, et al. Binding of zinc to casein. Am J Clin Nutr, 1982; 35 : 981-7
8) 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
9) Lykken GI, et al. Effect of browned and unbrowned corn products intrinsically labelled with ^{65}Zn on absorption of ^{65}Zn in humans. J Nutr, 1986; 116 : 795-801

目次

略語・略号一覧 3
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験 4
2.7.3.1.2 試験方法（NPC-25-3 試験） 4
2.7.3.1.2.1 試験デザイン 4
2.7.3.1.2.2 対象患者の選択 4
2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目 5
2.7.3.1.2.4 投与量及び投与期間 5
2.7.3.1.2.5 解析方法 6
2.7.3.1.2.5.1 解析対象集団 6
2.7.3.1.2.5.2 主要評価項目の解析方法 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約（NPC-25-3 試験） 7
2.7.3.2.1 試験対象集団 7
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳 7
2.7.3.2.1.2 人口統計学的特性 8
2.7.3.2.2 有効性に関する結果 10
2.7.3.2.2.1 主要評価項目 10
2.7.3.2.2.2 副次評価項目 12
2.7.3.2.2.2.1 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 12
2.7.3.2.2.2.2 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 14
2.7.3.2.2.2.3 血清亜鉛濃度の推移 16
2.7.3.2.2.2.4 目標血清亜鉛濃度に達した被験者の割合の推移 20
2.7.3.2.2.2.5 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 22
2.7.3.2.2.2.6 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 . 24
2.7.3.2.2.2.7 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 25
2.7.3.2.2.2.8 初めて目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合 26
2.7.3.2.2.2.9 投与量別被験者の割合の推移 27
2.7.3.2.2.2.10 低亜鉛血症に関連する症状の推移 29
2.7.3.2.2.3 部分集団における検討 40
2.7.3.2.2.4 分析感度を低下させる要因についての検討 42
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 45
2.7.3.3.1 試験対象集団 45
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 45
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 45
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
2.7.3.4.1 効能・効果 45

2.7.3.4.2 用法・用量 46
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 46
2.7.3.6 付録 47
2.7.3.7 参考文献 47

略語・略号一覧

略語･略号	内容
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書適合解析対象集団
SP	Safety Population：安全性解析対象集団

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験

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 2.7.3.1-1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 2.7.3.1-1 有効性を評価した臨床試験の概要

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>

2.7.3.1.2 試験方法（NPC-25-3試験）

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

低亜鉛血症の効能・効果を有する唯一の既承認薬として比較対照にノベルジン錠を設定し、ノベルジン錠に対する非劣性を確認する計画とした。二重盲検試験として実施する場合、治験薬の服薬錠数が多くなり、服薬アドヒアランスへの影響が懸念された。主要評価項目は臨床検査値である血清亜鉛濃度であることから、非盲検試験とした場合でも客観的な評価は可能と考えられることから、試験実施の可能性の観点から非盲検試験として計画した。なお、可能な限り有効性及び安全性の評価にバイアスが生じないように、投与前の血清亜鉛濃度及び体重に偏りが生じないよう動的割付けを行った。また、開始用量（50 mg/日又は100 mg/日）を選択する明確な基準を設定した。

2.7.3.1.2.2 対象患者の選択

本剤は低亜鉛状態を改善することにより病態の改善を図ることを目的としているため、対象を低亜鉛血症患者とした。選択基準及び除外基準の詳細は、<2.7.6.3>に記述した。概略は以下のとおりである。

(1) 選択基準

錠剤が服薬可能な体重30 kg以上の患者を対象とし、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未満の患者とした。血清亜鉛濃度の改善目標値は80 μg/dLであるが[1)]、食事の影響を考慮し70 μg/dL未満を選択基準に規定し、血清亜鉛濃度を複数回測定し、低亜鉛状態が一過性のものではない患者を対象とした。性別、入院・外来に

ついては、低亜鉛血症の特性上、制限を設ける必要性がないと考え、不問とした。なお、体重30 kg 未満の患者については、ノベルジン製剤の開発経験から体重あたりの投与量を設定することが望ましいと考えることから、本治験では対象としないこととした。

(2) 除外基準

有効性の評価に影響があると考えられる、登録前 12 週以内に亜鉛含有製剤（サプリメントを含む）を服用した患者は対象から除外した。また、安全性の評価の観点から、血清銅濃度が基準範囲の下限値を下回る患者、血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満の患者、重篤な心疾患、血液疾患、腎疾患及び膵疾患等のある患者は除外した。

2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目

本剤の有効性の評価は、血清亜鉛濃度を用いて行った。日本微量元素学会が設定した健常者血清亜鉛濃度（80～130 μg/dL）[1]の下限値である 80 μg/dL 以上を改善目標値とし、主要評価項目は、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」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。

2.7.3.1.2.4 投与量及び投与期間

投与量及び投与期間の詳細は、＜2.7.6.3＞に記述した。本剤群及びノベルジン錠群の用法・用量の概略を表 2.7.3.1-2 に示した。14 日間反復投与時（食後投与）の薬物動態を検討した NPC-25-2 試験にて、NPC-25 カプセル 50 mg/日及び 100 mg/日の 1 日 1 回投与群の外因性血清亜鉛濃度（トラフ値）の推移は、1 日亜鉛投与量の同じ NPC-25 カプセルの 1 日 2 回食後投与よりも若干高く推移していたことから、患者の服薬アドヒアランスへの影響を配慮して、NPC-25-3 試験の本剤の用法は、1 日 1 回投与を選択して実施した。服用時期は、ノベルジン製剤の低亜鉛血症での承認用法である食後投与を参考に、消化器症状の副作用を避けるため食後投与とした。また、NPC-25 カプセル 50 mg/日及び 100 mg/日の 1 日 1 回投与群の外因性血清亜鉛濃度（トラフ値）の推移は、1 日亜鉛投与量の同じノベルジン錠の 1 日 2 回食後投与と比べて劣らないことが確認され、ノベルジン錠と同程度の有効性が期待できると考えられたことから、NPC-25-3 試験の本剤の用量は、ノベルジン製剤の成人及び体重 30 kg 以上の小児に対する既承認開始用量と同一の 1 日亜鉛投与量を設定した。すなわち 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低亜鉛血症を対象とした第Ⅲ相試験である「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[2]（以下、「NPC-02-5 試験」）」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 80μg/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。

投与期間は、開始用量で目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を 8 週間維持できた場合は、投与期間は最短で 12 週間となる。用量調整を行う場合は、最大 24 週間までを投与期間とした。なお、24 週間を超えて長期間投与が必要な患者が一定割合存在すると想定されることから、長期投与時（1 年間）の安全性及び有効性を確認する目的で、本剤群において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。

表 2.7.3.1-2 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）

2.7.3.1.2.5 解析方法

2.7.3.1.2.5.1 解析対象集団

登録された被験者から、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いた症例を最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）とした。また、投与開始後における重大な治験実施計画書違反例を除いた症例から構成され、有効性評価が可能な症例を治験実施計画書適合解析対象集団（Per Protocol Set：PPS）とした。

本試験では、FAS を主たる解析対象集団とし、PPS を対象とした解析を参考として実施した。

2.7.3.1.2.5.2 主要評価項目の解析方法

主要評価項目は、「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」とした。FAS を対象として 2 群の割合の差の信頼区間について、非劣性マージンを 15%とした非劣性を検証した。信頼区間は Miettinen-Nurminen 信頼区間を用いた。また、主要評価項目については補足的な解析として PPS 及び評価完了例*を対象にした解析も行った。

＊：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

2.7.3.2 個々の試験結果の要約（NPC-25-3 試験）

＜添付資料 5.3.5.1-2＞

低亜鉛血症に対する本剤の有効性を評価した NPC-25-3 試験（非劣性試験）について要約した。

2.7.3.2.1 試験対象集団

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳

216 例（本剤群：107 例、ノベルジン錠群：109 例）に治験薬が投与され、治験薬投与が 20 日間以下であった 6 例（本剤群：4 例、ノベルジン錠群：2 例）を除く 210 例（本剤群：103 例、ノベルジン錠群：107 例）を FAS とした。PPS は FAS と同数であった。中止例は 28 例（本剤群：17 例（うち 5 例は継続投与移行後の中止例）、ノベルジン錠群：11 例）であり、中止の時期及び理由を表 2.7.3.2-1 に示した。

表 2.7.3.2-1 中止例の中止の時期及び理由（NPC-25-3 試験）

Group	Patient ID	Discontinuation Date	Day	Reason
NPC-25	■■	20■■■	62	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	294	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	343	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	134	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	47	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	2	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	12	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	29	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	85	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	225	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	17	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	78	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	248	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	29	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	201	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	22	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	86	WITHDRAWAL BY SUBJECT
NOBELZIN	■■	20■■■	148	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	126	PROHIBITED MEDICATIONS
	■■	20■■■	136	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	63	PREGNANCY
	■■	20■■■	80	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	25	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	64	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	85	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	36	WITHDRAWAL BY SUBJECT
	■■	20■■■	2	ADVERSE EVENT
	■■	20■■■	37	ADVERSE EVENT

Day: Discontinuation Date - First Dose Date + 1

2.7.3.2.1.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.3.2-2 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 2.7.3.2-2 人口統計学的特性（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)	

表 2.7.3.2-2 人口統計学的特性（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Parameter/Statistics		NPC-25 N = 103 n (%)	NOBELZIN N = 107 n (%)	P-value *
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	
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 (ug/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).

2.7.3.2.2 有効性に関する結果

2.7.3.2.2.1 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」について、本剤群及びノベルジン錠群の割合の差の信頼区間（Miettinen-Nurminen信頼区間）をFASにおいて検討した結果を表 2.7.3.2-3に示した。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において検討した結果をそれぞれ表 2.7.3.2-4及び表 2.7.3.2-5に示した。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。

＊：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 2.7.3.2-3 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)

表 2.7.3.2-4 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（評価完了例）（NPC-25-3試験）

NPC-25		NOBELZIN		Difference in	95% Confidence Interval (%) *	
N	n (%)	N	n (%)	Proportion (%)	Lower Limit	Upper Limit
97	89 (91.8)	100	86 (86.0)	5.8	-3.3	15.0

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)

表 2.7.3.2-5 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（SP）（NPC-25-3 試験）

NPC-25		NOBELZIN		Difference in	95% Confidence Interval (%) *	
N	n (%)	N	n (%)	Proportion (%)	Lower Limit	Upper Limit
107	89 (83.2)	109	86 (78.9)	4.3	-6.3	14.9

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)

Patients who administered for less than 20 days were treated as invalid.

2.7.3.2.2.2 副次評価項目

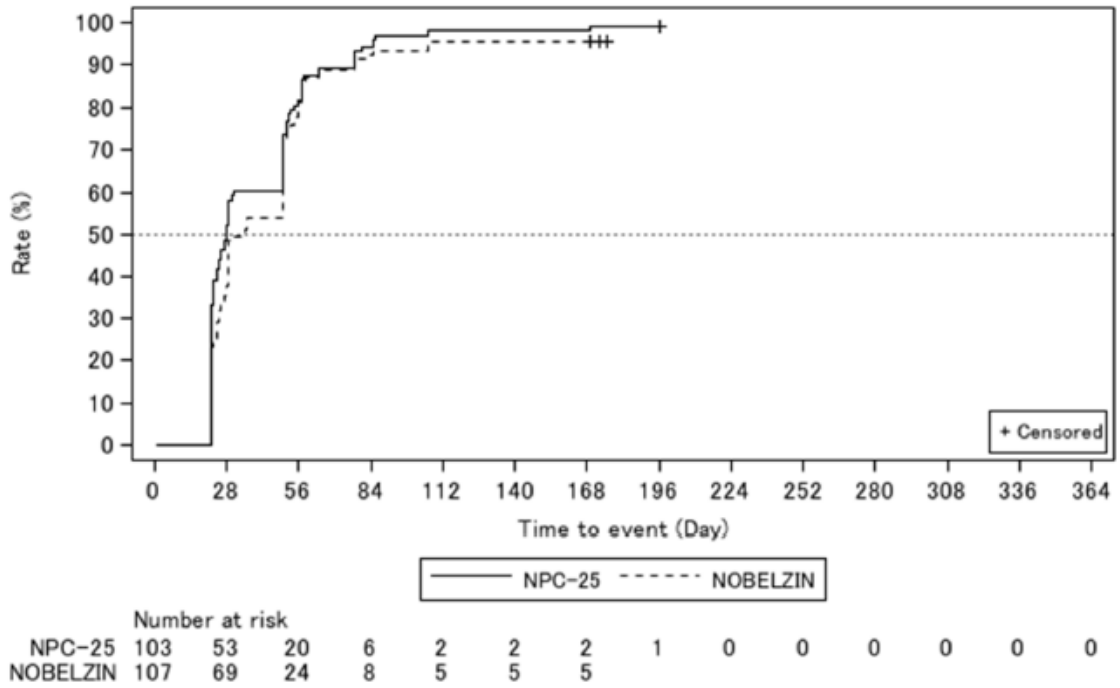
2.7.3.2.2.2.1 投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間

投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）に到達するまでの期間について、投与群ごとにカプランマイヤ法により検討した結果を表 2.7.3.2-6 及び図 2.7.3.2-1 に示した。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について、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 23.0 日、34.0 日及び 53.0 日であった。初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間は、24 週までの比較において本剤群とノベルジン錠群に大きな差はなかった。

表 2.7.3.2-6 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（FAS）（NPC-25-3 試験）

Parameter	NPC-25	NOBELZIN
	N = 103	N = 107
	n (%)	n (%)
Cumulative event		
Start of Administration	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 (Day28)	62 (60.2)	58 (54.2)
Week 8 (Day56)	92 (89.3)	95 (88.8)
Week 12 (Day84)	100 (97.1)	100 (93.5)
Week 16 (Day112)	101 (98.1)	102 (95.3)
Week 20 (Day140)	101 (98.1)	102 (95.3)
Week 24 (Day168)	102 (99.0)	102 (95.3)
Week 28 (Day196)	102 (99.0)	--
Week 32 (Day224)	102 (99.0)	--
Week 36 (Day252)	102 (99.0)	--
Week 40 (Day280)	102 (99.0)	--
Week 44 (Day308)	102 (99.0)	--
Week 48 (Day336)	102 (99.0)	--
Week 52 (Day364)	102 (99.0)	--
Kaplan-Meier Estimate of Time to event		
25th Percentile (Day)	22.0 [22.0 , 23.0]	23.0 [22.0 , 27.0]
Median (Day)	28.0 [24.0 , 31.0]	34.0 [29.0 , 50.0]
75th Percentile (Day)	51.0 [50.0 , 57.0]	53.0 [50.0 , 57.0]
Log-rank test	0.190	

Event: To first reach the Target Serum Zinc Concentration Range (80 to <200 μg/dL) from the Start of Treatment. Kaplan-Meier Estimate and Log-rank test were performed for periods up to Week 24. After Week 24 records were treated as censored at Week 24.



* Event: To first reach the Target Serum Zinc Concentration Range (80 to <200 μg/dL) from the Start of Treatment.

図 2.7.3.2-1 カプランマイヤ法により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（FAS）（NPC-25-3 試験）

2.7.3.2.2.2.2 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

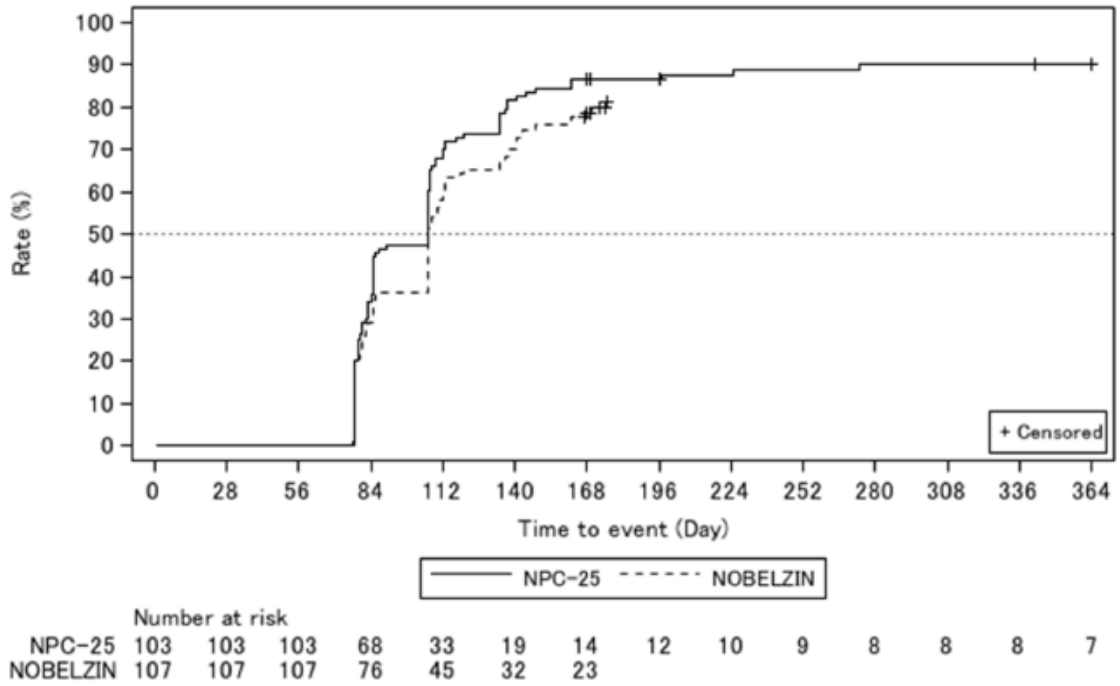
投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を同一投与量で 8 週間維持できるまでの期間について、投与群ごとにカプランマイヤ法により検討した結果を表 2.7.3.2-7 及び図 2.7.3.2-2 に示した。投与開始時から初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持できるまでの期間について、本剤群での 25 パーセンタイル値、中央値及び 75 パーセンタイル値は、それぞれ 79.0 日、106.0 日及び 134.0 日であり、ノベルジン錠群での 25 パーセンタイル値、中央値及び 75 パーセンタイル値は、それぞれ 81.0 日、106.0 日及び 148.0 日であった。初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週維持できるまでの期間は、24 週までの比較において本剤群とノベルジン錠群に大きな差はなかった。

表 2.7.3.2-7 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（FAS）（NPC-25-3 試験）

Parameter	NPC-25	NOBELZIN
	N = 103	N = 107
	n (%)	n (%)
Cumulative event		
Start of Administration	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 (Day28)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8 (Day56)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12 (Day84)	49 (47.6)	39 (36.4)
Week 16 (Day112)	76 (73.8)	70 (65.4)
Week 20 (Day140)	87 (84.5)	81 (75.7)
Week 24 (Day168)	89 (86.4)	86 (80.4)
Week 28 (Day196)	90 (87.4)	--
Week 32 (Day224)	91 (88.3)	--
Week 36 (Day252)	91 (88.3)	--
Week 40 (Day280)	92 (89.3)	--
Week 44 (Day308)	92 (89.3)	--
Week 48 (Day336)	92 (89.3)	--
Week 52 (Day364)	92 (89.3)	--
Kaplan-Meier Estimate of Time to event		
25th Percentile (Day)	79.0 [78.0 , 84.0]	81.0 [78.0 , 85.0]
Median (Day)	106.0 [85.0 , 106.0]	106.0 [106.0 , 113.0]
75th Percentile (Day)	134.0 [108.0 , 141.0]	148.0 [134.0 , -]
Log-rank test	0.100	

Event: To first reach the maintenance of the Target Serum Zinc Concentration Range (80 to <200 μg/dL) for 8 weeks at the same dose from the Start of Treatment.

Kaplan-Meier Estimate and Log-rank test were performed for periods up to Week 24. After Week 24 records were treated as censored at Week 24.



* Event: To First reach the maintenance of the Target Serum Zinc Concentration Range (80 to <200 μg/dL) for 8 weeks at the same dose from the Start of Treatment.

図 2.7.3.2-2 カプランマイヤ法により検討し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（FAS）（NPC-25-3 試験）

2.7.3.2.2.2.3 血清亜鉛濃度の推移

投与群ごとの各観察時点での血清亜鉛濃度の測定値及び変化量の要約統計量を表 2.7.3.2-8 に、変化量及び測定値（投与開始時を含む）の各時点の平均値±標準偏差の投与群ごとの推移図を図 2.7.3.2-3 に示した。また、変化量を応答変数、ベースライン値を共変量、観察時点、投与群、観察時点×投与群を固定効果とした反復測定混合効果モデルによる群間差の推定値、95%信頼区間及びP値を表 2.7.3.2-9 に、投与群別の推定値、95%信頼区間の推移図を図 2.7.3.2-4 に示した。血清亜鉛濃度は、本剤群及びノベルジン錠群のいずれも 4 週から 12 週まで経時的に上昇した。本剤群は 16 週以降は 12 週と同程度で推移したが、ノベルジン錠群は 20 及び 24 週の血清亜鉛濃度が低下した（表 2.7.3.2-8）。この違いは、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。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は、24 週までの比較において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）。

表 2.7.3.2-8 血清亜鉛濃度の要約（FAS）（NPC-25-3 試験）

Group	Visit	Observed Value (μg/dL)						Change From Baseline (μg/dL)					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-25	Start of Administration	103	60.56	6.205	40.0	62.00	69.0	-	-	-	-	-	-
	Week 4	102	86.11	19.910	56.0	82.35	201.0	102	25.54	18.942	-6.0	23.75	134.0
	Week 8	100	98.22	23.532	60.0	96.00	258.0	100	37.69	23.347	-4.0	35.70	194.0
	Week 12	99	104.47	18.570	58.0	103.00	162.0	99	43.84	19.220	-6.0	42.00	97.0
	Week 16	77	108.37	21.607	58.0	110.00	170.0	77	48.01	22.346	-7.0	49.00	105.0
	Week 20	67	107.70	21.993	60.0	110.00	159.0	67	47.92	22.199	-3.0	47.00	109.0
	Week 24	57	109.17	24.760	40.0	107.00	179.0	57	48.74	24.434	-19.0	49.00	112.0
	Week 28	53	114.35	28.055	59.3	113.00	245.0	53	54.04	27.684	-2.0	53.00	186.0
	Week 32	35	117.74	31.112	66.0	114.00	239.0	35	56.57	30.940	7.0	53.00	175.0
	Week 36	31	117.94	23.042	60.0	117.00	166.0	31	57.13	23.776	-6.0	53.00	102.0
	Week 40	30	122.97	37.979	87.0	116.50	292.0	30	61.87	37.051	22.0	53.50	228.0
	Week 44	30	117.70	26.984	76.0	118.00	192.0	30	56.60	27.277	12.0	60.50	133.0
	Week 48	29	111.52	29.138	67.0	112.00	194.0	29	50.52	28.985	8.0	47.00	127.0
	Week 52	28	113.75	33.124	54.0	112.00	179.0	28	52.39	33.363	-10.0	51.00	124.0
NOBELZIN	Start of Administration	107	60.06	6.491	37.0	61.00	69.8	-	-	-	-	-	-
	Week 4	107	82.85	16.780	53.0	81.40	138.0	107	22.79	16.875	-9.0	21.00	83.0
	Week 8	105	96.30	23.561	43.0	95.60	225.0	105	36.22	23.395	-25.0	35.00	157.0
	Week 12	104	103.86	20.208	65.0	106.00	165.0	104	43.72	20.430	-3.0	43.50	110.0
	Week 16	62	107.57	21.663	66.3	105.45	163.0	62	48.08	21.248	6.0	45.50	104.0
	Week 20	30	100.90	26.079	40.0	101.50	142.0	30	40.41	25.442	-14.0	40.50	85.0
	Week 24	17	92.76	20.596	64.0	91.00	125.0	17	33.94	19.256	0.0	35.00	62.0

表 2.7.3.2-9 反復測定混合効果モデルによる血清亜鉛濃度のベースラインからの変化量（FAS）（NPC-25-3 試験）

Group	Visit	LSMean (μg/dL)				LSMean Difference between Group (μg/dL)			
		Estimate	Standard Error	95% Confidence Interval		Estimate	95% Confidence Interval		p-Value
				Lower Limit	Upper Limit		Lower Limit	Upper Limit	
NOBELZIN	Week 4	22.7	1.73	19.3	26.1	-	-	-	-
	Week 8	36.1	2.27	31.6	40.6	-	-	-	-
	Week 12	43.6	1.90	39.8	47.3	-	-	-	-
	Week 16	51.1	2.51	46.2	56.1	-	-	-	-
	Week 20	49.9	3.60	42.7	57.0	-	-	-	-
	Week 24	51.4	4.87	41.7	61.1	-	-	-	-
NPC-25	Week 4	25.7	1.77	22.2	29.1	2.9	-1.9	7.8	0.235
	Week 8	37.9	2.32	33.3	42.5	1.8	-4.6	8.2	0.589
	Week 12	44.0	1.95	40.2	47.9	0.5	-4.9	5.8	0.866
	Week 16	48.0	2.33	43.4	52.6	-3.2	-9.9	3.6	0.357
	Week 20	48.9	2.69	43.6	54.2	-1.0	-9.9	7.9	0.830
	Week 24	50.5	2.95	44.6	56.3	-0.9	-12.2	10.4	0.874

LSMean Estimates are obtained from MMRM with treatment, day, day-by-treatment interactions and measured value at baseline as fixed effects.

Change From Baseline : Each visit - Start of Administration

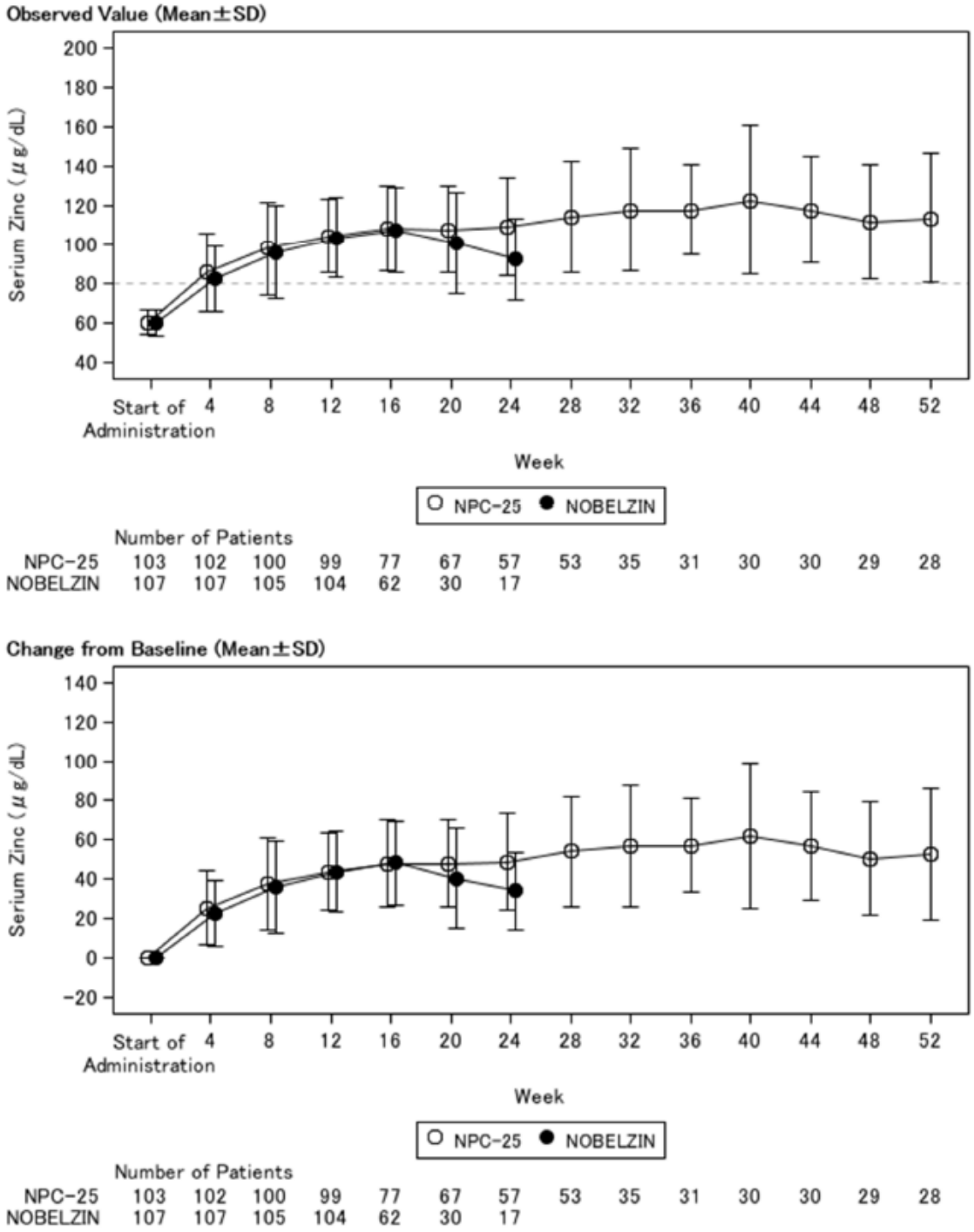


図 2.7.3.2-3 血清亜鉛濃度の経時的変化（FAS）（NPC-25-3 試験）

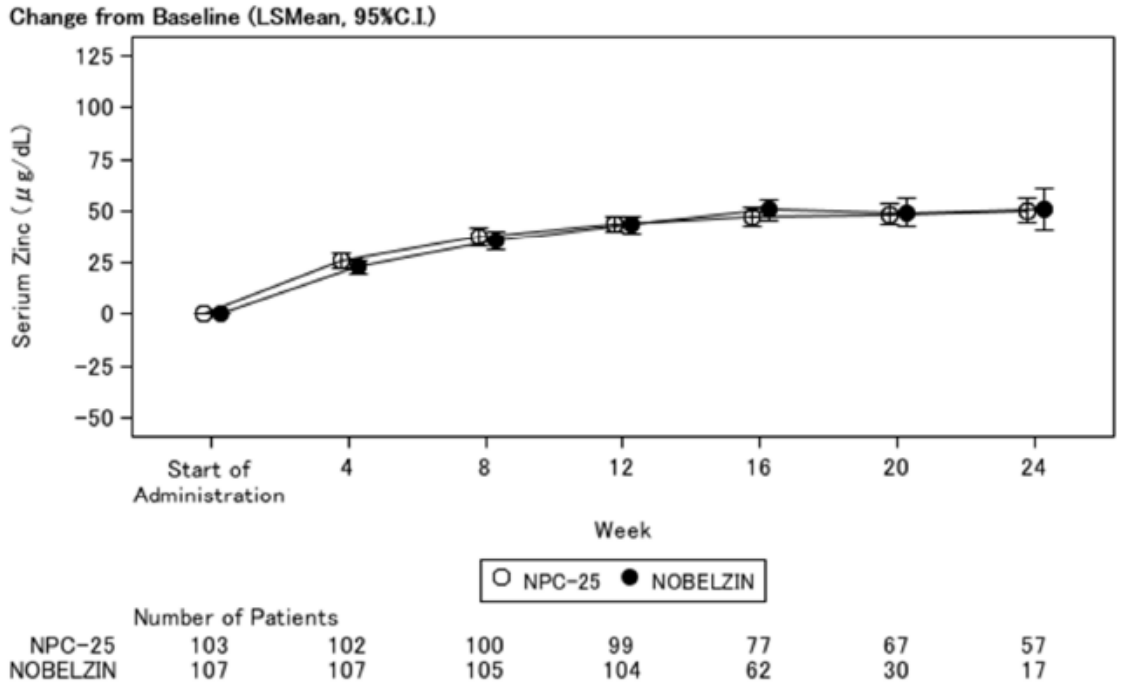


図 2.7.3.2-4 反復測定混合効果モデルによる血清亜鉛濃度のベースラインからの平均変化量（FAS）（NPC-25-3 試験）

2.7.3.2.2.2.4 目標血清亜鉛濃度に達した被験者の割合の推移

投与群ごとの各観察時点での目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を達成した被験者の累積割合を表 2.7.3.2-10 に、その推移図を図 2.7.3.2-5 に示した。目標血清亜鉛濃度の累積達成の割合は、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。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。

表 2.7.3.2-10 各観察時点での目標血清亜鉛濃度の累積達成の割合（FAS）（NPC-25-3 試験）

Visit	NPC-25 N = 103			NOBELZIN N = 107		
	n	Cumulative Number	Cumulative Propotion (%)	n	Cumulative Number	Cumulative Propotion (%)
Start of Administration	0	0	0.0	0	0	0.0
Week 4	62	62	60.2	58	58	54.2
Week 8	30	92	89.3	37	95	88.8
Week 12	8	100	97.1	5	100	93.5
Week 16	1	101	98.1	2	102	95.3
Week 20	0	101	98.1	0	102	95.3
Week 24	1	102	99.0	0	102	95.3
Week 28	0	102	99.0	-	-	-
Week 32	0	102	99.0	-	-	-
Week 36	0	102	99.0	-	-	-
Week 40	0	102	99.0	-	-	-
Week 44	0	102	99.0	-	-	-
Week 48	0	102	99.0	-	-	-
Week 52	0	102	99.0	-	-	-

*Proportion of Patients who have reached the Target Serum Zinc Concentration Range (80 to <200 μg/dL)

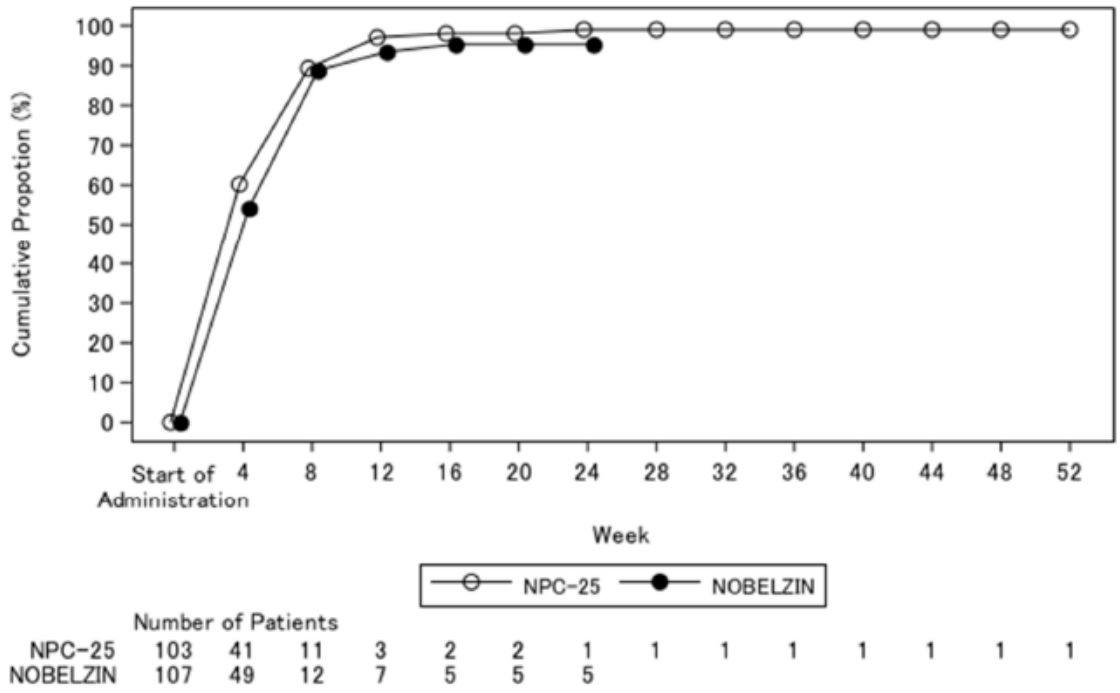


図 2.7.3.2-5 各観察時点での目標血清亜鉛濃度の累積達成の割合の推移（FAS）（NPC-25-3 試験）

2.7.3.2.2.2.5 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

投与群ごとの各観察時点での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累積達成の割合を表 2.7.3.2-11 に、その推移図を図 2.7.3.2-6 に示した。目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持の累積達成の割合は、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。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。

表 2.7.3.2-11 各観察時点での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累積達成の割合（FAS）（NPC-25-3 試験）

Visit	NPC-25 N = 103			NOBELZIN N = 107		
	n	Cumulative Number	Cumulative Propotion (%)	n	Cumulative Number	Cumulative Propotion (%)
Start of Administration	0	0	0.0	0	0	0.0
Week 4	0	0	0.0	0	0	0.0
Week 8	0	0	0.0	0	0	0.0
Week 12	49	49	47.6	39	39	36.4
Week 16	27	76	73.8	31	70	65.4
Week 20	11	87	84.5	11	81	75.7
Week 24	2	89	86.4	5	86	80.4
Week 28	1	90	87.4	-	-	-
Week 32	1	91	88.3	-	-	-
Week 36	0	91	88.3	-	-	-
Week 40	1	92	89.3	-	-	-
Week 44	0	92	89.3	-	-	-
Week 48	0	92	89.3	-	-	-
Week 52	0	92	89.3	-	-	-

*Proportion of Patients who have reached the maintenance of the Target Serum Zinc Concentration Range (80 to <200 μg/dL) for 8 weeks at the same dose

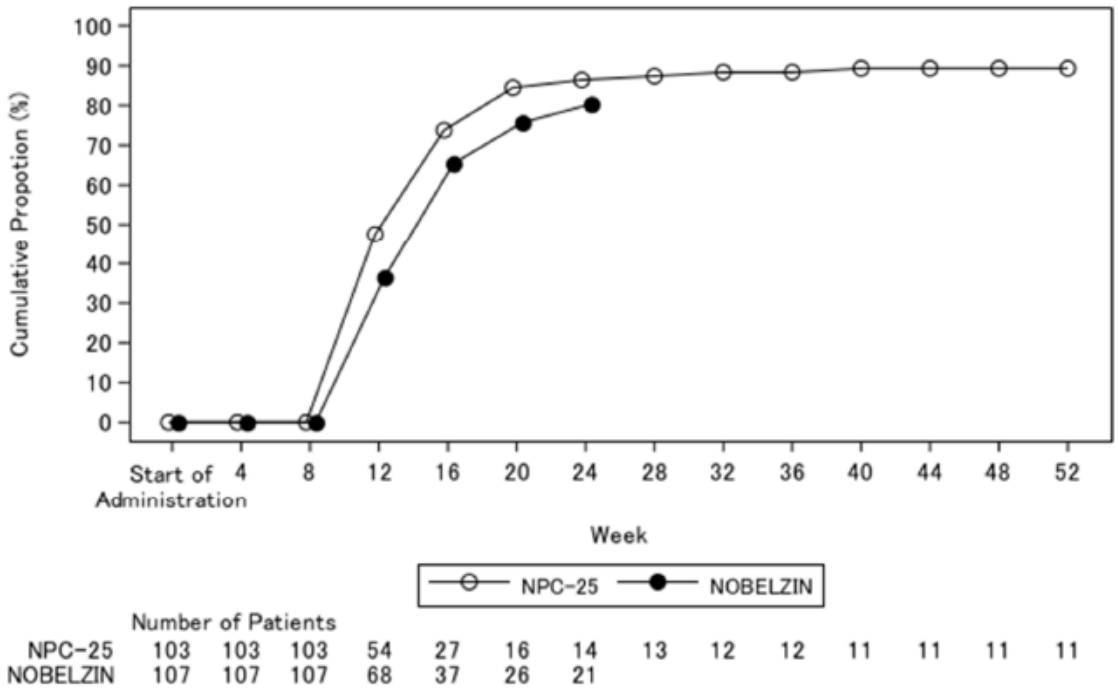


図 2.7.3.2-6 各観察時点での目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持した被験者の累積達成の割合の推移（FAS）（NPC-25-3 試験）

2.7.3.2.2.2.6 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

投与群ごとに 24 週までの血清亜鉛濃度が初めて 80 μg/dL 以上となった時点の被験者の割合を投与量別に表 2.7.3.2-12 に示した。血清亜鉛濃度が初めて 80 μg/dL 以上となった時点の被験者の割合は、いずれの投与群でも 50 mg/day が最も高く、次に高いのは 100 mg/day であった。本剤群及びノベルジン錠群の 50 mg/day 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/day 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。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。

表 2.7.3.2-12 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（FAS）（NPC-25-3 試験）

Dose	NPC-25 N = 103	NOBELZIN N = 107	Difference in Proportion (%)	95% Confidence Interval (%)	
	n (%)	n (%)		Lower Limit	Upper Limit
25 mg/day	1 (1.0)	0 (0.0)	1.0	-0.9	2.9
50 mg/day	62 (60.2)	55 (51.4)	8.8	-4.6	22.2
75 mg/day	1 (1.0)	2 (1.9)	-0.9	-4.1	2.3
100 mg/day	30 (29.1)	37 (34.6)	-5.5	-18.0	7.1
125 mg/day	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
150 mg/day	8 (7.8)	8 (7.5)	0.3	-6.9	7.5

Dose: Dose at the time point when their Serum Zinc Concentrations have first reached >=80 µg/dL by Week 24.

2.7.3.2.2.2.7 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

投与群ごとに 24 週までの血清亜鉛濃度が投与開始時より初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点での投与量別の被験者の割合を表 2.7.3.2-13 に示した。血清亜鉛濃度の変化量が初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点の投与量別の被験者の割合は、いずれの投与群でも 50 mg/day が最も高く、次に高いのは 100 mg/day であった。本剤群及びノベルジン錠群の 50 mg/day 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/day 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。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。

表 2.7.3.2-13 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（FAS）（NPC-25-3 試験）

Dose	NPC-25 N = 103	NOBELZIN N = 107	Difference in Proportion (%)	95% Confidence Interval (%)	
	n (%)	n (%)		Lower Limit	Upper Limit
25 mg/day	1 (1.0)	0 (0.0)	1.0	-0.9	2.9
50 mg/day	69 (67.0)	67 (62.6)	4.4	-8.5	17.3
75 mg/day	1 (1.0)	2 (1.9)	-0.9	-4.1	2.3
100 mg/day	30 (29.1)	31 (29.0)	0.2	-12.1	12.4
125 mg/day	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
150 mg/day	2 (1.9)	5 (4.7)	-2.7	-7.5	2.1

Dose: Dose at the time point when their Serum Zinc Concentrations have first increased by >=15 μg/dL from baseline by Week 24.

2.7.3.2.2.2.8 初めて目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合

投与群ごとに 24 週までの初めて目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を 8 週間維持できた投与量別の被験者の割合を表 2.7.3.2-14 に示した。初めて目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を 8 週間維持できた投与量別の被験者の割合は、本剤群では 50 mg/day が最も高く、次に高いのは 100 mg/day であった。ノベルジン錠群では、100 mg/day で達成した割合が最も高く、次に高いのは 50 mg/day であった。50 mg/day 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/day 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。本剤群の 50 mg/day 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。

表 2.7.3.2-14 初めて目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合（FAS）（NPC-25-3 試験）

Dose	NPC-25 N = 103	NOBELZIN N = 107	Difference in Proportion (%)	95% Confidence Interval (%)	
	n (%)	n (%)		Lower Limit	Upper Limit
25 mg/day	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
50 mg/day	48 (46.6)	39 (36.4)	10.2	-3.1	23.4
75 mg/day	3 (2.9)	3 (2.8)	0.1	-4.4	4.6
100 mg/day	35 (34.0)	40 (37.4)	-3.4	-16.4	9.5
125 mg/day	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
150 mg/day	3 (2.9)	4 (3.7)	-0.8	-5.7	4.0

Dose: Dose that has first allowed the maintenance of the Target Serum Zinc Concentration Range (80 to <200 μg/dL) for 8 weeks by Week 24.

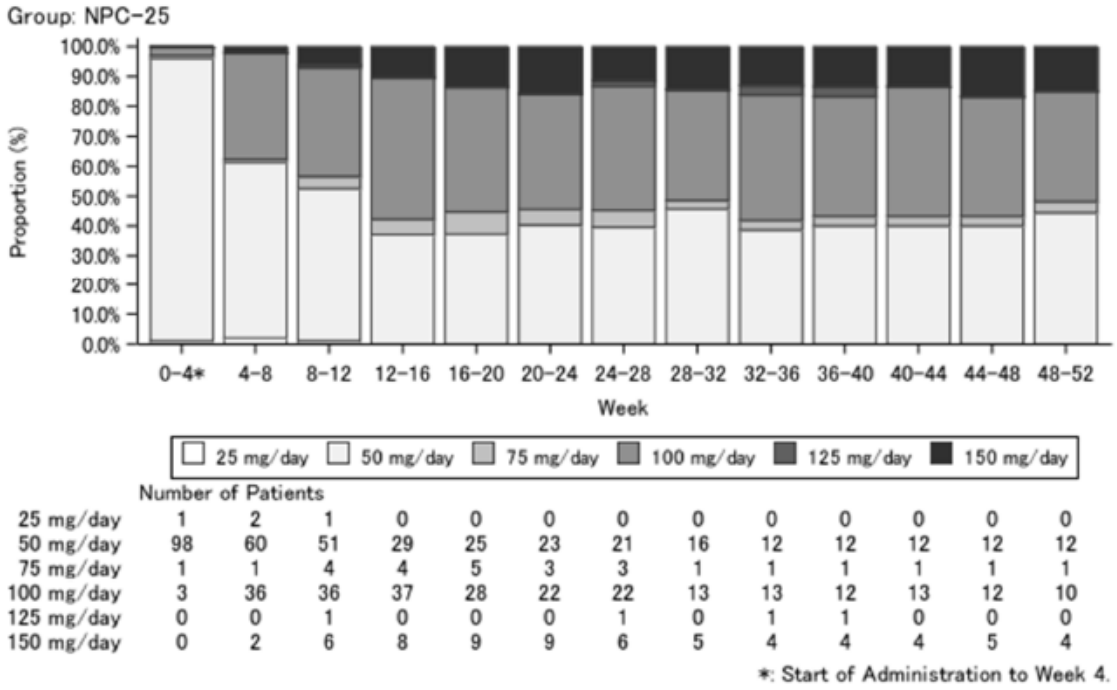
2.7.3.2.2.2.9 投与量別被験者の割合の推移

投与群ごとに各観察時点の投与量別被験者の割合を表 2.7.3.2-15 に、その推移図を図 2.7.3.2-7 に示した。各観察時点の投与量別被験者の割合は、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。この違いは、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、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。

表 2.7.3.2-15 投与量別被験者の割合の推移（FAS）（NPC-25-3 試験）

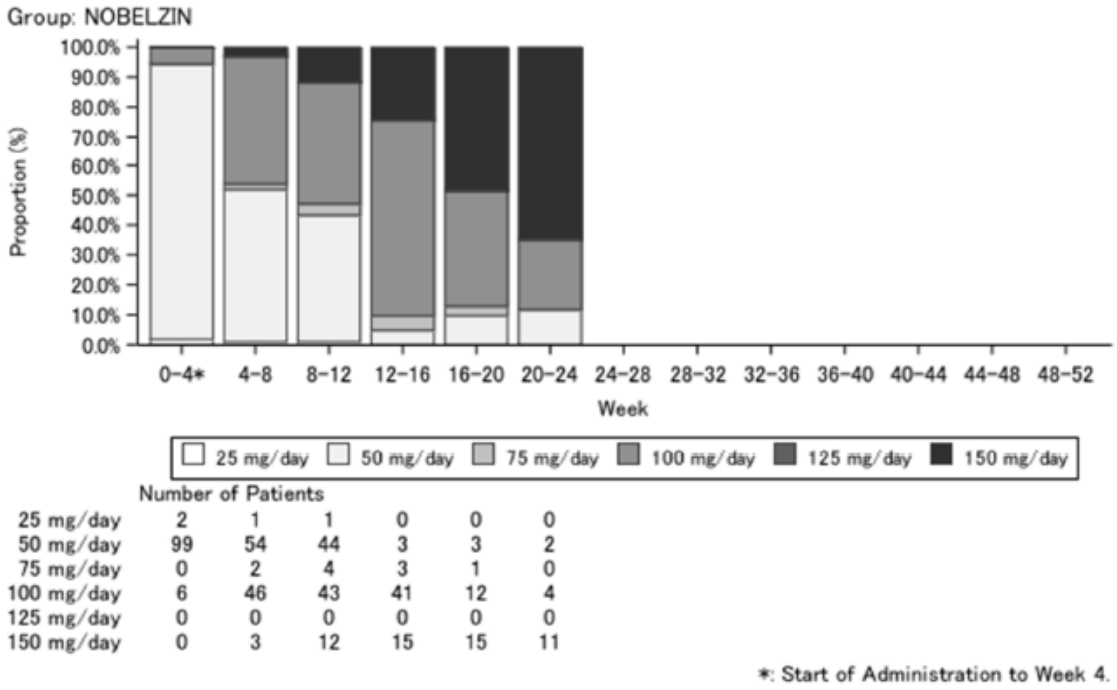
Group	Visit	N	Dose					
			25 mg/day	50 mg/day	75 mg/day	100 mg/day	125 mg/day	150 mg/day
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NPC-25	Start of Administration to Week 4	103	1 (1.0)	98 (95.1)	1 (1.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 4 to Week 8	101	2 (2.0)	60 (59.4)	1 (1.0)	36 (35.6)	0 (0.0)	2 (2.0)
	Week 8 to Week 12	99	1 (1.0)	51 (51.5)	4 (4.0)	36 (36.4)	1 (1.0)	6 (6.1)
	Week 12 to Week 16	78	0 (0.0)	29 (37.2)	4 (5.1)	37 (47.4)	0 (0.0)	8 (10.3)
	Week 16 to Week 20	67	0 (0.0)	25 (37.3)	5 (7.5)	28 (41.8)	0 (0.0)	9 (13.4)
	Week 20 to Week 24	57	0 (0.0)	23 (40.4)	3 (5.3)	22 (38.6)	0 (0.0)	9 (15.8)
	Week 24 to Week 28	53	0 (0.0)	21 (39.6)	3 (5.7)	22 (41.5)	1 (1.9)	6 (11.3)
	Week 28 to Week 32	35	0 (0.0)	16 (45.7)	1 (2.9)	13 (37.1)	0 (0.0)	5 (14.3)
	Week 32 to Week 36	31	0 (0.0)	12 (38.7)	1 (3.2)	13 (41.9)	1 (3.2)	4 (12.9)
	Week 36 to Week 40	30	0 (0.0)	12 (40.0)	1 (3.3)	12 (40.0)	1 (3.3)	4 (13.3)
	Week 40 to Week 44	30	0 (0.0)	12 (40.0)	1 (3.3)	13 (43.3)	0 (0.0)	4 (13.3)
	Week 44 to Week 48	30	0 (0.0)	12 (40.0)	1 (3.3)	12 (40.0)	0 (0.0)	5 (16.7)
	Week 48 to Week 52	27	0 (0.0)	12 (44.4)	1 (3.7)	10 (37.0)	0 (0.0)	4 (14.8)
NOBELZIN	Start of Administration to Week 4	107	2 (1.9)	99 (92.5)	0 (0.0)	6 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 4 to Week 8	106	1 (0.9)	54 (50.9)	2 (1.9)	46 (43.4)	0 (0.0)	3 (2.8)
	Week 8 to Week 12	104	1 (1.0)	44 (42.3)	4 (3.8)	43 (41.3)	0 (0.0)	12 (11.5)
	Week 12 to Week 16	62	0 (0.0)	3 (4.8)	3 (4.8)	41 (66.1)	0 (0.0)	15 (24.2)
	Week 16 to Week 20	31	0 (0.0)	3 (9.7)	1 (3.2)	12 (38.7)	0 (0.0)	15 (48.4)
	Week 20 to Week 24	17	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	4 (23.5)	0 (0.0)	11 (64.7)



Number of Patients

	0-4*	4-8	8-12	12-16	16-20	20-24	24-28	28-32	32-36	36-40	40-44	44-48	48-52
25 mg/day	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50 mg/day	98	60	51	29	25	23	21	16	12	12	12	12	12
75 mg/day	1	1	4	4	5	3	3	1	1	1	1	1	1
100 mg/day	3	36	36	37	28	22	22	13	13	12	13	12	10
125 mg/day	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
150 mg/day	0	2	6	8	9	9	6	5	4	4	4	5	4

*: Start of Administration to Week 4.



Number of Patients

	0-4*	4-8	8-12	12-16	16-20	20-24
25 mg/day	2	1	1	0	0	0
50 mg/day	99	54	44	3	3	2
75 mg/day	0	2	4	3	1	0
100 mg/day	6	46	43	41	12	4
125 mg/day	0	0	0	0	0	0
150 mg/day	0	3	12	15	15	11

*: Start of Administration to Week 4.

図 2.7.3.2-7 投与量別被験者の割合の推移（FAS）（NPC-25-3 試験）

2.7.3.2.2.2.10 低亜鉛血症に関連する症状の推移

低亜鉛血症に関する症状の有所見率を投与群、観察時点及び症状ごとに表 2.7.3.2-16 に集計する。登録・投与開始時からの改善度（改善、やや改善、変化なし、やや悪化、悪化、不明、該当しない）の推移（本剤群で 5 例以上認めた症状）を表 2.7.3.2-17 に示した。本剤群及びノベルジン錠群での低亜鉛血症に関する症状の有所見率は 36.9%（38/103 例）及び 31.8%（34/107 例）であった。本剤群で 5 例以上に認められた症状は、味覚障害（9 例）、皮膚炎（9 例）、貧血（6 例）、肝線維症（5 例）であった。味覚障害でやや改善以上の改善度を認めたのは 4 週で 6/9 例、8 週で 7/9 例、12 週で 5/8 例、16 週で 5/7 例、20 週で 5/6 例、24 週で 6/6 例、36 週で 4/4 例、52 週で 3/3 例であった。皮膚炎でやや改善以上の改善度を認めたのは 4 週で 3/9 例、8 週で 5/8 例、12 週で 4/7 例、16 週で 5/7 例、20 週で 4/5 例、24 週で 4/5 例、36 週で 3/3 例、52 週で 3/3 例であった。貧血でやや改善以上の改善度を認めたのは 4 週で 1/6 例、8 週で 1/5 例、12 週で 1/5 例、16 週で 1/4 例、20 週で 0/3 例、24 週で 0/3 例、36 週で 0/1 例、52 週で 0/1 例であった。肝線維症でやや改善以上の改善度を認めたのは 4 週で 0/2 例、8 週で 0/2 例、12 週で 0/2 例、16 週で 0/1 例、20 週で 0/0 例、24 週で 0/0 例、36 週で 0/0 例、52 週で 0/0 例であった。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、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[3)]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。

表 2.7.3.2-16 低亜鉛血症に関する症状別発現率（FAS）（NPC-25-3 試験）

Disease/Symptom	Visit	NPC-25		NOBELZIN	
		N	n (%)	N	n (%)
All	Start of Administration	38	38 (100.0)	34	34 (100.0)
	Week 4	35	35 (100.0)	33	33 (100.0)
	Week 8	33	33 (100.0)	31	31 (100.0)
	Week 12	32	32 (100.0)	32	32 (100.0)
	Week 16	25	25 (100.0)	15	15 (100.0)
	Week 20	21	21 (100.0)	9	9 (100.0)
	Week 24	20	20 (100.0)	4	4 (100.0)
	Week 28	17	17 (100.0)	-	-
	Week 32	12	12 (100.0)	-	-
	Week 36	11	11 (100.0)	-	-
	Week 40	11	11 (100.0)	-	-
	Week 44	11	11 (100.0)	-	-
	Week 48	10	10 (100.0)	-	-
	Week 52	10	10 (100.0)	-	-
Taste disorder	Start of Administration	38	9 (23.7)	34	8 (23.5)
	Week 4	35	9 (25.7)	33	8 (24.2)
	Week 8	33	9 (27.3)	31	7 (22.6)
	Week 12	32	8 (25.0)	32	7 (21.9)
	Week 16	25	7 (28.0)	15	2 (13.3)
	Week 20	21	6 (28.6)	9	2 (22.2)
	Week 24	20	6 (30.0)	4	1 (25.0)
	Week 28	17	6 (35.3)	-	-
	Week 32	12	5 (41.7)	-	-
	Week 36	11	4 (36.4)	-	-
	Week 40	11	4 (36.4)	-	-
	Week 44	11	4 (36.4)	-	-
	Week 48	10	4 (40.0)	-	-
	Week 52	10	3 (30.0)	-	-
Dermatitis	Start of Administration	38	9 (23.7)	34	7 (20.6)
	Week 4	35	9 (25.7)	33	7 (21.2)
	Week 8	33	8 (24.2)	31	6 (19.4)
	Week 12	32	7 (21.9)	32	7 (21.9)
	Week 16	25	7 (28.0)	15	2 (13.3)
	Week 20	21	5 (23.8)	9	1 (11.1)
	Week 24	20	5 (25.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	4 (23.5)	-	-
	Week 32	12	3 (25.0)	-	-
	Week 36	11	3 (27.3)	-	-
	Week 40	11	3 (27.3)	-	-
	Week 44	11	3 (27.3)	-	-
	Week 48	10	3 (30.0)	-	-
	Week 52	10	3 (30.0)	-	-
Anaemia	Start of Administration	38	6 (15.8)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	6 (17.1)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	5 (15.2)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	5 (15.6)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	4 (16.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	3 (14.3)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	3 (15.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	2 (11.8)	-	-
	Week 32	12	1 (8.3)	-	-
	Week 36	11	1 (9.1)	-	-
	Week 40	11	1 (9.1)	-	-
	Week 44	11	1 (9.1)	-	-
	Week 48	10	1 (10.0)	-	-
	Week 52	10	1 (10.0)	-	-

表 2.7.3.2-16 低亜鉛血症に関する症状別発現率（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Disease/Symptom	Visit	NPC-25		NOBELZIN	
		N	n (%)	N	n (%)
Hepatic fibrosis	Start of Administration	38	5 (13.2)	34	2 (5.9)
	Week 4	35	2 (5.7)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	2 (6.1)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	2 (6.3)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	1 (6.7)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Nail disorder	Start of Administration	38	4 (10.5)	34	5 (14.7)
	Week 4	35	4 (11.4)	33	5 (15.2)
	Week 8	33	4 (12.1)	31	5 (16.1)
	Week 12	32	4 (12.5)	32	5 (15.6)
	Week 16	25	4 (16.0)	15	3 (20.0)
	Week 20	21	2 (9.5)	9	3 (33.3)
	Week 24	20	2 (10.0)	4	1 (25.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	1 (8.3)	-	-
	Week 36	11	1 (9.1)	-	-
	Week 40	11	1 (9.1)	-	-
	Week 44	11	1 (9.1)	-	-
	Week 48	10	1 (10.0)	-	-
	Week 52	10	1 (10.0)	-	-
Hyperammonaemia	Start of Administration	38	4 (10.5)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	4 (11.4)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	4 (12.1)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	4 (12.5)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	3 (12.0)	15	1 (6.7)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Alopecia	Start of Administration	38	3 (7.9)	34	7 (20.6)
	Week 4	35	3 (8.6)	33	7 (21.2)
	Week 8	33	3 (9.1)	31	7 (22.6)
	Week 12	32	2 (6.3)	32	7 (21.9)
	Week 16	25	0 (0.0)	15	2 (13.3)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	1 (11.1)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-

表 2.7.3.2-16 低亜鉛血症に関する症状別発現率（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Disease/Symptom	Visit	NPC-25		NOBELZIN	
		N	n (%)	N	n (%)
Stomatitis	Start of Administration	38	2 (5.3)	34	4 (11.8)
	Week 4	35	2 (5.7)	33	4 (12.1)
	Week 8	33	2 (6.1)	31	4 (12.9)
	Week 12	32	2 (6.3)	32	4 (12.5)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	1 (6.7)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	1 (11.1)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	1 (25.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine	Start of Administration	38	2 (5.3)	34	2 (5.9)
	Week 4	35	2 (5.7)	33	2 (6.1)
	Week 8	33	2 (6.1)	31	2 (6.5)
	Week 12	32	2 (6.3)	32	2 (6.3)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	2 (13.3)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	1 (11.1)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Decreased appetite	Start of Administration	38	2 (5.3)	34	0 (0.0)
	Week 4	35	2 (5.7)	33	0 (0.0)
	Week 8	33	2 (6.1)	31	0 (0.0)
	Week 12	32	2 (6.3)	32	0 (0.0)
	Week 16	25	2 (8.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Diffuse alopecia	Start of Administration	38	2 (5.3)	34	0 (0.0)
	Week 4	35	2 (5.7)	33	0 (0.0)
	Week 8	33	2 (6.1)	31	0 (0.0)
	Week 12	32	2 (6.3)	32	0 (0.0)
	Week 16	25	2 (8.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	2 (9.5)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	2 (10.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	2 (11.8)	-	-
	Week 32	12	2 (16.7)	-	-
	Week 36	11	2 (18.2)	-	-
	Week 40	11	2 (18.2)	-	-
	Week 44	11	2 (18.2)	-	-
	Week 48	10	2 (20.0)	-	-
	Week 52	10	2 (20.0)	-	-

表 2.7.3.2-16 低亜鉛血症に関する症状別発現率（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Disease/Symptom	Visit	NPC-25		NOBELZIN	
		N	n (%)	N	n (%)
Secondary hypogonadism	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	3 (8.8)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	3 (9.1)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	3 (9.7)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	3 (9.4)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	2 (13.3)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	1 (11.1)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	1 (8.3)	-	-
	Week 36	11	1 (9.1)	-	-
	Week 40	11	1 (9.1)	-	-
	Week 44	11	1 (9.1)	-	-
	Week 48	10	1 (10.0)	-	-
	Week 52	10	1 (10.0)	-	-
Alopecia areata	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Asthenia	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	1 (6.7)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Dwarfism	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	0 (0.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-

表 2.7.3.2-16 低亜鉛血症に関する症状別発現率（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Disease/Symptom	Visit	NPC-25		NOBELZIN	
		N	n (%)	N	n (%)
Fatigue	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	0 (0.0)	15	1 (6.7)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	1 (11.1)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Angular cheilitis	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	0 (0.0)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	0 (0.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	0 (0.0)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	0 (0.0)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	1 (8.3)	-	-
	Week 36	11	1 (9.1)	-	-
	Week 40	11	1 (9.1)	-	-
	Week 44	11	1 (9.1)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	1 (10.0)	-	-
Dermatitis atopic	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	0 (0.0)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	0 (0.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	0 (0.0)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	0 (0.0)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	1 (8.3)	-	-
	Week 36	11	1 (9.1)	-	-
	Week 40	11	1 (9.1)	-	-
	Week 44	11	1 (9.1)	-	-
	Week 48	10	1 (10.0)	-	-
	Week 52	10	1 (10.0)	-	-
Glossitis	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	0 (0.0)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	0 (0.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	0 (0.0)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	0 (0.0)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	1 (8.3)	-	-
	Week 36	11	1 (9.1)	-	-
	Week 40	11	1 (9.1)	-	-
	Week 44	11	1 (9.1)	-	-
	Week 48	10	1 (10.0)	-	-
	Week 52	10	1 (10.0)	-	-

表 2.7.3.2-16 低亜鉛血症に関する症状別発現率（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Disease/Symptom	Visit	NPC-25		NOBELZIN	
		N	n (%)	N	n (%)
Glossodynia	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	0 (0.0)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	0 (0.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	0 (0.0)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	0 (0.0)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	1 (8.3)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Onychoclasis	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	0 (0.0)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	0 (0.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	0 (0.0)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	0 (0.0)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Oropharyngeal discomfort	Start of Administration	38	1 (2.6)	34	0 (0.0)
	Week 4	35	1 (2.9)	33	0 (0.0)
	Week 8	33	1 (3.0)	31	0 (0.0)
	Week 12	32	1 (3.1)	32	0 (0.0)
	Week 16	25	1 (4.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	1 (4.8)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	1 (5.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	1 (5.9)	-	-
	Week 32	12	1 (8.3)	-	-
	Week 36	11	1 (9.1)	-	-
	Week 40	11	1 (9.1)	-	-
	Week 44	11	1 (9.1)	-	-
	Week 48	10	1 (10.0)	-	-
	Week 52	10	1 (10.0)	-	-
Epistaxis	Start of Administration	38	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	0 (0.0)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	0 (0.0)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	0 (0.0)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	0 (0.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-

表 2.7.3.2-16 低亜鉛血症に関する症状別発現率（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Disease/Symptom	Visit	NPC-25		NOBELZIN	
		N	n (%)	N	n (%)
Iron deficiency anaemia	Start of Administration	38	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	0 (0.0)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	0 (0.0)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	0 (0.0)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	0 (0.0)	15	1 (6.7)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Malaise	Start of Administration	38	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	0 (0.0)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	0 (0.0)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	0 (0.0)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	0 (0.0)	15	1 (6.7)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Olfactory nerve disorder	Start of Administration	38	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	0 (0.0)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	0 (0.0)	31	0 (0.0)
	Week 12	32	0 (0.0)	32	0 (0.0)
	Week 16	25	0 (0.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-
Paraesthesia oral	Start of Administration	38	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	0 (0.0)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	0 (0.0)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	0 (0.0)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	0 (0.0)	15	1 (6.7)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	1 (11.1)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	1 (25.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-

表 2.7.3.2-16 低亜鉛血症に関する症状別発現率（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Disease/Symptom	Visit	NPC-25		NOBELZIN	
		N	n (%)	N	n (%)
Skin erosion	Start of Administration	38	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	Week 4	35	0 (0.0)	33	1 (3.0)
	Week 8	33	0 (0.0)	31	1 (3.2)
	Week 12	32	0 (0.0)	32	1 (3.1)
	Week 16	25	0 (0.0)	15	0 (0.0)
	Week 20	21	0 (0.0)	9	0 (0.0)
	Week 24	20	0 (0.0)	4	0 (0.0)
	Week 28	17	0 (0.0)	-	-
	Week 32	12	0 (0.0)	-	-
	Week 36	11	0 (0.0)	-	-
	Week 40	11	0 (0.0)	-	-
	Week 44	11	0 (0.0)	-	-
	Week 48	10	0 (0.0)	-	-
	Week 52	10	0 (0.0)	-	-

表 2.7.3.2-17 低亜鉛血症に関する症状（改善度）（FAS）（NPC-25-3 試験）

Disease/Symptom	Group	Visit	N	Improvement of Symptoms associated with Hypozincemia						
				Improved	Slightly improved	Not changed	Slightly aggravated	Aggravated	Unknown	None*
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Taste disorder	NPC-25	Week 4	9	0 (0.0)	6 (66.7)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 8	9	3 (33.3)	4 (44.4)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 12	8	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
		Week 16	7	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 20	6	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 24	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 28	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 32	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 36	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 40	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 44	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 48	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 52	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	NOBELZIN	Week 4	8	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 8	7	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 12	7	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 16	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 20	2	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 24	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Disease/Symptom	Group	Visit	N	Improvement of Symptoms associated with Hypozincemia						
				Improved	Slightly improved	Not changed	Slightly aggravated	Aggravated	Unknown	None*
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dermatitis	NPC-25	Week 4	9	0 (0.0)	3 (33.3)	6 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 8	8	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 12	7	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 16	7	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 20	5	0 (0.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 24	5	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 28	4	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 32	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 36	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 40	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 44	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 48	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 52	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	NOBELZIN	Week 4	7	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 8	6	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
		Week 12	7	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
		Week 16	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
		Week 20	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 24	0	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.3.2-17 低亜鉛血症に関する症状（改善度）（FAS）（NPC-25-3 試験）（続き）

Disease/Symptom	Group	Visit	N	Improvement of Symptoms associated with Hypozincemia						
				Improved	Slightly improved	Not changed	Slightly aggravated	Aggravated	Unknown	None*
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anaemia	NPC-25	Week 4	6	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 8	5	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
		Week 12	5	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
		Week 16	4	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
		Week 20	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
		Week 24	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
		Week 28	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
		Week 32	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
		Week 36	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
		Week 40	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
		Week 44	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
		Week 48	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
		Week 52	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	NOBELZIN	Week 4	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 8	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 12	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 16	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 20	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	0	-	-	-	-	-	-	-

Disease/Symptom	Group	Visit	N	Improvement of Symptoms associated with Hypozincemia						
				Improved	Slightly improved	Not changed	Slightly aggravated	Aggravated	Unknown	None*
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hepatic fibrosis	NPC-25	Week 4	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
		Week 8	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
		Week 12	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
		Week 16	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
		Week 20	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 28	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 32	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 36	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 40	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 44	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 48	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 52	0	-	-	-	-	-	-	-
	NOBELZIN	Week 4	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
		Week 8	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
		Week 12	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 16	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
		Week 20	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	0	-	-	-	-	-	-	-

*：Symptom disappeared and was not evaluated.

2.7.3.2.2.3 部分集団における検討

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～表 2.7.3.2-22）。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。

表 2.7.3.2-18 主要評価項目の部分集団解析（FAS）（年齢）（NPC-25-3 試験）

Age	NPC-25		NOBELZIN		Difference in	95% Confidence Interval (%) *	
(year)	N	n (%)	N	n (%)	Proportion (%)	Lower Limit	Upper Limit
<= 11	2	1 (50.0)	0	-	-	-	-
12 <= <= 18	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)	-	-	-
19 <= <= 64	33	28 (84.8)	52	42 (80.8)	4.1	-14.1	19.9
>= 65	66	58 (87.9)	53	42 (79.2)	8.6	-4.7	23.0

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)

表 2.7.3.2-19 主要評価項目の部分集団解析（FAS）（投与前の血清亜鉛濃度）（NPC-25-3 試験）

Serum Zinc *1	NPC-25		NOBELZIN		Difference in	95% Confidence Interval (%) *2	
(ug/dL)	N	n (%)	N	n (%)	Proportion (%)	Lower Limit	Upper Limit
< 50	4	2 (50.0)	6	3 (50.0)	0.0	-55.0	55.0
50 <= <= 59	37	30 (81.1)	37	29 (78.4)	2.7	-16.2	21.5
>= 60	62	57 (91.9)	64	54 (84.4)	7.6	-4.1	19.6

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

*1: Serum Zinc Concentrations at Enrollment.

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

表 2.7.3.2-20 主要評価項目の部分集団解析（FAS）（体重）（NPC-25-3 試験）

Weight	NPC-25		NOBELZIN		Difference in	95% Confidence Interval (%) *	
(kg)	N	n (%)	N	n (%)	Proportion (%)	Lower Limit	Upper Limit
30.0 <= < 50.0	26	25 (96.2)	25	22 (88.0)	8.2	-8.9	27.0
50.0 <= < 70.0	61	52 (85.2)	63	49 (77.8)	7.5	-6.5	21.4
>= 70.0	16	12 (75.0)	19	15 (78.9)	-3.9	-33.1	24.3

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)

表 2.7.3.2-21 主要評価項目の部分集団解析（FAS）（性別）（NPC-25-3 試験）

Sex	NPC-25		NOBELZIN		Difference in	95% Confidence Interval (%) *	
	N	n (%)	N	n (%)	Proportion (%)	Lower Limit	Upper Limit
Male	45	35 (77.8)	40	30 (75.0)	2.8	-15.4	21.3
Female	58	54 (93.1)	67	56 (83.6)	9.5	-2.2	21.3

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)

表 2.7.3.2-22 主要評価項目の部分集団解析（FAS）（既往歴）（NPC-25-3 試験）

Medical History	NPC-25		NOBELZIN		Difference in	95% Confidence Interval (%) *	
	N	n (%)	N	n (%)	Proportion (%)	Lower Limit	Upper Limit
Yes	24	23 (95.8)	13	11 (84.6)	11.2	-8.4	39.2
No	79	66 (83.5)	94	75 (79.8)	3.8	-8.2	15.3

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)

2.7.3.2.2.4 分析感度を低下させる要因についての検討

「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。服薬遵守状況を表 2.7.3.2-23 に示した。平均服薬率は本剤群及びノベルジン錠群でそれぞれ 97.79%及び 97.53%であり、4 週ごとの Visit 区分の服薬率を含めて、群間で大きな差はなかった。中止例は、本剤群で 17 例（うち 5 例は継続投与移行後の中止例）、ノベルジン錠群で 11 例であった（表 2.7.3.2-1）。そのうち有効性の評価完了前に中止したのは本剤群で 10 例、ノベルジン錠群で 9 例であった。中止例は群間で大きな差がなかった。有効性評価に影響を与える治験実施計画書からの重要な逸脱はなく、PPS から除外した症例はなかった。患者背景は、年齢及び既往歴の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（表 2.7.3.2-2）。年齢区分で症例数の多かった「19～64 歳」及び「65 歳以上」での主要評価項目の達成割合は、本剤群でそれぞれ 84.8%（28/33 例）及び 87.9%（58/66 例）、ノベルジン錠群で 80.8%（42/52 例）及び 79.2%（42/53 例）であり、これら年齢区分間での達成割合に大きな差はなかった（表 2.7.3.2-18）。既往歴の「あり」及び「なし」での主要評価項目の達成割合は、本剤群でそれぞれ 95.8%（23/24 例）及び 83.5%（66/79 例）、ノベルジン錠群で 84.6%（11/13 例）及び 79.8%（75/94 例）であった。本剤群の既往歴の「あり」の達成割合は「なし」と比較して高い傾向があったが、ノベルジン錠群では大きな差はなく、既往歴の「あり」と「なし」での達成割合に一定の傾向は認められなかった（表 2.7.3.2-22）。以上より、これら患者背景が有効性評価に与える影響は小さいと考える。以上の検討結果から、分析感度を低下させる要因は少ないと考えられた。

表 2.7.3.2-23 服薬遵守状況（FAS）

Visit	Compliance (%)	NPC-25 N = 103	NOBELZIN N = 107
Overall	n	103	107
	Means	97.79	97.53
	SD	5.847	3.949
	Min	50.0	78.6
	Median	99.70	99.30
	Max	100.0	100.0
Start of Administration to Week 4	n	103	107
	Means	98.23	97.06
	SD	4.347	7.613
	Min	73.5	48.0
	Median	100.00	100.00
	Max	100.0	100.0
Week 4 to Week 8	n	101	106
	Means	97.66	98.45
	SD	10.699	4.056
	Min	0.0	76.5
	Median	100.00	100.00
	Max	100.0	100.0
Week 8 to Week 12	n	99	104
	Means	98.60	97.07
	SD	2.920	6.236
	Min	85.7	51.1
	Median	100.00	98.20
	Max	100.0	100.0
Week 12 to Week 16	n	78	62
	Means	98.58	97.13
	SD	3.360	5.459
	Min	85.7	69.0
	Median	100.00	98.20
	Max	100.0	100.0
Week 16 to Week 20	n	67	32
	Means	97.46	96.74
	SD	8.127	5.510
	Min	42.9	72.6
	Median	100.00	98.15
	Max	100.0	100.0
Week 20 to Week 24	n	57	17
	Means	99.25	94.64
	SD	1.783	8.088
	Min	92.9	67.9
	Median	100.00	97.60
	Max	100.0	100.0

表 2.7.3.2-23 服薬遵守状況（FAS）（続き）

Visit	Compliance (%)	NPC-25 N = 103	NOBELZIN N = 107
Week 24 to Week 28	n	53	-
	Means	98.54	-
	SD	2.675	-
	Min	87.5	-
	Median	100.00	-
	Max	100.0	-
Week 28 to Week 32	n	35	-
	Means	98.78	-
	SD	3.460	-
	Min	85.7	-
	Median	100.00	-
	Max	100.0	-
Week 32 to Week 36	n	31	-
	Means	97.59	-
	SD	4.231	-
	Min	81.0	-
	Median	100.00	-
	Max	100.0	-
Week 36 to Week 40	n	30	-
	Means	97.69	-
	SD	6.972	-
	Min	62.9	-
	Median	100.00	-
	Max	100.0	-
Week 40 to Week 44	n	30	-
	Means	96.71	-
	SD	12.606	-
	Min	31.3	-
	Median	100.00	-
	Max	100.0	-
Week 44 to Week 48	n	30	-
	Means	98.56	-
	SD	5.203	-
	Min	72.5	-
	Median	100.00	-
	Max	100.0	-
Week 48 to Week 52	n	27	-
	Means	98.72	-
	SD	3.883	-
	Min	81.3	-
	Median	100.00	-
	Max	100.0	-

Compliance (%) = Actual Number of Medications Taken Tablets / Scheduled Number of Medication Tablets * 100

Scheduled Number of Medication Tablets were calculated for each visit as follows. If patients with unscheduled visits, the sum of the following calculated values during the corresponding visit were treated as the Scheduled Number of Medication Tablets:
(Last Date of Administration - Start Date of Administration) * Prescription Dose (per day) / 25.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の低亜鉛血症に対する有効性を評価した試験はNPC-25-3試験のみであるため、該当しない。

2.7.3.3.1 試験対象集団

該当しない。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

該当しない。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

該当しない。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 効能・効果

NPC-25-3試験の対象は、血清亜鉛濃度が低下し、生体内で亜鉛が欠乏した状態である「低亜鉛血症」とした。実施にあたっては、低亜鉛血症の効能・効果を有する既承認ノベルジン錠の低亜鉛血症を対象とした第Ⅲ相試験であるNPC-02-5試験[2)]を参考にして、投与後の目標とする血清亜鉛濃度の基準下限値を80 μg/dL、被験者の選択基準を70 μg/dL未満と設定した。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

2.7.3.4.2 用法・用量

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[2)]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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

投与開始後 52 週時点までの来院時の結果にて評価した。主要評価項目達成後に継続投与した症例の血清亜鉛濃度の推移を図 2.7.3.5-1 に示した。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。

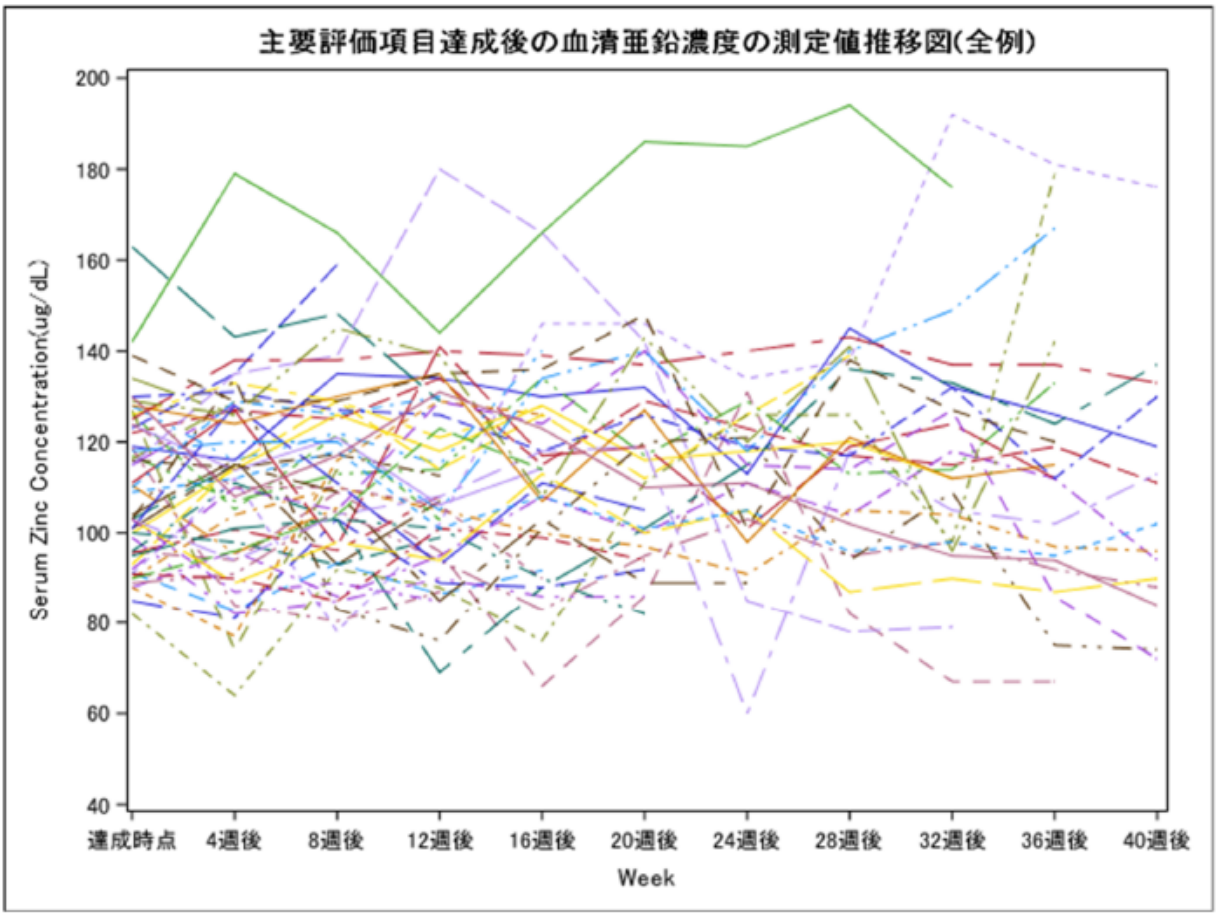


図 2.7.3.5-1 主要評価項目達成後に継続投与した症例の血清亜鉛濃度の推移（NPC-25-3 試験）

2.7.3.6 付録

該当しない。

2.7.3.7 参考文献

1) 日本微量元素学会. 日本微量元素学会設定「健常者血清亜鉛濃度の下限値」について. Biomed Res Trace Elements 2010;21(3):182
2) 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)」
3) 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.

目次

略語・略号一覧 3
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 有害事象の定義 4
2.7.4.1.1.2 有害事象の重症度 5
2.7.4.1.1.3 重篤な有害事象の定義 5
2.7.4.1.1.4 治験薬との因果関係 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 11
2.7.4.2.1 有害事象の解析 11
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 11
2.7.4.2.1.1.1 全体の有害事象及び副作用 11
2.7.4.2.1.1.2 重症度別の有害事象及び副作用 17
2.7.4.2.1.1.3 発現時投与量別の有害事象及び副作用 27
2.7.4.2.1.1.4 発現時期別の有害事象及び副作用 37
2.7.4.2.1.1.5 ノベルジン錠群との比較検討 56
2.7.4.2.1.2 死亡 63
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 63
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 70
2.7.4.2.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 70
2.7.4.2.1.4.2 治験薬の減量に至った有害事象 74
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 77
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 78
2.7.4.3 臨床検査値の評価 78
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 79
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 81
2.7.4.5.1 内因性要因 81
2.7.4.5.1.1 性別 82
2.7.4.5.1.2 年齢 91
2.7.4.5.1.3 体重 100
2.7.4.5.1.4 投与前の血清亜鉛濃度 110
2.7.4.5.2 外因性要因 119
2.7.4.5.3 薬物相互作用 119
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 119
2.7.4.5.5 過量投与 119
2.7.4.5.6 薬物乱用 119
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 119
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 119

2.7.4.6 市販後データ 119
2.7.4.7 付録 120