2.7.6.1 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

＜添付資料 5.3.3.1-1＞

2.7.6.1.1 試験方法の概略

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>NPC-25-1</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>NPC-24 及び NPC-25 を健康成人男性に単回投与した際の薬物動態及び安全性の確認</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>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</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康成人男性</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>計画時例数</th><th>投与例数</th><th>解析例数</th><th>中止・脱落例数</th></tr>
<tr><td>Step 1</td><td>9 例</td><td>9 例</td><td>9 例</td><td>0 例</td></tr>
<tr><td>Step 2</td><td>24 例</td><td>24 例</td><td>24 例</td><td>1 例*</td></tr>
<tr><td>Step 3</td><td>24 例</td><td>24 例</td><td>24 例</td><td>0 例</td></tr>
<tr><td>合計</td><td>57 例</td><td>57 例</td><td>57 例</td><td></td></tr>
</table>
Step 1、Step 2、Step 3 は異なる被験者とした。
＊：Ⅰ期に治験薬を投与されたが、Ⅱ期投与前に中止となった
[Step 1] NPC-24 カプセル絶食先行群；3 例、NPC-25 カプセル絶食先行群；3 例、ノベルジン錠絶食先行群；3 例
[Step 2]
Part 1：NPC-24 カプセル絶食先行群；6 例、NPC-24 カプセル食後先行群；6 例
Part 2：NPC-25 カプセル絶食先行群；6 例、NPC-25 カプセル食後先行群；6 例
[Step 3]
Part 1：NPC-24 カプセル食後投与群；12 例
Part 2：NPC-25 カプセル食後投与群；12 例
【設定根拠】
単回投与時の薬物動態パラメータが評価可能な被験者数として設定した。</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>スクリーニング検査時に以下の条件をすべて満たすことが確認された被験者とした。
(1) 治験責任（分担）医師により治験参加に適格と判断された 20～35 歳の健康成人日本人男性
(2) 体格指数（BMI：body mass index：体重（kg）/身長（m）^{2}）が、18.5 以上 25.0 未満の者
(3) スクリーニング検査時（治験開始前 4 週間以内）の血清亜鉛濃度が 100 μg/dL 未満である者
(4) 本人の自由意思による文書同意が得られた者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>スクリーニング検査時に以下のいずれかに該当する被験者は除外した。
(1) 薬物中毒、アルコール中毒者
(2) 薬物の代謝や排泄に影響を及ぼすと思われる内臓疾患や外科手術歴を有する者
(3) 入院期間中の禁酒・禁煙が保てない者
(4) 亜鉛含有製剤（サプリメントを含む）に対するアレルギー、過敏症を有する者
(5) 治験開始前 4 週間以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤、亜鉛を含むサプリメントを服用した者
(6) 治験開始前 12 週間以内に他の治験に参加した者
(7) 血清銅濃度が正常範囲から逸脱した者
(8) 治験開始前 12 週間以内に 400 mL 以上、4 週間以内に 200 mL 以上の献血をした者並びに 2 週間以内に成分献血をした者</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>項　目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td></td><td>(9) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>(1) NPC-24 カプセル 25 mg
成分名：[redacted]
含量及び剤形：亜鉛として 25 mg を含む[redacted]カプセル
(2) NPC-25 カプセル 25 mg
成分名：ヒスチジン亜鉛水和物
含量及び剤形：亜鉛として 25 mg を含む[redacted]カプセル
(3) ノベルジン錠 25 mg
成分名：酢酸亜鉛水和物
含量及び剤形：亜鉛として 25 mg を含む白色のフィルムコーティング錠</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>Step 1：
Ⅰ期の投与 2 日前に被験者を入院させ、ラテン方格法による割付表に従い被験者を NPC-24 カプセル絶食先行群、NPC-25 カプセル絶食先行群、ノベルジン錠絶食先行群に無作為に割り付けた。各投与群の治験薬の投与順は以下のとおりで、2 日間の休薬期間をおいて投与した。被験者の入院期間は 9 泊 10 日とした。
<table>
<tr><td colspan="2">投与期</td><td colspan="2">Ⅰ期</td><td colspan="2">Ⅱ期</td><td colspan="2">Ⅲ期</td></tr>
<tr><td colspan="2">入院</td><td>3 日目</td><td>4､5 日目</td><td>6 日目</td><td>7､8 日目</td><td>9 日目</td><td>10 日目</td></tr>
<tr><td rowspan="3">投与群</td><td>NPC-24 カプセル 絶食先行群</td><td>NPC-24 カプセル［絶食下］</td><td rowspan="3">休薬</td><td>ノベルジン錠［絶食下］</td><td rowspan="3">休薬</td><td>NPC-25 カプセル［絶食下］</td><td rowspan="3">－</td></tr>
<tr><td>NPC-25 カプセル 絶食先行群</td><td>NPC-25 カプセル［絶食下］</td><td>NPC-24 カプセル［絶食下］</td><td>ノベルジン錠［絶食下］</td></tr>
<tr><td>ノベルジン錠 絶食先行群</td><td>ノベルジン錠［絶食下］</td><td>NPC-25 カプセル［絶食下］</td><td>NPC-24 カプセル［絶食下］</td></tr>
</table>
Step 2：
〈Part 1：NPC-24〉
Ⅰ期の投与 2 日前に被験者を入院させ、割付表に従い被験者を NPC-24 カプセル絶食先行群又は NPC-24 カプセル食後先行群に無作為に割り付けた。各投与群の治験薬の投与順は以下のとおりで、2 日間の休薬期間をおいて投与した。被験者の入院期間は 6 泊 7 日とした。
<table>
<tr><td colspan="2">投与期</td><td colspan="2">Ⅰ期</td><td colspan="2">Ⅱ期</td></tr>
<tr><td colspan="2">入院</td><td>3 日目</td><td>4､5 日目</td><td>6 日目</td><td>7 日目</td></tr>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td>NPC-24 カプセル 絶食先行群</td><td>NPC-24 カプセル［絶食下］</td><td rowspan="2">休薬</td><td>NPC-24 カプセル［食後］</td><td rowspan="2">－</td></tr>
<tr><td>NPC-24 カプセル 食後先行群</td><td>NPC-24 カプセル［食後］</td><td>NPC-24 カプセル［絶食下］</td></tr>
</table>
〈Part 2：NPC-25〉
Ⅰ期の投与 2 日前に被験者を入院させ、割付表に従い被験者を NPC-25 カプセル絶食先行群又は NPC-25 カプセル食後先行群に無作為に割り付けた。各投与群の治験薬の投与順は以下のとおりで、2 日間の休薬期間をおいて投与した。被験者の入院期間は 6 泊 7 日とした。
<table>
<tr><td colspan="2">投与期</td><td colspan="2">Ⅰ期</td><td colspan="2">Ⅱ期</td></tr>
<tr><td colspan="2">入院</td><td>3 日目</td><td>4､5 日目</td><td>6 日目</td><td>7 日目</td></tr>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td>NPC-25 カプセル 絶食先行群</td><td>NPC-25 カプセル［絶食下］</td><td rowspan="2">休薬</td><td>NPC-25 カプセル［食後］</td><td rowspan="2">－</td></tr>
<tr><td>NPC-25 カプセル 食後先行群</td><td>NPC-25 カプセル［食後］</td><td>NPC-25 カプセル［絶食下］</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>
Step 3：
〈Part 1：NPC-24〉
治験薬の投与順は以下のとおりで、2日間の休薬期間をおいて投与した。被験者の入院期間は9泊10日とした。
<table>
<tr><th>投与期</th><th colspan="2">Ⅰ期</th><th colspan="2">Ⅱ期</th><th colspan="2">Ⅲ期</th></tr>
<tr><td>入院</td><td>3日目</td><td>4､5日目</td><td>6日目</td><td>7､8日目</td><td>9日目</td><td>10日目</td></tr>
<tr><td>NPC-24
カプセル
食後投与群</td><td>NPC-24
カプセル
50 mg
［食後］</td><td>休薬</td><td>NPC-24
カプセル
100 mg
［食後］</td><td>休薬</td><td>NPC-24
カプセル
150 mg
［食後］</td><td>－</td></tr>
</table>
〈Part 2：NPC-25〉
治験薬の投与順は以下のとおりで、2日間の休薬期間をおいて投与した。被験者の入院期間は9泊10日とした。
<table>
<tr><th>投与期</th><th colspan="2">Ⅰ期</th><th colspan="2">Ⅱ期</th><th colspan="2">Ⅲ期</th></tr>
<tr><td>入院</td><td>3日目</td><td>4､5日目</td><td>6日目</td><td>7､8日目</td><td>9日目</td><td>10日目</td></tr>
<tr><td>NPC-25
カプセル
食後投与群</td><td>NPC-25
カプセル
50 mg
［食後］</td><td>休薬</td><td>NPC-25
カプセル
100 mg
［食後］</td><td>休薬</td><td>NPC-25
カプセル
150 mg
［食後］</td><td>－</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
【薬物動態】
治験薬投与による血清亜鉛濃度、血清亜鉛濃度に基づく薬物動態パラメータ（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_t、MRT_∞、k_{el}）

【安全性】
(1) 有害事象及び副作用
(2) 一般臨床検査
(3) 心電図検査
(4) 体温、血圧、脈拍
</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
【被験者背景】
Step別、Part別に、被験者の背景因子に関して、カテゴリ項目に関しては頻度分布（例数、%）、連続量に関しては要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）及びカテゴリに分類したときの頻度分布を求めた。

【薬物動態】
薬物動態解析対象例を対象に解析を行った。各期投与前からの変化量（外因性血清亜鉛濃度*）を主解析とするが、必要に応じて測定値（内因性を含む血清亜鉛濃度）も対象とした。
＊：治験薬投与時の各測定ポイントの血清亜鉛濃度から、治験薬投与前（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。
Step 1：
外因性血清亜鉛濃度について、製剤群別に薬物動態項目（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_t、MRT_∞及びk_{el}）の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。tは24時間及び12時間とした。またt_{max}は未変換値、その他は対数変換値について製剤群、順序群、被験者（順序群）、時期を変動要因とした分散分析を行った。またAUC_t及びC_{max}について、各製剤群の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また内因性を含む血清亜鉛濃度については、推移について要約した。

Step 2：
Part別に以下の解析を行った。外因性血清亜鉛濃度について、絶食・食後別に薬物動態項目（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_t、MRT_∞及びk_{el}）の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。tは24時間
</td></tr>
</table>

項　目	内　容
	及び 12 時間とした。また t_{max} は未変換値、その他は対数変換値について絶食・食後群、順序群、被験者（順序群）、時期を変動要因とした分散分析を行った。また AUC_t 及び C_{max} について、絶食下投与時と食後投与時の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を算出した。また内因性を含む血清亜鉛濃度については、推移について要約した。 Step 3： Part 別に以下の解析を行った。外因性血清亜鉛濃度について、投与量別に薬物動態項目（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_t、MRT_∞及び k_{el}）の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出するとともに、用量比例性を検討した。t は 24 時間及び 12 時間とした。また内因性を含む血清亜鉛濃度については、推移について要約した。 【安全性】 安全性評価項目については、Step 別、Part 別に、SP を対象に解析を行った。 (1) 有害事象及び副作用 有害事象名は、「MedDRA/J」の SOC と PT で集計した。有害事象及び副作用の発現例数（発現率）、件数を求めた。 (2) 臨床検査、体温、血圧、脈拍 投与開始時並びに各観察時点の測定値及び変化量について経時的な要約統計量を示した。尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行った。
実施医療機関（施設数）	[redacted]（1 施設）
治験期間	2020 年 7 月 21 日～2020 年 9 月 18 日

2.7.6.1.2 被験者背景

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

Step 1：

計画どおり被験者 9 例が治験に組み入れられ、脱落・中止例はなく実施された。

薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例ともに、治験薬が投与された 9 例とした。

Step 2：

〈Part 1：NPC-24〉

計画どおり被験者 12 例が治験に組み入れられたが、そのうち 1 例（被験者識別コード[redacted]）は、Ⅰ期に治験薬を投与されたが、Ⅱ期投与前に有害事象により中止となった。

薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例ともに、治験薬が投与された 12 例とした。

〈Part 2：NPC-25〉

計画どおり被験者 12 例が治験に組み入れられ、脱落・中止例はなく実施された。

薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例ともに、治験薬が投与された 12 例とした。

Step 3：

〈Part 1：NPC-24〉

計画どおり被験者 12 例が治験に組み入れられ、脱落・中止例はなく実施された。

薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例ともに、治験薬が投与された 12 例とした。

〈Part 2：NPC-25〉

計画どおり被験者 12 例が治験に組み入れられ、脱落・中止例はなく実施された。

薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例ともに、治験薬が投与された 12 例とした。

2.7.6.1.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

Step 1：

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-1 に示す。被験者 9 例の背景は、年齢 23～35 歳、身長 156.1～183.5 cm、体重 53.5～78.3 kg、BMI 19.2～24.3 kg/m^2 の範囲であった。

表 2.7.6.1-1 被験者背景一覧（Step 1）

検査項目（単位）		NPC-24カプセル 絶食先行群		NPC-25カプセル 絶食先行群		ノベルジン錠 絶食先行群		計	
		例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
性別	男	3	100.0	3	100.0	3	100.0	9	100.0
	女	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
年齢(歳)	例数	3		3		3		9	
	平均値	26		28		31		28	
	標準偏差	3		6		4		5	
	最大値	29		35		34		35	
	中央値	25.0		25.0		33.0		26.0	
	最小値	23		24		26		23	
身長(cm)	例数	3		3		3		9	
	平均値	166.9		177.1		166.8		170.2	
	標準偏差	1.9		5.0		14.7		9.3	
	最大値	168.7		180.4		183.5		183.5	
	中央値	167.00		179.50		160.70		168.70	
	最小値	164.9		171.4		156.1		156.1	
体重(kg)	例数	3		3		3		9	
	平均値	57.8		67.1		62.5		62.5	
	標準偏差	3.5		10.8		8.8		8.2	
	最大値	61.6		78.3		71.0		78.3	
	中央値	57.00		66.30		63.00		61.60	
	最小値	54.8		56.7		53.5		53.5	
BMI (kg/m^2)	例数	3		3		3		9	
	平均値	20.7		21.3		22.4		21.5	
	標準偏差	1.7		2.6		1.7		1.9	
	最大値	22.6		24.3		24.3		24.3	
	中央値	20.40		20.30		21.90		21.00	
	最小値	19.2		19.3		21.0		19.2	
開始時の血清亜鉛濃度 (μg/dL)	例数	3		3		3		9	
	平均値	76.00		85.67		84.67		82.11	
	標準偏差	3.61		1.53		12.86		8.15	
	最大値	80.00		87.00		94.00		94.00	
	中央値	75.00		86.00		90.00		84.00	
	最小値	73.00		84.00		70.00		70.00	
既往歴	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	3	100.0	3	100.0	3	100.0	9	100.0
合併症	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	3	100.0	3	100.0	3	100.0	9	100.0
治験薬投与開始時の併用薬	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	3	100.0	3	100.0	3	100.0	9	100.0
治験薬投与開始時の併用療法	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	3	100.0	3	100.0	3	100.0	9	100.0

Step 2：

〈Part 1：NPC-24〉

被験者 12 例の背景は、年齢 20～35 歳、身長 167.9～179.5 cm、体重 53.1～70.2 kg、BMI 18.5～24.4 kg/m^2 の範囲であった。

なお、詳細データの記載は省略する。

〈Part 2：NPC-25〉

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-2 に示す。被験者 12 例の背景は、年齢 21～35 歳、身長 166.4～180.9 cm、体重 53.2～76.7 kg、BMI 18.6～24.4 kg/m^2 の範囲であった。

表 2.7.6.1-2 被験者背景一覧（Step 2 Part 2）

検査項目(単位)		絶食先行群		食後先行群		計	
		例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
性別	男	6	100.0	6	100.0	12	100.0
	女	0	0.0	0	0.0	0	0.0
年齢(歳)	例数	6		6		12	
	平均値	26		29		28	
	標準偏差	4		6		5	
	最大値	31		35		35	
	中央値	26.5		31.5		29.5	
	最小値	21		21		21	
身長(cm)	例数	6		6		12	
	平均値	173.0		174.9		174.0	
	標準偏差	5.9		5.7		5.6	
	最大値	180.7		180.9		180.9	
	中央値	172.00		176.25		174.25	
	最小値	166.4		167.4		166.4	
体重(kg)	例数	6		6		12	
	平均値	63.3		65.1		64.2	
	標準偏差	5.4		8.2		6.7	
	最大値	70.2		76.7		76.7	
	中央値	60.75		64.60		62.00	
	最小値	58.3		53.2		53.2	
BMI (kg/m^2)	例数	6		6		12	
	平均値	21.1		21.2		21.1	
	標準偏差	0.9		2.5		1.8	
	最大値	21.8		24.4		24.4	
	中央値	21.25		20.75		21.25	
	最小値	19.4		18.6		18.6	
開始時の血清亜鉛濃度 (μg/dL)	例数	6		6		12	
	平均値	78.0		77.2		77.6	
	標準偏差	6.0		2.3		4.4	
	最大値	85.0		80.0		85.0	
	中央値	77.50		77.50		77.50	
	最小値	72.0		73.0		72.0	
既往歴	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	6	100.0	6	100.0	12	100.0
合併症	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	6	100.0	6	100.0	12	100.0
治験薬投与開始時の併用薬	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	6	100.0	6	100.0	12	100.0
治験薬投与開始時の併用療法	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	6	100.0	6	100.0	12	100.0

Step 3：

〈Part 1：NPC-24〉

被験者 12 例の背景は、年齢 20～34 歳、身長 163.8～182.1 cm、体重 54.9～78.3 kg、BMI 18.8～24.7 kg/m^2 の範囲であった。

なお、詳細データの記載は省略する。

〈Part 2：NPC-25〉

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 に示す。被験者 12 例の背景は、年齢 20～33 歳、身長 162.5～177.1 cm、体重 53.1～72.3 kg、BMI 18.9～24.6 kg/m^2 の範囲であった。

表 2.7.6.1-3 被験者背景一覧（Step 3 Part 2）

検査項目(単位)		例数	割合(%)
性別	男	12	100.0
	女	0	0.0
年齢(歳)	例数	12	
	平均値	23	
	標準偏差	4	
	最大値	33	
	中央値	22.0	
	最小値	20	
身長(cm)	例数	12	
	平均値	170.7	
	標準偏差	5.1	
	最大値	177.1	
	中央値	171.30	
	最小値	162.5	
体重(kg)	例数	12	
	平均値	61.4	
	標準偏差	5.0	
	最大値	72.3	
	中央値	61.70	
	最小値	53.1	
BMI (kg/m^2)	例数	12	
	平均値	21.0	
	標準偏差	2.0	
	最大値	24.6	
	中央値	20.60	
	最小値	18.9	
開始時の血清亜鉛濃度 (μg/dL)	例数	12	
	平均値	79.92	
	標準偏差	6.53	
	最大値	93.00	
	中央値	80.50	
	最小値	70.00	
既往歴	あり	0	0
	なし	12	100.0
合併症	あり	0	0
	なし	12	100.0
治験薬投与開始時の併用薬	あり	0	0
	なし	12	100.0
治験薬投与開始時の併用療法	あり	0	0
	なし	12	100.0

2.7.6.1.3 試験の結果

2.7.6.1.3.1 薬物動態

Step 1：(絶食下投与)

NPC-24 カプセル 25 mg、NPC-25 カプセル 25 mg 及びノベルジン錠 25 mg における血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）を図 2.7.6.1-1 に、治験薬投与後 12 時間及び 24 時間までの外因性薬物動態評価パラメータを表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-5 に示した。

NPC-24 カプセル 25 mg の外因性血清亜鉛濃度は、[redacted]。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。

NPC-24 カプセル 25 mg の投与において、ノベルジン錠 25 mg の投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ治験薬投与後 24 時間までの AUC_t で約 [redacted] 倍、C_{max} で約 [redacted] 倍を示した。また、NPC-25 カプセル 25 mg の投与においては、ノベルジン錠 25 mg の投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ治験薬投与後 24 時間までの AUC_t で約 1.4 倍、C_{max} で約 1.3 倍を示した。

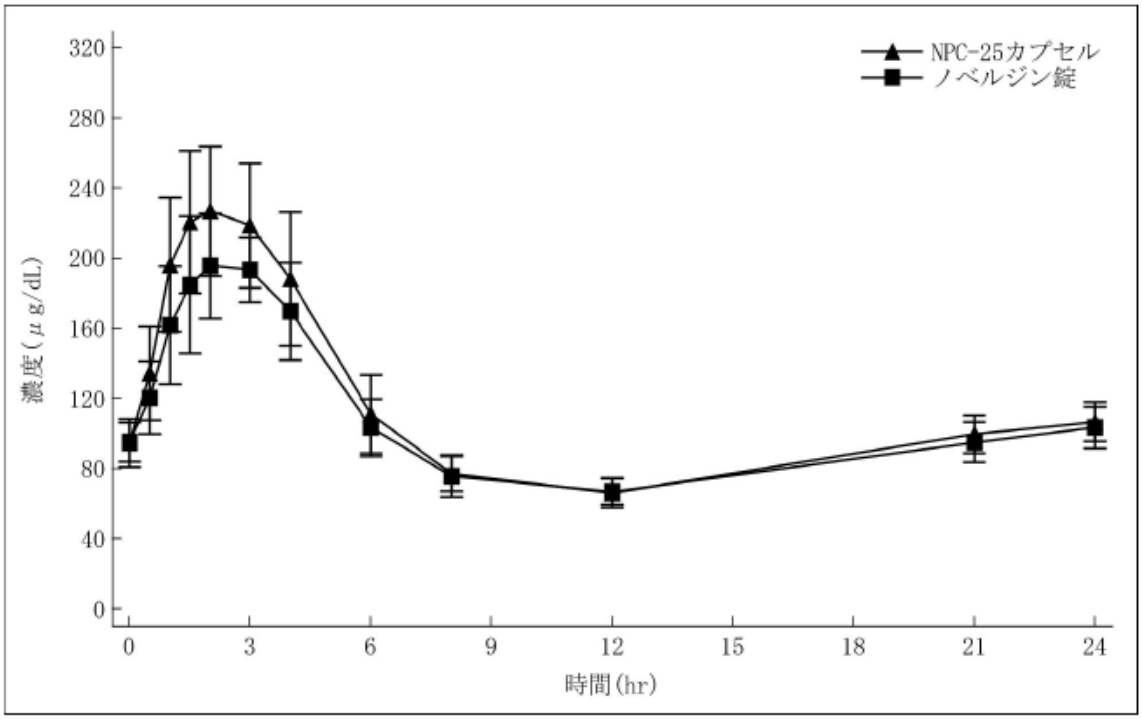


図 2.7.6.1-1 投与薬剤別の血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）
（平均値±標準偏差、n=9）(Step 1)

＊　図は新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1-4 投与薬剤別の投与 12 時間後の外因性薬物動態評価パラメータ（Step 1）

投与薬剤	n	AUC_t (μg·hr/dL)	C_{max} (μg/dL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_t (hr)	k_{el} (/hr)
NPC-24 カプセル	9※1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NPC-25 カプセル	9※2	530.03± 84.57	151.00± 17.33	2.28± 0.87	0.76± 0.28	2.78± 0.42	1.0150± 0.3609
ノベルジン錠	9※3	394.58± 56.79	116.89± 17.71	2.33± 0.83	1.09± 0.66	2.79± 0.45	0.8358± 0.4211

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 [redacted] 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 5 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 6 例にて算出した。

表 2.7.6.1-5 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（Step 1）

投与薬剤	n	AUC_t (μg·hr/dL)	C_{max} (μg/dL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_t (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。

Step 2：（絶食下・食後投与）

〈Part 1：NPC-24〉

NPC-24 カプセル 25 mg の絶食下投与及び食後投与（高カロリー高脂肪食）した結果、NPC-24 カプセル 25 mg の食後投与において、絶食下投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ治験薬投与後 24 時間までの AUC_t で約 [redacted] 倍、C_{max} で約 [redacted] 倍を示した。

なお、詳細データの記載は省略する。

〈Part 2：NPC-25〉

NPC-25 カプセル 25 mg の絶食下投与及び食後投与（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 2.7.6.1-2 に、治験薬投与後 12 時間及び 24 時間までの外因性薬物動態評価パラメータを表 2.7.6.1-6 及び表 2.7.6.1-7 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_t 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 の食後投与において、絶食下投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ治験薬投与後 24 時間までの AUC_t で約 0.02 倍、C_{max} で約 0.03 倍を示した。

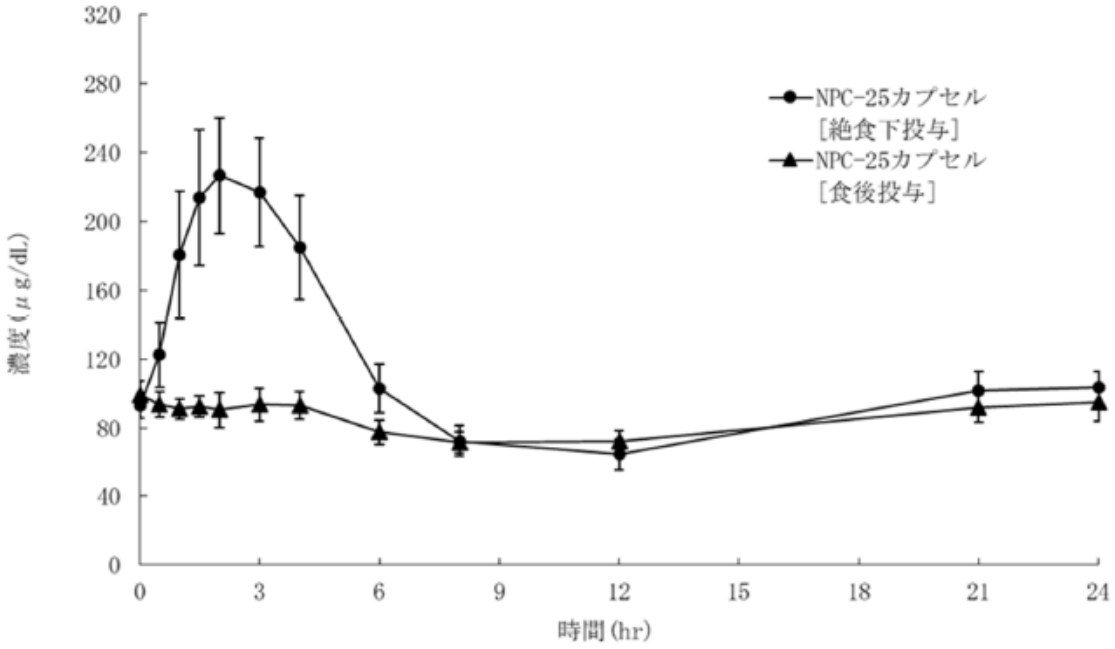


図 2.7.6.1-2 NPC-25 の投与条件別の血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）
（平均値±標準偏差、絶食下投与は n=12、食後投与は n=12）（Step 2 Part 2）

表 2.7.6.1-6 NPC-25 の投与 12 時間後の外因性薬物動態評価パラメータ（Step 2 Part 2）

投与条件	N	AUC_t (μg·hr/dL)	C_{max} (μg/dL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_t (hr)	k_{el} (/hr)
絶食下投与	12※1	501.25±94.13	146.33±26.54	2.17±0.65	0.95±0.43	2.76±0.37	0.8674±0.3582
食後投与	12※2	7.38±13.60	4.67±7.28	2.58±0.92	-	2.54±1.01	-

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：t_{max} 及び MRT_t 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 6 例にて算出した。また t1/2 及び kel 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（Cmax 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 2.7.6.1-7 NPC-25 の投与 24 時間後の外因性薬物動態評価パラメータ（Step 2 Part 2）

投与条件	n	AUC_t (μg·hr/dL)	C_{max} (μg/dL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_t (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_t 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。

Step 3：（食後投与）

〈Part 1：NPC-24〉

NPC-24 カプセル 50 mg、NPC-24 カプセル 100 mg 及び NPC-24 カプセル 150 mg の食後投与（高カロリー高脂肪食）した結果、NPC-24 カプセル 100 mg 投与において、50 mg 投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ治験薬投与後 24 時間までの AUC_t で約 [redacted] 倍、C_{max} で約 [redacted] 倍を示した。また、NPC-24 カプセル 150 mg 投与においては、50 mg 投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ治験薬投与後 24 時間までの AUC_t で約 [redacted] 倍、C_{max} で約 [redacted] 倍を示した。

なお、詳細データの記載は省略する。

〈Part 2：NPC-25〉

NPC-25 カプセル 50 mg、NPC-25 カプセル 100 mg 及び NPC-25 カプセル 150 mg の食後投与（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 2.7.6.1-3 に、治験薬投与後 24 時間までの外因性薬物動態評価パラメータを表 2.7.6.1-8 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 100 mg 投与において、50 mg 投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ AUC_t 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 投与においては、50 mg 投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ治験薬投与後 24 時間までの AUC_t で約 9.1 倍、C_{max} で約 6.4 倍を示した。

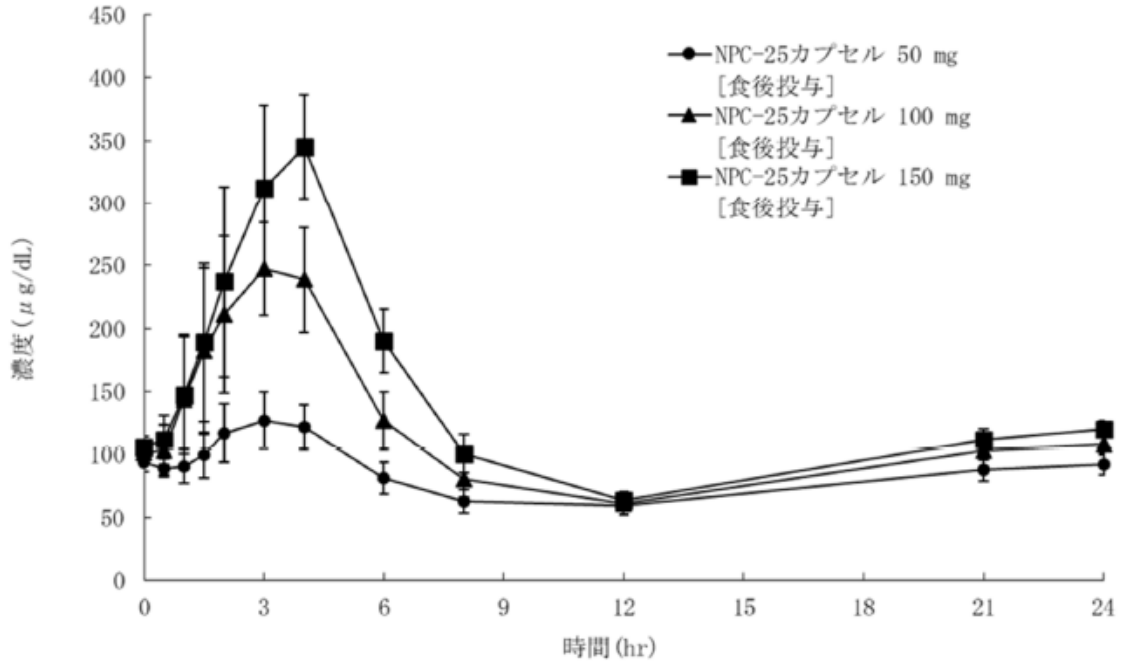


図 2.7.6.1-3 NPC-25 の投与量別の血清亜鉛濃度推移（内因性亜鉛を含む）
（平均値±標準偏差、n=12）（Step 3 Part 2）

表 2.7.6.1-8 NPC-25 の投与 24 時間後の外因性薬物動態評価パラメータ（Step 3 Part 2）

投与薬剤	n	AUC_t (μg·hr/dL)	C_{max} (μg/dL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_t (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。

2.7.6.1.3.2 安全性

試験に組み入れた全症例を安全性の解析対象とした。

NPC-24、NPC-25 及びノベルジンで発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.1-9、表 2.7.6.1-10 及び表 2.7.6.1-11 に示した。

[redacted]死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

NPC-24 群で「[redacted]」による中止例が[redacted]例あった。

表 2.7.6.1-9 NPC-24 の有害事象の一覧

[redacted]

用語辞書：MedDRA/J Ver .23.1

表 2.7.6.1-10 NPC-25 の有害事象の一覧

治験薬	NPC-25カプセル														
	25 mg［絶食下］			25 mg［食後］			50 mg［食後］			100 mg［食後］			150 mg［食後］		
安全性解析対象例数	21例			12例			12例			12例			12例		
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
全体	1	4.8	1	1	8.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	1	4.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0	1	8.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
浮動性めまい	0	0.0	0	1	8.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver .23.1

表 2.7.6.1-11 ノベルジンの有害事象の一覧

治験薬	ノベルジン錠		
	25 mg［絶食下］		
安全性解析対象例数	9例		
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数	発現率（%）	発現件数
全体	0	0.0	0
臨床検査	0	0.0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0
胃腸障害	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0
浮動性めまい	0	0.0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver .23.1

Step 1：

有害事象は認められなかった。

Step 2：

〈Part 1：NPC-24〉

NPC-24 カプセル 25 mg の絶食下投与において、12 例中[redacted]例（[redacted]%）に[redacted]件の「[redacted]」、[redacted]件の「[redacted]」の有害事象が認められ、[redacted]と判定された。「[redacted]」による、中止例[redacted]例があった。[redacted]。

〈Part 2：NPC-25〉

NPC-25 カプセル 25 mg の絶食下投与において、12 例中 1 例（8.3%）に 1 件の「悪心」の有害事象が認められ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。当該副作用は無処置で回復した。NPC-25 カプセル 25 mg の食後投与において、12 例中 1 例（8.3%）1 件の「浮動性めまい」の有害事象が認められ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。当該副作用は無処置で回復した。

Step 3：

有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.4 結論

NPC-24 カプセル 25 mg の絶食下投与において、ノベルジン錠 25 mg の投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ AUC_t で約[redacted]倍、C_{max} で約[redacted]倍を示した。また、NPC-25 カプセル 25 mg の投与においては、ノベルジン錠 25 mg の絶食下投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ AUC_t で約 1.4 倍、C_{max} で約 1.3 倍を示した。

NPC-24 カプセル 25 mg の食後投与において、絶食下投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ AUC_t で約[redacted]倍、C_{max} で約[redacted]倍を示し、[redacted]。また、NPC-25 カプセル 25 mg の食後投与においても、絶食下投与と比較し、平均値の比としてそれぞれ AUC_t で約 0.02 倍、C_{max} で約 0.03 倍を示し、食事の影響が認められた。

[redacted]NPC-25 カプセル食後の漸増投与においては、[redacted]50 mg～150 mg の用量範囲で AUC_t、C_{max} 及び AUC_∞ は用量比例性を示さなかった。[redacted]NPC-25 カプセルを食後（高カロリー高脂肪食）に、各 50 mg、100 mg 及び 150 mg を経口投与した際の AUC_t は、[redacted]107、577、974 μg・hr/dL であり、50 mg 以上の用量では[redacted] AUC_t の上昇が認められ、[redacted]

安全性において、重篤な有害事象は認められず、NPC-24 カプセル投与において「[redacted]」による中止例[redacted]例があったが、[redacted]

[redacted]。[redacted]NPC-25 カプセルは忍容性に問題は認められなかった。

2.7.6.2 NPC-25 の健康成人男性を対象とした反復投与試験

＜添付資料 5.3.3.1-2＞

2.7.6.2.1 試験方法の概略

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>NPC-25-2</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>NPC-25 の健康成人男性を対象とした反復投与試験</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>NPC-25 を健康成人男性に反復投与した際の薬物動態及び安全性の確認</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>無作為化、非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康成人男性</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th>計画時例数</th><th>投与例数</th><th>解析例数</th><th>中止・脱落例数</th></tr>
<tr><td>48 例</td><td>48 例</td><td>48 例</td><td>0 例</td></tr>
</table>
＊各群 8 例
【設定根拠】
反復投与時の薬物動態パラメータが評価可能な被験者数として設定した。
</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>スクリーニング検査時に以下の条件をすべて満たすことが確認された被験者とした。
(1) 治験責任（分担）医師により治験参加に適格と判断された 20～35 歳の健康成人日本人男性
(2) 体格指数（BMI：body mass index：体重（kg）/身長（m）^{2}）が、18.5 以上 25.0 未満の者
(3) スクリーニング検査時（治験開始前 4 週間以内）の血清亜鉛濃度が 100μg/dL 未満である者
(4) 本人の自由意思による文書同意が得られた者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>スクリーニング検査時に以下のいずれかに該当する被験者は除外した。
(1) 薬物中毒、アルコール中毒者
(2) 薬物の代謝や排泄に影響を及ぼすと思われる内臓疾患や外科手術歴を有する者
(3) 入院期間中の禁酒・禁煙が保てない者
(4) 亜鉛含有製剤（サプリメントを含む）に対するアレルギー、過敏症を有する者
(5) 治験開始前 4 週間以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤、亜鉛を含むサプリメントを服用した者
(6) 治験開始前 12 週間以内に他の治験に参加した者
(7) 血清銅濃度が正常基準値範囲から逸脱した者
(8) 治験開始前 12 週間以内に 400 mL 以上、4 週間以内に 200 mL 以上の献血をした者並びに 2 週間以内に成分献血をした者
(9) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>(1) NPC-25 カプセル 25 mg
成分名：ヒスチジン亜鉛水和物
含量及び剤形：亜鉛として 25 mg を含む[redacted]カプセル
(2) ノベルジン錠 25 mg
成分名：酢酸亜鉛水和物
含量及び剤形：亜鉛として 25 mg を含む白色のフィルムコーティング錠</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>投与2日前に被験者を入院させ、割付表に従い被験者をNPC-25 50 mg/日の1日1回投与群、NPC-25 100 mg/日の1日1回投与群、NPC-25 50 mg/日の1日2回投与群、NPC-25 100 mg/日の1日2回投与群、ノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群、ノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群に無作為に割付けた。被験者の入院期間は16泊17日とした。
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>入院 3～16日目</th></tr>
<tr><td rowspan="6">投与群</td><td>NPC-25 50 mg/日
1日1回投与群</td><td>NPC-25カプセル（25 mg） 2カプセル（50 mg）
を1日1回14日間反復経口投与（食後）</td></tr>
<tr><td>NPC-25 100 mg/日
1日1回投与群</td><td>NPC-25カプセル（25 mg） 4カプセル（100 mg）
を1日1回14日間反復経口投与（食後）</td></tr>
<tr><td>NPC-25 50 mg/日
1日2回投与群</td><td>NPC-25カプセル（25 mg） 1カプセル（25 mg）
を1日2回14日間反復経口投与（食後）</td></tr>
<tr><td>NPC-25 100 mg/日
1日2回投与群</td><td>NPC-25カプセル（25 mg） 2カプセル（50 mg）
を1日2回14日間反復経口投与（食後）</td></tr>
<tr><td>ノベルジン 50 mg/日
1日2回投与群</td><td>ノベルジン錠（25 mg） 1錠（25 mg）
を1日2回14日間反復経口投与（食後）</td></tr>
<tr><td>ノベルジン 100 mg/日
1日2回投与群</td><td>ノベルジン錠（25 mg） 2錠(50 mg)
を1日2回14日間反復経口投与（食後）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>【薬物動態】
治験薬投与による血清亜鉛濃度、血清亜鉛濃度に基づく薬物動態パラメータ（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、C_{trough}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_t、MRT_∞、k_{el}）

【安全性】
(1) 有害事象及び副作用
(2) 一般臨床検査
(3) 心電図検査
(4) 体温、血圧、脈拍</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>【被験者背景】
投与群別に、薬物動態解析対象例及び安全性解析対象症例について、被験者の背景因子に関して、カテゴリ項目に関しては頻度分布（例数、%）、連続量に関しては要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）及びカテゴリに分類したときの頻度分布を求めた。

【薬物動態】
(1) 薬物動態評価パラメータの解析
薬物動態解析対象例を対象に解析を行った。投与開始前からの変化量（外因性血清亜鉛濃度＊）を主解析とするが、必要に応じて測定値（内因性を含む血清亜鉛濃度）も対象とした。
＊：治験薬投与時の各測定ポイントの血清亜鉛濃度から、治験薬投与前（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。
外因性血清亜鉛濃度について、投与群別、時点別に要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。また、投与群別に血清亜鉛濃度の平均値±標準偏差の推移図を作成した。さらに、被験者ごとに血清亜鉛濃度の推移図を作成した。
1日1回投与群については、投与1日目及び投与14日目の24時間までの薬物動態項目（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、C_{trough}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_t、MRT_∞及びk_{el}）を算出し、要約統計量を算出した。tは24時間とした。
1日2回投与群については、投与1日目及び投与14日目の24時間までの薬物動態項目（AUC_t、C_{max}、C_{trough}、t_{max}）を算出し要約統計量を算出した。tは24時間とした。
また内因性を含む血清亜鉛濃度については、推移について要約した。
(2) 薬物動態評価パラメータの比較
[ノベルジン（1日2回投与群）とNPC-25（1日2回投与群）とNPC-25（1日1</td></tr>
</table>

項　目	内　容
	回投与群）の比較] 上記で算出した投与1日目及び投与14日目の24時間までの各薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}、C_{trough}、t_{max}）について、以下の組み合わせで平均値の比をそれぞれ算出した。 ・NPC-25（1日2回投与群）vs　ノベルジン（1日2回投与群） ・NPC-25（1日1回投与群）vs　NPC-25（1日2回投与群） ・NPC-25（1日1回投与群）vs　ノベルジン（1日2回投与群） [投与量50 mg/日と100 mg/日の比較] 上記で算出した投与1日目及び投与14日目の24時間までの各薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}、C_{trough}、t_{max}）について、ノベルジン（1日2回投与群）、NPC-25（1日2回投与群）及びNPC-25（1日1回投与群）における投与量50 mg/日に対する100 mg/日の平均値の比をそれぞれ算出した。 【安全性】 安全性評価項目については、SPを対象に解析を行った。 (1) 有害事象及び副作用 有害事象名は、「MedDRA/J」のSOCとPTで集計した。有害事象及び副作用の発現例数（発現率）、件数を求めた。 (2) 臨床検査、体温、血圧、脈拍、安静時12誘導心電図 投与群別に、投与開始時並びに各観察時点の測定値及び変化量について経時的な要約統計量を示した。尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行った。心電図については、各観察時点の異常変動の有無の一覧表を作成した。
実施医療機関（施設数）	[redacted]（1施設）
治験期間	2021年3月9日～2021年6月13日

2.7.6.2.2 被験者背景

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

計画どおり被験者48例が治験に組み入れられ、脱落・中止例はなく実施された。

薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例ともに、治験薬が投与された48例とした。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-1に示す。

NPC-25 50 mg/日の1日1回投与群に組み入れられた被験者8例の背景は、年齢23～32歳、身長162.3～177.6 cm、体重58.2～72.4 kg、BMI 20.0～24.1 kg/m^2の範囲であった。

NPC-25 100 mg/日の1日1回投与群に組み入れられた被験者8例の背景は、年齢23～29歳、身長164.5～181.1 cm、体重53.3～69.6 kg、BMI 18.6～24.1 kg/m^2の範囲であった。

NPC-25 50 mg/日の1日2回投与群に組み入れられた被験者8例の背景は、年齢24～34歳、身長165.2～184.8 cm、体重54.1～75.7 kg、BMI 19.2～23.1 kg/m^2の範囲であった。

NPC-25 100 mg/日の1日2回投与群に組み入れられた被験者8例の背景は、年齢20～35歳、身長168.1～176.3 cm、体重56.0～72.3 kg、BMI 19.0～24.0 kg/m^2の範囲であった。

ノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群に組み入れられた被験者8例の背景は、年齢23～35歳、身長163.6～180.5 cm、体重49.8～77.8 kg、BMI 18.6～23.8 kg/m^2の範囲であった。

ノベルジン 100 mg/日の 1 日 2 回投与群に組み入れられた被験者 8 例の背景は、年齢 23～34 歳、身長 163.1～175.2 cm、体重 56.0～70.6 kg、BMI 21.0～24.4 kg/m^2 の範囲であった。

表 2.7.6.2-1 被験者背景一覧

検査項目(単位)		NPC-25 50 mg/日 1日1回投与群		NPC-25 100 mg/日 1日1回投与群		NPC-25 50 mg/日 1日2回投与群		NPC-25 100 mg/日 1日2回投与群		ノベルジン 50 mg/日 1日2回投与群		ノベルジン 100 mg/日 1日2回投与群	
		例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
性別	男	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0
	女	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
年齢	例数	8		8		8		8		8		8	
(歳)	平均値	26		26		29		29		29		27	
	標準偏差	3		2		4		5		4		4	
	最大値	32		29		34		35		35		34	
	中央値	25.5		25.0		30.0		29.0		30.5		26.0	
	最小値	23		23		24		20		23		23	
身長	例数	8		8		8		8		8		8	
(cm)	平均値	171.5		171.9		172.9		171.4		170.3		169.9	
	標準偏差	4.6		6.2		6.0		2.6		6.1		4.5	
	最大値	177.6		181.1		184.8		176.3		180.5		175.2	
	中央値	171.45		171.30		172.35		170.85		169.70		169.60	
	最小値	162.3		164.5		165.2		168.1		163.6		163.1	
体重	例数	8		8		8		8		8		8	
(kg)	平均値	64.5		62.4		64.0		65.0		59.7		64.8	
	標準偏差	5.1		6.3		7.2		5.1		8.4		4.7	
	最大値	72.4		69.6		75.7		72.3		77.8		70.6	
	中央値	63.55		63.75		64.35		65.65		58.45		64.45	
	最小値	58.2		53.3		54.1		56.0		49.8		56.0	
BMI	例数	8		8		8		8		8		8	
(kg/m^2)	平均値	21.9		21.1		21.3		22.1		20.5		22.4	
	標準偏差	1.7		1.9		1.4		1.7		1.8		1.2	
	最大値	24.1		24.1		23.1		24.0		23.8		24.4	
	中央値	21.65		20.90		21.60		22.35		19.85		22.60	
	最小値	20.0		18.6		19.2		19.0		18.6		21.0	
治験開始時の	例数	8		8		8		8		8		8	
血清亜鉛濃度	平均値	76.00		81.38		87.00		81.75		83.88		78.25	
(μg/dL)	標準偏差	14.31		11.90		12.86		9.33		7.32		9.57	
	最大値	96.00		97.00		98.00		93.00		91.00		88.00	
	中央値	75.00		84.00		90.50		85.00		86.00		82.50	
	最小値	54.00		55.00		58.00		71.00		67.00		64.00	
合併症	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	25.0	1	12.5	0	0.0
	なし	8	100.0	8	100.0	8	100.0	6	75.0	7	87.5	8	100.0
既往歴	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0
投与開始時の併用薬	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0
投与開始時の併用療法	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0

2.7.6.2.3 試験の結果

2.7.6.2.3.1 薬物動態

2.7.6.2.3.1.1 血清亜鉛濃度の推移及び投与1日目から投与14日目の外因性血清亜鉛の C_{trough} の推移

NPC-25 50 mg/日の1日1回投与群、NPC-25 100 mg/日の1日1回投与群、NPC-25 50 mg/日の1日2回投与群、NPC-25 100 mg/日の1日2回投与群、ノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群及びノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群の投与量ごとの血清亜鉛濃度推移を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に、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 2.7.6.2-2 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 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。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。

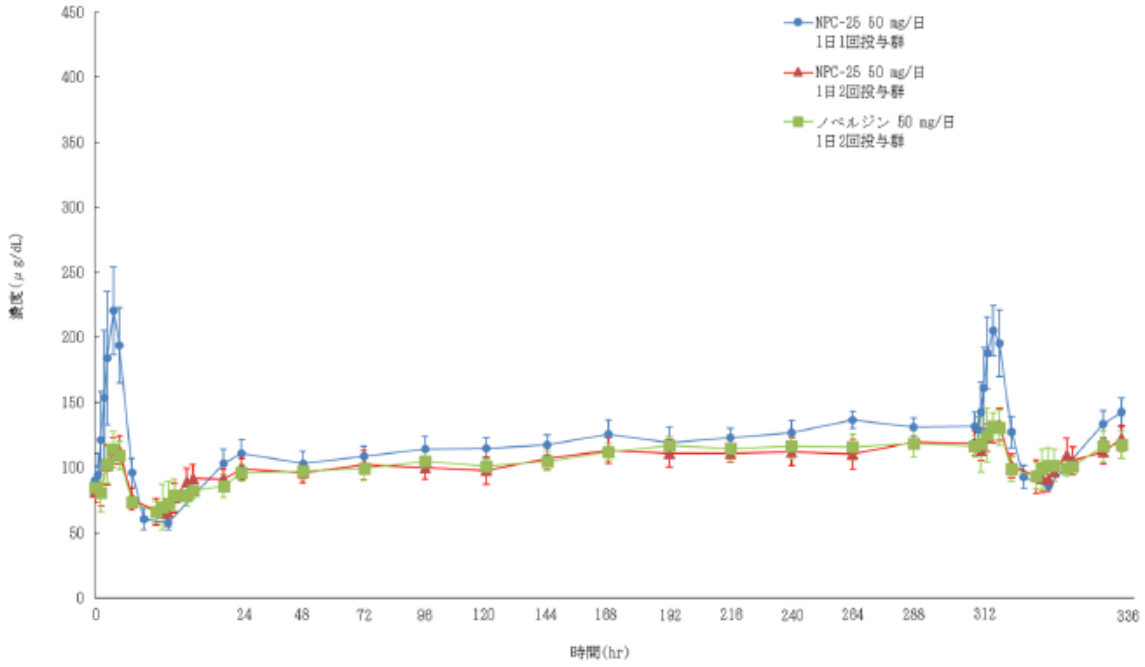


図 2.7.6.2-1 50 mg/日 14 日間反復経口投与時（食後）の血清亜鉛濃度推移
（内因性亜鉛を含む、各群：n=8）（平均値±標準偏差）

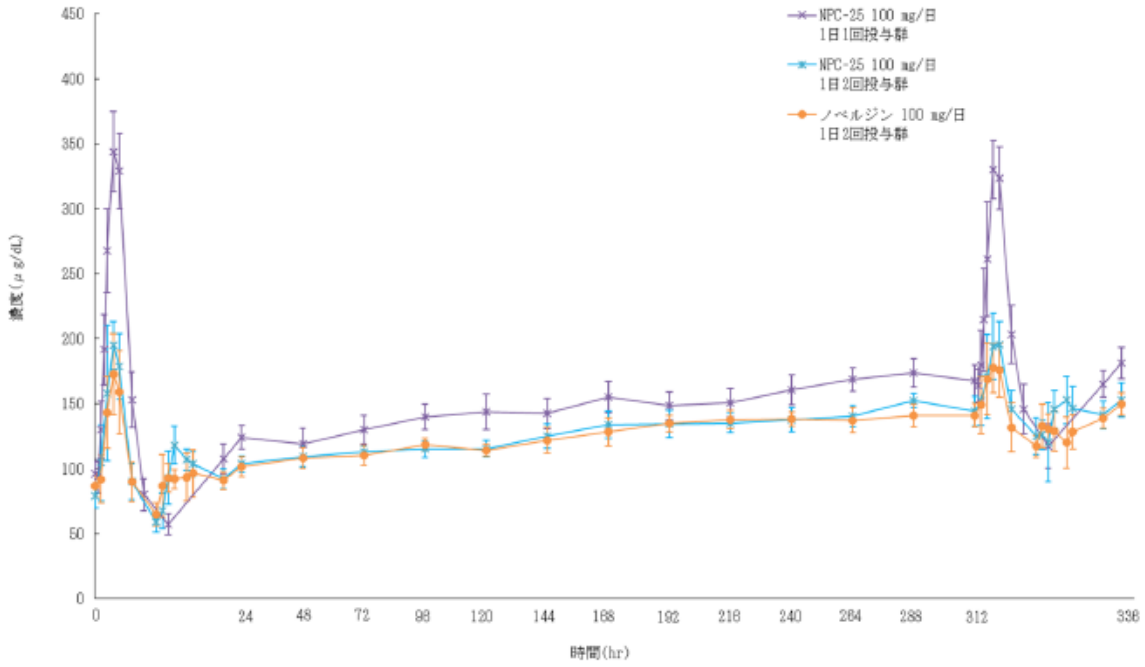


図 2.7.6.2-2 100 mg/日 14 日間反復経口投与時（食後）の血清亜鉛濃度推移
（内因性亜鉛を含む、各群：n=8）（平均値±標準偏差）

表 2.7.6.2-2 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	7.52	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

2.7.6.2.3.1.2 外因性薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}）の投与1日目に対する投与14日目の比（以下「累積係数」という）

(1) 50 mg/日投与群

AUC_{0-24}の累積係数は、NPC-25 50 mg/日の1日1回投与群、NPC-25 50 mg/日の1日2回投与群及びノベルジン50 mg/日の1日2回投与群でそれぞれ1.6996±0.3368、2.9881±0.5804及び4.8741±1.7840であり、いずれも蓄積がみられた。3群のうち、ノベルジン50 mg/日の1日2回投与群が最も高いAUC_{0-24}の累積係数を示した。また、C_{max}の累積係数は、NPC-25 50 mg/日の1日1回投与群、NPC-25 50 mg/日の1日2回投与群及びノベルジン50 mg/日の1日2回投与群でそれぞれ0.8739±0.1227、1.4558±0.1689及び1.9136±0.7810であった。3群のうち、ノベルジン50 mg/日1日2回投与群が最も高いC_{max}の累積係数を示した。

(2) 100 mg/日投与群

AUC_{0-24}の累積係数は、NPC-25 100 mg/日の1日1回投与群、NPC-25 100 mg/日の1日2回投与群及びノベルジン100 mg/日の1日2回投与群でそれぞれ1.8886±0.2883、2.5153±0.4787及び3.2036±0.6625であり、いずれも蓄積がみられた。3群のうち、ノベルジン100 mg/日の1日2回投与群が最も高いAUC_{0-24}の累積係数を示した。また、C_{max}の累積係数は、NPC-25 100 mg/日の1日1回投与群、NPC-25 100 mg/日の1日2回投与群及びノベルジン100 mg/日の1日2回投与群でそれぞれ0.9444±0.1159、0.9988±0.1375及び1.1329±0.1740であった。3群のうち、ノベルジン100 mg/日の1日2回投与群が最も高いC_{max}の累積係数を示した。

2.7.6.2.3.1.3 投与1日目及び投与14日目の外因性薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}、C_{trough}及びt_{max}）の比較

(1) NPC-25及びノベルジンの比較

1) 50 mg/日投与群

「NPC-25 50 mg/日 1日2回投与群 vs ノベルジン 50 mg/日 1日2回投与群」及び「NPC-25 50 mg/日 1日1回投与群 vs ノベルジン 50 mg/日 1日2回投与群」の投与1日目及び投与14日目における外因性薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}、C_{trough}及びt_{max}）の平均値の比を表2.7.6.2-3に示した。

NPC-25 50 mg/日の1日2回投与群の投与1日目におけるAUC_{0-24}はノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と比較して高く、投与14日目におけるAUC_{0-24}はノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と同程度であった。NPC-25 50 mg/日の1日1回投与群の投与1日目及び投与14日目におけるAUC_{0-24}は、いずれもノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と比較して高かった。

NPC-25 50 mg/日の1日2回投与群の投与1日目及び投与14日目におけるC_{max}は、いずれもノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と同程度であった。NPC-25 50 mg/日の1日1回投与群の投与1日目及び投与14日目におけるC_{max}は、いずれもノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と比較して高かった。

NPC-25 50 mg/日の1日2回投与群の投与1日目におけるC_{trough}はノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と比較して高く、投与14日目におけるC_{trough}はノベルジン 50 mg/日の1日2回

投与群と同程度であった。NPC-25 50 mg/日の1日1回投与群の投与1日目及び投与14日目における C_{trough} は、いずれもノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と比較して高かった。

NPC-25 50 mg/日の1日2回投与群の投与1日目における t_{max} はノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と同程度であり、投与14日目における t_{max} はノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と比較して遅かった。NPC-25 50 mg/日の1日1回投与群の投与1日目及び投与14日目における t_{max} は、いずれもノベルジン 50 mg/日の1日2回投与群と同程度であった。

表 2.7.6.2-3 投与1日目及び投与14日目の外因性薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}、C_{trough} 及び t_{max}）の平均値の比の比較（50 mg/日投与群）

比較投与群	測定時点	平均値の比			
		AUC_{0-24}	C_{max}	C_{trough}	t_{max}
NPC-25 50 mg/日 1日2回投与群	投与1日目	1.7352	1.1518	1.6136	1.1739
vs ノベルジン 50 mg/日 1日2回投与群	投与14日目	1.1515	0.9640	1.2557	1.9600
NPC-25 50 mg/日 1日1回投与群	投与1日目	4.1001	4.2840	1.8977	0.9348
vs ノベルジン 50 mg/日 1日2回投与群	投与14日目	1.5353	2.1281	1.5916	0.9600

2) 100 mg/日投与群

「NPC-25 100 mg/日 1日2回投与群 vs ノベルジン 100 mg/日 1日2回投与群」及び「NPC-25 100 mg/日 1日1回投与群 vs ノベルジン 100 mg/日 1日2回投与群」の投与1日目及び投与14日目の外因性薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}、C_{trough} 及び t_{max}）の平均値の比を表 2.7.6.2-4 に示した。

NPC-25 100 mg/日の1日2回投与群の投与1日目における AUC_{0-24} はノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と比較して高く、投与14日目における AUC_{0-24} はノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と同程度であった。NPC-25 100 mg/日の1日1回投与群の投与1日目及び投与14日目における AUC_{0-24} は、いずれもノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と比較して高かった。

NPC-25 100 mg/日の1日2回投与群の投与1日目及び投与14日目における C_{max} は、いずれもノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と同程度であった。NPC-25 100 mg/日の1日1回投与群の投与1日目及び投与14日目における C_{max} は、いずれもノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と比較して高かった。

NPC-25 100 mg/日の1日2回投与群の投与1日目における C_{trough} はノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と比較して高く、投与14日目における C_{trough} はノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と同程度であった。NPC-25 100 mg/日の1日1回投与群の投与1日目における C_{trough} はノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と比較して高く、投与14日目における C_{trough} はノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と同程度であった。

NPC-25 100 mg/日の1日2回投与群の投与1日目及び投与14日目における t_{max} は、いずれもノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と同程度であった。NPC-25 100 mg/日の1日1回投与群の投与1日目及び投与14日目における t_{max} は、いずれもノベルジン 100 mg/日の1日2回投与群と同程度であった。

表 2.7.6.2-4 投与 1 日目及び投与 14 日目の外因性薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}、C_{trough} 及び t_{max}）の平均値の比の比較（100 mg/日投与群）

比較投与群	測定時点	平均値の比			
		AUC_{0-24}	C_{max}	C_{trough}	t_{max}
NPC-25 100 mg/日 1日2回投与群	投与1日目	1.7264	1.3269	1.6810	0.9583
vs ノベルジン 100 mg/日 1日2回投与群	投与14日目	1.3504	1.1977	1.1780	1.2727
NPC-25 100 mg/日 1日1回投与群	投与1日目	2.5295	2.7825	1.9138	1.0417
vs ノベルジン 100 mg/日 1日2回投与群	投与14日目	1.5328	2.3892	1.3620	1.2273

(2) 投与量における比較

表 2.7.6.2-5 に NPC-25 及びノベルジンの投与 1 日目及び投与 14 日目の外因性薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}、C_{trough} 及び t_{max}）の比の投与量における比較を示した。

NPC-25 の 1 日 1 回投与群、NPC-25 の 1 日 2 回投与群及びノベルジンの 1 日 2 回投与群の投与 1 日目及び投与 14 日目の AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{trough} は、いずれの投与群においても 50 mg/日投与に比べて 100 mg/日投与で高かった。t_{max} は、NPC-25 の 1 日 2 回投与群の投与 14 日目において 50 mg/日投与に比べて 100 mg/日投与で早かったが、それ以外では 50 mg/日投与と 100 mg/日投与に明確な差は認められなかった。

表 2.7.6.2-5 投与 1 日目及び投与 14 日目の外因性薬物動態評価パラメータ（AUC_t、C_{max}、C_{trough} 及び t_{max}）の投与量における比較

比較投与群	測定時点	平均値の比				
		AUC_{0-24}	AUC_{∞}	C_{max}	C_{trough}	t_{max}
ノベルジン 100 mg/日 1日2回投与群	投与1日目	3.0799	-	2.8444	1.3182	1.0435
vs ノベルジン 50 mg/日 1日2回投与群	投与14日目	2.1619	-	1.7955	1.9084	0.8800
NPC-25 100 mg/日 1日2回投与群	投与1日目	3.0644	-	3.2770	1.3732	0.8519
vs NPC-25 50 mg/日 1日2回投与群	投与14日目	2.5353	-	2.2308	1.7903	0.5714
NPC-25 100 mg/日 1日1回投与群	投与1日目	1.9001	1.3910	1.8474	1.3293	1.1628
vs NPC-25 50 mg/日 1日1回投与群	投与14日目	2.1584	1.6885	2.0158	1.6331	1.1250

2.7.6.2.3.2 安全性

試験に組み入れた全症例を安全性の解析対象とした。

NPC-25 及びノベルジンで発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.2-6 に示した。

有害事象の程度はいずれも軽度であり、いずれも無処置で回復した。治験薬との因果関係は「便秘」を除き、いずれも「関連あり」と判定された。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止例はなかった。

表 2.7.6.2-6 NPC-25 及びノベルジンの有害事象の一覧

投与群	NPC-25 50 mg/日 1日1回投与群			NPC-25 100 mg/日 1日1回投与群			NPC-25 50 mg/日 1日2回投与群			NPC-25 100 mg/日 1日2回投与群			ノベルジン 50 mg/日 1日2回投与群			ノベルジン 100 mg/日 1日2回投与群		
安全性解析対象例数	8例			8例			8例			8例			8例			8例		
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	2	25.0	8	2	25.0	2	0	0.0	0	1	12.5	1	4	50.0	6	1	12.5	4
心臓障害	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
動悸	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	2	25.0	6	2	25.0	2	0	0.0	0	1	12.5	1	4	50.0	5	1	12.5	4
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	1
腹痛	2	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	1
便秘	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
下痢	1	12.5	1	1	12.5	1	0	0.0	0	1	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5	1
悪心	1	12.5	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	1	1	12.5	1
軟便	1	12.5	1	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	25.0	2	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
筋力低下	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0
鼻漏	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	12.5	1	0	0.0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver .24.0

(1) NPC-25 50 mg/日の 1 日 1 回投与群

8 例中 2 例（25.0%）に 1 件の「軟便」、1 件の「下痢」、2 件の「悪心」、1 件の「動悸」、2 件の「腹痛」及び 1 件の「筋力低下」の有害事象が認められ、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。当該副作用は無処置で回復した。

(2) NPC-25 100 mg/日の 1 日 1 回投与群

8 例中 2 例（25.0%）に 1 件の「軟便」及び 1 件の「下痢」の有害事象が認められ、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。当該副作用は無処置で回復した。

(3) NPC-25 50 mg/日の 1 日 2 回投与群

有害事象は認められなかった。

(4) NPC-25 100 mg/日の 1 日 2 回投与群

8 例中 1 例（12.5%）に 1 件の「下痢」の有害事象が認められ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。当該副作用は無処置で回復した。

(5) ノベルジン 50 mg/日の 1 日 2 回投与群

8 例中 4 例（50.0%）に 1 件の「下痢」、1 件の「悪心」、1 件の「軟便」、1 件の「便秘」、1 件の「軟便」及び 1 件の「鼻漏」の有害事象が認められた。治験薬との因果関係は「便秘」を除き、いずれも「関連あり」と判定された。いずれの有害事象も無処置で回復した。

(6) ノベルジン 100 mg/日の 1 日 2 回投与群

8 例中 1 例（12.5%）に 1 件の「下痢」、1 件の「腹痛」、1 件の「腹部不快感」及び 1 件の「悪心」の有害事象が認められ、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。当該副作用は無処置で回復した。

2.7.6.2.4 結論

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 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 回投与群よりも高かった。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 日亜鉛投与量の同じノベルジンの 1 日 2 回投与群よりも高かった。AUC_{0-24} の累積係数の結果からすべての投与群において蓄積性が認められた。1 回あたりの投与量が大きい NPC-25 の 1 日 1 回投与群は、NPC-25 の 1 日 2 回投与群及びノベルジンの 1 日 2 回投与群よりも AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{trough} が高く、t_{max} が早かった。投与 1 日目及び投与 14 日目の AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{trough} は、いずれの投与群においても 50 mg/日投与に比べて 100 mg/日投与で高かった。

安全性において、重篤な有害事象は認められず、有害事象による投与中止例はなかった。NPC-25 を健康成人男性に反復投与した際の安全性に問題はないと考えられた。

2.7.6.3 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）

＜添付資料 5.3.5.1-2＞

2.7.6.3.1 試験方法の概略

項　目	内　容
治験実施計画書番号	NPC-25-3
標題	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）
治験の目的	低亜鉛血症患者を対象として、NPC-25 錠の有効性及び安全性を、ノベルジン錠を対照の非盲検比較試験により検討した。また、NPC-25 錠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。
治験デザイン	非盲検、無作為化、実薬対照試験 なお、無作為化にあたっては、投与前の血清亜鉛濃度及び体重を割付け因子とした動的割付けを行った。
対象	低亜鉛血症患者
被験者数	【計画時】 合計 190 例（NPC-25 群・ノベルジン群 各群 95 例） なお、各群の年齢の内訳は 11 歳以下：5 例以上、12～18 歳：5 例以上、19 歳以上：20 例以上とした。 【登録時】 合計 216 例（NPC-25 群 107 例・ノベルジン群 109 例） 年齢内訳 11 歳以下：NPC-25 群 2 例・ノベルジン群 1 例、12～18 歳：NPC-25 群 2 例・ノベルジン群 2 例、19 歳以上：NPC-25 群 103 例・ノベルジン群 106 例 【FAS】 合計 210 例（NPC-25 群 103 例・ノベルジン群 107 例） 年齢内訳 11 歳以下：NPC-25 群 2 例・ノベルジン群 0 例、12～18 歳：NPC-25 群 2 例・ノベルジン群 2 例、19 歳以上：NPC-25 群 99 例・ノベルジン群 105 例 【PPS】 合計 210 例（NPC-25 群 103 例・ノベルジン群 107 例） 年齢内訳 11 歳以下：NPC-25 群 2 例・ノベルジン群 0 例、12～18 歳：NPC-25 群 2 例・ノベルジン群 2 例、19 歳以上：NPC-25 群 99 例・ノベルジン群 105 例 【SP】 合計 216 例（NPC-25 群 107 例・ノベルジン群 109 例） 年齢内訳 11 歳以下：NPC-25 群 2 例・ノベルジン群 1 例、12～18 歳：NPC-25 群 2 例・ノベルジン群 2 例、19 歳以上：NPC-25 群 103 例・ノベルジン群 106 例 【設定根拠】 ノベルジン錠の過去の用量増減法確認試験（NPC-02-5 試験）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、片側 α=2.5%、検出力=80%、非劣性マージン 15%とすると、必要症例数は 2 群の合計で 182 例であった。中止・脱落を考慮して 190 例とした。なお、NPC-02-5 試験は非盲検非対照試験であるが、NPC-02-4 試験でのプラセボ群の成績を考慮すると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 86%の約 1/5 に相当する。臨床的にも 15%は有効率下限の許容範囲であると判断した。
選択基準	文書同意が得られ、登録時に下記の(1)及び(2)の条件を満たすことが確認された患者を登録した。 (1) 登録時及び投与開始前 8 週間以内に測定した血清亜鉛濃度（施設測定値）がいずれの時点でも 70 μg/dL 未満の患者 (2) 同意取得時に錠剤が服薬可能な体重 30 kg 以上の患者で、性別及び入院・外来の別は問わない
除外基準	登録時に以下のいずれかに該当する患者は除外した。 (1) 劇症肝炎の患者

項　目	内　容
	(2) 悪性腫瘍の患者 (3) 重篤な心疾患、血液疾患、腎疾患、膵疾患等を有する患者 (4) 血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満の患者 (5) 血清銅濃度が基準範囲の下限値を下回る患者 (6) 亜鉛含有製剤（サプリメントを含む）に対するアレルギー、過敏症の患者 (7) 登録前 12 週間以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤、亜鉛を含むサプリメントを服用していた患者 (8) 妊婦、妊娠している可能性のある患者又は治験中に妊娠を希望している患者及び授乳中の患者 (9) 登録前 12 週間以内に他の治験に参加した患者 (10) 治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
治験薬	(1) NPC-25 錠 25 mg 成分名：ヒスチジン亜鉛水和物 含量及び剤形：1 錠中に亜鉛として 25 mgを含有する白色の素錠 (2) ノベルジン錠 25 mg 成分名：酢酸亜鉛水和物 含量及び剤形：1 錠中に亜鉛として 25 mgを含有する白色のフィルムコーティング錠
用法・用量	【NPC-25 群】 1 日 1 回、食後に服薬した。 開始時用量： 血清亜鉛濃度に応じて以下のとおりとした。 ・血清亜鉛濃度が 50 μg/dL 以上 70 μg/dL 未満： 亜鉛として 50 mg/日（1 回 2 錠 1 日 1 回）を 4 週間投与した。 ・血清亜鉛濃度が 50 μg/dL 未満： 100 mg/日（1 回 4 錠 1 日 1 回）を 4 週間投与した。 その後の用量調節： 血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）に到達するまで、以下の基準で用量調節を行った。 ＜増量基準＞ 4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、80 μg/dL 未満の場合 ・亜鉛として 50 mg/日ずつ増量し 4 週間投与した。なお、1 日最大投与量は亜鉛として 150 mg(1 回 6 錠 1 日 1 回）とした。 ＜減量基準＞ ・4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、200 μg/dL 以上の場合、亜鉛として 25 mg/日ずつ減量し 4 週間投与した。 ・血清銅濃度が 30 μg/dL 以下の場合は亜鉛として 25 mg/日ずつ減量し、10 μg/dL 未満の場合は投与を中止した。 ・有害事象の発現等により決定した投与量の投与継続が困難な場合、亜鉛として 25 mg/日ずつ減量し 4 週間投与した。 ＜投与終了基準＞ ・投与量の変更なく血清亜鉛濃度が 80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満に 8 週間維持されている場合（目標値に達した後の 4 週後、8 週後の血中亜鉛濃度が目標値の範囲内)。ただし、継続投与が必要な患者には最大 52 週間まで投与できるとした。 ・亜鉛として 25 mg/日投与でも 4 週間後の血清亜鉛濃度が 200 μg/dL 以上の場合は投与を中止した。

項　目		内　容
		【ノベルジン群】 1日1～3回、食後に服薬した。 開始時用量： 血清亜鉛濃度に応じて以下のとおりとした。 ・血清亜鉛濃度が50 μg/dL 以上70 μg/dL 未満： 亜鉛として50 mg/日（1回1錠1日2回）を4週間投与した。 ・血清亜鉛濃度が50 μg/dL 未満： 100 mg/日（1回2錠1日2回）を4週間投与した。 その後の用量調節： 血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上200 μg/dL 未満）に到達するまで、以下の基準で用量調節を行った。 ＜増量基準＞ 4週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、80 μg/dL 未満の場合 ・亜鉛として50 mg/日ずつ増量し4週間投与した。なお、1日最大投与量は亜鉛として150 mg(1回 2錠1日3回）とした。 ＜減量基準＞ ・4週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、200 μg/dL 以上の場合、亜鉛として25 mg/日ずつ減量し4週間投与した。 ・血清銅濃度が30 μg/dL 以下の場合は亜鉛として25 mg/日ずつ減量し、10 μg/dL 未満の場合は投与を中止した。 ・有害事象の発現等により決定した投与量の投与継続が困難な場合、亜鉛として25 mg/日ずつ減量し4週間投与した。 ＜投与終了基準＞ ・投与量の変更なく血清亜鉛濃度が80 μg/dL 以上200 μg/dL 未満に8週間維持されている場合（目標値に達した後の4週後、8週後の血中亜鉛濃度が目標値の範囲内）。 ・亜鉛として25 mg/日投与でも4週間後の血清亜鉛濃度が200 μg/dL 以上の場合は投与を中止した。
評価項目	主要評価項目	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
	副次評価項目	(1) 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 (2) 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 (3) 血清亜鉛濃度の推移 (4) 目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上200 μg/dL 未満）に達した被験者の割合の推移 (5) 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 (6) 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 (7) 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 (8) 投与量別被験者の割合の推移 (9) 低亜鉛血症に関連する症状の推移 (10)消化器症状関連の有害事象及び副作用
	安全性	(1) 有害事象及び副作用 (2) 一般臨床検査 (3) 体重、体温、血圧、脈拍
解析方法		【被験者背景】 被験者の背景因子に関して、カテゴリ項目に関しては頻度分布（例数、%）、連続量に関しては要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）及びカテゴリに分類したときの頻度分布を算出し、群間の偏りを、Fisher 正確確率法、χ^2検定、t 検定で検討した。 【有効性】 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

項　目	内　容
	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て、FAS を対象に解析を行った。 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 を対象にした解析も行った。 副次評価項目については、FAS を対象に解析を行った。 1. 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 2. 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 投与開始時から特定のイベントまでの期間を評価する 1.及び 2.について、各イベントまでの日数を算出し、治験中止・完了を打ち切りとして各投与群別にイベントまでの日数をカプランマイヤ法によって推定するとともに、ログランク検定により比較した。 3. 血清亜鉛濃度の推移 各観察時点及び投与開始時からの変化量の要約統計量を算出するとともに、投与開始時からの変化量について投与開始時値を共変量とした反復測定混合効果モデル及びグラフを用いて検討した。 4. 目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）に達した被験者の割合の推移 各観察時点の累積達成割合を算出し、グラフ等を用いて推移を図示した。 5. 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 投与群及び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に被験者の割合を算出した。 6. 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 投与群及び血清亜鉛濃度が初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点の投与量別に被験者の割合を算出した。 7. 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 投与群及び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に被験者の割合を算出した。 8. 投与量別被験者の割合の推移 各観察時点の投与量別被験者の割合を算出し、グラフ等を用いて推移を図示した。 9. 低亜鉛血症に関連する症状の推移 臨床症状ごとに集計可能な情報に基づいて、各観察時点及び投与開始時からの変化の要約統計量又はカテゴリ変化を集計した。 【安全性】 安全性評価項目については、SP を対象に解析を行った。 (1) 有害事象及び副作用 有害事象名は、『Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)』の MedDRA における器官別大分類（system organ class：SOC）と MedDRA における基本語（preferred terms：PT）で集計した。有害事象及び副作用の発現例数（発現率）、件数を求めるとともに、NPC-25 群及びノベルジン群間の比較を行った。また、消化器症状関連の有害事象及び副作用について特定し、その発現率を投与群別集計により比較した。 (2) 臨床検査、体重、体温、血圧、脈拍 群ごとに、投与開始時並びに各観察時点の測定値及び投与開始前からの変化量について経時的な要約統計量を示す。また、各観察時点の臨床検査値異常症例の割合をシフトテーブルにより集計した。尿定性検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行った。
実施医療機関（施設数）	角田クリニック（他 41 施設）
治験期間	2022 年 1 月 13 日～2023 年 4 月 27 日

2.7.6.3.2 被験者背景

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に、被験者の内訳の要約を表 2.7.6.3-1 に示した。

本治験では、216 例が症例登録され、NPC-25 群又はノベルジン群に 1:1 の比で無作為に割付けられた（NPC-25 群 107 例、ノベルジン群 109 例）。有効性評価期*の投与完了例は 193 例（NPC-25 群 95 例、ノベルジン群 98 例）であった。中止例は 23 例（NPC-25 群 12 例、ノベルジン群 11 例）であり、中止理由は NPC-25 群で「原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象」が 4 例及び「被験者又は代諾者から治験の中止の申し出」が 8 例、ノベルジン群で「原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象」が 7 例、「被験者又は代諾者から治験の中止の申し出」が 2 例、「禁止されている薬剤等の併用」及び「妊娠」がそれぞれ 1 例であった。

さらに、NPC-25 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、59 例が継続投与に移行した。継続投与完了例は 54 例であり、そのうち 52 週投与完了例は 28 例であった。継続投与期での中止例は 5 例であり、中止理由は「原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象」が 1 例及び「被験者又は代諾者から治験の中止の申し出」が 4 例であった。

*：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（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）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長 24 週時点までの期間

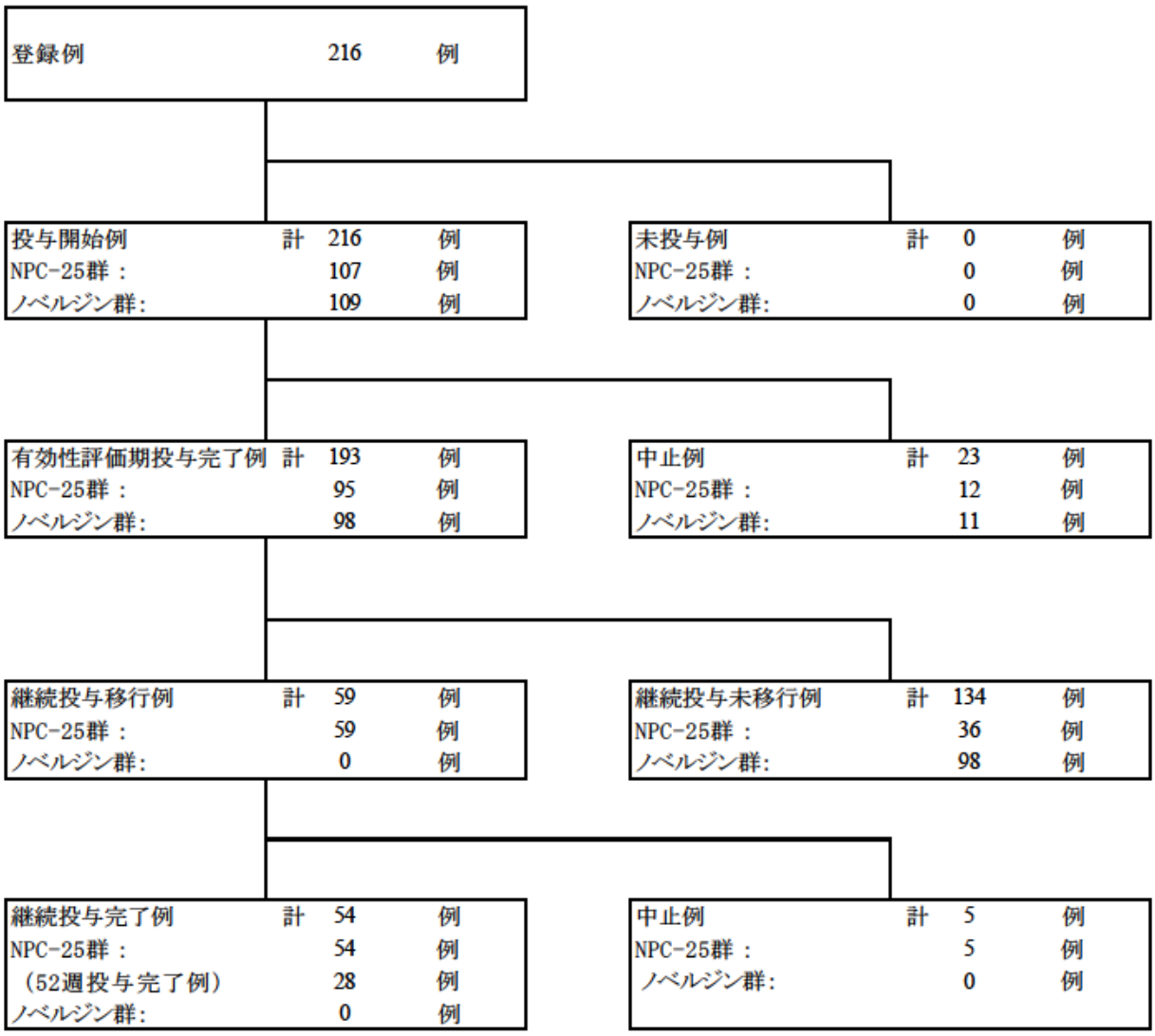


図 2.7.6.3-1 被験者の内訳

表 2.7.6.3-1 被験者の内訳の要約

Number of Patients on Disposition	NPC-25 N = 107		NOBELZIN N = 109
	Efficacy Evaluation Period	Continued Period	Efficacy Evaluation Period
Treated	107 (100.0)	59 (55.1)	109 (100.0)
Completed	95 (88.8)	54 (50.5)	98 (89.9)
Discontinued	12 (11.2)	5 (4.7)	11 (10.1)
(1) When the subject or his/her legally acceptable representative requests withdrawal from the study	8 (7.5)	4 (3.7)	2 (1.8)
(2) When his/her continued participation in the study is considered difficult, due to worsening of the underlying disease or complications or occurrence of adverse events	4 (3.7)	1 (0.9)	7 (6.4)
(3) When the serum copper concentration is less than 10 ug/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(4) When the subject is found not to meet all the inclusion criteria or found to fall under any of the exclusion criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(5) When any prohibited drugs, etc. are used concomitantly	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
(6) When the subject is transferred to another hospital	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(7) When the subject stops visiting the hospital	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(8) When the subject is confirmed to be pregnant	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
(9) When dose adjustments are difficult	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(10) Other than the above, when it is considered the investigator (subinvestigator) considers it is inappropriate for the subject to continue to participate in the study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Efficacy Evaluation Period: Start of Administration to (a) time of achievement of Primary Endpoint or (b) by Week 24 in patients who did not achieve Primary Endpoint.
Continued Period: End of Efficacy Evaluation Period to Week 52 (Patients who need to continue the treatment in the NPC-25 group).
Achievement of Primary Endpoint: To first reaching the maintenance of 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

2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-2 に示した。

FAS での本治験薬の投与を受けた被験者の性別は NPC-25 群及びノベルジン群でそれぞれ、男性 43.7%（45/103 例）、37.4%（40/107 例）、女性 56.3%（58/103 例）、62.6%（67/107 例）であった。被験者の年齢の中央値は NPC-25 群及びノベルジン群でそれぞれ、72.0 歳（範囲 10～93 歳）及び 64.0 歳（範囲 13～86 歳）であった。亜鉛濃度の中央値は NPC-25 群及びノベルジン群でそれぞれ、62.0 μg/dL（範囲 40～69 μg/dL）及び 61.0 μg/dL（範囲 37～70 μg/dL）であった。低亜鉛血症に関する症状の有無は NPC-25 群及びノベルジン群でそれぞれ「あり」が 36.9%（38/103 例）及び 31.8%（34/107 例）、「なし」が 63.1%（65/103 例）及び 68.2%（73/107 例）であった。NPC-25 群での年齢及び既往歴ありの症例の割合については、ノベルジン群と比較して高い傾向であったが、それ以外の患者背景に大きな差はなかった。

表 2.7.6.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

Parameter/Statistics		NPC-25 N = 103 n (%)	NOBELZIN N = 107 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 2.7.6.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

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

2.7.6.3.3 試験の結果

2.7.6.3.3.1 有効性

2.7.6.3.3.1.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目の解析は、FAS、PPS、評価完了例*及びSPについて実施し、FASを主たる解析対象集団とし、PPS、評価完了例及びSPを対象とした解析を参考とした。

FASでの投与開始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について、2群（NPC-25群及びノベルジン群）の割合の差の信頼区間（Miettinen-Nurminen信頼区間）を検討した結果を表 2.7.6.3-3に示した。

FASでの投与開始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、NPC-25群で86.4%（89/103例）、ノベルジン群で80.4%（86/107例）であった。両群の割合の差は6.0%（95%CI：-4.2～16. 3%）であり、下限が非劣性マージンの-15%を上回

っているため、NPC-25 群のノベルジン群に対する非劣性が検証された。PPS、評価完了例及び SP については、FAS の結果と同様であった。

*：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

表 2.7.6.3-3 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（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を 8 週間維持できた被験者の割合についての非劣性の検討（FAS）

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)

2.7.6.3.3.1.2 副次評価項目

2.7.6.3.3.1.2.1 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

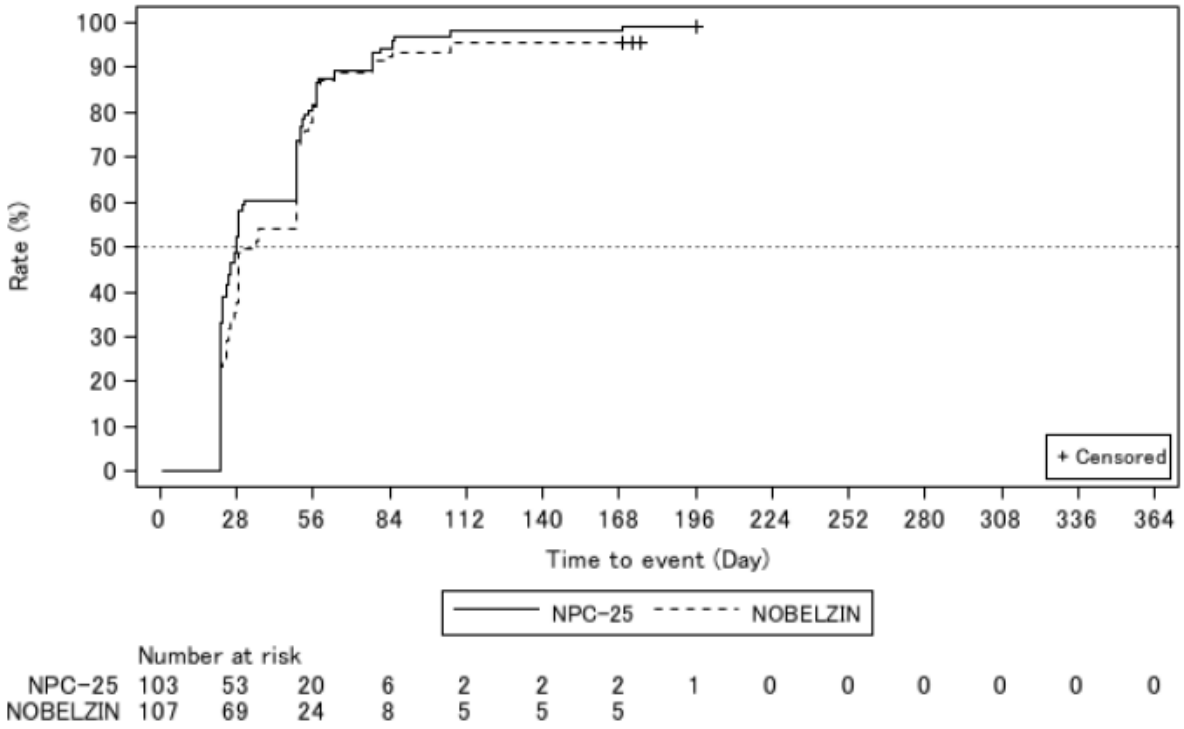
投与開始時から初めて目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）に到達するまでの期間（日）について、投与群ごとにカプランマイヤ法により検討した結果を表 2.7.6.3-4 及び図 2.7.6.3-2 に示した。

投与開始時から投与開始 24 週までで初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間（日）について、NPC-25 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、28.0 及び 51.0 日であった。ノベルジン群での 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、34.0 及び 53.0 日であった。投与開始時から初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間（日）については、NPC-25 群とノベルジン群との間で有意な差は認められなかった（p=0.190）。

表 2.7.6.3-4 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（FAS）

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 2.7.6.3-2 カプランマイヤ法により検討した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（FAS）

2.7.6.3.3.1.2.2 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

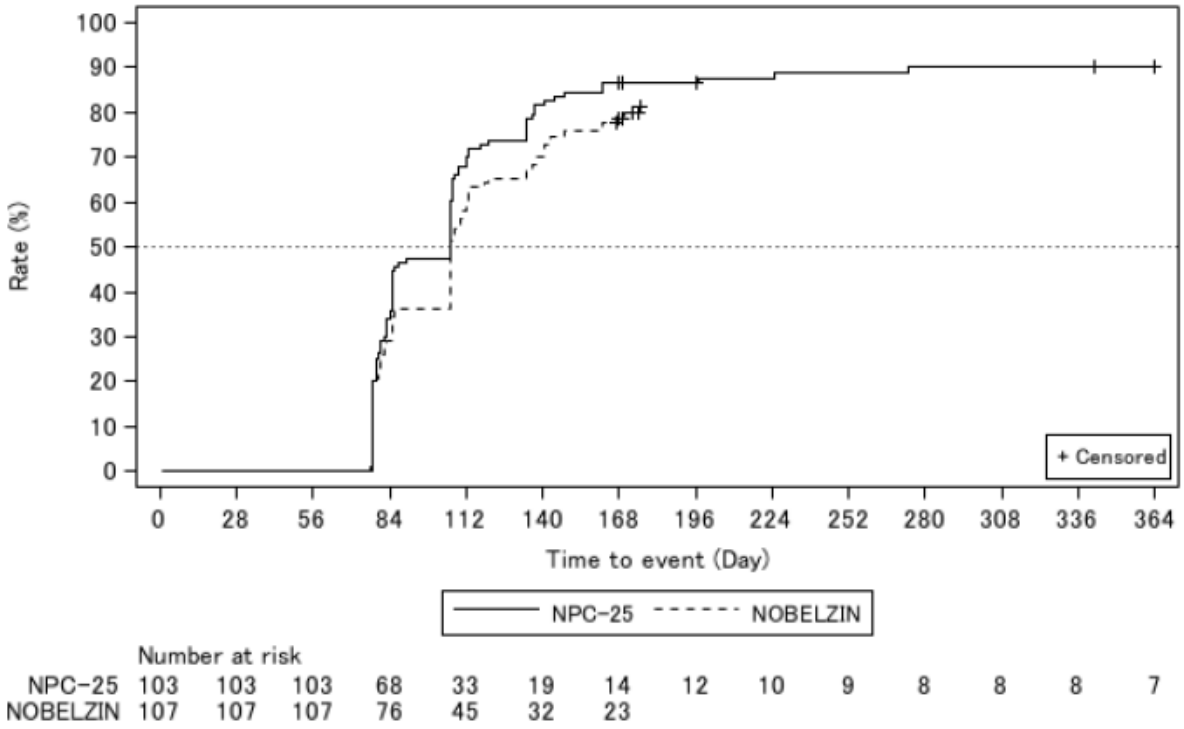
投与開始時から初めて目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を同一投与量で 8 週間維持できるまでの期間（日）について、投与群ごとにカプランマイヤ法により検討した結果を表 2.7.6.3-5 及び図 2.7.6.3-3 に示した。

投与開始時から投与開始 24 週までで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（日）について、NPC-25 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、106.0 及び 134.0 日であった。ノベルジン群での 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、106.0 及び 148.0 日であった。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（日）については、NPC-25 群とノベルジン群との間で有意な差は認められなかった（p=0.100）。

表 2.7.6.3-5 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（FAS）

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 2.7.6.3-3 カプランマイヤ法により検討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 週間維持できるまでの期間（FAS）

2.7.6.3.3.1.2.3 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（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 2.7.6.3-4 に、投与開始 24 週までの時点を対象にした投与群別の推定値、95%信頼区間の推移図を図 2.7.6.3-5 に示した。

血清亜鉛濃度は、NPC-25 群及びノベルジン群のいずれも 4 週から 12 週まで経時的に上昇した。NPC-25 群は 16 週以降に 12 週と同程度で推移したが、ノベルジン群は投与後 20 及び 24 週の血清亜鉛濃度が低下した。この違いは、ノベルジン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、NPC-25 群では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、NPC-25 群とノベルジン群で有意な差はなかった。

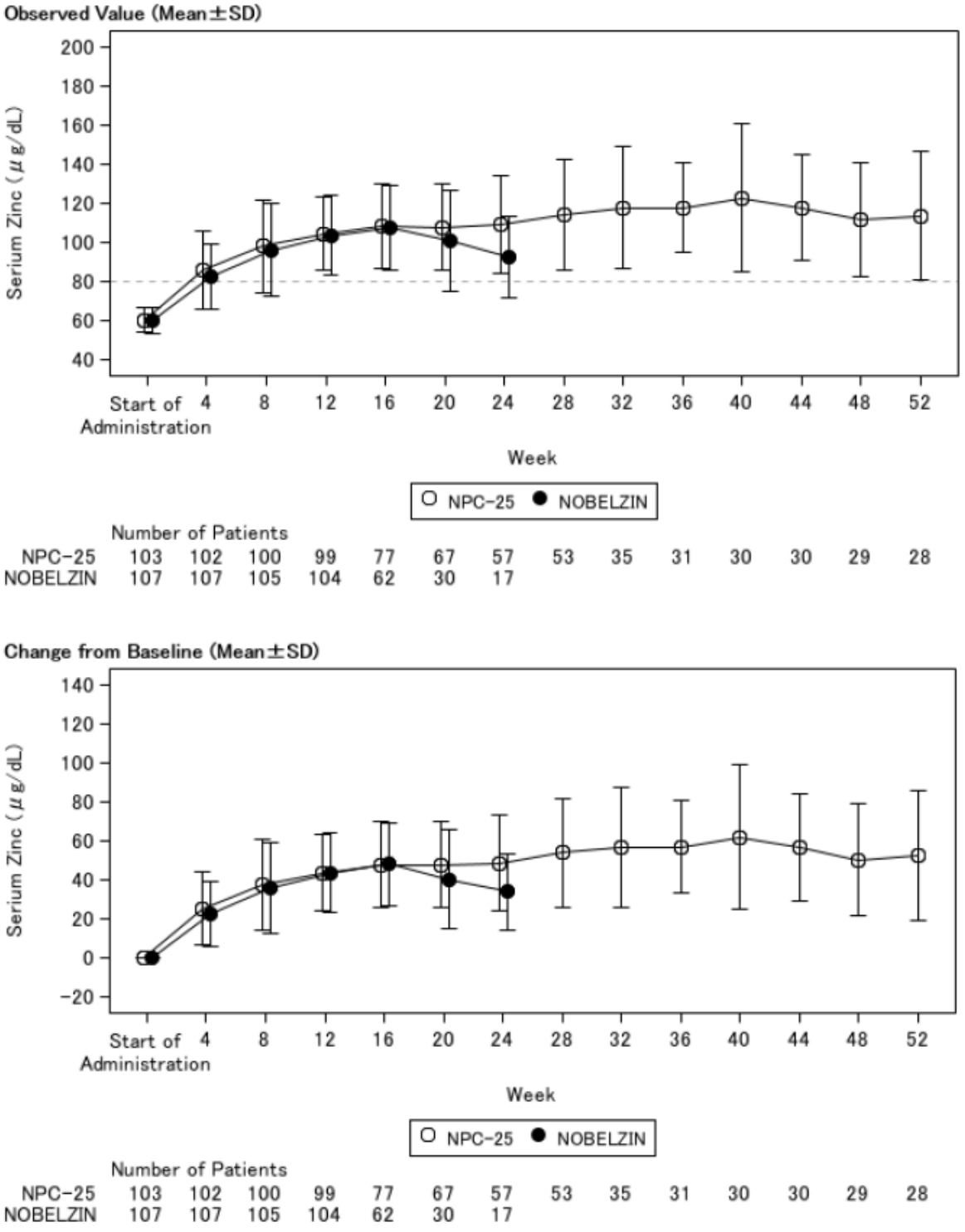


図 2.7.6.3-4 血清亜鉛濃度の推移図（FAS）

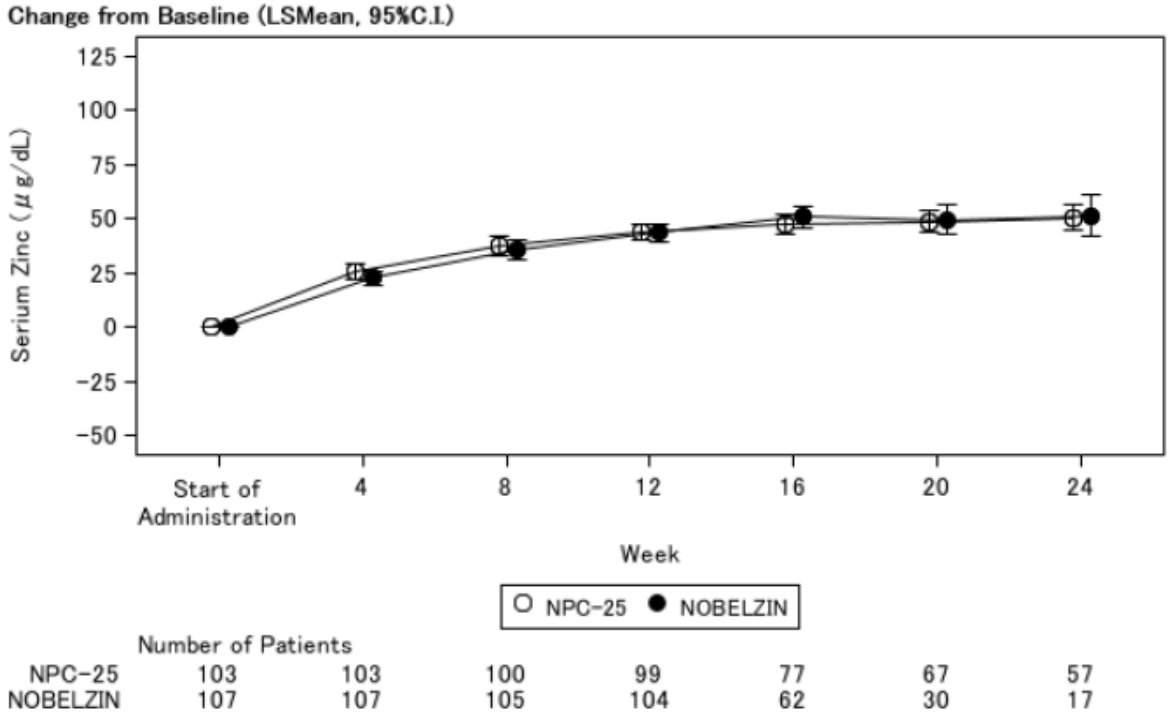


図 2.7.6.3-5 反復測定混合効果モデルによる血清亜鉛濃度のベースラインからの平均変化量の推移図（FAS）

2.7.6.3.3.1.2.4 目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）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）の累積達成した被験者の割合の推移図を図 2.7.6.3-6 に、初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持できた各観察時点での累積達成した被験者の割合の推移図を図 2.7.6.3-7 に示した。

目標血清亜鉛濃度達成の被験者の累積割合については、いずれの投与群においても治験薬投与開始後上昇した。両群ともに、用量を調整することにより速やかに目標血清亜鉛濃度に到達し、24 週までに NPC-25 群で 99.0%（102/103 例）、ノベルジン群で 95.3%（102/107 例）が達成した。各観察時点での累積達成の割合は、NPC-25 群とノベルジン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 週間維持できた各観察時点での累積達成の割合については、いずれの投与群においても治験薬投与開始後上昇し、24 週までに NPC-25 群で 86.4%（89/103 例）、ノベルジン群で 80.4%（86/107 例）が達成した。12 週での達成割合は、NPC-25 群で 47.6%（49/103 例）、ノベルジン群で 36.4%（39/107 例）であり、NPC-25 群の 12 週での達成割合はノベルジン群と比較して高い傾向があり、NPC-25 群でより早期に達成する傾向が認められた。

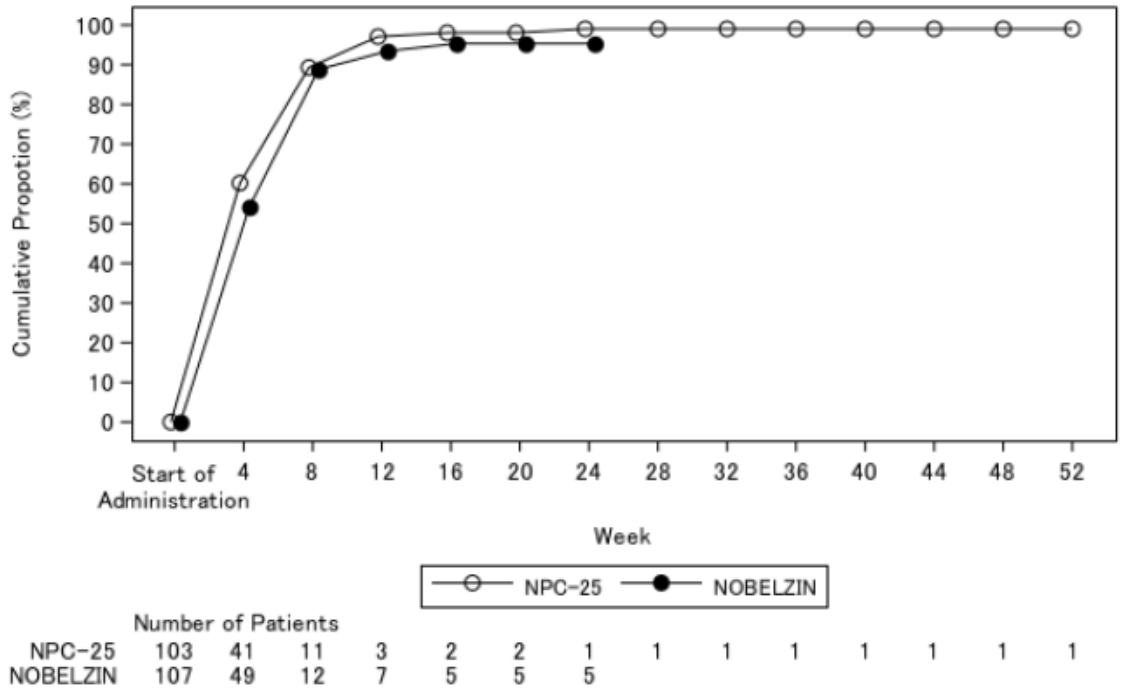


図 2.7.6.3-6 目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）の累積達成の割合の推移図（FAS）

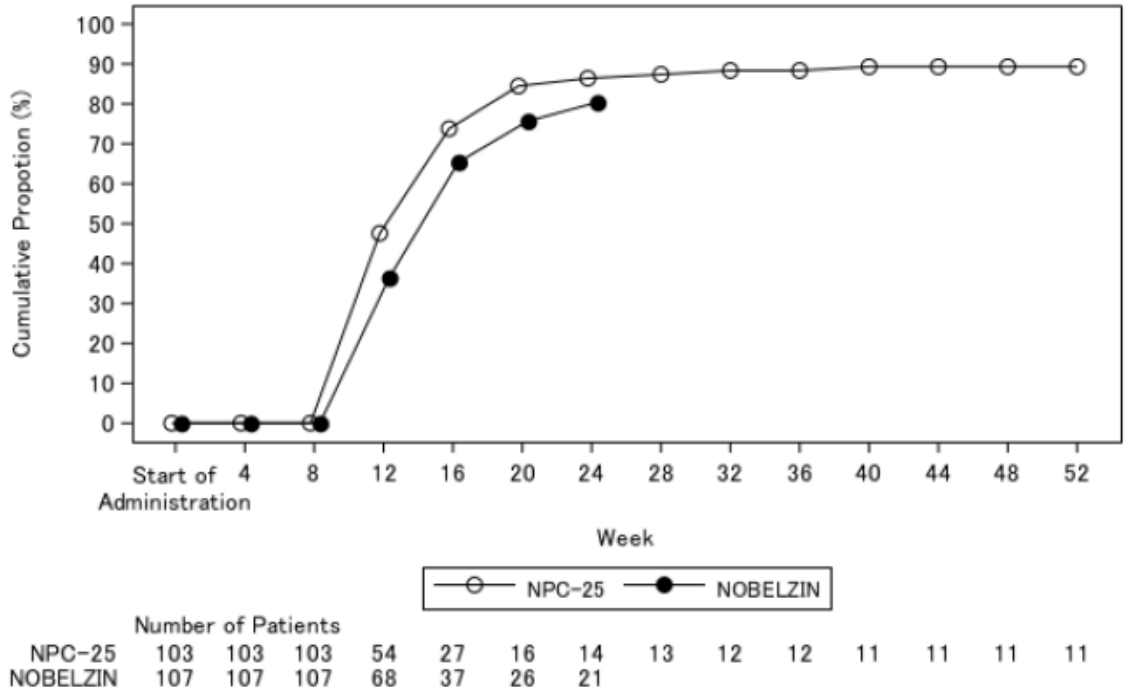


図 2.7.6.3-7 目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を同一投与量で 8 週間維持できた累積達成の割合の推移図（FAS）

2.7.6.3.3.1.2.5 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 2.7.6.3-6 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、25 mg/day では NPC-25 群で 1 例（1.0%）及びノベルジン群で 0（0.0%）、50 mg/day では NPC-25 群で 62 例（60.2%）及びノベルジン群で 55 例（51.4%）、75 mg/day では NPC-25 群で 1 例（1.0%）及びノベルジン群で 2 例（1.9%）、100 mg/day では NPC-25 群で 30 例（29.1%）及びノベルジン群で 37 例（34.6%）、125 mg/day では NPC-25 群で 0（0.0%）及びノベルジン群で 0（0.0%）、並びに 150 mg/day では NPC-25 群で 8 例（7.8%）及びノベルジン群で 8 例（7.5%）であった。両群ともに 50 mg/day で 50%以上の被験者が 80 μg/dL 以上となった。NPC-25 群とノベルジン群の間で投与量別被験者の割合に大きな差はなかった。

表 2.7.6.3-6 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（FAS）

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.

2.7.6.3.3.1.2.6 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の変化量が初めて 15 μg/dL 上昇した時点での投与量別の被験者の割合を表 2.7.6.3-7 に示した。

血清亜鉛濃度の変化量が初めて 15 μg/dL 上昇した時点の投与量別の被験者の割合は、25 mg/day では NPC-25 群で 1 例（1.0%）及びノベルジン群で 0（0.0%）、50 mg/day では NPC-25 群で 69 例（67.0%）及びノベルジン群で 67 例（62.6%）、75 mg/day では NPC-25 群で 1 例（1.0%）及びノベルジン群で 2 例（1.9%）、100 mg/day では NPC-25 群で 30 例（29.1%）及びノベルジン群で 31 例（29.0%）、125 mg/day では NPC-25 群で 0（0.0%）及びノベルジン群で 0（0.0%）、並びに 150 mg/day では NPC-25 群で 2 例（1.9%）及びノベルジン群で 5 例（4.7%）であった。両群ともに初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点の投与量が 50 mg/day だった被験者は 60%以上であった。NPC-25 群とノベルジン群の間で投与量別の被験者の割合に大きな差はなかった。

表 2.7.6.3-7 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（FAS）

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.

2.7.6.3.3.1.2.7 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

投与開始 24 週までを対象に投与群ごとに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 2.7.6.3-8 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、25 mg/day では NPC-25 群で 0（0.0%）及びノベルジン群で 0（0.0%）、50 mg/day では NPC-25 群で 48 例（46.6%）及びノベルジン群で 39 例（36.4%）、75 mg/day では NPC-25 群で 3 例（2.9%）及びノベルジン群で 3 例（2.8%）、100 mg/day では NPC-25 群で 35 例（34.0%）及びノベルジン群で 40 例（37.4%）、125 mg/day では NPC-25 群で 0（0.0%）及びノベルジン群で 0（0.0%）、並びに 150 mg/day では NPC-25 群で 3 例（2.9%）及びノベルジン群で 4 例（3.7%）であった。両群ともに、70%以上の被験者が 100 mg/day 以下で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた。50 mg/day では NPC-25 群で高い傾向が認められ、NPC-25 群でより低い用量で達成する傾向が認められた。

表 2.7.6.3-8 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（FAS）

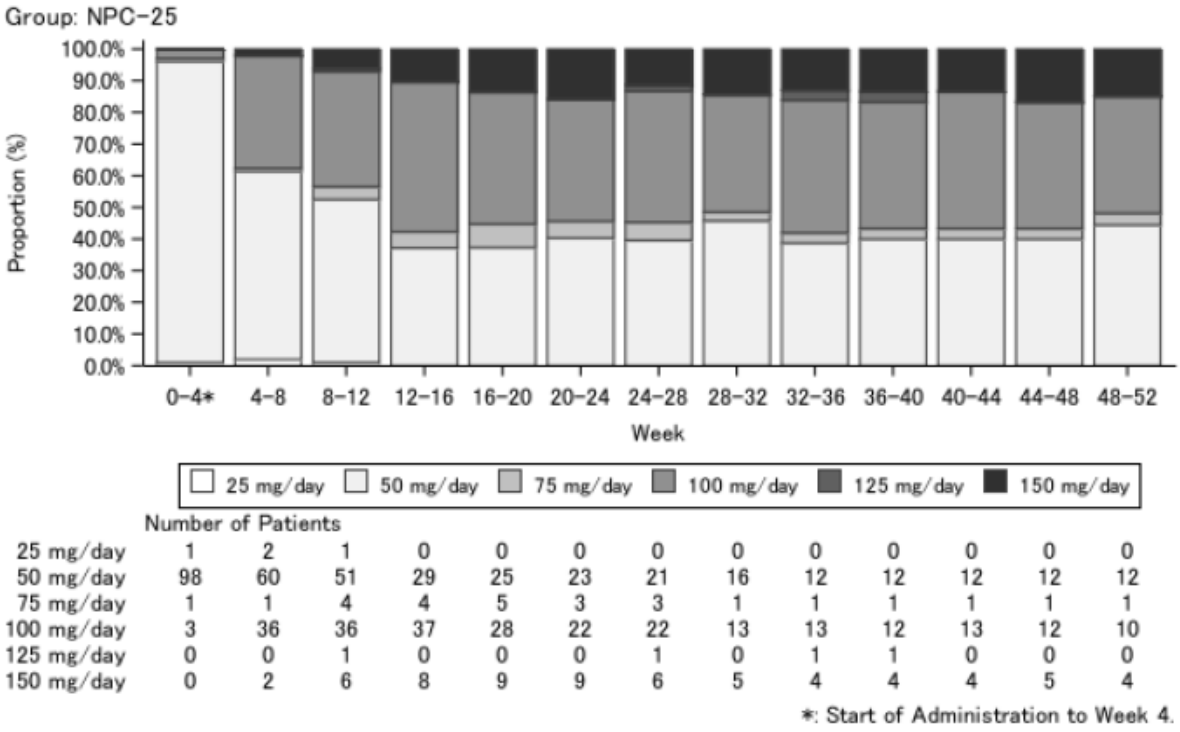
Dose	NPC-25 N = 103	NOBELZIN N = 107	Difference in Proportion (%)	95% Confidence Interval (%)	
	n (%)	n (%)		Lower Limit	Upper Limit
25 mg/day	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
50 mg/day	48 (46.6)	39 (36.4)	10.2	-3.1	23.4
75 mg/day	3 (2.9)	3 (2.8)	0.1	-4.4	4.6
100 mg/day	35 (34.0)	40 (37.4)	-3.4	-16.4	9.5
125 mg/day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

2.7.6.3.3.1.2.8 投与量別被験者の割合の推移

投与群ごとに各観察時点での投与量別被験者の割合の推移図を図 2.7.6.3-8 に示した。

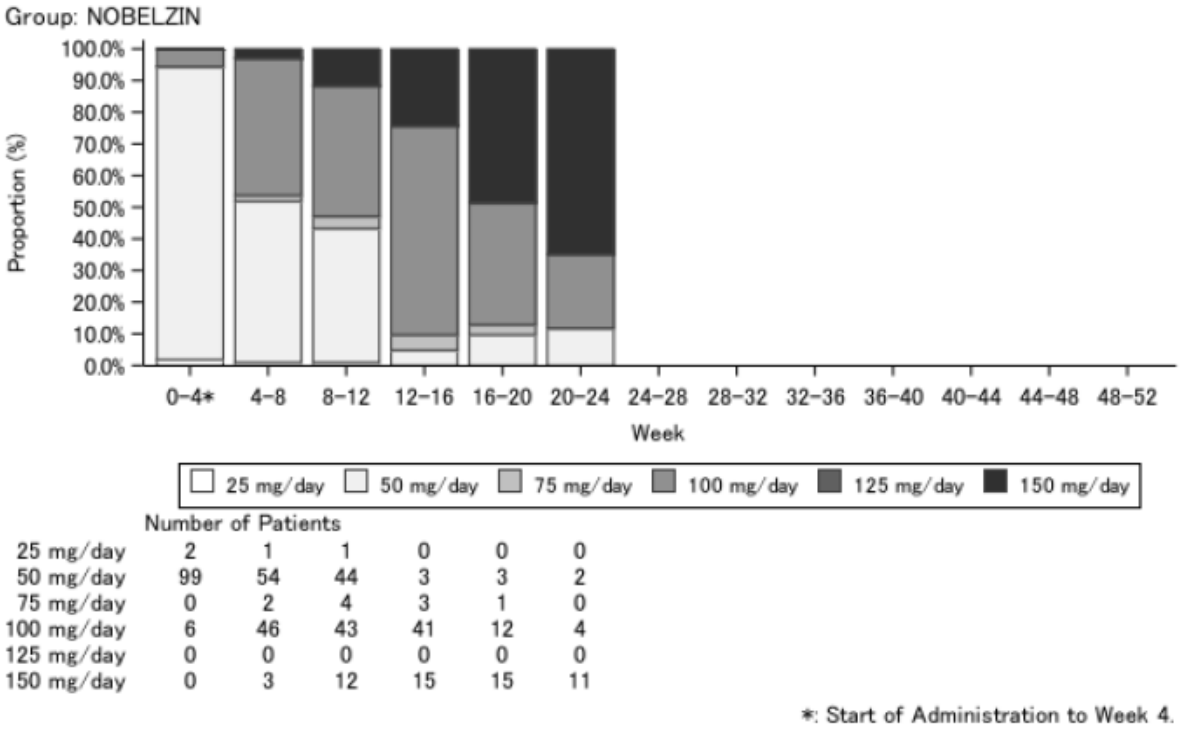
各観察時点の投与量別被験者の割合は、いずれの投与群でも 12 週までは 50 mg/日の割合が最も高く、12～16 週までは 100 mg/日が最も高かった。16～20 週では、NPC-25 群は 100 mg/日、ノベルジン錠群は 150 mg/日の割合が最も高く、20～24 週では、NPC-25 群は 50 mg/日、ノベルジン群は 150 mg/日の割合が最も高かった。この違いは、ノベルジン群では主要評価項目を達成した時点で投与は終了となり、未達症例のみが投与を継続したのに対し、NPC-25 群では医師が継続投与を必要と判断した症例は主要評価項目を達成した後に投与を継続していたためである。24～52 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。



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 2.7.6.3-8 投与量別被験者の割合の推移図（FAS）

2.7.6.3.3.1.2.9 低亜鉛血症に関連する症状の推移

投与開始時に低亜鉛血症に関する症状を有する被験者はNPC-25群で38/103例（36.9%）、ノベルジン群で34/107例（31.8%）であった。