比較的多かった症状は、味覚障害が NPC-25 群で 9 例、ノベルジン群で 8 例、皮膚炎が NPC-25 群で 9 例、ノベルジン群で 7 例、貧血が NPC-25 群で 6 例、ノベルジン群で 1 例、肝線維症が NPC-25 群で 5 例、ノベルジン群で 2 例であった。

低亜鉛血症に関する症状については、本試験では症状の有無にかかわらず低亜鉛血症患者を対象としたことから、投与開始時に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%）であったが、その症状は多岐にわたり、それぞれの症状に対する有効性を考察するには至らなかった。

2.7.6.3.3.2 安全性

治験薬が投与された全 216 例（NPC-25 群 107 例、ノベルジン群 109 例）を安全性解析対象集団とした。

投与期間は、投与量の変更なく目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）に 8 週間維持されるまでの期間とし、最大 24 週間までとした。ただし、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た。このため、NPC-25 群とノベルジン群の比較についてはノベルジン群と同様の期間で比較することとし、被験者ごとに治験薬投与開始後から主要評価項目達成時点（同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた時点）又は主要評価項目未達例では最大 24 週時点までを「有効性評価期」と定義した。また、NPC-25 群の継続投与が必要な被験者を対象として、「有効性評価期」と投与開始後 52 週までの期間を「全期間」と定義した。

本治験における安全性の評価は、NPC-25 群を対象とした「全期間」、並びに NPC-25 群及びノベルジン群を対象とした「有効性評価期」の両期間を対象に行った。

2.7.6.3.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

NPC-25 群での継続投与が必要な被験者を対象とした全期間の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.3-9 に示した。

全期間における有害事象（治験薬との因果関係の有無は問わない、臨床検査値の異常変動を含む）及び副作用は、それぞれ 81/107 例（75.7%）及び 26/107 例（24.3%）に発現した。重篤な有害事象は、10/107 例（9.3%）に発現した。有害事象の程度は、軽度が 74/107 例（69.2%）、中等度が 24/107 例（22.4%）、重度が 3/107 例（2.8%）であった。また、重要な有害事象は、2/107 例（1.9%）に発現した。

表 2.7.6.3-9 全期間の有害事象及び副作用（SP）

Item	NPC-25 N = 107 n Events	NPC-25 N = 107 n (%) Patients
Adverse Events (AE)	229	81 (75.7)
Serious AE	11	10 (9.3)
AE Leading to Death	0	0 (0.0)
AE Leading to Study Treatment Reduction	9	5 (4.7)
AE Leading to Study Discontinuation	5	5 (4.7)
Significant AE	2	2 (1.9)
Adverse Drug Reactions (ADR)	44	26 (24.3)
Serious ADR	0	0 (0.0)
ADR Leading to Death	0	0 (0.0)
ADR Leading to Study Treatment Reduction	9	5 (4.7)
ADR Leading to Study Discontinuation	1	1 (0.9)
Significant ADR	1	1 (0.9)

2.7.6.3.3.2.2 有害事象の表示

有害事象は症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA Ver.24.1 を用いて、特に記載がない限りは、SOC と PT で集計した。

NPC-25 群での継続投与が必要な被験者を対象とした全期間の SOC 別、PT 別の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.6.3-11 に示した。

全期間において被験者の 2%以上に認められた有害事象（PT）は、発現率が高い順に、発熱（8.4%：9/107 例）、ＣＯＶＩＤ－１９及び上咽頭炎（いずれも 7.5%：8/107 例）、血中銅減少及び浮動性めまい（いずれも 4.7%：5/107 例）、貧血、便秘、悪心、靭帯捻挫、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、背部痛、頭痛及びそう痒症（いずれも 3.7%：4/107 例）、並びに腹部不快感、下痢、末梢性浮腫、肝機能異常、足部白癬、節足動物刺傷、関節痛及び湿疹（いずれも 2.8%：3/107 例）であった。

全期間において被験者の 2%以上に認められた副作用（PT）は、発現率が高い順に、血中銅減少（4.7%：5/107 例）、リパーゼ増加（3.7%：4/107 例）、並びに貧血、下痢、悪心及びアミラーゼ増加（いずれも 2.8%：3/107 例）であった。

有害事象の程度は、軽度が 74/107 例（69.2%）、中等度が 24/107 例（22.4%）、重度が 3/107 例（2.8%）であった。

表 2.7.6.3-10 全期間の PT 別の有害事象（SP）

System Organ Class Preferred Term	NPC-25 N = 107	
	n Events	n (%) Patients
Any Adverse Events	229	81 (75.7)
Blood and lymphatic system disorders	5	5 (4.7)
Anaemia	4	4 (3.7)
Iron deficiency anaemia	1	1 (0.9)
Cardiac disorders	2	2 (1.9)
Prinzmetal angina	1	1 (0.9)
Tachycardia	1	1 (0.9)
Eye disorders	7	5 (4.7)
Asthenopia	1	1 (0.9)
Blepharitis	1	1 (0.9)
Conjunctivitis allergic	1	1 (0.9)
Dry eye	2	2 (1.9)
Eye discharge	1	1 (0.9)
Vitreous floaters	1	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders	40	25 (23.4)
Abdominal discomfort	3	3 (2.8)
Abdominal pain	1	1 (0.9)
Abdominal pain lower	1	1 (0.9)
Abdominal pain upper	1	1 (0.9)
Abnormal faeces	1	1 (0.9)
Angular cheilitis	2	2 (1.9)
Aphthous ulcer	1	1 (0.9)
Chronic gastritis	1	1 (0.9)
Constipation	4	4 (3.7)
Crohn's disease	1	1 (0.9)
Dental caries	1	1 (0.9)
Diarrhoea	3	3 (2.8)
Duodenal ulcer	1	1 (0.9)
Duodenitis	1	1 (0.9)
Enterocolitis	1	1 (0.9)
Gastric ulcer	1	1 (0.9)
Gastrooesophageal reflux disease	1	1 (0.9)
Haemorrhoids	1	1 (0.9)
Large intestine polyp	1	1 (0.9)
Melaena	1	1 (0.9)
Nausea	6	4 (3.7)
Pancreatic cyst	1	1 (0.9)
Stomatitis	2	2 (1.9)
Tooth disorder	1	1 (0.9)
Vomiting	2	2 (1.9)
General disorders and administration site conditions	14	12 (11.2)
Malaise	1	1 (0.9)
Oedema peripheral	3	3 (2.8)
Pyrexia	10	9 (8.4)
Hepatobiliary disorders	7	6 (5.6)
Cirrhosis alcoholic	1	1 (0.9)
Drug-induced liver injury	2	2 (1.9)
Hepatic function abnormal	3	3 (2.8)

表 2.7.6.3-10 全期間の PT 別の有害事象（SP）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NPC-25 N = 107	
	n Events	n (%) Patients
Non-alcoholic steatohepatitis	1	1 (0.9)
Infections and infestations	38	33 (30.8)
Abscess limb	1	1 (0.9)
Bronchitis	1	1 (0.9)
COVID-19	8	8 (7.5)
Coronavirus infection	2	2 (1.9)
Cystitis	2	2 (1.9)
Dermatophytosis of nail	1	1 (0.9)
Folliculitis	1	1 (0.9)
Gastroenteritis	1	1 (0.9)
Gingivitis	2	2 (1.9)
Herpes zoster	2	2 (1.9)
Influenza	1	1 (0.9)
Nasopharyngitis	9	8 (7.5)
Paronychia	1	1 (0.9)
Tinea pedis	3	3 (2.8)
Tonsillitis	1	1 (0.9)
Upper respiratory tract infection	1	1 (0.9)
Urinary tract infection	1	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications	12	11 (10.3)
Arthropod sting	3	3 (2.8)
Contusion	2	2 (1.9)
Foot fracture	1	1 (0.9)
Ligament sprain	4	4 (3.7)
Skin abrasion	1	1 (0.9)
Spinal compression fracture	1	1 (0.9)
Investigations	27	18 (16.8)
Alanine aminotransferase increased	1	1 (0.9)
Amylase increased	4	4 (3.7)
Aspartate aminotransferase increased	2	1 (0.9)
Blood aldosterone increased	1	1 (0.9)
Blood copper decreased	6	5 (4.7)
Blood iron decreased	1	1 (0.9)
Blood potassium decreased	1	1 (0.9)
Blood pressure increased	1	1 (0.9)
Intraocular pressure increased	1	1 (0.9)
Lipase increased	5	4 (3.7)
Liver function test abnormal	2	2 (1.9)
Protein urine present	1	1 (0.9)
Weight decreased	1	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	13	9 (8.4)
Decreased appetite	2	2 (1.9)
Dehydration	1	1 (0.9)
Diabetes mellitus	1	1 (0.9)
Hyperammonaemia	1	1 (0.9)
Hyperglycaemia	1	1 (0.9)
Hypertriglyceridaemia	1	1 (0.9)
Hyperuricaemia	1	1 (0.9)

表 2.7.6.3-10 全期間の PT 別の有害事象（SP）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NPC-25 N = 107	
	n Events	n (%) Patients
Hypocalcaemia	1	1 (0.9)
Hypoglycaemia	2	1 (0.9)
Type 2 diabetes mellitus	2	2 (1.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14	12 (11.2)
Arthralgia	4	3 (2.8)
Back pain	4	4 (3.7)
Osteoarthritis	1	1 (0.9)
Osteoporosis	1	1 (0.9)
Periarthritis	1	1 (0.9)
Rheumatoid arthritis	1	1 (0.9)
Tendonitis	1	1 (0.9)
Trigger finger	1	1 (0.9)
Nervous system disorders	16	12 (11.2)
Cerebellar ataxia	1	1 (0.9)
Cerebral haemorrhage	1	1 (0.9)
Cerebral infarction	2	1 (0.9)
Dizziness	5	5 (4.7)
Headache	4	4 (3.7)
Hypoaesthesia	1	1 (0.9)
Sciatica	1	1 (0.9)
Somnolence	1	1 (0.9)
Psychiatric disorders	1	1 (0.9)
Insomnia	1	1 (0.9)
Renal and urinary disorders	4	3 (2.8)
Haematuria	1	1 (0.9)
Hypertonic bladder	1	1 (0.9)
Nephrolithiasis	1	1 (0.9)
Renal impairment	1	1 (0.9)
Reproductive system and breast disorders	1	1 (0.9)
Prostatitis	1	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	5 (4.7)
Epistaxis	2	1 (0.9)
Interstitial lung disease	1	1 (0.9)
Laryngeal discomfort	1	1 (0.9)
Oropharyngeal discomfort	1	1 (0.9)
Oropharyngeal pain	1	1 (0.9)
Rhinitis allergic	1	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	16	12 (11.2)
Blister	1	1 (0.9)
Dermatitis	2	1 (0.9)
Dermatitis acneiform	1	1 (0.9)
Drug eruption	2	2 (1.9)
Eczema	3	3 (2.8)
Eczema asteatotic	1	1 (0.9)
Haemorrhage subcutaneous	1	1 (0.9)
Pruritus	4	4 (3.7)
Rash	1	1 (0.9)

表 2.7.6.3-10 全期間の PT 別の有害事象（SP）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NPC-25 N = 107	
	n Events	n (%) Patients
Social circumstances	1	1 (0.9)
Overwork	1	1 (0.9)
Surgical and medical procedures	1	1 (0.9)
Large intestinal polypectomy	1	1 (0.9)
Vascular disorders	3	3 (2.8)
Hypertension	2	2 (1.9)
White coat hypertension	1	1 (0.9)

MedDRA: Version 24.1

表 2.7.6.3-11 全期間の PT 別の副作用（SP）

System Organ Class Preferred Term	NPC-25 N = 107	
	n Events	n (%) Patients
Any Adverse Drug Reactions	44	26 (24.3)
Blood and lymphatic system disorders	4	4 (3.7)
Anaemia	3	3 (2.8)
Iron deficiency anaemia	1	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders	16	11 (10.3)
Abdominal discomfort	2	2 (1.9)
Abdominal pain lower	1	1 (0.9)
Abdominal pain upper	1	1 (0.9)
Constipation	1	1 (0.9)
Diarrhoea	3	3 (2.8)
Gastric ulcer	1	1 (0.9)
Gastrooesophageal reflux disease	1	1 (0.9)
Nausea	5	3 (2.8)
Vomiting	1	1 (0.9)
Hepatobiliary disorders	1	1 (0.9)
Hepatic function abnormal	1	1 (0.9)
Investigations	17	13 (12.1)
Amylase increased	3	3 (2.8)
Blood copper decreased	6	5 (4.7)
Lipase increased	5	4 (3.7)
Liver function test abnormal	2	2 (1.9)
Weight decreased	1	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	1	1 (0.9)
Decreased appetite	1	1 (0.9)
Nervous system disorders	3	2 (1.9)
Dizziness	2	2 (1.9)
Headache	1	1 (0.9)
Psychiatric disorders	1	1 (0.9)
Insomnia	1	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	1 (0.9)
Interstitial lung disease	1	1 (0.9)

MedDRA: Version 24.1

有効性評価期において被験者の 2%以上に認められた有害事象（PT）は、発現率が高い順に、NPC-25 群で発熱（5.6%：6/107 例）、血中銅減少（4.7%：5/107 例）、貧血及び悪心（いずれも 3.7%：4/107 例）、並びに腹部不快感、下痢、肝機能異常、背部痛、浮動性めまい及び頭痛（いずれも 2.8%：3/107 例）、ノベルジン群では悪心（6.4%：7/109 例）、ＣＯＶＩＤ－１９（4.6%：5/109 例）、嘔吐、上咽頭炎及び血中銅減少（いずれも 3.7%：4/109 例）、並びに腹部不快感、下痢、口内炎、副鼻腔炎及びアミラーゼ増加（いずれも 2.8%：3/109 例）であった。

被験者の 2%以上に認められた副作用（PT）は、NPC-25 群で血中銅減少（4.7%：5/107 例）、並びに貧血、下痢及び悪心（いずれも 2.8%：3/107 例）、ノベルジン群では発現率が高い順に、悪心（6.4%：7/109 例）、血中銅減少（3.7%：4/109 例）、並びに下痢、嘔吐及びアミラーゼ増加（いずれも 2.8%：3/109 例）であった。

2.7.6.3.3.2.3 程度別の有害事象及び副作用

全期間における有害事象の程度は、軽度が 74/107 例（69.2%）、中等度が 24/107 例（22.4%）、重度が 3/107 例（2.8%）であった。3 例で認められた重度の有害事象はメレナ、脱水及び脳出血であり、治験責任医師等により治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判断された。

全期間における副作用の程度は、軽度が 23/107 例（21.5%）、中等度が 4/107 例（3.7%）であった。重度の副作用は認められなかった。

有効性評価期における有害事象の程度は、NPC-25 群で軽度が 61/107 例（57.0%）、中等度が 15/107 例（14.0%）、重度が 1/107 例（0.9%）、ノベルジン群で軽度が 59/109 例（54.1%）、中等度が 14/109 例（12.8%）、重度が 1/109 例（0.9%）であった。重度の有害事象については、NPC-25 群の 1 例は脳出血であり、治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連なし」、ノベルジン群の 1 例は異所性妊娠であり、治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

有効性評価期における副作用の程度は、NPC-25 群で軽度が 20/107 例（18.7%）、中等度が 3/107 例（2.8%）、ノベルジン群で軽度が 22/109 例（20.2%）、中等度が 5/109 例（4.6%）であり、両群とも重度の副作用はみられなかった。

2.7.6.3.3.2.4 発現時期別の有害事象及び副作用

全期間における発現時期別の有害事象の発現率は、開始時～Week 4 で 29/107 例（27.1%）、Week 4～Week 8 で 22/101 例（21.8%）、Week 8～Week 12 で 20/99 例（20.2%）、Week 12～Week 16 で 20/78 例（25.6%）、Week 16～Week 20 で 13/67 例（19.4%）、Week 20～Week 24 で 14/57 例（24.6%）、Week 24～Week 28 で 8/53 例（15.1%）、Week 28～Week 32 で 6/35 例（17.1%）、Week 32～Week 36 で 8/31 例（25.8%）、Week 36～Week 40 で 7/30 例（23.3%）、Week 40～Week 44 で 5/30 例（16.7%）、Week 44～Week 48 で 3/30 例（10.0%）及び Week 48 以降で 6/27 例（22.2%）であった。

全期間における発現時期別の副作用の発現率は、開始時～Week 4 で 8/107 例（7.5%）、Week 4～Week 8 で 7/101 例（6.9%）、Week 8～Week 12 で 6/99 例（6.1%）、Week 12～Week 16 で 3/78 例（3.8%）、Week 16～Week 20 で 3/67 例（4.5%）、Week 20～Week 24 で 1/57 例（1.8%）、Week 24～Week 28 で 2/53 例（3.8%）、Week 28～Week 32 で 2/35 例（5.7%）、Week 32～Week 36 で 0/31 例（0.0%）、Week 36～Week 40 で 0/30 例（0.0%）、Week 40～Week 44 で 0/30 例（0.0%）、Week 44～Week 48 で 1/30 例（3.3%）及び Week 48 以降で 2/27 例（7.4%）であった。

有効性評価期の発現時期別の有害事象の発現率は、NPC-25 群で開始時～Week 4 で 29/107 例（27.1%）、Week 4～Week 8 で 22/101 例（21.8%）、Week 8～Week 12 で 20/99 例（20.2%）、Week 12～Week 16 で 17/48 例（35.4%）、Week 16～Week 20 で 5/21 例（23.8%）、Week 20～Week 24 で 1/9 例（11.1%）、ノベルジン群で開始時～Week 4 で 22/109 例（20.2%）、Week 4～Week 8 で 18/106 例（17.0%）、Week 8～Week 12 で 25/104 例（24.0%）、Week 12～Week 16 で 9/62 例（14.5%）、Week 16～Week 20 で 7/32 例（21.9%）、Week 20～Week 24 で 4/17 例（23.5%）であった。

有効性評価期の発現時期別の副作用の発現率は、NPC-25 群で開始時～Week 4 で 8/107 例（7.5%）、Week 4～Week 8 で 7/101 例（6.9%）、Week 8～Week 12 で 6/99 例（6.1%）、Week 12～Week 16 で 3/48 例（6.3%）、Week 16～Week 20 で 2/21 例（9.5%）、Week 20～Week 24 で 0/9 例（0.0%）、ノベルジン群で開始時～Week 4 で 8/109 例（7.3%）、Week 4～Week 8 で 6/106 例（5.7%）、Week 8～Week 12 で 9/104 例（8.7%）、Week 12～Week 16 で 1/62 例（1.6%）、Week 16～Week 20 で 1/32 例（3.1%）、Week 20～Week 24 で 3/17 例（17.6%）であった。

2.7.6.3.3.2.5 高頻度に認められた有害事象及び副作用

全期間に高頻度に認められた NPC-25 群の有害事象について、SOC では発現率が高い順に、感染症および寄生虫症（30.8%：33/107 例）、胃腸障害（23.4%：25/107 例）及び臨床検査（16.8%：18/107 例）であり、PT では発現率が高い順に、発熱（8.4%：9/107 例）、ＣＯＶＩＤ－１９及び上咽頭炎（いずれも 7.5%：8/107 例）、血中銅減少及び浮動性めまい（いずれも 4.7%：5/107 例）であった。

全期間に高頻度に認められた NPC-25 群の副作用について、SOC では発現率が高い順に、臨床検査（12.1%：13/107 例）、胃腸障害（10.3%：11/107 例）及び血液およびリンパ系障害（3.7%：4/107 例）であり、PT では発現率が高い順に、血中銅減少（4.7%：5/107 例）、リパーゼ増加（3.7%：4/107 例）、悪心、貧血、下痢及びアミラーゼ増加（いずれも 2.8%：3/107 例）であった。

有効性評価期に NPC-25 群での高頻度に認められた有害事象について、SOC では発現率が高い順に、胃腸障害（18.7%：20/107 例）、感染症および寄生虫症（14.0%：15/107 例）及び臨床検査（10.3%：11/107 例）であり、PT では発現率が高い順に、発熱（5.6%：6/107 例）、血中銅減少（4.7%：5/107 例）、悪心及び貧血（いずれも 3.7%：4/107 例）であった。ノベルジン群では、SOC の発現率が高い順に、胃腸障害（25.7%：28/109 例）、感染症および寄生虫症（17.4%：19/109 例）及び臨床検査（11.0%：12/109 例）であり、PT では発現率が高い順に、

悪心（6.4%：7/109 例）、ＣＯＶＩＤ－１９（4.6%：5/109 例）、血中銅減少、上咽頭炎及び嘔吐（いずれも 3.7%：4/109 例）であった。

有効性評価期に NPC-25 群での高頻度に認められた副作用について、SOC では発現率が高い順に、胃腸障害（9.3%：10/107 例）、臨床検査（7.5%：8/107 例）及び血液およびリンパ系障害（2.8%：3/107 例）であり、PT では発現率が高い順に、血中銅減少（4.7%：5/107 例）、悪心、下痢及び貧血（いずれも 2.8%：3/107 例）、腹部不快感及び浮動性めまい（いずれも 1.9%：2/107 例）であった。ノベルジン群では、SOC の発現率が高い順に、胃腸障害（11.9%：13/109 例）、臨床検査（7.3%：8/109 例）及び血液およびリンパ系障害（1.8%：2/109 例）であり、PT では発現率が高い順に、悪心（6.4%：7/109 例）、血中銅減少（3.7%：4/109 例）、並びに下痢、嘔吐及びアミラーゼ増加（いずれも 2.8%：3/109 例）であった。

2.7.6.3.3.2.6 有効性評価期の消化器症状関連の有害事象及び副作用

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

有効性評価期において 2 例以上に認められた消化器症状関連の有害事象（PT）は、発現率が高い順に、NPC-25 群で悪心（3.7%：4/107 例）、腹部不快感及び下痢（2.8%：3/107 例）、便秘及び嘔吐（1.9%：2/107 例）、ノベルジン群で悪心（6.4%：7/109 例）、嘔吐（3.7%：4/109 例）、腹部不快感、下痢及び口内炎（いずれも 2.8%：3/109 例）、食道静脈瘤（1.8%：2/109 例）であった。

有効性評価期において 2 例以上に認められた消化器症状関連の副作用（PT）は、発現率が高い順に、NPC-25 群で下痢及び悪心（いずれも 2.8%：3/107 例）、腹部不快感（1.9%：2/107 例）、ノベルジン群で悪心（6.4%：7/109 例）、下痢及び嘔吐（いずれも 2.8%：3/109 例）、腹部不快感（1.8%：2/109 例）であった。

なお、有害事象の悪心は、NPC-25 群で 4 例（3.7%）、ノベルジン群で 7 例（6.4%）、嘔吐は NPC-25 群で 2 例（1.9%）、ノベルジン群で 4 例（3.7%）であった。副作用としての悪心は、NPC-25 群で 3 例（2.8%）、ノベルジン群で 7 例（6.4%）、嘔吐は NPC-25 群で 1 例（0.9%）、ノベルジン群で 3 例（2.8%）であった。

2.7.6.3.3.2.7 部分集団の検討

全期間及び有効性評価期における有害事象及び副作用についての部分集団解析は、性別、年齢、投与前の血清亜鉛濃度、体重及び既往歴別に実施した。

これらの因子について、現時点で安全性上、特記すべき事項はないと考えられた。

2.7.6.3.3.2.8 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では、死亡に該当する有害事象の発現は認められなかった。

全期間の重篤な有害事象は、NPC-25 群では 10/107 例（9.3%）に 11 件（脳出血、小脳性運動失調、十二指腸潰瘍、胃腸炎、高血糖、大腸ポリープ切除、クローン病、脱水、メレナ、プリンツメタル狭心症、四肢膿瘍、各 1 件）認められた。いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

有効性評価期の重篤な有害事象は、NPC-25 群では 5/107 例（4.7%）に 6 件（プリンツメタル狭心症、十二指腸潰瘍、胃腸炎、高血糖、脳出血、大腸ポリープ切除、各 1 件）認められた。いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。ノベルジン群では 9/109 例（8.3%）に 10 件（貧血、汎血球減少症、腹水、出血性胃潰瘍、食道静脈瘤出血、上部消化管出血、食道静脈瘤、嘔吐、異所性妊娠、リハビリテーション療法、各 1 件）認められ、嘔吐、出血性胃潰瘍及び汎血球減少症は治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、その他の重篤な有害事象についてはいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

全期間の重要な有害事象として、NPC-25 群では治験薬の投与中止に至った有害事象が 2/107 例（1.9%）に 2 件（アルコール性肝硬変、肝機能異常、各 1 件）認められた。上記以外の著しい血液学的異常や臨床検査値の異常を認めた有害事象及び重要な併用薬・併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった有害事象は認められなかった。有効性評価期の重要な有害事象については、NPC-25 群では治験薬の投与中止に至った有害事象が 2/107 例（1.9%）に 2 件（アルコール性肝硬変、肝機能異常、各 1 件）認められた。肝機能異常は治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、アルコール性肝硬変は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。ノベルジン群では治験薬の投与中止に至った有害事象が 4/109 例（3.7%）に 4 件（血中銅減少、腎性貧血、悪心、胃腸炎、各 1 件）認められた。血中銅減少、腎性貧血、悪心及び胃腸炎は治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

2.7.6.3.3.2.9 臨床検査値の評価

血液学的検査の中央値及び平均値の推移では、特筆すべき変化は認められなかった。血液生化学的検査の中央値及び平均値の推移では、血清銅の経時的な減少傾向及びリパーゼの経時的な増加傾向が、NPC-25 群及びノベルジン群のいずれにおいても同程度に認められたが、NPC-25 群では継続投与期以降においてそれ以上の悪化傾向は認められなかった。その他特筆すべき変化は認められなかった。尿検査項目の推移では、特筆すべき変化は認められなかった。

本治験において重篤な有害事象とみなされた臨床検査値異常及び臨床検査値による中止は、NPC-25 群の 1 例及びノベルジン群の 1 例に認められた。NPC-25 群の 1 例は、投与 44 日目に高血糖が発現し、頻回に入退院を繰り返しており、治験継続は困難と判断し、投与 47 日目に治験薬（NPC-25）の投与を中止した。投与 53 日目に高アンモニア血症は改善、インスリン増量により血糖コントロール可能となったが、インスリンを外来通院時の単位数までは戻せない状況であるため、軽快と判断し退院。治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。ノベルジン群の 1 例は、治験薬投与開始 12 週後（血清亜鉛濃度：127 μg/dL）に汎血球減

少症が発現し、治験薬（ノベルジン）の投与を中止した。汎血球減少症の加療目的で他院に入院後退院。臨床検査値が改善したため回復と判断された。治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

重要な有害事象とみなされた臨床検査値異常及び臨床検査値による中止は、NPC-25 群の 1 例及びノベルジン群の 1 例に認められた。NPC-25 群の 1 例は、投与 22 日目に肝機能異常が発現し、投与 27 日目に治験薬の投与を中止した。治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。ノベルジン群の 1 例は、投与 141 日目に血清銅減少が発現し、投与 148 日目に治験薬の投与を中止した。治験責任医師等により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

2.7.6.3.4 結論

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、NPC-25 錠のノベルジン錠に対する非劣性が検証された。副次評価項目においては、NPC-25 群はノベルジン群に対して数値的には同一又は上回る項目が多かった。本治験で得られた NPC-25 の安全性プロファイルは、これまでに報告されている亜鉛製剤と大きく変わるものではなく、ノベルジン群との比較において問題はなかった。

以上より、1 日 1 回投与による服薬アドヒアランスの向上が期待される NPC-25 は、低亜鉛血症の有用な治療薬になり得るものと考えられる。

2.7.6.4 NPC-25 の錠剤とカプセル剤の生物学的同等性試験

＜添付資料 5.3.1.2-1＞

2.7.6.4.1 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-25-4</td></tr>
<tr><td>標題</td><td>NPC-25 の錠剤とカプセル剤の生物学的同等性試験</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>日本人健康成人男性に NPC-25 錠（50 mg）又は NPC-25 カプセル（50 mg）を単回経口投与した際の生物学的同等性の評価</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>非盲検　無作為化　2 剤 2 期のクロスオーバー法</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>日本人健康成人男性</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>36 例</td><td>36 例</td><td>34 例</td><td>2 例</td></tr>
</table>
各群 18 例
【設定根拠】
先行する 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）より、1 日目及び 14 日目の各パラメータの被験者内変動係数を算出した結果、8.5～15.5%と算出された。また、以前に実施した NPC-02（ノベルジン）の錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験より、NPC-02 顆粒 5%との C_{max}、AUC_{0-24} の幾何平均の比はそれぞれ 0.98、1.01 であったことから、NPC-25 錠についても同様の成績が得られると仮定し、幾何平均の比を 1.10、変動係数を 0.20、検出力を 80%としたとき、試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.8)～log(1.25)の範囲にあるとき同等と判定するのに必要な被験者数は 32 例と算出された。脱落例を考慮して目標被験者数は 36 例とした。
</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 歳の日本人健康成人男性
(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 28 日以内）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 28 日以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤（サプリメントを含む）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) 血清銅濃度が基準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 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) 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：1 カプセル中に亜鉛として 25 mgを含有する[redacted]カプセル</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>亜鉛として 50 mg／1 回を絶食下経口投与した。
I 期投与前日に被験者を入院させた。割付表に従い被験者を NPC-25 錠先行群（A 群）又は NPC-25 カプセル先行群（B 群）に無作為に 18 例ずつ割り付けた。I 期では A 群に NPC-25 錠 50 mg （2 錠）を、B 群には NPC-25 カプセル 50 mg（2 カプセル）を投与し、2 日間の休薬期間をおいて、II 期では A 群に NPC-25 カプセル 50 mg（2 カプセル）を、B 群には NPC-25 錠剤 50 mg（2 錠）を投与した。被験者の入院期間は 5 泊 6 日とした。
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="6">入院</th></tr>
<tr><th>1 日目</th><th>2 日目</th><th>3 日目</th><th>4 日目</th><th>5 日目</th><th>6 日目</th></tr>
<tr><td>NPC-25 錠先行群
（A 群、18 例）</td><td></td><td>NPC-25
錠剤投与</td><td></td><td></td><td>NPC-25
カプセル剤投与</td><td></td></tr>
<tr><td>NPC-25 カプセル先行群
（B 群、18 例）</td><td></td><td>NPC-25
カプセル剤投与</td><td></td><td></td><td>NPC-25
錠剤投与</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>【同等性】
AUC_t 及び C_{max} ：
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。
なお、AUC_∞、t_{max}、MRT_t、MRT_∞、k_{el}、投与後 12 時間までの k_{el}、$t_{1/2}$ 及び投与後 12 時間までの $t_{1/2}$ は参考パラメータとした。

【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】
製剤群別に、同等性解析対象被験者及び安全性解析対象被験者について、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（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、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。

【同等性】
同等性解析対象例を対象に解析を行った。AUC_t 及び C_{max} について、NPC-25 錠 50 mg 投与時と NPC-25 カプセル 50 mg 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、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 9)に従いこれらの 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲になることを検証した。
t は 24 時間とした。
時点ごとの外因性血清亜鉛濃度について NPC-25 錠 50 mg 投与時、NPC-25 カプセル 50 mg 投与時別に要約統計量（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、製剤群別に外因性血清亜鉛濃度の平均値±標準偏差の推移図を示した。さらに、被験者ごとに NPC-25 錠 50 mg 投与時及び NPC-25 カプセル 50 mg 投与時の外因性血清亜鉛濃度の推移図を示した。
また、内因性を含む血清亜鉛濃度についても同様の解析を行った。
さらに、製剤群別に薬物動態項目（AUC_t、AUC_∞、C_{max}、t_{max}、MRT_t、MRT_∞、k_{el}、投与後 12 時間までの k_{el}、$t_{1/2}$ 及び投与後 12 時間までの $t_{1/2}$）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。また、t_{max}、$t_{1/2}$ 及び投与後 12 時間までの $t_{1/2}$ は未変換値、その他は対数変換値について製剤群、被験者（順序群）、時期を変動要因とした分散分析を行った。

【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。</td></tr>
</table>

項　目	内　容
	(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。心電図は製剤群別に異常所見の有無を集計し、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	2022 年 3 月 11 日～2022 年 4 月 5 日

2.7.6.4.2 被験者背景

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

計画どおり被験者 36 例が治験に組み入れられたが、そのうち 2 例（被験者識別コード：[redacted]、ともに NPC-25 錠先行群）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治験継続が困難と判断され中止となった。

同等性解析対象被験者は完全例である 34 例、安全性解析対象被験者は治験薬が投与された 36 例とした。

2.7.6.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

同等性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-1 に示す。NPC-25 錠先行群（A 群）に組み入れられた被験者 16 例の背景は、年齢 20～33 歳、身長 161.4～179.0 cm、体重 53.7～72.5 kg、BMI 18.7～24.3 kg/m^2 の範囲であった。NPC-25 カプセル先行群（B 群）に組み入れられた被験者 18 例の背景は、年齢 20～34 歳、身長 159.5～183.7 cm、体重 56.8～75.8 kg、BMI 18.7～24.7 kg/m^2 の範囲であった。

表 2.7.6.4-1 同等性解析集団における被験者背景一覧

検査項目(単位)		A群		B群		計	
		例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
性別	男	16	100.0	18	100.0	34	100.0
	女	0	0.0	0	0.0	0	0.0
年齢	例数	16		18		34	
(歳)	平均値	26		25		25	
	標準偏差	5		4		4	
	最大値	33		34		34	
	中央値	24.5		24.5		24.5	
	最小値	20		20		20	
身長	例数	16		18		34	
(cm)	平均値	171.6		171.7		171.6	
	標準偏差	5.7		6.3		6.0	
	最大値	179.0		183.7		183.7	
	中央値	171.40		172.10		172.10	
	最小値	161.4		159.5		159.5	
体重	例数	16		18		34	
(kg)	平均値	64.0		65.6		64.9	
	標準偏差	5.7		5.1		5.4	
	最大値	72.5		75.8		75.8	
	中央値	64.90		65.70		65.70	
	最小値	53.7		56.8		53.7	
BMI	例数	16		18		34	
(kg/m^2)	平均値	21.7		22.3		22.0	
	標準偏差	1.7		1.9		1.8	
	最大値	24.3		24.7		24.7	
	中央値	21.50		22.55		21.85	
	最小値	18.7		18.7		18.7	
治験開始時の血清亜鉛濃度	例数	16		18		34	
(μg/dL)	平均値	81.88		84.94		83.50	
	標準偏差	7.19		6.32		6.82	
	最大値	97.00		94.00		97.00	
	中央値	82.00		84.00		83.00	
	最小値	72.00		74.00		72.00	
合併症	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	16	100.0	18	100.0	34	100.0
既往歴	あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	16	100.0	18	100.0	34	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	16	100.0	18	100.0	34	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	16	100.0	18	100.0	34	100.0

2.7.6.4.3 試験の結果

2.7.6.4.3.1 同等性

製剤別の外因性血清亜鉛濃度推移を図 2.7.6.4-1に、AUC_t及びC_{max}の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を表 2.7.6.4-2に、外因性血清亜鉛薬物動態評価パラメータを表 2.7.6.4-3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_t及びC_{max}の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC_t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)の範囲内であった（表 2.7.6.4-2）。内因性を含む血清亜鉛濃度についても、AUC_t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。

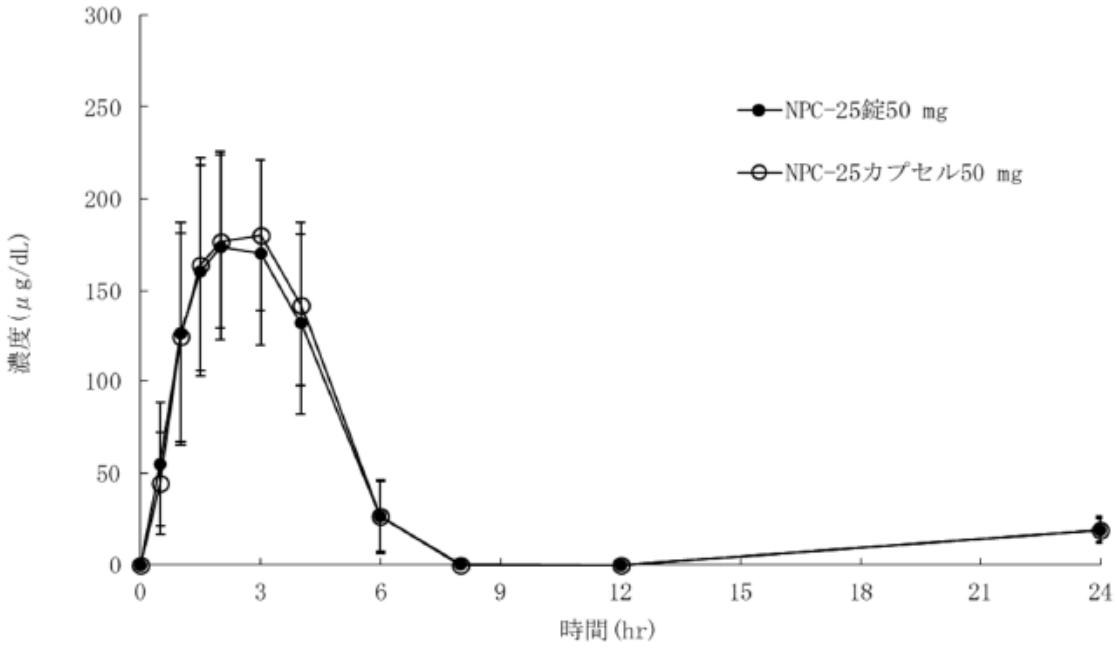


図 2.7.6.4-1 製剤別の外因性血清亜鉛濃度推移（平均値±標準偏差、n=34）

※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 2.7.6.4-2 AUC_t 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_t（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 2.7.6.4-3 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_t (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。

2.7.6.4.3.2 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。

発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.4-4 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「失神寸前の状態」（1 例 1 件）及び「過換気」（1 例 1 件）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。NPC-25 錠 50 mg 投与で「嘔吐」による中止例 2 例（被験者識別コード：[redacted]、ともに NPC-25 錠先行群）があった。

表 2.7.6.4-4 有害事象の一覧

製剤	NPC-25錠50 mg			NPC-25カプセル50 mg		
安全性解析対象例数	36例			34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
全体	13	36.1	20	14	41.2	19
胃腸障害	12	33.3	18	14	41.2	18
腹痛	5	13.9	5	10	29.4	10
下痢	4	11.1	4	3	8.8	3
悪心	7	19.4	7	3	8.8	3
嘔吐	2	5.6	2	0	0.0	0
軟便	0	0.0	0	2	5.9	2
神経系障害	1	2.8	1	1	2.9	1
頭痛	0	0.0	0	1	2.9	1
失神寸前の状態	1	2.8	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2.8	1	0	0.0	0
過換気	1	2.8	1	0	0.0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.25.0

(1) NPC-25 錠投与時

36 例中 13 例（36.1%）20 件の有害事象が認められた。その内訳は「腹痛」(5 例 5 件)、「下痢」(4 例 4 件)、「悪心」(7 例 7 件)、「嘔吐」(2 例 2 件)、「失神寸前の状況」(1 例 1 件）及び「過換気」(1 例 1 件）であった。治験薬との因果関係は「失神寸前の状況」及び「過換気」を除き、いずれも「関連あり」と判定された。「嘔吐」による中止例 2 例があった。いずれの有害事象も無処置で回復した。

（2）NPC-25 カプセル投与時

34 例中 14 例（41.2%）19 件の有害事象が認められた。その内訳は「腹痛」(10 例 10 件)、「下痢」(3 例 3 件)、「悪心」(3 例 3 件)、「軟便」(2 例 2 件）及び「頭痛」(1 例 1 件）であった。いずれも治験薬との因果関係は「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。

2.7.6.4.4 結論

本治験において、NPC-25 錠 50 mg 及び NPC-25 カプセル 50 mg の生物学的同等性が検証され、両製剤は生物学的に同等であること及び安全性に特に問題ないことが確認された。