

再審査報告書

令和2年9月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

|                         |   |
|-------------------------|---|
| 販 売 名                   | ノベルジン錠 25 mg<br>ノベルジン錠 50 mg  |
| 有 効 成 分 名               | 酢酸亜鉛水和物   |
| 申 請 者 名                 | ノーベルファーマ株式会社  |
| 承 認 の<br>効 能 ・ 効 果      | ① <u>ウィルソン病（肝レンズ核変性症）</u><br>② <u>低亜鉛血症</u>   |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量      | ① <u>ウィルソン病（肝レンズ核変性症）</u><br>成人には、亜鉛として、通常1回 50 mg を1日3回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日 250 mg（1回 50 mg を1日5回投与）とする。<br>6歳以上の小児には、亜鉛として、通常1回 25mg を1日3回経口投与する。<br>1歳以上6歳未満の小児には、亜鉛として、通常1回 25 mg を1日2回経口投与する。<br>なお、いずれの場合も、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて投与すること。<br>② <u>低亜鉛血症</u><br>通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1回 25～50 mg を開始用量とし1日2回経口投与する。通常、体重 30 kg 未満の小児では、亜鉛として、1回 25 mg を開始用量とし1日1回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重 30 kg 以上の小児では1日 150 mg（1回 50 mg を1日3回）、体重 30 kg 未満の小児では 75 mg（1回 25 mg を1日3回）とする。<br>なお、いずれの場合も、食後に投与すること。 |
| 承 認 年 月 日 <sup>※1</sup> | 1. 平成 20 年 1 月 25 日 [ <u>ウィルソン病（肝レンズ核変性症）、ノベルジンカプセルとしての承認</u> ]<br>2. 平成 26 年 9 月 17 日 [ <u>ノベルジン錠の剤型追加</u> ]<br>3. 平成 29 年 3 月 24 日 [ <u>低亜鉛血症</u> ]   |
| 再 審 査 期 間 <sup>※1</sup> | 1. 10 年<br>2. 1.の残余期間（平成 26 年 9 月 17 日～平成 30 年 1 月 24 日）<br>3. 5 年 10 カ月  |
| 承 認 条 件                 | (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 <sup>※2</sup><br>(2) <u>ウィルソン病（肝レンズ核変性症）</u><br><u>国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u>  |
| 備 考                     | <sup>※1</sup> ：平成20年1月25日にノベルジンカプセル25 mg及び同カプセル50 mgが承認され、その後、平成26年9月17日にノベルジン錠25 mg及び同錠50 mgの剤型追加が承認された。なお、ノベルジンカプセル25 mg及び同カプセル50 mgについては、平成29年5月9日に承認整理された。<br><sup>※2</sup> ：低亜鉛血症の効能追加の承認時に承認条件とされた。   |

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ－1（医薬品、

医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した(別紙参照)。

また、ウィルソン病(肝レンズ核変性症)に係る承認条件(2)については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ノベルジン錠 25mg 及び同錠 50mg (以下、「本剤」) の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される前に承認された。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

| 特定使用成績調査   |   |
|------------|---|
| 目的         | 日常診療下で使用した全ての患者を対象に、副作用の発現状況、有効性及び安全性に影響を与える要因を把握する。                                |
| 調査方法       | 全例調査方式  |
| 対象患者       | ウィルソン病（肝レンズ核変性症）患者  |
| 実施期間       | 平成 20 年 4 月～平成 28 年 3 月   |
| 目標症例数      | 全例  |
| 観察期間       | 本剤投与開始から平成 27 年 12 月まで  |
| 実施施設数      | 373 施設  |
| 収集症例数      | 815 例 <sup>※1</sup>   |
| 安全性解析対象症例数 | 707 例   |
| 有効性解析対象症例数 | 568 例   |
| 備考         | ※1：ノベルジンカプセル 25 mg 及び同カプセル 50 mg の使用例は 732 例、カプセル剤から本剤に切り替えた症例は 80 例、本剤のみの使用例は 3 例。 |

表 2 製造販売後臨床試験の概要

| ウィルソン病に対する長期投与試験の切替えによる製造販売後臨床試験 <sup>※2</sup> |  |
|--|--|
| 目的   | ウィルソン病に対して、治験として実施した長期投与試験の被験者を対象に、本剤承認後から投与終了までの安全性 <sup>※2</sup> を検討する。  |
| 試験デザイン   | 非盲検試験  |
| 対象患者   | 治験として実施した長期投与試験に参加したウィルソン病患者   |
| 実施期間   | 平成 20 年 1 月～平成 20 年 8 月 <sup>※2</sup>  |
| 用法・用量  | 酢酸亜鉛水和物を亜鉛として 25 mg もしくは 50 mg を含有する硬カプセル剤を用いた。<br>16 歳以上：<br>1 回 1 カプセル (50 mg) を 1 日 3 回、食前 1 時間以上か食後 2 時間以上離して経口投与する。また、過量投与と判断された場合は、1 回 1 カプセル (25 mg)、1 日 3 回に減量する。<br>6 歳以上～16 歳未満：<br>1 回 1 カプセル (25 mg) を 1 日 3 回、食前 1 時間以上か食後 2 時間以上離して経口投与する。効果がみられない場合は、1 回 2 カプセル (50 mg)、1 日 3 回に増量する。また、過量投与と判断された場合は、1 回 1 カプセル (25 mg)、1 日 2 回に減量する。<br>1 歳以上～6 歳未満：<br>1 回 1 カプセル (25 mg) を 1 日 2 回、食前 1 時間以上か食後 2 時間以上離して経口投与する。効果がみられない場合は、1 回 1 カプセル (25 mg)、1 日 3 回に増量する。また、過量投与と判断された場合は、1 回 1/2 カプセル (12.5 mg)、1 日 2 回に減量する。なお、1 回 12.5 mg 投与とする場合は、25 mg カプセルを薬剤部で分封して調剤しなおして投与する。<br>妊婦：<br>1 回 1 カプセル (25 mg) を 1 日 3 回、食前 1 時間以上か食後 2 時間以上離して経口投与する。効果がみられない場合は、1 回 2 カプセル (50 mg)、1 日 3 回に増量する。 |
| 観察期間   | 本剤承認後から本剤の投与終了まで   |

|            |   |
|------------|---|
| 予定症例数      | 34 例  |
| 評価項目       | 安全性項目   |
| 投与症例数      | 34 例  |
| 安全性解析対象症例数 | 34 例  |
| 有効性解析対象症例数 | 該当なし <sup>※2</sup>  |
| 備考         | <sup>※2</sup> : 治験から製造販売後臨床試験に移行し、市販品が提供できるまで実施した試験で、移行後からは有効性は検討していない。 |

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される前に承認された。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 特定使用成績調査

#### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用発現状況は、表3（基本語の総計5件以上）のとおりであった。本調査の副作用発現割合は承認時の副作用発現割合97.3%（36/37例）より高くはなかった。表3の副作用のうち、貧血、鉄欠乏性貧血、食欲減退、高アマラーゼ血症、高リパーゼ血症、上腹部痛、肝機能異常、脂肪肝、倦怠感及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、承認時までには発現しておらず、本調査で初めて発現したものである。これらのうち、重篤症例が少なかった、食欲減退、脂肪肝、倦怠感及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を除いて、再審査期間中に添付文書にて関連事象を含めて追記し、注意喚起を行った。

表3 特定使用成績調査における主な副作用発現状況<sup>※3</sup>

| 項目          | 特定使用成績調査          |                   |                   |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|             | 総計                | 重篤                | 非重篤               |
| 安全性解析対象症例数  | 707               |                   |                   |
| 副作用発現症例数    | 347               | 48                | 326               |
| 副作用発現件数     | 698               | 76                | 622               |
| 副作用発現割合 (%) | 49.1              | 6.8               | 46.1              |
| 副作用名        | 発現数<br>(発現割合 (%)) | 発現数<br>(発現割合 (%)) | 発現数<br>(発現割合 (%)) |
| 血液およびリンパ系障害 | 28 (4.0)          | 8 (1.1)           | 20 (2.8)          |
| 貧血          | 13 (1.8)          | 7 (1.0)           | 6 (0.8)           |
| 鉄欠乏性貧血      | 13 (1.8)          | 1 (0.1)           | 12 (1.7)          |
| 代謝および栄養障害   | 22 (3.1)          | 3 (0.4)           | 19 (2.7)          |
| 食欲減退        | 5 (0.7)           | 2 (0.3)           | 3 (0.4)           |
| 高アマラーゼ血症    | 13 (1.8)          | 0                 | 13 (1.8)          |
| 高リパーゼ血症     | 7 (1.0)           | 0                 | 7 (1.0)           |
| 神経系障害       | 22 (3.1)          | 5 (0.7)           | 18 (2.5)          |
| 頭痛          | 8 (1.1)           | 1 (0.1)           | 7 (1.0)           |
| 胃腸障害        | 159 (22.5)        | 9 (1.3)           | 153 (21.6)        |
| 腹部不快感       | 31 (4.4)          | 0                 | 31 (4.4)          |
| 腹痛          | 17 (2.4)          | 1 (0.1)           | 16 (2.3)          |
| 上腹部痛        | 16 (2.3)          | 0                 | 16 (2.3)          |
| 下痢          | 7 (1.0)           | 0                 | 7 (1.0)           |
| 悪心          | 84 (11.9)         | 0                 | 84 (11.9)         |
| 口内炎         | 5 (0.7)           | 0                 | 5 (0.7)           |
| 嘔吐          | 9 (1.3)           | 0                 | 9 (1.3)           |
| 肝胆道系障害      | 31 (4.4)          | 9 (1.3)           | 25 (3.5)          |

|   |            |          |            |
|---|------------|----------|------------|
| 肝機能異常                                     | 15 (2.1)   | 0        | 15 (2.1)   |
| 脂肪肝                                       | 5 (0.7)    | 0        | 5 (0.7)    |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                         | 11 (1.6)   | 5 (0.7)  | 7 (1.0)    |
| 倦怠感                                       | 5 (0.7)    | 1 (0.1)  | 4 (0.6)    |
| 臨床検査                                      | 148 (20.9) | 11 (1.6) | 139 (19.7) |
| アミノトランスフェラーゼ <sup>*</sup> (ALT) 増加        | 43 (6.1)   | 0        | 43 (6.1)   |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ <sup>*</sup> (AST) 増加 | 33 (4.7)   | 0        | 33 (4.7)   |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ <sup>*</sup> (γ-GTP) 増加  | 5 (0.7)    | 0        | 5 (0.7)    |
| アミラーゼ増加                                   | 61 (8.6)   | 2 (0.3)  | 59 (8.3)   |
| リパーゼ増加                                    | 62 (8.8)   | 1 (0.1)  | 61 (8.6)   |
| 白血球数減少                                    | 8 (1.1)    | 6 (0.8)  | 2 (0.3)    |
| 血中アルカリホスファターゼ増加                           | 30 (4.2)   | 1 (0.1)  | 29 (4.1)   |

<sup>\*\*</sup>SOC は症例数、PT は件数

MedDRA/J version 20.1

また、安全性解析対象症例のうち、妊婦に対する本剤の使用は 29 例収集された。妊婦にみられた副作用は、5 例 6 件（流産、稽留流産、羊水過少、子宮頸管短縮、人工流産、帝王切開）であった。出生児 32 例及び人工流産した胎児 1 例には、5 例 13 件の異常（多発性先天異常、心音異常、尿道下裂等）が認められた。なお、胎児の銅欠乏は発達に影響を与える可能性が考えられることから、妊婦に対する尿中銅の測定の徹底と用量調節について、添付文書を改訂するとともに適正使用のお知らせ文書を配布し、注意を喚起した（平成 29 年 2 月）。

## 4.2 製造販売後臨床試験

### 4.2.1 副作用発現状況

本試験における副作用発現状況は表 4 のとおりであり、いずれも非重篤であった。このうち、血中クロール増加は未知<sup>1)</sup>の副作用であるが、1 例のみのため、現時点で新たな注意喚起は必要ないと判断した。

表 4 製造販売後臨床試験における副作用発現状況<sup>\*\*4</sup>

| 項目          | 製造販売後臨床試験 |
|-------------|-----------|
| 安全性解析対象症例数  | 34        |
| 副作用発現症例数    | 5         |
| 副作用発現件数     | 6         |
| 副作用発現割合 (%) | 14.7      |
| 副作用名        | 発現数       |
| 臨床検査        | 5         |
| ALT 増加      | 1         |
| AST 増加      | 1         |
| 血中クロール増加    | 1         |
| 血中鉄減少       | 2         |
| リパーゼ増加      | 1         |

<sup>\*\*4</sup>SOC は症例数、PT は件数

MedDRA/J version 20.1

## 4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、未知・重篤 62 例 96 件、既知<sup>2)</sup>・重篤 25 例 35 件、未知・非重篤 230 例 332 件であった<sup>3)</sup>。感染症報告はなかった。

<sup>1)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>2)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>3)</sup> 再審査期間中のウィルソン病と低亜鉛血症に対する使用患者で見られた副作用の数である

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の未知の副作用は 285 例 448 件であり、主な副作用（基本語の重篤 2 件以上）は表 5 のとおりであった。貧血については、重大な副作用の項及びその他の副作用の項に記載した（平成 29 年 3 月及び平成 30 年 3 月）。食欲減退及び倦怠感については、特定使用成績調査の結果及び今回の集積状況の結果並びに低亜鉛血症に対して本剤が使用された副作用報告の集積状況から、添付文書に記載し、注意喚起を行う必要があると考えた。その他の副作用については、集積状況が少なく、本剤との関連が強く疑われる症例ではないことから、現時点では特段の対応は行わないが、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

| 副作用等の種類           | 総数  |     | 重篤  |    | 非重篤 |     |
|-------------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|
|                   | 症例数 | 件数  | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数  |
| 合計                | 268 | 428 | 62  | 96 | 230 | 332 |
| 感染症および寄生虫症        | 17  | 19  | 5   | 5  | 12  | 14  |
| 肺炎                | 3   | 3   | 3   | 3  | 0   | 0   |
| 血液およびリンパ系障害       | 34  | 41  | 11  | 12 | 23  | 29  |
| 貧血                | 17  | 19  | 9   | 9  | 8   | 10  |
| 代謝および栄養障害         | 19  | 21  | 3   | 3  | 17  | 18  |
| 食欲減退              | 17  | 19  | 3   | 3  | 15  | 16  |
| 胃腸障害              | 59  | 76  | 9   | 12 | 53  | 64  |
| 潰瘍性大腸炎            | 3   | 4   | 2   | 3  | 1   | 1   |
| 出血性胃潰瘍            | 2   | 2   | 2   | 2  | 0   | 0   |
| 肝胆道系障害            | 36  | 44  | 12  | 12 | 27  | 32  |
| 肝硬変               | 3   | 3   | 3   | 3  | 0   | 0   |
| 肝不全               | 3   | 3   | 3   | 3  | 0   | 0   |
| 肝障害               | 6   | 6   | 2   | 2  | 4   | 4   |
| 腎および尿路障害          | 9   | 9   | 3   | 3  | 6   | 6   |
| 腎尿細管障害            | 4   | 4   | 3   | 3  | 1   | 1   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 29  | 33  | 8   | 8  | 23  | 25  |
| 倦怠感               | 11  | 12  | 3   | 3  | 8   | 9   |
| 臨床検査              | 37  | 44  | 6   | 6  | 32  | 38  |
| 肝機能検査値上昇          | 2   | 2   | 2   | 2  | 0   | 0   |

MedDRA/J version 21.1

再審査期間以降（平成 30 年 1 月 25 日から令和 2 年 1 月 27 日）において、機構に報告した副作用報告は 177 例 292 件（未知・重篤 52 例 80 件、既知・重篤 148 例 212 件）であった。死亡に至った事象を含め、副作用の発生件数の変化や特定の副作用による死亡は認められず、現時点で使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断し、今後も情報収集に努めることとした。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査

有効性は、1 年ごとに、有効性の評価指標となる肝機能検査値、尿中銅排泄量、尿中亜鉛排泄量の推移、肝症状、神経症状、眼症状及び全般的所見を勘案し、調査担当医師が「有効」、「無効」又は「判定不能」で評価した。

有効性の結果は表 6 のとおりであった。肝機能検査値の増悪を示す副作用の発現割合は、ALT 増加 6.1% (43/707 例)、AST 増加 4.7% (33/707 例)、 $\gamma$ -GTP 増加 0.7% (5/707 例) であり、肝腫大

等の臨床症状の増悪を示す副作用の発現割合は、肝胆道系障害で4.4%（31/707例）であった。承認時の国内臨床試験の結果〔ALT増加10.8%（4/37例）、AST増加5.4%（2/37例）、 $\gamma$ -GTP増加なし、肝腫大2.7%（1/37例）〕と同様に、本調査においても肝機能検査値や臨床症状の増悪は低く抑えられていた。

以上の結果より、本剤の有効性については、新たな対応は不要と判断した。

**表6** 有効性評価（有効性症例割合）

| 評価測定時 <sup>※5</sup> | 症例数 | 有効症例数<br>（有効割合（%）） | 無効症例数<br>（無効割合（%）） | 判定不能症例数<br>（判定不能割合（%）） |
|---------------------|-----|--------------------|--------------------|------------------------|
| 1年目評価               | 668 | 518（77.5）          | 8（1.2）             | 142（21.3）              |
| 最終評価                | 668 | 525（78.6）          | 5（0.7）             | 138（20.7）              |

<sup>※5</sup> 1年目評価は投与開始1年目の有効性評価、最終評価は最終投与期間終了時点の有効性評価

## 5.2 製造販売後臨床試験

移行後の有効性については、検討していない。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に国内において緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置はなかった。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は1件であった（表7）。情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

**表7** 措置報告及び研究報告の概要

|      |  |
|------|--|
| 措置報告 | なし   |
| 研究報告 | 亜鉛とカドミウム、鉛とを組み合わせ投与した際、DNA損傷を与えることを示唆した研究報告（平成27年8月） |
| 備考   |  |

再審査期間以降（平成30年1月25日から令和2年1月27日）において、国内における緊急安全性情報の配布等の措置はなく、外国の措置報告もなかった。研究報告は3件（①健康人の亜鉛酸化物の摂取による神経症状の発症に関する研究報告、②酢酸亜鉛水和物製剤投与に起因した汎血球減少発症リスクに関する研究報告、③血液透析患者における本剤とポラプレジンの比較試験結果）であった。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、ウィルソン病（肝レンズ核変性症）に係る承認条件（2）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、満たされたものと判断した。

以上