

再審査報告書の修正表

[販 売 名] ① ノベルジン錠 25 mg  
② ノベルジン錠 50 mg  
③ ノベルジン顆粒 5%  
[一 般 名] 酢酸亜鉛水和物  
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 14 日

令和 6 年 10 月 3 日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

| 頁 | 行  | 修正後                 | 修正前                 |
|---|----|---------------------|---------------------|
| 5 | 12 | (令和 <u>5</u> 年 5 月) | (令和 <u>3</u> 年 5 月) |

(下線部変更)

以上

## 再審査報告書

令和 6 年 10 月 3 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<br>ノベルジン顆粒 5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
| 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 ウィルソン病（肝レンズ核変性症）<br>② <u>低亜鉛血症</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量      | <p>① ウィルソン病（肝レンズ核変性症）<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 25 mg 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。</p> <p>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。<br/>通常、体重 30 kg 未満の小児では、亜鉛として、1 回 0.5～0.75 mg/kg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与するが、患者の状態により 1 回 25 mg の 1 日 1 回経口投与から開始することもできる。<br/>なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は以下のとおりとする。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>対象</th><th>最大投与量（1 日あたり）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人及び体重 30 kg 以上の小児</td><td>150 mg（1 回 50 mg を 1 日 3 回）</td></tr> <tr> <td>体重 10 kg 以上 30 kg 未満の小児</td><td>75 mg（1 回 25 mg を 1 日 3 回）</td></tr> <tr> <td>体重 10 kg 未満の小児</td><td>25 mg（1 回 12.5 mg を 1 日 2 回、又は 1 回 25 mg を 1 日 1 回）</td></tr> </tbody> </table> <p>いずれの場合も、食後に投与すること。</p> | 対象 | 最大投与量（1 日あたり） | 成人及び体重 30 kg 以上の小児 | 150 mg（1 回 50 mg を 1 日 3 回） | 体重 10 kg 以上 30 kg 未満の小児 | 75 mg（1 回 25 mg を 1 日 3 回） | 体重 10 kg 未満の小児 | 25 mg（1 回 12.5 mg を 1 日 2 回、又は 1 回 25 mg を 1 日 1 回） |
| 対象                      | 最大投与量（1 日あたり）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |
| 成人及び体重 30 kg 以上の小児      | 150 mg（1 回 50 mg を 1 日 3 回）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |
| 体重 10 kg 以上 30 kg 未満の小児 | 75 mg（1 回 25 mg を 1 日 3 回）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |
| 体重 10 kg 未満の小児          | 25 mg（1 回 12.5 mg を 1 日 2 回、又は 1 回 25 mg を 1 日 1 回）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |
| 承 認 年 月 日               | <p>1. 平成 20 年 1 月 25 日〔ウィルソン病（肝レンズ核変性症）、ノベルジンカプセル※1 としての承認〕<br/>2. 平成 26 年 9 月 17 日〔ノベルジン錠の剤形追加〕<br/>3. <u>平成 29 年 3 月 24 日〔低亜鉛血症の効能追加〕</u><br/>4. <u>令和 3 年 1 月 22 日〔低亜鉛血症の小児用法・用量の変更、顆粒の剤形追加〕</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |
| 再 審 査 期 間               | <p>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. <u>5 年 10 カ月</u><br/>4. <u>残余期間（令和 3 年 1 月 22 日～令和 5 年 1 月 23 日）</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |
| 承 認 条 件                 | <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |
| 備 考                     | ※1：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、平成 26 年 9 月 17 日にノベルジン錠 25 mg 及び同錠 50 mg の剤形追加が承認された。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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |               |                    |                             |                         |                            |                |                                                     |

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について、カテゴリー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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、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 25 mg、同錠 50 mg 及び同顆粒 5%（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。なお、追加のリスク最小化活動の『医療従事者向け資材「低亜鉛血症患者に対する適正使用について」の作成と提供（低亜鉛血症）』は、再審査期間中に新たに追加された。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項              |           |         |
|----------------------|-----------|---------|
| 重要な特定されたリスク*         | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| ・銅欠乏症<br>・膵炎         | ・該当なし     | ・該当なし   |
| 有効性に関する検討事項          |           |         |
| ・使用実態下での低亜鉛血症に対する有効性 |           |         |

※再審査申請後の令和 5 年 5 月に、重要な特定されたリスクに「胃潰瘍」が追加された。

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動    | 有効性に関する調査・試験     | 追加のリスク最小化活動                                  |
|------------------|------------------|----------------------------------------------|
| ・特定使用成績調査（低亜鉛血症） | ・特定使用成績調査（低亜鉛血症） | ・医療従事者向け資材「低亜鉛血症患者に対する適正使用について」の作成と提供（低亜鉛血症） |

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

| ノベルジン錠 25 mg・50 mg 特定使用成績調査 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的                          | 初めてノベルジン錠 25 mg 及び同錠 50 mg を投与する低亜鉛血症の患者の使用実態下における長期使用時（最長 52 週）の安全性及び有効性の把握                                                                                                                                                                                                                         |
| 安全性検討事項                     | 銅欠乏症、膵炎                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 有効性に関する検討事項                 | 使用実態下での低亜鉛血症に対する有効性                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 調査方法                        | 中央登録方式                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 対象患者                        | 低亜鉛血症患者                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 実施期間                        | 平成 29 年 12 月～令和 3 年 12 月                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 目標症例数                       | 登録症例数として 800 例<br>16 歳未満の小児の収集目標は 80 例以上                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 観察期間                        | 本剤投与開始後 52 週間又は中止時まで                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 実施施設数                       | 230 施設                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 収集症例数                       | 995 例（うち、16 歳未満の小児 112 例）                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 安全性解析対象症例数                  | 928 例 <sup>※1</sup> （うち、16 歳未満の小児 105 例）                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 有効性解析対象症例数                  | 767 例 <sup>※2</sup> （うち、16 歳未満の小児 93 例）                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 備考                          | <p><sup>※1</sup>：収集症例から 67 例（契約期間外登録症例 4 例、本剤投与開始後 2 週間以内に症例登録を行っていない症例 10 例、初回以降来院のない症例 57 例（重複含む））が除外された。</p> <p><sup>※2</sup>：収集症例から、安全性解析対象症例から除外された症例 67 例に加え、161 例（本剤投与開始前 1 カ月以内に血清亜鉛濃度が測定されていない症例 98 例、本剤投与開始前 1 カ月以内に測定された血清亜鉛濃度が 80 µg/dL 以上であった症例 54 例、低亜鉛血症に伴う症状・疾患がない症例 9 例）が除外された。</p> |

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

| 医療従事者向け資材「低亜鉛血症患者に対する適正使用について」の作成と提供（低亜鉛血症） |                                                                                    |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的                                          | 製造販売後において本剤投与により銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害が報告されており、追加のリスク最小化活動により確実に情報提供を行うことで安全性の確保を図るため |
| 安全性検討事項                                     | 銅欠乏症                                                                               |
| 具体的な方法                                      | 納入時に医薬情報担当者等が提供・説明する                                                               |
| 実施期間                                        | 令和元年 11 月～                                                                         |
| 備考                                          |                                                                                    |

### 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 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクに関連する副作用について、特定使用成績調査（以下、「本調査」）における発現状況は、表 5 のとおりであった。「銅欠乏症」については、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合（NPC-02-5 試験 7.0%（3/43 例、いずれも非重篤事象）、NPC-02-4 試験（0/31 例）及び ZNS001 試験（0/12 例））と比較して高くなかった。一方で、本調査では上記臨床試験では認められなかった重篤な事象が認められたが、「使用上の注意」において、「銅欠乏症」を「重大な副作用」とした上で、「重要な基本的注意」の項に本剤投与中は血清銅濃度を定期的に測定することが望ましい旨を記載していること、また、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材を作成し、適正使用に関する情報提供を行った結果、副作用報告数は減少傾向にあることを踏まえると、現時点で追加の安全対策は不要と考える。「膵炎」については、本調査では副作用の発現はなく、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 5 特定使用成績調査における副作用発現状況

| 安全性解析対象症例数         | 928          |              |
|--------------------|--------------|--------------|
| 安全性検討事項            | 重篤           | 非重篤          |
|                    | 発現症例数（発現割合%） | 発現症例数（発現割合%） |
| 重要な特定されたリスク-       |              |              |
| 銅欠乏症※ <sup>1</sup> | 14（1.5）      | 11（1.2）      |
| 膵炎※ <sup>2</sup>   | 0            | 0            |

MedDRA/J version 25.0

例：下記リスクの定義において、MedDRA の基本語を PT とする。

※<sup>1</sup>：MedDRA PT：銅欠乏、血中銅減少

※<sup>2</sup>：MedDRA PT：膵炎、急性膵炎、慢性膵炎

本調査における副作用発現割合は 9.4%（87/928 例）であった。主な副作用（基本語で 5 例以上）の発現割合は、銅欠乏が 2.4%（22/928 例）、悪心が 1.4%（13/928 例）、腹部不快感が 1.0%（9/928 例）、上腹部痛及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 0.6%（6/928 例）であった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合（NPC-02-4 試験 12.9%（4/31 例）、NPC-02-5 試験 44.2%（19/43 例）及び ZNS001 試験 33.3%（4/12 例））と比較して、本調査における副作

用発現割合は高くなく、また発現した副作用の種類に大きな違いはなかったことから、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は重篤 117 例 172 件、非重篤 492 例 645 件、予測できる副作用は重篤 284 例 439 件であった。なお、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で 7 件以上）の発現状況は表 6 のとおりであった。胃腸障害に関連する副作用の集積件数が重篤症例も含めて増加傾向にあり、本剤との因果関係が疑われる「胃潰瘍」及び重篤な「出血性胃潰瘍」の報告が集積したことから、再審査申請後に、重要な特定されたリスク及び「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「胃潰瘍」を追記した（令和 5 年 5 月）。その他の副作用に関しては、情報不足により因果関係の評価が困難な症例の報告、合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

| 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                                 | 600 | 817 | 117 | 172 | 492 | 645 |
| 感染症および寄生虫症                         | 22  | 22  | 12  | 12  | 10  | 10  |
| 肺炎                                 | 7   | 7   | 7   | 7   | 0   | 0   |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>(嚢胞およびポリープを含む) | 8   | 8   | 7   | 7   | 1   | 1   |
| 骨髓異形成症候群                           | 7   | 7   | 6   | 6   | 1   | 1   |
| 神経系障害                              | 63  | 70  | 10  | 12  | 53  | 58  |
| 味覚障害                               | 8   | 8   | 0   | 0   | 8   | 8   |
| 味覚不全                               | 19  | 19  | 1   | 1   | 18  | 18  |
| 心臓障害                               | 15  | 16  | 8   | 9   | 7   | 7   |
| 動悸                                 | 7   | 7   | 2   | 2   | 5   | 5   |
| 胃腸障害                               | 155 | 172 | 16  | 18  | 139 | 154 |
| 胃腸粘膜障害                             | 32  | 32  | 0   | 0   | 32  | 32  |
| 胃潰瘍                                | 10  | 10  | 0   | 0   | 10  | 10  |
| 出血性胃潰瘍                             | 7   | 7   | 7   | 7   | 0   | 0   |
| 消化不良                               | 8   | 8   | 0   | 0   | 8   | 8   |
| 腹部膨満                               | 8   | 8   | 0   | 0   | 8   | 8   |
| 肝胆道系障害                             | 22  | 24  | 12  | 14  | 10  | 10  |
| 肝機能異常                              | 8   | 8   | 3   | 3   | 5   | 5   |
| 腎および尿路障害                           | 24  | 29  | 4   | 4   | 20  | 25  |
| 着色尿                                | 9   | 9   | 0   | 0   | 9   | 9   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                  | 99  | 104 | 18  | 18  | 81  | 86  |
| 異常感                                | 9   | 9   | 0   | 0   | 9   | 9   |
| 口渇                                 | 8   | 8   | 0   | 0   | 8   | 8   |
| 死亡                                 | 8   | 8   | 8   | 8   | 0   | 0   |
| 浮腫                                 | 8   | 8   | 1   | 1   | 7   | 7   |
| 末梢性浮腫                              | 8   | 8   | 1   | 1   | 7   | 7   |
| 薬物相互作用                             | 8   | 8   | 0   | 0   | 8   | 8   |
| 臨床検査                               | 116 | 125 | 18  | 21  | 98  | 104 |
| ヘモグロビン減少                           | 8   | 8   | 3   | 3   | 5   | 5   |
| 血中亜鉛減少                             | 19  | 19  | 0   | 0   | 19  | 19  |
| 血中亜鉛増加                             | 22  | 22  | 1   | 1   | 21  | 21  |
| 血中銅増加                              | 13  | 13  | 0   | 0   | 13  | 13  |

MedDRA/J version 25.1

## 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

本調査における有効性は、調査担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」の3段階で評価された<sup>1</sup>。有効性解析対象症例のうち、低亜鉛血症に関連する症状・疾患別の改善の程度及び血清亜鉛濃度がいずれも得られなかった79例を除いた688例における評価結果は、「有効」480例、「無効」98例、「判定不能」110例であり、本剤の有効率<sup>2</sup>は、83.0% (480/578 例)であった。

また、承認時までの臨床試験において有効性の評価指標とされていた血清亜鉛濃度について、NPC-02-4試験における投与8週後の血清亜鉛濃度の変化量(平均値±標準偏差)  $23.7 \pm 16.0 \mu\text{g/dL}$ と比較して、測定時点は異なるものの、本調査における投与12週後の血清亜鉛濃度の変化量(平均値±標準偏差)  $35.1 \pm 29.9 \mu\text{g/dL}$ は低くなかった。

以上の結果を踏まえると、本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

## 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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は3件であり、その概要は表7のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の要否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 | 該当なし                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究報告 | ① 維持透析患者において、高齢、低栄養、低体重及び亜鉛の吸収を阻害する可能性のある薬剤の投与が、本剤投与による汎血球減少の発症に関与している可能性が示唆されたとの報告(令和元年6月)<br>② 健康な人へ亜鉛化合物 200~300 mg を数週間投与すると激しい胃及び腸カタルが発生する等、亜鉛化合物に曝露した際に生じる臨床症状に関する報告(令和元年6月)<br>③ 血液透析患者における本剤とポラプレジンクの比較試験において、投与1カ月後の血清銅濃度が本剤群で有意に低かったとの報告(令和元年7月) |
| 備考   |                                                                                                                                                                                                                                                            |

## 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、現時点で安全性に係る新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に

<sup>1</sup> 本剤投与中止時又は観察期間終了時に、低亜鉛血症に関連する症状・疾患の評価と臨床検査値の推移を考慮し、再投与期間も含む観察期間全体の低亜鉛血症に対する有効性として「有効」、「無効」及び「判定不能」の3段階で評価

<sup>2</sup> 「有効」又は「無効」であった症例のうち、「有効」であった症例の割合

実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上