

ノベルジン錠25mg

ノベルジン錠50mg

ノベルジン顆粒5%

に係る医薬品リスク管理計画書

ノベルジン錠 25mg、ノベルジン錠 50mg、ノベルジン顆粒 5% に係る医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ノベルジン錠25mg ノベルジン錠50mg ノベルジン顆粒5%	有効成分	酢酸亜鉛水和物
製造販売業者	ノーベルファーマ株式会社	薬効分類	392
提出年月日		令和5年5月12日	

1.1. 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	なし	なし
膀胱炎		
胃潰瘍		
1.2. 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		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査(低亜鉛血症)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査(低亜鉛血症)

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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)

各項目の内容は RMP 本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノーベルファーマ株式会社

品目の概要											
承認年月日	平成20年1月25日	薬効分類	392								
再審査期間	1. 10年 2. 5年10ヵ月	承認番号	①22600AMX01299000 ②22600AMX01300000 ③30300AMX00013000								
国際誕生日	1997年1月28日										
販売名	①ノベルジン錠25mg ②ノベルジン錠50mg ③ノベルジン顆粒5%										
有効成分	酢酸亜鉛水和物										
含量及び剤形	①1錠中に酢酸亜鉛水和物83.92mg（亜鉛として25mg）を含有する錠剤 ②1錠中に酢酸亜鉛水和物167.84mg（亜鉛として50mg）を含有する錠剤 ③1g中に酢酸亜鉛水和物167.8mg（亜鉛として50mg）を含有する顆粒剤										
用法及び用量	<p>1. ウィルソン病（肝レンズ核変性症） 成人には、亜鉛として、通常1回50mg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250mg（1回50mgを1日5回投与）とする。 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。 1歳以上6歳未満の小児には、亜鉛として、通常1回25mgを1日2回経口投与する。 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. 低亜鉛血症 通常、成人及び体重30kg以上の小児では、亜鉛として、1回25～50mgを開始用量とし1日2回経口投与する。 通常、体重30kg未満の小児では、亜鉛として、1回0.5～0.75mg/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25mgの1日1回経口投与から開始することもできる。 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30kg以上の小児</td> <td>150mg（1回50mgを1日3回）</td> </tr> <tr> <td>体重10kg以上30kg未満の小児</td> <td>75mg（1回25mgを1日3回）</td> </tr> <tr> <td>体重10kg未満の小児</td> <td>25mg（1回12.5mgを1日2回、又は1回25mg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30kg以上の小児	150mg（1回50mgを1日3回）	体重10kg以上30kg未満の小児	75mg（1回25mgを1日3回）	体重10kg未満の小児	25mg（1回12.5mgを1日2回、又は1回25mgを1日1回）
対象	最大投与量（1日あたり）										
成人及び体重30kg以上の小児	150mg（1回50mgを1日3回）										
体重10kg以上30kg未満の小児	75mg（1回25mgを1日3回）										
体重10kg未満の小児	25mg（1回12.5mgを1日2回、又は1回25mgを1日1回）										
効能又は効果	1. ウィルソン病（肝レンズ核変性症） 2. 低亜鉛血症										
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。										

備 考	<ul style="list-style-type: none"> • 2014年9月17日に「ノベルジン錠25mg、ノベルジン錠50mg」の剤形追加承認を取得 • 2017年3月24日に、低亜鉛血症の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得 • 2017年5月9日に、ノベルジンカプセル25mg/50mgの承認整理を実施 • ウィルソン病の効能効果において2020年12月9日に再審査結果を取得 • 2021年1月22日に「ノベルジン顆粒5%」の剤形追加承認を取得
--------	--

変更の履歴
<p>前回提出日：<u>2021年4月27日</u></p>
<p>変更内容の概要：</p> <p>1. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」に「胃潰瘍」を追記。</p>
<p>変更理由：</p> <p>1. <u>製造販売後に「胃潰瘍」に関連する副作用症例が報告されており、「胃潰瘍」を重要な特定されたリスクとして設定するため。</u></p>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
銅欠乏症	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・ 亜鉛の薬理作用の一つとして腸管粘膜細胞でのメタロチオネインの発現誘導が知られており¹⁾、発現したメタロチオネインに食物由来の銅が結合することにより、銅の吸収が阻害されると考えられている。・ ウィルソン病患者及び低亜鉛血症を対象とした国内臨床試験では銅欠乏症は認めていないが、ウィルソン病の特定使用成績調査では1例に銅欠乏を認めている（1/707例（0.1%）、重篤度：重篤、因果関係：否定できない、転帰：回復）。・ 本邦における製造販売後において、ウィルソン病患者及び低亜鉛血症における本剤投与により栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害が発現することが報告されている。・ 亜鉛については不明であるが、キレート剤による催奇形性について一部銅欠乏によるものであることが報告されている^{2,3)}。・ 以上の点から、銅欠乏症を重要な特定されたリスクとして設定した。 <p>1) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. J Lab Clin Med 1992;120(3):380-6</p> <p>2) Keen CL, et al. Teratogenic Effects of D-Penicillamine in rats : relation to copper deficiency. Drug Nutr Interact 1983;2(1):17-34.</p> <p>3) Cohen NL, et al. The effect of copper supplementation on the teratogenic effects of triethylenetetramine in rats. Drug Nutr Interact 1983;2(3):203-10.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低亜鉛血症） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での発現状況・時期及び減量・休薬・中止後の状況等をより詳細に検討する。また、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「副作用」に記載する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 確実に情報提供を行うことにより適正使用を促し、安全性を確保する。・ 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注意喚起することで副作用を防ぐことが必要である。

<p>膵炎</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 亜鉛による膵炎の発症機序は明確になっていないが、亜鉛の薬理作用の一つとして亜鉛が膵臓に対して刺激作用を有し、リパーゼ、アミラーゼ等の膵臓酵素の分泌促進作用を有している⁴⁾。 ・ 国内臨床試験で、ウィルソン病では認めていないが、低亜鉛血症で急性膵炎1例（1/74例（0.1%）、重篤度：軽度、因果関係：否定できない、転帰：回復）を認めた。ウィルソン病の特定使用成績調査では1例に膵炎（1/707例（0.1%）、重篤度：重篤、因果関係：否定できない、転帰：回復）及び1例に膵炎の増悪（1/707例（0.1%）、重篤度：重篤、因果関係：否定できない、転帰：未回復）を認めている。 ・ 以上の点から膵炎を重要な特定されたリスクとして設定した。 <p>4) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. V.Changes in serum levels of lipase, amylase, and alkaline phosphatase in patients with Wilson's disease. J Lab Clin Med 1989;114(5):520-6.</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低亜鉛血症） <p>【選択理由】</p> <p>発現状況・時期及び減量・休薬・中止後の状況等をより詳細に検討する。また、必要に応じて追加のリスク最小化活動を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文の「重要な基本的注意」、「副作用」に記載する。</u> <p>【選択理由】</p> <p>確実に情報提供を行うことにより適正使用を促し、安全性を確保する。</p>
<p>胃潰瘍</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ウィルソン病を対象とした臨床試験（酢酸亜鉛カプセル剤のウィルソン病に対する第Ⅲ相臨床試験、酢酸亜鉛カプセル剤のウィルソン病に対する長期投与試験、酢酸亜鉛錠のウィルソン病患者における有効性と安全性の確認試験）、低亜鉛血症を対象とした臨床試験（酢酸亜鉛錠の低亜鉛血症患者に対するプラセボ対照二重盲検比較試験、酢酸亜鉛錠の低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験、小児低亜鉛血症患者を対象とした酢酸亜鉛顆粒剤の第Ⅲ相臨床試験）においては、副作用として胃潰瘍は認められていない。</u> ・ <u>ウィルソン病の特定使用成績調査において、副作用として胃潰瘍 0.6%（4/707例）、出血性胃潰瘍 0.1%（1/707例）、穿孔性胃潰瘍 0.1%（1/707例）が認められている。</u> ・ <u>低亜鉛血症の特定使用成績調査において、副作用として胃潰瘍 0.1%（1/928例）、出血性胃潰瘍 0.1%（1/928例）が認められている。</u> ・ <u>本邦における製造販売後（ウィルソン病、低亜鉛血症の特定使用成績調査症例を含む）において、副作用として胃潰瘍 14例、出血性胃潰瘍 8例、穿孔性胃潰瘍 1例、胃穿孔 1例が報告されている（2023年3月末時点）。</u>

<ul style="list-style-type: none"> ・本剤を投与し、上部消化管内視鏡検査を受けた47例の患者のうち、29例について胃粘膜病変が確認された。胃粘膜病変が確認された症例のうち、本剤と因果関係が否定できない重篤な出血性胃潰瘍の症例が報告されている⁵⁾。 ・以上の点から胃潰瘍を重要な特定されたリスクとして設定した。 <p>5) Masaya I, et al. Zinc Acetate Dihydrate Tablet-associated Gastric Lesions. Internal Medicine 2022 61(13):1931-1938.</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>自発報告等による安全性情報の入手に努め、今後の集積状況により、新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「副作用」に記載する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・確実に情報提供を行うことにより適正使用を促し、安全性を確保する。
重要な潜在的リスク
なし
重要な不足情報
なし

1. 2 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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>使用実態下での低亜鉛血症に対する有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査（低亜鉛血症）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>特定使用成績調査において、ノベルジン錠の安全性及び有効性の把握を目的とし、使用実態下における情報を収集し、有効性に与える要因を検討するため。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（低亜鉛血症）	
	<p>【安全性検討事項】 銅欠乏症、膝炎</p> <p>【目的】 初めてノベルジン錠を投与する低亜鉛血症患者の使用実態下における長期（最長52週）の安全性及び有効性の把握</p> <p>【実施計画】 登録期間：2017年12月1日～2019年3月31日（1年4ヵ月間） 調査期間：2017年12月1日～2021年12月31日（4年1ヵ月間） 目標症例数：800症例（登録症例数） 実施方法：中央登録方式 観察期間：本剤投与開始後52週間又は投与中止時まで 重点調査項目：銅欠乏症、膝炎 調査方法：EDC</p> <p>【実施計画の根拠】 国内臨床試験における安全性評価対象43例において本剤投与により1例発現した副作用の発現率は2.3%（1/43例）であった。製造販売後に0.5%以上で発現する副作用を95%以上の信頼度で検出可能な例数は600症例であるが、国内臨床試験において中止症例が11.6%（5/43例）であったことから、投与中止などの脱落症例を考慮して登録症例数を800例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 安全性定期報告時 安全性についての包括的な検討を定期的に行うため。 2. 再審査申請時 再審査期間中に得られた全データにて検討を実施するため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。 2. 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（低亜鉛血症）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「特定使用成績調査（低亜鉛血症）」を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
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）
【安全性検討事項】 銅欠乏症 【目的】 低亜鉛血症患者に対する本剤の使用について、銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害が発現することがある旨を注意喚起し、血清銅を定期的に検査することを依頼する。 【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">・本剤を使用中、または新規納入時の医療従事者に当該資材を提供し、本剤の適正使用を推進する。・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：安全性定期報告提出時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：必要が認められた場合は、資材の改訂及び情報提供手段を変更する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等からの有害事象報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (ウィルソン病に関する全例調査)	全例	・安全性定期報告時 ・再審査期間終了時	終了	2018年4月 再審査申請 資料提出済
市販直後調査 (低亜鉛血症)	該当なし	低亜鉛血症に対する効能・効果承認時から6ヵ月後	終了	2017年11月 提出済
特定使用成績調査 (低亜鉛血症)	800 症例 (登録症例数)	・安全性定期報告時 ・再審査期間終了時	実施中	再審査期間 終了時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (ウィルソン病に関する全例調査)	全例	・安全性定期報告時 ・再審査期間終了時	終了	2018年4月 再審査申請 資料提出済
特定使用成績調査 (低亜鉛血症)	800症例 (登録症例数)	・安全性定期報告時 ・再審査期間終了時	実施中	再審査期間 終了時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査 (低亜鉛血症)	低亜鉛血症に対する効能・効果承認時から6ヵ月後	終了
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）	安全性定期報告時	実施中