



# 酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」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

小川志麻<sup>1)</sup> / 佐々木啓徳<sup>1)</sup> / 清水教一<sup>2)\*</sup>

## ● 要旨

ノベルジン<sup>®</sup>錠 25 mg / 50 mg で治療中のウィルソン病患者を対象に、酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」に切り替えたときの有効性と安全性の確認試験を実施した。ノベルジン<sup>®</sup>錠 25 mg / 50 mg を 4 週間投与後に酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」に切り替え、切り替え前のノベルジン<sup>®</sup>錠 25 mg / 50 mg と同一の用法用量で 4 週間投与し、切り替え前後の有効性と安全性を比較した。

有効性の主要評価項目である ALT の各観察時点の平均値 ± 標準偏差は、切り替え前が 45.3 ± 31.6 U/L、切り替え時が 37.3 ± 22.0 U/L、切り替え後が 38.7 ± 18.1 U/L であり、切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。

有効性の副次評価項目である臨床症状：肝症状（肝腫大、腹水、浮腫）、神経症候（構音障害、振戦、歩行障害、書字障害）、肝機能検査値（AST、 $\gamma$ -GTP、ALP）、血清中銅濃度、血清中セロプラスミン濃度、血清中セロプラスミン非結合銅（遊離銅）濃度およびスポット尿中銅排泄量についても、各観察時点で特記すべき差異や変動は認めなかった。

また、有害事象の種類および発現割合、ならびに臨床検査値およびバイタルサインの変動に関して、切り替え前後で特記すべき差異は認めなかった。発現した有害事象は、いずれも軽度で、処置により管理可能であった。死亡および重篤な有害事象は認めなかった。

以上のことから、酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」はノベルジン<sup>®</sup>錠 25 mg / 50 mg と同程度の有効性と安全性を有し、互換使用可能なウィルソン病治療薬であると考えられた。

キーワード：酢酸亜鉛、ウィルソン病、ジェネリック医薬品、切り替え、有効性、安全性

## はじめに

ウィルソン病は、常染色体潜性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症である。本症の病態の中心は肝臓からの銅排泄障害による銅蓄積であり<sup>1)</sup>、肝臓に蓄積した銅はオーバーフローして、血液中に分泌され、アルブミンやアミノ酸に結合する（いわゆる遊離銅）<sup>2)</sup>。ウィルソン病では血清中に増加した遊離銅が様々な臓器での銅蓄積の要因になっていると考

えられている<sup>2)</sup>。また、特徴的な検査所見は、血清セロプラスミン値低下、尿中銅排泄量増加、肝銅含量の著増などである<sup>1)</sup>。

酢酸亜鉛は、日本で 2008 年より使用されているウィルソン病治療剤で、作用機序は主に腸管細胞でキレート作用を持つメタロチオネイン生成誘導である<sup>3)</sup>。結果として、メタロチオネインと結合した銅は、吸収されず糞便中に排泄される。また、吸収された亜鉛は同様に肝細胞でもメタロチオネインを誘

1) 沢井製薬株式会社 開発部 2) 東邦大学医療センター大橋病院 小児科

\*：医学専門家

責任著者連絡先：沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳（〒532-0003 大阪市淀川区宮原 5-2-30）

導し、肝細胞への銅毒性を軽減させると考えられている<sup>4)</sup>。酢酸亜鉛は、ウィルソン病治療薬として、現在、米国、欧州をはじめとする世界27カ国で承認、販売されており、日本では、ノベルジン<sup>®</sup>錠25 mg、ノベルジン<sup>®</sup>錠50 mg およびノベルジン<sup>®</sup>顆粒5%がノーベルファーマ株式会社より販売されている。

酢酸亜鉛錠25 mg/50 mg「サワイ」は、1錠中に酢酸亜鉛水和物83.92 mg/167.84 mg (亜鉛として25 mg / 50 mg) を含有する製剤で、先発医薬品であるノベルジン<sup>®</sup>錠25 mg/50 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された。ジェネリック医薬品と先発医薬品の生物学的同等性は、健康成人を対象に血中薬物濃度の比較により検証することが一般的だが、酢酸亜鉛が腸管細胞でも作用することを踏まえ、血中薬物濃度の同等性に加え、適用患者における有効性と安全性が同程度であることを示す必要があると考えた。そこで、ノベルジン<sup>®</sup>錠25 mg / 50 mg で治療中のウィルソン病患者を対象として、ノベルジン<sup>®</sup>錠25 mg/50 mg から酢酸亜鉛錠25 mg/50 mg「サワイ」に切り替えたときの有効性と安全性を確認する試験を実施した。なお、本試験では、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構による後発医薬品生物学的同等性相談の内容を踏まえ、対象患者ならびに試験デザインを決定した。

## 1. 対象と試験方法

本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) に則り、実施医療機関から審議依頼を受けた治験審査委員会において、治験実施計画書、被験者への説明文書・同意書および治験実施の適否等を審議し、承認を得た上で、2021年6月から同年10月までに表1に示す治験責任医師のもと実施医療機関で実施された。

### 1) 被験者

選択基準は以下の通りとし、すべての基準を満たすものを適格とした。

- (1) 6歳以上の患者 (性別、入院・外来は問わない)
- (2) ウィルソン病の肝型、神経型または肝神経型と診断されている患者
- (3) ノベルジン<sup>®</sup>錠25 mg または50 mg (銅キレー

表1 治験責任医師および実施医療機関の一覧

治験責任医師	実施医療機関
田中藤樹	独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター
鈴木光幸	順天堂大学医学部附属順天堂医院
伊藤玲子	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
村山 圭	千葉県こども病院
岡田隆文	独立行政法人国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター
徳本良雄	愛媛大学医学部附属病院
松尾宗明	佐賀大学医学部附属病院
松本志郎	熊本大学病院
岩間 達	地方独立行政法人埼玉県立病院機構 埼玉県立小児医療センター

ト剤または他の亜鉛製剤を併用しない) で24週間以上継続して治療を受け、有効性が認められ安全性に問題がなかった患者

(4) 症例登録時直近の2回の肝機能検査値 (ALT) が安定していると治験責任医師または治験分担医師が判断した患者

- 2回の肝機能検査値 (ALT) の安定の目安: 2回のALT検査値が正常範囲の場合、または2回のALT検査値に異常値がある場合には、2回のALT検査値の比 (高値/低値) が2以下の場合。ただし、異常値の上限値は200 IU/Lとする。

- 2回の肝機能検査値 (ALT) は、-28週～-4週のデータを用いる。なお、ノベルジン<sup>®</sup>錠による治療 (銅キレート剤または他の亜鉛製剤を併用しない) 期間内であれば、-28週より前のデータを用いることも可とする。

(5) 本試験への参加についての同意が本人および代諾者から文書により得られた患者

除外基準は以下の通りとし、1項目でも該当する者は除外した。

- (1) 肝炎ウイルスに感染している患者
- (2) 自己免疫性肝疾患 [自己免疫性肝炎 (AIH: Autoimmune Hepatitis), 原発性胆汁性肝硬変 (PBC: Primary Biliary Cirrhosis) 等] の患者
- (3) 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH:

表2 治験薬の概要

		名称	製造販売元	剤形	成分・組成
25 mg 錠	被験薬	酢酸亜鉛錠 25 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム	1 錠中, 酢酸亜鉛水和物 83.92 mg (亜鉛として 25 mg) 含有
	対照薬	ノベルジン®錠 25 mg	ノーベルファーマ株式会社	コーティング錠	
50 mg 錠	被験薬	酢酸亜鉛錠 50 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム	1 錠中, 酢酸亜鉛水和物 167.84 mg (亜鉛として 50 mg) 含有
	対照薬	ノベルジン®錠 50 mg	ノーベルファーマ株式会社	コーティング錠	

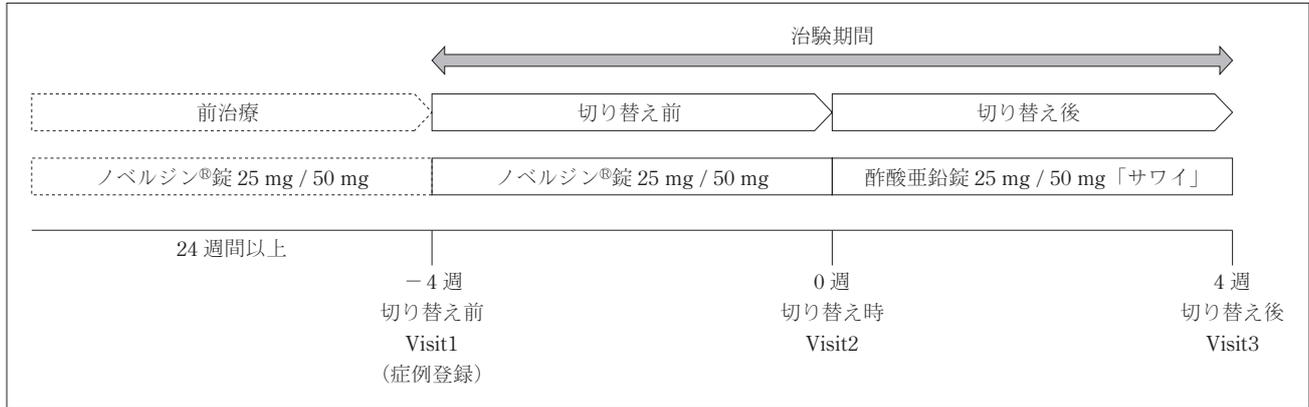


図1 治験デザイン

Nonalcoholic Steatohepatitis) と確定診断されている患者

- (4) 非代償性肝硬変の患者
- (5) 代償性肝硬変が進行し, AST, ALT の評価ができない患者
- (6) 劇症肝炎の患者
- (7) アルコール性肝障害または薬物性肝障害の患者
- (8) 悪性腫瘍の患者
- (9) 心臓疾患, 腎臓疾患, 膵臓疾患等により入院加療が必要な患者
- (10) 重篤な血液疾患, 脳血管障害等を有する患者
- (11) 妊婦または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者
- (12) 症例登録前3カ月以内に他の治験に参加した患者
- (13) 治験責任医師または治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

2) 目標症例数

ウィルソン病は希少疾病であり対象患者が極めて限られることから, 検証試験の実施可能性は低いと考え, 目標症例数を6例とした。

3) 治験薬

本治験に使用した治験薬の概要を表2に示した。

4) 治験デザインおよび投与方法

本治験はノベルジン®錠 25 mg / 50 mg から酢酸亜鉛錠 25 mg/50 mg「サワイ」への切り替え前 (4週間), 切り替え時および切り替え後 (4週間) より構成された (図1)。

症例登録から切り替え時までノベルジン®錠 25 mg / 50 mg で4週間の治療期間を設け, 症例登録時および切り替え時に所定の検査を行った。用法・用量は, 治験参加前に服用していたノベルジン®錠 25 mg/50 mg の用法・用量と同一とした。切り替え後は4週間とし, 切り替え時の検査後, ノベルジン®錠 25 mg を投与していた被験者は酢酸亜鉛錠 25 mg「サワイ」の投与へ, ノベルジン®錠 50 mg を投与していた被験者は酢酸亜鉛錠 50 mg「サワイ」の投与へ切り替え, 1日3回, 食前1時間以上または食後2時間以上空けて経口投与した。切り替え前後ともに治験薬は錠剤のまま水で服用することとし, 錠剤の分割および粉碎は不可とした。

5) 併用療法

銅キレート剤および他の亜鉛製剤は, 治験薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられるため治験期間

表3 治験スケジュール表

観察項目	前治療	切り替え前		切り替え後	中止時	
	- 28週以上 <sup>1)</sup>	- 4週 切り替え前	0週 切り替え時	4週 切り替え後	—	
Visit No.	—	1	2	3	—	
規定日	—	切り替え前 28日	切り替え日	切り替え後 28日	—	
許容範囲 (日)	—	- 7日 <sup>2)</sup>		+ 7日 <sup>3)</sup>	+ 14日	
同意取得 <sup>4)</sup>						
症例登録	患者背景		○			
	選択・除外基準の確認 <sup>5)</sup>		○			
	症例登録		○			
治験薬	ノベルジン <sup>®</sup> 錠 25 mg / 50 mg	----->				
	酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg「サイイ」			----->		
有効性評価	肝機能検査 <sup>6)</sup>		○	○	○	○
	臨床症状の確認 <sup>7)</sup> (肝症状および神経症候)		○	○	○	○
	血清中銅濃度		○	○	○	○
	血清中セルロプラスミン濃度		○	○	○	○
	血清中遊離銅濃度 (計算値)		○	○	○	○
	尿中銅排泄量 (スポット尿)		○	○	○	○
安全性評価	有害事象			○	○	○
	一般臨床検査 (血液検査, 尿検査)		○	○	○	○
	体重, 体温, 血圧, 脈拍		○	○	○	○
服薬 コンプライアンス	患者日誌による服薬状況の確認			○	○	○
	血清中亜鉛濃度		○	○	○	○
	尿中亜鉛排泄量 (スポット尿)		○	○	○	○
併用薬・併用療法			○	○	○	○
尿妊娠検査 <sup>8)</sup>			○			
肝炎ウイルス検査			○			

1) 症例登録日を起点とし、- 28週以上。

2) 少なくとも28日の服薬期間を設けるため、許容範囲を- 35~- 28日となるように規定した。

3) 少なくとも28日の服薬期間を設けるため、許容範囲を28~ 35日となるように規定した。

4) 切り替え前検査実施前に文書による同意を取得する。

5) 2回の肝機能値 (ALT) は- 28週~- 4週前のデータを用いる。なお、ノベルジン<sup>®</sup>錠による治療 (銅キレート剤または他の亜鉛製剤を併用しない) 期間内であれば、- 28週より前のデータを用いることも可とする。

6) ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GTPの測定。

7) 肝症状 (肝腫大, 腹水, 浮腫) および神経症候 (構音障害, 振戦, 歩行障害, 書字障害) について、治験責任医師または治験分担医師が触診および問診等により「なし」「軽度」「中等度」「重度」の4段階で評価する。評価は治験期間を通じて同一の評価者が行う。

8) 妊娠可能な女性のみ実施。

中の併用を禁止した。肝疾患への適応を有するグリチルリチン製剤および胆汁酸製剤は、症例登録前より使用している場合に限り用法・用量を変更せず併用可とした。亜鉛の吸収に影響を及ぼす抗生物質など、亜鉛との相互作用が報告されている医薬品は、時間をあけて併用することを可とした。

## 6) 観察検査項目・時期

治験スケジュール表 (表3) に従い、各観察検査、有効性および安全性評価を実施した。

(1) 有効性評価:

主要評価項目は、肝臓に蓄積した銅による肝障害の指標として肝細胞障害 (変性・壊死) を反映する

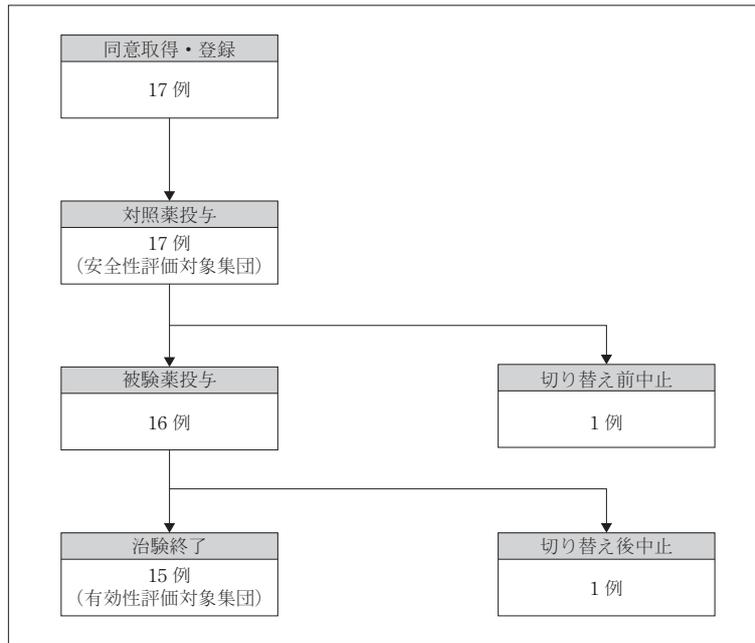


図2 解析対象の構成

血清トランスアミナーゼ (AST, ALT) が適切であると考え、肝特異性の高い ALT とした。ALT の各観察時点の要約統計量および平均値の 95% 信頼区間を求め、グラフによりその推移を確認し、考察した。

副次評価項目は、切り替え前後の有効性を確認する上で有用と考えられる以下の項目を設定した。

- 臨床症状：肝症状（肝腫大，腹水，浮腫），神経症候（構音障害，振戦，歩行障害，書字障害）

治験期間を通じて同一の治験担当医師が触診および問診等により「なし」「軽度」「中等度」「重度」の 4 段階で評価した。

- 臨床検査：AST,  $\gamma$ -GTP, ALP, 血清中銅濃度，血清中セルプラスミン濃度，血清中セルプラスミン非結合銅（遊離銅）濃度（計算値）およびスポット尿中銅排泄量（クレアチニン補正值）の各観察時点の要約統計量および平均値の 95% 信頼区間を求めた。

## (2) 安全性評価

一般的な評価項目である有害事象および副作用，一般臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），体重，体温，血圧，脈拍を設定した。治験薬投与後から最終規定来院日または中止時までの期間に発現した有害事象を調査し，有害事象が発現した場合には，重篤度，重症度，治験薬との関連性

（関連あり，関連なし）を判定することとした。なお，有害事象のうち，治験薬との「関連あり」を副作用と定義した。

## (3) 服薬コンプライアンス

患者日誌による服薬状況の確認，血清中亜鉛濃度，スポット尿中亜鉛排泄量（クレアチニン補正值）を服薬コンプライアンス評価項目として設定した。

## 2. 試験結果

### 1) 対象患者

同意取得例は 17 例で，そのうち 17 例が本登録を完了した。中止例は 2 例，完了例は 15 例であった（図 2）。中止理由は 2 例とも「被験者および代諾者から中止の申し出や同意の撤回があった場合」に該当した。

有効性の主たる評価対象は，治験薬を 1 回以上投与し，治験薬投与後の有効性の評価が 1 回以上得られている者から，有効性評価に影響があると判断される治験実施計画書からの逸脱症例を除いた被験者集団とした。安全性の評価対象は，治験薬を投与したすべての被験者集団とした。

安全性評価対象集団 17 例の年齢（平均値  $\pm$  標準偏差）は  $21.6 \pm 11.5$  歳で，6 歳以上 16 歳未満および 16 歳以上 20 歳未満が各 4 例（23.5%），20 歳以上が 9 例（52.9%）であった。性別は男性 7 例

(41.2%), 女性10例(58.8%)で、人種は全例がアジア人であった。既往歴はありが11例(64.7%), なしが6例(35.3%), 合併症はありが11例(64.7%), なしが6例(35.3%)であった。ウィルソン病の家族歴は、全例が「父母」ともなしであった。症例登録時の肝機能検査値(ALT)に基準値上限からの逸脱が認められた症例が8例(47.1%), 基準値範囲内の症例が9例(52.9%), 症例登録時に神経症候が認められた症例が2例(11.8%), 神経症候なしの症例が15例(88.2%)であった。罹病期間(平均値±標準偏差)は12.58±8.77年であり、10年以上20年未満が7例(41.2%), 1年以上5年未満および5年以上10年未満が各4例(23.5%), 20年以上が2例(11.8%)であった。

有効性評価対象集団15例の人口統計学のおよび他の基準値の特性は類似していた。

なお、同一被験者に対して、被験薬および対照薬が切り替え投与されたため、被験薬と対照薬の人口統計学的データに差異はなかった。

## 2) 服薬コンプライアンスの評価

被験薬を服用した16例から中止例を除いた15例、ならびに対照薬を服用した17例から中止例を除いた16例の服薬コンプライアンスを確認した。被験薬では15例中6例、対照薬では16例中7例に飲み忘れが認められたが、多くは3回以内の飲み忘れであった。

被験薬を服用した16例から中止例を除いた15例の血清中亜鉛濃度の平均値±標準偏差は229.4±58.2 μg/dL, スポット尿中亜鉛排泄量の平均値±標準偏差は4.6967±1.7378 μg/mg・Crであった。対照薬を服用した17例から中止例を除いた16例の血清中亜鉛濃度の平均値±標準偏差は236.1±58.5 μg/dL, スポット尿中亜鉛排泄量の平均値±標準偏差は4.1548±1.9212 μg/mg・Crであった。

いずれも切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。

## 3) 有効性の評価

有効性評価対象集団15例の主要評価項目および副次評価項目の結果を以下に示した。

### (1) 主要評価項目

肝機能検査値(ALT)の切り替え前、切り替え時、切り替え後の推移を図3に、各観察時点の要約統計量を表4に、個々の被験者の肝機能検査値

(ALT)の一覧を表5に示した。

ALTの各観察時点の平均値±標準偏差は、切り替え前が45.3±31.6 U/L, 切り替え時が37.3±22.0 U/L, 切り替え後が38.7±18.1 U/Lであり、切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。ALTの平均値の95%信頼区間は、切り替え前が27.81～62.86 U/L, 切り替え時が25.16～49.51 U/L, 切り替え後が28.72～48.74 U/Lであった。

個々の症例においても、服薬コンプライアンスの影響と考えられる変動が見られた一部の症例を除き、被験薬への切り替え前後で傾向を持って変動した症例は認めなかった。臨床的意義のない変動は散見されたが、被験薬へ切り替えることによりALTの増悪を示した症例はなかった。

### (2) 副次評価項目

#### ・肝症状(肝腫大, 腹水, 浮腫)

軽度の肝腫大が、切り替え前1例(6.7%), 切り替え時1例(6.7%), 切り替え後1例(6.7%)に認められた。各観察時点で差異や変動は認めなかった。腹水および浮腫は観察期間を通して認めなかった。

#### ・神経症候(構音障害, 振戦, 歩行障害, 書字障害)

軽度および重度の構音障害が、それぞれ切り替え前各1例(6.7%), 切り替え時各1例(6.7%), 切り替え後各1例(6.7%)に認められた。各観察時点で差異や変動は認めなかった。

軽度の振戦が、切り替え前1例(6.7%), 切り替え時1例(6.7%), 切り替え後1例(6.7%)に認められた。各観察時点で差異や変動は認めなかった。

軽度および重度の歩行障害が、それぞれ切り替え前各1例(6.7%), 切り替え時各1例(6.7%), 切り替え後各1例(6.7%)に認められた。各観察時点で差異や変動は認めなかった。

軽度および重度の書字障害が、それぞれ切り替え前各1例(6.7%), 切り替え時各1例(6.7%), 切り替え後各1例(6.7%)に認められた。各観察時点で差異や変動は認めなかった。

#### ・肝機能検査値(AST, γ-GTP, ALP)

ASTの各観察時点の平均値±標準偏差は、切り替え前が29.5±12.0 U/L, 切り替え時が26.8±

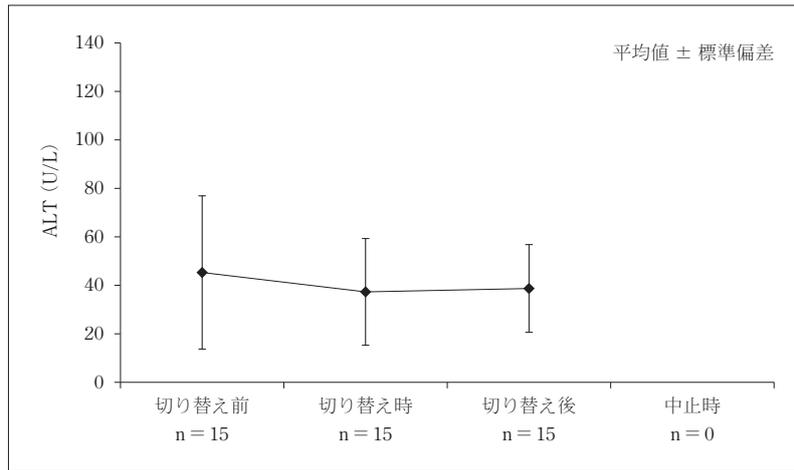


図3 肝機能検査値 (ALT) の推移

表4 肝機能検査値 (ALT) の要約統計量

項目	要約統計量	切り替え前	切り替え時	切り替え後
ALT (U/L)	例数	15	15	15
	平均値	45.3	37.3	38.7
	標準偏差	31.6	22.0	18.1
	最大値	130	82	60
	中央値	40.0	29.0	44.0
	最小値	10	8	9
	95%信頼区間	27.81 - 62.86	25.16 - 49.51	28.72 - 48.74

6.3 U/L, 切り替え後が 27.7 ± 7.2 U/L であり, 切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。AST の平均値の 95% 信頼区間は, 切り替え前が 22.89 ~ 36.18 U/L, 切り替え時が 23.28 ~ 30.32 U/L, 切り替え後が 23.72 ~ 31.75 U/L であった。

γ-GTP の各観察時点の平均値 ± 標準偏差は, 切り替え前が 28.3 ± 21.7 U/L, 切り替え時が 26.7 ± 20.9 U/L, 切り替え後が 24.2 ± 16.6 U/L であり, 切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。γ-GTP の平均値の 95% 信頼区間は, 切り替え前が 16.31 ~ 40.35 U/L, 切り替え時が 15.14 ~ 38.33 U/L, 切り替え後が 15.00 ~ 33.40 U/L であった。

ALP の各観察時点の平均値 ± 標準偏差は, 切り替え前が 208.6 ± 159.5 U/L, 切り替え時が 197.6 ± 136.3 U/L, 切り替え後が 209.2 ± 162.3 U/L であり, 切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。ALP の平均値の 95% 信頼区間は, 切り替え前が 120.26 ~ 296.94 U/L, 切り替え

時が 122.13 ~ 273.07 U/L, 切り替え後が 119.31 ~ 299.09 U/L であった。

• 血清中銅濃度

血清中銅濃度の各観察時点の平均値 ± 標準偏差は, 切り替え前が 21.4 ± 24.3 μg/dL, 切り替え時が 21.2 ± 22.7 μg/dL, 切り替え後が 22.5 ± 21.8 μg/dL であり, 切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。血清中銅濃度の平均値の 95% 信頼区間は, 切り替え前が 7.97 ~ 34.83 μg/dL, 切り替え時が 8.63 ~ 33.77 μg/dL, 切り替え後が 10.40 ~ 34.53 μg/dL であった。

• 血清中セルロプラスミン濃度

血清中セルロプラスミン濃度の各観察時点の平均値 ± 標準偏差は, 切り替え前が 2.58 ± 6.21 μg/dL, 切り替え時が 2.37 ± 6.02 μg/dL, 切り替え後が 2.57 ± 5.99 μg/dL であり, 切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。血清中セルロプラスミン濃度の平均値の 95% 信頼区間は, 切り替え前が 0 ~ 6.017 μg/dL, 切り替え時が 0 ~ 5.708 μg/dL, 切り替え後が 0 ~ 5.886 μg/dL で

表5 個々の被験者の肝機能検査値(ALT)一覧

被験者番号	性別	年齢(歳)	時期	ALT(U/L)	H/L
01-01	男性	33	切り替え前	43	
			切り替え時	54	H
			切り替え後	55	H
02-01	女性	21	切り替え前	76	H
			切り替え時	63	H
			切り替え後	54	H
02-02	女性	9	切り替え前	20	
			切り替え時	19	
			切り替え後	21	
02-04	男性	16	切り替え前	19	
			切り替え時	23	
			切り替え後	29	
02-05	男性	16	切り替え前	72	H
			切り替え時	28	
			切り替え後	48	H
02-06	女性	8	切り替え前	44	H
			切り替え時	42	H
			切り替え後	52	H
03-01	女性	17	切り替え前	10	
			切り替え時	8	L
			切り替え後	9	
03-02	女性	18	切り替え前	15	
			切り替え時	14	
			切り替え後	16	
05-01	女性	29	切り替え前	72	H
			切り替え時	82	H
			切り替え後	44	
06-01	女性	33	切り替え前	54	H
			切り替え時	67	H
			切り替え後	59	H
06-02	男性	27	切り替え前	130	H
			切り替え時	52	H
			切り替え後	60	H
07-01	男性	41	切り替え前	27	
			切り替え時	22	
			切り替え後	58	H
07-02	男性	43	切り替え前	30	
			切り替え時	18	
			切り替え後	20	
09-01	女性	21	切り替え前	28	
			切り替え時	29	
			切り替え後	19	
09-02	男性	6	切り替え前	40	H
			切り替え時	39	H
			切り替え後	37	H

表6 有害事象の要約

区 分	切り替え前 (対照薬) n = 17		切り替え後 (被験薬) n = 16		全 体 n = 17	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
有害事象	10	8 (47.1)	14	8 (50.0)	24	12 (70.6)
副作用	2	2 (11.8)	3	3 (18.8)	5	3 (17.6)
重篤な有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重篤な副作用	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0	0 (0.0)	1	1 (6.3)	1	1 (5.9)
死亡に至った有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

あった。

- ・血清中セルロプラスミン非結合銅 (遊離銅) 濃度

血清中セルロプラスミン非結合銅 (遊離銅) 濃度の各観察時点の平均値±標準偏差は、切り替え前が  $8.65 \pm 7.41 \mu\text{g/dL}$ 、切り替え時が  $8.68 \pm 6.87 \mu\text{g/dL}$ 、切り替え後が  $9.34 \pm 6.50 \mu\text{g/dL}$  であり、切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。血清中セルロプラスミン非結合銅 (遊離銅) 濃度の平均値の95%信頼区間は、切り替え前が  $4.542 \sim 12.751 \mu\text{g/dL}$ 、切り替え時が  $4.875 \sim 12.485 \mu\text{g/dL}$ 、切り替え後が  $5.743 \sim 12.937 \mu\text{g/dL}$  であった。

- ・スポット尿中銅排泄量

スポット尿中銅排泄量の各観察時点での平均値±標準偏差は、切り替え前が  $0.06817 \pm 0.04359 \mu\text{g/mg}\cdot\text{Cr}$ 、切り替え時が  $0.06407 \pm 0.04739 \mu\text{g/mg}\cdot\text{Cr}$ 、切り替え後が  $0.06496 \pm 0.06588 \mu\text{g/mg}\cdot\text{Cr}$  であり、切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。スポット尿中銅排泄量の平均値の95%信頼区間は、切り替え前が  $0.044027 \sim 0.092306 \mu\text{g/mg}\cdot\text{Cr}$ 、切り替え時が  $0.037824 \sim 0.090310 \mu\text{g/mg}\cdot\text{Cr}$ 、切り替え後が  $0.028479 \sim 0.101441 \mu\text{g/mg}\cdot\text{Cr}$  であった。

#### 4) 安全性の評価

有害事象の要約を表6に示した。

有害事象の発現割合は、切り替え前 (対照薬) が47.1% (8/17例10件)、切り替え後 (被験薬) が50.0% (8/16例14件) であった。副作用の発現割合は、切り替え前が11.8% (2/17例2件)、切り替え後が18.8% (3/16例3件) であった。死亡および重篤な有害事象は認めなかった。

有害事象の内訳は、切り替え前 (対照薬) は発熱およびアミラーゼ増加が各11.8% (各2例)、上咽頭炎、リンパ節症、便秘、ざ瘡、倦怠感およびワクチン接種部位運動障害が各5.9% (各1例)、切り替え後 (被験薬) は発熱25.0% (4例)、頭痛、倦怠感およびリパーゼ増加が各12.5% (各2例)、手足口病、嘔吐、汗疹および月経困難症が各6.3% (各1例) であった (表7)。有害事象の種類および発現割合に関して、切り替え前後で特記すべき差異は認めなかった。これらの事象はいずれも軽度で、処置により管理可能であった。

副作用の内訳は、切り替え前はアミラーゼ増加11.8% (2例)、切り替え後はリパーゼ増加12.5% (2例)、嘔吐6.3% (1例) であった。アミラーゼ増加とリパーゼ増加が認められた2例の検査値推移を表8に示した。

投与中止に至った有害事象は切り替え後 (被験薬) に1例1件 (6.3%) に認められた。その事象は嘔吐で、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「あり」と判断された。本事象に対する特別な処置は必要なく、発現日中に回復した。当該事象は軽度であり、治験継続困難な事象ではなかったが、被験者および代諾者から中止の申し出があり、治験担当医師は当該被験者の治験を中止した。

臨床検査値およびバイタルサインの変動は、2例の被験者に切り替え前にアミラーゼ増加、切り替え後にリパーゼ増加がみられた以外は、いずれも生理的変動または被験者固有の変動範囲内と判断された。

### 3. 考 察

本治験は、酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」

表7 有害事象一覧

被験者番号	性別	年齢(歳)	器官別大分類名	基本語名	投与開始からの日数	重症度	重篤性	関連性	因果関係なしの理由	処置の有無	処置の内容	転帰
02-01	女性	21	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	対照薬投与10日目	軽度	非重篤	なし	Covid19 ワクチンの副反応	なし		回復
			一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	被験薬投与10日目	軽度	非重篤	なし	Covid19 ワクチンの副反応	なし		回復
			一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	被験薬投与10日目	軽度	非重篤	なし	Covid19 ワクチンの副反応	あり	治療薬の投与	回復
02-02	女性	9	感染症および寄生虫症	上咽頭炎	対照薬投与3日目	軽度	非重篤	なし	感染症	あり	治療薬の投与	回復
02-03	女性	6	胃腸障害	嘔吐	被験薬投与1日目	軽度	非重篤	あり		なし		回復
02-04	男性	16	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	対照薬投与3日目	軽度	非重篤	なし	Covid19 ワクチンの副反応	あり	治療薬の投与	回復
02-05	男性	16	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	対照薬投与3日目	軽度	非重篤	なし	Covid19 ワクチンの副反応	あり	治療薬の投与	回復
02-06	女性	8	皮膚および皮下組織障害	汗疹	被験薬投与29日目	軽度	非重篤	なし	汗による皮膚炎	あり	治療薬の投与	未回復
03-01	女性	17	感染症および寄生虫症	手足口病	被験薬投与5日目	軽度	非重篤	なし	流行している感染症	あり	治療薬の投与	回復
			一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	被験薬投与25日目	軽度	非重篤	なし	Covid19 ワクチンの副反応	あり	治療薬の投与	回復
			神経系障害	頭痛	被験薬投与25日目	軽度	非重篤	なし	Covid19 ワクチンの副反応	あり	治療薬の投与	回復
03-02	女性	18	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	被験薬投与6日目	軽度	非重篤	なし	Covid19 ワクチンの副反応	なし		回復
			神経系障害	頭痛	被験薬投与6日目	軽度	非重篤	なし	Covid19 ワクチンの副反応	なし		回復
05-01	女性	29	一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位運動障害	対照薬投与22日目	軽度	非重篤	なし	治療薬以外の薬剤/療法に起因	なし		回復
			一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	被験薬投与16日目	軽度	非重篤	なし	治療薬以外の薬剤/療法に起因	なし		回復
			一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	被験薬投与16日目	軽度	非重篤	なし	治療薬以外の薬剤/療法に起因	なし		回復
06-01	女性	33	血液およびリンパ系障害	リンパ節症	対照薬投与3日目	軽度	非重篤	なし	虫刺されによる	あり	治療薬の投与	回復
			生殖系および乳房障害	月経困難症	被験薬投与22日目	軽度	非重篤	なし	生理的要因	あり	治療薬の投与	回復
			臨床検査	リパーゼ増加	被験薬投与29日目	軽度	非重篤	あり		なし		未回復
			臨床検査	アミラーゼ増加	対照薬投与29日目	軽度	非重篤	あり		なし		未回復
06-02	男性	27	臨床検査	リパーゼ増加	被験薬投与29日目	軽度	非重篤	あり		なし		未回復
			臨床検査	アミラーゼ増加	対照薬投与29日目	軽度	非重篤	あり		なし		未回復
09-01	女性	21	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	対照薬投与5日目	軽度	非重篤	なし	生理的要因	あり	治療薬の投与	未回復
			胃腸障害	便秘	対照薬投与23日目	軽度	非重篤	なし	生理的要因	あり	治療薬の投与	回復

表8 リパーゼ, アミラーゼの推移 (被験者番号 06-01, 06-02)

被験者番号	性別	年齢 (歳)	時 期	リパーゼ (U/L)	H/L	アミラーゼ (U/L)	H/L
06-01	女性	33	切り替え前	14		103	
			切り替え時	27		123	H
			切り替え後	48	H	144	H
06-02	男性	27	切り替え前	17		100	
			切り替え時	30		143	H
			切り替え後	56	H	181	H

のウィルソン病患者 (成人, 小児) における有効性と安全性の確認を目的として, 対照薬ノベルジン®錠 25 mg / 50 mg からの切り替え試験を非盲検, 多施設共同治験として実施した。

本治験において被験者は対照薬を1日3回4週間服用した後, 被験薬を1日3回4週間服用した。被験薬では15例中6例, 対照薬では16例中7例に飲み忘れが認められたが, 多くは3回以内の飲み忘れであり, 規定の総服用回数が84回であることを踏まえると, 飲み忘れが有効性と安全性の評価に及ぼす影響は軽微であると考えられた。また, 切り替え前後で服用状況に特段の差を認めなかったことから, 本治験の結果に基づきノベルジン®錠 25 mg / 50 mg から酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」へ切り替えた際の有効性と安全性を評価することは可能と考える。

有効性の主要評価項目であるALTの各観察時点の平均値±標準偏差は, 切り替え前が45.3 ± 31.6 U/L, 切り替え時が37.3 ± 22.0 U/L, 切り替え後が38.7 ± 18.1 U/Lであり, 切り替え前後の比較で特記すべき差異や変動は認めなかった。副次評価項目についても各観察時点で特記すべき差異や変動は認めず, ノベルジン®錠 25 mg / 50 mg から酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」への切り替えにより有効性に変化は生じなかった。特に, 尿中銅排泄量および血清中セルロプラスミン非結合銅 (遊離銅) 濃度で切り替え前後に差異を認めなかったことは, 酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」がノベルジン®錠 25 mg / 50 mg と同様の薬理効果を有することを示していると考えられた。

本治験において死亡および重篤な有害事象は認めなかった。副作用として切り替え前 (対照薬) にアミラーゼ増加 11.8% (2/17例), 切り替え後 (被験

薬) にリパーゼ増加 12.5% (2/16例), 嘔吐 6.3% (1/16例) が認められたが, いずれも軽度であった。リパーゼ増加とアミラーゼ増加は, 亜鉛の膵酵素分泌促進作用による一過性の増加で, 典型的な例では約1年で基準値内の高い範囲に回復し安定すると報告されている<sup>3)</sup>。先発医薬品の国内臨床試験においても投与開始早期からリパーゼ増加とアミラーゼ増加が高頻度に認められたが, いずれも投与48週間には回復, または明らかな低下傾向が確認された<sup>4)</sup>。本治験でリパーゼ増加とアミラーゼ増加が認められた2例は亜鉛による治療を1年以上継続しているため, 上記の典型例とは異なるが, 先発医薬品の製造販売後臨床試験においても長期投与試験を終了した患者34例のうち1例にリパーゼ増加が認められている<sup>5)</sup>ことから, 治療継続中にも起こりうる副作用と考えられた。本治験で認められた副作用はいずれも先発医薬品で既に報告されている事象であり, 発現率は高いものではなかったことから, 被験薬も対照薬も同様に安全な薬剤と考えられた。

以上のことから, 酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」はノベルジン®錠 25 mg / 50 mg と同程度の有効性と安全性を有し, 互換使用可能なウィルソン病治療薬であると考えられる。

#### 利益相反

酢酸亜鉛錠 25 mg / 50 mg 「サワイ」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は, 沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して, 各医療機関で実施した。

#### 謝 辞

わが国におけるジェネリック医薬品の開発意義をご理解いただき, 本治験にご協力くださいました患者の皆様, 各医療機関で治験責任医師, 治験分担医師, ならびに治験協力者として本治験の実施にご尽力くださいました先生方に深く御礼申し上げます。

## 参 考 文 献

- 1) 清水教一：Wilson病に対する亜鉛治療の実際。亜鉛栄養治療 2011; **2** (1): 30-34.
  - 2) 児玉浩子, ほか：Wilson病診療ガイドライン2015 詳細版。日本小児栄養消化器肝臓学会編。2015; 124-178.
  - 3) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al: Treatment of Wilson's disease with zinc. X. Intestinal metallothionein induction. J Lab Clin Med 1992; **120**: 380-386.
  - 4) Lee DY, et al: Treatment of Wilson's disease with zinc. VII. Protection of the liver from copper toxicity by zinc-induced metallothionein in a rat model. J Lab Clin Med 1989; **114**: 639-645.
  - 5) 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**: 520-526.
  - 6) 清水教一, ほか：本邦におけるWilson病に対する酢酸亜鉛製剤(NPC-02)の有効性と安全性に関する検討。日本先天代謝異常学会雑誌 2008; **24**: 71-80.
  - 7) 製造販売後臨床試験(ノベルジン錠：2020年12月9日公表, 再審査報告書)
-