

2024年3月作成（第1版）

市販直後調査  
販売開始後6ヵ月

日本標準商品分類番号

873229

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠

低亜鉛血症治療剤

# ジンタス<sup>®</sup>錠25mg ジンタス<sup>®</sup>錠50mg Zintus<sup>®</sup> Tablets 25mg・50mg

剤形	ジンタス錠25mg：白色の素錠 ジンタス錠50mg：白色の楕円形の割線入りの素錠	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	ジンタス錠25mg：1錠中 ヒスチジン亜鉛水和物156.7mg（亜鉛として25mg）含有 ジンタス錠50mg：1錠中 ヒスチジン亜鉛水和物313.4mg（亜鉛として50mg）含有	
一般名	和名：ヒスチジン亜鉛水和物（JAN） 洋名：Zinc Histidine Hydrate（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日	ジンタス錠25mg・50mg：2024年3月26日
	薬価基準収載年月日	ジンタス錠25mg・50mg：
	販売開始年月日	ジンタス錠25mg・50mg：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター 〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24 フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日9:00～18:00（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けWEBサイト <a href="https://nobelpark.jp/">https://nobelpark.jp/</a>	

本IFは、2024年3月作成（第1版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 開発の経緯.....	3
2. 製品の治療学的特性.....	3
3. 製品の製剤学的特性.....	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4
(1) 承認条件.....	4
(2) 流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMPの概要.....	4
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 販売名.....	5
(1) 和名.....	5
(2) 洋名.....	5
(3) 名称の由来.....	5
2. 一般名.....	5
(1) 和名(命名法).....	5
(2) 洋名(命名法).....	5
(3) ステム(stem).....	5
3. 構造式又は示性式.....	5
4. 分子式及び分子量.....	5
5. 化学名(命名法)又は本質.....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 物理化学的性質.....	6
(1) 外観・性状.....	6
(2) 溶解性.....	6
(3) 吸湿性.....	6
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点.....	6
(5) 酸塩基解離定数.....	6
(6) 分配係数.....	6
(7) その他の主な示性値.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>
1. 剤形.....	8
(1) 剤形の区別.....	8
(2) 製剤の外観及び性状.....	8
(3) 識別コード.....	8
(4) 製剤の物性.....	8
(5) その他.....	8
2. 製剤の組成.....	8
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤.....	8
(2) 電解質等の濃度.....	8
(3) 熱量.....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8
4. 力価.....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	9
9. 溶出性.....	9
10. 容器・包装.....	9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	9
(2) 包装.....	9
(3) 予備容量.....	9
(4) 容器の材質.....	9
11. 別途提供される資材類.....	9
12. その他.....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果.....	10
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 用法及び用量.....	10
(1) 用法及び用量の解説.....	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	10
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 臨床成績.....	11
(1) 臨床データパッケージ.....	11
(2) 臨床薬理試験.....	11
(3) 用量反応探索試験.....	12
(4) 検証的試験.....	12
(5) 患者・病態別試験.....	22
(6) 治療的使用.....	22
(7) その他.....	22
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>23</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	23
2. 薬理作用.....	23
(1) 作用部位・作用機序.....	23
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	23
(3) 作用発現時間・持続時間.....	23
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>24</b>
1. 血中濃度の推移.....	24
(1) 治療上有効な血中濃度.....	24
(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	24
(3) 中毒域.....	25
(4) 食事・併用薬の影響.....	25
2. 薬物速度論的パラメータ.....	25
(1) 解析方法.....	25
(2) 吸収速度定数.....	25
(3) 消失速度定数.....	25
(4) クリアランス.....	25
(5) 分布容積.....	25
(6) その他.....	25
3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	25
(1) 解析方法.....	25
(2) パラメータ変動要因.....	25
4. 吸収.....	25
5. 分布.....	26
(1) 血液-脳関門通過性.....	26
(2) 血液-胎盤関門通過性.....	26
(3) 乳汁への移行性.....	26
(4) 髄液への移行性.....	26
(5) その他の組織への移行性.....	26
(6) 血漿蛋白結合率.....	27
6. 代謝.....	27
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	27
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率.....	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	27

# 目次

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	27	3. 包装状態での貯法 .....	37
7. 排泄 .....	27	4. 取扱い上の注意 .....	37
8. トランスポーターに関する情報 .....	28	5. 患者向け資材 .....	37
9. 透析等による除去率 .....	28	6. 同一成分・同効薬 .....	37
10. 特定の背景を有する患者 .....	28	7. 国際誕生年月日 .....	37
11. その他 .....	28	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日 .....	38
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....</b>	<b>29</b>	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	38
1. 警告内容とその理由 .....	29	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容 .....	38
2. 禁忌内容とその理由 .....	29	11. 再審査期間 .....	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..	29	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..	29	13. 各種コード .....	38
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	29	14. 保険給付上の注意 .....	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	30	<b>XI. 文献 .....</b>	<b>39</b>
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	30	1. 引用文献 .....	39
(2) 腎機能障害患者 .....	30	2. その他の参考文献 .....	39
(3) 肝機能障害患者 .....	30	<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>40</b>
(4) 生殖能を有する者 .....	30	1. 主な外国での発売状況 .....	40
(5) 妊婦 .....	30	2. 海外における臨床支援情報 .....	40
(6) 授乳婦 .....	30	<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>41</b>
(7) 小児等 .....	30	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあた ったの参考情報 .....	41
(8) 高齢者 .....	30	2. その他の関連資料 .....	41
7. 相互作用 .....	31		
(1) 併用禁忌とその理由 .....	31		
(2) 併用注意とその理由 .....	31		
8. 副作用 .....	32		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	32		
(2) その他の副作用 .....	32		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	32		
10. 過量投与 .....	33		
11. 適用上の注意 .....	33		
12. その他の注意 .....	33		
(1) 臨床使用に基づく情報 .....	33		
(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	33		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>34</b>		
1. 薬理試験 .....	34		
(1) 薬効薬理試験 .....	34		
(2) 安全性薬理試験（ラット、ネコ、イヌ、 <i>in</i> <i>vitro</i> ) .....	34		
(3) その他の薬理試験 .....	34		
2. 毒性試験 .....	34		
(1) 単回投与毒性試験（ラット、マウス、イ ヌ） .....	34		
(2) 反復投与毒性試験（ラット、マウス、イヌ） .....	35		
(3) 遺伝毒性試験（ <i>in vitro</i> 、マウス、ラッ ト） .....	35		
(4) がん原性試験（マウス、ラット） .....	35		
(5) 生殖発生毒性試験（ラット、マウス、ウサ ギ） .....	36		
(6) 局所刺激性試験 .....	36		
(7) その他の特殊毒性 .....	36		
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>37</b>		
1. 規制区分 .....	37		
2. 有効期間 .....	37		

## 略語表

略語	内容
ALP	アルカリホスファターゼ(alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase)
Amyl	アミラーゼ(amylase)
ARG	オートラジオグラフィー/オートラジオグラム(autoradiography/autoradiogram)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase)
AUC <sub>0-24</sub>	0から投与24時間後までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積(area under the blood concentration time curve from 0 to 24 hours)
AUC <sub>∞</sub>	無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積(area under the blood concentration time curve from 0 to infinity)
AV	房室(atrioventricular)
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣(chinese hamster ovary)
Chol	コレステロール(cholesterol)
C <sub>max</sub>	最高血中濃度(maximum drug concentration)
Crea	クレアチニン(creatinine)
FAS	最大解析対象集団(full analysis set)
Glu	グルコース(glucose)
Hb	ヘモグロビン(hemoglobin)
Ht	ヘマトクリット(hematocrit)
HPLC	液体クロマトグラフィー法(high performance liquid chromatography)
Ins	インスリン(insulin)
ip	腹腔内投与(intraperitoneal injection)
IR	赤外吸収スペクトル測定法(infrared spectrophotometry)
JAN	日本医薬品一般的名称(japanese accepted names for pharmaceuticals)
LD <sub>50</sub>	半数致死量(lethal dose 50)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集(medical dictionary for regulatory activities terminology)
po	経口投与(per os)
PPS	実施計画書適合解析対象集団(per protocol set)
PTP	press through pack
PVDC	ポリ塩化ビニリデン(polyvinylidene chloride)
RBC	赤血球数(red blood cell)
sc	皮下投与(subcutaneous injection)
SD	標準偏差(sprague dawley)
SP	安全性解析対象集団(safety population)
t <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間(time to maximum drug concentration)
TP	総蛋白(total protein)

UN	尿素窒素 (urea nitrogen)
WBC	白血球数 (white blood cell)
ZIP	Zrt-, Irt-like protein
$^{65}\text{ZnCl}_2$	[ $^{65}\text{Zn}$ ] 標識 zinc chloride
$^{65}\text{Zn}(\text{His})_2$	[ $^{65}\text{Zn}$ ] 標識 di(L-histidinato) zinc
$^{65}\text{Zn}(\text{opt})_2$	[ $^{65}\text{Zn}$ ] 標識 di(1-oxy-2-pyridinethiolato) zinc
ZnT	亜鉛トランスポーター (zinc transporter)

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ジンタス錠（以下、「本剤」）は、ヒスチジン亜鉛水和物の錠剤である。ヒスチジン亜鉛水和物は、ヒスチジンとの亜鉛錯体であり、活性本体は既承認の酢酸亜鉛水和物製剤であるノベルジン錠／ノベルジン顆粒（以下、「ノベルジン製剤」）と同じ亜鉛である。

亜鉛は生体内の必須微量元素として、生体維持に欠かせない多くの酵素に含まれ、様々な病態や状態に応じて種々の役割を果たす。低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下した状態であり、亜鉛が欠乏すると味覚異常、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、性腺機能不全、易感染性、褥瘡、食欲低下、発育障害（小児）など多彩な症状を発症する<sup>1~5)</sup>。本剤の製造販売承認申請時の2023年3月において、国内で低亜鉛血症の効能・効果を持つ薬剤は、ノベルジン製剤のみであった。

ヒスチジンを含むアミノ酸などの低分子は亜鉛イオンと錯体化することで亜鉛の吸収を向上させることが報告されており<sup>6,7)</sup>、ヒスチジン亜鉛水和物は比較的安定な錯体構造であるため、消化管で解離する亜鉛イオンは無機亜鉛塩よりも少なく、亜鉛イオンによる直接的な副作用（悪心、嘔吐等）が低減すると考えられている<sup>8)</sup>。ドイツでは「食生活の変更では改善できない場合の臨床的に証明された亜鉛欠乏症」の効能又は効果でヒスチジン亜鉛水和物を他社<sup>\*</sup>が承認・販売している。

一方、国内において低亜鉛血症の効能又は効果を持つ薬剤であるノベルジン製剤は、主な副作用である悪心・嘔吐などの消化器系副作用に配慮して、開始用法は1日2回投与とし、1回あたりの投与量を少なくすることで開発が行われた。本剤は、ノベルジン製剤の1日亜鉛投与量を1日1回で投与でき、服薬アドヒアランスの改善が期待できる薬剤として開発した。

ノーベルファーマ株式会社は、低亜鉛血症患者を対象にノベルジン錠を対照とした非盲検無作為比較試験を実施し、本剤の有効性の非劣性の検証及び安全性の検討、長期投与時（1年間）の安全性及び有効性を確認した<sup>9)</sup>。

以上のことから、本剤は低亜鉛血症治療において新たな選択肢になりうると考え、ノーベルファーマ株式会社が2023年3月に製造販売承認申請を行い、2024年3月に「低亜鉛血症」の効能又は効果で承認された。

※販売名：Zinkamin-Falk、販売企業名：Dr. Falk Pharma GmbH

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 国内で初めての1日1回投与の低亜鉛血症治療薬である。

（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 低亜鉛血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検試験）では、投与開始24週間後までに目標血清亜鉛濃度（80  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以上 200  $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満）を8週間維持できた患者の割合に関して、ノベルジン群に対するジンタス群の非劣性が検証された。

低亜鉛血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検試験）において、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（80  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以上 200  $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満）を8週間維持できた患者の割合は、ジンタス群で86.4%（89/103例）、ノベルジン群で80.4%（86/107例）であった。両群の割合の差は6.0%（95%CI：-4.2~16.3%）であり、下限が事前に規定された非劣性マージンの-15%を上回っているためジンタス群のノベルジン群に対する非劣性が検証された。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(3) 副作用

重大な副作用として銅欠乏症を起こすおそれがある。主な副作用として貧血、浮動性めまい、下痢、悪心、腹部不快感、血中銅減少、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、肝機能検査値異常等が報告されている。

副作用については、電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

（「V. 5. 臨床成績」、「VIII. 8. 副作用」の項参照）

なお、本邦で承認された本剤の効能又は効果は「低亜鉛血症」であり、低亜鉛血症については「食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。」が効能又は効果に関連する注意として設定されている。



### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療従事者向け資料「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 (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

(2024年3月26日時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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 膵炎	胃潰瘍	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
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の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
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
・医療従事者向け資料「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 ・市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ジンタス錠25mg

ジンタス錠50mg

(2) 洋名

Zintus Tablets 25mg

Zintus Tablets 50mg

(3) 名称の由来

亜鉛 (Zinc) と補充 (足す) を組み合わせた。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ヒスチジン亜鉛水和物 (JAN)

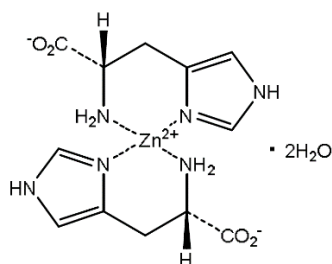
(2) 洋名 (命名法)

Zinc Histidine Hydrate (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Zn·2H<sub>2</sub>O

分子量: 409.70

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

Bis[L-histidine- $\kappa N^{\alpha}$ ,  $\kappa N^{\beta}$ ]zinc dihydrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: NPC-25

CAS登録番号: 36450-85-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末

##### (2) 溶解性

本品の飽和溶液の濃度をHPLC法により測定し、溶解度を求めた。水、エタノール(99.5)、メタノール、アセトニトリル及びpH緩衝液に対する溶解性を表に示す。

溶媒	溶解度 (mg/mL)	1gを溶かすに要する 溶媒量 (mL)	溶解性
水	41.79	23.9	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	0.14	7,142.9	極めて溶けにくい
メタノール	5.92	168.9	溶けにくい
アセトニトリル	<0.002	>500,000	ほとんど溶けない
溶出試験第1液	85.98	11.6	やや溶けやすい
pH5.0の酢酸・ 酢酸ナトリウム緩衝液	67.22	14.9	やや溶けやすい
pH6.8のグッド緩衝液	48.94	20.4	やや溶けやすい

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性を認めない。

本品の水分吸脱着測定の結果、20℃及び40℃において80%RHまで吸湿が認められなかった。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：266℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +5.0~+15.0°

(脱水物に換算したもの1g、3mol/L塩酸試液、50mL、100mm)

pH：本品の水溶液 (1→500) のpHは8.0~10.0である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ヒスチジン亜鉛水和物の安定性試験の結果を表に示す。

試験	温度	湿度	照度	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験*	25°C ±2°C	60%RH ±5%RH	—	ポリエチレン二重袋/ ファイバードラム	18 箇月 (継続中)	規格内	
加速試験*	40°C ±2°C	75%RH ±5%RH	—		6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	50°C ±2°C	—	—	ガラス瓶(密栓)	3 箇月	規格内
	湿度	40°C ±2°C	75%RH ±5%RH	—	ガラス瓶(開放)	3 箇月	規格内
	光	25°C ±2°C	—	2,000lx (D65 ランプ)	ガラスシャーレ (曝光)	120 万 lx・h 以上 (200W・h/m <sup>2</sup> 以上)	規格内
					ガラスシャーレ (遮光)	120 万 lx・h 以上 (200W・h/m <sup>2</sup> 以上)	規格内

測定項目:性状、確認試験(\*のみ)、旋光度、pH、類縁物質、水分、定量法、粉末 X 線回折

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) IR、参照スペクトル法
- (2) 亜鉛塩の定性反応

定量法

- (1) HPLC
- (2) 滴定







## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

ジンタス錠25mg・50mg：錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		ジンタス錠25mg	ジンタス錠50mg
剤形		素錠	楕円形の割線入りの素錠
色		白色	白色
外形	表面	 直径：9.0mm	 長径：17.0mm 短径：7.0mm
	裏面		
	側面	 厚さ：3.7mm	 厚さ：5.7mm
重量(mg)		310	620

#### (3) 識別コード

販売名	ジンタス錠25mg	ジンタス錠50mg
識別コード	NPC94	NPC95
記載場所	個装箱、PTPシート、錠剤	個装箱、PTPシート、錠剤

#### (4) 製剤の物性

本品は日局一般試験法、質量偏差試験法により試験を行うとき、これに適合する。

<ジンタス錠 50mg の分割時質量偏差試験>

ジンタス錠 50mg を 5 錠分割し、10 錠の分割錠にて質量偏差試験を実施し、適合した。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ジンタス錠25mg	ジンタス錠50mg
有効成分 (1錠中)	ヒスチジン亜鉛水和物156.7mg (亜鉛として25mg)	ヒスチジン亜鉛水和物313.4mg (亜鉛として50mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

ジンタス錠 25mg 及び同 50mg の安定性試験の結果を表に示す。

試験	温度	湿度	照度	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験*1,*2	25°C ±2°C	60%RH ±5%RH	—	PTP 包装 (PVDC)	18 箇月 (継続中)	規格内	
加速試験*1	40°C ±2°C	75%RH ±5%RH	—		6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	50°C ±2°C	—	—	ガラス瓶(密栓)	3 箇月	規格内
	湿度	40°C ±2°C	75%RH ±5%RH	—	ガラスシャーレ(開放)	3 箇月	規格内
	光	25°C ±2°C	—	2,000lx (D65 ランプ)	ガラスシャーレ (曝光)	120 万 lx・h 以上 (200W・h/m <sup>2</sup> 以上)	規格内
ガラスシャーレ (遮光)					120 万 lx・h 以上 (200W・h/m <sup>2</sup> 以上)	規格内	

測定項目：性状、確認試験（\*1のみ）、純度試験、製剤均一性（質量偏差試験）（\*1のみ）、溶出性、定量法、定量法（滴定）、水分、微生物限度試験（\*2のみ）

<ジンタス錠50mgの分割後の安定性>

ジンタス錠50mgは素錠であり、本試験結果より分割しても安定性に影響はないと考えられた。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 9. 溶出性

本品は日局一般試験法、溶出試験法パドル法により試験を行うとき、これに適合する。

<ジンタス錠50mgの分割時溶出性試験>

ジンタス錠50mgを3錠分割し、6錠の分割錠にて溶出性試験を実施し、適合した。

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ジンタス錠25mg：100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

ジンタス錠50mg：100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン複合フィルム、アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

低亜鉛血症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。

(解説)

亜鉛は食事により供給される。また、亜鉛を含んだ栄養機能食品の摂取で食事からの摂取不足を補えることができる。そのため、本剤の投与に先立ち食事等の栄養学的な指導が必要であると考え、「食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること」と設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び体重30kg以上の小児では、亜鉛として、1回50～100mgを開始用量とし1日1回食後に経口投与する。

なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、1日1回150mgを超えないこと。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

低亜鉛血症患者を対象とした第Ⅲ相試験<sup>9)</sup>では、50mg/日又は100mg/日の2用量を開始用量として設定し、投与前の血清亜鉛濃度をもとに開始時用量を決定することとした。その後の用量調節は、血清亜鉛濃度の測定を行い、目標血清亜鉛濃度の下限である80  $\mu$ g/dL未満の場合には50mg/日ずつ増量、200  $\mu$ g/dL以上の場合には25mg/日ずつ減量、また安全性に基づき25mg/日ずつ減量する基準を設定することで、個々の患者での適切な用量を決定することとした。最大投与量は、150mg/日までとした。服用時期は、ノベルジン製剤の低亜鉛血症での承認用法である食後投与を参考に、食後投与とした。

第Ⅲ相試験の結果、成人及び体重30kg以上の小児において、同一用量にて目標血清亜鉛濃度を8週間維持できた用量は50～150mg/日の範囲であった。最大投与量については、150mg/日まで増量した症例があり、安全性に大きな問題はなかった。投与実績を踏まえて1日あたりの最大投与量は150mgとした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度を確認すること。なお、血清亜鉛濃度を測定するための採血は本剤を服薬する前に行うことが望ましい。

7.2 投与開始時の血清亜鉛濃度に応じて、以下の用量を目安に投与を開始すること。

血清亜鉛濃度	開始用量
50 $\mu$ g/dL以上	1日1回50mg
50 $\mu$ g/dL未満	1日1回100mg

(解説)

7.1は、低亜鉛血症は、血清亜鉛濃度に基づいて診断することが重要であり、用法及び用量の調節は血清亜鉛濃度が指標となる。したがって、投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度の確認を行うことと設定した。なお、本剤を服薬した直後の採血によって得られた測定値は、定常状態でのトラフ値よりも高い値を示すため、適切な判断ができるように、採血のタイミングを設定した。

7.2は、低亜鉛血症患者を対象とした第Ⅲ相試験<sup>9)</sup>では、本試験が非盲検比較試験であることに伴い有効性及び安全性の評価にバイアスが生じないようにするため、投与前の血清亜鉛濃度をもとに開始時用量を決定することとした。すなわち、投与前の血清亜鉛濃度が50  $\mu$ g/dL以上の場合には開始時用量を1日1回50mg、投与前の血清亜鉛濃度が50  $\mu$ g/dL未満の場合には開始時用量を1日1回100mgとして、安全性及び有効性を確認した。

ジンタス群の開始時血清亜鉛濃度ごとの主要評価項目達成時の投与量（FAS）を下表に示した。血清亜鉛濃度が「50  $\mu$ g/dL未満」の症例の開始用量である100mg/日での達成割合は25%（1/4例）であった。血清亜鉛濃度が「50以上60  $\mu$ g/dL未満」及び「60  $\mu$ g/dL以上」の症例の開始用量である50mg/日の達成割合は、それぞれ32.4%（12/37例）及び58.1%（36/62例）であった。いずれの開始用量でも一定の割合で有効性が認められた。本剤は血清亜鉛濃度や患者の状態により用量調整を行っていく薬剤であることも勘案し、これら開始用量の目安を設定した。

開始時血清亜鉛濃度ごとの主要評価項目達成時の投与量（FAS）

開始時血清 亜鉛濃度 ( $\mu$ g/dL)	N	n (%)						小計
		25mg/日	50mg/日	75mg/日	100mg/日	125mg/日	150mg/日	
50 未満	4	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	2 (50)
50 以上 60 未満	37	0 (0)	12 (32.4)	0 (0)	15 (40.5)	0 (0)	3 (8.1)	30 (81.1)
60 以上	62	0 (0)	36 (58.1)	2 (3.2)	19 (30.6)	0 (0)	0 (0)	57 (91.9)
小計	103	0 (0)	48 (46.6)	3 (2.9)	35 (34)	0 (0)	3 (2.9)	89 (86.4)

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

区分	試験名	試験デザイン	例数	対象
評価資料	臨床薬理試験 (NPC-25-1) <sup>10)</sup>	Step1：非盲検 無作為化 3剤3期のクロスオーバー法 Step2：非盲検 無作為化 絶食・食後の2期 クロスオーバー法 Step3：非盲検 食後の漸増 投与	計57例 Step1：9例 Step2：24例 (各製剤：12例) Step3：24例 (各製剤：12例)	健康成人男性
	臨床薬理試験 (NPC-25-2) <sup>11)</sup>	無作為化、非盲検試験	計48例 (各群：8例)	健康成人男性
	第Ⅲ相試験 (NPC-25-3) <sup>9)</sup>	非盲検、無作為化、実薬対 照試験	計216例 ジンタス群： 107例 ノベルジン群： 109例	低亜鉛血症患者

### (2) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験

##### 単回投与試験<sup>10)</sup>

##### Step 1

健康成人男性9例にヒスチジン亜鉛水和物25mg、ノベルジン錠25mgをクロスオーバー法により絶食下单回投与したときの安全性を確認した。

本Stepでは有害事象は認められなかった。

##### Step 2

健康成人男性24例にヒスチジン亜鉛水和物25mgをクロスオーバー法により絶食下及び食後（高脂肪食）に単回投与したときの安全性を確認した。

ヒスチジン亜鉛水和物25mgの絶食下投与において、有害事象は悪心1/12例（8.3%）が認められ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。食後投与において、浮動性めまい1/12例（8.3%）が認められ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。



### Step 3

健康成人男性各群12例にヒスチジン亜鉛水和物25mg（亜鉛として50、100又は150mg）を食後（高脂肪食）に単回投与したときの安全性を確認した。

本Stepでは有害事象は認められなかった。

#### 反復投与試験<sup>1)</sup>

健康成人男性各群8例にヒスチジン亜鉛水和物（亜鉛として25mg）を亜鉛として50mg/日を1日1回、100mg/日を1日1回、50mg/日を1日2回、100mg/日を1日2回、ノベルジン錠（亜鉛として25mg）を亜鉛として50mg/日を1日2回、100mg/日を1日2回、食後に14日間反復経口投与したときの安全性を確認した。

ヒスチジン亜鉛水和物50mg/日を1日1回投与群での有害事象は8例中2例（25.0%）に認められた。その内訳は悪心及び腹痛が各2件、軟便、下痢、動悸及び筋力低下が各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。

ヒスチジン亜鉛水和物100mg/日を1日1回投与群での有害事象は8例中2例（25.0%）に認められた。その内訳は軟便及び下痢が各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。

ヒスチジン亜鉛水和物50mg/日を1日2回投与群では有害事象は認められなかった。

ヒスチジン亜鉛水和物100mg/日を1日2回投与群での有害事象は8例中1例（12.5%）に認められた。その内訳は下痢1件であった。治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

ノベルジン錠50mg/日を1日2回投与群では8例中4例（50.0%）に認められた。その内訳は下痢、悪心、軟便、便秘、軟便及び鼻漏が各1件であった。治験薬との因果関係は便秘を除き、いずれも「関連あり」と判定された。

ノベルジン錠100mg/日を1日2回投与群では8例中1例（12.5%）に認められた。その内訳は下痢、腹痛、腹部不快感及び悪心が各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。

全投与群で重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

ジintas錠の低亜鉛血症患者に対する実薬対照非盲検比較試験（非劣性試験）<sup>9)</sup>

目的	低亜鉛血症患者を対象として、ジintas錠の有効性及び安全性を、ノベルジン錠を対照の非盲検比較試験により検討した。また、ジintas錠投与による目標血清亜鉛濃度（ $80 \mu\text{g/dL}$ 以上 $200 \mu\text{g/dL}$ 未満）到達までの用量調節方法及び到達後の維持効果を検討・確認するとともに、長期投与時（1年間）の安全性及び有効性を確認した。
試験デザイン	非盲検、無作為化、実薬対照試験 なお、無作為化にあたっては、投与前の血清亜鉛濃度及び体重を割付け因子とした動的割付けを行った。
対象	低亜鉛血症患者
選択基準	登録時に下記の(1)及び(2)の条件を満たすことが確認された患者を登録した。 (1) 登録時及び投与開始前8週間以内に測定した血清亜鉛濃度（施設測定値）がいずれの時点でも $70 \mu\text{g/dL}$ 未満の患者 (2) 同意取得時に錠剤が服薬可能な体重 $30\text{kg}$ 以上の患者で、性別及び入院・外来の別は問わない
除外基準	登録時に以下のいずれかに該当する患者は除外した。 (1) 劇症肝炎の患者 (2) 悪性腫瘍の患者 (3) 重篤な心疾患、血液疾患、腎疾患、脾疾患等を有する患者 (4) 血清アルブミン値が $2.8\text{g/dL}$ 未満の患者 (5) 血清銅濃度が基準範囲の下限値を下回る患者 (6) 亜鉛含有製剤（サプリメントを含む）に対するアレルギー、過敏症の患者 (7) 登録前12週間以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤、亜鉛を含むサプリメント

	<p>ントを服用していた患者</p> <p>(8) 妊婦、妊娠している可能性のある患者又は治験中に妊娠を希望している患者及び授乳中の患者</p> <p>(9) 登録前12週間以内に他の治験に参加した患者</p> <p>(10) 治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</p>
試験方法	<p><b>【ジンタス群】</b></p> <p>ジンタス錠25mgを1日1回、食後に服薬した。</p> <p>開始時用量：血清亜鉛濃度に応じて以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清亜鉛濃度が50 <math>\mu</math>g/dL以上70 <math>\mu</math>g/dL未満：亜鉛として50mg/日（1回2錠1日1回）を4週間投与した。</li> <li>血清亜鉛濃度が50 <math>\mu</math>g/dL未満：100mg/日（1回4錠1日1回）を4週間投与した。</li> </ul> <p>その後の用量調節：血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度（80 <math>\mu</math>g/dL以上200 <math>\mu</math>g/dL未満）に到達するまで、以下の基準で用量調節を行った。</p> <p>&lt;増量基準&gt;</p> <p>4週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、80 <math>\mu</math>g/dL未満の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>亜鉛として50mg/日ずつ増量し4週間投与した。なお、1日最大投与量は亜鉛として150mg（1回6錠1日1回）とした。</li> </ul> <p>&lt;減量基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、200 <math>\mu</math>g/dL以上の場合、亜鉛として25mg/日ずつ減量し4週間投与した。</li> <li>血清銅濃度が30 <math>\mu</math>g/dL以下の場合には亜鉛として25mg/日ずつ減量し、10 <math>\mu</math>g/dL未満の場合は投与を中止した。</li> <li>有害事象の発現等により決定した投与量の投与継続が困難な場合、亜鉛として25mg/日ずつ減量し4週間投与した。</li> </ul> <p>&lt;投与終了基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与量の変更なく血清亜鉛濃度が80 <math>\mu</math>g/dL以上200 <math>\mu</math>g/dL未満に8週間維持されている場合（目標値に達した後の4週後、8週後の血清亜鉛濃度が目標値の範囲内）。ただし、継続投与が必要な患者には最大52週間まで投与できるとした。</li> <li>亜鉛として25mg/日投与でも4週間後の血清亜鉛濃度が200 <math>\mu</math>g/dL以上の場合には投与を中止した。</li> </ul> <p><b>【ノベルジン群】</b></p> <p>ノベルジン錠25mgを1日1～3回、食後に服薬した。</p> <p>開始時用量：血清亜鉛濃度に応じて以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清亜鉛濃度が50 <math>\mu</math>g/dL以上70 <math>\mu</math>g/dL未満：亜鉛として50mg/日（1回1錠1日2回）を4週間投与した。</li> <li>血清亜鉛濃度が50 <math>\mu</math>g/dL未満：100mg/日（1回2錠1日2回）を4週間投与した。</li> </ul> <p>その後の用量調節：血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度（80 <math>\mu</math>g/dL以上200 <math>\mu</math>g/dL未満）に到達するまで、以下の基準で用量調節を行った。</p> <p>&lt;増量基準&gt;</p> <p>4週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、80 <math>\mu</math>g/dL未満の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>亜鉛として50mg/日ずつ増量し4週間投与した。なお、1日最大投与量は亜鉛として150mg（1回2錠1日3回）とした。</li> </ul> <p>&lt;減量基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4週間ごとに血清亜鉛濃度を測定し、200 <math>\mu</math>g/dL以上の場合、亜鉛として25mg/日ずつ減量し4週間投与した。</li> <li>血清銅濃度が30 <math>\mu</math>g/dL以下の場合には亜鉛として25mg/日ずつ減量し、10 <math>\mu</math>g/dL未満の場合は投与を中止した。</li> <li>有害事象の発現等により決定した投与量の投与継続が困難な場合、亜鉛として25mg/日ずつ減量し4週間投与した。</li> </ul> <p>&lt;投与終了基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与量の変更なく血清亜鉛濃度が80 <math>\mu</math>g/dL以上200 <math>\mu</math>g/dL未満に8週間維持されている場合（目標値に達した後の4週後、8週後の血清亜鉛濃度が目標値の範囲内）。</li> <li>亜鉛として25mg/日投与でも4週間後の血清亜鉛濃度が200 <math>\mu</math>g/dL以上の場合には投与を中止した。</li> </ul>

	<p>低亜鉛血症患者 216 例</p> <p>無作為化</p> <p>ジンタス群 <sup>*1,2</sup> (n=107)</p> <p>ノベルジン群 <sup>*1</sup> (n=109)</p> <p>有効性評価期 (最大 24 週間)</p> <p>全期間 (最大 52 週間)</p> <p>4 週間ごとに血清亜鉛濃度を測定</p> <p>*1: 投与終了基準: 投与量の変更なく血清亜鉛濃度が80 μg/dL以上200 μg/dL未満に8週間維持されている場合 (目標値に達した後の4週間後、8週間後の血清亜鉛濃度が目標値の範囲内)。もしくは亜鉛として25mg/日投与でも4週間後の血清亜鉛濃度が200 μg/dL以上の場合は投与を中止。 *2: ジンタス群は継続投与が必要な患者には最大52週間まで投与可能とした。</p>
<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b>  <b>主要評価項目</b>  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 (80 μg/dL 上 200 μg/dL 未満) を 8 週間維持できた患者の割合</p> <p><b>副次評価項目</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度 (80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満) に到達するまでの期間</li> <li>(2) 投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度 (80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満) を同一投与量で 8 週間維持できるまでの期間</li> <li>(3) 血清亜鉛濃度の推移</li> <li>(4) 目標血清亜鉛濃度 (80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満) に達した患者の割合の推移</li> <li>(5) 血清亜鉛濃度が初めて 80 μg/dL 以上となった時点の投与量別患者の割合</li> <li>(6) 血清亜鉛濃度が投与開始時より初めて 15 μg/dL 以上上昇した時点の投与量別患者の割合</li> <li>(7) 初めて目標血清亜鉛濃度 (80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満) を 8 週間維持できた投与量別患者の割合</li> <li>(8) 投与量別患者の割合の推移 等</li> </ol> <p><b>【安全性】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 有害事象及び副作用</li> <li>(2) 消化器症状関連の有害事象及び副作用 等</li> </ol>
<p>解析計画</p>	<p><b>【有効性】</b>  <b>主要評価項目</b>  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 (80 μg/dL以上200 μg/dL 未満) を8週間維持できた患者の割合を主要評価項目として、FASを対象に解析を行った。  2群の割合の差の信頼区間について、非劣性マージンを15%とした非劣性を検証した。信頼区間はMiettinen-Nurminen信頼区間を用いた。</p> <p><b>副次評価項目</b>  副次評価項目については、FASを対象に解析を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度 (80 μg/dL以上200 μg/dL未満) に到達するまでの期間</li> <li>2. 投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度 (80 μg/dL以上200 μg/dL未満) を同一投与量で8週間維持できるまでの期間  投与開始時から特定のイベントまでの期間を評価する1. 及び2. について、各イベントまでの日数を算出し、治験中止・完了を打ち切りとして各投与群別にイベントまでの日数をKaplan-Meier法によって推定するとともに、Log-rank検定により比較した。</li> <li>3. 血清亜鉛濃度の推移  各観察時点及び投与開始時からの変化量の要約統計量を算出するとともに、投与開始時からの変化量について投与開始時値を共変量とした反復測定混合効果モデルを用いて検討した。</li> </ol>

	<p>4. 目標血清亜鉛濃度（80 <math>\mu</math>g/dL以上200 <math>\mu</math>g/dL未満）に達した患者の割合の推移 各観察時点の累積達成割合を算出した。</p> <p>5. 血清亜鉛濃度が初めて80 <math>\mu</math>g/dL以上となった時点の投与量別患者の割合 投与群及び血清亜鉛濃度が初めて80 <math>\mu</math>g/dL以上となった時点の投与量別に患者の割合を算出した。</p> <p>6. 血清亜鉛濃度が投与開始時より初めて15 <math>\mu</math>g/dL以上上昇した時点の投与量別患者の割合 投与群及び血清亜鉛濃度が初めて15 <math>\mu</math>g/dL以上上昇した時点の投与量別に患者の割合を算出した。</p> <p>7. 初めて目標血清亜鉛濃度（80 <math>\mu</math>g/dL以上200 <math>\mu</math>g/dL未満）を8週間維持できた投与量別患者の割合 投与群及び初めて目標血清亜鉛濃度（80 <math>\mu</math>g/dL以上200 <math>\mu</math>g/dL未満）を8週間維持できた投与量別に患者の割合を算出した。</p> <p>8. 投与量別患者の割合の推移 各観察時点の投与量別患者の割合を算出した。</p> <p><b>【安全性】</b> 安全性評価項目については、SPを対象に解析を行った。</p>
--	---

<患者背景>

本試験では、216例が症例登録され、ジンタス群又はノベルジン群に1:1の比で無作為に割付けられた（ジンタス群107例、ノベルジン群109例）。有効性評価期\*の投与完了例は193例（ジンタス群95例、ノベルジン群98例）であった。中止例は23例（ジンタス群12例、ノベルジン群11例）であり、中止理由はジンタス群で「原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象」が4例及び「患者又は代諾者から治験の中止の申し出」が8例、ノベルジン群で「原疾患又は合併症の悪化、もしくは有害事象」が7例、「患者又は代諾者から治験の中止の申し出」が2例、「禁止されている薬剤等の併用」及び「妊娠」がそれぞれ1例であった。

\*：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「80  $\mu$  g/dL以上200  $\mu$  g/dL未満」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週時点までの期間

患者背景（FAS）

投与群		ジンタス群 N = 103 n (%)	ノベルジン群 N = 107 n (%)
性別	男性	45 (43.7)	40 (37.4)
	女性	58 (56.3)	67 (62.6)
年齢	≤11 歳	2 (1.9)	0 (0.0)
	12-18 歳	2 (1.9)	2 (1.9)
	19-64 歳	33 (32.0)	52 (48.6)
	≥65 歳	66 (64.1)	53 (49.5)
身長 (cm)		158.27±9.489	158.92±10.068
体重 (kg)		58.48±13.114	58.78±12.983
血清亜鉛濃度	<50 $\mu$ g/dL	4 (3.9)	6 (5.6)
	50-59 $\mu$ g/dL	37 (35.9)	37 (34.6)
	≥60 $\mu$ g/dL	62 (60.2)	64 (59.8)
低亜鉛血症に関連する症状 あり		38 (36.9)	34 (31.8)
既往歴 あり		24 (23.3)	13 (12.1)
合併症 あり		99 (96.1)	103 (96.3)
併用薬 あり		95 (92.2)	95 (88.8)

身長、体重は平均値±標準偏差

\*：身長、体重、血清亜鉛濃度、併用薬はスクリーニング時にデータ収集したものである

<試験結果>

●主要評価項目

FASでの投与開始24週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度(80 $\mu$ g/dL以上200 $\mu$ g/dL未満)を8週間維持できた患者の割合は、ジンタス群で86.4%(89/103例)、ノベルジン群で80.4%(86/107例)であった。両群の割合の差は6.0%(95%CI:-4.2~16.3%)であり、下限が非劣性マージンの-15%を上回っているため、ジンタス群のノベルジン群に対する非劣性が検証された。

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(80 $\mu$ g/dL以上200 $\mu$ g/dL未満)を8週間維持できた患者の割合についての非劣性の検討(FAS)

ジンタス群		ノベルジン群		割合の差 (%)	95%信頼区間(%)*	
N	n (%)	N	n (%)		下限値	上限値
103	89 (86.4)	107	86 (80.4)	6.0	-4.2	16.3

\*:Miettinen-Nurminen 信頼区間(マージン= 0.15)

●副次評価項目(FAS)

- 投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度(80 $\mu$ g/dL以上200 $\mu$ g/dL未満)に到達するまでの期間  
投与開始時から初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間(日)の中央値[25パーセントタイル値、75パーセントタイル値]をKaplan-Meier法により推定した結果、ジンタス群が28.0日[22.0、51.0日]、ノベルジン群が34.0日[23.0、53.0日]であった。投与開始時から初めて目標血清亜鉛濃度に到達するまでの期間(日)については、ジンタス群とノベルジン群との間で有意な差は認められなかった(p=0.190、Log-rank検定)。
- 投与開始時より初めて目標血清亜鉛濃度(80 $\mu$ g/dL以上200 $\mu$ g/dL未満)を同一投与量で8週間維持できるまでの期間  
投与開始時から初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で8週間維持できるまでの期間(日)の中央値[25パーセントタイル値、75パーセントタイル値]をKaplan-Meier法により推定した結果、ジンタス群が106.0日[79.0、134.0日]、ノベルジン群が106.0日[81.0、148.0日]であった。投与開始時から初めて目標血清亜鉛濃度を同一投与量で8週間維持できるまでの期間(日)については、ジンタス群とノベルジン群との間で有意な差は認められなかった(p=0.100、Log-rank検定)。
- 血清亜鉛濃度の推移  
血清亜鉛濃度は、ジンタス群及びノベルジン群のいずれも4週から12週まで経時的に上昇した。ジンタス群は16週以降に12週と同程度で推移したが、ノベルジン群は投与後20及び24週の血清亜鉛濃度が低下した。この違いは、ノベルジン群では主要評価項目を達成した時点で投与は終了となり、未達症例のみが投与を継続したのに対し、ジンタス群では医師が継続投与を必要と判断した症例は主要評価項目を達成した後に投与を継続していたためである。反復測定混合効果モデルによる各観察時点での血清亜鉛濃度の変化量は、ジンタス群とノベルジン群で有意な差はなかった。
- 目標血清亜鉛濃度(80 $\mu$ g/dL以上200 $\mu$ g/dL未満)に達した患者の割合の推移  
目標血清亜鉛濃度の累積達成の患者の割合については、いずれの投与群においても治験薬投与開始後上昇した。両群ともに、用量を調整することにより速やかに目標血清亜鉛濃度に到達し、24週までにジンタス群で99.0%(102/103例)、ノベルジン群で95.3%(102/107例)が達成した。各観察時点での累積達成の割合は、ジンタス群とノベルジン群に大きな差はなかった。目標血清亜鉛濃度を同一投与量で8週間維持できた各観察時点での累積達成の割合については、いずれの投与群においても治験薬投与開始後上昇し、24週までにジンタス群で86.4%(89/103例)、ノベルジン群で80.4%(86/107例)が達成した。12週での達成割合は、ジンタス群で47.6%(49/103例)、ノベルジン群で36.4%(39/107例)であった。
- 血清亜鉛濃度が初めて80 $\mu$ g/dL以上となった時点の投与量別患者の割合  
投与開始24週までで血清亜鉛濃度が初めて80 $\mu$ g/dL以上となった時点の患者の割合は、25mg/日ではジンタス群で1.0%(1/103例)及びノベルジン群で0.0%(0/107例)、50mg/日ではジンタス群で60.2%(62/103例)及びノベルジン群で51.4%(55/107例)、75mg/日ではジンタス群で

1.0% (1/103 例) 及びノベルジン群で 1.9% (2/107 例)、100mg/日ではジンタス群で 29.1% (30/103 例) 及びノベルジン群で 34.6% (37/107 例)、125mg/日ではジンタス群で 0.0% (0/103 例) 及びノベルジン群で 0.0% (0/107 例)、150mg/日ではジンタス群で 7.8% (8/103 例) 及びノベルジン群で 7.5% (8/107 例) であった。両群ともに 50mg/日で 50%以上の患者が 80  $\mu$  g/dL 以上となった。

- (6) 血清亜鉛濃度が投与開始時より初めて 15  $\mu$  g/dL 以上上昇した時点の投与量別患者の割合  
血清亜鉛濃度の変化量が初めて 15  $\mu$  g/dL 上昇した時点の投与量別の患者の割合は、25mg/日ではジンタス群で 1.0% (1/103 例) 及びノベルジン群で 0.0% (0/107 例)、50mg/日ではジンタス群で 67.0% (69/103 例) 及びノベルジン群で 62.6% (67/107 例)、75mg/日ではジンタス群で 1.0% (1/103 例) 及びノベルジン群で 1.9% (2/107 例)、100mg/日ではジンタス群で 29.1% (30/103 例) 及びノベルジン群で 29.0% (31/107 例)、125mg/日ではジンタス群で 0.0% (0/103 例) 及びノベルジン群で 0.0% (0/107 例)、150mg/日ではジンタス群で 1.9% (2/103 例) 及びノベルジン群で 4.7% (5/107 例) であった。両群ともに初めて 15  $\mu$  g/dL 以上上昇した時点の投与量が 50mg/日だった患者は 60%以上であった。
- (7) 初めて目標血清亜鉛濃度 (80  $\mu$  g/dL 以上 200  $\mu$  g/dL 未満) を 8 週間維持できた投与量別患者の割合  
初めて目標血清亜鉛濃度 (80  $\mu$  g/dL 以上 200  $\mu$  g/dL 未満) を 8 週間維持できた投与量別の患者の割合は、25mg/日ではジンタス群で 0.0% (0/103 例) 及びノベルジン群で 0.0% (0/107 例)、50mg/日ではジンタス群で 46.6% (48/103 例) 及びノベルジン群で 36.4% (39/107 例)、75mg/日ではジンタス群で 2.9% (3/103 例) 及びノベルジン群で 2.8% (3/107 例)、100mg/日ではジンタス群で 34.0% (35/103 例) 及びノベルジン群で 37.4% (40/107 例)、125mg/日ではジンタス群で 0.0% (0/103 例) 及びノベルジン群で 0.0% (0/107 例)、150mg/日ではジンタス群で 2.9% (3/103 例) 及びノベルジン群で 3.7% (4/107 例) であった。
- (8) 投与量別患者の割合の推移  
いずれの投与群でも 12 週までは 50mg/日の割合が最も高く、12~16 週までは 100mg/日が最も高かった。16~20 週では、ジンタス群は 100mg/日、ノベルジン群は 150mg/日の割合が最も高く、20~24 週では、ジンタス群は 50mg/日、ノベルジン群は 150mg/日の割合が最も高かった。この違いは、ノベルジン群では主要評価項目を達成した時点で投与は終了となり、未達症例のみが投与を継続したのに対し、ジンタス群では医師が継続投与を必要と判断した症例は主要評価項目を達成した後に投与を継続していたためである。  
継続投与されたジンタス群を 24 週~52 週の観察時点ごとにみると、50mg/日あるいは 100mg/日の割合のいずれかが最も高かった。24 週以降は投与量別患者の割合に大きな変化は認められなかった。

#### ●安全性

治験薬が投与された全 216 例 (ジンタス群 107 例、ノベルジン群 109 例) を SP とした。患者ごとに治験薬投与開始後から主要評価項目達成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」とし、ジンタス群とノベルジン群の安全性を評価した。また、ジンタス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、「有効性評価期」と投与開始後 52 週までの期間を「全期間」と定義して、長期間 (1 年間) の安全性も評価した。

[1] 副作用（有効性評価期）

副作用は、ジンタス群で22/107例（20.6%）に発現し、ノベルジン群で25/109例（22.9%）に発現した。

主な副作用（2%以上）は、ジンタス群で血中銅減少 5/107例（4.7%）、貧血、下痢及び悪心が各3/107例（2.8%）、ノベルジン群では悪心 7/109例（6.4%）、血中銅減少 4/109例（3.7%）、下痢、嘔吐及びアミラーゼ増加が各3/109例（2.8%）であった。

重篤な副作用は、ジンタス群では認められず、ノベルジン群では3/109例（嘔吐、出血性胃潰瘍及び汎血球減少症が各1例）に認められた。

投与中止に至った副作用は、ジンタス群では1/107例（肝機能異常）に認められ、ノベルジン群では7/109例（血中銅減少、腎性貧血、悪心、胃腸炎、嘔吐、出血性胃腸炎及び汎血球減少症が各1例）に認められた。

本試験では死亡に至った副作用は両群とも認められなかった。

有効性評価期の副作用一覧

器官別大分類 基本語	ジンタス群 N=107		ノベルジン群 N=109	
	n	n (%)	n	n (%)
	件数	患者数	件数	患者数
副作用	31	22 (20.6)	36	25 (22.9)
血液及びリンパ系障害	3	3 (2.8)	2	2 (1.8)
貧血	3	3 (2.8)	0	0 (0.0)
腎性貧血	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
汎血球減少症	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
耳及び迷路障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
回転性めまい	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
胃腸障害	13	10 (9.3)	19	13 (11.9)
腹部不快感	2	2 (1.9)	2	2 (1.8)
下腹部痛	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
便秘	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
下痢	3	3 (2.8)	3	3 (2.8)
出血性胃潰瘍	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
胃炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
胃食道逆流症	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
悪心	4	3 (2.8)	8	7 (6.4)
嘔吐	1	1 (0.9)	4	3 (2.8)
肝胆道系障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
肝機能異常	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
胃腸炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
臨床検査	8	8 (7.5)	10	8 (7.3)
アミラーゼ増加	1	1 (0.9)	3	3 (2.8)
AST増加	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)



血中銅減少	5	5 (4.7)	4	4 (3.7)
血圧上昇	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
リパーゼ増加	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
体重減少	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
食欲減退	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
神経系障害	3	2 (1.9)	1	1 (0.9)
浮動性めまい	2	2 (1.9)	0	0 (0.0)
頭痛	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
感覚鈍麻	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
精神障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
不眠症	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
間質性肺疾患	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
発疹	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
血管障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
内出血	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)

MedDRA: Version 24.1

## [2] 副作用（全期間）

ジンタス群の副作用は26/107例（24.3%）に発現した。

主な副作用は、血中銅減少5/107例（4.7%）、リパーゼ増加4/107例（3.7%）、貧血、下痢、悪心及びアミラーゼ増加が各3/107例（2.8%）であった。

投与中止に至った副作用は、1/107例（肝機能異常）に認められた。

本試験では重篤な副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。

全期間の副作用一覧

器官別大分類 基本語	ジintas群 N=107	
	n	n (%)
	件数	患者数
副作用	44	26 (24.3)
血液及びリンパ系障害	4	4 (3.7)
貧血	3	3 (2.8)
鉄欠乏性貧血	1	1 (0.9)
胃腸障害	16	11 (10.3)
腹部不快感	2	2 (1.9)
下腹部痛	1	1 (0.9)
上腹部痛	1	1 (0.9)
便秘	1	1 (0.9)
下痢	3	3 (2.8)
胃潰瘍	1	1 (0.9)
胃食道逆流症	1	1 (0.9)
悪心	5	3 (2.8)
嘔吐	1	1 (0.9)
肝胆道系障害	1	1 (0.9)
肝機能異常	1	1 (0.9)
臨床検査	17	13 (12.1)
アミラーゼ増加	3	3 (2.8)
血中銅減少	6	5 (4.7)
リパーゼ増加	5	4 (3.7)
肝機能検査値異常	2	2 (1.9)
体重減少	1	1 (0.9)
代謝及び栄養障害	1	1 (0.9)
食欲減退	1	1 (0.9)
神経系障害	3	2 (1.9)
浮動性めまい	2	2 (1.9)
頭痛	1	1 (0.9)
精神障害	1	1 (0.9)
不眠症	1	1 (0.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	1 (0.9)
間質性肺疾患	1	1 (0.9)

MedDRA: Version 24.1

### [3] 消化器症状関連の有害事象及び副作用（有効性評価期）

有害事象は、ジンタス群で 20/107 例（18.7%）に、ノベルジン群で 29/109 例（26.6%）に発現した。

副作用は、ジンタス群で 10/107 例（9.3%）、ノベルジン群で 14/109 例（12.8%）に発現した。

2例以上に認められた消化器症状関連の有害事象は、ジンタス群で悪心4/107例（3.7%）、腹部不快感及び下痢が各3/107例（2.8%）、便秘及び嘔吐が各2/107例（1.9%）、ノベルジン群で悪心7/109例（6.4%）、嘔吐4/109例（3.7%）、腹部不快感、下痢及び口内炎が各3/109例（2.8%）、食道静脈瘤2/109例（1.8%）であった。

2例以上に認められた消化器症状関連の副作用は、ジンタス群で下痢及び悪心が各3/107例（2.8%）、腹部不快感2/107例（1.9%）、ノベルジン群で悪心7/109例（6.4%）、下痢及び嘔吐が各3/109例（2.8%）、腹部不快感2/109例（1.8%）であった。

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

#### (7) その他

該当資料なし

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ノベルジン錠25mg、同錠50mg、同顆粒5%

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

血中亜鉛濃度低下の改善効果

本剤は亜鉛の補充効果を示す。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

3種類の血中亜鉛濃度低下動物モデル（卵巣摘出ラット、四塩化炭素誘発性肝硬変ラット及びアルドステロン/Na誘発性アルドステロン血症ラット）において、酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を腹腔内又は経口投与したとき、血中の亜鉛濃度は増加し、これらの動物モデルにおける血中亜鉛濃度低下が改善することが報告されている<sup>12~14)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

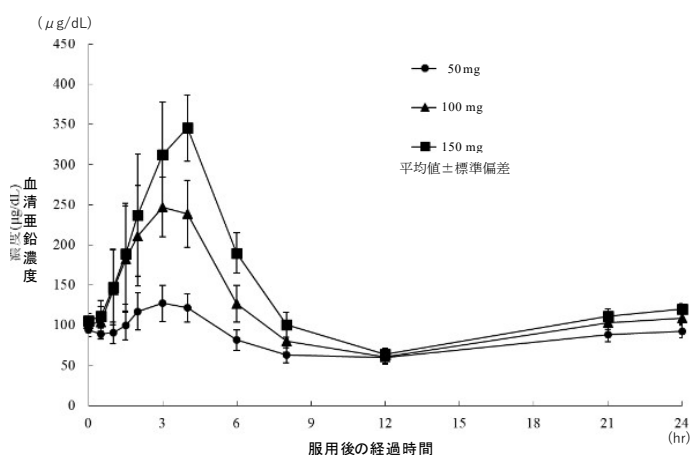
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（食後）<sup>10)</sup>

健康成人男性12例にヒスチジン亜鉛水和物（亜鉛として50、100又は150mg）をクロスオーバー法により食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの血清亜鉛濃度（実測値）の推移及び外因性血清亜鉛濃度（服用後の濃度から服用前の濃度を差し引いた濃度）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回投与時の血清亜鉛濃度推移（実測値）



単回投与時の薬物動態パラメータ（外因性血清亜鉛濃度）

投与量	$C_{max}$	$t_{max}$	$AUC_{0-24}$
50mg	39.67 ± 21.69	3.00 ± 0.74	106.88 ± 61.64
100mg	167.33 ± 44.33	3.04 ± 0.86	576.58 ± 158.78
150mg	252.67 ± 45.49	3.67 ± 0.49	974.40 ± 252.71

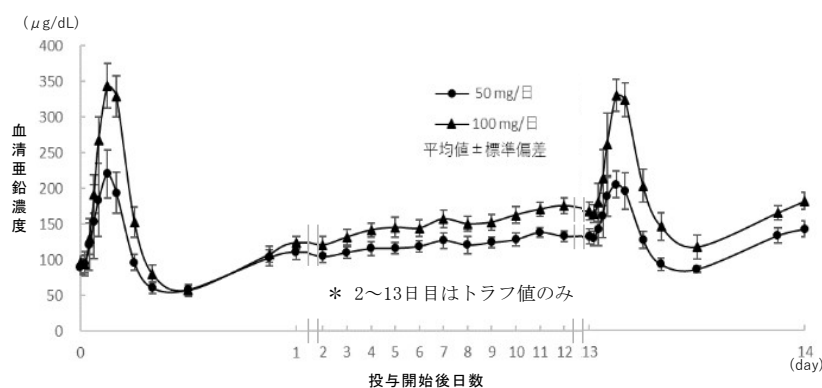
平均値 ± 標準偏差 (n=12)

単位： $C_{max}$ ； $\mu\text{g/dL}$ 、 $t_{max}$ ；hr、 $AUC_{0-24}$ ； $\mu\text{g}\cdot\text{hr/dL}$

##### 2) 反復投与（食後）<sup>11)</sup>

健康成人男性各群8例にヒスチジン亜鉛水和物（亜鉛として50又は100mg）を食後（通常食）に1日1回14日間反復経口投与したときの血清亜鉛濃度（実測値）の推移（2～13日目はトラフ値のみ）は以下のとおりであった。いずれの投与群においても、投与1日目から投与14日目にかけてトラフ値は経時的に増加した。

反復投与時の血清亜鉛濃度推移



### (3) 中毒域

「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照

### (4) 食事・併用薬の影響

健康成人男性12例にヒスチジン亜鉛水和物（亜鉛として25mg、承認用量とは異なる）をクロスオーバー法により絶食時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの外因性血清亜鉛濃度（服用後の濃度から服用前の濃度を差し引いた濃度）のAUC<sub>0-24</sub>は、それぞれ569.88及び11.13  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{dL}$ であり、食事による吸収阻害の影響を強く受けた<sup>10)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### ラットにおけるヒスチジン併用投与の効果<sup>15,16)</sup>

硫酸亜鉛を雄性ラットに単回経口投与（5、10及び20mg Zn/kg）した。いずれの投与量でも、投与後1時間に最高血清中濃度を示した後、投与後6時間までにベースラインまで低下した。10mg Zn/kg投与時の血清亜鉛濃度（Control）に対して、各種リガンドの併用投与の効果を検討した。

亜鉛の経口吸収を阻害することが知られているフィチン酸ナトリウムを併用投与（亜鉛に対するモル比=1:1）したとき、投与後1時間の血清亜鉛濃度は1.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、有意に低下した（ $p < 0.005$ 、両側Student t検定）。一方、各種アミノ酸を併用投与（亜鉛：アミノ酸モル比=1:2）したときには血清亜鉛濃度の低下は認められず、リシン、システイン、グリシンを併用投与した場合には血清亜鉛濃度は、5.91  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、5.97  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、6.61  $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、有意な上昇が認められた（ $p < 0.005$ 、両側Student t検定）。ヒスチジンを併用投与した場合には、6.23  $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、有意差は認められなかった。

また、実験開始前に3週間低亜鉛飼料を与えた雄性ラットに酸化亜鉛（ZnO）又は微細化酸化亜鉛（MDZnO）を単回経口投与（1mg Zn/kg）したときの血清亜鉛濃度に対するヒスチジン併用投与（3.2mgヒスチジン/kg、亜鉛：ヒスチジンモル比=1:1.3）の効果を検討した。

MDZnOとヒスチジンを併用投与することにより、血清亜鉛濃度はControl（ミリポア水投与）に対して有意に高値を示し（ $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びTukeyの事後検定）、MDZnO単回投与よりも高値を示した。

### ラットにおける塩化亜鉛の経口吸収率<sup>17)</sup>

SD系雄ラットに<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を単回経口投与（1.23  $\mu\text{g}$ ）したときの消化管内の残存放射能及び糞中放射能を測定し、見掛けの吸収率を求めた。

消化管内残存放射能は投与後15分に最大値89.9%が回収され、投与後30分には74.6%に、投与後8時間には65.9%に低下した。糞は投与後3時間以降に排泄され、糞中への放射能排泄率は時間の経過とともに増加した。投与放射能から消化管内残存放射能及び糞中放射能を差し引いて求めた見掛けの吸収率は、投与後30分から8時間にかけて25%程度で推移した。このことから、経口投与した<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>は投与後30分には約25%が吸収されると考えられた。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液—胎盤関門通過性

#### 胎児への移行性（ラットにおける胎盤通過性）<sup>18)</sup>

妊娠日数の異なるラットにトレーサー量の<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を単回経口投与後24時間及び48時間の一腹中及び一胎仔中放射能を測定した。投与放射エネルギーから母動物の糞中排泄放射エネルギー及び消化管内放射エネルギーを差し引いた放射エネルギーを母動物に吸収され残存している放射能（投与放射エネルギーの約5%）として、これを100%として胎児への放射能移行率を表に示した。妊娠15日までは、胎児への放射能の移行はわずかであったが、18日以降急激に増加した。胎児への放射能移行率は、一腹中の胎仔の数や大きさに依存すると考えられた。

妊娠ラットに<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を経口投与したときの胎児への放射能移行率

解剖日の 妊娠日数	一腹あたりの放射能移行率 (%) <sup>a)</sup>		一胎仔あたりの放射能移行率 (%) <sup>a)</sup>	
	投与後24h	投与後48h	投与後24h	投与後48h
11	—	1.0 <sup>1*</sup>	—	0.3
15	0 <sup>1</sup>	1.0 <sup>1</sup>	0	0.1
18	15.2 <sup>1</sup>	—	2.1	—
19	15.8 <sup>1</sup>	6.3 <sup>1</sup>	1.7	0.6
20	52.4 <sup>5</sup> (18.3~70.0) <sup>b)</sup>	14.6 <sup>2</sup> (8.3~20.9)	7.2 (5.8~8.9)	2.0 (1.7~2.3)
21	40.8 <sup>2</sup> (26.5~55.0)	21.8 <sup>4</sup> (5.6~45.7)	4.0 (2.4~5.6)	2.9 (1.4~5.1)
22	60.3 <sup>4</sup> (20.0~97.4)	25.4 <sup>7</sup> (10.0~41.4)	7.0 (4.1~9.4)	3.3 (2.0~5.0)

a: 投与放射エネルギーから母動物の糞中排泄放射エネルギー及び消化管内放射エネルギーを差し引いた放射エネルギーを、母動物に吸収され残存している放射能（投与放射エネルギーの約5%）とし、これを100%として移行率を求めた

b: カッコ内の値は範囲を示す

\*: 肩の数値は、評価した腹数を示す

—: データなし

### (3) 乳汁への移行性

#### ラットにおける乳汁中移行<sup>18)</sup>

分娩時のラットにトレーサー量の<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を単回腹腔内投与したとき、投与後24時間にはretained dose（投与放射エネルギーから母動物の糞中排泄放射エネルギー及び消化管内放射エネルギーを差し引いた放射エネルギー）の21%が乳汁を介して乳仔に移行した。投与後48、72及び96時間ではそれぞれ37%、45%、57%が乳仔に移行した。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

#### マウスにおける全身ARG及び組織中放射能濃度<sup>19)</sup>

<sup>65</sup>Zn(opt)<sub>2</sub>、<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>又は<sup>65</sup>Zn(His)<sub>2</sub>をマウスに静脈内投与し、2時間ごとの放射能を測定した。すべての亜鉛化合物において、肝臓に高濃度の放射能が認められた。<sup>65</sup>Zn(opt)<sub>2</sub>投与後には心臓に高濃度の放射能が検出されたが、<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>及び<sup>65</sup>Zn(His)<sub>2</sub>投与後ではほとんど認められなかった。

肝臓と心臓については、放射能強度を定量した。<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>及び<sup>65</sup>Zn(His)<sub>2</sub>投与後の肝臓及び心臓中放射能は同程度であり、その放射能は<sup>65</sup>Zn(opt)<sub>2</sub>投与後と比較すると肝臓では高く、心臓では低かった。

<sup>65</sup>Zn(opt)<sub>2</sub>、<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>又は<sup>65</sup>Zn(His)<sub>2</sub>をマウスに静脈内投与後4時間における心臓、脾臓、肝臓、腎臓及び胃への放射能取込み量(% of dose)及び血液中放射能濃度(% of dose/g)を測定した。いずれの亜鉛化合物も、肝臓への放射能の取込み(% of dose)が最も高かった。<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>及び<sup>65</sup>Zn(His)<sub>2</sub>の各組織への取込みはほぼ同等であり、脾臓、肝臓、腎臓及び胃では<sup>65</sup>Zn(opt)<sub>2</sub>と比較して高値であった。一方、心臓では<sup>65</sup>Zn(opt)<sub>2</sub>と比較して低値で

あった。また、血液中放射能濃度 (% of dose/g) は $^{65}\text{Zn}(\text{opt})_2$ で非常に高く、 $^{65}\text{ZnCl}_2$  及び $^{65}\text{Zn}(\text{His})_2$ では低値であった。

以上のように、 $^{65}\text{ZnCl}_2$ 又は $^{65}\text{Zn}(\text{His})_2$ をマウスに単回静脈内投与したときの放射能の組織分布は良く一致し、相違は認められなかった。また、 $^{65}\text{Zn}(\text{opt})_2$ の放射能分布は、 $^{65}\text{ZnCl}_2$  及び $^{65}\text{Zn}(\text{His})_2$ とは異なった。

#### (6) 血漿蛋白結合率<sup>20)</sup>

##### 蛋白結合 (*In vitro*)

ヒト血清アルブミン及び亜鉛をそれぞれ4.5g/100mL及び400 $\mu\text{g}$ /100mLとなるように、移動相 (0.15mol/L NaCl、1mmol/L ジエチルバルビツール酸ナトリウム、pH7.4) に溶解し、Sefadex-G25 カラムにアプライし、アルブミン画分への亜鉛の回収量 (亜鉛のアルブミンに対する結合率) を測定した。移動相中にアミノ酸を加えないときの結合率を100%として、アミノ酸を漸増させたときの結合率の変化を確認した。

ヒスチジンは、その生理的な血清中濃度を上回る $10^{-3}\text{mol/L}$ 付近から亜鉛とアルブミンの結合を阻害した。アスパラギン、スレオニン、グリシンの競合作用はヒスチジンと比較して数十分の一程度と弱かった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### ラットにおける尿中亜鉛排泄に対するヒスチジンの効果<sup>21)</sup>

SD系雄ラットに脱イオン水 (2mL/ラット/日、Control) 又はヒスチジン (500mg/2mL/ラット/日) を43日間反復経口投与した。投与期間中、毎日、尿を採取して尿中亜鉛を測定し、1週間の尿中亜鉛排泄量を24時間あたりの排泄量として測定した。

ヒスチジン投与群では、Control群に対して3~6倍の尿中亜鉛排泄が認められた。

### イヌにおける尿中亜鉛排泄に対するヒスチジンの効果<sup>22)</sup>

麻酔下にて両側の尿管にカテーテルを挿入してすべての尿を回収できるように処置したイヌ (雑種) に亜鉛、システイン、ヒスチジン又はグリシンを静脈内定速注入したときの尿中亜鉛排泄速度の変化と限外ろ過後の血漿中亜鉛濃度 (高分子に結合していない亜鉛濃度) を測定した。

0.9%食塩水の定速注入を開始し、30分の平衡化の後、20分間隔で10区間の尿を採取した (U1、U2、U3・・・U10)。U3の採取後 (尿の採取開始60分後)、被験物質 (亜鉛又はアミノ酸) 溶液を60分間、静脈内に定速注入した。各尿採取区間の中央時間に採取した血漿を限外ろ過し、高分子に結合していない亜鉛濃度を測定した。

亜鉛 (40mg/イヌ/60分) の注入により血清亜鉛濃度は19 $\mu\text{eq/L}$ から410 $\mu\text{eq/L}$ に上昇し、尿中亜鉛排泄速度は7.4 $\mu\text{eq/分}$ から26.1 $\mu\text{eq/分}$ に上昇した。この時の限外ろ過後の血漿中亜鉛濃度に大きな変化はなく、注入された亜鉛は血漿たん白に結合したことが示唆された。システインを10g又は5g注入したとき、亜鉛の尿中排泄はそれぞれ100倍及び30倍上昇した。ヒスチジンを10g注入したとき、尿中亜鉛排泄は6倍上昇し、限外ろ過後の血漿中亜鉛濃度は注入開始前の3.1 $\mu\text{eq/L}$  から5.2 $\mu\text{eq/L}$ へ上昇した。グリシン (10g) は亜鉛の尿中排泄に影響を与えなかった。

### ラットにおける尿糞中排泄<sup>17, 23)</sup>

SD系雄ラットにトレーサー量の $^{65}\text{ZnCl}_2$ を単回経口投与 (1 $\mu\text{Ci}$ /1.23 $\mu\text{g}$ /ラット) したとき、投与後8、24及び48時間までの糞中に投与放射能量の8.8、78.2及び80.3%がそれぞれ排泄された。投与後8、24及び48時間に腸管内に残存している放射能はそれぞれ投与放射能量の65.9、5.0及び3.1%であった。尿中排泄率はわずかであり、全ての測定時点において投与放射能量の0.2%を超えることはなかった。

また、SD系雄ラットにトレーサー量の $^{65}\text{ZnCl}_2$ を単回静脈内投与 (1 $\mu\text{Ci}$ /1.25 $\mu\text{g}$ /ラット) したとき、投与後24時間までに投与放射能量の6.3%が糞中に、0.2%が尿中に排泄され、尿中



への排泄はわずかであった。

#### イヌにおける胆汁中排泄<sup>24)</sup>

胆管にカテーテルを挿入して胆汁を回収できるようにした4頭のイヌ (Dog No. 1、3、6及び8) に<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を単回静脈内投与したときの胆汁への累積排泄率を測定した。Dog No. 1及び3では、採取した胆汁量が少なかったため放射能を検出できなかった。Dog No. 6及び8では、それぞれ、投与放射エネルギーの0.42% (投与後8日まで) 及び0.083% (投与後14日まで) が胆汁中に排泄された。放射能の胆汁排泄率は最大でも0.42%であり、わずかであった。

#### イヌにおける膵液中排泄<sup>24)</sup>

膵管にカテーテルを挿入して膵液を回収できるようにした3頭のイヌ (Dog No. 1、3及び4) に<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を単回静脈内投与したときの膵液への放射能の累積排泄率は、それぞれ、投与放射エネルギーの6.55% (投与後7日まで)、11% (投与後14日まで) 及び4.59% (投与後7日まで) であった。このことから、亜鉛が膵液を介して排泄されることが示された。

#### イヌにおける十二指腸分泌<sup>24)</sup>

十二指腸を結紮して作成したループにカテーテルを挿入して腸液を回収できるようにした2頭のイヌ (Dog No. 6及び8) に<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を単回静脈内投与した。所定時間に腸液を回収して遠心分離した後、上清画分と沈殿画分の放射能を測定し、十二指腸への放射能の分泌率を測定した。Dog No. 6では投与後11日までに上清画分に4.72%、沈殿画分に2.85%、合計7.57%の放射能が分泌された。Dog No. 8では、投与後14日までに上清画分に3.58%、沈殿画分に5.95%、合計9.53%の放射能が分泌された。このことから亜鉛が十二指腸内に分泌されることが示されたが、十二指腸ループから回収した放射能のかなりの部分が、細胞残渣と考えられる沈殿画分に検出されたことから、放射能が腸液を介して十二指腸に分泌されているとは結論できなかった。

### 8. トランスポーターに関する情報<sup>25)</sup>

人体内において、ZnT (SLC30Aファミリー) とZIP (SLC39Aファミリー) の2種類の亜鉛トランスポーターが細胞質内の亜鉛濃度を制御しているとされている。ZIPは細胞外及び細胞内小器官から細胞質への亜鉛輸送を司っており、ZnTは細胞質から細胞外及び細胞内小器官への亜鉛輸送を司っている。ZnTには9種類、ZIPには14種類が同定されている。これらの亜鉛トランスポーターが細胞質内メタロチオネインと協調して亜鉛の恒常性を維持している。

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対して過敏症状の既往歴のある患者に対する一般的な注意として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

**8.1** 本剤投与により、アミラーゼ及びリパーゼの異常が長期に持続する場合には、膵機能検査（腫瘍マーカーを含む）を考慮すること。

**8.2** 血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、本剤を漫然と投与しないこと。

**8.3** 本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、本剤投与中は血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。 [11. 1. 1参照]

（解説）

以下のいずれも、本剤と同じ亜鉛製剤であるノベルジン製剤に準じて設定した。

8.1は、作用機序は不明であるが、亜鉛の投与によりアミラーゼ及びリパーゼが増加することが報告<sup>26)</sup>されている。これらの増加が長期にわたる場合は膵臓の機能低下等が引き起こされている可能性もあるので、腫瘍マーカーを含む膵機能検査の実施を考慮する必要があると考え設定した。

8.2は、本剤の長期投与に伴って血清銅濃度の低下が懸念されることから、長期にわたる投与については、血清亜鉛濃度や患者の状態を考慮すべきと考え設定した。

8.3は、血清銅濃度が低下し、銅欠乏まで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うとの報告<sup>27)</sup>があるため、本剤投与中は血液学的検査の定期的な実施の必要性があることから設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

ノベルジン製剤に準じて設定した。本剤で実施した国内臨床試験<sup>9)</sup>の内容に基づいて記載した。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

本剤で妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。胎児の銅欠乏は先天性奇形のリスク因子であり、銅をより必要とする胎児の発達に影響を与える可能性が報告されている<sup>28, 29)</sup>。ノベルジン製剤の電子添文を参考に、妊婦へのリスク及びベネフィットを勘案して設定した。

### (6) 授乳婦

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。亜鉛が乳汁中に移行し、授乳中の乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏が発現するおそれがある。

(解説)

動物実験（ラット）により、亜鉛の乳汁中への移行が報告されている<sup>18)</sup>。授乳婦においては、亜鉛が乳汁中に分泌し、乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏症をきたすおそれがあるためノベルジン製剤に準じて設定した。

### (7) 小児等

## 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は体重30kg未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

実施した国内臨床試験<sup>9)</sup>の内容に基づいて記載した。

### (8) 高齢者

## 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では、一般に代謝・排泄の生理機能が低下していることが多いため、投与時は特に注意が必要であることからノベルジン製剤に準じて設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポラプレジンク	本剤の効果を増強させるおそれがある。	亜鉛含有製剤であるため。
キレート剤 ペニシラミン トリエンチン塩酸塩	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるため、1時間以上あけて投与すること。	同時投与した場合、本剤がキレートされ、本剤及びキレート剤の吸収率が低下する可能性がある。
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフジニル 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロンボパグ オラミン ドルテグラビルナトリウム	本剤及びこれらの薬剤の効果を減弱するおそれがあるため、時間をあけて投与すること。	同時投与した場合、本剤及びこれらの薬剤の吸収率が低下する可能性がある。

#### (解説)

以下のいずれも、ノベルジン製剤に準じて設定した。

ポラプレジンクは亜鉛含有製剤であるため、本剤の効果を増強する可能性があることから、併用注意薬として追加した。

キレート剤（ペニシラミン及びトリエンチン塩酸塩）は、亜鉛と錯体を形成することから、併用により両剤の効果が減弱される可能性がある。Brewer<sup>30)</sup>らは、亜鉛製剤で2年以上良好に維持治療された患者にキレート剤を1時間以上あけて併用投与したときの銅バランス及び<sup>64</sup>Cu吸収率を検討している。その結果、銅バランス及び<sup>64</sup>Cu吸収率には大きな影響を与えなかったが、酢酸亜鉛の銅吸収抑制効果は多少減弱されるため、両薬剤を併用するときは、1時間以上の間隔をあける必要があると考察している。

テトラサイクリン系抗生物質やキノロン系抗菌剤は、どちらも消化管の亜鉛と相互作用し、亜鉛と抗生物質、抗菌剤の両者の吸収を阻害することが報告されている<sup>31, 32)</sup>。稀ではあるが、亜鉛投与によって腸管における鉄の吸収阻害が起こり鉄欠乏になることがある<sup>33)</sup>。また、多量の鉄剤(25mgを超える)によって亜鉛の吸収は低下すると考えられる<sup>34)</sup>。現在市販されている経口剤の電子添文の相互作用の項において、本剤が属する多価陽イオン含有製剤及び多価カチオン含有製剤が併用注意する薬剤として記載されているセフジニル、ビスホスホネート系薬剤、エルトロンボパグ オラミン及びドルテグラビルナトリウムも追加して注意喚起する必要があると考えて、当該薬剤を追加した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 銅欠乏症（頻度不明）

本剤は亜鉛を含有するため、亜鉛により銅の吸収が阻害され銅欠乏症を起こすおそれがある。栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害を起こすことがある。[8.3 参照]

(解説)

11.1.1は、血清銅濃度が低下し、銅欠乏まで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うとの報告<sup>27)</sup>があるため、本剤投与中は血液学的検査の定期的な実施の必要性があることからノベルジン製剤に準じて設定した。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
血液・リンパ	貧血	鉄欠乏性貧血
代謝・栄養		食欲減退
精神・神経	浮動性めまい	頭痛、不眠症
呼吸器		間質性肺疾患
消化器	下痢、悪心、腹部不快感	下腹部痛、上腹部痛、便秘、胃潰瘍、胃食道逆流性疾患、嘔吐
肝		肝機能異常
臨床検査	血中銅減少、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、肝機能検査値異常	体重減少

(解説)

本剤の国内臨床試験<sup>9)</sup>でみられた副作用に基づき、記載した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

電子添文では設定されていない。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

グルコン酸亜鉛の過量投与により、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいが報告されている<sup>35)</sup>。また、硫酸亜鉛の過量投与により、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性膵炎による死亡例が報告されている<sup>36)</sup>。

#### 13.2 処置

速やかに胃洗浄を行うか催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清亜鉛濃度が顕著に上昇している場合はキレート剤による治療を行うこと<sup>37)</sup>。

(解説)

以下のいずれも、ノベルジン製剤に準じて設定した。

13.1は、外国症例でグルコン酸亜鉛と硫酸亜鉛の急性経口過量投与が2例報告されていることから設定した。具体的には、グルコン酸亜鉛4g (亜鉛として0.57g) を摂取した青年では、5時間後に血清亜鉛濃度が50mg/Lとなり、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいをきたした<sup>35)</sup>。また、硫酸亜鉛を28g (亜鉛として6g) 摂取した35歳の女性は5日後に死亡しており、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性の膵炎が死因とされた<sup>36)</sup>。

13.2は、過量投与の場合は、できる限り速やかに胃洗浄あるいは催吐を施し、吸収されていない亜鉛を除去すべきであり、血清亜鉛濃度が顕著に上昇している場合 (10mg/L超) は、キレート剤による治療を行うことが必要である<sup>37)</sup> ことから設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP包装に関する一般的な注意として設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験（ラット、ネコ、イヌ、*in vitro*）<sup>38)</sup>

安全性薬理試験として、以下の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施し、中枢神経系、循環器系及び呼吸器系に対する無機/有機亜鉛（酸化亜鉛、酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、マレイン酸亜鉛）の影響を評価した。

#### ●被験物質：無機/有機亜鉛（酸化亜鉛、酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、マレイン酸亜鉛）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系	ラット ネコ・イヌ	経口 混餌	0.5~34.4mg/日 175~1,000mg/日	雌雄7又は11匹以上/群 雌雄3匹以上/群	中枢神経系の組織内亜鉛濃度は対照(亜鉛非投与)群と同等であった。
循環器系	心臓 (モルモット)	<i>in vitro</i>	1.5~30 µmol/L	雌 3~4/群	7.5 µmol/L (0.5 µg/mL) 及び 15 µmol/L (1.0 µg/mL) で統計学的に有意差な徐脈が認められた。30 µmol/L (2.0 µg/mL) では AV ブロック、心室固有調律、心室及び心房の期外収縮あるいは心停止等の不整脈が認められた。
呼吸器系	ラット ネコ・イヌ	経口 混餌	0.5~34.4mg/日 175~1,000mg/日	雌雄7又は11匹以上/群 雌雄3匹以上/群	肺の組織内亜鉛濃度は対照(亜鉛非投与)群と同等であった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験（ラット、マウス、イヌ）<sup>39)</sup>

酢酸亜鉛及び硫酸亜鉛のマウス及びラットの単回投与毒性試験の結果は以下の通りであった。

なお、イヌについては硫酸亜鉛のイヌ70週投与試験成績を参照した。

動物種等	被験物質	性、投与経路： LD <sub>50</sub> (mg Zn/kg)	特記事項
マウス	酢酸亜鉛	雄 po:86、ip:32	結膜炎、立毛、体重減少、摂餌量・摂水量減少、尾の出血・血腫、衰弱が認められた。
マウス (成獣、幼若)		(成獣)雄雌 ip:12.5 (幼若)雄 ip:29.1 雌 ip:29.7	腹腔血管の拡張、心臓の拡張期停止が認められた。
ラット		雄 po:237、ip:48	縮瞳、結膜炎、鼻の紅斑・壊死、眼球突出、体重減少、摂餌量・摂水量減少、尾の出血・血腫・壊死が認められた。
マウス	硫酸亜鉛	雄 po:337	結膜炎、立毛、体重減少、摂餌量・摂水量減少、尾の出血・血腫、衰弱が認められた。
ラット		雄 po:209	胃・小腸の潮紅が認められた。
イヌ		性不明 po:45 以上	投与7週目に顕著な嘔吐が発現したが、死亡はなかった。

(2) 反復投与毒性試験(ラット、マウス、イヌ)<sup>40)</sup>

酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛のラット、マウス及びイヌの反復投与毒性試験の結果は以下の通りであった。

動物種	ラット 3 箇月	マウス 13 週	ラット 13 週	イヌ 70 週
被験物質	酢酸亜鉛	硫酸亜鉛	硫酸亜鉛	硫酸亜鉛
投与量 (mg Zn/kg)	48、95、190	10、107、1115	5.4、54、569	45~11 に漸減
死亡用量	190	1115	—	45~11
体重・症状	190*:体重抑制	1115:体重抑制	569:体重抑制	嘔気、嘔吐
血液学的検査	190:Hb、Ht 減少傾向	1115:RBC、Hb、Ht 減少	569:Hb、Ht、WBC 減少	Hb 減少傾向
血液生化学的 検査	190:UN、Crea 増加	1115:TP、Glu、Chol 減少、 ALP、UN 増加	569:Ca、TP、Chol 減少	(未実施)
病理組織学的 検査	190:糸球体ポーマン囊 上皮細胞の扁平 化、近位尿管 上皮の核濃縮	1115:膵腺房細胞減少・ 壊死・化生 1115:前胃の潰瘍、 小腸粘膜カタル 1115:脾臓の髓外造血	569:膵腺房細胞減少・ 壊死・化生	骨髄細胞の 過形成
無毒性量** (mg Zn/kg)	95	107	54	11 未満

\*: 所見が認められた投与量、\*\*: 毒性所見が認められなかった投与量

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス、ラット)<sup>41)</sup>

酢酸亜鉛の *in vitro* 試験及び硫酸亜鉛・塩化亜鉛の *in vivo* 試験の結果は以下の通りであった。

亜鉛塩	試験系	方法	投与量	結果
<i>in vitro</i> 酢酸亜鉛	ネズミチフス菌復帰変異	プレート法: ±S9	15~2146 µg Zn/plate	—
	マウスリンフォーマ(tk)	S9 -/+	0.39~3.9 /1.25~12.52 µg Zn/mL	+/+
	CHO 細胞染色体異常	S9 -/+	7.45~13.41 /13.41~23.84 µg Zn/mL	+/+
	ヒトリンパ球染色体異常	-S9:2 / 3 / 24、48、72 時間 処理	2.1、6.0/0.007~65.41 /2.0~98.1 µg Zn/mL	+/-/+
	ラット不定期 DNA 合成 (UDS)	肝初代培養細胞	2.98~298 µg Zn/mL	—
<i>in vivo</i> 硫酸亜鉛	マウスコメットアッセイ	po、単回: 1、2、3、4、7 日	1.3~4.5mg Zn/kg	+
	ラット骨髄染色体異常	po、単回: 6~48 時間 po、5 日反復: 6 時間	0.6~62.4mg Zn/kg 0.6~62.4mg Zn/kg	— —
	マウス骨髄小核	ip、2 日反復: 6 時間	6.5~19.6mg Zn/kg	—
	ラット優性致死	po、単回	0.6~62.4mg Zn/kg	—
<i>in vivo</i> 塩化亜鉛	ラット骨髄染色体異常	po、14 日: 24 時間	11.5mg Zn/kg	+
	マウス骨髄染色体異常	ip、単回: 24 時間	3.6~7.2mg Zn/kg	+
		ip、反復: 8、16、24 日	0.96、1.44mg Zn/kg	+
		混餌、反復: 1 箇月	825mg Zn/kg	—
マウス優性致死	ip、単回: 20 時間	7.2mg Zn/kg	—	

+ : 陽性、- : 陰性

(4) がん原性試験 (マウス、ラット)<sup>42)</sup>

試験方法に不備はあるが(投与期間が短い、投与量及び動物数が少ない等)、がん原性試験及びこれに相当する長期投与の毒性試験として以下の報告がある。

マウスに硫酸亜鉛 165、825mg Zn/kg を 1 年間経口投与(飲水)した試験の病理組織学的所見では、対照群と比べて腫瘍発生の頻度に差は認められなかった。

ラットに硫酸亜鉛 2.3、11.3、22.7mg Zn/kg を 21 箇月経口投与(混餌)した場合でも、11.3、22.7mg Zn/kg 群で腎臓の腫大及び腎表面の粗造化がみられ、加齢性腎炎の程度が増強した以外に特記すべき異常は報告されていない。このように硫酸亜鉛をマウス及びラットに長期間経口投与した試験において、腫瘍の誘発は観察されなかった。



(5) 生殖発生毒性試験（ラット、マウス、ウサギ）<sup>43)</sup>

塩化亜鉛によるラットの世代試験（交配77日前～授乳期間投与）及び硫酸亜鉛によるマウス、ラット及びウサギでの器官形成期投与試験の結果は以下の通りであった。

動物種	ラット 世代試験	マウス 器官形成期投与	ラット 器官形成期投与	ウサギ 器官形成期投与
被験物質	塩化亜鉛	硫酸亜鉛	硫酸亜鉛	硫酸亜鉛
投与量 (mg Zn/kg)	3.6、7.2、14.4	0.07、0.3、 1.5、6.8	0.1、0.5、 2.1、9.7	0.14、0.6、 3.0、13.6
親動物	3.6*～：雄の体重低下 7.2～：雌の産後 体重低下 7.2～：雌雄の胸腺 萎縮、脾臓 リンパ濾胞の 抑制、ヘモジデ リン沈着等	異常なし	異常なし	異常なし
無毒性量** (mg Zn/kg)	3.6未満	6.8	9.7	13.6
胎児		異常なし	異常なし	異常なし
出生児	7.2～：生後21日の 体重低下			
無毒性量** (mg Zn/kg)	3.6	6.8	9.7	13.6

\*：所見が認められる投与量、\*\*：毒性所見が認められない投与量

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

膵臓に対する影響（マウス、ラット、ネコ）<sup>44)</sup>

マウス、ラット及びネコの膵臓に対する亜鉛投与の影響は以下の通りであった。

動物種	被験物質	投与経路 投与期間	投与量 (mg Zn/kg)	試験結果
マウス (雌雄)	硫酸亜鉛	po(飲水) 5～12箇月	30	ランゲルハンス島の肥大及び空胞化、血漿中 Glu 及び Ins に異常なし
マウス (雄)	硫酸亜鉛	sc 1回	50、300	50mg Zn/kg 以上で血漿 Amy1 増加、膵臓腺房細胞の変性・壊死、間質の細胞浸潤
マウス (雄)	硫酸亜鉛	sc 1回	0.1、0.5、1、 5、12.5、25、50	25mg Zn/kg 以上で血漿 Amy1 増加、50mg Zn/kg で膵臓腺房細胞のチモーゲン顆粒減少、空胞化、線維化、壊死、ランゲルハンス島に異常なし。
ラット (雄)	酢酸亜鉛	po 2箇月	5.7、28.5、57.1	銅を補給したラットでは、57.1mg Zn/kg まで膵臓障害の増強なし
ネコ (雄)	酸化亜鉛	po(混餌) 3～4箇月	62～75	膵臓の腺房細胞の変性、細胞浸潤及び結節性線維化、ランゲルハンス島に異常なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ジンタス錠25mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
ジンタス錠50mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ヒスチジン亜鉛水和物

### 2. 有効期間

有効期間：30箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資材：ジンタス<sup>®</sup>を服用されている方へーあなたの知らない亜鉛のお話ー

### 6. 同一成分・同効薬

同効薬：〈低亜鉛血症〉  
酢酸亜鉛水和物（ノベルジン錠25mg・50mg/顆粒5%）

### 7. 国際誕生年月日

2024年3月26日（日本）

**8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日**

履歴		製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ジンタス錠	25mg	2024年3月26日	30600AMX00110000	薬価基準未収載	
	50mg	2024年3月26日	30600AMX00111000	薬価基準未収載	

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

**12. 投薬期間制限に関する情報**

**13. 各種コード**

販売名	包装	HOT (13桁) 番号	個別医薬品コード (YJコード)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード
ジンタス錠 25mg	100 T				
ジンタス錠 50mg	100 T				

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 宮田學：亜鉛欠乏症の臨床. 2009; 36-45. 金芳堂
- 2) 東口高志：治療. 2009; 別冊91:18-24.
- 3) 宮田學：亜鉛栄養治療. 2010; 1(1):5-25.
- 4) 江指隆年、他：日本人の食事摂取基準(2010年版). 2009;227-230, 269. 厚生労働省
- 5) 駒井三千夫：食品中の微量元素－必須元素から放射性核種まで－. 2013; 10-23. 公益社団法人日本食品衛生協会
- 6) Wapnir RA, et al. *J Nutr.* 1986; 116(11):2171-9. (PMID:3794825)
- 7) Schölmerich J, et al. *Am J Clin Nutr.* 1987; 45(6):1480-6. (PMID:3591728)
- 8) Schölmerich J. Zinc and vitamin A in liver cirrhosis. In: Boyer J.L., Bianchi L., editors. *Liver Cirrhosis*. 1st ed. MTP Press Limited; Lancaster, UK; 1987; 421-32.
- 9) 第Ⅲ相比較試験-実薬対照非盲検試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 7. 6. 3)
- 10) 健康成人男性への単回経口投与試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 7. 6. 1)
- 11) 健康成人男性への反復経口投与試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 7. 6. 2)
- 12) Sunar F, et al. *Pak J Pharm Sci.* 2009; 22(2):150-4. (PMID:19339224)
- 13) Riggio O, et al. *Hepatology.* 1992; 16(3):785-9. (PMID:1505922)
- 14) Gandhi MS, et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008; 52(3):245-52. (PMID:18806605)
- 15) Giroux E, et al. *J Med Bord.* 1977; 66(3):391-5. (PMID:845880)
- 16) Ishihara K, et al. *J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo).* 2008; 54(1):54-60. (PMID:18388408)
- 17) Methfessel AH, et al. *J Appl Physiol.* 1973; 34(1):58-62. (PMID:4697379)
- 18) Feaster JP, et al. *Am J Physiol.* 1955; 181(2):287-90. (PMID:14376611)
- 19) Munekane M, et al. *Biochem Biophys Rep.* 2015; 5:211-5. (PMID:28955826)
- 20) Giroux EL, et al. *Biochim Biophys Acta.* 1972; 273(1):64-72. (PMID:5038289)
- 21) Freeman RM, et al. *Am J Clin Nutr.* 1977; 30(4):523-7. (PMID:851080)
- 22) Yunice AA, et al. *Am J Physiol.* 1978; 235(1):F40-5. (PMID:677316)
- 23) Methfessel AH, et al. *J Appl Physiol.* 1973; 34(1):63-7. (PMID:4697380)
- 24) Montgomery ML, et al. *J Exp Med.* 1943; 78(3):151-9. (PMID:19871318)
- 25) 児玉浩子、他：亜鉛欠乏症の診療指針. 日本臨床栄養学会雑誌. 2018; 40(2):120-67.
- 26) 清水教一、他：日本先天代謝異常学会雑誌. 2008; 24:71-80.
- 27) Plum LM, et al. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7(4):1342-65. (PMID:20617034)
- 28) Cohen NL, et al. *Drug Nutr Interact.* 1983; 2(3):203-10. (PMID:6678759)
- 29) Keen CL, et al. *Drug Nutr Interact.* 1983; 2(1):17-34. (PMID:6678745)
- 30) Brewer GJ, et al. *J Am Coll Nutr.* 1993; 12(1):26-30. (PMID:8440814)
- 31) Penttilä O, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975; 9(2-3):131-4. (PMID:786686)
- 32) Lomaestro BM, et al. *Drug Saf.* 1995; 12(5):314-33. (PMID:7669261)
- 33) Crofton RW, et al. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50(1):141-4. (PMID:2502004)
- 34) Whittaker P. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(2 Suppl):442S-6S. (PMID:9701159)
- 35) Lewis MR, et al. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998; 36(1-2):99-101. (PMID:9541053)
- 36) Cowan GAB. *Br Med J.* 1947; 1:451-2. (PMID:20343490)
- 37) Burkhardt KK, et al. *Ann Emerg Med.* 1990; 19(10):1167-70. (PMID:1977339)
- 38) 安全性薬理試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 6. 3. 4)
- 39) 単回投与毒性試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 6. 6. 2)
- 40) 反復投与毒性試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 6. 6. 3)
- 41) 遺伝毒性試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 6. 6. 4)
- 42) がん原性試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 6. 6. 5)
- 43) 生殖発生毒性試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 6. 6. 6)
- 44) その他の毒性試験 (2024年3月26日承認, CTD2. 6. 6. 8)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ヒスチジン亜鉛水和物製剤は、亜鉛欠乏症治療薬としてドイツで発売されている（2024年3月時点）。

国名/販売名/販売企業名/発売年	剤形/含量	効能又は効果	用法及び用量
ドイツ Zinkamin-Falk Dr. Falk Pharma GmbH 1995年	カプセル剤 15mg	<u>食生活の変更では改善できない場合の臨床的に証明された亜鉛欠乏症の治療</u>	成人は1日1カプセル(亜鉛として15mg)を食事の1時間前に服用

ただし、\_\_部の日本における効能・効果は低亜鉛血症であり、\_\_部の効能又は効果、用法及び用量については、日本の承認事項と異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

低亜鉛血症患者に対する適正使用について

URL

患者向け資料

ジンタス®を服用されている方へ—あなたの知らない亜鉛のお話—

URL

