

ノベルジン錠 25 mg 及び同 50 mg

ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあり
ます。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノーベルファーマ株式会社

ノベルジン錠 25 mg 及び同 50 mg

ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 品質	4
1.5.2.2 非臨床試験	4
1.5.2.3 臨床試験	5
1.5.3 参考文献	7

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下し、生体内で亜鉛が欠乏した状態である。

亜鉛欠乏はまれではないとされ¹⁾、その理由として亜鉛は病態や状態によって種々の役割を演じ、それに応じて消費されやすく、容易に欠乏状態に陥ると考えられている²⁾。亜鉛欠乏によってもたらされる病態として、食欲低下、発育障害、皮膚症状、脱毛、性腺機能不全、性腺発育障害、創傷治癒遅延、易感染性、味覚低下、異食症、情緒不安定、運動失調、貧血、汎血球減少、低アルブミン血症、慢性下痢、免疫機能障害、神経感覚障害、認知機能障害など多彩な症状があること^{1),3)}、また、亜鉛欠乏を合併する疾患として、C型肝炎・肝硬変、糖尿病、腎不全・透析などが報告されている¹⁾。

血清亜鉛濃度が低く、亜鉛不足や欠乏が疑われる場合、あるいは明らかな亜鉛欠乏の症状が見られる場合には、亜鉛の補充が必要とされている⁴⁾。亜鉛の補充のために代替医療として利用される栄養機能食品を摂取しても1日の亜鉛摂取量上限は15mgとされており⁵⁾、栄養食事療法では低亜鉛血症患者の亜鉛の補充としては限界がある。

亜鉛欠乏に対する亜鉛製剤による亜鉛補充の効果に関しては、外国では1973年に初めて腸性肢端皮膚炎患者に対する亜鉛投与による完全寛解例⁶⁾が報告された。現在では、著名な教科書に亜鉛欠乏症の治療や予防は亜鉛の補充が基本となるとされ、硫酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、酢酸亜鉛などの亜鉛製剤が記載されている⁷⁻¹⁰⁾。一方、国内でも1975年に亜鉛製剤が奏効した腸性肢端皮膚炎が報告¹¹⁾され、その後、様々な亜鉛欠乏に伴う疾患に対する亜鉛投与の有用性が発表され、日本消化器病学会の「肝硬変診療ガイドライン」¹²⁾や日本褥瘡学会の「褥瘡予防・管理ガイドライン」¹³⁾において、亜鉛の補充療法が推奨されているものの、治療薬として承認されている亜鉛製剤はなく、院内製剤（硫酸亜鉛）や、亜鉛含有胃潰瘍治療剤であるポラプレジンク（亜鉛としての1日最大摂取量は33.8mg）が適応外使用されているのが現状である。

本剤は、「ウィルソン病（肝レンズ核変性症）」の効能・効果で、ノベルジンカプセル25 mg及び同50 mgとして2008年1月に、さらに服薬のしやすい錠剤の開発要望に基づいて製剤開発及び臨床試験を実施し、ノベルジン錠25 mg及び同50 mgとして2014年9月にそれぞれ製造販売承認されている。

本剤の有効成分は酢酸亜鉛水和物であり、ノベルジンカプセル開発時のウィルソン病を対象とした臨床試験で血清亜鉛濃度の上昇が認められていた¹⁴⁾。さらに亜鉛の補充療法として実施された厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服対策研究事業による本剤のカプセルを用いた臨床研究（肝硬変患者を対象としたノベルジンカプセル150 mg/日投与とプラセボ対照二重盲検比較試験）¹⁵⁾において、本剤はプラセボに比較して有意な血清亜鉛濃度の上昇と血中アンモニア濃度の低下を示し、肝硬変患者において肝性脳症を起こす原因とされている高アンモニア血症に対する本剤による亜鉛補充療法の有効性が報告されていた。

以上のような状況で医療機関より、本剤を亜鉛の補充療法として用いることはできないか、という問合せが申請者に多数寄せられた。

申請者は、血清亜鉛濃度検査が多種の疾患において亜鉛補充療法を考慮すべき病態の存在を診断するために保険適用になっており、亜鉛欠乏状態である低亜鉛血症が疾患として認識されているが、低亜鉛血症を適応として承認されている治療薬がない、という現状を鑑み、本剤の効能を追加し、新たに「低亜鉛血症」の効能・効果をもつ医療用医薬品として医療現場に提供することは、適正使用の観点からも意義があるものと判断し開発を決定した。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

試験項目	
対面助言(20 年 月 日)	
治験計画届(20 年 月 日)	
NPC-02-5試験 (用量増減法確認試験)	
NPC-02-4試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)	
治験終了届(20 年 月 日)	

図 1.5-1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質

新たな情報はなく、ICH M7 ガイドラインの適用については 1.5.2.2 非臨床の項に示した。

1.5.2.2 非臨床試験

について、「医薬品 相談」を行い医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）から以下の助言を受けた（受付番号:P、20 年 月 日）。

と考える。

上記助言から、。なお、
とした。

また、本申請における ICH M7 ガイドラインの適用に関する CTD への反映については以下の理由によりとした。

- (1) [REDACTED]
(2) [REDACTED]
[REDACTED]
(3) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]と考えられる。

1.5.2.3 臨床試験

[REDACTED]及び[REDACTED]について、PMDAと「医薬品[REDACTED]
[REDACTED]相談（受付番号：P[REDACTED]、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）」を行い、低亜鉛血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験並びに用量増減法確認試験の二つの臨床試験を実施した。

なお、[REDACTED]
[REDACTED]との助言を受けている。

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験【NPC-02-4 試験】

〔目的〕

低亜鉛血症患者を対象に、本剤 1 日 50 mg の 8 週間投与における有効性及び安全性を検討することを目的にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

〔結果〕

57 例が組み入れられ、56 例（NPC-02 群 30 例、プラセボ群 26 例）を FAS とし、有効性評価対象例とした。安全性の評価対象例は 57 例（NPC-02 群 31 例、プラセボ群 26 例）全例とした。

血清亜鉛濃度の投与開始時から投与 8 週間又は中止時の変化量は、NPC-02 群とプラセボ群との間に有意差 ($P < 0.001$) が認められ、その差は 22.4 (95%信頼区間: 15.6~29.2) $\mu\text{g/dL}$ であった。また、投与完了例における血清亜鉛濃度が基準下限値の 80 $\mu\text{g/dL}$ 以上となった症例の割合は、NPC-02 群 55.6%、プラセボ群 3.8%で、その差は 51.71 (95%信頼区間: 31.56~71.86) %であった。

副作用は、NPC-02 群 4/31 例 (12.9%)、プラセボ群 1/26 例 (3.8%) に発現が認められ、発現率の差とその 95%信頼区間は、9.06 (-4.87~22.98) %であった。NPC-02 群で見られた副作用は、悪心 (2/31 例: 6.5%)、そう痒症 (2/31 例: 6.5%)、血中鉄増加 (1/31 例: 3.2%)、咳嗽 (1/31 例: 3.2%)、湿性咳嗽 (1/31 例: 3.2%) で、本試験で得られた本剤の安全性プロファイルは、これまでに報告されている亜鉛製剤と大きく変わるものではなかった。

〔結論〕

本剤の低亜鉛血症に対する有効性と安全性が検証され、標準的な開始用量と推定した 1 日 50mg 投与で血清亜鉛濃度を明らかに上昇させることが確認された。

(2) 用量増減法確認試験【NPC-02-5 試験】

〔目的〕

小児及び成人の低亜鉛血症患者を対象として、本剤投与による目標血清亜鉛濃度到達までの用量調節方法及び到達後の維持効果を検討・確認する非盲検非対照試験を実施した。

〔用量増減方法〕

開始時用量は体重 30kg 以上では、50 mg/日もしくは 100mg/日、体重 30kg 未満では 25mg/日とし、4 週間投与後ごとに血清亜鉛濃度を測定し、目標値を基に増量基準及び減量基準を設定し用量を調節、目標濃度に到達後はその用量を変更なく 8 週間維持できた場合、投与終了とした。1 日最大用量は、30kg 以上では 150mg/日、体重 30kg 未満の患者では 75mg/日とし、投与期間は、12 週間から最大 24 週間とした。

〔結果〕

43 例が組み入れられ、全例を有効性評価対象例 (FAS) 及び安全性評価対象例とした。

目標血清亜鉛濃度 (80 μ g/dL 以上 200 μ g/dL 未満) を維持できた症例の割合は、本試験で設定した 25mg/日～150mg/日の用量範囲で、FAS では、43 例中 37 例 (86.0%)、投与完了例では 38 例中 37 例 (97.4%) であった。これを体重 30 kg 以上の小児及び成人と 30 kg 未満の小児で見ると、前者は、50 mg/日～150 mg/日、後者は 25 mg/日～50 mg/日の用量範囲でそれぞれ血清亜鉛濃度が基準範囲に到達した用量において、その濃度を維持できることが確認された。

小児及び成人に対して、本試験で設定した用量増減方法で用量を調節しながら投与することで目標血清亜鉛濃度への到達及び維持が可能と考えられた。

副作用は、19 例 (44.2%) に 29 件に認められた。2 例以上に認められた副作用は、リパーゼ増加 (高リパーゼ血症 1 例を含む 7/43 例 : 16.3%)、嘔吐 (3/43 例 : 7.0%)、血中銅減少 (3/43 例 : 7.0%)、悪心 (2/43 例 : 4.7%)、血中鉄減少 (2/43 例 : 4.7%) 及び血中アルカリホスファターゼ増加 2/43 例 (4.7%) であり、本試験で得られた本剤の安全性プロファイルは、これまでに報告されている亜鉛製剤と大きく変わるものではなかった。

〔結論〕

小児及び成人に対して、血清亜鉛濃度の測定を行い、本試験で設定した用量増減方法で用量を調節しながら投与することで、個々の患者で適切な用量が決定され、当該用量で血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度で維持できることが確認された。

以上の結果より、低亜鉛血症患者に対する本剤の有効性と安全性が確認されたことから、本剤は低亜鉛血症に対する適正使用可能な国内唯一の治療薬であると判断し、効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

・ウィルソン病 (肝レンズ核変性症)

・低亜鉛血症

(下線部分追加)

【用法・用量】・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。

・低亜鉛血症

通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 25～50 mg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与する。通常、30 kg 未満の小児では、亜鉛として、1 回 25 mg を開始用量とし 1 日 1 回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重 30kg 以上の小児では 1 日 150 mg（1 回 50 mg を 1 日 3 回）、体重 30 kg 未満の小児では 75 mg（1 回 25 mg を 1 日 3 回）とする。

なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

（下線部分追加）

1.5.3 参考文献

- 1) 児玉浩子, 他. 亜鉛欠乏症—乳幼児から成人まで—. 小児科 2014;55(3):341-8
- 2) 東口高志. 栄養管理における亜鉛の有用性. 治療 2009;91:18-24
- 3) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2015 年版) 2015;96-299, 323-325, 336
- 4) 上西一弘. 亜鉛. 臨床栄養 別冊 JCN セレクト 小児の臨床栄養号 2014;219-223
- 5) 厚生労働省. 食安発第 0701002 号 2005
- 6) Barnes PM et al. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: Multiple dietary intolerance treated with synthetic diet. 1973;66:327-9
- 7) Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. 2015;96e-9-10, McGraw-Hill, NY, USA
- 8) Johnson LE. Zinc. Merck Manual Professional Version. March 2015e;On Line (<http://www.merckmanuals.com/professionale>)
- 9) Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Edition. 2016;3238-9, Elsevier, Philadelphia, USA
- 10) Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 22th Edition. 2015;2212-2216, American Pharmacists Association, Lexicomp, Ohio, USA
- 11) 森嶋隆文, 他. 亜鉛欠乏症としての腸性肢端皮膚炎—亜鉛内服奏効例を中心として—微量金属代謝 1975;1:49-60
- 12) 井廻道夫, 他. 4. 肝硬変合併症の診断・治療 ④肝性脳症 Clinical Question 4-42. 肝硬変診療ガイドライン 2015;149, 南江堂、東京

- 13) 門野岳史, 他. 褥瘡予防・管理ガイドライン(第4版). 褥瘡会誌 2015;17(4):527-8
- 14) Shimizu N, et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism 2010;156:350-7
- 15) Katayama K, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: A preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. Nutrition 2014;30:1409-14

ノベルジン錠 25 mg 及び同 50 mg

ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1 外国での許可及び使用状況	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

本剤の有効成分である酢酸亜鉛水和物の外国における適応症はウィルソン病のみであり、亜鉛欠乏に関する効能効果は取得していない。米国で承認を取得している TEVA 社の Galzin 及び欧州で承認を取得している Orphan Europe 社の Wilzin の添付文書を CTD 1.6.2 に添付する。

一方、「低亜鉛血症」とほぼ同義語である「亜鉛欠乏症」及びそれに関連する疾患に対して硫酸亜鉛、グルコン酸亜鉛などの亜鉛製剤が現在までに欧州 19 ヶ国及び米国で販売されている (2016 年 2 月 15 日現在)。

欧州主要国及び米国での亜鉛製剤の製品情報より、効能・効果、用法・用量等を一覧表として表 1.6.1-1 に示した。これらの亜鉛製剤の情報を CTD 1.6.2 に添付する。

表 1.6.1-1 外国の亜鉛製剤の製品情報

国名 販売名 許可年月日	剤形 含量	効能・効果	用法・用量	使用上の注意等
英国 Solvazinc 1983年11月1日	錠剤 硫酸亜鉛 125 mg (亜鉛として 45 mg)	亜鉛欠乏症	成人：1回1錠、1日1～3回 小児： 体重 30kg 以上は1回1錠、 1日1～3回 体重 10～30kg は1回 1/2 錠、 1日1～3回 体重 10kg 未満は1回 1/2 錠、 1日1回 食後服用	発泡錠なので、水に溶解して服用。
ドイツ Zink-ratiopharm 25mg Brausetabletten 1998年2月11日	錠剤 硫酸亜鉛 69 mg (亜鉛として 25 mg)	食事によって改善されない 亜鉛欠乏症	成人および 12 歳以上： 1日1回 0.5～1 錠 食後服用	亜鉛の長期服用に際しては、銅及び 亜鉛濃度をモニターすること。 胃潰瘍患者には、注意して投与する。
フランス Effizinc 2005年2月3日	カプセル剤 グルコン酸亜鉛 104.55 mg (亜鉛として 15 mg)	①軽度から中等度の炎症性 ざ瘡 ②腸性肢端皮膚炎	①1日1回2カプセル 3ヵ月後1日1回1カプセル ②1日1回1カプセル 思春期には2カプセルに増量可 朝もしくは空腹時服用	亜鉛の吸収を高めるために食事との 間隔はあける。 ②血漿中亜鉛濃度より管理する。
米国 Zinc-220 1977年5月23日	カプセル剤 硫酸亜鉛 220 mg (亜鉛として 50 mg)	亜鉛サプリメント	成人：1日1カプセル 食事と一緒に服用するか又は医師 の管理下で服用する。	胃痛を避けるため、食事と一緒に服用 することが推奨される。

ノベルジン錠 25 mg 及び同 50 mg

ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.2 外国の添付文書

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	7
1.6.2 外国の添付文書	7

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.2 外国の添付文書

有効成分が本剤と同じ酢酸亜鉛水和物であり、米国で承認を取得している TEVA 社の Galzin (原文、和訳) 及び欧州で承認を取得している Orphan Europe 社の Wilzin (原文、和訳) と、欧州主要国及び米国での亜鉛製剤の製品情報 (Solvazinc (原文、和訳), Zink-ratiopharm (原文、和訳), Effizinc (原文、和訳), Zinc-220 (原文、和訳)) を添付する。

なお、eCTD 上では Solvazinc 以外の製品情報には薬剤名をつけて表記している。



HOME

MEDICINES

COMPANIES

LATEST UPDATES

ABOUT EMC

MY EMC

|

LOGOUT

Enter medicine name or company

GO

[Advanced search >](#)**Solvazinc Effervescent Tablets.**Last Updated on eMC 15-Apr-2015 [View changes](#) | Galen Limited [Contact details](#)**1. Name of the medicinal product**

Solvazinc® Effervescent Tablets.

2. Qualitative and quantitative composition

Zinc sulfate monohydrate: 125mg (equivalent to 45mg elemental zinc).

Excipient(s) with known effect: 115.5mg of sorbitol per tablet.

For the full list of the excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Effervescent tablet.

4. Clinical particulars**4.1 Therapeutic indications**

Zinc sulfate is a source of zinc which is an essential trace element and involved in a number of body enzyme systems.

Indications: For the treatment of zinc deficiency.

4.2 Posology and method of administration

Method of Administration: oral after dissolution in water.

Adults: One tablet, dissolved in water, once to three times daily after meals.

Children: More than 30kg: One tablet, dissolved in water, once to three times daily after meals.

10-30kg: ½ tablet, dissolved in water, once to three times daily after meals.

Less than 10kg: ½ tablet, dissolved in water, once daily after meals.

4.3 Contraindications

None.

4.4 Special warnings and precautions for use

Accumulation of zinc may occur in cases of renal failure.

This product contains sorbitol (E420), therefore patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*Tetracycline Antibacterials:*

Zinc may reduce the absorption of concurrently administered tetracyclines, also the absorption of zinc may be reduced by tetracyclines; when both are being given an interval of at least three hours should be allowed.

Quinolone Antibacterials:

Zinc may reduce the absorption of quinolones; ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin.

Calcium Salts:

The absorption of zinc may be reduced by calcium salts.

Iron:

The absorption of zinc may be reduced by oral iron, also the absorption of oral iron may be reduced by zinc.

Penicillamine:

The absorption of zinc may be reduced by penicillamine, also the absorption of penicillamine may be reduced by zinc.

Trientine:

The absorption of zinc may be reduced by trientine, also the absorption of trientine may be reduced by zinc.

4.6 Pregnancy and lactation

The safety of this product in human pregnancy has not been established. Zinc crosses the placenta and is present in breast milk.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Solvazinc® is not expected to affect ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Zinc salts may cause abdominal pain, dyspepsia, nausea, vomiting, diarrhoea, gastric irritation and gastritis. There have also been cases of irritability, headache and lethargy observed.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Zinc sulfate is corrosive in overdosage. Symptoms are corrosion and inflammation of the mucous membrane of the mouth and stomach; ulceration of the stomach followed by perforation may occur. Gastric lavage and emesis should be avoided. Demulcents such as milk should be given. Chelating agents such as sodium calcium edetate may be useful.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Zinc is an essential trace element involved in many enzyme systems. Severe deficiency causes skin lesion, alopecia, diarrhoea, increased susceptibility to infections and failure to thrive in children. Symptoms of less severe deficiency include distorted or absent perceptions of taste and smell and poor wound healing.

5.2 Pharmacokinetic properties

Zinc is absorbed from the gastrointestinal tract and distributed throughout the body. The highest concentrations occur in hair, eyes, male reproductive organs and bone. Lower levels are present in liver, kidney and muscle. In blood 80% is found in erythrocytes. Plasma zinc levels range from 70 to 110µg/dL and about 50% of this is loosely bound to albumin. About 7% is amino-acid bound and the rest is tightly bound to alpha 2-macroglobulins and other proteins.

5.3 Preclinical safety data

None stated.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Solvazinc® contains the following excipients:

Sorbitol (E420), mannitol (E421), sodium hydrogen carbonate, citric acid, saccharin sodium, povidone K25, sodium citrate and sodium carbonate anhydrous.

6.2 Incompatibilities

None.

6.3 Shelf life

Three years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C, protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Polypropylene containers with polyethylene caps and packed in cartons of three containers. Each tablet container contains 30 tablets. The tablet containers also contain a desiccant capsule.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

None.

7. Marketing authorisation holder

Galen Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
UK

8. Marketing authorisation number(s)

PL 27827/0003.

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

01 November 1983.

10. Date of revision of the text

31 March 2015

Company contact details

Galen Limited

<http://www.galen-pharma.com>

GALEN

Address

Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co Armagh,
Northern Ireland, BT63 5UA, Ireland

Fax

+44 (0)28 3835 0206

Telephone

+44 (0)28 3833 4974

Medical Information e-mail

customer.services@galen-pharma.com

Before you contact this company: often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Active ingredients

zinc sulfate monohydrate

Legal categories

P - Pharmacy

[Contact us](#) | [Mobile Site](#) | [Useful links](#) | [Accessibility](#) | [Legal and privacy policy](#) | [Glossary](#) | [Site map](#)

Pharm
© 2016 Datapharm Ltd

Solvazinc Effervescent Tablets —Summary of Product Characteristics (SPC)—
Solvazinc 発泡錠 製品情報概要

1. 医薬品の名称

Solvazinc® 発泡錠

2. 定性的及び定量的組成

硫酸亜鉛水和物：125 mg（亜鉛として 45 mg）

作用のある賦形剤：ソルビトール 1 錠あたり 115.5 mg

賦形剤の全リストは [6.1](#) を参照

3. 医薬品の形態

発泡錠

4. 臨床細目**4.1 治療の適応症**

硫酸亜鉛は、必須微量元素であり体内の多くの酵素系に関係する亜鉛の供給源である。

効能・効果：亜鉛欠乏症の治療

4.2 用法・用量

投与方法：水に溶解後、経口投与

成人：1 錠を水に溶解し、毎日 1～3 回、食後服用

小児：体重 30kg 以上の小児は、1 錠を水に溶解し、毎日 1～3 回、食後服用

体重 10～30kg の小児は、1/2 錠を水に溶解し、毎日 1～3 回、食後服用

体重 10kg 未満の小児は、1/2 錠を水に溶解し、毎日 1 回、食後服用

4.3 禁忌

なし

4.4 特別な警告及び使用上の注意

亜鉛の蓄積が腎不全の場合に起こるおそれがある。

本製品はソルビトールを含んでいることから、果糖不耐症の稀な遺伝性問題のある患者は、本薬剤を服用すべきでない。

4.5 他の医薬品との相互作用及び相互作用の形態

- テトラサイクリン系抗菌薬：

亜鉛はテトラサイクリン系抗生物質の吸収を阻害し、亜鉛の吸収もテトラサイクリン系抗生物質により阻害されるかもしれない。両剤を投与する際は、3時間以上の間隔を空ける。

- キノロン系抗菌薬：

亜鉛はキノロン；シプロフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン及びオフロキサシンの吸収を減少させるかもしれない。

- カルシウム塩：

亜鉛の吸収は、カルシウム塩によって減少するかもしれない。

- 鉄：

亜鉛の吸収は、経口鉄剤によって減じられるかもしれない。また、経口鉄剤の吸収も亜鉛によって減じられるかもしれない。

- ペニシラミン：

亜鉛の吸収は、ペニシラミンによって減じられるかもしれない。また、ペニシラミンの吸収も亜鉛によって減じられるかもしれない。

- トリエンチン：

亜鉛の吸収は、トリエンチンによって減じられるかもしれない。また、トリエンチンの吸収も亜鉛によって減じられるかもしれない。

4.6 妊娠及び授乳

ヒトの妊娠中での本剤の安全性は確立されていない。亜鉛は胎盤を通過し、母乳中に存在する。

4.7 自動車の運転及び機械の操作への影響

Solvazinc® は、自動車の運転及び機械の操作へは影響を及ぼさない。

4.8 副作用

亜鉛は、腹痛、消化不良、悪心、嘔吐、下痢、胃不快感及び胃炎を引き起こす可能性がある。また、神経過敏、頭痛及び倦怠感の観察例もある。

副作用の報告

医薬品の承認後、副作用が疑われた場合の報告は重要である。製品のリスクベネフィットのバランスを経過観察する。

副作用が疑われた場合、Yellow Card Scheme : www.mhra.gov.uk/yellowcard を通して報告すること。

4.9 過量投与

硫酸亜鉛は、過量投与において腐食性がある。症状としては、口や胃の粘膜の腐食、炎症であり、穿孔に続き胃潰瘍が発生するかもしれない。胃洗浄や嘔吐は避けるべきである。牛乳のような粘滑剤を与えること。エドト酸カルシウムナトリウム等のキレート剤が有用かもしれない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

亜鉛は多くの酵素系に関与する必須微量元素である。重度の欠乏症は、皮膚病変、脱毛、下痢、感染症に対する感受性の増加及び小児の成長障害を引き起こす。それほど重度でない欠乏症の症状としては、味覚障害、嗅覚障害及び創傷治癒の遅れがある。

5.2 薬物動態学的特性

亜鉛は消化管から吸収され、全身に分布している。高濃度で、毛髪、眼、男性生殖器官及び骨に存在し、低濃度で、肝臓、腎臓及び筋肉に存在する。血液中の 80%は赤血球に認められる。血漿中亜鉛濃度は 70～110 $\mu\text{g/dL}$ の範囲内にあり、その約 50%は、アルブミンに結合している。約 7%はアミノ酸結合され、残りは α_2 マクログロブリンや他の蛋白と強固に結合している。

5.3 前臨床安全性データ

なし

6. 薬剤細目

6.1 賦形剤リスト

Solvazinc® は以下の賦形剤を含む：

ソルビトール(E420)、マンニトール(E421)、炭酸水素ナトリウム、クエン酸、サッカリンナトリウム、ポビドン K25、クエン酸ナトリウム及び無水炭酸ナトリウム

6.2 配合禁忌

なし

6.3 有効期限

3 年

6.4 貯蔵に関する特別な注意

湿気を避け 25℃以下で保存

6.5 外観及び容器の内容

ポリエチレンキャップ付きポリプロピレン容器

30 錠入り容器（乾燥剤カプセル入り）3 本／紙箱

6.6 廃棄及び取扱い上の注意

なし

7. 販売承認取得者

ガレン リミテッド Galen Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

BT63 5UA

英国

8. 販売承認番号

PL 27827/0003.

9. 初回承認年月日／承認更新年月日

1983 年 11 月 1 日

10. 改定日

2015 年 3 月 31 日

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS*Zink-ratiopharm® 25 mg Brausetabletten***2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Brausetablette enthält 69 mg Zink-sulfat-Monohydrat, entsprechend 25 mg Zink.

Sonstige Bestandteile:
Natriumverbindungen

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetablette

Runde, weiße Brausetablette mit Bruchkerbe.
Die Brausetablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von klinisch gesicherten Zinkmangelzuständen, sofern sie ernährungsmäßig nicht behoben werden können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren:
½ – 1 Brausetablette täglich (entsprechend 12,5 – 25 mg Zink-Ionen)

Art und Dauer der Anwendung
Zum Einnehmen nach Auflösen.

Die Brausetablette wird vor der Einnahme in ½ Glas Wasser (150 ml) aufgelöst und sollte nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad des Zinkmangels.

Bei längerfristiger Anwendung von Zink sollte neben Zink auch Kupfer labordiagnostisch überwacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die an peptischen Magengeschwüren leiden, sollten *Zink-ratiopharm® 25 mg Brausetabletten* mit Vorsicht anwenden.

Zink-ratiopharm® 25 mg Brausetabletten sollte von Patienten, die an akutem Nierenversagen oder schweren Nierenparenchymschäden leiden, mit Vorsicht eingenommen werden.

Bei längerfristiger Einnahme von Zink sollten sowohl die Kupfer- als auch die Zinkspiegel überwacht werden.

1 Brausetablette enthält 14,14 mmol (325 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natrium-arter/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zink reduziert die Resorption von Tetracyclinen durch Chelatbildung. Zink inhibiert die Resorption von Ofloxacin und anderen Chinolonen (z.B. Norfloxacin, Ciprofloxacin). Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme von Zink und Tetracyclinen bzw. Chinolonen ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Stunden eingehalten werden.

Chelatbildner wie D-Penicillamin, Dimercaptopropionsulfonsäure (DMPS), Dimercaptobornsteinsäure (DMSA) oder Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) können die Zinkresorption reduzieren oder die Ausscheidung steigern.

Bei gleichzeitiger Gabe von Zink und Phosphaten, Eisen-, Kupfer- und Calciumsalzen kann die Resorption von Zink vermindert werden.

Zink-Präparate können bei gleichzeitiger Einnahme mit Eisen die Aufnahme und Speicherung von Eisen reduzieren. Zink kann die Resorption von Kupfer beeinträchtigen.

Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Phytinsäure (z.B. Vollkornbrot, Bohnenkeimlinge und Mais) reduzieren die Zink-Resorption und sollten nach einer Zinkeinnahme vermieden werden.
Es gibt Anhaltspunkte, dass Kaffee die Zinkresorption zu behindern scheint.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund von unzureichenden Erfahrungen bei der Anwendung am Menschen und teratogenen Effekten, die sich in tiereperimentellen Untersuchungen zeigten, sollen Zink-Supplemente während der Schwangerschaft und Stillzeit nur verabreicht werden, wenn ein Zinkmangel bestätigt und die Verwendung durch den Arzt empfohlen wurde. In diesem Fall gibt es keine Beschränkung bei der Anwendung in therapeutischen Dosen von *Zink-ratiopharm® 25 mg Brausetabletten* während Schwangerschaft und Stillzeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

<i>Sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>Häufig</i>	≥ 1/100 – < 1/10
<i>Gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 – < 1/100
<i>Selten</i>	≥ 1/10.000 – < 1/1.000
<i>Sehr selten</i>	≤ 1/10.000
<i>Nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

In sehr seltenen Fällen wurden in Verbindung von parenteraler und enteraler Einnahme von Zinksalzen Hautreaktionen (z.B. Exanthem, Pruritus) beobachtet.

Nach längerer Einnahme kann Zinksulfat einen Kupfermangel bewirken.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen treten im Allgemeinen nur nach Aufnahme von mindestens 1 g Zinksulfat-Monohydrat (14 Brausetabletten) auf.

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, abdominale Krämpfe, metalliger Geschmack auf der Zunge, Kopfschmerzen, Müdigkeit, blutige Diarrhoen, Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Lethargie, taumelnder Gang, Leber- und Nierenversagen mit Gelbsucht und Oligurie sowie Pankreatitis mit Anstieg der Amylasen.

Unmittelbare Maßnahmen:

Der Magen sollte schnell entleert werden.

Gegenmittel:

Calcium-Trinatrium-Pentetat (1 g als Infusion in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung während 6 Stunden, danach werden pro 24 Stunden 2 g infundiert, ebenfalls in NaCl-Lösung). D-Penicillamin (bei akuten Vergiftungen 1 g i.v. oder 2 · 12,5 mg/kg/d oral. Bei Langzeitbehandlung darf die tägliche Gabe 40 mg/kg nicht übersteigen).

Im Fall von chronischer Intoxikation können die mikrocystische und sideroblastische Anämie zu den Symptomen zählen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mineralstoffe

ATC-Code: A12CB01

Zink ist ein essentielles Spurenelement für den menschlichen Organismus und Bestandteil von mehr als 300 Enzymen.

Zink hat drei Funktionen im Zink-abhängigen Metallo-Enzym-System: eine katalytische, co-katalytische und strukturelle. Zink spielt eine wichtige Rolle in Prozessen wie normalem Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Zellteilung, zellvermittelter Immunität, Knochenbildung, Aufrechterhaltung und Erneuerung von schnell proliferierendem Gewebe (Haut, Haar, Schleimhaut), sexuelle Reifung und Gewebereparatur nach Verletzung, Erhaltung der Integrität der Zellmembran und Erhaltung normaler Leukozytenmigration.

Resorption, Metabolismus, hepatische Freisetzung, Transport und Gewebewertung von Vitamin A hängen teilweise von einem angemessenen Zinkstatus ab. Zink ist ferner auch am Insulin-Metabolismus beteiligt.

Eine Prädisposition zu latenten Zinkmangelzuständen wird im Fall von unzureichender Zufuhr und Resorption wie bei Mangelernährungszuständen, Vegetarismus oder unausgewogener Ernährung beobachtet.

In einigen Fällen kann Zinkmangel sekundär durch Mangelernährung oder verschlechterte Resorption aufgrund von Darmerkrankungen bedingt sein. Hierbei sind auch Mangelzustände an anderen Stoffen und Vitaminen zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Zink wird nahezu ausschließlich aus dem proximalen Teil des Dünndarms resorbiert. Dabei sind zwei verschiedene Mechanismen beteiligt: ein aktiver, sättigbarer und ein passiver, nicht-sättigbarer Prozess. Der aktive Transport erfolgt Carrier-vermittelt und wird vor allem bei geringer Zufuhr und/oder bei Zink-Mangel genutzt, wohingegen der passive Transport nicht durch Zinkangebot oder -Status beeinflusst wird und bei hoher Zinkzufuhr dominiert.

Das Ausmaß der Zinkresorption ist abhängig von:

- der zugeführten Menge (Resorption liegt zwischen 21 % bei einer täglichen Zufuhr von 30 mg/Tag bis zu 47 % bei 7 mg/Tag).
- der Verfügbarkeit (Zink aus pflanzlichen Lebensmitteln wird weniger gut resorbiert durch Anwesenheit von Komplexbildnern, wie z. B. Phytinsäure).
- dem Zinkstatus des Patienten (bei Zinkmangel wird vermehrt Zink resorbiert).

Voraussetzung für die Resorption ist, dass Zink am Resorptionsort als freies Ion vorliegt. Nahrungsbestandteile, die dies behindern, vermindern die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Im Plasma wird Zink vorwiegend an Albumin sowie an α_1 - und α_2 -Globuline gebunden und transportiert. Der Normalwert beträgt 12–23 $\mu\text{mol/l}$ (800–1500 $\mu\text{g/l}$).

Der menschliche Körper enthält ca. 0,5 mmol Zink/kg Körpergewicht, das zu etwa 98 % intrazellulär vorliegt. Hohe Zinkkonzentrationen finden sich in der Prostata, im Sperma, in den Augen und im Haar. Mengenmäßig stehen Knochen und Muskelgewebe im Vordergrund.

Eliminierung

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über den Stuhl. Zinkspiegel im Harn sind sehr niedrig, da die Nieren an der Zinkregulierung im Körper nur zu einem unwesentlichen Teil beteiligt sind. Die renale Ausscheidung beträgt ca. 500 $\mu\text{g}/24\text{ h}$. Zink wird zudem auch über den Schweiß ausgeschieden.

Nicht-klinische diagnostische Evaluation

Die Evaluierung des Zinkstatus ist problematisch: Die Messung der Zinkkonzentration kann nicht verlässlich verwendet werden, um Zinkmangel zu diagnostizieren, da die Zinkkonzentration nur absinkt, wenn der Zinkmangel bereits weit fortgeschritten ist. Darüber hinaus reflektieren momentan

gemessene Zinkkonzentrationen nicht das Gleichgewicht zwischen den Organen.

Falls es erforderlich ist, die Zinkkonzentration zu messen, so sollte dies morgens nüchtern erfolgen. Eine erniedrigte Zinkkonzentration belegt nicht einen Zinkmangel: Das Prüfergebn sollte zusammen mit den Symptomen und Anzeichen des Patienten interpretiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen auf der Grundlage herkömmlicher Studien zur akuten und chronischen Toxizität, Kanzerogenität und Mutagenität bei einer Anwendung in der empfohlenen Dosierung keine spezielle Gefahr für den Menschen erkennen. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten teratogene Effekte (Skelettanomalien bei Mäusen und Hamstern) bei hoher Dosierung der Zinkpräparate.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreie Citronensäure (Ph.Eur.), Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat $\cdot 2\text{ H}_2\text{O}$, Saccharin-Natrium, Natriumcycamat, Zitronenaroma.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der ungeöffneten Originalverpackung/ Folienstreifen lagern, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Brausetabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

42459.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Februar 1998

Datum der Verlängerung der Zulassung: 09. Oktober 2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

添付文書

Zink-ratiopharm®25 mg 発泡錠

ratiopharm GmbH

1. 医薬品名

Zink-ratiopharm®25 mg 発泡錠

2. 成分及び含量

1 錠中に硫酸亜鉛一水和物 69 mg（亜鉛 25 mg に相当）を含む。

添加物：

ナトリウム化合物

すべての添加物の一覧は 6.1 項に提示している。

3. 剤形

発泡錠

割線付きの円形、白色の発泡錠。

本錠は 2 等分に分割可能である。

4. 臨床情報**4.1 効能・効果**

臨床的に確認された亜鉛欠乏症の治療。食事による改善ができないものに限る。

4.2 用法・用量及び使用期間

成人及び 12 歳以上の小児：

本剤 1 日 1/2～1 錠（亜鉛イオン 12.5～25 mg に相当）

用法及び使用期間

溶解してから内服する。

本剤は服用前にコップ半分の水（150 mL）に溶解し、食後に服用する。

投与期間は亜鉛欠乏の程度によって異なる。

亜鉛を長期投与する場合は、亜鉛だけではなく銅の臨床検査値もモニタリングすること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

消化性胃潰瘍のある患者には本剤を慎重に投与する。

急性腎不全又は重度の腎実質障害のある患者には本剤を慎重に投与する。

亜鉛を長期投与する場合は、亜鉛と銅の値をモニタリングすること。

本剤1錠には14.14 mmol (325 mg) のナトリウムが含まれている。ナトリウム調整（低ナトリウム／減塩）食事療法中の患者ではこれを考慮すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

亜鉛はテトラサイクリンとキレートを形成して吸収を低下させる。亜鉛はオフロキサシン及びその他のキノロン系薬剤（ノルフロキサシン、シプロフロキサシンなど）の吸収を阻害する。したがって、亜鉛とテトラサイクリン又はキノロン系薬剤は4時間以上の間隔をあけて服用すること。

D-ペニシラミン、ジメルカプトプロパンスルホン酸塩 (DMPS)、ジメルカプトコハク酸 (DMSA) 又はエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) などのキレート形成剤は、亜鉛の吸収低下又は排泄促進を引き起こすことがある。

亜鉛をリン、鉄、銅及びカルシウム塩と併用投与すると、亜鉛の吸収が低下することがある。

亜鉛製剤を鉄と併用投与すると、鉄の吸収と貯蔵が低下することがある。亜鉛は銅の吸収を低下させることがある。

フィチン酸を多く含む食品（全粒パン、もやし、トウモロコシなど）は亜鉛の吸収を低下させるため、亜鉛服用後の摂取は避けること。

コーヒーが亜鉛の吸収を阻害すると考えられるエビデンスがある。

4.6 妊婦及び授乳婦

ヒトでの使用経験が不十分であり、動物を用いた試験で催奇形性が認められているため、妊娠及び授乳中は、亜鉛が欠乏していることが確認され、医師が使用を推奨する場合のみ、亜鉛サプリメントを使用すること。この場合、妊娠及び授乳中に本剤の治療用量での使用に制限はない。

4.7 運転能力及び機械操作能力への影響

該当せず

4.8 副作用

極めて高頻度	≥ 1/10
高頻度	≥ 1/100 ～ < 1/10
低頻度	≥ 1/1000 ～ < 1/100
まれ	≥ 1/10000 ～ < 1/1000
極めてまれ	≤ 1/10000
頻度不明	入手したデータからは頻度の推定不能

極めてまれに、亜鉛塩の非経口及び経腸投与で皮膚反応（発疹、そう痒症など）が認められている。

硫酸亜鉛を長期投与すると銅欠乏症に至ることがある。

副作用の疑いの報告

承認後の副作用の疑いに関する報告は極めて重要である。これにより、薬剤のベネフィット・リスク比を継続的に監視することが可能である。医療従事者は、副作用の疑いが認められた場合、下記の機関に届け出ることが義務付けられる。

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn
ウェブサイト：www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 過量投与

一般的に、硫酸亜鉛一水和物を 1 g（本剤 14 錠）以上服用すると急性中毒が発現する。

症状：

悪心、嘔吐、胃痛、腹部仙痛、舌の金属味、頭痛、疲労、血性下痢、低血圧、不整脈、嗜眠、よろめき歩行、黄疸及び乏尿を伴う肝不全及び腎不全、アミラーゼ増加を伴う膵炎

直接的な措置：

直ちに胃を空にすること。

拮抗薬：

ペンテト酸カルシウム三ナトリウム（生理食塩液 250 mL 中に 1 g 含む点滴溶液として 6 時間投与し、その後は 24 時間ごとに 2 g を生理食塩液溶液として投与する）。D-ペニシラミン（急性中毒の場合は 1 g を静脈内投与するか、又は 2・12.5 mg/kg/d で経口投与する。長期投与する場合は 1 日 40 mg を超えないこと）。

慢性中毒の場合は小球性貧血及び鉄芽球性貧血の症状が発現することがある。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：無機塩

ATC コード：A12CB01

亜鉛はヒトの必須微量元素であり、300 を超える酵素の構成成分である。

亜鉛は亜鉛依存性金属-酵素系において、触媒機能、共触媒機能、構造機能の3つの機能を有している。亜鉛は、正常な細胞増殖、細胞分化及び細胞分裂、細胞性免疫、骨形成、増殖が速い組織（皮膚、毛髪、粘膜）の維持及び再生、性的成熟及び損傷後の組織修復、細胞膜の完全性維持及び正常な白血球遊走の維持などのプロセスで重要な役割を果たしている。

ビタミンAの吸収、代謝、肝臓からの放出、輸送及び組織利用は、部分的に適切な亜鉛状態に依存している。また、亜鉛はインスリン代謝にも関与している。

潜在的な亜鉛欠乏症の素因は、栄養不足状態、菜食主義又はバランスの悪い食事など、摂取・吸収が不十分な場合に認められる。

栄養不足又は腸疾患による吸収不良によって二次的に亜鉛欠乏症に至ることがある。この場合、他の栄養素やビタミンの欠乏症があることも予測される。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

亜鉛はほぼ小腸近位部からのみ吸収される。吸収機構は能動的・飽和的プロセス及び受動的・非飽和的プロセスの2つに分けられる。能動輸送は担体を介して行われ、特に摂取不足及び／又は亜鉛欠乏症の際に起こるのに対し、受動輸送は亜鉛の摂取又は状態の影響を受けず、亜鉛の摂取が比較的多いときに優位となる。

亜鉛吸収の程度は以下の条件に依存する。

- ・ 摂取量（吸収率は1日摂取量が30 mgの場合は21%、7 mgの場合は47%である）。
- ・ アベイラビリティ（植物性食品に含まれる亜鉛はキレート作用のあるフィチン酸などが存在するため吸収が低下する）
- ・ 患者の亜鉛状態（亜鉛欠乏症では亜鉛の吸収が増加する）

吸収の必要条件は、吸収部位で亜鉛が遊離イオンとして存在することである。これを阻害する栄養成分はバイオアベイラビリティを低下させる。

分布

亜鉛は血漿中で主にアルブミン並びに α 1-グロブリン及び α 2-グロブリンと結合して輸送される。基準値は12～23 $\mu\text{mol/L}$ (800～1500 $\mu\text{g/L}$) である。

ヒトの体内には約0,5 mmol/kgの亜鉛が含まれており、約98%の細胞内に存在する。前立腺、精液、眼、毛髪には高濃度で存在する。その量の大半が骨及び筋肉組織に存在する。

排泄

大半が糞便中に排泄される。腎臓は体内の亜鉛調節に本質的には関与しないため、尿中亜鉛濃度は極めて低い。腎排泄は約 500 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ である。亜鉛は汗からも排泄される。

非臨床的な診断評価

亜鉛状態の評価には多くの問題点がある。亜鉛濃度は亜鉛欠乏症がかなり進行してから低下するため、亜鉛濃度の測定を信頼して亜鉛欠乏症の診断に用いることはできない。また、特定の時点で測定した亜鉛濃度は臓器間のバランスを反映していない。

亜鉛濃度を測定する必要がある場合は、朝の空腹時に実施すること。亜鉛濃度が低くても亜鉛欠乏症の裏付けとはならない。検査結果と患者の症状・徴候を併せて判断すること。

5.3 非臨床安全性データ

推奨用量で用いた場合の急性毒性、慢性毒性、がん原性及び変異原性に関する標準的な試験に基づいた非臨床データから、ヒトに対する特別なリスクは認められなかった。動物を用いた試験では、高用量の亜鉛製剤で催奇形性（マウス及びハムスターでの骨格異常）が認められている。

6. 製剤情報

6.1 添加物一覧

無水クエン酸（欧州薬局法.）、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、マンニトール（欧州薬局方）、クエン酸ナトリウム二水和物、サッカリンナトリウム、シクラミン酸ナトリウム、レモン香料

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 使用期限

3 年

6.4 保管に関する特別な注意

25 ° C を超える場所に保存しないこと。

内容物を湿気から保護するため、未開封の元包装／ヒートシールのまま保管する。

6.5 包装の種類及び内容物

20 錠包装

6.6 廃棄に関する特別な注意及びその他の取扱いに関する注意

特別な注意はない。

7. 承認取得者

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. 承認番号

42459.00.00

9. 承認取得日／承認更新日

承認取得日：1998年2月11日
承認更新日：2003年10月9日

10. 情報の日付

2014年2月

11. 販売区分

薬局医薬品

主要請求先：

Rote Liste Service GmbH
Fachinfo-Service
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

001604-2828

VIDAL 2016
Médicaments
 Mise à jour du 03/02/2016

*EFFIZINC®

zinc

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Mises en garde et précautions](#)
[d'emploi](#) | [Interactions](#) | [Fertilité/grossesse/allaitement](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Sécurité préclinique](#) | [Modalités de conservation](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

FORMES et PRÉSENTATIONS (début page)

Gélule à 15 mg (blanc) : Boîtes de 30 et de 60, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION (début page)

	p gélule
Zinc	15 mg
(sous forme de gluconate de zinc : 104,55 mg/gél)	

Excipients : amidon de pomme de terre, mannitol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171).

DC INDICATIONS (début page)

- Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne.
- Acrodermatite entéropathique.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (début page)

Acné :

- La dose journalière usuelle est de 2 gélules (ce qui correspond à 30 mg de zinc) en une seule prise le matin à jeun, avec un verre d'eau, ou à distance des repas.
- Cette posologie de 2 gélules par jour est maintenue 3 mois, puis ramenée ensuite à 1 seule gélule par jour.

Acrodermatite entéropathique :

- La posologie journalière à respecter, au moins jusqu'à la puberté, est de 1 gélule : le traitement devra être poursuivi très rigoureusement sous peine de rechute.
- Au moment de la puberté, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie à 2 gélules quotidiennes. Après cette phase de croissance, il est possible de revenir à 1 gélule par jour, sous contrôle de la zincémie plasmatique.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (début page)

Afin d'obtenir une absorption maximale, la prise du médicament se fera à distance des repas.

DC INTERACTIONS (début page)

Interactions médicamenteuses :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Fer et calcium : diminution de l'absorption digestive du zinc par le fer ou le calcium. Prendre les sels de fer ou de calcium à distance du zinc (plus de 2 heures si possible).
- Cyclines, fluoroquinolones : diminution de l'absorption digestive des cyclines ou des fluoroquinolones par le zinc. Prendre les sels de zinc à distance des cyclines ou des fluoroquinolones (plus de 2 heures si possible).
- Strontium : diminution de l'absorption digestive du strontium par le zinc. Prendre le strontium à distance des sels de zinc (plus de 2 heures si possible).

DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT (début page)

Grossesse :

Dans l'acrodermatite entéropathique, l'administration de zinc est indispensable et doit être poursuivie pendant la grossesse.

Dans l'acné, au 1^{er} trimestre, compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser Effizinc. En effet, les données cliniques sont rassurantes, mais encore limitées, et il n'y a pas de donnée animale.

Aux 2^e et 3^e trimestres, l'utilisation d'Effizinc est envisageable, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « polyvitaminés et oligoéléments » notamment).

Allaitement :

Dans l'acrodermatite entéropathique, l'administration de zinc est indispensable et doit être poursuivie pendant l'allaitement.

Dans l'acné, l'utilisation d'Effizinc chez une femme qui allaite est envisageable, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « polyvitaminés et oligoéléments » notamment). A ce jour, il n'a pas été rapporté d'effet indésirable chez les enfants dont les mères ont reçu des posologies inférieures ou égales à 30 mg de zinc-élément pendant l'allaitement.

DC EFFETS INDÉSIRABLES ([début page](#))

Des manifestations gastro-intestinales essentiellement gastriques peuvent être observées. Elles sont de faible intensité et transitoires. Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

DC SURDOSAGE ([début page](#))

La probabilité d'une intoxication aiguë est nulle, aussi les éventuels traitements par les sels de l'EDTA calcique ou de l'acide phytique ne sont signalés que pour mémoire.

PP PHARMACODYNAMIE ([début page](#))

Autres préparations à usage systémique (code ATC : D10BX ; D : dermatologie).

Le gluconate de zinc agit sur la composante inflammatoire de l'acné.

Exposition solaire : il a été montré que le gluconate de zinc n'entraîne pas de réaction phototoxique ou photoallergique. Le traitement par le gluconate de zinc est compatible avec l'exposition solaire.

PP PHARMACOCINÉTIQUE ([début page](#))

- Le gluconate de zinc est résorbé par voie intestinale.
- Le pic sérique est obtenu entre la 2^e et 3^e heure.
- L'absorption est influencée par la prise du médicament pendant les repas.
- Des travaux de pharmacologie clinique ont montré que le zinc se retrouve au niveau cutané.
- L'élimination est essentiellement fécale.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE ([début page](#))

Aucune étude pertinente n'a été conduite chez l'animal pour évaluer la toxicité du gluconate de zinc vis-à-vis des fonctions de reproduction.

DP MODALITÉS DE CONSERVATION ([début page](#))

Durée de conservation :
3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE ([début page](#))

AMM 3400936789555 (2005, RCP rév 08.09.2008) 30 gél.
3400936789784 (2005, RCP rév 08.09.2008) 60 gél.

Prix : 3,78 euros (30 gélules).
7,22 euros (60 gélules).

Remb Séc soc à 30 %. Collect.

Laboratoires Expanscience
10, avenue de l'Arche, 92419 Courbevoie cdx
Tél : 01 43 34 60 00. Fax : 01 43 34 61 00
Tél (n° vert) : 08 00 10 20 05
Site web : <http://www.expanscience.com>

VIDAL 2016
医薬品
2016年2月3日更新

***EFFIZINC®**
亜鉛

剤形と包装形態 (ページトップへ戻る)

15 mg ゼラチン剤（白色）：PTP 包装、30 錠入り箱及び 60 錠入り箱

組成 (ページトップへ戻る)

	1 錠当たり
亜鉛	15 mg
(グルコン酸亜鉛として：104.55 mg/錠)	

賦形剤：馬鈴薯デンプン、マンニトール、無水コロイドシリカ、ステアリン酸マグネシウム。
カプセル殻：ゼラチン、二酸化チタン (E 171)。

【臨床データ】適応症 (ページトップへ戻る)

軽度及び中等度の炎症性ざ瘡
腸性肢端皮膚炎

【臨床データ】用法と用量 (ページトップへ戻る)

ざ瘡：

通常の 1 日用量は 2 錠（亜鉛 30 mg に相当）で、1 日 1 回、朝の空腹時に、又は食事から時間を空けて、コップ 1 杯の水で服用する。

この 1 日 2 錠の用量を 3 ヶ月間維持し、その後 1 日 1 錠のみに減量する。

腸性肢端皮膚炎：

少なくとも思春期までは 1 日 1 錠の用量を遵守すること：再発を防ぐためには、治療を非常に厳格に継続しなければならない。

思春期には、用量を 1 日 2 錠に増量しなければならない場合がある。この成長段階を過ぎた後は、血漿中亜鉛濃度を管理しながら用量を 1 日 1 錠に戻すことが可能である。

【臨床データ】警告及び使用上の注意 (ページトップへ戻る)

最大の吸収を得るために、本剤は食事から時間を空けて服用する。

【臨床データ】相互作用 (ページトップへ戻る)

薬物相互作用：

使用上の注意が必要な相互作用：

鉄及びカルシウム：鉄又はカルシウムは、亜鉛の消化管吸収を減少させる。鉄塩又はカルシウム塩は、亜鉛とは時間を空けて（できれば 2 時間以上）摂取すること。

サイクリン類、フルオロキノロン類：亜鉛は、サイクリン類又はフルオロキノロン類の消化管吸収を減少させる。亜鉛塩は、サイクリン類又はフルオロキノロン類とは時間を空けて（できれば2時間以上）摂取すること。

ストロンチウム：亜鉛は、ストロンチウムの消化管吸収を減少させる。ストロンチウムは、亜鉛塩とは時間を空けて（できれば2時間以上）摂取すること。

【臨床データ】生殖能／妊娠／授乳 (ページトップへ戻る)

妊娠：

腸性肢端皮膚炎の場合は、亜鉛の投与が不可欠であり、妊娠期間中には投与を継続しなければならない。

ざ瘡の場合は、入手可能なデータを考慮すれば、念のため初回治療には Effizinc の使用を避けることが望ましい。実際には臨床データは安心できるものであるが、限定的であり、動物データは存在しない。

2回目、3回目の治療には、Effizinc を使用することは可能であるが、本剤以外による亜鉛摂取（特に、サプリメント＜総合ビタミン剤及び微量元素＞）を考慮して用量を決定すること。

授乳：

腸性肢端皮膚炎の場合は、亜鉛の投与が不可欠であり、授乳期間中には投与を継続しなければならない。

ざ瘡の場合は、授乳中の女性に Effizinc を使用することは可能であるが、本剤以外による亜鉛摂取（特に、サプリメント＜総合ビタミン剤及び微量元素＞）を考慮して用量を決定すること。今日、授乳中に母親が亜鉛元素を 30 mg 以下の用量で投与された子供における副作用は報告されていない。

【臨床データ】副作用 (ページトップへ戻る)

胃腸症状（主に胃）が観察されることがある。それらは軽度で一過性である。

疑われた副作用の申告：

医薬品の販売許可後に疑われた副作用を申告することは重要である。これにより、医薬品のリスク／ベネフィット比を継続的に監視することが可能となる。医療従事者は、疑われたすべての副作用を、全国申告システム：フランス医薬品・保健製品安全庁（ANSM）及びファーマコビジランス地方センターを介して申告する。ホームページ：www.ansm.sante.fr

【臨床データ】過量投与 (ページトップへ戻る)

急性中毒が起こる可能性は皆無であり、EDTA カルシウム塩又はフィチン酸による治療も参考までに示されているのみである。

【薬理特性】薬力学 (ページトップへ戻る)

その他の全身用製剤（ATCコード：D10BX；D：皮膚科用薬）。

グルコン酸亜鉛は、ざ瘡の炎症性コンポーネントに作用する。

日光暴露：グルコン酸亜鉛は光毒性反応又は光アレルギー反応を引き起こさないことが証明されている。グルコン酸亜鉛による治療のために日光暴露を避ける必要はない。

【薬理特性】薬物動態 (ページトップへ戻る)

グルコン酸亜鉛は、腸から吸収される。

最高血清中濃度は、2～3 時間に得られる。

吸収は、食間の本剤の服用により影響される。

臨床薬理研究により、亜鉛が皮膚において検出されることが証明されている。

主に糞便中に排泄される。

【薬理特性】前臨床安全性 (ページトップへ戻る)

生殖機能に関するグルコン酸亜鉛の毒性を評価するための、動物における妥当性のある試験は実施されていない。

【製薬データ】貯法 (ページトップへ戻る)

保存期間：

3 年間。

保存に関する特別な注意事項はない。

処方／配布／費用負担 (ページトップへ戻る)

AMM (販売許可) 番号

3400936789555 (2005 年、製品特性概要 [SPC] 改訂日：2008 年 9 月 8 日)、30 錠

3400936789784 (2005 年、製品特性概要 [SPC] 改訂日：2008 年 9 月 8 日)、60 錠

価格：3.78 ユーロ (30 錠)

7.22 ユーロ (60 錠)

社会保障による償還率 30%。労働協約適用内。

Laboratoires Expanscience

10, avenue de l' Arche. 92419 Courbevoie cdx

電話番号：01 43 34 60 00、ファックス番号：01 43 34 61 00

電話番号 (無料)：08 00 10 20 05

ホームページ：<http://www.expanscience.com>



ZINC-220- zinc sulfate capsule
Alto Pharmaceuticals, Inc.

ZINC-220®
DIETARY SUPPLEMENT
(Zinc Sulfate 220 mg. USP)

UNIT DOSE
100 CAPSULES

Supplement Facts	
Serving Size 1 Capsule	
Amount Per Serving	% Daily Value*
Zinc	50mg 333%
(From Zinc Sulfate Heptahydrate 220mg)	

INGREDIENTS: Each blue and pink capsule contains 50 mg. of elemental zinc. Zinc-220 capsules are gluten free and do not contain dextrose or glucose. Inactive ingredients: rice flour, magnesium stearate, D&C red #22, D&C red #28, FD&C blue #1, titanium dioxide and gelatin (capsule shell).

ACTION AND USES: Zinc-220® Capsules are indicated as a dietary supplement. Normal growth and tissue repair are directly dependent upon an adequate supply of zinc in the diet. Zinc functions as an integral part of a number of enzymes important to protein and carbohydrate metabolism. Zinc-220® Capsules are recommended for deficiencies or the prevention of deficiencies of zinc.

WARNINGS: Zinc-220® if administered in stat dosages of 2 grams (9 capsules) will cause an emetic effect. As with any supplement, if you are pregnant, nursing or taking medication, consult your physician before use.

PRECAUTION: It is recommended that Zinc-220® Capsules be taken with meals to avoid gastric distress.

ADULTS: Take one capsule daily with meals or as directed by a physician.

ALTO®
Pharmaceuticals, Inc.
Tampa, Florida 33688
For Customer Service: 1-813-968-0522
Dist. U.S.A REV 3/11

PRODUCT PHOTO

NOTE: These photos can be used only for identification by shape, color, and imprint. They do not depict actual or relative size.

The product samples shown here have been supplied by the manufacturer and reproduced in full color by PDR as a quick-reference identification aid. While every effort has been made to assure accurate reproduction, please remember that any visual identification should be considered preliminary. In cases of poisoning or suspected over dosage, the drug's identity should be verified by chemical analysis.



ZINC-220-硫酸亜鉛カプセル
Alto Pharmaceuticals, Inc.

ZINC-220®

栄養補助食品

(硫酸亜鉛 220 mg 米国薬局方)

単位用量

100 カプセル

成分表

1 回 1 カプセル

1 回量	1 日摂取量に対する割合*
------	---------------

亜鉛	50 mg 333%
----	------------

(硫酸亜鉛七水和物 220 mg から換算)

成分：亜鉛 50 mg を含む青色と桃色のカプセル剤。本製品はグルテンフリーであり、デキストロース又はグルコースを含まない。添加物：米粉、ステアリン酸マグネシウム、D & C 赤色 22 号、D & C 赤色 28 号、FD & C 青色 1 号、二酸化チタン、ゼラチン（カプセル被膜）

作用及び用途：本製品は栄養補助食品として用いる。正常な成長及び組織の修復は食事による亜鉛の十分な摂取に依存している。亜鉛は蛋白質及び炭水化物の代謝に重要な多くの酵素に不可欠な要素として機能している。本製品は亜鉛欠乏症又は亜鉛欠乏症の予防に用いることが推奨される。

警告：本製品を一度に 2 g（9 カプセル）摂取すると、催吐作用が発現する。すべての栄養補助食品と同様に、妊婦、授乳婦又は薬を服用している者は、使用前にかかりつけ医に相談すること。

使用上の注意：胃への負担を避けるため、本製品は食事とともに摂取することが望ましい。

成人：1 日 1 カプセルを食事とともに、又は医師の指示通りに摂取する。

ALTO®

Pharmaceuticals, Inc.

Tampa, Florida 33688

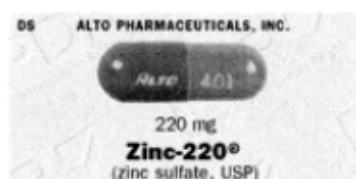
カスタマーサービス：1-813-968-0522

区域：米国 REV3/11

製品写真

注：これらの写真は形、色、印字の確認のためのみに用いることができる。これらの写真は実寸法又は相対的寸法となっていない。

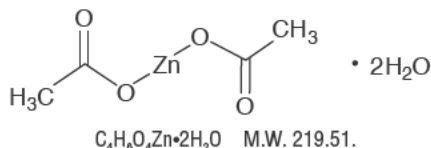
ここに示した製品見本は、簡単に参照して確認することを目的として製造業者から提供されたものを米国医薬品便覧がフルカラーで再現したものである。正確に再現するようあらゆる手段を講じているが、目視確認は予備的なものであることに注意すること。中毒又は過量投与が疑われる場合は、化学分析を実施して薬剤の確認を行うこと。



GALZIN® (Zinc Acetate) Capsules

DESCRIPTION

Zinc acetate as the dihydrate is a salt of zinc used to inhibit the absorption of copper in patients with Wilson's disease. Its structural formula is:



Zinc acetate occurs as white crystals or granules, freely soluble in water and in boiling alcohol, and slightly soluble in alcohol.

GALZIN® (Zinc Acetate) Capsules contain the equivalent of 25 or 50 mg of zinc, in addition to corn starch and magnesium stearate in gelatin capsules. The 25 mg capsule shells contain titanium dioxide and the 50 mg capsule shells contain titanium dioxide, methylparaben and propylparaben. The 25 mg capsule shells contain FD&C Blue #1; the 50 mg capsule shells contain FD&C Red #40, D&C Red #28, and D&C Yellow #10.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Introduction

Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) is an autosomal recessive metabolic defect in hepatic excretion of copper in the bile, resulting in accumulation of excess copper in the liver, and subsequently in other organs, including the brain, kidneys, eyes, bone, and muscles. In this disease, hepatocytes store excess copper, but when their capacity is exceeded copper is released into the blood and is taken up in extrahepatic sites, such as the brain, resulting in motor disorders (ataxia, tremors, speech difficulties) and psychiatric manifestations (irritability, depression, deterioration of work performance). Redistribution of excess copper in hepatocytes leads to hepatocellular injury, inflammation, necrosis, and eventual cirrhosis. Patients may present clinically with predominantly hepatic, neurologic, or psychiatric symptoms. The disease has been treated by restricting copper in the diet, and the use of chelating agents to bind free copper to reduce its toxicity and facilitate its excretion. The purpose of initial treatment of symptomatic patients with a chelating agent is to detoxify copper. Once the patient's symptoms have stabilized clinically, maintenance treatment begins. Clinical measures are used to determine whether the patient remains stable (See **PRECAUTIONS: Monitoring Patients**).

The active moiety in zinc acetate is zinc cation. Regardless of the ligand, zinc blocks the intestinal absorption of copper from the diet and the reabsorption of endogenously secreted copper such as that from the saliva, gastric juice and bile. Zinc induces the production of metallothionein in the enterocyte, a protein that binds copper thereby preventing its serosal transfer into the blood. The bound copper is then lost in the stool following desquamation of the intestinal cells.

Pharmacokinetics

Because the proposed site of action of zinc is an effect on copper uptake at the level of the intestinal cell, pharmacokinetic evaluations based on blood levels of zinc do not provide useful information on zinc bioavailability at the site of action. Determinations of zinc content in the liver and the plasma zinc concentration after the oral administration of zinc acetate have yielded inconsistent results. However, foods and beverages have been shown to decrease the uptake of zinc thereby decreasing the levels of zinc in the plasma of healthy volunteers. For this reason, the oral dose of zinc should be separated from food and beverages, other than water, by at least one hour.

Pharmacodynamics

In pharmacodynamic studies, the methods used included net copper balance and radiolabeled copper uptake in Wilson's disease patients. These studies showed that a regimen of 50 mg t.i.d. of zinc acetate was effective in inducing a negative mean copper balance (-0.44 mg/day) and an adequate mean ⁶⁵Cu uptake (0.82% of the administered dose). A regimen of 25 mg t.i.d. of zinc acetate was also pharmacodynamically active but fewer patients have been treated with this regimen than 50 mg t.i.d.

CLINICAL TRIALS

In the single center United States trial, 60 patients with Wilson's disease (31 male, 29 female) who had adequate detoxification of copper after initial chelation therapy were entered into a copper balance study of various dose regimens of zinc acetate. Patients were hospitalized to carefully control food and liquid intake. Food, urine and feces were analyzed for copper content, and copper balance was defined as the difference between copper intake and copper elimination/excretion over a 10-day period. A patient was considered in adequate copper balance if the result was less than +0.25 mg copper/day. Results for the groups in each dose regimen tested and for adequacy of individual results are provided in the following table.

Dose Regimen (mg zinc x number of daily doses)	N*	Mean Copper Balance (mg/day)	Number of Patients Inadequately Controlled/Total number of patients studied
50 x 3	70	-0.36	6/70
50 x 2	5	-0.16	0/5
25 x 4	5	-0.21	0/5
25 x 3	11	-0.18	1/11
37.5 x 2	4	-0.02	1/4
75 x 1	8	0.16	2/8

continued

Dose Regimen (mg zinc x number of daily doses)	N*	Mean Copper Balance (mg/day)	Number of Patients Inadequately Controlled/Total number of patients studied
25 x 2	4	0.15	1/4
25 x 1	10	-0.37	2/10
25 x 6	12	0.05	4/12
50 x 1	1	0.1	0/1
50 x 5	11	-0.3	1/11
0	6	0.52	—

*N = number of copper balance studies. Some patients had more than one balance study, at different doses or at the same dose at widely separated intervals.

While all zinc acetate regimens appeared better than no therapy, there was little experience with doses other than 50 mg t.i.d. Once daily dosing did not appear to give satisfactory control in many cases, and would be inadequate in patients with poor compliance. Based on the limited data available 25 mg t.i.d. was also thought to be an adequate dose regimen, and not shown to be inferior to 50 mg t.i.d. Dose related toxicity was not found in this study.

Symptomatic Patients Initially Treated With a Chelating Drug

Clinical parameters such as neuropsychiatric status including evaluation of speech, and liver function tests were followed as the patients continued therapy on an adequate zinc acetate dose regimen. One hundred and thirty-three patients were followed for up to 14 years. There was no deterioration of neuropsychiatric function including speech and biochemical liver function tests, including bilirubin, transaminases, alkaline phosphatase and lactic dehydrogenase. The liver function tests remained either within normal range or slightly above the upper limit of normal for up to 9 years of treatment.

Pre-symptomatic Patients

In this study 30 pre-symptomatic patients were followed for up to 10 years. Diagnosis of the pre-symptomatic Wilson's disease was made on the basis of a liver copper value greater than 200 µg of copper per gram dry weight of tissue.

Non-ceruloplasmin copper levels, ⁶⁵Cu balance studies, and clinical parameters were assessed. No patient developed symptoms of Wilson's disease in this cohort. Since the cloning and sequencing of the abnormal genes in Wilson's disease patients, many mutations have been identified that may affect the rate of disease progression. No matched historical control has been compared to this experience, nor has another center replicated this experience.

In a study in the Netherlands, using zinc sulfate, 27 patients were followed up to 29 years by mainly clinical parameters such as tremors, dysarthria, dystonia, ataxia and Kayser-Fleischer rings. No deterioration of the clinical status was observed. In some cases, Kayser-Fleischer rings disappeared and clinical signs and symptoms improved.

Pregnant Patients

Included in a continuing single center United States trial are 19 symptomatic and presymptomatic women who became pregnant and continued Galzin therapy. These women delivered 26 live birth babies. At the time of delivery, the duration of zinc acetate therapy had ranged from 0.7 to 13.7 years. At the time of delivery all patients were using zinc acetate. The zinc acetate dosage at the start of pregnancy ranged from 25 to 50 mg two to three times a day. Two patients were being treated with penicillamine at the start of pregnancy and were switched to zinc acetate during the second month of pregnancy.

Urinary copper excretion was measured to monitor the copper status. Twenty-four hour urine excretion of copper indicated adequate control of copper levels in most patients before and during pregnancies. The results also indicated that during pregnancy, the mothers' health was protected by zinc acetate therapy, and no adverse effects on liver or neurological functions were reported. Limited pregnancy outcome data indicates an incidence of miscarriages consistent with those in the general population. From this limited experience, the rate of birth defects is 7.7%, while that in the general population is (4%). (See **PRECAUTIONS, Pregnancy**).

INDICATIONS AND USAGE

Zinc acetate therapy is indicated for maintenance treatment of patients with Wilson's disease who have been initially treated with a chelating agent (See **PRECAUTIONS: Monitoring Patients**).

CONTRAINDICATIONS

Zinc Acetate Capsules are contraindicated in patients with known hypersensitivity to any of the components of the formulation.

PRECAUTIONS

General

Zinc acetate is not recommended for the initial therapy of symptomatic patients because of the delay required for zinc-induced increase in enterocytic metallothionein and blockade of copper uptake. Symptomatic patients should be treated initially, using chelating agents. During initial therapy, neurological deterioration may occur as stores of copper are mobilized. Once initial therapy has been completed, and the patient is clinically stable, maintenance treatment with zinc acetate can be considered, but patients may be continued on initial therapy as clinically indicated.

Information for Patients

Patients should take GALZIN® on an empty stomach, at least one hour before or two to three hours after meals. Capsules should be swallowed whole, not opened or chewed. In the rare event of gastric intolerance of zinc, generally occurring with the morning dose, this dose may be taken between breakfast and lunch. Patients must be clinically monitored to determine the adequacy of zinc acetate therapy. Since strict adherence to the zinc regimen is essential for optimal control of copper

distribution and metabolism, the physician must reinforce the need for compliance at each contact with the patient.

Monitoring Patients

Patients should be monitored primarily by assessment of existing signs and symptoms of Wilson's disease and 24-hour urine copper. Neuropsychiatric evaluations including speech as well as liver function tests including bilirubin and aminotransferases, should be done as appropriate.

The urinary excretion of copper is an accurate reflection of the body status of copper when patients are not on chelation therapy. The clinician should be aware that urinary copper levels are usually increased with chelation therapy such as penicillamine or trientine. Adequate zinc therapy will eventually decrease urinary copper excretion to 125 µg per 24 hours or less. A significant trend upward indicates impending loss of copper control. The non-ceruloplasmin plasma copper (also known as free copper) is obtained by subtracting the ceruloplasmin-bound copper from the total plasma copper. Each mg of ceruloplasmin contains 3 µg of copper. In the United States study, non-ceruloplasmin plasma copper concentration was kept below 20 µg/dL. Urine and plasma for copper determinations should be collected in copper-free containers and assayed with equipment capable of accurately measuring copper at levels as low as 0.01 µg/mL.

An additional monitoring tool, if available, is the amount of radioactivity measured in the plasma 1 or 2 hours after orally administered ⁶⁴Copper. In adequately controlled patients, the amount is less than 1.2% of the administered dose. The level of hepatic copper should not be used to manage therapy since it does not differentiate between potentially toxic free copper and safely bound copper.

In all treated patients, 24-hour urinary zinc levels may be a useful measure of compliance with the zinc acetate regimen.

Drug Interactions

Pharmacodynamic studies in Wilson's disease patients failed to demonstrate drug interactions between zinc acetate (50 mg t.i.d.) and ascorbic acid (1 g daily), penicillamine (1 g daily), and trientine (1 g daily). Therefore, precautions for zinc acetate effects do not seem necessary when Wilson's disease patients are taking vitamin C or approved chelating agents. However, no data are available to demonstrate that zinc acetate should be added to other drugs used for the treatment of Wilson's disease patients or is safe.

Nursing Mothers

Zinc does appear in breast milk and zinc-induced copper deficiency in the nursing baby may occur. Therefore, it is recommended that women on zinc therapy not nurse their babies.

Pediatric Use

Results of observations in a small number of patients in the two clinical trials suggest that pediatric patients aged 10 years and above can be adequately maintained at doses between 75 to 150 mg elemental zinc daily in divided doses. No patients below the age of 10 years have been studied.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Zinc acetate has not been tested for its carcinogenic potential in long-term animal studies, for its mutagenic potential or for its effect on fertility in animals.

However, testing with other salts of zinc (zinc oxide, zinc stearate, zinc sulfate) did not reveal a mutagenicity potential in *in vitro* Ames assays, and human embryonic lung cell chromosomal aberration assay, and in *in vivo* rat dominant lethal assay, and rat bone marrow cell chromosomal aberration assay.

Other salts of zinc (zinc oxide, zinc chloride, zinc citrate, zinc maleate, zinc carbonate, zinc sulfate) and pure zinc dust at oral doses up to 326 mg/Kg/day (18 times the recommended human dose based on body surface area) were found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

Pregnancy: Teratogenic Effects. Pregnancy Category A.

Studies in pregnant women have not shown that zinc acetate or zinc sulfate increases the risk of fetal abnormalities if administered during all trimesters of pregnancy. If this drug is used during pregnancy, the possibility of fetal harm appears remote. Because studies cannot rule out the possibility of harm, however, zinc acetate should be used during pregnancy only if clearly needed. While zinc acetate should be used during pregnancy only if clearly needed, copper toxicosis can develop during pregnancy if anti-copper therapy is stopped.

Oral teratology studies have been performed with zinc sulfate in pregnant rats at doses up to 42.5 mg/Kg/day (2 times the recommended human dose based on body surface area), mice at doses up to 30 mg/Kg/day (1 time the recommended human dose based on body surface area), rabbits at doses up to 60 mg/Kg/day (6 times the recommended human dose based on body surface area) and hamsters at doses up to 88 mg/Kg/day (5 times the recommended human dose based on body surface area) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to zinc sulfate. (See **CLINICAL TRIALS**).

ADVERSE REACTIONS

Clinical experience with zinc acetate has been limited. The following adverse reactions have been reported in patients with Wilson's disease on zinc therapy: a death following overdosage with zinc sulfate (See **OVERDOSAGE**) and a death in a patient with advanced liver disease and hemolytic crisis where zinc sulfate was used as initial treatment; gastric irritation; elevations of serum alkaline phosphatase, amylase and lipase lasting from weeks to months suggesting pancreatitis. The levels usually return to high normal within the first one or two years of zinc therapy.

Drug Abuse and Dependence

Zinc acetate has no potential for abuse, and it is not related pharmacologically or structurally to any other drug known to have abuse potential.

OVERDOSAGE

Acute oral overdosage with inorganic salts of zinc in humans is reported rarely. In the event of overdosage, the unabsorbed zinc salt should be removed from the stomach by lavage as quickly as possible. The plasma level of zinc should be measured, and heavy metal chelation therapy should be considered if the plasma level of zinc is elevated markedly (>1000 µg/dL). In addition, any signs or symptoms of toxicity should be treated as medically indicated.

One fatality associated with overdosage of zinc sulfate has been reported. The death of this adult woman followed the accidental ingestion of approximately 28 g of zinc sulfate. Death occurred on the fifth day after ingestion and was attributed to renal failure. Hemorrhagic pancreatitis and hyperglycemic coma resulted from the overdose. The amount ingested was 500 mg/Kg of zinc sulfate, a value that is in the same order of magnitude as that found to be lethal in animals.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended adult dose is 50 mg as zinc three times daily (See **CLINICAL TRIALS**).

Since 25 mg t.i.d. is also an effective dose in children 10 years of age or older or in women who are pregnant, it may be advisable to use a dose of zinc to 25 mg three times a day, as long as the patient is compliant with therapy. The dose can be raised to 50 mg t.i.d. if monitoring indicates a lessening of control (see **PRECAUTIONS: Monitoring Patients**).

Patients should take zinc acetate on an empty stomach, at least one hour before or two to three hours after meals. For additional information, see **PRECAUTIONS**.

HOW SUPPLIED

GALZIN®, Zinc Acetate Capsules (25 mg zinc content) are #1 capsules with aqua blue opaque cap and body, imprinted "93-215." Packaged in bottles of 250 (NDC 57844-215-52).

GALZIN®, Zinc Acetate Capsules (50 mg zinc content) are #1 capsules with orange opaque cap and body, imprinted "93-208." Packaged in bottles of 250 (NDC 57844-208-52).

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F). See USP Controlled Room Temperature. Dispense in a tight, light-resistant container as defined in the USP, with a child-resistant closure.

Rx only.

Distributed by:
Teva Pharmaceuticals USA, Inc.
North Wales, PA 19454

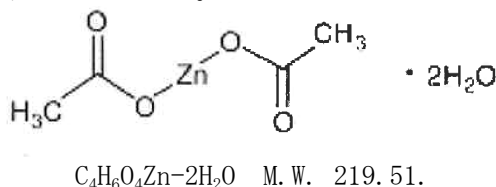
Rev. 2/2016

GAL-40011

GALZIN® (酢酸亜鉛)

カプセルの詳細

酢酸亜鉛二水和物はウィルソン病患者において、銅の吸収を阻害するために使用される亜鉛塩である。その構造式は以下の通りである。：



酢酸亜鉛は白色の結晶又は顆粒からなっており、水及び沸騰アルコールに溶解易く、アルコールにわずかに溶ける。

GALZIN® (酢酸亜鉛) カプセルはゼラチンカプセル中に 25 mg あるいは 50 mg に相当する亜鉛に加えてコーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを含んでいる。25 mg カプセルの外皮は二酸化チタンを含有し、50 mg カプセルの外皮は二酸化チタン、メチルパラベン及びプロピルパラベンを含有する。25 mg カプセルの外皮はFD&C 青色 1 号を、50 mg カプセルの外皮はFD&C 赤色 40 号、D&C 赤色 28 号及び D&C 黄色 10 号を含有する。

臨床薬理学

緒言

ウィルソン病（肝レンズ核変性症）は銅の肝臓から胆汁中への排泄に関する常染色体劣性代謝欠損症で、結果的に肝臓、引き続いて脳、腎、眼、骨及び筋肉を含むその他臓器に過剰の銅蓄積をおこす。この疾患では肝細胞は過剰の銅を貯蔵するが、その許容量を超えると銅は血液中に流出し、例えば脳のような肝臓以外の部位にとりこまれる。その結果、運動障害（運動失調、振戦、構語障害）と精神症候（被刺激性、抑うつ、業務遂行能力の低下）を引き起こす。肝細胞中の過剰な銅の再分配は、肝細胞の損傷、炎症、壊死そして最終的には肝硬変につながる。患者は臨床的には主に肝症状、神経あるいは精神症候を示す場合がある。この疾患では食物中の銅を制限し、銅の毒性を減ずるため、遊離銅と結合してその排泄を促進するキレート剤が使用される。症候性の患者に対するキレート剤を用いた初期治療の目的は銅の解毒である。一度、患者の症状が臨床的に安定すれば、維持療法を開始する。患者が安定な状態にあるかどうかを決定するために臨床的な測定がなされる（[使用上の注意](#)；[患者のモニタリング](#)を参照）。

酢酸亜鉛の活性基は亜鉛陽イオンである。結合基に係わらず、亜鉛は食物からの銅の腸管吸収を阻害し、唾液、胃液及び胆汁といった内因的に分泌された銅の再吸収を阻害する。亜鉛は腸細胞内でのメタロチオネイン（銅と結合するタンパク質でそれによって漿膜から血中への銅の移行をさまたげる）の産生を誘導する。結合した銅は腸細胞の剥離に続いて糞便中に排泄される。

薬物動態

亜鉛の効果発現部位は腸細胞レベルでの銅の取り込みへの影響にあることから、亜鉛の血中濃度に基づいた薬物動態学的評価は効果発現部位での亜鉛の生物学的利用性に対して有益な情報を提供することはない。酢酸亜鉛を経口投与後、肝臓中亜鉛含有量の定量値は血漿中亜鉛濃度と不一致の結果であった。一方では、食物と飲み物は健常志願者の血漿中亜鉛濃度を減少させることから、食物と飲み物は亜鉛の吸収を減少させることが分かった。このような理由で、亜鉛の服用は、水は別として、少なくとも 1 時間は食物と飲み物から離すべきである。

薬力学

薬力学試験において使用された方法はウィルソン病患者における正味の銅バランスと放射能でラベルした銅の取り込みを含んでいた。これらの試験は 50 mg の酢酸亜鉛 1 日 3 回の投与法が、負の平均銅バランス (−0.44 mg/日) 及び適切な平均 ^{64}Cu 取り込み (投与した用量の 0.82%) を導き出し、効果的であることを示した。25 mg の酢酸亜鉛 1 日 3 回の投与法もまた、薬物動力学的に有効であったが、この投与法を受けた患者は 50 mg 1 日 3 回の患者より少数であった。

臨床試験

米国の単一施設での試験において、初めにキレート療法にて適切な除銅を受けたウィルソン病患者 60 例 (男性 31 例、女性 29 例) が各用量の酢酸亜鉛投与法の銅バランス試験に参加した。食事と飲み物の摂取を注意深くコントロールするため患者は入院した。食事と尿及び大便は銅の含有量を測定し、10 日間以上にわたる銅摂取量と銅消失／排泄量の差をもって銅バランスを明らかにした。もし、その結果が +0.25 mg 銅／日よりも少ない場合、患者は最適な銅バランスにあると考えられる。各投与法で実施した各群の結果及び患者個人の結果の適切性を以下の表に示した。

投与法 (mg 亜鉛×投与回数/日) N*	平均銅バランス (mg/日)	コントロールが不十分であった 患者数/試験の患者総数
50×3	70 −0.36	6/70
50×2	5 −0.16	0/5
25×4	5 −0.21	0/5
25×3	11 −0.18	1/11
37.5×2	4 −0.02	1/4
75×1	8 0.16	2/8
25×2	4 0.15	1/4
25×1	10 −0.37	2/10
25×6	12 0.05	4/12
50×1	1 0.1	0/1
50×5	11 −0.3	1/11
0	6 0.52	—

N*＝ 銅バランス試験の番号。数人の患者は十分な間隔をもって、異なった投与量あるいは同じ投与量で二つ以上のバランス試験を受けた。

全ての酢酸亜鉛投与法は全く治療しないものよりは優れているが、50 mg 1 日 3 回以外の投与量では良い結果は得られなかった。多くの症例において、1 日 1 回投与は満足出来るコントロールを得られず、コンプライアンスの悪い患者では不十分である。限られたデータではあるものの 25 mg 1 日 3 回もまた最適な投与法と考えられ、50 mg 1 日 3 回と比較して劣るものではなかった。投与量に関連した毒性はこの試験では見出されなかった。

キレート剤の初期治療を受けた症候性患者

言語の評価を含む神経・精神学的状態を表す臨床パラメータの検討及び肝機能検査は適切な酢酸亜鉛の投与法に沿って患者の維持療法として続けられた。133 例の患者が 14 年間にわたって追跡調査された。言語を含む神経・精神学的機能とビリルビン、トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ及び乳酸脱水素酵素を含む生化学的肝機能検査において悪化は見られなかった。肝機能検査は治療後 9 年目まで、正常範囲内にあるか、正常の上限をわずかに超える範囲を維持していた。

発症前患者

この治験では 30 例の発症前患者が 10 年目まで追跡調査された。発症前ウィルソン病患者の診断は、肝臓中の銅含量が 200 μ g/g 乾燥重量よりも大きいことを基になされた。

非セルロプラスミン結合銅濃度、⁶⁴Cu バランス試験及び臨床パラメータが評価され、このコホート研究では、1 人の患者もウィルソン病の症状進行は認められなかった。ウィルソン病患者の異常な遺伝子のクローニングやシーケンシング（配列決定）以来、病気の進行速度に影響すると考えられる多くの突然変異が同定されてきた。この試験と比較可能な一致性の高いヒストリカルコントロール試験は存在しないし、この試験と同じ内容を繰り返し行った他の施設も存在しない。

オランダの試験では、硫酸亜鉛を用いて 27 例の患者で 29 年間にわたって主として振戦、構音障害、失調症、運動失調及びカイザーフライシャー角膜輪のような臨床パラメータが追跡調査された。臨床状態の進展は全く認められず、幾つかの症例でカイザーフライシャー角膜輪が消失し、臨床症候と症状は改善した。

妊娠している患者

米国の単一施設での試験において、妊娠している発症前及び発症後患者 19 例に Galzin が継続投与されていた。これらの女性患者から 26 回の生児出産があった。出産時の酢酸亜鉛治療期間は 0.7-13.7 年であった。出産時にはすべての患者が酢酸亜鉛を使用していた。酢酸亜鉛は 1 回 25~50mg を 1 日 2~3 回投与されていた。2 例の患者は妊娠初期にペニシラミンを使用しており、妊娠 2 ヶ月後に酢酸亜鉛へ変更した。

尿中銅排泄量を銅の状態のモニターとして測定した。24 時間尿中銅排泄量からほとんどの患者で妊娠前及び妊娠期間中において銅の状態が適切にコントロールされていた。この結果は妊娠期間中での酢酸亜鉛治療における母体の健康が守られていること、肝、神経機能に対する有害事象は無いことが示された。妊娠結果からの流産率は一般的事例と一致していた。また、この試験での奇形率は一般的事例では 4%であるのに対し、7.7%であった。（**使用上の注意: 妊娠; 催奇形性作用を参照**）

適応症

酢酸亜鉛療法は、初めにキレート剤で治療をうけたウィルソン病患者の維持療法に用いる（**使用上の注意: 患者のモニタリング参照**）。

禁 忌

酢酸亜鉛カプセルは、製剤成分のどれかに対して過敏症の既往歴のある患者においては禁忌である。

使用上の注意

全 般

酢酸亜鉛は症候性患者の初期治療には勧められない。なぜなら亜鉛誘導性の腸細胞内メタロチオネイン産生と銅吸収阻害作用発現には時間を要するからである。症候性患者の初期治療にはキレート剤を使用すべきである。初期治療の間に貯留された銅が動員され、それにつれ神経系の悪化が起こりうる。初期治療が終了し患者の状態が安定した後、酢酸亜鉛による維持療法が次の治療として考慮されるが、患者は初期療法を継続することもできる。

患者に対する情報

患者はGALZIN®を空腹時、少なくとも食事の1時間前あるいは食後2～3時間あけて服用する。カプセルはそのまま飲み込み、開けたり噛んだりしてはいけない。まれに、朝の服薬時に胃不耐症状が現れるが、このような場合は服薬を朝食と昼食の間で行うと良い。患者は酢酸亜鉛療法の妥当性を決めるため、臨床的にモニタリングすべきである。最適な銅分布と代謝のコントロールの為に厳密に亜鉛療法を行う必要があるため、医師は患者との接触のたびに服薬コンプライアンスの必要性を強調しなければならない。

患者のモニタリング

患者は主としてウィルソン病に伴う徴候や症状及び、24時間尿中銅排泄量を評価することによってモニタリングされる。言語を含めた神経・精神的評価はもちろんのこと、ビリルビンとアミノトランスフェラーゼを含む肝機能検査を適宜、実施すべきである。

患者がキレート療法を受けていない時は、尿中銅排泄量が銅の全身状態を正確に反映している。医師はペニシラミンやトリエンチンのようなキレート療法を行っていると、一般的に尿中銅排泄量が増加することを認識すべきである。最適な亜鉛療法が行われると最終的に尿中銅排泄量は125µg/日あるいはそれ以下に減少する。尿中銅の著しい増加傾向は銅を最適な状態でコントロールすることに現実として失敗している事を示す。血漿中非セルロプラスミン結合銅(血中遊離銅としても知られている)は血漿中総銅量からセルロプラスミン結合銅を引き算することによって得られる。セルロプラスミン1mgには3µgの銅が含まれる。米国の試験では、血漿中非セルロプラスミン結合銅濃度は20µg/dL以下を維持していた。尿中及び血漿中銅の測定のためには、銅を含まない容器に検体を採取し、0.01µg/mL以下の濃度まで正確に銅を測定できる器機を用いること。

可能ならば、追加モニタリングの手段に⁶⁴Cu経口投与1～2時間後の血漿中放射エネルギーの測定がある。適切にコントロールされた患者では、その量は投与された量の1.2%以下である。肝臓中の銅濃度は、治療の指標には使用できない。なぜなら毒性のある遊離銅と安全に結合した銅との区別が出来ないからである。

全ての投与患者において、24時間尿中亜鉛濃度が酢酸亜鉛の服薬コンプライアンスの有効な指標となる。

薬物相互作用

ウィルソン病患者における薬力学試験では、酢酸亜鉛(50 mgを1日3回)とアスコルビン酸(1 g/日)、ペニシラミン(1 g/日)及びトリエンチン(1 g/日)との間に薬物相互作用があることを明らかに出来なかった。それ故、ウィルソン病患者がビタミンCやキレート剤を服用する時には、酢酸亜鉛の効果に関する使用上の注意が必ずしも必要ではない。しかし、ウィルソン病患者の治療に用いられる他の薬剤に酢酸亜鉛を加えるべきか、その場合、安全であるかどうかを示すデータはない。

授乳中の母親

亜鉛は母乳中に移行し、授乳中の乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏が起こる恐れがある。それ故、亜鉛療法を受けている女性は乳児へ授乳しないことを推奨する。

小児への使用

二つの臨床試験では少数例の小児患者における検討の結果、年齢 10 才及びそれ以上の小児患者は毎日 75～150 mg の亜鉛の分割投与で、適切に維持することができることを示している。10 歳以下の年齢の患者は検討されていない。

がん原性、変異原性、生殖機能障害

酢酸亜鉛は長期間の動物試験でがん原性の可能性に関して、また変異原性あるいは動物における受胎能におよぼす影響に関して試験がなされていない。

しかし、他の亜鉛塩（酸化亜鉛、ステアリン酸亜鉛、硫酸亜鉛）を用いた試験は *in vitro* のエームス試験、ヒト胎児肺細胞染色体異常試験、*in vivo* のラット優性致死試験及びラット骨髓細胞染色体異常試験において変異原性の可能性を示さなかった。

その他の亜鉛塩（酸化亜鉛、塩化亜鉛、クエン酸亜鉛、マレイン酸亜鉛、炭酸亜鉛、硫酸亜鉛）及び純亜鉛粉末による 326 mg/kg/日（体表面積を基準にしたヒトでの推奨用量の 18 倍）の経口投与量まで、受胎能及び雄及び雌ラットの生殖能に何ら影響を及ぼさなかった。

妊娠：催奇形性への影響 妊娠カテゴリーA

妊婦での試験では、妊娠期間の全てにわたって酢酸亜鉛あるいは硫酸亜鉛が投与されたとしても、胎児異常の危険性を増加させることがないことを示した。もし本剤が妊娠中に用いられるとしても、胎児障害の可能性との関連性は薄いと思われる。しかし、これらの試験結果は障害の可能性を除外することができないため、酢酸亜鉛の投与は妊娠中、明らかに必要とされる場合のみとすべきである。酢酸亜鉛は妊娠中、明らかに必要とされる場合にのみ投与されるべきではあるが、もし除銅療法が中止された場合には、妊娠期間中に銅の中毒症が発現する。

硫酸亜鉛を用いた妊娠ラットの経口投与催奇形性試験は、42.5 mg/kg/日の投与量（体表面積を基準としたヒトの推奨用量の 2 倍）まで、またマウスでは 30 mg/kg/日の投与量（体表面積を基準としたヒトの推奨用量の 1 倍）まで、ウサギでは 60 mg/kg/日の投与量（体表面積を基準としたヒトの推奨用量の 6 倍）まで、ハムスターでは 88 mg/kg/日の投与量（体表面積を基準としたヒトの推奨用量の 5 倍）まで実施され、硫酸亜鉛による受胎能障害や胎児への障害が認められる結果は示されなかった。

有害事象

酢酸亜鉛を用いた臨床試験は限られている。ウィルソン病患者に対する亜鉛療法において、以下の有害事象が報告されている；硫酸亜鉛の過量投与後の死亡（[過量投与](#)を参照）及び進行した肝疾患患者の死亡、及び初期治療として硫酸亜鉛が投与された急性溶血性発症；胃刺激症状；脾炎を示唆する数週間から数ヶ月間持続する血清中アルカリホスファターゼ、アミラーゼ及びリパーゼの上昇。その数値は通常、亜鉛療法開始後 1～2 年以内に正常上限域に回復する。

薬物中毒及び依存症

酢酸亜鉛には薬物中毒の可能性はない。また、中毒の可能性のあることが知られるその他種々の薬物とも薬理的あるいは構造的に関連性はない。

過量投与

ヒトでの無機亜鉛塩による急性の経口過量投与の報告は殆どない。過量投与の場合には、吸収されなかった亜鉛塩はできるだけ早く洗浄液によって胃から除去すべきである。亜鉛の血漿中濃度を測定し、もし、亜鉛の血漿中濃度が著しく上昇 ($>1000\mu\text{g/dL}$) すれば、重金属キレート療法を考慮すべきである。さらにどんな毒性の徴候や症状にも医学的に適した治療が行われなければならない。

硫酸亜鉛の過量投与と関連して、1 例の死亡が報告されている。この成人女性の死亡は、およそ 28 g の硫酸亜鉛の偶発的な経口摂取によるものであった。経口摂取後 5 日目に死亡し、死因は腎不全によるものであった。出血性の膵炎と高血糖性昏睡が過量投与に起因して起きた。経口摂取された量は硫酸亜鉛として 500 mg/kg であり、その数値は動物において致死的とされる値と同じである。

投与量と投与方法

推奨される成人での投与量は亜鉛として 1 回 50 mg を 1 日 3 回である（臨床試験参照）。

10 歳あるいはそれより年長の小児や妊婦においては、1 回 25 mg を 1 日 3 回投与もまた有効用量であることから、患者が治療に協力的である限りにおいては 1 回 25 mg、1 日 3 回の投与量も推奨できる。もし、モニタリングでコントロール不良を示せば投与量を 1 回 50 mg、1 日 3 回に増量できる（使用上の注意；患者のモニタリングを参照）。

患者は酢酸亜鉛を空腹時、少なくとも食事の 1 時間前か食後 2～3 時間あけて服用すべきである。追加情報は使用上の注意を参照。

包 装

GALZIN[®]、酢酸亜鉛カプセル（亜鉛含有量 25 mg）はアクアブルーの不透明キャップとボディをした 1 号カプセルからなっており、「93-215」と刻印されている。250 カプセルがビンに包装されている（NDC 57844-215-52）。

GALZIN[®]、酢酸亜鉛カプセル（亜鉛含有量 50 mg）は不透明のオレンジ色のキャップとボディをした 1 号カプセルからなっており、「93-208」と刻印されている。250 カプセルがビンに包装されている（NDC 57844-208-52）。

25°C (77° F) で保存すること。逸脱許容範囲は 15～30°C (59° ～86° F)。USP の「Controlled Room Temperature」を参照すること。USP に規定されている子供が空けにくく、締め切りの密封性と遮光性のある容器に調剤すること。

処方箋薬

販売元

米国テバ製薬 (Teva Pharmaceuticals USA, Inc.)

North Wales, PA 19454

Rev. 2/2016

GAL-40011

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Wilzin 25 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 25 mg of zinc (corresponding to 83.92 mg of zinc acetate dihydrate).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Capsule with aqua blue opaque cap and body, imprinted "93-376".

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of Wilson's disease.

4.2 Posology and method of administration

Wilzin treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of Wilson's disease (see section 4.4). Wilzin is a life-long therapy.

There is no difference in dose between symptomatic and presymptomatic patients.

Wilzin is available in hard capsules of 25 mg or 50 mg.

- Adults:
The usual dose is 50 mg 3 times daily with a maximum dose of 50 mg 5 times daily.
- Children and adolescents:
Data are very limited in children under 6 years but since the disease is fully penetrant, prophylactic treatment should be considered as early as possible. The recommended dose is as follows:
 - from 1 to 6 years: 25 mg twice daily
 - from 6 to 16 years if bodyweight under 57 kg: 25 mg three times daily
 - from 16 years or if bodyweight above 57 kg: 50 mg three times daily.
- Pregnant women:
A dose of 25 mg 3 times daily is usually effective but the dose should be adjusted to copper levels (see section 4.4 and section 4.6).

In all cases, dose should be adjusted according to therapeutic monitoring (see section 4.4.).

Wilzin must be taken on an empty stomach, at least 1 hour before or 2-3 hours after meals. In case of gastric intolerance, often occurring with the morning dose, this dose may be delayed to mid-morning, between breakfast and lunch. It is also possible to take Wilzin with a little protein, such as meat (see section 4.5).

In children who are unable to swallow capsules, these should be opened and their content suspended in a little water (possibly sugar or syrup flavoured water).

When switching a patient on chelating treatment to Wilzin for maintenance therapy, the chelating treatment should be maintained and co-administered for 2 to 3 weeks since this is the time it takes for

the zinc treatment to induce maximum metallothionein induction and full blockade of copper absorption. The administration of the chelating treatment and Wilzin should be separated by at least 1 hour.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

Zinc acetate dihydrate is not recommended for the initial therapy of symptomatic patients because of its slow onset of action. Symptomatic patients must be initially treated with a chelating agent; once copper levels are below toxic thresholds and patients are clinically stable, maintenance treatment with Wilzin can be considered.

Nevertheless, while awaiting zinc induced duodenal metallothionein production and consequential effective inhibition of copper absorption, zinc acetate dehydrate could be administered initially in symptomatic patients in combination with a chelating agent.

Although rare, clinical deterioration may occur at the beginning of the treatment, as has also been reported with chelating agents. Whether this is related to mobilisation of copper stores or to natural history of the disease remains unclear. A change of therapy is recommended in this situation.

Caution should be exercised when switching patients with portal hypertension from a chelating agent to Wilzin, when such patients are doing well and the treatment is tolerated. Two patients of a series of 16 died from hepatic decompensation and advanced portal hypertension after being changed from penicillamine to zinc therapy.

Therapeutic monitoring

The aim of the treatment is to maintain the plasma free copper (also known as non-ceruloplasmin plasma copper) below 250 microgram/l (normal: 100-150 microgram/l) and the urinary copper excretion below 125 microgram/24 h (normal: < 50 microgram/24 h). The non-ceruloplasmin plasma copper is calculated by subtracting the ceruloplasmin-bound copper from the total plasma copper, given that each milligram of ceruloplasmin contains 3 micrograms of copper.

The urinary excretion of copper is an accurate reflection of body loading with excess copper only when patients are not on chelation therapy. Urinary copper levels are usually increased with chelation therapy such as penicillamine or trientine.

The level of hepatic copper cannot be used to manage therapy since it does not differentiate between potentially toxic free copper and metallothionein bound copper.

In treated patients, assays of urinary and/or plasma zinc may be a useful measure of treatment compliance. Values of urinary zinc above 2 mg/24 h and of plasma zinc above 1250 microgram/l generally indicate adequate compliance.

Like with all anti-copper agents overtreatment carries the risk of copper deficiency, which is especially harmful for children and pregnant women since copper is required for proper growth and mental development. In these patient groups, urinary copper levels should be kept a little above the upper limit of normal or in the high normal range (i.e. 40 – 50 microgram/24 h).

Laboratory follow-up including haematological surveillance and lipoproteins determination should also be performed in order to detect early manifestations of copper deficiency, such as anaemia and/or leukopenia resulting from bone marrow depression, and decrease in HDL cholesterol and HDL/total cholesterol ratio.

As copper deficiency may also cause myeloneuropathy, physicians should be alert to sensory and motor symptoms and signs which may potentially indicate incipient neuropathy or myelopathy in patients treated with Wilzin.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Other anti-copper agents

Pharmacodynamic studies were conducted in Wilson's disease patients on the combination of Wilzin (50 mg three times daily) with ascorbic acid (1 g once daily), penicillamine (250 mg four times daily), and trientine (250 mg four times daily). They showed no significant overall effect on copper balance although mild interaction of zinc with chelators (penicillamine and trientine) could be detected with decreased faecal but increased urinary copper excretion as compared with zinc alone. This is probably due to some extent of complexation of zinc by the chelator, thus reducing the effect of both active substances.

When switching a patient on chelating treatment to Wilzin for maintenance therapy, the chelating treatment should be maintained and co-administered for 2 to 3 weeks since this is the time it takes for the zinc treatment to induce maximum metallothionein induction and full blockade of copper absorption. The administration of the chelating treatment and Wilzin should be separated by at least 1 hour.

Other medicinal products

The absorption of zinc may be reduced by iron and calcium supplements, tetracyclines and phosphorus-containing compounds, while zinc may reduce the absorption of iron, tetracyclines, fluoroquinolones.

Food

Studies of the co-administration of zinc with food performed in healthy volunteers showed that the absorption of zinc was significantly delayed by many foods (including bread, hard boiled eggs, coffee and milk). Substances in food, especially phytates and fibres, bind zinc and prevent it from entering the intestinal cells. However, protein appears to interfere the least.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on a limited number of exposed pregnancies in patients with Wilson's disease give no indication of harmful effects of zinc on embryo/foetus and mother. Five miscarriages and 2 birth defects (microcephaly and correctable heart defect) were reported in 42 pregnancies.

Animal studies conducted with different zinc salts do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

It is extremely important that pregnant Wilson's disease patients continue their therapy during pregnancy. Which treatment should be used, zinc or chelating agent should be decided by the physician. Dose adjustments to guarantee that the foetus will not become copper deficient must be done and close monitoring of the patient is mandatory (see section 4.4).

Lactation

Zinc is excreted in human breast milk and zinc-induced copper deficiency in the breast-fed baby may occur. Therefore, breast-feeding should be avoided during Wilzin therapy.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Reported adverse reactions are listed below, by system organ class and by frequency.

Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Adverse drug reactions
Blood and lymphatic system disorders	<i>uncommon:</i> sideroblastic anaemia, leukopenia
Gastrointestinal disorders	<i>common:</i> gastric irritation
Investigations	<i>common:</i> blood amylase, lipase and alkaline phosphatase increased

Anaemia may be micro-, normo- or macrocytic and is often associated with leukopenia. Bone marrow examination usually reveals characteristic "ringed sideroblasts" (i.e. developing red blood cells containing iron-engorged paranuclear mitochondria). They may be early manifestations of copper deficiency and may recover rapidly following reduction of zinc dosage. However, they must be distinguished from haemolytic anaemia which commonly occurs where there is elevated serum free copper in uncontrolled Wilson's disease.

The most common undesirable effect is gastric irritation. This is usually worst with the first morning dose and disappears after the first days of treatment. Delaying the first dose to mid-morning or taking the dose with a little protein may usually relieve the symptoms.

Elevations of serum alkaline phosphatase, amylase and lipase may occur after a few weeks of treatment, with levels usually returning to high normal within the first one or two years of treatment.

4.9 Overdose

Three cases of acute oral overdose with zinc salts (sulphate or gluconate) have been reported in the literature. Death occurred in a 35 year-old woman on the fifth day after ingestion of 6 g of zinc (40 times the proposed therapeutic dose) and was attributed to renal failure and haemorrhagic pancreatitis with hyperglycaemic coma. The same dose did not produce any symptoms except for vomiting in an adolescent who was treated by whole-bowel irrigation. Another adolescent who ingested 4 g of zinc had serum zinc level of about 50 mg/l 5 hours later and only experienced severe nausea, vomiting and dizziness.

Treatment of overdose should be with gastric lavage or induced emesis as quickly as possible to remove unabsorbed zinc. Heavy metal chelation therapy should be considered if plasma zinc levels are markedly elevated (> 10 mg/l).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16AX05.

Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) is an autosomal recessive metabolic defect in hepatic excretion of copper in the bile. Copper accumulation in the liver leads to hepatocellular injury and eventual cirrhosis. When the liver capacity of storing copper is exceeded copper is released into the blood and is taken up in extra hepatic sites, such as the brain, resulting in motor disorders and psychiatric manifestations. Patients may present clinically with predominantly hepatic, neurologic, or psychiatric symptoms.

The active moiety in zinc acetate dihydrate is zinc cation, which blocks the intestinal absorption of copper from the diet and the reabsorption of endogenously secreted copper. Zinc induces the production of metallothionein in the enterocyte, a protein that binds copper thereby preventing its transfer into the blood. The bound copper is then eliminated in the stool following desquamation of the intestinal cells.

Pharmacodynamic investigations of copper metabolism in patients with Wilson's disease included determinations of net copper balance and radiolabelled copper uptake. A daily regimen of 150 mg of Wilzin in three administrations was shown to be effective in significantly reducing copper absorption and inducing a negative copper balance.

5.2 Pharmacokinetic properties

Since the mechanism of action of zinc is an effect on copper uptake at the level of the intestinal cell, pharmacokinetic evaluations based on blood levels of zinc do not provide useful information on zinc bioavailability at the site of action.

Zinc is absorbed in the small intestine and its absorption kinetics suggest a tendency to saturation at increasing doses. Fractional zinc absorption is negatively correlated with zinc intake. It ranges from 30 to 60% with usual dietary intake (7-15 mg/d) and decreases to 7% with pharmacological doses of 100 mg/d.

In the blood, about 80% of absorbed zinc is distributed to erythrocytes, with most of the remainder being bound to albumin and other plasma proteins. The liver is the main storage for zinc and hepatic zinc levels are increased during maintenance therapy with zinc.

The plasma elimination half-life of zinc in healthy subjects is around 1 hour after a dose of 45 mg. The elimination of zinc results primarily from faecal excretion with relatively little from urine and sweat. The faecal excretion is in the greatest part due to the passage of unabsorbed zinc but it is also due to endogenous intestinal secretion.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical studies have been conducted with zinc acetate and with other zinc salts. Pharmacological and toxicological data available showed large similarities between zinc salts and among animal species.

The oral LD50 is approximately 300 mg zinc/kg body weight (about 100 to 150 times the human therapeutic dose). Repeat-dose toxicity studies have established that the NOEL (No Observed Effect Level) is about 95 mg zinc/kg body weight (about 48 times the human therapeutic dose).

The weight of evidence, from *in vitro* and *in vivo* tests, suggests that zinc has no clinically relevant genotoxic activity.

Reproduction toxicology studies performed with different zinc salts showed no clinically relevant evidence of embryotoxicity, foetotoxicity or teratogenicity.

No conventional carcinogenicity study has been conducted with zinc acetate dihydrate.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

maize starch
magnesium stearate

Capsule shell

gelatin

titanium dioxide (E171)
brilliant blue FCF (E133)

Printing ink

black iron oxide (E172)
shellac

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

White HDPE bottle with a polypropylene and HDPE closure and contains a filler (cotton coil). Each bottle contains 250 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/286/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 October 2004
Date of latest renewal: 13 October 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Wilzin 50 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 50 mg of zinc (corresponding to 167.84 mg of zinc acetate dihydrate).

Excipients:

Each capsule contains 1.75 mg of sunset yellow FCF (E110)

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Capsule with orange opaque cap and body, imprinted "93-377".

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of Wilson's disease.

4.2 Posology and method of administration

Wilzin treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of Wilson's disease (see section 4.4). Wilzin is a life-long therapy.

There is no difference in dose between symptomatic and presymptomatic patients.

Wilzin is available in hard capsules of 25 mg or 50 mg.

- Adults:
The usual dose is 50 mg 3 times daily with a maximum dose of 50 mg 5 times daily.
- Children and adolescents:
Data are very limited in children under 6 years but since the disease is fully penetrant, prophylactic treatment should be considered as early as possible. The recommended dosage is as follows:
 - from 1 to 6 years: 25 mg twice daily
 - from 6 to 16 years if bodyweight under 57 kg: 25 mg three times daily
 - from 16 years or if bodyweight above 57 kg: 50 mg three times daily.
- Pregnant women:
A dose of 25 mg 3 times daily is usually effective but the dose should be adjusted to copper levels (see section 4.4 and section 4.6).

In all cases, dose should be adjusted according to therapeutic monitoring (see section 4.4.).

Wilzin must be taken on an empty stomach, at least 1 hour before or 2-3 hours after meals. In case of gastric intolerance, often occurring with the morning dose, this dose may be delayed to mid-morning, between breakfast and lunch. It is also possible to take Wilzin with a little protein, such as meat (see section 4.5).

In children who are unable to swallow capsules, these should be opened and their content suspended in a little water (possibly sugar or syrup flavoured water).

When switching a patient on chelating treatment to Wilzin for maintenance therapy, the chelating treatment should be maintained and co-administered for 2 to 3 weeks since this is the time it takes for the zinc treatment to induce maximum metallothionein induction and full blockade of copper absorption. The administration of the chelating treatment and Wilzin should be separated by at least 1 hour.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

Zinc acetate dihydrate is not recommended for the initial therapy of symptomatic patients because of its slow onset of action. Symptomatic patients must be initially treated with a chelating agent; once copper levels are below toxic thresholds and patients are clinically stable, maintenance treatment with Wilzin can be considered.

Nevertheless, while awaiting zinc induced duodenal metallothionein production and consequential effective inhibition of copper absorption, zinc acetate dehydrate could be administered initially in symptomatic patients in combination with a chelating agent.

Although rare, clinical deterioration may occur at the beginning of the treatment, as has also been reported with chelating agents. Whether this is related to mobilisation of copper stores or to natural history of the disease remains unclear. A change of therapy is recommended in this situation.

Caution should be exercised when switching patients with portal hypertension from a chelating agent to Wilzin, when such patients are doing well and the treatment is tolerated. Two patients of a series of 16 died from hepatic decompensation and advanced portal hypertension after being changed from penicillamine to zinc therapy.

Therapeutic monitoring

The aim of the treatment is to maintain the plasma free copper (also known as non-ceruloplasmin plasma copper) below 250 microgram/l (normal: 100-150 microgram/l) and the urinary copper excretion below 125 microgram/24 h (normal: < 50 microgram/24 h). The non-ceruloplasmin plasma copper is calculated by subtracting the ceruloplasmin-bound copper from the total plasma copper, given that each milligram of ceruloplasmin contains 3 micrograms of copper.

The urinary excretion of copper is an accurate reflection of body loading with excess copper only when patients are not on chelation therapy. Urinary copper levels are usually increased with chelation therapy such as penicillamine or trientine.

The level of hepatic copper cannot be used to manage therapy since it does not differentiate between potentially toxic free copper and metallothionein bound copper.

In treated patients, assays of urinary and/or plasma zinc may be a useful measure of treatment compliance. Values of urinary zinc above 2 mg/24 h and of plasma zinc above 1250 microgram/l generally indicate adequate compliance.

Like with all anti-copper agents overtreatment carries the risk of copper deficiency, which is especially harmful for children and pregnant women since copper is required for proper growth and mental development. In these patient groups, urinary copper levels should be kept a little above the upper limit of normal or in the high normal range (i.e. 40 – 50 microgram/24 h).

Laboratory follow-up including haematological surveillance and lipoproteins determination should also be performed in order to detect early manifestations of copper deficiency, such as anaemia and/or leukopenia resulting from bone marrow depression, and decrease in HDL cholesterol and HDL/total cholesterol ratio.

As copper deficiency may also cause myeloneuropathy, physicians should be alert to sensory and motor symptoms and signs which may potentially indicate incipient neuropathy or myelopathy in patients treated with Wilzin.

The capsule shell contains sunset yellow FCF (E110), which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Other anti-copper agents

Pharmacodynamic studies were conducted in Wilson's disease patients on the combination of Wilzin (50 mg three times daily) with ascorbic acid (1 g once daily), penicillamine (250 mg four times daily), and trientine (250 mg four times daily). They showed no significant overall effect on copper balance although mild interaction of zinc with chelators (penicillamine and trientine) could be detected with decreased faecal but increased urinary copper excretion as compared with zinc alone. This is probably due to some extent of complexation of zinc by the chelator, thus reducing the effect of both active substances.

When switching a patient on chelating treatment to Wilzin for maintenance therapy, the chelating treatment should be maintained and co-administered for 2 to 3 weeks since this is the time it takes for the zinc treatment to induce maximum metallothionein induction and full blockade of copper absorption. The administration of the chelating treatment and Wilzin should be separated by at least 1 hour.

Other medicinal products

The absorption of zinc may be reduced by iron and calcium supplements, tetracyclines and phosphorus-containing compounds, while zinc may reduce the absorption of iron, tetracyclines, fluoroquinolones.

Food

Studies of the co-administration of zinc with food performed in healthy volunteers showed that the absorption of zinc was significantly delayed by many foods (including bread, hard boiled eggs, coffee and milk). Substances in food, especially phytates and fibres, bind zinc and prevent it from entering the intestinal cells. However, protein appears to interfere the least.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on a limited number of exposed pregnancies in patients with Wilson's disease give no indication of harmful effects of zinc on embryo/foetus and mother. Five miscarriages and 2 birth defects (microcephaly and correctable heart defect) were reported in 42 pregnancies.

Animal studies conducted with different zinc salts do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

It is extremely important that pregnant Wilson's disease patients continue their therapy during pregnancy. Which treatment should be used, zinc or chelating agent should be decided by the physician. Dose adjustments to guarantee that the foetus will not become copper deficient must be done and close monitoring of the patient is mandatory (see section 4.4).

Lactation

Zinc is excreted in human breast milk and zinc-induced copper deficiency in the breast-fed baby may occur. Therefore, breast-feeding should be avoided during Wilzin therapy.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Reported adverse reactions are listed below, by system organ class and by frequency.

Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Adverse drug reactions
Blood and lymphatic system disorders	<i>uncommon:</i> sideroblastic anaemia, leukopenia
Gastrointestinal disorders	<i>common:</i> gastric irritation
Investigations	<i>common:</i> blood amylase, lipase and alkaline phosphatase increased

Anaemia may be micro-, normo- or macrocytic and is often associated with leukopenia. Bone marrow examination usually reveals characteristic "ringed sideroblasts" (i.e. developing red blood cells containing iron-engorged paranuclear mitochondria). They may be early manifestations of copper deficiency and may recover rapidly following reduction of zinc dosage. However, they must be distinguished from haemolytic anaemia which commonly occurs where there is elevated serum free copper in uncontrolled Wilson's disease.

The most common undesirable effect is gastric irritation. This is usually worst with the first morning dose and disappears after the first days of treatment. Delaying the first dose to mid-morning or taking the dose with a little protein may usually relieve the symptoms.

Elevations of serum alkaline phosphatase, amylase and lipase may occur after a few weeks of treatment, with levels usually returning to high normal within the first one or two years of treatment.

4.9 Overdose

Three cases of acute oral overdose with zinc salts (sulphate or gluconate) have been reported in the literature. Death occurred in a 35 year-old woman on the fifth day after ingestion of 6 g of zinc (40 times the proposed therapeutic dose) and was attributed to renal failure and haemorrhagic pancreatitis with hyperglycaemic coma. The same dose did not produce any symptoms except for vomiting in an adolescent who was treated by whole-bowel irrigation. Another adolescent who ingested 4 g of zinc had serum zinc level of about 50 mg/l 5 hours later and only experienced severe nausea, vomiting and dizziness.

Treatment of overdose should be with gastric lavage or induced emesis as quickly as possible to remove unabsorbed zinc. Heavy metal chelation therapy should be considered if plasma zinc levels are markedly elevated (> 10 mg/l).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16AX05.

Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) is an autosomal recessive metabolic defect in hepatic excretion of copper in the bile. Copper accumulation in the liver leads to hepatocellular injury and eventual cirrhosis. When the liver capacity of storing copper is exceeded copper is released into the blood and is taken up in extra hepatic sites, such as the brain, resulting in motor disorders and psychiatric manifestations. Patients may present clinically with predominantly hepatic, neurologic, or psychiatric symptoms.

The active moiety in zinc acetate dihydrate is zinc cation, which blocks the intestinal absorption of copper from the diet and the reabsorption of endogenously secreted copper. Zinc induces the production of metallothionein in the enterocyte, a protein that binds copper thereby preventing its transfer into the blood. The bound copper is then eliminated in the stool following desquamation of the intestinal cells.

Pharmacodynamic investigations of copper metabolism in patients with Wilson's disease included determinations of net copper balance and radiolabelled copper uptake. A daily regimen of 150 mg of Wilzin in three administrations was shown to be effective in significantly reducing copper absorption and inducing a negative copper balance.

5.2 Pharmacokinetic properties

Since the mechanism of action of zinc is an effect on copper uptake at the level of the intestinal cell, pharmacokinetic evaluations based on blood levels of zinc do not provide useful information on zinc bioavailability at the site of action.

Zinc is absorbed in the small intestine and its absorption kinetics suggest a tendency to saturation at increasing doses. Fractional zinc absorption is negatively correlated with zinc intake. It ranges from 30 to 60% with usual dietary intake (7-15 mg/d) and decreases to 7% with pharmacological doses of 100 mg/d.

In the blood, about 80% of absorbed zinc is distributed to erythrocytes, with most of the remainder being bound to albumin and other plasma proteins. The liver is the main storage for zinc and hepatic zinc levels are increased during maintenance therapy with zinc.

The plasma elimination half-life of zinc in healthy subjects is around 1 hour after a dose of 45 mg. The elimination of zinc results primarily from faecal excretion with relatively little from urine and sweat. The faecal excretion is in the greatest part due to the passage of unabsorbed zinc but it is also due to endogenous intestinal secretion.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical studies have been conducted with zinc acetate and with other zinc salts. Pharmacological and toxicological data available showed large similarities between zinc salts and among animal species.

The oral LD50 is approximately 300 mg zinc/kg body weight (about 100 to 150 times the human therapeutic dose). Repeat-dose toxicity studies have established that the NOEL (No Observed Effect Level) is about 95 mg zinc/kg body weight (about 48 times the human therapeutic dose).

The weight of evidence, from *in vitro* and *in vivo* tests, suggests that zinc has no clinically relevant genotoxic activity.

Reproduction toxicology studies performed with different zinc salts showed no clinically relevant evidence of embryotoxicity, foetotoxicity or teratogenicity.

No conventional carcinogenicity study has been conducted with zinc acetate dihydrate.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

maize starch
magnesium stearate

Capsule shell

gelatin
titanium dioxide (E171)

sunset yellow FCF (E110)

Printing ink

black iron oxide (E172)

shellac

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

White HDPE bottle with a polypropylene and HDPE closure and contains a filler (cotton coil). Each bottle contains 250 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/286/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 October 2004

Date of latest renewal: 13 October 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

A MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

or

Orphan Europe SARL
Parc d'Activités des Peupliers
39, rue des Peupliers, Bâtiment K
F-92000 Nanterre
France

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See [Annex I: Summary of Product Characteristics](#), section 4.2)

- **OTHER CONDITIONS**

The holder of this marketing authorisation must inform the European Commission about the marketing plans for the medicinal product authorised by this decision.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND ON THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER CARTON BOX AND BOTTLE LABEL (Wilzin 25 mg hard capsules)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Wilzin 25 mg hard capsules
Zinc

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 25 mg of zinc (corresponding to 83.92 mg of zinc acetate dihydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

250 hard capsules.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/04/286/001

13. MANUFACTURER'S BATCH NUMBER
--

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION ON BRAILLE

Wilzin 25 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND ON THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER CARTON BOX AND BOTTLE LABEL (Wilzin 50 mg hard capsules)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Wilzin 50 mg hard capsules
Zinc

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 50 mg of zinc (corresponding to 167.84 mg of zinc acetate dihydrate) .

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains E110. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

250 hard capsules.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/04/286/002

13. MANUFACTURER'S BATCH NUMBER
--

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION ON BRAILLE

Wilzin 50 mg

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Wilzin 25 mg hard capsules

Wilzin 50 mg hard capsules

zinc

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, please ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you personally. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. [What Wilzin is and what it is used for](#)
2. [Before you take Wilzin](#)
3. [How to take Wilzin](#)
4. [Possible side effects](#)
5. [How to store Wilzin](#)
6. [Further information](#)

1. WHAT WILZIN IS AND WHAT IT IS USED FOR

Wilzin belongs to a group of medicines called Various Alimentary Tract and metabolism products.

Wilzin is indicated in the treatment of Wilson's disease, which is a rare inherited defect in copper excretion. Dietary copper, which cannot be properly eliminated, accumulates first in the liver, then in other organs such as the eyes and the brain. This potentially leads to liver damage and neurological disorders.

Wilzin blocks the absorption of copper from the intestine thereby preventing its transfer into the blood and its further accumulation in the body. Unabsorbed copper is then eliminated in the stool.

Wilson's disease will persist during the entire lifetime of the patient and therefore the need for this treatment is life-long.

2. BEFORE YOU TAKE WILZIN

Do not take Wilzin

If you are allergic (hypersensitive) to zinc or any of the other ingredients of Wilzin.

Take special care with Wilzin

Wilzin is usually not recommended for initial therapy of patients with signs and symptoms of Wilson's disease because of its slow onset of action.

If you are currently treated with another anti-copper agent, for example, penicillamine, your doctor may add Wilzin before stopping the initial treatment.

As with other anti-copper agents such as penicillamine, your symptoms may get worse after starting the treatment. In this case, you must inform your doctor.

In order to follow up your condition and treatment your doctor will check your blood and urine on a regular basis. This is to ensure that you receive sufficient treatment. Monitoring may detect evidence

of insufficient treatment (copper excess) or excessive treatment (copper deficiency), both of which can be harmful, particularly to growing children and pregnant women.

You should tell your doctor if you experience unusual muscle weakness or abnormal feeling in your limbs as this may indicate excessive treatment.

Taking other medicines

Please tell your doctor or your pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Please consult your doctor before taking any other medicines which may reduce the effectiveness of Wilzin, such as iron, calcium supplements, tetracyclines (antibiotics) or phosphorus. Conversely, the effectiveness of some medicines, such as iron, tetracyclines or fluoroquinolones (antibiotics), may be reduced by Wilzin.

Taking Wilzin with food and drink

Wilzin should be taken on an empty stomach, separated from mealtimes. Dietary fibres and some dairy products, in particular, delay the absorption of zinc salts. Some patients experience stomach upset after the morning dose. Please discuss the matter with your Wilson's disease doctor if this affects you.

This side effect may be reduced by postponing the first dose of the day until mid-morning (between breakfast and the midday meal). It may also be minimised by taking the first dose of Wilzin with a small amount of protein-containing food, such as meat (but not milk).

Pregnancy

Please consult your doctor if you plan to become pregnant. It is very important to continue anti-copper therapy during pregnancy.

If you become pregnant during therapy with Wilzin, your doctor will decide which treatment and which dose is best in your situation.

Breast-feeding

Breast-feeding should be avoided if you are on Wilzin therapy. Please discuss with your doctor.

Driving and using machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

Important information about some of the ingredients of Wilzin

Wilzin 50 mg hard capsules contains sunset yellow FCF (E110) which may cause allergic reactions.

3. HOW TO TAKE WILZIN

Always take Wilzin exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure. For the different dose regimens Wilzin is available in hard capsules of 25 mg or 50 mg.

- *For adults:*
The usual dose is 1 hard capsule of Wilzin 50 mg (or 2 hard capsules of Wilzin 25 mg) three times daily with a maximum dose of 1 hard capsule of Wilzin 50 mg (or 2 hard capsules of Wilzin 25 mg) five times daily.
- *For children and adolescents:*
The usual dose is:
 - from 1 to 6 years: 1 hard capsule of Wilzin 25 mg twice daily
 - from 6 to 16 years if bodyweight under 57 kg: 1 hard capsule of Wilzin 25 mg three times daily
 - from 16 years or if bodyweight above 57 kg: 2 hard capsules of Wilzin 25 mg or 1 hard capsule of Wilzin 50 mg three times daily.

Always take Wilzin on an empty stomach, at least one hour before or 2-3 hours after meals.

If the morning dose is not well tolerated (see section 4) it is possible to delay it to mid-morning, between breakfast and lunch. It is also possible to take Wilzin with a little protein, such as meat.

If you have been prescribed Wilzin with another anti-copper agent, such as penicillamine, keep an interval of at least 1 hour between the two medicines.

To administer Wilzin to children who are unable to swallow capsules, open the capsule and mix the powder with a little water (possibly flavoured with sugar or syrup).

If you take more Wilzin than you should:

If you take more Wilzin than prescribed, you may experience nausea, vomiting and dizziness. In this case you must ask your doctor for advice.

If you forget to take Wilzin:

Do not take a double dose to make up for a forgotten individual dose.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Wilzin can cause side effects, although not everybody gets them..

These side effects may occur with certain frequencies, which are defined as follows:

- very common: affects more than 1 user in 10
- common: affects 1 to 10 users in 100
- uncommon: affects 1 to 10 users in 1,000
- rare: affects 1 to 10 users in 10,000
- very rare: affects less than 1 user in 10,000
- not known: frequency cannot be estimated from the available data.

Common:

- After Wilzin intake, gastric irritation may occur, especially at the beginning of treatment.
- Changes in blood tests have been reported, including an increase in some liver and pancreatic enzymes.

Uncommon:

- A decrease in blood red and white cells may occur.

If you notice any side effects not mentioned in this leaflet, please inform your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE WILZIN

- Keep out of the reach and sight of children.
- Do not use Wilzin after the expiry date stated on the bottle and the carton, after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not store above 25°C.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Wilzin contains

The active substance is zinc. Each hard capsule contains 25 mg of zinc (corresponding to 83.92 mg of zinc acetate dihydrate) or 50 mg of zinc (corresponding to 167.84 mg of zinc acetate dihydrate).

The other ingredients are maize starch and magnesium stearate. The capsule shell contains gelatin, titanium dioxide (E171) and either brilliant blue FCF (E133) for Wilzin 25 mg, or sunset yellow FCF (E110) for Wilzin 50 mg. The printing ink contains black iron oxide (E172) and shellac.

What Wilzin looks like and contents of the pack

Wilzin 25 mg is an aqua blue hard capsule imprinted "93-376".

Wilzin 50 mg is an orange opaque hard capsule imprinted "93-377".

It is available in packs of 250 hard capsules in a polyethylene bottle closed by a polypropylene and polyethylene closure. The bottle also contains a cotton filler.

Marketing Authorisation Holder

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

Manufacturer

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

or

Orphan Europe SARL
Parc d'Activités des Peupliers
39, rue des Peupliers, Bâtiment K
F-92000 Nanterre
France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Belgique/België/Belgien

Orphan Europe Benelux
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Orphan Europe AB
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България

Orphan Europe SARL
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

Orphan Europe Benelux
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark

Orphan Europe AB
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland

Orphan Europe (Germany) GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Orphan Europe AB
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Orphan Europe SARL
Τηλ: +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

España

Orphan Europe S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Orphan Europe SARL
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Orphan Europe SARL
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Orphan Europe (UK) Ltd.
Tel: +44 1491 414333
United Kingdom

Ísland

Orphan Europe AB
Simi: +46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Orphan Europe (Italy) Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Magyarország

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta

Orphan Europe SARL
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Orphan Europe Benelux
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

Orphan Europe AB
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Orphan Europe (Germany) GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Orphan Europe Portugal Lda.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Orphan Europe AB
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Κύπρος

Orphan Europe SARL

Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

Sverige

Orphan Europe AB

Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Orphan Europe AB

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

United Kingdom

Orphan Europe (UK) Ltd.

Tel: +44 (0)1491 414333

This leaflet was last approved in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency (EMA) web site: <http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

付録 I

製品概要

酢酸亜鉛二水和物

WILZIN®

オーファン ヨーロッパ社

1. 医薬品の名称

Wilzin 25 mg 硬カプセル

2. 成分・含量

硬カプセルに亜鉛 25 mg を含有（酢酸亜鉛二水和物 83.92 mg に相当）。

全添加物の一覧については、[6.1](#) を参照のこと

3. 剤形

硬カプセル

アクアブルーの不透明なカプセル。カプセルに「93-376」と印字。

4. 臨床に関する事項

4.1 適応症

ウィルソン病の治療

4.2 用法及び用量

Wilzin 投与は、ウィルソン病治療の経験がある医師の指導の下で開始する（[4.4](#) を参照のこと）。Wilzin は生涯にわたって投与する。

発症後患者と発症前患者での用量は変わらない。

Wilzin には 25 mg 硬カプセルと 50 mg 硬カプセルがある。

成人：

通常、用量は 1 回 50 mg を 1 日 3 回、最高用量は 1 回 50 mg を 1 日 5 回。

小児及び青年：

6 歳未満の小児でのデータは限られているが、本疾患は完全に遺伝浸透性であることから、できる限り早い段階で予防投与を考慮すべきである。推奨用量は次のとおりである。

- 1～6 歳：1 回 25 mg を 1 日 2 回
- 6～16 歳で体重 57kg 未満：1 回 25 mg を 1 日 3 回
- 16 歳以上または体重 57kg 以上：1 回 50 mg を 1 日 3 回

妊婦：

通常、1 回 25 mg を 1 日 3 回の用量が有効であるが、銅濃度に応じて用量を調整する（[4.4](#) 及び [4.6](#) を参照のこと）。

いずれの場合も、治療モニタリングに従って用量を調整する（[4.4](#) を参照のこと）。

Wilzin は、食事の 1 時間以上前又は食後 2～3 時間後の空腹時に服用すること。胃不耐性がある場合、朝の投与に伴って生じることが多いため、朝食と昼食の間である朝 10～11 時頃に投与してもよい。また、肉などの少量の蛋白質と併用で Wilzin を服用しても差し支えない (4.5 を参照のこと)。

カプセルを飲み込むことができない小児の場合は、内容物を取り出して少量の水（砂糖またはシロップの味を付けた水を用いてもよい）に懸濁させる。

キレート剤投与中の患者を維持療法として Wilzin 投与に切替える場合、亜鉛投与からメタロチオネイン産生誘導が最大になる期間及び銅吸収を十分に遮断するために要する期間として、2～3 週間はキレート剤との併用が必要である。キレート剤投与から Wilzin 投与までの間には、少なくとも 1 時間をあけること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対して過敏症がある場合。

4.4 特別な警告および特別な使用上の注意

酢酸亜鉛二水和物は作用の発現が緩慢であるため、発症後患者の初期療法として推奨されない。発症後患者にはキレート剤を用いた初期治療を施す必要があり、銅濃度が毒性閾値未満となって患者が臨床的に安定した時点であれば、Wilzin を用いた維持治療を考慮することができる。

いずれにしても、発症後患者では、亜鉛が十二指腸でのメタロチオネイン産生を誘導し、続いて銅吸収が効果的に抑制されるまでは、酢酸亜鉛二水和物の初期投与においてキレート剤を併用すること。

まれではあるが、キレート剤での報告と同様に、投与開始時に臨床的悪化が生じることがある。貯蔵されている銅の移動あるいは患者の病歴が関連するの否かは未だ不明である。この場合は、治療法の変更が推奨される。

門脈圧亢進症を有する患者でキレート剤により症状が安定している場合、Wilzin に変更するのであれば、慎重投与とすべきである。16 例の患者のうち 2 例でペニシラミンから亜鉛療法への変更後に肝の代償不全および進行した門脈圧亢進症で死亡している。

治療モニタリング

血漿中遊離銅（血漿中非セルロプラスミン結合銅）濃度を 250 $\mu\text{g/L}$ 未満（正常：100～150 $\mu\text{g/L}$ ）、尿中銅排泄量を 125 $\mu\text{g}/24$ 時間以下（正常：<50 $\mu\text{g}/24$ 時間）で維持すること。血漿中非セルロプラスミン結合銅は、総血漿中銅からセルロプラスミン結合銅を引いて求められる。1 mg のセルロプラスミンに 3 μg の銅が含まれている。

キレート剤療法を行っていない患者に限り、尿中銅排泄量が体内での過剰な銅の負荷を正確に反映している。通常、ペニシラミンやトリエンチンなどのキレート療法により、尿中銅濃度が増加する。

肝銅含量は、毒性のある遊離銅とメタロチオネイン結合銅の区別ができないため治療の管理に用いることはできない。

治療中の患者では、服薬遵守の評価として尿中及び/又は血漿中亜鉛の分析が有用である。一般的に、尿中亜鉛濃度が 2 mg/24 時間を上回り、血漿中亜鉛濃度が 1250 μ g/L を上回る場合は、服薬遵守が適切であることを示している。

いずれの抗銅薬にも当てはまることであるが、過剰投与では銅欠乏のリスクがもたらされ、銅は適正な成長と精神発達に必要であることから、小児および妊娠中の女性では特に有害である。当該患者群の場合、尿中銅排泄量は正常上限を若干上回る値又は正常高値（すなわち、40～50 μ g/24 時間）で維持する必要がある。

血液学的検査やリポ蛋白測定などの臨床検査によるフォローアップを実施し、骨髄抑制に起因する貧血及び/又は白血球減少、HDL コレステロール低下、HDL/総コレステロール比低下など、銅欠乏の発現を早期に検出すべきである。

銅欠乏により脊髄ニューロパチーが生じる可能性もあるため、医師は、Wilzin 投与中の患者に、ニューロパチー又は脊髄症の初期段階にあることを示唆している可能性がある、感覚及び運動の症状・徴候がないか注意して観察しなければならない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の形式での相互作用

他の抗銅薬

ウィルソン病患者を対象とした Wilzin（1 回 50 mg を 1 日 3 回）とアスコルビン酸（1 回 1 g を 1 日 1 回）、ペニシラミン（1 回 250 mg を 1 日 4 回）、及びトリエンチン（1 回 250 mg を 1 日 4 回）との併用に関する薬力学試験が実施された。銅バランスに対する有意な総合作用は示されなかったが、亜鉛単独投与と比較して銅の糞便中排泄量は減少するが尿中排泄量は増加することから、亜鉛とキレート剤（ペニシラミンとトリエンチン）との軽度の相互作用が検出されることはあった。この原因として、キレート剤によりある程度の亜鉛複合体が生じ、両有効成分の効果が低減することが考えられる。

キレート剤投与中の患者を維持療法として Wilzin 投与に変更する場合、亜鉛投与から最大限のメタロチオネインが誘導され、銅吸収を十分に遮断するために要する期間として、2～3 週間はキレート剤を維持して併用投与することが必要とされる。キレート剤投与から Wilzin 投与までの間には、少なくとも 1 時間の間隔をあけるべきである。

その他の医薬品

亜鉛の吸収は、鉄及びカルシウム栄養補助食品、テトラサイクリン、及びリン含有化合物によって減少する一方、亜鉛は、鉄、テトラサイクリン、及びフルオロキノロンの吸収を低減すると考えられている。

食物

健康被験者が亜鉛と食物を併用投与した試験において、多くの食物（パン、ゆで卵、コーヒー、牛乳など）が亜鉛の吸収を有意に遅延させることが示された。フィチン酸と繊維を中心とした食物中成分は亜鉛と結合し、腸細胞への亜鉛の取り込みを阻害するが、蛋白質による阻害は最小であると考えられる。

4.6 妊娠および授乳

妊娠：

ウィルソン病患者における限られた件数の妊娠中曝露に関するデータから、亜鉛が胎芽/胎児および母親に対して有害作用をもたらすことは示されていない。42 件の妊娠では、5 件の流産と 2 件の先天性欠損（小頭症及び治療可能な心臓欠陥）が報告されている。

種々の亜鉛塩を用いて実施された動物試験から、妊娠、胎芽/胎児の発育、分娩、または出生後の発育に対する直接的あるいは間接的な有害作用は示されていない（5.3 を参照のこと）。

妊娠中のウィルソン病患者の場合、妊娠中を通じて治療を継続することがきわめて重要である。亜鉛とキレート剤のいずれを投与するのかについては、医師が決定すべきである。胎児が銅欠乏に陥らないようにするため、投与量補正を実施するとともに患者の厳密なモニタリングを行うことが不可欠である（4.4 を参照のこと）。

授乳：

亜鉛はヒト母乳中に排泄され、母乳で育てられた乳児には亜鉛誘発性銅欠乏が生じるおそれがあるため、Wilzin 療法中には授乳を避けるべきである。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力への影響

自動車の運転及び機械操作能力への影響を調べた試験は実施されていない。

4.8 好ましくない作用

報告された有害事象を器官別分類及び発現頻度別に下記に示す。

頻度は、非常によく発現する（ $\geq 1/10$ ）、よく発現する（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、あまり発現しない（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）、まれに発現する（ $\geq 1/10000 \sim < 1/1000$ ）、非常にまれに発現する（ $< 1/10000$ ）、不明（入手可能なデータから判定不能）と定義している。

各発現頻度内では、重篤度が高いものから順に好ましくない作用を示した。

器官別分類	副作用		
	非常によく発現する	よく発現する	あまり発現しない
血液及びリンパ系障害	—	—	鉄芽球性貧血 白血球減少
胃腸障害	—	胃刺激症状	—
臨床検査	—	血中アミラーゼ、 リパーゼ、ALP の 増加	—

貧血は小球性、正球性、又は大球性として発症し、白血球減少を伴うことが多い。通常、骨髓検査から特徴的な「輪状鉄芽球」が認められる（すなわち、鉄が充満した小核ミトコンドリアを含有する赤血球の発生）。これらは銅欠乏の早期発現であり、亜鉛用量の減量によって速やかに回復すると考えられる。しかし、コントロールされていないウィルソン病では、血清中遊離銅の上昇が認められた場合に多く生じる溶血性貧血と鑑別することが必要である。

好ましくない作用のうち最も頻度が高いのは胃刺激症状である。通常、朝の初回投与に伴う胃刺激症状が最悪であり、投与開始から数日後に消失する。通常、最初の投与を遅らせて朝 10～11 時頃にするか、あるいは少量の蛋白質と併用投与することにより、症状が緩和される。投与数週後には、血清中アルカリホスファターゼ（ALP）、アミラーゼ及びトリパーゼが増加することがあり、通常では、投与 1 年目又は 2 年目以内に正常上限値まで回復する。

4.9 過剰投与

文献では、亜鉛塩（硫酸塩またはグルコン酸塩）の急性経口過剰投与が 3 症例報告されている。6 g の亜鉛（推奨治療用量の 40 倍）を摂取した 35 歳の女性は 5 日後に死亡しており、腎不全および高血糖昏睡を伴う出血性膵炎が死因と考えられた。同用量では、腸洗浄が施行された 1 名の青年に嘔吐が生じたものの、他に何らかの症状がもたらされることはなかった。4 g の亜鉛を摂取した別の青年では、5 時間後に血清中亜鉛濃度が約 50 mg/L となり、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいのみをきたした。

過剰投与の場合は、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る。血漿中亜鉛濃度が顕著に上昇している場合は（10 mg/L 超）、重金属キレート療法を考慮する必要がある。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：消化管及び代謝性医薬品、ATC コード：A16AX05

ウィルソン病（肝レンズ核変性症）は、銅の肝から胆汁中への排泄が欠損している常染色体劣性代謝障害である。肝に銅が蓄積すると肝細胞損傷が引き起こされ、最終的には肝硬変に至る。肝の銅貯蔵能を上回ると過剰の銅が血中に放出され、脳などの肝外部位に取り込まれて運動障害や精神障害をきたす。患者が呈する主な臨床症状は、肝症状、神経症候及び精神症候である。

酢酸亜鉛二水和物の活性部分は亜鉛陽イオンであり、食物中銅の腸管吸収及び内因性に分泌された銅の再吸収を遮断する。亜鉛は、腸細胞内で銅と結合して血中への移行を予防する蛋白質であるメタロチオネインの産生を誘発する。結合後の銅は、腸細胞の落屑後に糞便中に排泄される。

ウィルソン病患者を対象とした銅代謝の薬力学試験では、正味の銅バランス及び放射標識した銅の取り込みが測定された。1 日用量 150 mg（1 回 50mg を 1 日 3 回）での Wilzin 投与は、銅吸収を有意に低減し、負の銅バランスを誘発する上で有効であることが示された。

5.2 薬物動態特性

亜鉛の作用機序は、腸細胞の濃度で銅取り込みに影響を与えるというものであるため、血中亜鉛濃度に基づく薬物動態評価では、作用部位での亜鉛のバイオアベイラビリティに関する有益な情報が得られない。

亜鉛は小腸で吸収され、その吸収動態から増量によって飽和に達する傾向が示唆されている。亜鉛の分画吸収は、亜鉛摂取量と負の相関が認められる。通常の1日摂取量（7～15 mg/日）では30～60%の範囲であり、薬理学的投与量である100 mg/日を用いると7%に低下する。

血中では、吸収された亜鉛のうち約80%が赤血球に分布しており、残りの大半はアルブミンおよびその他の血漿蛋白と結合している。亜鉛は主として肝に貯蔵され、亜鉛維持療法中には肝内亜鉛濃度が増加する。

健常被験者に亜鉛を45 mg投与後の血漿中消失半減期は、約1時間である。亜鉛は糞便中排泄が大半を占めており、尿及び汗からの排泄量は比較的少ない。糞便中排泄量が最大である理由として、吸収されていない亜鉛の排泄も挙げられるが、内因性の腸内分泌も原因となる。

5.3 前臨床安全性データ

酢酸亜鉛及びその他の亜鉛塩を用いた前臨床試験が実施されている。入手された薬理データ及び毒性データから、亜鉛塩間及び動物種間での同等性が高いことが示されている。

経口LD₅₀は、約300 mg 亜鉛/kg 体重である（ヒト治療用量の約100～150倍）。反復投与毒性試験から、NOEL（無影響量）は約95 mg 亜鉛/kg 体重（ヒト治療用量の約48倍）であるとの確証が得られている。in vitro 試験と in vivo 試験において得られたエビデンスの重要性から、亜鉛には臨床的意義のある遺伝子毒性がないと示唆されている。

種々の亜鉛塩を用いて実施された非臨床生殖毒性試験から、胎芽毒性、胎児毒性あるいは催奇形性のエビデンスは示されなかった。

従来のがん原性試験で、酢酸亜鉛二水和物が用いられたことはない。

6. 製剤学的事項

6.1 添加物の一覧

カプセルの内容

トウモロコシデンプン

ステアリン酸マグネシウム

カプセルシェル

ゼラチン

二酸化チタン (E171)

ブルーブリリアント FCF (E133)

印字用インク

黒酸化鉄 (E172)

シェラック

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

3 年

6.4 特別な貯法上の注意

25℃以上の場所に保管しないこと

6.5 容器の材質及び容量

ポリプロピレン・HDPE 製のフタが付いた白色の HDPE 製ボトルで、フィラー（コットンコイル）入り。各ボトルに 250 カプセルを含有。

6.6 特別な廃棄上の注意

特になし

7. 医薬品販売承認所有者

Orphan Europe SARL 社

Immeuble “Le Wilson”

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

France

8. 医薬品販売承認番号

EU/1/04/286/001

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2004 年 10 月 13 日

直近の更新日：2009 年 10 月 13 日

10. 本文改訂日

本製品の詳細情報は、欧州医薬品審査庁（EMA）のウェブサイト <http://www.emea.europa.eu> で入手可能。

1. 医薬品の名称

Wilzin 50 mg 硬カプセル

2. 成分・含量

硬カプセルに亜鉛 50 mg を含有（酢酸亜鉛二水和物 167.84 mg に相当）。

添加物：

各カプセルにサンセットイエローFCF（E110）1.75 mg を含有。

全添加物の一覧については、[6.1](#) を参照のこと

3. 剤形

硬カプセル

オレンジの不透明なカプセル。カプセルに「93-377」と印字。

4. 臨床に関する事項

4.1 適応症

ウィルソン病の治療

4.2 用法及び用量

Wilzin 投与は、ウィルソン病治療の経験がある医師の指導の下で開始する（[4.4](#) を参照のこと）。Wilzin は生涯にわたって投与する。

発症後患者と発症前患者での用量は変わらない。

Wilzin には 25 mg 硬カプセルと 50 mg 硬カプセルがある。

成人：

通常、用量は 1 回 50 mg を 1 日 3 回、最高用量は 1 回 50 mg を 1 日 5 回。

小児及び青年：

6 歳未満の小児でのデータは限られているが、本疾患は完全に遺伝浸透性であることから、できる限り早い段階で予防投与を考慮すべきである。推奨用量は次のとおりである。

- 1～6 歳：1 回 25 mg を 1 日 2 回
- 6～16 歳で体重 57kg 未満：1 回 25 mg を 1 日 3 回
- 16 歳以上または体重 57kg 以上：1 回 50 mg を 1 日 3 回

妊婦：

通常、1 回 25 mg を 1 日 3 回の用量が有効であるが、銅濃度に応じて用量を調整する（[4.4](#) 及び [4.6](#) を参照のこと）。

いずれの場合も、治療モニタリングに従って用量を調整する（[4.4](#) を参照のこと）。

Wilzin は、食事の 1 時間以上前又は食後 2～3 時間後の空腹時に服用すること。胃不耐性がある場合、朝の投与に伴って生じることが多いため、朝食と昼食の間である朝 10～11 時頃に投与してもよい。また、肉などの少量の蛋白質と併用で Wilzin を服用しても差し支えない (4.5 を参照のこと)。

カプセルを飲み込むことができない小児の場合は、内容物を取り出して少量の水（砂糖またはシロップの味を付けた水を用いてもよい）に懸濁させる。

キレート剤投与中の患者を維持療法として Wilzin 投与に切替える場合、亜鉛投与からメタロチオネイン産生誘導が最大になる期間及び銅吸収を十分に遮断するために要する期間として、2～3 週間はキレート剤との併用が必要である。キレート剤投与から Wilzin 投与までの間には、少なくとも 1 時間をあけること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対して過敏症がある場合。

4.4 特別な警告および特別な使用上の注意

酢酸亜鉛二水和物は作用の発現が緩慢であるため、発症後患者の初期療法として推奨されない。発症後患者にはキレート剤を用いた初期治療を施す必要があり、銅濃度が毒性閾値未満となって患者が臨床的に安定した時点であれば、Wilzin を用いた維持治療を考慮することができる。

いずれにしても、発症後患者では、亜鉛が十二指腸でのメタロチオネイン産生を誘導し、続いて銅吸収が効果的に抑制されるまでは、酢酸亜鉛二水和物の初期投与においてキレート剤を併用すること。

まれではあるが、キレート剤での報告と同様に、投与開始時に臨床的悪化が生じることがある。貯蔵されている銅の移動あるいは患者の病歴が関連するの否かは未だ不明である。この場合は、治療法の変更が推奨される。

門脈圧亢進症を有する患者でキレート剤により症状が安定している場合、Wilzin に変更するのであれば、慎重投与とすべきである。16 例の患者のうち 2 例でペニシラミンから亜鉛療法への変更後に肝の代償不全および進行した門脈圧亢進症で死亡している。

治療モニタリング

血漿中遊離銅（血漿中非セルロプラスミン結合銅）濃度を 250 $\mu\text{g/L}$ 未満（正常：100～150 $\mu\text{g/L}$ ）、尿中銅排泄量を 125 $\mu\text{g}/24$ 時間以下（正常：<50 $\mu\text{g}/24$ 時間）で維持すること。血漿中非セルロプラスミン結合銅は、総血漿中銅からセルロプラスミン結合銅を引いて求められる。1 mg のセルロプラスミンに 3 μg の銅が含まれている。

キレート剤療法を行っていない患者に限り、尿中銅排泄量が体内での過剰な銅の負荷を正確に反映している。通常、ペニシラミンやトリエンチンなどのキレート療法により、尿中銅濃度が増加する。

肝銅含量は、毒性のある遊離銅とメタロチオネイン結合銅の区別ができないため治療の管理に用いることはできない。

治療中の患者では、服薬遵守の評価として尿中及び/又は血漿中亜鉛の分析が有用である。一般的に、尿中亜鉛濃度が 2 mg/24 時間を上回り、血漿中亜鉛濃度が 1250 μ g/L を上回る場合は、服薬遵守が適切であることを示している。

いずれの抗銅薬にも当てはまることであるが、過剰投与では銅欠乏のリスクがもたらされ、銅は適正な成長と精神発達に必要であることから、小児および妊娠中の女性では特に有害である。当該患者群の場合、尿中銅排泄量は正常上限を若干上回る値又は正常高値（すなわち、40～50 μ g/24 時間）で維持する必要がある。

血液学的検査やリポ蛋白測定などの臨床検査によるフォローアップを実施し、骨髄抑制に起因する貧血及び/又は白血球減少、HDL コレステロール低下、HDL/総コレステロール比低下など、銅欠乏の発現を早期に検出すべきである。

銅欠乏により脊髄ニューロパチーが生じる可能性もあるため、医師は、Wilzin 投与中の患者に、ニューロパチー又は脊髄症の初期段階にあることを示唆している可能性がある、感覚及び運動の症状・徴候がないか、注意して観察しなければならない。

カプセルシェルにはサンセットイエローFCF (E110) が含まれるため、アレルギー反応の原因となる可能性がある。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の形式での相互作用

他の抗銅薬

ウィルソン病患者を対象とした Wilzin (1 回 50 mg を 1 日 3 回) とアスコルビン酸 (1 回 1 g を 1 日 1 回)、ペニシラミン (1 回 250 mg を 1 日 4 回)、及びトリエンチン (1 回 250 mg を 1 日 4 回) との併用に関する薬力学試験が実施された。銅バランスに対する有意な総合作用は示されなかったが、亜鉛単独投与と比較して銅の糞便中排泄量は減少するが尿中排泄量は増加することから、亜鉛とキレート剤（ペニシラミンとトリエンチン）との軽度の相互作用が検出されることはあった。この原因として、キレート剤によりある程度の亜鉛複合体が生じ、両有効成分の効果が低減することが考えられる。

キレート剤投与中の患者を維持療法として Wilzin 投与に変更する場合、亜鉛投与から最大限のメタロチオネインが誘導され、銅吸収を十分に遮断するために要する期間として、2～3 週間はキレート剤を維持して併用投与することが必要とされる。キレート剤投与から Wilzin 投与までの間には、少なくとも 1 時間の間隔をあけるべきである。

その他の医薬品

亜鉛の吸収は、鉄及びカルシウム栄養補助食品、テトラサイクリン、及びリン含有化合物によって減少する一方、亜鉛は、鉄、テトラサイクリン、及びフルオロキノロンの吸収を低減すると考えられている。

食物

健常被験者が亜鉛と食物を併用投与した試験において、多くの食物（パン、ゆで卵、コーヒー、牛乳など）が亜鉛の吸収を有意に遅延させることが示された。フィチン酸と繊維を中心とした食物中成分は亜鉛と結合し、腸細胞への亜鉛の取り込みを阻害するが、蛋白質による阻害は最小であると考えられる。

4.6 妊娠および授乳

妊娠：

ウィルソン病患者における限られた件数の妊娠中曝露に関するデータから、亜鉛が胎芽/胎児および母親に対して有害作用をもたらすことは示されていない。42 件の妊娠では、5 件の流産と 2 件の先天性欠損（小頭症及び治療可能な心臓欠陥）が報告されている。

種々の亜鉛塩を用いて実施された動物試験から、妊娠、胎芽/胎児の発育、分娩、または出生後の発育に対する直接的あるいは間接的な有害作用は示されていない（5.3 を参照のこと）。

妊娠中のウィルソン病患者の場合、妊娠中を通じて治療を継続することがきわめて重要である。亜鉛とキレート剤のいずれを投与するのかについては、医師が決定すべきである。胎児が銅欠乏に陥らないようにするため、投与量補正を実施するとともに患者の厳密なモニタリングを行うことが不可欠である（4.4 を参照のこと）。

授乳：

亜鉛はヒト母乳中に排泄され、母乳で育てられた乳児には亜鉛誘発性銅欠乏が生じるおそれがあるため、Wilzin 療法中には授乳を避けるべきである。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力への影響

自動車の運転及び機械操作能力への影響を調べた試験は実施されていない。

4.8 好ましくない作用

報告された有害事象を器官別分類及び発現頻度別に下記に示す。

頻度は、非常によく発現する（ $\geq 1/10$ ）、よく発現する（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、あまり発現しない（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）、まれに発現する（ $\geq 1/10000 \sim < 1/1000$ ）、非常にまれに発現する（ $< 1/10000$ ）、不明（入手可能なデータから判定不能）と定義している。

各発現頻度内では、重篤度が高いものから順に好ましくない作用を示した。

器官別分類	副作用		
	非常によく発現する	よく発現する	あまり発現しない
血液及びリンパ系障害	—	—	鉄芽球性貧血 白血球減少
胃腸障害	—	胃刺激症状	—
臨床検査	—	血中アミラーゼ、 リパーゼ、ALP の 増加	—

貧血は小球性、正球性、又は大球性として発症し、白血球減少を伴うことが多い。通常、骨髓検査から特徴的な「輪状鉄芽球」が認められる（すなわち、鉄が充満した小核ミトコンドリアを含有する赤血球の発生）。これらは銅欠乏の早期発現であり、亜鉛用量の減量によって速やかに回復すると考えられる。しかし、コントロールされていないウィルソン病では、血清中遊離銅の上昇が認められた場合に多く生じる溶血性貧血と鑑別することが必要である。

好ましくない作用のうち最も頻度が高いのは胃刺激症状である。通常、朝の初回投与に伴う胃刺激症状が最悪であり、投与開始から数日後に消失する。通常、最初の投与を遅らせて朝 10～11 時頃にするか、あるいは少量の蛋白質と併用投与することにより、症状が緩和される。

投与数週後には、血清中アルカリホスファターゼ（ALP）、アミラーゼ及びリパーゼが増加することがあり、通常では、投与 1 年目又は 2 年目以内に正常上限値まで回復する。

4.9 過剰投与

文献では、亜鉛塩（硫酸塩またはグルコン酸塩）の急性経口過剰投与が 3 症例報告されている。6 g の亜鉛（推奨治療用量の 40 倍）を摂取した 35 歳の女性は 5 日後に死亡しており、腎不全および高血糖昏睡を伴う出血性膵炎が死因と考えられた。同用量では、腸洗浄が施行された 1 名の青年に嘔吐が生じたものの、他に何らかの症状がもたらされることはなかった。4 g の亜鉛を摂取した別の青年では、5 時間後に血清中亜鉛濃度が約 50 mg/L となり、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいのみをきたした。

過剰投与の場合は、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る。血漿中亜鉛濃度が顕著に上昇している場合は（10 mg/L 超）、重金属キレート療法を考慮する必要がある。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：消化管及び代謝性医薬品、ATC コード：A16AX05

ウィルソン病（肝レンズ核変性症）は、銅の肝から胆汁中への排泄が欠損している常染色体劣性代謝障害である。肝に銅が蓄積すると肝細胞損傷が引き起こされ、最終的には肝硬変に至る。肝の銅貯蔵能を上回ると過剰の銅が血中に放出され、脳などの肝外部位に取り込まれて運動障害や精神障害をきたす。患者が呈する主な臨床症状は、肝症状、神経症候及び精神症候である。

酢酸亜鉛二水和物の活性部分は亜鉛陽イオンであり、食物中銅の腸管吸収及び内因性に分泌された銅の再吸収を遮断する。亜鉛は、腸細胞内で銅と結合して血中への移行を予防する蛋白質であるメタロチオネインの産生を誘発する。結合後の銅は、腸細胞の落屑後に糞便中に排泄される。

ウィルソン病患者を対象とした銅代謝の薬力学試験では、正味の銅バランス及び放射標識した銅の取り込みが測定された。1 日用量 150 mg（1 回 50mg を 1 日 3 回）での Wilzin 投与は、銅吸収を有意に低減し、負の銅バランスを誘発する上で有効であることが示された。

5.2 薬物動態特性

亜鉛の作用機序は、腸細胞の濃度で銅取り込みに影響を与えるというものであるため、血中亜鉛濃度に基づく薬物動態評価では、作用部位での亜鉛のバイオアベイラビリティに関する有益な情報が得られない。

亜鉛は小腸で吸収され、その吸収動態から増量によって飽和に達する傾向が示唆されている。亜鉛の分画吸収は、亜鉛摂取量と負の相関が認められる。通常の1日摂取量（7～15 mg/日）では30～60%の範囲であり、薬理学的投与量である100 mg/日を用いると7%に低下する。

血中では、吸収された亜鉛のうち約80%が赤血球に分布しており、残りの大半はアルブミンおよびその他の血漿蛋白と結合している。亜鉛は主として肝に貯蔵され、亜鉛維持療法中には肝内亜鉛濃度が増加する。

健常被験者に亜鉛を45 mg投与後の血漿中消失半減期は、約1時間である。亜鉛は糞便中排泄が大半を占めており、尿及び汗からの排泄量は比較的少ない。糞便中排泄量が最大である理由として、吸収されていない亜鉛の排泄も挙げられるが、内因性の腸内分泌も原因となる。

5.3 前臨床安全性データ

酢酸亜鉛及びその他の亜鉛塩を用いた前臨床試験が実施されている。入手された薬理データ及び毒性データから、亜鉛塩間及び動物種間での同等性が高いことが示されている。

経口LD₅₀は、約300 mg 亜鉛/kg 体重である（ヒト治療用量の約100～150倍）。反復投与毒性試験から、NOEL（無影響量）は約95 mg 亜鉛/kg 体重（ヒト治療用量の約48倍）であるとの確証が得られている。in vitro 試験と in vivo 試験において得られたエビデンスの重要性から、亜鉛には臨床的意義のある遺伝子毒性がないと示唆されている。

種々の亜鉛塩を用いて実施された非臨床生殖毒性試験から、胎芽毒性、胎児毒性あるいは催奇形性のエビデンスは示されなかった。

従来のがん原性試験で、酢酸亜鉛二水和物が用いられたことはない。

6. 製剤学的事項

6.1 添加物の一覧

カプセルの内容

トウモロコシデンプン

ステアリン酸マグネシウム

カプセルシェル

ゼラチン

二酸化チタン (E171)

サンセットイエローFCF (E110)

印字用インク

黒酸化鉄 (E172)

シェラック

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

3 年

6.4 特別な貯法上の注意

25℃以上の場所に保管しないこと

6.5 容器の材質及び容量

ポリプロピレン・HDPE 製のフタが付いた白色の HDPE 製ボトルで、フィラー（コットンコイル）入り。各ボトルに 250 カプセルを含有。

6.6 特別な廃棄上の注意

特になし

7. 医薬品販売承認所有者

Orphan Europe SARL 社

Immeuble “Le Wilson”

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

France

8. 医薬品販売承認番号

EU/1/04/286/002

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2004 年 10 月 13 日

直近の更新日：2009 年 10 月 13 日

10. 本文改訂日

本製品の詳細情報は、欧州医薬品審査庁（EMA）のウェブサイト <http://www.emea.europa.eu> で入手可能。

ノベルジン錠 25 mg 及び同 50 mg

ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7 同種同効品一覧表

ノーベルファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品は無い。

ウィルソン病治療剤(銅吸収阻害剤)

※※低亜鉛血症治療剤

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ノベルジン[®]カプセル 25mg
ノベルジン[®]カプセル 50mg
ノベルジン[®]錠 25mg
ノベルジン[®]錠 50mg

NOBELZIN[®] Capsules 25mg・50mg

NOBELZIN[®] Tablets 25mg・50mg

(酢酸亜鉛水和物製剤)

貯 法:カプセル:室温保存
錠:気密容器・室温保存
使用期限:外箱等に表示

※※

※※

	カプセル 25mg	カプセル 50mg
承認番号	22000AMX00018000	22000AMX00019000
薬価収載	2008年4月	
販売開始	2008年4月	
効能追加		
国際誕生	1997年1月	
	錠 25mg	錠 50mg
承認番号	22600AMX01299000	22600AMX01300000
薬価収載	2014年11月	
販売開始	2015年2月	
効能追加		
国際誕生	1997年1月	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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

※※【効能・効果】

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)
- ・低亜鉛血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

・低亜鉛血症の場合

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。

※※【用法・用量】

・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。

・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25mgを開始用量とし1日1回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重30kg以上の小児では1日150mg(1回50mgを1日3回)、体重30kg未満の小児では75mg(1回25mgを1日3回)とする。

なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

※※

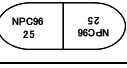
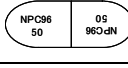
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)の場合

(1)症候性のウィルソン病患者で初期治療として本剤を使用する場合、トリエンチン塩酸塩等のキレート剤と併用すること。本剤とトリエンチン塩酸塩等のキレート剤を併用する場合には、1時間以上あけて投与すること。ただし、無症候性のウィルソン病患者には初期治療として本剤単独投与でもよい。

1)。

【組成・性状】

販売名	ノベルジンカプセル 25mg	ノベルジンカプセル 50mg
成分・含量	1カプセル中 酢酸亜鉛水和物 83.92 mg (亜鉛として 25 mg)	1カプセル中 酢酸亜鉛水和物 167.84 mg (亜鉛として 50 mg)
添加物	トウモロコシデンプン ステアリン酸マグネシウム カプセル本体: ゼラチン ラウリル硫酸ナトリウム 青色1号	トウモロコシデンプン ステアリン酸マグネシウム カプセル本体: ゼラチン ラウリル硫酸ナトリウム 赤色3号 黄色4号(タートラジン)
剤形・号数	硬カプセル(1号)	
色	青色	だいたい色
外形		
質量(mg)	約531	約577
識別コード	NPC96 25	NPC96 50

販売名		ノベルジン錠 25mg	ノベルジン錠 50mg
成分・含量		1 錠中 酢酸亜鉛水和物 83.92 mg (亜鉛として 25 mg)	1 錠中 酢酸亜鉛水和物 167.84 mg (亜鉛として 50 mg)
添加物		トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クロスポリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000	
剤形		フィルムコーティング錠	割線を施したフィルムコーティング錠
色		白色	白色
外形	表面	 直径:6.5 mm	 直径:8.5 mm
	裏面		
	側面	 厚さ:3.2mm	 厚さ:3.8 mm
質量(mg)		129	256
識別コード		NPC97	NPC98

(2)食物と同時摂取した場合、本剤の効果が遅延するおそれがある。

(3)妊婦に投与する場合は、1 ヶ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、銅欠乏をきたすことがないよう、亜鉛として1回25mgに減量するなど尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。[「慎重投与」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(4)本剤の投与開始初期には、少なくとも1 ヶ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。また、本剤投与継続中も症状推移を勘案しながら、定期的に検査を行うこと。

項目	参考値
尿中銅排泄量 (スポット尿中銅濃度)	50～125 µg/24 時間 (0.1µg/mg・クレアチニン以下)

(5)本剤の用量を変更する場合は、尿中銅排泄量検査に加え、必要に応じて尿中亜鉛排泄量検査及び肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT) 等)を行うこと。

項目	参考値
尿中亜鉛排泄量 (スポット尿中亜鉛濃度)	2,000 µg/24 時間 以上 (1.8µg/mg・クレアチニン以上)

・低亜鉛血症の場合

本剤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。

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。

【使用上の注意】

※※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (2)妊婦、授乳婦[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (3)小児等[「小児等への投与」の項参照]
- (4)非代償性肝障害患者[非代償性肝障害患者に対する使用経験が少ない。]

※※2. 重要な基本的注意

・両効能共通

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。

・低亜鉛血症の場合

- (1)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。
- (2)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、血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。

※※3. 相互作用

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
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ので、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロソパグ 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ので、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。

※※4. 副作用

・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

ノバルジンカプセルの国内臨床試験における安全性評価対象例 37 例中 34 例(91.9%)に副作用が認められた。自他覚症状では、胃不快感6例(16.2%)、悪心2例(5.4%)、嘔吐1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、下痢1例(2.7%)、口内炎1例(2.7%)、肝腫大1例(2.7%)、膀胱炎1例(2.7%)、麦粒腫1例(2.7%)及び頭痛1例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加28例(75.7%)、アミラーゼ増加20例(54.1%)、血清鉄低下17例(45.9%)、総コレステロール減少4例(10.8%)、尿潜血陽性4例(10.8%)、ALT(GPT)増加3例(8.1%)、白血球数減少3例(8.1%)、尿中蛋白陽性2例(5.4%)、アルブミン減少2例(5.4%)であった。(承認時)

ノバルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例 6 例中 1 例(16.7%)に副作用が認められた。副作用は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。(承認時)

・低亜鉛血症

ノバルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例 74 例中 23 例(31.1%)に副作用が認められた。主な自他覚症状では、悪心4例(5.4%)、嘔吐3例(4.1%)、そう痒症2例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加6例(8.1%)、血中銅減少3例(4.1%)、血中鉄減少2例(2.7%)、Al-P 増加2例(2.7%)であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

銅欠乏症(頻度不明^{注1)}: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や貧血を起こすおそれがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1:他の亜鉛含有製剤で報告された副作用。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上及び頻度不明	0.1～5%未満
胃腸障害	胃不快感、悪心	口内炎、嘔吐、腹痛、下痢、心窩部不快感
肝胆道系障害		肝腫大、Al-P 増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、総ビリルビン増加、アンモニア増加
膵臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	急性膵炎
	5%以上及び頻度不明	0.1～5%未満
血液		白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少

その他	血清鉄減少、めまい ^{注2}	総コレステロール減少、アルブミン減少、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、HDL-コレステロール減少、トリグリセリド増加、総蛋白減少、麦粒腫、膀胱炎、頭痛、血清鉄増加、血清銅減少、咳嗽、アレルギー性皮膚炎、そう痒症
-----	-------------------------	--

注2:頻度不明。外国でのみ2例以上報告された副作用。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

※※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験が少ないため、慎重に投与すること。ウィルソン病患者の妊婦に投与する場合は、銅欠乏をきたすことがないよう、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。なお、海外で妊婦に投与した時に、小頭症及び心臓欠陥の児が各1例報告されている²⁾。また、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^{3,4)}。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

(2)授乳婦

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ので、本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

8. 過量投与

徴候、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現れた例⁵⁾、及び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膀胱炎による死亡例が報告されている⁶⁾。

処置:過量投与が判明した場合、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。血清中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⁷⁾。

9. 適用上の注意

(1)開封後は、高温多湿を避けて保存すること。

(2)**薬剤交付時:**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服薬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に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

※【薬物動態】⁸⁾

ノバルジンカプセル投与による薬物動態の結果は、以下のとおりであった。

(1)血清中薬物濃度

・血清中亜鉛濃度

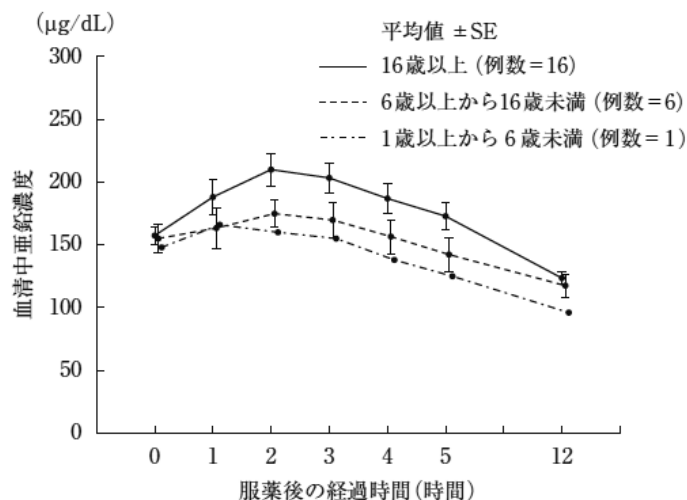
23例のウィルソン病患者で検討された薬物動態パラメータ

(服薬前と服薬後との差に基づく値)は以下のとおりであった。

年齢(例数):用量	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	AUC ₀₋₁₂
全体(23)	42.3	1.995	2.059	118.67
16歳以上(16):50mg 単回	51.2	2.158	2.067	175.32
6歳以上～16歳未満(6):25mg 単回	29.3	1.817	2.056	50.90
1歳以上～6歳未満(1):25mg 単回	18.0	-	-	37.00

単位:C_{max};µg/dL、t_{max}、t_{1/2};時間(平均値)、AUC₀₋₁₂;µg・h/dL

血清中亜鉛濃度(実測値)推移は以下のとおりであった。



(2)排泄

・24時間尿中亜鉛排泄量

35例のウィルソン病患者で検討された24時間尿中亜鉛排泄量は以下のとおりであった。

年齢(例数):用法・用量	4週後	24週後
全体(35)	2,535.6 ±1,153.74	3,918.1 ±1,826.40
16歳以上(20): 150mg/日(50mg×3回)	2,553.4 ±1,192.93	4,515.3 ±1,772.68
6歳以上～16歳未満(15): 75mg/日(25mg×3回)	2,511.9 ±1,140.31	3,121.9 ±1,627.19

平均値±SD、単位:µg/24時間

・スポット尿中亜鉛排泄量

37例のウィルソン病患者で検討されたスポット尿中亜鉛排泄量は以下のとおりであった。

年齢(例数): 用法・用量	投与 開始前	4週後	12週後	24週後	48週後
全体(37)	2.1640± 1.90316	3.9296± 1.69023	3.9504± 1.34670	4.3634± 1.45465	4.0000± 1.66166
16歳以上(20): 150mg/日(50mg ×3回)	1.4541± 0.90904	3.3098± 0.83202	3.2941± 0.98218	4.3821± 1.47796	3.7777± 1.67382
6歳以上～16歳 未満(15):75mg/ 日(25mg×3回)	2.2568± 1.21081	3.9594± 0.81727	4.5351± 1.29246	3.9287± 0.80445	3.9860± 1.54069
1歳以上～6歳未 満(2):50mg/日 (25mg×2回)	8.5666± 1.40452	9.9040± 1.12323	6.1287± 0.58331	7.4358± 1.97333	6.3280± 1.05098

平均値±SD、単位:µg/mg・クレアチニン(補正值)

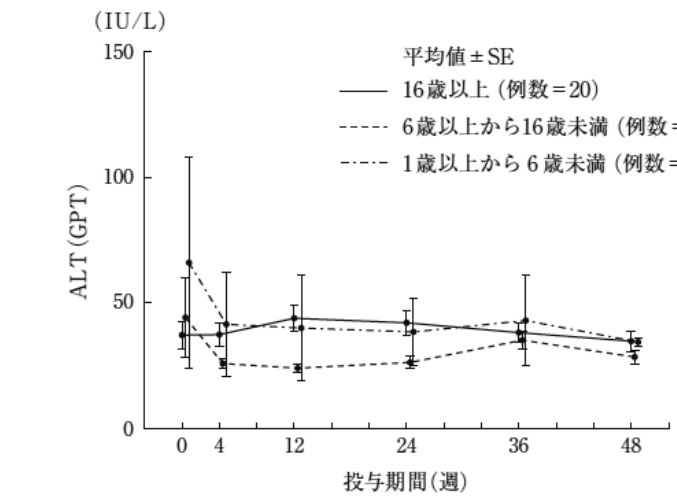
※※【臨床成績】

(1) ウィルソン病(肝レンズ核変性症)⁸⁾

ウィルソン病患者 37 例(16 歳以上 20 例、6 歳以上～16 歳未満 15 例、1 歳以上～6 歳未満 2 例)を対象としたノベルジンカプセル投与による臨床試験の結果は以下のとおりであった。

・ALT(GPT)推移

主要評価項目である ALT (GPT) の平均値の推移は以下のとおりで、各年齢区分で安定した推移を示した。



・24 時間尿中銅排泄量

35 例(6 歳以上)のウィルソン病患者で検討された 24 時間尿中銅排泄量は以下のとおりで、4 週後、24 週後とも管理閾値(125µg/24 時間)以下に維持された。

年齢(例数):用法・用量	4 週後	24 週後
16 歳以上(20):150mg/日(50mg×3 回)	60.571	52.209
6 歳以上～16 歳未満(15):75mg/日(25mg×3 回)	±93.0539	±35.2677

平均値±SD、単位:µg/24 時間

・スポット尿中銅排泄量

37 例のウィルソン病患者で検討されたスポット尿中銅排泄量は以下のとおりで、投与 4 週後以降有意に減少した。

年齢(例数):用法・用量	投与開始前	4 週後	12 週後	24 週後	48 週後
16 歳以上(20):150mg/日(50mg×3 回)					
6 歳以上～16 歳未満(15):75mg/日(25mg×3 回)	0.5431 ± 0.94768	0.0677 ± 0.05120	0.0677 ± 0.04371	0.0688 ± 0.04977	0.0644 ± 0.04421
1 歳以上～6 歳未満(2):50mg/日(25mg×2 回)					

平均値±SD、単位:µg/mg・クレアチニン(補正値)

(2) 低亜鉛血症⁹⁾

・成人の低亜鉛血症患者 56 例(24 歳以上 93 歳以下)を対象としたノベルジン錠(25mg×2 回/日)又はプラセボを 8 週間投与したプラセボ対照二重盲検試験において、血清亜鉛濃度の投与開始時から投与 8 週後/中止時の変化量では、両群間に有意差が認められた(p<0.001)。

	ノベルジン錠群 (30 例)	プラセボ群 (26 例)
変化量(最小二乗平均) ^{a)} (95%信頼区間)	23.7 (19.1～28.3)	1.3 (-3.7～6.2)
群間差 ^{a)} (95%信頼区間)	22.4 (15.6、29.2)	
t 検定	p<0.001	

a: 投与開始時値を共変量とした ANCOVA、単位:µg/dL

・小児及び成人の低亜鉛血症患者 43 例(4 歳以上 82 歳以下)を対象に、ノベルジン錠(開始用量:体重 30kg 以上の患者は 25mg×2 回/日又は 50mg×2 回/日、30kg 未満の患者は 25mg×1 回/日)を最大 24 週間投与し、目標血清亜鉛濃度(80 以上 200 µg/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した臨床試験において、目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた症例の割合は 86.0%(37/43 例)であった。

※※【薬効薬理】

・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

酢酸亜鉛水和物は、亜鉛として効果を発揮し、ウィルソン病における作用機序は、腸管細胞でのメタロチオネイン生成誘導である¹⁰⁾。メタロチオネインは、システインに富む蛋白で金属キレート作用を持ち、食物に含まれる銅及び消化液中に分泌された内因性の銅を腸管粘膜上皮細胞で結合し、銅の門脈循環中への移行を阻害する。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、亜鉛は、肝臓等、他の臓器においてもメタロチオネインを誘導し、作用を発揮するものとも考えられている¹¹⁾。

・低亜鉛血症

低亜鉛血症に関連した試験では、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^{12～14)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:酢酸亜鉛水和物
化学名:Zinc acetate dihydrate
構造式:(H₃C-CO₂)₂ Zn・2 H₂O
分子式:C₄H₆O₄ Zn・2 H₂O
分子量:219.50
性状:酢酸亜鉛水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末でわずかに酢酸臭がある。水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。
融点:237℃(分解)

※※【承認条件】

・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤

使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ノベルジンカプセル 25mg:100 カプセル(バラ)

ノベルジンカプセル 50mg:100 カプセル(バラ)

ノベルジン錠 25mg:PTP100 錠(10 錠×10)

ノベルジン錠 50mg:PTP100 錠(10 錠×10)

※※【主要文献】

- 1) Brewer GJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Edition. McGraw-Hill. 2005: 2313-5.
- 2) Brewer GJ, et al. Hepatology. 2000; 31(2): 364-70.
- 3) Keen CL, et al. Drug-Nutr Interact. 1983; 2(1): 17-34.
- 4) Cohen NL, et al. Drug-Nutr Interact. 1983; 2(3): 203-10.
- 5) Lewis MR, et al. J Toxicol Clin Toxicol. 1998; 36: 99-101.
- 6) Cowan GAB. Br Med J. 1947; 1: 451-2.
- 7) Burkhart KK, et al. Ann Emerg Med. 1990; 19(10): 1167-70.
- 8) 社内資料:国内臨床試験総括報告書(ウィルソン病)
- 9) 社内資料:国内臨床試験総括報告書(低亜鉛血症)
- 10) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. J Lab Clin Med. 1992; 120(3): 380-6.
- 11) Lee DY, et al. J Lab Clin Med. 1989; 114(6): 639-45.
- 12) Sunar F, et al. Pak J Pharm Sci, 2009; 22:150-4.
- 13) Riggio O, et al. Hepatology. 1992; 16:785-9.
- 14) Gandhi MS, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2008; 52: 245-52.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10
フリーダイヤル：0120-003-140

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

®:ノーベルファーマ株式会社 登録商標

NPC 管理番号 170201-2

ノベルジン錠 25 mg 及び同 50 mg

ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠	3
1.8.2.1 効能・効果(案)	3
1.8.2.1.1 効能・効果(案) 及び設定根拠	3
1.8.2.1.2 効能・効果に関する使用上の注意(案) 及び設定根拠	3
1.8.2.2 用法・用量(案)	4
1.8.2.2.1 用法・用量（案） 及び設定根拠	4
1.8.2.2.2 用法・用量に関する使用上の注意（案） 及び設定根拠	5
1.8.2.3 引用文献	5

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

1.8.2.1.1 効能・効果（案）及び設定根拠

低亜鉛血症

〔設定根拠〕

今回実施したプラセボ対照二重盲検比較試験並びに用量増減法確認試験の試験対象は、血清亜鉛濃度が低下し、生体内で亜鉛が欠乏した状態である「低亜鉛血症」とした。また、実施にあたっては、被験者選択及び評価基準として使用する血清亜鉛濃度を規定する必要があり、文献などから、投与後の目標とする基準下限値を $80 \mu\text{g/dL}$ 、被験者の選択基準を $70 \mu\text{g/dL}$ 未満と設定した。

成人を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤の 25 mg 錠 1 日 2 回経口投与はプラセボ投与に比較して投与後の血清亜鉛濃度の変化量が有意に高く ($P<0.001$)、また、8 週後に血清亜鉛濃度が $80 \mu\text{g/dL}$ 以上に上昇した症例の割合も本剤 55.6% ($15/27$ 例)、プラセボ 3.8% ($1/26$ 例) と有意な差が示された (95%信頼区間: $31.56\sim71.86$)。

小児及び成人を対象とした用量増減法確認試験においては、 $25 \text{ mg/日}\sim150 \text{ mg/日}$ の用量範囲で本剤の用量を調節することで、 $80 \mu\text{g/dL}$ 以上の血清亜鉛濃度を維持できることが確認された。

いずれの試験も、安全性において大きな問題はなく、本剤の低亜鉛血症患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、効能・効果を「低亜鉛血症」とした。

1.8.2.1.2 効能・効果に関する使用上の注意（案）及び設定根拠

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。

〔設定根拠〕

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。

1.8.2.2 用法・用量（案）

1.8.2.2.1 用法・用量（案）及び設定根拠

通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 25～50 mg を開始用量とし 1 日 2 回経口投与する。通常、体重 30 kg 未満の小児では、亜鉛として、1 回 25 mg を開始用量とし 1 日 1 回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重 30 kg 以上の小児では 1 日 150 mg（1 回 50 mg を 1 日 3 回）、体重 30 kg 未満の小児では 75 mg（1 回 25 mg を 1 日 3 回）とする。

なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

〔設定根拠〕

成人を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、1 回 25 mg 1 日 2 回投与はプラセボに比較して投与後の血清亜鉛濃度の変化量が有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

用量増減法確認試験の成人及び体重 30 kg 以上の小児では、1 回 25 mg 1 日 2 回（50 mg/日）を本剤の開始用量として設定した。また、低亜鉛血症を呈する疾患の重症度により本剤の開始時用量は異なることが想定されるため、本剤の開始時用量は医師の判断で 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）も選択可能とした。目標血清亜鉛濃度に到達するまで、4 週ごとに 50 mg/日ずつ本剤を増量することとした。

本剤の最大投与量は、本剤のカプセル剤を用いた高アンモニア血症を呈する日本人肝硬変患者対象のプラセボ対照二重盲検試験による臨床研究（Katayama2014 試験）¹⁾において安全性に問題はなかったことや、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている最大投与量も参考に、150 mg/日とした。その結果、本剤 50～150 mg/日の用量範囲で、目標血清亜鉛濃度を維持できることが確認された。また、初めて血清亜鉛濃度 80 μ g/dL 以上となった 1 日投与量及び目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた 1 日投与量は、いずれも 100 mg/日が最多であったこと、100 mg/日で開始した場合の安全性は 50 mg/日で開始した場合と同様であったことから、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている 1 日用量を参考に、疾患の重症度等により 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）の開始時用量も選択可能とした。本剤の最大投与量については、150 mg/日まで増量した例が 5 例あり、安全性に大きな問題はなかった。なお、25 mg/日ずつ減量する基準を設定したが、該当する症例はなかった。

一方、用量増減法確認試験の体重 30 kg 未満の小児については、英国における亜鉛製剤の添付文書（体重 10 kg～30 kg 未満で 22.5～67.5 mg/日）、ネルソン小児科学及び小児用量ハンドブックの記載（0.5～1 mg/kg/日）を参考に、本剤の開始用量を 25 mg/日と設定した。目標血清亜鉛濃度に到達するまで、4 週ごとに 25 mg/日ずつ増量することとした。また、本剤の最大投与量は、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている最大投与量を参考に、成人最大投与量の 1/2 である 75 mg と設定した。その結果、25～50 mg/日の用量範囲で血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度に達し、維持された。同試験において 1 日 75 mg を投与した実績はなかった。しかし、30 kg 未満の小児で、体重換算すると 30 kg の小児に 1 日 75 mg を投与した場合に相当する 2.5 mg/kg を上回る投与が必要な症例を 1 例認め、安全性には問題がなかったこと等を踏まえ、体重 30 kg 未満の小児については最大投与量は 1 日 75 mg とすることが妥当と考える。

服薬タイミングについては、英国における亜鉛製剤の添付文書で食後に服用するように記載されており、消化器症状を避けるため、今回実施した2つの臨床試験では、食後投与とした。その結果、有害事象として、悪心が9.5%（7/74例）、嘔吐が6.8%（5/74例）発現したが、いずれも軽度であり、食後投与とすることに問題はないと考えた。

1.8.2.2.2 用法・用量に関する使用上の注意（案）及び設定根拠

本剤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。

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。

〔設定根拠〕

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<2.5.1.2.2>、用法・用量の調節は血清亜鉛濃度が指標となる。

従って、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、採血のタイミングも設定した。

1.8.2.3 引用文献

- 1) Katayama K, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: A preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. Nutrition 2014;30:1409-14

ノベルジン錠 25 mg 及び同 50 mg

ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠	3
1.8.3.1 警告	3
1.8.3.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）	3
1.8.3.3 使用上の注意	3
1.8.3.3.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	3
1.8.3.3.2 重要な基本的注意	3
1.8.3.3.3 相互作用	4
1.8.3.3.4 副作用	5
1.8.3.3.5 高齢者への投与	6
1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	6
1.8.3.3.7 小児等への投与	7
1.8.3.3.8 臨床検査結果に及ぼす影響	7
1.8.3.3.9 過量投与	7
1.8.3.3.10 適用上の注意	7
1.8.3.3.11 その他の注意	7
1.8.3.4 取扱い上の注意	7

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

使用上の注意(案)は、最新のノベルジンカプセル 25 mg・50 mg／ノベルジン錠 25 mg・50 mg の添付文書内容（2017 年 2 月改訂、第 4 版）に、今回効能追加する「低亜鉛血症」の臨床試験結果を基に関連する注意を加えた。なお、最新の添付文書より変更する部分を下線、削除する部分を二重取り消し線にて示した。

1.8.3.1 警告

該当しない。

1.8.3.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2017 年 2 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

【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

1.8.3.3 使用上の注意

1.8.3.3.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)～(3)項は、2017 年 2 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

(4)項は、本剤が国内での非代償性肝障害患者への使用経験はなく、有効性及び安全性に関して確認されていないことから設定していたが、低亜鉛血症を対象とした臨床試験で非代償性肝障害患者に対する少数例の使用経験ができたことから変更した。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

(2) 妊婦、授乳婦[「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(3) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]

(4) 非代償性肝障害患者 [非代償性肝障害患者に対する使用経験は少ない。]

1.8.3.3.2 重要な基本的注意

アミラーゼ及びリパーゼに関する記載は両効能共通の注意であることから「両効能共通」をとして表記した。また、新たに「低亜鉛血症の場合」を標記して(1)項には、本剤を漫然と投与しないことの注意を、(2)項には、定期的に血清銅濃度を確認することの注意を設定した。

2. 重要な基本的注意

・両効能共通

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。

・低亜鉛血症の場合

(1) 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。

(2) 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、血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。

1.8.3.3.3 相互作用

英国で市販されている硫酸亜鉛製剤 Solvazinc の製品情報概要の相互作用の項には以下の薬剤が記載されている。

テトラサイクリン系抗生物質、キノロン系抗菌剤、経口鉄剤、カルシウム塩、ペニシラミン、トリエンチン

このうち、ペニシラミン及びトリエンチンについては、既承認のウィルソン病（肝レンズ核変性症）の添付文書の相互作用の項に記載しており、今回の承認申請に際しても変更せず注意喚起している。テトラサイクリン系抗生物質、キノロン系抗菌剤、経口鉄剤についても今後、低亜鉛血症の効能・効果が追加されることにより本剤の投与対象患者が広がることが予想されることから、追加して注意喚起する必要があると考え、当該薬剤を追加記載した。

カルシウム塩に関しては、大量にカルシウムを摂取した場合において臨床的に問題となるような亜鉛の吸収阻害は認められず、また、亜鉛摂取によるカルシウム吸収阻害は示されていないことから、亜鉛とカルシウム塩との併用投与は大きな問題とはならないと考え、併用注意する薬剤として記載しないこととした。

一方、現在市販されている経口剤の添付文書の相互作用の項にて、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記載されているビスホスホネート系製剤、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、当該薬剤を追加記載した。

なお、「食物」に関する記載は相互作用の項から、「用法・用量に関連する使用上の注意」の「ウィルソン病（肝レンズ核変性症）の場合」に移動した。

3. 相互作用

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
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ので、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。

<u>テトラサイクリン系抗生物質</u> <u>キノロン系抗菌剤</u> <u>経口鉄剤</u> <u>ビスホスホネート系製剤</u> <u>エルトロソバグ オラミン</u> <u>ドルテグラビルナトリウム</u>	<u>本剤及びこれらの薬剤の</u> <u>効果を減弱するおそれがある</u> <u>ので、時間をあけて投</u> <u>与すること。</u>	<u>同時投与した場合、本剤及びこ</u> <u>れらの薬剤の吸収率が低下す</u> <u>る可能性がある。</u>
--	--	--

1.8.3.3.4 副作用

効能によって副作用の内容が異なることから、「ウィルソン病（肝レンズ核変性症）」と「低亜鉛血症」の項として、「低亜鉛血症」については今回の臨床試験結果から「副作用発生状況の概要」を記載した。また、他の亜鉛を含有する製剤において銅欠乏症に伴う貧血や汎血球減少が報告されていること（平成28年11月22日薬生安発1122第2号「ポラプレジンの「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）」等から、(1) 重大な副作用の項を設けて「銅欠乏症」について記載した。

副作用発現頻度表の発現率（％）は、「低亜鉛血症」の臨床試験の副作用を含め再算出した。

4. 副作用

・ウィルソン病（肝レンズ核変性症）

ノベルジンカプセルの国内臨床試験における安全性評価対象例37例中34例（91.9％）に副作用が認められた。自他覚症状では、胃不快感6例（16.2％）、悪心2例（5.4％）、嘔吐1例（2.7％）、腹痛1例（2.7％）、下痢1例（2.7％）、口内炎1例（2.7％）、肝腫大1例（2.7％）、膀胱炎1例（2.7％）、麦粒腫1例（2.7％）及び頭痛1例（2.7％）が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加28例（75.7％）、アミラーゼ増加20例（54.1％）、血清鉄低下17例（45.9％）、総コレステロール減少4例（10.8％）、尿潜血陽性4例（10.8％）、ALT（GPT）増加3例（8.1％）、白血球数減少3例（8.1％）、尿中蛋白陽性2例（5.4％）、アルブミン減少2例（5.4％）であった。（承認時）

ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例6例中1例（16.7％）に副作用が認められた。副作用は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。（承認時）

・低亜鉛血症

ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例74例中23例（31.1％）に副作用が認められた。主な自他覚症状では、悪心4例（5.4％）、嘔吐3例（4.1％）、そう痒症2例（2.7％）が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加6例（8.1％）、血中銅減少3例（4.1％）、血中鉄減少2例（2.7％）、A1-P増加2例（2.7％）であった。（効能追加承認時）

(1) 重大な副作用

銅欠乏症（頻度不明^{注1}）：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や貧血を起こすおそれがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1：他の亜鉛含有製剤で報告された副作用。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上及び頻度不明	0.1～5%未満
胃腸障害	胃不快感、悪心	口内炎、嘔吐、腹痛、下痢、 <u>心窩部不快感</u>
肝胆道系障害		肝腫大、Al-P 増加、AST (GOT) 増加、 <u>ALT (GPT) 増加</u> 、 <u>総ビリルビン増加</u> 、 <u>アンモニア増加</u>
膵臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	<u>急性膵炎</u>
	5%以上及び頻度不明	0.1～5%未満
血液		<u>白血球数減少</u> 、 <u>白血球数増加</u> 、 <u>血小板数減少</u> 、 <u>平均赤血球ヘモグロビン濃度減少</u>
その他	血清鉄 <u>減少</u> 、めまい ^{注2}	<u>総コレステロール減少</u> 、 <u>アルブミン減少</u> 、 <u>尿潜血陽性</u> 、 <u>尿中蛋白陽性</u> 、 <u>HDL-コレステロール減少</u> 、 <u>トリグリセリド増加</u> 、 <u>総蛋白減少</u> 、 <u>麦粒腫</u> 、 <u>膀胱炎</u> 、 <u>頭痛</u> 、 <u>血清鉄増加</u> 、 <u>血清銅減少</u> 、 <u>咳嗽</u> 、 <u>アレルギー性皮膚炎</u> 、 <u>そう痒症</u>

注：頻度不明。外国でのみ2例以上報告された副作用

1.8.3.3.5 高齢者への投与

2017年2月改訂（第4版）添付文書から変更なし。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

ウィルソン病患者の妊婦に対する注意喚起を明確にするように変更した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験が少ないため、慎重に投与すること。ウィルソン病患者の妊婦に投与する場合は、銅欠乏をきたすことがないよう、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。なお、海外で妊婦に投与した時に、小頭症及び心臓欠陥の児が各1例報告されている²⁾。また、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^{3, 4)}。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

(2) 授乳婦

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ので、本剤投与中は授乳を避けさせること。

1.8.3.3.7 小児等への投与

2017 年 2 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

1.8.3.3.8 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

1.8.3.3.9 過量投与

2017 年 2 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

8. 過量投与

徴候、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現れた例、及び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膀胱炎による死亡例が報告されている。

処置：過量投与が判明した場合、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。血清中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。

1.8.3.3.10 適用上の注意

2017 年 2 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

9. 適用上の注意

(1) 開封後は、高温多湿を避けて保存すること。

(2) **薬剤交付時：**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に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

1.8.3.3.11 その他の注意

該当しない。

1.8.3.4 取扱い上の注意

該当しない。

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者	報告日	実施場所	国内外別	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.1.1-1	Zinc deficiency and supplement in ovariectomined rats:Their effect on serum estrogen and progesterone levels and their relation to calcium and phosphorus	Sunar F, et al.	2009年	トルコ	外国	Pak J Pharm Sci 2009;22:150-154	参考資料
4.2.1.1-2	Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis	Riggio O, et al.	1992年	イタリア	外国	Hepatology 1992; 16:785-789	参考資料
4.2.1.1-3	Causes and consequences of zinc dyshomeostasis in rats with chronic aldosteronism	Gandhi MS, et al.	2008年	米国	外国	J cardiovasc Pharm 2008; 52: 245-252	参考資料
4.2.1.1-4	Growth and zinc homeostasis in the severely Zn-deficient rat	Giugliano R, et al.	1984年	英国	外国	Brit J Nutr 1984; 52:545-560	参考資料

第5部 臨床試験報告書
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者	報告日	実施場所	国内外別	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.5.1	NPC-02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	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	治験総括報告書	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者	報告日	実施場所	国内外別	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.5.2	NPC-02の低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	治験総括報告書	評価資料

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	タイトル	著者	報告日	実施場所	国内外別	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.5.4-1	Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia : A preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial trial	Katayama K, et al.	2014年	日本	国内	Nutrition 2014;30:1409-14	参考資料
5.3.5.4-2	Mild to moderate zinc deficiency in short children : Effect of zinc supplementation on linear growth velocity	Nakamura T, et al.	1993年	日本	国内	J Pediatr 1993;123:65-9	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	著者	報告日	実施場所	国内外別	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.6	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 第10回 平成27年10月PMDA提出 販売名：ノベルジンカプセル25mg及び50mg、ノベルジン錠25mg及び50mg 効能・効果：ウイルソン病（肝レンズ核変性症）	ノーベルファーマ	2015年	日本	国内	安全性定期報告書	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	著者	報告日	実施場所	国内外別	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.7.1-1	主要な試験の症例一覧表 (NPC-02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)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料
5.3.7.2-1	患者ごとの副作用一覧表 (NPC-02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)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表 (NPC-02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)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動一覧表 (NPC-02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)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料
5.3.7.5-1	臨床検査値変動図 (NPC-02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)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料
5.3.7.1-2	主要な試験の症例一覧表 (NPC-02の低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料
5.3.7.2-2	患者ごとの副作用一覧表 (NPC-02の低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料
5.3.7.3-2	重篤な有害事象一覧表 (NPC-02の低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料
5.3.7.4-2	臨床検査値異常変動一覧表 (NPC-02の低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料
5.3.7.5-2	臨床検査値変動図 (NPC-02の低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験)	ノーベルファーマ	2016年	日本	国内	—	評価資料