ジンタス錠25 mg、同錠50 mg

に関する資料

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AUC_{0-24}	Area under the blood concentration time curve from 0 to 24 hours：0 から投与 24 時間後までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum drug concentration：最高血中濃度
C_{trough}	Trough concentration：投与直前の血中濃度(投与 1 日目の C_{trough} は投与 2 日目投与直前の濃度、投与 14 日目の C_{trough} は投与 15 日目(投与 14 日目投与後 24 時間)の濃度)

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

ジンタス錠（NPC-25:以下、「本剤」）は、ヒスチジン亜鉛水和物を有効成分とする亜鉛製剤であり、今回、「低亜鉛血症」を目標適応症として製造販売承認申請を行うこととした。

亜鉛は生体内の必須微量元素として、主に筋肉、骨、皮膚・毛髪、肝臓、消化管・膵臓、脾臓に分布し、生体維持に欠かせない多くの酵素に含まれ、様々な病態や状態に応じて種々の役割を演じる。低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下した状態であり、亜鉛が欠乏すると味覚異常、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、性腺機能不全、易感染性、褥瘡、食欲低下、発育障害（小児）など多彩な症状を発症する[1)]。このような亜鉛欠乏状態に対し、外国においては硫酸亜鉛、グルコン酸亜鉛などの各種の亜鉛製剤が承認・販売されている。

国内における亜鉛製剤としては、ノベルジン錠／ノベルジン顆粒（以下、「ノベルジン製剤」）（有効成分：酢酸亜鉛水和物）が、低亜鉛血症の効能・効果を取得した唯一の薬剤である。既承認のノベルジン製剤の低亜鉛血症に対する開始用法は、主な副作用である悪心・嘔吐等の消化器系副作用に配慮して、1 日 2 回投与とし、1 回あたりの投与量を少なくすることで開発が行われた。

アミノ酸などの低分子は亜鉛イオンと錯体化することで亜鉛の吸収を向上させることが報告されており[2,3)]、ドイツではアミノ酸であるヒスチジンとの亜鉛錯体であるヒスチジン亜鉛水和物が亜鉛欠乏状態の効能・効果で承認・販売されている。ヒスチジン亜鉛水和物は比較的安定な錯体構造であるため、消化管で解離する亜鉛イオンは無機亜鉛塩よりも少なく、亜鉛イオンによる直接的な副作用の低減が考えられ、外国臨床試験では悪心・嘔吐の発現率が硫酸亜鉛に比べて低いことが報告されている[4)]。

本剤はノベルジン製剤の 1 日亜鉛投与量を 1 日 1 回で投与でき、服薬アドヒアランスの向上が期待できると考え、本剤の開発を開始することとした。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

試験項目		[redacted]
品質に関する試験	規格及び試験方法	
	安定性試験	
国内臨床試験	NPC-25-1試験 第Ⅰ相試験（単回投与）	
	NPC-25-2試験 第Ⅰ相試験（反復投与）	
	NPC-25-3試験 第Ⅲ相試験	
	NPC-25-4試験 生物学的同等性試験	
治験相談		

図 1.5.2-1 開発の経緯

1.5.2.1 品質

本剤は素錠として 25 mg 錠及び 50 mg 錠を開発し、包装形態は PTP（10 錠シート）とした。

原薬及び本剤の規格及び試験方法については、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日、医薬審発第 568 号）に従い、3 ロットの試験を行い、その実測値及び安定性試験結果に基づき設定した。

原薬及び本剤の安定性試験は、長期保存試験（25℃/60%RH、18 箇月、継続中）、加速試験（40℃/75%RH、6 箇月）及び苛酷試験（温度、湿度、光）で評価した。原薬は、加速試験 6 箇月まで安定で、継続中の長期保存試験 18 箇月まで安定であったことより、室温でのリテスト期間 30 箇月を設定した。本剤は、加速試験 6 箇月まで安定で、継続中の長期保存試験 18 箇月まで安定であったことより、室温での有効期間 30 箇月を設定した。なお、原薬及び本剤の長期保存試験は[redacted]箇月まで継続予定である。

1.5.2.2 非臨床試験

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を行い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構から、非臨床データパッケージについて以下の助言を得た。

[redacted]

薬理試験：四種類の低亜鉛血症動物モデル、すなわち卵巣摘出ラット、四塩化炭素誘発性肝硬変ラット、アルドステロン/Na 誘発アルドステロン血症ラット及び低亜鉛食投与の離乳後幼若ラットでは血中亜鉛濃度は低下していたが、これらのラットに酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を経口又は腹腔内投与したとき、血中の亜鉛濃度は増加し、これらの動物モデルにおける低亜鉛血症は改善することが示された。

薬物動態試験：ヒスチジンは亜鉛の経口吸収性を高めることが示唆されたが、そのメカニズムは不明であった。経口投与した本薬は消化管内で亜鉛とヒスチジンに解離し、解離した亜鉛は消化管に存在する亜鉛トランスポーターZIP4 により吸収されると考えられるが、一部はヒスチジン亜鉛としてアミノ酸トランスポーターにより吸収される可能性も考えられる。一部がヒスチジン亜鉛として吸収されたとしても、吸収後に解離及びタンパク質との再結合が生じることにより、本薬に由来する亜鉛の吸収後の体内動態は、他の亜鉛塩（ノベルジン製剤など）投与時と同等であろうと考えられる。血漿中ヒスチジン濃度を実験的に高濃度に設定した動物試験によって、ヒスチジンが亜鉛の組織移行性を低下させたり、亜鉛の尿中排泄を促進したりするなどの潜在的な効果が明らかになった。しかしながら、そのようなヒスチジンの効果は、生理的濃度を大きく上回る濃度において発現するものであり、従って、亜鉛 1 原子に対してヒスチジン 2 分子がキレートした本薬の経口投与において、亜鉛や他の 2 価金属の体内動態にヒスチジンが影響を与える可能性は低いと考えられる。

毒性試験：亜鉛の毒性は金属元素と親和性の強いメタロチオネインの誘導・生成による銅及び鉄の欠乏、及び臓器、組織への刺激性に基づく変化と推察された。本剤の臨床での亜鉛最大投与量 5 mg/kgを基準にすると、げっ歯類を用いた反復投与毒性試験において毒性所見の認められな

い投与量（以下、亜鉛量で表記した）は、50～100 mg/kg付近、イヌでは11 mg/kg以下（11 mg/kgでHb減少傾向と骨髄細胞の増加のみを検出）であり、膵臓及び腎臓への毒性についてヒトでの安全域は確保されると考えられるが、胃腸管への作用及び貧血について安全域は狭いと考えられる。がん原性の評価は投与期間や動物数の点で不十分ではあるが、疫学調査の結果から亜鉛ががん原性を有する可能性は低いと考えられる。生殖発生毒性において、本剤臨床最大投与量（150 mg/日）付近の3.6～13.6 mg/kgで次世代への影響は認められなかった。

なお、本剤の原薬及び製剤に構造決定が必要な閾値を超える不純物及び類縁物質は認められなかったことから、不純物の安全性評価は実施していない。

1.5.2.3 臨床試験

本申請においては、国内で実施された4試験を評価資料とした。

本項では、治験薬の投与量は亜鉛量で表記した。

1.5.2.3.1 NPC-25-1 試験

健康成人男性を対象に、NPC-25カプセルを単回投与した際の薬物動態及び安全性の確認を目的として実施した。対照薬にノベルジン錠を設定した。

その結果、NPC-25カプセル25 mgの絶食下投与後24時間までの外因性血清亜鉛濃度のAUC_{0-24}及びC_{max}は、ノベルジン錠25 mgと比較し、平均値としてそれぞれ約1.4倍及び約1.3倍を示し、いずれもノベルジン錠より高い傾向が認められた。NPC-25カプセル25 mgの絶食下及び食後投与（高脂肪食）24時間後の外因性血清亜鉛濃度のAUC_{0-24}は、それぞれ569.88及び11.13 μg･hr/dLであり、食事による吸収阻害の影響を強く受けた。NPC-25カプセル50 mg、100 mg及び150 mgの食後投与（高脂肪食）24時間後の外因性血清亜鉛濃度のAUC_{0-24}は、それぞれ106.88、576.58及び974.40 μg･hr/dLであり、50 mg以上の投与量ではAUC_{0-24}の上昇が認められた。安全性において、有害事象の程度はいずれも軽度であり、無処置で回復した。

1.5.2.3.2 NPC-25-2 試験

健康成人男性を対象に、NPC-25カプセルを食後に反復投与した際の薬物動態及び安全性の確認を目的として、無作為化、非盲検試験を実施した。用量は1日投与量50 mg/日又は100 mg/日、用法は1日1回又は1日2回投与群とし、対照薬にノベルジン錠を設定した。

その結果、すべての投与群において、投与1日目から投与14日目にかけて外因性血清亜鉛濃度のトラフ値C_{trough}は経時的に増加が認められ、いずれの投与群においても100 mg/日は50 mg/日よりも大きな上昇が認められた。NPC-25 50 mg/日及び100 mg/日の1日1回投与群及び1日2回投与群のC_{trough}の推移は、1日亜鉛投与量の同じノベルジン錠の1日2回投与群よりも高い傾向であった。また、NPC-25 50 mg/日及び100 mg/日の1日1回投与群のC_{trough}の推移は、1日亜鉛投与量として同じNPC-25の1日2回投与群よりも高い傾向であった。安全性において、有害事象の程度はいずれも軽度であり、無処置で回復した。

1.5.2.3.3 NPC-25-3 試験

成人及び体重 30 kg 以上の小児の低亜鉛血症患者を対象として、NPC-25 錠の有効性及び安全性の検討を目的として、ノベルジン錠を対照とした非盲検、無作為化、実薬対照試験を実施した。また、NPC-25 錠投与による目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 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・確認するとともに、長期投与時（1 年間）の安全性及び有効性を確認することとした。用法は 1 日 1 回とし、開始時用量は血清亜鉛濃度に応じて 50 mg/日又は 100 mg/日とし、最大 150 mg/日とした。

その結果、主要評価項目である「投与開始 24 週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた被験者の割合」は、本剤群及びノベルジン錠群でそれぞれ 86.4%（89/103 例）及び 80.4%（86/107 例）であった。本剤群とノベルジン錠群の割合の差は 6.0%（95% CI：-4.2～16.3%）であり、95%信頼区間の下限が非劣性マージンの-15%を上回っているため、本剤群のノベルジン錠群に対する非劣性が認められた。また、副次評価項目である「目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持した被験者の割合の推移」では、本剤群はノベルジン錠群に対して早期に主要評価項目を達成できる傾向が認められた。また、「目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合」では、本剤群はノベルジン錠群に対して低い用量で主要評価項目を達成できる傾向が認められた。その他の副次評価項目は、本剤群はノベルジン錠群に対して数値的には同一又は上回る項目が多かった。また、長期投与時に、ほぼ安定した効果の持続が認められた。

本剤群の副作用の発現率は、24.3%（26/107 例）であった。発現率が 2%以上であった副作用は、血中銅減少 4.7%（5/107 例）、リパーゼ増加 3.7%（4/107 例）、貧血、下痢、悪心、アミラーゼ増加が各 2.8%（3/107 例）であった。本剤で認められた主な副作用はこれまでに亜鉛製剤での報告から予測されるものであり、ノベルジン錠群との比較において大きな問題はなかった。

1.5.2.3.4 NPC-25-4 試験

NPC-25-1 試験及び NPC-25-2 試験で使用した治験薬の剤形はいずれもカプセル剤であるが、錠剤はカプセル剤より服薬が容易で高いアドヒアランスが保てると考えられることから、NPC-25-3 試験は錠剤にて実施し、錠剤として製造販売承認申請する。NPC-25 錠と NPC-25 カプセルの生物学的同等性を検討する目的で、健康成人男性を対象に、非盲検、2 剤 2 期のクロスオーバー試験を実施した。

その結果、NPC-25 錠剤 50 mg（2 錠）と NPC-25 カプセル剤 50 mg（2 カプセル）を空腹時に単回経口投与し、治験薬投与による外因性血清亜鉛濃度を評価パラメータとして生物学的同等性を検討した結果、AUC_{0-24} で log(0.9113)～log(1.0268)、C_{max} で log(0.9009)～log(1.0306)であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

1.5.2.4 医薬品医療機器総合機構との相談の経緯

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を行った。独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言及び対応の詳細は<2.5.1.6>に記載した。

1.5.3 本薬の医療上の有用性

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り、亜鉛が欠乏すると多彩な症状を発症する。国内で低亜鉛血症の効能・効果を有する薬剤としては、本剤と同じ亜鉛製剤であるノベルジン製剤のみである。ノベルジン製剤の用法は、成人及び体重 30 kg 以上の小児では 1 日 2～3 回投与である。本剤の用法は 1 日 1 回投与であり、患者の服薬アドヒアランス向上が期待できると考えられる。

本剤は NPC-25-3 試験にて、成人及び体重 30 kg 以上の小児の低亜鉛血症患者に対して、有効性と安全性が確認された。主要評価項目である「投与開始 24 週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた被験者の割合」は、本剤群及びノベルジン錠群でそれぞれ 86.4%（89/103 例）及び 80.4%（86/107 例）であり、本剤のノベルジン錠に対する非劣性が検証された。副次評価項目にて検討した「目標血清亜鉛濃度を同一投与量で 8 週間維持した被験者の割合の推移」では、本剤群はノベルジン錠群に対して早期に主要評価項目を達成できる傾向が認められた。また、「目標血清亜鉛濃度を 8 週間維持できた投与量別被験者の割合」では、本剤群はノベルジン錠群に対して低い用量で主要評価項目を達成できる傾向が認められた。その他の副次評価項目については、本剤群はノベルジン錠群に対して数値的には同一又は上回る項目が多かった。本剤で認められた主な副作用はこれまでに亜鉛製剤での報告から予測されるものであり、ノベルジン錠群との比較において大きな問題はなかった。

以上より、本剤は成人及び体重 30 kg 以上の小児の低亜鉛血症患治療において、有効かつ安全な新たな選択肢になりうると考え、次の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目（販売名）	ジンタス錠 25 mg、同錠 50 mg
剤形・含量	1 錠中にヒスチジン亜鉛水和物 156.7 mg 又は 313.4 mg（亜鉛として 25 mg 又は 50 mg）を含有する錠剤
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
予定する効能又は効果	低亜鉛血症
予定する用法及び用量	通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 50～100 mg を開始用量とし 1 日 1 回食後に経口投与する。 なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により 1 日 150 mg を超えない範囲で適宜増減するが、1 日 1 回食後に投与すること。

1.5.4 小児（[redacted]の小児）開発について

[redacted]

小児では亜鉛が欠乏すると味覚異常、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、性腺機能不全、易感染性、褥瘡、食欲低下などの症状に加えて身長・体重の増加不良（発育障害）をきたすことが知られており、薬物治療が必要となる[1]。特に 9 歳までの小児において亜鉛欠乏をきたす割合が高い

ことが報告されており[5,6]、成長を伴う小児期の低亜鉛血症は、生涯にわたる不利益につながることがある。現在、国内で低亜鉛血症の効能・効果を取得した唯一の薬剤であるノベルジン製剤は、[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	

[redacted]小児の低亜鉛血症患者を対象として、[redacted]臨床試験を開始することを計画している。

1.5.5 参考文献

1) 一般社団法人 日本臨床栄養学会編. 亜鉛欠乏症の診療指針 2018.
2) Wapnir RA, Stiel L. Zinc intestinal absorption in rats: Specificity of amino acids as ligands. J. Nutr 1986 ; 116(11):2171-9
3) Schölmerich J, et al. Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. I. Comparison with zinc sulfate in healthy men. Am J Clin Nutr 1987 ; 45(6):1480-6
4) Schölmerich J. Zinc and vitamin A in liver cirrhosis. In: Boyer J.L., Bianchi L., editors. Liver Cirrhosis. 1st ed. MTP Press Limited; Lancaster, UK: 1987. pp. 421-432.
5) 小笠原敦子, 他. 随時採血時の血清亜鉛年齢別基準値. 日本成長学会雑誌　2019 ; 25(2):33-9
6) Yasuda H, Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. Sci. Rep. 2016; 6: 21850.

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

該当資料なし。

1.7 同種同効品一覧表

「低亜鉛血症」を効能・効果として承認されているノベルジン錠 25 mg、同錠 50 mg、同顆粒 5%を同種同効薬に選定した。

販売名	ジンタス錠 25 mg、ジンタス錠 50 mg	ノベルジン錠 25 mg、ノベルジン錠 50 mg、ノベルジン顆粒 5%
一般名	ヒスチジン亜鉛水和物	酢酸亜鉛水和物
会社名	ノーベルファーマ株式会社	ノーベルファーマ株式会社
効能又は効果	低亜鉛血症	○ウィルソン病（肝レンズ核変性症） ○低亜鉛血症
添付文書改訂日	—	2023 年 5 月（第 4 版）

＊2023年５月改訂（第４版）
2023年２月改訂（第３版）

貯　　法：室温保存
有効期間：５年（錠剤）、30箇月（顆粒剤）

日本標準商品分類番号
873929

	錠25mg	錠50mg	顆粒５％
承認番号	22600AMX 01299000	22600AMX 01300000	30300AMX 00013000
販売開始	2015年２月		2023年２月

ウィルソン病治療剤（銅吸収阻害剤）
低亜鉛血症治療剤
酢酸亜鉛水和物製剤

劇薬
処方箋医薬品注)

ノベルジン®錠25mg
ノベルジン®錠50mg
ノベルジン®顆粒5%

NOBELZIN® Tablets 25mg・50mg, Granules 5%

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ノベルジン錠25mg	ノベルジン錠50mg
有効成分（1錠中）	酢酸亜鉛水和物 83.92mg（亜鉛として25mg）	酢酸亜鉛水和物 167.84mg（亜鉛として50mg）
添加剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クロスポビドン、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	

販売名	ノベルジン顆粒5%
有効成分（1g中）	酢酸亜鉛水和物 167.8mg（亜鉛として50mg）
添加剤	精製白糖、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、スクラロース、香料

3.2 製剤の性状

販売名		ノベルジン錠25mg	ノベルジン錠50mg
色・剤形		白色のフィルムコーティング錠	割線を施した白色のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	6.5mm	8.5mm
	厚さ	3.2mm	3.8mm
	重量	129mg	256mg
識別コード		NPC97	NPC98

販売名	ノベルジン顆粒5%
色・剤形	白色～微黄色の顆粒

4. 効能又は効果
○ウィルソン病（肝レンズ核変性症）
○低亜鉛血症

5. 効能又は効果に関連する注意
〈低亜鉛血症〉
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。

6. 用法及び用量
〈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0.5～0.75mg/kgを開始用量とし１日２回経口投与するが、患者の状態により１回25mgの１日１回経口投与から開始することもできる。
なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は以下のとおりとする。

対象	最大投与量（１日あたり）
成人及び体重30kg以上の小児	150mg（１回50mgを１日３回）
体重10kg以上30kg未満の小児	75mg（１回25mgを１日３回）
体重10kg未満の小児	25mg（１回12.5mgを１日２回、又は１回25mgを１日１回）

いずれの場合も、食後に投与すること。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈ウィルソン病（肝レンズ核変性症）〉
7.1 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。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)]。［10.2参照］
7.2 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。
7.3 妊婦に投与する場合は、１ヵ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。［9.5.2、11.1.1参照］

7.4 本剤の投与開始初期には、少なくとも1ヵ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。[11.1.1参照]

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

7.5 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、ALT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)	2,000μg/24時間　以上 (1.8μg/mg·クレアチニン以上)

〈低亜鉛血症〉

7.6 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

〈低亜鉛血症〉

8.2 血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、本剤を漫然と投与しないこと。

8.3 本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、本剤投与中は血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

〈効能共通〉

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

〈ウィルソン病(肝レンズ核変性症)〉

9.5.2 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]。[7.3、11.1.1参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈ウィルソン病(肝レンズ核変性症)〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈低亜鉛血症〉

9.7.2 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポラプレジンク	本剤の効果を増強させるおそれがある。	亜鉛含有製剤であるため。
キレート剤 ペニシラミン トリエンチン塩酸塩[7.1参照]	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。
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフジニル 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロンボパグオラミン ドルテグラビルナトリウム	本剤及びこれらの薬剤の効果を減弱するおそれがあるので、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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 銅欠乏症(頻度不明)

本剤は亜鉛を含有するため、亜鉛により銅の吸収が阻害され銅欠乏症を起こすおそれがある。栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害を起こすことがある。[7.3、7.4、8.3、9.5.2参照]

*11.1.2 **胃潰瘍**(頻度不明)

出血を伴う胃潰瘍があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器		胃不快感、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛、下痢、心窩部不快感、便秘	胃炎、口腔内痛、口腔内不快感
肝胆道系		肝腫大、Al-P増加、AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加、アンモニア増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	
膵臓	リパーゼ増加(27.6%) アミラーゼ増加(17.1%)	急性膵炎	
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	貧血
皮膚		アレルギー性皮膚炎、そう痒症	湿疹、発疹

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
その他	血清鉄減少(15.5%)	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、発熱	めまい、食欲減退、変色便、倦怠感

13. 過量投与

13.1 症状

グルコン酸亜鉛の過量投与により、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいが報告されている[5]。また、硫酸亜鉛の過量投与により、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性膵炎による死亡例が報告されている[6]。

13.2 処置

速やかに胃洗浄を行うか催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清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]。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ノベルジン錠25mg、50mg〉

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

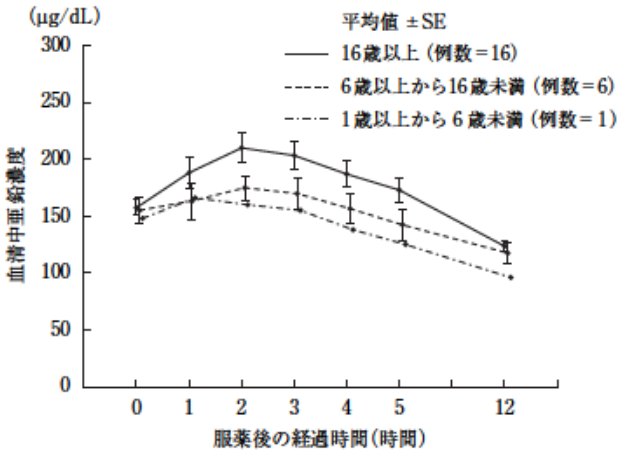
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

ウィルソン病患者23例にノベルジンカプセルを単回投与したときの薬物動態パラメータ(服薬前と服薬後との差に基づく値)及び平均血清中亜鉛濃度(実測値)の推移は以下のとおりであった[8]。

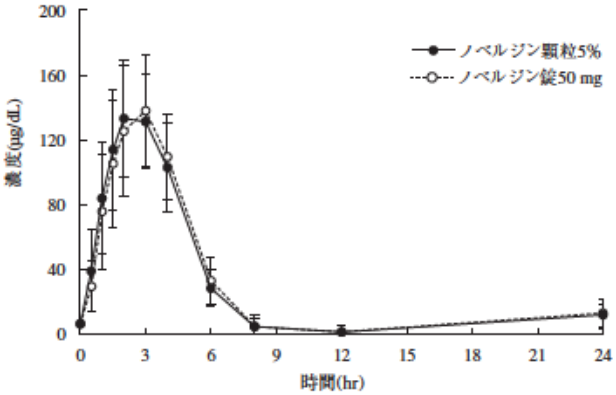
年齢(例数):用量	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$	$AUC_{0\text{-}12}$
全体(23)	42.3	1.995	2.059	118.67
16歳以上(16):50mg単回	51.2	2.158	2.067	175.32
6歳以上～16歳未満(6):25mg単回	29.3	1.817	2.056	50.90
1歳以上～6歳未満(1):25mg単回	18.0	−	−	37.00

単位:C_{max};μg/dL、t_{max}、$t_{1/2}$;時間(平均値)、$AUC_{0\text{-}12}$;μg・h/dL



16.1.2 生物学的同等性試験

健康成人男性30例にノベルジン顆粒5%及びノベルジン錠50mg(いずれも亜鉛として50mg)をクロスオーバー法により絶食時に単回経口投与したときの平均血清中亜鉛濃度(服用後の濃度から服用前の濃度を差し引いた濃度)の推移及び薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}24}$及びC_{max})は以下のとおりであった。$AUC_{0\text{-}24}$及びC_{max}の対数の平均値の差について90%信頼区間はlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、生物学的に同等であることが確認された[9]。



投与製剤	$AUC_{0\text{-}24}$(μg・h/dL)	C_{max}(μg/dL)
ノベルジン顆粒5%	672.44 ± 165.38	144.67 ± 31.11
ノベルジン錠50mg	685.63 ± 177.49	144.17 ± 35.28

平均値 ± SD

16.5 排泄

ウィルソン病患者35例にノベルジンカプセルを投与したときの24時間尿中亜鉛排泄量は以下のとおりであった[8]。

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

ウィルソン病患者37例にノベルジンカプセルを投与したときのスポット尿中亜鉛排泄量は以下のとおりであった[8]。

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(補正値)

17. 臨床成績

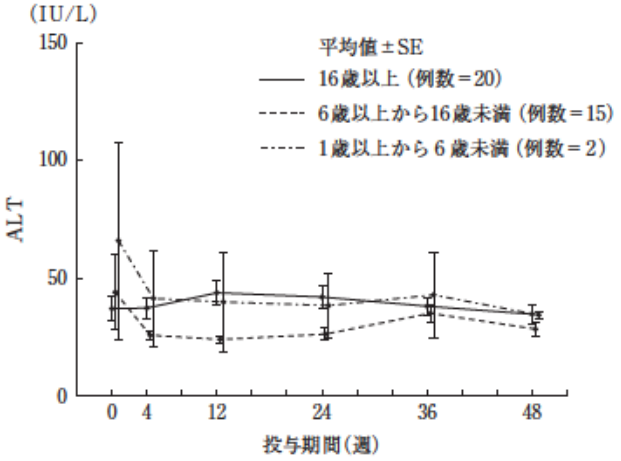
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ウィルソン病(肝レンズ核変性症)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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)を対象にノベルジンカプセル(16歳以上の患者は50mg×3回/日、6歳以上～16歳未満の患者は25mg×3回/日、1歳以上～6歳未満の患者は25mg×2回/日)を48週間投与した臨床試験の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目であるALT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。



35例のウィルソン病患者(6歳以上)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) 6歳以上～16歳未満(15):75mg/日(25mg×3回)	60.571 ±93.0539	52.209 ±35.2677

平均値±SD、単位:μg/24時間

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) 1歳以上～6歳未満(2):50mg/日(25mg×2回)	0.5431 ± 0.94768	0.0677 ± 0.05120	0.0677 ± 0.04371	0.0688 ± 0.04977	0.0644 ± 0.04421

平均値±SD、単位:μg/mg・クレアチニン(補正値)

副作用発現頻度は91.9%(34/37例)であった。主な副作用(10%以上)は、リパーゼ増加75.7%(28/37例)、アミラーゼ増加54.1%(20/37例)、血清鉄低下45.9%(17/37例)、胃不快感16.2%(6/37例)、総コレステロール減少10.8%(4/37例)、尿潜血陽性10.8%(4/37例)であった[8]。

〈低亜鉛血症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(比較試験)

低亜鉛血症患者56例(24歳以上93歳以下)を対象にノベルジン錠(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

副作用の発現頻度は12.9%(4/31例)であり、悪心6.5%(2/31例)、そう痒症6.5%(2/31例)、血中鉄増加3.2%(1/31例)、咳嗽3.2%(1/31例)、湿性咳嗽3.2%(1/31例)であった[10]。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(用量増減法確認試験)

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200μg/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。

副作用の発現頻度は44.2%(19/43例)であり、主な副作用(5%以上)は、リパーゼ増加14.0%(6/43例)、嘔吐7.0%(3/43例)、血清銅減少7.0%(3/43例)であった[11]。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(小児)

小児低亜鉛血症患者12例(10ヵ月以上17歳以下)を対象に、ノベルジン顆粒(開始用量:1.0mg/kg/日又は1.5mg/kg/日)を最大28週間投与した臨床試験において、目標血清亜鉛濃度(80μg/dL以上)を同一投与量で8週間維持できた症例の割合は91.7%(11/12例)であった。

副作用の発現頻度は33.3%(4/12例)であり、便秘16.7%(2/12例)、ALT増加16.7%(2/12例)、嘔吐8.3%(1/12例)、AST増加8.3%(1/12例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加8.3%(1/12例)、発熱8.3%(1/12例)であった[12]。

17.2 製造販売後調査等

〈ウィルソン病(肝レンズ核変性症)〉

17.2.1 特定使用成績調査

安全性解析対象症例707例の副作用の発現頻度は49.1%(347/707例)で、5例(0.7%)以上発現した主な副作用は、悪心84例(11.9%)、リパーゼ増加62例(8.8%)、アミラーゼ増加61例(8.6%)、ALT増加43例(6.1%)、AST増加33例(4.7%)、腹部不快感31例(4.4%)等であった。観察期間中に妊娠が1回以上「あり」と報告された症例は29例収集され、副作用は5例6件(流産、稽留流産、羊水過少、子宮頸管短縮、人工流産、帝王切開)であった。出生児32例及び人工流産した胎児1例には、5例13件の異常(多発性先天異常、心音異常、尿道下裂等)が認められた。(再審査終了時)

17.2.2 製造販売後臨床試験

国内第Ⅲ相長期投与試験の被験者を対象に、本剤承認後から投与終了までの安全性の検討を目的とした製造販売後臨床試験を実施した。副作用の発現頻度は14.7%(5/34例)であり、認められた副作用は、血中鉄減少5.9%(2/34例)、ALT増加、AST増加、血中クロール増加及びリパーゼ増加が各2.9%(1/34例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈ウィルソン病(肝レンズ核変性症)〉

本剤は亜鉛として効果を発揮し、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[13]。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[14]。

18.2 血中亜鉛濃度低下の改善効果

〈低亜鉛血症〉

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[15~17]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：酢酸亜鉛水和物(Zinc acetate hydrate)

化学名：Zinc acetate dihydrate

分子式：$C_4H_6O_4Zn \cdot 2H_2O$

分子量：219.50

構造式：$(H_3C\text{-}CO_2)_2Zn \cdot 2H_2O$

性　状：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)

20. 取扱い上の注意

20.1 ノベルジン錠25mg、50mg

開封後は高温多湿を避けて保存し、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

20.2 ノベルジン顆粒5%

ボトル包装品を分包した場合は、高温多湿を避けて保存すること。

21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ノベルジン錠25mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

〈ノベルジン錠50mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

〈ノベルジン顆粒5%〉

50g [瓶]

23. 主要文献

1)Brewer GJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th Edition. McGraw-Hill. 2018 : 2982-4
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：ウィルソン病に対する国内第Ⅲ相試験(2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.6(10))
9)社内資料：錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験(2021年1月22日承認、申請資料概要2.7.6.1)
10)社内資料：低亜鉛血症に対する国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(2017年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.1)
11)社内資料：低亜鉛血症に対する国内第Ⅲ相用量増減法確認試験(2017年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.2)
12)社内資料：小児低亜鉛血症に対する国内第Ⅲ相試験(2021年1月22日承認、申請資料概要2.7.6.2)
13)Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. J Lab Clin Med. 1992 ; 120(3) : 380-6
14)Lee DY, et al. J Lab Clin Med. 1989 ; 114(6) : 639-45
15)Sunar F, et al. Pak J Pharm Sci, 2009 ; 22 : 150-4
16)Riggio O, et al. Hepatology. 1992 ; 16 : 785-9
17)Gandhi MS, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2008 ; 52 : 245-52

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター

〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24

フリーダイヤル：0120-003-140

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区新川1-17-24

202X年X月作成（第1版）

添付文書（案）

貯法：室温保存

有効期間：30箇月

劇薬

処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

低亜鉛血症治療剤
ヒスチジン亜鉛水和物製剤

ジンタス®錠25mg
ジンタス®錠50mg
Zintus® Tablets 25mg・50mg

日本標準商品分類番号
873229

承認番号	
販売開始	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名		ジンタス錠25mg	ジンタス錠50mg
色・剤形		白色の素錠	白色の楕円形の割線入りの素錠
形状	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	9.0mm	(長径)17.0mm (短径)7.0mm
	厚さ	3.7mm	5.7mm
	重量	310mg	620mg
識別コード		NPC94	NPC95

4. 効能又は効果
低亜鉛血症

5. 効能又は効果に関連する注意
食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。

6. 用法及び用量
通常、成人及び体重30kg以上の小児では、亜鉛として、1回50～100mgを開始用量とし1日1回食後に経口投与する。
なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、1日1回150mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度を確認すること。なお、血清亜鉛濃度を測定するための採血は本剤を服薬する前に行うことが望ましい。
7.2 投与開始時の血清亜鉛濃度に応じて、以下の用量を目安に投与を開始すること。

血清亜鉛濃度	開始用量
50μg/dL以上	1日1回50mg
50μg/dL未満	1日1回100mg

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤投与により、アミラーゼ及びリパーゼの異常が長期に持続する場合には、膵機能検査（腫瘍マーカーを含む）を考慮すること。
8.2 血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、本剤を漫然と投与しないこと。
8.3 本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、本剤投与中は血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。［11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.3 肝機能障害患者
肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。亜鉛が乳汁中に移行し、授乳中の乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏が発現するおそれがある。
9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は体重30kg未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
10.2 併用注意 （併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポラプレジンク	本剤の効果を増強させるおそれがある。	亜鉛含有製剤であるため。
キレート剤 ペニシラミン トリエンチン塩酸塩	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるので、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。
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフジニル 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロンボパグオラミン ドルテグラビルナトリウム	本剤及びこれらの薬剤の効果を減弱するおそれがあるので、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。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 銅欠乏症（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

グルコン酸亜鉛の過量投与により、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいが報告されている[1]。また、硫酸亜鉛の過量投与により、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性膵炎による死亡例が報告されている[2]。

13.2 処置

速やかに胃洗浄を行うか催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清亜鉛濃度が顕著に上昇している場合はキレート剤による治療を行うこと[3]。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（食後）

健康成人男性12例にヒスチジン亜鉛水和物（亜鉛として50、100又は150mg）をクロスオーバー法により食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの血清亜鉛濃度（実測値）の推移及び外因性血清亜鉛濃度（服用後の濃度から服用前の濃度を差し引いた濃度）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4]。

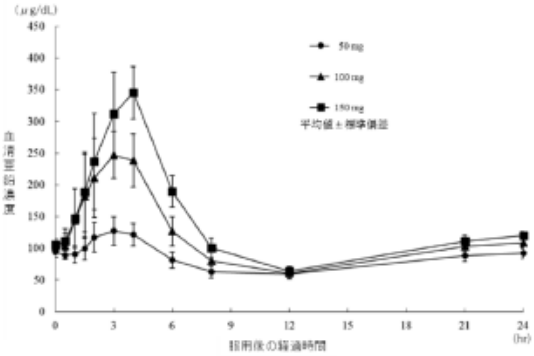


図1 単回投与時の血清亜鉛濃度推移

表1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-24}
50 mg	39.67 ±21.69	3.00 ±0.74	106.88 ±61.64
100 mg	167.33 ±44.43	3.04 ±0.86	576.58 ±158.78
150 mg	252.67 ±45.49	3.67 ±0.49	974.40 ±252.71

平均値±標準偏差（n=12）
単位：C_{max}；μg/dL、t_{max}；hr、AUC_{0-24}；μg·hr/dL

16.1.2 反復投与（食後）

健康成人男性各群8例にヒスチジン亜鉛水和物（亜鉛として50又は100mg）を食後（通常食）に1日1回14日間反復経口投与したときの血清亜鉛濃度（実測値）の推移（2～13 日目はトラフ値のみ）は以下のとおりであった。いずれの投与群においても、投与1日目から投与14日目にかけてトラフ値は経時的に増加した[5]。

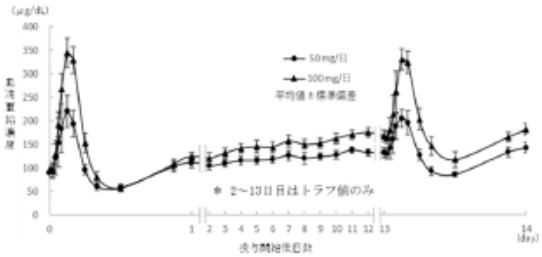


図2 反復投与時の血清亜鉛濃度推移

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性12例にヒスチジン亜鉛水和物（亜鉛として25mg、承認用量とは異なる）をクロスオーバー法により絶食時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの外因性血清亜鉛濃度（服用後の濃度から服用前の濃度を差し引いた濃度）の AUC_{0-24} は、それぞれ569.88及び11.13μg·hr/dLであり、食事による吸収阻害の影響を強く受けた[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（実薬対照非盲検試験）

低亜鉛血症患者を対象に、酢酸亜鉛水和物を対照とした無作為化非盲検試験を実施した。血清亜鉛濃度に応じて、1日1回50又は100mgで投与を開始し、血清亜鉛濃度が目標濃度（80μg/dL以上200μg/dL未満）に到達するまで1日1回150mgを超えない範囲で用量調節した。投与24週間後までに目標血清亜鉛濃度を8週間維持できた症例の割合は本剤群86.4%（89/103例）、酢酸亜鉛水和物群80.4%（86/107例）であった。群間差[95%信頼区間]は6.0[-4.2, 16.3]%であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定された非劣性マージン-15%を上回った。
本剤群で副作用の発現頻度は24.3%（26/107例）であり、主な副作用（2%以上）は、血中銅減少4.7%（5/107例）、リパーゼ増加3.7%（4/107例）、貧血、下痢、悪心、アミラーゼ増加が各2.8%（3/107例）であった[6]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

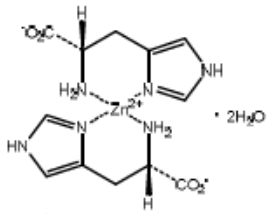
本剤は亜鉛の補充効果を示す。

18.2 血中亜鉛濃度低下の改善効果

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[7~9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ヒスチジン亜鉛水和物（Zinc Histidine Hydrate）
化学名：Bis[L-histidine-κ N^{α}, κ N^{β}]zinc dihydrate
分子式：$C_{12}H_{16}N_6O_4Zn \cdot 2H_2O$
分子量：409.70
構造式：



性　状：白色の粉末である。水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。
融　点：約266℃（分解）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ジンタス錠25mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
〈ジンタス錠50mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) Lewis MR, et al.: J Toxicol Clin Toxicol. 1998; 36: 99-101
2) Cowan GAB.: Br Med J. 1947; 1: 451-2
3) Burkhart KK, et al.: Ann Emerg Med. 1990; 19(10): 1167-70
4) 社内資料：健康成人男性への単回経口投与試験（20**年**月**日承認、申請資料概要2.7.6.1）.
5) 社内資料：健康成人男性への反復経口投与試験（20**年**月**日承認、申請資料概要2.7.6.2）.
6) 社内資料：第Ⅲ相比較試験-実薬対照非盲検試験（20**年**月**日承認、申請資料概要2.7.6.3）.
7) Sunar F, et al.: Pak J Pharm Sci. 2009; 22: 150-4
8) Riggio O, et al.: Hepatology. 1992; 16: 785-9
9) Gandhi MS, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 2008; 52: 245-52

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

目次

1.8.2 効能又は効果、用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果

低亜鉛血症

［設定根拠］

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」の患者を対象に第Ⅲ相試験を実施した。実施にあたっては、投与後の目標とする基準下限値を 80 μg/dL、被験者の選択基準を 70 μg/dL 未満と設定した。主要評価項目である「投与開始 24 週間後までに同一投与量で目標血清亜鉛濃度（80 μg/dL 以上 200 μg/dL 未満）を 8 週間維持できた被験者の割合」について、既承認のノベルジン錠に対する本剤の非劣性が検証された。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。

1.8.2.1.1 効能又は効果に関連する注意

食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。

［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 用法及び用量

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

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

［設定根拠］

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

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

1.8.2.2.1 用法及び用量に関連する注意

1. 本剤投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度を確認すること。なお、血清亜鉛濃度を測定するための採血は本剤を服薬する前に行うことが望ましい。
2. 投与開始時の血清亜鉛濃度に応じて、以下の用量を目安に投与を開始すること。

血清亜鉛濃度	開始用量
50μg/dL 以上	1日1回 50mg
50μg/dL 未満	1日1回 100mg

［設定根拠］

1. 低亜鉛血症は、血清亜鉛濃度に基づいて診断することが重要であり、用法・用量の調節は血清亜鉛濃度が指標となる。したがって、投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度を確認することと設定した。なお、本剤を服薬した直後の採血によって得られた測定値は、定常状態でのトラフ値よりも高い値を示すため、適切な判断ができるように、採血のタイミングを設定した。
2. 低亜鉛血症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、本試験が非盲検比較試験であることに伴い有効性及び安全性の評価にバイアスが生じないようにするため、投与前の血清亜鉛濃度をもとに開始時用量を決定することとした。すなわち、投与前の血清亜鉛濃度が 50 μg/dL 以上の場合は開始時用量を 1 日 1 回 50 mg、投与前の血清亜鉛濃度が 50 μg/dL 未満の場合は開始時用量を 1 日 1 回 100 mg として、安全性及び有効性を確認した。

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

開始時血清亜鉛濃度ごとの主要評価項目達成時の投与量（FAS）

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

目次

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

1.8.3.1 警告

該当する事項がないことから設定しなかった。

1.8.3.2 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.　禁忌(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

1.8.3.3 使用上の注意

1.8.3.3.1 重要な基本的注意

8.　重要な基本的注意 8.1 本剤投与により、アミラーゼ及びリパーゼの異常が長期に持続する場合には、膵機能検査（腫瘍マーカーを含む）を考慮すること。 8.2 血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、本剤を漫然と投与しないこと。 8.3 本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、本剤投与中は血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。

以下のいずれも、本剤と同じ亜鉛製剤であるノベルジン製剤に準じて設定した。

8.1は、作用機序は不明であるが、亜鉛の投与によりアミラーゼ及びリパーゼが増加することが報告[1]されている。これらの増加が長期にわたる場合は膵臓の機能低下等が引き起こされている可能性もあるので、腫瘍マーカーを含む膵機能検査の実施を考慮する必要があると考え設定した。

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

8.3は、血清銅濃度が低下し、銅欠乏まで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うとの報告[2]があるため、本剤投与中は血液学的検査の定期的な実施の必要性があることから設定した。

1.8.3.3.2 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.3.2.1 合併症・既往歴等のある患者

該当する事項がないことから設定しなかった。

1.8.3.3.2.2 腎機能障害患者

該当する事項がないことから設定しなかった。

1.8.3.3.2.3 肝機能障害患者

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

ノベルジン製剤の添付文書を参考に設定することとした。本剤で実施した国内臨床試験の内容に基づいて記載した。

1.8.3.3.2.4 生殖能を有する者

ヒスチジン亜鉛を用いた生殖発生毒性試験は行われていないが、硫酸亜鉛を用いた非臨床試験の結果から、臨床用量付近で胎児への影響の可能性は低いと考えられるため設定しなかった。

1.8.3.3.2.5 妊婦

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

本剤で妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。胎児の銅欠乏は先天性奇形のリスク因子であり、銅をより必要とする胎児の発達に影響を与える可能性が報告されている[3,4]。ノベルジン製剤の添付文書を参考に、妊婦へのリスク及びベネフィットを勘案して設定した。

1.8.3.3.2.6 授乳婦

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

動物実験（ラット）により、亜鉛の乳汁中への移行が報告されている[5]。授乳婦においては、亜鉛が乳汁中に分泌し、乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏症をきたすおそれがあるためノベルジン製剤に準じて設定した。

1.8.3.3.2.7 小児等

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

実施した国内臨床試験の内容に基づいて記載した。

1.8.3.3.2.8 高齢者

9.8 高齢者 一般に生理機能が低下している。

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

1.8.3.3.3 相互作用

10.　相互作用
10.1 併用禁忌

該当する事項がないことから設定しなかった。

10.2 併用注意　（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポラプレジンク	本剤の効果を増強させるおそれがある。	亜鉛含有製剤であるため。
キレート剤 ペニシラミン トリエンチン塩酸塩	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるので、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。
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフジニル 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロンボパグ オラミン ドルテグラビルナトリウム	本剤及びこれらの薬剤の効果を減弱するおそれがあるので、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。

以下のいずれも、ノベルジン製剤に準じて設定した。

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

キレート剤（ペニシラミン及びトリエンチン塩酸塩）は、亜鉛と錯体を形成することから、併用により両剤の効果が減弱される可能性がある。Brewer[6]らは、亜鉛製剤で2年以上良好に維持治療された患者にキレート剤（ペニシラミン又はトリエンチン塩酸塩）を1時間以上あけて併用投与したときの銅バランス及び ^{64}Cu 吸収率を検討している。その結果、銅バランス及び ^{64}Cu 吸収率には大きな影響を与えなかったが、酢酸亜鉛の銅吸収抑制効果は多少減弱されるため、両薬剤を併用するときは、1時間以上の間隔をあける必要があると考察している。

テトラサイクリン系抗生物質やキノロン系抗菌剤は、どちらも消化管の亜鉛と相互作用し、亜鉛と抗生物質、抗菌剤の両者の吸収を阻害することが報告されている[7,8]。稀ではあるが、亜鉛投与によって腸管における鉄の吸収阻害が起こり鉄欠乏になることがある[9]。また、多量の鉄剤(25 mg を超える)によって亜鉛の吸収は低下すると考えられる[10]。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おいて、本剤が属する多価陽イオン含有製剤及び多価カチオン含有製剤が併用注意する薬剤として記載されているセフジニル、ビスホスホネート系薬剤、エルトロン

ボパグ オラミン及びドルテグラビルナトリウムも追加して注意喚起する必要があると考えて、当該薬剤を追加した。

1.8.3.3.4 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 銅欠乏症（頻度不明）
本剤は亜鉛を含有するため、亜鉛により銅の吸収が阻害され銅欠乏症を起こすおそれがある。栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害を起こすことがある。

11.1.1 は、血清銅濃度が低下し、銅欠乏まで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うとの報告[2)]があるため、本剤投与中は血液学的検査の定期的な実施の必要性があることからノベルジン製剤に準じて設定した。

11.2 その他の副作用

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

本剤の国内臨床試験でみられた副作用に基づき、記載した。

1.8.3.3.5 臨床検査結果に及ぼす影響

該当する事象がないため設定しなかった。

1.8.3.3.6 過量投与

13. 過量投与
13.1 症状

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

13.2 処置

速やかに胃洗浄を行うか催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清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。

以下のいずれも、ノベルジン製剤に準じて設定した。

13.1は、外国症例でグルコン酸亜鉛と硫酸亜鉛の急性経口過量投与が2例報告されていることから設定した。具体的には、グルコン酸亜鉛を4 g（亜鉛として0.57 g）を摂取した青年では、5時間後に血清亜鉛濃度が50 mg/Lとなり、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいをきたした[11]。また、硫酸亜鉛を28 g（亜鉛として6 g）摂取した35歳の女性は5日後に死亡しており、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性の膵炎が死因とされた[12]。

13.2は、過量投与の場合は、できる限り速やかに胃洗浄あるいは催吐を施し、吸収されていない亜鉛を除去すべきであり、血中亜鉛濃度が顕著に上昇している場合（10 mg/L超）は、キレート剤による治療を行うことが必要である[13]ことから設定した。

1.8.3.3.7 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

PTP包装に関する一般的な注意として設定した。

1.8.3.4 参考文献

1) 清水教一，他：本邦におけるWilson病に対する酢酸亜鉛製剤（NPC-02）の有効性と安全性に関する検討．日本先天代謝異常学会雑誌，2008；24：71-80.

2) Plum LM, et al. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. Int J Environ Res Public Health 2010; 7:1342-65.

3) Cohen NL, et al. The effect of copper supplementation on the teratogenic effects of triethylenetetramine in rats. Drug Nutr Interact. 1983; 2(3):203-10.

4) Keen CL, et al. Teratogenic effects of D-penicillamine in rats: relation to copper deficiency. Drug Nutr Interact. 1983; 2(1):17-34.

5) Feaster JP, et al. Absorption, deposition and placental transfer of zinc^{65} in the rat. Am J Physiol. 1955; 181(2):287-90.

6) Brewer GJ, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: XI. Interaction with other anticopper agents. J Am Coll Nutr. 1993; 12(1):26-30.

7) Penttil ä O, et al. Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxycycline in man. Eur J Clin Pharmacol. 1975; 9(2-3):131-4.
8) Lomaestro BM, et al. Absorption interactions with fluoroquinolones. 1995 update. Drug Saf. 1995; 12(5):314-33.
9) Crofton RW, et al. Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron. Am J Clin Nutr. 1989; 50(1):141-4.
10) Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. Am J Clin Nutr. 1998; 68(2 Suppl):442S-446S.
11) Lewis MR, et al. Zinc gluconate: acute ingestion. J Toxicol Clin Toxicol. 1998; 36(1-2): 99-101.
12) Cowan GAB. Unusual case of poisoning by zinc sulphate. Br Med J. 1947; 1: 451-2.
13) Burkhart KK, et al. Whole-bowel irrigation as treatment for zinc sulfate overdose. Ann Emerg Med. 1990; 19(10): 1167-70.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和4年9月26日付薬生薬審発0926第5号により通知された。

JAN（日本名）：ヒスチジン亜鉛水和物

JAN（英　名）：Zinc Histidine Hydrate

薬生薬審発 0926 第５号
令 和 ４ 年 ９ 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

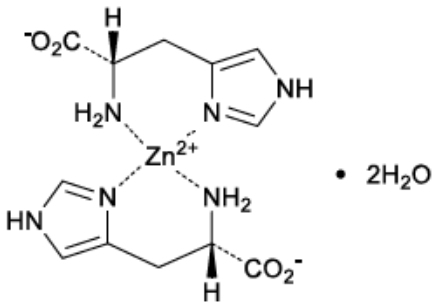
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

また、「医薬品の一般的名称について」（薬生薬審発0622第１号令和４年６月22日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添１中の記載内容について、別添２のとおり訂正するので併せて御留意願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　303-6-A1
JAN（日本名）：ヒスチジン亜鉛水和物
JAN（英　名）：Zinc Histidine Hydrate



$C_{12}H_{16}N_6O_4Zn \cdot 2H_2O$

ビス[L−ヒスチジン−κN^{π},κN^{3}]亜鉛　二水和物

Bis[L-histidine-κN^{π},κN^{3}]zinc dihydrate

（別表２）**INN** に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 **18** 年 **3** 月 **31** 日薬食審査発第 **0331001** 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　**303-2-B7**

JAN（日本名）：エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：**Efanesoctocog Alfa (Genetical Recombination)**

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

A 鎖

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL     50
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA    100
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD    150
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA    200
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR    250
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL    300
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL    350
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL    400
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG    450
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD    500
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP    550
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG    600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS    650
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR    700
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES    750
ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT    800
PESGPGTSTE PSEGSAPGSP AGSPTSTEEG TSESATPESG PGSEPATSGS    850
ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSEGSA    900
PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG    950
SEPATSGSET PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE   1000
PATSGSETPG TSESATPESG PGTSTEPSEG SAPASSEITR TTLQSDQEEI   1050
DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ KKTRHYFIAA VERLWDYGMS   1100
SSPHVLRNRA QSGSVPQFKK VVFQEFTDGS FTQPLYRGEL NEHLGLLGPY   1150
IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET   1200
KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSGLI GPLLVCHTNT   1250
LNPAHGRQVT VQEFALFFTI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF   1300
KENYRFHAIN GYIMDTLPGL VMAQDQRIRW YLLSMGSNEN IHSIHFSGHV   1350
FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLPSK AGIWRVECLI GEHLHAGMST   1400
```

```
LFLVYSNKCQ TPLGMASGHI RDFQITASGQ YGQWAPKLAR LHYSGSINAW    1450
STKEPFSWIK VDLLAPMIIH GIKTQGARQK FSSLYISQFI IMYSLDGKKW    1500
QTYRGNSTGT LMVFFGNVDS SGIKHNIFNP PIIARYIRLH PTHYSIRSTL    1550
RMELMGCDLN SCSMPLGMES KAISDAQITA SSYFTNMFAT WSPSKARLHL    1600
QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV DFQKTMKVTG VTTQGVKSLL TSMYVKEFLI    1650
SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFTP VVNSLDPPLL TRYLRIHPQS    1700
WVHQIALRME VLGCEAQDLY DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT    1750
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY    1800
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT    1850
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS    1900
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG        1946
```

B鎖

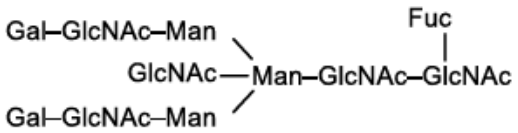
```
SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMSMG CVSGCLCPPG    50
MVRHENRCVA LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC    100
DATCSTIGMA HYLTFDGLKY LFPGECQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNKG    150
CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV KRPMKDETHF EVVESGRYII    200
LLLGKALSVV WDRHLSISVV LKQTYQEKVC GLCGNFDGIQ NNDLTSSNLQ    250
VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPLDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL    300
TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSCES IGDCAAFCDT IAAYAHVCAQ    350
HGKVVTWRTA TLCPQSCEER NLRENGYEAE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL    400
ACPVQCVEGC HAHCPPGKIL DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT    450
LNPSDPEHCQ ICHCDVVNLT CEACQEPGTS ESATPESGPG SEPATSGSET    500
PGTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG    550
SPAGSPTSTE EGTSESATPE SGPGSEPATS GSETPGTSES ATPESGPGSP    600
AGSPTSTEEG SPAGSPTSTE EGASSDKNTG DYYEDSYEDI SAYLLSKNNA    650
IEPRSFSDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV    700
VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW    750
LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV    800
SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD    850
KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG                      883
```

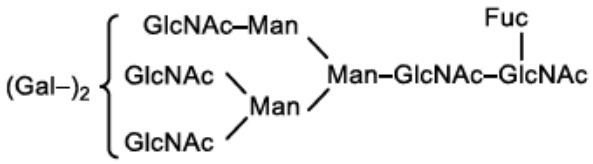
A鎖Y346，A鎖Y718，A鎖Y719，A鎖Y723，A鎖Y729，A鎖Y1052，A鎖Y1068，B鎖Y632，B鎖Y633，B鎖Y637，B鎖Y643：部分的硫酸化；**A鎖N41，A鎖N239，A鎖N1198，A鎖N1506，A鎖N1797，B鎖N94，B鎖N384，B鎖N734**：糖鎖結合；**A鎖G746-A鎖S1036，B鎖G478-B鎖S625**：O結合型糖鎖結合可能領域

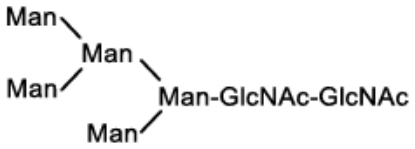
A鎖C1726 – B鎖C663，A鎖C1729 – B鎖C666：ジスルフィド結合

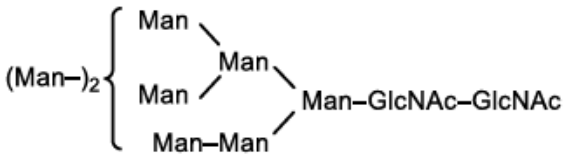
主な糖鎖の推定構造

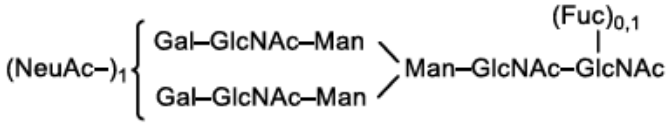
N 結合型糖鎖



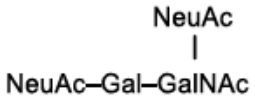


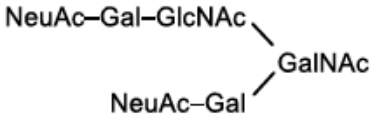






O 結合型糖鎖





模式図

$C_{13690}H_{20958}N_{3682}O_{4376}S_{136}$（タンパク質部分，2 本鎖）

A 鎖　$C_{9601}H_{14646}N_{2558}O_{3007}S_{70}$

B 鎖　$C_{4089}H_{6316}N_{1124}O_{1369}S_{66}$

エフアネソクトコグ　アルファは，遺伝子組換え Fc-ヒト血液凝固第 VIII 因子（FVIII）-ヒトフォン・ヴィレブランド因子（vWF）融合糖タンパク質（分子量：約 350,000）であり，1946 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 883 個のアミノ酸残基からなる B 鎖で構成される．A 鎖の 1～745 番目，746～1033 番目，1034～1036 番目，1037～1720 番目，及び 1721～1946 番目は，それぞれ FVIII の 1～745 番目，非構造性ポリペプチドリンカー，ペプチドリンカー，FVIII の 1649～2332 番目，及びヒト IgG1 の Fc ドメイン（C 末端リシン残基除去）のアミノ酸残基に相当し，B 鎖の 1～477 番目，478～625 番目，626～657 番目，及び 658～883 番目のアミノ酸残基は，それぞれ vWF の 742～1218 番目（C336A, C379A），非構造性ポリペプチドリンカー，FVIII の 626～657 番目，及びヒト IgG1 の Fc ドメイン（C 末端リシン残基除去）のアミノ酸残基に相当する．エフアネソクトコグ　アルファは，HEK293 細胞により産生される．

Efanesoctocog Alfa is a recombinant Fc-human blood coagulation factor VIII (FVIII) -human von Willebrand factor (vWF) fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 350,000) composed of an A-chain consisting of 1946 amino acid residues and a B-chain consisting of 883 amino acid residues. The amino acid residues at positions 1 – 745, 746 – 1033, 1034 – 1036, 1037 – 1720, and 1721 – 1946 of the A-chain correspond to amino acids residues at positions 1 – 745 of FVIII, unstructured polypeptide linker, peptide linker, amino acids residues at positions 1649 – 2332 of FVIII, and Fc domain of human IgG1 whose C terminal lysine residue is deleted. The amino acid residues at positions 1 – 477, 478 – 625, 626 – 657, and 658 – 883 of the B-chain correspond to amino acid residues at positions 742 – 1218 of vWF (C336A, C379A), unstructured polypeptide linker, amino acid residues at positions 626 – 657 of FVIII, and Fc domain of human IgG1 whose C terminal lysine residue is deleted. Efanesoctocog Alfa is produced in HEK293 cells.

登録番号　303-5-B2

JAN（日本名）：ツサミタマブ　ラブタンシン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Tusamitamab Ravtansine (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLQESGPG LVKPGGSLSL SCAASGFVFS SYDMSWVRQT PERGLEWVAY   50
ISSGGGITYA PSTVKGRFTV SRDNAKNTLY LQMNSLTSED TAVYYCAAHY  100
FGSSGPFAYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK  150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT  200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP  250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN  300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ  350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV  400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG   449
```

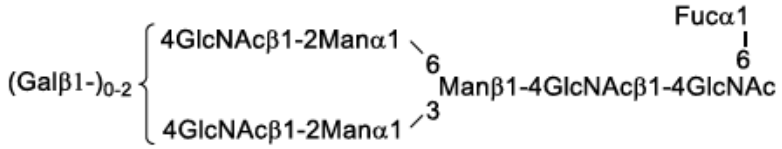
L 鎖

```
DIQMTQSPAS LSASVGDRVT ITCRASENIF SYLAWYQQKP GKSPKLLVYN   50
TRTLAEGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDFATYYCQH HYGTPFTFGS  100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

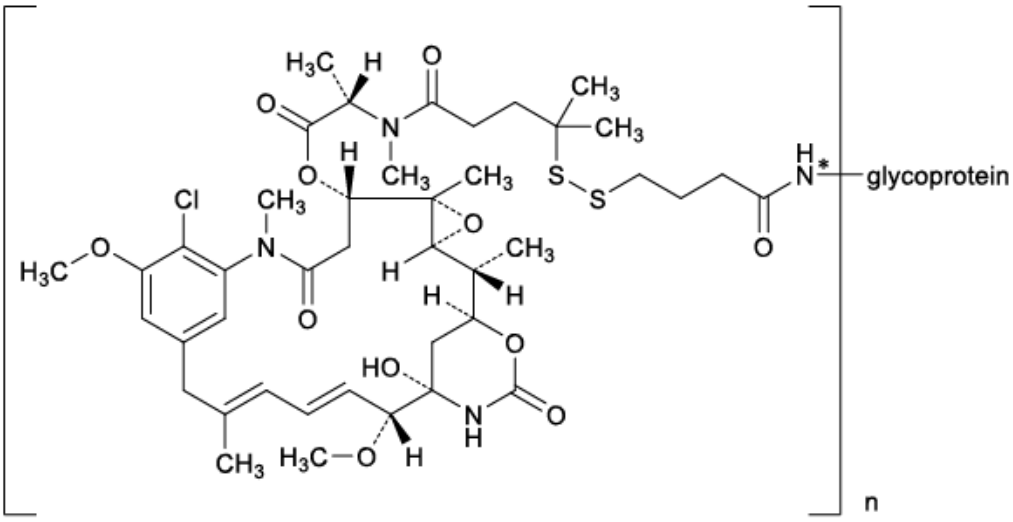
H鎖E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖E1，H鎖K，L鎖D1，L鎖K：薬物結合可能部位；H鎖N300：糖鎖結合

H鎖C223 – L鎖C214，H鎖C229 – H鎖C229，H鎖C232 – H鎖C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



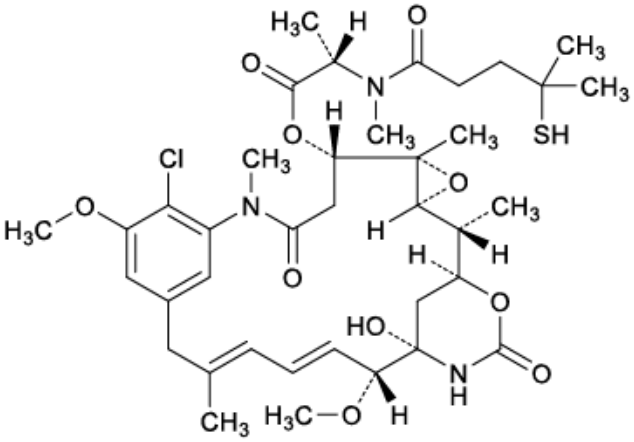
ラブタンシン部位の構造式



n は平均 **3**～**4** である

*****抗体部分のアミノ酸残基の窒素原子

メイタンシノイド **DM4** の構造式



$C_{6432}H_{9896}N_{1696}O_{2012}S_{42}$（タンパク質部分，**4**本鎖）

H鎖　$C_{2180}H_{3355}N_{571}O_{672}S_{15}$

L鎖　$C_{1036}H_{1597}N_{277}O_{334}S_{6}$

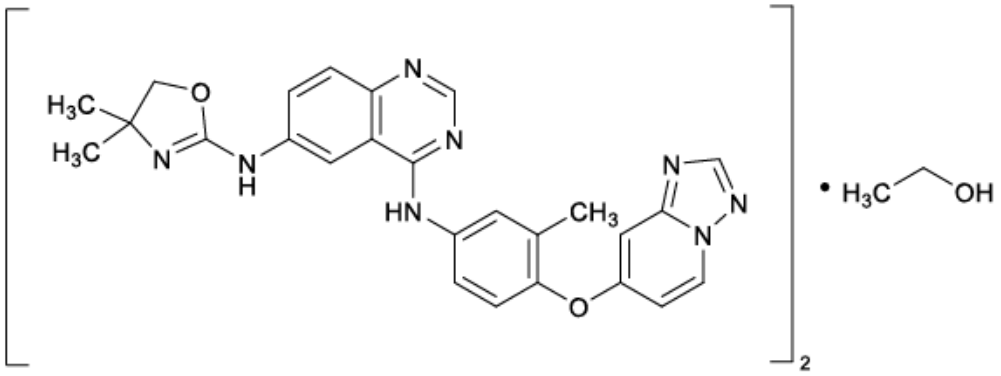
ツサミタマブ　ラブタンシンは，抗体薬物複合体（分子量：約 151,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体にメイタンシノイド DM4 とリンカーからなる平均 3～4 個のラブタンシン（4-[(5-{[(2*S*)-1-{[(1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*,16*E*,18*E*,20*R*,21*S*)-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12,20-ジメトキシ-2,5,9,16-テトラメチル-8,23-ジオキソ-4,24-ジオキサ-9,22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.1^{10,14}.0^{3,5}]ヘキサコサ-10,12,14(26),16,18-ペンタエン-6-イル]オキシ}-1-オキソプロパン-2-イル](メチル)アミノ}-2-メチル-5-オキソペンタン-2-イル)ジスルファニル]ブタノイル基（$C_{42}H_{59}ClN_3O_{11}S_2$；分子量：881.51））がアミノ基を介して結合している．抗体部分は，遺伝子組換え抗がん胎児性抗原関連細胞接着分子 5（CEACAM5）モノクローナル抗体で，その相補性決定部はマウス抗体に，その他はヒト IgG1 に由来し，H 鎖の C 末端の K450 は除去されている．抗体部分は，CHO 細胞により産生される．タンパク質部分は，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である．

Tusamitamab Ravtansine is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 151,000) consisting of an average of 3-4 Ravtansine (4-[(5-{[(2*S*)-1-{[(1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*,16*E*,18*E*,20*R*,21*S*)-11-chloro-21-hydroxy-12,20-dimethoxy-2,5,9,16-tetramethyl-8,23-dioxo-4,24-dioxa-9,22-diazatetracyclo[19.3.1.1^{10,14}.0^{3,5}]hexacosa-10,12,14(26),16,18-pentaen-6-yl]oxy}-1-oxopropan-2-yl](methyl)amino}-2-methyl-5-oxopentan-2-yl)disulfanyl]butanoyl group ($C_{42}H_{59}ClN_3O_{11}S_2$; molecular weight: 881.51)), which is composed of maytansinoid DM4 and linker, attached to a recombinant monoclonal antibody via amino group. The antibody moiety is a recombinant anti-carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5 (CEACAM5) monoclonal antibody, in which the complementarity-determining regions are derived from mouse antibody, other regions are derived from human IgG1, and the C-terminal K450 is deleted in the H-chain. The antibody is produced in CHO cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　303-6-B5

JAN（日本名）：ツカチニブ　エタノール付加物

JAN（英　名）：Tucatinib Ethanolate



$(C_{26}H_{24}N_8O_2)_2 \cdot C_2H_6O$

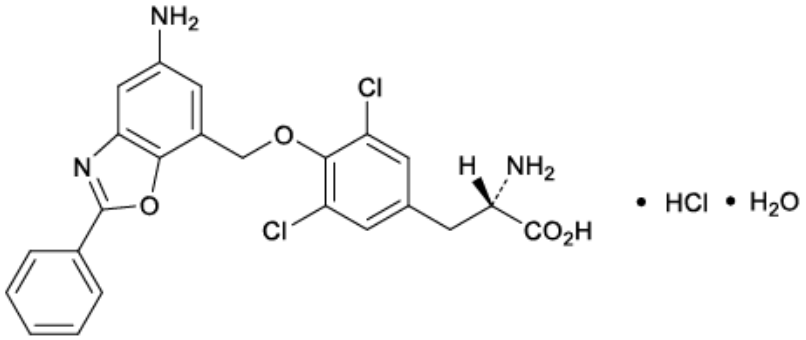
*N*⁶-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-*N*⁴-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル]キナゾリン-4,6-ジアミン　ヘミエタノール付加物

*N*⁶-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-*N*⁴-[3-methyl-4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yloxy)phenyl]quinazoline-4,6-diamine hemiethanolate

登録番号　303-6-B7

JAN（日本名）：ナンブランラト塩酸塩水和物

JAN（英　名）：Nanvuranlat Hydrochloride Hydrate



$C_{23}H_{19}Cl_2N_3O_4$・HCl・H_2O

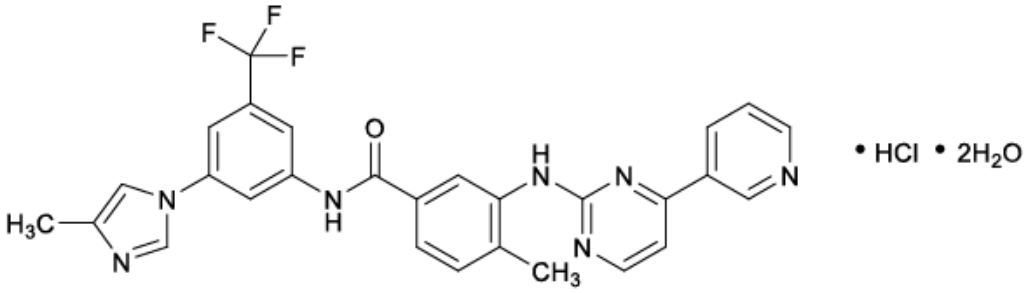
O-[(5-アミノ-2-フェニル-1,3-ベンゾオキサゾール-7-イル)メチル]-3,5-ジクロロ-L-チロシン　一塩酸塩一水和物

O-[(5-Amino-2-phenyl-1,3-benzoxazol-7-yl)methyl]-3,5-dichloro-L-tyrosine monohydrochloride monohydrate

登録番号　303-6-B8，304-1-B1

JAN（日本名）：ニロチニブ塩酸塩二水和物

JAN（英　名）：Nilotinib Hydrochloride Dihydrate



$C_{28}H_{22}F_3N_7O$・HCl・$2H_2O$

4-メチル-*N*-[3-(4-メチル-1*H*-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンズアミド　一塩酸塩二水和物

4-Methyl-*N*-[3-(4-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-{[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzamide monohydrochloride dihydrate

登録番号　**303-7-B1**

JAN（日本名）：マルスタシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Marstacimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H鎖

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSA  50
ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAILG  100
ATSLSAFDIW GQGTMVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK  150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT  200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGA PSVFLFPPKP  250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN  300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ  350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV  400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG   449
```

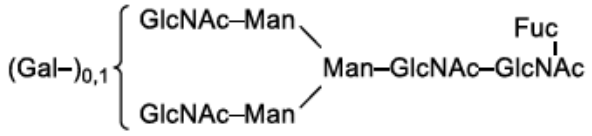
L鎖

```
QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG AGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI  50
YGNSNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QAEDEADYYC QSYDSSLSGS  100
GVFGGGTKLT VLGQPKAAPS VTLFPPSSEE LQANKATLVC LISDFYPGAV  150
TVAWKADSSP VKAGVETTTP SKQSNNKYAA SSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQ  200
VTHEGSTVEK TVAPTECS                                     218
```

H 鎖 N300：糖鎖結合；**L 鎖 Q1**：部分的ピログルタミン酸

H 鎖 C223 – L 鎖 C217，**H 鎖 C229 – H 鎖 C229**，**H 鎖 C232 – H 鎖 C232**：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6304}H_{9772}N_{1680}O_{2006}S_{44}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2158}H_{3346}N_{572}O_{670}S_{17}$

L鎖　$C_{994}H_{1544}N_{268}O_{333}S_{5}$

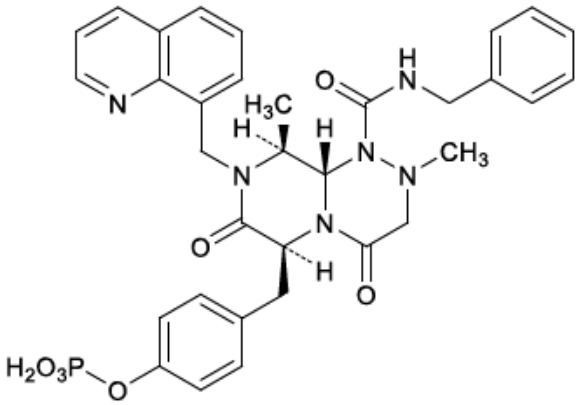
マルスタシマブは，遺伝子組換え抗組織因子経路インヒビター（TFPI）モノクローナル抗体であり，ヒトIgG1に由来する．H鎖の3つのアミノ酸残基が置換（L237A，L238A，G240A）され，C末端のK450は除去されている．マルスタシマブは，CHO細胞により産生される．マルスタシマブは，449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約146,000）である．

Marstacimab is a recombinant anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, the amino acid residues are substituted at 3 positions (L237A, L238A, G240A) and K450 at the C-terminus is deleted. Marstacimab is produced in CHO cells. Marstacimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

登録番号　303-7-B2

JAN（日本名）：ホスセンビビント

JAN（英　名）：Foscenvivint



$C_{33}H_{35}N_6O_7P$

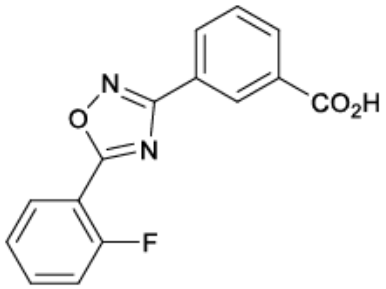
リン酸二水素 4-({(6*S*,9*S*,9a*S*)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-[(キノリン-8-イル)メチル]オクタヒドロ-2*H*-ピラジノ[2,1-*c*][1,2,4]トリアジン-6-イル}メチル)フェニル

4-({(6*S*,9*S*,9a*S*)-1-(Benzylcarbamoyl)-2,9-dimethyl-4,7-dioxo-8-[(quinolin-8-yl)methyl]octahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*c*][1,2,4]triazin-6-yl}methyl)phenyl dihydrogen phosphate

登録番号　303-7-B3

JAN（日本名）：アタルレン

JAN（英　名）：Ataluren



$C_{15}H_9FN_2O_3$

3-[5-(2-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]安息香酸

3-[5-(2-Fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzoic acid

登録番号　**304-1-B5**

JAN（日本名）：エルラナタマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：**Elranatamab (Genetical Recombination)**

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合

抗 **BCMA-H** 鎖

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYPMSWVRQA PGKGLEWVSA  50

IGGSGGSLPY ADIVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARYW  100

PMDIWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE  150

PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN FGTQTYTCNV  200

DHKPSNTKVD KTVERKCEVE CPECPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT  250

PEVTCVVVAV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVVSVL  300

TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPSSIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE  350

EMTKNQVSLT CEVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP MLDSDGSFFL  400

YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K           441
```

抗 **CD3ε-H** 鎖

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMTWVRQA PGKGLEWVAF  50

IRNRARGYTS DHNPSVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR  100

DRPSYYVLDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV  150

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ  200

TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCRVRCPRC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT  250

LMISRTPEVT CVVVAVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF  300

RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKTK GQPREPQVYT  350

LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS  400

DGSFFLYSRL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK     447
```

抗 **BCMA-L** 鎖

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLMY  50

DASIRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYQSWPLTFG  100

QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK  150

VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ  200

GLSSPVTKSF NRGEC                                        215
```

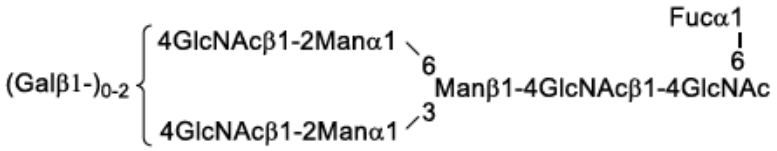
抗 CD3ε-L 鎖

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLF NVRSRKNYLA WYQQKPGQPP     50

KLLISWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCKQSYDL     100

FTFGSGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK     150

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE     200

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                       219
```

抗 BCMA-H 鎖 N291，抗 CD3ε-H 鎖 N297：糖鎖結合；抗 BCMA-H 鎖 K441，抗 CD3ε-H 鎖 K447：部分的プロセシング

抗 BCMA-H 鎖 C129－ 抗 BCMA-L 鎖 C215，抗 CD3ε-H 鎖 C135－ 抗 CD3ε-L 鎖 C219，抗 BCMA-H 鎖 C217 － 抗 CD3ε-H 鎖 C223，抗 BCMA-H 鎖 C221 － 抗 CD3ε-H 鎖 C227，抗 BCMA-H 鎖 C224 － 抗 CD3ε-H 鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6440}H_{9958}N_{1738}O_{2010}S_{49}$（タンパク質部分，4 本鎖）

抗 BCMA-H 鎖　$C_{2144}H_{3310}N_{570}O_{662}S_{19}$

抗 CD3ε-H 鎖　$C_{2194}H_{3390}N_{602}O_{669}S_{18}$

抗 BCMA-L 鎖　$C_{1041}H_{1614}N_{280}O_{336}S_{6}$

抗 CD3ε-L 鎖　$C_{1061}H_{1654}N_{286}O_{343}S_{6}$

エルラナタマブは，B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3ε 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 BCMA 抗体はヒト IgG2 に由来し，抗 CD3ε 抗体の相補性決定部はマウス抗体に，その他はヒト IgG2 に由来する．抗 BCMA-H 鎖の 6 つのアミノ酸残基が置換（C218E，P223E，D259A，A324S，P325S，L362E）されている．また，抗 CD3ε-H 鎖の 7 つのアミノ酸残基が置換（C224R，E226R，P229R，D265A，A330S，P331S，K409R）されている．エルラナタマブは，CHO 細胞により産生される．エルラナタマブは，441 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（γ2 鎖）1 本，447 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ2 鎖）1 本，215 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-L 鎖（κ 鎖）1 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Elranatamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against **B-cell maturation antigen (BCMA) and** CD3ε chain, which is composed of anti-BCMA antibody derived from human IgG2, and anti-CD3ε antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG2. In the anti-BCMA-H-chain, the amino acid residues are substituted at 6 positions **(C218E, P223E, D259A, A324S, P325S, L362E)**. In the anti-CD3ε-H-chain, the amino acid residues are substituted at 7 positions **(C224R, E226R, P229R, D265A, A330S, P331S, K409R)**. **Elranatamab** is produced in CHO cells. **Elranatamab** is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-BCMA-H-chain (γ2-chain) consisting of 441 amino acid residues, an anti-CD3ε-H-chain (γ2-chain) consisting of 447 amino acid residues, an anti-BCMA-L-chain (κ-chain) consisting of 215 amino acid residues, and an anti-CD3ε-L-chain (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

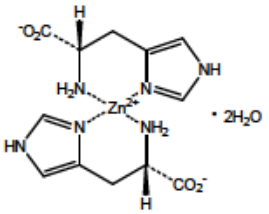
令和４年６月22日薬生薬審発0622第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別添１

正	誤
（別表２） 登録番号　303-5-B3 JAN（日本名）：エプコリタマブ（遺伝子組換え） JAN（英　名）：Epcoritamab (Genetical Recombination) （略） エプコリタマブは，CD3ε鎖及びCD20に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗CD3ε鎖抗体の可変部はマウス抗体に，その他はヒトIgG1に由来し，抗CD20抗体はヒトIgG1に由来する．抗CD3ε-H鎖の４つのアミノ酸残基が置換（L242F，L243E，D273A，F413L）され，C末端のK455は除去されている．また，抗CD20-H鎖の４つのアミノ酸残基が置換（L239F，L240E，D270A，K414R）され，C末端のK452は除去されている．エプコリタマブは，CHO細胞により産生される．エプコリタマブは，454個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ1鎖）１本，215個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（λ鎖）１本，451個のアミノ酸残基からなる抗CD20-H鎖（γ1鎖）１本及び<u>214</u>個のアミノ酸残基からなる抗CD20-L鎖（κ鎖）１本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である． Epcoritamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against CD3ε chain and CD20, which is composed of anti-CD3ε chain antibody whose variable regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1, and anti-CD20 antibody derived from human IgG1. In the anti-CD3ε-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L242F, L243E, D273A, F413L), and K455 at the C-terminus is deleted. In the anti-CD20-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L239F, L240E, D270A, K414R), and K452 at the C-terminus is deleted. Epcoritamab is produced in CHO cells. Epcoritamab is a glycoprotein	（別表２） 登録番号　303-5-B3 JAN（日本名）：エプコリタマブ（遺伝子組換え） JAN（英　名）：Epcoritamab (Genetical Recombination) （略） エプコリタマブは，CD3ε鎖及びCD20に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗CD3ε鎖抗体の可変部はマウス抗体に，その他はヒトIgG1に由来し，抗CD20抗体はヒトIgG1に由来する．抗CD3ε-H鎖の４つのアミノ酸残基が置換（L242F，L243E，D273A，F413L）され，C末端のK455は除去されている．また，抗CD20-H鎖の４つのアミノ酸残基が置換（L239F，L240E，D270A，K414R）され，C末端のK452は除去されている．エプコリタマブは，CHO細胞により産生される．エプコリタマブは，454個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ1鎖）１本，215個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（λ鎖）１本，451個のアミノ酸残基からなる抗CD20-H鎖（γ1鎖）１本及び<u>215</u>個のアミノ酸残基からなる抗CD20-L鎖（κ鎖）１本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である． Epcoritamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against CD3ε chain and CD20, which is composed of anti-CD3ε chain antibody whose variable regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1, and anti-CD20 antibody derived from human IgG1. In the anti-CD3ε-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L242F, L243E, D273A, F413L), and K455 at the C-terminus is deleted. In the anti-CD20-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L239F, L240E, D270A, K414R), and K452 at the C-terminus is deleted. Epcoritamab is produced in CHO cells. Epcoritamab is a glycoprotein

(molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-CD3ε-H-chain (γ1-chain) consisting of 454 amino acid residues, an anti-CD3ε-L-chain (λ-chain) consisting of 215 amino acid residues, an anti-CD20-H-chain (γ1-chain) consisting of 451 amino acid residues, and an anti-CD20-L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues.	(molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-CD3ε-H-chain (γ1-chain) consisting of 454 amino acid residues, an anti-CD3ε-L-chain (λ-chain) consisting of 215 amino acid residues, an anti-CD20-H-chain (γ1-chain) consisting of 451 amino acid residues, and an anti-CD20-L-chain (κ-chain) consisting of 215 amino acid residues.

（下線部変更）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>Bis[L-histidine-κN^{α}, κN^{β}]zinc（別名：ヒスチジン亜鉛）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>  </td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>低亜鉛血症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人及び体重 30 kg 以上の小児では、亜鉛として、1 回 50～100 mg を開始用量とし 1 日 1 回食後に経口投与する。
なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 150 mg を超えないこと。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体　：ヒスチジン亜鉛水和物（JAN）
市販名：ジンタス錠 25 mg
1 錠中、ヒスチジン亜鉛水和物 156.7 mg(亜鉛として 25mg)含有
ジンタス錠 50 mg
1 錠中、ヒスチジン亜鉛水和物 313.4 mg(亜鉛として 50mg)含有</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>非臨床試験は新たに実施せず、各種亜鉛製剤の公表論文を用いて評価した。投与量は亜鉛量で表記した。

単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>被験物質</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>LD_{50} (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td rowspan="2">酢酸亜鉛</td><td>経口</td><td>♂</td><td>86</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂</td><td>237</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td rowspan="3">硫酸亜鉛</td><td>経口</td><td>♂</td><td>337</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂</td><td>209</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>記載なし</td><td>＞45</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>被験物質</th><th>投与経路・投与期間</th><th>投与経路・投与量(mg/kg/日)</th><th>無毒性量(mg/kg/日)</th><th>主な毒性所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>酢酸亜鉛</td><td>経口 3 ヵ月</td><td>48、95、190</td><td>95</td><td>190：体重抑制、Hb・Ht 減少傾向、UN・Crea 増加、糸球体ボーマン嚢上皮細胞の扁平化、近位尿細管上皮の核濃縮</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>硫酸亜鉛</td><td>経口 13 週</td><td>10、107、1115</td><td>107</td><td>1115:体重抑制、RBC・Hb、Ht 減少、TP・Glu・Chol 減少、ALP・UN 増加、膵腺房細胞減少・壊死・化生、前胃</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						の潰瘍、小腸粘膜カタール、脾臓の髄外造血
	ラット	硫酸亜鉛	経口 13 週	5.4、54、569	54	569:体重抑制、Hb・Ht・WBC 減少、Ca・TP・Chol 減少、膵腺房細胞減少･壊死･化生
	イヌ	硫酸亜鉛	経口 70 週	45～11 に漸減	11 未満	嘔気、嘔吐、Hb 減少傾向、骨髄細胞の過形成

副作用	第Ⅲ相試験（NPC-25-3 試験）における本剤群での副作用発現状況は、以下のとおり。 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：24.3%（26/107 例） 主な副作用の種類（臨床検査値異常を含む）：血中銅減少 4.7%（5/107 例）、リパーゼ増加 3.7%（4/107 例）、貧血、下痢、悪心、アミラーゼ増加が各 2.8%（3/107 例）
会社	ノーベルファーマ株式会社