目次

略語・略号一覧 2
2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 4
2.4.2.2 副次的薬理試験 4
2.4.2.3 安全性薬理試験 4
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.3.1 吸収 5
2.4.3.2 分布 5
2.4.3.3 代謝 5
2.4.3.4 排泄 5
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 5
2.4.4 毒性試験 6
2.4.4.1 単回投与毒性試験 6
2.4.4.2 反復投与毒性試験 6
2.4.4.3 遺伝毒性試験 7
2.4.4.4 がん原性試験 9
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 10
2.4.4.6 局所刺激性試験 10
2.4.4.7 不純物の毒性試験 10
2.4.4.8 ヒトでの亜鉛過剰投与時の有害影響 10
2.4.5 総括及び結論 11
2.4.6 参考文献 12

略語・略号一覧

略語・略号	内容
ALP	アルカリフォスファターゼ
AV	房室
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣
Chol	コレステロール
CCl_4	四塩化炭素
C_{max}	最高血中濃度
Crea	クレアチニン
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
LD_{50}	50%致死量
MT	メタロチオネイン
RBC	赤血球数
TP	総蛋白
UN	尿素窒素
$^{65}ZnCl_2$	[^{65}Zn]標識 zinc chloride
$^{65}Zn(His)_2$	[^{65}Zn]標識 di(L-histidinato)zinc
$^{65}ZnPA_2$	[^{65}Zn]標識 zinc dipicolinate
ZIP4	Zrt-, Irt-like protein 4
ZnT1	亜鉛トランスポーター1

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

NPC-25 錠（本剤）は低亜鉛血症の治療薬として開発され、ヒスチジン亜鉛水和物を含む白色の素錠である。

亜鉛は様々な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[1,2,3,4,5]。亜鉛欠乏によってもたらされる病態としては、性的未発達及び発育遅滞、精子減少、無月経、貧血、免疫機能低下、夜盲症、脱毛・皮膚炎、食欲不振、味覚障害・異常、臭覚障害、慢性下痢、創傷治癒遅延、精神・行動異常など多彩な症状を呈する[1,2,3,4,5]。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、国によって違いはあるものの、「亜鉛欠乏症」、「食事によって改善できない亜鉛欠乏状態の治療」、「腸性肢端皮膚炎」、「亜鉛補充」などを効能・効果として承認・販売されている。

国内における亜鉛製剤としては、2008 年 1 月にウィルソン病（肝レンズ核変性症）を効能・効果として酢酸亜鉛製剤である「ノベルジンカプセル 25 mg 及び同 50 mg」が承認され、当社が販売を開始した。その後、2014 年 9 月に「ノベルジン錠 25 mg及び同 50 mg」の承認を得て発売中である（カプセル剤は、2017 年 5 月に承認整理した）。また、2017 年 3 月に低亜鉛血症の効能追加一部変更承認を取得し、さらに 2021 年 1 月に服用しやすい剤形として「ノベルジン顆粒 5%」の承認をウィルソン病（肝レンズ核変性症）及び低亜鉛血症を効能・効果として取得した。

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[6,7]、ドイツではアミノ酸との亜鉛錯体であるヒスチジン亜鉛が亜鉛欠乏状態の効能・効果で承認・販売されている。ノベルジン錠／ノベルジン顆粒（以下、「ノベルジン製剤」）の主な副作用は悪心・嘔吐等の消化器系副作用であり、患者の服薬アドヒアランスに影響を与えることがある。ヒスチジン亜鉛は比較的安定な錯体構造であり、消化管で解離する亜鉛イオンは無機亜鉛塩よりも少ないと推測ことから、亜鉛イオンによる直接的な副作用の低減が考えられ、外国臨床試験において嘔気・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[8]。以上のことから、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、低亜鉛血症患者の服薬アドヒアランスの改善が期待できると考えた。

ヒスチジン亜鉛水和物（本薬）の非臨床試験成績（毒性作用、薬理作用、薬物動態）は、以下の理由から、各種亜鉛製剤の試験成績を評価した。

(1)ヒスチジン亜鉛は酢酸亜鉛や無機亜鉛塩と同様に、解離した亜鉛イオンが小腸に存在する ZIP4 トランスポーターを介して小腸上皮細胞内へ取り込まれ、消化管上皮細胞の血管側の基底膜に発現する亜鉛トランスポーター（ZnT1）を介して細胞内から血中に亜鉛イオンとして放出される[9,10]。

(2)解離した亜鉛イオンは消化管に対して毒性を示す可能性があるが[11,12]、ヒスチジン亜鉛は解離定数が小さく安定な錯体であり、解離する亜鉛イオンは無機亜鉛塩よりも少ないと予想される[13]。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

(1) 種々の低亜鉛血症動物モデルでの血中亜鉛濃度に対する酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を投与したときの影響

＜添付資料 4.2.1.1-1～4 参＞

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（CCl_4）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を用いて、酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛をラットに経口又は腹腔内投与したときの血中亜鉛濃度に対する影響を検討した。上記、四種類の血中亜鉛濃度低下動物モデルにおいてみられた血中亜鉛濃度低下は酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を投与することにより改善した。

以上の結果から、酢酸亜鉛及び硫酸亜鉛は血中亜鉛濃度低下の治療に対して有効であることが示唆された。

(2) 作用機序

亜鉛の吸収部位は主に小腸であり、小腸には亜鉛吸収に重要な ZIP4 トランスポーターが存在しており[9,10]、ヒスチジン亜鉛も酢酸亜鉛や他の無機亜鉛塩と同様に、ZIP4 トランスポーターを介して消化管から吸収され、亜鉛イオンとして ZnT1 を介し血中に入ると考えられる。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当する試験を実施していない。

2.4.2.3 安全性薬理試験

＜添付資料 4.2.1.3-1～3 参＞

中枢神経系及び呼吸器系に対する亜鉛の作用では、ラット、ネコ及びイヌに酸化亜鉛あるいは有機酸亜鉛を投与したときの脳及び肺の亜鉛濃度は非投与群と同レベルであること、マウス及びラットの単回及び 3 ヵ月間毒性試験において行動や呼吸の異常は認められなかったことから、亜鉛は中枢神経系及び呼吸器系に影響を及ぼさないと考えられる。

循環器系に対する亜鉛の作用では、モルモットの心臓を in vitro で亜鉛に曝露した試験において、高濃度で房室（AV）ブロック、心室固有調律、心房及び心房の期外収縮あるいは心停止などの不整脈が認められたが、本剤を投与したヒトの最高血中濃度（C_{max}）と比較し十分な安全域があるため、亜鉛の心血管系に対する影響は少ないと考えられる。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

＜添付資料 4.2.2.2-1～4 参＞

ラットに硫酸亜鉛又は酸化亜鉛を単回経口投与したとき、ヒスチジンの併用投与により、血清中亜鉛濃度の上昇傾向が認められた。

$^{65}ZnCl_2$ をラットに単回経口投与したときの吸収率は約 25%であった。

2.4.3.2 分布

〈添付資料 4.2.2.2-2 参、4.2.2.3-1～8 参〉

$^{65}ZnCl_2$ 又は $^{65}Zn(His)_2$ をマウスに単回静脈内投与したときの放射能の組織分布は良く一致し、相違は認められなかった。内因性レベルを超える高濃度の血漿中ヒスチジンは亜鉛の組織移行性に影響を与えたが、内因性レベルでは大きな影響は与えないと考えられた。

$^{65}ZnCl_2$ を妊娠ラットに経口投与したとき、胎仔への放射能の移行が認められた。

2.4.3.3 代謝

該当する試験を実施していない。

本薬は亜鉛とヒスチジンのキレート錯体であり、消化管内又は体内で亜鉛とヒスチジンに解離すると考えられるが、亜鉛はそれ以上代謝されない。解離したヒスチジンは食餌由来あるいは内因性のヒスチジンと同様に代謝、排泄又は再利用されるものと考えられる。

2.4.3.4 排泄

＜添付資料 4.2.2.2-4 参、4.2.2.3-4 参、4.2.2.3-7 参、4.2.2.5-1～3 参＞

高用量のヒスチジン投与は亜鉛の尿中排泄を促進したが、本薬投与に伴うヒスチジンの投与量では大きな影響は与えないと考えられた。

$^{65}ZnCl_2$ をラットに単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに投与放射能の 80.3%が糞中に排泄された。尿中排泄率はわずかであり、投与量の 0.2%を超えることはなかった。

$^{65}ZnCl_2$ をイヌに静脈内投与したとき、膵液及び十二指腸中に放射能が検出されたが、胆汁への排泄はわずかであった。

$^{65}ZnCl_2$ を授乳ラットに腹腔内投与したとき、乳汁を介した乳仔への放射能の移行が認められた。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

分布及び排泄の項に記載したように、高濃度の血漿中ヒスチジンは亜鉛の体内動態に影響を与える潜在力を有することから、他の 2 価金属についても同様の影響を与えうると考えられる。

しかしながら、本薬投与時の血漿中ヒスチジン濃度は内因性レベルから大きくは変化しないと考えられることから、本薬投与時にヒスチジンに由来する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

＜添付資料 4.2.3.1-1～3 参＞

酢酸亜鉛及び硫酸亜鉛のラットの経口投与における LD_{50} 値は、それぞれ 237 及び 209 mg Zn/kg であり、マウスの経口投与における LD_{50} 値は、それぞれ 86 及び 337 mg Zn/kg であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

＜添付資料 4.2.3.2-1～3 参＞

反復投与毒性試験で認められた毒性所見及び発現用量を表 2.4.4.2-1 に示した。

表 2.4.4.2-1 反復経口投与毒性試験における毒性所見のまとめ

動物種		ラット 3ヵ月	マウス 13週	ラット 13週	イヌ 70週
被験物質		酢酸亜鉛	硫酸亜鉛	硫酸亜鉛	硫酸亜鉛
投与量(mg Zn/kg)		48、95、190	10、107、1115	5.4、54、569	45～11に漸減
投与方法		経口(飲水)	経口(混餌)	経口(混餌)	経口(カプセル)
死亡（用量）		190	1115	なし	45～11
貧血		190* ：Hb、Ht 減少傾向	1115:RBC、Hb、Ht減少、脾臓の髄外造血	569：Hb、Ht 減少	11：Hb減少傾向、骨髄細胞の過形成
病理検査	消化管	異常なし	1115：前胃の潰瘍、小腸粘膜カタール	異常なし	45～23：嘔吐
	膵臓	—	1115：膵腺房細胞減少・壊死・化生	569:膵腺房細胞減少・壊死・化生、腺房間質の線維化	異常なし
	腎臓	190: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	異常なし	異常なし	異常なし
摂餌・飲水の減少の影響		190：UN、Crea 増加	1115:TP、Glu、Chol 減少、ALP、UN 増加	569:Ca、TP、Chol 減少	—
無毒性量**(mg Zn/kg)		95	107	54	11 未満

*：毒性所見が認められた投与量　—：検査未実施　**：毒性所見が認められない投与量

亜鉛塩の毒性学的プロファイルとして以下の点が考慮される。

(1) 胃腸管障害

ラットの単回経口投与では、胃及び小腸粘膜の潮紅が認められ、マウスの13週経口投与では、小腸粘膜カタール、前胃の潰瘍が観察された。また、イヌに対しては嘔気及び嘔吐

が認められ、投与期間中も嘔吐が継続した。このように、胃腸管に対する障害はいずれの動物でも観察された。特にイヌの嘔吐が強く発現し、薬剤の刺激性と考えられた。

(2) 貧血

マウス又はラットの酢酸亜鉛及び硫酸亜鉛の反復経口投与で、赤血球数（RBC）、ヘモグロビン（Hb）及びヘマトクリット（Ht）の減少等がみられたほか、イヌでもHbの減少傾向及び骨髄細胞の過形成像がみられた。生体内鉄含量への影響として、ラットへの亜鉛投与で血中鉄濃度の低下、赤血球寿命の短縮及び鉄の糞中排泄の増加が報告されている[14,15,16,17,18]。生体内鉄含量も亜鉛投与により、銅と同様にメタロチオネイン（MT）による吸収阻害を受け、過量投与では貧血を惹起するものと考えられる。

(3) 膵臓障害

膵臓の変化はマウス及びラットで認められ、主たる所見は腺房細胞に対する障害性変化で、血糖値及びインスリン値には異常はなかった。マウス皮下投与での用量段階ごとの所見は、5 mg Zn/kg以上で膵臓の亜鉛濃度及びMTの上昇、25 mg Zn/kg以上で血漿アミラーゼの上昇、さらに50 mg Zn/kgで腺房細胞の空胞化、線維化、壊死が観察された。このような膵臓の器質的変化は、銅欠乏食を与えたラットにおいても認められることから[19]、銅の欠乏が要因の一つと推察された。

(4) 腎臓障害

マウス及びラットで、尿素窒素（UN）、クレアチニン（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が認められ、腎臓への影響が疑われた。しかし、これらの所見は被験物質の混餌又は混水投与による嗜好性の悪さに起因した摂餌の減少又は摂水の不足によるとも考えられる。生体が慢性的な異化亢進又は腎外性の乏尿を来たし、UNの上昇(付随変化として総蛋白（TP）、グルコース（Glu）及びコレステロール（Chol）の減少)を招いた可能性もある。特に腎臓の病理組織学的変化については、間質の反応がみられないことから慢性的な変化とは考え難く、亜鉛による直接的作用かどうか見極め難い。

以上、亜鉛の毒性所見は、胃腸管に対する刺激性、貧血、及び膵臓の器質的変化が主要な変化であり、これら毒性所見が認められない投与量は、マウスで100 mg Zn/kg、ラットで50 mg Zn/kg付近にあり、イヌでは嘔吐発現により、11 mg Zn/kg未満と考えられた。

トキシコキネティクス試験が実施されていないため、曝露量ベースでの安全域は算出できなかった。投与量ベースで判断すると、イヌにおいて胃腸管障害と貧血に対する無毒性量は把握できず、安全域は狭いものと思われる。その他の毒性所見では、本剤による最大亜鉛投与量を5 mg/kgとすると、約10～20倍の安全域があると考えられる。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

＜添付資料 4.2.3.3.1-1～6、4.2.3.3.2-1～5 参＞

遺伝毒性試験の成績を表 2.4.4.3-1にまとめた。酢酸亜鉛のin vitro試験のうち、ネズミチフス菌を用いる復帰変異試験では陰性の結果が得られたが、マウスリンフォーマ(tk)試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞(CHO)を用いる染色体異常試験では陽性であった。ヒト培養

リンパ球の染色体異常試験では陽性と陰性の両方の結果が得られた。また、ラット肝初代培養細胞を用いる不定期DNA合成(UDS)試験では陰性であった。

in vivo試験では硫酸亜鉛のマウスコメットアッセイが陽性であったが、ラット骨髄染色体異常試験の経口単回及び経口5日反復投与、マウス小核試験の腹腔内投与並びにラット優性致死試験のいずれも陰性であった。一方、塩化亜鉛のラット骨髄染色体異常試験は陽性、マウス骨髄染色体異常試験では陽性と陰性の両結果が報告され、マウス優性致死試験は陰性であった。

in vivo試験では、投与量に関連なく陽性あるいは陰性の結果が得られ、曝露量に関して適切な試験成績を引用することが困難であった。in vitro試験のうち、CHO細胞を用いた染色体異常試験では、異常の出現頻度の用量関係が明瞭で、7.45 μg Zn/mL以下では染色体異常の誘発がないことが示された。この濃度を基準にすると、ヒト臨床最大投与量(150 mg Zn×1回/日：NPC-25-1試験)における内因性＋外因性の血中亜鉛濃度(C_{max})345.50 μg/dL (3.45 μg/mL) は1/2程度であり、安全域は確保されると考える。

表 2.4.4.3-1 遺伝毒性試験の成績のまとめ

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

＋：陽性、－：陰性

2.4.4.4 がん原性試験

＜添付資料 4.2.3.4.2-1～2 参＞

マウスへの硫酸亜鉛(165、825 mg Zn/kg)の1年間経口投与では、腫瘍発生の頻度に対照群と差はなく、ラットへの硫酸亜鉛(2.3、11.3、22.7 mg Zn/kg)の21ヵ月経口投与でも、加齢性腎炎の程度が増強した以外に特記すべき異常は報告されていない。また、マウス、ラットの13週間投与では増殖性変化は認められていない。なお、細胞増殖に関しては以下の報告がある。

トリ及びげっ歯類動物への硫酸亜鉛及び塩化亜鉛の精巣内投与により、精巣腫瘍が確認されている[20,21,22,23,24,25,26]。また、大量の亜鉛の存在が腫瘍の成長を促進させる可能性もある[27]。これらの現象は、亜鉛がDNA合成あるいは細胞増殖に必須であることに関係するとの説明もできる。

このように亜鉛は腫瘍の成長を維持する作用を持つが、ヒトにおいて、亜鉛の職業曝露が腫瘍発生を増加させたとの報告はない。亜鉛サプリメントの疫学的研究として、46,974人のアメリカ人男性を参加者とする14年間にわたる前立腺癌の調査があり[28]、100 mg Zn/日以上の使用者、あるいは10年以上の使用者では前立腺癌発症リスクを増加させると報告している。しかし、本研究の問題点として、亜鉛サプリメントへのカドミウム混入の可能性、統計処理法の不適切性、サンプルサイズが小さい等が指摘されており[29,30]、本件に関する結論は得られていない。

EHC221・WHO 2001[31]においては、「過剰の亜鉛は高濃度で細胞毒性を示すが、ヒトにがん原性を有するという十分な証拠はない」としている。また、IARC発がん性リスク一覧に、亜鉛の記載はない。従って、上述の知見を踏まえると亜鉛ががん原性を有する可能性は低いと考えられる。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

＜添付資料 4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-1～2 参＞

生殖発生毒性試験の成績を表 2.4.4.5-1にまとめた。ラットの世代試験で主に7.2 mg Zn/kg以上のF_0雌雄に体重の低下等が認められ、F_1新生児で軽微な体重増加の抑制が認められたが、出生児の生後発達には異常はなかった。また、マウス、ラット及びウサギの器官形成期投与試験の6.8～13.6 mg Zn/kg(本剤臨床最大亜鉛投与量5 mg/kgの1～2倍)において親動物、着床数、生存胎児数、胎児体重などに異常はなく、催奇形性も認められなかった。

しかし、器官形成期投与試験では、用量段階は設定されているものの、高用量群では母動物に対する毒性徴候が観察されていないため、生殖発生毒性の評価資料としては不十分であった。本剤の毒性用量での影響を想定するにあたっては、キレート剤による作用が参考になると考えられた。ペニシラミン、塩酸トリエンチンを妊娠ラットに投与し、母体の肝臓及び血漿あるいは胎児中の銅含量が低下する用量において催奇形性が報告されている。また、ラットに銅補充食を与えながら塩酸トリエンチンを投与した場合には、奇形の発症が抑制されることから、その機序として一部銅欠乏の可能性が指摘されている[32,33,34]。

ペニシラミン及び塩酸トリエンチンは、服用後血中遊離銅濃度を急速に低下させるのに対し、本剤の場合はその作用機序から銅濃度の低下は緩徐と考えられるため相対的に安全であると考えられるが、本剤の使用に際しては銅の欠乏に注意を払う必要がある。

表 2.4.4.5-1 生殖発生毒性試験における毒性所見が認められない投与量

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg Zn/kg)	被験物質	毒性所見が認められない投与量(mg Zn/kg)	
				親動物	胎児(F_1)
ラット（雌雄）	経口・世代試験	3.6、7.2、14.4	塩化亜鉛	3.6 未満	3.6
マウス（雌）	経口 SegII	0.07、0.3、1.5、6.8	硫酸亜鉛	6.8	6.8
ラット（雌）	経口 SegII	0.1、0.5、2.1、9.6	硫酸亜鉛	9.7	9.7
ウサギ（雌）	経口 SegII	0.14、0.6、3.0、13.6	硫酸亜鉛	13.6	13.6

2.4.4.6 局所刺激性試験

該当する試験を実施していない。

2.4.4.7 不純物の毒性試験

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、安全性評価は実施していない。

2.4.4.8 ヒトでの亜鉛過剰投与時の有害影響

亜鉛の非臨床試験成績は限定的であるため、ヒトにおける亜鉛過量投与時の有害影響についても調査した。酢酸亜鉛あるいは他の亜鉛塩を過量摂取した場合の影響として、以下の知見が亜鉛の有害影響として報告されている[31,35,36]。

(1) 胃腸管への直接作用による嘔気、嘔吐、胃痛等のほか、膵臓への刺激と考えられる膵酵素(血清アミラーゼ・リパーゼ)の増加に関する事例。

(2) 腸管での銅及び鉄の吸収阻害によると考えられる鉄赤芽球性貧血、低色素性小赤血球性貧血、鉄結合蛋白の減少、白血球減少症及び銅含有酵素(スーパーオキシドジスムターゼなど)の活性低下に関する事例。

(3) 銅の欠乏症によると考えられるリンパ球反応(化学走性及び貪食能)の抑制等免疫能の低下、HDLコレステロールの減少等の血清脂質の変動に関する事例。その他、保健薬用量付近(20～100 mg/日)ではあるが、妊娠女性に摂取させた場合での、妊娠の維持及び胎児発生への有害作用はなかった。

亜鉛の毒性は、臓器、組織への刺激性に基づく作用の他、銅及び鉄の腸管からの吸収阻害によると考えられる銅及び鉄の欠乏に起因する変化が主たるものと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

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、CCl_4 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。本剤も消化管に存在する亜鉛トランスポーターを介して吸収されることから同様な作用が期待できる。

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 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、吸収後に解離及び蛋白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MT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。本剤臨床亜鉛最大投与量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は、50～

100 mg Zn/kg付近、イヌでは11 mg Zn/kg以下（11 mg Zn/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。生殖発生毒性試験において、本剤臨床最大投与量付近の3.6～13.6 mg Zn/kgで次世代への影響は認められなかった。

2.4.6 参考文献

1) 宮田學. 第 3 章 亜鉛の生理作用. 亜鉛欠乏症の臨床. 2009；p.36-45, 金芳堂
2) 東口髙志. 栄養管理における亜鉛の有用性. 治療 2009；91:18-24
3) 宮田學. 諸疾患における亜鉛測定の意義－内科領域を中心として－. 亜鉛栄養治療 2010; 1(1):5-25
4) 江指隆年、他. 6.2.2. 亜鉛. 日本人の食事摂取基準(2010 年版). 2009；p.227-30, p269, 厚生労働省
5) 駒井三千夫. 血清亜鉛値の基準下限値に関する提言について：-「栄養・毒性評価ワークショップ（H.20.3.20）の成果報告」-. Biomed Res Trace Elements 2010；21(1)1:43-8
6) 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
7) Wapnir RA, Stiel L. Zinc Intestinal Absorption in rats: specificity of amino acids as ligands. J Nutr.1986；116(11):2171-9
8) 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.
9) 神戸大朋. 生体機能における亜鉛トランスポーターの重要性－亜鉛トランスポーターをめぐる最近の知見－. 亜鉛栄養治療 2011；1(2):54-64
10) 橋本彩子、他. 消化管における亜鉛トランスポーターZIP4 と ZIP5 の相互発現制御. Trace Nutrients Research 2016；33:122-7
11) Iguchi K, et al. Induction of necrosis by zinc in prostate carcinoma cells and identification of proteins increased in association with this induction. Eur J Biochem. 1998；253(3):766-70.
12) Manev H, et al. Characterization of zinc-induced neuronal death in primary cultures of rat cerebellar granule cells. Exp Neurol. 1997；146(1):171-8.
13) Krezel A, Maret W. The biological inorganic chemistry of zinc ions. Arch Biochem Biophys.2016;611:3-19.
14) Cox DH, Harris DL. Effect of excess dietary zinc on iron and copper in the rat. J Nutr 1960;70:514-20.
15) Cox DH, Harris DL. Reduction of liver xanthine oxidase activity and iron storage proteins in rats fed excess zinc. J Nutr 1962;78:415-8.
16) Cox DH, Schlicker SA, Chu RC. Excess dietary zinc for the maternal rat, and zinc, iron, copper, calcium, and magnesium content and enzyme activity in maternal and fetal tissues. J Nutr 1969;98:459-66.
17) Magee AC, Matrone G. Studies on growth, copper metabolism and iron metabolism of rats fed high levels of zinc. J Nutr 1960;72:233-42.
18) Settlemire CT, Matrone G. In vivo effect of zinc on iron turnover in rats and life span of the erythrocyte. J Nutr 1967;92:159-64.

19) Fell BF. Pancreatic atrophy in copper-deficient rats: histochemical and ultrastructural evidence of a selective effect on acinar cells. Histochem J 1982;14:665-80.
20) Bagg HJ. Experimental production of teratoma testis in the fowl. Am J Cancer. 1936;26:69-84.
21) Carleton RL, et al. Experimental teratomas of the testis. Cancer. 1953;6(3):464-73.
22) Falin LI. Experimental teratoma testis in the fowl. Am J Cancer. 1940;38:199-211.
23) Guthrie J. Observations on the zinc induced testicular teratomas of fowl. Br J Cancer. 1964;18:130-42.
24) Guthrie J. Specificity of the metallic ion in the experimental induction of teratomas in fowl. Br J Cancer. 1967;21:619-22.
25) Smith AG, Powell L. Genesis of teratomas of the testis: A study of normal and zinc-injected testes of roosters. Am J Pathol. 1957;33(4):653-69.
26) Willis RA. An experimental study of the possible influence of injury in the genesis of tumours of the gonads. Br J Exp Pathol.1934;15:234-6
27) Nordberg GF, Andersen O. Metal interactions in carcinogenesis: Enhancement, inhibition. Environ Health Perspect. 1981;40:65-81.
28) Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(13):1004-7.
29) Costello LC, et al. Re: Zinc supplement use and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2004;96(3):239-40; author reply 240-1.
30) Krone CA, Harms LC. Re: Zinc supplement use and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(20):1556; author reply 1556-7.
31) World health organization. Environmental health criteria 221(for Zinc), 2001; 1-336: Geneva
32) Cohen NL, et al. The effect of copper supplementation on the teratogenic effects of triethylenetetramine in rats. Drug Nut Interact 1983;2:203-10.
33) Keen CL, et al. Teratogenesis and low copper status resulting from triethylenetetramine in rats. Proc Soc Exp Biol Med 1983;173(4):598-605.
34) Keen CL, et al. Teratogenic effects of D-Penicillamine in rats: relation to copper deficiency. Drug Nut Inter. 1983;2:17-34.
35) 田中久. 微量必須金属としての亜鉛の有用性と安全性. 薬局 1997;48(8):1297-305
36) 和田攻、柳沢裕之. 微量元素、特に亜鉛の有用性と安全性. 医薬ジャーナル 1997;33(12):3004-12.