

酢酸亜鉛

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	酢酸亜鉛（Zinc acetate, Galzin）
b. 剤型	25mg, 50mg カプセル
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい、ただしカプセルを内服できない場合は脱カプセルにて使用
d. 対象年齢	3歳以上
e. 効能・効果、対象疾患	効能・効果：亜鉛を経口投与することにより、小腸での銅の吸収をブロックする。この銅は食物由来の他に唾液や胃液、胆汁に含まれる銅の再吸収もブロックする。また亜鉛は腸管細胞内のメタロチオネインを誘導、増加させ、銅と結合させて、腸管細胞から流血中すなわち門脈系への流出を防ぐ。そして最終的に腸管細胞のターンオーバーにて粘膜細胞の剥離がおこり、便中に排泄される。 従来の銅キレート薬の他に亜鉛製剤を使用すると食事からの銅の摂取を制限でき、患者にとって苦痛である厳しい低銅食療法が緩和でき（中止はできないが）QOLの大幅な改善が期待できる。 対象疾患：ウイルソン病（Wilson 病） 成人と同一か否か：はい・ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：いいえ・
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	200例～500例
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	2003年にノーベルファーマ社が本邦における酢酸亜鉛導入に参加を表明した。同社は米国 Teva 社（Gate 社より製造された Galzin を販売している）と契約を締結し、Wilson 病の治療薬として国内における開発、販売を決定した。
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 無 小児での承認 無 開発状況（製剤追加の場合も含む）上記、ノーベルファーマ社と製剤の導入とオーファン申請および医師主導型の治験について詳細を検討中（東邦大、青木らとミーティングを2回/月で開催）。現実的にかつ早急に活動中。
c. 海外での開発・販売企業	Gate Pharmaceuticals Sellersville, PA USA（製造） Teva 社 USA（販売）
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有／承認年月日 1997年に米国 FDA 承認 小児での承認 有／ 米国、欧州にてすでに承認され広く使用されている。小児については、米国では10歳以上の患者において少人数のトライアルが行われた。 欧州については Orphan Europe S.a.r.l として 2001年7月31日に承認された。 現在 Galzin の投薬可能な国は上記2国の他にカナダ、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、イギリスである。 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	なし
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	

4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：FDA に承認済み（1997 年） 次ページより記載 添付文書の記載内容：効能、効果： 亜鉛を経口投与することにより、小腸での銅の吸収をブロックする。この銅は食物由来の他に唾液や胃液、胆汁に含まれる銅の再吸収もブロックする。また亜鉛は腸管細胞内のメタロチオネインを誘導、増加させ、銅と結合させて、腸管細胞から流血中すなわち門脈系への流出を防ぐ。そして最終的に腸管細胞のターンオーバーにて粘膜細胞の剥離が起こり、便中に排泄される。 対象疾患：ウイルソン病（Wilson 病） 用法・用量 成人：すでに他のキレート薬にて症状が安定している場合に使用することが望ましい。50mg のカプセルを一日 3 錠を食間空腹時（食前 1 時間前あるいは食後 2～3 時間後）に投与する。10 歳以上の小児と妊婦には 25mg を 3 回投与する。また状態が改善しない場合は 50mg まで増量可能である。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 酢酸亜鉛は症状のある初期の Wilson 病患者に対する第一選択剤ではない。症状のあるうちは他のキレート薬にて十分治療を行った後の維持療法として用いること。投与患者は十分にモニターされること。すなわち 24 時間の尿中銅排泄量測定および神経学的検査、肝機能検査、ビリルビン値などを定期的に測定評価する。またまれに亜鉛による胃炎が生じることがあるのでカプセルははづさないで内服する。用法は上記。授乳婦は乳汁中への亜鉛により乳児の銅欠乏を生じるおそれがあるので授乳を控えることが望ましい。10 歳以下の小児には投与経験がない。 妊婦に対する催奇形性は現在までは特に認められていない（妊婦に対する投与試験で）。動物実験においてもラット（体表面積比較で 2 倍量投与）、マウス（同比較にて同量投与）、ウサギ（6 倍量）、ハムスター（8 倍量）においても特に異常はみとめられなかった。
ヨーロッパの状況	承認状況：英国、ドイツ、フランス、イタリア、スペイン、デンマーク、フィンランド、スウェーデン、では Orphan drug として Galzin を使用可能。カナダでも同様。オランダでは亜鉛（硫酸亜鉛）を承認、使用可能。 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
5. エビダンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価（全文は資料として別添）	Cochran Review には記載なし
Cochrane Review の採用文献	（別添可）
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
Nelson Textbook of Pediatrics(17 th ed)Behrman et al, Saunders p1322, 2003	Wilson 病の治療薬として Zinc acetate を 25-50mg を 1 日 3 回投与。補助および中心治療両方に有用と記載。
The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (8 th ed), Scriver et,al McGraw-Hill, Volume 2 p3114,2001	Wilson 病の治療として Zinc salts の経口投与が銅の吸収阻害に有効と記載
今日の小児治療指針 13 版、医学書院 p165 2003	Wilson 病の維持療法として食後の亜鉛剤の併用を記載
Medicine 71; 139-164, 1992	BrewerGJ 著：Wilson 病の概説の他に治療法として亜鉛療法を紹介。
5-2. エビダンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	

対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリ
Brewer GJ: J Lab Clin Med 137:191-198, 2001	Treatment of Wilson disease with zinc(16).Treatment during the pediatric years 小児を対象とした貴重な論文。対象は 34 名。3 歳から 17 歳まで。酢酸亜鉛の投与量は 1 歳から 5 歳までは 25mg を 1 日 2 回、6 歳から 15 歳までは 25mg を 1 日 3 回、16 歳から上は 50mg を 1 日 3 回とした。患者は 19 歳の誕生日までフォローされ、その間、尿中および血清中銅・亜鉛濃度、肝機能、言語および神経学的検査をうけた。すべての用量群において銅、亜鉛の良好なコントロールと肝機能・神経学的改善が認められた。4 名が軽微で一過性の胃腸障害を訴えたがすぐ改善した。今回の検討で特に 10 歳以上の小児において副作用を含めた有効性が強く証明できた。(10 歳以下は 5 例と少数だったため)
Brewer GJ: J Lab Clin Med 132:264-278, 1998	Treatment of Wilson disease with zinc(15). 141 名の Wilson 病患者への酢酸亜鉛投与による長期 (最長 10 年間) 維持療法。(亜鉛投与と患者の長期詳細フォローアップデータは本報告のみである。) 患者構成は発症前 30 名 (5 歳から 44 歳)、神経・精神型 90 名 (8 歳から 43 歳、18 歳未満 15 名)、肝型 21 名 (7 歳から 47 歳)。平均フォローアップ期間は 6.5 年、18 歳未満は 3.6 年。評価は神経機能、言語機能、銅バランス、尿中および血清中の銅・亜鉛濃度測定、血算、生化学検査を行った。 小児の結果; 15 名。 6 歳以下は 25mg を 2 回、その後は 25mg を 3 回 13 歳以上は 50mg を 3 回処方とした。すべての患者においてよい管理指標を示し、成人群と峻別する要素はなかった。
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	亜鉛製剤 (酢酸亜鉛、グルコン酸亜鉛など) は欧米においてすでに承認済みで Wilson 病患者に広く投与されているが本邦では承認薬はなく、また製剤化を申し出る製薬企業もないのが現状である。亜鉛製剤は副作用の報告もなく患者の食事の銅制限の緩和に大いに役立ち、疾患の進行を防ぎ QOL の向上に不可欠である。欧米と比べてこの食事の銅制限が本邦では非常にきつく、患者に苦痛を強いている。特に成長期にある小児においては過剰な銅制限が栄養やビタミンの制限につながる危険性も十分ありえる。また欧米では初期治療として投与されている。米国の Brewer らの論文からはむしろ D-ペニシラミンは副作用の面から使用を限るコメントもある。また最近では塩酸トリエンチンの長期服用による鉄芽球性貧血などが問題になってきており、以前のような治療薬があるだけよいという考えでは済まされなくなっている。
開発が行われなかった理由	Wilson 病の患者数が少ない年間 200-500 例ため、開発に協力してもらえ る製薬会社がなかった。現行のペニシラミン (大正) や塩酸トリエンチン (ツムラ) を製造している会社は競合するのでは? と開発に難色を示しているのが現状である。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
1) Orphan 申請と Galzin 使用による 治験	下記に示すように 2003 年になってノーベルファーマ社 (日本) が亜鉛製剤の導入・認可に協力してもらえるようになり、早急な導入を行うために、

		FDA で承認済みの Galzin を使用し、患者治験を行うことが現実的であり、1 日でも早い本邦での亜鉛製剤投与可能につながる。
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
青木継稔（東邦大学 長・小児科教授）	株式会社ツムラ	亜鉛製剤の開発あるいは導入をはたらきかけたが拒否された
青木継稔（東邦大学 長・小児科教授）	大塚製薬	亜鉛製剤の開発あるいは導入をはたらきかけたが拒否された
青木継稔（東邦大学 長・小児科教授）	ノーベルファーマ社（代 表取締役社長；塩村 仁）	亜鉛製剤の開発あるいは導入を依頼したところ、積極的に Galzin 導入に参加表明。米国の Teva 社に赴き製剤導入の契約を締結した。同時に厚生労働省の医薬食品局審査管理課の厚生労働技官（林亜紀子技官）に希少疾患医薬品指定の件として申請書を送付した（2003 年 8 月 29 日付）。現在までに返答はなし。また国内の専門家にも働きかけを開始し治験の準備中。