

報道関係者各位

2021年2月16日
 国立成育医療研究センター

**世界で初めて開発された「酢酸亜鉛顆粒剤」の薬事承認を取得
 ～小児低亜鉛血症患者に対し治療薬の適切な用量が設定可能に～**

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）消化器科の新井勝大診療部長らは、同臨床研究センターの研究支援のもと、酢酸亜鉛顆粒剤が、低亜鉛血症¹⁾の小児（乳幼児含む）に対して安全で有効な治療薬かどうかを評価する医師主導治験を実施しました。

本治験では、小児の低亜鉛血症患者を対象に、酢酸亜鉛顆粒剤を投与して血清中の亜鉛濃度が目標値に到達するかどうか、副作用があるかどうかなどを調べました。その結果、1歳未満の乳児を含む小児患者に対する安全性と有効性が認められ、治療薬が「錠剤」のみではなく「顆粒剤」が選択可能になったことで、小児が服用しやすく、また、体重に則った用法・用量も細かく設定することが可能になりました。

この医師主導治験の結果をもとに、低亜鉛血症の治療薬として、新剤形顆粒剤と小児用量が薬事承認されました。低栄養状態や消化器疾患の子どもたちは低亜鉛血症をきたしやすいこともあり、今後は小児期に問題となる皮膚炎や免疫力低下、成長障害などに対する治療薬としても期待されます。

なお、世界初となる「酢酸亜鉛顆粒剤（治験薬）」は、当センター臨床研究センター内にある「小児製剤ラボ」²⁾にて製薬会社により製造され、また、医師主導治験は同臨床研究センターのARO機能（治験の調整、データマネジメント、モニタリング、統計解析など）が活用されました。



【プレスリリースのポイント】

- ・ 亜鉛は摂取不足や吸収不良などのために、体内で不足することがあります。その結果、湿疹や免疫力の低下、味覚障害、成長障害や不妊といった様々な症状を引き起こします。
- ・ 日本では2017年に、低亜鉛血症のための「錠剤」の治療薬は承認されましたが、錠剤が飲めない乳幼児、また必要量が比較的少ないと思われる小児患者に安全かつ効果的に投与するための方策が望まれていました。
- ・ 本治験は、これまでの錠剤とは違い、世界で初めて「顆粒」の低亜鉛血症治療薬（酢酸亜鉛顆粒剤）を開発して行いました。酢酸亜鉛特有の苦みをマスキングして、小児にも飲みやすい製剤となっています。
- ・ 本治験の結果、乳幼児を含む小児の低亜鉛血症患者において、血清亜鉛濃度の目標値を達成、重大な副作用も認められず、安全性と有効性が確認されました。
- ・ 乳幼児を含む小児においては、1.0~3.0mg/kg/日の酢酸亜鉛顆粒剤を朝夕2回に分けて投与することで、低亜鉛血症の改善が見られました。
- ・ 本治験の結果をもとに、低亜鉛血症の治療薬として、新剤形顆粒剤と小児用量が薬事承認されました。
- ・ 乳幼児を含む小児における低亜鉛血症の改善が可能となったことで、子どもたちの健全な成長や発達の促進と健康増進が期待されます。

【背景・目的】

亜鉛は生体内における必須微量元素として、すべての器官、組織、体液、分泌物に含まれています。細胞新生や組織の再生、生体反応の制御や組織合成と構造維持にも不可欠ですが、生体内で合成されないことから、食事などからの摂取が必要となります。

低亜鉛血症では、体重増加不良、低身長、皮膚炎、貧血、免疫能低下、味覚異常、下痢、精神・行動異常といった様々な症状が見られますが、亜鉛の摂取により症状が改善することが知られています。特に成長と発達の大切な時期である小児期の低亜鉛血症は、生涯にわたる不利益につながる可能性があることから、その治療の必要性が訴えられてきました。

日本にはこれまで、低亜鉛血症のための治療薬はなく、食事や、効果と安全性について十分な評価がなされていないサプリメントによる補充等で対応されてきましたが、2017年に酢酸亜鉛錠が治療薬として承認されました。血中の亜鉛濃度をモニタリングしながら適正化していくことが可能になりましたが、錠剤が服用できない小児や高齢者、経管栄養（経鼻胃管、胃瘻チューブからの栄養補給）を要している患者には使えないこと、身体の小さな小児患者への過剰投与による安全性の問題などが新たな懸念事項となりました。

そこで当センターでは、酢酸亜鉛製剤の製造販売元であるノーベルファーマ株式会社との共同開発のもと、薬の形が「顆粒」である世界初の酢酸亜鉛顆粒剤開発のために、月齢1カ月以上の小児低亜鉛血症患者を対象とした酢酸亜鉛顆粒剤の有効性と安全性を評価する、医師主導治験を行いました。臨床研究品質確保体制整備事業の一つとして設置した、国内の

医療施設では初めての小児用製剤製造のための「小児製剤ラボ」が、ノーベルファーマ株式会社による治験薬製造に活用されました。また、医師主導治験は、同臨床研究センターのARO機能（治験の調整、データマネジメント、モニタリング、統計解析など）が活用されて実施されました。

【医師主導治験の概要と成果】

＜研究デザイン＞ 対照群のないオープンラベル試験

＜試験期間＞ 2016年12月～2018年5月

＜治験対象＞

空腹時血清亜鉛濃度 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満を示す小児低亜鉛血症患者 12 人（生後 10 か月～17 歳 8 か月）。

＜治験薬投与方法＞

1 日 2 回、所定の酢酸亜鉛顆粒剤を経口または経管（経鼻胃管/胃瘻チューブ）で投与。

＜投与期間＞

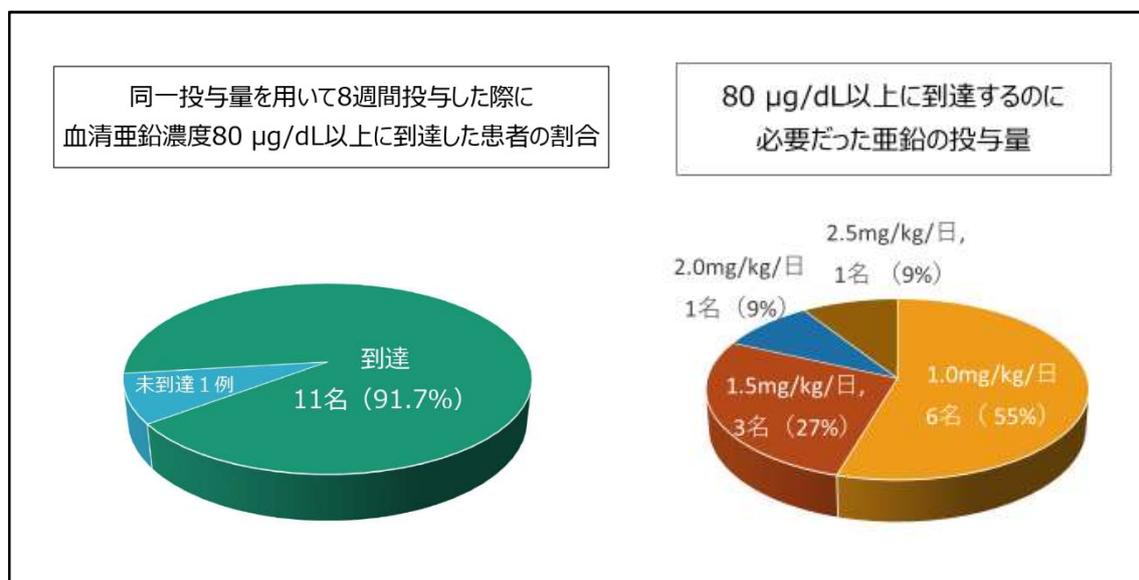
8 週間から最大 40 週間（同一投与量を用いて 8 週間投与後に血清亜鉛濃度 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上に到達するまで）

＜評価項目＞

4 週毎に血清亜鉛濃度を調べ、目標値に到達しない場合には治験薬を増量し、同一投与量で 8 週間投与した際に血清亜鉛濃度 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上に到達した患者の割合、血清亜鉛濃度の推移、有害事象の有無などを評価しました。

＜結果＞

1.0～3.0mg/kg/日の酢酸亜鉛顆粒剤を朝夕 2 回に分けて投与することで、12 例中 11 例（91.7%）で血清亜鉛濃度が目標値に到達しました。血清亜鉛濃度の平均値は 4～8 週で上昇し、その後投薬中は目標値が概ね維持されました。また、治験の中止を要するような有害事象は認められず、小児患者においても安全に使用できることが確認されました。



【今後の展望】

- ・ 身体が小さく、年長者以上に安全性への配慮が必要となる小児患者に対しても、安全に低亜鉛血症の治療を行うことが可能となりました。
- ・ 低亜鉛血症が一因であることが見逃されていた皮膚炎や免疫力低下、体調不良や成長障害などの子どもたちにおける、積極的な血清亜鉛濃度の評価と、低亜鉛血症の治療により、症状の改善と健康増進が期待されます。
- ・ 世界的に補充療法の必要性が認識されている低出生体重児や新生児の亜鉛欠乏に対する予後改善のために今後の更なる研究の推進が期待されます。

【特記事項】

本研究開発は、成育医療研究開発事業および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の臨床研究・治験推進研究事業の一環として行われました。

【注釈】

- 1) 低亜鉛血症：摂取量不足や吸収障害などの理由で血清中の亜鉛の量が少ない状態のことをいい、免疫力の低下や味覚障害、成長障害などを引き起こします。
- 2) 小児製剤ラボ：小児用剤形の開発を促進するため国立成育医療研究センター臨床研究センターに設置されています。剤形の試作など、製薬企業の小児用剤形の開発支援を行います。

【問い合わせ先】

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

企画戦略局 広報企画室 村上・近藤

電話：03-3416-0181（代表） E-mail:koho@ncchd.go.jp