

2021年3月19日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿
厚生労働省医薬・生活衛生局長
鎌田 光明 殿
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
吉田 易範 殿
厚生労働省医政局長
迫井 正深 殿
厚生労働省医政局研究開発振興課長
笠松 淳也 殿

公益社団法人日本新生児成育医学会

理事長 早川昌弘

薬事委員会委員長 飛弾麻里子

低出生体重児に投与可能な酢酸亜鉛水和物製剤の開発推進及び早期承認のお願い

亜鉛はホルモンや核酸、たんぱく質の構成成分であり、生体にとって必要な様々な酵素の産生に欠かせない微量元素です。出生前および出生後の児の成長や免疫系、呼吸器系、中枢神経系などの発達に重要な役割を担っています。そのため乳幼児は、体重あたりで成人の2~3倍もの亜鉛を必要とするとされています。健康な正期産新生児においては、出生時の亜鉛貯蔵量の約60%が妊娠第3三半期までに経胎盤的に母体から移行し、蓄積されます。従って、在胎期間の短い早産児や胎盤機能低下のあった低出生体重児では、出生時の亜鉛の蓄積が不十分となります。加えて、未熟な児ほど亜鉛の消化吸収能が低いため、出生後に胎児期と同等量の亜鉛を蓄積することは、通常の栄養管理のみでは困難です。このような状況下で成長に伴い亜鉛の需要が増加すると、亜鉛欠乏状態が増幅されると考えられています。出生体重1,500g未満の極低出生体重児を対象とした過去の国内の調査では、予定日周辺で75%の児において血清亜鉛が65 μ g/dlを下回る低亜鉛血症であったと報告されています。このデータと極低出生体重児の本邦の生存退院率を基に試算すると、わが国では毎年、約5,400名もの極低出生体重児が低亜鉛血症を呈すると推測されます。亜鉛の生体における役割を鑑みれば、これら早産児、低出生体重児の成長や発達予後、免疫系、呼吸系などへの亜鉛欠乏の影響が懸念されます。実際に、亜鉛投与による発達および成長の改善や感染症の重症化予防効果が欧米から報告されています。低出生体重児の増加傾向が、

国際的にも著しい本邦においても、乳幼児への安全かつ適切な亜鉛投与は喫緊の課題です。

現在、日本での「低亜鉛血症」に対する治療には、酢酸亜鉛水和物製剤（ノベルジン錠）及び適応外使用であるポラプレジンク（プロマック顆粒、他）が使用されています。2017年に亜鉛補充が可能な医療用医薬品としてノベルジン錠が薬事承認されたことにより、小児科領域における亜鉛薬の使用が広がってきました。しかしながら、ノベルジン錠は、早産児や低出生体重児にそのまま投与することは不可能で、粉碎し賦形剤を添加しても、微量な投与量を正確に調剤することが困難です。また、賦形剤は早産・低出生体重児の消化管への負担増大にも繋がります。今般、小児でも服用しやすい剤形としてノベルジン顆粒5%も承認され、ある程度体重のある小児への亜鉛投与は適正化が期待されますが、早産・低出生体重児への投与においては、錠剤の粉碎処方と同様に医療安全上の課題が残ります。また酢酸亜鉛には強い渋みと酢酸臭があり、錠剤も顆粒剤も内服しやすくするためにフィルムコーティングが施されていますが、粉碎や懸濁によりせつかくのコーティングの効果が失われてしまうという課題もあります。

一方、海外の一部の国（アジア諸国）では早産児や低出生体重児に投与可能な亜鉛液剤やシロップ剤が販売されています。なお、欧米先進国では承認されたシロップ製剤はありません。この理由は、わが国とは異なり母乳強化物質にあらかじめ亜鉛が添加されているためと考えられます。

現行の課題をまとめますと、以下に要約されます。

- 1) 早産児や低出生体重児に適切に投与できる剤形の亜鉛製剤がない
- 2) 小児の低亜鉛血症に対するノベルジンの投与量は、「1回 0.5～0.75mg/kg を開始用量とし1日2回経口投与」となっているが、早産児に対する最近の推奨量からすると不十分である

以上の点から、早産児、低出生体重児への投与にふさわしい剤形の開発および適切な用法・用量設定を進めて頂けるよう要望します。また、承認申請があった場合には早期に承認頂けますようお願いする次第です。

厚生労働省におかれましては、この事情をご賢察の上、早産児、低出生体重児に投与可能な酢酸亜鉛水和物製剤の開発推進並びに承認申請に向けた働きかけ等のご高配を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。