目次

略語・略号一覧 2
2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 参考文献 3

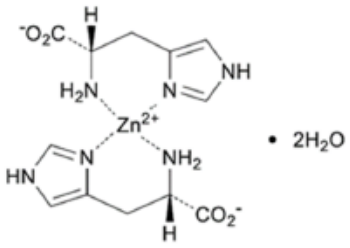
略語・略号一覧

略語･略号	内容
ZIP4	Zrt-, Irt-like protein 4
ZnT1	亜鉛トランスポーター1

2.6.1 緒言

NPC-25 錠（以下、「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。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、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水和物及びアスパラギン酸亜鉛が亜鉛欠乏状態の効能又は効果で承認・販売されている。本邦でウィルソン病（肝レンズ核変性症）及び低亜鉛血症を効能として既承認のノベルジン製剤の有効成分は酢酸亜鉛水和物である。そ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。ノベルジン製剤の低亜鉛血症に対する開始用法は、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。ヒスチジン亜鉛水和物の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[1)]。本剤は 1 日 1 回投与の用法とすることで、服薬アドヒアランスの向上が期待できると考え、開発を行った。

以下にヒスチジン亜鉛水和物の化学構造式を示す（図 2.6.1-1）。



化学名:ビス[L-ヒスチジン-κ N^{α}, κ N^{δ}]亜鉛 二水和物
分子式:$C_{12}H_{16}N_6O_4Zn \cdot 2H_2O$
分子量:409.70

図 2.6.1-1 ヒスチジン亜鉛水和物の構造

ヒスチジン亜鉛水和物の非臨床試験成績（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) アミノ酸亜鉛は酢酸亜鉛や無機亜鉛塩と同様に、小腸に存在する Zrt-, Irt-like protein 4（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1（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[2,3)]。

(2) アミノ酸と結合した亜鉛イオンは無機亜鉛塩と同様の化学形態であることから、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[4,5)]、比較的安定な錯体構造であるアミノ酸亜鉛から解離する亜鉛イオンは無機亜鉛塩よりも少ない[6)]。

2.6.1.1 参考文献

1) 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.
2) 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

3) 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
4) 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.
5) 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.
6) Krezel A, Maret W. The biological inorganic chemistry of zinc ions. Arch Biochem Biophys.2016;611:3-19.

目次

略語・略号一覧 2
2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 10
2.6.2.6 考察及び結論 10
2.6.2.7 参考文献 10

略語・略号一覧

略語･略号	内容
AV	房室
CCl_4	四塩化炭素
C_{max}	最高血中濃度
SD	Sprague Dawley
$ZnCl_2$	塩化亜鉛
ZIP4	Zrt-, Irt-like protein 4
ZnT1	亜鉛トランスポーター1

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

アミノ酸亜鉛製剤、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛製剤などの亜鉛は主に Zrt-, Irt-like protein 4 トランスポーター（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1（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。以上のことから、ヒスチジン亜鉛水和物の薬理試験は、各種亜鉛製剤の試験成績をもとに評価した。

効力を裏付ける試験では、四種類の血中亜鉛濃度低下動物モデル（以下、低亜鉛血症モデル）、すなわち卵巣摘出ラット、CCl_4 誘発肝障害ラット、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において、これらのラットに酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を腹腔内又は経口投与したとき、血中亜鉛濃度は有意に増加した。

安全性薬理試験では、ラット、ネコ及びイヌに酸化亜鉛又は有機酸亜鉛を投与した時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。循環器系に対しては、モルモットの摘出心臓を用いた in vitro 試験で亜鉛を添加したとき、高濃度の亜鉛で房室（AV）ブロック、心室固有調律、心房及び心室の期外収縮あるいは心停止等の不整脈が認められたが、臨床試験での NPC-25（本剤）を投与したヒトの C_{max}（最高血中濃度）と比較すると十分な安全域があるため、循環器系に対する影響は少ないと考えられる。

以上の結果から、血中亜鉛濃度低下モデルにおいて酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を投与することにより血中亜鉛濃度低下は改善されることが示され、また、各種亜鉛製剤を用いた安全性薬理試験においては十分な安全域を有することが確認された。従って、ヒスチジン亜鉛水和物の経口投与でも酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛の経口投与と同様に低亜鉛血症を改善することが推測される。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

(1) 種々の血中亜鉛濃度低下モデルでの血中亜鉛濃度に対する亜鉛化合物を投与したときの影響

① 卵巣摘出による血中亜鉛濃度低下モデルラットに対する硫酸亜鉛投与の影響

＜添付資料 4.2.1.1-1 参＞

30 匹の SD（Sprague-Dawlet）系雌ラット（体重 202.50±10.34～202.00±9.19 g）を用いた。通常食及び卵巣保持ラット（Control）群、通常食及び卵巣摘出（エーテル麻酔下に卵巣摘出）ラット群及び卵巣摘出後に硫酸亜鉛 3 mg/kg/day を腹腔内投与（毎日 9:00 am に投与）したラット群の 3 群に分け、各群 10 匹とした。血清中亜鉛濃度は、硫酸亜鉛を蒸留水に溶解し、卵巣摘出後 6 週間毎日ラットに投与した（9:00 am の一定時間）後、採血後原子吸光法により測定した。

結果を表 2.6.2.2-1 に示す。卵巣摘出によりラットの血清中の亜鉛濃度は有意に低下したが、この血清中の亜鉛濃度の低下は、硫酸亜鉛 3 mg/kg を腹腔内投与することにより有意に Control 群のレベル以上にまで回復した。

以上の結果から卵巣摘出による血中亜鉛濃度低下に対し硫酸亜鉛投与は有効であることが明らかとなった。

表 2.6.2.2-1 卵巣摘出による血清中亜鉛濃度低下ラットに対する亜鉛投与の影響

群	例数	血清中亜鉛濃度（μg/dL）
Control	10	91.30±6.52
卵巣摘出	10	80.60±7.69*
卵巣摘出＋硫酸亜鉛 3 mg/kg	10	129.20±11.50¶

*p<0.05: control 群 vs 卵巣摘出群、¶p<0.05: control 群又は卵巣摘出群 vs 卵巣摘出群＋硫酸亜鉛 3 mg/kg 投与群 by Student's t-test
Data: mean±SEM、

② 四塩化炭素（CCl_4）誘発性肝硬変ラットにみられる血中亜鉛濃度低下に対する酢酸亜鉛投与の影響

＜添付資料 4.2.1.1-2 参＞

Wistar 系雄性ラット（体重約 200 g）を用いた。エーテル麻酔下のラットに CCl_4 を一週間ごとに 10 週間経口投与した。最初の CCl_4 投与量は 100 μL/ラットとし、その後体重変化をチェックし、最初の 3 日間の体重減少率が 10%以下の場合は CCl_4 投与量を 50%増加し、最初の投与時期の体重に戻るまで、その投与量を継続した。その他の場合は CCl_4 投与量を 50%減少して投与した。貯留する腹水を肝障害の指標とし、CCl_4 投与後少なくとも 3 週間は腹水が貯留していることを確認した。CCl_4 最終投与後 3 週目に心臓穿刺より採血し、血清中の亜鉛濃度を原子吸光法により測定した。

CCl_4 最終投与後（10 週後）3 週間の各群（Control、CCl_4 及び CCl_4＋亜鉛負荷群）の飲水量は同等であった。亜鉛負荷群（飲水中の酢酸亜鉛濃度は 381.9 mg/L）では摂取した飲水中の平均亜鉛濃度は 8.6±0.11 mg/day であった。投与した CCl_4 の総量は四塩化炭素群と CCl_4＋亜鉛負荷群とで同じであった。図 2.6.2.2-1 に示したように、CCl_4 を投与したラットにみられる血中亜鉛濃度低下は亜鉛投与により有意に回復することが認められた。

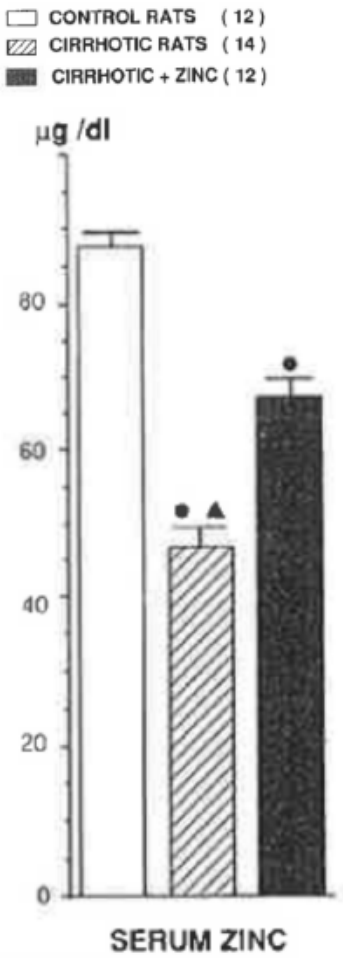


図 2.6.2.2-1 四塩化炭素（CCl_4）誘発性肝硬変動物にみられる血清中亜鉛濃度低下に対する酢酸亜鉛投与の影響

Mean±SE、括弧内の数字は例数を示す
●p<0.05 vs control rats
▲p<0.05 vs cirrhotic + Zinc
データは ANOVA 及び Newman-Keuls test を用いて解析した

③ ラットアルドステロン/Na 誘発アルドステロン血症モデルでの血中亜鉛濃度低下に対する硫酸亜鉛の影響

＜添付資料 4.2.1.1-3 参＞

8 週齢の SD 系雄性ラットを用いた。ラットのアルドステロン/Na 誘発アルドステロン血症モデルは、一側性腎摘出後、全身循環のアルドステロンレベルを持続的に増加させることにより作製した。すなわち、ラットの皮下にアルドステロンを含む浸透圧ミニポンプを植え込み、4 週間持続的にアルドステロンを投与した。なお、これらのラットには 1%NaCl 及び 0.1%KCl を含ませた飲水を与えて低カリウム血漿を予防した。アルドステロン血症ラットの一部には、同時に硫酸亜鉛（40 mg/day）を 4 週間経口投与した。一側性腎摘出をせず、アルドステロン及び亜鉛を投与しない無処理ラット群を Control とした。アルドステロン処理を 4 週間行った時点でラットから心臓穿刺により採血し、血漿中の亜鉛濃度を原子吸光法により測定した。

結果を図 2.6.2.2-2 に示す。血漿中の亜鉛濃度は Control 群で 103±3 μg/dL、アルドステロン/Na 4 週間投与群では 72±5 μg/dL と Control 群に比べ有意に低下した（p<0.05）。アルドス

テロン/Na 4 週間投与による血漿中亜鉛濃度の低下は硫酸亜鉛の併用投与（アルドステロン/Na＋硫酸亜鉛投与群）により血漿中亜鉛濃度は 99±6 μg/dL に増加した。

以上の結果から、ラットアルドステロン血症モデルにおける血中亜鉛濃度低下は硫酸亜鉛を投与することにより改善されることが確認された。

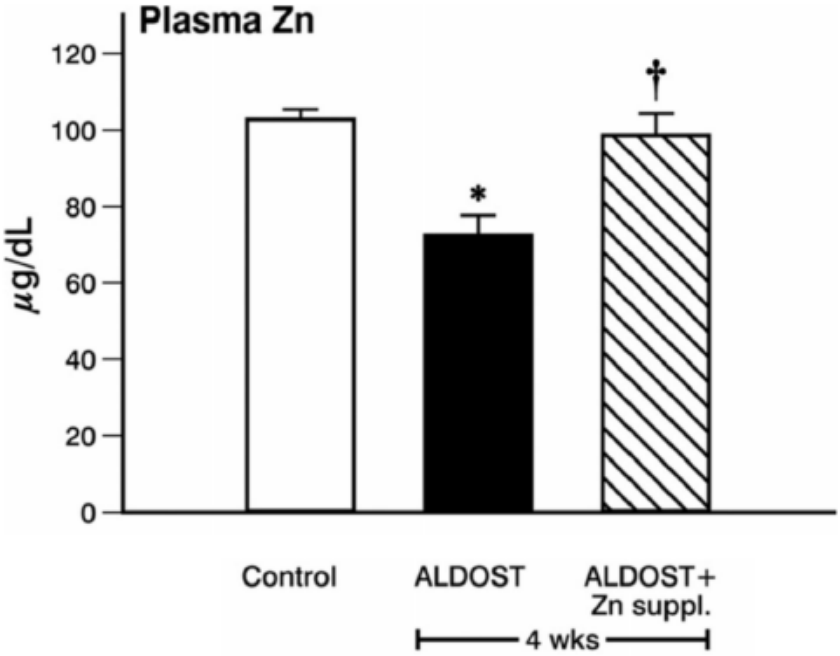


図 2.6.2.2-2 ラットアルドステロン/Na 誘発アルドステロン血症モデルでの血漿中亜鉛濃度に対する硫酸亜鉛投与の影響

Mean±SEM、*p<0.05 vs control、†<0.05 vs ALDOST
データは Mann-Whitney rank sum test により解析
n=6（文献に記載ないが、彼らの一連の研究で各群 6 匹使用）
白カラム：Control、黒カラム：アルドステロン/Na 投与群
斜線カラム：アルドステロン/Na＋硫酸亜鉛投与群

④ 離乳後幼若ラットの血中亜鉛濃度低下に対する硫酸亜鉛投与の影響

＜添付資料 4.2.1.1-4 参＞

離乳後の幼若 SD 系雄性ラット（25 日齢、体重約 60 g）を用いた。ラットを屠殺し首部分より採血した後、血漿中の亜鉛濃度は原子吸光法により測定した。実験 1 では 12 匹のラットを用い、6 匹には 25 日間低亜鉛食（0.4 μgZn/g 摂餌量：$ZnSO_4.7H_2O$ を含んだ餌）を自由に摂取できるように（ZD 群）、6 匹には 24 日間、ZD 群ラットの摂餌量と同量の普通食（55 μgZn/g 摂餌量）を摂取できるように与え（PF 群）、このときのラット血漿中の亜鉛濃度を測定した。実験 2 では合計 8 匹のラットを使用 し、25 日間 ZD 群と同じ処理後以下の 2 群に分けた。すなわち群分け後の 26 日目から 22 日間、低亜鉛食を継続して与えた群（ZDBL 群）と普通食に切り替えて与えた群（RCI 群）とに分け、それぞれのラットの血漿中の亜鉛濃度を測定した。

結果を表 2.6.2.2-2 に示す。実験 1 において、24 日間普通食を与えたラット群（PF 群）に比べ、24 日間低亜鉛食を与えたラット群（ZD 群）の血漿中亜鉛濃度は有意に低下した。実験 2 では 25 日間低亜鉛食を与えたラットを用い、これらのラットを 26 日目から 47 日目までの 22 日間、

継続して低亜鉛食を与えたラット群（ZDBL 群）と普通食に切り替えて与えたラット群（RCI 群）に分けて血漿中の亜鉛濃度を測定した。その結果、普通食を与えたラット（PF 群）の血漿中亜鉛濃度は有意に増加した。

以上の結果から、離乳後の幼若ラットでみられる低亜鉛食による血中亜鉛濃度低下は硫酸亜鉛を負荷することにより改善することが示された。

表 2.6.2.2-2 離乳後幼若ラットの血中亜鉛濃度低下に対する硫酸亜鉛投与の影響

群	例数	血漿中亜鉛濃度(μg/L)
実験 1		
PF	6	202.5±10.2
ZD	6	68.1±4.6**
実験 2		
ZDBL	4	50.8±3.3**
RCI	4	120.4±5.8

Mean±SEM、**p<0.01:ZD vs PF 及び ZDBL vs RCI by Student's t-test

(2) 作用機序

アミノ酸亜鉛製剤の亜鉛も酢酸亜鉛、硫酸亜鉛製剤などの亜鉛と同様に、主に Zrt-, Irt-like protein 4 トランスポーター（ZIP4 トランスポーター）を介して亜鉛は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1（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[1,2]。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当試験を実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

(1) 中枢神経系に対する影響

＜添付資料 4.2.1.3-1～2 参＞

薬物動態試験においてラットに酸化亜鉛あるいは有機酸亜鉛（酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、マレイン酸亜鉛）を反復経口投与(投与量：0.5～34.4 mg Zn/日、35～53 週間)した場合、中枢神経系の組織内亜鉛濃度は対照（亜鉛非投与）群と同等の値であった（図 2.6.2.4-1)。またネコ（図 2.6.2.4-2）及びイヌ（図 2.6.2.4-3）に酸化亜鉛を反復混餌投与（ネコ：投与量 175～1000 mg Zn/日、10～53 週間；イヌ：投与量 500～1000 mg Zn/日、3～19 週間）した場合でも、中枢神経系の組織内亜鉛濃度は対照（亜鉛非投与）群と同等であった。また、毒性試験において、マウス、ラットでの単回投与及び反復投与試験（3 ヵ月）で、異常行動等の所見は報告されていない。これらのことから、亜鉛が中枢神経系に作用する可能性は低いものと考えられた。

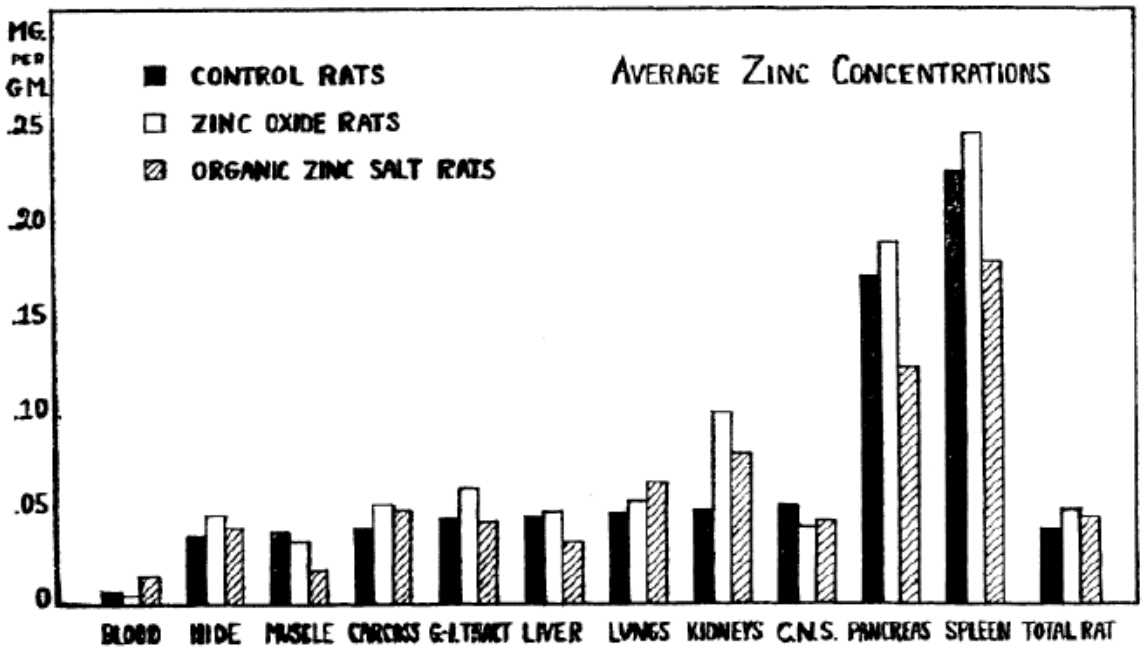


図 2.6.2.4-1 ラットに酸化亜鉛あるいは有機酸亜鉛(酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、マレイン酸亜鉛)を摂食により反復経口投与(35～53 週間)した後の組織内亜鉛濃度

(単位：mg Zn/g tissue、n=7 又は 11 の平均値)

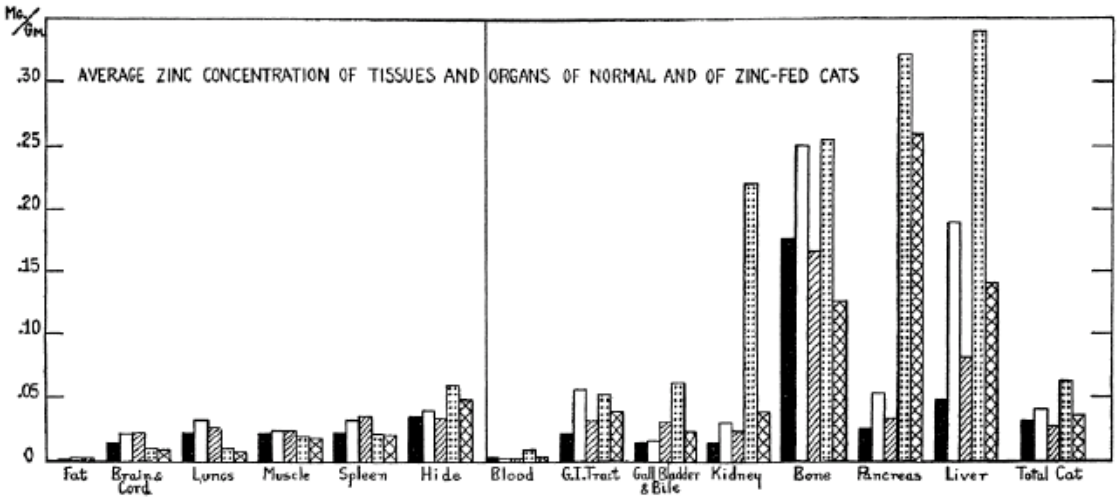


図 2.6.2.4-2 ネコに酸化亜鉛を反復混餌投与(10～53 週間)後の組織内亜鉛濃度

(単位：mg Zn/g tissue)

カラム黒：非投与群、白：200～354 mg Zn 投与群（1 日 1 回、投与終了時解剖)、斜線：200～354 mg Zn 投与群（1 日 1 回、投与終了後 2 週に解剖)、点付き：681～1000 mg Zn 投与群（1 日 1 回、投与期間中に解剖)、二重斜線：681～1000 mg Zn 投与群（1 日 1 回、投与終了後 2 週に解剖)

室

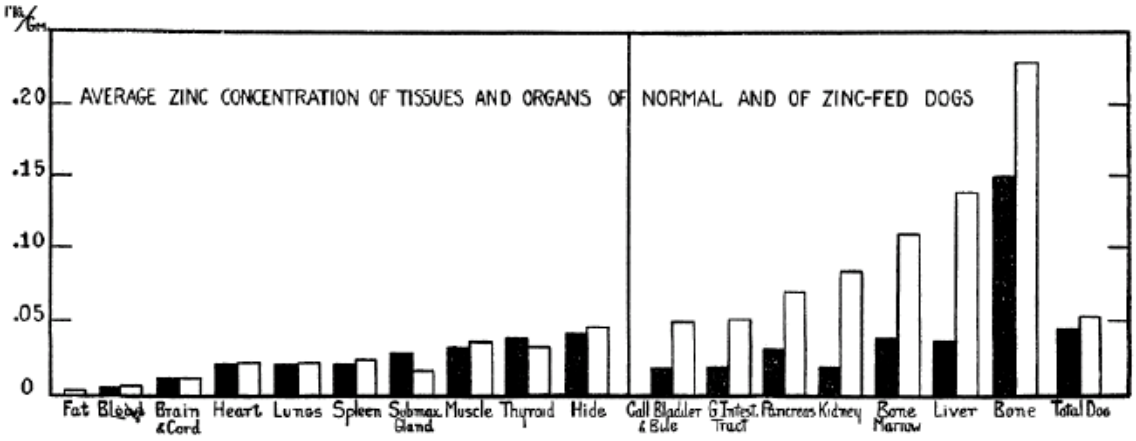


図 2.6.2.4-3 イヌに酸化亜鉛を反復混餌投与(3～19 週間)後の組織内亜鉛濃度

(単位：mg Zn/g tissue)、黒グラフ：非投与群、白グラフ：亜鉛投与群

(2) 循環器系に対する影響

＜添付資料 4.2.1.3-3 参＞

モルモットの心臓をランゲンドルフ法で還流し、塩化亜鉛（$ZnCl_2$）を曝露した。亜鉛の非タンパク結合濃度 1.5μmol/L(0.1 μg/mL)で統計学的有意差のない徐脈が認められ、7.5μmol/L(0.5 μg/mL) 及び 15μmol/L (1.0 μg/mL) で統計学的に有意な徐脈が認められた。30μmol/L (2.0 μg/mL) では AV ブロック、心室固有調律、心室及び心房の期外収縮あるいは心停止等の不整脈が認められた。

上記のモルモットの心臓を用いた実験において、徐脈は認められたものの重篤な不整脈が発現しなかった亜鉛の非タンパク結合濃度は 15 μmol/L (1.0 μg/mL) であった。この亜鉛濃度は、亜鉛のタンパク結合率 99.8%[3]を考慮すると、血中亜鉛濃度 500 μg/mL に相当する。

本剤の健康成人男性を対象とした単回投与試験 (NPC-25-1) 及び反復投与試験 (NPC-25-2) において (CTD2.7.2)、それぞれ 150 mg/日 (1 日 1 回) 及び 100 mg/日 (1 日 1 回、14 日間) を最大量(亜鉛換量)として投与した時の内因性＋外因性亜鉛の C_{max} は、345.50 及び 343.75 μg/dL(3.45 及び 3.43 μg/mL) であった。従って、重篤な不整脈が発現しないと予想される血中亜鉛濃度 500 μg/mL に対して十分な安全域があると考えられる。

(3) 呼吸器系に対する影響

＜添付資料 4.2.1.3-1～2 参＞

薬物動態試験においてラットに酸化亜鉛あるいは有機酸亜鉛 (酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、マレイン酸亜鉛) を反復混餌投与(投与量：0.5～34.4 mg Zn/日、35～53 週間)した場合、肺における組織内亜鉛濃度は対照(亜鉛非投与)群と同等であった(図 2.6.2.4-1)。また、ネコ(図 2.6.2.4-2) 及びイヌ (図 2.6.2.4-3) に酸化亜鉛を反復混餌投与 (ネコ：投与量 175～1000 mg Zn/日、10～53 週間；イヌ：投与量 500～100 mg Zn/日、3～19 週間) した場合でも、肺における組織内亜鉛濃度は対照 (亜鉛非投与群と同等であった。さらに、毒性試験において、マウス、ラットでの単回

投与及び 3 ヵ月間反復投与で、呼吸器系の異常所見は報告されていない。これらのことから、亜鉛が呼吸器系に作用する可能性は低いものと考えられた。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

四種類の血中亜鉛濃度低下動物モデル、すなわち卵巣摘出ラット、CCl_4 誘発肝障害ラット、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において、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血中亜鉛濃度低下が改善することが示された。

従って、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛製剤などと同様に本剤の亜鉛は 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 ZnT1 を介して血中に亜鉛イオンとして放出されることから、本剤の経口投与により酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛の経口投与と同様な低亜鉛血症改善効果が期待される。

アミノ酸亜鉛製剤については、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いる[4,5]。本剤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ことから、亜鉛イオンによる直接的な悪心・嘔吐等の消化器系副作用の低減が期待される。実際、海外臨床試験において悪心・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[6]。

安全性薬理試験では、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時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。また、モルモットの心臓を in vitro で亜鉛に曝露した結果、高濃度で AV ブロック、心室固有調律、心室及び心房の期外収縮あるいは心停止等の不整脈が認められたが、NPC-25 を投与したヒトの C_{max} と比較し十分な安全域があるため、心血管系にも懸念はないと考えられる。

以上のことから、本剤は、副作用の少ない低亜鉛血症治療薬として期待できると考える。

2.6.2.7 参考文献

1) 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
2) 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；33:122-127
3) Bloxam DL et al. Non-protein Bound Zinc Concentration in Human Plasma and Amniotic Fluid Measured by Ultrafiltration. Clin Chim Acta 1984;144 (2-3):81-93
4) 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

5) Wapnir RA, Stiel L. Zinc Intestinal Absorption in rats: specificity of amino acids as ligands. J Nutr 1986 ; 116(11):2171-2179
6) 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.

目次

略語・略号一覧 2
2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 7

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AV	房室
CCl_4	四塩化炭素

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛

	試験の種類	動物種/組織	投与方法	報告書発行年及び実施施設	添付資料
効力を裏付ける試験	血中亜鉛濃度低下モデルにおける亜鉛投与	ラット／血清	腹腔内投与	2009 年　セルチュク大学メラム医学部生理学研究室	4.2.1.1-1 参
	血中亜鉛濃度低下モデルにおける亜鉛投与	ラット／血清	経口投与	1992 年　ローマラサピエンツァ大学第二消化器内科及びラクイア大学人体解剖学など	4.2.1.1-2 参
	血中亜鉛濃度低下モデルにおける亜鉛投与	ラット／血漿	経口投与	2008 年　テネシー大学医学部心血管系部門、内科学及び外科学研究室など	4.2.1.1-3 参
	血中亜鉛濃度低下モデルにおける亜鉛投与	ラット／血漿	経口投与	1984 年　ロンドン・スクール・オブ・ハイジーン・アンド・トロピカル・メディスン（ロンドン大学）人間栄養学研究室	4.2.1.1-4 参
安全性薬理試験	中枢神経系	ラット ネコ・イヌ	経口投与	1927 年　ハーバード大学 生理学部門 1927 年　ハーバード大学 生理学部門	4.2.1.3-1 参 4.2.1.3-2 参
	心血管系	心臓（モルモット）	―	1993 年　ヨアニナ大学（ギリシア）実験生理学	4.2.1.3-3 参
	呼吸器系	ラット ネコ・イヌ	経口投与	1927 年　ハーバード大学 生理学部門 1927 年　ハーバード大学 生理学部門	4.2.1.3-1 参 4.2.1.3-2 参

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

筆頭著者・ 雑誌名	表題	試験目的	動物種／ 被験物質	試験結果	添付資料
Sunar F et al. Pak J Pharm Sci., 2009;22:150-154	Zinc deficiency and supplementation in ovariectomized rats: their effect on serum estrogen and progesterone levels and their relation to calcium and phosphorus	卵巣摘出動物にみられる血中亜鉛濃度低下に対する硫酸亜鉛投与の影響を検討する	ラット／硫酸亜鉛	卵巣摘出によりラットの血清中の亜鉛濃度は有意に低下したが、この血清中の亜鉛濃度の低下は、硫酸亜鉛3 mg/kgを腹腔内投与することにより有意にControl群のレベル以上にまで回復した。	4.2.1.1-1参
Riggio O et al., Hepatology, 1992;16:785-789	Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis	四塩化炭素（CCl_4）誘発性肝硬変動物にみられる血中亜鉛濃度低下に対する酢酸亜鉛投与の影響を検討する	ラット／酢酸亜鉛	CCl_4投与群ではControl群に比べ有意に血清中の亜鉛濃度は低下した。CCl_4を投与し、さらに酢酸亜鉛381.9 mg/Lを含む飲水を与えたラットは、CCl_4のみ投与したラットに比べ血清中の亜鉛濃度は有意に増加した。	4.2.1.1-2参
Gandhi M S et al., J Cardiovasc Pharmacol, 2008;52:245-252	Causes and consequences of zinc dyshomeostasis in rats with chronic aldosteronism	アルドステロン／Na誘発性アルドステロン血症における血中亜鉛濃度低下に対する硫酸亜鉛投与の影響を検討する	ラット／硫酸亜鉛	血漿中の亜鉛濃度はControl群で103±3 μg/dL、アルドステロン/Na 4週間投与では72±5 μg/dLとControl群に比べ有意に低下した。アルドステロン/Na 4週間投与による血漿中亜鉛濃度の低下は硫酸亜鉛の併用投与により血漿中亜鉛濃度は99±6 μg/dLに増加した。	4.2.1.1-3参
Giugliano R & Millward DJ, Br J Nutr., 1984;52:545-560	Growth and zinc homeostasis in the severely Zn-deficient rat	離乳後幼若動物の低亜鉛食負荷による血中亜鉛濃度低下に対する硫酸亜鉛投与の影響を検討する	ラット／硫酸亜鉛	実験1において、24日間普通食を与えたラット群に比べ、24日間低亜鉛食を与えたラット群の血漿中亜鉛濃度は有意に低下した。実験2では25日間低亜鉛食を与えたラットのみを用い、22日間、継続して低亜鉛食を与えたラット群と普通食に切り替えたラット群とに分けて、これら2群のラット血漿中の亜鉛濃度を測定した。その結果、普通食に切り替えたラットの血漿中亜鉛濃度は有意に増加した。	4.2.1.1-4参

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当試験を実施していない。

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：無機／有機亜鉛（酸化亜鉛、酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、マレイン酸亜鉛）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	添付資料
中枢神経系	ラット ネコ・イヌ	経口 混餌	0.5～34.4 mg/日 175～1000 mg/日	雌雄7又は11匹以上/群 雌雄3匹以上/群	中枢神経系の組織内亜鉛濃度は対照(亜鉛非投与)群と同等であった。	非 非	4.2.1.3-1参 4.2.1.3-2参
循環器系	心臓(モルモット)	in vitro	1.5～30 μmol/L	雌3～4/群	7.5 μmol/L（0.5 μg/mL）及び15 μmol/L (1.0 μg/mL) で統計学的に有意差な徐脈が認められた。30 μmol/L (2.0 μg/mL) では AV ブロック、心室固有調律、心室及び心房の期外収縮あるいは心停止等の不整脈が認められた。	非	4.2.1.3-3参
呼吸器系	ラット ネコ・イヌ	経口 混餌	0.5～34.4 mg/日 175～1000 mg/日	雌雄7又は11匹以上/群 雌雄3匹以上/群	肺の組織内亜鉛濃度は対照(亜鉛非投与)群と同等であった。	非 非	4.2.1.3-1参 4.2.1.3-2参

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験を実施していない。