

「炎症性腸疾患における亜鉛の関与を読み解く」

本邦においても近年、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease：IBD）患者が増加しており、その病態に微量元素である亜鉛が深く関与していることも国内外で報告されています。本座談会では、IBD治療のエキスパートである

猿田先生、高添先生、内藤先生ならびに2016年に「亜鉛欠乏症の診療指針」（2018年に改訂）を作成された児玉先生から、IBDの病態や治療における亜鉛の位置づけや今後の展望についてご議論いただきました。

開催日：

2018年2月15日（木）

会場：

ザ・プリンスさくらタワー東京

＜Summary＞

- ①亜鉛欠乏症の診療指針に沿った亜鉛補充療法の必要性を見極めなければいけない。
- ②炎症性腸疾患の治療において、患者の血清亜鉛濃度が80 $\mu\text{g/dL}$ に達していなければ、低亜鉛血症の可能性があるという目線を持たなければいけない。
- ③亜鉛はTh17細胞や炎症性・病原性マクロファージの分化に影響を与えている可能性があるため、亜鉛補充療法は病態改善全体の概念を変える可能性がある。
- ④亜鉛の粘膜修復作用や粘膜透過性改善作用は、IBDの臨床経過に良い影響を与えていると考えられる。
- ⑤ノベルジン®錠を投与するときは血清亜鉛濃度、血清銅濃度に注意しながら、IBD症例の病勢変化（内視鏡的なアウトカム）について今後検討が必要である。

座長

コメンテーター



猿田雅之 先生

東京慈恵会医科大学
消化器・肝臓内科主任教授



高添正和 先生

東京山手メディカルセンター
副院長
炎症性腸疾患センター長



内藤裕二 先生

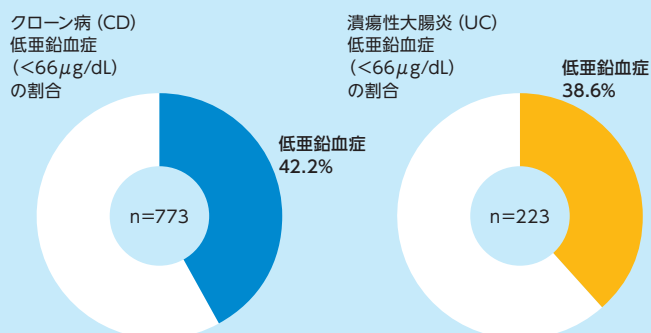
京都府立医科大学
消化器内科准教授



児玉浩子 先生

帝京平成大学
健康メディカル学部
健康栄養学科教授

図1 IBD患者における低亜鉛血症の割合（外国人データ）

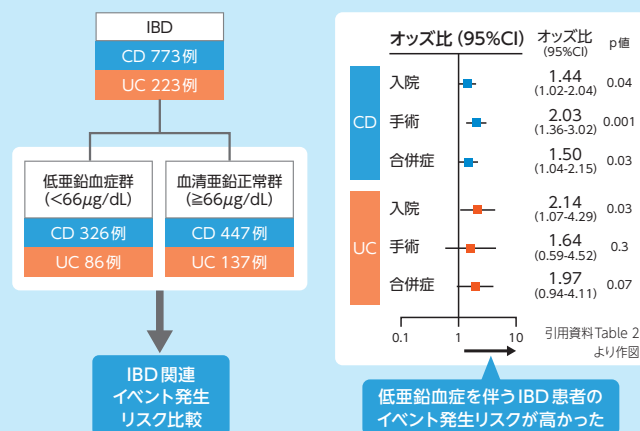


■方法：少なくとも2回の血清亜鉛測定値をプロスペクティブに収集されたIBD登録患者を分析した。ロジスティック回帰モデルを用いて、亜鉛欠乏（血清亜鉛濃度<66 $\mu\text{g/dL}$ ）の診断後に、正常な亜鉛濃度を有する患者と比較して、IBD関連手術、IBD関連入院、およびIBD関連合併症の割合を評価した。

*日本臨床栄養学会の「亜鉛欠乏症の診療指針」においては、基準範囲を80～130 $\mu\text{g/dL}$ とすることが適切であり、60～80 $\mu\text{g/dL}$ 未満を潜在性亜鉛欠乏、60 $\mu\text{g/dL}$ 未満を亜鉛欠乏としている。

Siva S. et al. Inflamm Bowel Dis. 2017; 23(1): 152-157より作図

図2 低亜鉛血症を伴うIBD患者のイベント発生リスク（外国人データ）



■検定方法：多変量解析（多重ロジスティック回帰分析）。多変量解析は、単変量解析においてP<0.15であった検討項目を共変量とした。

*本試験は低亜鉛血症と臨床経過との関連性を論じた試験であり、亜鉛投与の有効性を検討した試験ではありません

Siva S et al. Inflamm Bowel Dis. 2017; 23 (1) : 152-157より作図

炎症性腸疾患患者では亜鉛不足の割合が高い

猿田 日本では、炎症性腸疾患（IBD）患者は右肩上がり増加¹⁾していますが、完全には病因論に迫れておらず、IBDの発生を抑制するところにはまだ繋がっていません。粘膜上皮をいかに早く再生するかを考えると、粘膜がむけてしまったところは、浮腫、炎症を伴い、バリアである腸管粘膜がなくなっています。そのことから、火傷に亜鉛華軟膏を塗ると傷が早く治ると同様に、腸にも亜鉛を十分、補えば腸管粘膜機能を改善する可能性がある²⁾ことが話題になっています。

児玉 亜鉛は生体内にとって必須の微量元素で、300種以上の酵素の構成成分であり、体内で重要な役割を果たしています。亜鉛が不足すると、DNA・RNAポリメラーゼ合成低下により、蛋白代謝が盛んな細胞が障害されます。ビタミンや微量元素が不足すると免疫機能が低下しますが、亜鉛の不足はT細胞系が障害されるのが特徴³⁾です。特に胸腺をはじめとする臓器の萎縮、それに伴うヘルパーT細胞やNK細胞活性の低下により、易感染性や自己免疫疾患などの免疫機能に障害がでてくると考えられています。

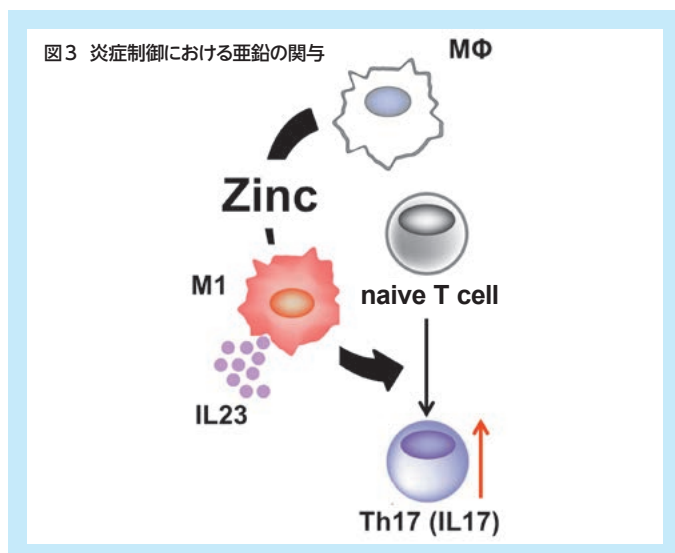
猿田 亜鉛が不足することによって代謝能力が落ちるだけでなく、免疫系統の細胞の機能不全も生じてくる訳ですね。実際、経管・経腸栄養でも、やはり微量元素に関して十分補えていないと思われるが、臨床的な症状としてはどうなのでしょう。

高添 亜鉛不足では、味覚障害などの問題があります。経腸栄養剤から摂取できる亜鉛量に限界があるのか経腸栄養のみでは、亜鉛が不足していることが、血清亜鉛濃度測定結果から低値ということとわかりました。今までは、その対策が十分に取れていなかったというのが現状です。

猿田 クロウン病の治療に難渋する時、味覚障害以外の症状で亜鉛不足に気づく機会はありますか。

高添 貧血ですね。一般的な治療をしても貧血が改善しないときに血清亜鉛濃度を測定してみたら、低いことがあります。

猿田 実際にクロウン病あるいは潰瘍性大腸炎の人は、約4割が亜鉛不足を呈しており、イベント（入院、手術、合併症）発生リスクの上昇に影響している⁴⁾ことがわかっています（図1、2）。低亜鉛血症を伴うIBDの患者の治療には亜鉛補充療法を考慮し、早期の病態改善、生活の質を向上させる治療を目指すべきだと思います。



京都府立医科大学内藤裕二先生投稿中

亜鉛トランスポーターの異常が亜鉛不足に影響

猿田 亜鉛不足など微量元素の問題というのは、気づいていながら対応できなかったわけですが、近年、亜鉛の重要性が指摘されるようになってきているのは、亜鉛の吸収メカニズムがわかってきたのも一因かと思います。

内藤 現在、キレート作用をもつ薬剤の服用や尿中亜鉛排泄量の増加から糖尿病患者に亜鉛不足が多いこと、また、食事制限やファーストフード依存による亜鉛不足などが問題になっています。IBDではもっと深刻で、更に血清亜鉛濃度が低いという状況にあります。例えば、クローン病に抗ヒトTNF-αモノクローナル抗体製剤を使って効果が認められない患者の血清亜鉛濃度を測ると低いことがあります。抗ヒトTNF-αモノクローナル抗体製剤で効果不十分の場合、新しい高額な生物学的製剤の切替を考えてしまいますが、これは亜鉛が不足しているだけかもしれないと臨床的に検討する習慣を身につけるべきでしょう。また日本の研究者たちは、亜鉛に関するトランスポーターを沢山発見してZinc Biologyという学問領域を活性化しています。この亜鉛トランスポーターが発見されてからは、難病といわれている病気が1つのトランスポーターの異常に関係することがわかってきました。例えば、乳腺細胞から母乳に亜鉛を分泌させるトランスポーターの異常があると、母体内の亜鉛は不足しませんが、乳児が亜鉛不足になってしまう。これは、母親の亜鉛トランスポーターZnT2の異常が原因⁵⁾であることが報告されています。

表1 日本人の亜鉛摂取量と推奨量

Zn (mg)	1-6 歳	7-14 歳	15-19 歳	20-29 歳	30-39 歳	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70 歳以上	妊婦	授乳婦
男性 摂取量	5.6	9.2	11.6	9.6	9.1	9.0	9.0	9.0	8.4		
男性 推奨量	3~4	5~6	10	10	10	10	10	10	9		
女性 摂取量	5.2	8.0	8.2	7.5	7.1	7.3	7.4	7.6	7.1	10	11
女性 推奨量	3~4	5~8	8	8	8	8	8	8	7		

児玉浩子ほか 日本臨床栄養学会雑誌 2016; 38(2): 104-148
 藤田明ほか (監修) 厚生労働省 日本人の食事摂取基準 (2015年版): 286-342.より作表

表2 亜鉛欠乏症は、臨床症状と血清亜鉛値で診断される

亜鉛欠乏症の診断指針

1. 下記の症状 / 検査所見のうち1項目以上を満たす	
1) 臨床症状・所見	皮膚炎、口内炎、脱毛症、褥瘡（難治性）、食欲低下、発育障害（小児で体重増加不良、低身長）、性腺機能不全、易感染性、味覚障害、貧血、不妊症
2) 検査所見	血清アルカリホスファターゼ（ALP）低値*
*肝疾患、骨粗しょう症、慢性腎不全、糖尿病、うっ血性心不全などでは亜鉛欠乏であっても低値を示さないことがある	
2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される	
3. 血清亜鉛値	3-1: 60 μg/dL 未満: 亜鉛欠乏症 3-2: 60~80 μg/dL 未満: 潜在性亜鉛欠乏 血清亜鉛は、早朝空腹時に測定することが望ましい
4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する	

ノベルジンの効能効果は低亜鉛血症です。

■Definite（確定診断）：上記項目の1. 2. 3-1. 4. をすべて満たす場合を亜鉛欠乏症と診断する。上記項目の1. 2. 3-2. 4. をすべて満たす場合を潜在性亜鉛欠乏症と診断する。

■Probable：亜鉛補充前に1. 2. 3. を満たすもの。亜鉛補充の適応になる。

日本臨床栄養学会ホームページ「亜鉛欠乏症の診療指針2018」
 (http://www.jscn.gr.jp/pdf/aen20180402.pdf)

細胞内の亜鉛は炎症の制御に関与

内藤 最近、ZIP14という大腸に特異的に発現する亜鉛トランスポーターの研究を始めました。腸炎はIL-17 依存性のpathwayが動いているということに気づき、リンパ球とマクロファージの解析を進めると、リンパ球の中でもTh17 依存性のリンパ球の活性化が起きていることがわかってきました。NaiveT 細胞からTh17 への分化には、亜鉛は直接関与せず、マクロファージから何らかの因子が出て、炎症惹起型マクロファージ (M1) への分化に亜鉛が影響していること、このpathwayにIL-23 が関係していることがわかりました (図3)。細胞質内の亜鉛が不足するとマクロファージがM1 になります。M1 マクロファージはIL-23 を高発現⁶⁾し、Th17 を増加させ、腸管炎症の増悪を招くと考えられています。IL-23 の上流にはIRF-5 (Interferon regulatory factor-5) と呼ばれる転写因子があり、炎症性腸疾患のリスク因子として知られています。亜鉛はこのIRF-5 の転写制御に関わっている可能性⁷⁾があります。また、亜鉛トランスポーターによって細胞内の亜鉛を制御し細胞機能が制御されていることがわかってきました。そのことから、血清亜鉛濃度を測定し、生体内の亜鉛の状況を確認しておいたほうが良いと考えています。もしかすると、生物学的製剤の有効性を制御しているのも亜鉛なのかもしれません。まだ研究されていない亜鉛トランスポーターがあるので、おそらく今後、我々が悩んでいることが、亜鉛によってひとつずつ解決していくことを期待しています。

猿田 今の学問では、炎症を起こすものを打ち消す、なぜそれが発現したかという理論は飛ばして、サイトカインを追いかける治療が進んでいます。確かに見た目は有効と見えますが、生体は様々なpathwayを持っているわけですから、単一的なサイトカインを抑制しても解決しないことが、内藤先生のお話で明確に見えてきたと思います。アンバランスな栄養状態を是正することが免疫機構の正常化に繋がってくるのかもしれません。

亜鉛の摂取量は推奨量より低い

児玉 日本の成人の場合、亜鉛の推奨量は男性が10mg、女性が8mg で、5年毎に食事摂取基準として提示されています。国民健康栄養調査では、毎年、数万人を対象として食事調査を行い、1歳から70歳以上各年齢別での摂取量を調べています。表1は、摂取量と推奨量を比較したものです⁸⁾。ほとんどの年代で亜鉛は足りていません。15～19歳では摂取量が推奨量より少し多くなっていますが、これは平均ですのでバラツキがとてもあります。特に妊婦、授乳婦は亜鉛不足が顕著で、亜鉛摂取量が少ない状態です。実際に現在の日本人の食生活では、亜鉛は健康と思われる人でも摂取量は不足しているのかもしれません。

猿田 摂取量が足りなくなる要因、生活習慣の変化は何か予測されているものがありますか。

児玉 ファーストフードの影響が大きいと思います。また高齢になりますと、キレート性薬剤の服用や食事の問題ですね。亜鉛は牡蠣を含めた肉などの動物性タンパクに多く含まれていますので、食生活でさっぱりとした食事になると亜鉛は不足します。

高添 10代の女性は痩せている人が多いですね。今の日本の若い女性は食生活に問題があります。効率よく亜鉛を摂取するために

肉以外にはどのようなものが亜鉛を多く含有していますか。

児玉 一番多いのは牡蠣ですね。あとは、豆腐、納豆、豆類です。チーズにもたくさん含まれています。

猿田 10代では亜鉛が足りているということは、親御さんの介入ですか。

児玉 子ども達の栄養状態を維持しているのは学校給食です。給食があるから、子ども達はかろうじて栄養状態を維持していると考えています。

猿田 日本人の根本的な問題ですね。低亜鉛血症に効果を持った亜鉛製剤が登場したことによって、亜鉛不足を補うことができる可能性があると思います。

血清亜鉛濃度測定の注意点

猿田 血清亜鉛濃度を測定する時期と間隔について、アドバイスをいただけますか。

児玉 日本臨床栄養学会で作成した診療指針⁹⁾では、まず、第一は症状の有無です。亜鉛欠乏の症状があるときは、血清亜鉛濃度を測定して、60μg/dL未満であれば亜鉛欠乏症と診断します。血清亜鉛濃度が60～80μg/dLは、潜在的な亜鉛欠乏を疑い、もし症状があれば亜鉛治療を行うことを診療指針は示しています (表2)。

亜鉛製剤を投与した際に、投与1カ月後には、薬の効果を確認する必要があります。その際、血清亜鉛濃度が基準下限値未満であれば、薬剤の投与を継続し、3～4カ月毎に調べ、血清亜鉛濃度が基準範囲にあることを確認してください。

猿田 先生ご自身の経験から、亜鉛過多による弊害は何かございますか。

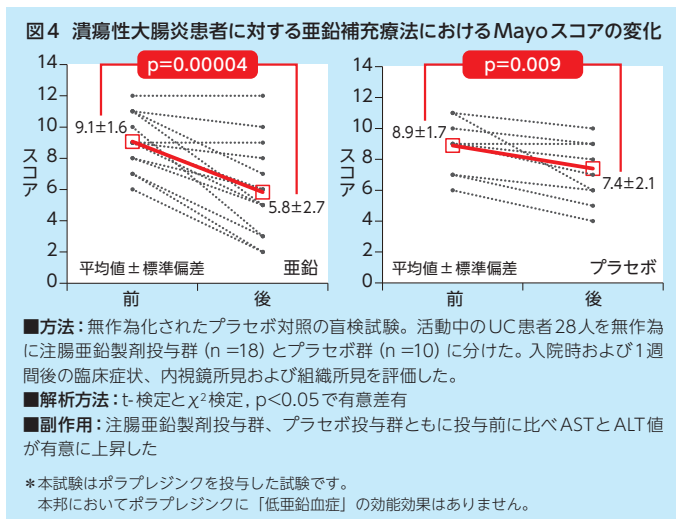
児玉 亜鉛が投与過剰になりますと、銅の血中濃度が下がる場合があります。亜鉛が吸収されると腸管粘膜にメタロチオネインが発現され、銅の吸収が阻害されることが大きな要因です。従って、亜鉛製剤を数カ月継続投与するときは、銅と一緒に測定して確認してください*。

高添 血清亜鉛濃度60～80μg/dL未満が、潜在性亜鉛欠乏ということが、現状では十分に啓発できていません。臨床検査会社に検査を依頼すると、70μg/dLでも正常と判定されていることから、IBD患者を診ている医師も、亜鉛欠乏症の診療指針に留意すべきだと思います。

児玉 亜鉛不足でないと思われる人を調べると、血清亜鉛濃度にバラツキがあります。また、亜鉛不足があつて、亜鉛製剤を投与し改善した人も血清亜鉛濃度には非常にバラツキがあり、そこが65～89μg/dLぐらいです。ですから、現状では、血清亜鉛の基準値と欠乏値をクリアカットに分けることができないという結論になります。従って、亜鉛の補充療法を行う場合、80μg/dLという値を一つの目安として位置付け、患者の症状に留意しながら開始することも必要です。また、血清亜鉛濃度は日内変動があり、午前中は高く、午後に低下し、食後に低下します。溶血を起こしていると非常に高くなります。従って、このことも亜鉛を測定するときには気をつけるべきだと思います。

*ノベルジン®錠の重要な基本的注意

本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい



Itagaki M. et al. Scand J Gastroenterol. 2014; 49:164-72より改変

亜鉛の追加投与による早期粘膜治癒の可能性

猿田 IBDでは、食事抗原、細菌抗原がマクロファージを鈍化させ、何らかの刺激因子によってマクロファージが暴走モードになり、サイトカインが高発現する。持続的に高サイトカイン発現状態になるのだと想定されています。そのため、結果的にTNF- α が高くなるので、TNF- α 阻害剤一辺倒になりがちです。先ほど内藤先生からお話いただいたように、亜鉛自体がこの暴走を止める可能性もあり、今後見方を変える必要があります(図3)。現在、炎症細胞を抑制することが主流になっているのが現状です。

海外では粘膜の再生増殖因子であるEpidermal Growth Factorや消化管から分泌されるTrefoil Factor Peptideという物質で試験されましたが駄目でした。なぜ粘膜保護剤が使われないのだろうと疑問を持って、2012年ぐらいから研究を始めました。亜鉛を含有する胃潰瘍治療剤の注腸上乗せ治療で潰瘍性大腸炎患者の入院期間を短縮することを目的に、亜鉛を5-ASAやステロイド、アザチオプリン等による通常治療に上乗せする群と、しない群(プラセボ群)に分け比較検討しました。亜鉛製剤投与前の血清亜鉛濃度の平均値は28例全例で75.1 μ g/dLであり、それぞれ亜鉛上乗せ群が18例、平均78.3 μ g/dL、プラセボ群が10例、平均69.4 μ g/dLでした。治療前に見られた炎症やむくみが、1週間の亜鉛の上乗せ治療で、内視鏡的所見が改善するという経験をしました。粘膜の修復が始まっていることに驚きました。亜鉛を加えた群は、1週間で炎症細胞が減少し、臨床的にはMayoスコアが明らかに改善されました(図4)。実際、亜鉛上乗せ群では血清亜鉛濃度が90.6 μ g/dLまで上昇していました。血清亜鉛濃度を速やかに上昇させることは、潰瘍性大腸炎の病態改善に効果的であることが示唆²⁾されました。亜鉛を補充する薬剤が承認されたので、潰瘍性大腸炎で低亜鉛血症を合併している患者に対して通常の5-ASA製剤にノベルジン[®]錠を加える群と、加えない群で比較検討が可能と思われます。血清亜鉛濃度が低くて、臨床症状を伴う潰瘍性大腸炎に対して、亜鉛を補うことによって粘膜修復が加速することが検討できると思います。

内藤 以前は潜在性亜鉛欠乏という考え方もなく保険も通らなかつ

たので、実際の亜鉛測定は難しかったのですが、最近になり、ノベルジン[®]錠が低亜鉛血症の効能効果を取得したので血清亜鉛濃度を測定しています。診療している患者で潜在性亜鉛欠乏のレベルにある人は、潰瘍性大腸炎患者でも多くいます。

猿田 実際問題として亜鉛に関する考え方も変えていかなければいけないかもしれません。一般の方々に対して、マスコミの影響もあり健康に敏感な人が亜鉛をサプリメントで補うような風潮があり、気になっていました。当然、サプリメントと医療用医薬品では、亜鉛の1日量も異なります。亜鉛不足に伴う具体的症状、特に慢性炎症がある方に関しては医療用医薬品としての亜鉛の重要性を伝えていかなければいけないと思います。

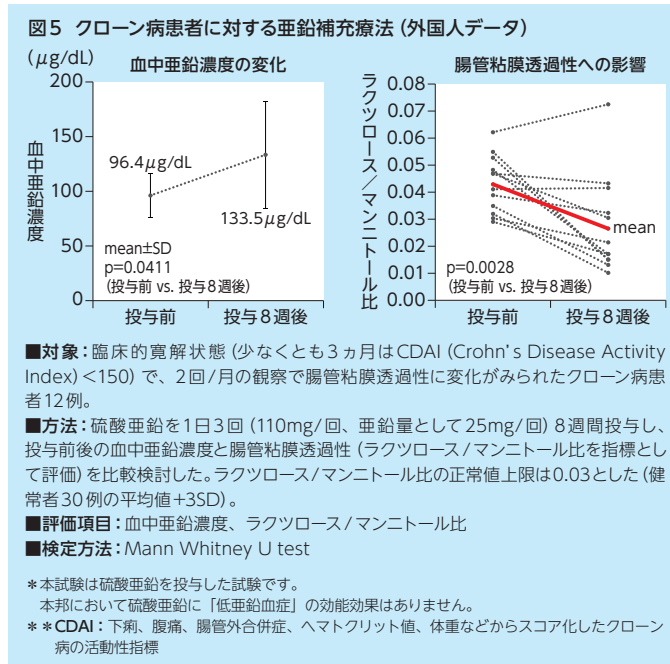
亜鉛投与が必要な患者像

猿田 実際にどういう背景を持つ低亜鉛血症の人に亜鉛を積極的に投与したら良いのでしょうか。例えば小腸型や瘻孔型のクローン病など、特にこのような人には適するという考えはございますか。

高添 瘻孔がひどい場合は手術になりますが、手術後、再手術を避けることが一番大切です。瘻孔がある人は発症してから手術までの期間が短く、2回目の手術の可能性もあるため、手術を1回したら、その後の維持療法が一番のポイントになります。維持療法は、クローン病だと生物学的製剤投与という考え方ではなく、戦略的に亜鉛を頭に置いた考え方や治療方針を決めていくことは、とても大切だと思います。私が生物学的製剤をあまり使っていないのは、亜鉛補充療法を積極的に行ってきたため、使わなくて済んでいるのだと思っています。

猿田 亜鉛不足は、たいしたことではないという先入観や亜鉛が不足するわけがないという大きな勘違いを起こしている可能性があります。例えば、小腸型や大腸型で使い分けはありますか。それともクローン病である以上は一緒でしょうか。

高添 クローン病に大腸型純粋のものはほとんどありません。当施設では小腸造影を全例二重造影でやっていますが、胆汁酸が流れ



Sturniolo GC et al. Inflamm Bowel Dis. 2001; 7(2): 94-98より改変

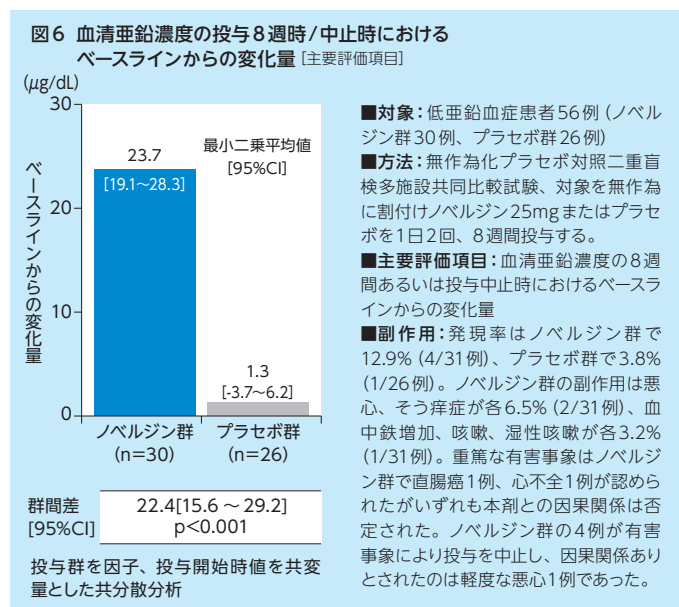
込んで一番影響を受けているのは小腸です。

内藤 クロウン病の炎症そのもの、クロウン病の病因論的に亜鉛の動態が関係してくるのは、特定の亜鉛トランスポーターの異常が考えられます。クロウン病の患者は、寛解期でも、腸管粘膜透過性が亢進していることがあり、亜鉛補充療法により、透過性の亢進を抑制していることが報告¹⁰⁾されています(図5)。我々はノベルジン®錠を投与した後に、クロウン病の患者も健康人と同様に血清亜鉛濃度が上昇するか管理すべきです。亜鉛製剤を投与していても血清亜鉛濃度が全く上昇しない方もいるかもしれません。亜鉛のBiologyについて、特にクロウン病の患者を中心に遺伝子解析や亜鉛投与後の動態を調べる必要があると考えています。

猿田 亜鉛トランスポーターに異常がある場合には、単純に亜鉛を補うことが無駄な投資になるわけですから、亜鉛を補充した後の結果に関して、患者ごとに追跡すべきだと思います。投与量と粘膜の回復率、亜鉛補充のみの限界点などに関して視野を広げる必要があります。

亜鉛の重要性

児玉 低亜鉛血症患者を無作為に割り付けし、ノベルジン®錠25mg又はプラセボ錠を1日2回、8週間経口投与したところ、ノベルジン®群の血清亜鉛濃度は投与4週後には上昇し、投与8週後までその濃度は維持されましたが、プラセボ群では変化は見られませんでした¹¹⁾。2群間の血清亜鉛濃度の変化量は、統計学的に有意差が認められました($p<0.001$ 、共分散分析)(図6)。



ノーベルファーマ社内資料(承認時評価資料): 国内第Ⅲ相臨床試験総括報告書(低亜鉛血症)

内藤 ノベルジン®錠を投与しても、血清亜鉛濃度の上昇が悪い人、十分でない人はいますか。

児玉 8週間投与して血清亜鉛濃度が上昇する気配がなければ、腸管吸収の個人差や食事の影響もありますので、少し投与量を増やしてみることも考えるべきです。先ほどは50mg/日で固定し増量はしないというプロトコルでしたので、もし血清亜鉛濃度が上昇しなければ、100mg/日に増量し実際の上がり方を見ることも必要です。

猿田 我々は、年々増加するIBDの患者を何とか正常状態に戻さなければなりません。発想を変えて、微量元素など少し違った側面から見なければいけないということです。保険診療において血清亜鉛濃度が測定できるわけですから、実際にIBDが一向によくならないときには、亜鉛を測定する必要性が高まるかもしれないですね。治療が難渋している時に新しい薬剤に変更するのではなく、何故、難渋しているのかというところに立ち戻る必要があります。

最後に皆さまからひと言ずつ、感想をお伺いして終わりにできればと思います。

高添 私は臨床家ですので、基礎的な理論についてはあまり知識がないのですが、先ほど内藤先生からZinc Biologyという考え方が出てきて、今ある生物学的製剤を使う理論構成から次の新しい考え方が出てきたと感じました。治療戦略として亜鉛を中心にしたBiologyをもう1回構築して、1つの大きな流れになると良いと思いますし、すごく楽しみです。ノベルジン®錠は、先生方が言われた注意点を留意し使用する必要があると思いました。新しい治療手段が手に入りつつあるという期待感があります。

内藤 ノベルジン®錠という薬剤が、低亜鉛血症に保険が通ったというのは、我々臨床家にとっては非常に有益です。血清亜鉛濃度を測定し低亜鉛血症で保険が適応できる。これから亜鉛の動態を見ながら、Zinc Biologyの世界が新しく展開できると思います。低亜鉛血症の改善によりIBDの治療で我々が今まで悩んでいたことが少しでも解決できたらと思います。

児玉 IBDにとって低亜鉛血症を見逃さないことは非常に重要であることがよくわかりました。先生方の亜鉛不足と腸管疾患の研究を進展させて、将来的にはガイドラインに反映してもらいたいと思います。IBDの患者は亜鉛不足を改善しながら原疾患治療をすれば効果的であるという研究や論文を構築いただければ、患者、臨床医ともに、非常に役立つのではないかと思います。

猿田 是非IBD診療に携わる皆さんで小さなスタディを集めるというヨーロッパ的な研究手法で、臨床試験においてきちんとアウトカムを確認することが重要であると思います。

本日は様々なことを共有でき大変有意義な座談会になったと思います。ありがとうございました。

主要論文

- 1) 大藤さとこ: 医学のあゆみ 2016: 256(10): 1003-1007
- 2) Itagaki M, et al.: Scan J Gastroenterol. 2014;49:164-172
- 3) 西田圭吾: 日衛誌: 2013: 68: 145-152
- 4) Siva S, et al.: Inflamm Bowel Dis.2007: 23(1): 152-157
- 5) 逸村直也、神戸大朋: Biomed Res Trace Elements 2014;25(1): 1-7
- 6) 木戸尊将: 上原記念生命科学財団研究報告集 2016;30:1-7
- 7) Gathungu G, et al.: Genes Immun 2012;13(4): 351-355
- 8) 菱田明ほか(監修): 厚生労働省 日本人の食事摂取基準(2015年版): 286-342
- 9) 一般社団法人 日本臨床栄養学会編: 亜鉛欠乏症の診療指針 2018 (<http://jscn.gr.jp/pdf/ae2018.pdf>)
- 10) Sturmiolo G, et al.: Inflamm Bowel Dis. 2001;7(2): 94-98
- 11) ノーベルファーマ社内資料(承認時評価資料): 国内第Ⅲ相臨床試験総括報告書(低亜鉛血症)

ウィルソン病治療剤(銅吸収阻害剤)
低亜鉛血症治療剤

薬価基準収載

ノベルジン®錠25mg・50mg

NOBELZIN®Tablets 25mg・50mg
(酢酸亜鉛水和物製剤)

日本標準商品分類番号		873929
	錠25mg	錠50mg
承認番号	22600AMX01299000	22600AMX01300000
薬価収載	2014年11月	
販売開始	2015年 2月	
効能追加	2017年 3月	
国際誕生	1997年 1月	

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{※1)}
貯 法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名		ノベルジン錠25mg	ノベルジン錠50mg
成分・含量		1錠中 酢酸亜鉛水和物 83.92mg (亜鉛として25mg)	1錠中 酢酸亜鉛水和物 167.84mg (亜鉛として50mg)
添加物		トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000	
剤形		フィルムコーティング錠	割線を施したフィルムコーティング錠
色		白色	白色
外形	表面	 直径：6.5mm	 直径：8.5mm
	裏面		
	側面	 厚さ：3.2mm	 厚さ：3.8mm
質量(mg)		129	256
識別コード		NPC97	NPC98

■効能・効果

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)
- ・低亜鉛血症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・低亜鉛血症の場合

食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。

■用法・用量

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

成人には、亜鉛として、通常1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日250mg(1回50mgを1日5回投与)とする。
6歳以上の小児には、亜鉛として、通常1回25mgを1日3回経口投与する。
1歳以上6歳未満の小児には、亜鉛として、通常1回25mgを1日2回経口投与する。
なお、いずれの場合も、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて投与すること。

- ・低亜鉛血症

通常、成人及び体重30kg以上の小児では、亜鉛として、1回25～50mgを開始用量とし1日2回経口投与する。通常、体重30kg未満の小児では、亜鉛として、1回25mgを開始用量とし1日1回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重30kg以上の小児では1日150mg(1回50mgを1日3回)、体重30kg未満の小児では75mg(1回25mgを1日3回)とする。
なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)の場合

- (1) 症候性のウィルソン病患者で初期治療として本剤を使用する場合、トリエンチン塩酸塩等のキレート剤と併用すること。本剤とトリエンチン塩酸塩等のキレート剤を併用する場合には、1時間以上あけて投与すること。ただし、無症候性のウィルソン病患者には初期治療として本剤単独投与でもよい。
- (2) 食物と同時摂取した場合、本剤の効果が遅延するおそれがある。
- (3) 妊婦に投与する場合は、1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、銅欠乏をきたすことがないよう、亜鉛として1回25mgに減量するなど尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。〔慎重投与〕及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- (4) 本剤の投与開始初期には、少なくとも1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。また、本剤投与継続中も症状推移を勘案しながら、定期的に検査を行うこと。

項目	参考値
尿中銅排泄量 (スポット尿中銅濃度)	50～125μg/24時間 (0.1μg/mg・クレアチニン以下)

- (5) 本剤の用量を変更する場合は、尿中銅排泄量検査に加え、必要に応じて尿中亜鉛排泄量検査及び肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT) 等)を行うこと。

項目	参考値
尿中亜鉛排泄量 (スポット尿中亜鉛濃度)	2,000μg/24時間 以上 (1.8μg/mg・クレアチニン以上)

- ・低亜鉛血症の場合

本剤投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度の確認を行うこと。
なお、血清亜鉛濃度を測定するための採血は本剤を服薬する前に行うことが望ましい。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照
- (2) 妊婦、授乳婦〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- (3) 小児等〔小児等への投与〕の項参照
- (4) 非代償性肝障害患者〔非代償性肝障害患者に対する使用経験が少ない。〕

2. 重要な基本的注意

- ・両効能共通

本剤投与により、アミラーゼ及びリパーゼの異常が長期に持続する場合には、膵機能検査(腫瘍マーカーを含む)を考慮すること。

- ・低亜鉛血症の場合

- (1) 血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、本剤を漫然と投与しないこと。
- (2) 本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボラプレジンク	本剤の効果を増強させる可能性がある。	亜鉛含有製剤であるため。
キレート剤 ペニシラミン トリエンチン塩酸塩	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるので、1時間以上あけて投与すること。	同時投与した場合、本剤がキレートされ、本剤及びキレート剤の吸収率が低下する可能性がある。
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフジニル 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロンパブ オラミン ドルテグラビルナトリウム	本剤及びこれらの薬剤の効果を減弱するおそれがあるので、時間をあけて投与すること。	同時投与した場合、本剤及びこれらの薬剤の吸収率が低下する可能性がある。

4. 副作用

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

ノベルジンカプセルの国内臨床試験における安全性評価対象例37例中34例(91.9%)に副作用が認められた。自他覚症状では、胃不快感6例(16.2%)、悪心2例(5.4%)、嘔吐1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、下痢1例(2.7%)、口内炎1例(2.7%)、肝腫大1例(2.7%)、膀胱炎1例(2.7%)、麦粒腫1例(2.7%)及び頭痛1例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加28例(75.7%)、アミラーゼ増加20例(54.1%)、血清鉄低下17例(45.9%)、総コレステロール減少4例(10.8%)、尿潜血陽性4例(10.8%)、ALT(GPT)増加3例(8.1%)、白血球数減少3例(8.1%)、尿中蛋白陽性2例(5.4%)、アルブミン減少2例(5.4%)であった。(承認時)
ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例6例中1例(16.7%)に副作用が認められた。副作用は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。(承認時)

- ・低亜鉛血症

ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例74例中23例(31.1%)に副作用が認められた。主な自他覚症状では、悪心4例(5.4%)、嘔吐3例(4.1%)、そう痒症2例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加6例(8.1%)、血中銅減少3例(4.1%)、血中鉄減少2例(2.7%)、ALP増加2例(2.7%)であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

銅欠乏症(頻度不明^{※1)})：本剤は亜鉛を含有するため、亜鉛により銅の吸収が阻害され銅欠乏症を起こすおそれがある。栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少や貧血を起こすおそれがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1：他の亜鉛含有製剤で報告された副作用。

※(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
胃腸障害	胃不快感、悪心	口内炎、嘔吐、腹痛、下痢、心窩部不快感	胃炎
肝胆道系障害		肝腫大、ALP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、総ビリルビン増加、アンモニア増加	
膵臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	急性膵炎	
血液		白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	貧血
皮膚		アレルギー性皮膚炎、そう痒症	湿疹、発疹
その他	血清鉄減少	総コレステロール減少、アルブミン減少、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、HDL・コレステロール減少、トリグリセリド増加、総蛋白減少、麦粒腫、膀胱炎、頭痛、血清鉄増加、血清銅減少、咳嗽	めまい ^{※2}

注2：外国でのみ2例以上報告された副作用。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験が少ないため、慎重に投与すること。
ウィルソン病の妊婦に投与する場合は、銅欠乏をきたすことがないよう、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。なお、海外で妊婦に投与した時に、小頭症及び心臓欠陥の児が各1例報告されている。また、キレート剤による催奇形性について一部銅欠乏によるものであることが報告されている。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照

(2) 授乳婦

亜鉛が乳汁中に移行し、授乳中の乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏が発現するおそれがあるので、本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

8. 過量投与

徴候、症状：グルコン酸亜鉛の過量投与により、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいが現れた例、及び硫酸亜鉛の過量投与により、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性肺炎による死亡例が報告されている。
処置：過量投与が判明した場合、速やかに胃洗浄を行うが催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清中亜鉛濃度が顕著に上昇している場合はキレート剤による治療を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 開封後は、高温多湿を避けて保存すること。
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

■包装

ノベルジン錠25mg：PTP100錠(10錠×10) ノベルジン錠50mg：PTP100錠(10錠×10)

●詳細は添付文書等をご参照ください。 ●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
フリーダイヤル：0120-003-140

Nobelpharma

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区日本橋小町町 12番地 10

©：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

※※2018年3月改訂(第7版)

※2017年7月改訂

NBZ-01-PIT
2018年7月作成