

# 新生児・小児における 低亜鉛血症を考える

**日時** 2017年7月28日(金) 19:00 ~ 21:00

**会場** 東京 新高輪プリンスホテル

2016年、日本臨床栄養学会のミネラル栄養部会が「亜鉛欠乏症の診療指針\*」を発表しました。いま低亜鉛血症や亜鉛欠乏症は決して稀な疾患ではありません。少ない食事量、少ない肉類摂取量、偏食などの影響で、低出生体重児、発育障害児、慢性炎症性腸症候群などで亜鉛は不足しやすいとされています。

今回、特に新生児、小児における低亜鉛血症について、実臨床での印象などを含めて3名の先生方にご参加頂き座談会を開催しました。(以下敬称略)

\*児玉浩子, 他. 日本臨床栄養学会雑誌. 2016; 38(2): 104-148

## ファシリテーター



**西 美和 先生**  
広島赤十字・原爆病院  
小児科

## コメンテーター



**新島 新一 先生**  
順天堂大学医学部附属練馬病院  
小児科 教授



**河井 昌彦 先生**  
京都大学医学部附属病院  
小児科 病院教授

本記録集に記載されている薬剤のご使用にあたっては、各薬剤の添付文書等をご参照下さい。



**西:**低亜鉛血症、亜鉛欠乏症という疾患は昔からありましたが、いま再び脚光を浴びている分野になっています。

今日は小児科の先生方にお集まりいただき、新生児と小児における低亜鉛血症について話しあいたいと思います。

最初に、妊娠期、新生児期、早産児における低亜鉛血症について、河井先生からお話をいただきます。

## 妊娠期、新生児期、早産児における低亜鉛血症について

**河井:**ご存知のように亜鉛は、人体における必須微量元素の中で2番目に多く非常に重要な元素で、主に小腸で吸収されます。亜鉛の働きは、300種類以上の酵素の補酵素として、抗酸化作用や骨の石灰化など生体の多くの化学反応に参与しています。(表1)

**表1** 亜鉛の働き

酵素名など	主な働き
SOD(スーパーオキシド・ディスムターゼ)	抗酸化作用
ALP(アルカリホスファターゼ)	骨の石灰化
MMP(マトリックスメタロプロテアーゼ)	細胞外基質を分解 (器官形成・発育・創傷治癒)
NFκB経路などに作用	感染防御
Zn Finger Protein	蛋白合成
DNAポリメラーゼ, RNAポリメラーゼ	DNA, RNAの合成

河井先生ご提供資料

亜鉛の主な欠乏症状を表2に示します。

新生児期に亜鉛が不足すると、貧血、成長障害、皮膚炎、などが現れることがあります。また、早産児では「早産児骨減少症」や「未熟児くる病」と呼ばれている疾患があり、私たちはこのような疾患に出会うと、アルカリホスファターゼ(以下、ALP)の値を見ながら実際の診断・治療を考えます。

昨年、私は早産児でもALP値が1,200IU/L以上になるとインタクトPTH(parathyroid hormone=副甲状腺ホルモン)が上がる児が多いので、早産児でも1,200IU/L以下に管理すべきであると報告しました。しかし、その症例の中には具体的な症状を呈する低亜鉛血症という例はなく、潜在性の亜鉛不足の児がいた可能性を否定していないので、1,200IU/Lという数字は過大評価しているかもしれないと現在では考えています。

低亜鉛血症によりALPが下がり、亜鉛を投与すると再び上がるという話は昔からあります。<sup>1)2)</sup>しかし、早産児の場合は、潜在的な亜鉛不足の児がかなり多くいます。私たちは児のALP値でのみ判断をしがちですが、妊娠期や母体そのものも持っている亜鉛吸収の遺伝的な特性なども考慮に入れた視点も必要なのではないかと考えます。

**表2** 主な亜鉛欠乏症状

味覚障害
貧血
成長障害
皮膚炎・脱毛
性腺機能不全
食欲低下・下痢
骨粗鬆症
創傷治癒の遅延
易感染性

河井先生ご提供資料

私はNICUで働いているので、本日お集まりの先生方の中では、早産児における低亜鉛血症に一番関わっています。これは有名な話ですが、胎児の亜鉛の蓄積は、ほぼ在胎24週以降に生じるというWastneyらの報告<sup>3)</sup>があります。また、児玉先生らの論文では、胎生期の亜鉛の蓄積は妊娠後期に行われ在胎30週以降に急激に増加するという事です。<sup>4)</sup>

現在は在胎23週に生まれる児が60%以上助かるという時代なので、在胎28週で生まれる児では、亜鉛の蓄積が非常に少ない状態で生まれるということを認識することが重要と考えます。

さらに、母乳に含まれる亜鉛の量は初乳では多いのですが、出産後1週間から1ヵ月後になると急速に亜鉛



の量は減少してきます。現在、世界的な傾向ですが「早産児は母乳で育てろ」ということが大変な勢いで広がってきていて、新生児医療においても、この流れが主流となってきています。

これは板橋先生らの論文ですが、生後1週目から3ヵ月目までを見ると、母乳に含まれる亜鉛の量は1/5くらいまで減少してしまうので、亜鉛について考えると、初乳はよいのですが、母乳中の亜鉛量が減少していくことを念頭に置いて、児の経過を診ていく必要があります。(表3)

**表3 出産後における母乳中の亜鉛量の推移**

出産後週数(週)	1	2	3	4	5-6	7-8	9-12
亜鉛(mg/dL)	0.69 ±0.26	0.57 ±0.13	0.42 ±0.09	0.36 ±0.12	0.23 ±0.08	0.18 ±0.07	0.14 ±0.07

亜鉛は初乳に多いが、その含有量はその後急速に減少する

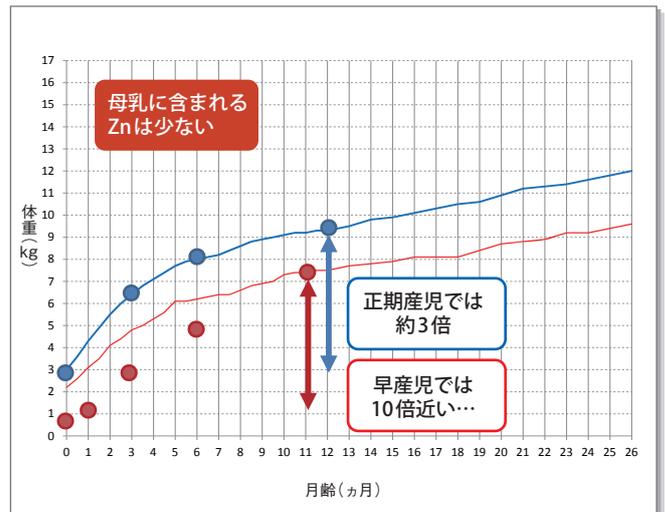
Itabashi K, et al. Pediatr Int. 1999; 41(1): 70-77 より引用改変

その上、一般的な乳幼児の場合では、体重約3kgで生まれて満1歳で9kgくらいになることを考えると、平均年齢1年で約3倍に成長するという事です。しかし仮に1,000gで生まれた早産児では1歳で約10倍の体重に成長するわけです。

このような児では、胎内での亜鉛の蓄積量が元々少ない上に、出生後も初乳後1週目から3ヵ月目の母乳にはもうほとんど亜鉛が含まれていない形になります。元々持っている亜鉛の量が少ないところに、急激に成長しなければならないのに亜鉛が非常に少ない栄養素を飲んで育っていくということが早産児における一番

の問題だと思えます。(図1)

**図1 乳幼児期の体重増加**



河井先生ご提供資料

また、早産児の場合、体重を早く増やさなければいけないので、いわゆる「母乳強化剤」が使われます。しかし、これらには基本的にたんぱく質とミネラル、カルシウムは含まれていますが亜鉛は全く含まれていないので、特に母乳強化剤を使用して成長を促進させている児については、亜鉛は入ってこない状態で成長しているということを知ることが大切です。

体重増加が著しい早産児については栄養素の需要が高く、中心静脈栄養中も亜鉛の補充が不適切になる場合があります。また、難治性の湿疹などが出たりする児では、亜鉛の吸収が悪いケースも見られます。

また、繰り返しになりますが、母乳栄養についても日齢が経ってくると非常に亜鉛濃度が低くなっていくので、この点にも注意が必要です。

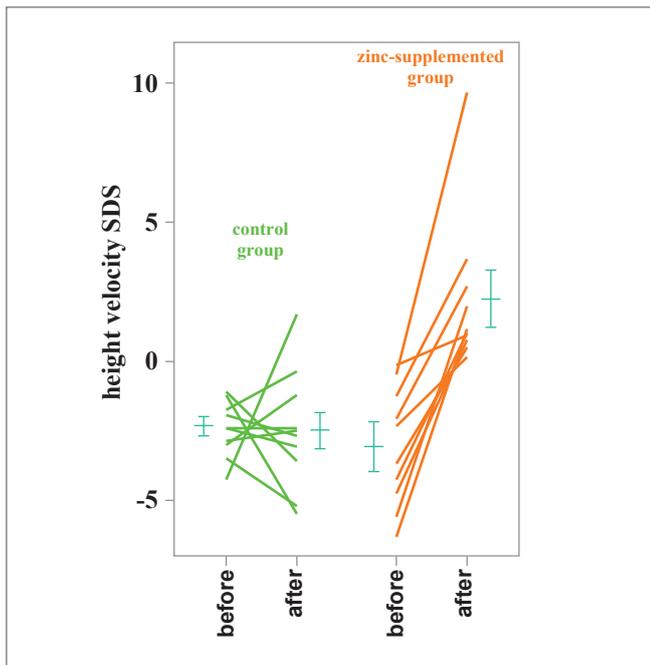
さらに、難治性の皮膚炎で亜鉛欠乏症の児では、ALPが低いということも実臨床ではよく見られます。栄養投与量の割には体重増加の割合が低いという児や、逆に母乳強化剤などで体重は増えてはいるものの湿疹が増えているという児については要注意で、一度亜鉛を測定してみる必要があると思います。

**西:** ありがとうございます。続いて新島先生に、小児における亜鉛についてお話をいただきます。

## 小児における亜鉛について

**新島:**昔から「食生活はバランス良く摂れ」と言われますが、これは中村先生の有名なデータで、亜鉛を投与していない左の群と、投与した右の群で、投与した群の方がこのように身長成長速度が有意に改善したというデータです。(図2)

**図2** 身長の伸びに及ぼす亜鉛サプリメントの影響



Nakamura T, et al. J Pediatr.1993;123:65-69

性差から見ると男児の方が伸びやすいというデータもあります。<sup>5)</sup>

成長曲線にはご存知のように、思春期の成長スパートの比較ができる「横断的標準成長曲線」と、同性・同年齢グループとの比較が可能な「縦断的標準成長曲線」の2種類があります。こうした成長曲線を使って、それぞれの患児の成長の特徴をとらえながら治療を進めることが重要だと思います。(図3)

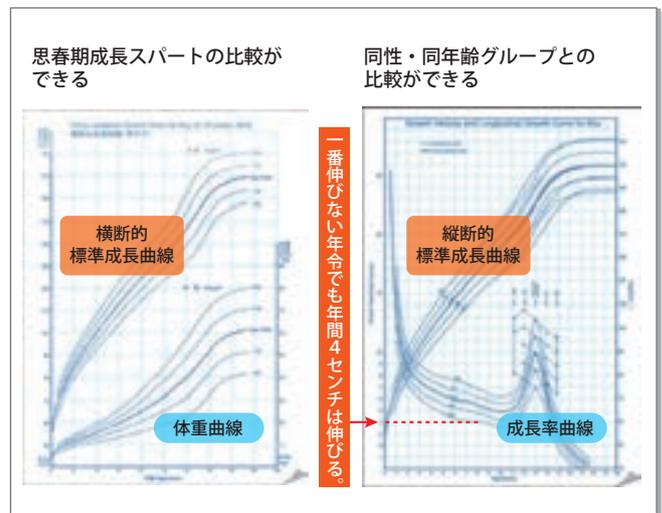
では亜鉛酵素はどうかというと、ALPは骨の成長に関与しています。その他にCarbonic anhydraseというのは髄液の吸収に関係しており、DNA polymeraseやRNA polymeraseというのは細胞の修復に関係しています。

また、GlutamateからGABA (Gamma Amino Butyric Acid:  $\gamma$ -アミノ酪酸)を作るときの大事な酵素がGlutamic acid decarboxylase (GAD)で、これが多くあるとGABAの産生が増加し、イライラしなくなると言



われています。これは西先生のご専門分野ですが、思春期の発来はGABAの低下により起こり、その時期はGABAが下がるから子供たちはイライラするということです。

**図3** [早期発見] 成長曲線で成長の特徴をとらえる



新島先生ご提供資料

さらにビタミンB<sub>6</sub>欠乏によりてんかん発作を呈して、救急外来に来る児がいます。

例えば、銀杏を食べさせると銀杏に含まれる中毒物質(4-O-メチルピリドキシン)には抗ビタミンB<sub>6</sub>作用があるため、結果的にビタミンB<sub>6</sub>欠乏によってGABAの生合成に重要なGADの補酵素であるビタミンB<sub>6</sub>が不足することによりGABAの生合成が阻害されて、てんかん発作を誘発すると考えられています。<sup>6)</sup>

神経と亜鉛は、思いのほか関係していると思います。(図4)

亜鉛不足の症状は先ほどもありましたが、味覚

#### 図4 Zn enzymesとは？

**Alkaline phosphatase** ⇒骨の成長

**Carbonic anhydrase**

**Leucine aminopeptidase**

**Carboxypeptidase**

**DNA polymerase**

**RNA polymerase**

**Alcohol dehydrogenase** ⇒アルコール分解

**Glutamic acid decarboxylase** ⇒抗けいれん

**Lactate dehydrogenase**

**Aldolase**

新島先生ご提供資料

障害と皮膚炎、傷が治りにくい、脱毛、発育障害などです。私たちが低身長児を診ていると、低身長で来院される児でルーチンで亜鉛を調べたところ半分以上の児が低亜鉛血症でした。

血清亜鉛値 $60\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満が亜鉛欠乏症だとすると $60\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の児が結構みられます。

原因は大きく2つのケースがあると思います。一つ目は母親の作っている食事に含まれる亜鉛量が少なく、その料理を食べる家族全員が亜鉛不足になっているケース。さらに母親か父親のどちらかが遺伝的に亜鉛の吸収障害があり、それが遺伝しているケースです。

ですから、診察時には患児を含め両親にも、辛いものが好き(味覚障害)な人はいないかなどをヒアリングすることで確認できることが決して少なくありません。

また、成長ホルモン(GH)を投与していて、ぐんぐん背が伸びている児が、ある時点で背が伸びにくくなるというときには、成長ホルモンを怠薬しているという理由もあるのですが、そうでないときには血清亜鉛値が低くなっていないか、確認することが重要です。

これは、いわば材料不足に陥っているわけですから、伸びているときほど亜鉛を摂らなければだめだということです。「成長ホルモンはスーパーカーだけれども、亜鉛はガソリンだ」、「亜鉛を摂らないと背は伸びない」と児にもよく言い聞かせて、成長ホルモン投与と亜鉛を一緒に飲ませることも必要です。私の治療しているGH投与の児の半数以上は、亜鉛と一緒に飲んでいきます。

**西:**確かに身長と体重を伸ばすためには成長ホルモン投与だけでなく、微量元素を含む栄養を摂らないといけないと私も思います。ありがとうございました。

では私からも少し提示したいと思います。

**西:**先ほども河井先生が言われたように、母乳は初乳から1ヵ月くらいで、かなり亜鉛量が低くなります。母乳は生後1ヵ月くらいで粉ミルクの亜鉛レベルではなく、多少母乳の方が吸収がいいとしても、その後の亜鉛量は大変少なくなります。<sup>7)</sup>

ですから生後3～4ヵ月で母乳だけの栄養であれば、注意をしてあげないといけません。また現在販売されている各社フォローアップミルクには亜鉛は添加されていません。

このように母乳強化剤、フォローアップミルクには、亜鉛もマンガンも銅もヨウ素も含まれていないので、離乳食などの併用なしに、これを長期間飲ませることは問題があると私は考えています。

## ディスカッション

**西:**ここからは少しディスカッションの時間にしたいと思います。新島先生、いかがでしょうか。

**新島:**最近、SGA性低身長症 (small-for-gestational age short stature) の児を診察することが多いのですが、このような児では他の低身長症の児より亜鉛の値が低いという報告はありますか？

**河井:**データとしてはないと思いますが、低身長症の児で亜鉛を調べると半分以上は低亜鉛血症ではないかと思っています。

**新島:**私もかなり低いだろうという印象をもっています。

**西:**私の印象では、SGA性低身長症の児の多くは食が細いようです。低身長では食事量が少ないことが多く潜在性の亜鉛不足というのは多いと思います。SAG児では、亜鉛不足は結構あると思います。

**河井:**一般に亜鉛を多く含む食品はたんぱく質も多く含むので、たんぱく量と亜鉛の量は相関すると考えられます。このため、SGA性低身長症などで大きくなる児を診るときにアミノ酸の値の低い場合は、亜鉛も低いだろうと考えることができます。

いままでは血清亜鉛値 $60\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満でないと治療はしていませんでしたが、 $70\mu\text{g}/\text{dL}$ くらいの児はたくさんいますので、そうした児にも亜鉛を投与すれば、少しは改善するのではないかと思います。

**新島:**もう一点、妊娠しているお母さんが鉄の欠乏になったときに、鉄剤だけでなく亜鉛も投与する場合がありますが、\* 乳児でも「未熟児貧血」という病気がありますね。

あのような児にも、鉄剤と同時に亜鉛も投与した方が貧血はさらに改善するのですか？



**河井:**改善の可能性はあります。鉄剤を投与したのに貧血は良くならないで、亜鉛を投与したら良くなる児もいます。特に早産児の場合は亜鉛欠乏が多いので、いままで鉄は足りているのに貧血だと言われていた児の一部には、実は亜鉛欠乏によるものも含まれていたかもしれないと思います。

**西:**そのように新生児期や妊娠、分娩時を含めて、亜鉛というのをもう一度見直す必要があるかもしれません。潜在的な亜鉛欠乏状態は、意外と見逃されていると思います。

加えて栄養性の亜鉛欠乏の場合では、ビタミンDなど諸々の栄養素も欠乏していますし、そうなる例えばビタミンD欠乏症の軽い例では、ALPは少し上がりますが、それに亜鉛欠乏があれば、ALPは上がってこないで相殺されるという可能性もあるから注意する必要があります。

また先ほども出ましたが、早産児では1年間で10



\*妊婦への投与に際しては添付文書の記述を必ずご確認ください

倍くらい体重が増える児もいますが、その中にも潜在的な亜鉛不足があると思います。

ちょうどそれは離乳食を始める時期に当たり、肉汁などを与えることもありますので、離乳食により潜在的な亜鉛不足が解消されるというケースもあります。



**河井:** 離乳食は、普通の児では生後4～5ヵ月くらいから始まります。ただ、超早産児の場合、それが少し遅れて7～8ヵ月くらいになると思います。

そこまですっと母乳ばかりでいくことになるということです。



いまは「1歳までは母乳だけでもいい」ということも言われていて、早産児の場合、母乳強化剤から母乳だけでいってしまうと、亜鉛はほとんど入ってこないという状態になるので注意が必要になります。

## まとめ

**西:** 低亜鉛血症を疑い血清亜鉛値を測るということは、まだ緒についたばかりで、いろいろな先生が十分にご存知ないというケースもあります。また、小児期と言っても妊娠・分娩期、胎児期から成人になるまでの一連の流れの中で、また、生まれてきたお子さんの中でも早産児・低体重出生児があり、意外と亜鉛不足の状態があるのではないかと研究も進められています。

さらに成長促進のための母乳強化剤なども使用されていますが、そのような製品には必須微量元素の亜鉛や銅などが含まれていません。その辺りにも十分に注意をしていかなければいけないと思います。

小児期に限らず、さまざまな疾患、例えばアトピー性皮膚炎の重症例などでも亜鉛が不足している可能性もあり得ますし、実際に亜鉛の投与により軽快したという報告<sup>8)</sup>もあります。

実臨床ではさまざまな疾患を念頭に亜鉛を測定しますが、ただ測定値が絶対なものではありませんし、あくまでも基準であり、その児にとって必ずしも正常値であるとは限りません。したがって、全体的な所見症状を見ながら、ケースバイケースで亜鉛投与も考えるべきであろうと思います。

本日は、ありがとうございました。

## 引用文献

- 1) Kasarskis, et al. Am J Clin Nutr. 1980; 33: 2609-2612
- 2) Weismann K, et al. Am J Clin Nutr. 1985; 41: 1214-1219
- 3) Wastney, et al. Am J Physiol. 1996; 271:1452
- 4) 児玉浩子, 他. 日本臨床栄養学会雑誌. 2016; 38(2): 104-148
- 5) C. Castillo-Duran, et al. Acta Paediatr. 1994; 83(8): 833-837
- 6) 宮崎大, 他. 日本救急医学会雑誌. 2010; 21: 956-960.
- 7) Dorea JG. J Am Coll Nutr. 2002; 21: 84-87
- 8) 有沢祥子. 亜鉛栄養治療. 2011; 1(2): 74-77

ウィルソン病治療剤(銅吸収阻害剤)  
低亜鉛血症治療剤

薬価基準記載

日本標準商品分類番号		873929
承認番号	錠25mg 22600AMX01299000	錠50mg 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	

# ノベルジン® 錠25mg・50mg

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

規制区分：劇薬、処方箋医薬品<sup>3)</sup>  
貯法：気密容器・室温保存  
使用期限：外箱等に表示

注) 注意一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、クロスボロド、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よい。
- (2) 食物と同時に摂取した場合、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動機しながら、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)	50～125 $\mu$ g/24時間 (0.1 $\mu$ g/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)	2,000 $\mu$ g/24時間以上 (1.8 $\mu$ g/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、産婦、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、肝機能検査(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
ポラプレジック	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 エルロンボパブ 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<sup>※1)</sup>)：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 <sup>※2</sup>

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迷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。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。

©：ノベルファーマ株式会社 登録商標

※※2019年4月改訂(第8版)

※2018年3月改訂

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノ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

ノベルファーマ株式会社

東京都中央区新川1-17-24

NBZ-14-DRA

2019年4月作成