

慢性腎臓病診療のTune up

—亜鉛を管理する—

●開催日—2019年8月9日(金)

●会場—グランドプリンスホテル高輪

Zn



柏原 直樹先生

川崎医科大学 腎臓・高血圧内科 教授

秋澤 忠男先生

昭和大学医学部 腎臓内科 客員教授

中元 秀友先生

埼玉医科大学 総合診療内科 教授

慢性腎臓病 (CKD) や糖尿病患者の増加に対し、国を挙げて様々な取り組みが進められているが、微量元素である亜鉛の体内での動きがCKDの進行や病態を修飾していることは意外に知られていない。とくに亜鉛の不足はCKDの重症化や患者さんのQOL低下に関連するといわれている。CKDと亜鉛の関連、CKD患者における亜鉛の適切な管理のあり方などについて、腎・透析領域のエキスパートの先生方に話し合っていた。

慢性腎臓病診療のTune up—亜鉛を管理する—

わが国の慢性腎臓病(CKD)患者の現状と対策



秋澤 忠男先生

秋澤 わが国のCKD患者は2005年の時点で1,330万人、成人人口の8人に1人とされ¹⁾、厚生労働省は2007年に「腎疾患対策検討会」を開き、様々な対策を進めてきました。しかし、2017年の日本透析医学会の調査²⁾では、透析患者は約33万5千人、国民378人に1人、新規導入患者は4万人を超えました。こうした状況から、2017年に第2次の腎疾患対策検討会が開かれ、柏原先生を委員長に、中元先生も委員として参加され、2028年までに新規導入患者数を3万5千人以下に減少させるとの数値目標が設定されました。同時に、もう一つの目標として、末期腎不全を含むCKD患者のQOLの維持・向上を図ることも掲げら

れました。このQOLに大きな影響を及ぼす要因の1つが亜鉛不足です。亜鉛不足はCKDの重症化にも関与しています。今回は、CKDにおける低亜鉛血症とその治療の意義について、柏原先生、中元先生にお話を伺いたいと思います。

CKDステージの進行に伴い血清亜鉛濃度が低下



柏原 直樹先生

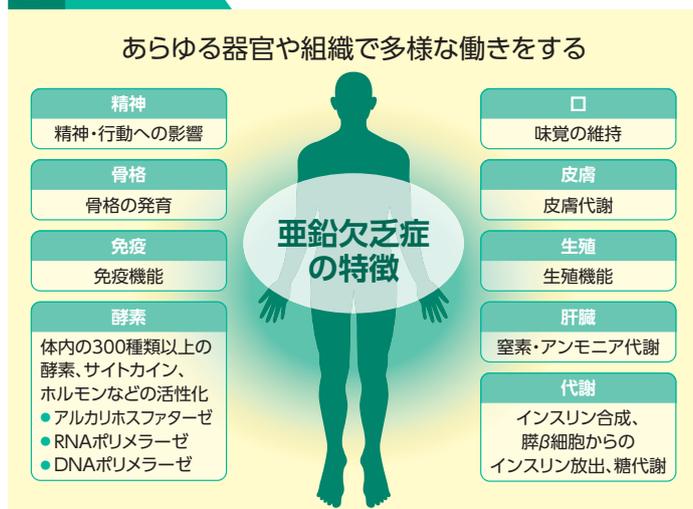
柏原 秋澤先生がおっしゃったように、亜鉛をはじめとする微量元素の管理は、CKD患者のQOLの維持・向上にとって大変重要です。亜鉛不足による症状は、皮膚炎、貧血、味覚障害、倦怠感、消化器症状など、非常に多彩で、つかみどころがない(図1)³⁾。その

理由は、生体内の多くの酵素や蛋白がその立体構造維持・機能発現に亜鉛を必須としているからで、代表的なところではアルカリホスファターゼがそうですし、RNAポリメラーゼやDNAポリメラーゼなどの核酸を合成する酵素も亜鉛を必須としています(表1)³⁾。

日本人は基本的に亜鉛摂取量が少ないのですが、CKD患者ではさらに亜鉛が低下しやすい状態にあります。例えば、アルブミン尿に伴う低アルブミン血症が挙げられます。血中の亜鉛の大半はアルブミンに結合しているため、低アルブミン血症では亜鉛低下をきたしやすい。蛋白摂取制限など食事の問題もあります。また、腎機能低下それ自体も亜鉛の低下と関連しています。CKDステージと血清亜鉛濃度の関係をみた報告では、ステージの進行に伴い亜鉛が低下し、eGFRと亜鉛濃度との間にも、ほぼ直線的な正相関関係が見られます⁴⁾。

日本臨床栄養学会から亜鉛欠乏症の診断基準が出ています(4ページ参照)³⁾。この基準は、まず症状と検査所見から亜鉛欠乏症を疑い、次に血清亜鉛濃度を測定し、最後に亜鉛を補

図1 亜鉛の働き



3) 児玉浩子ほか、日本臨床栄養学会雑誌、2018; 40: 120-167. より作成

表1 主な亜鉛酵素

亜鉛酵素	合成・存在する主な臓器	細胞内局在	作用
アルカリホスファターゼ	肝臓、骨、胎盤、小腸	細胞膜	脱リン酸化反応、骨代謝
アルカリプロテアーゼ	小腸	刷子縁膜	蛋白代謝
オルニチントランスカルバミラーゼ	肝臓	ミトコンドリア	蛋白代謝、窒素代謝
ロイシンアミノペプチダーゼ	肝臓、腎臓、腸、膵臓	小胞体	蛋白代謝
カルボキシペプチダーゼ	膵臓、肝臓、腎臓、小腸	液胞	蛋白代謝
ジペプチダーゼ	小腸	刷子縁膜	蛋白代謝
グルタミン酸脱水素酵素	肝臓	ミトコンドリア	蛋白代謝
RNAポリメラーゼ	全ての臓器	核	RNA合成
DNAポリメラーゼ	全ての臓器	核	DNA合成
アルコール脱水素酵素	肝臓、胃、腸、腎臓	ミトコンドリア	アルコールの酸化、アルデヒドの還元反応
乳酸脱水素酵素	肝臓、心筋、骨格筋など殆どの細胞・臓器	サイトソール	糖代謝、ピルビン酸と乳酸の相互変換
リンゴ酸脱水素酵素	心筋、肝臓、骨格筋、腎臓	ミトコンドリア	糖代謝
アルドラーゼ	筋肉、肝臓	サイトソール	糖代謝
炭酸脱水素酵素	赤血球	サイトソール ミトコンドリア細胞質	二酸化炭素と炭酸水素イオンの相互変換
スーパーオキシジスムターゼ	全ての細胞	サイトソール	抗酸化作用、活性酸素抑制

3) 児玉浩子ほか、日本臨床栄養学会雑誌、2018; 40: 120-167. より改変

充することで症状が改善すれば確定診断に至るという3段階構えになっています。

透析患者の透析間体重増や貧血に亜鉛関与



中元 秀友先生

中元 CKD患者では亜鉛が低下しやすいとお話がありましたが、これが透析患者になると、その大半が亜鉛不足の状態にあるといわれています(図2)⁵⁾。透析患者では、蛋白制限のほか、食欲不振や吸収障害なども加わって亜鉛不足になりやすい。最近

あまり使われなくなりましたが、リン吸着剤としてのカルシウム製剤による亜鉛の吸収抑制も知られています。

かなり前のことですが、透析患者で、ひどく食欲が落ちて体重が減り、しかも透析間の体重増加が大きく、ドライウェイトまでの除水が困難な方がいました。調べてみると、亜鉛不足による味覚障害が原因でした。海外の報告ですが、血液透析患者77名において血清亜鉛濃度70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満を亜鉛欠乏とする群と非亜鉛欠乏群に2分して、塩味への鋭敏さと塩味嗜好について検討した研究があります。塩味への鋭敏さが低い場合、塩味嗜好が高いことは両群で共通でしたが、塩味への鋭敏さが高い場合に、塩味嗜好は亜鉛欠乏群の方が非亜鉛欠乏群より高いことが示されました。高い塩味嗜好は透析間体重の増加につながるとされています⁶⁾。

亜鉛不足でもう1つ問題になるのは貧血です。透析患者の血清亜鉛濃度と貧血のパラメータの関連をみた報告⁷⁾では、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球のいずれもが血清亜鉛濃度と正の相関を示し、透析患者で亜鉛不足があると貧血の状態は不良であるとされています。これに対し亜鉛補充を行うと貧血が改善され⁴⁾、造血刺激因子製剤の使用

量も減少することが報告されています⁸⁾。亜鉛はそれ自体が赤血球の構成成分であるだけでなく、造血促進ホルモンの産生分泌に必要な細胞内の亜鉛濃度調節の仕組みにも関与していたり(図3)⁹⁾、赤血球分化に関わるEKLF(図4)¹⁰⁾やGATA-1などの転写因子に亜鉛を含むzinc finger構造¹¹⁻¹³⁾を持っているなど、様々な面から赤血球産生に関わっています。

血清亜鉛濃度が低ければ早期に補充を開始

秋澤 治療についてお話しいただけますか。

柏原 日本臨床栄養学会の亜鉛欠乏症の診療指針では、確診例はもちろん、診断基準の1~3を満たす「probable」の症例も亜鉛補充の適応になるとしています(4ページ参照)³⁾。注目したいのは腎不全を含め、亜鉛欠乏症をきたしやすい疾患で血清亜鉛濃度が低い場合は、亜鉛欠乏症状が認められなくても亜鉛補充を考慮してよい、としていることです(表2)³⁾。補充量は成人で1日50~100mgとされています。2017年3月からノベルジン[®]錠が低亜鉛血症に適応を持ったことで血清亜鉛濃度のコントロールはかなり行いやすくなったと思います。

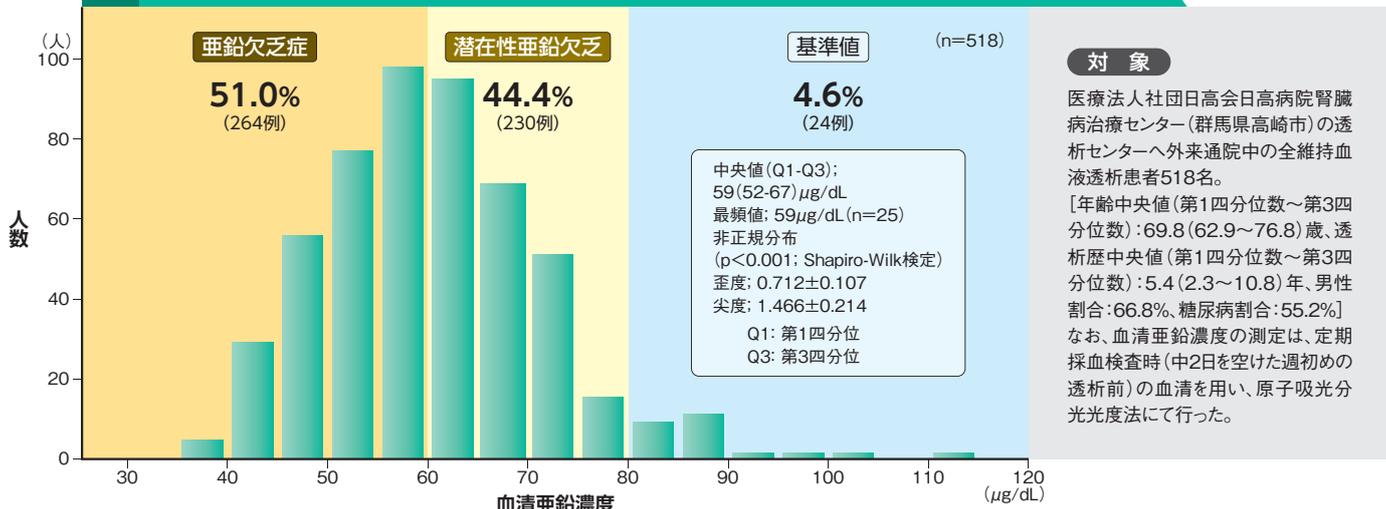
秋澤 亜鉛補充はいつ始めればよいとお考えですか。

中元 全身倦怠感、食欲不振、貧血、血糖コントロール不良などは、どれも亜鉛欠乏症の可能性があるので、そうした症例には一度、血清亜鉛濃度を調べてみる意義があると思います。血清亜鉛濃度が低ければ、できるだけ早期に開始した方がよいと思います。

秋澤 補充はいつまで続けるべきでしょうか。

柏原 定まった考えはありませんが、定期的に亜鉛を測定しながら維持療法を行うという形でよいのではないかと思います。亜鉛は様々な要因に影響されるので、個別化治療、それぞれの患者さんに応じた投与量と投与期間を考える必要があると思います。

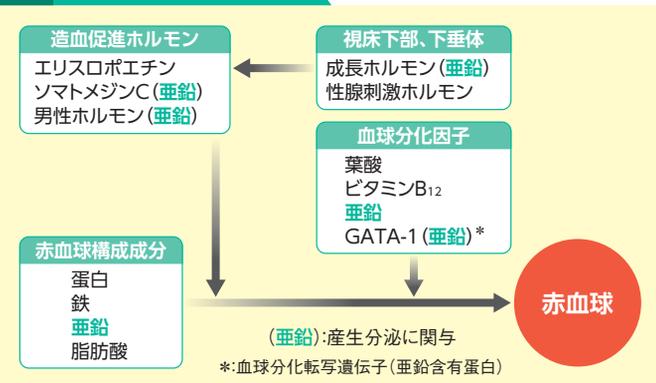
図2 血清亜鉛値の度数分布ならびに血清亜鉛値で判定した亜鉛欠乏症*および潜在性亜鉛欠乏患者の割合



*日本臨床栄養学会の「亜鉛欠乏症の診療指針」に準拠して、60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満を亜鉛欠乏症とした。

5) 永野伸郎ほか. 透析会誌. 2018; 51: 369-377. より改変

図3 亜鉛と赤血球産生機構



9) 西山宗六, 小児科, 2003; 44: 832- 839.

表2 亜鉛欠乏の治療指針

亜鉛として成人50~100mg/日、小児1~3mg/kg/日または小児体重20kg未満で25mg/日、体重20kg以上で50mg/日を分2で食後に経口投与する。症状や血清亜鉛値を参考に投与量を増減する。

慢性肝疾患、糖尿病、慢性炎症性腸疾患、腎不全では、しばしば血清亜鉛値が低値である。血清亜鉛値が低い場合、亜鉛投与により基礎疾患の所見・症状が改善することがある。したがって、これら疾患では、亜鉛欠乏症状が認められなくても、亜鉛補充を考慮してもよい。 『亜鉛欠乏症の診療指針2018』より

3) 児玉浩子ほか, 日本臨床栄養学会雑誌, 2018; 40: 120-167.

亜鉛補充療法では銅欠乏に要注意

秋澤 柏原先生は、亜鉛含有製剤に伴う銅欠乏をご経験されたそうですね。

柏原 亜鉛は吸収の段階で銅と拮抗的に働きますので、亜鉛の血中濃度が上がりすぎると銅の吸収が阻害され、顕著な銅欠乏を起こすことがあります。その患者さんはIgA腎症で透析に移行された方で、食欲低下と全身倦怠感で来院されました。他院で処方された薬剤の中に亜鉛含有製剤が入っていたのですが、主治医が胃薬の1つとして継続したようです。入院して調べてみると、明らかな汎血球減少症が認められました。いろいろと原因を探ったのですが、主治医がふと気づいて微量元素を測ったところ、血清亜鉛濃度が182 μ g/dLと高値で、血清銅が4 μ g/dL(院内基準値70~140 μ g/dL)と著明な銅欠乏がみられました。そこで、亜鉛含有製剤を中止したところ、銅の値が正常に復し、汎血球減少症も回復しました。

秋澤 ノベルジン®錠は、もともとウィルソン病の治療薬で銅吸収を妨げることから注意が必要ですね。

中元 ノベルジン®錠を使用する際には、同時に銅も測った方

がよいのでしょうか。

柏原 CKD患者は栄養不良の方が多く、亜鉛だけでなく銅も低い方が少なからずおられます。「高齢」「食が細い」ような方には、亜鉛とともに銅も測定された方がよいと思います。

疑う、測る、補充する

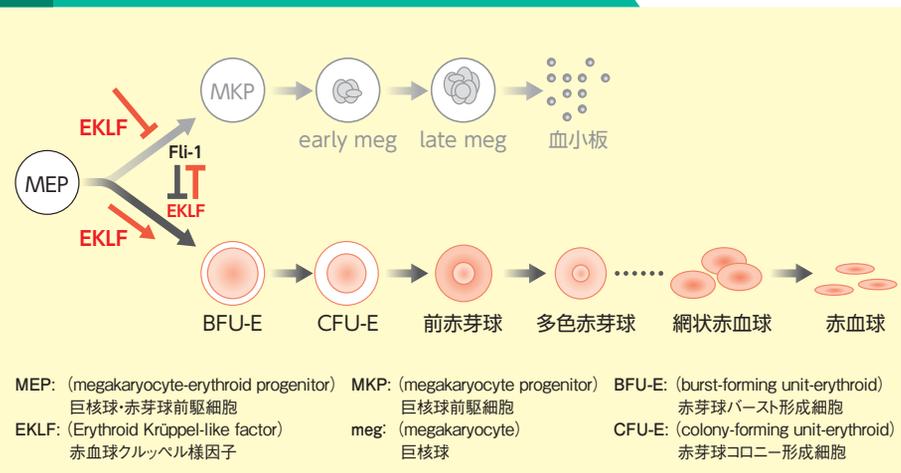
中元 我々は長い間、透析治療を行っていますが、亜鉛について十分な認識がなかったのが実情です。サルコペニア・フレイルに至らぬよう栄養管理への関心が高まってきていますので、今後は亜鉛を含めた微量元素の管理にもっと注意を向けたいと思います。

柏原 亜鉛不足の症状は、食欲不振や全身倦怠感など、これまで“不定愁訴”といわれてきたような症状が多いのですが、それが実は身体的な基盤のある症状であり、また、低亜鉛血症治療薬の上市によって亜鉛を補充できる方法が手に入ったということが重要だと思います。今後は、経験から学びつつ、治療薬の適正な使い方を求めていく必要があると考えています。

秋澤 今日のお話から、CKDは亜鉛不足の予備軍であり、何らかの症状がみられたら亜鉛不足を疑ってみる。そして測定の結果、低ければ補充し、症状や血清亜鉛濃度の変化をみる、

そういったことが重要であることが確認できたかと思います。

図4 造血幹細胞から赤芽球分化、赤血球産生にEKLFが必須



MEP: (megakaryocyte-erythroid progenitor) 巨核球・赤芽球前駆細胞
 EKLF: (Erythroid Krüppel-like factor) 赤血球クルッペル様因子
 MKP: (megakaryocyte progenitor) 巨核球前駆細胞
 meg: (megakaryocyte) 巨核球
 BFU-E: (burst-forming unit-erythroid) 赤芽球バースト形成細胞
 CFU-E: (colony-forming unit-erythroid) 赤芽球コロニー形成細胞

10) Siatecka M, Bieker JJ. Blood. 2011; 118: 2044-2054. 改変

- 1) 日本腎臓学会(編). CKD診療ガイド2012. 日腎会誌. 2012; 54: 1031-1189.
- 2) 新田孝作ほか. 透析会誌. 2018; 51: 699-766.
- 3) 児玉浩子ほか. 日本臨床栄養学会雑誌. 2018; 40: 120-167.
- 4) 福島達夫. 日本臨牀. 2016; 74: 1138-1143.
- 5) 永野伸郎ほか. 透析会誌. 2018; 51: 369-377.
- 6) Kim SM. et al. Hemodial Int. 2016; 20: 441-446.
- 7) 福島達夫. 治療. 2009; 91: 臨時増刊号: 77-82.
- 8) 岩田鉄矢ほか. 亜鉛栄養治療. 2014; 4: 53-57.
- 9) 西山宗六. 小児科. 2003; 44: 832-839.
- 10) Siatecka M, Bieker JJ. Blood. 2011; 118: 2044-2054.
- 11) Perkins A. et al. Blood. 2016; 127: 1856-1862.
- 12) Tsai SF. et al. Nature. 1989; 339: 446-451.
- 13) Evans T. Felsenfeld G. et al. Cell. 1989; 58: 877-885.

「亜鉛欠乏症の診療指針2018」

亜鉛欠乏症に関しては、今まで国内で信頼できる診療指針が発表されていませんでした。2016年に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」を部会報告として発表しました(日本臨床栄養学会誌 2016; 38(2): 104-148.)。亜鉛欠乏は症状が多岐であることから、診療科も皮膚科、小児科、泌尿器科、消化器内科、腎臓内科、総合内科など多岐にわたります。本指針を広く周知してもらうために、今回、学会承認の指針として改定されました。

監修 帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科 教授/学科長 児玉 浩子 先生

血清亜鉛の基準値

80~130 μ g/dL

亜鉛欠乏症をきたす要因

亜鉛欠乏の要因は様々であり、年齢的な特徴がある。成長期にある乳幼児・小児では摂取量不足や吸収障害、成人では摂取量不足、薬剤投与や糖尿病・肝疾患など慢性疾患により発症することが多い。

亜鉛欠乏症を引き起こす可能性がある疾患

慢性肝炎、肝硬変、肝性脳症、慢性腎臓病、慢性腎不全(透析)、糖尿病、クローン病、潰瘍性大腸炎、リウマチ、薬剤性亜鉛欠乏など

以下、診療指針の抜粋を紹介いたします。

亜鉛欠乏症の診断指針

亜鉛欠乏症は、亜鉛欠乏の臨床症状と血清亜鉛値によって診断される。下表に亜鉛欠乏症の診断基準を示す。亜鉛欠乏症の症状があり、血清亜鉛値が亜鉛欠乏または潜在性亜鉛欠乏であれば、亜鉛を投与して、症状の改善を確認することが推奨される。

亜鉛欠乏症の診断基準

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

注: 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 μ g/dL 未満: 亜鉛欠乏症

3-2: 60~80 μ g/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

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

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と診断する

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
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	

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[※]
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動機としながら、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 μ g/24時間 (0.1 μ 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 μ g/24時間以上 (1.8 μ 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、脾機能検査(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%)、腰痛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)：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、貧血や神経障害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。

- ※(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、腰痛、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、アミノニア増加	
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

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：ブ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膀胱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か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。

©：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

※※2019年11月改訂(第9版)

※2019年4月改訂

【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

東京都中央区新川1-17-24

NBZ-51-SW
2019年12月作成