座談会

肝領域における亜鉛補充療法を考える

●開催日：**2017年9月29日（金）**　●会場：**丸ノ内ホテル**

コメンテーター

片山 和宏 先生
大阪国際がんセンター
副院長／
臨床研究センター長
肝胆膵内科

司会

森山 光彦 先生
日本大学医学部内科学系
消化器肝臓内科学分野
主任教授

コメンテーター

深田 俊幸 先生
徳島文理大学
薬学部薬学科 教授

亜鉛は生体内で多彩な作用を有しており、肝領域においても重要な役割を担っていることが明らかになっています。肝疾患に合併する低亜鉛血症への亜鉛補充療法は、臨床的に大きな意義があると考えられます。
今回、3名の先生にご参加いただき、「肝領域における亜鉛補充療法を考える」と題した座談会を開催しました。肝領域における亜鉛補充療法の重要性について基礎的および臨床的観点から解説いただき、さらに実臨床での亜鉛補充療法の導入についても討論いただきました。

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

ノーベルファーマ株式会社

森山 光彦先生

森山　亜鉛不足と肝領域の疾患は関連することが明らかになっています[1]。そこで本日は、亜鉛の基礎的・臨床的研究に従事されている2名の先生にご参加いただき、肝領域における亜鉛補充療法の重要性や、実臨床での亜鉛補充療法の導入について考えていきたいと思います。

最初に、亜鉛の働きと疾患との関わりについて、深田先生より基礎的な観点からお話をいただきます。

「亜鉛シグナル」は生体の恒常性維持に寄与している

深田 俊幸先生

深田　亜鉛は生体内含有量が2～3gと微量ではあるものの[2]、生命活動の維持に不可欠で、必須微量元素の1つに位置付けられています。ヒトゲノムにコードされる蛋白質の約10%に亜鉛結合モチーフが含まれており[3]、これは非常に多くの蛋白質が亜鉛と結合する、すなわち亜鉛を必要としていることを示唆しています。

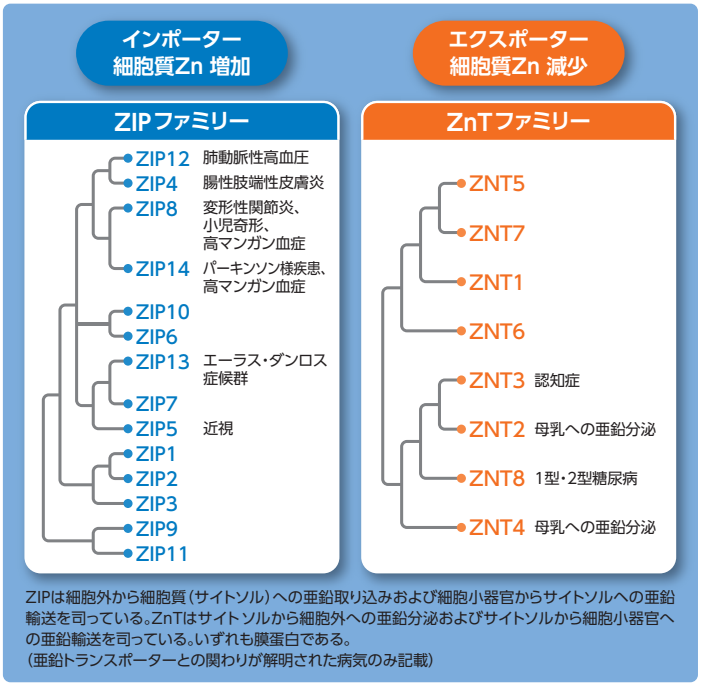
では、なぜ亜鉛がそれほどまでに必要なのでしょうか。この理由の1つに、「亜鉛シグナル」と呼ばれる、細胞内外でシグナル因子として機能する亜鉛の作用によって、亜鉛が情報伝達の役割を担っていることが挙げられます[4]。亜鉛の輸送体である亜鉛トランスポーターは、亜鉛の恒常性維持に寄与するとともに、この亜鉛シグナルの制御においても重要な役割を担っています。亜鉛トランスポーターは、細胞質内の亜鉛濃度を上昇させるZIP（Zrt-, Irt-like protein）ファミリーと、減少させるZnT（Zn transporter）ファミリーに大別され、両方合わせて20種類以上が同定されています[5]。亜鉛シグナルは、細胞内で作用するとともに[6]、細胞外にも作用して他の臓器に影響を及ぼすことが分かっています。例えば、膵β細胞中のインスリン顆粒に発現しているZnT8によって放出された亜鉛は、門脈を通って肝臓へ到達し、肝細胞におけるインスリン分解の制御に寄与します[7]。グルカゴンやアドレナリン、ノルアドレナリンなどのホルモンは、細胞膜表面の特異的なレセプターに結合し、最初に細胞へ情報を与えるファーストメッセンジャーとして働きますが、亜鉛もファーストメッセンジャーの機能を有しているといえます。

亜鉛トランスポーターは、その種類によって発現が局在化しており[5]、標的分子を選択的に制御して特異的な作用を示すという特徴があります。例えば、遺伝子欠損マウスを用いた研究から、ZIP14を介した亜鉛シグナルが細胞内でホスホジエステラーゼ活性を阻害し、軟骨では骨代謝に、下垂体では成長ホルモン産生に、肝臓では糖新生に寄与し、総じて個体の恒常性維持にも寄与することが明らかになっています[8]。その他では、ZIP10はB前駆細胞の恒常性と機能[9-10]、ZIP13は結合組織の形成[11]、ZIP7は皮膚・腸管上皮の発生と恒常性に寄与するなど[12-13]、それぞれに特異的な役割が示されています。つまり、亜鉛シグナルには特異性があり、その特異性を決定づけているのは亜鉛トランスポーターであるといえます。また、このように特異的な作用を有する亜鉛トランスポーターは、様々な病気にも関連していることが分かっています（図1）。

それぞれの亜鉛トランスポーターは、その特徴に基づいて亜鉛シグナルとその下流の標的分子を選択的に規定していますが、この選択的な情報の伝達システムは“亜鉛シグナル機軸”と呼ばれています。亜鉛シグナル機軸は、個々の細胞レベルで細胞運動や細胞分化、細胞増殖、細胞死を制御していますが、これらは組織の構築や機能などに影響を及ぼし、ひいては健康あるいは疾病に影響を与えると考えられます（図2）。つまり、亜鉛シグナル機軸が正常であれば健康に寄与し、逆に異常があれば疾病が引き起こされる可能性が考えられます。亜鉛シグナル機軸は、生体の恒常性を統御する非常に重要なシステムの1つであることが分かってきています[2]。

森山　ありがとうございました。続いて片山先生より、肝疾患患者における亜鉛補充療法の臨床的意義についてお話しいただきます。

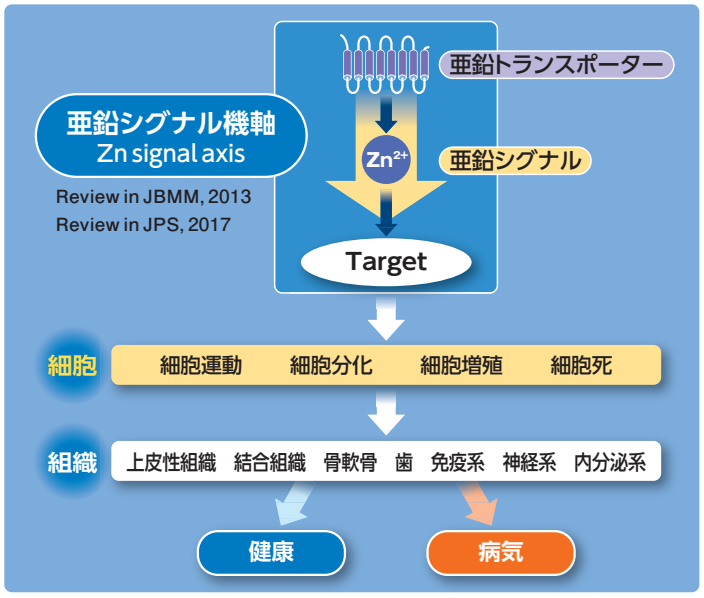
図1　亜鉛トランスポーターと病気との関連



ZIPは細胞外から細胞質（サイトソル）への亜鉛取り込みおよび細胞小器官からサイトソルへの亜鉛輸送を司っている。ZnTはサイトソルから細胞外への亜鉛分泌およびサイトソルから細胞小器官への亜鉛輸送を司っている。いずれも膜蛋白である。
（亜鉛トランスポーターとの関わりが解明された病気のみ記載）

深田先生作成資料

図2　生体の恒常性を統御するシステムとしての“亜鉛シグナル”



深田俊幸. 医学のあゆみ. 2015; 254 (5): 339-346.より一部改変

肝硬変患者に対する亜鉛補充療法で肝臓のアンモニア処理能を改善する

片山 和宏先生

片山　低アルブミン血症は肝硬変の予後悪化因子ですが[14]、亜鉛は、アルブミン合成に重要な役割を果たしていることが分かっています[1]。ここでは肝疾患患者でアルブミン合成能が低下する要因や、亜鉛とアルブミン合成能や肝疾患病態との関わりについて解説します。

肝疾患患者の多くでアルブミン合成能低下がみられますが、その大きな要因は分岐鎖アミノ酸（BCAA）の欠乏と考えられます。非代償性肝硬変患者に対してBCAA投与を行うと、通常の食事療法を行うよりも血清アルブミン濃度の上昇が良好で、死亡イベントも減少し[15]、さらに肥満サブグループ（BMI≧25）では肝がん発症が減少したと報告されています[16]。肝疾患患者のBCAA欠乏はアルブミン合成能のみならず、生体の諸機能低下の要因であることが示唆されています。

BCAA欠乏を引き起こす要因には、肝臓でのアンモニア処理能低下が深く関連しています[1]。体内で産生されたアンモニアは、主に肝臓の尿素回路系と、骨格筋や脳におけるグルタミン合成系で処理されます。健常人ではこの2つの系がほぼ同等に役割を担っていますが、肝疾患患者では肝臓の尿素回路系の機能が低下し、肝臓で処理しきれなかったアンモニアはグルタミン合成系へと回されます。グルタミン合成系はアンモニアの処理過程でBCAAを消費するため、グルタミン合成系が過剰に働く肝疾患患者では、BCAAが欠乏すると考えられます[1]。またグルタミン合成系では、生成されたグルタミンが代謝される際にアンモニアを放出するため、体内全域でみればアンモニアは減らないという悪性のサイクルが生じます[17]。

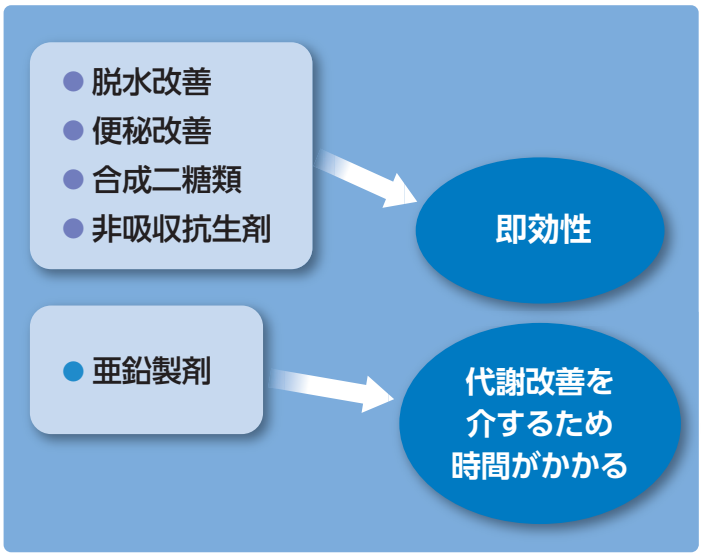
したがって肝疾患患者がBCAA欠乏を引き起こす根本的な原因は、肝臓の尿素回路系の機能低下といえますが、亜鉛はこの尿素回路系と深く関連しています[1]。亜鉛は、尿素回路系の酵素であるオルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）の活性に必須であり、亜鉛不足の状況下では尿素回路系の機能が低下すると考えられます[18]。

肝臓のアンモニア処理能低下がBCAA欠乏を引き起こし、BCAA欠乏がアルブミン合成能低下を引き起こすという流れを考えると、上流の要因であるアンモニア処理能への介入の重要性が認識されます。アンモニア対策には、一般に脱水・便秘改善、合成二糖類や非吸収抗生剤の投与が行われていますが、これらは即効性があるものの、あくまでも処理しきれなかったアンモニアに対処する二次対策です。一方、亜鉛を補充することは、代謝改善を介するため効果に時間を要するものの、根本原因である肝臓のアンモニア処理能の改善に寄与するため、より根本的な治療に近いと考えられます（図3）。

なお肝機能低下が初期の段階では、尿素回路系の機能低下をグルタミン合成系が補うために血清アンモニア濃度の上昇はみられません。両系を併せてもアンモニアの処理が追いつかない段階になって、血清アンモニア濃度の上昇が認められます。つまり高アンモニア血症が発現する前段階から、グルタミン合成系の過剰な働きによってBCAAは欠乏し、BCAA欠乏から低アルブミン血症が起こっていると考えられます。したがって、実臨床では一般的に低アルブミン血症が発現してからBCAAが投与されますが、これでは対応が遅い可能性があります。そこで肝硬変患者にBCAAを投与する際は、同時に亜鉛補充を行うことで、根本的な原因である肝臓でのアンモニア処理能低下を改善するのが妥当ではないかと考えられます。

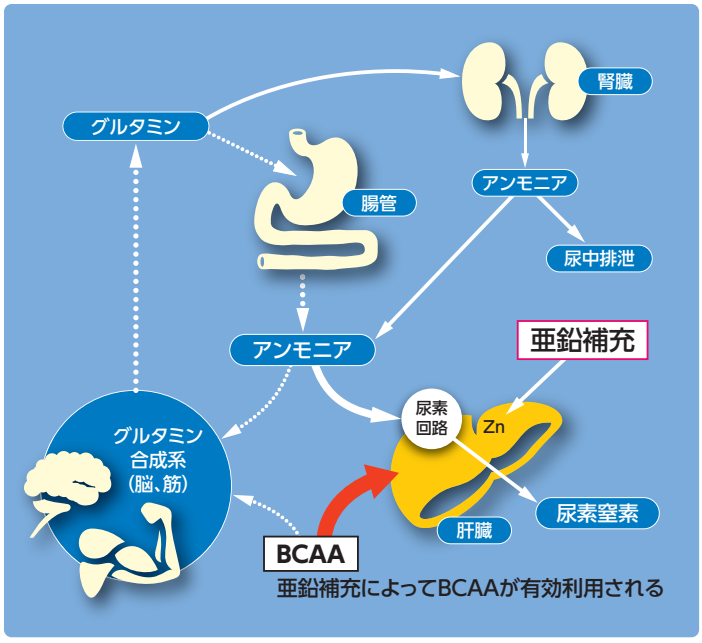
また亜鉛補充療法を同時に試みるのは、BCAAを有効利用するためでもあります。BCAAは窒素を含むため、代謝によりアンモニアを生じます。さらにBCAAが欠乏する段階では、すでに肝臓の尿素回路系の働きは低下しているため、アンモニアの処理は主にグルタミン合成系が担うと考えられます。グルタミン合成系が働くことによって、生成されたグルタミンから新たにアンモニアが産生されるため、体内全域でみるとアンモニアを減少させることができません。しかし亜鉛を補充すれば、亜鉛が肝臓の尿素回路系を活性化し、アンモニア処理能を改善することから、BCAAを有効利用できるようになると考えられます（図4）。

図3　アンモニア対策



西口修平編. 肝硬変のマネジメント（改訂3版）, 医薬ジャーナル社, 2016.より作成

図4　肝硬変：アンモニア処理能低下の改善策



片山和宏. 医学のあゆみ. 2012; 240（9）: 759-764.より一部改変

血清亜鉛濃度低値は、肝がん、または死亡の発症因子である

森山　ここからは、肝領域における実臨床での亜鉛補充療法の導入についてディスカッションしたいと思います。

先ほど片山先生より、肝硬変患者にBCAAを投与する際は、同時に亜鉛補充を行い、BCAA低下の根本原因である肝臓でのアンモニア処理能低下を改善するのが妥当ではないか、というご提言をいただきました。片山先生、実際にそうした治療を行った際のデータはお持ちですか。

片山　私たちは、低アルブミン血症を伴う血清亜鉛濃度が70μg/dL以下の肝硬変患者を、BCAA単独投与群21例あるいはBCAA+亜鉛投与群19例に無作為に割り付け、5～6ヵ月間経過観察する検討を行っています[19]。その結果、BCAA単独投与群では、特にベースラインの血清アンモニア濃度が高い患者で、BCAA投与後に血清アンモニア濃度がより上昇する症例が多くみられました。一方、BCAA+亜鉛投与群では、そういった症例はほとんど認められませんでした。

森山　長期的な検討は行っていらっしゃいますか。

片山　平均観察期間3年を超える長期の検討を行っています[20]。その検討では、低アルブミン血症を伴う血清亜鉛濃度が70μg/dL以下のC型肝硬変患者を、BCAA単独投与群あるいはBCAA+亜鉛投与群に無作為に割り付けています。検討の結果、ベースラインの血清亜鉛濃度低値、および1年後の血清亜鉛濃度が80μg/dL未満であることは、肝がんまたは死亡の発症因子であることが示されました。また、1年目までに血清亜鉛濃度が80μg/dLに到達しなかったグループでは、血清アルブミン濃度も低値になりました。肝硬変患者では、BCAA投与に亜鉛補充療法を併用することで、長期的にみても予後と経過がより良好になると考えられます。

森山　血清亜鉛濃度と亜鉛の体内動態との関係（**図5**）から、亜鉛欠乏症診断のカットオフ値を80μg/dLとするのが妥当であるとしており[21]、亜鉛欠乏症の診断基準[22]でもこの基準値を採用している（**表**）ことから、肝硬変患者ではBCAA投与とともに血清亜鉛濃度が80μg/dL以上になるよう亜鉛補充を行うことが長期的な予後の改善に繋がる可能性があります。

深田　尿素回路系における亜鉛の役割、および片山先生のデータから勘案すると、亜鉛は肝硬変患者の肝機能そのものを改善し、さらに発がんについても抑制する可能性[20]が考えられますので、その臨床的意義は大きいと思われます。

BCAA投与を要する肝硬変患者には血清亜鉛濃度の測定を

森山　実臨床での亜鉛補充療法の導入について、話を進めたいと思います。まず、亜鉛補充療法の適応となる低亜鉛血症を伴う肝疾患患者を、どう発掘すべきでしょうか。

片山　血中の亜鉛は、アルブミンやα_2-マクログロブリン、アミノ酸などと結合しています。しかし肝硬変患者では血中アルブミン濃度の低下により相対的にアミノ酸と結合する亜鉛が増加し、これらは尿中へと排泄されるため、低亜鉛血症の合併が高率に認められます[1,23]。まずはこうした患者を取りこぼしなく発掘する必要があると思われます。

森山　具体的には、どのタイミングで血清亜鉛濃度を確認すべきでしょうか。

片山　血清アルブミン濃度3.5g/dL以下の患者さんですね。肝硬変診療ガイドライン2015は、蛋白低栄養（血清アルブミン濃度≦3.5g/dL）を有する肝硬変患者では、エネルギー低栄養状態があればBCAAを投与するよう提言しています[24]。BCAA 投与を要する段階では、肝硬変が進展して亜鉛不足が引き起こされている可能性が高いと考えられます。したがって、BCAA投与を考慮する際に、血清亜鉛濃度を測定し低亜鉛血症の有無を確認すべきではないかと考えています（**図6**）。

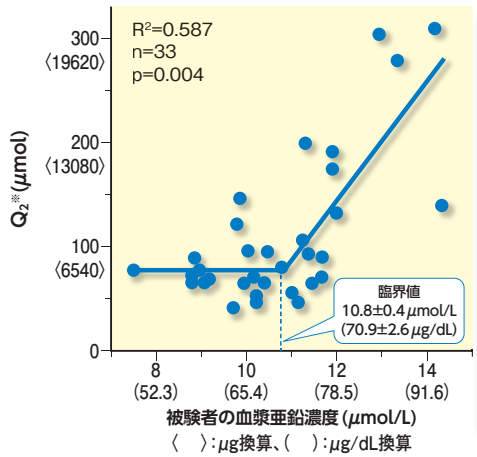
深田　そうですね、血清亜鉛濃度を確認したうえで、肝硬変の治療方針を決めるというストラテジーは、非常に理にかなっていると思われます。

「低亜鉛血症」が追加承認されたノベルジン®錠 への期待

森山　従来は、低亜鉛血症を保険適用とする薬剤が存在せず、慢性の肝疾患患者において、頻回に血清亜鉛濃度を測定するのは難しいという問題がありました。しかし本年3月に亜鉛含有製剤ノベルジン®錠の効能・効果に低亜鉛血症が追加承認され、保険適用内で亜鉛補充療法を行うことが可能になりました*。これを機に、肝領域においても血清亜鉛濃度の測定が浸透し、低亜鉛血症の掘り起こしが進むものと期待されます。

亜鉛補充療法を開始する血清亜鉛濃度の目安については、どれくらいが妥当でしょうか。

図5　血清亜鉛濃度と亜鉛の体内動態との関係



血清亜鉛値の基準値は80μg/dL以上が妥当

血漿亜鉛濃度が臨界値を超えて、初めて肝臓中のメタロチオネイン結合亜鉛などの予備量的な性格を持つ亜鉛分画が出現する。

Yokoiらが報告した“臨界値”の99%信頼区間の上限は77.6μg/dLと算出され、血漿（血清）亜鉛濃度の診断基準として、四捨五入した80μg/dLが妥当と考える。

冨田 寛, 他. Biomed Res Trace Elements. 2007; 18:54-62より抜粋

※Q_2：トレーサー（^{67}Zn）の体内動態より算出された末梢コンパートメントの亜鉛濃度の期待値。主に肝臓中に存在し酵素やメタロチオネインなどの蛋白質に結合しているZnと考えられる。

Yokoi K. et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; 285:E1010-1020.より改変

＊【ノベルジン®錠の効能・効果】ウィルソン病（肝レンズ核変性症）、低亜鉛血症

片山　血清アルブミン濃度やアミノ酸代謝異常のマーカーと血清亜鉛濃度の相関などから考えると、血清亜鉛濃度70μg/dL未満ぐらいが、亜鉛補充療法開始の目安ではないかと私は考えています。

森山　この開始の目安については、亜鉛欠乏症の診断基準[22]で報告されているものの(表)、判断が統一されていないのが実情ですね。

片山　亜鉛不足は様々な機能低下に関連していますが、低下している機能によって、亜鉛の必要量も異なると考えられます。したがって、一律に亜鉛補充療法の開始のカットオフ値を決めることは難しく、これは今後の検討課題といえます。

　また血清亜鉛濃度をどこまで上昇させるべきか、という基準も今後明らかにしたいですね。何を治療目標にするかによって、目指すべき血清亜鉛濃度も変わってくると思われますが、私の感覚では、肝硬変患者では100μg/dLぐらいまで上昇させると、血清アンモニア濃度が低下する印象があります。なお、150μg/dLを超えれば減量を検討します(表)。

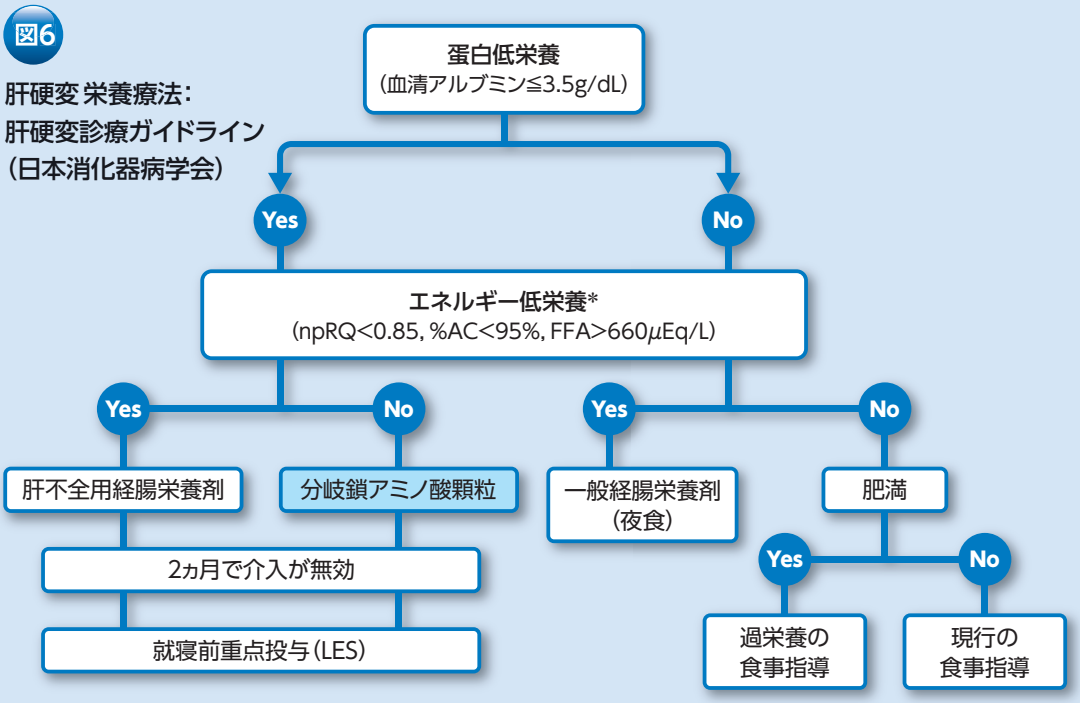
　亜鉛の作用は多彩ですので、それぞれの病態でどのように亜鉛補充療法を行うべきか、十分に検討していく必要があると思います。

深田　私は亜鉛栄養治療研究会の会長なのですが、臨床医の先生による亜鉛補充療法の症例報告の場を設けようと計画しております。その時期は、ノベルジン®錠が低亜鉛血症への保険適用を取得して約1年が経過した時分が適当かと思われますが、その使用経験なども報告いただけるものと期待しています。そうした中からも、亜鉛補充療法の有意義な情報を発信できればと考えています。

森山　従来より、亜鉛は多彩な作用を有することが明らかになっていましたが、本日の先生方のお話から、その重要性が改めて認識されました。今後、肝領域、またその他の領域においても、亜鉛補充療法のより有効な導入について、十分に検討が進むことが望まれます。その際、低亜鉛血症を保険適用とする薬剤があるというバックグラウンドは、臨床的および基礎的研究の双方で大きな強みになると考えられます。そうした中で肝領域においては、特に肝がん発症における亜鉛の役割などが明確になることを期待しています。

　本日はありがとうございました。

図6
肝硬変 栄養療法：肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会）



*：栄養状態の評価についてはgold standard となる方法はないが、栄養摂取の状態や体組成の評価、血清学的な評価で行われており、SGA（Subjective Global Assessment：主観的包括的アセスメント）、DEXA（Dual-Energy X-ray Absorptiometry）、Bioelectrical Impedance（BIA）、HG（Handgrip Strength）、L3 Skeletal Muscle Index などが用いられており、それぞれが利点と欠点を有する。
エネルギー低栄養評価には非蛋白呼吸商（npRQ）が推奨されている。しかし、日常診療で用いられることは少ない。%AC（Arm Circumference）、早朝空腹時FFAがnpRQと相関があり、%AC<95、FFA>660μEq/LがnpRQ<0.85の指標となるとされている。
栄養学的な介入後などの動的評価にはFFAが適する。

FFA：遊離脂肪酸

日本消化器病学会編. 肝硬変診療ガイドライン2015（改訂第2版）, 南江堂, 2015より許諾を得て転載

表　血清亜鉛の基準値（亜鉛欠乏症の診断基準より抜粋）

低亜鉛血症の診断の際には、下記の亜鉛欠乏症の診断基準を考慮します。

●亜鉛欠乏症	60 μg/dL未満
●潜在性亜鉛欠乏	60～80 μg/dL未満
●血清亜鉛の基準値※	80～130 μg/dL

※血清亜鉛は、早朝空腹時に測定することが望ましい。

児玉浩子 ほか. 日本臨床栄養学会雑誌 2018; 40(2): 120-167.より作成

1）片山和宏. 肝硬変のマネジメント 改訂3版, 西口修平編 医薬ジャーナル社, 2016; 114-122.
2）Hara T, et al. J Physiol Sci. 2017; 67: 283-301.
3）Andreini C, et al. J Proteome Res. 2006; 5: 196-201.
4）Fukada T, et al. J Biol Inorg Chem. 2011; 16: 1123-1134.
5）Fukada T, et al. Metallomics. 2011; 3: 662-674.
6）Yamasaki S, et al. J Cell Biol. 2007; 177: 637-645.
7）Tamaki M, et al. J Clin Invest. 2013; 123: 4513-24.
8）Hojyo S, et al. PLoS One. 2011; 6: e18059.
9）Miyai T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111: 11780-11785.
10）Hojyo S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111: 11786-11791.
11）Fukada T, et al. PLoS One. 2008; 3: e3642.
12）Bin BH, et al. J Invest Dermatol. 2017; 137: 1682-1691.
13）Ohashi W, et al. PLoS Genet. 2016; 12: e1006349.
14）D'Amico G, et al. J Hepatol. 2006; 44: 217-231.
15）Muto Y, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 705-713.
16）Muto Y, et al. Hepatol Res. 2006; 35: 204-214.
17）Holecek M, et al. Nutrition. 2015; 31: 14-20.
18）Riggio O, et al. Hepatology. 1992; 16: 785-789.
19）Hayashi M, et al. Hepatol Res. 2007; 37: 615-619.
20）Katayama K, et al. OJGas. 2011; 1: 28-34.
21）冨田 寛 ほか. Biomed Res Trace Elements. 2007; 18: 54-62.
22）児玉 浩子 ほか. 日本臨床栄養学会雑誌. 2018; 40(2): 120-167.
23）Stamoulis I, et al. Dig Dis Sci. 2007; 52: 1595-1612.
24）日本消化器病学会編. 肝硬変診療ガイドライン2015（改訂第2版）, 南江堂, 2015.

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）

規制区分：劇薬、処方箋医薬品注）
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

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	

【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	NPC 97 直径：6.5mm	NPC 98 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カ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
ポラプレジンク	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 エルトロンボパグ 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%）、Al-P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（頻度不明注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、Al-P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、血清銅増加、血清銅減少、咳嗽	めまい注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膵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

※※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-24-SWB
2019年4月作成