

Think, Zinc.

Specialist
Review

～ 柏原 直樹 先生に聞く～

慢性腎臓病患者における 亜鉛不足と亜鉛補充療法

川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学 教授 柏原 直樹 先生

慢性腎臓病(CKD)患者では、ステージが進行するにつれて血清亜鉛濃度が低下することが示されている¹⁾。潜在的な亜鉛不足を有するCKD患者は、相当数に上ると考えられる。また人口の高齢化を背景に、CKD患者は増加の一途をたどっている²⁾。高齢者ではCKD発症リスクが高まっており³⁾、亜鉛不足も生じやすい⁴⁾。こうした背景を考えると、超高齢社会となった本邦において、亜鉛不足は軽視できない問題である。今回、川崎医科大学腎臓・高血圧内科学の柏原先生に、CKD患者における亜鉛不足と亜鉛補充療法について話を伺った(取材日2017年6月20日)。

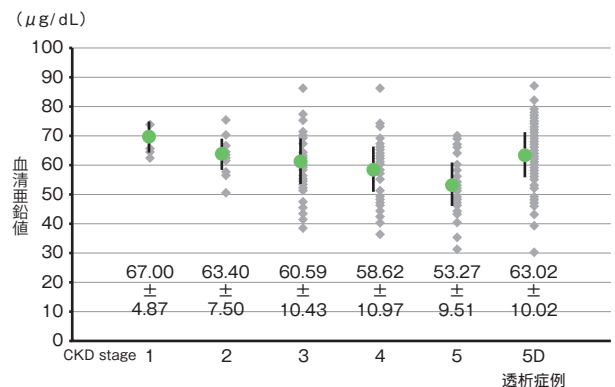


Q.1

CKD患者さんにおける亜鉛不足の現状について、
お教えてください。

A CKDは、心血管疾患などの重大な疾患を引き起こすリスク因子ですが、亜鉛不足を引き起こす要因でもあることが分かっています⁴⁻⁵⁾。血清亜鉛濃度は腎機能が低下するに伴い減少する傾向があり、CKDのステージが進行するほど血清亜鉛濃度が低下することが報告されています¹⁾。透析導入後は亜鉛不足が若干、改善する場合がありますが、これは透析導入を機に食事制限が緩和され、食事からの亜鉛摂取量が増えるためではないかと考えられます(図1)。本邦では人口の高齢化を背景にCKD患者さんが増加し続けています。日本人成人の実に13%がCKDに該当します³⁾。高齢者はCKD発症リスクが高いだけでなく³⁾、吸収障害などから亜鉛不足をきたしやすいといわれています⁴⁾。こうした背景から考えて、CKD患者さんにおける亜鉛不足の問題は、高齢化の加速とともに今後、重要性が増すと考えられます。

図1 CKDのステージと血清亜鉛濃度



CKD症例240人(非透析症例123人と透析症例117人)における、CKDの各ステージでの血清亜鉛濃度測定の結果

福島達夫 日本臨床 2016; 74(7):1138-1143.より改変

Q.6

CKD患者さんに対して亜鉛補充療法を開始する基準及び亜鉛補充療法を行う際の注意点を教えてください。

A 日本臨床栄養学会による亜鉛欠乏症の診療指針では、亜鉛欠乏の臨床症状があり、その臨床症状の原因となる他の疾患が否定され、血清亜鉛濃度が80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満のすべてを満たす症例を、亜鉛補充療法の適応としています⁴⁾。CKD患者さんにおける亜鉛不足でも、原則、この基準に則って亜鉛補充療法の適応を検討するのが望ましいと考えられます。

亜鉛不足を見逃さないために、血清亜鉛濃度の測定は透析導入が決まった時点で必ず行い、またステージ3以降のCKD患者さんでは年に1回程度行うことが勧められます。亜鉛は銅の再吸収を抑制する働きがあり銅欠乏症を引き起こす可能性がありますので、亜鉛補充療法を行っている間は、血清亜鉛濃度とともに血清銅濃度を定期的にチェックしましょう。

Q.7

2017年3月に亜鉛製剤であるノベルジン[®]錠が「低亜鉛血症」に対する効能・効果で追加承認を取得しました¹⁾。これについて、CKDを診療するお立場からどう評価されていますか。

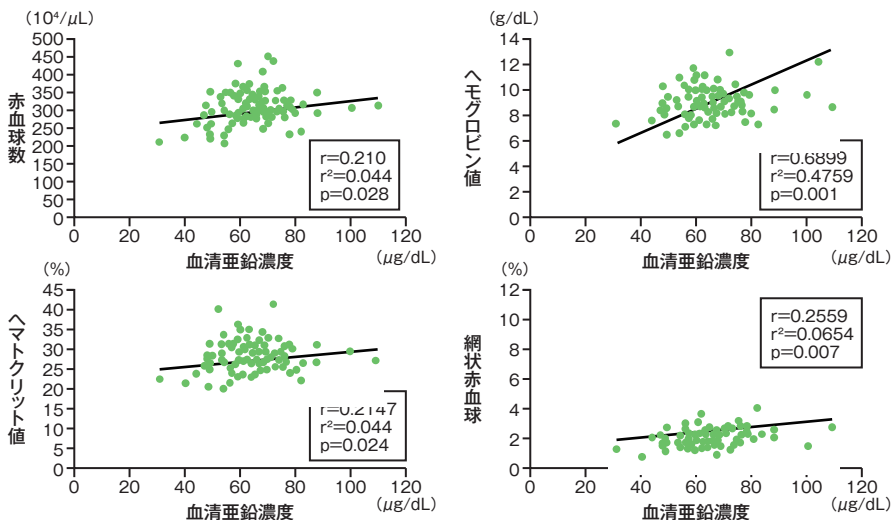
A 従来、亜鉛不足^{*}の臨床的意義は、必ずしも十分に注目されてきませんでした。しかし近年、高齢者やCKD患者さんの増加とともに、亜鉛不足を有する高リスク患者さんが増えていると考えられ、亜鉛不足の臨床的意義がようやく注目されはじめています。そうした中で、保険適用のある薬剤で亜鉛補充療法を行うことができるようになったということは、非常にタイムリーで有用性が高いもの

と評価されます。また、亜鉛不足は味覚障害の要因でもあり、これは高齢者の食欲低下、さらにサルコペニアを引き起こす原因になり得ます。適切に亜鉛補充療法を行い、サルコペニアを含め亜鉛不足がもたらす諸症状を改善することは、QOL改善、さらには健康寿命の延長にも貢献する可能性があるかと期待しています。

1)ノベルジン[®]錠の効能・効果は「ウィルソン病(肝レンズ核変性症)、低亜鉛血症」です。

*:低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下し、生体内の亜鉛が不足した状態である。(ノベルジン審査報告書引用)

図2 外来維持透析中のCKD患者における血清亜鉛濃度と貧血パラメータの関係



対象:外来維持透析中の慢性腎疾患(CKD)患者117名

※貧血パラメータの正常値:<赤血球>腎機能正常者 男性 427~570 $\times 10^4/\mu\text{L}$ ・女性 376~500 $\times 10^4/\mu\text{L}$ 、<ヘモグロビン>腎機能正常者 男性 14~18g/dL・女性 12~16g/dL、血液透析患者(管理目標値) 10~11g/dL(透析前)、<ヘマトクリット>腎機能正常者 男性 40.0~52.0%・女性 33.5~45.0%、<網状赤血球>腎機能正常者の末梢血中の赤血球数に対する割合で0.5~1.5%(北川清樹ほか血液・凝固線溶系、深川雅史ほか編 透析患者の検査値の読み方 改訂第3版、日本メディカルセンター、東京、2013; 60-62.)

福島達夫 治療 2009; 91(臨時増刊号) 77-82.

- 1)福島達夫 治療 2009; 91(臨時増刊号) 77-82.
- 2)厚生労働省 平成26年(2014)患者調査の概況.
- 3)Imai E. et al. Clin Exp Nephrol 2009; 13(6) 621-630.
- 4)児玉浩子ほか 日本臨床栄養学会雑誌 2016; 38(2) 104-148.
- 5)Go AS. et al. N Engl J Med 2004; 351(13) 1296-1305.
- 6)Mahajan SK. et al. Kidney Int Suppl 1989; 27: S269-273.
- 7)Takagi K. et al. Clin Nephrol 2010; 73(1) 30-35.
- 8)Gilli P. et al. Nephron 1989; 53(4) 384-385.
- 9)宮田 學 "第2章 亜鉛補充療法" 亜鉛の機能と健康 - 新たにわかった多彩な機能 - 日本栄養・食糧学会監修 建帛社(東京) 2013: 59-84.
- 10)Tomat AL. et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008; 295: R543-R549.
- 11)Hosokawa S. et al. Nephron 1993; 65(3) 414-417.

Wilson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—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	表面  直径：8.5mm
	裏面 	裏面 
	側面  厚さ：3.2mm	側面  厚さ：3.8mm
質量(mg)	129	256
識別コード	NPC97	NPC98

※**■効能・効果**

- ・Wilson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**

- ・Wilson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>**

- ・Wilson病(肝レンズ核変性症)の場合
(1) 症候性のWilson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Wilson病患者には初期治療として本剤単独投与でもよい。
(2) 妊婦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助産しながら、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、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。
テラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフゾール 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロンパグ オラミン ドルグレバビルナトリウム	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**

- ・Wilson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、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、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%以上及び頻度不明	0.1～5%未満
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
肝臓系障害	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
その他	血清鉄減少、めまい ^{※2}	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、アレルギー性皮膚炎、そう痒症

注2: 頻度不明。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。
Wilson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。
- ・Wilson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
東京都中央区日本橋小町町 12番地 10

©: ノベルファーマ株式会社 登録商標
※※2017年7月改訂(第6版、カプセル承認整理)
※2017年3月改訂

NBZ-17-SW
2017年10月作成