

低亜鉛血症患者に対する適正使用について

ウィルソン病治療剤（銅吸収阻害剤）
低亜鉛血症治療剤

酢酸亜鉛水和物製剤

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

ノベルジン[®]錠 25mg

ノベルジン[®]錠 50mg

ノベルジン[®]顆粒 5%

NOBELZIN[®] Tablets 25mg・50mg

NOBELZIN[®] Granules 5%

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

ノーベルファーマ株式会社

本剤の成分である亜鉛はその吸収過程で銅と拮抗し、銅欠乏症や銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害を起こすことが知られています*。

これまで本剤の添付文書の「重大な副作用」として「銅欠乏症」を注意喚起してきましたが、その後も、銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害が認められた症例が報告されています。また、報告された症例の中には定期的な血清銅濃度の測定が実施されていなかった症例も認められております。

つきましては、以下の事項にご留意いただけますようお願い申し上げます。

- 低亜鉛血症に本剤を使用する場合、銅欠乏に伴う汎血球減少、貧血や神経障害に注意し、銅欠乏やこれらの症状が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 本剤投与中は血清亜鉛濃度に加え、定期的に血清銅濃度を測定してください。

*「亜鉛欠乏症の診療指針 2018:一般社団法人 日本臨床栄養学会」より

銅欠乏症・血清銅減少に関する「使用上の注意」の記載事項(抜粋)/効能又は効果

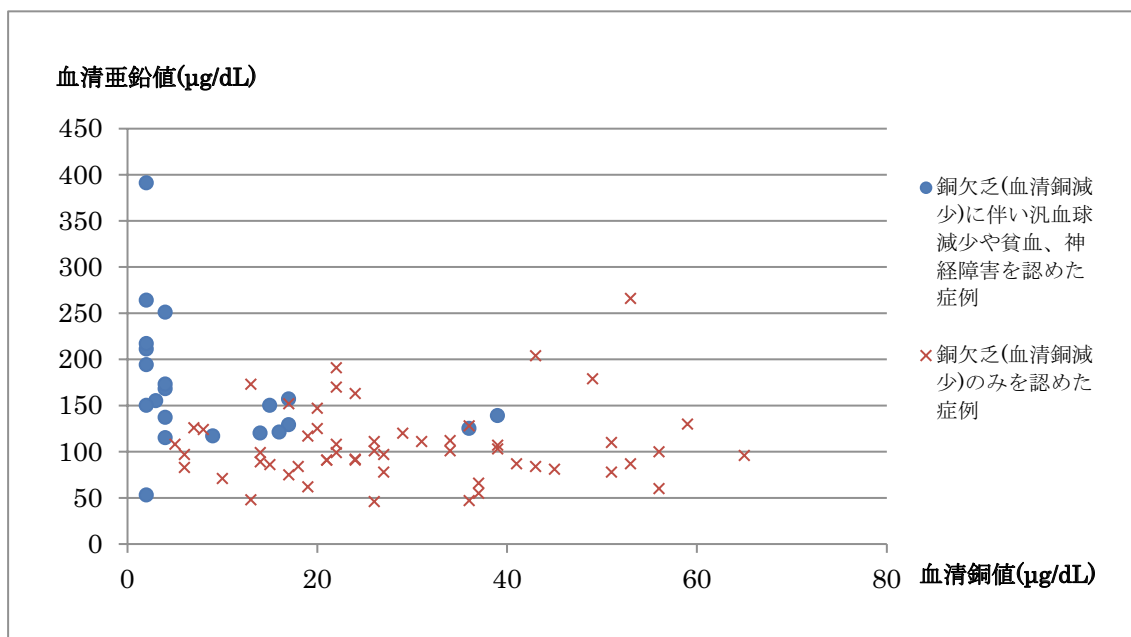
<p>4. 効能又は効果</p> <p>○ウィルソン病（肝レンズ核変性症）</p> <p>○低亜鉛血症</p>			
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p><低亜鉛血症></p> <p>8.2 血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、本剤を漫然と投与しないこと。</p> <p>8.3 本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、本剤投与中は血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。</p>			
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 銅欠乏症（頻度不明）</p> <p>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ことがある。</p> <p>11.2 その他の副作用</p>			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
その他		血清銅減少	

【血清亜鉛値と血清銅値の分布】

弊社で入手できている症例情報の中で、血清亜鉛値と血清銅値が判明している症例について、その分布を図1に示しました。

銅欠乏に伴い汎血球減少や貧血を含む血球検査値異常や神経障害を認めている症例(●)では血清銅値が $40\mu\text{g/dL}$ を下回っており、特に $20\mu\text{g/dL}$ 以下で顕著に多くなってきております。血清銅値の低下が認められた場合は、本剤の減量や中止を検討していただき、適切な処置をしていただくようお願いいたします。

図1. 亜鉛値-銅値の分布



※弊社で入手している情報の中で、血清亜鉛値と血清銅値が判明していた76症例(汎血球減少や貧血を含む血球検査値異常を認めた症例:19例、神経障害を認めた症例:3例(内1例は両方を認めた)を含む)。血清銅値は症状を認めた時点の値もしくは最低値。血清銅値について「 $<2\mu\text{g/dL}$ 」で入手しているものについては、「 $2\mu\text{g/dL}$ 」として表示。原疾患としてウィルソン病3例を含む。

(社内資料:市販後の報告)

【症例概要】

① 銅欠乏に伴う汎血球減少や貧血(代表症例:症例詳細、別紙1ラインリストNo.7)

No.	患者		1日投与量	副作用・臨床症状
	性・年齢	既往歴・合併症		臨床経過
1	女 90代	<合併症> 慢性腎臓病、腎性貧血、慢性心不全、高血圧、脂質異常症、心房細動	100 mg /日	<p>低銅血症性血液障害(白血球減少、好中球減少、貧血)、慢性腎不全の増悪</p> <p>投与開始前 亜鉛欠乏症に対して本剤 100mg/日投与開始。貧血あり。K排泄のため、陽イオン交換樹脂製剤の投与開始。</p> <p>投与4か月 貧血進行。好中球減少発現。</p> <p>投与7か月 著明な貧血、白血球減少、慢性腎不全、慢性心不全増悪を認め救急搬送。体動困難、顔面浮腫、喘鳴発現。Hb:5.5g/dL、MCV:100.6、好中球数:693/μLと軽度大球性の貧血と好中球減少を認めた。血小板:148000/μL。骨髓検査にて顆粒球系に偽ペルゲル核異常、中毒性顆粒、細胞質内空胞を有する細胞を、赤芽球系にも細胞質内空胞を伴う異常細胞を少数認めた。銅欠乏症を疑い、本剤投与中止。テラムロ、アトルバスタチン、ピルシカイニド投与中止。血中銅:<2μg/dL、セルロプラスミン(CP):3mg/dLの低値を確認し銅欠乏性貧血と診断。ココアで補充開始。貧血と好中球減少に対して当初数日は輸血とG-CSF製剤投与を行った。慢性腎不全、慢性心不全に対して利尿薬投与開始。</p> <p>投与8か月 慢性心不全増悪が回復。その後、微量元素注射剤(メドレニック注)投与開始し、徐々にHb、好中球値(ANC)、血中銅、CP上昇(Cu:7μg/dl、CP:5mg/dl、Hb:6.4g/dl)</p> <p>投与9か月 白血球減少回復。</p> <p>投与11か月 銅欠乏症、銅欠乏性貧血回復(Cu:96μg/dl、CP:23mg/dl、Hb:10.2g/dl)</p>
併用薬:テラムロ、フェブリク、アトルバスタチン、ピルシカイニド塩酸塩水和物				

② 銅欠乏に伴う神経障害(代表症例:症例詳細、別紙 2 ラインリスト No.1)

No.	患者		1 日投 与量	副作用・臨床症状
	性・ 年齢	既往歴・合 併症		臨床経過
1	男 70代	<p><既往歴> 脳梗塞、胃 癌術後</p> <p><合併症> 腎不全、血 液透析、胃 切除、慢性 腎不全、高 血圧、狭心 症</p>	1 日 50 mg (分 2)	<p>亜急性連合性脊髄変性症、深部知覚障害による歩行障 害、痙性歩行、転倒数回、転倒による顔面打撲、裂傷</p> <p>投与開始前 低亜鉛血症（血清亜鉛：76 μg/dL、血清 銅：62 μg/dL）に対して本剤 25mg2 回/日投与開始。</p> <p>投与後 25 日 血清亜鉛：116 μg/dL、血清銅：42 μg/dL</p> <p>投与後 39 日 ココア開始</p> <p>投与後 49 日 本剤投与中止</p> <p>投与後 54 日 血清亜鉛：127 μg/dL、血清銅：11 μg/dL</p> <p>投与後 115 日 深部知覚障害による歩行障害、痙性歩行、 転倒数回発現。亜急性連合性脊髄変性症（歩行困難） 発現。ころび易い。転倒顔面打撲、裂傷、知覚性運 動失調。ロンベルグテスト陽性。</p> <p>投与後 130 日 血清亜鉛：115 μg/dL、血清銅：4 μg/dL</p> <p>投与後 144 日 血清亜鉛：92 μg/dL、血清銅：9 μg/dL</p> <p>投与後 165 日 MRI 検査: 脊髄 High Intensity Signal(-)</p> <p>投与後 207 日 血清亜鉛：50 μg/dL、血清銅：34 μg/dL、 ビタミン B12：284、セルロプラスミン：11</p> <p>投与後 235 日 血清亜鉛：53 μg/dL、血清銅：62 μg/dL、 ビタミン B12：244、セルロプラスミン：16</p> <p>投与後 262 日 銅欠乏、歩行障害、痙性歩行、深部知覚 障害、亜急性連合性脊髄変性症は軽快した。</p>
併用薬：アスピリン、エソメプラゾール、フロセミド、アルファカルシドール、カルベジロール、ニフェジピン、シロスタゾール				
亜鉛栄養治療研究会（2019年2月） 社団洛和会二条駅前クリニック腎臓内科 西銘圭蔵先生				
第 64 回日本透析医学会学術集会・総会（2019年6月） ～透析症例における亜鉛および銅の実証的研究～ 社団洛和会二条駅前クリニック腎臓内科 西銘圭蔵先生				

別紙 1

銅欠乏に伴う汎血球減少や貧血（代表症例：ラインリスト）

No	年代	性別	報告副作用	合併症・既往歴	投与量	投与期間	投与～発現の期間	最高亜鉛値、最低銅値	処置	処置後の血清銅値
1	60代	女	銅欠乏、感染、貧血の進行、白血球数減少	帯状疱疹、胆管炎、蕁麻疹、ショック、慢性糸球体腎炎、腹膜透析、十二指腸括約筋切開、胆管結石、腹膜障害、慢性腎臓病、血液透析、脳梗塞、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、副腎機能不全、骨粗鬆症、高リン酸塩血症、下痢、続発性副甲状腺機能亢進症、処置による低血圧、腎性貧血	100 mg/日	約5か月	約3か月	亜鉛： 168µg/dL 銅： <2µg/dL	本剤中止、ココア投与	40µg/dL
2	60代	男	銅欠乏、貧血、血小板数減少	不安定狭心症、冠動脈形成、動脈バイパス手術、嘔吐、関節リウマチ、慢性腎臓病、血液透析、冠動脈狭窄、心不全、慢性気管支炎、胃食道逆流性疾患、そう痒症、高リン酸塩血症、糖尿病性ニューロパチー、腎性貧血、2型糖尿病、反射消失、振動覚低下	100 mg/日	約6か月	約5か月	亜鉛： 155µg/dL 銅： 3µg/dL	本剤中止	94µg/dL
3	80代	女	銅欠乏、欠乏性貧血、白血球数減少、血小板数減少	尿細管間質性腎炎、血液透析、貧血	25mg/日	約8か月	約7か月	亜鉛： 114µg/dL 銅： <2µg/dL	本剤中止、銅含有食品摂取	入手できていない
4	80代	女	銅欠乏、汎血球減少症、浮動性めまい、動悸赤芽球癆、リンパ節炎	胃潰瘍、胃切除、虫垂切除、胆石症、胆嚢切除、変形性関節症、関節形成、上咽頭炎、慢性腎臓病、高カリウム血症、貧血、胃食道逆流性疾患、白血球増加	100 mg/日	約3か月	約3か月	亜鉛： 194µg/dL 銅： 2µg/dL	本剤中止、輸血、ココア投与	入手できていない

別紙 1

銅欠乏に伴う汎血球減少や貧血（代表症例：ラインリスト）

No	年代	性別	報告副作用	合併症・既往歴	投与量	投与期間	投与～発現の期間	最高亜鉛値、最低銅値	処置	処置後の血清銅値
				症、疲労、低カルニチン血症、血中葉酸減少、血液透析、腎性貧血						
5	80代	男	欠乏性貧血、銅欠乏、汎血球減少症、血中亜鉛増加	慢性腎臓病、透析、腎性貧血、亜鉛欠乏	入手できない	約3か月	約3か月	亜鉛： 264µg/dL 銅： 2µg/dL	本剤中止、エンシュアリキッド投与	入手できていない
6	60代	女	銅欠乏、白血球数減少、発熱	薬物過敏症、末梢性虚血、透析、糖尿病、治癒不良	100mg/日	約4か月	約4か月	亜鉛： 157µg/dL 銅： 17µg/dL	本剤中止、ココア投与	70µg/dL
7 ※	90代	女	銅欠乏、欠乏性貧血、好中球数減少、白血球数減少、慢性腎臓病、慢性心不全	慢性腎臓病、腎性貧血、慢性心不全、高血圧、脂質異常症、心房細動	100mg/日	約8か月	約8か月	亜鉛： 108µg/dL 銅： 7µg/dL	本剤中止、ココア投与、微量元素注射剤投与	96µg/dL
8	30代	女	銅欠乏、汎血球減少症、上咽頭炎、胃腸障害、難聴	腎不全、透析	50mg/日	約4か月	約3か月	亜鉛： 137µg/dL 銅： 4µg/dL	本剤中止、ココア投与、輸血	入手できていない
9	60代	男	骨髄機能不全、銅欠乏	慢性糸球体腎炎、腎不全、血液透析	100mg/日	約4か月	約3か月	亜鉛： 150µg/dL 銅： 2µg/dL	本剤中止、銅含有製剤の補充療法	入手できていない

※症例詳細に記載

別紙 2

銅欠乏に伴う神経障害（代表症例：ラインリスト）

No	年代	性別	報告副作用	合併症・既往歴	投与量	投与期間	投与～発現の期間	最高亜鉛値、最低銅値	処置	処置後の血清銅値
1 ※	70代	男	銅欠乏, 歩行障害, 痙性歩行, 深部知覚障害, 亜急性性連合性脊髄変性症, 転倒数回, 転倒顔面打撲, 知覚性運動失調	腎不全, 血液透析, 胃切除, 慢性腎臓病, 高血圧, 狭心症, 脳梗塞	50 mg/日	約 4 か月	約 4 か月	亜鉛: 127µg/dL 銅: 4µg/dL	本剤中止、ココア投与	62µg/dL
2	80代	女	銅欠乏, 銅欠乏によるミエロパシー	胃癌, 胃切除, 頬粘膜のあれ, 乳癌, 癌手術, 鉄欠乏, 不眠症, 骨粗鬆症, ビタミンB12欠乏	75mg/日	約 17 ヶ月	約 16 か月	亜鉛: 251µg/dL, 銅: 4µg/dL	本剤中止、ココア投与	102µg/dL

※症例詳細に記載