

\*2015年2月改訂(第2版)  
2014年12月作成

日本標準商品分類番号  
873929

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

ウィルソン病治療剤(銅吸収阻害剤)

# ノベルジン<sup>®</sup>錠25mg ノベルジン<sup>®</sup>錠50mg

(酢酸亜鉛水和物製剤)

NOBELZIN<sup>®</sup> Tablets 25mg・50mg

貯法：気密容器・室温保存  
使用期限：外箱等に表示

	25mg	50mg
承認番号	22600AMX01299000	22600AMX01300000
薬価収載	2014年11月	
*販売開始	2015年2月	
国際誕生	1997年1月	

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)

### 【用法・用量】

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。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(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。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<sup>1)</sup>。

- (2) 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。
- (3) 妊婦に投与する場合は、亜鉛として1回25mgに減量し、慎重に投与すること。〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕及び〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
- (4) 本剤の用量を変更する場合は、尿中銅排泄量及び尿中亜鉛排泄量に応じて用量を調節すること。その際、下表を参考として慎重に用量を変更するとともに、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
24時間尿中銅排泄量 (スポット尿中銅濃度)	0.050~0.125mg/日 (0.1µg/mg・creatinine 以下)
24時間尿中亜鉛排泄量 (スポット尿中亜鉛濃度)	2.0mg/日以上 (1.8µg/mg・creatinine 以上)

### 【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 [〔重要な基本的注意〕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はない。]

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与開始初期には、少なくとも1カ月毎に肝機能検査、尿中銅排泄量及び尿中亜鉛排泄量検査を実施すること。特にALT(GPT)の変動に注意すると共に、必要に応じて投与量を調節すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]
- (2) 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、腎機能検査(腫瘍マーカーを含む)を考慮すること。
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者に投与する場合は、1カ月毎に尿中銅排泄量検査を行うこと。

#### 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
キレート剤 ベニシラミン 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
食物	本剤の効果が遅延するおそれがあるので、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。	同時摂取した場合、本剤の吸収が遅延するおそれがある。

#### 4. 副作用

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%)等であった。(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)

	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
肝胆道系障害	ALT(GPT)増加	肝腫大、Al-P増加、AST(GOT)増加、総ビリルビン増加
膵臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	
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	血清鉄低下、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、めまい <sup>注</sup>	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

注：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。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<sup>2)</sup>。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<sup>3,4)</sup>。〔重要な基本的注意〕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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

#### 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。〕

#### 【薬物動態】<sup>8)</sup>

ノベルジンカプセル投与による薬物動態の結果は、以下のとおりであった。

##### (1)血清中薬物濃度

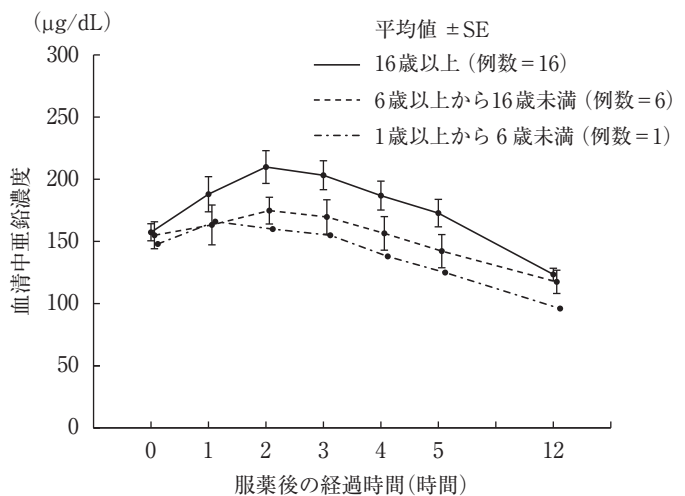
##### ・血清中亜鉛濃度

23例のウィルソン病患者で検討された薬物動態パラメータ(服薬前と服薬後との差に基づく値)は以下のとおりであった。

年齢(例数)：用量	C <sub>max</sub>	t <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>	AUC <sub>0-12</sub>
全体(23)	42.3	1.995	2.059	118.67
16歳以上(16)：50mg単回	51.2	2.158	2.067	175.32
6歳以上～16歳未満(6)：25mg単回	29.3	1.817	2.056	50.90
1歳以上～6歳未満(1)：25mg単回	18.0	-	-	37.00

単位：C<sub>max</sub>；μg/dL、t<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>；時間(平均値)、AUC<sub>0-12</sub>；μg・h/dL

血清中亜鉛濃度(実測値)推移は以下のとおりであった。



##### (2)排泄

##### ・24時間尿中亜鉛排泄量

35例のウィルソン病患者で検討された24時間尿中亜鉛排泄量は以下のとおりであった。

年齢(例数)：用法・用量	4週後	24週後
全体(35)	2.5356 ±1.15374	3.9181 ±1.82640
16歳以上(20)： 150mg/日(50mg×3回)	2.5534 ±1.19293	4.5153 ±1.77268
6歳以上～16歳未満(15)： 75mg/日(25mg×3回)	2.5119 ±1.14031	3.1219 ±1.62719

平均値±SD、単位：mg/日

##### ・スポット尿中亜鉛排泄量

37例のウィルソン病患者で検討されたスポット尿中亜鉛排泄量は以下のとおりであった。

年齢(例数) : 用法・用量	投与開始前	4週後	12週後	24週後	48週後
全体(37)	2.1640± 1.90316	3.9296± 1.69023	3.9504± 1.34670	4.3634± 1.45465	4.0000± 1.66166
16歳以上(20) : 150mg/日(50mg ×3回)	1.4541± 0.90904	3.3098± 0.83202	3.2941± 0.98218	4.3821± 1.47796	3.7777± 1.67382
6歳以上～16歳 未満(15) : 75mg/ 日(25mg×3回)	2.2568± 1.21081	3.9594± 0.81727	4.5351± 1.29246	3.9287± 0.80445	3.9860± 1.54069
1歳以上～6歳 未満(2) : 50mg/ 日(25mg×2回)	8.5666± 1.40452	9.9040± 1.12323	6.1287± 0.58331	7.4358± 1.97333	6.3280± 1.05098

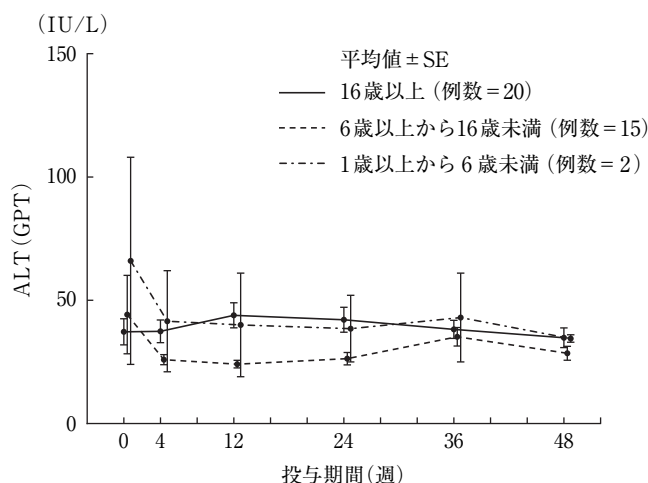
平均値±SD、単位：μg/mg・creatinine(補正值)

### 【臨床成績】<sup>8)</sup>

ウィルソン病患者37例(16歳以上20例、6歳以上～16歳未満15例、1歳以上～6歳未満2例)を対象としたノベルジンカプセル投与による臨床試験の結果は以下のとおりであった。

#### ・ALT (GPT) 推移

主要評価項目であるALT (GPT)の平均値の推移は以下のとおりで、各年齢区分で安定した推移を示した。



#### ・24時間尿中銅排泄量

35例(6歳以上)のウィルソン病患者で検討された24時間尿中銅排泄量は以下のとおりで、4週後、24週後とも管理閾値(0.125mg/日)以下に維持された。

年齢(例数) : 用法・用量	4週後	24週後
16歳以上(20) : 150mg/日(50mg×3回)	0.060571	0.052209
6歳以上～16歳未満(15) : 75mg/日(25mg×3回)	±0.0930539	±0.0352677

平均値±SD、単位：mg/日

#### ・スポット尿中銅排泄量

37例のウィルソン病患者で検討されたスポット尿中銅排泄量は以下のとおりで、投与4週後以降有意に減少した。

年齢(例数) : 用法・用量	投与開始前	4週後	12週後	24週後	48週後
16歳以上(20) : 150mg/日(50mg ×3回)					
6歳以上～16歳未 満(15) : 75mg/日 (25mg×3回)	0.5431 ±	0.0677 ±	0.0677 ±	0.0688 ±	0.0644 ±
1歳以上～6歳未 満(2) : 50mg/日 (25mg×2回)	0.94768	0.05120	0.04371	0.04977	0.04421

平均値±SD、単位：μg/mg・creatinine(補正值)

### 【薬効薬理】

酢酸亜鉛水和物は、亜鉛として効果を発揮し、その作用機序は、腸管細胞でのメタロチオネイン生成誘導である<sup>9)</sup>。メタロチオネインは、システインに富む蛋白で金属キレート作用を持ち、食物に含まれる銅及び消化液中に分泌された内因性の銅を腸管粘膜上皮細胞で結合し、銅の門脈循環中への移行を阻害する。メタロチオネインと結合した銅は、吸収されず糞便中に排泄される。また、亜鉛は、肝臓等、他の臓器においてもメタロチオネインを誘導し、作用を発揮するものとも考えられている<sup>10)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：酢酸亜鉛水和物

化学名：Zinc acetate dihydrate

構造式：(H<sub>3</sub>C-CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Zn・2H<sub>2</sub>O

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Zn・2H<sub>2</sub>O

分子量：219.50

性状：酢酸亜鉛水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末でわずかに酢酸臭がある。水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。

融点：237℃(分解)

### 【承認条件】

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ずること。

### 【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)

### 【主要文献】

- 1) Brewer GJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Edition. McGraw-Hill. 2005 : 2313-5.
- 2) Brewer GJ, et al. Hepatology. 2000 ; 31 (2) : 364-70.
- 3) Keen CL, et al. Drug-nutr. interact. 1983 ; 2 (1) : 17-34.
- 4) Cohen NL, et al. Drug-nutr. interact. 1983 ; 2 (3) : 203-10.
- 5) Lewis MR, et al. J Toxicol Clin Toxicol. 1998 ; 36 : 99-101.
- 6) Cowan GAB. Br Med J. 1947 ; 1 : 451-2.
- 7) Burkhart KK, et al. Ann Emerg Med. 1990 ; 19 (10) : 1167-70.
- 8) 社内資料：国内臨床試験総括報告書
- 9) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. J Lab Clin Med. 1992 ; 120 (3) : 380-6.
- 10) Lee DY, et al. J Lab Clin Med. 1989 ; 114 (6) : 639-45.

### 【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  
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10  
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**  
東京都中央区日本橋小舟町12番地10

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

NBZ-T1502-2

