

※※2020年10月改訂 (第10版)
 ※2019年11月改訂



5 2 6 5 1 1 2 0 0 4

ウィルソン病治療剤 (銅吸収阻害剤)
 低亜鉛血症治療剤

日本標準商品分類番号
 8 7 3 9 2 9

劇薬
 処方箋医薬品[※]

ノベルジン[®]錠25mg
ノベルジン[®]錠50mg
 NOBELZIN[®] Tablets 25mg・50mg
 (酢酸亜鉛水和物製剤)

	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	

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	表面  直径：8.5mm
	裏面  25	裏面  50
	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】

- ・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¹⁾。
- (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に、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、睪機能検査(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
ボラプレジンク	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、腹痛、下痢、心窩部不快感	胃炎、便秘、 <u>口腔内痛</u> 、 <u>口腔内不快感</u>
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、アンモニア増加	
睪臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	急性睪炎	
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、 <u>食欲減退</u> 、 <u>変色便</u> 、 <u>倦怠感</u>

- 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²⁾。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^{3,4)}。[[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⁵⁾、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睪炎による死亡例が報告されている⁶⁾。
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⁷⁾。

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】⁸⁾

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

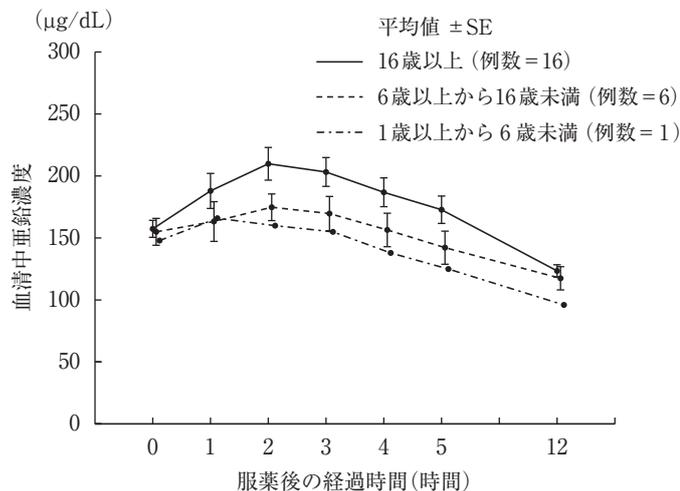
・血清中亜鉛濃度

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 _{max}	t _{max}	t _{1/2}	AUC ₀₋₁₂
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_{max}；μg/dL、t_{max}、t_{1/2}；時間(平均値)、AUC₀₋₁₂；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)	2,535.6 ±1,153.74	3,918.1 ±1,826.40
16歳以上(20): 150mg/日(50mg×3回)	2,553.4 ±1,192.93	4,515.3 ±1,772.68
6歳以上~16歳未満(15): 75mg/日(25mg×3回)	2,511.9 ±1,140.31	3,121.9 ±1,627.19

平均値±SD、単位：μg/24時間

・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・クレアチニン(補正值)

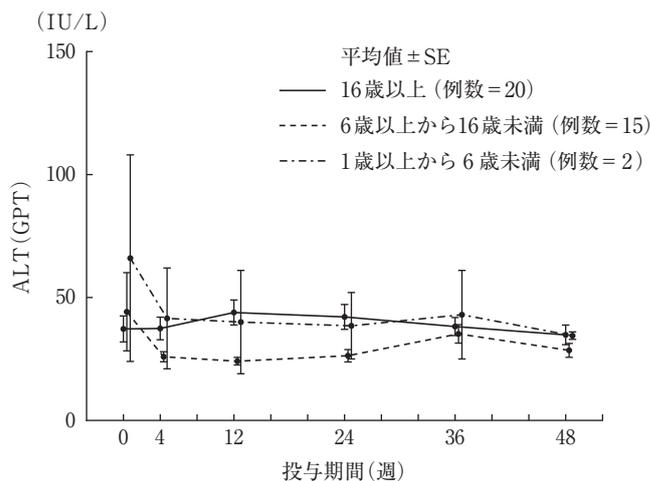
【臨床成績】

(1)ウィルソン病(肝レンズ核変性症)⁸⁾

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(125μg/24時間)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)	60.571	52.209
6歳以上~16歳未満(15): 75mg/日(25mg×3回)	±93.0539	±35.2677

平均値±SD、単位：μg/24時間

・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・クレアチニン(補正值)

(2)低亜鉛血症

・成人の低亜鉛血症患者56例(24歳以上93歳以下)を対象としたノベルジン錠(25mg×2回/日)又はプラセボを8週間投与したプラセボ対照二重盲検試験において、血清亜鉛濃度の投与開始時から投与8週後/中止時の変化量では、両群間に有意差が認められた(p<0.001)⁹⁾。

	ノベルジン錠群 (30例)	プラセボ群 (26例)
変化量(最小二乗平均) ^{a)} (95%信頼区間)	23.7 (19.1～28.3)	1.3 (-3.7～6.2)
群間差 ^{a)} (95%信頼区間)	22.4 (15.6, 29.2)	
t検定	p<0.001	

a：投与開始時値を共変量としたANCOVA、単位：μg/dL

・小児及び成人の低亜鉛血症患者43例(4歳以上82歳以下)を対象に、ノベルジン錠(開始用量：体重30kg以上の患者は25mg×2回/日又は50mg×2回/日、30kg未満の患者は25mg×1回/日)を最大24週間投与し、目標血清亜鉛濃度(80以上200μg/dL未満)到達までの用量調節方法及び到達後の維持効果を検討した臨床試験において、目標血清亜鉛濃度を8週間維持できた症例の割合は86.0%(37/43例)であった¹⁰⁾。

【薬効薬理】

・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

酢酸亜鉛水和物は、亜鉛として効果を発揮し、ウィルソン病における作用機序は、腸管細胞でのメタロチオネイン生成誘導である¹¹⁾。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、作用を發揮するものとも考えられている¹²⁾。

・低亜鉛血症

低亜鉛血症に関連した試験では、3種類の血中亜鉛濃度低下動物モデル(卵巣摘出ラット、四塩化炭素誘発性肝硬変ラット及びアルドステロン/Na誘発性アルドステロン血症ラット)において、酢酸亜鉛又は硫酸亜鉛を腹腔内又は経口投与したとき、血中の亜鉛濃度は増加し、これらの動物モデルにおける血中亜鉛濃度低下が改善することが報告されている^{13～15)}。

【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：(H₃C-CO₂)₂Zn・2H₂O

分子式：C₄H₆O₄Zn・2H₂O

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】

・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)

【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) Burkhardt 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(ウィルソン病)
- 9) 社内資料：国内臨床試験総括報告書(低亜鉛血症：プラセボ対照二重盲検比較試験)
- 10) 社内資料：国内臨床試験総括報告書(低亜鉛血症：用量増減法確認試験)
- 11) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. J Lab Clin Med. 1992 ; 120(3) : 380-6.
- 12) Lee DY, et al. J Lab Clin Med. 1989 ; 114(6) : 639-45.
- 13) Sunar F, et al. Pak J Pharm Sci. 2009 ; 22 : 150-4.
- 14) Riggio O, et al. Hepatology. 1992 ; 16 : 785-9.
- 15) Gandhi MS, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2008 ; 52 : 245-52.

【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

〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24

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