

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠

ウィルソン病治療剤（銅吸収阻害剤）/低亜鉛血症治療剤

ノベルジン<sup>®</sup>錠25mgノベルジン<sup>®</sup>錠50mgノベルジン<sup>®</sup>顆粒5%NOBELZIN<sup>®</sup> Tablets 25mg・50mg, Granules 5%

剤形	ノベルジン錠25mg：フィルムコーティング錠 ノベルジン錠50mg：割線を施したフィルムコーティング錠 ノベルジン顆粒5%：顆粒	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	ノベルジン錠25mg：1錠中 酢酸亜鉛水和物83.92mg（亜鉛として25mg）含有 ノベルジン錠50mg：1錠中 酢酸亜鉛水和物167.84mg（亜鉛として50mg）含有 ノベルジン顆粒5%：1g中 酢酸亜鉛水和物167.8mg（亜鉛として50mg）含有	
一般名	和名：酢酸亜鉛水和物（JAN） 洋名：Zinc Acetate Hydrate（JAN）	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	ノベルジン錠25mg・50mg：2014年 9月17日 ノベルジン顆粒5%：2021年 1月22日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日	ノベルジン錠25mg・50mg：2014年11月28日 ノベルジン顆粒5%：2021年 5月26日
販売開始年月日	販売開始年月日	ノベルジン錠25mg・50mg：2015年 2月23日 ノベルジン顆粒5%：2023年 2月 1日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	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 受付時間：平日9:00～18:00（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けWEBサイト <a href="https://nobelpark.jp/">https://nobelpark.jp/</a>	

本IFは、2023年5月改訂（第4版）の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	2	(3) 予備容量.....	10
1. 開発の経緯.....	2	(4) 容器の材質.....	10
2. 製品の治療学的特性.....	2	11. 別途提供される資材類.....	10
3. 製品の製剤学的特性.....	3	12. その他.....	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	4	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4	1. 効能又は効果.....	11
(1) 承認条件.....	4	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
(2) 流通・使用上の制限事項.....	4	3. 用法及び用量.....	11
6. RMP の概要.....	4	(1) 用法及び用量の解説.....	11
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	11
1. 販売名.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意.....	14
(1) 和名.....	5	5. 臨床成績.....	17
(2) 洋名.....	5	(1) 臨床データパッケージ.....	17
(3) 名称の由来.....	5	(2) 臨床薬理試験.....	18
2. 一般名.....	5	(3) 用量反応探索試験.....	18
(1) 和名(命名法).....	5	(4) 検証的試験.....	19
(2) 洋名(命名法).....	5	(5) 患者・病態別試験.....	24
(3) ステム(stem).....	5	(6) 治療的使用.....	27
3. 構造式又は示性式.....	5	(7) その他エラー! ブックマークが定義されて いません。	
4. 分子式及び分子量.....	5	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	33
5. 化学名(命名法)又は本質.....	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	2. 薬理作用.....	33
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	6	(1) 作用部位・作用機序.....	33
1. 物理化学的性質.....	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	33
(1) 外観・性状.....	6	(3) 作用発現時間・持続時間.....	33
(2) 溶解性.....	6	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	34
(3) 吸湿性.....	6	1. 血中濃度の推移.....	34
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点.....	6	(1) 治療上有効な血中濃度.....	34
(5) 酸塩基解離定数.....	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	34
(6) 分配係数.....	6	(3) 中毒域.....	36
(7) その他の主な示性値.....	6	(4) 食事・併用薬の影響.....	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	2. 薬物速度論的パラメータ.....	36
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	(1) 解析方法.....	36
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	7	(2) 吸収速度定数.....	36
1. 剤形.....	7	(3) 消失速度定数.....	36
(1) 剤形の区別.....	7	(4) クリアランス.....	36
(2) 製剤の外観及び性状.....	7	(5) 分布容積.....	36
(3) 識別コード.....	7	(6) その他.....	36
(4) 製剤の物性.....	7	3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	37
(5) その他.....	7	(1) 解析方法.....	37
2. 製剤の組成.....	8	(2) パラメータ変動要因.....	37
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤.....	8	4. 吸収.....	37
(2) 電解質等の濃度.....	8	5. 分布.....	37
(3) 熱量.....	8	(1) 血液-脳関門通過性.....	37
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	(2) 血液-胎盤関門通過性.....	37
4. 力価.....	8	(3) 乳汁への移行性.....	37
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	(4) 髄液への移行性.....	37
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	(5) その他の組織への移行性.....	37
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	10	(6) 血漿蛋白結合率.....	37
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	10	6. 代謝.....	38
9. 溶出性.....	10	(1) 代謝部位及び代謝経路.....	38
10. 容器・包装.....	10	(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、 寄与率.....	38
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容 器・包装に関する情報.....	10		
(2) 包装.....	10		

# 目次

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	38
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	38
7. 排泄	38
8. トランスポーターに関する情報	38
9. 透析等による除去率	38
10. 特定の背景を有する患者	38
11. その他	38
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>39</b>
1. 警告内容とその理由	39
2. 禁忌内容とその理由	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5. 重要な基本的注意とその理由	40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44
(1) 合併症・既往歴等のある患者	44
(2) 腎機能障害患者	44
(3) 肝機能障害患者	44
(4) 生殖能を有する者	44
(5) 妊婦	44
(6) 授乳婦	44
(7) 小児等	45
(8) 高齢者	45
7. 相互作用	46
(1) 併用禁忌とその理由	46
(2) 併用注意とその理由	46
8. 副作用	47
(1) 重大な副作用と初期症状	47
(2) その他の副作用	47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
10. 過量投与	50
11. 適用上の注意	50
12. その他の注意	50
(1) 臨床使用に基づく情報	50
(2) 非臨床試験に基づく情報	50
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>51</b>
1. 薬理試験	51
(1) 薬効薬理試験	51
(2) 安全性薬理試験	51
(3) その他の薬理試験	51
2. 毒性試験	52
(1) 単回投与毒性試験 <sup>49)</sup>	52
(2) 反復投与毒性試験 <sup>50)</sup>	52
(3) 遺伝毒性試験 <sup>51)</sup>	52
(4) がん原性試験	52
(5) 生殖発生毒性試験	52
(6) 局所刺激性試験	52
(7) その他の特殊毒性	52
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>53</b>
1. 規制区分	53
2. 有効期間	53
3. 包装状態での貯法	53
4. 取扱い上の注意	53
5. 患者向け資材	53
6. 同一成分・同効薬	53
7. 国際誕生日	53
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	54
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	54
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
11. 再審査期間	54
12. 投薬期間制限に関する情報	54
13. 各種コード	55
14. 保険給付上の注意	55
<b>XI. 文献</b>	<b>56</b>
1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	57
<b>XII. 参考資料</b>	<b>58</b>
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	58
<b>XIII. 備考</b>	<b>59</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	59
(1) ノベルジン錠のPTP包装の安定性試験	59
(2) ノベルジン錠の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	59
(3) ノベルジン顆粒の経管投与における通過性試験及び吸着性試験	62
2. その他の関連資料	63

## 略語表

略語	内容
Al-P	アルカリホスファターゼ(alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase)
AUC	薬物濃度時間曲線下面積(Area under the curve)
C	炭素(carbon)
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣(Chinese hamster ovary)
Cl	塩素(chlorine)
Cu	銅(copper)
FAS	最大の解析対象集団 (full analysis set)
FDA	米国食品医薬品局 (food and drug administration)
Fe	鉄(ferrum)
Hb	ヘモグロビン (hemoglobin)
HDL	高密度リポ蛋白質 (high density lipoprotein)
JAN	日本医薬品一般的名称(Japanese accepted names for pharmaceuticals)
LD <sub>50</sub>	半数致死量(lethal dose 50)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集(medical dictionary for regulatory activities terminology)
mRNA	メッセンジャーRNA(messenger RNA)
MT	メタロチオネイン(metallothionein)
Na	ナトリウム(sodium)
NDA	新医薬品承認申請 (new drug application)
PD	薬力学 (pharmacodynamics)
PK	薬物動態 (pharmacokinetics)
post-NDA	新医薬品承認申請前 (post-New Drug Application)
RH	相対湿度(relative humidity)
SD	標準偏差(standard deviation)
SDラット	sprague dawleyラット
USP	米国薬局方(United States pharmacopeia)
WHO	世界保健機関(world health organization)
Zn	亜鉛(zinc)

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

酢酸亜鉛は、1980年に米国ミシガン大学においてウィルソン病治療薬として医師主導型治験にて開発が開始された。過剰な銅にキレート作用を持つメタロチオネインの腸管での生成誘導により、銅の吸収を阻害することで作用を発揮する。最長10年にわたる長期投与試験により有効性、安全性が確認され、これらの成績に基づきTeva Pharmaceuticals USA社 (Teva社) が申請し、1997年1月に米国で承認された。欧州では、Orphan Europe SARL社が申請し、2004年10月に承認された。現在、米国、欧州をはじめとする世界27カ国で承認、販売されている。

ノーベルファーマ株式会社は、2004年9月から小児17例を含む37例のウィルソン病患者を対象とした第Ⅲ相・長期投与試験を国内で実施し、2008年1月、本剤はウィルソン病治療剤として承認され、ノベルジンカプセル25mg及び同50mgとして販売された。その後、ノベルジン錠25mg及び同50mgを開発し、2014年9月に製造販売承認を取得し、2015年2月より販売されている。なお、本剤は「ウィルソン病」を効能又は効果として2004年11月5日に厚生労働省により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：第175号）を受けている。

また、本剤は亜鉛製剤であり、低亜鉛血症に対する補充療法の可能性が期待されていた。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。亜鉛不足によってもたらされる病態として、食欲低下、発育障害、皮膚症状、脱毛、性腺機能不全、味覚障害、創傷治癒遅延、易感染性、等の多彩な症状がある。また、亜鉛不足を合併する疾患並びに医療処置として、C型肝炎・肝硬変、糖尿病、腎不全・透析等が報告されている。亜鉛欠乏時の治療として、外国においては、著名な教科書に亜鉛補充療法が記載されている<sup>1),2)</sup>。国内においても、「肝硬変診療ガイドライン」、「褥瘡予防・管理ガイドライン」及び「亜鉛欠乏症の診療指針」にて、亜鉛の補充療法が推奨されている<sup>3~5)</sup>。血清亜鉛濃度が低く、亜鉛不足が疑われる場合、あるいは明らかな亜鉛不足の症状が見られる場合には、亜鉛の補充が必要とされている。しかし、本邦には治療薬として承認されている亜鉛製剤はなかった。

そこで、2014年11月より低亜鉛血症治療剤として日本における開発を開始し、2017年3月に効能追加一部変更承認を取得した。

一方で、錠剤は低年齢の小児や嚥下障害を伴う高齢者等では服用が困難であること、また低年齢の小児には投与量の細やかな調整が不可能という問題が存在していた。これらの医療ニーズを鑑み、ノーベルファーマ株式会社は顆粒剤を開発し、2021年1月、顆粒剤の剤形追加及び小児低亜鉛血症に対する新たな用量の承認を取得した。

ウィルソン病（肝レンズ核変性症）に対して特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、低亜鉛血症に対して特定使用成績調査を実施し、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）との医薬品再審査結果通知書を受領した（ウィルソン病（肝レンズ核変性症）：2020年12月、低亜鉛血症：2024年12月）。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) ウィルソン病に適応を有する国内で初めての銅吸収阻害剤である。  
(11ページ、32ページ参照)
- (2) ウィルソン病治療剤として、初めて小児の効能又は効果、用法及び用量を取得し、妊婦に対しても投与量のガイダンスを取得した薬剤である。  
(11~12ページ、14~15ページ参照)
- (3) 銅に強いキレート作用を持つメタロチオネインの腸管粘膜細胞での生成を誘導する。  
生成されたメタロチオネインが、食物より吸収されてくる銅と結合して腸管粘膜細胞内に留まり、腸管粘膜細胞の脱落に伴ってメタロチオネイン結合銅が糞便中に排出される。  
(32ページ参照)
- (4) ウィルソン病患者に対する長期投与で効果の減弱は認められなかった。  
37例のウィルソン病患者に48週間経口投与したところ、主要評価項目であるALTは投与開始前42 IU/L、投与4週後以降は30~40 IU/Lの間で一定に推移した。  
(22~23ページ参照)
- (5) 低亜鉛血症に適応を有する国内で初めての亜鉛製剤である。  
(11ページ参照)

- (6) 低亜鉛血症患者(成人)を対象とした比較試験において、血清亜鉛濃度が  $80 \mu\text{g/dL}$  以上の正常範囲内に回復した患者の割合は、4週後で 51.9%、8週後で 55.6%であった。  
低亜鉛血症患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、ノベルジン群はプラセボ群と比較して投与後の血清亜鉛濃度の投与開始時からの変化量は有意 ( $p < 0.001$ : 共分散分析) に高く、また、血清亜鉛濃度が  $80 \mu\text{g/dL}$  以上の正常範囲内に回復した患者の割合は、ノベルジン群の4週後で 51.9% (14/27例)、8週後で 55.6% (15/27例)、プラセボ群の4週後で 0% (0/26例)、8週後で 3.8% (1/26例) と4週後、8週後も両群間で有意差(2群の差の95%信頼区間による群間比較)が認められた。  
(19～21ページ参照)
- (7) 低亜鉛血症患者を対象とした目標血清亜鉛濃度到達までの用量増減法確認試験において、97.4%の患者さんに目標血清亜鉛濃度の維持が認められた。  
低亜鉛血症患者を対象とした用量増減法確認試験において、投与完了例で目標血清亜鉛濃度 ( $80 \mu\text{g/dL}$ 以上 $200 \mu\text{g/dL}$ 未満) を維持できた患者の割合は全体で 97.4% (37/38例) であった。  
(18～19ページ参照)
- (8) 低亜鉛血症患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相試験\*において、同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度が目標値の  $80 \mu\text{g/dL}$  以上に到達した患者の割合は、91.7%であった。  
小児低亜鉛血症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度が目標値の  $80 \mu\text{g/dL}$  以上に到達した患者の割合は、91.7% (11/12例) であった ( $p < 0.001$ 、二項検定)。また、血清亜鉛濃度  $80 \mu\text{g/dL}$  以上に到達した11例のうち全例が、 $1.0 \sim 2.5 \text{mg/kg/日}$  の投与であった。  
\*本臨床試験には胃管投与の症例が含まれる。  
(24～27ページ参照)

(9) 副作用

重大な副作用として銅欠乏症、胃潰瘍を起こすおそれがある。主な副作用としてリパーゼ増加、アミラーゼ増加、血清鉄減少等が報告されている。

副作用については、電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(18～31, 46ページ参照)

なお、本邦で承認された本剤の効能又は効果は「ウィルソン病(肝レンズ核変性症)、低亜鉛血症」であり、低亜鉛血症については「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。」が効能又は効果に関連する注意として設定されている。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

本剤は「ウィルソン病」を効能又は効果として2004年11月5日に厚生労働省により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：第175号）を受けている。

(2024年12月時点)

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

###### <効能共通>

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）>

2008年1月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付され特定使用成績調査（全例調査）を実施した。2020年12月に医薬品再審査結果通知書を受領し、承認条件が解除となった。（V. 5. (6) 2)参照）

「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。」

###### <低亜鉛血症>

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない。承認条件が解除され、2024年12月に削除した。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ノベルジン錠25mg

ノベルジン錠50mg

ノベルジン顆粒5%

#### (2) 洋名

NOBELZIN Tablets 25mg

NOBELZIN Tablets 50mg

NOBELZIN Granules 5%

#### (3) 名称の由来

本剤の開発会社であるNobelpharmaと亜鉛 (Zinc) を組み合わせた。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

酢酸亜鉛水和物 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Zinc Acetate Hydrate (JAN)

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式

$(\text{H}_3\text{C}-\text{CO}_2)_2\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量: 219.50

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

Zinc acetate dihydrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号: NPC-02 (開発番号)

CAS登録番号: 5970-45-6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに酢酸臭がある。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

溶媒	酢酸亜鉛水和物1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性
エタノール (95)	30	やや溶けにくい
水	2.3	溶けやすい
pH1.1緩衝液	2.8	溶けやすい
pH3.0緩衝液	3.0	溶けやすい
pH5.0緩衝液	2.8	溶けやすい
pH7.0緩衝液	2.8	溶けやすい
pH9.0緩衝液	2.8	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。本品はわずかに風解する。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：237℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

pH：本品1.0gを水20mLに溶かした液のpHは6.0～8.0である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

熱 (80℃、3日)、湿度 (90%RH、7日)、光 (120万lx・h以上) で保存 (無包装) したが、熱による結晶水の減少に伴う酢酸亜鉛脱水物の生成を除き、酢酸亜鉛水和物が分解する兆候は得られなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 亜鉛塩の定性反応 (1) 及び (2)

(2) 酢酸塩の定性反応 (2) 及び (3)

(日局一般試験法より)

定量法

滴定終点検出法 (キレート滴定法)

(USP「酢酸亜鉛」の定量法を準用)

## IV. 製剤に関する項目







### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

ノベルジン錠25mg・50mg：錠（フィルムコーティング錠）

ノベルジン顆粒5%：顆粒（顆粒）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		ノベルジン錠25mg	ノベルジン錠50mg
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	 25	 50
	側面	 厚さ：3.2mm	 厚さ：3.8mm
重量(mg)		129	256

販売名	ノベルジン顆粒5%
剤形	顆粒
色	白色～微黄色

ノベルジン顆粒5%はバナナフレーバーの香料と甘味料としてスクラロースを添加

#### (3) 識別コード

販売名	ノベルジン錠25mg	ノベルジン錠50mg	ノベルジン顆粒5%
識別コード	NPC97	NPC98	該当しない
記載場所	個装箱、PTPシート	個装箱、PTPシート	

#### (4) 製剤の物性

製剤均一性

本品は日局一般試験法、質量偏差試験法により試験を行うとき、これに適合する。

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ノベルジン錠25mg	ノベルジン錠50mg
有効成分 (1錠中)	酢酸亜鉛水和物83.92mg (亜鉛として25mg)	酢酸亜鉛水和物167.84mg (亜鉛として50mg)
添加剤	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	

販売名	ノベルジン顆粒5%
有効成分 (1g中)	酢酸亜鉛水和物167.8mg (亜鉛として50mg)
添加剤	精製白糖、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、スクラロース、香料

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### ノベルジン錠25mg

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	PTP+アルミ ラミネート袋	60ヵ月	規格内	
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	PTP+アルミ ラミネート袋	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	50±2℃	PTP+アルミ ラミネート袋	3ヵ月	規格内
	温度 湿度	40±2℃、 75±5%RH	シャーレ開放	3ヵ月	3ヵ月で質量の増加、定量値の 低下、溶出率の低下を認めた (規格外)
	光	照度1000 lx (D65ランプ)	シャーレ (ポリ塩化 ビニリデンフィルム で覆った) 開放	120万lx・h以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	規格内

測定項目：性状、確認試験、質量偏差試験、溶出試験、定量法

### ノベルジン錠50mg

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	PTP+アルミ ラミネート袋	60ヵ月	規格内	
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	PTP+アルミ ラミネート袋	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	50±2℃	PTP+アルミ ラミネート袋	3ヵ月	規格内
	温度 湿度	40±2℃、 75±5%RH	シャーレ開放	3ヵ月	3ヵ月で質量の増加、定量値の 低下、溶出率の低下を認めた (規格外)
	光	照度1000 lx (D65ランプ)	シャーレ (ポリ塩化 ビニリデンフィルム で覆った) 開放	120万lx・h以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	規格内

測定項目：性状、確認試験、質量偏差試験、溶出試験、定量法

### ノベルジン顆粒5%

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*	25±2℃、 60%RH ±5%RH	高密度ポリエチレン ボトル	18ヵ月 (継続中)	規格内
加速試験*	40±2℃、 75%RH ±5%RH	高密度ポリエチレン ボトル	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	ガラス瓶 (密栓)	3ヵ月	規格内
	湿度	ガラス瓶 (開放)	3ヵ月	1ヵ月で定量値の低下を認めた (規格外)
	光	25±2℃、 照度 2000 lx (D65 ランプ)	シャーレ (曝光)	120万lx・h以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上
シャーレ (遮光)			120万lx・h以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	規格内

測定項目：性状、確認試験 (\*のみ)、溶出試験、定量法

### ノベルジン顆粒5%の分包時の安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
分包時安定性	25±2℃、 60±5%RH	セロファン+ ポリエチレン分包 (1g)	3ヵ月	規格内
	30±2℃、 75±5%RH	セロファン+ ポリエチレン分包 (1g)	3ヵ月	規格内

測定項目：性状、溶出試験、定量法

**7. 調製法及び溶解後の安定性**

該当しない

**8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）**

該当しない

**9. 溶出性**

本品は日局一般試験法、溶出試験法パドル法により試験を行うとき、これに適合する。

**10. 容器・包装**

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ノベルジン錠25mg：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

ノベルジン錠50mg：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

ノベルジン顆粒5%：50g [瓶]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ノベルジン錠25mg・50mg：PTPシート（ポリプロピレン、アルミニウム箔）＋アルミラミネート袋

ノベルジン顆粒5%：

	容器	中栓	パッキン	キャップ
ボトル包装	高密度ポリエチレン	低密度ポリエチレン	ポリエチレン・ポリプロピレン	高密度ポリエチレン

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- ウィルソン病（肝レンズ核変性症）
- 低亜鉛血症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### <低亜鉛血症>

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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### <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0.5～0.75mg/kgを開始用量とし1日2回経口投与するが、患者の状態により1回25mgの1日1回経口投与から開始することもできる。

なお、血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は以下のとおりとする。

対象	最大投与量（1日あたり）
成人及び体重30kg以上の小児	150mg（1回50mgを1日3回）
体重10kg以上30kg未満の小児	75mg（1回25mgを1日3回）
体重10kg未満の小児	25mg（1回12.5mgを1日2回、又は1回25mgを1日1回）

いずれの場合も、食後に投与すること。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### <ウィルソン病（肝レンズ核変性症）>

通常の成人について、米国での薬力学試験（NDA-PD1 試験）において、本剤 25mg×3 回/日及び 50mg×3 回/日投与により、早期（投与 5～6 日後）に腸管細胞内 MT 生成が誘導され、<sup>64</sup>Cu 吸収も抑制されることが示された。米国での銅バランス及び <sup>64</sup>Cu 吸収試験によるウィルソン病に対する本剤用量反応試験（NDA-PD2 試験）により、本剤 50mg×3 日/日用法及び用量は、銅バランスを良好に維持し、かつ <sup>64</sup>Cu 吸収を十分に抑制した。50mg×5 回/日、50mg×2 回/日、25mg×3 回/日及び 37.5mg×2 回/日の用法及び用量も同等に有効であった。50mg×5 回/日の用法及び用量が最大有効用量であると判断された。一方、25mg×2 回/日や 75mg×1 回/日は無効であり、25mg×3 回及び 37.5mg×2 回/日の用法及び用量が最小有効用量であると判断された。これらの結果から、1 日用量は、最低 75mg が必要であり、1 日投与回数も重要で、最低 2 回必要であると考えられた。また、日本人と米国人の間に本剤の薬物動態に大きな差はないものと考えられた。用法及び用量を 50mg×3 回/日投与を原則として実施された Brewer-NDA 試験、Brewer-post-NDA 試験、国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験において、ALT 等有効性指標は 48 週間～9.5 年間にわたり増悪することなく安定して推移し、本剤の有効性が示された。

以上より、通常、成人において 50mg×3 回/日投与は有効であることが確認された。

なお、50mg×5 回/日の用法及び用量も推奨用量の 50mg×3 回/日と同等の有効性を示したが、1 日の投与回数が多くなると、長期投与においては服薬遵守が困難となる恐れがあることから、

「通常、用法及び用量は50mg1日3回として、必要に応じて1日最大250mgまで増量可とする。」とした。

小児について、ウィルソン病では診断後速やかに抗銅療法を開始し、生涯間断なく継続する必要があるが、キレート剤では両剤とも小児用法及び用量が設定されておらず、添付文書の使用上の注意に小児への安全性が確立していないと記載されている点に鑑み、本剤について年少児を含めた小児用法及び用量を設定することが正しいと考えた。

国内第Ⅲ相試験で薬物動態も検討したが、24時間尿中亜鉛排泄量は、成人（16歳以上）と小児（6歳以上から16歳未満）で大きな差はなかった。

国外で実施されたBrewer-小児試験において、6歳未満；25mg×2回/日、6歳以上16歳未満；1回25mg×3回/日、16歳以上又は体重125ポンド（56.6kg）以上；成人と同じ50mg×3回/日で1.3年～7.6年投与した結果、本剤投与1年後にALT等有効性指標が有意に低下し、2年以降も増悪することなく安定して推移し、有効であることが示された。国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験において、1歳以上6歳未満；原則25mg×2回/日、6歳以上16歳未満；原則25mg×3回/日で48週投与した結果、ALT等有効性指標は増悪することなく安定して推移し、本剤の有効性が示された。

特に6歳未満の乳幼児に関し、これらについての本剤の情報は限られている。Brewer-小児試験において、3.2歳の1例に本剤25mg×2回/日を3.7年間投与され有効性と安全性が確認されている。また、香港大学のHuiらは、5歳の1例に本剤25mg×2回/日を投与し、投与開始3ヵ月で肝機能（ALT）が正常化（投与前152 IU/Lから投与後33 IU/Lに低下）し、副作用も認められなかったと報告している（Hui 2002）。また、硫酸亜鉛製剤ではあるがナポリ大学のIorioらは1歳（13ヵ月）の1例に硫酸亜鉛100mg×2回/日（亜鉛として23mg×2回/日）を投与し、投与開始後6週間以内に肝機能（ALT及びAST）が正常化し、その後12ヵ月間維持され、副作用も認められなかったと報告している（Iorio 2003）。国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験において、4歳の2児が治験に参加し、25mg×2回/日の用法及び用量で本剤を投与された。ALTは、それぞれ投与前24 IU/L、108 IU/Lより投与4週後21 IU/L、62 IU/L、投与12週後19 IU/L、61 IU/L、投与24週後25 IU/L、61 IU/L及び投与48週後33 IU/L、36 IU/Lであった。また血清中非セルロプラスミン結合銅（遊離銅）、24時間尿中銅排泄量等の副次的評価項目も有効に推移した。

以上より、小児において1歳以上6歳未満；原則25mg×2回/日、6歳以上16歳未満；原則25mg×3回/日投与は、有効であることが確認された。

### ＜低亜鉛血症＞

成人を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（NPC-02-4試験）において、1回25mg1日2回投与はプラセボに比較して投与後の血清亜鉛濃度の変化量が有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

用量増減法確認試験（NPC-02-5試験）の成人及び体重30kg以上の小児では、1回25mg1日2回（50mg/日）を本剤の開始用量として設定した。また、低亜鉛血症を呈する疾患の重症度により本剤の開始時用量は異なることが想定されるため、本剤の開始時用量は医師の判断で50mg1日2回（100mg/日）も選択可能とした。目標血清亜鉛濃度に到達するまで、4週ごとに50mg/日ずつ本剤を増量することとした。

本剤の最大投与量は、本剤のカプセル剤を用いた高アンモニア血症を呈する日本人肝硬変患者対象のプラセボ対照二重盲検試験による臨床研究（Katayama2014試験）<sup>6)</sup>において安全性に問題はなかったことや、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている最大投与量も参考に、150mg/日とした。その結果、本剤50～150mg/日の用量範囲で、目標血清亜鉛濃度を維持できることが確認された。また、初めて血清亜鉛濃度80 $\mu$ g/dL以上となった1日投与量及び目標血清亜鉛濃度を8週間維持できた1日投与量は、いずれも100mg/日が最多であったこと、100mg/日で開始した場合の安全性は50mg/日で開始した場合と同様であったことから、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている1日用量を参考に、疾患の重症度等により50mg1日2回（100mg/日）の開始時用量も選択可能とした。本剤の最大投与量については、150mg/日まで増量した例が5例あり、安全性に大きな問題はなかった。なお、25mg/日ずつ減量する基準を設定したが、該当する症例はなかった。

一方、用量増減法確認試験（NPC-02-5試験）の体重30kg未満の小児については、英国における亜鉛製剤の添付文書（体重10kg～30kg未満で22.5～67.5mg/日）、ネルソン小児科学及び小児

用量ハンドブックの記載 (0.5~1mg/kg/日) を参考に、本剤の開始用量を 25mg/日と設定した。目標血清亜鉛濃度に到達するまで、4週ごとに 25mg/日ずつ増量することとした。また、本剤の最大投与量は、英国における亜鉛製剤の添付文書に記載されている最大投与量を参考に、成人最大投与量の 1/2 である 75mg と設定した。その結果、25~50mg/日の用量範囲で血清亜鉛濃度が目標血清亜鉛濃度に達し、維持された。同試験において 1日 75mg を投与した実績はなかった。

しかし、30kg 未満の小児で、体重換算すると 30kg の小児に 1日 75mg を投与した場合に相当する 2.5mg/kg を上回る投与が必要な症例を 1例認め、安全性には問題がなかったこと等を踏まえ、体重 30kg 未満の小児については、最大投与量は 1日 75mg とすることが妥当と考えた。

服薬タイミングについては、英国における亜鉛製剤の添付文書で食後に服用するように記載されており、消化器症状を避けるため、今回実施した 2つの臨床試験 (NPC-02-4 試験、NPC-02-5 試験) では、食後投与とした。その結果、有害事象として、悪心が 9.5% (7/74 例)、嘔吐が 6.8% (5/74 例) 発現したが、いずれも軽度であり、食後投与とすることに問題はないと考えた。

以上より、2017年3月にノベルジン錠・カプセルの低亜鉛血症に対する用法及び用量を「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。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 1日 150mg (1回 50mg 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。」とした。

一方で、「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。」としたが、小児低亜鉛血症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ZNS001 試験) に基づき、2021年1月に体重 30kg 未満の小児については新たな用量を設定した。

ZNS001 試験では、10ヵ月~17歳8ヵ月の体重 25kg 未満の小児患者が 12例組み入れられた。治験実施計画書で規定された開始用量及び用法は 0.5又は 0.75 mg/kg/回、1日 2回投与であった。血清亜鉛濃度に応じて必要時に 0.25mg/kg/回 (0.5 mg/kg/日) ずつ、最大 1.5mg/kg/回 (3.0mg/kg/日) まで増量した。目標血清亜鉛濃度である 80 µg/dL 以上を同一投与量で 8週間維持できた症例の割合は 91.7% (11/12 例) であった。

なお、ZNS001 試験における治験薬の開始用量は、体重 25kg 以上は固定用量、体重 25kg 未満は体重調整投与量の規定であった。一方、錠剤では体重 30kg を境に用法及び用量が異なる規定であり、剤形間での混乱を避けるため、体重 30kg 未満で体重調整投与量を適用することとした。また、ノベルジン錠の申請時に提出された NPC-02-5 試験において、体重 11.1~25.3kg の低亜鉛血症患者に対して 25mg の 1日 1回投与から開始した場合に、有効性及び安全性に大きな問題は認められていないことから、1回 25mg の 1日 1回投与も選択できることとした。

体重 10kg 未満の患者における 1日あたりの最大投与量は、ZNS001 試験では安全面の観点から、英国の亜鉛製剤 Solvazinc Effervescent tablets の用法・用量を参考に 22.5mg/日と設定されていた。しかし、組み入れられた体重 10kg 未満の 3症例のうち、体重に基づく計算上の最大投与量が 22.5mg/日を超える症例はなく、設定の妥当性を裏付けるデータは得られなかった。よって、市販後の臨床現場の混乱を防ぐ観点から、体重 10kg 未満の小児に対する最大投与量を、ノベルジン錠で承認された体重 30kg 未満の開始用量である 25mg とした。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### <ウィルソン病（肝レンズ核変性症）>

- 7.1 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。[10.2参照]
- 7.2 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。
- 7.3 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。[9.5.2、11.1.1参照]
- 7.4 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。[11.1.1参照]

項目	参考値
尿中銅排泄量 (スポット尿中銅濃度)	50~125 $\mu$ g/24時間 (0.1 $\mu$ g/mg・クレアチニン以下)

- 7.5 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、ALT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)	2,000 $\mu$ g/24時間 以上 (1.8 $\mu$ g/mg・クレアチニン以上)

##### <低亜鉛血症>

- 7.6 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。

##### (解説)

- 7.1 本剤は、キレート剤とは異なり、腸管でのメタロチオネイン(MT)誘導による銅吸収阻害という作用機序を有することから、その効果は遅れて発現する(本剤投与5日後からMT誘導が認められる)<sup>7)</sup>。  
したがって、既にウィルソン病の症状が発現している患者(症候性患者)においては、体内からの銅の除去(除銅)が優先されることから、初期治療としては銅キレート剤単独もしくは銅キレート剤と本剤の併用が適切と考えられる。  
なお、本剤とキレート剤を併用する場合には、それぞれの薬剤の内服時間の間隔をあけることが推奨されている。  
国内試験においては、キレート剤による初期治療が行われた症候性患者を対象に、本剤単独による維持治療期の試験が実施されている。しかし、除銅が行われていない症候性患者での使用経験がなく、症候性患者の初期治療としての本剤単独使用の有効性は確認されていない。本剤とキレート剤を併用する場合の注意については、「VIII.7.相互作用」の項を参照。  
なお、無症候性(発症前)患者の初期治療には、本剤の国内での使用経験は少ないものの、外国での使用経験<sup>8)</sup>から、本剤は、無症候性患者への単独投与が可能と考えられる<sup>9)</sup>。
- 7.2 亜鉛の吸収は、飲食物(パン、野菜、果物、卵、ミルク、コーヒー等)の影響(吸収阻害)を受けることから、設定した<sup>10)</sup>。  
特にフィチン酸と繊維を中心とした食物中成分は、亜鉛と結合し、腸管細胞への亜鉛の取り込みを阻害し、亜鉛の吸収が遅延することが報告されている<sup>11)</sup>。  
本剤を空腹時に投与した場合、悪心・嘔吐等の消化器系副作用が出現しやすくなるといわれている<sup>12)</sup>。ウィルソン病においては疾患の重篤性を鑑み、亜鉛吸収における食物の影響を避けるため用法を厳密に設定した。  
一方、低亜鉛血症においては、消化器系副作用を可能な限り回避するため食後投与と設定した。低亜鉛血症患者を対象とした国内臨床試験において、本剤を食後投与として実施した結果、有効性が確認されている。また、副作用として悪心が5.4%(4/74例)、嘔吐が4.1%(3/74例)に認められたがいずれも軽微であり、食後投与とすることに問題はなかった。

- これらの理由により、ウィルソン病と低亜鉛血症では用法が異なった記載となっている。
- 7.3 ウィルソン病では、妊婦においても抗銅療法を継続する必要がある。一方、胎児の銅欠乏は先天性奇形のリスク因子の1つであり、銅を必要とする胎児の発達に影響を与える可能性が報告されている。

本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合は、胎児の成長因子の1つである銅の欠乏を起ささないように、過度の除銅を避けるため、1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を実施し、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の上、尿中銅排泄量を $50\mu\text{g}/24\text{時間}$ 未満に下げすぎないように注意すること。

詳細は、「VIII. 6. (5)妊婦」の項を参照。

- 7.4 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。また、本剤投与継続中も症状推移を勘案しながら、定期的に尿中銅排泄量検査を実施する。
- 7.5 本剤の用量を変更する場合、ウィルソン病患者では、血中銅は真の銅収支を反映していないため、有効性指標である24時間尿中銅排泄量（24時間蓄尿が困難な場合はスポット尿）\*又は服薬コンプライアンス指標である24時間尿中亜鉛排泄量（24時間蓄尿が困難な場合はスポット尿）\*\*を、用量増減を判断する際の参考とすることが適切であると考え設定した。しかし、臨床症状、肝機能検査、血清遊離銅濃度、尿中銅排泄量、服薬コンプライアンス（血清亜鉛濃度、尿中亜鉛排泄量）、有害事象の有無等をモニタリングし、これらの指標を総合的に判断して、用量の増減を行うことが必要である。

\* 24時間尿中銅排泄量の参考値 $50\sim 125\mu\text{g}/24\text{時間}$ は、Brewerらの経験<sup>12)</sup>に基づくものであり、国外試験において $200\mu\text{g}/24\text{時間}$ を超えた症例で症状の増悪が多いこと、 $125\mu\text{g}/24\text{時間}$ 以下の症例の多くに症状の悪化が認められないことから、この参考値は適切と考えられる。また、 $50\mu\text{g}/24\text{時間}$ は、正常人の基準値上限であり、銅欠乏状態を避けるための適切な参考値として設定した。

スポット尿中銅排泄量の参考値 $0.1\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{クレアチニン}$ 以下は、国内試験における24時間尿中銅排泄量とスポット尿中銅排泄量の相関式及び青木らのbasal copper excretionが $0.1\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{クレアチニン}$ 以下であればコントロール良好であるとの指針に基づき設定した。日常診療において24時間蓄尿が困難な症例は多く存在し、また、蓄尿が可能な患者であっても外来での頻回の蓄尿によってモニタリングを行うことは現実的ではないことから、スポット尿による参考値も設定した。

\*\*24時間尿中亜鉛排泄量の参考値 $2,000\mu\text{g}/24\text{時間}$ 以上は、Brewerらの試験において、服薬コンプライアンスが良好であれば $2,000\mu\text{g}/24\text{時間}$ 以上を示すことが確認されていることから設定した。また、スポット尿中亜鉛排泄量の参考値 $1.8\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{クレアチニン}$ 以上は、国内試験における24時間尿中亜鉛排泄量とスポット尿中亜鉛排泄量の相関式より設定した。

ノベルジンカプセルの国内臨床試験における平均値を参考として下記に示した。

- 24時間尿中銅排泄量の平均値の推移 (35例、6歳以上)

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 :  $\mu\text{g}/24\text{時間}$

- スポット尿中銅排泄量の推移 (37例)

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)	0.5431 ±0.94768	0.0677 ±0.05120	0.0677 ±0.04371	0.0688 ±0.04977	0.0644 ±0.04421
6歳以上～16歳未満 (15) : 75mg/日 (25mg×3回)					
1歳以上～6歳未満 (2) : 50mg/日 (25mg×2回)					

平均値±SD、単位 :  $\mu\text{g}/\text{mg} \cdot \text{クレアチニン}$  (補正值)

- 24時間尿中亜鉛排泄量の推移 (35例、年齢別)

年齢 (例数):用法・用量	4週後	24週後
全体 (35)	2535.6±1153.74	3918.1±1826.40
16歳以上 (20) : 150mg/日 (50mg×3回)	2553.4±1192.93	4515.3±1772.68
6歳以上～16歳未満 (15) : 75mg/日 (25mg×3回)	2511.9±1140.31	3121.9±1627.19

平均値±SD、単位 :  $\mu\text{g}/24\text{時間}$

- スポット尿中亜鉛排泄量の推移 (37例、年齢別)

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 :  $\mu\text{g}/\text{mg} \cdot \text{クレアチニン}$  (補正值)

- 7.6 低亜鉛血症患者の中には、亜鉛不足に起因する症状を呈していない患者が含まれること、また、亜鉛が過剰に投与されることで銅欠乏や重度の悪心、嘔吐等を発現する可能性もあること<sup>13)</sup>を踏まえ、適切な処置を行う必要があると考えられる。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### <ウィルソン病>

区分	試験名	試験デザイン	例数	対象
評価資料	国内第Ⅲ相試験 国内長期投与試験	非対照、非盲検 試験	37例	ウィルソン病患者 (成人、小児、妊婦)
	国内第Ⅲ相試験 国内製剤切り替え投与 試験	非対照、非盲検 試験	12例	ウィルソン病患者 (成人、小児、妊婦)
	国内第Ⅲ相試験 薬物動態試験	非対照、非盲検 試験	23例	ウィルソン病患者 (成人、小児)
	Brewer-NDA試験	非対照、非盲検 試験	86例	ウィルソン病 (発症前患者、小児、 妊婦を含む)
	Brewer-post-NDA試験	非対照、非盲検 試験	62例	ウィルソン病 (発症前患者、小児、 妊婦を含む)
	Brewer-小児試験	非対照、非盲検 試験	34例	ウィルソン病 (1歳以上、19歳未満)
	Brewer-妊婦試験	非対照、非盲検 試験	19例 (妊娠回数29回、 生児出産回数25回)	ウィルソン病 (妊婦)
	Brewer-発症前試験	非対照、非盲検 試験	13例	ウィルソン病 (発症前患者)
	NDA-PK試験	非対照、非盲検 試験	16例	健常成人
参考資料	NDA-PD2試験	非対照、非盲検 試験	50例	ウィルソン病 (成人、小児)
	Henderson-PK試験	ランダム化クロス オーバー試験	11例	健常成人

#### <低亜鉛血症> (2017年3月 低亜鉛血症の効能追加)

区分	試験名	試験デザイン	例数	対象
評価資料	NPC-02-4試験 国内第Ⅲ相二重盲検比 較試験	二重盲検比較試 験	ノベルジン群：30例 プラセボ群：26例	成人の低亜鉛血症患 者(血清亜鉛濃度が70 $\mu\text{g/dL}$ 未満)
	NPC-02-5試験 国内第Ⅲ相用量増減法 確認試験	非対照、非盲検 試験	43例	小児及び成人の低亜 鉛血症患者(血清亜鉛 濃度が70 $\mu\text{g/dL}$ 未満)

#### <低亜鉛血症> (2021年1月 小児に対する新たな用量追加、顆粒剤追加)

区分	試験名	試験デザイン	例数	対象
評価資料	ZNS001試験 国内第Ⅲ相試験	非対照、非盲検 試験	12例	小児の低亜鉛血症患 者(血清亜鉛濃度が30 $\mu\text{g/dL}$ 以上70 $\mu\text{g/dL}$ 未満)
	NPC-02-6試験 生物学的同等性試験	非盲検、クロス オーバー試験	30例	健康成人男性

## (2) 臨床薬理試験

### 忍容性試験<sup>14)</sup> (海外データ)

健康成人11名 (男5名、女6名) に本剤を10~100mg単回経口投与し、自他覚所見について検討した。

有害事象として、悪心が10mg投与で18.2% (2/11例)、25mg投与で45.5% (5/11例)、50mg投与で90.9% (10/11例)、100mg投与で90.9% (10/11例) に認められた。100mg投与で悪心が認められた10例中2例では嘔吐を伴い中止された。なお、本剤と有害事象との因果関係に関する記載はなかった。

注) 本剤のウィルソン病 (肝レンズ核変性症) に対して承認されている用法及び用量は25~50mg、1日2~3回である。

## (3) 用量反応探索試験

### ウィルソン病 (肝レンズ核変性症) 患者における用量反応探索試験<sup>15)</sup> (海外データ)

除銅が十分になされ維持療法中のウィルソン病患者50例を対象とし、25~250mg/日の用量及び1~6回/日の用法の組み合わせで用量反応探索試験を実施した。

銅収支+0.25mg/日以下と<sup>64</sup>Cu吸収1.2%以下を有効としたとき、1日用量75mg以上の群での有効率は、50mg以下の投与群に比し高かった。

銅収支は、1日用量250mg (分5) 及び150mg (分3) の群でそれぞれ-0.36mg/日、-0.44mg/日であり、他の群に比しマイナス幅が大きく、良好にコントロールされていた。

銅収支、<sup>64</sup>Cu吸収、有効性評価結果より、1日用量が75mg以上かつ1日投与回数が2回以上の用法及び用量で十分な銅吸収阻害効果が得られ、本剤の推奨用量は、成人で50mg×3回/日、小児及び妊婦では25mg×3回/日と結論された。

注) 本剤のウィルソン病 (肝レンズ核変性症) に対して承認されている用法及び用量は1回25~50mg、1日2~3回である。なお、成人においては1日最大250mg (1回50mgを1日5回投与) まで投与可能である。

### 低亜鉛血症患者に対する用量増減法確認試験<sup>16)</sup>

目的	低亜鉛血症患者を対象として、ノベルジン錠投与による目標血清亜鉛濃度 (80 $\mu$ g/dL以上200 $\mu$ g/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・確認する。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
対象	低亜鉛血症患者
主な選択基準	登録時及び投与開始前8週間以内に測定した血清亜鉛濃度 (施設測定値) がいずれの時点でも70 $\mu$ g/dL未満の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>血清アルブミン値が2.8g/dL未満の患者</li><li>登録前12週間以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤、亜鉛を含むサプリメントを服用していた患者</li></ul>
試験方法	ノベルジンの開始時用量は体重30kg以上の患者には亜鉛として25mg又は50mgを1日2回、体重30kg未満の患者には亜鉛として25mgを1日1回とし、4週間毎に血清亜鉛濃度を測定しながら、目標血清亜鉛濃度に到達するまで用量調節することとした。 増量基準：血清亜鉛濃度が80 $\mu$ g/dL未満の場合、体重30kg以上の患者では亜鉛として50mg/日ずつ、体重30kg未満の患者では25mg/日ずつ、1日最大量 (それぞれ150mg、75mg) まで増量することとした。 減量基準：血清亜鉛濃度が200 $\mu$ g/dL以上の場合、亜鉛として25mg/日ずつ減量し、25mg/日投与でも4週間後の血清亜鉛濃度が200 $\mu$ g/dL以上の場合には投与を中止することとした。 血清銅濃度が30 $\mu$ g/dL以下の場合には亜鉛として25mg/日ずつ減量し、10 $\mu$ g/dL未満の場合には投与を中止することとした。 投与期間は12週間~最大24週間とした。
主要評価項目	目標血清亜鉛濃度を維持できた症例の割合

解 析 計 画	<p><b>【主要評価項目】</b>  最大解析対象集団（FAS）及び実施計画書適合解析対象集団（PPS）を対象に解析を行う。治験薬投与完了例において目標血清亜鉛濃度（80 <math>\mu</math>g/dL以上200 <math>\mu</math>g/dL未満）を維持できた症例数の割合を算出した。また、体重・年齢・低亜鉛血症に関連する症状及び開始時血清亜鉛濃度ごとに同様の集計を行った。</p>
---------	---

FASでの目標血清亜鉛濃度を8週間維持できた症例数は全体で37/43例（86.0%）であった。参考として実施した治験薬投与完了例（38例）での解析では目標血清亜鉛濃度を維持できた症例数は37/38例（97.4%）であった。

終了時投与量別では、25mg/日 3/3例（100%）、50mg/日では10/12例（83.3%）、100mg/日では22/23例（95.7%）、150mg/日では2/5例（40.0%）で目標血清亜鉛濃度を維持した。副作用は、19/43例（44.2%）に発現し、主な副作用は、リパーゼ増加6/43例（14.0%）、嘔吐及び血中銅減少各3/43例（7.0%）、悪心、血中鉄減少及び血中アルカリホスファターゼ増加各2/43例（4.7%）であった。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 低亜鉛血症患者に対するプラセボ対照二重盲検比較試験<sup>17)</sup>

目 的	低亜鉛血症患者を対象として、ノベルジン錠の1日50mg投与における有効性及び安全性を、プラセボ対照の二重盲検比較試験により検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同
対 象	低亜鉛血症患者
主な選択基準	登録時及び投与開始前8週間以内に測定した血清亜鉛濃度（施設測定値）がいずれの時点でも70 $\mu$ g/dL未満の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 血清アルブミン値が2.8g/dL未満の患者</li> <li>● 登録前12週間以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤、亜鉛を含むサプリメントを服用していた患者</li> </ul>
試 験 方 法	ノベルジン錠25mg又はプラセボを1日2回、食後に8週間経口投与した。
評 価 項 目	<p><b>【主要評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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</li> </ul> <p><b>【副次的評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血清亜鉛濃度の推移</li> <li>● 血清亜鉛濃度が80 <math>\mu</math>g/dL以上となった症例の割合</li> <li>● 血清亜鉛濃度が投与開始時より15 <math>\mu</math>g/dL以上上昇した症例の割合</li> <li>● 低亜鉛血症に関連する症状の推移</li> </ul>
解 析 計 画	<p><b>【主要評価項目】</b>  最大解析対象集団（FAS）及び実施計画書適合解析対象集団（PPS）を対象に解析を行った。治験薬投与完了例において目標血清亜鉛濃度（80 <math>\mu</math>g/dL以上200 <math>\mu</math>g/dL未満）を維持できた症例数の割合を算出した。また、体重・年齢・低亜鉛血症に関連する症状及び開始時血清亜鉛濃度ごとに同様の集計を行った。</p> <p><b>【副次評価項目】</b>  ・血清亜鉛濃度の推移</p> <p>各時点の投与量を考慮せず、各観察時点（最終時を含む）及び投与開始時からの変化量の要約統計量を算出するとともに、投与開始時からの変化量についてpaired-t検定及びグラフを用いて検討した。</p>

	<p>・血清亜鉛濃度が80 <math>\mu</math>g/dL以上となるのに必要な投与量の割合 治験薬投与開始以降、初めて血清亜鉛濃度が80 <math>\mu</math>g/dL 以上となった1日投与量を患者ごとに求め、その分布を集計し、各投与量の割合を算出した。さらに、開始時用量別での各投与量の割合も集計する。また、体重・年齢・低亜鉛血症に関連する症状及び開始時血清亜鉛濃度ごとに同様の集計を行った。</p> <p>・血清亜鉛濃度が投与開始時より15 <math>\mu</math>g/dL以上上昇するのに必要な投与量の割合 治験薬投与開始以降、初めて血清亜鉛濃度が15 <math>\mu</math>g/dL以上となるのに必要であった1日投与量を患者ごとに求め、その分布を集計し、各投与量の割合を算出した。さらに、開始時用量別での各投与量の割合も集計した。また、体重・年齢・低亜鉛血症に関連する症状及び開始時血清亜鉛濃度ごとに同様の集計を行った。</p> <p>・目標血清亜鉛濃度を維持できた投与量の割合 目標血清亜鉛濃度（80 <math>\mu</math>g/dL 以上200 <math>\mu</math>g/dL 未満）を8週間維持できた1日投与量を患者ごとに求め、その分布を集計、各投与量の割合を算出し、また、その投与開始時血清亜鉛濃度の要約統計量を求めた。さらに、開始時用量別での各投与量の割合も集計した。また、体重・年齢・低亜鉛血症に関連する症状及び開始時血清亜鉛濃度ごとに同様の集計を行った。</p> <p>・低亜鉛血症に関連する症状の推移 臨床症状ごとに集計可能な情報が得られた場合、各観察時点（最終時を含む）及び投与開始時からの変化の要約統計量又はカテゴリ変化を算出・集計するとともに、投与開始時からの変化について paired-t 検定を用いて検討した。</p> <p>〔サブグループ解析〕 維持用量の分布と開始時用量別での維持症例の割合の集計。</p>
--	--

主要評価項目である血清亜鉛濃度の投与開始時から投与8週後又は投与中止時の変化量（最小二乗平均値）の投与群間差は22.4  $\mu$ g/dL（95%信頼区間：15.6～29.2）であり、両群間に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。

#### 血清亜鉛濃度の変化量の共分散分析（FAS）

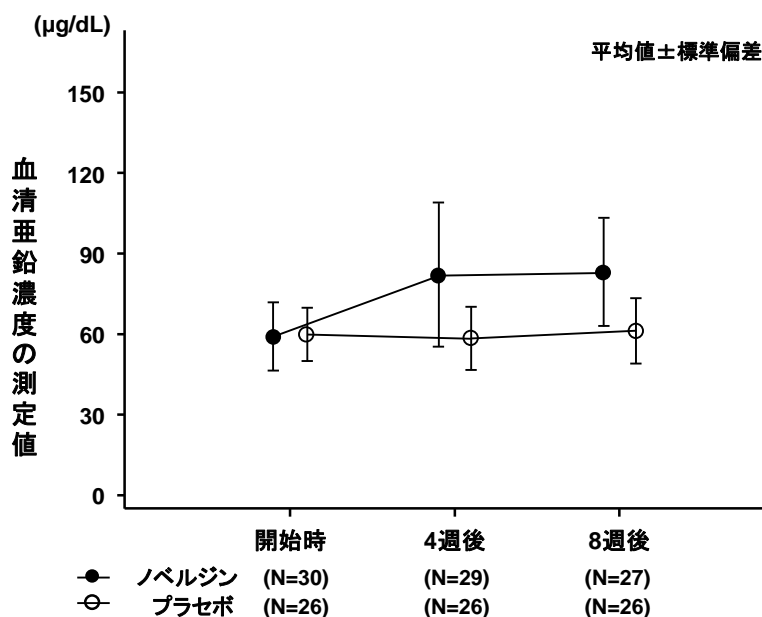
投与群	例数	平均値 (標準偏差)	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	最小二乗平均値の差 及び95%信頼区間	p値
ノベルジン群	30	23.7 (16.0)	23.7 (19.1～28.3)	22.4 (15.6～29.2)	$p < 0.001$
プラセボ群	26	1.2 (6.4)	1.3 (-3.7～6.2)		

単位は  $\mu$ g/dL

投与群を因子、投与開始時値を共変量とした共分散分析

ノベルジン群の血清亜鉛濃度は投与4週後には上昇し、投与8週後までその濃度は維持されたが、プラセボ群で変化は認められなかった。

### 血清亜鉛濃度の推移



治験薬投与完了例において、血清亜鉛濃度が80 µg/dL以上となった症例の割合は、ノベルジン群では4週後で51.9%、8週後で55.6%であった。一方、プラセボ群では4週後で0%、8週後で3.8%であり、4週後、8週後のいずれも両群間で有意な差が認められた。

血清亜鉛濃度が80 µg/dL以上となった症例の割合 (投与完了例)

時点	投与群	投与完了例	80 µg/dL以上 例数 (%)	割合 (%) の差* (95%信頼区間)
4週後	ノベルジン群	27	14 (51.9)	51.85 (33.01~70.70)
	プラセボ群	26	0 (0)	
8週後	ノベルジン群	27	15 (55.6)	51.71 (31.56~71.86)
	プラセボ群	26	1 (3.8)	

\* : 80 µg/dL以上の症例に対する群間の割合の差

治験薬投与完了例において、血清亜鉛濃度が15 µg/dL以上上昇した症例の割合は、ノベルジン群では4週後で63.0%、8週後で70.4%であった。一方、プラセボ群では4週後、8週後ともに3.8%であり、4週後、8週後のいずれも両群間で有意な差が認められた。

血清亜鉛濃度が投与開始時より15 µg/dL以上上昇した症例の割合 (投与完了例)

時点	投与群	投与完了例	15 µg/dL以上 例数 (%)	割合 (%) の差* (95%信頼区間)
4週後	ノベルジン群	27	17 (63.0)	59.12 (39.46~78.77)
	プラセボ群	26	1 (3.8)	
8週後	ノベルジン群	27	19 (70.4)	66.52 (47.78~85.27)
	プラセボ群	26	1 (3.8)	

\* : 80 µg/dL以上の症例に対する群間の割合の差

副作用は、ノベルジン群4/31例 (12.9%)、プラセボ群1/26例 (3.8%) に発現し、発現率の差とその95%信頼区間は、9.06% (-4.87~22.98) であった。主な副作用はノベルジン群の悪心 (2/31例 : 6.5%) 及びそう痒症 (2/31例 : 6.5%) であった。

## 2) 安全性試験

### ウィルソン病患者に対する国内第Ⅲ相・長期投与試験<sup>18), 19)</sup>

国内12施設13診療科で実施されたノベルジンカプセルの臨床試験において1歳以上から6歳未満2例、6歳以上から16歳未満15例の小児を含む37例のウィルソン病患者（銅キレート剤もしくは亜鉛製剤により24週間以上治療が行われ、肝機能検査値ALTが安定しているもの）にノベルジンカプセルを以下の用法及び用量で48週間経口投与し、肝機能検査値（ALT、AST、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ等）、臨床症状、銅代謝の推移を指標に非盲検法により有用性を検討した。

〔用法及び用量〕

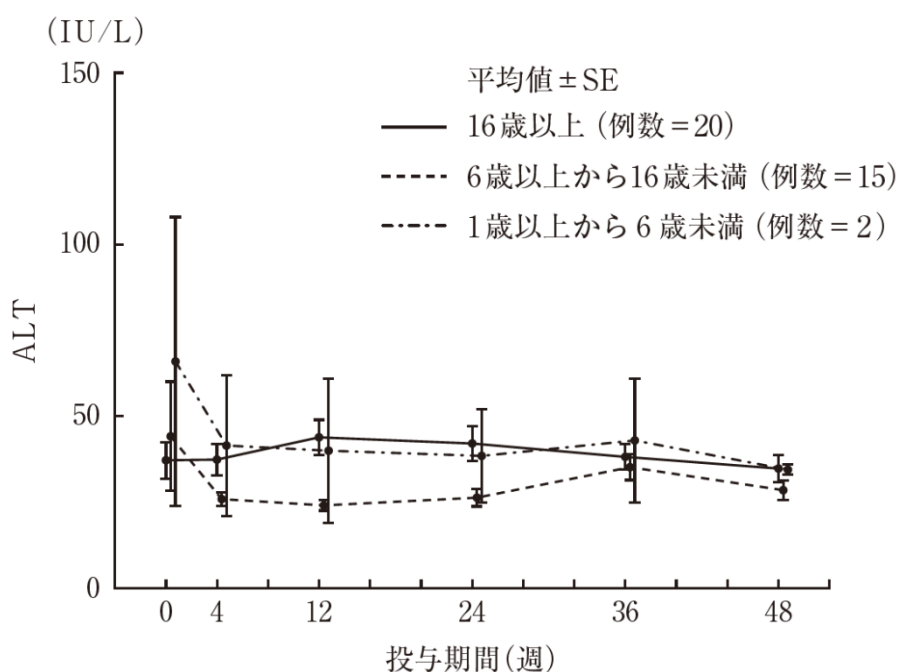
16歳以上：1回1カプセル（50mg）を、1日3回経口投与

6歳以上から16歳未満：1回1カプセル（25mg）を、1日3回経口投与

1歳以上から6歳未満：1回1カプセル（25mg）を、1日2回経口投与

主要評価項目であるALTは、投与開始前が42 IU/L、投与4週後以降は30～40 IU/Lの間で安定して推移し、増悪が認められなかった。

また、ALTの推移を年齢区分別に集計しても、観察期間中顕著な増悪は認められなかった。

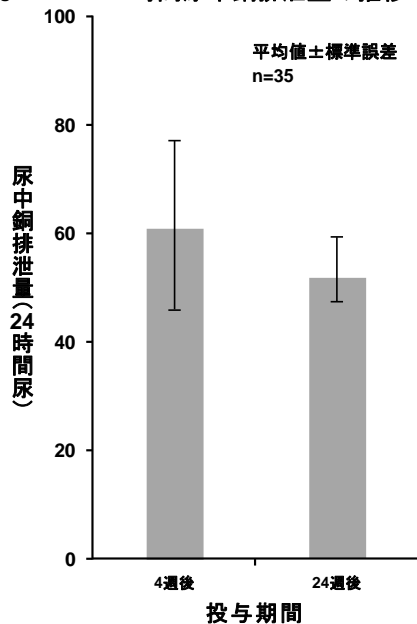


副次的評価項目であるAST及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼを増悪させず、改善傾向をもたらした。また、肝腫大等の臨床症状にも改善傾向が認められた。血清遊離銅濃度も減少し、銅収支の指標となる尿中銅排泄量は、銅の管理閾値内（0.05～0.125mg/日）に保たれていた。さらに、体内に銅が蓄積されることにより発現するとされているカイザーフライシャー輪が消失する症例も認められた。

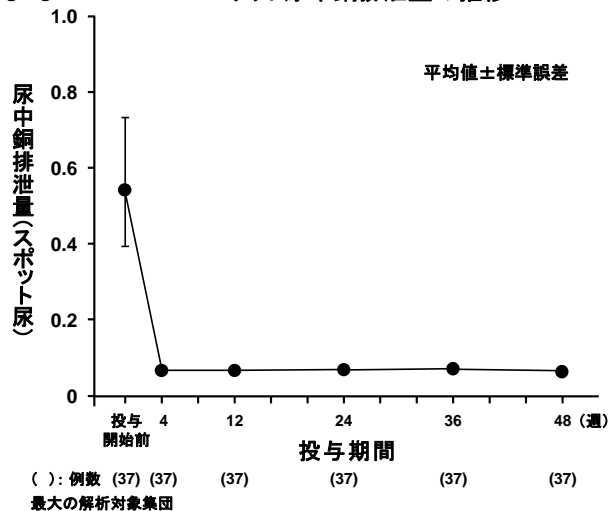
これらのことは、体内に蓄積されていた銅が、本剤投与により「除銅」された事を示唆している。言い換えれば、本剤は消化管からの銅の吸収を阻害し、結果として、体内に蓄積されていた銅が体外に排出され、ウィルソン病の病態の進行を阻止し、未だ不可逆的な損傷を被っていない肝腫大やカイザーフライシャー角膜輪等の症状を改善し得るものと考えられた。

以上のように、肝機能検査値、臨床症状とも増悪は認められず、改善傾向が認められたことから、本剤は、小児及び成人のウィルソン病の治療に有効な薬剤であると考えられた。

( $\mu\text{g}/24\text{時間}$ ) 24時間尿中銅排泄量の推移



( $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{クレアチニン}$ ) スポット尿中銅排泄量の推移



副作用発現頻度は34/37例 (91.9%) であった。主な副作用 (10%以上) は、リパーゼ増加28/37例 (75.7%)、アミラーゼ増加20/37例 (54.1%)、血清鉄低下17/37例 (45.9%)、胃不快感6/37例 (16.2%)、総コレステロール減少4/37例 (10.8%)、尿潜血陽性4/37例 (10.8%) であった。

(5) 患者・病態別試験

小児低亜鉛血症患者に対する国内第Ⅲ相試験<sup>20)</sup>

目的	小児低亜鉛血症患者を対象として、ノベルジン顆粒5%の有効性とその安全性を評価する。			
試験デザイン	単施設 <sup>*</sup> 、非盲検、非対照 ※国立研究開発法人 国立成育医療研究センター			
対象	小児低亜鉛血症患者			
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・登録時及び登録前8週以内に測定された空腹時血清亜鉛濃度（施設測定値）が、いずれの時点でも30 μg/dL以上70 μg/dL未満を示す低亜鉛血症患者</li> <li>・同意取得時に1ヵ月～18歳の患者で、性別及び入院・外来の別は問わない。ただし、修正月齢1ヵ月に満たない早期産児を除く。</li> </ul>			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清アルブミン値が施設基準値下限の8割未満を示した患者</li> <li>・登録前12週間以内に併用禁止とされている亜鉛含有製剤、亜鉛を含むサプリメントを服用していた患者</li> </ul>			
方法	ノベルジン顆粒5%を1日2回朝・夕食後約30～60分に経口投与した。経管栄養の患者の場合は、経管栄養終了後約30～60分に胃管 <sup>*</sup> より投与した。治験薬の投与期間は8週から最大40週間とする。 ※一部承認外の用法の症例（胃管投与）が含まれるが、承認時評価資料のため掲載			
	<b>【開始時投与量】</b>			
	年齢	条件	投与量（亜鉛として）	
	4歳以上	体重30kg以上		50mg/日 (25mgを1日2回)
		体重25kg以上30kg未満		25mg/日 (12.5mgを1日2回)
		体重25kg未満		1.0mg/kg/日又は 1.5mg/kg/日 (1日2回に分割)
	4歳未満	血清亜鉛濃度 50 μg/dL以上 70 μg/dL未満	亜鉛欠乏時に特徴的な症状 <sup>*</sup> を認めない	1.0mg/kg/日 (1日2回に分割)
			亜鉛欠乏時に特徴的な症状 <sup>*</sup> を認める	1.5mg/kg/日 (1日2回に分割)
		血清亜鉛濃度 50 μg/dL未満	亜鉛欠乏時に特徴的な症状 <sup>*</sup> を認めない	1.5mg/kg/日 (1日2回に分割)
			亜鉛欠乏時に特徴的な症状 <sup>*</sup> を認める	1.5mg/kg/日 (1日2回に分割)
*：皮膚炎、脱毛、味覚異常、貧血、易感染性、創傷治癒遅延など				
<b>【投与量の変更】</b>				
投与開始後4週ごとに血清亜鉛濃度を測定し、以下のとおり投与量の変更を行った。最大3.0mg/kg/日まで増量可能とした。				
測定時期	血清中濃度	対応		
4週ごと	血清亜鉛 90 μg/dL以上 <sup>*</sup> 160 μg/dL未満	同一投与量を継続		
	血清亜鉛 90 μg/dL未満 <sup>*</sup>	0.5mg/kg/日 <sup>**</sup> を増量 <sup>***</sup>		
	血清亜鉛 160 μg/dL以上	0.5mg/kg/日 <sup>**</sup> を減量		

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="563 159 740 230">随時</td> <td data-bbox="740 159 1042 230">血清銅 30 <math>\mu</math> g/dL以下</td> <td data-bbox="1042 159 1394 230">0.5mg/kg/日**を減量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 230 740 302">同一投与量で 8週間投与後</td> <td data-bbox="740 230 1042 302">血清亜鉛濃度 80 <math>\mu</math> g/dL未満</td> <td data-bbox="1042 230 1394 302">0.5mg/kg/日**を増量***</td> </tr> </table> <p>*：血清亜鉛濃度は食事摂取や日内変動の影響を受け変動すること、また8週にわたり血清亜鉛濃度の目標値である80 <math>\mu</math> g/dL以上を維持するためには、用量調整のための基準を80 <math>\mu</math> g/dLよりも高めに設定することが妥当であると考え、増量基準値を90 <math>\mu</math> g/dL未満とした。</p> <p>**：直近の体重に基づく。</p> <p>***：増量の際は、下記に定める最大投与量を超えないものとする。</p> <p><b>【最大投与量】</b> 1日あたりの最大投与量は、体重別に以下のとおりとした。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="563 562 978 600">体重</th> <th data-bbox="978 562 1394 600">最大投与量（1日あたり）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="563 600 978 638">10kg未満</td> <td data-bbox="978 600 1394 638">22.5mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 638 978 676">10kg以上30kg未満</td> <td data-bbox="978 638 1394 676">75mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="563 676 978 714">30kg以上</td> <td data-bbox="978 676 1394 714">150mg</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>【投与終了基準】</b> 以下のいずれかに該当する場合、治験薬の投与を終了した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 同一投与量で8週間投与した時点で血清亜鉛濃度を測定し、血清亜鉛濃度が80 <math>\mu</math> g/dL以上に到達していた場合</li> <li>● 開始時投与量で4週間後の血清亜鉛濃度が160 <math>\mu</math> g/dL以上を示した場合</li> </ul>	随時	血清銅 30 $\mu$ g/dL以下	0.5mg/kg/日**を減量	同一投与量で 8週間投与後	血清亜鉛濃度 80 $\mu$ g/dL未満	0.5mg/kg/日**を増量***	体重	最大投与量（1日あたり）	10kg未満	22.5mg	10kg以上30kg未満	75mg	30kg以上	150mg
随時	血清銅 30 $\mu$ g/dL以下	0.5mg/kg/日**を減量													
同一投与量で 8週間投与後	血清亜鉛濃度 80 $\mu$ g/dL未満	0.5mg/kg/日**を増量***													
体重	最大投与量（1日あたり）														
10kg未満	22.5mg														
10kg以上30kg未満	75mg														
30kg以上	150mg														
評価項目	<p>[有効性] <b>主要評価項目</b>：同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度80 <math>\mu</math> g/dL以上に到達した患者の割合 <b>副次評価項目</b>：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血清亜鉛濃度の推移</li> <li>● 血清亜鉛濃度80 <math>\mu</math> g/dL以上に到達するのに必要だった亜鉛の投与量の割合</li> <li>● 血清亜鉛濃度が投与開始時より15 <math>\mu</math> g/dL以上上昇するのに必要だった亜鉛の投与量の割合</li> <li>● 低亜鉛血症に関連する症状</li> </ul> <p>[安全性] 有害事象及び副作用、臨床検査、体重、体温、血圧、脈拍</p>														
解析計画	<p><b>【主要評価項目】</b> 同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度80 <math>\mu</math> g/dL以上に到達した患者の割合を算出した。主たる比較として、割合に関する二項検定を行った。本比較の帰無仮説は<math>H_0:p \leq 0.25</math>、対立仮説は<math>H_1:p &gt; 0.25</math>であった。有意水準は片側2.5%とし、この検定で有意差があった場合、「同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度80 <math>\mu</math> g/dL以上に到達した患者の割合は0.25よりも大きい」と結論することとした。同一投与量で8週間治療したときの血清亜鉛濃度が得られていない場合、80 <math>\mu</math> g/dL未満とした。また、最終投与量、投与開始時の用量ごとに、血清亜鉛濃度80 <math>\mu</math> g/dL以上に到達した患者の割合を算出した。各割合について、Clopper-Pearsonの95%信頼区間を算出した。なお、以降の割合計算については、Clopper-Pearsonの95%信頼区間を用いた。</p> <p><b>【副次評価項目】</b> 以下のとおり算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血清亜鉛濃度の推移 各観察時点の測定値及び投与開始時からの変化量について、観察時点ごとに要約統計量を算出した。加えて、観察時点ごとに平均値とその95%信頼区間を算出し、図示した。信頼区間はt分布に基</li> </ul>														

	<p>づいて算出した。なお、以降の平均値の信頼区間はt分布に基づいて算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血清亜鉛濃度80 <math>\mu</math>g/dL以上に到達するのに必要だった亜鉛の投与量の割合 血清亜鉛濃度が80 <math>\mu</math>g/dL以上となった1日投与量を患者ごとに求め、1.0mg/kg/日から0.5mg/kg/日ずつ3.0mg/kg/日までの各投与量に該当する患者の割合を算出した。</li> <li>● 血清亜鉛濃度が投与開始時より15 <math>\mu</math>g/dL以上上昇するのに必要だった亜鉛の投与量の割合 血清亜鉛濃度が最初に投与開始時より15 <math>\mu</math>g/dL以上となった1日投与量を患者ごとに求め、1.0mg/kg/日から0.5mg/kg/日ずつ3.0mg/kg/日までの各投与量に該当する患者の割合を算出した。</li> <li>● 低亜鉛血症に関連する症状 低亜鉛血症に関連すると考えられる臨床症状の一覧表を作成した。得られた臨床症状がどの観察時点で得られたのかを付記することとした。</li> </ul>
--	---

<患者背景>

	n=12
性別 男/女	6/6
治験薬の投与経路 経口/胃管	8/4
年齢 1歳未満	1
1-3歳	3
4-6歳	3
7-11歳	4
12-16歳	0
17歳以上	1
身長 (cm)	99.86 $\pm$ 19.00
体重 (kg)	14.30 $\pm$ 4.41
投与開始時の体重 30kg未満/30kg以上	12/0
開始時血清亜鉛濃度 ( $\mu$ g/dL)	60.6 $\pm$ 7.1
低亜鉛血症に関連する症状 あり	0 (0.0%)
既往歴 あり	2 (16.7%)
合併症 あり	12 (100.0%)

例数 (%), 身長、体重、開始時血清亜鉛濃度は平均値 $\pm$ 標準偏差

<試験結果>

- 主要評価項目：同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度80  $\mu$ g/dL以上に到達した患者の割合  
同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度が目標値の80  $\mu$ g/dL以上に到達した患者の割合は、91.7% (11/12例) であった (p<0.001、二項検定)。

同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度80  $\mu$ g/dL以上に到達した患者の割合

項目	分類	頻度	割合	95%信頼区間		二項検定のp値*
				下限	上限	
血清亜鉛濃度	到達	11	0.917	0.615	0.998	<0.001
80 $\mu$ g/dL以上	未到達	1	0.083			

\*: 帰無仮説 H0: p $\leq$ 0.25、対立仮説 H1: p>0.25、有意水準: 片側2.5% (p: 80  $\mu$ g/dL以上に到達した患者の割合)

- 副次評価項目：血清亜鉛濃度の推移  
血清亜鉛濃度の平均値は、投与開始時60.6  $\mu$ g/dLから、投与開始後4週で81.6  $\mu$ g/dLと目標値の80  $\mu$ g/dLを上回り、投与期間中は以下の通りであった。投与終了後4週には65.4  $\mu$ g/dLと投与開始前付近の値まで低下した。

項目	要約 統計量	投与									終了後
		開始時	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	4週	
血清亜鉛濃度 ( $\mu\text{g/dL}$ )	N	12	12	12	8	7	4	2	1	12	
	平均	60.6	81.6	90.3	85.5	90.0	89.5	81.5	83.0	65.4	
	標準偏差	7.1	18.7	17.2	15.3	21.0	14.3	14.8	-	8.9	

- 副次評価項目：血清亜鉛濃度 $80\mu\text{g/dL}$ 以上に到達するのに必要だった亜鉛の投与量の割合

血清亜鉛濃度 $80\mu\text{g/dL}$ 以上に到達した11例全例が、 $1.0\sim 2.5\text{mg/kg/日}$ の投与であった。

血清亜鉛濃度が $80\mu\text{g/dL}$ 以上に到達するのに必要だった1日投与量	例数(割合)
$1.0\text{mg/kg/日}$	6 (54.5%)
$1.5\text{mg/kg/日}$	3 (27.3%)
$2.0\text{mg/kg/日}$	1 (9.1%)
$2.5\text{mg/kg/日}$	1 (9.1%)
$3.0\text{mg/kg/日}$	0 (0.0%)

- 副次評価項目：血清亜鉛濃度が投与開始時より $15\mu\text{g/dL}$ 以上上昇するのに必要だった亜鉛の投与量の割合

血清亜鉛濃度 $80\mu\text{g/dL}$ 以上に到達した11例全例が、 $1.0\sim 2.5\text{mg/kg/日}$ の投与により、血清亜鉛濃度 $15\mu\text{g/dL}$ 以上の上昇がみられた。

血清亜鉛濃度が初めて投与開始時より $15\mu\text{g/dL}$ 以上上昇するのに必要だった1日投与量	例数(割合)
$1.0\text{mg/kg/日}$	6 (54.5%)
$1.5\text{mg/kg/日}$	4 (36.4%)
$2.0\text{mg/kg/日}$	0 (0.0%)
$2.5\text{mg/kg/日}$	1 (9.1%)
$3.0\text{mg/kg/日}$	0 (0.0%)

- 副次評価項目：低亜鉛血症に関連する症状

登録時及びその後の観察時点で、低亜鉛血症に関連する症状が認められた患者はいなかった。

- 安全性

副作用発現率は4/12例(33.3%)であり、内訳は便秘及びALT増加が各2例(16.7%)、嘔吐、発熱が各1例(8.3%)及びAST増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各1例(8.3%)であった。重篤な副作用は嘔吐が1例認められた。投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用はみられなかった。

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### <ウィルソン病(肝レンズ核変性症)>

##### 特定使用成績調査(終了)

試験の目的	本剤を日常診療下で使用した全ての患者を対象に、副作用の発現状況、有効性・安全性に影響を与える要因を把握する。
調査方式	全例調査方式
症例数	調査票回収症例数815例(目標症例数:本剤を使用する全症例)
調査期間等	調査期間:2008年4月~2016年3月 観察期間:本剤投与開始~2015年12月(中止症例を除く)
観察項目	患者背景、本剤投与状況、併用薬、併用療法、肝機能検査、尿中銅排泄量、尿中亜鉛排泄量、肝症状、神経症状、眼症状、有害事象、有効性(有効、無効、判定不能)、妊婦・出生児調査(妊婦:妊娠に関する情報、妊娠中の尿中銅排泄量、異常に関する情報、出生児:一般状態、疾病・外表奇形の有無、画像診断、臨床検査、異常に関する情報)

<p>主な試験結果</p>	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例 707 例の副作用の発現割合は 49.1% (347/707 例) であった。これは、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 91.9% (34/37 例) と比較して低い割合であった。</p> <p>5 例 (0.7%) 以上発現した主な副作用 (基本語別) は、悪心 84 例 (11.9%)、リパーゼ増加 62 例 (8.8%)、アミラーゼ増加 61 例 (8.6%)、ALT 増加 43 例 (6.1%)、AST 増加 33 例 (4.7%)、腹部不快感 31 例 (4.4%)、血中アルカリホスファターゼ増加 30 例 (4.2%)、腹痛 17 例 (2.4%)、上腹部痛 16 例 (2.3%)、肝機能異常 15 例 (2.1%)、貧血、鉄欠乏性貧血、高アミラーゼ血症が各 13 例 (1.8%)、嘔吐 9 例 (1.3%)、頭痛、白血球数減少が各 8 例 (1.1%)、高リパーゼ血症、下痢が各 7 例 (1.0%)、食欲減退、口内炎、脂肪肝、倦怠感、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 5 例 (0.7%) であった。</p> <p>重篤な副作用の発現割合は 6.8% (48/707 例) で、2 例 (0.3%) 以上発現した重篤な副作用は、貧血 7 例 (1.0%)、白血球数減少 6 例 (0.8%)、肝不全 3 例 (0.4%)、食欲減退、潰瘍性大腸炎、膵炎、肝硬変、アミラーゼ増加、血小板数減少が各 2 例 (0.3%) であった。</p> <p>副作用発現に影響を及ぼす要因について、患者背景因子及びその他の要因に関する副作用発現割合を検討した結果、性別、ウィルソン病治療歴、一日投与量 (開始時)、総投与量、投与期間及び併用薬剤において有意差が認められた。</p> <p>&lt;小児・高齢者・腎機能・妊産婦・出生時の安全性&gt;</p> <p>小児 (15 歳未満) 症例は 252 例が収集され、小児症例の副作用発現割合は、45.2% (114/252 例) であり、15 歳以上の症例の 51.2% (233/455 例) より低かった。</p> <p>高齢者 (65 歳以上) の症例は 7 例が収集され、高齢者の症例の副作用発現割合は、42.9% (3/7 例) であり、65 歳未満の症例の 49.1% (344/700 例) と同等であった。</p> <p>腎障害合併あり症例は 12 例が収集され、腎障害合併あり症例の副作用発現割合は、33.3% (4/12 例) であり、腎障害合併なし症例の 49.4% (343/695 例) より低かった。</p> <p>ウィルソン病の肝型の症例は 295 例、肝・神経型の症例は 64 例が収集された。副作用発現割合は、それぞれ 49.2% (145/295 例) 及び 46.9% (30/64 例) であり、安全性解析対象症例における副作用発現割合 49.1% と同等であった。</p> <p>調査期間終了日までに、妊娠あり症例 29 例のうち 26 例から妊婦・出生児に関する調査票 36 冊 (1 例で 2 回妊娠している症例は 2 冊収集) が収集された。妊婦における副作用は 5 例 6 件発現した。その詳細は、流産、稽留流産、羊水過少、子宮頸管短縮、人工流産、帝王切開が各 1 例であった。重篤な副作用は、稽留流産、子宮頸管短縮、人工流産、帝王切開が各 1 例であった。</p> <p>出生児 32 例及び人工流産した胎児 1 例のうち、5 例 13 件の異常が認められた。認められた異常は、多発性先天異常、心音異常、尿道下裂、四肢非対称、毛髪変色、知的能力障害、喘息、心室中隔欠損症、顔面麻痺、難聴、先天性口腔奇形、脊椎癒合不全、耳奇形であった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性解析対象症例 568 例における有効率は 98.9% (562/568 例) であった。</p> <p>有効性に影響を及ぼす要因について解析を行った結果、高齢者、合併症及び腎障害合併の有無において有意差が認められた。</p>
---------------	--

製造販売後臨床試験（終了）

試験の目的	「NPC-02（酢酸亜鉛水和物）のウィルソン病に対する長期投与試験」の患者を対象に、本剤承認後から投与終了までの安全性の検討を目的とする。
試験デザイン	非盲検試験
実施期間等	実施期間：2008年1月～2008年8月 観察期間：本剤承認後から本剤の投与終了まで
投与症例数	34例
主な評価項目	安全性項目
主な試験結果	安全性解析対象症例34例の副作用の発現割合は14.7%（5/34例）であった。副作用は、5例6件発現しいずれも非重篤であった。その詳細は、血中鉄減少2例（5.9%）、ALT増加、AST増加、血中クロール増加及びリパーゼ増加が各1例（2.9%）であった。

特定使用成績調査〔ウィルソン病（肝レンズ核変性症）〕副作用の発現状況

	特定使用成績調査				特定使用成績調査		
	安全性解析対象症例				安全性解析対象症例		
	非重篤	重篤	合計		非重篤	重篤	合計
調査症例数	707			精神障害	7 (1.0)	2 (0.3)	9 (1.3)
副作用発現症例数	326	48	347	不安	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
副作用発現件数	622	76	698	双極1型障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
副作用発現割合	46.1%	6.8%	49.1%	自殺既遂	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
副作用の種類	発現症例数（発現割合（%））			うつ病	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
感染症および寄生虫症	9 (1.3)	3 (0.4)	12 (1.7)	不眠症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	神経症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
菌血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	登校拒否	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
気管支炎	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	自殺企図	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
結膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	不安障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	神経系障害	18 (2.5)	5 (0.7)	22 (3.1)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	健忘	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	頸腕症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
上咽頭炎	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	注意力障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	浮動性めまい	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	体位性めまい	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
扁桃炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	味覚異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性脊椎炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	構音障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	頭痛	7 (1.0)	1 (0.1)	8 (1.1)
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	感覚鈍麻	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
血液およびリンパ系障害	20 (2.8)	8 (1.1)	28 (4.0)	重症筋無力症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
貧血	6 (0.8)	7 (1.0)	13 (1.8)	末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
溶血性貧血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	痙攣発作	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
鉄欠乏性貧血	12 (1.7)	1 (0.1)	13 (1.8)	傾眠	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ節炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	振戦	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	眼障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
出血性素因	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	光視症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
内分泌障害	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	耳および迷路障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	感音性難聴	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	耳鳴	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	19 (2.7)	3 (0.4)	22 (3.1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.1)	1 (0.1)	9 (1.3)
銅欠乏	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	喘息	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
糖尿病	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	過換気	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ビタミン欠乏症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	間質性肺疾患	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
食欲減退	3 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.7)	アレルギー性鼻炎	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
高アマラーゼ血症	13 (1.8)	0 (0.0)	13 (1.8)	上気道の炎症	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
高リパーゼ血症	7 (1.0)	0 (0.0)	7 (1.0)	胃腸障害	153 (21.6)	9 (1.3)	159 (22.5)
				腹部不快感	31 (4.4)	0 (0.0)	31 (4.4)
				腹痛	16 (2.3)	1 (0.1)	17 (2.4)

	特定使用成績調査		
	安全性解析対象症例		
	非重篤	重篤	合計
上腹部痛	16 (2.3)	0 (0.0)	16 (2.3)
慢性胃炎	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
潰瘍性大腸炎	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.4)
便秘	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.6)
下痢	7 (1.0)	0 (0.0)	7 (1.0)
おくび	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃潰瘍	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.6)
出血性胃潰瘍	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
穿孔性胃潰瘍	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
胃炎	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
びらん性胃炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	4 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)
胃腸障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
膣径ヘルニア	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
過敏性腸症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
メレナ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪心	84 (11.9)	0 (0.0)	84 (11.9)
食道静脈瘤出血	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔内不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
膵炎	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
口内炎	5 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.7)
舌苔	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
嘔吐	9 (1.3)	0 (0.0)	9 (1.3)
胃静脈瘤	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
食道静脈瘤	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
胃腸粘膜障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃粘膜病変	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
萎縮性舌炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
軟便	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	25 (3.5)	9 (1.3)	31 (4.4)
胆管炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
胆石症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
肝硬変	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
肝不全	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.4)
肝機能異常	15 (2.1)	0 (0.0)	15 (2.1)
脂肪肝	5 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.7)
黄疸	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
肝障害	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.6)
胆嚢ポリープ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	10 (1.4)	0 (0.0)	10 (1.4)
脱毛症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
湿疹	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
そう痒症	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
発疹	4 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	8 (1.1)	2 (0.3)	10 (1.4)
関節痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
背部痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
咀嚼障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋痙攣	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
側弯症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
脊椎分離	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	4 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.7)
蛋白尿	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
腎障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎尿細管障害	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.4)

	特定使用成績調査		
	安全性解析対象症例		
	非重篤	重篤	合計
流産	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
稽留流産	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
羊水過少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.6)
良性前立腺肥大症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
不規則月経	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
性器出血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮頸管短縮	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
アミノ酸尿	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.0)	5 (0.7)	11 (1.6)
状態悪化	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
不快感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
異常感	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
倦怠感	4 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.7)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
発熱	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	139 (19.7)	11 (1.6)	148 (20.9)
ALT 増加	43 (6.1)	0 (0.0)	43 (6.1)
アミラーゼ増加	59 (8.3)	2 (0.3)	61 (8.6)
AST 増加	33 (4.7)	0 (0.0)	33 (4.7)
尿中β2ミクログロブリン増加	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
血中アルブミン減少	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中铁減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿酸減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.7)
顆粒球数減少	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
リパーゼ増加	61 (8.6)	1 (0.1)	62 (8.8)
好中球数減少	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.4)
血小板数減少	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.4)
プロトロンビン量減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
白血球数減少	2 (0.3)	6 (0.8)	8 (1.1)
糖鎖抗原19-9増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	29 (4.1)	1 (0.1)	30 (4.2)
肝酵素上昇	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.6)
膵酵素増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
アミラーゼ異常	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
肝線維化マーカー上昇	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.6)
顔面骨骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
転倒	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
多発骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
外科および内科処置	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
人工流産	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
帝王切開	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

MedDRA/J Ver. 20.1で集計

<低亜鉛血症>

特定使用成績調査（終了）

試験の目的	初めてノベルジン錠25mg及び同錠50mgを投与する低亜鉛血症の患者の使用実態下における長期使用時（最長52週）の安全性及び有効性を把握する。
調査方式	中央登録方式
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低亜鉛血症に対し本剤が初めて使用された患者</li> <li>・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</li> <li>・本剤投与開始前1ヵ月以内に血清亜鉛濃度が測定された患者</li> <li>・低亜鉛血症に伴う何等かの臨床症状・疾患を有している患者</li> <li>・当該施設で本剤の継続処方を予定している患者</li> </ul> 以上の5項目を満たした患者
症例数	調査票回収症例数：995例（うち、16歳未満の小児112例）
調査期間等	調査期間：2017年12月～2021年12月 観察期間：本剤投与開始後52週間または中止時まで
主な試験結果	<p><b>安全性</b></p> <p>安全性解析対象症例 928 例における副作用発現割合は 9.4% (87/928 例) であった。主な副作用 (MedDRA 基本語) の種類は、銅欠乏が 2.4% (22/928 例)、悪心が 1.4% (13/928 例)、腹部不快感が 1.0% (9/928 例) であった。また、重篤な副作用発現割合は 2.0% (19/928 例) であり、銅欠乏が 1.2% (11/928 例)、血中銅減少が 0.3% (3/928 例)、貧血、血球減少症、洞結節機能不全、腸炎、出血性胃潰瘍及びリパーゼ増加が各 0.1% (1/928 例) であった。</p> <p>副作用発現に影響を及ぼす要因について検討した結果、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、前治療歴（亜鉛含有製剤、亜鉛サプリメント）の有無、併用薬の有無、及び亜鉛含有製剤、亜鉛サプリメントの併用の有無では、有の症例が無の症例に比べて副作用発現割合が高かった。また、総投与量、実投与期間については、総投与量が多いほど及び投与期間が長いほど副作用発現割合が低くなる傾向が認められた。合併症有症例、腎機能障害有症例、肝機能障害有症例では、銅欠乏及び血中銅減少の副作用発現割合がそれぞれの無症例より高く、それら以外の副作用の発現割合は同程度であることから、銅欠乏及び血中銅減少の発現が多いことが有意差の原因と考えられた。それ以外の要因については、安全性上特記すべき事項は無いと考えられた。</p> <p>重要な特定されたリスクである銅欠乏症（銅欠乏及び血中銅減少）の副作用発現割合は 2.7% (25/928 例) であった。うち、重篤な副作用の発現割合は 1.5% (14/928 例) であった。銅欠乏症を発現した 25 例の患者背景は、65 歳以上の高齢者が多く、いずれも合併症を有する症例で、腎機能障害を有する症例は 13 例、肝機能障害を有する症例は 9 例（うち、2 例は両方有）であった。本調査では、高齢者、腎機能障害または肝機能障害を有する患者において銅欠乏症発現のリスクが高い結果であった。</p> <p>重要な特定されたリスクである膵炎に該当する副作用は、本調査では認められなかった。</p> <p><b>有効性</b></p> <p>低亜鉛血症の有効性評価結果は、解析対象 688 例中、「有効」480 例、「無効」98 例、「判定不能」110 例であり、判定不能を除いた本剤の有効率は、83.0% (480/578 例) であった。</p>

特定使用成績調査（低亜鉛血症）副作用の発現状況

	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	928	
副作用発現症例数	87	19
副作用発現件数	99	20
副作用発現割合	9.4%	2.0%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合：%)	
血液およびリンパ系障害	2 (0.2)	2 (0.2)
貧血	2 (0.2)	1 (0.1)
血球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	28 (3.0)	11 (1.2)
銅欠乏	22 (2.4)	11 (1.2)
食欲亢進	1 (0.1)	0 (0.0)
栄養補給障害	1 (0.1)	0 (0.0)
食欲減退	4 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.1)	0 (0.0)
不快気分	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.1)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.1)	1 (0.1)
洞結節機能不全	1 (0.1)	1 (0.1)
血管障害	1 (0.1)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.1)	0 (0.0)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合：%)	
胃腸障害	40 (4.3)	2 (0.2)
腹部不快感	9 (1.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (0.2)	0 (0.0)
上腹部痛	6 (0.6)	0 (0.0)
便秘	2 (0.2)	0 (0.0)
下痢	3 (0.3)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.1)	0 (0.0)
出血性胃潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.1)	0 (0.0)
悪心	13 (1.4)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.2)	0 (0.0)
胃障害	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)	0 (0.0)
発疹	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	4 (0.4)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)
異常感	2 (0.2)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	12 (1.3)	4 (0.4)
アミラーゼ増加	1 (0.1)	0 (0.0)
血中銅減少	3 (0.3)	3 (0.3)
血中銅増加	1 (0.1)	0 (0.0)
血中亜鉛増加	1 (0.1)	0 (0.0)
リパーゼ増加	4 (0.4)	1 (0.1)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	6 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver. 25.0で集計

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
 <ウィルソン病（肝レンズ核変性症）>

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じること。

実施した調査：特定使用成績調査（終了）

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ポラプレジンク、硫酸亜鉛

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。硫酸亜鉛については日本薬局方（JSP）を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

銅の吸収阻害

酢酸亜鉛水和物は、亜鉛自体が効果を発揮し、その作用機序は、主として腸管細胞でのメタロチオネイン（MT）生成誘導である<sup>7)</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、特に銅とのキレート結合が強い。亜鉛によって極めて高いレベルのメタロチオネインが誘導された。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。結果として、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、亜鉛は吸収され、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>21)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

メタロチオネイン（MT）の誘導と銅挙動に及ぼす影響

- 1) 炭酸亜鉛の反復投与により肝臓及び腸管のMT含量は増加し、同時に肝細胞の銅含量は低下した（ラット）<sup>21)</sup>。
- 2) ウィルソン病患者5例を対象とし、本剤（酢酸亜鉛）による腸管細胞内MTの誘導を検討した。腸管細胞内のMT濃度は本剤非投与時 $441 \mu\text{g/g}$ 湿重量（中央値）、投与時 $2,366 \mu\text{g/g}$ 湿重量（中央値）であり、本剤投与によりMTの有意（ $p < 0.00001$ :1標本t検定）な増加が認められた<sup>7)</sup>（海外データ）。

このことから亜鉛投与がメタロチオネインの合成亢進を誘導し、メタロチオネイン-銅結合量を増加させ、銅の吸収が阻害されたものと考えられる。

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、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<sup>22)~24)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

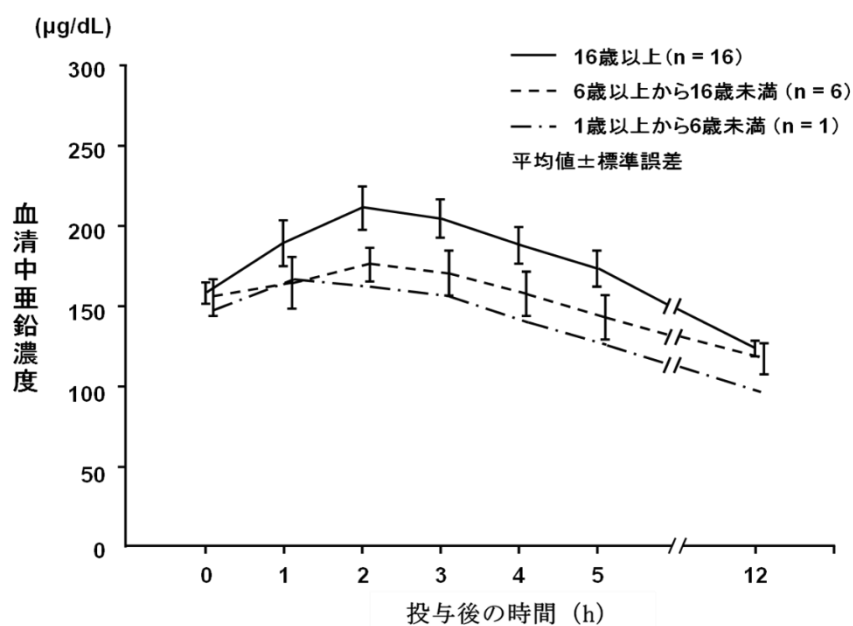
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

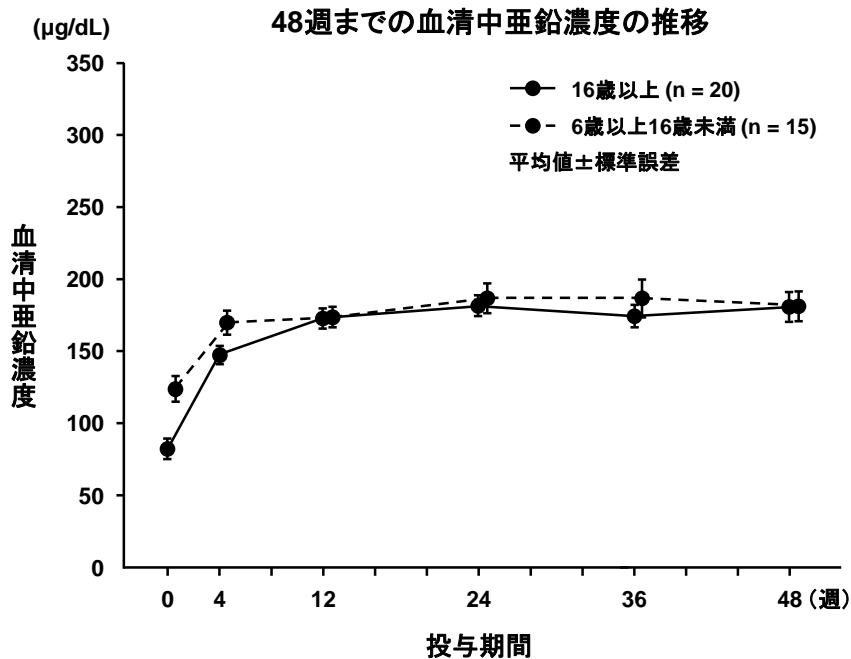
1) ウィルソン病患者における血清中亜鉛濃度推移の測定は、ノベルジンカプセル1日1回の投与で実施された。投与量は16歳以上の成人16例では50mg、6歳以上16歳未満の小児6例と1歳以上6歳未満の小児1例では25mgであった。16歳以上の成人では、4週後12例、12週後2例、16週後1例、24週後1例、6歳以上16歳未満の小児では、4週後3例、12週後3例、1歳以上6歳未満の小児では、12週後1例で測定が行われた。ウィルソン病患者23例にノベルジンカプセルを単回投与したときの薬物動態パラメータ（服薬前と服薬後との差に基づく値）及び平均血清中亜鉛濃度（実測値）の推移は以下のとおりであった<sup>19)</sup>。

年齢 (n) : 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

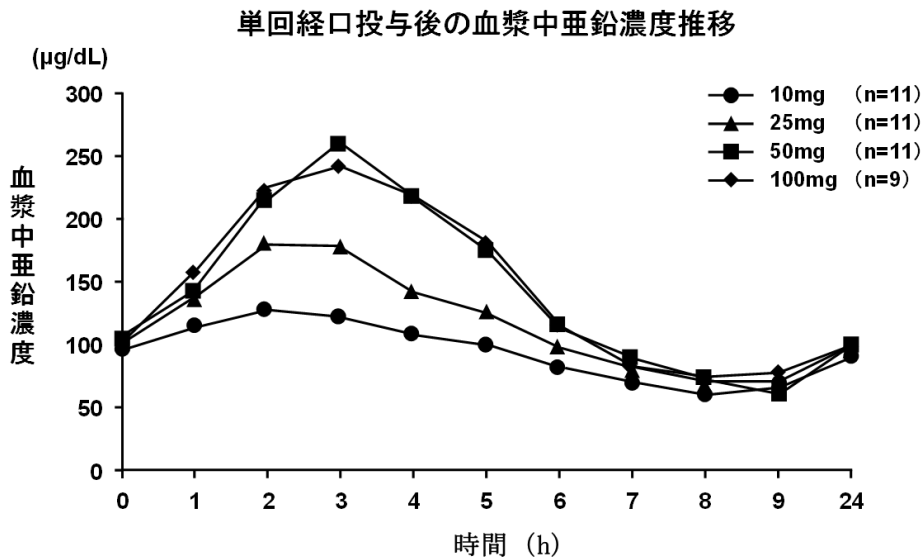
単位： $C_{max}$ ； $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ ；時間（平均値）、 $AUC_{0-12}$ ； $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{dL}$



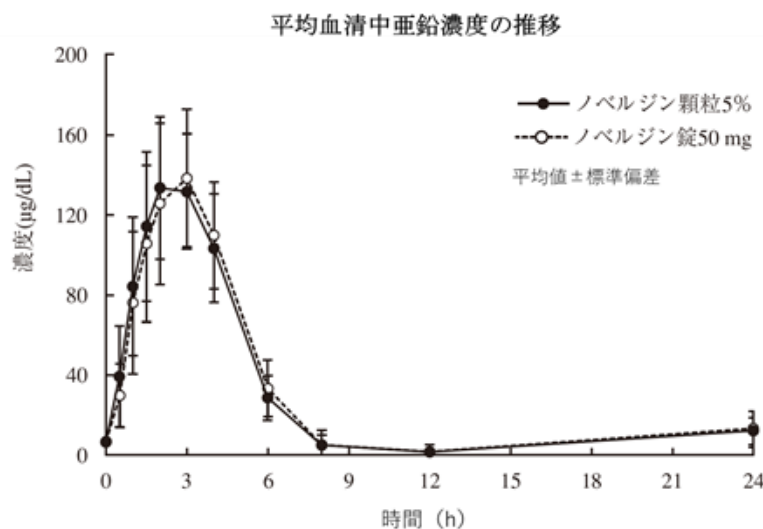
また、35例のウィルソン病患者で検討された48週までの血清中亜鉛濃度の推移は以下のとおりであった。血清中亜鉛濃度は、投与開始前では16歳以上の成人に比べ6歳以上16歳未満の小児でやや高値を示したが、どちらも投与後上昇し、12週後にはほぼ定常状態に達し、約170～180  $\mu\text{g}/\text{dL}$ の濃度で推移した。



- 2) 健康成人11名に酢酸亜鉛製剤を亜鉛として10mg、25mg、50mg、100mgを単回経口投与し、血漿中亜鉛濃度を測定した。血漿中亜鉛濃度は、10mg～50mgの用量間でほぼ用量に相関した増加が認められたが、50mgと100mgの用量間での増加は少なかった。この1つの可能性として、亜鉛の吸収メカニズムが飽和点に達したことが考えられる<sup>14)</sup>(海外データ)。



3) ノベルジン顆粒5%とノベルジン錠50mgの生物学的同等性試験は、クロスオーバー法で実施した。健康成人男性30例に10時間以上の絶食後、ノベルジン顆粒5% 1g又はノベルジン錠50mg 1錠を水150mLとともに単回経口投与した。平均血清中亜鉛濃度（服用後の濃度から服用前の濃度を差し引いた濃度）の推移及び薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-24}$ 及び $C_{max}$ ）は以下のとおりであった<sup>25)</sup>。



投与製剤	$C_{max}$	$AUC_{0-24}$	90%信頼区間
ノベルジン顆粒 5%	144.67 ± 31.11	672.44 ± 165.38	log(0.9291) ~ log(1.0401)
ノベルジン錠 50mg	144.17 ± 35.28	685.63 ± 177.49	log(0.9656) ~ log(1.0575)

平均値 ± 標準偏差

単位： $C_{max}$ ； $\mu\text{g/dL}$ 、 $AUC_{0-24}$ ； $\mu\text{g}\cdot\text{h/dL}$

$AUC_{0-24}$ 及び $C_{max}$ の対数の平均値の差について90%信頼区間はいずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、生物学的に同等であることが確認された。

### (3) 中毒域

「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照

### (4) 食事・併用薬の影響

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

#### 消化管より吸収

##### 1) ラットにおける吸収率の検討<sup>26)</sup>

ラットに<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を混餌による経口投与と筋肉内投与を行い、血中放射エネルギーを測定したところ、経口投与時の<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>の吸収率（筋肉内投与との比較で算出）は43%であった。消失は経口投与時は3相性、筋肉内投与時は2相性であった。経口投与時の半減期は、α相8.8時間、β相316時間、γ相721時間であった。

##### 2) ラットにおける吸収部位の検討<sup>27)</sup>

ラットの消化管を胃、十二指腸、腸中間部及び回腸で結紮し、0.3 μmol/mL <sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub> 0.15mLを直接投与した。3時間後に屠殺して全身（主要組織）の放射エネルギーを測定したところ、<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>の吸収量（投与量に対する%）は、十二指腸（51.80%）、回腸（17.48%）、中間部（7.26%）、胃（0.46%）であり、主たる吸収部位は十二指腸であった。

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

##### 胎児への移行性（ラットにおける胎盤通過性<sup>28)</sup>

未経産ラットの妊娠後、<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を経口又は腹腔内投与した。投与0.5～96時間後に屠殺し、胎児を摘出して、胎児の血中、全身の亜鉛及び放射エネルギーを測定したところ、胎児への胎盤通過性は妊娠18日以前ではわずかで、胎児当たり0.1～0.3%の通過であった。一方、妊娠18～22日目では急増し、妊娠22日目には胎児当たり遺残用量の7%に上昇した。

#### (3) 乳汁への移行性

##### ラットにおける乳汁中移行<sup>28)</sup>

未経産ラットの妊娠後、<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>を経口又は腹腔内投与した。経時的に屠殺し、母ラットの血液中、尿中、糞中、全身の亜鉛及び放射エネルギーを測定したところ、母ラットにおいては、経口投与した放射エネルギーの約68%は24時間以内に、約86%は48時間以内に糞中に排泄され、尿中排泄はわずか（約0.2%）であった。投与後、吸収された亜鉛はまず腎臓、肝臓及び膵臓に分布し、筋、皮膚、毛髪や骨への分布は少なかった。投与後96時間までに遺残用量の57%が乳汁中に移行した。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

##### 動物（ラット）でのデータ<sup>29)</sup>

ラットに<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>単回経口投与後、経時的に屠殺し、肝臓、消化管、精巣、皮膚、胴体（内臓と皮膚を除去した残部）と残部（血液中脂質、肝臓と消化管以外の内臓）の放射エネルギーを測定した結果、腸管で急激な増加が認められ、その他の臓器では5日前後で最高値に達した。肝臓や消化管、精巣、その他の臓器（血液、脂肪、外部生殖器、内臓臓器）では比較的速やかに消失するが、骨、皮膚、筋肉中では長期間高い濃度で貯留し、消失は緩徐であった。

#### (6) 血漿蛋白結合率

血清中では亜鉛は主にアルブミン（60～80%）と結合しており、少量がα<sub>2</sub>-マクログロブリンやトランスフェリンと結合している<sup>30)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### 排泄部位及び経路：健康成人における排泄経路（外国人のデータ）

健康成人4名に<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>0.6-1.0 μCiを経口投与した場合、亜鉛の主な排泄経路は糞中排泄であった。一部尿中排泄も認められた。血漿からの消失は3相性でありα相、β相、γ相の半減期はそれぞれ0.7日、14.7日、154日であった<sup>29)</sup>。

### 排泄率：動物（ラット）でのデータ<sup>31)</sup>

SD系雄ラットに<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>単回経口投与（1.2 μg）後8時間までの糞中に投与量の8.8%が、24時間及び48時間までではそれぞれ78.2%及び80.3%の放射能が排泄された。投与後8時間、24時間及び48時間に腸管内に残存している放射能はそれぞれ65.9%、5.0%及び3.1%であった。尿中排泄率は投与量の0.2%以下とわずかであった。

### 排泄速度：

#### 1) 健康成人における亜鉛排泄速度<sup>14)</sup>（外国人のデータ）

健康成人への酢酸亜鉛10、25、50、100mg投与時の24時間尿中排泄量（投与後24時間尿中排泄量－投与前24時間尿中排泄量）は、それぞれ0.061、0.107、0.237、0.358mg/日であり、10～100mgの用量間でほぼ用量に相関した尿中濃度の増加が認められた。

#### 2) ウィルソン病患者における亜鉛排泄速度<sup>19)</sup>

ノベルジンカプセル投与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下表のとおりであった。4週後では16歳以上の成人及び6歳以上16歳未満の小児とも、ほぼ同程度の排泄量であったが、24週後では16歳以上の成人の排泄量が多かった。なお、1歳以上6歳未満の小児の2例では、蓄尿が困難であることが考えられたので、測定対象とはしなかった。

24時間尿中亜鉛排泄量の推移（年齢別）

年齢（例数）：用法・用量	4週後	24週後
全体（35）	2535.6±1153.74	3918.1±1826.40
16歳以上（20）：150mg/日（50mg×3回）	2553.4±1192.93	4515.3±1772.68
6歳以上～16歳未満（15）：75mg/日（25mg×3回）	2511.9±1140.31	3121.9±1627.19

平均値±SD、単位：μg/24時間

## 8. トランスポーターに関する情報

人体内において、ZnT（SLC30Aファミリー）とZIP（SLC39Aファミリー）の2種類の亜鉛トランスポーターが細胞質内の亜鉛濃度を制御しているとされている。ZIPは細胞外および細胞内小器官から細胞質への亜鉛輸送を司っており、ZnTは細胞質から細胞外および細胞内小器官への亜鉛輸送を司っている。ZnTには9種類、ZIPには14種類が同定されている。これらの亜鉛トランスポーターが細胞質内メタロチオネインと協調して亜鉛の恒常性を維持している<sup>30)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 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

（解説）

一般的な注意事項として記載した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### <低亜鉛血症>

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。

（解説）

低亜鉛血症患者に対しては、食事療法等を実施した上で、十分な効果が期待できない場合に本剤の投与を行う。

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### <効能共通>

8.1 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。

(解説)

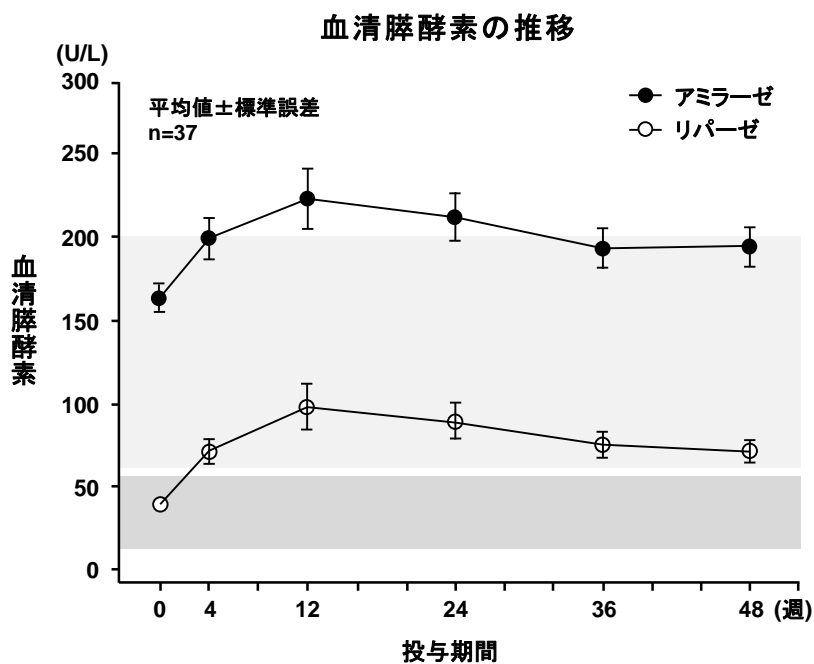
作用機序は不明であるが、本剤の投与によりアミラーゼ及びリパーゼが増加することがある。これらの増加が長期にわたる場合は膵臓の機能低下等が引き起こされている可能性もあるので、腫瘍マーカーを含む膵機能検査の実施を考慮する必要がある。

・血清膵酵素（リパーゼ、アミラーゼ）の変動

#### (1) ウィルソン病患者

国外における試験では、治療開始後血清膵酵素（リパーゼ、アミラーゼ）の平均値が基準値上限近くまで増加し、1年目以降に回復する傾向が認められた<sup>12)</sup>。また、800mg/日の高用量投与では顕著にアミラーゼ及びリパーゼの上昇が認められた<sup>32)</sup>。

国内試験では、服薬開始早期から平均値でアミラーゼが約1.4倍、リパーゼが約3倍まで増加し、24週後にはやや減少は見られるものの正常上限を超える高値が持続していた。しかし、アミラーゼの平均値は36週後、48週後には基準値に復し、リパーゼの平均値は48週後には基準値上限を超えているものの、服薬開始前の約1.8倍（基準値上限の約1.3倍）まで低下した。有害事象はリパーゼ増加75.7%（28/37例）、アミラーゼ増加54.1%（20/37例）が認められた。



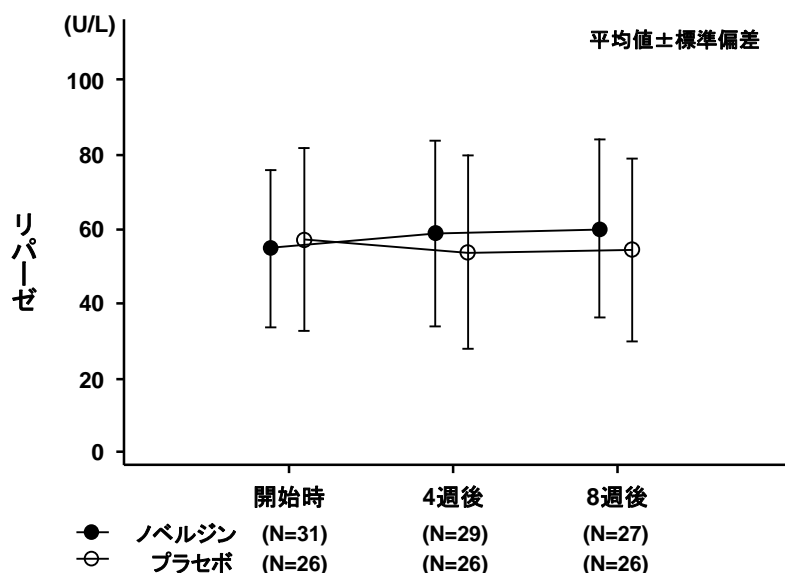
基準値:アミラーゼ 60~200 U/L リパーゼ 11~53 U/L

## (2) 低亜鉛血症患者

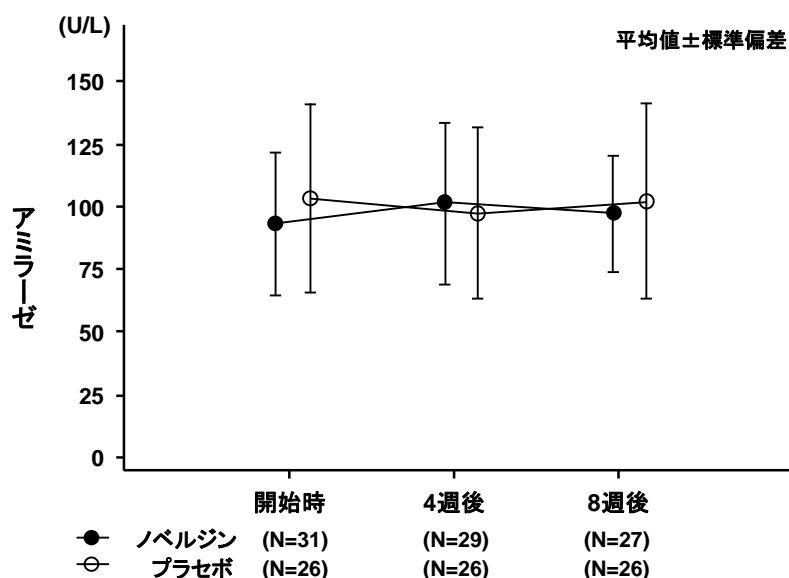
プラセボ対照二重盲検比較試験では、リパーゼ、アミラーゼの増加は認められなかった。用量増減法確認試験では、リパーゼの増加がみられ、平均値において基準値（11～53U/L）を超える高値が認められた。アミラーゼは基準値（60～200U/L）の範囲内で推移した。非臨床試験でのマウスへの単回皮下投与においては、膵腺房細胞の器質変化の認められた用量、認められなかった用量ともにアミラーゼの有意な増加が認められている。

### 1) プラセボ対照二重盲検比較試験

#### リパーゼ(U/L)の推移

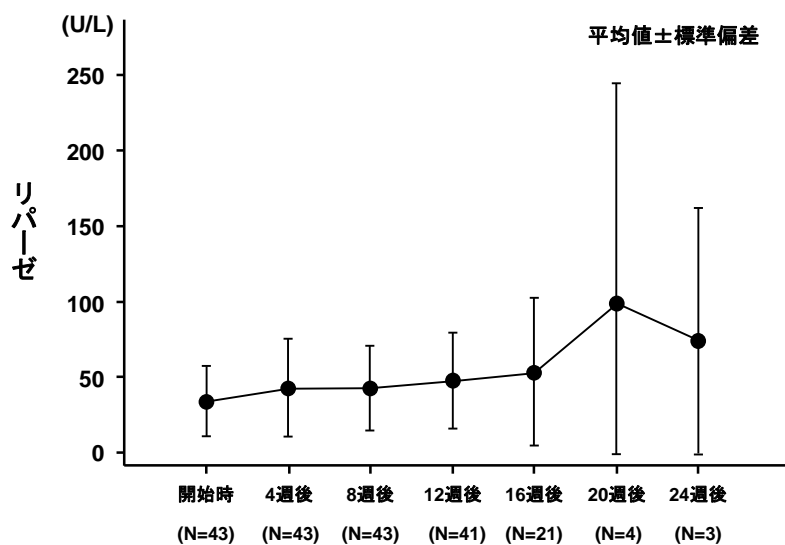


#### アミラーゼ(U/L)の推移

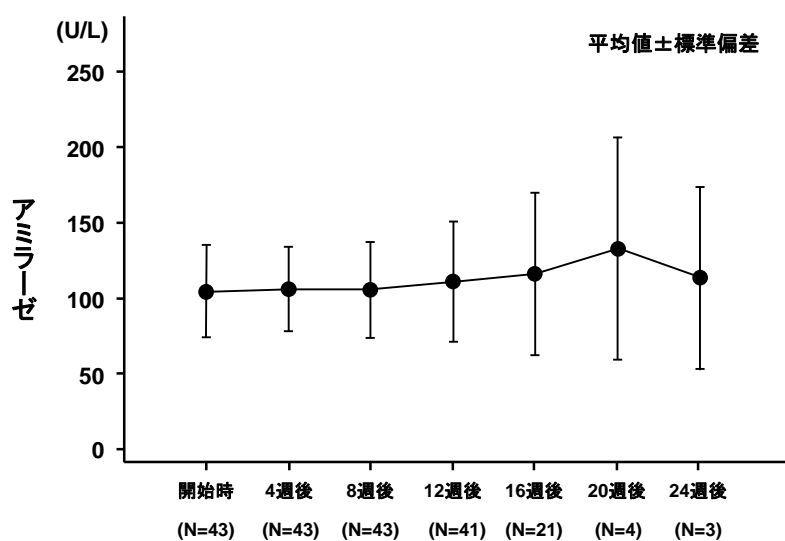


## 2) 用量増減法確認試験

### リパーゼ(U/L)の推移



### アミラーゼ(U/L)の推移



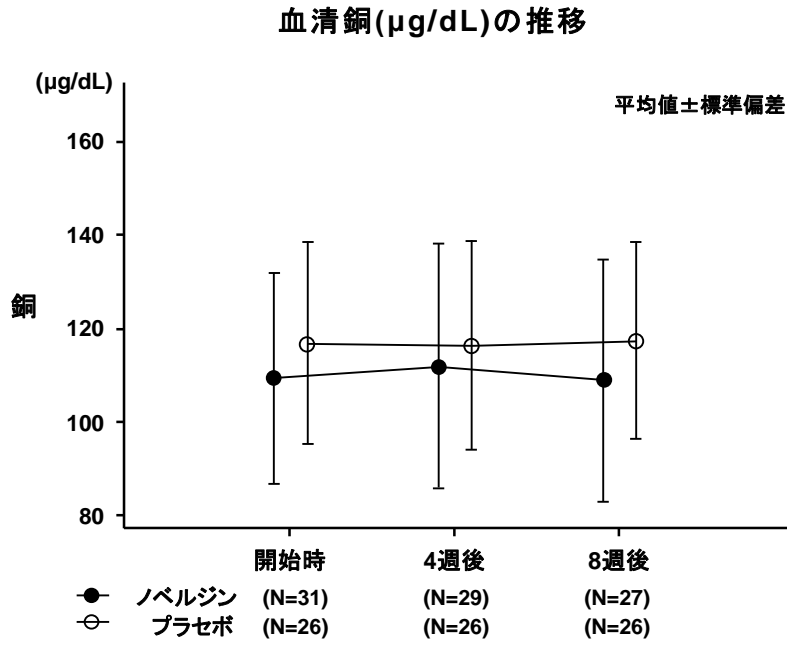
#### <低亜鉛血症>

- 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。
- 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。[11. 1. 1参照]

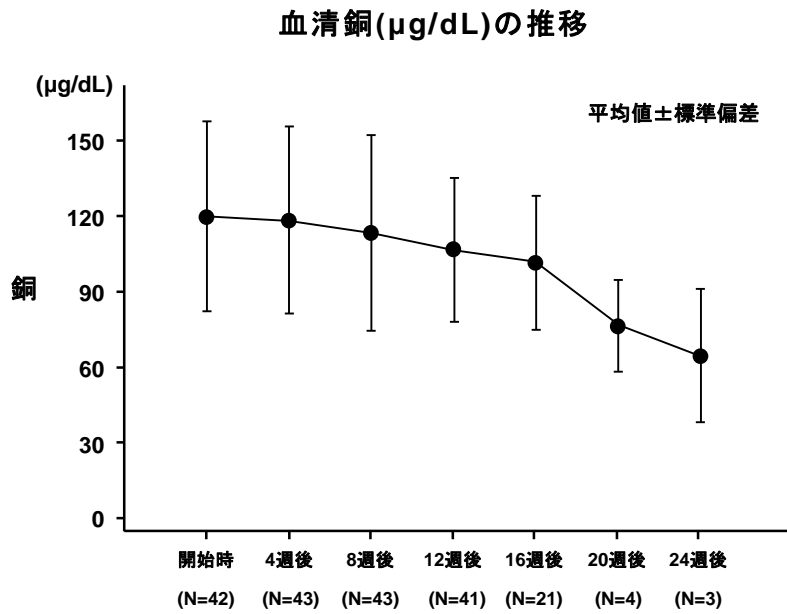
(解説)

本剤の長期投与に伴って血清銅濃度の低下が懸念されることから、長期に亘る投与については、血清亜鉛濃度や患者の状態を考慮すること。  
海外において、高用量の亜鉛の長期投与により血清銅濃度が低下し、銅欠乏まで進展した場合、貧血や白血球減少等を伴うとの報告<sup>13)</sup>があるため、本剤投与中は血液学的検査の定期的な実施の必要性があることから設定した。

(1) プラセボ対照二重盲検試験



(2) 用量増減法確認試験



## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤で肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### <効能共通>

**9.5.1** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

#### <ウィルソン病（肝レンズ核変性症）>

**9.5.2** 銅欠乏をきたすことがないように、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。[7.3、11.1.1参照]

(解説)

国内試験では妊婦も対象に実施したが、実際に登録された症例はなかった。

国内のウィルソン病に対する特定使用成績調査では、調査期間終了日（2016年3月）までに、妊娠あり症例29例のうち26例から妊婦・出生児に関する調査票36冊（1例で2回妊娠している症例は2冊収集）が収集された。妊婦の副作用は5例に6件発現した。副作用の内訳は、流産、稽留流産、羊水過少、子宮頸管短縮、人工流産、帝王切開が各1例（3.7%）であった。このうち、重篤な副作用は、稽留流産、子宮頸管短縮、人工流産、帝王切開が各1例であった。また、出生児32例及び人工流産した胎児1例のうち、5例13件の異常が認められた。認められた異常は、多発性先天異常、心音異常、尿道下裂、四肢非対称、毛髪変色、知的能力障害、喘息、心室中隔欠損症、顔面麻痺、難聴、先天性口腔奇形、脊椎癒合不全、耳奇形であった。

国外での妊婦での安全性について、有害事象として、流産13.8%（4/29妊娠）、因果関係を否定できない重篤な有害事象として、出生後1時間で死亡した小頭症4.0%（1/25出生児）、手術を要した心臓欠陥4.0%（1/25出生児）が認められた<sup>33)</sup>。

胎児の銅欠乏は先天性奇形のリスク因子であり、銅をより必要とする胎児の発達に影響を与える可能性が報告されている<sup>34), 35)</sup>。

以上より、妊婦へのリスク及びベネフィットを勘案して設定した。

なお、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合は胎児の成長因子の1つである銅の欠乏を起こさないように、亜鉛として1回25mgに減量するなど、1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、24時間尿中銅排泄量を0.050mg/日以下に下げすぎないように注意して慎重に投与する必要がある。

### (6) 授乳婦

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)

動物実験（ラット）により、亜鉛の乳汁中への移行が報告されている<sup>28)</sup>。

授乳婦においては、亜鉛が乳汁中に分泌し、乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏症をきたすおそれがあるため、設定した。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

#### <ウィルソン病（肝レンズ核変性症）>

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <低亜鉛血症>

9.7.2 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

実施された国内臨床試験の実績に基づき、設定した。

国内臨床試験(ウィルソン病)で認められた有害事象は6歳以上16歳未満では93.3%(14/15例)、1歳以上6歳未満では100%(2/2例)であった。胃腸障害はそれぞれ33.3%(5/15例)、100%(2/2例)であった。

リパーゼ増加、アミラーゼ増加、血清鉄低下、尿中蛋白陽性は、6歳以上16歳未満では、それぞれ66.7%(10/15例)、33.3%(5/15例)、53.3%(8/15例)、20.0%(3/15例)に認められ、1歳以上6歳未満ではそれぞれ、50.0%(1/2例)、100%(2/2例)、100%(2/2例)、0.0%(0/2例)に認められた。これらの発現率は16歳以上のそれぞれの発現率85.0%(17/20例)、65.0%(13/20例)、50.0%(10/20例)、25.0%(5/20例)に比して差は見られなかった。また、重篤な有害事象及び小児に特異的な有害事象は認められなかった。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では、一般に代謝・排泄の生理機能が低下していることが多いため、投与時は特に注意が必要であることから、設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

10.2 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おそれがある。	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 [7.1参照]	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるため、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ترون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ため、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。

#### (解説)

ポラプレジンクは亜鉛含有製剤であるため、本剤の効果を増強する可能性があることから、併用注意薬として追加した。

キレート剤（ペニシラミン及びトリエンチン塩酸塩）は、亜鉛と錯体を形成することから、併用により両剤の効果が減弱される可能性がある。

Brewer<sup>36)</sup>らは、亜鉛製剤で2年以上良好に維持治療された患者にキレート剤（ペニシラミン又はトリエンチン塩酸塩）を1時間以上あけて併用投与したときの銅バランス及び<sup>64</sup>Cu吸収率を検討している。その結果、銅バランス及び<sup>64</sup>Cu吸収率には大きな影響を与えなかったが、酢酸亜鉛の銅吸収抑制効果は多少減弱されるため、両薬剤を併用するときは、1時間以上の間隔をあける必要があると考察している。

テトラサイクリン系抗生物質やキノロン系抗菌剤は、どちらも消化管の亜鉛と相互作用し、亜鉛と抗生物質、抗菌剤の両者の吸収を阻害することが報告されている<sup>37), 38)</sup>。

稀ではあるが、亜鉛投与によって腸管における鉄の吸収阻害が起こり鉄欠乏になることがある<sup>39)</sup>。

また、多量の鉄剤(25mgを超える)によって亜鉛の吸収は低下すると考えられる<sup>40)</sup>。

現在市販されている経口剤の電子添文の相互作用の項において、本剤が属する多価陽イオン含有製剤及び多価カチオン含有製剤が併用注意する薬剤として記載されているセフジニル、ビスホスホネート系薬剤、エルترونボパグ オラミン及びドルテグラビルナトリウムも追加して注意喚起する必要があると考えて、当該薬剤を追加した。

なお、「食物」に関する記載は、相互作用の項から、「用法及び用量に関連する注意とその理由」の〈ウィルソン病(肝レンズ核変性症)〉へ移動した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 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ことがある。[7.3、7.4、8.3、9.5.2参照]

###### 11.1.2 胃潰瘍（頻度不明）

出血を伴う胃潰瘍があらわれることがある。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器		胃不快感、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛、下痢、心窩部不快感、便秘	胃炎、口腔内痛、口腔内不快感
肝胆道系		肝腫大、Al-P増加、AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加、アンモニア増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	
膵臓	リパーゼ増加 (27.6%) アミラーゼ増加 (17.1%)	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 (15.5%)	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、発熱	めまい、食欲減退、変色便、倦怠感

【項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧】

● ウィルソン病（肝レンズ核変性症）

[ノベルジンカプセル（承認時）]

調査症例数	37
副作用発現症例数	34
副作用発現率（%）	91.9

副作用の種類	発現例数（%）
胃腸障害	
胃不快感	6（16.2）
悪心	2（5.4）
嘔吐	1（2.7）
下痢	1（2.7）
腹痛	1（2.7）
口内炎	1（2.7）
肝胆道系障害	
肝腫大	1（2.7）
感染症および寄生虫症	
麦粒腫	1（2.7）
膀胱炎	1（2.7）
神経系障害	
頭痛	1（2.7）
臨床検査	
リパーゼ増加	28（75.7）
アミラーゼ増加	20（54.1）
血清鉄低下	17（45.9）
総コレステロール減少	4（10.8）
尿潜血陽性	4（10.8）
ALT増加	3（8.1）
白血球数減少	3（8.1）
アルブミン減少	2（5.4）
尿中蛋白陽性	2（5.4）
AST増加	1（2.7）
ALP増加	1（2.7）
総ビリルビン増加	1（2.7）
HDL-コレステロール減少	1（2.7）
トリグリセリド増加	1（2.7）
総蛋白減少	1（2.7）
白血球数増加	1（2.7）
血小板数減少	1（2.7）
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1（2.7）

● 低亜鉛血症

[ノベルジン錠 (承認時)]

調査症例数	74
副作用発現症例数	23
副作用発現率 (%)	31.1

副作用の種類	発現例数 (%)
胃腸障害	
悪心	4 (5.4)
嘔吐	3 (4.1)
下痢	1 (1.4)
急性膵炎	1 (1.4)
心窩部不快感	1 (1.4)
代謝および栄養障害	
高リパーゼ血症	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	2 (2.7)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	1 (1.4)
湿性咳嗽	1 (1.4)
臨床検査	
リパーゼ増加	6 (8.1)
血中銅減少	3 (4.1)
血中鉄減少	2 (2.7)
Al-P増加	2 (2.7)
血中鉄増加	1 (1.4)
アンモニア増加	1 (1.4)
アミラーゼ増加	1 (1.4)

MedDRA/J 18.1

[ノベルジン顆粒 (小児の低亜鉛血症に対する新用量追加承認時)]

調査症例数	12
副作用発現症例数	4
副作用発現率 (%)	33.3

副作用の種類	発現例数 (%)
胃腸障害	
便秘	2 (16.7)
嘔吐	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	1 (8.3)
臨床検査	
AST増加	1 (8.3)
ALT増加	2 (16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)

MedDRA/J 18.1

(解説)

### 〔臨床検査値の変動〕

#### ・ 膵臓酵素（リパーゼ、アミラーゼ）の変動

国外における試験では、治療開始後膵臓酵素（リパーゼ、アミラーゼ）の平均値が基準値上限近くまで増加し、1年目以降に回復する傾向が認められた<sup>12)</sup>。また、800mg/日の高用量投与では顕著にアミラーゼ及びリパーゼの上昇が認められた<sup>41)</sup>。

国内試験では、服薬開始早期から平均値でアミラーゼが約1.4倍、リパーゼが約3倍まで増加し、24週後にはやや減少は見られるものの正常上限を超える高値が持続していた。しかし、アミラーゼの平均値は36週後、48週後には基準値に復し、リパーゼの平均値は48週後には基準値上限を超えているものの、服薬開始前の約1.8倍（基準値上限の約1.3倍）まで低下した。有害事象はリパーゼ増加75.7%（28/37例）、アミラーゼ増加54.1%（20/37例）が認められた。非臨床試験でのマウスへの単回皮下投与においては、膵腺房細胞の器質変化の認められた用量、認められなかった用量ともにアミラーゼの有意な増加が認められている。

#### ・ A1-Pの変動

国外における試験では、治療開始後平均値が正常上限近くまで増加し、1年目以降に回復する傾向が認められた。国内試験では、服薬開始早期から平均値で約15%増加し、24週後にもこの増加は持続する傾向にあったが、48週後には服薬開始前の約1.1倍に低下した。この増加は、A1-Pが亜鉛依存性の酵素（WHO 2001）であり、亜鉛による作用に起因するものと考えられた。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 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報告されている。また、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。

#### 13.2 処置

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。

(解説)

外国症例でグルコン酸亜鉛と硫酸亜鉛の急性経口過量投与が2例報告されている。グルコン酸亜鉛を4g（亜鉛として0.57g）摂取した青年では、5時間後に血清亜鉛濃度が50mg/Lとなり、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいをきたした<sup>42)</sup>。また、硫酸亜鉛を28g（亜鉛として6g）摂取した35歳の女性は、5日後に死亡しており、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性の膵炎が死因とされた<sup>43)</sup>。過量投与の場合は、できる限り速やかに胃洗浄あるいは催吐を施し、吸収されていない亜鉛を除去すべきであり、血中亜鉛濃度が顕著に上昇している場合（10mg/L超）は、キレート剤による治療を行うことが必要である<sup>44)</sup>。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

〈ノベルジン錠25mg、50mg〉

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 血圧に及ぼす影響（ラット）<sup>45)</sup>

SD系雄ラットに、酸化亜鉛を含む標準食（亜鉛として5mg/kg：対照群）又は酸化亜鉛過剰食（亜鉛として500mg/kg：亜鉛投与群）を8週間摂取させ、給餌開始時及び8週間後に収縮期血圧と平均動脈圧を測定したところ、亜鉛投与群の収縮期血圧及び平均動脈圧は、対照群に比べて有意に上昇した。血管拡張因子である一酸化窒素の関与を見るため、胸部大動脈内の内皮型一酸化窒素合成酵素mRNA及び蛋白量を測定したが、両群の間に差は認められなかった。

##### 2) 消化管に及ぼす影響（イヌ）<sup>46)</sup>

イヌに対し、硫酸亜鉛溶液（亜鉛として30.4mg/kg）を胃に注入したところ、投与10～20分後に流涎、嘔気、嘔吐が認められ、その症状は15～20分間持続した。投与1～3時間後には、胃液量及び胃酸濃度の増加が認められた。

これらの胃液量及び胃酸濃度の増加は、臨床で有害事象として報告されている消化管障害（悪心、嘔気、胃不快感）に関連している可能性が考えられた。

#### (3) その他の薬理試験

##### 1) 肝臓の銅及び鉄濃度に対する影響（ラット）<sup>47)</sup>（参考情報）

雌雄ラットに、炭酸亜鉛、塩化亜鉛、酸化亜鉛を含む混餌飼料（亜鉛として各750mg/kg及び100mg/kg）を5週間摂取させ、体重、血中ヘモグロビン（Hb）量、肝臓内の銅、鉄及び亜鉛濃度、心臓チトクロームオキシダーゼ活性に対する影響を検討したところ、肝臓内亜鉛濃度は用量依存性に顕著な増加が見られ、体重及びHbの低下、肝臓内銅及び鉄濃度の顕著な減少、心臓チトクロームオキシダーゼ活性の低下が認められた。これらの低下、減少は、銅の添加により回復したが、鉄の添加では回復しなかった。亜鉛過剰投与による心臓チトクロームオキシダーゼ活性の低下は、銅の添加により改善されると考えられた。

##### 2) 血中亜鉛、鉄濃度及び糞中鉄排泄への影響（ラット）<sup>48)</sup>（参考情報）

雄ラットに亜鉛を含む混餌飼料（亜鉛として75mg/kg）を5週間摂取させ、Hb、血中鉄濃度を測定するとともに、<sup>59</sup>Fe腹腔内投与により鉄の糞中排泄に対する影響を検討した。また、<sup>14</sup>C-glycine投与後のヘミンの放射活性を求めることにより、赤血球寿命を測定した。亜鉛投与により、血中亜鉛濃度は対照群の約2.6倍に上昇し、Hb及び血中鉄濃度は顕著に低下した。赤血球寿命は、<sup>14</sup>C-glycine投与後のヘミン取り込み放射能により対照群の1/4～1/5に短縮した。鉄の糞中排泄は<sup>59</sup>Fe投与後10～12日以降で増加した。亜鉛投与による赤血球の鉄の代謝回転促進、すなわち赤血球寿命の短縮が鉄の糞中排泄の増加をもたらしたと考えられた。

##### 3) 赤血球に及ぼす影響（ラット）<sup>48)</sup>（参考情報）

雄ラットに、亜鉛を含む混餌飼料（亜鉛として750mg/kg）を5週間摂取させ、血液像への影響を検討した結果、赤血球の形態変化として、不定形な低色素性小球性赤血球が観察された。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>49)</sup>

使用動物	Swiss系雄マウス		SD系雄ラット	
	経口	腹腔内	経口	腹腔内
LD <sub>50</sub> (mg/kg、亜鉛量)	86	32	237	48

### (2) 反復投与毒性試験<sup>50)</sup>

雌ラットに対しそれぞれ亜鉛として48、95、190mg/kg/日（酢酸亜鉛）を3ヵ月経口投与（飲水）した3群のうち、190mg/kg/日群で体重、摂餌量の減少傾向、動作緩慢などの症状を呈し、2/10匹が死亡した。また、同群でヘモグロビン、ヘマトクリットの減少傾向が見られたほか、尿素及びクレアチンの増加が観察された。病理組織学的検査では糸球体ボーマン囊の上皮細胞の扁平化、近位尿細管の上皮細胞の剥離及び核濃縮が認められた。95mg/kg/日以下では異常は認められなかった。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>51)</sup>

*In vitro* 試験において、酢酸亜鉛はチャイニーズ・ハムスター卵巣培養細胞(CHO)を用いた染色体異常試験は陽性であった。染色体異常出現頻度（染色体異常数/細胞）は、45  $\mu$ g/mL（亜鉛として13.41  $\mu$ g/mL）で1.74、34  $\mu$ g/mL（亜鉛として10.13  $\mu$ g/mL）で0.42であり、25  $\mu$ g/mL（亜鉛として7.45  $\mu$ g/mL）以下では染色体異常の誘発はなかった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 生殖発生毒性試験<sup>52)</sup>

ラットの世代試験（交配77日前～授乳期間投与）では、亜鉛としてそれぞれ3.6、7.2、14.4mg/kg/日（塩化亜鉛）を投与した3群すべてでF<sub>0</sub>の雄の体重増加量が低下した。また、雌では7.2、14.4mg/kg/日群で産後体重が低下した。病理組織学的所見では7.2、14.4mg/kg/日群の雌雄の少数例に胸腺萎縮、脾臓のリンパ組織の萎縮、ヘモジデリン沈着及び前立腺腺房萎縮が認められたがいずれも軽度であった。妊娠率の低下傾向及び0日生存児数の低下が亜鉛投与群すべてに見られたが、授乳期間中の生存率には差は認められなかった。その他、新生児の生後21日の体重値が7.2、14.4mg/kg/日群で低下した。したがって、毒性所見が認められない投与量はF<sub>0</sub>雌雄の一般毒性及び生殖能では亜鉛として3.6mg/kg/日未満、F<sub>1</sub>児では亜鉛として3.6mg/kg/日と推定される。

#### 2) 器官形成期投与試験<sup>53)</sup>

器官形成期投与試験では、マウス（亜鉛として0.07、0.3、1.5、6.8mg/kg/日（硫酸亜鉛））、ラット（亜鉛として0.1、0.5、2.1、9.7mg/kg/日（硫酸亜鉛））及びウサギ（亜鉛として0.14、0.6、3.0、13.6mg/kg/日（硫酸亜鉛））とも着床数、生存胎児数、胎児体重、性比に異常はなく、催奇形性は認められなかった。親動物及び胎児に対して毒性所見が認められない投与量は亜鉛として、マウスで6.8mg/kg/日、ラットで9.7mg/kg/日、ウサギで13.6mg/kg/日と推定される。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 膵臓に対する影響<sup>32)</sup>

雄ラットに亜鉛投与2週間前より銅添加飼料（100ppm）を摂取させ、酢酸亜鉛を亜鉛として5.7、28.5、57.1mg/kgを2ヵ月（2回/日）強制経口投与し、膵臓の炎症性変化を検討した。膵臓の炎症性変化は、対照群の銅添加と比較して、5.7mg/kgでは減少し、28.5及び57.1mg/kgでは差がなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ノベルジン錠25mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
ノベルジン錠50mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
ノベルジン顆粒5% 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：酢酸亜鉛水和物 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：5年（錠剤）、30ヵ月（顆粒剤）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

##### 20.1 ノベルジン錠25mg、50mg

開封後は高温多湿を避けて保存し、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

##### 20.2 ノベルジン顆粒5%

ボトル包装品を分包した場合は、高温多湿を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ノベルジン<sup>®</sup>を服用されている方へ  
「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

<同効薬>

トリエンチン塩酸塩、ペニシラミン

低亜鉛血症

<同効薬>

なし

### 7. 国際誕生年月日

1997年1月（米国）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴		製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ノベルジンカプセル	25mg	2008年 1月25日	22000AMX00018000	2008年 4月18日 (ウイルソン病)	2008年 4月22日
	50mg		22000AMX00019000		
ノベルジン錠 <sup>注1)</sup>	25mg	2014年 9月17日	22600AMX01299000	2014年 11月28日 (ウイルソン病)	2015年 2月23日
	50mg		22600AMX01300000		
ノベルジン顆粒5%		2021年 1月22日	30300AMX00013000	2021年5月26日	2023年 2月1日

注1) ノベルジン錠のウイルソン病患者における有効性及び安全性の確認試験を実施した。ノベルジンカプセル25mg又は50mgで治療中のウイルソン病患者において、ノベルジンカプセルをノベルジン錠へ切り替えた時の有効性及び安全性を検討した。

履歴		経過措置期限
ノベルジンカプセル <sup>注2)</sup>	25mg	2017年3月31日
	50mg	

注2) ノベルジンカプセルは承認整理により販売終了している（承認整理：2017年5月9日）。

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

承認年月日：2017年3月24日

内容：「低亜鉛血症」の効能又は効果の追加

承認年月日：2021年1月22日

内容：小児の低亜鉛血症に対する新用量の追加

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

効能又は効果	ウイルソン病 (肝レンズ核変性症)	低亜鉛血症
再審査結果通知年月日	2020年12月9日	2024年12月11日
確認等結果	カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）	

## 11. 再審査期間

ウイルソン病(肝レンズ核変性症)：10年（2008年1月25日～2018年1月24日）  
（希少疾病用医薬品）

低亜鉛血症：5年10ヵ月（2017年3月24日～2023年1月23日）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	包装	HOT (13桁) 番号	個別医薬品コード (YJコード)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード
ノベルジン 錠25mg	100 T	1238907010101	3929007F1029	3929007F1029	622389001
ノベルジン 錠50mg	100 T	1238914010101	3929007F2025	3929007F2025	622389101
ノベルジン 顆粒5%	50g	1284331010101	3929007D1028	3929007D1028	622843301

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Russel RM, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. McGraw-Hill. 2015; 96e-9-96e-10.
- 2) Johnson LE. Merck Manual. 2015 March fullreview/revision.
- 3) 日本消化器病学会・日本肝臓学会：肝硬変診療ガイドライン2020(改訂第3版). 南江堂
- 4) 門野岳史、他：褥瘡予防・管理ガイドライン(第4版). 日本褥瘡学会誌. 2015; 17(4):487-528.
- 5) 児玉浩子、他：亜鉛欠乏症の診療指針. 日本臨床栄養学会雑誌. 2018; 40(2):120-167.
- 6) Katayama K, et al. Nutrition. 2014; 30:1409-14. (PMID: 25280421)
- 7) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. J Lab Clin Med. 1992; 120(3):380-6. (PMID: 1517684)
- 8) Brewer GJ, et al. J Lab Clin Med. 1994; 123(6):849-58. (PMID: 8201263)
- 9) Brewer GJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th Edition. McGraw-Hill. 2018: 2982-4.
- 10) Oelshlegel Jr FJ, et al. Zinc Metabolism: Current Aspects in Health and Disease. Alan R. Liss, Inc., New York. 1977; 299-311.
- 11) O'Dell BL, et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1960; 103:304-6. (PMID: 14428050)
- 12) Brewer GJ, et al. J Lab Clin Med. 1998; 132(4):264-78. (PMID: 9794697)
- 13) Plum LM, et al. Int J Environ Res Public Health 2010; 7:1342-65. (PMID: 20617034)
- 14) Henderson LM, et al. J Am Coll Nutr. 1996; 15(1):79-83. (PMID: 8632120)
- 15) 社内資料：Teva社FDA申請資料(薬力学試験)
- 16) 社内資料：低亜鉛血症に対する国内第Ⅲ相用量増減法確認試験(2017年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 17) 社内資料：低亜鉛血症に対する国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(2017年3月24日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 18) 清水教一、他：日本先天代謝異常学会雑誌. 2008; 24(1):71-80.
- 19) 社内資料：ウィルソン病に対する国内第Ⅲ相試験(2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.6(10))
- 20) 社内資料：小児低亜鉛血症に対する国内第Ⅲ相試験(2021年1月22日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 21) Lee DY, et al. J Lab Clin Med. 1989; 114(6):639-45. (PMID: 2592854)
- 22) Sunar F, et al. Pak J Pharm Sci, 2009; 22(2):150-4. (PMID: 19339224)
- 23) Riggio O, et al. Hepatology. 1992; 16(3):785-9. (PMID: 1505922)
- 24) Gandhi MS, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2008; 52(3):245-52. (PMID: 18806605)
- 25) 社内資料：錠剤と顆粒剤の生物学的同等性試験(2021年1月22日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 26) Heth DA, et al. J Nutr. 1965; 85(4):367-74. (PMID: 14273737)
- 27) Vancampen DR, et al. J Nutr. 1965; 86:120-4. (PMID: 14302118)
- 28) Feaster JP, et al. Am J Physiol. 1955; 181(2):287-90. (PMID: 14376611)
- 29) Richmond CR, et al. Health Phys. 1962; 8:481-9. (PMID: 13982163)
- 30) 児玉浩子、他：亜鉛欠乏症の診療指針. 日本臨床栄養学会雑誌. 2018; 40(2):120-67.
- 31) Methfessel AH, et al. J Appl Physiol. 1973; 34(1):58-62. (PMID: 4697379)
- 32) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. J Lab Clin Med. 1989; 114(5):520-6. (PMID: 2478644)
- 33) Brewer GJ, et al. Hepatology. 2000; 31(2):364-70. (PMID: 10655259)
- 34) Keen CL, et al. Drug Nutr Interact. 1983; 2(1):17-34. (PMID: 6678745)
- 35) Cohen NL, et al. Drug Nutr Interact. 1983; 2(3):203-10. (PMID: 6678759)
- 36) Brewer GJ, et al. J Am Coll Nutr. 1993; 12(1):26-30. (PMID: 8440814)
- 37) Penttilä O, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1975; 9(2-3):131-34. (PMID: 786686)
- 38) Lomaestro BM, et al. Drug Saf. 1995; 12(5):314-33. (PMID: 7669261)
- 39) Crofton RW, et al. Am J Clin Nutr. 1989; 50(1):141-44. (PMID: 2502004)
- 40) Whittaker P. Am J Clin Nutr. 1998; 68(2 Suppl):442S-446S. (PMID: 9701159)
- 41) Lee VD, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4(8):1069-71. (PMID: 16793346)
- 42) Lewis MR, et al. J Toxicol Clin Toxicol. 1998; 36(1-2):99-101. (PMID: 9541053)
- 43) Cowan GAB. Br Med J. 1947; 1:451-2. (PMID: 20343490)

- 44) Burkhart KK, et al. Ann Emerg Med. 1990; 19(10):1167-70. (PMID: 1977339)
- 45) Yanagisawa H, et al. J Hypertens. 2004; 22(3):543-50. (PMID: 15076160)
- 46) Schapiro H, et al. Am J Dig Dis. 1969; 14(7):470-6. (PMID: 5788007)
- 47) Magee AC, et al. J Nutr. 1960; 72(2):233-42. (PMID: 13765181)
- 48) Ettlemire CT, et al. J Nutr. 1967; 92(2):159-64. (PMID: 6029067)
- 49) Domingo JL, et al. Vet Hum Toxicol. 1988; 30(3):224-8. (PMID: 3388750)
- 50) Llobet JM, et al. Bull Environ Contam Toxicol. 1988; 41(1):36-43. (PMID: 3179524)
- 51) Thompson ED, et al. Mutat Res. 1989; 223(3):267-72. (PMID: 2662005)
- 52) Khan AT, et al. Environ Sci. 2001; 8(4):367-81.
- 53) 社内資料 : Teva社FDA申請資料 (催奇形性試験)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

酢酸亜鉛製剤は、ウィルソン病治療薬としてアメリカ、欧州\*をはじめとする世界27カ国で発売されている。(2017年3月現在)

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能又は効果
アメリカ	GALZIN	TEVA Pharmaceuticals USA	1997年	カプセル剤	25mg, 50mg	キレート剤で初期治療を受けたウィルソン病の維持療法
欧州	WILZIN	Orphan Europe SARL	2004年	カプセル剤	25mg, 50mg	ウィルソン病の治療

\*欧州：英国、オーストリア、ベルギー、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スロベニア、スウェーデン、スペイン、ブルガリア、ノルウェー

本剤の有効成分である酢酸亜鉛水和物の外国における適応症はウィルソン病のみである。一方、「低亜鉛血症」とほぼ同義語である「亜鉛欠乏症」及びそれに関連する疾患に対して硫酸亜鉛、グルコン酸亜鉛などの亜鉛製剤が欧州\*19カ国及び米国で発売されている。(2016年2月15日現在) 欧州主要国及び米国での亜鉛製剤の製品情報より、効能又は効果、用法及び用量等を下記に示す。

国名/販売名/ 許可年月日	剤形/含量	効能又は効果	用法及び用量	使用上の注意等
英国 Solvazinc 1983年11月1日	錠剤 硫酸亜鉛125mg (亜鉛として45mg)	亜鉛欠乏症	成人:1回1錠、1日1～3回 小児:体重30kg以上は1回1錠、1日1～3回 体重10～30kgは1回1/2錠、1日1～3回 体重10kg未満は1回1/2錠、1日1回	発泡錠なので、水に溶解して服用
ドイツ Zink-ratiopharm 25mg Brausetabletten 1998年2月11日	錠剤 硫酸亜鉛69mg (亜鉛として25mg)	食事によって改善されない 亜鉛欠乏症	成人及び12歳以上:1日1回0.5～1錠	亜鉛の長期服用に際しては、銅及び亜鉛濃度をモニターすること。胃潰瘍患者には注意して投与する
フランス Effizinc 2005年2月3日	カプセル剤 グルコン酸亜鉛 104.55mg (亜鉛として15mg)	①軽度から中等度の炎症性ざ瘡 ②腸性肢端皮膚炎	①1日1回2カプセル。3ヵ月後1日1回1カプセル ②1日1回1カプセル。思春期には2カプセルに増量可 朝もしくは空腹時服用	①亜鉛の吸収を高めるために食事との間隔をあける ②血漿中亜鉛濃度より管理する
米国 Zinc-220 1977年5月23日	カプセル剤 硫酸亜鉛220mg (亜鉛として50mg)	亜鉛サプリメント	成人:1日1カプセル 食事と一緒に服用するか又は医師の管理下で服用する	胃痛を避けるため、食事と一緒に服用することが推奨される

\*欧州：英国、オーストリア、チェコ、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スウェーデン、スペイン、ノルウェー、ロシア、スイス、ウクライナ

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関し、「VIII. 6. (5)妊婦」の項を参照のこと。

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) ノベルジン錠の PTP 包装の安定性試験

元包装のアルミラミネート袋から取り出した後のPTP包装での安定性試験を行った。

ノベルジン錠25mg

保存条件	試験項目	試験開始時	保存期間			
			1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
40℃	性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	溶出性 (%)	98.8~102.6	99.0~101.5	96.3~100.5	98.4~100.8	99.6~102.9
	含量 (対表示%)	98.8~100.5	99.0	99.0	98.9	98.8
30℃ 75%RH	性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	溶出性 (%)	98.8~102.6	98.8~101.3	99.6~101.7	96.3~97.4	99.9~101.9
	含量 (対表示%)	98.8~100.5	98.1	99.6	99.2	99.3

ノベルジン錠50mg

保存条件	試験項目	試験開始時	保存期間			
			1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
40℃	性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	溶出性 (%)	97.4~102.0	99.0~101.3	97.9~101.0	98.9~100.6	100.8~101.6
	含量 (対表示%)	98.9~99.3	97.9	99.0	100.7	99.1
30℃ 75%RH	性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	溶出性 (%)	97.4~102.0	99.2~100.7	98.9~102.0	99.3~101.4	95.9~100.3
	含量 (対表示%)	98.9~99.3	99.8	99.3	100.7	98.1

#### (2) ノベルジン錠の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

##### 1) 簡易懸濁法における崩壊性試験、チューブ通過性試験

方 法：ノベルジン錠25mg、50mgそれぞれ1錠を注入器に入れ、約55℃の温湯を、約20mL 吸い取った。5分静置後、注入器内を観察し、医薬品が崩壊・懸濁しているか確認した。確認後、往復15回攪拌し、チューブ通過性試験を行った。

使用機器：経鼻経腸栄養チューブ「ニプロ栄養カテーテル 8Fr.」  
注入器「ジェイフィード注入器 30mL」

結 果：ノベルジン錠25mg、50mgは5分静置後、錠剤が崩壊し8Fr. チューブを通過した。5分後に錠剤のフィルム残渣が見られたが、チューブ通過には影響しなかった。注入後、注入器内に残渣が見られたが、50mgは適量の水を注入してチューブ内を2回フラッシュすることで、25mgは1回フラッシュすることですべて注入することができた。

## 2) 水に懸濁した場合の安定性試験 (24時間)

調製方法：ノベルジン錠25mg1錠をとり、水10mLを正確に加えて手で振り混ぜた。

保存条件：室温

保存状態：水に崩壊・懸濁させた溶液を密栓し、室温で放置した。

保存期間	試験回数	試験結果			
		性状 (外観)	pH	含量 (%)	崩壊・懸濁に要した時間*1
開始時	1	白色の懸濁液	6.73	98.6	4分42秒
	2	白色の懸濁液	6.70	99.1	5分30秒
8時間	1	白色の懸濁液	6.73	98.7	
	2	白色の懸濁液	6.76	99.0	
24時間	1	白色の懸濁液	6.67	98.0	
	2	白色の懸濁液	6.67	97.7	

\*1：激しく振り混ぜたときに、崩壊・懸濁に要した時間

## 3) 各種飲料および服薬補助ゼリーとの配合変化試験

方法：ノベルジン顆粒5%およびノベルジン錠25mgを用いて、外観・定量法の試験を実施した。

### ①外観

配合前：各配合嗜好品30mLまたは、服薬ゼリー15gの外観を観察した。

配合後：下記定量法に従い調製した配合直後と配合3時間後の溶液（希釈前）につき、外観を観察した。

### ②定量法

ノベルジン顆粒5%については約0.5g(亜鉛として25mg)、ノベルジン錠25mgについては乳鉢を用いて粉碎した本品約0.129g(亜鉛として25mg)を用いた。

これらに各配合嗜好品30mLまたは服薬ゼリー15gを加え、ボルテックスミキサーで1分間かき混ぜ、配合直後と配合3時間後の溶液をそれぞれ調製した。この液全量に水を加えて1000mLとしスターラーで15分間かき混ぜた後、35μmのフルフローフィルターでろ過し、ろ液を試料原液(亜鉛濃度として25μg/mL)とした。試料原液2mLに希釈液を加えて100mLとし、必要に応じて0.45μmのメンブランフィルターをとおし\*1、試料溶液とした(亜鉛濃度として0.5μg/mL)。定量には原子吸光度法を用いた。

保存条件：50mLのガラス遠沈管（非遮光）を用い、室内散光下にて保存した。

ノベルジン顆粒5%

配合嗜好品	外観 (n=1)			残存率 (%) *2 (n=2)
	配合前	配合直後	3時間後	
養老山麗のおいしい水	無色の透明な液	白濁し 顆粒が沈殿	顆粒以外の不溶物も沈殿し 白濁が薄くなる	98.8
「Welch's」 オレンジ100	黄色の懸濁した液	色の変化はなく 顆粒が沈殿	配合直後と 変化なし	101.1
マイルドいちごオーレ*1	桃色の懸濁した液	色の変化はなく 顆粒が沈殿	配合直後と 変化なし	102.1
カルピス THE RICH	白色の懸濁した液	色の変化はなく 顆粒が沈殿	配合直後と 変化なし	100.1
お〜いお茶 緑茶	淡黄色の澄明な液	懸濁し 顆粒が沈殿	顆粒以外の不溶物も沈殿し 懸濁が薄くなる	100.3

明治おいしい牛乳*1	白色の懸濁した液	色の変化はなく懸濁が濃いため顆粒の沈殿も確認できない	外観は変化なし傾けると底にだまの様な沈殿がある	103.7
マイルドカフェオーレ*1	茶色の懸濁した液	色の変化はなく顆粒が沈殿する	配合直後と変化なし	103.2
森永ココア*1	茶色の懸濁した液	色の変化はなく顆粒が沈殿する	色の濃淡ができ下部と上部に色の濃い部分ができる	101.7
明治ブルガリアヨーグルトLB81プレーン*1	白色の液であり懸濁している	色の変化はなく懸濁が濃いため顆粒の沈殿も確認できない	配合直後と変化なし	100.6
単シロップ	無色の透明な液	白濁し顆粒が沈殿	顆粒以外の不溶物も沈殿し白濁が薄くなる	100.1
おくすり飲めたねスティックタイプチョコ風味*3	濃い茶色のゼリー	色の変化はなくゼリー内に顆粒が散らばっている	外観は配合直後と変化なしゼリー同士が少し固まっている	93.1

\*1：0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターをとおした

\*2：配合直後の定量値を100%とした場合の3時間後の残存率を算出。

\*3：服薬補助ゼリー

#### ノベルジン錠25mg

配合嗜好品	外観 (n=1)			残存率 (%) *2 (n=2)
	配合前	配合直後	3時間後	
養老山麗のおいしい水	無色の透明な液	白濁する	不溶物が沈殿し白濁が薄くなる	98.0
「Welch's」 グレープ100	紫色の懸濁した液	色の変化はなく懸濁が濃くなる	色の変化はなく不溶物が沈殿	100.7
「Welch's」 ピンクグレープフルーツ100	赤橙色の懸濁した液	変化なし	変化なし	100.6
「Welch's」 マスカットブレンド100	淡黄色の澄明な液	色の変化はなく懸濁する	不溶物が沈殿し懸濁が薄くなる	100.8
「Welch's」 オレンジ100	黄色の懸濁した液	変化なし	変化なし	99.3
カルピス THE RICH	白色の懸濁した液	変化なし	変化なし	98.9
お〜いお茶 緑茶	淡黄色の澄明な液	懸濁する	不溶物が沈殿し懸濁が薄くなる	100.1
明治おいしい牛乳*1	白色の懸濁した液	変化なし	変化なし	99.2
「ブレンディ」 ボトルコーヒー低糖	黒色の液	色がわずかに白くなる	不溶物が沈殿し色が配合前に戻る	101.0
森永ココア*1	茶色の懸濁した液	変化なし	色の変化はなく懸濁していない箇所ができる	103.2
明治ブルガリアヨーグルトLB81プレーン*1	白色の懸濁した液	変化なし	変化なし	101.7
氷みつ みぞれ	無色の透明な液	白濁する	不溶物が沈殿し白濁が薄くなる	101.1
おくすり飲めたねスティックタイプチョコ風味*3	濃い茶色のゼリー	色はわずかに白くなり不溶物がゼリー内に混在している	外観は配合直後と変化なしゼリー同士が少し固まっている	91.9

\*1：0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターをとおした

\*2：配合直後の定量値を100%とした場合の3時間後の残存率を算出。

\*3：服薬補助ゼリー

### (3) ノベルジン顆粒の経管投与における通過性試験及び吸着性試験

方 法：1.6gのノベルジン顆粒5%（薬剤）を注入器に入れ、55℃の温湯を20mL吸い取った。5分静置後、注入器を手で15往復横転して懸濁の状況を観察した。懸濁不良の場合には再度5分静置後、同様に15往復横転した。  
この時点でも懸濁しない場合は、薬剤を乳鉢で粉碎して粉末化したものを注入器に入れ、上記の作業を初めから行った。  
注入器をチューブに取り付け、流速約2～3mL/秒で懸濁液を全て押し込んだ後、適量の水（約20mL）を注入器で注入し、薬剤が残存していなければ通過と判定した。  
薬剤が接触するチューブ表面積の大きい経鼻胃管6Fr及び胃瘻管14Fr、シャフト長4.5cmについては、チューブ通過前後の薬液濃度を薬剤の定量法（UV法）に準じて測定した。

使用機器：経鼻胃管チューブ

「アトム栄養カテーテルT、3Fr、4Fr、5Fr、6Fr、長さ40～60cm」

胃瘻管チューブ

「バラードMIC-KEYスキンレベルガストロストミーチューブ14Fr、シャフト長0.8cm及び4.5cm」

注入器「チューブキットの付属品」

定量「紫外可視分光光度計（島津製作所UV-1800）」

結 果：粉碎をしない薬剤のままでは懸濁状態がやや悪かったが、経鼻胃管の5Fr、6Fr及び胃瘻管の14Frでの通過が可能であった。経鼻胃管の3Fr、4Frでは目詰まりを起こすため通過が困難であったが、乳鉢で粉碎し同様に試験を行った結果、3Frでも問題無く通過した。また、チューブへの薬剤吸着性はなかった。

簡易懸濁法（薬剤1.6g）					定量試験結果 （対表示量%）		備考
チューブ サイズ	水（55℃；20mL）		粉碎→水		通過前	通過後	
	5分*5	10分*5	5分*5	10分*5			
3Fr*1	—*6	×*7	○*9	—			*10
4Fr*1	—*6	×*7	○*9	—			*10
5Fr*1	—*6	△*7,8	○*9	—			
6Fr*2	—*6	△*7,8	○*9	—	101.8%	98.8%	*11
14Fr*3	—*6	○*7	○*9	—			
14Fr*4	—*6	○*7	○*9	—	101.8%	102.2%	*11

\*1：経鼻胃管、長さ40cm \*2：経鼻胃管、長さ60cm \*3：胃瘻管、シャフト長0.8cm

\*4：胃瘻管、シャフト長4.5cm \*5：静置時間（静置後に震蕩） \*6：懸濁不良

\*7：懸濁しにくい \*8：残存はほとんどなし \*9：すぐに懸濁

\*10：通過抵抗を感じるが、水との通過抵抗と同等 \*11：定量は粉碎品で実施 —：未実施

判定	チューブ通過性	残存（注入器又はチューブへの残存は目視で評価）
○	抵抗なくチューブを通過する	ほとんどなし
△	通過抵抗を感じる	わずかに認められる
×	目詰まりを起こす	顕著に認められる

## 2. その他の関連資料

### 適正使用情報として作成されている資料

ノベルジン低亜鉛血症患者に対する適正使用について

URL : [https://nobelpark.jp/wordpress/wp-content/uploads/2024/12/nobelzin\\_notice\\_202412.pdf](https://nobelpark.jp/wordpress/wp-content/uploads/2024/12/nobelzin_notice_202412.pdf)

ノベルジン適正使用情報 低亜鉛血症7年間の副作用情報（銅欠乏を中心に）

URL : [https://nobelpark.jp/wordpress/wp-content/uploads/2024/09/nobelzin\\_notice\\_202409.pdf](https://nobelpark.jp/wordpress/wp-content/uploads/2024/09/nobelzin_notice_202409.pdf)

ノベルジン適正使用に関するお願い—胃潰瘍—

URL : [https://nobelpark.jp/wordpress/wp-content/uploads/2023/05/nobelzin\\_notice\\_20230510\\_2.pdf](https://nobelpark.jp/wordpress/wp-content/uploads/2023/05/nobelzin_notice_20230510_2.pdf)

### 患者向け資料

ノベルジン®を服用されている方へ

URL : <https://nobelpark.jp/>

ノーベルファーマ医療関係者向けサイト Nobel Park

- ・ホーム > 製品一覧 > ノベルジン錠25mg・50mg > 患者様向け資料
- ・ホーム > 資料 > 低亜鉛血症



