

Think, Zinc.

Specialist
Review

～片山 和宏先生に聞く～ 肝硬変における 亜鉛補充療法の有用性^{※1}



市立貝塚病院 総長
片山 和宏 先生

慢性肝硬変患者にみられる亜鉛不足は、窒素代謝異常や肝臓の線維化にかかわっている。ウィルソン病への適応を有していたノベルジン[®]が、2017年に低亜鉛血症の適応を取得した。そこで、肝硬変における亜鉛の治療効果を報告されている市立貝塚病院 総長の片山和宏先生に、肝硬変における亜鉛補充療法の有用性についてお話を伺った(取材日:2016年12月22日)。

Q.1

先生が亜鉛に注目されたきっかけについて教えてください。

A 元々私の専門はウイルス性肝炎でしたが、肝硬変に伴う高アンモニア血症治療薬の治験を担当した際に、亜鉛がアンモニア代謝に関係しているらしいと知って興味を持ちました。それで慢性肝疾患患者の血清亜

鉛濃度を測定してみるとアンモニア濃度と逆相関関係が認められましたので、その後、臨床研究として硫酸亜鉛を使った治療を検討するようになりました。

Q.2

肝疾患の患者さんではなぜ亜鉛が不足するのでしょうか？

A 主に2つの原因が考えられています。1つは亜鉛の尿中排泄の亢進です。消化管から吸収された亜鉛は、血液中では主にアルブミンに結合していますが、肝硬変では血中アルブミン濃度が低下するため、アミノ酸と結合する亜鉛が増加します。アミノ酸はアルブミンと違って腎臓からそのまま尿中に排泄されてしまうので、亜鉛の不足が起こります。また、肝硬変の合併症である腹水や浮腫に対して利尿薬が用いられますが、亜鉛の尿細管からの再吸収を抑制するため尿中排泄の増加につながります。

2つめは食物からの吸収の低下です。肝疾患が進展すると食欲の低下がみられがちで、これと蛋白質の摂取制限も亜鉛の摂取量を下げ的原因となり得ます。腸管からの吸収力低下も関与していると考えられています。

私の印象として、**肝硬変と診断された方の70%程度、血中アルブミン濃度が3.5g/dL以下に低下した方の90%程度、血清アンモニア濃度が高値となった方ではほぼ100%で亜鉛が不足しています。**

※1:【ノベルジン[®]錠の効能・効果】ウィルソン病(肝レンズ核変性症)、低亜鉛血症

Q.3

それでは、亜鉛の不足は、肝疾患にどのような影響を与えるのでしょうか？

A まず、亜鉛の不足は高アンモニア血症など窒素代謝異常の原因になっています。急性肝不全や肝硬変などの多くの病態で起こり得る精神神経的な症状である肝性脳症に、窒素代謝異常の結果生じたアンモニアが関与していることはよく知られています。また、**肝臓の線維化との関係**も指摘されています。亜鉛が、コラーゲンの架橋形成に関与するリジロキシダーゼを阻害することによって線維化を抑制している可能性が示唆されています¹⁾。

そのほか、亜鉛不足が味覚異常(食思不振)や易感染性、皮膚障害(皮膚炎などの皮膚症状)の原因となること²⁾、耐糖能異常(糖尿病)との関係性も分かっています³⁾。**亜鉛の不足が肝疾患の予後(発がん・死亡)に影響するとの結果も得られています⁴⁾。**

1) 荒川泰行ほか。肝疾患と生体元素、臨床からみる生体元素シリーズ 第1巻 肝疾患と生体元素(荒川泰行ほか編)、日本学会事務センター、大阪、2002; 1-30.

2) 児玉浩子ほか。日本臨床栄養学会雑誌 2018;40(2): 120-167.

3) 福中彩子ほか。日本臨牀 2016; 74: 1132-1137.

4) Imai K et al. Ann Surg Oncol 2014; 21: 3817-3826.

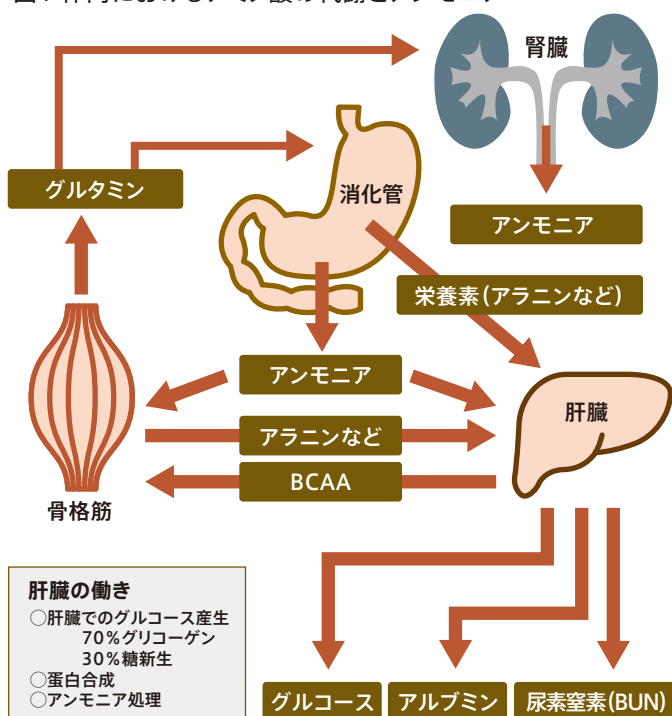
Q.4

亜鉛の不足が高アンモニア血症を引き起こすメカニズムについて教えてください。

A そこには窒素代謝、特にその中の尿素回路系が関係しています(図1)。蛋白質は消化管から主にアミノ酸として吸収され、門脈を経て肝臓に取り込まれます。肝臓に取り込まれたアミノ酸は、いくつかの分泌蛋白、非分泌蛋白に合成されて利用されるか、エネルギーや糖新生の材料として使用されます。肝臓は、血漿蛋白の90%以上を分泌しており、アルブミンがこのうちの55~60%を占めています。そして、このようなアミノ酸代謝の過程でアンモニアが生じるのですが、肝臓はこれを尿素回路系により尿素に変換させることで無毒化しているのです(図2 a)。一方で、亜鉛は、尿素回路系の酵素活性(オルニチン

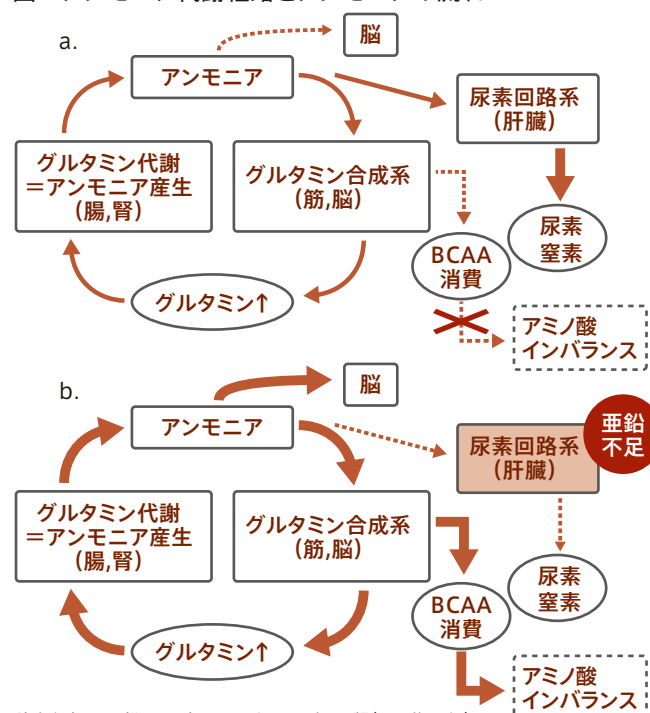
トランスカルバミラーゼ)に必須であり、亜鉛が不足すると尿素回路が滞りアンモニアが尿素へ分解されていかないのです(図2 b)。肝臓でアンモニアを処理できない場合は骨格筋で処理することにより(図1)、グルタミン合成系がアンモニアを代謝してくれます(図2 a)。しかし、この回路で生み出されたグルタミンは、消化管などで代謝される際にアンモニアを放出するため、体全体としてアンモニアは減らないという循環が生じてしまいます(図2 b)。従って、体内のアンモニアの量を減らすためには、肝臓の尿素回路でアンモニアを処理することが重要です(図2 b)。

図1 体内におけるアミノ酸の代謝とアンモニア



片山和宏。亜鉛栄養治療 2010; 1(1): 26-34.

図2 アンモニア代謝経路とアンモニアの流れ



片山和宏。3. 亜鉛、肝硬変のマネジメント 改訂3版(西口修平 編)、医業ジャーナル社(大阪、東京)、2016; 114-124.

Q.5

このような亜鉛不足に対して、
どのように対処していけばよいのでしょうか？

A

亜鉛の不足状態に対しては、やはり亜鉛を補充していくということになります。実際に亜鉛を補充することで、血清アンモニア濃度が低下し、また血中アルブミン濃度が上昇していきます。

高アンモニア血症を呈する肝硬変患者18例を対象に、亜鉛補充療法の効果を二重盲検比較試験で検討しました。酢酸亜鉛水和物167.84mg(亜鉛として50mg)またはプラセボを1日3回、3ヵ月間経口投与し、血清亜鉛濃度と血清アンモニア濃度を調べたところ、酢酸亜鉛群において、血清亜鉛濃度の改善とともに血清アンモニア濃度が有意に($p=0.0114$ 、Friedman検定)低下し、8週時点においてプラセボ群との間に有意差($p=0.0188$ 、Mann-Whitney検定)が認められています。この亜鉛補充療法による血清アンモニア濃度の低下は、

従来の高アンモニア血症治療薬(ラクツロース製剤、ラクチトール製剤)とは作用機序が異なり、併用効果が期待できます。亜鉛補充療法については、それが即効性ではなく、血清亜鉛濃度が上昇しても、血清アンモニア濃度が低下し始めるまでにはさらに2ヵ月程度の時間がかかること、血清亜鉛濃度の上昇に伴って過度に血清銅濃度が低下する可能性があることについても留意しておいていただきたいと思います。また、肝硬変患者の低アルブミン血症や生命予後改善のためにBCAAが投与されますが、亜鉛が不足したまま、すなわち尿素回路系の活性が低下したままのBCAA投与は、グルタミン合成系と代謝の回路を活性化させますが、アンモニアが減らないので、BCAA投与の効果を高めるためにも亜鉛を併用することが重要なのです。

(結果に関しましてはp.4を併せてご覧ください。)

Q.6

亜鉛補充療法はどのタイミングで開始すべきなのでしょうか？
また、どのように継続していけばよいのでしょうか？

A

亜鉛が不足すると、血清アンモニア濃度が上昇するよりも先に、グルタミン合成系の亢進によりBCAAが不足して、血中のアルブミン低下が認められます。この血中アルブミン濃度の低下が認められた時点で、血清亜鉛濃度を測定していただき、 $70\mu\text{g/dL}$ 以下であれば亜鉛補充療法を開始してよいと思います。

私の考えとして、亜鉛の用量については、血清亜鉛濃度が $50\mu\text{g/dL}$ 以上 $70\mu\text{g/dL}$ 以下であれば亜鉛として50mg/

日で投与開始、 $50\mu\text{g/dL}$ 未満では亜鉛として100mg/日から開始というのが目安となります※2。その後は、当初は1ヵ月後、それ以降は2～3ヵ月に1回程度の頻度で血清亜鉛濃度を確認しながら 150mg/日 まで用量を調節します。当初は血清亜鉛濃度 $80\mu\text{g/dL}$ 以上を目指し、維持期には $80\sim 130\mu\text{g/dL}$ に保ちます。血清亜鉛濃度が $150\mu\text{g/dL}$ を超えた場合には減量を行います。

Q.7

最後に、亜鉛補充療法についての期待、
今後の展望について教えてください。

A

これまでは亜鉛不足が疑われたケースでも、亜鉛の測定は可能でしたが、保険適用が認められた治療法がありませんでした。今回、低亜鉛血症を治療できる薬剤ノベルジン®が上市されたということで、肝疾患を診られている多くの先生方が亜鉛の治療というものに興味を持たれることに大いに期待しています。そして、肝疾患患者の予備能やQOL

が改善していく機会が広がると思っています。

私自身としては、発がんとの関係など、亜鉛補充療法の長期的な効果についての検証を進めていきたいと考えています。また、近年増加しているNASH(非アルコール性脂肪肝炎)における線維化に対する臨床的な効果についても検討していきたいと思っています。

※2:【ノベルジン®錠の用法・用量(低亜鉛血症のみ抜粋)】 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。

高アンモニア血症を呈する肝硬変患者における亜鉛の検討

Katayama K. et al. Nutrition 2014; 30: 1409-1414.

試験概要

- 目的** 高アンモニア血症を呈する肝硬変患者（日本人）に対する亜鉛補充投与の有効性及び安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験により検討する。
- 対象** 高アンモニア血症を呈する肝硬変患者18例（酢酸亜鉛群10例、プラセボ群8例）
- 試験デザイン** 多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験
- 方法** 対象を無作為割り付けし、酢酸亜鉛水和物167.84mg（亜鉛として50mg）またはプラセボを1日3回、3ヵ月間経口投与する。

高アンモニア血症を呈する
肝硬変患者18例

無
作
為
化

酢酸亜鉛群 (n=10)

プラセボ群 (n=8)

3ヵ月間

評価項目 血清亜鉛濃度、血清アンモニア濃度、その他の血液検査値、試験担当医師による有効性判定

安全性評価項目 有害事象

解析計画 試験開始から投与後3ヵ月までの1ヵ月ごとの変化（群内比較）：Friedman検定、試験開始時を含む各評価時点の群間比較：Mann-Whitney検定

患者背景

（有効性解析症例での集計）

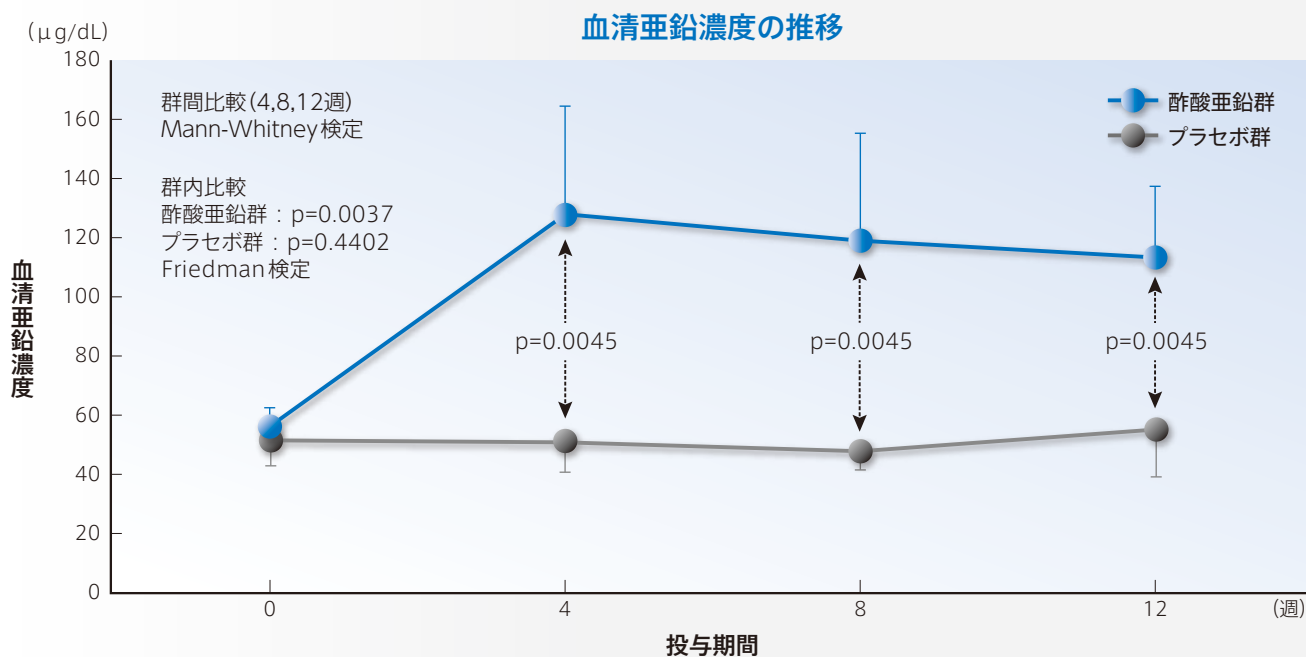
投与群	酢酸亜鉛群 (n=7)	プラセボ群 (n=5)	p値*
年齢(歳)	64.3±7.1	73.6±8.4	0.1044
性別 男/女	3/4	4/1	0.1248
BMI	24.3±4.9	24.2±3.9	0.8075
ALT (IU/L)	34.3±30.0	25.4±10.3	0.8075
AST (IU/L)	51.3±24.2	41.6±16.1	0.6261
ALP (IU/L)	394.4±107.6	393.2±88.6	0.8075
総ビリルビン (mg/dL)	1.57±0.57	1.48±0.22	0.4649
アルブミン (g/dL)	3.5±0.6	3.3±0.4	0.4168
プロトロンビン時間 (%)	65.0±12.9	71.4±9.9	0.3718
アミラーゼ (IU/L)	94.0±47.4	119.5±38.1	0.3272
クレアチニン (mg/dL)	0.70±0.30	0.76±0.22	0.6261
亜鉛 (μg/dL)	55.1±8.1	51.8±8.3	0.4168
BTR	3.8±3.2	4.3±1.1	0.0424
アンモニア (μg/dL)	88.3±43.6	104.6±41.9	0.4639

平均値±標準偏差、*性別以外の項目はMann-Whitney U検定、性別はχ²検定

安全性

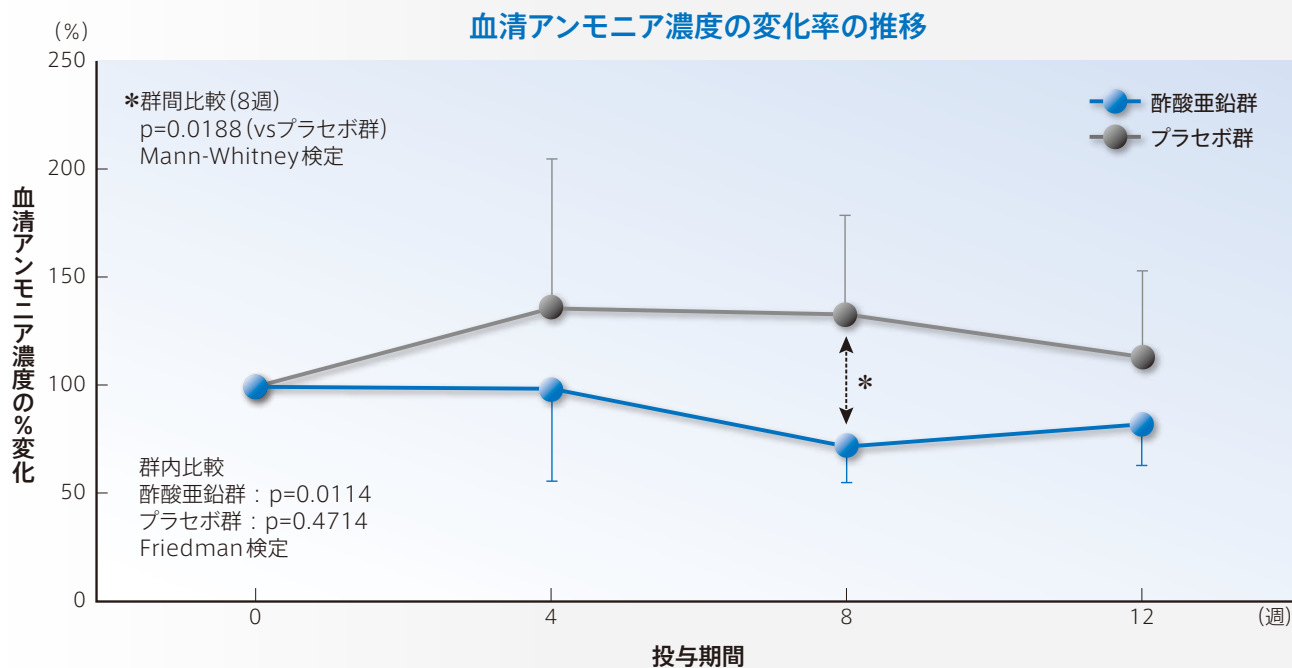
有害事象の発現は酢酸亜鉛群では7件（消化不良、胃痛、浮動性めまい、そう痒症、肺臓炎、下痢、肝性脳症の悪化）、プラセボ群では5件（消化不良、低カリウム血症、浮動性めまい、便秘、疲労）であった。このうちグレード3の有害事象は、酢酸亜鉛群の肝性脳症の悪化、プラセボ群の疲労であり、ともに投与を中止し回復した。

高アンモニア血症を呈する肝硬変患者に対し、酢酸亜鉛の投与で、血清亜鉛濃度は有意に増加しました。(群間比較:Mann-Whitney検定、群内比較:Friedman検定)



酢酸亜鉛の投与で、血清アンモニア濃度は有意に低下しました。

(群間比較:Mann-Whitney検定、群内比較:Friedman検定)



規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{※1}
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	 直径：8.5mm
	裏面 	
	側面  厚さ：3.2mm	 厚さ：3.8mm
質量 (mg)	129	256
識別コード	NPC97	NPC98

■効能・効果

- ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)
- ・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。
- (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、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)	50～125 μ g/24時間 (0.1 μ g/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)	2,000 μ g/24時間 以上 (1.8 μ g/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、膵機能検査(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。

ウィルソン病治療剤(銅吸収阻害剤)
低亜鉛血症治療剤

薬価基準収載

ノベルジン[®] 錠25mg・50mg

NOBELZIN[®] Tablets 25mg・50mg
(酢酸亜鉛水和物製剤)

日本標準商品分類番号		873929
	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	

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
ボラプレジック	本剤の効果を増強させる可能性がある。	亜鉛含有製剤であるため。
キレート剤 ペニシラミン トリエンチン塩酸塩	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるので、1時間以上あけて投与すること。	同時投与した場合、本剤がキレートされ、本剤及びキレート剤の吸収率が低下する可能性がある。
テ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 エルトロンボパブ 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。自他覚症状では、胃不快感6例(16.2%)、悪心2例(5.4%)、嘔吐1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、下痢1例(2.7%)、口内炎1例(2.7%)、肝腫大1例(2.7%)、膀胱炎1例(2.7%)、麦粒腫1例(2.7%)及び頭痛1例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加28例(75.7%)、アミラーゼ増加20例(54.1%)、血清鉄低下17例(45.9%)、総コレステロール減少4例(10.8%)、尿潜血陽性4例(10.8%)、ALT(GPT)増加3例(8.1%)、白血球数減少3例(8.1%)、尿中蛋白陽性2例(5.4%)、アルブミン減少2例(5.4%)であった。(承認時)
ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例6例中1例(16.7%)に副作用が認められた。副作用は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。(承認時)

・低亜鉛血症

ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例74例中23例(31.1%)に副作用が認められた。主な自他覚症状では、悪心4例(5.4%)、嘔吐3例(4.1%)、そう痒症2例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、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^{※1})：本剤は亜鉛を含有するため、亜鉛により銅の吸収が阻害され銅欠乏症を起こすおそれがある。栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少や貧血を起こすおそれがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1：他の亜鉛含有製剤で報告された副作用。

※(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	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
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	
膵臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	急性膵炎	
血液		白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	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 ^{※2}

注2：外国でのみ2例以上報告された副作用。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験が少ないため、慎重に投与すること。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。また、キレート剤による催奇形性について一部銅欠乏によるものであることが報告されている。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照

(2) 授乳婦

亜鉛が乳汁中に移行し、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、及び硫酸亜鉛の過量投与により、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性肺炎による死亡例が報告されている。処置：過量投与が判明した場合、速やかに胃洗浄を行うが催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清中亜鉛濃度が顕著に上昇している場合はキレート剤による治療を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 開封後は、高温多湿を避けて保存すること。
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲及び、使い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

・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)

●詳細は添付文書等をご参照ください。 ●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

※※2019年4月改訂(第8版)

※2018年3月改訂

【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
フリーダイヤル：0120-003-140

Nobelpharma

※※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

NBZ-9-SGB

2020年5月作成