

2019年4月（改訂第10版）

日本標準商品分類番号

87443、873929

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（1998年9月）に準拠して作成

抗リウマチ剤・ウイルソン病治療剤・金属解毒剤

処方箋医薬品 **メタルカプターゼ[®]カプセル50mg**

処方箋医薬品 **メタルカプターゼ[®]カプセル100mg**

ウイルソン病治療剤・金属解毒剤

処方箋医薬品 **メタルカプターゼ[®]カプセル200mg**

METALCAPTASE[®] cap

剤	形	硬カプセル剤
規 格 ・ 含	量	メタルカプターゼカプセル50mg : 1カプセル中ペニシラミン50mg メタルカプターゼカプセル100mg : 1カプセル中ペニシラミン100mg メタルカプターゼカプセル200mg : 1カプセル中ペニシラミン200mg
一 般	名	和名：ペニシラミン（JAN） 洋名：penicillamine（JAN、INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		承認年月日： メタルカプターゼカプセル 50mg：2007年3月22日 メタルカプターゼカプセル100mg：2007年3月22日 メタルカプターゼカプセル200mg：2007年3月22日 薬価基準収載年月日： メタルカプターゼカプセル 50mg：2007年6月15日 メタルカプターゼカプセル100mg：2007年6月15日 メタルカプターゼカプセル200mg：2007年6月15日 発売年月日： メタルカプターゼカプセル 50mg：1984年7月 2日 メタルカプターゼカプセル100mg：1980年2月 1日 メタルカプターゼカプセル200mg：1978年6月26日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名		製造販売：大正製薬株式会社 提 携：ドイツ・ハイル社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

本IFは2019年4月（50・100mg）及び2019年4月（200mg）改訂添付文書の記載に基づく。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	5. 慎重投与内容とその理由	20
1. 開発の経緯	1	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
2. 製品の特徴及び有用性	1	7. 相互作用	23
II. 名称に関する項目	2	8. 副作用	24
1. 販売名	2	9. 高齢者への投与	30
2. 一般名	2	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	30
3. 構造式又は示性式	2	11. 小児等への投与	30
4. 分子式及び分子量	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
5. 化学名（命名法）	2	13. 過量投与	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	31
7. CAS登録番号	3	15. その他の注意	31
III. 有効成分に関する項目	4	16. その他	31
1. 有効成分の規制区分	4	IX. 非臨床試験に関する項目	32
2. 物理化学的性質	4	1. 一般薬理	32
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 毒性	32
4. 有効成分の確認試験法	5	X. 取扱い上の注意等に関する項目	35
5. 有効成分の定量法	5	1. 有効期間又は使用期限	35
IV. 製剤に関する項目	6	2. 貯法・保存条件	35
1. 剤形	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	35
2. 製剤の組成	6	4. 承認条件	35
3. 製剤の各種条件下における安定性	7	5. 包装	35
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	6. 同一成分・同効薬	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	35
6. 溶出試験	7	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	35
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	9. 薬価基準収載年月日	36
8. 製剤中の有効成分の定量法	7	10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	36
9. 容器の材質	7	11. 再審査結果，再評価結果公表年月日 及びその内容	36
10. その他	7	12. 再審査期間	36
V. 治療に関する項目	8	13. 長期投与の可否	36
1. 効能又は効果	8	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
2. 用法及び用量	8	15. 保険給付上の注意	36
3. 臨床成績	9	XI. 文献	37
VI. 薬効薬理に関する項目	12	1. 引用文献	37
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12	2. その他の参考文献	38
2. 薬理作用	12	XII. 参考資料	39
VII. 薬物動態に関する項目	13	XIII. 備考	42
1. 血中濃度の推移・測定法	13		
2. 薬物速度論的パラメータ	14		
3. 吸収	15		
4. 分布	15		
5. 代謝	16		
6. 排泄	17		
7. 透析等による除去率	17		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18		
1. 警告内容とその理由	18		
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18		
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19		
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペニシラミンは、1943年、E.P.Abrahamらによりペニシリンを加水分解することにより抽出され、1956年Walsheが銅代謝異常疾患であるウイルソン病に投与して尿中銅排泄量が著明に増加することを見だし、各国で使用が開始された。

一方、Jaffeがペニシラミンのリウマトイド因子解離作用を認め、1964年動脈炎を伴う関節リウマチ患者に投与してリウマトイド因子の低下と臨床症状の改善を報告して以来、各国で関節リウマチが適応症として承認された。

本邦においては、1965年に武田薬品工業(株)がウイルソン病の治療薬としての許可を受け、1975年には薬効再評価結果が通知その7で公示された。一方、1972年大正製薬(株)が関節リウマチに対して基礎・臨床両面にわたる研究を開始、その有用性を確認し、1976年にウイルソン病、1979年には関節リウマチに対する適応の承認を得た。

また、ウイルソン病における尿中銅排泄促進作用から、本剤はまた銅中毒に効果のあることが考えられ、1960年代より、その他水銀、鉛などの重金属中毒に使用した治験例が報告されて以来、各国で適応が認められていた。本邦での毒劇物に関する事件・事故発生時における対応策の強化の一環として、大正製薬(株)でも、ペニシラミンの重金属中毒適応取得のための調査を開始し、1999年に適応の承認を得た。

なお、医療事故防止対策の一環として、2007年に販売名を「メタルカプターゼ50」、「メタルカプターゼ100」、「メタルカプターゼ200」から「メタルカプターゼカプセル50mg」、「メタルカプターゼカプセル100mg」、「メタルカプターゼカプセル200mg」に変更した。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 本剤の関節リウマチに対する効果は遅効性ではあるが、リウマトイド活動性の低下、リウマトイド因子の陰性化、機能障害度の改善、骨関節破壊の抑制傾向など、リウマチ病像全般にわたって、明らかな改善が認められる。

(2) 関節リウマチ患者に対するメタルカプターゼの副作用発現率は26.8% (2,171例/8,110例) 3,274件であり、その主なものは発疹729件、そう痒553件、腎機能障害326件、味覚異常114件、腹痛109件であった。[承認時～1990年7月までの集計]

重大な副作用として白血球減少症、無顆粒球症、顆粒球減少症、好酸球増多症、血小板減少症、再生不良性貧血、貧血（低色素性貧血、溶血性貧血等）、汎血球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病（モスコビッチ症候群）、ネフローゼ症候群（膜性腎症等）、肺炎、間質性肺炎・PIE（好酸球性肺浸潤）症候群、閉塞性細気管支炎、グッドパスチュア症候群、味覚脱失、視神経炎、SLE様症状、天疱瘡様症状、重症筋無力症、神経炎、ギランバレー症候群を含む多発性神経炎、多発性筋炎、筋不全麻痺、血栓性静脈炎、アレルギー性血管炎、多発性血管炎、胆汁うっ滞性肝炎が報告されている。

(3) ウイルソン病、鉛・水銀・銅の中毒に対しては、ペニシラミン投与により重金属の尿中排泄の促進、血中重金属濃度の減少が認められる。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メタルカプターゼカプセル50mg
メタルカプターゼカプセル100mg
メタルカプターゼカプセル200mg

(2) 洋名

METALCAPTASE cap. 50mg
METALCAPTASE cap.100mg
METALCAPTASE cap.200mg

(3) 名称の由来

ドイツ、クノール社で命名したものであり、Metal capture 即ち、「金属イオンとキレート結合し、これを捕捉する」という意味でMetalcaptaseとつけられた。

2. 一般名

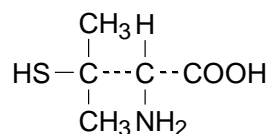
(1) 和名（命名法）

ペニシラミン (JAN)

(2) 洋名（命名法）

penicillamine (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₅H₁₁NO₂S

分子量：149.21

5. 化学名（命名法）

3-mercapto-D-valine (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

D-Pc、D-PA

7. CAS登録番号

52-67-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味は初めやや甘く、後に不快な味がある。

(2) 溶解性

溶 媒	本品1gを溶かすに 要する溶媒量(mL)
水	9
エタノール	850~900

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約195℃（分解）

沸点：該当資料なし

凝固点：該当資料なし

(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

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ $-60^{\circ} \sim -67^{\circ}$

3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	36カ月	瓶／閉栓	変化なし
室温	24カ月	瓶／開栓	変化なし
40℃	6 カ月	瓶／閉栓	変化なし
40℃, 80%RH	6 カ月	瓶／開栓	外観上黄変を認め、10～20%定量値の低下を示した
50℃	3 カ月	瓶／閉栓	変化なし
太陽光	3 カ月	シャーレ／フタ付	変化なし
室内光	12カ月	シャーレ／フタ付	変化なし

4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方外医薬品規格「ペニシラミン」の確認試験による

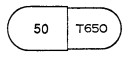
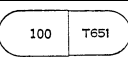
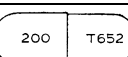
5. 有効成分の定量法

日本薬局方外医薬品規格「ペニシラミン」の定量試験による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	剤形	外形・サイズ等
メタルカプターゼ カプセル50mg	キャップ部及びボディ部が淡橙色 不透明な3号硬カプセル	
		重量 約210mg
メタルカプターゼ カプセル100mg	キャップ部が赤、ボディ部が淡黄色 不透明な2号硬カプセル	
		重量 約305mg
メタルカプターゼ カプセル200mg	キャップ部が淡かっ色、ボディ部 が淡黄色の1号硬カプセル	
		重量 約380mg

(2) 製剤の物性

質量偏差試験：日局「B.一般試験法 6.製剤試験法 6.02 製剤均一性試験法 2.質量偏差試験」により試験を行うとき、適合する。

(3) 識別コード

販売名	表示部位	識別コード
メタルカプターゼカプセル50mg	本体及びPTP包装	T650
メタルカプターゼカプセル100mg	本体及びPTP包装	T651
メタルカプターゼカプセル200mg	本体及びPTP包装	T652

2. 製剤の組成

販売名	メタルカプターゼ カプセル50mg	メタルカプターゼ カプセル100mg	メタルカプターゼ カプセル200mg
成分・含量	ペニシラミン 50mg	ペニシラミン 100mg	ペニシラミン 200mg
添加物	トウモロコシデンブ 結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム カプセル本体： ゼラチン 酸化チタン ラウリル硫酸ナトリウム 黄色5号	トウモロコシデンブ ステアリン酸マグネシウム カプセル本体： ゼラチン 酸化チタン ラウリル硫酸ナトリウム 黄色4号(タートラジン) 赤色3号 青色1号	トウモロコシデンブ ステアリン酸マグネシウム カプセル本体： ゼラチン 酸化チタン ラウリル硫酸ナトリウム 黄色4号(タートラジン) 赤色3号 青色1号

3. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

メタルカプターゼカプセル50mg

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	24カ月	PTP包装 びん包装（閉せん）	変化なし
40° ・ 75%RH	6 カ月	PTP包装 びん包装（閉せん）	変化なし

メタルカプターゼカプセル100mg

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	36カ月	PTP包装	変化なし
40°	6 カ月	PTP包装	変化なし
50°	3 カ月	PTP包装	変化なし
40° ・ 80%RH	3 カ月	PTP包装	変化なし
室内散乱光	3 カ月	PTP包装	変化なし
直射日光	4 週間	PTP包装	変化なし
キセノン光	8 時間	PTP包装	変化なし

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 溶出試験

日局「B.一般試験法 6.製剤試験法 6.10 溶出試験法。」により試験を行うとき、適合する。

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方外医薬品規格「ペニシラミン」の確認試験による

8. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方外医薬品規格「ペニシラミン」の定量試験による

9. 容器の材質

PTP：アルミニウム、ポリプロピレン

10. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果, 2. 用法及び用量

メタルカプターゼカプセル50mg,メタルカプターゼカプセル100mg

効能・効果	用法・用量
○関節リウマチ	<p>本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。</p> <p>通常、成人にはペニシラミンとして1回100mgを1日1～3回、食間空腹時に経口投与する。</p> <p>患者の年齢、体重、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、一般的には成人、初期量を1日100mgとし、増量するときは4週間以上の間隔をおいて100mgずつ漸増する。維持量は効果が得られる最低用量に調節する。また、投与を再開するときは、低用量から開始すること。</p> <p>なお、1日300mgでは効果不十分で増量により有効性が期待される場合には、患者の状態を十分に観察しつつ1日600mgまで増量することもできる。ただし、効果が得られた後は減量して有効最少量で維持すること。</p>

メタルカプターゼカプセル50mg,メタルカプターゼカプセル100mg,

メタルカプターゼカプセル200mg

○ウイルソン病 (肝レンズ核変性症)	<p>通常、成人にはペニシラミンとして1日1,000mgを食前空腹時に1～数回に分けて経口投与する。</p> <p>なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて、一般に1日量600～1,400mgの範囲で増減し、また、投与方法についても、連日投与、間歇投与、漸増投与方法など各症例ごとに用法及び用量を決定する。</p>
○鉛・水銀・銅の中毒	<p>通常、成人にはペニシラミンとして1日1,000mgを食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて、一般に1日量600～1,400mgの範囲で増減し、また、投与方法についても、連日投与、間歇投与、漸増投与方法など各症例ごとに用法及び用量を決定する。</p> <p>通常、小児にはペニシラミンとして1日20～30mg/kgを食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、1日量は、成人の標準用量(1日1,000mg)を上限とする。</p>

用法・用量に関連する使用上の注意

○関節リウマチ

1. 本剤の投与は1日用量100mgの低用量から開始し、リウマチの活動性を指標として増量が必要な場合は、患者の状態を十分に観察しつつ4週間以上の間隔をおいて徐々に行うこと。
また、本剤は低用量でも効果がある場合が多いので、効果が得られた後は少量（できるだけ200mg以下）で維持すること。
2. 通常、本剤は1日用量600mgを越える量を投与しても、それに応じて効果が増強する可能性は少ない。
3. 本剤は遅効性であるので（通常、効果は4週間以上投与後より発現する）、本剤の効果が得られるまでは、従来より投与している消炎鎮痛剤等は継続して併用することが望ましい。ただし、本剤を6ヵ月間継続投与しても効果があらわれない場合には、投与を中止すること。

(解説)

1. 副作用防止のためには少量ずつ、徐々に投与する方式で投与することが重要であることから、使用法の基本的な原則を記載した。
また、本剤は関節リウマチに対して200mg/日以下の低用量で維持される傾向があり、この傾向が副作用の防止及び軽減にも寄与していると考えられるため、維持量の目安を記載した。
2. 関節リウマチの場合は、600mg以下で有効であるため、通常使用における最高用量を示して、安易な増量に対する注意とした。
3. 本剤は遅効性の薬剤であるため、本剤の効果が得られるまでは従来から投与している消炎鎮痛剤等は併用し、効果が得られた後患者を十分に観察しつつ減量ないしは中止すべきである。この場合、遅効性の具体的な目安として臨床試験成績から「通常、効果は4週間以上投与後より発現する」との記載を付した。また、本剤は遅効性であっても、効果発現を期待して漫然と長期間使用すべきではないとの判断から、無効の場合、いつまで投与を続けるべきかの目安を記載することにした。期間は、投与中止の判断を明確にするために、申請時の一般試験で投与期間の検討をしている報告の全例で効果が発現した6ヵ月間を目安として設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の成績は以下の通りである。^{1)~17)}

疾患名	有効率 (%) 【有効以上】
関節リウマチ	66.1 (489/740)

○ウイルソン病—該当資料なし

○鉛・水銀・銅の中毒—該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

○関節リウマチ¹⁾

対象：活動性の関節リウマチ患者

試験薬剤：ペニシラミン100mg含有カプセル剤（被験薬）及びペニシラミン5mg含有カプセル剤（対照薬）

投与方法：投与期間－24週間

1日投与量－初期量を3カプセルとし、前半12週間は4週間ごとに3→4→6カプセルと漸増する方式を原則とし（治療上の理由によっては投与量の維持または減量）、13週目以後は適宜増減し、9カプセルを上限とした

結果：ペニシラミン5mgカプセル投与群に比し、ペニシラミン100mg投与群は医師の総合判定（全般改善度）、リウマトイド活動指数、機能障害度で有意の改善を示し、リウマトイド因子の有意の陰性化が認められた。

注) 申請時臨床成績

本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量については以下のとおりである。

本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。

通常、成人にはペニシラミンとして1回100mgを1日1～3回、食間空腹時に経口投与する。

患者の年齢、体重、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、一般的には成人、初期量を1日100mgとし、増量するときは4週間以上の間隔をおいて100mgずつ漸増する。維持量は効果が得られる最低用量に調節する。また、投与を再開するときは、低用量から開始すること。

なお、1日300mgでは効果不十分で増量により有効性が期待される場合には、患者の

状態を十分に観察しつつ1日600mgまで増量することもできる。ただし、効果が得られた後は減量して有効最小量で維持すること。

○ウイルソン病
該当資料なし

○鉛・水銀・銅の中毒
該当資料なし

3) 安全性試験
該当資料なし

4) 患者・病態別試験
該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験
該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
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

チオプロニン、ブシラミンなどのSH系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

関節リウマチに関しては、その病因が不明のためペニシラミンの作用機序は未だ明確になっていないが、蛋白質変性抑制作用、蛋白質解離作用、免疫応答に対する作用等により関節リウマチにおける病像全般に好影響を与えたと考えられる。

ウイルソン病、鉛・水銀・銅の中毒に関しては、ペニシラミンが重金属とキレート化合物を生成しその排泄を促進させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 関節リウマチとの関連

① 蛋白質変性抑制作用^{18)~20)}

ペニシラミンは、ヒトγグロブリンを用いたin vitro試験において蛋白変性抑制作用が、ヒト関節液を用いたin vitro試験においてコラゲナーゼ活性抑制作用が、あるいはラットカラゲニン肉芽腫由来の培養線維芽細胞においてライソゾーム膜安定化作用等が認められている。これらの作用は、直接あるいは間接的に生体成分の抗原性獲得に抑制的に働くと考えられる。

② 蛋白質解離作用²¹⁾

ペニシラミンはSH基により、関節リウマチ患者におけるリウマトイド因子をはじめ免疫複合体の分子内S-S結合を解離する作用を有する。

③ 免疫応答に対する作用²²⁾

ペニシラミンは、マウスにおいてT-リンパ球を介して免疫系に作用し、免疫機能を抑制あるいは増強する免疫調節作用を有すると考えられる。

2) ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒との関連^{23)~28)}

ウイルソン病患者において、ペニシラミン2分子は血清銅1分子と結合して可溶性のキレートを形成し、尿中排泄を促進する。血清銅濃度の減少に伴い、組織内の銅が血清中に遊離し、脳、肝、腎、角膜等の臓器内に銅が過剰沈着するのを防ぐ。

重金属（鉛・水銀）負荷ラットにおいて、ペニシラミンは尿中重金属排泄量を増加させ、体外への重金属の除去を促進する。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

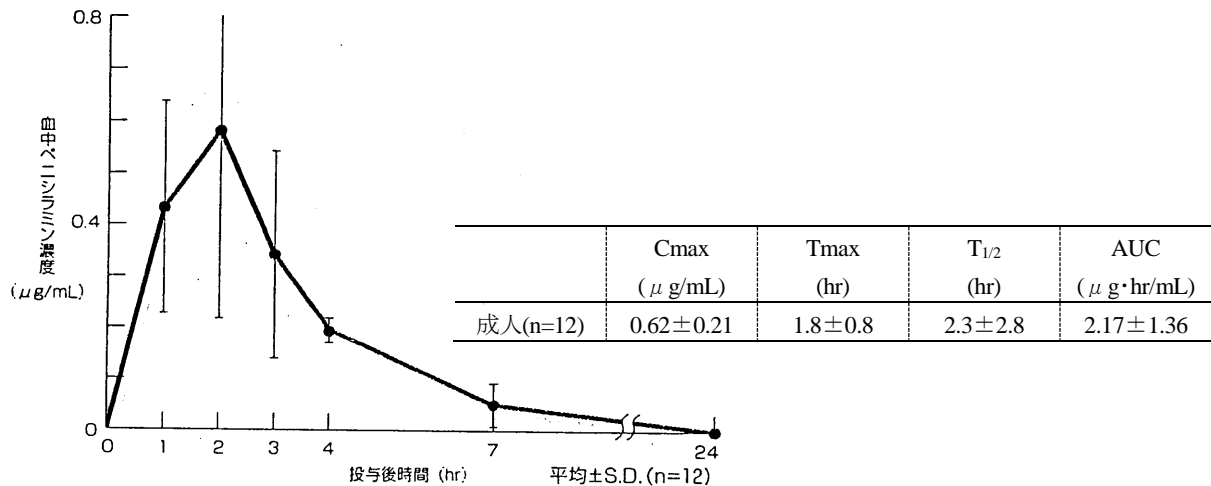
(2) 最高血中濃度到達時間²⁹⁾

1.8時間（健常成人、空腹時200mg単回経口投与）

(3) 通常用量での血中濃度²⁹⁾

健常成人に200mgを空腹時単回経口投与したときの血中濃度は、以下のように推移した。

ペニシラミン200mg単回投与後の血中濃度推移（健常成人、n=12）

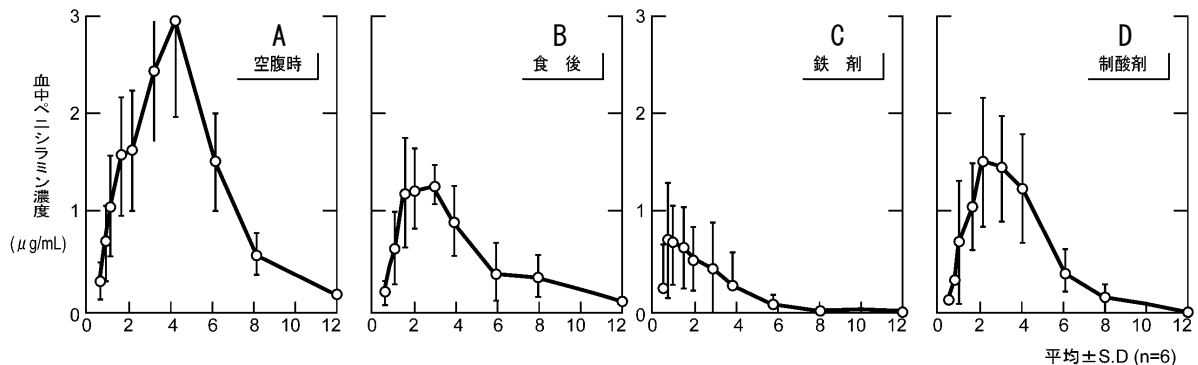


〈参考〉外国人データ³⁰⁾

健常成人に空腹時、食後、空腹時鉄剤服用直後、空腹時制酸剤（水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム含有）服用直後に、ペニシラミン500mgを単回経口投与した場合、ペニシラミンの血中濃度の各パラメータの値は以下の通りであった。

ペニシラミンのT_{1/2}については各群で差はみられないものの、食後、鉄剤服用後及び制酸剤服用後のC_{max}及びAUCは空腹時に比べ低下した。

ペニシラミン500mg単回経口投与後の血中濃度推移（外国人、n=6）



パラメータ	空腹時	食後	鉄剤	制酸剤	検定結果
C _{max} (μ g/mL)	3.05 \pm 1.03	1.51 \pm 0.30	1.00 \pm 0.46	1.72 \pm 0.61	A>B,C,D
T _{max} (hr)	3.8 \pm 0.4	2.3 \pm 1.0	1.3 \pm 0.9	3.0 \pm 1.1	A>B,C : D>C
AUC ₀₋₁₂ (μ g \cdot hr/mL)	14.7 \pm 3.7	7.2 \pm 2.1	2.6 \pm 1.7	7.0 \pm 2.8	A>B,C,D : B,D>C
T _{1/2} (hr)	2.1 \pm 0.50	2.3 \pm 1.1	1.2 \pm 0.4	1.5 \pm 0.3	NS

平均 \pm S.D.(n=6)、有意差は $p < 0.05$ (Tukey's test)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数³¹⁾

0.81hr⁻¹ (健常成人、空腹時200mg単回経口投与)

(2) バイオアベイラビリティ

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	AUC (μ g \cdot hr/mL)
メタルカプターゼカプセル50mg × 4 カプセル	0.56 \pm 0.22	1.8 \pm 0.8	2.52 \pm 1.61
メタルカプターゼカプセル100mg × 2 カプセル ²⁹⁾	0.62 \pm 0.21	1.8 \pm 0.8	2.17 \pm 1.36

平均 \pm S.D.(n=12).

(3) 消失速度定数³¹⁾

0.61hr⁻¹ (健常成人、空腹時200mg単回経口投与)

(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) 血漿蛋白結合率

<参考>³²⁾

本剤は血漿蛋白とジスルフィド結合を形成することが認められ、ラットに¹⁴C-ペニシラミン20mg/kg単回経口投与した場合、蛋白結合率は経時的に上昇し投与後24時間でほぼ100%に達した。

3. 吸収

＜参考＞³³⁾

ラットに¹⁴C-ペニシラミン20mg/kg単回経口投与後、24hrで尿中に投与量に対して28.4%、糞中に51.5%が排泄され、14日までにそれぞれ31.6%、54.5%が回収された。一方、胆汁排泄は24hrで0.6%であり、呼気中の排泄は極めて少ないとされており、また24hr以降も体内に残存が認められたことから、ペニシラミンは経口投与ではほぼ46%程度の吸収率であると考えられる。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

＜参考＞³²⁾

ラットに¹⁴C-ペニシラミン20mg/kg単回経口投与または静脈内投与した場合、中枢神経系への移行性は他の組織に比べ低かった。

(2) 胎児への移行性

＜参考＞³²⁾

ラットに¹⁴C-ペニシラミン20mg/kg単回経口投与後1hrでは胎仔に母体血液の約10%の濃度が認められた。また全胎仔への分布率は1hrで0.17%、24hrで0.58%であった。

(3) 乳汁中への移行性

＜参考＞³⁴⁾

授乳ラットに¹⁴C-ペニシラミン20mg/kg単回経口投与し、乳汁中への移行性について検討したところ、乳汁中濃度はペニシラミンに換算して24時間後では0.49 μ g/mLであり、その時の母獣血中濃度は2.47 μ g/mLであり、乳汁中への移行性は低いことが明らかとなった。

(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

＜参考＞³²⁾

ラットに¹⁴C-ペニシラミン20mg/kg単回経口投与したとき、投与後短時間で中枢神経を除く全身へのすみやかな分布が認められ、大動脈、軟骨、皮膚、アキレス腱への分布が高く、筋肉、脂肪には低かった。なお、本薬は血漿蛋白とジスルフィド結合を形成することが認められ、蛋白結合率は経時的に上昇し投与後24時間ではほぼ100%に達した。

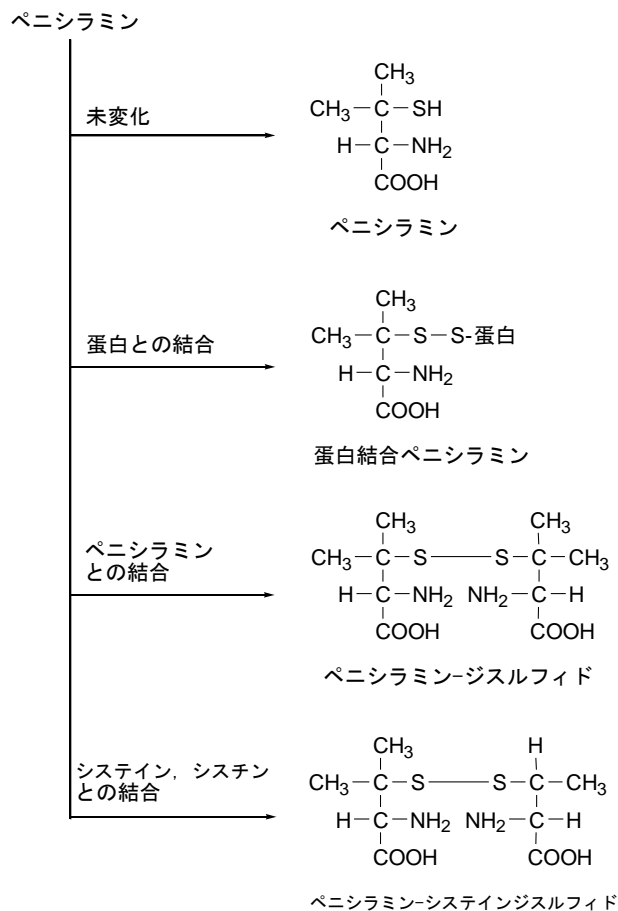
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁵⁾

健常成人に200mgを単回経口投与した場合、尿中代謝物は主にペニシラミン-システインであり、ペニシラミンジスルフィドも検出された。

[ペニシラミンの推定代謝経路]

ペニシラミンは生体内に未変化体としてわずかに存在するほか、ジスルフィド結合体を形成しやすく、ペニシラミンジスルフィド、ペニシラミン-システインジスルフィドの他、蛋白とのジスルフィド結合体が生成する。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

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比率

代謝物に生物学的活性は認められていない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

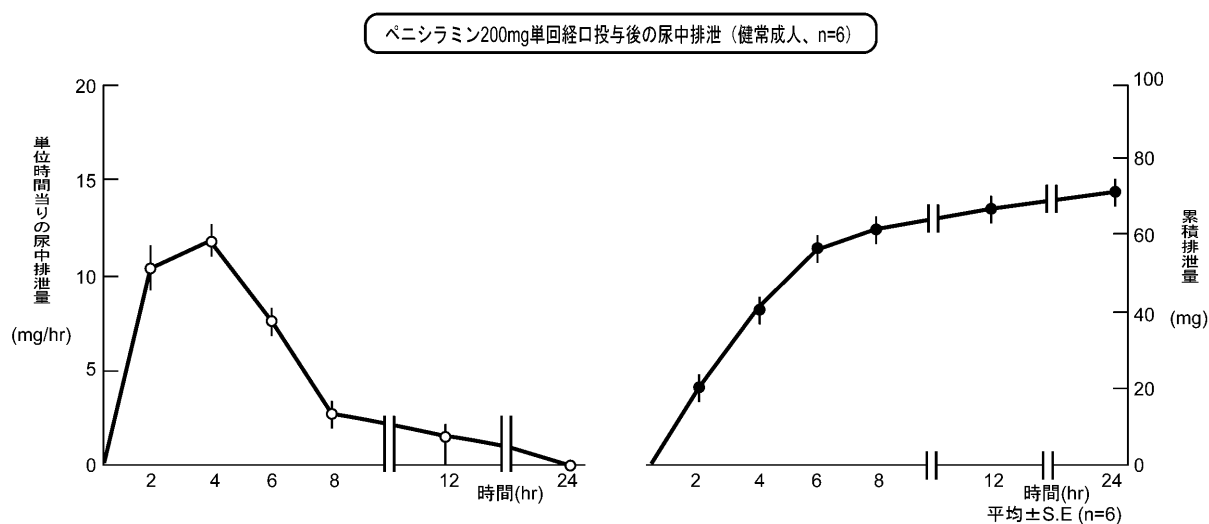
6. 排泄

(1) 排泄部位, (2) 排泄率³⁵⁾

健常成人に200mgを単回経口投与した場合、投与後24時間までの総ペニシラミンの尿中排泄率は投与量の35.2%であった。

(3) 排泄速度³⁵⁾

健常成人に200mgを単回経口投与した場合、排泄速度は2～4時間に最高値を示し、6時間までに尿中総排泄量の約80%が排泄された。



7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析³⁶⁾

ウイルソン病を合併する透析患者にペニシラミン500mgを1回投与し、翌日に再度1回投与後2時間目より4時間透析を行った際のペニシラミンとその代謝物の透析クリアランスは、平均82.0mL/分と良好な透析性を示した。2日間で投与されたペニシラミン1,000mgのうち、代謝物も含め57.7%が4時間の透析で除去された。

(3) 直接血液灌流

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

無顆粒球症等の重篤な血液障害等が起こることがあるので、使用上の注意に特に留意すること。

(解説)

本剤は、血液障害、腎障害、免疫異常障害など重篤な副作用発現の報告があり、特に血液障害は無顆粒球症など致死的な副作用の報告があり、留意が必要である。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

○関節リウマチ

1. 血液障害のある患者及び骨髄機能の低下している患者 [再生不良性貧血等の重篤な血液障害を起こすおそれがある。]
2. 腎障害のある患者 [ネフローゼ等の重篤な腎障害を起こすおそれがある。]
3. SLEの患者 [SLEの症状を悪化させるおそれがある。]
4. 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者 [結合組織異常を起こすおそれがある。]
5. 金剤が投与されている患者 [「相互作用」の項参照]
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

○ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒

金剤が投与されている患者 [「相互作用」の項参照]

(解説)

○関節リウマチ

1. 本剤は重篤な副作用として再生不良性貧血等の血液障害の報告があり、関節リウマチ患者で血液障害のある患者、骨髄機能の低下している患者に投与した場合、血液障害の重篤化を惹起するおそれがあるため投与禁忌とした。
2. 本剤は重篤な副作用としてネフローゼ症候群（膜性腎症等）等の腎障害の報告があり、関節リウマチ患者で腎障害のある患者に投与した場合、腎障害の重篤化を惹起するおそれがあるため投与禁忌とした。
3. 本剤は重篤な副作用としてSLE様症状の報告があり、関節リウマチ患者でSLEの患者に投与した場合、症状を悪化させるおそれがあるため投与禁忌とした。
4. ペニシラミンの薬理作用の1つにコラーゲン生合成阻害作用があり、成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者には結合組織異常を起こすおそれがあるため投与禁忌とした。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

○関節リウマチ

1. 高齢者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]
2. 手術直後の患者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]
3. 全身状態が悪化している患者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]
4. 授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

○ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒

1. 血液障害のある患者 [重篤な血液障害を起こすおそれがある。]
2. 腎障害のある患者 [重篤な腎障害を起こすおそれがある。]
3. SLEの患者 [SLEの症状を悪化させるおそれがある。]
4. 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者 [結合組織異常を起こすおそれがある。]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

（解説）

○関節リウマチ

1. 2. 3.

本剤による重篤な副作用症例の多くは、高齢者、手術直後の患者、全身状態が悪化している患者にみられていることから、重篤な血液障害等の副作用を未然に防止するため、適応患者の選択についての注意を促した。

○ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒

1. 2. 3. 4.

関節リウマチの患者においては投与禁忌となっている項目であるが、ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒は、その治療を優先させなければ致命的経過をたどることがあり、やむを得ず投与せざるを得ない場合が想定されるため、原則禁忌とした。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

○関節リウマチ

- (1) 血液障害の既往のある患者〔血液障害を起こすおそれがあるので血液検査を定期的に行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (2) 腎障害の既往のある患者〔腎障害を起こすおそれがあるので尿蛋白等の腎機能検査を定期的に行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (3) 肝障害のある患者〔肝機能異常を起こすおそれがあるので肝機能検査値に注意すること。〕
- (4) ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者
- (5) 免疫抑制剤が投与されている患者〔「相互作用」の項参照〕

○ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒

- (1) 血液障害の既往のある患者〔血液障害を起こすおそれがあるので血液検査を定期的に行うこと。〕
- (2) 腎障害の既往のある患者〔腎障害を起こすおそれがあるので尿蛋白等の腎機能検査を定期的に行うこと。〕
- (3) 肝障害のある患者〔肝機能異常を起こすおそれがあるので肝機能検査値に注意すること。〕
- (4) ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者
- (5) 高齢者〔重篤な血液障害等を起こすおそれがある。〕
- (6) 免疫抑制剤が投与されている患者〔「相互作用」の項参照〕

（解説）

○関節リウマチ

- (1) 本剤は重篤な副作用として再生不良性貧血等の血液障害の報告があるため、血液障害の既往のある患者に対しては血液検査を定期的に行うなど慎重に投与すべきである。
- (2) 本剤は重篤な副作用としてネフローゼ症候群等の腎障害の報告があるため、腎障害の既往ある患者に対しては尿蛋白等の腎機能検査を定期的に行うなど慎重に投与すべきである。
- (3) 本剤は重篤な副作用として胆汁うっ滞性肝炎等の肝障害の報告があるため、肝障害のある患者に対しては肝機能検査に注意すべきである。
- (4) ペニシラミンはペニシリンを加水分解することにより抽出された成分であるため、ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者に対しては慎重に投与すべきである。

○ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒

- (1)、(2)、(3)、(4) 関節リウマチの項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

○関節リウマチ

- (1) 本剤による重篤な副作用報告があるので、消炎鎮痛剤、金剤等で制御できない難治例に使用すること。
- (2) 本剤の投与開始に先立ち、主な副作用、用法・用量などの留意点を患者に説明し、特に咽頭痛、発熱、紫斑などの症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示すること。
- (3) 本剤投与前には必ず血液、腎機能、肝機能等の検査を実施すること。

投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、定期的に（投与開始後最初の2ヵ月は1～2週間に1回、その後は2～4週間に1回の割合）血液及び尿検査等の臨床検査を行うこと。

なお、臨床検査のうち白血球数、血小板数及び尿蛋白には特に留意し、検査値が下記のいずれかの値を示したときは、投与を中止し適切な処置を行うこと。

白血球数…………… 3,000/mm³未満

血小板数…………… 100,000/mm³未満

尿蛋白…………… 持続的または増加傾向を示す場合、及び血尿がみられた場合

血液障害は急激に発現することがあるので、外来患者に投与する場合は、血液検査値の変化を速やかに把握するよう努めること。

特に白血球数及び血小板数には留意し、その値が正常範囲内にあっても減少傾向にある場合は本剤の減量又は投与の中止を考慮すること。

○鉛・水銀・銅の中毒

- (1) 鉛中毒患者に対する本剤の使用は、重症の場合には静注キレート剤による初期治療後の補助的治療とし、無症状で血中鉛濃度が40～60 μg/dL以上に上昇した場合には単独療法とすること。

また、血中鉛濃度が40～60 μg/dL未満まで減少した場合には、本剤の投与中止を検討すること。ただし、他のキレート剤において、投与中止後に血中鉛濃度のリバウンドが報告されているので、本剤中止後も1～2週間は定期的に血中鉛濃度を測定し、リバウンドが認められた場合には本剤の投与を検討すること。

なお、小児の精神神経系は成人より鉛の影響を受けやすく、低い鉛濃度でも、持続した場合には脳症が発現する危険性が高くなるので、観察を十分行うこと。

その他の金属中毒に対し本剤を使用する場合は、投与開始及び中止に関する血中金属濃度の指標は明確でないため、臨床症状、健康へ及ぼす影響等を十分に検討すること。

- (2) 効果が得られるためには、排泄するための十分な尿量が必要であるので、投与前には必ずクレアチニン等の腎機能検査を実施すること。また、投与中も定期的（1～2週間に1回）に検査を行い、腎機能の低下が認められた場合には、血液透析の併用を考慮すること。
- (3) 本剤の副作用発現頻度は用量依存的に上昇する可能性があり、また重篤な副作用報告があるので、本剤の投与は治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみとし、漫然と投与しないこと。

(解説)

○関節リウマチ

- (1) 本剤は副作用発現頻度が高く、重篤なものも報告されているので、安易な使用は避けるべきであり、慎重に適応を選択する必要がある。抗リウマチ剤としての位置づけは、少なくとも非ステロイド性抗炎症剤で無効な症例に使用すべきであるが、金剤等で制御できない難治例にも本剤が有効な場合が多い。
- (2) 致命的副作用も報告された血液障害の発生を防止するための対策の1つとして、患者の自覚症状(咽頭痛、発熱、紫斑等)を速やかに把握するため、あらかじめ、患者に症状を説明し、異常が認められた場合には直ちに主治医に連絡するよう指示することが必要である。
- (3) 本剤は重篤な血液障害、腎障害等の副作用報告があり、これらの副作用の重篤化を防止するため、投与開始前に血液、腎機能、肝機能等の検査を実施し、慎重な臨床症状の観察と定期的頻回の血液及び尿検査等の臨床検査が必要である。併せて特に留意すべき血球計算と尿蛋白については投与中止基準を明記して注意を促した。

さらに、血液障害は急激に発現することがあり、特に外来患者に投与する場合、血液検査値を速やかに把握する必要があるため、注意を促した。

また、重篤な血液障害の予防のためには、検査値は推移でみることが重要であり、特に白血球数、血小板数はその値が正常範囲内にあっても減少傾向にある場合は本剤の減量又は投与の中止を考慮するよう注意を促した。

○鉛・水銀・銅の中毒

- (1) 重症鉛中毒においては、本剤は他の静注キレート剤による初期治療(急性期)後の補助的治療剤、もしくは無症状で血中濃度が中等度に上昇している患者に対しては第一選択薬としての位置付けが考えられ、それ以外の金属(水銀、銅)においては、本剤の位置付けは特に明確ではないものと考えられる。

本剤の投与開始・投与終了等治療の目安は、鉛中毒においては、血中鉛濃度40~60 μ g/dL程度が治療開始並びに治療中止の一つの目安と考えられる。他の金属では投与開始・投与終了に関する血中金属濃度などの目安は明確でないので、臨床症状、健康へ及ぼす影響等を十分に検討することが必要と考えられる。

また、他のキレート剤で血中濃度のリバウンドが生じることが報告されていることから、投与中止後も血中濃度を測定する必要があるものと考えられる。

さらに“EHC (Environmental Health Criteria) ”、“メルクマニュアル”において、鉛の精神神経系に与える影響に関する記載があり、小児においては成人よりも精神神経系への鉛の影響を受けやすく、低い鉛濃度でも、持続した場合、脳症が発現する危険性が高くなると考えられる。

- (2) 本剤の作用機序は金属とキレートを形成することで水溶性が高まる結果として金属の腎排泄が亢進するものであり、“中毒百科”には「キレート療法には十分な尿量があることが前提なのでクレアチニン値に気を付ける。腎機能低下を認めたら血液透析を併用し錯体の除去をはかる」と記載されており、腎機能に関する定期的検査が必要と考えられる。
- (3) 本剤の海外における関節リウマチに対する臨床試験成績から、本剤の副作用発現頻度は用量依存的に上昇する可能性が推察され、また、血液障害等重篤な副作用発現の報告があることから、本剤の使用に当たっては、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与し、漫然と投与すべきではないと考えられる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）とその理由

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
金剤 金チオリンゴ酸ナトリウム 〔シオゾール〕 オーラノフィン 〔リドーラ〕	重篤な血液障害が発現するおそれがある。	機序不明

(2) 併用注意（併用に注意すること）とその理由

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	副作用が増強するおそれがある。	機序不明
経口鉄剤 〔クエン酸第一鉄ナトリウム、 硫酸鉄 等〕 マグネシウム又はアルミニウムを含有する制酸剤 〔水酸化マグネシウム、 水酸化アルミニウム〕	本剤の効果を減弱するおそれがあるので、やむを得ず投与する場合には、本剤との同時投与は避けること。	同時投与した場合、本剤の吸収率が低下するとの報告がある。
亜鉛を含有する経口剤		同時投与した場合、本剤が吸収される前に亜鉛とキレート化され、本剤の吸収率が低下する可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

○関節リウマチ

総症例8,110例中2,171例(26.8%) 3,274件の副作用が認められた。その主なものは発疹729件、そう痒553件、腎機能障害326件、味覚異常114件、腹痛109件であった。[承認時～1990年7月までの集計]

○ウイルソン病(肝レンズ核変性症)

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

○鉛・水銀・銅の中毒

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。[効能・効果追加時]

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) 白血球減少症(0.79%)、無顆粒球症(頻度不明)、顆粒球減少症(0.05%)、好酸球增多症(0.02%)、血小板減少症(1.07%)、再生不良性貧血(0.04%)、貧血(低色素性貧血、溶血性貧血等)(0.64%)、汎血球減少症(0.05%)、血栓性血小板減少性紫斑病(モスコビッチ症候群)(頻度不明)、ネフローゼ症候群(膜性腎症等)(0.09%)：白血球減少症、無顆粒球症、顆粒球減少症、好酸球增多症、血小板減少症、再生不良性貧血、貧血(低色素性貧血、溶血性貧血等)、汎血球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病(モスコビッチ症候群)、ネフローゼ症候群(膜性腎症等)があらわれることがあるので、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。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 2) 肺炎(頻度不明)、間質性肺炎・PIE(好酸球性肺浸潤)症候群(頻度不明)、閉塞性細気管支炎(頻度不明)：肺炎及び発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球增多等を伴う間質性肺炎・PIE症候群、閉塞性細気管支炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 3) グッドパスチュア症候群(頻度不明)：グッドパスチュア症候群が報告されているので、尿所見の異常と喀血やX線での肺浸潤が関連して認められた場合には、直ちに投与を中止すること。
- 4) 味覚脱失(0.43%)、視神経炎(頻度不明)：味覚脱失、視神経炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) SLE様症状(0.02%)、天疱瘡様症状(0.27%)、重症筋無力症(0.06%)：SLE様症状、天疱瘡様症状、重症筋無力症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 神経炎(0.02%)、ギランバレー症候群を含む多発性神経炎(頻度不明)：神経炎、ギランバレー症候群を含む多発性神経炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 多発性筋炎(0.06%)、筋不全麻痺(頻度不明)：多発性筋炎、筋不全麻痺があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 血栓性静脈炎(頻度不明)、アレルギー性血管炎(頻度不明)、多発性血管炎(頻度不明)：血栓性静脈炎、アレルギー性血管炎(白血球破砕性血管炎等)、肺・腎臓等に多様な臓器障害を引き起こし、血清学的に抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性であることを特徴とする多発性血管炎等があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 胆汁うっ滞性肝炎(頻度不明)：関節リウマチ患者で胆汁うっ滞性肝炎が報告されているので、治療期間中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

2) その他の副作用

メタルカプターゼカプセル50mg,100mg

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	めまい 頭痛	知覚障害 眼瞼下垂	昏迷 痙攣
感覚器	味覚異常 耳鳴 視力異常	複視 白内障 聴力低下	
消化器	口内炎・口角炎 腹痛 食欲不振 嘔気 嘔吐 下痢 消化性潰瘍 舌炎 消化不良 口内乾燥	胃炎 口唇炎 下血 歯肉炎 便秘	腭炎
皮膚	発疹* そう痒* 脱毛 皮膚炎 紫斑 潮紅 皮下出血	結節性紅斑 多形紅斑 創傷治癒障害 穿孔性弾力線維症	爪の異常
肝臓	肝機能障害 [AST(GOT)、 ALT(GPT)上昇等]	黄疸	
腎臓	腎機能障害 (尿蛋白、血尿、BUN 上昇、クレアチニン上 昇)	腎炎	
血液		鼻出血 リンパ球減少 白血球増多	
血管			毛細血管脆弱
免疫グロブリン		免疫グロブリン(IgA、 IgG、IgM)減少 ^{注1)}	
筋・骨格		関節痛 筋肉痛	
その他	浮腫 発熱 けん怠感 咽頭炎	無力症 動悸 体重減少 疼痛 陰門びらん 体重増加	ビタミンB ₆ 欠乏 ^{注2)} 乳房肥大 尿失禁

注1)免疫グロブリンの検査を行い、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。

注2)ビタミンB₆を併用することが望ましい。

*：発現頻度5%以上

メタルカプターゼカプセル200mg

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神神経系	めまい、頭痛、知覚障害、眼瞼下垂、昏迷、痙攣
感覚器	味覚異常、耳鳴、視力異常、複視、白内障、聴力低下
消化器	口内炎・口角炎、腹痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化性潰瘍、舌炎、消化不良、口内乾燥、胃炎、口唇炎、下血、歯肉炎、便秘、膵炎
皮膚	発疹、そう痒、脱毛、皮膚炎、紫斑、潮紅、皮下出血、結節性紅斑、多形紅斑、創傷治癒障害、穿孔性弾力線維症、爪の異常
肝臓	肝機能障害[AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等]、黄疸
腎臓	腎機能障害（尿蛋白、血尿、BUN上昇、クレアチニン上昇）、腎炎
血液	鼻出血、リンパ球減少、白血球増多
血管	毛細血管脆弱
免疫グロブリン	免疫グロブリン（IgA、IgG、IgM）減少 ^{注1)}
筋・骨格	関節痛、筋肉痛
その他	浮腫、発熱、けん怠感、咽頭炎、無力症、動悸、体重減少、疼痛、陰門びらん、体重増加、ビタミンB6欠乏 ^{注2)} 、乳房肥大、尿失禁

注1)免疫グロブリンの検査を行い、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。

注2)ビタミンB₆を併用することが望ましい。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

○関節リウマチ

承認時及び市販後調査（1990年7月調査までの集計）

	承認時までの調査	市販後調査	合計
解析対象症例数	803	7307	8110
副作用発現症例数	387 (48.19)	1784 (24.41)	2171 (26.77)
副作用発現件数	539 (67.12)	2735 (37.43)	3274 (40.37)

件数 (%)

精神神経系	めまい	4 (0.50)	14 (0.19)	18 (0.22)
	頭痛	6 (0.75)	11 (0.15)	17 (0.21)
	知覚障害		8 (0.11)	8 (0.10)
	眼瞼下垂		6 (0.08)	6 (0.07)
	重症筋無力症		5 (0.07)	5 (0.06)
	神経炎		2 (0.03)	2 (0.02)
	音声障害		2 (0.03)	2 (0.02)
	眠気	1 (0.12)		1 (0.01)
	言語障害		1 (0.01)	1 (0.01)
	緊張亢進		1 (0.01)	1 (0.01)
	小計	11 (1.37)	50 (0.68)	61 (0.75)
感覚器	味覚の異常	40 (4.98)	74 (1.01)	114 (1.41)
	味覚脱失	6 (0.75)	29 (0.40)	35 (0.43)
	耳鳴	6 (0.75)	10 (0.14)	16 (0.20)
	視力異常		10 (0.14)	10 (0.12)
	複視		4 (0.05)	4 (0.05)
	聴力低下		3 (0.04)	3 (0.04)
	眼の異常		2 (0.03)	2 (0.02)
	結膜炎		2 (0.03)	2 (0.02)
	視神経萎縮	1 (0.12)		1 (0.01)
	白内障		1 (0.01)	1 (0.01)
	眼球潰瘍		1 (0.01)	1 (0.01)
	虹彩炎		1 (0.01)	1 (0.01)
	強膜炎		1 (0.01)	1 (0.01)
	眼痛		1 (0.01)	1 (0.01)
	網膜炎		1 (0.01)	1 (0.01)
	網膜障害		1 (0.01)	1 (0.01)
	眼瞼炎		1 (0.01)	1 (0.01)
食欲亢進		1 (0.01)	1 (0.01)	
血圧上昇感		1 (0.01)	1 (0.01)	
	小計	53 (6.60)	144 (1.97)	197 (2.43)
消化管	口内炎・口角炎	20 (2.49)	183 (2.50)	203 (2.50)
	腹痛	15 (1.87)	94 (1.29)	109 (1.34)
	食欲不振	20 (2.49)	55 (0.75)	75 (0.92)
	嘔気	13 (1.62)	36 (0.49)	49 (0.60)
	下痢	5 (0.62)	35 (0.48)	40 (0.49)
	消化性潰瘍		19 (0.26)	19 (0.23)
	舌炎	1 (0.12)	17 (0.23)	18 (0.22)
	消化不良		16 (0.22)	16 (0.20)
	嘔吐		13 (0.18)	13 (0.16)
	口内乾燥	1 (0.12)	14 (0.19)	15 (0.18)
	胃炎		6 (0.08)	6 (0.07)
	口唇炎		5 (0.07)	5 (0.06)
	下血		4 (0.05)	4 (0.05)
	歯肉炎		3 (0.04)	3 (0.04)
	便秘		3 (0.04)	3 (0.04)
	舌刺激感		2 (0.03)	2 (0.02)
	嚥下障害		2 (0.03)	2 (0.02)
	舌変色	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
	痔核		1 (0.01)	1 (0.01)
	吐血		1 (0.01)	1 (0.01)
	食道異物感		1 (0.01)	1 (0.01)
	唾液増加		1 (0.01)	1 (0.01)
	粘膜の潰瘍		1 (0.01)	1 (0.01)
消化管障害	29 (3.61)	21 (0.29)	50 (0.62)	
	小計	105 (13.08)	534 (7.31)	639 (7.88)

皮膚	発疹	183 (22.79)	546 (7.47)	729 (8.99)
	そう痒	83 (10.34)	470 (6.43)	553 (6.82)
	脱毛	4 (0.50)	46 (0.63)	50 (0.62)
	皮膚炎		36 (0.49)	36 (0.44)
	天疱瘡様症状	1 (0.12)	21 (0.29)	22 (0.27)
	紫斑		19 (0.26)	19 (0.23)
	潮紅		13 (0.18)	13 (0.16)
	皮下出血		10 (0.14)	10 (0.12)
	結節性紅斑		3 (0.04)	3 (0.04)
	多形紅斑		3 (0.04)	3 (0.04)
	SLE様症状		2 (0.03)	2 (0.02)
	皮膚潰瘍		2 (0.03)	2 (0.02)
	皮膚乾燥		2 (0.03)	2 (0.02)
	皮膚肥厚		2 (0.03)	2 (0.02)
	枇糠疹		2 (0.03)	2 (0.02)
	多汗		2 (0.03)	2 (0.02)
	ステイブンス・ジョンソン症候群		1 (0.01)	1 (0.01)
	紅皮症		1 (0.01)	1 (0.01)
	創傷治癒障害		1 (0.01)	1 (0.01)
	穿孔性弾性線維症		1 (0.01)	1 (0.01)
	腫脹		1 (0.01)	1 (0.01)
	多毛		1 (0.01)	1 (0.01)
	立毛感		1 (0.01)	1 (0.01)
	光線過敏性反応		1 (0.01)	1 (0.01)
	爪炎		1 (0.01)	1 (0.01)
	膿疱性皮疹		1 (0.01)	1 (0.01)
	皮膚萎縮		1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚変色		1 (0.01)	1 (0.01)	
皮膚疾患		3 (0.04)	3 (0.04)	
小計	271 (33.75)	1194 (16.34)	1465 (18.06)	
肝臓	肝機能障害(GOT,GPT上昇等)	19 (2.37)	80 (1.09)	99 (1.22)
	黄疸	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.04)
	肝炎		2 (0.03)	2 (0.02)
	小計	20 (2.49)	84 (1.15)	104 (1.28)
腎臓	腎機能障害(尿蛋白,血尿,BUN,クレアチニン上昇)	39 (4.86)	287 (3.93)	326 (4.02)
	ネフローゼ症候群		7 (0.10)	7 (0.09)
	尿閉	1 (0.12)		1 (0.01)
	腎炎		2 (0.03)	2 (0.02)
	糖尿		1 (0.01)	1 (0.01)
	腎不全		1 (0.01)	1 (0.01)
	多尿		1 (0.01)	1 (0.01)
	乏尿		1 (0.01)	1 (0.01)
小計	40 (4.98)	300 (4.11)	340 (4.19)	
血液	血小板減少症	5 (0.62)	82 (1.12)	87 (1.07)
	白血球減少症	2 (0.25)	62 (0.85)	64 (0.79)
	貧血(低色素性貧血、溶血性貧血等)		52 (0.71)	52 (0.64)
	鼻出血		5 (0.07)	5 (0.06)
	リンパ球減少		4 (0.05)	4 (0.05)
	汎血球減少症		4 (0.05)	4 (0.05)
	顆粒球減少症		4 (0.05)	4 (0.05)
	再生不良性貧血		3 (0.04)	3 (0.04)
	白血球增多		3 (0.04)	3 (0.04)
	好酸球增多症		2 (0.03)	2 (0.02)
	血小板減少性紫斑病	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.04)
	血小板增多		2 (0.03)	2 (0.02)
	リンパ球增多		1 (0.01)	1 (0.01)
	赤血球增多症		1 (0.01)	1 (0.01)
	赤血球異常		1 (0.01)	1 (0.01)
	フィブリノーゲン上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
	関節内出血		1 (0.01)	1 (0.01)
	眼球出血		1 (0.01)	1 (0.01)
	歯肉出血		1 (0.01)	1 (0.01)
	網膜出血		1 (0.01)	1 (0.01)
小計	8 (1.00)	233 (3.19)	241 (2.97)	

免疫グロブリン	免疫グロブリン(IgA,IgG,IgM)減少		7 (0.10)	7 (0.09)
	帯状疱疹		2 (0.03)	2 (0.02)
	結核菌感染		1 (0.01)	1 (0.01)
	単純疱疹		1 (0.01)	1 (0.01)
	免疫グロブリン増加		1 (0.01)	1 (0.01)
	小計		12 (0.16)	12 (0.15)
筋・骨格	多発性筋炎		5 (0.07)	5 (0.06)
	関節痛		5 (0.07)	5 (0.06)
	筋肉痛		2 (0.03)	2 (0.02)
	小計		12 (0.16)	12 (0.15)
その他の	浮腫	11 (1.37)	65 (0.89)	76 (0.94)
	発熱	15 (1.87)	19 (0.26)	34 (0.42)
	けん怠感	2 (0.25)	19 (0.26)	21 (0.26)
	咽頭炎		11 (0.15)	11 (0.14)
	無力症		7 (0.10)	7 (0.09)
	動悸		4 (0.05)	4 (0.05)
	体重減少	2 (0.25)	1 (0.01)	3 (0.04)
	疼痛		3 (0.04)	3 (0.04)
	陰門びらん		3 (0.04)	3 (0.04)
	体重増加		3 (0.04)	3 (0.04)
	筋脱力		2 (0.03)	2 (0.02)
	蒼白		2 (0.03)	2 (0.02)
	悪寒		2 (0.03)	2 (0.02)
	白帯下		2 (0.03)	2 (0.02)
	アミロイドーシス		2 (0.03)	2 (0.02)
	月経異常		2 (0.03)	2 (0.02)
	ほてり		2 (0.03)	2 (0.02)
	胸痛		2 (0.03)	2 (0.02)
	疲労		1 (0.01)	1 (0.01)
	ミオパシー		1 (0.01)	1 (0.01)
	頸椎離		1 (0.01)	1 (0.01)
	喘息発作	1 (0.12)		1 (0.01)
	咽喉頭症状		1 (0.01)	1 (0.01)
	かぜ症候群		1 (0.01)	1 (0.01)
	呼吸困難		1 (0.01)	1 (0.01)
	咳		1 (0.01)	1 (0.01)
	肺炎		1 (0.01)	1 (0.01)
	鼻炎		1 (0.01)	1 (0.01)
	CPK上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
	アミラーゼ上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
	カリウム低下		1 (0.01)	1 (0.01)
	コレステロール上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
	総タンパク上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
	糖尿		1 (0.01)	1 (0.01)
	末梢性虚血		1 (0.01)	1 (0.01)
	無月経		1 (0.01)	1 (0.01)
循環不全		1 (0.01)	1 (0.01)	
低血圧		1 (0.01)	1 (0.01)	
不整脈		1 (0.01)	1 (0.01)	
胃癌		1 (0.01)	1 (0.01)	
小計	31 (3.86)	172 (2.35)	203 (2.50)	

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者

9. 高齢者への投与

○関節リウマチ

高齢者には原則として投与を避けること。[「原則禁忌」の項参照]

○ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。ただし、ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[催奇形性を疑う症例報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。ただし、やむを得ず投与する場合は、授乳を中止すること。[授乳婦へ投与した場合の乳児に対する安全性は確立されていない。]

11. 小児等への投与

○関節リウマチ、ウイルソン病（肝レンズ核変性症）

小児等に対する安全性は確立していないので、小児等には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

○鉛・水銀・銅の中毒

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していないので、低出生体重児、新生児及び乳児には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

重要な基本的注意

○関節リウマチ

(2) 本剤の投与開始に先立ち、主な副作用、用法・用量などの留意点を患者に説明し、特に咽頭痛、発熱、紫斑などの症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、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報告されている）

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理³⁷⁾

(1) 中枢神経

アポモルヒネ誘発嘔吐の増強（イヌ：50, 100mg/kg p.o.）以外には、作用は認められなかった。この作用は静脈内投与で有意差がみられなくなることから神経系に対する作用よりむしろ消化管粘膜刺激作用によるものと考えられた。

(2) 自律神経系

腸管炭末輸送能の用量依存性亢進（マウス：900mg/kg p.o.）以外には、作用はほとんど認められなかった。

(3) 呼吸・循環・生体位臓器運動系

呼吸、生体位臓器運動に対しては、経口投与によっても静脈投与によっても何ら作用を示さなかった。

循環系に対しては、高用量で若干の血圧下降作用（イヌ：30, 100mg/kg i.v.）を示したが、末梢血管系に影響なく、心収縮力を抑制することから、この血圧下降作用は心収縮力抑制によるものと考えられた。

(4) 溶血作用及びその他の作用

溶血作用はイヌ赤血球を用いたin vitro試験で、 1.9×10^{-4} Mより示した。これは非常に高濃度によるもので、臨床投与量ではほとんど問題にならないものと考えられた。

血液凝固系（ラット：100～400mg/kg/日）に作用は示さなかった。

モルモット皮膚に対し若干の刺激性を示したが（250, 500 μ g 皮内）、クロロキンジホスフェート、オーロチオマレートに比較してその作用は弱かった。

胆汁分泌、尿排泄に対しては、作用を示さなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性³⁷⁾

LD₅₀値 (mg/kg)

投与経路 \ 動物	マウス(ddY)		ラット(Wistar)	
	雄	雌	雄	雌
経口	8040	7630	6170	6890
皮下	4490	3810	4130	4020
腹腔内	3690	3830	2290	2080
静脈	4760	4660	2940	3290

中毒症状は、概して歩行異常、自発運動抑制、閉眼、呼吸抑制などがみられ死因は呼吸抑制によるものと判断された。死亡例の剖検所見は、マウスでは肝のうっ血、ラットでは肺、胃、心、胸腺の出血、肝のうっ血が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性³⁸⁾

ラットに20, 200, 1,000, 3,000mg/kgを1ヶ月間経口投与した試験において、1,000あるいは3,000mg/kg投与では、飼料摂取量の減少、体重の減少、S-GOT、S-GPTおよびALP活性の上昇あるいは低下や血清銅量の低下が認められ、胸腺、肝の萎縮、脾の肥大が認められ、死亡例は3,000mg/kg投与で認められた。これらの実験成績により、亜急性毒性における無毒性量は、200mg/kgであると考えられた。

2) 慢性毒性³⁹⁾

ラット（50, 100, 150, 200, 400mg/kg）で6ヶ月間連続経口投与試験を行った。

死亡例は見られず、一般症状には変化を認めなかったが、体重増加抑制が150mg/kg以上の投与群に認められた。

血液検査では、150mg/kg以上の投与群に貧血所見が認められ、血清蛋白量、albumin量、尿素窒素量、transaminase活性、ALP活性の低下がほぼ150mg/kg以上の投与群に、また、Cu量、ceruloplasmin活性の低下が50mg/kg以上の投与群に認められた。

尿検査では雄の200, 400mg/kg投与群で軽度な蛋白尿が見られ、50mg/kg以上の投与群でCu排泄量の増加が認められた。

剖検所見には変化は認められず、臓器重量では150mg/kg以上の脾、副腎に増加傾向が認められた。

病理組織学的検査では主として150mg/kg以上の投与群で肝、腎、脾、血管、胃、十二指腸、腸間膜リンパ節、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、骨髄、膝関節および皮膚に病変が認められた。

これらの変化は1.5ヵ月間の休薬では十分な回復性が認められず、3ヵ月間の休薬ではほぼ完全な回復性が認められた。

以上の結果からラットにおける6ヵ月慢性毒性試験での最大無作用量は100mg/kgと推定された。

(3) 生殖発生毒性試験^{40)~43)}

1) ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験

親動物に毒性が発現する500mg/kgで、親動物の交配率、妊娠率、着床率の低下がみられるが、胎子の生存、発育に影響は認められず、無毒性量は250mg/kgと推定された。

2) ラット器官形成期投与試験

1,000mg/kgで親動物の毒性発現がみられ、500mg/kgで胎子の発育、外形、骨格に対する影響が認められ、無毒性量は250mg/kgと推定された。

- 3) ウサギ器官形成期投与試験
30mg/kgで親動物に毒性発現がみられるが、胎仔においては、240mg/kgでも影響は認められず、無毒性量は240mg/kgと推定された。
- 4) ラット周産期及び授乳期投与試験
250mg/kgで親動物に毒性発現がみられ、500mg/kgで出生仔の生存、発育に影響が認められた。しかし、出生仔の行動、学習、生殖能に影響は認められず、無毒性量は125mg/kgと推定された。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 抗原性⁴⁴⁾
ペニシラミンの抗原性をマウス全身性アナフィラキシー反応、およびウサギのペニシラミンに対する体液性抗体産生の有無をモルモットPCA、感作赤血球凝集反応を用いて調べ、さらにモルモット遅延型皮膚反応を用いて細胞性抗体の産生を検討したところ、弱い抗原性が認められた。
- 2) 抗ビタミンB₆作用⁴⁵⁾
ラットを用いてペニシラミンの経口投与による抗ビタミンB₆作用を検討したところ、ペニシラミンは血清中のビタミンB₆を低下させ、その尿中排泄を促進した。この作用はペニシラミンがpyridoxal phosphateと結合するためと考えられた。
- 3) 腎に対する作用⁴⁶⁾
ペニシラミン投与ラットの摘出腎の組織学的検討により糸球体基底膜障害を検討した結果、immune complexの沈着が原因となって腎障害を誘発する可能性が示唆された。
- 4) 味覚に対する作用⁴⁷⁾
ラットを用いて嗜好性試験を行ったところ、ペニシラミン投与により可逆的な食塩液、ショ糖溶液のpreference比の低下、液摂取量の増大がみられ、味覚感受性に影響を与えることが示唆された。
- 5) 変異原性⁴⁸⁾
サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験によって検討した結果、いずれの試験系についても変異原性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

メタルカプターゼカプセル 50mg：PTP100カプセル

メタルカプターゼカプセル100mg：PTP100カプセル

メタルカプターゼカプセル200mg：PTP100カプセル

6. 同一成分・同効薬

同効薬

抗リウマチ剤：ブシラミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、
ロベンザリット二ナトリウム、アクタリット、サラゾスルファピリジン、
ブレディニン、メトトレキサート

ウイルソン病治療剤：塩酸トリエンチン、酢酸亜鉛水和物

金属解毒剤：エデト酸二ナトリウムカルシウム、ジメルカプロール、グルタチオン

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日

メタルカプターゼカプセル 50mg：2007年3月22日

（メタルカプターゼ 50：1983年10月17日）

メタルカプターゼカプセル100mg：2007年3月22日

（メタルカプターゼ100：1979年 5月22日）

メタルカプターゼカプセル200mg：2007年3月22日

（メタルカプターゼ200：1976年12月 6日）

承認番号

メタルカプターゼカプセル 50mg : 21900AMX00677000

(メタルカプターゼ 50 : 58AM-658)

メタルカプターゼカプセル100mg : 21900AMX00678000

(メタルカプターゼ100 : 54AM-682)

メタルカプターゼカプセル200mg : 21900AMX00679000

(メタルカプターゼ200 : 51AM-851)

9. 薬価基準収載年月日

メタルカプターゼカプセル 50mg : 2007年 6月15日

(メタルカプターゼ 50 : 1984年 6月 2日)

メタルカプターゼカプセル100mg : 2007年 6月15日

(メタルカプターゼ100 : 1980年 2月 1日)

メタルカプターゼカプセル200mg : 2007年 6月15日

(メタルカプターゼ200 : 1978年 4月 1日)

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加 : 1999年12月24日 (鉛・水銀・銅の中毒)

用法・用量変更追加 : 1982年 7月23日

(関節リウマチに対する通常用量、初期量、増量方法の変更、及び増量の上限の設定)

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

メタルカプターゼカプセル 50mg : 3929001M1039

(メタルカプターゼ 50 : 3929001M1020)

メタルカプターゼカプセル100mg : 3929001M2035

(メタルカプターゼ100 : 3929001M2027)

メタルカプターゼカプセル200mg : 3929001M3031

(メタルカプターゼ200 : 3929001M3023)

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 塩川優一ほか：医学のあゆみ, 101(4), 216(1977)
- 2) 井上 一ほか：現代の診療, 19(3), 550(1977)
- 3) 斉藤輝信：現代の診療, 19(3), 367(1977)
- 4) 三井忠夫ほか：東海リウマチ, 7(1,2), 15(1976)
- 5) 長屋郁郎ほか：東海リウマチ, 7(1,2), 9(1976)
- 6) 吉沢久嘉ほか：リウマチ, 17(2), 180(1977)
- 7) 伊藤久次：現代の診療, 19(3), 474(1977)
- 8) 小坂志朗ほか：現代の診療, 19(3), 355(1977)
- 9) 松浦美喜雄ほか：現代の診療, 19(3), 456(1977)
- 10) 島崎芳夫：現代の診療, 19(3), 477(1977)
- 11) 吉松俊一ほか：現代の診療, 19(3), 485(1977)
- 12) 鈴木明夫ほか：現代の診療, 19(3), 503(1977)
- 13) 江沢英光ほか：現代の診療, 19(3), 542(1977)
- 14) 吉野楨一ほか：現代の診療, 19(3), 427(1977)
- 15) 斉藤輝信ほか：現代の診療, 19(3), 395(1977)
- 16) 藤井俊宥ほか：現代の診療, 19(3), 420(1977)
- 17) 力丸 暘：現代の診療, 19(3), 403(1977)
- 18) 小友 進ほか：日薬理誌, 74, 193(1978)
- 19) 社内資料（コラゲナーゼ活性抑制作用に関する資料）
- 20) 大塚勝弘ほか：薬学雑誌, 97(10), 1147(1977)
- 21) Jaffe, I.A. : J.Lab.Clin.Med., 60(3),409(1962)
- 22) 安倍千之：抗炎症剤の薬効検定－方法と倫理－, 103(1979)
- 23) Walshe, J.M. : Clin.Sci., 26, 461(1964)
- 24) Hammond, P.B. : Toxicol.Appl.Pharmacol.26, 241(1973)
- 25) Tandon, S.K.et al. : Toxicol.Appl.Pharmacol., 79, 204(1985)
- 26) 島田秀昭ほか：薬学雑誌, 108(12), 1209(1988)
- 27) Kiyozumi, M.et al. : Chem.Pharm.Bull., 36(7), 2599(1988)
- 28) Shimada, H.et al. : Toxicology, 77, 157(1993)
- 29) 社内資料（血中濃度に関する資料）
- 30) Osman, M.A.et al : Clin.Pharmacol.Ther., 33(4), 465(1983)
- 31) 京極和旭ほか：薬学雑誌, 102(4), 322(1982)
- 32) 野津隆司ほか：応用薬理, 14(2), 277(1977)
- 33) 野津隆司ほか：応用薬理, 14(2), 265(1977)
- 34) 社内資料
- 35) 社内資料（尿中排泄に関する資料）
- 36) 杉山 敏ほか：透析会誌, 21(9), 831(1988)

- 37) 社内資料
- 38) 社内資料
- 39) 笹島道忠ほか：応用薬理, 19(3), 425(1980)
- 40) 山田 隆ほか：応用薬理, 18(4), 553(1979)
- 41) 山田 隆ほか：応用薬理, 18(4), 561(1979)
- 42) 社内資料
- 43) 山田 隆ほか：応用薬理, 18(4), 571(1979)
- 44) 小友 進ほか：応用薬理, 19(4), 641(1979)
- 45) 小友 進ほか：日薬理誌, 76, 1(1980)
- 46) 社内資料
- 47) 社内資料
- 48) 社内資料

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

ペニシラミンは、ドイツ、イギリス、カナダ、アメリカなど世界各国で発売されている。ただし、一部の効能・効果、用法・用量等については、本邦の承認事項と異なる。

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量
ドイツ	TROLOVOL	ASTA MEDICA	1973年	錠剤	150mg、300mg
	METALCAPTASE	HEYL	1963年		
	TRISORCIN	MERCKLE	1992年		
イギリス	PENDRAMINE	ASTA MEDICA	1981年	錠剤	125mg、250mg
	DISTAMINE	DISTA	1957年		
	PENICILLAMINE	UNBRANDED	1976年		
カナダ	DEPEN	CARTER-HORNER	1981年	カプセル剤	125mg、250mg
	CUPRIMINE	MS&D	1964年		
アメリカ	CUPRIMINE	MERCK&COMPANY	1977年	カプセル剤	125mg、250mg
	DEPEN	WALLACE	1979年	錠剤	250mg

効能・効果、用法・用量（成人、一部抜粋）

ドイツ（METALCAPTASE）

〔効能・効果〕

関節リウマチ、慢性進行性肝炎、強皮症、肺線維症、重金属中毒、ウイルソン病、シスチン尿症

〔用法・用量〕

関節リウマチ：最初の2週間は1日150mg、3・4週目は300mg、5・6週目は450mg、7～16週目は600mg。効果が不十分な場合は、16週目から後に2週間ごとに150mgずつ増量し、最高で900mgまで一時的には1,200mgまで増量する。効果が現れた後は300～600mgの維持量まで徐々に減量する。1日量は分割して投与する。

ウイルソン病：1日10mg/kg～20mg/kg

重金属中毒：初期量－300mgを1日4回投与、長期使用では1日40mg/kgまで

使用法及び使用期間：空腹時あるいは食事の1時間前又は2～3時間後に十分な水分と共に服用する。

イギリス（PENDRAMINE）

〔効能・効果〕

重度の進行性関節リウマチ、ウイルソン病、シスチン尿症、重金属中毒（鉛中毒）、及び進行性慢性肝炎の治療

〔用法・用量〕

重度の進行性関節リウマチ：最初の4週間は毎日食前に125～250mg、次に4週間以上の間隔をおいて同量を増量する。通常の維持用量は500～750mgの分割投与である。症状抑制後は維持水準を6

カ月間保って、その後2～3カ月間隔で1日量を250mgずつ減らしていく。

ウイルソン病：毎日1500～2000mgを分割して食前30分に服用。2000mg/日の用量を1年以上続けてはならない。

重金属中毒（鉛中毒）：尿中の鉛量が安定するまで、1500～2000mgを分割して毎日経口投与する。

カナダ（CUPRIMINE）

〔効能・効果〕

ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、慢性鉛中毒、シスチン尿症及び一般療法の適切な試行に対して反応性を示さない重篤な活動性関節リウマチの治療

〔用法・用量〕

空腹時に服用する。

ウイルソン病：750mg～1500mg/日を約3カ月間継続すべき

慢性鉛中毒：1週間から2週間のあいだ1日900～1500mgを3回に分割して投与し、血中鉛レベルの減少あるいは尿中の鉛排出の維持がみられるまで750mg/日を分割投与する。食事2時間前に投与する。

活動性関節リウマチ：空腹時に投与する。初期用量－1日1回毎日、125～250mgを投与し、1～3カ月間隔で125～250mg/日ずつ増加させる。維持用量－多くは500～750mg/日の範囲内である。

アメリカ（CUPRIMINE）

〔効能・効果〕

ウイルソン病、シスチン尿症、関節リウマチ

〔用法・用量〕

空腹時に投与する

ウイルソン病：750～1500mg/日を約3カ月間継続すべき

関節リウマチ：初期用量－1日1回125～250mgで開始し、1～3カ月間隔で125mg/日または250mg/日ずつ増量する。（500mgを越える場合は分服とすべき）維持用量－多くは500～750mg/日の範囲内である。

本邦の承認事項

メタルカプターゼカプセル50mg,メタルカプターゼカプセル100mg

効能・効果	用法・用量
○関節リウマチ	<p>本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。</p> <p>通常、成人にはペニシラミンとして1回100mgを1日1～3回、食間空腹時に経口投与する。</p> <p>患者の年齢、体重、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、一般的には成人、初期量を1日100mgとし、増量するときは4週間以上の間隔をおいて100mgずつ漸増する。維持量は効果が得られる最低用量に調節する。また、投与を再開するときは、低用量から開始すること。</p> <p>なお、1日300mgでは効果不十分で増量により有効性が期待される場合には、患者の状態を十分に観察しつつ1日600mgまで増量することもできる。ただし、効果が得られた後は減量して有効最小量で維持すること。</p>

メタルカプターゼカプセル50mg,メタルカプターゼカプセル100mg,

メタルカプターゼカプセル200mg

○ウイルソン病 (肝レンズ核変性症)	<p>通常、成人にはペニシラミンとして1日1,000mgを食前空腹時に1～数回に分けて経口投与する。</p> <p>なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて、一般に1日量600～1,400mgの範囲で増減し、また、投与方法についても、連日投与、間歇投与、漸増投与方法など各症例ごとに用法及び用量を決定する。</p>
○鉛・水銀・銅の中毒	<p>通常、成人にはペニシラミンとして1日1,000mgを食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて、一般に1日量600～1,400mgの範囲で増減し、また、投与方法についても、連日投与、間歇投与、漸増投与方法など各症例ごとに用法及び用量を決定する。</p> <p>通常、小児にはペニシラミンとして1日20～30mg/kgを食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、1日量は、成人の標準用量（1日1,000mg）を上限とする。</p>

XIII. 備考

その他の関連資料



大正製薬株式会社

〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1
<https://www.taisho.co.jp/>