

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）に準拠して作成

抗リウマチ剤・ウイルソン病治療剤・金属解毒剤
ペニシラミン製剤

処方箋医薬品^{注)} **メタルカプターゼ®カプセル50mg**

処方箋医薬品^{注)} **メタルカプターゼ®カプセル100mg**

METALCAPTASE® capsules 50mg / capsules 100mg

ウイルソン病治療剤・金属解毒剤
ペニシラミン製剤

処方箋医薬品^{注)} **メタルカプターゼ®カプセル200mg**

METALCAPTASE® capsules 200mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 カプセル50mg・100mg・200mg：2007年3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日 カプセル50mg・100mg・200mg：2007年6月15日（販売名変更による） 販売開始年月日 カプセル50mg：1984年7月2日 カプセル100mg：1980年2月1日 カプセル200mg：1978年6月26日
製造販売（輸入）・ 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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/

本IFは2022年8月（50mg・100mg）及び2022年8月（200mg）改訂の電子化された添付文書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、「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

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6
1. 開発の経緯.....	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
2. 製品の治療学的特性.....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	9. 溶出性.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	10. 容器・包装.....	7
(1) 承認条件.....	2	(1) 注意が必要な容器・包装、	
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2	外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	7
6. RMPの概要.....	2	(2) 包装.....	7
		(3) 予備容量.....	7
		(4) 容器の材質.....	7
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類.....	7
1. 販売名.....	3	12. その他.....	7
(1) 和名.....	3		
(2) 洋名.....	3		
(3) 名称の由来.....	3		
2. 一般名.....	3		
(1) 和名（命名法）.....	3		
(2) 洋名（命名法）.....	3		
(3) ステム（stem）.....	3		
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3		
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3		
III. 有効成分に関する項目	4		
1. 物理化学的性質.....	4		
(1) 外観・性状.....	4		
(2) 溶解性.....	4		
(3) 吸湿性.....	4		
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4		
(5) 酸塩基解離定数.....	4		
(6) 分配係数.....	4		
(7) その他の主な示性値.....	4		
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4		
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4		
IV. 製剤に関する項目	5		
1. 剤形.....	5		
(1) 剤形の区別.....	5		
(2) 製剤の外観及び性状.....	5		
(3) 識別コード.....	5		
(4) 製剤の物性.....	5		
(5) その他.....	5		
2. 製剤の組成.....	5		
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	5		
(2) 電解質等の濃度.....	6		
(3) 熱量.....	6		
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6		
4. 力価.....	6		
		V. 治療に関する項目	8
		1. 効能又は効果.....	8
		2. 効能又は効果に関連する注意.....	8
		3. 用法及び用量.....	8
		(1) 用法及び用量の解説.....	8
		(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	9
		4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
		5. 臨床成績.....	10
		(1) 臨床データパッケージ.....	10
		(2) 臨床薬理試験.....	10
		(3) 用量反応探索試験.....	10
		(4) 検証的試験.....	11
		(5) 患者・病態別試験.....	12
		(6) 治療的使用.....	13
		(7) その他.....	13
		VI. 薬効薬理に関する項目	14
		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	14
		2. 薬理作用.....	14
		(1) 作用部位・作用機序.....	14
		(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	14
		(3) 作用発現時間・持続時間.....	14
		VII. 薬物動態に関する項目	15
		1. 血中濃度の推移.....	15
		(1) 治療上有効な血中濃度.....	15
		(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	15
		(3) 中毒域.....	15
		(4) 食事・併用薬の影響.....	16
		2. 薬物速度論的パラメータ.....	16
		(1) 解析方法.....	16
		(2) 吸収速度定数.....	16
		(3) 消失速度定数.....	16
		(4) クリアランス.....	16
		(5) 分布容積.....	16
		(6) その他.....	16

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	17	10. 過量投与	36
(1) 解析方法	17	11. 適用上の注意	36
(2) パラメータ変動要因	17	12. その他の注意	36
4. 吸収	17	(1) 臨床使用に基づく情報	36
5. 分布	17	(2) 非臨床試験に基づく情報	36
(1) 血液－脳関門通過性	17		
(2) 血液－胎盤関門通過性	17	Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	37
(3) 乳汁への移行性	17	1. 薬理試験	37
(4) 髄液への移行性	17	(1) 薬効薬理試験	37
(5) その他の組織への移行性	17	(2) 安全性薬理試験	37
(6) 血漿蛋白結合率	17	(3) その他の薬理試験	37
6. 代謝	18	2. 毒性試験	37
(1) 代謝部位及び代謝経路	18	(1) 単回投与毒性試験	37
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、		(2) 反復投与毒性試験	38
寄与率	18	(3) 遺伝毒性試験	38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18	(4) がん原性試験	38
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、		(5) 生殖発生毒性試験	38
存在比率	18	(6) 局所刺激性試験	38
7. 排泄	19	(7) その他の特殊毒性	39
8. トランスポーターに関する情報	19		
9. 透析等による除去率	19	X. 管理的事項に関する項目	40
10. 特定の背景を有する患者	19	1. 規制区分	40
11. その他	19	2. 有効期間	40
		3. 包装状態での貯法	40
		4. 取扱い上の注意	40
		5. 患者向け資材	40
		6. 同一成分・同効薬	40
		7. 国際誕生年月日	40
		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	40
		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	41
		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
		その内容	41
		11. 再審査期間	41
		12. 投薬期間制限に関する情報	41
		13. 各種コード	41
		14. 保険給付上の注意	41
		X I. 文献	42
		1. 引用文献	42
		2. その他の参考文献	43
		X II. 参考資料	44
		1. 主な外国での発売状況	44
		2. 海外における臨床支援情報	46
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20		
1. 警告内容とその理由	20		
2. 禁忌内容とその理由	20		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20		
5. 重要な基本的注意とその理由	21		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23		
(1) 合併症・既往歴等のある患者	23		
(2) 腎機能障害患者	24		
(3) 肝機能障害患者	25		
(4) 生殖能を有する者	25		
(5) 妊婦	25		
(6) 授乳婦	26		
(7) 小児等	26		
(8) 高齢者	27		
7. 相互作用	28		
(1) 併用禁忌とその理由	28		
(2) 併用注意とその理由	28		
8. 副作用	30		
(1) 重大な副作用と初期症状	30		
(2) その他の副作用	31		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36		

目 次

XⅢ. 備考	49
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	49
(1) 粉碎.....	49
(2) 崩壊・懸濁性及び	
経管投与チューブの通過性	50
2. その他の関連資料.....	50

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式会社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年大正製薬株式会社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る。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、大正製薬株式会社でも、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. 製品の治療学的特性

- (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。

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」、「V-5. (7) その他」の項参照)

- (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。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

- (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。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) PTPシートは、製品名・含量の識別性を高める目的で、ピッチコントロール（1錠ごとの定位置表示）を行っている。
- (2) PTPシートの印字には、見やすく誤認しにくい「ユニバーサルデザインフォント」を採用している。

I. 概要に関する項目

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
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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

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 capsules 50mg
METALCAPTASE capsules 100mg
METALCAPTASE capsules 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）

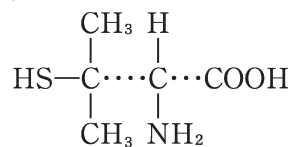
(2) 洋名（命名法）

penicillamine（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

不明

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）又は本質

3-mercapto-D-valine（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

D-Pc、D-PA

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。水に溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくい。

(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°C（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： $[\alpha]_D^{20}$ $-60^\circ \sim -67^\circ$

2. 有効成分の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ヵ月	瓶／閉栓	規格内
室温	24ヵ月	瓶／開栓	規格内
40°C	6ヵ月	瓶／閉栓	規格内
40°C、80%RH	6ヵ月	瓶／開栓	外観上黄変を認め、10～20%定量値の低下を示した
50°C	3ヵ月	瓶／閉栓	規格内
太陽光	3ヵ月	シャーレ／フタ付	規格内
室内光	12ヵ月		規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験

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

定量法

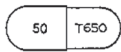
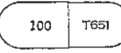
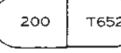
日本薬局方外医薬品規格「ペニシラミン」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
硬カプセル剤

- (2) 製剤の外観及び性状

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

- (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

- (4) 製剤の物性

質量偏差試験：日局「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。

- (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	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
有効成分	1カプセル中ペニシラミン50mg	1カプセル中ペニシラミン100mg	1カプセル中ペニシラミン200mg
添加剤	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

IV. 製剤に関する項目

(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

1) メタルカプターゼカプセル50mg

試験項目：性状、確認試験、崩壊性、含量

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	3、6、9、12、18、 24ヵ月	PTP包装 透明瓶包装 (閉栓)	規格内
40°C、75%RH	1、2、3、6ヵ月		規格内

2) メタルカプターゼカプセル100mg

試験項目：性状、崩壊性、含量

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	1、2、3、6、9、12、 24、36ヵ月	PTP包装	規格内
40°C	1、2、3、6ヵ月		規格内
50°C	1、2、3ヵ月		規格内
40°C、80%RH	1、2、3ヵ月		規格内
室内散乱光	1、2、3ヵ月		規格内
直射日光	1、2、4週間		規格内
キセノン光	1、3、5、8時間		規格内

3) メタルカプターゼカプセル200mg

試験項目：性状、確認試験、崩壊性、含量

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	1、2、3、6ヵ月	透明瓶包装 (密栓)	規格内
40°C	1、2、3ヵ月		規格内
40°C、80%RH	1、2、3ヵ月		規格内
室内散乱光	1、2、3ヵ月		規格内

IV. 製剤に関する項目

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）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「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。

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

<メタルカプターゼカプセル 50mg>

PTP 100カプセル [10カプセル×10]

<メタルカプターゼカプセル100mg>

PTP 100カプセル [10カプセル×10]

<メタルカプターゼカプセル200mg>

PTP 100カプセル [10カプセル×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：アルミニウム、ポリプロピレン

透明ピロー：ポリプロピレン

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

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

4. 効能又は効果

- 関節リウマチ
- ウイルソン病（肝レンズ核変性症）
- 鉛・水銀・銅の中毒

<メタルカプターゼカプセル200mg>

4. 効能又は効果

- ウイルソン病（肝レンズ核変性症）
- 鉛・水銀・銅の中毒

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

6. 用法及び用量

<関節リウマチ>

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（肝レンズ核変性症）>

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。

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。

<鉛・水銀・銅の中毒>

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。

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。

V. 治療に関する項目

<メタルカプターゼカプセル200mg>

6. 用法及び用量

<ウイルソン病（肝レンズ核変性症）>

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。

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。

<鉛・水銀・銅の中毒>

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。

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。

（解説）

食後投与時のCmax及びAUCは空腹時投与に比べ約1/2に低下する。

「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<関節リウマチ>

二重盲検試験にて1日用量300～600mgで効果を発揮することが認められた。しかし、その後のOpen試験にて1日100～200mgを初期量あるいは維持量としても有効な報告がされた。これらのことより100mgを初期量とした。急激に増量することにより副作用が発現しやすくなるため、増量は100mgを4週間間隔として行うことにした。600mgを超えた用量での効果の報告もあるが、高用量の長期投与は重篤な副作用の危険性も増大することが考えられるため、最大用量を600mgとした。

本剤はキレート作用が強いため、なるべく食後の投与は避け、食間空腹時投与が望ましい。

「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

<ウイルソン病（肝レンズ核変性症）>

既承認製剤の記載に従い設定した。

<鉛・水銀・銅の中毒>

毒劇物対策会議報告書（平成10年11月27日医薬発第1025号）、日本救急医学会の要望書（平成10年11月11日）があり、海外での適応、国内外の関連文献等に基づき設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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）

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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。

<メタルカプターゼカプセル200mg>

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈関節リウマチ〉¹⁾

目的	本剤の有効性及び安全性を評価するための多施設二重盲検比較試験を実施した。
対象	活動性の関節リウマチ患者212例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・アメリカリウマチ学会（ARA）診断基準によるClassical又はDefinite RAで、発症後6ヵ月以上経過している患者 ・通常の治療では活動性を十分抑えられない患者 ・朝のこわばりの持続時間、握力、活動性疼痛関節数、血沈1時間値の4項目のリウマトイド活動指数合計が40%以上か、それ未満の場合には血沈1時間値が26mm以上 ・原則として血清リウマトイド因子陽性の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・16歳以下の若年者 ・妊娠中、授乳中及び妊娠の可能性のある女性 ・造血器疾患、腎障害、肝障害、治療に必要な胃腸障害及び重篤な眼疾患を有する患者 ・ペニシリンアレルギーの既往を有する患者 ・投与開始前2ヵ月以内に金剤、免疫抑制剤及びD-ペニシラミン、1ヵ月以内にクロロキン製剤の投与を受けた患者
試験方法	<p>試験薬剤：ペニシラミン100mg含有カプセル剤（被験薬）及び最小有効量以下であるペニシラミン5mg含有カプセル剤（対照薬）</p> <p>全例にビタミンB₆（塩酸ピリドキシン10mg含有錠剤）を併用した。</p> <p>投与方法：ペニシラミンの1日投与量として初期量を300mgとし、前半12週間は4週間ごとに300→400→600mg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又は減量）、13週目以後は適宜増減し、900mgを上限とした。</p> <p>試験薬剤は、1日3回、原則として午前、午後の食間及び就寝前に服用させた。</p> <p>併用薬のビタミンB₆は全投与期間を通じて1日30mgを分3で毎食後に服用させた。</p> <p>投与経路：経口投与</p> <p>投与期間：24週間</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>全般改善度</p> <p>医師の総合判定 [12週後、24週後の全般改善度：著効、有効、やや有効、無効（投与前に比し悪化したものを含め、改善がみられなかったもの）の4段階]</p> <p>安全性</p> <p>副作用</p>
解析方法	Wilcoxonの順位和検定法

V. 治療に関する項目

結果	<p>有効性</p> <p>全般改善度における有効率（著効あるいは有効と判定された症例）は、12週後で対照薬群12.5%（10例/80例）、ペニシラミン投与群43.8%（32例/73例）、24週後（最終全般改善度）では対照薬群27.4%（20例/73例）、ペニシラミン投与群65.0%（39例/60例）であった。</p>																																													
	<p style="text-align: center;">全般改善度</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時</th> <th rowspan="2">群</th> <th rowspan="2">症例数</th> <th colspan="4">全般改善度</th> <th rowspan="2">検定^{a)}</th> </tr> <tr> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効 [悪化中止例を含む]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">12週時</td> <td>ペニシラミン 投与群</td> <td>73</td> <td>5 (6.8%)</td> <td>27 (37.0%)</td> <td>28 (38.4%)</td> <td>13 [0] (17.8%)</td> <td rowspan="2">p<0.01 (t=5.13)</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>80</td> <td>0</td> <td>10 (12.5%)</td> <td>29 (36.3%)</td> <td>41 [1] (51.3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">24週時</td> <td>ペニシラミン 投与群</td> <td>60</td> <td>17 (28.3%)</td> <td>22 (36.7%)</td> <td>16 (26.7%)</td> <td>5 [1] (8.3%)</td> <td rowspan="2">p<0.01 (t=5.29)</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>73</td> <td>2 (2.7%)</td> <td>18 (24.7%)</td> <td>24 (32.9%)</td> <td>29 [3] (39.7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Wilcoxonの順位和検定法</p>							評価時	群	症例数	全般改善度				検定 ^{a)}	著効	有効	やや有効	無効 [悪化中止例を含む]	12週時	ペニシラミン 投与群	73	5 (6.8%)	27 (37.0%)	28 (38.4%)	13 [0] (17.8%)	p<0.01 (t=5.13)	対照薬群	80	0	10 (12.5%)	29 (36.3%)	41 [1] (51.3%)	24週時	ペニシラミン 投与群	60	17 (28.3%)	22 (36.7%)	16 (26.7%)	5 [1] (8.3%)	p<0.01 (t=5.29)	対照薬群	73	2 (2.7%)	18 (24.7%)	24 (32.9%)
評価時	群	症例数	全般改善度				検定 ^{a)}																																							
			著効	有効	やや有効	無効 [悪化中止例を含む]																																								
12週時	ペニシラミン 投与群	73	5 (6.8%)	27 (37.0%)	28 (38.4%)	13 [0] (17.8%)	p<0.01 (t=5.13)																																							
	対照薬群	80	0	10 (12.5%)	29 (36.3%)	41 [1] (51.3%)																																								
24週時	ペニシラミン 投与群	60	17 (28.3%)	22 (36.7%)	16 (26.7%)	5 [1] (8.3%)	p<0.01 (t=5.29)																																							
	対照薬群	73	2 (2.7%)	18 (24.7%)	24 (32.9%)	29 [3] (39.7%)																																								
<p>安全性</p> <p>国内二重盲検比較試験における副作用発現割合はペニシラミン投与群で48.9%（44例/90例）で、発現した主な副作用は皮疹34.4%（31例/90例）、胃腸障害11.1%（10例/90例）、味覚障害5.6%（5例/90例）であった。</p>																																														

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は、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（肝レンズ核変性症）〉

該当資料なし

〈鉛・水銀・銅の中毒〉

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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

「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドラインについて」（平成5年6月28日 薬安第54号）、「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドラインについて」（平成9年3月27日 薬安第34号）、GPSP省令に基づく調査・試験を実施していない。

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

該当資料なし

(7) その他

〈関節リウマチ〉

国内一般臨床試験

活動性の関節リウマチ患者（713例）を対象とした一般臨床試験で本剤の有効性が認められた^{注）、2）~17）}。

疾患名	有効率（%）【有効以上】
関節リウマチ	66.2（450/680）

注）多施設臨床試験及び施設別臨床試験の合算である。

注）本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は、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。

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

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、その病因が不明な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ると考えられる。

ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、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、またラットカラゲニン肉芽腫由来の培養線維芽細胞を用いた*in vitro*試験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、尿中銅排泄を促進する。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。

(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

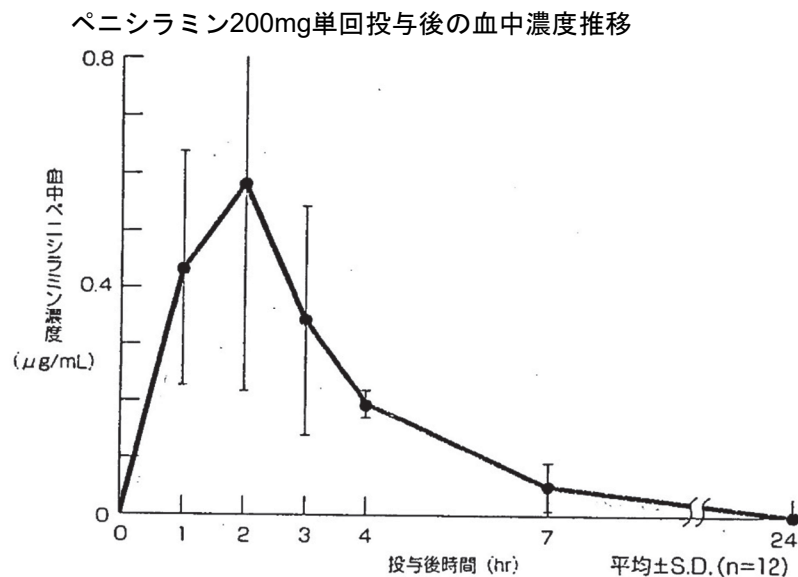
1. 血中濃度の推移

(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²⁹⁾

健康成人（12例）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単回投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
成人 (n=12)	0.62±0.21	1.8±0.8	2.3±2.8	2.17±1.36

平均±S.D.

(3) 中毒域

該当資料なし

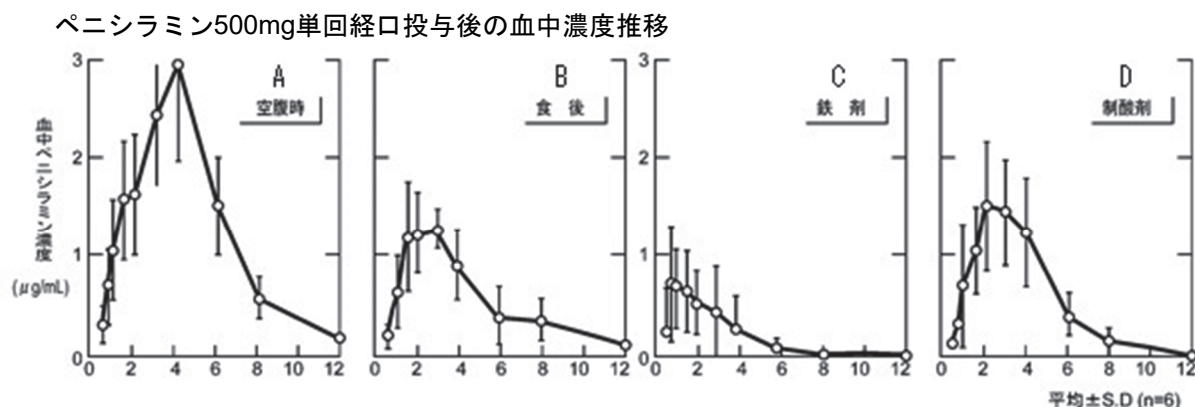
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

(外国人データ)³⁰⁾

健康成人（6例）に非併用時（空腹時又は食後）、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とおりであった。

ペニシラミンの $T_{1/2}$ については各群で有意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 は非併用時（空腹時）に比べ1/2～1/6に低下した。



ペニシラミン500mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	空腹時	食後	鉄剤	制酸剤	検定結果
C_{max} (µg/mL)	3.05±1.03	1.51±0.30	1.00±0.46	1.72±0.61	A>B, C, D
T_{max} (hr)	3.8±0.4	2.3±1.0	1.3±0.9	3.0±1.1	A>B, C : D>C
AUC_{0-12} (µg·hr/mL)	14.7±3.7	7.2±2.1	2.6±1.7	7.0±2.8	A>B, C, D : B, D>C
$T_{1/2}$ (hr)	2.1±0.50	2.3±1.1	1.2±0.4	1.5±0.3	NS

平均±S.D. (n=6)、有意差は $p<0.05$ (Tukey's test)、NS : not significant

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法^{31)、32)}

Lowenthalらのグリッド法により解析した。

(2) 吸収速度定数³²⁾

0.81hr^{-1} (健康成人、200mg単回経口投与)

(3) 消失速度定数³²⁾

0.61hr^{-1} (健康成人、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) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

(ラット)³³⁾

ラットに¹⁴C-ペニシラミン20mg/kg単回経口投与後、24時間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%、54.6%が回収された。一方、胆汁排泄は24時間で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24時間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ほぼ46%程度の吸収率であると考えられる。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(ラット)³³⁾

ラットに¹⁴C-ペニシラミン20mg/kg単回経口投与又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) 血液－胎盤関門通過性

(ラット)³³⁾

ラットに¹⁴C-ペニシラミン20mg/kg単回経口投与後1時間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1時間で0.17%、24時間で0.58%であった。

(3) 乳汁への移行性

(ラット)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、乳汁中放射能濃度はペニシラミンに換算して24時間後では0.49µg/mLであり、その時の母獣血中放射能濃度は2.47µg/mLであった。

(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

(ラット)³³⁾

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。

(6) 血漿蛋白結合率

(ラット)³⁵⁾

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時間ではほぼ100%に達した。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

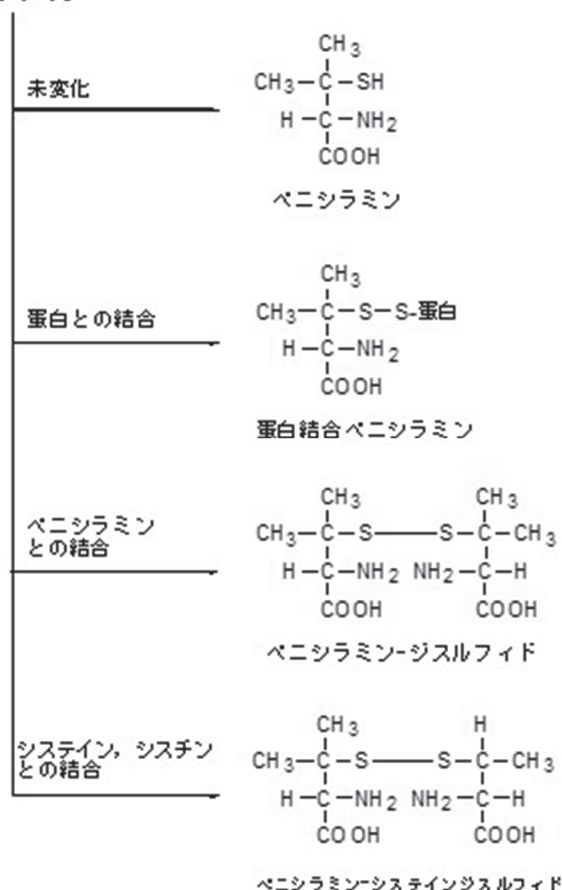
(1) 代謝部位及び代謝経路³⁶⁾

健康成人に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。

ペニシラミン



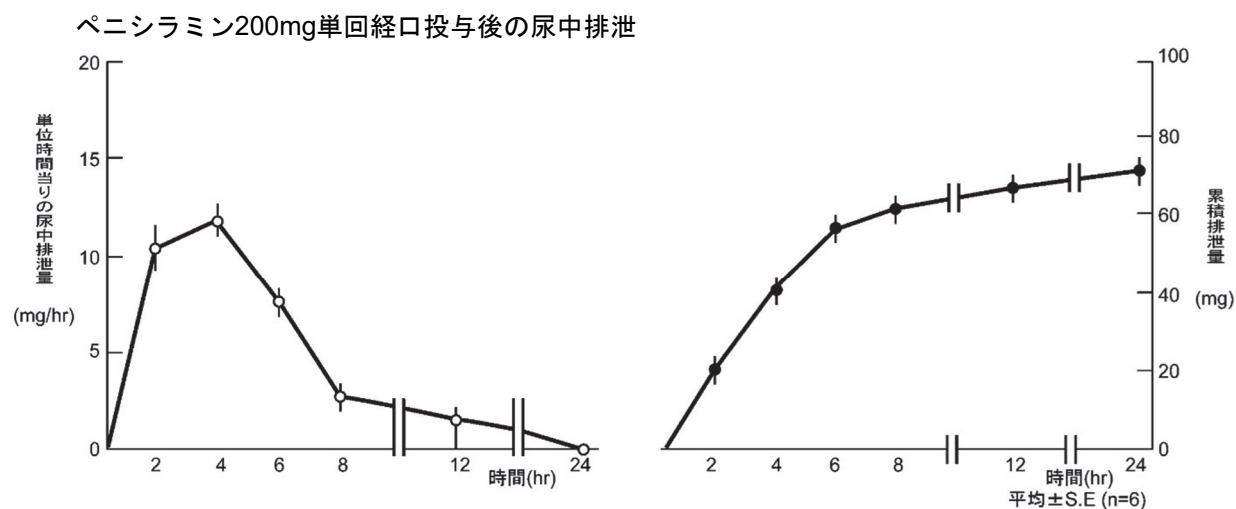
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
代謝物に生物学的活性は認められていない。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

排泄率及び排泄速度³⁶⁾

健康成人（6例）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。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。



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析³⁷⁾

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。

注) 本剤のウイルソン病（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、以下のとおりである。

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。

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。

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

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

<メタルカプターゼカプセル200mg>

1. 警告

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。

[11.1.1参照]

(解説)

本剤は、血液障害、腎機能障害、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命的な副作用の報告があるため、留意が必要である。

2. 禁忌内容とその理由

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 金剤が投与されている患者 [10.1参照]

〈関節リウマチ〉

2.2 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。]

2.3 腎機能障害のある患者 [9.2.1参照]

2.4 SLEの患者 [SLEの症状を悪化させるおそれがある。]

2.5 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児 [9.7.1参照]

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1参照]

(解説)

2.2 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。

2.3 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）等の腎機能障害の報告があり、関節リウマチ患者で腎機能障害のある患者に投与した場合、腎機能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。

2.4 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。

2.5 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。

<メタルカプターゼカプセル200mg>

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

金剤が投与されている患者 [10.1参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

〈メタルカプターゼカプセル50mg、100mg〉

8. 重要な基本的注意

〈関節リウマチ〉

8.1 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。

8.2 本剤の投与開始に先立ち、主な副作用、用法及び用量等の留意点を患者に説明し、特に咽頭痛、発熱、紫斑等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。

8.3 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。

8.3.1 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 …………… 持続的又は増加傾向を示す場合、及び血尿がみられた場合

8.3.2 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。

[9.1.5、9.2.3、9.3、11.1.1、11.1.9参照]

〈鉛・水銀・銅中毒〉

8.4 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40～60μg/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40～60μg/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。

8.5 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。[9.2.3参照]

8.6 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回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)

8.1 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付けは、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。

8.2 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。

8.3 本剤は重篤な血液障害、腎機能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。

更に、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のが重要であり、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.4 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40～60µg/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。更に“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。
- 8.5 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。
- 8.6 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。

<メタルカプターゼカプセル200mg>

8. 重要な基本的注意

〈鉛・水銀・銅の中毒〉

- 8.1 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40～60µg/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40～60µg/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。
- 8.2 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。[9.2.2参照]
- 8.3 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回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)

- 8.1、8.2、8.3 <メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説8.4～8.6参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈関節リウマチ〉

9.1.1 手術直後の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。重篤な血液障害等を起こすおそれがある。

[11.1.1参照]

9.1.2 全身状態が悪化している患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。重篤な血液障害等を起こすおそれがある。

[11.1.1参照]

〈ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒〉

9.1.3 血液障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。重篤な血液障害を起こすおそれがある。

[11.1.1参照]

9.1.4 SLEの患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。SLEの症状を悪化させるおそれがある。

[11.1.5参照]

〈効能共通〉

9.1.5 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。[8.3、8.3.1、8.3.2参照]

9.1.6 ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者

(解説)

9.1.1、9.1.2 本剤による重篤な副作用症例の多くは、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。

9.1.3 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注意を促した。

9.1.4 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注意を促した。

9.1.5 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。

9.1.6 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<メタルカプターゼカプセル200mg>

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。重篤な血液障害を起こすおそれがある。

[11.1.1参照]

9.1.2 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。

9.1.3 SLEの患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。SLEの症状を悪化させるおそれがある。

[11.1.5参照]

9.1.4 ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者

(解説)

9.1.1 <メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説9.1.3参照

9.1.2 <メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説9.1.5参照

9.1.3 <メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説9.1.4参照

9.1.4 <メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説9.1.6参照

(2) 腎機能障害患者

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

9.2 腎機能障害患者

〈関節リウマチ〉

9.2.1 腎機能障害のある患者

投与しないこと。ネフローゼ等の重篤な腎機能障害を起こすおそれがある。[2.3、11.1.1参照]

〈ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒〉

9.2.2 腎機能障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。重篤な腎機能障害を起こすおそれがある。

[11.1.1参照]

〈効能共通〉

9.2.3 腎機能障害の既往のある患者

腎機能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。[8.3、8.3.1、8.5参照]

(解説)

9.2.1 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）等の腎機能障害の報告があり、関節リウマチ患者で腎機能障害のある患者に投与した場合、腎機能障害の重篤化を惹起するおそれがあるため投与しないこと。

9.2.2 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、設定した。

9.2.3 本剤は重篤な副作用としてネフローゼ症候群等の腎機能障害の報告があるため、腎機能障害の既往の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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<メタルカプターゼカプセル200mg>

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。重篤な腎機能障害を起こすおそれがある。
[11.1.1参照]

9.2.2 腎機能障害の既往のある患者

腎機能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。[8.2参照]

(解説)

9.2.1 <メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説9.2.2参照

9.2.2 <メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説9.2.3参照

(3) 肝機能障害患者

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

9.3 肝機能障害患者

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。[8.3参照]

(解説)

本剤は重篤な副作用として胆汁うっ滞性肝炎等の肝機能障害の報告があるため、肝機能障害のある患者に対しては肝機能検査値に注意すべきである。

<メタルカプターゼカプセル200mg>

9.3 肝機能障害患者

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。

(解説)

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

9.5 妊婦

<関節リウマチ>

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ヒトで催奇形性を疑う症例報告がある。
[2.6参照]

<ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒>

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与すること。
ヒトで催奇形性を疑う症例報告がある。

(解説)

9.5.2 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回ると判断される場合にのみ投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<メタルカプターゼカプセル200mg>

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与すること。
ヒトで催奇形性を疑う症例報告がある。

(解説)

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説9.5.2参照

(6) 授乳婦

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

<メタルカプターゼカプセル200mg>

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物試験（ラット）において乳汁移行が認められ、出生児の死亡数増加及び成長遅延が認められている。

(解説)

「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

9.7 小児等

9.7.1 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児

<関節リウマチ>

投与しないこと。結合組織異常を起こすおそれがある。[2.5参照]

<ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒>

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。結合組織異常を起こすおそれがある。

9.7.2 「9.7.1 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児」以外の児

<関節リウマチ、ウイルソン病（肝レンズ核変性症）>

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<鉛・水銀・銅の中毒>

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回ると判断される場合にのみ投与すること。低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1

<関節リウマチ>

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しないこと。

<ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒>

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場合を除き、投与しないこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<メタルカプターゼカプセル200mg>

9.7 小児等

9.7.1 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。結合組織異常を起こすおそれがある。

9.7.2 「9.7.1 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児」以外の児

<ウイルソン病（肝レンズ核変性症）>

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<鉛・水銀・銅の中毒>

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回ると判断される場合にのみ投与すること。低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 <メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説9.7.1参照

(8) 高齢者

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

9.8 高齢者

<関節リウマチ>

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。重篤な血液障害等を起こすおそれがある。
[11.1.1参照]

<ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒>

重篤な血液障害等を起こすおそれがある。一般に生理機能が低下している。[11.1.1参照]

(解説)

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。

<メタルカプターゼカプセル200mg>

9.8 高齢者

重篤な血液障害等を起こすおそれがある。一般に生理機能が低下している。[11.1.1参照]

(解説)

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>の解説参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
金チオリンゴ酸ナトリウム 〔シオゾール〕 オーラノフィン 〔2.1参照〕	重篤な血液障害が発現するおそれがある。	機序は不明である。

<メタルカプターゼカプセル200mg>

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
金チオリンゴ酸ナトリウム 〔シオゾール〕 オーラノフィン 〔2.参照〕	重篤な血液障害が発現するおそれがある。	機序は不明である。

(2) 併用注意とその理由

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

<メタルカプターゼカプセル200mg>

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
免疫抑制剤	副作用が増強するおそれがある。	機序は不明である。
経口鉄剤 ³⁰⁾ 〔クエン酸第一鉄ナトリウム〕 〔硫酸鉄 等〕 〔16.7.1参照〕	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。
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 ³⁰⁾ 〕 〔水酸化アルミニウム ³⁰⁾ 〕 〔16.7.1参照〕		
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。

(解説)

免疫抑制剤

D-ペニシラミンの免疫系の薬理作用により、免疫抑制剤との併用が副作用増強の原因となる可能性を考慮して、併用注意として記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

経口鉄剤

D-ペニシラミンはキレート作用を有するため、鉄剤を併用すると、吸収率の低下がおり、効果の減弱が起こるおそれがあるとの文献報告³⁰⁾により、記載した。

マグネシウム又はアルミニウムを含有する制酸剤

健康成人（海外）において、マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤の服用により、血中ペニシラミン濃度及び尿中ペニシラミン排泄率が空腹時に比べ低下したとの文献報告³⁰⁾があったことから、「マグネシウム又はアルミニウム含有する制酸剤」を追記した。

亜鉛を含有する経口剤

亜鉛を含有する経口剤とペニシラミンの相互作用等の報告はないが、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ことから、「亜鉛を含有する経口剤」を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

11.1 重大な副作用

11.1.1 白血球減少症（0.8%）、無顆粒球症（頻度不明）、顆粒球減少症（0.1%未満）、好酸球増多症（0.1%未満）、血小板減少症（1.1%）、再生不良性貧血（0.1%未満）、貧血（低色素性貧血、溶血性貧血等）（0.6%）、汎血球減少症（0.1%未満）、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）（0.1%未満）

[1、2.2、2.3、8.3、8.3.1、8.3.2、9.1.1-9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.8、10.1参照]

11.1.2 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（いずれも頻度不明）
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。

11.1.3 グッドパスチュア症候群（頻度不明）

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。

11.1.4 味覚脱失（0.4%）、視神経炎（頻度不明）

11.1.5 SLE様症状（0.1%未満）、天疱瘡様症状（0.3%）、重症筋無力症（0.1%未満）

[2.4、9.1.4参照]

11.1.6 神経炎（0.1%未満）、ギランバレー症候群を含む多発性神経炎（頻度不明）

11.1.7 多発性筋炎（0.1%未満）、筋不全麻痺（頻度不明）

11.1.8 血栓性静脈炎、アレルギー性血管炎、多発性血管炎（いずれも頻度不明）

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。

11.1.9 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。[8.3参照]

<メタルカプターゼカプセル200mg>

11.1 重大な副作用

11.1.1 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）（いずれも頻度不明）

[1、9.1.1、9.2.1、9.8、10.1参照]

11.1.2 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（いずれも頻度不明）
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。

11.1.3 グッドパスチュア症候群（頻度不明）

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。

11.1.4 味覚脱失、視神経炎（いずれも頻度不明）

11.1.5 SLE様症状、天疱瘡様症状、重症筋無力症（いずれも頻度不明）

[9.1.3参照]

11.1.6 神経炎、ギランバレー症候群を含む多発性神経炎（いずれも頻度不明）

11.1.7 多発性筋炎、筋不全麻痺（いずれも頻度不明）

11.1.8 血栓性静脈炎、アレルギー性血管炎、多発性血管炎（いずれも頻度不明）

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。

11.1.9 胆汁うっ滞性肝炎（頻度不明）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

＜メタルカプターゼカプセル50mg、100mg＞

11.2 その他の副作用				
	5～10%未満	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	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、ALT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 倦怠感 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

発現頻度は関節リウマチ患者を対象とした承認時の国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

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等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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<メタルカプターゼカプセル200mg>

11.2 その他の副作用	
	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、膣炎
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、ALT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、倦怠感、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

関節リウマチ患者を対象とした承認時の国内臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づいている。

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等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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆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〉

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〕

		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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		承認時までの調査	市販後調査	合計
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（AST、ALT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)
	白血球増多		3 (0.04)	3 (0.04)
	好酸球増多症		2 (0.03)	2 (0.02)
	血小板減少性紫斑病	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.04)
	血小板増多		2 (0.03)	2 (0.02)
	リンパ球増多		1 (0.01)	1 (0.01)
	赤血球増多症		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)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		承認時までの調査	市販後調査	合計
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	浮腫	11 (1.37)	65 (0.89)	76 (0.94)
	発熱	15 (1.87)	19 (0.26)	34 (0.42)
	倦怠感	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)	

〈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。[効能又は効果追加時]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

<メタルカプターゼカプセル200mg>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）「PTPの誤飲対策について」の申し合わせ事項に基づいて記載した。

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

IX. 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」参照

(2) 安全性薬理試験³⁸⁾

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} mol/L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。

胆汁分泌、尿排泄に対しては、作用を示さなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性³⁸⁾

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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性³⁹⁾

ラットに20、200、1,000、3,000mg/kgを1ヵ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及び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⁴⁰⁾

ラット（50、100、150、200、400mg/kg）で6ヵ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、膝関節及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) 遺伝毒性試験⁴¹⁾

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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験^{42)~44)}

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、胎仔の生存、発育に影響は認められず、安全域は250mg/kg/day以下と推定された。

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以上で胎仔の発育、外形、骨格に対する影響が認められ、安全域は250mg/kg/day以下と推定された。

3) 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なかった。

(6) 局所刺激性試験

モルモット皮膚に対し若干の刺激性を示したが（250、500µg 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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴⁵⁾

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、及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、更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⁴⁶⁾

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⁴⁷⁾

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⁴⁸⁾

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

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、サラゾスルファペリジン、
ブレディニン、メトトレキサート
ウイルソン病治療剤：トリエンチン塩酸塩、酢酸亜鉛水和物
金 属 解 毒 剤：エデト酸カルシウムナトリウム水和物、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

販 売 名	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
メタルカプターゼ カプセル 50mg	2007年3月22日	21900AMX00677000	2007年 6月15日	1984年7月 2日
メタルカプターゼ カプセル 100mg	2007年3月22日	21900AMX00678000	2007年 6月15日	1980年2月 1日
メタルカプターゼ カプセル 200mg	2007年3月22日	21900AMX00679000	2007年 6月15日	1978年6月26日

旧販売名：メタルカプターゼ50

承認年月日：1983年10月17日、承認番号：58AM-658、薬価基準収載年月日：1984年 6月 2日

旧販売名：メタルカプターゼ100

承認年月日：1979年 5月22日、承認番号：54AM-682、薬価基準収載年月日：1980年 2月 1日

旧販売名：メタルカプターゼ200

承認年月日：1976年12月 6日、承認番号：51AM-851、薬価基準収載年月日：1978年 4月 1日

X. 管理的事項に関する項目

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

効能又は効果追加：1999年12月24日（鉛・水銀・銅の中毒）

用法及び用量変更追加：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）

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

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	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メタルカプターゼ カプセル 50mg	3929001M1039	3929001M1039	108531001	620005116
メタルカプターゼ カプセル 100mg	3929001M2035	3929001M2035	108532701	620005117
メタルカプターゼ カプセル 200mg	3929001M3031	3929001M3031	108533401	620005118

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 塩川優一ほか：医学のあゆみ. 1977 ; 101 (4) : 216-235
- 2) 井上 一ほか：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 550-557
- 3) 斎藤輝信：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 367-394
- 4) 三井忠夫ほか：東海リウマチ. 1976 ; 7 (1,2) 15-24
- 5) 長屋郁郎ほか：東海リウマチ. 1976 ; 7 (1,2) : 9-13
- 6) 吉沢久嘉ほか：リウマチ. 1977 ; 17 (2) : 180-187
- 7) 伊藤久次：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 474-476
- 8) 小坂志朗ほか：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 355-366
- 9) 松浦美喜雄ほか：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 456-464
- 10) 島崎芳夫：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 477-484
- 11) 吉松俊一ほか：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 485-502
- 12) 鈴木明夫ほか：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 503-514
- 13) 江沢英光ほか：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 542-549
- 14) 吉野楨一ほか：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 427-455
- 15) 斎藤輝信ほか：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 395-402
- 16) 藤井俊宥ほか：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 420-426
- 17) 力丸 暘：現代の診療. 1977 ; 19 (3) : 403-419
- 18) 小友 進ほか：日薬理誌. 1978 ; 74 (2) : 193-205
- 19) 社内資料：コラゲナーゼ活性抑制作用に関する資料 [T130003a]
- 20) 大塚勝弘ほか：薬学雑誌. 1977 ; 97 (10) : 1147-1150
- 21) Jaffe IA. : J Lab Clin Med. 1962 ; 60 (3) : 409-421 (PMID : 14450866)
- 22) 安倍千之：抗炎症剤の薬効検定—方法と倫理—. 1979 ; 103-112
- 23) Walshe JM : Clin Sci. 1964 ; 26 : 461-469 (PMID : 14191274)
- 24) Hammond PB : Toxicol Appl Pharmacol. 1973 ; 26 (2) : 241-246 (PMID : 4751102)
- 25) Tandon SK, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1985 ; 79 (2) : 204-210 (PMID : 4002224)
- 26) 島田秀昭ほか：薬学雑誌. 1988 ; 108 (12) : 1209-1214
- 27) Kiyozumi M, et al. : Chem Pharm Bull. 1988 ; 36 (7) : 2599-2606 (PMID : 3240481)
- 28) Shimada H, et al. : Toxicology. 1993 ; 77 (1-2) : 157-169 (PMID : 8442011)
- 29) 社内資料：血中濃度に関する資料 [T130001a]
- 30) Osman MA, et al : Clin Pharmacol Ther. 1983 ; 33 (4) : 465-470 (PMID : 6831825)
- 31) Lowenthal W, et al. : J Pharm Sci. 1967 ; 56 (2) 169-173 (PMID : 6071673)
- 32) 京極和旭ほか：薬学雑誌. 1982 ; 102 (4) : 322-327
- 33) 野津隆司ほか：応用薬理. 1977 ; 14 (2) : 265-276
- 34) 承認時資料：ラット乳汁移行性試験
- 35) 野津隆司ほか：応用薬理. 1977 ; 14 (2) : 277-287
- 36) 社内資料：尿中排泄に関する資料 [T130002a]
- 37) 杉山 敏ほか：透析会誌. 1988 ; 21 (9) : 831-836
- 38) 承認時資料：急性毒性、一般薬理、感覚器官に対する作用
- 39) 承認時資料：ラット1か月毒性試験
- 40) 笹島道忠ほか：応用薬理. 1980 ; 19 (3) : 425-453
- 41) 承認時資料：遺伝毒性試験
- 42) 山田 隆ほか：応用薬理. 1979 ; 18 (4) : 553-560
- 43) 山田 隆ほか：応用薬理. 1979 ; 18 (4) : 561-569
- 44) 山田 隆ほか：応用薬理. 1979 ; 18 (4) : 571-578
- 45) 小友 進ほか：応用薬理. 1980 ; 19 (4) : 641-649

X I . 文献

- 46) 小友 進ほか：日薬理誌. 1980 ; 76 (1) : 1-13
- 47) 承認時資料：ラット腎障害試験
- 48) 承認時資料：ラット味覚に対する作用試験

2. その他の参考文献

ⅩⅡ． 参考資料

1. 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、一部の効能又は効果、用法及び用量等については、本邦の承認事項と異なる。

外国における効能又は効果、用法及び用量（成人、一部抜粋）

国名	販売名	効能又は効果	用法及び用量
ドイツ	METALCAPTASE	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	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	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	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ヵ月間保って、その後2～3ヵ月間隔で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	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	空腹時に服用する。 ウイルソン病：750mg～1500mg/日を約3ヵ月間継続すべき 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ヵ月間隔で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	ウイルソン病、シスチン尿症、関節リウマチ	空腹時に投与する ウイルソン病：750～1500mg/日を約3ヵ月継続すべき 関節リウマチ：初期用量－1日1回125～250mgで開始し、1～3ヵ月間隔で125mg/日又は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。

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

4. 効能又は効果

- 関節リウマチ
- ウイルソン病（肝レンズ核変性症）
- 鉛・水銀・銅の中毒

<メタルカプターゼカプセル200mg>

4. 効能又は効果

- ウイルソン病（肝レンズ核変性症）
- 鉛・水銀・銅の中毒

<メタルカプターゼカプセル50mg、100mg>

6. 用法及び用量

<関節リウマチ>

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（肝レンズ核変性症）>

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。

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。

<鉛・水銀・銅の中毒>

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。

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。

<メタルカプターゼカプセル200mg>

6. 用法及び用量

<ウイルソン病（肝レンズ核変性症）>

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。

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。

<鉛・水銀・銅の中毒>

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。

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。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

＜メタルカプターゼカプセル50mg、100mg＞

9.5 妊婦

〈関節リウマチ〉

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ヒトで催奇形性を疑う症例報告がある。[2.6 参照]

〈ウイルスン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒〉

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与すること。ヒトで催奇形性を疑う症例報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物試験（ラット）において乳汁移行が認められ、出生児の死亡数増加及び成長遅延が認められている。

＜メタルカプターゼカプセル200mg＞

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与すること。ヒトで催奇形性を疑う症例報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物試験（ラット）において乳汁移行が認められ、出生児の死亡数増加及び成長遅延が認められている。

XII. 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書 (2004年10月)	<p><i>Pregnancy Category D</i> ※</p> <p>Penicillamine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Penicillamine has been shown to be teratogenic in rats when given in doses 6 times higher than the highest dose recommended for human use. Skeletal defects, cleft palates and fetal toxicity (resorptions) have been reported.</p> <p>There are no controlled studies on the use of penicillamine in pregnant women. Although normal outcomes have been reported, characteristic congenital cutis laxa and associated birth defects have been reported in infants born of mothers who received therapy with penicillamine during pregnancy. Penicillamine should be used in women of childbearing potential only when the expected benefits outweigh the possible hazards. Women on therapy with penicillamine who are of childbearing potential should be apprised of this risk, advised to report promptly any missed menstrual periods or other indications of possible pregnancy, and followed closely for early recognition of pregnancy. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.</p> <p><i>Wilson's Disease</i> — Reported experience shows that continued treatment with penicillamine throughout pregnancy protects the mother against relapse of the Wilson's disease, and that discontinuation of penicillamine has deleterious effects on the mother, which may be fatal.</p> <p>If penicillamine is administered during pregnancy to patients with Wilson's disease, it is recommended that the daily dosage be limited to 750 mg. If cesarean section is planned the daily dose should be reduced to 250 mg, but not lower, for the last six weeks of pregnancy and postoperatively until wound healing is complete.</p> <p><i>Cystinuria</i> — If possible, penicillamine should not be given during pregnancy to women with cystinuria (see CONTRAINDICATIONS). There are reports of women with cystinuria on therapy with penicillamine who gave birth to infants with generalized connective tissue defects who died following abdominal surgery. If stones continue to form in these patients, the benefits of therapy to the mother must be evaluated against the risk to the fetus.</p> <p><i>Rheumatoid Arthritis</i> — Penicillamine should not be administered to rheumatoid arthritis patients who are pregnant (see CONTRAINDICATIONS) and should be discontinued promptly in patients in whom pregnancy is suspected or diagnosed.</p> <p>There is a report that a woman with rheumatoid arthritis treated with less than one gram a day of penicillamine during pregnancy gave birth (cesarean delivery) to an infant with growth retardation, flattened face with broad nasal bridge, low set ears, short neck with loose skin folds, and unusually lax body skin.</p> <p>※ : 〈分類の概要〉</p> <p>There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.</p>
オーストラリア分類 (2022年5月) (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	<p>Pregnancy Category : D.</p> <p>〈分類の概要〉</p> <p>Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.</p>

XII. 参考資料

(2)小児等に関する記載

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

＜メタルカプターゼカプセル50mg、100mg＞

9.7.1 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児

〈関節リウマチ〉

投与しないこと。結合組織異常を起こすおそれがある。[2.5参照]

〈ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒〉

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。結合組織異常を起こすおそれがある。

9.7.2 「9.7.1 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児」以外の児

〈関節リウマチ、ウイルソン病（肝レンズ核変性症）〉

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈鉛・水銀・銅の中毒〉

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回ると判断される場合にのみ投与すること。低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

＜メタルカプターゼカプセル200mg＞

9.7.1 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。結合組織異常を起こすおそれがある。

9.7.2 「9.7.1 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある児」以外の児

〈ウイルソン病（肝レンズ核変性症）〉

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈鉛・水銀・銅の中毒〉

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回ると判断される場合にのみ投与すること。低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2004年10月)	<i>Pediatric Use</i> The efficacy of CUPRIMINE in juvenile rheumatoid arthritis has not been established.

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。

掲載根拠：「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するQ&Aについて（その3）」
（令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

メタルカプターゼカプセルを開封して経口投与、又は簡易懸濁法により経管投与することは適応外の用法である。

また、これらの方法で投与した場合の、有効性・安全性・体内動態を検討したデータはないため、原則としてカプセルの開封もしくは簡易懸濁法を適用して投与することは推奨できない。

(1) 粉砕

メタルカプターゼカプセル100mg開封後の安定性試験を、下記条件につき実施した。

メタルカプターゼカプセル100mg開封後の安定性試験結果

保存条件		試験項目	包装	保存期間			
				直後	1週間	2週間	4週間
加温	40°C	外観	瓶（開放）	*1	—	*1	—
		定量（%）*2		100.0	—	101.7	—
		重量変化（%）		—	—	-1.50	—
加湿	25°C 60%RH	外観	瓶（開放）	*1	—	*1	*1
			ポリセロ		—	*1	*1
		定量（%）*2	瓶（開放）	100.0	—	99.3	100.7
			ポリセロ		—	100.6	103.3
		重量変化（%）	瓶（開放）	—	—	+0.36	+0.38
			ポリセロ		—	+0.24	+0.42
	25°C 75%RH	外観	瓶（開放）	*1	—	*1	*1
			ポリセロ		—	*1	*1
		定量（%）*2	瓶（開放）	100.0	—	102.6	102.8
			ポリセロ		—	101.1	101.6
		重量変化（%）	瓶（開放）	—	—	+1.29	+1.24
			ポリセロ		—	+1.44	+1.63
25°C 90%RH	外観	瓶（開放）	*1	—	*1	*1、*3	
		ポリセロ		—	*1	*1、*3	
	定量（%）*2	瓶（開放）	100.0	—	103.5	100.6	
		ポリセロ		—	99.1	104.9	
	重量変化（%）	瓶（開放）	—	—	+5.81	+5.92	
		ポリセロ		—	+2.87	+4.99	
光照射	蛍光灯 1000Lux	外観	ポリセロ	*1	*1	*1	*1
		定量（%）*2		100.0	99.8	99.7	102.4
		重量変化（%）		—	-0.56	-0.82	-1.66

*1：白色の粉末で特異なおいがした。

*2：数字は重量補正を行い、対直後%で示した。

*3：若干の凝集が認められた。

—：測定せず

XIII. 備考

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

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及びメタルカプターゼカプセル200mgの簡易懸濁法適用時の安定性試験を、下記条件につき実施した。

試験方法

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含有）1カプセル、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含有）1カプセル及び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含有）1カプセルにそれぞれ約55°Cの水20mLを加え、照度800Lux条件の下、室温で10分間静置した液を被験液とし、主薬の含量を定量した。

簡易懸濁法適用時の安定性試験結果

販売名	条件	残存率 (%)
メタルカプターゼカプセル50mg	室温、照度800Lux	96.00
メタルカプターゼカプセル100mg		98.36
メタルカプターゼカプセル200mg		98.48

残存率：被験液につき液体クロマトグラフィー法にて主薬の含量を測定し、主薬の表示量を100%とした場合の残存率 (%) を求めた。

2. その他の関連資料

該当資料なし



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/>

2022年8月改訂