

貯法：室温保存
有効期間：5年

承認番号	21900AMX00679000
販売開始	1978年6月

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

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]

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. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	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 200mg
添加剤	トウモロコシデンプン 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

3.2 製剤の性状

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等
メタルカプターゼ カプセル 200mg	T652	キャップ部が淡かった色、 ボディ部が淡黄色の1号 硬カプセル	
			重量 (mg)
			約 380

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

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。

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40～60 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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**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**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]

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。

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。

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

〈ウイルスン病（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。

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]

10. 相互作用

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。

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 ¹⁾ 〔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 ¹⁾ 水酸化アルミニウム ¹⁾ [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。

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。

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）

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、膝炎
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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に200mgを空腹時単回経口投与した場合、血中濃度パラメータは以下のとおりであった²⁾。

	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
成人 (n=12)	0.62	1.8	2.3	2.17

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 (n=6) に空腹時、食後に、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パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

ペニシラミンのT_{1/2}は各群で有意差は認められないものの、食後のC_{max}及びAUCは空腹時に比べ低下した（外国人データ¹⁾）。

	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
空腹時	3.05	3.8	2.1	14.7
食後	1.51	2.3	2.3	7.2

16.3 分布

¹⁴C-ペニシラミン 20mg/kg をラットに単回経口投与した場合、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³⁾。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⁴⁾。

16.4 代謝

健康成人に200mgを単回経口投与した場合、尿中主代謝物はペニシラミン-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⁵⁾。

16.5 排泄

健康成人に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⁵⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 経口鉄剤、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 (n=6) に非併用時、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パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

ペニシラミンの $T_{1/2}$ は各群で有意差は認められないものの、鉄剤服用後及び制酸剤服用後の C_{max} 及び AUC は非併用時に比べ $1/2 \sim 1/6$ に低下した (外国人データ)¹⁾。[10.2 参照]

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
非併用時	3.05	3.8	2.1	14.7
鉄剤併用	1.00	1.3	1.2	2.6
制酸剤併用	1.72	3.0	1.5	7.0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

18.2 キレート形成作用

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。

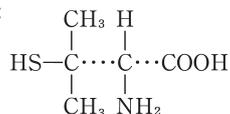
重金属 (鉛・水銀) 負荷ラットにおいて、ペニシラミンは尿中重金属排泄量を増加させ、体外への重金属の除去を促進する^{6)~11)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペニシラミン (penicillamine)

化学名：3-mercapto-D-valine

化学構造式：



分子式： $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$

分子量：149.21

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。

融点：約 195°C (分解)

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

22. 包装

PTP 100 カプセル [10 カプセル×10]

23. 主要文献

- 1) Osman MA, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1983; 33 (4): 465-470
- 2) 社内資料：血中濃度に関する資料 [T130001a]
- 3) 野津隆司ほか：応用薬理. 1977; 14 (2): 265-276
- 4) 野津隆司ほか：応用薬理. 1977; 14 (2): 277-287
- 5) 社内資料：尿中排泄に関する資料 [T130002a]
- 6) Walshe JM: Clin Sci. 1964; 26: 461-469
- 7) Hammond PB: Toxicol Appl Pharmacol. 1973; 26: 241-246
- 8) Tandon SK, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1985; 79: 204-210
- 9) 島田秀昭ほか：薬学雑誌. 1988; 108 (12): 1209-1214
- 10) Kiyozumi M, et al.: Chem Pharm Bull. 1988; 36 (7): 2599-2606
- 11) Shimada H, et al.: Toxicology. 1993; 77: 157-169

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
〒170-8633 東京都豊島区高田 3-24-1
電話 0120-591-818

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売



大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1

26.2 提携

Heyls ドイツ・ハイル社