

1. 品目の概要

一般名	ペニシラミン
販売名	①メタルカプターゼカプセル 50mg ②メタルカプターゼカプセル 100mg
承認取得者	大正製薬株式会社
承認年月	①昭和 58 年 10 月 ②昭和 54 年 5 月
効能・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

2. 「禁忌」への移行を検討する「原則禁忌」の記載状況

記載状況	○関節リウマチ 骨髄機能の低下している患者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]
------	--

3. 海外添付文書における関連記載

米国	関連記載なし
欧州	ドイツ 【Contraindications】 bone marrow damage

4. その他の関連情報（ガイドライン、文献等）

該当なし

5. 「禁忌」とする理由

海外の添付文書で「禁忌」とされていること、並びに類薬であるブシラミンでは「血液障害のある患者及び骨髄機能が低下している患者」が「禁忌」とされていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。
--

6. 改訂案

現行	改訂案
原則禁忌 ○関節リウマチ 骨髄機能の低下している患者 [重篤な血液障害等を起こすおそれがある。]	禁忌 ○関節リウマチ 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。]

7. 関係学会の意見

【一般社団法人日本リウマチ学会】 上記意見に賛同する。

平成 31 年 1 月 23 日

厚生労働省
医薬・生活衛生局
医薬安全対策課長 殿

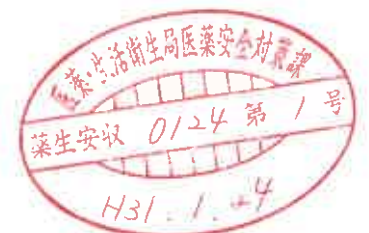
一般社団法人日本リウマチ学会
理事長 山本一彦



「原則禁忌」の廃止について

平素より格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、平成 30 年 11 月 22 日薬生安発 1122 第 2 号でご依頼いただいております「原則禁忌」の廃止に係る協力をお願い>に関し、日本リウマチ学会としてご提示いただき改定案に賛同することをご報告申し上げます。



** 2009年12月改訂（第7版、主要文献の記載整備）
* 2007年11月改訂（組成・性状の項からの添加物「亜硫酸水素ナトリウム」の削除）

日本標準商品分類番号
87443、873929

貯法：室温保存
使用期限：外箱及び容器に表示

	カプセル50mg	カプセル100mg
承認番号	21900AMX00677000	21900AMX00678000
薬価収載	2007年6月	2007年6月
販売開始	1984年7月	1980年2月
効能追加	1999年12月	

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^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[®] cap.50mg / cap.100mg

ペニシラミン製剤

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

○関節リウマチ

- 血液障害のある患者〔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。〕
- 腎障害のある患者〔ネフロゼ等の重篤な腎障害を起こすおそれがある。〕
- SLEの患者〔SLEの症状を悪化させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 金剤が投与されている患者〔「相互作用」の項参照〕
- 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〕

【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

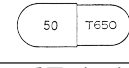
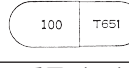
- 高齢者〔重篤な血液障害等を起こすおそれがある。〕
- 手術直後の患者〔重篤な血液障害等を起こすおそれがある。〕
- 骨髄機能の低下している患者〔重篤な血液障害等を起こすおそれがある。〕
- 全身状態が悪化している患者〔重篤な血液障害等を起こすおそれがある。〕
- 授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

○ウイルソン病（肝レンズ核変性症）、鉛・水銀・銅の中毒

- 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。〕
- 腎障害のある患者〔重篤な腎障害を起こすおそれがある。〕
- SLEの患者〔SLEの症状を悪化させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 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〕

*【組成・性状】

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
成分・含量	1カプセル中 ペニシラミン 50 mg	1カプセル中 ペニシラミン 100 mg
添加物	トモロコシデンブ 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

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 50 mg	T 650	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 (mg) 約 210
メタルカプターゼカプセル 100 mg	T 651	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 (mg) 約 305

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・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100 mg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100 mgとし、増量するときは4週間以上の間隔を置いて100 mg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>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>
○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、それに伴っ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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

○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〕

2. 重要な基本的注意

○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で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40～60μg/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。

- (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。

3. 相互作用

(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
金剤 金チオリンゴ酸 ナトリウム 〔シオゾール〕 オーナフィン 〔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)

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〕	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、 水酸化アルミニウム〕		
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。

4. 副作用

○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、痒痒 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

- 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

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	□内炎・□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 □内乾燥	胃炎 □唇炎 下血 歯肉炎 便秘	膵炎
皮膚	発疹* 痒痒* 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	腎炎	

	昇、クレアチニン上昇)		
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

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

5. 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。

6. 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回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。]

7. 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。

8. 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)

【薬物動態】

1. 血中濃度^{1),2)}

健康成人に 200 mg 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通りであった。

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

(参考) 外国人による成績：

健康成人 (n=6) 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 500 mg 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通りであった。

ペニシラミンの T_{1/2} は各群で差は認められないものの、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。

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

2. 分布^{3),4)}

(参考) 動物による成績：

¹⁴C-ペニシラミン 20 mg/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。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。

3. 代謝・排泄⁵⁾

健康成人に 200 mg 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。

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。

【臨床成績】^{6)~22)}

承認時まで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。

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

【薬効薬理】

○関節リウマチとの関連

1. 蛋白質変性抑制作用^{23)~25)}

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²⁶⁾

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²⁷⁾

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。

○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^{28)～33)}

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。

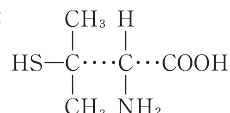
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペニシラミン（JAN）

penicillamine（JAN、INN）

化学名：3-mercapto-D-valine

構造式：



分子式：C₅H₁₁NO₂S

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℃（分解）

旋光度：[α]_D²⁰ -60°～-67°

【包装】

メタルカプターゼカプセル 50 mg：PTP 100 カプセル

メタルカプターゼカプセル 100 mg：PTP 100 カプセル

**【主要文献】

- 1) 社内資料（血中濃度に関する資料）
- 2) Osman, M. A. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **33** (4), 465 (1983)
- 3) 野津隆司ほか：応用薬理, **14** (2), 265 (1977)
- 4) 野津隆司ほか：応用薬理, **14** (2), 277 (1977)
- 5) 社内資料（尿中排泄に関する資料）
- 6) 塩川優一ほか：医学のあゆみ, **101** (4), 216 (1977)
- 7) 井上 一ほか：現代の診療, **19** (3), 550 (1977)
- 8) 斎藤輝信：現代の診療, **19** (3), 367 (1977)
- 9) 三井忠夫ほか：東海リウマチ, **7** (1, 2), 15 (1976)
- 10) 長屋郁郎ほか：東海リウマチ, **7** (1, 2), 9 (1976)
- 11) 吉沢久嘉ほか：リウマチ, **17** (2), 180 (1977)
- 12) 伊藤久次：現代の診療, **19** (3), 474 (1977)
- 13) 小坂志朗ほか：現代の診療, **19** (3), 355 (1977)
- 14) 松浦美喜雄ほか：現代の診療, **19** (3), 456 (1977)
- 15) 島崎芳夫：現代の診療, **19** (3), 477 (1977)
- 16) 吉松俊一ほか：現代の診療, **19** (3), 485 (1977)
- 17) 鈴木明夫ほか：現代の診療, **19** (3), 503 (1977)
- 18) 江沢英光ほか：現代の診療, **19** (3), 542 (1977)
- 19) 吉野楨一ほか：現代の診療, **19** (3), 427 (1977)
- 20) 斎藤輝信ほか：現代の診療, **19** (3), 395 (1977)
- 21) 藤井俊育ほか：現代の診療, **19** (3), 420 (1977)
- 22) 力丸 暁：現代の診療, **19** (3), 403 (1977)
- 23) 小友 進ほか：日薬理誌, **74**, 193 (1978)
- 24) 社内資料（コラゲナーゼ活性抑制作用に関する資料）
- 25) 大塚勝弘ほか：薬学雑誌, **97** (10), 1147 (1977)
- 26) Jaffe, I. A.: J. Lab. Clin. Med., **60** (3), 409 (1962)
- 27) 安倍千之：抗炎症剤の薬効検定一方法と倫理一, 103 (1979)
- 28) Walshe, J. M.: Clin. Sci., **26**, 461 (1964)
- 29) Hammond, P. B.: Toxicol. Appl. Pharmacol., **26**, 241 (1973)
- 30) Tandon, S. K. et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., **79**, 204 (1985)
- 31) 島田秀昭ほか：薬学雑誌, **108** (12), 1209 (1988)
- 32) Kiyozumi, M. et al.: Chem. Pharm. Bull., **36** (7), 2599 (1988)
- 33) Shimada, H. et al.: Toxicology, **77**, 157 (1993)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大正富山医薬品株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1
電話 0120-591-818

貯 法：室温保存
(高温・高湿を避けて保存すること)
使用期限：外箱に表示

抗リウマチ剤

劇薬、処方箋医薬品^(注)

日本薬局方 ブシラミン錠
ブシラント[®]錠50
ブシラント[®]錠100
BUCILANT Tablets 50・100

	50	100
承認番号	22300AMX00733000	21000AMZ00364000
薬価収載	2011年11月	1998年7月
販売開始	2011年11月	1998年10月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 血液障害のある患者及び骨髄機能が低下している患者〔骨髄機能低下による重篤な血液障害の報告がある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害を起こすおそれがある。〕
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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)】

- (1) 手術直後の患者〔重篤な副作用を起こすおそれがある。〕
- (2) 全身状態の悪化している患者〔重篤な副作用を起こすおそれがある。〕

【組成・性状】

品名	ブシラント錠50	ブシラント錠100
成分・含量	1錠中、日局ブシラミン50mg含有	1錠中、日局ブシラミン100mg含有
添加物	トウモロコシデンプン、D-マンニトール、メチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、エリスリトール、タルク、結晶セルロース、アラビアゴム末、マクロゴール6000、カルナウバロウ	
性状	白色の糖衣錠	白色の糖衣錠
大きさ	直径：約7.2mm 厚さ：約4.7mm 重量：約170mg	直径：約9.3mm 厚さ：約5.9mm 重量：約340mg
外形		
識別コード	KN343(PTPに記載)	KN409

【効能・効果】

関節リウマチ

【用法・用量】

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、1回ブシラミンとして100mgを1日3回(300mg)食後に経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じ、また、効果の得られた後には1日量100～300mgの範囲で投与する。1日最大用量は300mgとする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 血液障害の既往のある患者〔骨髄機能低下による重篤な血液障害を起こすおそれがある。〕
- (2) 腎障害の既往のある患者〔ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害を起こすおそれがある。〕
- (3) 肝障害のある患者〔肝機能検査値の上昇等を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、関節リウマチの治療法に十分精通し、患者の病態並びに副作用の出現に注意しながら使用すること。

- (2) 本剤の投与開始に先立ち、主な副作用、用法・用量等の留意点を患者に説明し、特に咽頭痛、発熱、紫斑、呼吸困難、乾性咳嗽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。
- (3) 本剤は遅効性であるので、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カ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。
- (4) 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、毎月1回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の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

3. 副作用

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。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少：再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、投与中は毎月1回血液検査を実施し(「重要な基本的注意」の項参照)、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、投与前は必ず血液検査を実施し、血液障害のある患者や骨髄機能の低下している患者には投与しないこと(「禁忌」の項参照)。

- 2) 過敏性血管炎：過敏性血管炎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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) 間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺線維症、胸膜炎：間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺線維症、胸膜炎(胸水貯留)があらわれることがあるので、呼吸困難、咳嗽等の呼吸器症状並びに発熱等がみられた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

- **4) 急性腎障害、ネフローゼ症候群(膜性腎症等)：急性腎障害、また、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、投与中は毎月1回尿検査等を実施し(「重要な基本的注意」の項参照)、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

****6) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、天疱瘡様症状、紅皮症型薬疹**：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、天疱瘡様症状、紅皮症型薬疹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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 重症筋無力症、筋力低下、多発性筋炎：重症筋無力症、筋力低下、多発性筋炎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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

****8) ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、嘔吐、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用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。

	頻度不明
血液	貧血、血小板減少
腎臓	蛋白尿、血尿、腎機能異常
過敏症	皮疹、痒痒感、蕁麻疹、発熱、口内炎、舌炎、好酸球増加、光線過敏症
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、胃痛、口渇、便秘
肝臓	黄疸、AST (GOT)・ALT (GPT)・ALP上昇等の肝機能障害
精神神経系	頭痛、めまい、眠気
その他	乳房肥大、女性化乳房、脱毛、味覚異常、手指末端のしびれ感、倦怠感、浮腫、黄色爪症候群、眼痛

4. 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。]

5. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシド反応の原理により尿中ケトン体反応が偽陽性を呈することがある。

7. 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。]

8. その他の注意

*in vitro*において金注射剤の添加により蛋白結合率が増加したとの報告があるので、金注射剤との併用により副作用の増強あるいは効果の減弱のおそれがある。

【薬物動態】

<生物学的同等性試験>

1. ブシラント錠50

ブシラント錠50は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ブシラント錠100を標準剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。¹⁾

2. ブシラント錠100

ブシラント錠100と標準剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ブシラミン100mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して全血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された(図、表)。²⁾

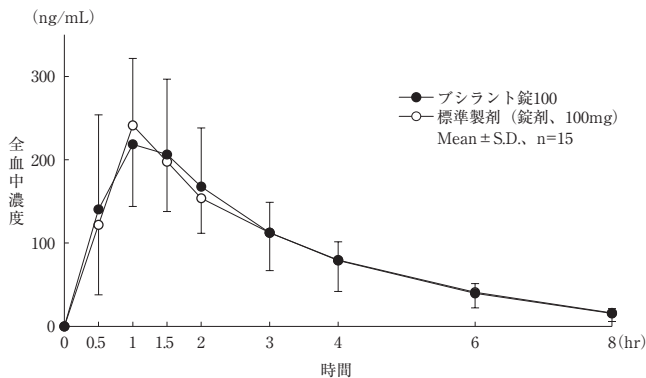


図 ブシラミンの全血中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→8hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ブシラント錠100	734.16 ± 243.18	259.57 ± 82.92	0.9 ± 0.4	1.8 ± 0.4
標準剤 (錠剤、100mg)	725.43 ± 161.44	256.20 ± 67.20	0.9 ± 0.4	1.8 ± 0.3

(Mean ± S.D., n=15)

全血中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<溶出挙動>

ブシラント錠50及びブシラント錠100は、日本薬局方医薬品各条に定められたブシラミン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。³⁾

【薬効薬理】

抗リウマチ作用を示すが、作用機序は不明である。サプレッサーT細胞の機能改善を介する免疫調節作用などが考えられている。⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブシラミン(Bucillamine)

化学名：(2R)-2-(2-Methyl-2-sulfanylpropanoylamino)-3-sulfanylpropanoic acid

分子式：C₇H₁₃NO₃S₂

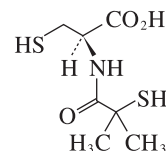
分子量：223.31

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水に溶けにくい。

融点：136~140℃

構造式：



【取扱い上の注意】**<安定性試験>**

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75%RH、6カ月)の結果、ブシラント錠50及びブシラント錠100は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。⁵⁾

【包装】

ブシラント錠50 PTP：100錠

ブシラント錠100 PTP：100錠 500錠

【主要文献】

- 1) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 3) 小林化工株式会社・社内資料(日本薬局方規格溶出試験)
- 4) 第十六改正日本薬局方解説書
- 5) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

小林化工株式会社 安全管理部

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15

TEL 0776-73-0911 FAX 0776-73-0821

製造販売元



小林化工株式会社

福井県あわら市矢地5-15

(B.5.0) 001