

ペニシラミン 詳細版

1. 名称

- 1-1 一般名：ペニシラミン (D-ペニシラミン)、penicillamine 20)
- 1-2 化学名：3-mercapto-D-valine (IUPAC) 13) 20)
1-Amino-2-methyl-2-mercaptopropane-1-carboxylic acid
- 1-3 別名：D-Pc、D-PA 13)
- 1-4 CAS 登録番号：52-67-5 13)
- 1-5 代表的商品名（会社名）： 2012年12月現在
メタルカプターゼ(R)カプセル 50 mg、100 mg、200 mg（大正製薬株式会社） 13)
METALCAPTASE(R) CAP

2. 適応

- 2-1 適応する中毒起因物質名
- ・メタルカプターゼ(R)カプセルの効能・効果は、鉛・水銀・銅の中毒である。 13) 20)
 - ・海外の書籍・資料によると、亜鉛、ヒ素、カドミウムなど他の重金属中毒にも用いられる。 7) 12) 14)
 - ・ペニシラミンの使用については、メタルカプターゼ(R)（大正製薬）の【効能・効果】に鉛中毒の記載があるものの、ペニシラミン自体に毒性がある（白血球減少症や無顆粒球症などの重篤な血液疾患、皮膚や腎臓に対する影響等）ため、鉛中毒に関しては、少なくとも米国では 1991 年以降、DMSA（一般名；サクシマー(succimer)）が代用されている。また、水銀中毒についても、ペニシラミンの毒性を考慮すると、実際にはペニシラミンの有用性は非常に限られる 16)。
- 2-1-2 その他の適応症
- 関節リウマチ
ウイルソン病（肝レンズ核変性症） 20)
- 2-2 使用開始の基準
- [鉛中毒]
- ・重症鉛中毒においては、他の静注キレート剤（BAL（一般名；ジメルカプロール(dimercaprol)）や CaNa₂EDTA（一般名；エデト酸カルシウム二ナトリウム）等）による初期治療後の補助的治療剤、もしくは無症状で血中濃度が中等度（40～60 μg/dL 以上）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づけが考えられる。 13)
 - ・ペニシラミンの使用については、メタルカプターゼ(R)（大正製薬）の【効能・効果】に鉛中毒の記載があるものの、ペニシラミン自体に毒性がある（白血球減少症や無顆粒球症などの重篤な血液疾患、皮膚や腎臓に対する影響等）ため、少なくとも米国では 1991 年以降、DMSA（一般名；サクシマー(succimer)）が代用されている。

詳細は医師向け医療情報「鉛化合物」を参照のこと。

[水銀中毒]

- ・水銀中毒においては、ペニシラミンの使用に関する位置づけは特に明確ではないものと考えられる。 13)
投与開始・投与終了に関する血中水銀濃度などの目安は明確ではないので、臨床症状、健康へ及ぼす影響等を十分に検討する。 13)
- ・ペニシラミンの使用については、メタルカプターゼ(R) (大正製薬) の【効能・効果】に水銀中毒の記載があるものの 13)、ペニシラミン自体の毒性 (白血球減少症や無顆粒球症などの重篤な血液疾患、皮膚や腎臓に対する影響等) を考慮すると、実際にはペニシラミンの有用性は非常に限られる 16)。

[銅中毒]

- ・銅中毒においては、ペニシラミンの使用に関する位置づけは特に明確ではないものと考えられる。 13)
投与開始・投与終了に関する血中銅濃度などの目安は明確ではないので、臨床症状、健康へ及ぼす影響等を十分に検討する。 13)

2-3 効果が疑わしい症例

未作成

3. 薬効・薬理作用

3-1 解毒作用機序

生体内で重金属とキレート化合物を生成し、体外への重金属の排泄を促進する。 13)

(参考) ウイルソン病 (銅の代謝異常により体内に銅が蓄積して起こる疾患) 患者において、ペニシラミン 2 分子が血清銅 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。 13)20)

3-2 その他の薬理作用 4)5)13)20)

関節リウマチの治療薬としての作用

(1) 蛋白質変性抑制作用

ペニシラミンは実験的に蛋白質変性抑制作用、ライソゾーム膜安定化作用、コラゲナーゼ活性抑制作用等が認められており、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

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

ペニシラミンは、T-リンパ球を介して細胞性免疫系に作用し、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。

4. 入手法・調整法

4-1 製造会社及び連絡先

大正製薬株式会社 (2012 年 12 月現在) 20)

5. 使用法

5-1 用法・用量

5-1-1 用法・用量

- ・メタルカプターゼ(R)カプセル(大正製薬)の用法・用量は以下のとおり。

成人：通常、ペニシラミンとして1日1,000 mg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600～1,400 mg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、漸増投与方法など症例ごとに用法および用量を決定する。 13)20)

小児：通常、ペニシラミンとして1日20～30 mg/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1,000 mg)を上限とする。 13)20)

- ・海外の資料には、物質ごとにD-ペニシラミンの投与量が記載されている。

[鉛中毒]

ペニシラミン自体の毒性(白血球減少症や無顆粒球症などの重篤な血液疾患、皮膚や腎臓に対する影響等)のため、海外では鉛中毒のキレート剤としてあまり使用されていない。

用法・用量に関しては、無症状で血中鉛濃度45～69 μg/dLの小児に対してDMSAの代わりにペニシラミンを投与する場合に限定して、米国の中毒情報データベース「POISINDEX(R)」に以下の記載がある。

1日25～35 mg/kg/日を分割投与。通常、副作用の発現を最小限にとどめるため、1日量の1/4倍(25%)量から投与を開始し2～3週間かけて漸増する。 17)

[水銀中毒]

米国の中毒情報データベース「POISINDEX(R)」に記載の用法・用量は以下のとおり 18)

成人：通常、1000～1500 mg/日を、6～12時間ごとに食前に分割投与。

小児：10 mg/kg/日から投与開始し、患者の忍容性に応じて30 mg/kg/日まで漸増投与。なお、2～3回/日の分割投与とし、食前に投与する。

中毒の重症度と副作用に応じて100 mg/kg/日(ただし最大1 g/日)まで増量することができる。この場合、4回/日の分割投与とする。

重金属の種類に関わらず、ペニシラミンによる治療を長期間続ける場合は1日量40 mg/kgを超えないこと。 15)

5-1-2 小児用量

「5-1-1 用法・用量」を参照。

5-1-3 高齢者用量

情報なし 13)

5-1-4 透析時の補正投与量

情報なし 13)

5-1-5 特殊患者群に対する注意

血液障害のある患者、腎障害のある患者、SLE(全身性エリテマトーデス)の患

者、成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦には原則として投与を避けること。 13)
また、血液障害の既往のある患者、腎障害の既往のある患者、肝障害のある患者、ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者、高齢者、免疫抑制剤が投与されている患者には慎重に投与すること。 13)20)

5-1-6 特別な投与法
未作成

5-2 作用発現時間、作用持続時間
情報なし 13)

5-3 効果判定の基準
情報なし 13)

5-4 使用中止基準（最大投与量、投与期間等）
情報なし 13)

6. 使用上の注意

6-1 警告、禁忌、重要な基本的注意とその理由

6-1-1 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。 20)

6-1-2 禁忌 3)4)5)13)

金剤が投与されている患者には投与しないこと。 20)

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（原則禁忌）。 20)

(1) 血液障害のある患者

血液障害の副作用発現が報告されており、症状を悪化させる可能性がある。

(2) 腎障害のある患者

腎障害の副作用発現が報告されており、症状を悪化させる可能性がある。

(3) SLE の患者

SLE 様症状の副作用発現が報告されており、症状を悪化させる可能性がある。

(4) 成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者。

(5) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦

妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては催奇形性を疑う症例報告がある。また、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。

6-1-3 重要な基本的注意 19)20)

(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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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。

6-2 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 13)

6-3 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

情報なし 13)

6-4 慎重投与とその理由 3)4)5)13)20)

- (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
ペニシリンアレルギー患者の体内において本剤に特異的なレアギン抗体の産生の可能性が示唆されており、アレルギー症状が発現する可能性がある。
- (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
機序は不明であるが、副作用が増強するおそれがある。

6-5 副作用

キレート療法として短期間使うときには、副作用がみられない、との報告がある。

8)

6-5-1 重大な副作用

13)20)

- 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%）、好酸球増多症（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)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。

- 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、好酸球増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。

6-5-2 その他の副作用

13)20)

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。

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。

*：発現頻度5%以上

6-6 高齢者への投与に関する注意

一般に高齢者では生理機能が低下し、重篤な副作用である血液障害等を起こすお
それがあるため、慎重に投与すること。 13)20)

6-7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意

・催奇形性を疑う症例報告があるので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人
には原則として投与しないこと。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。 13)20)

・ペニシラミンはFDAのpregnancy category D 18)

参考：FDA PREGNANCY CATEGORIES

Category A、B、C、D、Xの5段階に分かれており、Category Xが最も危険性
が高い。Category Dは「ヒトでの研究・調査で致命的な危険性が示唆されて
おり、治療の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用を勧める」。

6-8 小児等への投与に関する注意

低出生体重児、新生児および乳児に対する安全性は確立していないため、低出生
体重児、新生児およ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。 13)20)

6-9 相互作用（併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等） 4)13)20)

併用禁忌：金剤（機序は不明であるが、併用により重篤な血液障害が発現するお
それがある）

併用注意：免疫抑制剤（機序は不明であるが、副作用が増強するおそれがある）
経口鉄剤、マグネシウムまたはアルミニウムを含有する制酸剤（同時
投与した場合、ペニシラミンの吸収率が低下し、効果を減弱するお
それがあるため、やむを得ず投与する場合には、同時投与は避ける
こと）

亜鉛を含有する経口剤（同時投与した場合、ペニシラミンが吸収され
る前に亜鉛とキレート化され、ペニシラミンの吸収率が低下する可
能性がある）

6-10 過量投与時・長期投与時

大量のペニシラミンを長期間与えた患者の圧迫点（ひじ、ひざ、つま先）の皮膚
に溢血が見られる。 7)

長期間の使用でまれにアレルギー症状（発熱、発疹）が出現することがある。 9)

長期間投与では視神経炎、腎障害の報告がみられる。 10)

6-11 その他
未作成

7. 毒性

7-1 急性毒性 4)13)

経口；ラット(Wistar)LD50：♂6170 mg/kg、♀6890 mg/kg
マウス(ddY) LD50：♂8040 mg/kg、♀7630 mg/kg
静注；ラット(Wistar)LD50：♂2940 mg/kg、♀3290 mg/kg
マウス(ddY) LD50：♂4760 mg/kg、♀4660 mg/kg
皮下；ラット(Wistar)LD50：♂4130 mg/kg、♀4020 mg/kg
マウス(ddY) LD50：♂4490 mg/kg、♀3810 mg/kg
腹腔内；ラット(Wistar)LD50：♂2290 mg/kg、♀2080 mg/kg
マウス(ddY) LD50：♂3690 mg/kg、♀3830 mg/kg

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。

7-2 亜急性毒性 13)

ラット(20、200、1,000、3,000 mg/kg)で1ヵ月間連続経口投与試験を行った。1,000あるいは3,000 mg/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3,000 mg/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、200 mg/kg であると考えられた。

7-3 慢性毒性 13)

ラット(50、100、150、200、400 mg/kg)で6ヵ月間連続経口投与試験を行った。100 mg/kg以下の群に毒性は認められず、150 mg/kg群より体重増加が抑制されたが、死亡は全投与群を通じてみられなかった。
血液検査では、150 mg/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150 mg/kg以上の投与群に、また、Cu量、ceruloplasmin活性の低下が50 mg/kg以上の投与群に認められた。
尿検査では雄の200、400 mg/kg投与群で軽度な蛋白尿が見られ、50 mg/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150 mg/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150 mg/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100 mg/kgと推定された。

7-4 特殊毒性（変異原性、催奇形性等）

(1) 生殖発生毒性試験

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 500 mg/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、無毒性量は 250 mg/kg と推定された。

2) ラット器官形成期投与試験

1,000 mg/kg で親動物の毒性発現がみられ、500 mg/kg で胎仔の発育、外形、骨格に対する影響が認められ、無毒性量は 250 mg/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、240 mg/kg でも影響は認められず、無毒性量は 240 mg/kg と推定された。

4) ラット周産期及び授乳期投与試験

250 mg/kg で親動物に毒性発現がみられ、500 mg/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 125 mg/kg と推定された。

(2) 抗原性

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。

(3) 抗ビタミン B6 作用

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。

(4) 腎に対する作用

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。

(5) 味覚に対する作用

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。

(6) 変異原性

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。

8. 体内動態

8-1 非臨床試験

8-1-1 血中濃度推移

情報なし 13)

8-1-2 吸収

ラットに ¹⁴C-ペニシラミン 20 mg/kg 単回投与後、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%、54.5%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。 13)

8-1-3 分布

(1)胎仔移行性

ラットに 14C-ペニシラミン 20 mg/kg 単回投与後 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。 13)

8-1-4 代謝

情報なし 13)

8-1-5 排泄（半減期、蓄積性）

情報なし 13)

8-2 臨床試験

8-2-1 血中濃度推移

・最高血中濃度到達時間

1.8±0.8 時間（健康成人 12 名、空腹時 200 mg 単回経口投与） 13)

・血中濃度半減期 (T 1/2)

2.3±2.8 時間（健康成人 12 名、空腹時 200 mg 単回経口投与） 13)

8-2-2 吸収

情報なし 13)

8-2-3 分布

情報なし 13)

8-2-4 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路：健康成人に 200 mg 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。 13)

(2)代謝物の活性の有無：代謝物に生物学的活性は認められていない。 13)

8-2-5 排泄（半減期、蓄積性）

(1)排泄部位：健康成人に 200 mg を単回経口投与した場合、投与後 24 時間までに投与量の 35~39%が尿中へ排泄される。 13)

(2)排泄率：健康成人に 200 mg を単回経口投与した場合、6 時間までに尿中総排泄量の 80%が排泄された。 13)

(3)排泄速度：2~4 時間に最高値を示した。 13)

9. 物理化学的性質

9-1 原薬に関する項目

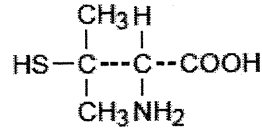
9-1-1 性状・外観：白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味は初めやや甘く、後に不快な味がある。 20)

9-1-2 化学式：—

9-1-3 分子式：C₅H₁₁N₀S₂ 20)

9-1-4 分子量：149.21 20)

9-1-5 構造式：



13) 20)

- 9-1-6 溶解性：水に溶けやすく、エタノールに溶けにくい。 20)
- 9-1-8 融点、沸点、凝固点：融点 約 195°C (分解) 13)
- 9-1-10 分配係数：該当資料なし 13)
- 9-1-11 その他の主な示性値
- 旋光度： $[\alpha]_D^{20} -60^\circ \sim -67^\circ$ 13)
- 9-1-12 原薬の安定性 (光及び温度)
- (1) 熱に対する安定性 保存形態 瓶/開栓
- 室温 36 ヶ月、40°C 6 ヶ月、50°C 3 ヶ月：いずれも変化なし 13)
- (2) 湿度に対する安全性 保存形態 瓶/開栓
- 40°C 80%RH 6 ヶ月：外観上黄変を認め 10~20% 定量値の低下を示した 13)
- (3) 光に対する安全性 保存形態 シャーレ/フタ付
- 太陽光 3 ヶ月、室内光 12 ヶ月：いずれも変化なし 13)

9-2 製剤に関する項目

9-2-1 性状・外観

2012 年 12 月現在

- ・製品名 : メタルカプターゼ (R) カプセル 50 mg (大正製薬株式会社)
 - メタルカプターゼ (R) カプセル 100 mg (大正製薬株式会社)
 - メタルカプターゼ (R) カプセル 200 mg (大正製薬株式会社) 13)
- 9-2-2 製剤の組成 (原薬含量、保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等)

(1) 原薬 (活性成分) の含量

1 カプセル中に各々、ペニシラミン 50 mg、100 mg、200 mg を含有する。 13)

(2) 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等 13)

- ・メタルカプターゼ (R) カプセル 50 mg

添加物：トウモロコシデンプン、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

- ・メタルカプターゼ (R) カプセル 100 mg、200 mg

添加物：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

9-2-3 溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等
未作成

9-2-4 製剤の安定性 (光及び温度)

メタルカプターゼ (R) カプセル 100 mg について 4) 13)

- ・熱に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	36 ヶ月	PTP 包装	変化なし
40°C	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
50°C	3 ヶ月	PTP 包装	変化なし

・ 温度に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃80%RH	3 ヶ月	PTP 包装	変化なし

・ 光に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室内散乱光	3 ヶ月	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

9-2-5 他剤との配合変化

該当資料なし 13)

9-2-6 その他

未作成

10. 取扱い上の注意、包装

10-1 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) 13)

10-2 貯法、保存条件

室温保存

10-3 包装

メタルカプターゼカプセル 50 mg	PTP 包装：100 カプセル	
メタルカプターゼカプセル 100 mg	PTP 包装：100 カプセル	
	バラ包装：100 カプセル	
メタルカプターゼカプセル 200 mg	PTP 包装：100 カプセル	13)

11. 分析法

11-1 血中濃度測定法

未作成

11-2 確認試験法、定量法 4)

11-2-1 有効成分の確認試験法、定量法

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 13)

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 13)

11-2-2 製剤中の有効成分の確認試験法、定量法

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 13)

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 13)

12. 評価

未作成

13. 参考資料

- 1) 日本臨床, 49 巻・1991 年増刊号, 1352-1354
- 2) POISINDEX : D-PENICILLAMINE, DRUGS USED IN TOXICOLOGY, 84TH EDITION 1995
- 3) 日本医薬情報センター編：医療薬日本医薬品集, 薬業時報社, 1993

- 4) 大正製薬株式会社：メタルカプターゼ® インタビューフォーム, 1994.
- 5) 大正製薬株式会社：メタルカプターゼ® 添付文書, 1995.
- 6) 田中潔編：現代の薬理学, 金原出版, 1988
- 7) 上條ら監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（下）, 広川書店, 1986
- 8) 内藤裕史：中毒百科 事例・病態・治療, 1版, 南江堂, 東京, 1991.
- 9) 和田攻編, 中毒－診療のポイント, メディカル葵出版, 東京, 1985, pp145-153.
- 10) 栗山欣弥・北川晴雄編：生化学的観点からみた薬理学, 理工学社, 1983：682-683
- 11) Poisindex management, Lead/Copper, POISINDEX(R) Information System, MICROMEDEX, Inc., Colorado, Vol.105, 2000.
- 12) POISINDEX：D-PENICILLAMINE, DRUGS USED IN TOXICOLOGY, vol. 105, 2000
- 13) 大正製薬株式会社：メタルカプターゼ®カプセル インタビューフォーム 2010年9月改訂(第8版).
- 14) Editorial Staff: Drug in Used Toxicology (Management/Treatment Protocol). In: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [12/2010] Vol.146).
- 15) Curtis D. Klaassen: 重金属および重金属拮抗剤. 高折修二ら(監修), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th edition グッドマンギルマン薬理書・第9版－薬物治療の基礎と臨床－下巻. 第9版, 廣川書店, 東京, 1999, pp2241-2270.
- 16) Young-Jin Sue: Chapter96 Mercury. Lewis S. Nelson, Neal A. Lewin, Mary Ann Howland, Robert S. Hoffman, Lewis R. Goldfrank, Neal E. Flomenbaum, Goldfrank's Toxicologic Emergencies 9th edition.. 9th. McGRAW-HILL, New York, 2011, pp1299-1307.
- 17) LEAD (Last Modified: August 15, 2012). In: POISINDEX(R) System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/15/2012).
- 18) MERCURY, ELEMENTAL (Last Modified: September 13, 2012)). In: POISINDEX(R) System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 10/22/2012).
- 19) copper sulfate. In: POISINDEX(R) System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/10/2012).
- 20) 大正製薬株式会社：メタルカプターゼ®カプセル添付文書 2009年12月改訂(第7版).
- 21) 笹島道忠, 樽本保男, 大島隆, 他: D-Penicillamine の毒性試験 ラット慢性毒性試験. 応用薬理 1980;19:425-53.

14. 作成日

20130331

ID G005_0104_b

公益財団法人 日本中毒情報センター 医師向け解毒剤情報

ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物(不溶性プルシアンブルー) 詳細版

1. 名称

- 1-1 一般名：ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物
(Iron(Ⅲ)hexacyanoferrate(Ⅱ)hydrate) 1)2)
- 1-2 化学名：Iron(Ⅲ)hexacyanoferrate(Ⅱ) 1)2)
- 1-3 別名：不溶性プルシアンブルー、Prussian blue insoluble (USAN) 2)
- 1-4 CAS登録番号：14038-43-8 2)
- 1-5 代表的商品名(メーカー名)：
ラディオガルダーゼ®カプセル 500mg(日本メジフィジックス) 1)
なお、ラディオガルダーゼ®カプセルは薬価未収載であるため、購入希望の場合は
企業へ問い合わせる(2013年3月現在)。

2. 適応

- 2-1 適応する中毒起因物質名
- ・タリウム及びタリウム化合物による中毒 1)2)
- [参考：米国]
- ・非放射性・放射性タリウムによる体内汚染が判明、またはその疑いのある患者の体内から排泄を促進させるための治療 4)
- 2-2 使用開始基準
- [参考：米国]
- ・汚染が疑われたら、できるだけ速やかにプルシアンブルーによる治療を開始する。汚染はできるだけ早く確認しなければならない。治療がすぐに開始できない場合でも、不溶性プルシアンブルーによる治療は効果的で、差し控えるべきではない。 4)
- 2-3 効果が疑わしい症例
未作成

3. 薬効・薬理作用

3-1 解毒作用機序

- ・タリウムはカリウムによく似た体内挙動を示し、カリウムよりもイオン半径が大きい。ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物(Prussian blue insoluble：不溶性プルシアンブルー)の陽イオンに対する親和性は、イオン半径が大きいほど高まることから、不溶性プルシアンブルーはカリウムよりもタリウムと優先的に結合することが知られている。不溶性プルシアンブルーは経口投与されると、消化管内でタリウムと結合し、体外に排泄される。さらに、不溶性プルシアンブルーは、タリウムの腸管循環を阻害することにより、タリウムの細胞への蓄積を減少させる。 2)
- [参考：米国]
- ・不溶性プルシアンブルーは結晶構造の中にイオン交換、吸着、力学的な捕捉で取り

込む作用があり、非放射性・放射性タリウムと非常に高い親和性を持っている。不溶性プルシアンブルーは消化管でタリウム同位体に結合し、消化管再吸収（腸管循環）を抑制して胆汁に排泄される。4)

3-2 その他の薬理作用 未作成

4. 入手法・調整法

4-1 製造会社及び連絡先

製造販売元 日本メジフィジックス株式会社
〒136-0075 東京都江東区新砂3丁目4番10号 1)2)

[参考：米国]

Heyl Chem.-pharm.Fabrik GmbH & Co.KG 4)

5. 使用法

5-1 用法・用量

5-1-1 用法・用量

ラディオガルダーゼ®カプセルを通常、1回6カプセル(ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物として3g)を1日3回経口投与する。なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。 1)2)

[参考：米国（非放射性タリウムに対する適応の場合）]

成人、青少年（13歳以上）：推奨投与量は1回3gを1日3回、経口投与する 4)6)
・便秘予防のためラクツロース、ソルビトール、マンニトールを追加する。6)

[参考：米国（放射性タリウムに対する適応の場合）]

成人、青少年（13歳以上）：推奨投与量は1回3gを1日3回、経口投与する 4)6)
・放射性タリウム汚染による一般的な治療ガイドラインは、放射性セシウム(¹³⁷Cs)の放射能除染治療手順に従う。4)

・少なくとも30日間は投与を継続し、残りの全身放射能の量を再評価する。曝露後の治療期間は、汚染のレベルにより主治医の判断で決定する。治療終了時期を決定するために、治療前、治療中、治療後に適切な放射能の測定を行う。4)

・体内の放射能が十分に減少したら、胃腸障害を軽減するために不溶性プルシアンブルーの投与量を1回1gまたは2g、1日3回投与に減量する。4)

・便秘予防のためラクツロース、ソルビトール、マンニトールを追加する。6)

5-1-2 小児用量

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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）。19)20)

[参考：米国（非放射性タリウムに対する適応の場合）]

小児（2～12歳）：推奨投与量は1回1gを1日3回、経口投与する 4)6)

・新生児、乳児への不溶性プルシアンブルーの有効性と安全性は確立していない。4)6)

・患者が多くのカプセルを飲み込むことが難しいようであれば、カプセルを開封して、薄味の食物や液体に混ぜる。この方法を行うと、口や歯が青く変色する。4)6)

・便秘予防のため緩下剤を投与する。6)

[参考：米国（放射性タリウムに対する適応の場合）]

小児（2～12歳）：推奨投与量は1回1gを1日3回、経口投与する 4)6)

- ・新生児、乳児への不溶性プルシアンブルーの有効性と安全性は確立していない。 4)6)
- ・放射性タリウム汚染による一般的な治療ガイドラインは、放射性セシウム (^{137}Cs) の放射能除染治療手順に従う。4)
- ・少なくとも30日間は投与を継続し、残りの全身放射能の量を再評価する。曝露後の治療期間は、汚染のレベルにより主治医の判断で決定する。治療終了時期を決定するために、治療前、治療中、治療後に適切な放射能の測定を行う。 4)
- ・患者が多くのカプセルを飲み込むことが難しいようであれば、カプセルを開封して、薄味のご飯や液体に混ぜる。この方法を行うと、口や歯が青く変色する。 4)6)
- ・便秘予防のため緩下剤を投与する。 6)

5-1-3 高齢者用量

未作成

5-1-4 透析時の補正投与量

未作成

5-1-5 特殊患者群に対する注意

(1)腎障害、肝機能障害のある患者

[参考：米国]

- ・不溶性プルシアンブルーは体内に吸収されて利用され得る物質ではないため、腎排泄や肝代謝に依存しない。そのため、不溶性プルシアンブルーを腎障害、肝機能障害のある患者に使用することは禁忌ではない。しかし、肝機能が低下している場合はタリウムの胆汁排泄が減少するため、不溶性プルシアンブルーはそれほど有効ではないかもしれない。 4)

5-1-6 特別な投与方法

未作成

5-2 作用発現時間、作用持続時間

放射性タリウム (^{204}Tl) を静脈内投与したラットに、本剤を9日間混餌投与したとき、放射能の累積糞中排泄量が増加し、体内滞留量は低下した。 2)

5-3 効果判定の基準

未作成

5-4 使用中止基準（最大投与量、投与期間等）

[参考：海外（非放射性タリウムに対する適応の場合）]

- ・最適な治療継続期間は確立していない。尿中タリウム濃度をモニターして、治療の継続を決定する。尿中タリウム排泄量が0.5mg/日を下回るまで治療を継続することを推奨する意見もある。 6)8)9)
- ・尿中タリウム排泄量が正常値（0～10 $\mu\text{g}/24\text{hr}$ ）になるまで投与する。 6)

6. 使用上の注意

6-1 警告、禁忌、重要な基本的注意とその理由

6-1-1 警告

未作成

6-1-2 禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 1)2)

6-1-3 重要な基本的注意

- (1) 投与中は定期的に血清カリウム濃度の検査を行い、必要に応じてカリウムを補充するなど適切な処置を行うこと。 1)2)
- (2) 本剤の服用により体内で遊離した鉄が吸収され、蓄積される可能性があるため投与期間中は血清フェリチン等の推移を適宜確認することが望ましい。 19)20)
- (3) 便秘を呈する場合は本剤の効果が十分得られない可能性があるため、排便状態を確認し、必要に応じて下剤等の使用を考慮すること。 1)2)

6-1-4 その他

未作成

6-2 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

未作成

6-3 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

- ・臨床症状によるほか、必要に応じて血中、尿中又は糞便中のタリウム量を測定し本剤の投与継続の必要性を検討すること。 1)2)
臨床症状以外に、タリウムの血中濃度等が本剤の投与継続の目安となるため、海外添付文書を参考に設定した。 2)

6-4 慎重投与とその理由

(1) 不整脈又は電解質異常がある患者

- ・低カリウム血症により症状が増悪するおそれがある。 1)2)
ゴイアニア事故(12-4-1を参照)にて、本剤を投与された46名中3名の患者に無症候性の低カリウム血症が発生した。当該患者へは経口又は静脈内投与によるカリウム補充が行われ回復した。 2)

(2) 消化管の蠕動運動の障害のある患者

- ・本剤と結合した放射性セシウムが消化管局所に滞留することで放射線障害を発現するおそれがある。 1)2)

(3) 鉄代謝異常の患者

- ・長期投与により本剤に含まれる鉄が蓄積するおそれがある。 1)2)
なお、本剤投与後、鉄が体内に蓄積したことによる臨床上的副作用は報告されていない。 2)

6-5 副作用

6-5-1 重大な副作用

特になし 2)

6-5-2 その他の副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。1)2)

その他の副作用(頻度不明) 1)2)

- ・消化器：便秘、胃部不快感
- ・その他：低カリウム血症

ゴイアニア事故(12-4-1を参照)にて、本剤を投与された体内汚染患者46名中、便秘(10名(21.7%))、胃部不快感(11名(23.9%))、低カリウム血症(3名(6.5%))が認められた。 2)

- ・便秘：10名(21.7%)で認められ、うち7名は軽度、3名は中等度であった。本剤による便秘に対しては、高食物繊維又は緩下剤による治療が奏効したとされている。 2)
- ・胃部不快感：6ヵ月後の追跡調査において、軽度から中等度の胃部不快感が11名(23.9%)で認められた。これらの患者のほぼ全員に、検査で腸内寄生虫が認められ、入院中に治療が施されていた。また、20g/日の本剤が投与された4名の患者で

胃部不快感があり、その後、本剤の投与量を減量し、治療を継続したとの報告がある。 2)

- ・低カリウム血症：3名(6.5%)で認められ、基準範囲 3.6~4.8 mEq/L に対して、2.5~2.9 mEq/Lであった。当該患者に対し、カリウムの補給(経口及び静注)により、基準範囲内に回復した。 2)

発現した副作用はいずれも軽度から中等度で、重篤なものではなく、本剤の安全性に問題となるようなものはなかった。 2)

6-6 高齢者への投与に関する注意

一般に、高齢者では生理機能が低下しているので、副作用の発現に注意し、慎重に投与する。 1)

6-7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意

(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(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。1)

妊婦又は妊娠の可能性のある婦人に、タリウム中毒の治療で本剤を投与したとする報告はない。TMT Handbookには妊娠カテゴリーC(治療による有益性が胎児に対する危険性を上まわったときだけ、薬剤を投与すべきである)と記載されている。妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、治療上の有益性を考慮して本剤を投与するのが望ましいと考えた。 2)

[参考：米国]

(1)妊婦

- ・胎児危険度分類基準(Pregnancy category)：C 4)
- ・不溶性プルシアンブルーは消化管で吸収されないため、胎児に対する影響は考えにくい。 4)

(2)授乳婦

- ・不溶性プルシアンブルーが母乳に排泄されるか測定した実験は行われていない。
- ・不溶性プルシアンブルーは消化管から吸収されないため、母乳への移行は極めて低い。しかし、タリウムは母乳を介して母親から乳児へ移行するため、タリウムにより体内を汚染された女性は母乳を与えるべきではない。 4)

6-8 小児等への投与に関する注意

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。1)2) 小児への投与に関する記述はない。 2)

ゴイアニア事故(12-4-1を参照)において、4~14歳の患者に本剤が1日3g又は10g投与されたとの報告があるが、4歳未満の投与データはなかった。 2)

FDAの行政文書によると、2~4歳の小児患者の胆汁排泄および胃腸機能は、4歳児と同等であると考えられ、4歳の患者と同様に投与可能とのことである、また、胎児、新生児及び乳児(0~2歳)では、胆道系及び消化管の発達度には個人差があり、この差が放射性セシウムの腸管循環に、また本剤がこの汚染物質を吸着し、糞便への排泄を増加させる能力にどのように影響するかは不明とされている。さらに、未成熟な消化管に対する本剤の用量依存的な有害作用も不明とされている。 2)

6-9 相互作用（併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等）

6-9-1 併用禁忌

特になし 2)

6-9-2 併用注意

(1) 副腎皮質ホルモン製剤、グリチルリチン製剤、利尿剤

- ・低カリウム血症を増悪させるおそれがある 1)2)

これらの薬剤はカリウムの排泄作用を有する。 1)2)

(2) テトラサイクリン系抗生物質

- ・テトラサイクリン系抗生物質の吸収が減弱するおそれがある 1)2)

本剤中の鉄イオンと難溶性のキレートを形成し、テトラサイクリン系抗生物質の吸収を阻害する可能性がある。 1)2)

[参考：米国]

- ・いくつかの治療薬や主要な栄養素と結合する可能性があり、低カリウム血症や経口テトラサイクリンのバイオアベイラビリティが減少した報告がある。重要な経口投与薬の血中濃度や臨床効果をモニターする必要がある。 4)

6-9-3 食物・嗜好品等による影響

- ・食事の影響：該当資料なし 2)

[参考：米国]

- ・不溶性プルシアンブルーのカプセルを食事と一緒に摂ると、タリウムの排泄を刺激する場合がある。 4)6)

6-10 過量投与時・長期投与時

(1) 過量投与

過量投与

- ・ゴイアニアの事故（12-4-1を参照）において、1日に20g投与された場合に、胃部不快感が認められたとの報告がある。 1)2)

ゴイアニア事故における本剤の投与量は、成人で3～10g/日、小児で1～3g/日であった。4名の患者に20g/日が投与され、胃部不快感が発現したため、当該用量による治療は中止された。しかし、投与量を減量の上治療は継続されたことから、当該用量を過量投与として設定した。 2)

[参考：米国]

- ・過量投与による臨床症状は知られていない。報告されている有害事象および作用機序に基づき、可能性のある過量投与による症状としては便秘、閉塞、重篤な電解質異常が挙げられる。 4)

(2) 長期投与

未作成

6-11 その他

6-11-1 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし 2)

6-11-2 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）

(1) 服用時

服用により、便が青みを帯びる場合がある。また、便の変色により血便等の発現を見逃すおそれがあるので、注意すること。 1)2)

6-11-3 その他

(1) 脱カプセル投与時の注意について

本剤は、水、希酸、多くの有機溶媒（メタノール、エタノール、クロロホルム及びジエチルエーテル）にはほとんど溶けない。このことから、カプセルを嚥下できない患者では、カプセルを開け、刺激の少ない食物又は飲み物に混合して服用することが可能である。 3)

また、本剤を脱カプセルし、ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物（以下、不溶性プルシアンブルー）を水に懸濁した後に、ポリ塩化ビニル製チューブ、ガラス製容器及びポリプロピレン製容器への付着も認められなかった。これらのことから、経管チューブ及び食器等へ不溶性プルシアンブルーが付着する可能性はなく、経管チューブを使用して投与することも可能である。 3)

ただし、遊離シアン化物の発生のおそれがあることから、食物又は飲み物に混合する場合には室温とし、加温してはならない。不溶性プルシアンブルーが気道から吸入された場合、ここから体内の循環器系に吸収されることはない。 3)

[参考：米国]

- ・患者が多くのカプセルを飲み込むことが難しいようであれば、カプセルを開封して、薄味の食物や液体に混ぜる。この方法を行うと、口や歯が青く変色する。 4) 6)

7. 毒性

7-1 急性毒性

7-1-1 ヒト中毒量

未作成

7-1-2 ヒト致死量

未作成

7-1-3 動物急性毒性

- ・単回投与毒性試験

腹腔内ラット；LDLo：250mg/kg 5)
LD50：2,100mg/kg 5)

腹腔内マウス；LD50：2g/kg 5)

7-1-4 その他の毒性

未作成

7-2 亜急性毒性

未作成

7-3 慢性毒性

- ・反復投与毒性試験

該当資料なし 2)

7-4 特殊毒性（変異原性、催奇形性等）

- ・局所刺激性試験

本剤の適用経路は経口投与であるため、局所刺激性については評価しなかった。 2)

8. 体内動態

8-1 非臨床試験

8-1-1 血中濃度推移