

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

ウィルソン病(D-ペニシラミンに不耐性である場合)治療剤

劇薬

処方せん医薬品

メタライト[®]250カプセル

METALITE[®] 250 CAPSULES (塩酸トリエンチン製剤)

剤 形	硬カプセル剤
規 格 ・ 含 量	1カプセル中に塩酸トリエンチン250mgを含有する
一 般 名	和 名：塩酸トリエンチン 洋 名：trientine hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売基準承認年月日：1994年7月1日 薬価基準収載年月日：1994年8月26日 発 売 年 月 日：1994年9月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 株式会社ツムラ
医薬情報担当者の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	株式会社ツムラ お客様相談窓口 TEL 0120-329-970 FAX 03-5574-6610 医療関係者向けホームページ http://www.tsumura.co.jp/password/top.htm

本IFは2010年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 - 日本病院薬剤師会 -

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

3. IFの様式・作成・発行

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

4. IF利用にあたって

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

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

目 次

I . 概要に関する項目	
1 . 開発の経緯.....	1
2 . 製品の特徴及び有用性.....	1
II . 名称に関する項目	
1 . 販売名	
(1 和名.....)	2
(2 洋名.....)	2
(3 名称の由来.....)	2
2 . 一般名	
(1 和名(命名法).....)	2
(2 洋名(命名法).....)	2
3 . 構造式又は示性式.....	2
4 . 分子式及び分子量.....	2
5 . 化学名(命名法).....	2
6 . 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2
7 . CAS 登録番号.....	2
III . 有効成分に関する項目	
1 . 有効成分の規制区分.....	3
2 . 物理化学的性質	
(1 外観・性状.....)	3
(2 溶解性.....)	3
(3 吸湿性.....)	3
(4 融点(分解点)、沸点、凝固点.....)	3
(5 酸塩基解離定数.....)	3
(6 分配係数.....)	3
(7 その他の主な示性値.....)	3
3 . 有効成分の各種条件下における安定性.....	4
4 . 有効成分の確認試験法.....	4
5 . 有効成分の定量法.....	4
IV . 製剤に関する項目	
1 . 剤形	
(1 剤形の区別及び性状.....)	5
(2 製剤の物性.....)	5
(3 識別コード.....)	5
2 . 製剤の組成	
(1 有効成分(活性成分)の含量.....)	5
(2 添加物.....)	5
3 . 製剤の各種条件下における安定性.....	5
4 . 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	7

5 . 混入する可能性のある夾雑物.....	7
6 . 溶出試験.....	7
7 . 製剤中の有効成分の確認試験法.....	7
8 . 製剤中の有効成分の定量法.....	8
9 . 容器の材質.....	8
10 . その他.....	8
V . 治療に関する項目	
1 . 効能又は効果.....	9
2 . 用法及び用量.....	9
3 . 臨床成績	
(1) 臨床効果.....	9
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験.....	9
(3) 探索的試験：用量反応探索試験.....	9
(4) 検証的試験	
1 無作為化平行用量反応試験.....	10
2 比較試験.....	10
3 安全性試験.....	10
4 患者・病態別試験.....	10
(5) 治療的使用	
1 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験.....	10
2 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要.....	10
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.....	11
2 . 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序.....	11
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	11
VII . 薬物動態に関する項目	
1 . 血中濃度の推移・測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度.....	12
(2) 最高血中濃度到達時間.....	12
(3) 通常用量での血中濃度.....	12
(4) 中毒症状を発現する血中濃度.....	14
2 . 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数.....	14
(2) バイオアベイラビリティ.....	14
(3) 消失速度定数.....	14
(4) クリアランス.....	14
(5) 分布容積.....	14
(6) 血漿蛋白結合率.....	14

3 . 吸収.....	14
4 . 分布	
(1) 血液 - 脳関門通過性.....	15
(2) 胎児への移行性.....	15
(3) 乳汁中への移行性.....	15
(4) 髄液への移行性.....	16
(5) その他の組織への移行性.....	16
5 . 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	16
(2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種.....	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	16
6 . 排泄	
(1) 排泄部位.....	17
(2) 排泄率.....	18
(3) 排泄速度.....	18
7 . 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析.....	18
(2) 血液透析.....	18
(3) 直接血液灌流.....	18

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.....	19
2 . 禁忌内容とその理由.....	19
3 . 効能・効果に關連する使用上の注意とその理由.....	19
4 . 用法・用量に關連する使用上の注意とその理由.....	19
5 . 慎重投与内容とその理由.....	19
6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19
7 . 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由.....	19
(2) 併用注意とその理由.....	19
8 . 副作用	
(1) 副作用の概要.....	20
1 重大な副作用と初期症状.....	20
2 その他の副作用.....	21
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	22
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	24
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	25
9 . 高齢者への投与.....	26
10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	26
11 . 小児等への投与.....	27

12．臨床検査結果に及ぼす影響.....	27
13．過量投与.....	27
14．適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等).....	28
15．その他の注意.....	28
16．その他.....	28
IX．非臨床試験に関する項目	
1．一般薬理.....	29
2．毒性	
(1)単回投与毒性試験.....	30
(2)反復投与毒性試験.....	30
(3)生殖発生毒性試験.....	30
(4)その他の特殊毒性.....	30
X．取扱い上の注意等に関する項目	
1．有効期間又は使用期限.....	31
2．貯法・保存条件.....	31
3．薬剤取扱い上の注意点.....	31
4．承認条件.....	31
5．包装.....	31
6．同一成分・同効薬.....	31
7．国際誕生年月日.....	31
8．製造・輸入承認年月日及び承認番号.....	31
9．薬価基準収載年月日.....	31
10．効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	31
11．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	32
12．再審査期間.....	32
13．長期投与の可否.....	32
14．厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.....	32
15．保険給付上の注意.....	32
XI．文献	
1．引用文献.....	33
2．その他の参考文献.....	33
XII．参考資料	
主な外国での発売状況.....	34
XIII．備考	
その他の関連資料.....	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

塩酸トリエンチンの臨床適用は、1968年英国のJ. M. Walsheが、副作用のためにD-ペニシラミンを投与できないウィルソン病患者に使用したのが最初である。1982年米国においてFDAのオーファンドラッグ製品開発局による開発会社の募集がなされ、応募したメルク・シャープ・アンド・ドーム社（メルク社）により開発された。

（株）ツムラは、日本国内におけるD-ペニシラミンを投与できないウィルソン病患者の救命のため、メルク社よりFDAの承認申請資料の提供を受け、1990年設立された厚生科学研究新薬開発推進事業「先天性銅代謝異常症に対する低分子金属キレート剤の開発研究班」に参加し、開発を開始した。

なお、塩酸トリエンチンは1993年11月に希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受けた。

227症例の長期使用に関する特別調査を実施し、2004年9月に再審査申請を行った結果、2008年12月に薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) *In vitro*において、銅（ ）イオンと選択的にキレートを形成する。

(2) ウィルソン病の病態モデルであるLECラットにおいて、肝臓中の銅濃度の減少及び尿中への銅排泄促進効果が認められた。

(3) 承認時までに行われた臨床試験における体内銅排泄効果は、24週以上投与群では20例すべての症例で認められ、特に17例（85%）では著明であった。また、副作用の発現は48例中2例（4.2%）で、いずれも軽微であった。

(4) 再審査申請時に実施した長期使用に関する特別調査の結果、本剤投与による銅排泄効果は24ヵ月後まで維持していることが確認された。また、有効性の判定（最終観察日）では196例中、「改善」14.29%（28例）、「安定」64.80%（127例）、「不変」15.82%（31例）、「悪化」4.59%（9例）であり、有効率は94.90%（186例）であった。安全性評価対象例216例中、副作用は39例（18.06%）に報告され、主に「胃腸障害」5.56%（12例）、「血液およびリンパ系障害」4.63%（10例）、「臨床検査」4.17%（9例）および「神経系障害」2.78%（6例）であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メタライト[®]250 カプセル

(2) 洋名

METALITE[®] 250 CAPSULES

(3) 名称の由来

METALITE は、metal light すなわち体内に蓄積した金属（銅）を軽減するという意味から名づけられた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

塩酸トリエンチン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

trientine hydrochloride（JAN、USP）

trientine dihydrochloride（BAN）

trientine（INN）

3. 構造式又は示性式

$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$

4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{N}_4 \cdot 2\text{HCl}$

分子量：219.16

5. 化学名（命名法）

化学名：N, N'-bis(2-aminoethyl)-1, 2-ethanediamine dihydrochloride（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

(1) trientine の慣用名：triethylenetetramine, trien

(2) trientine の略号：TETA, TECZA

(3) 記号番号：TJA-250

7. CAS登録番号

38260-01-4

(112-24-3 [trientine])

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬、処方せん医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末又は結晶及び結晶性の粉末で、においはないか又はわずかにアンモニアようのにおいがある。

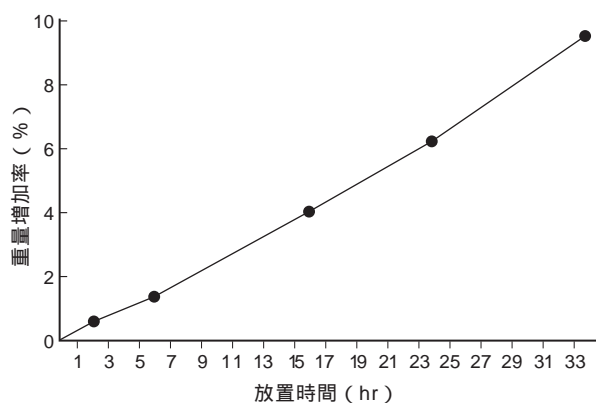
(2) 溶解性

測定温度：20±5

溶媒名	1 g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局に基づく 溶解性の表現
水	2～9	溶けやすい
メタノール	20～29	やや溶けやすい
エタノール	95	やや溶けにくい
クロロホルム	10000以上	ほとんど溶けない
エーテル	10000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25 相対湿度58%における吸湿による重量増加率を示す。



(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約121

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：3.63 (滴定法)

pKa₂：6.77 (滴定法)

pKa₃：9.50 (滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：水溶液 (1/100) のpHは7.0～8.5である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 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
長期保存試験	8	3年	遮光ガラス瓶 アルゴンガス置換	変化なし
加速試験	20 75%RH	6カ月	遮光ガラス瓶 アルゴンガス置換	変化なし
苛酷試験	25 60%RH	2週間	開放	約15%水分上昇 微黄白色に着色
	25 60%RH	8週間	遮光ガラス瓶	わずかに、分解生成物を認めた
	白色蛍光灯 5	1200時間 (50日)	無色透明シャーレ	変化なし
	近紫外線 蛍光灯5	120時間 (5日)	無色透明シャーレ	変化なし

(2) 苛酷試験における生成物

上記苛酷試験で認められた分解生成物は、トリス(2-アミノエチル)アミンであった(構造式については、「IV. 製剤に関する項目 6. 混入の可能性のある夾雑物」を参照すること)。

4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方一般試験法の「赤外吸収スペクトル測定法(ペースト法)」による。

5. 有効成分の定量法

日本薬局方一般試験法の「電気滴定法(電位差滴定法)」による。

溶解液：0.1mol/L塩酸、硝酸ナトリウム試液(9-20)、pH4.8の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液、水

電極：銅イオン電極およびダブルジャンクションの参照電極(塩化銀、内筒及び外筒液は塩化カリウム溶液(1-4))

滴定液：0.1mol/L硝酸銅液

IV．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別及び性状

色		剤形	号数	識別コード
キャップ	ボディ	硬カプセル剤	1号	☒-01
淡褐色	淡褐色			

(2) 製剤の物性

内容物の性状	
色調	形状
白色～微黄色	結晶性の粉末又は結晶及び結晶性の粉末

(3) 識別コード

「1.(1)剤形の区別及び性状」の項を参照すること。

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中に塩酸トリエンチン250mgを含有する。

(2) 添加物

添加物として、カプセル内容物には日局ステアリン酸、カプセル剤皮には日局亜硫酸水素ナトリウム、日局酸化チタン、日局ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄を含有する。

3．製剤の各種条件下における安定性

(1) 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
長期保存試験	8	3年	ポリエチレンボトル	内容物は、18ヵ月目で（極）微黄白色に着色するも規格の範囲内である
加速試験	20 75%RH	6ヵ月	ポリエチレンボトル	変化なし
苛酷試験	30 75%RH	3ヵ月	ポリエチレンボトル	内容物は、微黄白色
	-5	3ヵ月	ポリエチレンボトル	変化なし
	25 10%RH	5週間	ポリエチレンボトル	変化なし

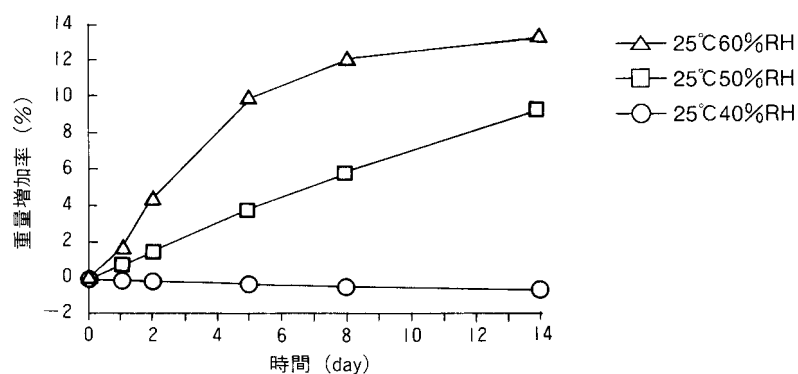
(1)各種条件下における安定性(続き)

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	白色蛍光灯 5	1200時間 (50日)	無色透明シャーレ	変化なし
	近紫外線蛍光灯 5	120時間 (5日)	無色透明シャーレ	変化なし
	25 60%RH	4週間	開放	約15%水分上昇、カプセルが軟化

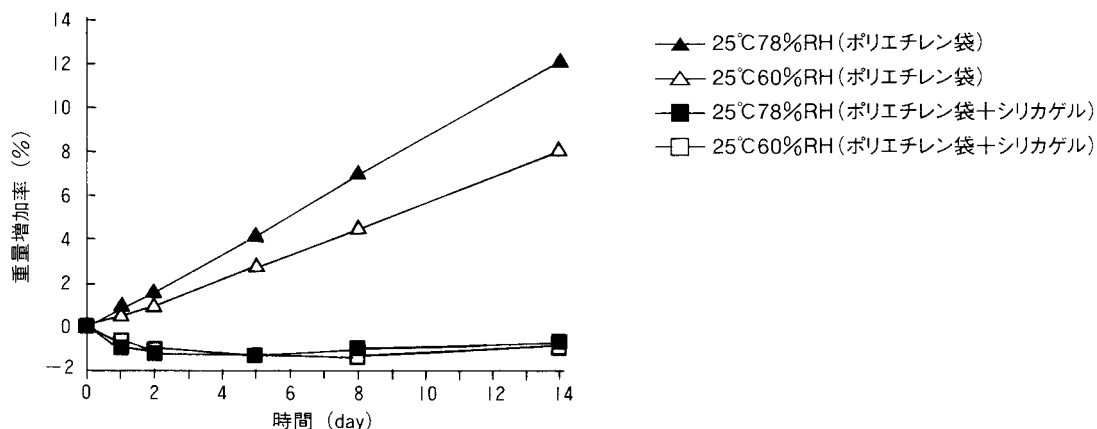
(2)グラシン紙包装した場合の安定性

保存形態	保存条件	結果
グラシン紙 (6個/包)	25 40%RH 2週間	変化なし
	25 50%RH 2週間	変化なし
	25 60%RH 2週間	8日で内容物が吸湿し、14日でカプセルが軟化
グラシン紙(6個/包)/チャック付ポリエチレン袋	25 60%RH 2週間	変化なし
	25 78%RH 2週間	変化なし
グラシン紙(6個/包)+シリカゲル(5g)/チャック付ポリエチレン袋	25 60%RH 2週間	変化なし
	25 78%RH 2週間	変化なし

1)グラシン紙包装の吸湿曲線



2) グラシン紙包装後チャック付ポリエチレン袋に入れた場合の吸湿曲線



4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当試料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 類縁物質

化学名	構造式
ジエチレントリアミン	$H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$
トリス(2-アミノエチル)アミン	$N(CH_2CH_2NH_2)_3$
1-(2-アミノエチル)ピペラジン	

(2) 強制分解物

熱、水分及び酸素の存在下での分解生成物として、(1)の類縁物質3種の他に、エチレンジアミンを確認している。

化学名	構造式
エチレンジアミン	$H_2NCH_2CH_2NH_2$

6. 溶出試験

日本薬局方外医薬品規格「塩酸トリエンチンカプセル」による。

条件：回転速度50rpm

試験液：水

判定基準：15分間の溶出率が85%以上

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方一般試験法の「赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）」による。

8 . 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方一般試験法の「吸光度測定法」による。

試料液：メタノール

発色液：pH8.2リン酸塩緩衝液/硫酸銅溶解液（1 20）の混液

測定波長：580nm

9 . 容器の材質

ポリエチレン

10 . その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ウィルソン病（D-ペニシラミンに不耐性である場合）

2. 用法及び用量

通常、成人1日6カプセル（塩酸トリエンチンとして1,500mg）を食前空腹時に2～4回に分割経口投与する。

なお、患者の年齢、症状及び本剤に対する反応等に応じて、1日量4～10カプセル（塩酸トリエンチンとして1,000～2,500mg）の範囲で増減する。

用法及び用量に関連する使用上の注意

1. 本剤は、食前1時間あるいは食後2時間以上の空腹時に服用し、他剤の服用あるいは食物の摂取から1時間以上の間隔をあけること。（「相互作用」の項参照）
2. 臨床症状の効果が十分でない場合、あるいは血清中の遊離銅濃度が20 µg/dLを超える状態が続く場合には、投与量を増量すること。

[理由]

本剤は食事等の影響を受け吸収が低下する可能性がある。

[解説]

米国メルク社のSYPRINE[®]の添付文書に「空腹時に投与すること、つまり少なくとも食事の1時間前あるいは食後2時間を経ってから、また、他の薬剤、食物、ミルク等を摂取した場合には、それらの摂取から少なくとも1時間の間隔をおいて投与することが大切である」と記載されている。

3. 臨床成績

(1 臨床効果¹⁾)

46例を対象にした体内銅排泄作用確認試験において投与前日に対する投与1～3日目の尿中銅排泄量の増加率は平均658.5%であった。また、41例を対象にした長期投与試験において以下の結果を得た。

投与期間 有用性	24週以上	12週以上
極めて有用	61.9% (13/21)	62.5% (5/8)
かなり有用以上	95.2% (20/21)	87.5% (7/8)
やや有用以上	100.0% (21/21)	100.0% (8/8)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2 比較試験

該当資料なし

3 安全性試験

該当資料なし

4 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

再審査申請時に実施した長期使用に関する特別調査の結果、尿中銅排泄量の平均値は1ヵ月後で633.6 μ g/day、24ヵ月後でも345.1 μ g/dayであり、本剤投与による銅排泄効果が24ヵ月後まで維持していることが確認された。

また、196症例における最終観察日（服用期間3ヵ月以上）の総合評価の結果を以下に示す。

改善	安定	不変	悪化	不明	計
28症例	127症例	31症例	9症例	1症例	196症例
14.29%	64.80%	15.82%	4.59%	0.51%	
94.90%					

有効性の判定（最終観察日）は、「改善」14.29%（28 / 196症例）、「安定」64.80%（127 / 196症例）、「不変」15.82%（31 / 196症例）、「悪化」4.59%（9 / 196症例）であり、有効率は94.90%（186 / 196症例）であった。

「悪化」の9症例について、個別症例を詳細に検討した結果、調査担当医師が「悪化」とした共通の要因は認められなかった。

2 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

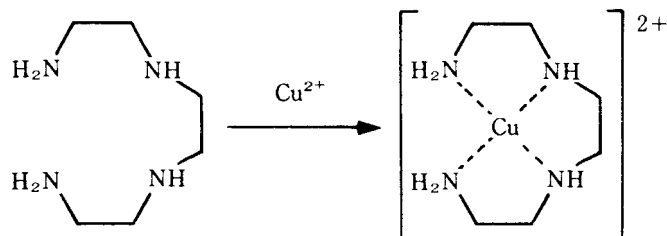
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

D-ペニシラミン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血液中の銅()とキレートを形成し、体外に排泄する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro*における銅に対するキレート作用²⁾

塩酸トリエンチンは銅イオンとpHが7.0、8.0の時に、比率1：1の安定なキレートを形成する。

2) *In vitro*におけるキレートの選択性³⁾

銅とのキレート化合物は、6倍のモル濃度の亜鉛イオン又は鉄イオン添加で、90%、70%の残存率を示した。

3) 肝炎・肝癌自然発症モデル(LECラット)による銅排泄作用⁴⁾⁵⁾

LECラットに、飲料水に混ぜて発症前から投与したところ、銅の尿中排泄量を増加するとともに、肝臓における銅濃度の上昇を抑制した。また、血清GOT・GPT値の上昇及び肝臓の組織学的な障害を抑制した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

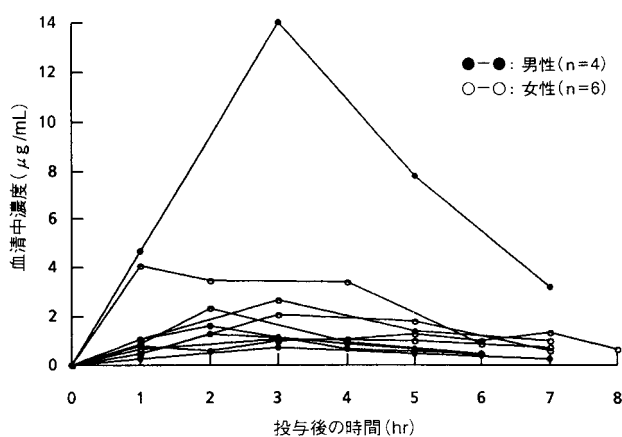
$$T_{\max} = 2.32 \pm 0.64 \text{ hr}$$

「1.(3)通常用量での血中濃度」を参照すること。

(3) 通常用量での血中濃度

ウィルソン病患者10名に単回経口投与した場合の血清中未変化体（金属キレート体も含む）濃度推移は下図のとおりであり、個々の血清中濃度より算出した各薬物動態パラメータを示す⁶⁾。

なお、最高血中濃度到達時間においては遊離型のトリエンチンは検出されなかった³⁾。



患者	投与量 (mg/kg)	Ka (hr ⁻¹)	Ke (hr ⁻¹)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
F 1	7.2	0.40	0.25	3.13	2.77
M 1	7.8	1.06	0.39	2.26	1.78
M 2	8.0	4.41	0.23	1.64	3.01
F 2	8.3	0.39	0.20	3.54	3.47
F 3	8.3	0.57	0.28	2.43	2.48
M 3	8.8	1.01	0.42	2.30	1.65
F 4	10.4	0.67	0.48	2.60	1.44
F 5	16.4	0.56	0.48	1.95	1.44
M 4	25.0	0.74	0.47	1.70	1.47
F 6	25.5	0.67	0.53	1.68	1.31
平均値 ± 標準偏差		1.05 ± 1.20	0.37 ± 0.12	2.32 ± 0.64	2.08 ± 0.78

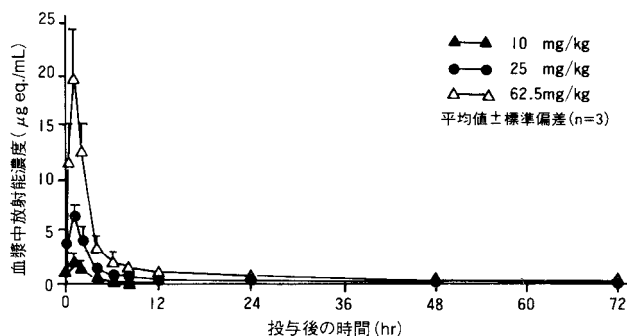
各パラメータは非線型最小二乗法プログラム「MULTI」により算出した。

M：男性、F：女性、Ka：吸収速度定数、Ke：消失速度定数、T_{max}：最高血中濃度到達時間、

t_{1/2}：半減期

[参考]

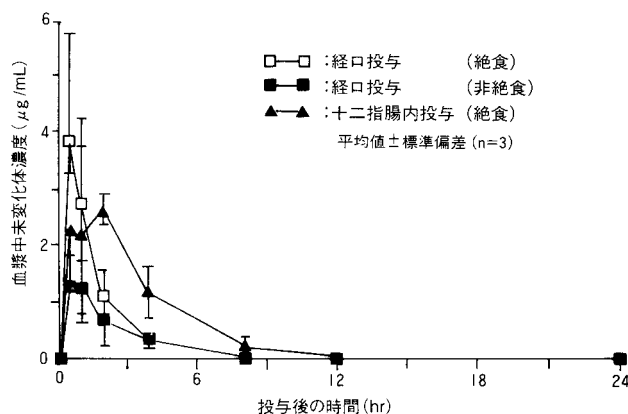
1) ラットに¹⁴C-塩酸トリエンチンを絶食下单回経口投与した場合の血漿中の放射能濃度推移及び薬物動態パラメータを示す⁷⁾。



動物及び投与方法	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg eq./mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2}		AUC _(0-lim) (µg eq.·hr/mL)
				(1~6hr)	(8~48hr)	
ラット(雄) 絶食、経口	10	2.09	1.0	1.83	21.26	17.79
	25	6.60	1.0	1.69	30.35	33.05
	62.5	19.75	1.0	1.48	24.52	95.02
ラット(雌) 絶食、経口	25	12.45	1.0	1.47	20.01	51.31

各n=3、C_{max}：最高濃度、T_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、
AUC_(0-lim)：濃度時間曲線下面積、BA：バイオアベイラビリティ

2) ラットに絶食下及び非絶食下塩酸トリエンチン(25mg/kg)単回経口及び十二指腸内投与し未変化体(金属キレート体も含む)の血漿中濃度を測定したところ、絶食下経口投与と比較し、非絶食下経口投与ではバイオアベイラビリティの低下を認め、絶食下十二指腸内投与では増加を認めた⁸⁾。



投与方法	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _(0-24 hr) (µg·hr/mL)	BA (%)
経口投与 (絶食)	25	3.81 ± 1.99	0.5	0.97	6.62	25.5
経口投与 (非絶食)	25	1.29 ± 0.03	0.5	1.57	3.64	14.0
十二指腸投与 (絶食)	25	2.62 ± 0.27	2.0	1.68	11.03	42.4

各n=3、C_{max}：最高濃度(±標準偏差)、T_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、
AUC_(0-24 hr)：濃度時間曲線下面積、BA：バイオアベイラビリティ

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

「1.(3) 通常用量での血中濃度」を参照すること。

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

「1.(3) 通常用量での血中濃度」を参照すること。

(4) カリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

[参考]

ラット血清：¹⁴C-塩酸トリエンチン (2.0 ~ 130.2 µg/mL) において、4.2 ± 3.0% (平均値 ± 標準偏差) (*in vitro*)⁹⁾。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

[参考]

ラットに¹⁴C-塩酸トリエンチン (25mg/kg) を絶食下单回経口投与したところ、下表の結果を得た⁷⁾。

組織	放射能濃度 (µg eq./mLあるいはg)			
	1時間	8時間	24時間	168時間
血漿	5.72 ± 1.73(1.00)	0.63 ± 0.09(1.00)	0.26 ± 0.02(1.00)	N.D.
血液	3.33 ± 0.91(0.58)	0.55 ± 0.08(0.87)	0.28 ± 0.03(1.08)	0.10 ± 0.01
大脳	0.17 ± 0.07(0.03)	0.11 ± 0.01(0.17)	0.05 ± 0.01(0.19)	0.03 ± 0.01
小脳	0.14 ± 0.02(0.02)	0.10 ± 0.01(0.16)	0.06 ± 0.01(0.23)	0.04 ± 0.01
下垂体	1.70 ± 0.18(0.30)	1.24 ± 0.56(1.97)	0.67 ± 0.26(2.58)	N.D.
眼球	0.93 ± 0.33(0.16)	0.36 ± 0.05(0.57)	0.24 ± 0.04(0.92)	0.06 ± 0.01
ハーダー腺	1.25 ± 0.32(0.22)	1.13 ± 0.09(1.79)	0.80 ± 0.06(3.08)	0.12 ± 0.02
甲状腺	2.74 ± 0.74(0.48)	1.53 ± 0.59(2.43)	0.80 ± 0.15(3.08)	N.D.
下顎腺	3.44 ± 0.94(0.60)	2.49 ± 0.30(3.95)	0.73 ± 0.09(2.81)	0.14 ± 0.01
リンパ腺	1.93 ± 0.65(0.34)	1.31 ± 0.14(2.08)	0.70 ± 0.12(2.69)	0.13 ± 0.02

(続き)

組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./mL}$ あるいは g)			
	1時間	8時間	24時間	168時間
胸腺	1.33 \pm 0.37(0.23)	1.13 \pm 0.20(1.79)	0.85 \pm 0.16(3.27)	0.14 \pm 0.02
心臓	1.43 \pm 0.22(0.25)	0.71 \pm 0.10(1.13)	0.33 \pm 0.03(1.27)	0.11 \pm 0.01
肺	3.50 \pm 0.77(0.61)	1.54 \pm 0.14(2.44)	0.66 \pm 0.05(2.54)	0.13 \pm 0.01
肝臓	25.52 \pm 9.14(4.46)	4.79 \pm 0.53(7.60)	1.02 \pm 0.04(3.92)	0.27 \pm 0.04
腎臓	40.71 \pm 12.95(7.12)	8.20 \pm 0.87(13.02)	2.95 \pm 0.35(11.35)	0.39 \pm 0.04
副腎	1.97 \pm 0.63(0.34)	1.03 \pm 0.16(1.63)	0.59 \pm 0.05(2.27)	0.16 \pm 0.01
脾臓	1.71 \pm 0.52(0.30)	1.24 \pm 0.15(1.97)	0.70 \pm 0.09(2.69)	0.17 \pm 0.02
膵臓	2.14 \pm 0.71(0.37)	1.37 \pm 0.16(2.17)	0.39 \pm 0.04(1.50)	0.11 \pm 0.01
白色脂肪	0.55 \pm 0.15(0.10)	0.21 \pm 0.05(0.33)	0.09 \pm 0.01(0.35)	0.05 \pm 0.01
褐色脂肪	2.07 \pm 0.56(0.36)	1.98 \pm 0.55(3.14)	0.52 \pm 0.12(2.00)	0.16 \pm 0.03
骨格筋	0.70 \pm 0.22(0.12)	0.37 \pm 0.06(0.59)	0.19 \pm 0.01(0.73)	0.11 \pm 0.01
皮膚	2.18 \pm 0.65(0.38)	0.60 \pm 0.11(0.95)	0.46 \pm 0.02(1.77)	0.19 \pm 0.01
骨髄	1.92 \pm 0.61(0.34)	1.74 \pm 0.17(2.76)	1.04 \pm 0.07(4.00)	0.11 \pm 0.01
精巣	0.94 \pm 0.28(0.16)	0.37 \pm 0.04(0.59)	0.22 \pm 0.03(0.85)	0.07 \pm 0.01
精巣上体	1.52 \pm 0.43(0.27)	0.60 \pm 0.08(0.95)	0.31 \pm 0.04(1.19)	0.09 \pm 0.02
前立腺	2.20 \pm 0.44(0.38)	1.58 \pm 0.33(2.51)	1.13 \pm 0.11(4.35)	0.12 \pm 0.04
胃	5.11 \pm 4.34(0.89)	1.68 \pm 0.39(2.67)	0.52 \pm 0.07(2.00)	0.13 \pm 0.02
小腸	7.78 \pm 6.45(1.36)	3.25 \pm 2.10(5.16)	0.90 \pm 0.59(3.46)	0.09 \pm 0.01
大腸	4.14 \pm 3.17(0.72)	2.24 \pm 0.59(3.56)	0.87 \pm 0.37(3.35)	0.11 \pm 0.03
血球移行率 (%)	1.8 \pm 2.1	35.3 \pm 3.1	46.5 \pm 5.2	Not calculated

平均値 \pm 標準偏差 (n=3) () : 血漿中放射能濃度に対する割合

N.D. : 検出限界未滿

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

[参考]

妊娠18日目のラットに ^{14}C -塩酸トリエンチン (25mg/kg) を経口投与したところ、血液・胎盤関門追加による胎児移行が確認された¹⁰⁾。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

[参考]

哺育中のラットに ^{14}C -塩酸トリエンチン (25mg/kg) を経口投与したところ、授乳中への移行が確認された¹⁰⁾。

(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

該当資料なし

5. 代謝

[参考]

ラットに¹⁴C-塩酸トリエンチン (25mg/kg) を絶食下单回経口投与後 1 時間の血漿、肝臓及び腎臓中の未変化体及び代謝物 (M-1) の量は以下のとおりであった¹¹⁾。

	総放射能	未変化体	M-1
肝臓	27.3	5.9 (21.7)	16.5 (60.5)
腎臓	55.1	18.3 (33.2)	21.0 (38.1)
血漿	6.1	3.6 (59.5)	0.7 (11.6)

単位：μg eq./mLまたはg組織 (括弧内は総放射能に対する%)
TLCかきとり法による測定、M-1：アセチルトリエンチン (推定)

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

[参考]

代謝部位及び代謝経路については不明であるが、尿中に排泄されたN-アセチルトリエンチンは、銅に対し弱いキレート作用を示すことが報告されている (*in vitro*)。

村田佳子・他. 日本臨床代謝学会記録, 1995, p.206.

児玉浩子・他. 日本先天代謝異常学会雑誌, 1996, 12(2), p.77.

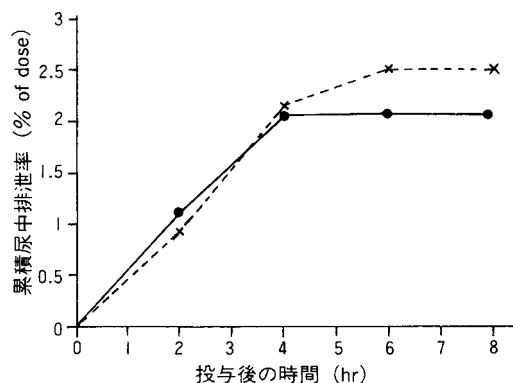
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

1) 健康人2名に空腹時単回経口投与 (mg/kg) した場合の未変化体 (金属キレート体も含む) 累積尿中排泄率は下図のとおりである¹²⁾。



2) ウィルソン病患者12名において継続投与中の、24時間の尿中未変化体 (金属キレート体も含む) と代謝物の排泄量は下表のとおりである⁶⁾。

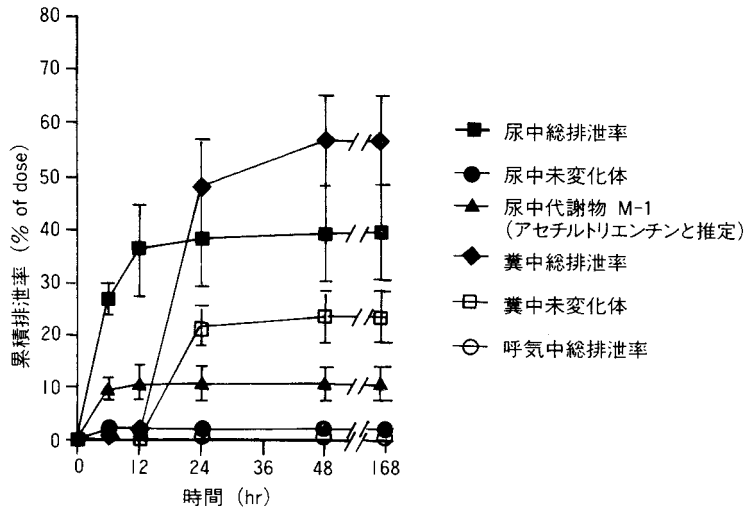
患者	投与量 (mg)	未変化体 (% of dose)	代謝物 (% of dose)	代謝物/未変化体
F 5	1000	1.23	8.62	7.01
F 6	1250	2.56	14.4	5.63
F 7	1000	1.44	14.1	9.79
F 8	1250	2.54	16.4	6.46
F 9	1000	8.46	50.5	5.97
F 10	750	2.49	34.4	13.8
F 11	2500	1.35	14.2	10.5
M 4	1000	1.69	24.0	14.2
M 6	1250	1.43	9.27	6.48
M 7	2500	1.18	28.8	24.4
M 8	2500	2.00	27.3	13.7
M 9	2000	2.08	8.92	4.29
平均値 ± 標準偏差		2.37 ± 1.90	20.9 ± 12.1	10.2 ± 5.68

代謝物：塩酸で尿を加水分解した時の塩酸トリエンチンの総量より未変化体 (金属キレート体も含む) を差し引いたもの。M：男性、F：女性

[参考]

1 尿、糞及び呼気への排泄

^{14}C -塩酸トリエンチン (25mg/kg) を雄性ラットに絶食下单回経口投与し、尿、糞及び呼気への累積排泄率を測定したところ、下図のように推移した⁷⁾。



2 胆汁への排泄

[参考]

胆管カニューレを挿入したラットに ^{14}C -塩酸トリエンチン (25mg/kg) を絶食下経口投与したところ、投与後48時間までの胆汁中への排泄率は0.86%であった¹¹⁾。

(2) 排泄率

「(1 排泄部位」を参照すること。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

特になし

2. 禁忌内容とその理由

特になし

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 重篤な合併症（心臓疾患、悪性腫瘍、腎疾患、糖尿病、血液障害、脳血管障害等）のある患者 [使用経験が無い]

(2) 薬物アレルギーの患者

[解説]

臨床試験の症例が少なく、事例がないため、投与にあたっては注意が必要である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤を長期間投与する場合は、3～12ヵ月毎に血清中の遊離銅濃度（総血清銅とセルロプラスミン銅の差）及び尿中銅排泄量の測定を行うこと。

[解説]

米国メルク社SYPRINE[®]の添付文書を基に記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

特になし

(2) 併用注意とその理由

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
経口鉄剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。経口鉄剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、2時間以上の間隔をあけることが望ましい。	本剤が鉄剤中の鉄と結合し、本剤と銅との結合を阻害する。

[解説]

本剤が鉄剤中の鉄と結合するなど、本剤の吸収が妨げられるおそれがあるため。
米国メルク社SYPRINE[®]の添付文書を基に記載した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他剤・食物（軽食等）	本剤の作用が減弱するおそれがある。他剤や食物（軽食等）の摂取から1時間以上の間隔をあけて投与すること。	本剤の吸収が妨げられるおそれがある。

[解説]

米国メルク社SYPRINE[®]の添付文書を基に記載した。

（「VII．薬物動態に関する項目 1．血中濃度の推移・測定法（3）通常用量での血中濃度 [参考]」の項も参照すること。）

8．副作用

（1）副作用の概要

総症例48例中副作用が2例（4.2%）に報告され、副作用発生件数5件であった。副作用発現症例2例中、1例については頭痛、胸やけ、1例については嘔気、胃不快感、振戦であった。なお、本剤に起因すると思われる臨床検査値の変動は認められなかった。（承認時までの集計）
承認後の特別調査（1994年9月～2000年9月）において216例中39例（18.1%）に副作用が報告された。

1）重大な副作用と初期症状

1）全身性エリテマトーデス（SLE）（頻度不明）：SLEがあらわれることが報告されているので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

[理由]

本邦における本剤の臨床試験では報告が見当たらないが、米国メルク社SYPRINE[®]の添付文書を基に記載した。

2）間質性肺炎等の肺病変が動物実験で報告されているので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器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を投与するなど適切な処置を行うこと。

[理由]

ラットを用いた毒性試験の結果、間質性肺炎等の肺病変が認められたため、設定した。（「IX．非臨床試験に関する項目 2．毒性（2）反復投与毒性試験」の項を参照すること。）

2) その他の副作用

	副作用発生頻度
	0.1～5%未満
過 敏 症 ^{注1)}	発疹
精神神経系	頭痛、振戦等
消 化 器	嘔気、胸やけ、胃不快感等
血 液	白血球減少、貧血（鉄欠乏性貧血 ^{注2)} 、鉄芽球性貧血 ^{注3)} 等）

注1) このような症状があらわれた場合には、本剤の減量又は中止等適切な処置を行うこと。
注2) 異常が認められた場合には、経口鉄剤の併用又は本剤の中止等適切な処置を行うこと。
（「7. 相互作用」の項を参照すること。）
注3) 異常が認められた場合には、本剤の減量又は中止等適切な処置を行うこと。

過敏症

[理由]

本邦における本剤の企業報告が集積されたので、「過敏症」を追加記載した。

精神神経系、消化器

[理由]

本邦における本剤の臨床試験で各々1例報告されたため設定した。

[処置方法]

実際の報告例では継続投与で消失をみているが、必要に応じて適切な処置を行うこと。

血液

[理由]

米国メルク社SYPRINE[®]の添付文書及び以下の外国における副作用文献を基に設定した。

Perry, A. R. et al. Int. J. Hematol, 1996, 64(1) p.69.

Condamine, L. Br. J. Haematol, 1993, 83, p.166.

Walsh, J. M. et al. Q. J. Med, 1993, 86, p.197.

また、本邦における本剤の企業報告が集積されたので、「白血球減少」を追加記載した。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1 副作用発現頻度

項目	承認時迄の調査 ¹⁾	特別調査の累計	累計
調査症例数	48症例	216症例	264症例
副作用等の発現症例数	2症例	39症例	41症例
副作用等の発現件数	5件	63件	68件
副作用等の発現症例率	4.17%	18.06%	15.53%
副作用等の種類 ^{注1)}	副作用等の種類別発現症例(件数)率		
血液およびリンパ系障害	-	10症例(4.63%)	10症例(3.79%)
貧血	-	8件(3.70%)	8件(3.03%)
鉄欠乏性貧血	-	3件(1.39%)	3件(1.14%)
胃腸障害	2症例(4.17%)	12症例(5.56%)	14症例(5.30%)
*アフタ性口内炎	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
*下痢	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
消化不良	1件(2.08%)	2件(0.93%)	3件(1.14%)
悪心	1件(2.08%)	6件(2.78%)	7件(2.65%)
胃不快感	1件(2.08%)	3件(1.39%)	4件(1.52%)
*口内炎	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
全身障害および投与局所様態	-	3症例(1.39%)	3症例(1.14%)
*倦怠感	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
*浮腫	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
*発熱	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
肝胆道系障害	-	1症例(0.46%)	1症例(0.38%)
*肝機能異常	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
筋骨格系および結合組織障害	-	1症例(0.46%)	1症例(0.38%)
*関節炎	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
神経系障害	2症例(4.17%)	6症例(2.78%)	8件(3.03%)
頭痛	1件(2.08%)	4件(1.85%)	5件(1.89%)
*末梢性ニューロパシー	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
振戦	1件(2.08%)	2件(0.93%)	3件(1.14%)
精神障害	-	1症例(0.46%)	1症例(0.38%)
*双極1型障害	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
腎および尿路障害	-	2症例(0.93%)	2症例(0.76%)
*蛋白尿	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
*急性腎不全	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
皮膚および皮下組織障害	-	5症例(2.31%)	5症例(1.89%)
*脱毛症	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)
*発疹	-	3件(1.39%)	3件(1.14%)
*そう痒症	-	1件(0.46%)	1件(0.38%)

*：使用上の注意に記載のない副作用

^{注1)}：副作用等の種類については、MedDRA/J(Ver.7.0)のPTにて読替えた。

2 臨床検査値異常

項 目	承認時迄の調査	特定使用成績調査の累計	累 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率		
臨床検査	-	9症例（4.17%）	9症例（3.41%）
*血中免疫グロブリンG減少	-	1件（0.46%）	1件（0.38%）
*血中免疫グロブリンM減少	-	1件（0.46%）	1件（0.38%）
*血中乳酸脱水素酵素増加	-	1件（0.46%）	1件（0.38%）
*血中カリウム減少	-	1件（0.46%）	1件（0.38%）
*血小板数減少	-	5件（2.31%）	5件（1.89%）
白血球数減少	-	9件（4.17%）	9件（3.41%）

*：使用上の注意に記載のない副作用

(3 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別副作用発現状況（再審査申請時）

患者背景要因		症例数	副作用発現		2検定 (不明を含む)
			症例数	発現症例率	
性別	男	111	22	19.82%	p= 0.488
	女	105	17	16.19%	
妊娠の有無 (女性のみ)	無	100	16	16.00%	p= 0.813
	有	5	1	20.00%	
	不明	0	0	0.00%	
受診区分	入院	119	17	14.29%	p= 0.258
	外来	25	5	20.00%	
	入院 外来	72	17	23.61%	
罹病期間	～5年未満	83	17	20.48%	p= 0.552
	5～10年未満	48	8	16.67%	
	10～15年未満	35	7	20.00%	
	15～20年未満	17	2	11.76%	
	20～25年未満	14	0	0.00%	
	25年～ 不明	7 12	2 3	28.57% 25.00%	
調査開始時の 重症度	軽症	106	15	14.15%	p= 0.048
	中等症	79	13	16.46%	
	重症	29	10	34.48%	
	不明	2	1	50.00%	
既往歴の有無	無	171	23	13.45%	p= 0.002
	有	44	16	36.36%	
	不明	1	0	0.00%	
合併症の有無	無	146	24	16.44%	p= 0.372
	有	70	15	21.43%	
	不明	0	0	0.00%	
アレルギー歴の 有無	無	177	30	16.95%	p= 0.554
	有	38	9	23.68%	
	不明	1	0	0.00%	
併用薬剤の有無	無	67	3	4.48%	p= 0.001
	有	149	36	24.16%	
	不明	0	0	0.00%	
前治療薬の有無	無	20	6	30.00%	p= 0.145
	有	196	33	16.84%	
	不明	0	0	0.00%	

患者背景別副作用発現状況（再審査申請時）（続き）

患者背景要因		症例数	副作用発現		² 検定 (不明を含む)
			症例数	発現症例率	
身長	～ 130cm未満	10	1	10.00%	p= 0.830
	130～ 140cm未満	11	2	18.18%	
	140～ 150cm未満	13	1	7.69%	
	150～ 160cm未満	41	6	14.63%	
	160～ 170cm未満	57	12	21.05%	
	170～ 180cm未満	50	12	24.00%	
	180cm～	12	2	16.67%	
	不明	22	3	13.64%	
体重	～ 25kg未満	11	1	9.09%	p= 0.652
	25～ 35kg未満	10	1	10.00%	
	35～ 45kg未満	27	6	22.22%	
	45～ 55kg未満	60	8	13.33%	
	55～ 65kg未満	59	15	25.42%	
	65～ 75kg未満	26	5	19.23%	
	75～ 85kg未満	6	0	0.00%	
	85kg～ 不明	4 13	1 2	25.00% 15.38%	
調査開始時の年齢	～ 14歳	54	8	14.81%	p= 0.213
	15～ 24歳	87	17	19.54%	
	25～ 34歳	45	6	13.33%	
	35～ 44歳	17	5	29.41%	
	45～ 54歳	6	1	16.67%	
	55～ 64歳	4	0	0.00%	
	65歳～	3	2	66.67%	
	平均1日投与量	～ 500mg未満	2	0	
500～ 1000mg未満		29	7	24.14%	
1000～ 1500mg未満		53	13	24.53%	
1500～ 2000mg未満		76	10	13.16%	
2000～ 2500mg未満		39	7	17.95%	
2500mg～		17	2	11.76%	
不明		0	0	0.00%	

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
特になし

9. 高齢者への投与

高齢者の副作用発現症例一覧（再審査申請時）

性別	年齢	診断名	合併症	副作用の種類 ^{注1)}	重篤度	本剤の処置	発現までの期間	転帰
女	65	ヘモジデリン沈着症	無し	悪心	軽微	本剤を減量	210日	回復又は軽快
女	71	ヘモジデリン沈着症	骨粗鬆症、末梢性ニューロパシー	貧血	軽微	継続投与	48日	未回復
				血中乳酸脱水素酵素増加	軽微	継続投与	707日	未回復

注1): 副作用等の種類については、MedDRA/J (Ver.7.0) のPTにて読替えた。

特別調査の安全性解析対象症例における65歳以上の高齢者は3症例で、副作用発現症例率は66.67% (2 / 3 症例) であった。高齢者の副作用発現症例一覧を表に示した。高齢者に発現した副作用はいずれも軽微であった。また、副作用の発現した2症例とも適応外使用の症例であった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦：動物実験で催奇形性作用が報告されているので、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。
- (2) 授乳婦：動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

[理由]

- (1) 妊婦：マウス及びラットを用いた実験で、胎仔異常が認められているため¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。
- (2) 授乳婦：ラットを用いた薬物動態試験の結果、乳汁中への移行が確認されたため。（「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁中への移行性」の項を参照すること）

妊産婦の副作用発現症例（再審査申請時）

年齢	診断名	合併症	副作用の種類 ^{注1)}	重篤度	本剤の処置	発現までの期間	転帰
21	ウイルソン病	無し	悪心	中等度	継続投与	190日	回復又は軽快

注1): 副作用等の種類については、MedDRA/J (Ver.7.0) のPTにて読替えた。

特別調査の安全性解析対象症例における妊産婦は5症例で、副作用発現症例率は20.00% (1/5 症例) であった。妊産婦の副作用発現症例症例を表に示した。本症例に発現した副作用は「悪心」であり、本剤をそのまま継続し、症状は軽快した。

11 . 小児等への投与

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]

(1) 15歳未満の副作用症例一覧(再審査申請時)

性別	年齢	診断名	合併症	副作用の種類 ^{注1)}	重篤度	本剤の処置	発現までの期間	転帰
男	3	ウィルソン病	無し	発熱	軽微	本剤を中止	17日	回復又は軽快
男	10	ウィルソン病	無し	肝機能異常	軽微	本剤を中止	3日	回復又は軽快
男	10	ウィルソン病	水腎症	鉄欠乏性貧血	軽微	本剤を減量	147日	回復又は軽快
男	10	ウィルソン病	無し	血小板数減少	軽微	継続投与	88日	未回復
女	11	ウィルソン病	胆石症	発疹	軽微	継続投与	25日	未回復
男	12	ウィルソン病	腎性尿崩症	血中カリウム減少	軽微	本剤を減量	203日	回復又は軽快
				倦怠感	軽微	本剤を減量	203日	回復又は軽快
				頭痛	軽微	本剤を減量	203日	回復又は軽快
男	12	ウィルソン病	ポーランド症候群、気管支喘息	蛋白尿	中等度	本剤を減量	116日	回復又は軽快
男	14	ウィルソン病	無し	白血球数減少	軽微	継続投与	453日	未回復

注1): 副作用等の種類については、MedDRA/J (Ver.7.0) のPTにて読替えた。

特別調査の安全性解析対象症例における15歳未満は54症例で、副作用発現症例率は14.81% (8/54症例)であった。15歳以上では162症例であり、副作用発現症例率は19.14% (31/162症例)であった。15歳未満における副作用発現症例率は、15歳以上と比較してほぼ同様な結果であった。15歳未満の内訳は、乳児(4週間以上1歳未満)は0症例、幼児(1歳以上7歳未満)は7症例、小児(7歳以上15歳未満)は47症例であった。副作用発現症例率は幼児14.29% (1/7症例)、小児14.89% (7/47症例)であった。

15歳未満における副作用発現症例一覧を表に示した。重篤度の内訳は、中等度1件、軽微9件で重篤な副作用は無かった。15歳未満において発現した副作用を種類別に見ると、特定の副作用が発現する傾向は無かった。

12 . 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13 . 過量投与

該当資料なし

14 . 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

《適用上の注意》

服用時：本剤の服用に際しては、カプセルを開けたり、かんだりせず、多めの水で服用するよう注意すること。接触性皮膚炎を生じる可能性があるため、カプセルの内容物に曝された部位は速やかに水で洗浄すること。

[理由]

原薬は刺激性のため、接触性皮膚炎を起こす可能性があるため、カプセルのままの服用が望ましいが、カプセルを開けて原薬を服用する場合、オブラートに包み服用することが望ましい。

《薬剤交付時の注意》

本剤は吸湿性が高く、高温で不安定なため、取り扱いについては充分注意し、保管は気密容器に入れ冷蔵庫内とするよう注意すること。

15 . その他の注意

特になし

16 . その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理¹⁶⁾

試験項目	動物種	例数/群	投与経路	用量 (g/kg)	試験結果
一般症状及び行動に対する作用 (Irwin法)	マウス	7	経口	80, 200, 500	作用なし
中枢神経系に対する作用					
自発運動	マウス	10	経口	80, 200, 500	作用なし
麻酔作用 (ペントバルビタール誘発睡眠)	マウス	9 - 10	経口	80, 200, 500	作用なし
痙攣作用 (電撃誘発痙攣)	マウス	10	経口	80, 200, 500	作用なし
(ペンチレンテトラゾール誘発痙攣)	マウス	5 - 10	経口	80, 200, 500	作用なし
鎮痛作用 (尾根部圧刺激法)	マウス	9 - 10	経口	80, 200, 500	作用なし
正常体温	ラット	8	経口	80, 200, 500	500mg/kgで低下傾向を示した。
自律神経系及び平滑筋に対する作用 (摘出回腸における抗アセチルコリン作用、抗ヒスタミン作用)	モルモット	3 - 6	<i>in vitro</i>	10 ⁻³ 10 ⁻⁶ M	作用なし
呼吸・循環器系に対する作用 (呼吸、血圧、心拍数、大腿部血流量、腎血流量、心電図)	麻酔犬	5 - 6	静脈内	4,10,25	作用なし
消化器系に対する作用					
腸管輸送能 (炭末法)	マウス	9 - 11	経口	80, 200, 500	作用なし
胃排出能	ラット	10 - 13	経口	80, 200, 500	200, 500mg/kgで抑制した。
水及び電解質代謝 (尿量、尿中ナトリウム、カリウム、塩素イオン濃度)	ラット	8	経口	80, 200, 500	尿量に作用なし。ナトリウムイオンは200, 500mg/kgで、カリウム及び塩素イオンは500mg/kgで増加した。
<p>まとめ</p> <p>中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び平滑筋に特記すべき変化は認められなかった。消化器系では胃排泄能が200mg/kg以上の用量で抑制され、尿中電解質 (Na⁺, K⁺, Cl⁻) が増加した。</p>					

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)
ラット ¹⁷⁾	経口	雄	2494
		雌	2572
動物種	投与経路	性別	概略の致死量(mg/kg)
ビーグル犬 ¹⁸⁾	経口	雄	> 2000
		雌	> 2000

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット (雌雄) の1又は2ヵ月間投与試験 (100、350、1200mg/kg/日、経口) では雄の1200mg/kg/日の投与群で、また、6ヵ月間投与試験 (50、175、600mg/kg/日、経口) では雄の175mg/kg/日以上投与群で肺障害 (気管支肺胞肺炎、細気管支上皮肥大) による死亡が認められた。さらに、6ヵ月間投与試験では雄の50mg/kg/日以上、雌の175mg/kg/日以上投与群で病理組織学的に巣状慢性間質性肺炎が認められ、3ヵ月の休薬では回復しなかった。無毒性量は雄で50mg/kg/日未満、雌では50mg/kg/日であった¹⁹⁾。

2) ビーグル犬 (雌雄) の1ヵ月間投与試験 (50、125、300mg/kg/日、経口) では、雌雄の300mg/kg/日の投与群で歩行異常、運動失調等が観察され、神経学的検査でも異常が認められたが、回復性は良好であった。6ヵ月間投与試験 (50、100、200mg/kg/日、経口) では、雌雄の100mg/kg/日以上投与群で同様の変化が認められたが、病理組織学的検査では所見は認められなかった。なお、歩行異常が悪化した200mg/kg/日の投与群については約10週間で実験を中止した。銅濃度は、すべての投与群において肝臓及び腎臓での低下と尿中での増加が認められた。これらの変化は休薬によりすべて消失した。無毒性量は50mg/kg/日であった¹⁸⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠マウスに、妊娠期間を通じて、飲水 (3000、6000、12000ppm) 投与した結果、6000ppm以上の投与群で胎仔の体重及び脳重量の低下が、すべての投与群で胎仔の脳及び肝臓における銅濃度の低下が用量の増加に応じて認められた¹³⁾。また、すべての投与群の胎仔に脳の奇形が用量の増加に応じて認められた¹⁴⁾。

[参考]

妊娠ラットに、妊娠期間を通じて、トリエンチン4塩酸塩を混餌 (0.17、0.83、1.66%) 投与した結果、吸収胚率、死亡胎仔数、異常胎仔 (原発性広範囲出血浮腫及び浮腫) 出現率の増加が認められた¹⁵⁾。

(4) その他の特殊毒性

遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験 (*in vitro*) においては陽性であった²⁰⁾ が、チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU細胞) を用いる染色体異常試験 (*in vitro*)²¹⁾ 及びマウスを用いる小核試験²²⁾ においては陰性であった。

X．取扱い上の注意等に関する項目

- 1．有効期間又は使用期限
使用期限：容器、外箱に表示（3年）
- 2．貯法・保存条件
貯法：気密容器に入れ、2～8℃に保存する。
- 3．薬剤取扱い上の注意点
(1)原薬は、直接皮膚粘膜に触れると接触性皮膚炎を生じる可能性がある（米国メルク社 SYPRINE®の添付文書より）。
(2)吸湿性があるため、注意して調剤すること。
(3)注意 医師等の処方せんにより使用すること。
- 4．承認条件
特になし
- 5．包装
100カプセル（ビン）
- 6．同一成分・同効薬
[同効薬]
D・ペニシラミン
- 7．国際誕生年月日
1984年12月24日
- 8．製造・輸入承認年月日及び承認番号
1994年7月1日
承認番号：（06AM）1123
- 9．薬価基準収載年月日
1994年8月26日
- 10．効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

- 11 . 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再審査結果公表年月日：2008年12月19日
内容：薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

- 12 . 再審査期間
1994年7月1日～2004年6月30日

- 13 . 長期投与の可否
平成14年3月8日付厚生労働省令第23号及び平成18年3月6日付厚生労働省告示第107号による薬剤投与期間の制限を受けない。

- 14 . 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
3929005M1029

- 15 . 保険給付上の注意
特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 有馬 正高・他. 基礎と臨床. 1992, 26(3), p.1093.
- 2) 株式会社ツムラ社内資料
- 3) Miyazaki, K. et al. Chem. Pharm. Bull. 1990, 38(4), p.1035.
- 4) 荒島真一郎・他. 医学のあゆみ. 1990, 155(9), p.572.
- 5) Sone, H. et al. Hepatology. 1996, 23(4), p.764.
- 6) 小林 道也・他. TDM研究. 1993, 10(2), p.166.
- 7) 竹田 秀一・他. 応用薬理. 1995, 49(2), p.163.
- 8) 竹田 秀一・他. 応用薬理. 1995, 49(2), p.179.
- 9) 株式会社ツムラ社内資料
- 10) 株式会社ツムラ社内資料
- 11) 竹田 秀一・他. 応用薬理. 1995, 49(2), p.173.
- 12) 児玉 浩子・他. 先天性銅代謝異常に対する低分子金属キレート剤の開発研究班
平成2年度研究業績. 1991, p.31.
- 13) Tanaka, H. et al. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1992, 38, p.545.
- 14) Tanaka, H. et al. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1993, 39, p.177.
- 15) Keen, C. L. et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1983, 173, p.598.
- 16) 株式会社ツムラ社内資料
- 17) Y.Yamaguchi, Y. 東邦医学会雑誌. 1992, 38(5), p.756.
- 18) Yanagisawa, T. et al. J. Toxicol. Sci. 1998, 23(suppl.4), p.619.
- 19) Maemura, S. et al. 薬理と治療. 1998, 26(5), p.745.
- 20) 株式会社ツムラ社内資料
- 21) 株式会社ツムラ社内資料
- 22) 株式会社ツムラ社内資料

2. その他の参考文献

特になし

XII．参考資料

主な外国での発売状況

- 1) SYPRINE[®] (旧商品名：CUPRID[®]、メルク社、米国、1986年発売) その他ポルトガル、スウェーデンにて発売されている。
- 2) 原薬の塩酸トリエンチン及びそのカプセルが米国薬局方 (USP 33-NF 28、2010) に収載されている。

XIII．備考

