

**2018年5月改訂(第16版)
*2016年1月改訂

日本標準商品分類番号
874420

抗リウマチ剤
日本薬局方 ブシラミン錠

劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

リマチル[®]錠50mg

劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

リマチル[®]錠100mg

Rimatil[®] tablets 50mg Rimatil[®] tablets 100mg

	リマチル錠50mg	リマチル錠100mg
承認番号	21400AMZ00492000	21400AMZ00491000
薬価収載	2003年7月	2003年7月
販売開始	1992年8月	1987年9月
再審査結果	1995年3月	

貯法: 高温・高湿を避けて保管のこと。
使用期限: 外箱及びPTPシート又はラベルに記載(3年)







〔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〕

販売名	リマチル錠50mg	リマチル錠100mg				
有効成分	ブシラミン					
含量(1錠中)	50mg	100mg				
添加物	カルナウパロウ、硬化油、精製白糖、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、D-マンニトール、メチルセルロース					
外形	表	裏	側面	表	裏	側面
						
直径	7.8mm		9.4mm			
厚さ	4.4mm		5.2mm			
重量	約190mg		約340mg			
性状	白色、糖衣錠					

〔効能又は効果〕

関節リウマチ

〔用法及び用量〕

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

承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例6,970例中、副作用が認められたのは1,666例(23.9%)であった。主な副作用は皮疹・そう痒感852件(12.2%)、蛋白尿288件(4.1%)、口内炎・口内異常感118件(1.7%)、肝機能異常113件(1.6%)、腎機能異常71件(1.0%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

- (1)再生不良性貧血(頻度不明)、赤芽球癆(頻度不明)、汎血球減少(頻度不明)、無顆粒球症¹⁾(頻度不明)、血小板減少(0.04%)：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(「2. 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髓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(頻度不明)：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(0.03%)、好酸球性肺炎(頻度不明)、肺線維症²⁾(0.03%)、胸膜炎(頻度不明)：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(頻度不明)、ネフローゼ症候群(膜性腎症等)³⁾(0.1%)：急性腎障害、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(「2. 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(1.6%)、黄疸(頻度不明)：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)(頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、天疱瘡様症状⁴⁾(頻度不明)、紅皮症型薬疹(0.01%)：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⁵⁾、筋力低下、多発性筋炎⁶⁾(いずれも頻度不明)：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(いずれも頻度不明)：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。

種類	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
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、そう痒感	蕁麻疹、発熱、口内炎、舌炎、好酸球増加	光線過敏症

種類	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
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 ⁷⁾	—
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 ⁸⁾ 、手指末端のしびれ感、倦怠感、浮腫	黄色爪症候群 ⁹⁾ 、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〕

1. 血中濃度¹⁰⁾

健康成人男子5例にブシラミン200mgを食後に単回経口投与したときの血中濃度パラメータは以下の通りであった。

Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr・μg/mL)
313.6±163.4	1.0	1.03	0.75

2. 関節液中への移行¹¹⁾

関節リウマチ患者12例にブシラミン100mgを経口投与したとき、2時間後の血清中濃度は代謝物SA679(モノメチル体)、SA981(ジスルフィド体)、未変化体の順に高く、ジメチル体SA672は微量であった。一方、関節液中濃度はSA981、SA679、未変化体の順に高く、このうちSA981の濃度は血清中よりも高かった。

3. 尿中排泄¹⁰⁾

健康成人男子5例にブシラミン200mgを食後に単回経口投与したとき、投与24時間後までの未変化体及び代謝物の尿中累積排泄率は42%であった。

〔臨床成績〕

国内49施設239例の関節リウマチ(RA)の患者について実施したinactive placeboを対照とした2重盲検試験の概要は以下の通りである¹²⁾。

最終全般改善度(完了例)

薬効群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	計	改善率(%)	判定不能
リマチル	10	28	33	20	2	1	0	94	40.4	1
プラセボ	4	17	25	42	9	1	0	98	21.4	0

〔薬効薬理〕

1. 疾患モデルに対する作用

RAの疾患モデルであるラットのアジュバント関節炎¹³⁾、タイプIIコラーゲン関節炎¹⁴⁾、MRL/lマウス¹⁵⁾の関節病変の治療効果を認めた。また、I～IV型アレルギー反応モデルに対しても抑制効果を示した^{16)、17)}。

2. 免疫系に対する作用

RA患者において低下したサブレッサーT細胞比率の上昇作用¹⁸⁾、リウマトイド因子の改善作用、免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)の低下作用を有している¹²⁾。

また、*in vitro*の試験でもT細胞のヒト血管内皮細胞への付着抑制作用¹⁹⁾、T細胞増殖抑制作用²⁰⁾、B細胞のIgM産生抑制作用²¹⁾等が認められている。

3. 炎症等に対する作用

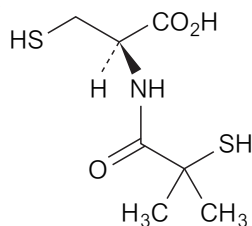
ステロイド剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤とは異なり、実験的急性及び亜急性炎症モデルに対してはほとんど影響を与えない。しかし、*in vitro*においてコラゲナーゼ活性及びリアルカリフォスファターゼ活性に対する阻害作用²²⁾、マクロファージ遊走阻止作用²³⁾等を有している。

〔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：(2*R*)-2-(2-Methyl-2-sulfanylpropanoylamino)-3-sulfanylpropanoic acid

構造式：



分子式：C₇H₁₃NO₃S₂

分子量：223.31

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は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℃

〔包装〕

リマチル錠50mg：(PTP)100錠、500錠

リマチル錠100mg：(PTP)100錠、500錠、1000錠
(バラ)500錠

〔主要文献〕

- 1)根岸雅夫他：リウマチ 34, 651(1994) [53117]
- 2)猪熊茂子他：リウマチ 36, 34(1996) [53213]
- 3)菊池正俊他：リウマチ 33, 215(1993) [53254]
- 4)天崎吉晴他：リウマチ 31, 528(1991) [53255]
- 5)J. Fujiyama, et al. : Jpn. J. Med., 30, 101(1991) [53256]
- 6)安藤公二他：中部リウマチ 26, 80(1995) [53257]
- 7)村上佳恵他：日本臨床免疫学会誌 14, 49(1991) [53258]
- 8)内田詔爾他：関東リウマチ 21, 63(1989) [53259]
- 9)菊池りか他：皮膚病診療 12, 73(1990) [53260]
- 10)菅原幸子他：臨床薬理 16, 611(1985) [53078]
- 11)H. Matsuno et al. : Int. J. Immunopharmac., 20, 295(1998) [53311]
- 12)塩川優一他：医学のあゆみ 135, 1116(1985) [53072]
- 13)藤村 一他：日本薬理学雑誌 76, 117(1980) [53066]
- 14)M. Hayashi et al. : J. Rheumatol., 18, 691(1991) [53103]
- 15)安倍千之：リウマチ 25, 440(1985) [53069]
- 16)K. Nakata et al. : Jpn. J. Pharmacol., 37, 85(1985) [53076]
- 17)小谷敬子他：炎症 17, 87(1997) [53093]
- 18)M. Goto et al. : Int. J. Immunopharmac., 11, 327(1989) [53070]
- 19)K. Eguchi et al. : J. Rheumatol., 19, 1045(1992) [53185]
- 20)K. Hashimoto et al. : J. Rheumatol., 20, 953(1993) [53204]
- 21)S. Hirohata et al. : Clin. Immunol. Immunopathol., 66, 43(1993) [53188]

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL：0120-137-413

<受付時間> 9:00～17:30(土・日・祝日・当社休日を除く)

製造販売元

*  **あゆみ製薬株式会社**
東京都中央区銀座四丁目12番15号