

貯 法：気密容器、室温保存
(高温・高湿を避けて保存すること)

抗リウマチ剤

**

	50mg「KN」	100mg「KN」
承認番号	23000AMX00076000	23000AMX00077000
薬価収載	2018年6月	2018年6月
販売開始	2011年11月	1998年10月

使用期限：外箱に表示

劇薬、処方箋医薬品[※]

日本薬局方 ブシラミン錠

****ブシラミン錠50mg「KN」**
****ブシラミン錠100mg「KN」**

BUCILLAMINE Tablets 50mg「KN」・100mg「KN」

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	ブシラミン錠50mg「KN」	ブシラミン錠100mg「KN」
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、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、観察を十分にいき、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. ブシラミン錠50mg「KN」

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

2. ブシラミン錠100mg「KN」

ブシラミン錠100mg「KN」と標準製剤を、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⁾

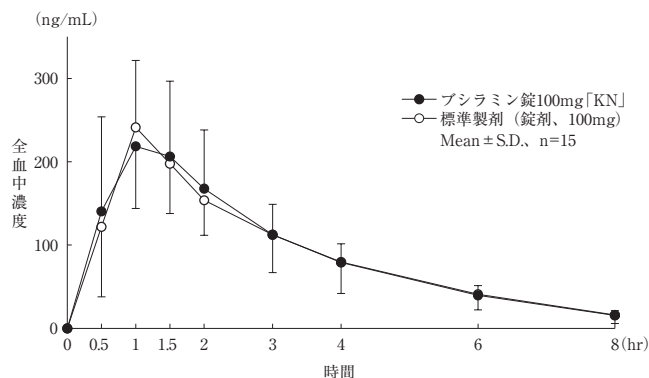


図 ブシラミンの全血中濃度推移

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)
ブシラミン錠100mg「KN」	734.16 ± 243.18	259.57 ± 82.92	0.9 ± 0.4	1.8 ± 0.4
標準製剤 (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>

ブシラミン錠50mg「KN」及びブシラミン錠100mg「KN」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-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

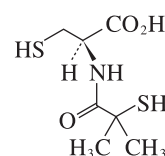
分子量：223.31

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ヵ月)の結果、ブシラミン錠50mg「KN」及びブシラミン錠100mg「KN」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】

ブシラミン錠50mg「KN」 PTP：100錠

ブシラミン錠100mg「KN」 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) 第十七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

☎ 0120-37-0690 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.6.9) 002

