

## 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 2013 に準拠して作成

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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>錠100mg**  
Rimatil<sup>®</sup> tablets 50mg  
Rimatil<sup>®</sup> tablets 100mg

剤形	糖衣錠
製剤の規制区分	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)
規格・含量	リマチル錠 50mg :1錠中ブシラミン 50mg 含有 リマチル錠 100mg :1錠中ブシラミン 100mg 含有
一般名	和名:ブシラミン (JAN) 洋名:Bucillamine (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日:2002年5月24日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2003年7月4日(販売名変更による) 発売年月日:(リマチル錠 50mg) 1992年8月27日 (リマチル錠 100mg) 1987年9月3日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:あゆみ製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 学術情報に関するお問い合わせ先 TEL:0120-137-413 <受付時間>9:00~17:30 (土・日・祝日・当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.ayumi-pharma.com/med">http://www.ayumi-pharma.com/med</a>

本IFは2018年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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.pmda.go.jp> にてご確認ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IFの様式]

- ①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(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 ----- 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ----- 1

## II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 ----- 2
- 2. 一般名 ----- 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. 物理化学的性質 ----- 3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 ----- 3
- 3. 有効成分の確認試験法 ----- 3
- 4. 有効成分の定量法 ----- 3

## IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 ----- 4
- 2. 製剤の組成 ----- 4
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ----- 4
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 ----- 5
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 ----- 5
- 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ----- 5
- 7. 溶出性 ----- 5
- 8. 生物学的試験法 ----- 5
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ----- 6
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 ----- 6
- 11. 力価 ----- 6
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 ----- 6
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器  
に関する情報 ----- 6
- 14. その他 ----- 6

## V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 ----- 7
- 2. 用法及び用量 ----- 7
- 3. 臨床成績 ----- 7

## 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 ----- 13
- 2. 薬理作用 ----- 13

## VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 15
- 2. 薬物速度論的パラメータ ----- 16
- 3. 吸収 ----- 16
- 4. 分布 ----- 17
- 5. 代謝 ----- 18
- 6. 排泄 ----- 19
- 7. トランスポーターに関する情報 ----- 19
- 8. 透析等による除去率 ----- 19

## 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 ----- 20
- 2. 禁忌内容とその理由  
(原則禁忌を含む) ----- 20
- 3. 効能・効果に関連する使用上の注意と  
その理由 ----- 21
- 4. 用法・用量に関連する使用上の注意と  
その理由 ----- 21
- 5. 慎重投与内容とその理由 ----- 21
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び  
処置方法 ----- 21
- 7. 相互作用 ----- 23
- 8. 副作用 ----- 23
- 9. 高齢者への投与 ----- 32
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 32
- 11. 小児等への投与 ----- 32
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 32
- 13. 過量投与 ----- 33
- 14. 適用上の注意 ----- 33
- 15. その他の注意 ----- 33
- 16. その他 ----- 33

## IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ----- 34
- 2. 毒性試験 ----- 34

## X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分 -----	37
2.有効期間又は使用期限 -----	37
3.貯法・保存条件 -----	37
4.薬剤取扱い上の注意点 -----	37
5.承認条件等 -----	37
6.包装 -----	37
7.容器の材質 -----	37
8.同一成分・同効薬 -----	37
9.国際誕生年月日 -----	37
10.製造販売承認年月日及び承認番号 -----	38
11.薬価基準収載年月日 -----	38
12.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 -----	38
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 -----	38
14.再審査期間 -----	38
15.投薬期間制限医薬品に関する情報 -----	38
16.各種コード -----	38
17.保険給付上の注意 -----	38

## X I . 文献

1.引用文献 -----	39
2.その他の参考文献 -----	40

## X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況 -----	41
2.海外における臨床支援情報 -----	41

## X III . 備考

1.その他の関連資料 -----	42
------------------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

参天製薬株式会社では1950年代よりSH化合物の研究を手がけ、1960年に代謝改善解毒剤チオプロニンを開発。そして1975年にチオプロニンより強いS-S結合解離作用を有するブシラミンを合成した。ブシラミンはシステインの誘導体であり、分子内に2個のSH基を有する。前臨床試験では急性及び亜急性の炎症モデルに対してほとんど影響を及ぼさなかったが、関節リウマチ(RA)の疾患モデルであるラットアジュバント関節炎に対しては治療効果を示した。また、免疫調節作用も有しているため、抗リウマチ剤としての可能性が示唆された。臨床試験でも、活動性RAの早期により効果が認められ、赤沈、腫脹等の活動性の指標を改善する効果が優れていた。その結果、1987年リマチル(ブシラミン100mg錠)が承認され発売に至った。発売当初は1日投与量300mgが中心であったが、副作用を軽減させる目的で低用量維持療法が一般的となり、1992年にリマチル50(ブシラミン50mg錠)の承認を得て発売となった。1995年には再審査結果(内容:効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更なし)が通知された。

なお、リマチル、リマチル50は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて(平成12年9月19日付医薬発第935号)」に基づき、2002年に販売名をリマチル錠100mg、リマチル錠50mgに変更した。

その後、2015年8月に、参天製薬からあゆみ製薬へ販売権を移譲した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) 赤沈、腫脹などRAの活動性の指標を改善する効果が優れている。

2) 特に活動性RAの早期に効果がある。

3) RAでみられる免疫パラメータの異常を改善する。

4) 副作用発現率は23.9%(1,666例/6,970例)である。(再審査終了時)

重大な副作用として再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、過敏性血管炎、間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺線維症、胸膜炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群(膜性腎症等)、肝機能障害、黄疸、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、重症筋無力症、筋力低下、多発性筋炎、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。

(Ⅷ-8. 副作用 の項参照)

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リマチル<sup>®</sup>錠 50mg 及びリマチル<sup>®</sup>錠 100mg

(2) 洋名

Rimatil<sup>®</sup> tablets 50mg 及び Rimatil<sup>®</sup> tablets 100mg

(3) 名称の由来

リウマチの治療を連想させる商標となるように命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブシラミン (JAN)

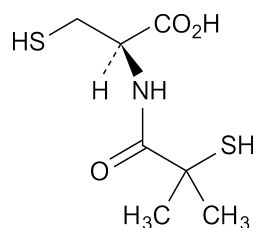
(2) 洋名 (命名法)

Bucillamine (JAN, INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_7H_{13}NO_3S_2$

分子量: 223.31

5. 化学名 (命名法)

(2R)-2-(2-Methyl-2-sulfanylpropanoylamino)-3-sulfanylpropanoic acid

(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、  
記号番号

略号: Bc, Bu, BUC

治験番号: DE019, SA96

7. CAS登録番号

65002-17-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶媒	本品 1g を溶解するのに要する溶媒量 (mL)	日局の溶解性表現
メタノール	2.1	溶けやすい
エタノール(95)	3.0	溶けやすい
水	75.8	溶けにくい

水に対する溶解性は、酸性側では小さく、中性及びアルカリ性側において増大する。

##### (3) 吸湿性

37℃、相対湿度 50～91% の範囲で 7 日間保存したが、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：136～140℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>: 2.91 (カルボキシル基)

pKa<sub>2</sub>: 8.15 (スルフヒドリル基)

pKa<sub>3</sub>: 9.80 (スルフヒドリル基)

##### (6) 分配係数

水-オクタノール系

水相の pH	分配係数
1.2	10.1
2.5	7.53
4.0	0.80
5.5	0.13
7.0	0.09

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ : +33.0～+36.5°

(乾燥後、2g、エタノール(95)、50mL、100mm)

#### 2. 有効成分の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	室温	36 ヶ月	褐色透明ガラス瓶密栓	変化なし
苛酷試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	シャーレ開放	変化なし
	700 lx、白色蛍光灯、25℃、75%RH	60 万 lx・hr	シャーレ開放	変化なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「ブシラミン」による

#### 4. 有効成分の定量法







日局「ブシラミン」による



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	リマチル錠50mg			リマチル錠100mg		
	表	裏	側面	表	裏	側面
外形						
	直径:7.8mm 厚さ:4.4mm 重量:約190mg			直径:9.4mm 厚さ:5.2mm 重量:約340mg		
性状	白色、糖衣錠					

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

リマチル錠50mg : (錠剤)リマチル50 (シート裏面) **S202**

リマチル錠100mg : (錠剤)リマチル100 (シート裏面) **S201**

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

リマチル錠 50mg : 1 錠中にブシラミン 50mg を含有する。

リマチル錠 100mg : 1 錠中にブシラミン 100mg を含有する。

#### (2) 添加物

結合剤:メチルセルロース

賦形剤:D-マンニトール、トウモロコシデンプン

滑沢剤:硬化油

崩壊剤:低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

コーティング剤:ヒプロメロース、ポビドン、

沈降炭酸カルシウム、精製白糖

光沢化剤:カルナウパロウ、ヒドロキシプロピルセルロース

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における  
安定性

1) 製剤の安定性

測定項目: 確認試験、溶出試験、含量

リマチル錠 50mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	36 ヶ月	PTP、 アルミピロ包装	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP、 アルミピロ包装	変化なし

リマチル錠 100mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	36 ヶ月	PTP、 アルミピロ包装	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP、 アルミピロ包装	変化なし

2) 無包装状態における安定性

測定項目: 確認試験、溶出試験、含量、硬度

リマチル錠 50mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果	評価 <sup>注)</sup>
温度	40℃、 75%RH	3 ヶ月	ガラス瓶	変化なし	◎
湿度	30℃、 75%RH	3 ヶ月	シャーレ 開放	硬度 8.8→6.0kg に低下 (1 ヶ月後 5.9kg)	○
光	25℃、 1000 lx	120 万 lx・hr	シャーレ 開放	変化なし	◎

リマチル錠 100mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果	評価 <sup>注)</sup>
温度	40℃、 75%RH	3 ヶ月	ガラス瓶	変化なし	◎
湿度	30℃、 75%RH	3 ヶ月	シャーレ 開放	変化なし	◎
光	25℃、 1000 lx	120 万 lx・hr	シャーレ 開放	変化なし	◎

注)「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」安定性評価基準による

◎:変化なし ○:少し変化あり(規格内) △:変化あり(規格外) ●:特定条件で変化なし \*:条件あり

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

方法: 日局「ブシラミン錠」による  
結果: 30 分間の溶出率が 80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	日局「ブシラミン錠」による
10. 製剤中の有効成分の定量法	日局「ブシラミン錠」による
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	特になし
13. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報	該当しない
14. その他	特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

関節リウマチ

### 2. 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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

国内で実施された臨床試験(比較試験を含む)における関節リウマチ患者に対する本剤の有効率(「中等度改善」以上)は46.5%(212/456例)であった(承認時社内集計)。また、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められている。

#### (3) 臨床薬理試験

##### 第I相試験

健康成人男性(5例)にブシラミン200mgもしくは400mgを食後に単回経口投与した結果、臨床症状、臨床検査値に臨床的な異常は認められなかった<sup>1)</sup>。また、健康成人男性(5例)にブシラミン100mg錠を1回1錠、1日3回(300mg/日)もしくは1回2錠、1日3回(600mg/日)6日間連続投与した結果、臨床症状、一般理学検査、臨床検査成績に臨床的な異常は認められなかった<sup>2)</sup>。

注)本剤の承認されている用法・用量は、V-2. 用法・用量の項のとおりである。

菅原幸子他:臨床薬理16, 611(1985)<sup>1)</sup>

菅原幸子他:臨床薬理16, 621(1985)<sup>2)</sup>

#### (4) 探索的試験

##### 早期第II相試験<sup>3)</sup>

関節リウマチ患者(60例)を対象に、ブシラミン150～600mg/日を原則8週間以上投与した結果、1日300mg投与が妥当な投与量と考えられた。また、本剤は比較的遅効性で投与期間は8週間以上が望ましいと考えられた。

注)本剤の承認されている用法・用量は、V-2. 用法・用量の項のとおりである。

目的: 関節リウマチ患者に対する有効性、有効量および安全性の検討

試験デザイン	多施設共同非盲検試験																																																																	
対象	関節リウマチ(RA)患者(n=60)																																																																	
主な登録基準	1958年ARA(現アメリカリウマチ学会:ACR)診断基準によるclassical RA又はdefinite RAで、発症後6ヵ月以上を経過した活動性のRA患者																																																																	
試験方法	1日投与量150~600mgの範囲(患者の症状に応じて増減)で、ブシラミン錠を1日3回毎食後、原則8週間以上服用																																																																	
評価項目	①有効性(臨床評価項目※、患者の印象、医師の判定を総合的に判断し判定) ②安全性 ③有用性(有効性および安全性から判定) ※: 朝のこわばり持続時間、握力、赤沈値、疼痛点数、疼痛関節数、腫脹関節数、ランスバリーの活動性指数																																																																	
結果	有効性	<p style="text-align: center;">有効性と投与量の関連性</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>最終投与量</th> <th>100 mg/日</th> <th>150 mg/日</th> <th>300 mg/日</th> <th>600 mg/日</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>合計症例数</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>47</td> <td>2</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>「やや有効」以上</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>32</td> <td>0</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>有効率(%)</td> <td>25.0</td> <td>57.1</td> <td>68.1</td> <td>0</td> <td>61.7</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">有効率:「やや有効」以上</p> <p style="text-align: center;">有効性と投与期間の関連性</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投与期間</th> <th>2週</th> <th>4週</th> <th>6週</th> <th>8週</th> <th>12週</th> <th>16週</th> <th>20週</th> <th>21~48週</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>合計症例数</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>12</td> <td>11</td> <td>5</td> <td>13</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>「やや有効」以上</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>11</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>有効率(%)</td> <td>14.3</td> <td>50.0</td> <td>100.0</td> <td>50.0</td> <td>58.3</td> <td>63.6</td> <td>80.0</td> <td>84.6</td> <td>61.7</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">有効率:「やや有効」以上</p> <p>最終1日投与量は300mgが大多数を占め、有効率も68.1%と高かった。また、6週目ごろから効果発現がみられ、比較的遅効性の薬剤と考えられた。</p>	最終投与量	100 mg/日	150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日	計	合計症例数	4	7	47	2	60	「やや有効」以上	1	4	32	0	37	有効率(%)	25.0	57.1	68.1	0	61.7	投与期間	2週	4週	6週	8週	12週	16週	20週	21~48週	計	合計症例数	7	4	2	6	12	11	5	13	60	「やや有効」以上	1	2	2	3	7	7	4	11	37	有効率(%)	14.3	50.0	100.0	50.0	58.3	63.6	80.0	84.6	61.7
	最終投与量	100 mg/日	150 mg/日	300 mg/日	600 mg/日	計																																																												
	合計症例数	4	7	47	2	60																																																												
「やや有効」以上	1	4	32	0	37																																																													
有効率(%)	25.0	57.1	68.1	0	61.7																																																													
投与期間	2週	4週	6週	8週	12週	16週	20週	21~48週	計																																																									
合計症例数	7	4	2	6	12	11	5	13	60																																																									
「やや有効」以上	1	2	2	3	7	7	4	11	37																																																									
有効率(%)	14.3	50.0	100.0	50.0	58.3	63.6	80.0	84.6	61.7																																																									
安全性	副作用は、発疹・そう痒感、口内炎、胃腸障害、頭痛、好酸球増加、顔のむくみが60例中14例(23.3%)に発現した。副作用症状の程度は軽度で、投与中止によって速やかに消失し、あるいは投与継続や減量により消失するものもあり、重篤なものは認められなかった。																																																																	
有用性	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tbody> <tr> <td>合計症例数</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>「有用」以上</td> <td>15 (25.0%)</td> </tr> <tr> <td>「やや有用」以上</td> <td>33 (55.0%)</td> </tr> </tbody> </table>		合計症例数	60	「有用」以上	15 (25.0%)	「やや有用」以上	33 (55.0%)																																																										
合計症例数	60																																																																	
「有用」以上	15 (25.0%)																																																																	
「やや有用」以上	33 (55.0%)																																																																	

塩川優一他: 炎症 5, 333(1985)<sup>3)</sup>

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

## 2) 比較試験

### ① プラセボ対照試験<sup>4)</sup>

関節リウマチ患者(239例)を対象に、ブシラミン初期投与量300mg/日、4週目以降100~600mg/日として3か月間投与した結果、本剤の関節リウマチに対する有用性が確認された。

目的: 関節リウマチ患者に対する有効性、安全性及び有用性の検討

試験デザイン	Inactive placebo対照、多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験									
対象	関節リウマチ(RA)患者(n=239)									
主な登録基準	1958年ARA(現アメリカリウマチ学会:ACR)診断基準によるclassical RA又はdefinite RAで、発症後6か月以上を経過した活動性のRA患者									
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・0週~4週 ブシラミン100mg錠あるいはプラセボ(ブシラミン5mg錠;臭いによる識別不能性を保持する目的)を、1回1錠、1日3回食後服用</li> <li>・4週以後~12週 患者の症状に応じて1~6錠/日の範囲で増減</li> </ul>									
評価項目	①有効性(臨床評価項目※、患者の印象、医師の判定を総合的に判断し判定) ②安全性 ③有用性(有効性および安全性から判定) ※: 朝のこわばり持続時間、握力、赤沈値、疼痛点数、疼痛関節数、腫脹関節数、ランスバリーの活動性指数、class判定、X線写真判定									
結果	有効性	最終全般改善度								
			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	
		ブシラミン群	10	28	33	20	2	1	0	
	プラセボ群	4	17	25	42	9	1	0		
		(小計)	U検定		χ <sup>2</sup> 検定		改善率(%)	判定不能	計	
		(94)	ブシラミン群 >		ブシラミン群 >		40.4	22	116	
		(98)	プラセボ群**		プラセボ群**		21.4	14	112	
		χ <sup>2</sup> 検定: 「中等度改善」と「軽度改善」の間で分割 改善率: 「中等度改善」以上 **p<0.01								
		ブシラミン群の改善率がプラセボ群に比べ有意に高かった。								
結果	安全性	概括安全度								
			副作用なし	副作用あり			計	「副作用なし」の率	U検定	χ <sup>2</sup> 検定
				軽度	中等度	高度				
		ブシラミン群	87	15	7	12	121	71.9%	ブシラミン群 <	ブシラミン群 <
		プラセボ群	99	11	4	4	118	83.9%	プラセボ群*	プラセボ群*
		*p<0.05 ブシラミン群の「副作用なし」の率が有意に劣っていた。副作用は皮疹・そう痒感の発現が多く、重篤な副作用は認められなかった。								
結果	有用性	有用度								
			極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	全く好ましくない	
		ブシラミン群	8	32	27	20	10	7	4	
	プラセボ群	4	17	24	40	16	6	0		
		(小計)	U検定		χ <sup>2</sup> 検定		有用率(%)	判定不能	計	
		(108)	ブシラミン群 >		ブシラミン群 >		37.0	8	116	
		(107)	プラセボ群*		プラセボ群**		19.6	5	112	
		χ <sup>2</sup> 検定: 「有用」と「やや有用」の間で分割 有用率: 「有用」以上 *p<0.05 **p<0.01								
		ブシラミン群の有用率がプラセボ群に比べ有意に高かった。								

塩川優一他: 医学のあゆみ 135, 1116(1985)<sup>4)</sup>

②D-ペニシラミン対照試験<sup>5)</sup>

関節リウマチ患者(187例)を対象に、D-ペニシラミンを対照とした比較試験を実施した結果、本剤の関節リウマチに対する有用性が確認された。

目的:関節リウマチ患者に対する有効性、安全性及び有用性の比較評価

試験デザイン	D-ペニシラミン(D-Pc)対照、封筒法による多施設共同無作為化群間比較試験											
対象	関節リウマチ(RA)患者(n=187)											
主な登録基準	1958年ARA(現アメリカリウマチ学会:ACR)診断基準によるclassical RA又はdefinite RAで、発症後6か月以上を経過した活動性のRA患者											
試験方法	・ブシラミン100mg錠 0週～4週:1回1錠、1日3回食後服用 4週以後～16週:患者の症状に応じて1日1～6錠の範囲で増減 ・D-Pc100mgカプセル 担当医の通常の投与方法 (可及的に)0週～4週:1日1カプセル食間服用 4週以後～16週:増量する場合は4週間以上の間隔をおいて1日1カプセルずつ増量、最高1日3ないし4カプセルまで											
評価項目	①有効性(臨床評価項目※、患者の印象、医師の判定を総合的に判断し判定) ②安全性 ③有用性(有効性および安全性から判定) ※:朝のこわばり持続時間、握力、赤沈値、疼痛点数、疼痛関節数、腫脹関節数、ランスバリーの活動性指数、class判定、X線写真判定											
結果	有効性	最終全般改善度										
			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			
		ブシラミン群	12	29	20	12	0	0	0			
		D-Pc群	9	20	25	16	2	1	0			
		(小計)	U検定		$\chi^2$ 検定		改善率(%)	判定不能	計			
		(73)	ブシラミン群>		ブシラミン群>		56.2	1	74			
		(73)	D-Pc群*		D-Pc群 <sup>+</sup>		39.7	6	79			
$\chi^2$ 検定:「中等度改善」と「軽度改善」の間で分割 改善率:「中等度改善」以上 +p<0.10 *p<0.05 ブシラミン群の改善率がD-Pc群に比べ、U検定では有意に高く、 $\chi^2$ 検定では有意傾向を認めた。												
結果	安全性	概括安全度										
			安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全ではない	(小計)	U検定	$\chi^2$ 検定	安全率(%)	判定不能	計
		ブシラミン群	49	30	12	2	(93)	NS	NS	84.9	0	93
		D-Pc群	56	21	12	3	(92)			83.7	2	94
$\chi^2$ 検定:「ほぼ安全である」と「安全性に問題がある」の間で分割 安全率:「ほぼ安全である」以上 NS:not significant 両群の安全率に有意差は認められなかった。副作用はブシラミン群37.6%(35/93例)、D-Pc群30.9%(29/94例)発現し、両群とも皮膚粘膜系症状が最も多く、次いで消化器系症状が多かった。												
結果	有用性	有用度										
			極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	全く好ましくない			
		ブシラミン群	11	32	13	14	3	0	1			
		D-Pc群	8	18	25	19	4	3	0			
		(小計)	U検定		$\chi^2$ 検定		有用率(%)	判定不能	計			
		(74)	ブシラミン群>		ブシラミン群>		58.1	0	74			
		(77)	D-Pc群*		D-Pc群**		33.8	2	79			
$\chi^2$ 検定:「有用」と「やや有用」の間で分割 有用率:「有用」以上 *p<0.05 **p<0.01 ブシラミン群の有用率がD-Pc群に比べ有意に高かった。												

### 3) 安全性試験

#### 長期投与試験<sup>6)</sup>

関節リウマチ患者(68例)を対象に、ブシラミンを投与して5年間の追跡調査を行った結果、約20%の患者に5年の長期にわたり有効であった。また効果判定の時期は1~2ヵ月時点、長期継続の判断は1年半の時点で行うと考えられた。

目的: 関節リウマチ患者に対する長期投与成績及び投与初期における効果予測の検討

試験デザイン	ブシラミンの長期投与試験(5年間の追跡調査)
対象	関節リウマチ(RA)患者(n=68)
主な登録基準	1958年ARA(現アメリカリウマチ学会:ACR)診断基準によるclassical RA又はdefinite RAの患者
試験方法	ブシラミン初回投与量(300mg/日:61例、200mg/日:4例、100mg/日:3例)を維持し、有効性をみながら漸減
評価項目	①5年投与成績 ②投与初期における効果の予測(ランスパリーの活動性指数、ステロイド量、ランスパリーの改善指数、改善度から評価)
結果	<p>投与継続率は1年間で70.6%(48/68例)、2年間で47.1%(32/68例)、3年間で39.7%(27/68例)、4年間で29.4%(20/68例)、5年間で20.6%(14/68例)であった。</p> <p>中止例54例の中止理由の内訳は、「効果減弱」が8例(11.8%)、「無効」が12例(17.6%)、「副作用」が16例(23.5%)、「脱落(転院等)」が18例(26.5%)であった。</p> <p>5年継続例では投与1ヵ月目よりランスパリー活動性指数は有意に改善し、この改善は5年間持続するとともにステロイドの使用量も減少した(下図)。</p> <p>5年継続例におけるランスパリー活動性指数と併用ステロイド使用量の推移</p> <p>継続投与群、効果減弱中止群は無効群に比して投与1ヵ月目で開始時の10%以上、2ヵ月目で15%以上ランスパリー活動性指数が改善した。また、継続投与群は18ヵ月目で投与開始時の45%以上のランスパリー活動性指数の改善を示した。</p> <p>効果の予測として、投与開始1ヵ月でランスパリー活動性指数が10%以上、2ヵ月で15%以上改善していなければ無効の可能性が高く、18ヵ月で45%以上改善していなければ5年間効果は維持できない可能性が高いと考えられた。</p> <p>副作用中止例の内訳は蛋白尿(37.5%、6/16例)、皮疹等の皮膚症状(31.3%、5/16例)が多く、これらは投与初期、特に半年以内に多くみられた。</p>

西村慶太他: 炎症 13, 293(1993)<sup>6)</sup>

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし



(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査

1987年6月30日～1993年6月29日の6年間の再審査期間中に使用成績調査を実施し、収集された6,336例中1,478例(23.3%)に副作用が認められた(Ⅷ-8. 副作用 の項参照)。

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

該当しない

## 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

ペニシラミン、サラゾスルファピリジン、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、メトトレキサート、レフルノミド 等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

免疫担当細胞に対しては、T細胞増殖抑制作用、サプレッサーT細胞比率の上昇、T細胞の血管内皮細胞への接着抑制ならびにB細胞の抗体産生抑制作用等が報告されている。また、関節リウマチの関節組織破壊に中心的役割を担っている滑膜細胞に対しては、関節リウマチ患者由来の培養細胞において、滑膜細胞増殖抑制ならびに滑膜細胞からのIL-1 $\beta$ 、IL-6の産生抑制作用が認められている。その他、炎症に関わる作用として、マクロファージ遊走阻止作用やコラゲナーゼ活性阻害作用も認められている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 疾患モデルに対する作用

###### 1. アジュバント関節炎に対する作用<sup>7)</sup>

関節リウマチの実験的疾患モデルであるラットのアジュバント関節炎に対し、アジュバント処置20日後よりブシラミンを経口投与したところ、10mg/kg/日以下の投与量(1、5、10mg/kg/日)において用量依存的な治療効果(足浮腫率および炎症スコアの抑制)が認められた。

###### 2. タイプIIコラーゲン関節炎に対する作用<sup>8)</sup>

牛タイプIIコラーゲンにより惹起したラットの関節炎に対し、処置日よりブシラミン10mg/kgもしくは100mg/kgを週5回経口投与したところ、用量依存的な予防効果(足浮腫の抑制)が認められた。

###### 3. MRL/0 マウス関節病変に対する作用<sup>9)</sup>

関節リウマチ類似の多発性関節炎を自然発症するMRL/0マウスにブシラミン10mg/kgを週3回、8週齢より20週齢まで経口投与したところ、滑膜被覆細胞の重層化、滑膜下軟部組織の浮腫、結合織増生を伴う軟骨破壊ならびに空胞化などの軟骨変化といった関節病変に対する有意の抑制効果を示した。

##### 2) 免疫担当細胞に対する作用

###### 1. T細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)<sup>10)</sup>

ブシラミンとその代謝物SA981(分子内ジスルフィド体)は30~100 $\mu$ g/mLの濃度でマイトジェンにより誘発されたヒト末梢血のT細胞増殖を用量依存的に抑制した。

###### 2. サプレッサーT細胞比率の上昇(関節リウマチ患者)<sup>11)</sup>

関節リウマチでは活動性が高いほどサプレッサーT細胞比率が低い傾向にある。関節リウマチ患者11例に本剤300mg/日を10週間投与したとき、疾患活動性の低下とともにサプレッサーT細胞比率の有意な上昇(正常化)が認められた。

### 3. T細胞の血管内皮細胞への接着抑制作用 (*in vitro*)<sup>12)</sup>

ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞 (EC) をブシラミンで前処理すると、T細胞のECへの接着はブシラミン5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で用量依存的に有意に抑制された。また、rIFN- $\gamma$  (遺伝子組換えインターフェロン- $\gamma$ ) で処理されたECに対しても、ブシラミンは同様のT細胞接着抑制作用を示した。

### 4. B細胞の抗体産生抑制作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

健康成人末梢血から分離したB細胞をCowan I株黄色ブドウ球菌+IL-2等で刺激し誘導されるIgM産生に対するブシラミン等の抑制作用を検討した。その結果、ブシラミンは0.3~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で用量依存的にB細胞によるIgM産生を抑制し、代謝物SA981 (分子内ジスルフィド体) の抑制作用はブシラミンよりも顕著であった。

### 3) 滑膜細胞に対する作用 (*in vitro*)

関節リウマチ患者の滑膜組織より分離培養した滑膜細胞において、ブシラミンは $10^{-6}$ ~ $10^{-4}\text{M}$ の濃度で滑膜細胞増殖ならびに滑膜細胞からのIL-1 $\beta$ 、IL-6産生を用量依存的に抑制した<sup>14)</sup>。

関節リウマチ患者由来の滑膜細胞において、ブシラミンとその代謝物SA981 (分子内ジスルフィド体) は $10^{-3}$ ~ $10^{-1}\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で滑膜細胞からのIL-6、IL-8産生を用量依存的に抑制した<sup>15)</sup>。

### 4) 炎症等に対する作用

ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症剤と異なり、ブシラミンは実験的急性および亜急性炎症モデル (ラット、マウス) に対してほとんど影響を与えなかった<sup>7)</sup>。一方、*in vitro*においてコラゲナーゼおよび骨由来アルカリフォスファターゼ活性阻害作用<sup>7)</sup>ならびにマクロファージ遊走阻止作用<sup>16)</sup>を示した。

### 5) 各型アレルギー反応に対する作用<sup>16,17)</sup>

型	実験系 (動物種)	作用
I	PCA反応 (ラット)	抑制
II	RCA反応 (ラット)	抑制
III	RPA反応 (ラット)	抑制
	ヒツジ赤血球誘発 active Arthus反応 (マウス)	抑制
IV	ニワトリ卵白リゾチーム誘発DTH反応 (マウス)	抑制

PCA: passive cutaneous anaphylaxis

RCA: reversed cutaneous anaphylaxis

RPA: reversed passive Arthus

DTH: delayed-type hypersensitivity

### (3) 作用発現時間・持続時間

プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験で、改善度についての医師判定において投与8週目より両群間に有意差が認められている<sup>4)</sup>。

## 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<sup>1)</sup>

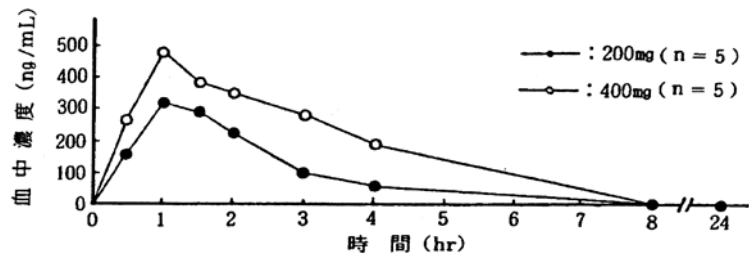
1時間(Ⅶ-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度)の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における単回投与時の血中濃度<sup>1)</sup>

健康成人男性(n=5)にブシラミン200mgもしくは400mgを食後に単回経口投与したときの平均血中濃度の推移は下図に示すとおりであり、最高値はいずれも投与1時間後にみられ、それぞれ313.6ng/mL、471.2ng/mLであった。また、平均血中濃度曲線から算出したAUCは200mg投与時0.75hr・μg/mL、400mg投与時1.60hr・μg/mL、生物学的半減期(T<sub>1/2</sub>)はそれぞれ1.03hr、1.17hrであった。

注)本剤の通常1回投与量は100mgである。



##### 2) 健康成人における反復投与時の血中濃度<sup>2)</sup>

健康成人男性(n=5)にブシラミン100mg錠を1回1錠、1日3回(300mg/日)もしくは1回2錠、1日3回(600mg/日)6日間連続投与したときの血中濃度推移パターンはいずれも単回投与の場合と同様の傾向を示し、投与2~6日目の第1回服薬直前の血中にはブシラミンが検出されなかったことより血中への蓄積性はないと考えられた。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

食事の影響

<参考:ラット>

非絶食条件下のラットに<sup>35</sup>S-ブシラミン 50mg/kgを経口投与したところ、血中濃度は絶食条件下と同様に投与後40分で最高濃度(10.1μg/mL)に達したが、その濃度は絶食条件下(19.7μg/mL)の約50%であった。また、投与後4~8時間に血中濃度の再上昇が顕著に認められた<sup>18)</sup>ことから、ブシラミンの消化管吸収は食事の影響を受ける可能性が示唆される。

注)本剤は消化器系の副作用が考えられることから、食後投与で臨床試験を実施し、有用性が認められている。

併用薬の影響

Ⅷ-15. その他の注意 の項参照

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物動態変動要因  
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

<参考:ラット>

ラットに<sup>35</sup>S-ブシラミン50mg/kgを経口投与したときの血漿蛋白結合率を経時的に検討したところ、投与後4時間までの全結合率(限外ろ過法)は61~69%とほとんど一定で、24時間後では74%であった。一方、ジスルフィド結合による共有性の結合率(メタノール抽出法)は時間経過と共に増加する傾向を示した(4時間後で55%)が、24ならびに72時間後には検出されなかったことより血漿蛋白との結合は可逆的であると考えられた<sup>19)</sup>。

<参考:in vitro>

in vitroでヒト血漿蛋白との結合性を検討したところ、臨床用量におけるブシラミン血中濃度範囲(0.05~0.5μg/mL)で蛋白結合率に濃度依存性はほとんど認められず、ブシラミン濃度0.3μg/mLでの30分後の蛋白結合率は限外ろ過法で70.8%、メタノール抽出法で22.7%であった<sup>20)</sup>。

3. 吸収

吸収部位:消化管、吸収率:良好、腸肝循環:あり

<参考:ラット>

ラット(n=5)に<sup>35</sup>S-ブシラミン50mg/kgを経口投与したとき、速やかに消化管から吸収され、30~40分後に最高血中濃度に達した。このときのAUC<sub>0-96</sub>は134.4μg・hr/mLであり、<sup>35</sup>S-ブシラミン50mg/kgを静脈内投与した(n=5)ときのAUC<sub>0-96</sub>:133.5μg・hr/mLと比較すると消化管からの吸収は良好であった。また、経口投与後24時間までに投与量の26.1%が胆汁中に排泄され、投与後18時間までに投与量の1.8%が腸肝循環した<sup>19)</sup>。

## 4. 分布

<参考:ラット>

ラットに<sup>35</sup>S-ブシラミン50mg/kgを経口投与したところ、放射能は速やかに全身の組織・器官に分布し、0.5～1時間では消化管、肝、腎および血液に比較的高濃度に検出された。その後放射能は、血液と同様にほとんどの組織・器官から速やかに消失したが、血管壁、皮膚、関節等の結合織に富む組織からの消失は比較的緩慢であった。なお、全時間を通じ中枢神経系への移行はわずかであった<sup>19)</sup>。

### (1) 血液－脳関門通過性

<参考:ラット>

ラットに<sup>35</sup>S-ブシラミンを経口投与したときの脳内への移行はわずかであったことより、ブシラミンは血液－脳関門を通過しがたいと考えられた<sup>19)</sup>。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

<参考:ラット>

妊娠後期のラットに<sup>35</sup>S-ブシラミンを経口投与したところ、投与後0.5ならびに24時間における胎児1匹当たりの移行量は、それぞれ母ラットへ投与したうちの0.015%と0.017%であった<sup>19)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

<参考:ラット>

母ラットに<sup>35</sup>S-ブシラミン50mg/kgを経口投与したとき乳汁中濃度は投与7時間後に最高濃度(17.2μg/mL)に達し、その後指数関数的に減少した。投与24時間後の乳汁中濃度は血中濃度の9.3倍、96時間後では2.3倍であった。また、<sup>35</sup>S-ブシラミンを経口投与した母ラットから授乳させた乳児ラットの体内からも放射能が検出された<sup>19)</sup>。

### (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

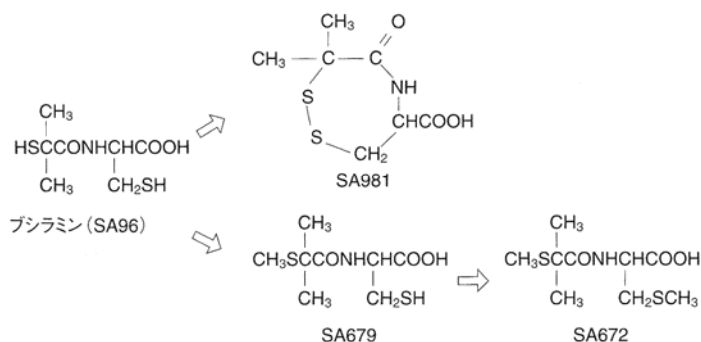
関節液中への移行<sup>15)</sup>

関節リウマチ患者12例にブシラミン100mgを経口投与し、2時間後の関節液中ならびに血清中のブシラミンと代謝物濃度を測定した結果、代謝物SA981(分子内ジスルフィド体)は血清中より関節液中で濃度が高く、ブシラミンと他の代謝物(モノメチル体SA679、ジメチル体SA672)は血清中の方が高濃度であった(Ⅶ-5-(4)代謝物の活性の有無及び比率の項、図参照)。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ブシラミンの推定代謝経路は下図に示すように、ブシラミンのアシル部分のスルフヒドリル基がS-メチルトランスフェラーゼによりメチル化されてモノメチル体SA679が生じ、次いでシステイン部分のスルフヒドリル基がメチル化されてジメチル体SA672が生じる経路と、ブシラミンのスルフヒドリル基が酸化されて分子内ジスルフィド体SA981が生成する経路があると考えられている<sup>19,21)</sup>。



ブシラミンの推定代謝経路

### (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

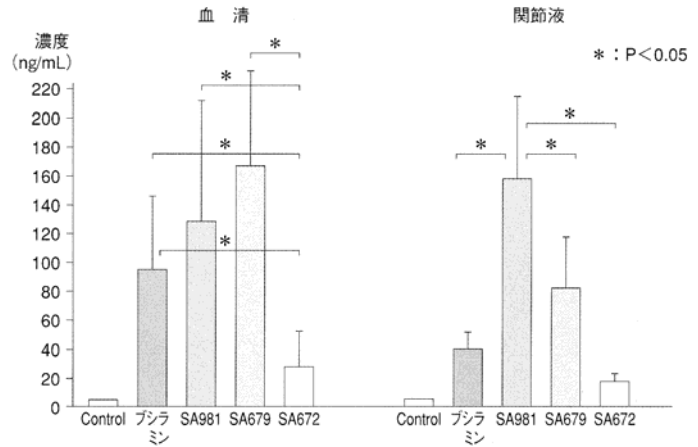
代謝物の活性の有無

<参考: *in vitro*>

関節リウマチ患者由来の滑膜細胞において、ブシラミンとその代謝物SA981(分子内ジスルフィド体)、SA679(モノメチル体)、SA672(ジメチル体)のIL-6、IL-8産生に及ぼす影響を*in vitro*で検討した。ブシラミンとその代謝物はIL-6産生を用量依存的に抑制し、SA981の効果はいずれの濃度 ( $10^{-3} \sim 10^{-1} \mu\text{g/mL}$ ) においてもより強力であった。IL-8産生抑制効果についても用量依存性が認められ、ブシラミンとSA981の効果はより強い傾向にあった<sup>15)</sup>。

代謝物の比率

健康成人にブシラミンを単回経口投与したとき、モノメチル体SA679は未変化体(ブシラミン)に比しやや遅れて血中に出現し、未変化体と類似の血中濃度推移を示した<sup>1)</sup>。また、関節リウマチ患者に本剤を投与したとき、2時間後の血清中濃度はSA679が最も高く、次いでSA981、未変化体の順であり、SA672はこれらに比べて有意に低かった(下図)<sup>15)</sup>。



(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) 排泄部位及び経路

VII-6-(2) 排泄率 の項参照

(2) 排泄率

健康成人男性 (n=5) にブシラミン200mgもしくは400mgを食後に単回経口投与したとき、尿中排泄は速やかであり、投与4時間後までに24時間累積排泄量の約80%が排泄され、投与24時間後までの未変化体ならびに代謝物の尿中累積排泄率は200mg投与時42%、400mg投与時39%であった<sup>1)</sup>。

<参考:ラット>

ラットに<sup>35</sup>S-ブシラミン50mg/kgを経口投与したとき、投与後6時間で尿中から64.8%(雌)、48.3%(雄)が排泄され、24時間後までには尿中へ75.4%(雌)、64.5%(雄)、糞中へ13.6%(雌)、21.2%(雄)、合計89.0%(雌)、85.7%(雄)が排泄された。以降もわずかながら排泄は持続し、投与後7日までに尿中へ78.3%(雌)、68.7%(雄)、糞中へ15.9%(雌)、22.4%(雄)、合計94.2%(雌)、91.1%(雄)が排泄された。尿中代謝物の分析で未変化体の他、SA679、SA672、SA981が検出されたが、未変化体とSA679の排泄が多かった<sup>19)</sup>。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない(特に設定されていない)

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

〔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

<解説>

- 1)本剤の副作用として、汎血球減少、無顆粒球症等の重篤な血液障害が報告されている。これらの症例の中には骨髄穿刺像から骨髄機能低下を示す症例もみられる。

従って、血液障害や骨髄機能の低下している患者に本剤を投与すると血液障害が増悪するおそれがあるため、これらの患者には投与しないこと。

〔血液障害のある患者は承認時より記載、1995年3月「汎血球減少」の副作用追加に伴い、骨髄機能が低下している患者を追加〕

- 2)本剤の副作用として、急性腎障害、ネフローゼ症候群（膜性腎症等）等の重篤な腎障害が報告されている。

従って、腎障害のある患者に本剤を投与すると腎障害が増悪するおそれがあるため、これらの患者には投与しないこと。

〔承認時より記載〕

- 3)本剤の副作用としてショック、アナフィラキシー等が報告されているため、本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

〔2008年7月厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（H20.7.4付）により改訂〕

〔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〕

<解説>

- 1)手術後の患者は、免疫機能が低下していることが多く、本剤を投与することにより重篤な副作用を起こすおそれがあること、また、本剤と類似の構造及び作用機序を示すペニシラミンにも記載があることから記載した。

〔承認時より記載〕

- 2)全身状態の悪化している患者は、免疫機能が低下していることが多く、本剤を投与することにより重篤な副作用を起こすおそれがあること、また、本剤と類似の構造及び作用機序を示すペニシラミンにも記載があることから記載した。

〔承認時より記載〕

3. 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(特に設定されていない)

4. 用法・用量に関連する使用上  
の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

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)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]

<解説>

- 1)本剤の副作用として、汎血球減少、無顆粒球症等の重篤な血液障害が報告されている。  
従って、血液障害の既往のある患者に本剤を投与すると血液障害が再発するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

- 2)本剤の副作用として、急性腎障害、ネフローゼ症候群(膜性腎症等)等の重篤な腎障害が報告されている。  
従って、腎障害の既往のある患者に本剤を投与すると腎障害が再発するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

- 3)本剤の副作用として、黄疸、AST(GOT)・ALT(GPT)・ALP上昇等の肝機能障害が報告されている。  
従って、肝障害のある患者に本剤を投与すると肝機能検査値が上昇するおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

6. 重要な基本的注意とその理由  
及び処置方法

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。
- 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/mm<sup>3</sup>未満

血小板数……100,000/mm<sup>3</sup>未満

尿蛋白………持続的又は増加傾向を示す場合

<解説>

1)関節リウマチ患者は一人一人がかなり異なる症状、経過を示す。そのため各症例により本剤の適切な用法・用量が異なることが多く、また、重篤な副作用も報告されていることから、用法・用量を考慮するなど、関節リウマチの治療上、本剤が適正に使用されるよう医師の注意を促すために記載した。

〔承認時より記載〕

2)副作用を早期に発見するために患者に説明すべき事項を記載した。血液障害の初期症状として風邪様症状(咽頭痛、発熱等)や紫斑等の出血傾向が、また、肺障害の初期症状として呼吸困難、乾性咳嗽等がみられる。これらの症状に十分注意(特に投与開始1~3ヵ月)し、症状が見られた場合は医師又は薬剤師に知らせるよう患者に指導すること。

〔承認時より記載、「間質性肺炎」、「肺線維症」の副作用追加に基づき  
1995年3月呼吸困難、乾性咳嗽の症状追加〕

3)本剤はラットアジュバント関節炎やリウマトイド因子(RF)陽性のMRL/lマウス関節病変に対しては炎症を抑制することが認められている<sup>7,9)</sup>が、カラゲニン、ブラジキニン、デキストランなどを用いたラット後肢足趾部の急性炎症やマスタード法を用いた亜急性炎症については、ステロイドや非ステロイド性消炎鎮痛剤のような抗炎症作用は示さず、酢酸stretching法及びHaffner法のいずれの方法においても鎮痛作用を示さなかった<sup>7)</sup>。

また、臨床試験ではプラセボとの二重盲検試験において、臨床評価項目の医師判定で投与8週目より改善度に有意差が認められている<sup>4)</sup>。

以上のように本剤は消炎鎮痛剤のような抗炎症作用を示さず、他のDMARDと同様に効果発現まで時間を要することから記載した。

従って、効果発現までの期間は患者のQOLを考慮し、非ステロイド性消炎鎮痛剤やステロイド内服剤等を併用することが望ましいとされている。また、最低3ヵ月は継続投与し、6ヵ月を経過しても自覚症状や炎症マーカーの改善がみられなければ投与を中止すること<sup>22)</sup>

〔承認時より記載〕

4)本剤の副作用として、血液障害、腎障害、肝機能障害が報告されていること、また、本剤は長期投与を必要とする薬剤であることから記載した。特に血液障害、腎障害は重篤化する可能性があり、早期発見・治療が重要であることから検査間隔、検査値を具体的に記載した。

〔承認時より記載、検査間隔・検査値は1995年3月追加〕

<参考>必要な検査

	投与開始前	投与中	
		~6ヵ月	6ヵ月以降
●血液学的検査 (白血球分画を含む血液像) ●尿検査	必ず実施	月1回	
●腎機能検査 ●肝機能検査	必ず実施	月1回	3ヵ月に1回
●胸部X線検査	必ず実施	6~12ヵ月ごとに1回	

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない(特に設定されていない)

### (2) 併用注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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)

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 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<sup>23)</sup>(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(「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(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<sup>24)</sup>(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)<sup>25)</sup>(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(「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<sup>26)</sup>(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<sup>27)</sup>、筋力低下、多発性筋炎<sup>28)</sup>(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、発心、嘔吐、呼吸困難、血圧低下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。

<解説>

(1)医師からの自発報告に基づいて記載した。

報告件数……再生不良性貧血:

承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発報告  
12件<症例概要はXⅢ項参照>

赤芽球癆:

承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発報告  
5件

汎血球減少:

承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発報告  
36件

無顆粒球症:

承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発報告  
50件

血小板減少:

承認時迄の調査及び使用成績調査3件(0.04%)、  
自発報告47件

(2014年3月末現在)

[再生不良性貧血、赤芽球癆、血小板減少:2002年1月厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡(H14.1.9付)により改訂、  
汎血球減少:1995年3月、無顆粒球症1993年8月追加改訂]

(汎血球減少の文献)

本間二郎他:診断と治療84増,94(1996)【53309】

(無顆粒球症の文献)

吉本栄治他:診断と治療87,326(1999)【53321】

根岸雅夫他:リウマチ34,651(1994)【53117】

(血小板減少の文献)

日比野宣幸他:中部リウマチ26,131(1995)【53426】

(2)医師からの自発報告に基づいて記載した。

報告件数……過敏性血管炎:承認時迄の調査及び使用成績調査0件、  
自発報告10件(2014年3月末現在)

[1995年3月追加改訂]

(3)承認時迄の調査及び使用成績調査における副作用発現状況、医師からの自発報告に基づいて記載した。

報告件数……間質性肺炎:承認時迄の調査及び使用成績調査2件  
(0.03%)、自発報告276件<症例概要はXⅢ項参照

好酸球性肺炎:承認時迄の調査及び使用成績調査0件、  
自発報告3件<症例概要はXⅢ項参照>  
肺線維症:承認時迄の調査及び使用成績調査2件  
(0.03%)、自発報告7件  
胸膜炎:承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発  
報告9件<症例概要はXⅢ項参照>

(2014年3月末現在)

[間質性肺炎、肺線維症:1990年3月薬安第27号(H2.3.14付)により改訂、  
好酸球性肺炎:2002年1月厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡  
(H14.1.9付)により改訂、胸膜炎:2005年8月厚生労働省医薬局  
安全対策課事務連絡(H17.8.24付)により改訂]

(間質性肺炎の文献)

上田 章他:九州リウマチ 10,161(1991)【53392】

福田孝昭他:診断と治療 87,1761(1999)【53372】

(肺線維症の文献)

猪熊茂子他:リウマチ 36, 34(1996)【53213】

(4)承認時迄の調査及び使用成績調査における副作用発現状況、医師からの  
自発報告に基づいて記載した。

報告件数……急性腎障害(腎不全を含む):

承認時迄の調査及び使用成績調査 0 件、自発報告  
19 件<症例概要はXⅢ項参照>

ネフローゼ症候群(膜性糸球体腎炎を含む):

承認時迄の調査及び使用成績調査 8 件(0.1%)、自  
発報告 398 件

(2014年3月末現在)

[急性腎障害:1997年11月医薬安第42号(H10.11.17付)に  
より改訂、ネフローゼ症候群:承認時より記載]

(ネフローゼ症候群の文献)

頼岡徳在他:腎と透析 28,529(1990)【53270】

(蛋白尿・ネフローゼ症候群の文献)

永金知臣他:日本臨床免疫学会会誌 13,346(1990)【53167】

(蛋白尿・膜性腎症の文献)

菊池正俊他:リウマチ 33,215(1993)【53254】

(膜性腎症の文献)

佐藤英智他:診断と治療 86,1226(1998)【53292】

(5)承認時迄の調査及び使用成績調査における副作用発現状況、医師からの  
自発報告に基づいて記載した。

報告件数……肝機能障害、肝機能検査値異常:

承認時迄の調査及び使用成績調査 113 件(1.6%)、  
自発報告 160 件<症例概要はXⅢ項参照>

(2014年3月末現在)

[2002年1月厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡

(H14.1.9 付) により改訂]

(肝機能障害の文献)

村上佳恵他:日本臨床免疫学会会誌 14,49(1991) 【53258】

松永伸一他:診断と治療 87,878(1999) 【53335】

(6)承認時迄の調査及び使用成績調査における副作用発現状況、医師からの自発報告に基づいて記載した。

報告件数……皮膚粘膜眼症候群:承認時迄の調査及び使用成績調査 0 件、  
自発報告 26 件

中毒性表皮壊死融解症:承認時迄の調査及び使用成績調査 0  
件、自発報告 9 件

天疱瘡様症状:承認時迄の調査及び使用成績調査 0 件、自発  
報告 50 件

紅皮症型薬疹:承認時迄の調査及び使用成績調査 1 件(0.01%)、  
自発報告 10 件<症例概要はXⅢ項参照>

(2014 年 3 月末現在)

[皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症:1995 年 3 月追加改訂、天疱瘡  
様症状:1991 年 3 月薬安第 27 号 (H3.3.13 付)、紅皮症型薬疹:2001 年 1  
月厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡 (H13.1.12 付) により改訂]

(皮膚粘膜眼症候群の文献)

中村英樹他:診断と治療 86,1086(1998) 【53288】

山根裕美子他:J.Environ.Dermatol.Cutan.Allergol.2,112(2008) 【60803】

(中毒性表皮壊死融解症の文献)

勝見祥子他:皮膚 40,29(1998) 【53285】

(天疱瘡様症状の文献)

天崎吉晴他:リウマチ 31,528(1991) 【53255】

(7)医師からの自発報告に基づいて記載した。

報告件数……重症筋無力症:承認時迄の調査及び使用成績調査 0 件、  
自発報告 15 件

筋力低下:承認時迄の調査及び使用成績調査 0 件、  
自発報告 10 件

多発性筋炎:承認時迄の調査及び使用成績調査 0 件、  
自発報告 12 件<症例概要はXⅢ項参照>

(2014 年 3 月末現在)

[重症筋無力症、筋力低下:1995 年 3 月、多発性筋炎:  
1995 年 11 月追加改訂]

(重症筋無力症の文献)

J. Fujiyama., et al.:Jpn. J. Med., 30,101(1991) 【53256】

西成田真他:診断と治療 84 増,82(1996) 【53409】

(多発性筋炎の文献)

安藤公二他:中部リウマチ 26,80(1995) 【53257】

(8)医師からの自発報告に基づいて記載した。

報告件数……

ショック、アナフィラキシー(血圧低下を含む)：

承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発報告4件<症例概要はXⅢ項参照>(2014年3月末現在)

[2008年7月厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(H20.7.4付)により改訂]

(3)その他の副作用

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	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
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 <sup>29)</sup>	—
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 <sup>30)</sup> 、手指末端のしびれ感、倦怠感、浮腫	黄色爪症候群 <sup>31)</sup> 、眼痛

<解説>

承認時迄の調査及び使用成績調査における副作用発現状況及び医師からの自発報告等に基づいて記載した。発現頻度は承認時迄の調査及び使用成績調査に基づいている。

**血液**

総症例 6,970 例中に認められた副作用発現件数は下記の通りであった(P.30 参照)。

貧血(ヘモグロビン減少、赤血球減少を含む):11件(0.2%)

[承認時より記載]

血小板減少:3件(0.04%)

[1994年5月薬安第31号(H6.5.10)により改訂]



### 腎臓

総症例 6,970 例中に認められた副作用発現件数は下記の通りであった  
(P.30 参照)。

蛋白尿:288 件(4.1%) [承認時より記載]

血尿:46 件(0.7%) [2002 年 1 月追加改訂]

腎機能異常:71 件(1.0%) [承認時より記載]

### 過敏症

総症例 6,970 例中に認められた副作用発現件数は下記の通りであった  
(P.30 参照)。

皮疹(発疹・湿疹・薬疹、紅斑を含む):575 件(8.2%)  
[承認時より記載]

そう痒感:277 件(4.0%) [承認時より記載]

蕁麻疹:19 件(0.3%) [1990 年 11 月追加改訂]

発熱(悪寒・熱感を含む):15 件(0.2%) [承認時より記載]

口内炎:111 件(1.6%) [承認時より記載]

舌炎:20 件(0.3%) [1990 年 11 月追加改訂]

好酸球増加:22 件(0.3%) [承認時より記載]

光線過敏症:1 件(0.01%) [2008 年 7 月追加改訂]

### 消化器

総症例 6,970 例中に認められた副作用発現件数は下記の通りであった  
(P.30 参照)。

食欲不振(食欲減退を含む):17 件(0.2%) [承認時より記載]

悪心、嘔吐:35 件(0.5%) [承認時より記載]

下痢(軟便を含む):21 件(0.3%) [承認時より記載]

胃痛(腹痛・胃炎を含む):58 件(0.8%) [承認時より記載]

口渇:14 件(0.2%) [1995 年 3 月追加改訂]

便秘:5 件(0.07%) [承認時より記載]

### 肝臓

総症例 6,970 例中に認められた副作用発現件数は下記の通りであった  
(P.30 参照)。

黄疸:2 件(0.03%)

肝機能障害(肝機能検査値異常を含む):113 件(1.6%)

[いずれも承認時より記載、1990 年 11 月及び  
1999 年 5 月表現変更]

### 精神神経系

総症例 6,970 例中に認められた副作用発現件数は下記の通りであった  
(P.30 参照)。

頭痛:9 件(0.1%) [承認時より記載]

めまい:11 件(0.2%) [1990 年 11 月追加改訂]

眠気:2 件(0.03%) [承認時より記載]

### その他

総症例 6,970 例中に認められた副作用発現件数は下記の通りであった  
(P.30 参照)。

乳房肥大:0件(自発報告6件、2014年3月末現在)  
 [2006年2月追加改訂]

女性化乳房:0件(自発報告3件、2014年3月末現在)  
 [2006年2月追加改訂]

脱毛:17件(0.2%) [承認時より記載]

味覚異常(味覚消失を含む):60件(0.9%) [承認時より記載]

手指末端のしびれ感(口・舌のしびれ感を含む):7件(0.1%)  
 [承認時より記載]

倦怠感:7件(0.1%) [承認時より記載]

浮腫:36件(0.5%) [2002年1月追加改訂]

黄色爪症候群:3件(0.04%)(自発報告152件、2014年3月末現在、なお  
 発現頻度は承認時迄の調査及び使用成績調査の爪の障害3件(0.04%)  
 で算出)  
 [1990年3月薬安第27号(H2.3.14)により改訂]

眼痛:1件(0.01%) [承認時より記載]

(脱毛の文献)

俣野憲一:診断と治療 86,1084(1998)【53289】  
 (味覚異常の文献)

内田詔爾他:関東リウマチ 21,62(1989)【53259】  
 (黄色爪症候群の文献)

菊池りか他:皮膚病診療 12,73(1990)【53260】

吉野博子他:臨床皮膚科 49,509(1995)【53388】

田中宏幸他:リウマチ科 35,309(2006)【59038】

中込大樹他:皮膚病診療 35,787(2013)【64063】

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

[1999年1月改訂]

時期	承認時迄の調査(%)		使用成績調査(%)		計(%)		
調査症例数	634		6336		6970		
副作用発現症例数	188(29.7)		1478(23.3)		1666(23.9)		
副作用発現件数	244		1856		2100		
副作用の種類	副作用の種類別発現件数			副作用の種類	副作用の種類別発現件数		
	承認時迄の調査(%)	使用成績調査(%)	計(%)		承認時迄の調査(%)	使用成績調査(%)	計(%)
皮膚障害(例数)	116(18.3)	761(12.0)	877(12.6)	肝障害(例数)	12(1.9)	121(1.9)	133(1.9)
発疹・湿疹・皮疹・薬疹	86(13.6)	477(7.5)	563(8.1)	肝機能障害	12(1.9)	72(1.1)	84(1.2)
そう痒感	26(4.1)	251(4.0)	277(4.0)	肝機能検査値異常	0	29(0.5)	29(0.4)
蕁麻疹	0	19(0.3)	19(0.3)	ALP上昇	0	25(0.4)	25(0.4)
脱毛	3(0.5)	14(0.2)	17(0.2)	黄疸	0	2(0.03)	2(0.03)
紅斑	1(0.2)	11(0.2)	12(0.2)	血液障害(例数)	6(0.9)	57(0.9)	63(0.9)
発赤	0	9(0.1)	9(0.1)	好酸球増加	2(0.3)	20(0.3)	22(0.3)
皮膚炎	3(0.5)	4(0.06)	7(0.1)	白血球減少	1(0.2)	16(0.3)	17(0.2)
爪の障害	0	3(0.05)	3(0.04)	貧血	2(0.3)	9(0.1)	11(0.2)
紅皮症型薬疹	0	1(0.02)	1(0.01)	血小板減少	0	3(0.05)	3(0.04)
光線過敏症	0	1(0.02)	1(0.01)	顆粒球減少	1(0.2)	2(0.03)	3(0.04)
その他の皮膚障害	0	5(0.08)	5(0.07)	免疫グロブリン減少	0	3(0.05)	3(0.04)
腎障害(例数)	19(3.0)	368(5.8)	387(5.6)	好中球減少	0	2(0.03)	2(0.03)
蛋白尿	15(2.4)	273(4.3)	288(4.1)	その他の血液障害	0	8(0.1)	8(0.1)
腎機能異常	2(0.3)	69(1.1)	71(1.0)	呼吸器障害(例数)	0	8(0.1)	8(0.1)
血尿	2(0.3)	44(0.7)	46(0.7)	間質性肺炎	0	2(0.03)	2(0.03)
ネフローゼ症候群	1(0.2)	7(0.1)	8(0.1)	肺線維症	0	2(0.03)	2(0.03)
その他の腎障害	0	3(0.05)	3(0.04)	咳嗽	0	1(0.02)	1(0.01)
胃腸障害(例数)	45(7.0)	272(4.3)	317(4.5)	その他の呼吸器障害	0	3(0.05)	3(0.04)
口内炎	18(2.8)	93(1.5)	111(1.6)	その他(例数)	27(4.3)	150(2.4)	177(2.5)
胃痛・腹痛・胃炎	12(1.9)	46(0.7)	58(0.8)	味覚異常・消失	3(0.5)	57(0.9)	60(0.9)
胃不快感	2(0.3)	32(0.5)	34(0.5)	浮腫	8(1.3)	28(0.4)	36(0.5)
悪心	5(0.8)	25(0.4)	30(0.4)	食欲不振・減退	3(0.5)	14(0.2)	17(0.2)
下痢・軟便	7(1.1)	14(0.2)	21(0.3)	発熱・悪寒・熱感	3(0.5)	12(0.2)	15(0.2)
舌炎	0	20(0.3)	20(0.3)	めまい	0	11(0.2)	11(0.2)
口渇	0	14(0.2)	14(0.2)	頭痛	2(0.3)	7(0.1)	9(0.1)
胃腸障害	3(0.5)	11(0.2)	14(0.2)	倦怠感	1(0.2)	6(0.09)	7(0.1)
口唇炎・口角炎	1(0.2)	8(0.1)	9(0.1)	腫脹	2(0.3)	3(0.05)	5(0.07)
口内異常感	0	7(0.1)	7(0.1)	眠気	1(0.2)	1(0.02)	2(0.03)
胸やけ	3(0.5)	4(0.06)	7(0.1)	しびれ感	1(0.2)	1(0.02)	2(0.03)
嘔吐	1(0.2)	4(0.06)	5(0.07)	眼痛	1(0.2)	0	1(0.01)
便秘	2(0.3)	3(0.05)	5(0.07)	その他	5(0.8)	29(0.5)	34(0.5)
口・舌のしびれ感	0	5(0.08)	5(0.07)				
腹部膨満	0	4(0.06)	4(0.06)				
胃潰瘍	1(0.2)	3(0.05)	4(0.06)				
十二指腸潰瘍	1(0.2)	1(0.02)	2(0.03)				
その他の胃腸障害	1(0.2)	3(0.05)	4(0.06)				

再審査期間 1987年6月30日～1993年6月29日

## (5) 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

リマチル錠100mg(使用成績調査 社内集計6,074例中)

背景因子		要因	評価対象例数	副作用発現		
				例数	率(%)	件数
性別	男		1,001	202	20.18	241
	女		5,070	1,251	24.67	1,587
	不明		3	1	33.33	1
年齢	65歳未満		4,663	1,159	24.86	1,462
	65歳以上		1,409	295	20.94	367
	不明		2	0	0.00	0
診断名	関節リウマチ		6,074	1,454	23.94	1,829
合併症	無		4,173	984	23.58	1,231
	有		1,899	469	24.70	596
	不明		2	1	50.00	2
併用薬	無		124	18	14.52	19
	有		5,950	1,436	24.13	1,810
一日平均投与量	～100mg		1,463	308	21.05	374
	～200mg		2,821	712	25.24	913
	～300mg		1,750	419	23.94	521
	300mg超		7	1	14.29	1
	不明		33	14	42.42	20
合計			6,074	1,454	23.94	1,829

(使用成績調査期間:1987年6月30日～1993年6月29日)

リマチル錠50mg(使用成績調査 社内集計262例中)

背景因子		要因	評価対象例数	副作用発現		
				例数	率(%)	件数
性別	男		46	5	10.87	7
	女		216	19	8.80	20
年齢	65歳未満		190	18	9.47	20
	65歳以上		72	6	8.33	7
診断名	関節リウマチ		262	24	9.16	27
合併症	無		160	8	5.00	10
	有		102	16	15.69	17
併用薬	無		6	1	16.67	1
	有		256	23	8.98	26
一日平均投与量	～100mg		184	19	10.33	19
	～200mg		76	5	6.58	8
	～300mg		2	0	0.00	0
	300mg超		0	0	0.00	0
合計			262	24	9.16	27

(使用成績調査期間:1992年3月27日～1993年6月29日)

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の副作用としてショック、アナフィラキシー等が報告されているため、本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

〔2008年7月厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡  
(H20.7.4付)により改訂〕

9. 高齢者への投与

該当しない(特に設定されていない)

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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〕

<解説>

- 1)妊産婦への使用経験が少なく、安全性が確立されていないことから記載した。なお、動物実験において、妊娠前及び妊娠初期投与試験(マウス)では、240mg/kgまでの用量で親動物の生殖能力に影響はなく、また胎児の初期発生にも障害を及ぼさなかった<sup>32)</sup>。また、胎児器官形成期投与試験(マウス)では、480mg/kgまでの用量で催奇形性は認められなかったが、120mg/kg以上の群で胎児の発育遅延が、480mg/kgで妊娠母獣の体重増加抑制、胎児致死作用及び出生児の成長発育遅延が認められた<sup>33)</sup>。

〔承認時より記載〕

- 2)授乳中の婦人への使用経験がないことから記載した。

〔承認時より記載〕

11. 小児等への投与

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)。

<解説>

小児への使用経験が少なく、安全性が確立されていないことから記載した。

〔承認時より記載〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

<解説>

尿検査試験紙のケトン体測定の方法は、ニトロプルシドナトリウムとケトン体との呈色反応を応用したものである。ニトロプルシドはイオウイオンとも呈色反応を示し、これはイオウイオンがニトロプルシドイオン $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ と反応して赤紫色のチオニトロプルシドイオン $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NOS}]^{4-}$ を生成するためと考えられている。ブシラミンはSH基を有するため、本剤投与中に尿中ケトン体の検査を行うと、ニトロプルシド反応の原理により測定結果が偽陽性を呈することがあることから、注意喚起のために記載した。

〔1997年11月追加改訂〕

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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。）

<解説>

PTP包装の薬剤共通の注意事項である。

PTPシートの誤飲により重篤な合併症の併発が報告されているので、PTPシートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

〔1997年2月日薬連発第304号（H8.4.18付）により改訂〕

15. その他の注意

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。

<解説>

*in vitro*においてブシラミンに金注射剤を添加すると蛋白結合率が増加したとの報告に基づいて承認時に相互作用欄に記載したが、使用成績調査及び文献報告において金注射剤との併用による副作用の増強あるいは効果の減弱が認められなかったことにより、その他の注意の項へ移行した。

〔承認時より記載、1999年1月厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡（H11.1.27付）により改訂〕

16. その他

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>34)</sup>

1) 中枢神経系に対する作用

マウスへの経口投与(10~500mg/kg)で自発運動、抗けいれん作用、睡眠時間に対し影響しなかった。

2) 骨格筋、末梢神経系に対する作用

マウスへの経口投与(10~500mg/kg)で骨格筋弛緩作用に影響せず、モルモットへの点眼投与(0.3~3.0%液)で局所麻酔作用は示さなかった。

3) 呼吸・心血管系に対する作用

ウサギへの静脈内投与(1~100mg/kg)で呼吸、心拍数には影響しなかったが、血圧は30mg/kg以上で軽度に低下した。3×10<sup>-3</sup>Mまでの濃度でモルモット摘出心房の収縮力、拍動数に影響しなかった。3×10<sup>-3</sup>Mまでの濃度でウサギ摘出大動脈のノルアドレナリン収縮反応に影響しなかった。

4) 平滑筋に対する作用

3×10<sup>-3</sup>Mまでの濃度でウサギ摘出回腸の自発運動に影響せず、モルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン等に対する収縮反応にも影響しなかった。また、3×10<sup>-3</sup>Mまでの濃度でモルモット摘出気管のヒスタミン収縮反応に影響せず、マウスへの経口投与(10~500mg/kg)で消化管運動にも影響しなかった。

5) 腺分泌に対する作用

300mg/kgをマウスに皮下投与すると唾液分泌が有意に亢進した。ラットに十二指腸内投与すると、200mg/kg以上で胃液分泌と酸性度が減少した。ラットへの静脈内投与(1~25mg/kg)で胆汁分泌に影響しなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>35)</sup>

動物種	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		
		経口	皮下	腹腔内
マウス	雄	4,118	1,546	1,348
	雌	3,892	1,250	1,501
ラット	雄	4,074	2,165	1,375
	雌	2,961	2,009	1,053

## (2) 反復投与毒性試験<sup>36-39)</sup>

ブシラミンをラット(125～1,000mg/kg)及びイヌ(25～200mg/kg)に3カ月間経口投与した。ラットでは125mg/kgで毒性の発現は認められず、250mg/kg以上では、肝臓の軽度脂肪化、500mg/kg以上ではさらに軽度貧血、体重増加抑制、骨髄細胞数の増加等の変化があり、イヌでは200mg/kgまで毒性の発現は認められなかったため、最大無影響量はラットで125mg/kg、イヌで200mg/kgと推定された。

ブシラミンをラット(7.8～500mg/kg)及びイヌ(20～250mg/kg)に12カ月間経口投与した。ラットでは31.2mg/kg以下では毒性が認められず、125mg/kg以上で体重増加抑制、肝臓の軽度脂肪化等、500mg/kgではさらに精巣間細胞腫の発現率増加、軽度貧血等の変化があり、イヌでは100mg/kgまで毒性の発現は認められず、250mg/kgの投与で一時的な摂餌量と摂水量の減少傾向及び軽度貧血を認めたため、最大無影響量はラットで31.2mg/kg、イヌで100mg/kgと推定された。

## (3) 生殖発生毒性試験

### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>32)</sup>

マウスの妊娠前及び妊娠初期にブシラミン30、120及び240mg/kgを経口投与したところ、親動物の生殖能力に影響はなく、また胎児の初期発生にも障害を及ぼさなかった。本試験における最大無影響量は、母獣では120mg/kg、胎児では240mg/kgと考えられた。

### 2) 胎児器官形成期投与試験

マウスの胎児器官形成期にブシラミン30、120及び480mg/kgを経口投与したところ、いずれの投与量においても催奇形性を認めなかったが、480mg/kgで妊娠母獣の体重増加抑制、胎児致死作用及び出生児の成長発育遅延を、120mg/kg以上で胎児の発育遅延を認めた。本試験における最大無影響量は、母獣では120mg/kg、胎児では30mg/kg、出生児では120mg/kgと考えられた<sup>33)</sup>。

また、ウサギの胎児器官形成期にブシラミン33.3、100及び300mg/kgを経口投与したところ、いずれの投与量においても催奇形性を認めなかったが、妊娠母獣では100mg/kg以上で摂餌量の減少を、また300mg/kgで母獣の体重減少及び死亡例の増加及び胎児致死作用を認めた。本試験における最大無影響量は、母獣では33.3mg/kg、胎児では100mg/kgと考えられた<sup>40)</sup>。

### 3) 周産期及び授乳期投与試験<sup>41)</sup>

マウスの周産期及び授乳期にブシラミン7.5、30、120及び480mg/kgを経口投与したところ、分娩母獣では120mg/kg以上で軽度の体重減少及び死亡例を、出生児では480mg/kgで生存率及び離乳率の有意な低下、体重の有意な抑制、外表発育及び機能発達の遅延を認めた。本試験における最大無影響量は、母獣では30mg/kg、出生児では120mg/kgと考えられた。



#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 抗原性<sup>42)</sup>

能動性全身アナフィラキシー (ASA) 反応 (マウス、モルモット、ウサギ)、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応 (マウス、モルモット、ウサギ)、受身ヒツジ赤血球凝集 (HA) 反応 (ウサギ) においてブシラミンに抗原性は認められなかった。なお、モルモットで遅延型皮膚反応の認められる場合があったが、ウサギでは認められず、またアジュバント非共存下 (単独感作) ではモルモットでも認められなかった。

##### 2) 変異原性<sup>43)</sup>

ブシラミンは微生物における復帰変異誘発性やチャイニーズ・ハムスター培養細胞における染色体異常誘発性を全く示さなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤: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) 有効成分:劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	高温・高湿を避けて保管のこと
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1)薬局での取扱い上の留意点について 特になし (2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) Ⅷ-14.適用上の注意 の項参照 ・患者向医薬品ガイド:有り ・くすりのしおり:有り ・服薬指導箋:有り (3)調剤時の留意点について 特になし
5. 承認条件等	該当しない
6. 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
7. 容器の材質	[PTP包装] P T P :ポリプロピレン、アルミニウム ピロ包装セロハン、ポリエチレン、アルミニウム 箱 :紙 [バラ包装] ボ ト ル:ポリエチレン キャップ:ポリエチレン 乾燥剤容器(キャップ裏):ポリエチレン 詰 め 物:ポリウレタン ラ ベ ル:紙 箱 :紙
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬:なし 同効薬:ペニシラミン、サラゾスルファピリジン、金チオリンゴ酸ナトリウム、オー ラノフィン、アクタリット、メトレキサート、レフルノミド 等
9. 国際誕生年月日	1987年6月30日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
リマチル錠50mg	2002年5月24日	21400AMZ00492000
(旧販売名)リマチル50	1992年3月27日	(04AM)第0791号
リマチル錠100mg	2002年5月24日	21400AMZ00491000
(旧販売名)リマチル	1987年6月30日	(62AM)第1005号

11. 薬価基準収載年月日

リマチル錠50mg	2003年7月4日
(旧販売名)リマチル50	1992年5月29日
リマチル錠100mg	2003年7月4日
(旧販売名)リマチル	1987年8月28日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1995年3月9日(再審査結果通知 薬発第201号)  
薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)

14. 再審査期間

1987年6月30日～1993年6月29日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

リマチル錠 50mg

包装	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
100錠 PTP	1094305020101	4420002F2059	620000180
500錠 PTP	1094305020102		

リマチル錠 100mg

包装	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
100錠 PTP	1094213020101	4420002F1117	620000181
500錠 PTP	1094213020102		
1000錠 PTP	1094213020103		
500錠 バラ	1094213020201		

17. 保険給付上の注意

特になし

## X I . 文 献

### 1 . 引用文献

- 1) 菅原幸子他:臨床薬理16, 611(1985)【53078】
- 2) 菅原幸子他:臨床薬理16, 621(1985)【53135】
- 3) 塩川優一他:炎症5, 333(1985)【53136】
- 4) 塩川優一他:医学のあゆみ135, 1116(1985)【53072】
- 5) 塩川優一他:炎症6, 409(1986)【53143】
- 6) 西村慶太他:炎症13, 293(1993)【53192】
- 7) 藤村一他:日本薬理学雑誌76, 117(1980)【53066】
- 8) Hayashi M. et al.:J. Rheumatol. 18, 691(1991)【53103】
- 9) 安倍千之:リウマチ25, 440(1985)【53069】
- 10) Hashimoto K. et al.:J. Rheumatol. 20, 953(1993)【53204】
- 11) Goto M. et al.:Int. J. Immunopharmacol. 11, 327(1989)【53070】
- 12) Eguchi K. et al.:J. Rheumatol. 19, 1045(1992)【53185】
- 13) Hirohata S. et al.:Clin. Immunol. Immunopathol. 66, 43(1993)【53188】
- 14) Aono H. et al.:J. Rheumatol. 23, 65(1996)【53212】
- 15) Matsuno H. et al.:Int. J. Immunopharmacol. 20, 295(1998)【53311】
- 16) Nakata K. et al.:Jpn. J. Pharmacol. 37, 85(1985)【53076】
- 17) 小谷敬子他:炎症17, 87(1997)【50393】
- 18) 森川演夫他:医薬品研究16, 808(1985)【53134】
- 19) 鬼頭寛和他:医薬品研究16, 793(1985)【53091】
- 20) *N*-(2-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-cysteine(SA96)のヒト臨床用量における血中濃度範囲でのたん白結合性と併用薬との相互作用, 社内資料【53228】
- 21) 堀内正人他:薬学雑誌105, 665(1985)【53092】
- 22) 高杉潔:治療73, 574(1991)【53115】
- 23) 根岸雅夫他:リウマチ34, 651(1994)【53117】
- 24) 猪熊茂子他:リウマチ36, 34(1996)【53213】
- 25) 菊池正俊他:リウマチ33, 215(1993)【53254】
- 26) 天崎吉晴他:リウマチ31, 528(1991)【53255】
- 27) Fujiyama J. et al.:Jpn. J. Med. 30, 101(1991)【53256】
- 28) 安藤公二他:中部リウマチ26, 80(1995)【53257】
- 29) 村上佳恵他:日本臨床免疫学会会誌14, 49(1991)【53258】
- 30) 内田詔爾他:関東リウマチ21, 63(1989)【53259】
- 31) 菊池りか他:皮膚病診療12, 73(1990)【53260】
- 32) 山本義為他:医薬品研究16, 611(1985)【53086】
- 33) 山本義為他:医薬品研究16, 626(1985)【53087】
- 34) Iso T. et al.:応用薬理25, 123(1983)【53093】
- 35) *N*-(2-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-cysteine(SA96)およびその分解物の急性毒性試験, 社内資料【53080】
- 36) 高瀬謙二他:医薬品研究16, 895(1985)【53081】
- 37) 鬼頭寛和他:応用薬理29, 429(1985)【53082】
- 38) 鬼頭寛和他:医薬品研究16, 919(1985)【53083】

- 39) 鬼頭寛和他:医薬品研究16, 960(1985)【53084】
- 40) 山本義為他:医薬品研究16, 654(1985)【53088】
- 41) 山本義為他:医薬品研究16, 665(1985)【53089】
- 42) 須田浩他:医薬品研究16, 991(1985)【53085】
- 43) 森河康一他:医薬品研究16, 784(1985)【53090】

## 2. その他の参考文献

第十六改正日本薬局方解説書

第十六改正日本薬局方第一追補解説書

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	韓国
販売名	Rimatil
会社名	鐘根堂
発売年	1992年
剤形・含量	100mg錠
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。

(2011年2月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### X III. 備考

#### 1. その他の関連資料

##### ◎ 重大な副作用の症例の概要

##### 【再生不良性貧血】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
1	女・ 70代	関節リウマチ (狭心症、 高脂血症、 骨粗鬆症)	200mg 903日間	<p><b>再生不良性貧血、ネフローゼ症候群</b></p> <p>投与開始日:関節リウマチに対し、本剤 200mg を投与。 投与 903 日目:汎血球減少症、血清総蛋白および血清アルブミンの (投与中止日)低値、尿蛋白を認め入院。骨髄は低形成で巨核球はほとんど 認めなかった。</p> <p>中止 2 日後:メチルプレドニゾロン 1000mg/日、メテロン 15mg/日投与開 始。</p> <p>中止 4 日後:メチルプレドニゾロン 1000mg/日投与中止。 中止 5 日後:プレドニゾロン 40mg/日投与開始。 中止 27 日後:プレドニゾロン 30mg/日、メテロンからダナゾール 400mg/ 日へ変更。</p> <p>中止 41 日後:ダナゾールからシクロスポリン 150mg/日へ変更。 中止 67 日後:尿蛋白および血小板減少の遷延を認めた。 中止 68 日後:退院。 中止 110 日後:腎生検を行い、膜性腎症と診断。 中止 273 日後:血液データの正常化および尿蛋白陰性。</p>				
<b>臨床検査値</b>								
			投与903日目 (投与中止日)	中止26日後	中止40日後	中止67日後	中止147日後	中止273日後
		赤血球数(10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	282	302	336	301	331	392
		ヘモグロビン量(g/dL)	9.6	10.4	11.6	10.3	10.3	11.3
		ヘマトクリット値(%)	29.7	32.5	36.3	32.0	32.4	35.1
		白血球数(/mm <sup>3</sup> )	1880	2750	3990	4010	5700	4480
		好中球(%)	37	63	62	49	57	50
		好酸球(%)	6	2	0	1	0	0
		好塩基球(%)	0	0	0	0	0	0
		リンパ球(%)	52	33	31	45	37	47
		単球(%)	4	2	7	6	6	3
		血小板数(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1.2	1.2	1.3	1.1	24.5	26.4
<p>投与903日目(投与中止日)の骨髄穿刺結果:NCC 7.0万、MgK 6.3、ME 0.98。 lymphoid cellを25%認め、myeloid抑制。赤芽球系は相対的に保たれているが絶対数として抑制。Aplastic Anemia likely</p>								
併用薬:ジルチアゼム塩酸塩、シンバスタチン、活性型ビタミン D <sub>3</sub>								

【間質性肺炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																				
1	女・ 50代	関節リウマチ	300mg/日 83日間	<p><b>間質性肺炎</b>            投与 81 日目: 労作時呼吸困難出現するも仕事可能。            投与 83 日目: 労作時呼吸困難が強くなり近医受診。胸写で間質性肺炎を指摘され、当科紹介            入院後: メチルプレドニゾロン 1.0g/日、ウリナスタチン 20 万単位/日を 3 日間点滴静注。            治療 3 日後: 胸写の改善がみられたため、プレドニゾロン 50mg/日 (内服) に変更。            治療 7 日後以降: 約 2 週間毎にプレドニゾロンの減量を行う。            投与中止 36 日後: 退院。プレドニゾロン 15mg/日に変更。胸写上、陰影は消失。</p> <p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与83日目</th> <th>治療7日後</th> <th>投与中止25日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRP</td> <td>17.89</td> <td>1.97</td> <td>2.84</td> </tr> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>1658</td> <td>719</td> <td>513</td> </tr> <tr> <td>KL-6 (U/mL)</td> <td>2553</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>P-ANCA (E unit)</td> <td>&lt; 10</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		投与83日目	治療7日後	投与中止25日後	CRP	17.89	1.97	2.84	LDH (IU/L)	1658	719	513	KL-6 (U/mL)	2553	—	—	P-ANCA (E unit)	< 10	—	—
	投与83日目	治療7日後	投与中止25日後																					
CRP	17.89	1.97	2.84																					
LDH (IU/L)	1658	719	513																					
KL-6 (U/mL)	2553	—	—																					
P-ANCA (E unit)	< 10	—	—																					
併用薬: ロキソプロフェンナトリウム、セトラキサート塩酸塩																								
2	女・ 70代	関節リウマチ	200mg/日 154日間	<p><b>間質性肺炎</b>            投与 86 日目: 咳、息切れ出現。胸部 X 線にて間質性肺炎を認め入院。プレドニゾロンを 5mg より 20mg に増量。            投与 102 日目: 軽快し退院。以後外来通院。            投与 133 日目: 再び咳、息切れあり。間質性肺炎の増悪を認め入院。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500mg/日×3日)を施行。            投与 149 日目: 一時呼吸苦は改善していたが、再び増悪。            投与 155 日目: 本剤投与中止。感染症の合併を考えイミペネム・シラスタチンナトリウム投与開始。比較的落ち着いていた。            投与中止 3 日後: 呼吸状態急激に悪化。肺機能検査の結果、O<sub>2</sub>10L/分投与下で Po<sub>2</sub>: 34.2、Pco<sub>2</sub>: 33.2、SaO<sub>2</sub>: 70.0%。挿管したところで突然呼吸停止、心停止をきたす。</p>																				
併用薬: プレドニゾロン、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、シメチジン、ミソプロストール																								



【好酸球性肺炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																																				
1	女・ 50代	関節リウマチ (なし)	150mg 約4ヵ月間	<p><b>好酸球性肺炎</b>            投与開始日：関節リウマチに対し、本剤 150mg、ロキソプロフェンナトリウム 180mg を投与。            投与約3ヵ月目：39℃台の発熱及び四肢、体幹に皮疹が発現。            投与約4ヵ月目：当院受診。血中好酸球分画の著高。胸部 X 線上、微（投与中止日）細粒状影が散在。本剤、ロキソプロフェンナトリウムの投与中止。低酸素血症があり、酸素投与開始。            中止7日後：気管支鏡検査にて、洗浄液中の好酸球が18%と増加。            中止9日後：発熱、皮疹は徐々に軽快。            中止18日後：皮膚貼布試験にて、本剤は陽性、ロキソプロフェンナトリウムは陰性。本剤による好酸球性肺炎と診断。            中止24日後：退院。</p> <p><b>臨床検査値</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与約4ヵ月目 (中止日)</th> <th>中止7日後</th> <th>中止15日後</th> <th>中止24日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>4600</td> <td>5500</td> <td>4800</td> <td>4100</td> </tr> <tr> <td>好中球(%)</td> <td>42.5</td> <td>38.0</td> <td>52.0</td> <td>58.0</td> </tr> <tr> <td>好酸球(%)</td> <td>37.0</td> <td>27.0</td> <td>16.5</td> <td>12.1</td> </tr> <tr> <td>好塩基球(%)</td> <td>3.5</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>リンパ球(%)</td> <td>12.0</td> <td>25.0</td> <td>20.5</td> <td>20.8</td> </tr> <tr> <td>単球(%)</td> <td>5.0</td> <td>9.5</td> <td>10.5</td> <td>8.5</td> </tr> </tbody> </table>			投与約4ヵ月目 (中止日)	中止7日後	中止15日後	中止24日後	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	4600	5500	4800	4100	好中球(%)	42.5	38.0	52.0	58.0	好酸球(%)	37.0	27.0	16.5	12.1	好塩基球(%)	3.5	0.5	0.5	0.6	リンパ球(%)	12.0	25.0	20.5	20.8	単球(%)	5.0	9.5	10.5	8.5
	投与約4ヵ月目 (中止日)	中止7日後	中止15日後	中止24日後																																				
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	4600	5500	4800	4100																																				
好中球(%)	42.5	38.0	52.0	58.0																																				
好酸球(%)	37.0	27.0	16.5	12.1																																				
好塩基球(%)	3.5	0.5	0.5	0.6																																				
リンパ球(%)	12.0	25.0	20.5	20.8																																				
単球(%)	5.0	9.5	10.5	8.5																																				
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム																																								

【間質性肺炎、胸膜炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
1	女・ 40代	関節リウマチ (髄膜腫、 三叉神経痛)	200mg 189日間	<p><b>胸膜炎、間質性肺炎</b></p> <p>投与開始日: 関節リウマチに対し、本剤 200mg およびメトトレキサート 4mg/週、プレドニゾロン 5mg/日、テブレノン、複合ビタミン B 剤投与開始。</p> <p>投与 124 日目: 左胸膜炎、肺炎にて他施設(処方施設)呼吸器科へ入院。処置としてセファゾリンナトリウム 2g/日の投与。</p> <p>投与 139 日目: 症状持続。</p> <p>投与148日目: 乾性咳嗽にて他施設(処方施設)再入院。右肺野の浸潤影、発熱(37.5℃)、CTにて右肺野S2、S8に斑状影、胸水を認めた。ミノサイクリン塩酸塩200mgを投与。その後、メロペネム水和物1g、ミカファンギンナトリウム150mgを投与。X線による陰影、咳嗽、胸痛が続くため、対症療法としてジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウムを投与。</p> <p>投与177日目: 当施設入院。胸痛およびX線にて同様の所見を認めた。PaO<sub>2</sub>75 torrと軽度の低酸素血症、AaDo<sub>2</sub> 25torrと開大を認めた。</p> <p>投与184日目: 経気管支肺生検を施行。結果、右肺野B2でリンパ球優位の間質性肺炎と判明。</p> <p>投与189日目: 本剤およびメトトレキサート投与中止。 (投与中止日)</p> <p>中止14日後: 休薬のみで経過をみていたが胸痛、レントゲン上の改善が思ったほど進まず、プレドニゾロン30mg/日を投与開始。以後、1週間ごとに減量。</p> <p>中止25日後: 胸痛症状改善にて退院。</p> <p>中止42日後: 胸部レントゲン上も陰影軽快。</p>		
臨床検査値						
		投与71日目	投与124日目	投与150日目	投与182日目	中止7日後
赤血球数	(10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	435	422	376	397	428
ヘモグロビン量	(g/dL)	12.2	11.8	10.9	11.4	11.9
ヘマトクリット値	(%)	37.2	38.1	33.7	35.7	37.9
白血球数	( /mm <sup>3</sup> )	6600	11000	8800	6510	7460
血小板数	(10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	18.6	21.7	22.5	34.8	32.3
総ビリルビン	(mg/dL)	—	0.3	0.4	0.3	—
AST	(IU/L)	25	26	19	29	23
ALT	(IU/L)	23	26	15	40	30
LDH	(IU)	—	267	292	214	209
γ-GTP	(mU/mL)	—	29	—	69	—
血清総蛋白	(g/dL)	—	6.7	—	6.0	6.5
BUN	(mg/dL)	10.3	13.5	13.1	7.6	8.9
血清クレアチニン	(mg/dL)	0.5	0.6	0.6	0.5	0.6
CRP		0.13	8.29	17.60	5.5	1.8
併用薬: メトトレキサート、ロキソプロフェンナトリウム、カルバマゼピン、テブレノン、プレドニゾロン、複合ビタミン B 剤						

【急性腎障害】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																															
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																															
1	女・ 60代	関節リウマチ	200mg 255日間	<p>本剤投与開始時既に蛋白尿(2+)を認める。投与開始 255 日で嘔気出現。直ちに本剤中止。血液検査にて、急性腎不全を指摘され、血液維持透析にて治療。 発現後 98 日で軽快。</p> <p><b>臨床検査値</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現後3日</th> <th>発現後93日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿蛋白</td> <td>3+</td> <td>2+</td> </tr> <tr> <td>BUN(mg/dL)</td> <td>52.2</td> <td>11.8</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン(mg/dL)</td> <td>5.2</td> <td>0.9</td> </tr> </tbody> </table>			発現後3日	発現後93日	尿蛋白	3+	2+	BUN(mg/dL)	52.2	11.8	クレアチニン(mg/dL)	5.2	0.9																		
	発現後3日	発現後93日																																	
尿蛋白	3+	2+																																	
BUN(mg/dL)	52.2	11.8																																	
クレアチニン(mg/dL)	5.2	0.9																																	
併用薬:テガフル・ウラシル、アシクロビル、ラニチジン塩酸塩、ケトプロフェン坐薬、プレドニゾン																																			
2	女・ 60代	関節リウマチ	300mg 約3年7ヵ月間	<p>投与開始後約1年2ヵ月で蛋白尿(2+)出現し、発現後2年4ヵ月で腎機能異常にて本剤中止し、食事療法を実施。発現後3年2ヵ月現在、未回復。</p> <p><b>臨床検査値</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現時</th> <th>発現後 2年4ヵ月 (投与中止)</th> <th>発現後 2年11ヵ月</th> <th>発現後 3年1ヵ月</th> <th>発現後 3年2ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿蛋白</td> <td>2+</td> <td>3+</td> <td>3+</td> <td>3+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>BUN(mg/dL)</td> <td></td> <td>30</td> <td>36</td> <td>62.9</td> <td>25.4</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン (mg/dL)</td> <td></td> <td>1.6</td> <td>2.6</td> <td>4.04</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>コレステロール(mg/dL)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>140</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			発現時	発現後 2年4ヵ月 (投与中止)	発現後 2年11ヵ月	発現後 3年1ヵ月	発現後 3年2ヵ月	尿蛋白	2+	3+	3+	3+	3+	BUN(mg/dL)		30	36	62.9	25.4	クレアチニン (mg/dL)		1.6	2.6	4.04	2.6	コレステロール(mg/dL)				140	
	発現時	発現後 2年4ヵ月 (投与中止)	発現後 2年11ヵ月	発現後 3年1ヵ月	発現後 3年2ヵ月																														
尿蛋白	2+	3+	3+	3+	3+																														
BUN(mg/dL)		30	36	62.9	25.4																														
クレアチニン (mg/dL)		1.6	2.6	4.04	2.6																														
コレステロール(mg/dL)				140																															
併用薬:ミゾリビン、プレドニゾン																																			
3	女・ 40代	関節リウマチ	300mg 約7年1ヵ月間	<p>投与開始6年3ヵ月頃に、尿潜血(+)、蛋白尿(3+)及び軽度腎機能障害を認める。 数ヵ月後に浮腫、全身倦怠感、微熱(37~38℃)出現し利尿剤投与。その後、漢方薬(八味地黄丸)の頓服を追加、NSAIDsの大量投与を行い、軽快。その1ヵ月後再び浮腫出現し、増強すると共に尿量の低下を認める。また嘔気、嘔吐、吐血のため緊急受診。本剤中止、入院のうえ輸血、血液透析施行。発現から約11ヵ月後にアミロイド心による心不全のため死亡。</p> <p><b>臨床検査値</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現時</th> <th>発現後 10ヵ月 (投与中止・透析施行)</th> <th>発現後 11ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿蛋白</td> <td>3+</td> <td>2+</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BUN(mg/dL)</td> <td>27.0</td> <td>115.6</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン (mg/dL)</td> <td>1.5</td> <td>10.7</td> <td>6.2</td> </tr> </tbody> </table>			発現時	発現後 10ヵ月 (投与中止・透析施行)	発現後 11ヵ月	尿蛋白	3+	2+		BUN(mg/dL)	27.0	115.6	26	クレアチニン (mg/dL)	1.5	10.7	6.2														
	発現時	発現後 10ヵ月 (投与中止・透析施行)	発現後 11ヵ月																																
尿蛋白	3+	2+																																	
BUN(mg/dL)	27.0	115.6	26																																
クレアチニン (mg/dL)	1.5	10.7	6.2																																
併用薬:アセメタシン、インドメタシンファルネシル、デキサメタゾンパルミチン酸エステル、ミゾリビン																																			

【肝機能障害】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																					
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																																					
1	男・ 70代	関節リウマチ (なし)	200mg 38日間	<p><b>薬剤性肝障害</b>            投与開始日：関節リウマチに対し、プレドニゾロンに本剤 200mg を追加投与。            投与 38 日目：そう痒感出現のため、他院受診。肝機能障害(検査値(投与中止日)異常)が認められ、全ての薬剤の投与中止。当施設へ紹介され、入院。            中止 3 日後：プレドニゾロン 5mg/日を再開し、ウルソデオキシコール酸 600mg/日を投与。            中止 28 日後：軽快。            [DLST]：本剤陽性。</p>																																					
臨床検査値																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与14日前</th> <th>投与38日目 (投与中止日)</th> <th>中止1日後</th> <th>中止6日後</th> <th>中止22日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AST(GOT) (IU/L)</td> <td>16</td> <td>433</td> <td>290</td> <td>110</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>ALT(GPT) (IU/L)</td> <td>13</td> <td>902</td> <td>715</td> <td>288</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>ALP (IU/L)</td> <td>153</td> <td>1292</td> <td>2103</td> <td>1608</td> <td>902</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (mU/mL)</td> <td>17</td> <td>1122</td> <td>2138</td> <td>1669</td> <td>563</td> </tr> <tr> <td>総ビリルビン(mg/dL)</td> <td>0.4</td> <td>3.0</td> <td>3.7</td> <td>1.9</td> <td>0.7</td> </tr> </tbody> </table>							投与14日前	投与38日目 (投与中止日)	中止1日後	中止6日後	中止22日後	AST(GOT) (IU/L)	16	433	290	110	41	ALT(GPT) (IU/L)	13	902	715	288	71	ALP (IU/L)	153	1292	2103	1608	902	γ-GTP (mU/mL)	17	1122	2138	1669	563	総ビリルビン(mg/dL)	0.4	3.0	3.7	1.9	0.7
	投与14日前	投与38日目 (投与中止日)	中止1日後	中止6日後	中止22日後																																				
AST(GOT) (IU/L)	16	433	290	110	41																																				
ALT(GPT) (IU/L)	13	902	715	288	71																																				
ALP (IU/L)	153	1292	2103	1608	902																																				
γ-GTP (mU/mL)	17	1122	2138	1669	563																																				
総ビリルビン(mg/dL)	0.4	3.0	3.7	1.9	0.7																																				
併用薬: プレドニゾロン、デキサメタゾンバルミチン酸エステル																																									
2	女・ 70代	関節リウマチ (糖尿病、 骨粗鬆症)	200mg 29日間	<p><b>薬剤性肝障害、皮疹</b>            投与開始日：関節リウマチに対し、本剤 200mg を投与。            投与 11 日目：前胸部に皮疹出現。            投与 16 日目：肝機能検査にて AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTP の上昇を認める。全身倦怠感の出現。皮疹は持続。            投与 29 日目：肝機能検査値はさらに上昇。皮疹、全身倦怠感の増悪。            投与 30 日目：入院。全薬剤投与中止。DLST の実施を行い、結果は(投与中止日)本剤陽性。            中止 12 日後：強力ネオミノファーゲンシー20mL/日の静注開始。            中止 15 日後：強力ネオミノファーゲンシー20mL/日の静注終了。            中止 16 日後：メコバラミン、メナテトレノン投与再開。            中止 17 日後：グリベンクラミドからナテグリニドに変更して投与開始。            中止 20 日後：カルシトリオール投与再開。            中止 30 日後：軽快。            中止 33 日後：退院。</p>																																					
臨床検査値																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与25日前</th> <th>投与16日目</th> <th>投与29日目</th> <th>中止15日後</th> <th>中止30日後</th> <th>中止48日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AST(GOT) (IU/L)</td> <td>66</td> <td>117</td> <td>670</td> <td>78</td> <td>83</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>ALT(GPT) (IU/L)</td> <td>41</td> <td>85</td> <td>482</td> <td>102</td> <td>71</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>ALP (IU/L)</td> <td>165</td> <td>251</td> <td>352</td> <td>271</td> <td>236</td> <td>217</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (mU/mL)</td> <td>16</td> <td>27</td> <td>80</td> <td>63</td> <td>40</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table>							投与25日前	投与16日目	投与29日目	中止15日後	中止30日後	中止48日後	AST(GOT) (IU/L)	66	117	670	78	83	66	ALT(GPT) (IU/L)	41	85	482	102	71	51	ALP (IU/L)	165	251	352	271	236	217	γ-GTP (mU/mL)	16	27	80	63	40	33	
	投与25日前	投与16日目	投与29日目	中止15日後	中止30日後	中止48日後																																			
AST(GOT) (IU/L)	66	117	670	78	83	66																																			
ALT(GPT) (IU/L)	41	85	482	102	71	51																																			
ALP (IU/L)	165	251	352	271	236	217																																			
γ-GTP (mU/mL)	16	27	80	63	40	33																																			
併用薬: グリベンクラミド、メコバラミン、メナテトレノン、フェルピナク、カルシトリオール																																									

【紅皮症型薬疹】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女・ 30代	関節リウマチ (シェーグレン症 候群) (遠位型尿細 管性アシドーシ ス) (骨軟化症)	200mg/日 16日間	<b>紅皮症型皮膚</b> 投与 17 日目、全身に粟粒疹発現。粟粒疹融合し、紅皮症へ。全ての薬剤 投与中止。 投与中止 6 日後、プレドニゾロン 15mg/日内服再開。 投与中止 17 日後、皮疹一時消退。 投与中止 21 日後、発熱とともに皮疹再発。プレドニゾロンをメチルプレドニ ゾロンに変更し、L-アスパラギン酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、アズレン スルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミンを再開。肝機能障害も合併し、強 力ネオミノファーゲンシー1100mLを点滴静注。 投与中止 48 日後、皮疹消退。
併用薬: プレドニゾロン、L-アスパラギン酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、エトドラク、トロキシピド				
2	女・ 60代	関節リウマチ	300mg/日 81日間	<b>紅皮症</b> 投与 65 日目、下腹部に紅斑出現し、徐々に拡大。近医にてベタメタゾン・d ークロルフェニラミンマレイン酸塩、デキサメタゾンプロピオン酸エステルクリ ームにて加療するも軽快しない。 投与 82 日目、本剤投与中止。 投与中止 4 日後、四肢、下腹部、下背部に不整形の紅斑の多発隔合を認め、 紅皮症状態であった。ステロイド外用剤、抗アレルギー剤による治療開始。 投与中止 9 日後、皮疹の消退傾向が遅いためプレドニゾロン内服開始。 投与中止 16 日後、プレドニゾロン中止しても皮疹の再燃を認めていない。 皮疹消退後再投与テストを行ったところ皮疹の再燃を認めた。
併用薬: ロキソプロフェンナトリウム、トコフェロールニコチン酸エステル、テブレノン				
3	女・ 40代	強皮症 (肺線維症)	150mg/日 22日間 300mg/日 27日間	<b>紅皮症</b> 投与44日目頃、全身に紅皮症様の皮膚所見発現。発熱を伴い、そ う痒感もあった。 投与49日目、白血球数12,700/mm <sup>3</sup> 、好酸球23.5%と上昇を認め る。全ての薬剤の投与中止。 投与中止5日後、入院。白血球数10,500/mm <sup>3</sup> 、好酸球0%、皮膚所 見もやや改善。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1000mg/ 日×3日間)を実施。 投与中止8日後、プレドニゾロン 30mg/日開始。 投与中止13日後、紅皮症所見ほぼ消失。 投与中止15日後、回復。
併用薬: ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、テブレノン				

【多発性筋炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																					
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																																					
1	男・ 50代	関節リウマチ (シェーグレン症 候群)	200mg 701日間	<p><b>多発性筋炎</b> 投与開始 630 日目頃、発熱(36.7℃)、筋力低下、体重減少出現。本剤中止、プレドニゾロン 60mg/日×4 週間(以後漸減)投与にて、発現後 161 日で回復。 筋生検にて筋内鞘・血管周囲への単核球浸潤を認めた。</p> <p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現後45日</th> <th>発現後72日</th> <th>発現後134日</th> <th>発現後144日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CPK(IU/L)</td> <td>826</td> <td>1587</td> <td>323</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>GOT(KU)</td> <td>79</td> <td>126</td> <td>39</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>GPT(KU)</td> <td>72</td> <td>95</td> <td>112</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>ESR(mm/h)</td> <td>26</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CRP(mg/dL)</td> <td>2.6</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			発現後45日	発現後72日	発現後134日	発現後144日	CPK(IU/L)	826	1587	323	43	GOT(KU)	79	126	39	19	GPT(KU)	72	95	112	44	ESR(mm/h)	26				CRP(mg/dL)	2.6									
	発現後45日	発現後72日	発現後134日	発現後144日																																					
CPK(IU/L)	826	1587	323	43																																					
GOT(KU)	79	126	39	19																																					
GPT(KU)	72	95	112	44																																					
ESR(mm/h)	26																																								
CRP(mg/dL)	2.6																																								
併用薬:ジクロフェナクナトリウム																																									
2	女・ 50代	関節リウマチ	300mg 1453日間	<p><b>多発性筋炎</b> 投与開始1454日目、頭痛、発熱(37℃台)、脱力感出現。本剤中止、ステロイド投与(漸減)にて、発現後143日で軽快。筋電図にて筋原性パターンの異常あり。</p> <p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現後12日</th> <th>発現後51日</th> <th>発現後87日</th> <th>発現後108日</th> <th>発現後129日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CPK(IU/L)</td> <td></td> <td>1042</td> <td>663</td> <td>161</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td>GOT(KU)</td> <td>144</td> <td>114</td> <td></td> <td>23</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>GPT(KU)</td> <td>140</td> <td>94</td> <td></td> <td>32</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>ESR(mm/h)</td> <td>65</td> <td>74</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CRP(mg/dL)</td> <td>4.1</td> <td>8.3</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			発現後12日	発現後51日	発現後87日	発現後108日	発現後129日	CPK(IU/L)		1042	663	161	116	GOT(KU)	144	114		23	17	GPT(KU)	140	94		32	19	ESR(mm/h)	65	74				CRP(mg/dL)	4.1	8.3			
	発現後12日	発現後51日	発現後87日	発現後108日	発現後129日																																				
CPK(IU/L)		1042	663	161	116																																				
GOT(KU)	144	114		23	17																																				
GPT(KU)	140	94		32	19																																				
ESR(mm/h)	65	74																																							
CRP(mg/dL)	4.1	8.3																																							
併用薬:ジクロフェナクナトリウム																																									
3	女・ 50代	関節リウマチ (慢性甲状腺 腺炎)	200mg 14日間	<p><b>多発性筋炎</b> 投与開始15日目、発熱、上肢筋力低下出現。本剤中止、プレドニゾロン40mg/日投与にて、発現後32日で軽快。 筋生検にて一部の筋線維束の融解壊死あり。</p> <p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現後3日</th> <th>発現後17日</th> <th>発現後31日</th> <th>発現後38日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CPK(IU/L)</td> <td>1455</td> <td>1696</td> <td>276</td> <td>122</td> </tr> <tr> <td>GOT(KU)</td> <td>7120</td> <td>69</td> <td>49</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>GPT(KU)</td> <td>138</td> <td>59</td> <td>152</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>CRP(mg/dL)</td> <td></td> <td>0.65</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			発現後3日	発現後17日	発現後31日	発現後38日	CPK(IU/L)	1455	1696	276	122	GOT(KU)	7120	69	49	29	GPT(KU)	138	59	152	110	CRP(mg/dL)		0.65													
	発現後3日	発現後17日	発現後31日	発現後38日																																					
CPK(IU/L)	1455	1696	276	122																																					
GOT(KU)	7120	69	49	29																																					
GPT(KU)	138	59	152	110																																					
CRP(mg/dL)		0.65																																							
併用薬:ジクロフェナクナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン																																									

【アナフィラキシーショック】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女・ 60代	関節リウマチ (なし)	200mg 12日間  100mg 1日間	<p><b>アナフィラキシーショック</b></p> <p>投与開始日:A病院にて関節リウマチの診断により、本剤200mg、ジクロフェナクナトリウム75mg投与開始。</p> <p>投与12日目:本剤投与中止。 (投与中止日)</p> <p>中止1日後:当施設受診。ロキソプロフェンナトリウム、テブレノン投与開始。</p> <p>中止8日後:再診時、本剤100mgを処方。20時頃、本剤100mg、ロキソ(再投与開始日)プロフェンナトリウム60mgを服用後、入浴。21時頃、入浴中全身に皮疹が発現。当施設夜間救急外来を受診。</p> <p>眼瞼・口唇の浮腫、全身の紅斑、血圧低下(80/52mmHg)、頻脈、低酸素血症(sat.91%)、発熱を認めた。酸素、補液投与開始し、当施設入院。薬物アレルギー、アナフィラキシーショックと診断。アドレナリンの皮下注、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム250mg点滴静注、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム500mg静注するも部分的改善しか見られず、欠尿、意識障害(I-1)、40度の発熱も認めた。</p> <p>中止9日後:夜よりメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム1g点滴静注によるステロイドパルス療法を開始(3日間施行)。</p> <p>中止10日後:意識障害、発熱の持続、項部硬直を認めた。DICの所見の他に末梢血で破碎赤血球を多数認め、TTP様病態の関与、重症感染症の合併も否定できないため、抗生剤、γ-グロブリン製剤、新鮮凍結血漿、ヘパリンの投与開始。</p> <p>中止11日後:意識障害は改善傾向にあり、発熱も37度台と改善。</p> <p>中止14日後:意識レベルの正常化。DIC所見の改善および皮疹の消失。</p> <p>中止16日後:酸素投与中止。</p> <p>中止20日後:回復。</p> <p>[DLST検査結果]:本剤陰性</p>

臨床検査値

	投与中止1日後	投与中止9日後	投与中止10日後	投与中止14日後	投与中止20日後
赤血球数 (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	386	360	336	356	350
ヘモグロビン量(g/dL)	11.3	10.4	9.6	10.2	10.0
ヘマトクリット値 (%)	34.0	32.1	28.9	30.7	30.9
白血球数 /mm <sup>3</sup>	7200	26900	25800	4300	6300
血小板数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	299	7.6	10.6	4.8	34.2
総ビリルビン (mg/dL)	0.3	0.3	—	—	—
AST (IUL)	31	138	123	86	32
ALT (IUL)	14	29	41	51	29
LDH (IU)	382	1464	1734	—	383
γ-GTP (mU/mL)	36	52	—	96	—
血清総蛋白 (g/dL)	6.7	4.7	4.8	—	5.5
BUN (mg/dL)	9.3	18.1	25.6	11.1	8.1
血清クレアチニン (mg/dL)	0.46	0.86	0.81	0.35	0.35
CRP(mg/dL)	4.7	4.7	17.7	1.6	1.1
IgE (mg/dL)	—	260	—	—	—
Dダイマー	—	141.8	—	28.6	—

併用薬:ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、テブレノン



29901

2018年5月(C-18AYM)