

# 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

## ブシラミン錠50mg「KN」

## ブシラミン錠100mg「KN」

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

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	ブシラミン錠50mg「KN」：1錠中、日局ブシラミン50mg含有 ブシラミン錠100mg「KN」：1錠中、日局ブシラミン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	製造販売一部変更承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠 50mg	2018年1月25日 （販売名変更による）	—	2018年6月15日 （販売名変更による）	2011年11月28日
	錠 100mg	2018年1月25日 （販売名変更による）	2011年7月25日 （処方変更による）	2018年6月15日 （販売名変更による）	1998年10月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>小林化工株式会社</b>				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	小林化工株式会社 学術情報室 ☎ 0120-37-0690、TEL：0776-73-0901、FAX：0776-73-0677 医療関係者向けホームページ： <a href="http://www.kobayashikako.co.jp/product/">http://www.kobayashikako.co.jp/product/</a>				

本IFは2018年6月改訂（第20版）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、医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## I F 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 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(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)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 を掲載する医薬品医療機器総合機構(PMDA)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(PMDA)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総合機構(PMDA)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、薬機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、インターネットでの公開等も踏まえ、薬機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・一部変更)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
(3) ステム	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	3
7. CAS登録番号	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6
(2) 製剤の物性	6
(3) 識別コード	6
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6
(2) 添加物	6
(3) その他	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13
10. 製剤中の有効成分の定量法	13
11. 力価	13
12. 混入する可能性のある夾雑物	13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	13
14. その他	13
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	14
2. 用法及び用量	14
3. 臨床成績	14
(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 臨床効果	14
(3) 臨床薬理試験	14
(4) 探索的試験	14
(5) 検証的試験	14
1) 無作為化並行用量反応試験	14
2) 比較試験	14
3) 安全性試験	14
4) 患者・病態別試験	15
(6) 治療の使用	15
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)	15
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	15
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	16
2. 薬理作用	16
(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	16
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	17
(1) 治療上有効な血中濃度	17
(2) 最高血中濃度到達時間	17
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	17
(4) 中毒域	18
(5) 食事・併用薬の影響	18
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	18
2. 薬物速度論的パラメータ	18
(1) 解析方法	18
(2) 吸収速度定数	18
(3) バイオアベイラビリティ	18
(4) 消失速度定数	18
(5) クリアランス	18
(6) 分布容積	18
(7) 血漿蛋白結合率	18
3. 吸収	19
4. 分布	19
(1) 血液-脳関門通過性	19
(2) 血液-胎盤関門通過性	19
(3) 乳汁への移行性	19
(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
5. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20	(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)	28
6. 排泄	20	(3) 調剤時の留意点について	28
(1) 排泄部位及び経路	20	5. 承認条件等	28
(2) 排泄率	20	6. 包装	29
(3) 排泄速度	20	7. 容器の材質	29
7. トランスポーターに関する情報	20	8. 同一成分・同効薬	29
8. 透析等による除去率	20	9. 国際誕生年月日	29
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
1. 警告内容とその理由	21	11. 薬価基準収載年月日	29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	21	14. 再審査期間	30
5. 慎重投与内容とその理由	21	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	22	16. 各種コード	30
7. 相互作用	22	17. 保険給付上の注意	30
(1) 併用禁忌とその理由	22	<b>XI. 文献</b>	
(2) 併用注意とその理由	22	1. 引用文献	31
8. 副作用	22	2. その他の参考文献	31
(1) 副作用の概要	22	<b>XII. 参考資料</b>	
(2) 重大な副作用と初期症状	23	1. 主な外国での発売状況	32
(3) その他の副作用	23	2. 海外における臨床支援情報	32
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	23	<b>XIII. 備考</b>	
(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	23	その他の関連資料	33
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	24		
9. 高齢者への投与	24		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24		
11. 小児等への投与	24		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24		
13. 過量投与	24		
14. 適用上の注意	24		
15. その他の注意	25		
16. その他	25		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験	26		
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	26		
(2) 副次的薬理試験	26		
(3) 安全性薬理試験	26		
(4) その他の薬理試験	26		
2. 毒性試験	26		
(1) 単回投与毒性試験	26		
(2) 反復投与毒性試験	26		
(3) 生殖発生毒性試験	27		
(4) その他の特殊毒性	27		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	28		
2. 有効期間又は使用期限	28		
3. 貯法・保存条件	28		
4. 薬剤取扱い上の注意点	28		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	28		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ブシラミンは国内で新規に合成された、N-アシル-L-システイン骨格を有する抗リウマチ剤である。本剤は化学構造中に2個のSH基を有するシステインの誘導体で、生体の免疫系に作用してその免疫異常を改善することが認められており、活動性の関節リウマチに有効性を発揮する。

ブシラミン錠100mg「KN」(旧 ブシラント錠100)は、小林化工(株)が後発医薬品として薬発第698号(昭和55年5月30日付)に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1998年(平成10年)3月に承認を取得し、同年7月の薬価収載後、発売に至った。

その後、2011年(平成23年)7月25日付で処方変更による製造販売承認事項一部変更承認を取得した。また、医療事故防止対策に基づく販売名の変更(薬食審査発0922001号通知)により、製品名を2018年(平成30年)6月に「ブシラント錠100」から「ブシラミン錠100mg「KN」」に改めた。

ブシラミン錠50mg「KN」(旧 ブシラント錠50)は、小林化工(株)が後発医薬品の規格追加品として開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日付)に基づき申請を行い、2011年(平成23年)7月に承認を取得し、同年11月の薬価収載後、発売に至った。

その後、医療事故防止対策に基づく販売名の変更(薬食審査発第0922001号通知)により、製品名を2018年(平成30年)6月に「ブシラント錠50」から「ブシラミン錠50mg「KN」」に改めた。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ①直接の鎮痛・抗炎症作用はないが、免疫機能を是正することにより鎮痛・抗炎症効果を発揮する。
- ②活動性の関節リウマチに対して有効性を示す。
- ③副作用(頻度不明)

重大な副作用として、再生不良性貧血、赤芽球瘍、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たとの報告がある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ブシラミン錠 50mg「KN」  
ブシラミン錠 100mg「KN」

#### (2) 洋名

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

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格含量+「KN」  
Kobayashikako Network  
Kobayashikako Nippon

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ブシラミン (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

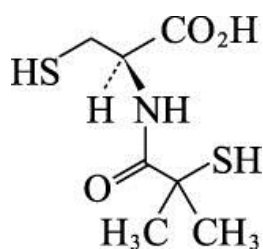
Bucillamine (JAN)  
bucillamine (INN)

#### (3) ステム

該当資料なし

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
分子量：223.31

### 5. 化学名 (命名法)

(2*R*)-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

記号番号：KBUC (治験薬コード)

## 7. CAS 登録番号

65002-17-7(bucillamine)



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状<sup>1)</sup>

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

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。<sup>1)</sup>

各種 pH 緩衝液に対する溶解度<sup>2)</sup>

試験液	溶解度 (mg/mL)
pH1.2	9.1
pH4.0	11.5
pH6.8	13.2
水	10.7

##### (3) 吸湿性<sup>3)</sup>

認められない(37°C、50~91%RH 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<sup>1)</sup>

融点：136~140°C

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>3)</sup>

$pK_{a1}=2.91$  (カルボキシ基)

$pK_{a2}=8.15$  (スルフヒドリル基)

$pK_{a3}=9.80$  (スルフヒドリル基)

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値<sup>1)</sup>

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<sup>2)、4)</sup>

水：37°C、24時間で約5%分解する。

液性(pH)：pH3付近が最も安定であり、pHに依存して安定性が低下する。

長期保存試験(保存条件：褐色透明ガラス瓶密栓、室温、36ヵ月)、苛酷試験(保存条件：シャーレ開放、40°C75%RH、6ヵ月)及び苛酷試験(保存条件：シャーレ開放、700Lux、白色蛍光灯、25°C75%RH、60万Lux・hr)において、開始時と比較して変化が認められず安定であった。

#### 3. 有効成分の確認試験法<sup>1)</sup>

(日局ブシラミンの確認試験による。)

1) ペンタシアノニトロシル鉄(Ⅲ)酸ナトリウム試液によるSH基の確認

2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

#### 4. 有効成分の定量法<sup>1)</sup>

(日局ブシラミンの定量法による。)

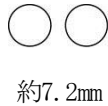



本品を乾燥し、その約 0.25g を精密に量り、メタノール 35mL に溶かし、水 15mL を加え、0.05mol/L ヨウ素液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.05mol/L ヨウ素液 1mL = 11.17mg  $C_7H_{13}NO_3S_2$

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名	有効成分の名称・分量	性状	外形		
			直径	厚さ	重量
ブシラミン錠 50mg「KN」	1錠中、 日局ブシラミン50mg含有	白色の糖衣錠	 約7.2mm	 約4.7mm	— 約170mg
ブシラミン錠 100mg「KN」	1錠中、 日局ブシラミン100mg含有	白色の糖衣錠	 約9.3mm	 約5.9mm	— 約340mg

#### (2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 製剤に関する項目 7. 溶出性」の項参照

#### (3) 識別コード

製品名	薬物本体	PTPシート
ブシラミン錠50mg「KN」	—	KN343
ブシラミン錠100mg「KN」	KN 409	KN409

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

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ブシラミン錠 50mg「KN」：

1 錠中、日局ブシラミン 50mg 含有

ブシラミン錠 100mg「KN」：

1 錠中、日局ブシラミン 100mg 含有

#### (2) 添加物

製品名	添加物
ブシラミン錠 50mg「KN」	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
ブシラミン錠 100mg「KN」	

#### (3) その他

該当資料なし

### 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<sup>5)</sup>

ブシラミン錠 50mg「KN」:

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	25℃、75%RH	PTP包装品： 乾燥剤無 (最終包装品)	1ヵ月	性状	*1	*1
				溶出試験(%)	94.1~101.1	102.8~106.1
				定量試験(対表示量%)	102.0	101.5
	60℃	PTP包装品： 乾燥剤有 (最終包装品)		性状	*1	*2
				溶出試験(%)	94.1~101.1	82.2~95.5
				定量試験(対表示量%)	102.0	96.4
	25℃、75%RH	グラシン分包		性状	*1	*1
				溶出試験(%)	94.1~101.1	100.3~104.6
				定量試験(対表示量%)	102.0	103.0
				40℃	グラシン分包	性状
	溶出試験(%)	94.1~101.1				99.2~103.6
	蛍光灯照射 (72万Lux・ hr相当)	無包装品		性状	*1	*1
溶出試験(%)			94.1~101.1	99.8~103.0		
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装品： 乾燥剤有 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*3	*1、*3
				含量均一性試験	*4	*4
				溶出試験(%)	94.1~104.5	95.4~105.2
				定量試験(対表示量%)	101.3~102.6	100.4~101.5

\*1：白色の糖衣錠

\*2：極僅かに微黄色の糖衣錠

\*3：「IV. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

\*4：日局(JP15)一般試験法 製剤均一性 1. 含量均一性試験法に適合した。

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」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。

ブシラミン錠 100mg「KN」：

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	25℃、75%RH	PTP包装品： 乾燥剤無 (最終包装品)	1ヵ月	性状	*1	*1
				溶出試験(%)	97.4～101.8	97.1～101.0
				定量試験(対表示量%)	100.9	100.4
	60℃	PTP包装品： 乾燥剤有 (最終包装品)		性状	*1	*2
				溶出試験(%)	97.4～101.8	38.4～80.6
				定量試験(対表示量%)	100.9	74.2
	25℃、75%RH	グラシン分包		性状	*1	*1
				溶出試験(%)	97.4～101.8	97.4～100.1
				定量試験(対表示量%)	100.9	100.9
	40℃			性状	*1	*1
				溶出試験(%)	97.4～101.8	98.1～100.5
				定量試験(対表示量%)	100.9	100.0
蛍光灯照射 (72万Lux・ hr相当)	無包装品	性状	*1	*1		
		溶出試験(%)	97.4～101.8	97.7～102.6		
		定量試験(対表示量%)	100.9	101.0		
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装品： 乾燥剤有 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*3	*1、*3
				含量均一性試験	*4	*4
				溶出試験(%)	96.5～101.8	95.9～104.6
				定量試験(対表示量%)	100.6～102.4	99.9～101.4

\*1：白色の糖衣錠

\*2：極僅かに微黄色の糖衣錠

\*3：「IV. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

\*4：日局(JP15)一般試験法 製剤均一性 1. 含量均一性試験法に適合した。

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 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. 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<sup>6)</sup>

<溶出挙動における類似性：生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験>

ブシラミン錠 50mg「KN」：

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ついて 医薬審第 64 号(平成 12 年 2 月 14 日付)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日付)

試験条件

試験方法：日本薬局方(JP15)一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2（日局溶出試験 第1液）  
②pH3.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）  
③pH6.8（日局溶出試験 第2液）  
④水

回転数：50min<sup>-1</sup> 試験液①～④  
100min<sup>-1</sup> 試験液①

### 判定基準

#### (1) 平均溶出率

標準製剤及び試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

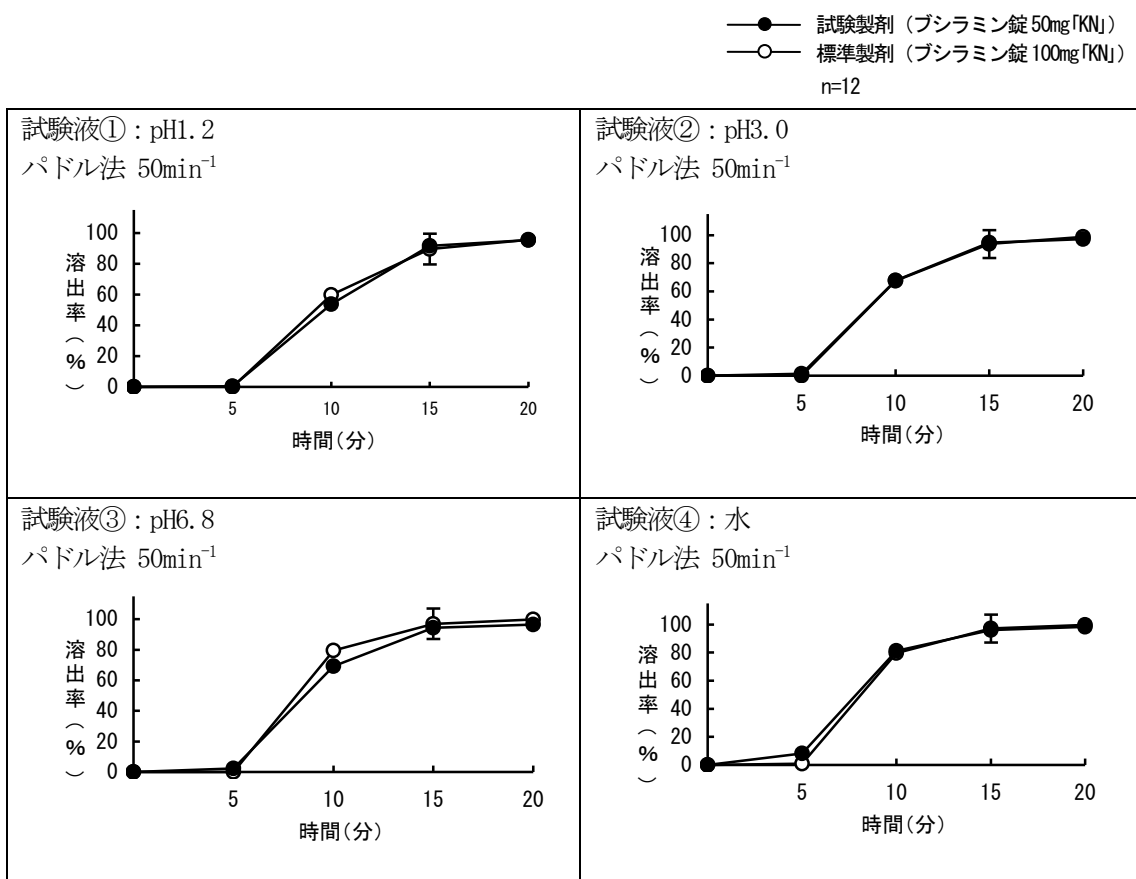
#### (2) 個々の溶出率

最終比較時点（15分）における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

### 試験結果

ブシラミン錠50mg「KN」は、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、両剤の生物学的同等性が確認された。

図1 ブシラミン錠50mg「KN」の溶出挙動における同等性  
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）



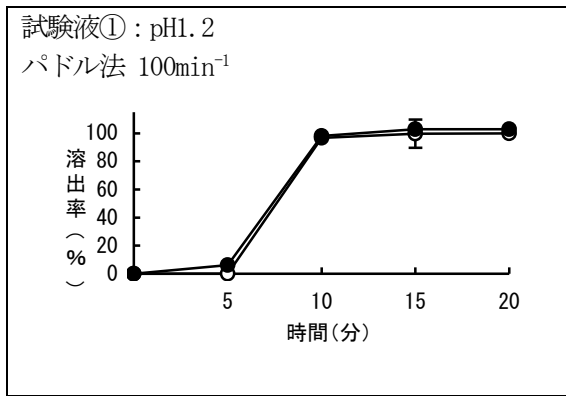


表1 ブシラミン錠50mg「KN」の溶出挙動における同等性  
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				試験製剤 (ブシラミン錠50mg「KN」)	標準製剤 (ブシラミン錠100mg「KN」)	判定
方法	攪拌数	試験液	判定時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	50min <sup>-1</sup>	①pH1.2	15分	91.7	89.5	適合
		②pH3.0	15分	94.8	93.7	適合
		③pH6.8	15分	94.4	97.0	適合
		④水	15分	96.1	97.1	適合
	100min <sup>-1</sup>	①pH1.2	15分	102.8	99.7	適合

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件				ブシラミン錠50mg「KN」		判定
方法	攪拌数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)±S.D.	
溶出試験法 (パドル法)	50min <sup>-1</sup>	①pH1.2	15分	91.3、91.4、98.1、93.8、90.6、96.9、86.8、88.8、90.3、92.2、88.9、90.7	91.7±3.27	適合
		②pH3.0	15分	96.6、93.5、90.1、95.8、92.6、96.9、94.1、96.5、93.9、95.0、95.7、96.9	94.8±2.06	適合
		③pH6.8	15分	91.2、93.0、97.4、91.8、96.6、92.5、96.3、95.7、93.5、96.1、95.4、93.2	94.4±2.09	適合
		④水	15分	93.3、96.9、93.7、96.7、98.2、94.8、93.9、96.1、94.9、99.0、96.4、98.7	96.1±1.96	適合
	100min <sup>-1</sup>	①pH1.2	15分	104.5、103.9、103.1、103.2、100.7、101.0、103.0、103.3、100.1、104.5、102.6、104.2	102.8±1.49	適合

(n=12)

### ブシラミン錠100mg「KN」：

経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第67号(平成12年2月14日付)、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)及び後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付)

### 試験条件

試験方法：日本薬局方(JP15)一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2(日局溶出試験 第1液)

②pH3.0(薄めたMcIlvaineの緩衝液)

③pH6.8(日局溶出試験 第2液)

④水

回転数 : 50min<sup>-1</sup> 試験液①～④  
 100min<sup>-1</sup> 試験液①

### 判定基準

試験液①(50min<sup>-1</sup>)、②、③、④

標準製剤及び試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

※標準製剤及び試験製剤にラグ時間が認められたことから、両剤のラグ時間補正後の溶出曲線について同等性の判定を行った。

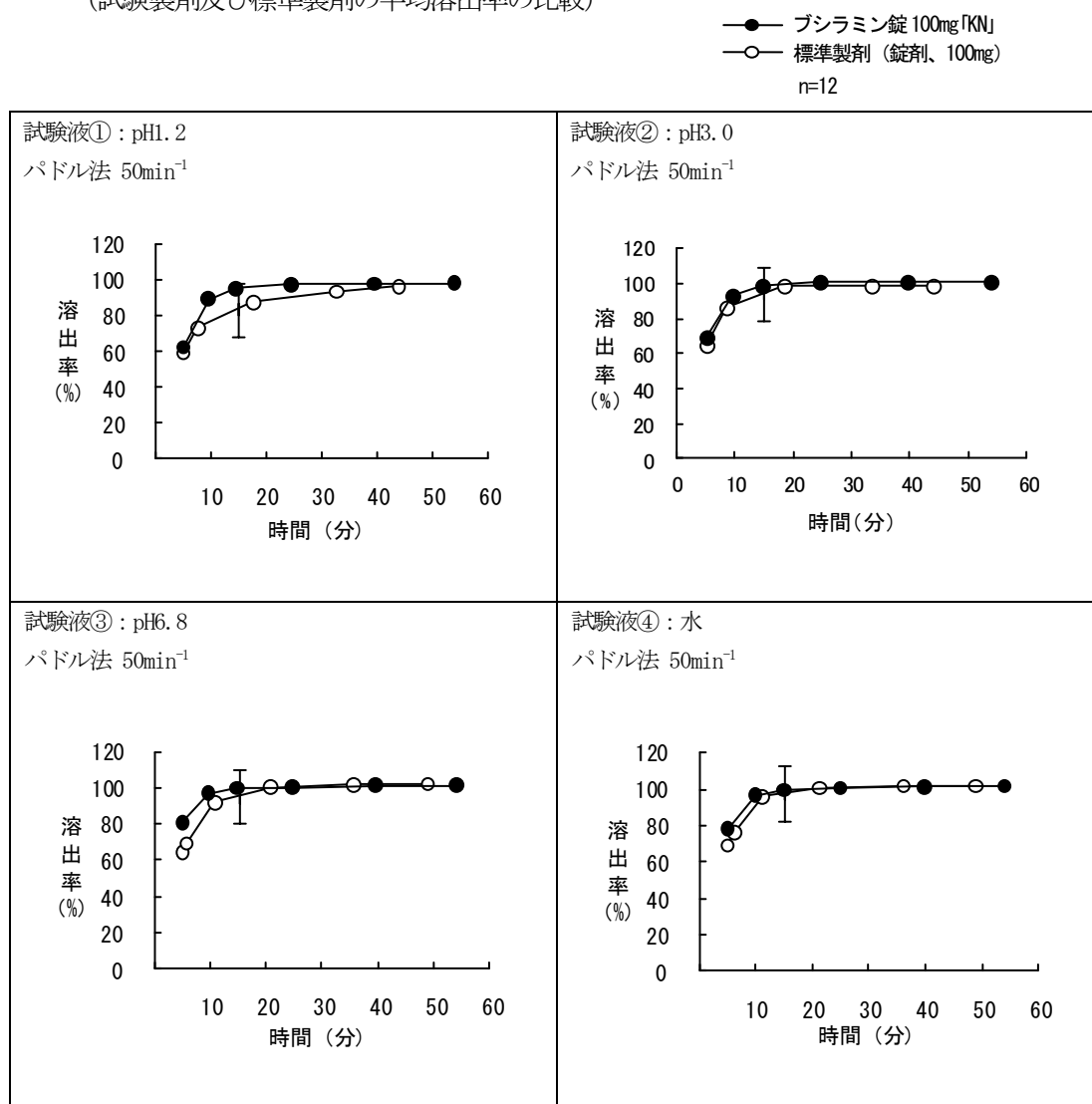
試験液①(100min<sup>-1</sup>)

標準製剤及び試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

### 試験結果

ブシラミン錠100mg「KN」の溶出挙動は、各試験液において標準製剤と類似していることが確認された。

図2 ブシラミン錠100mg「KN」の溶出挙動における類似性  
 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)





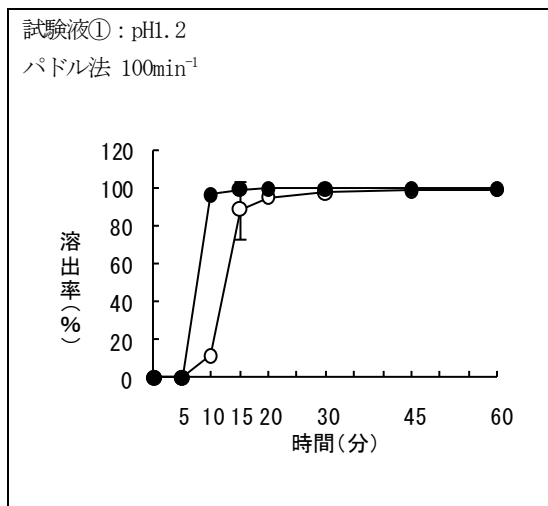


表2 ブシラミン錠100mg「KN」の溶出挙動における類似性

(試験製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				ブシラミン錠100mg「KN」	標準製剤 (錠剤、100mg)	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
溶出試験法 (パドル法)	50min <sup>-1</sup>	①pH1.2	15分	95.7	83.9	適合*
		②pH3.0	15分	98.8	94.0	適合*
		③pH6.8	15分	99.7	95.2	適合*
		④水	15分	99.5	97.8	適合*
	100min <sup>-1</sup>	①pH1.2	15分	99.7	89.1	適合

※ラグ時間補正後の溶出曲線について同等性の判定を行った。

(n=12)

<公的溶出試験への適合性：日本薬局方に基づく溶出試験>

**ブシラミン錠50mg「KN」：**

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試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

試験条件

日局溶出試験法 (パドル法)

回転数：50min<sup>-1</sup>

試験液：水、900mL

溶出規格：30分間の溶出率は80%以上である。

試験結果

30分間の溶出率は94.1~104.5%であり、規格に適合した(n=54)。

**ブシラミン錠100mg「KN」：**

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試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

試験条件

日局溶出試験法 (パドル法)

回転数：50min<sup>-1</sup>

試験液：水、900mL

溶出規格：30分間の溶出率は80%以上である。

試験結果

30分間の溶出率は96.5~101.8%であり、規格に適合した(n=54)。

## 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<sup>1)</sup>

(日局ブシラミン錠の確認試験による。)

(1) ニンヒドリン試液による呈色反応

(2) ペンタシアノニトロシル鉄(III)酸ナトリウム試液によるSH基の確認

## 10. 製剤中の有効成分の定量法<sup>1)</sup>

(日局ブシラミン錠の定量法による。)

試料溶液及び標準溶液は、調製後冷所に保存する。本品10個をとり、ブシラミン( $C_7H_{13}NO_3S_2$ )0.1g当たり内標準溶液1mLを正確に加え、さらに水3mL及びメタノール6mLを加え、錠剤が完全に崩壊するまでよくかき混ぜる。この液1mLをとり、移動相を加えて25mLとし、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。別に定量用ブシラミンを酸化リン(V)を乾燥剤として60°Cで6時間減圧乾燥し、その約0.2gを精密に量り、内標準溶液2mLを正確に加えた後、水6mL及びメタノール12mLを加えて溶かす。この液1mLをとり、移動相を加えて25mLとし、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ Lにつき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するブシラミンのピーク面積の比 $Q_1$ 及び $Q_2$ を求める。

$$\text{ブシラミン}(C_7H_{13}NO_3S_2)\text{の量(mg)} = M_s \times \frac{Q_1}{Q_2} \times C \times \frac{1}{200}$$

$M_s$  : 定量用ブシラミンの秤取量(mg)

C : 1錠中のブシラミン( $C_7H_{13}NO_3S_2$ )の表示量(mg)

内標準溶液 : 4-フルオロ安息香酸のメタノール溶液 (1→100)

検出器 : 紫外吸光光度計

測定波長 : 254nm

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 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

該当しない

## 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

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

用量設定試験：

関節リウマチ患者60例を対象とし、本剤1日投与量150～600mgの範囲で治療効果と安全性を勘案して用量を調節し、原則8週間以上の投与を行った。最終効果判定時の1日投与量は300mg投与が大多数を占め、有効率も300mgが高かったことより1日300mg投与が妥当な投与量と考えられた。

#### (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

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

関節リウマチ患者において本剤100mg錠を12週間投与し(最初の4週間は1回1錠、1日3回投与、以後は患者の症状に応じて1日量1～6錠の範囲で増減)、プラセボを対照とする二重盲検比較試験を実施した。その結果、有効性と安全性の総合評価である有用度において有用率はブシラミン群37.0%(40/108例)、プラセボ群19.6%(21/107例)でブシラミン群が有意に優れたことより、300mg/日投与で関節リウマチに有用な薬剤であることが確認された。

##### 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

**(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）**

該当資料なし

**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<sup>7)</sup>

D-ペニシラミン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

抗リウマチ作用を示すが、作用機序は不明である。サブレッサー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。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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>8)</sup>

投与量	Tmax (hr)
100mg	0.9±0.4

(Mean±S. D.、n=15)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>8)</sup>

<生物学的同等性試験>

##### 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(平成12年2月14日付) 医薬審第64号」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付) 薬食審査発第1124004号」に基づき、ブシラミン錠100mg「KN」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

##### ブシラミン錠 100mg「KN」:

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 薬食審査発第1124004号(平成18年1月24日付)

ブシラミン錠100mg「KN」と標準製剤を、それぞれ1錠(ブシラミンとして100mg)2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に水150mLとともに絶食単回経口投与した。第Ⅰ期と第Ⅱ期の休薬期間は7日間とした。治験薬の投与前、投与0.5、1、1.5、2、3、4、6及び8時間の計9時点に採血を行いLC/MS/MS法に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、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された(図3、表3)。

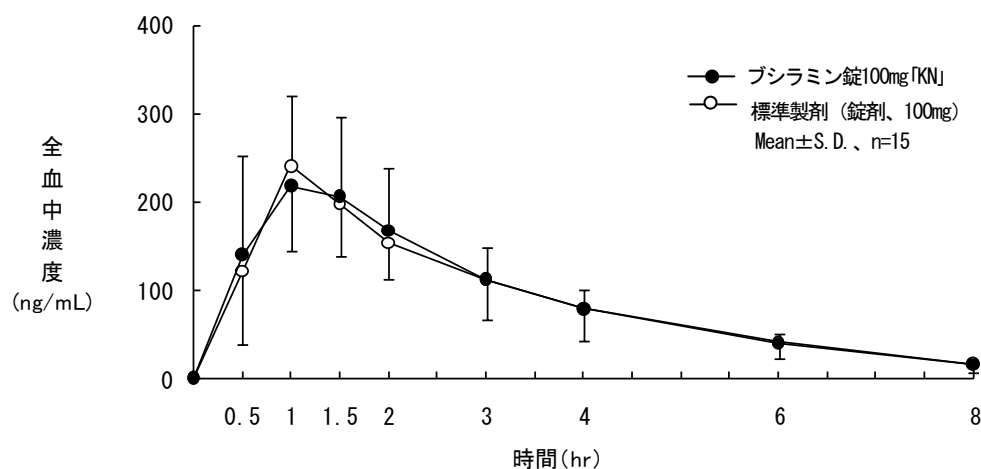


図3 ブシラミンの全血中濃度推移

表3 薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>0-8hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ブシラミン錠100mg「KN」	100mg	734.16±243.18	259.57±82.92	0.9±0.4	1.8±0.4
標準製剤 (錠剤、100mg)	100mg	725.43±161.44	256.20±67.20	0.9±0.4	1.8±0.3

(Mean±S. D.、n=15)

血中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

**(4) 中毒域**

該当資料なし

**(5) 食事・併用薬の影響**

該当資料なし

**(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因**

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) 解析方法**

Moment 法

**(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<sup>8)</sup>**

製品名	Ke1 (hr <sup>-1</sup> )
ブシラミン錠100mg「KN」	0.42±0.13

(Mean±S. D.、n=15)

**(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**

該当資料なし

健康人に 200mg を経口投与したとき、血漿タンパク結合率は 51～68%との報告がある。<sup>1)</sup>

**3. 吸収**

該当資料なし

健康人に 200mg を経口投与したとき、速やかに消化管から吸収されたとの報告がある。<sup>1)</sup>

## 4. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (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

以下の報告がある。<sup>3)</sup>

関節液中への移行：

関節リウマチ患者 12 例に 100mg を経口投与時、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。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。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

ブシラミンの推定代謝経路は、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、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。

### (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

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

関節リウマチ患者由来の滑膜細胞 (*in vitro*) 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 ( $10^{-3}$ ~ $10^{-1}$   $\mu$ 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。

### (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

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>1)</sup>

排泄部位：尿中

### (2) 排泄率

該当資料なし

健常人に 200mg を経口投与したとき、投与 24 時間後の尿中累積排泄率は 42%であるとの報告がある。<sup>1)</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

### 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

#### 【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。]

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 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。]

## 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/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

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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。

**(2) 重大な副作用と初期症状**

**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：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。

**(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。

	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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧**

該当資料なし

**(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**

該当資料なし

## (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）】

(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用（頻度不明）

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。

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
過敏症	皮疹、掻痒感、蕁麻疹、発熱、口内炎、舌炎、好酸球増加、光線過敏症

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 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。]

## 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。)

## 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。

## 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に指導すること。[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。]

## 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。

## 16. その他

該当しない

## 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

該当資料なし

(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

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

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

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

**亜急性毒性：**

ラット(125～1000mg/kg)およびイヌ(25～200mg/kg)に3ヵ月間経口投与した。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。

**慢性毒性：**

ラット(7.8～500mg/kg)およびイヌ(20～250mg/kg)に12ヵ月間経口投与した。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では更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およ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

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

#### 妊娠前および妊娠初期投与試験：

マウスの妊娠前および妊娠初期に 30、120 mg/kg および 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、また胎子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、胎子では 240mg/kg と考えられた。

#### 胎子器官形成期投与試験：

マウスの胎子器官形成期に 30、120 mg/kg および 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、胎子致死作用および出生子の成長発育遅延を、120mg/kg 以上で胎子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、胎子では 30mg/kg、出生子では 120mg/kg と考えられた。また、ウサギの胎子器官形成期に 33.3、100 mg/kg および 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 で母獣の体重減少および死亡例の増加および胎子致死作用を認めた。本試験における最大無影響量は、母獣では 33.3mg/kg、胎子では 100mg/kg と考えられた。

#### 周産期および授乳期投与試験：

マウスの周産期および授乳期に 7.5、30、120 mg/kg および 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および死亡例を、出生子では 480mg/kg で生存率および離乳率の有意な低下、体重の有意な抑制、外表発育およ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、出生子では 120mg/kg と考えられた。

### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

#### 抗原性：

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。

#### 変異原性：

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：ブシラミン錠 50mg「KN」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

ブシラミン錠 100mg「KN」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ブシラミン 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示）（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

貯 法：気密容器、室温保存（高温・高湿を避けて保存すること）

### 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

該当しない

#### (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）

・くすりのしおり：有り

・患者向医薬品ガイド：有り

##### 重要な基本的注意

(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。

##### 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に指導すること。[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。]

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

ブシラミン錠 50mg「KN」：

PTP包装：100錠(10錠×10シート)

ブシラミン錠 100mg「KN」：

PTP包装：100錠(10錠×10シート)

500錠(10錠×50シート)

## 7. 容器の材質

PTP包装

シート：ポリ塩化ビニル(PVC)、アルミ箔(金属)

ピロー：ポリエチレン(PE)、アルミ箔(金属)

箱：紙

乾燥剤

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リマチル錠 50mg・100mg

同効薬：D-ペニシラミン

## 9. 国際誕生年月日<sup>3)</sup>

1987年6月

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ブシラミン錠50mg「KN」 (旧 ブシラント錠50)	2018年1月25日 (2011年7月15日)	23000AMX00076000 (22300AMX00733000)
ブシラミン錠100mg「KN」 (旧 ブシラント錠100)	2018年1月25日 (1998年3月5日)	23000AMX00077000 (21000AMZ00364000)

## 11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
ブシラミン錠 50mg「KN」 (旧 ブシラント錠 50)	2018年6月15日 (2011年11月28日)
ブシラミン錠 100mg「KN」 (旧 ブシラント錠 100)	2018年6月15日 (1998年7月10日)

注) 旧販売名：ブシラント錠 50 経過措置期間終了：2019年3月31日

ブシラント錠 100 経過措置期間終了：2019年3月31日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び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

該当しない

### 14. 再審査期間

該当しない

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

製品名	包装	HOT(13桁)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
ブシラミン錠50mg「KN」 (旧 ブシラント錠50)	100錠(PTP)	1210842010102 (1210842010101)	4420002F2105 (4420002F2083)	622108402 (622108401)
ブシラミン錠100mg「KN」 (旧 ブシラント錠100)	100錠(PTP)	1094220030103 (1094220030101)	4420002F1141 (4420002F1036)	620942203 (610422247)
	500錠(PTP)	1094220030104 (1094220030102)		

### 17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

## **XI. 文 献**

### **1. 引用文献**

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書
- 2) 財団法人 日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報(Orange Book)No6
- 3) 公益財団法人 日本薬剤師研修センター編：第十七改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2016
- 4) 財団法人 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方医薬品情報 2011 (JPDI)
- 5) 小林化工株式会社・社内資料 (安定性試験)
- 6) 小林化工株式会社・社内資料 (溶出試験)
- 7) 薬剤分類情報閲覧システム <<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>  
(2018/4/13 アクセス)
- 8) 小林化工株式会社・社内資料 (生物学的同等性試験)

### **2. その他の参考文献**

該当資料なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当しない

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

## XIII. 備 考

### その他の関連資料

・製品情報URL

ブシラミン錠 50mg「KN」:

<http://www.kobayashikako.co.jp/product/detail.php?prodcid=18464>

ブシラミン錠 100mg「KN」:

<http://www.kobayashikako.co.jp/product/detail.php?prodcid=18470>

製造販売元



**小林化工株式会社**

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15