

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 血中濃度の推移	22
2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 母集団(ポピュレーション)解析	22
4. 吸収	22
5. 分布	23
6. 代謝	24
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	26
10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	26
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
7. 相互作用	29
8. 副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	34

IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	35
X. 管理的事項に関する項目	37
1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	37
9. 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	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38
XI. 文献	39
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39
XII. 参考資料	40
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
XIII. 備考	40
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	40
2. その他の関連資料	40

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トリベノシドはスイス CIBA-GEIGY 社化学研究所の Huber らにより、1957 年合成された六炭糖 Glucofuranose の誘導体である。

同社では外部からの各種侵襲（感染、中毒、アレルギー、外傷等）に対する生体の非特異的抵抗性を増強する物質として多糖類に注目し、その使用上の欠点を補って低分子で抗原性がなく経口で吸収され、かつ安定性の良い物質を求めて多くの糖誘導体が合成並びにスクリーニングされた。その中で、循環障害改善作用、抗浮腫作用、創傷治癒促進作用等の薬理作用を有するトリベノシドが見出され製品化された。日本においては、その 200mg を含有する軟カプセル剤が経口痔核治療剤ヘモクロンの商品名（現ヘモクロンカプセル 200mg）で武田薬品工業から 1978 年に製造販売された。1988 年 3 月に武田薬品工業から天藤製薬に輸入承認が承継され、現在は天藤製薬製造販売・武田薬品工業販売となった。

また、薬物を患部に直接適用させ、同時にトリベノシド経口剤で低頻度ながらみられた胃腸症状や発疹等の発現をさらに減少させることを意図して、トリベノシドと局所麻酔剤リドカインを含有する油脂性基剤の坐剤を内痔核局所治療剤ボラザ G 坐剤として当社から 1983 年 4 月に製造販売した。

ボラザ G 軟膏は、ボラザ G 坐剤の小容器入り軟膏化製剤であり、両剤の有効成分及びその濃度は同一である。

ボラザ G 坐剤の効能は、「内痔核に伴う症状の緩解」のみであるが、軟膏化により本剤は裂肛、外痔核にも効能が認められた。

本剤は、日本で行った基礎実験において創傷治癒促進作用、抗浮腫作用、表面麻酔作用を有し、また臨床試験では電話割付法による非盲検比較対照試験により効果が確認され、1994 年 4 月に製造承認、同 8 月に販売を開始した。

2,909 例の使用成績調査を実施し、1998 年 6 月に再審査申請を行った結果、2002 年 9 月薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は痔核、裂肛の病態とよく対応した薬理作用パターンを有するトリベノシドに、局所麻酔剤リドカインを配合した軟膏製剤である。トリベノシドは抗浮腫作用を有する点で既存の抗炎症薬と類似するが、創傷治癒促進作用を有する点で全く異なっている。従って副腎皮質ステロイドを含有する従来品のように、創傷の治癒を遅延させない。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は小容器入り軟膏にすることによって坐剤と軟膏のそれぞれの利点を持たせ、指を汚すおそれがなく注入でき、また塗布もできる。

坐剤には温度による変形がみられることがあるが、軟膏にはそれがみられず、携帯に便利である。また内痔核への適用に際し、指を汚すおそれがなく使用できる。また疼痛を伴うなどで径の太い坐剤の挿入が困難な内痔核症例にも使用できる。（「IV. 1. 剤形」の項参照）

- (2) 軟膏剤の特性により内痔核に加え外痔核、裂肛と適用範囲が広がる。

坐剤の適応は内痔核のみであるが、軟膏剤は外痔核、裂肛への適用が可能である。（「IV. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件

該当しない

- (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

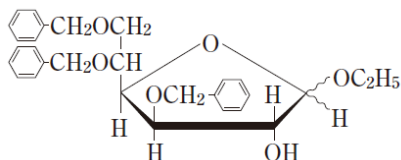
- (1) 和名：ボラザ[®]G 軟膏
- (2) 洋名：BORRAZA[®]-G ointment
- (3) 名称の由来：該当資料なし

2. 一般名

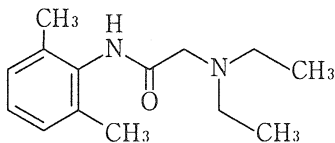
- (1) 和名（命名法）：トリベノシド（JAN）
リドカイン（JAN）（日局）
- (2) 洋名（命名法）：Tribenoside（JAN）
Lidocaine（JAN）（日局）
- (3) ステム（stem）：-caine（local anaesthetics）

3. 構造式又は示性式

- (1) トリベノシド



- (2) リドカイン



4. 分子式及び分子量

- (1) トリベノシド
分子式：C₂₉H₃₄O₆ 分子量：478.58
- (2) リドカイン
分子式：C₁₄H₂₂N₂O 分子量：234.34

5. 化学名（命名法）又は本質

- (1) トリベノシド
Ethyl-3,5,6-tri-*O*-benzyl-D-glucofuranoside (IUPAC)
- (2) リドカイン
2-Diethylamino-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：BG-356 軟膏

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

トリベノシド：無色～淡黄色の粘稠性のある液で、においはないか又はわずかに特異なにおいがあり、味はない。

リドカイン：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

トリベノシド：メタノール、氷酢酸、エタノール、アセトン、酢酸エチル、エーテル又はクロロホルムと混和する。水にほとんど溶けない。

リドカイン：メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、酢酸（100）又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

トリベノシド：沸点 260～270℃（0.05 mmHg）

リドカイン：融点 66～69℃

(5) 酸塩基解離定数

トリベノシド：該当しない

リドカイン：pKa7.9（25℃）

(6) 分配係数

トリベノシド：該当しない

リドカイン：2.9（n-heptane/pH7.4 緩衝液）

(7) その他の主な示性値

トリベノシド

屈折率 n_D^{20} ：1.549～1.552

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-27～-35°（脱水物換算、0.1g、クロロホルム、10mL、100mm）

リドカイン

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) トリベノシド

各種条件下における安定性¹⁾

条件				残存率
室温		褐色試薬びん	2 年	97.8%
熱	50℃	窒素置換した無色アンプル	6 ヶ月	97.8%
	60℃	窒素置換した無色アンプル	6 ヶ月	100.6%
光	直射日光	窒素置換した無色アンプル	3 ヶ月	98.3%
		窒素置換した褐色アンプル	3 ヶ月	98.4%
	室内散乱光 350Lux	窒素置換した無色アンプル	6 ヶ月	98.6%
		窒素置換した褐色アンプル	6 ヶ月	100.3%
湿度	40℃ 31%RH	デシケータ	6 ヶ月	56.9%
		デシケータ	6 ヶ月	28.5%
		デシケータ	6 ヶ月	30.3%
	60℃ 25%RH	デシケータ	1 ヶ月	30.3%
		デシケータ	2 ヶ月	13.7%
		デシケータ	2 ヶ月	13.2%

※文献中のデータを基に平均値を記載。

(2) リドカイン

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

3.1 確認試験法

(1) トリベノシド

- 1) 本品のエタノール溶液（3→1000）1mL にフロログルシン・塩酸試液 2mL を加え、水浴中で 2 分間加熱するとき、液は赤紫色を呈する。
- 2) 本品のエタノール溶液（3→10000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 250～254nm、256～260nm 及び 262～266nm に吸収の極大を示す。
- 3) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の液膜法により測定するとき、波数 3440cm⁻¹、1500cm⁻¹、1452cm⁻¹、1205cm⁻¹、735cm⁻¹ 及び 695cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

試薬及び試液

○フロログルシン・塩酸試液

フロログルシン 1.0g をエタノール（95）10mL に溶かし、塩酸 40mL を加える。

(2) リドカイン

- 1) 本品 0.04g をとり、1mol/L 塩酸試液 10mL を加えて溶かし、水を加えて 100mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- 2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

3.2 定量法

(1) トリベノシド

本品約 2g を精密に量り、氷酢酸を加えて溶かし、正確に 100mL とし、試料溶液とする。

試料溶液 25mL を正確に量り、500mL の共栓三角フラスコに入れ、リン酸 0.10mL 及び水 25mL を加え、よく振り混ぜた後、ゆるく栓をし、70℃の水浴中で 1 時間ごとに振り混ぜながら 6 時間加温する。冷後、過ヨウ素酸試液 50mL を正確に加え、50℃の水浴中で 30 分間加温した後、直ちに水冷し、冷後、かき混ぜながら氷酢酸 100mL 及びヨウ化カリウム溶液 (1→5) 20mL を加えた後、0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液 150mL を正確に加え、更に 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する (指示薬：デンプン試液 2mL)。

別に試料溶液 25mL を正確に量り、500mL の共栓三角フラスコに入れ、水 25mL 及び過ヨウ素酸試液 50mL を正確に加え、常温で 3 分間放置した後、かき混ぜながら氷酢酸 100mL 及びヨウ化カリウム溶液 (1→5) 20mL を加え、以下同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液 1mL = 23.929mg $C_{29}H_{34}O_6$

試薬及び試液

○オルト過ヨウ素酸試液 (過ヨウ素酸試液)

オルト過ヨウ素酸 11g に水 400mL を加えて溶かし、酢酸(100)を加えて 1000mL とする。

○オルト過ヨウ素酸 H_5IO_6

K 8248 : 1994、オルト過ヨウ素酸、特級

(2) リドカイン

本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、酢酸 (100) 20mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (指示薬：クリスタルバイオレット試液 1 滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 23.43mg $C_{14}H_{22}N_2O$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟膏剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色～帯黄白色の軟膏で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分 (1 容器 2.4g 中)	トリベノシド 271.2mg リドカイン 54.2mg
添加剤	白色ワセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ミツロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特に注意を喚起する夾雑物はない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	なりゆき室温	48 ヶ月	ポリエチレン製容器 + ブリスター包装 + 紙箱	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

- (2) 包装

35 個 [7 個 (ブリスター) × 5]

140 個 [7 個 (ブリスター) × 20]

350 個 [7 個 (ブリスター) × 50]

- (3) 予備容量

該当しない

- (4) 容器の材質

チューブ、キャップ：ポリエチレン

ブリスター：ポリエチレン、ポリアミド

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

痔核に伴う症状（出血、疼痛、腫脹）の緩解

裂肛に伴う症状（出血、疼痛）の緩解、裂創上皮化の促進

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜内痔核＞

通常1回1容器分（注入量でトリベノシドとして200mg、リドカインとして40mg）を、1日2回朝夕肛門内に注入する。症状に応じて適宜回数を増減する。

＜裂肛、外痔核＞

通常適量を1日2回朝夕患部に塗布又は注入する。症状に応じて適宜回数を増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

既承認のトリベノシド・リドカイン坐剤をもとに用量反応探索試験を実施した。「V. 5.

(4) 1) ④裂肛を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009年3月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

「V. 5. (4) 1) ④裂肛を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 内痔核を対象とした国内第 II 相臨床試験²⁾

試験目的	内痔核に対する有効性及び安全性を検討するとともに、推定用法・用量について確認する。																																																										
対象	内痔核（外痔核併発例を含む）患者60例																																																										
主な選択基準	薬物療法の適応と考えられる内痔核患者（外痔核併発例を含む）																																																										
主な除外基準	・ Goligher の内痔核分類 IV 度（常に脱出したままで還納不能のもの）に該当する症例 ・ 痔核に他の肛門疾患（痔瘻、裂肛、肛門周囲炎ほか）を合併している症例 ・ 薬物、食物などに著しい過敏反応の既往歴を有する症例 ・ その他、担当医が本試験の対象として適当でないと判断した症例																																																										
試験方法	2週間、1日2回朝夕各1容器分を肛門内に注入した。原則として痔疾治療剤、止血剤、鎮痛剤、抗炎症剤、消炎酵素剤の使用を禁止したが、日常使用している緩下剤や痔疾に無関係な薬剤の併用は認めることとした。併用する場合はその理由、薬剤名、投与量、投与期間又は回数を記載する。																																																										
評価項目	<有効性> 全般的改善度及び症状別改善度を投与前の程度と比較して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で判定した。 <安全性> ・ 副作用：発現日、処置、経過、転帰、因果関係 ・ 臨床検査：投与前後に血液一般検査、血清生化学的検査、尿検査																																																										
結果	<有効性> 全般的改善度（改善以上）は73.3%（44/60）であった。症状別改善度（改善以上）は出血71.7%（33/46）、疼痛83.7%（36/43）、腫脹56.7%（34/60）であり、疼痛の改善率が最も高かった。 全般的改善度、症状別改善度（最終判定） <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th>著明改善</th><th>改善</th><th>やや改善</th><th>不変</th><th>悪化</th><th>改善率 (改善以上)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">全般的改善度</td><td>1週後</td><td>8 (13.8)</td><td>26 (58.6)</td><td>18 (89.7)</td><td>6 (100.0)</td><td>0</td><td>58.6%</td></tr> <tr> <td>2週後</td><td>13 (23.6)</td><td>27 (72.7)</td><td>10 (90.9)</td><td>5 (100.0)</td><td>0</td><td>72.7%</td></tr> <tr> <td>最終観察日^{注)}</td><td>15 (25.0)</td><td>29 (73.3)</td><td>10 (90.0)</td><td>6 (100.0)</td><td>0</td><td>73.3%</td></tr> <tr> <td rowspan="3">症状別改善度</td><td>出血</td><td>19 (41.3)</td><td>14 (71.7)</td><td>7 (87.0)</td><td>6 (100.0)</td><td>0</td><td>71.7%</td></tr> <tr> <td>疼痛</td><td>25 (58.1)</td><td>11 (83.7)</td><td>2 (88.4)</td><td>5 (100.0)</td><td>0</td><td>83.7%</td></tr> <tr> <td>腫脹</td><td>15 (25.0)</td><td>19 (56.7)</td><td>16 (83.3)</td><td>10 (100.0)</td><td>0</td><td>56.7%</td></tr> </tbody> </table> 注)：最終観察日は2週後を中心に1週後、3週後などを一部含んでいる。 ()：累積% <安全性> 副作用及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。									著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善率 (改善以上)	全般的改善度	1週後	8 (13.8)	26 (58.6)	18 (89.7)	6 (100.0)	0	58.6%	2週後	13 (23.6)	27 (72.7)	10 (90.9)	5 (100.0)	0	72.7%	最終観察日 ^{注)}	15 (25.0)	29 (73.3)	10 (90.0)	6 (100.0)	0	73.3%	症状別改善度	出血	19 (41.3)	14 (71.7)	7 (87.0)	6 (100.0)	0	71.7%	疼痛	25 (58.1)	11 (83.7)	2 (88.4)	5 (100.0)	0	83.7%	腫脹	15 (25.0)	19 (56.7)	16 (83.3)	10 (100.0)	0	56.7%
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善率 (改善以上)																																																				
全般的改善度	1週後	8 (13.8)	26 (58.6)	18 (89.7)	6 (100.0)	0	58.6%																																																				
	2週後	13 (23.6)	27 (72.7)	10 (90.9)	5 (100.0)	0	72.7%																																																				
	最終観察日 ^{注)}	15 (25.0)	29 (73.3)	10 (90.0)	6 (100.0)	0	73.3%																																																				
症状別改善度	出血	19 (41.3)	14 (71.7)	7 (87.0)	6 (100.0)	0	71.7%																																																				
	疼痛	25 (58.1)	11 (83.7)	2 (88.4)	5 (100.0)	0	83.7%																																																				
	腫脹	15 (25.0)	19 (56.7)	16 (83.3)	10 (100.0)	0	56.7%																																																				

② 内痔核を対象としたトリベノシド・リドカイン坐剤対照国内非盲検群間比較臨床試験³⁾

試験目的	内痔核に対する有効性及び安全性を対照薬と比較検討する。																																												
試験デザイン	無作為割付による多施設非盲検群間比較臨床試験																																												
対象	内痔核（外痔核併発例を含む）患者（本剤155例、トリベノシド・リドカイン坐剤155例）																																												
主な選択基準	薬物療法の適応と考えられる内痔核患者（外痔核併発例を含む）																																												
主な除外基準	・内痔核分類Ⅳ度（常に脱出したままになっていて還納不能のもの）に該当する症例 ・痔核に他の肛門疾患（痔瘻、裂肛、肛門周囲炎ほか）を合併している症例 ・トリベノシド・リドカイン坐剤、トリベノシド又はアニリド系局所麻酔剤（リドカインなど）に対し過敏症の既往歴のある患者 ・薬物、食物などで著しい過敏反応の既往歴を有する症例 ・他の坐剤の併用を必要とする患者（本剤の規則的な使用が困難と考えられるため） ・その他、担当医が本試験の対象として適当でないと判断した患者																																												
試験方法	2週間、本剤を1日2回朝夕各1容器分、肛門内に注入又はトリベノシド・リドカイン坐剤を1日2回朝夕各1個、肛門内に挿入した。原則として痔疾治療剤、止血剤、鎮痛剤、抗炎症剤、消炎酵素剤の併用を禁止したが、日常使用している緩下剤や痔疾に無関係な薬剤の併用は認めることとした。併用する場合はその理由、薬剤名、投与量、投与期間又は回数を記載する。																																												
評価項目	<有効性> 全般的改善度及び症状別改善度を投与前の程度と比較して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で判定した。 <安全性> ・副作用：発現日、処置、経過、転帰、因果関係 ・臨床検査：投与前後に血液一般検査、血清生化学的検査、尿検査																																												
結果	<有効性> 全般的改善度（改善以上）は、本剤群で1週間後57.7%（71/123）、2週間後70.2%（92/131）、トリベノシド・リドカイン坐剤群（坐剤群）でそれぞれ57.0%（73/128）、67.2%（86/128）であった。両群間に有意差は認められなかった。症状別改善度（改善以上）については、出血、疼痛、痔核の大きさのいずれも両群間に有意差は認められなかった。 全般的改善度 <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">1週間後</th><th colspan="2">2週間後</th></tr><tr><th>本剤群</th><th>坐剤群</th><th>本剤群</th><th>坐剤群</th></tr><tr><td>著明改善</td><td>13（10.6）</td><td>16（12.5）</td><td>18（13.7）</td><td>23（18.0）</td></tr><tr><td>改善</td><td>58（57.7）</td><td>57（57.0）</td><td>74（70.2）</td><td>63（67.2）</td></tr><tr><td>やや改善</td><td>43（92.7）</td><td>37（85.9）</td><td>33（95.4）</td><td>32（92.2）</td></tr><tr><td>不変</td><td>7（98.4）</td><td>18（100.0）</td><td>6（100.0）</td><td>10（100.0）</td></tr><tr><td>悪化</td><td>2（100.0）</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>順位和検定</td><td colspan="2">P=0.7603 N.S.</td><td colspan="2">P=0.9420 N.S.</td></tr><tr><td>Fisher</td><td colspan="2">P=1.0000 N.S.</td><td colspan="2">P=0.6877 N.S.</td></tr></table> Fisher：Fisherの直接確率計算法（ ）：累積%		1週間後		2週間後		本剤群	坐剤群	本剤群	坐剤群	著明改善	13（10.6）	16（12.5）	18（13.7）	23（18.0）	改善	58（57.7）	57（57.0）	74（70.2）	63（67.2）	やや改善	43（92.7）	37（85.9）	33（95.4）	32（92.2）	不変	7（98.4）	18（100.0）	6（100.0）	10（100.0）	悪化	2（100.0）	0	0	0	順位和検定	P=0.7603 N.S.		P=0.9420 N.S.		Fisher	P=1.0000 N.S.		P=0.6877 N.S.	
	1週間後		2週間後																																										
	本剤群	坐剤群	本剤群	坐剤群																																									
著明改善	13（10.6）	16（12.5）	18（13.7）	23（18.0）																																									
改善	58（57.7）	57（57.0）	74（70.2）	63（67.2）																																									
やや改善	43（92.7）	37（85.9）	33（95.4）	32（92.2）																																									
不変	7（98.4）	18（100.0）	6（100.0）	10（100.0）																																									
悪化	2（100.0）	0	0	0																																									
順位和検定	P=0.7603 N.S.		P=0.9420 N.S.																																										
Fisher	P=1.0000 N.S.		P=0.6877 N.S.																																										

症状別改善度									
症状	判定日	薬剤	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善率 (改善以上)	順位和検定 Fisher
出血	1週後	本剤群	30 (32.6)	29 (64.1)	22 (88.0)	8 (96.7)	3 (100.0)	64.1%	順位和検定 P=0.4302 N.S. Fisher P=1.0000 N.S.
		坐剤群	20 (23.5)	35 (64.7)	16 (83.5)	14 (100.0)	0	64.7%	
	2週後	本剤群	34 (35.1)	42 (78.4)	13 (91.8)	7 (99.0)	1 (100.0)	78.4%	順位和検定 P=0.6146 N.S. Fisher P=0.8592 N.S.
		坐剤群	35 (41.8)	30 (76.5)	14 (92.9)	6 (100.0)	0	76.5%	
疼痛	1週後	本剤群	16 (22.9)	21 (52.9)	18 (78.6)	13 (97.1)	2 (100.0)	52.9%	順位和検定 P=0.4254 N.S. Fisher P=0.2441 N.S.
		坐剤群	19 (24.1)	31 (63.3)	13 (79.8)	15 (98.7)	1 (100.0)	63.3%	
	2週後	本剤群	19 (25.3)	29 (64.0)	12 (80.0)	12 (96.0)	3 (100.0)	64.0%	順位和検定 P=0.4306 N.S. Fisher P=0.5028 N.S.
		坐剤群	23 (28.4)	33 (69.1)	13 (85.2)	11 (98.8)	1 (100.0)	69.1%	
痔核の大きさ	1週後	本剤群	8 (6.5)	23 (25.2)	50 (65.9)	41 (99.2)	1 (100.0)	25.2%	順位和検定 P=0.4249 N.S. Fisher P=0.2117 N.S.
		坐剤群	10 (7.8)	32 (32.8)	43 (66.4)	43 (100.0)	0	32.8%	
	2週後	本剤群	12 (9.2)	43 (42.0)	43 (74.8)	33 (100.0)	0	42.0%	順位和検定 P=0.6437 N.S. Fisher P=0.8025 N.S.
		坐剤群	14 (10.9)	42 (43.8)	43 (77.3)	28 (99.2)	1 (100.0)	43.8%	

Fisher : Fisher の直接確率計算法 () : 累積%

<安全性>

副作用は、本剤群で148例中3例（2.0%）、トリベノシド・リドカイン坐剤群で149例中2例（1.3%）発現した。本剤群の副作用は、発赤、発疹、局所刺激であり、トリベノシド・リドカイン坐剤群の副作用は、下腹部不快感、白血球数の増加、好酸球数の増加であった。臨床検査値は、本剤群1例（尿糖陽性）、坐剤群2例（ALP 上昇、白血球数増加）に変動が見られたが、いずれも明らかに薬剤に起因すると考えられるものではなかった。

③ 外痔核を対象とした国内一般臨床試験⁴⁾

試験目的	外痔核に対する有効性及び安全性を検討する。																																																										
試験デザイン	一般臨床試験																																																										
対象	外痔核（内痔核併発例を含む）患者68例																																																										
主な選択基準	薬物療法の適応と考えられる外痔核患者（内痔核併発例を含む）																																																										
主な除外基準	・痔核に他の肛門疾患（痔瘻、裂肛、肛門周囲炎ほか）を合併している症例 ・過敏反応既往歴において薬物、食物などで著しい過敏反応を示す患者 ・その他、担当医が本試験の対象として適当でないと判断した患者																																																										
試験方法	2週間、本剤を1日2回朝夕適量、患部に塗布した。原則として痔疾治療剤、止血剤、鎮痛剤、抗炎症剤、消炎酵素剤の併用を禁止したが、日常使用している緩下剤や痔疾に無関係な薬剤の併用は認めることとした。																																																										
評価項目	<有効性> 全般的改善度及び症状別改善度を投与前の程度と比較して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で判定した。 <安全性> ・副作用：発現日、処置、経過、転帰、因果関係 ・臨床検査：投与前後に血液一般検査、血清生化学的検査、尿検査																																																										
結果	<有効性> 全般的改善度（改善以上）は、69.0%（40/58）であった。症状別改善度は、痔核の大きさ56.9%（33/58）、疼痛77.8%（42/54）、腫脹61.8%（34/55）であった。 全般的改善度、症状別改善度（最終判定） <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th></th><th>著明改善</th><th>改善</th><th>やや改善</th><th>不変</th><th>悪化</th><th>改善率 (改善以上)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">全般的改善度</td><td>1週後</td><td>3 (6.1)</td><td>18 (42.9)</td><td>26 (95.9)</td><td>1 (98.0)</td><td>1 (100.0)</td><td>42.9%</td></tr> <tr> <td>2週後</td><td>4 (9.8)</td><td>25 (70.7)</td><td>12 (100.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>70.7%</td></tr> <tr> <td>最終観察日^{注)}</td><td>5 (8.6)</td><td>35 (69.0)</td><td>18 (100.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>69.0%</td></tr> <tr> <td rowspan="3">症状別改善度</td><td>痔核の大きさ</td><td>2 (3.4)</td><td>31 (56.9)</td><td>20 (91.4)</td><td>5 (100.0)</td><td>0</td><td>56.9%</td></tr> <tr> <td>疼痛</td><td>8 (14.8)</td><td>34 (77.8)</td><td>12 (100.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>77.8%</td></tr> <tr> <td>腫脹</td><td>3 (5.5)</td><td>31 (61.8)</td><td>18 (64.5)</td><td>3 (100.0)</td><td>0</td><td>61.8%</td></tr> </tbody> </table> 注)：最終観察日は2週後を中心に1週後、3週後などを一部含んでいる。 ()：累積% <安全性> 副作用及び臨床検査値の異常変動はみられなかった。									著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善率 (改善以上)	全般的改善度	1週後	3 (6.1)	18 (42.9)	26 (95.9)	1 (98.0)	1 (100.0)	42.9%	2週後	4 (9.8)	25 (70.7)	12 (100.0)	0	0	70.7%	最終観察日 ^{注)}	5 (8.6)	35 (69.0)	18 (100.0)	0	0	69.0%	症状別改善度	痔核の大きさ	2 (3.4)	31 (56.9)	20 (91.4)	5 (100.0)	0	56.9%	疼痛	8 (14.8)	34 (77.8)	12 (100.0)	0	0	77.8%	腫脹	3 (5.5)	31 (61.8)	18 (64.5)	3 (100.0)	0	61.8%
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善率 (改善以上)																																																				
全般的改善度	1週後	3 (6.1)	18 (42.9)	26 (95.9)	1 (98.0)	1 (100.0)	42.9%																																																				
	2週後	4 (9.8)	25 (70.7)	12 (100.0)	0	0	70.7%																																																				
	最終観察日 ^{注)}	5 (8.6)	35 (69.0)	18 (100.0)	0	0	69.0%																																																				
症状別改善度	痔核の大きさ	2 (3.4)	31 (56.9)	20 (91.4)	5 (100.0)	0	56.9%																																																				
	疼痛	8 (14.8)	34 (77.8)	12 (100.0)	0	0	77.8%																																																				
	腫脹	3 (5.5)	31 (61.8)	18 (64.5)	3 (100.0)	0	61.8%																																																				

④ 裂肛を対象とした国内第 II 相臨床試験⁵⁾

試験目的	裂肛に対する有効性及び安全性を検討するとともに、推定用法・用量について確認する。																																																														
試験デザイン	非盲検群間比較試験（来院順に各薬剤を投与）																																																														
対象	裂肛患者78例																																																														
主な選択基準	宇井の裂肛分類による第Ⅰ度（単純性裂肛）及び第Ⅱ度（潰瘍性裂肛）の症例																																																														
主な除外基準	・ 宇井の裂肛分類による第Ⅲ度（随伴性裂肛）に該当する症例 ・ 裂肛に他の肛門疾患（痔核、痔瘻、肛門周囲炎ほか）を合併している症例 ・ 過敏反応既往歴において薬物、食物などで著しい過敏反応を示す患者 ・ その他、担当医が本試験の対象として適当でないと判断した患者																																																														
試験方法	本剤（BG）のトリベノシド濃度は、トリベノシド・リドカイン坐剤と同一濃度を基準に、その0.5倍量及び1.5倍量の3濃度とし、2週間、1日2回朝夕適量を塗布又は肛門内に注入した。 ・ BG50：軟膏1g 中トリベノシド56.5mg、リドカイン22.6mg 含有 ・ BG：軟膏1g 中トリベノシド113.0mg、リドカイン22.6mg 含有 ・ BG150：軟膏1g 中トリベノシド169.5mg、リドカイン22.6mg 含有 原則として痔疾治療剤、止血剤、鎮痛剤、抗炎症剤、消炎酵素剤の併用やゼロイド冷却法、硝酸銀棒焼灼法、肛門拡張術などの処置を禁止したが、日常使用している緩下剤や痔疾に無関係な薬剤の併用は認めることとした。																																																														
評価項目	<有効性> 全般的改善度及び症状別改善度を投与前の程度と比較して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で判定した。 <安全性> ・ 副作用：発現日、処置、経過、転帰、因果関係 ・ 臨床検査：投与前後に血液一般検査、血清生化学的検査、尿検査																																																														
結果	<有効性> 全般的改善度は、1、2週後ともに3群間に有意差は認められなかったものの、BG と BG150はほぼ同等であり、BG50ではこれらよりも劣る傾向があった。 全般的改善度<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">1週後</th><th colspan="3">2週後</th></tr><tr><th>BG50</th><th>BG</th><th>BG150</th><th>BG50</th><th>BG</th><th>BG150</th></tr><tr><td>著明改善</td><td>3 (12.0)</td><td>3 (11.1)</td><td>4 (16.0)</td><td>5 (21.7)</td><td>8 (32.0)</td><td>7 (31.8)</td></tr><tr><td>改善</td><td>7 (40.0)</td><td>12 (55.6)</td><td>10 (56.0)</td><td>7 (52.2)</td><td>11 (76.0)</td><td>9 (72.7)</td></tr><tr><td>やや改善</td><td>11 (84.0)</td><td>8 (85.2)</td><td>11 (100.0)</td><td>7 (82.6)</td><td>5 (96.0)</td><td>6 (100.0)</td></tr><tr><td>不変</td><td>4 (100.0)</td><td>3 (96.3)</td><td>0</td><td>4 (100.0)</td><td>1 (100.0)</td><td>0</td></tr><tr><td>悪化</td><td>0</td><td>1 (100.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>改善率 (改善以上)</td><td>40.0%</td><td>55.6%</td><td>56.0%</td><td>52.2%</td><td>76.0%</td><td>72.7%</td></tr><tr><td>検定結果 H 検定</td><td colspan="3">p=0.3636 N.S.</td><td colspan="3">p=0.1761 N.S.</td></tr></table> 検定結果：N.S.；P>0.10 ()：累積%		1週後			2週後			BG50	BG	BG150	BG50	BG	BG150	著明改善	3 (12.0)	3 (11.1)	4 (16.0)	5 (21.7)	8 (32.0)	7 (31.8)	改善	7 (40.0)	12 (55.6)	10 (56.0)	7 (52.2)	11 (76.0)	9 (72.7)	やや改善	11 (84.0)	8 (85.2)	11 (100.0)	7 (82.6)	5 (96.0)	6 (100.0)	不変	4 (100.0)	3 (96.3)	0	4 (100.0)	1 (100.0)	0	悪化	0	1 (100.0)	0	0	0	0	改善率 (改善以上)	40.0%	55.6%	56.0%	52.2%	76.0%	72.7%	検定結果 H 検定	p=0.3636 N.S.			p=0.1761 N.S.		
	1週後			2週後																																																											
	BG50	BG	BG150	BG50	BG	BG150																																																									
著明改善	3 (12.0)	3 (11.1)	4 (16.0)	5 (21.7)	8 (32.0)	7 (31.8)																																																									
改善	7 (40.0)	12 (55.6)	10 (56.0)	7 (52.2)	11 (76.0)	9 (72.7)																																																									
やや改善	11 (84.0)	8 (85.2)	11 (100.0)	7 (82.6)	5 (96.0)	6 (100.0)																																																									
不変	4 (100.0)	3 (96.3)	0	4 (100.0)	1 (100.0)	0																																																									
悪化	0	1 (100.0)	0	0	0	0																																																									
改善率 (改善以上)	40.0%	55.6%	56.0%	52.2%	76.0%	72.7%																																																									
検定結果 H 検定	p=0.3636 N.S.			p=0.1761 N.S.																																																											

症状別改善度									
症状	判定日	薬剤	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善率 (改善以上)	検定結果 H 検定
疼痛	1 週後	BG50	1 (4.2)	11 (50.0)	9 (87.5)	3 (100.0)	0	50.0%	p=0.5551 N.S.
		BG	4 (14.8)	12 (59.3)	4 (74.1)	7 (100.0)	0	59.3%	
		BG150	5 (20.8)	9 (58.3)	8 (91.7)	2 (100.0)	0	58.3%	
	2 週後	BG50	5 (22.7)	8 (59.1)	5 (81.8)	4 (100.0)	0	59.1%	p=0.3474 N.S.
		BG	9 (36.0)	11 (80.0)	2 (88.0)	3 (100.0)	0	80.0%	
		BG150	6 27.3)	10 (72.7)	4 (90.9)	2 (100.0)	0	72.7%	
出血	1 週後	BG50	1 (5.0)	10 (55.0)	2 (65.0)	7 (100.0)	0	55.0%	p=0.7522 N.S.
		BG	1 (4.0)	14 (60.0)	4 (76.0)	4 (92.0)	2 (100.0)	60.0%	
		BG150	1 (5.6)	6 (38.9)	6 (72.2)	5 (100.0)	0	38.9%	
	2 週後	BG50	4 (22.2)	6 (55.6)	2 (66.7)	6 (100.0)	0	55.6%	p=0.4121 N.S.
		BG	4 (17.4)	13 (73.9)	4 (91.3)	2 (100.0)	0	73.9%	
		BG150	2 (12.5)	7 (56.3)	2 (68.8)	5 (100.0)	0	56.3%	
裂創の 上皮化の 状態	1 週後	BG50	2 (8.3)	5 (29.2)	5 (50.0)	12 (100.0)	0	29.2%	p=0.2063 N.S.
		BG	1 (3.7)	11 (44.4)	8 (74.1)	7 (100.0)	0	44.4%	
		BG150	1 (4.0)	10 (44.0)	9 (80.0)	5 (100.0)	0	44.0%	
	2 週後	BG50	5 (21.7)	5 (43.5)	6 (69.6)	7 (100.0)	0	43.5%	p=0.2398 N.S.
		BG	6 (24.0)	10 (64.0)	6 (88.0)	3 (100.0)	0	64.0%	
		BG150	6 (27.3)	10 (72.7)	3 (86.4)	3 (100.0)	0	72.7%	
検定結果：N.S.（有意差なし）；P>0.10 （ ）：累積%									
＜安全性＞ 副作用及び臨床検査値の異常変動はみられなかった。									

⑤ 裂肛を対象とした国内第 III 相臨床試験⁶⁾

試験目的	裂肛に対する有効性及び安全性を対照薬と比較検討する。																																																																
試験デザイン	無作為割付による非盲検群間比較試験（電話割付法）																																																																
対象	裂肛患者（本剤170例、大腸菌死菌浮遊液・ヒドロコルチゾン158例）																																																																
主な選択基準	宇井の裂肛分類による第Ⅰ度（急性裂肛）及び第Ⅱ度（慢性裂肛）の症例 ^{注）} 注）裂肛を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験での宇井の裂肛分類Ⅰ度が急性裂肛、Ⅱ度・Ⅲ度が慢性裂肛に該当するが、宇井の裂肛分類Ⅲ度は随伴性裂肛であり、この試験でも除外基準で随伴性裂肛は除外している。よって、宇井の裂肛分類Ⅰ度が急性裂肛に、Ⅱ度が慢性裂肛に該当し、表現は違うものの内容的には同じである。																																																																
主な除外基準	・随伴性裂肛の症例 ・裂肛に対する薬効評価に影響する著明な症状を有する他の肛門疾患（痔核、痔瘻、肛門周囲炎ほか）を合併している症例 ・局所に感染症のある患者 ・局所に真菌症のある患者 ・試験薬剤、対象薬剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者 ・薬物、食物などで著しい過敏症の既往歴のある患者 ・他の坐剤の使用を必要とする患者 ・その他、担当者が本試験の対象として適当でないと判断した患者																																																																
試験方法	2週間、本剤又は大腸菌死菌浮遊液・ヒドロコルチゾン群（D 群）を1日2回朝夕適量、患部に塗布又は注入した。原則として痔疾治療剤、止血剤、鎮痛剤、抗炎症剤、消炎酵素剤、抗菌剤、抗生物質、ビタミン E 剤の併用やゼロイド冷却法、硝酸銀棒焼灼法、肛門拡張術、側方皮下内括約筋切開術の処置を禁止したが、日常使用している緩下剤及び整腸剤、肛門疾患以外の合併症治療薬の併用は認めることとした。																																																																
評価項目	<有効性> ・全般的改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で判定した。 ・症状別改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で判定した。 <安全性> ・副作用：発現日、処置、経過、転帰、因果関係 ・臨床検査：投与前後に血液一般検査、血清生化学的検査、尿検査																																																																
結果	<有効性> 全般的改善度（中等度改善以上）は、本剤群で1週後72.0%、2週後83.7%、D 群でそれぞれ58.8%、76.5%であった。1、2週とも本剤群が有意に優れた。症状別改善度は、疼痛は両群間で有意差はなく、出血は1、2週とも本剤群が有意に優れた。また、裂創の上皮化の状態は1、2週とも本剤群が有意に優れた。 <table><tr><td colspan="5">全般的改善度</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">1週後</td><td colspan="2">2週後</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>本剤群</td><td>D 群</td><td>本剤群</td><td>D 群</td></tr><tr><td colspan="2">著明改善</td><td>41 (28.7)</td><td>26 (19.8)</td><td>76 (53.9)</td><td>53 (40.2)</td></tr><tr><td colspan="2">中等度改善</td><td>62 (72.0)</td><td>51 (58.8)</td><td>42 (83.7)</td><td>48 (76.5)</td></tr><tr><td colspan="2">軽度改善</td><td>29 (92.3)</td><td>40 (89.3)</td><td>16 (95.0)</td><td>24 (94.7)</td></tr><tr><td colspan="2">不変</td><td>11 (100.0)</td><td>13 (99.2)</td><td>6 (99.3)</td><td>7 (100.0)</td></tr><tr><td colspan="2">悪化</td><td>0</td><td>1 (100.0)</td><td>1 (100.0)</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="2">改善率 (中等度改善以上)</td><td>72.0%</td><td>58.8%</td><td>83.7%</td><td>76.5%</td></tr><tr><td rowspan="2">検定 結果</td><td>U 検定</td><td colspan="2">p=0.0181*</td><td colspan="2">p=0.2551*</td></tr><tr><td>χ²検定</td><td colspan="2">p=0.0292*</td><td colspan="2">p=0.1820*</td></tr></table> 検定結果：N.S.（有意差なし）；P>0.10、*；p<0.05（ ）：累積%	全般的改善度							1週後		2週後				本剤群	D 群	本剤群	D 群	著明改善		41 (28.7)	26 (19.8)	76 (53.9)	53 (40.2)	中等度改善		62 (72.0)	51 (58.8)	42 (83.7)	48 (76.5)	軽度改善		29 (92.3)	40 (89.3)	16 (95.0)	24 (94.7)	不変		11 (100.0)	13 (99.2)	6 (99.3)	7 (100.0)	悪化		0	1 (100.0)	1 (100.0)	0	改善率 (中等度改善以上)		72.0%	58.8%	83.7%	76.5%	検定 結果	U 検定	p=0.0181*		p=0.2551*		χ ² 検定	p=0.0292*		p=0.1820*	
全般的改善度																																																																	
		1週後		2週後																																																													
		本剤群	D 群	本剤群	D 群																																																												
著明改善		41 (28.7)	26 (19.8)	76 (53.9)	53 (40.2)																																																												
中等度改善		62 (72.0)	51 (58.8)	42 (83.7)	48 (76.5)																																																												
軽度改善		29 (92.3)	40 (89.3)	16 (95.0)	24 (94.7)																																																												
不変		11 (100.0)	13 (99.2)	6 (99.3)	7 (100.0)																																																												
悪化		0	1 (100.0)	1 (100.0)	0																																																												
改善率 (中等度改善以上)		72.0%	58.8%	83.7%	76.5%																																																												
検定 結果	U 検定	p=0.0181*		p=0.2551*																																																													
	χ ² 検定	p=0.0292*		p=0.1820*																																																													

症状別改善度										
症状	判定日	薬剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	改善率 (中等度改善以上)	検定結果	
									U 検定	χ^2 検定
疼痛	1週後	本剤群	51 (38.6)	36 (65.9)	26 (85.6)	18 (99.2)	1 (100.0)	65.9%	p=0.1651 N.S.	p=0.1766 N.S.
		U群	34 (28.8)	33 (56.8)	38 (89.0)	11 (98.3)	2 (100.0)	56.8%		
	2週後	本剤群	71 (53.8)	38 (82.6)	15 (93.9)	7 (99.2)	1 (100.0)	82.6%	p=0.4461 N.S.	p=0.4136 N.S.
		U群	61 (50.4)	33 (77.7)	17 (91.7)	10 (100.0)	0	77.7%		
出血	1週後	本剤群	47 (42.0)	42 (79.5)	8 (86.6)	13 (98.2)	2 (100.0)	79.5%	p=0.0227 *	p=0.0046 **
		U群	32 (31.1)	31 (61.2)	26 (86.4)	14 (100.0)	0	61.2%		
	2週後	本剤群	69 (60.5)	32 (88.6)	7 (94.7)	5 (99.1)	1 (100.0)	88.6%	p=0.0200 *	p=0.0139 *
		U群	52 (48.1)	29 (75.0)	15 (88.9)	9 (97.2)	3 (100.0)	75.0%		
裂創の上皮化の状態	1週後	本剤群	28 (19.6)	56 (58.7)	41 (87.4)	18 (100.0)	0	58.7%	p=0.0286 *	p=0.0230 *
		U群	21 (16.0)	37 (44.3)	48 (80.9)	24 (99.2)	1 (100.0)	44.3%		
	2週後	本剤群	72 (51.1)	42 (80.9)	16 (92.2)	10 (99.3)	1 (100.0)	80.9%	p=0.0151 *	p=0.0164 *
		U群	51 (38.6)	38 (67.4)	30 (90.2)	12 (99.2)	1 (100.0)	67.4%		

検定結果：N.S.（有意差なし）；P>0.10、*；p<0.05、**；p<0.01（ ）：累積%

<安全性>

副作用は、本剤群で162例中4例（2.5%）、大腸菌死菌浮遊液・ヒドロコルチゾン群で150例中1例（0.7%）発現した。本剤群の副作用は、蕁麻疹、下腹部不快感、局所刺激、肛門部そう痒感、肛門湿疹であり、大腸菌死菌浮遊液・ヒドロコルチゾン群の副作用は、腹鳴であった。いずれの症状も重篤なものはなく、薬剤の中止又は継続で消失又は軽快した。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

(5) 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

調査の目的	痔核及び裂肛患者を対象に、市販後の使用実態下での安全性・有効性を検討する。
調査方式	連続調査方式
対象	内痔核、外痔核若しくは裂肛を有する患者3,661例 (有効性集計対象症例1,741例、安全性集計対象症例2,909例)
実施期間	平成6年4月～平成10年3月
結果	<有効性> 1,741例中、改善は1,618例92.9%、不変は120例6.9%、悪化は3例0.2%であり、無効率は7.1% (123/1,741) であった。 <重点調査項目> 過敏反応既往歴と発疹の関係について調査した。過敏反応既往歴を有する患者層での発疹（発赤及び肛門周囲炎を含む）の発現症例率は、3.57% (2/56) であり、過敏反応既往歴を有しない患者層での発現症例率0.17% (5/2809) と比べて有意な差が認められた。 <安全性> 2,909例中副作用発現症例は、19例 (0.65%) 31件であり、主な副作用は、そう痒感、肛門部そう痒感、局所の刺激感等であった。いずれも重篤なものはなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

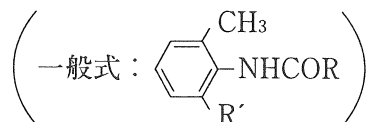
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリベノシド：該当しない

リドカイン：アニリド系局所麻酔剤（アミド型局所麻酔薬）



2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗浮腫作用⁷⁾

ラット（1群10匹）に起炎剤であるクロトン油混合液 0.16mL を浸した綿球を直腸肛門内に10秒間挿入し、浮腫を惹起した。起炎直後に試験薬剤 150mg を直腸肛門内に投与し、その24時間後に直腸肛門部を摘出した。摘出部から湿重量を測定後、この値から直腸肛門係数及び浮腫抑制率を算出し、浮腫の程度の指標とした。その結果、トリベノシド+リドカイン軟膏群及びトリベノシド軟膏群の直腸肛門係数は、起炎対照群及び基剤群と比較していずれも有意な低値を示し、抗浮腫作用が認められ、浮腫抑制率は、それぞれ 21.3%、23.6%であった。これに対し、リドカイン軟膏群の直腸肛門係数は起炎対照群及び基剤群と比較して有意差はなく、抗浮腫作用は認められなかった。

クロトン油混合液起炎直腸肛門部浮腫に対するトリベノシドの作用

試験薬剤	n	直腸肛門係数 (平均値±標準誤差)	浮腫抑制率 (起炎対照に対する比)
無処置対照	10	0.65±0.02	
起炎対照	10	2.39±0.08	
基剤	10	2.30±0.03	5.2%
トリベノシド+リドカイン軟膏	10	2.02±0.04*	21.3%
トリベノシド軟膏	10	1.98±0.06*	23.6%
リドカイン軟膏	10	2.38±0.09	0.6%
大腸菌死菌浮遊液・ヒドロコルチゾン含有軟膏	10	2.03±0.07*	20.7%
トリベノシド+リドカイン坐剤	10	1.96±0.07*	24.7%

*：p<0.01（起炎剤との比較）Student t-検定、Aspin-Welch 検定

2) 創傷治癒促進作用⁸⁾

ラット（1群 10匹）背部の毛をかり、約 1.5cm の皮膚切開・縫合し、試験薬剤を手術当日から 1回 50mg 1日 2回、3日後に抜糸、4日後に皮膚を剥離し、両端を牽引して創傷部が開口するまでの牽引力を測定した。その結果、トリベノシド+リドカイン軟膏では 44.4%、トリベノシド軟膏では 46.8%の増加率がみられ、両軟膏には創傷治癒を促進する作用が認められた。これに対し、リドカイン軟膏は創傷治癒にほとんど影響を与えなかった。

背部皮膚切開創の治癒に対するトリベノシドの作用

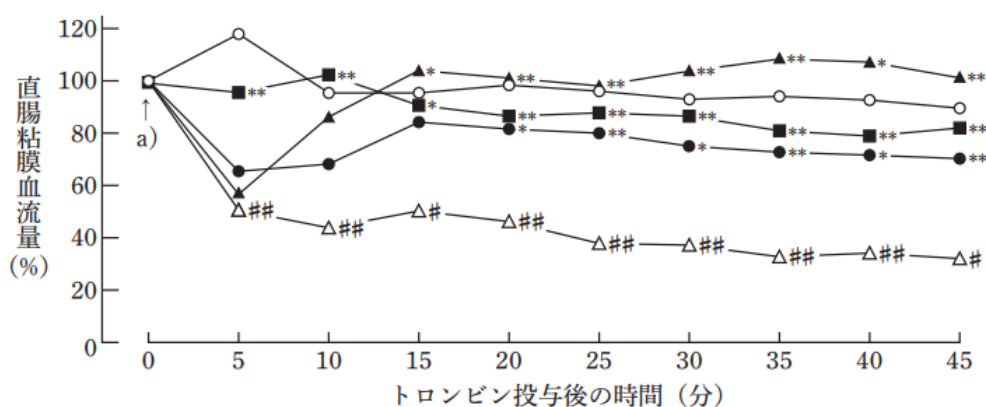
試験薬剤	n	牽引力 (g) (平均値±標準誤差)	増加率 (無処置対照に対する比)
無処置対照	10	107.9±13.2	
トリベノシド+リドカイン軟膏	10	155.8±15.0	44.4%*
トリベノシド軟膏	10	158.4±19.7	46.8%*
リドカイン軟膏	10	100.8±15.4	-6.6%

* : p<0.05 Student t-検定、Aspin-Welch 検定

3) 循環障害改善作用⁹⁾

ラット（1群 6匹）の直腸肛門内に溶媒（中鎖脂肪酸トリグリセリド）又はトリベノシド溶液（10%、25%）を 1mL 初回投与 30 分後に直腸粘膜を露出させ、溶媒又はトリベノシド溶液を 1mL 滴加した。初回投与から 60 分以上経過し、直腸粘膜血流量が安定した後、循環障害を惹起させるためにトロンビン（1.6mL/kg）を大腿静脈内に投与し、トロンビン投与 10 分前から 45 分後まで直腸粘膜血流量をレーザー血流計で連続的に測定した。その結果、10%トリベノシド群ではトロンビンの静脈内投与後 20 分以降、25%トリベノシド群では 15 分以降に循環障害対照群と比較して有意な高値を示し、濃度に依存した有意な直腸粘膜循環障害改善作用が認められた。

トロンビン惹起直腸粘膜血流量の低下に対するトリベノシドの作用



* : p<0.05, ** : p<0.01 (循環障害対照群との比較)

: p<0.05, ## : p<0.01 (無処置群との比較)

Student's t-検定、Aspin-Welch 検定

—○— 無処置
 —■— ヘパリンナトリウム
 —●— 10%トリベノシド溶液
 —▲— 25%トリベノシド溶液
 —△— 溶媒(循環障害対照群)

4) 表面麻酔作用¹⁰⁾

モルモット（1群 10匹）の角膜に試験薬剤を 20mg 塗布後 30 秒、1、2、3、4、5 分及び以降 5 分間隔で角膜刺激を 5 回行い、5 回のうち 1 回でも角膜反射の消失を認めた場合を麻酔状態とみなし、作用発現時間と持続時間を測定した。その結果、トリベノシド+リドカイン軟膏群及びリドカイン軟膏群ではいずれも作用発現時間は塗布 30 秒後にみられ、その持続時間は 28.0 分及び 31.5 分を示し、表面麻酔作用を認めた。これに対し、トリベノシドはリドカインの表面麻酔作用に影響を与えなかった。

角膜反射に対するリドカインの作用

試験薬剤	n	作用発現時間（分） （平均値±標準誤差）	作用持続時間（分） （平均値±標準誤差）
基剤	10	N.E.	
トリベノシド+リドカイン軟膏	10	0.5±0.0	28.0±2.1
リドカイン軟膏	10	0.5±0.0	31.5±2.3
トリベノシド軟膏	10	N.E.	
トリベノシド+リドカイン坐剤	10	0.5±0.0	24.0±2.4

N.E. : No effect

(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

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
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) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考：ラット>¹¹⁾

① トリベノシド：

¹⁴C-トリベノシド (28.25mg/kg*) 及び ³H-リドカイン (5.65mg/kg*) を含有する軟膏をラットに経皮及び直腸内投与したとき、¹⁴C の血漿中放射能のピークは、経皮投与では 6 時間後、直腸内投与では 15 分後にみられ、投与 24 時間までの吸収率はそれぞれ 1.9%及び 14.7%であった。

皮膚からの吸収は直腸からの吸収に比べ明らかに低かった。

② リドカイン：

^{14}C -トリベノシド (28.25mg/kg*) 及び ^3H -リドカイン (5.65mg/kg*) を含有する軟膏をラットに経皮及び直腸内投与したとき、 ^3H の血漿中放射能のピークは、経皮投与では 6 時間後、直腸内投与では 1 時間後にみられ、投与 24 時間までの吸収率はそれぞれ 14.0%及び 78.4%であった。

皮膚からの吸収は直腸からの吸収に比べ明らかに低かった。

* 臨床量の約 8.5 倍量 (直腸内投与)

5. 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

<参考：ラット>¹¹⁾

① トリベノシド：

^{14}C -トリベノシド (28.25mg/kg*) 及び ^3H -リドカイン (5.65mg/kg*) を含有する軟膏をラットに経皮及び直腸内投与したとき、直腸内投与での ^{14}C は各組織に広く分布し、その濃度はほとんどの組織で 1～2 時間後に最高となった。2 時間後における濃度は直腸で最も高く (同時点での血漿中濃度の約 390 倍)、次いで肛門 (同時点での血漿中濃度の約 90 倍)、以下、腸、腎臓、肝臓、胃、血漿、副腎、血液、肺、心臓の順となり、脳で最も低くなった。各組織中の ^{14}C は時間の経過とともに徐々に低下するが、投与部位における濃度は 24 時間後でも血漿中濃度の 10～100 倍と高くなった。

経皮投与したときの皮膚組織中の ^{14}C 濃度は、4 時間後に最高となり、同時点と比較した血漿中濃度より著しく高かった。

② リドカイン：

^{14}C -トリベノシド (28.25mg/kg*) 及び ^3H -リドカイン (5.65mg/kg*) を含有する軟膏をラットに経皮及び直腸内投与したとき、直腸内投与での ^3H は各組織に広く分布し、その濃度はほとんどの組織で 30 分～1 時間後に最高となった。30 分後における濃度は直腸で最も高く (同時点での血漿中濃度の約 170 倍)、次いで肛門 (同時点での血漿中濃度の約 35 倍)、以下肝臓、腸、腎臓、副腎、肺、脾臓、胃、血漿、血液の順となり、脳、筋肉、脂肪組織では低くなった。各組織中の ^3H は時間の経過とともに徐々に低下し、24 時間後には極めて低い濃度になった。

経皮投与したときの皮膚組織中の ^3H 濃度は、4 時間後に最高となり、その後は緩やかに消失した。

* 臨床量の約 8.5 倍量 (直腸内投与)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

<参考：ラット>¹¹⁾

① トリベノシド：

¹⁴C-トリベノシド (28.25mg/kg*) 及び ³H-リドカイン (5.65mg/kg*) を含有する軟膏をラットに経皮及び直腸内投与したとき、直腸内投与における 1 及び 6 時間後の血漿中未変化体は、総 ¹⁴C のそれぞれ 3.9% 及び 4.7% であったのに対し、直腸組織中未変化体はそれぞれ 87.2% 及び 51.7% であった。

経皮投与したときの 1、6 及び 24 時間後の血漿中未変化体は、総 ¹⁴C のそれぞれ 3.2%、6.3% 及び 4.7% であったのに対し、皮膚組織中ではそれぞれ 91.3%、79.8% 及び 75.8% が未変化体として存在しており、直腸内投与の場合と同様に投与部位に多くの未変化体が存在した。

② リドカイン：

¹⁴C-トリベノシド (28.25mg/kg*) 及び ³H-リドカイン (5.65mg/kg*) を含有する軟膏をラットに経皮及び直腸内投与したとき、直腸内投与における 1 及び 6 時間後の血漿中未変化体は、総 ³H のそれぞれ 4.9% 及び 0.3% であったのに対し、直腸組織中未変化体はそれぞれ 90.9% 及び 7.2% であった。

経皮投与したときの 1、6 及び 24 時間後の血漿中未変化体は、総 ³H のそれぞれ 16.7%、8.0% 及び 6.2% であるのに対し、皮膚組織中ではそれぞれ 72.1%、80.5% 及び 70.6% が未変化体として存在した。

* 臨床量の約 8.5 倍量（直腸内投与）

7. 排泄

該当資料なし

<参考：ラット>¹¹⁾

① トリベノシド：

¹⁴C-トリベノシド (28.25mg/kg*) 及び ³H-リドカイン (5.65mg/kg*) を含有する軟膏をラットに経皮及び直腸内投与したとき、直腸内投与での ¹⁴C は 168 時間までに尿中に投与量の 11.4%、糞中に 25.7%が排泄され、投与 3 時間後に肛門を開放した時点で回収された 54.5%を合わせると総回収率は 91.7%であった。

経皮投与したときの尿中、糞中への ¹⁴C の排泄率は、168 時間後でそれぞれ 2.3%、2.9%であり、投与 3 時間後に未吸収で皮膚から回収された 92.1%を合わせると投与した ¹⁴C の 97.3%が回収された。

② リドカイン：

¹⁴C-トリベノシド (28.25mg/kg*) 及び ³H-リドカイン (5.65mg/kg*) を含有する軟膏をラットに経皮及び直腸内投与したとき、直腸内投与での ³H は 168 時間までに尿中に投与量の 62.7%、糞中に 10.1%が排泄され、投与 3 時間後に肛門を開放した時点で回収された未吸収の 16.4%と体内に残存した 7.4%を合わせると総回収率は 96.5%であった。

経皮投与したときの尿中、糞中への ³H の排泄率は、168 時間後でそれぞれ 18.6%、3.9%であり、投与 3 時間後に未吸収で皮膚から回収された 60.8%と体内に残存した 4.9%を合わせると投与した ³H の 88.3%が回収された。また、吸収されたリドカインの多くは尿中に排泄されたことから主排泄経路が尿であることが示された。

* 臨床量の約 8.5 倍量 (直腸内投与)

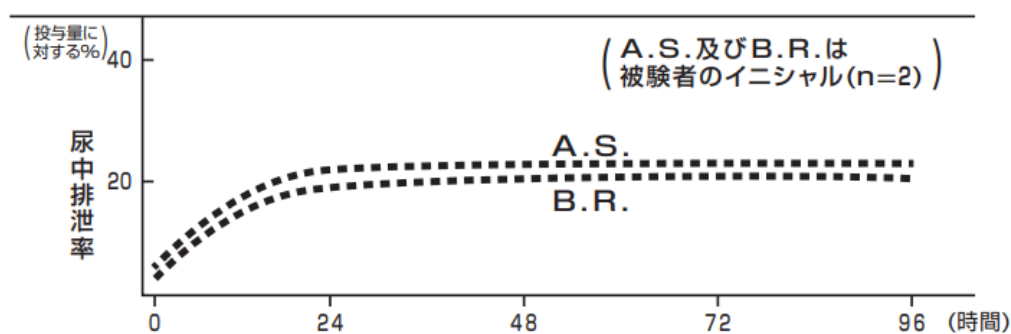
<参考：外国人データ>¹²⁾

外国人の 1 回 400mg 直腸内投与に関するデータがある。

³H-トリベノシド 400mg を含有する坐剤を直腸内投与した場合の尿中排泄は次に示すとおりである (n=2)。なお、ヒトでの糞中への排泄の検討はされていない。

[ただし、この場合のトリベノシド投与量は、本剤の承認用量 (1 回注入量) の 2 倍量である。]

尿中への排泄 (ヒト)



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

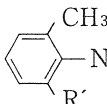
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 トリベノシド又はアニリド系局所麻酔剤（リドカイン等）に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分及びリドカインが分類づけられるアニリド系局所麻酔剤（アミド型局所麻酔薬）*に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与による過敏症発現を回避する必要があるため設定している。

*アニリド系局所麻酔剤（アミド型局所麻酔薬）： で表される局所麻酔剤

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 他の薬剤や食物等に対する過敏症の既往歴のある患者

発疹等の過敏症状発現頻度が高い傾向にある。

9.1.2 気管支喘息、アレルギー性鼻炎等アレルギー疾患の患者及びそれらの既往歴のある患者

発疹等の過敏症状発現頻度が高い傾向にある。

（解説）

トリベノシド経口剤の臨床成績において、過敏症の既往歴のある患者層で発疹等の副作用発現頻度が高いことから記載している。本剤の使用成績調査において、過敏反応既往歴を有する患者層での発疹（発赤及び肛門周囲炎を含む）の発現症例率は、3.57%（2/56）であり、過敏反応既往歴を有しない患者層での発現症例率 0.17%（5/2,809）と比べて有意な差が認められた。

9.1.3 他のトリベノシド製剤又はリドカイン製剤が併用される患者

トリベノシド又はリドカインの血中濃度が上昇する。

(解説)

トリベノシドについて、トリベノシド経口カプセル剤の予備的臨床試験において、1 日投与量の増加 (400mg、600mg、800mg、1,200mg、2,400mg) に伴い、随伴症状 (発疹・消化器症状など) の発現頻度の上昇傾向 (2.4%、4.3%、14.0%、14.4%、25.0%) が確認されたため、安全性の観点から設定している。

9.1.4 関節リウマチの患者

トリベノシドの経口投与による動物実験 (ラット) でアジュバント関節炎を増強させる傾向が報告されている¹³⁾。

(解説)

ラットにおいて、トリベノシドはアジュバント関節炎における足の浮腫に対して対照群以上に腫脹させ、炎症悪化の兆候が認められたため設定している。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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使用すること。

(解説)

臨床成績及び非臨床試験成績等がなく、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明なため記載している。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

ラットにおいて静脈内投与後、乳汁移行し、経時的に乳汁中濃度が低下する (24 時間後投与量の 0.2%) ことが報告されているため、設定している。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていないため設定している。

なお、小児に使用された承認時 17 例及び再審査時 53 例において副作用等の発現は認め

られなかった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般的な留意事項として設定している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強することがあるので、併用する場合は抗凝固剤の用量を調節するなど注意すること。	機序は不明であるが、ラットによるプロトロンビン時間を指標とした試験で、トリベノシドはクマリン系抗凝固剤ジクマロールの作用を増強するとの報告がある ¹³⁾ 。

(解説)

本剤の臨床試験で認められたものではない。ラットでの試験においてトリベノシド自体は血液凝固に影響しないが、ジクマロール単独投与群に比べジクマロールとトリベノシドの併用投与群でプロトロンビン時間の延長が認められたため設定している。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

顔面浮腫、蕁麻疹、呼吸困難等があらわれた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

厚生省医薬安全局安全対策課長通知（平成12年4月27日付、医薬安第60号）に基づき記載した。

これまで、ボラザG軟膏（トリベノシド・リドカイン軟膏）の使用により、「アナフィラキシー様症状」を来したという症例が1例報告されている。

以下の内容のとおり、本剤との関連性が否定できないことから、同一成分を含有するボラザG坐剤（トリベノシド・リドカイン坐剤）と合わせ「副作用」の項に記載した。

「アナフィラキシー様症状」発現症例の概要

副作用	性別・年齢 使用理由 〔合併症〕	1日投与量 投与期間	併用薬	経過及び処置
顔面発疹 顔面浮腫 体熱感 嘔気 動悸	女性・50代 内痔核	4.8g／ 5日間	トウキ・サイコ・オウゴン・カンゾウ・ショウマ・ダイオウ処方エキス末 プロメライン・酢酸トコフェロール錠 メフェナム酸カプセル	使用4日目：発疹、浮腫が顔面に発現。 使用5日目：顔面浮腫の増強及び嘔気、動悸、体熱感が発現したため、使用中止し、早期処置のため入院加療。 プレドニゾン錠漸減処方を開始するとともに、グリチルレチン・アミノ酢酸・L-システイン塩酸塩配合剤静注。 中止2日目：プレドニゾン錠投与にくわえ、グリチルレチン・アミノ酢酸・L-システイン塩酸塩配合剤静注により、動悸は消失し、浮腫は改善傾向にあることから、退院。 転帰：軽快

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1%～1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感、局所の刺激感	接触性皮膚炎
消化器		下痢、嘔気
循環器		動悸

(解説)

頻度は、国内で実施した臨床試験で発現した副作用に基づいて設定した。
なお、頻度不明については、市販後の調査に基づき設定した。

表 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
副作用発現頻度

時期	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計*	計
調査施設数 ①	62	237	269
調査症例数 ②	554	2,909	3,463
副作用発現症例数 ③	7	19	26
副作用発現件数 ④	8	31	39
副作用発現症例率 (③ / ②×100) (%)	1.26	0.65	0.75
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	5 (0.90)	17 (0.58)	22 (0.64)
発疹	1 (0.18)	2 (0.07)	3 (0.09)
発赤	1 (0.18)	1 (0.03)	2 (0.06)
肛門周囲炎		5 (0.17)	5 (0.14)
蕁麻疹	1 (0.18)		1 (0.03)
肛門部湿疹	1 (0.18)		1 (0.03)
そう痒感		8 (0.28)	8 (0.23)
肛門部そう痒感	1 (0.18)	7 (0.24)	8 (0.23)
消化管障害	1 (0.18)	1 (0.03)	2 (0.06)
腹痛	1 (0.18)		1 (0.03)
下痢		1 (0.03)	1 (0.03)
適用部位障害	2 (0.36)	6 (0.21)	8 (0.23)
局所の刺激感	2 (0.36)	6 (0.21)	8 (0.23)
その他		1 (0.03)	1 (0.03)
肛門部不快感		1 (0.03)	1 (0.03)

*1994年4月1日～1998年3月31日

表 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
(再審査終了品目について)

患者背景要因		安全性集計 対象症例数	副作用 発 現 症例数	副作用 発 現 件 数	副作用 発 現 症例率 (%)
総 症 例		2,909	19	31	0.65
性 別	男	1,547	8	13	0.52
	女	1,362	11	18	0.81
	妊 娠 無	1,313	11	18	0.84
	妊 娠 有	26	0	0	0
	不 明	23	0	0	0
	不 明	0	0	0	0
患 者 年 齢	1 ～ 9 歳	37	0	0	0
	10 ～ 19 歳	71	0	0	0
	20 ～ 29 歳	514	2	3	0.39
	30 ～ 39 歳	516	4	5	0.78
	40 ～ 49 歳	534	2	3	0.37
	50 ～ 59 歳	478	4	8	0.84
	60 ～ 69 歳	437	5	7	1.14
	70 ～ 79 歳	255	2	5	0.78
	80 歳 以 上	67	0	0	0
	不 明	0	0	0	0
	1 5 歳 未 満	53	0	0	0
	1 5 ～ 6 4 歳	2,336	15	24	0.64
	6 5 歳 以 上	520	4	7	0.77
合 併 症	無	2,603	12	20	0.46
	有※	306	7	11	2.29
	高 血 圧	48	0	0	0
	便 秘	47	2	3	4.26
	糖 尿 病	21	1	1	4.76
	大腸ポリープ	12	0	0	0
	そ の 他	233	4	7	1.72
腎機能障害	無	2,905	19	31	0.65
	有	4	0	0	0
肝機能障害	無	2,890	18	29	0.62
	有	19	1	2	5.26
過 敏 反 応 既 往 歴	無	2,809	14	23	0.50
	有	56	3	6	5.36
	薬 物	32	3	6	9.38
	食 物	12	0	0	0
	薬 物 ・ 食 物	1	0	0	0
	食 物 ・ その他	1	0	0	0
	そ の 他	10	0	0	0
	不 明	44	2	2	4.55

※重複症例あり

患者背景要因		安全性集計 対象症例数	副作用 発現 症例数	副作用 発現 件数	副作用 発現 症例率 (%)
対 象 疾 患※	承認効能	2,893	19	31	0.66
	内 痔 核	1,944	16	26	0.82
	外 痔 核	763	5	9	0.66
	裂 肛	862	5	8	0.58
	承認効能外	16	0	0	0
対 象 疾 患 重 症 度※	内 痔 核	1,944	16	26	0.82
	I 度	316	2	2	0.63
	II 度	976	10	17	1.02
	III 度	560	2	3	0.36
	IV 度	92	2	4	2.17
	外 痔 核	763	5	9	0.66
	血 栓 無	334	0	0	0
	血 栓 有	429	5	9	1.17
	裂 肛	862	5	8	0.58
	急 性	555	1	1	0.18
	慢 性	306	4	7	1.31
	急 性 + 慢 性	1	0	0	0

※重複症例あり
(天藤製薬株式会社 集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

眼科用として使用しないこと。

○使用法

本剤を交付する際には、使用法についてのご指導をお願いいたします。

■肛門内に注入する場合

①チューブからキャップを取ります。



②肛門内に挿入しやすくするために、ボディーの浮き彫りのある位置を指で押して、軟膏をノズル先端部より少し出します。

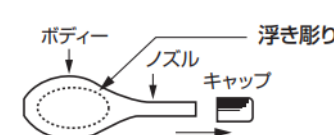


③ノズル部分を肛門内に挿入し、チューブ内の軟膏が十分に出るように、ゆっくり注入した後、押したままで引き抜いてください。



■患部に塗布する場合

①チューブからキャップを取ります。



②ボディーの浮き彫りのある位置を指で押して、軟膏をそのまま患部に塗るか、またはガーゼなどにのぼして患部にあててください。



※使用済みの容器は、トイレに流さず、ゴミ箱に捨ててください。

※高温をさけて、室温(1～30℃)で保管してください。

※寒い時期や低温で保管した場合、軟膏が硬くなり、出しにくくなることがありますが、手で握ってあたためるとやわらかくなります。

12. その他の注意

(1) 臨床試験に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(2) 安全性薬理試験

トリベノシド¹⁴⁾：マウス及びラットへの経口投与による検討で、臨床応用上問題となるような著明な作用や、臨床成績での副作用に関連があると考えられる作用は認めなかった。

リドカイン：該当資料なし

(3) 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

急性毒性¹⁵⁾

LD₅₀ (mg/kg)

投与経路	動物種		リドカイン単独	トリベノシド、リドカイン併用 (5 : 1)
皮下	マウス	♂	415	3,550 (592)
		♀	430	3,280 (547)
	ラット	♂	540	4,800 (800)
		♀	480	4,550 (758)

() 内はリドカイン配合量

本剤の急性毒性試験は、トリベノシドの毒性が非常に低いため*、リドカインの LD₅₀ 値がトリベノシド配合によりいかに影響されるかについて検討した結果、リドカインの毒性は、トリベノシド併用により増強されることはなく、かえって減弱されていた。

*トリベノシド単独の LD₅₀ は、経口投与でマウス 30g 以上、ラット 20g 以上¹⁶⁾

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性¹⁵⁾

トリベノシドとリドカインを本剤と同一配合比 (5 : 1) とし、その合計 80、240、720mg を含有する坐剤を 1 日 1 回、1 個ずつ 90 日間ウサギ直腸内に投与した実験では、いずれの投与群においても無処置対照群と比較して血液一般検査、血液化学検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見等で特記すべき変化は認められなかった。

慢性毒性

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

トリベノシド¹⁷⁾：妊娠ラット、マウスの胎仔器官形成期に、それぞれ 0.3、3.0、6.0g/kg/日を経口投与した実験では、胎仔所見、母体所見とも対照群に比較して異常は認められなかった。

リドカイン：該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

本剤 1.77g をウサギ直腸内に単回投与した実験では、直腸粘膜に肉眼的及び病理組織学的所見で特記すべき変化は認められなかった¹⁸⁾。

本剤 0.5g をウサギ皮膚に単回塗布した実験では、肉眼的所見で特記すべき変化は認められなかった¹⁹⁾。

(7) その他の特殊毒性

抗原性²⁰⁾

トリベノシド：モルモットを用い、Adjuvant and Patch Test 法により観察したが、接触皮膚感作性は認められなかった。

リドカイン：該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

ボラザ G 坐剤（天藤）

同効薬

大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン軟膏等

7. 国際誕生年月日

トリベノシド：1967 年 4 月 6 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：1994 年 4 月 1 日

承認番号：20600AMZ00943

薬価基準収載年月日：1994 年 5 月 27 日

販売開始年月日：1994 年 8 月 1 日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2002 年 9 月 25 日

医薬品医療機器等法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

4 年：1994 年 4 月 1 日～1998 年 3 月 31 日

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ボラザ G 軟膏	2559813M1021	2559813M1021	105637202	662550038

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 林原翠 他:武田研究所報.1973 ; 32 : 497-512
- 2) 黒川彰夫 他 : 新薬と臨牀.1991 ; 40 : 1147-1155
- 3) 黒川彰夫 他 : 新薬と臨牀.1991 ; 40 : 1336-1348
- 4) 磯本浩晴 他 : 新薬と臨牀.1991 ; 40 : 1157-1161 他 2 文献
- 5) 衣笠昭 他 : 新薬と臨牀.1991 ; 40 : 1319-1326
- 6) 衣笠昭 他 : 新薬と臨牀.1991 ; 40 : 1760-1776
- 7) 吉田益美 他 : 基礎と臨床.1993 ; 27 : 2063-2067
- 8) 久木浩平 他 : 薬理と治療.1980 ; 8 : 1855-1862
- 9) 岩田圭司 他 : 応用薬理.1993 ; 46 : 299-304
- 10) 吉田益美 他 : 社内資料 (BG-356 軟膏のモルモット角膜反射における表面麻酔作用)
- 11) 穴瀬一正 他 : 薬理と治療.1994 ; 22 : 2109-2128
- 12) Keberle, H. et al. : Porto Cervo International Symposium.1971 ; 128-139
- 13) 鶴見介登 他 : 薬理と治療.1974 ; 2 : 1689-1705
- 14) 千葉祐広 他 : 薬理と治療.1974 ; 2 : 1011-1027
- 15) 藤村一 他 : 薬理と治療.1980 ; 8 : 3133-3152
- 16) 安藤孝夫 他 : 基礎と臨床.1974 ; 8 : 2748-2771
- 17) 水谷正寛 他 : 基礎と臨床.1974 ; 8 : 2789-2796
- 18) 松本良二 他 : 応用薬理.1991 ; 41 : 475-479
- 19) 有賀文彦 他 : 基礎と臨床.1991 ; 25 : 953-957
- 20) 岩館克治 他 : 医薬品研究.1990 ; 21 : 1137-1143

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし