

経口痔核治療剤
トリベノシドカプセル

ヘモクロン[®] カプセル 200mg

総合製品情報概要

日本標準商品分類番号 872559

HEMOCURON[®] CAPSULES 200mg

2. 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

目次

開発の経緯	1
特性	1
製品情報	2
臨床成績	5
薬物動態	12
薬効薬理	15
毒性試験	16
有効成分に関する理化学的知見	17
製剤学的事項	17
取扱い上の注意	18
包装	18
関連情報	18
主要文献	19
製造販売業者の名称及び住所	19

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年に合成された六炭糖Glucofuranoseの誘導体です。

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、糖誘導体の合成及びスクリーニングを行った結果、循環障害改善作用、抗浮腫作用、創傷治癒促進作用を有するトリベノシドを見出し製品化しました。

日本では1977年に輸入承認され、1978年10月に武田薬品工業が販売を開始しました。

1988年3月に天藤製薬は武田薬品工業より輸入承認を承継し、天藤製薬製造販売・武田薬品工業販売となりました。

その後、医療事故防止対策のため、2008年4月に販売名を「ヘモクロン[®]」から「ヘモクロン[®]カプセル200mg」に変更する代替新規承認申請を行い、同年10月に承認され、現在に至っています。

特性

- 本剤は、副腎皮質ステロイドや非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）に分類されない、内痔核の病態に適した循環障害改善作用、抗浮腫作用、創傷治癒促進作用（ラット）を有する経口痔核治療剤です。

（15頁）

- 外用剤であるボラザ[®]G坐剤（トリベノシド・リドカイン坐剤）と比較した国内二重盲検比較対照試験において、全般的改善度は、本剤群66.2%（53/80）、ボラザG坐剤群53.7%（43/80）であり、同程度の有効性を示しました。

（8～11頁）

- 重大な副作用として、多形（滲出性）紅斑（頻度不明）が報告されています。

添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

（4～7頁）

- 本剤は、服用が簡便な軟カプセル剤で、外用剤で起こり得る挿入後の不快感や下着の汚れなどを避けられます。

製品情報

＜「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。＞

*2021年12月改訂（第1版）添付文書に基づき作成

2. 禁忌

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1カプセル中)	トリベノシド200mg
添加剤	ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール、無水エタノール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル

3.2 製剤の性状

性状	外形	長径 (mm)	短径 (mm)	識別コード
乳白色～うすいベージュ色の軟カプセル剤で、内容物は無色～淡黄色の粘稠な液である。		10.1	7.1	

4. 効能又は効果

内痔核に伴う出血・腫脹

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1カプセル（トリベノシドとして200mg）を1日3回、食後に経口投与する。

8. 重要な基本的注意

発疹等があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、過敏症の既往の有無について十分に問診を行うこと。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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。

9.1.3 他のトリベノシド製剤が併用される患者

トリベノシドの血中濃度が上昇する。

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¹⁾。

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投与すること。

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。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10.相互作用

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 ¹⁾ 。

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 多形（滲出性）紅斑（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	そう痒感	発熱
消化器		腹痛、下痢、悪心、食欲不振、胃のもたれ感、嘔吐、口内乾燥感、口角炎、口唇小水疱	胃痛、便秘
精神神経系			頭痛、しびれ感
その他		顔面浮腫、倦怠感	

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

一包化調剤は避けること。本剤は吸湿しやすい製剤であるので、PTPシートからカプセルを取り出さないように注意すること。

14.2 薬剤交付時の注意

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ある。

臨床成績

＜「禁忌を含む使用上の注意」等は2～4頁をご参照ください。＞

1.国内二重盲検比較対照試験²⁾

2) 三浦敏夫 他：薬理と治療.1974；2：1214-1243

目的	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。						
対象 (選択基準)	内痔核、内・外痔核、外痔核の主症状である出血、腫脹、自発痛又は排便痛、痔核の大きさのいずれかの症状が中等度以上の患者						
症例数 (評価対象例数)	内訳	ヘモクロンカプセル 200mg群		プラセボ群		計	
		第1判定日	第2判定日	第1判定日	第2判定日	第1判定日	第2判定日
	投与総症例	93		88		181	
	有効性	65	59	73	71	138	130
	安全性	78		82		160	
	第1判定日：投与3～4日目、第2判定日：投与6～7日目						
投与方法	用法及び用量 本剤：1回1カプセル（トリベノシド200mg）、1日3回食後服用 プラセボカプセル：1回1カプセル、1日3回食後服用 投与期間 7日間						
併用薬剤	全例にセトリミド（殺菌剤）含有の坐薬又は軟膏を原則1日2回7日間投与した。原則として、局所剤、内服痔疾用剤、緩下剤、鎮痛剤、止血剤、抗生物質・化学療法剤、抗炎症剤の併用は禁止した。						
評価項目	〈有効性〉 ・全般的改善度：著明改善、改善、中等度改善、やや改善、不変、悪化の6段階で判定した。 ・症状別改善度：出血、腫脹、痔核の大きさ、自発痛、排便痛について、同様の6段階で判定した。 ・効果発現日 〈安全性〉 ・副作用：投与期間中にみられた副作用の内容と発現頻度 ・臨床検査：投与前後の血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査						
解析方法	全般的改善度、症状別改善度及び効果発現日の薬剤群間の差異をMann-WhitneyのU検定により検定した。						

試験結果

(1) 有効性

本剤群は、プラセボ群に比べて全般的改善度及び腫脹の改善度において優れていた（第2判定日）。出血の改善度は、プラセボ群に対する優越性は検証されなかったが、本剤群は94.4%（17/18）、プラセボ群は62.1%（18/29）であった（第2判定日）。

■内痔核での全般的改善度及び症状別改善度の比較

判定項目		第1判定日					第2判定日				
		改善度 (%)					改善度 (%)				
		20	40	60	80	100	20	40	60	80	100
全般的改善度		13/3339.4 12/3336.4					23/3076.7 16/3743.2 *				
症状別改善度	出血	16/2080.0 16/2564.0					17/1894.4 18/2962.1				
	腫脹	11/2642.3 6/2623.1 △					16/2564.0 10/2934.5 *				

■ ヘモクロンカプセル200mg群（第1判定日33例、第2判定日30例）

■ プラセボ群（第1判定日33例、第2判定日37例）

*：P<0.05、△：P<0.10

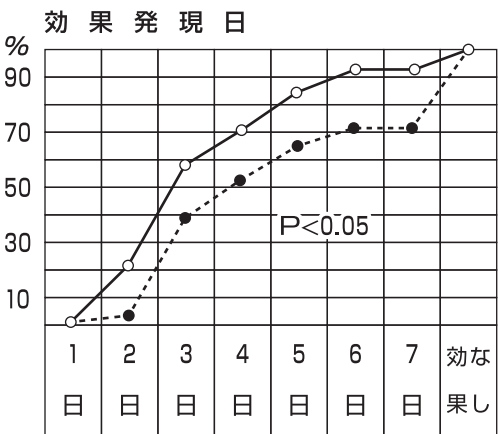
（Mann-WhitneyのU検定により検定した。）

改善度は中等度改善以上を改善例とみなして算出した。

■内痔核での効果発現日の比較

本剤群は、プラセボ群に比べ明らかに早く効果を発現した。

〈内痔核に対する効果発現日の累積百分率〉



○：ヘモクロンカプセル200mg群、●：プラセボ群

※有効性の試験結果は、承認の範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

(2) 安全性

- ・副作用：本剤群78例、プラセボ群82例に以下の副作用が認められた。

副作用の内容

		発現例数	
		ヘモクロンカプセル 200mg群	プラセボ群
調査症例数		78	82
内 容	嘔気	1 (1.3)	—
	硬便	1 (1.3)	—
	腹痛	—	1 (1.2)
	胃腸障害	—	1 (1.2)
	発疹	1 (1.3)	—
	全身倦怠	1 (1.3)	—
計		4 (5.1)	2 (2.4)

() 内は%

- ・臨床検査：両剤群とも臨床検査値異常は認められなかった。

2.国内二重盲検比較対照試験 (ボラザG坐剤の開発時の臨床試験)³⁾

3) 端野博康 他：薬物療法.1981；14：173

目的	内痔核に対するボラザG坐剤の有効性及び安全性をヘモクロンカプセル（トリベノシド経口剤）と比較検討する。																																
対象	内痔核（内痔核分類※1 I～Ⅲ度のもの、外痔核合併例を含む）患者																																
症例数 （評価対象例数）	<table><tr><th colspan="2">薬剤群</th><th>ボラザG坐剤群</th><th>トリベノシド経口剤群</th><th>計</th></tr><tr><th>評価項目</th><th></th><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">投与総症例</td><td>101</td><td>101</td><td>202</td></tr><tr><td rowspan="2">有効性</td><td>1週後</td><td>86</td><td>91注)</td><td>177</td></tr><tr><td>2週後</td><td>80</td><td>80</td><td>160</td></tr><tr><td colspan="2">安全性</td><td>96</td><td>96</td><td>192</td></tr></table> 注)このうち1例は全般的改善度の評価がなく、症状別改善度の評価だけである。				薬剤群		ボラザG坐剤群	トリベノシド経口剤群	計	評価項目					投与総症例		101	101	202	有効性	1週後	86	91注)	177	2週後	80	80	160	安全性		96	96	192
薬剤群		ボラザG坐剤群	トリベノシド経口剤群	計																													
評価項目																																	
投与総症例		101	101	202																													
有効性	1週後	86	91注)	177																													
	2週後	80	80	160																													
安全性		96	96	192																													
試験薬剤	ボラザG坐剤群： ボラザG坐剤（1個中トリベノシド200mg、リドカイン40mg含有） プラセボ経口剤（トリベノシド経口剤からトリベノシドを除いたカプセル） トリベノシド経口剤群： トリベノシド経口剤（1カプセル中トリベノシド200mg含有） プラセボ坐剤（ボラザG坐剤からトリベノシドとリドカインを除いた坐剤）																																
投与方法	用法及び用量 坐剤：1回1個、1日2回朝夕肛門内挿入 経口剤：1回1カプセル、1日3回食後内服 投与期間 2週間																																
併用薬剤	痔核の治療に関係のある薬剤※2の併用は禁止した。																																
評価項目	〈有効性〉 判定日 投与1週後、2週後 ・全般的改善度：著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で判定した。 ・症状別改善度：出血、疼痛、腫脹、痔核の大きさと数について、同様の5段階で判定した。 ・症状消失日：出血、疼痛、腫脹について判定した。 〈安全性〉 ・副作用：内容、経過、因果関係 ・臨床検査：投与前後の血液一般検査、血液化学検査、尿検査																																
解析方法	全般的改善度及び症状別改善度：Mann-WhitneyのU検定により両薬剤群の分布の差を検定したあと、「やや改善」以上の判定を改善例、その他の判定を非改善例とみなした場合のχ ² 検定も併用した。																																

	症状消失日：両薬剤群の症状残存曲線の全体的な比較を行うlog rank testを用いて検討した。 副作用：発現頻度はχ^2検定を用いて検討した。
--	---

※1 内痔核分類（Goligherの4段階分類）
 I度：単に肛門内に膨隆しているのみで、排便時にも肛門外に脱出をみないもの。
 II度：排便時の努責で脱出するが、便の排出が終われば自然に肛門内に還納するもの。
 III度：排便時に脱出した痔核が自然に還納せず、指で押し込むか何らかの方法で還納しないと肛門内に入らないもの。又は、体動によって容易に脱出するもの。
 IV度：常に脱出したままになっていて還納不能のもの。

※2 痔核治療剤、（緩）下剤、止血剤、鎮痛剤、抗炎症剤

試験結果

(1) 有効性

- ・全般的改善度：ボラザG坐剤群のトリベノシド経口剤群に対する優越性は検証されず、本剤群66.2% (53/80)、ボラザG坐剤群53.7% (43/80) であった (2週後)。
- ・症状別改善度：出血、腫脹のいずれもボラザG坐剤群のトリベノシド経口剤群に対する優越性は検証されなかった。

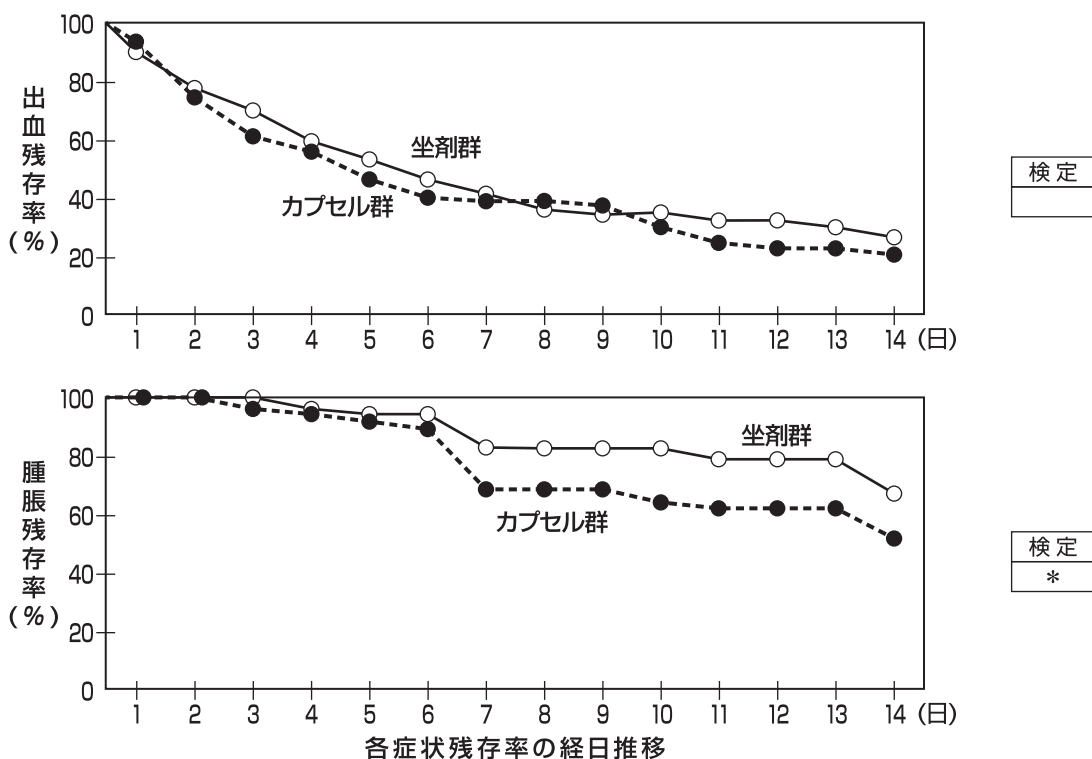
■内痔核における全般的改善度及び症状別改善度

判定項目		群 (n)	1週後					群 (n)	2週後						
			改善率 (%)						改善率 (%)						
			20	40	60	80	100		20	40	60	80	100		
全般的改善度		B (86)	44.2					81.4	B (80)	53.7					87.5
		T (90)	54.4					84.4	T (80)	66.2					86.2
症状別改善度	出血	B (60)	51.7					80.0	B (57)	66.7					91.2
		T (58)	56.9					82.8	T (53)	69.8					92.5
	腫脹	B (66)	24.2					54.5	B (59)	39.0					61.0
		T (69)	37.7					66.7	T (62)	51.6					72.6
		B (60)							B (57)						
		T (58)							T (53)						

B:ボラザG坐剤群 T:トリベノシド経口剤群
 ■ 著明改善・改善 ■ やや改善 U検定 △: P<0.10

- ・症状消失日：出血において、ボラザG坐剤群のトリベノシド経口剤群に対する優越性は検証されず、両群とも7日後に約60%、14日後に約80%が消失した。

腫脹において、トリベノシド経口剤群では7日後に約30%、14日後に約50%、ボラザG坐剤群では7日後に約15%、14日後に約30%が消失し、トリベノシド経口剤群はボラザG坐剤群より優れていた (log rank test、 $P<0.05$)。



(2) 安全性

- ・副作用：トリベノシド経口剤群96例中9例 (9.4%)、ボラザG坐剤群96例中5例 (5.2%) に副作用症状の発現がみられ、両群の発現頻度に有意差はみとめられなかった (χ^2 検定)。また、発疹においてそれぞれ5例 (5.2%)、2例 (2.1%) の発現がみられた。

副作用の内容

種 類		発現例数(発現頻度%)	
		ボラザG坐剤群	トリベノシド経口剤群
消化器 症状	下 痢	1※(1.0)	
	軟 便		1 (1.0)
	消化不良(胃のもたれ感) 胃 部 重 感	1※(1.0)	1※※(1.0)
	食欲不振	1※(1.0)	
	悪 心	1 (1.0)	1 (1.0)
	胃部不快感		1※※(1.0)
皮膚 症状	発 疹	2 (2.1)	5 (5.2)
経精 症神 状神	頭 痛	1 (1.0)	
そ の 他	坐剤がしみる		1 (1.0)
発現例数 解析対象例数		$\frac{5}{96}$	$\frac{9}{96}$
発現頻度		5.2%	9.4%

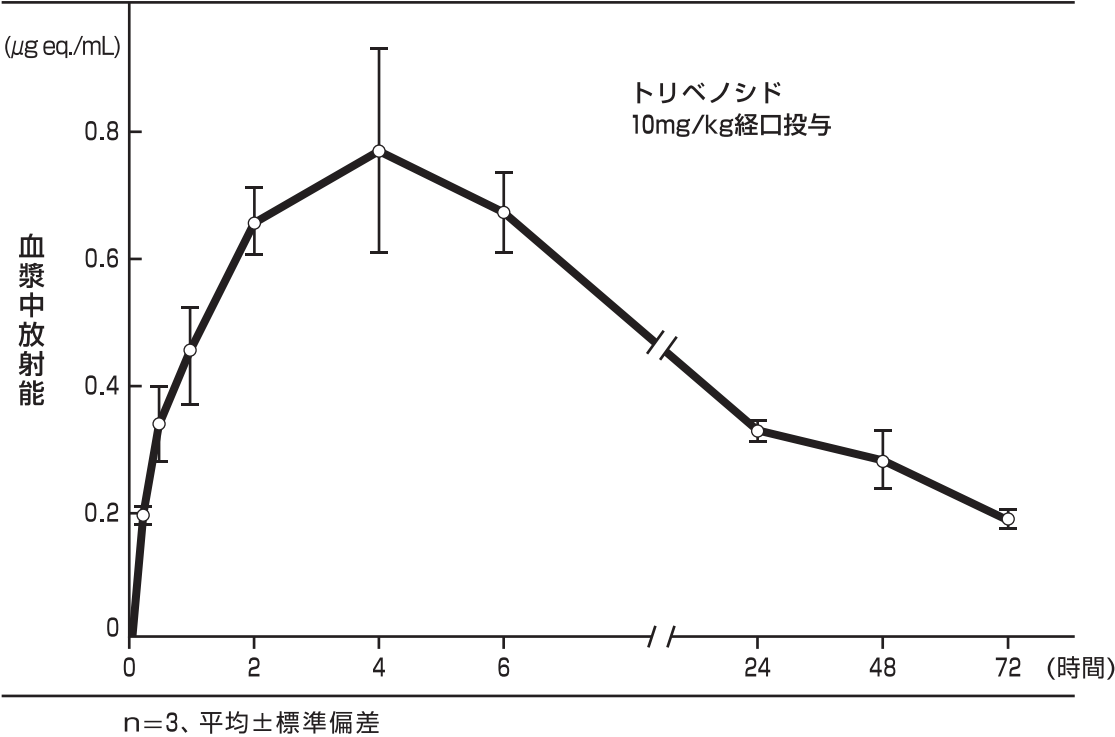
※同一症例 ※※同一症例

- ・臨床検査：トリベノシド経口剤群では53例中1例、ボラザG坐剤群では53例中4例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。

薬物動態

吸収（ラット）⁴⁾

³H-トリベノシド（10mg/kg）をラットに経口投与したとき、小腸より吸収され、血漿中放射能のピークは投与4時間後に約0.8μg eq./mLであり、その後ゆるやかに減少した。



分布（ラット）⁴⁾

³H-トリベノシド（10mg/kg）をラットに経口投与したとき、投与1、4、8時間後において、放射能は胃及び腸に最も高く、24時間後でも比較的高濃度であった。

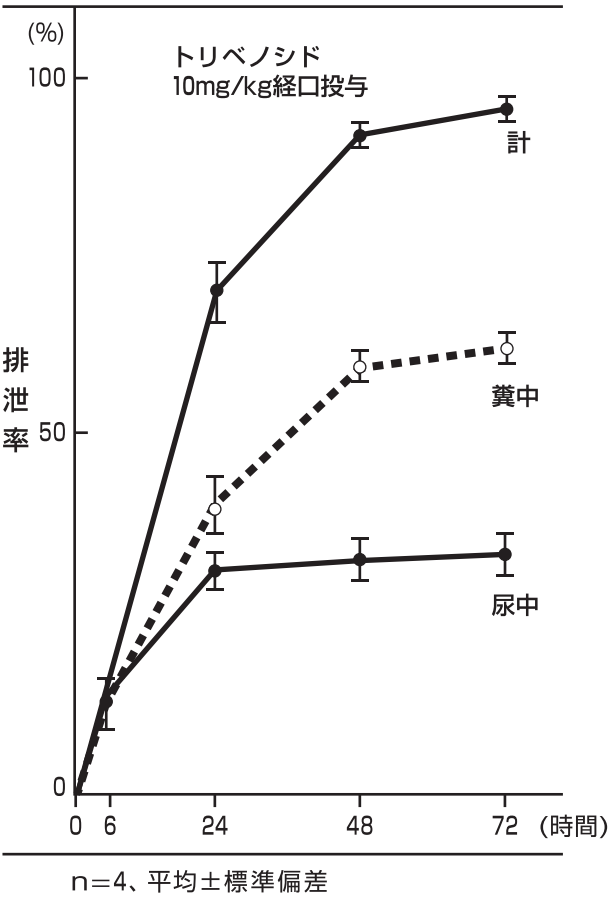
組織※	1時間	4時間	8時間	24時間
胃	45.05±8.69 (1.83)	35.99±5.89 (1.46)	37.87±8.19 (1.54)	1.34±0.51 (0.05)
腸	10.82±1.85 (2.84)	21.28±2.03 (4.66)	27.25±5.63 (5.62)	5.04±0.25 (1.51)
肝	4.13±0.25 (2.10)	4.70±1.08 (2.41)	4.20±0.40 (1.91)	1.59±0.46 (0.70)
腎	2.38±0.11 (0.18)	2.67±0.20 (0.20)	4.54±1.73 (0.33)	0.41±0.06 (0.03)

単位：μg eq. of tribeoside / g、()内：% of dose
n=3、平均±標準偏差

※組織は一部抜粋して記載した。

排泄（ラット）⁴⁾

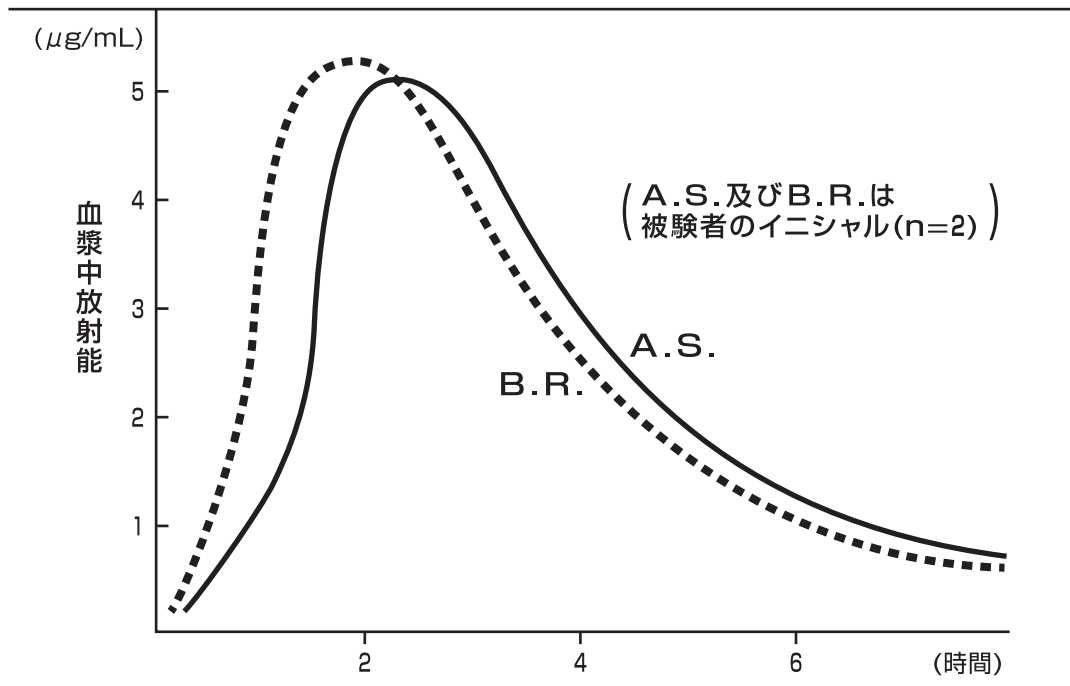
³H-トリベノシド（10mg/kg）をラットに経口投与したとき、投与72時間までの放射能の排泄率は、尿中33.6%、糞中61.5%であった。



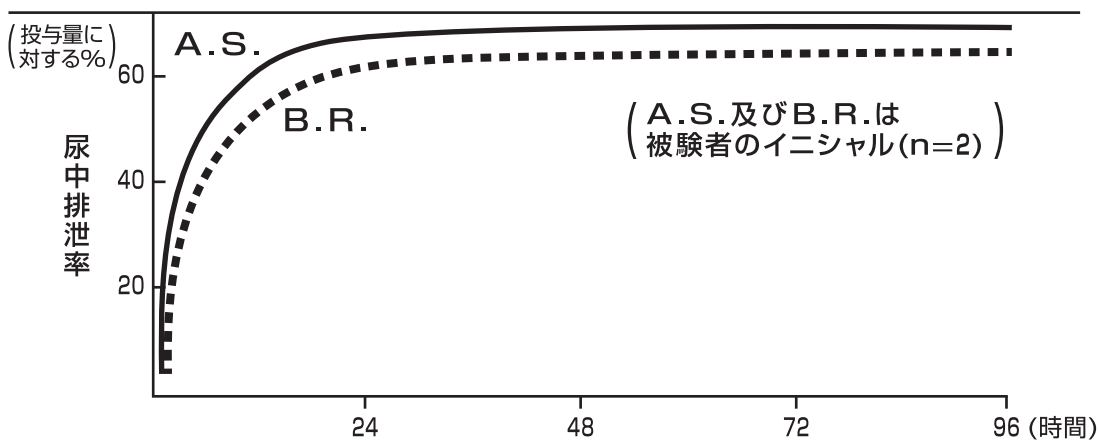
トリベノシドの経口投与に関するデータ (外国人データ)⁵⁾

¹⁴Cで標識したトリベノシドを用いた外国人データによると、経口投与後におけるトリベノシドの血漿中放射能及び尿中排泄率は、以下の図に示すとおりであったと報告されている。

■ ¹⁴C-トリベノシド400mg※を含有するカプセルを経口投与した場合の血漿中放射能推移



■ ¹⁴C-トリベノシド400mg※を含有するカプセルを経口投与した場合の尿中排泄



※ヘモクロンカプセル200mgの承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1カプセル(トリベノシドとして200mg)を1日3回、食後に経口投与する。」である。

非臨床試験

1. 循環障害改善作用

(1) 微細循環障害抑制作用（ラット）⁶⁾

ラットにおいて、エンドトキシンショック時に生じる血小板凝集、微細血栓の形成、血流の停滞等に抑制作用を示した。

(2) 血栓・出血抑制作用（ラット）⁷⁾

ラットにおいて、セロトニン又はコンパウンド48/80を条件づけ因子とし、高張グルコースを攻撃因子としたSelyeの血栓・出血現象に対して抑制作用を示した。

(3) 門脈流量低下状態改善作用（in vitro）⁸⁾

腸側末端を結紮したマウスの摘出門脈の内液流出量を増加させ、また、ジヒドロエルゴタミンによる流出量減少の回復を促進した。

2. 抗浮腫作用（ラット）^{1)、9)}

ラットにおいて、セロトニン、ヒスタミン、プロスタグランジン、ブラジキニンによる血管透過性亢進を抑制し、デキストラン、セロトニン、カラゲニン、ナイスタチン、ブラジキニン、プロスタグランジンによる足蹠浮腫に対する抑制作用を示した。

3. 創傷治癒促進作用（ラット）^{1)、10)}

ラットにおいて、背部皮膚の切開縫合部位を牽引する方法で創傷治癒促進が認められ、背部切除創に金属リングをはめこむ方法で肉芽形成促進が認められ、また、プレドニゾロンによる創傷治癒遅延に拮抗作用を示した。

毒性試験

1.急性毒性（ラット、マウス）¹¹⁾

LD₅₀（単位：g/kg）

動物種 投与経路	ラット		マウス	
	♂	♀	♂	♀
経口	>20	>20	>30	>30

n=6(ラット)、10(マウス)

2.慢性毒性（ラット）¹²⁾

ラット（各投与群とも雌10匹、雄10匹）にトリベノシドを100、300、1,000、5,000mg/kg/日、6ヵ月間経口投与した実験で、300mg/kg/日以下の投与群では、毒性の発現はほとんど認められなかった。1,000mg/kg/日以上
の投与群でみられた主な毒性所見は、肝細胞の軽度脂肪蓄積、肝臓及び副腎重量の軽度増加、クッパー細胞・脾臓細網細胞の腫大・脂肪貪食であった。

3.生殖試験（ラット、マウス）¹³⁾

トリベノシドをラット（n=21～24）、マウス（n=20～25）の器官形成期にそれぞれ300、3,000、6,000mg/kg/日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。

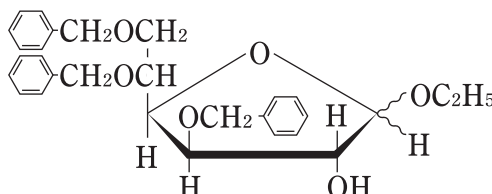
有効成分に関する理化学的知見

一般名：トリベノシド (Tribenoside) [JAN]

化学名：Ethyl-3,5,6-tri-*O*-benzyl-D-glucofuranoside

分子式：C₂₉H₃₄O₆

化学構造式：



分子量：478.58

性状：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。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。

製剤学的事項

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	66ヵ月	PTP包装 内袋（ポリエチレン、アルミ箔）	規格内

測定項目：性状、類縁物質、含量、水分、崩壊試験

取扱い上の注意

取扱い上の注意：本剤は吸湿しやすい製剤であるため、アルミ袋開封後は袋の口を2～3回折りたたんで保管すること。

貯 法：室温保存

有効期間：60箇月

包装

100カプセル [10カプセル (PTP) ×10]

500カプセル [10カプセル (PTP) ×50]

関連情報

承認番号：22000AMX02252000

承認年月：2008年10月 (代替新規承認)

薬価基準収載年月：2008年12月

販売開始年月：1978年10月

投与期間制限医薬品に関する情報：該当しない

主要文献

- 1) 鶴見介登 他：薬理と治療.1974；2：1689-1705
- 2) 三浦敏夫 他：薬理と治療.1974；2：1214-1243
- 3) 端野博康 他：薬物療法.1981；14：173-186
- 4) 棚山薫晴 他：薬理と治療.1974；2：801-819
- 5) Keberle,H.et al.：Porto Cerbo International Symposium.
1971：128-139
- 6) 隅田幸男：薬理と治療.1975；3：19-23
- 7) Egert,G.et al.：Pharmacology.1968；1：154-160
- 8) Helfer, H.et al.：Pharmacology.1971；5：23-35
- 9) 葛声成二 他：薬理と治療.1974；2：997-1010
- 10) Wilhelmi, G.：Arzneim.-Forsch.1974；24：934-937
- 11) 安藤孝夫 他：基礎と臨床.1974；8：2748-2771
- 12) 住吉昭信 他：基礎と臨床.1974；8：2772-2788
- 13) 水谷正寛 他：基礎と臨床.1974；8：2789-2796

製造販売業者の名称及び住所

製造販売元：天藤製薬株式会社

住所：大阪府豊中市新千里東町一丁目5番3号

文献請求先及び問い合わせ先

天藤製薬株式会社 お客様相談係

フリーダイヤル：0120-932-904

受付時間：9:00 ～ 17:00（土、日、休、祝日を除く）

