

## 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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

経口痔核治療剤

トリベノシドカプセル

**ヘモクロン<sup>®</sup>カプセル200mg**

**HEMOCURON<sup>®</sup> CAPSULES 200mg**

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1カプセル中 トリベノシド 200mg
一般名	和名：トリベノシド（JAN） 洋名：Tribenoside（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年10月7日 （販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 （販売名変更による） 販売開始年月日：1978年10月6日
製造販売（輸入）・提携・販売 会社名	製造販売元 天藤製薬株式会社 販 売 元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	天藤製薬株式会社 お客様相談係 〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町一丁目5番3号 TEL 0120-932-904 / FAX 06-6835-1344 受付時間 9:00～17:00（土、日、休、祝日を除く）  医薬関係者向けホームページ URL <a href="https://www.amato.co.jp/medical/medical.htm">https://www.amato.co.jp/medical/medical.htm</a>
本 IF は 2021 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。 最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。	

## 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）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て、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	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
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	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
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(物理化学的变化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	18

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	18
2. 薬理作用 .....	18
<b>VII. 薬物動態に関する項目 .....</b>	<b>21</b>
1. 血中濃度の推移 .....	21
2. 薬物速度論的パラメータ .....	21
3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	21
4. 吸収 .....	21
5. 分布 .....	22
6. 代謝 .....	22
7. 排泄 .....	23
8. トランスポーターに関する情報 .....	23
9. 透析等による除去率 .....	23
10. 特定の背景を有する患者 .....	23
11. その他 .....	23
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....</b>	<b>25</b>
1. 警告内容とその理由 .....	25
2. 禁忌内容とその理由 .....	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	25
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	25
7. 相互作用 .....	26
8. 副作用 .....	27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	30
10. 過量投与 .....	30
11. 適用上の注意 .....	31
12. その他の注意 .....	31
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>32</b>
1. 薬理試験 .....	32
2. 毒性試験 .....	32
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>34</b>
1. 規制区分 .....	34
2. 有効期間 .....	34
3. 包装状態での貯法 .....	34
4. 取扱い上の注意 .....	34
5. 患者向け資材 .....	34
6. 同一成分・同効薬 .....	34
7. 国際誕生年月日 .....	34
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 .....	34
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 .....	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	34
11. 再審査期間 .....	34

12. 投薬期間制限に関する情報 .....	35
13. 各種コード .....	35
14. 保険給付上の注意 .....	35
<b>X I. 文献</b> .....	<b>36</b>
1. 引用文献 .....	36
2. その他の参考文献 .....	36
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>37</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	37
2. 海外における臨床支援情報 .....	37
<b>X III. 備考</b> .....	<b>38</b>
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 .....	38
2. その他の関連資料 .....	38

# I. 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なら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。

日本で行った基礎実験においても、トリベノシドは毒性が低く広い薬理作用を有することが追認され、また臨床試験では二重盲検比較対照試験により効果が確認された。

1977 年 3 月に輸入承認され、1978 年 10 月に武田薬品工業が、販売名「ヘモクロン」として発売を開始した。

1988 年 3 月、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った。

2008 年 10 月、医療事故防止対策のため、販売名を「ヘモクロン」より「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、現在に至っている。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) ヘモクロンカプセル 200mg は、化学的に合成された六炭糖 Glucofuranose 誘導体の単味の経口痔核治療剤で、二重盲検比較対照試験により有用性が確認されている。

(「V.5.(4)2) 国内二重盲検比較対照試験」の項参照)

経口痔核治療剤としては、医薬品の製造承認等に関する基本方針に基づき、1967 年 10 月 1 日以降はじめて承認された新医薬品である。

- (2) 痔核の病態の治療に合理的な循環障害改善作用、抗浮腫作用、創傷治癒促進作用を合わせ持ち、経口投与で内痔核に伴う出血・腫脹に効果を現す。(「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

- (3) 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

該当しない

## 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

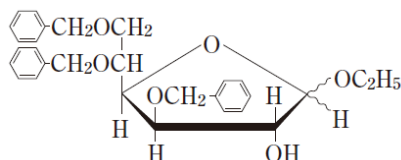
### 1. 販売名

- (1) 和名：ヘモクロン®カプセル 200mg
- (2) 洋名：HEMOCURON® CAPSULES 200mg
- (3) 名称の由来：  
hemo ← hemorrhoids (痔核)  
curon ← cure (治癒)

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)：トリベノシド (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)：Tribenoside (JAN)
- (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<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

分子量：478.58

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：BG-356

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

沸点：260～270℃（0.05mmHg）

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

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）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

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 カ月	97.8%
	60℃	窒素置換した無色アンプル	6 カ月	100.6%
光	直射日光	窒素置換した無色アンプル	3 カ月	98.3%
		窒素置換した褐色アンプル	3 カ月	98.4%
	室内散乱光 350Lux	窒素置換した無色アンプル	6 カ月	98.6%
		窒素置換した褐色アンプル	6 カ月	100.3%
湿	40℃ 31%RH	デシケータ	6 カ月	56.9%
		〃	6 カ月	28.5%
		〃	6 カ月	30.3%
度	60℃ 25%RH	デシケータ	1 カ月	30.3%
		〃	2 カ月	13.7%
		〃	2 カ月	13.2%

※文献中のデータを基に平均値を記載。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 3.1 確認試験法

- (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  $3440\text{cm}^{-1}$ 、 $1500\text{cm}^{-1}$ 、 $1452\text{cm}^{-1}$ 、 $1205\text{cm}^{-1}$ 、 $735\text{cm}^{-1}$  及び  $695\text{cm}^{-1}$  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。

#### 3.2 定量法

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°C 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°C 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  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_6$

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  $\text{H}_5\text{IO}_6$

K 8248 : 1994、オルト過ヨウ素酸、特級


## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別


軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

外形	長径 (mm)	短径 (mm)
	10.1	7.1

性状：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。

(3) 識別コード

 259

表示部位：カプセル及び PTP 表裏両面

(4) 製剤の物性

崩壊試験：試験を行うとき、これに適合する。

(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 カプセル中)	トリベノシド 200mg
添加剤	無水エタノール カプセル本体：ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール、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

(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

合成中間体及び分解産物が確認されている。

## 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	66 ヲ月	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

## 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)

該当資料なし

## 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

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]

500 カプセル [10 カプセル (PTP) × 50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

アルミピロー (内袋)：アルミニウム、ポリエチレン

## 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

内痔核に伴う出血・腫脹

### 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

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。

「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ヨーロッパの既承認トリベノシド経口剤をもとに用量反応探索試験を実施した。

「V.5.(3) 用量反応探索試験」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

末梢循環改善作用

##### 1) 抗血小板・抗凝血作用<sup>2)</sup>

血小板粘着能低下、過凝血傾向の抑制

静脈瘤、虚血性心臓病その他の患者21例にトリベノシドを1回400mg、1日3回、2～4週間投与し、投与前後の血小板粘着能をHellem I法で調べたところ、1例を除き全例に粘着性血小板百分率の低下が認められた。

また、上記21例のうち12例でHowellの方法によりカルシウム再加凝血時間の測定を、16例でSoulierの方法によりヘパリン忍容試験を行った結果、過凝血傾向の減少が認められた。

血小板粘着能、過凝血傾向に対するトリベノシドの影響

パラメータ	測定症例数	投与前 (平均)	投与後 (平均)
%AT (粘着性血小板百分率)	21	25.06	19.63
RZ (カルシウム再加凝血時間)	12	83.4*	88.8*
HTT (ヘパリン忍容試験でのヘパリン添加時の凝血時間)	16	83.5*	92.7*

※正常人で確立されたRZ又はHTTの各凝血時間を100%とした場合の%値

注) 外国人のデータである。また、本剤の承認された用法及び用量は「1回1カプセル (トリベノシドとして 200mg) 1日3回」である。

## 2) 抗血小板作用<sup>3)</sup>

エンドトキシンによる血小板数減少の抑制

健常者 (19歳から26歳) 15例に、エンドトキシン 0.003µg/kg を静注した群 (7例) では血小板数は60分後に減少するが、エンドトキシン投与2時間前及び1時間前にそれぞれ 40mg/kg のトリベノシドを経口投与した群 (5例) では血小板数減少は認められなかった。

注) 外国人のデータである。また、本剤の承認された用法及び用量は「1回1カプセル (トリベノシドとして 200mg) 1日3回」である。

## 3) 血管透過性亢進抑制作用<sup>4)</sup>

Rumpel-Leede うっ血現象の抑制

血栓性静脈炎患者など腕帯によるうっ血性皮下出血斑 (Rumpel-Leede うっ血現象) 陽性者 15例にトリベノシドを1回400mg、1日3回、2週間経口投与すると、14例において毛細管由来とみなされる小さな出血斑のみならず、細静脈由来とみなされる大きな出血斑の出現数が減少した。投与を更に約5週間継続した5例では、出血斑数が更に減少した。

なお、トリベノシド16日間投与の5例におけるオイグロブリンクロット溶解時間は投与後において短縮が認められた。

うっ血性皮下出血斑数及びオイグロブリンクロット溶解時間に対するトリベノシドの影響

トリベノシド 投与期間	例数	観察項目	投与前	投与後	
約2週間	15	Rumpel-Leede 試験	小さい出血斑数	19.20±17.56	11.86±12.92
			大きい出血斑数	12.00±8.16	4.73±4.44
		5例でのオイグロブリンクロット溶解時間 (分)	456.00±62.38	427.00±47.90	
約7週間	5*	Rumpel-Leede 試験	小さい出血斑数	11.20±4.08	3.60±2.88
			大きい出血斑数	6.40±1.51	0.20±0.44

※上の15例中更に治療を継続した5例

注) 外国人のデータである。また、本剤の承認された用法及び用量は「1回1カプセル (トリベノシドとして 200mg) 1日3回」である。

## 4) 抗うっ血作用<sup>5)</sup>

立位下肢容量増加の抑制

健常男性 (平均19歳) 5例に二重盲検クロスオーバー法で、トリベノシド 200mg、400mg 及びプラセボを1日1回少なくとも2日間隔で各用量2回ずつ経口投与した。

朝 4 時に投薬し、6 時に下肢容量を測定後、立位をとらせ、6 時 15 分、30 分、及び 7 時の 3 回測定を行った。トリベノシドは立位による下肢容量増加をほぼ抑制した。

5 例の健常男性での裸足で起立させた時の初期値に対する経時的平均下肢容量変化 (%)

投与物質	15 分	30 分	60 分
トリベノシド 200mg	+0.53	+0.25	-0.09
トリベノシド 400mg	+0.02	-0.10	-0.40
プラセボ	+2.07	+2.94	+2.76

注) 外国人のデータである。また、本剤の承認された用法及び用量は「1 回 1 カプセル (トリベノシドとして 200mg) 1 日 3 回」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 国内予備的臨床試験

試験目的	トリベノシドカプセルの痔核に対する有効性と安全性を多施設で検討し、一日の至適投与量を設定する。												
試験デザイン	予備的臨床試験												
対象	痔核 (内痔核、内・外痔核、外痔核)												
試験方法	<p>1 回あたりトリベノシドを 200~800mg、1 日 2 又は 3 回食後に 1~4 週間投与した。原則、単独投与としたが、症状に応じて適宜坐薬、軟膏、緩下剤などを併用した。</p> <p>1 日投与量及び投与方法</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>1 日量</th> <th>投与方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>400mg</td> <td>1 回 200mg 1 日 2 回食後投与</td> </tr> <tr> <td>600mg</td> <td>1 回 200mg 1 日 3 回食後投与</td> </tr> <tr> <td>800mg</td> <td>1 回 400mg 1 日 2 回食後投与</td> </tr> <tr> <td>1,200mg</td> <td>1 回 400mg 1 日 3 回食後投与</td> </tr> <tr> <td>2,400mg</td> <td>1 回 800mg 1 日 3 回食後投与</td> </tr> </tbody> </table>	1 日量	投与方法	400mg	1 回 200mg 1 日 2 回食後投与	600mg	1 回 200mg 1 日 3 回食後投与	800mg	1 回 400mg 1 日 2 回食後投与	1,200mg	1 回 400mg 1 日 3 回食後投与	2,400mg	1 回 800mg 1 日 3 回食後投与
1 日量	投与方法												
400mg	1 回 200mg 1 日 2 回食後投与												
600mg	1 回 200mg 1 日 3 回食後投与												
800mg	1 回 400mg 1 日 2 回食後投与												
1,200mg	1 回 400mg 1 日 3 回食後投与												
2,400mg	1 回 800mg 1 日 3 回食後投与												
主な評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全般的改善度 (著明改善、改善、やや改善、不変、悪化)</li> <li>・効果発現日</li> </ul> <p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用：投与期間中にみられた副作用の内容と発現頻度</li> <li>・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</li> </ul>												
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>評価対象 428 例のうち、改善以上を有効とした全般的改善度は次のとおりであり、投与量の増加に伴い、有効率の上昇が認められた。</p>												

### 投与量別症例数と全般的改善度

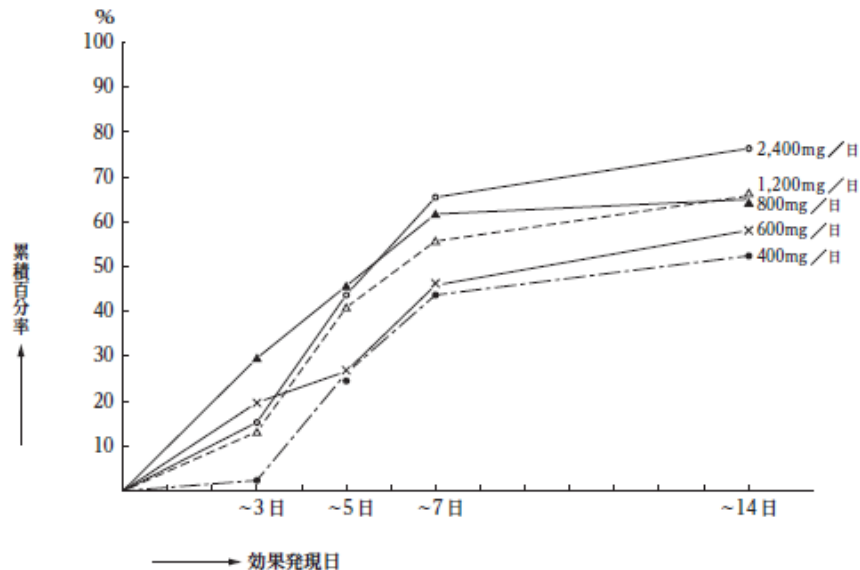
1日投与量		400mg	600mg	800mg	1,200mg	2,400mg
有効率	本剤単独投与	12/17 (70.6)	34/51 (66.7)	70/112 (62.5)	36/47 (76.6)	43/52 (82.7)
	他剤併用投与*	13/25 (52.0)	11/18 (61.1)	42/51 (82.4)	32/43 (74.4)	7/12 (58.3)
	計	25/42 (59.5)	45/69 (65.2)	112/163 (68.7)	68/90 (75.6)	50/64 (78.1)

\*併用薬：坐薬、軟膏、緩下剤その他

( ) 内：有効率(%) = [(著明改善+改善)の症例数 / 症例数] × 100

また、1日至適投与量の検討で、特定の施設における痔核患者 252 例のうち、全般的改善度がやや改善以上と判定された 236 例の効果発現日を調べ、それを累積百分率で示すと次のようになった。

### 痔核に対する投与量別の効果発現日と累積百分率



これによると、1日 400mg の投与量では 3 日以内の効果発現が認められず、痔疾の実地診療の立場から、1日量 400mg は有用性に欠けると判断された。

### <安全性>

- ・副作用：全症例 429 例中にみられた副作用の主なものは発疹と胃腸症状（悪心、嘔気、食欲不振、胃部不快感、胃痛、下痢等）であった。

投与量別の発疹と胃腸症状の発現頻度は、以下のとおりであり、いずれも 600mg までの投与群と 800mg 以上の投与群との間に発現頻度の差が認められた。

副作用 \ 1日投与量	400mg	600mg	800mg	1,200mg	2,400mg
発疹	0/42 (0)	0/69 (0)	9/164 (5.5)	4/90 (4.4)	2/64 (3.1)
胃腸症状	1/42 (2.4)	2/69 (2.9)	13/164 (7.9)	8/90 (8.9)	13/64 (20.3)

( ) 内 %

	<p>その他の副作用として口内乾燥感、そう痒感等がみられたが、投与量との関連は認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床検査値異常：認められなかった。</li> </ul> <p>以上のことから、1日投与量 400mg～2,400mg で効果においては用量反応性が認められたが、1日 400mg 投与では効果発現が遅いため有効性に欠けること、一方、1日 800mg 以上では副作用発現が増大し忍容性に問題があることから、日本人における基準投与量は成人 1日 600mg で有用性があると判断された。</p> <p>注) 本剤の承認された用法及び用量は 1日 600mg であり、承認された効能又は効果は「内痔核に伴う出血・腫脹」である。</p>
--	---

#### (4) 検証的試験

##### 1) 国内一般臨床試験

試験目的	トリベノシドカプセル 1日 600mg 投与の痔核に対する有効性と安全性について多施設で確認する。																					
試験デザイン	一般臨床試験																					
対象	痔核（内痔核、内・外痔核合併、外痔核）																					
試験方法	1回 1カプセル（トリベノシドとして 200mg）を 1日 3回食後 1～2週間投与した。原則、単独投与としたが、症状に応じて適宜痔疾用薬（坐薬、軟膏）、緩下剤（経口剤）などを併用した。																					
主要評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全般的改善度（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）</li> <li>・症状（腫脹、出血、痔核の大きさ、疼痛）別改善度（非常によい、多少よい、不変、悪化）</li> </ul> <p>注) 本剤の承認された効能又は効果は「内痔核に伴う出血・腫脹」であるため、外痔核の結果は記載していない。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用：投与期間中にみられた副作用の内容と発現頻度</li> <li>・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</li> </ul>																					
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>全般的改善度（改善以上）は、内痔核で 70.7%（123/174）、内・外痔核で 71.2%（74/104）であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>全般的改善度</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変・無効</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>内痔核</td> <td>64 (36.8)</td> <td>59 (33.9)</td> <td>35 (20.1)</td> <td>15 (8.6)</td> <td>1 (0.6)</td> <td>174 (100)</td> </tr> <tr> <td>内・外痔核</td> <td>27 (26.0)</td> <td>47 (45.2)</td> <td>15 (14.4)</td> <td>14<sup>※</sup> (13.5)</td> <td>1 (1.0)</td> <td>104 (100)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">※不明 1例を含む ( )内：%</p> <p>症状別改善度（非常によい・多少よい）は、以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・内痔核：腫脹 83.2%（84/101）、出血 88.2%（82/93）、疼痛 92.6%（87/94）、痔核の大きさ 70.1%（85/120）</li> </ul>		著明改善	改善	やや改善	不変・無効	悪化	合計	内痔核	64 (36.8)	59 (33.9)	35 (20.1)	15 (8.6)	1 (0.6)	174 (100)	内・外痔核	27 (26.0)	47 (45.2)	15 (14.4)	14 <sup>※</sup> (13.5)	1 (1.0)	104 (100)
	著明改善	改善	やや改善	不変・無効	悪化	合計																
内痔核	64 (36.8)	59 (33.9)	35 (20.1)	15 (8.6)	1 (0.6)	174 (100)																
内・外痔核	27 (26.0)	47 (45.2)	15 (14.4)	14 <sup>※</sup> (13.5)	1 (1.0)	104 (100)																

	<p>・内・外痔核：腫脹 73.1% (49/67)、出血 90.7% (39/43)、疼痛 81.3% (52/64)、痔核の大きさ 73.5% (50/68)</p> <p>&lt;安全性&gt; 副作用は、434 例中 18 例 (4.1%) に発疹 7 例、下痢 2 例、悪心・嘔吐 1 例等が発現した。臨床検査値異常は認められなかった。</p>
--	---

## 2) 有効性検証試験

### 国内二重盲検比較対照試験

試験目的	痔核に対するトリベノシドカプセルの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	二重盲検比較対照試験
対象	内痔核、内・外痔核、外痔核
選択基準	痔核の主症状である出血、腫脹、痔核の大きさ、自発痛又は排便痛のいずれかの症状が中等度以上（各症状の重症度 5 段階基準のうち +2 以上）の患者
除外基準	<p>①試験対象外とされている症例に投薬された場合</p> <p>②併用禁止薬剤を投薬された症例</p> <p>③試験期間中に痔核に影響を与えるような手術を受けるか、合併症を発現した症例</p> <p>④試験薬剤を服用しなかった症例</p> <p>⑤痔核以外の肛門疾患（痔瘻、裂肛、肛門周囲炎ほか）を合併している症例</p> <p>⑥妊産婦</p>
試験方法	<p>&lt;プラセボとの比較（第一グループ<sup>6)</sup>、第二グループ<sup>7)</sup>&gt; 被験薬剤、プラセボともに 1 回 1 カプセル 1 日 3 回毎食後 7 日間服用した。 併用薬剤：全例に殺菌剤セトリミド含有の坐薬又は軟膏を原則 1 日 1～2 回 7 日間併用投与した。 試験期間中は原則として、上記以外の局所剤、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。ただし、肛門疾患以外の合併症で痔核に関係のない薬剤と試験開始前より服用していた緩下剤の使用は認めることとした。</p> <p>&lt;パラフレボン・センナ末配合剤<sup>*</sup>投与群との比較（第三グループ<sup>8)</sup>&gt; ①トリベノシド又はプラセボ 1 カプセル ②プラセボ錠又はパラフレボン・センナ末配合錠 2 錠 ①②を同時にかまずに 1 日 3 回食後に 7 日間服用した。 併用薬剤：全例に殺菌剤セトリミド含有の坐薬又は軟膏を 1 日 2 回 7 日間使用し、それ以外の局所療法は行わないこととした。 鎮痛剤、緩下剤、抗炎症剤、抗生物質、他の外用剤の併用は禁止した。ただし、常用の緩下剤は併用を許容した。 ※2018 年 1 月に販売中止</p>

<p>主要評価項目</p>	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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段階判定）</li> <li>・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に6段階判定）</li> <li>・効果発現日</li> <li>・各症状の消失日</li> </ul> <p>※第一グループ、第二グループでは出血、腫脹、痔核の大きさ、自発痛、排便痛を調査      第三グループでは出血、自発痛、排便痛を調査</p> <p>注）本剤の承認された効能又は効果は「内痔核に伴う出血・腫脹」であるため、外痔核の結果は記載していない。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用：投与期間中にみられた副作用の内容と発現頻度</li> <li>・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</li> </ul>																																														
<p>結果</p>	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>プラセボとの比較（中等度改善以上）      第一グループ</p> <p>【内痔核における全般的改善度の比較】</p> <p>6、7日目では、本剤群 76.7%（23/30）、プラセボ群 43.2%（16/37）であり、本剤群がプラセボ群より有意であった（<math>P &lt; 0.05</math>）。</p> <p style="text-align: center;"><b>全般的改善度</b></p> <table border="1" data-bbox="391 1108 1348 1478"> <thead> <tr> <th>判定日</th> <th>薬剤</th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>中等度改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>検定結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">3,4日目</td> <td>本剤</td> <td>1 (3.0)</td> <td>5 (15.2)</td> <td>7 (21.2)</td> <td>12 (36.4)</td> <td>8 (24.2)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>33 (100)</td> <td rowspan="2">N.S.</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>0 (0.0)</td> <td>7 (21.2)</td> <td>5 (15.2)</td> <td>9 (27.3)</td> <td>11 (33.3)</td> <td>1 (3.0)</td> <td>33 (100)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">6,7日目</td> <td>本剤</td> <td>2 (6.7)</td> <td>12 (40.0)</td> <td>9 (30.0)</td> <td>4 (13.3)</td> <td>3 (10.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>30 (100)</td> <td rowspan="2">P&lt;0.05</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>3 (8.1)</td> <td>10 (27.0)</td> <td>3 (8.1)</td> <td>9 (24.3)</td> <td>9 (24.3)</td> <td>3 (8.1)</td> <td>37 (100)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（ ）内：%</p> <p style="text-align: center;">検定法：Mann-Whitney の U 検定、N.S.:not significant</p> <p>【内痔核における症状別改善度の比較】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腫脹：3、4日目では、本剤群 42.3%（11/26）、プラセボ群 23.1%（6/26）（<math>P &lt; 0.10</math>）、6、7日目では、本剤群 64.0%（16/25）、プラセボ群 34.5%（10/29）（<math>P &lt; 0.05</math>）であり、6、7日目においては本剤群がプラセボ群より有意に優れていた（<math>P &lt; 0.05</math>）。</li> <li>・出血、痔核の大きさ、自発痛、排便痛：両判定日とも、両群間の差は認められなかった。</li> </ul> <p>【内・外痔核における全般的改善度の比較】</p> <p>両判定日とも、本剤群とプラセボ群間の差は認められなかった〔6、7日目の改善度：本剤群 66.7%（8/12）、プラセボ群 73.3%（11/15）〕。</p>	判定日	薬剤	著明改善	改善	中等度改善	やや改善	不変	悪化	計	検定結果	3,4日目	本剤	1 (3.0)	5 (15.2)	7 (21.2)	12 (36.4)	8 (24.2)	0 (0.0)	33 (100)	N.S.	プラセボ	0 (0.0)	7 (21.2)	5 (15.2)	9 (27.3)	11 (33.3)	1 (3.0)	33 (100)	6,7日目	本剤	2 (6.7)	12 (40.0)	9 (30.0)	4 (13.3)	3 (10.0)	0 (0.0)	30 (100)	P<0.05	プラセボ	3 (8.1)	10 (27.0)	3 (8.1)	9 (24.3)	9 (24.3)	3 (8.1)	37 (100)
判定日	薬剤	著明改善	改善	中等度改善	やや改善	不変	悪化	計	検定結果																																						
3,4日目	本剤	1 (3.0)	5 (15.2)	7 (21.2)	12 (36.4)	8 (24.2)	0 (0.0)	33 (100)	N.S.																																						
	プラセボ	0 (0.0)	7 (21.2)	5 (15.2)	9 (27.3)	11 (33.3)	1 (3.0)	33 (100)																																							
6,7日目	本剤	2 (6.7)	12 (40.0)	9 (30.0)	4 (13.3)	3 (10.0)	0 (0.0)	30 (100)	P<0.05																																						
	プラセボ	3 (8.1)	10 (27.0)	3 (8.1)	9 (24.3)	9 (24.3)	3 (8.1)	37 (100)																																							

**【内・外痔核における症状別改善度の比較】**

- ・出血：3、4日目では、本剤群 71.4% (5/7)、プラセボ群 41.7% (5/12) であり、本剤群がプラセボ群よりも優れていた (P<0.05) が、6、7日目では、両群間の差は認められなかった。
- ・腫脹、痔核の大きさ、自発痛、排便痛：両判定日とも、両群間の差は認められなかった。

**【効果発現日の比較】**

内痔核：本剤群の効果発現日は、プラセボ群の効果発現日より明らかに早かった (P<0.05)。

内・外痔核：両群間の差は認められなかった。

**効果発現日**

痔核の種類	薬剤	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	効果なし	計	検定結果
内痔核	本剤	0	7	11	4	4	3	0	2	31	P<0.05
	プラセボ	0	1	11	4	2	2	0	8	28	
内・外痔核	本剤	0	2	4	2	0	0	0	2	10	N.S.
	プラセボ	0	2	3	4	2	2	0	3	16	

検定法：Mann-Whitney の U 検定、N.S.:not significant

**【各症状の消失日の比較】**

内痔核の腫脹：7日目までに本剤群で 48.0% (12/25)、プラセボ群で 25.0% (7/28) が消失し、本剤群がプラセボ群に比べてはやい傾向を認めた。

内痔核、内・外痔核の痔核の大きさ、自発痛、排便痛、内痔核の出血：両群間で明らかな差は認められなかった。

**<安全性>**

副作用は、本剤群では 78 例中 4 例 (5.1%) に発現した。本剤群の副作用は、発疹、嘔気、全身倦怠、硬便が各 1 例であった。臨床検査値異常は認められなかった。

**第二グループ**

**【内痔核における全般的改善度の比較】**

3、4日目では、本剤群 54.9% (28/51)、プラセボ群 28.9% (13/45) であり、本剤群がプラセボ群より有意であった (P<0.05)。

### 全般的改善度

判定日	薬剤	著明改善	改善	中等度改善	やや改善	不変	悪化	計	検定結果
3,4 日目	本剤	2 (3.9)	13 (25.5)	13 (25.5)	10 (19.6)	13 (25.5)	0 (0.0)	51 (100)	P<0.05
	プラセボ	0 (0.0)	8 (17.8)	5 (11.1)	14 (31.1)	18 (40.0)	0 (0.0)	45 (100)	
6,7 日目	本剤	10 (18.5)	20 (37.0)	6 (11.1)	13 (24.1)	4 (7.4)	1 (1.9)	54 (100)	N.S.
	プラセボ	9 (19.1)	14 (29.8)	11 (23.4)	7 (14.9)	6 (12.8)	0 (0.0)	47 (100)	

( )内：%

検定法：Mann-Whitney の U 検定、N.S.:not significant

#### 【内痔核における症状別改善度の比較】

- ・出血：3、4日目では、本剤群 63.4% (26/41)、プラセボ群 40.0% (16/40) でその差は約 23%であったが、6、7日目では、本剤群 73.2% (30/41)、プラセボ群 62.2% (23/37) であった。
- ・痔核の大きさ、腫脹、自発痛、排便痛：両判定日とも、両群間の差は認められなかった。

#### 【内・外痔核における全般的改善度の比較】

両判定日とも、本剤群とプラセボ群間の差は認められなかった〔6、7日目の改善度：本剤群 76.5% (13/17)、プラセボ群 75.0% (15/20)〕。

#### 【内・外痔核における症状別改善度の比較】

出血、腫脹、痔核の大きさ、自発痛、排便痛：両判定日とも、両群間の差は認められなかった。

#### 【効果発現日の比較】

内痔核、内・外痔核とも、両群間の差は認められなかった。

#### 【各症状の消失日の比較】

内痔核、内・外痔核とも、出血、自発痛、排便痛の消失日について、両群間の差は認められなかった。

#### <安全性>

副作用は、本剤群では 96 例中 3 例 (3.1%) に発現した。本剤群の副作用は、発疹、口角炎・食欲不振併発、下痢各 1 例であった。臨床検査値異常は認められなかった。

パラフレボン・センナ末配合剤投与群との比較 (中等度改善以上)  
第三グループ

#### 【内痔核における全般的改善度の比較】

両判定日とも、本剤群と対照群ではほぼ同程度であった。

3、4日目：本剤群 62.9% (22/35)、対照群 60.6% (20/33)

6、7日目：本剤群 81.3% (26/32)、対照群 77.4% (24/31)

	<p><b>【内痔核における症状別改善度の比較】</b>  出血、腫脹、痔核の大きさ、自発痛、排便痛：両判定日とも、両群間でほぼ同程度であった。</p> <p><b>【内・外痔核における全般的改善度の比較】</b>  両判定日とも本剤群と対照群でほぼ同程度であった。  3、4日目：本剤群 46.2% (6/13)、対照群 53.8% (7/13)  6、7日目：本剤群 69.2% (9/13)、対照群 81.8% (9/11)</p> <p><b>【内・外痔核における症状別改善度の比較】</b>  出血：本剤群 8 例、対照群 5 例と例数が少ないため、両群間の差は明らかでなかった。  腫脹、痔核の大きさ、自発痛、排便痛：6、7日目において、両群間でほぼ同程度であった。</p> <p><b>【効果発現日の比較】</b>  内痔核、内・外痔核のいずれにおいても、両群間の差は認められなかった。</p> <p><b>【各症状の消失日の比較】</b>  ・出血：内痔核では、本剤群と対照群ともに3日目までに約 50%の症例（本剤群：14/25、対照群：11/22）で、また6、7日目までに約 70%の症例（本剤群：18/25、対照群：15/22）で消失がみられた。  ・自発痛：内痔核では、両群間の差は認められなかった。  ・排便痛：内痔核では、対照群の方が本剤群に比べてわずかに消失が早かった。  なお、内・外痔核では出血、自発痛、排便痛の各症状とも症例が少なく両群間の差は明らかでなかった。</p> <p>&lt;安全性&gt;  副作用は、本剤群で 76 例中 9 例（11.8%）、対照群で 75 例中 7 例（9.3%）に発現した。本剤群の副作用は、胃腸障害（腹痛、下痢等）6 例、発疹、顔面浮腫、ねむけが各 1 例、対照群の副作用は胃腸障害 7 例であった。両群ともに臨床検査値異常は認められなかった。</p>
--	---

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

### 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) 循環障害改善作用

##### ①微細循環障害抑制作用<sup>9)</sup>

ラット（5匹）にトリベノシドを1g/日2週間経口投与した後、0.5mg/100g体重のエンドトキシンを静注したときの生存率は100%（5/5）であった。無処置対照群のラット（24匹）にエンドトキシンを静注したときの生存率は4.1%（1/24）であった。エンドトキシン投与時の腸間膜毛細管血流を観察すると、無処置対照群ではエンドトキシン投与2～3時間後に腸間膜毛細血管の血流が各所で途絶えはじめ、細静脈とその分枝の血流停止、赤血球の凝集塊の形成がみられた。トリベノシド処置群ではエンドトキシン投与4時間後においても細静脈枝の血流は良好に保たれていた。従って、トリベノシドはエンドトキシンショックによる血小板凝集、微細血栓、血流停滞などを抑制し、微細循環改善と破綻防止に有効であることが示された。

##### ②血栓・出血抑制作用<sup>10)</sup>

SelyeのTH（血栓・出血）現象は、条件付け因子（conditioning factor）と攻撃因子（challenging factor）を適切な投与量と時間間隔において投与することで惹起される。Sprague-Dawley系ラット（1群6匹）に条件付け因子としてセロトニン、又はヒスタミン遊離物質であるコンパウンド48/80（いずれも20mg/kg）の投与30分前にトリベノシド30mg/kgを腹腔内投与し、翌日攻撃因子として高張グルコース（2g）溶液を注射すると、TH現象は全例において抑制された。一方、トリベノシド投与を条件付け因子のセロトニン又はコンパウンド48/80投与前でなく、攻撃因子の高張グルコース（2g）溶液投与の2時間前に行った場合には、TH現象はほとんど阻害されなかった。このように、トリベノシドは、高投与量のセロトニン、又はコンパウンド48/80に反応して遊離されるヒスタミン及びセロトニンによって惹起される血管損傷を予防することにより、高張グルコースを局所反応惹起の攻撃因子としたSelyeのTH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<sup>11)</sup>

緩衝液を入れた皿にalbinoマウスの摘出門脈（ポリ塩化ビニルカニューレを門脈の肝臓側末端に装着し、腸側末端を結紮）を浸した（静脈内にも同一の緩衝液を入れ、一定かつ十分な圧を保った）。摘出門脈の外液にトリベノシドを添加（適用濃度：0.01～10µg/mL）し、収縮頻度及び振幅を測定し、静脈流出量の変化を算出した結

果、トリベノシドの適用濃度  $1\mu\text{g/mL}$  で  $74\pm 30\%$  (平均 $\pm$ 標準偏差) の増加が認められた。また、交感神経遮断剤ジヒドロエルゴタミンを処置し収縮頻度及び拍出量を減少させた摘出門脈の外液にトリベノシドを添加 (適用濃度:  $1\mu\text{g/mL}$ ) すると、静脈流出量は増加 (回復) し門脈機能低下状態の改善作用を示した。

## 2) 抗浮腫作用

### ①血管透過性亢進の抑制作用<sup>12)</sup>

Wistar 系ラット (1 群 5 匹) にトリベノシド (300、900mg/kg) を経口投与した 1 時間後にヒスタミンの腹部皮内注射とポンタミンスカイブルーの静注を同時に行い、その 2 時間後にヒスタミン注射部位の色素滲出面積を比較した結果、軽度ながらヒスタミンによって惹起される血管透過性亢進に対して抑制作用がみられた。また、プロスタグランジン、ブラジキニン、セロトニンによる血管透過性の亢進に対してもトリベノシドは同様の抑制傾向を示した。

### ②足蹠浮腫の抑制作用<sup>12)、13)</sup>

Wistar 系ラット (1 群 10 匹) にトリベノシド (900mg/kg) を経口投与し、1 時間後に起炎剤 (デキストラン、セロトニン) を後肢の足蹠皮下に注射し浮腫を惹起させ、以後 5 時間後までの足の容積を測定した結果、浮腫に対する抑制作用が認められた。また、Sprague-Dawley 系ラット (1 群 6 匹) にトリベノシド (900mg/kg) を経口投与し、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の各起炎剤による足蹠浮腫に対する効果を確認した結果、同様の浮腫に対する抑制傾向がみられた。なお、ヒスタミンによる浮腫に対する抑制作用は認められなかった。

## 3) 創傷治癒促進作用

### ①皮膚切開創治癒促進作用 (牽引法)<sup>12)</sup>

Wistar 系ラット (1 群 10 匹) の背部皮膚の切開縫合 (正中線で左右対称となるように左右両側に約 1.5cm の皮膚を切開し、切開部の中央で 1 ヶ所縫合) を行い、切開直後からトリベノシド (300、500、900mg/kg) を 1 日 1 回連日 6 日間経口投与し、途中 4 日目に抜糸し、6 日目に創傷部皮膚を剥離して縫合部を牽引し、開口するまでの力を測定した。300mg/kg 及び 500mg/kg の投与群では、それぞれ 29.6%、31.7% と約 30% の牽引力の増加を示し、創傷治癒を促進した。

なお、900mg の投与群での牽引力の増加は 13.3% であり、用量依存関係は明らかでなかった。

### ②プレドニゾロンによる皮膚切開創治癒遅延に対する拮抗作用 (面積法)<sup>12)</sup>

Wistar 系ラット (1 群 8 匹) の背部皮膚を円形に切除した。創傷治癒促進傾向を判定しやすくするため創傷治癒遅延の目的でプレドニゾロンを 1 日 1 回 1mg/kg を皮下注射するとともに、トリベノシドを連日経口投与し、切除創の面積を経時的に測定した。7 日目又は 10 日目においてトリベノシド 600、900mg/kg 連日経口投与群の創傷

面積は、プレドニゾロン処置済の対照群の創傷面積よりも小さく、かつプレドニゾロン・トリベノシド未処置群の創傷面積に近い値を示し、トリベノシドによる創傷治癒促進作用が認められた。

③皮膚切除創部肉芽形成促進作用<sup>14)</sup>

Sprague-Dawley系ラット（1群12又は14匹）の背部皮膚に円形の切除創（直径16mm）を作成し金属リングをはめこみ、手術当日を含め8日間、1日1回トリベノシド又はプラセボを投与した。投与開始から8日後に形成された肉芽組織の重量を測定した。未処置群の肉芽重量を基準としたプラセボ（賦形剤のみ）投与群の肉芽重量の変化は4%減であった。トリベノシド300mg/kg連日経口投与群での肉芽重量はプラセボ投与群に比べ変化はみられなかったが、1,000、2,000mg/kg連日経口投与群でそれぞれ24%、37%と用量依存の肉芽重量増加が認められた。

(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**

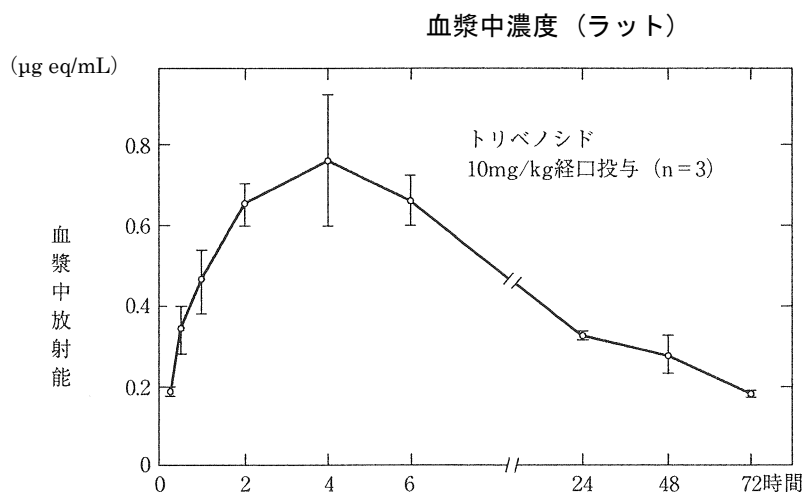
- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (3) 消失速度定数  
該当資料なし
- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) その他  
該当資料なし

### **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**

<sup>3</sup>H-トリベノシド(10mg/kg)をラットに単回経口投与したとき、小腸より吸収され、血漿中放射能のピークは投与4時間後にみられ、その後ゆるやかに減少した<sup>15)</sup>。



※各データは平均値±標準偏差

## 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

<sup>14</sup>C-トリベノシド (10mg/kg) をラットに単回経口投与したとき、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、次いで、肝臓、脾臓、腎臓及び静脈壁 (下大静脈) の順に減少した。脳、顎下腺、胸腺、心臓、睾丸及び筋肉の濃度は血液の濃度よりも低かった。24 時間後でも胃、腸、肝臓及び脾臓では比較的高濃度であった。24 時間後に体内に残る放射能の大部分は腸管内にあり、主要臓器には投与量のわずか 2.8%が残存するにすぎなかった<sup>15)</sup>。

(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

## 7. 排泄

$^{14}\text{C}$ -トリベノシド (10mg/kg) をラットに単回経口投与したとき、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<sup>15)</sup>。

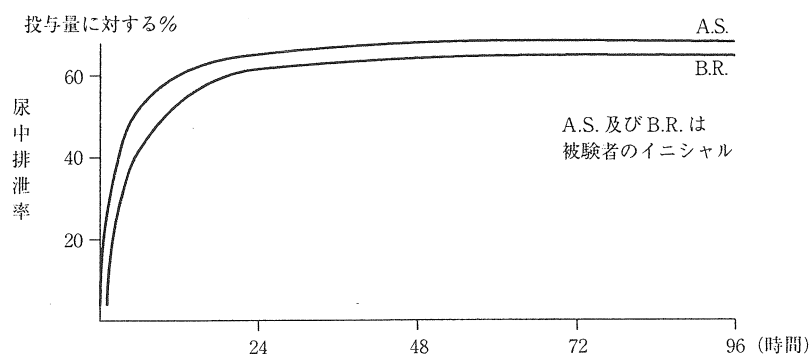
<参考：外国人データ>

外国人の 1 回 400mg 経口投与に関するデータがある。

$^{14}\text{C}$ -トリベノシド 400mg を単回経口投与した場合の尿中排泄は次に示すとおりであり、72 時間以内に 70%が尿中に排泄された (n=2)<sup>16)</sup>。

[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 回投与量) 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

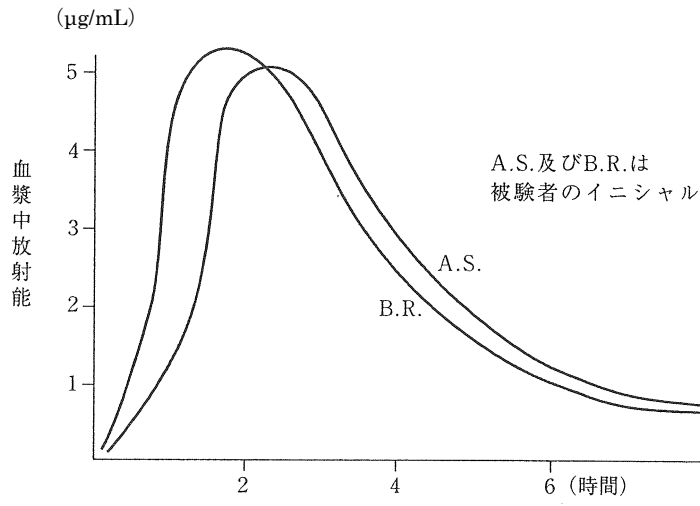
<参考：外国人データ>

外国人の 1 回 400mg 経口投与に関するデータがある。

$^{14}\text{C}$ -トリベノシド 400mg を含有するカプセルを単回経口投与した場合の血漿中放射能推移は次に示すとおりであった (n=2)<sup>16)</sup>。

[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 回投与量) の 2 倍量である。]

血漿中濃度 (ヒト)



## 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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分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。

### 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

#### 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。

（解説）

発疹の発現頻度は、薬物に対して過敏反応既往歴を有する層では 14.9%、その他の過敏反応既往歴を有する層では 11.2%であり、過敏反応既往歴を有しない層の 1.3%に比べて約 10 倍高い。

そのため、本剤の投与に際して過敏反応既往歴の有無について十分に問診を行うよう重要な基本的注意として設定し注意喚起している。

### 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）

臨床成績において、アレルギーの既往歴のある患者群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。

##### 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。

（解説）

本剤にこれらの製剤を併用すると、本剤単独投与時に比べ、トリベノシドの血中濃度が上昇するため、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<sup>12)</sup>。

（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投与すること。

（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、設定している。

#### (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、安全性が確立していないため設定している。

#### (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実験で、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 <sup>12)</sup> 。

(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投与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 多形（滲出性）紅斑（頻度不明）

(解説)

初期症状として皮膚や粘膜の紅斑・水疱、発熱等があらわれることがある。

国内臨床試験において当該副作用の報告はなく、自発報告でのみ報告されている。

- (2) その他の副作用

#### 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	

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>17)</sup>

副作用発現頻度

時期 対象	承認時迄の 調査	承認時以降の 調査の累計 (昭和55年5月1日まで)	計
調査施設数①	52	3,372	3,424
調査症例数②	753	15,627	16,380
副作用発現症例数③	37	497	534
副作用発現件数④	38	740	778
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	4.91	3.18	3.26
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	12 (1.59)	269 (1.72)	281 (1.72)
発疹	10 (1.33)	258 (1.65)	268 (1.64)
そう痒	3 (0.40)	156 (1.00)	159 (0.97)
肛門そう痒	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消化管障害	21 (2.79)	210 (1.34)	231 (1.41)
悪心	1 (0.13)	39 (0.25)	40 (0.24)
嘔吐	1 (0.13)	3 (0.02)	4 (0.02)
食欲不振	2 (0.27)	29 (0.19)	31 (0.19)
消化不良 (胃のもたれ、 胸やけ)	3 (0.40)	23 (0.15)	26 (0.16)
腹痛 (胃痛、胃不快)	3 (0.40)	57 (0.36)	60 (0.37)
心窩部痛	—	2 (0.01)	2 (0.01)
腹部膨満 (腹鳴)	—	9 (0.06)	9 (0.05)
下痢	6 (0.80)	36 (0.23)	42 (0.26)
軟便	—	13 (0.08)	13 (0.08)
便秘	—	12 (0.08)	12 (0.07)
硬便	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.01)
胃炎	—	9 (0.06)	9 (0.05)
暧気	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.01)
口唇小水疱	1 (0.13)	—	1 (0.01)
口角炎	1 (0.13)	2 (0.01)	3 (0.02)
口内炎	—	5 (0.03)	5 (0.03)
口渇	—	2 (0.01)	2 (0.01)
口内熱感 (口内乾燥感)	1 (0.13)	2 (0.01)	3 (0.02)
舌炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害	—	23 (0.15)	23 (0.14)
精神神経系	2 (0.27)	17 (0.11)	19 (0.12)
頭痛	—	11 (0.07)	11 (0.07)
しびれ感	—	2 (0.01)	2 (0.01)
ねむけ	1 (0.13)	2 (0.01)	3 (0.02)
めまい	—	2 (0.01)	2 (0.01)
指のじりじり感	1 (0.13)	—	1 (0.01)
その他	2 (0.27)	30 (0.19)	32 (0.20)
顔面浮腫	1 (0.13)	5 (0.03)	6 (0.04)
顔面、手足浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
倦怠感	1 (0.13)	4 (0.03)	5 (0.03)
皮膚乾燥感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり (のぼせ)	—	3 (0.02)	3 (0.02)
紅潮	—	2 (0.01)	2 (0.01)
体のヒリヒリ感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発熱	—	4 (0.03)	4 (0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
悪寒	—	1 (0.01)	1 (0.01)
リンパ節腫脹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頻尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸痛	—	2 (0.01)	2 (0.01)
肛門部出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
AST (GOT) 上昇	—	2 (0.01)	2 (0.01)
ALT (GPT) 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
AL-P 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ZTT 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
TTT 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
T-Bil 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
黄疸	—	1 (0.01)	1 (0.01)

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

<参考>

市販後の安全性に係る調査時の副作用の年齢別・性別・原疾患別等の発現率解析結果の内容を記載した<sup>17)</sup>。

要因		副作用			計
		無	有		
			発疹	その他	
全例		15,120 (96.78)	258 (1.65)	245 (1.57)	15,623
性別	男	9,668 (97.61)	102 (1.03)	135 (1.36)	9,905
	女	5,452 (95.34)	156 (2.72)	110 (1.92)	5,718
年齢	～ 29 歳	2,216 (96.68)	48 (2.09)	28 (1.22)	2,292
	30～ 39 歳	3,551 (97.02)	62 (1.69)	47 (1.28)	3,660
	40～ 49 歳	3,853 (96.66)	80 (2.01)	53 (1.33)	3,986
	50～ 59 歳	2,785 (96.94)	31 (1.08)	57 (1.98)	2,873
	60～ 69 歳	1,514 (96.25)	24 (1.53)	35 (2.23)	1,573
	70 歳以上	1,199 (96.93)	13 (1.05)	25 (2.02)	1,237
合併症 「有」 の内訳	無	11,640 (97.06)	186 (1.55)	163 (1.36)	11,989
	有	3,480 (95.76)	72 (1.98)	82 (2.26)	3,634
	肝疾患	267 (93.03)	7 (2.44)	13 (4.53)	287
	腎疾患	67 (95.71)	3 (4.29)	—	70
	血液造血器疾患	88 (98.88)	1 (1.12)	—	89
	血管結合組織疾患	731 (96.06)	15 (1.97)	15 (1.97)	761
その他	2,746 (95.98)	53 (1.85)	62 (2.17)	2,861	
*アレルギー の既往	無	13,974 (97.44)	186 (1.30)	181 (1.26)	14,341
	有	125 (81.17)	23 (14.94)	6 (3.90)	154
	その他アレルギー	217 (86.80)	28 (11.20)	5 (2.00)	250

(\*集計対象 14,744 例)

## 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

「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照

## 11. 適用上の注意

### 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。

#### (解説)

本剤がゼラチン膜を包皮した軟カプセル剤で、高い吸湿性を有していることから設定している。また、本剤を PTP シートから取り出して保存すると、速やかに吸湿して水分量が上昇し、カプセル表面の粘着性が高まることから、一包化により包材や他剤に吸着することが懸念されるため、「一包化調剤は避けること」を記載している。

また、本剤の内容物は、溶媒中において溶解・分散が困難であるため、粉碎調剤や簡易懸濁は推奨しない。

#### 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。

#### (解説)

患者が薬剤包装の PTP から薬剤を取り出さずにそのまま飲み込み、緊急な処置を必要とする誤飲事例が増加していることから、日薬連の申し合わせ（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）に従って記載している。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

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<sup>18)</sup>

マウス、ラット、モルモット、白色ウサギ、ネコ及びビーグル犬を用い、臨床推定用量の約 50 倍のトリベノシドを投与した際の一般薬理作用（中枢神経系に及ぼす影響、循環器系、呼吸器系及び自律神経系に及ぼす影響、消化器系、泌尿器系及び生殖器系に及ぼす影響）を検討した結果、臨床上、特に留意すべき薬力学的作用はなかった。

(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<sup>19)</sup>

LD<sub>50</sub> (g/kg)

動物種 投与経路	Wistar-SLC ラット		ICR-SLC マウス	
	♂	♀	♂	♀
経口	>20	>20	>30	>30

腹腔内 LD<sub>50</sub> 値はマウスでは雄 3.30g/kg、雌 3.35g/kg であり、ラットでは雄 3.10g/kg、雌 2.60g/kg であった。

皮下注射及び経口投与ではマウスに 30g/kg、ラットに 20g/kg の用量を投与したが、死亡例を全く認めなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性<sup>19)</sup>

Wistar-SLC ラットに 0.1、0.5、2.5 及び 10.0g/kg/日を 30 日間経口投与した実験では、いずれの投与群においても一過性の唾液分泌亢進が、また 2.5g/kg 以上の投与群で AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇及び肝臓脂肪蓄積が認められた以外に、特記すべき異常所見は認められなかった。

2) 慢性毒性<sup>20)</sup>

Wistar-King 系ラットに 0.1、0.3、1.0 及び 5.0g/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した実験で、0.3g/kg（臨床投与量の 25 倍）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。

なお、1.0g/kg 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) 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<sup>21)</sup>

妊娠した Sprague-Dawley ラット、CF-1 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性

マウス抗体産生実験での血清凝集反応において、トリベノシドに抗原性があることを疑わせる結果がみられた。

## 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：60 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 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。

### 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

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同効薬：ヘモナーゼ配合錠（ジェイドルフ製薬）、ヘモリンガル舌下錠 0.18mg（東菱薬品工業）、タカベンス錠 25mg（高田製薬）

### 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

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ヘモクロン	1977 年 3 月 5 日	(52AM 輸) 第 24	1977 年 5 月 2 日	1978 年 10 月 6 日
製造販売承認 承継	1988 年 3 月 1 日	(52AM 輸) 第 24		
販売名変更 ヘモクロンカプセル 200mg	2008 年 10 月 7 日 (代替新規承認)	22000AMX02252000	2008 年 12 月 19 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

本剤は再審査対象品目ではない。

### 11. 再審査期間

本剤は再審査対象品目ではない。

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 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
ヘモクロンカプセル 200mg	2559001M1104	2559001M1104	105603701	620008719

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 林原翠 他:武田研究所報.1973 ; 32 : 497-512
- 2) C.Svehla, et al. : Int.J.clin.Pharmacol.1969 ; 2 : 226-228
- 3) H. Fritsch, et al. : Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin.1968 ; 74 : 1151-1154
- 4) V. Digiesi, et al. : Rev. Inform.Corps Mėd.1969 ; 7 : 61-64
- 5) Diebschlag, W.et al. : Folia Angiologica.1972 ; 20 : 374-378
- 6) 三浦敏夫 他 : 薬理と治療.1974 ; 2 : 1214-1243
- 7) 隅越幸男 他 : 薬理と治療.1974 ; 2 : 1659-1688
- 8) 社内資料 痔核に対する Tribenoside 製剤と Paraphlebon 製剤との比較対照試験
- 9) 隅田幸男 : 薬理と治療.1975 ; 3 : 19-23
- 10) Egert, G.et al. : Pharmacology.1968 ; 1 : 154-160
- 11) Helfer, H.et al. : Pharmacology.1971 ; 5 : 23-35
- 12) 鶴見介登 他 : 薬理と治療.1974 ; 2 : 1689-1705
- 13) 葛声成二 他 : 薬理と治療.1974 ; 2 : 997-1010
- 14) Wilhelmi, G. : Arzneimittel.-Forsch.1974 ; 24 : 934-937
- 15) 棚山薫晴 他 : 薬理と治療.1974 ; 2 : 801-819
- 16) Keberle, H.et al : Porto Cervo International Symposium.1971 : 128-139.
- 17) 厚生省薬務局安全課 : 日本医事新報.1981 ; 2959 : 155
- 18) 千葉 祐広 他 : 薬理と治療.1974 ; 2 : 1011-1027
- 19) 安藤 孝夫 他 : 基礎と臨床.1974 ; 8 : 2748-2771
- 20) 住吉 昭信 他 : 基礎と臨床.1974 ; 8 : 2772-2788
- 21) 水谷 正寛 他 : 基礎と臨床.1974 ; 8 : 2789-2796

### 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