2022 年 3 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
872559

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

痔核局所治療剤

トリベノシド・リドカイン坐剤

ボラザ®G 坐剤

BORRAZA®-G SUPPOSITORIES

剤形	坐剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1 個（1.77g）中　トリベノシド　200mg リドカイン　40mg
一般名	和名：トリベノシド（JAN） リドカイン（JAN） 洋名：Tribenoside（JAN） Lidocaine（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：1982 年 12 月 15 日 薬価基準収載年月日：1983 年　2 月　3 日 販売開始年月日：1983 年　4 月 11 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　https://amato.co.jp/medical/
本 IF は 2022 年 3 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。	

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

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 ・・・

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 18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18
2. 薬理作用 18

VII. 薬物動態に関する項目 21
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 22
5. 分布 23
6. 代謝 24
7. 排泄 24
8. トランスポーターに関する情報 25
9. 透析等による除去率 25
10. 特定の背景を有する患者 25
11. その他 25

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 26
1. 警告内容とその理由 26
2. 禁忌内容とその理由 26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 26
5. 重要な基本的注意とその理由 26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 26
7. 相互作用 28
8. 副作用 28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 31
10. 過量投与 31
11. 適用上の注意 32
12. その他の注意 32

IX. 非臨床試験に関する項目 ・・・

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ている。

痔核に対する薬物療法としては、坐剤による局所療法と経口剤療法が患者個々の病態等により使い分けられ、あるいは併用されているのが現状である。

ボラザ®G 坐剤は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開発されたトリベノシドとリドカインの配合坐剤である。

リドカインは、第十七改正日本薬局方にも収載され再評価も終了している局所麻酔剤で、局所の疼痛緩解を目的として痔核治療用坐剤に基本処方の一つとして広く使用されている。

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、また臨床試験では二重盲検比較対照試験により効果が確認され、1982 年 12 月に製造承認された。

10,726 例の使用成績調査を実施し、1987 年 3 月に再審査申請を行った結果、1988 年 3 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 Glucofuranose 誘導体トリベノシドと局所麻酔剤リドカインを配合した製剤で、痔核の治療に合理的な循環障害改善作用、創傷治癒促進作用、抗浮腫作用、表面麻酔作用を有する。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

(2) トリベノシド経口剤を対照とした二重盲検比較対照試験により、ボラザ G 坐剤はトリベノシド経口剤に比し、少ない投与回数・少ないトリベノシド投与量において、内痔核に対し臨床上同等の有用性が認められている。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(3) 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

白色～帯黄白色の紡すい形の坐剤である。（「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

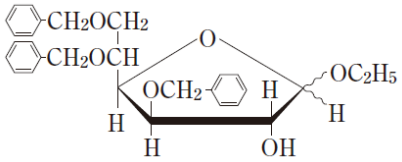
(1) 和名：ボラザ®G 坐剤
(2) 洋名：BORRAZA®-G suppositories
(3) 名称の由来：該当資料なし

2. 一般名

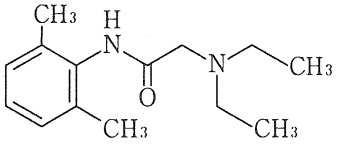
(1) 和名（命名法）：トリベノシド（JAN）
　　リドカイン（JAN）（日局）
(2) 洋名（命名法）：Tribenoside（JAN）
　　Lidocaine（JAN）（日局）
(3) ステム：-caine（local anaesthetics）

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：$C_{29}H_{34}O_6$　　分子量：478.58
(2) リドカイン
　　分子式：$C_{14}H_{22}N_2O$　　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 坐剤

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　〔α〕$_D^{20}$：−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 ヵ月	97.8%
	60℃	窒素置換した無色アンプル	6 ヵ月	100.6%
光	直射日光	窒素置換した無色アンプル 窒素置換した褐色アンプル	3 ヵ月 3 ヵ月	98.3% 98.4%
	室内散乱光 350Lux	窒素置換した無色アンプル 窒素置換した褐色アンプル	6 ヵ月 6 ヵ月	98.6% 100.3%
湿度	40℃　31%RH 50%RH 75%RH	デシケータ デシケータ デシケータ	6 ヵ月 6 ヵ月 6 ヵ月	56.9% 28.5% 30.3%
	60℃　25%RH 50%RH 75%RH	デシケータ デシケータ デシケータ	1 ヵ月 2 ヵ月 2 ヵ月	30.3% 13.7% 13.2%

(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変わるときとする。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

坐剤

(2) 製剤の外観及び性状

外形	溶融温度	基剤
	32～37℃	油脂性

性状：白色～帯黄白色の紡すい形の坐剤で、わずかに特異なにおいがある。

(3) 識別コード

表示部位：アルミコンテナ

表示内容：259G

(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 個 1.77g 中）	トリベノシド 200mg リドカイン 40mg
添加剤	ハードファット

(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 ヵ月	アルミニウム ヒートシール 包装	規格内
苛酷試験	熱	35℃	6 ヵ月	同上	規格内
	湿度	30℃ RH　90%	6 ヵ月	同上	規格内
	光	蛍光灯 (500Lux)	6 ヵ月	同上	規格内
		フェードメーター (紫外線カーボンアーク)	1 ヵ月	同上	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(物理化学的変化)

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

50 個［5 個（アルミコンテナ）×10］

200 個［5 個（アルミコンテナ）×40］

350 個［7 個（アルミコンテナ）×50］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミニウム

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

内痔核に伴う症状の緩解

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1回1個ずつ（トリベノシドとして200mg、リドカインとして40mg）、1日2回朝夕肛門内に挿入する。

症状に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

トリベノシドの含有量については、既承認のカプセル剤をもとに用量反応探索試験を実施した。リドカインの含有量については、常用範囲の40mg とした。「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

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験 2)

トリベノシド含有カプセル剤（ヘモクロン）の用量検討では、副作用発現頻度に用量依存性がみられ、副作用と効果のかねあいから 1 回 200mg、1 日 3 回投与が適量であった。このことから、本坐剤中のトリベノシド含有量の基準を 200mg／個とし、その半量（100mg／個）と倍量（400mg／個）の 3 用量について臨床試験により用量設定を試みた。なお、リドカイン含有量については常用範囲の 40mg とした。
痔核に対する有効性と安全性を検討した試験の概要は次のとおりである。

トリベノシド含有量決定のための試験

薬　剤	200mg 含有坐剤群	100mg 含有坐剤群
	坐剤 1 個中 トリベノシド　200mg リドカイン　　40mg 含有	坐剤 1 個中 トリベノシド　100mg リドカイン　　40mg 含有
用法・用量	1 日 2 回、1 回 1 個を肛門内に挿入	
投与期間	2 週間	
著効	5　(33.3)	2　(13.3)
有効	5　(66.7)	4　(40.0)
無効	5　(100.0)	9　(100.0)
計	15	15

（　）内：累積（%）

その結果、100mg 含有坐剤群の効果は十分でなかったが、200mg 含有坐剤群では良好な成績とくにトリベノシドの薬効によると思われる出血、腫脹に対する臨床効果が認められた。400mg 含有坐剤群については 1 回用量、1 日用量ともにカプセル剤のそれより多くなり、トリベノシドの局所濃度の差から考えても意義がないとの理由から、試験は実施されなかった。また、安全性については全例に副作用は認められなかった。

以上のことから、トリベノシド 200mg、リドカイン 40mg 含有坐剤の 1 日 2 回投与が最も適量であると判断された。

(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初期臨床試験[3)]

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>初期臨床試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>内痔核（外痔核合併例を含む）患者131例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>内痔核（内痔核分類 I～III 度のもの、外痔核合併例を含む）患者
＜内痔核分類＞
・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、他の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。</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>常に脱出したままになっていて還納不能の状態にあるⅣ度、他の肛門疾患（外痔核、痔瘻、裂肛）、痔核以外の疾患の治療剤として坐剤を投与中の患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>2週間あるいはそれ以上、1日2回朝夕各1個を肛門内に挿入した。原則として併用薬剤は用いない。やむを得ず用いた場合は、薬剤名、用量、用いた理由を記載する。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性＞
全般的改善度を出血、疼痛、腫脹の各症状の動きや痔核の大きさの推移を参考に、担当医が投与前と比較して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階に総合判定した。
＜安全性＞
・副作用：投与期間中にみられた副作用の内容、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</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>＜有効性＞
有効率（改善以上）は74.6%（97/130）であった。内痔核分類別では有効率にほとんど差はなく、また他剤併用例においても単独投与例と大きな差はなかった。

内痔核の種類別症例数と全般的改善度
（有効率：改善以上の症例数／症例数×100）
<table>
<tr><td></td><td colspan="4">内痔核</td></tr>
<tr><td></td><td>I 度</td><td>II 度</td><td>III 度</td><td>計</td></tr>
<tr><td>計</td><td>28/40
（70.0%）</td><td>53/67
（79.1%）</td><td>16/23
（69.6%）</td><td>97/130
（74.6%）</td></tr>
<tr><td>本品単独投与</td><td>14/21
（66.7%）</td><td>44/52
（84.6%）</td><td>14/21
（66.7%）</td><td>72/94
（76.6%）</td></tr>
<tr><td>他剤併用投与</td><td>14/19
（73.7%）</td><td>9/15
（60.0%）</td><td>2/2
（100.0%）</td><td>25/39
（64.1%）</td></tr>
</table>
内痔核症例の経時的な有効率をみると、1週で45.1%、2週で68.8%であった。

内痔核症例における経時的な全般的改善度
（有効率：改善以上の症例数／症例数×100）
<table>
<tr><td>判定時期</td><td>3～4日</td><td>1週</td><td>2週</td><td>3～4週</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>17/77
（22.1%）</td><td>41/91
（45.1%）</td><td>75/109
（68.8%）</td><td>27/35
（77.1%）</td></tr>
</table>
＜安全性＞
副作用は、131例中1例（0.8%）で下痢が発現した。重篤なものではなかったが、投与ごとに発現するため投与を中止したところすぐに消失した。臨床検査値の異常変動は認められなかった。</td></tr>
</table>

② 内痔核を対象とした国内拡大臨床試験[4)]

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>拡大臨床試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>内痔核（外痔核合併例を含む）患者265例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>内痔核（内痔核分類 I～III 度のもの、外痔核合併例を含む）患者
＜内痔核分類＞
・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、他の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。</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>常に脱出したままになっていて還納不能の状態にあるⅣ度、他の肛門疾患（外痔核、痔瘻、裂肛）、痔核以外の疾患の治療剤として坐剤を投与中の患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>4週間以上、1日2回朝夕各1個を肛門内に挿入した。原則として併用薬剤は用いない。やむを得ず用いた場合は、薬剤名、用量、用いた理由を記載する。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性＞
全般的改善度を出血、疼痛、腫脹の各症状の動きや痔核の大きさの推移を参考に、担当医が投与前と比較して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で総合判定した。
＜安全性＞
・副作用：投与期間中にみられた副作用の内容、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</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>＜有効性＞
有効率（改善以上）は66.8%（175/262）であった。内痔核分類別では I→II→III 度と脱出の程度が進むにつれ、有効率は低下する傾向にあった。大部分が本剤単独使用例であり、その有効率は68.5%であった。

内痔核の分類別症例数と全般的改善
（有効率：改善以上の症例数／症例数×100）
<table>
<tr><td></td><td colspan="4">内痔核</td></tr>
<tr><td></td><td>I 度</td><td>II 度</td><td>III 度</td><td>計</td></tr>
<tr><td>計</td><td>62/74
（83.8%）</td><td>85/125
（68.0%）</td><td>28/63
（44.4%）</td><td>175/262
（66.8%）</td></tr>
<tr><td>本品単独投与</td><td>58/70
（82.9%）</td><td>84/118
（71.2%）</td><td>28/60
（46.7%）</td><td>170/248
（68.5%）</td></tr>
<tr><td>他剤併用投与</td><td>4/4
（100.0%）</td><td>1/7
（14.3%）</td><td>0/3
（0%）</td><td>5/14
（35.7%）</td></tr>
</table>

内痔核症例の経時的な有効率をみると、1週54.2%、2週59.1%、3～4週71.9%、5週以上79.3%と投与期間が長くなると高くなる傾向であった。

内痔核症例における経時的な全般的改善度
（有効率：改善以上の症例数／症例数×100）
<table>
<tr><td>判定時期</td><td>1週</td><td>2週</td><td>3～4週</td><td>5週以上</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>110/203
（54.2%）</td><td>107/181
（59.1%）</td><td>96/134
（71.9%）</td><td>46/58
（79.3%）</td></tr>
</table>

＜安全性＞
副作用は、262例中4例（1.5%）で肛門そう痒感3例、肛門湿疹1例が発現した。肛門そう痒感の3例は、いずれも継続投与によっても消失する一過性のものであった。臨床検査値の異常変動は認められなかった。</td></tr>
</table>

③ 内痔核を対象としたリドカイン坐剤対照国内二重盲検比較対照試験[5)]

試験デザイン	二重盲検比較対照試験
対象	内痔核（外痔核合併例を含む）患者（本剤236例、リドカイン坐剤233例）
主な選択基準	内痔核（内痔核分類 I～III 度のもの、外痔核合併例を含む）患者 ＜内痔核分類＞ ・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、他の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。
主な除外基準	痔核に痔瘻、裂肛、肛門周囲炎など他の肛門疾患を合併している症例及び痔核以外の疾患の治療剤として坐剤を使用中の患者
試験方法	本剤又はリドカイン坐剤を2週間、1回1個1日2回朝夕肛門内に挿入した。全例に乳糖錠を1回1錠1日3回内服させた。両グループとも、患者自身が常用薬として用いている緩下剤の併用は認めたが、痔核治療に関係のある薬剤は禁止した。
評価項目	＜有効性＞ ・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：自覚症状の出血、疼痛、及び他覚症状の腫脹、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、腫脹の各症状について判定した。 ＜安全性＞ ・副作用：投与期間中にみられた副作用の内容、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
結果	＜有効性＞ 全般的改善度は、本剤（BG）群で1週間後52.0%、2週間後57.0%、リドカイン坐剤（LD）群でそれぞれ52.9%、55.9%であり、両群間に有意差は認められなかった。症状別改善度については、出血、疼痛に対する改善率は高く、腫脹、痔核の大きさと数がこれに次ぎ、いずれも両群間に有意差は認められなかった。 出血、疼痛、腫脹の各症状消失日については、出血残存率の2群の差の検定で、10日後以降投与終了の14日後まで本剤群の方が消失率が高い傾向あるいは有意差が認められ、出血残存曲線全体で本剤群が優れる傾向であった（図1）。

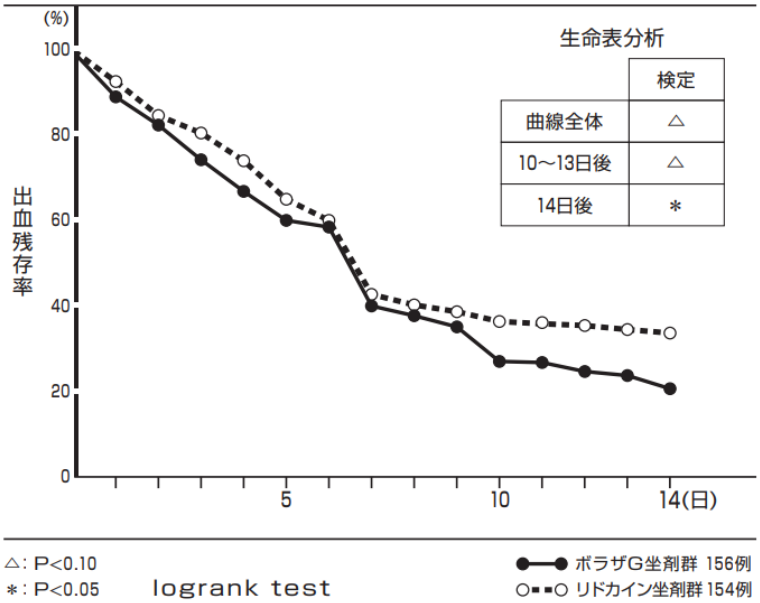
二重盲検比較対照試験　有効性の比較

（有効率　%：改善以上の症例数／症例数×100）

			本剤群	リドカイン坐剤群	検定[+]
全般的改善度		1週後	52.0	52.9	N.S.
		2週後	57.0	55.9	N.S.
症状別改善度	出血	1週後	54.2	58.8	N.S.
		2週後	63.4	56.1	N.S.
	疼痛	1週後	57.5	53.6	N.S.
		2週後	61.8	60.3	N.S.
	腫脹	1週後	33.0	33.5	N.S.
		2週後	40.7	39.5	N.S.
	痔核の大きさと数	1週後	20.2	18.9	N.S.
		2週後	30.9	31.2	N.S.
症状消失日	出血				10～13日後△ 14日後＊ 曲線全体△
	疼痛				N.S.
	腫脹				N.S.

＋全般的改善度、症状別改善度については、Mann-Whitney の U 検定、症状消失日については生命表分析の手法を用い、投与日数ごとの両群の累積残存率の差の検定及び両群の症状残存曲線の全体像の比較を行う logrank test を行った。N.S.：P>0.10　△：P<0.10　＊：P<0.05　BG 群>LD 群：本剤群はリドカイン坐剤群より優れていた。

図1. 出血残存曲線

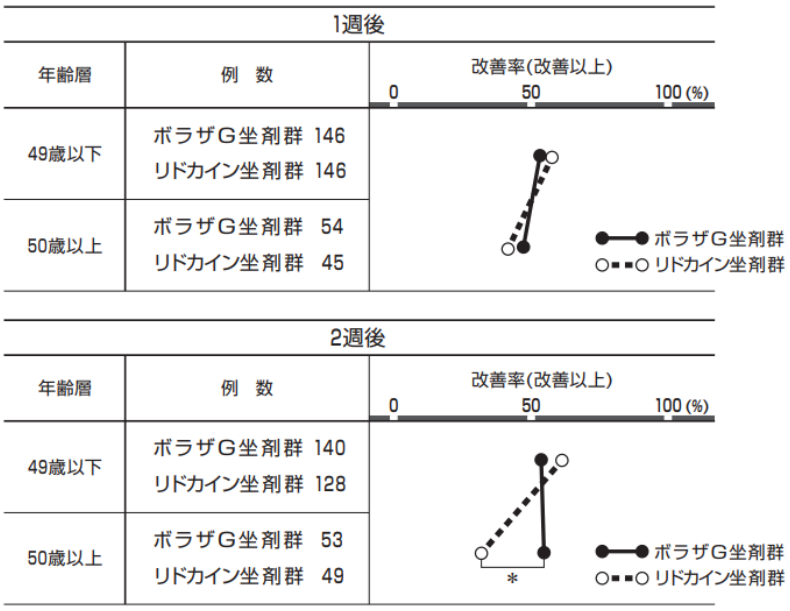


＜層別解析（年齢）＞

50～59歳の層において、全般的改善度（2週後）、有用度で本剤群はリドカイン坐剤群に比し、優れる傾向にあり、また年齢が高くなるとリドカイン坐剤群の効果は低下するのに対し、本剤群の効果は中高年になっても有効率は低下しなかった（図2）。また、症状別改善度、症状消失日についても、本剤群はリドカイン坐剤群に比し、出血改善度（2週後）、痔核の大きさと数についての改善度（1週後、2週後）、出血消失日（10日～14日後）、疼痛消失日（8日～14日後）、腫脹消失日（3～5日後）においていずれも有意に優れていた。

図2. 層別解析（年齢）

全般的改善度



U 検定　＊:P<0.05

年齢50歳で区分した際の有効性、有用性の比較

年齢			50歳以上	49歳以下
症例数（有用度評価例数）			BG57　LD52	BG161　LD161
全般的改善度			2週* （BG57%>LD39%）	N.S.
有用度			* （BG53%>LD33%）	N.S.
症状別改善度	出血		2週* （BG68%>LD34%）	N.S.
	疼痛		N.S.	N.S.
	腫脹		N.S.	N.S.
	痔核の大きさと数		1週* （BG28%>LD21%） 2週** （BG37%>LD19%）	N.S.
症状消失日（生命表分析）	出血	（累積）残存率の差の検定	10～14日後** （BG>LD）	N.S.
		残存曲線（全体像の比較）	**（BG>LD）	N.S.
	疼痛	（累積）残存率の差の検定	8～14日後* （BG>LD）	N.S.
		残存曲線（全体像の比較）	*（BG>LD）	N.S.
	腫脹	（累積）残存率の差の検定	3～5日後* （BG>LD）	7～13日後△ （BG<LD）
		残存曲線（全体像の比較）	N.S.	N.S.

%は改善率（改善以上）、有用率（かなり有用以上）。改善度、有用度の検定は Mann-Whitney の U 検定による。N.S.：P>0.10、△：P<0.10、*：P<0.05、**：P<0.01

＜安全性＞

副作用は、本剤群で224例中3例（1.3%）、リドカイン坐剤群で219例中2例（0.9%）発現し、いずれも一過性で重篤なものではなかった。本剤群の副作用は、口内乾燥感、腹痛、発疹、肛囲そう痒感、肛囲ただれ感であり、リドカイン坐剤群の副作用は、ガスが多くなった、腹部膨満、眠気であった。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

④ 内痔核を対象としたトリベノシドカプセル対照国内二重盲検比較対照試験[6)]

試験デザイン	二重盲検比較対照試験
対象	内痔核（外痔核合併例を含む）患者
主な選択基準	内痔核（内痔核分類 I～III 度のもの、外痔核合併例を含む）患者 ＜内痔核分類＞ ・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、他の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。
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）の患者 ・痔瘻、裂肛など他の肛門疾患を合併しており、かつ、これが主症状である患者 ・痔核以外の疾患の治療薬として坐剤を投与中の患者 ・自他覚症状の調査に支障のある患者
試験方法	2 週間、坐剤を 1 回 1 個 1 日 2 回朝夕肛門内に挿入及びカプセルを 1 日 1 カプセル 1 日 3 回食後服用した。 試験薬剤 本剤群： ボラザ G 坐剤（1 個中トリベノシド 200mg、リドカイン 40mg 含有） プラセボカプセル（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） トリベノシドカプセル群： 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） トリベノシドカプセル（1 カプセル中トリベノシド 200mg 含有）
評価項目	＜有効性＞ ・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：自覚症状の出血、疼痛、及び他覚症状の腫脹、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、腫脹の各症状について判定した。 ＜安全性＞ ・副作用：投与期間中にみられた副作用の内容、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
結果	＜有効性＞ 全般的改善度は、本剤（BG）群で1週間後44.2%、2週間後53.7%、トリベノシドカプセル（HM）群でそれぞれ54.4%、66.2%であった。腫脹と痔核の大きさと数についての改善度（いずれも1週後）において、トリベノシドカプセル群が優れる傾向（P<0.10）、腫脹消失日においてトリベノシドカプセル群が有意に優れる（P<0.05）以外は両群に差がみられなかった。

二重盲検比較対照試験　有効性の比較

（有効率　%：改善以上の症例数／症例数×100）

			本剤群	トリベノシドカプセル群	検定[+]
全般的改善度		1週後	44.2	54.4	N.S.
		2週後	53.7	66.2	N.S.
症状別改善度	出血	1週後	51.7	56.9	N.S.
		2週後	66.7	69.8	N.S.
	疼痛	1週後	52.8	50.9	N.S.
		2週後	62.7	64.7	N.S.
	腫脹	1週後	24.2	37.7	△(BG<HM)
		2週後	39.0	51.6	N.S.

	痔核の大きさと数	1週後	19.3	28.2	△(BG<HM)
		2週後	36.5	46.8	N.S.
症状消失日	出血				N.S.
	疼痛				N.S.
	腫脹				* (BG<HM)

＋全般的改善度、症状別改善度については、Mann-Whitney の U 検定により、症状消失日についての両群の比較は、途中で脱落した症例についても、いつ脱落したかのデータを利用できる生命表分析の手法を用い、症状残存曲線全体の比較を行う logrank test で検定した。N.S. : P>0.10　△ : P<0.10　* : P<0.05　BG<HM : トリベノシドカプセル群は本剤群より優れる。

＜安全性＞

副作用は、本剤群で96例中5例（5.2%）、トリベノシドカプセル群で96例中9例（9.4%）発現し、このうち皮膚症状はそれぞれ2例（2.1%）、5例（5.2%）でいずれも本剤群の方が低率であった。また、いずれの副作用も投与中止などにより消失する一過性の軽度なものであった。本剤群の副作用は、食欲不振、胃のもたれ、悪心、下痢、発疹、蕁麻疹、偏頭痛であり、トリベノシドカプセル群の副作用は、発疹5例、胃部重感、嘔気、軟便、坐剤がしみるの各1例であった。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

該当しない

(7) その他

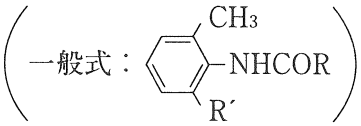
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

トリベノシド：該当資料なし

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＋リドカイン坐剤群及びトリベノシド坐剤群では、起炎対照群と比較していずれも 32.1%の浮腫抑制率を示し、有意な抑制作用が認められた。これに対し、トリベノシド＋リドカイン坐剤群とトリベノシド坐剤群との間に有意差はなく、トリベノシドの抗浮腫作用は、リドカインの配合により影響を受けなかった。

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	0.70±0.025	
起炎対照	9	2.38±0.060	
基剤	9	2.33±0.068	3.0%
トリベノシド＋リドカイン坐剤	8	1.84±0.045＊	32.1%
トリベノシド坐剤	9	1.84±0.028＊	32.1%
リドカイン坐剤	10	2.38±0.088	0.0%

＊：$p<0.01$（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＋リドカイン軟膏群では 44.4%、トリベノシド軟膏群では 46.8%の増加率がみられ、両軟膏群には創傷治癒を促進する作用が認められた。これに対し、リドカイン軟膏群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

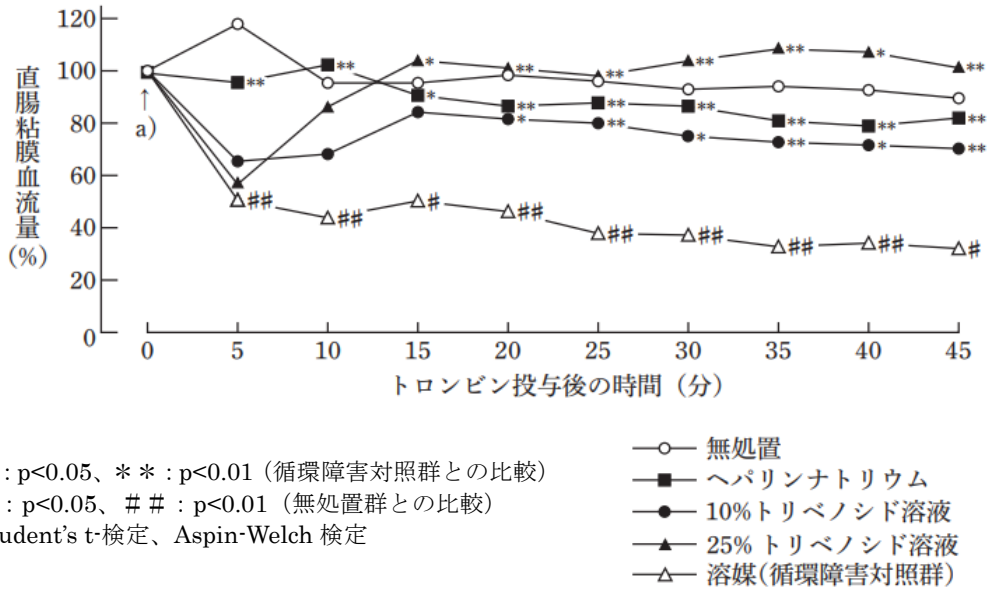
試験薬剤	n	牽引力（g） （平均値±標準誤差）	増加率 （無処置対照に対する比）
無処置対照	10	107.9±13.2	
トリベノシド＋リドカイン軟膏	10	155.8±15.0	44.4%＊
トリベノシド軟膏	10	158.4±19.7	46.8%＊
リドカイン軟膏	10	100.8±15.4	-6.6%

＊：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

4) 表面麻酔作用[8)]

モルモット（1 群 11 匹）の角膜に試験薬剤を 20mg 塗布後 1、3、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、麻酔持続時間を測定した。その結果、トリベノシド＋リドカイン軟膏群は平均 18.2 分、リドカイン軟膏群は平均 17.3 分の麻酔持続時間を示し、両軟膏群間の麻酔作用に有意差はなく、表面麻酔作用を認めた。トリベノシド＋リドカイン軟膏群に配合されているトリベノシドがリドカインの表面麻酔作用に影響することはなかった。

角膜反射に対するリドカインの作用

試験薬剤	n	作用持続時間（分） 平均値±標準誤差
トリベノシド＋リドカイン軟膏	11	18.2±2.4
リドカイン軟膏	11	17.3±1.7
トリベノシド軟膏	11	0

(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

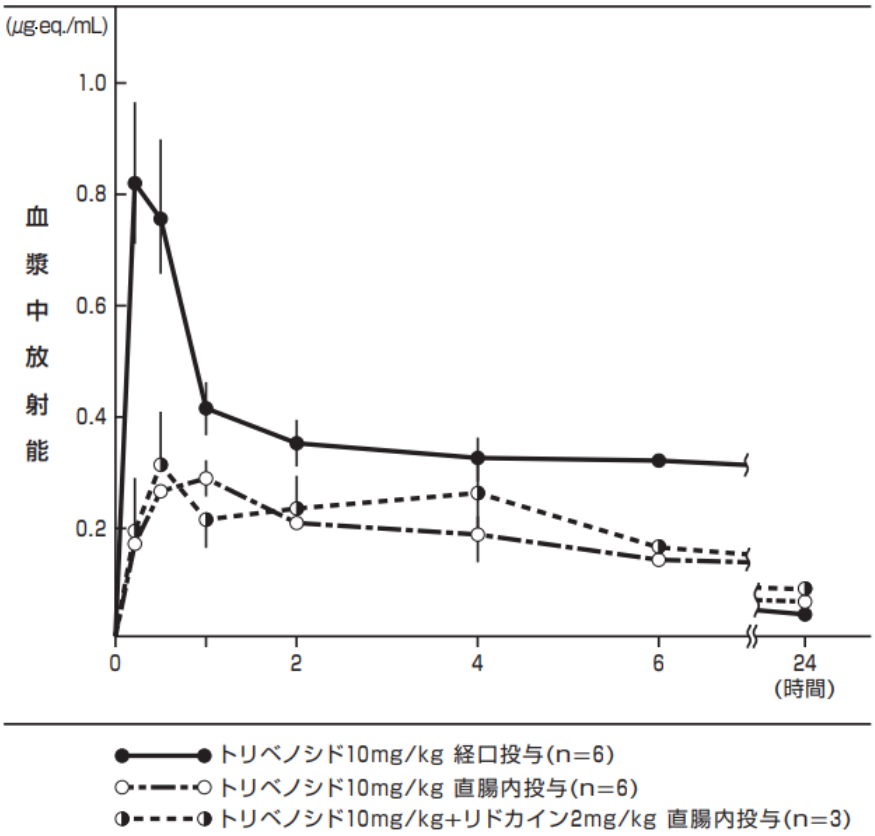
4. 吸収

＜参考：ラット＞[10)]

トリベノシド：

^{14}C-トリベノシド（10mg/kg）を含有する坐剤をラットに直腸内投与したとき、血漿中放射能のピークは、投与 1 時間後にみられ、その値は同量経口投与した場合の約 1/3 であり、24 時間後までの血中濃度曲線下面積は、経口投与の約 60%であった。

血漿中濃度（ラット）



平均±標準誤差

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

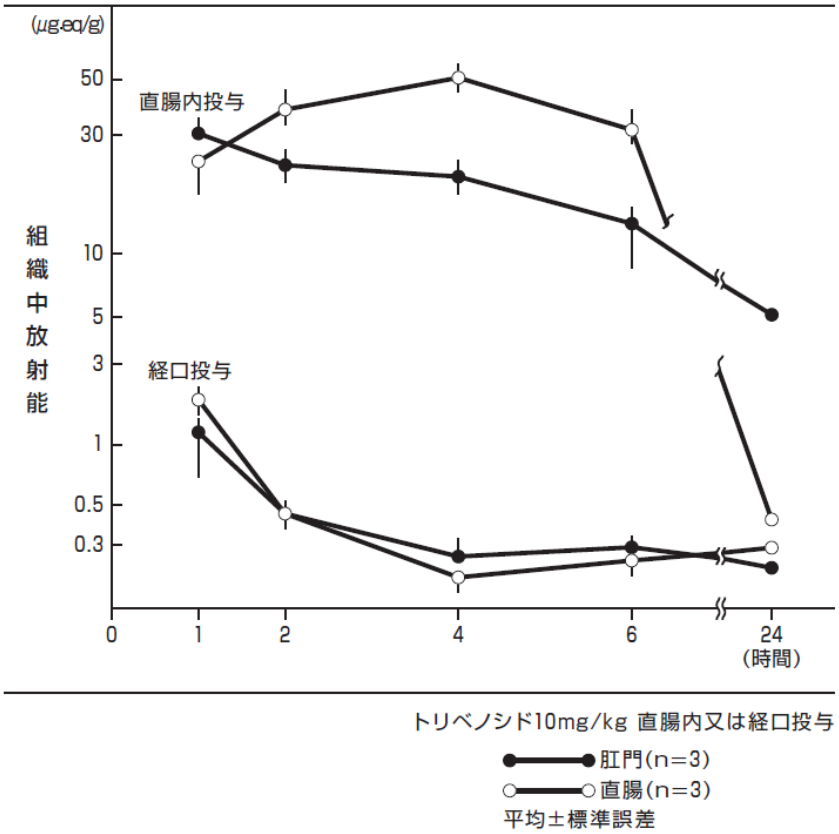
(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[10)]

^{14}C-トリベノシド（10mg/kg）を含有する坐剤をラットに直腸内投与したとき、直腸肛門組織中の 1~24 時間の平均放射能は、経口投与の場合に比べ約 50 倍高く分布した。

直腸及び肛門の組織中濃度（ラット）



(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

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

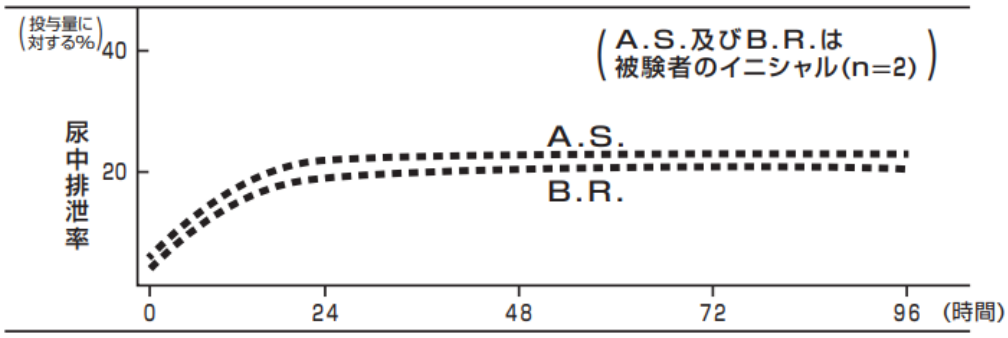
（参考：外国人データ）[11)]

外国人の 1 回 400mg 直腸内投与に関するデータがある。

^{3}H-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 回使用量）の 2 倍量である。］

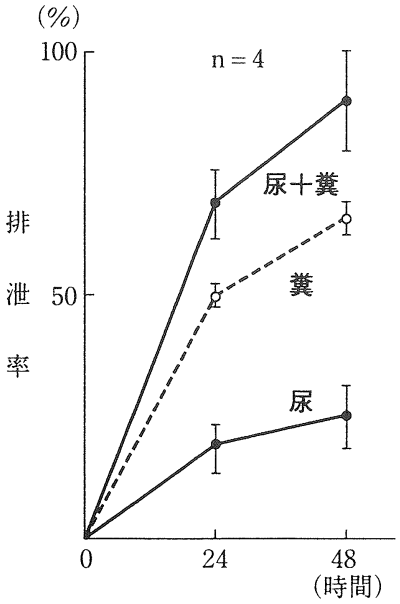
尿中への排泄（ヒト）



＜参考：ラット＞[10)]

^{14}C-トリベノシド（10mg/kg）を含有する坐剤をラットに直腸内投与したとき、投与48 時間までの放射能の排泄率は、尿中 24.8%、糞中 65.0%であった。

尿中への排泄（ヒト）



平均±標準誤差

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

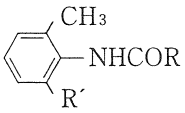
設定されていない

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。トリベノシド・リドカイン軟膏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%（5/2809）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[12)]。

（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）
妊婦での使用経験が不十分であることから記載している。

(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
設定されていない

(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[12)]。

（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、ボラザG軟膏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 ブロメライン・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。プレドニゾロ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：プレドニゾロン錠投与にくわえ、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[13)]

時期	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計（昭和57年12月15日から61年12月14日まで）	計
調査施設数①	41	617	647
調査症例数②	727	10,726	11,453
副作用発現症例数③	13	35	48
副作用発現件数④	17	38	55
副作用発現症例率（③／②　×　１００）（％）	1.79	0.33	0.42
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	9（1.24）	18（0.17）	27（0.24）
発疹	3（0.41）	11（0.10）	14（0.12）
そう痒	－	1（0.01）	1（0.01）
肛門そう痒	4（0.55）	2（0.02）	6（0.05）
肛囲皮膚炎	2（0.28）	4（0.04）	6（0.05）
中枢末梢神経系障害	1（0.14）	－	1（0.01）
頭痛	1（0.14）	－	1（0.01）
自律神経系障害	－	1（0.01）	1（0.01）
心悸亢進	－	1（0.01）	1（0.01）
消化管障害	4（0.55）	11（0.10）	15（0.13）
下痢（軟便）	2（0.28）	6（0.06）	8（0.07）
排便感	－	1（0.01）	1（0.01）
消化不良（胃のもたれ）	1（0.14）	－	1（0.01）
食欲不振	1（0.14）	－	1（0.01）
嘔気（悪心）	1（0.14）	2（0.02）	3（0.03）
口内乾燥感	1（0.14）	－	1（0.01）
腹痛（胃部不快感）	1（0.14）	2（0.02）	3（0.03）
一般的全身障害	－	2（0.02）	2（0.02）
無力症（四肢の脱力感）	－	1（0.01）	1（0.01）
ほてり（顔面紅潮）	－	1（0.01）	1（0.01）
適用部位障害	－	6（0.06）	6（0.05）
局所刺激	－	6（0.06）	6（0.05）

臨床検査は、血液一般検査、血液化学検査、尿検査について総計 369 例に実施されているが、本剤に起因すると考えられる臨床検査値異常は認められていない。

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）

要因			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			10,726	35	38	0.33
性別	男		6,473	17	18	0.26
	女		4,239	18	20	0.42
		妊娠無	4,065	18	20	0.44
		妊娠有	129	0	0	0
		不明	45	0	0	0
	不明		14	0	0	0
年齢	19歳 以下		176	0	0	0
	20 ～ 29歳		1,338	4	4	0.30
	30 ～ 39歳		2,339	5	5	0.21
	40 ～ 49歳		2,388	12	14	0.50
	50 ～ 59歳		2,214	7	7	0.32
	60 ～ 69歳		1,287	4	5	0.31
	70 ～ 79歳		817	3	3	0.37
	80歳 以上		164	0	0	0
	不明		3	0	0	0
合併症	無		9,034	27	29	0.30
	有（外痔核、裂肛以外の合併症）		1,685	8	9	0.47
	合併症「有」内訳（重複集計）	肝疾患	197	0	0	0
		腎疾患	25	1	1	4.00
		血液造血器疾患	28	1	1	3.57
		血管結合組織疾患	408	1	1	0.25
		その他	1,209	6	7	0.50
	不明		7	0	0	0
過敏反応既往歴	無		10,381	30	31	0.29
	有		172	5	7	2.91
	過敏反応既往歴「有」内訳（重複累計）	薬物	121	3	5	2.48
		食物	29	0	0	0
		その他	29	2	2	6.90
	不明		173	0	0	0

（天藤製薬　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

14.1.1 被包を取り除いたら直ちに使用すること。

14.1.2 室温が27℃以上になると、坐剤の硬度が低下し挿入しにくいことがあるので、その場合には冷水等で冷し固くしてから挿入すること。

（解説）

温度による品質への影響はないが、室温が27℃以上になると、坐剤挿入時に必要な硬度（1.0kg／cm²）以下となる場合があるので設定している。本剤の保管温度は1～30℃であるが、27～30℃においても若干軟らかくなる。

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]

LD_{50}（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 LD_{50} 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 LD_{50} 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

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直腸肛門部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[15]。

(7) その他の特殊毒性

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：48 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 高温下で放置すると、坐剤が融けて型くずれすることがあるので注意すること。

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
その他の患者向資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬
　ボラザ G 軟膏（天藤－武田）
同効薬
　ジフルコルトロン吉草酸エステル・リドカイン痔疾用坐剤等

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：1982 年 12 月 15 日
承認番号：15700AMZ01302
薬価基準収載年月日：1983 年 2 月 3 日
販売開始年月日：1983 年 4 月 11 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：1988 年 3 月 15 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：1982 年 12 月 15 日～1986 年 12 月 14 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 坐剤	2559813J1033	2559813J1033	105630301	662560014

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) 衣笠昭:薬物療法（補遺）.1980；13：1-4
3) 衣笠昭:薬物療法.1980；13：29-34 他 6 文献
4) 石川敏：基礎と臨床.1980；14：380-387 他 7 文献
5) 松島善視 他：薬理と治療.1981；9：2197-2215
6) 端野博康 他：薬物療法.1981；14：173-186
7) 吉田益美 他：応用薬理.1993；45：459-471
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) Iga, K. et al.：International Journal of Pharmaceutics.1980；6：43-54
11) Keberle, H. et al.：Porto Cervo International Symposium.1971；128-139
12) 鶴見介登 他：薬理と治療.1974；2：1689-1705
13) 厚生省薬務局安全課：日本医事新報 No. 3344.1988；121-122
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

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