

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

痔 疾 用 剤

ボラザ[®]G 軟膏BORRAZA[®]-G ointment

トリベノシド・リドカイン軟膏

剤形	軟膏
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1 容器（2.4g）中 トリベノシド 271.2mg リドカイン 54.2mg
一般名	和名：トリベノシド（JAN） リドカイン（JAN）（日局） 洋名：Tribenoside（JAN） Lidocaine（JAN）（日局）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1994 年 4 月 1 日 薬価基準収載年月日：1994 年 5 月 27 日 発 売 年 月 日：1994 年 8 月 1 日
開発・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 http://www.amato.co.jp/
本 IF は 2016 年 4 月改訂（第 6 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。 最新の添付文書情報は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ http://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。	

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領2008が策定された。

IF 記載要領2008では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

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・製剤学的特性	1
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)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS 登録番号	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	5
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
8. 溶出性	8
9. 生物学的試験法	8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
11. 製剤中の有効成分の定量法	9
12. 力価	10
13. 混入する可能性のある夾雑物	10
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11
15. 刺激性	11
16. その他	11

V. 治療に関する項目 ^{4)～10)}	12
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移・測定法	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸収	16
4. 分布	17
5. 代謝	18
6. 排泄	19
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去法	20
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7. 相互作用	22
8. 副作用	22
9. 高齢者への使用	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用	25
11. 小児等への使用	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	27
16. その他	27
IX. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28

X. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
X I. 文献	32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32
X II. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
X III. 備考	33
その他の関連資料	33

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。わが国においては、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 年に製造発売された。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 月に製造発売した。

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、わが国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・製剤学的特性

(1) 本剤は副腎皮質ステロイドを含有せず、副腎皮質ステロイドとは逆に創傷治癒促進作用を示すトリベノシドを含有する。

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。

(2) 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。

- (3) 軟膏化により内痔核、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、軟膏化することによって外痔核、裂肛への適用が可能である。

- (4) 承認時までの調査では 554 例中 7 例 (1.26%) に、市販後の使用成績調査 (再審査終了時点) では 2,909 例中 19 例 (0.65%) に副作用が認められている。主な副作用は発疹、肛門そう痒等の皮膚症状 22 例 (0.64%)、下痢等の消化器症状 2 例 (0.06%)、局所の刺激感 8 例 (0.23%) 等である。

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

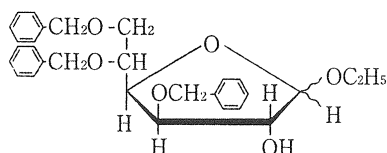
- (1) 和名：ボラザ®G 軟膏
- (2) 洋名：BORRAZA®-G ointment
- (3) 名称の由来：該当資料なし

2. 一般名

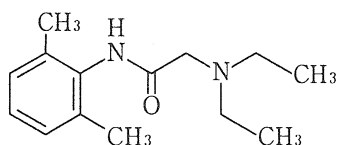
- (1) 和名（命名法）：トリベノシド（JAN）
リドカイン（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Tribenoside（JAN）
Lidocaine（JAN）
- (3) ステム：不明

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)

- (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

7. CAS 登録番号

- (1) トリベノシド：10310-32-4
- (2) リドカイン：137-58-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

- 1) トリベノシド¹⁾：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) リドカイン²⁾：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

- 1) トリベノシド¹⁾：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。
- 2) リドカイン²⁾：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

本品は該当しない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

- 1) トリベノシド：沸点 260～270℃（0.05 mmHg）
- 2) リドカイン²⁾：融点 66～69℃

(5) 酸塩基解離定数

本品は該当しない。

(6) 分配係数

本品は該当しない。

(7) その他の主な示性値

1) トリベノシド

旋光度¹⁾

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

2) 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³⁾

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 50%RH 75%RH	デシケータ	6 ヶ月	56.9%
		〃	6 ヶ月	28.5%
		〃	6 ヶ月	30.3%
	60℃ 25%RH 50%RH 75%RH	デシケータ	1 ヶ月	30.3%
		〃	2 ヶ月	13.7%
		〃	2 ヶ月	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

(1) トリベノシド¹⁾

- 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、1500 cm⁻¹、1452 cm⁻¹、1205 cm⁻¹、735 cm⁻¹ 及び 695 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。

(2) リドカイン²⁾

- 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。

4. 有効成分の定量法

(1) トリベノシド¹⁾

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 0.1 mol/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²⁾

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) 投与経路
直腸、経皮
- (2) 剤形の区別、外観及び性状
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) 製剤の物性
押し出し量：製造承認書に定める操作法により試験を行うとき、本品 10 個の平均押し出し量は 1.70g～1.90g、個々の押し出し量は 1.7g 以上、1.9g 以下である。
- (4) 識別コード
なし
- (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等
該当資料なし
- (6) 無菌の有無
非無菌製剤である。

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 容器（2.4g）中	トリベノシド	……………	271.2mg
	リドカイン	……………	54.2mg
- (2) 添加物
添加物として白色ワセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ミツロウを含有する。
- (3) 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における安定性

(3 ロット平均)

保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
			性 状	主薬含量*
室 温	36 ヲ月	ポリエチレン製容器 + ブリスター包装 + 紙箱	製造時： 白色の軟膏で、 においはなかった。 観察期間終了時： 帯黄白色の軟膏で、 においはなかった。	トリベノシド： 100.1% リドカイン： 99.9%
40℃ 75%RH	6 ヲ月	同 上	製造時： 白色の軟膏で、 においはなかった。 観察期間終了時： 帯黄白色の軟膏で、 においはなかった。	トリベノシド： 100.5% リドカイン： 98.1%

* 製造時 100%に対する残存率で表示

(2000. 天藤製薬株式会社社内資料)

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当資料なし

9. 生物学的試験法

該当資料なし

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品 1g (トリベノシド約 0.11g 及びリドカイン約 0.023g に対応する量) をとり、メタノール 30mL を加え、加温して溶かし、よく振り混ぜた後、-10℃以下でじゅうぶん冷却した後、遠心分離する。この上澄液 1mL にフロログルシン・塩酸溶液 2mL を加えて振り混ぜた後、水浴中で 2 分間加熱するとき、液は赤紫色を呈する(トリベノシド)。
- (2) 本品 1g (トリベノシド約 0.11g 及びリドカイン約 0.023g に対応する量) をとり、ヘキサン 50mL を加え、加温して溶かす。この液 10mL に 0.1mol/L 塩酸試液 3mL を加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離する。この下層液 2mL に硫酸銅試液 4 滴及び水酸化ナトリウム試液 2mL を加えた後、遠心分離するとき、上澄液は青紫色を呈する(リドカイン)。
- (3) 確認試験 (1) で得た上澄液を試料溶液とする。別に定量用トリベノシド 0.02g 及び定量用リドカイン 4mg をとり、メタノール 5mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準

溶液 20 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次にシクロヘキサン／アセトン／ジエチルアミン混液（150：55：1）を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長：254nm）を照射するとき、試料溶液から得た 3 個の主スポットの色調及び Rf 値（ α -トリベノシド：暗青色、Rf 値約 0.40、 β -トリベノシド：暗青色、Rf 値約 0.26、リドカイン：暗青色、Rf 値約 0.32）は、標準溶液から得たそれぞれのスポットの色調及び Rf 値に等しい（トリベノシド及びリドカイン）。

11. 製剤中の有効成分の定量法

本品約 0.885g〔トリベノシド（C₂₉H₃₄O₆）0.1g 及びリドカイン（C₁₄H₂₂N₂O）20mg に対応する量〕を精密に量り、テトラヒドロフラン 40mL を加え、加温して溶かす。室温になるまで放置した後、テトラヒドロフランを加えて、正確に 50mL とする。この液 10mL を正確に量り、メタノール 15mL を正確に加えて振り混ぜ、-10℃以下でじゅうぶん冷却した後、遠心分離し、その上澄液をとり、室温になるまで放置する。この液 6mL を正確に量り、内標準溶液 3mL を正確に加えて試料溶液とする。

別に、定量用リドカイン約 0.1g を精密に量り、テトラヒドロフランに溶かして正確に 50mL とし、リドカイン標準溶液とする。また、定量用トリベノシド約 0.1g を精密に量り、テトラヒドロフラン 30mL を加えて溶かし、更に、リドカイン標準溶液 10mL を正確に加え、テトラヒドロフランを加えて正確に 50mL とする。この液 10mL を正確に量り、メタノール 15mL を正確に加える。この液 6mL を正確に量り、内標準溶液 3mL を正確に加えて標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。

試料溶液の内標準物質のピーク面積に対するトリベノシド（ α -トリベノシド及び β -トリベノシド）及びリドカインのピーク面積の比 Q_{Tt} 及び Q_{Ti} 並びに標準溶液の内標準物質のピーク面積に対するトリベノシド（ α -トリベノシド及び β -トリベノシド）及びリドカインのピーク面積の比 Q_{St} 及び Q_{Si} を求める。

本品中のトリベノシド（C₂₉H₃₄O₆）の含量（％）

$$= \frac{\text{トリベノシド（C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{）に換算した定量用トリベノシドの量（mg）}}{\text{本品0.885gに対応するトリベノシド（C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{）の量（mg）}} \\ \times \frac{Q_{Tt}}{Q_{St}} \times \frac{0.885}{W_T} \times 100$$

W_T ：試料採取質量（g）

本品中のリドカイン（C₁₄H₂₂N₂O）の含量（％）

$$= \frac{\text{リドカイン（C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O）に換算した定量用リドカインの量（mg）}}{\text{本品0.885gに対応するリドカイン（C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O）の量（mg）}} \\ \times \frac{Q_{Ti}}{Q_{Si}} \times \frac{1}{5} \times \frac{0.885}{W_T} \times 100$$

$\frac{1}{5}$ ：換算係数

W_T ：試料採取質量（g）

内標準溶液

酢酸デオキシコルチコステロンのメタノール溶液 (4→100000)

試験条件

検 出 器：紫外吸光光度計 (測定波長：258nm)

カ ラ ム：内径 4mm、長さ 15cm のステンレス管に平均粒子径 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移 動 相：アセトニトリル／pH6.8 のリン酸アンモニウム緩衝液混液 (3：2)

流 量：トリベノシドの 2 つのピークのうち、保持時間の小さい方のピーク (B-トリベノシド) の保持時間が約 11 分になるように調整する。

システム適合性：

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験するとき、リドカイン、酢酸デオキシコルチコステロン、トリベノシド (B-トリベノシド及び α -トリベノシド) の順に溶出し、リドカインと酢酸デオキシコルチコステロンとトリベノシド (B-トリベノシド) の分離度は、いずれも 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するリドカイン、 α -トリベノシド及び B-トリベノシドのピーク面積の比の相対標準偏差は、2.0%以下である。

標準物質

○定量用トリベノシド $C_{29}H_{34}O_6$

[別紙規格トリベノシドに適合し、かつ含量が 99.0%以上で、定量法の試験条件に従い、液体クロマトグラフィーによる試験を行うとき、定量の妨害となるピークを認めないものを用いる。]

○定量用リドカイン $C_{14}H_{22}N_2O$

[日局「リドカイン」に適合するもので、定量法の試験条件に従い、液体クロマトグラフィーによる試験を行うとき、定量の妨害となるピークを認めないものを用いる。]

試薬・試液

○フロログルシン・塩酸溶液

フロログルシン 1g をエタノール (95) 10mL に溶かし、塩酸 40mL を加える。

○酢酸デオキシコルチコステロン $C_{23}H_{32}O_4$

[定量法の試験条件に従い、液体クロマトグラフィーによる試験を行うとき、定量の妨害となるピークを認めないものを用いる。融点 154～160℃]

○pH6.8 のリン酸アンモニウム緩衝液

リン酸二水素アンモニウム 1.15g を水に溶かし、500mL とした液に、リン酸水素二アンモニウム 1.32g を水に溶かし、500mL とした液を pH6.8 になるまで加える。

12. 力価

該当しない

13. 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。

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

局所刺激性は認められていない

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目 4)～10)

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. 用法及び用量

内痔核には、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、外痔核には、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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

痔核及び裂肛患者 440 例における非盲検比較対照試験及び一般臨床試験を含む臨床試験の概要は次の通りである。

疾患名	投与量	投与期間	改善以上例数 /症例数	改善率 (%)
内痔核	1 回 1 容器分、 1 日 2 回	2 週間 （一部 1 週間、 3 週間投与 を含む）	140/198	70.7
外痔核	1 日適量、		40/58	69.0
裂 肛	1 日 2 回		150/184	81.5

なお、内痔核及び裂肛に対しては、非盲検比較対照試験において本剤の有用性が認められている。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

1) 非盲検群間比較試験

坐剤は肛門内に挿入のみの用法で用いられるのに対し、軟膏はその剤型から注入以外に新たに塗布の用法で用いられることを考慮し、この用法で用いられる疾患の代表として裂肛を対象に選び、トリベノシド濃度が、ボラザ G 坐剤と同一濃度を基準として 0.5 倍量のボラザ G 軟膏、同濃度のボラザ G 軟膏及び 1.5 倍量のボラザ G 軟膏の 3 剤型を用いて非盲検群間比較試験により検討した。リドカイン濃度については、その配合目的から常用範囲内にあるボラザ G 坐剤と同一濃度に固定した。

その結果、全般的改善度において 0.5 倍量のボラザ G 軟膏群で 1、2 週後それぞれ 40.0%、52.2%、同一濃度のボラザ G 軟膏群で 55.6%、76.0%、1.5 倍量のボラザ G 軟膏群で 56.0%、72.7%であった。

副作用、局所刺激性は、いずれの薬効群ともに 1 例もみられなかった。また、臨床検査値に本剤に起因すると思われる異常変動は認められなかった。

薬剤	0.5 倍量ボラザ G 軟膏群		ボラザ G 軟膏群	1.5 倍量ボラザ G 軟膏群
	軟膏 1g 中 トリベノシド 56.5mg リドカイン 22.6mg		軟膏 1g 中 トリベノシド 113.0mg リドカイン 22.6mg	軟膏 1g 中 トリベノシド 169.5mg リドカイン 22.6mg
用法・用量		1 日 2 回朝夕適量を塗布又は肛門内に注入		
投 与 期 間		2 週間		
全般的 改善度*	1 週後	10/25 (40.0%)	15/27 (55.6%)	14/25 (56.0%)
	2 週後	12/23 (52.2%)	19/25 (76.0%)	16/22 (72.7%)

* 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
改善以上例数 / 症例数（改善率）

2) 一般臨床試験

坐剤と同一の用法が考えられる内痔核に対して一般臨床試験を実施した結果、坐剤に劣らないボラザ G 軟膏の有効性、安全性が認められた。

以上のことから、ボラザ G 軟膏のトリベノシド濃度は、坐剤と同一濃度で妥当であると判断された。

(5) 検証的試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1)-1) 使用成績調査

- ① 安全性：使用成績調査を実施した結果、副作用発現症例率は 0.65% (19/2,909 例) であり、承認時迄の調査結果である 1.26% (7/554 例) に比べて低い結果となったが、著しい変化とは考えられず、副作用の種類はほぼ同様の傾向を示した。安全性に関して特に注目すべき問題点は認められなかった。
- ② 有効性：無効率は 6.6% (188/2,860 例) であり、また、対象疾患毎の無効率は内痔核、外痔核及び裂肛でそれぞれ 7.2% (137/1,916 例)、4.9% (37/759 例) 及び 6.1% (52/858 例) であった。有効性に関して特に注目すべき問題点は認められなかった。

1)-2) 特定使用成績調査（特別調査）

特別調査：承認条件として指示を受けた事項はなく、また使用成績調査の結果から特別な背景を有する患者及び長期使用患者において特に問題点、疑問点は見出されなかったため、特別調査は実施していない。

1)-3) 製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

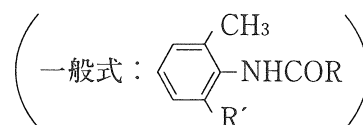
市販後臨床試験：承認時において、市販後に検証を行うべき事項として付された条件はなく、また使用成績調査等で得られた結果において、特に問題点、疑問点はなく、市販後臨床試験は実施していない。

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

①トリベノシド：該当資料なし

②リドカイン：アニリド系局所麻酔剤



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¹¹⁾

本剤を直腸内に投与することにより、トリベノシドはクロトン油混合液による直腸肛門部浮腫に対して抑制作用を示す（ラット）。

2) 創傷治癒促進作用¹²⁾

トリベノシドとリドカインを本剤と同一配合比（5：1）の軟膏状として塗布することにより、トリベノシドは背部皮膚に作成した創傷に対して治癒促進作用を示す（ラット）。

3) 循環障害改善作用¹³⁾

トリベノシド溶液を直腸粘膜に投与することにより、トロンビンによる直腸粘膜血流量低下に対して抑制作用を示す（ラット）。

4) 表面麻酔作用¹⁴⁾

本剤を眼粘膜に塗布することにより、リドカインは角膜反射を指標とする方法において表面麻酔作用を示す（モルモット）。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

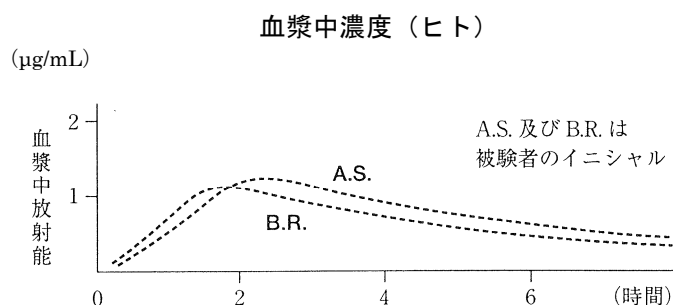
(2) 最高血中濃度到達時間¹⁵⁾

(参考：外国人データ)

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血漿中放射能推移は次に示す通りである(n = 2)。

[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。]



(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

＜参考：ラット＞¹⁶⁾

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%である。

皮膚からの吸収は直腸からの吸収に比べ明らかに低い。

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、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%である。

皮膚からの吸収は直腸からの吸収に比べ明らかに低い。

* 臨床量の約 8.5 倍量 (直腸内投与)

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞¹⁶⁾

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 時間後に最高となる。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、脳で最も低くなる。各組織中の ¹⁴C 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 倍と高くなる。

経皮投与したときの皮膚組織中の ¹⁴C 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い。

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 時間後に最高となる。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る。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る。

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する。

* 臨床量の約 8.5 倍量（直腸内投与）

5. 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（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

＜参考：ラット＞¹⁶⁾

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% であるのに対し、直腸組織中未変化体はそれぞれ 87.2% 及び 51.7% である。

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% であるのに対し、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する。

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% であるのに対し、直腸組織中未変化体はそれぞれ 90.9% 及び 7.2% である。

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する。

* 臨床量の約 8.5 倍量（直腸内投与）

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

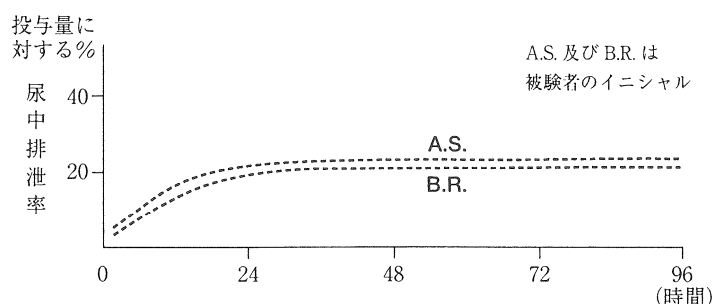
(2) 排泄率

(参考：外国人データ) ¹⁵⁾

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通りである (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。]



(3) 排泄速度

VII. 6-2 参照

<参考：ラット> ¹⁶⁾

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%である。

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%が回収される。

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%である。

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%が回収される。また、吸収されたリドカインの多くは尿中に排泄されることから主排泄経路が尿であることを示している。

* 臨床量の約 8.5 倍量 (直腸内投与)

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去法

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

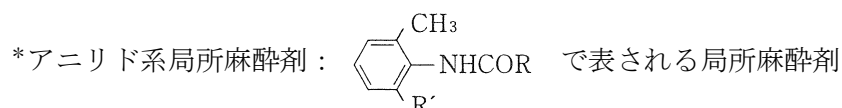
該当しない。

2. 禁忌内容とその理由

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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*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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (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率が高い傾向にある。〕
- (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率が高い傾向にある。〕

(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。

- (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)

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、トリベノシド又はリドカインの血中濃度が上昇するので、安全性の観点から設定している。

(4) 慢性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。]

(解説)

ラットを用いた実験でトリベノシドがアジュバント関節炎を増強させる傾向が報告されており、トリベノシドの創傷治癒促進作用（肉芽形成促進）がリウマチ等の慢性炎症の病態（肉芽増殖の繰返し）には好ましいものではないことから設定している。

(5) 高齢者（「高齢者への使用」の項参照）

(解説)

「9. 高齢者への使用」の項を参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

特に重要な基本的注意として記載し、注意を促すべき事項はない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

特に併用禁忌として記載し、注意を促すべき事項はない。

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 (ワルファリン等)	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので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血剤ジクマロールの作用を増強するとの報告がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

再審査終了時、3,463 例中 26 例（0.75%）に副作用が認められている。その主なものは発疹、肛門そう痒等の皮膚症状 22 例（0.64%）、局所の刺激感 8 例（0.23%）等である。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(2) 重大な副作用と初期症状

アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

(3) その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	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

注)：観察を十分に行い、このような場合には直ちに使用を中止すること。

(4) 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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
(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
	15 歳 未 満	53	0	0	0
	15 ～ 64 歳	2,336	15	24	0.64
	65 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)

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 高齢者への使用

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。

(解説)

高齢者は、①腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、②医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、③一般的に医薬品の投与にあたっては、常に十分な注意が必要であることから、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」(平成9年4月25日付薬発第607号)に従って記載している。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕

(解説)

妊婦での使用経験が不十分であることから、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」(平成9年4月25日付薬発第607号)に従って記載している。

11. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

（解説）

小児に対する臨床試験データが不十分であることから、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」（平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号）に従って記載している。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査結果に及ぼす影響はみられない。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

○適用上の注意

眼科用として使用しないこと。

（解説）

軟膏という剤形特有の適用上の注意として設定している。

○薬剤交付時の注意

- ・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、出しにくくなる場合がありますが、手で握ってあたためるとやわらかくなります。

○使用法

当内容を記載した小紙片を製品に添付していますので、本剤を交付する際には、これをご利用頂き、使用法についてのご指導をお願い致します。



※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、手で握ってあためるとやわらかくなります。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

トリベノシド¹⁷⁾：経口投与による検討で、臨床応用上問題となる様な著明な作用や、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

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性¹⁸⁾

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)

() 内はリドカイン含量

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る。

*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¹⁹⁾

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性¹⁸⁾

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ていない。

慢性毒性

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

トリベノシド²⁰⁾：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ていない。

リドカイン：該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性²¹⁾

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

2) 局所刺激性

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ていない。²²⁾

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ていない。²³⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年

3. 貯法・保存条件

室温保存（1～30℃）

4. 薬剤取扱い上の注意点

薬剤の取扱いにおいて特に注意すべき事項はない。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

2.4g×35 個、2.4g×140 個、2.4g×350 個

7. 容器の材質

キャップ及びチューブ：ポリエチレン

成形シート：ポリエチレン、ポリアミド（ナイロン）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

ボラザ G 坐剤（天藤－武田）等

同効薬

大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン軟膏（マルホ）、大腸菌死菌軟膏（マルホ）等

9. 国際誕生年月日

トリベノシド：1967 年 4 月 6 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1994 年 4 月 1 日

承認番号：20600AMZ00943

11. 薬価基準収載年月日

1994 年 5 月 27 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2002 年 9 月 25 日

効能・効果、用法・用量の変更なし

14. 再審査期間

再審査期間の年数 4 年

1994 年 4 月 1 日～1998 年 3 月 31 日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ボラザ G 軟膏	105637201	2559813M1021	662550038

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方外医薬品規格 2002
- 2) 第十七改正日本薬局方
- 3) 林原 翠 他 : 武田研究所報, **32** : 497, 1973.
- 4) 黒川 彰夫 他 : 新薬と臨床, **40** : 1147, 1991.
- 5) 黒川 彰夫 他 : 新薬と臨床, **40** : 1336, 1991.
- 6) 衣笠 昭 他 : 新薬と臨床, **40** : 1319, 1991.
- 7) 衣笠 昭 他 : 新薬と臨床, **40** : 1760, 1991.
- 8) 磯本 浩晴 他 : 新薬と臨床, **40** : 1157, 1991.
- 9) 高野 正博 : 新薬と臨床, **40** : 1327, 1991.
- 10) 日高 久光 : 基礎と臨床, **25** : 2381, 1991.
- 11) 吉田 益美 他 : 基礎と臨床, **27** : 2063, 1993.
- 12) 藤村 一 他 : 薬理と治療, **8** : 1855, 1980.
- 13) 岩田 圭司 他 : 応用薬理, **46** : 299, 1993.
- 14) 吉田 益美 他 : 未発表
- 15) Keberle, H. et. al : Porto Cervo International Symposium: 128, 1971.
- 16) 穴瀬 一正 他 : 薬理と治療, **22** : 2109, 1994.
- 17) 千葉 祐広 他 : 薬理と治療, **2** : 1011, 1974.
- 18) 藤村 一 他 : 薬理と治療, **8** : 3133, 1980.
- 19) 野村 正治 他 : 基礎と臨床, **8** : 2748, 1974.
- 20) 水谷 正寛 他 : 基礎と臨床, **8** : 2789, 1974.
- 21) 岩館 克治 他 : 医薬品研究, **21** : 1137, 1990.
- 22) 松本 良二 他 : 応用薬理, **41** : 475, 1991.
- 23) 有賀 文彦 他 : 基礎と臨床, **25** : 953, 1991.

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

本邦におけるボラザ G 軟膏の有効成分含量、効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国では本邦の承認状況とは異なる。

[ボラザ G 軟膏]

有効成分含量

1 容器 (2.4g) 中 トリベノシド 271.2mg
リドカイン 54.2mg

効能・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

用法・用量

内痔核には、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、外痔核には、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。

外国における発売状況

国名	スイス	
販売名	Procto-Glyvenol	
会社名	ノバルティスコンシューマーヘルス社	
発売年	1972 年	
剤形	クリーム剤	坐剤
有効成分含量	100g 中 トリベノシド 5g 塩酸リドカイン 2g	1 個中 トリベノシド 400mg リドカイン 40mg
効能・効果	外痔核、内痔核	
用法・用量	急性症状が消失するまでは、クリーム又は坐剤 1 個を朝及び夕の 1 日 2 回用いる。その後は暫時クリーム又は坐剤 1 個を 1 日 1 回の使用に減じることが可能である。 30g のクリーム（1 チューブ）は、おおよそ 20～30 回適用するに十分である。	

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

