

## 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

### 痔疾患《内服》治療剤 ヘモナーゼ配合錠 HEMONASE TABLET

剤形	錠剤（腸溶性糖衣錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中 ブロメライン・・・・・・・・35,000ブロメライン単位 トコフェロール酢酸エステル・・・・・・・・10mg
一般名	ブロメライン・トコフェロール酢酸エステル配合剤
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：2008年3月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：1967年10月1日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売：ジェイドルフ製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ジェイドルフ製薬株式会社 安全性情報部 TEL：06-7507-2533 FAX：06-7507-2529 （受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、その他の当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.j-dolph.co.jp/">http://www.j-dolph.co.jp/</a>

本 IF は 2020 年 4 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、I F と略す)の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F)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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品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-I F を掲載する医薬品総合機構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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. I F とは

I F 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 I F 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 I F は、薬剤師自らが評価・診断・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。

### 【I F の様式】

- ① 規格は A4 判、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。
- ② I F 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「I F 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。

#### [ I F の作成 ]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「 I F 記載要領 2013」と略す)により作成された I F 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。

#### [ I F の発行 ]

- ① 「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「 I F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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」に関する項目等に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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	2	
2. 一般名	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名(命名法)	2	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	
7. CAS 登録番号	3	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
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	5	
4. 有効成分の定量法	5	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	6	
2. 製剤の組成	6	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	
7. 溶出性	7	
8. 生物学的試験法	7	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	
11. 力価	7	
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	
14. その他	7	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	8	
2. 用法及び用量	8	
3. 臨床成績	8	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10	
2. 薬理作用	10	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移・測定法	11	
2. 薬物速度論的パラメータ	11	
3. 吸収	11	
4. 分布	12	
5. 代謝	12	
6. 排泄	12	
7. トランスポーターに関する情報	12	
8. 透析等による除去率	12	
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>		
1. 警告内容とその理由	13	
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13	
5. 慎重投与内容とその理由	13	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13	
7. 相互作用	13	
8. 副作用	13	
9. 高齢者への投与	14	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14	
11. 小児等への投与	14	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	14	
13. 過量投与	14	
14. 適用上の注意	15	
15. その他の注意	15	
16. その他	15	
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		
1. 薬理試験	16	
2. 毒性試験	16	
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>		
1. 規制区分	17	
2. 有効期間又は使用期限	17	
3. 貯法・保存条件	17	
4. 薬剤取扱い上の注意点	17	
5. 承認条件等	17	
6. 包装	17	
7. 容器の材質	17	
8. 同一成分・同効薬	17	
9. 国際誕生年月日	17	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18	
11. 薬価基準収載年月日	18	
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	18	
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日		

及びその内容	18
14. 再審査期間	18
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	18
16. 各種コード	18
17. 保険給付上の注意	18

## XI. 文献

1. 引用文献	19
2. その他の参考文献	19

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	20
2. 海外における臨床支援情報	20

## XIII. 備考

その他の関連資料	21
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

痔核及び裂肛は、多くの症状を有するため、薬物療法としては一剤でなく、種々の薬剤が併用又は配合して用いられている。また、大腸肛門病懇談会のアンケート調査<sup>1)</sup>では、内服薬として抗腫脹作用がある消炎酵素と血行促進作用と創傷修復作用のあるビタミンEあるいは便通調整の目的で緩下剤が併用して用いられている。

このような状況をふまえて当社では、痔核に有用性が認められている消炎酵素のプロメラインと末梢循環障害に有用性が認められているトコフェロール酢酸エステルとを配合することにより、一剤で痔核及び裂肛に有用なヘモナーゼを開発した。

2008年6月、ヘモナーゼは「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて（平成12年9月19日 医薬発935号）」に基づき、販売名をヘモナーゼ配合錠に変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 消炎酵素であるプロメラインは抗炎症作用をあらわし、特に炎症性痔核に対して有効である。
- (2) トコフェロール酢酸エステルは創傷治癒促進作用をあらわし、傷口の癒合を促進させる（ラット）。
- (3) 痔核、裂肛及び肛門部手術創に対し有効である。
- (4) 副作用発現率は1.6%（総症例486例中8例）で、その主な症状は胃腸障害と下痢であった。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ヘモナーゼ配合錠

#### (2) 洋名

HEMONASE TABLET

#### (3) 名称の由来

hemorrhoid(痔核) + ase(酵素を表す接尾語) より「痔核に用いる酵素製剤」を意味する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

- 1) ブロメライン (JAN)
- 2) トコフェロール酢酸エステル (JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

- 1) Bromelain (JAN)
- 2) Tocopherol Acetate (JAN)

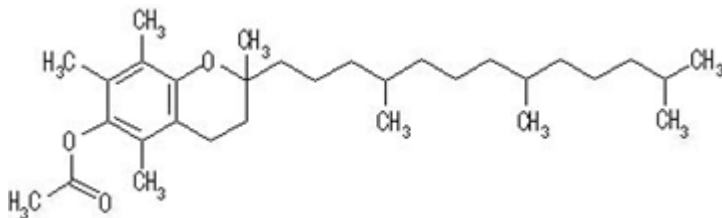
#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式

ブロメライン：解明されていない

トコフェロール酢酸エステル：



### 4. 分子式及び分子量

ブロメライン：約 33,000

トコフェロール酢酸エステル：C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub> = 472.74

### 5. 化学名(命名法)

トコフェロール酢酸エステル：

2, 5, 7, 8-Tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyltridecyl) chroman-6-yl acetate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

トコフェロール酢酸エステル：ビタミンE酢酸エステル

酢酸 dl- $\alpha$ -トコフェロール

## 7. CAS 登録番号

ブロメライン : 9001-00-7

トコフェロール酢酸エステル : 7695-91-2



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

ブロメライン：淡黄色～淡灰褐色の粉末で、わずかに特異なおいがある。

トコフェロール酢酸エステル：無色～黄色澄明の粘性の液で、においはない。

##### (2) 溶解性

ブロメライン：水に大部分溶解、メタノール、エタノール（95）、アセトン、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

トコフェロール酢酸エステル：エタノール（99.5）、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル、ヘキサン又は植物油と混和する。エタノール（95）に溶解やすく、水にほとんど溶けない。旋光性を示さない。空気及び光によって変化する。

##### (3) 吸湿性

ブロメライン：吸湿性あり

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

トコフェロール酢酸エステル

融点：-27.5℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

	ブロメライン	トコフェロール酢酸エステル
等電点 (pI)	pH9.55	—
吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (284nm)	—	41.0～45.0
比重 $d_{20}^{20}$	—	0.952～0.966
屈折率 $n_D^{20}$	—	1.494～1.499

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1) ブロメライン

###### 1) 温度

粉末を種々の温度で1時間放置したところ、60℃までは安定であったが、それ以上の温度では力価が低下をはじめ、120℃では外観も変化した<sup>2)</sup>。

###### 2) 温度・湿度

粉末をシャーレに入れ蓋をして、40℃、RH80%で15日間放置したところ、力価は25%程度低下した<sup>3)</sup>。

###### 3) 長期保存試験

粉末をポリ袋に入れ密封し、室温で2年間保存したところ、力価は15%程度低下した<sup>4)</sup>。

(2) トコフェロール酢酸エステル

1) 温度・湿度

本品をそのままシャーレに入れ蓋をし、40℃、RH80%で15日間放置したところ、力価は5%程度低下した<sup>3)</sup>。

### 3. 有効成分の確認試験法

(1) ブロメライン

局外規「ブロメライン」による。

(2) トコフェロール酢酸エステル

硝酸による呈色反応

### 4. 有効成分の定量法

(1) ブロメライン

局外規「ブロメライン」による。




(2) トコフェロール酢酸エステル

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形	腸溶性糖衣錠					
色調	白色					
外形・規格	表	裏	側面	直径mm	厚さmm	質量mg
				9.6	5.6	385.1

#### (2) 製剤の物性

崩壊試験：日局 崩壊試験法 (6) 腸溶性の製剤 (i) に適合する。

#### (3) 識別コード

識別記号：JD010

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中にプロメラインを 35,000 プロメライン単位、トコフェロール酢酸エステルを 10mg 含有

#### (2) 添加物

結晶セルロース、カルメロースカルシウム、タルク、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、セラセフェート、白色セラック、ヒマシ油、白糖、沈降炭酸カルシウム、アラビアゴム末、酸化チタン、カルナウバロウ、サラシミツロウ、合成ケイ酸アルミニウム、含水二酸化ケイ素

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

本品をPTP包装したもの及び缶容器（ポリエチレン袋に入れ密封し、これを缶に入れビニールテープで密封したもの）に入れたものを、40℃、75%RH条件下で6ヶ月間保存したところ、性状、確認試験、崩壊試験及びトコフェロール酢酸エステル定量値には変化は認められず、プロメラインの力価についてはわずかに低下傾向を示し、包装間には差はなかった。

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

## 7. 溶出性

該当しない

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

### (1) ブロメライン

脱脂粉乳の20w/v%乳液(pH5.5)に加え37°Cに加温するとき、この乳液は凝固する。(Rennet反応)

### (2) トコフェロール酢酸エステル

硝酸による呈色反応

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

### (1) ブロメライン

紫外可視吸光度測定法

### (2) トコフェロール酢酸エステル

液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

35,000ブロメライン単位 (カゼイン基質液と反応させたとき、1分間にチロジン1 $\mu$ gに相当する生成物を与える酵素量を1ブロメライン単位とする。)

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- ・ 痔核・裂肛の症状（出血、疼痛、腫脹、痒感）の緩解
- ・ 肛門部手術創

### 2. 用法及び用量

通常成人 1 回 1 錠を 1 日 3～4 回経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目)

該当しない

#### (2) 臨床効果

二重盲検比較試験<sup>5)</sup>を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

##### 1) 痔核<sup>5)、6)、7)</sup>

痔核に対する一般臨床試験の有効率 71.7% (195/272) を示した。また二重盲検比較試験によって血栓性痔核の圧痛に対する効果について本剤とブロメライン単独投与群との間に有意差が認められた。

##### 2) 裂肛<sup>6)、7)</sup>

裂肛に対しては有効率 72.4% (21/29) を示した。

##### 3) 肛門部手術創<sup>6)</sup>

肛門部手術創に対しては有効率 63.6% (21/33) を示した。

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

###### ① 炎症性痔核（二重盲検比較試験）

患者 96 例[ヘモナーゼ投与 48 例、対照薬(1 錠中ブロメラインを 20,000J. D. U. \*含有する錠剤)投与 48 例(脱落例を除く)]を対象に、1 回 2 錠、1 日 3 回毎食後、1 週間投与を行ったところ、血栓性痔核の圧痛に対する効果について、ヘモナーゼに有意に効果が認められた ( $p < 0.05$ )<sup>5)、6)</sup>。

注) 本剤の痔核の症状に対して承認されている用法・用量は、「成人 1 回 1 錠を 1 日 3～4 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

\* 20,000J. D. U. = 35,000 ブロメライン単位

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリプシン、塩化リゾチーム、セミアルカリプロティナーゼ、セラペプターゼ、プロナーゼ

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤はブロメラインの抗炎症作用・血栓溶解作用とトコフェロール酢酸エステルの末梢血行改善作用・創傷治癒促進作用の4つの作用により痔疾患に対し効果を示す。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

- ① 平松<sup>8)</sup>は、ブロメライン 50~100mg/kg をラットに経口投与し、各種起炎剤による炎症を抑制したと報告している。
- ② Izaka ら<sup>9)</sup>はラットのカラゲニン浮腫に対してブロメラインの腸溶性顆粒(ブロメラインとして 73.5~120.8mg/kg) を投与すると抗浮腫作用が認められたと報告している。
- ③ Didisheim ら<sup>10)</sup>は、in vitro でブロメラインのフィブリン溶解作用、凝塊溶解作用を確認し、またフィブリノーゲン分解作用は他のたん白分解酵素に比して弱く、トロンビン時間は短縮しなかったと報告している。
- ④ 荒木ら<sup>11)</sup>はラットの抗血清浮腫に対してブロメライン 25~200mg/kg を経口投与し抗浮腫作用を認めた。また、トコフェロール酢酸エステル単独では 10~80mg/kg の経口投与でほとんど抗浮腫作用が認められなかったが、ブロメラインとトコフェロール酢酸エステルをヘモナーゼとほぼ同一の 5:1 (重量比) で配合し 50mg+10mg/kg/day、100mg+20mg/kg/day を 6 日間投与し抗浮腫作用が認められたと報告している。
- ⑤ 荒木ら<sup>11)</sup>はラットを用いて創傷治癒実験を行い、ブロメライン100mg/kgの経口投与では対照群とほとんど差が認められなかったが、トコフェロール酢酸エステル単独投与20mg/kg及びブロメライン100mg/kg+トコフェロール酢酸エステル20mg/kgの配合投与では対照群に対して創傷治癒作用が認められたと報告している。

## 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  
該当資料なし

(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

<sup>125</sup>I 標識プロメラインをイヌに十二指腸内投与すると、血中濃度は2~4時間後にピークを示した。また、腸溶カプセルにつめて経口投与すると、血中濃度は2時間後から上昇し、8~12時間後にピークを示した<sup>9)</sup>。



#### 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

#### 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

#### 6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

#### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

#### 8. 透析等による除去率

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(原則禁忌を含む)

該当しない

### 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) 血液凝固異常のある患者 [フィブリン溶解作用により、出血傾向を増強することがある。]
- (2) 重篤な肝障害・腎障害のある患者 [代謝、排泄能の低下により、本剤の作用が増強することがある。] 腹部手術後の患者 [腸管蠕動運動亢進作用により腹痛等がみられるので、消化管の手術後は特に注意すること。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (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
抗凝血剤 ワルファリン等	抗凝血剤の作用を増強することがある。凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。	プロメラインはフィブリン溶解作用を有するので、抗凝血作用を相加的に増強するおそれがある。

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

総症例 486 例中、副作用が報告されたのは 8 例 (1.6%) であった。その主な症状は、下痢 3 例、胃腸障害 (食欲不振、吐き気等) 4 例、口腔内不快 1 例であった。(再評価結果)

#### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない。

### (3) その他の副作用

種類／頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹、発赤等	
消化器	下痢、便秘	悪心、食欲不振、嘔吐、胃部不快感等	
血液			血痰等の出血傾向

注) 症状が認められた場合には、投与を中止すること。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再評価における安全性評価対象例486例中の消化器系の副作用は、8例(1.6%)に認められた。

副作用の種類	副作用の発現頻度
下痢	3例 (0.6%)
嘔気	1例 (0.2%)
胃部不快感	1例 (0.2%)
胃腸障害	1例 (0.2%)
食欲不振	1例 (0.2%)
口内不快感	1例 (0.2%)
計	8例 (1.6%)

### (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

基礎疾患	副作用の種類
内外痔核、外痔核、脱肛	下痢3例
内痔核	嘔気、胃部不快感、口内不快感各1例
盲痔核	胃腸障害1例
痔核	食欲不振1例
計	8例

### (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. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

### 11. 小児等への投与

該当しない

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

該当資料なし

#### 14. 適用上の注意

##### 薬剤交付時

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報告されている。)

#### 15. その他の注意

該当しない

#### 16. その他

特になし

## 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. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

雌雄のマウスに対するブロメライン、トコフェロール酢酸エステル、それぞれを5:1に配合した場合の経口投与による急性毒性をまとめた<sup>12)</sup>。

物質	投与量 (mg/kg)	死亡率	
		雄	雌
ブロメライン	5,000	0/10	0/10
	10,000	0/10	0/10
トコフェロール 酢酸エステル	5,000	0/10	0/10
	10,000	0/10	0/10
	20,000	0/10	0/10
ブロメライン+トコフ ェロール酢酸エステル (5:1)	6,000	0/10	0/10
	12,000	0/10	0/10
生理食塩水	—	0/10	0/10

(2) 反復投与毒性試験

Wister系雄性ラットにブロメライン 80mg/kg、40mg/kg、16mg/kg を6ヶ月間経口投与したところ、一般状態並びに平均体重曲線において何ら異常を認めなかった。又、心臓、脾臓、肝臓、副腎、腎臓の体重100g当たりの重量も6ヶ月投与後でも変化は認められなかった<sup>12)</sup>。

(3) 生殖発生毒性試験

ICR-JCL系マウスに妊娠7日から12日の間ブロメラインを1日1回、10mg/kg/day、100mg/kg/dayの2用量を経口投与したとき、妊娠18日目の体重はブロメライン非投与群に対し統計学的差は認められなかった。又、生存胎仔数、性比、体重、外形異常の発現率も有意差が認められなかったが、100mg/kg/day投与群において頸肋骨の発生が有意に多くみられた。更に、新生仔の出産率、保育率、体重変化には有意差は認められなかった<sup>13)</sup>。

(4) 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

製剤：該当しない

有効成分：ブロメライン、トコフェロール酢酸エステル 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

#### (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

薬剤交付時

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報告されている。)

#### (3) 調剤時の留意点について

特になし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：1,000錠

### 7. 容器の材質

PTP包装

PTPシート：ポリ塩化ビニル(無色)、アルミ箔

バラ包装

瓶：ガラス(褐色)、キャップ：ポリプロピレン、中栓：ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ヘモクロンカプセル200mg、ヘモリンガル舌下錠0.18mg

### 9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2008年3月27日(販売名変更による)

承認番号：22000AMX01456

[注]

(旧販売名) ヘモナーゼ 承認年月日：1966年12月19日

11. 薬価基準収載年月日

ヘモナーゼ配合錠：2008年6月20日

[注]

(旧販売名) ヘモナーゼ：1967年10月1日 経過措置期間終了：2009年3月31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

1983年5月21日

再評価結果 第一次(その21)に伴い、効能・効果及び用法・用量を変更

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価公表年月日：1983年4月22日

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	HOT 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
ヘモナーゼ配合錠	105610502	2559101X1036	620007082

17. 保険給付上の注意

特になし

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 大腸肛門病懇談会：日本医事新報 No.2763, 45, (1977)
- 2) Hazama, N. et al：ジェイドルフ製薬（株）社内資料
- 3) ジェイドルフ製薬（株）社内資料
- 4) ジェイドルフ製薬（株）社内資料
- 5) 衣笠 昭ら：基礎と臨床, 11(3), 949 (1977)
- 6) ヘモナーゼ文献集：ジェイドルフ製薬（株）社内資料
- 7) 村松正久ら：基礎と臨床, 11(3), 955(1977)
- 8) 平松 保造：日薬理誌, 64, 608 (1968)
- 9) Izaka, K., et al：Japan. J. Pharmacol., 22, 519 (1972)
- 10) Didisheim, P., et al：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 93, 10 (1956)
- 11) 荒木伸春ら：基礎と臨床, 11(3), 797(1977)
- 12) 羽野 寿：ジェイドルフ製薬（株）社内資料
- 13) 大森玄洞：ジェイドルフ製薬（株）社内資料

### 2. その他の参考文献



## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

外国では発売されていない。

### 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