

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

劇薬	痔疾用剤 ネリプロクト®坐剤 Neriproct® Suppos. ネリプロクト®軟膏 Neriproct® Ointment
----	---

剤形	坐剤, 軟膏
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	ネリプロクト®坐剤: 1個中, 日局ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.2mg, 日局リドカイン 40mg を含有 ネリプロクト®軟膏: 1g 中, 日局ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.1mg, 日局リドカイン 20mg を含有
一般名	和名: ジフルコルトロン吉草酸エステル・リドカイン (JAN) 洋名: Diflucortolone Valerate・Lidocaine (JAN)
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: ネリプロクト®坐剤[1993年7月2日] ネリプロクト®軟膏[1993年7月2日] 薬価基準収載年月日: ネリプロクト®坐剤[1993年8月27日] ネリプロクト®軟膏[1993年8月27日] 発売年月日: ネリプロクト®坐剤[1993年9月3日] ネリプロクト®軟膏[1993年9月3日]
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: レオファーマ株式会社 販売会社: LTLファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	LTLファーマ株式会社 LTLファーマコールセンター TEL 0120-303-711 医療従事者向け情報サイト https://www.ltl-pharma.com/

本 IF は 2019 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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の医薬品情報提供ホームページ（<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、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. 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

1. 販売名
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名
 - (1) 和 名 (命名法) 2
 - (2) 洋 名 (命名法) 2
 - (3) ステム 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) 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

1. 物理化学的性質
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 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 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
 - (1) 投与経路 6
 - (2) 剤形の区別, 外観及び性状 6
 - (3) 製剤の物性 6
 - (4) 識別コード 6
 - (5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 6
 - (6) 無菌の有無 6
2. 製剤の組成
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 6
 - (2) 添加物 6
 - (3) 添付溶解液の組成及び容量 6
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 6
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 7
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 8
12. 力 価 8
13. 混入する可能性のある夾雑物 8
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
15. 刺激性 8
16. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績
 - (1) 臨床データパッケージ 9
 - (2) 臨床効果 9
 - (3) 臨床薬理試験 9
 - (4) 探索的試験 9
 - (5) 検証的試験 10
 - (6) 治療の使用 12

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 13
2. 薬理作用
 - (1) 作用部位・作用機序 13
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 13
 - (3) 作用発現時間・持続時間 13

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 14
 - (2) 最高血中濃度到達時間 14
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 14
 - (4) 中毒域 14
 - (5) 食事・併用薬の影響 14
 - (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 14
2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) 解析方法 14
 - (2) 吸収速度定数 14
 - (3) バイオアベイラビリティ 14
 - (4) 消失速度定数 14
 - (5) クリアランス 14
 - (6) 分布容積 14
 - (7) 血漿蛋白結合率 14
3. 吸 収 15
4. 分 布
 - (1) 血液-脳関門通過性 15

(2) 血液-胎盤関門通過性	15
(3) 乳汁への移行性	15
(4) 髄液への移行性	15
(5) その他の組織への移行性	15
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	15
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	16
(2) 排泄率	16
(3) 排泄速度	16
7. トランスポーターに関する情報	16
8. 透析等による除去率	16

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	17
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	18
(2) 併用注意とその理由	18
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	18
(2) 重大な副作用と初期症状	18
(3) その他の副作用	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	19
(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	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	20
16. その他	20

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	21
(2) 副次的薬理試験	21
(3) 安全性薬理試験	21
(4) その他の薬理試験	21
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	21
(2) 反復投与毒性試験	21
(3) 生殖発生毒性試験	21
(4) その他の特殊毒性	22

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
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	23
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	23
(3) 調剤時の留意点について	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	23
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
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	24
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	24

XI. 文献

1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26

XIII. 備考

その他の関連資料	27
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シエーリング AG(ドイツ)および日本シエーリング社によって開発されたネリプロクト®坐剤・軟膏は、痔疾患の随伴症状に速効的な治療効果を発揮し、効力と副作用が乖離した副腎皮質ホルモンである「ジフルコルトロン吉草酸エステル(DFV)」と局所麻酔作用が迅速な「リドカイン(LDC)」の2成分を含有する痔疾用配合剤である。

1993年7月に承認された。

2019年11月、レオファーマ株式会社はバイエル薬品株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ①強力な抗炎症作用を示すジフルコルトロン吉草酸エステルを含有する。
- ②速やかな鎮痛効果を示すリドカインを含有する。
- ③ジフルコルトロン吉草酸エステルとリドカインとの配合により速やかな鎮痛効果と消炎による炎症痛の軽減を示す。
- ④ジフルコルトロン吉草酸エステルとリドカインの配合により、痔核に伴う急性症状(疼痛・腫脹・出血)に優れた効果を示す。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ネリプロクト[®]坐剤
ネリプロクト[®]軟膏

(2) 洋 名

Neriproct[®] Suppository
Neriproct[®] Ointment

(3) 名称の由来

現在市販の外用剤 Nerisona の Neri, proct(直腸・肛門)に由来

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

ジフルコルトロン吉草酸エステル(JAN)
リドカイン(JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

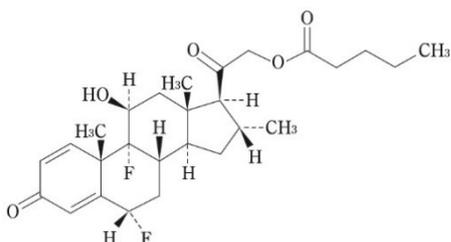
Diflucortolone Valerate(JAN)
Lidocaine(JAN)

(3) ステム

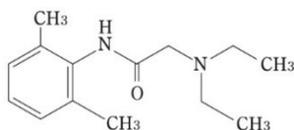
ジフルコルトロン吉草酸エステル
ステロイド医薬品：-olone
リドカイン
局所麻酔薬：-caine

3. 構造式又は示性式

ジフルコルトロン吉草酸エステル



リドカイン



4. 分子式及び分子量

ジフルコルトロン吉草酸エステル

分子式：C₂₇H₃₆F₂O₅

分子量：478.57

リドカイン

分子式：C₁₄H₂₂N₂O

分子量：234.34

5. 化学名 (命名法)

ジフルコルトロン吉草酸エステル

6 α , 9-Difluoro-11 β , 21-dihydroxy-16 α -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 21-pentanoate (IUPAC)

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

略号: DFV(ジフルコルトロン吉草酸エステル), LDC(リドカイン)

治験番号: SHZ432(ネリプロクト[®]坐剤)

SHS432(ネリプロクト[®]軟膏)

7. CAS 登録番号

59198-70-8(Diflucortolone Valerate)

2607-06-9(Diflucortolone)

137-58-6(Lidocaine)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ジフルコルトロン吉草酸エステル

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

リドカイン

本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ジフルコルトロン吉草酸エステル

本品はメタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

リドカイン

本品は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。本品は希塩酸に溶ける。

(3) 吸湿性

ジフルコルトロン吉草酸エステル

ジフルコルトロン吉草酸エステルを 25±1℃、相対湿度 60%、80%及び 100%に保った気密容器中に 30 日間保存したが、いずれの保存条件下でも重量増加を認めず、吸湿性はなかった。

リドカイン

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

ジフルコルトロン吉草酸エステル

融点：200～204℃

リドカイン

融点：66～69℃

(5) 酸塩基解離定数

ジフルコルトロン吉草酸エステル

該当資料なし

リドカイン

該当資料なし

(6) 分配係数

ジフルコルトロン吉草酸エステル

該当資料なし

リドカイン

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ジフルコルトロン吉草酸エステル

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +110～115° (乾燥物に換算したもの 0.1g, エタノール(99.5), 10mL, 100mm)

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (239nm) : 345～353 (1mg, メタノール, 100mL)

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

ジフルコルトロン吉草酸エステルの安定性

保存条件	温度	湿度	光	保存期間	保存容器	試験項目	結果
①室温	室温	—	室内散乱光 (約1000ルクス)	24ヵ月	無色透明 ガラスびん(密栓)	性状, 赤外吸収 スペクトル, 紫 外吸収スペク トル, 吸光度, 旋光度, 定量, 薄層クロマト グラフィ	変化を認めず安定であった。
	室温	—	室内散乱光 (約1000ルクス)	24ヵ月	褐色透明 ガラスびん(密栓)		変化を認めず安定であった。
②温度	40℃	—	—	6ヵ月	無色透明 ガラスびん(密栓)		変化を認めず安定であった。
	50℃	—	—	6ヵ月	無色透明 ガラスびん(密栓)		変化を認めず安定であった。
③湿度	25℃	RH 85%	—	6ヵ月	無色透明 ガラスびん(開栓)		変化を認めず安定であった。
	40℃	RH 85%	—	6ヵ月	無色透明 ガラスびん(開栓)		変化を認めず安定であった。
④光	—	—	太陽光線下	6ヵ月	無色透明 ガラスびん(密栓)		変化を認めず安定であった。
	—	—	太陽光線下	6ヵ月	褐色透明 ガラスびん(密栓)		変化を認めず安定であった。

リドカイン

該当資料なし

強制分解による生成物

ジフルコルトロン吉草酸エステルの酸分解により〔I〕の diflucortolone が、アルカリ分解により〔II〕の carboxyl 体が検出された。

〔I〕 6 α , 9-difluoro-11 β , 21-dihydroxy-16 α -methylpregna-1, 4-dien-3, 20-dione(diflucortolone)

〔II〕 6 α , 9-difluoro-11 β -hydroxy-3-oxo-16 α -methyl-1, 4-androstagen-17 β -carboxylic acid(carboxyl 体)

3. 有効成分の確認試験法

ジフルコルトロン吉草酸エステル

日局「ジフルコルトロン吉草酸エステル」による

リドカイン

日局「リドカイン」による

4. 有効成分の定量法

ジフルコルトロン吉草酸エステル

日局「ジフルコルトロン吉草酸エステル」による

リドカイン

日局「リドカイン」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

肛門

(2) 剤形の区別, 外観及び性状

外用剤 (坐剤・軟膏)

ネリプロクト®坐剤

白色～微黄色の紡すい形の坐剤である。

ネリプロクト®軟膏

白色～帯黄白色のクリーム状の軟膏である。

(3) 製剤の物性

熔融温度：32～36℃(ネリプロクト®坐剤)

(4) 識別コード

ネリプロクト®坐剤

商品名をアルミパックに直接印刷

ネリプロクト®軟膏 10g

商品名をチューブに直接印刷

ネリプロクト®軟膏 2g

商品名をチューブに直接印刷

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重,
安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

	ネリプロクト®坐剤 (1 個中)	ネリプロクト®軟膏 (1g 中)
日局ジフルコルトロン吉草酸エステル	0.2mg	0.1mg
日局リドカイン	40mg	20mg

(2) 添加物

ネリプロクト®坐剤

ハードファット

ネリプロクト®軟膏

白色ワセリン, 流動パラフィン, クエン酸ジステアリル・ヤシ油脂肪酸
ペンタエリトリオール, ソルビタンセスキオレイン酸エステル, サラシ
ミツロウ, ステアリン酸アルミニウム, pH 調整剤

(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

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ネリプロクト®坐剤の安定性

条件	温度	湿度	光	容器・曝気	期間	試験項目	
苛酷試験	温度	30℃	—	暗所	両面アルミストリップ包装	1. 性状 2. 熔融温度 3. 分解物 確認試験 (TLC) 4. 定量 (HPLC)	
		35℃					
	湿度	30℃	75%RH	暗所	両面アルミストリップ包装		8 ヶ月
					無色硬質ガラス瓶, 閉栓		
	光	室温	—	室内散乱光	無色硬質ガラス瓶, 閉栓		6 ヶ月
		室温	—	蛍光灯 (約 1,800ルクス)	ガラス製ペトリ皿(フィルム)		72 万 Lx. hr.
長期保存試験	室温	—	暗所	最終包装品	36 ヶ月		

- ・ネリプロクト®坐剤 30℃及び 35℃に 6 ヶ月間保存したところ, 経時的変化を認めず, 安定であった.
- ・ネリプロクト®坐剤を 75%RH/30℃で 8 ヶ月間保存したところ, 経時的変化を認めず, 安定であった.
- ・ネリプロクト®坐剤を室内散乱光下で 6 ヶ月間保存したところ, 3 ヶ月目からかすかな分解物 1 個を検出した.
- ・ネリプロクト®坐剤を蛍光灯下に 72 万 Lx. hr. 照射したところ, 着色とともにかすかな分解物数個を認め, 両主成分の定量値も約 15%低下した.
- ・ネリプロクト®坐剤を室温に 36 ヶ月間保存したところ, 経時的変化を認めず安定であった.

ネリプロクト®軟膏の安定性

容量	条件	温度	湿度	光	容器・曝気	期間	試験項目
10g	苛酷試験	温度	35℃	—	暗所	エポキシ・アルミチューブ	6 ヶ月
			40℃			エポキシ・アルミチューブ	
	湿度	35℃	75%RH	暗所	無色硬質ガラス瓶, 閉栓	5 ヶ月	
		40℃			無色硬質ガラス瓶, 閉栓		6 ヶ月
	光	室温	—	室内散乱光	無色硬質ガラス瓶, 閉栓	6 ヶ月	
		室温	—	蛍光灯 (約 1,800ルクス)	無色硬質ガラス瓶, 閉栓	72 万 Lx. hr.	
	長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	最終包装品 (エポキシ・アルミチューブの紙箱入り)	36 ヶ月	
2g	加速試験	35℃	75%RH	暗所	ポリエチレン・アルミラミネートチューブ	8 ヶ月	
	長期保存試験	25℃	60%RH		最終包装品 (ポリエチレン・アルミラミネートチューブの紙箱入り)	36 ヶ月	

- ・ネリプロクト®軟膏を 35℃, 40℃で 6 ヶ月間保存したところ, 6 ヶ月でかすかな分解物 1 個を検出した.
- ・ネリプロクト®軟膏を 75%RH/35℃で 5 ヶ月間保存したところ, かすかな分解物 1 個を検出した.
- ・ネリプロクト®軟膏を 75%RH/35℃で無色硬質ガラス瓶に 5 ヶ月間保存したところ, 5 ヶ月目で軟膏表面が固化し, かすかな分解物 1 個を検出した. 同 40℃では, 2 ヶ月目から表面の固化とともに, 微黄色に着色し, 6 ヶ月目で分解物 1 個を検出し, ジフルコルトロン吉草酸エステルの定量値が約 6%低下した.
- ・ネリプロクト®軟膏を無色硬質ガラス瓶 (閉栓) に入れ, 室内散乱光下で 6 ヶ月間保存及び蛍光灯下 (約 1800ルクス) に 72 万 Lx. hr. 照射したところ, 経時的変化を認めず安定だった.

	<ul style="list-style-type: none"> ・ネリプロクト[®]軟膏をポリエチレン・アルミラミネートチューブで 75% RH/35℃に 8 ヶ月間保存したところ, 5 ヶ月目からかすかな分解物を 1 個認めた. ・ネリプロクト[®]軟膏をエポキシ・アルミチューブおよびポリエチレン・アルミラミネートチューブで 60%RH/25℃に 36 ヶ月間保存したところ, 経時的変化を認めず安定であった.
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	該当しない
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	<ul style="list-style-type: none"> ・呈色反応 ・薄層クロマトグラフィー
11. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
12. カ 価	該当しない
13. 混入する可能性のある夾雑物	特になし
14. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報	特になし
15. 刺激性	該当資料なし
16. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

痔核に伴う症状(出血、疼痛、腫脹)の緩解

2. 用法及び用量

ネリプロクト®坐剤

通常、成人には1回1個を1日2回肛門内に挿入する。

ネリプロクト®軟膏

通常、成人には1日2回適量を肛門内に注入する。

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

ネリプロクト®坐剤の有効率

総計 607 例の痔核患者を対象に二重盲検試験、比較試験と一般臨床試験を行ったところ、本剤の痔核に対する有効率(改善以上)は 68.0%であった。疾患別の有効率は次のとおりであった。(承認時集計)

疾患名	改善以上(%)	やや改善以上(%)
内痔核	66.6(263/395)	91.1(360/395)
内外痔核	69.5(137/197)	90.9(179/197)
外痔核	86.7(13/15)	93.3(14/15)

ネリプロクト®軟膏の有効率

総計 208 例の痔核患者を対象に比較試験と一般臨床試験を行ったところ、本剤の痔核に対する有効率(改善以上)は 77.4%であった。疾患別の有効率は次のとおりであった。(承認時集計)

疾患名	改善以上(%)	やや改善以上(%)
内痔核	72.5(95/131)	92.4(121/131)
内外痔核	78.8(41/52)	94.2(49/52)
外痔核	100.0(25/25)	100.0(25/25)

(3) 臨床薬理試験

〈忍容性試験〉

1 個中にジフルコルトロン吉草酸エステル 0.2mg とリドカイン 40mg を含む坐剤、及びジフルコルトロン吉草酸エステル 0.4mg とリドカイン 40mg を含む坐剤を、それぞれ 7 人の健康成人男子に、1 回 1 個、1 日 3 回、14 日間連続肛門内に挿入し、局所ならびに全身的耐容性の検討を行った結果、いずれの製剤でも副腎皮質機能への影響を含め全身的な副作用を認めず、肛門部の変化も認められないことから、試験された用法・用量では、全身及び局所の耐容性に問題のないことが確認された。¹⁾

(4) 探索的試験

〈用量反応探索試験〉

ネリプロクト®坐剤

痔核患者 110 例を対象に、1 個中にジフルコルトロン吉草酸エステル 0.1mg とリドカイン 40mg を含む坐剤、及びジフルコルトロン吉草酸エステル 0.4mg とリドカイン 40mg を含む坐剤を用い、臨床用量設定のための用量検討予備試験を行った。その結果、全般改善度、症状別改善度及び有用性の全てにおいて、ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.4mg 含有の坐剤が優れていた。そのため、次の用量反応試験では、本剤を用いることが妥当と判断された。²⁾

ネリプロクト®軟膏

痔核あるいは裂肛患者 55 例を対象に、2g 中にジフルコルトロン吉草酸エステル 0.2mg とリドカイン 40mg を含む軟膏を用いて、有効性と安全性の面から軟膏の臨床用量の確認試験を行った。1 日 2 回、適量を 2 週間連続塗布又は注入し、副腎皮質機能に及ぼす影響及び有効性を確認した結果、血中コルチゾールを含めて臨床検査値に薬剤によると思われる異常変動は認められなく、かつ有用率は痔核 77.1%、裂肛 91.7%、痔核と裂肛の併発 100%であり、その有用性が確認された。³⁾

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁴⁾

試験デザイン		二重盲検試験
対象		保存療法の適応である内痔核および内外痔核患者で、試験参加の同意を得られた症例（各例数は解析対象例数） B 群（ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.2mg 及びリドカイン 40mg を含む坐剤）：67 例、C 群（ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.4mg 及びリドカイン 40mg を含む坐剤）：64 例、L 群（リドカイン 40mg を含む坐剤）：59 例、P 群（プラセボ坐剤）：61 例、S 群（シエリプロクト坐剤）：30 例
主な除外基準		1) 腫脹のない症例 2) 常に脱出したままになっていて還納不能のもの、すなわち Goligher の内痔核分類IV度に該当する症例 3) 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 4) 痔核以外の疾患の治療剤として坐薬を使用中の症例 5) その他医師がこの試験にふさわしくないと判断した症例
試験方法		1 回 1 個、1 日 2 回（朝と就寝前）2 週間連続肛門内に挿入し、投与前、投与開始 1 週間後及び 2 週間後に観察した
結果	有効性	全般改善度、症状別改善度及び有用性の面で、ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.2mg を含む製剤が最も良い成績を示したことより、臨床用量はジフルコルトロン吉草酸エステル 0.2mg 及びリドカイン 40mg を含む製剤が妥当と結論された
	副作用	C 群に 1 例（湿疹）、B 群に 1 例（下痢）を認めたが、ともに軽度で試験の継続には支障なく、自然治癒した

2) 比較試験

ネリプロクト®坐剤⁵⁾

試験デザイン		比較試験			
対象		保存療法の適応である内痔核患者（外痔核合併症例を含む）で、試験参加の同意を得られた症例を対象（各症例数は解析対象例数） ネリプロクト®坐剤（ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.2mg、リドカイン 40mg）群：111 例、トリベノシド配合坐剤（トリベノシド 200mg、リドカイン 40mg）群：109 例			
主な除外基準		1) 常に脱出したままになっていて還納不能のもの、すなわち Goligher の内痔核分類IV度に該当する症例 2) 痔瘻、裂肛、肛門周囲炎、肛門湿疹など他の肛門疾患を合併している症例 3) 痔核以外の疾患の治療剤として坐剤を使用中の症例 4) その他医師がこの試験にふさわしくないと判断した症例			
試験方法		1 回 1 個、1 日 2 回（朝と就寝前）2 週間連続投与し、投与前、投与開始 3 日後、1 週間後及び 2 週間後に観察した			
結果	有効性	全般改善度、症状別改善度、症状消失日、安全性などを総合的に考慮して判定した有用性は、1 週ではネリプロクト®坐剤はトリベノシド配合坐剤と同等もしくはそれ以上の有用性を示した			
	副作用	両薬剤とも副作用は認められず、薬剤投与による臨床検査値の異常も認められなかった			

評価時期	薬剤	有用率		U 検定
		%	χ^2 検定	
1 週	ネリプロクト®坐剤	55.0	NS	NS
	トリベノシド配合坐剤	48.6		
2 週	ネリプロクト®坐剤	66.0	NS	NS
	トリベノシド配合坐剤	65.0		

NS：有意差なし

ネリプロクト[®]軟膏⁶⁾

試験デザイン		比較試験																																																							
対象		保存療法の適応である痔核患者及び裂肛患者で、試験参加の同意を得られた症例（各例数は解析対象例数） 軟膏群：109例、坐剤群：110例																																																							
主な除外基準		1) 常に脱出したままになっていて還納不能のもの、すなわち Goligher の内痔核分類IV度に該当する症例及び裂肛では裂肛部分切除、肛門括約筋切断手術の対象となる症例 2) 痔瘻、肛門周囲炎、肛門湿疹など他の肛門疾患を合併している症例及び裂肛では肛門拡張術を施した症例 3) 痔核以外の疾患の治療剤として坐薬を使用中の症例 4) その他医師がこの試験にふさわしくないと判断した症例																																																							
試験方法		ネリプロクト [®] 軟膏はネリプロクト [®] 坐剤の新剤型に相当するため、ネリプロクト [®] 坐剤を対照薬とした。 1回1本、1日2回（朝と就寝前）2週間連続注入（軟膏）または挿入（坐剤）し、投与前、投与開始1週間後及び2週間後に観察した																																																							
結果	有効性	投与1週間後及び2週間後の改善率は、軟膏群では61.1%、75.0%を示し、坐剤群では58.3%、74.7%であり、両群の間に有意差を認めなかった																																																							
	副作用	軟膏群にかゆみ、蕁麻疹、軟便化を各1例認め、坐剤群にはかゆみ、尿道熱感、悪心を各1例認めた。重篤なものはなかった。																																																							
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>薬剤</th> <th>例数</th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>欠測</th> <th>改善以上 (%)</th> <th>χ^2 検定</th> <th>U 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1週</td> <td>軟膏</td> <td>108</td> <td>15</td> <td>51</td> <td>37</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>61.1</td> <td rowspan="2">NS</td> <td rowspan="2">NS</td> </tr> <tr> <td>坐剤</td> <td>108</td> <td>15</td> <td>48</td> <td>36</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>58.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2週</td> <td>軟膏</td> <td>100</td> <td>20</td> <td>55</td> <td>21</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>9</td> <td>75.0</td> <td rowspan="2">NS</td> <td rowspan="2">NS</td> </tr> <tr> <td>坐剤</td> <td>95</td> <td>19</td> <td>52</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>15</td> <td>74.7</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">NS : p>0.1</p>		評価時期	薬剤	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	欠測	改善以上 (%)	χ^2 検定	U 検定	1週	軟膏	108	15	51	37	4	1	1	61.1	NS	NS	坐剤	108	15	48	36	9	0	2	58.3	2週	軟膏	100	20	55	21	3	1	9	75.0	NS	NS	坐剤	95	19	52	19	4	1	15	74.7
評価時期	薬剤	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	欠測	改善以上 (%)	χ^2 検定	U 検定																																														
1週	軟膏	108	15	51	37	4	1	1	61.1	NS	NS																																														
	坐剤	108	15	48	36	9	0	2	58.3																																																
2週	軟膏	100	20	55	21	3	1	9	75.0	NS	NS																																														
	坐剤	95	19	52	19	4	1	15	74.7																																																

3) 安全性試験

〈長期投与試験〉⁷⁾

試験デザイン		比較試験	
対象		保存療法の適応である痔核患者及び裂肛患者で、本試験の内容及び起こり得る副作用について十分な説明を受けた上で同意した36例	
主な除外基準		1) 内痔核で常に脱出したままになっていて還納不能のもの、すなわち Goligher の内痔核分類IV度に該当する症例及び裂肛の陈旧性で肛門の癒痕狭窄を来している症例及び肛門潰瘍、肛門腫瘍、肛門ポリープ、見張り疣を形成している症例 2) 痔瘻、肛門周囲膿瘍など他の肛門疾患を合併している症例 3) 痔核以外の疾患の治療剤として坐剤を使用中の症例 4) その他医師がこの試験にふさわしくないと判断した症例	
試験方法		1回1個、1日1~3個、2~6週間連続投与し、投与前、投与開始後2週間ごとに観察した	
結果	有効性	投与第2週までと最終観察日での全般改善度の「改善」以上は36例全体ではそれぞれ69.4%と83.3%であり、最終観察日の成績が投与第2週までのそれを上まわった。	
	安全性	4週間以上継続投与された30例を含めて全症例中、副作用や薬剤に起因すると考えられる臨床検査値異常は認められず、本剤は長期投与に耐えうる安全性を有する薬剤であることが示唆された	

4) 患者・病態別試験

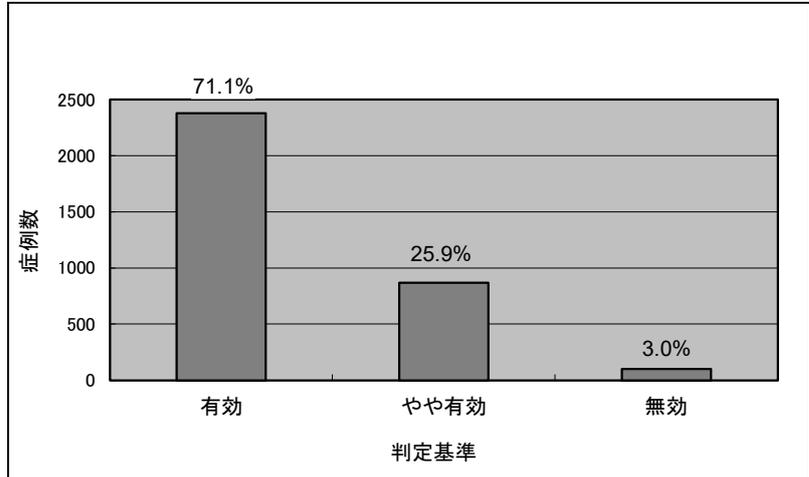
該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

〈使用成績調査〉

ネリプロクト[®]坐剤，軟膏の2剤型を併せた使用成績調査の有効性解析対象症例 3,346 例における成績は有効 71.1%(2,379/3,346)，やや有効 25.9%(867/3,346)，無効は3.0%(100/3,346)であった。



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
特になし

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

ジフルコルトロン吉草酸エステル
フルオシノニド, ベタメタゾン吉草酸エステル, ヒドロコルチゾン
リドカイン
プロカイン塩酸塩, ジブカイン塩酸塩, プピバカイン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

直腸・肛門

作用機序

ジフルコルトロン吉草酸エステル

血管収縮作用, 浮腫抑制作用, 滲出液抑制作用, 肉芽増殖抑制作用等の
グルココルチコイド系副腎皮質ホルモン作用による。

リドカイン

末梢神経系における神経伝導の抑制 (鎮痛作用)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗炎症作用

- ・クロトン油誘発痔疾モデル(ラット)における各種ステロイドの ID₅₀ は、ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.0001%, プレドニゾロン 0.091%, ヒドロコルチゾン 0.33%, ヒドロコルチゾンカプロン酸エステル 0.76% であり、ジフルコルトロン吉草酸エステルが最も強力な抗炎症作用を示した。⁸⁾
- ・本剤は、クロトン油誘発痔疾モデル(ラット), 擦過刺激痔疾モデル(ラット)のいずれにおいても、ヒドロコルチゾンカプロン酸エステルを含有する痔疾用剤と同等ないしはより強力な抗炎症作用を示した。また、ヒドロコルチゾン含有痔疾用剤および副腎皮質ホルモンを含有しない痔疾用剤に比し抗炎症作用が強力であった。⁸⁾

鎮痛作用

- ・本剤は、カラゲニン・カオリン足蹠浮腫(ラット)において、疼痛に対しリドカインによる速効性の鎮痛効果とジフルコルトロン吉草酸エステルによる炎症痛の経時的な軽減が認められた。⁸⁾

(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	内痔核および内外痔核患者 9 例にネリプロクト®坐剤を 1 日 2 回(12 時間間隔), 7 日間(合計 14 個)反復投与 2 時間後, 血中ジフルコルトロン吉草酸エステルおよびリドカイン濃度を測定したところ, ジフルコルトロン吉草酸エステルは 8 例の患者で検出されず(<0.1ng/mL), 1 例で 0.22ng/mL の値を示した。リドカインは 20±8ng/mL であった。 ⁹⁾
(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	普通用量では認められない
(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	ヒトに ³ H-0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステル 100mg/16cm ² を塗布したところ, 正常皮膚からは 4 時間以内に適用量の約 0.2%, 損傷皮膚からは約 0.4%が吸収された。 ¹⁰⁾
(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	健康男子 2 例に ³ H-ジフルコルトロン吉草酸エステル 1mg を静注したときの排泄は, 平均して半減期 7.8 時間で血中から消失し注射後 7 日間で投与量の 93~98%が尿および糞中排泄された。放射活性体の腎クリアランスは, 注射後 0~48 時間で 1.1 および 0.8mL/分/kg であった。 ¹¹⁾
(5) クリアランス	健康男子 2 例に ³ H-ジフルコルトロン吉草酸エステル 1mg を静注したところ, 放射活性体の腎クリアランスは, 注射後 0~48 時間で, 1.1 および 0.8mL/分/kg であった。 ¹¹⁾
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	<p>〈参考〉</p> <p>³H-ジフルコルトロン吉草酸エステルおよび ¹⁴C-リドカインは <i>in vitro</i> (ラット血漿)の条件では, 単独・共存下にかかわらず各々約 97%, 約 90%の結合率を示した。¹²⁾</p>

3. 吸 収

吸収部位：直腸

〈参考〉

ラットに ³H-ジフルコルトロン吉草酸エステル/¹⁴C-リドカイン坐剤 (0.01, 2mg/kg)を直腸内に3時間挿入するとき、48時間以内にジフルコルトロン吉草酸エステルは投与量の17%、リドカインは約70%が吸収された。¹²⁾

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

〈参考〉

ジフルコルトロン吉草酸エステル

妊娠マウスに ³H-ジフルコルトロン吉草酸エステル(0.5mg/kg)を塗布した結果、血中総放射活性は48時間目に最高値(1.85±0.08ng/mL)を示し、24～96時間では1.5～2.0ng/mLの範囲に保たれた。48時間目における胎仔の放射活性と母獣血中濃度との対比は0.8:1であり、以後母獣血液濃度レベルの低下とともに減少し、胎仔への選択的な蓄積は認められなかった。¹³⁾

リドカイン

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

授乳ラットに ³H-ジフルコルトロン吉草酸エステル/¹⁴C-リドカインを静注後、24時間連続授乳下での乳仔への移行量は、母獣への投与量の約0.1%に相当した。¹²⁾

(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

切除ヒト皮膚を用いた実験で、ジフルコルトロン吉草酸エステルは、皮膚内ではほとんど代謝されず、塗布7時間後においても80～90%のジフルコルトロン吉草酸エステルと5～15%のジフルコルトロン及び5～8%未同定化合物が検出された。皮膚内における未変化体の平均貯留時間は、約6～12時間と長い、血中移行後は速やかにジフルコルトロンに分解され排泄された。¹⁴⁾

(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

ジフルコルトロン吉草酸エステルは、皮膚内ではほとんど代謝されず、塗布7時間後においても80～90%のジフルコルトロン吉草酸エステルと5～15%のジフルコルトロン及び5～8%未同定化合物が検出された。¹⁴⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	皮膚内における未変化体の平均貯留時間は、約 6～12 時間と長いですが、血中移行後は速やかにジフルコルトロンに分解され排泄された。 ¹⁴⁾
6. 排泄	腎・肝
(1) 排泄部位及び経路	ジフルコルトロン吉草酸エステル
(2) 排泄率	健康男子に ³ H-ジフルコルトロン吉草酸エステル 1mg を静注すると、極めて急速に開裂し、5 分後には未開裂のエステルは血漿中にほとんど検出されず、24 時間までに投与量の約 56% が尿中に排泄され、7 日までに尿及び糞から投与量の 98～93% が回収された。
	尿と糞便中排泄比は、平均 3 : 1 であった。また、血漿中の主代謝物として、ジフルコルトロン及び 11-ケト-ジフルコルトロンが同定された。 ¹¹⁾
	リドカイン
	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）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 局所に結核性、化膿性又は梅毒性感染症、ウイルス性疾患のある患者〔症状を悪化させることがある〕
- (2) 局所に真菌症（カンジダ症、白癬等）のある患者〔症状を悪化させることがある〕
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) ジフルコルトロン吉草酸エステル、リドカインに対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- (1) 副腎皮質ステロイドは免疫機能を抑制するため、感染症を増悪させることがある。
- (2) 副腎皮質ステロイドは免疫機能を抑制するため、感染症を増悪させることがある。
- (3) 本剤及び本剤の添加物を含む各成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤使用により副作用の発現の可能性が高い。
- (4) 本剤の有効成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤使用により副作用の発現の可能性が高い。

【原則禁忌】

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

【慎重投与】（次の患者には慎重に投与すること）

他のリドカイン製剤が併用投与される患者〔リドカインの血中濃度が上昇するおそれがある〕

6. 重要な基本的注意と

その理由及び処置方法

- (1) 本剤での治療は対症療法であるため、概ね1週間を目処として使用し、その後の継続投与については、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に行うこと。
- (2) 局所に感染症又は真菌症がある場合には、使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する必要がある場合には、あらかじめ適切な抗菌剤、抗真菌剤による治療を行うか、又はこれらとの併用を考慮すること。

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

ネリプロクト®坐剤では、総症例 2,182 例中、18 例(0.82%)に副作用が認められた。副作用は、痒痒(症)と鼓腸放屁が各 5 件(0.23%)、刺激感が 2 件(0.09%)、発疹、下痢、悪心、眠気、頭痛、微熱、ほてりが各 1 件(0.05%)等であった。臨床検査値異常は認められなかった。(再審査終了時)

ネリプロクト®軟膏では、総症例 2,612 例中、13 例(0.50%)に副作用が認められた。副作用は痒痒(症)・肛門痒痒症 3 件(0.11%)、刺激感、下痢、蕁麻疹、出血各 1 件(0.04%)等であった。臨床検査値異常は認められなかった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

添付文書中に重大な副作用の記載なし。

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

ネリプロクト®坐剤

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚の感染症			皮膚及び陰部の真菌症(カンジダ症、白癬等)、ウイルス性及び細菌性感染症
過敏症	痒痒感	皮膚刺激感、下痢	
下垂体・副腎皮質系機能			大量又は長期使用による下垂体・副腎皮質系機能の抑制
長期連用			長期連用による全身投与の場合と同様な症状
消化器	鼓腸放屁		

ネリプロクト®軟膏

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚の感染症			皮膚及び陰部の真菌症(カンジダ症、白癬等)、ウイルス性及び細菌性感染症
過敏症	痒痒感	皮膚刺激感、下痢、発疹	
下垂体・副腎皮質系機能			大量又は長期使用による下垂体・副腎皮質系機能の抑制
長期連用			長期連用による全身投与の場合と同様な症状
消化器		鼓腸放屁	

(4) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況

製品	ネリプロクト®軟膏			ネリプロクト®坐剤		
時期	承認時 まで	使用成績 調査	合 計	承認時 まで	使用成績 調査	合 計
調査症例数	281	2,331	2,612	682	1,500	2,182
副作用発現症例数 (件数)	6(6)	7(10)	13(16)	12(13)	6(7)	18(20)
副作用発現症例率%	2.14	0.30	0.50	1.76	0.40	0.82
副作用の種類	副作用発現件数 (%)			副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器 障害						
痒痒(症)	2(0.71)	—	2(0.08)	4(0.59)	1(0.07)	5(0.23)
肛囲痒痒症	—	1(0.04)	1(0.04)	—	—	—
蕁麻疹	1(0.36)	—	1(0.04)	—	—	—
発疹	—	2(0.09)	2(0.08)	1(0.15)	—	1(0.05)
消化器障害						
鼓腸放屁*	—	1(0.04)	1(0.04)	1(0.15)	4(0.27)	5(0.23)
下痢	1(0.36)	—	1(0.04)	1(0.15)	—	1(0.05)
出血(痔)	1(0.36)	—	1(0.04)	—	—	—
悪心	—	—	—	1(0.15)	—	1(0.05)
便秘	—	—	—	—	1(0.07)	1(0.05)
粘液便	—	1(0.04)	1(0.04)	—	—	—
適用部位障害						
投与部位刺激感	1(0.36)	—	1(0.04)	1(0.15)	1(0.07)	2(0.09)
接触(性)皮膚炎	—	2(0.09)	2(0.08)	—	—	—
精神障害						
眠気	—	—	—	1(0.15)	—	1(0.05)
一般全身障害						
頭痛	—	—	—	1(0.15)	—	1(0.05)
微熱	—	—	—	1(0.15)	—	1(0.05)
悪寒	—	1(0.04)	1(0.04)	—	—	—
ほてり	—	—	—	1(0.15)	—	1(0.05)
抵抗機構障害						
カンジダ症	—	1(0.04)	1(0.04)	—	—	—
くしゃみ発作	—	1(0.04)	1(0.04)	—	—	—

*：腹部膨満感を含む

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する
注意及び試験法

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者，ジフルコルトロン吉草酸エステル，リドカインに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 痒痒感，皮膚刺激感，下痢があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。

9. 高齢者への投与	一般に高齢者では副作用があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察しながら使用すること。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、大量又は長期にわたる使用を避けること。
11. 小児等への投与	<ul style="list-style-type: none"> (1) 乳児・小児に対する安全性は確立していない。 (2) ステロイド剤の大量又は長期の使用により発育障害をきたすという報告がある。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	一般臨床検査を実施した症例 425 例(坐剤)、154 例(軟膏)では、特に変動はみられず、異常値は認められなかった。また、副腎皮質機能の指標となる血清コルチゾールの異常低下は測定を実施した 210 例(坐剤)、54 例(軟膏)において認められなかった。(承認時)
13. 過量投与	大量又は長期にわたる使用により、下垂体・副腎皮質系機能の抑制をきたすことがあるので注意すること。
14. 適用上の注意	<ul style="list-style-type: none"> (1) 眼科用として使用しないこと。(軟膏) (2) 本剤は直腸投与のみに使用するよう指導すること。(坐剤)
15. その他の注意	<ul style="list-style-type: none"> (1) 小児の手にとどかない所に保管するよう指導すること。 (2) 高温になると硬度が低下し挿入しにくいことがあるので、その場合には被包のまま坐剤の先端を下に向け冷水等で冷し固くしてから使用すること。(坐剤)
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

マウスにジフルコルトロン吉草酸エステルとリドカインの配合剤 (0.015+3)mg/kg を皮下投与したところ、異常は全く認められなかった。大量投与によって、歩行失調、正向反射消失、散瞳、間代性痙攣等が認められた。また、抗痙攣作用、鎮痛作用及び筋弛緩作用もみられたが、リドカインの作用によるものと考えられた。¹⁵⁾

(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

ジフルコルトロン吉草酸エステル・リドカイン配合剤(1:200)、ジフルコルトロン吉草酸エステル、リドカインのLD50(mg/kg)¹⁶⁾

動物・ 投与ルート	薬物 ジフルコルトロン吉草酸 エステル+リドカイン	ジフルコルトロン吉 草酸エステル	リドカイン
ラット(♂)・皮下	1010	30	1140

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットにジフルコルトロン吉草酸エステルとリドカイン配合剤(1:200)、0.0064, 0.032, 0.16, 0.8, 4および20mg/kgを連続14週間(毎日1回)皮下投与すると、体重増加抑制、白血球数、リンパ球比率の減少等、他の副腎皮質ホルモンに共通して認められるもの以外に、特異な変化は認められなかった。¹⁷⁾

慢性毒性

ジフルコルトロン吉草酸エステル

ラットにジフルコルトロン吉草酸エステル 0.04, 0.4, 4.0μg/kgを約6ヵ月間連続皮下投与したところ、亜急性毒性と同様に、他の合成副腎皮質ホルモンに共通して認めるもの以外に特異な変化を認めなかった。これらの症状は、投与中止後比較的早期に回復を示した。また、最大無作用量は0.4μg/kgをやや下回る量と考えられた。¹⁸⁾

リドカイン

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

ジフルコルトロン吉草酸エステル

妊娠前及び妊娠初期(マウス)、器官形成期(マウス、ラット、ウサギ)及び周産期・授乳期(マウス)に皮下投与したところ、器官形成期にのみ副腎皮質ホルモンに共通した催奇形作用(口蓋裂など)が認められた。^{19~23)}

リドカイン

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

該当資料なし

2) 溶血性

該当資料なし

3) 抗原性

該当資料なし

4) 局所刺激性

- ・ウサギに本剤および本剤の 1/5 用量を連続 4 週間直腸内投与し、局所刺激性試験を行ったところ、局所刺激性は認められなかった(坐剤).²⁴⁾
- ・本剤および本剤の基剤 0.5mg をウサギ背部皮膚に 24 時間密封塗布し、皮膚一次刺激性試験を行ったところ、弱い刺激性が認められた(軟膏).²⁵⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：劇薬 有効成分：ジフルコルトロン吉草酸エステル：毒薬 リドカイン：劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：ネリプロクト [®] 坐剤 3年 ネリプロクト [®] 軟膏 3年
3. 貯法・保存条件	高温を避けて保存。 坐剤の先端が下に向く様に箱のマークの 上 に従い保存すること。（坐剤）
4. 薬剤取扱い上の注意点	1) 高温になると硬度が低下し挿入しにくいことがあるので、その場合には被包のまま坐剤の先端を下に向け冷水等で冷し固くしてから使用すること。（坐剤） 2) 小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	・「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照 ・くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	特になし
5. 承認条件等	特になし
6. 包装	ネリプロクト [®] 坐剤 14個, 140個, 350個 ネリプロクト [®] 軟膏 2g×14, 2g×140, 2g×350, 10g×10
7. 容器の材質	ネリプロクト [®] 坐剤 アルミ・ストリップ(ホイル)包装 ネリプロクト [®] 軟膏 10g エポキシ・アルミチューブ ネリプロクト [®] 軟膏 2g ポリエチレン・アルミラミネートチューブ
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ネイサート坐剤, ネリコルト坐剤, ネリザ坐剤・軟膏 同効薬：大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン, トリベノシド・リドカイン, ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン硫酸塩・ジブカイン塩酸塩・エスクロシド

9. 国際誕生年月日 1993年7月2日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
- | 承認番号 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|-----------|-----------|------------------|
| ネリプロクト®坐剤 | 1993年7月2日 | 20500AMY00205000 |
| ネリプロクト®軟膏 | 1993年7月2日 | 20500AMY00206000 |
11. 薬価基準収載年月日 1993年8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 特になし
13. 再審査結果, 再評価結果
公表年月日及びその内容 再審査結果公表年月日 2002年9月25日
内容: 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。
14. 再審査期間 1993年7月2日~1997年7月1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 | 包装単位 | HOT(13桁)番号 | 厚生労働省薬価基準
収載薬品コード | レセプト電算
コード |
|---------------|----------|---------------|----------------------|---------------|
| ネリプロクト®
坐剤 | 1.8g×14 | 1056389040201 | 2559814J1020 | 662550035 |
| | 1.8g×140 | 1056389040202 | | |
| | 1.8g×350 | 1056389040203 | | |
| ネリプロクト®
軟膏 | 2g×14 | 1056396040301 | 2559814M1026 | 662550036 |
| | 2g×140 | 1056396040302 | | |
| | 2g×350 | 1056396040303 | | |
| | 10g×10 | 1056396040401 | | |
17. 保険給付上の注意 特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) バイエル薬品社内資料：坐剤の第1相試験 (1988)
- 2) バイエル薬品社内資料：用量検討予備試験 (1985)
- 3) 衣笠昭ほか：基礎と臨床 23(15), 5999-6005 (1989)
- 4) 衣笠昭ほか：薬理と治療 17(11), 5565-5580 (1989)
- 5) 衣笠昭ほか：薬理と治療 17(12), 5935-5951 (1989)
- 6) 衣笠昭ほか：薬理と治療 17(12), 5953-5965 (1989)
- 7) 吉田鉄郎：薬理と治療 17(6), 2974-2977 (1989)
- 8) 西木克侑ほか：日本薬理学雑誌 92, 227-240 (1988)
- 9) バイエル薬品社内資料：痔疾患患者での血中濃度の測定 (1991)
- 10) Täuber, U. : *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 26(7b), 1479-1484 (1976)
- 11) Mützel, W. : *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 26(7b), 1487-1492 (1976)
- 12) バイエル薬品社内資料：ラットにおける配合剤の薬物動態 (1986)
- 13) 市下浩子ほか：薬理と治療 5(臨3), 739-747 (1977)
- 14) Täuber, U. et al. : *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 26(7b), 1484-1487 (1976)
- 15) 生駒幸弘ほか：薬理と治療 20(5), 1879-1897 (1992)
- 16) 真田緑ほか：日獨医報 34(4), 818-822 (1990)
- 17) 岩井克己ほか：日獨医報 34(4), 823-840 (1990)
- 18) 江角吉造ほか：医薬品研究 9(1), 36-63 (1978)
- 19) 江角吉造ほか：薬物療法 10(11), 1427-1435 (1977)
- 20) 江角吉造ほか：薬物療法 11(2), 237-256 (1978)
- 21) 江角吉造ほか：薬物療法 10(10), 1357-1365 (1977)
- 22) 江角吉造ほか：薬物療法 11(2), 229-236 (1978)
- 23) 江角吉造ほか：薬物療法 11(2), 257-272 (1978)
- 24) 伊東一女ほか：日獨医報 34(4), 848-853 (1990)
- 25) 伊東一女ほか：日獨医報 34(4), 841-847 (1990)

2. その他の参考文献

特になし

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

特になし

製造販売元(輸入) **レオファーマ株式会社**
東京都千代田区神田神保町1-105

販売元

LTLファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号