

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

再審査結果と 使用上の注意改訂のお知らせ

内痔核硬化療法剤

ジオン[®]注 生食液付

ZIONE[®] INJECTION

ジオン[®]注 無痛化剤付

ZIONE[®] INJECTION/LIDOCAINE

硫酸アルミニウムカリウム水和物・タンニン酸注射液

2011年11月

田辺三菱製薬株式会社

このたび、標記製品につきまして、薬事法に基づく再審査の結果、現行の承認【効能・効果】、【用法・用量】は変更のない旨通知されましたので、お知らせ致します。

併せて「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡下さいますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品をお届けするには若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い致します。

また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://di.mt-pharma.co.jp/di/>) 「医療関係者向け情報」でもご覧いただけます。

■再審査結果

項目	再審査結果	承認内容
効能・効果	承認内容と同じ	脱出を伴う内痔核
用法・用量	承認内容と同じ	【ジオン注生食液付】 本剤の投与に先立ち、腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔により肛門括約筋を弛緩させる。 用時、ジオン注生食液付1バイアル(10mL)に添付の生理食塩液10mLを加えて20mLとし、硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製する。 通常、成人には、1つの主痔核あたり2%溶液として9～13mLを分割して粘膜下に投与する。 なお、投与量は患者の病態により適宜増減することとし、1回の治療あたりの総投与量は2%溶液として60mL以内とする。 【ジオン注無痛化剤付】 本剤の投与に先立ち、局所麻酔により肛門括約筋を弛緩させる。 用時、ジオン注無痛化剤付1バイアル(10mL)に添付の希釈液10mLを加えて20mLとし、硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製する。 通常、成人には、1つの主痔核あたり2%溶液として9～13mLを分割して粘膜下に投与する。 なお、投与量は患者の病態により適宜増減することとし、1回の治療あたりの総投与量は2%溶液として60mL以内とする。

改訂後 (下線 部：追記改訂箇所)	改訂前
<p>【使用上の注意】 〔ジオン注生食液付〕</p> <p>3. 副作用〈抜粋〉</p> <p>国内の臨床試験において、安全性評価対象例126例中21例(17%)39件に副作用が認められた。主な副作用は発熱9件(7%)、血圧低下4件(3%)、頭痛3件(2%)、嘔気3件(2%)、食欲不振3件(2%)等であった。</p> <p>また、主な臨床検査値異常変動としては、CRP上昇12%(15/126例)、尿中β_2マイクログロブリン上昇8%(10/122例)、リンパ球減少6%(8/125例)、好中球増加5%(6/120例)、白血球数上昇5%(6/125例)等であった。</p> <p>更に、本剤の投与により発現することが予想された合併症を「投与後合併症」として別に集計したところ、126例中117例(93%)に認められた。主な投与後合併症は、肛門部硬結98例(78%)、肛門部疼痛60例(48%)、排便困難26例(21%)等であった。</p> <p><u>市販後の調査において、安全性評価対象例3,519例中364例(10%)に副作用が認められた。主な副作用は発熱104件(3%)、血圧低下74件(2%)、及び肛門周囲痛48件(1%)であった(再審査終了時)。</u></p> <p>〔ジオン注無痛化剤付〕</p> <p>3. 副作用〈抜粋〉</p> <p>国内の臨床試験において、安全性評価対象例126例中21例(17%)39件に副作用が認められた。主な副作用は発熱9件(7%)、血圧低下4件(3%)、頭痛3件(2%)、嘔気3件(2%)、食欲不振3件(2%)等であった。</p> <p>また、主な臨床検査値異常変動としては、CRP上昇12%(15/126例)、尿中β_2マイクログロブリン上昇8%(10/122例)、リンパ球減少6%(8/125例)、好中球増加5%(6/120例)、白血球数上昇5%(6/125例)等であった。</p> <p>更に、本剤の投与により発現することが予想された合併症を「投与後合併症」として別に集計したところ、126例中117例(93%)に認められた。主な投与後合併症は、肛門部硬結98例(78%)、肛門部疼痛60例(48%)、排便困難26例(21%)等であった。</p> <p><u>市販後の調査において、安全性評価対象例3,519例中364例(10%)に副作用が認められた。主な副作用は発熱104件(3%)、血圧低下74件(2%)、及び肛門周囲痛48件(1%)であった(再審査終了時)。</u></p> <p>また、添付の希釈液は塩酸リドカインとして0.5%含有しており、リドカインによる「重大な副作用」としてショック、痙攣、悪性高熱が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>【使用上の注意】 〔ジオン注生食液付〕</p> <p>3. 副作用〈抜粋〉</p> <p>国内の臨床試験において、安全性評価対象例126例中21例(17%)39件に副作用が認められた。主な副作用は発熱9件(7%)、血圧低下4件(3%)、頭痛3件(2%)、嘔気3件(2%)、食欲不振3件(2%)等であった。</p> <p>また、主な臨床検査値異常変動としては、CRP上昇12%(15/126例)、尿中β_2マイクログロブリン上昇8%(10/122例)、リンパ球減少6%(8/125例)、好中球増加5%(6/120例)、白血球数上昇5%(6/125例)等であった。</p> <p>更に、本剤の投与により発現することが予想された合併症を「投与後合併症」として別に集計したところ、126例中117例(93%)に認められた。主な投与後合併症は、肛門部硬結98例(78%)、肛門部疼痛60例(48%)、排便困難26例(21%)等であった。</p> <p>〔ジオン注無痛化剤付〕</p> <p>3. 副作用〈抜粋〉</p> <p>国内の臨床試験において、安全性評価対象例126例中21例(17%)39件に副作用が認められた。主な副作用は発熱9件(7%)、血圧低下4件(3%)、頭痛3件(2%)、嘔気3件(2%)、食欲不振3件(2%)等であった。</p> <p>また、主な臨床検査値異常変動としては、CRP上昇12%(15/126例)、尿中β_2マイクログロブリン上昇8%(10/122例)、リンパ球減少6%(8/125例)、好中球増加5%(6/120例)、白血球数上昇5%(6/125例)等であった。</p> <p>更に、本剤の投与により発現することが予想された合併症を「投与後合併症」として別に集計したところ、126例中117例(93%)に認められた。主な投与後合併症は、肛門部硬結98例(78%)、肛門部疼痛60例(48%)、排便困難26例(21%)等であった。</p> <p>また、添付の希釈液は塩酸リドカインとして0.5%含有しており、リドカインによる「重大な副作用」としてショック、痙攣、悪性高熱が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>

改訂後（下線 部：追記改訂箇所）					改訂前				
〔ジオン注生食液付・ジオン注無痛化剤付 共通〕 3. 副作用〈抜粋〉 (2) その他の副作用					〔ジオン注生食液付・ジオン注無痛化剤付 共通〕 3. 副作用〈抜粋〉 (2) その他の副作用				
頻度 種類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	頻度 種類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
腎・ 泌尿器	尿中β ₂ マイ クログロブ リン上昇	尿酸上昇, 尿 糖陽性化, 尿 潜血陽性化, 尿中NAG上昇	頻尿, 血尿, 多 尿, BUN上昇・ 減少, 尿蛋白陽 性化, 尿ウロビ リノゲン上昇, 血清カリウム上 昇, 尿閉 ^{注)}		腎・ 泌尿器	尿中β ₂ マイ クログロブ リン上昇	尿酸上昇, 尿 糖陽性化, 尿 潜血陽性化, 尿中NAG上昇	頻尿, 血尿, 多尿, BUN上 昇・減少, 尿 蛋白陽性化, 尿ウロビリノ ゲン上昇, 血 清カリウム上 昇	尿閉
消化器		下痢, 食欲不 振, 嘔気	不快感, 胃潰 瘍, 下腹部痛 ^{注)} , 嘔吐 ^{注)}		消化器		下痢, 食欲不 振, 嘔気	不快感, 胃潰 瘍	下腹部痛, 嘔吐
その他	発熱, CRP 上昇	全身倦怠(感), 血栓形成性痔 核	肛門不快感, 頸 肩痛, 熱感, 肛 門浮腫 ^{注)} , 肛門 周囲炎 ^{注)} , 肛門 縁腫脹 ^{注)} , 肛門 出血 ^{注)}	肛門周囲 膿瘍	その他	発熱, CRP 上昇	全身倦怠(感), 血栓形成性痔 核	肛門不快感, 頸肩痛, 熱感	肛門周囲膿 瘍, 肛門浮 腫, 肛門周 圍炎, 肛門 縁腫脹, 肛 門出血
発現頻度は承認時までの臨床試験に基づき記載した。 注) 承認時までに認められなかった副作用については、承認後の 調査結果を含めて頻度を算出した。									

■使用上の注意の改訂理由(薬食安通知によらない改訂)

「副作用」の項の改訂について

「副作用の概要」については、製造販売後調査(使用成績調査)における副作用発現状況の情報が得られたことから追記しました。

「その他の副作用」については、製造販売後調査(使用成績調査)における副作用発現状況の情報が得られたことから、発現頻度が不明であった副作用のうち、頻度が判明したのものについて当該の頻度欄へ変更を行いました。

【禁忌】(次の患者又は部位には投与しないこと)

1. 次の患者には投与しないこと
 - (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
 - (2) 授乳中の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
 - (3) 透析療法を受けている患者[使用経験がない、アルミニウムの排泄が極端に遅延するおそれがある.]
 - (4) 嵌頓痔核を伴う患者[症状を悪化させることがある.]
2. 次の部位には投与しないこと
直腸下部の粘膜下以外の部位[壊死等の症状があらわれることがある.]

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の投与に先立ち、痔核を十分に観察するための前処置として、腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔を施行し、肛門括約筋を弛緩させること。
- (2) 輸液点滴を行い、静脈路を確保するとともに利尿を図ること。
- (3) 本剤は、硫酸アルミニウムカリウム水和物として4%溶液のまま使用せず、用時、添付の生理食塩液を用いて、必ず2%溶液に調製後、使用すること。
- (4) 主痔核に投与する際には、以下の標準的投与量を参考に、投与手技に注意しながら投与すること。

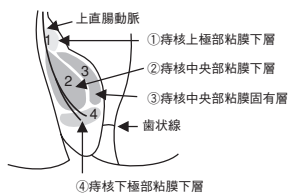
<標準的投与量>

- 痔核上極部の粘膜下層：3 mL
- 痔核中央部の粘膜下層：2～4 mL
- 痔核中央部の粘膜固有層：1～2 mL
- 痔核下極部の粘膜下層：3～4 mL

<投与手技(四段階注射法)>

①痔核上極部の粘膜下層への投与：

痔核上極部の上直腸動脈の拍動部(時として拍動が触れないことがある)に注射針を刺入し、粘膜下層深部に2 mLを投与する。その後、針先を手元に引きながら1 mLを投与する。



投与後は、粘膜表面がやや白っぽくなる。

②痔核中央部の粘膜下層への投与：

主痔核の中央部に注射針を刺入し、粘膜下層深部に痔核体積に1 mLを加えた量を標準として投与する。

③痔核中央部の粘膜固有層への投与：

「②痔核中央部の粘膜下層への投与」後、針先を少し手元に引いて粘膜固有層へ1～2 mLを投与する。投与量が適当であれば粘膜の表面がやや隆起する。

④痔核下極部の粘膜下層への投与：

痔核の下極部(歯状線の上0.1～0.2 cmの部位)へ注射針を刺入し、粘膜下層深部に2～3 mL投与する。その後、針先を手元に引きながら1 mLを投与する。

- (5) 主痔核の体積が1 cm³以下の場合、及び副痔核に投与する場合には、痔核上極部及び痔核下極部への投与は行わないこと。
- (6) 筋層内には投与しないこと。誤って筋層内に刺入した場合には、針先を一度戻し、改めて刺入してから投与すること。
- (7) 膀胱刺激症状に十分注意し、前立腺及び膀胱には投与しないように注意すること。
- (8) 歯状線より下方への投与や、薬液が歯状線下に浸潤することにより、嵌頓痔核や肛門部疼痛があらわれるおそれがあるので注意すること。
- (9) 全ての痔核への投与を行った後、過度の炎症を予防し、効果を十分に得るため、手指で投与部位全体を十分にマッサージし、薬液を分散させること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎障害のある患者[アルミニウムの排泄が遅延するおそれがあるので、尿量を十分に確保すること.]
- (2) 前立腺痛等の放射線治療歴のある患者[前立腺痛の放射線治療後、本剤の投与により、出血を伴った直腸潰瘍を発現した症例がある.]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、痔疾治療に精通し、本剤を用いた手技を理解した医師が四段階注射法を遵守して行うこと。
- (2) 本剤は組織傷害性があることから、適切な場所に適量投与されなかった場合や原液を投与した場合、直腸筋層壊死、直腸狭窄等が発生する可能性があるため十分に注意すること。
- (3) 本剤は痔核を十分に露出させて観察するための前処置として、腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔の施行を選択する場合に使用すること。前処置として局所麻酔を選択する場合には、ジオン注無痛化剤付を使用すること。
- (4) 本剤の投与中あるいは投与後に過度の血圧低下、徐脈があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、常時、直ちに適切な救急処置のとれる準備をしておくとともに、予め静脈路の確保を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (5) 本剤の投与手技上、以下の事象が発生する可能性があるため十分に注意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

- 1) 前立腺炎、副睾丸炎、睾丸炎、血精液症[男性の前側の痔核に注射する際、直腸壁全層を注射針が穿通し、前立腺・精囊とその近傍に刺入・注射した場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、導尿、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと.]
- 2) 痔核壊死[痔核中央部への投与において、投与部位が浅い場合、又は投与量が多く投与部位を十分にマッサージせず薬液が均一に分散しなかった場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。痔核全体が壊死した場合、手術等の適切な処置を行うこと.]
- 3) 嵌頓痔核、肛門部疼痛[歯状線及び肛門管皮下に投与した場合、又は肛門管皮下に薬液が浸潤した場合に発生する。このような場合には、坐浴や消炎鎮痛剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、嵌頓痔核が回復しない場合には手術等の適切な処置を行うこと.]
- 4) 硬結[投与量の過多、又は投与後に十分にマッサージせず痔核の一部に薬液が集中した場合に発生する。なお、痔核中央部の粘膜固有層への投与量が多く、粘膜下層への投与量が少なかった場合にも発生する。通常は自然に吸収され、肛門機能に影響を残さないが、硬結が著しく排便障害等が認められる場合には、観察を十分に行い、手術等の適切な処置を行うこと.]
- 5) 直腸筋層壊死[針先が直腸の筋層まで達し、投与量が

多い場合に発生する。このような場合には、観察を十分にいき、消炎鎮痛剤及び抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。]

- 6) 直腸狭窄[多くは痔核上極部の粘膜下層への投与量過多の場合に発生する。なお、痔核中央部の粘膜下層への投与の際、痔核上極部の粘膜下層に薬液が誤って注入された場合にも投与量過多となり発生する。このような場合には、観察を十分にいき、狭窄部の切開やブジー等の適切な処置を行うこと。]([「重大な副作用」の項参照])
- (6) 本剤投与後、少なくとも前処置の麻酔の影響がなくなるまで、医師の監督下で患者の全身状態の観察を十分にいくこと。
- (7) 本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウム水和物に由来するアルミニウムは、主に腎臓から排泄されるため、重篤な腎機能障害のある患者においては、尿量が十分に確保できることを確認してから投与すること。
- (8) 本剤投与2週間後までに一過性の発熱があらわれることがあるので、このような場合には、観察を十分にいき、解熱鎮痛薬を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 本剤による治療後に重篤な直腸潰瘍や直腸狭窄等が発生する可能性があるため、治療後は定期的に経過観察を行うこと。また、投与に際しては、患者に対して本剤の副作用等について十分な説明を行うとともに、出血、肛門痛等の異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するように注意を与えること。

3. 副作用

国内の臨床試験において、安全性評価対象例126例中21例(17%) 39件に副作用が認められた。主な副作用は発熱9件(7%)、血圧低下4件(3%)、頭痛3件(2%)、嘔気3件(2%)、食欲不振3件(2%)等であった。

また、主な臨床検査値異常変動としては、CRP上昇12%(15/126例)、尿中β₂マイクログロブリン上昇8%(10/122例)、リンパ球減少6%(8/125例)、好中球増加5%(6/120例)、白血球数上昇5%(6/125例)等であった。

更に、本剤の投与により発現することが予想された合併症を「投与後合併症」として別に集計したところ、126例中117例(93%)に認められた。主な投与後合併症は、肛門部硬結98例(78%)、肛門部疼痛60例(48%)、排便困難26例(21%)等であった。

市販後の調査において、安全性評価対象例3,519例中364例(10%)に副作用が認められた。主な副作用は発熱104件(3%)、血圧低下74件(2%)、及び肛門周囲痛48件(1%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- 1) 血圧低下、徐脈(いずれも頻度不明)：本剤の投与中あるいは投与後に過度の血圧低下、徐脈があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、常時、血圧及び心拍数を観察し、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。([「重要な基本的注意」の項参照])

- 2) 直腸潰瘍(頻度不明)：本剤の投与後に出血、肛門痛等を伴った直腸潰瘍があらわれることがあるので、本剤投与後は定期的に観察を行い、このような症状があらわれた場合には、抗生物質・痔疾用坐剤を投与するなど適切な処置を行うこと。([「重要な基本的注意」の項参照])

- 3) 直腸狭窄(頻度不明)：本剤の投与後に直腸狭窄があらわれることがあるので、本剤投与後は定期的に観察を行い、このような症状があらわれた場合には、狭窄部の切開やブジー等の適切な処置を行うこと。([「重要な基本的注意」の項参照])

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液		リンパ球減少、好中球増加、白血球数上昇	好酸球増加、APTT延長	単球増加、赤血球数低下、ヘモグロビン減少、プロトロンビン時間延長	
皮膚・粘膜				蕁麻疹	
腎・泌尿器		尿中β ₂ マイクログロブリン上昇	尿酸上昇、尿糖陽性化、尿潜血陽性化、尿中NAG上昇	頻尿、血尿、多尿、BUN上昇・減少、尿蛋白陽性化、尿ウロビリノゲン上昇、血清カリウム上昇、尿閉 ^{注)}	
循環器			徐脈、血圧低下		
消化器			下痢、食欲不振、嘔気	不快感、胃潰瘍、下腹部痛 ^{注)} 、嘔吐 ^{注)}	
肝臓			総ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇	アルブミン低下、A/G比低下、トリグリセライド上昇、LDH上昇	
精神神経系			頭痛		
その他		発熱、CRP上昇	全身倦怠(感)、血栓形成性痔核	肛門不快感、頸肩痛、熱感、肛門浮腫 ^{注)} 、肛門周囲炎 ^{注)} 、肛門縁腫脹 ^{注)} 、肛門出血 ^{注)}	肛門周囲膿瘍

発現頻度は承認時までの臨床試験に基づき記載した。

注) 承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果を含めて頻度を算出した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので、尿量が十分に確保されていることに注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎児へのアルミニウム

の移行が認められている。]

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で乳汁中へのアルミニウムの移行が認められている。]

6. 小児等への投与

小児等への安全性は確立していない。(使用経験がない。)

7. 適用上の注意

(1)調製時：

- 1)本剤は添付の生理食塩液で調製後、速やかに使用すること。
- 2)細菌の汚染を避けるため、調製は投与直前に行い、使用後の残液は再使用しないこと。
- 3)バイアルの液目盛り線は、薬液調製後の液面のおよその目安として使用すること。
- 4)添付の生理食塩液のアンフルをカットする際には、ア

ンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2)薬液の調製方法：

ジオン注生食液付のバイアルのフリップオフキャップを外し、ゴム栓表面をアルコール綿で清拭する。次いで、添付の生理食塩液 10mLを注射筒に採り、ゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入してバイアル内に注入する。注入後、バイアルを軽く振盪し、均一に混和していることを確認した上で使用すること。

(3)投与時：

- 1)注射針刺入時、血液の逆流のないことを確かめること。
- 2)粘膜下へ刺入した際の筋層抵抗をつかみやすいよう、細くて弾力のある注射針(長さ4cm程度、太さ25G程度)を使用することが望ましい。

【禁忌】(次の患者又は部位には投与しないこと)

1. 次の患者には投与しないこと
 - (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)
 - (2) 授乳中の婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)
 - (3) 透析療法を受けている患者〔使用経験がない、アルミニウムの排泄が極端に遅延するおそれがある。〕
 - (4) 嵌頓痔核を伴う患者〔症状を悪化させることがある。〕
 - (5) リドカイン等のアミド型局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者〔添付の希釈液はリドカインを含有している。〕
2. 次の部位には投与しないこと
直腸下部の粘膜下以外の部位〔壊死等の症状があらわれることがある。〕

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の投与に先立ち、痔核を十分に観察するための前処置として、肛門周囲への局所麻酔を施行し、肛門括約筋を弛緩させること。
- (2) 輸液点滴を行い、静脈路を確保するとともに利尿を図ること。
- (3) 本剤は、硫酸アルミニウムカリウム水和物として4%溶液のまま使用せず、用時、添付の希釈液を用いて、必ず2%溶液に調製後、使用すること。
- (4) 主痔核に投与する際には、以下の標準的投与量を参考に、投与手技に注意しながら投与すること。

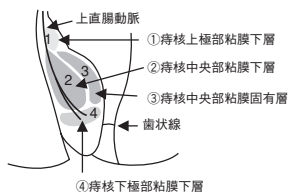
<標準的投与量>

- 痔核上極部の粘膜下層：3 mL
- 痔核中央部の粘膜下層：2～4 mL
- 痔核中央部の粘膜固有層：1～2 mL
- 痔核下極部の粘膜下層：3～4 mL

<投与手技(四段階注射法)>

①痔核上極部の粘膜下層への投与：

痔核上極部の上直腸動脈の拍動部(時として拍動が触れないことがある)に注射針を刺し、粘膜下層深部に2 mLを投与する。その後、針先を手元に引きながら1 mLを投与する。



投与後は、粘膜表面がやや白っぽくなる。

②痔核中央部の粘膜下層への投与：

主痔核の中央部に注射針を刺し、粘膜下層深部に**痔核体積に1 mLを加えた量**を標準として投与する。

③痔核中央部の粘膜固有層への投与：

〔②痔核中央部の粘膜下層への投与〕後、針先を少し手元に引いて粘膜固有層へ1～2 mLを投与する。投与量が適当であれば粘膜の表面がやや隆起する。

④痔核下極部の粘膜下層への投与：

痔核の下極部(歯状線の上0.1～0.2 cmの部位)へ注射針を刺し、粘膜下層深部に2～3 mL投与する。その後、針先を手元に引きながら1 mLを投与する。

- (5) 主痔核の体積が1 cm³以下の場合、及び副痔核に投与する場合には、痔核上極部及び痔核下極部への投与は行わないこと。
- (6) 筋層内には投与しないこと。誤って筋層内に刺入した場合には、針先を一度戻し、改めて刺入してから投与すること。
- (7) 膀胱刺激症状に十分注意し、前立腺及び膀胱には投与しないように注意すること。
- (8) 歯状線より下方への投与や、薬液が歯状線下に浸潤することにより、嵌頓痔核や肛門部疼痛があらわれるおそれがあるので注意すること。
- (9) 全ての痔核への投与を行った後、過度の炎症を予防し、効果を十分に得るため、手指で投与部位全体を十分にマッサージし、薬液を分散させること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎障害のある患者〔アルミニウムの排泄が遅延するおそれがあるので、尿量を十分に確保すること。〕
- (2) 高齢者又は全身状態が不良の患者〔希釈液にリドカインが含まれており、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。〕
- (3) 心刺激伝導障害のある患者〔希釈液に含まれるリドカインが症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 重症の肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔希釈液に含まれるリドカインの中毒症状が発現しやすくなるおそれがある。〕
- (5) 前立腺癌等の放射線治療歴のある患者〔前立腺癌の放射線治療後、本剤の投与により、出血を伴った直腸潰瘍を発現した症例がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、痔疾治療に精通し、本剤を用いた手技を理解した医師が四段階注射法を遵守して行うこと。
- (2) 本剤は組織傷害性があることから、適切な場所に適量投与されなかった場合や原液を投与した場合、直腸筋層壊死、直腸狭窄等が発生する可能性があるので十分に注意すること。
- (3) 本剤は痔核を十分に露出させて観察するための前処置として、局所麻酔の施行を選択する場合に使用すること。前処置として腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔を選択する場合には、ジオン注生食液付を使用すること。
- (4) 本剤の投与中あるいは投与後に過度の血圧低下、徐脈があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、常時、直ちに適切な救急処置のとれる準備をしておくとともに、予め静脈路の確保を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (5) 本剤の投与手技上、以下の事象が発生する可能性があるため十分に注意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
 - 1) 前立腺炎、副睾丸炎、睾丸炎、血精液症〔男性の前側の痔核に注射する際、直腸壁全層を注射針が穿通し、前立腺・精囊とその近傍に刺入・注射した場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、導尿、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。〕
 - 2) 痔核壊死〔痔核中央部への投与において、投与部位が浅い場合、又は投与量が多く投与部位を十分にマッサージせず薬液が均一に分散しなかった場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。痔核全体が壊死した場合、手術等の適切な処置を行うこと。〕
 - 3) 嵌頓痔核、肛門部疼痛〔歯状線及び肛門管皮下に投与した場合、又は肛門管皮下に薬液が浸潤した場合に発生する。このような場合には、坐浴や消炎鎮痛剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、嵌頓痔核が回復しない場合には手術等の適切な処置を行うこと。〕
 - 4) 硬結〔投与量の過多、又は投与後に十分にマッサージ

せず痔核の一部に薬液が集中した場合に発生する。なお、痔核中央部の粘膜固有層への投与量が多く、粘膜下層への投与量が少なかった場合にも発生する。通常は自然に吸収され、肛門機能に影響を残さないが、硬結が著しく排便障害等が認められる場合には、観察を十分に行い、手術等の適切な処置を行うこと。]

- 5)直腸筋層壊死[針先が直腸の筋層まで達し、投与量が多い場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、消炎鎮痛剤及び抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。]
- 6)直腸狭窄[多くは痔核上極部の粘膜下層への投与量過多の場合に発生する。なお、痔核中央部の粘膜下層への投与の際、痔核上極部の粘膜下層に薬液が誤って注入された場合にも投与量過多となり発生する。このような場合には、観察を十分に行い、狭窄部の切開やブジー等の適切な処置を行うこと。]〔「重大な副作用」の項参照〕
- (6)本剤投与後、少なくとも前処置の麻酔の影響がなくなるまで、医師の監督下で患者の全身状態の観察を十分に行うこと。
- (7)本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウム水和物に由来するアルミニウムは、主に腎臓から排泄されるため、重篤な腎機能障害のある患者においては、尿量が十分に確保できることを確認してから投与すること。
- (8)本剤投与2週間後までに一過性の発熱があらわれることがあるので、このような場合には、観察を十分に行い、解熱鎮痛薬を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (9)本剤による治療後に重篤な直腸潰瘍や直腸狭窄等が発生する可能性があるため、治療後は定期的に経過観察を行うこと。また、投与に際しては、患者に対して本剤の副作用等について十分な説明を行うとともに、出血、肛門痛等の異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するように注意を与えること。
- (10)添付の希釈液は、塩酸リドカインとして0.5%含有する。リドカインはショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には、直ちに救急処置のとれるように、常時準備しておくこと。
- (11)塩酸リドカインの基準最高用量は、通常、成人1回200mg(0.5%の場合、40mL)であることに注意すること。
- (12)添付の希釈液は、ジオン注無痛化剤付の希釈以外の用途に使用しないこと。

3. 副作用

国内の臨床試験において、安全性評価対象例126例中21例(17%)39件に副作用が認められた。主な副作用は発熱9件(7%)、血圧低下4件(3%)、頭痛3件(2%)、嘔気3件(2%)、食欲不振3件(2%)等であった。

また、主な臨床検査値異常変動としては、CRP上昇12%(15/126例)、尿中 β_2 マイクログロブリン上昇8%(10/122例)、リンパ球減少6%(8/125例)、好中球増加5%

(6/120例)、白血球数上昇5%(6/125例)等であった。

更に、本剤の投与により発現することが予想された合併症を「投与後合併症」として別に集計したところ、126例中117例(93%)に認められた。主な投与後合併症は、肛門部硬結98例(78%)、肛門部疼痛60例(48%)、排便困難26例(21%)等であった。

市販後の調査において、安全性評価対象例3,519例中364例(10%)に副作用が認められた。主な副作用は発熱104件(3%)、血圧低下74件(2%)、及び肛門周囲痛48件(1%)であった(再審査終了時)。

また、添付の希釈液は塩酸リドカインとして0.5%含有しており、リドカインによる「重大な副作用」としてショック、痙攣、悪性高熱が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用

- 1) **血圧低下、徐脈**(いずれも頻度不明)：本剤の投与中あるいは投与後に過度の血圧低下、徐脈があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、常時、血圧及び心拍数を観察し、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 2) **直腸潰瘍**(頻度不明)：本剤の投与後に出血、肛門痛等を伴った直腸潰瘍があらわれることがあるので、本剤投与後は定期的に観察を行い、このような症状があらわれた場合には、抗生物質・痔疾用坐剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 3) **直腸狭窄**(頻度不明)：本剤の投与後に直腸狭窄があらわれることがあるので、本剤投与後は定期的に観察を行い、このような症状があらわれた場合には、狭窄部の切開やブジー等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		リンパ球減少、好中球増加、白血球数上昇	好酸球増加、APTT延長	単球増加、赤血球数低下、ヘモグロビン減少、プロトロンビン時間延長	
皮膚・粘膜				蕁麻疹	
腎・泌尿器		尿中 β_2 マイクログロブリン上昇	尿酸上昇、尿糖陽性化、尿潜血陽性化、尿中NAG上昇	頻尿、血尿、多尿、BUN上昇・減少、尿蛋白陽性化、尿ウロビリノゲン上昇、血清カリウム上昇、尿閉 ^(注)	
循環器			徐脈、血圧低下		

種類 \ 頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器		下痢, 食欲不振, 嘔気	不快感, 胃潰瘍, 下腹部痛 ^{注)} , 嘔吐 ^{注)}	
肝臓		総ビリルビン上昇, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇, γ-GTP 上昇	アルブミン低下, A/G比低下, トリグリセライド上昇, LDH 上昇	
精神神経系		頭痛		
その他	発熱, CRP 上昇	全身倦怠(感), 血栓形成性痔核	肛門不快感, 頸肩痛, 熱感, 肛門浮腫 ^{注)} , 肛門周囲炎 ^{注)} , 肛門縁腫脹 ^{注)} , 肛門出血 ^{注)}	肛門周囲膿瘍

発現頻度は承認時までの臨床試験に基づき記載した。

注)承認時までに認められなかった副作用については, 承認後の調査結果を含めて頻度を算出した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので, 尿量が十分に確保されていることに注意すること。

5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また, 動物実験(ラット)で胎児へのアルミニウムの移行が認められている。〕

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で乳汁中へのアルミニウムの移行が認められている。〕

6. 小児等への投与

小児等への安全性は確立していない。(使用経験がない。)

7. 適用上の注意

(1)調製時:

- 1)本剤は添付の希釈液で調製後, 速やかに使用すること。
- 2)細菌の汚染を避けるため, 調製は投与直前に行い, 使用後の残液は再使用しないこと。
- 3)バイアルの液目盛り線は, 薬液調製後の液面のおよその目安として使用すること。

(2)薬液の調製方法:

ジオン注無痛化剤付のバイアルのフリップオフキャップを外し, ゴム栓表面をアルコール綿で清拭する。次いで, 添付の希釈液10mLを注射筒に採り, ゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入してバイアル内に注入する。注入後, バイアルを軽く振盪し, 均一に混和していることを確認した上で使用すること。

(3)投与時:

- 1)注射針刺入時, 血液の逆流のないことを確かめること。
- 2)粘膜下へ刺入した際の筋層抵抗をつかみやすいよう, 細くて弾力のある注射針(長さ4cm程度, 太さ25G程度)を使用することが望ましい。

— MEMO —

— MEMO —


お問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社

くすり相談センター

専用ダイヤル 0120-753-280

(弊社営業日の 9:00 ~ 17:30)

製造販売元
 **田辺三菱製薬株式会社**
大阪市中央区北浜 2-6-18

T11B-3

2011年11月