

添付文書（案）

内痔核硬化療法剤

日本標準商品分類番号

劇薬
指定医薬品
要指示医薬品 (注)ジオン[®]注 生食液付硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸注射液
ZIONE[®] INJECTION

承認番号

薬価収載

販売開始

貯 法：室温保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

注) 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

【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。）

【組成・性状】

本剤は、ジオン注生食液付と日局 生理食塩液からなり、その成分は以下のとおりである。

ジオン注生食液付は、20 mL バイアルに充てんされている。

ジオン注生食液付（1 バイアル 10 mL 中）		
有効成分	硫酸アルミニウムカリウム	400 mg (4 W/V %)
	タンニン酸	14 mg (0.14 W/V %)
添加物	クエン酸ナトリウム	150 mg
	デキストラン 40	70 mg
	グリセリン	1000 mg
	亜硫酸水素ナトリウム	15 mg
性状	微黄色～淡黄色澄明の液でわずかに粘性がある。	
pH	約 3	
希釈液		
	日局 生理食塩液	10 mL
ジオン注生食液付 1 バイアルに生理食塩液 10 mL を加えて調製した薬液		
外観	微黄色～淡黄色澄明の液。	
pH	約 3	
浸透圧比	約 3（生理食塩液に対する比）	

【効能・効果】

脱出を伴う内痔核

【用法・用量】

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 (10 mL) に添付の生理食塩液 10 mL を加えて 20 mL とし、硫酸アルミニウムカリウムとして 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 9~13 mL 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 60 mL 以内とする。

<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) 本剤はジオン注生食液付 (硫酸アルミニウムカリウムとして 4% 溶液) のまま使用せず、用時、必ず添付の生理食塩液を用いて 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

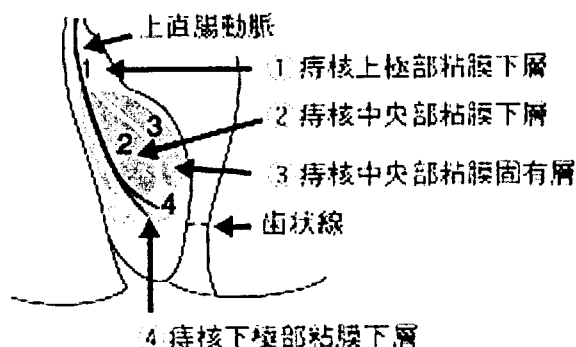
痔核下極部の粘膜下層 : 3~4 mL

<投与手技>

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 加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 :

痔核中央部の粘膜下層への投与 (②) 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、あらた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、前立腺及び膣壁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、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）

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. 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、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。
- (5) 本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウム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。
- (6) 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、そのような場合には、観察を十分に行い、解熱鎮痛薬を投与する等の適切な処置を行うこと。
- (7) 本剤の投与手技上、以下の事象が発生する可能性があるので十分に注意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」参照）
 - 1) 前立腺炎、副睾丸炎、睾丸炎（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等の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) 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。）
- 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、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刺入し、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が多すぎた場合に発生する。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、切開やブジー等の適切な処置を行うこと。）

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）、 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る合併症を「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。

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
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（秒）延長	単球（%）増加、赤血球数低下、ヘモグロビン量減少、PT（秒）延長、PT（%）減少
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、K 上昇
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
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

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プ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。

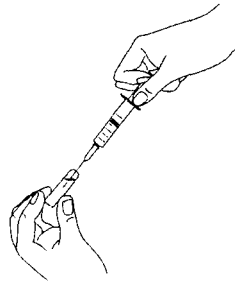
(2) 薬液の調製方法

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 10 mL を注射筒に取り、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。

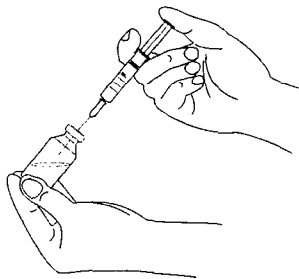
ジオン注生食液付バイアル 生理食塩液



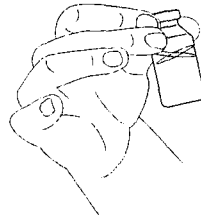
①添付の生理食塩液 10mL を注射筒に取る。



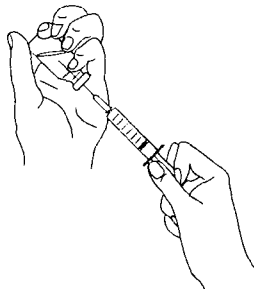
②ジオン注 生食液付バイアルのゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入して①の生理食塩液 10mL を注入する。



③注入後、ジオン注 生食液付バイアルを軽く振盪し、均一に混和する。



④ジオン注 生食液付バイアルから③で調製した薬液を注射筒に取り、使用する。



(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 4 cm 程度、太さ 25G 程度）を使用することが望ましい。

【薬物動態】^{1), 2)}

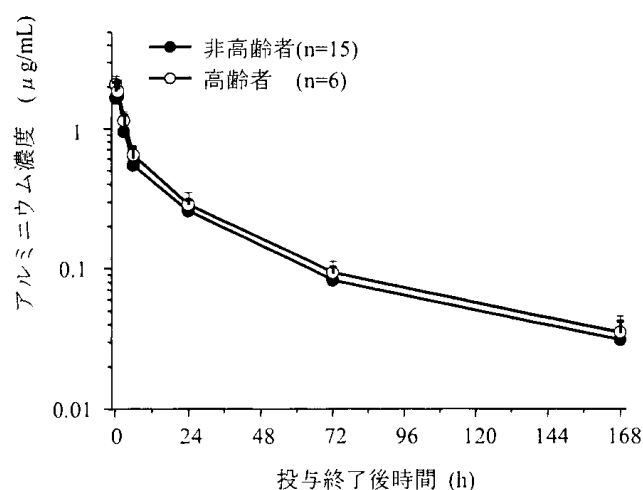
本剤を、局所麻酔剤を用いて硫酸アルミニウムカリウムとして 2% の薬液に調製し、内痔核患者（クレアチニンクリアランス値：高齢者 45.0～67.6、非高齢者 78.1～155.8 mL/min）に投与したときの血清中アルミニウムの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

(平均値±標準偏差)

被験者 ¹⁾	投与液量 ²⁾ (mL)	投与量 ³⁾ (mg/kg)	t max (h)	Cmax (μ g/mL)	t _{1/2(24 168h)} (h)	AUC _{0-24h} (μ g·h/mL)	AUC _{0-∞} (μ g·h/mL)
非高齢者 ⁴⁾	33.5 (27~42)	10.7 (8.4~13.7)	0.71±0.37	1.80±0.51	49.7±9.9 ⁶⁾	13.8±3.7	30.1±5.1 ⁶⁾
高齢者 ⁵⁾	37.8 (34~41)	13.1 (10.4~16.3)	0.25±0.00	2.09±0.33	48.8±5.1	16.0±2.6	33.7±5.9

()：最小値～最大値

- 1) 非高齢者 (n=15)：平均年齢 49.3 歳 (30～64 歳)
高齢者 (n=6)：平均年齢 70.0 歳 (69～74 歳)
- 2) 硫酸アルミニウムカリウムとして 2% に調製した溶液の投与量
- 3) 硫酸アルミニウムカリウムの量
- 4) 1% 塩酸プロカイン注射液を用いて調製
- 5) 0.5% リドカイン注射液を用いて調製
- 6) n=14 (1 例において 7 日後の採血を実施しなかったため算出不能)



本剤の 2% 溶液を内痔核患者に投与した際の血清中アルミニウム濃度推移

[平均値±標準偏差、非高齢者の投与終了後 168 時間は n=14]

【臨床成績】 1) ~3)

脱出を伴う内痔核（Goligher の内痔核分類第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度）患者を対象として、総症例 124 例の「脱出」、「排便時出血」及び「痔核の大きさ」について検討した結果、各症状に対する有効率は以下のとおりである。

	局麻剤による調製		生食液による調製	合計
	0.5%リドカイン注射液	1%塩酸プロカイン注射液		
脱出	50/54 (93%)	15/15 (100%)	53/55 (96%)	118/124 (95%)
排便時出血	24/27 (89%)	11/12 (92%)	30/30 (100%)	65/ 69 (94%)
痔核の大きさ	33/54 (61%)	14/15 (93%)	33/55 (60%)	80/124 (65%)

【薬効薬理】**1. 炎症惹起作用及び組織硬化作用⁴⁾**

投与部位において、炎症が惹起された後、炎症修復反応である肉芽形成及び組織線維化が認められた。この肉芽組織は線維化の進行とともに縮小した（ラット）。

2. 血流量減少作用⁵⁾

投与部位において、急性炎症反応である血管透過性亢進を介した局所血液濃縮により、速やかに組織血流量の減少が認められた（ラット）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：硫酸アルミニウムカリウム

化学名：Aluminium Potassium Sulfate

分子式： $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$

分子量：474.39

性状：無色～白色の結晶又は粉末で、においはなく、味はやや甘く、強い収れん性がある。

水に溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

一般名：タンニン酸

化学名：Tannic Acid

性状：黄白色～淡褐色の無晶形の粉末、光沢のある小葉片又は海綿状の塊で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味は極めて渋い。

水又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

1 箱中 ジオン注生食液付 10 mL 1 バイアル
日局 生理食塩液 10 mL 1 アンブル

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 薬理と治療（2004年6月号）に掲載予定
- 2) 薬理と治療（2004年6月号）に掲載予定
- 3) 社内資料
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料

2. 文献請求先

三菱ウェルファーマ株式会社 製品情報部
〒541-0047 大阪府中央区淡路町2-5-6
電話 0120-189-707