

再審査報告書

平成 23 年 6 月 23 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ジオン注無痛化剤付 ② ジオン注生食液付
有効成分名	硫酸アルミニウムカリウム水和物 タンニン酸
申請者名	田辺三菱製薬株式会社
承認の 効能・効果	脱出を伴う内痔核
承認の 用法・用量	<p>① 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%溶液に調整する。 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。</p> <p>② 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%溶液に調整する。 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。</p>
承認年月日	平成 16 年 7 月 9 日
再審査期間	6 年

1. 製造販売後調査全般

申請者は、使用成績調査1件及び特定使用成績調査2件を実施した。なお、製造販売後臨床試験は実施していない。

使用成績調査					
目的	使用実態下での安全性及び有効性に関する問題点の有無を把握すると共に、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2005年3月～2007年5月	標準的観察期間	28日間
調査予定症例数	2,000例	回収	3,556例		
登録症例数	3,667例		安全性解析対象症例数：3,519例 有効性解析対象症例数：3,305例		
特定使用成績調査1（再発に関する追跡調査）					
目的	使用成績調査の中から追跡可能な症例について、長期予後（再発）等を把握した。				
調査方式	レトロスペクティブ方式	調査期間	2006年3月～2009年5月	標準的観察期間	本剤投与後 1年～3年後迄
調査予定症例数	特に設定せず	回収	2,202例		
登録症例数			有効性解析対象症例数：2,070例		
特定使用成績調査2（「血圧低下」・「徐脈」非発現症例に対する調査）					
目的	本剤の投与中或いは投与後に認められる一過性の「血圧低下」及び「徐脈」発現に影響を与えると思われる要因を検討し、適正使用情報を得る一環として、「血圧低下」或いは「徐脈」の非発現症例（コントロール症例）の詳細情報を入手した。				
調査方式	レトロスペクティブ方式	調査期間	2006年1月～2006年10月	標準的観察期間	
調査予定症例数	84例	回収	70例（コントロール症例）		
登録症例数					

2. 使用成績調査

2-1. 安全性

調査票収集症例 3,556 例のうち、計 37 例（未登録 36 例、安全性未評価 1 例）を除外して 3,519 例が安全性解析対象症例とされた。

本調査における副作用発現症例率は、10.3%（364/3,519 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの臨床試験における発現症例率 16.7%（21/126 例）を上回ることはなかった。本調査において発現した副作用の種類を器官分類別に集計すると、「胃腸障害」159 例（4.5%）、「全身傷害および局所様態」145 例（4.1%）の順に多く認められた。また、基本語別では、「発熱」104 件（3.0%）、「血圧低下」74 件（2.1%）、及び「肛門周囲痛」48 件（1.4%）の順に多く認められた。これらは承認時までの国内臨床試験においても多く認められたものであった。

安全性解析対象除外症例 37 例中 3 例に副作用が認められた。その内訳は、「発熱」2 件、「注射部位硬結」2 件、「肛門周囲痛」1 件であり、いずれも安全性解析対象症例でも多く認められている副作用であった。「発熱」、「注射部位硬結」は非重篤、「肛門周囲痛」は重篤な副作用であり、いずれの副作用も軽快した。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の検討の結果、統計学的な有意差の認められた要因は、「投与前麻酔法」、「投与量」、「主痔核の数」、「体重」、「既往歴」、「併用薬」、「併用療法」、「合併症」、及び「アレルギー歴」であった。

「投与前麻酔法」別では、「仙骨硬膜外麻酔」12.9%（82/634 例）は「局所麻酔」10.6%（105/992 例）、「腰椎麻酔」8.8%（135/1,538 例）、及び「その他」11.9%（42/353 例）に比べて副作用発現症例率が高かった。「投与前麻酔法」の違いによる副作用の発現状況を比較すると、器官別大分類別では、「胃腸障害」において副作用発現症例率が高かった。発現している副作用の種類に特異な傾向は認められなかった。

「投与量」別では、「60 mL」15.6%（5/32 例）は「40 mL」12.9%（151/1,175 例）及び「20 mL」9.0%（205/2,289 例）に比べて副作用発現症例率が高く、本剤の投与量が多いほど、副作用発現症例率が高くなることが示唆された。「投与量」が「60 mL」の副作用 5 例 8 件の内訳は、「発熱」3 件、「血圧低下」、「排尿困難」、「皮下出血」、「悪心」、「痔瘻」が各 1 件であり、他の投与量に比べて特異的な副作用の発現傾向は認められなかった。「主痔核の数」別では、「3」12.2%（234/1,925 例）は「2」8.9%（79/883 例）及び「1」6.5%（37/568 例）に比べて副作用発現症例率が高かった。「主痔核の数」が「3」に多く認められた副作用は、「発

熱」であった。「主痔核の数」が多くなれば本剤の「投与量」も多くなり、炎症が起こる部位が増加するため、副作用発現が多くなったものと申請者は推察した。

「体重」別では、「100 kg 以上」の副作用発現症例率が高かったが、「100 kg 以上」の患者は7例と少ないため、意味のある差ではないと申請者は考察した。

「既往歴」別、「併用薬」別、「合併症」別、「アレルギー歴」別では、いずれも「有」症例が「無」症例より副作用発現症例率が高かった。「既往歴」有り症例の副作用発現症例において特徴的な「既往歴」はなかった。「併用薬」有り症例の主な「併用薬」は静脈路を確保するための輸液、疼痛予防の痛み止め、便を軟らかくするための下剤、軟膏、止血剤であった。使用理由としては、原疾患（内痔核）の治療、副作用予防、副作用の治療であり、申請者は特段の対応は不要と考察した。「合併症」有り症例は無し症例に比して、器官別大分類別において「胃腸障害」、「全身障害および局所様態」、「臨床検査」での副作用発現症例率が高かった。「有」症例に発現している副作用の種類に特異な傾向は認められなかった。「アレルギー歴」有り症例に多かった副作用は「発熱」であった。

「併用療法」別では、「無」症例が「有」症例より副作用発現症例率が高かった。

以上より、副作用の発現に影響を与えるとして検出された項目において特異的な副作用の発現傾向は認められないことから、申請者は特段の対応は不要と考察した。

承認審査時の専門協議において、肛門部硬結、肛門部狭窄、肛門部壊死、遅発性発熱などの発現率を製造販売後に調査する必要があるとの指摘を受け、申請者は、本調査の重点調査項目として、「発熱」、「肛門部壊死」、「肛門部硬結」及び「肛門部狭窄」を設定した。

安全性解析対象症例 3,519 例中、「発熱」は 104 例 (3.0%) に認められた。患者背景別に「発熱」の発現状況を検討した結果、「年齢」、「投与前麻酔法」、「使用薬剤」、「投与量」、「主痔核の数」、「体重」、「合併症」、及び「アレルギー歴」において統計学的有意差が認められた。年齢が若い程発現症例率が高かった。「発熱」の発現機序として、非臨床試験にて本剤投与部位に発熱性サイトカインの誘導が示唆されており、免疫応答の関与があると申請者は推察した。一般的に免疫応答は年齢の上昇と共に低下すること（医療 1995; 49: 40-45）から、若年層では「発熱」の発現症例率が高かったと申請者は考察した。また、「アレルギー歴」別では、「有」症例は「無」症例より発熱の発現症例率が高く、本剤の成分であるアルミニウムのアジュバンド活性（インフルエンザ 2009; 10: 295-301）に起因する「発熱」と考えられ、免疫応答が関与している可能性があるとして申請者は考察した。「主痔核の数」、「投与量」が多い程、炎症が起こる部位が増加するため、「発熱」の発現症例率が高くなった可能性があるとして申請者は考察した。「合併症」有り症例が無し症例より「発熱」の発現症例率が高かったが、特定の「合併症」において「発熱」の発現症例率が高くなる傾向はなかった。「投与前麻酔法」別及び「使用薬剤」別における「発熱」の発現症例率に違いが認められた理由は不明であった。

「体重」別では「100 kg 以上」の副作用発現症例率が高かったが、「100 kg 以上」の患者は7例と少ないため、意味のある差ではないと申請者は考察した。

安全性解析対象症例 3,519 例中、「肛門部壊死」は 6 例 (0.2%) に認められた。「肛門部壊死」の内訳は、「注射部位壊死」4 例、「消化管壊死」2 例であった。いずれの症例も非重篤な症例であり、転帰は軽快又は回復であった。また、本調査以外で自発報告において、「肛門部壊死」は重篤な症例が 2 例あるものの、転帰はいずれも軽快又は回復であった。「壊死」については、本剤の発売時より「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に手技により「痔核壊死」、「直腸筋層壊死」が発現するので十分注意することと記載しており、また、本剤を使用する要件として、申請者は四段階注射法講習会を実施し、適正使用に努めていることから、現時点で更なる注意喚起は不要と考察した。

安全性解析対象症例 3,519 例中、「肛門部硬結」は 21 例 (0.6%) に認められた。背景要因別の発現状況に統計学的に有意な差が認められた要因はなかった。投与部位の「硬結」は本剤の薬効として考えられるが、本調査において認められた「硬結」はいずれも非重篤であり、特段の問題となる副作用ではないと申請者は考察した。

安全性解析対象症例 3,519 例中、「肛門部狭窄」*は 7 例 (0.2%) に認められた (* 直腸狭窄、肛門狭窄を「肛門部狭窄」と定義した)。「肛門部狭窄」発現例では、本剤の薬効として硬化が起こり、直腸・肛門の狭窄が発現したと考えられる症例と、潰瘍等の治癒過程で狭窄が発現

したと考えられる症例が認められた。本調査において入手した症例はいずれも非重篤な症例であった。なお、自発報告を含めた重篤な「直腸狭窄」については「4. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例から計 214 例（有効性未評価 124 例、適応外使用 36 例〔直腸粘膜脱 10 例等〕、投与開始 10 例外*54 例）を除いた 3,305 例が有効性解析対象症例とされた（* 同一医師が複数施設で同時に本剤を使用した場合、施設に関りなく投与開始後の最初の 10 例を本調査の対象症例とし、11 例目以降の症例は対象外とした）。

有効性の評価は、本剤投与後 28 日を目途に、痔核の脱出について「有効（脱出が消失）、無効（脱出が非消失）、判定不能」の 2 段階 3 区分で担当医師が判定した。「有効」と評価された症例の比率を有効率とした。本調査における有効率は 98.1% (3,242/3,305 例) であった。併用療法等の患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における有効率は、承認時までの国内臨床試験における有効率 94.2% (97/103 例) を下回ることにはなかった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景別要因を検討した結果、統計学的な有意差が認められた項目は、「投与前麻酔法」、「使用薬剤」、「投与時体位」、「痔核の種類」、及び「内痔核の分類」であった。

「投与前麻酔法」別では、「仙骨硬膜外麻酔」98.8% (595/602 例) 及び「腰椎麻酔」99.0% (1,437/1,452 例) は「局所麻酔」96.5% (899/932 例) に比べて有効率が高かった。「腰椎麻酔」及び「仙骨硬膜外麻酔」は肛門の括約筋を弛緩するため、「局所麻酔」に比べて肛門鏡の挿入が比較的容易で、視野が確保しやすいという利点がある。このため、本剤適用時における四段階注射法の手技の良好な操作性が得られることにより、本剤を痔核に適切に投与することができたため、有効率に影響したと申請者は考察した。「使用薬剤」別では、「ジオン注生食液付」98.7% (1,675/1,697 例) は「ジオン注無痛化剤付」97.4% (1,545/1,586 例) に比べて有効率が高かった。「ジオン注生食液付」は「腰椎麻酔」及び「仙骨硬膜外麻酔」、「ジオン注無痛化剤付」は「局所麻酔」を使用する組合せが指定されている。したがって、「使用薬剤」にて有意差が認められた原因は「投与前麻酔法」の違いが影響したと申請者は考察した。

「投与時体位」別では、「ジャックナイフ体位」98.8% (1,966/1,989 例)、「碎石位」97.1% (302/311 例)、「シムスの体位」96.8% (546/564 例)、「右側臥位」96.7% (382/395 例) の順で有効率が高かった。通常、肛門専門医師は手術の際に殆どが「ジャックナイフ体位」で行っている。したがって、「ジャックナイフ体位」は医師にとって慣れた体位であることから、本剤を痔核に適切に投与できるため、有効率が高くなったと申請者は考察した。また、「碎石位」は痔核が露出し、視野が確保しやすい体位であることから有効率が高くなったと申請者は考察した。

「痔核の種類」別では、「内痔核」98.4% (2,582/2,625 例) は「内外痔核」97.1% (660/680 例) に比べて有効率が高かった。「内外痔核」とは、「内痔核」に「外痔核」が合併している状態である。本剤は「内痔核」を適応とするが、「外痔核」への効果としては、「内痔核」の退縮効果に伴う「外痔核」の牽引作用がある。しかしながら、「外痔核」成分が大きい場合には、「外痔核」は残存し、有効性は無効と判定される場合があることから、有効率が低くなったと申請者は考察した。「内痔核の分類」別では、内痔核が軽症な方が本剤の有効率が高い結果であった（表 1）。

表 1 内痔核の分類*別有効率

内痔核の分類	症例数	有効症例数	有効率 (%)
第 I 度	784	778	99.2
第 II 度	2,251	2,201	97.8
第 III 度	255	248	97.3

* Goligher 分類

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性について検討された。なお、小児又は妊産婦への使用症例は収集されなかった。

- ・ **高齢者（65歳以上）**：高齢者における副作用発現症例率は9.3%（122/1,318例）であり、非高齢者の副作用発現症例率11.0%（242/2,201例）と統計学的に有意な差は認められなかった。また、有効率は高齢者98.0%（1,205/1,229例）と非高齢者98.1%（2,037/2,076例）で統計学的に有意な差は認められなかった。
- ・ **腎機能障害を有する患者**：腎機能障害を有する患者の副作用発現症例率は8.1%（3/37例）であり、「無」症例の副作用発現症例率10.2%（346/3,389例）と比較して発現症例率が低かった。また、有効率は「有」症例が100.0%（31/31例）であり、「無」症例の98.2%（3,131/3,190例）と比較しても問題はなかった。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：肝機能障害を有する患者の副作用発現症例率は16.3%（24/147例）であり、「無」症例の副作用発現症例率9.9%（325/3,277例）と比較して発現症例率は高かった。「有」症例に発現した副作用は、「発熱」6件、「血圧低下」5件、「直腸潰瘍」2件、「肛門潰瘍」2件であり、肝機能障害を有する患者に特異的な事象は認められなかった。また、有効率は「有」症例において95.6%（131/137例）であり、「無」症例の98.3%（3,028/3,082例）と比較しても問題はなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、本剤の各製剤と麻酔方法は使用する組合せが指定されているが、使用成績調査において指定の組合せ以外の使用例が多数存在することから、これら使用例と通常の組合せの症例における安全性の相違について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。指摘の通り、併用療法を施行する等の理由により、本剤の使用実態として通常の組合せではない使用例が存在している。これら通常の組合せではない使用例における安全性は、使用薬剤と投与前麻酔法の組合せ別で副作用発現率を比較した結果、統計学的に有意な差が認められていないことから、問題はないと考えている（表2）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査に関して、安全性・有効性上の問題となる所見は認められず、現時点で特段の対応は不要と判断した。なお、重篤な副作用及び「使用上の注意」から予測出来ない副作用については「4. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

表2 使用薬剤・麻酔法の組合せ一覧（安全性解析対象症例）

投与状況要因		症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)		検定結果	オッズ比 (Crude)	95%信頼区間 (Crude)
			有り	無し			
安全性解析対象症例		3,519	364 (10.3)	3,155 (89.7)			
使用薬剤	局所麻酔	920 (28.1)	94 (10.2)	826 (89.8)	χ^2 検定 p=0.051	(reference)	(reference)
	仙骨硬膜外麻酔又は腰椎麻酔	505 (14.4)	46 (9.1)	459 (90.9)		0.88	0.61~1.28
	その他	285 (7.5)	37 (14.0)	228 (86.0)		1.43	0.95~2.14
投与前麻酔法	局所麻酔	70 (2.0)	11 (15.7)	59 (84.3)		1.64	0.83~3.23
	仙骨硬膜外麻酔又は腰椎麻酔	1,650 (46.9)	171 (10.4)	1,479 (89.6)		1.02	0.78~1.33
	その他	85 (2.4)	3 (3.5)	82 (96.5)		0.32	0.10~1.04
不明・未記載		24 (0.7)	2 (8.3)	22 (91.7)			

3. 特定使用成績調査の概要

3-1. 特定使用成績調査1（再発に関する追跡調査）

本調査においては、使用成績調査にて有効（内痔核の脱出が消失）と判定された症例のうち、日常診療下における追跡調査が可能な症例を対象に最長3年まで、内痔核の「再発」の有無について調査が実施された。なお、副作用情報は調査されていない。

調査票を回収した2,202例のうち、計132例（有効性未評価68例、無効症例20例、適応外使用9例〔直腸粘膜脱5例等〕、投与開始10例外35例）を除外した2,070例が有効性解析対象症例とされた。

一般的に内痔核は良性疾患であることから、通常、症状（脱出や排便時出血等）が改善すると患者は来院しなくなることが多い。また、投与後1年以上経過してから来院する患者は何らかの不具合、即ち「再発」した場合に限られると推測できる。このため、来院しなかった患者は「再発」をしていないと申請者は仮定し、2,070例を「再発」集計対象症例として「再発」率をKaplan-Meier法により推定した。「再発」集計対象症例における本剤の再発率は表3の通りであった。また、参考までに患者の来院等により「再発」の有無が確認できた症例にて「再

発」率を算出した結果は表4の通りであった。本調査における「再発」率は、承認時までの臨床試験における本剤投与1年後の「再発」率13%（12/95例、95%信頼区間：7%～21%）と比較して、上回ることはなく、本調査の結果は使用実態下での本剤投与後の「再発」率を反映しているものと申請者は推察した。

表3 再発集計対象症例における再発率

項目	有効性解析対象	1年後	2年後	3年後
区間開始時の症例数	2,070	2,070	1,974	1,800
打切り		1	109	1,765
再発		95	65	35
再発率(%)*		4.6	7.8	10.1

表4 再発の有無を確認できた症例における再発率

項目	有効性解析対象	1年後	2年後	3年後
区間開始時の症例数	1,104	1,104	790	435
打切り		219	290	400
再発		95	65	35
再発率(%)*		9.9	19.3	28.5

* Kaplan-Meier法により推定（表3、表4）

3-2. 特定使用成績調査2（「血圧低下」・「徐脈」非発現症例に関する調査）

本剤の販売開始直後に、本剤投与中或いは投与後に一過性の高度の「血圧低下」及び「徐脈」が発現したため、緊急に注意喚起するとともに、「血圧低下」及び「徐脈」に関するリスク因子を検討することを目的として本調査は実施された。

調査方法は、ケースコントロールスタディとし、ケース症例として使用成績調査で収集された「血圧低下」又は「徐脈」発現例と自発報告により収集された「血圧低下」又は「徐脈」発現例22例が選定された。コントロール症例としては、当該ケースの前後に治療された非発現例30例、及び非発現施設から40例が収集された。「出血」発現及び「頻脈」発現に関するリスク因子について、層別解析及びロジスティック回帰分析にて検討された。

層別解析では、「患者背景」、「本剤投与状況」、「併用薬剤」、及び「併用療法」の何れの因子においてもケース症例とコントロール症例の分布に差は認められなかった。

ステップワイズ法により選択された「年齢」、「麻酔剤投与終了～本剤投与開始までの時間」、「本剤総投与量」、及び「併用療法」の4因子を説明変数とするロジスティックモデルでは、痔核切除術等の「併用療法」（オッズ比：7.52、95%信頼区間：1.30～43.35）がリスク因子として選択された。「併用療法」有り症例では、痔核を鉗子で強く牽引して行う痔核切除術等が本剤の硬化療法と並行して施行されており、「併用療法」無し症例に比べてより強い腸管刺激が加わることから迷走神経反射を介した「血圧低下」及び「徐脈」が惹起されやすい（経直腸的到達法・仙骨麻酔臨泌2004; 58: 487-92、島根医学2001; 21: 50-7、日本臨床麻酔学会誌1997; 17: S180）と申請者は推察した。

なお、「血圧低下」及び「徐脈」に係る安全対策の一環として申請者は2005年6月に注意文書を各医療機関に配布し、2005年8月に「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「血圧低下、徐脈」に関する注意を追記した。

「血圧低下」及び「徐脈」の発現症例の推移は、第2回安全性定期報告（調査期間：2005年1月～2005年7月）の「血圧低下」10.3%（8/78例）、「徐脈」3.8%（3/78例）をピークに漸減している。以上より、「血圧低下」及び「徐脈」の発現には医師の手技等の本剤以外の影響が考えられるため、現時点において新たな対応は不要と申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の特定使用成績調査に関して、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間終了時点までに申請者が厚生労働省/機構へ報告を行った重篤な副作用は合計174例241件であった。なお、感染症報告はなかった。報告が行われた重篤な副作用のうち、再審査期間終了時点の「使用上の注意」から予測できる副作用は127例149件であった。主な副作用の内訳は、「血圧低下」70例70件、「徐脈」20例20件、「直腸潰瘍」19例20件であり、転帰は、

回復又は軽快 133 件、未回復 7 件、不明 9 件であった。また、重篤な「直腸狭窄」を発現した症例は 3 例 3 件であり、転帰は全例軽快であった。本剤投与による「直腸狭窄」は遅発性に発生することから、定期的な観察を行う旨を「使用上の注意」の「重大な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行った（2006 年 9 月）。

非重篤な症例も含めた「使用上の注意」から予測できない副作用は、125 例 153 件であった。このうち、「使用上の注意」に記載のない副作用は 83 例 98 件であり、5 件以上収集された副作用は「直腸炎」5 例 5 件（重篤 3 例、非重篤 2 例）であった。これらの症例の転帰は、回復又は軽快が 4 例、回復したが後遺症有りが 1 例（排便時の痛み）であった。「直腸炎」については、感染症が疑われる症例も含まれていることから、本剤との因果関係が明確ではなく、申請者は現時点においては新たな措置は講じず、今後も適正使用の推進に努めることとした。また、「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載はあるが、重篤性により「使用上の注意」から予測できないと判断された重篤な副作用は 42 例 55 件であった。そのうち、5 件以上収集された副作用は、「出血」（直腸出血、肛門出血、潰瘍性出血、処置後出血、出血）11 例 13 件、「肛門膿瘍」（肛門膿瘍、直腸膿瘍、膿瘍）10 例 10 件、「発熱」10 例 10 件であった。「出血」を発現した症例の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。出血部位は、潰瘍形成部位が 8 例 9 件、肛門部が 2 例 3 件、直腸が 1 例 1 件であった。潰瘍からの出血については、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に出血を伴う直腸潰瘍が現れる旨記載し、注意を喚起している。また、肛門出血については、「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載し、注意を喚起していることから、新たな対応は不要と申請者は考察した。「肛門膿瘍」を発現した症例の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。肛門膿瘍については、投与後の感染が疑われる症例も含まれること、いずれの症例も転帰は回復又は軽快していることから、新たな対応は不要と申請者は考察した。「発熱」を発現した症例の転帰は、回復又は軽快が 7 例、未回復が 1 例、不明が 2 例であった。発現例の多くは一過性の発熱で「悪性高熱等の重大な発熱」ではなく、投与後の感染が疑われる症例も含まれることから、新たな対応は不要と申請者は考察した。なお、「発熱」は「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に一過性の発熱が現れる旨記載し、注意を喚起すると共に、投与後の感染予防については、四段階注射法講習会にて投与後管理を結紮切除手術に準じて行うよう注意を喚起している。

再審査期間終了時点において本剤との因果関係が否定できない転帰死亡例が 2 例 4 件（意識消失、頭蓋骨骨折、硬膜下出血、呼吸不全が各 1 件）報告された。いずれも本剤との因果関係が不明な症例及び合併症の影響が考えられる症例であり、現時点では本剤との因果関係が明確ではないことから、特段の対応は不要と申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間終了時まで、得られた情報から本剤と併用薬との相互作用によると思われる副作用発現症例はなかった。

6. 研究報告

再審査期間終了時まで、厚生労働省/機構に報告した安全性、有効性、又は品質に関する研究報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、海外では韓国において 2007 年 4 月に承認を受け、2008 年 6 月より販売されている。

再審査期間中に本剤の使用に関して、国内外において安全性又は有効性に関する重大な措置がとられたことはなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（法第 14 条第 2 項第 3 号のイからハまでの何れにも該当しない）と判断した。