

薬機発第 1 3 3 号

平成 16 年 4 月 27 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

医薬品医療機器総合機構理事長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器総合機構での審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販 売 名]	ジオン注無痛化剤付、ジオン注生食液付
[一 般 名]	「硫酸アルミニウムカリウム」、「タンニン酸」
[申請年月日]	平成 15 年 3 月 28 日
[申 請 者]	三菱ウェルファーマ株式会社
[申 請 区 分]	新医療用配合剤
[化学構造式]	医療用配合剤のため該当しない。
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 16 年 4 月 27 日作成

[販 売 名] ジオン注無痛化剤付、ジオン注生食液付
[一 般 名] 「硫酸アルミニウムカリウム」、「タンニン酸」
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 28 日
[申 請 者] 三菱ウェルファーマ株式会社

[審査結果]

有効性について

Goligher 分類第 Ⅰ～Ⅲ 度内痔核患者を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験において、本剤原液を生理食塩液又は 0.5%塩酸リドカイン液で 2 倍に希釈したものについて四段階注射法に従い各内痔核へ投与したところ、主要評価項目である投与 28 日後の脱出症状の消失率は 94% (97/103 例、95%CI : [88%, 98%]) であり、また投与後 1 年間の再発率は 13% (12/95 例、95%CI : [7%, 21%]) であった。

安全性について

主な有害事象として発熱 (7%)、嘔気 (5%)、下痢 (3%) 及び血圧低下 (4%) が認められ、投与後合併症として肛門部疼痛が 48%、排尿困難が 16%、排便困難が 21%、肛門部浮腫が 15% 及び肛門部硬結が 78% に認められた。投与後合併症は肛門部硬結を除きいずれも一過性であり、外科的処置を必要としない軽度のものであった。肛門部硬結は投与 28 日後にも消失していなかったが、排便障害が見られるような重症な硬結は認められず、処置を必要とした症例はなかった。

また、投与手技に関連する事象として、壊死 (処置なく消失) が 2 例、本剤投与時に注射が前立腺におよんで尿道を刺激したことが原因と考えられる血尿が 1 例に認められた。

総合評価

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量において承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の有効性及び安全性は投与時の手技によるところが大きいことから、医療現場での使用に際しては、講習会を通じて手技を習得した医師による使用に限定するとともに、手技を習得していない医師によって安易に使用されることのないよう、十分な体制をとることが必要である。

【効能・効果】

脱出を伴う内痔核

【用法・用量】

ジオン注無痛化剤付の場合

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 パイアル (10 mL) に添付の希釈液 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。

ジオン注生食液付の場合

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 パイアル (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。

審査報告（１）

平成 16 年 3 月 5 日

・申請品目

〔販売名〕	ジオン注「局麻剤希釈セット」、ジオン注「生食液希釈セット」
〔一般名〕	「硫酸アルミニウムカリウム」、「タンニン酸」
〔申請年月日〕	平成 15 年 3 月 28 日
〔申請者〕	三菱ウェルファーマ株式会社
〔申請時効能・効果〕	脱出を伴う内痔核
〔申請時用法・用量〕	<u>ジオン注「局麻剤希釈セット」</u>

用時、ジオン注 1 バイアル（10mL）に添付のジオン調製用リドカイン注 0.5% 10mL を加えて 20mL 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 9～13mL 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「生食液希釈セット」

用時、ジオン注 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。

〔特記事項〕 なし

・提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

痔核は肛門部の疾患であり、発生部位により歯状線を境に肛門側にできる外痔核と口側にできる内痔核に分類される。内痔核の主な症状は出血と脱出であり、その症状・程度により Goligher 分類 ～ 度に分類され、度以上では肛門外への脱出が認められる。

内痔核の治療は薬物療法（坐薬や軟膏、経口薬）及び肛門部の衛生等による保存療法を基本とし、保存療法を行っても症状が進行した場合には手術療法が行われる。保存療法と手術療法の間に位置する治療法として、硬化療法などの外来処置法があり、本邦では内痔核に対する硬化療法剤として、日局フェノールを含有する注射剤（販売名：パオスクレー）が承認されている。パオスクレーは、内痔核粘膜下層に注射することにより静脈瘤様変化を呈している上痔静脈を圧迫閉塞させて止血し、痔核を次第に縮小、線維組織化させて硬化萎縮させることで効果を現すとされている（パオスクレー添付文書参照）。また、内痔核からの出血には有効であるが、脱出に対して

は軽度のものに有効で、反復投与が必要であるとする報告がある（隅越他、日本大腸肛門病学会誌 1971; 23: 34-48）。

中国では 30 年以上前から明礬液を使用した局所注射液による内痔核の治療が行われており、中国中医研究院広安門医院大腸肛門科元教授の史兆岐らはこの薬剤に改良を加えて消痔靈を開発し、1979 年に中国政府より薬剤としての認可を受けた。消痔靈は収斂作用、止血作用及び起炎作用を有する硫酸アルミニウムカリウムと収斂作用を有するタンニン酸を有効成分としており、主に手術療法の適応となる Goligher 分類 Ⅰ度の重度内痔核に適用される。中国では 1977 年から 1996 年の間に 10 万例を超える治療実績があるとされ、2 万例についての治療成績が報告されている（Shi Z et al. J Trad Chin Med 1981; 1: 115-20、Shi Z et al. Chin J Trad W Med 1997; 3: 246-9）。

本剤は消痔靈と基本的に同様の製剤処方とした局所注射用配合剤であり、既存の硬化療法剤では効果が不十分で手術適応とされている、脱出を伴う重度内痔核に対する新規の硬化療法剤として、レキオファーマ株式会社及び三菱ウェルファーマ株式会社により共同開発された。

2. 品質に関する資料

(1) 製剤の製造について

本剤は有効成分として日局硫酸アルミニウムカリウム及び日局タンニン酸を含有し、
、
等が添加された局所注射用製剤である。希釈用液として日局生理食塩液又は無痛化剤（リドカイン）を含む溶液がそれぞれ添付された 2 種類の製剤が申請されており、前者は前処置として腰椎麻酔又は仙骨硬膜外麻酔が実施された時に、後者は局所麻酔が実施された時に使用する製剤とされている。

本剤の処方方は消痔靈を基本に設計され、10mL 中に硫酸アルミニウムカリウム 400mg（4%濃度）とタンニン酸を含有する点では共通しているが、添加剤の一部が消痔靈とは異なっている。

本剤は、成分を順次溶解・混和したものをろ過、20mL の無色ガラスバイアルに 10mL 充填し、ゴム栓、キャップを巻き締めた後、高圧蒸気滅菌して製造される。使用時には本剤のバイアル中に添付希釈液を加えて混和し、硫酸アルミニウムカリウムの 2%濃度溶液として使用するため、過量充填は行われていない。工程、工程、工程、工程が重要工程と位置付けられ、ロットについてプロセス評価が実施されている。

審査センターは、本剤が硫酸アルミニウムカリウムとして 2%濃度の調製済み製剤ではなく、用時希釈用製剤として開発された理由について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本剤の開発に先立って本邦における消痔靈の使用実態を調査したところ、一部の肛門科医師により使用されており、肛門括約筋を弛緩させた後、用時 2%溶液として投与されていた。肛門括約筋弛緩を目的とした麻酔の方法としては、消痔靈に準じた局所麻酔に加え、腰椎麻酔や仙骨硬膜外麻酔も使用されており、この場合には消痔靈を生理食塩液で希釈して使用していた。本剤の開発に当たってはこの調査結果をもとに、用時局所麻酔剤又は生理食塩液と混合して 2%溶液として投与することとし、4%濃度とした。その後、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構における第 Ⅲ 相試験終了後相談において局所麻酔剤の添付を検討するよう助言を得て、医療過誤を回避する方法を検討した結果、2 種類の前処置にそれぞれ対応する製剤を用意し、使用の際に必ず添付希釈液と混合する用法とした。

審査センターは、前処置に応じた 2 種類の製剤の使い分けについて添付文書等で適切に情報提供されることを確認し、回答を了承した。

(2) 製剤の管理について

本剤の規格及び試験方法として、申請時には性状（外観、粘度）、確認試験（硫酸アルミニウムカリウム、タンニン酸）、みかけの浸透圧比、pH、質量偏差試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量（硫酸アルミニウムカリウム、タンニン酸）が設定されている。標準品は設定されていない。

タンニン酸の定量法として、申請時には から 含量を求める方法が設定されていた。日局タンニン酸の本質は「通例、五倍子又は没食子から得たタンニン」とされており、D-グルコースに没食子酸が複数個結合したものの混合物であるが、審査センターは、本法がタンニンの構成成分である を利用したものであり、タンニン酸に含まれる遊離の没食子酸を含めてタンニン酸として定量することの妥当性について説明するよう求めた。また安定性試験においてタンニン酸としての定量値に変化は認められなかったものの、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による分析で遊離没食子酸の増加及びタンニン酸構成成分の相対比の変化が認められたことから、品質の恒常性確保のためにタンニン酸の主要成分について分離定量する必要はないか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。本剤中に含まれるタンニン酸は没食子酸（遊離没食子酸を含む）を含む混合物であり、混合物の総体として薬効を発現していると考えている。タンニン酸の構成成分は全て没食子酸の骨格を有していることから、混合物の総体としてタンニン酸を捉える目的には有効であると考え、本法を設定した。薬理試験においてタンニン酸中の没食子酸含有量が約 45%まで増加してもタンニン酸の薬理作用に影響は認められなかったことから（薬理の項参照）、個々の構成成分を詳細に管理する必要はないと考える。なお、タンニン酸については原材料として日局の規定に従い「五倍子由来」という基原を設け、さらに食品添加物規格（第 7 版）の「植物タンニン」の規格（ ）に適合するものを使用することで、原料の恒常性は確保できると考える。しかしながら、遊離没食子酸はタンニン酸の構成成分ではあるが分解物でもあることから、本剤の品質を管理する上で純度試験規格として設定することとする。安定性試験のこれまでの結果より、没食子酸含量は製造直後の約 %から長期保存条件下で 36 カ月後には最大 %まで増加すると推定されたことから、没食子酸の規格限度値を %と設定する。

審査センターは、遊離没食子酸について純度規格を設定することについては了承したが、規格値が経時変化を含む過大な値となることから、品質管理としては十分ではないと考え、製剤における純度規格のほか、原料のタンニン酸についても没食子酸の純度規格を設定するよう求めた。

申請者はタンニン酸について別紙規格をたて、日局タンニン酸の規格のほか上述の食品添加物規格に準じた純度規格をたてて管理するとし、試験法設定に関する資料を提出したため、審査センターはこれを了承した。

そのほか、規格試験において性状及び確認試験の整備、粘度及びエンドトキシンの設定等を求め、適切に対応されたのでこれを了承した。

(3) 製剤の安定性について

安定性試験として長期保存試験（25 、 カ月（ カ月まで継続中））、加速試験（40 、 6 カ月）、苛酷試験（温度（60 、 30 日）、光（25 、 D₆₅ ランプ 120 万 lx・hr））が実施されている。

いずれの条件下においても、申請時に設定された規格試験項目において変化は認められなかったが、タンニン酸に由来する遊離没食子酸の経時的及び光照射による増加が認められた。申請者は、遊離没食子酸の増加が薬効及び安全性に影響しないことが確認された範囲であったことから、長期保存結果を踏まえ暫定的に有効期間を 1 年間と設定している。

本剤は用時希釈して用いるため、希釈後の安定性が評価されている。本剤を無痛化剤を含む希釈液又は生理食塩液で希釈した液について 25℃、60%RH で 24 時間保存したとき、いずれも品質に変化は認められなかった。

審査センターは、今後提出される安定性試験成績を踏まえ、本剤の有効期間の設定について検討する予定である。

(4)添付希釈液について

添付希釈液として、無痛化剤である塩酸リドカインを 0.5%含む溶液について品質に関する資料が提出されている。本希釈液は成分としてリドカインの他、
、
、
等を含み、日局リドカイン注射液と同様のものである。製造方法は、成分を順次溶解・混和したものについてろ過、10mL の無色ガラスバイアルに充填し、ゴム栓、キャップを巻き締めた後、高圧蒸気滅菌して製造される。
工程、
工程、
工程、
工程が重要工程と位置づけられ、ロットについてプロセス評価が実施されている。規格及び試験方法は、日局リドカイン注射液に準じて設定されている。標準品は設定されていない。希釈液の安定性試験として、加速試験（40℃）が実施され、抗菌性保存剤含量の低下が認められたほかは経時変化は認められず、品質への影響は認められなかった。本希釈液は日局リドカイン注射液と同処方であることから、加速試験結果を踏まえ、日局リドカイン注射液と同様室温保存にて 3 年間と設定された。審査センターは、添付希釈液の貯法及び有効期間を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本剤、硫酸アルミニウムカリウム及びタンニン酸の作用について検討されている。なお、本剤の濃度及び投与量は硫酸アルミニウムカリウム（ $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ）として示した。

1) 効力を裏付ける試験

組織硬化作用

ラットの背部皮下エアーポーチ内に、本剤原液(硫酸アルミニウムカリウム換算で 4%、以下同じ)を生理食塩液で調製した本剤(2%)(硫酸アルミニウムカリウム換算で 2%、以下同じ)を 2 mL 投与したところ、投与早期に壊死を伴う炎症が発現した後、その修復像として類上皮肉芽腫が発現し、線維化の進行とともに肉芽腫は縮小した。類上皮肉芽腫の中心部には壊死性の変性たんぱく質とアルミニウム陽性のマクロファージがみられるとされ、類上皮肉芽腫の形成はアルミニウムと変性たんぱく質が結合することによる異物反応の結果とされた。既承認の痔核硬化療法剤である 5%フェノール含有アルモンド油（パオスクレー）1mL では、投与局所への油成分の残留に伴う線維化が作用の主体であるが、線維化の程度は本剤より軽度であった。以上の結果より、本剤

は投与部位局所の炎症惹起後の肉芽腫形成及び線維化により、脱出した痔核を硬化退縮させる可能性が示唆された。

炎症惹起作用

本剤(2%)及び 2%硫酸アルミニウムカリウム生理食塩水溶液では、対照群と比べて有意なマウス血管透過性亢進作用（足蹠皮下投与：0.025mL/paw）ラット白血球浸潤促進作用（皮下に薬剤を含有したスポンジを移植）及びラット皮下肉芽形成作用を示したが、0.075%タンニン酸生理食塩水溶液（本剤(2%)中のタンニン酸濃度に相当）では有意な作用が認められなかった。以上から、本剤は投与部位で硫酸アルミニウムカリウムによる急性炎症及び慢性炎症反応を引き起こすことが示唆された。

組織血流量減少作用

本剤(2%)及び 2%硫酸アルミニウムカリウム生理食塩水溶液をラット腹部に皮下投与(0.25mL/kg)したところ、対照群に比べて投与 5 分後からほぼ同程度に皮膚血流量が有意に減少し 120 分後まで持続したが、0.075%タンニン酸生理食塩水溶液では作用が認められなかった。いずれの投与群においても、血圧及び心拍数に影響は認められていない。また、ラット腸間膜に本剤(2%)を表面灌流すると、腸間膜細動脈及び細静脈は軽度収縮し、血流は 4～10 分で停止した。さらに、本剤(2%)により腸間膜組織の血管透過性が有意に亢進した。また、腸間膜小静脈血液の赤血球容積に影響を及ぼさずに、ヘマトクリット値及び赤血球数を有意に増加させた。

以上のことから、本剤は配合成分中の硫酸アルミニウムカリウムにより、投与局所において血管透過性を亢進させ、局所血液濃縮を来たして投与局所の微小循環を障害し、血流を停滞/停止させることが示唆された。

2) 処方に関する検討

本剤と製剤処方が類似した消痔靈の中国における臨床使用経験では、2.7%溶液（硫酸アルミニウムカリウム換算）では痔核の萎縮消失は起こるものの壊死を生じる可能性があること及び 1.3%溶液では効果の減弱がみられることから、2%溶液投与が望ましいとされている。

至適濃度

本剤(1, 1.3, 2, 2.7, 4%)をラットに皮下投与したところ、4%及び 2.7%投与群では投与部位皮下組織障害部の面積を有意に増加させたが、2%以下では有意な影響を及ぼさず濃度依存的に肉芽形成作用を示した。顕著な組織障害性を示さずに最大限の組織硬化作用を認めるための至適濃度は 2%であるとされた。

タンニン酸の配合意義及び至適配合比率

0.075%タンニン酸の配合では、ラット皮下への 2%硫酸アルミニウムカリウム生理食塩水溶液含有スポンジ移植による好中球浸潤（1 日後）並びに全白血球、好中球及びマクロファージの浸潤（3 日後）を有意に抑制した。一方、0.075%タンニン酸の配合では、2%硫酸アルミニウムカリウム生理食塩水溶液による肉芽形成作用を投与 14 日後では有意に促進したが、投与 7、21 及び 35 日後では有意差を認めなかった。

また、硫酸アルミニウムカリウム 1、2 及び 4%生理食塩水溶液に対してタンニン酸をそれぞれ

0.375、3.75 及び 37.5%の比率で配合したとき、3.75%のみが有意にラット白血球浸潤を抑制した。さらに、2%硫酸アルミニウムカリウム生理食塩水溶液に対しタンニン酸を 1.875、3.75 及び 7.5%の比率で配合したときにも 3.75%(タンニン酸濃度 0.075%に相当)での白血球浸潤抑制作用が最も強かった。このことから、硫酸アルミニウムカリウムに対するタンニン酸の至適配合比率は 3.75%であるとされた。なお、タンニン酸(本剤(2%)中の濃度である 0.075%)単独では、対照群と比較して有意な変化は認められなかったが、高濃度 0.75%では有意に白血球浸潤を促進した。

3) 経時変化品の作用

本剤の保存中にタンニン酸分子中の一部のガロイル基が遊離し、没食子酸含有量が増加したことから(品質に関する資料の項参照)により強制的に没食子酸含有量を増加させた本剤経時変化品を用いて、ラット白血球浸潤促進作用を指標として薬効への影響を検討した。その結果、製造直後品(タンニン酸中の没食子酸含有量 %)より調製した本剤(2%)及び経時変化品(同 %)より調製した本剤(2%)は、対照群と比べて有意な白血球浸潤促進作用を示し、両薬剤による作用に有意差は認められなかったことから、本剤保存中にタンニン酸中の没食子酸含有量が %まで増加しても、薬効への影響はないものとされた。

4) 安全性薬理試験

本剤の一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、泌尿器系、血液系に及ぼす影響について検討された。本剤の臨床投与経路は痔核の粘膜下及び粘膜固有層であるが、薬理試験において同部位への投与は困難であることから、痔核に存在する血管の中に本剤が直接注入された場合の全身への影響を考慮して、*in vivo* 試験では静脈内投与された。なお、呼吸・循環器系の試験については、皮下投与でも検討された。

一般薬理試験

一般症状及び行動に及ぼす影響について、本剤 20 及び 60mg/kg (硫酸アルミニウムカリウムとしての換算値、以下同じ)の静脈内投与によりラットの尾(投与部位)の腫脹及び尾の赤色又は黒色変性が、60mg/kg 投与で四肢の腫脹、体温上昇、血尿及び皮膚の赤色化が認められたが、本剤の局所刺激性、血管透過性亢進作用及び溶血性に起因した変化であるとされた。

中枢神経系に及ぼす影響について、本剤 20 及び 60mg/kg の静脈内投与によりラットの体温上昇が認められたが、24 時間後には回復した。ウサギでは 60mg/kg の耳介静脈内投与でも体温上昇は認められなかった。ラットでは投与部位に炎症性的変化がみられているのに対し、ウサギでは認められなかったことより、ラットでみられた体温上昇は投与部位の局所刺激性等に基づく二次的な作用に起因する変化であるとされた。

自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響について、本剤は 0.06%の濃度でモルモット摘出回腸のヒスタミン収縮、セロトニン収縮及び塩化バリウム収縮を抑制したが(12、16 及び 37%) 単独で作用は認められなかった。

呼吸・循環器系に及ぼす影響について、麻酔下のイヌにおいて、本剤を静脈内投与したとき、投与用量(2~60mg/kg)及び投与速度(1mL/分又は 10mL/分)に依存せず、血圧低下が認められた例と認められない例が存在した。血圧低下例ではいずれも 30 分以内に回復したが、血圧低下に伴い大腿動脈血流量の低下、心拍数及び呼吸数の増加もみられた。心電図について、本剤 6mg/kg

を投与速度 10mL/分及び 6、20、60mg/kg を 1mL/分で投与したときに QT 時間を短縮したが、QTc には影響を及ぼさなかった。なお、6 mg/kg 群（投与速度：10 mL/分）で投与後約 80 分に死亡が 1 例で認められたが、用量依存性も明らかではなく、死因の詳細については不明であった。そこで、本剤による血圧低下作用及び用量依存性について、投与容量を一定（3mL/kg）にし、60 mg/kg の本剤(2%)及び 120 mg/kg の本剤(4%)により検討したところ、血圧低下作用は用量に応じて強くなり、120 mg/kg では全例（2/2 例）が死亡した。有効成分を除いた溶媒製剤では血圧低下はみられず、本剤の血圧低下作用は薬効成分によるとされた。

一方、局所投与した場合の影響について、本剤を麻酔下のイヌに皮下投与したところ、臨床最高用量の 20 mg/kg では影響が認められなかったが、60 mg/kg 以上で投与 2 分後に一過性の心拍数増加及び血圧上昇等が認められた。麻酔下のイヌに本剤 60 mg/kg を皮下投与した追加試験では影響が認められなかったこと、先の試験での反応は一過性であり投与後短時間で発現したこと、静脈内投与時とは反対の作用であったことから、直接作用ではなく本剤の局所刺激性に基づく二次的な反応であるとされた。臨床使用時には局所麻酔等の前処置後に使用されることから、本剤投与により血圧が上昇する可能性は低いと考察されている。

消化器系に及ぼす影響について、本剤 60 mg/kg の静脈内投与では、ラットの小腸炭末輸送能に対して 27%の抑制が認められた。

泌尿器系に及ぼす影響について、ラットにおいて、本剤 60 mg/kg の静脈内投与では投与後 3 時間までの尿量増加、20 及び 60 mg/kg の静脈内投与では投与後 6 時間までの尿量及び電解質（Na⁺、K⁺、Cl⁻）排泄量増加が認められたが、硫酸アルミニウムカリウム由来のカリウムが血中で増加し利尿効果が発現したことによるとされた。

血液系に及ぼす影響について、本剤 60 mg/kg の静脈内投与により、マウスでは出血時間延長が認められ、ラットでは血液凝固能（PT 及び APTT）の延長が認められた。ラットにおいて、本剤 20 及び 60 mg/kg の静脈内投与により溶血作用並びに ADP 及びコラーゲン誘発血小板凝集抑制が認められた。

その他、特記すべき事項は認められていない。

動物の作用発現用量でのアルミニウムの全身曝露量とヒトの臨床最高用量での曝露量の比較

臨床第 Ⅲ 相試験の結果を基に算出した臨床最高用量（本剤(2%)を 60 mL 投与）での血清中アルミニウム（以下 Al）濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の推定値はそれぞれ 3.90 µg/mL 及び 26.5 µg·h/mL であった。摘出標本を用いた *in vitro* 試験では 600 µg/mL（0.06%）で影響がみられたが、この濃度は臨床最高用量での推定 C_{max} より高濃度（約 150 倍）であり、臨床で発現する可能性は低いとされた。

雄イヌに 20 mg/kg を静脈内投与したときの投与 2 分後の血清中 Al 濃度が 18.1 µg/mL であったことより、呼吸・循環器系試験でのイヌ 2 mg/kg 投与時の投与 2 分後の血清中濃度は約 1.8 µg/mL と推定された。これはヒトの臨床最高用量での推定 C_{max} を下回っており、臨床における副作用として血圧低下が懸念される。本剤による血圧低下に対してノルアドレナリン投与による昇圧効果が認められていることから、臨床では本剤の投与による血圧低下時に昇圧剤投与により回復させるために、投与に備えて血管を確保した上で本剤を投与する必要がある。そこで、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、輸液点滴用ではあるが静脈路を確保するこ

ととしている。

臨床試験における有害事象（遅発性発熱）について

臨床第 Ⅲ 相試験で発熱がみられた症例の多くが投与後 10 日前後で認められている。ラット背部皮下に本剤(2%)を 2 mL 投与したところ、発熱及び血清中 TNF- α 上昇は認められなかったが、投与 1～2 週間後の投与部位で肉芽腫形成が観察され、発熱性サイトカインである TNF- α 、IL-1 β 及び IL-6 の遺伝子発現誘導がみられた。これらの変化が認められた時期は、臨床試験で遅発性発熱がみられた時期とほぼ一致した。TNF- α や IL-1 は線維芽細胞の増殖促進を介して肉芽腫を形成することが知られており、投与局所で主効果発現と関連して発熱性サイトカインが産生されるものの、発熱を誘導する程ではないと考えられるが、サイトカインの産生量、患者の感受性の違い及び患者の状態等により、一部の患者で発熱が引き起こされる可能性も否定できないと申請者は説明している。

3) 無痛化剤との相互作用

臨床第 Ⅲ 相試験では 1%塩酸プロカイン注射液、臨床第 Ⅲ 相試験では 0.5%塩酸リドカイン注射液が用時希釈液として使用されたことから、希釈液の違いによる影響について検討した。ラットにおいて、本剤は生理食塩液、1%塩酸プロカイン注射液及び 0.5%塩酸リドカイン注射液のいずれを用いて希釈調製しても同程度の肉芽形成作用を示した。このことから、希釈液は本剤の肉芽形成作用に影響を及ぼさず、その違いによる有効性への影響はないことが示唆された。

< 審査センターの審査の概略 >

審査センターは、以下の点を中心に審査を行った。

1) 安全性薬理試験について

審査センターは、安全性薬理試験について、本剤は頻回投与されるような性質の製剤ではなく使用方法等が特殊であり、臨床使用時の投与経路で動物による試験を実施することが困難であることから、臨床使用時に起こり得る可能性のある作用について直接的に予測することは困難であると考えている。しかしながら、本剤が誤投与された場合に起こり得る可能性のある作用については、一般薬理試験として提出された資料から予測することが可能であると考えている。

2) 誤投与された時の安全性について

血小板凝集抑制及び出血時間延長等について

審査センターは、本剤 20 及び 60 mg/kg の静脈内投与により、ADP 及びコラーゲン誘発ラット血小板凝集抑制、60 mg/kg では出血時間の延長がみられたことから、臨床使用時に本作用が出現する可能性がないか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。血小板凝集能、PT 及び APTT は本剤投与 5 分後、出血時間は投与 10 分後の結果である。単回静脈内投与毒性試験では、いずれの用量群でも全身性の出血傾向を示唆するような毒性徴候はみられず、イヌの反復静脈内投与毒性試験及びその追加試験では、最高用量の 20 mg/kg を 4 週間連日投与しても血小板数、PT 及び APTT に異常は認められなかった。したがって、一般薬理試験でみられた変化は投与後短時間にみられる一過性の変化であり、

全身性の出血傾向等のリスクは低いと考える。

前期第 相試験では 1/15 例で PT の延長、2/15 例で APTT の延長が認められたが、いずれも投与 3 日以降の少数例での変化であり、偶発的にみられた変化であると推察された。以上から、本剤が誤って血管内に注入された場合には、血液凝固系に一過性の影響を及ぼす可能性は否定できないが、速やかに回復すると考えられ、全身性の出血傾向等の重篤な副作用が発現する可能性はないと考える。

審査センターは、誤投与されることがないような方策をとるよう指導することとした（臨床の項参照）。

その他の作用について

審査センターは、一般薬理試験で認められた作用が臨床現場においても出現する可能性がないか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

血圧低下作用

呼吸・循環器系試験で認められた血圧低下作用については、臨床投与された場合にも副作用として認められる可能性が懸念される。本剤による血圧低下に対してノルアドレナリン投与による昇圧効果が認められていることから、臨床では本剤の投与による血圧低下時に昇圧剤投与により回復させるために、投与に備えて血管を確保した上で本剤を投与する必要がある。そこで、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、輸液点滴用ではあるが静脈路を確保することとしている。（４） 参照）

消化管運動抑制及び溶血作用

消化管運動抑制及び溶血作用については、ラットに本剤(60mg/kg)を静脈内投与したことで認められた作用であり、20mg/kg 投与では認められていない。ラットに 20 mg/kg を静脈内投与した際の血清中 Al 濃度は、薬物動態試験の結果より、雄で C_{max} : 14.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} : 25.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、雌で C_{max} : 10.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} : 16.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ となり、前期第 相試験でのヒトの動態値 C_{max} : $1.8 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$ （平均値 $\pm$ S.D.、以下同じ） AUC_{0-24h} : $13.8 \pm 3.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と比較すると C_{max} で約 6～8 倍、 AUC_{0-24h} で約 1.0～1.2 倍となる。

イヌの反復静脈内投与毒性試験及びその追加試験では、最高用量群の 20 mg/kg においてもヘモジリン沈着等の溶血を示唆する所見はみられず、消化管障害も認められなかったことより、臨床現場で発現する可能性は低いと考える。

尿量及び尿中電解質排泄量の増加

尿量及び尿中電解質排泄量の増加については、血中濃度の比較により臨床投与により認められる可能性が考えられるが、イヌの反復静脈内投与毒性試験及びその追加試験では、最高用量群の 20mg/kg 投与においても尿検査において特記すべき異常はみられず、臨床現場では一過性に発現する可能性は否定できないが、特に問題はないものとする。

審査センターは回答を了承した。

死亡例について

審査センターは、一般薬理試験において 6mg/kg の静脈内投与により死亡したイヌの死因について説明し、併せて本剤が誤投与された場合の安全性について考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。死亡が認められた 1 例については、投与直後に血圧が低下し、投与後 15 分にはほぼ回復したが投与約 80 分後に死亡した。死亡時の血圧や心拍数等について、呼吸運動による圧受容器を介する血圧変動は認められ、不整脈に起因すると考えられる心拍数及び血圧の乱れもなく、死亡直前に血圧が低下し始めても心拍数に変化は認められなかった。これらのことから、死亡直前まで呼吸中枢、心臓ペースメーカー及び伝導系に影響があったとは考えられず、死因について明らかにすることはできなかった。ペントバルビタル麻酔下のイヌの呼吸・循環器系試験（投与速度：10mL/min）では、60mg/kg（4 例）の静脈内投与では死亡はみられず、120mg/kg で死亡が認められている。一般毒性試験では、イヌの単回静脈内投与毒性試験（雌雄各 1 例、投与速度：約 10mL/min）では 50mg/kg 投与で死亡はみられず、100mg/kg 投与で死亡が認められている。また、イヌの 4 週間反復静脈内投与毒性試験及びその追加試験では、最高用量の 20mg/kg を連日投与しても重篤な症状変化及び死亡は 1 例も認められていない。

以上の成績より、本剤の静脈内投与による致死量は 100 mg/kg 付近と考えられ、一般薬理試験の 6mg/kg 群の 1 例でみられた死亡は、偶発的であると推察された。

臨床での適用は静脈内でなく痔核内に 4 段階に分けて注射されること、イヌの反復投与毒性試験で 20mg/kg の 4 週間連日静脈内投与により重篤な症状変化及び死亡が見られなかったことから、本剤が誤って直接血管内に注入されたとしても、死亡等の重篤な状態に陥る可能性は無いと推定している。

審査センターは、推測の上に成り立っていることから、重篤な状態に陥る可能性はないとまで断言するのは妥当ではないものの、その可能性は低いと考えている。適切な使用がなされるよう十分な情報提供を行う必要があると同時に、技術を習得した術者が施術するような方策をとる必要があると考える。

原液の誤投与について

審査センターは、原液を誤投与した際の安全性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。臨床試験では、用時原液を 2%の溶液に調製して内痔核に投与したことから、原液をヒトに投与した際の安全性のデータはない。

非臨床試験において、ラットに本剤を皮下投与したところ、原液(4%)では 2 倍希釈液(2%溶液)と比較して、投与部位に顕著な組織障害（壊死が深部におよび、うっ血や出血を伴う部分）が出現するとともに形成される肉芽組織が増大した。このことから、臨床において原液を投与した際には、投与局所における壊死や出血などの組織障害と、線維化による高度な硬結が発現する可能性が考えられる。

そこで、誤投与されないような方策として、添付文書中に希釈して使用する旨を注意喚起する、外箱及びバイアル本体にも添付の希釈液と必ず混合して投与する旨を記載する、バイアル本体に薬液調製後の液面のおよその目安となる目盛り線を付ける、本剤の調製方法についての図解資料を作成することとした。

審査センターは回答を了承した。

3) タンニン酸の分解について

審査センターは、タンニン酸中の没食子酸含有量が約 10 倍増えても薬効への影響はないとした申請者の見解について、その他の作用が出現する可能性を完全には否定できないこと及びタンニン酸の活性本体について検討されていないこと等から、推測の域をでていないとは思われるが、提出されたデータからはタンニン酸の配合意義である白血球浸潤促進作用に影響を及ぼさなかったことから、申請者の見解を妥当なものと判断した。

(2) 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本剤は注射された局所で有効性を発揮する薬物であるが、安全性の観点から主薬効成分である硫酸アルミニウムカリウムの投与に伴うアルミニウム（以下、Al）の体内動態に関する資料が提出されている。また、佐薬であるタンニン酸の体内動態も検討されている。なお、投与経路に関して、動物では痔核内投与はできないため、代替経路として皮下投与で検討されている。

1) Al の体内動態

吸収

雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg（硫酸アルミニウムカリウムとしての換算値、以下同じ）を皮下投与したとき、血清中 Al 濃度は投与 30 分後に C_{max} （ $1.65 \mu\text{g/mL}$ ）に達した後、 α 相は 0.61 時間、 β 相は 11 時間の半減期で消失し、 $AUC_{0-\infty}$ は $3.41 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。また、雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を静脈内投与したとき、投与 2 分後（最初の測定時点）の血清中 Al 濃度は $14.0 \mu\text{g/mL}$ であり、その後、 α 相の半減期は 1.5 時間、 β 相の半減期は 5.9 時間で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は $25.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、分布容積（ V_{ss} ）は 0.136L/kg 、全身クリアランス（ CL ）は 0.0443L/h/kg であった。皮下投与及び静脈内投与での $AUC_{0-\infty}$ 値を用いて算出した生体内利用率は 13.2% であった。

雌ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下投与したとき、血清中 Al 濃度は投与 10 分後に C_{max} （ $1.55 \mu\text{g/mL}$ ）に達した後、 α 相は 0.57 時間、 β 相は 5.5 時間の半減期で消失し、 $AUC_{0-\infty}$ は $2.21 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。また、雌ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を静脈内投与したとき、投与 2 分後（最初の測定時点）の血清中 Al 濃度は $10.9 \mu\text{g/mL}$ であり、その後、 α 相の半減期は 1.5 時間、 β 相の半減期は 5.8 時間で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は $17.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 V_{ss} は 0.203L/kg 、 CL は 0.0664L/h/kg であった。皮下投与及び静脈内投与での $AUC_{0-\infty}$ 値を用いて算出した生体内利用率は 12.8% であった。申請者はこの試験でみられた血清中 Al 濃度推移の性差について、他のトキシコキネティクス試験においては雌雄間で差異が認められていないので、本質的なものではないと判断している。

雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 6.67 及び 60mg/kg を皮下投与したときの血清中 Al 濃度は、いずれも 20mg/kg 投与と同様の濃度推移を示し、 C_{max} は投与量にほぼ比例した。 $AUC_{0-\infty}$ については 60mg/kg で投与量以上に増加した。なお、60mg/kg 投与群でのみ投与 96 時間後まで血清中濃度を検出できたことから、20mg/kg 投与群と同様に投与 24 時間後までの値で計算した AUC_{0-24h} を用いると、6.67 ~ 60mg/kg まで投与量にほぼ比例する結果が得られた。

雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下投与したとき、血清中 Al 濃度は投与 0.9 時間後で C_{max} （ $1.72 \mu\text{g/mL}$ ）に達した後、 α 相は 1.9 時間、 β 相は 17 時間の半減期で消失し、

AUC_{0-∞}は 10.2 μg・h/mL であった。また、雄イヌに生理食塩水で調製した本剤 20mg/kg を静脈内投与したとき、投与 2 分後(最初の測定時点)の血清中 AI 濃度は 18.1 μg/mL であり、その後、α 相は 0.88 時間、β 相は 4.8 時間、γ 相は 18 時間の半減期で消失した。AUC_{0-∞}は 75.2 μg・h/mL、V_{ss} は 0.174L/kg、CL は 0.0154L/h/kg であった。皮下投与及び静脈内投与での AUC_{0-∞}値を用いて算出した生体内利用率は 13.6%であった。

雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 6.67 及び 60mg/kg を皮下投与したときの血清中 AI 濃度は、いずれも 20mg/kg 投与と同様の濃度推移を示し、6.67 ~ 60mg/kg の投与量で C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量にほぼ比例した。

分布

雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下投与したとき、5 例全例で定量限界以上の AI 濃度を示した組織のうち皮膚(投与部位)、膀胱、腎臓、血清、血液、気管及び肺の AI 濃度は非投与群と比較して有意に高い値を示し、下垂体、胃、大腸、盲腸、胸腺、皮膚(非投与部位)及び心臓の濃度は有意ではないものの非投与群より高い値を示した。食道、前立腺、脾臓及び白色脂肪では、非投与群の濃度より有意に高い値を示したが、いずれの濃度も過半数で定量限界(μg/g)未満又は全例で検出限界(μg/g)以上から定量限界未満の濃度であった。大腿骨、大脳、小脳、脊髄を含めた他の組織内濃度は、いずれの時点でも非投与群の濃度と同等又は過半数以上が定量限界未満であった。組織内濃度が有意に高かった組織のうち、白色脂肪では投与 48 時間後に、脾臓では投与 168 時間後に、その他の組織では投与 30 分後あるいは 4 時間後に C_{max} を示した。これらの組織の C_{max} を比較すると、投与部位皮膚(21.0 μg/g、血清中濃度の約 14.9 倍)が最も高く、次いで膀胱(7.57 μg/g、血清中濃度の約 5.4 倍)、腎臓(1.73 μg/g、血清中濃度の約 1.2 倍)、血清(1.41 μg/mL)、血液(1.41 μg/mL)及び下垂体(1.04 μg/g、血清中濃度の約 0.7 倍)の順であった。各組織内濃度は脾臓、食道及び大腸を除いて、時間の経過に伴って低下し、下垂体、気管、肺、皮膚、胃及び盲腸では投与 4 時間後に、血液、心臓及び腎臓では投与 48 時間後に、胸腺では投与 168 時間後に定量限界未満になった。大腸の濃度は投与 168 時間後までほぼ一定濃度で推移した。投与 168 時間後において、組織内 AI 濃度が非投与群と比べて有意に高い値を示した脾臓、食道及び投与部位皮膚、並びに非投与群と有意な差ではないが、非投与群の 2 倍以上の濃度を示した骨髄については、投与後 14 日以降の組織内 AI 濃度が測定されている。脾臓及び食道の AI 濃度は、投与 6 カ月後まで非投与群よりやや高値で推移したが、いずれも定量限界未満の水準であった。投与部位皮膚の AI 濃度は投与 30 分後に 21.0 μg/g(分布率では投与量の 72.3%)を示した後、緩やかに低下し、投与 168 時間後の濃度は投与 30 分後の濃度の 41.8%(分布率では投与量の 35.3%)であった。投与 14 日後には投与 30 分後の濃度の 27.4%(分布率では投与量の 19.8%)、28 日後には 9.9%、3 カ月後には 5.8%、6 カ月後には 3.8%(分布率では投与量の 4.3%)に低下した。

雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を静脈内投与したとき、多くの組織は最初の測定時点である投与 30 分後に最高の組織内濃度を示し、脊髄、ハーダー腺、甲状腺、腸間膜リンパ節、肝臓及び胃では投与 4 時間後に、脾臓では投与 168 時間後に、それぞれ最高濃度を示した。副腎及び骨髄の濃度はいずれの時点でも非投与群より有意に高く、投与 168 時間後までほぼ一定の濃度であった。各組織の C_{max} を比較すると、大腿骨(10.60 μg/g)、膀胱(7.65 μg/g)及び血液(6.91 μg/mL)中の濃度が高かったが、いずれの組織も血清中濃度(8.47 μg/mL)とほぼ同程

度であった。これらの組織に次いで脾臓、肝臓、腎臓、肺、骨髄、甲状腺、膵臓、気管、副腎、下垂体、胃、腸間膜リンパ節、顎下腺の順に非投与群に比べ高い値を示した。一方、大脳、小脳、脊髄、眼球、胸腺、白色脂肪、骨格筋及び精巢の Al 濃度は、いずれの測定時点でも非投与群とほぼ等しいか又は過半数以上が定量限界未満であった。多くの組織内 Al 濃度は時間の経過に伴って低下したが、投与 168 時間後での組織内 Al 濃度が非投与群より高い脾臓、肝臓、骨髄、副腎、腎臓、肺、胸腺及び小腸について投与 14 日後以降の組織内 Al 濃度が測定されている。副腎、脾臓及び骨髄の濃度は、いずれも投与 6 カ月後まで非投与群の濃度より高い値を示した。副腎及び脾臓の濃度は投与 14 日後でそれぞれ 1.60 及び 1.99 $\mu\text{g/g}$ (投与量の 0.02 及び 0.48%) を示した後、投与 6 カ月後では 0.864 及び 1.04 $\mu\text{g/g}$ (投与量の 0.01 及び 0.24%) に緩徐に減少した。骨髄の濃度は投与 14 日後で 1.49 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示した後、投与 6 カ月後では 0.747 $\mu\text{g/g}$ に減少した。肝臓中濃度は投与 14 日後及び 28 日後にそれぞれ 1.07 及び 1.08 $\mu\text{g/g}$ (投与量の 3.80 及び 4.28%) の値を示した後、投与 3 カ月後では 0.743 $\mu\text{g/g}$ (投与量の 2.64%) に減少し、投与 6 カ月後には定量限界未満となった。胸腺、肺、腎臓及び小腸の濃度は、投与 14 日後の時点においていずれも非投与群の 2 倍未満の濃度となり、非投与群の濃度と有意差は認められなかった。

雌雄イヌに生理食塩水で調製した本剤 20mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき、4 週間反復投与後の大脳内 Al 濃度は 0.839 $\mu\text{g/g}$ 以下であり、非投与群の濃度 (1.04 $\mu\text{g/g}$ 以下) とほぼ等しかった。

雄ラット、雄イヌ及び成人男子の血清に硫酸アルミニウムカリウムを最終 Al 濃度が 1、5 及び 20 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したとき、限外ろ過法により算出された Al の血清蛋白結合率は、Al 濃度 20 $\mu\text{g/mL}$ でそれぞれ 99.2、98.6 及び 99.1%、5 $\mu\text{g/mL}$ ではそれぞれ 97.1、94.8 及び 94.9% であった。1 $\mu\text{g/mL}$ ではイヌ及び成人男子の血清蛋白結合率はそれぞれ 95.3 及び 91.6% であったが、ラットは限外ろ過後のろ液中 Al 濃度が定量限界未満であったことから、結合率は算出されていない。

雌雄ラット及び雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下又は静脈内投与した後の血清を用い、限外ろ過法により Al の血清蛋白結合率を算出したとき、皮下投与 0.5～4 時間後における血清蛋白結合率は、雄ラットでは 69.3～74.0%、雌ラットで 55.4～61.4%、雄イヌで 57.4～73.5% であった。一方、雄ラット及び雄イヌに静脈内投与 0.5～4 時間後における血清蛋白結合率はそれぞれ 93.1～97.7% 及び 88.7～93.8% であり、皮下投与時よりも高かった。申請者は、*in vivo* での血清蛋白結合率が *in vitro* より低いのは、本剤に含まれるクエン酸やタンニン酸が影響している可能性があると考えしているが、血清蛋白結合率の投与経路差及びラットにおける性差の原因については不明であるとされている。

各種ヒト血清蛋白質に、Al 濃度が 1 及び 5 $\mu\text{g/mL}$ となるように硫酸アルミニウムカリウムを添加し、限外ろ過法により算出された Al の蛋白結合率は、各濃度においてトランスフェリン (鉄フリー) ではそれぞれ 48.3 及び 51.2%、トランスフェリン (鉄飽和) ではそれぞれ 98.7 及び 92.4%、アルブミンではそれぞれ 93.8 及び 99.3%、 γ -グロブリンではそれぞれ 98.6 及び 99.1%、 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白 (1mg/mL) ではそれぞれ 13.8 及び 7.8% であった。ヒトに Al を経口投与したとき、血漿中 Al の 95% は高分子分画に、5% は低分子分画に存在し、高分子分画では 80% がトランスフェリン関連分画に、10% がアルブミン関連分画に、5% がその他の分画に存在していることが報告されていることから (Lancet 1991; 337: 1345) 申請者は、血清中 Al の大部分はトランスフェリン (鉄飽和) と結合し、一部はアルブミン及び γ -グロブリンと結合して存在していると考えして

いる。

雄ラット、雄イヌ及び成人男子の血液に最終 Al 濃度が 1、5 及び 20 $\mu\text{g/mL}$ となるように硫酸アルミニウムカリウムを添加したとき、Al の濃度比（血球 / 血漿）は、Al 濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ ではそれぞれ 0.17、0.35 及び 0.37、5 $\mu\text{g/mL}$ ではそれぞれ 0.30、0.07 及び 0.11、1 $\mu\text{g/mL}$ ではそれぞれ 0.89、0.35 及び 0.03 であった。

雄ラット及び雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下又は静脈内投与したとき、雄ラットでの Al の濃度比（血球 / 血清）は、皮下投与後では 1.04 ~ 2.29、静脈内投与後では 0.52 ~ 0.96 であり、雄イヌでの Al の濃度比（血球 / 血清）は、皮下投与後で 0.07 ~ 0.60、静脈内投与後では 0.18 ~ 0.67 であった。

妊娠 12 日目のラットに生理食塩液で調製した本剤 10mg/kg を静脈内投与したとき、母動物脳内の Al 濃度は投与 30 分後に非投与群よりやや高値を示したが、投与 4 及び 24 時間後の時点では定量限界未満となった。母動物心臓、肺、腎臓の濃度は投与 30 分後に $C_{\max}$ を示し、心臓は速やかに、腎臓は緩徐に消失した。母動物肝臓、脾臓、骨髓の濃度は投与 4 時間後に $C_{\max}$ を示し、同時点の血液中濃度（0.296 $\mu\text{g/mL}$ ）の約 4.05 ~ 6.28 倍高い値であった。胎児内の Al 濃度は投与 30 分後に非投与群より高値（0.984 $\mu\text{g/g}$ ）を示したが、胎児 1 匹あたりの移行率は、投与量の 0.01%と低値であった。4 時間後では過半数が定量限界未満となった。投与 30 分後における胎盤、子宮及び卵巣の Al 濃度はそれぞれ 0.595、0.586 及び 0.557 $\mu\text{g/g}$ と非投与群と比較して高値を示したが、母動物血液中 Al 濃度（2.26 $\mu\text{g/mL}$ ）の約 0.25 ~ 0.26 倍の水準であった。また、これらの組織内の Al 濃度は時間の経過に伴って低下し、投与 4 時間後では過半数が定量限界未満になった。卵黄嚢液中の Al 濃度はいずれの時点でも過半数以上で定量限界未満であった。

妊娠 18 日目のラットに生理食塩水で調製した本剤 10mg/kg を静脈内投与したとき、母動物組織内の Al 濃度は妊娠中期と同様な傾向を示した。胎児全身、羊水及び子宮の Al 濃度はいずれの時点でも過半数が定量限界未満であった。また、胎児の血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓の濃度はいずれの時点においても過半数で定量限界未満又は検出限界未満であった。投与 30 分後における胎盤及び卵巣の Al 濃度はそれぞれ 0.707 及び 0.519 $\mu\text{g/g}$ と、非投与群と比較して高値を示したが、母動物血液中 Al 濃度（1.85 $\mu\text{g/mL}$ ）のそれぞれ約 0.38 及び 0.28 倍であった。その後、卵巣では投与 4 時間後に過半数が検出限界未満となり、胎盤では投与 24 時間後までほぼ一定の濃度で推移した。

代謝

無機化合物であり、代謝に関する試験は実施されていない。

排泄

雄ラット及び雌ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下投与したとき、投与 168 時間後までの尿中に、投与した Al の 72.9 及び 76.1%がそれぞれ排泄され、この時点の投与部位皮膚には投与した Al の 23.2 及び 23.4%がそれぞれ残存した。雄ラットに 6.67mg/kg 及び 60mg/kg の投与量で皮下投与したときの尿中排泄率はそれぞれ 59.4 及び 65.3%と、20mg/kg 投与時に比べ若干低かったが、投与部位皮膚への残存率はいずれも投与量の 23.8%であった。

雄ラット及び雌ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を静脈内投与したとき、投与 168

時間後までの尿中に、それぞれ投与した AI の 77.9 及び 79.4%が排泄された。

雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下投与したとき、投与 168 時間後までの尿中に投与した AI の 60.1%が排泄され、この時点の投与部位皮膚には投与した AI の 4.0%が残存した。雄イヌに 6.67 及び 60mg/kg の投与量で皮下投与したときの尿中排泄率は、それぞれ投与量の 56.4 及び 73.2%であり、投与部位皮膚への残存率はそれぞれ 9.6 及び 14.2%であった。

雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中に投与量の 78.7%の AI が排泄された。

雄ラット、雌ラット及び雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下投与した後の AI の腎クリアランスは、それぞれ 0.243、0.393 及び 0.0710L/h/kg であった。また、雄ラット、雌ラット及び雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を静脈内投与した後の腎クリアランスは、それぞれ 0.0345、0.0527 及び 0.0117L/h/kg であった。また、雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 6.67 及び 60mg/kg を皮下投与した際の腎クリアランスはそれぞれ 0.193 及び 0.146L/h/kg であり、雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 6.67 及び 60mg/kg を皮下投与した際の腎クリアランスはそれぞれ 0.0560 及び 0.0696L/h/kg であった。皮下投与時に血中 AI が静脈内投与時に比べて腎から排泄されやすい傾向に関して、申請者は、皮下投与時の蛋白結合率が静脈内投与時に比べて低かったことが関係していると考えしている。

胆管にカニューレを挿入した雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下又は静脈内投与したとき、胆汁中への AI の累積排泄率は、投与 48 時間後において、皮下投与時で投与量の 0.0%、静脈内投与時で 0.8%であった。

哺育中ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg を皮下投与したとき、乳汁中 AI 濃度は投与後徐々に上昇し、投与 8 時間後に C_{max} (0.367 $\mu\text{g/mL}$) を示し、投与 24 時間後では C_{max} の 29%に低下した。血清中 AI 濃度は投与 10 分後に C_{max} (1.78 $\mu\text{g/mL}$) に達した後、半減期 0.97 時間 (α 相) 及び 5.4 時間 (β 相) で速やかに消失し、投与 24 時間後には C_{max} の 0.43%にまで低下した。AI 濃度比 (乳汁/血清) は 0.01 ~ 14.15 であり、投与 4 時間後以降の乳汁中濃度は、血清中 AI 濃度より高値であった。乳汁中及び血清中 AI 濃度の AUC_{0-24h} はそれぞれ 5.91 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 及び 3.40 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

雄ラットに生理食塩液、1%塩酸プロカイン注射液又は 0.5%塩酸リドカイン注射液で調製した本剤 20mg/kg を皮下投与したとき、1%塩酸プロカイン注射液で調製した本剤投与群の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.90 $\mu\text{g/mL}$ 及び 3.35 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、生理食塩液で調製した本剤投与群 (C_{max} : 1.93 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$: 3.06 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) のそれぞれ 0.98 及び 1.09 倍であった。0.5%塩酸リドカイン注射液で調製した本剤投与群の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 2.01 $\mu\text{g/mL}$ 及び 2.92 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、生理食塩液で調製した本剤投与群のそれぞれ 1.04 及び 0.95 倍であった。以上より、本剤の調製において、無痛化剤の添加は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと判断されている。

2) タンニン酸の体内動態

本剤中のタンニン酸の代わりに、タンニン酸の代表的な構成成分のひとつである

の の を ^{14}C で標識した[^{14}C] 又は の を ^{14}C で標識した [^{14}C] を加えた製剤を投与して、の体内動態が検討されている。

雄ラットに [^{14}C] 含有製剤 0.75mg/kg (としての換算値、以下同じ) を

皮下投与したとき、投与 504 時間後までの尿中には投与した放射能の 2.8%が、糞中には 0.4%が、呼気中には 0.9%が排泄され、屍体及び投与部位にはそれぞれ 0.2 及び 95.8%が残存し、投与した放射能のほとんどは投与部位に残存していた。一方、静脈内投与 504 時間後までの尿中には投与した放射能の 17.7%が、糞中には 17.8%が、呼気中には 13.4%が排泄され、屍体には 47.7%が残存した。

雄ラットに [^{14}C] 含有製剤 0.75mg/kg を静脈内投与したとき、投与 504 時間後までの尿中には投与した放射能の 18.9%が、糞中には 14.9%が、呼気中には 11.1%が排泄され、屍体には 51.7%が残存した。

< 審査センターにおける審査の概略 >

本剤は注射局所で作用することにより有効性を発現する薬物であり、以上の試験結果に対し、特段の問題はないと審査センターは判断した。本剤の佐薬であるタンニン酸についてはほとんど注射局所に残留して血中には入ってこないことが示されているが、主薬である硫酸アルミニウムカリウムについては局所投与にもかかわらず一過性に Al の血中濃度を高めることに注意を要する必要があると思われる。

(3) 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

動物において臨床適応経路である直腸粘膜下への投与は技術的に困難であるため、代替投与経路として静脈内投与、さらに局所での影響を検討する目的で皮下投与が行われている。

単回投与毒性試験は本剤(硫酸アルミニウムカリウム換算で 2%、以下同じ)を用い、ラットとイヌにおいて静脈内投与及び皮下投与で検討している。その結果ラット静脈内投与における概略の致死量は雌雄とも 200mg/kg (硫酸アルミニウムカリウムとしての換算値、以下同じ)、皮下投与では 1000mg/kg 超、イヌでのそれは 100mg/kg 及び 200mg/kg 超であった。さらにイヌでは主薬の硫酸アルミニウムカリウムと佐薬のタンニン酸を単独で投与している。その結果、製剤での毒性発現は主に硫酸アルミニウムカリウムによるものであり、その強さは製剤と同程度であるとされている。

反復投与毒性試験はラットとイヌで行われているが、ラットでは投与部位の局所障害により全身性の毒性評価に十分な用量が投与不可能なため、主にイヌの試験で評価されている。ラット 4 週間反復静脈内投与及び 4 週間回復試験では、本剤(0.01%)の 50mL/kg を最高用量(硫酸アルミニウムカリウム量及びタンニン酸量として 5mg/kg 及び 0.19mg/kg)と設定したが、局所障害のため実際の投与量は予定の約 7 割であり発現した所見も投与部位の障害に関連する二次的变化以外は認められず、休薬後は回復性が認められた。無毒性量は投与部位の障害を除き 5mg/kg 以上と判定されているが、上記の理由より参考値と考える。

イヌにおける 4 週間反復投与静脈内投与及び 4 週間回復性試験は本剤(2%)と共に硫酸アルミニウムカリウム、タンニン酸の単独投与も行っている。本剤は 20mg/kg 群 (硫酸アルミニウムカリウム量及びタンニン酸量として 20mg/kg 及び 0.75mg/kg)、6mg/kg 群 (同 6mg/kg 及び 0.225mg/kg)、2mg/kg 群 (同 2mg/kg 及び 0.075mg/kg) の 3 群で、硫酸アルミニウムカリウム単独投与群は本剤投与群からタンニン酸を除外した硫酸アルミニウムカリウム濃度、タンニン酸

単独投与群は 3、9 及び 30mg/kg のタンニン酸生理食塩液溶液を前肢橈側皮静脈から最大 1.0mL/kg の投与容量で投与し、前肢が局所障害で投与が困難となった場合には後肢伏在静脈から投与されている。本剤の最高投与群では雌雄とも腎尿細管上皮の好塩基性化が軽度認められ、一部では黄褐色顆粒物を含む異物性肉芽腫が認められている。その他の変化としては投与部位で局所刺激に起因する所見が全ての投与群で見られている。硫酸アルミニウムカリウム単独投与群の 6mg/kg 以上で製剤と同様な腎臓での所見が認められており、本剤で認められた所見は硫酸アルミニウムカリウムに起因したものと考えられた。タンニン酸単独の 30mg/kg 投与群では死亡例も認められ、その生存例では貧血傾向や肝臓、腎臓に対する毒性が認められている。さらに 9mg/kg 投与群以上では摂餌量や体重の減少も認められている。休薬期間終了時には、本剤、硫酸アルミニウムカリウム及びタンニン酸のいずれの投与群においても増悪する所見は認められず、投与に起因した所見は回復性があると判断されている。この実験条件下での無毒性量は本剤(2%)、硫酸アルミニウムカリウム単独及びタンニン酸単独でそれぞれ、6mg/kg、2mg/kg 及び 3mg/kg と判断されている。

しかし、本剤(2%)のイヌ 4 週間反復静脈内投与での無毒性量 6mg/kg では、血清中 Al 濃度の C_{max} $3.53 \pm 0.63 \mu\text{g/mL}$ (投与 2 週目雄：平均値 $\pm$ S.D.、以下同じ) が前期第 相臨床試験でのヒト血清中 Al 濃度の高年齢者 C_{max} $2.09 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ 及び非高年齢者 C_{max} $1.80 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$ より高値を示したが、イヌにおける AUC_{0-24h} $9.93 \pm 1.13 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (投与 4 週雄) は同じく高年齢者 $16.0 \pm 2.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 及び非高年齢者 $13.8 \pm 3.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ より低値であった。そのため、イヌにおける 4 週間反復投与静脈内投与試験での無毒性量を再検討するため、追加実験を行っている。

投与濃度は 20mg/kg を最高に 16 及び 12mg/kg の 3 用量であり、前回と同じ実験方法で実施された。その結果、16mg/kg 以上で体重減少や眼粘膜及び口粘膜の蒼白化、腎臓の尿細管上皮の好塩基性化及び異物肉芽腫が認められ、投与部位の障害に起因した変化を除き無毒性量は 12mg/kg と判断された。その用量での血清アルミニウム濃度は C_{max} $10.51 \pm 1.10 \mu\text{g/mL}$ (投与 4 週目雌)、 AUC_{0-24h} は $40.89 \pm 7.99 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (投与開始日雌) であった。

生殖発生毒性試験はラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胎児器官形成期投与試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が、静脈内投与により検討されている。

ラットを用いた試験は投与部位の局所刺激作用による障害のため、予定した累積投与量まで実際には投与出来なかったが、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と胚・胎児発生に関する試験は 5mg/kg まで、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では 1.25mg/kg までそれぞれ影響がなかったとしている。

ウサギについては投与部位の障害が認められながらも予定量が投与され、器官形成期投与試験では 8 mg/kg まで、より高濃度を投与するため器官形成期を 3 期間に分割して投与した実験では 20 mg/kg まで、催奇形性は認められないとしている。

局所刺激性試験として本剤(2%)を 0.5%塩酸リドカイン及び 1%塩酸プロカイン注射液で調製してウサギの大腿部外側広筋に単回投与し筋肉障害性を確認している。その結果、陽性対照の 1.7%酢酸と同程度あるいはより強い局所刺激性を示している。また、本剤原液(4%)での投与はより重度な組織障害を惹起する(薬理の項参照)。

その他の毒性試験として抗原性試験はモルモットを用いて行われたが、ASA 反応及び PCA 反応とも陰性で、抗原性は無いと判断されている。

タンニン酸の一成分である没食子酸が時間の経過とともに加水分解により増加することより、没食子酸単独の毒性についてラットで検討している。製剤の臨床最高用量中のタンニン酸含量に相当する没食子酸 0.8 mg/kg を 2 週間反復静脈内投与しても特記すべき毒性はみられていない。

遺伝毒性試験とがん原性試験は行われていない。

< 審査センターにおける審査の概略 >

主薬である硫酸アルミニウムカリウム及び佐薬のタンニン酸は、医薬品はもとより食品添加物としても広く使用されている。両薬とも収れん作用を有することは既知であり、提出された毒性試験においても投与部位の局所刺激性のため毒性評価に十分な体内濃度（血中濃度）に達することは不可能であった。イヌにおいては投与場所を移動することで反復投与が可能であり、毒性評価を主にイヌで行った判断は妥当であると考ええる。また、硫酸アルミニウムカリウムによる組織蛋白質の変性による急性炎症から肉芽腫形成の慢性炎症に移行し線維化を惹起させることが本剤の薬理作用であるため、投与部位に組織障害が発現することは予想可能である。それ以外の所見は局所の組織障害に伴う生体反応が主であった。

タンニン酸の単独投与では高用量で死亡例を含む強い毒性所見が認められているが、臨床最高用量でのタンニン酸投与量は 0.75mg/kg であり、ヒトで同様の毒性が発現する可能性は低いと考える。

本薬の薬理作用と組織障害性についての多くの知見があり、臨床で毒性発現の可能性は痔核以外への注入によっておこり得ると考える。

4. 臨床に関する資料

本申請に当たり、国内で実施された前期第 Ⅲ 相臨床試験 1 試験、第 Ⅲ 相臨床試験 1 試験及び高齢者薬物動態試験 1 試験の試験成績が評価資料として提出された。

(1) 臨床薬理試験成績の概要

< 提出された臨床試験成績の概略 >

65 歳未満の日本人内痔核患者 15 例を対象に本剤平均 33.5mL（硫酸アルミニウムカリウムとして平均 10.7mg/kg、タンニン酸として平均 0.40mg/kg）を痔核内投与した前期第 Ⅲ 相試験（治験実施計画書番号 AC11A(02)試験、添付資料 5.3.5-2）において、Al 及びタンニン酸の薬物動態が検討されている。血清中 Al 濃度は、投与終了後 0.71 ± 0.37 時間に $C_{\max}$ ($1.80 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$: 平均値 $\pm$ S.D.、以下同じ) に達した後、最終相では 149.3 ± 170.7 時間の半減期で消失した。 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ $13.8 \pm 3.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 及び $38.7 \pm 14.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。投与量（硫酸アルミニウムカリウム : mg/kg）と $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の相関係数はそれぞれ 0.760 及び 0.631 であり、用量相関性が認められた。投与後 96 時間までの Al の尿中排泄率は $56.6 \pm$

11.1%であり、そのうち 85%は投与後 24 時間までに排泄された。一方、血清中タンニン酸は投与終了後 0.87 ± 1.64 時間に $C_{\max}$ ($0.13 \pm 0.13 \mu\text{g/mL}$) に達し、 $AUC_{0-24\text{h}}$ は $1.06 \pm 0.98 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。投与量 (タンニン酸: mg/kg) と $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-24\text{h}}$ の相関係数はそれぞれ 0.356 及び 0.276 であり、用量相関性は認められなかった。なお、投与前の血清中タンニン酸濃度は、定量限界 ($\mu\text{g/mL}$) 未満 $\sim 0.827 \mu\text{g/mL}$ と被験者間で変動が大きく、15 例中 3 例では投与前の血清中タンニン酸濃度は、投与終了後 24 時間までのいずれの値よりも高かった。これに関して、申請者は、食物由来のタンニン酸の影響によるためと考察している。投与後 96 時間までのタンニン酸の尿中排泄率は $8.4 \pm 6.7\%$ であった。また、14 例中 4 例では投与前のタンニン酸の尿中排泄量が投与後のいずれの値よりも高かった。

65 歳以上の日本人内痔核患者 6 例を対象に本剤平均 37.8mL (硫酸アルミニウムカリウムとして平均: 13.1mg/kg) を痔核内投与した試験 (治験実施計画書番号 250302622 試験、添付資料 5.3.3-1) において、Al の薬物動態が検討されている。血清中 Al 濃度は、投与終了後 0.25 ± 0.00 時間に $C_{\max}$ ($2.09 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$) に達した後、 48.8 ± 5.1 時間の半減期 ($t_{1/2(24-168\text{h})}$) で消失した。 $AUC_{0-24\text{h}}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 16.0 ± 2.6 及び $33.7 \pm 5.9 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。投与後 96 時間までの Al の尿中排泄率は $48.7 \pm 4.8\%$ であり、そのうち 79%は投与後 24 時間までに排泄された。前期第 Ⅲ 相試験の成績と比較すると、65 歳未満と 65 歳以上で Al の薬物動態パラメータ値は類似し、半減期も前期第 Ⅲ 相試験において $t_{1/2(24-168\text{h})}$ は 49.7 ± 9.9 時間であり差は認められなかった。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、本療法に伴う血中 Al 濃度上昇について、ヒトにおける Al 中毒の情報をもとにその安全性について考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。Al が体内に過度に蓄積すると脳症、骨症及び貧血等の Al 中毒を発症することが知られている。また、Al は腎から排泄されることから、Al の体内への蓄積は腎機能障害者に生じることが示唆されている (J Pharm Sci Tech 1989; 43: 125-6)。事実、腎不全患者で脳症を発症したヒトでは、経口 Al 剤の長期反復投与 (摂取期間: 25 ~ 78 カ月間) や透析液中の Al (使用期間: 0.5 ~ 112 カ月間) のために血清中 Al 濃度として $0.194 \sim 0.700 \mu\text{g/mL}$ を長期間にわたって持続していたことが明らかとなっている。更に、経口 Al 剤の投与を中止すると脳症の症状が改善したことから、脳症は血清中 Al 濃度として $0.194 \sim 0.700 \mu\text{g/mL}$ を 0.5 カ月以上持続した場合に発症することが示唆された。一方、尿毒症患者で経口 Al 剤の長期反復投与により血清中 Al 濃度が $0.03 \sim 0.1 \mu\text{g/mL}$ にまで上昇したが、Al に起因する症状はみられていないことも報告されている (軽金属 1986; 36: 314-24)。

本療法により非高齢者の平均最高血清中 Al 濃度は $1.80 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$ を示したものの、速やかに減少し、投与後 72 時間には $0.090 \pm 0.019 \mu\text{g/mL}$ を示した。更に、投与後 28 日の血清中 Al 濃度は、15 例中 7 例で定量限界 ($\mu\text{g/mL}$) 未満、残り 8 例では $0.010 \sim 0.046 \mu\text{g/mL}$ であり、投与前の濃度とほぼ同程度の濃度まで減少した。また、高齢者でも平均最高血清中 Al 濃度は $2.09 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ を示したものの、速やかに減少して投与後 72 時間には $0.103 \pm 0.019 \mu\text{g/mL}$ を示し、投与後 168 時間では $0.025 \sim 0.056 \mu\text{g/mL}$ まで減少した。本療法による非高齢者及び高齢者の血清中 Al 濃度は、脳症発症の危険値 ($0.194 \sim 0.700 \mu\text{g/mL}$) を一過性を超えるものの、単回投与であるため長期の持続はなく、投与後 72 時間以降では中毒症状を示さない濃度 ($0.03 \sim 0.1 \mu\text{g/mL}$) まで減少した。したがって、本療法により Al に起因する中毒症状を発症する可能性は

極めて低いと考えられる。

審査センターは以上の回答を了承した。

(2) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された臨床試験成績の概略 >

1) 前期第 相試験（治験実施計画書番号 AC11A(02)試験、添付資料 5.3.5-2、公表論文なし）

Goligher 分類の第 Ⅰ、Ⅱ度内痔核（内外痔核を含む）患者を対象に、本剤（2 倍希釈液）の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、 年 月より 年 月までの間に国内の 4 施設でオープン（非盲検非対照）試験が実施された（薬物動態の結果は(1) 臨床薬理試験参照）。

本試験における用法・用量は、1 回量として本剤原液 10～30mL を用時 1%塩酸プロカイン液で 2 倍に希釈し、四段階注射法（J Trad Chin Med 1981; 1: 115-120）に従い各内痔核へ投与することとされた。四段階注射法において、主痔核に対する投与部位と標準的投与量は、第一段階：痔核上極部の粘膜下層へ 3mL、第二段階：痔核中央部の粘膜下層へ 2～4mL、第三段階：痔核中央部の粘膜固有層へ 1～2mL、第四段階：痔核下極部の粘膜下層へ 3～4mL とされ、副痔核に対しては、痔核中央部の粘膜下層から粘膜固有層へ 1 部位につき 2～3mL 投与することとされた。なお、投与量は調製液として全量 60mL を超えないこととされた。

登録症例数は 16 例であったが、GCP 逸脱（未契約医師による治験業務の実施）のため 1 例が除外され、有効性及び安全性解析対象は 15 例とされた。

有効性主要評価項目は、内痔核の主症状である「脱出」、「排便時出血」及び「痔核の大きさ」とされ、投与 3、7、14 及び 28 日後にそれぞれの項目について投与前の重症度と比較し、「1.著明改善」、「2.中等度改善」、「3.軽度改善」、「4.不変」、「5.悪化」の 5 段階の症状改善度により評価された。

有効性について、投与 28 日後の改善率（中等度改善以上）は、「脱出」、「痔核の大きさ」において共に 100%（15/15 例）であり、「排便時出血」は 92%（11/12 例）であった。また、投与 3 日後の「脱出」、「排便時出血」、「痔核の大きさ」の改善率は、それぞれ 93%（14/15 例）、100%（12/12 例）、80%（12/15 例）であった。

副次評価項目は、「自発痛」、「排便痛」、「下着の汚れ」、「肛門周囲の腫脹」の症状重症度推移で評価され、投与 28 日後の改善率（4 段階で判定された各症状重症度が 1 段階改善以上）は、それぞれ 38%（3/8 例）、73%（8/11 例）、83%（5/6 例）、86%（6/7 例）であった。

また、15 例のうち、1 年後の連絡がとれなかった症例及び診断による追跡調査ができなかった症例各 1 例を除外した 13 例中 2 例に投与後 1 年以内の再発が認められた。

安全性について、自他覚症状の有害事象は 40%（6/15 例、8 件）に発現した。その内訳は、吐き気、血栓形成性痔核、上気道感染、血圧低下、かぜ症候群、血尿・頻尿・多尿が各 1 例であった。また、臨床検査値異常は 27%（4/15 例、15 件）に発現した。その内訳は、CRP 上昇 3 例（20%）、APTT 延長 2 例（13%）、白血球数増加、アルブミン低下、A/G 比低下、PT 延長、GPT 上昇、尿糖陽性増悪、尿蛋白陽性化、尿沈渣・赤血球増多、尿潜血陽性化、 β_2 -ミクログロブリン上昇が各 1 例であった。

本剤投与あるいは一般的な手術療法後に発現することが予想される肛門部を中心とした自他覚症状については、投与後合併症として予め項目が設定され評価が行われた。その結果、各々の発現率は、肛門部硬結 100%（15 例）、排便困難 33%（5 例）、肛門部疼痛 27%（4 例）、肛門部出血

27% (4 例) 排尿困難、肛門部壊死が各 7% (1 例) であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかったが、注射手技の誤りによる前立腺及び尿道の刺激が原因と考えられる血尿・頻尿・多尿の 1 例 (症例番号 1103*) が重要な有害事象とされた。

2) 第 相検証試験 (治験実施計画書番号 250301642 試験、添付資料 5.3.5-1、公表論文なし)

Goligher 分類の第 、 、 度内痔核患者を対象に、本剤 (2 倍希釈液) の有効性及び安全性を検討する目的で、 年 月より 年 月までの間に国内の 10 施設でオープン (非盲検非対照) 試験が実施された。また、本試験とは別に並行して、Goligher 分類の第 、 度内痔核患者を対象とした手術療法 (結紮切除術) に関する調査が実施された。

本試験における用法・用量は、本剤投与に先立ち麻酔 (局所麻酔または腰椎麻酔もしくは仙骨硬膜外麻酔) を行った上で、投与前麻酔が局所麻酔の場合は 0.5% 塩酸リドカイン液で、投与前麻酔が腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔の場合は生理食塩液で、1 回量として本剤原液 10 ~ 30mL を 2 倍に希釈し、前期第 相試験と同様に四段階注射法に従い各内痔核へ投与することとされた。

登録症例数は 106 例であったが、同意撤回のため 1 例が除外され、本剤の投与が行われた 105 例が安全性解析対象とされた。このうち有害事象 (嘔気) により投与途中で中止となった 1 例及び来院不規則により投与 28 日後の調査が実施されなかった 1 例を除く 103 例が有効性解析対象とされた。有効性解析対象とされた症例における患者背景は、Goligher 分類第 度が 23 例 (22%)、度が 58 例 (56%)、度が 22 例 (21%) であり、調製用希釈液は、0.5% 塩酸リドカイン液が 48 例 (47%)、生理食塩液が 55 例 (53%) であった。

有効性について、主要評価項目である「投与 28 日後の脱出症状の消失率」は、94% (97/103 例、95% 信頼区間 (CI、以下同じ): [88%, 98%]) であった。

副次評価項目である投与 28 日後の「排便時出血」、「痔核の大きさ」の消失率はそれぞれ 94% (51/54 例、95% CI : [85%, 99%])、58% (60/103 例、95% CI : [48%, 68%]) であった。また、有効性解析対象例 103 例のうち、投与 28 日後の「脱出」が消失しなかった 6 例のうち 5 例 (「脱出」は非消失であるが、「排便時出血」が消失しているため再発調査の対象となった 1 例を除く) を再発調査の対象外とし、98 例が再発調査対象例とされ、未完了例 3 例を除く 95 例の投与後 1 年間の再発率は、13% (12/95 例、95% CI : [7%, 21%]) であった。

また、その他の症状「自発痛」、「排便痛」、「下着の汚れ」、「肛門周囲の腫脹」の消失率は以下の通りであった。

投与 28 日後の各症状の消失率

項目		自発痛 52 例	排便痛 63 例	下着の汚れ 49 例	肛門周囲の腫脹 63 例
時期	3 日後	34 (65%)	36 (57%)	38 (78%)	36 (57%)
	7 日後	38 (73%)	45 (71%)	44 (90%)	42 (67%)
	28 日後	49 (94%)	56 (89%)	45 (92%)	50 (79%)

但し、投与前から全評価期間を通じて症状のない症例を分母から除外して集計した。

本剤の希釈液として 0.5% 塩酸リドカイン液 (前処置が局所麻酔) と生理食塩液 (前処置が腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔) を用いた場合で層別した「脱出」の消失率は、それぞれ 92% (44/48

例) 及び 96% (53/55 例) であり、その他の項目については、それぞれ「排便時出血」の消失率 88% (21/24 例) 及び 100% (30/30 例)、「痔核の大きさ」の消失率 56% (27/48 例) 及び 60% (33/55 例) 投与後 1 年間の再発率 16% (7/44 例) 及び 10% (5/51 例) であった。

安全性について、本剤投与における自他覚症状の有害事象は 41% (43/105 例、74 件) に発現した。そのうち発現頻度が 3% 以上に認められたものは、発熱 9% (9 例) 嘔気 6% (6 例) 下痢 4% (4 例) 血圧低下 4% (4 例) 不眠症 4% (4 例) 食欲不振 3% (3 例) 血栓形成性痔核 3% (3 例) 頭痛 3% (3 例) であった。また、発現頻度が 5% 以上に認められた臨床検査値異常は、CRP 上昇 11% (12 例) 尿中 β_2 マイクログロブリン増加 10% (10 例) リンパ球減少 9% (9 例) 尿糖陽性 8% (8 例) 白血球数変動 (増加 7% (7 例) 減少 1% (1 例)) 好中球増加 7% (7 例) AST 上昇 5% (5 例) 及び ALT 上昇 5% (5 例) であった。

本剤投与あるいは一般的な手術療法後に発現することが予想される肛門部を中心とした自他覚症状については、投与後合併症として予め項目が設定され評価が行われた。その結果、各々の発現率は、肛門部硬結 74% (78 例) 肛門部疼痛 51% (54 例) 腰椎麻酔後頭痛 23% (9/39 例、腰椎麻酔症例のみ) 排便困難 19% (20 例) 排尿困難 18% (19 例) 肛門部浮腫 18% (19 例) 皮垂 8% (8 例) 肛門部出血 5% (5 例) 肛門部壊死 1% (1 例) であった。

1 年間の再発調査期間内に 2 例の死亡を認めたが、いずれも胆管癌による死亡 (症例番号 222225**) 及び劇症肝炎の肝不全併発による死亡 (症例番号 222226**) であり、本剤との因果関係は否定された。また、本剤投与 9 日目に 40 の発熱を認め、入院加療を要した 1 例 (症例番号 222221**) が重篤な有害事象とされ、局所麻酔後の本剤投与中に血圧低下を来した嘔気の 1 例 (症例番号 222227**) が重要な有害事象とされた。

また、本試験で併行して実施された手術調査については、88 例が登録され、GCP 違反の 1 例を除く 87 例が安全性解析対象、さらに手術 28 日後の調査が実施されなかった 2 例を除く 85 例が有効性解析対象とされた。Goligher 分類第 Ⅰ、Ⅱ度内痔核患者を対象とした本剤投与 (80 例) 及び手術調査 (85 例) における比較検討の結果は以下に示す通りであった。

投与/手術 28 日後の「脱出」の消失率

治療方法	消失	非消失	消失率の差、95%信頼区間
本剤 (N=80)	75 (94%)	5 (6%)	= -5%、[-11%, 1%]
手術 (N=85)	84 (99%)	1 (1%)	

投与/手術 28 日後の「排便時出血」、「痔核の大きさ」の消失率

	治療方法	消失	非消失	消失率の差、95%信頼区間
排便時 出血	本剤 (N=43)	40 (93%)	3 (7%)	= 14%、[2%, 25%]
	手術 (N=78)	62 (79%)	16 (21%)	
痔核の 大きさ	本剤 (N=80)	43 (54%)	37 (46%)	= -41%、[-53%, -29%]
	手術 (N=82*)	78 (95%)	4 (5%)	

* 「判定不能」3 例を除く

投与/手術後 1 年間の再発率

	治療方法	再発	非再発	再発率の差、95%信頼区間
1 年間の 再発率	本剤 (N=73)	12 (16%)	61 (84%)	= -14%、[-23%、-5%]
	手術 (N=81)	2 (2%)	79 (98%)	

なお、手術療法群 (87 例) における術後合併症の発現率は、「肛門部疼痛」83 例 (95%)、「肛門部出血」56 例 (64%)、「排便困難」36 例 (41%) 及び「肛門部浮腫」44 例 (51%) であった。

3) 高齢者薬物動態試験(治験実施計画書番号 250302622 試験、添付資料 5.3.3-1、公表論文なし)

Goligher 分類の第 Ⅰ度内痔核患者の高齢者 (65 歳以上) を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、 年 月より 年 月までの間に国内の 1 施設でオープン試験が実施された (薬物動態の結果は(1) 臨床薬理試験参照)。

本試験における用法・用量は、投与前処置として局所麻酔を施行 (または無麻酔) し、0.5%塩酸リドカイン液で本剤原液を 2 倍に希釈し、前期第 Ⅰ相試験と同様に四段階注射法に従い各内痔核へ投与することとされた。なお、主痔核の体積が約 1cm³ 以下の場合は、第一段階及び第四段階の投与は行わないこととされた。

登録症例数は 6 例で、全例が投与を完了し、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与 28 日後の「脱出」の消失率は 100% (6/6 例) であった。また、副次評価項目である投与 28 日後の「排便時の出血」及び「痔核の大きさ」の消失率は、いずれも 100% (3/3 例及び 6/6 例) であった。

安全性について、自他覚症状の有害事象は 17% (1/6 例、3 件) に発現した。その内訳は、頭痛、頭重感、血圧上昇が各 1 件であった。また、臨床検査値異常の内訳は、好酸球上昇、赤血球数減少、ヘモグロビン量減少、トリグリセライド上昇、総ビリルビン上昇、BUN 上昇、CRP 上昇、尿潜血陽性、尿中 β_2 -ミクログロブリン上昇が各 1 例であった。

本剤投与あるいは一般的な手術療法後に発現することが予想される肛門部を中心とした自他覚症状については、投与後合併症として予め項目が設定され評価が行われた。その結果、各々の発現率は、肛門部硬結 83% (5/6 例)、肛門部疼痛 33% (2/6 例)、排便困難 17% (1/6 例)、肛門部出血 17% (1/6 例) であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、第 Ⅰ相試験における本剤と手術療法の比較については、手術療法の結果が一般調査によるものであり無作為化等もなされていないことから、統計学的な非劣性を検証することを目的としたものではないと考える。しかしながら、本剤の対象となる患者が Goligher 分類 Ⅰ度と、現在手術適応とされている患者が中心であり、有効性及び安全性を比較検討するための対照群として他の薬剤群を設定できないこと、第 Ⅰ相試験と同時期に Goligher 分類 Ⅰ度を除いて同選択基準及び除外基準で実施された調査結果であるため、手術療法に関して過去の文献的データを利用することに比べれば信頼性に優り、本剤の位置付けを明らかにするのに役立つことから、手術療法との比較について参考として評価することは可能と考え、以下の点を中心に審査し

た。

1) 臨床的位置付けについて

審査センターは、本剤の位置付けが既存の薬物療法よりもむしろ手術療法に近いものと考え、手術療法と比較した際の本剤のメリット・デメリット及び対象となる患者層の違い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。手術療法と比較した場合の本剤のメリットとして、以下の 3 点が考えられる。

- (1) 第 Ⅲ 相試験の結果、本剤投与例における Goligher 分類 Ⅲ 度の患者に対する「脱出」の消失率は手術療法に匹敵する成績であり、「排便時出血」、「自発痛」、「排便痛」、「下着の汚れ」及び「肛門周囲の腫脹」においては、本剤投与例は手術療法例に比し投与後早期の段階から効果が認められ、投与 28 日後においても手術療法例より消失率が高かった。
- (2) 術後合併症の発現率は、本剤投与例及び手術療法例それぞれ、「肛門部疼痛」が 49% (40/82 例) 及び 95% (83/87 例)、「肛門部出血」が 6% (5/82 例) 及び 64% (56/87 例)、「排便困難」が 20% (16/82 例) 及び 41% (36/87 例)、「肛門部浮腫」が 20% (16/82 例) 及び 51% (44/87 例) であり、本剤投与例において発現率が低かった。
- (3) 平均入院期間は、本剤投与例 3.6 日、手術療法例 10.9 日であった。

以上のことから、手術療法と比較した際に本剤による治療を選択するメリットは、内痔核に伴う様々な症状を速やかに消失させること、患者に与える身体的負担が少ないこと及び入院期間の短縮が期待できることと考えられる。

一方、デメリットとして、以下の 2 点が考えられる。

- (1) 本剤の 1 年間の再発率は 13% (12/95 例) であり、手術療法 2% (2/81 例) と比べて高いこと。
- (2) 本剤投与のために四段階注射法が必要であり、その投与方法は手術より難易度は低いものの習熟を要すること。

対象となる患者層については、本臨床試験では、脱出する内痔核を対象として、Goligher 分類 Ⅲ 度を中心に手術適応ではない Ⅱ 度も含めて有効性及び安全性について検討した。その結果、いずれの分類に対しても有効な治療法であり、内痔核治療の新たな選択肢になり得るものと考えられたことから、本剤による治療法が手術療法に比してより適していると思われる患者層を以下のように考える。

- (1) 合併症により術中・術後の循環不全や出血を招きやすい、もしくは高齢などの理由で手術が適応できない患者
- (2) 手術による切除そのものや術後の疼痛・出血に対する懸念から治療を躊躇していた患者
- (3) 仕事や家事などで多忙を極める若年から壮年期の患者

また、投与が適さない患者としては、炎症惹起作用を有する本剤の投与により、症状が更に悪化すると考えられる急性の炎症と血栓を伴う嵌頓痔核患者と考える。嵌頓痔核については、本試験においても除外基準として設定されており、添付文書 (案) の禁忌の項に「嵌頓痔核を伴う患者 (症状を悪化させることがある)」を記載している。

審査センターは、本剤が局所麻酔下にも投与可能であることから、合併症等のリスクにより腰椎麻酔や硬膜外麻酔が行えず手術が困難な患者に対しても、治療の機会が増えることは臨床的意

義のあるものとする。しかしながら、Goligher 分類 度の症例は通常手術適応とならないことから、Goligher 分類 度の症例における本剤治療の位置付けと、本臨床成績が既存の保存療法と比較検討されていないことの妥当性についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。Goligher 分類 度の症例の治療は、痔核に伴う出血、疼痛、腫脹の緩解のために外用薬(坐剤、軟膏)あるいは内服薬による薬物療法が中心に行われている。また、薬物療法以外では一部でゴム輪結紮や硬化療法剤(パオスクレー)も適用されているが、パオスクレーによる硬化療法は主に Goligher 分類 ~ 度の出血を伴う脱出の軽度な内痔核に対して使用されている。本剤は手術の適応となる Goligher 分類 、 度の重度内痔核に適応をしばり開発を開始したが、本邦における消痔靈の使用実態から、Goligher 分類 度にも使用され、その有効性が報告されていること(日本大腸肛門病学会 1993; 46: 493)及び Goligher 分類 度の症例の中には、薬物療法でも十分な症状の改善が得られない患者や急性期の出血、疼痛あるいは腫脹等の症状が薬物療法で一時的に緩解しても、その症状を繰り返す患者も存在することから、このような患者に対して本剤の治療効果が期待されるものと考え、Goligher 分類 度の患者も治験対象とした。なお、薬物療法は Goligher 分類 度を主な治療対象とし、痔核に伴う出血、疼痛、腫脹の緩解を目的とするもので、痔核に伴う脱出の改善には微力であり、内痔核の脱出を治療する本剤との比較はできないと考えている。

審査センターは、Goligher 分類 度の内痔核については、薬物療法等の選択肢があるものの、痔核に伴う脱出の改善には効果が乏しいこと、また、臨床現場においては長期にわたって投薬を必要とする症例が存在することから、本剤投与の対象として差し支えないと判断し、この回答を了承した。

2) 用法・用量について

審査センターは、本剤の最大投与量が 60 mL と設定されたことの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は内痔核の 4 カ所に直接投与することにより薬効を発現する薬剤であり、十分な効果を得るためには痔核の大きさに応じ、必要十分な液量を投与する必要がある。本剤の臨床試験における用法・用量の設定に際しては、中国における消痔靈の使用実績を踏まえて各段階別の標準的投与量を規定することにより可能な限り標準化することとしたが、内痔核の大きさや数は患者毎に異なることから、総投与量は規定できないものと考えた。しかし、安全性を確保するという観点から、本剤の最大投与量は消痔靈における最大投与量の実績(第 度: 50~65 mL)(Chin J Trad W Med 1997; 3: 246-249)を参考に 60mL と設定した。なお、全ての臨床試験における本剤の総投与量は 10~50mL であったが、痔核の数や大きさによっては 50mL より多くの液量が必要となる可能性があること、最近の本邦における消痔靈についての報告(日本大腸肛門病学会 2001; 54: 910-914)では、第 度で 30~65mL、第 度で 45~70mL とされていることから、臨床試験での使用実績を超える 60mL を最大投与量とした。また、イヌ 4 週間反復静脈内投与における無毒性量(硫酸アルミニウムカリウムとして 12mg/kg 反復投与)及び毒性量(16mg/kg 反復投与)での Al 全身曝露量の分布と、前期第 相試験に基づいて推定した臨床最高用量(硫酸アルミニウムカリウムの 2%溶液として 60mL)での Al 全身曝露量の分布を比較した結果、本剤の安全域は確保されるものと判断した(毒性及び臨床薬理試験の項参照。推定臨床最高用量での C_{max} 及び AUC_{0-24h} は $3.90 \mu g/mL$ 及び $26.5 \mu g \cdot h/mL$ であり、イヌ

における無毒性量（12mg/kg 反復投与）での C_{5min} （雄：8.01 $\mu\text{g/mL}$ 、雌：10.51 $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC_{0-24h} （雄：31.37 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌：40.66 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）及び毒性量（16mg/kg 反復投与）での C_{5min} （雄：13.51 $\mu\text{g/mL}$ 、雌：12.90 $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC_{0-24h} （雄：87.33 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌：67.68 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）であった。）。

以上のことから、臨床試験において 60mL までの使用経験はないものの、投与量不足による効果不十分な症例の可能性を防ぐため、安全性が確保し得ると考えられる 2%溶液として 60mL を最大投与量として設定した。

審査センターは、本剤の最大投与量が使用経験に基づいて設定されたことはやむを得ないものと判断し、この回答を了承した。しかしながら、本剤の市販後において投与量に関しても調査を行い、有効性及び安全性に関する新たな知見が得られた場合には、必要に応じて速やかに情報提供を行うべきであると考ええる。

3) 有効性の評価について

審査センターは、本剤の有効性が手技の熟練度に依存する可能性があると考えたため、治験での有効性の結果が今後変動する可能性はないか、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の有効性は手技の習熟度に依存すると考えられ、理想的には本剤の投与手技が適切に行われれば、その有効性はほぼ 100%に近くなると考えている。したがって、治験での有効性（脱出の消失率及び再発率）が限界値ではなく、仮に本剤の手技習熟度を手術と同様に経験例数とすれば、医師の経験例数が多くなればなる程、手技の習熟度が向上し、更に高い有効性が望めると考える。特に、本剤の投与手技において、痔核への第二、第三段階の投与は、痔核の大きさに見合った適量の注入、筋層への注入回避という有効性と安全性の両面で重要であり、手技習熟のポイントになると考えており、本剤を使用する医師については痔疾治療に精通していることが使用の条件となると考える。実際には、市販後、個々の医師においては使用経験のないところからの開始となるため、治験データより一時的に有効性がやや低下することが予測されるが、痔疾治療に精通している医師であれば、講習会等により本剤の投与手技を理解することで徐々に有効性が向上するものと考ええる。

審査センターは、手技の習熟は有効性のみならず安全性にも影響を与えるため、本剤による治療を行う際には、治験における有効率が低下することを防止するため及び安全性確保のために手技習熟のための方策が必要と考える（6）安全性について参照）。

次に審査センターは、併用された非ステロイド性抗炎症剤が有効性評価項目である自発痛、排便痛、肛門周囲の腫脹等に影響を与える可能性があると考え、併用の有無について層別して検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。前期第 Ⅲ 相試験、第 Ⅳ 相検証試験及び高齢者薬物動態試験における「自発痛」、「排便痛」、「下着の汚れ」、「肛門周囲の腫脹」、「脱出」の 5 症状の症状消失率について、非ステロイド性抗炎症薬の併用の有無で層別した結果、「自発痛」、「排便痛」、「肛門周囲の腫脹」及び「脱出」の消失率において統計的な差異は認められず、治療経過の範囲内の変動と考えられた。一方、「下着の汚れ」の投与 3 日後の症状消失率において、抗炎症薬非併用群 100%（14/14 例）と併用群 71%（30/42 例）との間に差が認められた（ $p=0.026$ 、Fisher の直接確率法）。しかしながら、評価時期別に検討すると、投与 3、7、28 日後の時系列において一定の傾向は認め

られなかったことから、抗炎症薬併用の「下着の汚れ」の症状評価に対する影響は少ないものと推察した。

審査センターは、この回答を了承した。

4) 再発の評価及び再治療について

審査センターは、有効性評価項目とされた再発率について、再発の定義及び調査方法を明らかにした上で再発時期について示し、再発率の評価期間を1年としたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。前期第 相試験及び第 相検証試験ともに、肛門鏡検査により内痔核が確認され、本剤による処置部位から症状が再度発現した場合を「再発あり」と判定していた。第 相検証試験においては、再発調査の対象を「投与28日後に脱出・排便時出血の症状がともに消失した症例及びいずれか一方の症状が消失した症例」と定義しており、主要評価期間の有効性解析対象103例のうち、投与28日後の「脱出」が消失しなかった5例（「脱出」は非消失であるが、「排便時出血」が消失しているため再発調査の対象となった1例を除く）を再発調査の対象外とし、98例を再発調査対象例とした。前期第 相試験においては、本剤投与例全例を追跡調査の対象としていたこともあり、治験実施計画書中で再発調査の対象を明確には定義していなかった。実際には、主要評価期間の有効性解析対象例15例全例で「脱出」が消失していたことより、結果的に再発調査は第 相検証試験と同様の規定の対象集団となった。

調査方法について、第 相検証試験では、「臨床症状の再燃（脱出または排便時出血あり）」の有無について、投与6カ月（ ± 1 カ月）に追跡調査用紙あるいは電話により、投与1年後（ ± 1 カ月）に追跡調査用紙により調査を実施することと規定された。臨床症状の再燃が認められた場合には、被験者の来院による診察において、肛門鏡検査により内痔核が確認され、本剤による処置部位から症状が再度発現した場合を再発ありと判定した。また、前期第 相試験では、臨床症状の再燃の有無に拘わらず投与6カ月後及び1年後に被験者の来院による診察にて再発の有無を調査することと規定された。

再発時期について、再発調査対象例113例のうち未完了例5例（第 相検証試験3例、前期第 相試験2例）を除く再発調査完了例108例について検討を行った結果、再発は最短で投与48日後から認められ、次いで投与138日後に1例認められた。投与6カ月前後（投与168～208日後）に再発した症例は7例で、投与208日後以降1年後までに再発した症例は5例であった。投与6カ月前後に再発した症例が比較的多く認められた理由は、医師の診察により再発を確認した日を再発日としていたこと及び医師の診察により再発が確定したのが治験実施計画書に予め規定していた投与6カ月後の再発調査時期に比較的多く認められたことと考えられた。しかしながら、再発調査完了例のうち投与後1年という期間において再発を認めなかった症例は87%（94/108例）であり、本剤投与後1年間の有効性は確認されたと判断した。

再発率の評価期間を1年としたことについて、本来、手術療法が根治術であることを考慮すれば、本剤投与後の再発についてはできる限り長期間にわたって調査することが好ましい。しかし、長期にわたる調査は、本疾患が良性疾患であることから、内痔核が治癒し症状がなくなれば自ら受診しない、あるいは受診を望まなくなることが予想され、長期になればなるほど追跡調査は困難と考えられた。したがって、再発の調査期間としては臨床試験の実施可能性を考慮して1年間と設定した。

審査センターは、再発の有無の調査とするならば、この回答を了承する。しかし、再発時期の評価については調査時期が6カ月、1年後の2時点のみであり、再発した時期までの検討は十分ではないと考える。したがって、市販後における調査において新たな知見が得られた場合には、速やかに情報提供がなされるべきであると考ええる。

次に審査センターは、本剤投与後の再発例に対して、本剤による再治療が行われる可能性及びその際の留意点について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験においては、本剤による治療後に再発した場合や効果不十分であった場合に再投与する検討は実施していなかったが、再発・無効例のその後の処置に関する調査を行った結果、本剤による治療後に消痔靈による再処置が行われたのは、再発例4例、無効例1例の計5例であった。再治療後4例は改善を認めており、1例は再治療翌日以降受診がなかった。今回調査を行った3症例（再発例2例、無効例1例）では、消痔靈による再処置にあたり、粘膜面の硬化があり、注射針刺入時に若干の力を必要とした症例もあったが、粘膜面の硬化は肉眼的及び触診では感知しない程度であり、いずれも技術的に注入が困難となった症例はなかった。また、消痔靈については複数回投与を行っている報告（日本大腸肛門病学会2001; 54: 910-914）もみられることから、本剤による治療後に再発した場合、本剤による再治療は可能と考えられ、その際の投与は技術的にも初回投与と変わらないと考えられた。

審査センターは、手術療法に比べて本療法による再発率がやや高いことを踏まえると、再発後の治療選択を行う上でも一つの選択肢になり得るものと考え、この回答を了承した。しかしながら、肉眼的及び触診では感知しない程度であるものの、再処置にあたり粘膜面の硬化がある症例も認められていることから、臨床現場に適切な情報提供は必要であると考ええる。

5) 麻酔法について

審査センターは、本剤投与に先立って行われる局所麻酔と腰椎麻酔あるいは硬膜外麻酔の使い分けについて申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の投与前麻酔は肛門括約筋の弛緩が目的であり、いずれの麻酔法でも肛門括約筋の弛緩は得られる。麻酔の選択は、肛門括約筋の緊張の程度、肛門鏡挿入の可否、疼痛に対する感覚あるいは恐怖心、腰椎麻酔後頭痛の既往など、患者の状態も考慮して医師の判断で選択されることから明確な基準はない。臨床試験成績では、投与前麻酔方法による有効性（「脱出」、「排便時出血」、「痔核の大きさ」の消失率及び再発率）は同程度であり、有害事象の発現率では、局所麻酔33%（23/69例）、仙骨硬膜外麻酔41%（7/17例）、腰椎麻酔51%（20/39例）と腰椎麻酔例での発現率が高かったものの、いずれの症状も無処置あるいは薬剤処置により速やかに消失を認めていることから、臨床上重大な問題のある事象ではなかった。以上のことから、投与前の麻酔の選択は患者の状態等を考慮して医師の判断で選択して差し支えないと考える。

審査センターは、第Ⅲ相試験においては、無作為に麻酔法の割付がなされたわけではないことから、麻酔法の違いによる結果のみをもって有効性・安全性の比較を行うことは適切ではないと考えるものの、麻酔の目的が肛門括約筋の弛緩にあることから、特に本剤の評価に影響を与えるものではないと判断し、この回答を了承した。

6) 安全性について

投与手技に関連する合併症と安全確保について

審査センターは、投与手技に関連した合併症について、治験以外の報告例があれば示した上で、安全性確保のために必要な情報提供の方策について述べるよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦での消痔靈の使用経験によれば、投与に関連した合併症として、局所麻酔剤による不安と頻脈、一過性の局所浮腫、注入部位の硬化と疼痛、麻酔による低血圧、軽度の発熱、前立腺誤刺入による尿閉、軽度の直腸狭窄、後出血などが報告されている（日本大腸肛門病学会 1992; 45: 578、日本大腸肛門病学会 1993; 46: 572、日本大腸肛門病学会 1993; 46: 493、日本大腸肛門病学会 2002; 55: 555 等）。また、中国における消痔靈の使用経験によれば、投与に関連した合併症として、注射後疼痛 33%（398/1205 例）、肛門部の軽度膨張感 67%（809/1205 例）、壊死 0.5%（106/21361 例）、壊死性出血 0.08%（17/21361 例）などが報告されている（J Trad Chin Med 1981; 1: 115-120、Chin J Trad W Med 1997; 3: 246-249）。更に、本剤の臨床試験においても投与手技に起因（前立腺への誤刺入）する副作用（血尿・頻尿・多尿）が 126 例中 1 例に発現した。この副作用は、前期第 Ⅲ 相試験中に認められたものであり、第 Ⅲ 相試験では、治験実施計画書における注射法の図解及び標準化、誤った注射法により予想される投与後合併症に対する処置の記述により本剤の投与手技に関する注意喚起を行い、ビデオを用いた前期第 Ⅲ 相試験の治験責任医師による説明を行ったところ、同手技に起因する副作用は認められなかった。したがって、本剤の市販後の安全性対策を実施する場合、特に投与手技に関する情報提供が重要であると考えられる。これらのことから、安全性確保のための対応策として、以下の点を検討している。

- (1) 本剤は肛門専門医を中心に販売する。
- (2) 本剤の使用前に治験参加医師または投与手技習得医師による投与手技に関する講演（ビデオによる説明等）を中心とした講習会を開催する。
- (3) 添付文書に投与手技に関する情報を記載し、【重要な基本的注意】の欄に「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。」との記載を追記する。

以上に加え、本剤の用時混合して使用するという用法・用量より懸念される医療過誤（原液のまま使用等）防止の観点から、製品形態としては生理食塩液又は 0.5%塩酸リドカインを含む液を希釈液として添付することとした。

審査センターは、これらの回答を了承するものの、講習会用ビデオ及び添付文書において、筋層内に投与しないこととの注意喚起がなされていることから、本剤が誤って固有筋層内に注入された場合の安全性についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤が固有筋層に投与された場合の安全性については、局所刺激性試験（筋肉障害性）の結果から推察可能である。本試験では、本剤(2%) 1mL を雄ウサギの大腿部外側広筋に単回投与し、投与 2 日後及び 14 日後に解剖して投与部位の観察を行っている。0.425%及び 1.7%酢酸を陽性対照物質として本剤(2%)を筋肉内に投与した場合、投与 14 日後の出血及び筋線維壊死に若干の回復性はみられるものの、強い筋肉障害性を示し、その程度は陽性対照と同程度、若しくは強かった。したがって、本剤が誤って固有筋層に投与された場合には筋線維壊死等の強い障害が惹起されることが予測されるため、臨床使用にあたっては本剤が筋層に注入されないように十分注意すべきであると考えられた。本剤の起原である消痔靈を誤って投与することにより直腸筋層壊死が発現し、その原因を針先が筋層まで刺入され注射量が多い場合

とする報告（日本大腸肛門病学会 2001; 54:910-914）も認められたことから、本臨床試験では当該事象が発現した場合の対応として、治験実施計画書に「消炎鎮痛剤及び抗生物質を投与し、局所を消毒すること」と記載して実施した。本臨床試験では、投与手技に起因すると考えられた有害事象は、注射が前立腺におよんで尿道を刺激したために発現した血尿・頻尿・多尿の 1 例であったが、本剤が固有筋層に注入された場合には、直腸筋層壊死が発現する可能性があるものと考えられることから、投与手技を理解して針先刺入時の固有筋層の抵抗をつかむことにより、固有筋層に投与しないことが肝要であると考えられる。なお、本剤が筋層内へ投与されないための注意喚起として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」(6)において「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。」と記載している。また、「重要な基本的注意」では、投与手技上発生する可能性のある事象として、「直腸筋層壊死」を記載すると共に、発生した際の処置を「消炎鎮痛剤及び抗生物質を投与し、局所を消毒すること。」と記載している。

審査センターは、投与手技の習得が本治療における安全性確保のためにも重要であると考え、適切な手技習得のための方策及び市販後に投与手技を習得した医師以外が安易に本剤の投与を行わないための規定を行う方策について申請者の説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。市販後における医師への適切な手技の提供方法に関するより具体的な方策について、販売活動を行う肛門専門医は、肛門科の標榜、大腸肛門病学会等の学会への所属、研究内容等を参考に判断し、本剤あるいは消痔靈の投与経験豊富な専門医による注射手技に関する講習会を開催する。また、投与手技に関する講習用ビデオや説明書を作成し、医師へ配布する。講習会の受講等を通し、本剤の知識・投与手技を理解した医師に対して受講証を交付し、講習会受講証を有する医師又は同医の指導の下に使用する。

審査センターは、この回答を概ね了承するものの、臨床現場における実情も含めて適切な具体的方策等について専門委員のご意見を伺いたい。

直腸狭窄及び壊死について

審査センターは、本剤の合併症として壊死、直腸狭窄が添付文書に記載されていることから、これらの詳細を示した上で、これに対する予防あるいは治療等の対策について述べるよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。壊死に関しては、前期第 Ⅲ 相試験及び第 Ⅳ 相検証試験においてそれぞれ 1 例ずつ計 2 例に認められている。前期第 Ⅲ 相試験の 1 例では、投与 3 日後に肛門部所見として 7 時方向の粘膜が黒色に変色している部分が認められた。この部分は投与 14 日後に「びらん」となり、処置をすることなく投与 28 日後に消失した。第 Ⅳ 相検証試験の 1 例は、投与 5 日後に発現した軽度の肛門部壊死で、処置なく投与 29 日後に消失した。本剤投与後に投与部位に壊死が生じる原因としては、本剤の第二段階の投与において投与部位が浅い、あるい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いことが考えられる。したがって、壊死発現の予防策としては、必ず直腸筋層手前の粘膜下に痔核の大きさに見合う適量を投与し、投与後は投与部位を十分にマッサージし、薬液の分散を図ることである。治療としては、痔核表面浅部に壊死が発現した場合には、抗生物質や止血剤等の投与を行い、痔核全体が壊死となった場合には、壊死した痔核を基底部で結紮し脱落させるなど、適切な処置を行う必要がある。

直腸狭窄に関しては、本剤の臨床試験での発現はないが、消痔靈の使用経験として 2 例の直腸

狭窄についての報告（沖縄医学会雑誌 1993; 31: 76-77）がある。本報告には詳細なデータは記載されていないが、投与後に認められた軽度の直腸狭窄に対して、1 例はブジーにて拡張後に改善し、1 例は経過観察となっている。原因については注射量の部分的過多と考察されている。

審査センターは、肛門部壊死防止のための投与手技習得や、直腸狭窄が発現した際にブジー等の処置が必要となることから、【重要な基本的注意】の欄に記載された通り、適切な専門医により投与がなされることで安全性の担保がなされるものとする。

輸液について

審査センターは、治験において本剤投与時に輸液が使用されていたことを踏まえ、臨床現場における輸液の必要性について見解を述べるよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウム由来のアルミニウムは血中に移行することから、できるだけ速やかに尿中への排泄を促した方が望ましいと判断し、臨床試験においては投与前後に輸液点滴を行い有効性、安全性及び薬物動態を検討した。したがって、臨床現場での投与に際しても、輸液の使用を推奨する。なお、添付文書の【用法・用量に関連する使用上の注意】の項に、本剤の投与に際し、麻酔剤を使用すること、硫酸アルミニウムカリウム由来のアルミニウムは腎排泄されることから、「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。」と記載している。

審査センターは、この回答を了承した。

血液凝固障害を有する患者への投与について

審査センターは、血液凝固障害を有する患者や抗凝固剤内服中の患者においても本治療が選択される可能性があるものと考え、これらの患者における本剤の投与について見解を述べるよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を内痔核に投与すると、硫酸アルミニウムカリウムにより投与部位に無菌性炎症が惹起された後、炎症修復反応である肉芽形成を経て組織線維化が起こる。その結果、脱出した内痔核は硬化退縮すると考えられる。また、本剤により惹起された急性炎症反応による血管透過性亢進により血液濃縮が生じて、投与局所の血流量が減少する。その結果、速やかに痔核の出血症状が改善すると考えられる。このように、本剤の効果は食道静脈瘤硬化剤のように血栓を形成することにより発現するものではないと考えられることから、凝固障害を有する患者及び抗凝固剤内服中の患者に対して投与した場合でも効果に影響はないものとする。

また、本剤の一般薬理試験において、ラットでは本剤 20mg/kg（硫酸アルミニウムカリウムとしての換算値、以下同じ）以上でコラーゲン及び ADP 誘発血小板凝集の抑制又は抑制傾向、60mg/kg 群で出血時間の延長が認められた。一方、単回静脈内投与毒性試験では、死亡例を含むいずれの用量群においても全身性の出血傾向を示唆するような毒性徴候はみられなかった。また、イヌの反復静脈内投与毒性試験及びその追加試験では、最高用量の 20mg/kg を 4 週間連日投与しても血小板数、PT 及び APTT に異常は認められなかった。臨床試験では安全性解析対象例 126 例において、臨床検査値異常変動として PT 延長 1 例（7 日後）、APTT 延長 2 例（3 日後、7 日後/28 日後）を認めたが、いずれも投与 3 日後以降にみられた軽微な変動であり、出血傾向を示唆する所見は認められなかった。

以上のことから、本剤投与の際に誤って全量（臨床最高用量 20mg/kg）を血管内に投与した場合には凝固系に一過性の影響を及ぼす可能性は否定できないものの、注射針刺入時、血液の逆流のないことを確かめるなど適切に投与することにより、血液凝固障害を有する患者及び抗凝固剤内服中の患者に投与した場合であっても、全身性の出血傾向等の重篤な副作用が発現する可能性は低いと考える。

審査センターは、一般薬理試験及び毒性試験の結果から、本剤が誤って血管内に注入されることがなければ全身性に影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、もともと血液凝固障害を有する患者や抗凝固剤内服中の患者に対する投与においては、一般的な留意事項と同様に局所における止血の状況を実際に確認する必要があるものと考ええる。

腎障害患者への投与について

審査センターは、腎障害患者に対する投与が慎重投与とされたことについて、アルミニウム排泄の観点から設定されたものであることは理解できるものの、具体的な留意点や投与方法が不明であると考え、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は痔核の大きさに応じた液量を投与することにより効果が得られる薬剤であり、投与量を減量すると有効性が確保できない可能性がある。また、単回投与であることから、投与間隔をあけることもできない。したがって、腎障害のある患者に慎重に投与するとしているものの、投与量、投与間隔により調節することはできないと考えている。本剤に含まれるアルミニウムは尿中に排泄されるため、腎障害のある患者、特に尿量の少ない患者に投与する場合にアルミニウムの排泄が遅延する可能性が否定できないことから、本剤を投与する際には尿量を確保し得ることが必要であると考ええる。また、本剤の投与に際して輸液点滴を行うことを推奨していることから、輸液による過剰な水分・電解質負荷に対する耐応力が低下していないことが必要であると考ええる。そこで腎障害のある患者に対して投与する際の注意を、「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。」と変更する。

審査センターは、この回答を了承した。

高齢者への投与について

審査センターは、高齢者への投与を慎重投与としたことについて具体的な留意点が不明確と考え、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の臨床試験において腎障害のない高齢者を対象とした高齢者薬物動態試験を実施し、加齢に伴う薬物動態を検討した結果、本剤投与後のアルミニウムの薬物動態値に加齢による影響は認められなかった。このことから、投与を行う高齢者に腎障害がない場合には、非高齢者と同様に投与することが可能であると考えられた。しかしながら、一般に高齢者では加齢に伴って生理機能が低下していると考えられること、腎機能の低下した高齢者での検討も行っていないことから、投与に際しては注意が必要と考え、添付文書に＜高齢者への投与＞の項を設け注意喚起を行った。実際に本剤を投与する際には、どのように注意して投与すればよいかが明確でないことから、腎障害のある患者への注意喚起と同様に、「尿量が十分に確保されていることに注意すること。」と変更する。

審査センターは、この回答を了承した。

医療設備について

審査センターは、本剤の投与に際して、手術室などの設備の整った場所で実施することが適切と考え、市販後における医療機関への対応について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を用いて治療を行う場合には腰椎麻酔、仙骨硬膜外麻酔または肛門周辺部位への局所麻酔が前提となるため、患者の全身状態を把握し、異常が認められた場合には適確な処置を講ずることのできる設備での使用が適切と考える。この点は麻酔剤の使用に関してのみでなく本剤使用に起因する有害事象の処置の目的においても必要と考える。また、本剤の注射部位、注射量を決定するために、肛門鏡を用いた内痔核の上極までの痔核全体の観察も必要である。以上のことから、本剤による治療は手術室などの設備が整った場所で投与することが適切であることを、使用を予定する医師への講習会等の機会において必ず説明することとし、また、医療機関での採用時にあたっては、本治療の施行前の情報提供を十分に行う予定である。

審査センターは、この回答を了承した。

・医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1. 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、審査センターは承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料に対して GCP 実地調査が行われ、提出された資料に基づき審査を実施することに支障はないと判断した。

・総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような審査を行った結果、Goligher 分類第～度内痔核の脱出に対する本剤の有効性及び安全性は確認でき、既存の手術療法と比較したときのリスクとベネフィットも明らかにできたのではないかと考える。本剤の有効性及び安全性は投与時の手技によるところが大きいことから、医療現場では、講習会を通じて手技を習得した医師による使用に限定するとともに、手技を習得していない医師によって安易に使用されることのないよう、十分な体制をとることが必要であると考えている。なお、本剤の市販後に考慮すべき調査項目等については専門委員の意見を参考に検討したいと考えている。

審査報告（２）

平成 16 年 4 月 27 日作成

1. 申請品目

- [販 売 名] ジオン注無痛化剤付、ジオン注生食液付
（申請時：ジオン注「局麻剤希釈セット」、ジオン注「生食液希釈セット」）
[一 般 名] 「硫酸アルミニウムカリウム」、「タンニン酸」
[申 請 者] 三菱ウェルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 28 日

2. 審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議をふまえた審査結果を報告する。なお、平成 16 年 4 月 1 日より、審査センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構及び医療機器センターの統合により発足した医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）において引き続き審査を行った。また、販売名について、申請者よりそれぞれ標記の通り改めるとの申し出があった。

(1) 品質に関する資料

1) 新添加物について

本剤には新添加物として、クエン酸ナトリウム、グリセリン、デキストラン 40、亜硫酸水素ナトリウム及びリドカインが使用前例を上回り含有されている。

審査センターは、希釈液に配合されているリドカインが誤って血管内に投与された場合に重大な安全性上の問題が生じる可能性があることから、その際の安全性及び注意喚起の必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。リドカインが誤って血管内に投与された場合には、中枢神経系及び心血管系の症状が生じる可能性が予測されるが、本薬では四段階注射法を行うため、一度に大量のリドカインが投与される可能性は低いものと考えられる。また、本薬の適用時には静脈路が確保されているので、問題が生じた際にも速やかな対応が可能である。なお、添付文書においても血管内への投与を防ぐために「適用上の注意」に「注射針刺入時、血液の逆流がないことを確かめること」と記載し、注意喚起を行う予定である。

審査センターは回答内容を了承した。

本剤の媒体投与群（ジオン注原液から有効成分を除いたもの）の試験結果について、生理食塩液投与群とほぼ同等の刺激性と申請者は考察しているが、媒体投与群では投与部位の腫脹や血栓等が観察されており、刺激性は生理食塩液を超えるものと考えられたことから、審査センターは、申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。媒体は弱いながらも投与部位の刺激性を有するものとする。今回使用した添加物のうちのいずれの成分が刺激性に寄与しているかは不明であるが、その刺激性は弱いものであり、有効成分自体に強い局所刺激性があることを考え合わせると、媒体自体の刺激性が臨床使用時に問題となる可能性はないものとする。

審査センターは、製剤自体が刺激性を有することを前提として設計されていることから、これらの添加物の刺激性は本剤においては問題にならないものと判断した。しかしながら、これらの添加物は今回の使用量において刺激性を有することが明らかであることから、本剤の特性上容認できるものであって、他の製剤における使用は安易に認められるべきものではなく、本剤における添加量を使用前例として一般に認知することは適当ではないと判断した。

2) 製剤の安定性について

24 カ月までの長期保存試験結果が提出された。タンニン酸に由来する遊離没食子酸の経時的な増加が認められたが、薬効及び安全性に影響しないことが確認された範囲であった。その他の各試験項目における変化は認められなかったことから、申請者は製剤の有効期間を 2 年間と設定しており、審査センターはこれを了承した。なお、長期保存試験は カ月まで継続中である。

(2) 臨床に関する資料

1) 有効性及び安全性について

本剤の有効性については、手術療法に比べて再発率がやや高いものの、選択肢が増えることは臨床的に有用であり、Goligher 分類、度の内痔核に加えて度の内痔核についても本剤投与の対象として差し支えないとする審査センターの判断は、専門委員により支持された。

本剤の安全性については、投与手技に関連する合併症以外に特段の問題はなく、投与手技の習得が本治療の安全性確保のために重要であるとする審査センターの判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、本剤投与後の肛門部を中心とした自・他覚症状（疼痛、排便困難、浮腫、硬結、壊死、出血、肛門狭窄）の発現率については、投与後の発現日数とともに医療機関に情報提供すべきであるとの意見も出された。これを踏まえて審査センターは、添付文書等に関する適切な対応を行うよう申請者に指示した。一方、専門委員より、アルミニウムによる金属毒性に関して危惧する意見も出されたため、専門に係る委員に意見を求めたところ、単回投与において特段問題となる点はないとの意見が出された。

2) 市販後の方策について

専門委員より、本剤の有効性及び安全性確保のためにビデオや講習会等による手技の教育・普及を図ることは重要であるとする意見が出された。特に、固有筋層への誤投与を避けるための注入手技の具体的な手順については、さらに詳細に情報提供を行うべきであるとの意見も出された。これを踏まえて審査センターは、投与手技に関連するより詳細な情報提供を行うよう申請者に検討を求めた。申請者は、以下のように回答した。

本剤市販後に実施を計画している講習会の内容として、本剤の有効性、安全性及び使用法の周知徹底を目的とした「製品概要説明」並びに実際の手技の説明を目的とした「治験担当医師による講義」の 2 項目について検討している。「治験担当医師による講義」は、解説ビデオを使用した説明とともに、本剤の使用経験に基づいた適用上及び手技上の留意点に関する説明を含む内容とする予定である。さらに、誤投与された場合の危険性については、添付文書の重要な基本的注意において、本剤投与により発生する可能性があるとして例示している事象の中から、「直腸筋層壊死」及び「直腸狭窄」を代表例として記載し以下のとおり改める。

「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場合があるので十分注意すること。」

また、本剤投与により発生する可能性がある事象の記載については、本剤の第Ⅲ相試験における医学専門家からの意見を聴取し、発生の原因を追記すると共に、既に記載している発生時の処置の内容を整備する。

審査センターは、この回答を了承した。

3) 市販後調査について

専門委員より、Goligher 分類別の短期及び長期効果、再発率及び肛門部硬結、狭窄、壊死、遅発性発熱などの発現率についての調査が必要であるとの意見が出された。特に、1 年以上経過後の再発については可能であれば調査を行うことが望ましいとの意見も出された。これを踏まえて審査センターは、適切な市販後調査を行うよう申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。本剤の使用成績調査においては、重点項目として、Goligher 分類別の効果、肛門部硬結、狭窄等の合併症の発現率、遅発性発熱の発現率を主体に調査する。なお、調査期間は投与後 28 日までとする。一方、長期経過後の予後調査については、本剤投与による長期の QOL を調査することとなり、医学的には重要な意味があるものと考え。しかしながら、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り、来院が予想される患者は投与後に不具合が発現する場合に限られると考えられる。したがって、日常診療下で実施される市販後調査では調査可能な患者数が限られていることから、正確に再発率等の数値を算出することはできないと考えている。そこで、使用成績調査を行った症例のうち追跡可能な症例について、レトロスペクティブに調査を行い、長期予後（投与後 1 年、可能であれば 3 年まで）等を把握することを目的とした特別調査を実施することとする。具体的には、使用成績調査を実施した期間内（販売後 2 年間）に本剤が投与された患者のうち、特別調査実施時点から遡って、再来院を含む予後情報が入手できた患者を対象として、本剤投与後の状況、受診した患者においては受診理由及び内痔核の状態、処置を行っていればその内容等の調査を行う。

審査センターは、この回答を了承した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、機構は、申請時の効能・効果を改めることなく、本品目を承認して差し支えないと判断する。

なお、新医療用配合剤であることから再審査期間は 6 年間、ジオン注無痛化剤付は塩酸リドカインを含有する注射剤であることから劇薬、ジオン注生食液付は毒薬又は劇薬には相当しないと判断する。また、生物由来製品又は特定生物由来製品には該当しないと判断する。

【効能・効果】

脱出を伴う内痔核

【用法・用量】

ジオン注無痛化剤付の場合

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 (10 mL) に添付の希釈液 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。

ジオン注生食液付の場合

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。