

ジオン<sup>®</sup>注 無痛化剤付  
ジオン<sup>®</sup>注 生食液付

製造承認申請書添付資料

第2部

2.5 臨床に関する概括評価

三菱ウェルファーマ株式会社

## 目 次

	頁
2.5.1 製品開発の根拠 . . . . .	1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 . . . . .	11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 . . . . .	12
2.5.4 有効性の概括評価 . . . . .	15
2.5.5 安全性の概括評価 . . . . .	21
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 . . . . .	37
2.5.7 参考文献 . . . . .	42

## 2.5.1 製品開発の根拠

OC-108は、硫酸アルミニウムカリウムを主薬、タンニン酸を佐薬とする局所注射用配合剤である。本剤は、中国において内痔核の硬化療法剤として承認されている「消痔靈®」の処方のうち、添加剤の一部を見直したものであり、既存の治療薬では効果不十分な重度内痔核に対する有効性及び安全性が期待できる薬剤である。

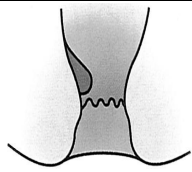
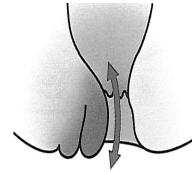
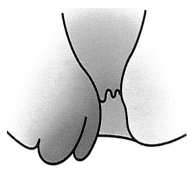
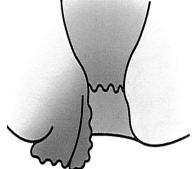
### (1) 痔核の病態

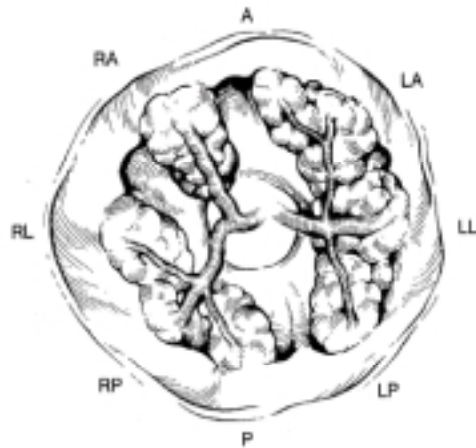
肛門部の疾患には痔核、痔瘻、裂肛があり、これらは肛門の3大疾患といわれているが、なかでも痔核は、最も頻度の高い疾患であり過半数を占めている。

痔核の病態・病因に対する考え方は、従来、痔核が直腸肛門部の静脈叢の静脈瘤であるとする“血管起源説”<sup>1)</sup>が主流であった。しかし、最近では、粘膜下に存在し肛門の閉鎖に役立つクッション部分の支持組織が弱まり、出血や脱出するようになったものが痔核であるとする“支持組織減弱説”<sup>2,3)</sup>が主流となっている。

痔核はその発生部位により、歯状線を境に肛門側にできる外痔核と、歯状線の口側にできる内痔核に分類され、本剤は内痔核を適応とする薬剤である。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、表2.5.1-1に示すGoligherの内痔核分類によって4つに分けられる(以下、Goligher分類と略す)。なお、内痔核の発生部位はほぼ動脈分布と一致し、大部分は右前、右後及び左外側に発生する(図2.5.1-1)。これらは上直腸動脈に由来し主痔核と呼ばれ、また、その他の場所に発生するものは、上直腸動脈から分岐した側枝に由来するものとして副痔核と呼ばれている。

表2.5.1-1 Goligherの内痔核分類<sup>4)</sup>

度		排便怒責で静脈うっ血のあるときにのみ内痔核が肛門管腔内に軽度に膨隆するだけで肛門外には脱出しない。
度		痔核がより大きく腫大して管腔内に膨隆するだけでなく、怒責時には肛門縁の外方へ脱出する。 排便が終了して怒責がなければ、自然に肛門管内に還納する。
度		痔核が脱出しやすくなり、排便時脱出だけでなく、排便後も用手還納をしないと肛門内に戻らなくなったもの。
度		痔核がさらに増大し、肛門管外にまでおよんで肛門管内に還納ができず、外方に常に脱出が認められる(俗に脱肛と呼ばれるもの)。



内痔核の発生部位はほぼ血管分布と一致し、大部分は右前 (RA)、右後 (RP)、左外側 (LL) に発生する  
 主痔核：右前 (RA)、右後 (RP)、左外側 (LL)  
 副痔核：右外側 (RL)、後 (P)、左後 (LP)、左前 (LA)、前 (A)

図2.5.1-1 動脈の走行と痔核の発生部位

## (2) OC - 108の開発理由

### 1) 内痔核治療の問題点

従来、内痔核の治療は、薬物治療（坐薬や軟膏、経口薬）や肛門部衛生、その他の生活指導によって症状の緩解を促す保存療法が基本であり、保存療法を行っても症状が進行した場合には入院による手術療法が行われてきた。

本邦において行われている痔核根治療法に用いられている手術療法としては、結紮切除術、Circular Staplerを用いた痔核手術<sup>5)</sup>、Harmonic Scalpel Hookを用いた痔核手術<sup>6)</sup>及び半導体レーザー治療<sup>7)</sup>などがある。

結紮切除術は痔核の標準的な根治療法として広く普及しており、その術式の工夫・改良により術後疼痛の軽減、術後早期出血の減少、治癒期間の短縮が可能となってきているが、未だ十分なものではない。依然として、手術（結紮切除術）の場合には、術後の疼痛管理、感染予防と創処置、出血対策（早期出血、晚期出血）などの点から、現在においてもある程度の入院期間が必要とされている<sup>8)</sup>。しかし、実際、患者に入院手術を勧めた場合、手術による切除そのものや術後疼痛・出血などがあることから手術を躊躇する患者も少なく、入院に際しても、入院期間の短縮を求める声が多い<sup>9)</sup>。

ちなみに、結紮切除術の対象患者、再発率、安全性及び入院日数を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2 結紮切除術の対象患者再発率、安全性及び入院日数

種 類	結 紮 切 除 術
対象患者	Goligher 分類 、 度
再発率	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 隅越<sup>10)</sup>によれば、術後の患者 1823 例中 27 例 (1.5%) に再発がみられ、再発までの期間は 10 年以上経過している例が多かった。</li> <li>・ 岩垂<sup>11)</sup>によれば、術後の満足度に関する患者 335 例のアンケート調査の結果、96.4%に満足が得られており、5 年以上経過例と 5 年未満例に分けた検討でもほぼ同様であった。</li> </ul>
安全性	皮垂 5.1% <sup>12)</sup> 腰麻後頭痛 4.9% <sup>13)</sup> 術後早期出血 1.7% <sup>13)</sup> 術後晚期出血 0.5% <sup>13)</sup> 排尿障害 1.7% <sup>13)</sup> 創哆開 1.0% <sup>12)</sup> 排便障害 0.7% <sup>13)</sup> 創感染 0.3% <sup>12)</sup> 狭窄 0.1% <sup>12)</sup> 難治創 0.1% <sup>12)</sup>
入院日数	1～2 週間 <sup>12,14,15)</sup> (平均 11 日*)

\*：平成 15 年 3 月 13 日厚生労働省告示第 75 号「厚生労働大臣が指定する病院の病棟における療養に要する費用の額の算定方法」の別表 9「診断群分類点数表」の内痔核（痔核手術・根治手術）の入院期間 より引用）

この手術療法と保存療法の間位置する治療法として、硬化療法などの手術より侵襲度の低い外来処置があり、保存療法に抵抗性を示す内痔核患者に対して行われるようになってきている。これらの方法は、患者に入院する負担を与えることなく外来で処置できるという長所はあるものの、特に硬化療法については、その適応と有効性の限界を考慮して行う必要がある。

本邦においては、硬化療法剤として 5%フェノール含有アルモンド油(パオスクレー®)、ポリドカノール(エトキシスクレロール®)、オレイン酸モノエタノールアミン(オルダミン®)が上市されている。これらのうち、内痔核に対する効果を取得しているものは、5%フェノール含有アルモンド油(パオスクレー®)のみである。この 5%フェノール含有アルモンド油(パオスクレー®)による硬化療法は、痔核及び痔核根部血管周辺粘膜下に注射し、痔核血管周辺に炎症を起こすことにより、その二次的な線維化によって痔核内の血流を低下させ、粘膜を固定させる方法である。

しかしながら、この方法は、Goligher 分類 、 、 度の主症状である脱出に対する効果が不十分であることが報告されており<sup>16)</sup>、主に出血を繰り返す内痔核患者の止血に適応されている<sup>17)</sup>のが現状である。ちなみに、効果が認められた場合であっても、その効果の持続は 6 箇月～3 年と一定した報告はなく、再発するものが多い<sup>18)</sup>。

## 2) 「消痔靈<sup>®</sup>」とOC - 108

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いた。1970年代に中国中医研究院广安門医院大腸肛門科の史兆岐元教授らは、この薬剤に改良を加えて消痔靈<sup>®</sup>を開発し、1979年に中国政府より薬剤としての認可を受けている。消痔靈<sup>®</sup>の有効成分は硫酸アルミニウムカリウムとタンニン酸とされている。

硫酸アルミニウムカリウムは、収れん作用、止血作用及び起炎作用を有し、また、タンニン酸は収れん作用により局所の保護及び抗炎症作用を示すことが知られている。消痔靈<sup>®</sup>を痔核局所に投与すると、血流遮断を介した止血及び痔核の縮小、更に無菌性炎症を介した持続的な線維化<sup>19)</sup>による粘膜層及び粘膜下層の筋層への癒着・固定を促進し、非観血的に病変組織を硬化退縮させることにより、主症状である脱出や排便時の出血を消失させると考えられている。

消痔靈<sup>®</sup>は、肛門括約筋を弛緩させるために行う局所麻酔による前処置後、多くの場合同量の局所麻酔剤により硫酸アルミニウムカリウムとして2%溶液に調製され、痔核内に4段階に分けて直接投与(四段階注射法)される。本治療法は主に手術療法の適応となるGoligher分類、Ⅲ度の重度内痔核に適用され、中国では既に多くの治療実績が報告されている。報告によると、治癒率は96%あるいは99%であり、また、治癒までの期間が短いこと、投与後の出血や肛門狭窄などの副作用や後遺症はほとんどみられないことが特徴として挙げられている<sup>20,21)</sup>。

OC - 108は、消痔靈<sup>®</sup>の処方のうち、添加剤の一部を見直した製剤であり、中国における消痔靈<sup>®</sup>の使用法と同様に、内痔核に直接注射する局所注射用配合剤である。OC - 108による治療法は非観血的な治療法であり、痔核内に4段階に分けて直接投与(四段階注射法)する(図2.5.1-2)。したがって、観血的な手術療法に比べ、術後の疼痛、出血、排便制限などが著しく軽減される。また、外来若しくは短期間の入院により、重度内痔核の主症状である脱出や排便時の出血を消失させることが期待される。更に、消痔靈<sup>®</sup>の中国における使用経験から副作用は少ないと考えられる。

このように、OC - 108は、既存の硬化療法剤では効果が不十分であり、手術適応とされている脱出を伴う重度内痔核に対して有効性が期待されることから、内痔核に対する新規の硬化療法剤として有用であると考え、本邦での開発に着手した。

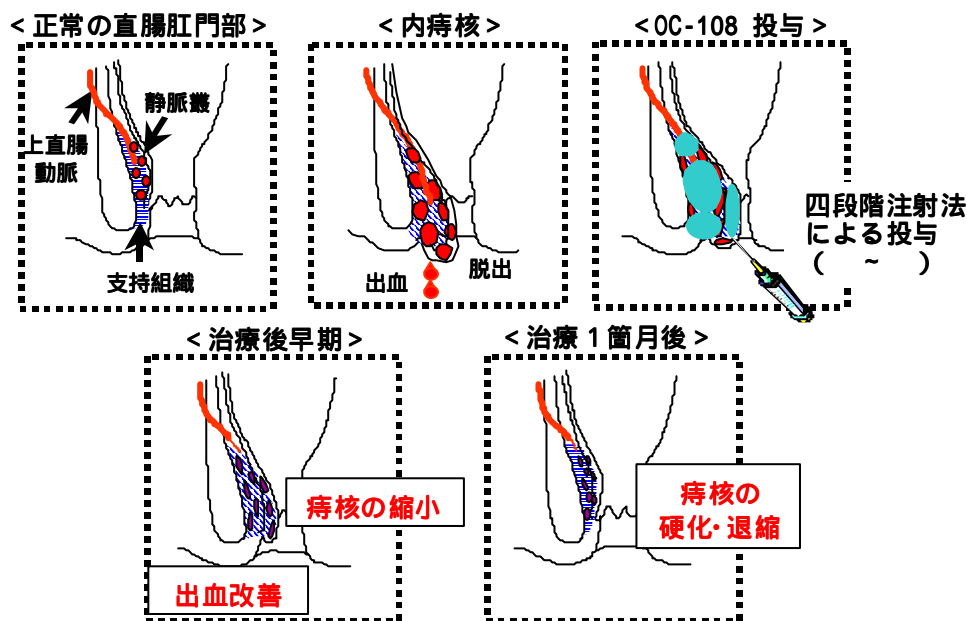


図2.5.1-2 期待されるOC - 108の治療効果

### (3) 臨床開発計画の概略

臨床試験の実施に際し、本剤が痔核へ直接投与される硬化療法剤であることから健常人での第 相試験が実施できないと判断し、内痔核患者を対象とした前期第 相試験で薬物動態、安全性及び有効性を検討した。これに引き続き第 相試験として、有効率及び再発率の目標値を設定し、点推定値がその条件を満たすことを確認することにより内痔核に対する有効性を検証した。また、第 相試験に併せてOC - 108の評価基準に準じて内痔核を対象とした手術療法（結紮切除術）に関する調査を実施し、同時比較によりOC - 108の臨床的な位置づけを考察した。

本剤の用量については、本剤が痔核への局所注射剤であり、投与量は痔核の大きさ、数によって決定されることから、個々に大きさや数が異なる痔核患者に対して、複数の用量群を設定した臨床試験を実施することは現実的でないとして判断した。したがって、後期第 相試験（用量検討試験）は実施せず、本剤の至適濃度については非臨床試験により設定し、用量については、消痔靈®の使用経験及び前期第 相試験成績から設定した。

また、本剤は痔核内に直接投与する局所注射用配合剤であり、その投与方法は、痔核の大きさに応じて1主痔核（部位）あたり4段階に分けて、粘膜の下層深部から痔核全体に投与する方法であり、投与手技の誤りによって予期せぬ副作用が発現する可能性は否定できない。そこで、臨床試験では、投与方法について十分に注意喚起を行い実施した。

その結果、2.7 臨床概要に示したとおり、内痔核に対する有効性及び安全性が確認され、また、手術療法との比較により本剤の臨床的な位置づけが確認できたものと判断し、医薬品製造承認申請を行うこととした。

以下に各試験の計画について述べる。なお、本項の治験期間は治験届における治験実施期間である。

#### 1) 前期第 相試験 ( 治験期間： 年 月 ~ 年 月 )

脱出を伴う内痔核患者(Goligher分類、度)を対象として、OC - 108(4%)を1%塩酸プロカイン注射液を用いて調製した2%溶液を直接内痔核に投与し、その有効性、安全性並びに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及びタンニン酸の薬物動態を検討した。有効性評価は、投与28日後までの内痔核の「脱出」、「排便時出血」及び「痔核の大きさ」等の症状改善率を指標とし、更に投与後1年間の再発調査を実施した。

安全性評価は、自覚症状・他覚所見、臨床検査値、血圧・脈拍数・体温及び投与後合併症を指標とした。本剤は痔核に直接投与する硬化療法剤であることから、投与部位等の安全性を確認するために、本剤投与後に発現が予想される症状(術後疼痛、排尿困難、排便困難、感染性浮腫、硬結、滲出性漏出、壊死、出血、肛門狭窄及び肛門弛緩)を投与後合併症として評価した。

#### 【個別相談内容】

本試験の開始に先立ち、医薬品機構と個別相談<sup>22)</sup>を実施し、その結果を踏まえ、以下の計画で試験を実施した。

- ・薬物動態試験を患者で行い、併せて有効性及び安全性を評価する
- ・OC - 108(4%)を、用時1%塩酸プロカイン注射液を用いて調製した2%溶液として投与する
- ・投与方法を四段階注射法のみとする

#### 【再発率の評価期間を1年間とした根拠】

本剤の主な治療対象は、手術療法の適応であるGoligher分類、度の重度内痔核である。本剤による治療は、観血的な手術療法に比べて患者に与える身体的負担が少なく、処置後合併症の軽減及びより短い入院期間での治療も可能になる新たな治療法であると考えている。

このような本剤の内痔核に対する臨床的位置づけを考察するために、短期的な効果のみならずその効果の持続を確認する必要があると判断して投与後1年間の再発調査を実施することとした。調査期間は、本来、手術療法が根治術であることを考慮すれば、本剤の再発については治療後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、本疾患が良性の疾患であり、患者は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ため長期になればなるほど追跡調査は困難である。

以上のことから、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も1年間は必要であると判断した。



## 2) 第 相検証試験 (治験期間: 年月 ~ 年月)

本試験は脱出を伴う内痔核患者(Goligher分類、度)を対象として、OC-108(4%)を0.5%塩酸リドカイン注射液あるいは生理食塩液を用いて調製した2%溶液を直接内痔核に投与し、その有効性を検証するとともに安全性を検討した。また、本剤による試験と併せて、Goligher分類、度の患者を対象とした手術療法(結紮切除術)に関する調査をOC-108の評価基準に準じて実施し、同時比較により、本剤の内痔核治療における位置づけを検討した。

有効性については、前期第 相試験と同様に投与28日後までの内痔核の「脱出」、「排便時出血」及び「痔核の大きさ」等の消失率で評価し、有効例について投与後1年間の再発調査を実施した。

有効性評価については、治験相談での指導を踏まえ、投与前の状態の如何にかかわらず「症状が消失」したか否かで評価することとし、目標とする有効率(「脱出」の消失率)及び再発率(「脱出」あるいは「排便時出血」の再発率)は、治験調整委員会の肛門専門医による議論を基に、それぞれ臨牀的に許容できる「80%」以上、「30%」未満と設定した。

### 【有効率「80%」以上、再発率「30%」未満と設定した理由】

本剤の治療対象は、Goligher分類、度の脱出を伴う内痔核であるが、主な治療対象は従来手術療法の対象であるGoligher分類、度の重度内痔核である。本剤は非観血的な治療法であることから、観血的な手術療法に比べて患者に与える身体的負担が少なく、処置後合併症の軽減が可能であり、また、手術療法に比べてより短い入院期間により、速やかに内痔核の主症状である脱出や出血を消失させる治療法であると考えている。これらのことから、本剤は従来手術療法の治療対象であった患者における治療法として新たな選択肢になり得るものとする。

このような本剤のメリットを踏まえ、目標とする消失率を設定するに際して、国内の肛門専門医に対する意見聴取を行った。その結果、前期第 相試験や消痔霊を経験した先生方によると投与手技が適切に行われれば、前期第 相試験で得られた100%という数字に近い消失率は期待できる。ただし、第 相検証試験では本剤あるいは消痔霊による投与手技の経験が少ない医療機関が新たに参加することから有効率が低くなる可能性を考慮しても、少なくとも80%は必要ではないかという趣旨の意見に概ね集約された。また、再発率については10~30%であった。

一方、前期第 相試験及び消痔霊未経験の医師に対して本剤の意見聴取を行ったところ、脱出に対する有効率60~100%、再発率30%以下であり、経験を有する医師と大きな乖離はなかった。

そこで、治験調整委員会(平成 年月 日開催)を開催し、「OC-108投与28日後の脱出に対する消失率として80%を目標とすること」、「投与後1年間の脱出あるいは出血の症状の再発率として30%未満」という申請者側の提案を基に、目標とする消失率及び許容される再発率について議論して頂いた。その結果、第 相検証試験においては

Goligher分類、度と対象を拡大して実施すること、並びに本剤のメリットを踏まえ、有効率は80%以上、再発率は30%未満であれば、臨床的に許容できるとの結論が得られた。

治験調整委員会における上述の議論をもとに、第相検証試験の目標値を「消失率が80%以上であることを確認すること、また消失率の95%信頼区間の下限値が70%を超えることを検証すること」と設定した。また、「再発率が30%未満であることを確認すること」と設定した。

この目標とする消失率80%については、根治療法である手術療法の消失率100%と比較しても、上述したような本剤のメリットがあることを踏まえ、その消失率の差を補うものであり、申請者として妥当と判断している。

再発調査の期間については、内痔核が肛門部の良性疾患であり、症状が消失することにより患者は受診を望まなくなるため、長期になるほど追跡調査は困難であることから、前期第相試験での経験と実施可能性を踏まえ1年間と設定した。

安全性については、自覚症状・他覚所見、臨床検査値、血圧・脈拍数・体温及び投与後合併症で評価した。投与後合併症については、本剤の特異的な合併症である硬結及び一般に手術後に発現が予想される症状の有無について評価した。

なお、本剤の調製用希釈液については、前期第相試験では1%塩酸プロカイン注射液を使用した。当該局所麻酔剤は本邦で汎用されていないこと、アナフィラキシー等のアレルギー症状の発現<sup>23)</sup>が認められることから、第相検証試験では0.5%塩酸リドカイン注射液に変更した。調製用希釈液として使用する局所麻酔剤を変更することにより、本剤の薬理作用、薬物動態(血清中アルミニウム)に影響はなかった(2.6.2.5及び2.6.4.7)ことから、臨床使用時の有効性及び安全性にも影響はないものと考えた。

#### 【第相試験終了後相談・個別相談内容】

本試験の開始に先立ち、医薬品機構と第相試験終了後相談<sup>24)</sup>及び個別相談<sup>25)</sup>を実施した。

第相試験終了後相談では、以下の内容等について相談した。

- ・用量設定試験を実施しないことの是非について
- ・比較対照を置かないオープン試験により有効性、安全性を検証する是非について

その結果、以下の指摘、指導を受けた。

- ・
- ・
- ・

更に、本剤の調製方法に関し、以下の指摘を受けた。

- ・

引き続き、第相試験の目的と治験デザイン、再発・追跡調査の実施方法について個別

相談を実施し、以下の指導を受けた。

- ・
- ・

前述の第 相試験終了後相談及び個別相談結果を踏まえ、以下の対応で試験を実施した。

- ・用量検討試験は実施せず、消痔靈®の使用経験及び前期第 相試験成績から標準的投与量を設定する
- ・Goligher分類 、 度を対象とし、有効率（症状消失率）、再発率の目標値を設定し、点推定値がその値を超えることを検証する
- ・Goligher分類 、 度を対象とした手術療法の調査結果と比較検討する
- ・再発調査期間は1年間とし、再発と判定された場合は、その時点で調査終了とする
- ・塩酸リドカイン注射液を添付した製剤を治験薬とし、医療機関に提供する

#### 【Goligher分類 度の患者を対象とした妥当性】

通常、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、薬物オスクレーによる硬化療法は主にGoligher分類 ~ 度の出血する内痔核で、脱出の軽度のものに使用されている。

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絞り開発を開始したが、医薬品機構との治験相談において、市販後の適応外使用についての可能性に関して指摘を受けた。本邦における消痔靈の使用実態を聴取した結果、主に脱出の改善を目的にGoligher分類 度にも使用されており、有効であることも報告されている<sup>26,27)</sup>ことから有効性が期待できると判断し、Goligher分類 、 度と共にGoligher分類 度の患者も治験対象とした。

なお、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、又は、急性期の出血、疼痛あるいは腫脹等の症状は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いる。このような患者は手術を適用するほどでもないと考えられ、手術に比べて侵襲の少ない本剤による治療を行うことで、より長期間の治癒効果が期待される。

#### 【保存療法と比較検討しない根拠】

本剤は、従来手術の適応であったGoligher分類 、 度の重度内痔核を適応とする薬剤であり、第 相検証試験ではGoligher分類 、 度の症例で手術療法との比較を行った。Goligher分類 度については、先に述べたように薬物療法が基本治療であるが、中には本剤を適応する方が望ましい症例もあると判断したことから、第 相検証試験では 度も加えて本剤の有効性を検討した。

しかし、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。また、硬化療法剤のパオスクレーは主にGoligher分類 Ⅱ～Ⅲ度の出血を繰り返す内痔核に対して使用されており、脱出に対する効果が不十分であるため、本臨床試験では、手術対象であるGoligher分類 Ⅱ、Ⅲ度の脱出に対する有効性を検討することとした。

3) 高齢者薬物動態試験 ( 治験期間: 〇〇年 〇月 ~ 〇〇年 〇月 )

脱出を伴う内痔核患者(Goligher分類 Ⅱ、Ⅲ度の高齢者(65歳以上))を対象として、OC-108(4%)を0.5%塩酸リドカイン注射液を用いて調製した2%溶液を直接内痔核に投与し、硫酸アルミニウムカリウム由来のアルミニウムの薬物動態を検討した。また、血中薬物動態値及び尿中排泄率について前期第Ⅰ相試験で得られた非高齢者の成績と比較し、加齢の影響を考察した。さらに、有効性及び安全性についても併せて検討した。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当する試験は実施していない。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤は、硫酸アルミニウムカリウム及びタンニン酸を有効成分とする局所注射用配合剤であることから、アルミニウムとタンニン酸を対象として薬物動態を検討した。

ヒトでの薬物動態については、本剤が痔核へ直接投与される硬化療法剤であることから健常人を対象とした臨床試験の実施は不可能であると判断し、内痔核患者（非高齢者）を対象とした前期第 Ⅰ相試験において、本剤の有効性、安全性と併せてアルミニウムとタンニン酸の薬物動態を検討した。また、同様の方法により高齢者を対象とした薬物動態試験を実施し、加齢の影響を考察した。なお、前期第 Ⅰ相試験の結果、食物由来と考えられる内因性のタンニン酸の影響が大きく、本剤に由来するタンニン酸の薬物動態の検討は困難と判断し、高齢者薬物動態試験ではアルミニウムの薬物動態のみを検討した。

これらの臨床試験では、内痔核患者のうち手術の適応となるGoligher分類 Ⅰ、Ⅱ度を対象として実施した。また、本剤による治療は単回投与で終了することから、単回投与時の薬物動態を検討した。

#### (1) 非高齢者における検討（前期第 Ⅰ相試験）

15例の非高齢者にOC-108 (2%)を平均33.5 mL (硫酸アルミニウムカリウムとして平均10.7 mg/kg、タンニン酸として平均0.40 mg/kg) 投与したときの血清中アルミニウム濃度は、投与終了後0.71±0.37時間に $C_{max}$  (1.80±0.51 µg/mL) に達した (表2.5.3-1)。また、投与後96時間までのアルミニウムの尿中排泄率は56.6±11.1%であった (表2.5.3-2)。なお、投与後96時間までに尿中に排泄された量の85%が投与後24時間までに排泄され、体循環に移行したアルミニウムの尿中への排泄は、比較的速やかであった (臨床概要2.7.2: 表2.7.2.2-2)。

一方、投与前の血清中タンニン酸濃度は、定量限界 ( ) µg/mL) 未満 ~ 0.827 µg/mLと被験者間で変動が大きかった。これは食物由来のタンニン酸の影響によるものと考えられた。なお、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。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±0.13 µg/mL) に達し、 $AUC_{0-24h}$ は1.06±0.98 µg·h/mLであった。なお、半減期は消失相を十分に追跡できなかったため、算出しなかった。

#### (2) 高齢者における検討（高齢者薬物動態試験）

6例の高齢者(69~74歳)にOC-108 (2%)を平均37.8 mL (硫酸アルミニウムカリウムとして平均13.1 mg/kg) 投与したときのアルミニウムの $t_{max}$ は投与終了後0.25±0.00時間であり、アルミニウムは体循環に速やかに移行した。 $C_{max}$ は2.09±0.33 µg/mLであった (表2.5.3-1)。高齢者の投与後96時間までのアルミニウムの尿中排泄率は48.7±4.8%であった (表2.5.3-2)。投与後24時間までの尿中排泄率は、投与後96時間までの79% (蓄尿が不完全であった症例を除いて算出) を占めており、血中に移行したアルミニウムは非高齢者の場合と同様に比較的速やかに尿中へ排泄された。

表2.5.3-1 アルミニウムの薬物動態値（平均値±標準偏差）

被験者	年齢	投与液量 (mL)	投与量 <sup>b)</sup> (mg/kg)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (24-168h) (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>0-</sub> (μg·h/mL)
高齢者 (n=6)	70.0 (69~74)	37.8 (34~41)	13.1 (10.4~16.3)	0.25±0.00	2.09±0.33 [1.74~2.43]	48.8±5.1 [43.4~54.2]	16.0±2.6 [13.3~18.7]	33.7±5.9 [27.5~39.9]
非高齢者 <sup>a)</sup> (n=15)	49.3 (30~64)	33.5 (27~42)	10.7 (8.4~13.7)	0.71±0.37 [0.51~0.92]	1.80±0.51 [1.52~2.08]	49.7±9.9 <sup>c)</sup> [43.9~55.4]	13.8±3.7 [11.7~15.8]	30.1±5.1 <sup>c)</sup> [27.1~33.1]

a): 資料5.3.5-2より引用

b): 硫酸アルミニウムカリウム

c): 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)

( ): 最小値~最大値

[ ]: 平均値の95%信頼区間

表2.5.3-2 アルミニウムの尿中排泄率（投与量に対する%）[平均値±標準偏差]

被験者	0~24h	24~48h	48~72h	72~96h	0~96h
高齢者 (n=6)	36.9 ±4.6 [32.1~41.7]	5.8 ±1.0 <sup>b)</sup>	3.0 ±0.6	1.8 ±0.4	48.7 ±4.8 <sup>b)</sup> [42.7~54.7]
非高齢者 <sup>a)</sup> (n=15)	50.2 ±13.3 [42.9~57.5]	4.5 ±1.6 <sup>c)</sup>	2.4 ±0.8 <sup>c)</sup>	1.5 ±0.4	56.6 ±11.1 <sup>c)</sup> [50.2~63.0]

a): 資料5.3.5-2より引用

b): n=5 (6例中1例において採尿もれがあったため)

c): n=14 (15例中1例において採尿もれがあったため)

[ ]: 平均値の95%信頼区間

### (3) アルミニウムの薬物動態値に及ぼす加齢の影響

アルミニウムの薬物動態値について、高齢者の成績と非高齢者の成績を合わせて年齢との関係を検討した。

年齢とC<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24h</sub>及びAUC<sub>0-</sub>の関係については、いずれも加齢に伴う有意な変化は認められなかった(相関係数: 0.098~0.352)。また、高齢者のt<sub>1/2</sub>(24-168h)は非高齢者の0.98倍と同程度であり、加齢に伴う有意な変化は認められなかった(相関係数: -0.159)。高齢者の投与後96時間までの尿中排泄率は、非高齢者の0.86倍であったが、年齢と投与後96時間の尿中排泄率との関係を検討した結果、加齢に伴う有意な変化は認められなかった(相関係数: -0.088)。

以上より、OC-108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。

### (4) 安全域の確認

イヌ4週間反復静脈内投与における無毒性量(12 mg/kg反復投与)及び毒性量(16 mg/kg反復投与)でのアルミニウム全身曝露量の分布と、前期第 相試験に基づき、体重60 kgの

ヒトにおける臨床最高用量でのアルミニウム全身曝露量の分布を直線回帰分析による推定した値 ( $C_{max}$  :  $3.90 \mu\text{g/mL}$  . 95%信頼区間 :  $2.58 \sim 5.22 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24h}$  :  $26.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  . 95%信頼区間 $15.0 \sim 38.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) とを比較した結果、本剤の安全域は確保されるものと判断された (図 2.5.3-1)。なお、 $16 \text{ mg/kg}$ 以上で腎尿細管上皮細胞の好塩基性化がみられたが、軽度な変化 (軽微な変化は生理食塩液投与においても認められる) で休薬により回復傾向が認められたこと、また、生化学的検査及び尿検査で腎機能への影響を示唆する変化も認められなかったことより、臨床において腎障害が発現する可能性は低いと考えられた。

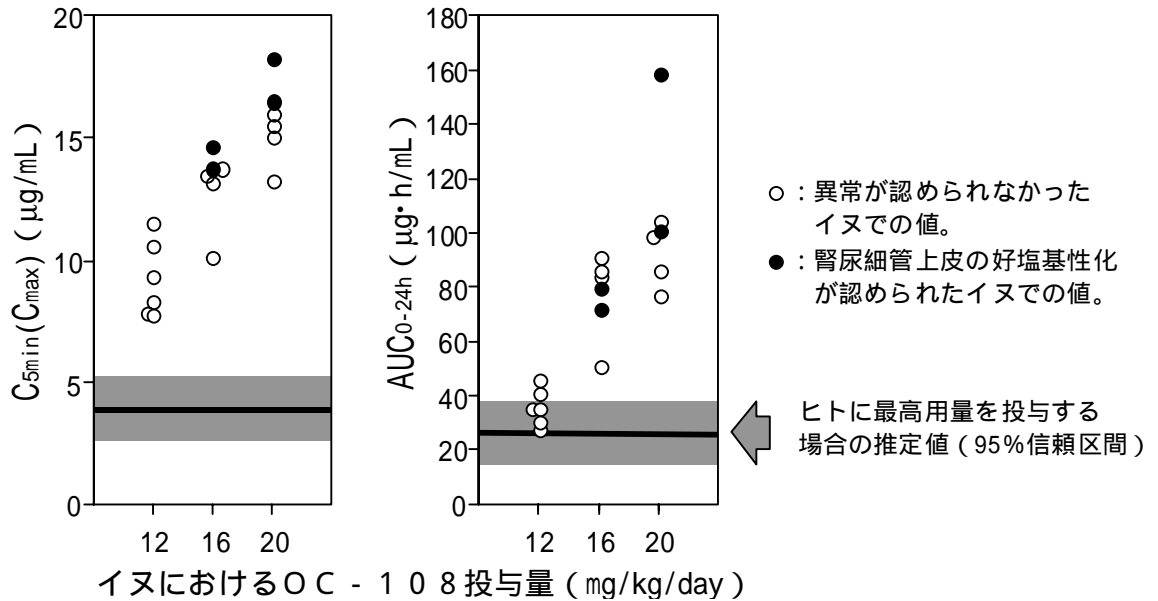


図 2.5.3-1 イヌ4週間反復静脈内投与毒性試験でのアルミニウム全身曝露量とヒト臨床最高用量でのアルミニウム全身曝露量との比較

イヌの値は4週間反復静脈内投与毒性試験の投与最終日における血清中アルミニウム濃度の投与5分後の値 ( $C_{5min}$ ) 及び $AUC_{0-24h}$ を、ヒトの値は前期第 相試験に基づいて推定した臨床最高用量 (OC - 108 (2%) 投与液量 60 mL、体重は60 kgとして計算) での血清中アルミニウム濃度の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ を示す (資料5.3.5-2)。



## 2.5.4 有効性の概括評価

### (1) 患者背景

本剤の臨床試験は、Goligher分類、Ⅰ度、Ⅱ度の患者を対象とし、被験者の選択において、全試験を通じて性別は不問とし、年齢については、前期第Ⅰ相試験では20歳以上65歳未満、第Ⅱ相検証試験では20歳以上、高齢者薬物動態試験では65歳以上とした。また、嵌頓痔核\*、重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患を合併している患者及び妊娠中あるいは授乳中の婦人は対象から除外した。

その結果、有効性の評価対象となった124例の患者背景は男性74%、女性26%、65歳未満75%、65歳以上25%、Goligher分類は、Ⅰ度19%、Ⅱ度61%、Ⅲ度20%であった。また、OC-108(2%)の総投与量は1治療あたり10~50 mL(平均31.0 mL)で、使用されたOC-108の調製用希釈液別では、塩酸リドカインが44%、塩酸プロカインが12%、生理食塩液が44%であった。

今回臨床試験で検討した患者には、20歳未満の男女、嵌頓痔核\*及び妊娠中もしくは出産後の授乳中の婦人は含まれていない。しかし、2.5.1で述べた内痔核の病態や成因を考慮すると、20歳未満、特に小児には本剤の治療が必要となる内痔核が発症する可能性は低いものと推察される。

一方、嵌頓痔核\*については、本剤の投与により、投与部位に無菌性の炎症を惹起することから、その症状をより悪化させる可能性を否定できないため、使用上の注意の【禁忌】として「嵌頓痔核を伴う患者(症状を悪化させることがある)」を設定し、注意喚起することとした。

また、妊娠中あるいは出産後の授乳中の婦人に対しては、本剤の生殖発生毒性試験において注射局所の障害により十分な検討ができていないこと、本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウムのアルミニウムが乳汁中に移行すること、などの理由から、市販後においては、使用上の注意の【禁忌】として「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」及び「授乳中の婦人」を設定し、投与を避けるように注意喚起することとした。

これらの部分集団以外は、試験対象とした集団と、市販後に実際に本剤が投与される集団との間に大きな違いはないものとする。

\*：嵌頓痔核とは、急性の血流障害によって生じた痔核が肛門外に脱出し、還納し難い状態に陥った急性の病態であり、その特徴は、痔核内部に血栓を認めること、全周性の強い浮腫を伴って痛みが強いことである。

### (2) 有効性のまとめ

#### 1) 前期第Ⅰ相試験

Goligher分類、Ⅰ度、Ⅱ度の患者に対し、OC-108投与28日後の改善率(中等度改善以上)は、「脱出」と「痔核の大きさ」においてそれぞれ100%(15/15例、90%信頼区間:82%~100%)、100%(15/15例、90%信頼区間:82%~100%)とすべて「有効」(中等度改善以上)であり、「排便時出血」は92%(11/12例、90%信頼区間:66%~100%)で

あった。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%、100%、80%であり、投与後早期から有効性を示した。また、投与後1年間の再発率は15% (2/13例)であった。

その他の症状重症度（「自発痛」、「排便痛」、「下着の汚れ」、「肛門周囲の腫脹」の症状重症度）についても、投与28日後の改善率（1段階改善以上）は、「自発痛」38%、「排便痛」73%、「下着の汚れ」83%及び「肛門周囲の腫脹」86%であり、患者の日常生活の改善効果が示唆された。

本剤は、投与後早期より内痔核症状の改善が得られ、また、1年間の非再発率も良好であったことから、従来手術適応であった重度内痔核に対する有効性が示唆された。

## 2) 第 相検証試験

Goligher分類、  
度の患者を対象とし実施した。

### OC - 108 投与試験

主要評価項目である投与28日後の「脱出」の消失率は94%（97/103例、両側95%信頼区間88%～98%）であり、治験調整委員会の肛門専門医による議論を基に予め設定していた臨床的に許容できる消失率80%を点推定値において上回るものであり、また両側95%信頼区間の下限値（88%）も治験実施計画書で設定していた70%を上回った。

副次評価項目である投与28日後の「排便時出血」及び「痔核の大きさ」の消失率はそれぞれ94%（51/54例、両側95%信頼区間：85%～99%）、58%（60/103例、両側95%信頼区間：48%～68%）であった（表2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 投与28日後の「脱出」・「出血」・「痔核の大きさ\*」の消失率

項目	消失	非消失	計	消失率	
				例数	両側 95% 信頼区間
脱出	97(94%)	6( 6%)	103	97(94%)	88% ~ 98%
排便時出血	51(94%)	3( 6%)	54	51(94%)	85% ~ 99%
痔核の大きさ	60(58%)	43(42%)	103	60(58%)	48% ~ 68%

\* :「痔核の大きさ」の消失率については、「痔核の大きさ」が投与後に「ほとんどなし」という状態に治癒した症例の割合を算出し、「痔核の大きさの消失率」と定義した。

一方、OC - 108 投与後1年間の再発率は、13%（12/95例、両側95%信頼区間：7%～21%）であった。この再発率13%は、本治験の目的として予め設定していた臨床的に許容できる30%を点推定値において下回り、また両側95%信頼区間の上限値（21%）もこの30%を下回った。

評価時期別（投与3、7、28日後）の症状消失率の推移について、「脱出」及び「排便時出血」の消失率は、投与3日後の時点においてそれぞれ94%、91%であり、投与28日後と同程度の消失率であった。「自発痛」、「排便痛」、「下着の汚れ」及び「肛門周囲の腫脹」の消失率についても投与3日後、7日後及び28日後と経時的に高くなる傾向にあり、投

与28日後の消失率はそれぞれ94%、89%、92%、79%であった。

調製用希釈液別では、OC - 108 調製用希釈液として塩酸リドカイン及び生理食塩液を用いたとき、「脱出」の消失率はそれぞれ92% (44/48例) 及び96% (53/55例) であり、その効果はほぼ同じであった。また、投与後1年間の再発率は塩酸リドカインでは16% (7/44例)、生理食塩液では10% (5/51例) とほぼ同程度の効果を示した。

以上のように、本剤投与によって投与後早期より内痔核症状の消失が認められ、また、1年間の非再発率も良好であったことから、脱出を伴う内痔核に対する有効性が確認された。

#### OC - 108 投与と手術療法との比較

OC - 108 投与例と手術療法例との比較検討は、手術療法例の対象であるGoligherの内痔核分類、度で実施した。

その結果、主要評価項目である投与/手術28日後の「脱出」の消失率は、OC - 108 投与例94% (75/80例)、手術療法例99% (84/85例) であった ( $\chi^2 = 5\%$ 、差の両側95%信頼区間:  $-11\% \sim 1\%$ )。

投与/手術28日後の「排便時出血」の消失率は、OC - 108 投与例93% (40/43例)、手術療法例79% (62/78例) であり、OC - 108 投与例が手術療法例に比し消失率が高かった ( $\chi^2 = 14\%$ 、差の両側95%信頼区間:  $2\% \sim 25\%$ )。投与/手術28日後の「痔核の大きさ」の消失率は、OC - 108 投与例54% (43/80例)、手術療法例95% (78/82例) であり、手術療法例がOC - 108 投与例に比し消失率が高かった ( $\chi^2 = 41\%$ 、差の両側95%信頼区間:  $-53\% \sim -29\%$ )。

「脱出」については両治療法ともに治療後早期より効果が認められ、ほぼ同様の推移を示した。また、「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」については、OC - 108 投与例において治療後早期より症状の消失が認められ、28日後においても手術療法例に比し消失率が高かった。一方、「痔核の大きさ」の消失率はいずれの時点においても手術療法例の方がOC - 108 投与例に比し高かった (図 2.5.4-1)。

入院期間(平均値)については、OC - 108 投与例が3.6日、手術療法例が10.9日と、OC - 108 投与例が手術療法例に比し短かった ( $\chi^2 = 7.3\%$ 、差の両側95%信頼区間:  $-8.7\% \sim -5.8\%$ )。

再発率は、OC - 108 投与例16% (12/73例)、手術療法例2% (2/81例) ( $\chi^2 = 14\%$ 、差の両側95%信頼区間:  $-23\% \sim -5\%$ ) であった。

このように、Goligher分類、度の患者に対するOC - 108 の有効性を手術療法と比較したところ、重度内痔核の主症状である「脱出」については同程度の有効性が期待でき、「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」についても手術より早期に改善することから、OC - 108 投与は入院期間が手術療法に比し短縮されることが期待された。

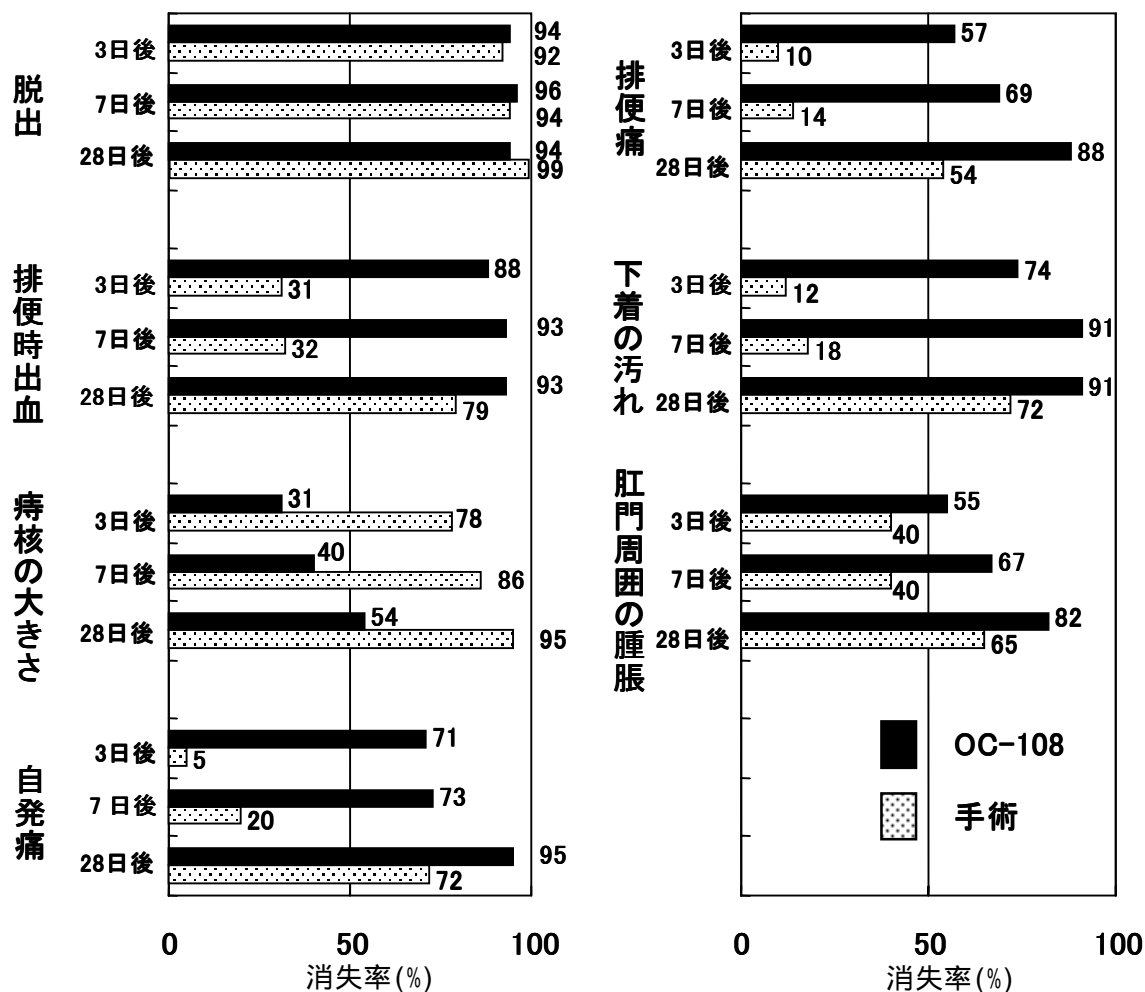


図 2.5.4-1 OC - 108 投与例及び手術療法例の症状消失率 (Goligher 分類、度)

以上より、OC - 108 の有効性について、以下の知見を得た。

- ) OC - 108 の「脱出」に対する効果は投与 3 日後より認められ、手術療法に匹敵する消失率であった。
- ) 「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」に対しても、治療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に比し消失率が高かった。
- ) 「痔核の大きさ」については、手術療法に比し消失率が低かった。しかしながら、本剤の適応は「脱出を伴う内痔核 (Goligher 分類、度)」を想定しており、内痔核の主訴である「脱出」や「排便時出血」への効果が十分であることから、痔核が残存しても、本剤の投与による治療意義はあるものと考えられた。
- ) 投与後 1 年間の非再発率は良好であるものの、手術療法に比し低かった。
- ) 入院期間 (平均値) については OC - 108 投与例が手術療法例に比し短かった。

### 3) 有効性の結論

これらのことから、OC-108の「脱出を伴う内痔核（Goligher分類Ⅰ、Ⅱ度）」に対する有効性は、臨床試験で規定した投与方法、投与量により十分な効果が期待できるものと考えられ、内痔核に対する治療の新たな選択肢になるものと考えられた。また、本剤は手術療法例に比較して、患者に与える身体的負担も少なく、治療後早期の職場復帰など日常生活の質を改善する可能性が示唆された。

#### 4) 本剤による再治療の可能性

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いことから、臨床試験において再発した症例あるいは効果不十分であった症例（以下、無効例）のその後の処置に関する調査の結果及び消痔靈の報告から説明する。

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（表2.5.4-2）。再治療後4例は改善を認めており、1例は消痔靈投与翌日以降受診がなかった。今回調査を行った3症例（CRF管理番号222216\*、222206\*、222209\*）では、消痔靈による再処置にあたり、粘膜面の硬化があり（肉眼的、触診では感知しない程度）、注射針刺入時に若干の力を必要とした症例もあったが、いずれも技術的に注入が困難となった症例はなかった。

一方、消痔靈については、高村らは内痔核患者117例に対し消痔靈治療を行い、その後に再発した10例において8例に2回投与、2例に3回投与を行っており、いずれも経過は良好と報告している<sup>28)</sup>。また、史兆岐らも1205例中、85%（1025例）に1回、15%（180例）に2回の消痔靈投与を行い、1例を除き治癒又は改善したと報告している<sup>20)</sup>。

以上のことから、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る。また、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る。

表 2.5.4-2 OC - 108 投与後の再発例及び無効例に対する消痔靈による再処置

	CRF 管理 番号/ 症例番号*	対象	OC-108 及び消痔靈投与	消痔靈投与後の経過及び医師のコメント
1	222216	無効例	. . . : OC-108 投与 投与 56 日後* : 消痔靈投与	脱出はなくなりほぼ治癒した。消痔靈投与についての技術的困難さはなかった。
2	222206	再発例	. . . : OC-108 投与 投与 175 日後* : 消痔靈投与	脱出は認めなくなった。消痔靈による再治療に際し、注射部位がわかりにくい、硬化のために注射しにくいというようなことはなかった。
3	222209	再発例	. . . : OC-108 投与 投与 324 日後* : 消痔靈投与	投与 326 日後*以降来院なし。 消痔靈投与時、前回投与の影響にて粘膜面は硬化があり（肉眼的、触診では感知しないが）注射針刺入時若干の力を必要としたが、注入に支障なし。
4	1101	再発例 （出血のみ）	. . . : OC-108 投与 投与 270 日後* : 消痔靈投与	注入量の少ない部分にて新たに内痔核の成長をきたしたと考える。この後、ゴム輪結紮を施行したが、さほど有効でなく、消痔靈を注射し、その後脱出、出血なく経過良好である。
5	1102	再発例	. . . : OC-108 投与 投与 103 日後* : 消痔靈投与 投与 467 日後* : 消痔靈投与	投与 467 日後*の消痔靈投与の際は、腰麻下の怒責による脱肛観察にても内痔核は脱肛せずであった。

## 2.5.5 安全性の概括評価

### (1) 安全性のまとめ

本剤の試験別・背景因子別の安全性については、2.7.4.5(付録表2.7.4.7-2)に示したとおりである。背景因子(性別、年齢、Goligherの内痔核分類、OC 108投与量、投与前麻酔方法、OC-108調製用希釈液)により安全性に影響はなかった。

#### 1) 有害事象(自覚症状・他覚所見)

安全性解析対象126例のうち50例(40%)に85件の有害事象が認められた。このうち本剤との因果関係が否定されなかった副作用は21例(17%)39件であった。

発現頻度の高い副作用としては、発熱が9例(7%)に認められた。しかしながら、いずれも非ステロイド抗炎症薬等の投与、もしくは無処置で平熱に復しており、対症療法により処置が可能であると考えられた。その他、血圧低下が4例(3%)、頭痛3例(2%)、嘔気3例(2%)等が認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

また、本剤は痔核内に直接投与する薬剤であり、投与手技の誤りによって副作用が発現する可能性が懸念された。臨床試験においては、126例中1例に投与手技の誤りに起因すると思われる副作用が認められ、その症状は投与当日に発現した血尿、頻尿、多尿であった。頻尿、多尿は一過性の所見であり、速やかに回復し、血尿は投与28日後に回復した。

#### 2) 臨床検査値異常

主な臨床検査値異常変動は、CRP上昇13%(16/126例)、尿中 $\alpha_2$ -マイクログロブリン上昇10%(12/122例)、尿糖陽性化7%(9/126例)、リンパ球(%)低下7%(9/125例)、好中球(%)上昇6%(7/120例)、白血球数増加7%(9/125例)等であった。

このうち、本剤との因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動としては、CRP上昇12%(15/126例)、尿中 $\alpha_2$ -マイクログロブリン上昇8%(10/122例)、リンパ球(%)低下6%(8/125例)、好中球(%)上昇5%(6/120例)、白血球数増加5%(6/125例)等であった。これらの臨床検査値異常変動は投与後に正常もしくは投与前値まで回復する傾向にあり、臨床的に問題となる異常変動とは考えなかった。

#### 3) 投与後合併症

投与後合併症は、安全性解析対象126例のうち117例(93%)に認められた。

症状別では「肛門部疼痛」60例(48%)、「排尿困難」20例(16%)、「排便困難」26例(21%)、「肛門部浮腫」19例(15%)、「肛門部硬結」98例(78%)等であった。発現頻度の高かった「肛門部硬結」は、OC-108の組織硬化作用によるものと推察されるが、「肛門狭窄」、「排便困難」等の排便障害が見られるような重症な硬結は認めず、処置も必要としなかったことから、臨床的に問題となる所見ではないと考えられた。「肛門部硬結」以外の投与後合併症についても、特に外科的処置を必要とする症状の発現はなく、無処置あるいは対症療法で処置可能な程度であった。

一方、第Ⅲ相検証試験におけるGoligher分類Ⅰ度の患者でのOC-108投与例(82

例)と手術療法例(87例)との比較において、投与後合併症(術後合併症)の発現率は、OC-108投与例、手術療法例それぞれ「肛門部疼痛」40例(49%)、83例(95%)、「肛門部出血」5例(6%)、56例(64%)、「排便困難」16例(20%)、36例(41%)及び「肛門部浮腫」16例(20%)、44例(51%)であった(図2.5.5-1)。

OC-108投与例の投与後合併症は、手術療法例の術後合併症に比し、「肛門部疼痛」、「肛門部出血」、「排便困難」及び「肛門部浮腫」等の発現率は低かった。一方、「肛門部硬結」の発現率は本剤投与例が手術療法例に比べて高く、本剤の組織硬化作用に基づくものと考えられたが、処置を必要とするものはなかった(図2.5.5-1)。OC-108投与例で発現した投与後合併症は、「肛門部硬結」を除いて治療後早期に発現し、一過性若しくは短期間で症状は消失しており、重篤な「肛門狭窄」、「肛門閉鎖不全」等の発現も認められないことから、臨床的に問題はないものと判断した(図2.5.5-2,3)。

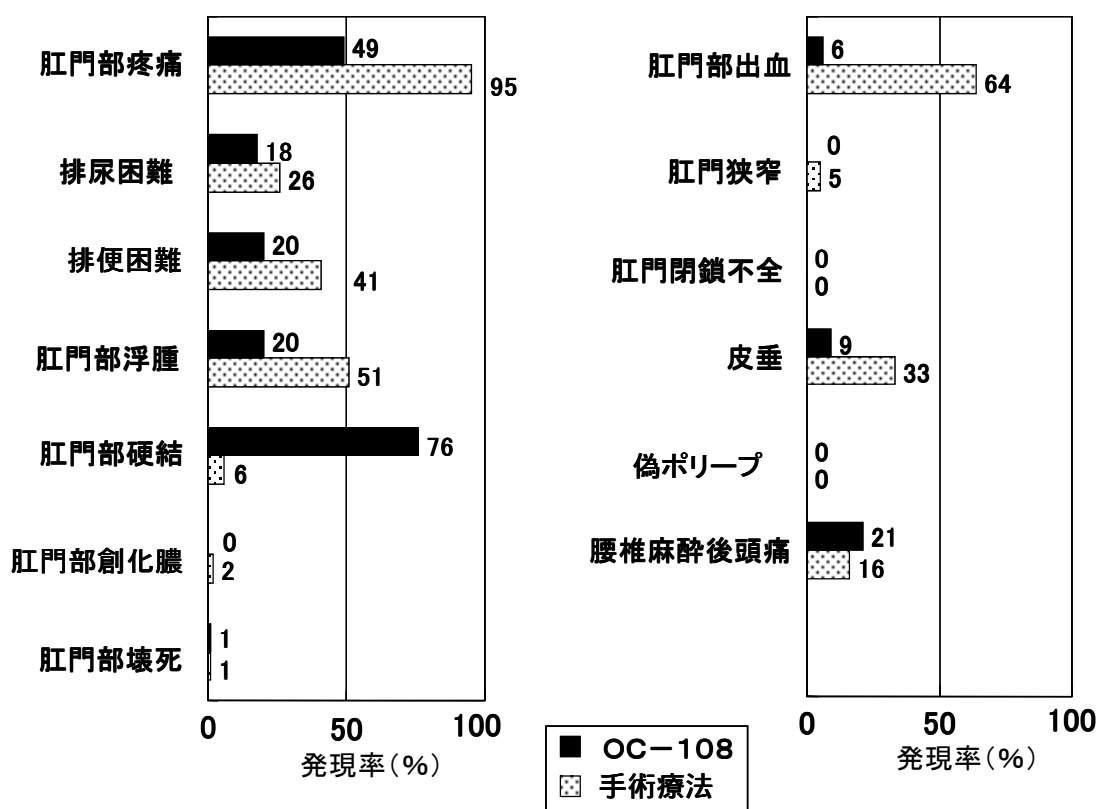


図 2.5.5-1 OC-108投与例及び手術療法例の投与/術後合併症発現率(Goligher分類、度)



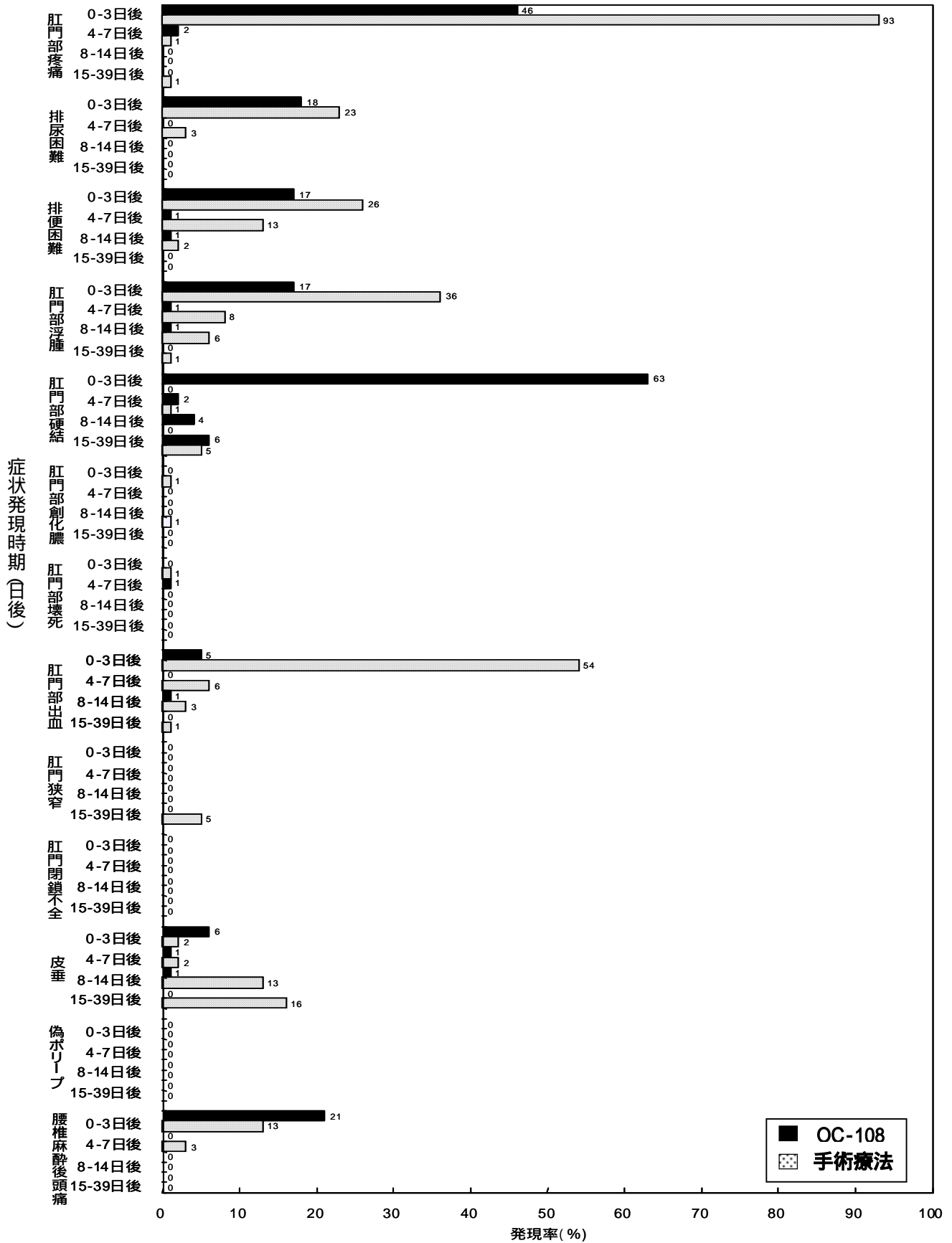


図 2.5.5-2 OC-108 投与例及び手術療法例の投与/術後合併症の症状発現時期別発現率 (Goligher 分類、度)

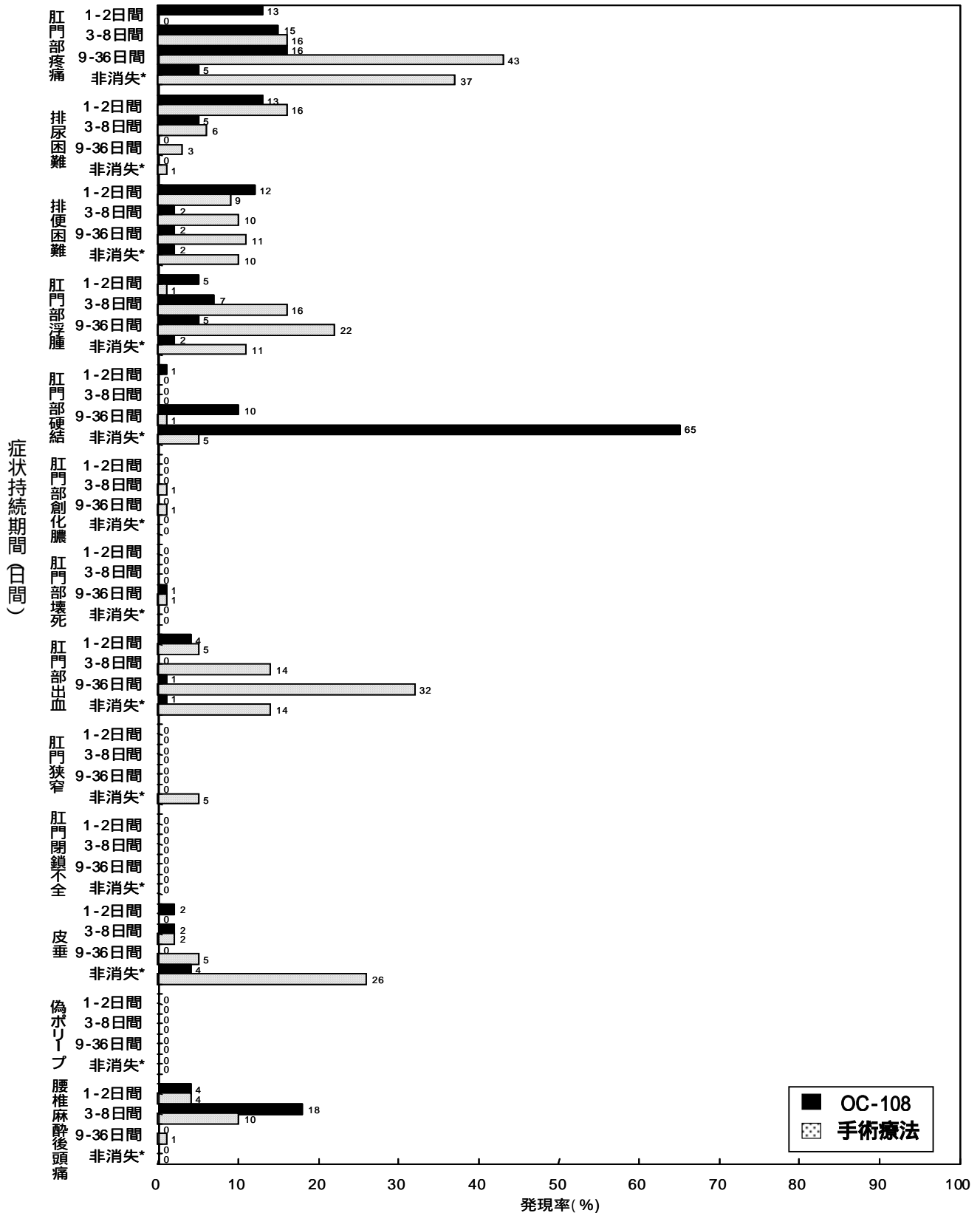


図 2.5.5-3 OC - 108 投与例及び手術療法例の投与/術後合併症の症状持続期間別発現率 (Goligher 分類、度)

\*非消失：投与/手術 28 日後の時点で症状が消失していなくても、治験担当医師により臨床的に問題はないと判断された場合、その時点で安全性の評価は終了した。

このように、本剤投与により重篤な副作用が認められなかったことから、対象とした集団においては安全に使用できるものと考えた。一方、痔核内に直接投与するという投与手技に起因すると考えられる副作用が1例でしか認められず、しかも重篤でなかったのは、臨床試験という十分な管理下で投与されていたことが大きいと思われ、市販後にも十分な注意喚起が必要であると考えた。

なお、臨床試験の対象とした集団と、市販後に実際に本剤を投与される集団の違いについては2.5.4(1)に詳細に示した。特に、妊婦又は授乳婦は臨床試験の対象とはしておらず、また、生殖発生毒性試験において安全性が十分に確認できていないことから禁忌とした。一方、小児は本剤投与の対象とはならないものと判断している。

## (2) 安全性に関する考察

### 1) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦を【禁忌】としている根拠について

本剤の生殖発生毒性試験はウサギとラットを用いて実施した。ウサギにおける胎児器官形成期分割静脈内投与試験では20 mg/kgで催奇形性は認められなかったものの、ラットを用いた試験では、本剤の局所障害性によりヒトでの安全性を推定し得る投与量を設定できなかった。このことから、OC - 108の生殖発生毒性におけるヒトでの安全性については、今回実施した試験からは十分に確認できていないものと判断している。また、本剤の臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を除外しており、妊婦に対する投与経験がない。

以上のことから、妊婦に対する安全性は確認できていないものと判断し、妊婦を【禁忌】とした。

動物実験における胎児へのアルミニウムの移行について

ラットを用いた薬物動態試験において、胎児へのアルミニウムの移行が認められていることから、添付文書の「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「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。]」と記載した。

### 2) 発熱

前述のとおり、本剤の投与により発熱が9例に認められたため、その原因を非臨床試験において検討した。その結果、投与局所においてOC - 108の組織硬化作用に関連した発熱性サイトカインの産生を示唆する成績が得られたが、発熱は認められなかった。

これらの結果から発熱の原因を推察すると、通常、本剤投与後のサイトカイン産生は発熱を誘導するレベルにまで至ってはいないが、一部の患者では、投与時の状態やサイトカイン産生あるいはサイトカインに対する感受性の個人差により、発熱を来す可能性もあり得ると考えられた(2.6.2.6)。臨床試験において認められた発熱は一過性であり無処

置で回復した例があること、また、非ステロイド抗炎症薬の投与といった対症療法で速やかな解熱が認められていることなどから、重大な副作用ではないと考えた。しかしながら、その多くは10日前後に発現していることから、添付文書の「2. 重要な基本的注意」の項に「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など適切な処置を行うこと。」と記載した。

### 3) 血圧低下

血圧低下のみられた非臨床試験の結果を記載し、その作用機序について考察した。更に、臨床試験でみられた血圧低下の本剤投与との因果関係、血圧低下が発現した際の救済措置について記載した。

#### 一般薬理試験（2.6.2.4）の呼吸・循環器系の試験

本試験では、ペントバルビタール麻酔下のイヌにOC - 108（2%）を10 mL/分（用量：2、6、20 mg/kg）と1 mL/分（用量：6、20、60 mg/kg）の投与速度で静脈内投与した。その結果、投与速度及び用量に依存することなく各用量群とも血圧が低下する例と低下しない例が認められた。即ち、10 mL/分の投与速度（投与時間：約0.1～1分）では2 mg/kg投与群で1/3例、6 mg/kg投与群で2/3例、20mg/kg投与群では1/3例に投与直後から血圧低下が認められ、いずれも投与後30分以内には回復した。1 mL/分の投与速度（投与時間：約3～30分）では、6及び20 mg/kg投与群の各1/3例、60 mg/kg投与群で2/3例に血圧低下がみられたが、いずれも投与中にもかかわらず回復に転じた。

#### OC - 108のイヌ呼吸・循環器系に及ぼす影響（2.6.2.4）

本試験では、OC-108の濃度を変えた3種類の製剤、即ちOC - 108（2%）60 mg/kg、OC - 108（4%）120 mg/kg及びVC - 108（溶媒製剤：OC - 108より硫酸アルミニウムカリウム及びタンニン酸を除いた製剤）を、ペントバルビタール麻酔下のイヌに10 mL/分の投与速度（投与時間：約3分）で静脈内投与した。その結果、OC - 108投与群では投与開始直後から血圧低下が認められ、血圧低下の発現頻度及び程度はOC - 108の濃度（単位時間用量）に依存すること、VC - 108投与群では血圧低下はみられなかったことより、本剤投与による血圧低下には薬効成分が関与していることが推察された。

#### OC - 108の一般薬理試験 - OC - 108の血圧降下作用に対するノルエピネフリンの昇圧効果検討試験 - （2.6.2.4）

本試験では、ペントバルビタール麻酔下のイヌ4例にOC - 108（2%）の20 mg/kgを静脈内投与し、血圧低下を誘発した。その際に、心電図の異常、ヒスタミンの遊離、肺動脈圧の変化は認められず、血圧低下は左心室内圧及び心収縮力の低下と最も良く相関し、ほぼ同様の経時推移を示した。したがって、本剤投与による血圧低下は、心収縮力の低下に起因した変化であるものと推察された。

以上の成績より、一般薬理試験で認められた血圧低下は、本剤中の薬効成分が関与しているものと考えられ、心収縮力の低下がその作用機序として考えられた。

なお、血圧低下は、10 mL/分の投与速度では投与後30分以内に、1 mL/分の投与速度では投与中より回復に転じており、血圧低下時の心電図には影響を及ぼさなかった。したがって、本剤の血圧に対する影響は一過性であり、心臓での伝導及びリズム発生に対して影響を及ぼさないものと推察された。更に、イヌの単回静脈内投与毒性試験及びイヌの反復静脈内投与毒性試験（イヌの反復静脈内投与追加試験も含む）において、心臓の器質的な変化はみられないことが確認されている。

一方、前期第 相試験では1例に血圧低下が発現しているが、本剤との因果関係は否定されている。また、第 相検証試験では4例に発現しており、本剤との関連は否定できないとされているが、麻酔の影響も考えられるとの医師のコメントもあり因果関係については不明である。

血圧低下が発現した際の救済処置については、一般薬理試験（2.6.2.4）において、本剤の投与により惹起された血圧低下の際に、ノルエピネフリン投与による昇圧効果が確認されていることから、添付文書には臨床において血圧低下が惹起された場合を想定し、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項に昇圧剤投与による回復を可能にするための処置として輸液点滴用ではあるが静脈路を確保することを記載している。

#### 4) 腎

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の主排泄経路は腎であることを踏まえると、腎臓は毒性標的臓器として考えられた。更に、本剤のイヌ4週間反復静脈内投与試験において、可逆性ではあるが腎尿細管細胞に軽度な好塩基性化が認められていたので、念のために、臨床試験で一般的な血清クレアチニン、BUN測定の他に、尿細管障害を反映する尿中N-アセチル-グルコサミニダーゼ（以下、NAGとする）及び尿中<sub>2</sub>-マイクログロブリンを測定した。その結果、尿中<sub>2</sub>-マイクログロブリン上昇が12例に認められたが、一過性の変化であり、他の腎機能のパラメータに変動がないことより、腎障害を示唆する変化ではないと推察された。

また、臨床試験においては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、できるだけ尿中への排泄を促した方が望ましいと判断し、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、輸液の使用を推奨し、本剤の投与に際し麻酔剤を使用すること、また、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腎排泄されることから、添付文書の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項に「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。」と記載した。

#### 5) 腎機能低下例への投与

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、投与量を減量することは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が

ら、投与間隔を空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ている。また、本剤の投与に際して輸液の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・電解質負荷に耐応力が低下していないことが必要であると考えている。

そこで、腎障害のある患者に対して投与する際の注意として、添付文書の「1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）」の項に「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。〕」と記載した。

## 6) 高齢者への投与

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、投与しようとする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、また、腎機能が低下した高齢者での検討は行っていないことから、投与に際しては注意が必要であると考え、添付文書の「4. 高齢者への投与」の項に「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。」と記載した。

## 7) 抗凝固剤内服中あるいは血液凝固障害を有する患者への投与

本剤の一般薬理試験（2.6.2.4）において、ラットではOC - 108 20 mg/kg以上の群でコラーゲン及びADP誘発血小板凝集の抑制又は抑制傾向、60 mg/kg群でPT及びAPTTの延長が、またマウスでは60 mg/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、イヌに20 mg/kg（i.v.）を4週間反復投与しても凝固系に変化はみられなかったことより、一般薬理試験でみられた上記の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ものと判断された。

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・28日後）を認めたと、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ことから、偶発的にみられた変化であると推察された。なお、本剤投与後の痔核からの出血はむしろ著明に改善されている。

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：20 mg/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、抗凝固剤内服中あるいは血液凝固障害を有する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ている。

#### 8) 投与手技による有害事象

本剤は痔核内に直接投与する薬剤であるが、その投与方法は、痔核の大きさに応じて1主痔核あたり4段階に分けて、粘膜の下層深部から痔核全体に投与する方法であり、投与手技の誤りによって予期せぬ有害事象が発現する可能性は否定できない。

前期第 相試験において、注射手技の誤りと考えられた血尿所見が認められた。そこで、第 相試験の実施に際して、治験担当医師に投与方法に関して注意喚起して実施したことを踏まえ、添付文書に同様の注意喚起をすることとした。すなわち、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に、投与部位、投与方法などの投与手技に関して記載し、「2. 重要な基本的注意」に誤って投与された場合の危険性について「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。」と記載した。また、誤った投与により発現するおそれのある副作用とその発生の原因、対処法を記載した。更に、「適用上の注意」に投与に際し注意することを記載した。

#### 原液を投与した際の安全性

臨床試験では、消痔靈の用法・用量に準じ、用時原液（硫酸アルミニウムカリウムとして4%溶液）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。

一方、非臨床の至適濃度検討試験において、ラットに本剤を皮下投与した結果、原液では2倍希釈液（硫酸アルミニウムカリウムとして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（2.6.2）。

この結果を考慮すると、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。

#### 壊死の起こる可能性とその対策

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いことが考えられる。

前期第 相試験で15例中1例に粘膜が黒色に変色している程度の「壊死」が認められ、第 相検証試験では105例中1例に軽度の「肛門部壊死」が認められたが、いずれも処置をすることなく消失している。

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、抗生物質等の適切な処置を行い、痔核全体が壊死した場合は、手術等の適切な処置を行う必要がある。

#### 筋層へ投与した際の安全性

非臨床試験においてOC-108(2%)を筋肉内投与した場合、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の1.7%酢酸と同程度、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。

本剤の臨床試験では、投与手技の誤りに起因すると考えられた有害事象として、血尿、頻尿、多尿が認められた。この有害事象は、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ものと考えられたが、これ以外には投与手技の誤りによる有害事象は発現しなかった。一方、高村ら<sup>28)</sup>は、本剤の起原である消痔霊を誤って投与することにより、直腸筋層壊死が発現したと報告しており、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している。ちなみに、臨床試験では、当該事象が発現した場合の対応について専門医とあらかじめ相談し、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。

このように、本剤が固有筋層に入った場合には、本剤の薬理作用により筋肉障害性を示し、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ている。

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の投与等の適切な処置をすること。」と記載した。



明礬、タンニン酸製剤（消痔靈）の使用経験

OC-108としては治験以外の報告例はない。そこで、本剤開発の基となった消痔靈の投与手技及び消痔靈投与時の肛門周囲への局所麻酔に関連すると思われる合併症（副作用）を表2.5.5-1、2に示した。また、併せて消痔靈の中国での使用実績（表2.5.5-3）を示した。

表 2.5.5-1 本邦で報告されている明礬、タンニン酸製剤（消痔靈）の使用経験

報告者	萩原 他 <sup>29)</sup>	深野 他 <sup>26)</sup>	小金澤 他 <sup>30)</sup>	萩原 他 <sup>31)</sup>
対象	内痔核 21 例 21～75 歳	内痔核 23 例	内痔核 39 例 23～89 歳	内痔核 68 例 16～83 歳
主訴、重症度	脱出・出血 13 例 脱出 5 例 出血 3 例	脱出・出血 4 例 脱出 14 例 出血 5 例	肛門痛 22 例 出血 13 例 脱出嵌頓 4 例	脱出 68 例
		度 17 例 度 6 例		
前処置	局所麻酔	局所麻酔	腰椎麻酔 局所麻酔	局所麻酔
投与液濃度	2 倍希釈液（局所麻酔剤溶液又は生理食塩液にて希釈）	2 倍希釈液	2 倍希釈液	2 倍希釈液
投与量	主痔核 1 痔核あたり 内痔核上極の粘膜下 2～3 mL、内痔核粘膜下 10～20 mL、副痔核に少量	15～60 mL （平均 32.5 mL）	30～60 mL	20～40 mL
合併症（副作用）	局所麻酔剤による不安、頻脈等が少数。 局所に一過性の浮腫、1 週間以内に消退。 注射部位に硬結を認める例が多く、潰瘍形成、狭窄なし。	一過性の浮腫を認める。 皮垂には無効で、注入されたものは硬化と疼痛（3 例、13%）が認められた。 壊死、潰瘍、狭窄はない。	時に局所に一過性の浮腫を生じるが漸次消退、注射部位が浅すぎると硬結が残るが障害とはならない。	壊死、潰瘍形成、狭窄なし。 疼痛はほとんどなし。

表 2.5.5-2 本邦で報告されている明礬、タンニン酸製剤（消痔靈）の使用経験

報告者	高村 他 <sup>32)</sup>	増田 他 <sup>33)</sup>	萩原 他 <sup>27)</sup>	森嶋 他 <sup>34)</sup>
対象	内痔核 57 例 26 ~ 79 歳	内痔核 32 例 41 ~ 89 歳	内痔核 51 例 21 ~ 85 歳	85 例 28 ~ 90 歳
主訴、重症度	脱出 25 例 出血 34 例 排便時痛 15 例 (重複有)	度、度 (脱出、出血、疼痛)	度 29 例 度 22 例	度 1 例、度 9 例、度 62 例、 度 2 例、出血 8 例、 直腸脱 2 例、ホワイ トヘッド肛門 1 例
前処置	局所麻酔 腰椎麻酔	局所麻酔 1 例 腰椎麻酔 31 例	-	腰椎麻酔 79 例 局所麻酔 6 例
投与液濃度	2 倍希釈液(0.5% キシロカインに て希釈)	-	2 倍希釈液	-
投与量	20 ~ 50mL (平均 30.7mL)	-	-	-
合併症(副作用)	術中、キシロカインによる低血圧 1 例。 術当日、術後 1 日、 発熱 37 度台若干名。 尿閉 1 例：前立腺 誤注射で導尿を 要す。 軽度直腸狭窄 2 例。	重篤な合併症なし。	疼痛 3 例 後出血 3 例	止血処置を要しな かった小出血 2 例。 重篤な合併症であ る直腸筋層壊死、潰 瘍形成、処置を要す る出血はみられな かった。

表 2.5.5-3 中国で報告されている消痔靈の使用成績

報告者	Shi Z. et al <sup>20)</sup>	Shi Z. <sup>21)</sup>
対象	内痔核 1205 例 17 ~ 82 歳	内痔核 21361 例 19 ~ 78 歳
主訴、重症度	第 度	第 度：15380 例 第 度：5981 例
前処置	局所麻酔	局所麻酔
投与液濃度	1% プロカインを用いて消痔靈の原 液を(2:1 又は 1:1)に薄める。	0.75% キシロカインを用いて消痔靈を 1:1 に薄める。
投与量	20 ~ 50 mL	40 ~ 65 mL
合併症(副作用)	注射後疼痛：398 例(33%) 1 日 ~ 2 日で消失 肛門部の軽度膨張感：809 例(67%) 1 ~ 2 日 体温上昇(38 以下)：入院患者 114 例中 7 例(6.1%)に発現 3 日以内で正常体温	肛門部の圧迫感、腫脹感 2 ~ 24 時間以内に消失 発熱(37.5 ~ 38.0 )：3% 1 ~ 2 日で消失 軽度の排尿困難：1% 1 ~ 4 時間で消失 壊死：106 例(0.5%) 壊死性出血(100 ~ 400 mL)：17 例(0.08%)

#### 9) ジオン注無痛化剤付とジオン注生食液付の使い分け(投与前麻酔の使い分けについて)

本剤の投与前麻酔は肛門括約筋の弛緩が目的であり、仙骨硬膜外麻酔も含めいずれの麻酔方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(付録表2.7.3.6-3~6)、有害事象(自覚症状・他覚所見)の発現率では、局所麻酔33%(23/69)、仙骨硬膜外麻酔41%(7/17)、腰椎麻酔51%(20/39)と投与前麻酔に腰椎麻酔を施行した症例での発現率は高かったものの、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(付録表2.7.4.7-2)。

以上のことから、投与前麻酔の種類により有害事象(自覚症状・他覚所見)の発現率に差は認められたものの、いずれも臨床的に特に問題となる症状ではなく、また有効性には差は認められないことから、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。

#### 10) アルミニウム毒性

腎障害についての考察は前述のとおりである。

一方、ヒトにおけるアルミニウムの毒性としては、腎不全患者において神経毒性(アルミニウム脳症)や骨組織毒性(骨軟化症等)が報告されているが<sup>35,36)</sup>、本剤の臨床試験においてはアルミニウムの毒性に起因すると思われる有害事象は認められなかった。

本剤投与後のアルミニウムの薬物動態に関しては、非臨床においては組織移行性が低く、一過性の濃度上昇を来たしても組織中のアルミニウムは確実に消失しており、4週間反復投与しても脳での蓄積性を示さなかった(2.6.4.4)。更に、内痔核患者にOC-108を単回投与した時の薬物動態の結果から、体循環に移行したアルミニウムの尿中への排泄は比較的速やかであった(2.5.3)。また、非臨床の毒性試験では4週間反復投与しても脳や骨組織の異常を示唆するような病理組織所見は認められなかった(2.6.6.3)。

以上のことから、本剤由来のアルミニウムに起因する有害事象が起こる可能性は低いと考えられた。

しかしながら、アルミニウムの主排泄経路が腎臓であることを踏まえると、排泄は腎機能の影響を受けるものと推察された。なお、臨床試験においては、重篤な腎疾患を有する患者は対象外としており、腎機能低下例での安全性の検討は実施していない。

以上のことから、【使用上の注意】の「1. 慎重投与」に「腎障害のある患者」と記載した。

さらに、アルミニウムの毒性情報について、文献検索により網羅的な調査を行った結果、ヒトにおけるアルミニウム毒性は、長期曝露による毒性、すなわち、「中枢神経毒性」「骨組織に対する毒性」「骨髄に対する毒性」に集約され、急性中毒に関する情報は得られなかった。ヒト及び動物におけるアルミニウム毒性に関する文献情報の要約、及びOC - 108を投与した場合に起こり得る臨床症状についての考察を、以下に記す。

#### アルミニウムの長期曝露・蓄積による毒性について

##### <文献情報>

ヒトにおけるアルミニウムの長期曝露・蓄積による毒性は、腎不全患者ないし透析患者を対象とした研究から明らかになった。アルミニウムの排泄経路は主に腎臓であることから、腎不全患者ないし透析患者では、アルミニウムの腎臓からの排泄遅延によってアルミニウムの体内蓄積が生じ、毒性（アルミニウム脳症、骨軟化症、骨髄抑制による貧血）が発現すると考えられている<sup>37-44</sup>。しかし、腎機能が正常に保たれている場合には、アルミニウムは速やかに尿中に排泄されるため、症状はみられないとされている<sup>38-40,43</sup>。

その他、ヒトでは筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病などの疾患とアルミニウムの関連を示唆する報告があるが、因果関係は明確ではない<sup>42</sup>。また、アルミニウムが中枢神経毒性を有することから、アルミニウムとアルツハイマー病とのかわりを指摘する報告もあるが<sup>45</sup>、現在では、病理組織学的所見や臨床所見から、アルミニウム脳症とアルツハイマー病は異なる疾患であるとの認識が一般的である<sup>37-40,43</sup>。一方、アルミニウム化合物を長期投与した非臨床試験では、体重増加抑制、行動異常を認めたとの報告もあるが、特記すべき毒性を認めなかったとする報告が多い<sup>37,43,44,46</sup>。

アルミニウム粉塵吸入量が多いアルミニウム産業労働者では、呼吸器疾患<sup>37,38,40,46,47</sup>、肺癌<sup>40</sup>、精神神経障害<sup>37,40</sup>などの健康障害が報告されているが、それらはアルミニウム以外の環境要因によると考えられている<sup>40,48</sup>。

発癌性に関しては、アルミニウム化合物をマウスに11週にわたって皮下投与し8箇月間観察しても腫瘍の発生は見られなかった、との報告がある<sup>48</sup>。また、その他の動物種を用いた多くの報告でも、発癌性はないとされている<sup>38,40,44,46,48,49</sup>。変異原性も多くの報告で陰性であるとされている<sup>48,49</sup>。一方、腫瘍の発生を認めた報告もあるが、その場合はアルミオイルや不溶性アルミニウム化合物を用いたものであり、物理的な影響であると考えられている<sup>44,46,48,49</sup>。以上の情報から、アルミニウム化合物には発癌性はないと考えられる。なお、OC - 108に含まれる硫酸アルミニウムカリウムは、水溶性のアルミニウム塩であることより、発癌性はないと考える。

催奇形性に関しては、動物実験においてアルミニウムが胎子の発達、神経系の成長を阻害し、中枢神経機能を障害することが明らかとされている<sup>50</sup>が、母体に毒性が認められないレベルのアルミニウム投与では催奇形性は認められていない<sup>38</sup>。また、疫学的研究は少ないが、アルミニウムの催奇形性は観察されていない<sup>38</sup>。以上の情報から、アルミニウム化合物には催奇形性はないと考えられる。

< アルミニウムの長期曝露・蓄積による毒性が、本剤の臨床投与時に起こり得る可能性 >

( ) 中枢神経毒性

文献情報から、腎不全患者でアルミニウム脳症を発症したヒトでは、経口アルミニウム剤の長期反復投与(摂取期間：25～78箇月間)や透析液中のアルミニウム(使用期間：0.5～112箇月間)のために血清中アルミニウム濃度として0.194～0.700 µg/mLを長期間にわたって持続していたことが報告されている<sup>43)</sup>。更に、経口アルミニウム剤の投与を中止するとアルミニウム脳症の症状が改善したことから、アルミニウム脳症は血清中アルミニウム濃度として0.194～0.700 µg/mLを0.5箇月以上持続した場合に発症することが示唆されている<sup>43)</sup>。一方、尿毒症患者で経口アルミニウム剤の長期反復投与により血清中アルミニウム濃度が0.03～0.1 µg/mLにまで上昇したが、症状はみられていないことも報告されている<sup>43)</sup>。これらのことから、腎機能障害者では、アルミニウムの排泄が遅延している状態でアルミニウムを反復投与された結果、長時間アルミニウムに曝露され体内にアルミニウムが蓄積して、アルミニウム脳症を発症するものと考えられている<sup>43)</sup>。

OC - 108の臨床試験において、非高齢者及び高齢者の血清中アルミニウム濃度は、アルミニウム脳症発症の危険値(0.194～0.700 µg/mL)を一過性に超えるものの、単回投与であるため長期の持続はなく、投与後72時間以降では症状を示さない濃度(0.03～0.1 µg/mL)まで減少した(2.7.2.2 (1))。また、非臨床試験では、本剤をイヌに4週間反復静脈内投与しても、大脳におけるアルミニウムの蓄積は認められず(2.6.4.4 (2))、更に、脳の病理組織学的検査においても異常は認められなかった(2.6.6.3 (2))。したがって、本剤の臨床使用においてアルミニウム脳症が発現する可能性は極めて低いと考えられる。

( ) 骨軟化症及び貧血

イヌにOC - 108 20 mg/kgを4週間反復静脈内投与した場合(2.6.6.3 (2))において、病理組織学的検査で骨組織の異常及び骨髄抑制を示唆するような所見は認められなかった。したがって、本剤の臨床使用において、アルミニウムに起因した骨組織の異常あるいは骨髄抑制が発現する可能性は極めて低いと考えられる。

( ) その他

非臨床試験でみられたOC - 108の長期投与による毒性として、イヌの4週間反復静脈内投与試験(2.6.6.3 (2))及び用量追加試験(2.6.6.3 (3))において、腎尿細管上皮細胞の好塩基性化が16 mg/kg以上でみられた。そこで無毒性量(12mg/kg反復投与)及び毒性量(16 mg/kg反復投与)でのアルミニウム全身曝露量と、第 相臨床試験から推定したヒト臨床最高用量でのアルミニウム全身曝露量とを比較した結果、本剤の安全域は確保されているものと判断された(2.5.3 (4))。なお、尿細管上皮細胞の好塩基性化は軽度な変化であり(軽微な変化は生理食塩液投与においても認められる)、休薬による回復傾向も認められ、生化学的検査及び尿検査において腎臓機能への影響を示唆する変化も認められなかったことから、本剤の臨床使用において腎障害が発現する可能性は極めて低いと考えられる(2.5.3 (4))。

## アルミニウムによる急性中毒について

### < 文献情報 >

神経系及び呼吸・循環器系への影響も含めて、ヒトにおけるアルミニウムの急性中毒症状に関する情報は得られなかった。

動物試験（ラット、マウス）の急性毒性については、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、硝酸アルミニウム等のアルミニウム化合物の単回経口投与による50%致死量は約2～4 g/kgであり、毒性が弱い化合物に属すると考えられる<sup>43,45)</sup>。毒性症状としては、致死量付近で自発運動の減少・流涙等が報告されている<sup>51)</sup>。なお、アルミニウム化合物をウサギ及びネコの脳内に直接投与した場合、神経障害が生じることも報告されている<sup>37,46)</sup>。

### < 本剤を投与した場合に起こり得る急性の臨床症状とそれが発症する可能性 >

OC - 108の単回静脈内投与毒性試験では、ラットに200 mg/kg投与すると死亡例がみられ、生存例では自発運動の減少、腹臥、呼吸緩徐等がみられた（2.6.6.2 (1)）。また、イヌに100 mg/kg投与すると全例死亡したが、50 mg/kgでは毒性症状は認められなかった（2.6.6.2 (3)）。静脈内投与の一般薬理試験では、マウス及びラットにOC - 108を60 mg/kgまで投与しても一般症状及び行動に異常は認められなかったが、麻酔下のイヌに対して2 mg/kg以上で血圧低下等の呼吸・循環器系への影響が、ラットに対して20 mg/kg以上で体温上昇、尿量及び尿中電解質排泄量の増加、出血傾向が、60 mg/kgで消化管運動の抑制が認められた（2.6.2.4）。動物でこれらの作用が発現する用量でのアルミニウム全身曝露量と、ヒトの臨床最高用量におけるアルミニウム全身曝露量を比較した結果、OC - 108を誤って静脈内に投与した場合に臨床で起こりうる可能性のある急性症状としては、まず血圧低下が、次に体温上昇、尿量及び尿中電解質排泄量の増加、出血傾向が考えられた（2.4.2 (2)）。

血圧低下については、実際に本剤の臨床試験で4例（3%）に血圧低下が認められたが、重篤なものではなかった（2.7.4.2）。なお、本剤の臨床での投与に際しては麻酔剤も使用することから、いずれにしても血圧低下時の昇圧剤投与に備えておく必要があり、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意に、静脈路を確保することを記載している。

体温上昇については、臨床試験において9例（7%）で発熱がみられたが、いずれも一過性で、無処置若しくは非ステロイド抗炎症薬等の投与により速やかに消失した（2.7.4.2.1.1）。

尿量及び尿中電解質排泄量の増加、出血傾向については、イヌの4週間反復静脈内投与試験（2.6.6.3 (2)）及び用量追加試験（2.6.6.3 (3)）、臨床試験（2.7.4）において、そのような徴候を示唆する有害事象は認められておらず、本剤の臨床使用において症状が発現する可能性は極めて低いと考えられる。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤の臨床試験においては、従来、手術が適用とされている重度内痔核（Goligher分類、度）を中心に検討し、第Ⅲ相検証試験においてはGoligher分類、度も併せて検討した。その結果、以下のベネフィット及びリスクが示唆された。

### (1) ベネフィットとリスク

1) 内痔核患者（Goligher分類、度）の主訴である「脱出」及び「排便時出血」を消失させる。

第Ⅲ相検証試験における「脱出」の消失率は94%（97/103例）であり、「排便時出血」の消失率は94%（51/54例）であった。また、「脱出」及び「排便時出血」の投与3日後の消失率は、それぞれ94%、91%であり、治療後早期より改善を認めた。

2) 手術療法に比し、内痔核に伴う様々な症状を速やかに消失させる。

Goligher分類、度の患者に対する「脱出」の消失率はOC-108投与例94%（75/80例）、手術療法例99%（84/85例）であり、「排便時出血」の消失率はそれぞれ93%（40/43例）、79%（62/78例）であった。また、「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、OC-108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に比し、消失率が高かった。

3) 非観血的な硬化療法（局所注射療法）であることより、手術療法に比し、「肛門部疼痛」、「肛門部出血」等の投与後合併症の発現率が低く、入院期間が短縮できる。

第Ⅲ相検証試験におけるGoligher分類、度の患者での投与後合併症（術後合併症）の発現率は、OC-108投与例、手術療法例それぞれ「肛門部疼痛」49%（40/82例）、95%（83/87例）、「肛門部出血」6%（5/82例）、64%（56/87例）、「排便困難」20%（16/82例）、41%（36/87例）及び「肛門部浮腫」20%（16/82例）、51%（44/87例）であり、OC-108投与例が手術例に比し発現率が低かった。

平均入院期間は、OC-108投与例で3.6日、手術療法例で10.9日であった。

4) 「脱出」もしくは「排便時出血」の1年間の再発率は13%（12/95例）であり、効果の持続を認めるが、手術療法と比較すると高い再発率である。

第Ⅲ相検証試験のOC-108投与後1年間の再発調査において、Goligher分類、度の患者では13%（12/95例）の再発率であった。なお、Goligher分類、度の患者での再発例はなかった。

また、Goligher分類、度の患者における比較検討では、OC-108投与例は16%（12/73例）の再発率であり、手術療法例は2%（2/81例）の再発率であった。

OC-108による治療は根治療法でないにも拘わらず、良好な効果の持続を認めたが、手術と比較すると高い再発率であった。

5) 痔核内4箇所への直接投与が必要であり、その投与方法は習熟を要する。

臨床試験において126例中1例に投与手技の誤りに起因すると考えられる副作用が認められ、その症状は投与当日に発現した血尿、多尿、頻尿であった。多尿、頻尿は一過性の所見であり、速やかに回復し、血尿は投与28日後に回復した。

本剤の誤った投与手技により前立腺炎、壊死、硬結、直腸狭窄等の副作用が発現する可能性があるため、投与に際しての細心の注意と手技の習熟が必要である。

なお、第 Ⅲ 相試験においては、治験の実施に先立ち治験責任医師および治験分担医師を対象に、投与手技習得用の解説ビデオを用いて投与手技の標準化を図ったこともあり、投与手技の誤りに起因すると考えられる副作用は認められなかった。

## (2) 手術療法に比較してより適する患者層

本剤は、従来手術療法の対象であるGoligher分類 Ⅲ 度の重度内痔核及び手術適応ではないGoligher分類 Ⅰ 度の軽度内痔核のいずれに対しても有効な治療法である。更に、本剤は非観血的な治療法であることから、観血的な手術療法に比べて患者に与える身体的負担が少なく、処置後合併症の軽減が可能であり、また、手術療法に比べてより短い入院期間により、速やかに内痔核の主症状である脱出や出血を消失させる治療法である。

これらのことから、合併症により術中・術後の循環不全、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、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、術後合併症等の身体的負担の軽減が期待でき、また、入院期間が短縮できることから、仕事や家事などで多忙を極める若年から壮年期の患者には、本剤による治療法が手術療法に比較してより適していると思われる。

## (3) 結論

OC - 108の内痔核への注射療法は、「脱出」については手術療法例とほぼ同程度の有効性が示唆され、さらにこの「脱出」と「排便時出血」ともに治療後早期の段階から高い消失率を示した。また、投与後1年間の再発率においても同様に有効性が示唆された。投与後合併症については、「肛門部疼痛」、「肛門部出血」等の項目において、手術療法に比しOC - 108投与例の発現率が低く、更に入院期間も短縮できた。

これらのことから、OC - 108は手術療法に比較して、患者に与える身体的負担も少なく、治療後早期の職場復帰など日常生活の質を改善する可能性が示唆され、内痔核治療に対する新たな選択肢として位置づけられると考えられた。



#### (4) 市販後の本剤の使用法の教育・普及

臨床試験の際には、本剤又は消痔靈の投与経験のない肛門専門医に本剤の投与手技習得に関する解説ビデオを用いた講習会や治験実施計画書に投与手技の留意点を記載し注意喚起することにより、本剤の有効性及び安全性を確認した。市販後の本治療法の有効性、安全性確保のための教育・普及方法について以下のように考えている。

##### 1) 有効性及び安全性確保のための対策

本剤の使用前に本剤又は消痔靈の投与経験豊富な専門医による講習会を開催し、本剤の投与手技並びに標準的投与量に関して理解いただく。

本剤の添付文書に投与手技に関する情報を記載する。また、添付文書の「2. 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。」を記載した。

医師や看護師などに対して投与手技に関する講習用ビデオ及び説明書、並びに添付文書に関連した情報を提供する。

##### 2) 技術に修得した医師への限定

本剤による治療を行うためには、投与手技を習得した医師に限定する必要性があり、以下の対応を検討している。

肛門専門医を中心に販売する。

日本大腸肛門病学会に所属する肛門専門医の協力を得て研究会を設立し、投与手技や適正使用のための講習会を年に複数回開催し、その後も使用方法や合併症の検討のために継続開催する。

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研究会から受講証を交付する。

本剤の販売にあたっては、講習会を受講した医師が所属する医療機関に納入する。

本剤は講習会受講証を有する医師又は技術に習熟した医師の指導の下に使用する。

肛門専門医を中心に販売するが、本剤の有効性、安全性のデータ並びに投与手技に関する経験が蓄積された段階で、肛門専門医以外の外科領域の医師への販売を考慮する。なお、講習内容は肛門疾患の基礎知識などの内容を盛り込む。

なお、より技術に習熟するには、理解した技術をもとに添付文書で提供する適正使用のための情報（用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、使用上の注意の重要な基本的注意及び適用上の注意）を遵守し、臨床経験を積み重ねていくことが肝要であると考えている。

##### 3) 講習会内容

市販後の講習会の内容としては、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」並びに実際的な手技の説明を目的とした「治験担当医師による講義」

を想定している。

検討中の講習内容を以下に示す。

#### 製品概要説明

- ( ) 本剤の薬理作用について、非臨床試験成績（炎症惹起作用並びに組織硬化作用及び作用機序）を基に説明する。
- ( ) 本剤の有効性、安全性及び薬物動態に関して臨床試験成績から以下の項目を中心に説明する。
  - ・ 脱出、排便時出血等に対する有効率、再発率
  - ・ 副作用、投与後合併症
  - ・ 高齢者、非高齢者の薬物動態パラメータ
- ( ) 本剤の使用法に関し、添付文書から以下の項目を中心に説明する。
  - ・ 用法・用量（薬液の調製方法、標準的投与量、投与手技）
  - ・ 用法・用量に関連する使用上の注意
  - ・ 慎重投与
  - ・ 使用上の注意の重要な基本的注意
  - ・ 適用上の注意
  - ・ 投与禁忌

#### 治験担当医師による講義

- ( ) 本剤の投与前処置から投与後までを解説ビデオで示しながら、投与手技を中心に投与前麻酔方法、投与体位、使用器具、術後管理を含めた内容の説明を行う。
- ( ) 本剤の使用経験に基づき、適用上及び手技上の留意点について説明を行う。

#### 4) 本剤を投与する際の使用器具の情報提供について

本剤の投与には、注射針、注射筒、肛門鏡を使用することから、これらの器具についての情報提供の必要性について以下に述べる。

本剤を投与する注射針は、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と考えている。これは、太くて短い針に比べて弾力があり、粘膜下へ刺入した際の筋層抵抗をつかみやすいこと、また、これより太いと、針穴から薬剤が漏れ出したり、出血しやすくなったりすると考えられるからである。ちなみに、消痔靈の添付文書には、上述のとおり、投与時に使用する針が記載されているが、本邦で消痔靈の注射の際にこの5号短針（口腔科麻酔用針）を使用されている医師に聴取したところ、日本の針に比し針先が鋭利でなく筋層抵抗をつかむには適度の鋭さであるとの意見であった。

注射筒については、本剤投与が肛門鏡を通しての注射になるため、より径の小さなものが視野確保の点から望ましいと考えられるものの、術者の使い勝手が優先されるべきであると考えている。ちなみに、本剤の臨床試験では同様の細い注射針を使用したが、薬剤投与中に注射針がはずれて投与に支障をきたしたという報告はなかったこと、また本剤が水性の注射剤で粘稠性が低く、細い針を用いても注入は容易と考えたことから、ロック式の

注射筒を使用する必要性は低いと考えている。また、肛門鏡は種々の種類が存在し、肛門や痔核の状態に応じて使い分けられていることから、術者が痔核の状態を確認しやすい肛門鏡を選択すべきであると考えている。

以上、本剤投与時の注射針は適正使用のための要件であると考えられることから、添付文書の適用上の注意に「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 25 G 程度）を使用することが望ましい。」と記載し、情報提供することとする。更に、講習会等の講義において、使用経験のある医師から推奨する注射針について周知を図ることとする。一方、注射筒及び肛門鏡については、上述の理由から推奨する器具を指定することはできないと考えられるが、講習会等の講義において、使用経験のある医師から実際に使用している器具をその理由も含めて紹介していただくことを考えている。

ちなみに、注射針は、本剤投与用の専用注射針を医療用具製造会社に製造いただき、医療機関へ供給する（医療機関が購入できる）方向で考えている。

#### 5) 外来治療の可能性について

臨床試験では、入院期間を 投与前日から投与 7 日後まで入院（前期第 相試験） 投与前日から投与 4 日後まで入院（高齢者薬物動態試験） 原則投与 3 日後まで入院（第相検証試験）と規定して実施した。

したがって、臨床試験において外来治療の検討は行っていないが、本剤が手術療法に比し、侵襲が少ない注射剤であること、投与後合併症の発現頻度が低いことなどを踏まえると、市販後においては、本剤投与後の患者の状態が良好（投与後の排便・排尿があり、疼痛がコントロールされ、処置を要する出血がない等）であれば、主治医の判断により、外来治療の可能性も考えられる。

なお、外来治療が行われるとすれば、麻酔の範囲や麻酔持続時間等から局所麻酔下あるいは仙骨硬膜外麻酔下での投与が主体になるであろうと考えている。一方、腰椎麻酔下で投与が行われる場合、麻酔は下半身の一部又は全体にまでおよび、歩行可能となるまで安静が必要であること、腰椎麻酔後の頭痛発現率が 3～20%と言われている<sup>52)</sup>ことなどから、主に入院による治療となるであろうと考えている。

上述のように本剤を用いて治療する場合には腰椎麻酔、仙骨硬膜外麻酔又は肛門周辺部位への局所麻酔が前提となるので、患者の全身状態を把握し、異常が認められた場合に適切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でも必要と考える。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。

## 2.5.7 参考文献

- 1) 鬼束惇哉. 痔核 - 特にその病因について. 治療 1969; 51(11): 2081-9. (資料5.4-1)
- 2) Thomson WHF. The nature of haemorrhoids. Br J Surg 1975; 62: 542-52. (資料5.4-2)
- 3) Haas PA, Fox TA, Haas GP. The pathogenesis of hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1984; 27(7):442-50. (資料5.4-3)
- 4) Goligher J, Duthie H, Nixon H, editors. Haemorrhoids or piles: Surgery of the anus, rectum and colon. 5th ed. London: Baillière Tindall; 1984. p.98-149. (資料5.4-4)
- 5) 辻仲康伸, 浜畑幸弘, 松尾恵五. Circular Staplerによる痔核手術(PPH)と術後成績. 日本大腸肛門病学会雑誌 2001; 54: 896-900.
- 6) 松田直樹. 経皮的粘膜下痔核手術. 臨床外科 2002; 57(12): 1471-9.
- 7) 碓井芳樹. 痔核の非観血的インドシアニングリーン併用による半導体レーザー治療 - 新しい痔核の治療. 日本大腸肛門病学会雑誌 2001; 54: 921-5.
- 8) 岩垂純一. 肛門疾患診療の現状と展望: 岩垂純一 編. 肛門疾患診療プラクティス. 大阪: 永井書店; 2000. p.1-16. (資料5.4-5)
- 9) 岩垂純一. はじめに - 特集の目的. 日本大腸肛門病学会誌 1999; 52: 1027-9. (資料5.4-6)
- 10) 隅越幸男. 私の内痔核手術. 消化器外科 1987; 10(4): 429-33.
- 11) 岩垂純一. 結紮切除術(半閉鎖法)の工夫と術後成績. 日本大腸肛門病学会雑誌 1998; 51: 1067-75.
- 12) 松田保秀, 友近 浩, 川上和彦, 那須野寛也, 藤井俊哉, 中村悟, 他. 結紮切除術; 閉鎖術式. 消化器外科 1999; 22: 1915-27.
- 13) 岩垂純一, 隅越幸男, 小野力三郎, 黄田正徳, 山本清人, 東 光邦, 他. 肛門手術と合併症. 臨床外科 1989; 44(11): 1597-602.
- 14) 小杉光世. クリニカルパスの実際 - われわれはこうしている -. 肛門外科 2001; 85(3): 289-97.
- 15) 古嶋 薫, 小西敏郎. 痔核のクリニカルパス(その1). 外科 2001; 63(8): 977-83.
- 16) 隅越幸男, 岡田光生, 高野正博, 松島善視, 衣笠昭, 小金沢滋, 他. 痔核に対する Sclerotherapy - PAOSCLEの効果を検討して -. 日本大腸肛門病学会誌 1971; 23: 34-48. (資料5.4-7)
- 17) Santos G, Novell JR, Khoury G, Winslet MC, Lewis AA. Long-term results of large-dose, single-session phenol injection sclerotherapy for hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993; 36(10): 958-61. (資料5.4-8)
- 18) 吉田鉄郎. 外来における内痔核の治療. 消化器外科 1987; 10(4): 419-28. (資料5.4-9)
- 19) Zhang Y, Liao S, Ma S, Shi Z, Meng S, Tao S, et al. Experimental study of "Xiaozhiling" injection. J Trad Chin Med 1981; 1(2): 87-92. (資料5.4-10)
- 20) Shi Z, Zhou J, He X. On treatment of third degree internal hemorrhoids with "Xiaozhiling" injection. J Trad Chin Med 1981; 1(2): 115-20. (資料5.4-11)

- 21) Shi Z. Xiaozhiling four-step injection in treating hemorrhoids of stages and - a sclerotherapeutic approach of thrombosing branches of artery rectalis superior. Chin J Trad W Med 1997 ; 3(4) : 246-9. (資料5.4-12)
- 22) 個別相談記録(平成 年 月 日)(資料5.4-13)
- 23) 兼子忠延. 局所麻酔薬の種類と使い方. 臨床外科 1993; 48(3) : 293-301. (資料5.4-14)
- 24) 第 相終了後相談記録(平成 年 月 日)(資料5.4-15)
- 25) 個別相談記録(平成 年 月 日)(資料5.4-16)
- 26) 深野雅彦, 土屋周二, 坂下 武, 森 義之, 石川 徹, 望月弘彦, 他. 内痔核に対する明礬タンニン水溶液による硬化療法. 日本大腸肛門病学会雑誌1993; 46(5) : 493.
- 27) 萩原四郎, 川原 薫. 痔核動脈検知器(ドプラー)を利用した内痔核硬化療法. 第4回日中大腸肛門病学会学术交流会抄録集; 1998 Oct 17; 福岡, 日本.
- 28) 高村寿雄, 稲次直樹, 吉川周作, 増田勉. 5. 消痔靈注射による内痔核硬化療法. 日本大腸肛門病学会雑誌 2001; 54(10) : 910-4.
- 29) 萩原四郎, 土屋周二. 内痔核の明礬タンニン水溶液による硬化療法. 日本大腸肛門病学会雑誌 1992; 45(5) : 578.
- 30) 小金澤 滋. 第 度痔核に対する明礬タンニン水溶液による硬化療法. 日本大腸肛門病学会雑誌 1993; 46(5) : 572.
- 31) 萩原四郎, 土屋周二. 脱出性内痔核および直腸脱の硬化療法. 日本大腸肛門病学会雑誌 1993; 46(5) : 572.
- 32) 高村寿雄, 仲原靖夫, 天願 勇. ミョウバン-タンニン酸を主成分とする痔核硬化剤の使用経験. 沖縄医学会雑誌 1993; 31(2) : 76-7.
- 33) 増田 豁, 細谷万夫, 増田美央, 増田祐有子, 高橋 誠. 消痔靈の使用経験. 第4回日中大腸肛門病学会学术交流会抄録集; 1998 Oct 17; 福岡, 日本.
- 34) 森嶋 隆, 野垣 敬, 原 春久, 中澤幸久. 消痔靈による硬化療法. 日本大腸肛門病学会雑誌 2002; 55(9) : 555.
- 35) 真鍋重夫. Alはアルツハイマー病の原因か?. 金属 1991; 9 : 55-61. (資料5.4-17)
- 36) 丸茂文昭, 栗山廉二郎. 腎疾患・透析と微量元素. 最新医学 1990; 45(4) : 701-5. (資料5.4-18)
- 37) Soni MG, White SM, Flamm WG, Burdock GA. Safety evaluation of dietary aluminum. Regul Toxicol Pharmacol. 2001 Feb; 33(1) : 66-79.
- 38) 真鍋重夫. アルミニウムとその化合物. 産業衛生学雑誌 1997; 39(4) : A77-8.
- 39) Manabe S. Aluminum and dementia. Asian Med J. 1994; 37(8) : 421-7.
- 40) 真鍋重夫. アルミニウム産業労働者の健康問題. 産業医学ジャーナル 1993; 16(6) : 66-71.
- 41) Kenealy JC. Aluminum in parenteral products: LVP and SVP, FDA medical perspective. J Parenter Sci Technol. 1989 May-Jun; 43(3) : 125-6.
- 42) Ganrot PO. Metabolism and possible health effects of aluminum. Environ Health Perspect. 1986 Mar; 65 : 363-441.

- 43) 和田攻, 真鍋重夫, 石川晋介, 方金福. アルミニウム化合物の生体に対する影響. 軽金属 1986 ; 36(5) : 314-24 .
- 44) Krueger GL , Morris TK , Suskind RR , Widner EM . The health effects of aluminum compounds in mammals. Crit Rev Toxicol . 1984 ; 13(1) : 1-24 .
- 45) Venugopal B , Luckey TD . Aluminum . In : Metal toxicity in mammals . 2 . Chemical toxicity of metals and metalloids . New York and London : Plenum Press ; 1978 . p . 104-12 .
- 46) Sorenson JR , Campbell IR , Tepper LB , Lingg RD . Aluminum in the environment and human health . Environ Health Perspect . 1974 Aug ; 8 : 3-95 .
- 47) Kongerud J , Gronnesby JK , Magnus P . Respiratory symptoms and lung function of aluminum potroom workers . Scand J Work Environ Health . 1990 Aug ; 16(4) : 270-7 .
- 48) Leonard A , Gerber GB . Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of aluminium . Mutat Res . 1988 Nov ; 196(3) : 247-57 .
- 49) Leonard A , Leonard ED . Mutagenic and carcinogenic potential of aluminium and aluminium compounds . Toxicological and Environmental Chemistry . 1989 ; 23 : 27-31 .
- 50) Misawa T , Shigeta S . Behavioral effects of repeated aluminum administration in the rat . Tokai J Exp Clin Med . 1992 Dec ; 17(5-6) : 155-9 .
- 51) Kumar S . Acute toxicity of aluminium chloride, acephate, and their coexposure in male Wistar rat . Int J Toxicol . 2001 Jul-Aug ; 20(4) : 219-23 .
- 52) 吉村 望, 小坂義弘, 壇 健二郎. 局所麻酔 . 宮崎正夫, 吉武潤一, 茅 稽二 編 . 標準麻酔科学 . 東京 : 医学書院 ; 1991 . p.199-220 .