

劇薬  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

内痔核硬化療法剤

**ジオン<sup>®</sup>注 生食液付**

硫酸アルミニウムカリウム水和物・タンニン酸注射液

**ZIONE<sup>®</sup> INJECTION**

承認番号	21600AMZ00517
薬価収載	2005年3月
販売開始	2005年3月
再審査結果	2011年9月

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること  
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌】(次の患者又は部位には投与しないこと)**

**1. 次の患者には投与しないこと**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (2) 授乳中の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (3) 透析療法を受けている患者〔使用経験がない、アルミニウムの排泄が極端に遅延するおそれがある。〕
- (4) 嵌頓痔核を伴う患者〔症状を悪化させることがある。〕
- \*\* (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**2. 次の部位には投与しないこと**

直腸下部の粘膜下以外の部位〔壊死等の症状があらわれることがある。〕

**【組成・性状】**

本品1バイアルには、日本薬局方生理食塩液1アンプルが添付されている。

本品は、添付の生理食塩液で希釈し、硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製して使用する。

ジオン注生食液付(1バイアル\*10mL中)

有効成分	日局 硫酸アルミニウムカリウム水和物 400mg(4w/v%) タンニン酸 14mg(0.14w/v%)
添加物	クエン酸ナトリウム水和物 150mg デキストラン40 70mg グリセリン 1000mg 亜硫酸水素ナトリウム 15mg
性状	微黄色～淡黄色澄明の液で僅かに粘性がある
pH	2.2～2.9

\*20mLバイアルに充てんされている

調製後の性状(本品1バイアルに添付の生理食塩液10mLを加えて硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製)

外観	無色～淡黄色澄明の液
pH	約3
浸透圧比	約3(生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】**

脱出を伴う内痔核

**【用法・用量】**

本剤の投与に先立ち、腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔により肛門括約筋を弛緩させる。

用時、ジオン注生食液付1バイアル(10mL)に添付の生理食塩液10mLを加えて20mLとし、硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製する。

通常、成人には、1つの主痔核あたり2%溶液として9～13mLを分割して粘膜下に投与する。

なお、投与量は患者の病態により適宜増減することとし、1回の治療あたりの総投与量は2%溶液として60mL以内とする。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- (1) 本剤の投与に先立ち、痔核を十分に観察するための

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

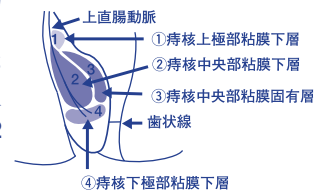
**<標準的投与量>**

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

**<投与手技(四段階注射法)>**

①痔核上極部の粘膜下層への投与：

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



②痔核中央部の粘膜下層への投与：

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

③痔核中央部の粘膜固有層への投与：

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

④痔核下極部の粘膜下層への投与：

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

- (5) 主痔核の体積が1cm<sup>3</sup>以下の場合、及び副痔核に投与する場合には、痔核上極部及び痔核下極部への投与は行わないこと。

- (6) 筋層内には投与しないこと。誤って筋層内に刺入した場合には、針先を一度戻し、改めて刺入してから投与すること。

- (7) 膀胱刺激症状に十分注意し、前立腺及び膀胱には投与しないように注意すること。

- (8) 歯状線より下方への投与や、薬液が歯状線下に浸潤することにより、嵌頓痔核や肛門部疼痛があらわれるおそれがあるので注意すること。

- (9) 全ての痔核への投与を行った後、過度の炎症を予防し、効果を十分に得るため、手指で投与部位全体を十分にマッサージし、薬液を分散させること。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

### 2. 重要な基本的注意

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

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

層への投与の際、痔核上極部の粘膜下層に薬液が誤って注入された場合にも投与量過多となり発生する。このような場合には、観察を十分に行い、狭窄部の切開やブジー等の適切な処置を行うこと。〕(「重大な副作用」の項参照)

- (6)本剤投与後、少なくとも前処置の麻酔の影響がなくなるまで、医師の監督下で患者の全身状態の観察を十分に行うこと。
- (7)本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウム水和物に由来するアルミニウムは、主に腎臓から排泄されるため、重篤な腎機能障害のある患者においては、尿量が十分に確保できることを確認してから投与すること。
- (8)本剤投与2週間後までに一過性の発熱があらわれることがあるので、このような場合には、観察を十分に行い、解熱鎮痛薬を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (9)本剤による治療後に重篤な直腸潰瘍や直腸狭窄等が発生する可能性があるため、治療後は定期的に経過観察を行うこと。また、投与に際しては、患者に対して本剤の副作用等について十分な説明を行うとともに、出血、肛門痛等の異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するように注意を与えること。

### 3. 副作用

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

また、主な臨床検査値異常変動としては、CRP上昇12%(15/126例)、尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン上昇8%(10/122例)、リンパ球減少6%(8/125例)、好中球増加5%(6/120例)、白血球数上昇5%(6/125例)等であった。

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

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

#### (1)重大な副作用

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

\*\*\* 2) **アナフィラキシー**(頻度不明)：血圧低下、呼吸困難、顔面浮腫、紅潮等が症状としてあらわれることがあり、アナフィラキシーショックに至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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

要な基本的注意」の項参照)

- 5) 直腸腔瘻(頻度不明)：本剤の投与後に直腸腔瘻があらわれることがあるので、本剤投与後は定期的に観察を行い、瘻孔が認められた場合には、手術等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

発現頻度は承認時までの臨床試験に基づき記載した。  
注)承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果を含めて頻度を算出した。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 小児等への投与

小児等への安全性は確立していない。(使用経験がない。)

7. 適用上の注意

(1)調製時：

- 1)本剤は添付の生理食塩液で調製後、速やかに使用すること。  
2)細菌の汚染を避けるため、調製は投与直前に行い、使用後の残液は再使用しないこと。

- 3)バイアルの液目盛り線は、薬液調製後の液面のおよその目安として使用すること。

- 4)添付の生理食塩液のアンフルをカットする際には、アンフルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2)薬液の調製方法：

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

(3)投与時：

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

【薬物動態】<sup>1,2)</sup>

本剤を、局所麻酔剤を用いて硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製し、内痔核患者に投与したときの血清中アルミニウムの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

(平均値±標準偏差)

被験者 <sup>a)</sup>	投与液量 <sup>b)</sup> (mL)	投与量 <sup>c)</sup> (mg/kg)	tmax (h)	Cmax (μg/mL)	t <sub>1/2(24-168h)</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)
非高齢者 <sup>d)</sup>	33.5 (27~42)	10.7 (8.4~13.7)	0.71± 0.37	1.80± 0.51	49.7± 9.9 <sup>f)</sup>	13.8± 3.7	30.1± 5.1 <sup>f)</sup>
高齢者 <sup>e)</sup>	37.8 (34~41)	13.1 (10.4~16.3)	0.25± 0.00	2.09± 0.33	48.8± 5.1	16.0± 2.6	33.7 ±5.9

( )：最小値~最大値

- a)非高齢者(n=15)：平均年齢49.3歳(30~64歳)  
高齢者(n=6)：平均年齢70.0歳(69~74歳)

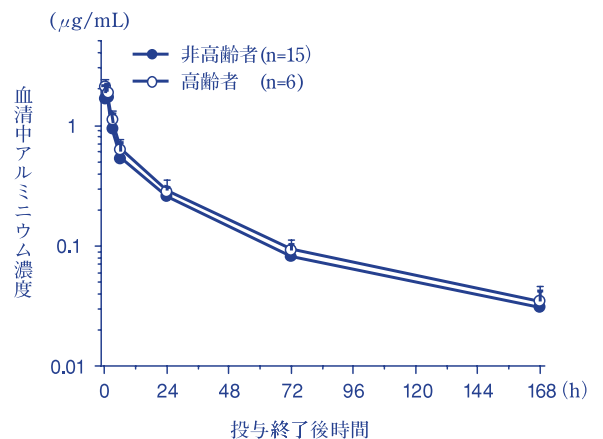
b)硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%に調製した溶液の投与量

c)硫酸アルミニウムカリウム水和物の量

d)1%プロカイン塩酸塩注射液を用いて調製

e)0.5%リドカイン注射液を用いて調製

f)n=14(1例において7日後の採血を実施しなかった)



本剤の2%溶液を内痔核患者に投与した際の血清中アルミニウム濃度推移

[平均値±標準偏差, 非高齢者の投与終了後168時間n=14]

【臨床成績】<sup>1~3)</sup>

脱出を伴う内痔核(Goligherの内痔核分類第Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ度)患者を対象として、総症例124例の「脱出」, 「排便時出血」及び「痔核の大きさ」の消失率について検討した結果は以下のとおりである。



評価項目	局所麻酔剤による調製		生理食塩液 <sup>*1</sup> による調製	合計
	0.5%リドカイン注射液	1%プロカイン塩酸塩注射液		
脱出	93% (50/54)	100% (15/15)	96% (53/55)	95% (118/124)
排便時出血	89% (24/27)	92% (11/12)	100% (30/30)	94% (65/69)
痔核の大きさ <sup>*2</sup>	61% (33/54)	93% (14/15)	60% (33/55)	65% (80/124)

※1「ジオン注生食液付」の臨床成績である。

「ジオン注生食液付」の承認された用法は、「用時、ジオン注生食液付 1 バイアル(10mL)に添付の生理食塩液10mLを加えて20mLとし、硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製する」である。

※2「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た。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

本剤を痔核に投与すると、投与局所に壊死を伴う急性炎症が惹起され、その後、組織修復過程である肉芽形成及び線維化を経て、痔核は硬化退縮する。また、急性炎症により投与局所では血管透過性が亢進し、局所血液が濃縮され、血流は停滞・停止する。この血流量減少作用により、痔核の出血症状が早期に改善される。

本剤の炎症惹起作用及び組織硬化作用は硫酸アルミニウムカリウム水和物による。また、タンニン酸は、硫酸アルミニウムカリウム水和物による急性期の白血球浸潤を抑制し、過度の急性炎症反応を制御することにより組織障害を防ぐ。

### 2. 薬理作用

#### (1)炎症惹起作用<sup>4)</sup>

本剤及び硫酸アルミニウムカリウム水和物の皮下投与は、血管透過性亢進作用(投与直後、マウス)、白血球浸潤促進作用(投与3日後、ラット)及び肉芽形成作用(投与14日後、ラット)を示した。

#### (2)肉芽形成及び線維化による組織硬化・縮小<sup>4)</sup>

本剤をラットの背部皮下に投与し、投与部位の組織変化を経時的に検討した。その結果、投与後早期に壊死を伴う炎症が発現し、投与7日後頃から、その修復像として類上皮肉芽腫が発現し線維化が認められた。類上皮肉芽腫は投与14日後をピークに増大し、線維化のピークは投与28日後であった。類上皮肉芽腫は線維化の進行とともに投与56日後にかけて縮小した。

#### (3)血流量減少作用<sup>5)</sup>

1) 本剤をラットの腹部皮下に投与し、投与部位における血流量減少作用を検討した結果、投与部位において投与5分後から皮膚血流量を減少させ、その作用は投与120分後まで持続した。

2) 本剤をラット腸間膜表面に灌流すると、血管透過性亢進及び静脈血液のヘマトクリット値上昇を呈するとともに、血流が停止した。

#### (4)タンニン酸の炎症抑制作用<sup>4)</sup>

タンニン酸の配合は、ラット皮下投与部位における硫酸アルミニウムカリウム水和物による白血球浸潤促進作用(投与3日後)を抑制したが、肉芽形成作用(投与14日後)は抑制しなかった。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：硫酸アルミニウムカリウム水和物

化学名：Aluminum Potassium Sulfate Hydrate

分子式：AlK(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>・12H<sub>2</sub>O

分子量：474.39

性状：無色～白色の結晶又は粉末で、においはなく、味はやや甘く、強い収れん性がある。  
水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。  
水溶液(1→20)は酸性である。

一般名：タンニン酸

化学名：Tannic Acid

性状：黄白色～淡褐色の無晶形の粉末、光沢のある小葉片又は海綿状の塊で、においはないか、又は僅かに特異なおいがあり、味は極めて渋い。  
水又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

## 【包装】

ジオン注生食液付：10mL 1バイアル

日局 生理食塩液 10mL 1アンブル添付

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) 高村 寿雄 他：薬理と治療 2004；**32**(6)：355-365
- 2) 高村 寿雄 他：薬理と治療 2004；**32**(6)：367-377
- 3) Takano, M. et al. : Int. J. Colorectal Dis. 2006；**21**：44-51
- 4) Ono, T. et al. : J. Pharmacol. Sci. 2005；**99**：353-363
- 5) Ono, T. et al. : J. Pharmacol. Sci. 2006；**102**：314-320

### \* 2. 文献請求先

ジェイドルフ製薬株式会社 安全性情報部  
〒571-0030 大阪府門真市末広町31番8号  
サンコオア第3ビル  
TEL：06-6907-9611 FAX：06-6900-0681

<薬液の調製方法>

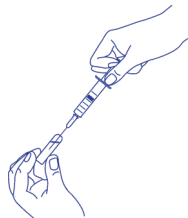
ジオン注生食液付バイアル



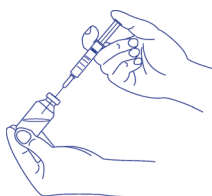
生理食塩液



①添付の生理食塩液10mLを注射筒に採る。



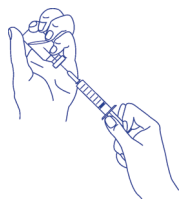
②ジオン注生食液付バイアルのゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入して①の生理食塩液10mLを注入する。



③注入後、ジオン注生食液付バイアルを軽く振盪し、均一に混和する。



④ジオン注生食液付バイアルから③で調製した薬液を注射筒に採り、使用する。



\* 発売



シェイドルフ製薬株式会社  
滋賀県甲賀市土山町北土山2739



製造販売元  
田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区道修町3-2-10

提携先

レキオファーマ株式会社