

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

<p>食道静脈瘤硬化剤</p> <p>劇薬、処方箋医薬品</p> <p>エトキシクロール[®] 1% 注射液</p> <p>Aethoxysklerol[®] 1% Injection</p>
--

注意—医師等の処方箋により使用すること

剤 形	注射剤
規 格 ・ 含 量	1 バイアル（30mL）中ポリドカノール0.3g含有
一 般 名	和名：ポリドカノール 洋名：Polidocanol
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・ 発売年月日	輸入承認年月日：1991年 6月 28日 薬価基準収載年月日：1991年 8月 23日 発売年月日：1991年 10月 1日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造元：クロイスラーC o . G m b H（ドイツ） 製造販売（輸入）元：カイゲンファーマ株式会社
担当者の連絡先 ・ 電話番号 ・ F A X 番号	カイゲンファーマ株式会社 (TEL) 担当者 (FAX) 営業所

本 I F は、2013年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月日を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

【1】 概要に関する項目	1
【2】 名称に関する項目	2
【3】 有効成分に関する項目	3
【4】 製剤に関する項目	5
【5】 治療に関する項目	7
【6】 薬効薬理に関する項目	11
【7】 薬物動態に関する項目	13
【8】 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
【9】 非臨床試験に関する項目	26
【10】 取扱い上の注意等に関する項目	28
【11】 文献	30
【12】 参考資料	33
【13】 備考	34

【1】概要に関する項目

1. 開発の経緯

エトキシスクレロール (Aethoxysklerol、一般名：ポリドカノール) は、1966年クロイスラー社 (Kreussler & Co. GmbH、ドイツ) により下肢静脈瘤・痔核の硬化剤として開発された。

近年、内視鏡の改良・普及にともない、食道静脈瘤の内視鏡的硬化療法は急速な進歩と普及をとげ、エトキシスクレロールは食道静脈瘤硬化療法の硬化剤として、ヨーロッパ諸国で使用されている。

わが国においても1980年に鈴木¹⁾によりエトキシスクレロール1%注射液を用いる内視鏡的静脈瘤硬化療法が紹介され、食道静脈瘤硬化剤の必要性の要望が強まる中で、堺化学工業株式会社 (現：カイゲンファーマ株式会社) は、「エトキシスクレロール1%注射液」の食道静脈瘤硬化剤としての開発に着手し、輸入承認を1991年6月28日に取得した。

エトキシスクレロール1%注射液の再審査結果は2005年3月17日に通知され、承認内容はいずれも変更なく認められた。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 本剤は、食道静脈瘤周囲に投与することにより、静脈瘤周囲の組織を線維化させて食道静脈瘤を硬化・退縮させる。
2. 低粘性であり、細径の穿刺針での注入が可能である。

【2】名称に関する項目

1. 販売名

和名：エトキシスクレロール®1%注射液

洋名：Aethoxysklerol® 1% Injection

名称の由来：輸入先ドイツ・クロイスラー社の販売名による。

2. 一般名

和名（命名法）：ポリドカノール(JAN)

洋名（命名法）：Polidocanol(JAN)

3. 構造式又は示性式

$C_{12}H_{25}-(-O-CH_2-CH_2)_nOH$ n：約9

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{2n+12}H_{4n+26}O_{n+1}$ n：約9

分子量：約600（平均分子量）

5. 化学名（命名法）

polyethyleneglycol monododecyl ether(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：ASK-010

7. CAS登録番号

9002-92-0

【3】有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬、処方箋医薬品

2. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：ポリドカノールは無色澄明な液又は白色のワセリン様若しくはろう状の固体で、特異なおいがあり、味はやや苦く、わずかに刺激性である。本品の水溶液（1→10）を加熱するとき約80℃で曇り、冷却するとき消える。
- (2) 溶解性：エタノール、エーテル、クロロホルム又はピリジンに極めて溶解しやすい。水に溶解しやすいか、又は微細な油滴状になる。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (4) 融点（分解点），沸点，凝固点：融点：23～25℃
- (5) 酸塩基解離定数：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：
 - ① pH：5～6[水溶液(1→100)]
 - ② 屈折率： $n_D^{30} = 1.452 \sim 1.458$
 - ③ 酸価：1.0 以下
 - ④ けん化価：3.0 以下

3. 有効成分の各種条件下における安定性

ポリドカノールの温度、光に対する安定性を性状、pH値、ホルムアルデヒド、ポリドカノール量、分解産物の有無を指標に検討した。貯蔵において特に注意を要するような結果は得られなかった。

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	3ヶ月	褐色バイアル	全ての項目について変化を認めず安定であった。
50℃	3ヶ月	褐色バイアル	pH値に若干、低下傾向が認められる。 その他の項目については変化を認めず安定であった。
室内散光 室温	3ヶ月	無色透明バイアル	全ての項目について変化を認めず安定であった。
蛍光灯 25℃	30日	無色透明バイアル	全ての項目について変化を認めず安定であった。

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応による。
- (2) 赤外線吸収スペクトル測定法（液膜法）による。

5. 有効成分の定量法

沈殿重量法による。

【4】製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別、規格及び性状：
- ①区別：注射剤（水溶液）
 - ②規格：1バイアル（30mL）中ポリドカノール0.3gを含有する。
 - ③性状：本品は無色澄明で低粘性の注射剤である。
- (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等：
- ①pH：6.4～8.4
 - ②浸透圧比：3.14～3.44
 - ③粘度：約3mPa・s(25℃)
 - ④比重：約1

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量：1バイアル（30mL）中ポリドカノール0.3gを含有する。
- (2) 添加物：リン酸水素ナトリウム二水塩72mg、リン酸二水素カリウム25.5mg、エタノール（96%）1.26g

3. 注射剤の調製法

希釈して使用しないこと。

4. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	無色透明バイアル	36ヶ月	規格に適合し、経時的変化を認めなかった。
加速試験	40℃ 75%RH	無色透明バイアル	6ヶ月	規格に適合し、経時的変化を認めなかった。

5. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

6. 電解質の濃度

リン酸水素ナトリウム二水塩 72mg (Na : 0.809 mEq/L)
リン酸二水素カリウム 25.5mg (K : 0.187 mEq/L)

7. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

8. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品を約90℃に加熱するとき白濁し、冷却するとき澄明に戻る。
- (2) 呈色反応による。
- (3) 吸光度測定法

9. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

10. 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス瓶

ゴム栓：臭素化ブチルゴム

キャップ：プラスチック、アルミ

【5】治療に関する項目

1. 効能又は効果

食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

2. 用法及び用量

本剤は、経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に用いるものである。

通常、成人には1穿刺あたり本剤1～3mLを食道静脈瘤周囲に注入する。なお、注入量は静脈瘤の状態及び患者の病態により適宜増減するが、1内視鏡治療あたりの総注入量は30mL以内とする。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果²⁾：

1988年1月より1988年5月までの期間に国内5施設において、食道静脈瘤患者20例を対象とした臨床試験を実施した（緊急例5例、内視鏡Stage分類Ⅱ～Ⅲの待期例4例および予防例10例、脱落1例）。

効果・有用度は原疾患の悪化により死亡した1例を除く19例について、安全性は全20例について判定した。

<内視鏡的効果判定>

形態所見（F分類）、発赤所見（RCサイン）、Stage分類を用いて内視鏡的に効果の判定を行った。最終処置後1～3ヶ月、6ヶ月ともに、有効率（有効以上）が100%であった。

内視鏡的効果判定

判定時期	著効	有効	不変	悪化	計
1～3ヶ月後	16 (94.1%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (100.0%)
6ヶ月後	12 (75.0%)	4 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (100.0%)

<止血効果>

緊急例について、初回処置後1週間にわたって止血の状態を観察したところ、全5例とも1週間以上出血を認めなかった。

止血効果

著効	有効	無効	計
5 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (100.0%)

<治療後出血予防効果>

最終処置後6ヶ月にわたって出血の有無を観察したところ、有効率（有効以上）は94.7%であった。

治療後出血予防効果

著効	有効	やや有効	無効	計
17 (89.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	19 (100.0%)

<概括安全度>

副作用、合併症および臨床検査値の異常変動を一括し、副作用として評価した。全20例中17例に副作用は認められなかったが、3例に軽度の副作用が認められた。1例は処置（S-Bチューブによる圧迫）により、他の2例は特に処置をすることなく回復し、治療に支障をきたすことはなかった。

概括安全度

副作用なし	軽度の副作用で特に処置を必要としない	副作用はあるが処置により治療上支障なし	重篤な副作用があり治療の継続困難	計
17 (85.0%)	2* (10.0%)	1*** (5.0%)	0 (0.0%)	20 (100.0%)

※PT値の上昇（一過性）1例、AST(GOT)値、ALT(GPT)値及びLDH値の上昇（一過性）1例

※※食道潰瘍出血の1例

<有用度>

内視鏡的効果判定、止血効果、治療後出血予防効果、概括安全度を総合的に評価し、有用度を判定した。全19例中19例（100%）が、「有用」以上と評価された。

有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	計
17 (89.5%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	19 (100.0%)

- (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 : 該当資料なし
- (3) 探索的試験：用量反応探索試験 : 該当資料なし
- (4) 検証的試験
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 : 該当資料なし
 - 2) 比較試験 : 該当資料なし
 - 3) 安全性試験 : 該当資料なし
 - 4) 患者・病態別試験 : 該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

使用成績調査は副作用頻度調査及び有効性調査を目的に再審査期間中（1991年6月28日から2001年6月27日）の約10年間に実施され、全国184施設から安全性解析対象症例として1,051例、有効性解析対象症例として655例の症例が収集された。

有効性解析対象症例のうち2例は判定不能と評価されており、解析は653例で行った。全般改善度は、「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階評価で行い、著明改善及び改善を「有効症例」として有効率を算出した。有効率（著明改善症例＋改善症例）／（有効性評価症例）×100(%)は、89.9%であった（下表参照）。

緊急例：治療完了後1～8ヶ月までの内視鏡的改善度及び止血効果

待期例及び予防例：治療完了後1～8ヶ月までの内視鏡的改善度

<全般改善度>

	症例数 (%)					合計
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	
全般改善度	368 (56.4)	219 (33.5)	36 (5.5)	13 (2.0)	17 (2.6)	653 (100)

全般改善度は、静脈瘤のタイプごとに以下の評価項目で判定した。

全般改善度以外の評価項目について評価時期別内視鏡的改善度、止血効果（緊急例のみ）及び治療後出血予防効果を下表に示す。

<評価時期別内視鏡的改善度>

内視鏡的改善度 評価時期	のべ症例数* (%)				
	著明改善	改善	不変	悪化	計
1ヶ月未満	84(60.4)	49(35.3)	6(4.3)	0(0.0)	139(100)
1～4ヶ月未満	327(61.5)	170(32.0)	16(3.0)	19(3.6)	532(100)
4～8ヶ月未満	191(52.2)	139(38.0)	12(3.3)	24(6.6)	366(100)
8ヶ月以上	16(38.1)	22(52.4)	2(4.8)	2(4.8)	42(100)

※複数の評価時期に評価された症例が存在する。

<止血効果（緊急例のみ）>

	症例数 (%)			計
	著明改善	改善	無効	
止血効果	92(92.9)	2(2.0)	5(5.1)	99(100)

著明改善：1週間以上止血

改善：72時間以上1週間未満に出血

無効：止血不能もしくは72時間未満に出血

<治療後出血予防効果>

	症例数 (%)				
	著効	有効	やや有効	無効	計
治療後出血 予防効果	217(91.9)	5(2.1)	8(3.4)	6(2.5)	236(100)

著効：6ヶ月以上止血

有効：3ヶ月以上6ヶ月未満に出血

やや有効：1ヶ月以上3ヶ月未満に出血

無効：1ヶ月未満に出血

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：該当資料なし

【6】薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オレイン酸モノエタノールアミン など。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁻¹⁴⁾：

<食道静脈瘤周囲注入の場合>

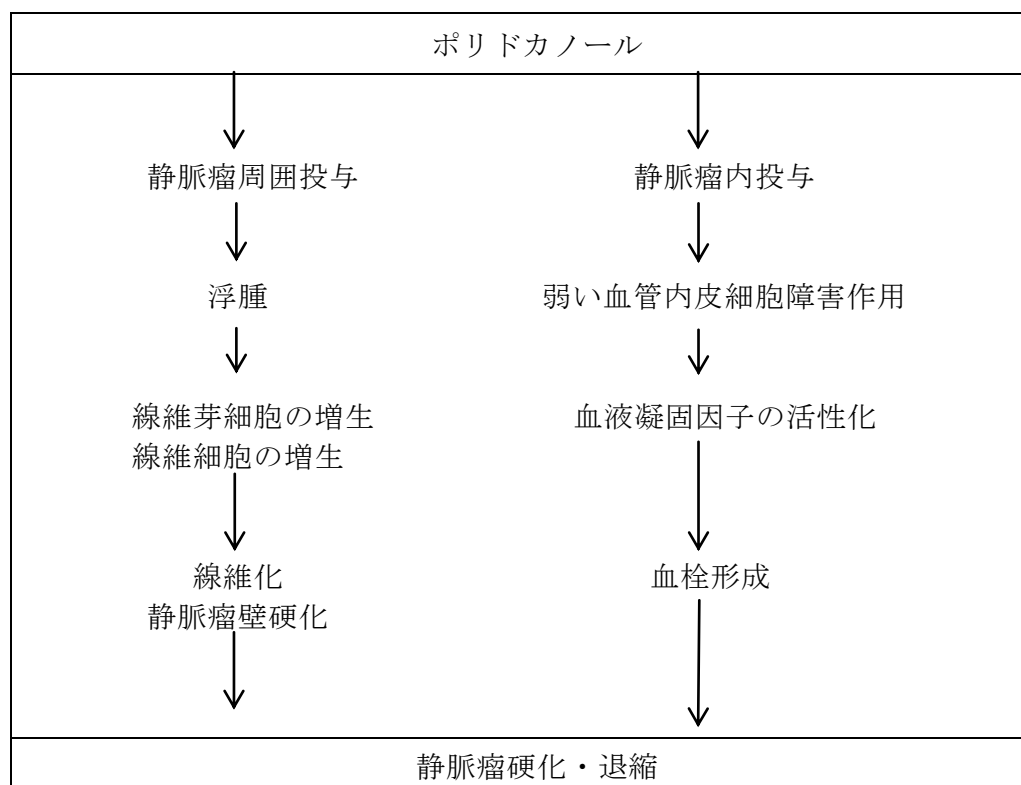
ポリドカノールの急性出血に対する止血機序の主体は、本剤の粘膜注入により形成されたクアーデルによる出血孔の圧迫止血と破綻局所の血栓化によるものである。さらに、出血部へ血液を供給する静脈瘤をクアーデルにより圧迫狭小化することで、血流を減少させることも止血に有効に作用すると考えられる。

ポリドカノール注入により注入部位の周囲に浮腫、急性炎症性変化、潰瘍形成、肉芽組織を経て潰瘍治癒、線維化が起こる。この炎症性変化や線維化による食道静脈瘤の圧迫、狭小化及び閉鎖や食道静脈瘤を線維化層で覆うことにより、食道静脈瘤の硬化・退縮をもたらす。

また、細い静脈瘤に対しては、外部から静脈内膜炎を誘発し、血栓の形成を起こし、血栓の器質化をもたらすことにより静脈瘤を消失させる。

<食道静脈瘤内注入の場合>

ポリドカノールは、弱い血管内皮細胞障害作用を有し、内皮細胞障害部に血小板凝集、フィブリン付着による静脈瘤内を満たす閉塞性血栓を形成する。この血栓が血流を遮断し、器質化することにより、静脈瘤は虚脱に陥り硬化・退縮する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 止血作用^{4, 9)}

エトキシスクレロール1%注射液を食道静脈瘤周囲に注入しクアーデルを形成することにより、出血孔の圧迫閉鎖や出血部への血液供給静脈瘤の圧迫狭小化をおこす。また、血管破綻部において血栓形成を促進し、静脈瘤の出血を止血する。

2) 組織線維化作用^{3, 4)}

注入部位周囲に、炎症反応・潰瘍形成に続く、組織線維化作用をきたし、静脈瘤を硬化、退縮させる。(イヌ)

3) 血管内皮細胞障害作用⁵⁾

血管内皮細胞障害による外因性血栓を形成し、それに続く器質化により静脈瘤を硬化、退縮させる。(イヌ)

4) 病態モデルにおける食道静脈瘤治癒作用⁶⁾

門脈を結紮することにより作成した食道静脈瘤に、2%エトキシスクレロール溶液を使用して内視鏡的硬化療法を行ったところ、食道静脈瘤周囲に浮腫、線維化がおこり、4週間後には静脈瘤が完全に消失していた。(ウサギ)

【7】薬物動態に関する項目

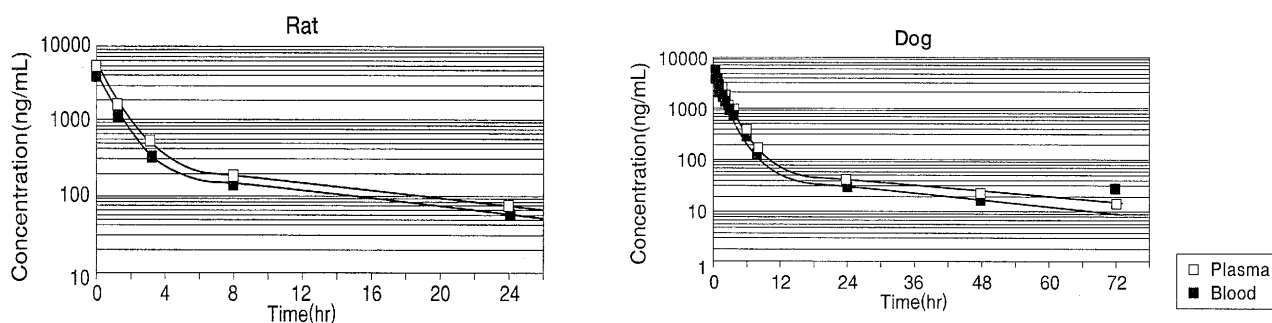
1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度：該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間：該当資料なし
- (3) 通常用量での血中濃度：該当資料なし
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度：該当資料なし

(参考：ラット、イヌ)

¹⁴Cでラベルしたポリドカノールをラット及びイヌへ2mg/kg静脈内投与した。ラット及びイヌのいずれにおいても、血漿中濃度が血中濃度を上回り、ポリドカノールは赤血球膜を通過しにくいことが示唆された。また、血中からのポリドカノールの消失は比較的速やかであった。^{15, 16)}

動物種	血中半減期	
	α相(h)	β相(h)
ラット	0.643	14.22
イヌ	1.57	19.64



2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数：該当資料なし
- (2) バイオアベイラビリティ：該当資料なし
- (3) 消失速度定数：該当資料なし
- (4) クリアランス：該当資料なし
- (5) 分布容積：該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率：該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性：該当資料なし
- (2) 胎児への移行性：該当資料なし
- (3) 乳汁中への移行性：該当資料なし
- (4) 髄液への移行性：該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性：該当資料なし

(参考：ラット)

¹⁴Cでラベルしたポリドカノールをラットへ2mg/kg静脈内投与した。投与1時間後に、高濃度が腎、肝に認められた。24時間毎4回の反復投与で、蓄積作用はみられなかった。また、血液－脳関門通過性は低く、胎盤の通過性は分化の進む妊娠後期（19日目）には低下した。^{17, 18)}

¹⁴Cでラベルしたポリドカノールを哺育中ラットへ2mg/kg静脈内投与した。乳汁中放射能濃度は投与後30分に最高濃度を示したのち、6時間から48時間まで半減期17時間で消失した。

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路：該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合：該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率：該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：該当資料なし

(参考：イヌ)

¹⁴Cでラベルしたポリドカノールをイヌへ2mg/kg静脈内投与した。イヌ尿に5種類のポリドカノール代謝体が存在し、その代謝体は尿より検出された全放射能の40%を占めた。¹⁹⁾

6. 排泄

- (1) 排泄部位：該当資料なし
- (2) 排泄率：該当資料なし
- (3) 排泄速度：該当資料なし

(参考：ラット、イヌ)

¹⁴Cでラベルしたポリドカノールをラット及びイヌへ2mg/kg静脈内投与した。ラットでは、48時間後に投与量の約100%（尿中約43%、糞中約57%）が排泄された。イヌでは、72時間後に投与量の約97%（尿中約61%、糞中約37%）が排泄された。^{15, 16)}

7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析：該当資料なし
- (2) 血液透析：該当資料なし
- (3) 直接血液灌流：該当資料なし

【8】安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤による内視鏡的食道静脈瘤硬化療法では、ときにショック等の重篤な副作用が起こることがある。

(解説)

食道静脈瘤硬化療法研究会が行った2回のアンケート調査でショックが比較的高率に報告されている。^{20, 21)}

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) ショックあるいは前ショック状態にある患者。
- (2) 多臓器障害あるいはDIC（播種性血管内血液凝固症候群）状態の患者。
- (3) 胃潰瘍出血、十二指腸潰瘍出血又は胃びらん出血のある患者。
〔食道静脈瘤塞栓の結果、血行路の変化による胃・十二指腸部出血悪化のおそれがある。〕
- (4) 内視鏡検査が危険と判断される患者。
- (5) 重篤な心疾患のある患者。
〔用量依存性の血圧降下作用（心拍数減少、心伝導系抑制作用）によると考えられるショックのおそれがある。〕
- (6) 動脈硬化又は糖尿病性細小血管症のある患者。
〔末梢血管病変が悪化するおそれがある。〕
- (7) 血液凝固阻止剤を使用している患者。
〔血栓形成が抑制・阻害されるおそれがある。〕
- (8) 投与部位並びにその周辺に炎症又は潰瘍のある患者。
〔催炎作用により既存炎症の悪化、また潰瘍部よりの出血のおそれがある。〕
- (9) 妊娠初期（妊娠3ヶ月以内）の患者。
〔動物実験（ラット）で妊娠初期に胎児への移行が報告されている。〕
- (10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「【5】治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 重篤な肝障害のある患者。
[肝機能障害が悪化するおそれがある。]
- (2) 腎障害のある患者。
[腎障害が悪化するおそれがある。]
- (3) 全身消耗性疾患を有する患者。
- (4) 心疾患のある患者。
[用量依存性の血圧降下作用（心拍数減少、心伝導系抑制作用）によると考えられるショックのおそれがある。]
- (5) 発熱のある患者。
[催炎性物質であり、発熱症状が悪化するおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 患者の選択にあたっては、内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に適応患者であることを十分に確認すること。
- (2) 本剤は、内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。
- (3) ときに、ショック等の重篤な症状を起こすことがあるので、内視鏡的食道静脈瘤硬化療法施行に際しては、十分に問診し、患者の全身状態を観察し、異常が生じた場合直ちに中止すること。使用に際しては、救急処置がとれるようにすること。
- (4) 注入量は必要最小限にとどめること。
- (5) 食道静脈瘤内へ使用しないこと。
- (6) 希釈して使用しないこと。
- (7) 本剤の投与により食道血腫を形成することがあるので、経過観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由：該当資料なし
- (2) 併用注意とその理由（併用に注意すること）：

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序・危険因子
オレイン酸モノエタノールアミン製剤	1内視鏡治療で同時に使用すると、食道潰瘍、食道狭窄、胸水貯留の発現率が高くなることが報告されているので、同時投与を避けることが望ましい。 ^{2,2)}
麻酔剤	麻酔剤の心臓に対する作用（抗不整脈作用）を増強することがある。本剤は当初、麻酔剤として開発されたものであり、本剤の心拍数減少、心伝導系抑制作用により、相互に心機能抑制作用を増強させることが考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例1071例（承認時20例、市販後調査1051例）中254例（23.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。その主なものは食道潰瘍、食道狭窄等の消化管障害136例、AST(GOT)・ALT(GPT)・ビリルビン・LDHの上昇、アルブミン低下等の肝臓系70例、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、プロトロンビン時間延長等の血液系39例、発熱43例、胸痛22例等である。（再審査終了時）

1) 重大な副作用と初期症状

(1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、投与時から患者の状態を十分に観察するとともに、喘鳴、呼吸困難、血圧低下、意識消失、全身潮紅、蕁麻疹、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) DIC [播種性血管内血液凝固症候群]（1%未満）：

DICがあらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察するとともに、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。

2) その他の副作用

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上 又は頻度不明	1～5%未満	1%未満
血液	脳血管障害 ^{※)} 、 菌血症 ^{※)} 、 門脈血栓 ^{※)} 、 好酸球増多 ^{※)}	血小板減少、貧血	白血球増加、プロトロンビン時間延長、白血球減少
食道	食道潰瘍、 食道静脈瘤出血 ^{※)} 、 食道穿孔 ^{※)}	食道狭窄	食道びらん・潰瘍出血、 血腫
消化器	胃・十二指腸潰瘍 出血 ^{※)}	嚥下障害	出血性胃炎、嘔気、嘔吐
胸部		胸痛	胸水貯留、縦隔炎
肺	肺炎 ^{※)} 、肺塞栓 ^{※)}		
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・ ビリルビン・LDHの上 昇、アルブミン低下	AI-P・アンモニアの上 昇、血清総蛋白減少
その他		発熱	心窩部痛、尿糖陽性

※) 頻度不明

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧²¹⁾ :

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合計
①調査施設数	5	184	184
②調査症例数	20	1051	1071
③副作用等の発現症例数	3	251	254
④副作用等の発現件数	6	463	469
⑤副作用等の発現症例率 (③/②×100)	15.00%	23.88%	23.72%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	—	1例 (0.10)	1例 (0.09)
蕁麻疹	—	1 (0.10)	1 (0.09)
自律神経系障害	—	2例 (0.19)	2例 (0.19)
血圧低下	—	2 (0.19)	2 (0.19)
消化管障害	1例 (5.00)	129例 (12.27)	130例 (12.14)
胃潰瘍	—	1 (0.10)	1 (0.09)
嚥下障害	—	8 (0.76)	8 (0.75)
嚥下困難	—	4 (0.38)	4 (0.37)
嘔気	—	6 (0.57)	6 (0.56)
嘔吐	—	3 (0.29)	3 (0.28)
十二指腸潰瘍	—	1 (0.10)	1 (0.09)
出血性胃炎	—	2 (0.19)	2 (0.19)
出血性食道潰瘍形成	1 (5.00)	3 (0.29)	4 (0.37)
食道潰瘍形成	—	88 (8.37)	88 (8.22)
食道癌	—	1 (0.10)	1 (0.09)
吐血	—	1 (0.10)	1 (0.09)
食道出血	—	1 (0.10)	1 (0.09)
急性胃粘膜病変	—	1 (0.10)	1 (0.09)
食道異物感	—	2 (0.19)	2 (0.19)
食道狭窄	—	26 (2.47)	26 (2.43)
広汎性消化管粘膜壊死	—	1 (0.10)	1 (0.09)
食道静脈瘤	—	1 (0.10)	1 (0.09)
肝臓・胆管系障害	1例 (5.00)	40例 (3.81)	41例 (3.83)
肝機能異常	1 (5.00)	2 (0.19)	3 (0.28)
肝不全	—	1 (0.10)	1 (0.09)
血清AST(GOT)上昇	1 (5.00)	15 (1.43)	16 (1.49)
血清ALT(GPT)上昇	1 (5.00)	11 (1.05)	12 (1.12)
総ビリルビン上昇	—	21 (2.00)	21 (1.96)
高ビリルビン血症	—	1 (0.10)	1 (0.09)
ビリルビン値上昇	—	1 (0.10)	1 (0.09)
直接ビリルビン上昇	—	9 (0.86)	9 (0.84)
ウロビリノーゲン陽性	—	2 (0.19)	2 (0.19)
トランスアミナーゼ(値)上昇	—	1 (0.10)	1 (0.09)
ヘパプラスチン値低下	—	1 (0.10)	1 (0.09)
γ-GTP上昇	—	1 (0.10)	1 (0.09)

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合計
代謝・栄養障害	1例 (5.00)	52例 (4.95)	53例 (4.95)
Al-P上昇	—	7 (0.67)	7 (0.65)
クレアチニン上昇	—	4 (0.38)	4 (0.37)
LDH上昇	1 (5.00)	18 (1.71)	19 (1.77)
CPK上昇	—	1 (0.10)	1 (0.09)
K上昇	—	2 (0.19)	2 (0.19)
血糖上昇	—	1 (0.10)	1 (0.09)
血清総蛋白減少	—	5 (0.48)	5 (0.47)
血中ナトリウム低下	—	1 (0.10)	1 (0.09)
尿糖陽性	—	3 (0.29)	3 (0.28)
BUN上昇	—	8 (0.76)	8 (0.75)
低アルブミン血症	—	5 (0.48)	5 (0.47)
血清アルブミン低下	—	9 (0.86)	9 (0.84)
ChE低下	—	3 (0.29)	3 (0.28)
高アンモニア血症	—	5 (0.48)	5 (0.47)
血清クロール上昇	—	1 (0.10)	1 (0.09)
心拍数・心リズム障害	—	2例 (0.19)	2例 (0.19)
脈拍数増加	—	2 (0.19)	2 (0.19)
血管（心臓外）障害	—	2例 (0.19)	2例 (0.19)
静脈血栓（症）	—	1 (0.10)	1 (0.09)
静脈瘤（性）出血	—	1 (0.10)	1 (0.09)
呼吸器系障害	—	6例 (0.57)	6例 (0.56)
胸水	—	4 (0.38)	4 (0.37)
縦隔炎	—	2 (0.19)	2 (0.19)
縦隔洞炎	—	1 (0.10)	1 (0.09)
赤血球障害	—	17例 (1.62)	17例 (1.59)
赤血球減少	—	11 (1.05)	11 (1.03)
ヘマトクリット値減少	—	13 (1.24)	13 (1.21)
ヘモグロビン減少	—	16 (1.52)	16 (1.49)
白血球・網内系障害	—	14例 (1.33)	14例 (1.31)
白血球減少	—	5 (0.48)	5 (0.47)
白血球増加	—	9 (0.86)	9 (0.84)
血小板出血凝血障害	1例 (5.00)	20例 (1.90)	21例 (1.96)
凝固異常	—	1 (0.10)	1 (0.09)
血小板増加	—	1 (0.10)	1 (0.09)
血小板減少	—	11 (1.05)	11 (1.03)
PT延長	1 (5.00)	6 (0.57)	7 (0.65)
APTT延長	—	1 (0.10)	1 (0.09)
播種性血管内凝固症候群	—	2 (0.19)	2 (0.19)
血腫	—	2 (0.19)	2 (0.19)
泌尿器系障害	—	3例 (0.29)	3例 (0.28)
血尿	—	1 (0.10)	1 (0.09)
尿蛋白陽性	—	2 (0.19)	2 (0.19)

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合計
一般的全身障害	—	69例 (6.57)	69例 (6.44)
胸骨後面痛	—	3 (0.29)	3 (0.28)
胸痛	—	12 (1.14)	12 (1.12)
胸部圧迫感	—	1 (0.10)	1 (0.09)
胸部痛	—	1 (0.10)	1 (0.09)
ショック症状	—	2 (0.19)	2 (0.19)
前胸部痛	—	5 (0.48)	5 (0.47)
背(部)痛	—	1 (0.10)	1 (0.09)
発熱	—	29 (2.76)	29 (2.71)
体温上昇	—	14 (1.33)	14 (1.31)
気分不良	—	1 (0.10)	1 (0.09)
心窩部痛(心窩部の疼痛)	—	4 (0.38)	4 (0.37)
体温変動	—	1 (0.10)	1 (0.09)
適用部位障害	—	4例 (0.38)	4例 (0.37)
注射部糜爛	—	4 (0.38)	4 (0.37)
抵抗機構障害	—	1例 (0.10)	1例 (0.09)
敗血症	—	1 (0.10)	1 (0.09)

(3) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度²³⁻²⁸：安全性に影響を与えると考えられる背景別要因として、性別、年齢、入院外来区分、対象疾患、原疾患、食道静脈瘤の病歴、治療時期、投与前重症度、特異体質の有無、合併全身性疾患の有無、併存消化管疾患の有無、既往歴の有無、食道静脈瘤の併用治療（併用硬化療法、硬化療法以外の食道静脈瘤治療）の有無、併用処置の有無、治療完了までの総投与量、投与前回数、注入部位について解析を行った。その結果、年齢、入院外来区分、原疾患（肝硬変のChild分類別）、投与前重症度、既往歴の有無、食道静脈瘤の併用治療の有無、硬化療法以外の食道静脈瘤治療の有無、併用処置の有無、治療完了までの総投与量、投与前回数及び注入部位における解析で有意差が認められた。

治療完了までの総投与量については、総投与量が多くなるほど副作用発現症例率が高くなる傾向が認められた。治療完了までの総投与量について、副作用発現率で差が認められた項目との関係を検討した結果、年齢、投与前重症度、食道静脈瘤の併用治療の有無、硬化療法以外の食道静脈瘤治療の有無、併用処置の有無、治療完了までの投与前回数及び注入部位で差が認められ、副作用発現率の高い区分では治療完了までの総投与量が多いという結果となった。原疾患（肝硬変のChild分類別）については、程度が悪くなるほど、投与前重症度が重く、このため、副作用発現率が高くなったと考えられた。

要因		例数	副作用発現 症例数(%)	χ^2 検定
年齢	～39	26	3 (11.54)	p=0.0285
	40～49	104	37 (35.58)	
	50～59	314	69 (21.97)	
	60～69	405	93 (22.96)	
	70～	202	49 (24.26)	
入院外来区分	入院	576	117 (20.31)	p=0.0070
	外来	17	3 (17.65)	
	入院外来	455	130 (28.57)	
	不明・未記載	3	1 (33.33)	
原疾患 肝硬変のChild分類別 (調査可能症例による集計)	Child A	469	92 (19.62)	p=0.0293
	Child B	350	96 (27.43)	
	Child C	167	41 (24.55)	
	不明・未記載	8	4 (50.00)	
投与前重症度	RC(-)	334	51 (15.27)	p=0.0000
	軽度RC(+)	413	94 (22.76)	
	中等度RC(++)	230	77 (33.48)	
	重症RC(+++)	72	29 (40.28)	
	不明・未記載	2	0 (0.00)	
既往歴の有無	有	366	102 (27.87)	p=0.0265
	無	678	146 (21.53)	
	不明・未記載	7	3 (42.86)	
食道静脈瘤の併用治療の有無	無	356	102 (28.65)	p=0.0118
	有	695	149 (21.44)	
硬化療法以外の食道静脈瘤治療の有無	無	604	162 (26.82)	p=0.0116
	有	447	89 (19.91)	

要因		例数	副作用発現 症例数(%)	χ^2 検定
併用処置の有無	無	907	195 (21.50)	p=0.0000
	有	144	56 (38.89)	
治療完了までの総投与量	0～ 9mL	146	13 (8.90)	p=0.0000
	10～19mL	260	58 (22.31)	
	20～29mL	210	40 (19.05)	
	30～39mL	159	44 (27.67)	
	40～49mL	90	29 (32.22)	
	50～59mL	54	14 (25.93)	
	60～69mL	46	16 (34.78)	
	70～79mL	26	9 (34.62)	
80mL～	60	28 (46.67)		
治療完了までの投与回数	1回	414	67 (16.18)	p=0.0000
	2回	298	73 (24.50)	
	3回	177	54 (30.51)	
	4回	99	40 (40.40)	
	5回	33	6 (18.18)	
	6回～	30	11 (36.67)	
注入部位別 (調査可能症例による集計)	瘤内	19	1 (5.26)	p=0.0345
	瘤外	368	55 (14.95)	
	瘤内・瘤外	173	39 (22.54)	
	不明・未記載	20	4 (20.00)	

(参考) 副作用に対する対処方法

副作用	考えられる原因	処置方法
食道潰瘍	硬化剤の血管外への過量注入によるものが多い。 硬化剤注入後の血管壁及び周囲組織の炎症に起因する反応性病変と考えられる。	浅い潰瘍はその修復過程において組織の線維化をきたし、静脈瘤の消失と再出現の防止に役立つ。深掘れ潰瘍は、食道外膜まで炎症が波及し、縦隔炎や穿孔の原因となる。 1 cm前後の潰瘍であれば、制酸剤の投与で充分であるが、2 cm以上の巨大潰瘍がみられる場合は硬化療法を一時中断し、食事制限をしながら穿孔や出血に注意する。
食道びらん・潰瘍よりの出血	① 硬化剤を血管外に注入したとき、潰瘍が形成されるが、その周囲の静脈瘤は血流が豊富であり、潰瘍辺縁にて静脈瘤が破綻する。 ② 硬化剤を血管内に注入したときに、硬化剤が静脈瘤の供血路つまり胃側へ流入しなかった場合、胃側の静脈瘤は開存しているが、口側の静脈瘤は閉塞しており、穿刺部の小さなびらんや潰瘍によっても出血しやすい状態となる。 ③ 巨大潰瘍を形成した場合	巨大潰瘍によるものでは、S-Bチューブにより止血し、巨大潰瘍でなければ出血点を確認してから、再度硬化剤を少量注入して止血することが望ましい。また、硬化療法の再開は、1～2週間遅らせる。
食道穿孔	深掘れ潰瘍	縦隔炎の程度で決定され、軽度では禁食のみでよいが、縦隔膿瘍などへ発展すればドレナージが必要となってくる。
食道狭窄	食道下端における多発潰瘍の癒痕化によるものが多く、食道の蠕動運動低下による機能的な通過障害も含まれる。	ブジーやバルーンまたはレーザー照射法による拡張術を行う。

副作用	考えられる原因	処置方法
胸痛	硬化剤による静脈瘤周囲の炎症による。	ほとんどが一過性で、インドメタシン坐薬やペンタゾシンなどにより対処可能である。 時に刺すような痛みが10日以上続く場合がある（時として咳を伴う）が、深掘れ潰瘍による縦隔炎が原因のことがあり、注意が必要である。
胸水	縦隔炎の波及による。	ほとんどが一過性であり、予防的な抗生剤の投与で対処可能なことが多い。
肺炎	血液を含む吐物の誤飲によるものと、全身状態の悪化に伴う免疫能の低下によるものがある。	緊急例においては、血液を含む吐物の誤飲は起こりうることであり、左側臥位での施行や時には気管の確保を前提にして施行することが必要である。治療は一般的な肺炎に準ずる。
発熱	硬化剤の反応熱。穿刺部の炎症性変化や胸部合併症によると考えられる。	ほとんどが一過性であり、インドメタシン坐薬などにより対処可能である。高熱が続く場合は、他の重篤な副作用を考えるべきである。
菌血症	内視鏡の完全消毒が困難であることや、常在菌のみられる食道粘膜より直接硬化剤を注入することにより起こりうる。	予防的に抗生剤を使用するが、菌血症をきたした場合は感受性のある抗生剤を投与する。
DIC		通常DIC処置に準ずる。
ショック	硬化剤によるショックと緊急例などにみられる出血性ショックがある。	予防的なステロイド剤などの使用のほか、通常ショックに対する処置を行う。
出血性胃炎、胃・十二指腸潰瘍出血	硬化療法のための一時的な胃上部血流のうっ血によるものが多く、新しい側副血行路ができるまで起こりうる。	硬化療法後の数ヶ月間に限って予防的にH ₂ ブロッカーの投与を勧める。
門脈血栓	硬化療法による一時的な門脈血の停滞が関与していると考えられる。	血栓溶解剤の使用が考えられるが、現時点での評価は難しい。
腎障害	硬化剤による溶血が原因と考えられる。	ほとんどが一過性のBUN、クレアチニンの上昇であるが、時には透析が必要なことがある。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。

10. 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[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（ウサギ）において器官形成期の投与により胚胎児死亡率の増加及び胎児体重の低下が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）において乳汁中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

15. その他の注意

内視鏡的食道静脈瘤硬化療法後に食道癌の発現が報告されている。

16. その他

【9】非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 (29, 30)

試験項目	動物	投与経路	結果	
中枢神経系	自発運動量	マウス	静脈内	50mg/kgで自発運動量抑制傾向
	運動協調性	マウス	静脈内	50mg/kgで運動協調性失調
	急性自発脳波	ラット	静脈内	25mg/kgで3例中1例に痙攣発作様鋭波ないし棘波出現
	麻酔増強作用	マウス	静脈内	25mg/kgで睡眠時間延長
	鎮痛作用	マウス	静脈内	5mg/kgで軽度の鎮痛作用
呼吸・循環器系	呼吸	イヌ	静脈内	10mg/kgで呼吸数やや減少、振幅軽度増大、25mg/kgで呼吸数減少、振幅増大
	心電図	ラット	静脈内	10mg/kgでPQ間隔延長
	心拍数	ラット	静脈内	10mg/kg以上で用量依存的に心拍数低下
	血圧	イヌ	静脈内	10mg/kgでごく軽度の血圧低下、25mg/kgで一過性に血圧低下
		ラット	静脈内	10mg/kg以上で用量依存的に血圧低下
血流量	イヌ	静脈内	25mg/kgで一過性に血流量減少	
平滑筋	生体位回腸運動	モルモット	静脈内	5mg/kgで軽度の収縮抑制、10mg/kgで収縮抑制作用やや増強
	生体位子宮運動	ラット	静脈内	5、10mg/kgで一過性に軽度の収縮抑制
	腸管輸送能	マウス	静脈内	25mg/kgで小腸輸送能抑制
血液	血液凝固時間	ラット	静脈内	10mg/kgで血液凝固時間短縮傾向、25mg/kgで血液凝固時間短縮
	溶血作用	ラット	静脈内	5mg/kg以上で用量依存的に溶血作用増強
その他	一般症状	マウス	静脈内	25mg/kgで一過性に呼吸異常、歩行異常、50mg/kgで一過性に正向反射消失、四肢硬直
	胃液分泌	ラット	静脈内	10mg/kgで胃液pH上昇、胃液量減少、総酸度低下

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：LD₅₀ 値 (mg/kg)³¹⁻³⁴⁾

動物	性別	投 与 経 路			
		経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	♂	3300	837.1	160	100
	♀	—	792.3	—	134.5
ラット	♂	—	1146.4	—	27.0
	♀	—	953.7	—	64.4

(2) 反復投与毒性試験：ビーグル犬に3mg/kg、6mg/kg、12mg/kgを4週間にわたり隔日に静脈内投与した結果、3mg/kg以上で嘔吐の増加と脱糞、投与部位の腫脹と潰瘍形成、α₃-グロブリン比の減少（オス）、6mg/kg以上で流涎、12mg/kg以上で蒼白、振戦、側臥位、失調性歩行、血尿、ヘマトクリット値とヘモグロビン値の減少（メス）がみられた。³⁵⁾

(3) 生殖発生毒性試験：ラット及びウサギに、ポリドカノール2.7mg/kg及び4.5mg/kgを器官形成期に投与した結果、ポリドカノールに催奇形性作用は認められなかった。³⁶⁾

妊娠ウサギにポリドカノール1.25、2.5、5mg/kgを器官形成期に投与した結果、2.5および5mg/kgで死亡吸収胎児率の高値がみられた。生存胎児体重は、ポリドカノール投与群において低値を示す傾向にあり、2.5mg/kg投与群雌胎児で有意な差を認めたが、ポリドカノール投与による催奇形性はないものと考えられた。

(4) その他の特殊毒性：

①抗原性³⁷⁾

ポリドカノールは、モルモット（全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応、Schultz-Dale反応、mediator遊離試験）及びマウス（間接ヒツジ赤血球凝集反応）を用いた試験で抗原性を認めなかった。

②変異原性^{38, 39)}

サルモネラ菌及び大腸菌による復帰変異原性試験において、変異原性は認められなかった。

新生仔チャイニーズハムスター肺由来線維芽様細胞（CHL）を用いた染色体異常試験（in vitro）で、数的染色体異常が、直接法48時間処理でみられた。

③がん原性⁴⁰⁾

アメリカ国立環境衛生化学研究所がマウス及びラットで実施した試験で、ポリドカノールはがん原性を有していないことが報告されている。

④局所刺激性⁴¹⁾

ウサギの筋肉内に投与した結果、1.7%酢酸と同程度の局所刺激性がみられた。

【10】取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱及び容器に表示の期限内に使用すること）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

30mL 1バイアル

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ポリドカスクレロール0.5%、1%、3%注2mL(カイゲンファーマ-ゼリア新薬)

同効薬：オルダミン注射用(富士化学-あすか製薬)

7. 国際誕生年月日

1966年5月24日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：1991年6月28日

承認番号：20300AMY00180000

9. 薬価基準収載年月日

1991年8月23日

10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知：2005年3月17日（薬食発第0317002号）

内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

1991年6月28日～2001年6月27日（終了）

13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第99号（2002年3月28日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚労省薬価基準収載医薬品コード
3329405A1022

15. 保険給付上の注意
該当しない

【11】文 献

1. 引用文献

- 1) 鈴木博昭. 最近の内視鏡的治療—乳頭切開術、レーザー止血法、硬化療法—. Clinician. 292, 94-100, 1980
- 2) 鈴木博昭. ASK-010による内視鏡的食道静脈瘤硬化療法の臨床評価. 基礎と臨床. 23, 8, 3192-3207, 1989
- 3) 猪狩次郎. 食道静脈瘤硬化療法における各種硬化剤による食道・胃壁の組織変化に関する実験的研究. 日本消化器外科学会雑誌. 19, 9, 1897-1907, 1986
- 4) 正木盛夫. 食道静脈瘤に対するethanolamine oleateおよびAethoxysklerolの作用機序と効果発現機構. 食道静脈瘤の硬化療法. 中外医学社, 23-44, 1986
- 5) Kasukawa R.. A combination method for endoscopic injection sclerotherapy with ethanolamine oleate and polidocanol on esophageal varices. Treatment of Esophageal Varices. Elsevier Science Publishers B.V., 75-84, 1988
- 6) Jensen L.S.. Endoscopic sclerotherapy of esophageal varices in an experimental animal model. A histomorphologic study. Scand J. Gastroenterol. 21, 725-732, 1986
- 7) Jensen L.S.. Esophageal collagen content and mechanical strength after endoscopic sclerotherapy of esophageal varices. An experimental study in rabbits. Scand J. Gastroenterol. 22, 743-749, 1987
- 8) Helpap B.. Morphological changes in the terminal oesophagus with varices, following sclerosis of the wall. Endoscopy. 13, 229-233, 1981
- 9) 鈴木博昭. 食道静脈瘤の内視鏡的硬化療法（その実際と予後）. 胃と腸. 20, 5, 489-495, 1985
- 10) 西村滋生. 内視鏡的食道静脈瘤硬化療法における基礎的、臨床的検討. Gastroenterological Endoscopy. 30, 12, 3013-3021, 1988
- 11) Staubesand J.. Elektronenmikroskopische und enzymbiochemische Untersuchungen an Blutgefassen nach Injektion von Sklerosierungsmitteln im Tierexperiment Eine Pilotstudie zur Frage der Fruhveränderungen. Swiss Med. 4a, 19-27, 1982
- 12) 折笠和栄. 食道静脈瘤硬化剤(ethanolamine oleate, Aethoxysklerolおよび純エタノール)の血管内皮細胞障害機序に関する研究. 日本消化器病学会雑誌. 86, 10, 2365-2372, 1989
- 13) 辻秀治. 食道静脈瘤硬化療法(Aethoxysklerol血管内注入による)施行例の病理組織学的検討. Gastroenterological Endoscopy. 30, 1, 38-43, 55, 1988

- 14) 社内資料 [Aethoxysklerol 1%注射液の血管内皮細胞障害作用]
- 15) 社内資料 [ラットにおける¹⁴C-ポリドカノールの薬物動態]
- 16) 社内資料 [イヌにおける¹⁴C-ポリドカノールの薬物動態]
- 17) 社内資料 [ラット静注後の¹⁴C-ポリドカノールの分布]
- 18) 社内資料 [¹⁴C-ポリドカノールのラット胎盤通過に関する研究]
- 19) 社内資料 [イヌの尿中の¹⁴C-ポリドカノールの代謝体]
- 20) 出月康夫. 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の現況—全国アンケート調査の結果から—. 日本医事新報. 3357, 24-29, 1988
- 21) 食道静脈瘤硬化療法研究会事務局. 昭和63年度食道静脈瘤硬化療法に関するアンケート調査報告—適応、使用薬剤、合併症に関して—
- 22) 熊谷義也. FO-611, ASK-010併用による内視鏡的食道静脈瘤硬化療法の臨床評価. 基礎と臨床. 23, 8, 3208-3229, 1989
- 23) 池田肇. 合併症と対策. 最新医学. 45, 6, 1188-1193, 1990
- 24) 前谷容. Minor complication (胸痛, 胸水, 発熱). 日本臨床. 48, 4, 806-810, 1990
- 25) 松本章夫. 食道潰瘍および食道狭窄に関して. 日本臨床. 48, 4, 811-815, 1990
- 26) 小原勝敏. 胃病変 (胃潰瘍, 出血性胃炎). 日本臨床. 48, 4, 816-819, 1990
- 27) 酒井昌博. 臓器障害 (腎, 肝, 肺). 日本臨床. 48, 4, 820-824, 1990
- 28) 野呂義隆. DIC, ショック. 日本臨床. 48, 4, 830-836, 1990
- 29) 山田千秋. Polidocanol (Aethoxysklerol) の一般薬理作用. 薬理と治療. 17, 4, 1521-1544, 1989
- 30) Thies E.. Tierexperimentelle Untersuchungen zur kardialen Wirkung des Varicensklerosierungsmittels Polidocanol (Aethoxysklerol). Chirurgisches Forum. 192, 313-316, 1982
- 31) Berberian D.A.. The toxicology and biological properties of laureth 9 (a polyoxyethylene lauryl ether), a new spermicidal agent. Toxicology and Applied Pharmacology. 7, 206-214, 1965
- 32) 社内資料 [Polidocanolのマウスにおける皮下および静脈内単回投与毒性試験]

- 33) 社内資料 [Polidocanolのラットにおける皮下および静脈内単回投与毒性試験]
- 34) 酒井昌博. 食道静脈瘤硬化剤Aethoxysklerolの主要臓器に及ぼす影響に関する実験的研究. 聖マリアンナ医科大学雑誌. 15, 3, 353-370, 1987
- 35) 小川仁. ASK-010のイヌにおける4週間間歇静脈内投与による亜急性毒性試験および4週間休薬による回復性試験. 基礎と臨床. 23, 3, 729-766, 1989
- 36) 社内資料 [エトキシスクレロールの催奇形性試験報告]
- 37) 社内資料 [ポリドカノールの抗原性試験]
- 38) 社内資料 [ポリドカノールの変異原性試験 (Ames試験)]
- 39) 鈴木修三. Polidocanolの変異原性試験. 実中研・前臨床研究報. 15, 1, 1-9, 1989
- 40) Haseman J.K.. Results from 86 two-year carcinogenicity studies conducted by the National Toxicology Program. Journal of Toxicology and Environmental Health. 14, 621-639, 1984
- 41) 森田晴夫. Polidocanolの筋肉内投与によるウサギ局所刺激性試験. 実中研・前臨床研究報. 15, 1, 11-18, 1989

2. その他の参考文献

- 1) 青木春夫. 食道・胃静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法などの非観血的治療成績－日本門脈圧亢進症研究会アンケート集計報告と、その考察－. 肝臓. 27, 11, 1606-1615, 1986
- 2) 西川三喜男. ポリドカノール注射剤の安定性および光分解による酸化エチレン鎖長の分布変化. 薬剤学. 50, 2, 119-124, 1990
- 3) 加藤裕久. 1%ラウロマクロゴール注射薬中のアルデヒド類の微量分析. 病院薬学. 15, 5, 332-335, 1989
- 4) 社内資料 [エトキシスクレロールの防腐効力試験]

[文献請求先]

〒 541-0045
大阪市中央区道修町二丁目5番14号
カイゲンファーマ株式会社 商品企画部 学術課
TEL 06-6202-8975
FAX 06-6202-0872

【12】参考資料

主な外国での発売状況

エトキシスクレロール（有効成分：ポリドカノール）は、ドイツで開発された注射剤で、静脈瘤（下肢静脈瘤、食道静脈瘤、痔核等）の硬化療法剤として異なる剤型（2mL アンプル及び 30mL バイアル）及び複数の含量（0.25、0.5、1、2、3、4%）でドイツを含め、現在世界 25 カ国で承認されている。

国内で承認されているエトキシスクレロール 1% 注射液（30mL バイアル）は、ドイツのほかスイス、オランダ、イタリア、スウェーデン他 12 カ国で承認されている（2001 年 7 月現在）。

【13】備考