

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

<p>下肢静脈瘤硬化剤</p> <p><b>ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL</b></p> <p><b>Polidocasklerol 0.5% Inj. 2mL</b></p> <p><b>ポリドカスクレロール 1%注 2mL</b></p> <p><b>Polidocasklerol 1% Inj. 2mL</b></p> <p><b>ポリドカスクレロール 3%注 2mL</b></p> <p><b>Polidocasklerol 3% Inj. 2mL</b></p>
--

剤 形	注 射 剤	
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬・処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)	
規 格 ・ 含 量	販 売 名	成分・規格
	ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL	1 アンプル 2mL 中に ポリドカノール 10mg を含む
	ポリドカスクレロール 1%注 2mL	1 アンプル 2mL 中に ポリドカノール 20mg を含む
	ポリドカスクレロール 3%注 2mL	1 アンプル 2mL 中に ポリドカノール 60mg を含む
一 般 名	和名：ポリドカノール(JAN) 洋名：Polidocanol(JAN)	
製 造 販 売 承 認 年 月 日 ・ 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日 : 2006年7月26日 製造販売一部変更承認年月日 : 2016年9月28日 (効能・効果、用法・用量の変更による) 薬価基準収載年月日 : 2006年9月15日 発 売 年 月 日 : 2006年12月14日	
開 発 ・ 製 造 販 売 ( 輸 入 ) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製 造 元 : クロイスラーCo.GmbH (ドイツ) 製 造 販 売 ( 輸 入 ) 元 : カイゲンファーマ株式会社 販 売 元 : 株式会社インテグラル	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	株式会社インテグラル メディカルレーザー事業部 TEL03-6417-0810 FAX03-6417-0853 受付時間 9:00 ~ 16:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.varixlaser.jp">http://www.varixlaser.jp</a>	

本IFは2021年4月改訂（第8版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

## [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

## 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	1. 警告内容とその理由	42
1. 開発の経緯	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	42
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	43
II. 名称に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	43
1. 販売名	3	5. 慎重投与内容とその理由	43
2. 一般名	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	44
3. 構造式又は示性式	3	7. 相互作用	44
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	45
5. 化学名（命名法）	3	9. 高齢者への投与	49
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	49
7. CAS 登録番号	3	11. 小児等への投与	49
III. 有効成分に関する項目	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
1. 物理化学的性質	4	13. 過量投与	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	14. 適用上の注意	49
3. 有効成分の確認試験法	4	15. その他の注意	50
4. 有効成分の定量法	4	16. その他	50
IV. 製剤に関する項目	5	IX. 非臨床試験に関する項目	51
1. 剤形	5	1. 薬理試験	51
2. 製剤の組成	5	2. 毒性試験	54
3. 注射剤の調製法	5	X. 管理的事項に関する項目	56
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	1. 規制区分	56
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	56
6. 溶解後の安定性	6	3. 貯法・保存条件	56
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	56
8. 生物学的試験法	7	5. 承認条件等	56
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	6. 包装	56
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	7. 容器の材質	56
11. 力価	7	8. 同一成分・同効薬	56
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	9. 国際誕生年月日	56
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	56
14. その他	7	11. 薬価基準収載年月日	56
V. 治療に関する項目	8	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	57
1. 効能又は効果	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
2. 用法及び用量	8	14. 再審査期間	58
3. 臨床成績	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
VI. 薬効薬理に関する項目	32	16. 各種コード	58
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32	17. 保険給付上の注意	58
2. 薬理作用	32	XI. 文献	59
VII. 薬物動態に関する項目	34	1. 引用文献	59
1. 血中濃度の推移・測定法	34	2. その他の参考文献	60
2. 薬物速度論的パラメータ	35	XII. 参考資料	61
3. 吸収	37	1. 主な外国での発売状況	61
4. 分布	37	2. 海外における臨床支援情報	61
5. 代謝	39	XIII. 備考	62
6. 排泄	40	その他の関連資料	62
7. トランスポーターに関する情報	41		
8. 透析等による除去率	41		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ポリドカスクレロール (Polidocasklerol、一般名：ポリドカノール、以下本薬) の主成分であるポリドカノールは BASF 社 (ドイツ) により 1931 年に合成された物質で、局所麻酔作用をもつことから、1936 年に局所麻酔薬として開発された。しかしその後まもなく注射部位に硬化をきたすことが判明したため、1950 年に局所麻酔剤としての使用は中止された。

1966 年クロイスラー社 (Kreussler & Co. GmbH、ドイツ) はポリドカノールの硬化作用に着目し、液状のポリドカノール製剤 (以下、特に表記しない限り単に「液状ポリドカノール」と称す) について静脈瘤・痔核の硬化剤として開発を行い、1966 年に下肢静脈瘤に対する硬化療法剤として承認を得た後、食道静脈瘤 (1967 年) 及び痔核 (1968 年) に対する効能・効果の承認を取得した。

わが国においても、堺化学工業株式会社が、「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既承認内容のまま認められた。

下肢静脈瘤については、1991 年に循環器外科医を中心とする第 1 回下肢静脈瘤硬化療法研究会が開かれ、わが国での下肢静脈瘤硬化療法が本格的にスタートすることとなった。発足以降毎年 1 回研究会が開催され、全国規模での有益な情報交換が行われている。また、その後、硬化療法手技の検討、高位結紮術等との併用、抜去切除術後になお残存する静脈瘤に対する効果等、硬化療法の有用性を示唆する研究・症例が数多く報告されている<sup>1,2)</sup>。

また 1994 年 4 月には下肢静脈瘤硬化療法が保険適用になるなど、硬化療法が下肢静脈瘤の治療法の一部を担う重要な手技であることは斯界の認めるところとなった。しかし、下肢静脈瘤硬化療法剤として承認された医薬品はなく、いわゆる院内処方としてポリドカノールが適応外使用されている状況であった。

堺化学工業株式会社は、下肢静脈瘤の硬化剤として液状ポリドカノールの開発を開始し、1994 年より開始された臨床試験において一次性下肢静脈瘤硬化剤としての有効性・安全性が確認され、2001 年 4 月 3 日に輸入承認申請を行い、2006 年 7 月 26 日付けで承認を取得した。

下肢静脈瘤硬化剤としての液状ポリドカノールの再審査期間は、4 年間 (2006 年 7 月 26 日～2010 年 7 月 25 日) とされ、当該期間中に使用成績調査 (調査実施期間：2007 年 4 月 1 日～2009 年 3 月 31 日、収集症例数：2296 例、調査施設数：265 施設)、及び製造販売後臨床試験を実施し、再審査期間中の調査結果をとりまとめ、2010 年 10 月 19 日付けで再審査申請を行った。再審査結果は 2015 年 9 月 17 日に通知され、承認内容はいずれも既承認内容のまま認められた。

一方、欧州において 1990 年代より下肢静脈瘤硬化療法に供する目的で液状ポリドカノールを空気等と混合してフォーム状に調製したもの (以下、特に表記しない限り、単に「フォーム硬化剤」と称す) を静脈内に投与することにより下肢静脈瘤を治療する硬化療法が普及した。液状ポリドカノールの製造元であるクロイスラー社は、2009 年 10 月に、1%、2% 及び 3% の液状ポリドカノールについて、フォーム硬化剤の下肢静脈瘤に対する適応に関する承認をドイツで取得した。

フォーム硬化剤を用いた「フォーム硬化療法」は、従来法と同様、外科的手術等の治療法に比較し侵襲性が低いことに加え、従来法より ①血液による硬化剤の希釈が少ない、②長時間かつ広い面積にわたって静脈壁に作用するため太い静脈にも有効である、③低濃度でも十分な効果が得られるため、硬化剤の量や濃度を低くすることができるなどの利点から、従来の液状ポリドカノールによる硬化療法に加え、国内においても近年、下肢静脈瘤の治療法として普及してきている。また、日本静脈学会主催によるフォーム硬化療法コンセンサスマーケティングの開催、欧州コンセンサスマーケティング翻訳版の学会誌への掲載など、フォーム硬化療法の標準化が進んだ状況に鑑み、カイゲンファーマ株式会社は、医学薬学上公知と判断し、ポリドカスクレロール 1% 注 2mL 及び同 3% 注 2mL についてのフォーム硬化療法を、効能・効果ならびに用法・用量へ追加する承認事項一部変更承認申請（公知申請）を 2014 年 8 月 11 日付けで行ない、2016 年 9 月 28 日付けで承認された。

現在、液状ポリドカノールの下肢静脈瘤に対する適応に関しては、本邦を含め世界 35 か国で承認され、フォーム硬化剤の下肢静脈瘤に対する適応については、世界 22 か国で承認されている（2021 年 3 月現在）。

なお、堺化学工業株式会社は、2013 年 4 月 1 日付けで医薬事業を会社分割にて、株式会社カイゲン（同日付で「カイゲンファーマ株式会社」に商号を変更）に承継させ、カイゲンファーマ株式会社がポリドカノール製剤の製造販売承認を承継した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

### (1) 試験成績からみた特徴及び有用性

ポリドカノールは血管内皮細胞障害作用を有する。

ポリドカノールを下肢静脈瘤内に注入し圧迫することで、障害された血管内壁同士が付着し線維化することにより、血流が遮断され、静脈瘤を退縮させる。

プラセボに比較し、静脈瘤消失率が高い

第Ⅲ相試験において静脈瘤の大きさ（太さ×長さ）又は広がり（短径×長径）の消失の割合（消失率）はプラセボ（ポリドカノールを含有しない製剤ブランク）に比較して静脈瘤径別の 3 群のいずれのカテゴリーにおいても優れていた（カテゴリー別濃度：C-I（瘤径 1mm 未満）;0.5%、C-II（瘤径 1mm 以上 3mm 未満）;1%、C-III（瘤径 3mm 以上）;3%）。

### (2) 硬化療法の従来の治療法に対する利点

硬化療法の適応基準は静脈瘤の太さ、伏在静脈の逆流の程度などに関係するが、通常、細い静脈瘤であるクモの巣状（web）タイプ、網目状（reticular）タイプ及びより太い静脈瘤である側枝（segmental）タイプに適しているとされ、手術に比べて低侵襲性で患者の満足度も高い。

硬化療法は外来通院により治療が可能のため、入院の必要な手術に比し治療が簡便である。伏在静脈結紮術や抜去切除術後になお残存する静脈瘤を硬化療法によって消滅できる。

### (3) フォーム硬化療法の有用性

液状ポリドカノールと比較してフォーム硬化剤は薬理作用が強く、伏在静脈瘤に対する治療にも利用可能である。但し、フォーム硬化療法において良好な治療成績を得るためには、適切なフォーム硬化剤を調製する必要がある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL

ポリドカスクレロール 1%注 2mL

ポリドカスクレロール 3%注 2mL

#### (2) 洋名

Polidocasklerol 0.5% Inj. 2mL

Polidocasklerol 1% Inj. 2mL

Polidocasklerol 3% Inj. 2mL

#### (3) 名称の由来

一般名：ポリドカノール (**polidocanol**) と硬化剤 (**scler**osing agent) からポリドカスクレロール (Polidoca-skler-ol) と命名した。

なお、同一成分薬エトキシスクレロール®1%注射液が食道静脈瘤硬化剤であることから下肢静脈瘤硬化剤として区別するため新たにポリドカスクレロールとした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ポリドカノール (JAN)

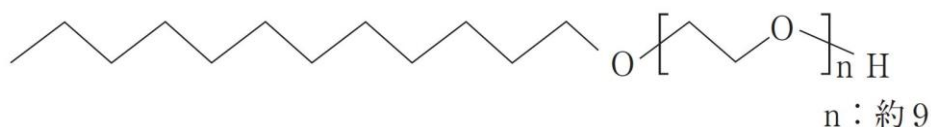
#### (2) 洋名 (命名法)

Polidocanol (JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_nH$  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

(1) 慣用名：なし

(2) 別名：なし

(3) 略号：なし

(4) 記号番号：(治験成分記号) ASK-005、ASK-010、ASK-030

### 7. CAS 登録番号

9002-92-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色又は微黄色の澄明な液、又は白色のワセリン様、若しくはろう状の固体である。

(2) 溶解性

メタノール、無水エタノールに極めて溶けやすく、水に溶けやすい。

(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

pH	10%溶液の pH は 5.0～7.0 である。
屈折率	$n_D^{30}$ : 1.4520～1.4580
酸価	1.0 以下
けん化価	2.0 以下
水酸基価	90～100
平均分子量	560～620

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存期間	結果
	温度	光	保存形態		
苛酷試験 (熱)	50℃	暗所	褐色 バイアル	3 箇月間	pH 値に若干、低下傾向が認められた。その他の項目については変化を認めず安定であった。
	室温				全ての項目について変化を認めず安定であった。
苛酷試験 (光)	25℃	蛍光灯	無色透明 バイアル	30 日間 3 箇月間	全ての項目について変化を認めず安定であった。
	室温	室内 散光			全ての項目について変化を認めず安定であった。

#### 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

- (1) 剤形の区別、外観及び性状  
注射剤（水溶液）  
本品は無色澄明の液である。
- (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等  
pH:6.8～7.8
- (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類  
窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

0.5%製剤	1 アンプル(2mL) 中ポリドカノール 10mg を含有する。
1%製剤	1 アンプル(2mL) 中ポリドカノール 20mg を含有する。
3%製剤	1 アンプル(2mL) 中ポリドカノール 60mg を含有する。

- (2) 添加物  
添加物として、リン酸水素ナトリウム二水和物、リン酸二水素カリウム及びエタノール（96%）84mg を含む。
- (3) 電解質の濃度  
該当しない
- (4) 添付溶解液の組成及び用量  
該当しない
- (5) その他  
特になし

### 3. 注射剤の調製法

フォーム硬化剤の調製方法の一例（1%、3%製剤におけるフォーム硬化療法施行時）

フォーム硬化剤は、本剤と空気又は二酸化炭素を混和し泡状に調製する。調製方法の一例は以下のとおりである。

- 1) ディスポーザブルシリンジ 2 本、滅菌済み三方活栓 1 個、滅菌済みシリンジフィルター（孔径  $0.2\mu\text{m}$ ）1 個を準備する。  
なお、調製時には、2 本のシリンジを三方活栓で連結して混和操作を行うため、シリンジはルアーロック式シリンジの使用が望ましい。
- 2) 必要量の本剤をシリンジに吸引する。
- 3) 無菌的に調製するため、必要量の空気又は二酸化炭素（本剤の 4～5 倍容量）を、滅菌済みシリンジフィルター（孔径  $0.2\mu\text{m}$ ）を通して、もう 1 本のシリンジに吸引する。
- 4) それぞれのシリンジを流路が直角になるように滅菌済み三方活栓にしっかり接続する。  
ルアーロック式シリンジを使用する際は、シリンジのオスコネクタ及びメスコ

ネクタが三方活栓としっかりと接続していることを確認する。

5) プランジャーを交互に押しして本剤と空気又は二酸化炭素を混和する。プランジャーの往復運動は 10 秒以内に 20 回行う。

6) シリンジの内容物の性状を肉眼で観察し、次の条件に適合することを確認した後使用する。

- ・肉眼で観察できる粒子径の大きな泡を認めないこと
- ・本剤又は気体の分離を認めないこと

なお、粒子径の大きな泡等を認めた場合には、プランジャーの往復運動を数回繰り返した後、上記の条件に適合することを確認し使用する。

#### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存期間		結果	
	温度	光	保存形態				
長期 保存試験	25℃	暗所	2mL 無色 ガラス アンプル	0.5% 製剤	42 箇 月間	0.5% 製剤	ほとんど変化なし。
				1% 製剤	36 箇 月間	1% 製剤	1 年を経過したあたりから 1 ロットのみ分解産物の微増が見られたが、すぐに頭打ちとなり、それ以上は変化がなかった。なお、他の測定項目にはほとんど経時変化は認められず安定であった。
				3% 製剤	42 箇 月間	3% 製剤	ほとんど変化なし。
加速試験	40℃	暗所	2mL 無色 ガラス アンプル	6 箇月間		0.5% 製剤	ほとんど変化なし。
						1% 製剤	1 ロットのみ他のロットとやや違う挙動を示し、分解産物の微増が見られた。
						3% 製剤	ほとんど変化なし。
苛酷試験 (熱)	50℃	暗所	2mL 無色 ガラス アンプル	3 箇月間		変化なし。	
	25℃						
苛酷試験 (光)	25℃	曝光 <sup>1)</sup>	2mL 無色 ガラス アンプル	10 日間		変化なし。	
		遮光 <sup>2)</sup>	2mL 無色 ガラス アンプル				

1) 総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup> 以上の曝光量

2) 容器のアンプルをアルミで被覆して遮光

#### 6. 溶解後の安定性

該当しない

#### 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

**8. 生物学的試験法**

無菌試験、エンドトキシン試験

**9. 製剤中の有効成分の確認試験法**

化学反応（沈殿生成）

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

原薬ポリドカノールの出発原料に由来する不純物、類縁物質及び原薬の分解生成物の混入が予想されるが、いずれも微量であった。

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

無色透明のガラスアンプル

**14. その他**

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

＜ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL ＞

一次性下肢静脈瘤(伏在静脈瘤の本幹を除く)の硬化退縮

＜ポリドカスクレロール 1%注 2mL、ポリドカスクレロール 3%注 2mL ＞

一次性下肢静脈瘤の硬化退縮

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 1) 伏在静脈瘤本幹の治療を行う場合には、ポリドカスクレロール 1%注 2mL 又はポリドカスクレロール 3%注 2mL を用いて、フォーム硬化療法にて行うこと。
- 2) 液状硬化療法について、直径 8mm を超える一次性下肢静脈瘤に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- 3) フォーム硬化療法について、直径 12mm を超える一次性下肢静脈瘤に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

### 2. 用法及び用量

#### 1. ポリドカスクレロール0.5%注2mL：

直径1mm未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1穿刺あたり0.1～0.5mLを基準として静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下とする。

1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。

#### 2. ポリドカスクレロール1%注2mL：

液状硬化療法で使用する場合：

直径1mm以上3mm未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1穿刺あたり0.5～1mLを基準として静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下とする。

1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。

フォーム硬化療法で使用する場合：

小型の一次性下肢静脈瘤を対象に、静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。1穿刺あたりの最大投与量は、対象となる静脈瘤の大きさに応じてフォーム硬化剤として2～6mLとする。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下、かつ、フォーム硬化剤として10mL以下とする。

1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。

#### 3. ポリドカスクレロール3%注2mL：

液状硬化療法で使用する場合：

直径3mm以上8mm以下の一次性下肢静脈瘤を対象に、1穿刺あたり0.5～1mLを基準として静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下とする。

1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。

フォーム硬化療法で使用する場合：

中型又は大型の一次性下肢静脈瘤を対象に、静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。

1穿刺あたりの最大投与量は、対象となる静脈瘤の大きさに応じてフォーム硬化剤として4～6mLとする。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下、かつ、フォーム硬化剤として10mL以下とする。

1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

**[共通（液状硬化療法、フォーム硬化療法で使用する場合）]**

1) 使用薬剤及び体重別の1日上限投与量は下表を参照すること。

使用薬剤	患者体重	1日上限 投与量
ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL	50kg	20.0 mL
	60kg	24.0 mL
	70kg	28.0 mL
ポリドカスクレロール 1%注 2mL	50kg	10.0 mL
	60kg	12.0 mL
	70kg	14.0 mL
ポリドカスクレロール 3%注 2mL	50kg	3.3 mL
	60kg	4.0 mL
	70kg	4.6 mL

**[液状硬化療法で使用する場合]**

1) 静脈瘤径別の使用薬剤は下表を参照し、**注入量は必要最小限にとどめること。**

静脈瘤径	使用薬剤
直径 1mm 未満	ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL
直径 1mm 以上 3mm 未満	ポリドカスクレロール 1%注 2mL
直径 3mm 以上 8mm 以下	ポリドカスクレロール 3%注 2mL

2) 投与方法

静脈針又は翼状針を静脈瘤内に穿刺して血液の逆流等で瘤内に穿刺されていることを確認し、ポリドカスクレロール 1%注 2mL、ポリドカスクレロール 3%注 2mL を投与する場合はまず生理食塩液等を注入し瘤内の血液をなるべく除外したのち、**本剤をゆっくり注入する。**注入後は、直ちに枕子等で圧迫後、弾力包帯又は弾力ストッキングを装着し、投与部位の血管内皮を接着させ、積極的に歩行させるか、屈伸運動を行い、深部静脈血栓形成の防止に努める。

3) 投与後処置

弾力包帯又は弾力ストッキングを用い、圧迫は最低1週間行う。圧迫1週間後に下肢検査を行う。血栓切除術はこの時点で行う。その後弾力ストッキングで約1カ月間圧迫する。

4) 3%製剤では、有害事象の発現頻度が比較的高く、患者の選択も含め、慎重に投与すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

**[フォーム硬化療法で使用する場合]**

1) 静脈瘤サイズ別の使用薬剤及び1 穿刺あたりの投与量は下表を参照し、**注入量は必要最小限にとどめること。**

ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL はフォーム硬化療法には使用しないこと。

静脈瘤のサイズ	静脈瘤の例	使用薬剤	1 穿刺あたりの投与量
小型	側枝静脈瘤	ポリドカスクレロール 1%注 2mL	通常 4mL 以下(最大 6mL 以下)
	不全穿通枝		通常 2mL 以下(最大 4mL 以下)
中型又は大型	小伏在静脈瘤	ポリドカスクレロール 3%注 2mL	通常 4mL 以下
	大伏在静脈瘤		通常 4mL 以下(最大 6mL 以下)

2) フォーム硬化剤の調製方法

- ・細菌による汚染を避けるため、フォーム硬化剤の調製は投与直前に行うこと。
- ・フォーム硬化剤の調製方法は Tessari 法等を用いること（「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照）。
- ・調製したフォーム硬化剤は速やかに使用し、余剰のフォーム硬化剤は廃棄すること。

### 3) 投与方法

- ・25G 又はそれより太い静脈針、もしくは翼状針を静脈瘤内に穿刺して血液の逆流等で瘤内に穿刺されていることを確認し、**下肢を挙上させ、フォーム硬化剤をゆっくり注入する。**
- ・フォーム硬化剤の注入は、原則として超音波ガイド下で行うこと。
- ・大伏在静脈瘤及び小伏在静脈瘤に対しては、伏在大腿静脈接合部より最低 8 ～ 10cm 離れた部位にフォーム硬化剤を注入する。超音波検査で深部静脈系に大量のフォームを認めた際には、患者に足関節の背屈などの筋活動を行わせること。

### 4) 投与後処置

#### ・圧迫方法

フォーム硬化剤を注入後、投与部位を被覆し、2 ～ 5 分間の下肢の運動を避け、バルサルバ法や筋活動を行わせないように努めること。

投与部位の圧迫は、即時圧迫を避け、大伏在静脈及び小伏在静脈の治療においては約 10 分後、側枝静脈瘤、再発静脈瘤又は穿通枝静脈の治療においては約 5 分後に枕子等で圧迫後、弾力包帯又は弾カストッキングを装着し圧迫すること。

#### ・圧迫期間

弾力包帯又は弾カストッキングを用い、圧迫は最低 1 週間行う。圧迫 1 週間後に下肢検査を行う。血栓切除術はこの時点で行う。その後弾カストッキングで約 1 カ月間圧迫する。

- 5) 3%製剤では、有害事象の発現頻度が比較的高く、患者の選択も含め、慎重に投与すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

#### <参考>

フォーム硬化療法の用法及び用量等に関して手引書が発行されている。<sup>4)</sup>

## 3. 臨床成績

フォーム硬化療法に関するデータについては、【**外国で実施されたフォーム療法に関する製造販売後臨床試験（ESAF 試験）**】を参照のこと。

### (1) 臨床データパッケージ

評価資料（2006 年 7 月 26 日承認時）

試験区分		試験の種類	対象	症例計数	投与期間
第 I 相試験	単回投与	オープン（漸増）	一次性下肢静脈瘤患者	19 例	単回
後期第 II 相試験	用量設定試験	オープン	一次性下肢静脈瘤患者	161 例	1～4 回 (1 週間隔)
	用量設定試験	オープン	一次性下肢静脈瘤患者	100 例	1～4 回 (1 週間隔)
第 III 相比較試験		二重盲検 (プラセボ対照)	一次性下肢静脈瘤患者	86 例	単回
臨床薬理試験	血漿中濃度	オープン	一次性下肢静脈瘤患者	6 例	単回

一部変更承認（2016 年 9 月 28 日）は公知申請に基づくため、本項目に該当しない。

## (2) 臨床効果

### 【国内第Ⅱ・Ⅲ相試験】

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の総評価症例 301 例中、該当濃度で静脈瘤消失効果の判定が行われた 155 例についての臨床試験の概要はつぎのとおりである。<sup>5),6)</sup>

#### 静脈瘤治療効果

##### ・第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）<sup>5)</sup>

薬剤濃度	静脈瘤径	症例数	有効率 <sup>注1)</sup>
0.5%	1mm 未満	13 例	9/13 (69.2%)
1%	1mm 以上 3mm 未満	15 例	13/15 (86.7%)
3%	3mm 以上	14 例	14/14 (100%)

注 1) 有効率：静脈瘤治療効果（1 回投与で静脈瘤が 50%以上縮小）を示した症例の割合

##### ・第Ⅱ相試験（オープン試験）<sup>6)</sup>

薬剤濃度	静脈瘤径	症例数	有効率 <sup>注2)</sup>
0.5%	1mm 未満	37 例	35/37 (94.6%)
1%	1mm 以上 3mm 未満	51 例	50/51 (98.0%)
3%	3mm 以上	25 例	25/25 (100%)

注 2) 有効率：静脈瘤治療効果（1 回投与で静脈瘤が 50%以上縮小又は複数回投与で完全消失）を示した症例の割合

・効果判定は硬化療法の 1 ヶ月後に行っており、その後の再発に関する情報は収集していない。

#### [試験方法概要]

方法：至適のポリドカノール濃度 0.5%、1%、3%を用い、瘤径 1mm 未満の一次性下肢静脈瘤：50 例、瘤径 1mm 以上 3mm 未満の一次性下肢静脈瘤：66 例、直径 3mm 以上の一次性下肢静脈瘤：39 例に静脈瘤内に 1 回の総投与量は 2mg/kg 以下とし、静脈瘤径に応じて下表のように投与した。

効果判定は投与 1 ヶ月後におこなった。

静脈瘤径	薬剤濃度	1 穿刺あたりの投与量*
1mm 未満	0.5%	0.1~0.5mL
1mm 以上 3mm 未満	1%	0.1~1mL
3mm 以上	3%	0.5~1mL

\*：総投与量は 2mg/kg 以下

評価方法：治療の対象静脈瘤を立位で太さ×長さ又は長さが測定不可能な場合広がり（長径×短径）を測定し、投与前と投与 1 ヶ月後の静脈瘤の消失の程度を主要評価項目（対象静脈瘤）効果判定基準を基に著効、有効、やや有効、無効、悪化を判定し、著効及び有効と判定された症例をあわせて有効とし有効率を評価した。

#### 評価方法・評価基準

##### 主要評価項目（対象静脈瘤）効果判定基準

	著効	有効	やや有効	無効	悪化
第Ⅱ相試験	1 回の投与で完全消失	1 回の投与で 5 割以上又は反復投与で完全消失	1 回の投与又は反復投与で 5 割未満の消失	変化なし	悪化
第Ⅲ相試験	1 回の投与で完全消失 (参考)血流完全遮断	1 回の投与で 5 割以上の消失 (参考)血流ほぼ遮断	1 回の投与で 5 割未満の消失 (参考)血流一部遮断	変化なし	悪化

### (3) 臨床薬理試験

#### 【国内第 I 相試験】<sup>3)</sup>

ポリドカノールは投与局所の静脈を閉塞させることから、一次性下肢静脈瘤患者を対象として実施した。

ヨーロッパを中心とした下肢静脈瘤硬化療法が投与量 2mg/kg 以下で行われていること、国内では 1~3mg/kg の臨床報告例が多数あること、及び非臨床試験の結果から、投与開始量を 0.5mg/kg 以下と設定し、漸増法による試験を実施した。

1 施設において一次性下肢静脈瘤患者 19 例を対象に漸増法にて低用量群(0.11~0.47mg/kg)、中用量群(0.56~1.38mg/kg)各 6 例、高用量群(1.58~2mg/kg)7 例への単回投与による安全性、忍容性、耐用性を主に、併せて有効性についても検討した。その結果、最高投与量の 2mg/kg まで全身性の有害事象は認められなかった。投与部位における局所性の有害事象として、瘤内血栓、局所痛、静脈痛が認められた。瘤内血栓は血栓除去の処置、又は時間経過により全例回復し、局所痛静脈痛も軽度で処置を必要とせず特に問題となる例は認められなかった。臨床検査値(血液、血液生化学、尿)では、被験薬との関係が疑われる症例が 6 例認められたが、いずれも用量反応性はなく、また変動も正常範囲内で、特に問題となるものはなかった。従って、一次性下肢静脈瘤の患者に対し 2mg/kg 以下の投与で、局所の作用を除いて、安全性は問題ないと考えられた。

#### 局所性有害事象

投与量群	例数	有害事象		軽度の有害事象で特に処置を必要としない	有害事象・合併症はあるが処置 <sup>*1</sup> により、支障なし	重篤な有害事象・合併症あり 治療継続困難
		なし	あり			
低用量 (0.11~0.47mg/kg)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	局所痛 : 2 発赤 : 1	瘤内血栓 : 3	0
中用量 (0.56~1.38mg/kg)	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	瘤内血栓 : 1 皮下出血斑 : 1 局所痛 : 1	瘤内血栓 : 2	0
高用量 (1.58~2.00mg/kg)	7	0 (0%)	7 (100%)	瘤内血栓 : 1 むくみ : 1 こむら返り : 1 静脈痛 : 1	瘤内血栓 : 5	0

注) 重複症例あり

\*1 処置 : 瘤内血栓除去

### (4) 探索的試験

#### 【国内後期第 II 相試験】<sup>6)</sup>

第 I 相試験において 2mg/kg までの安全性が確認できたことより、静脈瘤の径(太さ)により 3 群(瘤径 1mm 未満、瘤径 1mm 以上 3mm 未満、瘤径 3mm 以上)に分類し、各瘤径における至適濃度の推定を行うため 0.5%、1%、2%、3% の 4 濃度による open study を実施した。

#### (試験方法)

瘤径 1mm 未満で 0.5% を 22 例、1% を 21 例に、瘤径 1mm 以上 3mm 未満では 1% を 27 例、2% を 30 例に、瘤径 3mm 以上では 2% を 35 例、3% を 26 例に投与した。

#### (結果)

##### ① 静脈瘤消失効果

瘤径 1mm 未満、瘤径 1mm 以上 3mm 未満では有効率について差が認められなかったが、瘤径 3mm 以上については 3% が 2% と比較し有意に優れていた。



瘤径1mm未満

薬物濃度	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	検定結果
0.5%	10 (55.6)	7 (38.9)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)	18	p=0.767 <sup>1)</sup> 有効率: p=1.000 <sup>2)</sup> p=0.614 <sup>3)</sup>
	17(有効率 94.5)		1(5.6)				
1%	9 (50.0)	7 (38.9)	2 (11.1)	0 (0)	0 (0)	18	
	16(有効率 88.9)		2(11.1)				

( ) %

瘤径1mm以上3mm未満

薬物濃度	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	検定結果
1%	17 (73.9)	5 (21.7)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	23	p=0.422 <sup>1)</sup> 有効率: p=0.983 <sup>2)</sup> p=0.489 <sup>3)</sup>
	22(有効率 95.7)		1(4.3)				
2%	20 (83.3)	4 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24	
	24(有効率 100)		0(0)				

( ) %

瘤径3mm以上

薬物濃度	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	検定結果
2%	16 (55.2)	7 (24.1)	6 (20.7)	0 (0)	0 (0)	29	p=0.022 <sup>*,1)</sup> 有効率: p=0.048 <sup>*,2)</sup> p=0.025 <sup>*,3)</sup>
	23(有効率 79.3)		6(20.7)				
3%	19 (76.0)	6 (24.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25	
	25(有効率 100)		0(0)				

( ) %

1) : 累積  $\chi^2$  検定 2) :  $\chi^2$  検定 3) : Fisher の直接確率計算法 \* :  $p < 0.05$

② 安全性

局所性有害事象

瘤径1mm未満

被験薬	有害事象なし	有害事象あり		計	検定結果
		軽度	処置で支障なし		
0.5%	15(68.2)	7(31.8)	0(0)	22	p=0.374 <sup>1)</sup> 発現率: p=0.920 <sup>2)</sup> p=0.919 <sup>3)</sup>
		7(発現率 31.8)			
1%	15(71.4)	4(19.0)	2(9.5)	21	
		6(発現率 28.6)			

( ) %

局所性有害事象の内訳

被験薬	軽 度	処置で支障なし
0.5%	7 瘤内血栓 (1) 色素沈着 (6)	0
1%	4 瘤内血栓 (3) 色素沈着 (1)	2 水疱 (1) : 軟膏塗布 水疱・びらん (1) : 軟膏塗布

瘤径1mm以上3mm未満

被験薬	有害事象なし	有害事象あり		計	検定結果
		軽 度	処置で支障なし		
1%	13(48.1)	11(40.7)	3(11.1)	27	p=0.759 <sup>1)</sup> 発現率: p=0.725 <sup>2)</sup> p=0.599 <sup>3)</sup>
		14(発現率 51.8)			
2%	12(40.0)	16(53.3)	2( 6.6)	30	
		18(発現率 60.0)			

( ) %

(局所性有害事象の内訳)

被験薬	軽 度	処置で支障なし
1%	11 瘤内血栓 (3) 色素沈着 (5) 瘤内血栓・色素沈着 (3)	3 瘤内血栓 (2) : 血栓除去 瘤内血栓・色素沈着 (1) : 血栓除去
2%	16 瘤内血栓 (3) 色素沈着 (6) 瘤内血栓・色素沈着 (5) 瘤内血栓・色素沈着・ 静脈炎 (1) 色素沈着・内出血 (1)	2 瘤内血栓・色素沈着 (2) : 血栓除去

瘤径 3mm 以上

被験薬	有害事象なし	有害事象あり		計	検定結果
		軽 度	処置で支障なし		
2%	9(28.1)	17(53.1)	6(18.8)	32	p=0.110 <sup>1)</sup> 発現率: p=0.944 <sup>2)</sup> p=0.609 <sup>3)</sup>
		23(発現率 71.9)			
3%	8(30.8)	8(30.8)	10(38.5)	26	
		18(発現率 69.3)			

( ) %

## (局所性有害事象の内訳)

被験薬	軽 度	処置で支障なし
2%	17 瘤内血栓 (7) 色素沈着 (5) 瘤内血栓・色素沈着 (4) 皮下出血 (1)	6 瘤内血栓 (4) : 血栓除去 瘤内血栓・色素沈着 (2) : 血栓除去
3%	8 瘤内血栓 (1) 色素沈着 (2) 瘤内血栓・色素沈着 (5)	10 瘤内血栓 (5) : 血栓除去 色素沈着 (1) : 軟膏塗布 瘤内血栓・色素沈着 (1) : 血栓除去 瘤内血栓・色素沈着・静脈炎 (1) : 血栓除去 色素沈着・浮腫 (1) : 弾性ストッキング着用 皮膚そう痒感 (1) : 軟膏塗布

1) : 有害事象ありで「軽度」、「処置で支障なし」を要因として $\chi^2$ 検定

2) :  $\chi^2$ 検定 3) : Fisher の直接確率計算法

臨床検査値では、ポリドカノールによる溶血作用の影響が推察される、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットで投与前値と比較して減少しており、有意差が認められた。しかし、個々の症例では特に治療上問題となるものではなかった。

その他、自覚症状、患者満足度では、いずれの群においても各濃度間で差は認められなかった。以上の結果より、瘤径 3mm 以上では 3% を至適濃度と決定できたが、瘤径 1mm 未満、瘤径 1mm 以上 3mm 未満についてはさらに有効性、安全性の検索を行い、用法・用量を決定したのち、第Ⅲ相試験へ移行すべきと考えられた。

【国内後期第Ⅱ相追加試験】<sup>6)</sup>

後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、21 施設で瘤径 1mm 未満、瘤径 1mm 以上 3mm 未満についてさらに低濃度で有効性、安全性について検討した。

局所性有害事象の発現率に有意差が認められるものの、治療上問題とならないことから、対象静脈瘤の消失率を有効性の評価判定基準として瘤径 1mm 未満は 0.5%、瘤径 1mm 以上 3mm 未満は 1% を至適濃度と決定することができたため、第Ⅲ相試験へ移行することとした。

## (試験方法)

瘤径 1mm 未満では 0.25% を 20 例、0.5% を 24 例に、瘤径 1mm 以上 3mm 未満では 0.5% を 27 例、1% を 29 例に割り付け投与した。

## (結果)

## ① 静脈瘤消失効果

静脈瘤消失に対する有効率は瘤径 1mm 未満 0.25% で 38.9%、0.5% で 94.7%、瘤径 1mm 以上 3mm 未満では 0.5% で 73.1%、1% で 100% でありいずれも有意差が認められた。

瘤径 1mm 未満

被験薬	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	検定結果
0.25%	2 (11.1)	5 (27.8)	7 (38.9)	4 (22.2)	0 (0)	18	p<0.001 <sup>1)</sup>
	7(有効率 38.9)		11(61.1)				
0.5%	15 (78.9)	3 (15.8)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	19	有効率: p<0.001 <sup>2)</sup>
	18(有効率 94.7)		1(5.3)				

( ) %

瘤径 1mm 以上 3mm 未満

被験薬	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	検定結果
0.5%	11 (42.3)	8 (30.8)	7 (26.9)	0 (0)	0 (0)	26	p=0.001 <sup>1)</sup>
	19(有効率 73.1)		7(26.9)				
1%	22 (78.6)	6 (21.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28	有効率: p=0.004 <sup>2)</sup>
	28(有効率 100)		0(0)				

1) : 累積  $\chi^2$  検定    2) : Fisher の直接確率計算法    ( ) %

局所性有害事象

瘤径 1mm 未満

被験薬	有害事象なし	有害事象あり		計	検定結果
		軽 度	処置で支障なし		
0.25%	16(84.2)	3(発現率 15.8)		19	p=0.156 <sup>1)</sup>
		1(5.3)	2(10.5)		
0.5%	17(73.9)	6(26.1)	0(0)	23	p=0.477 <sup>2)</sup>
		6(発現率 26.1)			

( ) %

(局所性有害事象の内訳)

被験薬	軽 度	処置で支障なし
0.25%	1 瘤内血栓	2 瘤内血栓 (2) : 血栓除去
0.5%	6 瘤内血栓 (2) 瘤内血栓・色素沈着 (1) 色素沈着 (1) 色素沈着・発赤 (1) 痂皮形成 (1)	0

瘤径 1mm 以上 3mm 未満

被験薬	有害事象なし	有害事象あり		計	検定結果
		軽 度	処置で支障なし		
0.5%	21 (77.8)	5 (18.5)	1 (3.7)	27	p=1.000 <sup>1)</sup>
		6 (発現率 22.2)			
1%	13 (44.8)	14 (48.3)	2 (6.9)	29	発現率: p=0.015 <sup>*,2)</sup>
		16 (発現率 55.2)			

( ) %

(局所性有害事象の内訳)

被験薬	軽 度	処置で支障なし
0.5%	5 瘤内血栓 (3) 色素沈着 (1) 瘤内血栓・色素沈着 (1)	1 瘤内血栓 (1): 血栓除去
1%	14 瘤内血栓 (4) 色素沈着 (2) 瘤内血栓・色素沈着 (8)	2 瘤内血栓 (1): 血栓除去 瘤内血栓・色素沈着 (1): 血栓除去

1): 有害事象ありで「軽度」、「処置で支障なし」を要因として $\chi^2$ 検定

2): Fisher の直接確率計算法 \* : p<0.05

処置を要した有害事象の内訳は瘤内血栓 5 例(C-I (瘤径 1mm 未満):0.25%、2 例、C-II (瘤径 1mm 以上 3mm 未満):0.5%、1 例、1%、2 例)であり、いずれも経過観察時に小切開による血栓の排除が行われ、全例回復した。

## (5) 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

#### 【国内第Ⅲ相試験】<sup>5)</sup>

二重盲検比較試験により本剤の臨床上的有用性を検証した。すなわち後期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相追加試験結果からポリドカノールの至適濃度として、静脈瘤径 1mm 未満については 0.5%、瘤径 1mm 以上 3mm 未満については 1%、瘤径 3mm 以上については 3% を決定し、既存の承認薬がないことから、対照薬には主薬を抜いたブランク製剤（プラセボ）を用いた。

(試験方法)

対象疾患、検査・観察項目、評価方法及び評価基準は後期第Ⅱ相試験と同様とし第Ⅲ相試験を実施した。治療は 1 回のみとし反復治療は行わなかった。

(結果)

#### ① 静脈瘤消失効果

1 回治療での静脈瘤消失に対する有効率は瘤径 1mm 未満で 69.2%、瘤径 1mm 以上 3mm 未満で 86.7%、瘤径 3mm 以上で 100% でプラセボに対して有意差が認められた。

瘤径 1mm 未満

治験薬	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計
0.5%	5 (38.5)	4 (30.8)	1 (7.7)	3 (23.1)	0 (0)	13 例
	9(有効率 69.2)		4(30.8)			
プラセボ	1 (7.1)	0 (0)	2 (14.3)	11 (78.6)	0 (0)	14 例
	1(有効率 7.1)		13(92.9)			

( ) %

瘤径 1mm 以上 3mm 未満

治験薬	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計
1%	9 (60.0)	4 (26.7)	0 (0)	2 (13.3)	0 (0)	15 例
	13(有効率 86.7)		2(13.3)			
プラセボ	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	10 (90.9)	0 (0)	11 例
	0(有効率 0)		11(100)			

( ) %

瘤径 3mm 以上

治験薬	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計
3%	12 (85.7)	2 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 例
	14(有効率 100)		0(0)			
プラセボ	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	10 (90.9)	0 (0)	11 例
	1(有効率 9.1)		10(90.9)			

( ) %

② 安全性

治験薬が投与された全症例で、重篤な有害事象の発現は認められなかった。また全身性有害事象は発現しなかった。局所性有害事象としては治験薬投与による瘤内血栓、それに伴う色素沈着が主であった。

その他、皮膚炎、皮下出血斑等が認められた。

これらの有害事象はポリドカノールの薬理作用や注射によって発現が予想されたものであった。

局所性有害事象

瘤径 1mm 未満

治験薬	局所性有害事象なし	局所性有害事象あり						総計	検定 <sup>1)</sup>
		かゆみ	瘤内血栓	色素沈着	発赤	皮膚炎	計		
0.5%	9 (64.3)	1 (7.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (14.3)	7 [5] (35.7)	14	N.S.
プラセボ	13 (92.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	1 [1] (7.1)	14	

( ) %、[ ] 重複を除く症例数

瘤径 1mm 以上 3mm 未満

治験薬	局所性有害事象なし	局所性有害事象あり								総計	検定 <sup>1)</sup>	
		かゆみ	瘤内血栓	紅斑・びらん	重量感	色素沈着	皮下出血斑	皮疹	水疱			計
1%	5 (31.3)	1 (6.3)	4 (25.0)	0 (0)	1 (6.3)	5 (31.3)	3 (18.8)	0 (0)	3 (18.8)	17 [11] (68.8)	16	N.S.
プラセボ	9 (75.0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0)	3 [3] (25.0)	12	

瘤径 3mm 以上

治験薬	局所性有害事象なし	局所性有害事象あり								総計	検定 <sup>1)</sup>
		圧痛 筋満感 緊満感 湿疹 灼熱感 重量感 皮下出血斑 だるさ	むくみ 疼痛	瘤内 血栓	皮膚炎	色素 沈着	水疱	発赤	計		
3%	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	10 (66.7)	0 (0)	4 (26.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	29 [13] (86.7)	15	有意差あり <sup>2)</sup>
プラセボ	9 (60.0)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	7 [6] (40.0)	15	

( ) %、[ ] 重複を除く症例数

1) : 発現頻度について Fisher の直接確率計算法 (両側 5%)、N.S.: 有意水準 5% で有意差なし

2) : 有害事象の有無 p=0.020 (p<0.05)、瘤内血栓 p=0.020 (p<0.01)、他の事象 N.S.: 有意水準 5% で有意差なし

■ : 症例数 (局所性有害事象項目、重複あり)

局所性の有害事象で担当医師が治験薬との因果関係があると判断した事象は瘤内血栓、色素沈着が主で、他は局所のかゆみ、圧痛、緊満感、湿疹、疼痛であった。

瘤内血栓、色素沈着

局所性有害事象で瘤内血栓、色素沈着は発生頻度が高かった。瘤内血栓はポリドカノールの薬理作用である血管内皮細胞障害に基づくもので、色素沈着は血栓等のヘモグロビンやヘモリジゲンによるものと考えられる。

## 【外国で実施された第Ⅲ相試験 その1 (参考)】<sup>7)</sup>

米国の静脈血管疾患専門施設でポリドカノール (Polidocanol) を主成分としたAethoxysklerolとテトラデシルスルホン酸ナトリウム (Sodium tetradecyl sulfate) を主成分としたSotradecolの二重盲検比較試験が実施された。

### (試験方法)

Aethoxysklerol群72例、Sotradecol群77例、計149例が治験を完了した。

### (結果)

#### ① 静脈瘤消失効果

Aethoxysklerolは静脈瘤を消失させる点でSotradecolと同様に有効であった。

医師3人の評価による臨床的改善度は全体で、AethoxysklerolはSotradecolに比して有意に高かった (p=0.020)。

治療に対する患者の全般的な満足度について、静脈瘤径全体では満足・とても満足と答えたのはAethoxysklerol群は70.9%、Sotradecol群は71.8%で有意な差はなかった。

### 静脈瘤の消失

治験薬 <sup>1)</sup>	静脈径 ≤1mm		静脈径 >1-3mm		静脈径 >3-6mm		全 体	
	A N=32	B N=26	A N=28	B N=27	A N=27	B N=27	A N=87	B N=80
消失 N(%)								
完全消失	5(15.6)	8(30.8)	7(25.0)	5(18.5)	7(25.9)	10(37.0)	19(21.8)	23(28.8)
その他	27(84.4)	18(69.2)	21(75.0)	22(81.5)	20(74.1)	17(63.0)	68(78.2)	57(71.2)
消失スコア <sup>2)</sup>								
平均	4.20	4.51	4.29	4.31	4.48	4.56	4.32	4.46
SD	0.67	0.47	0.76	0.62	0.47	0.45	0.69	0.52
最小値	1.00	3.33	2.00	2.83	3	3.33	1.00	2.83
最大値	5	5	5	5	5	5	5	5
P値 <sup>3)</sup>	0.055		0.832		0.581		0.117	

1) : A: Sotradecol, B: Aethoxysklerol

2) : 消失スコア (1-5点) : 1=治療前より悪化、2=治療前と同じ、3=若干消失、4=大きく消失、5=完全に消失 ; 3人の評価の平均値

3) : Aethoxysklerol (B)に対するSotradecol (A)のP値 ; 2元分散分析 (ANOVA)

### 臨床的改善度\*

統計値	静脈径 ≤1mm		静脈径 >1-3mm		静脈径 >3-6mm		全 体	
	A N=32	B N=26	A N=28	B N=27	A N=27	B N=27	A N=87	B N=80
平均	6.67	8.46	6.79	7.22	7.42	7.46	6.94	7.70
SD	2.65	1.46	2.23	2.54	1.76	1.95	2.26	2.08
最小値	0.00	4.00	1.33	1.67	3.00	3.00	0.00	1.67
最大値	9.67	10.00	9.50	10.00	9.83	10.00	9.83	10.00
P値 <sup>2)</sup>	NA**		NA**		NA**		0.020	

\* 臨床的改善度 (0-10点) : 0=改善なし、又は治療前より悪化、10=美容的効果も完全 ; カテゴリー分類では、0-2=不可 (poor)、2-4=可 (fair)、4-6=やや良好 (moderate)、6-8=良好 (good)、8-10=著しく良好 (excellent) ; 3人の評価の平均値

1) : A: Sotradecol, B: Aethoxysklerol

2) : Aethoxysklerol (B)に対するSotradecol (A)のp値 ; 2元分散分析 (ANOVA)

\*\* NA : 適応なし

#### ② 安全性

Aethoxysklerol投与群の81例 (97.6%)、Sotradecol投与群の91例 (100%)が有害事象を起こした。

もっとも報告が多かった有害事象は、斑状出血と色素沈着過度であった。

皮膚壊死は、硬化剤の静脈瘤外へ投与によることに関連した、手技上の問題での有害事象である。Sotradecol群の5例が、この有害事象を起こした。



Aethoxysklerolは、Sotradecolに比して静脈瘤の臨床的改善度が大きく、腫張、皮膚壊死の発現率が低かった。

### 【外国で実施された第Ⅲ相試験 その2(参考)】<sup>8)</sup>

米国のクリニックで二重盲検比較試験が実施された。

#### (試験方法)

3つの静脈瘤径別グループに各50例、合計150名が治験に参加し142例が（Aethoxysklerol群73例、Sotradecol群69例）治験実施計画書どおり治験を完了した。

#### (結果)

##### ① 静脈瘤消失効果

Aethoxysklerolは、静脈瘤の消失、臨床的改善度で、Sotradecolと同程度に有効であった。

#### 静脈瘤の消失

治験薬 <sup>1)</sup>	静脈径 ≤1mm		静脈径 >13mm		静脈径 >3-6mm		全 体	
	A N=21	B N=25	A N=23	B N=23	A N=25	B N=25	A N=69	B N=73
消失 N(%)								
完全消失	5 (23.8)	4 (16.0)	3 (13.0)	6 (26.1)	4 (16.0)	8 (32.0)	12 (17.4)	18 (24.7)
その他	16 (76.2)	21 (84.0)	20 (87.0)	17 (73.9)	21 (84.0)	17 (68.0)	57 (82.6)	55 (75.3)
消失スコア <sup>2)</sup>								
平均	4.30	3.96	4.00	4.28	4.27	4.51	4.19	4.25
SD	0.50	0.83	0.83	0.89	0.63	0.46	0.67	0.77
最小値	3.33	1.33	1.50	1.67	2.67	3.50	1.50	1.33
最大値	5	5	5	5	5	5	5	5
P 値 <sup>3)</sup>	0.104		0.191		0.219		0.117	

1) : A: Sotradecol, B: Aethoxysklerol

2) : 消失スコア (1-5 点) : 1=治療前より悪化、2=治療前と同じ、3=若干消失、4=大きく消失、5=完全に消失 ; 3人の評価の平均値

3) : Aethoxysklerol (B) に対する Sotradecol (A) の P 値 ; 2 元分散分析 (ANOVA)

#### 臨床的改善度\*

治験薬 <sup>1)</sup>	静脈径 ≤1mm		静脈径 >1-3mm		静脈径 >3-6mm		全 体	
	A N=21	B N=25	A N=23	B N=23	A N=25	B N=25	A N=69	B N=73
平均	6.89	6.70	5.55	7.00	6.52	7.35	6.31	7.02
SD	2.18	2.10	1.94	2.44	2.10	1.84	2.12	2.12
最小値	0.83	0.83	1.33	0.67	3.00	2.67	0.83	0.67
最大値	9.83	9.67	8.83	9.67	9.67	9.67	9.83	9.67
P 値 <sup>2)</sup>	NA**		NA**		NA**		0.051	

\* 臨床的改善度 (0-10 点) : 0=改善なし、又は治療前より悪化、10=美容的効果も完全 ; カテゴリー分類では、0-2=不可 (poor)、2-4=可 (fair)、4-6=やや良好 (moderate)、6-8=良好 (good)、8-10=著しく良好 (excellent) ; 3人の評価の平均値

1) : A: Sotradecol, B: Aethoxysklerol

2) : Aethoxysklerol (B) に対する Sotradecol (A) の P 値 ; 2 元分散分析 (ANOVA)

\*\* NA : 適応なし

##### ② 安全性

Aethoxysklerol群の66例 (88.0%)、Sotradecol群の67例 (89.3%) が有害事象を起こした。

Aethoxysklerol、Sotradecolの有害反応はいずれも、薬物の薬理的特徴あるいは薬剤投与法 (注

射) から予想された反応であった。疼痛、炎症、腫張、局所アレルギー、血栓、斑状出血、色素沈着過度、血管新生は、いずれも注射した薬剤及び、血管内皮に対する薬剤の既知の作用に関連し、短時間の疼痛も注射針による穿刺に関連していた。両群とも、報告が多かった有害事象は、色素沈着過度、静脈血栓、斑状出血、疼痛であった。

皮膚壊死は、硬化剤の血管外へ投与によることに関連した、手技上の問題での有害事象で、Aethoxysklerol群の2例とSotradecol群の3例がこの有害事象を起こした。発生した皮膚壊死は、いずれも、試験終了までに完全に治癒した。

Aethoxysklerol投与直後に、2例で、口腔内に後味(味覚残留)が起こった。2例とも持続時間は短く、後遺症はなかった。また、1例で、Aethoxysklerol投与直後にヒリヒリ感(感覚異常)を起こしたが、持続時間は短く、後遺症もなかった。即時全身反応の有害事象の発現はなかった。

遅延局所反応である静脈血栓、斑状出血、皮膚壊死、色素沈着過度、血管新生の各変量について、Aethoxysklerol群とSotradecol群の間に有意差はなかった。

手技は硬化療法において決定的に重要で、技術が劣っていると血栓形成頻度が高くなる。そして、血栓が形成されると、色素沈着過度も起こりやすい。両薬剤群とも、静脈血栓を起こした患者の色素沈着過度の重篤度は、静脈血栓を起こさなかった患者に比して、有意に高かった( $p=0.0001$ )。色素沈着過度の重篤度について、薬剤群間に有意差はなかった。これは、最適技術を使用することが、最終的に、硬化療法の望ましくない有害事象である色素沈着過度の重篤度抑制につながることを示している。

死亡、重篤な有害事象、その他重大な有害事象はなかった。

#### 【外国で実施されたフォーム療法に関する製造販売後臨床試験 (ESAF 試験) (参考)】<sup>9)</sup>

##### ①目的

大伏在静脈 (GSV) に対する硬化療法での標準化されたポリドカノールフォーム硬化剤とポリドカノール液状硬化剤の有効性と安全性を、無作為化比較対照試験 (RCT) で比較評価した。

##### ②方法

伏在静脈本幹を硬化療法で治療した症例を対象として、多施設共同無作為化比較対照試験を実施した。GSV 不全が原因の原発性静脈瘤患者 106 例に対して、標準化された 3%ポリドカノールフォーム硬化剤又は 3%ポリドカノール液状硬化剤のいずれかで治療を行った。有効性主要評価基準は、最後の注入から 3 ヶ月後にデュプレックス超音波検査により大伏在-大腿静脈接合部 (SFJ) の下 3 cm で測定したとき、逆流 (<0.5 秒) が消失していることであった。

##### ③結果

大多数の患者でフォーム硬化療法による治療が成功し、患者の 69%で逆流が消失した。それに対して、液状硬化剤群では 27%であった。

副次的評価項目の静脈閉塞、逆流時間、再充填時間及び患者満足度についても、フォーム硬化剤群の方で顕著な改善が認められた。

治療セッションの平均回数は、液状硬化剤群が 1.6 回であったのに対し、フォーム硬化剤群では 1.3 回であった。

本試験の安全性データは、使用するフォームの量が制限されていれば、フォーム硬化療法が液状硬化療法と同等に安全であることを明確に示した。重篤な副作用は観察されなかった。深部静脈血栓症、肺塞栓症も観察されなかった。本試験で観察されたフォーム硬化療法における副作用は、液状硬化療法で既知のものであった。

##### ④結論

GSV の治療では、標準化された 3%ポリドカノールフォーム硬化剤は 3%ポリドカノール液状硬化剤と比較して有効性が高く、安全性は同等であった。

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）<sup>10)</sup>

平成 27 年 9 月 17 日付け厚生労働省発薬食 0917 第 2 号により、医薬品医療機器法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のイからハまでのいずれにも該当しない（カテゴリー 1）との再審査結果が通知された。効能・効果、用法・用量に変更はなかった。

承認年月日	平成 18 年 7 月 26 日
再審査期間	4 年間（平成 18 年 7 月 26 日～平成 22 年 7 月 25 日）
再審査結果通知年月日	平成 27 年 9 月 17 日

【使用成績調査の概要】

調査目的	本剤の使用実態下における未知の副作用、副作用発現状況、重篤な有害事象（特に深部静脈血栓症、肺塞栓症等）の発現頻度、発現時期とその要因、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握する。
調査方法	連続調査方式
調査予定症例数	1,500 例
調査の実施期間	平成 19 年 4 月～平成 21 年 3 月
調査施設数	265 施設

【製造販売後臨床試験の概要】

試験目的	下肢静脈瘤の治療におけるストリッピング術あるいは結紮術と本剤による硬化療法との併用時の有効性及び安全性を検討する。また、治療静脈瘤の再発についても併せ検討する。なお、比較のために、本剤の単独硬化療法群についても検討を行う。		
試験方法	オープン試験、対照薬なし。		
試験予定症例数	150 例 (内訳)		
	群構成	対象患者	予定 例数
	ストリッピング術 併用硬化療法群	伏在静脈に逆流があり、ストリッピング術あるいは結紮術の対象となる一次性	50 例
	結紮術 併用硬化療法群	下肢静脈瘤患者で、術後 2 週間以内に併用硬化療法の実施が見込める患者。	50 例
単独硬化療法群	硬化療法の対象となる一次性下静脈瘤患者。ただし、本試験以前に硬化療法の対象となる部位に対する静脈瘤の治療が行われている場合は、前治療から 5 週間以上経過している患者。伏在静脈の逆流の有無は問わない。	50 例	
試験実施期間	平成 19 年 10 月～平成 21 年 12 月		
試験施設数	4 施設		

【再審査結果のまとめ】

1) 使用成績調査

(1) 安全性

① 副作用発現状況 (表 1)

安全性については、収集された 2,296 例から、40 例 (契約期間外に本剤を投与 20 例、重複症例 12 例、再調査不能となり調査の信頼性が確認できない 5 例、過去 3 ヶ月以内に硬化療法が実施されていた 3 例) を除外した 2,256 例を解析対象とした。

副作用発現症例率 (以下、「副作用発現率」) は 13.8% (312/2,256 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 48.5% (146/301 例) に比べて高くなかった。

主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、血管障害 8.7% (197/2,256 例、内訳：四肢静脈血栓症 [瘤内血栓] 169 件、静脈炎 21 件、血栓性静脈炎 15 件等)、皮膚および皮下組織障害 5.9% (132/2,256 例、内訳：色素沈着障害 [色素沈着] 86 件、水疱 18 件、紅斑 13 件、皮下出血 11 件等)、全身障害および投与局所様態 2.2% (49/2,256 例、内訳：疼痛 18 件、浮腫 13 件、圧痛 12 件等) であった。

表 1 副作用発現状況一覧表

時期	承認時迄 <sup>(注1)</sup> の状況	製造販売後調査等			合計
		使用成績調査	製造販売後臨床試験	合計	
調査施設数 <sup>(注2)</sup>	29	264	4	—	—
調査症例数	301	2256	147	2403	2704
副作用等の発現症例数	146 [ 22]	312	35	347	493
副作用等の発現件数	212 [ 25]	443	60	503	715
副作用等の発現症例率	48.50% [ 7.31%]	13.83%	23.81%	14.44%	18.23%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)				
神経系障害	3 例 ( 1.00)	12 例 ( 0.53)	2 例 ( 1.36)	14 例 ( 0.58)	17 例 ( 0.63)
灼熱感	—	1 ( 0.04)	2 ( 1.36)	3 ( 0.12)	3 ( 0.11)
浮動性めまい	—	3 ( 0.13)	—	3 ( 0.12)	3 ( 0.11)
異常感覚	6 ( 1.99)	8 ( 0.35)	1 ( 0.68)	9 ( 0.37)	15 ( 0.55)
眼障害	—	—	1 例 ( 0.68)	1 ( 0.04)	1 ( 0.04)
*  眼の異常感	—	—	1 ( 0.68)	1 ( 0.04)	1 ( 0.04)
血管障害	93 例 (30.90)	197 例 ( 8.73)	5 例 ( 3.40)	202 例 ( 8.41)	295 例 (10.91)
血腫	—	1 ( 0.04)	—	1 ( 0.04)	1 ( 0.04)
*  蒼白	—	2 ( 0.09)	—	2 ( 0.08)	2 ( 0.07)
静脈炎	2 ( 0.66)	21 ( 0.93)	1 ( 0.68)	22 ( 0.92)	24 ( 0.89)
血栓性静脈炎	—	15 ( 0.66)	—	15 ( 0.62)	15 ( 0.55)
深部静脈血栓症	—	2 ( 0.09)	—	2 ( 0.08)	2 ( 0.07)
四肢静脈血栓症 (瘤内血栓)	95 (31.56)	169 ( 7.49)	3 ( 2.04)	172 ( 7.16)	267 ( 9.87)
ほてり	—	—	1 ( 0.68)	1 ( 0.04)	1 ( 0.04)
*  充血	—	—	1 ( 0.68)	1 ( 0.04)	1 ( 0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	3 例 ( 0.13)	—	3 例 ( 0.12)	3 例 ( 0.11)
*  喘息	—	1 ( 0.04)	—	1 ( 0.04)	1 ( 0.04)
*  咳嗽	—	2 ( 0.09)	—	2 ( 0.08)	2 ( 0.07)
*  咽喉刺激感	—	1 ( 0.04)	—	1 ( 0.04)	1 ( 0.04)
胃腸障害	—	2 例 ( 0.09)	1 例 ( 0.68)	3 例 ( 0.12)	3 例 ( 0.11)
悪心	—	3 ( 0.13)	—	3 ( 0.12)	3 ( 0.11)
*  腹部不快感	—	—	1 ( 0.68)	1 ( 0.04)	1 ( 0.04)
皮膚および皮下組織障害	95 例 (31.56)	132 例 ( 5.85)	26 例 (17.69)	158 例 ( 6.58)	253 例 ( 9.36)
水疱	7 ( 2.33)	18 ( 0.80)	—	18 ( 0.75)	25 ( 0.92)
皮膚炎	2 ( 0.66)	8 ( 0.35)	—	8 ( 0.33)	10 ( 0.37)
アレルギー性皮膚炎	—	3 ( 0.13)	—	3 ( 0.12)	3 ( 0.11)
湿疹	1 ( 0.33)	2 ( 0.09)	—	2 ( 0.08)	3 ( 0.11)
紅斑	3 ( 1.00)	13 ( 0.58)	1 ( 0.68)	14 ( 0.58)	17 ( 0.63)
皮下出血	6 ( 1.99)	11 ( 0.49)	5 ( 3.40)	16 ( 0.67)	22 ( 0.81)
多毛症	—	1 ( 0.04)	1 ( 0.68)	2 ( 0.08)	2 ( 0.07)
そう痒症	3 ( 1.00)	5 ( 0.22)	2 ( 1.36)	7 ( 0.29)	10 ( 0.37)
痂皮	1 ( 0.33)	1 ( 0.04)	—	1 ( 0.04)	2 ( 0.07)

時期	承認時迄 <sup>(注1)</sup> の状況	製造販売後調査等			合計
		使用成績調査	製造販売後臨床試験	合計	
皮膚壊死	—	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.04)
色素沈着障害 (色素沈着)	79 (26.25)	86 (3.81)	25 (17.01)	111 (4.62)	190 (7.03)
筋骨格系および結合組織障害	—	1例 (0.04)	1例 (0.68)	2例 (0.08)	2例 (0.07)
* 変形性関節症	—	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.04)
* 筋痙縮	—	—	1 (0.68)	1 (0.04)	1 (0.04)
重感	—	—	1 (0.68)	1 (0.04)	1 (0.04)
全身障害および投与局所様態	7例 (2.33)	49例 (2.17)	5例 (3.40)	54例 (2.25)	61例 (2.26)
* 異常感	—	2 (0.09)	—	2 (0.08)	2 (0.07)
* 倦怠感	—	1 (0.04)	1 (0.68)	2 (0.08)	2 (0.07)
壊死	—	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.04)
浮腫	3 (1.00)	13 (0.58)	1 (0.68)	14 (0.58)	17 (0.63)
疼痛	2 (0.66)	18 (0.80)	3 (2.04)	21 (0.87)	23 (0.85)
発熱	—	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.04)
圧痛	1 (0.33)	12 (0.53)	2 (1.36)	14 (0.58)	15 (0.55)
* 潰瘍	—	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.04)
* 硬結	—	5 (0.22)	—	5 (0.21)	5 (0.18)
適用部位びらん	1 (0.33)	3 (0.13)	—	3 (0.12)	4 (0.15)
臨床検査	22例 (7.31)	5例 (0.22)	2例 (1.36)	7例 (0.29)	29例 (1.07)
血中コレステロール減少	1 (0.33) [0.40] <sup>1)</sup>	—	—	0 (0.00)	1 (0.04)
血中コレステロール増加	1 (0.33) [0.40] <sup>2)</sup>	—	—	0 (0.00)	1 (0.04)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.33) [2.05] <sup>3)</sup>	—	—	0 (0.00)	4 (0.15)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.66) [0.80] <sup>4)</sup>	—	1 (0.68)	1 (0.04)	3 (0.11)
血中トリグリセリド増加	4 (1.33) [1.75] <sup>5)</sup>	—	—	0 (0.00)	4 (0.15)
C-反応性蛋白増加	3 (1.00) [1.52] <sup>6)</sup>	—	—	0 (0.00)	3 (0.11)
* フィブリンDダイマー増加	—	4 (0.18)	—	4 (0.17)	4 (0.15)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1 (0.33) [0.41] <sup>7)</sup>	—	—	0 (0.00)	1 (0.04)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.66) [0.82] <sup>8)</sup>	—	1 (0.68)	1 (0.04)	3 (0.11)
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	—	1 (0.68)	1 (0.04)	1 (0.04)
* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	—	1 (0.68)	1 (0.04)	1 (0.04)
ヘモグロビン減少	1 (0.33) [0.41] <sup>9)</sup>	—	—	0 (0.00)	1 (0.04)
* 総蛋白減少	—	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.04)
プロトロンビン時間短縮	1 (0.33) [0.45] <sup>10)</sup>	—	—	0 (0.00)	1 (0.04)
* 赤血球数減少	—	1 (0.04)	—	1 (0.04)	1 (0.04)
白血球数減少	2 (0.66) [0.82] <sup>11)</sup>	1 (0.04)	—	1 (0.04)	3 (0.11)
* 血圧上昇	—	—	2 (1.36)	2 (0.08)	2 (0.07)
尿中蛋白陽性	2 (0.66) [0.91] <sup>12)</sup>	—	—	0 (0.00)	2 (0.07)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.33) [0.40] <sup>13)</sup>	—	—	0 (0.00)	1 (0.04)

\*：再審査終了時点での使用上の注意から予測できない副作用・感染症

1) 「承認時迄の状況」の集計方法について

承認申請時、臨床検査値の異常変動は、副作用と別集計されていたが、本表ではこれらの事象を加算表示し、「副作用等の発現症例数、発現件数及び発現症例率 (%)」の集計に含めた。

なお、承認申請時における「副作用等の発現症例数、発現件数及び発現症例率 (%)」は、[ ] に示した。

また、臨床検査値の異常変動は、承認申請時は検査実施症例数を母数として発現症例率 (%) を算出しているため、[ ] にそのデータを示した。各項目の検査実施症例数は以下のとおり。

検査実施症例数：1) 249例、2) 249例、3) 195例、4) 249例、5) 229例、6) 198例、7) 243例、8) 243例、9) 244例、10) 223例、11) 244例、12) 219例、13) 247例

2) 調査施設数は診療科名別に集計した。

②重篤な副作用

重篤な副作用を発現した症例は4例4件 (内訳：血栓性静脈炎1件、潰瘍1件、アレルギー性皮膚炎1件、壊死1件) であった。

③安全性に影響を及ぼす背景因子（表2）

治療開始前の自覚症状の有無、下肢静脈瘤以外の既往歴の有無、合併症の種類（その他）、使用薬剤濃度、注入形式、処置回数及び併用薬剤の有無で副作用発現率に有意差が認められたが、いずれの要因についても安全性に関する新たな措置を要するものとは考えられなかった。

表2 患者背景因子別副作用発現状況一覧表

		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)	検定結果
安全性対象全例		2256	312	443	13.83	—
性別	男	533	64	97	12.01	2) : p=0.1729 n. s.
	女	1723	248	346	14.39	
年齢 1	15歳未満	3	1	2	33.33	1) : CHI=5.2886 (DF=8) p=0.7263 n. s.
	15歳～25歳未満	15	3	4	20.00	
	25歳～35歳未満	76	12	17	15.79	
	35歳～45歳未満	213	34	42	15.96	
	45歳～55歳未満	357	56	82	15.69	
	55歳～65歳未満	726	98	144	13.50	
	65歳～75歳未満	661	85	120	12.86	
	75歳～85歳未満	187	21	30	11.23	
	85歳～95歳未満	18	2	2	11.11	
95歳以上	—	—	—	—		
年齢 2	15歳未満	3	1	2	33.33	1) : CHI=3.0553 (DF=2) p=0.2170 n. s.
	15歳～65歳未満	1387	203	289	14.64	
	65歳以上	866	108	152	12.47	
入院・外来区分	入院	370	49	74	13.24	2) : p=0.8047 n. s.
	外来	1885	262	367	13.90	
	不明・未記載	1	1	2	100.00	
使用理由	下肢静脈瘤	2256	312	443	13.83	—
	適応外使用	—	—	—	—	
臨床的重症度 (CEAPのClinical分類 <sup>注1)</sup> )	C1	395	42	55	10.63	1) : CHI=10.4132 (DF=5) p=0.0643 n. s.
	C2	1186	157	220	13.24	
	C3	304	57	82	18.75	
	C4	318	48	78	15.09	
	C5	27	4	4	14.81	
	C6	26	4	4	15.38	
静脈瘤タイプ	クモの巣状静脈瘤 (web)	94	5	7	5.32	1) : CHI=6.7583 (DF=3) p=0.0800 n. s.
	網目状静脈瘤 (ret)	335	43	59	12.84	
	側枝静脈瘤 (seg)	747	111	140	14.86	
	伏在静脈瘤 (saph)	1080	153	237	14.17	
治療対象の下肢静脈瘤の 状態(治療開始前)	片肢	1790	250	353	13.97	2) : p=0.7633 n. s.
	両肢	466	62	90	13.30	
血液逆流の有無 (治療開始前)	なし	413	46	61	11.14	2) : p=0.3169 n. s.
	あり	1510	198	301	13.11	
	不明・未記載	333	68	81	20.42	
逆流部位 (治療開始前)	伏在大腿静脈接合部 (SFJ)	940	120	193	12.77	—
	伏在膝窩静脈接合部 (SPJ)	293	46	71	15.70	
	穿通枝	546	74	111	13.55	
	その他	20	4	6	20.00	
自覚症状の有無 (治療開始前)	なし	528	89	116	16.86	2) : p=0.0253 *
	あり	1728	223	327	12.91	
自覚症状の種類 (治療開始前)	こむら返り	664	90	131	13.55	—
	そう痒感	431	65	89	15.08	
	灼熱感	289	27	41	9.34	
	緊満感	516	66	92	12.79	
	だるさ	1271	144	211	11.33	

		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)	検定結果
	重量感	776	87	144	11.21	
	むくみ	716	82	124	11.45	
	その他	247	30	52	12.15	
下肢静脈瘤の既往歴 の有無	なし	1481	207	287	13.98	2) : p=0.8472 n. s.
	あり	773	105	156	13.58	
	不明・未記載	2	0	0	0.00	
下肢静脈瘤の既往歴 の種類	ストリッピング	324	45	63	13.89	—
	結紮	273	36	49	13.19	
	硬化療法	205	38	59	18.54	
	その他	45	2	6	4.44	
	無処置	62	10	19	16.13	
その他の既往歴の有無	なし	1854	239	329	12.89	2) : p=0.0068 **
	あり	352	65	96	18.47	
	不明・未記載	50	8	18	16.00	
アレルギー歴の有無	なし	2128	292	412	13.72	2) : p=0.5440 n. s.
	あり	95	15	23	15.79	
	不明・未記載	33	5	8	15.15	
合併症の有無	なし	1643	211	293	12.84	2) : p=0.0503 n. s.
	あり	588	95	136	16.16	
	不明・未記載	25	6	14	24.00	
合併症あり種類 肝機能障害の有無	なし	2198	303	425	13.79	2) : p=0.6113 n. s.
	あり	33	3	4	9.09	
	不明・未記載	25	6	14	24.00	
合併症あり種類 腎機能障害の有無	なし	2228	304	427	13.64	2) : p=0.0511 n. s.
	あり	3	2	2	66.67	
	不明・未記載	25	6	14	24.00	
合併症あり種類 その他有無	なし	1652	211	293	12.77	2) : p=0.0349 *
	あり	579	95	136	16.41	
	不明・未記載	25	6	14	24.00	
使用薬剤濃度	0.5%	404	53	78	13.12	1) : CHI=12.4527 (DF=3) p=0.0059 **
	1%	1394	207	287	14.85	
	3%	310	25	32	8.06	
	複数使用薬剤濃度	148	27	46	18.24	
注入形式	原液	976	113	163	11.58	1) : CHI=8.4020 (DF=2) p=0.0149 *
	その他	1237	190	269	15.36	
	原液+その他	43	9	11	20.93	
最高1日投与量(mg/kg)	2.0mg/kg以下	1799	241	346	13.40	2) : p=0.0510 n. s.
	2.0mg/kg超	74	4	10	5.41	
	不明	383	67	87	17.49	
総投与量(mg/kg)	2.0mg/kg以下	1764	234	330	13.27	2) : p=0.3831 n. s.
	2.0mg/kg超	109	11	26	10.09	
	不明	383	67	87	17.49	
処置回数 (本剤投与日毎 <同日は1回>の回数)	1回	1915	245	334	12.79	1) : CHI=13.8390 (DF=3) p=0.0031 **
	2回	257	51	85	19.84	
	3回	59	9	12	15.25	
	4回以上	25	7	12	28.00	
下肢静脈瘤における 併用療法の有無	なし	925	126	170	13.62	2) : p=0.8524 n. s.
	あり	1331	186	273	13.97	
下肢静脈瘤以外の合併症 等による併用療法の有無	なし	2240	308	438	13.75	2) : p=0.2616 n. s.
	あり	16	4	5	25.00	
本剤投与前1ヵ月間に 使用していた薬剤の有無	なし	1577	206	297	13.06	2) : p=0.1261 n. s.
	あり	678	105	144	15.49	
	不明・未記載	1	1	2	100.00	
併用薬剤の有無	なし	1207	113	145	9.36	2) : p<0.0001 ***
	あり	1045	195	289	18.66	
	不明・未記載	4	4	9	100.00	

		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)	検定結果
併用薬剤の種類	解熱鎮痛消炎剤	508	101	176	19.88	—
	血圧降下剤	160	16	19	10.00	
	血管拡張剤	167	22	24	13.17	
	高脂血症用剤	110	27	42	24.55	
	消化性潰瘍用剤	417	96	160	23.02	
	主としてグラム陽性・ 陰性菌に作用するもの	571	133	216	23.29	

検定方法… 1) : カイ二乗検定, 2) : Fisher の直接確率検定

検定結果… n. s. : 有意差なし, \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$

1) CEAP 分類 : (1994 : American Venous Forum)

臨床的重症度 (Clinical 分類)

[C0: 視診、触診で静脈瘤が認められない]

C1 : クモの巣状静脈瘤、網目状静脈瘤

C2 : 静脈瘤

C3 : 浮腫

C4 : 静脈疾患に起因する皮膚症状 (色素沈着、静脈性湿疹、脂肪皮膚硬化症)

C5 : C4 の皮膚症状に潰瘍痕を合併する

C6 : C4 の皮膚症状に活動性の潰瘍を合併する

#### ④ 特別な背景を有する患者 (表 3)

##### 【小児 (15 歳未満)】

3 例が収集され、1 例に悪心及び疼痛 (各 1 件) が発現した。いずれも非重篤の副作用であり、転帰は回復であった。

##### 【高齢者 (65 歳以上)】

高齢者における副作用発現率は 12.5% (108/866 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) の 14.7% (204/1,390 例) との間に有意差は認められなかった。

##### 【腎機能障害を有する患者】

3 例が収集され、2 例に色素沈着障害及び圧痛 (各 1 例 1 件) が発現した。いずれも非重篤の副作用であり、色素沈着障害の転帰は未回復であり、圧痛の転帰は回復であった。

##### 【肝機能障害を有する患者】

肝機能障害「有」の患者における副作用発現率は 9.1% (3/33 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 13.8% (303/2,198 例) との間に有意差は認められなかった。

表 3 特別な背景を有する患者における副作用発現状況一覧表

		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)	検定結果
小児	15 歳未満	3	1	2	33.33	p=0.3602 n. s.
	15 歳以上	2253	311	441	13.80	
高齢者	65 歳未満	1390	204	291	14.68	p=0.1493 n. s.
	65 歳以上	866	108	152	12.47	
妊娠の有無 (女性のみ)	妊娠なし	1723	248	346	14.39	検定不能
	妊娠あり	—	—	—	—	
肝機能障害	なし	2198	303	425	13.79	p=0.6113 n. s.
	あり	33	3	4	9.09	
	不明・未記載	25	6	14	24.00	
腎機能障害	なし	2228	304	427	13.64	p=0.0511 n. s.
	あり	3	2	2	66.67	
	不明・未記載	25	6	14	24.00	

検定方法… Fisher の直接確率検定

検定結果… n. s. : 有意差なし

#### ⑤ 重点調査項目 (表 4)

深部静脈血栓症及び肺塞栓症は、本剤投与による硬化療法において報告されている重篤な有害事象であることから、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現状況を検討した。



深部静脈血栓症は、2,256 例中 2 例で 2 件収集されたが、いずれも非重篤の副作用であり、転帰は回復もしくは軽快であった。なお、肺塞栓症を発現した症例は収集されなかった。

**表 4 深部静脈血栓症を発現した症例一覧（使用成績調査）**

	性別 (年齢)	原疾患 (併用療法)	使用 製剤	1 日投与量 ・投与期間	副作用名 <sup>1)</sup>	重篤度	転帰／処置	発現 日数 <sup>2)</sup>	転帰 日数 <sup>3)</sup>
1	女 (50 代)	下肢静脈瘤	3%	2mL(60mg) ・1 日	深部静脈血栓症	非重篤	回復 ／特に処置なし	1	3
2	男 (50 代)	下肢静脈瘤	0.5%	1mL(5mg) ・1 日	深部静脈血栓症	非重篤	軽快 ／バイアスピリン、 ワーファリン	8	28

1) MedDRA-PT(ver13.0)に基づき記載した。

2) 投与開始日から発現日までの日数（投与開始日を 1 とする）。

3) 発現日から転帰日までの日数（発現日翌日を 1 とする）。

(2) 有効性

有効性は、観察期間（原則最終投与後 1 ヶ月）終了時の治療対象静脈瘤の消失・退縮度を指標に、**表 5**に示す判定基準で「改善、不変、悪化」の 3 段階で評価した。

**表 5 使用成績調査における改善度の判定基準**

改善		不変		悪化
完全消失	5 割以上の消失	5 割以下の消失	変化なし	悪化

安全性解析対象症例 2,256 例から、1,289 例（承認用法・用量外使用例 1,280 例〔内訳：フォーム硬化療法 1,041 例、本剤を希釈して使用 130 例、希釈後にフォーム化して使用 66 例、本剤とフォーム化した本剤の併用 36 例、本剤と希釈液の併用 7 例〕及び本剤初回投与以降患者が来院しなかった症例 9 例）を除外した 967 例を解析対象とした。

静脈瘤の消失・退縮度が判定不能であった症例 1 例を除外した 966 例における有効率（「改善」の占める割合）は 98.3% (950/966 例) であった。承認時までの臨床試験とは判定基準（**表 6**）が異なること等から直接の比較は困難であるが、使用成績調査における製剤規格別の有効率は承認時までの臨床試験における有効率に比べて低い傾向はなかった（**表 7**）。

**表 6 承認時までの臨床試験における改善度<sup>1)</sup>の判定基準**

試験名	著効	有効	やや有効	無効	悪化
第Ⅲ相 臨床試験 <sup>2)</sup>	完全消失	5 割以上の消失	5 割未満の消失	変化なし	悪化
第Ⅱ相 臨床試験	1 回の投与で 完全消失	1 回投与で 5 割以上 又は反復投与で 完全消失	1 回投与又は 反復投与で 5 割未満の消失	変化なし	悪化

1) 立位での静脈瘤の太さ×長さ又は長さの計測が困難な場合は広がり（長径×短径）を評価し投与前と比較した。

2) 単回投与での有効性を評価した（反復投与は実施されていない）。

**表 7 製剤規格毎の有効率**

製剤規格	承認時までの臨床試験		使用成績調査
	第Ⅲ相臨床試験	第Ⅱ相臨床試験	
0.5%製剤	69.2% (9例/13例)	94.6% (35例/37例)	98.1% (106例/108例)
1%製剤	86.7% (13例/15例)	98.0% (50例/51例)	98.2% (699例/712例)
3%製剤	100.0% (14例/14例)	100.0% (25例/25例)	98.7% (77例/78例)
複数濃度薬剤使用			100.0% (68例/68例)

**2) 製造販売後臨床試験**

(1) 安全性 (表 1)

本剤が投与された 147 例 (内訳: ストリッピング術併用硬化療法群 53 例、結紮術併用硬化療法群 46 例に、単独硬化療法群 48 例) を解析対象とした。

解析対象全例での有害事象発現症例率は 76.2% (112 例/147 例) であり、主な有害事象は色素沈着障害 25 件 (17.0%)、そう痒症 19 件 (12.9%)、疼痛 18 件 (12.2%) 及び便秘 17 件 (11.6%) であった。いずれの治療群においても死亡例は認められず、重篤な有害事象は ストリッピング術併用硬化療法群に血栓性脳梗塞 1 件が発現したが、責任医師により本剤との関連性は否定された。

副作用発現率は 23.8% (35 例/147 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 48.5% (146 例/301 例) と比較して高くなかった。ストリッピング術併用硬化療法群、結紮術併用硬化療法群及び単独硬化療法群の副作用発現率はそれぞれ 13.2% (7/53 例)、43.5% (20/46 例) 及び 16.7% (8/48 例) であった。各群で 2 件以上発現した副作用は、ストリッピング術併用硬化療法群では、四肢静脈血栓症 3 件及びそう痒症 2 件、結紮術併用硬化療法群では、色素沈着障害 21 件、皮下出血 4 件、圧痛及び血圧上昇各 2 件、単独硬化療法群では、色素沈着障害 4 件であった。

(2) 有効性

主要評価項目として「静脈瘤の消失程度」、参考評価項目として「再発の有無」を検討した。

① 主要評価項目

「静脈瘤の消失程度」は、本剤投与前に対する最終硬化療法施行 4 週間後の静脈瘤の消失の程度を視診及び触診により、表 8 の基準に基づいて 5 段階に判定した。

**表 8 静脈瘤の消失程度<sup>1)</sup>の評価基準**

著効	有効	やや有効	無効	悪化
完全消失	5 割以上の消失	5 割未満の消失	変化なし	悪化

1) 静脈瘤の長さ×太さあるいは長径×短径を計算した値の変化に基づく。

本剤が投与された被験者 147 例からストリッピング術併用硬化療法群の 2 例 (用量違反及び本剤 1%と 3%製剤の混合使用各 1 例) を除外した 145 例 (ストリッピング術併用硬化療法群 51 例、結紮術併用硬化療法群 46 例、単独硬化療法群 48 例) が解析対象とされ、全例が有効例と判定された。

② 参考評価項目

「再発の有無」について、最終硬化療法施行 26 週後及び 52 週後に静脈瘤の再発の有無を検討した。

主要評価項目の解析対象から 26 週及び 52 週時に来院しなかった 3 例 (ストリッピング術併用硬化療法群の 2 例及び単独硬化療法群の 1 例) と 52 週時に来院しなかった 1 例 (結紮術併用硬化療法群) を除外した 141 例 (ストリッピング術併用硬化療法 49 例、結紮術併用硬化療法群 45 例、単独硬化療法群 47 例) を解析対象とした。

その結果、単独硬化療法群の 1 例に再発 (最終投与 52 週後の観察時に確認) を認めた。なお、ストリッピング術併用硬化療法群及び結紮術併用硬化療法群において再発は認めら

れなかった。

### 3) 再審査期間中の安全性情報

#### (1) 重篤な副作用

再審査期間中に収集され、機構に報告した重篤な副作用は使用成績調査 4 例 4 件、自発報告 10 例 13 件の計 14 例 17 件であった。

再審査期間中に収集した既知・重篤な副作用は 10 例 12 件（内訳：血栓性静脈炎 3 件、深部静脈血栓症 1 件、肺塞栓症 1 件、塞栓症 1 件、四肢静脈血栓症 1 件、壊死 1 件、アレルギー性皮膚炎 1 件、色素沈着障害 1 件、そう痒症 1 件、アナフィラキシー様ショック 1 件）であり、未知・重篤な副作用は 4 例 5 件（内訳：一過性脳虚血発作 2 件、感覚鈍麻 2 件、潰瘍 1 件）であった。

#### (2) 未知の副作用

再審査期間中に収集された未知の副作用は、使用成績調査 17 例 22 件、製造販売後臨床試験 6 例 9 件、自発報告 39 例 52 件（重篤症例を含む）でした。

3 件以上収集された副作用は感覚鈍麻 7 件（錯感覚 1 件を含む）、潰瘍 5 件、異常感 5 件、硬結 5 件、フィブリン D ダイマー増加 4 件、咳嗽 3 件及び倦怠感 3 件であった。

#### (3) 安全性に関する重大な措置

国内外の重大な措置はありませんでした。

#### (4) 安全性に関する研究報告

研究報告はありませんでした。

### 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

該当しない

## VI. 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

食道静脈瘤硬化剤 「エトキシスクレロール®1%注射液」

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ポリドカノールは分子内に疎水部分（ドデシル基）と親水基部分（ポリオキシエチレン基）を有する非イオン性の界面活性剤である。ポリドカノールを静脈内投与すると、ポリドカノールが有する界面活性作用により細胞膜を障害することで、血管内皮細胞が障害される。内皮細胞障害部に血液が再灌流すると、血小板凝集、フィブリン付着による閉塞性血栓が形成される。その後当該部位が器質化することによりポリドカノールを作用させた血管は消失する。

しかし大きな血栓では再疎通が起りやすいため、下肢静脈瘤に対する臨床使用では、大きな血栓の形成を防止するために、ポリドカノールを投与した下肢静脈瘤を圧迫する。圧迫することで障害された血管内壁同士が付着し、その後線維化することにより静脈瘤は消失すると考えられる。

なお、ポリドカノールの細胞障害作用は血清により著しく減弱することから、投与局所以外でのポリドカノールの作用発現は抑えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### (1) ウサギ耳介静脈に対する作用 (in vivo)

下肢静脈瘤の動物モデルとして確立されたものはない。そこでウサギ耳介静脈を用いて、ポリドカノールの効果が検討された。

ウサギ耳介静脈に0.25%、0.5%あるいは1%ポリドカノールを0.25mL注入し、20秒間、投与血管に暴露させたところ、0.25%ポリドカノールではただちに血栓を形成したが、投与後8～14日には回復し臨床的あるいは組織学的変化はみられなくなった。0.5%ポリドカノールでは投与後8～14日で当初硬化した血管の再疎通が起り、投与30日後には投与血管が再出現し、1%ポリドカノールでは投与60日後においても投与血管の組織学的な線維化と肉眼的な消失が観察された。なお、1%ポリドカノールでは皮膚壊死が一部にみられた<sup>11)</sup>。

下肢静脈瘤硬化療法におけるポリドカノール投与後の圧迫処置の影響を、ウサギ耳介静脈を用いて検討した<sup>12)</sup>。

血流を遮断し血管内の血液を軽く圧迫除去したウサギ耳介静脈に0.5%または1%ポリドカノールを0.3mL注入し、投与直後より投与血管を圧迫した。24時間後における血栓の長さ（観察区間30mm）を観察したところ、圧迫処置により血栓形成が抑制された。なお、溶媒では圧迫処置を行わなくても、血栓形成はみられなかった。

大きな血栓は再疎通が起りやすいこと、また安全性の面からも血栓を形成させないことが望ましいと考えられることから、効果的な下肢静脈瘤硬化療法の実施においてポリドカノール投与後の圧迫処置が必要であることが示唆された。

ポリドカノール投与後の圧迫処置の影響

試料	圧迫処置	血栓を形成した耳介静脈/観察耳介静脈	血栓の平均長さ*(mm)
0.5%ポリドカノール	—	3/4	5.59 (n=4)
	+	1/3	1.53 (n=3)
1%ポリドカノール	—	3/4	18.69 (n=4)
	+	0/2	0.00 (n=2)

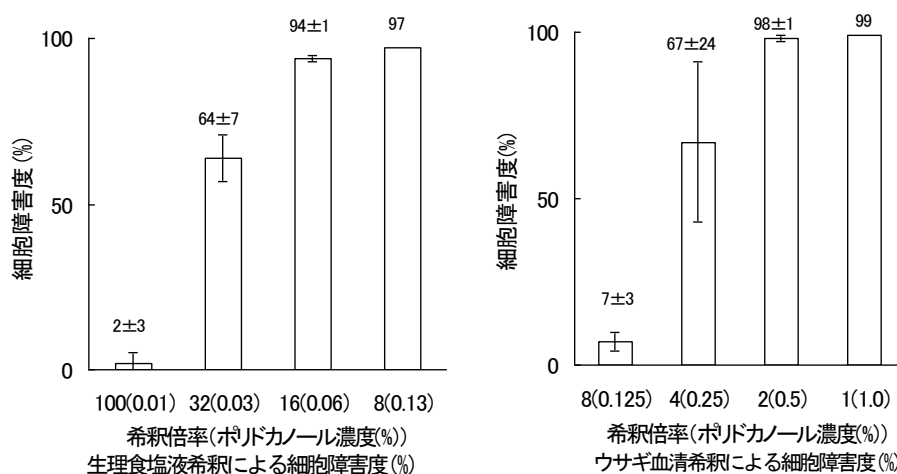
\*：観察区間 30mm

(2) イヌ足皮下静脈に対する作用 (in situ)

イヌの足の皮下静脈を5cmの間隔で2カ所結紮し、1%ポリドカノールをヒト血液で希釈した各種濃度のポリドカノールを30秒間暴露させたところ、0.9~1.0%のポリドカノール濃度で、血管内皮細胞障害および血栓形成がみられた<sup>13)</sup>。

(3) 培養血管内皮細胞に対する作用 (in vitro)

ウシ肺動脈内皮細胞由来株細胞 (CPAE) を用いて、生細胞により還元されるとformazanに変化するテトラゾリウム塩 (MTT) を指示薬とし、比色法によりポリドカノールの細胞障害性について検討した。その結果、ポリドカノールは生理食塩液、ウサギ血清のいずれで希釈した場合も濃度依存的に細胞障害作用を示した。加えて、ポリドカノールの細胞障害作用は、生理食塩液より血清によって、より減弱されることが認められた<sup>14)</sup>。



ポリドカノールのウシ肺動脈内皮細胞由来株細胞に対する障害作用

生理食塩液 8 倍希釈およびウサギ血清 1 倍希釈のカラムは 2 回の実験の平均を、その他は 3 回の実験の平均±SE を示す。

$$\text{細胞障害度 (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{薬剤処理時の吸光度}}{\text{対照 (生理食塩液またはウサギ血清処理) の吸光度}} \right) \times 100$$

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 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

投与局所で作用発現するため該当資料なし。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

静脈内投与であるため、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は全例投与直後であった。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 【国内臨床薬理試験】<sup>15)</sup>

臨床用量上限 (2mg/kg) が非臨床試験における無毒性量 (イヌ 3mg/kg付近) に近いので、硬化療法後の患者を対象として血中薬物濃度を測定することにより、安全性についてさらに検討した。

1施設においてオープン法により治験を実施した。

本治験の目的は、本品投与後の血中薬物濃度の測定であるが、治験終了時 (投与1週間後) の静脈瘤の観察・臨床検査並びに治験中の有害事象の経過観察を併せて実施した。

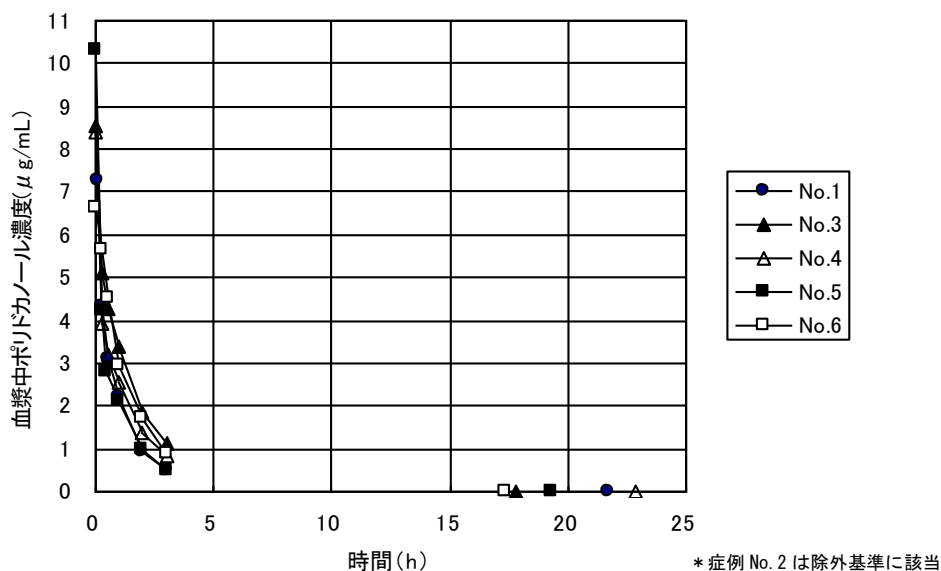
対象患者 (6症例) はすべて静脈瘤径3mm以上で、3%製剤が単回投与され、6症例の平均総投与量は1.74mg/kgであった。投与直後から経時的に採血され、血中のポリドカノールをLC/MS法により定量した結果、患者における血中濃度推移は健常人及び動物のデータと類似していることが判明した。

血漿中ポリドカノール未変化体濃度の測定結果

血漿中のポリドカノール未変化体の経時的变化

症例 番号	血漿中 ASK 未変化体濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )								
	直後	15min	30min	1h	2h	3h	1 day	3day	7day
1	7.292	4.297	3.083	2.203	0.930	0.504	ND	ND	ND
3	8.550	5.127	4.286	3.388	1.850	1.150	ND	ND	ND
4	8.388	3.917	3.182	2.573	1.393	0.817	ND	ND	ND
5	10.319	4.242	2.809	2.122	1.006	0.508	ND	ND	ND
6	6.645	5.644	4.531	2.937	1.720	0.884	ND	ND	ND

ND : 検出限界 (0.05  $\mu\text{g/mL}$ ) 以下



血漿中のポリドカノール未変化体の経時変化  
(単回静脈瘤内投与した時の血中濃度推移)

最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は全例投与直後であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

下肢静脈瘤患者<sup>15)</sup>

下肢静脈瘤患者にポリドカノールを 1.62~1.88mg/kg 静脈瘤内に投与した血漿中ポリドカノール濃度を LC/MS 法にて測定したとき、血漿中ポリドカノール濃度は投与直後に最高血中濃度を示した後、速やかに減少した。投与後 3 時間までの半減期は 0.94~1.27 時間であった。

モデルによらない最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ )、消失半減期 ( $t_{1/2}$ )、無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )を示した。

個々の症例：最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ )、消失半減期 ( $t_{1/2}$ )、無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ )

症例番号	最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ )	消失半減期( $t_{1/2}$ ) (min.)	無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )
1	7.292	56.18	6.1934
3	8.550	76.36	10.8975
4	8.388	72.51	8.3191
5	10.319	57.38	6.7213
6	6.645	69.27	9.7780
Mean $\pm$ SD	8.239 $\pm$ 1.404	66.340 $\pm$ 9.091	8.382 $\pm$ 1.989
Min — Max	6.645 — 10.319	56.18 — 76.36	6.1934 — 10.8975

#### (5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積

該当資料なし

(参考：ラット、イヌ、ヒト)

##### 1) 動物およびin vitro試験における成績

血中濃度

ラット<sup>16)</sup>

ラットにポリドカノールの<sup>14</sup>C-標識体 (<sup>14</sup>C-ポリドカノール) を2mg/kg静脈内に単回投与したとき、血漿中放射能は4時間までは半減期1.3時間、6時間から72時間までは半減期15時間であった。血漿中濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は投与量にほぼ比例して増加し、0.4~10mg/kgの投与量範囲において線形性が成立するものと考えられた。性差はみられなかった。また反復投与したとき、血漿中放射能濃度は投与開始後5日目以降、定常状態に達し、14日間投与後、4時間までは半減期2.7時間、6時間から168時間までは半減期43時間であった。

イヌ<sup>17,18)</sup>

イヌにおいても、分布相における血中からの消失は比較的速やかで、半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ) は約1.6時間であった。

ヒト

健常人<sup>19)</sup>

健常人に<sup>14</sup>C-ポリドカノールを37mg/body静脈内に単回投与したとき、ラットおよびイヌと同様に血中からの消失は比較的速やかで、全血中放射能が分布相は半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ) 19分で、消失相は半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) 4.1時間で消失した。投与後1時間の血漿蛋白結合率は59%であった。

#### (7) 血漿蛋白結合率

蛋白結合性 (ヒト)<sup>20)</sup>

健常人へパリン加新鮮血に<sup>14</sup>C-ポリドカノールを終濃度3、10、30、 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加



し、血液中放射能濃度、血漿中放射能濃度およびヘマトクリット値から血球移行率を算出したところ、血球移行率は3 $\mu$ g/mLで9.7%、10/ $\mu$ g/mLで6.5%、30/ $\mu$ g/mLで11.4%であった。健常人血漿に<sup>14</sup>C-ポリドカノールを終濃度3、10、30、 $\mu$ g/mLとなるように添加し、限外濾過前後の放射能濃度より血漿蛋白結合率を算出したところ、血漿蛋白結合率は94%であった。

#### ヒトにおける血球移行性および血漿蛋白結合性 (in vitro 試験)

ポリドカノール濃度 ( $\mu$ g/mL)	血球移行率 (%)	血漿蛋白結合率 (%)
	平均 $\pm$ SD (n=3)	平均 $\pm$ SD (n=3)
3	9.68 $\pm$ 2.77	94.22 $\pm$ 0.18
10	6.48 $\pm$ 2.27	94.06 $\pm$ 0.19
30	11.37 $\pm$ 2.16	93.94 $\pm$ 0.05

### 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) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考資料：ラット)

#### 胎盤・胎児への移行性<sup>21, 22)</sup>

妊娠7、13および19日目の雌性ラットに<sup>14</sup>C-ポリドカノール2mg/kgを単回静脈内投与し、投与後1および24時間の母体および胎仔中放射能濃度の測定、あるいはオートラジオグラムの作成を行った。妊娠7日目のラットにおける投与後1時間のオートラジオグラムでは母体組織と胎仔組織に放射能分布に差はみられなかったが、妊娠13および19日目のラットにおける投与後1時間のラット母体と胎仔中放射能濃度より、分化が進むと胎児への移行性が低下すると考えられた。また、投与後24時間の胎仔中放射能濃度は低値を示したことより、胎児への蓄積性はないものと考えられた。

<sup>14</sup>C-ポリドカノールを妊娠ラットに単回静脈内投与したときの投与後1時間の母体および胎仔中放射能（投与量 2mg/kg）

動物 No.	妊娠 日数	体重(g)		投与量に対する%		ng 当量/g 組織		ng 当量/mL 全 血
		母体	胎仔	母体	胎仔	母体	胎仔	
21	13	265	0.7	65.7	0.02	1350	117	792
22	13	264	1.3	62.4	0.17	1238	695	900
23	13	243	1.2	71.0	0.16	1413	634	729
24	13	263	0.7	56.9	0.02	1134	121	762
27	19	306	15	50.5	0.42	1083	177	984
28	19	298	24.5	44.2	0.93	977	229	1261
29	19	323	52.3	64.2	1.77	1282	218	1126
31	7	252	—	60.4	—	1208	—	923
32	7	241	—	63.1	—	1266	—	904
33	7	271	—	65.7	—	1319	—	779
41	7	241	—	79.4	—	1594	—	917

<sup>14</sup>C-ポリドカノールを妊娠ラットに単回静脈内投与したときの投与後 24 時間の母体および胎仔中放射能（投与量 2mg/kg）

動物 No.	妊娠 日数	体重(g)		投与量に対する%		ng 当量/g 組織		ng 当量/mL 全 血
		母体	胎仔	母体	胎仔	母体	胎仔	
6	13	392	1.2	5.1	NE	108	NE	120
8	13	303	1.8	4.8	NE	82	NE	128
9	13	334*	7.1	2.8	NE/0.03	55	NE/28	56
平均		343	3.4	4.2	—	82	—	101
±SD		±45	±3.2	±1.3	—	±27	—	±39
10	19	458*	46.8	1.7	0.1	38	23.7	81
11	19	427	65.0	0.9	0.2	22	29	42
12	19	408*	43.8	6.3	0.3	148	49	40
平均		431	52	2.9	0.2	69	34	54
±SD		±25	±11	±2.9	±0.1	±69	±13	±23

\*：吸収胚の数、各1ヶ NE：検出不能

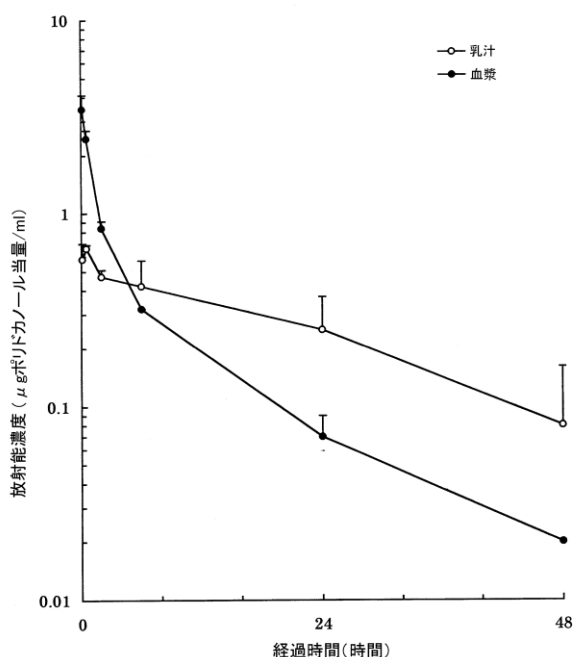
(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考資料：ラット)

乳汁への移行<sup>16)</sup>

分娩後 10 日目の哺育中ラットに <sup>14</sup>C-ポリドカノール 2mg/kg を単回静脈内投与したとき、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。乳汁中放射能濃度は投与後 48 時間には最高濃度の 12%にまで減少していることから、未変化体およびその代謝物が乳汁中に残留する可能性は低いものと推察された。



$^{14}\text{C}$ -ポリドカノールを哺育中ラットに単回静脈内投与したときの乳汁中および血漿中濃度推移 (投与量 2mg/kg、3 匹、平均値とバーで SD を表示)

(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)

分布<sup>16)</sup>

雄ラットに $^{14}\text{C}$ -ポリドカノールを2mg/kg静脈内に単回投与したとき、各組織中の放射活性は最初の測定時間である投与後5分で最も高く、特に副腎、肝臓および腎臓に、ついで脾臓、心臓および下顎腺で高濃度を示した。いずれの組織も投与後168時間には投与後5分の濃度の7%以下に減少した。雌ラットでは生殖組織を除き、雄ラットとほぼ同様な分布傾向を示した。

また反復投与したとき、組織内放射能濃度は投与回数に伴い上昇する傾向を示し、14回投与後の各組織からの消失は単回投与後の消失よりも遅かった。

5. 代謝

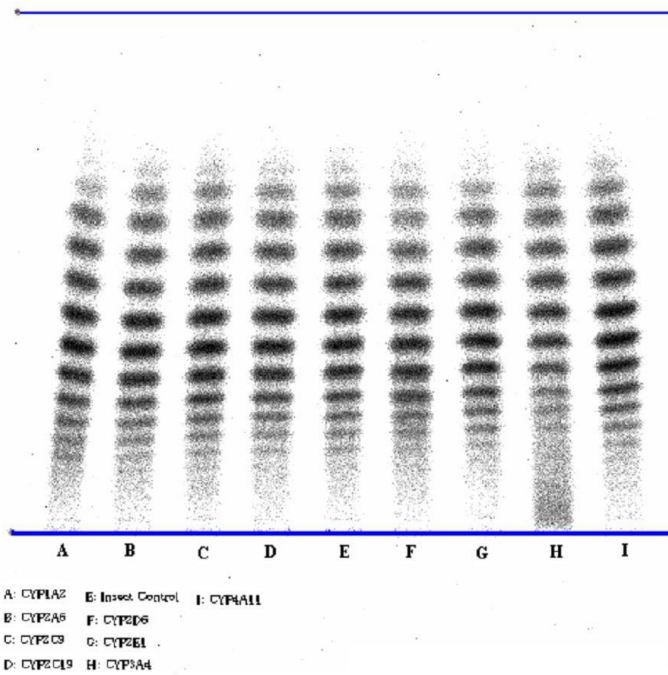
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

代謝に関与する CYP 分子種<sup>23)</sup>

$^{14}\text{C}$ -ポリドカノールを 8 種類のヒト型 P-450 発現系マイクロソームと反応させ、反応液を TLC にて解析した。CYP3A4 と反応したときのみ原点付近に黒化スポット生成を認め、ポリドカノールは主として CYP3A4 で代謝されるものと考えられた。



<sup>14</sup>C-ポリドカノールをヒト型 P-450 発現系ミクロソームと反応させたときの薄層クロマトグラム

- (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：ラット)

#### 代謝<sup>16)</sup>

血漿中では未変化体が投与後 5 分で血漿中放射能の 53%を示した後、速やかに減少し、2 時間後には血漿中放射能の 8.5%となった。尿中に未変化体は認められなかった。投与後 24 時間までの糞および 8 時間までの胆汁中には未変化体がそれぞれ試料中放射能の 12.1%および 13.0%認められた。

<sup>14</sup>C-ポリドカノール 2mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したときの血漿、尿および糞中放射能の HPLC プロファイルは単回投与時と大きな相違は認められず、反復投与の主要代謝経路に及ぼす影響は小さいものと考えられた。

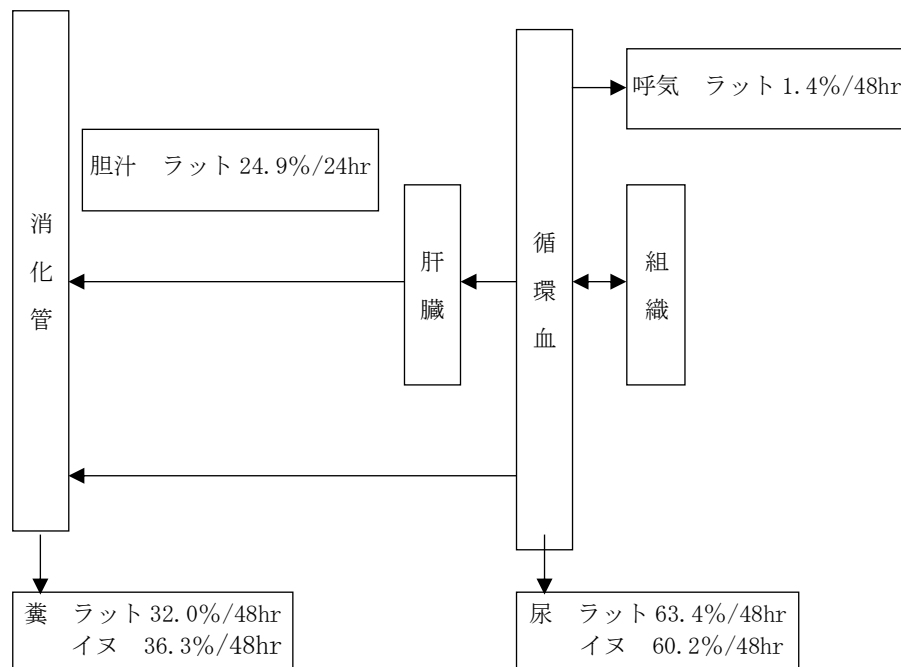
## 6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路  
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)

#### 排泄<sup>16,17)</sup>

ラットおよびイヌに <sup>14</sup>C-ポリドカノールを 2mg/kg 静脈内に単回投与したとき、48 時間以内の総排泄量は 97%とほとんど排泄され、主たる排泄経路は尿および糞中であつた。また腸肝循環はないものと推察された。



#### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

#### 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 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】

- 1) 動脈内へ使用しないこと。  
〔切断の必要があるかもしれない重篤な壊死が起こることが外国の使用例で報告されている。〕
- 2) 本剤投与により、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので、症状等を注意深く観察し、発症が疑われた場合は適切な処置を行うこと。
- 3) 本剤は下肢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。

#### 〔解説〕

- 1) 外国の添付文書を参考に設定した。
- 2) 外国の添付文書及び国内の院内処方における臨床報告、アンケート調査に基づき設定した。
- 3) 治療に知識、経験を要することから他剤の添付文書の例にならって設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

##### 〔共通（液状硬化療法、フォーム硬化療法で使用する場合）〕

- 1) 深部静脈血栓症を有する、あるいは血栓症の既往のある患者。  
〔既存の深部静脈血栓症の悪化、あるいは血栓形成のおそれがある。〕
- 2) 動脈性血行障害を有する患者（動脈硬化又は糖尿病性細小血管症の患者を含む）。  
〔末梢血管病変が悪化するおそれがある。〕
- 3) 歩行の困難な患者。  
〔下肢の運動によって避け得る深部静脈障害を生ずるおそれがある。〕
- 4) 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。  
〔全身状態が悪いので障害が起こり易い。〕
- 5) 経口避妊薬を服用している患者。〔血栓形成のおそれがある。〕
- 6) 抗凝固剤、抗血小板剤を服用している患者。  
〔血栓形成が抑制・阻害されるおそれがある。〕
- 7) 重篤な心疾患のある患者。〔障害が悪化するおそれがある。〕
- 8) ショックあるいは前ショック状態にある患者。  
〔ショックによる障害を起こし易い。〕
- 9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
- 10) 気管支喘息の患者。〔硬化剤によるアレルギー反応を起こし易い。〕
- 11) 妊婦又は妊娠の疑われる患者。  
〔「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 12) 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。〕

##### 〔フォーム硬化療法で使用する場合〕

- 1) 卵円孔開存症を介した奇異性塞栓症による脳卒中、一過性脳虚血発作等の疾患のある患者及びその既往のある患者。〔「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照〕

#### 〔解説〕

- 1) 外国の添付文書、及び成書\*<sup>1</sup>の記述に基づき設定した。
- 2) 外国の添付文書、及び成書\*<sup>2</sup>の記述に基づき設定した。
- 3) 外国の添付文書、及び成書\*<sup>1</sup>の記述に基づき設定した。
- 4) 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。

- 5) 外国の添付文書を参考に設定した。
- 6) 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。
- 7) 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。
- 8) 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。
- 9) 外国の添付文書、及び成書<sup>\*1</sup>を参考に設定した。
- 10) 外国の添付文書を参考に設定した。
- 11) 成書<sup>\*1</sup>を参考に設定した。また、国内で承認されている製剤の適用疾患である食道静脈瘤は、致死的な疾患であることから妊婦すべてを禁忌とはしていないが、本剤は胎児への影響が確認できていないことから禁忌として設定した。
- 12) 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。

※1 岩井武尚ら編：下肢静脈瘤の実際，5（東京、医学書院、1997）

※2 伊藤勝朗ら編著：下肢静脈瘤硬化療法（第2版），74-75（医歯薬出版、1996）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

〔共通（液状硬化療法、フォーム硬化療法で使用する場合）〕

- 1) 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。〕
- 2) 重篤な肝障害、腎障害のある患者。〔障害が悪化するおそれがある。〕
- 3) 発熱のある患者。〔原疾患があるため、障害を起こし易い。〕

〔フォーム硬化療法で使用する場合〕

- 1) 卵円孔開存症のある患者（ただし、卵円孔開存症を介した奇異性塞栓症による脳卒中、一過性脳虚血発作等の疾患のある患者及びその既往のある患者を除く）。〔「禁忌」、「重要な基本的注意」の項参照〕
- 2) 過去に本剤による下肢静脈瘤硬化療法において視覚症状、精神症状又は神経症状を起こしたことがある患者。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

〔解説〕

〔共通（液状硬化療法、フォーム硬化療法で使用する場合）〕

- 1) 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。
- 2) 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。
- 3) 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。

〔フォーム硬化療法で使用する場合〕

- 1) ドイツの添付文書の記載を参考に設定した。
- 2) ドイツの添付文書の記載を参考に設定した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- 1) 患者の選択にあたっては、下肢静脈瘤硬化療法に適応患者（一次性下肢静脈瘤患者）であることを確認し、医療上の必要性を十分に勘案した上で本剤投与の是非を判断すること。
- 2) ショック、深部静脈血栓、肺塞栓等の重篤な症状を起こすことがあるので、下肢静脈瘤硬化療法施行に際しては、十分に問診を行うとともに、患者の全身状態を観察し、異常が生じた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
使用に際しては、救急処置がとれるようにすること。また肺塞栓が疑われる場合は、早急に精査の上、血栓溶解剤投与などの処置を行うこと。
- 3) 脳血管障害（一過性脳虚血発作等）、視覚障害、片頭痛があらわれることがあり、外国においてフォーム硬化療法施行によりこれらの事象の発生頻度が高まることが報告されている。その機序の一つとして卵円孔開存症による動静脈（右左）シャントを介した原因物質の体循環への流入に起因する奇異性塞栓症が関与している可能性が報告されているので、重症の脳血管発作、肺高血圧症、前兆のある片頭痛の既往のある患者においてフォーム硬化療法を施行する場合には、施行前に卵円孔開存症の有無等を確認すること。また、患者の全身状態を観察し、異常が生じた場合は直ちに投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

### [解説]

- 1) 適応患者の選択に関する注意喚起として記載した。
- 2) 重篤な副作用に関する注意喚起として記載した。
- 3) 国内外で脳血管障害（一過性脳血管発作等）、視覚障害の副作用症例の集積がある。当該副作用の発現機序の一つとして卵円孔開存症による動静脈（右左）シャントを介した原因物質の体循環への流入に起因する奇異性塞栓症が関与している可能性を示唆する報告があり、これらの副作用に対する注意喚起のため記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）  
該当資料なし

### (2) 併用注意とその理由

#### [併用注意]（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
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。

### [解説]

ポリドカノールは局所麻酔剤として開発された経緯があるため設定した。



## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の総評価症例 301 例中副作用が報告されたのは 146 例(48.5%)、212 件であった。その主なものは瘤内血栓 95 件(31.6%)、色素沈着 79 件(26.2%)であり、その他水疱 7 件(2.3%)、皮下出血 6 件(2.0%)、異常感覚 6 件(2.0%)、掻痒 3 件(1.0%)、浮腫 3 件(1.0%)、発赤 3 件(1.0%)等であった(承認時)。

臨床検査値異常として本剤との因果関係が否定できないものは、CK 上昇 4/195(2.1%)、中性脂肪上昇 4/229(1.7%)、CRP 上昇 3/198(1.5%)、尿蛋白異常 2/219(0.9%)、白血球減少 2/244(0.8%)、LDH 上昇 2/249(0.8%)、 $\gamma$ -GTP 上昇 2/243(0.8%)低下 1/243(0.4%)、ヘモグロビン低下 1/244(0.4%)、AL-P 低下 1/247(0.4%)、総コレステロール上昇 1/249(0.4%)低下 1/249(0.4%)、プロトロンビン時間短縮 1/223(0.4%)であった(承認時)。

使用成績調査及び製造販売後臨床試験における総評価症例 2,403 例中副作用が報告されたのは 347 例(14.4%)、503 件であった。その主なものは、瘤内血栓 172 件(7.2%)、色素沈着 111 件(4.6%)であり、その他、静脈炎 22 件(0.92%)、疼痛 21 件(0.87%)、水疱 18 件(0.75%)等であった(再審査終了時)。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用 (頻度不明)

##### (1) アナフィラキシー

外国においてアナフィラキシーショックにより致命的な転帰をたどることが報告されているので、投与時から観察を十分に行い、喘息発作、血圧低下、意識消失、全身性蕁麻疹、血管浮腫(眼瞼浮腫等)、呼吸困難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) 血栓塞栓症

肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、投与後の観察を十分に行い、呼吸困難、息切れ、胸部不快感、下肢の疼痛・浮腫等の異常が認められた場合には早急に精査の上、血栓溶解剤投与などの適切な処置を行い、次回の投与を中止すること。

##### (3) 脳血管障害(一過性脳虚血発作等)

脳血管障害(一過性脳虚血発作等)があらわれることがあるので、投与後の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

##### (4) 心停止、循環虚脱

外国において心停止により致命的な転帰をたどること及び循環虚脱が報告されているので、投与時から観察を十分に行い、息切れ、動悸、心電図異常等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。

##### (5) 肺水腫

肺水腫があらわれることがあるので、投与後の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行い、次回の投与を中止すること。

##### (6) 錯乱

錯乱があらわれることがあるので、投与後の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行い、次回の投与を中止すること。

##### (7) 局所組織障害(壊死、潰瘍、瘤内血栓、色素沈着)

局所組織障害(壊死、潰瘍)があらわれることがあるので、投与後の局所の観察を十分に行い、異常が認められた場合には次回の投与を中止し、適切な処置を行うこと。承認時までの臨床試験では、瘤内血栓の発現率は高濃度ほど高く 0.5%製剤で 10.2%、1%製剤で 37.5%、3%製剤で 56.1%、色素沈着は 0.5%製剤で 16.9%、1%製剤で 34.7%、3%製剤で 36.6%であった。

[解説]

- (1) 外国、国内の院内処方での臨床報告、CCSI、アンケート調査における報告に基づき設定した。
- (2) 外国、国内の院内処方での臨床報告、CCSI、アンケート調査における報告に基づき設定した。
- (3) 国内外において、液状硬化療法及びフォーム硬化療法後に、脳血管障害（一過性脳血管発作等）、視覚障害の副作用症例の報告があり、また、ドイツの添付文書、CCSI との整合を図るため設定した。
- (4) 外国、国内の院内処方での臨床報告、CCSI、アンケート調査における報告に基づき設定した。
- (5) 外国、国内の院内処方での臨床報告、CCSI、アンケート調査における報告に基づき設定した。
- (6) 外国、国内の院内処方での臨床報告、CCSI、アンケート調査における報告に基づき設定した。
- (7) 外国、国内の院内処方での臨床報告、CCSI、アンケート調査における報告に基づき設定した。

(3) その他の副作用

(1) 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	0.1%～5%未満	0.1%未満
皮膚	瘤内血栓、色素沈着	水疱、皮下出血、異常感覚、掻痒、浮腫、発赤、静脈炎、皮膚炎、びらん、疼痛、圧痛、湿疹、アレルギー性皮膚反応	痂皮、血腫
血液		白血球減少	ヘモグロビン低下、プロトロンビン時間短縮
肝臓		中性脂肪上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	$\gamma$ -GTP 低下、AL-P 低下、総コレステロール上昇・低下
腎臓			尿蛋白
その他	頭痛※、片頭痛※、錯感覚※、胸痛※、視覚障害※、味覚異常※、血圧低下※	CRP 上昇、CK 上昇、めまい	悪心、嘔気、多毛症、発熱、ほてり

※：頻度不明

発現頻度は、承認時までの臨床試験、使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果を合わせて算出した。

(2) ポリドカノールによる内視鏡的食道静脈瘤硬化療法でショック及びDIC（播種性血管内血液凝固症候群）の発現が報告されている。

[解説]

- (1) 外国、国内の院内処方での臨床報告、CCSI、アンケート調査における報告に基づき設定した。
- (2) 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度 (承認時迄の状況)

	承認時迄の状況
①調査施設数	29
②調査症例数	301
③副作用等の発現症例数	146
④副作用等の発現件数	212
⑤副作用等の発現症例率 (③/②×100)	48.50%
副作用等の種類	発現件数 (率%) (発現件数/②×100)
全身障害及び投与局所様態	
浮腫	3 (1.0)
疼痛	2 (0.7)
圧痛	1 (0.3)
びらん	1 (0.3)
神経系障害	
異常感覚	6 (2.0)
皮膚及び皮下組織障害	
色素沈着	79 (26.2)
水疱	7 (2.3)
皮下出血	6 (2.0)
掻痒	3 (1.0)
発赤	3 (1.0)
皮膚炎	2 (0.7)
痂皮	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)
血管障害	
瘤内血栓	95 (31.6)
静脈炎	2 (0.7)
臨床検査値異常の種類	発現件数 (率%) (発現件数/実施件数×100)
CK上昇	4/195 (2.1)
中性脂肪上昇	4/229 (1.7)
CRP上昇	3/198 (1.5)
尿蛋白異常	2/219 (0.9)
白血球減少	2/244 (0.8)
LDH上昇	2/249 (0.8)
γ-GTP上昇	2/243 (0.8)
γ-GTP低下	1/243 (0.4)
ヘモグロビン低下	1/244 (0.4)
ALP低下	1/247 (0.4)
総コレステロール上昇	1/249 (0.4)
総コレステロール低下	1/249 (0.4)
プロトロンビン時間短縮	1/223 (0.4)

## 2) 項目別副作用発現頻度 (使用成績調査で報告された状況)

副作用	硬化療法種類	液状硬化療法	フォーム硬化療法
調査症例数		976	1041
副作用発現症例数		113	180
副作用発現件数		163	258
副作用発現症例率		11.58 %	17.29 %
神経系障害		8例 (0.82)	4例 (0.38)
灼熱感		—	1 (0.10)
浮動性めまい		3 (0.31)	—
異常感覚		5 (0.51)	3 (0.29)
血管障害		67例 (6.86)	117例 (11.24)
血腫		1 (0.10)	—
蒼白		2 (0.20)	—
静脈炎		10 (1.02)	9 (0.86)
血栓性静脈炎		3 (0.31)	9 (0.86)
深部静脈血栓症		—	2 (0.19)
四肢静脈血栓症		54 (5.53)	107 (10.28)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		—	3例 (0.29)
喘息		—	1 (0.10)
咳嗽		—	2 (0.19)
咽喉刺激感		—	1 (0.10)
胃腸障害		1例 (0.10)	1例 (0.10)
悪心		2 (0.20)	1 (0.10)
皮膚および皮下組織障害		47例 (4.82)	79例 (7.59)
水疱		9 (0.92)	8 (0.77)
皮膚炎		4 (0.41)	4 (0.38)
アレルギー性皮膚炎		1 (0.10)	1 (0.10)
湿疹		1 (0.10)	1 (0.10)
紅斑		9 (0.92)	4 (0.38)
皮下出血		4 (0.41)	6 (0.58)
多毛症		—	1 (0.10)
そう痒症		3 (0.31)	2 (0.19)
痂皮		1 (0.10)	—
皮膚壊死		—	1 (0.10)
色素沈着障害		20 (2.05)	63 (6.05)
全身障害および投与局所様態		24例 (2.46)	23例 (2.21)
異常感		2 (0.20)	—
倦怠感		—	1 (0.10)
壊死		—	1 (0.10)
浮腫		10 (1.02)	2 (0.19)
疼痛		10 (1.02)	7 (0.67)
発熱		—	1 (0.10)
圧痛		4 (0.41)	8 (0.77)
潰瘍		1 (0.10)	—
硬結		3 (0.31)	2 (0.19)
適用部位びらん		1 (0.10)	2 (0.19)
臨床検査		—	5例 (0.48)
フィブリンDダイマー増加		—	4 (0.38)
総蛋白減少		—	1 (0.10)
赤血球数減少		—	1 (0.10)
白血球数減少		—	1 (0.10)

(5) 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

使用成績調査にて、「自覚症状の有無（治療開始前）」、「その他の既往歴の有無」、「合併症あり種類・その他有無（肝及び腎機能障害以外の合併症の有無）」、「使用薬剤濃度」、「注入形式」、「処置回数」及び「併用薬剤の有無」において副作用発現率に有意差が認められたが、副作用発現率に影響を及ぼした明確な要因を見出すことはできなかった。

「V-3. 臨床成績」の項 表2参照

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」、「8. (2) 重大な副作用と初期症状」及び「8. (3) その他の副作用」の項参照

## 9. 高齢者への投与

### 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。

[解説]

一般的注意事項として設定した。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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。[動物実験（ウサギ）において、器官形成期の投与により胚胎仔死亡率の増加及び胎仔体重の低下が報告されている。]

2) 授乳中の婦人に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。]

[解説]

- 1) 動物実験により報告されているため設定した。
- 2) 動物実験により報告されているため設定した。

## 11. 小児等への投与

### 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。[使用経験が少ない。]

[解説]

小児等を対象とした国内の臨床試験は実施していないため設定した。

## 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. 適用上の注意

### 適用上の注意

アンプルカット時：アンプルカット時に異物混入を避けるためアンプル頭部をエタノール綿等で清拭しカットすること。

## 15. その他の注意

### その他の注意

動物実験（ラット、イヌ）で溶血に起因すると考えられる血液学的検査異常が報告されている。

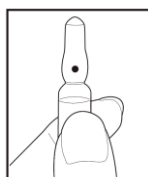
[解説]

動物実験により報告されているため設定した。

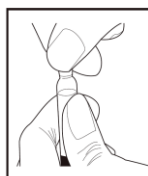
## 16. その他

### 【取扱い上の注意】

- 1) 本剤は、いずれのアンプルも1回使い切りの製剤であり、未使用の残液は廃棄すること。
- 2) 本剤は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、ヤスリを用いず、アンプル玉部のマークの反対方向に折り取ること。



- ① ポイントマークが真正面になるようアンプル胴部を持つ。



- ② 次に玉部のポイントマーク真上に親指を置いて人差し指を添え、頭部をポイントマークと反対方向に折る。このときカット部分で手指を傷つけないよう十分注意すること。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

(1) 中枢神経系に対する作用<sup>24)</sup>

試験項目	動物	投与経路	実験方法	結果
自発運動量	マウス	i. v.	自発運動測定装置を用い、120 分間の累積運動量を測定	50mg/kg で抑制傾向
運動協調性	マウス	i. v.	Rota rod 試験	25mg/kg で無作用 50mg/kg で失調
急性自発脳波	ラット	i. v.	記録電極を左側大脳皮質前頭葉および背側海馬に植え込み、1 週以上経過後、薬物投与前後の自発脳波を測定	10mg/kg で無作用 25mg/kg で 3 例中 1 例に、痙攣発作様鋭波ないし刺波発現
抗痙攣作用	マウス	i. v.	Penthylenetetrazole 痙攣および Bicuculline 痙攣に対する作用を観察	50mg/kg まで無作用
麻酔増強作用	マウス	i. v.	ヘキソバルビタールにより誘導される睡眠の睡眠時間を測定	10mg/kg で無作用 25mg/kg で延長
鎮痛作用	マウス	i. v.	酢酸 writhing 法	2.5mg/kg で無作用 5mg/kg で抑制

(2) 呼吸・循環器系に対する作用<sup>24~26)</sup>

試験項目	動物	投与経路	実験方法	結果
呼吸	イヌ	i. v.	ペントバルビタール麻酔下、気管カニューレを介して呼吸ピックアップにて呼吸運動測定	10mg/kg でやや呼吸数減少、振幅やや増大
				25mg/kg で呼吸数減少、振幅増大
心電図	イヌ	i. v.	ペントバルビタール麻酔下、針電極を四肢皮下に刺入し測定	15mg/kg で一過性の呼吸数軽度増加後、呼吸数減少、振幅増大
				30mg/kg で呼吸数減少、振幅増大（2 例中 1 例呼吸停止）
心拍数	イヌ	i. v.	心電図 R 波をトリガーとして瞬時計数計にて測定	25mg/kg まで無作用
				15mg/kg で心拍数増加 30mg/kg で心拍数より増加
血圧	ラット	i. v.	ペントバルビタール麻酔下、ECG で測定	30mg/kg で低下、40mg/kg まで用量依存的に低下
				イヌ
ラット	i. v.	ペントバルビタール麻酔下、頸静脈カテーテルを介して血圧を記録	30mg/kg で血圧下降後、一過性に血圧上昇、死亡例ではその後急激な血圧下降後死亡	
血流	イヌ	i. v.	ペントバルビタール麻酔下、左大腿動脈に挿入し脈圧測定	10mg/kg で軽度の血流増加 25mg/kg で血圧の下降にともない減少し、投与終了とともに回復
				30mg/kg 死亡例では急激な血圧下降にともない、血流量が顕著に減少。生存例では一過性の血流減少後、持続的に血流量増加

(3) 平滑筋に対する作用<sup>24)</sup>

試験項目	動物	投与経路	実験方法	結果
生体位 回腸運動	モルモット	i. v.	麻酔下に開腹、回腸に圧カトランスデューサを接続したカニューレを挿入し、回腸両側を結紮、生食を注入し内圧を10~20cmH <sub>2</sub> Oに調整した後、自発運動を内圧変化として動歪みアンプを介して測定	5mg/kg で軽度の収縮抑制 10mg/kg で抑制作用やや増強
生体位 子宮運動	ラット	i. v.	麻酔下に開腹、一側子宮角内に圧カトランスデューサを接続したカニューレを挿入、結紮し生食を注入、内圧を10~20cmH <sub>2</sub> Oに調整、Oxytocine を静脈内持続注入し、自動運動を内圧変化として動歪みアンプを介して測定	5、10mg/kg で軽度の収縮抑制、60分後には回復
腸管内 輸送能	マウス	i. v.	薬物投与5分後に炭素末懸濁液を経口投与し、30分後の小腸全長に対する炭素末移行率を測定	10mg/kg で無作用 25mg/kg で抑制

(4) 血液系に関する作用<sup>20,24,27~29)</sup>

試験項目	動物	投与経路	実験方法	結果
血液凝固 時間	ラット	i. v.	薬液投与5分後に採血し、全血凝固時間、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間を測定	全血凝固時間に対し10mg/kg で無作用、25mg/kg で軽度に 短縮 プロトロンビン時間、活性部 分トロンボプラスチン時間 に対し25mg/kg で無作用
	ラット血 漿	in vitro	血漿に薬液を添加し、プロトロンビン時間、活性部 分トロンボプラスチン時間を測定	終濃度1000ppmまで無作用
血小板 凝集	ウサギ血 漿	in vitro	多血小板血漿に薬液を添加し透過率により凝集の 有無を測定	終濃度0.02mg/mLにて凝集せ ず
溶血	ラット	i. v.	薬液投与5分後に採血し、血漿中のヘモグロビン量 を測定	2.5mg/kg で無作用 5mg/kg で軽度溶血
	ラット赤 血球浮遊 液	in vitro	赤血球浮遊液に薬液を添加し、37°C、30分インキュ ベート後、遠心分離により得た上清の吸光度を測定	終濃度33.5ppmで無作用 終濃度40ppmから溶血 終濃度83.5ppm以上で完全溶 血
	ウサギク エン酸加 血	in vitro	薬液に抗凝固血を添加し、混和直後、37°Cで30分 間あるいは4時間インキュベート後、遠心分離によ り得た上清の吸光度を測定	混和直後は200ppmで完全溶 血 30分以降は100ppm以上で完 全溶血 血清により溶血作用減弱
	ヒト赤血 球浮遊液	in vitro	赤血球浮遊液に薬液を添加し、37°C、30分インキュ ベート後、遠心分離により得た上清の吸光度を測定	終濃度30ppmで無作用 終濃度100ppmで溶血
ヒスタミン 遊離	ラット好 塩基球白 血病細胞 由来株細 胞	in vitro	好塩基球白血球細胞懸濁液に薬液を添加し、37°C、 30分インキュベート後、遠心分離により得た上清 中のヒスタミン量を蛍光測定	終濃度10ppmで無作用 終濃度30ppm以上でヒスタミ ン遊離 終濃度250ppmで100%遊離
活性酸素 放出	ヒト好中 球	in vitro	チトクロムCを含む好中球懸濁液に薬液を添加し て37°Cでインキュベートし、550nmの吸光度時間変 化率より活性酸素量を算出	終濃度10~400ppmで活性酸 素の生成を認めず Phorbol myristate acetate 刺激による活性酸素生成を 終濃度5ppmで1.8±1.7%、 10ppmで5.7±2.2%、37ppm で7.3±1.8%阻害



(4) その他の薬理試験 <sup>24,30~35)</sup>

試験項目	動物	投与経路	実験方法	結果
一般症状	マウス	i. v.	Irwin 法を一部改良した方法で観察	10mg/kg で無作用 25mg/kg で呼吸異常、歩行異常、約 10 分後に回復 50mg/kg で正向反射消失、四肢硬直、約 40 分後に回復
胃液分泌	ラット	i. v.	Shay らの方法により胃幽門を結紮、薬液を投与し 4 時間後の胃液 pH、胃液量、総酸度を測定	5mg/kg で無作用 10mg/kg で胃液 pH 上昇、胃液量減少、総酸度低下
血管内皮細胞以外の細胞に対する障害作用	ヒト白血球細胞由来株細胞	in vitro	<sup>51</sup> Cr 放出実験	0.01%~1.0% (生理食塩液希釈) で約 80% の細胞障害性 ( <sup>51</sup> Cr 放出) 血清で作用減弱
	ヒト血管平滑筋細胞	in vitro	MTS アッセイ	0.04% (生理食塩液希釈) で約 80% の細胞障害性 血清で作用減弱
	ヒト皮膚繊維芽細胞	in vitro	MTS アッセイ	0.04% (生理食塩液希釈) で約 40% の細胞障害性 血清で作用減弱
	ヒト皮膚上皮細胞	in vitro	MTS アッセイ	0.04% (生理食塩液希釈) で約 40% の細胞障害性 血清で作用減弱
	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	in vitro	染色体異常試験の用量設定のための細胞増殖抑制試験 (予備試験) 直接法および代謝活性化法による染色体異常試験 (本試験)	50% 細胞増殖抑制濃度は直接法で約 $15 \times 10^{-3} \mu\text{L/mL}$ 、代謝活性化法で約 $120 \times 10^{-3} \mu\text{L/mL}$ 3.75、7.5 および $15 \times 10^{-3} \mu\text{L/mL}$ による直接法 48 時間処理で数的染色体異常細胞の出現頻度が用量に依存し増加
ヒスタミン遊離	ラット腹腔肥満細胞	in vitro	腹腔肥満細胞に薬液を添加し、37°C、30 分インキュベート後、遠心分離により得た上清中のヒスタミン量を蛍光測定	終濃度 10ppm で無作用 終濃度 30ppm でほぼ 100% 遊離

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>36~42)</sup>

試験項目	動物種等	投与経路・期間	投与量(mg/kg)または処置量	試験結果(mg/kg)
単回投与毒性	ラット	静脈内	2、20、100	概略の致死量：♂♀ 20~100
		皮下	4、200、1000	概略の致死量：♂♀ 200~1000
	イヌ	静脈内	2、6、18	概略の致死量：♂♀ >18
	ウサギ	静脈内	2、20、100	概略の致死量：♀ 2~20
皮下		4、200、1000	概略の致死量：♀ 4~200	

### (2) 反復投与毒性試験<sup>36~42)</sup>

試験項目	動物種等	投与経路・期間	投与量(mg/kg)または処置量	試験結果(mg/kg)
反復投与毒性	ラット	静脈内・13週間 間歇(1回/週)	1、3、9	無毒性量：1
	イヌ	静脈内・13週間 間歇(隔日)	1、3、9	無毒性量：3付近

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>43~49)</sup>

試験項目	動物種等	投与経路・期間	投与量(mg/kg)または処置量	試験結果(mg/kg)
Seg. I	ラット	♂：静脈内・交配 前9週間歇	2.5 (17回)、 5 (13回)、 10 (10回)	無毒性量：親動物♂ 5、♀ 10、 胎児 10
		♀：静脈内・交配 前2週~交配後1 週間歇	2.5 (14回)、 5 (12回)、 10 (7回)	
Seg. II	ラット	静脈内・妊娠7日 ~17日(11 また は分割6日間)	2.5、5、10	催奇形性認めず 無毒性量：親動物<2.5、胎児 10
		静脈内・妊娠6日 ~17日	2、4、10	催奇形性認めず 無毒性量：親動物 2、胎児 4
	ウサギ	静脈内・妊娠6日 ~18日	1.25、2.5、5	催奇形性認めず 無毒性量：親動物<1.25、胎児 1.25
		静脈内・妊娠6日 ~18日に分割4 日間	5	胎児に対し致死作用なし
		静脈内・妊娠6日 ~17日	2、4、10	催奇形性認めず 無毒性量：親動物 2、胎児 2
Seg. III	ラット	静脈内・妊娠17 日~分娩後21日 間歇	2.5 (14回)、 5 (9回)、 10 (6回)	無毒性量：親動物 5、出生児 5

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 遺伝毒性試験<sup>34,50~52)</sup>

試験項目	動物種等	投与経路・期間	投与量(mg/kg)または処置量	試験結果
小核試験	マウス	腹腔内・2日間	12.5、25.0、50.0	陰性
		静脈内・2日間	10.0、20.0、40.0	陰性
Ames 試験	ネズミ チフス菌	直接法、代謝活性 化法	0.00016~0.20 μL/プレート	陰性
	大腸菌	直接法、代謝活性 化法	0.0391~5 μL/プレート	陰性
染色体異常	CHL 細胞	直接法	0.00375~0.015 μL/プレート	24時間：陰性、 48時間：数的異常
		代謝活性化法	0.025~0.1 μL/mL	陰性

2) 刺激性<sup>53~56)</sup>

試験項目	動物種等	投与経路・期間	投与量または処置量	試験結果
局所刺激性試験	ウサギ	筋肉内	0.5、1、3%液：0.5mL	局所刺激性あり
		静脈内・単回	0.5、1、3%液：0.3mL	局所刺激性あり
		静脈内・8日間	0.5、1、3%液：0.025mL	局所刺激性あり
		皮下	0.5、1、3%液：0.1mL	局所刺激性あり
		皮内	0.5、1、3%液：0.1mL	局所刺激性あり

3) 投与速度・濃度での毒性への影響<sup>57,58)</sup>

試験項目	動物種等	投与経路・期間	投与量(mg/kg)または処置量	試験結果
投与速度試験	イヌ	静脈内・単回	1.5、15、30（急速投与） 15（点滴）	急速投与で血圧低下を起こす投与量の10分間持続点滴では血圧に変化なし
注射液濃度試験	マウス	静脈内・単回	28~62 （投与容量20mL/kg）、 34~76（投与容量5mL/kg）	単回投与毒性作用は低濃度—高用量投与でやや強い

4) 癌原性<sup>59)</sup>

試験項目	動物種等	投与経路・期間	投与量または処置量	試験結果
がん原性試験	マウス	経口・2年間	6000、12000ppm	陰性
	ラット	経口・2年間	3000、6000ppm	陰性

5) 抗原性<sup>60)</sup>

試験項目	動物種等	投与経路・期間	投与量(mg/kg)または処置量	試験結果
抗原性試験	モルモット	全身性アナフィラキシー： 腹腔内感作3回	6、60	陰性
		PCA反応：腹腔内感作3回	6、60	陰性
		SD反応：腹腔内感作3回	6、60	陰性
		Mediator遊離： 腹腔内感作3回	6、60	陰性
	マウス	間接ヒツジ赤血球凝集反応：皮下感作3回	0.1、0.6	陰性

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示の期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について  
「Ⅷ－16. その他」の項参照
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）  
患者向医薬品ガイド：有り
- (3) 調剤時の留意点について  
特になし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL:2mL×5 管  
ポリドカスクレロール 1%注 2mL :2mL×5 管  
ポリドカスクレロール 3%注 2mL :2mL×5 管

### 7. 容器の材質

ガラスアンプル

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エトキシスクレロール®1%注射液  
同 効 薬：なし

### 9. 国際誕生年月日

1966年5月24日（ドイツ）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2006年7月26日  
承認番号：ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL:21800AMY10110000  
ポリドカスクレロール 1%注 2mL :21800AMY10111000  
ポリドカスクレロール 3%注 2mL :21800AMY10112000

### 11. 薬価基準収載年月日

2006年9月15日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

	2006年7月26日 (承認時)	2016年9月28日 (一部変更承認時)
ポリドカ スクレロ ール 0.5%注 2mL	<p>【用法・用量】</p> <p>直径1mm未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1穿刺あたり0.1～0.5mLを基準として静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。なお、1回の総投与量は2mg/kg以下とする。</p> <p>1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。</p>	<p>【用法・用量】</p> <p>直径1mm未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1穿刺あたり0.1～0.5mLを基準として静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下とする。</p> <p>1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。</p>
ポリドカ スクレロ ール 1%注 2mL	<p>【効能・効果】</p> <p>一次性下肢静脈瘤(伏在静脈瘤の本幹を除く)の硬化退縮</p> <p>【用法・用量】</p> <p>直径1mm以上3mm未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1穿刺あたり0.5～1mLを基準として静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。なお、1回の総投与量は2mg/kg以下とする。</p> <p>1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。</p>	<p>【効能・効果】</p> <p><u>一次性下肢静脈瘤の硬化退縮</u></p> <p>【用法・用量】</p> <p><u>液状硬化療法で使用する場合:</u></p> <p>直径1mm以上3mm未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1穿刺あたり0.5～1mLを基準として静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下とする。</p> <p>1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。</p> <p><u>フォーム硬化療法で使用する場合:</u></p> <p><u>小型の一次性下肢静脈瘤を対象に、静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。1穿刺あたりの最大投与量は、対象となる静脈瘤の大きさに応じてフォーム硬化剤として2～6mLとする。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下、かつ、フォーム硬化剤として10mL以下とする。</u></p> <p><u>1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。</u></p>
ポリドカ スクレロ ール 3%注 2mL	<p>【効能・効果】</p> <p>一次性下肢静脈瘤(伏在静脈瘤の本幹を除く)の硬化退縮</p> <p>【用法・用量】</p> <p>直径3mm以上8mm以下の一次性下肢静脈瘤を対象に、1穿刺あたり0.5～1mLを基準として静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。なお、1回の総投与量は2mg/kg以下とする。</p> <p>1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。</p>	<p>【効能・効果】</p> <p><u>一次性下肢静脈瘤の硬化退縮</u></p> <p>【用法・用量】</p> <p><u>液状硬化療法で使用する場合:</u></p> <p>直径3mm以上8mm以下の一次性下肢静脈瘤を対象に、1穿刺あたり0.5～1mLを基準として静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下とする。</p> <p>1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。</p> <p><u>フォーム硬化療法で使用する場合:</u></p> <p><u>中型又は大型の一次性下肢静脈瘤を対象に、静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上投与する。1穿刺あたりの最大投与量は、対象となる静脈瘤の大きさに応じてフォーム硬化剤として4～6mLとする。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2mg/kg以下、かつ、フォーム硬化剤として10mL以下とする。</u></p> <p><u>1回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として1週間後とする。</u></p>

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

結果通知年月日：2015年9月17日

カテゴリー1（医薬品医療機器法第14条第2項第3号のイからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。

**14. 再審査期間**

2006年7月26日～2010年7月25日

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

厚生労働省告示第99号（平成14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。

**16. 各種コード**

製品名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL	1176742020101	3329405A2029	620004362
ポリドカスクレロール 1%注 2mL	1176759020101	3329405A3025	620004363
ポリドカスクレロール 3%注 2mL	1176766020101	3329405A4021	620004364

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 折井正博：下肢静脈瘤の硬化療法の実際、静脈学 8(1)、93～103、1997
- 2) 平井正文ほか：下肢静脈瘤、静脈学 9(4)、69～79、1998
- 3) カイゲンファーマ(株) 社内資料 (国内第 I 相試験)
- 4) フォーム硬化療法の手引き (第 2 回ヨーロッパコンセンサスミーティング 2006 翻訳版)  
岩井武尚、平井正文監修 日本静脈学会事務局 2010
- 5) 佐戸川弘之他；下肢静脈瘤硬化療法における硬化剤 (ポリドカノール) のプラセボ対照二重盲検比較試験 静脈学 15(3) 207-215 2004
- 6) 佐戸川弘之他；下肢静脈瘤硬化療法における硬化剤 (ポリドカノール) の至適濃度の検討 静脈学 15(1)33-44 2004
- 7) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 8) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 9) E Rabe ; Eur J Vasc Endovasc Surg **35**, 238-245(2008)
- 10) カイゲンファーマ(株) 社内資料 (使用成績調査)
- 11) M.P. Goldman 他；毛細血管拡張症の治療における硬化剤, Arch Dermatol, 123: 1196-1201(1987)
- 12) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 13) 粕川禮司他；エタノールアミンオレエートとポリドカノールの 2 剤併用による食道静脈瘤の内視鏡的硬化療法, Treatment of eso-phageal varices (出月康夫編), Excerpta Medica (1988), pp.75-84
- 14) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 15) 佐戸川弘之他；下肢静脈瘤硬化剤 (ポリドカノール) の安全性および血漿中濃度の検討 静脈学 14(4) 283-289 2003
- 16) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 17) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 18) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 19) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 20) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 21) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 22) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 23) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 24) 山田千秋他；Polidocanol(Aethoxysklerol)の一般薬理作用, 薬理と治療 17(4):1521-1544(1989)
- 25) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 26) E. Thies 他；硬化療法剤ポリドカノール (エトキシスクレロール) の心臓に対する作用, Chirurgisches Forum 192: 313-316(1982)
- 27) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 28) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 29) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 30) 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)
- 31) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 32) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 33) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 34) 鈴木修三他；Polidocanol の変異原性試験, 実中研・前臨床研究報 15(1): 1-9(1989)
- 35) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 36) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 37) カイゲンファーマ(株) 社内資料

- 38) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 39) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 40) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 41) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 42) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 43) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 44) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 45) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 46) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 47) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 48) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 49) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 50) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 51) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 52) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 53) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 54) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 55) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 56) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 57) 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)
- 58) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 59) J.K. Haseman 他；アメリカ毒性学計画により 2 年間にわたって行われた 86 件の物質の発癌性試験研究の成果，Journal of Toxicology and Environmental Health 14: 621-639(1984)
- 60) カイゲンファーマ(株) 社内資料

## 2. その他の参考文献

特になし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	承認年月日			
	下肢静脈瘤		食道静脈瘤	痔核
	液状硬化療法	フォーム硬化療法		
ドイツ	1966.05.24	2009.10.27	1967.08.03	1966.05.24
フランス	1996.07.24	2013.07.01	—	—
アメリカ	2010.03.30	—	—	—

(2021年3月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### その他の関連資料

特になし

### 主要文献請求先

株式会社インテグラル メディカルレーザー事業部

〒141-0021 東京都品川区上大崎2-25-2 新目黒東急ビル

TEL03-6417-0810 FAX03-6417-0853

受付時間9：00 ～ 16：30（土日祝日・弊社休業日を除く）