

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 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

下肢静脈瘤硬化剤
ポリドカノール製剤

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

Polidocasklerol Injection

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	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
	1 アンプル 2mL 中 ポリドカノール 10mg	1 アンプル 2mL 中 ポリドカノール 20mg	1 アンプル 2mL 中 ポリドカノール 60mg
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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006 年 7 月 26 日 薬価基準収載年月日：2006 年 9 月 15 日 販売開始年月日：2006 年 12 月 14 日		
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) 製造販売元：カイゲンファーマ株式会社 発売元：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 フレボロジー事業部 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 http：//www.varixlaser.jp		

本IFは 2024 年 8 月改訂(第 2 版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020 年 4 月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	41
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	41
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	41
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	42
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	43
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	43
6. RMPの概要	2	2. 禁忌内容とその理由	43
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	44
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	45
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	48
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	49
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	50
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	50
1. 剤形	5	2. 毒性試験	52
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	55
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	55
4. 力価	5	2. 有効期間	55
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	3. 包装状態での貯法	55
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	55
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	5. 患者向け資材	55
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	6. 同一成分・同効薬	55
9. 溶出性	6	7. 国際誕生年月日	55
10. 容器・包装	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	55
11. 別途提供される資材類	6	9. 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	56
12. その他	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
V. 治療に関する項目	8	11. 再審査期間	57
1. 効能又は効果	8	12. 投薬期間制限に関する情報	57
2. 効能又は効果に関連する注意	8	13. 各種コード	57
3. 用法及び用量	8	14. 保険給付上の注意	57
4. 用法及び用量に関連する注意	9	XI. 文献	58
5. 臨床成績	11	1. 引用文献	58
VI. 薬効薬理に関する項目	33	2. その他の参考文献	58
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33	XII. 参考資料	59
2. 薬理作用	33	1. 主な外国での発売状況	59
VII. 薬物動態に関する項目	35	2. 海外における臨床支援情報	59
1. 血中濃度の推移	35	XIII. 備考	60
2. 薬物速度論的パラメータ	36	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	60
3. 母集団（ポピュレーション）解析	37	2. その他の関連資料	60
4. 吸収	37		
5. 分布	37		
6. 代謝	40		
7. 排泄	41		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の主成分であるポリドカノールは、1931年にドイツのBASF社により合成された物質であり、1936年に局所麻酔薬として開発された。しかしながら、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。

ドイツのクロイスラー社(Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH)は、この硬化作用に着目し、ポリドカノールを静脈瘤・痔核の硬化剤として開発を行い、1966年に下肢静脈瘤、食道静脈瘤及び痔核に対する硬化療法剤として承認を取得した。

本邦では、1991年に下肢静脈瘤硬化療法研究会が発足し、本格的に硬化療法の検討が開始され、その有用性を示唆する多くの研究・症例が報告されてきた^{1,2)}。1994年に下肢静脈瘤に対する硬化療法が保険適用されたが、当時下肢静脈瘤硬化療法剤として承認された医薬品はなく、医師の判断の下ポリドカノールが適応外使用されていた。この状況を受け、堺化学工業株式会社は、一次性下肢静脈瘤硬化剤としてポリドカノール製剤の開発に着手し、1994年より臨床試験を開始した。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「ポリドカスクレロール0.5%注2mL、同1%注2mL及び同3%注2mL」の承認を取得した。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、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。

なお、再審査申請後の2013年に、堺化学工業株式会社は医薬事業の会社分割を行い、株式会社カイゲン並びに共成製薬株式会社と合併し、4月1日付けで「カイゲンファーマ株式会社」に商号を改め、カイゲンファーマ株式会社が本剤の製造販売承認を承継した。

1990年代以降、欧州でポリドカノール製剤を空気等と混合してフォーム状に調製したもの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(フォーム硬化療法)が報告された。フォーム硬化療法は従来法に比べ、血液による硬化剤の希釈が少なく、長時間かつ広い面積にわたって血管内皮に接触するため太い静脈にも有効である、低濃度でも十分な効果が得られる、などの利点から普及が進んだ。この状況を受け、ポリドカノール製剤の製造元であるクロイスラー社は、1%、2%及び3%のポリドカノール製剤についてフォーム硬化療法を用法・用量へ追加する申請を行い、2009年10月にドイツで承認を取得した。

本邦では、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ミーティングの開催、欧州コンセンサスミー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を鑑み、カイゲンファーマ株式会社は2014年8月11日に、フォーム硬化療法を「効能・効果」並びに「用法・用量」へ追加する公知申請^{注)}を行ない、2016年9月28日付けで承認された。

注)公知申請:

医薬品の効能追加などの承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

現在、ポリドカノール製剤の下肢静脈瘤に対する適応は、本邦を含め世界34か国で承認され、フォーム硬化療法は、世界22か国で承認されている。(2025年1月現在)

2. 製品の治療学的特性

- (1) ポリドカノールは血管内皮細胞障害作用を有する。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。('VI-2-(1)作用部位・作用機序'の項参照)
- (2) 下肢静脈瘤の患者を対象とした二重盲検比較試験において、高い静脈瘤消失効果を示した。

- (3) フォーム硬化剤は、液状ポリドカノールと比較して薬理作用が強く、伏在静脈瘤に対する治療にも利用可能。(「V-5-(4)検証的試験」の【外国で実施されたフォーム硬化療法に関する製造販売後臨床試験(ESAF 試験)(参考)】参照)
- (4) 硬化療法の利点
- ・ 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。
 - ・ 手術に比べて低侵襲性で患者の満足度が高い。
 - ・ 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. 製品の製剤学的特性

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。(「XⅢ-2.その他の関連資料」の参考情報を参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2025 年 5 月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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) と硬化療法 ((独)sklerotherapie) 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)

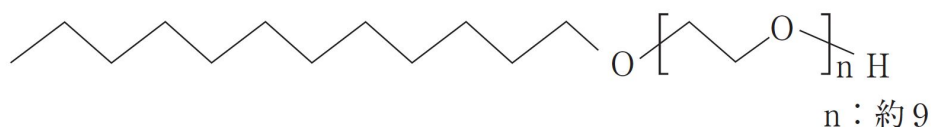
(2) 洋名 (命名法)

Polidocanol (JAN)

(3) ステム

該当しない

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) 又は本質

Polyethyleneglycol monododecyl ether (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：ASK-005、ASK-010、ASK-030

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	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		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。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

赤外吸収スペクトル

(2) 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

注射剤(水溶液)

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.8~7.8

(5) その他

注射剤の容器中の気体：窒素、常圧

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	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
有効成分	1 アンプル 2mL 中 ポリドカノール 10mg	1 アンプル 2mL 中 ポリドカノール 20mg	1 アンプル 2mL 中 ポリドカノール 60mg
添加剤	エタノール(96%)84mg、リン酸水素ナトリウム二水和物 2.4mg、リン酸二水素カリウム 0.86mg		

(2) 電解質等の濃度

リン酸水素ナトリウム二水塩 2.4 mg (Na : 0.0269 mEq/L)

リン酸二水素カリウム 0.86mg (K : 0.00631mEq/L)

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	製剤濃度	保存条件				保存期間	結果		
		温度	湿度	光	保存形態				
長期保存試験	0.5%	25℃	—	暗所	無色透明のガラスアンプル	42 箇月間	規格内		
	1% 3%		60%RH			36 箇月間			
加速試験	0.5%	40℃	—	暗所		6 箇月間	規格内		
	1% 3%		75%RH						
苛酷試験(熱)	0.5%	50℃	—	暗所				3 箇月間	規格内
		25℃							
苛酷試験(光)	0.5%	25℃	—	曝光 1)		10 日間	規格内		
				遮光 2)					

1) 総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200 W・h/m² 以上の曝光量

2) 容器のアンブルをアルミで被覆して遮光

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

「XⅢ－2. その他の関連資料」を参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

無色透明のガラスアンブル(ワンポイントカットアンブル)

アンブルのカットについては、「X－4.取扱い上の注意」を参照。

(2) 包装

〈ポリドカスクレロール0.5%注2mL〉

アンブル2mL×5管

〈ポリドカスクレロール1%注2mL〉

アンブル2mL×5管

〈ポリドカスクレロール3%注2mL〉

アンブル2mL×5管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラス

11. 別途提供される資材類

なし

12. その他

該当しない

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 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。
- 5.4 患者の選択にあたっては、下肢静脈瘤硬化療法の適応患者(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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

〈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。

〈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、次の投与は原則として1週間後とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

液状硬化療法については、国内後期第Ⅱ相試験(ASK94-002 及び ASK9-001)の結果を基に設定した(「V-5-(3) 用量反応探索試験」参照)。フォーム硬化療法については、海外製造販売後臨床試験(ESAF 試験)の結果を参考に設定した(「V-5-(4) 検証的試験」の【外国で実施されたフォーム硬化療法に関する製造販売後臨床試験(ESAF 試験)(参考)】参照)。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈用法共通〉

7.1 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

7.2 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。
[11.1.7 参照]

〈液状硬化療法で使用する場合〉

7.3 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

7.4 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。

7.5 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。血栓除去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。

〈フォーム硬化療法で使用する場合〉

7.6 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)

7.7 フォーム硬化剤の調製方法

7.7.1 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。

7.7.2 フォーム硬化剤の調製方法はTessari法等を用いること。（「XⅢ－2. その他の関連資料」の項参照）。

7.7.3 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。

7.8 投与方法

7.8.1 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。

7.8.2 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。

7.8.3 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。

7.9 投与後処置

7.9.1 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、弾力包帯又は弾力ストッキングを装着し圧迫すること。

7.9.2 圧迫期間

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。血栓除去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。

<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³⁾。

5. 臨床成績

フォーム硬化療法に関するデータについては、(4)項 1)の④を参照のこと。

(1) 臨床データパッケージ

<液状硬化療法>

評価資料(2006年7月26日承認時)

No.	試験区分	試験番号	対象	有効性	安全性	概要
No.1	国内 第Ⅰ相試験	—	一次性下肢 静脈瘤患者 19例	○	◎	オープン(漸増)試験 投与期間：単回
No.2	国内 後期第Ⅱ相試験	ASK94-002	一次性下肢 静脈瘤患者 161例	◎	◎	オープン試験 用量設定試験 投与期間：1～4回(1週間隔)
No.3		ASK96-001	一次性下肢 静脈瘤患者 100例	◎	◎	オープン試験 用量設定試験(追加試験) 投与期間：1～4回(1週間隔)
No.4	国内 第Ⅲ相試験	ASK97-01-01	一次性下肢 静脈瘤患者 86例	◎	◎	二重盲検(プラセボ対照)試験 投与期間：単回

◎：評価資料 ○：参考資料

参考資料(2006年7月26日承認時)

No.	試験区分	試験番号	対象	有効性	安全性	概要
No.5	海外 第Ⅲ相試験	—	下肢静脈瘤 患者 174例	◎	◎	二重盲検(実薬対照) 投与期間：1～3回
No.6	海外 第Ⅲ相試験	—	下肢静脈瘤 患者 150例	◎	◎	二重盲検(実薬対照) 投与期間：1～3回

<フォーム硬化療法>

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

参考資料(2016年9月28日一部変更承認時)

No.	試験区分	試験番号	対象	有効性	安全性	概要
No.7	海外 製造販売後臨床 試験 (ESAF試験)	—	一次性下肢 静脈瘤患者 108例	◎	◎	ランダム化 2 並行群間比較対照 試験 投与期間：1～3回(2週間隔) 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との比 較

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第Ⅰ相試験⁴⁾(No.1)

試験概要：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計画した。

表 1.試験例数：

群構成	用量	例数	有効性解析対象症例数	安全性解析対象症例数
低用量群	0.11～0.47mg/kg	6	6	6
中用量群	0.56～1.38mg/kg	6	6	6
高用量群	1.58～2mg/kg	7	7	7

試験方法：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(表 1)。

安全性：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(表 2)。

有効性：下肢静脈瘤の消失効果が推察された。

結論：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。

表 2.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*1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

(3) 用量反応探索試験

1) 国内後期第Ⅱ相試験⁵⁾(No.2)

試験概要：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、一次性下肢静脈瘤患者を対象に立位で測定した静脈瘤の最大部位における径(太さ)により 3 群(静脈瘤径 1mm 未満、静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満、静脈瘤径 3mm 以上)に分類し、各静脈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(表 1)。

表 1. 試験例数

静脈瘤径	群構成	例数	有効性解析対象症例数	安全性解析対象症例数
1mm 未満	0.5%	22	18	22
	1%	21	18	21
1mm 以上 3mm 未満	1%	27	23	27
	2%	30	24	30
3mm 以上	2%	35	29	32
	3%	26	25	26
計	—	161	137	158

試験方法：静脈瘤径 1mm 未満では 1 箇所あたり 0.1～0.2mL

静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満では 1 箇所あたり 0.1～0.5mL

静脈瘤径 3mm 以上では 1 箇所あたり 0.5～1.0mL

上記を基準として静脈瘤内投与し、1 回の総投与量は 2mg/kg 以下とした。

有効性（静脈瘤消失効果）：有効性解析対象症例 137 例において、静脈瘤径 1mm 未満、静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満では濃度間での有効率について差が認められなかった（表 2、表 3）が、静脈瘤径 3mm 以上については 3% が 2% と比較し有意に高かった（表 4）。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。

表 2. 静脈瘤径 1mm 未満

単位：例数、() %

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	薬剤濃度群間の比較 p=0.767 ¹⁾
	17(有効率 94.5)		1(5.6)				
1%	9 (50.0)	7 (38.9)	2 (11.1)	0 (0)	0 (0)	18	有効率： p=1.000 ²⁾ p=0.614 ³⁾
	16(有効率 88.9)		2(11.1)				

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

表 3. 静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満

単位：例数、() %

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	薬剤濃度群間の比較 p=0.422 ¹⁾
	22(有効率 95.7)		1(4.3)				
2%	20 (83.3)	4 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24	有効率： p=0.983 ²⁾ p=0.489 ³⁾
	24(有効率 100)		0(0)				

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

表 4. 静脈瘤径 3mm 以上

単位：例数、() %

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	薬剤濃度群間の比較 p=0.022 ^{*,1)}
	23(有効率 79.3)		6(20.7)				
3%	19 (76.0)	6 (24.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25	有効率： p=0.048 ^{*,2)} p=0.025 ^{*,3)}
	25(有効率 100)		0(0)				

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

安全性：安全性解析対象症例 158 例において、全身性の有害事象は認められず、局所性有害事象発現率に薬剤濃度群間で差は認められなかった(表 5～7)。

臨床検査値では、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットにおいて、ポリドカノールによる溶血作用の影響が推察される数値の減少を認め、有意差が認められた。しかし、個々の症例ではいずれも変動幅は小さく、特に治療上問題となるものではなかった。

局所性有害事象

表5. 静脈瘤径1mm未満

単位：例数、() %

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	薬剤濃度群間の比較 p=0.374 ¹⁾
		7(発現率 31.8)			
1%	15(71.4)	4(19.0)	2(9.5)	21	発現率： p=0.920 ²⁾ p=0.919 ³⁾
		6(発現率 28.6)			

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

3)：Fisher の直接確率計算法

表5-1.(局所性有害事象の内訳)

単位：例数

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

表6.静脈瘤径1mm以上3mm未満

単位：例数、()%

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	薬剤濃度群間の比較 p=0.759 ¹⁾
		14(発現率 51.8)			
2%	12(40.0)	16(53.3)	2(6.6)	30	発現率： p=0.725 ²⁾ p=0.599 ³⁾
		18(発現率 60.0)			

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

3)：Fisher の直接確率計算法

表6-1.(局所性有害事象の内訳)

単位：例数

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

表 7.静脈瘤径 3mm 以上

単位：例数、()%

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	薬剤濃度群間の比較 p=0.110 ¹⁾
		23(発現率 71.9)			
3%	8(30.8)	8(30.8)	10(38.5)	26	発現率： p=0.944 ²⁾ p=0.609 ³⁾
		18(発現率 69.3)			

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

3)：Fisher の直接確率計算法

表 7-1.(局所性有害事象の内訳)

単位：例数

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)
3%	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	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 χ^2 検定 2)： χ^2 検定

3)：Fisher の直接確率計算法

結論：静脈瘤径 3mm 以上では 3%を至適濃度と決定できたが、静脈瘤径 1mm 未満、静脈瘤径 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。

2) 国内後期第Ⅱ相追加試験⁵⁾(No.3)

試験概要：後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、21施設で静脈瘤径1mm未満、静脈瘤径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(表1)。

表 1.試験例数

静脈瘤径	群構成	例数	有効性解析対象症例数	安全性解析対象症例数
静脈瘤径 1mm 未満	0.25%	20	18	19
	0.5%	24	19	23
静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満	0.5%	27	26	27
	1%	29	28	29
計	—	100	91	98

試験方法：静脈瘤径1mm未満では1箇所あたり0.1～0.5mL

静脈瘤径1mm以上3mm未満では1箇所あたり0.5～1mL

上記を基準として静脈瘤内投与し、1回の総投与量は2mg/kg以下とした。

有効性（静脈瘤消失効果）：有効性解析対象症例91例において、静脈瘤消失に対する有効率は、静脈瘤径1mm未満で0.25%が38.9%、0.5%が94.7%、静脈瘤径1mm以上3mm未満で0.5%が73.1%、1%が100%でありいずれも有意差が認められた(表2、表3)。その他、自覚症状、患者満足度では、静脈瘤径1mm未満の患者満足度(段階別評価)を除き、有意差は認められなかった。

表2. 静脈瘤径1mm未満

単位：例数、()%

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	薬剤濃度群間の比較 p<0.001 ¹⁾
	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	
	18(有効率 94.7)		1(5.3)				

1)：累積 χ^2 検定 2)：Fisher の直接確率計算法

表3. 静脈瘤径1mm以上3mm未満

単位：例数、()%

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	薬剤濃度群間の比較 p=0.001, ¹⁾
	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, ²⁾
	28(有効率 100)		0(0)				

1)：累積 χ^2 検定 2)：Fisher の直接確率計算法

安全性：安全性解析対象症例98例において 全身性の有害事象は認められなかった。投与局所に局所性有害事象が認められた。局所性有害事象の発現率は、静脈瘤径1mm以上3mm未満で0.5%投与群では、1%投与群に比較し、有意に低かった。静脈瘤径1mm未満では薬剤濃度群間に差は認められなかった(表4、表5)。

主な局所性有害事象は瘤内血栓形成、色素沈着であるが、血栓除去及び時間経過により回復あるいは回復されることが予測できたため、治療上問題となるものではなかった。処置を要した有害事象の内訳は瘤内血栓5例(静脈瘤径1mm未満で0.25%が2例、静脈瘤径1mm以上3mm未満で0.5%が1例、1%が2例)(表4-1、表5-1)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。

臨床検査値では、ポリドカノールの溶血作用との因果関係が否定できないヘモグロビン減少(因果関係不明)の1例を認めた。また、投与前値と比較して投与後で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットで平均値の低下を認めた。

局所性有害事象

表 4. 静脈瘤径 1mm 未満

単位：例数、()%

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)	1(5.3)	2(10.5)	19	薬剤濃度群間の比較 P=0.156 ¹⁾
		3(発現率 15.8)(10.5)			
0.5%	17(73.9)	6(26.1)	0(0)	23	発現率： p=0.477 ²⁾
		6(発現率 26.1)			

1)：有害事象ありで「軽度」、「処置で支障なし」を要因として χ^2 検定

2)：Fisher の直接確率計算法

表 4-1. (局所性有害事象の内訳)

単位：例数

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

表 5. 静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満

単位：例数、()%

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	薬剤濃度群間の比較 p=1.000 ¹⁾
		6(発現率 22.2)			
1%	13(44.8)	14(48.3)	2(6.9)	29	発現率： p=0.015 ²⁾
		16(発現率 55.2)			

1)：有害事象ありで「軽度」、「処置で支障なし」を要因として χ^2 検定

2)：Fisher の直接確率計算法

表 5-1.(局所性有害事象の内訳)

単位：例数

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 (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 (1)：血栓除去 瘤内血栓・色素沈着 (1)：血栓除去

結論：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静脈瘤径1mm未満は0.5%、静脈瘤径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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相試験⁶⁾(No.4)

試験概要：下肢静脈瘤に対するポリドカノールの臨床的有用性を客観的に評価するため、プラセボ(主成分を除いた媒体)を対照薬として、静脈瘤径1mm未満に対して0.5%、静脈瘤径1mm以上3mm未満に対して1%、静脈瘤径3mm以上に対して3%の濃度で2mg/kgを最大投与量として二重盲検比較試験を実施した(表1)。

表 1.試験例数

静脈瘤径	群構成	例数	有効性解析対象症例数	安全性解析対象症例数
静脈瘤径 1mm 未満	0.5%	14	13	14
	プラセボ	14	14	14
静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満	1%	16	15	16
	プラセボ	12	11	12
静脈瘤径 3mm 以上	3%	15	14	15
	プラセボ	15	11	15
計	—	86	78	86

試験方法：静脈瘤径1mm未満では1箇所あたり0.1～0.5mL

静脈瘤径1mm以上3mm未満では1箇所あたり0.5～1mL

静脈瘤径3mm以上では1箇所あたり0.5～1mL

上記を基準として静脈瘤内投与し、1回の総投与量は2mg/kg以下とした。

なお、対象疾患、検査・観察項目は後期第Ⅱ相試験と同様とし、評価方法及び評価基準は単回投与での静脈瘤消失効果を評価し第Ⅲ相試験を実施した。

有効性(静脈瘤消失効果)：有効性解析対象症例(各症例数は表1のとおり)において、静脈瘤消失に対する有効率は、静脈瘤径1mm未満で0.5%が69.2%、プラセボが7.1%、静脈瘤径1mm以上3mm未満で1%が86.7%、プラセボが0%、静脈瘤径3mm以上で3%が100%、プラセボが9.1%であり、いずれの静脈瘤径においてもプラセボに対して有意差が認められた(表2～4)。

表 2. 静脈瘤径 1mm 未満

単位：例数、()%

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)			

5 段階評価 Wilcoxon の順位和検定 (両側 5%)、 $p=0.002$ 2 段階評価 Fisher の直接確率計算法 (両側 5%)、 $p=0.001$

表 3. 静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満

単位：例数、()%

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)			

5 段階評価 Wilcoxon の順位和検定 (両側 5%)、 $p<0.001$ 2 段階評価 Fisher の直接確率計算法 (両側 5%)、 $p<0.001$

表 4. 静脈瘤径 3mm 以上

単位：例数、()%

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)			

5 段階評価 Wilcoxon の順位和検定 (両側 5%)、 $p<0.001$ 2 段階評価 Fisher の直接確率計算法 (両側 5%)、 $p<0.001$

安全性：安全性解析対象症例 86 例 (各症例数は表 1 のとおり) において、全身性の有害事象は認められなかった。局所性の有害事象は、静脈瘤径 1mm 未満で 0.5% が 35.7%、プラセボが 7.1%、静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満で 1% が 68.8%、プラセボが 25.0% であり、いずれの静脈瘤径でもプラセボに対して有意差は認められなかったが、静脈瘤径 3mm 以上では 3% が 86.7%、プラセボが 40.0% であり、プラセボに対して有意差が認められた (表 5～7)。濃度の増加とともに局所性の有害事象発現頻度は増加する結果であったが、重篤なものはなく、処置及び経過観察により対応可能であった。

主な局所性の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であった。その他、皮膚炎、皮下出血斑等が認められ、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ジデリンによるものと考えられる。
 また、臨床検査値については特に問題となるものはなかった。

局所性有害事象

表 5. 静脈瘤径 1mm 未満

単位：例数、()%、[] 重複を除く症例数

治験薬	局所性有害事象なし	局所性有害事象あり						総計
		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
プラセボ	13 (92.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	1 [1] (7.1)	14
検定結果 ¹⁾	P=0.164	P=1.000	P=0.481	P=1.000	P=1.000	P=1.000		

1)：発現頻度について Fisher の直接確率計算法（両側 5%）

表 6. 静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満

単位：例数、()%、[] 重複を除く症例数

治験薬	局所性有害事象なし	局所性有害事象あり									総計
		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
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
検定結果 ¹⁾	P=0.054	P=1.000	P=0.113	P=0.428	P=1.000	P=0.052	P=0.613	P=0.428	P=0.238		

1)：発現頻度について Fisher の直接確率計算法（両側 5%）

表 7. 静脈瘤径 3mm 以上

単位：例数、()%、[] 重複を除く症例数

治験薬	局所性 有害事象 なし	局所性有害事象あり								総 計
		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
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
検定結果 ¹⁾	P=0.020	P=0.482	P=0.482	P=0.001	P=0.482	P=0.329	P=1.000	P=1.000		

1)：発現頻度について Fisher の直接確率計算法（両側 5%）

結論：プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験の結果から、ポリドカノールは静脈瘤径により分類されたカテゴリーごとの至適濃度において、静脈瘤消失効果を有し、下肢静脈瘤に対し安全に投与できる薬剤であることが認められた。

② 外国で実施された第Ⅲ相試験 その1（参考）⁷⁾ (No.5)

試験概要：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：静脈瘤径 1mm 以下が 61 例、静脈瘤径 1mm を超え 3mm 以下が 59 例、静脈瘤径 3mm を超え 6mm 以下が 54 例の合計 174 例が試験に参加し、Aethoxysklerol 群が 72 例、Sotradecol 群が 77 例の計 149 例が治験実施計画どおりに完了した。

有効性（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。（表 1）

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。（表 2）

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 群が 70.9%、Sotradecol 群が 71.8% であり、有意な差を認めなかった。

表 1. 静脈瘤の消失

治験薬 ¹⁾	静脈瘤径 ≤1mm		静脈瘤径 >1-3mm		静脈瘤径 >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 ²⁾								
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 ³⁾	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)

表 2.臨床的改善度*

統計値	静脈瘤径 ≤1mm		静脈瘤径 >1-3mm		静脈瘤径 >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
治験薬 ¹⁾								
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 ²⁾	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

安全性: Aethoxysklerol投与群の81例(97.6%)、Sotradecol投与群の91例(100%)に有害事象が発現した。両群とももともと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。

③ 外国で実施された第Ⅲ相試験 その2(参考)⁸⁾(No.6)

試験概要: 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(瘤径1mm以下、瘤径1mmを超え3mm以下、瘤径3mmを超え6mm以下)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。

有効性(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。(表1, 表2)

薬剤に対する全般的な患者満足度の面では、満足・とても満足と答えた割合はAethoxysklerol群で78.1%、Sotradecol群で75.4%で有意な差はなかった。

表 1.静脈瘤の消失

治験薬 ¹⁾	静脈瘤径 ≤1mm		静脈瘤径 >1-3mm		静脈瘤径 >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 ²⁾								
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 ³⁾	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)

表 2.臨床的改善度*

試験薬 ¹⁾	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 ²⁾	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=美容的效果も完全;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

安全性 : Aethoxysklerol群の66例(88.0%)、Sotradecol群の67例(89.3%)に有害事象が発現した。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。

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。

即時局所反応(疼痛、炎症、腫脹、局所アレルギー)、遅延局所反応(静脈血栓、斑状出血、色素沈着過度、血管新生、皮膚壊死)の程度はAethoxysklerol群とSotradecol群の間に有意差はなかった。

④ 外国で実施されたフォーム硬化療法に関する製造販売後臨床試験 (ESAF 試験) (参考)⁹⁾ (No.7)

試験概要 : 大伏在静脈(GSV)に対する硬化療法での、標準化された方法で調製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、多施設共同ランダム化 2 並行群間比較対照臨床試験(RCT)で比較評価した。

試験方法 : ドイツの 11 ヶ所の施設にて GSV 不全が原因の一次性静脈瘤患者 108 例(うち中止例 2 例)に対して、標準化された方法で調製された 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。主要有効性評価項目は、最終の注射から 3 ヶ月後にデュプレックス超音波検査により測定した伏在静脈-大腿静脈合流部(SFJ)より 3 cm 下部の位置での逆流の消失(逆流時間 0.5 秒未満を逆流消失と定義)とした。また、副次的有効性評価項目は、SFJ より 3cm 及び 25cm 下部における GSV 不全の閉塞、逆流時間、再充満時間の改善、患者の生活の質(患者が記入する慢性静脈機能不全 QOL 質問表(CIVIQ)により測定)、並びに患者及び医師の満足度とした。副次的な有効性解析は 12 ヶ月間の追跡期間後に実施された。

有効性 : フォーム硬化療法では逆流消失は患者 54 例中 37 例(69%)に認められ、液状ポリドカノールで治療された患者 52 例中 14 例(27%)と比較し、治療に成功した患者は有意に多かった。副次的有効性評価項目である静脈の閉塞、逆流時間、再充満時間及び患者満足度なども、液状硬化剤群と比較してフォーム硬化剤群の方で有意に改善した。平均治療回数は、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。

安全性 : 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。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。

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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容¹⁰⁾

平成 27 年 9 月 17 日付け薬食審査発 0917 第 1 号により、医薬品医療機器等法第 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と考えられる要因を把握する。
調査方法	連続調査方式
収集症例数	2,296 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
	結紮術 併用硬化療法群		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

安全性：

【副作用発現状況】

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。

【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。

【安全性に影響を及ぼす背景因子】(表 1)

治療開始前の自覚症状の有無($p<0.05$)、下肢静脈瘤以外の既往歴の有無($p<0.01$)、合併症の種類(肝・腎機能障害以外)($p<0.05$)、使用薬剤濃度($p<0.01$)、注入形式($p<0.05$)、処置回数($p<0.01$)及び併用薬剤の有無($p<0.0001$)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 1. 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	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	
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	
下肢静脈瘤以外 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	
合併症あり種類 肝・腎機能障害以外	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	
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	
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	

検定方法... 1) : χ^2 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

【特別な背景を有する患者】(表 2)

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 2. 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

【重点調査項目】(表 3)

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 3. 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 ¹⁾	重篤度	転帰／処置	発現 日数 ²⁾	転帰 日数 ³⁾
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)。

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 4 に示す判定基準で「改善、不変、悪化」の 3 段階で評価した。

表 4. 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 5)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 6)。

表 5. 承認時までの臨床試験における改善度^{※1)}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 ^{※2)}	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 6. 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

安全性：

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。

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。

【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1の基準に基づいて 5 段階に判定した。

表1. 静脈瘤の消失程度^{※)}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

※)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。

【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

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。

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 16 例 21 件の計 39 例 52 件(重篤症例を含む)であった。

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。

安全性に関する重大な措置：国内外の重大な措置はなかった。

安全性に関する研究報告：研究報告はなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

〈静脈瘤治療効果及び安全性〉

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験(国内後期第Ⅱ相試験(No.2)、国内後期第Ⅱ相追加試験(No.3)、国内第Ⅲ相試験(No.4))の安全性解析対象症例301例(表1)及び評価対象症例155例(表2)について、以下のとおり静脈瘤治療効果及び安全性をまとめた。

表 1.総評価試験例数(安全性解析対象症例数)

試験区分	静脈瘤径	群構成	安全性解析対象症例数
国内後期第Ⅱ相試験	1mm 未満	0.5%	22
		1%	21
	1mm 以上 3mm 未満	1%	27
		2%	30
	3mm 以上	2%	32
		3%	26
国内後期第Ⅱ相追加試験	1mm 未満	0.25%	19
		0.5%	23
	1mm 以上 3mm 未満	0.5%	27
		1%	29
国内第Ⅲ相試験	1mm 未満	0.5%	14
	1mm 以上 3mm 未満	1%	16
	3mm 以上	3%	15
計		—	301

表 2.試験例数(評価対象症例数)

試験区分	静脈瘤径	群構成	評価対象症例数	有効症例数
国内後期第Ⅱ相試験	1mm 未満	0.5%	18	17
	1mm 以上 3mm 未満	1%	23	22
	3mm 以上	3%	25	25
国内後期第Ⅱ相追加試験	1mm 未満	0.5%	19	18
	1mm 以上 3mm 未満	1%	28	28
小計		—	113	—
国内第Ⅲ相試験	1mm 未満	0.5%	13	9
	1mm 以上 3mm 未満	1%	15	13
	3mm 以上	3%	14	14
小計		—	42	—
総計			155	

[試験方法概要]

試験方法：静脈瘤径 1mm 未満の一次性下肢静脈瘤：50 例(第Ⅱ相 18 例、第Ⅱ相追加 19 例、第Ⅲ相 13 例)、静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満の一次性下肢静脈瘤：66 例(第Ⅱ相 23 例、第Ⅱ相追加 28 例、第Ⅲ相 15 例)、静脈瘤径 3mm 以上の一次性下肢静脈瘤：39 例(第Ⅱ相 25 例、第Ⅲ相 14 例)に静脈瘤内に 1 回の総投与量は 2mg/kg 以下とし、静脈瘤径に応じて表 3 のように投与した。効果判定は投与 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。

表 3. 1 穿刺あたりの投与量

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(表 4)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。

表 4. 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

静脈瘤治療効果 : 評価結果は以下の表 5、表 6 のとおりであった。

表 5. 国内第Ⅱ相臨床試験(オープン試験)(合計 113 例)⁵⁾

薬剤濃度	静脈瘤径	症例数	有効率 ^{注 1)}
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%以上縮小又は複数回投与で完全消失)を示した症例の割合

表 6. 国内第Ⅲ相臨床試験(二重盲検比較試験)(合計 42 例)⁶⁾

薬剤濃度	静脈瘤径	症例数	有効率 ^{注 2)}
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)を示した症例の割合

安全性 : 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の主成分ポリドカノールは分子内に疎水性部分(ドデシル基)と親水性部分(ポリオキシエチレン基)をもつ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、血管内皮細胞を障害すると考えられる¹¹⁾。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退縮する。

しかし大きな血栓では再疎通が起こりやすいため、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を退縮させるものと考えられる。

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こり、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潰瘍が一部にみられた¹²⁾。

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¹³⁾。

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%又は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こりやすいこと、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)

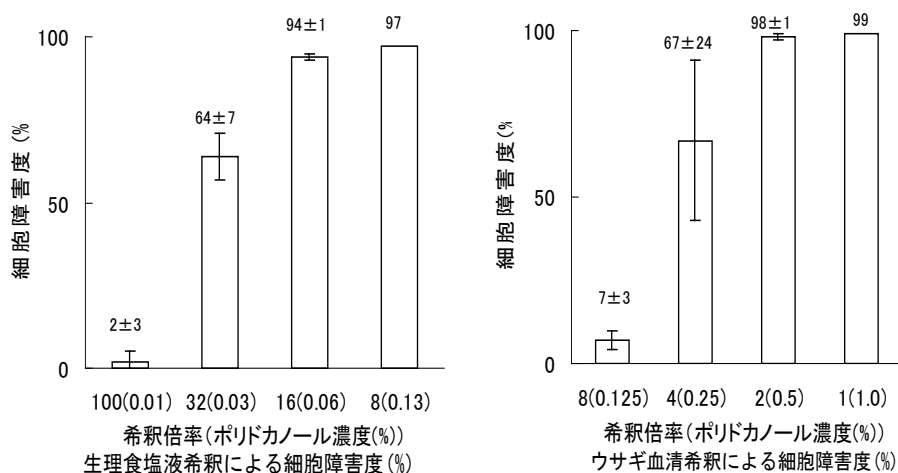
*：観察区間 30mm

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、血管内皮細胞障害及び血栓形成がみられた¹⁴⁾。

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、生理食塩液よりも血清によって、より減弱されることが認められた¹⁵⁾。



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

(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) 臨床試験で確認された血中濃度

【国内臨床薬理試験】

1施設においてオープン法により治験を実施した。

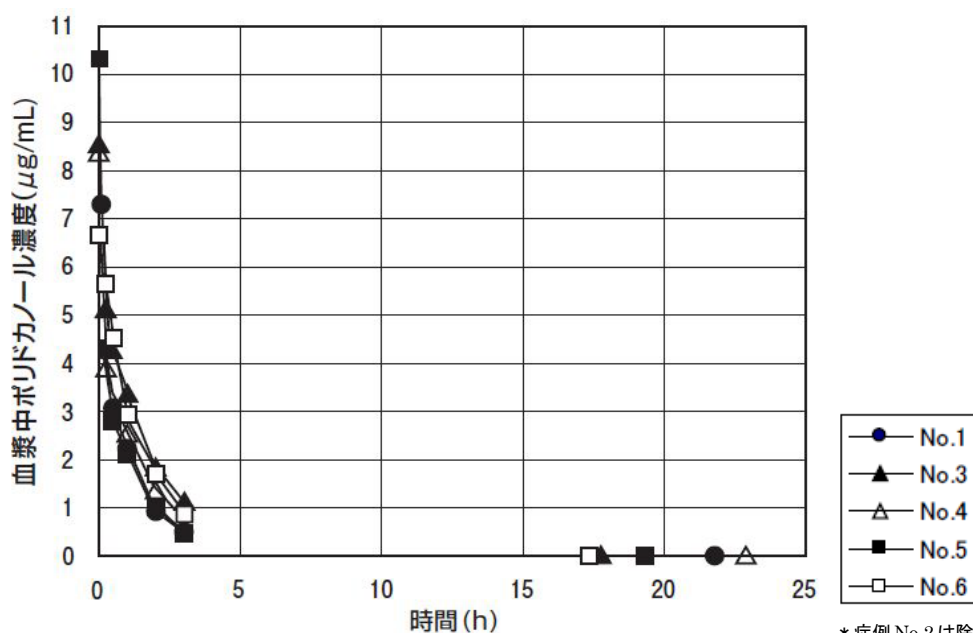
静脈瘤径3mm以上の一次性下肢静脈瘤対象患者に、3%製剤を1.62～1.88mg/kg静脈瘤内に単回投与した。投与直後から経時的に採血され、血中のポリドカノールをLC/MS法により定量した結果、血漿中ポリドカノール未変化体は投与直後に最高血中濃度を示した後、速やかに消失した。投与後3時間までの半減期は0.94～1.27時間であった¹⁶⁾。

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	血漿中ポリドカノール未変化体濃度(μg/mL)								
	直後	15min	30min	1h	2h	3h	1day	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(0.05μg/mL)以下



* 症例 No.2 は除外基準に該当

ポリドカノールを下肢静脈瘤患者に単回静脈瘤内投与したときの血漿中濃度推移(投与量1.62～1.88mg/kg、n=5)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ－7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

下肢静脈瘤患者におけるみかけの消失速度定数(k_{el})は $0.637 \pm 0.090 \text{ hr}^{-1}$ (Mean $\pm$ SD)であった。算出方法は以下のとおり。

下肢静脈瘤患者にポリドカノールを $1.62 \sim 1.88 \text{ mg/kg}$ 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 $0.94 \sim 1.27$ 時間であった¹⁵⁾。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 ($AUC_{0 \sim \infty}$) を下記に示し、さらに消失半減期 ($t_{1/2}$) から消失速度定数 (k_{el}) を算出 ($k_{el} = 0.693 / t_{1/2}$) した。

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

症例番号	最高血漿中濃度 (C_{max}) ($\mu \text{ g/mL}$)	消失半減期($t_{1/2}$) (hr)	消失速度定数(k_{el}) (hr^{-1})	無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線 下面積($AUC_{0 \sim \infty}$)
1	7.292	0.936	0.740	6.1934
3	8.550	1.273	0.545	10.8975
4	8.388	1.209	0.573	8.3191
5	10.319	0.956	0.725	6.7213
6	6.645	1.155	0.600	9.7780
Mean $\pm$ SD Min — Max	8.239 $\pm$ 1.404 6.645 — 10.319	1.106 $\pm$ 0.152 0.936 — 1.273	0.637 $\pm$ 0.090 0.545 — 0.740	8.382 $\pm$ 1.989 6.1934 — 10.8975

(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) その他

(参考：ラット、イス、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

雄ラットにポリドカノールの ^{14}C -標識体(^{14}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($\text{AUC}_{0-\infty}$)は投与量にほぼ比例して増加し、 $0.4\sim 10\text{mg/kg}$ 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。¹⁷⁾

イヌ

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。^{18,19)}

ヒト

健常人に ^{14}C -ポリドカノールを 37mg/body 静脈内に単回投与したとき、ラット及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。²⁰⁾

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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^{21,22)}

妊娠7、13及び19日目の雌性ラットに ^{14}C -ポリドカノール 2mg/kg を単回静脈内投与し、投与後1及び24時間の母体及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。

¹⁴C-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 時間の母体及び胎仔中放射能 (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

¹⁴C-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 時間の母体及び胎仔中放射能 (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/0.0 3	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 ケ NE : 検出不能

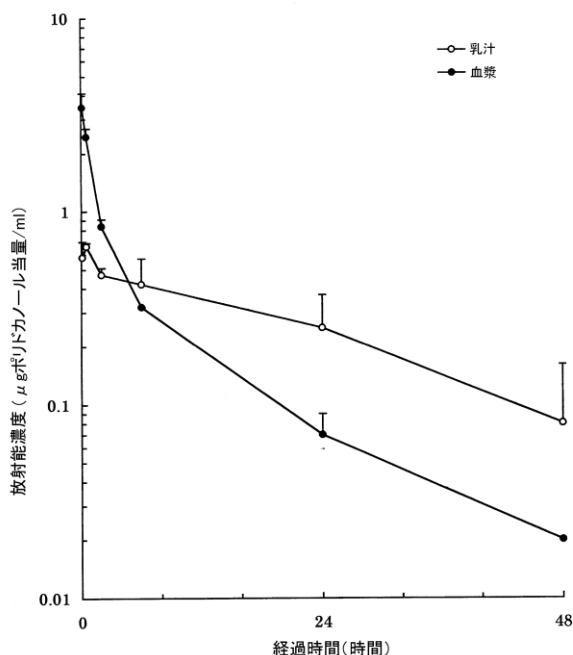
(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考資料：ラット)

乳汁への移行¹⁷⁾

分娩後 10 日目の哺育中ラットに ^{14}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、未変化体及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}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及び血漿中濃度推移 (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

雄ラットに ^{14}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、肝臓及び腎臓に、ついで脾臓、心臓及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¹⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

健常人へパリン加新鮮血に ^{14}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 $\mu\text{g/mL}$ で9.7%、10 $\mu\text{g/mL}$ で6.5%、30 $\mu\text{g/mL}$ で11.4%であった。健常人血漿に ^{14}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、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²³⁾。

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 ($\mu\text{g/mL}$)	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

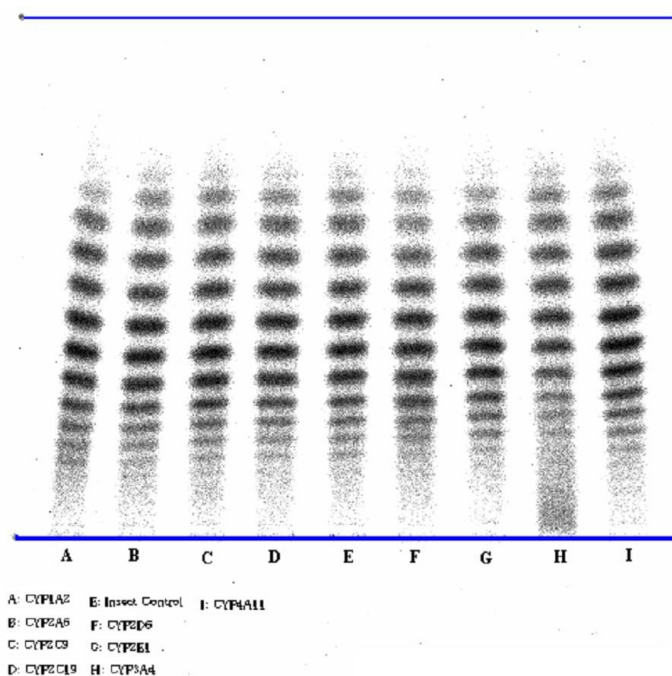
6. 代謝

(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 (CYP等) の分子種、寄与率

^{14}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²⁴⁾。



^{14}C -ポリドカノールをヒト型 P-450 発現系マイ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活性比、存在比率

該当資料なし

(参考：ラット)

代謝

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¹⁷⁾。尿中に未変化体は認められなかった。投与後 24 時間までの糞及び 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%及び 13.0%認められた。

¹⁴C-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、尿及び糞中放射能の 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。

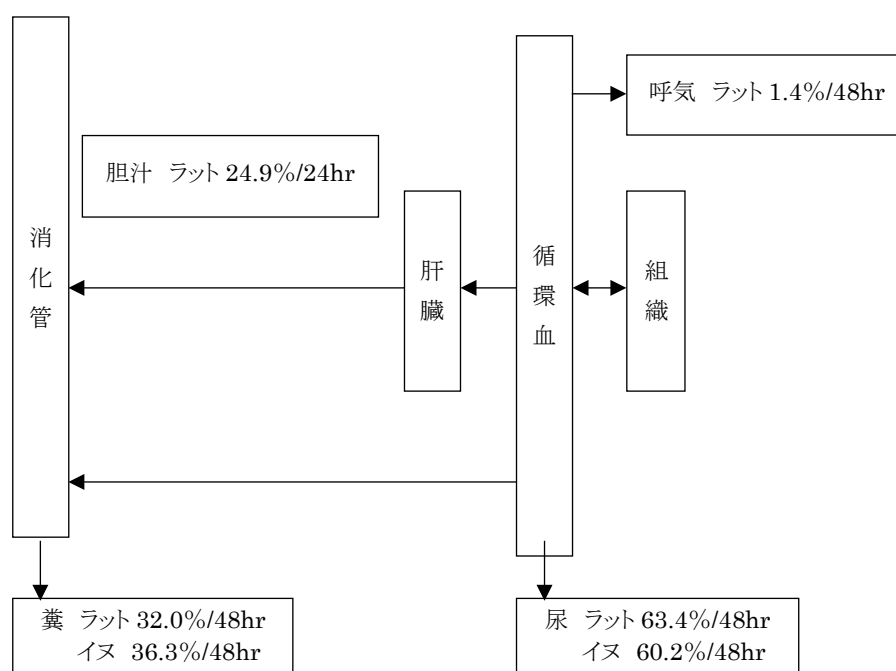
7. 排泄

該当資料なし

(参考：ラット、イヌ)

排泄

雄ラット及びイヌに ¹⁴C-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及び糞中であつた。また腸肝循環はないものと推察された^{17,18)}。



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 警告
- 1.1 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。
- 1.2 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。[2.1、8.1、11.1.2 参照]
- 1.3 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。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈用法共通〉
- 2.1 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。][1.2、8.1、11.1.2 参照]
- 2.2 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。]
- 2.3 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。]
- 2.4 多臓器障害あるいは播種性血管内凝固症候群(DIC)状態の患者。[全身状態が悪いので障害が起こり易い。][15.1 参照]
- 2.5 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。]
- 2.6 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。]
- 2.7 重篤な心疾患のある患者。[障害が悪化するおそれがある。][8.1、9.1.1、11.1.4 参照]
- 2.8 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。][8.1、9.1.1、11.1.1、15.1 参照]
- 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。[8.1、11.1.1 参照]
- 2.10 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。][11.1.1 参照]
- 2.11 妊婦又は妊娠している可能性のある女性。[9.5 参照]
- 2.12 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。][11.1.7 参照]
- 〈フォーム硬化療法で使用する場合〉
- 2.13 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。[8.2、9.1.3、9.1.4、11.1.3 参照]

[解説]

- 2.11 成書^{※1}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。

※1 岩井武尚ら編：下肢静脈瘤の実際、5（東京、医学書院、1997）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V－2. 効能又は効果に関する注意」を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V－4. 用法及び用量に関する注意」を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[1.2、2.1、2.7、2.8、2.9、9.1.1、11.1.1、11.1.2、15.1 参照]

8.2 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、重症の脳卒中、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。[2.13、9.1.3、9.1.4、11.1.3 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈用法共通〉

9.1.1 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。[2.7、2.8、8.1、11.1.1、11.1.4、15.1 参照]

9.1.2 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〉

9.1.3 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)

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る[2.13、8.2、9.1.4、11.1.3 参照]

9.1.4 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。

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る。[2.13、8.2、9.1.3、11.1.3 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

腎機能障害が悪化するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.11 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に注意すること。一般に生理機能が低下している。

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

10.2 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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

外国においてアナフィラキシーショックにより致死的な転帰をたどることが報告されているので、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ることがある。[2.8、2.9、2.10、8.1、9.1.1、15.1 参照]

11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）

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、次の投与を中止すること。[1.2、2.1、8.1 参照]

11.1.3 脳血管障害（一過性脳虚血発作等）（頻度不明）

[2.13、8.2、9.1.3、9.1.4 参照]

11.1.4 心停止、循環虚脱（いずれも頻度不明）

外国において心停止により致死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、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。

[2.7、9.1.1 参照]

11.1.5 肺水腫（頻度不明）

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、次の投与を中止すること。

11.1.6 錯乱（頻度不明）

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、次の投与を中止すること。

11.1.7 局所組織障害（壊死、潰瘍、瘤内血栓、色素沈着）（頻度不明）

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。[2.12、7.2 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、γ-GTP 上昇	γ-GTP 低下、ALP 低下、総コレステロール上昇・低下	
腎臓			尿蛋白	
その他		CRP 上昇、CK 上昇、めまい	悪心、嘔気、多毛症、発熱、ほてり	頭痛、片頭痛、錯感覚、胸痛、視覚障害、味覚異常、血圧低下

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。

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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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播種性血管内凝固症候群(DIC)の発現が報告されている。[2.4、2.8、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

Ⅸ. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系に対する作用²⁵⁾

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棘波発現
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.	ヘキシ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

呼吸・循環器系に対する作用^{25～27)}

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
				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	25mg/kg まで無作用 30mg/kg の死亡例で PQ 時間に軽微な延長傾向、その他変化なし
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
	ラット	i.v.	ペントバルビタール麻酔下、ECG で測定	10mg/kg で低下、40mg/kg まで用量依存的に低下
血圧	イヌ	i.v.	ペントバルビタール麻酔下、カテーテル型血圧トランスデューサを右大腿動脈に挿入し、脈圧測定	10mg/kg で一過性の極く軽度の下降 25mg/kg で下降したが、投与終了とともに回復 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
	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	10mg/kg で低下、40mg/kg まで用量依存的に低下
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

平滑筋に対する作用²⁵⁾

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、回腸に圧力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 ₂ 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、一側子宮角内に圧力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 ₂ 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

血液系に関する作用^{23,25,28～30)}

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℃、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℃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℃、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細胞由来株細胞	in vitro	好塩基球白血細胞懸濁液に薬液を添加し、37℃、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℃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

その他の作用²⁵⁾

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

(3) その他の薬理試験^{11,31~35)}

試験項目	動物	投与経路	実験方法	結 果
血管内皮細胞以外の細胞に対する障害作用	ヒト白血病細胞由来株細胞	in vitro	51Cr 放出実験	0.01%~1.0% (生理食塩液希釈) で約 80% の細胞障害性 (51Cr 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様細胞	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 15×10 ⁻³ μL/mL、代謝活性化法で約 120×10 ⁻³ μL/mL ----- 3.75、7.5 および 15×10 ⁻³ μL/mL による直接法 48 時間処理で数種の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℃、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^{36~40)}

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 ^{41,42)}

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) 遺伝毒性試験 ^{34,43～45)}

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 μ L/プレート	陰性
	大腸菌	直接法、代謝活 性化法	0.0391～5 μ L/プレート	陰性
染色体異常	CHL 細胞	直接法	0.00375～0.015 μ L/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 μ L/mL	陰性

(4) がん原性試験 ⁴⁶⁾

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) 生殖発生毒性試験 ^{47～53)}

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

(6) 局所刺激性試験 ^{54~57)}

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

(7) その他の特殊毒性投与速度・濃度での毒性への影響 ^{58,59)}

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

抗原性試験 ⁶⁰⁾

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)
注) 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

有効期間 : 3年

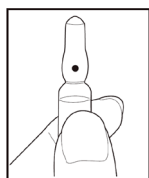
3. 包装状態での貯法

室温保存

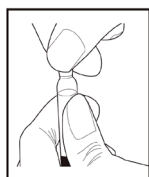
4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 有り

6. 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

7. 国際誕生年月日

1966 年 5 月 24 日 (ドイツ)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

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

薬価基準収載年月日 : 2006 年 9 月 15 日

販売開始年月日 : 2006 年 12 月 14 日

9. 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	【用法・用量】 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。 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】 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。
ポリドカ スクレロ ール 1%注 2mL	【効能・効果】 一次性下肢静脈瘤(伏在静脈瘤の本幹を除く)の硬化退縮 【用法・用量】 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。 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。	【効能・効果】 一次性下肢静脈瘤の硬化退縮 【用法・用量】 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。
ポリドカ スクレロ ール 3%注 2mL	【効能・効果】 一次性下肢静脈瘤(伏在静脈瘤の本幹を除く)の硬化退縮 【用法・用量】 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。 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。	【効能・効果】 一次性下肢静脈瘤の硬化退縮 【用法・用量】 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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2015 年 9 月 17 日

内容：医薬品医療機器等法第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。

11. 再審査期間

2006 年 7 月 26 日～2010 年 7 月 25 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	薬価基準収載医薬品コード (厚生労働省コード)	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算コード
ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL	3329405A2029	3329405A2029	117674202	620004362
ポリドカスクレロール 1%注 2mL	3329405A3025	3329405A3025	117675902	620004363
ポリドカスクレロール 3%注 2mL	3329405A4021	3329405A4021	117676602	620004364

14. 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) 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
- 4) カイゲンファーマ(株) 社内資料(国内第 I 相試験)
- 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)の至適濃度の検討 静脈学 15(1)33-44 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)のプラセボ対照二重盲検比較試験 静脈学 15(3) 207-215 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) Rabe E;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) 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)
- 12) Goldman MP 他;毛細血管拡張症の治療における硬化剤, Arch Dermatol, 123 : 1196-1201(1987)
- 13) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 14) Kasukawa R et al : A combination method for endoscopic injection sclerotherapy with ethanolamine oleate and polidocanol on esophageal varices. Treatment of Esophageal Varices. Elsevier Science Publishers B.V., 1988;7975-84,
- 15) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 16) 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
- 17)~24) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 25) 山田千秋他;Polidocanol(Aethoxysklerol)の一般薬理作用, 薬理と治療 17(4) : 1521-1544(1989)
- 26) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 27) Thies E 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)
- 28)~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)~45) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 46) Haseman JK 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)
- 47)~57) カイゲンファーマ(株) 社内資料
- 58) 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しての実験的研究, 聖マリアンナ医科大学雑誌 15(3) : 353-370(1987)
- 59)~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	1966.05.24	1966.05.24
フランス	1996.07.24	2013.07.01	—	—
アメリカ	2010.03.30	—	—	—

(2025 年 1 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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

参考情報

〈参考：フォーム硬化剤の調製方法（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）〉

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 μ 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 μ 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。