

審査報告書

平成 18 年 5 月 16 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] 1. エトキシスクレロール 0.5%注 2mL (ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL に変更予定)
2. エトキシスクレロール 1%注 2mL (ポリドカスクレロール 1%注 2mL に変更予定)
3. エトキシスクレロール 3%注 2mL (ポリドカスクレロール 3%注 2mL に変更予定)
- [一 般 名] ポリドカノール
- [申 請 者] 堺化学工業株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 4 月 3 日 (輸入承認申請)
- [剤型・含量] 注射剤：1 アンプル (2ml) 中、ポリドカノールとして 10mg、20mg 又は 60mg を含有する
- [申請区分] 医療用医薬品 (3)、(4)、(6) 新投与経路医薬品、新効能医薬品、新用量医薬品
- [化学構造]
分子式： $C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_nH$ (平均重合度 約 9)
平均分子量：約 600
化学名：(日本名) ポリエチレングリコール モノドデシル エーテル
(英 名) polyethyleneglycol monododecyl ether
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 18 年 5 月 16 日

- [販 売 名] 1. エトキシスクレロール 0.5%注 2mL (ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL に変更予定)
2. エトキシスクレロール 1%注 2mL (ポリドカスクレロール 1%注 2mL に変更予定)
3. エトキシスクレロール 3%注 2mL (ポリドカスクレロール 3%注 2mL に変更予定)
- [一 般 名] ポリドカノール
- [申 請 者] 堺化学工業株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 4 月 3 日 (輸入承認申請: 新投与経路、新効能、新用量)

[審査結果]

本薬単独使用による下肢静脈瘤 (8mm以下) に対する硬化療法の臨床試験成績が提出され、一次性静脈瘤に対する本薬の硬化退縮効果は認められたと判断した。現在臨床現場では、高位結紮術やストリッピング手術等の施行後に硬化療法が行われることも多いが、本薬単独療法適応とはならない重篤な静脈瘤に対し、高位結紮術あるいはストリッピング手術等を実施した後の残存静脈瘤については、本薬単独治療の対象となる静脈瘤と病態に大きな差異はないと考えられ、市販後に十分な検討は必要であるものの、本薬の薬理作用からも硬化療法以外の外科的処置との併用を否定するものではないと判断した。安全性の観点から、伏在静脈瘤の本幹への使用は避けるべきであり、また、発現頻度は高くはないものの肺塞栓等のリスクがある。したがって、本薬の使用に当たっては、下肢静脈瘤硬化療法についての十分な知識と経験が必要であり、安全性に関する情報提供等を十分に行うことが必要で、特に、3%製剤の使用には低濃度製剤の使用よりも大きなリスクを伴うことについて十分注意喚起する必要があるが、対象患者の選択も含め、本薬が適正に使用された場合には、承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断した。院内製剤又は既存の本薬の1%製剤の適応外使用により、下肢静脈瘤の治療に本薬は既に使用されている実態もあり、市販後に、臨床試験も含めた調査検討は必要であるが、本剤を臨床現場での使用に供する意義はあると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本申請は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[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]

1. エトキシスクレロール 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 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. エトキシスクレロール 1%注 2mL

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。

3. エトキシスクレロール 3%注 2mL

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。

審査報告（１）

平成 18 年 4 月 12 日

I. 申請品目

- [販 売 名] 1. エトキシスクレロール 0.5%注 2mL
2. エトキシスクレロール 1%注 2mL
3. エトキシスクレロール 3%注 2mL
- [一 般 名] ポリドカノール
- [申 請 者] 堺化学工業株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 4 月 3 日（輸入承認申請：新投与経路、新効能、新用量）
- [剤型・含量] 1 アンプル（2ml）中、ポリドカノールとして 10mg、20mg 又は 60mg を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] 一次性下肢静脈瘤の硬化退縮
- [申請時用法・用量]

1. エトキシスクレロール 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 日の総投与量は 2mg/kg 以下とする。

1 回の治療で治療が終了しない場合、次回の投与は 1 週間後とする。

投与回数は症状により適宜増減する。

2. エトキシスクレロール 1%注 2mL：

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 日の総投与量は 2mg/kg 以下とする。

1 回の治療で治療が終了しない場合、次回の投与は 1 週間後とする。

投与回数は症状により適宜増減する。

3. エトキシスクレロール 3%注 2mL：

直径 3mm 以上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 箇所のみ投与する。1 回の治療で治療が終了しない場合、次回の投与は 1 週間後とし、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 日の総投与量は 2mg/kg 以下とする。

投与回数は症状により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなもの

であった。

イ. 起原又は発見・開発の経緯及び海外における使用状況等に関する資料

ポリドカノール（以下、本薬）は、BASF 社（ドイツ）により 19 年に合成され、局所麻酔剤として開発されたが、注射部位に硬化をきたすことから、局所麻酔剤としての使用は中止され、その後、クロイスラー社（ドイツ）によって静脈瘤及び痔核の硬化剤として開発された。本薬は、ドイツ（当時、西ドイツ）において、1966 年に下肢静脈瘤に対する硬化療法剤として承認された後、食道静脈瘤（1967 年）及び痔核（1968 年）に対する効能・効果が承認された。下肢静脈瘤に関する効能・効果は、欧州を中心に 24 カ国で承認され、食道静脈瘤及び痔核に対する効能・効果は、それぞれ 22（日本を含む）及び 16 カ国で承認されている（2006 年 3 月現在）。なお、

試験の実施を予定している。

本邦においては、堺化学工業株式会社が本薬製剤を導入し、食道静脈瘤硬化療法剤として 1991 年に「エトキシスクレロール 1%注射液」（容量 30mL）について輸入承認を取得した。本薬に関する研究発表及び症例報告から下肢静脈瘤の治療に貢献していることは明らかであるとして、一次性下肢静脈瘤患者に対する開発が行われ、0.5%、1%及び 3%注射液の承認申請がなされた。

ロ. 規格及び試験方法に関する資料

1. 提出された資料の概要

申請製剤は既承認製剤の「エトキシスクレロール 1%注射液」の含量及び容量違い製剤であり、本薬を 0.5%、1%又は 3%含む注射液剤 2mL を無色澄明のガラスアンプルに封入した製剤である。製剤の規格として、含量、性状、確認試験、示性値（pH）、不溶性異物検査、実容量試験、無菌試験、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験及び定量法（液体クロマトグラフ法（以下、HPLC）による定量）を設定している。

申請当初、原薬については、既承認製剤と同一であるため、資料は添付されていなかったが、審査の過程において資料が追加提出された。既承認製剤の原薬の規格は、日本薬局方に準拠して設定されていたが、原薬は欧州で製造、検査、製剤化されており、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号）では、「日本薬局方以外の試験方法等を採用することは、それらが米国薬局方及び欧州薬局方等に収載されている場合には差し支えない。」と記載されていることから、欧州薬局方に準拠した原薬の規格が設定された。新たに設定された原薬の規格は、性状、色調及び澄明性、確認試験（赤外吸収スペクトル、HPLC による保持時間）、示性値（屈折率、pH、酸価、けん化価、水酸基価、平均分子量、過酸物価）、純度試験（塩化物、重金属、類縁化合物（類縁物質A*）、不純物B*）、酸化エチレン及び 1,4-ジオキサン）、水分、強熱残分、微生物限度試験及び定量法（HPLC による定量）である。

2. 機構における審査の概要

機構は、製剤の規格項目として、エンドトキシン試験及び不溶性微粒子試験が設定されていない理由及びこれらの試験の設定を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の開発当時の日本薬局方第12局では、エンドトキシン試験は容器に10mLを越えて充てんされた注射剤のみ、不溶性微粒子試験は輸液として用いる100mL以上の注射剤のみに適用されており、本剤はエンドトキシン試験及び不溶性微粒子試験の対象外であったため、設定していなかったが、新たに設定することとした。

機構は、製剤の規格として純度試験（類縁物質）が設定されていないことについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。製剤中に含まれる類縁物質として、不純物B* 及び 類縁物質A* （ 類縁物質C* 及び 類縁物質D* ）がある。不純物B* は

のものであり、類縁物質A* は 不純物B* に含まれる である。これらの類縁物質は本薬定量時に同一クロマトグラムで検出可能である。製剤の安定性試験において開始時と終了時のクロマトグラムを比較するとこれら類縁物質の含量はほとんど変化していなかったことから、これらは分解生成物ではなく原薬由来の不純物であることが推察された。これらの規格値は製剤ではなく、原薬において設定することが適切であると考え、今回新たに設定することとした。また、本申請が承認され次第、既承認製剤である「エトキシスクレロール1%注射液」の「別紙規格 ポリドカノール」についても承認事項一部変更承認申請を行う予定である。

機構は、製剤の規格としての規格値を設定せず、原薬の過酸化価値の上限を設定することで製剤中のホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、ギ酸及び酢酸の含有量を管理する妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬の分解は自動酸化によるものと考えられ、これには過酸化物が大きな役割を果たしている。ポリオキシエチレンエーテル類のエーテル結合部位は自動酸化を受けやすく、その結合部位が熱、光等によってラジカル化され、酸素と反応して過酸化物である α -ハイドロキシパーオキシドが生成する。更に、第一次酸化生成物である α -ハイドロキシパーオキシドが分解してアルデヒド、有機酸、フリーラジカルといった第二次酸化生成物が生じる。過酸化価値は第一次酸化生成物であるハイドロキシパーオキシド等の過酸化物の量を示す値であり、実際、原薬の過酸化価値と製剤の不純物量との間には相関が認められることから、原薬の過酸化価値を管理することは、原薬から製剤への過酸化物やラジカル種の持ち込みを減らし、製剤の安定化につながると考えられる。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド及びギ酸はヒトの血中にも存在し、製剤の安定性試験成績の最大実測値から算出したホルムアルデヒド、アセトアルデヒド及びギ酸の最大含有量の本剤が投与された場合、その血中濃度の増加は通常時の血中濃度のそれぞれ1/以下であり、生体内変動の範囲内と考えられる。酢酸は、医薬品の添加剤として静脈内注射20mg、筋肉内注射20mg等の最大使用量の実績（医薬品添加物辞典2005、薬事日報社）があり、本剤中の酢酸含有量は静脈内注射での使用実績の1/以下である。以上のことから、原薬の過酸化価値を以下と設定することにより製剤中のホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、ギ酸及び酢酸の発生を低く抑えられることが期待でき、安全性は担保される。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

1. 提出された資料の概要

原薬の安定性に関する資料は、今回新たに提出されていない。

製剤の安定性に関して、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験が実施された。長期保存試験では、各製剤を無色ガラスアンプル（2mL）中で、25℃で42ヵ月間（0.5%及び3%製剤）又は36ヵ月間（1%製剤）保存した。試験項目として、含量、性状、確認試験、浸透圧比、pH、不溶性異物検査、無菌試験、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、ギ酸、酢酸及び他の分解物について、11時点（0、1、3、6、9、12、18、24、30、36及び42ヵ月（1%製剤は36ヵ月まで））で測定された。1%製剤の3ロットのうち1ロットにおいて、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド及びギ酸が、他のロットと比較して高い値を示し、経時的にも18ヵ月目までわずかながら増加したが、それ以降変化は認められなかった。また、0.5%及び3%製剤においては、酢酸が18ヵ月目に他の時点より高い値を示した。その他の試験項目に変化は認められなかった。

加速試験では、各製剤を無色ガラスアンプル（2mL）中に40℃で6ヵ月間保存し、長期保存試験と同様の試験項目（無菌試験を除く）について、0、1、3及び6ヵ月目に測定された。ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドのわずかな増加が、1%製剤の1ロットにおいて認められたが、他のロット並びに0.5%及び3%製剤ではほとんど変化は認められなかった。また、ギ酸については、1%製剤の1ロット及び3%製剤の2ロットで、それぞれ $\blacksquare$ ppm程度の増加が認められたが、0.5%製剤ではほとんど変化は認められなかった。なお、その他の試験項目に変化は認められなかった。

苛酷試験として、光に対する苛酷試験（無色ガラスアンプル、25℃、総照度として120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m²以上となるまで、対照は遮光保存）及び熱に対する苛酷試験（無色ガラスアンプル、50℃、3ヶ月間、対照は25℃）を実施された。試験項目は長期保存試験と同様の項目に加えて、不純物B*、類縁物質C*及び類縁物質D*について、光に対する苛酷試験では試験開始時及び終了時、熱に対する苛酷試験では0、1、2及び3ヶ月目に測定したところ、両試験においていずれの項目にも変化は認められなかった。

以上の成績から、申請製剤は3年間安定であると判断した。

2. 機構における審査の概要

機構は、長期保存試験及び加速試験において湿度条件が記載されていないことについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。安定性試験ガイドライン（平成6年4月21日 薬新薬第30号）では、「このような高い相対湿度条件は、特に固形製剤に対して適用する。水分が透過しない材質の包装に入れられた液剤、懸濁液製剤等の製品については、標準保存条件と同じ温度条件を適用するが、湿度を調整する必要はない」と記載されていることから、湿度は調整しなかった。

機構は、安定性試験成績において、1%製剤の1ロットが他のロットよりホルムアルデヒド等の含有量が多い点について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。過去に行った原薬のロットの分析結果によると、1%製剤のロット1に使用された原薬ロットの過酸化物質は他のロットよりも高かった。また、製剤の製造

工程においては、[]、[]、[]が原薬の酸化を促進してアルデヒドや有機酸を増加させる可能性があるため、特に[]、[]といった工程に着目して製剤の管理記録を調査したが、製造管理に問題はなかった。ただし、1%製剤のロット1中の[]は他ロットよりやや[]ことが自動酸化に影響を及ぼした可能性がある。しかしながら、少なくとも原薬中の過酸化物質に[]を設定することにより、製剤中の不純物量を低くおさえる効果が期待でき、今後製剤を製造する上で品質の安定化に貢献すると考える。

機構は、申請資料中に、安定性試験におけるホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、ギ酸、酢酸、不純物B*、類縁物質C*及び類縁物質D*の分析方法のバリデーションについて記載するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。それぞれの分析法は安定性試験開始（平成6年2月）直前に検討しているが、分析法バリデーションに関するガイドラインの公布前であったため、現在のように分析法バリデーションとして形式が整ったものではない。当時一般的に行われていた検量線、添加回収、併行精度、特異性等を検討しているが、現時点で当時行われた試験法の検討に関する報告書を追加するのは困難であるため、分析法バリデーションに関する検討を再度実施し、記載した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

1. 提出された資料の概要

下肢静脈瘤の効能追加申請に際し、ラット、ウサギ（静脈内投与及び皮下投与）及びイヌ（静脈内投与）を用いた単回投与毒性試験成績、ラット（週1回13週間静脈内投与）及びイヌ（13週間隔日静脈内投与）を用いた反復投与毒性試験成績、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験成績、遺伝毒性試験（マウス小核試験）並びにウサギ（筋肉内、静脈内、皮下及び皮内投与）を用いた局所刺激性試験の成績が評価資料として提出された。また、イヌを用いた投与速度の影響試験成績及びマウスを用いた注射液濃度の影響試験成績、並びに食道静脈瘤硬化剤としての承認申請時に提出された資料は、参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性（資料ニ-1～5）

雌雄ラットを用いて、本薬2、20及び100mg/kgの静脈内投与及び本薬4、200及び1,000mg/kgの皮下投与による単回投与試験が実施され、概略の致死量は雌雄ともに静脈内投与では20mg/kg、皮下投与では1,000mg/kgと判断された。雌ウサギに本薬2、20及び100mg/kgを単回静脈内投与した試験における概略の致死量は20mg/kg、本薬4、200及び1,000mg/kgを皮下投与した試験における概略の致死量は200mg/kgと判断された。雌雄イヌに本薬2、6及び18mg/kgを単回静脈内投与したとき、嘔吐（雌：6mg/kg以上、雄：18mg/kg）や用量相関的な血漿ヘモグロビン量の増加等が認められたが、死亡例はなく、概略の致死量は18mg/kg以上と判断された。

(2) 反復投与毒性（資料ニ-6、7、参考資料ニ-6）

13週間投与試験の予備的検討として、5週齢の雄ラットを用い、本薬5、10及び20mg/kgの静脈内投与による2週間反復投与試験が実施された。10及び20mg/kg投与群では、投与部位の傷害によ

り投与3日以降の投与が不可能となる症例がみられ、5mg/kg投与群でも投与部位の変性・壊死、血栓形成などがみられたため、14回以上の連日反復投与は困難であり、また、血液学的及び血液化学的検査では、最低投与量の5mg/kgから本薬の影響がみられたため、ラットには本薬1、3及び9mg/kgを週1回、13週間静脈内投与し、イヌには本薬1、3及び9mg/kgを隔日で13週間静脈内投与した。ラットでは、薬理作用に基づく変化として投与部位血管及び血管周囲組織の傷害がみられ、9mg/kg群では投与局所の傷害のため第6回投与で中止された。主な毒性所見として、3mg/kg以上で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び血小板数の減少が認められた。投与局所の傷害は休薬により回復性が認められ、血液学的及び血液化学的所見も回復可能な変化であった。したがって、ラット13週間間歇投与における無毒性量は1mg/kgと推察された。イヌでは、薬理作用に基づく変化として静脈の硬化及び静脈周囲の腫脹がみられた。9mg/kgの雄に赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び α_2 -グロブリン分画の減少が認められた。したがって、イヌ13週間間歇投与における無毒性量は3mg/kgと判断された。なお、臨床使用期間や長期投与の実施可能性から13週以上の長期反復投与試験は実施されなかった。

(3) 生殖発生毒性

既承認申請時には、フランスで実施されたラット及びウサギを用いた器官形成期投与試験のみ提出されていたが、本申請に際し、ラットを用いた間歇投与での妊娠前及び妊娠初期投与試験、周産期及び授乳期投与試験、並びにラット及びウサギを用いた器官形成期投与試験が新たに実施された。

1) ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I、資料ニ-8、参考資料ニ-9)

投与液濃度1、2、4及び5mg/mL、投与液容量5mL/kgにて、5、10、20及び25mg/kgをラット尾静脈内に1日1回反復投与した予備試験において、20mg/kg以上で第1回投与から死亡例が発現し、10mg/kgでは1週間で投与部位の傷害により8例中3例が投与不可能となった。5mg/kgでは、10日間投与可能であったが、投与回数を増すごとに投与は困難となった。また、投与液濃度10mg/mL、投与液容量0.5又は1mL/kgにて、5又は10mg/kgを同様に反復投与した結果、5mg/kgでは13～15日間、10mg/kgでは6日間の投与が可能であったが、それ以後の投与は困難となった。これら予備試験の結果、投与可能回数は用量に応じて変化し、連続投与の場合、5mg/kgで14回前後、10mg/kgで6～7回が投与限界であり、妊娠前及び妊娠初期における連続投与は不可能と判断され、本試験は間歇投与で実施された。投与量は10mg/kgを最高用量に公比2で、5及び2.5mg/kgが設定された。10mg/kg群の雄は交配前9週間に7日間隔で計10回、雌は交配前2週間に7日間隔で計3回、交尾確認後は妊娠0、5、6及び7日の4回の計7回、5mg/kg群の雄は交配前9週間に4又は5日間隔で計15回、雌は交配前2週間に4又は5日間隔で計4回、交尾確認後は妊娠0～7日連続投与、対照群及び2.5mg/kg群の雄は交配前9週間に3日間隔で計22回、雌は交配前2週間に2又は3日間隔で計6回、交尾確認後は妊娠0～7日連続投与された。ただし、2.5及び5mg/kg群の雄は、投与6週目に投与部位の障害が著明となり、設定した投与間隔で投与期間終了まで投与継続は不可能と判断され、対照群の雄とともに投与7週目より7日間隔に変更して投与された。親動物の一般状態は、投与直後赤色尿が5mg/kg以上の雄及び本薬投与各群の雌に散見され、腹臥位が5mg/kg以上の雄で、努力性呼吸及び体重増加抑制が10mg/kgの雄でみられたが、生殖機能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。したがって、無毒性量は雄親動物の一般毒性に対して5mg/kg、雌親動物の一般毒性に対して10mg/kg、雌雄親動物の生殖機能及び胎児発生に対する無毒性量は10mg/kgと判断された。

2) ラット胎児器官形成期投与試験 (Seg. II、資料ニ-9、12)

母ラットに本薬2、4及び10mg/kgを妊娠6～17日の12日間連続尾静脈内投与する試験が実施されたが、投与部位の傷害により、4mg/kgでは8例で合計12回のうち1～2回、10mg/kgの全例で1～5回の投与が不可能になり、個体により総投与量に違いが生じた。母動物では、4mg/kg以上で摂餌量の低下が、10mg/kgで低体重推移及びよろめき歩行がみられたため、本試験条件における母動物に対する無毒性量は2mg/kgと判断された。胎児では10mg/kgで低体重胎児数の増加がみられ、胎児に対する無毒性量は4mg/kgとされたが、催奇形性は認められなかった。

母ラットに本薬2.5、5及び10mg/kgを妊娠7～17日の11日間連続投与する試験において、対照群、2.5及び5mg/kg群では妊娠7～17日の11日間連続投与としたが、10mg/kg群では投与部位の傷害により11日間の連続投与は困難なため、妊娠7～12日の前半6日間連続投与群及び妊娠12～17日の後半6日間連続投与群に分けて投与された。母動物の一般状態は、本薬投与群で投与直後の赤色尿が投与期間中散見され、投与部位の刺激性変化（赤色調変化、紫色調変化、壊死及び脱落等）がほぼ全例に認められた。体重及び摂餌量に関しては、5mg/kg以上で軽度な低体重推移が、2.5mg/kg以上で摂餌量の低下がみられたが、流産や死亡例は認められなかった。剖検では、投与部位の変化を除き、本薬投与に起因する変化はみられず、また、母動物の生殖機能（着床～分娩まで）も、本薬投与による影響は認められなかった。哺育期間中においては、哺育行動に異常はなかったものの、本薬2.5mg/kg以上で出生児の低体重推移が認められ、投与部位の傷害に起因すると考えられる摂餌量の低下による母動物の授乳能力の低下が示唆された。胎児には、いずれの投与群においても、本薬投与による影響は認められず、致死作用及び催奇形作用も認められなかった。出生児については、低体重推移がみられたが、生存率、機能発達、行動及び生殖行動に異常はみられなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して2.5mg/kg未満、母動物の生殖機能に対して10mg/kg（着床～分娩）、2.5mg/kg未満（哺育期）、胎児に対して10mg/kg、出生児に対して2.5mg/kg未満と判断された。

3) ウサギ胎児器官形成期投与試験 (Seg. II、資料ニ-10、11、13)

母ウサギに本薬2、4及び10mg/kgを妊娠6～20日の15日間連続して左右耳介静脈内又は左右後肢伏在静脈内投与する試験が実施された。母動物では、4mg/kg以上で死亡がみられ、本試験条件における母動物に対する無毒性量は2mg/kgと判断された。胎児に対しては、4mg/kgで流産、吸収胚総数の増加、生存総胎児数の減少及び生存胎児重量の低下がみられ、胎児に対する無毒性量は2mg/kgとされたが、催奇形性は認められなかった。

母ウサギに本薬1.25、2.5及び5mg/kgを妊娠6～18日の13日間連続耳翼静脈内投与する試験において、母動物では、切迫屠殺例あるいは死亡例がすべての本薬投与群にみられ、流産が1.25 mg/kg以上で、体重増加抑制及び摂餌量の低下が2.5mg/kg以上でみられた。また、胎児に対する影響として、2.5及び5mg/kgで胚・胎児死亡率の増加が認められたが、催奇形性はないと判断された。母動物において、一般毒性に対する無毒性量は1.25mg/kg、生殖機能に対しては1.25mg/kg未満、胎児に対しては1.25mg/kgと判断された。

2.5及び5mg/kgで胚・胎児死亡率の増加がみられたため、胎児の生存に及ぼす本薬の影響を検討する追加試験が実施された。器官形成期に相当する妊娠6～18日までの13日間を4分割して各期間に投与した結果、いずれの投与期間においても胚・胎児死亡率の増加は認められなかった。この結果から胚・胎児死亡率の増加は本薬投与の直接作用ではなく投与部位の損傷等に起因する二次

的な影響であると考えられた。

4) ラット周産期及び授乳期投与試験 (SegIII、資料ニ-10、11)

本試験の投与量は他の生殖発生毒性試験と同様に、2.5、5及び10mg/kgとした。本薬の局所刺激性により長期投与が困難であることを考慮し、投与期間を、対照群及び2.5mg/kgは妊娠17、19及び21日と分娩後隔日投与で21日目までの計14回、5mg/kgは妊娠17及び21日と分娩後1、4、7、11、14、17及び21日の計9回、10mg/kgは妊娠17及び21日と分娩後1、4、7及び14日の計6回とした。母動物において、授乳期投与期間中の体重増加抑制が10mg/kgで、摂餌量の一過性の低下が5mg/kg以上でみられ、出生児では、10mg/kgの雌で生後42～70日に軽度な低体重推移がみられた。母動物において、一般毒性に対する無毒性量は5mg/kg、分娩・哺育等の生殖機能に対しては10mg/kg、出生児に対しては5mg/kgと判断された。

(4) 遺伝毒性 (資料ニ-15、16)

既承認時提出資料 (細菌を用いた復帰突然変異試験 (参考資料ニ-14) 及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (参考資料ニ-15)) に加えて、新たにマウスを用いた小核試験が実施され、本薬はマウスの腹腔内 (12.5、25 及び 50mg/kg) 及び静脈内 (10、20 及び 40mg/kg) に2回投与された。投与量は、マウスに腹腔内及び静脈内1日1回2日間連続投与した予備試験における生存状態に基づき設定された。その結果、いずれの投与群においても小核誘発作用は認められなかった。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の代謝活性化系非存在下において一部陽性の結果が得られていたが、代謝活性化系存在下で陰性であること及び十分高用量まで検討されたマウスを用いた小核試験が陰性であることを考慮すると、本薬が生体内で染色体異常を誘発する可能性は低いと推察された。

(5) がん原性

既承認時提出資料 (参考資料ニ-16) において、マウス及びラットのいずれにおいてもがん原性を示さないことが示されており、今回、新たな資料は提出されていない。

(6) 局所刺激性 (資料ニ-17～20)

ウサギを用いて、0.5、1 及び 3%の本薬を筋肉内単回 (0.5mL)、静脈内単回 (0.3mL)、皮下単回 (0.1mL)、皮内単回 (0.1mL)、並びに8日間の静脈内反復 (0.05mL) 投与する試験が実施された。その結果、いずれの投与経路においても薬理作用に起因すると考えられる局所刺激性が認められた。

(7) 抗原性

既承認時提出資料 (参考資料ニ-18) において、抗原性はないことが示されており、今回、新たな資料は提出されていない。

(8) 依存性

本薬の依存性を示唆する報告はなく、一般薬理試験においても本薬 10mg/kg 投与で中枢神経作用はないと考えられており、今回、新たな資料は提出されていない。

2. 機構における審査の概要

機構は、単回投与試験における LD₅₀ 値（ウサギで 11.2mg/kg）及び反復投与毒性試験における無毒性量（ラットで 1mg/kg、イヌで 3mg/kg）と臨床用量（最大 2mg/kg）が近い値になっていることから、臨床使用上の安全性について、薬物動態学的な比較、投与液の濃度による差異、見られた毒性所見の作用機序と重篤度及び種差の有無を考慮して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。①ラット（参考資料ニ-3）、ウサギ（参考資料ニ-7）及びイヌ（資料ニ-1）において、本薬 2mg/kg の単回投与では毒性症状がみられないこと、②ラット（ニ-3）あるいはイヌ（資料ニ-5）を用いた反復投与毒性試験において臨床使用最大量に近い用量でみられた毒性所見は投与部位の変化を除きいずれも可逆的変化であること、③ラット及びイヌに本薬 2mg/kg を静脈内投与した場合、48 時間以内に総排泄量は 97%に達しほとんど排泄されること（へ項参照）、④代謝について動物種による顕著な差はみられないこと（へ項参照）、⑤下肢静脈瘤患者における本薬の血中濃度推移は、健康成人と類似していること（ト項参照）、⑥臨床使用では、1 回の治療で治療が終了しない場合、次の投与は 1 週間後とされていること（添付文書（案）用法・用量）から、投与後の経過観察を適切に行うならば本薬 2mg/kg は臨床使用が可能な投与量であると考え。また、投与液濃度の影響についてマウスを用いて検討した結果、低濃度（濃度 0.14～0.31%）－高容量（20mL/kg）投与では、高濃度（濃度 0.68～1.52%）－低容量（5mL/kg）投与に比べ毒性作用が強い傾向がみられること（参考資料ニ-22）、及び局所刺激性試験において、本薬は濃度に依存した刺激性を有すること（資料ニ-13～16）から、本薬は低濃度で大量使用するよりも、投与局所に組織障害を引き起こさない濃度を少量使用する方が、安全性の面から適切であることが示唆された。以上より、非臨床試験における無毒性量と臨床最大用量は近い値となっているが、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、注入量を必要最小限にとどめるように留意して使用し、投与後の経過観察を適切に行うならば、臨床使用上に問題はないと考える。ただし、臨床用量の上限は厳密に守る必要がある。

機構は、本薬の局所刺激性が本薬の薬効に関連するものと考え根拠について説明を求めた。

申請者は、本薬の主たる薬効薬理作用は、血管内皮細胞障害作用であり、非イオン性界面活性剤がもつ赤血球膜障害作用（溶血作用）と同様の機序で血管内皮細胞膜に作用すると推察される（参考資料ホ-6）。非イオン性界面活性剤の局所刺激作用の強弱は筋線維細胞膜の破壊の度合いによると推定され、また、局所作用と溶血作用は平行関係にあることが示されている（薬学雑誌 82: 1171-1176, 1962）。本薬の主たる薬効薬理作用（血管内皮細胞障害作用）及び局所刺激作用がいずれも細胞膜障害作用によると考えられることから、本薬の局所刺激性は本剤の薬効に関連すると考える。

機構は、局所刺激性は本薬の濃度に依存することが確認され、特に本薬 3%では陽性対照よりも強い局所刺激性を有していると考えられるが、本薬 3%の必要性及び安全性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の効力発現には静脈瘤内における本薬の濃度が重要であり、太い静脈瘤に投与された場合、血液等により希釈されることから、低濃度の本薬投与では太い静脈瘤内で本薬の濃度が更に低下し、薬効薬理作用機序の血管内皮細胞障害に必要な濃度に達しない。したがって、太い静脈瘤に対しては細い静脈瘤に対するよりも高い濃度が必要となる。しかし、本薬の濃度が高いほど細胞障害作用は強くなるため、特に高い濃度の本薬は血管外に漏

出しないように十分注意する必要がある。また、静脈瘤径 3mm 以上の下肢静脈瘤に対する本薬 3% の安全性は臨床試験成績により確認されていると考える。

機構は申請者の回答を了承した。

本薬は既に臨床で使用されている実績があり、局所刺激性や溶血作用等が動物試験で確認されているが、用法・用量を遵守することにより新たな毒性が生じる可能性は低くなると考えられる。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 薬効を裏付ける試験

1) ウサギ耳介静脈における効果の検討

① 本薬濃度の影響の検討（参考資料ホ-1）

ウサギ耳介静脈に 0.25、0.5 又は 1% の本薬を 0.25mL 注入し、20 秒間暴露させたところ、直ちに血栓が形成されたが、0.25% 群では投与 8~14 日後には臨床的・組織学的変化は消失した。0.5% 群では投与 8~14 日後に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た。1% 群では投与 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、一部に皮膚壊死がみられた。

② 本薬投与後の圧迫処置の影響の検討（資料ホ-1）

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% の本薬を 0.3mL 注入し、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、投与直後からの血管圧迫処置により血栓形成が抑制された。下肢静脈瘤硬化療法の実施において、再疎通が起こりやすい大きな血栓の形成を避けるため、また、安全性の面（静脈瘤内での血栓の形成により、疼痛、ヘモグロビン由来色素沈着等の有害事象が惹起される可能性がある）からも、本薬投与後の圧迫処置が必要であることが示唆された。

③ 本薬投与前の生理食塩液投与の影響の検討（資料ホ-2）

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、生理食塩液を 0.25mL 注入後、0.5 又は 1% の本薬を 0.3mL 注入すると、生理食塩液前投与により投与血管内の血液が除去され、血管内皮細胞障害が強く発現するため、血栓がより形成されると予想されたが、投与 24 時間後で血栓形成の抑制が観察された。生理食塩液前投与により本薬が希釈されたため血栓形成が抑制されたものと推察された。

④ 生理食塩液又はウサギ血清による希釈本薬製剤のウサギ耳介静脈に対する作用の検討（3% 本薬製剤の必要性を検討）（資料ホ-3）

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、生理食塩液を 0.25mL 注入後、生理食塩液又はウサギ血清にて 2 又は 4 倍希釈した 1 又は 3% の本薬を 0.2mL 注入した。投与 24 時間後における血栓形成は、生理食塩液及び血清により 2 倍希釈した 3% の本薬群で認められた。

2) 作用機序（血管内皮細胞障害作用）の検討

非イオン系界面活性剤である本薬の血管内皮細胞障害作用は、細胞膜障害作用によるものと推察されている。

① イヌにおける血管内皮細胞障害作用（参考資料ホ-2）