

イヌの足の皮下静脈を 5cm 間隔で 2 カ所結紮し、0.3～1.0%の本薬を 30 秒間暴露させたところ、0.9 及び 1.0%の本薬濃度で、血管内皮細胞障害及び血栓形成が確認された。なお、*in vitro* では、本薬は血液凝固系に対する亢進作用を示さない (VASA 4: 45-53, 1975)。

② ウサギにおける血管内皮細胞障害作用 (参考資料ホ-3、4)

ウサギの耳介静脈内に 1%の本薬を 0.5mL/kg 投与し、5 分、1 時間、2 時間及び 3 時間後に組織学的に観察した結果、血管内皮細胞障害及びフィブリン付着は 1 時間後から、血栓形成は 3 時間後に認められた。また、2%の本薬を 0.3～0.5mL 投与した場合、投与 6 時間後及び 2 日後に耳静脈内で障害細胞由来と考えられるアルカリホスファターゼ活性の上昇が認められた。

③ 培養血管内皮細胞障害作用 (参考資料ホ-5、6 及び資料ホ-4、6)

本薬の細胞障害性をウシ肺動脈内皮細胞由来株細胞 (以下、CPAE) を用いて、生細胞におけるテトラゾリウム塩 (MTT) の還元を指標として検討したところ、本薬は生理食塩液及び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、その作用は、血清によってより減弱された。

本薬の細胞溶解性を ^{51}Cr 放出実験により検討したところ、0.01～1.0%の本薬 (生理食塩液希釈) は培養ヒト血管内皮細胞 (新生児の臍帯静脈由来) 及びヒト白血病細胞由来の継代培養細胞 (K-562 細胞) に対して、それぞれ約 50 及び 80%の細胞溶解性を示した。また、K-562 細胞に対する本薬の細胞溶解作用は、CPAE に対する細胞障害作用と同様に、生理食塩液よりヒト血清による希釈で、より減弱され、その機序として、血清中アルブミンとの速やかな結合による不活化が推察された。

正常ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞 (以下、HUVEC) 及び CPAE に対する 0.5、1 及び 3%の本薬製剤の細胞障害性についてテトラゾリウム塩 (MTS) を用いて検討したところ、いずれの製剤も、HUVEC 及び CPAE に対し本薬濃度 0.04% (生理食塩液希釈) 以上で細胞障害性を示し、その作用はウシ胎児血清により減弱された。製剤の溶媒による明らかな細胞障害作用はみられなかった。また、本薬は、血管内皮細胞以外の細胞である正常ヒト血管平滑筋細胞、正常ヒト皮膚繊維芽細胞及び正常ヒト皮膚上皮細胞に対しても同様の細胞障害作用を示した。

(2) 安全性薬理試験

1) 一般薬理作用の検討 (資料ホ-4～10、参考資料ホ-6～9)

① 一般症状、中枢神経への作用

本薬 25mg/kg 以上の高用量では、マウスにおいて、一過性の歩行失調、一過性の呼吸異常及びヘキソバルビタール睡眠延長並びに運動協調性の失調が、ラットにおいて急性自発脳波の変化が認められたが、10mg/kg 以下の用量では中枢神経系にほとんど影響しないと考えられた。

鎮痛作用の検討として、マウスに本薬を静脈内投与し、5 分後に 0.6%酢酸溶液 0.1mL/10g を腹腔内投与し、誘発される writhing 数を計測した結果、生理食塩液投与 (対照群) の 54 ± 11 回に対し、本薬製剤の溶媒 (5%エタノール) で 58 ± 18 回、本薬 2.5mg/kg で 44 ± 20 回、5mg/kg で 43 ± 6 回、10mg/kg で 39 ± 18 回、25mg/kg で 28 ± 13 回となり、5mg/kg 以上で有意な差を認めた。

② 呼吸・循環器系への作用

ペントバルビタール麻酔イヌに本薬 10mg/kg を静脈内投与したところ、軽度な呼吸数の減少、呼吸運動の振幅増加、一過性の軽度な血圧低下、軽度な血流量の変化がみられた。25mg/kg で

は、投与開始とともに軽度の血圧下降、呼吸数減少、呼吸運動の振幅増大がみられた。50mg/kg 投与では、投与開始とともに血圧下降、呼吸数減少、呼吸運動の振幅増大がみられた後、徐々に呼吸数増加とともに呼吸運動の振幅が減少し、投与終了前の呼吸停止と同時に急激な血圧下降、心拍数減少を生じ心停止に至り死亡した。これらのことより、本薬大量投与時の各種の薬理作用は、顕著な呼吸抑制による血中酸素分圧の低下と血圧低下の結果である可能性が推察された。ペントバルビタール麻酔ラットにおいては、10mg/kg で血圧及び心拍数が低下し、40mg/kg まで用量依存的に低下した。

③ 平滑筋への作用

本薬 5 及び 10mg/kg の静脈内投与で、ラット生体位子宮の収縮抑制作用が認められた。

④ 消化器系への作用

本薬 5mg/kg の静脈内投与でモルモット生体位回腸収縮の軽度抑制作用が、25mg/kg 以上の高用量では、マウス腸管内輸送運動に対する抑制作用が認められた。また、本薬 10mg/kg の静脈内投与で、ラット胃液及び胃酸分泌の抑制作用が認められた。

⑤ 血液系への作用

ラットにおいて、本薬 5mg/kg の静脈内投与で、界面活性作用によると考えられる軽度の溶血が、また、25mg/kg で、全血凝固時間の軽度な短縮が認められた。 *In vitro* におけるウサギクエン酸加血を用いた溶血作用の検討では、本薬終濃度 200ppm で混和直後に、100ppm で混和後 30 分以降に完全溶血したが、その作用は血清により減弱した。ラット好塩基球白血病細胞由来株細胞に対する検討では、本薬終濃度 30ppm 以上でヒスタミン遊離がみられた。本薬終濃度 10ppm ではヒスタミン遊離はみられなかった。ヒト好中球において、本薬終濃度 10~400ppm で活性酸素の生成を認めなかった。一方、phorbol myristate acetate 刺激により惹起される活性酸素の生成を本薬終濃度 5ppm で $1.8 \pm 1.7\%$ 、10ppm で $5.7 \pm 2.2\%$ 、37ppm で $7.3 \pm 1.8\%$ (各 $n=3$) 阻害した。

⑥ その他の作用

ラット腹腔肥満細胞を用いた検討 (*in vitro*) では、本薬終濃度 30ppm 以上でヒスタミン遊離がみられたが、10ppm ではヒスタミン遊離はみられなかった。なお、トリパンブルー染色を指標とした細胞障害は本薬終濃度 30ppm では認められなかった。

2. 機構における審査の概略

機構は、本薬の血栓形成作用が内皮細胞障害による二次的なものとする申請者の主張の妥当性について、薬理試験で本薬の血球への作用が認められたことを踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血管内皮細胞が障害され、内皮細胞障害部に血液が存在すると、様々な機序を介して血栓が形成される。一方、非イオン性界面活性剤である本薬の血管内皮細胞障害作用は、界面活性作用に基づく細胞膜障害作用によるため、血球を含む細胞一般に対しても作用し、例えば、溶血により赤血球から放出される ADP は血小板の凝集を促進することから、本薬の血管内皮細胞以外の細胞や血球に対する作用が血栓形成に関与している可能性はある。しかしながら、全血を用いたトロンボエラストグラフィにおいて本薬による凝固促進は認められない (VASA 4: 45-53, 1975) こと、及び血管内皮細胞が、血液成分を除けば静脈内投与薬物の直接的作用を最も受けやすい部位に存在することから、本薬の血管内皮細胞以外の細胞に対する作用は、本薬の静脈内投与による血栓形成に、血管内皮細胞に対する作用ほどには関与していない

ものと考えられる。

機構は、薬理試験の成績及び公表論文から、有効性を示し、かつ安全性が高いと考えられる臨床的な本薬の局所濃度（幅）を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血管内皮細胞を含む各種培養細胞を用いた *in vitro* の検討において、静脈瘤内を本薬に完全に置換した状態で 1 分間維持できれば、本薬が 0.04% 以上の濃度で血管内皮細胞を障害する可能性及び血清存在下では更に高濃度の本薬が必要となることが示されている。イヌ足皮下静脈内をヒト血液で希釈した本薬で 30 秒間曝露させた試験では、本薬濃度 0.8% 以下では血管内皮細胞障害は認められず、血管径が小さいため、投与局所の本薬濃度が投与本薬濃度に近いと推察されるウサギ耳介静脈に本薬を投与した試験では、投与 24 時間では、本薬 0.25% 投与により血管内皮細胞障害は認められず、0.5 及び 1% 投与により認められ、1% 以上の投与では一部に潰瘍が形成したことから、臨床的有效性を示しかつ安全性が高いと考えられる静脈瘤内局所有効濃度（幅）は 0.5%～1% と考えられる。

機構は、臨床的に有効で安全性が高い本薬の局所濃度（幅）を 0.5～1% とする申請者の回答を踏まえ、本薬 3% 製剤の必要性について、薬理試験成績から説明することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。生理食塩液又は血清で希釈した本薬を用いた *in vitro* の検討において、本薬は血清による希釈により、希釈効果以上の血管内皮細胞障害作用の減弱が認められること、ウサギ耳介静脈に 1 又は 3% の本薬製剤を血清で 2 倍希釈した本薬を投与した試験では、3% 群のみで血栓の形成を認めたことから、本薬が血液で希釈される可能性がある場合は、より高濃度の製剤が必要と考えられた。

機構は、国内外の臨床試験で認められた斑状出血の有害事象の発現機序について薬理学的な考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。斑状出血は外傷、血小板減少、凝固系の異常、血管支持組織の脆弱化などが原因で、本薬は血液凝固因子の活性を低下させること（VASA 4: 45-53, 1975）、及びヒト末梢血の血液凝固を抑制すること（「食道静脈瘤の硬化療法」pp.23-44 中外医学社, 1988 年）が報告されており、ラット又はイヌに対する本薬投与で、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間及び全血凝固時間に対し著明な影響は認められず、国内外の臨床試験における斑状出血も局所性の有害事象であったことから、凝固系の異常に起因するものではなく、投与技術（血管外への穿刺）あるいは本薬の細胞障害作用に基づく投与部周囲血管に対する障害によるものと推察される。

機構は、これらの回答は概ね妥当であると判断する。

へ。吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 動物及び *in vitro* 試験における成績（資料へ-1、3、参考資料へ-5、11）

1) 血中濃度

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 0.4、2 及び 10mg/kg を、雌ラットに本薬の ^{14}C -標識体 2mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中放射能濃度と全血中放射能濃度を測定した。血漿中放射能の消失半減期は 1.2～1.4hr（分布相）及び 13～15hr（消失相、ただし 0.4mg/kg 投与時は 7.8hr）、全血中放射能の消失半減期は 1.2～1.5hr（分布相）及び 21～27hr（消失相、ただし 0.4mg/kg 投与時は算出できず）であり、0.4～10mg/kg で消失半減期は投与量に関わらずほぼ一定であり、AUC は線形性が

認められた。これらの薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 2mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与し、血漿中放射能濃度と全血中放射能濃度を測定した。血漿中放射能濃度は 5 日目に定常状態に達し、14 回投与後の消失相における消失半減期 (43hr) 及び AUC ($28.8\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) は、ともに単回静脈内投与時 (消失半減期: 15hr、AUC: $8.45\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) より高値を示し、反復投与により消失の遅延が認められた。また、全血中放射能濃度は投与回数に伴い上昇し、血球への蓄積が示唆された。

2) 分布

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度は、いずれの組織も投与後 5 分に最高濃度を示し、副腎に最も高い放射能濃度が認められ、ついで肝臓、腎臓、脾臓、心臓及び下顎腺の順に高かった。他の組織は血漿と同程度の濃度か、それより低濃度であった。雄性ラットでは、投与後 168 時間にはいずれの組織も投与後 5 分の濃度の 7% 以下に減少し、雌ラットでも同様の分布を示したが、卵巣でのみ残留傾向がみられた。しかし、雌ラットに反復投与した毒性試験において、卵巣に対する毒性作用を示唆する所見はみられなかった。

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 2mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したとき、反復投与期間中の投与後 24 時間における組織内放射能濃度は、投与回数に伴い上昇し、14 回投与後の各組織からの放射能の消失は、単回投与時よりも遅延する傾向が認められ、特に副腎、肝臓、脾臓、骨髄、下顎リンパ節の順に放射能濃度が高かった。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したときの血球移行率 (投与後 5 分～24 時間) を血漿中放射能濃度、全血中放射能濃度及びヘマトクリット値より算出したところ、雄ラットで 6.9～20.8%、雌ラットで 11.3～18.6% であった。雄ラットに 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したときの血球移行率は、14 回目投与後 5 分～24 時間において 16.9～35.4% であり、投与回数に伴い上昇する傾向を示した。

3) 代謝

イヌに本薬を静脈内投与したとき、5 種類の尿中代謝物が認められたが、これらはグルクロン酸抱合体ではないと考えられた。代謝物として同定はされていないが、代謝経路としては、ポリオキシエチレン部分は代謝されず、ドデカノール部分が、①末端のメチル基 ($-\text{C}_0\text{H}_3$) の酸化及びそれに続くポリオキシエチレン部までの β 酸化 ② α 炭素の水酸化及びそれに続くエーテル結合の切断、カルボキシル基の生成、 β 酸化 ③カルボン酸への酸化及び β 酸化に続く C_0 または C_{0-1} の水酸化を受けるものと推察される。

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿、尿、糞及び胆汁中の放射能を HPLC で測定した結果、未変化体以外の多くのピークが認められた。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ず、投与後 24 時間までの糞及び 8 時間までの胆汁中の未変化体はそれぞれ投与された放射能の 12.1 及び 13.0% 認められた。

本薬の ^{14}C -標識体をラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームと反応させたとき、生成する代謝物に質的な差は認められなかった。本薬の ^{14}C -標識体を 8 種類のヒトチトクロム P-450 (以下、CYP) 発現系ミクロソームと反応させたところ、本薬は主として CYP3A4 で代謝されるものと考えられた。

4) 排泄

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 48 時間までの尿、糞

及び呼気中累積排泄率は、それぞれ 63.4、32.0 及び 1.4%であり、本薬の排泄に性差はみられなかった。雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 2mg/kg を 14 日間反復投与したときの排泄率は、投与回数に伴い尿では減少し、糞では増加する傾向がみられたものの、いずれも 7 回投与以降ほぼ一定となった。14 回投与後 168 時間までに、尿中には累積投与量の 55.4%、糞中には 38.3%、呼気中には 1.8%が排泄された。胆管カニユーレを施した雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 8 時間までに、胆汁中には投与量の 23.8%、尿中には 62.5%が排泄され、胆汁中及び糞中における未変化体の割合がほぼ同値であったことから、胆汁中に排泄された本薬及びその代謝物は再吸収をほとんど受けることなく、糞中より体外へ排泄されるものと推察された。

分娩後 10 日目の哺育中ラットに本薬の ^{14}C -標識体 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後、投与後 48 時間には最高濃度の 12%まで減少していた。

(2) ヒトにおける成績

1) 健康成人における血中濃度 (参考資料へ-12)

外国人健康成人男性 (6 例、年齢 23.5 ± 1.4 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 才、体重 $76.2 \pm 8.6\text{kg}$) に本薬の ^{14}C -標識体を 0.5%溶液にて 37mg/body ($0.43 \sim 0.57\text{mg/kg}$) を伏在静脈内に 5 分間で単回投与したとき、2-コンパートメントモデルにあてはめ算出した放射能濃度の全血中消失半減期は $19 \pm 11\text{min}$ (分布相) 及び $4.1 \pm 1.3\text{hr}$ (消失相) であった。血漿中濃度は 1、3 及び 6 時間後においてそれぞれ 1.30 ± 0.68 、 0.66 ± 0.37 及び $0.49 \pm 0.41\mu\text{g}$ 本薬当量/mL であった。全血中濃度に比較し血漿中濃度が高いことから、本薬未変化体及び標識部位を含む代謝物のヒトにおける血球移行率は低いと推察された。なお、透析法で測定した投与後 1 時間の血漿蛋白結合率は 59%であった。

2) 下肢静脈瘤患者における血中濃度 (資料ト-5)

日本人一次性下肢静脈瘤患者 (男 1 例、女 4 例、年齢 49.6 ± 14.9 才、体重 $56.8 \pm 7.4\text{kg}$) に本薬 3% 液 $1.62 \sim 1.88\text{mg/kg}$ を下肢静脈瘤内投与 (投与箇所数 4.2 ± 0.4 カ所) したとき、投与直後に血漿中濃度は最高濃度を示した後、速やかに消失し、直線最小二乗法による計算により算出した投与後 3 時間までの血漿中濃度の半減期は $0.94 \sim 1.27\text{hr}$ であった。

3) 血球移行性 (資料へ-4)

ヒトにおける血球移行率を *in vitro* で検討した結果、本薬の ^{14}C -標識体添加濃度が $3\mu\text{g/mL}$ で 9.7%、 $10\mu\text{g/mL}$ で 6.5%及び $30\mu\text{g/mL}$ で 11.4%であった。

4) 蛋白結合性 (資料へ-4)

ヒトにおける血漿蛋白結合率を限外濾過法により算出したところ、本薬の ^{14}C -標識体の添加濃度 $3 \sim 30\mu\text{g/mL}$ における血漿蛋白結合率はいずれの濃度においても 94%であった。

2. 機構における審査の概略

機構は、CYP3A4 と反応して認められた薄層クロマトグラフィー (以下、TLC) の原点付近のスポットがどのような化合物であるのか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。*In vitro* 代謝試験で用いた TLC 分離条件 () より、CYP3A4 と反応して認められた原点付近のスポットは極性の高い物質と考えられる。本薬は親水基としてポリオキシエチレン基を含み、重合度が増すほど極性が高くなり、本薬の推定代謝物である水酸化体やカルボン酸体は未変化体より極性が高くなると考えら

れる。したがって、TLC 上の原点付近に分布する化合物は本薬の水酸化体あるいはカルボン酸体を含む代謝物と推定される。なお、本薬はドデカノールにポリオキシエチレンが結合しており、重合度ごと代謝物が存在する可能性があり、想定される代謝物の種類は膨大で、同定用標準品を合成することは極めて困難である。また、HPLC プロファイルでは非常に多数の放射性ピークが認められ、個々の放射性ピークの全体に占める割合は小さいことから、構造推定も非常に困難であり、代謝物の構造は判明していない。

機構は、本薬が CYP3A4 で代謝されるとの申請者の主張の根拠は TLC の結果のみであり、本薬の代謝物の詳細については明らかにされていないが、本薬は食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮を効能として既に市販されており、海外においては本申請効能・効果においても使用されており、代謝物が同定できていないことが臨床上問題となる可能性は低いと判断した。

機構は、本薬の ^{14}C 標識体 2mg/kg を単回静脈内投与したとき、副腎に最も高い濃度が認められること、14 日間反復投与により高い副腎への蓄積性がみられていること及び 14 日間反復終了 100 日後の副腎内濃度が、投与 2 時間後の血漿中濃度に匹敵すること等から、ヒトに本薬を投与した場合に懸念される有害事象について考察し、臨床試験成績及び海外での使用状況も踏まえて本薬の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。1991 年に食道静脈瘤に対する効能で承認を取得してから、本薬の 1% 溶液が使用されているが、現在までに副腎障害に係る有害事象の報告はない。また、現在世界 24 カ国で食道静脈瘤等の効能で 0.25~4% の各種濃度の製剤が使用されているが、1987 年から 2000 年において行った海外の市販後調査結果及びその後 2005 年までの情報収集でも、本薬との因果関係を否定できない有害事象の中に、副腎障害によると推察されるものは報告されていない。国内臨床試験においても、副腎障害によると推察される有害事象の報告はなかった。本薬の代謝・排泄を考えると、非臨床試験において、ラット、イヌ共に 2mg/kg の単回静脈内投与後 48 時間には投与量の 97% が尿及び糞中に排泄され、ラットに対する 2mg/kg の 14 日間反復静脈内投与でも投与後 168 時間までに 95.5% が排泄されている。ラットに対する 2mg/kg の単回静脈内投与及び 14 日間反復静脈内投与では、いずれも投与後 24 時間の尿中に未変化体は認められず、糞中にそれぞれ投与された放射能量の 12.1 及び 8.5% が認められるのみで、本薬は投与後速やかに代謝されると考えられる。したがって、本薬を静脈内投与すると、未変化体あるいはその代謝物が副腎に集積しやすいと考えられるが、徐々に排泄され、特に安全性において問題はないと考える。

機構は、投与回数の増加に伴い血球移行率が上昇する機序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 ^{14}C -標識体を雄性ラットに 1、7 及び 14 回投与したときの各回投与後 24 時間での血球移行率の平均 ($n=3$) は、それぞれ 17.0、22.6 及び 35.4% であり、投与回数に伴い上昇する傾向がみられた。これは、本薬をラットに単回投与したときの消失相の半減期は、全血の方が血漿よりも長かったことから、本薬あるいはその代謝物の血球との親和性が血漿蛋白よりも高いと推察され、このため血漿中放射能濃度が定常状態に達した後も全血中放射能濃度は上昇を続け、血漿中放射能濃度/全血中放射能濃度比が小さくなったことに起因していると考えられる。

機構は、血球画分の放射能が測定されていないため、定常状態に達した後も全血中放射能濃度が上昇し続けている原因として、本薬あるいはその代謝物の血球との親和性が血漿蛋白よりも高いと申請者が推察したことの妥当性は判断できないものの、本薬の投与は基本的に単回投与であ

ることから、ラットに反復静脈内投与した際に見られた消失の遅延や血球移行率の増加が、安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

機構は、健康成人と下肢静脈瘤患者の血中濃度の関係について、測定対象物（放射能濃度又は未変化体濃度）及び測定試料（全血又は血漿）が異なることを踏まえて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。下肢静脈瘤患者では、臨床薬理試験において生体成分から定量対象物質を分離回収する必要があると予想された血漿が測定試料として選択された。また、本薬の代謝物の同定は行われていないため、血漿中の未変化体を測定対象とした。一方、健康成人を対象に本薬の ^{14}C -標識体を投与した試験においては、投与後 12 時間までの全血中放射能濃度とともに、投与後 1、3 及び 6 時間後の血漿中放射能濃度も測定しており、それぞれ 1.30 ± 0.68 、 0.66 ± 0.37 及び $0.49 \pm 0.41 \mu\text{g}$ 本薬当量/mL であった。投与後 3 時間までの健康成人における血漿中放射能濃度から換算した本薬の血漿中濃度は下肢静脈瘤患者の血漿中本薬濃度よりも低値であったが、これは投与量（健康成人平均 0.49 mg/kg 、下肢静脈瘤患者平均 1.75 mg/kg ）を反映したものと考えられる。また、投与後 3 時間における血漿中濃度が、健康成人では投与後 1 時間の 51% であったのに対し、下肢静脈瘤患者では 29% まで低下した。この差異は、健康成人での試験における血漿中濃度は未変化体と標識部位を含む代謝物の総和であるのに対し、下肢静脈瘤患者における血漿中濃度は未変化体のみの濃度であることによると推察される。下肢静脈瘤患者においても健康成人あるいは実験動物と同様に投与直後に最高測定濃度を示した後、比較的速やかに消失しており、下肢静脈瘤患者においても、健康成人あるいは実験動物と類似の血中濃度推移を示すものと推察される。

機構は、臨床試験において得られた血中濃度データは限られたものであること及び外国人健康成人と日本人患者との比較という問題点はあるが、体重あたりの投与量での検討がなされ、健康成人の全血中放射能濃度と患者における血漿中未変化体濃度を比較する説明として申請者の回答は概ね妥当と判断した。

ト．臨床試験に関する資料

国内で実施された臨床試験 4 試験及び臨床薬理試験 1 試験の成績が評価資料として、海外で実施された第Ⅲ相試験 2 試験の成績が参考資料として提出された。

(1) 第Ⅰ相試験（試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月）（資料ト-1）

一次性下肢静脈瘤患者（大伏在静脈瘤患者を除く）を対象に、本薬を単回投与した際の安全性の確認及び有効性の検討を目的として、国内 1 施設において用量漸増非盲検試験が行われた。

用法・用量は、対象とする静脈瘤の 1 箇所あるいは複数箇所に 1 箇所 $0.1 \sim 1 \text{ mL}$ を体重あたり①低用量群： 0.1 mg/kg 以上 0.5 mg/kg 以下、②中用量群： 0.5 mg/kg 越え 1.5 mg/kg 以下、③高用量群： 1.5 mg/kg 越え 3 mg/kg 以下で投与とされ、静脈針又は翼状針を静脈瘤内に穿刺し本剤が注入された。必要に応じて直ちに枕子等で圧迫後、弾力包帯又は弾性ストッキングを装着し、積極的に歩行させるか、屈伸運動を行わせ、深部静脈血栓の防止に努め、投与後、弾力包帯又は弾力ストッキングを数日間巻いたままにし、その後弾力ストッキングで約 1 ヶ月圧迫させた。なお、本薬の濃度は 0.5%、1% 及び 3% の 3 種類が使用され、安全性を確認しながら高用量群へ移行した。

目標症例数 18 例（各用量群 6 例）に対し、19 例（低用量群 6 例、中用量群 6 例、高用量群 7 例）が組み入れられた。本薬の濃度は、瘤径 1mm 未満の 2 例には 0.5%、瘤径 1mm 以上 3mm 未

満の1例には3%、瘤径3mm以上の16例には0.5%単独(1例)、1%単独(2例)、1%及び3%併用(2例)又は3%単独(11例)が投与された。

安全性について、全身性の有害事象は認められなかったが、投与局所における有害事象として、低用量群で6例中、瘤内血栓3例、局所痛4例、発赤1例、中用量群では6例中、瘤内血栓3例、局所痛2例、静脈痛1例、高用量群で7例中、瘤内血栓6例、局所痛3例、静脈痛1例が発現した。瘤内血栓は、1例は無処置、他は小切開し血栓を排除することにより回復した。投与後発現した局所痛は全例3日後までに消失した。静脈痛1例は7日後も消失しなかったが、軽度で臨床問題となるものではなかった。生理学的検査(心電図、座位血圧、脈拍数、呼吸数及び体重)では本薬投与による異常変動は認められなかった。臨床検査値は、低用量群でグレード2の尿素窒素(以下、BUN)上昇2例(33.3%)、中用量群でグレード1のBUN上昇2例(33.3%)及びグレード1の赤血球減少1例(16.7%)で認められたが、臨床特問題となるものではなかった。

有効性の検討として、投与1週間後の静脈瘤消失効果について、申請者が提示した評価基準を参考に担当医師が判定を行い、全例が著効又は有効と判定された。

(2) 後期第Ⅱ相試験(試験期間：19■年■月～19■年■月)(資料ト-2)

一次性下肢静脈瘤患者を対象として、本薬による硬化療法の有効性及び安全性を検討することを目的に、国内21施設において非盲検試験が実施された。

対象は、立位で測定した静脈瘤の最大部位における径により、カテゴリーⅠ(C-I)：静脈瘤径1mm未満、カテゴリーⅡ(C-II)：静脈瘤径1mm以上3mm未満、カテゴリーⅢ(C-III)：静脈瘤径3mm以上の3群に層別された。

用法・用量は、C-Iでは、本薬0.5%製剤又は本薬1%製剤を1箇所あたり0.1～0.2mL、C-IIでは、本薬1%製剤又は本薬2%製剤を1箇所あたり0.1～0.5mL、C-IIIでは本薬2%製剤又は本薬3%製剤を1箇所あたり0.5～1mLをそれぞれ静脈瘤内投与することとされた。各カテゴリーにおける濃度は封筒法により、各症例に対していずれかが割り付けられた。1回の総投与量は2mg/kgを超えないこととされ、静脈瘤が消失しない場合、1週間毎に投与を繰り返してもよいとされた。なお、ストリッピング手術及び結紮は併用されなかった。有効性の評価は、投与1ヵ月後の対象静脈瘤を投与前と比較し、1回の投与で完全消失した症例を著効、1回の投与で5割以上又は反復投与で完全消失した症例を有効、1回投与又は反復投与で5割未満の消失をやや有効、変化なしを無効、悪化したものを悪化とし、全症例のうち著効又は有効と評価された症例の割合を有効率とした。

目標症例数150例(各カテゴリー50例)に対し、C-Iに43例(0.5%群22例、1%群21例)、C-IIに57例(1%群27例、2%群30例)、C-IIIに61例(2%群35例、3%群26例)が組み入れられ、全例に本薬が投与された。C-Iでは43例全例が安全性評価対象とされ、割付違反の1例、観察時期違反の4例、同一人物による治験への複数回参加の1例、併用薬違反の1例を除く36例(0.5%群18例、1%群18例)が有効性評価対象とされた。C-IIでは57例全例が安全性評価対象とされ、観察時期違反の7例、同一人物による治験への複数回参加の1例、年齢超過の2例(いずれも82歳)を除く47例(1%群23例、2%群24例)が有効性評価対象とされた。C-IIIでは、割付違反2例、用法・用量違反例(重複例を含む)2例を除いた58例(2%群32例、3%群26例)が安全性評価対象とされ、更に、観察時期違反2例、同一人物による治験への複数回参加1例、

口頭同意 1 例を除く 54 例（本薬 2%群 29 例、3%群 25 例）が有効性評価対象とされた。

有効性について、有効率は、C-I では、0.5%群 94.5% (17/18 例)、1%群 88.9% (16/18 例)、C-II では、1%群 95.7% (22/23 例)、2%群 100% (24/24 例) で、両カテゴリーとも群間で差が見られず（それぞれ、 $P=0.614$ 、 $P=0.489$ 、Fisher の直接確率計算法、以下同じ）、C-III 群では、本薬 2%群 79.3% (23/29 例)、3%群 100% (25/25 例) であり、3%群が有意に高かった ($P=0.025$)。

安全性について、局所性有害事象の発生率は、C-I では、0.5%群 31.8% (7/22 例：瘤内血栓 1 例、色素沈着 6 例)、1%群 28.6% (6/21 例：瘤内血栓 3 例、色素沈着 1 例、水疱 1 例、水疱・びらん 1 例) であり、C-II は、1%群 51.8% (14/27 例：瘤内血栓 5 例、色素沈着 5 例、瘤内血栓・色素沈着 4 例)、2%群 60.0% (18/30 例：瘤内血栓 3 例、色素沈着 6 例、瘤内血栓・色素沈着 7 例、瘤内血栓・色素沈着・静脈炎 1 例、色素沈着・内出血 1 例)、C-III では、2%群 71.9% (23/32 例：瘤内血栓 11 例、色素沈着 5 例、瘤内血栓・色素沈着 6 例、皮下出血 1 例)、3%群 69.3% (18/26 例：瘤内血栓 6 例、色素沈着 3 例、瘤内血栓・色素沈着 6 例、瘤内血栓・色素沈着・静脈炎 1 例、色素沈着・浮腫 1 例、皮膚そう痒感 1 例) であった。いずれの有害事象も軽度あるいは処置により支障なしであった。全身性の有害事象は認めなかった。臨床検査値異常は、C-I の 0.5%群でグレード 1 の蛋白尿 1 例 (6.3%)、C-II の 1%群でグレード 1 の蛋白尿、BUN 上昇、ヘモグロビン減少、アルカリホスファターゼ上昇、及び白血球数減少各 1 例、グレード 2 の BUN 上昇 1 例、2%群でグレード 2 の蛋白尿、白血球減少各 1 例、C-III の 2%群でグレード 1 の赤血球減少及び γ -グルトミルトランスぺプチターゼ上昇各 1 例、グレード 2 のヘマトクリット減少 1 例、3%群でグレード 1 の BUN 上昇及び白血球減少各 2 例で認められたが、いずれも特に問題となるようなものではなかった。

(3) 後期第 II 相追加試験（試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月）（資料ト-3）

一次性下肢静脈瘤患者（C-I 及び C-II）を対象として、本薬の更に低用量による硬化療法での有効性及び安全性を検討するとともに、用法・用量を決定することを目的に、国内 21 施設において非盲検試験が実施された。

用法・用量は、C-I では、本薬 0.25%製剤又は本薬 0.5%製剤を 1 箇所あたり 0.1～0.5mL、C-II では、本薬 0.5%製剤又は本薬 1%製剤を 1 箇所あたり 0.5～1mL をそれぞれ静脈瘤内投与するとされた。各カテゴリーにおける濃度は封筒法により、各症例に対していずれかが割り付けられた。1 回の総投与量は 2mg/kg を超えないこととされ、静脈瘤が消失しない場合 1 週間毎に投与を繰り返してもよいとされた。なお、ストリッピング手術及び結紮は併用されなかった。有効性は、後期第 II 相試験と同様に算出した有効率で評価した。

目標症例数 100 例（各カテゴリー 50 例）に対し、C-I に 44 例、C-II に 56 例が組み入れられ、全例に本薬が投与された。C-I では 44 例（0.25%群 20 例、0.5%群 24 例）のうち来院せず評価不能である 2 例を除いた 42 例（0.25%群 19 例、0.5%群 23 例）が安全性評価対象とされ、更に割付違反の 3 例、経過観察時期違反の 2 例を除く 37 例（0.25%群 18 例、0.5%群 19 例）が有効性評価対象とされた。C-II では、本薬の投与された症例 56 例（0.5%群 27 例、1%群 29 例）全例が安全性評価対象とされ、割付違反 1 例、経過観察の不備 1 例を除く 54 例（0.5%群 26 例、1%群 28 例）が有効性評価対象とされた。

有効性について、有効率は、C-I では、0.25%群 38.9% (7/18 例)、0.5%群 94.7% (18/19 例) で 0.5%群が有意に高かった ($P<0.001$ 、Fisher の直接確率計算法、以下同じ)。C-II では、0.5%群

73.1% (19/26 例)、1%群 100% (28/28 例) で 1%群が有意に高かった ($P=0.004$)。

安全性について、局所性有害事象の発生率は、C-I では、0.25%群 15.8% (3/19 例：瘤内血栓 3 例)、0.5%群 26.1% (6/23 例：瘤内血栓 2 例、色素沈着 1 例、瘤内血栓・色素沈着 1 例、色素沈着・発赤 1 例、痂皮形成 1 例) であり、C-II では、0.5%群 22.2% (6/27 例：瘤内血栓 4 例、色素沈着 1 例、瘤内血栓・色素沈着 1 例)、1%群 55.2% (16/29 例：瘤内血栓 6 例、色素沈着 2 例、瘤内血栓・色素沈着 8 例) であった。いずれの有害事象も軽度あるいは処置により支障なしであった。全身性の有害事象は認めなかった。臨床検査値異常は、C-I の 0.25%群でグレード 2 の白血球上昇 1 例 (5.6%)、0.5%群でグレード 1 のヘモグロビン減少、総ビリルビン上昇、及び血清 K 低下各 1 例 (4.8%、5%、4.8%)、グレード 2 の白血球上昇 1 例 (4.8%)、C-II の 0.5%群でグレード 1 の GOT 上昇、 γ GTP 上昇、及び血清 K 上昇各 1 例 (3.8%、3.8%、4.2%)、1%群でグレード 1 のヘモグロビン減少、白血球上昇、蛋白尿、及び血清 K 低下各 1 例 (3.6%、3.6%、3.8%、3.7%)、グレード 2 の白血球上昇 1 例 (3.6%) が認められたが、いずれも特に問題となるようなものではなかった。

(4) 第Ⅲ相試験 (試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月) (資料ト-4)

一次性下肢静脈瘤患者を対象として、本薬による硬化療法の有効性及び安全性を客観的に評価することを目的に、国内 22 施設においてプラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、C-I では本薬 0.5%製剤又はプラセボ製剤を 1 箇所あたり 0.1～0.5mL、C-II では本薬 1%製剤又はプラセボ製剤を 1 箇所あたり 0.5～1mL、C-III では本薬 3%製剤又はプラセボ製剤を 1 箇所あたり 0.5～1mL をそれぞれ静脈瘤内投与するとされた。いずれも 1 回の総投与量は 2mg/kg 以下の単回投与とされ、静脈瘤が消失しない場合の繰り返し投与はしないこととされた。なお、ストリッピング手術及び結紮は併用されなかった。有効性の評価は、投与 1 ヶ月後の対象静脈瘤を投与前と比較し、完全消失した症例を著効、5 割以上消失した症例を有効、5 割未満の消失をやや有効、変化なしを無効、悪化したものを悪化とし、全症例のうち著効又は有効と評価された症例の割合を有効率として、静脈瘤消失効果の主要評価項目とされた。

目標症例数 78 例 (各カテゴリー 26 例) に対して、C-I に 28 例 (0.5%群 14 例、プラセボ群 14 例) C-II に 28 例 (1%群 16 例、プラセボ群 12 例)、C-III では 30 例 (3%群 15 例、プラセボ群 15 例) が組み入れられ、全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。C-I では投与 1 ヶ月後に来院のなかった 1 例を除く 27 例 (本薬 0.5%群 13 例、プラセボ群 14 例) が、C-II では除外基準逸脱の 1 例、用法・用量違反 1 例を除く 26 例 (1%群 15 例、プラセボ群 11 例) が、C-III では除外基準逸脱 3 例、投与 1 ヶ月後に来院のなかった 1 例、用法・用量違反 1 例を除く 25 例 (3%群 14 例、プラセボ群 11 例) が有効性評価対象とされた。

有効性の主要評価項目である有効率は、C-I では、0.5%群 69.2% (9/13 例)、プラセボ群 7.1% (1/14 例) で 0.5%群が有意に高かった ($P=0.001$ 、Fisher の直接確率計算法、以下同じ)。C-II では、1%群 86.7% (13/15 例)、プラセボ群 0 (0/11 例) で 1%群が有意に高かった ($P<0.001$)。C-III 群では、3%群 100% (14/14 例)、プラセボ群 9.1% (1/11 例) であり、3%群が有意に高かった ($P<0.001$)。

安全性について、局所性有害事象の発生率は、C-I で、0.5%群 35.7% (5/14 例：かゆみ 1 件、瘤内血栓 2 件、色素沈着 1 件、発赤 1 件、皮膚炎 2 件)、プラセボ群 7.1% (1/14 例：皮膚炎 1 件) であり、C-II で、1%群 68.8% (11/16 例：かゆみ 1 件、瘤内血栓 4 件、色素沈着 5 件、皮下出血

斑 3 件、水疱 3 件、重量感 1 件)、プラセボ群 25% (3/12 例: 紅斑・びらん 1 件、皮下出血斑 1 件、皮疹 1 件)、C-IIIで、3%群 86.7% (13/15 例: 瘤内血栓 10 件、色素沈着 4 件、水疱 2 件、むくみ・疼痛 2 件、発赤 1 件、その他 1 件)、プラセボ群 40.0% (6/15 例: 皮膚炎 2 件、瘤内血栓 1 件、色素沈着 1 件、水疱 1 件、発赤 2 件) であった。いずれの有害事象も軽度あるいは処置により支障なしであった。全身性の有害事象は認めなかった。臨床検査値異常は、C-I の 0.5%群でグレード 2 の赤血球減少及びヘモグロビン減少各 1 例(7.1%)、C-II の 1%群でグレード 1 の尿蛋白、グレード 1 の総ビリルビン上昇、BUN 上昇各 1 例 (6.3%)、C-IIIの 3%群でグレード 1 の血清 K 上昇及び血清 K 低下各 1 例 (6.7%)、グレード 2 の血清 K 上昇 1 例 (6.7%) で認められたが、いずれも特に問題となるようなものではなかった。

(5) 臨床薬理試験 (試験期間: 20 年 月 ~ 20 年 月) (資料ト-5)

一次性下肢静脈瘤患者 (瘤径 3mm 以上) を対象 (目標症例数 6 例) に、本薬を静脈瘤内に投与したときの血漿中の本薬未変化体の濃度を測定することを目的として、国内 1 施設において臨床薬理試験が実施された。

用法・用量は、本薬 3% を 1 箇所あたり 0.5~1mL を基準として静脈瘤内に 1 箇所~複数箇所穿刺し投与し、1 回の総投与量は 1.5~2mg/kg とされた。

目標症例数 6 例に対し、6 例に本薬が投与された。

安全性について、本薬が投与された全 6 例において局所性の有害事象は、痛み 1 例、だるさ 1 例、紫斑 2 例、そう痒感 2 例、全身性の有害事象は前胸部圧迫感を 1 例に認められた。グレード 1 以上の臨床検査値異常は認めなかった。

2. 機構における審査の概略

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本薬による硬化療法の臨床的位置付けについて

1) 本薬による硬化療法の実態について

機構は、本薬による硬化療法の位置付けについて説明するとともに、本薬による硬化療法の適応となる病態及び不適応となる病態について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

下肢静脈瘤は、①伏在静脈瘤、②側枝静脈瘤、③網目状静脈瘤、④クモの巣状静脈瘤に分類される。静脈瘤のタイプにより①抜去術、②高位結紮術、③硬化療法、④圧迫療法が単独又は併用で施行される。現在国内で使用されている硬化剤は適応外ではあるが本薬が主体で、次いで高張食塩液があり、その他にもオレイン酸モノエタノールアミン等が使用されている。静脈タイプ、瘤径により 0.5~3%ポリドカノールが濃度選択的に汎用されており、伏在静脈本幹に弁不全のない網目状静脈瘤やクモの巣状静脈瘤の治療には硬化療法が最適で、本幹の逆流がなく、大きな不全穿通枝の関与もない側枝静脈瘤では圧迫療法などの適切な後治療を行えば硬化療法単独でも治療可能である。弁不全で逆流の強い伏在静脈瘤本幹に対しては硬化療法単独では再発が避けられず、硬化療法単独では施行すべきでないと考える。

機構は、本邦での本薬の適応外使用の実態を尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

下肢静脈瘤硬化療法研究会の平成 11 年のアンケート調査によると、硬化療法単独 1240 例

(30.6%)、結紮併用硬化療法 1987 例 (49%)、ストリッピング併用硬化療法 502 例 (12.4%)、その他硬化療法 68 例 (1.7%)、その他 251 例 (6.2%) であった。平成 12 年のアンケート調査によると、硬化療法単独 1240 例 (24.1%)、結紮併用硬化療法 2640 例 (49%)、ストリッピング併用硬化療法 1248 例 (23.8%)、その他硬化療法 57 例 (1.1%)、その他 48 例 (0.9%) であった。

機構は、下肢静脈瘤硬化療法自体は平成 6 年 4 月より保険診療適応となり、院内製剤または既存の本薬 1% 製剤が適応外使用されている実態があると考え。このため、臨床試験成績に基づく本剤の有効性及び安全性情報が臨床現場に提供されることの意義はあると考える。

2) 高位結紮術及びストリッピング術と本剤による硬化療法との併用について

機構は、申請者の示す適応外使用の実態によれば、単独療法に比して高位結紮術と硬化療法の併用が多く行われているが、併用療法を行った臨床試験成績は提出されていないことから、併用療法に関する治験を実施する必要性はないか申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。結紮については、大伏在静脈の Saphenofemoral junction を結紮する高位結紮、小伏在静脈結紮、伏在静脈末梢結紮、不全穿通枝 (Dodd, Cockett 等) の結紮があり、通常これらが組み合わされ数箇所結紮される場合が多い。併用療法における硬化剤投与時期についても、一般には結紮で逆流を止め静脈瘤の治療を行った後残存した静脈瘤に対し硬化療法を行っている施設が多いと考えるが、結紮前、静脈結紮後直ちに、結紮後数日おいて等、どの時点で実施すべきかはまだ定まっていない。また併用療法に関する治験を実施するためには、①結紮部位、結紮数、②硬化療法のタイミング、③有効性及び安全性の評価方法、等複雑な試験を想定しなければならない。また、治療前診断の結果、血液の逆流が高度であることが判明した場合、添付文書で注意喚起しているように、その時点では硬化療法の対象とならないので、通常先ず高位結紮術あるいは抜去切除術が施行され、その結果血液の逆流が低度となれば硬化療法が施行できることになる。よって高位結紮術と硬化療法はそれぞれ独立した治療法と考える。

機構は、本剤の適応外使用によって行なわれてきた併用療法の有効性及び安全性に関して、現時点でどのような知見が得られており、今後どのような情報を得ることが必要であると考えか整理するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。Saphenofemoral junction あるいは Saphenopopliteal junction に明らかな弁不全のある逆流量の多い伏在静脈瘤は、硬化療法単独では高頻度に再発が起こることが知られており、再発を抑制するためには、静脈結紮や静脈抜去切除術で逆流量を減少させ硬化療法適応の静脈瘤とした上で、硬化療法を行うことが有用であるとされる。併用療法の手技については施設、患者の希望等により詳細な部分では統一されていないが、その目的は再発率の低下である。本邦において、適応外使用もしくは院内製剤により既に本薬の併用療法に関する有効性及び安全性の知見が多く得られており、海外でも本薬の併用療法による有効性及び安全性の成績が示されている。以上のことから併用療法による有効性及び安全性については市販後に評価、確認することが妥当と考える。併用療法に関しては、市販後臨床試験にてそれぞれストリッピング術併用硬化療法及び結紮術併用硬化療法における本薬の有効性及び安全性について評価する (「(5) 市販後臨床試験及び市販後調査について」参照)。更に使用成績調査において、硬化療法施行前の治療の有無、種類及び時期に関する情報を収集し、併用療法が行われた場合の本薬の安全性及び有効性を確認する。

機構は、前述の下肢静脈瘤硬化療法研究会のアンケート結果においても、硬化剤単独による硬化療法が約 30% であるのに対し、高位結紮術併用硬化療法は約 50%、ストリッピング併用硬化療法