

法は約 20%を占めており、臨床試験においては使用頻度の高い治療法での本薬の有効性及び安全性に関し十分なデータは示されていないと考える。しかし、高位結紮術あるいはストリッピング後の残存静脈瘤は、本薬単独投与の対象となる静脈瘤と病態に大きな差異はなく、本薬の薬理作用から短期的な有効性については一定の効果が得られることが期待できると考える。一方、本薬単独療法においても再発率は検討されておらず、また、安全性に関して、国内外の文献等による報告から併用療法において特別に懸念される事項は報告されていないが、国内臨床試験において十分なデータが集積されているとは言い難い。よって、市販後にストリッピング併用及び高位結紮術併用による本剤の再発率を含めた有効性及び安全性を検討する臨床試験を行うことは必要と考える。これらの点については、専門協議での議論を踏まえて更に検討したい。

3) 本剤の適応となる静脈瘤について

機構は、今回提出された試験が、医療上の治療対象として適切な症例を対象としていたのか、また、QOL の観点等から本薬の使用をどの程度まで容認すべきと考えているの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。今回の治験では被験者の募集は行わず、医療機関の心臓血管外科、外科、皮膚科等に来院した被験者を対象とした。これらの診療科において、担当医師が治療対象と判断し治験が実施されたため、医療上治療対象となる症例であったと考える。また、QOL の観点から、原因病態である静脈瘤形態により、二次的に精神的な問題が生じている場合（例えばスカートを履けない等の服装の制限を受ける、生活態度が消極的になる等）は、美容目的でも、医療上の治療対象になると考える。

機構は、手術適応のない静脈瘤（クモの巣状静脈瘤及び網目状静脈瘤）は自覚症状がなく、美容上の目的で患者が治療を望む例が大半であるとの見解もある（下肢静脈瘤硬化療法の実践：医学書院 1997 年）ことから、臨床試験において医療上治療対象となる一次性下肢静脈瘤の診断がどのように行われたか説明するとともに、学会等でコンセンサスが得られた医療上治療対象となる一次性下肢静脈瘤の診断基準等があればその内容を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。静脈瘤が一次性か否かの診断は、治験実施医療機関で日常実施している検査（超音波ドップラ法、脈波法、Bredie-Trendelenburg テスト、静脈造影等）で弁不全・逆流の有無及び程度や深部静脈血栓の有無を検討し行った。この結果、深部静脈が開存して、表在静脈の限局性拡張や、弁不全による静脈血の逆流やうっ滞に起因する静脈の拡張・隆起を呈したものを一次性下肢静脈瘤と診断した。医療上の治療対象であるとの診断は、治験担当医師が問診で自覚症状（こむら返り、だるさ、重量感、むくみ、灼熱感、筋満感他）の有無・程度を確認し、患者の症状、弁不全・逆流の程度、治療歴や今後の下肢静脈瘤の経過予測等から総合的に行った。現在のところ、学会でコンセンサスの得られた医療上対象となる一次性下肢静脈瘤の診断基準は定まっていないが、医師が患者のだるさやむくみなどの症状を十分確認し、医療上の必要性を判断している。平成 15 年の日本静脈学会静脈疾患サーベイ委員会報告 SurveyⅧの調査結果（静脈学 15(4):339-346,2004）によると、医療機関を受診したクモの巣状静脈瘤患者のうち 54.3%、網目状静脈瘤患者のうち 34.3%で治療が行われなかった。これは患者が希望し受診しても、治療のリスクと診断による医療上の治療の必要性を勘案し、治療が行われない場合があることを表していると考ええる。今後、静脈学会、下肢静脈瘤硬化療法研究会等に医療上治療対象となる一次性下肢静脈瘤の診断基準の設定を検討するよう働きかけを行うとともに、添付文書の使用上の注意の項に「本剤は医療用医薬品であるので自覚症状、皮膚病変等を有する患者を対象とし、美容の

みを目的としては投与しないこと。」と記載する。

機構は、海外では本薬の適応となる静脈瘤径の上限が 8mm と設定されていることから、その設定の経緯及び根拠について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。海外での上限設定についてその経緯及び根拠は不明であるが、瘤径が 8mm を超える太い静脈瘤は saphenous タイプで逆流の程度が高く、硬化療法単独では治療効果が期待できないことが考えられる。本薬の治験における瘤径が 8mm を超える静脈瘤患者のうち本薬が投与された患者は第Ⅰ相試験の 1 例（本薬 3%、瘤径 10mm）及び後期第Ⅱ相試験の 2 例（本薬 3%、瘤径 10mm 及び 12.5mm）の計 3 例で、有効性は有効あるいは著効であり、安全性では特に問題となる有害事象は認められなかった。しかしながら、この結果で治療効果及び安全性を確認できたとは考えられない。静脈瘤径が 8mm を超える場合、これを硬化療法のみで閉塞させることは容易ではなく、濃度の高い硬化剤が必要になったり、使用量が多くなったりするとされている（伊藤勝郎ほか編著：下肢静脈瘤硬化療法 第 2 版（1996））。したがって海外での投与静脈瘤の上限設定も考慮し、本邦においても瘤径が 8mm を超える場合は本薬の対象外とする。

機構は、第Ⅲ相試験において自覚症状のない患者が、C-I では 0.5mg 群 7/13 例(53.8%)、プラセボ群 8/14 例(57.1%)、C-II では 1.0gm 群 4/15 例(26.7%)、プラセボ群 3/11 例(27.3%)、C-III では 3.0mg 群 4/14 例(28.6%)、プラセボ群 2/11 例(18.2%)認められており、静脈瘤の病態からは自覚症状の有無で有効性及び安全性に大きな差異が生じることは考えにくい、特に静脈瘤径の細い C-I では約 50%の患者が無症状であり、その後の病状の進行を考えると医療上は治療の必要性がない患者が試験に組み込まれていた可能性があると考ええる。また、本薬投与による肺梗塞の危険性もあることより無症状の患者に対してはリスクがベネフィットを大幅に上回る可能性もある。しかし、径 1mm 以下であるクモの巣状静脈瘤の約半数に疼痛が伴い、細い静脈瘤ほど疼痛が強いとの見解（下肢静脈瘤ハンドブック：医歯薬出版 2002 年）もあり、逆に約半数の患者では無症状であることから、静脈瘤の径のみを基準として治療の適応を決定することは困難と判断する。したがって、本薬による硬化療法の適応は個々の医師の判断により、自覚症状の有無などにより医療上の必要性を判断せざるを得ないため、添付文書での注意喚起等により本薬の適正使用に関する情報提供が肝要と考える。一方、径 8mm を超える静脈瘤や、逆流量の多い伏在静脈瘤では本薬の単独療法による治療効果は不十分であり、高位結紮術及びストリッピング術との併用が必要と考えられることから、8mm を超える静脈瘤の場合は本薬の適応外とする申請者の回答を妥当と判断したが、本剤の適応となる静脈瘤についての情報提供等については専門協議における議論を踏まえて、更に検討したい。

(2) 用法・用量について

1) 手技の質の確保について

機構は、本薬の有効性及び安全性は本薬の投与前から投与後に至るまでの手技に大きく依存することが考えられることから、治験における手技の質をどのように確保したのか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。下肢静脈瘤硬化療法に関する成書「伊藤勝郎ほか編著：下肢静脈瘤硬化療法（1993）」に、その手技についての詳細な記載がある。下肢静脈瘤硬化療法研究会でも手技についてはしばしば取り上げられ、研究会内である程度の認識統一はされている。本書の編著者を含めて [] 医師は本研究会のメンバーであり、手技については本書の内容に準拠していたが、細部については各施設において実施されている方法に従った。実施内容につ

いては症例報告書により追跡が可能であり、施設間で異なる可能性のある内容は、①薬剤投与時の血液排除の併用薬の有無とその種類、②注射部位数及び間隔、③圧迫日数、④一箇所あたりの投与量であった。施設間の差を検討するために、後期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相追加試験及び第Ⅲ相試験で、C-I、C-II、C-Ⅲ毎に5例以上有効性を評価した施設間の静脈瘤消失効果について比較したが、施設間で明らかな差は認められなかった。また、上述の3試験で有効性が評価できた症例中、静脈瘤消失無効例は第Ⅲ相試験のみにおいてC-Iに3例、C-IIに2例認めた。これらの静脈瘤消失無効症例と有効症例（C-I 10例、C-II 13例）と治療手技上の項目を比較検討したが、穿刺箇所数、併用の有無、圧迫日数で有効症例との差はなく、有効性の評価に影響を与える手技差はないものとする。同様に施設間の安全性についても比較したが、有害事象の発現が比較的多かった施設と少なかった施設の間に、薬剤投与時の血液排除の併用及び圧迫日数などの治療手技に差は認めなかった。次に、同じ3試験で、C-I、C-II、C-Ⅲ毎に全施設を対象として、プロトコル上で治療手技に関する規定をしていなかった治療手技上の項目について発現頻度の高かった有害事象で考察した。有害事象のうち発現頻度の高い血栓形成、色素沈着について、薬剤投与時の血液排除の併用及び圧迫日数が発現頻度に与える影響について検討したところ、C-Iでは併用しなくても血栓形成、色素沈着は80～90%で認められず、併用時との差はないと考えた。C-IIにおいて生理食塩液併用で色素沈着の軽減傾向が認められたが、他のカテゴリーでは差は認めなかった。血栓形成でも空気併用、生理食塩液併用で軽度の軽減傾向が認められた。C-Ⅲは空気併用でわずかに血栓形成が軽減される傾向を認めたが、色素沈着では差を認めなかった。枕子装着での圧迫期間は3日間が最も多く、血栓、色素沈着の発現に圧迫日数による差は認められなかった。弾力包帯・弾力ストッキングでの圧迫日数では、C-Iは30日までは血栓形成、色素沈着の発現が少ない傾向が認められた。C-II、C-Ⅲでは血栓形成、色素沈着の発現は31日以上で少ない傾向が認められた。施設間で差があるかどうかは症例数が少ないこともあり明らかではない。

機構は、個々の症例により静脈瘤の形態は様々であり、厳格な手技の統一は困難であったことはある程度理解するが、本来であれば治療手技に関しては治験実施計画書上で統一した規定を設けるべきであり、実施された治験の計画は必ずしも適切ではなかったと考える。しかしながら、結果的に施設間及び治療手技の違いによって同一用量間での有効性及び安全性は明らかな差異を認めていないことから、計画には十分でない点はあるものの、提出された治験の成績に関し、本薬の有効性及び安全性を評価するのに大きな支障となるほどの問題はないと判断した。

2) 本剤の投与用量及び投与濃度について

機構は、第Ⅰ相試験においては、体重あたりの用量で投与されていたが、後期第Ⅱ相試験から濃度と投与量が基準になっていることから、どのような根拠で濃度及び投与量を設定したのか詳細に示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅰ相試験においては、各種の静脈瘤タイプ（瘤径を測定）の患者を対象に0.5、1及び3%の濃度を投与した。有害事象の発現には体重あたりの用量が影響すると考え、先ず体重あたりの1日最大投与量を低用量群からの漸増法により決定した。投与濃度は国内での処方例、外国での情報を基に、担当医が選択し投与したため、結果的に静脈瘤径1mm未満では0.5%、1mm～3mmでは1%～3%、3mm以上では3%が概ね使用された。国内の院内製剤でもwebタイプやreticularタイプの細い静脈瘤には1～2%、太いsegmentalタイプやsaphenousタイプでは3%が用いられている（Current Therapy 10（8）165 1992、静脈学4(2)205-209 1993）。ドイツにおける添付文書では0.5%はクモの巣状静脈瘤、直径1mm未満の静脈瘤、1%は1～3mm

の静脈瘤、3%は直径4～8mmの静脈瘤に使用するよう記載されている。第Ⅰ相試験での安全性の成績も踏まえ、後期第Ⅱ相試験では直径1mm未満に0.5又は1%、直径1mm以上3mm未満に1又は2%、直径3mm以上に2又は3%にそれぞれ濃度を割り付け、至適濃度を検索する試験を設定した。

機構は、本薬は静脈瘤内に投与するものの、局所で作用する薬剤であり、本薬の効果及び局所での副作用は投与濃度に依存するものと考え。一方、全身性の副作用は体重あたりの本薬の投与用量に依存して発現すると考えられ、第Ⅰ相試験の用量設定を体重に基づき設定したことについては理解する。しかし、本来であれば静脈瘤の径によらず、一定濃度の薬剤が静脈瘤内にいきわたれば、本薬の薬理作用である血管内皮障害を引き起こすことが出来ると考え、0.5、1及び3%製剤の3種の必要性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。液剤を血管内に注入した場合、血管径の違いで注入液の流相が異なることが知られている。細い血管に薬剤を注入した場合は層流（laminar flow）として流れるため、比較的血液で希釈されにくいのに対し、血管径が太くなるに従って乱流（turbulent flow）が生じるため、注入部位において薬剤が血液で希釈され易くなる。また、太い静脈では、静脈瘤への血液逆流があるため、注入した薬剤がそれだけ血液で希釈され易くなることも考えられる。静脈瘤の治療に当たっては、硬化剤の血液による希釈を出来るだけ低減させる目的で、血液逆流の抑制のため臥位で下肢を挙上する方法や、血液自体の排除のため生理食塩水や空気を前投与する方法が採られる。しかし、生理食塩液の前投与を行っても、太い静脈瘤では特に血液が完全に食塩液に置換されないことによる残存血や逆流血による硬化剤の希釈、また、前投与した生理食塩液による硬化剤の希釈は避けられないと考える。一方、空気の前投与では、空気による硬化剤の希釈はないが、太い静脈瘤では空気が偏在して血液が完全に排除されない可能性があり、残存血による硬化剤の希釈は考えられる。空気が大量に入った場合には空気塞栓症の可能性もある。

機構は、厳密な意味での用量設定試験は行われなかったものの、後期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相追加試験を通じて、各静脈瘤径に対する一応の濃度の探索が行われ、濃度により有効性の差が明らかになったことから、静脈瘤の径に応じた用法・用量とすることは妥当と判断した。

(3) 安全性について

1) 肺塞栓について

機構は、外国の使用例及び国内の研究会・アンケート調査より肺梗塞の発現が報告されていることから、実施された治験における、肺塞栓の発現する可能性のある症例を除外する方法、予防法、肺塞栓の診断について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。治験では、現在の医療現場で実際に行われている予防法に従った。1日の総投与量を2mg/kg以下とし、血液凝固系の面から「経口避妊薬を服用している患者」、「血栓症の既往のある患者」を除外した。特に規定はしていないが、硬化剤の静脈瘤内への投与はなるべく緩徐に行った。投与後処置としては「薬剤投与後、直ちに枕头等で圧迫後、弾力包帯又は弾力ストッキングを装着し、積極的に歩行させるか、屈伸運動を行い深部静脈血栓形成の防止に努める。」こととした。肺塞栓の評価方法は、臨床症状としては呼吸困難、胸痛、失神、咳等がある。本治験では自覚症状を投与1週間後、1ヵ月後に調査したが、自覚症状から肺塞栓が疑われる症例は全くなかった。なお確定診断は肺動脈造影、CT、MRI、剖検での肺動脈内の血栓有無が直接的な所見となるが、肺血流シンチグラム、あるいは肺血流換気シンチグラムが補助的な

診断法として使用されている。

機構は、治験において肺梗塞を検出する具体的な検査法が規定されていなかったことから、肺塞栓に関して自覚症状のみでは評価不十分であった可能性はないか考察し、実施された治験において、日常診療あるいは症例報告では質及び量的に十分な集積が困難である情報の収集、評価が可能であり、本剤のリスク・ベネフィットを適切に評価できたと判断できるのか、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。無症候性の肺塞栓では、安全上問題となる肺塞栓の発現頻度は低く、侵襲性のある肺動脈造影等の検査を全例に実施することは適切でないと考える。実施された治験では①肺塞栓の主な原因である深部静脈血栓症の兆候である下肢の腫張、Homans 徴候や静脈の怒張の発現は認められなかった、②肺塞栓が疑われる自覚症状が認められなかった、③臨床検査値で問題となる凝固因子の変動、血小板数の減少等が認められなかった、④肺塞栓に伴うショック、血圧低下、頻脈等は認められなかったことより、安全上問題となる肺塞栓は今回の治験で見逃したとは考えていない。なお、塞栓の発現頻度に関する文献では、深部静脈血栓、肺梗塞は硬化療法の数万回に 1 例程度の頻度であり (St.Louise, Mosby-Year Book,1991,pp256-258)、下肢静脈瘤硬化療法重篤合併症に関する平成 10 年度分アンケート結果報告では、135 施設で 6453 例 8501 肢に硬化療法が施行され、深部静脈血栓は 5 例、肺梗塞は 2 例であった。同じく平成 11 年のアンケートでは 101 施設で 4,048 例 5,200 肢に施行され深部血栓は 3 例、肺梗塞は 0 例であった。下肢静脈瘤硬化療法の手技は平成 6 年 4 月より保険診療適応が認められており、本薬により数千例以上が治療され、これらの安全性及び有効性の情報が提供されている。これらの情報を取り入れながら、治験実施計画書を作成し、教育された医師により治験が実施され、重篤な有害事象は発現しなかったことから、本剤のリスク・ベネフィットを適切に判断できたと考えている。

機構は、第Ⅲ相臨床試験において対象となる静脈瘤径の増大により瘤内血栓の発現率が上昇していること、及び臨床薬理試験より、本薬を静脈瘤内へ投与した場合も、そのほとんどが体循環に取り込まれていることが示されていること、並びに下肢静脈瘤の患者で特に表在性血栓性静脈炎を合併する場合は深部静脈血栓を合併している割合が高いと報告されていること (J Vasc Surg 27: 338, 1998)、及び一次性下肢静脈瘤の治療実態についてまとめられた平成 15 年の日本静脈学会静脈疾患サーベイ委員会報告 SurveyⅧの調査結果では、肺塞栓が 0.2%の頻度で報告されていることから、不適切な投与法や処置により深部静脈血栓及び肺塞栓のリスクが上昇する可能性があると考え。肺塞栓に対する注意喚起の具体的な方法や血栓等に関する情報提供 (3%製剤での血栓の発生率は他よりも高いことの注意の必要性等)、及び市販後臨床試験を含めた市販後調査における安全性の情報の収集等については、専門協議における議論を踏まえて、更に検討したい。

2) 局所での安全性について

機構は、本薬が静脈瘤内から皮下に漏れた際、本剤の濃度が高いと皮膚壊死などの副作用の増加につながる可能性はないのか、適応外使用の現状を踏まえ、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。院内製剤及び適用外使用での下肢静脈瘤硬化療法による重篤な合併症に関する平成 11 年度分アンケートの結果報告の中で、総症例数 4048 症例中 22 例で皮膚壊死の発現があり、そのうち追加調査で回答のあった 11 例中 9 例が 1~3%の本薬投与 (一箇所注入量 1~3ml、総注入量 1~6ml) であった。側枝タイプの 2 例については、皮下脂肪の少ない部位での圧迫の方法が問題とされ、また 3%ポリドカノールが強すぎたとされている。側枝タイプのため静脈瘤径が細かった可能性も考えられるが詳細は不明である。また平成 12 年度分アンケートの

結果報告の中では、硬化療法総症例数 4536 症例中 17 例で皮膚壊死の発現があった。重篤な合併症の中では皮膚壊死が最も多く、追加調査が可能であった 15 例中 1%の本薬によるものが 2 例、2 及び 3%の本薬によるものが 1 例であり、本薬濃度に関係なく、また発現頻度も多くなかった。一方、高張食塩液による皮膚壊死は多く、23.4%高張食塩液で 10 例、14.6%高張食塩液で 1 例、11.7%高張食塩液で 1 例であった。皮膚壊死の原因としては、硬化剤の動脈内注入、過度の圧迫もあるが、硬化剤の血管外注射によることが多く、血管外注射された可能性があるときは当部をよくマッサージし、硬化剤を拡散させておくことが大切であるとされている。なお、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験（C-Ⅲ：瘤径 3mm 以上）においては 3%製剤により皮膚壊死は発現しなかった。現状では多くの静脈瘤硬化療法が、濃度 1%の本薬製剤（エトキシスクレロール 1%注射液）の適用外使用でなく高濃度の院内製剤により治療されていることから、3%の薬剤を適切な情報と共に提供することは副作用軽減、適正使用の確保につながると考える。また外国での臨床現場においても静脈瘤の径により 3%の濃度が使用され、0.5～1%で十分との認識はない。このような状況から 3%製剤は必要と考えられる。

機構は、3%製剤の皮膚壊死のリスクは否定できないことから、注意喚起及び情報提供について、専門協議での議論を踏まえて、更に検討したい。

(4) 判定時期及び再発について

機構は、国内臨床試験では投与後 1 ヶ月で有効性を評価しているが、海外臨床試験では 16 週後に判定を行っていることから、1 ヶ月後の判定が適切であるか、また国内と海外の判定時期の相違が有効性評価に及ぼす影響について、再発や安全性の評価も含めて説明を求めた

申請者は以下のように回答した。硬化療法後の経過観察期間については、成書（下肢静脈瘤硬化療法：医歯薬出版 1993 年）では「硬化療法後、少なくとも 1 週間以内にその効果をチェックする。必要ならば再度硬化療法を追加する。その後は 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年と follow し、以後 1 年毎に経過をみていく」と記載されている。一方、国内における本薬を用いた症例報告では最長 1 年間経過観察した症例もあったが、その多くは 4～6 週間の経過観察の報告であった。また、ドイツの添付文書では、0.5%で 2～3 日、1%で 5～7 日及び 3%で 4～7 週間、包帯を巻いておく」と記載されている。静脈瘤の病態、瘤径等から一概には言えないとしても、今回の治験における最終投与 1 週間後の観察結果等の一連の経過を踏まえて、1 ヶ月後の効果判定は評価できるものとする。海外における 4 週と 16 週の成績については比較解析が可能なデータは存在しなかった。本薬の単独硬化療法における再発率は、例えば側枝静脈瘤の場合、1～2 年で 0%、3 年で 14%及び 4 年で 22%との報告（手術 52(6)、791～795、1998）もあり、再発及び安全性の評価の観点からは、年単位の経過観察が必要と考える。また、下肢静脈瘤硬化療法研究会の全員を対象として硬化療法に関するアンケート調査（平成 5 年 3 月）によると、硬化療法は 77 施設で 4,775 例実施されており 1 肢に対して平均 2.5 回投与され、投与後に弾力包帯では平均 4.2 日間、弾性ストッキングでは平均 33.2 日間の圧迫が行われている。治験実施計画書の作成に当たっては、本アンケート結果、ドイツの添付文書並びに治験実施施設の実態を踏まえ、治験責任医師の合議によって有効性の評価を最終投与 1 ヶ月に設定した。再発については製造販売後調査で評価したいと考える。

機構は、1 ヶ月での有効性の判定については、申請者の回答を概ね妥当と判断するが、再発に関しては、本薬単独による硬化療法並びに高位結紮術及びストリッピング術との併用での硬化療

法における再発率について市販後に検討する必要があると考える。

(5) 市販後臨床試験及び市販後調査について

機構は現時点において、ストリッピング併用及び高位結紮術併用での硬化療法の臨床試験成績がないことから、前向きの市販後臨床試験及び市販後調査が必須であると考え、その具体的な方法について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。併用療法に関する市販後臨床試験として、ストリッピング術併用療法での本薬の有効性及び安全性の評価試験、結紮術併用療法での本薬の有効性及び安全性の評価試験の2試験を行う。目標症例数はいずれも50例、ストリッピング術又は結紮術施行後、2週間以内に初回の硬化療法を行い、4回を上限に複数回の実施を可とする。最終硬化療法は術後8週以内とする。有効性及び安全性の評価は最終硬化療法施行後1ヵ月後に行う。再発評価を最終硬化療法施行6ヵ月及び1年後に行う。

機構は、本薬単独療法において再発率の検討がなされていないことから、単独療法時の再発率に関する市販後調査の必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。単独療法時の再発率の検討に関しては、併用療法に関する市販後臨床試験にて実施する予定である。当該試験には、本薬単独療法の症例は含まれないが、再発が問題となるのは、逆流が高度な伏在静脈の治療であることから、これらに対する現実的な治療方法としての併用療法後に焦点をあてることで再発に関する情報の収集及び評価が可能と判断した。

機構は、臨床試験における症例数は限られていることから、本薬の深部静脈血栓、肺塞栓のような発現頻度は低いものの重篤な有害事象に関しては、市販後の調査による情報収集が必要と考え、具体的な調査計画について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本邦における最近の一次性下肢静脈瘤の治療実態についてまとめられた平成15年の日本静脈学会静脈疾患サーベイ委員会報告 SurveyⅧの調査結果では、肺塞栓が0.2%の頻度で報告されていることから、0.2%の頻度で発現する有害事象を95%の信頼度で検出できるように1,500例を調査予定症例数とし、本剤による硬化療法を施行する一次性下肢静脈瘤患者を対象に、有効性及び安全性について連続調査方式により情報を収集する。

機構は、申請者の回答を概ね妥当と判断するが、本薬単独療法における再発率に関しても、併用療法での再発率を検討する上でも調査する必要があると考え、再度検討するよう求めた。

申請者は、本薬の適応となる一次性の伏在静脈瘤若しくは側枝静脈瘤を有する患者を対象として、本薬単独療法における6ヵ月及び1年後の再発率を評価する目的で市販後臨床試験を実施すると回答した。

機構は、市販後臨床試験及び市販後調査について概ね妥当と考えるが、専門協議での議論を踏まえて更に検討したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、ウサギを用いた局所刺激性試験（ニ-17及びニ-18）において、生データの訂正の不備が指摘された。また、後期第Ⅱ相試験（ト-2）、後期第Ⅱ相追加試験（ト-3）及び第Ⅲ相試験（ト

ー4) において、同意取得の不備、静脈瘤の診断に関する規定の違反、臨床検査についての規定に関する違反、「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。」旨の規定に関する違反等が指摘された。機構は、いずれの不備又は違反も評価に大きな影響を及ぼすものではなく、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（ト-1、ト-2、ト-3、ト-4及びト-5）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、ト-1、ト-2、ト-3、ト-4及びト-5において、安全性情報部門の不備、監査証明書の未作成及び監査部門の設置に関する不備が認められた。また、併用薬剤、合併症及び既往歴の症例記録への未記載、選択基準の逸脱、検査値の症例記録への誤記等のGCP違反が認められた（旧GCP及び平成9年厚生省令第28号（GCP））。機構は、以上の調査結果を踏まえて、本申請資料に対する一定の科学的評価は可能であり、これらに基づき審査を行うことは可能であると判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、本薬について、一次性静脈瘤の硬化退縮効果は認められると判断する。また、本薬が適正に使用された場合、安全性上の大きな問題は生じ難いと考えられるが、発現頻度は高くはないものの、肺塞栓等のリスクがあることから、本薬の使用に当たっては、下肢静脈硬化療法についての十分な知識と経験が必要であり、適切に本薬の適用の選択等ができるよう情報提供を行うことが重要である。本薬を適切に使用するための条件、情報提供すべき内容及び市販後の調査等の具体的な内容については、専門協議の議論を踏まえて、更に検討したい。

審査報告 (2)

平成 18 年 5 月 16 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)

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

専門委員から、下肢静脈瘤硬化療法は平成 6 年より保険適応となっており、現在、網目状静脈瘤やクモの巣状静脈瘤に対しては硬化療法が単独で、伏在静脈瘤や側枝静脈瘤に対してはストリッピング手術や高位結紮術の施行後に硬化療法が行われており、本剤の臨床的意義は十分あるとの意見、ストリッピング手術または高位結紮術と硬化療法を適切に併用すると、伏在静脈より側枝への高度逆流が軽減し、静脈内血栓が中枢側へ移行することも防止されるため、硬化療法を単独で実施するよりも有効性及び安全性は高いと考えるとの意見、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から、3%製剤使用に関しては十分注意喚起をする必要があるとの意見等が出された。以上の議論も踏まえ、機構は、本剤には肺塞栓症等のリスクがあり、安全性に関する情報提供等を十分に行う必要はあるものの、本薬による一次性静脈瘤の治療に関して、臨床上の意義はありと判断した。

(2) 効能・効果について

本剤による治療対象は、一次性下肢静脈瘤であることについて、専門委員の意見は一致した。また、専門委員から、安全性の観点から、伏在静脈瘤の本幹に使用すべきではないとの意見、瘤径が 8mm を超える静脈瘤については、硬化剤単独で治療するのは困難との意見、硬化剤の使用経験が多い医師が、血栓形成予防を徹底して適切に使用する場合であれば 8mm を超える静脈瘤について使用可能としても良いのではないかと考えるが、3%製剤を大量に使用することは、血栓形成、塞栓症、皮膚壊死などが増加する危険性が高いので、あまり薦められないとの意見、瘤径が 8mm 以上の静脈瘤や伏在静脈瘤に対する 3%製剤による硬化療法単独では再発率が高く、頻回の硬化療法が必要となることから、適応外とすべきとの意見、こむら返り、だるい、重い、痛い、灼熱感等の自覚症状のない網目状静脈瘤又はクモの巣状静脈瘤に対する硬化療法を適応外とすることは困難と考えるとの意見等が出された。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、以下のように判断した。提出された臨床試験成績は、硬化

剤である本薬単独使用によるものであり、8mmを超える静脈瘤への使用成績は含まれていないことについて、適切に情報提供する必要がある。本薬単独療法の適応と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を実施した後の残存静脈瘤については、本薬単独治療対象の静脈瘤と病態に大きな差異がないと考えられることから、それら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。伏在静脈瘤本幹への使用は避ける必要がある。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

以上より、機構は、効能・効果は「一次性下肢静脈瘤（伏在静脈瘤の本幹を除く）の硬化退縮」とし、効能・効果に関連する使用上の注意で、瘤径が8mmを超える静脈瘤に対する有効性及び安全性は検討されていない旨を記載することが適当と判断し、申請者に効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意等の見直しを求めた。

申請者は、効能・効果について、機構の判断に同意し、効能・効果に関連する使用上の注意等を整備した。

(3) 用法・用量について

専門委員から、臨床現場では、静脈瘤径に応じて、硬化剤の濃度の使い分けをしているとは思えないとの意見、3%製剤については、特別な注意喚起が必要との意見があったが、提出された試験成績から、用法・用量（案）に示された静脈瘤の径による各製剤の使い分けを規定することに大きな問題はないということで専門委員の意見は一致した。また、1回の処置で治療が終了しない場合、本薬を必ず1週間後に再投与する必要はないとの意見、及び「投与回数は症状により適宜増減する」との規定は不必要との意見があった。

機構は、用法・用量について、1回の処置で治療が終了しない場合の次回投与については「原則として1週間後とする」と変更し、「投与回数は症状により適宜増減する。」との記載を削除すること、及び各製剤の使い分けに関する添付文書における記載の整備等を求め、申請者は用法・用量の整備等を行った。

(4) 安全性に関する情報の提供等について

専門委員から、肺塞栓等に関する注意喚起は十分に行うべきとの意見、3%製剤使用時に低濃度製剤よりも瘤内血栓の形成頻度及び局所組織障害の発現頻度が高いこと等については十分注意喚起する必要があるとの意見、添付文書（案）の警告及び禁忌欄の記載について、特に重要な注意喚起であることを踏まえて整理し直すべきであるとの意見、添付文書中の患者選択に関する記載については、自覚症状の有無による判断は困難であり、医療上の必要性を十分に勘案して本剤投与の是非を判断するよう記載を修正すべきとの意見等が出された。

機構は、以上の意見等も踏まえ、申請者に添付文書（案）の警告、禁忌、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、相互作用、副作用、臨床試験等について記載の整備を求めた。申請者は、機構の指示を踏まえ、添付文書（案）の記載を整備した。

(5) 市販後の情報収集について

申請者が立案した、重篤な有害事象（深部静脈血栓及び肺塞栓等）を中心に連続調査方式により市販後に情報を収集する計画について、専門委員から、肺塞栓の発現率が最も高かった文献報告をもとに設計された症例数（1,500例）では、目的とする重篤な有害事象を検出できない可能性

が高いのではないかとの意見が出された。機構は、症例数については、できるだけ多数の症例を収集すべきではあるが、1,500 例でも臨床現場での使用実態の把握は可能であり、また、現時点で予想されている重篤な有害事象の発現率が実際と大きくは異ならないことを確認できると考える」と説明した。また、観察期間について、長期間が望ましいが、現実には患者の追跡が困難になると思われるとの意見、観察期間は 1 ヶ月程度で十分との意見等が出された。

ストリッピング手術又は高位結紮術の術後 2 週間以内に初回硬化療法を実施し、併用効果及び安全性を検討する臨床試験計画に関しては、現時点で何ら臨床試験成績がないストリッピング手術又は高位結紮術と硬化療法の併用効果について市販後確認する必要があるとの意見、硬化療法の時期の規定及び対象患者等について十分検討すべきとの意見等が出された。

機構は、以上を踏まえ、市販後調査の目標症例数の妥当性並びに臨床試験におけるストリッピング手術又は結紮術等と本剤の併用時期及び対象患者について改めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。肺塞栓の発現率に関する情報を再検討したところ、肺塞栓は比較的短期間で発症したとの文献報告があり、治療 1 ヶ月後までの追跡により基本的には、発現頻度は低い重篤な有害事象について評価可能と判断したが、硬化療法 11 ヶ月後に肺塞栓が発現した報告もあり、その後の発現の可能性も考慮し、硬化療法 1 ヶ月後の判定時点で、肺塞栓の兆候（自覚症状）の有無を慎重に確認するとともに、後に自覚症状が現れた場合速やかに受診するよう患者指導を依頼することとした。さらに、調査票に予め重点調査項目として、肺塞栓や深部静脈血栓症等を記載する等の方策により、本剤を使用する医師にこれら重篤な有害事象に対する注意を喚起する。以上により、目標症例数 1,500 例で本薬による肺塞栓を含む重篤な有害事象の検出の評価が可能と考える。併用療法の臨床試験については、結紮術等の影響が残る（側副血行路が未発達）術後 2 週間以内の早期に硬化療法を行った場合の本剤の有効性・安全性について情報収集することとした。なお、本臨床試験の対象については、効能・効果（案）の修正に伴い、適切な患者に変更する。

機構は、申請者の回答は基本的に妥当であると判断した。

(6) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

5 頁 10 行目 (2006 年 3 月現在) → (2006 年 4 月現在)

5 頁 23 行目 不溶性異物検査、実容量 → 注射剤の不溶性異物検査、注射剤の採取容量

5 頁 33 行目 水酸基価、平均分子量、過酸物価 → 水酸基価及び平均分子量、過酸化物価

5 頁 39 行目 設定されていない理由 → 設定されていなかった理由

6 頁 2 行目 容器に 10mL を越えて充てんされた注射剤のみ → 注射剤に適用されておらず

7 頁 8 行目 (1% 製剤は) → (無菌試験は開始時及び終了時のみ、1% 製剤は)

7 頁 20 行目 120 万 lux・hr → 120 万 lx・hr

7 頁 22 及び 25 行目 ヶ月 → ヵ月

7 頁 22 行目 25℃) を実施された。 → 25℃) が実施された。

7 頁 23 行目 と同様の項目 → と同様の項目 (不溶性異物検査及び無菌試験を除く)

8 頁 8 行目 不純物 B*、類縁物質 D* 及び 類縁物質 C*

→ 削除

8 頁 14 行目 検討を再度実施し、 → 検討を、不純物B*、類縁物質D*
及び 類縁物質C* も含めて、実施し、

9 頁 16 行目 器官形成期投与試験のみ → 器官形成期投与試験成績のみ

11 頁 2 行目 資料ニ-10、11 → 資料ニ-14

11 頁 13 行目 参考資料ニ-14 → 参考資料ニ-14、15

12 頁 7 行目 参考資料ニ-3 → 資料ニ-1、参考資料ニ-7 → 資料ニ-4

12 頁 8 行目 ニ-1 → ニ-3、ニ-3 → 資料ニ-6

12 頁 9 行目 ニ-5 → ニ-7

12 頁 18 行目 参考資料ニ-22 → 参考資料ニ-19

12 頁 19 行目 資料ニ-13～16 → 資料ニ-17～20

14 頁 1 行目 0.3～1.0%の本薬を → 1%の本薬をヒト血液で希釈し 0.3～1.0%とした本薬を

22 頁 16 行目 白血球数減少各 1 例 → 白血球数減少各 1 例 (5.2%、4.3%、3.8%、4.2%、3.8%)

22 頁 17 行目 白血球減少各 1 例、→ 白血球減少各 1 例 (4.2%、3.6%)、

22 頁 18 行目 上昇各 1 例、→ 上昇各 1 例 (3.4%)

22 頁 18 行目 ヘマトクリット減少 1 例 → ヘマトクリット減少 1 例 (3.4%)

22 頁 19 行目 白血球減少各 2 例 → 白血球減少各 2 例 (8.3%、8.7%)

24 頁 5 行目 0.5%群でグレード2 → 0.5%群でグレード1の蛋白尿 1 例 (7.1%)、グレード2

24 頁 6 行目 グレード1の尿蛋白、 → 削除

33 頁 20 行目 下肢静脈硬化療法 → 下肢静脈瘤硬化療法

(7) その他

日本薬局方第 15 局が告示（平成 18 年 3 月 31 日）されたことを踏まえ、これに準拠して承認申請書の規格及び試験方法等の記載整備がなされた。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請は、新投与経路医薬品に該当するが、局所への適用を目的とする点では既承認の製剤と同様であり、既承認製剤との相違が軽微であると判断し、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

また、本薬は原体及び製剤ともに劇薬に該当し、生物由来及び特定生物由来製剤のいずれにも該当しないと判断する。

[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。