

◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）
及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠.....	384
(1) 効能・効果.....	384
(2) 設定根拠.....	384
2. 用法・用量及びその設定根拠.....	385
(1) 用法・用量.....	385
(2) 設定根拠.....	385
3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	387

◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

品目：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

本品の主成分であるポリドカノールは静脈内投与後、血管内皮細胞を傷害し、組織化する薬理作用を有する。下肢静脈瘤硬化剤として、ヨーロッパを中心に承認され使用されているほか、国内においても院内処方により使用され、多くの臨床成績が報告されている。

今般、下肢静脈瘤硬化剤として承認申請すべく、臨床試験をおこなった結果に基づき、併せて国内外の臨床試験成績を参考として下記のとおり設定した。

1. 効能・効果及びその設定根拠

(1) 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

(2) 設定根拠

第Ⅱ相試験及び第Ⅱ相追加試験で一次性下肢静脈瘤患者を対象として、静脈瘤径 1mm 未満 (C-I)、静脈瘤径 1mm 以上 3mm 未満 (C-II)、静脈瘤径 3mm 以上 (C-III) に分類し、ポリドカノールの至適濃度を検索し、C-I は 0.5%、C-II は 1%、C-III は 3% に決定した。

決定された濃度を用い、第Ⅲ相試験において有用性を検討した結果、対照薬（主成分であるポリドカノールを除いた媒体）と比較して手術の対象を除いた静脈瘤を硬化退縮させる効果（静脈瘤消失効果）が有意に認められた。第Ⅱ相、第Ⅱ相追加、第Ⅲ相試験の静脈瘤消失効果を集計した有効率は C-I (0.5%) で 88.0%、C-II (1%) で 95.5%、C-III (3%) で 100%であった。

また米国における臨床試験成績でも FDA 認可の硬化剤であるテトラデシル硫酸ナトリウム (Sotradecol) と比較してポリドカノールの有用性が認められた。

以上の結果より、本品の効能・効果を「一次性下肢静脈瘤(伏在静脈瘤の本幹を除く)の硬化退縮」と設定した。

2. 用法・用量及びその設定根拠

(1) 用法・用量

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：

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。

ポリドカスクレロール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。

(2) 設定根拠

ヨーロッパを中心とした下肢静脈瘤硬化療法で、網目状静脈瘤に対しては1穿刺あたり0.1~0.3mL、クモの巣状静脈瘤に対しては1穿刺あたり0.1~0.2mLで1回の総投与量2mg/kg以下で行われている。国内でも院内処方での1回の総投与量1~3mg/kgの臨床報告例が多数ある。

第I相試験で一次性下肢静脈瘤患者を対象に漸増法にて1回の総投与量2mg/kgまでの単回投与によりASKの安全性、忍容性、耐用性が認められた。

後期第II相及び同追加試験で、C-I（静脈瘤径1mm未満）は1穿刺あたり0.1~0.5mL、C-II（静脈瘤径1mm以上3mm未満）は1穿刺あたり0.1~1mL、C-III（静脈瘤径3mm以上）は1穿刺あたり0.5~1mLを基準とし、いずれも静脈瘤内に1箇所又は2箇所以上、1回の総投与量を2mg/kgとして、各カテゴリーにおける至適濃度を検索した。すなわちC-I：0.25%、0.5%、1%、C-II：0.5%、1%、2%、C-III：2%、3%の濃度によるopen studyを実施し、有効性、安全性について評価した結果、C-I：0.5%、C-II：1%、C-III：3%を至適濃度と決定した。

第III相試験で媒体を対照とした二重盲検比較試験により本品の臨床上的有用性を検討した。C-I：1穿刺あたり0.1~0.5mL、C-IIでは後期第II相試験（追加試験を含む）で0.5mL以下の症例が少なかったことから、C-II、C-III：1穿刺あたり0.5~1mLを基準とし、いずれも1箇所又は2箇所以上、1回の総投与量を2mg/kg以下とした。静脈瘤消失の有効率はC-I、C-II、C-IIIそれぞれ69.2%、86.7%、100%で、対照薬の7.1%、0%、9.1%と比較していずれのカテゴリーにおいても有意差が認められた。

安全性については、第I相から第III相試験までを通して全身性有害事象は全く発現しなかった。局所性有害事象では、注入部位の瘤内血栓形成、色素沈着等が認められたが、処

置又は時間経過により回復し、問題となるものではなかった。

なお、3%の対象を直径3mm以上8mm以下としたのは、臨床試験で瘤径が8mmを超える患者が3例のみで、これらの結果で治療効果および安全性を確認できたとは考えられないこと。海外での投与静脈瘤の上限設定が8mmまでであることを考慮した。

以上の結果より、本品の用法・用量を上記のとおり設定した。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本品の非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、併せて外国の使用上の注意を参考にして設定した。

なお記載方法については、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号）に準拠した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>警告</p> <p>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。〕</p> <p>2) 本剤投与により、肺塞栓、深部静脈血栓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。</p> <p>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。</p>	<p>1.外国の添付文書を参考に設定した。</p> <p>2.外国の添付文書及び国内の院内処方における臨床報告、アンケート調査に基づき設定した。</p> <p>3.治療に知識、経験を要することから他剤の添付文書の例にならった。</p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>4) 多臓器障害あるいはDIC（播種性血管内血液凝固症候群）状態の患者。〔全身状態が悪いので障害が起こり易い。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。</p> <p>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。〕</p> <p>11) 妊婦又は妊娠の疑われる患者。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>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。〕</p>	<p>1. 外国の添付文書を参考に設定した。 岩井武尚ら編：下肢静脈瘤の実際（東京、医学書院、1997）p5</p> <p>2. 外国の添付文書を参考に設定した。 また、伊藤勝朗ら編著：下肢静脈瘤硬化療法（第2版）（医歯薬出版、1996）p74-75では「強度な下肢虚血がある場合、静脈瘤を認めても適応とせず、動脈再建などをまず行うべき」旨の記載を参考に設定した。</p> <p>3. 外国の添付文書を参考に設定した。 岩井武尚ら編：下肢静脈瘤の実際（東京、医学書院、1997）p5</p> <p>4. 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>5. 外国の添付文書を参考に設定した。</p> <p>6. 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>7. 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>8. 国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>9. 外国の添付文書を参考に設定した。 岩井武尚ら編：下肢静脈瘤の実際（東京、医学書院、1997）p5</p> <p>10.外国の添付文書を参考に設定した。</p> <p>11.岩井武尚ら編：下肢静脈瘤の実際（東京、医学書院、1997）p5。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た。</p> <p>12.国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠						
<p>効能・効果に関連する使用上の注意 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。</p>	<p>臨床試験の結果から確認できなかったため設定した。</p>						
<p>用法・用量に関連する使用上の注意 1) 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、ポリドカスケロール 1%注 2mL、ポリドカスケロール 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、本剤を注入後、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。 ゆっくり注入し、注入量は必要最小限にとどめること。</p> <p>2) 投与後処置 弾力包帯又は弾力ストッキングを用い、圧迫は最低 1 週間行う。圧迫 1 週間後に下肢検査を行う。血栓切除術はこの時点で行う。その後弾力ストッキングで約 1 カ月間圧迫する。</p> <p>3) 3%製剤では、有害事象の発現頻度が比較的高く、患者の選択も含め、慎重に投与すること。〔重大な副作用〕の項参照)</p>	<p>外国での用法・用量、国内の院内処方での臨床報告、アンケート調査並びに臨床試験における投与方法及び投与後処置方法に基づき設定した。</p> <p>注入速度、注入量に関する記載は非臨床試験の結果及び非臨床試験での無毒性量と臨床使用量が接近していることから設定した。</p>						
<p>使用上の注意 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 1) 心疾患のある患者。〔用量依存性の血圧降下作用 (心拍数減少、心伝導系抑制作用) によると考えられるショックのおそれがある。〕 2) 重篤な肝障害、腎障害のある患者。〔障害が悪化するおそれがある。〕 3) 発熱のある患者。〔原疾患があるため、障害を起こし易い。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意 1) 患者の選択にあたっては、下肢静脈瘤硬化療法の適応患者 (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。 2) ときに、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、異常が生じた場合直ちに中止し、適切な処置を行う。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。</p>	<p>国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>適応患者の選択及び重篤な副作用に対する注意として記載した。</p>						
<p>相互作用 〔併用注意〕 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="240 1615 1002 1827"> <thead> <tr> <th data-bbox="240 1615 373 1650">薬剤名等</th> <th data-bbox="373 1615 639 1650">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="639 1615 1002 1650">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="240 1650 373 1827">麻酔剤</td> <td data-bbox="373 1650 639 1827">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。</td> <td data-bbox="639 1650 1002 1827">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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	<p>ポリドカノールは局所麻酔剤として開発された経緯があることから設定した。</p>
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。					

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>副作用</p> <p>第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の総評価症例 301 例中副作用が報告されたのは 146 例(48.5%)、212 件であった。その主なものは瘤内血栓 95 件(31.6%)、色素沈着 79 件(26.2%)であり、その他水疱 7 件(2.3%)、皮下出血 6 件(2.0%)、異常感覚 6 件(2.0%)、掻痒 3 件(1.0%)、浮腫 3 件(1.0%)、発赤 3 件(1.0%)等であった(承認申請時)。</p> <p>臨床検査値異常として本剤との因果関係が否定できないものは、CK 上昇 4/195 (2.1%)、中性脂肪上昇 4/229 (1.7%)、CRP 上昇 3/198 (1.5%)、尿蛋白異常 2/219 (0.9%)、白血球減少 2/244(0.8%)、LDH 上昇 2/249 (0.8%)、γ-GTP 上昇 2/243 (0.8%) 低下 1/243 (0.4%)、ヘモグロビン低下 1/244 (0.4%)、ALP 低下 1/247 (0.4%)、総コレステロール上昇 1/249 (0.4%) 低下 1/249 (0.4%)、プロトロンビン時間短縮 1/223 (0.4%) であった(承認申請時)。</p> <p>1) 重大な副作用 (頻度不明)</p> <p>(1)アナフィラキシー様症状</p> <p>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、投与時から観察を十分に行い、喘息発作、血圧低下、意識消失、全身性蕁麻疹、血管浮腫 (眼瞼浮腫等)、呼吸困難等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)血栓塞栓症</p> <p>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、胸部不快感等の異常が認められた場合には早急に精査の上、血栓溶解剤投与などの適切な処置を行い、次回の投与を中止すること。</p> <p>(3)心停止、循環虚脱</p> <p>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、投与時から観察を十分に行い、息切れ、動悸、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4)肺水腫</p> <p>肺水腫があらわれることがあるので、投与後の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行い、次回の投与を中止すること。</p> <p>(5)錯乱</p> <p>錯乱があらわれることがあるので、投与後の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行い、次回の投与を中止すること。</p> <p>(6)局所組織障害 (壊死、瘤内血栓、色素沈着)</p> <p>海外で周囲の組織に注射した場合、局所組織障害(壊死)を起こしたとの報告があるので、投与後の局所の観察を十分に行い、異常が認められた場合には次回の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の臨床試験では、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 24.4%であった。</p>	<p>局所性有害事象集計表 (表ト-71) に基づき設定した。</p> <p>臨床検査値での異常変動症例一覧表 (表ト-75) に基づき設定した。</p> <p>外国、国内の院内処方での臨床報告、CCSI、アンケート調査における報告に基づき設定した。</p>

使用上の注意（案）				設定根拠
2) その他の副作用 (1)観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。				外国、国内の院内処方での臨床報告、CCSI、アンケート調査における報告に基づき設定した。
	5%以上又は頻度不明	1~5%未満	1%未満	
皮膚	瘤内血栓、色素沈着、アレルギー性皮膚反応※、血腫※	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、痂皮、湿疹	
血液			白血球減少、ヘモグロビン低下、プロトロン時間短縮	
肝臓		中性脂肪上昇	LDH 上昇、γ-GTP 上昇、低下、ALP 低下、総ビリロビン上昇・低下	
腎臓			尿蛋白	
その他	頭痛※、片頭痛※、錯感覚※、めまい※、胸痛※、悪心※、嘔気※、視覚障害※、味覚異常※、多毛症※、発熱※、ほてり※、血圧低下※	CRP 上昇、CK 上昇		
※：頻度不明 (2)ポリドカノールによる内視鏡的食道静脈瘤硬化療法でショック及びDIC（播種性血管内血液凝固症候群）の発現が報告されている。				国内の食道静脈瘤硬化剤の使用上の注意を参考に設定した。
高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。				一般的注意事項として記載した。
妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ウサギ）において、器官形成期の投与により胚胎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) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。〕				動物実験により報告されているため記載した。
小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕				小児等を対象とした国内の臨床試験は実施していないため記載した。
その他の注意 動物実験（ラット、イヌ）で溶血に起因すると考えられる血液学的検査異常が報告されている。				動物実験により報告されているため記載した。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	ポリエチレングリコール モノドデシル エーテル (別名：ポリドカノール及びその製剤)					
構造式	$C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_nH$					
効能・効果	食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮					
用法・用量	本剤は、経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に用いるものである。 通常、成人には1穿刺あたり本剤1~3mLを食道静脈瘤周囲に注入する。 なお、注入量は静脈瘤の状態及び患者の病態により適宜増減するが、1内視鏡治療あたりの総注入量は30mL以内とする。					
劇薬等の指定	劇薬	原体・製剤	指定	原体・製剤	要指示	原薬・製剤
市販名及び有効成分・分量	エトキシスクレロール1%注射液 製剤：1バイアル(30mL)中ポリドカノール0.3g含有					
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)	経口	皮下	腹腔	静脈
		マウス (♂)	3,300	837.1	160.0	100.0
		マウス (♀)	—	792.3	—	134.5
	ラット (♂)	—	—	1146.4	—	27.0
	ラット (♀)	—	—	953.7	—	64.4
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量
		イヌ	28日間に隔日投与(14回投与)	静脈	3,6,12	<3mg/kg/日
	慢性	資料なし				主な所見
						全身症状： 自発運動減少、 脱糞、嘔吐、 流涎、振戦 投与部位： 腫脹、潰瘍
副作用	副作用発現率 10/47=21.2%					
	副作用の種類		件数			
	食道狭窄		4			
	胸水貯留		3			
	食道潰瘍出血		1			
	食道びらん出血		1			
	肝障害		1			
	(1件1例)					
会社	堺化学工業株式会社 製剤：輸入					

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ (追加)

化学名・別名																																																	
構造式																																																	
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	<p>1. ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL： 直径 1mm 未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.1～0.5mL を基準として静脈瘤内に 1 箇所又は 2 箇所以上投与する。なお、1 回の総投与量は 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。</p> <p>2. ポリドカスクレロール 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。</p> <p>3. ポリドカスクレロール 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。</p>																																																
劇薬等の指定	<p>原体：劇薬、指定医薬品 製剤：劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品</p>																																																
市販名及び有効成分・分量	<p>ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL 製剤：1 アンプル (2mL) 中ポリドカノール 10mg 含有 ポリドカスクレロール 1%注 2mL 製剤：1 アンプル (2mL) 中ポリドカノール 20mg 含有 ポリドカスクレロール 3%注 2mL 製剤：1 アンプル (2mL) 中ポリドカノール 60mg 含有</p>																																																
毒性	<p>単回 概略の致死量 (mg/kg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>皮下</th> <th>静脈</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>(♂)</td> <td>650～ 845</td> <td>75.0～93.8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(♀)</td> <td>650～ 845</td> <td>93.8～117.2</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>(♂♀)</td> <td>200～1000</td> <td>20～100</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>(♂♀)</td> <td>—</td> <td>>18</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>(♀)</td> <td>4～ 200</td> <td>2～20</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イヌ</td> <td>28 日間に隔日投与 (14 回投与)</td> <td>静脈</td> <td>3,6,12</td> <td><3mg/kg/日</td> <td>全身症状：自発運動減少、脱糞、嘔吐、流涎、振戦 投与部位：腫脹、潰瘍</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>13 週間に隔週投与 (14 回投与)</td> <td>静脈</td> <td>1,3,9</td> <td>1mg/kg/日</td> <td>全身症状：一過性の血尿 血液検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数低下 投与部位：尾の変色、腫脹、癬痕、壊死、潰瘍、脱落</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>13 週間に隔週投与 (46 回投与)</td> <td>静脈</td> <td>1,3,9</td> <td><3mg/kg/日</td> <td>全身症状：嘔吐、流涎、血尿 血液検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値低下、α₃-グロブリン分画減少 投与部位：硬化</td> </tr> </tbody> </table>			皮下	静脈	マウス	(♂)	650～ 845	75.0～93.8		(♀)	650～ 845	93.8～117.2	ラット	(♂♀)	200～1000	20～100	イヌ	(♂♀)	—	>18	ウサギ	(♀)	4～ 200	2～20	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な所見	イヌ	28 日間に隔日投与 (14 回投与)	静脈	3,6,12	<3mg/kg/日	全身症状：自発運動減少、脱糞、嘔吐、流涎、振戦 投与部位：腫脹、潰瘍	ラット	13 週間に隔週投与 (14 回投与)	静脈	1,3,9	1mg/kg/日	全身症状：一過性の血尿 血液検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数低下 投与部位：尾の変色、腫脹、癬痕、壊死、潰瘍、脱落	イヌ	13 週間に隔週投与 (46 回投与)	静脈	1,3,9	<3mg/kg/日	全身症状：嘔吐、流涎、血尿 血液検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値低下、α ₃ -グロブリン分画減少 投与部位：硬化
		皮下	静脈																																														
マウス	(♂)	650～ 845	75.0～93.8																																														
	(♀)	650～ 845	93.8～117.2																																														
ラット	(♂♀)	200～1000	20～100																																														
イヌ	(♂♀)	—	>18																																														
ウサギ	(♀)	4～ 200	2～20																																														
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な所見																																												
イヌ	28 日間に隔日投与 (14 回投与)	静脈	3,6,12	<3mg/kg/日	全身症状：自発運動減少、脱糞、嘔吐、流涎、振戦 投与部位：腫脹、潰瘍																																												
ラット	13 週間に隔週投与 (14 回投与)	静脈	1,3,9	1mg/kg/日	全身症状：一過性の血尿 血液検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数低下 投与部位：尾の変色、腫脹、癬痕、壊死、潰瘍、脱落																																												
イヌ	13 週間に隔週投与 (46 回投与)	静脈	1,3,9	<3mg/kg/日	全身症状：嘔吐、流涎、血尿 血液検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値低下、α ₃ -グロブリン分画減少 投与部位：硬化																																												
副作用	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用発現率</th> <th>146 / 301 = 48.5%</th> <th>臨床検査異常発現率</th> <th>22 / 254 = 8.7%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>件数</td> <td>臨床検査異常の種類</td> <td>件数</td> </tr> <tr> <td>瘤内血栓覚</td> <td>95</td> <td>CK 上昇</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>色素沈着</td> <td>79</td> <td>中性脂肪上昇</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>水疱</td> <td>7</td> <td>CRP 上昇</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>皮下出血</td> <td>6</td> <td>尿蛋白異常</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>異常感覚</td> <td>6 等</td> <td>白血球減少</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>LDH 上昇</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>γ-GTP 上昇</td> <td>2 等</td> </tr> </tbody> </table>	副作用発現率	146 / 301 = 48.5%	臨床検査異常発現率	22 / 254 = 8.7%	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	瘤内血栓覚	95	CK 上昇	4	色素沈着	79	中性脂肪上昇	4	水疱	7	CRP 上昇	3	皮下出血	6	尿蛋白異常	2	異常感覚	6 等	白血球減少	2			LDH 上昇	2			γ-GTP 上昇	2 等												
副作用発現率	146 / 301 = 48.5%	臨床検査異常発現率	22 / 254 = 8.7%																																														
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																																														
瘤内血栓覚	95	CK 上昇	4																																														
色素沈着	79	中性脂肪上昇	4																																														
水疱	7	CRP 上昇	3																																														
皮下出血	6	尿蛋白異常	2																																														
異常感覚	6 等	白血球減少	2																																														
		LDH 上昇	2																																														
		γ-GTP 上昇	2 等																																														
会社																																																	