

## 審査報告書

平成 28 年 8 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ポリドカスクレロール 1%注 2 mL、②同 3%注 2 mL  
[一 般 名] ポリドカノール  
[申 請 者] カイゲンファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 8 月 11 日  
[剤形・含量] ①1 アンプル (2 mL) 中、ポリドカノール 20 mg を含有する注射剤  
②1 アンプル (2 mL) 中、ポリドカノール 60 mg を含有する注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号) に基づく申請  
[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目によるフォーム硬化療法の伏在静脈瘤本幹を含む一次性下肢静脈瘤の硬化退縮に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

一次性下肢静脈瘤の硬化退縮

### [用法及び用量]

①ポリドカスクレロール 1%注 2 mL

液状硬化療法で使用する場合：

直径 1 mm 以上 3 mm 未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5~1 mL 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 2 mg/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2～6 mLとする。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2 mg/kg 以下、かつ、フォーム硬化剤として10 mL 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ポリドカスクレロール 3%注 2 mL

液状硬化療法で使用する場合：

直径 3 mm 以上 8 mm 以下の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5～1 mL 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 2 mg/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4～6 mLとする。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2 mg/kg 以下、かつ、フォーム硬化剤として10 mL 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28年6月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] ①ポリドカスクレロール 1%注 2 mL、②同 3%注 2 mL

[一般名] ポリドカノール

[申請者] カイゲンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成26年8月11日

[剤形・含量] ①1 アンプル (2 mL) 中、ポリドカノール 20 mg を含有する注射剤

②1 アンプル (2 mL) 中、ポリドカノール 60 mg を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果] 一次性下肢静脈瘤の硬化退縮

(注：既承認の効能又は効果から「(伏在静脈瘤の本幹を除く)」を削除する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)

[申請時の用法及び用量] ①ポリドカスクレロール 1%注 2 mL

直径 1 mm 以上 3 mm 未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5 ~1 mL 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 2 mg/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：

一次性下肢静脈瘤(例えば、穿通枝静脈瘤、側枝静脈瘤等)を対象に、1 穿刺あたりフォーム硬化剤として 2 mL 以下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 2 mg/kg 以下、かつ、フォーム硬化剤として 10 mL 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ポリドカスクレロール 3%注 2 mL

直径 3 mm 以上 8 mm 以下の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5 ~1 mL 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 2 mg/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：  
一次性下肢静脈瘤（例えば、小伏在静脈瘤、大伏在静脈瘤等）を対象に、  
1 穿刺あたりフォーム硬化剤として 2 mL 以下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 2 mg/kg 以下、かつ、  
フォーム硬化剤として 10 mL 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。

（注：既承認の用法及び用量に、フォーム硬化療法の用法及び用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
8. 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.....	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	22

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EVLA	Endovenous laser ablation	血管内レーザー焼灼術
FAS	Full analysis set	—
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GSV	Great saphenous veins	大伏在静脈
HR	Hazard ratio	ハザード比
OR	Odds ratio	オッズ比
PerfV	Perforating veins	不全穿通枝
PFO	Patent foramen ovale	卵円孔開存
RCT	Randomized controlled trial	無作為化比較試験
RecVV	Recurrent varicose veins	再発静脈瘤
RetV	Reticular veins	網目状静脈
RFA	Radiofrequency ablation	高周波焼灼術
SFJ	Sapheno-femoral junction	伏在静脈—大腿静脈接合部
SSV	Small saphenous veins	小伏在静脈
STS	Sodium tetradecyl sulfate	テトラデシル硫酸ナトリウム
Tel	Telangiectasia	クモの巣状静脈
Trib	Tributaries	分枝静脈
UGFS	Ultrasound guided foam sclerotherapy	超音波ガイド下フォーム硬化療法
VVM	Venous vascular malformations	静脈血管奇形
欧州ガイドライン	—	慢性静脈疾患に対する硬化療法の欧州ガイドライン
独ガイドライン	—	下肢静脈瘤の硬化療法に関するドイツ静脈学会ガイドライン
本剤	—	ポリドカスケロール 1%注 2 mL 及び同 3%注 2 mL
本薬	—	ポリドカノール

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料等

本薬は、液状の本薬を直接静脈内に投与することにより下肢静脈瘤を治療する液状硬化療法剤として、0.25%、0.5%、1%、2%及び3%製剤が1966年に西ドイツ（当時）において承認された。2014年7月現在、本薬の下肢静脈瘤に対する液状硬化療法の適応に関しては世界30カ国で承認されている。その後、本薬を空気等と混和して調製したフォーム剤を静脈内に投与することにより下肢静脈瘤を治療するフォーム硬化療法が1990年代に報告され、本薬の1%、2%及び3%製剤について、フォーム硬化療法に関する適応が2009年にドイツで承認された。2014年7月現在、本薬の下肢静脈瘤に対するフォーム硬化療法の適応に関しては世界10カ国で承認されている。

本邦においては、堺化学工業株式会社が本薬の開発を行い、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」が承認され、下肢静脈瘤に対する液状硬化療法剤として2006年に「ポリドカスクレロール0.5%注2mL、同1%注2mL、同3%注2mL」が承認された。なお、本剤の承認は、2013年4月にカイゲンファーマ株式会社へ承継された。

申請者は海外で実施された市販後臨床試験、国内外の市販後調査、診療ガイドライン及び公表論文等を基に検討を行った結果、一次性下肢静脈瘤に対する本薬のフォーム硬化療法の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断し、今般、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、本薬1%及び3%製剤の承認事項一部変更承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際して新たな臨床試験は実施されておらず、海外で実施された市販後臨床試験成績、国内外の診療ガイドライン、公表文献及び成書等が提出された。

## 7.1 海外臨床試験及び国内外の市販後調査等

### 7.1.1 本薬のフォーム剤と液剤の比較試験（ESAF 試験、CTD 5.4.1-1、実施期間：2004年11月～2007年5月）

GSV 不全を有する患者に対する本薬のフォーム硬化療法の安全性及び有効性を本薬の液状硬化療法と比較する目的で、無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験がドイツの11施設で実施された（目標症例数：各群60例）。

試験スケジュールを図1に示す。GSV 治療期（第Ⅰ期）として、GSV に対して、本薬3%を空気と混和して調製したフォーム剤又は液剤を投与し、投与2週間後の評価で治療成功と判定されるまで最大3回の投与を行うこととされた。治療の成功は、デュプレックス超音波検査にてSFJの3cm下側で逆流が消失（逆流時間が0.5秒未満）することと定義された。最終投与から12週間後に主要評価として、治療の成否の判定がなされ、治療不成功であればその時点で治験終了とし、治療成功であれば長期評価期（第Ⅱ期）に移行することとされた。第Ⅱ期に移行した被験者のうち、分枝に不全がある場合には、第Ⅰ期の群にかかわらず本薬1%を空気と混和して調製したフォーム剤を投与し、投与2週間後の評価で治療成功と判定されるまで最大5回の投与を行うこととされた。GSV への最終投与から12カ月後までが第Ⅱ期とされ、GSV 及び分枝に対する治療効果が評価された。

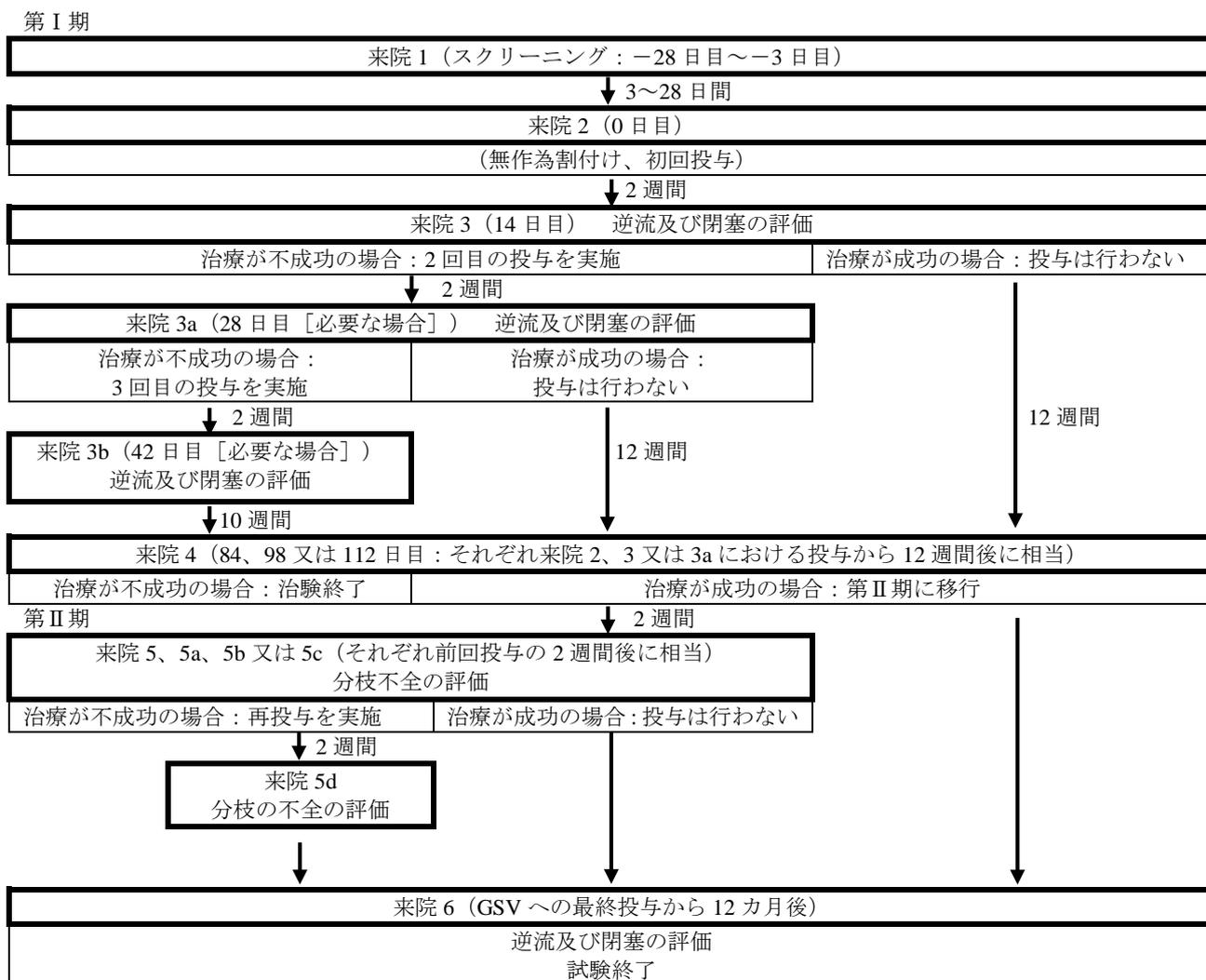


図1：ESAF試験のデザイン

第Ⅰ期の用法・用量について、フォーム剤群では、本薬3%フォーム剤（最大用量は5 mL）を投与し、液剤群では、本薬3%液剤（最大用量は体重が45～61 kgの患者で0.065 mL/kg、体重が62 kg以上の患者では4.0 mL、最小用量はすべての患者で1.0 mL）を投与することとされた。第Ⅱ期では本薬1%フォーム剤が投与された。なお、GSVへの注射はデュプレックス超音波検査管理下で行われた。

組入れ基準は、以下の基準を満たす18歳以上70歳以下のGSV不全を有する患者とされた。

- ・ バルサルバ法にて、SFJの3 cm下側で測定した逆流時間（デュプレックス超音波法で評価）が1秒以上
- ・ 立位で測定したGSVの直径が12 mm未満
- ・ フォトプレスチモグラフィーで測定した再充満時間が25秒未満
- ・ GSVの臨床状態のHach分類<sup>1)</sup>がステージⅡ～Ⅳ
- ・ SFJ不全
- ・ CEAP分類<sup>2)</sup>が、C2-C5、Ep、As、Pr

無作為化された108例（液剤群53例、フォーム剤群55例、以下同順）全例に試験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち組入れ基準違反による2例（1例、1例）を除く106例（52例、54例）がFASとされ、有効性の解析対象とされた。治療期間における中止例は6例（3例、3例）であり、中止理由は有害事象2例（1例、1例）、GCP違反（組入れ基準違反）2例（1例、1例）及び患者の同意撤回2例（1例、1例）であった。

有効性について、主要評価項目であるGSVへの最終投与から3カ月後に治療が成功した患者の割合は、液剤群26.9%（14/52例）、フォーム剤群68.5%（37/54例）であり、有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、二項検定）。副次評価項目であるGSVへの最終投与から3カ月後にSFJから3 cm及び25 cm下側での閉塞が認められた患者の割合は、3 cm下側については、液剤群17.3%（9/52例）、フォーム剤群53.7%（29/54例）であり、25 cm下側ではそれぞれ23.1%（12/52例）、61.1%（33/54例）であった。

また、GSVへの最終投与から3カ月後にGSVの閉塞又はSFJから3 cm下側で逆流の消失（逆流時間が0.5秒未満）が認められた患者のうち、GSVへの最終投与から12カ月後にSFJの3 cm下側で逆流の消失（逆流時間が0.5秒未満）が認められた患者の割合は、液剤群42.9%（6/14例）、フォーム剤群51.4%（19/37例）であった。

安全性について、有害事象は、液剤群52.8%（28/53例）、フォーム剤群49.1%（27/55例）に認められ、いずれかの群における時期毎の発現割合が5%以上に認められた有害事象は表1のとおりであった。

<sup>1)</sup> ステージⅠ：SFJにおける先天的異常を伴う外側副伏在静脈瘤（GSVの逆流を伴わない）、ステージⅡ：GSVの逆流が大腿部に留まるもの、ステージⅢ：GSVの逆流が膝下に及ぶもの、ステージⅣ：GSVの逆流が足部に及ぶもの

<sup>2)</sup> ①臨床分類 [C0：視診・触診で静脈瘤なし、C1：クモの巣状（径1 mm以下）あるいは網目状静脈瘤（径3 mm以下の静脈瘤）、C2：静脈瘤（立位で径3 mm以上の静脈瘤）、C3：浮腫、C4：皮膚病変（C4a：色素沈着・湿疹、C4b：脂肪皮膚硬化・白色萎縮）、C5：潰瘍の既往、C6：活動性潰瘍、②病因分類 [Ec：先天性静脈瘤、Ep：一次性静脈瘤、Es：二次性静脈瘤、En：病因静脈不明]、③解剖学的分類 [As：表在静脈、Ap：交通枝（穿通枝）、Ad：深部静脈、An：静脈部位不明]、④病態生理的分類 [Pr：逆流、Po：閉塞、Pr, o：逆流と閉塞、Pn：病態不明]

表 1：いずれかの群において 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	第 I 期		第 II 期	
	液剤群 (53 例)	フォーム剤群 (55 例)	液剤群 (14 例)	フォーム剤群 (37 例)
鼻咽頭炎	1.9 (1)	7.3 (4)	0 (0)	2.7 (1)
静脈炎	9.4 (5)	5.5 (3)	0 (0)	5.4 (2)
血栓性静脈炎	0 (0)	5.5 (3)	14.3 (2)	2.7 (1)
注射部位血栓	0 (0)	5.5 (3)	0 (0)	2.7 (1)
四肢痛	0 (0)	5.5 (3)	0 (0)	2.7 (1)
硬化療法	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	8.1 (3)
血腫	7.5 (4)	1.8 (1)	7.1 (1)	5.4 (2)
丹毒	0 (0)	1.8 (1)	7.1 (1)	0 (0)
静脈瘤	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
色素沈着障害	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)

% (例数)

発現時期は不明であるが、フォーム剤群において色素沈着 1 例、液剤群において四肢痛 1 例が認められた。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、液剤群で 1 例（肝不全）、フォーム剤群で 2 例（腰痛、胆嚢切除）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、液剤群で 1 例（異常感覚・そう痒症・紅斑）、フォーム剤群で 1 例（背部痛）に認められた。

## 7.1.2 フランスにおける市販後調査

### 7.1.2.1 French Registry (CTD 5.4.4-42)

フランス静脈学会により、硬化療法の合併症に関する調査が実施された。本調査では、22 施設で行われた 12173 回（液状硬化療法 5434 回、フォーム硬化療法 6395 回、両硬化療法の併用 344 回）の投与において、0.4%（49 件）の有害事象が認められた（液状硬化療法 12 件、フォーム硬化療法 37 件）。最も高頻度に認められた有害事象は視覚障害 20 件（液状硬化療法 4 件、フォーム硬化療法 16 件）であり、いずれも後遺症なく回復した。重篤な有害事象は、フォーム硬化療法の症例で 1 件（DVT）認められた。

### 7.1.2.2 French Polidocanol Registry (CTD 5.3.6.2-1)

上記 7.1.2.1 に登録された患者を対象に、本薬による硬化療法後の長期間の安全性を検討するための調査が実施された。本調査では、本薬が 1 回以上投与された患者 1605 例（総治療回数は 6444 回（液状硬化療法 2401 回、フォーム硬化療法 4403 回））について 4 年間調査し、延べ 3357 人・年の安全性データが収集された。54 例 68 件の有害事象（液状硬化療法 8 例 8 件、フォーム硬化療法 47 例 60 件）が認められ、37 例 51 件の因果関係が否定できない有害事象（液状硬化療法 5 例、フォーム硬化療法 33 例）が認められた。液状硬化療法での副作用は 5 件（炎症反応 2 件、視覚障害、痙攣及び色素沈着各 1 件）、フォーム硬化療法での副作用は 46 件（主な副作用は視覚障害 13 件、筋静脈血栓症 8 件）認められ、1 件の DVT が発現したが、DVT の既往がある血栓性素因を有する患者での発現であり、使用していた抗凝固薬を中止して硬化療法を行っていた。71.85%の患者について少なくとも 12 カ月間まで追跡調査が行われ、観察期間中のほとんどの有害事象は、治療当日又はその直後に発現していた。

### 7.1.3 国内における市販後調査 (CTD 5.3.6.1-1)

一次性下肢静脈瘤患者に対する本剤の使用成績調査 (平成 19 年 4 月 1 日～平成 21 年 3 月 31 日) が実施され、265 施設より 2296 例が収集された。重複症例 12 例、契約期間外に本剤が投与された症例 20 例、再調査不能となり信頼性を確保できない症例 5 例、過去 3 カ月間に硬化療法が施行された症例 3 例を除く 2256 例が安全性評価対象症例とされ、本調査における副作用発現率は 13.83% (312/2256 例) であった。本剤による硬化療法がフォーム硬化療法のみで施行された患者は 1041 例 (伏在静脈瘤への使用は 480 例)、液状硬化療法のみで施行された患者は 976 例であり、副作用発現率はそれぞれ 17.29% (180/1041 例)、11.58% (113/976 例) (以下同順) であった。いずれかの硬化療法で 1%以上に認められた副作用は、四肢静脈血栓症 (10.28%、5.53%)、色素沈着障害 (6.05%、2.05%)、静脈炎 (0.86%、1.02%)、疼痛 (0.67%、1.02%)、浮腫 (0.19%、1.02%) であった。

## 7.2 国際的に標準とされている教科書等における記載

### 7.2.1 Rutherford's Vascular Surgery (8<sup>th</sup> Edition) .Saunders; 2014. p885-901 (CTD 5.4.3-12)

本薬等を用いた硬化療法は、一般的には網目状静脈瘤及びクモの巣状静脈瘤のような小さい血管の下肢静脈瘤治療に使用されているが、様々な静脈タイプ及びサイズの下肢静脈瘤の治療に使用される。毛細血管拡張症、皮内細静脈拡張症及び小さい網目状静脈のような小さい下肢静脈瘤に対しては液状硬化療法が用いられ、大きな網目状静脈瘤及び他の下肢静脈瘤に対しては高濃度の硬化剤を用いた液状硬化療法又はフォーム硬化療法が用いられる。硬化剤をフォーム状にする利点は、注入した際に血液と硬化剤が置き換わることで、硬化剤と内皮細胞の接触が可能となることである。また、フォーム状にすることで表面張力が増加し、硬化剤がより長時間にわたって内皮細胞と接触することができる。以上のように、フォーム硬化療法は、素早く効果的に静脈壁に作用するため、網目状静脈瘤及び径が 3 mm 以上の静脈瘤にのみ使用するべきである。硬化療法の全体的な臨床的効果は概して良好であるが、静脈瘤サイズ、治療法及び硬化剤によりばらつきがある。

### 7.2.2 Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum. 3<sup>rd</sup> Edition. Hodder Arnold; 2009. p439-45 (CTD 5.4.3-13)

臨床症状を伴う GSV の逆流、CEAP 分類<sup>2)</sup> で C2～C6 の静脈瘤、及び再発静脈瘤に対するフォーム硬化療法は、グレード 1A (推奨度; 強い推奨、エビデンスレベル; 高い) である。SSV 不全に対するフォーム硬化療法については、グレード 1C (推奨度; 強い推奨、エビデンスレベル; 低いもしくは極めて低い) である。

GSV 瘤に対する硬化療法では、液状硬化療法と比較して、フォーム硬化療法で明らかに良い結果が得られた。フォーム硬化療法は超音波ガイド下で使用するとより容易に行うことができる。径が 12 mm 未満の静脈では、フォームが広がって充満し、静脈壁とよく接触するが、径が 12 mm を超える静脈においては、フォームが血液中に浮遊し、静脈後壁が十分に治療されないため、効果が得られない。対象とする伏在静脈不全の形状について、逆流のある静脈が直線状である場合は熱焼灼術が望ましく、蛇行した静脈の場合は、血管内デバイスの挿入が容易ではないため、UGFS がより選択される。

**7.2.3 Sclerotherapy: Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins. 5<sup>th</sup> Edition. Saunders; 2011. p238-81 (CTD 5.4.3-14)**

フォーム硬化療法は、硬化剤と静脈壁の接触時間を長く保つことができるため、大きな静脈瘤に対して、液状硬化療法よりもはるかに有効であるとされている。また、フォームは、超音波画像において静脈内造影剤の役目を果たすことも利点である。

**7.3 海外の診療ガイドライン**

**7.3.1 2<sup>nd</sup> European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006 (VASA; 2008; 37 (Suppl 71): 1-29, CTD 5.4.3-2)**

フォーム硬化療法の経験の少ない医師に対して実用的な情報を提供することを目的として、2006年4月にヨーロッパで行われた、専門家によるフォーム硬化療法に関する会議の内容をまとめたものであり、フォーム硬化療法に関する質問票をもとに、合意事項等が定められた。

フォーム硬化療法の適応として、GSV 瘤、SSV 瘤、Trib 瘤、RecVV、PerfV、RetV 瘤、Tel 瘤、VVM 等が挙げられ、本薬の濃度と静脈瘤タイプについて表2のように合意された。

表2：静脈瘤タイプ別の適応となる本薬の濃度（一部改変）

	フォーム硬化療法					
	0.25%	0.5%	1%	2%	3%	4%
GSV 瘤			+	++	++	
SSV 瘤			+	++	+	
Trib 瘤			++			
RecVV		(+)	++	++	+	
PerfV		(+)	++	+	(+)	
RetV 瘤	(+)	++	+			
Tel 瘤	(+)*	(+)*				
VVM		+	++	+		

- ++ : たいていの専門家がこのタイプを治療するためのフォームを作るとき好んで使用している
- + : 専門家が使用しているが、++程度度は高くない
- (+) : 一部あるいはわずかの専門家が使用している、あるいは稀に使用している
- (+)\* : フォームを使用する場合、少量の0.25%もしくは0.5%が推奨される

1回毎のフォーム剤の注入量については表3のように合意され、1肢あたりのフォーム剤の注入量については1回又は数回に注入する場合でも最大10 mL とすることが勧められている。1肢又は両肢に注入するフォーム剤の最大注入量は10 mL と合意された。

表3：1回毎のフォーム剤の注入量

	平均注入量	最大注入量	注意
GSV 瘤	2~4 mL	6 mL まで	
SSV 瘤	2~4 mL	4 mL まで	
Trib 瘤	4 mL まで	6 mL まで	一部では最大 10 mL まで用いる
RecVV	4 mL まで	8 mL まで	
PerfV	2 mL まで	4 mL まで	不全穿通枝には直接注入しない
RetV 瘤	0.5 mL 未満	1 mL 未満	
Tel 瘤	0.5 mL 未満	0.5 mL 未満	
VVM	2~6 mL	8 mL 未満	

フォーム硬化療法による GSV 及び SSV に対する治療中の安全性の向上のため、注入部位への注入直後の圧迫の回避、エコーによるフォームの拡散の調節、非常に粘調度の高いフォームの使用、投与後 2

～5 分間の患者及び下肢の安静とバルサルバ法及び下腿筋運動の禁止、フォームを深部静脈に認めた場合の足関節背屈のような下腿筋運動を推奨することが合意された。

有症状の既に診断された PFO は大多数の専門家によりフォーム硬化療法の絶対禁忌（absolute contraindication）とされた。無症状の既に診断された PFO は相対禁忌（relative contraindication）とされた。フォーム硬化療法前に PFO の検査を行う必要はないと合意された。

### **7.3.2 European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders (Phlebology 2014; 29: 338-54, CTD 5.4.3-11)**

このガイドラインでは欧州の大部分で承認されている 2 つの硬化剤である本薬及び STS について、適応静脈、絶対禁忌等が記載されている。

### **7.3.3 Performance of endovenous foam sclerotherapy in the USA for the treatment of venous disorders: ACP/SVM/AVF/SIR quality improvement guideline (Phlebology 2014; 29: 76-82, CTD 5.4.3-16)**

フォーム硬化療法は、GSV 瘤、SSV 瘤及び側枝静脈瘤に対する初回治療及び再発治療に有効である。液剤又はフォーム剤によりアレルギー反応を発現した患者、フォーム硬化療法により医学的治療を必要とする症候性の表在性静脈炎を発現した患者、フォーム硬化療法により一過性の神経学的な事象（視覚障害、片頭痛、失語症等）を発現した患者では、フォーム硬化療法は禁忌である。また、PFO があると診断された患者においては、フォーム硬化療法の施行の判断及び実施に際して注意を払う必要があり、過去にフォーム硬化療法後に限局的な神経事象を発現した患者への投与は避けるべきである。

## **7.4 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説**

### **7.4.1 Cochrane Database Syst Rev 2014; 7: CD005624 (CTD 5.4.3-17)**

GSV の静脈瘤に対する UGFS 及び手術療法（高位結紮・静脈抜去術）の臨床試験成績を比較検討するため、文献データベースの検索等により抽出された文献についてシステマティックレビューが行われた。3 件の RCT を用いたメタアナリシスの結果、臨床医により観察された再発率及び症候性再発について、群間で有意差は認められなかった（それぞれ、UGFS の手術療法に対する OR [95%CI] は、1.74 [0.97, 3.12]、1.28 [0.66, 2.49]）。再疎通に関する OR [95%CI] は、4 カ月未満で 0.66 [0.20, 2.12]、4 カ月以上で 5.05 [1.67, 15.28] であった。なお、技術的失敗の発生に群間で差はなかった（OR [95%CI] 0.44 [0.12, 1.57]）。以上より、GSV の静脈瘤の治療において、UGFS は手術療法に劣らない有効性を示すことが示唆された。

### **7.4.2 Br J Surg 2014; 101: 1040-52 (CTD 5.4.3-18)**

下肢静脈瘤に対するフォーム硬化療法等の低侵襲性治療と静脈抜去術等の手術療法の臨床試験成績を比較検討するため、文献データベースの検索等により抽出された文献についてシステマティックレビューが行われ、31 件の RCT について有効性が検討された。その結果、静脈瘤の再発について、フォーム硬化療法の手術療法に対する HR の中央値 [95%CI] は、術後 6 カ月で 1.12 [0.53, 2.27]、1 年で 1.02 [0.49, 1.84]、2 年で 0.92 [0.43, 1.60] であった。Venous Clinical Severity Score については、フォーム硬化療法の手術療法に対する差の中央値 [95%CI] は、-1.63 [-2.90, -0.42] であった。その他の結果も踏まえると、手術療法と低侵襲性治療とで有効性及び安全性にほとんど違いがないことが示唆された。

#### **7.4.3 Eur J Vasc Endovasc Surg 2012; 44: 214-23 (CTD 5.4.3-19)**

下肢静脈瘤に対するUGFSと手術療法の臨床試験成績を比較検討するため、文献データベースの検索等により抽出された文献についてシステマティックレビューが行われた。5件のRCTを用いたメタアナリシスの結果、手術療法に対する本薬によるUGFSの一次無効のHR [95%CI] は、2.4 [1.6, 3.6] であり有意に高かった。以上の結果において本薬によるUGFSの有効性は手術療法より劣っているようにみえるが、安全性及び繰り返しの治療が可能なこと等より、今なお医療現場で利用されている。

#### **7.4.4 Phlebology 2012; 27: 105-17 (CTD 5.4.3-20)**

下肢静脈瘤に対するフォーム硬化療法の有効性及び安全性について検討するため、文献データベースの検索等により抽出された文献についてシステマティックレビューが行われた。104件 (RCT: 20件、観察研究: 82件、分類不可: 2件) の文献を用いたメタアナリシスの結果、静脈閉塞率について、フォーム硬化療法に対するレーザー療法の相対リスク [95%CI] は1.02 [0.82, 1.28] であり、フォーム硬化療法とレーザー療法の閉塞率は同等であった。一方で、フォーム硬化療法に対する手術療法の相対リスク [95%CI] は0.92 [0.86, 0.97] であり、手術療法と比べてフォーム硬化療法で有効性が低かった。また、重大な副作用は稀であった。

#### **7.4.5 J Vasc Surg 2009; 49: 230-9 (CTD 5.4.3-21)**

下肢静脈瘤に対する、EVLA、RFA、UGFS及びストリッピング術の有効性を比較検討するため、文献データベースの検索等により抽出された文献についてシステマティックレビューが行われた。64件の臨床試験成績を用いたメタアナリシスの結果、ストリッピング術、UGFS、RFA及びEVLAの3年後の成功率 [95%CI] は、それぞれ、77.8 [70.0, 84.0] %、77.4 [68.7, 84.3] %、84.2 [75.2, 90.4] %及び94.5 [87.2, 97.7] %であった。UGFSのストリッピング術に対する調整OR [95%CI] は、0.12 [-0.61, 0.85] で同等の効果であったが、EVLAのUGFSに対する調整OR [95%CI] は、1.02 [0.28, 1.75] であり、UGFSと比較してEVLAで有意に効果が高かった。

#### **7.4.6 Phlebology 2009; 24: 240-6 (CTD 5.4.3-22)**

下肢静脈瘤に対するフォーム硬化療法と液状硬化療法の有効性及び安全性を比較検討するため、文献データベースの検索等により抽出された文献についてシステマティックレビューが行われた。伏在静脈瘤の治療に関する文献6件について検討され、最も有効性が低かった報告はフォーム剤で57%、液剤で12%、最も高かった報告はフォーム剤で84%、液剤で76%であった。そのうち4件の報告で比較を行い、有効率 [95%CI] は、フォーム剤で76.8 [71, 82] %、液剤で39.5 [33, 46] %であった。

### **7.5 国内の診療ガイドライン**

#### **7.5.1 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、日本静脈学会、2009年、CTD 5.4.3-3)**

本文献は、2<sup>nd</sup> European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006 (VASA 2008; 37 (Suppl 71): 1-29、CTD 5.4.3-2) を翻訳したものである。

## 7.5.2 下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン（2009-2010 年日本静脈学会 下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン作成小委員会報告、CTD 5.4.3-24）

EVLA、RFA 及びカテーテルを用いた伏在静脈瘤本幹に対する硬化療法について記載されている。本邦で多く使用される硬化剤は本薬であり、使用方法には液状とフォームがあるが、液状よりもフォームの方が一般に強力である。本邦では本薬の至適濃度に関して液状の報告しかなく、3 mm 以上の静脈瘤では本薬 3%液剤が至適濃度とされているが、高位結紮を併用して、本薬 1%フォーム剤でも良好な結果が得られている。フォーム剤の作成方法には、Tessari 法、Monfreux 法及び Double syringe system がある。硬化療法の合併症として、静脈血栓塞栓症、視覚障害、片頭痛等の中樞神経症状がある。フォーム硬化療法では、液状硬化療法に比べて、伏在静脈の閉塞率は高く有効であるが、表在性血栓性静脈炎、色素沈着等の合併症が多い傾向があるとされている。

## 7.6 国内外臨床報告

MEDLINE 及び EMBASE を用い、"foam sclerotherapy"を検索式として文献検索が行われ、RCT 又は 1 つ以上の対照群を設定した非 RCT に該当した臨床報告 12 報が提出された（表 4）。これらの文献においては、本薬の液状硬化療法とフォーム硬化療法の比較、1%製剤と 3%製剤の比較、下肢静脈瘤に対する硬化療法以外の治療法との比較について報告されている。

表 4：海外における臨床報告

CTD	原著論文	対象静脈瘤	薬剤
5.4.4-8	Eur J Vasc Endovasc Surg 2010; 39: 779-86	CEAP 分類 <sup>2)</sup> が C2~5 の GSV 不全	フォーム剤：本薬 1%、3%
5.4.4-9	Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 34: 723-9	GSV 不全	フォーム剤：本薬 1%、3%
5.4.4-10	Dermatol Surg 2007; 33: 276-81	GSV 不全	フォーム剤：本薬 1%、3%
5.4.4-11	Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 31: 101-7	網目状静脈瘤又は 術後静脈瘤	液剤：本薬 1~2.5% フォーム剤：本薬 0.5~1.25%
5.4.4-12	Dermatol Surg 2004; 30:718-22	GSV 不全	液剤：本薬 1%、3% フォーム剤：本薬 1%、3%
5.4.4-13	Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 36: 366-70	GSV 不全	フォーム剤又は液剤：本薬 3%
5.4.4-14	Phlebology 2009; 24: 131-8	GSV 不全又は SSV 不全	フォーム剤：主に本薬 0.5~3%
5.4.4-16	Dermatol Surg 2005; 31: 631-5	網目状静脈瘤及び/又は 毛細血管拡張	液剤：本薬 0.5%、1%、STS 0.25%、0.5% フォーム剤：本薬 1%、STS 0.5%
5.4.4-17	Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 38: 758-63	下肢静脈瘤による 静脈性潰瘍	フォーム剤：本薬 1%、3% ストリッピング術併用静脈切除術
5.4.4-18	Eur J Vasc Endovasc Surg 2010; 39: 500-7	GSV 不全又は SSV 不全	フォーム剤：本薬 1%、2%（圧迫処置なし又はあり）
5.4.4-19	J Vasc Surg 2008; 48: 940-6	GSV 不全	フォーム剤：本薬 3%、EVLA
5.4.4-20	J Cardiovasc Surg 2006; 47: 9-18	重度の慢性静脈不全、 静脈性血管腫、下肢静脈瘤	フォーム剤：本薬 1%、2%、3%

## 7.7 国内外の学術雑誌に掲載された国内臨床報告及び市販後調査における報告（CTD 2.5.4.3）

医中誌 Web（検索キーワード：（静脈瘤 or 静脈不全）and 硬化療法 and（フォーム or 泡 or foam））及び PubMed（検索キーワード：（varicose veins or venous insufficiency）and sclerotherapy and（foam or bubble））で文献検索が行われ、原著論文として以下の 20 報が提出された。

脈管学 2012; 52: 203-6 (CTD 5.4.5-1)  
日本皮膚科学会雑誌 2012; 122: 1381-8 (CTD 5.4.5-2)  
静脈学 2012; 23: 1-5 (CTD 5.4.5-3)  
静脈学 2011; 22: 217-23 (CTD 5.4.5-4)  
静脈学 2011; 21: 53-9 (CTD 5.4.5-5)  
静脈学 2009; 20: 313-9 (CTD 5.4.5-6)  
静脈学 2009; 20: 291-8 (CTD 5.4.5-7)  
静脈学 2009; 20: 283-9 (CTD 5.4.5-8)  
静脈学 2008; 19: 261-5 (CTD5.4.5-9)  
静脈学 2008; 19, 255-60 (CTD 5.4.5-10)  
静脈学 2008; 19: 247-54 (CTD 5.4.5-11)  
静脈学 2008; 19: 219-22 (CTD 5.4.5-12)  
静脈学 2008; 19: 213-8 (CTD 5.4.5-13)  
静脈学 2008; 19: 199-205 (CTD 5.4.5-14)  
逋信医学 2006; 58: 260-2 (CTD 5.4.5-15)  
J Vasc Surg 2012; 56: 1649-55 (CTD 5.4.5-16)  
Eur J Vasc Endovasc Surg 2012; 43: 343-7 (CTD 5.4.5-17)  
Dermatol Surg 2011; 37: 804-9 (CTD 5.4.5-18)  
Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 37: 343-8 (CTD 5.4.4-50)  
Dermatol Surg 2004; 30: 718-22 (CTD 5.4.4-12)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤によるフォーム硬化療法を医学薬学上公知と判断することの妥当性について

機構は、以下のように考える。本薬を用いた下肢静脈瘤に対するフォーム硬化療法は、欧米においても、液状の硬化療法が承認された後に承認されており、国際的な教科書（「7.2 国際的に標準とされている教科書等における記載」の項参照）でも、本薬の液状硬化療法と並ぶ治療選択肢の1つとして記載されている。また、欧州で行われた臨床試験及び欧州における患者登録研究においても、本薬を用いたフォーム硬化療法の臨床的有用性は示されており、国際的な学術雑誌に掲載された総説、国内外のガイドライン（「7.3 海外の診療ガイドライン」及び「7.5 国内の診療ガイドライン」の項参照）においても、伏在静脈瘤本幹を含む下肢静脈瘤に対するフォーム硬化療法について記載されている。本邦においても、本剤の承認後に実施された市販後調査及び文献報告から、本剤を用いたフォーム硬化療法の臨床使用経験が蓄積されていると判断できる。以上より、本剤を用いたフォーム硬化療法による下肢静脈瘤治療の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断できる。

### 7.R.2 下肢静脈瘤に対する本剤によるフォーム硬化療法の臨床的位置付けについて

申請者は、下肢静脈瘤に対する本剤によるフォーム硬化療法の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。下肢静脈瘤に対する治療法として、静脈抜去術、血管内伏在静脈焼灼術、圧迫療法及び硬化療法がある。硬化療法のうちフォーム硬化療法は、伏在静脈瘤等の瘤径の大きい静脈瘤にも利用可能であり、フォーム状の硬化剤は液状の硬化剤と比較して血管内皮と効率的に接触することから、より確

実な効果が期待される。そのため、フォーム硬化療法は下肢静脈瘤治療に新たな選択肢を与える有用な治療法となりうると考える。一方、逆流が強い大きな静脈瘤では、逆流低減処置を施さずにフォーム硬化療法のみを適用することは、再発のリスクが高くなると考える。また、クモの巣状静脈瘤の治療については、血管への侵襲度の観点からフォーム硬化療法は基本的に適さないと考える。

機構は、本剤によるフォーム硬化療法と外科的治療等を併用する場合の有効性及び安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。伏在静脈瘤の治療において逆流がある場合には、逆流を遮断した後、必要に応じて残存静脈瘤の治療が行われる。伏在静脈の逆流を遮断する手技として、結紮術、静脈抜去術といった外科的療法、レーザー等を用いた血管内焼灼術があり、残存静脈瘤に対する治療として硬化療法がある。国内において実施された本剤の使用成績調査において、下肢静脈瘤に対して本剤による液状硬化療法あるいはフォーム硬化療法とそれ以外の治療法が併用された症例の割合は、フォーム硬化療法で 65.51% (682/1041 例)、液状硬化療法で 51.54% (503/976 例) であった。硬化療法以外の治療法とフォーム硬化療法を併用した際の有効性及び安全性について、GSV 瘤に対して結紮術とフォーム硬化療法の併用と静脈抜去術の無作為化比較が行われた海外報告 (Int Angiol 2011; 30: 321-6) では、6 カ月後の静脈閉塞率が結紮術とフォーム硬化療法の併用で 80%、抜去術で 89.5% であり、合併症の頻度は両群において同程度であったとされている。また、国内の文献報告でも、フォーム硬化療法と他の治療法の併用について記載があり、併用したときも臨床使用可能な有効性及び安全性が認められると考える。

機構は、本剤によるフォーム硬化療法の臨床的位置付けについて、以下のように考える。本剤によるフォーム硬化療法については、既承認の液状硬化療法と比較して、原理的により血管径の太い血管に対する治療が行える可能性があるとの考えのもと、実際に国内外で実施されており、対象とする静脈瘤を適切に選択すれば、より高い有効性が得られるケースも想定される。一方で、フォーム硬化療法では、片頭痛や視覚障害等の副作用が液状硬化療法より高率に発現する等、液状硬化療法と比較して特に留意すべき点も想定されるため、安全性に関しては十分注意する必要がある (「7.R.4 安全性について」の項参照)。なお、外科的治療及びレーザー治療等との併用についても、国内外の臨床報告等からは特段の問題は見出されておらず、病変の状態に応じて併用することは可能と判断できる。以上より、本剤によるフォーム硬化療法は、一次性下肢静脈瘤の治療選択肢として医療現場に提供する意義があると判断するが、下肢静脈瘤の治療にあたっては、各治療法の特徴を勘案した上で、病変に適した治療法の選択がなされるべきである。

### 7.R.3 有効性について

#### 7.R.3.1 本薬を用いたフォーム硬化療法に係る有効性全般について

申請者は、本薬を用いたフォーム硬化療法の有効性について、以下のように説明した。ESAF 試験において、主要評価項目とされた、GSV への最終投与 3 カ月後の SFJ から 3 cm 下側の逆流の消失 (逆流時間が 0.5 秒未満) が認められた患者の割合について、本薬のフォーム硬化療法では液状硬化療法を上回る有効性が認められた。また、国内外の文献報告においても、フォーム硬化療法の有効性が示されている。

機構は、ESAF 試験において、最終投与 12 カ月後には半数近くの症例で再発を認めていることから、本剤投与後の長期における有効性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。ESAF 試験において 12 カ月後の再発率が高かったことには、フォームの最大投与量が 5 mL とされており、欧州コンセンサスミーティングで合意事項とされている 10 mL よりも少なかったことが影響したものと考える。複数の文献報告では、フォーム硬化療法の長期有効性について、2~4 年後までの追跡の結果、閉塞率は 60~90%であったと報告されている (Phlebology 2000; 15: 19-23、Phlebologie 2005; 34: 165-70 等)。また、フォーム硬化療法と液状硬化療法の再発率について、GSV 不全に対する硬化療法後 1 年時点で GSV の完全閉塞が認められた症例の割合は、UGFS 及び液状硬化療法でそれぞれ 67.6% (25/37 例) 及び 17.5% (7/40 例) であり、UGFS で高かったとの報告 (Dermatol Surg 2004; 30: 718-22)、GSV 不全に対する硬化療法後 3 週時点で GSV 逆流の完全消失が認められた症例の割合は、フォーム硬化療法群及び液状硬化療法群でそれぞれ 85% (40/47 例) 及び 35% (17/48 例)、2 年時点での奏効率 (再疎通なし) は、それぞれ 53% 及び 12% であったとの報告 (Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 36: 366-70) がある。以上を考慮すると、本剤によるフォーム硬化療法は長期的な有効性を有していると考えられる。

機構は、申請者の説明にあるような、ESAF 試験及び国内外の文献報告等の成績について総合的に評価すると、本剤によるフォーム硬化療法の臨床的意義のある有効性は、長期有効性も含めて示されており、液状硬化療法と比較してより有効であることが示されていると判断する。

#### 7.R.3.2 伏在静脈瘤本幹に対する本邦における既存治療と比較した際の有効性について

機構は、ESAF 試験では GSV を対象に本薬による液状硬化療法とフォーム硬化療法との比較が行われているが、本邦では伏在静脈瘤本幹に対する液状硬化療法は本剤の用法・用量として承認されていないことから、伏在静脈瘤本幹に対する本剤によるフォーム硬化療法と硬化療法以外の治療法について比較検討するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。伏在静脈瘤本幹を対象としたフォーム硬化療法と他の治療法の比較に関しては、以下の文献報告があり、フォーム硬化療法は、本邦における既存治療と比較しても、同程度の有効性を有するものと考えられる。

- ・外科的治療との比較 (Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 38: 758-63)

下肢静脈瘤による静脈性潰瘍を対象に、本薬を用いた UGFS と外科的治療 (伏在静脈抜去術及び静脈瘤切除術) の比較が行われ、治療 180 日後の超音波で診断した伏在静脈の閉塞率は、UGFS 群で 78% (21/27 例)、外科的治療群で 90% (26/29 例) であり、有意差は認められなかった。

- ・EVLA との比較 (J Vasc Surg 2008; 48: 940-6)

GSV 不全を対象にフォーム硬化療法及び EVLA の比較が行われ、治療後 1 年の追跡時点での奏効率 (GSV の閉塞) は、フォーム硬化療法群で 77.4% (41/53 例)、EVLA 群で 93.4% (42/45 例) であった。

機構は、以下のように考える。伏在静脈本幹の病変に対して従来行われてきた外科的治療等と比較した場合には、本剤によるフォーム硬化療法の有効性が劣る可能性は否定できない。しかしながら、フォーム硬化療法では、外科的治療等と比較すると侵襲性が低いと考えられること、再投与や外科的治療等との併用も可能であり、患者の病態に合わせて、本剤によるフォーム硬化療法と外科的治療等を使い分ける又は併用することが可能と考えられることから、本剤によるフォーム硬化療法を医療現場に新たな選択肢の一つとして提供することの意義はあると判断する。

### 7.R.3.3 本薬 1%製剤を GSV 不全に使用することについて

機構は、ESAF 試験で GSV 不全に対して使用されたのは本薬 3%製剤のみであったこと、本剤による下肢静脈瘤治療では、対象血管径が大きくなるにつれて高濃度製剤が推奨されていることを考慮し、1%製剤も GSV 不全に使用可能であるのか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、伏在静脈瘤の本幹に対するフォーム硬化療法について、1%製剤を用いた以下の報告があり、いずれの報告においても有効性及び安全性が示されていることから、1%製剤についても伏在静脈瘤の本幹に対するフォーム硬化療法に使用可能であると説明した。

- Eur J Vasc Endovasc Sug 2010; 39: 779-86

CEAP 分類が C2~5 の GSV 不全（瘤径 8 mm 未満）を対象に、本薬 1%及び 3%製剤を用いて UGFS の有効性を比較した（1%製剤群 73 例、3%製剤群 70 例）。硬化療法 6 カ月後における伏在静脈の逆流について、1%製剤群及び 3%製剤群のそれぞれ 69%及び 85%で消失が認められた。安全性について、局所の副作用の発現割合は、硬化療法後 6 カ月までの 1%製剤群及び 3%製剤群でそれぞれ 21%（15/72 例）及び 26%（18/68 例）、3 年まででそれぞれ 6%（4/67 例）及び 9%（6/64 例）であり、血栓塞栓イベントは、それぞれ 3%及び 1%であった。

- Eur J Vasc Endovasc Sug 2007; 34: 723-9

GSV 不全（瘤径 4~8 mm）を対象に、本薬 1%及び 3%製剤を用いて UGFS を施行したとき、GSV の逆流の消失割合は、硬化療法 3 週間後でそれぞれ 88%（68/74 例）及び 96%（71/74 例）、2 年後でそれぞれ 68%及び 69%であった。

- Dermatol Surg 2007; 33: 276-81

一次性の GSV 不全を対象に、本薬 1%及び 3%製剤（各群 40 例）を用いてフォーム硬化療法を施行したとき、硬化療法 1 年後における GSV の閉塞率は、1%製剤群及び 3%製剤群でそれぞれ 69.5%及び 80.1%であった。安全性について、血栓性静脈炎は、硬化療法後 4 週間時点で 1%製剤群及び 3%製剤群でそれぞれ 32.1%及び 50.0%、1 年時点でそれぞれ 5.4%及び 5.0%認められた。また、色素沈着は、硬化療法後 1 年時点で、それぞれ 8.1%及び 17.5%認められた。3%製剤群で本薬投与 4 週後に肺塞栓が 1 例認められた。

機構は、以下のように考える。本薬 1%製剤によるフォーム硬化療法は、ESAF 試験でも GSV 不全の分枝に使用されており、海外において、1%製剤についてもフォーム硬化療法が承認されていること、海外ガイドラインにも 1%製剤によるフォーム硬化療法が記載されていること等を考慮すると、本薬 1%製剤を用いたフォーム硬化療法を GSV 不全に使用した際の有効性及び安全性が期待できるものと判断できる。本薬 1%製剤を用いたフォーム硬化療法の対象となる具体的な病変については、申請者が主張するように、文献報告等からは GSV 不全に対しても使用できると推測されるが、ドイツの添付文書では小型サイズまでが対象とされていること等を考慮すると、血管径に応じた製剤選択も重要と考えられ、血管径が大きい場合には、3%製剤を選択することが適切と考えられる。本剤を用いたフォーム硬化療法における製剤別の対象血管に関する適切な情報提供が重要であり、具体的な内容に関しては、製剤毎の用法・用量等に関する議論（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）も踏まえて判断したい。

## 7.R.4 安全性について

### 7.R.4.1 血栓塞栓症について

機構は、フォーム硬化療法における血栓塞栓症の発症リスクについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内における本剤の使用成績調査（「7.1.3 国内における市販後調査」の項参照）では、DVTがフォーム硬化療法及び液状硬化療法でそれぞれ0.19%（2/1041例）及び0%（0/976例）（以下同順）、四肢静脈血栓症がそれぞれ10.28%（107/1041例）及び5.53%（54/976例）に認められた。四肢静脈血栓症を発現した患者の背景因子について、年齢、CEAP分類<sup>2)</sup>、静脈瘤のタイプ及び抗凝固薬の使用の有無の観点で検討したが、フォーム硬化療法及び液状硬化療法の間で大きな差異は認められなかった。欧州ガイドライン（Phlebology 2014; 29: 338-54）において、遠位DVTの発現頻度は液状硬化療法で0.01%以上0.1%未満、フォーム硬化療法で0.1%以上1%未満とされているが、近位DVT及び肺塞栓症の発現頻度はいずれも0.01%未満とされている。また、伏在静脈瘤本幹への治療に関するメタアナリシスにおいて、DVT及び肺塞栓症の発現頻度は、フォーム硬化療法でそれぞれ0.6%及び0.2%、レーザー治療で0.2%及び0.1%、ラジオ波による治療で0.2%及び0.1%未満と報告されている（Phlebology 2015; 30: 357-64）。また、ストリッピング術におけるDVTの発現率は0.6%、肺塞栓症は0.1~0.6%とされていることから（下肢静脈瘤ハンドブック 医歯薬出版株式会社 2002年6月）、フォーム硬化療法での血栓塞栓症の発現頻度は既存治療と大きく異ならないと考える。

硬化療法後のDVTの原因は、表在静脈内の血栓の進展、硬化剤による深部静脈の直接的損傷が考えられる。欧州コンセンサスミーティングにおいては、フォーム硬化療法時のDVTの予防措置として、GSVに対する治療では、穿刺1回あたり及び治療1回あたりの投与量を制限し、接合部から距離をおいて穿刺を行うこと、GSV及びSSVに対する治療では、粘稠度の高いフォームを使用し、エコーによりフォームの拡散を調節すること、投与部位への投与直後の圧迫を避け、投与後2~5分間は安静にし、バルサルバ法及び下腿筋運動を禁止することが推奨されている。

以上より、文献報告等からは、伏在静脈瘤本幹を含め、フォーム硬化療法後のDVT及び肺塞栓症の発現頻度は他の治療法と大きく異ならないと考える。本剤を用いたフォーム硬化療法時には、液状硬化療法時に行ってきた注意に加えて、海外ガイドラインの記載に準じた予防措置を行うことにより血栓塞栓症のリスクは許容できる程度になると考える。

機構は、以下のように考える。本剤による下肢静脈瘤の硬化療法においては、液状硬化療法時にも血栓塞栓症の発症リスクは存在し、添付文書において注意喚起がなされている。ESAF試験においてDVT及び肺塞栓症は報告されなかったが、限られた症例数での検討であった。文献報告からは、臨床的に特に大きな問題となる近位DVT及び肺塞栓症がフォーム硬化療法で液状硬化療法と比較して明らかに多く認められるとの結果は示されなかったが、文献報告におけるDVT全体の発現割合はフォーム硬化療法で液状硬化療法よりもやや高く、本剤の本邦での既承認時の使用成績調査ではフォーム硬化療法のみでDVTが認められていること、またDVTが発症した場合には重大な転帰をとる可能性があること等を考慮すると、本剤によるフォーム硬化療法では、血栓塞栓症に対する十分な注意が必要であり、血栓塞栓症予防のための対策を講じた上で使用することが重要である。血栓塞栓症に対する予防策の詳細については、欧州ガイドラインに準じるとの申請者の方針は妥当である。

#### 7.R.4.2 片頭痛及び視覚障害について

機構は、本剤によるフォーム硬化療法の副作用として片頭痛及び視覚障害のような神経症状が知られていることから、新たな注意喚起の必要性等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤使用時の神経症状等について、以下のように説明した。硬化療法の神経学的副作用に関するシステマティックレビューにおいて、片頭痛の発現頻度は0.27% (29/10,801例)であり、いずれも非重篤と報告されている (J Vasc Surg 2012; 55: 243-51)。また、欧州ガイドラインでは、硬化療法における頭痛及び片頭痛の発現頻度について、フォーム硬化療法では0.1%以上1%未満、液状硬化療法では0.01%未満であり、フォーム硬化療法の方が発現頻度は高いとされている。フォーム硬化療法における片頭痛の臨床経過について、頭痛の発症時期は、視覚障害の発症後が9例、視覚障害と同時が1例であり、持続時間は、4時間以下が6例、4時間から12時間が1例、24時間以上が2例、不明が1例であると報告され、いずれも一過性の事象であったとされている (Phlebology 2009; 24: 131-8)。

フォーム硬化療法の際に生じる片頭痛及び視覚障害については、PFOの関与が指摘されている。欧州コンセンサスミーティングでは、有症状のPFOはフォーム硬化療法の絶対禁忌 (absolute contraindication) としており、無症状の既に診断されたPFOを有する患者はフォーム硬化療法の相対的禁忌 (relative contraindication) とした上で、治療する場合には、手技施行後8~30分の仰臥位での安静、少量のフォーム剤 (2 mL) か液剤の使用、バルサルバ手技の回避、下肢挙上 (30 cm) を行うことが推奨されている。また、少量のフォーム剤を複数回に分けて投与することにより、深部静脈系に流入するフォーム剤の気泡の量を減少させることが可能であったとする報告 (Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 3: 343-8) があり、投与量を必要最小限とすることによって、本剤によるフォーム硬化療法時の神経症状を極力抑えることができると考える。さらに、バルサルバ手技は一時的に右心圧を上昇させ、PFOを介した右-左シャントを誘発することから、フォーム硬化療法施行時にはバルサルバ手技を避けることで神経系障害のリスク低減ができると考えられる。以上を踏まえて注意喚起を行うとともに、ドイツの添付文書で禁忌とされている症候性PFOに相当する患者は本邦においても禁忌とし、既知の無症候のPFOは慎重投与とする。

機構は、以下のように考える。ESAF試験において、神経系障害は、第I期では、フォーム硬化療法で1.8% (1/41例; 異常感覚)、液状硬化療法で7.5% (4/43例; 異常感覚、味覚異常、頭痛、口の錯感覚)、第II期では、フォーム硬化療法のみで5.4% (2/25例; 灼熱感、錯感覚) 認められており、液状硬化療法と比較してフォーム硬化療法で神経系障害の発現頻度が特に高いとの結果ではなかった。しかしながら、これは限られた症例数での検討であり、文献報告等も踏まえると、フォーム硬化療法時には、液状硬化療法時よりも片頭痛等の症状が高頻度で発現する可能性は否定できず、多くの場合一過性と考えられるとはいえ、十分な注意が必要である。申請者の説明にあるような既存の報告等を踏まえると、本剤を用いたフォーム硬化療法を行う際には、神経症状の発現リスクを考慮して、注入量を最小限に留めること及び本剤投与後のバルサルバ法を避けることについて注意喚起を行うこと、症候性PFOを禁忌とすること、無症候のPFOを慎重投与とした上で適用する場合の注意事項を情報提供するという申請者の対応は適切と判断する。添付文書上における具体的な注意喚起の記載方法については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.3 色素沈着について

申請者は、本剤によるフォーム硬化療法時の色素沈着について、以下のように説明した。国内における本剤の使用成績調査における色素沈着障害の発現割合は、液状硬化療法で2.05% (20/976例)、フォ

ーム硬化療法で 6.05% (63/1041 例) であり、フォーム硬化療法でより高かった。転帰が回復又は軽快であった症例の割合は、それぞれ 70.00% (14/20 件) 及び 68.25% (43/63 件) で、大きな差異は認められず、いずれも非重篤であった。本剤による硬化療法後の色素沈着の原因は、本薬の血管内皮細胞障害作用に伴うヘモジデリン及びメラニン顆粒等の血液成分の血管外への漏出と考えられるが、硬化療法による色素沈着については、欧州ガイドラインにおいて良性の副作用とされており、リスクは許容できると考える。なお、色素沈着は、治療対象の静脈瘤に適した薬剤濃度を選択し投与部位の過剰な炎症を抑えること、投与部位の圧迫を確実にを行い血液の流入による血栓形成を最小限に抑えることにより、予防が可能と考えられることから、添付文書において副作用として注意喚起するとともに、予防方法についても情報提供する。

機構は、以下のように考える。本剤による硬化療法時の色素沈着については、ESAF 試験では、フォーム硬化療法での発現割合が液状硬化療法を上回るとの結果ではなかったが、国内使用成績調査での発現割合は、液状硬化療法に比べてフォーム硬化療法でやや高かった。また、本薬の作用機序等を踏まえると、本剤による硬化療法に伴う色素沈着の発現割合は、フォーム硬化療法で液状硬化療法よりやや高くなる可能性が否定できない。しかしながら、国内使用成績調査における色素沈着は非重篤であり、欧州ガイドラインにおいても重篤な副作用としては捉えられておらず、大幅なリスクの上昇とまでは言えないことから、本剤を用いたフォーム硬化療法における色素沈着のリスク及びその予防策について、医療現場及び患者に適切な情報提供を行うとの申請者の対応は妥当であり、申請者の提案する予防策についても妥当と判断する。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。ESAF 試験成績及び種々の文献報告から、本剤を用いたフォーム硬化療法により伏在静脈瘤本幹の治療が可能と判断できる。よって、安全性に十分な注意を行った上であれば、フォーム硬化療法に限って、本薬 1% 及び 3% 製剤の効能・効果に、伏在静脈瘤の本幹を含めることは可能と判断する（フォーム硬化療法の安全性については、「7.R.4 安全性について」の項参照）。なお、本剤による液状硬化療法の適用範囲については、引き続き伏在静脈瘤の本幹が除外されることを周知する必要があり、添付文書において注意喚起するとともに申請者が提案している対応は妥当と考えるが、具体的な記載内容については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6 用法・用量について

##### 7.R.6.1 本剤の濃度と治療対象とする血管について

申請者は、ドイツでの本剤の承認用量、欧州コンセンサスマーティング及び国内外の臨床報告に基づき、本剤のフォーム硬化療法に関する用法・用量を設定し、本剤の濃度と適用する病変の関係については、1% 製剤に対しては穿通枝静脈瘤（審査の過程で、不全穿通枝に変更）及び側枝静脈瘤を、3% 製剤に対しては SSV 及び GSV を例示している。

当該用法・用量について、機構は、以下のように考える。本剤を用いたフォーム硬化療法において、血管径が大きくなるほど高濃度製剤が適するようになり、一方で血管径が小さい場合は、低濃度製剤が適することは、作用機序を考慮しても妥当であり、申請者が挙げている例は、海外ガイドライン等での

推奨とも違わない。申請者の考え方は基本的には妥当と考えるが、用法・用量の詳細については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6.2 穿刺1回あたりの投与量について

申請者は、フォーム硬化療法に関する本剤の用法・用量において、穿刺1回あたりの投与量をフォーム剤として2 mL以下とした理由について、以下のように説明した。本剤のドイツにおける現行の添付文書では、側枝静脈瘤、GSV瘤等の静脈瘤のタイプに応じた穿刺1回あたりの投与量が2~6 mLと規定されているが、これは欧州コンセンサスミーティングにおいて合意された、フォーム剤の穿刺1回あたりの投与量、及び独ガイドライン（Phlebologie 2008; 22: 27-34）の規定に基づいている。一方、欧州コンセンサスミーティングでの合意事項及び独ガイドラインでは、PFOを有するがそれに伴う臨床症状を発現していない患者に対してフォーム硬化療法を施行する場合には、少量（2 mL）のフォーム剤を使用することも推奨されている。また、本剤のフランスにおける現行の添付文書では、穿刺1回あたりの投与量は0.1~2 mLと規定されている。これらの状況を踏まえて、本申請における申請用法・用量では、穿刺1回あたりの投与量を2 mL以下と設定した。

機構は、以下のように考える。本申請においては、フォーム硬化療法の有効性及び安全性が、国内外、特に海外での豊富な臨床経験によっても裏付けられていると判断しているため、用法・用量については、基本的には海外での使用実態を反映している必要がある。欧州コンセンサスミーティングでの合意事項では、1 穿刺あたりの上限用量については、ミーティング参加者の平均使用量が示され、2~4 mL が約50%、2 mL 未満が約20%、4~6 mL が約15%等とされている。一方でドイツの添付文書では、対象病変のサイズ毎に上限量として、通常2又は4 mL、最大4又は6 mLと具体的に記載されている。これらの状況を考慮すると、安全性への配慮は重要であるが、PFO患者での推奨用量及びフランスでの推奨用量を理由に穿刺1回あたりの投与量を一律2 mL以下と規定することは、特に大型の静脈瘤治療において、十分な有効性が得られない可能性、又は有効性を得るために多くの穿刺を必要とする可能性もある。海外での使用実態及び本剤のフォーム硬化療法の開発経緯を考慮すると、基本的にはドイツの添付文書と同様の穿刺1回あたりの投与量を規定することが望ましく、当該規定は本邦での使用実態とも大きく異ならないと判断するが、適切な規定及び情報提供の方法については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6.3 治療1回あたりの総投与量について

申請者は、1回の治療あたりの総投与量は本薬として2 mg/kg以下、かつ、フォーム剤として10 mL以下と規定した理由について、以下のように説明した。欧州コンセンサスミーティングにおける合意事項、並びに独ガイドラインの規定及び当該規定に基づき設定されたドイツの添付文書において、1回の治療あたり、フォーム剤として10 mL以下とすることが推奨されている。また、ドイツの添付文書では、液剤と共通する1回の治療あたりの投与量の上限として、本薬2 mg/kgを上回らないとの規定も設けている。これらの海外での状況及び国内において本剤の液状硬化療法での上限も本薬2 mg/kgと規定されていることを考慮し、本申請用法・用量では、フォーム硬化療法における1回の治療あたりの総投与量の上限について、液状硬化療法と同様に本薬として2 mg/kgとするとともに、フォーム剤として総投与量を10 mL以下とする規定も設定した。

機構は、治療 1 回あたりの総投与量について、以下のように考える。最大投与量について、ドイツで、本薬として 2 mg/kg 以下、かつ、フォーム剤として 10 mL 以下と規定された経緯や、本邦における下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン（静脈学 2010; 21: 289-309）において、欧州コンセンサスマーケティングでの最大投与量に関する合意事項が引用されていること等も考慮すると、申請者の判断は妥当であり、当該規定は本邦での使用実態とも大きく異ならないと判断する。また、投与量を必要最小限に留めることも重要であり、液状硬化療法とフォーム硬化療法で最大投与量が異なる点についても、適切に医療現場に情報提供する必要がある。最大投与量に関する記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

機構は、以上、「7.R.6.1 本剤の濃度と治療対象とする血管について」～「7.R.6.3 治療 1 回あたりの総投与量について」の項を踏まえ、本剤のフォーム硬化療法に関する用法・用量について、以下のように考える。フォーム硬化療法に係る本申請は、国内外における使用実態下で認められている有効性及び安全性に関する情報を根拠としていることを踏まえると、基本的には、国内外で標準とされている使用方法を踏襲した用法・用量及び用法・用量に関連する記載を設定すべきである。申請者は、適用血管及び最大投与量について、概ね海外と同様の規定を申請内容としているが、1 回穿刺あたりの最大投与量等、海外での承認内容やガイドラインでの記載及び本邦での使用実態と差があるような規定としている事項については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。また、フォームの調製方法によって安全性等が異なる可能性があることから、調製方法については、海外での情報提供等を参考に適切に情報提供することが重要である。申請者は、添付文書において周知する予定である旨説明しており、そのような対応は妥当と考えるが、具体的な情報提供の内容については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.7 製造販売後調査について

機構は、製造販売後の検討事項について、以下のように考える。本剤のフォーム硬化療法の安全性について、血栓塞栓症や神経症状の発症リスクに対しては適切な対応が必要と考えるものの、その他の有害事象については液状硬化療法と比較して明らかなリスクの上昇はないことから、適切に投与される場合においては、特段懸念される事項はない。さらに、本剤のフォーム硬化療法が既に本邦の医療現場で多く実施されている状況を踏まえると、本剤の用法・用量にフォーム硬化療法を追加するに際して新たに製造販売後調査を実施する意義は高くない。自発報告の収集、文献調査等の通常の医薬品安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討する必要があるが、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は、現時点では不要と判断する。

#### 8. 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

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

## 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、一次性下肢静脈瘤の硬化退縮に対する本剤を用いたフォーム硬化療法の有効性及び安全性については医学薬学上公知であると判断する。なお、本申請に係る効能・効果及び用法・用量並びに関連する使用上の注意の記載内容等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 15 日

### 申請品目

[販 売 名]	①ポリドカスクレロール 1%注 2 mL、②同 3%注 2 mL
[一 般 名]	ポリドカノール
[申 請 者]	カイゲンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 8 月 11 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.4.1 血栓塞栓症について」、「7.R.4.2 片頭痛及び視覚障害について」、「7.R.4.3 色素沈着について」の項における機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

#### 1.2 効能・効果について

ポリドカスクレロール 1%注 2 mL 及び同 3%注 2 mL（以下、「本剤」）については、伏在静脈瘤の本幹に対してフォーム硬化療法に用いることが可能であり、本剤の効能・効果に伏在静脈瘤の本幹を含めることは妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、フォーム硬化療法時には、8 mm を超える一次性下肢静脈瘤を対象にすることは可能であるが、静脈瘤径が大きい場合には、十分な閉塞が得られず、再発率が高くなると考えられることから、治療可能な最大静脈瘤径について注意喚起することが適切との意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を以下のとおりとした上で、効能・効果に関連する使用上の注意において、以下の点を注意喚起することが適切と判断した。

[効能・効果]

一次性下肢静脈瘤の硬化退縮

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- ・ 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 2 mL 又はポリドカスクレロール 3%注 2 mL を用いて、フォーム硬化療法にて行うこと。
- ・ フォーム硬化療法について、直径 12 mm 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。

### 1.3 用法・用量について

審査報告(1)の「7.R.6.1 本剤の濃度と治療対象とする血管について」の項に記載した機構の判断、及び治療1回あたりの総投与量はドイツの規定と同様に、ポリドカノールとして2 mg/kg以下、フォーム硬化剤として10 mL以下と設定することが妥当とした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

穿刺1回あたりの投与量については、専門委員より、側枝静脈瘤におけるフォーム硬化療法では多量の硬化剤の少数回投与に比べ少量の硬化剤の頻回投与の方が片頭痛の発現が少なかったとの報告(Eur J Vasc Endovasc Surg 2012; 44: 214-23)や、1回あたり0.5 mL以上で少数回投与したときに比べ1回あたり0.5 mL以下で頻回投与したときの方が深部静脈へのフォーム硬化剤の流入が少なかったとの報告(日本血管外科学会雑誌 2008; 17(2): 257)があることから、フォーム硬化療法では少量の硬化剤を頻回投与することが適切ではないかとの意見が出された。また、血栓塞栓症等のリスクを低下させるためには、フォーム硬化剤の注入は超音波ガイド下で行うことが適切であるとの意見も出された。

以上の意見を踏まえ、機構は、フォーム硬化療法で使用する場合の本剤の用法・用量を以下のとおりとした上で、用法・用量に関連する使用上の注意において、以下の点を注意喚起することが適切と判断した。

#### [用法・用量]

##### ポリドカスクレロール 1%注 2 mL

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2~6 mLとする。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2 mg/kg以下、かつ、フォーム硬化剤として10 mL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。

##### ポリドカスクレロール 3%注 2 mL

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4~6 mLとする。なお、1回の総投与量はポリドカノールとして2 mg/kg以下、かつ、フォーム硬化剤として10 mL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。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

- 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 1%注 2mL	50 kg	10.0 mL
	60 kg	12.0 mL
	70 kg	14.0 mL
ポリドカスクレロール 3%注 2mL	50 kg	3.3 mL
	60 kg	4.0 mL
	70 kg	4.6 mL

- 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 2 mL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 2 mL	通常 4 mL 以下(最大 6 mL 以下)
	不全穿通枝		通常 2 mL 以下(最大 4 mL 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 2 mL	通常 4 mL 以下
	大伏在静脈瘤		通常 4 mL 以下(最大 6 mL 以下)

- 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。

## 1.4 その他

本申請に係る審査の過程においては、申請者の照会事項に対する対応等に多大な時間を要したため、総審査期間の延長を来たした。機構は、今後の承認申請にあたっては、海外での製造販売業者との連絡体制を含め、社内体制を適切に整備し、このような事態がないよう取り組むことが重要と考える。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能又は効果並びに用法及び用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

一次性下肢静脈瘤の硬化退縮

[用法及び用量]

ポリドカスクレロール 1%注 2 mL

液状硬化療法で使用する場合：

直径 1 mm 以上 3 mm 未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5~1 mL 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 2 mg/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 2~6 mL とする。なお、1 回の総投与量はポリドカノールとして 2 mg/kg 以下、かつ、フォーム硬化剤として 10 mL 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 2 mL

液状硬化療法で使用する場合：

直径 3 mm 以上 8 mm 以下の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5~1 mL 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 2 mg/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 4~6 mL とする。なお、1 回の総投与量はポリドカノールとして 2 mg/kg 以下、かつ、フォーム硬化剤として 10 mL 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。

以上