

## 再審査報告書

平成 27 年 7 月 8 日  
医薬品医療機器総合機構

販売名	① ポリドカスクレロール 0.5%注 2 mL ② ポリドカスクレロール 1%注 2 mL ③ ポリドカスクレロール 3%注 2 mL
有効成分名	ポリドカノール
申請者名	カイゲンファーマ株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	① 直径 1 mm 未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.1~0.5 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、次の投与は原則として 1 週間後とする。 ② 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、次の投与は原則として 1 週間後とする。 ③ 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、次の投与は原則として 1 週間後とする。
承認年月日	平成 18 年 7 月 26 日
再審査期間	4 年間

## 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ポリドカスクレロール 0.5%注 2 mL、同 1%注 2 mL、同 3%注 2 mL（以下、「本剤」）の製造販売後の使用実態下における未知の副作用、使用実態下での副作用発現状況の把握、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的とし、目標症例数を 1,500 例として、平成 19 年 4 月から平成 21 年 3 月までの調査期間で連続調査方式にて実施され、国内 265 施設から 2,296 例が収集された。

製造販売後臨床試験は、下肢静脈瘤の治療におけるストリッピング術あるいは結紮術と本剤による硬化療法を併用したときの有効性及び安全性の検討、並びに治療静脈瘤の再発について検討することを目的とし、予定症例数 150 例（ストリッピング術併用、結紮術併用、本剤による硬化療法単独：各 50 例）として、平成 19 年 10 月から平成 21 年 12 月までの期間で実施された。

なお、特定使用成績調査は実施されていない。

## 2. 使用成績調査の概要

## 2-1 安全性

収集された 2,296 例から、40 例（契約期間外に本剤を投与 20 例、重複症例 12 例、再調査不能となり調査の信頼性が確認できない 5 例、過去 3 ヶ月以内に硬化療法が実施されていた 3 例）を除外した 2,256 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 13.8%（312/2,256 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 48.5%（146/301 例）に比べて高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、血管障害 8.7%（197/2,256 例、内訳：四肢静脈血栓症 169 件、静脈炎 21 件、血栓性静脈炎 15 件等）、皮膚および皮下組織障害 5.9%（132/2,256 例、内訳：色素沈着障害 86 件、水疱 18 件、紅斑 13 件、皮下出血 11 件等）、全身障害および投与局所様態 2.2%（49/2,256 例、内訳：疼痛 18 件、浮腫 13 件、圧痛 12 件等）であった。安全性解析対象除外症例 40 例のうち、5 例に 9 件の副作用が発現し、その内訳は、血栓性静脈炎、浮腫及び色素沈着障害が各 2 件、皮下出血、四肢静脈血栓症及び異常感覚が各 1 件であったが、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢<sup>1)</sup>、年齢<sup>2)</sup>、入院・外来区分、使用理由、

<sup>1)</sup> 15 歳未満、15 歳～25 歳未満（同様に 95 歳までは 10 歳区切り）、95 歳以上で集計した。

<sup>2)</sup> 15 歳未満、15 歳～65 歳未満、65 歳以上で集計した。

臨床的重症度（CEAP の Clinical 分類）、静脈瘤タイプ（クモの巣状、網目状、側枝、伏在）、治療開始前の下肢静脈瘤の状態（片肢、両肢）、治療開始前の血液逆流の有無及び逆流部位、治療開始前の自覚症状の有無及び自覚症状の種類<sup>3)</sup>、下肢静脈瘤の既往歴の有無及び種類、下肢静脈瘤以外の既往歴の有無、アレルギー歴の有無、合併症の有無及び種類（肝機能障害、腎機能障害、その他）、使用薬剤濃度、注入形式（原液、その他、原液+その他）、最高1日投与量（mg/kg）、総投与量（mg/kg）、本剤を使用した硬化療法の処置回数（以下、「処置回数」）、下肢静脈瘤における併用療法の有無、下肢静脈瘤以外の合併症等による併用療法の有無、本剤投与前1ヵ月間に使用していた薬剤の有無、併用薬剤の有無及び種類について検討された。その結果、治療開始前の自覚症状の有無、下肢静脈瘤以外の既往歴の有無、合併症の種類（その他）、使用薬剤濃度、注入形式、処置回数及び併用薬剤の有無により副作用発現率に有意差が認められた（ $\chi^2$  検定、Fisher の直接確率検定）。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

治療開始前の自覚症状「有」の患者の副作用発現率は 12.9%（223/1,728 例）であり、「無」の患者の 16.9%（89/528 例）に比べて低かった。発現した副作用の種類及び種類別の発現率を、自覚症状の有無間及び自覚症状の種類間で比較したが、特筆すべき傾向は認められなかった。

下肢静脈瘤以外の既往歴「有」の患者の副作用発現率は 18.5%（65/352 例）であり、「無」の患者の 12.9%（239/1,854 例）に比べて高かった。既往歴の器官別大分類別に副作用発現率を比較した結果、「筋骨格系および結合組織障害」の既往歴「有」の患者の副作用発現率 33.3%（8/24 例）が「無」の患者の 13.6%（296/2,182 例）に比べて有意に高かった。既往歴に「筋骨格系および結合組織障害」を有する患者は少ない上に、病因が多岐にわたっているため（変形性関節症 8 件、脊柱管狭窄症 3 件、関節リウマチ、腰部脊柱管狭窄症及び椎間板突出 各 2 件等）、副作用発現率の違いに影響する要因を特定することはできなかった。また、「筋骨格系および結合組織障害」の既往歴の有無別で、発現した副作用の種類及び種類別の発現率を比較したが、特筆すべき傾向は認められなかった。

肝機能障害又は腎機能障害以外の合併症「有」の患者の副作用発現率は 16.4%（95/579 例）であり、「無」の患者の 12.8%（211/1,652 例）に比べて高かった。合併症の器官別大分類別に副作用発現率を検討した結果、「代謝および栄養障害」の合併症「有」の患者の副作用発現率 19.2%（38/198 例）が「無」の患者の 13.2%（268/2,033 例）に比べて高かった。また、「代謝および栄養障害」の主な合併症（高脂血症、糖尿病、その他）のうち、高脂血症「有」の患者での副作用発現率 21.8%（24/110 例）が「無」の患者の 13.3%（282/2,121 例）に比べて高かったが、高脂血症合併の有無別の発現した副作用の種類及び種類別の発現率に特筆すべき傾向は認められなかった。

使用薬剤濃度別の副作用発現率は、「0.5%製剤」を使用した患者 13.1%（53/404 例）、「1%製剤」を使用した患者 14.8%（207/1,394 例）及び「3%製剤」を使用した患者 8.1%（25/310 例）であった。本調査で認められた主な副作用（四肢静脈血栓症、色素沈着障害等）が本剤投与部位の局所組織障害に起因するものであることを考慮して、治療対象の下肢静脈瘤の状態（臨床的重症度及び静脈瘤タイプ）及び用法・用量（注入形式、総投与量及び処置回数）に関して、使用薬剤濃度毎の副作用発現率を算出し、各使用濃度における副作用発現率に影響を及ぼした要因について検討したが、特定の要因を見出すことはできず、使用薬剤濃度別の副作用発現率には下肢静脈瘤の病態や投与方法等、種々の要因が影響した可能性も否定できないと考えた。

注入形式が「その他」及び「原液+その他」の患者の副作用発現率はそれぞれ 15.4%（190/1,237 例）及び 20.9%（9/43 例）であり、「原液」の患者の副作用発現率 11.6%（113/976 例）に比べて高かった。注入形式別に副作用発現状況を検討したところ、「その他」の患者では「原液」の患者では認められていない「呼吸器、胸郭および縦郭障害」が 3 例 4 件（咳嗽 2 件、喘息及び咽喉刺激感 各 1 件）発現していたが、いずれも非重篤であった。

処置回数「1回」、「2回」、「3回」及び「4回以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ 12.8%（245/1,915 例）、19.8%（51/257 例）、15.3%（9/59 例）及び 28.0%（7/25 例）であった。処置回数別に副作用発現状況を比較した結果、処置回数にかかわらず、全体と同じく四肢静脈血栓症及び色素沈着障害が多く発現していたが、色素沈着障害については処置回数別で副作用発現率に有意差が認められた。処置回数「1回」、「2回」、「3回」及び「4回以上」の患者における色素沈着障害の発現率はそれぞれ 3.0%（57/1,915 例）、8.6%（22/257 例）、5.1%（3/59 例）及び 12.0%（3/25

<sup>3)</sup> こむら返り、そう痒感、灼熱感、緊満感、だるさ、重量感、むくみ、その他で集計した。

例) であり、処置回数が色素沈着リスクを高める要因である可能性が考えられたが、本調査で発現した色素沈着はいずれも非重篤であり、承認時までの臨床試験における発現率と比較して高くなかったことを踏まえ、現時点で新たな対策を要するものではないと考えた。

併用薬剤「有」の患者の副作用発現率は 18.7% (195/1,045 例) であり、「無」の患者での 9.4% (113/1,207 例) に比べて高かった。主な併用薬剤の種類別 (解熱鎮痛消炎剤、血圧降下剤、血管拡張剤、高脂血症用剤、消化性潰瘍用剤及び主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの) の副作用発現率を検討したところ、解熱鎮痛消炎剤、高脂血症用剤、消化性潰瘍用剤及び主としてグラム陽性・陰性菌に作用するものの有無により副作用発現率に有意差が認められた。高脂血症用剤については、合併症として高脂血症「有」の患者で副作用発現率が高かったことに関連していると考えられるが、高脂血症用剤の有無別で発現した副作用の内容に特筆すべき傾向は認められなかった。解熱鎮痛消炎剤、消化性潰瘍用剤、主としてグラム陽性・陰性菌に作用するものは、侵襲性の高い下肢静脈瘤治療が施行される場合に、術後の疼痛緩和や感染予防として同時に用いられることが多いことから、副作用発現率に影響したと考えられた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな措置は必要ないと考えたと説明し、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) はこれを了承した。

## 2-2 有効性

安全性解析対象症例 2,256 例から、1,289 例 (承認用法・用量外使用例 1,280 例 [内訳：フォーム硬化療法 1,041 例、本剤を希釈して使用 130 例、希釈後にフォーム化して使用 66 例、本剤とフォーム化した本剤の併用 36 例、本剤と希釈液の併用 7 例] 及び本剤初回投与以降患者が来院しなかった症例 9 例) を除外した 967 例が解析対象とされた。

有効性は、観察期間 (原則最終投与後 1 ヶ月) 終了時の治療対象静脈瘤の消失・退縮度を指標に、表 1 に示す判定基準で「改善、不変、悪化」の 3 段階で評価された。

表 1：使用成績調査における改善度の判定基準

改善		不変		悪化
完全消失	5 割以上の消失	5 割以下の消失	変化なし	悪化

静脈瘤の消失・退縮度が判定不能であった症例 1 例を除外した 966 例における有効率 (「改善」の占める割合) は 98.3% (950/966 例) であった。承認時までの臨床試験とは判定基準 (表 2) が異なること等から直接の比較は困難であるが、使用成績調査における製剤規格別の有効率は承認時までの臨床試験における有効率に比べて低い傾向はなかった (表 3)。

表 2：承認時までの臨床試験における改善度\*の判定基準

試験名	著効	有効	やや有効	無効	悪化
第Ⅲ相試験**	完全消失	5 割以上の消失	5 割未満の消失	変化なし	悪化
第Ⅱ相試験	1 回の投与で完全消失	1 回投与で 5 割以上又は反復投与で完全消失	1 回投与又は反復投与で 5 割未満の消失	変化なし	悪化

\*立位での静脈瘤の太さ×長さ又は長さの計測が困難な場合は広がり (長径×短径) を評価し投与前と比較した。

\*\*単回投与時の有効性が評価され、反復投与は実施されていない。

表 3：製剤規格毎の有効率

製剤規格	承認時までの臨床試験		使用成績調査
	第Ⅲ相臨床試験*	第Ⅱ相臨床試験*	
0.5%製剤	69.2% (9/13 例)	94.6% (35/37 例)	98.1% (106/108 例)
1%製剤	86.7% (13/15 例)	98.0% (50/51 例)	98.2% (699/712 例)
3%製剤	100% (14/14 例)	100% (25/25 例)	98.7% (77/78 例)
複数濃度薬剤使用			100% (68/68 例)

\*表 2 における「著効」及び「有効」の割合を有効率とした。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された各要

因（適用外使用例なしのため「使用理由」は除く）について検討された。その結果、総投与量、処置回数、下肢静脈瘤における併用療法の有無により有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

総投与量別の有効率は、「2.0 mg/kg 以下」の患者で 98.5% (733/744 例)、「2.0 mg/kg 超」の患者で 92.3% (60/65 例) であった。処置回数別の有効率は、「1 回」の患者で 98.6% (775/786 例)、「2 回」の患者で 98.4% (124/126 例)、「3 回」の患者で 92.1% (35/38 例)、「4 回以上」の患者で 100% (16/16 例) であった。下肢静脈瘤における併用療法の有無別の有効率は、「無」の患者で 97.0% (454/468 例)、「有」の患者で 99.6% (496/498 例) であった。有効率に有意差が認められた理由は明確でないが、いずれも有効率は 92%以上であり、著しく低い有効率は示されなかったことから特段の問題はないと考えられた。

機構は、本調査を含めて、臨床現場において本剤を使用したフォーム硬化療法の症例が多数認められている現状を踏まえ、本剤の適正使用のために対策を講じる必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。下肢静脈瘤硬化療法における本剤の適正使用については、添付文書、各種情報提供資料等により推進してきた。しかしながら、臨床現場におけるフォーム硬化療法の急速な普及に伴い、使用成績調査でもフォーム硬化療法を実施した症例が集積されたこと及びドイツにおいて本剤の製造元であるクロイスラー社がフォーム硬化療法に係る承認を平成 21 年 10 月に取得したことを考慮し、XXXXXXXXXX承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）を平成XXXX年XX月に行った。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、一変申請事項が承認されるまでの間は引き続き本剤の適正使用を推進し、承認後は承認内容に基づいて情報提供を徹底する必要があると考える。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査において収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性（治療対象静脈瘤の消失・退縮度を指標とした有効性）について、申請者は以下のように説明した。なお、本調査において妊産婦の症例は収集されなかった。

**小児（15 歳未満）：**安全性解析対象症例として 3 例が収集され、1 例に悪心及び疼痛（各 1 件）が発現した。いずれも既知かつ非重篤の副作用であり、転帰は回復であったことから、特段の問題はないと考えた。有効性解析対象症例としては収集されなかった。

**高齢者（65 歳以上）：**安全性解析対象症例として 866 例が収集された。高齢者における副作用発現率は 12.5% (108/866 例) であり、非高齢者（65 歳未満）の 14.7% (204/1,390 例) との間に有意差は認められず、発現した副作用の種類にも特徴はなかった。有効性解析対象症例として 369 例が収集された。高齢者の有効率は 98.1% (362/369 例) であり、非高齢者の有効率 98.5% (588/597 例) との間に有意差は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 3 例が収集された。腎機能障害「有」の患者 3 例中 2 例に、色素沈着障害及び圧痛（各 1 例 1 件）が認められた。色素沈着障害は消失までに時間がかかり転帰が未回復であったが、圧痛の転帰は回復であること、及びいずれも非重篤であったことから、特段の問題はないと考えた。有効性解析対象症例としては収集されなかった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 33 例が収集された。肝機能障害「有」の患者における副作用発現率は 9.1% (3/33 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 13.8% (303/2,198 例) との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者において、浮動性めまい、四肢静脈血栓症、色素沈着障害及び圧痛（各 1 件）が認められたが、いずれも既知で非重篤の副作用であり、転帰は回復 2 件及び軽快 2 件であることから特段の問題はないと考えた。有効性解析対象症例として 13 例が収集された。肝機能障害「有」の有効率は 92.3% (12/13 例) であり、肝機能障害「無」の患者の有効率 98.4% (925/940 例) との間に有意差は認められなかった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）における本剤の有効性及び安全性について、現時点で新たな対応が必要な問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

## 2-4 重点調査項目

深部静脈血栓症及び肺塞栓症は、本剤投与による硬化療法において報告されている重篤な有害事象であることから、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現状況が検討された。深部静脈血栓症は、安全性解析対象症例 2,256 例中 2 例で 2 件の報告があったが、いずれも非重篤であった。1 例は 57 歳の女性であった。3%製剤 (60 mg) による硬化療法を行った当日に下腿から足背の浮腫が顕著に見られ、深部静脈血栓症が生じたものと推測されたが、副作用発現から 3 日後に自然回復した。他の 1 例は 54 歳の男性であった。ストリッピング術及び 0.5%製剤 (5 mg) による硬化療法を施行し、本剤投与 1 週間後のエコー検査で膝窩静脈に壁在の深部静脈血栓症が認められた。アスピリン、ワルファリン投与にて副作用発現から 28 日後に軽快した。

なお、肺塞栓症の報告はなかった。

申請者は、深部静脈血栓症及び肺塞栓症については、既に使用上の注意に記載して注意喚起を図っており、現時点において新たな対応は必要でないと判断したが、引き続き注意して同様の情報収集に努め、適切に対処していくと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 3. 製造販売後臨床試験の概要

本試験の被験者は、静脈瘤の状態と以下の併用硬化療法及び単独硬化療法の基準に応じて医師の判断により、ストリッピング術施行後の静脈瘤に本剤による硬化療法を行う群 (以下、「ストリッピング術併用硬化療法群」)、結紮術施行後の静脈瘤に本剤による硬化療法を行う群 (以下、「結紮術併用硬化療法群」) 及び本剤による硬化療法のみを行う群 (以下、「単独硬化療法群」) の 3 群 (目標症例数：各群 50 例、計 150 例) のいずれかに割り付けられた。

- ・併用硬化療法：伏在静脈に逆流があり、ストリッピング術あるいは結紮術の対象となる一次性下肢静脈瘤患者で、術後 2 週間以内に併用硬化療法の実施が見込める患者。
- ・単独硬化療法：硬化療法の対象となる一次性下静脈瘤患者。ただし、本試験以前に硬化療法の対象となる部位に対する静脈瘤の治療が行われている場合は、前治療から 5 週間以上経過している患者。伏在静脈の逆流の有無は問わない。

登録された被験者 148 例から治療を受けなかった被験者 1 例を除く 147 例中、53 例がストリッピング術併用硬化療法群に、46 例が結紮術併用硬化療法群に、48 例が単独硬化療法群にそれぞれ割り付けられた。

本剤の用量については、静脈瘤径 (併用硬化療法群では併用術施行後の静脈瘤径) に応じて 1 mm 未満の場合 0.5%製剤、1 mm 以上 3 mm 未満の場合 1%製剤、3 mm 以上 8 mm 以下の場合 3%製剤を使用し、1 回の処置あたりの最高用量は 2 mg/kg、投与回数は本剤初回投与時から 6 週間以内に 4 回が上限とされた。

本試験の主要評価項目は「静脈瘤の消失程度」であり、本剤投与前に対する最終硬化療法施行 4 週間後の静脈瘤の消失の程度が視診及び触診により、表 4 の基準に基づいて 5 段階に判定された。主要評価項目の解析対象は、本剤が投与された被験者 147 例からストリッピング術併用硬化療法群の 2 例 (用量違反及び本剤 1%と 3%製剤の混合使用 各 1 例) を除外した 145 例とされた。

表 4：静脈瘤の消失程度\*の評価基準

著効	有効	やや有効	無効	悪化
完全消失	5 割以上の消失	5 割未満の消失	変化なし	悪化

\*静脈瘤の長さ×太さ あるいは 長径×短径を計算した値の変化に基づく。

また、有効性の参考評価項目とされた静脈瘤の「再発の有無」について、最終硬化療法施行 26 週後及び 52 週後に静脈瘤の再発の有無が検討された。当該評価項目の解析対象は、主要評価項目の解析対象から 26 週及び 52 週時に来院しなかった 3 例 (ストリッピング術併用硬化療法群の 2 例及び単独硬化療法群の 1 例) と 52 週時に来院しなかった 1 例 (結紮術併用硬化療法群) を除外した 141 例とされた。

主要評価項目については、「著効」及び「有効」の被験者が有効例とされ、その結果、いずれの群の被験者も全例が有効例と判定された。参考評価項目の静脈瘤の再発については、単独硬化療法群の 1 例に再発 (最終投与 52 週後の観察時に確認) が認められた。なお、ストリッピング術併

用硬化療法群及び結紮術併用硬化療法群に再発は認められなかった。

安全性について、本剤が投与された被験者 147 例全例が解析対象とされた。有害事象発現症例率は 76.2% (112 例/147 例) であり、主な有害事象は色素沈着障害 25 件 (17.0%)、そう痒症 19 件 (12.9%)、疼痛 18 件 (12.2%) 及び便秘 17 件 (11.6%) であった。いずれの治療群においても死亡例は認められず、重篤な有害事象はストリッピング術併用硬化療法群に血栓性脳梗塞 1 件が発現したが、責任医師により本剤との関連性は否定された。副作用発現率は 23.8% (35 例/147 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 48.5% (146 例/301 例) と比較して高くはなかった。ストリッピング術併用硬化療法群、結紮術併用硬化療法群及び単独硬化療法群の副作用発現率はそれぞれ 13.2% (7/53 例)、43.5% (20/46 例) 及び 16.7% (8/48 例) であり、他群と比較して結紮術併用硬化療法群での発現率が高かった。各群で 2 件以上発現した副作用は、ストリッピング術併用硬化療法群では、四肢静脈血栓症 3 件及びそう痒症 2 件、結紮術併用硬化療法群では、色素沈着障害 21 件、皮下出血 4 件、圧痛及び血圧上昇 各 2 件、単独硬化療法群では、色素沈着障害 4 件であった。

申請者は以上の成績について、以下のように考察した。ストリッピング術又は結紮術併用時の有効性については、現時点で併用による特段の影響はないと考えられた。また、静脈瘤の再発は、単独硬化療法群の 1 例にのみ認められたが、患者背景や治療方法等に特異的な要因は見出せなかった。安全性については、結紮術併用硬化療法群における副作用発現率が他群より高かったが、当該群において色素沈着障害の発現件数が顕著に多かったことが影響したと考えられた。色素沈着障害の発現率については、1995 年 11 月から 1996 年 10 月までの 3,331 肢を対象としたアンケート調査において、色素沈着障害の施設毎の発現頻度に 0.2~93% と大きな幅が見られ、有害事象としてごく軽度の色素沈着も含めるか、または広範且つ長期間に残存するもののみとするかの違いによると報告されている (岩井武尚ら、*下肢静脈瘤硬化療法の実際*, 医学書院, 1997)。本試験においても結紮術併用硬化療法が実施された 3 施設中 1 施設に色素沈着障害が偏って発現する傾向が認められており、本試験を実施した 4 施設の色素沈着障害の発現率には 0~80% と幅があったことから、当該報告と同様の要因が影響したと考えられた。また、各群の副作用発現率は承認時までの臨床試験に比べ高くはなく、特段の問題はないと考えられた。

機構は、いずれの群でも全例が有効と判定され、静脈瘤の再発は単独硬化療法群の 1 例のみであったこと、安全性についていずれの群においても承認時と比較して副作用発現率が高くはなく、併用硬化療法群において特段の問題は示唆されていないことから、ストリッピング術及び結紮術と併用時の本剤の有効性及び安全性について、現時点で新たな対応は必要ないとする申請者の説明を了承した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され、機構に報告された重篤な副作用は使用成績調査 4 例 4 件、自発報告 14 例 18 件の計 18 例 22 件であった。このうち、使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 10 例 12 件であった。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用の内訳は、血栓性静脈炎 3 件、深部静脈血栓症、肺塞栓症、塞栓症、四肢静脈血栓症、壊死、アレルギー性皮膚炎、色素沈着障害、そう痒症及びアナフィラキシー様ショック 各 1 件であり、転帰は回復 5 件、軽快 2 件、未回復 2 件及び不明 3 件であった。申請者はこれらの副作用について以下のように説明した。四肢静脈血栓症、色素沈着障害及びそう痒症を発現した 1 例については、追加調査に基づき、重篤性は「非重篤」に変更した。血栓症に関連すると思われる副作用 (血栓性静脈炎、肺塞栓症及び深部静脈血栓症) については、「警告」、「重要な基本的注意」の項等において、投与部位での局所組織障害に関連する副作用 (壊死) 及びアレルギーに関連すると思われる副作用 (アレルギー性皮膚炎及びアナフィラキシー様ショック) については、「重大な副作用」の項等において注意喚起していることから、既に必要な措置は講じていると考えた。なお、塞栓症の 1 例については、視野狭窄、視力不良、言語障害等の脳血管障害に関連すると思われる症状も発現していることから、後述するとおり、平成 24 年 4 月に「その他の注意」の項に一過性脳虚血発作等の脳血管障害が報告されている旨を追記し、注意喚起を行った。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は8例10件であった。その内訳<sup>4)</sup>は血腫、一過性脳虚血発作及び感覚鈍麻が各2件、食道癌、潰瘍、十二指腸炎、胆汁うっ滞性黄疸が各1件であり、転帰は回復5件、軽快2件、未回復2件、死亡1件（食道癌）であった。申請者は食道静脈瘤硬化剤のエトキシスクレロール1%注射液による副作用を除いた4例5件について以下のように説明した。

一過性脳虚血発作を発現した2例のうち1例は、本剤投与（1%製剤40mg、原液及びフォーム）直後から右上肢脱力感及び視野狭窄が発現して一過性脳虚血発作が疑われ、6日後に回復した症例であった。報告医師は、本症例は過去にフォンタン手術を受けており、精査は行っていないが肺動静脈瘻や心内短絡等を有する可能性が高く、これらの影響で本剤が体循環に入り一過性脳虚血発作を起こした可能性が否定できないとの見解を示した。一過性脳虚血発作は本剤投与直後に発現しており、報告医師の見解を踏まえると、本剤投与との関連性は否定できない。他の1例は、本剤投与（1%製剤20mg、フォーム）15分後に、気分不良、冷汗及び左下肢の脱力が認められ、一過性脳虚血発作と考えられた症例であり、投与8日後に回復した。報告医師は本剤との因果関係を不明としており、本症例の合併症、既往歴及び併用薬剤に一過性脳虚血発作に関連する要因は認められないが、時間的にも本剤との関連性は否定できない。このほか、使用上の注意から予測できる重篤な副作用として塞栓症が1例報告されている。本症例では、本剤投与（1%製剤20mg、フォーム）数分～10分後に、視野狭窄及び視力不良に続いて言語障害が出現し、呼吸困難及び嘔吐が発現した。ステロイド製剤等で治療され、22日後に回復した。時間的にも本剤との関連性は否定できないと考える。国内において以上の3件が集積していること、再審査期間中に海外でも脳血管障害の発現に関して6例報告されていること等を踏まえ、「その他の注意」の項に一過性脳虚血発作等の脳血管障害が報告されている旨を追記した。

感覚鈍麻2件を発現した1例は、本剤投与（1%製剤10mg及び3%製剤30mg混合）及び結紮術を施行した症例で、投与31日後に左足背、左下腿及び左大腿後面の知覚鈍磨としびれが発現し、跛行となった。ビタミン剤投与等を行ったが、投与59日後の受診でも症状は改善しておらず、転帰は未回復であった。本症例は同日に結紮術との併用療法を両下腿後面に受けており、手術の影響も考えられるが、本剤投与部位にも症状が発現していることから、本剤との関連性は否定できない。感覚鈍麻については、本症例の他に、錯感覚の1件を含めて非重篤4件も認められている。併用療法（結紮術、血管内レーザー焼灼術）による可能性も考えられ、本剤投与との因果関係が明確ではないことを考慮し、現時点で使用上の注意への追記は行わないが、引き続き注意して同様の情報収集に努め、適切に対応していくこととする。

潰瘍を発現した1例は、本剤投与（1%製剤90mg）2日後に施行部位に水疱形成を伴った皮膚病変を認め、投与15日後に潰瘍病変となったが、加療し、投与66日後に軽快した。本剤が血管内皮細胞障害作用を有していることを踏まえると、意図しない血管外への漏出等に起因して局所で組織障害が生じ、重篤な潰瘍が形成された可能性が考えられた。本症例の他に4件非重篤な潰瘍に関連する副作用の集積があることから、「重大な副作用」の項の局所組織障害への追記を検討しており、機構安全部に相談予定である。

再審査期間終了後、平成27年3月までに機構に報告された重篤な副作用は自発報告10例15件であり、食道静脈瘤硬化剤のエトキシスクレロール1%注射液による副作用を除いた4例8件（急性肺水腫、注射部位潰瘍、ショック、意識変容状態、壊死、潰瘍、血栓性静脈炎、蜂巣炎が各1件）について、申請者は以下のように説明した。急性肺水腫、ショック、壊死及び血栓性静脈炎については、「重要な基本的注意」や「重大な副作用」の項等において注意喚起しており、注射部位潰瘍及び潰瘍については、上述のとおり、「重大な副作用」の項の局所組織障害への追記を検討しており、機構安全部に相談予定である。ショック及び意識変容状態を発現した1例の意識障害については、ショックに随伴する症状と考えられる。壊死、潰瘍、血栓性静脈炎及び蜂巣炎を発現した1例については、報告医師より、「壊死から潰瘍形成に至る」及び「血栓性静脈炎から蜂窩織炎」と報告されたが、蜂巣炎については症例の集積が少なく、静脈炎から蜂窩織炎に至った機序が明らかでないことから、今後の症例集積に基づき、必要に応じて対応する。

再審査期間中に収集された未知の副作用は43例57件（使用成績調査17例22件、製造販売後

<sup>4)</sup> 血腫2件と食道癌、十二指腸炎及び胆汁うっ滞性黄疸 各1件は本剤と同一の有効成分を含有する食道静脈瘤硬化剤エトキシスクレロール1%注射液による副作用であった。

臨床試験 6 例 9 件、副作用・感染症自発報告 20 例 26 件) であった。3 件以上収集された副作用は感覚鈍麻 7 件 (錯感覚 1 件を含む)、潰瘍、異常感及び硬結 各 5 件、フィブリン D ダイマー増加 4 件、咳嗽及び倦怠感 各 3 件であり、申請者はこれらの副作用について以下のように説明した。

感覚鈍麻及び潰瘍に関する対応については、本項で上述した。異常感 4 例 5 件については、いずれも投与直後に一過性に発現し、無処置にて回復している。このうち 1 例では本剤投与時の体位や精神的緊張等による影響も考えられたが、他の症例については詳細情報が得られなかった。硬結 5 例 5 件については、本剤投与 15~64 日後に発現し、転帰は回復 1 件、軽快 2 件及び未回復 2 件 (来院なしが 1 件、報告医師により追跡調査が不要と判断された 1 件) であった。硬結は硬化療法後の血栓形成により数日から数週間で形成され、本剤との因果関係は確実と考えられること及びドイツの添付文書に記載があることから、「その他の副作用」の項への追記を検討しており、機構安全部に相談予定である。フィブリン D ダイマー増加 4 例 4 件については、投与 36~64 日後に発現し、転帰は回復 1 件及び未回復 3 件 (軽度な上昇であったため、追跡調査が実施されなかった) であった。併用療法 (結紮術) による影響も考えられることから、現時点で用上の注意への追記は行わないが、引き続き注意して同様の情報収集に努め、適切に対応していくこととする。咳嗽 3 例 3 件については、3 件とも投与直後より一過性に咳嗽が発現し、薬物療法あるいは無処置にて回復した。3 件中 2 件においては、喉のそう痒感や気道の熱感等を伴っており、本剤によるアレルギーの可能性が否定できない。明確な機序は不明であるが、海外においてフォーム硬化療法後に咳嗽を発現したとの報告がありドイツにおいては添付文書に記載されていることを踏まえ、「その他の副作用」の項に咳嗽を追記することを検討しており、機構安全部に相談予定である。倦怠感 3 例 3 件については、1 件は投与直後に一過性に発現しており、本剤投与時の穿刺による血管迷走神経反射の可能性が考えられた。他の 2 件は投与 3 日後あるいは投与 28 日後に発現したが、無処置にて回復しており、弾性ストッキングの装着による影響も考えられた。この他の未知の副作用については詳細情報が不明であること、併用療法による影響も考えられること等の理由から現時点では用上の注意に追記する予定はないが、引き続き注意して同様の情報収集に努め、適切に対応していくこととする。

再審査期間終了後、平成 27 年 3 月までに収集された未知の副作用は自発報告 23 例 34 件 (食道静脈瘤硬化剤のエトキシスクレロール 1%注射液による副作用を含む) であった。3 件以上発現した副作用は、潰瘍 12 例 12 件 (皮膚潰瘍 10 件及び注射部位潰瘍 1 件を含む) 及び腫脹 3 例 6 件 (注射部位腫脹 1 件を含む) であり、これらについて申請者は以下のように説明した。潰瘍については、上述のとおり、「重大な副作用」の項の局所組織障害への追記を検討しており、機構安全部に相談予定である。腫脹については、注射部位腫脹 1 例 1 件は、口腔内血管腫 (適応外) に対する 1%製剤投与により発現しており、2 例 5 件の腫脹はエトキシスクレロール 1%注射液による血管奇形又は血管腫 (いずれも適応外) に対する投与で発現している。症例の集積が少ないことから、現時点で用上の注意への追記は行わないが、引き続き注意して同様の情報収集に努め、適切に対応していくこととする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

## 5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用発現症例は報告されなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 26 年 11 月現在、ドイツ、オランダ、イタリア、ベルギー、フランス等世界 29 カ国で承認されている。再審査期間中に国内における緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置はなかった。また、再審査期間中に海外において回収、販売中止等の重大な措置はなかった。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告はなかった。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上