

イ. 起原又は発見の経緯及び  
外国における使用状況等



## 1. 本剤の概要

本剤は、セイヨウトチノキ (*Aesculus hippocastanum* L.) から得られるセイヨウトチノキ種子の含水エタノールによる抽出物を製した乾燥エキスである「セイヨウトチノキ種子エキス」を有効成分とする生薬製剤である (表 イ-1)。本剤のセイヨウトチノキ種子エキスは■%エタノールにより抽出し、本剤はこのエキスに含まれる薬効に直接関わる成分であるトリテルペングリコシドの含量を、1カプセルあたりエスシンとして 50 mg となるように■■■■■を用いて標準化している (添付資料ロー 3 及び 6)。本剤は下肢の慢性静脈不全症の諸症状を改善する一般用医薬品として、ドイツをはじめ欧州を中心に長年にわたり使用され、本疾患に苦しむ多くの罹患者の症状改善に寄与してきた。また、慢性静脈不全症の諸症状に対する本剤の有効性及び安全性を、長年の使用実績のみならず、複数の臨床試験、モノグラフ等により確認している。これらの背景を踏まえ、外国で一般用医薬品として汎用されている生薬製剤である本剤を、平成 19 年 3 月 22 日付薬食審査発第 0322001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「外国において一般用医薬品として汎用されている生薬製剤を一般用医薬品として製造販売承認申請する際の取扱いについて」に基づき、自己判断可能な軽度の静脈還流障害による下肢の諸症状に用いる要指導・一般用医薬品として製造販売承認申請する。

なお、本邦で製造販売承認申請する本剤は、欧州を中心に販売されている本剤と同一の製剤であり、ドイツの製造元から輸入して販売する予定である。

表 イ-1. 本邦で製造販売承認申請する本剤の概要

販売名	ベルフェミン
申請区分	(3) - ① 新効能医薬品
剤形	硬カプセル剤
成分・分量	1 日量 (2 カプセル) 中 セイヨウトチノキ種子エキス 552 mg セイヨウトチノキ種子エキス 552 mg は、トリテルペングリコシド 100 mg を含有 (原生薬換算 2.65 g)
効能・効果	軽度の静脈還流障害 (静脈の血流が滞ること) による次の諸症状の改善: 足 (ふくらはぎ、足首など) のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・疲れ・つっぱり感・痛み
用法・用量	成人 (18 歳以上) 1 回 1 カプセル、1 日 2 回朝夕食前に服用する。

## 2. セイヨウトチノキ種子エキスについて

### 2.1. 概要

セイヨウトチノキ種子エキスの原生薬であるセイヨウトチノキ種子は、トチノキ科の落葉樹であるセイヨウトチノキ (*Aesculus hippocastanum* L.) の成熟した種子である<sup>1</sup>。基原植物であるセイヨウトチノキは、バルカン半島の山岳部を原産とし、現在では、世界中の温暖な地域で広く植栽されている。種子が馬の目のような粒であることから、セイヨウトチノキの英名は horse chestnut (ホースチェストナット) というが、本邦ではフランス名の marronnier (マロニエ) の方が一般的に知られている<sup>2</sup>。

セイヨウトチノキは、樹皮や葉、種子が古くから医薬品として用いられてきた。セイヨウトチノキの樹皮は解熱薬として<sup>3</sup>、樹皮及び葉は下痢及び痔の収れん剤として<sup>1</sup>、種子は細菌性赤痢や発熱の治療薬、過多月経等に対する止血剤、強壮薬等の民間薬として使用されていた<sup>4</sup>。また、種子のエキスは、慢性静脈不全症、痔疾及び術後の浮腫の治療に用いられており<sup>1</sup>、現在では主に慢性静脈不全症の治療薬として欧州を中心に一般用医薬品に使用されている。

セイヨウトチノキ種子エキスに関連する薬理作用は、抗浮腫作用、血管透過性亢進の抑制作用、静脈収縮作用<sup>5</sup>や、リソゾーム酵素活性低下作用（添付資料ニー7）が報告されている。これらの薬理作用から、セイヨウトチノキ種子エキスを有効成分とする製剤は、血管のシーリング作用等により慢性静脈不全症による下肢のむくみを改善すると考えられている（資料概要二項）。

## 2.2. 収載されている外国の公定書

ドイツ薬局方にセイヨウトチノキ種子エキス<sup>6</sup>及びセイヨウトチノキ種子<sup>7</sup>が収載されている。

また、セイヨウトチノキ種子はドイツの生薬製剤に関する公定書であるコミッション E モノグラフ<sup>8</sup>に、科学的評価により有効性及び安全性が確認された **Approved herb** として収載されている。その他にも、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：以下、EMA）により発出された **Community herbal** モノグラフ<sup>9</sup>、WHO が取りまとめた WHO 植物薬モノグラフ 第2巻<sup>4</sup>等にセイヨウトチノキ種子は収載されている（表イ-2）。これらの公定書は、セイヨウトチノキ種子エキスに含まれるトリテルペングリコシド含量で標準化されたセイヨウトチノキ種子エキスが慢性静脈不全症の症状に有効であると示している。

表 イ-2. セイヨウトチノキ種子エキス又はセイヨウトチノキ種子が収載されている外国の公定書の一覧

種類	公定書等の名称	日本語訳	トリテルペングリコシド含量 <sup>1)</sup>
セイヨウトチノキ種子エキス	Deutsches Arzneibuch 2010	ドイツ薬局方 2010	16~20%
セイヨウトチノキ種子	Deutsches Arzneibuch 2007	ドイツ薬局方 2007	—
	The Complete German Commission E Monographs	コミッション E モノグラフ	16~20%
	Community herbal monograph	Community herbal モノグラフ	16~28%
	WHO monographs on selected medicinal plants volume 2	WHO 植物薬モノグラフ 第2巻	16~20%

—：記載なし

1) セイヨウトチノキ種子エキスに含まれるエスシン換算の含量

## 2.3. 外国での使用実績

欧州連合域内で一般用医薬品として販売されている生薬製剤の売上高は 75 億米ドルに上る。その約半数を占めるドイツで、静脈疾患に用いられているセイヨウトチノキ種子は循環器障害

に用いられているイチョウ葉に次いで売上高が高い<sup>10</sup>。ドイツではセイヨウトチノキ種子エキスを単味で配合した医薬品が本剤を含め 16 製品（表 イ-3）、世界では 38 カ国で 88 製品が販売されており（表 イ-4）、世界各国で広く用いられている。

表 イ-3. セイヨウトチノキ種子エキスを有効成分とするドイツの医薬品の一例

販売名	剤形	製造販売元	成分・分量（1日量）
Aescorin forte 50 mg Hartkapsel	カプセル剤	STEIGERWALD Arzneimittelwerk GmbH	セイヨウトチノキ種子エキス 293.04~404.86 mg（原生薬比 5~7 : 1） （トリテルペングリコシド 100 mg）
Plissamur	錠剤	Ardeypharm GmbH	セイヨウトチノキ種子エキス 400~470 mg（原生薬比 5~8 : 1） （トリテルペングリコシド 100 mg）
Venostasin retard （本剤）	カプセル剤	Astellas Pharma GmbH	セイヨウトチノキ種子エキス 480~580 mg <sup>1)</sup> （原生薬比 4.5~5.5 : 1） （トリテルペングリコシド 100 mg）

1) Venostasin retard の添付文書における記載

表 イ-4. セイヨウトチノキ種子エキスを有効成分とした医薬品のブランド名（ブランド数が多い上位 5 カ国の売上上位 5 ブランド）<sup>1)</sup>

ドイツ	スイス	ポーランド	ロシア	ブラジル
VENOSTASIN （本剤）	VENOSTASIN （本剤）	AESCULAN	REXILUVEN S	CASTANHA DA INDIA
VENENTABS	AESCULAFORCE	ESCEVEN	AESCULUS HIPPI KRKA	VENAESCULUS
VENO BIOMO	PHLEBOSTASIN （本剤）	SEDOMIX	AESCULUS HIPPI MOSO	VARIVAX
MARONIT	AESCULAMED	VENOTONIN	RECTAKTIV	VARITRAT
AESCUVEN FORTE	PHYTOPH VENEN	SAPOVEN	AESCULUS GF	PHYTOVEIN

1) IMS data 2013 から抜粋

また、いわゆるサプリメントとしてもセイヨウトチノキ種子のエキスを配合した製品は多数の国で販売されている。アメリカ国立衛生研究所が公開している Dietary Supplement Label Database には、現在アメリカで販売されているセイヨウトチノキ種子のエキスを配合する製品が収載されている<sup>11</sup>（表 イ-5）。

表 イ-5. アメリカの Dietary Supplement Label Database に記載されているセイヨウトチノキ種子のエキスを配合した製品一覧<sup>1)</sup>

販売名	剤形	1日摂取目安量
Celery Seed Extract Plus Horse Chestnut & Hawthorn Extracts	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 600 mg ( エスシン換算のトリテルペングリコシド 20% ) 他 2 成分
Cell-U-Less	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 300 mg ( エスシン 10% ) 他 3 成分
HORSE CHESTNUT	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 300~1,200 mg ( エスシン 20% )
Horse Chestnut 300 mg	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 600 mg ( トリテルペノイドサポニン 20% ) 他 1 成分
Horse Chestnut Extract	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 600 mg ( エスシン換算のサポニン 20% )
Horse Chestnut Extract	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 500 mg ( トリテルペングリコシド 20% )
HORSE Chestnut EXTRACT 300 MG	錠剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 600 mg ( エスシン 20% ) 他 2 成分
Horse Chestnut EXTRACT, 400 MG	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 400~800 mg ( エスシン 18% )
Leg Health	錠剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 600 mg ( エスシン 20% ) 他 9 成分
RejuVeinate Vein Support Formula	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 300~600 mg ( エスシン 20% ) 他 5 成分
Varicosin	錠剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 500 mg ( トリテルペングリコシド 20% ) 他 4 成分
Varitonin	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 250~500 mg ( エスシン換算のサポニン 20% ) 他 4 成分
Vascular Health Support with Horse Chestnut	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 250~500 mg ( エスシン換算のサポニン 20% ) 他 4 成分
Vein Integrity with Trunorin	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 100 mg ( エスシン 20% ) 他 4 成分
Vein Supreme	カプセル剤	セイヨウトチノキ種子のエキス 100 mg ( エスシン 20% ) 他 4 成分

1) 検索方法：Quick Search、検索ワード：Horse chestnut、検索日：XXXXXXXXXX  
 該当した 55 製品のうち、基原植物の種が“*Aeculus hippocatanum*”であること、使用部位が種子であること、及びエスシン、トリテルペングリコシド等で標準化されていることが記載されているエキス

## 2.4. 本邦での使用実績

セイヨウトチノキ種子のエキスは日本薬局方外医薬品規格に収載され（収載名：セイヨウトチノキ種子エキス）、また、一般用医薬品として内用及び外用の痔疾用剤に配合されている（表 イ-6）。

医療用医薬品としては、内用の軟部腫脹治療剤の有効成分としてセイヨウトチノキ種子エキス等が用いられてきた（表 イ-6）。また、ベノスタジンカプセル（承認番号：（40A 輪）第 315 号、承認日：昭和 40 年 7 月 6 日）には、本剤の製造元が製造したセイヨウトチノキ種子エキスが用いられていた。ベノスタジンカプセルと本剤のセイヨウトチノキ種子エキスは、1 日量が異なるものの、原生薬及び製造方法は同等である。また、両製剤のセイヨウトチノキ種子エキスも、外国の公定書に記載のとおり、トリテルペングリコシドの含量により標準化されている。

なお、セイヨウトチノキの種子は、昭和 46 年 6 月 1 日付薬発第 476 号厚生省薬務局長通知の別添 2「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に収載されていることから、セイヨウトチノキ種子エキスを配合する、いわゆるサプリメントは販売できない。

表 イ-6. セイヨウトチノキ種子エキスを含有する本邦での医薬品の例

販売名	内服ボラギノール EP	サノーラ A 軟膏	ベノスタジンカプセル <sup>1)</sup>
製造販売元	天藤製薬(株)	第一三共ヘルスケア(株)	日本新薬(株)
分類	一般用医薬品 (第 2 類)	一般用医薬品 (指定第 2 類)	医療用医薬品
剤形	散剤	塗布剤	軟カプセル剤
成分・分量	(1 日量) セイヨウトチノキ 種子エキス 100 mg (原生薬換算 600 mg) 他 3 成分	(1 g 中) セイヨウトチノキ 種子エキス 4.17 mg (原生薬換算 25 mg) 他 5 成分	(1 日最大量) セイヨウトチノキ 種子エキス 150 mg
効能・効果	次の場合の症状の緩和： 痔核（いぼ痔）、きれ痔、 痔出血	きれ痔（さけ痔）・いぼ痔 の痛み・出血・はれ・かゆみ の緩和及び消毒	術後・外傷後の腫脹、痔核の 症状（出血、疼痛、腫脹、痒 感）の緩解
用法・用量	1 回 1 包、1 日 2 回服用	1 日 1~3 回適量を患部に塗布	1 回 20~50 mg、1 日 3 回服用

1) 現在販売していない

## 3. 本剤の開発経緯と外国での本剤の使用状況

### 3.1. 開発の経緯

本剤は、下肢の慢性静脈不全症の諸症状を改善するセイヨウトチノキ種子エキスを有効成分とする医薬品としてドイツで開発され（表 イ-7）、本邦の一般用医薬品にあたる薬局販売医薬品（表 イ-8）として承認されている。ドイツでは Venostasin retard の販売名で 1968 年から販売されている。

表 イ-7. ドイツで販売されている本剤の概要 ( 添付資料イー 1 )

販売名	Venostasin retard
製造販売元	Klinge Pharma GmbH
分類	薬局販売医薬品 ( 一般用医薬品 )
剤形	硬カプセル剤
成分・分量	1 日量 ( 2 カプセル ) 中 セイヨウトチノキ種子エキス 552 mg <sup>1)</sup> ( エスシンとして換算したトリテルペングリコシド 100 mg に相当 ) を含有する。
効能・効果	下肢静脈疾患 ( 慢性静脈不全症 ) の症状 ( 例えば、下肢の疼痛・重感、夜間のこむらがえり、そう痒、下肢腫脹 ) の治療に使用する。
用法・用量	成人 1 回 1 カプセル、1 日 2 回朝夕服用する。

1) ドイツの添付文書には、XXXXXXXXXXを加える前のセイヨウトチノキ種子抽出液中の固形分であるセイヨウトチノキ種子抽出物としての量が有効成分量として記載されている

表 イ-8. ドイツの医薬品の分類等<sup>12</sup>

医薬品分類	販売業態	販売方法	分類の考え方等
処方箋医薬品	薬局	医師の処方箋に基づく販売	—
薬局販売医薬品	薬局	薬剤師又は薬剤助手による対面販売	副作用が少なく安全性が確認されたもの
自由販売医薬品	薬局及び ドログリー <sup>1)</sup>	規制なし	以下を目的とする医薬品であり、具体的な効能や明確な治療効果がないもの ①強壮、②健康状態の改善、 ③内臓諸器官の機能保持、④疾病の予防

1) 一定の要件を満たす販売店

### 3.2. 欧州での評価

EMA は 2009 年に、医薬用途の参考となるデータや評価結果を含む、セイヨウトチノキ種子に関する評価報告書<sup>13</sup>を公表し、Community herbal モノグラフ<sup>9</sup>を発出している。このモノグラフで示された「下肢の慢性静脈不全症の諸症状に対して科学的根拠に基づく有効性及び安全性が実証された“Well-established use”の医薬品」の下記条件に本剤は適合している。

- ・ エキスは 40~80%エタノールにより抽出され、エスシンとして 16~28%のトリテルペングリコシドを含有するように標準化されている。
- ・ 用法・用量は、標準化されたエキス ( エスシンとして換算したトリテルペングリコシド 50 mg ) を 1 日 2 回服用する。

### 3.3. 外国での承認及び販売状況

本剤は、一般用医薬品としてドイツを含む 22 カ国で承認され、2020 年 6 月現在 15 カ国で販売されている。また、スペインでは医療用医薬品として販売されている ( 表 イ-9 )。定期的安全性最新報告<sup>14</sup>によれば、本剤は 2009 年 ( 1 月~12 月 ) に約 XXXXXXXXXXカプセルの販売実績を有する。また、セイヨウトチノキ種子エキスを有効成分とする製剤の、世界市場に占める本剤の売上高の割合は 4 割を超えており ( 表 イ-10 )、本剤は世界で最も使用されているセイヨウトチノキ種子エキスの医薬品である。

表 イ-9. 本剤が販売されている国の一覧及び各国の承認関連情報（2020年6月現在）

分類	販売国	販売名	製造販売元
一般用 医薬品	ドイツ	Venostasin retard	Klinge Pharma GmbH
		Flebostasin	Aenova IP GmbH
		Venosin	Klinge Pharma GmbH
		Curaven	Aenova IP GmbH
	オーストリア	Venosin retard 50mg - Kapseln	Klinge Pharma GmbH
	スイス	Phlebostasin Kapseln	Takeda Pharma AG
		Venostasin Kapseln	Takeda Pharma AG
	コロンビア	Venostasin retard	Laboratorios Bagó S.A
	アルゼンチン	Venostasin retard	Química Ariston Ecuador L.L.C
	イタリア	Flebostasin R	Scharper S.P.A.
	メキシコ	Venostat	Armstrong Laboratorios de México, S.A. de C.V.
	エクアドル	Venostasin	Química Ariston Ecuador L.L.C
	ノルウェー	Venostat	Temmler Pharma GmbH
	キプロス	Venostasin retard	Medilink Pharmaceuticals Ltd
	スウェーデン	Venostat	Temmler Pharma GmbH
	ポーランド	Aesciner retard	Genexo Sp. z o.o.
韓国	Venostasin retard	Kwang Dong Pharmaceutical Co., LTD	
ウクライナ	Verada Amaxa retard	Amaxa Phama LTD	
医療用 医薬品	スペイン	Flebostasin Retard	Daiichi Sankyo Espana, S.A.

表 イ-10. セイヨウトチノキ種子エキスを有効成分とする医薬品の市場占有率<sup>1)</sup>

ブランド名		市場占有率	
本剤	Venostat	19.0%	合計 42.5%
	Venostasin	17.7%	
	Venosin	3.2%	
	Phlebostasin	2.6%	
本剤 以外	Provenen	15.3%	/
	Castanha da india	9.0%	
	Venotrex	8.2%	
	Vasoplant	4.6%	
	Venaesculus	2.8%	
	Aesculan	2.0%	
	その他 78 ブランド	15.6%	

1) IMS data 2013 に記載されている、セイヨウトチノキ種子エキスのみを有効成分として配合する製剤の売上高から算出

## 4. 対象疾患について

### 4.1. 疾患の概要

下肢の静脈還流は、十分な筋ポンプ作用、静脈血行路の確保及び静脈弁機能保持の3要素を必要とし<sup>15</sup>、これらの機能の障害により静脈還流障害が生じる。なかでも、下肢の血液が心臓に戻るためには、歩行等の運動により生じる下腿筋のポンプ作用による絞り上げに加え、逆流を防ぐ静脈弁の働きが重要である<sup>16</sup>。静脈還流障害の他覚的所見は、下肢の浮腫、変色、静脈

拡張であり、高度になると、皮膚硬化、色素沈着、湿疹、潰瘍等が生じる。また、自覚症状は多様であり、下肢の重量感、疼痛、こむらがえり等がある<sup>17</sup>。

静脈還流障害を引き起こす代表的疾患は、急性では深部静脈血栓症であり、慢性では下肢静脈瘤や深部静脈血栓後遺症（深部静脈血栓症の慢性期）等の慢性静脈不全症である<sup>17</sup>。慢性静脈不全症とは、静脈の逆流病変や閉塞病変により静脈還流障害が生じ、その結果として静脈高血圧を呈するために多様な静脈うっ滞症状が生じる疾患群である<sup>18</sup>。慢性静脈不全症の代表的疾患である一次性下肢静脈瘤では、長時間の立位等の姿勢、下肢中枢側の部分的な緊縛等による静脈うっ滞、弁機能の障害に起因する逆流によるうっ滞、家族性に静脈の脆弱性が疑われる場合等に静脈の拡張、伸展・延長、蛇行等が生じて形成される<sup>19</sup>。一次性下肢静脈瘤の程度は様々で、単なる静脈の拡張、蛇行したものから、下肢の腫脹を伴うもの、湿疹様変化や色素沈着、皮膚硬化を伴うもの、さらに静脈うっ滞性潰瘍を伴うものまでである<sup>20</sup>。

## 4.2. 疫学調査

慢性静脈不全症の代表的疾患である一次性下肢静脈瘤は、非常に多い一般的な疾患である。平井らの報告<sup>21</sup>によれば、一次性下肢静脈瘤は15歳以上の日本人の女性45%、男性34%に認められている。これは、近年フランスで実施された疫学調査で報告された静脈瘤有病率である女性46.3%、男性23.7%と近似している<sup>22</sup>。

一方、一般的に、欧米白人と比較してアジアやアフリカ人での下肢静脈瘤の発症頻度は少ないとされてきたが、文献上日本人との差は明らかではない<sup>23</sup>。移住したアフリカ系米国人が、米国の白人と同程度に下肢静脈瘤を発症すると報告されていることから、食事や生活様式等の因子が下肢静脈瘤の発症頻度に影響すると考えられている。また、一次性静脈瘤の頻度は加齢や女性等で高くなることも報告されており、様々な要因が発症頻度に関係していることが考えられている。

前述の日本人を対象とした疫学調査による頻度を日本の人口に換算すると、一次性下肢静脈瘤患者は約4,300万人と推定できる。また、一次性下肢静脈瘤患者のうち女性78.4%、男性60.0%は皮膚病変の併発が認められていない軽度の疾患であると報告されている<sup>24</sup>。一方、厚生労働省が行った患者調査によれば、平成23年10月時点で下肢静脈瘤と診断された患者数は26,000人であり、医療機関を受診するほどではない軽度の罹患者が存在していると推察できる。

## 4.3. 治療の実態

外国では慢性静脈不全症に関するガイドライン<sup>25</sup>が欧米の学会を中心に作成され、臨床症状別に治療法が示されている（表イ-11）。静脈瘤を含め、いずれの臨床症状に対しても、圧迫療法又は薬物療法による保存的治療により症状の軽減が図られ、改善が認められない場合に手術療法等が実施される。欧米のガイドライン<sup>25</sup>で推奨する薬物療法には、合成薬のほか、セイヨウトチノキ種子エキス（推奨グレードB）やブッチャーブルームエキス（推奨グレードB）等の生薬が挙げられている（表イ-12）。これらの生薬は欧州を中心に一般用医薬品とし

て入手可能な環境が整っている。また、欧米のガイドラインには、薬物療法について下記の点  
が示されており、圧迫療法と同様に、症状改善のために用いられている。

- ・ 慢性静脈不全症に関連する症状及び浮腫の一次治療法である。
- ・ 圧迫療法が使用できない患者に対する圧迫療法の代替として使用される。
- ・ より重症度の高い患者に対しては硬化療法、手術療法、圧迫療法等と併用できる。

表 イ-11. 欧米のガイドライン<sup>25</sup>に記載された慢性静脈不全症の治療法

臨床症状	治療法
静脈疾患を認めない 毛細血管拡張症/網目状静脈 静脈瘤	保存的治療：圧迫療法、薬物療法 表在静脈逆流の治療：硬化療法、外科的治療
浮腫（中等度まで）	保存的治療：圧迫療法、薬物療法
浮腫（重度）	保存的治療で改善しない場合：血管内治療（バルーン、ステント）
色素沈着や湿疹 脂肪皮膚硬化症や白色皮膚萎縮 治癒後の潰瘍、活動性潰瘍	保存的治療：圧迫療法、薬物療法 保存的治療で改善しない場合：血管内治療（バルーン、ステント）
活動性潰瘍（非治癒性、再発性）	保存的治療：圧迫療法、薬物療法 保存的治療で改善しない場合：静脈弁移植術、閉塞治療

表 イ-12. 欧米のガイドラインに記載された薬物療法に用いる薬（成分）の種類及びそ  
の推奨グレード<sup>25,26</sup>

推奨 グレード	成分	証拠/基準のレベル	解釈
グレード A	ドベシル酸カルシウム	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <math>\alpha &lt; 0.05</math> 及び <math>(1 - \beta) &gt; 0.9</math> ) の複数の無作為化比較 試験</li> <li>・ 有効なメタアナリシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大規模な無作為 化比較試験</li> <li>・ 結果が均一なメ タアナリシス</li> </ul>
	MPFF ( ジオスミン - ヘスペリジン )		
	ヒドロキシエチルルチン		
グレード B	セイヨウトチノキ種子エキス、エスシン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <math>\alpha &lt; 0.05</math> 及び <math>(1 - \beta) &lt; 0.9</math> ) の少数の無作為化比較 試験</li> <li>・ <math>\alpha &lt; 0.05</math> 及び <math>(1 - \beta) &gt; 0.9</math> ) の単一の無作為化比較 試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 少数例の無作為 化比較試験</li> <li>・ 単一の無作為化 比較試験</li> </ul>
	ブッチャーブルームエキス		
グレード C	合成ジオスミン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ その他の比較試験</li> <li>・ 非無作為化比較試験</li> <li>・ コホート研究</li> <li>・ 後ろ向き研究</li> <li>・ 症例集積研究</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察研究</li> <li>・ ガイドライン著 者間の統一見解</li> </ul>
	トロキセルチン		
	イチョウ		
	プロアントシアニジン		
	トロキセルチン - クマリン		
	ナフタゾン		

本邦では要指導医薬品として、軽度の静脈還流障害による下肢のむくみを効能・効果とした  
赤ブドウ葉乾燥エキス混合物を有効成分とするアンチスタックスが薬局・薬店で販売されてい  
る（表 イ-13）。赤ブドウ葉乾燥エキス混合物もセイヨウトチノキ種子エキス等と同様に、  
外国では慢性静脈不全症に対する保存的治療に用いられており、欧州を中心に一般用医薬品と  
して販売されている。

表 イ-13. 軽度の静脈還流障害による下肢のむくみを効能・効果とした要指導医薬品

販売名	アンチスタックス
製造販売元	エスエス製薬㈱
成分・分量	1日量(2カプセル)中 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物 450 mg (赤ブドウ葉乾燥純エキスとして 360 mg に相当)
効能・効果	軽度の静脈還流障害(静脈の血流が滞ること)による次の諸症状の改善: 足(ふくらはぎ、足首など)のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・疲れ・つっぱり感・痛み
用法・用量	成人(20歳以上)1回2カプセル、1日1回朝服用

しかし、本邦では、アンチスタックスが2013年に発売されるまでは、本疾患の浮腫及び症状の一次治療法に用いる医薬品はなかった。2012年の時点で、一次性下肢静脈瘤に対する本邦の医療機関の治療法は、①保存的治療、②外科的治療、③血管内治療、④硬化療法に分類され、単独又はそれらの組み合わせで治療が行われるとされ、保存的治療の主な方法として圧迫療法が挙げられている<sup>27</sup>。

折井ら<sup>28</sup>は、圧迫療法に対して次のように評価している。一次性静脈瘤の患者は、下肢のむくみ、だるさ、夜間下肢つり感等の静脈うっ滞症状を主訴として来院することも多く、この場合、弾性ストッキング等の着用による圧迫療法のみで症状の軽減が認められることも多い。しかし、弾性ストッキングには、うまく着用できない等の着用に関する問題や、着用による皮膚搔痒感やかぶれ等の医学的な問題があり、長期間着用し続けることは困難を伴う場合もある。このような理由により継続して弾性ストッキングを着用できない患者に対しては、強い静脈うっ滞症状を訴えない場合でも、患者のQOLを考慮して外科的治療や血管内治療等の手術療法が選択されることもある。

このように、圧迫療法は有用であるが問題点も有している。なお、圧迫療法に加え、下肢の血流改善のための生活指導(表イ-14)は、静脈瘤の増悪や合併症の予防、症状の改善になくてはならない基本的な治療法であることが示されている<sup>29</sup>。

表 イ-14. 下肢静脈瘤患者への生活指導

長時間の立位や座位を避ける	最も基本的な静脈瘤の予防や増悪防止策。長時間の立位や座位は、下肢にうっ滞を起し、下肢静脈瘤の発生・増悪の大きな危険因子である。
歩く	下肢静脈瘤の発生・増悪予防には、普段より歩行等の筋ポンプ作用を活用する習慣をつけることが大切である。
弾性ストッキングを履く	弾性ストッキングは、圧迫圧により静脈径を縮小させ、逆流を少なくし、静脈圧を下げ、微小循環の改善をきたす。
就寝時には下肢を拳上する	下肢静脈瘤があると、多かれ少なかれ下肢の浮腫が生じる。就寝時は、心臓よりもやや足を高くして(10~15 cm)休むとよい。
局所的に下肢を締めつけない	サポーターや包帯、ゴム、ガードル等で下肢を局所的に強く締めつけると、静脈還流が損なわれ下肢静脈瘤の増悪をきたす危険がある。
正座を避ける	正座は、静脈のみならず、動脈、リンパ管、神経も強く圧迫することになるため、できるだけ避けるべきである。
徹底したスキンケアを行う	下肢静脈瘤があると、皮膚に栄養障害が起きている。そのため皮膚の保護、スキンケアが必要で、保湿剤等で皮膚に潤いを与えることが大切である。

## 5. 本剤の有用性

欧米のガイドライン<sup>25</sup>においてセイヨウトチノキ種子エキスは慢性静脈不全症の保存的治療に用いる薬物療法に挙げられており、また、本剤はドイツをはじめとする複数の国で罹患者自らが判断して使用する一般用医薬品として承認されている。そこで、本邦でも自己判断可能な軽度な症状の改善に用いる要指導・一般用医薬品として本剤を製造販売承認申請した。

下肢の慢性静脈不全症患者に対する本剤の有効性及び安全性は、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る比較臨床試験成績の精密かつ客観的な臨床試験の論文（表イ-15 添付資料ト-1）、及び外国の審査当局に承認申請資料として提出された比較臨床試験の精密かつ客観的な臨床試験成績（表イ-15 添付資料ト-1~8）により確認している。これらの臨床試験成績は、EMAがCommunity herbalモノグラフ<sup>9</sup>を作成する際の評価資料として使用されている。また、平成19年3月22日付薬食審査発第0322001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に従い、日本人における本剤の安全性の確認を主たる目的とした非対照の一般臨床試験を実施し、日本人に対する本剤の安全性及び有効性を確認している（表イ-15 添付資料ト-9）。

表イ-15. 外国及び本邦で実施した本剤の臨床試験

試験デザイン	対象患者	投与期間	治療	解析対象例数	資料番号
無作為化部分的二重盲検 プラセボ・陽性対照 並行群間比較試験	下肢の慢性静脈 不全症患者	12週間	本剤	95	添付資料 ト-1
			ストッキング圧迫	99	
			プラセボ	46	
無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	下肢の慢性静脈 不全症患者	60日間	本剤	15	添付資料 ト-2
			プラセボ	15	
無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	下肢の慢性静脈 不全症患者	8週間	本剤	36	添付資料 ト-3
			プラセボ	38	
無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	下肢の慢性静脈 不全症患者	28日間	本剤	19	添付資料 ト-4
			プラセボ	20	
無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	下肢の慢性静脈 不全症患者	20日間	本剤	28	添付資料 ト-5
			プラセボ		
無作為化二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー試験	下肢の慢性静脈 不全症患者又は 下肢静脈瘤患者	各20日間	本剤	95	添付資料 ト-6
			プラセボ		
無作為化二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー試験	下肢静脈瘤患者	各20日間	本剤	226	添付資料 ト-7
			プラセボ		
無作為化二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー試験	下肢の慢性静脈 不全症患者の妊婦	各2週間	本剤	50	添付資料 ト-8
			プラセボ		
非対照試験 (本邦)	下肢の静脈還流 障害患者	12週間	本剤	70	添付資料 ト-9

## 5.1. 外国で実施した比較臨床試験の概要

### 5.1.1. 臨床試験（添付資料ト-1）

プラセボ及びストッキング圧迫を対照とした無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験をドイツで実施した（表 イ-16）。262例の下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例は240例（本剤群：95例、ストッキング圧迫群：99例、プラセボ群：46例）であった。

有効性評価項目として、下肢の体積変化を調査した。投与開始時からの12週間投与後における下肢の体積変化量は、プラセボ群9.8 mLの増加に対し、本剤群43.8 mLの減少、ストッキング圧迫群46.7 mLの減少を示した（図 イ-1）。本剤群及びストッキング圧迫群は、それぞれプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められ（本剤群： $p=0.005$ 、ストッキング圧迫群： $p=0.002$ ）、また、本剤群とストッキング圧迫群の間には統計学的に有意な差は認められなかった。したがって、本剤は下肢の慢性静脈不全症による浮腫に対して有効であり、その効果はストッキング圧迫と同等であることが明らかになった。

安全性については、有害事象の発現頻度に各群間での差は認められず、重篤な副作用の発現もないことから、本剤の安全性に問題がないことが確認できた。

表 イ-16. ドイツで実施した臨床試験（添付資料ト-1）の概要

項目	内容
試験の目的	本剤及び圧迫療法のプラセボに対する有効性並びに本剤と圧迫療法の同等性の検証
試験デザイン	無作為化部分的二重盲検プラセボ・陽性対照並行群間比較試験
対象患者	下肢の慢性静脈不全症患者
投与量・投与方法	本剤もしくはプラセボを1回1カプセル、1日2回、経口投与、又は最初の1週間利尿剤を1日1回投与し、その後11週間ストッキング圧迫
投与期間	12週間
解析対象例数	240例（本剤群：95例、ストッキング圧迫群：99例、プラセボ群：46例）
有効性	下肢の体積変化 ・ 本剤群、ストッキング圧迫群では、それぞれプラセボ群に対して統計学的に有意に減少した（本剤群： $p=0.005$ 、ストッキング圧迫群： $p=0.002$ ）。
安全性	有害事象 ・ 各群間における発現頻度に違いは認められず、重篤な副作用も発現しなかった。

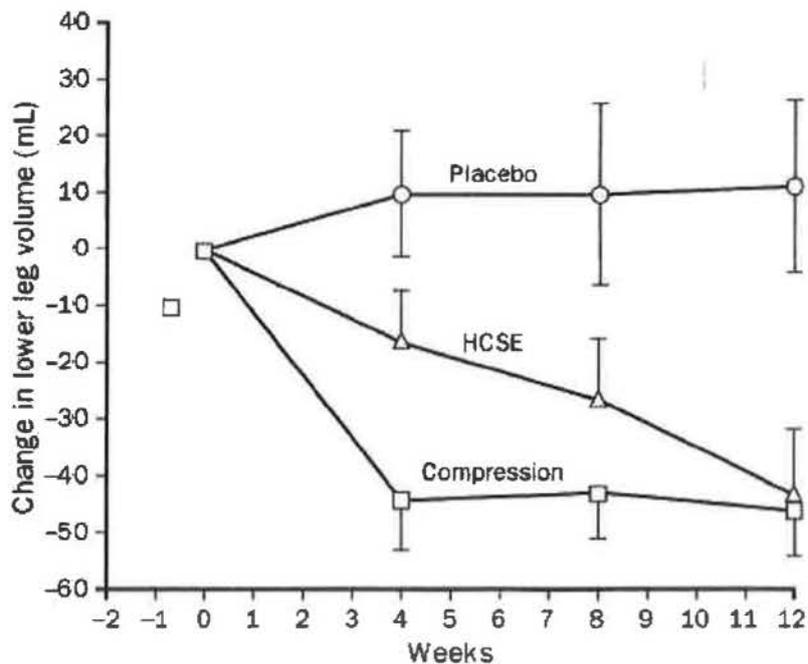


図 イ-1. 治療群別の下肢体積変化

- HCSE ( horse chestnut seed extract ) : 本剤群

### 5.1.2. 臨床試験 ( 添付資料ト-2 )

プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験をフランスで実施した ( 表 イ-17 ) 。 30 例の下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例も 30 例 ( 本剤群 : 15 例、プラセボ群 : 15 例 ) であった。

有効性評価項目として、下肢 ( 足首、ふくらはぎ ) の周径変化、自覚症状 ( 浮腫、重感、疼痛、錯感覚/蟻走感、下肢静止不能/筋痙攣 ) 及び全般改善効果 ( 医師、被験者による評価 ) 等を調査した。

投与開始時からの 60 日間投与後における足首の周径は、本剤群の右足及び左足で、それぞれ 7.7 mm 及び 11.3 mm の減少を示し、左右いずれも本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた ( 右足 :  $p=0.03$ 、左足 :  $p=0.02$  ) 。 ふくらはぎの周径では、本剤群で改善傾向が認められたものの、本剤群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はなかった。自覚症状については、浮腫を含め調査したすべての症状で視覚的評価スケール ( Visual Analog Scale : 以下、VAS ) スコアが減少し、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した (  $p<0.001$  ) 。 医師、被験者が評価した全般改善効果は、いずれも本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した ( 医師 :  $p<0.001$ 、被験者 :  $p<0.001$  ) 。 これらの結果から、本剤が下肢の慢性静脈不全症による浮腫及び浮腫に伴う自覚症状の改善に有効であることが明らかになった。

安全性については、本剤群に副作用は発現せず、プラセボ群では胃腸障害が1例に認められた。医師による忍容性は、2段階による評価で本剤群は忍容性に優れており、プラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた ( $p=0.025$ )。また、被験者による忍容性では、3段階による評価で、本剤群の忍容性がプラセボ群と比較して統計学的に有意に優れていることが認められた ( $p=0.015$ )。以上のとおり、本剤の安全性に問題がないことが確認できた。

表 イ-17. フランスで実施した臨床試験 (添付資料ト-2) の概要

項目	内容
試験の目的	本剤を投与した際の有効性及び安全性のプラセボとの比較
試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象患者	下肢の慢性静脈不全症患者
投与量・投与方法	本剤又はプラセボを1回1カプセル、1日2回、経口投与
投与期間	60日間
解析対象例数	30例 (本剤群: 15例、プラセボ群: 15例)
有効性	下肢の周径変化 ・ 足首の周径変化量は、両足とも本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった (右足: $p=0.03$ 、左足: $p=0.02$ )。 自覚症状 ・ 「浮腫」、「重感」、「疼痛」、「錯感覚/蟻走感」、「下肢静止不能/筋痙攣」について、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した ( $p<0.001$ )。 全般改善効果 (医師、被験者による評価) ・ いずれも本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した (医師: $p<0.001$ 、被験者: $p<0.001$ )。
安全性	副作用 ・ 本剤群に副作用は発現しなかった。 忍容性 (医師、被験者による評価) ・ 医師による2段階の評価及び被験者による3段階の評価で、本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に優れていた (医師: $p=0.025$ 、被験者: $p=0.015$ )。

### 5.1.3. 臨床試験 (添付資料ト-3)

プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験をドイツで実施した (表 イ-18)。80例の下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例は74例 (本剤群: 36例、プラセボ群: 38例)であった。

有効性評価項目として、浮腫誘発前後の下肢の体積変化、浮腫誘発前後の下肢の周径変化 (ふくらはぎ、踝、足背上部の踵)、自覚症状 (筋緊張、そう痒、浮腫重症度、下肢腫脹、疲労、下肢痛) 及び全般改善効果 (医師による評価) を調査した。また、浮腫誘発前後それぞれの、投与前からの8週間投与後における下肢の体積及び周径の減少量を浮腫抑制効果として評価し、浮腫誘発による下肢の体積及び周径の変化量について、治療前後の差を算出し、浮腫予防効果として評価した。

下肢の体積の浮腫抑制効果は、浮腫誘発前では、本剤群 16.5 mL、プラセボ群 3.8 mL、浮腫誘発後では、本剤群 21.0 mL、プラセボ群-0.2 mLであった。下肢の体積の浮腫予防効果は、本剤群 4.6 mL、プラセボ群-4.1 mLであった。また、下肢の周径のうち、足背上部の踵の周径

で本剤群はプラセボ群と比較して、統計学的に有意な浮腫抑制効果 ( $p<0.01$ ) 及び浮腫予防効果 ( $p<0.001$ ) が示された。自覚症状はいずれも本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した ( $p<0.05$ )。また、全般改善効果に関しても、本剤群の結果はプラセボ群と比較して統計学的に有意に優れていた ( $p<0.05$ )。これらの結果から、本剤は下肢の慢性静脈不全症による浮腫に対する抑制効果及び予防効果を有し、下肢の慢性静脈不全症により生じる自覚症状に対して有効であることが明らかとなった。

安全性評価項目である医師による忍容性の評価では両群間に差が認められなかったことから、本剤の安全性に問題がないことが確認できた。

表 イ-18. ドイツで実施した臨床試験 (添付資料ト-3) の概要

項目	内容
試験の目的	本剤を投与した際の有効性及び安全性のプラセボとの比較
試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象患者	下肢の慢性静脈不全症患者
投与量・投与方法	本剤又はプラセボを1回1カプセル、1日2回、経口投与
投与期間	8週間
解析対象例数	74例 (本剤群: 36例、プラセボ群: 38例)
有効性	下肢の体積変化 ・ 本剤群の浮腫抑制効果は、浮腫誘発前では16.5 mL、浮腫誘発後では21.0 mL、浮腫予防効果は4.6 mLであった。 下肢の周径変化 ・ 本剤群はプラセボ群と比較して、足背上部の腫で統計学的に有意な浮腫抑制効果 ( $p<0.01$ ) 及び浮腫予防効果 ( $p<0.001$ ) が示された。 自覚症状 ・ 「筋緊張」、「そう痒」、「浮腫重症度」、「下肢腫脹」、「疲労」、「下肢痛」について、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した ( $p<0.05$ )。 全般改善効果 (医師による評価) ・ 本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に優れていた ( $p<0.05$ )。
安全性	忍容性 (医師による評価) ・ 両群間に差は認められなかった。

#### 5.1.4. 臨床試験 (添付資料ト-4)

プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験をドイツで実施した (表 イ-19)。40例の下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例は39例 (本剤群: 19例、プラセボ群: 20例) であった。

有効性評価項目として、下肢の体積変化 (朝、夜に測定)、下肢の周径変化 (朝、夜にふくらはぎ、足首を測定)、自覚症状 (両下肢痛、下肢そう痒、疲労、筋緊張、こむらがえり) 及び全般改善効果 (医師、被験者による評価) を調査した。静脈容量への治療の影響を検討するため、下肢の体積は下肢挙上及び動脈血供給遮断 (血流減少固定) 前後を調査した。

本剤群の下肢の体積は、朝・夜、また血流減少固定前後いずれも治療後に減少し、その変化量はプラセボ群に対して統計学的に有意に大きかった ( $p<0.001$ )。なお、両群の静脈容量に差はなかったため、本剤群の下肢の体積の減少は、静脈外の浸出液の減少による浮腫抑制効果

であることが示唆された。ふくらはぎ及び足首の周径変化量は、いずれも夜測定時に本剤群がプラセボ群に対して統計学的に有意に大きかった（ふくらはぎ： $p<0.05$ 、足首： $p<0.01$ ）。こむらえりを除く自覚症状及び医師、被験者が評価した全般改善効果は、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（自覚症状： $p<0.05$ 、全般改善効果： $p<0.001$ ）。これらの結果は、下肢の慢性静脈不全症による浮腫に対する本剤の有効性を示している。

安全性については、本剤群、プラセボ群ともに副作用は発現しなかった。医師、被験者それぞれによる忍容性の評価では、本剤群は全例で著効又は有効と評価された。以上のとおり、本剤の安全性に問題がないことが確認できた。

表 イ-19. ドイツで実施した臨床試験（添付資料ト-4）の概要

項目	内容
試験の目的	本剤を投与した際の有効性及び安全性のプラセボとの比較
試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象患者	下肢の慢性静脈不全症患者
投与量・投与方法	本剤又はプラセボを1回1カプセル、1日2回、経口投与
投与期間	28日間
解析対象例数	39例（本剤群：19例、プラセボ群：20例）
有効性	下肢の体積変化 ・ 本剤群では、朝・夜、血流減少固定前後いずれでも減少し、その減少量は、プラセボ群に対して統計学的に有意に大きかった（ $p<0.001$ ）。 下肢の周径変化 ・ ふくらはぎ、足首の周径減少量は、いずれも夜測定時に、本剤群でプラセボ群に対して統計学的に有意に大きかった（ふくらはぎ： $p<0.05$ 、足首： $p<0.01$ ）。 自覚症状 ・ 「両下肢痛」、「下肢そう痒」、「疲労」、「筋緊張」について、本剤群の結果はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（ $p<0.05$ ）。 全般改善効果（医師、被験者による評価） ・ いずれも本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に優れていた（ $p<0.001$ ）。
安全性	副作用 ・ 本剤群、プラセボ群ともに副作用は発現しなかった。 忍容性（医師、被験者による評価） ・ 両群とも全例が有効以上の評価であった。

### 5.1.5. 臨床試験（添付資料ト-5）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験をドイツで実施した（表 イ-20）。30例の下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例は28例であった。

有効性評価項目として、下肢の周径変化（ふくらはぎ、足首、足背上部の腫）を調査した。投与開始時からの20日間投与後における本剤群及びプラセボ群の下肢の周径は、それぞれ、ふくらはぎでは0.5 cm及び0.1 cm、足首では0.7 cm及び0.3 cm、足背上部の腫では0.8 cm及び0.1 cmの減少を示した。足背上部の腫で認められた本剤群の周径変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（ $p<0.05$ ）。したがって、本剤は下肢の慢性静脈不全症による浮腫に対して有効であることが明らかとなった。

本剤群、プラセボ群いずれも副作用は発現せず、安全性に問題がないことが確認できた。

表 イ-20. ドイツで実施した臨床試験（添付資料ト-5）の概要

項目	内容
試験の目的	本剤を投与した際の有効性及び安全性のプラセボとの比較
試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象患者	下肢の慢性静脈不全症患者
投与量・投与方法	本剤又はプラセボを1回1カプセル、1日2回、経口投与
投与期間	20日間
解析対象例数	28例
有効性	下肢の周径変化 <ul style="list-style-type: none"> <li>足背上部の腫で、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた (<math>p&lt;0.05</math>)。</li> </ul>
安全性	副作用 <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤群、プラセボ群ともに副作用は1例も発現しなかった。</li> </ul>

#### 5.1.6. 臨床試験（添付資料ト-6）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験をドイツで実施した（表 イ-21）。118例の下肢の慢性静脈不全症患者又は下肢静脈瘤患者が本試験に登録され、解析対象例は95例であった。

有効性評価項目として、自覚症状（浮腫、こむらがえり、疼痛、下肢そう痒、疲労・重感）及び全般改善効果（被験者による評価）を調査した。浮腫、こむらがえり、疼痛、及び疲労・重感は、本剤治療の結果がプラセボ治療と比較して統計学的に有意に改善した ( $p<0.05$ )。下肢そう痒は改善傾向がみられた。全般改善効果では、58%の被験者は本剤治療が、20%の被験者はプラセボ治療が優れていると評価し、本剤はプラセボと比較し統計学的に有意に優れていた ( $p<0.01$ )。したがって、本剤は下肢の慢性静脈不全症又は下肢静脈瘤による自覚症状に対して有効であることが確認できた。

本剤服用で2例（1.7%）（胃腸障害、そう痒症）、プラセボ服用で3例（2.5%）（胃腸障害、発疹、末梢性浮腫）が有害事象により治験薬投与を中止したが、発現頻度は両群間で差は認められなかった。以上のとおり、本剤の安全性に問題がないことが確認できた。

表 イ-21. ドイツで実施した臨床試験（添付資料ト-6）の概要

項目	内容
試験の目的	本剤を投与した際の有効性及び安全性のプラセボとの比較
試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験
対象患者	下肢の慢性静脈不全症患者又は下肢静脈瘤患者
投与量・投与方法	本剤又はプラセボを1回1カプセル、1日2回、経口投与
投与期間	各20日間
解析対象例数	95例
有効性	自覚症状 <ul style="list-style-type: none"> <li>「浮腫」、「こむらがえり」、「疼痛」、「疲労・重感」について、本剤治療の結果がプラセボ治療と比較して統計学的に有意に改善した (<math>p&lt;0.05</math>)。</li> </ul> 全般改善効果（被験者による評価） <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤治療の結果はプラセボ治療と比較して統計学的に有意に優れていた (<math>p&lt;0.01</math>)。</li> </ul>
安全性	治験薬投与中止に至った有害事象 <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤：2例（1.7%）、プラセボ：3例（2.5%）。</li> </ul>

### 5.1.7. 臨床試験（添付資料ト-7）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験をドイツで実施した（表イ-22）。233例の下肢静脈瘤患者が本試験に登録され、解析対象例は226例であった。

有効性評価項目として、自覚症状（浮腫、疼痛、こむらがえり、下肢そう痒、疲労・重感）を調査した。浮腫、疼痛、下肢そう痒、及び疲労・重感は、本剤治療の結果がプラセボ治療と比較して統計学的に有意に改善した ( $p<0.05$ )。こむらがえりは改善傾向がみられた。したがって、本剤は下肢静脈瘤による自覚症状に対して有効であることが確認できた。

安全性について、本剤服用で胃腸障害による1例（0.4%）、プラセボ服用で胃腸障害による1例（0.4%）が有害事象のため試験を中止した。以上のとおり、本剤服用による有害事象の発現頻度は低く、また、プラセボ服用による頻度と同程度であることから、本剤の安全性に問題がないことが確認できた。

表 イ-22. ドイツで実施した臨床試験（添付資料ト-7）の概要

項目	内容
試験の目的	本剤を投与した際の有効性及び安全性のプラセボとの比較
試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験
対象患者	下肢静脈瘤患者
投与量・投与方法	本剤又はプラセボを1回1カプセル、1日2回、経口投与
投与期間	各20日間
解析対象例数	226例
有効性	自覚症状 <ul style="list-style-type: none"> <li>「浮腫」、「疼痛」、「下肢そう痒」、「疲労・重感」について、本剤治療がプラセボ治療より統計学的に有意に改善した (<math>p&lt;0.05</math>)。</li> </ul>
安全性	治験薬投与中止に至った有害事象 <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤：1例（0.4%）、プラセボ：1例（0.4%）。</li> </ul>

### 5.1.8. 臨床試験（添付資料トー 8）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験をドイツで実施した（表 イ-23）。52 例の下肢の慢性静脈不全症患者の妊婦が本試験に登録され、解析対象例は 50 例であった。

有効性評価項目として、下肢の体積変化、下肢の周径変化（ふくらはぎ、足首、足背上部の踵）及び自覚症状（疼痛、疲労、腫脹、そう痒）を調査した。下肢の体積、下肢の周径は、浮腫誘発前及び誘発後の値を測定した。

浮腫誘発前の下肢の体積は、本剤治療期間で減少、プラセボ治療期間で増加した。両治療期間の変化量の差は、統計学的に有意であった（ $p<0.01$ ）。浮腫誘発後の体積も浮腫誘発前と同様の結果であった。下肢の周径は、3 部位すべてで、本剤治療期間に減少し、その変化量はプラセボ治療期間の変化量に比べ統計学的に有意な減少を示した。また、調査したすべての自覚症状は、本剤治療期間では改善し、プラセボ治療期間では不変又は悪化した。これらの結果より、本剤での治療により下肢の慢性静脈不全症による浮腫及び自覚症状が改善することが明らかとなった。

安全性について、副作用は、本剤服用では胃腸障害又は潮紅の 5 例（9.6%）、プラセボ服用では胃腸障害 3 例（5.8%）であり、発現頻度に差がなかったことから、本剤の安全性に問題がないことが確認できた。

表 イ-23. ドイツで実施した臨床試験（添付資料トー 8）の概要

項目	内容
試験の目的	本剤を投与した際の有効性及び安全性のプラセボとの比較
試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験
対象患者	下肢の慢性静脈不全症患者の妊婦
投与量・投与方法	本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回、経口投与
投与期間	各 2 週間
解析対象例数	50 例
有効性	下肢の体積変化 ・ 浮腫誘発前の体積は、本剤治療期間に減少し、プラセボ治療期間との変化量の差は、統計学的に有意であり（ $p<0.01$ ）、浮腫誘発後の体積も同様であった。 下肢の周径変化 ・ 本剤治療期間に減少し、プラセボ治療期間の変化量との差は統計学的に有意であった。 自覚症状 ・ 「疼痛」、「疲労」、「腫脹」、「そう痒」について、本剤治療期間では改善し、プラセボ治療期間では不変又は悪化を示した。
安全性	副作用 ・ 本剤：5 例（9.6%）、プラセボ：3 例（5.8%）。

## 5.2. 本邦における臨床試験成績の概要（添付資料ト-9）

非対照の一般臨床試験を実施した（表 イ-24）。72例の下肢の静脈還流障害患者が本試験に登録され、解析対象例は70例であった。

有効性評価項目として、下肢の周径変化（膝頭下縁、ふくらはぎ、足首）、下肢の体積変化、自覚症状（重感、疼痛、疲労（だるさ）、つっぱり感、そう痒、夜間のこむらがえり、知覚異常、むずむず感、熱感）及び全般改善効果（医師、被験者による評価）を調査した。

投与開始時からの12週間投与後における下肢の周径はいずれも減少し、その変化量はそれぞれ膝頭下縁0.09 cm、ふくらはぎ0.07 cm及び足首0.20 cmであった。投与開始時からの12週間投与後における下肢の体積変化量は10.06 cm<sup>3</sup>の減少であり、統計学的に有意な改善を認めた（ $p=0.015$ ）。自覚症状のVASスコアは、夜間のこむらがえりの12週時を除き、すべての症状で継続的に減少した。また、そう痒の8週時を除き、すべての症状、評価時期（4、8、12週時）で投与開始時からのVASスコアの変化量に統計学的に有意な差が認められた（ $p<0.05$ ）。12週時の全般改善効果の改善割合は、医師による評価では70.1%、被験者による評価では88.1%であり、本剤の有効性が確認できた。

安全性については、有害事象の発現例数は11例であった。副作用は5例（軟便2例、便秘1例、悪心1例、局所腫脹1例）に発現したが、重篤な副作用は報告されなかった。副作用の発現割合は7.1%であり、いずれも軽度又は中等度の副作用であったことから、日本人における本剤の安全性に問題がないことが確認できた。なお、本治験には20歳未満の未成年5例及び65歳以上の高齢者3例が組み入れられたが、いずれの患者にも副作用は発現しなかった。

表 イ-24. 本邦で実施した臨床試験（添付資料ト-9）の概要

項目	内容
試験の目的	本剤のむくみ及びむくみに伴う自覚症状を有する下肢の静脈還流障害患者に対する安全性及び有効性の確認
試験デザイン	非対照試験
対象患者	下肢の静脈還流障害患者
投与量・投与方法	本剤を1回1カプセル、1日2回、経口投与
投与期間	12週間
解析対象例数	70例
有効性	下肢の周径変化 ・ 12週間投与後で膝頭下縁が0.09 cm、ふくらはぎが0.07 cm、足首が0.20 cm減少した。 下肢の体積変化 ・ 12週間投与後で統計学的に有意に減少した（ $p=0.015$ ）。 自覚症状 ・ 「重感」、「疼痛」、「疲労」、「つっぱり感」、「そう痒」、「夜間のこむらがえり」、「知覚異常」、「むずむず感」、「熱感」の4、8、12週時で（そう痒の8週時を除く）統計学的に有意に改善した（ $p<0.05$ ）。 全般改善効果（医師、被験者による評価） ・ 12週時の改善割合は、医師では70.1%、被験者では88.1%であった。
安全性	副作用 ・ 5例5件（7.1%）。

### 5.3. 本剤を用いて実施したその他の臨床試験（参考資料ト-1~6）

前述の臨床試験に加え、本剤に関する臨床試験が外国で多数実施され、下肢の慢性静脈不全症患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されている（表 イ-25）。

表 イ-25. 外国において実施された本剤の臨床試験の一覧（表 イ-15 の臨床試験を除く）

試験デザイン	対象患者	投与期間	治療	解析対象例数	資料番号
無作為化部分的二重盲検 プラセボ・陽性対照 並行群間比較試験	下肢の慢性静脈不全症患者	16 週間	本剤	143	参考資料ト-1
			ストッキング圧迫	142	
			プラセボ	70	
無作為化二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー試験	下肢静脈瘤患者	各 3 週間	本剤	96	参考資料ト-2
			プラセボ		
無作為化二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー試験	妊娠による下肢静脈瘤患者又は慢性静脈不全症に伴う下肢静脈瘤患者	各 2 週間	本剤	20	参考資料ト-3
			プラセボ		
無作為化二重盲検 陽性対照 並行群間比較試験	下肢の慢性静脈不全症患者	8 週間	本剤	50	参考資料ト-4
			Daflon <sup>1)</sup>	50	
無作為化二重盲検 陽性対照 並行群間比較試験	閉経後の下肢の慢性静脈不全症患者	12 週間	本剤	51	参考資料ト-5
			Venoruton ( 1,000 ) <sup>2)</sup>	51	
			Venoruton ( 1,000-500 ) <sup>2)</sup>	35	
無作為化非盲検 陽性対照 並行群間比較試験	下肢の慢性静脈不全症患者	4 週間	本剤	20	参考資料ト-6
			Pycnogenol <sup>3)</sup>	20	

- 1) 柑橘類由来のフラボノイドであるジオスミン及びヘスペリジンを有効成分とし、慢性静脈不全症の症状、急性の痔疾症状の効能・効果を有する製剤
- 2) オキセルチンを有効成分とし、慢性静脈不全症の症状、痔疾等の効能・効果を有する製剤  
( 1,000 ) : オキセルチン 1,000 mg を 12 週間投与  
( 1,000-500 ) : オキセルチン 1,000 mg を 4 週間投与後、500 mg に減量して 8 週間投与
- 3) フランス海岸松樹皮エキスを有効成分とし、慢性静脈不全症等に対する効果が報告されている製剤

### 5.4. まとめ

外国で実施した複数の比較臨床試験の結果は、下肢の慢性静脈不全症患者に対して本剤が有効であること、及び本剤の安全性に問題がないことを示している。また、本邦で実施した非対照試験において、副作用の発現頻度は外国で実施した臨床試験と同程度であること、重篤な副作用が認められなかったこと、及び日本人に特有な事象が発現していないことから、本剤は日本人に対して高い安全性を有することが明らかとなった。有効性についても本邦で実施した臨床試験の結果は外国での臨床試験結果と同様であった。さらに、1968年5月1日から2010年4月5日までの本剤の販売カプセル数<sup>14,30-33</sup>から推定すると、その期間中の本剤服用者数は■■■■万人に達しており、本剤は販売実績も豊富である。以上の結果は、本剤が本邦でも有用性の高い要指導・一般用医薬品になり得ることを示している。

## 6. 要指導・一般用医薬品としての本剤の有用性

前述のとおり、一次性下肢静脈瘤の患者数は日本人の人口に換算すると 4,300 万人に上り、皮膚潰瘍等の皮膚病変が認められた患者を除いても約 3,000 万人が罹患していることが推定できる。一方、厚生労働省の患者調査による下肢静脈瘤患者数 26,000 人と推定患者数との間には大きな乖離がある。これは、一次性下肢静脈瘤は我慢できる程度の苦痛であり、生命予後には関係が少なく<sup>34</sup>、また、疾患に対する罹患者の知識も不足しているため<sup>35</sup>、医療機関を受診する者が少ないと考えられる。

しかし、一次性下肢静脈瘤は未治療のまま放置された場合には必ず増悪し、疾患後期には色素沈着、潰瘍等の症状を併発することがある<sup>28</sup>。下肢静脈瘤患者の QOL は健常人に比べ低下しており、特に、慢性静脈不全症の最終像でもある静脈性の潰瘍は罹患者の QOL を著しく低下させるとの報告がある<sup>36,37</sup>。一次性下肢静脈瘤は、罹患者の多くが就労年齢に発症しているため、労働力損失が大きいと考えられている<sup>35</sup>。また、罹患者の大部分は下肢のだるさ、腫脹等の自覚症状を伴うことが多いため、積極的に治療する必要があり、低侵襲の治療法であることが重要と考えられている<sup>24</sup>。

外国では、慢性静脈不全症に対する薬物療法は保存的治療に位置付けられており<sup>25</sup>、罹患者自らが判断して使用する一般用医薬品が普及している（表 イ-4）。一方、本邦では 2013 年に本剤の同種同効品であるアンチスタックス（表 イ-13）が発売されたものの、それまでに軽度の静脈還流障害に対処する一般用医薬品は存在していない。したがって、本剤を要指導・一般用医薬品として提供することは、軽度の疾患に対処する手段が増加するため、開発の意義は大きいと考える。

本剤とアンチスタックスを直接比較した臨床試験は認められないが、それぞれの有効成分について記載されている Community herbal モノグラフでは同等の効能・効果が認められ、外国では両製剤とも慢性静脈不全症の諸症状を改善する一般用医薬品として貢献している。加えて、本剤の有効成分は欧米のガイドライン<sup>25</sup>で慢性静脈不全症に対する薬物療法として推奨され、本剤は 40 年以上もの間、慢性静脈不全症患者の健康に寄与し続けている。今般、日本人を対象とした本剤の臨床試験を実施した結果、十分な有効性及び安全性が確認できたため、本邦でも有用な要指導・一般用医薬品になり得るものと考えた。以上のことから、下肢の軽度の静脈還流障害による諸症状に悩む日本人に対し、QOL 改善に資する新たな選択肢や治療の機会を提供することができる本剤の必要性は高いと考える。

また、むくみや下肢のだるさ等が下肢の軽度の静脈還流障害による症状と知らずにいる人も多数存在する、すなわち、下肢の軽度の静脈還流障害に対する一般生活者の認識は未だ不足しているため、罹患者に対する啓発も重要である。そのため、本剤を要指導・一般用医薬品として提供することは、軽度のうちから疾患に対処することの重要性を啓発する機会の増加に繋げることができ、意義は大きいと考える。

## 7. 適正使用及び安全性確保のための方策

### 7.1. 本剤服用の自己判断

本剤の効能・効果としては、一般生活者が理解しやすい表現等を鑑み、「軽度の静脈還流障害」による「足のむくみ、むくみに伴う足の諸症状」としている。本剤の使用にあたっては、本剤の対象疾患について服用希望者が十分に理解し、服用希望者自ら本剤の服用対象であるかを判断できることが重要である。すなわち、下肢に生じたむくみの原因が静脈還流障害ではなく、むくみを呈する別の疾患である場合、その服用希望者自らが本剤の服用対象外であることを判断できる必要がある。また、要指導・一般用医薬品の対象外となる重度の慢性静脈不全症が疑われる場合も同様である。

むくみは全身性と局所性に大別される<sup>38</sup> (図 イ-2)。全身性のむくみを呈する疾患としては、主に心不全等の心臓病、肝硬変等の肝臓病、ネフローゼ症候群や腎不全等の腎臓病等が挙げられる。本剤は下肢に生じるむくみを対象としているため、全身性のむくみを呈する疾患との判別は容易である。心臓病、腎臓病等の病初期には、下肢に限局してむくみが生じることもあるが<sup>39</sup>、これらの疾患の典型的な症状である息切れ、倦怠感等を確認することで、本剤の服用可否を判断できる。一方、局所性のむくみのうち、静脈還流障害と同じく下肢に限局してむくみを呈する疾患はリンパ浮腫である。リンパ浮腫は、罹患者の9割以上が乳癌や子宮癌等の手術時にリンパ節切除や放射線治療後に発生する続発性の疾患であるため<sup>40</sup>、服用前の適切な注意喚起によりリンパ浮腫患者を除外することは可能である。加えて、激しい痛みや皮膚病変等を有する人を対象外とすることで、症状が進行した慢性静脈不全症等の可能性が除外できる。

したがって、以上の項目等を確認事項としたセルフチェックシートを提供することで、服用希望者は自らの症状が軽度の静脈還流障害による下肢のむくみであることを的確に判断することが可能である (図 イ-3)。また、本剤の服用対象とは異なる疾患等の可能性がある者に対して、薬剤師が医療機関の受診を勧奨する際にもセルフチェックシートは活用でき、他の疾患の早期発見・早期治療につながる。

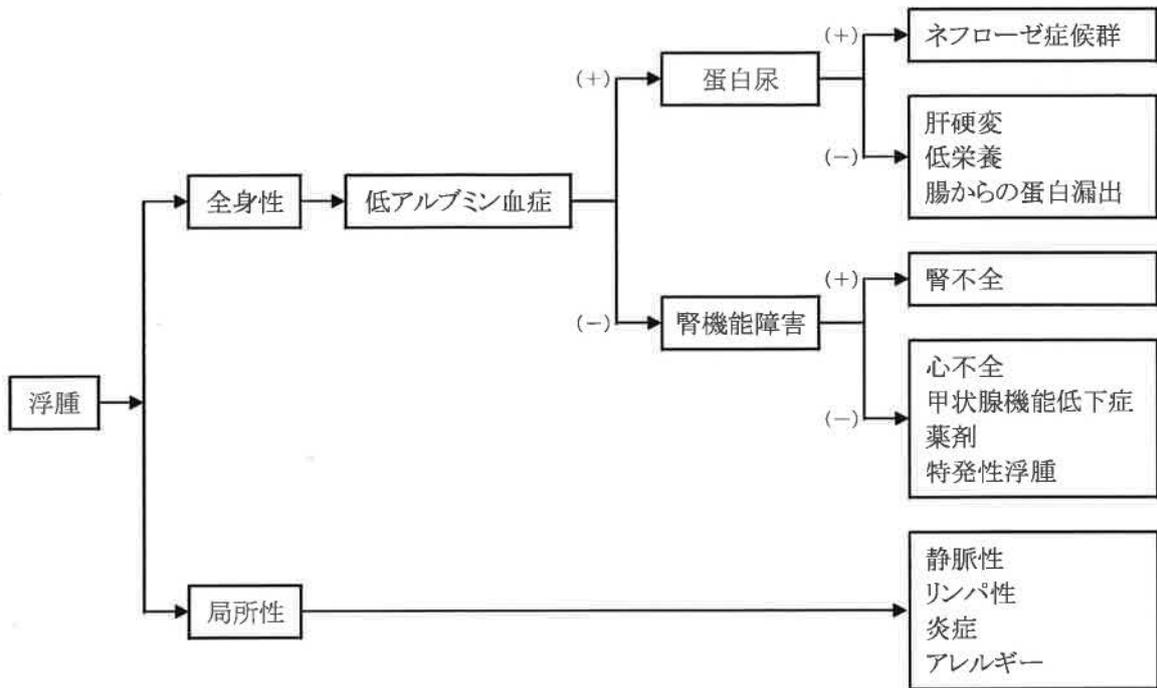


図 イ-2. むくみを呈する疾患の鑑別

・ 古谷隆一, ほか. 臨床医. 2001;27(10):2336-2340. ( 図 4 ) 一部改変

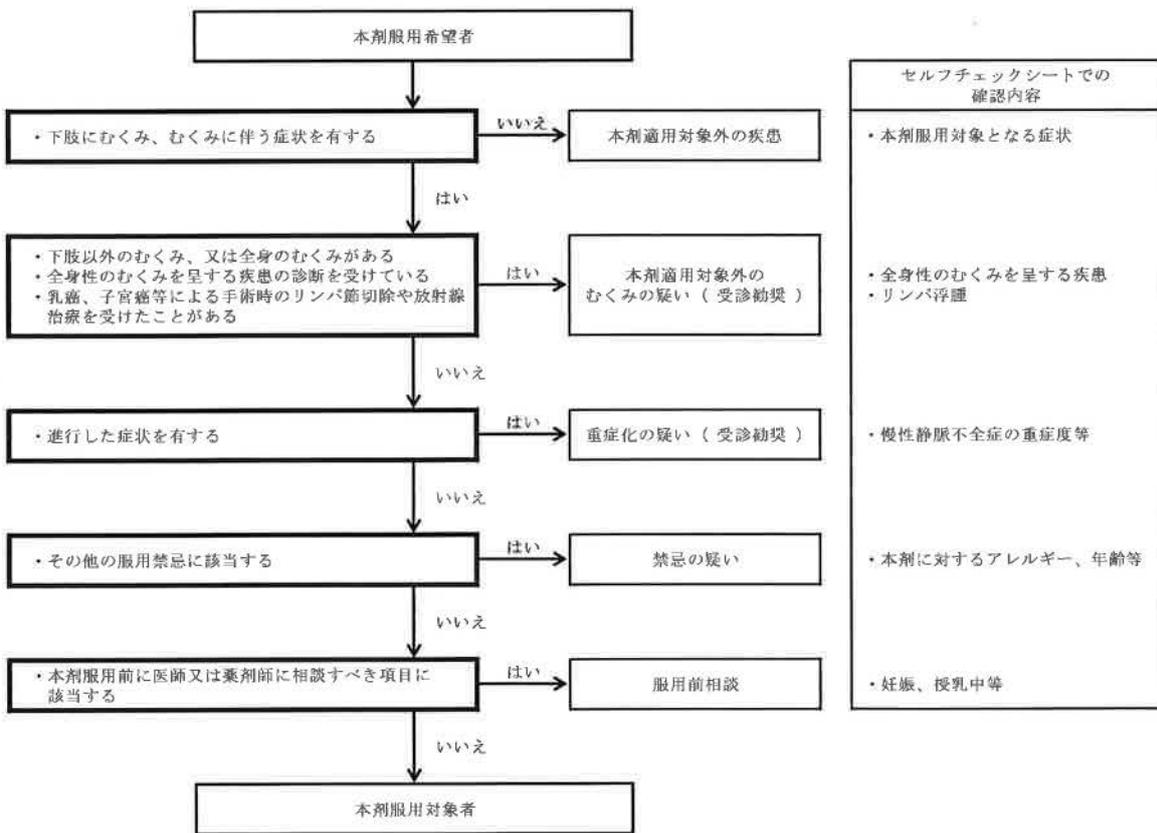


図 イ-3. 本剤服用希望者用セルフチェックのダイアグラム

## 7.2. 情報提供

本剤の服用対象者に、本剤を適正に服用させ、また、本剤服用による安全性及び有効性を確保するために、本剤服用の際の注意点がわかりやすく記載された使用者向け情報提供資料を提供する。この資料には、効能・効果や使用上の注意に関する解説、静脈還流障害に関する説明等の、本剤及び本剤の対象疾患に関する情報だけではなく、運動の重要性や長時間の立位又は座位を避けることの必要性等の日常生活指導等を以下のとおり記載する。

- (1) 歩く習慣をつける
- (2) 長時間立ったままや座ったままの姿勢を続けないように心がける
- (3) 正座をできるだけ避ける
- (4) 局所的に足を締めつけない
- (5) クッションなどを用いて、足を心臓より少し高めにして寝る
- (6) スキンケアを行い、足を清潔に保つ

また、薬剤師に対しては、本剤のより詳細な情報に加え、本剤の臨床試験成績等の学術情報や安全性や有効性に関する学術情報、静脈還流障害以外に下肢のむくみを生じる疾患の情報等、薬剤師が本剤の服用に関する情報提供や医療機関への受診勧奨を促進するための情報を記載する（表 イ-26）。また、本剤を販売する薬剤師を対象とし、服用対象者の本剤の適正使用推進のための講習会等を開催する予定である。

表 イ-26. 類似の症状を呈する他の疾患の薬剤師への情報提供及びその対応

類似の症状、又は他の疾患等	対応
足以外のむくみ、又は全身にむくみのある人。	足以外の部位又は全身にむくみが認められる場合には、心臓病、肝臓病、腎臓病、内分泌系疾患などに起因するむくみである可能性がありますので、本剤を販売しないでください。また、医療機関を受診するようにご指導ください。
足に激しい痛み、出血、色素沈着、びらんのある人。また、足の皮膚が褐色調に変化したり、硬くなった人。	足に激しい痛み、出血、色素沈着、皮膚潰瘍などが認められる場合は、症状の重症化又は静脈血栓症の疑いを考慮する必要があります。また、静脈性浮腫やリンパ浮腫が進行すると皮膚が褐色調に変化したり、硬化が認められることがあります。このような症状が認められた場合は、本剤を販売しないでください。また、医療機関を受診するようにご指導ください。 なお、皮膚潰瘍については、早期症状であり、服用者が理解しやすい「びらん」を記載し注意喚起しています。
次の診断を受けた人。 心臓病、肝臓病、高血圧、腎臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、動脈硬化症	心臓病、肝臓病、腎臓病、糖尿病、甲状腺機能障害などは、全身性のむくみが生じる主な原因です。また、高血圧は心臓病や腎臓病が原因となっている可能性があります。また、動脈硬化症などは、足の痛みの原因となる可能性があります。これら疾患の診断を受けた人には、本剤を販売しないでください。また、医療機関を受診するようにご指導ください。
乳癌、子宮癌等の手術（リンパ節切除）や放射線治療を受けたことがある人。	乳癌や子宮癌の手術時に癌細胞の転移の可能性を踏まえて、リンパ節の切除などの外科手術を受けた人や、放射線治療を受けた人は、リンパ管が閉塞してむくみが生じるリンパ浮腫であるおそれがあります。リンパ浮腫の可能性が考えられる人には、本剤を販売しないでください。また、医療機関を受診するようにご指導ください。
次の症状がある人。 息切れ、動悸、倦怠感、黄疸、尿量減少、血尿、貧血	心臓病、腎臓病、肝臓病、甲状腺機能障害などの全身性浮腫を生じる疾患であっても、病初期の段階ではむくみが下肢に限局してあらわれることがあります。そのため、下肢のむくみであっても、これらの疾患を示唆する自覚症状を伴う場合は注意が必要です。服用者がわかりやすい自覚症状としては、心臓病では息切れや動悸、倦怠感が、肝臓病では倦怠感や黄疸が、腎臓病では尿量減少や血尿が、甲状腺機能障害では倦怠感や貧血が挙げられます。したがって、これらの自覚症状を伴わないか確認し、必要に応じて医師に相談するようにご指導ください。

## 8. 同種同効品

本剤の添付文書（案）と、以下の同種同効品の添付文書の記載内容を比較した。

- 1) 軽度の静脈還流障害（静脈の血流が滞ること）による足のむくみ改善薬として本邦で承認されたアンチスタックス（表 イ-27）
- 2) 本邦のセイヨウトキノキ種子エキスを配合した内服用剤（表 イ-28）
- 3) ドイツ、スイス及びオーストリアで一般用医薬品として販売されている本剤（表 イ-29）

表 イ-27. 本剤とアンチスタックスの比較

販売名		ベルフェミン (本剤)	アンチスタックス
製造販売元		(ゼリア新薬工業)	エスエス製薬
承認年月日		—	2011年1月21日
成分・分量 (1日量中)		セイヨウトチノキ種子エキス 552 mg (トリテルペングリコシドを 100 mg 含有、 原生薬換算 2.65 g)	赤ブドウ葉乾燥エキス混合物 450 mg (赤ブドウ葉乾燥純エキス 360 mg に相当)
効能・効果		軽度の静脈還流障害 (静脈の血流が滞ること) による次の諸症状の改善: 足 (ふくらはぎ、足首など) のむくみ、 むくみに伴う足のだるさ・重さ・疲れ・つ っぱり感・痛み	軽度の静脈還流障害 (静脈の血流が滞ること) による次の諸症状の改善: 足 (ふくらはぎ、足首など) のむくみ、 むくみに伴う足のだるさ・重さ・疲れ・つ っぱり感・痛み
用法・ 用量	対象 年齢	成人 (18 歳以上)	成人 (20 歳以上)
	用量	1 回 1 カプセル、 1 日 2 回朝夕食前に服用	1 回 2 カプセル、 1 日 1 回朝服用
用法・用量に 関連する注意		定められた用法・用量を守って毎日服用すること。	用法・用量を厳守すること。
		4 週間位服用しても症状がよくなる場合は、医師又は薬剤師に相談すること。また、症状の改善がみられても 12 週間 (約 3 ヶ月) を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談すること。	—
		—	食前・食後にかかわらず服用できる。
しては いけないこと		服用しないこと	
		本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。	本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
		18 歳未満の人。	20 歳未満の人。
		足以外のむくみ、又は全身にむくみのある人。 (心臓病、肝臓病、腎臓病、内分泌系疾患等の病気による場合があるので、医療機関を受診すること。)	足以外のむくみ、又は全身にむくみのある人。 (心臓病、肝臓病、腎臓病、内分泌系疾患等の病気による場合があるので、医療機関を受診すること。)
		足に激しい痛み、出血、色素沈着、びらんのある人。また足の皮膚が褐色調に変化したり、硬くなった人。 (血栓ができている場合や、症状が重症化している場合があるので、医療機関を受診すること。)	足に激しい痛み、出血、色素沈着、びらんのある人。また足の皮膚が褐色調に変化したり、硬くなった人。 (血栓ができている場合や、症状が重症化している場合があるので、医療機関を受診すること。)
次の診断を受けた人。 心臓病、肝臓病、高血圧、腎臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、動脈硬化症		次の診断を受けた人。 心臓病、肝臓病、高血圧、腎臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、脳血管障害、動脈硬化症	

表 イ-27. 本剤とアンチスタックスの比較 ( 続き )

販売名		ベルフェミン ( 本剤 )	アンチスタックス
製造販売元		( ゼリア新薬工業 )	エスエス製薬
承認年月日		—	2011年1月21日
服用しないこと ( 続き )	—	乳癌、子宮癌等の手術 ( リンパ節切除 ) や放射線治療を受けたことがある人。	乳癌、子宮癌等の手術 ( リンパ節切除 ) や放射線治療を受けたことがある人。
		抗血小板剤 ( アスピリン、チクロピジン塩酸塩等 )、抗凝血剤 ( ワルファリン、ヘパリン等 )、血栓溶解剤 ( ウロキナーゼ等 ) で治療を受けている人。	抗血小板剤 ( アスピリン、チクロピジン塩酸塩等 )、抗凝血剤 ( ワルファリン、ヘパリン等 )、血栓溶解剤 ( ウロキナーゼ等 ) で治療を受けている人。
		—	妊婦、妊娠していると思われる人又は妊娠を希望する人。 ( 妊娠中の服用については、安全性が十分確認されていない。 )
服用しないこと ( 続き )	本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないこと	アスピリンを含有するかぜ薬・解熱鎮痛薬	かぜ薬、解熱鎮痛薬
服用しないこと ( 続き )	本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は避けること	—	授乳中の人 ( 授乳中の服用については、安全性が十分に確認されていない。 )
相談すること	服用前に医師又は薬剤師に相談すること	医師の治療を受けている人。	医師の治療を受けている人。
		高齢者。	60歳以上の人。
		妊婦又は妊娠していると思われる人。	—
		授乳中の人。	—
		薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。	薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
		次の症状のある人。 息切れ、動悸、倦怠感、黄疸、尿量減少、血尿、貧血	次の症状のある人。 息切れ、動悸、倦怠感、黄疸、尿量減少、血尿、貧血

表 イ-27. 本剤とアンチスタックスの比較 ( 続き )

販売名		ペルフェミン ( 本剤 )	アンチスタックス
製造販売元		( ゼリア新薬工業 )	エスエス製薬
承認年月日		—	2011年1月21日
相談すること ( 続き )	医師又は薬剤師に相談すること	服用後、次の症状があらわれた場合。 皮膚：発疹・発赤、かゆみ 消化器：吐き気・嘔吐 精神神経系：めまい、頭痛 循環器：頻脈、血圧上昇 その他：不正出血	服用後、次の症状があらわれた場合。 皮膚：発疹・発赤、かゆみ 消化器：吐き気・嘔吐、腹部不快感、腹痛 精神神経系：めまい、不安 ( 落ちつきがない、気分不快等 ) 循環器：動悸 その他：粘膜出血 ( 鼻血、歯ぐき等からの出血 )、胸苦しさ、血圧上昇 ( めまい、頭痛、肩こり )
	医師又は薬剤師に相談すること	服用後、次の症状があらわれ、このような症状の持続又は増強がみられた場合。 下痢、胃・腹部不快感 むくみ等の症状が悪化した場合や全身性のむくみがあらわれた場合。	服用後、次の症状があらわれ、このような症状の持続又は増強がみられた場合。 便秘、口のかわき むくみ等の症状が悪化した場合や全身性のむくみがあらわれた場合。
	薬剤師に相談すること	—	3週間位服用しても症状がよくなる場合。
	医師又は薬剤師に相談すること	—	症状の改善がみられても12週間 ( 約3ヵ月 ) を超えて服用する場合。

表 イ-28. 本剤と本邦のセイヨウトチノキ種子エキスを配合した内服用剤の比較

販売名		ベルフェミン (本剤)	ベノスタジンカプセル	内服ボラギノール EP
製造販売元		(ゼリア新薬工業)	日本新薬	天藤製薬
承認年月日		—	1965年7月6日	1993年6月4日
分類		—	医療用医薬品	一般用医薬品 (第2類)
成分・分量 (1日量中)		セイヨウトチノキ種子エキス 552 mg (トリテルペングリコシドを 100 mg 含有、原生薬換算 2.65 g)	セイヨウトチノキ種子エキス 150 mg (最大量)	セイヨウトチノキ種子エキス 100 mg (原生薬換算 600 mg) ボタンビエエキス 300 mg (原生薬換算 1,200 mg) シコン水製エキス 300 mg (原生薬換算 900 mg) ビタミン E 酢酸エステル 100 mg
効能・効果		軽度の静脈還流障害 (静脈の血流が滞ること) による次の諸症状の改善: 足 (ふくらはぎ、足首など) のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・疲れ・つっぱり感・痛み	術後・外傷後の腫脹、痔核の症状 (出血、疼痛、腫脹、痒感) の緩解	次の場合の症状の緩和: 痔核 (いぼ痔)、きれ痔、痔出血
用法・用量	対象年齢	成人 (18 歳以上)	—	成人 (15 歳以上)
	用量	1 回 1 カプセル、 1 日 2 回朝夕食前に服用	1 回 20~50 mg、 1 日 3 回経口投与	1 回 1 包、 1 日 2 回服用
用法・用量に関連する注意		定められた用法・用量を守って毎日服用すること。	—	用法・用量を厳守すること。
		4 週間位服用しても症状がよくなる場合は、医師又は薬剤師に相談すること。また、症状の改善がみられても 12 週間 (約 3 ヶ月) を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談すること。	—	—
		カプセルの取り出し方 図のようにカプセルの入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用すること。(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる。)	—	—

表 イ-28. 本剤と本邦のセイヨウトチノキ種子エキスを配合した内服用剤の比較 ( 続き )

販売名	ペルフェミン ( 本剤 )	ペノスタジンカプセル	内服ボラギノール EP	
製造販売元	( ゼリア新薬工業 )	日本新薬	天藤製薬	
承認年月日	—	1965年7月6日	1993年6月4日	
分類	—	医療用医薬品	一般用医薬品 ( 第2類 )	
してはいけないこと	服用しないこと	本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。	—	本剤または本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
		18歳未満の人。	—	—
		足以外のむくみ、又は全身にむくみのある人。 ( 心臓病、肝臓病、腎臓病、内分泌系疾患等の病気による場合があるので、医療機関を受診すること。 )	—	—
		足に激しい痛み、出血、色素沈着、びらんのある人。また足の皮膚が褐色調に変化したり、硬くなった人。 ( 血栓ができていたり、症状が重症化している場合があるので、医療機関を受診すること。 )	—	—
		次の診断を受けた人。 心臓病、肝臓病、高血圧、腎臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、動脈硬化症	—	—
		乳癌、子宮癌等の手術 ( リンパ節切除 ) や放射線治療を受けたことがある人。	—	—
	抗血小板剤 ( アスピリン、チクロピジン塩酸塩等 )、抗凝血剤 ( ワルファリン、ヘパリン等 )、血栓溶解剤 ( ウロキナーゼ等 ) で治療を受けている人。	—	—	
用しないこと	本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないこと	アスピリンを含有するかぜ薬・解熱鎮痛薬	—	—

表 イ-28. 本剤と本邦のセイヨウトチノキ種子エキスを配合した内服用剤の比較 ( 続き )

販売名	ベルフェミン ( 本剤 )	ベノスタジンカプセル	内服ボラギノール EP		
製造販売元	( ゼリア新薬工業 )	日本新薬	天藤製薬		
承認年月日	—	1965年7月6日	1993年6月4日		
分類	—	医療用医薬品	一般用医薬品 ( 第2類 )		
相談すること	服用前に医師又は薬剤師に相談すること	医師の治療を受けている人。	—	医師の治療を受けている人。	
		高齢者。	—	—	
		妊婦又は妊娠していると思われる人。	—	妊婦又は妊娠していると思われる人。	
		授乳中の人。	—	—	
		薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。	—	薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。	
		次の症状がある人。 息切れ、動悸、倦怠感、黄疸、尿量減少、血尿、貧血	—	—	
	—	—	次の診断を受けた人。 フェニルケトン尿症		
	医師又は薬剤師に相談すること	直ちに服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること	服用後、次の症状があらわれた場合。 皮膚：発疹・発赤、かゆみ 消化器：吐き気・嘔吐 精神神経系：めまい、頭痛 循環器：頻脈、血圧上昇 その他：不正出血	副作用 胃腸：悪心・嘔吐、食欲不振、下痢等 ( ときに )	服用後、次の症状があらわれた場合。 皮膚：発疹・発赤、かゆみ 消化器：食欲不振、吐き気・嘔吐
			—	—	1ヵ月位服用しても症状がよくなる場合。
	医師又は薬剤師に相談すること	服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること	服用後、次の症状があらわれ、このような症状の持続又は増強がみられた場合。 下痢、胃・腹部不快感	—	服用後、次の症状があらわれ、このような症状の持続又は増強がみられた場合。 下痢
			むくみ等の症状が悪化した場合や全身性のむくみがあった場合。	—	—

表 イ-29. 本邦の本剤とドイツ、スイス及びオーストリアにおける本剤の比較

販売名		ベルフェミン (本剤)	Venostasin retard	Phlebostasin Kapseln	Venosin retard 50mg-Kapseln
			添付資料イー1	参考資料イー1	参考資料イー2
製造販売元		(ゼリア新薬工業)	Klinge Pharma (ドイツ)	Takeda Pharma (スイス)	Klinge Pharma (オーストリア)
成分・分量 (1日量中)		セイヨウトチノキ 種子エキス 552 mg (トリテルペングリ コシドを 100 mg 含 有、原生薬換算 2.65 g)	セイヨウトチノキ 種子抽出物 480~580 mg (4.5~5.5:1) エスシンとして換 算したトリテルペ ングリコシド 100 mg に相当	セイヨウトチノキ 種子抽出物 480~580 mg (4.5~5.5:1) エスシンとして換 算したトリテルペ ングリコシド 100 mg に相当	β-エスシンとして換 算したトリテルペ ングリコシド 100 mg に相当する セイヨウトチノキ 種子エキス
効能・効果		軽度の静脈還流障 害(静脈の血流が 滞ること)による 次の諸症状の改善: 足(ふくらはぎ、 足首など)のむく み、むくみに伴う足 のだるさ・重さ・疲 れ・つっぱり感・痛 み	下肢静脈疾患(慢 性静脈不全症)の 症状(例えば、下肢 の疼痛・重感、夜間 のこむらがえり、そ う痒、下肢腫脹)の 治療	静脈瘤の症状(例 えば、下肢疼痛、下 肢重感、夜間のこむ らがえり、緊満感を 伴う下肢腫脹、組織 内体液貯留(静脈 疾患の浮腫))の補 助療法	次の下肢静脈疾患 による機能不全 (慢性静脈不全症の 症状): 下肢疼痛、重感、 そう痒、夜間のこむ らがえり、下肢腫 脹、緊満感、下肢疲 労感、体液貯留(浮 腫)のような症状 を伴う静脈瘤、静脈 炎症(静脈炎、血栓 性静脈炎)
用法・用量	対象 年齢	成人(18歳以上)	成人	成人 (小児と青少年の服 用については、安全 性が検証されてい ない)	18歳未満は服用 しない
	用量	1回1カプセル、 1日2回朝夕食前に 服用	1回1カプセル、 1日2回朝夕食前服 用	1回1カプセル、 1日2回朝夕食前服 用	1回1カプセル、 1日2回朝夕食前服 用

表 イ-29. 本邦の本剤とドイツ、スイス及びオーストリアにおける本剤の比較 ( 続き )

販売名	ベルフェミン ( 本剤 )	Venostasin retard	Phlebostasin Kapseln	Venosin retard 50mg-Kapseln
		添付資料イー1	参考資料イー1	参考資料イー2
製造販売元	( ゼリア新薬工業 )	Astellas Pharma ( ドイツ )	Takeda Pharma ( スイス )	Astellas Pharma ( オーストリア )
用法・用量に 関連する注意	定められた用法・用量を守って毎日服用すること。	説明に従って正しく服用すること。	記載されている用量又は医師が処方した用量に従うこと。	—
	4 週間位服用しても症状がよくなる場合、医師又は薬剤師に相談すること。また、症状の改善がみられても12 週間 ( 約 3 カ月 ) を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談すること。	4 週間服用しても症状が改善しない場合は医師に相談すること。	3~4 週間服用しても症状が改善しない場合は医師に相談すること。	症状が改善しない場合は医師に相談すること。
		医師に相談した後に長期間服用が可能。	—	原則として、服用期間に関する時間的制限はない。
	カプセルの取り出し方 図のようにカプセルの入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用すること。( 誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる。 )	—	—	—

表 イ-29. 本邦の本剤とドイツ、スイス及びオーストリアにおける本剤の比較 ( 続き )

販売名	ペルフェミン ( 本剤 )	Venostasin retard	Phlebostasin Kapseln	Venosin retard 50mg-Kapseln
		添付資料イー1	参考資料イー1	参考資料イー2
製造販売元	( ゼリア新薬工業 )	Astellas Pharma ( ドイツ )	Takeda Pharma ( スイス )	Astellas Pharma ( オーストリア )
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">してはいけないこと</p> <p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">服用しないこと</p>	本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。	セイヨウトチノキ種子エキス又は本剤の他の成分に対する過敏症 ( アレルギー ) がある人。	本剤の成分に対する過敏症がある人。	本剤の有効成分又は他の成分に対する過敏症がある人。
	18歳未満の人。	—	—	18歳未満は服用しない。
	足以外のむくみ、又は全身にむくみのある人。 ( 心臓病、肝臓病、腎臓病、内分泌系疾患等の病気による場合があるので、医療機関を受診すること。 )	心不全や腎機能障害の徴候があらわれた場合、医師に相談する。	—	—
	足に激しい痛み、出血、色素沈着、びらんのある人。また足の皮膚が褐色調に変化したり、硬くなった人。 ( 血栓ができている場合や、症状が重症化している場合があるので、医療機関を受診すること。 )	異常に強い下肢の症状、特に腫脹、皮膚変色、緊満感、熱感、疼痛があらわれた場合、直ちに医師に相談する。 ( 静脈不全と関連する重度の疾患 ( 下肢静脈血栓症 ) の徴候である恐れがある。 )	—	異常に強い腫脹、皮膚変色、緊満感、熱感、疼痛などの症状が突然あらわれた場合、服用には注意が必要。 ( 重度の疾患 ( 下肢静脈血栓症 ) の徴候である恐れがあるため、直ちに医師の診察を受ける。 )
	次の診断を受けた人。 心臓病、肝臓病、高血圧、腎臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、動脈硬化症	—	—	—
	乳癌、子宮癌等の手術 ( リンパ節切除 ) や放射線治療を受けたことがある人。	—	—	—
	抗血小板剤 ( アスピリン、チクロピジン塩酸塩等 )、抗凝血剤 ( ワルファリン、ヘパリン等 )、血栓溶解剤 ( ウロキナーゼ等 ) で治療を受けている人。	血液凝固阻害薬の効果が強くなることがある。	—	血液凝固阻害薬の効果が強くなることがある。

表 イ-29. 本邦の本剤とドイツ、スイス及びオーストリアにおける本剤の比較 ( 続き )

販売名		バルフェミン ( 本剤 )	Venostasin retard	Phlebostasin Kapseln	Venosin retard 50mg-Kapseln
			添付資料イー1	参考資料イー1	参考資料イー2
製造販売元		( ゼリア新薬工業 )	Astellas Pharma ( ドイツ )	Takeda Pharma ( スイス )	Astellas Pharma ( オーストリア )
してはいけないこと ( 続き )	本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないこと	アスピリンを含有するかぜ薬・解熱鎮痛薬	-	-	-
		医師の治療を受けている人。	医師が処方した下肢包帯装着、補助ストッキング着用、冷水浴などの他の非侵襲的措置は厳守する。	-	-
相談すること	服用前に医師又は薬剤師に相談すること	-	他の医薬品を服用している人は、本剤の服用前に医師又は薬剤師に相談する。	他の医薬品を服用している人は、本剤の服用前に医師、薬剤師又は薬店主に相談する。	他の医薬品を服用している人は、本剤の服用前に医師又は薬剤師に相談する。
		高齢者。	-	-	-
		-	-	他の疾患がある人。	-
		妊婦又は妊娠していると思われる人。	妊婦は服用しない。	妊婦。( 医師に相談してから服用 )	妊婦。( 医師に相談してから服用 )
		授乳中の人。	授乳中の人には服用しない。	授乳中の人。( 医師に相談してから服用 )	授乳中の人。( 医師に相談してから服用 )
		薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。	-	アレルギーがある人。	-
		次の症状がある人。 息切れ、動悸、倦怠感、黄疸、尿量減少、血尿、貧血	-	-	-

表 イ-29. 本邦の本剤とドイツ、スイス及びオーストリアにおける本剤の比較 ( 続き )

販売名	ベルフェミン ( 本剤 )	Venostasin retard	Phlebostasin Kapseln	Venosin retard 50mg-Kapseln	
		添付資料イー 1	参考資料イー 1	参考資料イー 2	
製造販売元	( ゼリア新薬工業 )	Astellas Pharma ( ドイツ )	Takeda Pharma ( スイス )	Astellas Pharma ( オーストリア )	
相談すること ( 続き )	直ちに服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること	服用後、次の症状があらわれた場合。 特に出血が認められた場合。 皮膚：発疹・発赤、かゆみ 消化器：吐き気・嘔吐 精神神経系：めまい、頭痛 循環器：頻脈、血圧上昇 その他：不正出血	服用後、次の症状、特に出血が認められた場合。 消化器：悪心、嘔吐、下痢、胃腸不快感 ( 少ない ) 神経系：めまい、頭痛 ( 少ない ) 過敏症反応：皮膚過敏症反応 ( そう痒、発疹 ) ( まれ )、重篤なアレルギー反応 ( 出血を伴うことがある ) ( 極めてまれ ) 生殖器：不正出血 ( 極めてまれ ) 心血管：心拍数の増加 ( 頻脈 )、血圧上昇 ( 極めてまれ )	次の症状があらわれた場合。 皮膚刺激 ( 発疹、発赤、そう痒 )	服用後、次の症状がひどい場合。( 服用中止の規定なし ) 消化器：悪心、胃腸不快感 ( 極めてまれ ) 神経系：めまい、頭痛 ( 極めてまれ ) 過敏症：そう痒、アレルギー反応 ( 極めてまれ ) 生殖器：不正出血 ( 極めてまれ ) 血管障害：心拍数の増加、血圧上昇 ( 極めてまれ )
		過敏症の初期の徴候 ( 例えば発疹 ) があらわれた場合、服用を中止する。			
相談すること	服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること	服用後、次の症状があらわれ、このような症状の持続又は増強がみられた場合。 下痢、胃・腹部不快感	軽度の胃腸不快感があらわれた場合、本剤を食事とともに服用することを推奨する ( 服用中止の規定なし )。	服用後、次の症状があらわれた場合、本剤を食事とともに服用することを推奨する ( 服用中止の規定なし )。 軽度の胃腸不快感	軽度の胃腸不快感があらわれた場合、本剤を食事とともに服用することを推奨する ( 服用中止の規定なし )。
		むくみ等の症状が悪化した場合や全身性のむくみがあった場合。	本剤の服用により症状が悪化した場合。( 服用中止の規定なし )	—	本剤の服用により症状が悪化した場合。( 服用中止の規定なし )

表 イ-29. 本邦の本剤とドイツ、スイス及びオーストリアにおける本剤の比較 ( 続き )

販売名	ベルフェミン ( 本剤 )	Venostasin retard	Phlebostasin Kapseln	Venosin retard 50mg-Kapseln
		添付資料イー1	参考資料イー1	参考資料イー2
製造販売元	( ゼリア新薬工業 )	Astellas Pharma ( ドイツ )	Takeda Pharma ( スイス )	Astellas Pharma ( オーストリア )
その他	製剤の作用 の強さ	—	本剤の作用が強すぎる又は弱すぎると感じた場合、医師又は薬剤師に相談する。	本剤の作用が強すぎる又は弱すぎると感じた場合、医師、薬剤師又は薬店主に相談する。
	その他の 副作用	—	添付文書に記載のない副作用があらわれた場合、医師又は薬剤師に相談する。	添付文書に記載のない副作用があらわれた場合、医師又は薬剤師に相談する。
	機械 操作等	—	特に注意する必要はない。	—
	過量服用	—	過剰量を服用した場合、既知の副作用である吐き気が強くなることもあり、さらに嘔吐や下痢を引き起こす可能性があるため、治療の必要性を医師に相談する。	過剰量を服用した場合、既知の副作用である吐き気が強くなることもあり、さらに嘔吐や下痢を引き起こす可能性があるため、治療の必要性を医師に相談する。
	忘れ 服用	—	2 倍量を服用せず、添付文書の記載又は医師の指示に従って服用する。	—
	服用 中止	—	服用を中断又は早期中止しても危険性はない。	—

## 9. 添付資料・参考資料一覧

資料番号	資料名
添付資料イ-1	Venostasin retard ( ドイツ ) 添付文書及びその日本語訳
参考資料イ-1	Phlebostasin Kapseln ( スイス ) 添付文書及びその日本語訳
参考資料イ-2	Venosin retard 50mg-Kapseln ( オーストリア ) 添付文書及びその日本語訳

## 10. 引用文献

- 1 Zhang Z, et al. *Pharmaceutical Crops*. 2010;1:24-51.
- 2 In: 健康産業新聞社/「ハーブ」プロジェクトチーム, editors. *薬用ハーブの機能研究*. 東京: 健康産業新聞社; 1999. p. 116-121.
- 3 Bombardelli E, et al. *Fitoterapia*. 1996;67(6):483-552.
- 4 In: World Health Organization, editors. *WHO monographs on selected medicinal plants volume 2*. 2002. p. 137-148.
- 5 Guillaume M, et al. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(1):25-35.
- 6 *Deutsches Arzneibuch*. Eingestellter Rosskastaniensamentrockenextrakt. 2010.
- 7 *Deutsches Arzneibuch*. Rosskastaniensamen. 2007.
- 8 In: Blumenthal M, editors. *The Complete German Commission E monographs*. Boston: Integrative Medicine Communications; 1998. p. 148-149.
- 9 *Community herbal monograph on Aesculus Hippocastanum L., Semen*. London. European Medicines Agency; 16 July 2009.
- 10 In: Vasisht K, editors. *Trade and production of herbal medicines and natural health products*. Trieste: ICS-UNIDO; 2002. p. 8-10.
- 11 *Dietary Supplement Label Database [database on the Internet]*. U.S.: National Institutes of Health. [cited 2014/4/24]. Available from: <http://www.dsld.nlm.nih.gov/dsld/rptQSearch.jsp?item=Horse+chestnut&db=adslid>
- 12 厚生労働省: 諸外国における医薬品販売制度等について [homepage on the Internet]. cMinistry of Health, Labour and Welfare [cited 2014/10/23]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/02/s0210-3d.html#2-2>
- 13 *Assessment Report on Aesculus Hippocastanum L., Semen*. London. European Medicines Agency; 16 July 2009.
- 14 *Periodic Safety Update Report For Active Substance: Horse Chestnut Seed Dry Extract/Aescin*.
- 15 In: 折井正博, editors. *下肢静脈瘤ハンドブックー診断・治療の最前線ー*. 初版. 東京: 医歯薬出版; 2002. p. 64-70.

- 16 In: 折井正博, editors. 下肢静脈瘤ハンドブックー診断・治療の最前線ー. 初版. 東京: 医歯薬出版; 2002. p. 149-155.
- 17 In: 星野俊一, editors. 静脈疾患診療の実際. 初版. 東京: 文光堂; 1999. p. 2-5.
- 18 佐戸川弘之. 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.6 循環器症候群 (第2版) (III)ーその他の循環器疾患を含めてー. 第2版. 大阪: 日本臨牀社; 2008. p. 536-539.
- 19 In: 折井正博, editors. 下肢静脈瘤ハンドブックー診断・治療の最前線ー. 初版. 東京: 医歯薬出版; 2002. p. 21-23.
- 20 岡本宏之, ほか. Orthopaedics. 2004;17(12):59-63.
- 21 平井正文, ほか. 脈管学. 1988;28(6):415-420.
- 22 Carpentier P H, et al. J Vasc Surg. 2004;40(4):650-659.
- 23 In: 岩井武尚, editors. 最新テクニック 下肢静脈瘤の診療. 初版. 東京: 中山書店; 2008. p. 20-28.
- 24 坂田雅宏, ほか. 静脈学. 2004;15(1):51-57.
- 25 Nicolaidis A N, et al. Int Angiol. 2008;27(1):1-59.
- 26 Ramelet A A, et al. Clin Hemorheol Microcirc. 2005;33:309-319.
- 27 杉山悟. 静脈学. 2012;23(3):221-226.
- 28 In: 折井正博, editors. 下肢静脈瘤ハンドブックー診断・治療の最前線ー. 初版. 東京: 医歯薬出版; 2002. p. 142-148.
- 29 In: 岩井武尚, editors. 最新テクニック 下肢静脈瘤の診療. 初版. 東京: 中山書店; 2008. p. 148-162.
- 30 Venostasin retard: Safety Report. [REDACTED]
- 31 Venostasin retard: Safety Update Report. [REDACTED]
- 32 Periodic Safety Update Report For: Venostasin Retard. [REDACTED]
- 33 Periodic Safety Update Report for Horse Chestnut Seed Extract Brand names: Venostasin retard, Venostat. [REDACTED]
- 34 In: 折井正博, editors. 下肢静脈瘤ハンドブックー診断・治療の最前線ー. 初版. 東京: 医歯薬出版; 2002. p. 138-141.
- 35 坂田雅宏. 日職災医誌. 2004;52(4):231-234.
- 36 Smith J J, et al. J Vasc Surg. 1999;30(4):710-719.
- 37 八巻隆, ほか. 創傷. 2011;2(2):52-57.
- 38 古谷隆一, ほか. 臨床医. 2001;27(10):2336-2340.
- 39 In: 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会, editors. 臨床検査のガイドライン JSLM2012. 2012. p. 83-87.
- 40 廣田彰男. がんに伴う症状とその管理 No.5 体液貯留ーリンパ浮腫. 東京: 協和企画; 2008. p. 1-6.