

(新聞発表用)

1	販 売 名	ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL ポリドカスクレロール 1%注 2mL ポリドカスクレロール 3%注 2mL
2	一 般 名	ポリドカノール
3	申 請 者 名	堺化学工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ポリドカスクレロール0.5%注2mL (17ﾌﾟﾙ (2mL) 中ポリドカノール10mg含有) ポリドカスクレロール1%注2mL (17ﾌﾟﾙ (2mL) 中ポリドカノール20mg含有) ポリドカスクレロール3%注2mL (17ﾌﾟﾙ (2mL) 中ポリドカノール60mg含有)
5	用 法 ・ 用 量	ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL 直径 1mm 未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.1～0.5mL を基準として静脈瘤内に 1 箇所又は 2 箇所以上投与する。なお、1 回の総投与量は 2mg/kg 以下とする。 1 回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として 1 週間後とする。 ポリドカスクレロール 1%注 2mL 直径 1mm 以上 3mm 未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5～1mL を基準として静脈瘤内に 1 箇所又は 2 箇所以上投与する。なお、1 回の総投与量は 2mg/kg 以下とする。 1 回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として 1 週間後とする。 ポリドカスクレロール 3%注 2mL 直径 3mm 以上 8mm 以下の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5～1mL を基準として静脈瘤内に 1 箇所又は 2 箇所以上投与する。なお、1 回の総投与量は 2mg/kg 以下とする。 1 回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として 1 週間後とする。
6	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
7	備 考	本剤は界面活性作用を有する注射剤であり、一次性下肢静脈瘤の硬化退縮を効能・効果として申請したものである。

年 月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号
873329

〔貯 法〕 室温保存
〔使用期限〕 外箱に表示の期限内に使用すること。

	0.5%	1%	3%
承認番号			
薬価収載	年 月		
販売開始	年 月		
国際誕生	1966年 5月		

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

下肢静脈瘤硬化剤

ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL <0.5%ポリドカノール製剤> Polidocasklerol 0.5%Inj. 2mL
 ポリドカスクレロール 1%注 2mL <1%ポリドカノール製剤> Polidocasklerol 1%Inj. 2mL
 ポリドカスクレロール 3%注 2mL <3%ポリドカノール製剤> Polidocasklerol 3%Inj. 2mL

注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警 告】

- 1) 動脈内へ使用しないこと。
〔切断の必要があるかもしれない重篤な壊死が起こることが外国の使用例で報告されている。〕
- 2) 本剤投与により、肺塞栓、深部静脈血栓等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので、症状等注意深く観察し、発症が疑われた場合は適切な処置を行うこと。
- 3) 本剤は下肢静脈瘤硬化療法に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 1) 深部静脈血栓症を有する、あるいは血栓症の既往のある患者。〔既存の深部静脈血栓症の悪化、あるいは血栓形成のおそれがある。〕
- 2) 動脈性血行障害を有する患者 (動脈硬化又は糖尿病性細小血管症の患者を含む)。
〔末梢血管病変が悪化するおそれがある。〕
- 3) 歩行の困難な患者。〔下肢の運動によって避け得る深部静脈障害を生ずるおそれがある。〕
- 4) 多臓器障害あるいはDIC (播種性血管内血液凝固症候群) 状態の患者。
〔全身状態が悪いので障害が起こり易い。〕
- 5) 経口避妊薬を服用している患者。〔血栓形成のおそれがある。〕
- 6) 抗凝固剤、抗血小板剤を服用している患者。〔血栓形成が抑制・阻害されるおそれがある。〕
- 7) 重篤な心疾患のある患者。〔障害が悪化するおそれがある。〕
- 8) ショックあるいは前ショック状態にある患者。〔ショックによる障害を起こし易い。〕
- 9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
- 10) 気管支喘息の患者。〔硬化剤によるアレルギー反応を起こし易い。〕
- 11) 妊婦又は妊娠の疑われる患者。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 12) 投与部位並びにその周辺に炎症又は潰瘍のある患者。
〔催炎作用により既存炎症の悪化、また潰瘍部よりの出血のおそれがある。〕

【組成・性状】

		ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL (1アンプル 2mL 中)	ポリドカスクレロール 1%注 2mL (1アンプル 2mL 中)	ポリドカスクレロール 3%注 2mL (1アンプル 2mL 中)
成分・分量	ポリドカノール	10mg	20mg	60mg
	添加物	エタノール (96%) 84mg、リン酸水素ナトリウム二水和物、リン酸二水素カリウム		
	性状	無色澄明の液		
	pH	6.8~7.8		
	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 3	約 3	約 4

【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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

直径 8mm を超える一次性下肢静脈瘤に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

【用法・用量】

1. ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL

直径 1mm 未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.1~0.5mL を基準として静脈瘤内に 1 箇所又は 2 箇所以上投与する。なお、1 回の総投与量は 2mg/kg 以下とする。

1 回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として 1 週間後とする。

2. ポリドカスクレロール 1%注 2mL

直径 1mm 以上 3mm 未満の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5~1mL を基準として静脈瘤内に 1 箇所又は 2 箇所以上投与する。なお、1 回の総投与量は 2mg/kg 以下とする。

1 回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として 1 週間後とする。

3. ポリドカスクレロール 3%注 2mL

直径 3mm 以上 8mm 以下の一次性下肢静脈瘤を対象に、1 穿刺あたり 0.5~1mL を基準として静脈瘤内に 1 箇所又は 2 箇所以上投与する。なお、1 回の総投与量は 2mg/kg 以下とする。

1 回の処置で治療が終了しない場合、次回の投与は原則として 1 週間後とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1) 投与方法

静脈針又は翼状針を静脈瘤内に穿刺して血液の逆流等で瘤内に穿刺されていることを確認し、ポリドカスクレロール 1%注 2mL、ポリドカスクレロール 3%注 2mL を投与する場合はまず生理食塩液等を注入し瘤内の血液をなるべく除外したのち、本剤を注入後、直ちに枕子等で圧迫後弾力包帯又は弾力ストッキングを装着し、投与部位の血管内皮を接着させ、積極的に歩行させるか、屈伸運動を行い、深部静脈血栓形成の防止に努める。

ゆっくり注入し、注入量は必要最小限にとどめること。

2) 投与後処置

弾力包帯又は弾力ストッキングを用い、圧迫は最低 1 週間行う。圧迫 1 週間後に下肢検査を行う。血栓切除術はこの時点で行う。その後弾力ストッキングで約 1 カ月間圧迫する。

3) 3%製剤では、有害事象の発現頻度が比較的高く、患者の選択も含め、慎重に投与すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

(参考)

静脈瘤径	使用薬剤	患者体重 (kg)	1 日上限 投与量 (mL)
直径 1mm 未満	ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL	50kg	20.0 mL
		60kg	24.0 mL
		70kg	28.0 mL
直径 1mm 以上 3mm 未満	ポリドカスクレロール 1%注 2mL	50kg	10.0 mL
		60kg	12.0 mL
		70kg	14.0 mL
直径 3mm 以上 8mm 以下	ポリドカスクレロール 3%注 2mL	50kg	3.3 mL
		60kg	4.0 mL
		70kg	4.6 mL

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 心疾患のある患者。〔用量依存性の血圧降下作用（心拍数減少、心伝導系抑制作用）によると考えられるショックのおそれがある。〕
- 2) 重篤な肝障害、腎障害のある患者。〔障害が悪化するおそれがある。〕
- 3) 発熱のある患者。〔原疾患があるため、障害を起こし易い。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 患者の選択にあたっては、下肢静脈瘤硬化療法の適応患者（一次性下肢静脈瘤患者）であることを確認し、医療上の必要性を十分に勘案した上で本剤投与の是非を判断すること。
- 2) ときに、ショック、深部静脈血栓、肺塞栓等の重篤な症状を起こすことがあるので、下肢静脈瘤硬化療法施行に際しては、十分に問診を行うとともに、患者の全身状態を観察し、異常が生じた場合直ちに中止し、適切な処置を行う。使用に際しては、救急処置がとれるようにすること。また肺塞栓が疑われる場合は、早急に精査の上、血栓溶解剤投与などの処置を行うこと。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麻酔剤	麻酔剤の心臓に対する作用（抗不整脈作用）を増強することがある。	本剤は当初、麻酔剤として開発されたものであり、本剤の心拍数減少、心伝導系抑制作用により、相互に心機能抑制作用を増強させることが考えられる。

4. 副作用

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の総評価症例 301 例中副作用が報告されたのは 146 例 (48.5%)、212 件であった。その主なものは癌内血栓 95 件 (31.6%)、色素沈着 79 件 (26.2%) であり、その他水疱 7 件 (2.3%)、皮下出血 6 件 (2.0%)、異常感覚 6 件 (2.0%)、掻痒 3 件 (1.0%)、浮腫 3 件 (1.0%)、発赤 3 件 (1.0%) 等であった（承認申請時）。

臨床検査値異常として本剤との因果関係が否定できないものは、CK 上昇 4/195 (2.1%)、中性脂肪上昇 4/229 (1.7%)、CRP 上昇 3/198 (1.5%)、尿蛋白異常 2/219 (0.9%)、白血球減少 2/244 (0.8%)、LDH 上昇 2/249 (0.8%)、 γ -GTP 上昇 2/243 (0.8%) 低下 1/243 (0.4%)、ヘモグロビン低下 1/244 (0.4%)、ALP 低下 1/247 (0.4%)、総コレステロール上昇 1/249 (0.4%) 低下 1/249 (0.4%)、プロトロンビン時間短縮 1/223 (0.4%) であった（承認申請時）。

1) 重大な副作用（頻度不明）

(1) アナフィラキシー様症状

外国においてアナフィラキシーショックにより致命的な転帰をたどることが報告されているので、投与時から観察を十分に行い、喘息発作、血圧低下、意識消失、全身性蕁麻疹、血管浮腫（眼瞼浮腫等）、呼吸困難等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 血栓塞栓症

肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、投与後の観察を十分に行い、呼吸困難、息切れ、胸部不快感等の異常が認められた場合には早急に精査の上、血栓溶解剤投与などの適切な処置を行い、次の投与を中止すること。

(3) 心停止、循環虚脱

外国において心停止により致命的な転帰をたどること及び循環虚脱が報告されているので、投与時から観察を十分に行い、息切れ、動悸、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 肺水腫

肺水腫があらわれることがあるので、投与後の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行い、次回の投与を中止すること。

(5) 錯乱

錯乱があらわれることがあるので、投与後の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行い、次回の投与を中止すること。

(6) 局所組織障害（壊死、瘤内血栓、色素沈着）

外国で周囲の組織に注射した場合、局所組織障害（壊死）を起こしたとの報告があるので、投与後の局所の観察を十分に行い、異常が認められた場合には次回の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の臨床試験では、瘤内血栓の発現率は高濃度ほど高く0.5%製剤で10.2%、1%製剤で37.5%、3%製剤で56.1%、色素沈着は0.5%製剤で16.9%、1%製剤で34.7%、3%製剤で24.4%であった。

2) その他の副作用

(1) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上又は 頻度不明	1~5%未満	1%未満
皮膚	瘤内血栓、色素沈着、アレルギー性皮膚反応*、血腫*	水疱、皮下出血、異常感覚、掻痒、浮腫、発赤	静脈炎、皮膚炎、びらん、疼痛、圧痛、痂皮、湿疹
血液			白血球減少、ヘモグロビン低下、プロトロン時間短縮
肝臓		中性脂肪上昇	LDH 上昇、γ-GTP 上昇・低下、AL-P 低下、総コレステロール上昇・低下
腎臓			尿蛋白
その他	頭痛*、片頭痛*、錯感覚*、めまい*、胸痛*、悪心*、嘔気*、視覚障害*、味覚異常*、多毛症*、発熱*、ほてり*、血圧低下*	CRP 上昇、CK 上昇	

※：頻度不明

(2) ポリドカノールによる内視鏡的食道静脈瘤硬化療法でショック及びDIC（播種性血管内血液凝固症候群）の発現が報告されている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

〔動物実験（ウサギ）において、器官形成期の投与により胚胎児死亡率の増加及び胎児体重の低下が報告されている。〕

2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

〔動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. その他の注意

動物実験（ラット、イヌ）で溶血に起因すると考えられる血液学的検査異常が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

一次性下肢静脈瘤患者にポリドカノールを 1.62~1.88mg/kg 静脈瘤内に投与したとき、血漿中ポリドカノールは投与直後に最高血中濃度を示した後、速やかに消失した。投与後3時間までの半減期は0.94~1.27時間であった。

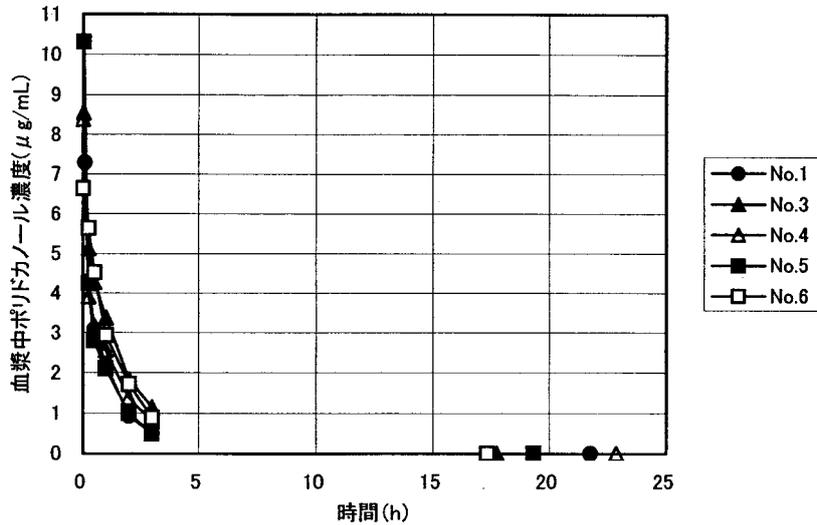


図1 ポリドカノールを下肢静脈瘤患者に単回静脈瘤内投与したときの血中濃度推移
(投与量 1.62~1.88mg/kg、n=5)

2. 分布 (参考: ラットでのデータ)²⁾

雄ラットに¹⁴C-ポリドカノールを 2mg/kg 静脈内に単回投与したとき、各組織中の放射活性は最初の測定時間である投与後5分で最も高く、特に副腎、肝臓および腎臓に、ついで脾臓、心臓および下顎腺で高濃度を示した。いずれの組織も投与後168時間には投与後5分の濃度の7%以下に減少した。

3. 代謝 (参考: ラットおよび *in vitro* 試験でのデータ)^{2,3)}

ラットに¹⁴C-ポリドカノールを 2mg/kg 静脈内に単回投与したとき、血漿中に未変化体が投与後5分で血漿中放射エネルギーの53%を示した後、速やかに減少し、2時間後には血漿中放射エネルギーの8.5%となった。

ヒト型チトクローム P450 発現系マイクロソームを用いた *in vitro* 試験から、チトクローム P450 の CYP3A4 による代謝がみられた。

4. 排泄 (参考: ラットでのデータ)²⁾

ラットに¹⁴C-ポリドカノールを 2mg/kg 静脈内に単回投与したとき、48時間以内にほとんど排泄され、主たる排泄経路は尿および糞中であつた。

哺育ラットの乳汁中放射能濃度は投与後30分に最高濃度を示したのち、6時間から48時間まで半減期17時間で消失し、投与後48時間には最高濃度の12%にまで減少した。

【臨床成績】⁴⁾

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の総評価症例 301 例中、該当濃度で静脈瘤消失効果の判定が行われた 155 例についての臨床試験の概要はつぎのとおりである。

1. 静脈瘤治療効果

薬剤濃度	静脈瘤径	症例数	有効率 ^{注)}
0.5%	1mm 未満	50 例	44/50 (88.0%)
1%	1mm 以上 3mm 未満	66 例	63/66 (95.5%)
3%	3mm 以上	39 例	39/39 (100%)

注) 有効率：静脈瘤治療効果（1 回投与で静脈瘤が 50%以上縮小）を示した症例の割合

・効果判定は硬化療法の 1 ヶ月後に行っており、その後の再発に関する情報は収集していない。

【薬効薬理】

1. 血管内皮細胞障害作用

1) ウサギ耳介静脈に対する作用 (*in vivo*)

静脈内投与後の圧迫処置なしでは、0.5%ポリドカノールで血栓形成とそれに続く器質化（血栓が肉芽組織で置き換えられていく）がみられたが 30 日後には再疎通した。1%ポリドカノールでは投与後 60 日後まで投与血管の消失が認められたが、潰瘍の形成がみられた^{5,6)}。

投与後の圧迫処置により血栓の形成は抑制された⁷⁾。

2) イヌ足皮下静脈に対する作用 (*in situ*)

1%ポリドカノールをヒト血液で希釈した各種濃度のポリドカノールを 30 秒間暴露させたところ、0.9 ~1%のポリドカノール濃度で血管内皮細胞障害および血栓形成がみられた⁸⁾。

3) 培養血管内皮細胞に対する作用 (*in vitro*)

ウシ肺動脈内皮細胞由来株化細胞⁹⁾およびヒト臍帯静脈内皮細胞¹⁰⁾に対して濃度依存的な細胞障害作用がみられた。血清による希釈により細胞障害作用は減弱された。

2. 作用機序

本剤の主成分ポリドカノールは分子内に疎水性部分（ドデシル基）と親水性部分（ポリオキシエチレン基）をもつ非イオン性の界面活性剤である。本剤はポリドカノールが有する界面活性作用により細胞膜を障害することで血管内皮細胞を障害すると考えられる¹⁰⁾。下肢静脈瘤硬化療法において本剤は、血管内皮細胞を障害することにより内皮皮下組織の露出を起し、圧迫により過剰な血栓形成を抑制しながら障害された血管を線維化することで、静脈瘤を退縮させるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ポリドカノール

化学名：polyethylene glycol monododecyl ether

分子式： $C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_nH$ n：約 9

平均分子量：約 600

性状：ポリドカノールは無色又は微黄色の澄明な液、又は白色のワセリン様、若しくはろう状の固体である。メタノール、無水エタノールに極めて溶けやすく、水に溶けやすい。

【包 装】

ポリドカスクレロール 0.5%注 2mL : 2mL×5 アンプル
ポリドカスクレロール 1%注 2mL : 2mL×5 アンプル
ポリドカスクレロール 3%注 2mL : 2mL×5 アンプル

【主要文献】

- 1) ~5) 社内資料
- 6) MP Goldman et al. : Sclerosing Agents in the Treatment of Telangiectasia. Arch Dermatol 123; 1196-1201 (1987)
- 7) 社内資料
- 8) R Kasukawa et al. : Excerpta Medica International Congress Series 794; 75-84 (1988)
- 9) 社内資料
- 10) 折笠和栄 : 食道静脈瘤硬化剤 (ethanolamine oleate, Aethoxysklerol 及び純エタノール) の血管内皮細胞障害機序に関する研究

【文献請求先】

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 10 番 11 号 ゼリア新薬工業株式会社 医薬部

〔発 売 元〕 ゼリア新薬工業株式会社 東京都中央区日本橋小舟町 10 番 11 号
〔製造販売元〕 堺化学工業株式会社 大阪府河内長野市松ヶ丘中町 1330-1
(輸 入 元)
〔製 造 元〕 クロイスラー Co. GmbH (ドイツ)