

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ザイヤフレックス注射用
[一 般 名] コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）
[申 請 者 名] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 6 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 27 年 5 月 18 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]	ザイヤフレックス注射用
[一 般 名]	コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）
[申 請 者 名]	旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にコラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）0.9mg を含有する用時溶解注射剤 ¹
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]	
（日 本 名）	コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）は、 <i>Clostridium histolyticum</i> が産生するクラス I 及びクラス II コラゲナーゼの混合物である。クラス I 及びクラス II コラゲナーゼは、それぞれ、1,008 個及び 991 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。
（英 名）	Collagenase (<i>Clostridium Histolyticum</i>) is a mixture of class I and class II collagenases produced in <i>Clostridium histolyticum</i> . The class I and class II collagenases are consisting of 1,008 and 991 amino acid residues each.
[構 造]	別紙 1 及び別紙 2 のとおり
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

¹ 表示量 0.58mg が採取可能となるよう過量充填されており、溶解液が添付されている

アミノ酸配列

クラス I コラゲナーゼ

IANTNSEKYD FEYLNGLSYT ELTNLIKNIK WNQINGLFNY STGSQKFFGD
 KNRVQAIINA LQESGRITYA NDMKGIETFT EVLRAGFYLG YYNDGLSYLN
 DRNFQDKCIP AMIAIQKNPN FKLGTAVQDE VITSLGKLIG NASANAEEVN
 NCVPVLKQFR ENLNQYAPDY VKGTAVNELI KGIEFDFSGA AYEKDVKTMP
 WYGKIDPFIN ELKALGLYGN ITSATEWASD VGIYYLSKFG LYSTNRNDIV
 QSLEKAVDMY KYGKIAFVAM ERITWDYDGI GSNGKKVDHD KFLDDAEKHY
 LPKTYTDFNG TFIIRAGEKV SEEKIKRLYW ASREVKSQFH RVVGNDKALE
 VGNADDVLTM KIFNSPEEYK FNTNINGVST DNGGLYIEPR GTFYTYERTP
 QQSIFSLEEL FRHEYTHYLQ ARYLVDGLWG QGPFEKNRL TWFDEGTAEF
 FAGSTRTSGV LPRKSILGYL AKDKVDHRYL LKKTLSNGYD DSDWMFYNYG
 FAVAHYLYEK DMPTFIKMNK AILNTDVKSY DEIIKKLSDD ANKNTEYQNH
 IQELADKYQG AGIPLVSDDY LKDHGYKKAS EVYSEISKAA SLTNTSVTAE
 KSQYFNTFTL RGTYTGETSK GEFKDWDEMS KKLDGTLESL AKNSWSGYKT
 LTAYFTNYRV TSDNKVQYDV VFHGVLTDNA DISNNKAPIA KVTGPSTGAV
 GRNIEFSGKD SKDEDGKIVS YDWDFGDGAT SRGKNSVHAY KKTGTYNVTL
 KVTDDKGATA TESFTIEIKN EDTTTPITKE MEPNDDIKEA NGPIVEGVTV
 KGDLNGSDDA DTFYFDVKED GDVTIELPYS GSSNFTWLVIY KEGDDQNHIA
 SGIDKNNISKV GTFKATKGRH YVFIYKHDSA SNISYSLNIK GLGNEKLKEK
 ENNDSSDKAT VIPNFNTTMQ GSSLGDDSRD YYSFEVKEEG EVNIELDKKD
 EFGVTWTLHP ESNINDRITY GQVDGNKVSN KVKLRPGKYY LLVYKYSKSG
 NYELRVNK

分子式：

$C_{5101}H_{7775}N_{1329}O_{1610}S_{14}$: 113,926.16

アミノ酸配列

クラス II コラゲナーゼ

```

AVDKNNATAA VQNESKRYTV SYLKTLNYYD LVDLLVKTEI ENLPDLFQYS
SDAKEFYGNK TRMSFIMDEI GRRAPQYTEI DHKGIPTLVE VVRAGFYLGf
HNKELNEINK RSFKERVIPS ILAIQKNPNF KLGTEVQDKI VSATGLLAGN
ETAPPEVVNN FTPIIQDCIK NMDRYALDDL KSKALFNVLA APTYDITEYL
RATKEKPENT PWYGKIDGFI NELKKLALYG KINDNNSWII DNGIYHIAPL
GKLHSNNKIG IETLTEVMKI YPYLSMQHLQ SADQIERHYD SKDAEGNKIP
LDKFKKEGKE KYCPKTYTFD DGKVIKAGA RVEEEKVKRL YWASKEVNSQ
FFRVYGIDKP LEEGNPDDIL TMVIYNSPEE YKLNSVLYGY DTNNGGMYIE
PDGTFFTYER KAEESTYTLE ELFRHEYTHY LQGRYAVPGQ WGRTKLYDND
RLTWYEEGGA ELFAGSTRTS GILPRKSIVS NIHNTTRNNR YKLSDTVHSH
YGASFEFYNY ACMFMDMYN KDMGILNKLN DLAKNNDVDG YDNYIRDLSS
NHALNDKYQD HMQERIDNYE NLTVPFVADD YLVRHAYKNP NEIYSEISEV
AKLKDAKSEV KKSQYFSTFT LRGSYTGAS KGKLEDQKAM NKFIDDSLKK
LDTYSWSGYK TLTAYFTNYK VDSSNRVTYD VVFHGYLPNE GDSKNSLPYG
KINGTYKGTE KEKIKFSSEG SFDPDGKIVS YEWDFGDGNK SNEENPEHSY
DKVGTYTVKL KVTDDKGESS VSTTTAEIKD LSENKLPVIY MHVPKSGALN
QKVVFYGGKT YDPDGSIAGY QWDFGDGSDF SSEQNPSHVY TTKGEYTVTL
RVMDSSGQMS EKTMKIKITD PVYPIGTEKE PNNSKETASG PIVPGIPVSG
TIENTSDQDY FYFDVITPGE VKIDINKLGY GGATWVVYDE NNNAVSYATD
DGQNLSGKFK ADKPGRYYIH LYMFNGSYMP YRINIEGSVG R

```

分子式：

$C_{5063}H_{7726}N_{1314}O_{1579}S_{22}$: 112,970.80

審査結果

平成 27 年 5 月 18 日

[販 売 名] ザイヤフレックス注射用
[一 般 名] コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）
[申 請 者 名] 旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 31 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のデュピュイトラン拘縮に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] デュピュイトラン拘縮
[用法・用量] 通常、成人には、コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）として 0.58mg を中手指節関節又は近位指節間関節の拘縮索に注射する。効果が不十分な場合、投与した拘縮索に対する追加投与は 1 ヶ月間の間隔をあげ、最大 3 回までとすること。

[承 認 条 件]

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 27 年 4 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ザイヤフレックス注射用
[一 般 名]	コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム)
[申 請 者 名]	旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にコラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム) 0.9mg を含有する用時溶解注射剤 ¹
[申請時効能・効果]	触知可能な拘縮索を有するデュピュイトラン拘縮
[申請時用法・用量]	通常、成人には、コラゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチウムとして 0.58mg を中手指節関節又は近位指節間関節の拘縮索に注射する。なお、効果が不十分な場合、同一関節の拘縮索への投与は最大 3 回まで可能であるが、約 4 週間の投与間隔をあけること。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

デュピュイトラン (Dupuytren) 拘縮は、進行性の手掌腱膜の線維増殖性疾患である。筋線維芽細胞等から産生されたコラーゲンが異常に沈着することで、手掌腱膜に結節や拘縮索が形成され、病態が進行すると、患指が屈曲拘縮して伸展できなくなり、日常生活に影響を及ぼす²。屈曲拘縮は、隣接する複数の関節に広がることが多く、中手指節 (Metacarpophalangeal : MP) 関節、近位指節間 (Proximal interphalangeal : PIP) 関節、遠位指節間 (Distal interphalangeal : DIP) 関節のいずれにも発現する。本邦におけるデュピュイトラン拘縮に対する主な治療法は手術療法であるが、手掌や指を皮切して病変組織を切除又は切開するため、侵襲性が高く、手術による神経損傷や動脈損傷等の合併症の問題がある³。

「ザイヤフレックス注射用」は、米国 Auxilium 社によって開発された、クロストリジウム属の細菌 *Clostridium histolyticum* 由来のコラーゲン分解酵素であるコラゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチウム（以下、「本薬」）を有効成分とする注射剤である。本薬は、基質特異性の異なる 2 種類のコラゲナーゼ（クラス I コラゲナーゼ及びクラス II コラゲナーゼ）を含有しており、これらが相補的に作用することにより、効率よくコラーゲン分子を加水分解すると考えられている。本薬をデュピュイトラン拘縮索に投与することにより、コラーゲンを主成分とする拘縮索を破断し、デュピュイトラン拘縮に対する効果を示すことが期待され、開発に至った。

本薬は、2010 年 2 月に米国で承認されて以降、2015 年 1 月現在、英国及びカナダ等海外 35 カ国でデュピュイトラン拘縮の効能・効果で承認されている。

¹ 表示量 0.58mg が採取可能となるよう過量充てんされており、溶解液が添付されている

² Dupuytren's Disease, p.59-116, Martin Dunitz Ltd; 2000 等

³ J Bone Joint Surg Am 89: 189-198, 2007 等

なお、本報告書中では、疾患名の「Dupuytren」の邦訳として、一般社団法人日本手外科学会等で用いられている「デュピュイトラン」を用いた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

原薬はコラゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチウムであり、*Clostridium histolyticum*（以下、「*C. histolyticum*」）を嫌気的条件下で培養することにより産生される。*C. histolyticum* 培養株 [] より単離された菌体からマスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）がそれぞれ調製された。

MCB 及び WCB について、特性解析（菌株同定試験、生菌数試験、培養純度試験、コロニー形態、グラム染色、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、16S リボソーム DNA 配列）が実施され、製造期間中の安定性が確認された。また、MCB、WCB 及び生産培養後の培養液について純度試験（ファージ試験）が実施され、外来微生物は検出されなかった。

また、MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、シード培養、生産培養、ハーベスト、疎水性クロマトグラフィー、限外ろ過 [1]、イオン交換クロマトグラフィー、限外ろ過 [2、3] 及び混合工程からなる。[] 工程で、クラス I コラゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチウム（以下、「AUX-I」）とクラス II コラゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチウム（以下、「AUX-II」）が []、等量比で混合されたものが原薬とされ、[] 樹脂製ボトルに分注される。重要工程は、[]、[]、[] 及び [] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用する培地成分に、[] 由来のプロテオースペプトンが使用されているが、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び生産培養後の培養液について、純度試験が実施され、外来微生物は検出されなかった。また、[] の滅菌、工程内での []、製造工程における []、原薬の微生物限度試験の設定及び製剤の無菌試験の設定により、細菌、真菌の混入及びウイルス性感染性物質の汚染のリスクは管理される。

C. histolyticum は毒素産生菌であり、 α 、 β 、 γ 、 δ 及び ϵ の各毒素を産生し、うち α 毒素と ϵ 毒素は溶血作用を示す。コラゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチウム（以下、「本薬」）は β 毒素に該当する。本薬の製造に用いる *C. histolyticum* 培養株 [] は、MCB の親株であるクローンにおいて α 毒素の遺伝子が部分的に欠損していること、 δ 及び ϵ 毒素の遺伝子が変異していること

が確認されている⁴。 α 毒素及び ϵ 毒素の産生は工程管理で溶血作用を示さないことを確認することにより管理される。また、 γ 毒素の産生は製造条件により管理される。

4) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、初期製造プロセス、プロセス I 及びプロセス III（申請製法）とする）。

- ・ 初期製造プロセスからプロセス I：単一クローンの使用、発酵槽での生産培養工程への変更、
クロマトグラフィーへの変更、クロマトグラフィー工程の追加（
）、混合工程の追加等の変更。
- ・ プロセス I からプロセス III：クローンの変更、培地の変更（
）、製造発酵スケールの変更、
疎水性クロマトグラフィーの変更（疎水性クロマトグラフィー工程）、濃縮透析工程の変更（限外ろ過工程）、最終調整溶液等の変更。

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認された。

5) 特性

①構造・組成

一次構造について、アミノ酸組成分析、エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析及びペプチドマッピングにより、AUX-I 及び AUX-II のアミノ酸配列が理論的アミノ酸配列と一致することが確認された。

高次構造について、
でアルキル化した AUX-I 及び AUX-II の液体クロマトグラフ-質量分析（HPLC-MS）による分析から AUX-I 及び AUX-II はジスルフィド結合を形成しないことが示された。

遠紫外円偏光二色性スペクトル分析の結果、AUX-I 及び AUX-II のいずれも
nm 付近にポジティブバンド、約
及び
nm 付近にネガティブバンドを示し、
構造と
構造を有する同様の二次構造であることが示された。

近紫外円偏光二色性スペクトル分析の結果、AUX-I と AUX-II は異なるシグナルを示し、3 次構造が異なることが示された。

示差走査熱量測定の結果、AUX-I 及び AUX-II はそれぞれ
℃及び
℃付近の温度で変性することが示された。超遠心分析の結果、AUX-I 及び AUX-II は異なる沈降速度を示した。

誘導結合プラズマ質量分析計により AUX-I、AUX-II 及び本薬（AUX-I と AUX-II の混合比約 1:1 の混合物）に結合した亜鉛含量を測定した結果、亜鉛/タンパク質のモル比はそれぞれ
、
及び
であり、いずれも亜鉛とタンパク質の理論的モル比である約 1:1 を示した。

②物理的・化学的性質

⁴ *C.histolyticum* の産生する α 、 δ 、 ϵ 毒素のアミノ酸配列は同定されていないため、類似の作用を示す蛋白質（ α 毒素は *C.septicum* の α 毒素、 δ 毒素は *Bacillus thermoproteolyticus* が産生するプロテアーゼである thermolysin、 ϵ 毒素は *C.perfringens* が産生する perfringolysin）と比較された

液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化四重極飛行時間型質量分析（以下、「LC-ESI-QTOF/MS」）により得られた AUX-I の分子量は 113,940、AUX-II の分子量は 112,980 であり、いずれも理論分子量と一致した。

キャピラリー等電点電気泳動の結果、AUX-I 及び AUX-II の等電点はそれぞれ ■■■ 及び ■■■ であり、本薬では、AUX-I 及び AUX-II に該当する等電点に 2 つの主ピークが認められた。また、AUX-I 及び AUX-II 由来の主ピークの直前に■■■■■が確認された。

非還元条件の SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、AUX-I、AUX-II 及び本薬のいずれも約 113~114kDa に 1 本の主バンドとその■■■■■側に数本のマイナーバンドが確認され、主バンドは、LC-ESI-QTOF/MS により得られた分子量と一致した。また、本薬の主バンドの位置は、AUX-I と AUX-II の主バンドの中間にあった。■■■■■側で確認されたバンドについて、エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析の結果、確認されたアミノ酸配列は、AUX-I 及び AUX-II 由来であった。

非還元条件のキャピラリーゲル電気泳動の結果、AUX-I 及び AUX-II は異なる保持時間にそれぞれ 1 本の主ピークを示し、いずれもその■■■■■側に微量のピークを示した。本薬は、AUX-I 及び AUX-II 由来の 2 本のピークと、その■■■■■側に微量のピークを示した。

逆相液体クロマトグラフィー（以下、「RP-HPLC」）の結果、AUX-I 及び AUX-II は異なる保持時間にそれぞれ 1 本の主ピークを示した。本薬は、AUX-I 及び AUX-II 由来の 2 本のピークを示し、その混合比は目標混合比である約 1:1 と一致した。また、AUX-II 由来の主ピークの直前に■■■■■が確認され、AUX-I 及び AUX-II 由来の主ピークの直前に■■■■■が、AUX-I 及び AUX-II 由来の主ピークの直前及び直後に■■■■■が溶出することが確認された。

サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC-HPLC」）の結果、AUX-I 及び AUX-II は異なる保持時間にそれぞれ 1 本の主ピークを示し、本薬は AUX-I 及び AUX-II 由来の 2 本のピークを示し、その混合比は目標混合比である約 1:1 と一致した。また、AUX-I 及び AUX-II 由来の主ピークの前に凝集体が溶出することが確認された。

③生物学的性質

AUX-I の生物活性は、原薬標準物質に対する被験試料の相対力価として示される。可溶性クラス I ラットコラーゲン（以下、「SRC」）基質を分解し、その分解生成物の N-末端をフルオレスカミンにより蛍光標識したとき、本薬の相対力価は ■■■ であった。

AUX-II の生物活性は、原薬標準物質に対する被験試料の相対力価として示される。ペプチド（グリシルプロリルアラニン（以下、「GPA」））基質を分解し、その分解生成物の N-末端をフルオレスカミンにより蛍光標識したとき、本薬の相対力価は ■■■ であった。

④目的物質関連物質

酸性分子種が目的物質関連物質とされ、原薬の規格試験において、キャピラリー等電点電気泳動により管理される。

⑤不純物

i) 製造工程由来不純物

、宿主細胞由来たん白質（以下、「HCP」）、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン、が製造工程由来不純物とされた。及びは、製造工程で恒常的に十分に除去されることが確認されている。原薬の規格試験において、は RP-HPLC、HCP は ELISA 法、宿主細胞由来 DNA はスレッシュホールド法、エンドトキシンはエンドトキシン試験（比色法）により管理される。

ii) 目的物質由来不純物

低分子種、凝集体、酸化体及び脱アミド体が目的物質由来不純物とされた。原薬の規格試験において、低分子種は、凝集体は、酸化体及び脱アミド体は により管理される。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（タンパク質含量〈紫外可視吸光度測定法（以下、「UV 法」）〉）、性状、確認試験（ウェスタンブロット法及び RP-HPLC）、pH、純度試験（SDS-PAGE、RP-HPLC、凝集体（SEC-HPLC）、酸性分子種（キャピラリー等電点電気泳動）、HCP（ELISA 法）及び DNA（スレッシュホールド法）、エンドトキシン（比色法）、微生物限度（生菌数試験、メンブランフィルター法）、力価（SRC アッセイ及び GPA アッセイ）及び定量法（タンパク質含量〈UV 法〉並びに AUX-I 及び AUX-II 含量〈RP-HPLC〉）が設定されている。また、審査の過程で純度試験に（RP-HPLC）が設定された。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 1 のとおりである。

＜表 1 原薬の主要な安定性試験の概略＞

	ロット数 ^{a)}	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	6	-70±10℃	製 ボトル	3 ロット：36 ヶ月 3 ロット：12 ヶ月 ^{b)}
苛酷試験	3	-20±5℃		36 ヶ月
	1	5±3℃		3 ヶ月
	1	25±2℃/60±5%RH		3 ヶ月
光安定性試験	1	5±3℃、総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²		—

a) プロセス III 製法

b) 継続中（36 ヶ月まで）

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は示されなかった。苛酷試験においては、-20℃で保存された 1 ロットにおいて、24 ヶ月目以降にの規格値からの逸脱（増加）が認められたが、5℃で 3 ヶ月保存された 1 ロットにおいては、経時的な変化は認められなかった。25℃/60%RH で保存された 1 ロットにおいて、1 ヶ月目以降にの規格値からの逸脱（増加）、3 ヶ月目ににおける規格値からの逸脱（増加）、における主ピーク合計量の規格値からの逸脱（減少）、の規格値からの逸脱（増加）及びの規格値からの逸脱（増加）が認められた。

また、光安定性も検討されており、原薬は光に安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、 製キャップ付きの 樹脂製容器で-60℃以下で保存するとき、 ヵ月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアルあたり原薬 0.9mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、トロメタモール及び塩酸が添加剤として含まれる。なお、投与対象部位毎に規定された用量の添付溶解液に溶解したときに、原薬 0.58mg を含む注射液（0.25 又は 0.20mL）を採取できるよう、過量充てんされた後、凍結乾燥されている。

また、添付溶解液として、ホウケイ酸ガラスバイアルに充てんされた 0.9% 塩化ナトリウム及び 0.03%塩化カルシウム水和物溶液（3mL）が添付される。二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、巻き締め、検査及び包装工程からなる。重要工程は、薬液調製、無菌ろ過及び充てん工程とされている。また、製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

添付溶解液の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、滅菌、検査及び包装工程からなる。重要工程は、無菌ろ過、充てん及び滅菌工程とされている。また、製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製剤の処方及び凍結乾燥工程の改良並びに製造所及び製造スケールの変更が行われ、品質に係る試験の結果より、これらの製剤は同等／同質であるとされた。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観及び溶状）、確認試験（ウエスタンブロット法及び RP-HPLC）、pH、純度試験（SDS-PAGE、RP-HPLC 及び凝集体〈SEC-HPLC〉）、水分、エンドトキシン（比色法）、製剤均一性（質量偏差）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（SRC アッセイ及び GPA アッセイ）及び定量法（タンパク質含量）が設定されている。また、審査の過程で溶解時間、浸透圧、定量法（AUX-I 及び AUX-II 含量〈RP-HPLC〉）が設定された。

添付溶解液の規格及び試験方法として、含量（塩化ナトリウム及び塩化カルシウム水和物）、性状、エンドトキシン（比色法）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（滴定終点検出法）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

＜表 2 製剤の主要な安定性試験の概略＞

	原薬 の製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	プロセス III	3	5±3℃	ゴム栓及びガラス バイアル	36 ヶ月
加速試験	プロセス III	3	25±2℃/60±5%RH		36 ヶ月
苛酷試験	プロセス III	3	30±2℃/65±5%RH		24 ヶ月
光安定性試験	プロセス III	1	5±3℃、総照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射 エネルギー 200 W・h/m ²	ゴム栓及びガラスバイアル又は ゴム栓及びガラスバイアル+紙箱	—

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、12 ヶ月目以降に判定基準を逸脱する █████ 増加、30 ヶ月目以降に █████ において █████ が認められた。

苛酷試験では、9 ヶ月目以降に判定基準を逸脱する █████ 増加、18 ヶ月目以降に █████ において █████ が認められた。また、24 ヶ月目には、█████ の増加、█████ における主ピーク合計量及び █████ の低下も認められた。

光安定性試験では、一次包装状態での曝光後も全ての試験項目についてほとんど変化を認めず、製剤は光に安定であった。

溶解後の安定性試験は、添付溶解液で再溶解後に実施され、ガラスバイアルで 30 分室温に放置後、2～8℃で保存するとき 72 時間安定であることが確認されている。

添付溶解液について、長期保存試験（5℃）で 48 ヶ月、長期保存試験（25℃/60%RH）で 36 ヶ月、中間的試験（30℃/65%RH）で 36 ヶ月及び加速試験（40℃/75%RH）で 6 ヶ月が実施され、室温で保存するとき 36 ヶ月まで安定であることが示されている。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルにて 2～8℃で保存するとき 36 ヶ月とされた。

(3) 標準物質

原薬/製剤標準物質は原薬ロットから選択され、AUX-I 標準物質及び AUX-II 標準物質は、原薬/製剤標準物質として選択した原薬ロットを製造する過程で中間体として得られた AUX-I 及び AUX-II とされ、-60℃以下で保存される。原薬/製剤標準物質の規格及び試験方法として、原薬の規格及び試験方法の他、定量法（比活性 SRC アッセイ及び比活性 GPA アッセイ）が設定されている。AUX-I 標準物質及び AUX-II 標準物質の規格及び試験方法として、含量（タンパク質含量）、性状、確認試験（ペプチドマップ及び RP-HPLC）、pH、純度試験（凝集体〈SEC-HPLC〉及び RP-HPLC）及び定量法（比活性 SRC アッセイ〈AUX-I 標準物質のみ〉、比活性 GPA アッセイ〈AUX-II 標準物質のみ〉及びタンパク質含量）が設定されている。各標準物質を更新する際には、各標準物質の規格及び試験方法に適合することを確認する他、特性解析として、AUX-I 及び AUX-II 標準物質については、アミノ酸組成、N 末端及び C 末端アミノ酸配列解析、分子量、遠紫外円偏光二色性スペクトル、赤外吸収スペクトル、示差走査熱量測定、動的光散乱、キャピラリー等電点電気泳動が実施され、原薬/製剤標準物質については、動的光散乱、キャピラリー等電点電気泳動が実施される。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) MCB 及び WCB の管理について

申請者は、本薬は天然に存在する、又はコンベンショナルな手法により変化させた微生物を使用する原薬製造工程（以下、「クラシカル発酵」）を応用した原薬に分類されるため、培養工程以降の情報を承認申請書に記載して、適切な製造管理及び品質管理を行うと説明していた。

機構は、本薬が「原薬 GMP のガイドラインについて」（平成 13 年 11 月 2 日付 医薬発第 1200 号厚生労働省医薬局長通知）で定義されているクラシカル発酵の事例で挙げられている低分子物質ではなく、高分子タンパク質であること、また、製造工程の開発過程で得られたデータにおいて、クローンの変更を含む製造方法の変更により製造品の純度が改善しているため、クローンの変更により本薬の品質に影響が生じる可能性があることを踏まえ、バイオテクノロジーを応用した原薬に準じ、MCB 樹立に関する情報及び WCB の維持管理以降の製造情報を承認申請書に記載し、適切な製造管理及び品質管理を行うことを求めた。

申請者は、MCB 樹立に関する情報及び WCB の維持管理についても承認申請書に記載し、適切な製造管理及び品質管理を行うと回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* におけるクラス I コラーゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチクム（以下、「AUX-I」）及びクラス II コラーゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチクム（以下、「AUX-II」）のコラーゲン分解特性を検討した試験及び *in vitro* におけるクロストリジウム属由来コラーゲナーゼの抽出ヒトデュピュイトラン拘縮索に対する作用を検討した公表文献が提出された。

なお、臨床試験においてコラーゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチクム（以下、「本薬」）をデュピュイトラン拘縮索内に投与したとき、AUX-I 及び AUX-II の全身曝露は認められなかったこと（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>（2）国内第 III 相試験及び（3）海外第 I 相試験」の項参照）、及びラット及びイヌを用いた臨床適用部位近傍への皮下投与による本薬の反復投与毒性試験において AUX-I 及び AUX-II の全身曝露量は低く、全身毒性を示唆する所見は認められなかったことから（「（iii）毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項参照）、安全性薬理試験は実施されていない。

（1）効力を裏付ける試験

1) AUX-I 及び AUX-II のコラーゲン分解特性（4.2.1.1-1：試験番号 H-ADTR-2008-01）

ラット尾由来 I 型コラーゲンに 0.13、0.23 及び 0.33µg/mL の AUX-I、AUX-II 並びに 0.26、0.46 及び 0.66µg/mL の AUX-I と AUX-II の等量混合物を添加し、25℃で 150 分間インキュベートした後、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）を行った⁵。ラット尾由来 I 型コラーゲンは AUX-I 及び AUX-II によってそれぞれ異なる分子量の断片に分解され、コラーゲン分解量及び分解断片の発生量は AUX-I 及び AUX-II の濃度増加に伴い増加した。また、最初のコラーゲン分解断片が検出された時点は、AUX-I では 30 分後及び AUX-II では 10 分後であり、AUX-I 及び

⁵ プロセス III により製造された原薬を使用

AUX-II の濃度による違いはなかった。AUX-I 及び AUX-II の等量混合物では、単独で作用させた場合には認められない分解断片が検出された。

また、ラット尾由来 I 型コラーゲン又は組換えヒト I 型コラーゲンに AUX-I 及び AUX-II、並びに AUX-I と AUX-II の等量混合物を添加し、25℃でインキュベートした後、SDS-PAGE を行った結果から、本薬によるラット尾由来 I 型コラーゲンの分解特性は、組換えヒト I 型コラーゲンの分解特性と類似していると考えられたと申請者は説明している。

2) 摘出ヒトデュピュイトラン拘縮索に対する作用 (4.2.1.1-3 : The Journal of Hand Surgery 21A: 490-495, 1996 <参考資料>)

ヒトのデュピュイトラン拘縮索の手術摘出検体に 3,600U (使用ロットに関する情報がなく重量換算は不明) の本薬⁶又は溶媒⁷ 0.5mL を注入し、37℃で 24 時間インキュベートした後、強度試験装置で拘縮索両端に伸長率が 10、15、20 又は 25%となるよう負荷をかけた。本薬を注入した拘縮索では溶媒を注入した拘縮索と比較して平均引張弾性係数⁸は 93%減少し、本薬を注入した拘縮索では 10 検体中 3 検体で拘縮索が破断したが、溶媒を注入した拘縮索では 10 検体のいずれにおいても破断は起こらなかった。

ヒトのデュピュイトラン拘縮索の手術摘出検体に 150、300 及び 600U の本薬又は溶媒⁷を 0.2mL 注入し、37℃で 24 時間インキュベートした後、強度試験装置で拘縮索両端に 0.9mm/s の定変位速度で拘縮索の破断が生じるまで負荷をかけた。本薬の用量増加に応じて平均破断強度⁹は減少し、本薬を 300 及び 600U 注入した拘縮索では、破断強度がヒト手指の推定正常伸筋力¹⁰の下限を下回った。また、本薬を注入したすべての拘縮索で、注入部位におけるコラーゲン分解が認められ、その分解の程度は本薬の用量増加に応じて増加した。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬理作用について

申請者は本薬の薬理作用について以下のように説明している。

デュピュイトラン拘縮索を構成する主要なコラーゲンは I 型及び III 型コラーゲンである¹¹。AUX-I 及び AUX-II のコラーゲン分解特性を検討した試験 (4.2.1.1-1) から本薬の I 型コラーゲンに対する分解作用が認められた。III 型コラーゲンに対する本薬の作用については、クロストリジウム属由来コラゲナーゼをラット尾由来 I 型コラーゲン及びヒト胎盤由来 III 型コラーゲンに作用させたとき、同程度の酵素活性を示したとの報告¹²があることから、本薬は I 型コラーゲンと同様に III 型コラーゲンも分解すると考えられる。さらに、本薬の摘出ヒトデュピュイトラン拘縮索に対する作用を検討した公表文献 (4.2.1.1-3) も踏まえると、本薬のデュピュイトラン拘縮に対する有効性は期待できると考える。

また、AUX-I 及び AUX-II のコラーゲン分解特性を検討した試験 (4.2.1.1-1) から、AUX-I 及び AUX-II の等量混合物では、それぞれを単独で作用させた場合には認められない分解断片が検出されたこと、

⁶ 初期製造プロセスにより製造された原薬を使用

⁷ 0.2mmol/L 塩化カルシウム含有 0.9%塩化ナトリウム溶液

⁸ 得られた負荷の大きさ (応力) 及び伸長率 (ひずみ) をプロットし、その回帰直線の傾きを引張弾性係数とした

⁹ 拘縮索が破断した時点での負荷の大きさを破断強度とした

¹⁰ ヒトの各指の推定正常伸筋力は第 2 指、第 3 指、第 4 指及び第 5 指でそれぞれ 4.1、3.06、3.0、2.7×10⁶MPa とされる (J Hand Surg 3: 571-578, 1978)

¹¹ Tohoku Exp Med 142: 437-443, 1984

¹² J Protein Chem 11: 99-107, 1992

AUX-I 及び AUX-II の等量混合物は、それぞれを単独で作用させた場合と比較して、アキレス腱由来コラーゲンに対する分解活性が高いとの報告¹³があることから、AUX-I 及び AUX-II を有効成分とする本薬は、AUX-I 又は AUX-II を単独で作用させた場合より効率的にコラーゲンを分解すると考えられた。

コラーゲンには、少なくとも I～XXVIII 型までサブタイプがあることが報告¹⁴されていることから、I 型及び III 型以外のコラーゲンに対するクロストリジウム属由来コラゲナーゼの作用を公表文献に基づき検討した。血管及び神経の基底膜を構成する主なコラーゲンである IV 型コラーゲンについては、ヒト胎盤由来の可溶性 IV 型コラーゲン及びウシ水晶体基底膜の IV 型コラーゲンを分解したとの報告¹⁵があった。一方、マウスの Engelbreth-Holm-Swarm 腫瘍組織由来合成基底膜の IV 型コラーゲンに対しては活性を示さなかったとする報告¹⁶や、ラットの大腿部の神経血管組織、ヒト陰茎海綿体の弾性組織、血管及び神経線維には影響を及ぼさなかったとの報告¹⁷があった。また、II 型、V 型、XII 型、XIV 型及び XVII 型コラーゲンについては、それぞれクロストリジウム属由来コラゲナーゼにより分解されたとの報告¹⁸があったが、その他のサブタイプに対するコラゲナーゼ活性の報告は確認できなかった。

なお、臨床試験及び海外市販後安全性情報では、本薬投与後に投与部位局所の腫脹、疼痛、注射部位出血等が認められており、その原因として、注射針穿刺及び指の伸展処置による物理的な負荷のほか、本薬がデュピュイトラン拘縮索及び投与部位近傍の組織に含まれるコラーゲンを分解することで生じる組織損傷及びコラーゲン分解断片による炎症反応¹⁹、本薬が有する血管透過性亢進作用²⁰等が関与している可能性が考えられる。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験及び申請者の考察から、本薬のデュピュイトラン拘縮に対する有効性は期待できると考える。

ただし、本薬のコラーゲン分解作用に起因する症状であるとは断定できないものの、臨床試験では、投与部位局所の腫脹、疼痛、出血等が認められていることから、投与後は投与部位の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置をとるよう注意喚起する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項参照）。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、ラット及びイヌに本薬を静脈内又は皮下投与した時の薬物動態が検討された。血漿中の AUX-I 及び AUX-II の測定には ELISA 法が用いられた。定量下限値は、ラット血漿では AUX-I 及び AUX-II とともに 5.00ng/mL、イヌ血漿では AUX-I は 12.5ng/mL 及び AUX-II は 37.5ng/mL であった。抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体の測定では、ラット血清では

¹³ Biochemistry 3: 1737-1741, 1964

¹⁴ J Cell Sci 120: 1955-1958, 2007、Pathol Biol (Paris) 53: 430-442, 2005

¹⁵ Biochem Int 24: 397-404, 1991、J Cell Biochem 35: 31-49, 1987

¹⁶ Infect Immun 66: 4851-4855, 1998

¹⁷ Urological Research 10: 135-140, 1982

¹⁸ J Protein Chem 11: 99-107, 1992, 2005、Int Wound J 7: 87-95, 2010、Eur J Biochem 207: 847-856, 1992、J Biol Chem 267: 15759-15764, 1992、J Clin Invest 87: 734-738, 1991

¹⁹ J Burn Care Rehabil 20: 282-291, 1999、J Exp Med 143: 1299-1307, 1976、J Leukoc Biol 39: 255-266, 1986、Mediators Inflamm 2005: 31-38, 2005

²⁰ Spine (Phila Pa 1976) 10: 562-566, 1985

ELISA 法、イヌ血漿では電気化学発光免疫測定法が用いられた。定量下限値はラット血清では抗 AUX-I 抗体は 166ng/mL 及び抗 AUX-II 抗体は 1,000ng/mL、イヌ血漿ではいずれも 50ng/mL であった。組織分布、代謝及び排泄に関する試験は、臨床試験において本薬を局所投与した場合に血漿中から本薬は検出されなかったこと、本薬はタンパク製剤であるため、投与後はシトクロム P450 等の薬物代謝酵素による代謝は受けずにペプチドやアミノ酸に分解されると考えられることから、実施されていない。なお、特に言及しない限り、雌雄動物が用いられ、プロセス III により製造された本薬が用いられた。また、10,000U は本薬 0.58mg に相当する。

(1) 吸収

1) 静脈内投与試験 (4.2.3.2-2 : 試験番号 1007-1671)

ラットに本薬を 0、500、2,240 及び 5,000U/回を隔日で 16 日間反復静脈内投与したときの投与初日、4 回目投与後 (Day7) 及び 8 回目投与後 (Day15) のトキシコキネティクスが検討された。投与初日及び 4 回目投与後の血漿中 AUX-II の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。なお、投与初日及び 4 回目投与後の AUX-I、並びに 8 回目投与後の AUX-I 及び AUX-II の AUC_{inf} 及び t_{1/2} については、定量下限値未満の検体が多かったため、算出されなかった。500U/回以上の投与群のほぼすべての個体で抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体が認められた。

<表 3 ラット反復静脈内投与初日及び 4 回目投与後の血漿中 AUX-II の薬物動態パラメータ^{a)}>

投与群 (U/回)	n	投与初日		4 回目投与後	
		AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
0	6	NC	NC	NC	NC
500	24	1.72×10 ²	0.176	1.55×10 ²	0.175
2,240	24	1.24×10 ³	0.485	1.05×10 ³	1.02
5,000	24	4.18×10 ³	0.226	2.29×10 ³	0.344

a) 各採血時点あたり複数匹の血漿中薬物濃度から算出された平均値に基づき算出されているため、SD は算出されていない
NC : 算出不能

2) 皮下投与試験 (4.2.3.2-3、4.2.3.2-7 : 試験番号 696003、696006)

ラットに本薬 0、259、517 及び 776U/回を 14 日間に 1 回、12 週間反復皮下投与したときの投与初日及び 4 回目投与後 (Day42) のトキシコキネティクスが検討された。投与初日の血漿中 AUX-II の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。投与初日の血漿中 AUX-I 濃度、並びに 4 回目投与後の血漿中 AUX-I 及び AUX-II 濃度は、定量下限値未満の検体が多かったため、薬物動態パラメータは算出されなかった。また、259U/回以上の投与群のすべての個体で、抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体が認められた。

<表 4 ラット反復皮下投与初日の血漿中 AUX-II の薬物動態パラメータ^{a)}>

投与群 (U/回)	n	雄		雌	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)
0	3	BLQ	NC	BLQ	NC
259	9	NC	NC	NC	NC
517	9	14.8	7.71	18.2	16.9
776	9	26.4	14.9	17.0	9.23

a) 各採血時点あたり複数匹の血漿中薬物濃度から算出された平均値に基づき算出されているため、SD は算出されていない
BLQ : 定量下限値未満、NC : 算出不能

イヌ (5 匹/群) に本薬 0、2,586、3,879 及び 6,466U/回を 4 週間に 1 回、12 週間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。投与初日及び 4 回目投与後いずれにおいても、血漿中

AUX-I 及び AUX-II 濃度は、定量下限値未満の検体が多かったため、薬物動態パラメータは算出されていない。また、2,586U/回以上の投与群のほぼすべての個体で、抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体が認められた。

<審査の概略>

機構は、本薬は、デュピュイトラン拘縮索局所で作用を発現する薬剤であること、海外第 I 相試験及び国内第 III 相試験において、デュピュイトラン拘縮患者に本薬を投与後、血漿中から本薬は検出されなかったこと（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>（2）国内第 III 相試験及び（3）海外第 I 相試験」の項参照）を勘案し、非臨床薬物動態の観点から特段懸念すべき点はないと考える。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験）が実施された。なお、GLP 非適合で実施された一部の試験及びペイロニー病に対する開発において実施された陰茎内投与による毒性試験については、参考資料として提出されている。なお、10,000U は本薬 0.58mg に相当する。

（1）単回投与毒性試験

1) マウス単回投与毒性試験（4.2.3.1-1、4.2.3.1-2 及び 4.2.3.1-3：試験番号 ■■■-001、■■■-002 及び ■■■-003 <参考資料>）

雄 Swiss マウスに本薬⁶ 80、160、320、640 及び 1,280U/回²¹が筋肉内に、20、40、80、160 及び 320U/回²²が腹腔内に投与された。筋肉内投与では、160U/回以上の群で投与部位の局所反応（皮膚潰瘍、出血、筋肉壊死等）、640U/回以上の群で死亡が認められた。腹腔内投与では 40U/回以上の群で死亡が認められ、剖検では胸腔及び腹腔内の出血が認められた。以上より、概略の致死量は筋肉内投与で 640U/回、腹腔内投与で 40U/回と判断された。

また、雄 Swiss マウスに本薬⁶を単回腹腔内投与する試験が 2 試験実施され、いずれの試験においても、概略の致死量は 80U/回と判断された。

2) ラット単回投与毒性試験（4.2.3.1-4 及び 4.2.3.1-5：試験番号 ■■■00014 及び ■■■00018 <参考資料>）

ラットを用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、以下の毒性試験において本薬の急性毒性が評価された。

雌 SD ラットに本薬⁵ 5,000、10,000 及び 20,000U/回²³が尾静脈内に 1 日 1 回、3 日間投与された。10,000U/回以上の群で一般状態の悪化による切迫屠殺及び死亡が認められた。これらの動物の病理学的検査では、胸腔及び腹腔内の出血、肝臓の被膜下出血及び被膜下壊死、肺の出血、肺泡浮腫／肺気腫等が認められた。以上より、概略の致死量は 10,000U/回と考えられた。

²¹ 4,000、8,000、16,000、32,000 及び 64,000U/kg に相当

²² 1,000、2,000、4,000、8,000 及び 16,000U/kg に相当

²³ 20,000、40,000 及び 80,000U/kg に相当

雌 SD ラットに本薬⁵ 50、150、500、1,500 及び 2,240U/回²⁴が尾静脈内に 1 日 1 回、3 日間投与された。本試験において、特記すべき所見は認められなかった。

3) イヌ単回投与毒性試験

イヌを用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、イヌに本薬⁶ 4,000U/回を単回静脈内投与又は 1,575～3,950U/回を単回腹腔内投与した際に、毒性変化は認められなかったと報告されている²⁵。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 16 日間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : 試験番号 ■■■00006)

雌雄 SD ラットに本薬⁵ 0 (プラセボ²⁶)、50、150 及び 500U/回²⁷が隔日で 16 日間、計 8 回 (試験 1、3、5、7、9、11、13 及び 15 日) 尾静脈内に投与された。150U/回以上の群で尾の変色、500U/回群で投与部位の血管周囲出血及び慢性血管周囲炎が認められた。以上より、全身毒性に対する無毒性量は 500U/回、投与部位に対する無毒性量は 150U/回と判断されている。

2) ラット 16 日間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-2 : 試験番号 ■■■1007-1671)

雌雄 SD ラットに、本薬⁵ 0 (溶媒²⁸)、500、2,240 及び 5,000U/回²⁹が隔日で 16 日間、計 8 回 (試験 1、3、5、7、9、11、13 及び 15 日) 尾静脈内に投与された。2,240U/回群を除く各群には回復性試験群が設定され、16 日間の投与後、14 日間の休薬による回復性が検討された。本薬 5,000U/回群の雌 2/27 例が死亡した。また、投与部位の状態悪化が認められたため、本薬 5,000U/回群の雌雄各 1/27 例が切迫屠殺された。本薬投与群で投与部位の血管周囲の浮腫、出血及び炎症、本薬 2,240U/回以上の群では、尾の変色、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの高値、投与部位の変色、肝臓の慢性炎症、胆管過形成、投与部位の潰瘍、本薬 5,000U/回群で軽度の貧血及び網状赤血球の高値、肝臓重量増加、肝臓の腫瘍、隆起巣、暗色巣等、肝臓の出血、血腫、肝細胞壊死及び線維化、脾臓の髄外造血、投与部位の血管周囲の壊死、脾臓重量増加が認められた。休薬期間終了時には、これらの所見に回復性が認められた。以上より、全身毒性及び投与部位に対する無毒性量はいずれも 500U/回と判断されている。

3) ラット 12 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-3 : ■■■-696003)

雌雄 SD ラットに本薬⁵ 0 (プラセボ²⁶)、259、517 及び 776U/回³⁰が 14 日に 1 回、計 7 回 (試験 0、14、28、42、56、70 及び 84 日³¹) 右後肢の中足骨-趾節骨領域に皮下投与された。また、各群には回復性試験群が設定され、12 週間の投与後、4 週間の休薬による回復性が検討された。本薬投与群で右後肢の腫脹及び変色 (赤色、紫色)、体重増加抑制、右膝窩リンパ節の暗赤色化又は囊胞形成、投与部位の出血、炎症、浮腫、コラーゲン分解 (間質及び腱)、線維増生及び血管新生、投与部位の骨格筋壊死及び血管フィブリノイド壊死、右膝窩リンパ節のリンパ洞拡張、リンパ洞内赤血

²⁴ 200、600、2,000、6,000 及び 8,960U/kg に相当

²⁵ Spine 5: 126-32, 1980

²⁶ 10mM Tris、60mM Sucrose、pH 8.0

²⁷ 200、600 及び 2,000U/kg に相当

²⁸ 0.03%塩化カルシウムを含む生理食塩水

²⁹ 2,000、8,960 及び 20,000U/kg に相当

³⁰ 1,036、2,068 及び 3,104U/kg に相当

³¹ 本試験では、投与開始日が「試験 0 日」と定義された

球及び色素含有マクロファージ、517U/回以上の群でグロブリンの高値、右膝窩リンパ節の腫大、776U/回群でアルブミン/グロブリン比の低値、投与部位の動脈壁出血が認められた。休薬期間終了時には、本薬投与群で投与部位の間質線維化、右膝窩リンパ節の色素含有マクロファージ、リンパ洞拡張が認められた。線維化は投与部位において治癒が進行中であることを示唆する所見であり、リンパ節で認められた所見は投与部位における出血及び炎症に伴う二次的変化と考えられた。以上より、全身毒性に対する無毒性量は 776U/回と判断されているが、投与部位に対する無毒性量は求められなかった。

4) イヌ反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-7 : 試験番号 ■■■-696006)

雌雄ビーグル犬に本薬⁵⁰ (プラセボ²⁶)、2,586、3,879 及び 6,466U/回³²が 4 週間に 1 回、計 4 回 (試験 0、28、56 及び 84 日³¹) 右前肢の手中骨-指節骨領域に皮下投与された。また、回復性試験群が設定され、4 回目の投与後、4 週間の休薬による回復性が検討された。本薬投与群で右前肢の腫脹、右前肢周囲長の増加、右前肢の変色 (赤色、紫色)、投与部位の硬化、投与部位の出血、炎症、浮腫、線維増生、血管新生、線維化及び間質のコラーゲン分解、右腋窩リンパ節のリンパ洞内赤血球、顆粒球及びマクロファージの浸潤並びに色素含有マクロファージ、3,879U/回以上の群で投与部位の血管壊死及び血栓が認められた。休薬期間終了時には、これらの所見に回復性が認められた。以上より、全身毒性に対する無毒性量は 6,466U/回と判断されているが、投与部位に対する無毒性量は求められなかった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2 及び 4.2.3.3.2-1 : 試験番号 200003-■■-00591、200001-■■-00391 及び 200002-■■-00491 <参考資料>)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髓小核試験が実施され、本薬は遺伝毒性を有しないと判断されている。

(4) がん原性試験

本薬は蛋白質であること及び本薬の生物学的活性等を踏まえ、本薬にがん原性の懸念はないと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

臨床使用において本薬の全身曝露は認められないことから、「非げっ歯類を用いた胚・胎児発生に関する試験」並びに「出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」は実施されていない。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1 : 試験番号 ■■■00012)

雌雄 SD ラットに本薬⁵⁰ (プラセボ²⁶)、250、750 及び 2,240U/回³³が、雄には交配前 28 日から交配期間中及び剖検の数日前まで隔日で、雌には交配前 15 日から交配期間中は隔日で、妊娠期間中は妊娠 0、3、5 及び 7 日に尾静脈内投与され、同じ用量群の雌雄が交配された。750U/回以上の群で尾の腫脹及び変色、2,240U/回群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、雌雄の生殖機能及び初期胚発生に対する本薬投与の影響は認められなかった。以上より、一般毒性に対する無毒性量

³² 323、485 及び 808U/kg に相当

³³ 1,000、3,000 及び 8,960U/kg に相当

は 750U/回、生殖機能に対する無毒性量は 2,240U/回、投与部位局所に対する無毒性量は 250U/回と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1 : 試験番号 ■■■00009)

妊娠 SD ラットに本薬⁵ 0 (プラセボ²⁶)、250、750 及び 2,240U/回³³が妊娠 7～17 日まで 1 日 1 回尾静脈内投与され、妊娠 21 日に帝王切開された。本薬投与による局所的な影響に起因して、2,240U/回群の 1/25 例で尾の変色、腫脹及び表皮剥脱、異常発声及びハンドリングに対する反応性亢進が認められたため、妊娠 8 日に安楽死された。母動物への影響として、750U/回以上の群で投与部位である尾の変色及び腫脹、尾基部又は後肢の変色、尾基部の腫脹が認められたが、黄体数、着床数、死亡吸収胚数、死亡吸収胚率、生存胎児数、胎児重量、胎児の性比、生存胎児の外表面、内臓及び骨格に本薬投与の影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 2,240U/回、投与部位局所に対する無毒性量は 250U/回と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) ラット単回皮下 (脂肪パッド) 投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-1 : 試験番号 ■■■95-2384 <参考資料>)

雌 Zucker ラットに 0 (溶媒²⁸)、500 及び 1,000U/mL の本薬⁶が 1 例あたり 2 部位 (左右の鼠径部の脂肪パッド) に各 1mL 皮下投与され、投与 48 時間後に剖検された。投与液は 1 部位あたり 5 箇所 0.2mL ずつ分割して投与された。本薬投与群で用量依存的な脂肪パッドの肉眼的な破壊、出血及び炎症、1,000U/mL 群では脂肪細胞の破壊が認められたため、投与部位に対する無毒性量は求められなかった。

2) ラット単回皮下投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-2 : 試験番号 ■■■-696001)

雌雄 SD ラットに 3mg/mL の本薬⁵が 5、10、20 及び 50µL/回³⁴並びに 1.5mg/mL の本薬⁵が 10µL/回³⁵、右後肢の中足骨-趾節骨領域に単回皮下投与され、投与 3 日後に剖検された。対照群には、右後肢にプラセボ²⁶、左後肢に溶媒²⁸ (それぞれ 50µL/回) が投与された。また、各群には回復性試験群が設定され、28 日間の休薬による回復性が評価された。右後肢に腱の露出を伴う皮膚裂傷が認められたため、2,586U/回 (50µL/回) 群の雄 2/5 例及び雌 1/5 例が投与日及び投与 1 日後に切迫屠殺された。本薬投与群で右後肢の腫脹、変色 (紫色)、投与部位の出血、炎症、浮腫、コラーゲン分解 (間質又は腱)、右膝窩リンパ節の腫大、暗赤色化及びリンパ洞内赤血球、517U/回 (10µL/回) 以上の群で右膝窩リンパ節の出血、1,034U/回 (20µL/回) 以上の群で赤色滲出物、運動性低下、足趾の腫脹及び屈曲、2,586U/回 (50µL/回) 群で体重及び摂餌量の減少、皮膚裂傷、投与部位の潰瘍、右膝窩リンパ節の急性炎症等が認められた。投与液濃度 (3 又は 1.5mg/mL) に伴う毒性所見の差異は認められなかった。休薬期間終了時には、投与部位の間質線維化が本薬投与群で認められたものの、当該所見は投与部位で治癒が進行中であることを示唆する所見と考えられた。以上より、最大耐量は 1,034U/回と判断されている。また、投与部位に対する無毒性量は求められなかった。

3) モルモット単回皮内投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-3 : 試験番号 ■■■-004 <参考資料>)

³⁴ 259、517、1,034 及び 2,586U/回に相当

³⁵ 259U/回に相当

雌雄モルモットに 590U/mL の本薬⁶ 0.18～0.21mL (300U/kg) が左側に、対照として同用量の溶媒²⁸ が右側に単回皮下投与された。投与後 0.5 時間以内に紅斑が雌雄各 2/3 例で認められ、雄 1 例では中等度の紅斑が投与 4 日後まで持続したが、その他の動物では投与後 24 時間以内に回復した。以上より、本薬は弱い局所刺激性を有すると判断されている。

4) イヌ単回皮下及び腱内投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-4 : 試験番号 ■■■-696005)

雌雄ビーグル犬に本薬⁵ 2,586、7,759 及び 12,931U/回が右前肢の中手骨領域に単回皮下投与された。また、雌雄ビーグル犬に本薬 1,293、2,586 及び 5,172U/回が右前肢の浅指屈筋腱内に単回投与された。対照群には左前肢の腱内及び右前肢の皮下にプラセボ²⁶ が同様に投与された。対照群及び本薬腱内投与群では雌雄各 3 例/群、皮下投与群では雌雄各 2 例/群が投与 3 日後に剖検され、残りの雌雄各 2 例/群は 8 週間の回復期間後に剖検された。腱内及び皮下投与群では右前肢の腫脹、変色（赤色又は紫色）及び運動性低下、皮下投与群では皮膚裂傷が認められた。また、腱内及び皮下投与群では投与部位の出血、炎症、間質及び腱のコラーゲン分解、皮下投与群で右前肢手掌表皮の潰瘍、投与部位の動脈壁出血等が認められた。回復期間終了時には、本薬投与群で投与部位の線維化が認められ、投与部位において治癒が進行中であることを示唆する所見と判断されている。

5) ミニプタ皮下投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-5 : 試験番号 ■■■-696007 <参考資料>)

雌雄 Gottingen ミニプタに 26～2,586U/mL (0.0015～0.15mg/mL) の本薬⁵ 0.05、0.1 及び 0.2mL が 1 頭当たり 12 部位に皮下投与され、投与約 24 時間後に雌雄各 2 頭、投与約 48 時間後に雌雄各 1 頭が剖検された。すべての濃度で投与部位の皮下組織の暗赤色化、真皮のコラーゲン分解、出血、急性炎症、52U/mL 以上の濃度で皮筋層の筋線維壊死、155U/mL 以上の濃度で血管周囲及び血管壁の浮腫、血管新生及び線維化、血管壊死又は血栓、259U/mL 以上の濃度で投与部位の腫脹、517U/mL 以上の濃度で動脈壁出血が認められた。

(7) その他の毒性試験

1) モルモット抗原性試験 (4.2.3.7.1-1～2 : 試験番号 ■■■-005 及び ■■■-006 <参考資料>)

雌雄モルモットに本薬⁶ 120U/回の腹腔内投与（試験 1、3、5 及び 8 日に計 4 回／感作）後、試験 15 日に本薬 120U/回が心臓内投与（誘発）され、全身性アナフィラキシーの評価がされた。対照群には溶媒²⁸ の腹腔内投与（試験 1、3、5 及び 8 日に計 4 回）後、試験 15 日に本薬 120U/回が心臓内投与された。本薬投与群で耳介発赤（投与後 5～7 分間）、過呼吸及び運動亢進（投与後 2 分間）が認められた。一方、対照群でも耳介発赤（投与後 0.5～1 分間）、過呼吸及び運動亢進が認められたことから、これらの所見は抗原性に起因した変化ではなく、心臓内投与による急性影響によると判断されている。また、雌雄モルモットに本薬⁶ 120U/回の腹腔内投与（試験 1、3、5 及び 8 日に計 4 回／感作）後、試験 15 日に本薬 120U/回が腹腔内投与（誘発）され、全身性アナフィラキシーの評価がされた。対照群には溶媒²⁸ の腹腔内投与（試験 1、3、5 及び 8 日に計 4 回）後、試験 15 日に本薬 120U/回が腹腔内投与された。腹腔内投与による誘発では、本薬の抗原性を示唆する所見は認められなかった。以上より、本薬は全身性アナフィラキシー症状を誘発しないと判断されている。

2) イヌ反復陰茎内投与毒性試験 (4.2.3.2-6 : 試験番号 ■■■520 <参考資料>)

雄ビーグル犬に本薬⁵⁰（溶媒²⁸）、110、345 及び 1,145U/回³⁶が 3 サイクル³⁷、計 9 回（試験 1、3、5、29、31、33、57、59 及び 61 日）陰茎白膜内に投与された。また、回復性試験群が設定され、3 サイクルの投与後、4 週間の休薬による回復性が検討された。

345U/回群の 1/6 例では投与部位における重篤な局所反応（陰茎の腫脹、開放性膿瘍等）並びにそれに起因すると考えられる自発運動の低下及び体重減少が認められたため、試験 8 日に切迫屠殺された。また、投与第 1 サイクルにおいて 1,145U/回を投与した際に著しい局所反応が認められたため、第 2 及び第 3 サイクルでは 841U/回³⁸に減量された（以下、「1,145/841U/回」）。

本薬投与群で包皮の変色及び陰茎の腫脹、鼠径部皮膚の変色（赤色巣、赤色色素沈着）、鼠径リンパ節の腫大、陰茎白膜の出血、血管新生及び炎症、皮下組織の出血及び炎症、345U/回以上の群で挫傷、1,145/841U/回群で陰茎の赤色結節、陰茎、包皮及び亀頭球の腫瘍、陰茎の痂皮及び赤色点、鼠径リンパ節の変色（赤色色素沈着）、鼠径リンパ節のリンパ洞内赤血球及びリンパ組織の過形成が認められた。休薬期間終了時には、これらの所見に回復性が認められた。以上より、全身毒性に対する無毒性量は 1,145/841U/回、投与部位に対する無毒性量は重篤な局所反応が認められなかったことから 110U/回と判断されている。

3) イヌ単回陰茎内投与局所刺激性試験（4.2.3.2-6：試験番号 ■■■520 <参考資料>）

雄ビーグル犬に本薬⁵⁰（溶媒²⁸）、1,145 及び 2,055U/回が陰茎白膜、陰茎海綿体、静脈-動脈-神経複合体及び尿道にそれぞれ単回投与された。対照群 2/3 例及び本薬投与群各 3/5 例が投与 3 日後に剖検され、残りの対照群 1/3 例及び本薬投与群各 2/5 例は 4 週間の回復期間後に剖検された。

本薬投与群で包皮の変色及び陰茎の腫脹が認められた。また、海綿体、白膜又は皮下組織の出血、炎症、壊死、白膜のコラーゲン分解及び血管新生等の病理組織学的所見が認められた。回復期間終了時には、これらの所見に回復性が認められた。

<審査の概略>

機構は、本薬の毒性試験において投与部位局所での炎症性変化を中心とした所見が認められているが、これらは本薬の薬理作用に基づく所見であると考えられることから、提出された資料について毒性学的観点から特段の問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、表 5 に示す製剤が用いられ、各製剤間の一次構造、分子量及び力価等の同等性／同質性が確認された（「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略>（1）原薬 4）製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）」の項参照）。なお、申請製剤は、国内第 III 相試験等で使用されたプロセス III により製造されている。

³⁶ 14、43 及び 143U/kg に相当

³⁷ 1 サイクルは、第 1 週における隔日の 3 回投与及びその後の 3 週間の休薬からなる

³⁸ 105U/kg に相当

<表 5 各臨床試験（評価資料）で使用された製剤>

原薬製造方法	臨床試験
初期製造プロセス	海外第 II 相試験：DUPY-202 試験
プロセス I	海外第 III 相試験：DUPY-303 試験、DUPY-404 試験
プロセス III	海外第 I 相試験：AUX-CC-855 試験 国内第 III 相試験：AK160-III-1 試験 海外第 III 相試験：AUX-CC-851/852 試験、AUX-CC-853 試験、AUX-CC-854 試験、AUX-CC-856 試験、AUX-CC-857 試験、AUX-CC-858 試験、AUX-CC-859 試験

血漿中クラス I コラゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチウム（以下、「AUX-I」）及びクラス II コラゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチウム（以下、「AUX-II」）濃度、抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体、並びにヒトマトリックスメタロプロテアーゼ（Matrix metalloproteinase：以下、「MMP」）に対する交差反応性の測定には ELISA 法が用いられた。血漿中 AUX-I 及び AUX-II 濃度の定量下限値は、それぞれ 5.0ng/mL 及び 25.0ng/mL であった。また、中和抗体の測定における AUX-I 及び AUX-II のコラーゲン分解活性はフルオレセイン標識ウシコラーゲンを基質とした蛍光強度の測定により評価された。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）ヒト生体試料を用いた試験（5.3.1.4-36 及び 5.3.1.4-37：試験番号 MBR10-112 及び MBR10-113 <参考資料>）

コラゲナーゼ クロストリジウム ヒストリチウム（以下、「本薬」）はヒトを含む種々の動物の血清 α_2 -マクログロブリンによって不活化されることが報告されていることから³⁹、ヒト α_2 -マクログロブリン及びヒト血漿が本薬の活性に及ぼす影響が検討された。

AUX-I 又は AUX-II をヒト血清中濃度に相当する濃度のヒト α_2 -マクログロブリンと混合した結果、いずれの酵素活性も 24 時間後に約 90%低下した。なお、AUX-II は AUX-I に比べて速やかに不活化された。また、AUX-I 又は AUX-II をヒト血漿と混合した結果、混合直後の酵素活性はそれぞれ 32.7% 及び 43.5%低下し、経時的に阻害率は上昇した。

（2）国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：試験番号 AK160-III-1 <2012 年 5 月～2014 年 1 月>）

試験の概略は「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（1）国内第 III 相試験」の項参照。

デュピイトラン拘縮を有する患者の中手指節（以下、「MP」）関節又は近位指節間（以下、「PIP」）関節の拘縮索内に本薬 0.58 mg を単回投与したときの投与 10 分、30 分、1 時間、2 時間及び約 24 時間後（指の伸展処置後）の血漿中 AUX-I 及び AUX-II 濃度は、いずれの被験者においても、すべての時点で定量下限未満であった。

また、初回～5 回目の各投与 30 日後、並びに初回投与 90 日、180 日、270 日及び 360 日後の血清中の抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体産生の有無が検討された。本薬の初回投与 30 日後において、抗 AUX-I 抗体は 89.1%（90/101 例）、抗 AUX-II 抗体は 80.2%（81/101 例）の患者で陽性であり、3 回目の投与以降は、すべての被験者で抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体ともに陽性であった。

³⁹ J Bacteriol 96: 1969-1976, 1968、Biochem J 139: 359-368, 1974、J Biol Chem 264: 393-401, 1989

中和抗体は、初回投与 90 日後又は初回投与 360 日後に抗 AUX-I 抗体又は抗 AUX-II 抗体が陽性であった場合に測定された（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 有効性について 6) 抗体の影響について」の項参照）。

交差反応性は、初回投与 180 日後又は初回投与 360 日後に抗 AUX-I 抗体又は抗 AUX-II 抗体が陽性であった場合に測定され、MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-8 及び MMP-13 との交差反応は認められなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : 試験番号 AUX-CC-855) <20 年 月～20 年 月>

18 歳以上のデュピュイトラン拘縮を有する患者（表 6）（目標症例数 12～16 例；MP 関節及び PIP 関節各 4 例以上）を対象に、本薬単回投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

<表 6 主な選択基準・除外基準>

<主な選択基準> ・ 触知可能な拘縮索に起因した屈曲（MP 関節では 20°以上 100°以下、PIP 関節では 20°以上 80°以下）を母指以外の 1 指以上に有し、デュピュイトラン拘縮と診断された患者 ・ テーブルトップテスト陽性（患指及び手掌をテーブルの上に同時に付けることができない）患者 <主な除外基準> ・ 治験薬投与前 90 日以内に、選択された関節のデュピュイトラン拘縮に対し、腱膜切開術又は腱膜切除術、針による腱膜切開あるいはペラパミルやインターフェロンの注射による治療を受けた患者 ・ 抗凝固薬を投与中又は治験薬投与前 7 日以内に投与された患者（150mg/日以下のアスピリンを除く）
--

用法・用量は、本薬 0.58mg を溶解液⁴⁰で MP 関節に対しては 0.25mL、PIP 関節に対しては 0.20mL に調製し、デュピュイトラン拘縮索内に単回注射することとされた。なお、拘縮索の破断を促すため、治験薬投与約 24 時間後に治験担当医が指に伸展処置を実施することとされた。観察期間は、治験薬投与後 30 日間とされた。

総投与症例 16 例全例（MP 関節 9 例及び PIP 関節 7 例）が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、投与 5 分、10 分、20 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、約 24 時間後（指の伸展処置後）、7 日後及び 30 日後の血漿中 AUX-I 及び AUX-II 濃度は、いずれの被験者においても、すべての時点で定量下限未満であった。

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）はそれぞれ 100.0% (16/16 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は「注射部位出血」93.8% (15/16 例)、「注射部位腫脹」87.5% (14/16 例)、「注射部位疼痛」81.3% (13/16 例)、「錯感覚」及び「高血圧」各 12.5% (2/16 例) であった。2 例以上に認められた副作用は「注射部位出血」93.8% (15/16 例)、「注射部位腫脹」87.5% (14/16 例)、「注射部位疼痛」81.3% (13/16 例) 及び「錯感覚」12.5% (2/16 例) であった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 6.3% (1/16 例：「右手小指深指屈筋の断裂」) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されなかった⁴¹。

(4) その他の海外臨床試験

各試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の各項参

⁴⁰ 2mM 塩化カルシウムを含む 0.9%塩化ナトリウム溶液。なお、他の試験も同様の溶解液が用いられた。

⁴¹ 転帰は軽快

照。

海外臨床試験（AUX-CC-854、AUX-CC-856、AUX-CC-857、AUX-CC-858 及び AUX-CC-859）において血清中抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体産生の有無が検討された。測定時点は、初回投与～最大 8 回目の各投与 30 日後、初回投与後 180 日、270 日及び 360 日とされた。

初回投与 30 日後において抗 AUX-I 抗体は 91.6%（802/876 例）、抗 AUX-II 抗体は 85.7%（751/876 例）の患者で陽性であり、4 回目投与後以降は、すべての被験者で抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体がともに陽性であった⁴²。

中和抗体は、AUX-CC-857 試験において検討された（「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）有効性について 6）抗体の影響について」の項参照）。

交差反応性は、AUX-CC-860 試験（AUX-CC-854、AUX-CC-856、AUX-CC-857、AUX-CC-858 及び AUX-CC-859 試験の追跡試験）において抗 AUX-I 抗体又は抗 AUX-II 抗体が陽性であった血清検体（71 検体）、及び AUX-CC-862 試験において本薬で再治療したときに抗 AUX-I 抗体又は抗 AUX-II 抗体が陽性であった血清検体（299 検体）について、MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-8 及び MMP-13 に対する抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体の交差反応性の有無が測定され、いずれの検体においても、MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-8 及び MMP-13 との交差反応は認められなかった。

＜審査の概略＞

機構は、本薬投与後の血漿中 AUX-I 及び AUX-II の薬物動態、並びに抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体の発現状況について、特に問題となるような国内外の差異は認められていないと考える。抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体並びに中和抗体の有効性及び安全性に及ぼす影響については、次項で議論する（「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）有効性について 6）抗体の影響について、及び（3）安全性について 3）抗薬剤抗体及びアナフィラキシー等について」）の項参照）。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、国内及び海外臨床試験 12 試験の成績が提出された。このうち、主要な国内外の臨床試験は表 7 のとおりである。表 7 に示した臨床試験以外の海外臨床試験は安全性の評価に用いられた。なお、参考資料として、海外第 III 相試験 2 試験（AUX-CC-860 試験⁴³〈以下、「860 試験」〉、及び AUX-CC-867 試験⁴⁴〈以下、「867 試験」〉）及び海外第 IV 相試験 1 試験（AUX-CC-862 試験⁴⁵〈以下、「862 試験」〉）が提出された。

⁴² 2 回目投与以降の測定対象例数は、2 回目 498 例、3 回目 338 例、4 回目 197 例、5 回目 127 例、6 回目 33 例、7 回目 21 例、8 回目 9 例であった

⁴³ AUX-CC-854 試験、AUX-CC-856 試験、AUX-CC-857/858 試験（858 試験は 857 試験の継続試験）及び AUX-CC-859 試験において本薬が投与された被験者について、初回投与 2～5 年後まで追跡した試験

⁴⁴ 米国、欧州等で市販後に実施された国際共同第 III 相試験であり、用法・用量は申請用法・用量と異なる（同じ手の 2 ヶ所の拘縮索に本薬 0.58mg を同時に投与）

⁴⁵ 860 試験にて拘縮が再発した関節に、本薬 0.58mg を最大 3 回（投与間隔は約 28 日）投与する非無作為化非対照非盲検長期追跡試験（860 試験の 4 年後評価以降に開始された）

<表 7 提出された主要な評価資料の概略>

試験	試験番号	実施国	試験デザイン	用量 ^{a)} : 例数	患者あたりの 投与可能回数 / 試験期間	臨床的成功 ^{b)} 割合
PII	DUPY-202	米	ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照	プラセボ : 17 例 2,500U : 18 例 5,000U : 22 例 10,000U : 23 例	1 回 / 1 ヶ月	プラセボ : 0% 2,500U : 50.0% 5,000U : 45.5% 10,000U : 78.3%
			非盲検、非対照	10,000U : 51 例	5 回 / 最終投与 12 ヶ月後まで	10,000U : 62.2% (23/37 例)
			サブスタディ 非盲検、非対照	10,000U : 10 例	5 回/ 最終投与 12 ヶ月後まで	—
PIII	AK160-III-1	日本	非盲検、非対照	0.58mg : 102 例	5 回 / 360 日	0.58mg : 85.7% (66/77 例)
	AUX-CC-854	欧州	非盲検、非対照	0.58mg : 386 例	5 回 / 9 ヶ月	0.58mg : 58.4% (343/587 関節)
	AUX-CC-856	米	非盲検、非対照	0.58mg : 201 例	5 回 / 9 ヶ月	0.58mg : 52.7% (154/292 関節)
	AUX-CC-857	米	ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照	プラセボ : 104 例 0.58mg : 204 例	3 回 / 90 日	プラセボ : 6.8% (7/103 例) 0.58mg : 64.0% (130/203 例)
	AUX-CC-858	米	非盲検、非対照 AUX-CC-857 からの継続	0.58mg : 160 例	5 回 / 9 ヶ月	0.58mg : 50.5% (264/523 関節)
	AUX-CC-859	豪	ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照	プラセボ : 21 例 0.58mg : 45 例	3 回 / 90 日	プラセボ : 4.8% (1/21 例) 0.58mg : 44.4% (20/45 例)
		豪	非盲検、非対照	0.58mg : 42 例	5 回 / 9 ヶ月	0.58mg : 50.7% (68/134 関節)

a) 10,000U は 0.58mg に相当

b) 伸展不足角度が 5° 以下

(1) 国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 AK160-III-1 <2012 年 5 月～2014 年 1 月>、以下、「国内試験」)

20 歳以上のデュピュイトラン拘縮を有する患者 (表 8) (目標症例数 69 例 : 主要関節が MP 関節 46 例及び PIP 関節 23 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非対照非盲検試験が国内 30 施設で実施された。なお、治験開始に先立ち、治験担当医師等に対し、本薬の投与方法等に関するマニュアル及び DVD 提供、医学専門家らによる説明会が行われた。

<表 8 主な選択基準・除外基準>

<主な選択基準> ・ 触知可能な拘縮索に起因した屈曲 (MP 関節 : 20°以上 100°以下、PIP 関節 : 20°以上 80°以下) を母指以外の 1 指以上に有し、デュピュイトラン拘縮と診断された患者 ・ テーブルトップテスト陽性 (患指及び手掌をテーブルの上に同時につけることができない) 患者 <主な除外基準> ・ 治験薬投与前 90 日以内に、主要関節に対し、腱膜切開術又は腱膜切除術、針による腱膜切開・筋膜切開、ペラパミルやインターフェロン注射等のデュピュイトラン拘縮治療を受けた患者 ・ 抗凝固薬を投与中又は治験薬投与前 7 日以内に投与された患者 (150mg/日以下のアスピリンを除く)

用法・用量は、本薬 0.58mg を溶解液で MP 関節に対しては 0.25mL、PIP 関節に対しては 0.20mL に調製し、主要関節⁴⁶⁾のデュピュイトラン拘縮索内に注射することとされた。臨床的成功 (伸展不足角度⁴⁷⁾が 5°以下) に至らない場合は 30 日間隔で 1 関節あたり 3 回まで、1 被験者あたり最大 5 回ま

⁴⁶⁾ 最初に治験薬を投与する関節。なお、DUPY-202 試験以外の試験では、最初に治療する指で、MP 関節と PIP 関節の両者に選択基準に合致する拘縮索がある場合は、MP 関節を選択することとされた。

⁴⁷⁾ 指角度計 (finger goniometry) を用い、手指を最大限伸ばしたときの角度が測定された。他の試験も同様の方法で測定された。

で投与可能とされた。フォローアップ期間は、初回投与から 360 日後までとされた⁴⁸。なお、拘縮索の破断を促すため、治験薬投与翌日に治験担当医が必要に応じて指に伸展処置を実施することとされた。

総投与症例 102 例全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、ステップ⁴⁹3 で登録された 25 例を除いた 77 例が FAS（ステップ 1-2）とされ、有効性の主要解析対象集団とされた。なお、中止例は 3 例⁵⁰であった。

有効性について、主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合は 85.7%（66/77 例）であり、信頼区間の下限値は、目標達成率として予め設定された 30%を上回った（表 9）。

＜表 9 主要関節の最終投与 30 日後の臨床的成功（FAS（ステップ 1-2））＞

	全関節	MP 関節	PIP 関節
臨床的成功に至った被験者の割合 [95%信頼区間]	85.7%（66/77 例） [75.9, 92.6]	93.6%（44/47 例） [82.5, 98.7]	73.3%（22/30 例） [54.1, 87.7]
投与回数（平均値±標準偏差）	1.2±0.48 回	1.2±0.46 回	1.3±0.52 回

安全性について、有害事象及び副作用は、それぞれ 98.0%（100/102 例）に認められた。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 10 のとおりであった。死亡例は 2 例（「胃癌」及び「肺の悪性新生物」各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 13.7%（14/102 例：「白内障」3 例、「胃癌⁵¹」、「穿孔性十二指腸潰瘍」、「腸閉塞」、「結腸癌」、「気胸・感染性胸水」、「胆管結石」、「脊椎分離」、「肺の悪性新生物⁵¹」、「特発性血小板減少性紫斑病」、「心筋梗塞」及び「くも膜下出血」各 1 例）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。

＜表 10 2%以上に認められた有害事象及び副作用＞

	有害事象 (102 例)		副作用 (102 例)			有害事象 (102 例)		副作用 (102 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全事象	98.0%	100	98.0%	100	皮下血腫	2.9%	3	2.0%	2
注射部位疼痛	76.5%	78	76.5%	78	紅斑	2.9%	3	1.0%	1
注射部位内出血	45.1%	46	45.1%	46	腱鞘炎	2.9%	3	0.0%	0
注射部位腫脹	34.3%	35	34.3%	35	便秘	2.9%	3	0.0%	0
挫傷	29.4%	30	29.4%	30	白内障	2.9%	3	0.0%	0
注射部位裂傷	15.7%	16	15.7%	16	四肢痛	2.0%	2	2.0%	2
鼻咽頭炎	15.7%	16	0.0%	0	血圧低下	2.0%	2	2.0%	2
注射部位浮腫	11.8%	12	11.8%	12	リンパ節痛	2.0%	2	2.0%	2
注射部位血腫	10.8%	11	10.8%	11	AST 増加	2.0%	2	1.0%	1
局所腫脹	8.8%	9	8.8%	9	血中 ALP 増加	2.0%	2	1.0%	1
裂傷	8.8%	9	7.8%	8	血中ブドウ糖増加	2.0%	2	1.0%	1
注射部位そう痒感	5.9%	6	5.9%	6	上顎炎	2.0%	2	0.0%	0
リンパ節炎	5.9%	6	5.9%	6	急性副鼻腔炎	2.0%	2	0.0%	0
皮下出血	5.9%	6	4.9%	5	歯周炎	2.0%	2	0.0%	0
尿中ブドウ糖陽性	5.9%	6	1.0%	1	関節周囲炎	2.0%	2	0.0%	0
注射部位小水疱	4.9%	5	4.9%	5	背部痛	2.0%	2	0.0%	0
末梢性浮腫	4.9%	5	4.9%	5	色素沈着障害	2.0%	2	0.0%	0
高血圧	4.9%	5	1.0%	1	大腸ポリープ	2.0%	2	0.0%	0
注射部位出血	3.9%	4	3.9%	4	腸炎	2.0%	2	0.0%	0
そう痒症	3.9%	4	2.9%	3	鼻出血	2.0%	2	0.0%	0

MedDRA/J ver.16.1

AST：Aspartate aminotransferase、ALP：Alkaline phosphatase

⁴⁸ すべての被験者は初回投与 90 日後、180 日後、270 日後及び 360 日後、又は中止時に来院することとされた

⁴⁹ ステップ 1：限定した医療機関で、米国で本薬の治療手技トレーニングを受けた医師が 6 例に投与
ステップ 2：ステップ 1 以外の医療機関及びステップ 1 の医療機関における他の患者に対し、ステップ 1 と併せ 69 例を集積
ステップ 3：目標投与関節数（主要関節と非主要関節を合わせて MP 関節及び PIP 関節が各 50 関節以上）が確保できないと予測される場合に、不足する関節のデュピュイトラン拘縮を有する患者を登録

⁵⁰ 内訳は、「有害事象」2 例（死亡例の「胃癌」及び「肺の悪性新生物」と同一症例）、「被験者の申し出」1 例

⁵¹ 死亡例と同一症例

(2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 DUPY-202 (以下、「202 試験」) <19 年 月~20 年 月>)

18 歳以上のデュピュイトラン拘縮を有する患者 (表 11) (目標症例数 72 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検用量反応試験⁵²が海外 2 施設で実施された。

<表 11 主な選択基準及び除外基準>

<主な選択基準>

- ・ 触知可能な拘縮索に起因する 20°以上の屈曲を有し、デュピュイトラン拘縮と診断された患者
- ・ テーブルトップテスト陽性 (患指及び手掌をテーブルの上に同時につけることができない) 患者

<主な除外基準>

- ・ 治験登録前 30 日以内に、デュピュイトラン拘縮に対する外科手術を受けた患者
- ・ コラゲナーゼに対する IgE 抗体が 15ng/mL を超える患者

用法・用量は、プラセボ、本薬 2,500U、5,000U 又は 10,000U⁵³を溶解液で MP 関節に対しては 0.25mL、PIP 関節に対しては 0.20mL に調製し、主要関節⁴⁶のデュピュイトラン拘縮索内に単回注射することとされた (二重盲検期)。全被験者に対して投与 30 日後の評価完了後、臨床的成功 (伸展不足角度が 5°以下) に至らない場合は再度主要関節の拘縮索に、臨床的成功に至った場合は他関節の拘縮索に、本薬 10,000U を非盲検で二重盲検期と同様の方法で、4~6 週間の間隔で最大 5 回まで投与可能とされた (非盲検期)⁵⁴。なお、拘縮索の破断を促すため、必要に応じて治験薬投与翌日に治験担当医が指に伸展処置を実施することとされた。観察期間は最終投与後 12 ヶ月間とされた。総投与症例 80 例 (プラセボ群 17 例、2,500U 群 18 例、5,000U 群 22 例及び 10,000U 群 23 例) 全例が二重盲検期の Intent to treat 集団 (以下、「ITT」) とされ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。なお、二重盲検期で臨床的成功に至った 37 例中 10 例及び臨床的成功に至らなかった 43 例中 41 例が、非盲検期に移行した。

有効性について、主要評価項目である、主要関節が投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合 (二重盲検期) は表 12 のとおりであった。

<表 12 主要関節の投与 30 日後の臨床的成功割合 (二重盲検期・ITT・LOCF) >

	プラセボ群 (17 例)	2,500U 群 (18 例)	5,000U 群 (22 例)	10,000U 群 (23 例)
全関節	0% (0/17 例)	50.0% (9/18 例)	45.5% (10/22 例)	78.3% (18/23 例)
MP 関節	0% (0/10 例)	50.0% (7/14 例)	40.0% (6/15 例)	81.3% (13/16 例)
PIP 関節	0% (0/7 例)	50.0% (2/4 例)	57.1% (4/7 例)	71.4% (5/7 例)

非盲検期では、二重盲検期に臨床的成功に至らなかった 43 例中 37 例の主要関節に本薬 10,000U が投与 (最大 3 回) され、62.2% (23/37 例) が臨床的成功に至った。また、34 例⁵⁵の非主要関節 52 関節 (1 関節 20 例、2 関節 10 例及び 3 関節 4 例) に本薬 10,000U が投与 (非主要関節に対して最大 3 回) され、最終投与後に 55.8% (29/52 関節) が臨床的成功に至った。

⁵² 二重盲検期に続き、非盲検期が設定された。また、別途 2 つのサブスタディ (非盲検) が実施された。

⁵³ 10,000U は 0.58mg に相当

⁵⁴ コラゲナーゼに対する IgE が、15ng/mL を超える場合又は 0~15ng/mL では皮膚スクラッチテストを実施し陽性の場合には投与不可とされ、除外された

⁵⁵ 二重盲検期に臨床的成功に至った 10 例及び二重盲検期に臨床的成功に至らなかった 24 例 (うち 20 例は主要関節にも投与された)

安全性について、二重盲検期⁵⁶の有害事象はプラセボ群 64.7% (11/17 例)、2,500U 群 77.8% (14/18 例)、5,000U 群 81.8% (18/22 例) 及び 10,000U 群 91.3% (21/23 例) に認められ、副作用はプラセボ群 41.2% (7/17 例)、2,500U 群 77.8% (14/18 例)、5,000U 群 81.8% (18/22 例) 及び 10,000U 群 87.0% (20/23 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 13 及び表 14 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 2,500U 群「気胸」1 例及び 10,000U 群「肺腺癌」1 例に認められ、「肺腺癌」は因果関係が不明⁵⁷であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

＜表 13 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（二重盲検期）＞

	プラセボ群 (17 例)		2,500U 群 (18 例)		5,000U 群 (22 例)		10,000U 群 (23 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	64.7%	11	77.8%	14	81.8%	18	91.3%	21
末梢性浮腫	5.9%	1	55.6%	10	50.0%	11	65.2%	15
圧痛	11.8%	2	55.6%	10	45.5%	10	65.2%	15
斑状出血	0.0%	0	55.6%	10	40.9%	9	39.1%	9
皮膚裂傷	0.0%	0	0.0%	0	4.5%	1	17.4%	4
上気道感染	0.0%	0	0.0%	0	9.1%	2	8.7%	2
挫傷	0.0%	0	5.6%	1	4.5%	1	8.7%	2
リンパ節症	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	8.7%	2
四肢痛	0.0%	0	5.6%	1	9.1%	2	0.0%	0
腫脹	0.0%	0	11.1%	2	4.5%	1	0.0%	0
高血圧	11.8%	2	0.0%	0	4.5%	1	0.0%	0

MedDRA/J ver.8.0

＜表 14 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（二重盲検期）＞

	プラセボ群 (17 例)		2,500U 群 (18 例)		5,000U 群 (22 例)		10,000U 群 (23 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全副作用	41.2%	7	77.8%	14	81.8%	18	87.0%	20
圧痛	11.8%	2	55.6%	10	45.5%	10	65.2%	15
末梢性浮腫	5.9%	1	50.0%	9	50.0%	11	60.9%	14
斑状出血	0.0%	0	50.0%	9	40.9%	9	39.1%	9
皮膚裂傷	0.0%	0	0.0%	0	4.5%	1	13.0%	3
挫傷	0.0%	0	5.6%	1	4.5%	1	8.7%	2
リンパ節症	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	8.7%	2
四肢痛	0.0%	0	5.6%	1	9.1%	2	0.0%	0
腫脹	0.0%	0	11.1%	2	4.5%	1	0.0%	0

MedDRA/J ver.8.0

非盲検期における有害事象及び副作用はそれぞれ 96.1% (49/51 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 15 のとおりであった。死亡例は 1 例（「慢性閉塞性肺疾患」）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は 15.7% (8/51 例：「心筋梗塞」2 例、「良性前立腺肥大症」、「血圧上昇」、「冠動脈閉塞」、「腸骨動脈狭窄⁵⁸」、「悪性黒色腫」及び「前立腺癌」各 1 例）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。投与中止に至った有害事象は 1 例（「腸骨動脈狭窄⁵⁸」）に認められた。

⁵⁶ 初回投与日から非盲検期の本薬初回投与前日まで

⁵⁷ 83 歳の症例で、6 週間間隔で本薬 10,000U が投与された。肺腺癌の発現日・消失日、重症度及び治験担当医による試験薬との因果関係の記載が欠測していた。

⁵⁸ 死亡例と同一症例

<表 15 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（非盲検期）>

	有害事象 (51 例)		副作用 (51 例)			有害事象 (51 例)		副作用 (51 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全事象	96.1%	49	96.1%	49	そう痒症	5.9%	3	5.9%	3
末梢性浮腫	82.4%	42	82.4%	42	四肢痛	5.9%	3	3.9%	2
圧痛	74.5%	38	74.5%	38	四肢損傷	5.9%	3	0.0%	0
斑状出血	62.7%	32	62.7%	32	注射部位浮腫	3.9%	2	3.9%	2
リンパ節症	31.4%	16	31.4%	16	注射部位出血	3.9%	2	3.9%	2
浮腫	23.5%	12	23.5%	12	リンパ管炎	3.9%	2	3.9%	2
皮膚裂傷	19.6%	10	17.6%	9	皮膚出血	3.9%	2	3.9%	2
高血圧	13.7%	7	5.9%	3	血圧上昇	3.9%	2	2.0%	1
挫傷	11.8%	6	11.8%	6	心筋梗塞	3.9%	2	0.0%	0
血性水疱	7.8%	4	7.8%	4	尿路感染	3.9%	2	0.0%	0
血腫	7.8%	4	7.8%	4	良性前立腺肥大症	3.9%	2	0.0%	0
注射部位疼痛	5.9%	3	5.9%	3	甲状腺機能低下症	3.9%	2	0.0%	0
疼痛	5.9%	3	5.9%	3					

MedDRA/J ver.8.0

その他、18 歳以上のデュピュイトラン拘縮を有する患者（表 11）を対象に薬物動態測定のためのサブスタディ及びリドカインサブスタディ⁵⁹が実施され、本薬 10,000U がデュピュイトラン拘縮索内に二重盲検期及び非盲検期と同様の方法で最大 4 回まで投与された。各スタディ 5 例（合計 10 例）に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性について、有害事象及び副作用はそれぞれ 100%（10/10 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、「末梢性浮腫」10 例、「圧痛」9 例、「斑状出血」8 例、「浮腫」4 例、「四肢損傷」3 例、「注射部位疼痛」、「皮膚裂傷」及び「甲状腺機能低下症」各 2 例であった。2 例以上に認められた副作用は、「末梢性浮腫」10 例、「圧痛」及び「斑状出血」各 8 例、「浮腫」4 例、「注射部位疼痛」及び「四肢損傷」各 2 例であった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（「大葉性肺炎」）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 海外第 III 相試験

1) 海外第 III 相検証試験（5.3.5.1-2：試験番号 AUX-CC-857（以下、「857 試験」）＜2007 年 8 月～2008 年 4 月＞）

18 歳以上のデュピュイトラン拘縮を有する患者（表 8：国内試験と同様）（目標症例数 216 例：主要関節が MP 関節 144 例及び PIP 関節 72 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が海外 16 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.58mg を溶解液で MP 関節に対しては 0.25mL、PIP 関節に対しては 0.20mL に調製し、主要関節⁴⁶のデュピュイトラン拘縮索内に注射することとされた。2 回目の投与は、投与 30 日後に臨床的成功（伸展不足角度が 5°以下）に至らない場合は主要関節の拘縮索に、臨床的成功に至った場合は 2 次関節の拘縮索に投与することとされた。3 回目の投与は、2 回目の投与 30 日後（初回投与から 60 日後）に臨床的成功に至らない場合は 2 回目投与時と同じ関節の拘縮索に、臨床的成功に至った場合は 3 次関節の拘縮索に投与することとされた（投与回数は最大 3 回）。観察期間は、初回投与後 90 日間とされた⁶⁰。なお、拘縮索の破断を促すため、治験薬投与翌日に治験担当医が必要に応じて指に伸展処置を実施することとされた。

⁵⁹ リドカイン注射剤が本薬投与翌日の拘縮索破断時の痛みを軽減するかを探索的に検討する目的で実施された

⁶⁰ 初回投与 90 日後の観察が完了した患者は、AUX-CC-858 試験（9 ヶ月間の非盲検継続投与試験：最大投与回数 5 回）に組入れが可能とされた

総投与症例 308 例（プラセボ群 104 例及び本薬群 204 例）全例が ITT とされ、安全性解析対象集団とされた。ITT から 2 例⁶¹を除いた 306 例（プラセボ群 103 例及び本薬群 203 例）が modified intent to treat 集団（以下、「MITT」）とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。なお、中止例は 17 例⁶²であった。

有効性について、主要評価項目である主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合は、プラセボ群 6.8%（7/103 例）及び本薬群 64.0%（130/203 例）であり、本薬群の方がプラセボ群に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（表 16）。

＜表 16 主要関節の最終投与 30 日後の臨床的成功（MITT）＞

	プラセボ群	本薬群	p 値
全関節			
臨床的成功に至った被験者の割合	6.8%（7/103 例）	64.0%（130/203 例）	<0.001 ^{a)}
投与回数（平均値±標準偏差）	2.9±0.4 回	1.7±0.8 回	
MP 関節			
臨床的成功に至った被験者の割合	7.2%（5/69 例）	76.7%（102/133 例）	<0.001 ^{b)}
投与回数（平均値±標準偏差）	2.9±0.4 回	1.7±0.8 回	
PIP 関節			
臨床的成功に至った被験者の割合	5.9%（2/34 例）	40.0%（28/70 例）	<0.001 ^{b)}
投与回数（平均値±標準偏差）	2.8±0.6 回	1.8±0.8 回	

a) ベースライン時の重症度及び関節種類を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5 %

b) ベースライン時の重症度を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5 %
全関節に対する検定を行い、仮説が棄却された場合にのみ MP 関節に対する検定、PIP 関節に対する検定の順で、閉検定手順により検定を行うとされた

安全性について、有害事象はプラセボ群 47.1%（49/104 例）及び本薬群 97.1%（198/204 例）に認められ、副作用はプラセボ群 21.2%（22/104 例）及び本薬群 96.6%（197/204 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 17 及び表 18 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群で 1.0%（1/104 例：「急性胆嚢炎」）及び本薬群で 3.4%（7/204 例：「腱断裂」2 例、「複合性局所疼痛症候群」、「外科的脊椎固定」、「心筋梗塞」、「パニック発作」及び「靱帯障害」各 1 例）に認められ、本薬群の「腱断裂」2 例及び「複合性局所疼痛症候群」1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった⁶³。投与中止に至った有害事象は 3 例（「注射部位疼痛」、「めまい」及び「複合性局所疼痛症候群」各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

⁶¹ 「初回投与後の伸展不足角度が測定されなかった」1 例（プラセボ群）及び「スクリーニング時及び初回投与日に伸展不足角度が 5°未満」1 例（本薬群）

⁶² 内訳は、プラセボ群 4 例（「同意撤回」3 例及び「来院せず」1 例）、本薬群 13 例（「同意撤回」及び「来院せず」各 4 例、「有害事象」3 例及び「被験者の都合」2 例）

⁶³ 転帰はいずれも回復

＜表 17 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (104 例)		本薬群 (204 例)			プラセボ群 (104 例)		本薬群 (204 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	47.1%	49	97.1%	198	紅斑	0.0%	0	6.4%	13
末梢性浮腫	3.8%	4	72.5%	148	注射部位そう痒感	0.0%	0	5.4%	11
挫傷	1.9%	2	51.5%	105	水疱	0.0%	0	5.4%	11
注射部位出血	3.8%	4	37.3%	76	腋窩痛	0.0%	0	4.9%	10
注射部位疼痛	4.8%	5	32.4%	66	炎症	0.0%	0	3.9%	8
四肢痛	2.9%	3	31.9%	65	関節痛	0.0%	0	3.9%	8
圧痛	0.0%	0	26.5%	54	血性水疱	0.0%	0	3.4%	7
斑状出血	1.0%	1	25.0%	51	鼻咽頭炎	8.7%	9	2.9%	6
注射部位腫脹	3.8%	4	21.1%	43	関節腫脹	0.0%	0	2.9%	6
そう痒症	1.0%	1	10.8%	22	頭痛	2.9%	3	2.5%	5
皮膚裂傷	0.0%	0	10.8%	22	腫脹	0.0%	0	2.5%	5
リンパ節痛	0.0%	0	10.3%	21	注射部位小水疱	1.0%	1	2.0%	4
リンパ節症	0.0%	0	9.8%	20	副鼻腔炎	2.9%	3	1.0%	2

MedDRA/J ver.8.0

＜表 18 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (104 例)		本薬群 (204 例)			プラセボ群 (104 例)		本薬群 (204 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全副作用	21.2%	22	96.6%	197	リンパ節症	0.0%	0	9.8%	20
末梢性浮腫	3.8%	4	72.5%	148	紅斑	0.0%	0	6.4%	13
挫傷	1.9%	2	51.0%	104	注射部位そう痒感	0.0%	0	5.4%	11
注射部位出血	3.8%	4	37.3%	76	水疱	0.0%	0	5.4%	11
注射部位疼痛	4.8%	5	32.4%	66	腋窩痛	0.0%	0	4.9%	10
四肢痛	2.9%	3	30.9%	63	炎症	0.0%	0	3.9%	8
圧痛	0.0%	0	26.5%	54	関節痛	0.0%	0	3.4%	7
斑状出血	1.0%	1	25.0%	51	血性水疱	0.0%	0	3.4%	7
注射部位腫脹	3.8%	4	21.1%	43	関節腫脹	0.0%	0	2.9%	6
そう痒症	1.0%	1	10.8%	22	頭痛	1.0%	1	2.5%	5
皮膚裂傷	0.0%	0	10.8%	22	腫脹	0.0%	0	2.5%	5
リンパ節痛	0.0%	0	10.3%	21	注射部位小水疱	1.0%	1	2.0%	4

MedDRA/J ver.8.0

2) 海外第 III 相継続投与試験 (5.3.5.2-4 : 試験番号 AUX-CC-858 (以下、「858 試験」) <20 年 月～20 年 月>)

857 試験において、初回投与 90 日後の来院を完了した患者 (目標症例数 216 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検継続投与試験が海外 16 施設で実施された。

857 試験で伸展不測角度が 5°以下に減少せず、かつ拘縮索への本薬の投与が 3 回未満の被験者、あるいは 857 試験で本薬が投与されていない拘縮索を有する被験者に対して本薬が投与された。

用法・用量は、本薬 0.58mg を溶解液で MP 関節に対しては 0.25mL、PIP 関節に対しては 0.20mL に調製し、デュピュイトラン拘縮索内に注射することとされた。臨床的成功 (伸展不足角度が 5°以下) に至らない場合は 30 日間隔で 1 関節あたり 3 回まで、1 被験者あたり最大 5 回まで投与可能とされた。フォローアップ期間は、本薬投与の有無によらず、すべての被験者で 9 ヶ月間とされた⁶⁴。なお、拘縮索の破断を促すため、治験薬投与翌日に治験担当医が必要に応じて指に伸展処置を実施することとされた。

857 試験から組み入れられた 286 例 (プラセボ群 100 例及び本薬群 186 例) が ITT とされた。このうち、858 試験では 160 例計 283 関節に 425 回本薬が投与され、126 例 (857 試験のプラセボ群 5 例及び本薬群 121 例) では本薬は投与されなかった。また、857 試験又は 858 試験で本薬が 1 回以

⁶⁴ すべての被験者は 90 日後、6 ヶ月後及び 9 ヶ月後に来院することとされた

上投与された 299 例（総関節数 542 関節：MP 関節 314 関節及び PIP 関節 228 関節）が本薬投与集団とされた。なお、中止例は 29 例⁶⁵であった。

安全性について、本薬投与集団⁶⁶における有害事象及び副作用の発現割合は、いずれも 97.7%（292/299 例）であった。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 19 のとおりであった。858 試験では死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 5.0%（15/299 例）に認められ、このうち 858 試験では 9 例（「急性心筋梗塞」、「腹痛・悪心」、「腎結石症」、「慢性骨髄性白血病」、「クロストリジウム感染」、「肺臓炎」、「髄膜腫」、「無力症・失神」及び「指変形」各 1 例）に認められ、「指変形」は治験薬との因果関係は否定されなかった⁶⁷。

＜表 19 2%以上に認められた有害事象及び副作用（本薬投与集団：857 試験との併合）＞

	有害事象 (299 例)		副作用 (299 例)			有害事象 (299 例)		副作用 (299 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全事象	97.7%	292	97.7%	292	腋窩痛	5.7%	17	5.7%	17
末梢性浮腫	80.3%	240	79.9%	239	疼痛	5.7%	17	5.4%	16
挫傷	59.5%	178	59.2%	177	デュピュイトラン拘縮	5.7%	17	2.0%	6
四肢痛	40.5%	121	39.1%	117	水疱	5.4%	16	5.4%	16
注射部位出血	36.5%	109	36.5%	109	関節腫脹	4.7%	14	4.7%	14
注射部位疼痛	34.1%	102	34.1%	102	関節痛	4.7%	14	3.7%	11
圧痛	28.8%	86	28.4%	85	腫脹	4.3%	13	4.3%	13
斑状出血	27.8%	83	27.8%	83	鼻咽頭炎	4.3%	13	0.3%	1
注射部位腫脹	23.4%	70	23.4%	70	注射部位紅斑	3.7%	11	3.7%	11
そう痒症	17.1%	51	16.7%	50	炎症	2.7%	8	2.7%	8
皮膚裂傷	14.0%	42	13.0%	39	注射部位小水疱	2.7%	8	2.7%	8
リンパ節症	10.0%	30	10.0%	30	感覚減退	2.7%	8	1.7%	5
リンパ節痛	10.0%	30	10.0%	30	注射部位熱感	2.3%	7	2.3%	7
血性水疱	9.4%	28	9.4%	28	頭痛	2.3%	7	2.3%	7
注射部位そう痒感	8.4%	25	8.4%	25	発疹	2.0%	6	2.0%	6
紅斑	8.4%	25	8.0%	24	インフルエンザ	2.0%	6	0.0%	0

MedDRA/J ver.8.0

有効性について、本薬が投与され、最終投与 30 日以内に臨床的成功に至った関節の割合は 50.5%（264/523 関節：MP 関節 66.6%（199/299 関節）及び PIP 関節 29.0%（65/224 関節））であった。

3) 海外第 III 相検証試験（5.3.5.1-3：試験番号 AUX-CC-859（以下、「859 試験」）＜2007 年 8 月～2008 年 9 月＞）

18 歳以上のデュピュイトラン拘縮を有する患者（表 8：国内試験と同様）（目標症例数 60 例：プラセボ群 20 例及び本薬群 40 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較期（二重盲検期）とそれに続く非盲検継続期（非盲検期）からなる試験が海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は本薬 0.58mg を溶解液で MP 関節に対しては 0.25mL、PIP 関節に対しては 0.20mL に調製し、主要関節⁴⁶のデュピュイトラン拘縮索内に注射することとされた。2 回目の投与は、投与 30 日後に臨床的成功（伸展不足角度が 5°以下）に至らない場合は主要関節の拘縮索に、臨床的成功に至った場合は 2 次関節の拘縮索に投与することとされた。3 回目の投与は、2 回目の投与 30 日後（初回投与から 60 日後）に臨床的成功に至らない場合は 2 回目投与

⁶⁵ 内訳は、「来院せず」13 例、「被験者の都合」12 例、「同意撤回」及び「管理上の理由」各 2 例

⁶⁶ 857 試験と本試験を併合して解析された

⁶⁷ 転帰は不明（試験終了後、2009 年時点では継続中）

時と同じ関節の拘縮索に、臨床的成功に至った場合は3次関節の拘縮索に投与することとされた(投与回数は最大3回)。二重盲検期の観察期間は、初回投与後90日間とされた。初回投与から90日後(3回目投与から30日後)の評価が完了した被験者は9ヵ月間の非盲検期に移行が可能とされた(二重盲検期からの合計は12ヵ月間)。非盲検期では、治療対象とされた関節が臨床的成功に至っていない場合には、本薬0.58mgを、同一関節あたり最大3回、1被験者あたり最大5回(二重盲検期を含めると合計8回)まで、30日間隔で二重盲検期と同様の方法で注射することが可能とされた。フォローアップ期間は、二重盲検期の初回投与から12ヵ月後までとされた⁶⁸。なお、拘縮索の破断を促すため、治験薬投与翌日に治験担当医が必要に応じて指に伸展処置を実施することとされた。

総投与症例66例(プラセボ群21例及び本薬群45例)全例が二重盲検期のITTとされ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。二重盲検期中止例はプラセボ群の2例⁶⁹で、二重盲検期を完了して非盲検期に移行した64例(プラセボ群19例及び本薬群45例)が非盲検期のITTとされた。このうち、二重盲検期又は非盲検期のいずれかで本薬が1回以上投与された63例⁷⁰が本薬投与集団とされ、非盲検期を含む全期間(以下、「通期」)の安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である、二重盲検期における主要関節が最終投与30日後に臨床的成功に至った被験者の割合は、プラセボ群4.8%(1/21例)及び本薬群44.4%(20/45例)であり、本薬群の方がプラセボ群に比べて有意に高かった($p<0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)(表20)。

＜表20 主要関節の最終投与30日後の臨床的成功(二重盲検期・ITT)＞

	プラセボ群	本薬群	p 値
全関節			
臨床的成功に至った被験者の割合	4.8% (1/21 例)	44.4% (20/45 例)	<0.001 ^{a)}
投与回数(平均値±標準偏差)	2.8±0.6 回	1.7±0.8 回	
MP 関節			
臨床的成功に至った被験者の割合	9.1% (1/11 例)	65.0% (13/20 例)	0.003 ^{b)}
投与回数(平均値±標準偏差)	2.7±0.7 回	1.5±0.7 回	
PIP 関節			
臨床的成功に至った被験者の割合	0% (0/10 例)	28.0% (7/25 例)	0.069 ^{b)}
投与回数(平均値±標準偏差)	2.8±0.6 回	1.8±0.8 回	

a) ベースライン時の重症度及び関節種類を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%

b) ベースライン時の重症度を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%、全関節に対する検定を行い、仮説が棄却された場合にのみ MP 関節に対する検定、PIP 関節に対する検定の順で、閉検定手順により検定を行うとされた

安全性について、二重盲検期の有害事象はプラセボ群 57.1%(12/21 例) 及び本薬群 100.0%(45/45 例) に認められ、副作用はプラセボ群 38.1%(8/21 例) 及び本薬群 100.0%(45/45 例) に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用は表21及び表22のとおりであった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。二重盲検期の重篤な有害事象は本薬群で2.2%(1/45 例:「靱帯損傷」)に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

⁶⁸ 本薬投与翌日、7日後及び30日後並びに二重盲検期の初回投与後6ヵ月、9ヵ月及び12ヵ月に来院することとされた

⁶⁹ いずれも被験者の同意撤回による

⁷⁰ 二重盲検期を完了して非盲検期に移行した64例のうち、プラセボ群の1例は本薬が投与されなかった

＜表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（二重盲検期）＞

	プラセボ群 (21 例)		本薬群 (45 例)			プラセボ群 (21 例)		本薬群 (45 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	57.1%	12	100.0%	45	浮動性めまい	0.0%	0	6.7%	3
末梢性浮腫	9.5%	2	77.8%	35	血性水疱	0.0%	0	6.7%	3
挫傷	9.5%	2	73.3%	33	関節痛	4.8%	1	4.4%	2
四肢痛	14.3%	3	48.9%	22	頸部痛	4.8%	1	4.4%	2
注射部位出血	0.0%	0	42.2%	19	注射部位そう痒感	0.0%	0	4.4%	2
注射部位疼痛	9.5%	2	37.8%	17	注射部位小水疱	0.0%	0	4.4%	2
注射部位腫脹	14.3%	3	35.6%	16	兎径部痛	0.0%	0	4.4%	2
リンパ節症	0.0%	0	24.4%	11	感覚減退	0.0%	0	4.4%	2
圧痛	0.0%	0	13.3%	6	頭痛	9.5%	2	2.2%	1
腋窩痛	0.0%	0	11.1%	5	上気道感染	9.5%	2	2.2%	1
そう痒症	0.0%	0	11.1%	5	血尿	9.5%	2	2.2%	1
錯感覚	4.8%	1	8.9%	4					

MedDRA/J ver.8.0

＜表 22 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（二重盲検期）＞

	プラセボ群 (21 例)		本薬群 (45 例)			プラセボ群 (21 例)		本薬群 (45 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全副作用	38.1%	8	100.0%	45	そう痒症	0.0%	0	11.1%	5
末梢性浮腫	9.5%	2	77.8%	35	錯感覚	4.8%	1	6.7%	3
挫傷	9.5%	2	73.3%	33	血性水疱	0.0%	0	6.7%	3
四肢痛	9.5%	2	48.9%	22	関節痛	4.8%	1	4.4%	2
注射部位出血	0.0%	0	42.2%	19	浮動性めまい	0.0%	0	4.4%	2
注射部位疼痛	9.5%	2	37.8%	17	注射部位そう痒感	0.0%	0	4.4%	2
注射部位腫脹	14.3%	3	35.6%	16	注射部位小水疱	0.0%	0	4.4%	2
リンパ節症	0.0%	0	24.4%	11	兎径部痛	0.0%	0	4.4%	2
圧痛	0.0%	0	13.3%	6	感覚減退	0.0%	0	4.4%	2
腋窩痛	0.0%	0	11.1%	5					

MedDRA/J ver.8.0

通期の本薬投与例の有害事象及び副作用は、それぞれ 100.0%（63/63 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 23 のとおりであった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

非盲検期の重篤な有害事象は 11.1%（7/63 例：「デュピュイトラン拘縮・感覚障害」、「デュピュイトラン拘縮手術」、「眼窩嚢胞」、「胆嚢炎・腹部ヘルニア修復・臍帯ヘルニア修復」、「心房細動」、「肺炎」及び「兎径部ヘルニア修復」各 1 例）に認められ、「デュピュイトラン拘縮・感覚障害」は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

<表 23 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（通期・本薬投与集団）>

	有害事象 (63 例)		副作用 (63 例)			有害事象 (63 例)		副作用 (63 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全事象	100.0%	63	100.0%	63	血性水疱	4.8%	3	4.8%	3
末梢性浮腫	85.7%	54	85.7%	54	頸部痛	4.8%	3	1.6%	1
挫傷	73.0%	46	73.0%	46	熱感	3.2%	2	3.2%	2
四肢痛	57.1%	36	54.0%	34	デュピュイトラン拘縮	3.2%	2	3.2%	2
注射部位疼痛	44.4%	28	44.4%	28	関節腫脹	3.2%	2	3.2%	2
注射部位出血	42.9%	27	42.9%	27	肩胛部痛	3.2%	2	3.2%	2
注射部位腫脹	36.5%	23	36.5%	23	感覚減退	3.2%	2	3.2%	2
圧痛	31.7%	20	31.7%	20	悪心	3.2%	2	3.2%	2
そう痒症	20.6%	13	20.6%	13	レイノー現象	3.2%	2	3.2%	2
リンパ節症	20.6%	13	20.6%	13	皮膚裂傷	3.2%	2	1.6%	1
腋窩痛	12.7%	8	11.1%	7	腋窩腫瘍	3.2%	2	1.6%	1
注射部位小水疱	7.9%	5	7.9%	5	頭痛	3.2%	2	1.6%	1
錯感覚	7.9%	5	4.8%	3	血尿	3.2%	2	1.6%	1
浮動性めまい	7.9%	5	3.2%	2	過敏症	3.2%	2	1.6%	1
上気道感染	6.3%	4	0.0%	0	肺炎	3.2%	2	0.0%	0
下気道感染	6.3%	4	0.0%	0	咽喉頭疼痛	3.2%	2	0.0%	0
注射部位そう痒感	4.8%	3	4.8%	3	血圧上昇	3.2%	2	0.0%	0
関節痛	4.8%	3	4.8%	3	結膜炎	3.2%	2	0.0%	0

MedDRA/J ver.8.0

4) 海外第 III 相試験 (5.3.5.2-2 : 試験番号 AUX-CC-854 (以下、「854 試験」) <2007 年 9 月～2008 年 12 月>)

18 歳以上のデュピュイトラン拘縮を有する患者⁷¹ (表 8 : 国内試験と同様) (目標症例数 240 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非対照非盲検試験が海外 20 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.58mg を溶解液で MP 関節に対しては 0.25mL、PIP 関節に対しては 0.20mL に調製し、デュピュイトラン拘縮索内に注射することとされた。臨床的成功 (伸展不足角度が 5°以下) に至らない場合は 30 日間隔で 1 関節あたり 3 回まで、1 被験者あたり最大 5 回まで投与可能とされた。フォローアップ期間は、初回投与から 9 ヶ月後までとされた⁷²。なお、拘縮索の破断を促すため、治験薬投与翌日に治験担当医が必要に応じて指に伸展処置をすることとされた。

総投与症例 386 例全例が ITT とされ、安全性解析対象集団とされた。ITT のうち、初回投与前の伸展不足角度が 5°以下であった 2 例を除外した 384 例が有効性解析対象集団とされた。なお、中止例は 28 例⁷³であった。

安全性について、有害事象は 99.0% (382/386 例)、副作用は 98.2% (379/386 例) に認められた。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 24 のとおりであった。死亡例は 1 例 (「急性心筋梗塞」) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 10.1% (39/386 例) に認められ (表 25)、「深部静脈血栓症」と「腱炎」の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった⁷⁴。投与中止に至った有害事象は 2 例 (「膀胱癌」及び「消化器癌」各 1 例) に認められ、いずれも因果関係は否定された。

⁷¹ 855 試験、外国人対象無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である 851 試験及び 853 試験で本薬の投与を 1 回又は 2 回受けた患者も組入れ可能とされた

⁷² すべての被験者は初回投与 90 日後、6 ヶ月後及び 9 ヶ月後に来院することとされた

⁷³ 内訳は、「来院せず」13 例、「同意撤回」7 例、「有害事象」、「被験者の都合」及び「プロトコルの逸脱」各 2 例、「管理上の理由」及び「死亡」各 1 例

⁷⁴ 転帰は、「深部静脈血栓症」は軽快、「腱炎」は不明 (被験者が追跡調査拒否)

＜表 24 2%以上に認められた有害事象及び副作用＞

	有害事象 (386 例)		副作用 (386 例)			有害事象 (386 例)		副作用 (386 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全事象	99.0%	382	98.2%	379	浮動性めまい	3.9%	15	1.8%	7
末梢性浮腫	75.6%	292	75.6%	292	鼻咽頭炎	3.6%	14	0.5%	2
挫傷	65.5%	253	65.0%	251	錯感覚	3.4%	13	2.6%	10
四肢痛	49.0%	189	46.6%	180	紅斑	3.1%	12	2.3%	9
注射部位疼痛	35.0%	135	35.0%	135	疼痛	2.8%	11	2.6%	10
注射部位出血	29.0%	112	29.0%	112	局所腫脹	2.6%	10	2.6%	10
圧痛	26.7%	103	25.9%	100	関節腫脹	2.6%	10	2.3%	9
注射部位腫脹	26.2%	101	26.2%	101	リンパ節痛	2.6%	10	2.3%	9
血性水泡	9.8%	38	9.8%	38	関節硬直	2.6%	10	2.1%	8
リンパ節症	9.8%	38	9.8%	38	肩部痛	2.6%	10	0.8%	3
皮膚裂傷	9.8%	38	8.3%	32	デュピュイト ラン拘縮	2.6%	10	0.5%	2
腋窩痛	9.6%	37	9.6%	37	下気道感染	2.6%	10	0.0%	0
血腫	9.6%	37	9.1%	35	腫脹	2.3%	9	2.3%	9
そう痒症	9.3%	36	9.3%	36	背部痛	2.3%	9	0.0%	0
関節痛	6.7%	26	4.7%	18	副鼻腔炎	2.3%	9	0.0%	0
注射部位小水泡	6.5%	25	6.5%	25	浮腫	2.1%	8	2.1%	8
上気道感染	4.1%	16	0.5%	2	感覚減退	2.1%	8	2.1%	8
頭痛	3.9%	15	2.6%	10					

MedDRA/ J ver.8.0

＜表 25 重篤な有害事象＞

「肺炎」、「単径ヘルニア」、「前立腺癌」及び「デュピュイトラン拘縮手術」（各 2 例）、「下気道感染」、「胸水」、「尿失禁」、「結腸憩室・大腸吻合」、「痙攣」、「心房細動」、「皮膚癌」、「デュピュイトラン拘縮手術・腱鞘切開」、「膀胱癌」、「腎膿瘍」、「手根管除圧」、「冠動脈ステント挿入」、「深部静脈血栓症」、「筋損傷」、「消化器癌」、「心房細胞・心房粗動・胸痛」、「洞不全症候群」、「心房細動・胸水・肺炎・急性腎不全」、「手骨折・靱帯損傷」、「急性膀胱炎」、「胆石症・副鼻腔炎」、「頸椎骨折」、「深部静脈血栓症・蜂巣炎」、「失神」、「良性前立腺肥大症」、「急性心筋梗塞」、「腱炎」、「関節形成」、「脳血管障害」、「末梢血管閉塞性疾患・血栓症」及び「带状疱疹・肺炎」（各 1 例）
--

MedDRA/ J ver.8.0

有効性について、最終投与 30 日後に臨床的成功に至った関節の割合は 58.4%（343/587 関節）であった（表 26）。

＜表 26 最終投与 30 日後の臨床的成功＞

	全関節	MP 関節	PIP 関節
臨床的成功に至った関節の割合	58.4%（343/587 関節）	70.8%（243/343 関節）	41.0%（100/244 関節）
投与回数（平均値±標準偏差）	1.4±0.69 回	1.3±0.67 回	1.5±0.72 回

5) 海外第 III 相試験（5.3.5.2-3 試験番号 AUX-CC-856（以下、「856 試験」）＜2007 年 10 月～2008 年 10 月＞）

18 歳以上のデュピュイトラン拘縮を有する患者⁷⁵（表 8：国内試験と同様）（目標症例数 100 例以上）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非対照非盲検試験が海外 14 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.58mg を溶解液で MP 関節に対しては 0.25mL、PIP 関節に対しては 0.20mL に調製し、デュピュイトラン拘縮索内に注射することとされた。臨床的成功（伸展不足角度が 5°以下）に至らない場合は 30 日間隔で 1 関節あたり 3 回まで、1 被験者あたり最大 5 回まで投与可能とされた。フォローアップ期間は、初回投与から 9 ヶ月後までとされた⁷⁶。なお、拘縮索の破断を促

⁷⁵ 855 試験、外国人対象無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である 851 試験及び 853 試験で本薬の投与を 1 回又は 2 回受けた患者も組み入れ可能とされた

⁷⁶ すべての被験者は初回投与 90 日後、6 ヶ月後及び 9 ヶ月後に来院することとされた

すため、治験薬投与翌日に治験担当医が必要に応じて指に伸展処置をすることとされた。

総投与症例 201 例全例が ITT とされ、安全性解析対象集団とされた。ITT のうち、初回投与前の伸展不足角度が 5°以下であった 1 例を除外した 200 例が有効性解析対象集団とされた。なお、中止例は 33 例⁷⁷であった。

安全性について、有害事象は 98.0% (197/201 例)、副作用は 93.5% (188/201 例) に認められた。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 27 のとおりであった。死亡例は、「心筋梗塞」及び「急性心筋梗塞」が各 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 4.5% (9/201 例：「指切断・腹膜炎・小腸穿孔・腸球菌性敗血症・腎不全・心筋梗塞・呼吸不全・椎間板炎・骨髄炎」、「小腸閉塞・圧迫骨折・転倒・心房細動」、「深部静脈血栓症・塞栓症」、「鎖骨骨折」、「肺の悪性新生物」、「甲状腺癌」、「ロッキー山紅斑熱」、「腎細胞癌」及び「胸痛」各 1 例) 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。投与中止に至った有害事象は 1 例（「肺の悪性新生物」）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

<表 27 2%以上に認められた有害事象及び副作用>

	有害事象 (201 例)		副作用 (201 例)			有害事象 (201 例)		副作用 (201 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全事象	98.0%	197	93.5%	188	腫脹	5.0%	10	4.0%	8
末梢性浮腫	75.1%	151	73.1%	147	関節痛	5.0%	10	2.5%	5
注射部位疼痛	57.7%	116	56.2%	113	注射部位小水疱	4.5%	9	4.5%	9
注射部位出血	54.2%	109	51.7%	104	デュピュイトラン拘縮	4.5%	9	1.5%	3
挫傷	49.8%	100	49.3%	99	鼻咽頭炎	4.5%	9	0.0%	0
注射部位腫脹	28.4%	57	27.4%	55	腋窩痛	4.0%	8	4.0%	8
圧痛	23.9%	48	22.9%	46	関節腫脹	3.0%	6	2.0%	4
四肢痛	23.9%	48	21.9%	44	筋骨格硬直	2.5%	5	2.5%	5
斑状出血	21.4%	43	20.4%	41	リンパ節症	2.5%	5	2.0%	4
皮膚裂傷	15.9%	32	11.4%	23	疼痛	2.5%	5	1.5%	3
そう痒症	11.9%	24	11.4%	23	背部痛	2.5%	5	0.0%	0
注射部位そう痒感	9.5%	19	9.5%	19	副鼻腔炎	2.5%	5	0.0%	0
血腫	6.0%	12	5.0%	10	水疱	2.0%	4	2.0%	4
紅斑	6.0%	12	3.5%	7	頭痛	2.0%	4	0.5%	1
血性水疱	5.0%	10	5.0%	10	発疹	2.0%	4	0.0%	0

MedDRA/J ver.8.0

有効性について、最終投与 30 日後に臨床的成功に至った関節の割合は 52.7% (154/292 関節) であった (表 28)。

<表 28 最終投与 30 日後の臨床的成功>

	全関節	MP 関節	PIP 関節
臨床的成功に至った関節の割合	52.7% (154/292 関節)	67.0% (126/188 関節)	26.9% (28/104 関節)
投与回数 (平均値±標準偏差)	1.4±0.70 回	1.3±0.62 回	1.6±0.80 回

<審査の概略>

(1) 臨床データパッケージについて

本申請では、<提出された資料の概略>の項に示した臨床試験成績が提出された。申請者は、本申請における海外試験の利用について以下のように説明している。

海外試験の利用可能性について、本薬のデュピュイトラン拘縮の治療における内因性及び外因性民族的要因の観点から、次のように考える。

⁷⁷ 内訳は、「同意撤回」17 例、「来院せず」10 例、「死亡」及び「被験者の都合」各 2 例、「有害事象」及び「管理上の理由」各 1 例

① 内因性民族的要因について

- ・ デュピュイトラン拘縮索を構成するコラーゲン線維の組成は民族間で差がないことから⁷⁸、酵素反応により効果を発揮する本薬は作用メカニズムの面から影響を受けない。
- ・ 拘縮索内に注射された本薬は、全身循環に移行せず投与局所で直接作用し、代謝酵素等の影響を受けないと考えられるため、薬物動態の民族差は大きな問題とはならないと考えられる（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された試験の概略> (2) 国内第 III 相試験及び (3) 海外第 I 相試験」の項参照）。
- ・ 海外試験において、体格や性別等の患者背景の差異による有効性及び安全性への影響は認められていない。

② 外因性民族的要因について

- ・ デュピュイトラン拘縮の診断について、治験実施当時、国内外で明確なガイドラインは存在しなかった⁷⁹が、手掌に認められる触知可能な拘縮索は典型的な所見であり、手外科専門の医師であれば診断は国内外共に可能である。
- ・ 国内外で手術適応や手術成績に大きな違いはない。
- ・ 国内外の臨床試験で治療手技の共通化が可能であった。

以上より、本薬は内因性及び外因性民族的要因の影響を受け難いと考えた。

また、国内試験を非盲検・非対照試験として実施した理由は、次のとおりである。

本邦におけるデュピュイトラン拘縮の患者数は、本疾患に関する疫学調査がほとんど実施されていないため明らかではないが、本邦におけるデュピュイトラン拘縮に対する主な治療法は手術療法であることから、年間手術件数に基づき患者数を推計した。その結果、厚生労働省が実施した社会医療診療行為別調査からは約 1,800 件、診断群分類包括評価（Diagnosis procedure combination ; DPC）システムデータからは約 2,800 件と推計され（いずれも平成 24 年集計）、本薬の治療対象となるデュピュイトラン拘縮の患者数は限られていると考えられた。また、進行したデュピュイトラン拘縮が自然軽快することは考え難く、海外第 III 相試験の結果からもプラセボ効果は大きくはなく試験間で概ね一定と考えられたこと、本薬の薬効評価方法は指関節の拘縮角度計測により客観的に評価できることから、国内試験を非盲検・非対照試験とした場合でも、一定の有効性評価は可能と考えた。

以上を踏まえ、国内試験は実施可能性の観点を考慮して、主要な海外試験のデザインに類似した非盲検・非対照試験とし、海外試験成績を利用した臨床データパッケージを構築した。

機構は、申請者の説明は理解でき、本邦では本薬の治療対象となるデュピュイトラン拘縮の患者数は限られていること、国内外の臨床試験成績等も考慮し、非盲検・非対照の国内試験とともに海外試験成績を利用した臨床データパッケージを構築して、本邦における本薬の有効性及び安全性を評価したことは受け入れ可能と考える。

(2) 有効性について

機構は、本薬の主要な有効性については国内試験、海外 857 試験及び 859 試験の成績を中心に評価した。機構は、以下の 1) ～6) の検討を行った結果、本薬の有効性は示されたと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。なお、本薬投与後の再発や再発後における本薬による再治

⁷⁸ J Exp Med 142: 437-443, 1984、Eur J Clin Invest 10: 9-16, 1980 及び J Bone Joint Surg Am 63: 787-797, 1981

⁷⁹ 欧州では 2013 年に診断・治療ガイドラインが発表された（Plast Reconstr Surg 132: 964e-976e, 2013）

療等については、海外の非盲検試験である 854 試験及び 856 試験等も含めて評価した（「（4）本薬投与後の再発及び再治療について」の項参照）。

1) 主要評価項目について

国内試験、857 試験及び 859 試験（二重盲検期）では、主要評価項目は「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功（伸展不足角度が 5°以下）に至った被験者の割合」とされた。申請者は、主要評価項目の設定根拠について、以下のように説明している。

デュピュイトラン拘縮は、手掌腱膜にコラーゲンが異常沈着して形成される拘縮索に起因して手指に屈曲拘縮が生じ、指の伸展が制限され手の機能が低下する疾患であり、本疾患の治療意義は、指の伸展の制限を軽減し日常生活動作障害を改善することにある。伸展不足角度は、指角度計で測定される伸展不足角度に基づき判断される客観的な指標であり、臨床的成功は指の伸展制限がほぼ解消された状態に該当する。手術成績の評価でも同様の指標が用いられており、「臨床的成功」は客観的に評価でき、臨床的に意義のある指標であることから妥当と考えた。評価時期については、202 試験において、臨床的成功に至った被験者の割合は、投与 30 日後まで経時的に上昇したことから、投与 30 日後が適していると考えた。

機構は、以下のように考える。

国内試験、857 試験及び 859 試験における主要評価項目並びに評価時期の設定根拠に特に問題はないと考える。国内試験、857 試験及び 859 試験（二重盲検期）の成績は表 29 のとおりであり、857 試験及び 859 試験で「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」は、プラセボ群に比べ本薬群で有意に高かった。また、国内試験の「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」〔95%信頼区間〕は 85.7%（66/77 例）〔75.9%, 92.6%〕であり、信頼区間の下限値は事前に規定された 30%を上回り、857 試験及び 859 試験に比べて劣る傾向は認められなかった。以上より、拘縮索を有するデュピュイトラン拘縮に対する本薬の有効性は示されたと考える。

<表 29 主要関節の最終投与 30 日後の臨床的成功（各試験の主要有効性解析対象集団）>

	国内試験	857 試験		859 試験	
	本薬群 (77 例)	プラセボ群 (103 例)	本薬群 (203 例)	プラセボ群 (21 例)	本薬群 (45 例)
臨床的成功に至った被験者の割合	85.7% (66 例) [75.9%, 92.6%] ^{b)}	6.8% (7 例)	64.0% (130 例)	4.8% (1 例)	44.4% (20 例)
p 値		<0.001 ^{a)}		<0.001 ^{a)}	
投与回数 (平均値±標準偏差)	1.2±0.48	2.9±0.4	1.7±0.8	2.8±0.6	1.7±0.8

a) ベースライン時の重症度及び関節種類を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5 %

b) [95%信頼区間]

なお、申請者は国内試験で海外試験よりも臨床的成功割合が比較的高い傾向であったことについて、以下のように説明している。

857 試験及び 859 試験では伸展処置時の局所麻酔の使用を推奨しなかったが、国内試験では必要に応じて伸展処置時の局所麻酔を使用可能としたため、局所麻酔実施率は 857 試験では 3.4% (7/203 例)、859 試験では 0% (0/45 例) 及び国内試験では 90.9% (70/77 例) と異なっていた。局所麻酔の実施により、伸展処置時に医師がより大きな力をかけることが可能となり、その結果臨床的成功が多くなったと考える。

機構は、相談者の説明は理解できると考える。

2) 部位別の有効性について

① MP 関節と PIP 関節について

国内試験、857 試験及び 859 試験（二重盲検期）の関節種類別の成績は表 30 のとおりであり、859 試験では PIP 関節において統計学的有意差はみられなかったものの、857 試験及び 859 試験では、MP 関節及び PIP 関節共に「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」は、プラセボ群に比べ本薬群で高い傾向が認められた。また、国内試験の各関節の「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」は、857 試験及び 859 試験に比べて劣る傾向は認められなかった。

<表 30 関節種類別の主要関節の最終投与 30 日後の臨床的成功（各試験の主要有効性解析対象集団）>

MP 関節					
	国内試験	857 試験		859 試験	
	本薬群 (47 例)	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (20 例)
臨床的成功に至った 被験者の割合	93.6% (44 例) [82.5%, 98.7%] ^{b)}	7.2% (5 例)	76.7% (102 例)	9.1% (1 例)	65.0% (13 例)
p 値 ^{a)}		<0.001		<0.001	
投与回数 (平均値±標準偏差)	1.2±0.46	2.9±0.4	1.7±0.8	2.7±0.7	1.5±0.7
PIP 関節					
	国内試験	857 試験		859 試験	
	本薬群 (30 例)	プラセボ群 (34 例)	本薬群 (70 例)	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (25 例)
臨床的成功に至った 被験者の割合	73.3% (22 例) [54.1%, 87.7%] ^{b)}	5.9% (2 例)	40.0% (28 例)	0% (0 例)	28.0% (7 例)
p 値 ^{a)}		<0.001		0.069	
投与回数 (平均値±標準偏差)	1.3±0.52	2.8±0.6	1.8±0.8	2.8±0.6	1.8±0.8

a) ベースライン時の重症度を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5 %

b) [95%信頼区間]

いずれの試験においても MP 関節の方が PIP 関節に比べ「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」が高かったことについて、申請者は以下のように考察している。

手術療法でも MP 関節の方が PIP 関節に比べ治療成績が良好であることが、国内外の疫学調査等⁸⁰⁾で報告されている。PIP 関節で手術成績が不良な理由としては、MP 関節に比べ PIP 関節の拘縮索が解剖学的に複雑な構造を呈しており拘縮索の完全な切除が難しいこと、PIP 関節で拘縮が長期に及ぶと拘縮索を切除しただけでは改善しないこと、デュピュイトラン拘縮以外の二次性の関節拘縮が生じやすいこと等が挙げられる。また、国内試験、857 試験及び 859 試験（二重盲検期）で 3 回未満の本薬投与で拘縮索が触知不能となったにもかかわらず、臨床的成功には至っていない症例は、主要関節が PIP 関節の症例では、それぞれ 23.3% (7/30 例)、15.7% (11/70 例) 及び 28.0% (7/25 例) であったのに対し、主要関節が MP 関節の症例では、それぞれ 4.3% (2/47 例)、10.5% (14/133 例) 及び 15.0% (3/20 例) であった。このことから、PIP 関節では本薬投与によりデュピュイトラン拘縮索が触知不能となる程度まで分解・破断されても、二次性の関節拘縮の影響で伸展不足角度が正常範囲（伸展不足角度 5°以下）まで改善しないことが多いと考えられた。

機構は、申請者の説明は理解できると考える。

⁸⁰⁾ Dupuytren's Disease Biology and Treatment. Churchill Livingstone: 387-412, 1990、日手会誌 8: 769-773, 1991

② 手指別の有効性について

国内試験、857 試験及び 859 試験（二重盲検期）の MP 関節及び PIP 関節の手指別の成績は表 31 のとおりであり、857 試験及び 859 試験の「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」は、小指と環指でプラセボ群に比べ本薬群で高い傾向が認められた。また、国内試験の各関節の小指と環指の「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」は、857 試験及び 859 試験に比べて劣る傾向は認められなかった。中指と示指については、症例数が限られており、評価が困難であった。

機構は、手指によっては検討された例数が限られていることに留意する必要があるが、臨床的成功に至った被験者の割合は、いずれの手指でも本薬群ではプラセボ群に比べて高い傾向であり、投与対象とする手指を制限する必要はないと考える。ただし、中指及び示指については試験で検討された症例数は限られていたことから、手指別の有効性については製造販売後調査等で引き続き情報収集すべきと考える。

<表 31 手指別の主要関節の最終投与 30 日後の臨床的成功割合（各試験の主要有効性解析対象集団）>

MP 関節					
手指	国内試験	857 試験		859 試験	
	本薬群 (47 例)	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (20 例)
小指	96.3% (26/27 例)	3.1% (1/32 例)	68.1% (47/69 例)	16.7% (1/6 例)	75.0% (9/12 例)
環指	94.4% (17/18 例)	9.7% (3/31 例)	86.0% (49/57 例)	0.0% (0/4 例)	57.1% (4/7 例)
中指	50.0% (1/2 例)	16.7% (1/6 例)	83.3% (5/6 例)	0.0% (0/1 例)	0.0% (0/1 例)
示指	—	—	100.0% (1/1 例)	—	—
PIP 関節					
手指	国内試験	857 試験		859 試験	
	本薬群 (30 例)	プラセボ群 (34 例)	本薬群 (70 例)	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (25 例)
小指	66.7% (12/18 例)	8.0% (2/25 例)	38.9% (21/54 例)	0.0% (0/8 例)	26.3% (5/19 例)
環指	80.0% (8/10 例)	0.0% (0/4 例)	40.0% (4/10 例)	0.0% (0/1 例)	33.3% (1/3 例)
中指	100.0% (1/1 例)	0.0% (0/1 例)	25.0% (1/4 例)	0.0% (0/1 例)	0.0% (0/1 例)
示指	100.0% (1/1 例)	0.0% (0/4 例)	100.0% (2/2 例)	—	50.0% (1/2 例)

—：投与例なし

3) 重症度について

国内試験、857 試験及び 859 試験（二重盲検期）の MP 関節及び PIP 関節の重症度（ベースラインの伸展不足角度）別の成績は表 32 のとおりであり、857 試験及び 859 試験の「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」は、いずれもベースラインの伸展不足角度が小さい方が高かったが、重症度によらずプラセボ群に比べ本薬群で高い傾向が認められた。また、国内試験の各関節の重症度別の「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」は、いずれの重症度についても 857 試験及び 859 試験に比べ大きく劣る傾向は認められなかった。

<表 32 伸展不足角度別の主要関節の最終投与 30 日後の臨床的成功割合（各試験の主要有効性解析対象集団）>

MP 関節					
伸展不足 角度	国内試験	857 試験		859 試験	
	本薬群 (47 例)	プラセボ群 (69 例)	本薬群 (133 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (20 例)
50°以下	94.3% (33/35 例)	11.6% (5/43 例)	88.9% (72/81 例)	14.3% (1/7 例)	70.0% (7/10 例)
50°超	91.7% (11/12 例)	0.0% (0/26 例)	57.7% (30/52 例)	0.0% (0/4 例)	60.0% (6/10 例)
PIP 関節					
伸展不足 角度	国内試験	857 試験		859 試験	
	本薬群 (30 例)	プラセボ群 (34 例)	本薬群 (70 例)	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (25 例)
40°以下	71.4% (10/14 例)	11.1% (1/9 例)	81.0% (17/21 例)	0.0% (0/2 例)	40.0% (2/5 例)
40°超	75.0% (12/16 例)	4.0% (1/25 例)	22.4% (11/49 例)	0.0% (0/8 例)	25.0% (5/20 例)

4) 手術歴について

国内試験、857 試験及び 859 試験（二重盲検期）の主要関節がある指の手術歴の有無別の成績は表 33 のとおりであった。手術歴有の症例数が少ないことに留意する必要があるものの、「主要関節が最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者の割合」は、857 試験では同程度であり、859 試験及び国内試験で手術歴有の場合にやや低い傾向が認められた。

機構は、手術歴のある症例においても一定の臨床的成功割合に達していることから、手術の有無で投与対象を制限する必要はないと考えるが、手術歴を有する場合の有効性については、製造販売後調査等で情報収集すべきと考える。

<表 33 主要関節がある指の手術歴別の最終投与 30 日後の臨床的成功割合（各試験の主要有効性解析対象集団）>

国内試験		857 試験（本薬群）			859 試験（本薬群）		
有	無	有	無	不明	有	無	不明
62.5% (5/8 例)	88.4% (61/69 例)	62.5% (10/16 例)	65.7% (109/166 例)	52.4% (11/21 例)	33.3% (3/9 例)	45.5% (15/33 例)	66.7% (2/3 例)

5) 同一関節における投与回数について

国内試験、857 試験及び 859 試験（二重盲検期）は、いずれも主要関節に 3 回まで投与可能とされた。本薬群で最終投与 30 日後に臨床的成功に至った被験者について、投与回数別の被験者割合は表 34 のとおりであった。

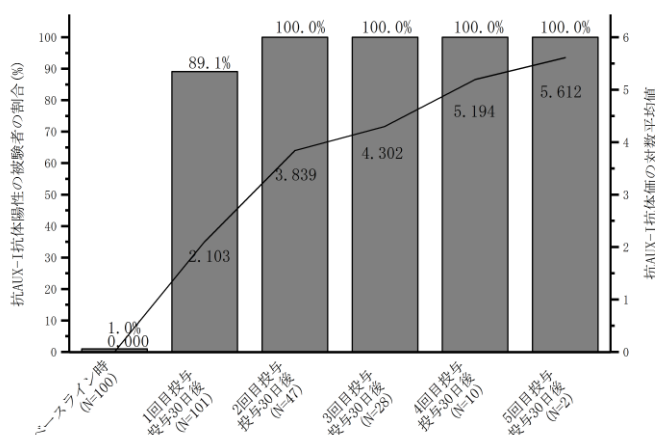
機構は、いずれの試験においても、臨床的成功に至った被験者のうち、半数以上が 1 回目の投与で臨床的成功に至っていたが、3 回目の投与で臨床的成功に至る被験者も一定程度存在していたことから、同一関節について最大 3 回までの投与は許容できると考える（「(8) 用法・用量について」の項参照）。

<表 34 本薬群で最終投与 30 日後に臨床的成功に至った集団における投与回数別の被験者割合>

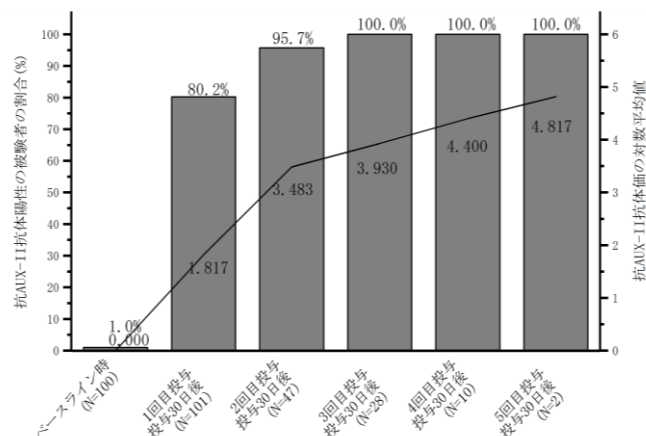
	国内試験 (66 例)	857 試験 (130 例)	859 試験 (20 例)
1 回	83.3% (55 例)	60.8% (79 例)	60.0% (12 例)
2 回	13.6% (9 例)	26.9% (35 例)	30.0% (6 例)
3 回	3.0% (2 例)	12.3% (16 例)	10.0% (2 例)

6) 抗体の影響について

国内外の臨床試験において、抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体について検討された。国内試験における抗体陽性率及び抗体価は図 1 及び図 2 のとおりであり、投与回数の増加と共に上昇した。この傾向は、海外試験（854 試験、856 試験、857 試験、858 試験及び 859 試験）においても同様であった。



<図1 抗AUX-I抗体陽性率と抗体価>



<図2 抗AUX-II抗体陽性率と抗体価>

また、857試験と国内試験において、AUX-I及びAUX-IIに対する中和抗体の産生の有無が検討された。857試験の測定対象は、初回投与前及び初回投与90日後の検体とされた。抗AUX-I抗体又は抗AUX-II抗体が陽性を示した検体のうち、中和活性を示した検体は抗AUX-I抗体11.0% (22/200検体) 及び抗AUX-II抗体21.6% (44/204検体) であった。国内試験の測定対象は、初回投与90日後に抗AUX-I抗体又は抗AUX-II抗体が陽性であった検体並びに初回投与360日後に抗AUX-I抗体又は抗AUX-II抗体が陽性であった検体とされた。抗AUX-I抗体又は抗AUX-II抗体が陽性を示した検体のうち中和活性を示した検体は、初回投与90日後で抗AUX-I抗体19.8% (20/101検体) 及び抗AUX-II抗体3.0% (3/99検体)、初回投与360日後で抗AUX-I抗体24.7% (24/97検体) 及び抗AUX-II抗体17.6% (16/91検体) あった。

857試験及び国内試験で本薬を投与された被験者の、初回投与90日後の中和抗体有無別の主要関節の臨床的成功に至った被験者の割合 (投与回数毎) は表35のとおりであった。中和抗体陽性例が限られていることから十分な検討は困難である点に留意する必要があるが、抗体の有無と臨床的成功の関係に明確な傾向は認められなかった。

<表35 初回投与90日後の中和抗体有無別の主要関節の臨床的成功割合 (各投与30日後)>

投与回数	国内試験 ^{a)}				857試験 (MITT) (本薬群)			
	抗AUX-I中和抗体		抗AUX-II中和抗体		抗AUX-I中和抗体		抗AUX-II中和抗体	
	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
1回	65.0% (13/20例)	72.8% (59/81例)	66.7% (2/3例)	70.8% (68/96例)	30.0% (6/20例)	38.1% (64/168例)	23.8% (10/42例)	41.1% (60/146例)
2回	71.4% (5/7例)	41.7% (5/12例)	0.0% (0/0例)	52.6% (10/19例)	33.3% (4/12例)	34.9% (29/83例)	26.9% (7/26例)	37.7% (26/69例)
3回	0.0% (0/0例)	66.7% (2/3例)	0.0% (0/0例)	66.7% (2/3例)	25.0% (2/8例)	36.1% (13/36例)	23.5% (4/17例)	40.7% (11/27例)
全体	90.0% (18/20例)	81.5% (66/81例)	66.7% (2/3例)	83.3% (80/96例)	60.0% (12/20例)	63.1% (106/168例)	50.0% (21/42例)	66.4% (97/146例)

a) 中和抗体の判定がなされた被験者

また、857試験、859試験及び国内試験の投与回数別の主要関節の臨床的成功は表36のとおりであり、投与回数の多い患者において臨床的成功割合が低くなる傾向は特に認められなかった。

<表36 投与回数別の投与30日後の主要関節の臨床的成功割合 (各試験の主要有効性解析対象集団)>

投与回数	857試験		859試験		国内試験
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	本薬群
1回	1.0% (1/103例)	38.9% (79/203例)	4.8% (1/21例)	26.7% (12/45例)	71.4% (55/77例)
2回	1.0% (1/100例)	35.4% (35/99例)	0.0% (0/19例)	27.3% (6/22例)	56.3% (9/16例)
3回	5.5% (5/91例)	35.6% (16/45例)	0.0% (0/18例)	25.0% (2/8例)	100.0% (2/2例)
全体	6.8% (7/103例)	64.0% (130/203例)	4.8% (1/21例)	44.4% (20/45例)	85.7% (66/77例)

(3) 安全性について

機構は、以下の 1) ～3) の検討を行った結果、本薬の安全性は許容可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 臨床試験の有害事象の概要

国内試験、海外 857 試験及び 859 試験の有害事象等の発現状況を表 37 に示した。国内外で有害事象及び副作用の発現割合は同程度であった。国内試験では死亡例が認められ、重篤な有害事象の発現割合は国内試験で高い傾向が認められているが、いずれの症例も本薬との因果関係は否定された。

＜表 37 国内試験及び主な海外臨床試験における有害事象等の発現状況＞

	国内試験 (全期間)	857 試験 (二重盲検期)		859 試験 (二重盲検期)	
	本薬群 (102 例)	プラセボ群 (104 例)	本薬群 (204 例)	プラセボ群 (21 例)	本薬群 (45 例)
有害事象	98.0%	47.1%	97.1%	57.1%	100.0%
副作用	98.0%	21.2%	96.6%	38.1%	100.0%
死亡	2.0% ^{a)}	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
重篤な有害事象	13.7%	1.0%	3.4%	0.0%	2.2%
重篤な副作用	0.0%	0.0%	1.5%	0.0%	2.2%

a) 「胃癌」及び「肺の悪性新生物」各 1 例であるが、いずれも本薬との因果関係は否定された

2) 比較的多く認められる有害事象について

国内試験、全海外試験併合、二重盲検海外試験併合のいずれかで 10%以上に発現した有害事象を表 38 に示した。

申請者は国内外の臨床試験で比較的多く認められる有害事象について以下のように説明している。

認められた有害事象のほとんどは投与部位局所の事象であった。これらの事象の多くは副作用とされ、最終投与 30 日後までに発現しており、ほとんどが軽度又は中等度であった。

＜表 38 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象＞

		国内試験		全海外試験併合 ^{a)}		二重盲検海外試験併合 ^{b)}			
		本薬群 (102 例)		本薬群 (1,082 例)		プラセボ群 (137 例)		本薬群 (272 例)	
		発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
投与部位局所の事象	注射部位疼痛	76.5%	78	40.9%	442	9.5%	13	39.3%	107
	注射部位内出血	45.1%	46	28.0%	303	2.2%	3	25.7%	70
	注射部位腫脹	34.3%	35	24.3%	263	5.1%	7	21.7%	59
	注射部位裂傷	15.7%	16	13.1%	142 ^{c)}	0.0%	0	9.2%	25 ^{c)}
	注射部位浮腫	11.8%	12	0.8%	9	0.7%	1	1.1%	3
	注射部位血腫	10.8%	11	3.5%	38	0.0%	0	3.3%	9
	局所腫脹	8.8%	9	64.2%	695	4.4%	6	56.6%	154
	末梢性浮腫	4.9%	5	17.5%	189	0.7%	1	21.7%	59
	注射部位出血	3.9%	4	6.0%	65	0.7%	1	10.7%	29
それ以外	挫傷 ^{d)}	29.4%	30	54.9%	594	2.9%	4	50.4%	137
	鼻咽頭炎	15.7%	16	4.1%	44	7.3%	10	3.3%	9
	リンパ節症	5.9%	6 ^{d)}	11.2%	121	0.0%	0	15.1%	41
	そう痒症	3.9%	4 ^{e)}	12.8%	138	0.7%	1	12.1%	33
	四肢痛 ^{f)}	2.0%	2	38.4%	415	3.6%	5	33.1%	90
	圧痛 ^{f)}	1.0%	1	29.5%	319	0.0%	0	23.2%	63
	斑状出血 ^{f)}	0.0%	0	18.1%	196	0.0%	0	23.2%	63

MedDRA / J ver.16.1

a) 提出された評価資料 12 試験のうち、国内試験を除いた 11 試験

b) DUPY-303 試験 (外国人対象無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)、857 試験及び 859 試験 (二重盲検期)

c) 事象名が「裂傷」の発現例数

d) 事象名が「リンパ節炎」の発現例数

e) 国内試験では「注射部位そう痒感」が 5.9% (6/102 例) に認められた

f) 投与部位局所の事象が大部分を占めると考えられるが、報告された有害事象名からは判別が困難なため、「それ以外」に分類した

投与部位局所に認められた有害事象のうち、重篤な有害事象は海外試験（全試験併合 1,082 例）では、13 例 15 件（「腱断裂」3 例、「デュピュイトラン拘縮手術」2 例、「靱帯断裂」、「靱帯断裂・手骨折」、「指切断」、「デュピュイトラン拘縮・感覚障害」、「複合性局所疼痛症候群」、「指変形」、「腱炎」及び「靱帯障害」各 1 例）に認められ、このうち、「腱断裂」3 例、「靱帯断裂」、「デュピュイトラン拘縮・感覚障害」、「複合性局所疼痛症候群」、「指変形」及び「腱炎」各 1 例は副作用とされた。これらの副作用のうち、855 試験及び 857/858 試験の「腱断裂」（3 例）並びに 859 試験の「靱帯断裂」（1 例）は、腱や靱帯が本薬に曝露されたものと推測され、外科的処置を要した。いずれの症例も小指 PIP 関節で認められたことから、855 試験及び 857/858 試験より後に開始した臨床試験では、小指 PIP 関節に対する注射方法を変更して実施した結果、小指 PIP 関節における重篤な有害事象は認められなかった（「(8) 用法・用量について」の項参照）。

なお、投与部位局所の有害事象以外で比較的多く認められているリンパ節症やリンパ節炎等については、原因として、本薬の薬理作用に基づく投与部位局所の炎症反応によって、二次的にリンパ節に炎症が生じたことが考えられる。国内外の臨床試験で認められたリンパ節症やリンパ節炎等の有害事象は軽度の事象が多く、特別な処置等を必要とせずに回復していた。

機構は、本薬投与による副作用として腱断裂や靱帯断裂等には特に注意が必要と考える。そのため、医師が本薬の投与方法を熟知し遵守すること、医師に対する講習の実施等、適正使用のための体制を整備することが重要と考える（「(9) 適正使用のための方策について」の項参照）。

3) 抗薬剤抗体及びアナフィラキシー等について

申請者は、本薬の抗体が安全性に及ぼす影響及びアナフィラキシー等の有害事象について、以下のように説明している。

国内試験では本薬の初回投与後に抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体がそれぞれ 89.1%及び 80.2%の被験者で検出された（「(2) 有効性について 6) 抗体の影響について」の項参照）。海外試験（854 試験、856 試験、857 試験、858 試験及び 859 試験）においても、本薬の初回投与後に抗 AUX-I 抗体及び抗 AUX-II 抗体がそれぞれ 91.6%及び 85.7%の被験者に検出された。抗薬剤抗体価は本薬の投与回数増加と共に上昇したが、本薬の投与回数が増加しても有害事象の発現状況（発現割合、持続期間及び重症度）は変わらなかった。

国内試験ではアナフィラキシー等の重度の全身性過敏症に該当する事象は認められず、「注射部位そう痒感」5.9%（6/102 例）、「そう痒症」3.9%（4/102 例）及び「蕁麻疹」1.0%（1/102 例）が認められたが、いずれも軽度であった。海外試験（全試験併合）でもアナフィラキシー等の重度の全身性過敏症は認められず、本薬群の 1%以上に認められた事象は、「そう痒症」12.8%（138/1,082 例）及び「注射部位そう痒感」5.3%（57/1,082 例）であり、ほとんどは軽度又は中等度であった。

「そう痒症」の 4 例及び「注射部位そう痒感」の 1 例は重度であったが、局所性に生じたものであった。なお、海外 867 試験⁴⁴では、本薬投与後のアナフィラキシー反応が 1 例報告された。当該被験者は、アナフィラキシー反応を発現する約 5 年前に本薬の 856 試験で本薬の投与を 5 回受けていた。アナフィラキシー反応は、同じ手の 2 カ所の拘縮索に本薬が投与された約 15 分後に発現し、対症療法により約 4 時間後には回復した。

機構は、多くの症例で本薬投与後には抗体陽性となるものの、アレルギー反応関連事象も含め、抗体と有害事象の発現に明確な関連は認められていないことを確認した。しかし、海外 867 試験ではアナフィラキシー反応が 1 例認められていることから、投与後は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必要があると考える。また、製造販売後調査等においてアナフィラキシー等の発現状況について情報収集し、注視していく必要があると考える。

(4) 本薬投与後の再発及び再治療について

1) 本薬投与後の再発について

臨床試験では、本薬で治療した関節のうち、臨床的成功に至った関節を対象として表 39 に示した方法で再発が評価された。

＜表 39 再発の定義及び評価方法＞

	国内試験	854 試験、856 試験、 857/858 試験、859 試験	860 試験 ^{a)}
再発の定義	医師が以下のいずれかに該当すると判断した場合 ・ 伸展不足角度が最終投与 30 日後の角度よりも 20°以上増大し、かつ触知可能な拘縮索が認められた ・ 新たに発生した、又は悪化が認められたデュピュイトラン拘縮の治療を目的として外科的治療介入がなされた	医師が以下に該当すると判断した場合 ・ 伸展不足角度が最終投与 30 日後の角度よりも増大し 20°以上に達し、かつ触知可能な拘縮索が認められた	医師が以下のいずれかに該当すると判断した場合 ・ 伸展不足角度が最終投与 30 日後の角度よりも 20°以上増大し、かつ触知可能な拘縮索が認められた ・ 新たに発生した、又は悪化が認められたデュピュイトラン拘縮の治療を目的として外科的治療介入や市販の本薬による治療介入がなされた
収集方法	有効性調査の一つとして再発を収集	有害事象として再発を収集	有効性調査の一つとして再発を収集
評価時期	臨床的成功に至った以降の定期の来院時	臨床的成功に至った以降の定期の来院時	年に 1 回（6 ヶ月以上の間隔をあける）
評価期間	臨床的成功に至った以降、治験薬初回投与の 12 ヶ月後まで	臨床的成功に至った以降、治験薬初回投与の 9 ヶ月後又は 12 ヶ月後まで ^{b)}	先行試験での治験薬初回投与の 2 ～5 年後まで

a) 854 試験、856 試験、857/858 試験及び 859 試験で本薬が投与され、臨床的成功に至った関節が再発の評価対象とされた

なお、評価期間中に 862 試験に組入れられた被験者は、その時点で 860 試験を中止とされた

b) 854 試験及び 856 試験は 9 ヶ月後まで、857/858 試験及び 859 試験は 12 ヶ月後まで

海外 860 試験では先行する海外試験（854 試験、856 試験、857/858 試験及び 859 試験）における再発率が検討された。先行する海外試験及び国内試験における、初回投与 9 ヶ月後又は 12 ヶ月後までの再発率は表 40 のとおりであった。また、860 試験では各先行海外試験の投与 5 年後まで追跡がなされ、先行試験で臨床的成功に至った関節の再発率は、臨床的成功に至った時点から 1 年後 3.0%（19/623 関節）、2 年後 19.6%（122/623 関節）、3 年後 35.2%（219/623 関節）、4 年後 42.4%（264/623 関節）、5 年後 46.7%（291/623 関節）であった。関節種類別の 5 年後の再発率は、MP 関節 39.5%（178/451 関節）及び PIP 関節 65.7%（113/172 関節）であった。国内試験において臨床的成功に至った関節の再発率は初回投与 1 年後までの評価であるが、臨床的成功に至った時点から 6 ヶ月後 3.8%（5/131 関節）、1 年後 13.7%（18/131 関節）であった。

＜表 40 臨床的成功に至った関節の初回投与 9 ヶ月後又は 12 ヶ月後までの再発率＞

試験名	国内試験	854 試験	856 試験	857/858 試験	859 試験
MP 関節	4.1% (3/74 関節)	1.2% (3/243 関節)	2.4% (3/126 関節)	1.5% (3/199 関節)	0.0% (0/42 関節)
PIP 関節	26.3% (15/57 関節)	5.0% (5/100 関節)	27.6% (8/29 関節)	12.3% (8/65 関節)	0.0% (0/26 関節)

申請者は、国内試験の再発率は海外試験より高い傾向が認められた理由、及び海外試験のうち 856 試験の再発率が他の海外試験より高い傾向が認められた理由について、以下のように説明している。

再発のリスクとされる因子（性別、合併症、早期発症、家族歴及び両手罹患）⁸¹の分布について、国内試験と海外試験の患者背景を比較したところ、「早期発症（診断時年齢 50 歳未満）」及び「家族歴」の患者割合に差異が認められた。早期発症又は家族歴を有する場合は、再発リスクが高くなると考えられるが、国内試験では海外試験に比べ、「早期発症（診断時年齢 50 歳未満）」及び「家族歴（あり）」の患者割合は低かった。また、海外 856 試験と他の海外試験では、各再発リスク因子の分布割合は同様であり、これらの再発リスク因子は国内外の再発率の差に影響していないと考えられたが、国内試験の再発例数が少ないこと等もあり、詳細に考察することは困難であった。

また、国内外の臨床試験において、MP 関節に比べて PIP 関節で再発率が高い傾向が認められたことについて、申請者は以下のように説明している。

PIP 関節ではデュピュイトラン拘縮の形成に複数の拘縮索（central cord、spiral cord、lateral cord）が関与し、それらが神経や血管と絡み合い複雑な構造を呈している⁸²。一方、MP 関節では主に pretendinous cord が拘縮形成に関与し、その解剖学的構造は PIP 関節に比べて複雑ではない。このような構造の違いにより PIP 関節では手術治療において拘縮索の切除が不十分となりやすく再発も生じやすい。本薬による治療でも PIP 関節では拘縮索の破断が不十分となりやすく、臨床的成功が得られても残存した拘縮索が原因となり、MP 関節に比べて再発が多いと考えられる。そのほか、重症で罹病期間の長い PIP 関節では伸展機構（指の伸展運動を行う構造的なメカニズム）が脆弱なため、治療によって拘縮の改善が得られても屈指の状態になりやすく再発を来しやすいと考えられている⁸³。本薬による治療においても、同様の理由により、MP 関節に比べて PIP 関節で再発が生じやすいものと考えられる。以上より、国内外の臨床試験で MP 関節に比べ PIP 関節の再発が多かった原因は、両関節の解剖学的構造の違いにあると考えた。

機構は、再発率について資材等において情報提供するとともに、日本人における再発に関するデータに限りがあることから、製造販売後調査等で情報収集すべきと考える。

2) 再発時の治療について

本薬投与後の再発に対する治療について、申請者は以下のように説明している。

海外の本薬投与後の再発に対する治療情報が、本薬投与 5 年後まで経過を追跡した 860 試験で得られている。860 試験において、本薬投与後に臨床的成功に至った関節のうち再発が認められた関節に対して治療が行われた割合は、34.5%（105/304 関節）であった。治療の内容は、腱膜切除術、皮膚腱膜切除術、経皮的ニードル腱膜切離術、本薬投与等で、比較的多く行われていた治療は、腱膜切除術 46.7%（49/105 関節）と本薬再投与 30.5%（32/105 関節）であった。本薬投与後の再発に対して本薬を投与した際の有効性及び安全性については、862 試験で検討されており、最終投与 30 日後に臨床的成功に至った割合は、MP 関節 64.5%（20/31 関節）及び PIP 関節 45.0%（9/20 関節）であった。また、本薬投与後の手術の難易度に関する海外の報告では、医師 9 人（15 症例）のうち、本薬投与後の再発に対する手術の難易度が再度の外科手術よりも高いとした医師は 1 人（4 症例）

⁸¹ J Hand Surg Am 31: 1626-1634, 2006

⁸² 日手会誌 20: 687-689, 2003

⁸³ PEPARS: 61-66, 2012

であった⁸⁴。

また、本薬により再治療した時の安全性について、申請者は以下のように説明している。

862 試験では、追跡試験である 860 試験⁸⁵において、先行試験で伸展不足角度が 5°以下に減少した関節が再発した被験者を対象に、本薬で再治療したときの安全性及び有効性が検討された。52 例（52 関節）の拘縮索に対して本薬が計 72 回投与された。有害事象は 88.5%（46/52 例）に認められ、10%以上に認められた有害事象は、「末梢性浮腫」61.5%（32/52 例）、「挫傷」44.2%（23/52 例）、「四肢痛」30.8%（16/52 例）、「注射部位疼痛」及び「そう痒症」各 19.2%（10/52 例）、「注射部位血腫」及び「リンパ節症」各 15.4%（8/52 例）及び「皮膚裂傷」13.5%（7/52 例）であり、いずれも先行試験の治療期で認められた既知の有害事象であった。死亡例は 1 例（「小脳梗塞」）、重篤な有害事象は 3 例（「急性冠動脈症候群・急性心筋梗塞・胸痛」、「デュピュイトラン拘縮」及び「尿路性敗血症」各 1 例）に認められたが、いずれも本薬の最終投与から数ヵ月経過後に発現し、本薬との因果関係は否定された。したがって、本薬で再治療したときの安全性は、初回治療時の安全性と同様であり、本薬による再治療で新たな安全性の問題は認められていないと考える。

以上の情報を踏まえると、本薬投与後の再発に対しては無治療、本薬投与による治療、種々の手術治療が選択されていることから、現時点では、本薬投与後の再発に対する治療法は特段制限されるものではなく、個々の患者状況を勘案し、医師と患者との間で決定されるものとする。

機構は、862 試験では本薬による再治療時の有害事象の発現状況について、初回治療時（表 38 参照）と比べて問題となる傾向は認められていないと考える。また、海外臨床試験の情報を踏まえると、本薬による再治療を制限する必要はないと考える。しかし、再治療された症例の情報は限られていることから、製造販売後調査等では、再発時の治療方法、再発時に本薬が投与された場合の有効性及び安全性について情報収集する必要があると考える。

(5) 海外の市販後の情報

申請者は、海外の市販後情報について、以下のように説明している。

本薬は、成人における触知可能な拘縮索を伴うデュピュイトラン拘縮を適応症として米国で最初の承認を取得し、2010 年 3 月に販売されて以降、2014 年 2 月 27 日までに本薬の投与を受けた患者は、平均 1 関節あたり 1.1 回注射し、1 患者あたり 1.5 関節を治療すると仮定すると、出荷バイアル数から 59,945 人と推定される。

本薬の米国承認から 2014 年 2 月 27 日までに 2,333 件の副作用（重篤：149 件及び非重篤：2,184 件）報告があり、件数が多かった重篤な副作用は「腱断裂」（45 件）及び「裂傷」（15 件）で、これら以外の重篤な副作用はいずれも 3 件以下であった。第 6 回定期的安全性最新報告⁸⁶の調査期間には 228 件の副作用（重篤：11 件及び非重篤：217 件）報告があり、件数が多かった重篤な副作用は、「腱断裂」（5 件）であった。「腱断裂」や「裂傷」は、臨床試験において確認されている事象であり、新たな安全性のリスクは認められなかった。

⁸⁴ J Hand Surg Eur 39: 463-465, 2013

⁸⁵ 854 試験、856 試験、857/858 試験及び 859 試験において本薬が投与された被験者について、初回投与 2～5 年後まで追跡した試験

⁸⁶ 調査対象期間は 2013 年 8 月 28 日から 2014 年 2 月 27 日であり、調査対象期間中に本薬の投与を受けた患者は 13,117 名と推定される

機構は、以下のように考える。

海外において、まれではあるものの市販後にも重篤な「腱断裂」や「裂傷」が報告されている。したがって、機構は、本薬の投与方法に関する講習の実施等の適正使用のための体制整備に加え、製造販売後調査等で「腱断裂」等の重篤な有害事象について情報収集し、必要に応じて医療現場へ情報提供する必要がある（「(9) 適正使用のための方策について」の項参照）。

(6) 本邦におけるデュピュイトラン拘縮の治療法と本薬の位置付けについて

申請者は、本邦におけるデュピュイトラン拘縮の治療法と本薬の位置付けについて以下のように説明している。

本邦ではデュピュイトラン拘縮を効能・効果として承認されている薬剤はなく、治療法は手術のみである。海外では手術対象はテーブルトップテスト陽性を目安とし⁸⁷、MP 関節では 30°、PIP 関節では 15°を超えて屈曲拘縮が認められた場合とされている⁸⁸。本邦においても、テーブルトップテスト陽性⁸⁹や 30°以上の屈曲拘縮が認められ日常生活動作に障害を伴う場合⁹⁰、Rayan 分類⁹¹の後期の場合⁹²等、概ね海外と同様に手術適応が検討されている。術式は、個々の患者の病態に適した術式が選択されている。海外の国際共同疫学調査によれば、治療成績は術式による大きな差異はなく、伸展不足角度が 0°になる完全伸展が得られる割合は、MP 関節 70～89%及び PIP 関節 13～29%と、MP 関節の成績が良好であった。なお、手術療法には、侵襲性が高いこと、手術手技の難易度が高いこと、神経や動脈の損傷等の手術時合併症、手術後の固定やリハビリテーションが必要であり機能回復まで時間を要すること、再発時の再手術のリスクが高いこと等の問題点がある。本薬の効果（表 9）は文献における手術成績と同程度であり、さらに本薬の効果は関節の種類や拘縮重症度に関わらず幅広い背景の患者で認められた。国内外で手術適応や手術成績に大きな違いはないと考えられる。また、本薬による治療は拘縮索への注射と伸展処置のみで手術に比べて侵襲性が低く、手の機能に影響を及ぼす合併症の発現割合は低く安全性は高いと考えられた。

また、デュピュイトラン拘縮の診断について、手掌に認められる触知可能な拘縮索は典型的な所見であり、手外科専門の医師であれば診断は国内外で共通していると考えられること、国内外の臨床試験で治療手技の共通化が可能であったことから、既に市販されている海外と同様に本邦でも使用できると考える。

なお、近年、比較的侵襲性の低い手術として実施されている「鏡視下手掌腱膜切離術」及び「経皮的ニードル腱膜切離術（Percutaneous Needle Fasciotomy：以下、「PNF 法」）」⁹³等については、治療成績に関する国内文献が確認できず、現時点では本邦において広く普及している治療法ではないと考えられたが、PNF 法について、海外文献⁹⁴に基づき、有効性、再発及び安全性について本薬と比較した結果、本薬は PNF 法に大きな違いはないものと推測された。

⁸⁷ Hand Surgery. 3rd ed. Baltimore:Williams & Wilkins: 797-823, 1982

⁸⁸ J Bone Joint Surg Am 89:189-198, 2007

⁸⁹ 日手会誌 26: 516-519, 2010

⁹⁰ J Plast Surg Hand Surg 44: 306-310, 2010、日手会誌 26: 507-509, 2010、日手会誌 27: 665-669, 2011

⁹¹ J Bone Joint Surg Am 89: 189-198, 2007

早期：皮膚の正常構造の変化、くぼみ 中期：結節形成と退縮、拘縮索の形成、屈曲拘縮出現 後期：屈曲拘縮の進行

⁹² 整形・災害外科 53: 253-259, 2010

⁹³ 欧州では腱膜切除術と比較すると PNF 法の普及率は低いものの、デュピュイトラン拘縮の診療・治療ガイドライン (Plast Reconstr Surg 132: 964e-976e, 2013) において術式の 1 つとされている

⁹⁴ J Hand Surg Br 28: 427-431, 2003、J Hand Surg Am 31: 717-725, 2006、J Hand Surg Br 31: 498-501, 2006、Joint Bone Spine 78: 625-628, 2011、J Hand Surg Eur 36: 548-552, 2011、Plast Reconstr Surg 129: 469-477, 2012、J Hand Surg Am 37: 651-656, 2012、J Hand Surg Am 38: 2377-2380, 2013

以上より、本邦においては、本薬による治療法は初めて広く提供されるデュピュイトラン拘縮に対する低侵襲性の治療法であると考えられた。

機構は、申請者の説明も踏まえると、本薬は本邦のデュピュイトラン拘縮における新たな治療法となると考える。

(7) 効能・効果について

機構は、デュピュイトラン拘縮の患者を対象とした国内試験、857 試験及び 859 試験から本薬の有効性は認められ、安全性は適正使用対策の徹底等により許容可能と考える。したがって、本薬の効能・効果は、日本手外科学会等で用いられている疾患名である「デュピュイトラン拘縮」とすることが適当と考える。

なお、母指のデュピュイトラン拘縮は、有効性の評価に用いた臨床試験の投与対象から除外されていたが、申請者は、母指のデュピュイトラン拘縮を治療対象に含めることの適切性について以下のよう

に説明している。

母指のデュピュイトラン拘縮は、他指に比べて発症率が低く、また、有効性評価が他指に比べて難しいことから、主要な臨床試験では対象から除外された。そのため、全ての臨床試験で母指における成績が得られたのは 3 例（3 関節）のみである⁹⁵。このうち 1 例は臨床的成功に至り、2 例は伸展不足角度が改善した。安全性について、1 例で重度の注射部位疼痛及び四肢痛が認められたが発現 15 日後までに回復した。そのほか、本薬の母指に対する投与経験としては、臨床研究で 4 例 5 関節の報告⁹⁶があり、全関節で拘縮索の破断に成功し母指-示指間角度の改善が認められ、副作用は局所反応とリンパ節症で、2 週間で回復したとされている。また、母指の拘縮索の太さは他指と同様であるとの報告⁹⁷があることから、母指に対しても他指と同様に本薬は有効であると考えられる。さらに、母指のデュピュイトラン拘縮の解剖学的な特徴として、拘縮索が生じる位置と母指屈筋腱の位置が離れていることから、腱断裂の発現リスクが他指よりも高まる可能性は低いと推察される。

以上より、得られている臨床試験成績は限られていることに留意が必要であるが、母指での本薬の有効性と安全性の成績に特に問題は認められていないことから、本薬の投与対象に母指のデュピュイトラン拘縮を含めることは許容されると考えた。なお、海外添付文書では、特に母指のデュピュイトラン拘縮への投与は制限されていないが、市販後において重篤な有害事象に関する報告は特になされていない。

機構は、母指では屈筋腱の前方正中に指神経があり、必ずしも解剖学的特徴が他指と同様とは言えないものの、申請者の説明も踏まえると、母指のデュピュイトラン拘縮に対する本薬の投与を禁止する必要性は特にないと考える。ただし、本邦において、母指のデュピュイトラン拘縮に対する本薬の使用経験はなく、海外においても非常に限られていることから、製造販売後調査等で母指のデュピュイトラン拘縮に本薬を投与した際の安全性及び有効性について情報収集すべきと考える。

効能・効果については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

⁹⁵ 853 試験及び公表論文で報告されている第 II 相試験 2 試験（J Hand Surg Am 25: 629-636, 2000 及び J Hand Surg Am 27: 788-798, 2002）各 1 例

⁹⁶ J Bone Joint Surg Br 94: 1390-1392, 2012

⁹⁷ 日手会誌 27: 665-669, 2011

(8) 用法・用量について

機構は、用法・用量等について、以下の 1) ～5) の検討を行ったが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。また、本薬の投与は、事前の講習等により本薬の安全性及び有効性、本薬の投与方法等について十分理解した上で行うことが必要であり、そのための体制を整備することが重要と考える（「(9) 適正使用のための方策について」の項参照）。

1) 1 ヶ所の拘縮索に対する用法・用量等について

申請者は、国内試験の本薬の用法・用量等の設定根拠について、以下のように説明している。

用量の検討を目的とした海外 202 試験において、プラセボ、本薬 2,500U、5,000U 又は 10,000U⁹⁸のいずれかを MP 関節又は PIP 関節に単回投与した場合の有効性は表 12 のとおりであり、全関節、及び関節種類別（MP 関節及び PIP 関節）のいずれにおいてもプラセボ群に比較して最も高い臨床的成功割合を示した用量群は 10,000U 群であった。また、安全性プロファイルは 3 用量間で大きく異ならなかった。この結果に基づき、以降の第 III 相試験の用量として 10,000U を選択した。

1 回の投与で十分な効果が得られなかった場合の、同一関節の拘縮索への追加投与回数の上限は、第 III 相試験実施前までに、最大 3 回の投与で本薬の有効性が十分に得られることが確認されたため、第 III 相試験では一貫して 3 回とされた。国内外の臨床試験において、4 回以上の同一関節の拘縮索への投与は検討していないが、有効性を得るために 3 回目の投与を要した患者が多くなかったことを踏まえると（表 34 参照）、海外における承認用法・用量と同様に、同一関節の拘縮索への投与は最大 3 回とすることに大きな問題はないと考えられた。

1 回の投与では効果不十分で追加投与する場合の投与間隔について、臨床試験においてはいずれの試験でも 30 日間として検討した結果、本薬投与から臨床的成功に至るまでの期間は様々であり、投与の翌日に臨床的成功に至る被験者がいる一方、30 日間を要する被験者も認められた。また、本薬治療後に認められた有害事象の多くは投与 1 ヶ月程度で回復した。以上より、追加投与する場合の投与間隔を 1 ヶ月間とした。

投与液量調整については、海外で前期第 II 相試験実施中に米国食品医薬品局の助言を受け、MP 関節への用量を 10,000U/0.25mL とし検討を継続した。解剖学的に MP 関節よりも小さい PIP 関節への投与液量は 10,000U/0.20mL とされた。以降の海外臨床試験及び国内臨床試験でも同様の液量で実施し、いずれの試験においても良好な治療成績が得られた。

投与方法について、国内外の臨床試験では、周囲の正常組織が本薬に曝露されないよう拘縮索のみに穿刺し、MP 関節の拘縮索に対しては 0.25mL、PIP 関節の拘縮索に対しては 0.20mL を、投与液の約 1/3 ずつ、2～3mm の間隔をあけて 3 ヶ所に分けて注入することとされた。また、855 試験、857/858 試験及び 859 試験において、外科的処置を要する小指 PIP 関節の腱断裂（3 例）及び靱帯断裂（1 例）が認められたことから、以降の臨床試験では、小指 PIP 関節に注射する場合は、手掌指節皮線から遠位側に 4mm 以上離れた部位には注射しないこと、針の刺入深度は 3mm を超えないことと注射方法が変更された。国内試験も同様の注射方法とし、さらに針の刺入深度は小指だけでなく全手指に対して 3mm を超えないことと規定して実施した結果、いずれの手指においても投与局所の重篤な有害事象は認められなかった。また、本薬を注射する際の局所麻酔薬の使用については、誤って針先が神経に挿入された際に生じる感覚異常を検出できなくなるおそれがあること、局所麻酔薬の注射には本薬注射と同程度の痛みを伴うと考えられることから、国内外のいずれの試験でも実施

⁹⁸ 10,000U は 0.58mg に相当

しないこととされた。以上を踏まえ、本邦における製造販売後の投与方法は国内試験に準じて設定することとした。

2) 患者あたりの最大投与回数について

申請者は、患者あたりの最大投与回数について、次のように説明している。

海外臨床試験（857/858 試験及び 859 試験）では、被験者あたりの最大投与回数を 8 回と規定していたが、結果的に多くの投与回数を要する患者は少なかったことから、国内試験では患者あたりの最大投与回数を 5 回と設定した。各試験における患者あたりの最大投与回数は表 41 のとおりであり、国内試験成績から本邦の製造販売後でも複数回の投与を必要とする患者は少ないと考えられた。

＜表 41 国内外臨床試験の患者あたり最大投与回数＞

	例数	1 回	2 回	3 回	4 回	5 回	6 回	7 回	8 回
国内試験	102 例	53.9% (55 例)	18.6% (19 例)	17.6% (18 例)	7.8% (8 例)	2.0% (2 例)	—	—	—
857/858 試験	299 例	30.1% (90 例)	17.1% (51 例)	20.4% (61 例)	12.0% (36 例)	12.7% (38 例)	3.0% (9 例)	2.0% (6 例)	2.7% (8 例)
859 試験	63 例	25.4% (16 例)	17.5% (11 例)	14.3% (9 例)	7.9% (5 例)	14.3% (9 例)	6.3% (4 例)	7.9% (5 例)	6.3% (4 例)

—：設定なし

また、国内試験で 10%以上に認められた有害事象（「（3）安全性について 2）比較的多く認められる有害事象について」の項参照）の投与回別の発現割合（各回投与日から投与 30 日後までに発現した事象⁹⁹⁾）は表 42 に示すとおりであり、投与回数増加に伴って発現割合が上昇するような有害事象は認められず、海外試験でもそう痒症及び注射部位そう痒感等を除き投与回数増加に伴って有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

＜表 42 10%以上に発現した有害事象の投与回別発現状況（国内試験）＞

	1 回目 (102 例)		2 回目 (47 例)		3 回目 (28 例)		4 回目 (10 例)		5 回目 (2 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	93.1%	95	93.6%	44	89.3%	25	80.0%	8	100.0%	2
注射部位疼痛	67.6%	69	63.8%	30	39.3%	11	50.0%	5	0.0%	0
注射部位内出血	40.2%	41	27.7%	13	21.4%	6	30.0%	3	50.0%	1
注射部位腫脹	28.4%	29	29.8%	14	28.6%	8	30.0%	3	50.0%	1
挫傷	26.5%	27	25.5%	12	17.9%	5	0.0%	0	0.0%	0
注射部位裂傷	13.7%	14	2.1%	1	7.1%	2	0.0%	0	0.0%	0
鼻咽頭炎	7.8%	8	4.3%	2	3.6%	1	20.0%	2	0.0%	0
注射部位浮腫	10.8%	11	8.5%	4	7.1%	2	10.0%	1	0.0%	0
注射部位血腫	8.8%	9	8.5%	4	7.1%	2	10.0%	1	0.0%	0

MedDRA / J ver.16.1

海外市販後では患者あたりの最大投与回数の規定がなく、患者あたりの最大投与回数は制限されていないが、市販後にそのことに起因した安全性及び有効性の問題はこれまでに報告されていない。

以上より、海外市販後と同様に、国内でも製造販売後に患者あたりの最大投与回数を規定する必要はないと考えた。

機構は 1) 及び 2) について、以下のように考える。

国内試験での本薬の用法・用量（同一関節の拘縮索に対する最大投与回数も含む）の設定根拠に

⁹⁹⁾ 1 回投与で、発現日と当該投与回の投与日が同一となる場合は、治験薬投与前か治験薬投与後に発現したかに拘わらず、1 回目投与に発現した事象としてカウントした。2 回投与以降で、発現日と当該投与回の投与日が同一となる場合は、治験薬投与前に発現した事象は、一つ前の投与回に発現した事象としてカウントした。各投与回の投与 30 日後の翌日から、次回投与回の投与までに発現した事象は、当該投与回に発現した事象。

関する申請者の説明は理解できる。二重盲検検証試験である海外第 III 相試験（857 試験及び 859 試験）において、本薬の有効性及び安全性が示されており、同様の用法・用量で実施された国内試験においても本薬の有効性及び安全性が確認された。

また、患者あたりの最大投与回数については、適正使用下であれば制限する必要は低いと現時点で考えるが、製造販売後調査等において、投与回数について情報収集する必要があると考える。

以上より、本薬の用法・用量は、国内外の第 III 相試験に準じて、0.58mg を MP 関節に対しては 0.25mL、PIP 関節に対しては 0.20mL に調製してデュピュイトラン拘縮索内に注射すること、効果不十分な場合に同一関節の拘縮索に追加投与する場合の投与間隔は 1 ヶ月間とし、投与回数は最大 3 回までとすることが適当と考える。また、投与液量調整及び投与方法についても国内外の臨床試験に準じた方法とすることが適当と考える。

3) 複数の拘縮索（同一指の別関節の拘縮索又は別指の拘縮索）がある場合の投与について

申請者は、国内試験では複数の拘縮索（同一指の別関節の拘縮索又は別指の拘縮索）が存在した場合は、そのうち 1 関節を本薬の投与対象とし、同時投与した経験がないことから、国内試験に準じて、本邦の製造販売後では 1 回の治療では 1 つの関節の拘縮のみを治療対象とすることとしたと説明している。

機構は、国内試験に準じて、複数の拘縮索が存在する場合に同時投与は行わず、本薬の投与は 1 回の治療で 1 関節ずつとするとの申請者の説明に現時点で特段の問題はないと考える。

4) 投与後の伸展処置の実施時期について

申請者は、伸展処置の実施時期について、次のように説明している。

国内試験及び海外臨床試験では、投与後に伸展が認められない場合は、本薬の投与翌日に医師により伸展処置を実施することが可能とされており、海外では承認を取得した当時（米国：2010 年 2 月、欧州：2011 年 2 月）は、市販後の伸展処置は投与翌日（約 24 時間後）と規定されていた。しかし、市販後に、臨床現場で医師が 2 日連続して診察できないような場合に、伸展処置の実施時期をずらすケースが散見されていたことを踏まえ、新たに海外で実施された 867 試験では伸展処置を投与翌日以外にも設定し、その実施時期（本薬投与 24、48、72 時間後）が有効性及び安全性に及ぼす影響を検討した。その結果、投与 24～72 時間後の範囲で伸展処置実施時期が有効性・安全性に影響しないことが示されたことから¹⁰⁰、米国の添付文書に記載されている伸展処置の実施時期は「本薬投与後 24～72 時間」と変更され（2014 年 10 月）、医療現場に適用されている。

以上の経緯に基づき、国内においても、伸展処置の実施時期を 24～72 時間後の範囲で許容する設定とした。

機構は、本薬投与後の伸展処置は、実施された国内試験ではいずれも投与翌日とされていたことから、製造販売後も国内試験に準じた形で実施されることが望ましいと考えるが、専門協議の議論

¹⁰⁰ 臨床的成功割合は、投与から伸展処置までの時間が 24 時間では MP 関節 65.5%（213/325 関節）及び PIP 関節 29.4%（62/211 関節）、48 時間では MP 関節 62.9%（237/377 関節）及び PIP 関節 32.0%（70/219 関節）、72 時間では MP 関節 66.5%（129/194 関節）及び PIP 関節 21.3%（26/122 関節）であった。

本薬投与から 61 日目の来院までに副作用を発現した被験者の割合は、投与から伸展処置までの時間が 24 時間では 93.7%（251/268 例）、48 時間では 97.7%（292/299 例）、72 時間では 93.0%（147/158 例）であった。

を踏まえて最終的に判断したい。

5) 患者教育について

国内臨床試験では、海外臨床試験と同様に、本薬投与後は患者自身により、就寝時に注射した手の指に副子の装着、並びに医師等の指導の下、自宅で指の曲げ伸ばし運動を実施することとされた。その点について、申請者は以下のように説明している。

本薬による治療後に推奨される、患者が自ら自宅で行う指の曲げ伸ばし運動は、国内外の臨床試験と同様に、数ヵ月間実施することが推奨される。また、本薬治療後の数ヵ月間にわたり、医師から処方された副子を就寝中に治療手に装着することが推奨される。治療を受ける患者の安全性を確保し、最大限の効果をを得ることを目的として、自宅での指の運動及び副子装着に関し、医師向け及び患者向けの資料を作成し、情報提供する。

機構は、適切なフォローアップが確実に実施されるよう、添付文書等において医師に対して患者教育について周知徹底を図るとともに、患者に対しては資料等を用いて十分な説明を行うことが重要と考える。

(9) 適正使用のための方策について

国内外の臨床試験では、本薬がデュピュイトラン拘縮索に適切に投与されるよう、治験開始に先立ち、治験担当医師等に対し、本薬の投与方法等に関するマニュアル及びDVDの提供、医学専門家による説明会が行われた。申請者は、本薬の製造販売後には、専門知識及び経験を有する医師による使用の徹底が必要として、その方策として医師に対するデュピュイトラン拘縮の治療に関する専門知識の習得及び診療経験、並びに本薬の治療手技に関する十分な理解を挙げ、それらについて以下のように説明している。

本薬を使用可能とする医師は、手の解剖学、デュピュイトラン拘縮の病態並びに治療法を熟知し、デュピュイトラン拘縮の治療に専門知識及び診療経験を有する医師に限定する。具体的な医師要件については、一般社団法人日本手外科学会と共同で運営する運営組織により検討する予定であり、運営組織が本薬使用を希望する医師の要件の適否を判断し、要件を満たしている場合にのみ本薬の治療手技等に関する講習の受講を可能とする。要件を満たした医師に対しては、本薬の治療手技並びに適正使用に関するe-learning形式を主とする講習の受講を求める。講習内容は、本薬の調製方法、投与部位、投与方法、指の伸展処置の方法、副作用発現時の対応等を予定しており、受講後の確認テストで理解度が一定以上の基準に達した場合にのみ講習修了を認定する。運営組織は、講習を修了した医師及び当該医師の所属する医療機関をデータベースに登録し、本薬の納入は講習を修了した医師が所属する医療機関のみへ納入する。なお、欧米の市販後において同様の適正使用のための方策がとられている。

以上の方策を通じて、講習を修了した医師の所属する医療機関に本薬を納入することで、専門知識及び経験を有する医師による本薬の使用を確保する体制を構築し、本薬の使用を適切に管理していく。

機構は、本薬の投与に際しては、有効性及び安全性の観点から正確な手技が必須であり、さらに、投与後の伸展処置やフォローアップも重要と考える。申請者が計画している方策は、欧米で市販後に実施されている方策と同様であり、欧米では現在までに新たな安全性上の問題は生じていないことを

踏まえると（「(5) 海外の市販後の情報」の項参照）、特段問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(10) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集・確認し、本薬の適正使用のための情報を早期に医療従事者に提供することを目的として、表 43 に示した製造販売後調査の実施を予定している。

＜表 43 使用成績調査計画骨子（案）＞

目的	使用実態下における副作用の発現状況、使用実態下における安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	触知可能な拘縮索を有するデュピュイトラン拘縮の患者
実施期間	3 年 9 ヶ月（登録期間：2 年間）
観察期間	関節ごとに投与開始から最終投与 30 日後まで（最長 1 年 6 ヶ月まで）
予定症例数	300 例
主な調査項目	- 患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症、デュピュイトラン拘縮の病歴・治療歴・家族歴・手の外傷歴、アレルギー歴の有無等） - 本薬の投与状況（投与部位、投与日、1 回投与量） - 伸展処置の実施状況（実施時期、局所麻酔の有無） - 併用薬剤・併用療法（抗凝固薬/抗血小板薬を含む） - 有害事象、臨床検査値 - 有効性（伸展不足角度、屈曲角度、医師による全般評価） - 観察期間終了時点の状況

機構は、以下の点についても、製造販売後調査において情報収集し検討すべきと考える。

- ・ 手指別の安全性及び有効性
- ・ 手術歴別の安全性及び有効性
- ・ 再発の状況及び再発時の治療方法
- ・ 再発時に本薬が再投与された場合の安全性及び有効性
- ・ アナフィラキシー等の発現状況
- ・ 患者あたりの総投与回数
- ・ 伸展処置の有無と実施時期

製造販売後調査に関しては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.2-1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、治験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験責任医師の退職に際し、実施医療機関の長は、治験依頼者に事前に連絡するなどの必要な措置を講じていなかった

IV. 総合評価

提出された資料から、デュピュイトラン拘縮に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ザイヤフレックス注射用
〔一 般 名〕	コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）
〔申 請 者 名〕	旭化成ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 7 月 31 日

II. 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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、国内臨床試験及び主な海外臨床試験成績から、コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）（以下、「本薬」）の有効性は示されたと考えた。

ただし、手指別（特に中指及び示指）の有効性、及び手術歴を有する患者における有効性については、臨床試験における検討例数が限られていたことから、製造販売後調査等においても情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(2) 安全性について

国内臨床試験と主な海外臨床試験では、有害事象及び副作用の発現割合は同程度であった（表 37 参照）。また、国内外の臨床試験で比較的多く認められた有害事象は投与部位局所の事象であり（表 38 参照）、その多くは軽度又は中等度の事象であった。国内試験では死亡例が認められ、重篤な有害事象の発現割合は海外試験に比べてやや高い傾向が認められたが、いずれの症例も本薬との因果関係は否定された。また、複数回投与や再発時の投与においても、有害事象の発現状況に問題となる差異は認められなかった。

以上より、機構は、本薬の安全性については、許容可能と考えた。

ただし、海外臨床試験等では、少数例であるものの、重篤な副作用として腱断裂や靱帯断裂が小指近位指節間（PIP）関節で認められたことから、本薬の安全性及び有効性を十分に理解し、本薬による治療方法に精通した医師によってのみ用いられる必要があり、医師に対する講習の実施等、適正使用のための体制を整備することが重要と考えた（審査報告（1）「II. 4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（9）適正使用のための方策について」及び審査報告（2）「（6）適正使用のための方策について」の項参照）。また、アナフィラキシー等の発現状況については、製造販売後調査等で情報収集すべきと考えた。

専門委員からは以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 本薬投与後は本薬に対する抗薬剤抗体が高い割合で発現し、投与終了後も抗体陽性の状態が持続する傾向が認められていることから、本薬の投与にあたっては、本薬の投与歴を詳細に確認し、アナフィラキシー等の発現に注意する必要がある。
- ・ 腱及び靭帯断裂の報告は海外文献等でも散見され、神経血管束付近への本薬の曝露によると思われる血行障害、寒冷不耐症の発現も報告されていることから、投与にあたってはこれらの事象の発現に十分に注意する必要がある。

(3) 本薬投与後の再発及び再治療について

機構は、本薬投与後の再発率については資材等で情報提供するとともに、日本人における再発に関するデータに限りがあることから、製造販売後調査等で情報収集すべきと考えた。

また、再発時に本薬により再治療した場合の有効性及び安全性を検討した海外 AUX-CC-862 試験の成績等から、再発時の本薬による再治療を制限する必要はないと考えた。ただし、製造販売後調査等で、再発時の治療方法、再発時に本薬が投与された場合の有効性及び安全性について情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(4) 効能・効果について

機構は、国内外の臨床試験成績から本薬の有効性は示され、適正使用対策の徹底等により安全性は許容可能と考えたことから、本薬の効能・効果は、日本手外科学会等で用いられている疾患名である「デュピュイトラン拘縮」とすることが適切と考えた。

また、本薬は拘縮索の位置を正確に把握し、拘縮索に直接投与する必要があること、少数例であるものの、海外臨床試験等において重篤な腱断裂や裂傷が報告されていることから、本薬の投与は、手の解剖学的知識に精通した医師が、事前の講習等により本薬の安全性、有効性及び本薬の施注手技、投与後の伸展処置等について十分理解した上で行うことが必要と考え、その旨を＜効能・効果に関連する使用上の注意＞において注意喚起する必要があると考えた。

以上を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果等を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能・効果】

デュピュイトラン拘縮

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与は、デュピュイトラン拘縮に関する十分な知識と治療経験を有し、講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師が行うこと。
2. 本剤による治療は触知可能な拘縮索に対して行うこと。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(5) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量は、国内外の第Ⅲ相試験に準じて、以下のように設定することが適切と考えた。

【用法・用量】

通常、成人には、コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）として 0.58mg を中手指節関節又は近位指節間関節の拘縮索に注射する。効果が不十分な場合、投与した拘縮索に対する追加投与は1ヵ月間の間隔をあげ、最大3回までとすること。

また、機構は、投与液量調整や投与方法（穿刺方法）、本薬投与後の伸展処置の実施時期については、国内試験に準じて設定することが適切と考えた。患者あたりの最大投与回数については、現時点では制限する必要はないが、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考えた。複数の拘縮索（同一指の別関節の拘縮索又は別指の拘縮索）がある場合については、国内試験に準じて、同時投与は行わず1関節ずつ投与することが適切と考えた。

本薬の投与後に患者自身で実施する指の曲げ伸ばし運動や副子の装着に関しては、添付文書等において医師に対して周知徹底を図るとともに、医師等が患者に対し資材等を用いて十分な説明を行うことが必要と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(6) 適正使用のための方策について

機構は、本薬の投与は、手の解剖学、デュピュイトラン拘縮の病態及び治療法に精通した医師が、事前の講習等により本薬の安全性、有効性及び本薬の施注手技、投与後の伸展処置等について十分理解した上で行うことが必要であり、そのための体制を整備することが非常に重要と考えた。したがって、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞においてその旨を注意喚起するとともに（「(4) 効能・効果について」の項参照）、適正使用のために必要な措置を講じることを承認条件とすることが適切と考えた。

専門委員からは、適正使用のための体制について、以下のような意見が出された。

- ・ 本薬については、関係学会等と連携し、使用方法について十分に周知すべきと考える。
- ・ 本薬の治療成績及び腱断裂等の重篤な副作用の予防には投与手技が大きく影響し、また、使用にあたっては、腱断裂や靭帯断裂に対する処置が行えることが必要と考えるため、本薬を使用できる医師は、例えば手外科専門医等の手の解剖学等に精通した医師に限定する等の対応を検討すべきと考える。

以上の専門委員からの意見を踏まえ、機構は、現時点では、本薬を使用できる医師を手外科専門医に限定し、かつ、本薬の治療手技等に関する講習の受講を条件とし、関連学会を通じて、本薬の適正使用に関する周知徹底を図ることとした。また、講習内容等に関しては関連学会とも十分相談し策定した上で、講習を修了した医師の登録情報等は申請者の責任の下で適切に管理する必要があると考えた。

以上の機構の対応は専門委員から支持された。

(7) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、製造販売後調査においては、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（10）製造販売後の検討事項について」の項に示した内容について

て追加で検討すべきと考えた。また、機構は、母指のデュピュイトラン拘縮が主要な臨床試験の投与対象から除外されていたことについて、現時点において禁忌とする必要はないが、添付文書の臨床試験成績の項においてその旨を情報提供し、製造販売後調査等で情報収集すべきと考えた。

専門委員からはさらに以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 拘縮索には指神経が巻き込まれていることから、本薬投与時には指神経の損傷についても十分注意が必要である。
- ・ 本邦における本薬使用後の再発率の情報収集をするため、観察期間は最終投与後1年間程度必要と考える。

機構は、以上の点を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めたところ、表 44 及び表 45 に示す医薬品リスク管理計画（案）、並びに表 46 に示す使用成績調査の実施計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

＜表 44 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項＞

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 腱や靱帯の断裂または損傷 ・ 局所反応 ・ アナフィラキシー ・ 皮膚裂傷	・ 指神経の損傷 ・ 抗薬剤抗体の交差反応 ・ 血液凝固障害患者または抗凝固療法の併用患者における注射部位出血	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下でのデュピュイトラン拘縮患者における有効性		

＜表 45 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要＞

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ デュピュイトラン拘縮に関する十分な知識と治療経験を有し、講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に精通した医師による使用の徹底（資材の作成等を含む）

＜表 46 使用成績調査計画骨子（案）＞

目的	使用実態下における副作用の発現状況、使用実態下における安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	デュピュイトラン拘縮の患者
実施期間	4 年（登録期間：2 年間）
観察期間	関節ごとに投与開始から最終投与 30 日後まで また、登録された全症例を対象とした追跡調査を年 1 回の頻度で 3 回実施する
予定症例数	300 例
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症、デュピュイトラン拘縮の病歴・治療歴・家族歴・手の外傷歴、アレルギー歴の有無等） ・ 本薬の投与状況（投与部位、投与日、1 回投与量） ・ 伸展処置の実施状況（実施時期、局所麻酔の有無） ・ 併用薬剤・併用療法（抗凝固薬/抗血小板薬を含む） ・ 有害事象、臨床検査値 ・ 有効性（伸展不足角度、屈曲角度、医師による全般評価） ・ 再発の状況及び再発時の治療方法 ・ 観察期間終了時点の状況

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	デュピュイトラン拘縮
[用法・用量]	通常、成人には、コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチクム）として0.58mg を中手指節関節又は近位指節間関節の拘縮索に注射する。効果が不十分な場合、投与した拘縮索に対する追加投与は1 ヶ月間の間隔をあげ、最大3 回までとすること。
[承認条件]	・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・ 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。