

ネキソブリッド外用ゲル 5g に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、科研製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

科研製薬株式会社

目次

略号一覧-----	2
用語の定義-----	2
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯-----	3
2. 本剤の特長-----	5
3. 参考文献-----	8

略号一覧

略号	省略していない表現
QOL	Quality of life (生活の質)
TBSA	Total body surface area (全体表面積)

用語の定義

用語	定義
%TBSA	全体表面積 (TBSA, Total body surface area) 中の熱傷創部が占める割合を示す単位

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

熱傷は、主に火炎、高温液体などにより皮膚や皮下組織に生じる急性の外傷性疾患である。深達性 II 度又は III 度熱傷を受傷した皮膚は、タンパク質変性を起こして焼痂と呼ばれる壊死組織となる。皮膚バリア機能の損失により壊死組織は細菌増殖の温床となり、容易に感染症や全身性の熱傷敗血症を引き起こす。また、壊死組織が残存した場合には、時間経過とともに正常な周辺組織も傷害されることから、本来の損傷部位が拡大し病態が悪化する。したがって、熱傷治療ではまず受傷後速やかに壊死組織を除去する必要がある¹⁾。

本剤はパイナップル茎由来タンパク質分解酵素を有効成分とする外用剤である。熱傷患者の壊死組織除去を目的に、MediWound 社により海外で開発が進められた。

1970 年代、XXXXXXXXXX 社によりパイナップル茎の搾汁による焼痂除去の研究及び開発が進められ（本剤の第一世代旧製剤：XXXXXXXXXX）、その譲渡を受けた XXXXXXXXXX 社により、本剤の旧製剤である Debridase が開発された。2000 年までに行われた Debridase を用いた医師主導臨床研究 [イスラエルの熱傷病棟に入院した深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象としたレトロスペクティブ研究²⁾] の試験成績に基づき、Debridase の権利及び本臨床研究の成果を引き継いだ MediWound 社が海外での臨床開発を開始した。その後、MediWound 社による製法変更を経て、本剤の旧名称である Debrase が開発され、熱傷患者を対象とした複数の臨床試験が海外で実施された。欧州では、第 III 相検証的試験 (MW2004-11-02 試験) の後、2012 年 12 月に中央承認審査方式によって MediWound 社が承認を取得した。2022 年 8 月現在、欧州各国、イスラエル、アルゼンチン、韓国、ロシア等 41 カ国で NexoBrid® の名称で承認されている。米国では 2015 年 5 月より成人の熱傷患者を対象とした第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験) が実施され、MediWound 社により 2020 年 6 月に初回承認申請、2022 年 7 月に再申請されている。

国内では、2016 年 4 月に科研製薬株式会社が MediWound 社から日本での開発権を取得し、本剤の開発に着手した。2017 年 12 月より、健康成人を対象とした第 I 相臨床薬理試験 (KMW-1-01 試験)、続いて 2018 年 8 月より、成人及び小児の熱傷患者を対象とした第 III 相試験 (KMW-1-02 試験) を実施した。国内及び海外試験の結果より本剤の有効性及び安全性が示されたことから、今般、承認申請に至った。

予定する販売名：ネキソブリッド®外用ゲル 5 g

予定する効能又は効果：深達性 II 度又は III 度熱傷における壊死組織の除去

予定する用法及び用量：混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加えて混合し、本剤を調製する。本剤を熱傷創に適量塗布し、4 時間後に除去する。

本剤は欧州、米国、韓国及び日本にて希少疾病用医薬品の指定を受けている。また、米国では成人熱傷患者に対する本剤を用いた壊死組織除去が、大規模災害時（手術のリソースが限られ、迅速な熱傷の重症度判定及び治療が必要となる多数傷病者発生時）の公衆衛生上の重要医療政策として米国生物医学先端研究開発局に認定されており、2020 年 1 月には国家備蓄としての調達を開始されている。

本剤の起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、Table 1 のとおり第 2 部に記載した。また、開発の経緯図（実施時期）を Table 2 に示した。

Table 1 第1部(5)に関する内容の第2部での記載箇所

第1部(5)の内容	第2部での記載箇所
熱傷の病態と治療	2.5.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面
開発計画、治験相談、開発の経緯	2.5.1.4 臨床開発計画／海外臨床データの利用計画 2.5.1.6 規制当局によるガイダンスや助言
製造工程の開発	2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯 2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価
本剤の有効性／安全性と有用性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

Table 2 開発の経緯図

試験項目		実施時期	
品質に関する試験		20██年～20██年 月	
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験 20██年 月～20██年 月	
	薬物動態試験	分析法及びバリデーション	20██年 月～20██年 月
		吸収	20██年 月～██月
		薬物動態学的薬物相互作用	20██年 月～20██年 月
		毒性試験	単回投与毒性 20██年 月～20██年 月
	毒性試験	反復投与毒性	20██年 月～20██年 月
		遺伝毒性	20██年 月～20██年 月
		生殖発生毒性	20██年 月～20██年 月
		局所刺激性	20██年 月～20██年 月
		分析法及びバリデーション	20██年 月～20██年 月
臨床試験	第I相	国内 臨床薬理試験 (KMW-1-01) 2017年12月～2018年1月	
	第II相	海外 用量設定試験 (MW2001-10-03)	20██年 月～20██年 月
		海外 探索的試験 (MW2002-04-01)	20██年 月～20██年 月
		海外 探索的試験 (MW2005-10-05)	20██年 月～20██年 月
		海外 探索的試験 (MW2008-09-03)	2009年12月～2015年12月
	第III相	海外 検証的試験 (MW2004-11-02)	2006年2月～2010年1月
		海外 長期観察試験 (MW2012-01-02)	2011年6月～11月
		国内 第III相試験 (KMW-1-02)	2018年8月～2020年7月
海外 検証的試験 (MW2010-03-02)		2015年5月～2021年3月	

2. 本剤の特長

今般、承認申請に至ったとおり、深達性 II 度又は III 度熱傷患者の壊死組織除去を目的とした国内外の試験により、熱傷受傷後早期の使用による本剤の有効性及び安全性が示された。ベネフィットとリスクに関する結論 (2.5.6) を踏まえ、本剤の特長を以下に示す。

1. 選択的な壊死組織除去により、正常組織を温存する

熱傷治療において、標準治療として広く用いられている外科的壊死組織除去は、確実に壊死組織を除去できる一方で、切除された皮膚のうち正常組織が 41.2%を占めるとの報告もあり³⁾、壊死組織のみを選択的に除去することは難しい (2.5.6)。手部の熱傷や小児患者の熱傷では、皮膚が薄いことや解剖学的観点からも、外科的壊死組織除去の実施には十分な配慮が必要とされ、高度な技術も求められる。また、壊死組織の選択的な除去が不可能であるために患者の身体的負担が増し、本来は温存されるべき正常組織からの自然上皮化が妨げられる。自然上皮化が困難な部位は自家移植を行って上皮化 (創閉鎖) を促す必要がある⁴⁾ため、患者の身体的負担が増えるほか、整容面及び機能面でも懸念が残る。

本剤は、外科的な手法とは異なり壊死組織の選択的除去が可能な侵襲性の低い薬剤である。本剤の旧製剤 (Debridase) を用いた臨床研究では、正常組織を傷害せずに壊死組織を選択的に除去できることが確認されている⁵⁾。また、ブタ熱傷モデルを用いた組織学的評価では、壊死組織下層にある真皮、熱傷を受けていない皮膚に構造的な損傷を与えないことが示された (2.6.2.2.2)。本剤の有効性に関しては、海外第 III 相検証的試験である MW2010-03-02 試験にて、壊死組織への 4 時間の塗布により標準治療と同程度の壊死組織除去効果が示され、国内第 III 相試験である KMW-1-02 試験でも本剤の有効性が示された (2.5.4)。更に MW2010-03-02 試験では、「自家移植を実施した被験者及び対象創の割合」は標準治療群と比較して本剤群で低かった (2.5.4)。

以上より、本剤は標準治療である外科的壊死組織除去と同じく確実な壊死組織除去を可能とする一方で、壊死組織選択的な作用により、外科的壊死組織除去の課題であった正常組織の損失回避を可能とする。皮膚が薄いために繊細な外科的手技が要求される手部の熱傷や小児患者へも容易に適用可能となり、患者の身体的負担を軽減する。また、自家移植によらない自然上皮化が可能となる部位が増えるため、植皮に伴う患者の精神的及び身体的負担の軽減、更には治療後の長期的な視点においても受傷部位の整容性、機能性、並びに患者の QOL (Quality of life) への寄与が期待される。

2. 早期の壊死組織除去により、新たな熱傷治療スキームを提供する

外科的壊死組織除去による侵襲性の高さは、正常組織の損失³⁾に加え、全身麻酔下での実施による多量の術中出血にも起因する (2.5.6)。受傷後 48 時間以内に壊死組織を外科的に除去する超早期切除術では侵襲性感染症や敗血症が減少することが知られているものの⁶⁾、安全性の観点から患者の全身状態が不安定な受傷後早期の外科的壊死組織除去の実施は忌避されており、感染・敗血症の発症リスクが高まる受傷後 5 日目以降に実施されているのが現状である。侵襲性の低い保存的壊死組織除去も存在するが、いずれも数日から数週間、毎日継続する方法であり^{7,8)}、本邦には熱傷受傷後早期に短期間で保存的壊死組織除去を可能とする医薬品は存在しない (2.5.6)。

このように、深達性 II 度又は III 度熱傷の治療では侵襲性の高さや壊死組織除去に要する日数等から受傷後早期に壊死組織を除去することが難しい。迅速な壊死組織除去により周

囲の正常組織の温存、及び創閉鎖に向けた次段階の熱傷治療に早期に進むことが可能となるが、現在の熱傷治療スキームでは、受傷直後の感染防止・全身状態の経過観察期間を経た後に壊死組織除去を行い、治療方針を決定するという対応に留まっている。

MW2010-03-02 試験では、本剤群の「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」及び「出血量」の平均値がいずれも標準治療群と比較して統計学的に有意に低く、KMW-1-02 試験でも本剤群は同様の結果を示した(2.5.4)。また、MW2010-03-02 試験では、本剤群の「ランダム化から壊死組織が完全除去されるまでの期間」の Kaplan-Meier 法による中央値が標準治療群と比較して統計学的に有意に短く、KMW-1-02 試験でも本剤群の「登録から壊死組織が完全除去されるまでの期間」は同程度の結果を示した(2.5.4)。

これらの結果より、本剤は外科的壊死組織除去と比較して非常に低侵襲な治療を提供可能であり、受傷後早期に壊死組織の除去を完了できる薬剤である。標準治療では患者の全身状態管理に終始して壊死組織除去ができなかった受傷直後の期間に速やかな壊死組織の除去を行うことで、時間経過とともに傷害される周囲の正常組織を温存し、従来よりも早期に創閉鎖に向けた次段階の熱傷治療に進むことを可能とする。

以上より、本剤はこれまでの熱傷治療にない新たな治療スキームを提供し、外科的及び既存の保存的壊死組織除去とは臨床的位置付けが明確に異なる新規の治療法になり得ると考える。

3. 熱傷患者のリスク低減に寄与する

重い熱傷の受傷後 5 日目以降には、循環血流内の菌量が増加し、敗血症の危険性が極めて高くなることが知られている⁹⁾。感染・敗血症の発症リスクを抑えるためには、早期の壊死組織除去が肝要となる一方で、手術時の術中出血は一般的に死の三徴と呼ばれる「低体温」、「アシドーシス」、「血液凝固異常」を引き起こし、死亡のリスクを高める¹⁰⁾。したがって、早期の壊死組織除去が困難である外科的壊死組織除去を標準的な治療としている現在の熱傷治療では、患者は死亡あるいは感染・敗血症の発症リスクに絶えず晒されている。

本剤は MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験で示されたように、標準治療と比較して処置に伴う出血量が少なく、より早期に壊死組織の除去を完了する(2.5.4)ことから、これらのリスク低減につながると考えられる。特に高齢者には様々な合併症を有する患者も多く、一般的には免疫力の低下も認められるため、死の三徴及び感染・敗血症のリスクは相対的に高いと想定されるが、本剤は高齢者を含めた熱傷患者に対して臨床試験成績が得られており、広く熱傷患者のリスク低減に寄与できると考える。

4. 医療上の利便性及び災害時における有用性

外科的壊死組織除去は、切除範囲や器具を扱う手技等、術者に経験や技術が求められるとともに、手術室のような高度な医療設備も必要となる(2.5.6)。一方で、本剤による治療は熱傷創への 1 回 4 時間の塗布であり、医療従事者や医療資源の負担を軽減する有用な治療方法になり得ると考える。また、外科的壊死組織除去を施行できる術者の有無や経験の程度、手術室の状況に左右されず、適切な時期に壊死組織の除去が可能である。既存の保存的壊死組織除去とも異なり、連日頻回の塗布も不要である。

自然災害や大規模災害のような一度に多数の熱傷患者が発生する場合、外科手術を行うことのできる医師や手術室の不足が想定される。欧州では看護師等により本剤の塗布が行われており、このような状況においても、本剤を用いることで多くの患者に対して効果的

かつ早期の治療を提供できると考える。本邦は海外と比較して自然災害発生リスクが高いことでも知られる。災害時に高度な医療資源を要せずに治療が可能となる本剤の有用性は高く、災害時のための備蓄薬としての位置付けも期待される。

以上より、本剤は従来標準治療では不可能であった早期の選択的壊死組織除去及び低侵襲な治療を提供する。これにより、熱傷患者の身体的負担の軽減や感染・敗血症の発症リスクの低減等に寄与し、次段階の創閉鎖治療への迅速な移行を可能とする新たな熱傷治療スキームを提供する。高度な医療資源を要さないことから、医療従事者や医療資源の負担の軽減や災害時の備蓄薬としての位置付けも期待される。

本剤は、壊死組織除去に対する既存治療の問題点を解決した国内初の薬剤であり、多くの熱傷患者に対する壊死組織除去治療の第一選択肢になり得ると考える。欧州では既に多くの熱傷センターで本剤による壊死組織除去が標準治療の一つとされている¹¹⁾。本邦でも新たな標準治療となることが期待される。

3. 参考文献

- 1) 塚田貞夫, 安田幸雄. 早期手術－植皮のタイミングとテクニック－. 外科診療. 1989; 9: 1329-1336.
- 2) MediWound Ltd. Debridase treatment in burn wounds: a retrospective data collection/code: 35-98-910. Clinical study report. 2010.
- 3) Gurfinkel R, Rosenberg L, Cohen S, Cohen A, Berezovsky A, Cagnano E, et al. Histological assessment of tangentially excised burn eschars. *Can J Plast Surg.* 2010; 18: e33-36.
- 4) 宮崎大, 中野実. デブリードマンと早期植皮術. 熱傷治療ガイド 2014. 救急医学. 2014; 38: 1254-1258.
- 5) Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov-Berezovsky A, Glesinger R, Krieger Y, Silberstein E, et al. Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic burn debridement: a preliminary report. *Burns.* 2004; 30: 843-850.
- 6) Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, Sanford AP, Wolf SE. Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. *Arch Surg.* 2002; 137: 1049-1054.
- 7) 安西喬, 富沢尊儀, 松村正久, 関口忠男, 白鳥昭, 大森清一ら. ブロメライン軟膏の壊死組織に対する影響－二重盲検法による比較－. 形成外科. 1972; 15: 456-462.
- 8) 小川豊, 黒岡定浩, 片上佐和子, 堀尾修, 竹本剛司, 福田智ら. ブロメライン軟膏の熱傷, 褥瘡, その他種々の創に対する壊死組織除去効果. 新薬と臨牀. 1999; 48: 69-77.
- 9) 横尾和久. 局所治療方針 (重症熱傷). 熱傷治療マニュアル改訂 2 版. 2013: 222-227.
- 10) 大須賀章倫, 黒木雄一, 中島紳史, 酒井智彦, 小島宏貴, 山田茉美ら. 広範囲熱傷における低侵襲治療 当院の治療戦略－接線切除か筋膜上切除か－. 熱傷. 2014; 40: 33-39.
- 11) Hirche C, Citterio A, Hoeksema H, Koller J, Lehner M, Martinez JR, et al. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (NexoBrid®) in burns: An European consensus. *Burns.* 2017; 43:1640-1653.

1. 外国における使用状況等に関する資料

1.1 外国における使用状況

本剤は 2012 年 12 月 18 日、欧州全域にて中央審査方式により承認された後、2022 年 8 月現在、計 41 カ国にて承認されている。英国、独国、仏国では承認済み、米国、加国、豪州では未承認である（現在、米国にて再申請中）。

すべての承認国において、適応は「成人の深達性 II 度及び III 度熱傷における壊死組織の除去」である。

欧州の添付文書の概略を Table 1 に示す。

Table 1 欧州の添付文書の概略

販売名	NexoBrid 5 g 凍結乾燥品及びゲル
剤型・含量	凍結乾燥品（5 g/1 バイアル）とゲル（50 g/1 ボトル）からなるゲル剤。 凍結乾燥品 1 バイアルあたり 5 g の concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain を含み、混合後 concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain を 0.09 g/g（5 g/55 g ゲル）含む。
効能・効果	成人の深達性 II 度及び III 度熱傷における壊死組織の除去
用法・用量	本剤は熱傷センターの訓練を受けた医療従事者のみ使用すること。 <u>用法</u> 5 g の凍結乾燥品を 50 g のゲルに混合し、ゲル層の厚さが 1.5～3 mm になるようにして、成人の 2.5%TBSA の熱傷創に塗布する。 15%TBSA（全体表面積）を超えて塗布してはならない。 4 時間、熱傷部位に接触させること。 1 度目の塗布以後に焼痂が残存する領域に本剤を使用した際の情報は、非常に限られている。 2 度目以降の塗布は推奨されていない。 <u>特定の集団</u> <u>腎機能障害</u> 腎機能障害の患者での使用に関する情報はない。これらの患者は慎重にモニタリングすること。 <u>肝機能障害</u> 肝機能障害の患者での使用に関する情報はない。これらの患者は慎重にモニタリングすること。 <u>高齢者</u> 高齢者（65 歳以上）での使用経験は限られている。 <u>小児</u> 小児及び 18 歳未満の若齢者での本治療の安全性及び有効性は確立していない。推奨用法用量は示されていない。 本剤は 18 歳未満の若齢患者には適用されない。 <u>調製方法（凍結乾燥品とゲルの混合）</u> ・凍結乾燥品とゲルは無菌である。凍結乾燥品とゲルを混合する際には、無菌的操作法により行う必要がある ・キャップを注意深く開け、アルミニウムキャップを外し、ゴム栓を外す ・ゲルの不正開封防止リングがボトルキャップから外れていないかを確認後、ボトルキャップを開封する。開封前に不正開封防止リングがキャップからすでに外れている場合は、ゲルのボトルを廃棄し、別の新しいゲルのボトルを使用すること

- ・凍結乾燥品をゲルのボトルに注意深く移す
- ・わずかに褐色～茶色になるまで、凍結乾燥品とゲルを均一になるよう混合する。通常、1～2分で混合することができる
- ・本剤の調製は患者のベッドサイドで行うこと

投与方法

経皮投与する。

使用前に、凍結乾燥品をゲルと混合し、均一なゲルを調製すること。

混合されたら、清浄でケラチンがない（水疱は除去する）湿潤な創傷面に本剤を塗布すること。

本剤のバイアル、ゲル、調製後のゲルは1度のみ使用すること。

焼痂が局所投与剤（スルファジアジン銀、ポビドンヨードなど）で飽和していたり、局所投与剤が残存していると、本剤の活性を低下させ、有効性を減弱させるため、本剤の塗布前に、創傷部位に塗布された局所投与剤は除去し、創部を洗浄すること。

製品使用及び投与前の注意

本凍結乾燥品をゲルと混合する際には、防護眼鏡とサージカルマスクだけでなく、手袋と防護服の着用を含め、適切に扱うことが求められる。

患者及び創部の準備

本剤を塗布できる面積は15%TBSAを超えない範囲である。

・酵素的デブリードマンは痛みを伴う処置であり、適切な鎮痛及び／あるいは麻酔処置を要する。通常診療で広範囲のドレッシング材の交換時に行われる一般的な疼痛管理を行うこと。本剤塗布の少なくとも15分前に開始する必要がある

・創部を十分に洗浄し、表皮のケラチン層や水疱を創部から除去する。ケラチンは本剤と焼痂の直接接触を妨げ、本剤による焼痂除去を阻害する

・抗生物質の溶液で浸したドレッシング材を2時間塗布すること

・本剤塗布前に、塗布したすべての抗生物質含有医薬品を除去すること。

抗生物質が残存すると本剤の活性が減弱し、効果が下がる可能性がある

・焼痂を除去したい部分の周囲から数センチの部位に（ディスペンサーを用いて）滅菌パラフィン軟膏を塗布し、創部を囲む。パラフィンが焼痂を覆うことで本剤と焼痂の直接接触を妨げることがないように、パラフィン層が創部に付着しないようにすること。

損傷皮膚に本剤が不慮に接触することによる刺激や、創部からの出血の可能性を防ぐために、裂傷や焼痂切開のような急性創傷領域はあらかじめ滅菌油性軟膏や油性ドレッシング材（ワセリンガーゼなど）で保護すること

・滅菌塩化ナトリウム溶液9 mg/mL (0.9%) を創傷部位に散布すること。

塗布の間、創部の湿潤状況を保持すること

本剤の塗布

・油性軟膏接着バリアにより縁どられた領域に滅菌生理食塩水を振りかけ、処置部位を湿潤させる

・混合後15分以内に、湿潤した熱傷創に本剤を1.5～3 mmの厚さで塗布する

・創部を滅菌閉塞フィルムドレッシング材で覆い、上記で塗布した接着バリア材と接着させる。本剤で閉塞ドレッシング材内を満たすようにし、閉塞ドレッシング材の中に気泡（空気）が残らないように処置すること。接着バリア材と接している閉塞ドレッシング材の部分をやさしく押すことで、ドレッシング材とバリア材の接着が増し、創部に本剤を完全に封じ込めることができる

・ドレッシング材で覆った創部を、緩みのある厚手の柔らかいドレッシング材で覆い、包帯で適切な部位に保つ

・ドレッシング材を4時間放置する

	<p><u>本剤の除去</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の除去は痛みを伴う処置であり、適切な鎮痛及び／あるいは麻酔処置を要する。本剤処置の少なくとも 15 分前に適切な鎮痛剤を予防的に投与する ・本剤で 4 時間処置後、滅菌手技により閉塞ドレッシング材を除去する ・接着バリア材を、滅菌した端が平らな器具（例えば舌圧子）を用いて除去する ・溶解した焼痂を、滅菌した端が平らな器具で拭き取り、創部から除去する ・まず創部を大きな滅菌乾燥ガーゼ若しくはナプキンで十分に拭き、次に滅菌塩化ナトリウム水溶液 9 mg/mL (0.9%) で浸した滅菌ガーゼ若しくはナプキンで拭く。処置部位に出血斑のみられるピンクの組織若しくは白色組織が見えてくるまで創部をこする。焼痂が残存している部位では、溶解していない焼痂はこすっても除去することができない ・抗生物質溶液に浸したドレッシング材で覆い、更に 2 時間放置する <p><u>デブリードマン後の創部の処置</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・壊死組織を除去した部位の乾燥、偽焼痂若しくは感染を防ぐために、一時的若しくは永久的な皮膚代用物若しくはドレッシング材で速やかに覆う ・酵素的に壊死組織を除去した部位を一時的若しくは永久的な皮膚代用物で覆う前に、wet-to-dry ドレッシング法を行う ・植皮若しくは一次ドレッシング材を適用する前に、ドレッシング材を接着させるために例えばブラシやスクレイパーなどで焼痂除去部位を洗浄する ・III 度熱傷の創部には、本治療による焼痂除去後速やかに自家植皮を行う。本剤による焼痂除去後すぐに永久的な皮膚代用物（例えば自家植皮）を深達性 II 度熱傷創に適用する場合は、十分に考慮すること
禁忌	本剤、パイナップル若しくはパパイン、若しくは本剤の添加剤への過敏症がある場合。
警告及び使用上の注意	<p><u>トレーサビリティ</u> 生物学的医薬品のトレーサビリティを改善するために、投与された製品の名称とバッチ番号を明確に記録すること。</p> <p><u>過敏症</u> <u>本剤（タンパク質製品）による感作の可能性を考慮すること。</u> 本治療によるデブリードマンを行った患者でアナフィラキシー（発疹、紅斑、低血圧、頻脈などの症状を伴う）を含む重篤なアレルギー反応が報告されている。これらの事例では、本剤との因果関係があり得ると考えられたが、オピオイド鎮痛薬などの併用医薬品に対するアレルギーの可能性も考慮する必要がある。 吸い込んだブロメラインへのアレルギー反応が文献報告されている（気管支痙攣、血管性浮腫、蕁麻疹及び口腔粘膜や消化管の反応などの症状を伴うアナフィラキシー反応や他の急性型の反応を含む）。本剤調製中の浮遊粒子の量を評価した試験では、職業上の危険は見つからなかった。 また、長期の経皮曝露（マウスウォッシュ）後の遅延型アレルギー皮膚反応（口唇炎）、並びに経口曝露や繰り返しの職業性経気道曝露後の感作性の疑いが報告されている。 アレルギー歴を投与前に明らかにする必要がある。</p> <p><u>皮膚への曝露</u> 皮膚に曝露した場合は、皮膚感作性の可能性を下げるために本剤を水で洗い流すこと。</p> <p><u>交差感受性</u></p>

ブロメラインとパパイン、ラテックスタンパク質（ラテックス果物シンドロームとして知られている）、ハチ毒、オリーブ樹の花粉との交差感受性が文献で報告されている。

鎮痛

酵素的デブリードマンは痛みを伴う処置であり、適切な鎮痛及び／あるいは麻酔処置が確立された後でのみ使用できる。

本剤の使用が推奨されない熱傷創

本治療は下記への使用は推奨されていない。

- ・異物（例えばインプラント、ペースメーカー、シャントなど）や生体構造物（例えば大血管、眼球など）が焼痂除去中に曝露される、若しくは曝露される可能性がある浸潤性の熱傷創
- ・化学熱傷創
- ・放射性物質及び他の有害物質で汚染された創（本剤により予測できない反応や有害物質が拡大するリスクが増加することを防ぐため）
- ・糖尿病患者及び閉塞性血管障害患者における足部の熱傷
- ・電撃熱傷

使用経験がない、若しくは限られている熱傷創

会陰部及び生殖器の熱傷に対する本剤の使用経験はない。

心肺及び肺疾患患者への使用

肺の熱傷外傷やその疑いを含む心肺及び肺疾患患者には、本剤を注意して使用すること。

顔面の熱傷創

顔面の熱傷創に対する本剤の使用成功例に関する文献報告がある。本剤の使用経験のない熱傷外科医は顔面の熱傷創にて使用開始してはならない。このような患者への本治療については注意すること。

眼の保護

眼への直接的接触は避けること。顔面熱傷の治療中は、眼を油性眼軟膏で保護し、周囲に粘着バリア石油軟膏を使用して眼を隔離し、閉塞性フィルムで覆うことで注意深く眼を保護すること。眼に曝露した場合、大量の水で少なくとも15分以上洗浄すること。デブリードマンの前後に眼科検査の受診を推奨する。

全身吸収

concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain は熱傷創領域から全身に吸収される。

15%TBSA を超える患者での薬物動態データは限られている。安全性の観点から、15%TBSA を超える患者へ本剤を塗布してはならない。

創部合併症の予防

本剤を使用する場合、適切な熱傷創治療の一般原則を遵守する必要がある。これには露出した組織への適切な創保護も含まれる。

臨床試験では、目に見える真皮の残存物を伴う創で自然上皮化による治癒がみられた。いくつかの症例では、適切な治癒が起こらず、後に自家植皮が必要となり、創関連の合併症リスク増加によるかもしれない創閉鎖の遅延に至った。このため、自然上皮化によって自発的に治癒しない III 度熱傷創では、本剤による焼痂除去後に速やかに自家植皮を行う。本剤による焼痂除去後速やかに永久的な皮膚代用物（例えば自家植皮など）を深達性 II 度熱傷創に適用する場合は、十分な注意が必要である。

外科的に焼痂除去した創傷床については、乾燥、偽焼痂の形成及び／又は

	<p>感染を防ぐために、焼痂除去を行った箇所を速やかに一時的若しくは永久的な皮膚代用物あるいはドレッシング材で被覆すること。永久的な皮膚代用物（例えば自家植皮）若しくは一時的な皮膚代用物（例えば他家植皮）を酵素的に焼痂除去した箇所に適用した場合、ドレッシング材を接着させるために、デブリードマンした創傷床をブラシやスクレイパーで清浄かつ新鮮化する処置を行う。</p> <p>凝血障害 血小板凝集能及び血清フィブリンノーゲン値の減少、部分トロンボプラスチン及びプロトロンビン時間の中等度の増加が、プロメラインの経口投与後の関連する作用として文献報告されている。<i>In vitro</i> 試験及び動物試験データから、プロメラインは線溶系も促進することが示唆されている。本剤の臨床開発期間中、出血傾向の増加や焼痂除去部位での出血兆候はみられなかった。 管理不可能な凝血障害患者には本治療を使用しないこと。抗凝血治療や凝血系に作用する他の医薬品を服用している患者、また、凝血系障害、低血小板数、他の疾患（例えば胃潰瘍や敗血症など）により出血リスクが上昇している患者には、本剤を慎重に使用すること。 患者の凝血系異常及び出血の兆候をモニターすること。</p> <p>臨床的モニタリング 熱傷患者の通常のモニタリング（例えばバイタルサイン、容積／水分量／電解質、血球数、血清アルブミン、肝酵素レベル）に加え、本剤を使用した患者では次のモニタリングをすること。 ・体温上昇 ・局所及び全身の炎症及び感染プロセスの兆候 ・鎮痛剤の前投与により起こる若しくは悪化する状態（例えば胃拡張、吐気及び突発性嘔吐のリスク、便秘など）又は抗生物質の予防投与により起こる若しくは悪化する状態（例えば下痢） ・局所若しくは全身のアレルギー反応の兆候 ・止血系への潜在的な影響</p> <p>本剤投与前の局所投与抗生物質医薬品の除去 すべての局所投与抗生物質医薬品を本剤塗布前に除去しなければならない。抗生物質含有製剤が残存すると、本剤の活性を低下させ、効果が減弱する。 <u>防護眼鏡とサージカルマスクだけでなく、手袋と防護服の着用を含め、適切に扱うことが求められる。凍結乾燥品を吸入しないこと。</u></p>
薬物相互作用及びその他の相互作用	<p>相互作用に関する試験は実施されていない。</p> <p>凝血系に影響を与える医薬品 血小板凝集能及び血清フィブリンノーゲン値の減少、部分トロンボプラスチン及びプロトロンビン時間の中等度の増加が、プロメラインの経口投与後の関連する作用として文献報告されている。<i>In vitro</i> 試験及び動物試験データから、プロメラインは線溶系も促進することが示唆されている。このため、凝血系に影響を与える医薬品を併用する場合には、注意とモニタリングが必要である。</p> <p>CYP2C8 及び CYP2C9 の基質 本剤は吸収されると、CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害する。CYP2C8 の基質であるアミオダロン、アモジアキン、クロロキン、フルバスタチン、パクリタキセル、ピオグリタゾン、レパグリニド、ロシグリタゾン、ソラフェニブ、トラセミド及び CYP2C9 の基質であるイブプロフェン、トルブタミド、グリピジド、ロサルタン、セレコキシブ、ワルファリン、フェニトインの投与を受けている患者に使用する場合は、これを考慮する必要があ</p>

	<p>る。</p> <p><u>局所投与抗生物質医薬品</u> 局所投与抗生物質医薬品（例えばスルファジアジン銀、ポビドンヨードなど）は、本剤の効果を減弱する可能性がある。</p> <p><u>フルオロウラシル及びビンクリスチン</u> プロメラインはフルオロウラシル及びビンクリスチンの作用を増強する可能性がある。毒性の増強について患者をモニタリングすること。</p> <p><u>ACE 阻害剤</u> プロメラインは ACE 阻害剤の血圧低下作用を増強し、想定以上の大きな血圧低下作用を引き起こす可能性がある。ACE 阻害剤服用患者では、血圧をモニタリングすること。</p> <p><u>ベンゾジアゼピン系製剤、バルビツール系製剤、睡眠薬及び抗不安薬</u> プロメラインは他の医薬品（例えばベンゾジアゼピン系、バルビツール系、睡眠薬及び抗不安薬など）による眠気を増強する可能性がある。これらの製品を投与する際には、これを考慮すること。</p>
受胎能、妊婦、授乳婦	<p><u>妊婦</u> concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain を妊婦に使用したデータはない。 本剤が胚／胎児発生を阻害する可能性について適切に評価するためには、動物試験では不十分である。 本剤を妊娠中に使用することの安全性が確立していないため、本剤を妊娠中に使用することは推奨されていない。</p> <p><u>授乳婦</u> concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain 若しくはその代謝物がヒトの乳汁中に分泌されるか否かは明らかではない。新生児／乳幼児へのリスクは排除することができない。本剤使用から少なくとも 4 日間は授乳を中止する必要がある。</p> <p><u>受胎能</u> 本剤の受胎能に与える影響についての評価は実施されていない。</p>
自動車運転や機械操作への影響	関連なし。
副作用	<p><u>安全性プロファイルの要約</u> 最も頻度の高い副作用は、一過性の発熱／高熱及び局所疼痛であった（それぞれ 15.2%及び 4.0%の発生率）。</p> <p><u>副作用の一覧</u> 下記に示す副作用の頻度は、抗生物質の局所的予防投与、推奨された鎮痛剤使用、及び本治療後に本剤を創部に留めるために閉塞ドレッシング材で 4 時間創傷部位を被覆することを行って、深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷創から焼痂を除去するために本剤を使用した場合のものである。</p> <p><u>感染及び侵入</u> よくみられる（$\geq 1/100$ から $< 1/10$）：創感染</p> <p><u>免疫系の障害</u> よくみられる（$\geq 1/100$ から $< 1/10$）：発疹などの重篤でないアレルギー反応 不明（得られたデータから推測できない）：アナフィラキシーを含む重篤</p>

なアレルギー反応

心血管系の障害

よくみられる (≥ 1/100 から < 1/10) : 頻脈

皮膚及び皮下組織の障害

よくみられる (≥ 1/100 から < 1/10) : 創の合併症

全身障害及び投与部位の状態

非常によくみられる (≥ 1/10) : 発熱/高熱

よくみられる (≥ 1/100 から < 1/10) : 局所疼痛

選択した副作用についての詳述発熱/高熱

本剤塗布前後に処置部位を所定の抗生物質で浸漬した試験 (MW2004-11-02、MW2005-10-05、MW2008-09-03 及び MW2010-03-02 試験をプール) では、発熱/高熱は本剤で処置された患者の 15.2%、標準的治療法を受けた対照群の患者の 11.3% でみられた。

抗生物質での浸漬を行わなかった早期の試験 (MW2001-10-03 及び MW2002-04-01 試験) では、発熱/高熱は本剤処置された患者の 35.1%、標準治療法を受けた患者の 8.6% でみられた。

局所疼痛

熱傷患者で広範囲のドレッシング材を交換する際に所定の鎮痛剤の予防的投与を実施して本剤を使用した試験 (MW2004-11-02、MW2005-10-05、MW2008-09-03 及び MW2010-03-02 試験をプール) では、疼痛は本剤で処置された患者の 4.0%、標準的治療法を受けた対照群の患者の 3.8% でみられた。

本剤処置患者に必要なに応じて鎮痛剤を投与した早期の試験では、疼痛は本剤で処置された患者の 23.4%、標準的治療法を受けた患者の 5.7% でみられた。

創部の感染

本剤塗布前後に処置部位を所定の抗生物質で浸漬した試験 (MW2004-11-02、MW2005-10-05、MW2008-09-03 及び MW2010-03-02 試験をプール) では、本剤群での創部の感染の発生率は 5.4%、標準治療群での創部の感染の発生率は 8.1% であった。

治療領域に対して所定の抗生物質による浸漬を行う前に実施した試験 (MW2001-10-03 及び MW2002-04-01 試験をプール) では、本剤群での創部の感染の発生率は 7.8%、標準治療群での創部の感染の発生率は 0% であった。

創部の合併症

報告されている創部の合併症として、創部の深化、創部の乾燥、創部の再開放、植皮片の喪失及び植皮の失敗並びに局所皮内血腫が含まれる。本剤で処置された 300 例の患者及び標準治療法を受けた 195 例の患者を含む第 II 相及び第 III 相試験 (MW2001-10-03、MW2002-04-01、MW2004-11-02、MW2005-10-05、MW2008-09-03 及び MW2010-03-02 試験をプール) では、以下の所見が報告された。創部の合併症は本剤治療群の患者の 3%、標準治療群の患者の 1.5% にみられた。植皮片の喪失及び植皮の失敗は本剤治療群の患者の 3%、標準治療群の患者の 2.5% にみられた。創部の腐敗は両群共に患者の 1% にみられた。局所皮内血腫は本剤治療群の患者の 0.7% にみられ、標準治療群の患者ではみられなかった。

頻脈

	<p>第 II 相及び第 III 相試験 (MW2001-10-03、MW2002-04-01、MW2004-11-02、MW2005-10-05、MW2008-09-03 及び MW2010-03-02 試験をプール) では、2.7%の患者が本剤処置に時間的に近接した頻脈を経験した。他の頻脈の要因 (例えば、一般的な熱傷状態並びに痛み、発熱及び脱水を引き起こす処置) を考慮すること。</p> <p><u>小児患者</u> 小児患者への使用に関する安全性データは非常に限られている。これらのデータから、4 歳以上の小児及び若年者での全般的な安全性プロファイルは、成人のものと同様であると推測されている。本剤は 18 歳未満の患者には適用されない。</p> <p><u>副作用が疑われる場合の報告</u> 医薬品の承認後に、副作用が疑われる場合の報告は重要である。これによって医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的な監視が可能となる。医療従事者は、副作用が疑われる場合に、付録 V に記載されている各国の報告システムを通じて報告することが求められる。</p>
過量投与	<p>臨床試験の枠組みの中で、深達性 II 度熱傷及び/又は III 度熱傷患者では、粉末：ゲル比が 1：5 (混合されたゲル 1 g あたり 0.16 g) で調製された「concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain」での処置は、粉末：ゲル比が 1：10 (混合されたゲル 1 g あたり 0.09 g) で調製されたもので処置した場合と比較し、有意に異なる安全性の知見をもたらさなかった。</p>
初回承認日 / 承認更新日	<p>初回承認日：2012 年 12 月 18 日 最終更新日：2017 年 11 月 10 日</p>

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

NexoBrid 5 g powder and gel for gel

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial contains 5 g of concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain, corresponding to 0.09 g/g concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain after mixing (or 5 g/55 g gel).

The proteolytic enzymes are a mixture of enzymes from the stem of *Ananas comosus* (pineapple plant).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and gel for gel

The powder is off-white to light tan. The gel is clear and colourless.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

NexoBrid is indicated for removal of eschar in adults with deep partial- and full-thickness thermal burns.

4.2 Posology and method of administration

This medicinal product should only be applied by trained healthcare professionals in specialist burn centres.

Posology

5g powder in 50 g gel is applied to a burn wound area of 2.5 % Total Body Surface Area (TBSA) of an adult, with a gel layer thickness of 1.5 to 3 mm.

The gel should not be applied to more than 15% TBSA (see also section 4.4, Coagulopathy).

It should be left in contact with the burn for a duration of 4 hours. There is very limited information on the use of this medicinal product on areas where eschar remained after the first application.

A second and subsequent application is not recommended.

Special populations

Renal impairment

There is no information on the use in patients with renal impairment. These patients should be carefully monitored.

Hepatic impairment

There is no information on the use in patients with hepatic impairment. These patients should be carefully monitored.

Elderly patients

Experience in elderly patients (>65 years) is limited.

Paediatric population

The safety and efficacy of this treatment in children and adolescents younger than 18 years have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

This medicinal product is not indicated for use in patients younger than 18 years.

Method of administration

Cutaneous use.

Before use, the powder must be mixed with the gel producing a uniform gel. For instructions on mixing see section 6.6.

Once mixed, the gel should be applied to a clean, keratin-free (blisters removed), and moist wound area.

Each vial, gel, or reconstituted gel should be used for a single use only.

Topically applied medicinal products (such as silver sulfadiazine or povidone-iodine) at the wound site must be removed and the wound must be cleansed prior to application of the gel as eschar saturated with medicinal products and their remains reduce its activity and decrease its efficacy.

For instructions on preparation of the medicinal product before application, see section 6.6

Precaution to be taken before manipulating or administering the product

When mixing this medicinal product powder with the gel, appropriate handling, including wearing of gloves and protective clothing as well as eye shielding glasses and a surgical mask, is required (see section 4.4). The powder should not be inhaled, see section 6.6.

Preparation of patient and wound area

A total wound area of not more than 15% TBSA can be treated with this medicinal product (see also section 4.4, Coagulopathy).

- Enzymatic debridement is a painful procedure and requires adequate analgesia and/or anesthesia. Pain management must be used as commonly practiced for an extensive dressing change; it should be initiated at least 15 minutes prior to NexoBrid application.
- The wound must be cleaned thoroughly and the superficial keratin layer or blisters removed from the wound area, as the keratin will isolate the eschar from direct contact with the gel and prevent eschar removal by it.
- Dressing soaked with an antibacterial solution must be applied for 2 hours.
- All topically applied antibacterial medicinal products must be removed before applying the gel. Remaining antibacterial medicinal products may reduce the activity of NexoBrid by decreasing its efficacy.
- The area from which you wish to remove the eschar must be surrounded with a sterile paraffin ointment adhesive barrier by applying it a few centimetres outside of the treatment area (using a dispenser). The paraffin layer must not come into contact with the area to be treated to avoid covering the eschar, thus isolating the eschar from direct contact with the gel. To prevent possible irritation of abraded skin by inadvertent contact with the gel and possible bleeding from the wound bed, acute wound areas such as lacerations or escharotomy incisions should be protected by a layer of a sterile fatty ointment or fatty dressing (e.g. petrolatum gauze).
- Sterile isotonic sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution must be sprinkled on the burn wound. The wound must be kept moist during the application procedure.

Application of the gel

- Moisten the area to be treated by sprinkling sterile saline onto the area bordered by the fatty ointment adhesive barrier.
- Within 15 minutes of mixing, the gel must be applied topically to the moistened burn wound, at a thickness of 1.5 to 3 millimetres.
- The wound must then be covered with a sterile occlusive film dressing that adheres to the sterile adhesive barrier material applied as per the instruction above (see *Preparation of patient and wound area*). The gel must fill the entire occlusive dressing, and special care should be taken not to leave air under this occlusive dressing. Gentle pressing of the occlusive dressing at the area of contact with the adhesive barrier will ensure adherence between the occlusive film and the sterile adhesive barrier and achieve complete containment of the gel on the treatment area.
- The dressed wound must be covered with a loose, thick fluffy dressing, held in place with a bandage.
- The dressing must remain in place for 4 hours.

Removal of the gel

- Removal of this medicinal product is a painful procedure and requires adequate analgesia and/or anaesthesia. Appropriate preventive analgesia medicinal products must be administered at least 15 minutes prior to gel application.
- After 4 hours of medicinal product treatment, the occlusive dressing must be removed using aseptic techniques.
- The adhesive barrier must be removed using a sterile blunt-edged instrument (e.g., tongue depressor).
- The dissolved eschar must be removed from the wound by wiping it away with a sterile blunt-edged instrument.
- The wound must be wiped thoroughly first with a large sterile dry gauze or napkin, followed by a sterile gauze or napkin that has been soaked with sterile isotonic sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution. The treated area must be rubbed until the appearance of a pinkish surface with bleeding points or a whitish tissue. Rubbing will not remove adhering undissolved eschar in areas where the eschar still remains.
- A dressing soaked with an antibacterial solution must be applied for an additional 2 hours.

Wound care after debridement

- The debrided area must be covered immediately by temporary or permanent skin substitutes or dressings to prevent desiccation and/or formation of pseudoeschar and/or infection.
- Before a permanent skin cover or temporary skin substitute is applied to a freshly enzymatically debrided area, a soaking wet-to-dry dressing must be applied.
- Before application of the grafts or primary dressing, the debrided bed must be cleaned and refreshed by, e.g., brushing or scraping to allow dressing adherence.
- Wounds with areas of full-thickness and deep burn should be autografted as soon as possible after the treatment debridement. Careful consideration should also be given to placing permanent skin covers (e.g. autografts) on deep partial thickness wounds soon after NexoBrid debridement (see section 4.4).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to pineapples, or papain (see also section 4.4), or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity reactions

The potential of this medicinal product (a protein product) to cause sensitisation should be taken into account.

There have been reports of serious allergic reactions including anaphylaxis (with manifestations such as rash, erythema, hypotension, tachycardia) in patients undergoing debridement with the treatment (see section 4.8) In these cases, a causal relationship to NexoBrid was considered possible, but possible allergy to concomitant medicinal products such as opioid analgesics should also be considered.

Allergic reactions to inhaled bromelain have been reported in the literature (including anaphylactic reactions and other immediate-type reactions with manifestations such as bronchospasm, angioedema, urticaria, and mucosal and gastrointestinal reactions). No occupational hazard was found in a study assessing the amount of airborne particles during NexoBrid Gel preparation.

In addition, a delayed-type allergic skin reaction (cheilitis) after longer-term dermal exposure (mouthwash) as well as suspected sensitisation following oral exposure and following repeated occupational airway exposure have been reported.

History of allergy needs to be established prior to the administration (see sections 4.3 and 6.6).

In case of skin exposure, medicinal product should be rinsed off with water to reduce the likelihood of skin sensitisation (see section 6.6).

Skin exposure

In case of skin exposure, NexoBrid should be rinsed off with water to reduce the likelihood of skin sensitisation (see section 6.6).

Cross-sensitivity

Cross-sensitivity between bromelain and papain as well as latex proteins (known as latex-fruit syndrome), bee venom, and olive tree pollen has been reported in the literature.

Analgesia

Enzymatic debridement is a painful procedure, and may only be administered after adequate analgesia and/or anesthesia has been established.

Burn wounds for which this medicinal product is not recommended

This treatment is not recommended for use on:

- penetrating burn wounds where foreign materials (e.g. implants, pacemakers, and shunts) and/or vital structures (e.g. larger vessels, eyes) are or could become exposed during debridement.
- chemical burn wounds.
- wounds contaminated with radioactive and other hazardous substances to avoid unforeseeable reactions with the product and an increased risk of spreading the noxious substance.
- foot burns in diabetic patients and patients with occlusive vascular disease.
- in electrical burns.

Burns for which there is limited or no experience

There is no experience of the use of this medicinal product on: perineal and genital burns.

Use in patients with cardiopulmonary and pulmonary disease

This medicinal product should be used with caution in patients with cardiopulmonary and pulmonary disease, including pulmonary burn trauma and suspected pulmonary burn trauma.

Facial burn wounds

There are literature reports of successful use of this medicinal product on facial burn wounds. Burn surgeons without experience in using this medicinal product should not start using it on facial burn wounds. The treatment must be used with caution in such patients.

Eye protection

Direct contact with the eyes must be avoided. Eyes must be carefully protected during treatment of facial burns using fatty ophthalmic ointment on the eyes and adhesive barrier petroleum ointment around to insulate and cover the eyes with occlusive film.

In case of eye exposure, irrigate exposed eyes with copious amounts of water for at least 15 minutes. An ophthalmological exam is recommended prior to and after debridement.

Systemic absorption

Concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain is systemically absorbed from burn wound areas (see section 5.2).

There is limited pharmacokinetic data in patients with TBSA of more than 15%. Due to safety considerations (see also section 4.4, Coagulopathy) this medicinal product should not be applied to more than 15% Total Body Surface Area (TBSA).

Prevention of wound complications

General principles of proper burn wound care must be adhered to when using this medicinal product. This includes proper wound cover for the exposed tissue (see section 4.2).

In clinical studies, wounds with visible dermal remnants were allowed to heal by spontaneous epithelialisation. In several cases, adequate healing did not occur, and autografting was required at a later date, leading to delays in wound closure which may be associated with increased risk of wound-related complications. Therefore, wounds with areas of full-thickness and deep burn that will not heal spontaneously by epithelialisation in timely manner should be autografted as soon as possible after NexoBrid debridement (see section 5.1). Careful consideration should also be given to placing permanent skin covers (e.g. autografts) on deep partial thickness wounds soon after NexoBrid debridement (see sections 4.2 and 4.8).

As in the case of surgically debrided bed, in order to prevent desiccation and/or formation of pseudoeschar and/or infection, the debrided area should be covered immediately by temporary or permanent skin substitutes or dressings. When applying a permanent skin cover (e.g. autograft) or temporary skin substitute (e.g., allograft) to a freshly enzymatically debrided area, care should be taken to clean and refresh the debrided bed by, e.g., brushing or scraping to allow dressing adherence.

Coagulopathy

A reduction of platelet aggregation and plasma fibrinogen levels and a moderate increase in partial thromboplastin and prothrombin times have been reported in the literature as possible effects following oral administration of bromelain. *In vitro* and animal data suggest that bromelain can also promote fibrinolysis. During the clinical development of this medicinal product, there was no indication of an increased bleeding tendency or bleeding at the site of debridement.

The treatment should not be used in patients with uncontrolled disorders of coagulation. It should be used with caution in patients under anticoagulant therapy or other medicinal products affecting coagulation, and in patients with low platelet counts and increased risk of bleeding from other causes, e.g. peptic ulcers and sepsis.

Patients should be monitored for possible signs of coagulation abnormalities and signs of bleeding.

Clinical monitoring

In addition to routine monitoring for burn patients (e.g., vital signs, volume/water/electrolyte status, complete blood count, serum albumin and hepatic enzyme levels), patients treated with NexoBrid should be monitored for:

- Rise in body temperature.
- Signs of local and systemic inflammatory and infectious processes.
- Conditions that could be precipitated or worsened by analgesic premedication (e.g., gastric dilatation, nausea and risk of sudden vomiting, constipation) or antibiotic prophylaxis (e.g., diarrhoea).
- Signs of local or systemic allergic reactions.
- Potential effects on haemostasis (see above).

Removal of topically applied antibacterial medicinal products before NexoBrid application

All topically applied antibacterial medicinal products must be removed before applying this medicinal product. Remaining antibacterial medicinal products reduce the activity of this medicinal product by decreasing its efficacy.

Appropriate handling, including wearing of gloves and protective clothing as well as eye shielding glasses and a surgical mask, is required. The powder should not be inhaled.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Medicinal products that affect coagulation

Reduction of platelet aggregation and plasma fibrinogen levels and a moderate increase in partial thromboplastin and prothrombin times have been reported as possible effects following oral administration of bromelain. *In vitro* and animal data suggest that bromelain can also promote fibrinolysis. Caution and monitoring is therefore needed when prescribing concomitant medicinal products that affect coagulation. (see also section 4.4.).

CYP2C8 and CYP 2C9 substrates

The medicinal product, when absorbed, is an inhibitor of cytochrome P 450 2C8 (CYP2C8) and P450 2C9 (CYP2C9). This should be taken into account if this medicinal product is used in patients receiving CYP2C8 substrates (including amiodarone, amodiaquine, chloroquine, fluvastatin, paclitaxel, pioglitazone, repaglinide, rosiglitazone, sorafenib and torasemide) and CYP2C9 substrates (including ibuprofen, tolbutamide, glipizide, losartan, celecoxib, warfarin, and phenytoin).

Topical antibacterial medicinal products

Topically applied antibacterial medicinal products (e.g. silver sulfadiazine or povidone iodine) may decrease the efficacy of this medicinal product (see section 4.4).

Fluorouracil and vincristine

Bromelain may enhance the actions of fluorouracil and vincristine. Patients should be monitored for increased toxicity.

ACE inhibitors

Bromelain may enhance the hypotensive effect of ACE inhibitors, causing larger decreases in blood pressure than expected. Blood pressure should be monitored in patients receiving ACE inhibitors.

Benzodiazepines, barbiturates, narcotics and antidepressants

Bromelain may increase drowsiness caused by some medicinal products (e.g., benzodiazepines, barbiturates, narcotics and antidepressants). This should be taken into account when dosing such products.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain in pregnant women.

Animal studies are insufficient to properly assess the potential of this medicinal product to interfere with embryonal/foetal development (see section 5.3).

Since the safe use of medicinal product during pregnancy has not yet been established, it is not recommended during pregnancy.

Breastfeeding

It is unknown whether concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain or its metabolites are excreted in human milk. A risk to new-borns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued at least 4 days from NexoBrid application initiation.

Fertility

No studies were performed to assess the effects of this medicinal product on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions are transient pyrexia/hyperthermia and local pain (incidence of 15.2 % and 4.0% respectively)

Tabulated list of adverse reactions

The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter:

very common ($\geq 1/10$),

common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),

uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$),

very rare ($< 1/10,000$),

not known (cannot be estimated from the available data).

The frequencies of the adverse reactions presented below reflect the use of this medicinal product to remove eschar from deep partial- or full-thickness burns in a regimen with local antibacterial prophylaxis, recommended analgesia, as well as coverage of the wound area after application of the treatment for 4 hours with an occlusive dressing for containment of NexoBrid on the wound.

Infections and infestations

Common: Wound infection*

Immune system disorders

Common: Non serious allergic reactions such as rash^a

Not known: Serious allergic reactions including anaphylaxis ^a

Cardiac disorders

Common: Tachycardia*

Skin and subcutaneous tissue disorders/

Common: Wound complication*

General disorders and administration site conditions

Very common: Pyrexia/hyperthermia*

Common: Local pain*

*see Description of selected adverse reactions below.

^a see section 4.4.

Description of selected adverse reactions

Pyrexia/hyperthermia

In pooled studies MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 and MW2010-03-02 with routine antibacterial soaking of the treatment area before and after this medicinal product application (see section 4.2), pyrexia or hyperthermia was reported in 15.2% of patients treated with it and in 11.3% of the control patients treated according to standard of care (SOC).

In early studies without antibacterial soaking (Studies MW2001-10-03 and MW2002-04-01), pyrexia or hyperthermia was reported in 35.1% of NexoBrid -treated patients compared with 8.6% treated with SOC.

Local pain

In pooled studies MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 and MW2010-03-02 where the medicinal product regimen included recommended preventive analgesia as routinely practiced for extensive dressing changes in burn patients (see section 4.2), pain was reported in 4.0% of patients treated with medicinal product, and in 3.8% of the control patients treated according to SOC.

In early studies where analgesia was provided in medicinal product-treated patients on an on-demand basis, pain was reported in 23.4% of patients treated with medicinal product and in 5.7% in the SOC group.

Wound infection

In pooled studies with routine antibacterial soaking of the treatment area before and after medicinal product application (studies MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 and MW2010-03-02 studies), the incidence of wound infection was 5.4% in the medicinal product group and 8.1% in the standard of care group.

In pooled studies which were conducted before implementation of routine antibacterial soaking of the treatment area (studies MW2001-10-03 and MW2002-04-01), The incidence of wound infection was 7.8% in the medicinal product group and 0% in the standard of care group.

Wound complications

Wound complications reported include the following: wound deepening, wound desiccation, wound re-opening, graft loss/ graft failure, and local intradermal haematoma.

In pooled phase 2 and 3 studies (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03, and MW2010-03-02) including 300 patients treated with NexoBrid and 195 patients treated with SOC, the following incidence was reported: wound complication 3% in the NexoBrid treated patients and 1.5% in patients treated with SOC, skin graft loss/graft failure 3% in the patients treated with NexoBrid and in 2.5% in patients treated with SOC, wound decomposition 1% in both the NexoBrid and SOC treated patients, local intradermal hematoma 0.7% in NexoBrid treated patients and none in the SOC treated patients.

Tachycardia

In pooled phase 2 and 3 studies (MW2001-10-03, MW2002-04-01, MW2004-11-02, MW2005-10-05, MW2008-09-03 and MW2010-03-02) 2.7% of patients experienced tachycardia in temporal proximity to

NexoBrid treatment. Alternative causes of tachycardia (e.g. the general burn condition, procedures causing pain, fever and dehydration) should be considered.

Paediatric population

There is only limited safety data from the use in the paediatric population. From these data it is expected that the overall safety profile in children 4 years of age and older and in adolescents is similar to the profile in adults. This medicinal product is not indicated for use in patients younger than 18 years (see section 4.2).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#)

4.9 Overdose

Treatment with concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain prepared in a powder:gel ratio of 1:5 (0.16g per g of mixed gel) in patients with deep partial- and/or full-thickness burns within the framework of a clinical study did not result in significantly different safety findings when compared to treatment with concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain prepared in a powder:gel ratio of 1:10 (0.09 g per 1g of mixed gel).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Preparations for treatment of wounds and ulcers, proteolytic enzymes; ATC code: D03BA03.

Mechanism of action

The mixture of enzymes in this medicinal product dissolves burn wound eschar. The specific components responsible for this effect have not been identified. The major constituent is stem bromelain.

Clinical efficacy and safety

During clinical development, a total of 467 patients were treated with the concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain.

DETECT study (MW2010-03-02)- (Phase 3b)

This study is a multi-center, multi-national, assessor-blinded, randomised, controlled, three-arm study aimed at demonstrating superiority of this medicinal product treatment over Gel Vehicle (placebo) control and standard of care (SOC) treatment, in hospitalised adult subjects with DPT and/or FT thermal burn of >3% TBSA and total burn wounds of no more than 30% TBSA. The mean % TBSA of Target Wound TWs was about 6%.

The analyses were planned in stages: First analysis was performed at the end of the Acute Phase (from baseline until 3 months had passed from last patient reached complete wounds closure) and second analysis was performed after the last patient reached the 12 months follow-up visit.

A total of 175 subjects were randomised (Intend to Treat cohort) in a 3:3:1 ratio (this medicinal product:SOC: Gel Vehicle), and 169 subjects were treated. Patients in the SOC treatment arm were treated with surgical and/or non-surgical SOC as per the investigators' discretion.

Overall subject demographics and wound baseline characteristics were comparable across the study arms. The age range in the group treated with this medicinal product was 18 to 75 years, 18 to 72 years in the SOC group and 18 to 70 years in the Gel Vehicle group. Sixteen patients ≥ 65 years old (9,1%) were included in the study. Seven (7) (9.3%) patients in the medicinal product arm, 5 (6.7%) patients in the SOC arm, and 4 (16%) patients in the gel vehicle arm. Mean age in all 3 arms was 41 years, and 65%, 79%, and 60% of subjects were male in the medicinal product, SOC and Gel Vehicle (placebo) arms, respectively. Target Wound (TW) was the burn area to be treated (Eschar Removal) with NexoBrid, SOC or Gel Vehicle. On a patient level, the mean % TBSA of TWs was 6.28% for patients in the medicinal product treatment arm, 5.91% in SOC, and 6.53% in Gel Vehicle (average of 1.7 TWs per subject).

Primary endpoint was incidence of complete (>95%) eschar removal as compared with Gel Vehicle. Secondary endpoints included time to complete eschar removal, reduction in surgical burden, and debridement related blood loss as compared to SOC. Time to complete wound closure, long term cosmesis and function measures by the Modified Vancouver Scar Scale (MVSS) after the 12 months follow-up period were analysed as safety endpoints.

Incidence of Complete Eschar Removal in the DETECT Study

	NexoBrid (ER/N)	Gel Vehicle (ER/N)	P-value
Incidence of complete eschar removal	93.3% (70/75)	4.0% (1/25)	p < 0.0001

ER=Eschar removal

Compared to SOC, the medicinal product resulted in significant reductions in the incidence of surgical eschar removal (tangential/minor/avulsion/Versajet and/or dermabrasion excision), time to complete eschar removal, and actual blood loss related to eschar removal, as shown below. Similar efficacy of eschar removal was observed in the elderly population.

Incidence of surgical eschar excision, time to complete eschar removal, and blood loss in the DETECT study

	NexoBrid (N=75)	Standard of Care (N=75)	P-value
Incidence of surgical excision (number of subjects)	4.0% (3)	72.0% (54)	p < 0.0001
Median time to complete eschar removal	1.0 days	3.8 days	p < 0.0001
Blood loss related to eschar removal ^a	14.2 \pm 512.4 mL	814.5 \pm 1020.3 mL	p < 0.0001

^a Actual Blood Loss calculated using the method described in McCullough 2004: $ABL =$

$$\frac{EBV * (Hb_{before} - Hb_{after})}{(Hb_{before} + Hb_{after}) / 2} + V_{WB} + \frac{5}{3} V_{PC}$$

EBV= Estimated blood volume is assumed 70 cm³/kg*weight (kg); (Hb_{before}- Hb_{after}) = Change in Hb during the eschar removal process; V_{WB}= Volume [mL] of whole blood transfused during the eschar removal process; V_{PC}= Volume [mL] of packed red blood cells transfused during the eschar removal process.

Long-term data (12 months)

The Phase 3 trial (DETECT) included long-term follow up to assess cosmesis and function. At 12 months, scar assessment using the Modified Vancouver Scar Score (MVSS) demonstrated comparable outcomes between the medicinal product, SOC, and Gel Vehicle, with mean scores of 3.70, 5.08, and 5.63,

respectively. Statistical analyses indicated non-inferiority (pre-defined NI margin of 1.9 points) of the medicinal product treatment compared to SOC ($p < 0.0027$).

Functionality and quality of life (QOL) measurements at 12 months were similar across treatment groups. The mean Lower Extremity Functional Scale (LEFS) scores were similar between the medicinal product and SOC (and slightly lower with Gel Vehicle). The mean QuickDASH scores were similar between SOC and Gel Vehicle and slightly lower with the medicinal product. The results of range of motion (ROM) evaluations were similar for the medicinal product and SOC, with a higher percentage of patients with abnormal ROM scores in the Gel Vehicle group. Long-term QOL, as measured by EQ-5D VAS (visual analogue scale) and Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B), was similar among treatment arms.

Cardiac safety:

In a cardiac safety sub study, the ECGs of up to 150 patients were used to evaluate potential effects of this medicinal product on ECG parameters. The study showed no clear effect of this medicinal product on heart rate, PR interval, QRS duration (cardiac depolarisation), and cardiac repolarisation (QTc). There were no new clinically relevant morphological ECG changes demonstrating a signal of concern

Study MW2004-02-11 (Phase 3)

This was a randomised, multi-centre, multi-national, open-label, confirmatory phase 3 study evaluating this medicinal product compared to SOC in hospitalised patients with deep partial- and/or full-thickness thermal burns of 5 to 30% TBSA, but with total burn wounds of no more than 30% TBSA. The mean TW area treated in % TBSA was 5.1 ± 3.5 for this medicinal product and 5.2 ± 3.4 for SOC.

Standard of care consisted of primary surgical excision and/or nonsurgical debridement using topical medicinal products to induce maceration and autolysis of eschar according to each study site's standard practice.

The age range in the group treated with the medicinal product was 4.4 to 55.7 years. The age range in the SOC group was 5.1 to 55.7 years.

The efficacy of eschar removal was evaluated by determining the percentage of wound area left with eschar that required further removal by excision or dermabrasion, and the percentage of wounds requiring such surgical removal.

The effect on the timing of eschar removal was evaluated in patients with successful eschar removal (with at least 90% eschar removal in all wounds of a patient combined), by determining the time from injury as well as from informed consent to successful removal.

The co-primary endpoints for the efficacy analysis were:

- the percentage of deep partial thickness wounds requiring excision or dermabrasion, and
- the percentage of deep partial thickness wounds autografted.

The second co-primary endpoint can only be evaluated for deep partial-thickness wounds without full-thickness areas because full-thickness burns always require grafting.

Efficacy data generated in this study for all age groups combined as well as from a subgroup analysis for children and adolescents are summarised below.

	NexoBrid	SOC	p-value
Deep partial-thickness wounds requiring excision/dermabrasion (surgery)			
Number of wounds	106	88	
% of wounds requiring surgery	15.1%	62.5%	<0.0001
% of wound area excised or dermabraded ¹ (mean \pm SD)	$5.5\% \pm 14.6$	$52.0\% \pm 44.5$	<0.0001
Deep partial-thickness wounds autografted*			
Number of wounds	106	88	
% of wounds autografted	17.9%	34.1%	0.0099

% of wound area autografted (mean ± SD)	8.4% ± 21.3	21.5% ± 34.8	0.0054
Deep partial- and/or full-thickness wounds requiring excision/dermabrasion (surgery)			
Number of wounds	163	170	
% of wounds requiring surgery	24.5%	70.0%	<0.0001
% of wound area excised or dermabraded ¹ (mean ± SD)	13.1% ± 26.9	56.7% ± 43.3	<0.0001
Time to complete wound closure (time from ICF**)			
Number of patients ²	70	78	
Days to closure of last wound (mean ± SD)	36.2 ± 18.5	28.8 ± 15.6	0.0185
Time to successful eschar removal			
Number of patients	67	73	
Days (mean ± SD) from injury	2.2 ± 1.4	8.7 ± 5.7	<0.0001
Days (mean ± SD) from consent	0.8 ± 0.8	6.7 ± 5.8	<0.0001
Patients not reported to have successful eschar removal	7	8	

¹ Measured at first session, if there was more than one surgery session.

² All randomised patients for whom data for complete wound closure were available.

*The endpoint can only be evaluated for deep partial-thickness wounds without full-thickness areas because full-thickness burns always require grafting.

** Informed Consent Form

Long-term data

A multi-center, non-interventional, assessor-blinded study (MW2012-01-02) evaluated the long-term scar formation and quality of life in adults and children who participated in study MW2004-11-02.

A total of 89 subjects were enrolled into the study including 72 adults (>18) and 17 pediatric subjects. Comparison of baseline characteristics between subjects enrolled into MW2012-01-02 and non-enrolled subjects indicated that the enrolled population is representative of the MW-2004-11-02 study population.

Scar assessment at 2-5 years using the MVSS demonstrated comparable outcomes between study groups with the mean total overall score of 3.12 and 3.38 for the medicinal product and SOC, respectively (p=0.88).

QOL was assessed in adults using the SF-36 questionnaire. Mean scores for the various parameters were similar in the medicinal product compared to SOC group. The overall physical component score (51.1 and 51.3, respectively) and the overall mental component score (51.8 vs. 49.1, respectively) were comparable between the medicinal product and SOC groups.

Paediatric population

Efficacy data generated in study MW2004-11-02 from a subgroup analysis for children and adolescents are summarised below. The available data are limited and this medicinal product should not be used in patients younger than 18 years.

	NexoBrid	SOC	p-value
Deep partial-thickness wounds requiring excision/dermabrasion (surgery)			
Number of wounds	23	22	
% of wounds requiring surgery	21.7%	68.2%	0.0017
% of wound area excised or dermabraded ¹ (mean ± SD)	7.3% ± 15.7%	64.9% ± 46.4%	<0.0001
Deep partial-thickness wounds autografted*			
Number of wounds	23	22	
% of wounds autografted	21.7%	31.8%	0.4447

% of wound area autografted (mean ± SD)	6.1% ± 14.7%	24.5% ± 40.6%	0.0754
Deep partial- and/or full-thickness wounds requiring excision/dermabrasion (surgery)			
Number of wounds	29	41	
% of wounds requiring surgery	20.7%	78%	<0.0001
% of wound area excised or dermabraded ¹ (mean ± SD)	7.9% ± 17.6%	73.3% ± 41.1%	<0.0001
Time to complete wound closure (time from ICF**)			
Number of patients ²	14	15	
Days to closure of last wound (mean ± SD)	29.9 ± 14.3	32.1 ± 18.9	0.6075
Time to successful eschar removal			
Number of patients	14	15	
Days (mean ± SD) from injury	1.9 ± 0.8	8.1 ± 6.3	<0.0001
Days (mean ± SD) from consent	0.9 ± 0.7	6.5 ± 5.9	<0.0001
Patients not reported to have successful eschar removal	0	1	

¹ Measured at first session, if there was more than one surgery session.

² All randomised patients for whom data for complete wound closure were available.

*The endpoint can only be evaluated for deep partial-thickness wounds without full-thickness areas because full-thickness burns always require grafting.

** Informed Consent Form

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with this medicinal product in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of burns of external body surface (see section 4.2 for information on paediatric use).

Pooled phase 3 studies (studies MW2010-03-02 and MW2004-02-11)

Analysis of wound-closure data

In the DETECT (MW2010-03-02) study, measured mean time to complete wound closure was 29.35 days [SD 19.33] and 27.77 days [SD 19.83] SOC for the medicinal product and SOC treatment arms, respectively (estimated median time: 27 days medicinal product vs. 28 days SOC Non-inferiority = (7 day non-inferiority margin) of NexoBrid treatment arm compared to SOC was established (p=0.0003).

Results from pooled wound closure data from both phase 3 studies supported the non-inferiority of the medicinal product compared with SOC based on a 7-day non-inferiority margin. Based on pooled data from the DETECT study and study MW2004-02-11, time to complete wound closure was slightly longer in the medicinal product group than in the SOC group, when calculated using actual data (mean 31.7 days medicinal product vs 29.8 days SOC) or estimated by the Kaplan-Meier method (median 30.0 days vs 25.0 days). Time to complete wound closure was less than 7 days longer with this medicinal product than with SOC (p for non-inferiority=0.0006).

Serious adverse events

Pooled analysis from phase 3 studies (studies MW2010-03-02 and MW2004-02-11) showed that the percentages of patients who experienced serious TEAEs were similar (<2% difference) in the medicinal product (8.5%; 15/177) and SOC (6.7%; 10/149) groups.

Serious TEAEs were most frequently reported within the system organ class of Infections and Infestations for both the medicinal product (2.8%) and SOC (2.7%) groups.

Only 2 events occurred in more than 1 patient (sepsis occurred in 3 patients in the medicinal product group and 1 patient in the SOC group, bacterial wound infection occurred in 2 patients in the medicinal product group and wound infection occurred in one patient in the SOC group).

Sepsis and bacteraemia related adverse events (serious and non-serious) were reported in similar incidence rate in medicinal product and SOC groups: 2.8% in the medicinal product and 2% in the SOC group.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Exploratory pharmacokinetic analyses were performed in a subset of NexoBrid patients who participated in study MW2008-09-03 and study MW2010-03-02 (DETECT), using the same bioanalytical method. The analyses were performed on serum NexoBrid concentration versus time data and number of treatment applications.

Following topical administration of this medicinal product, evidence of systemic serum exposure was observed in all patients. In general, it appears to be rapidly absorbed, with a median T_{max} value of 4.0 hours (duration of treatment application). NexoBrid exposure was observed with quantifiable serum concentrations through 48 hours post dose administration. When evaluated, a majority of patients had no quantifiable concentrations after 72 hours.

Exposure results from MW2008-09-03 and MW2010-03-02 studies are listed in the table below. Not all patients had values beyond 4 hours, as such the AUC_{last} values for some patients only cover 4 hours of exposure versus 48 hours of exposure for other patients. In both PK studies there was a statistically significant correlation between serum C_{max} and AUC_{0-4} values versus dose or %TBSA, suggesting a dose / treatment area dependent increase in exposure. The depth of the medicinal product treated-wound has negligible impact on systemic exposure.

Summary of PK parameters* measured in all patients from studies MW2008-09-03 and MW2010-03-02

Study ID	N	T_{max} Median (range) (h)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max}/Dose$ (ng/mL/g)	AUC_{0-4} (h*ng/mL)	$AUC_{0-4}/Dose$ (h*ng/mL/g)	AUC_{last} (h*ng/mL)	$AUC_{last}/Dose$ (h*ng/mL/g)
Study MW2008-09-03								
	13	4.0 (0.50 - 4.1)	800±640	44.7±36.6	1930±648 ^a	103±48.8 ^a	2760±2870	149±147
Study MW2010-03-02								
	21	4.0 (0.50 - 12)	200±184 (Min=30.7) (Max=830)	16.4±11.9	516±546	39.8±29.7	2500±2330	215±202

*Values are reported as Mean ± SD, with the exception of T_{max} , which is reported as Median (Min-Max).

AUC_{last} =area under the curve until last measurable time-point, AUC_{0-4} =area under the concentration-time curve from time zero to time 4h, C_{max} =maximum observed concentration, T_{max} =time at which the maximum concentration was observed

Distribution

According to a literature report, in plasma, approximately 50% of bromelain binds to the human plasma antiproteinasases α_2 -macroglobulin and α_1 -antichymotrypsin.

Elimination

The mean elimination half-life values ranged between 12 and 17 hours, supporting the decreased presence of this medicinal product in serum at 72 hours post treatment.

Paediatric population

Pharmacokinetic parameters and the extent of absorption have not been studied in children.

5.3 Preclinical safety data

This medicinal product did not cause significant irritation when applied to intact mini-pig skin but caused severe irritation and pain when applied to damaged (abraded) skin.

A single intravenous infusion of a solution prepared from NexoBrid powder in the mini-pig was well tolerated at dose levels of up to 12 mg/kg (achieving plasma levels 2.5fold of the human plasma level after application of the clinical proposed dose to 15% TBSA) but higher doses were overtly toxic, causing haemorrhage in several tissues. Repeated intravenous injections of doses up to 12 mg/kg every third day in the mini-pig were well tolerated for the first three injections but severe clinical signs of toxicity (e.g. haemorrhages in several organs) were observed following the remaining three injections. Such effects could still be seen after the recovery period of 2 weeks.

In embryo-foetal development studies in rats and rabbits, intravenously administered this medicinal product revealed no evidence of indirect and direct toxicity to the developing embryo/foetus. However, maternal exposure levels were considerably lower than those maximally reported in clinical setting (10–500 times lower than human AUC, 3–50 times lower than the human C_{max}). Since this medicinal product was poorly tolerated by the parent animals, these studies are not considered relevant for human risk assessment. NexoBrid showed no genotoxic activity when investigated in the standard set of *in vitro* and *in vivo* studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Ammonium sulphate
Acetic acid

Gel

Carbomer 980
disodium phosphate anhydrous
Sodium hydroxide
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years.

From a microbiological point of view and as the enzymatic activity of the product decreases progressively following mixing, the reconstituted product should be used immediately after preparation (within 15 minutes).

6.4 Special precautions for storage

Store and transport refrigerated (2°C-8°C).

Store upright to keep the gel at the bottom of the bottle and in the original package to protect from light.

Do not freeze.

6.7 Nature and contents of container

5 g powder in a vial (glass type II) sealed with a rubber (bromobutyl), stopper and covered with a cap (aluminium), and 50 g gel in a bottle (borosilicate, glass type I), sealed with a rubber stopper and covered with a screw cap (tamper-proof polypropylene).

Pack size of 1 vial of powder and 1 bottle of gel.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

There are reports of occupational exposure to bromelain leading to sensitisation. Sensitisation may have occurred due to inhalation of bromelain powder. Allergic reactions to bromelain include anaphylactic reactions and other immediate-type reactions with manifestations such as bronchospasm, angioedema, urticaria, and mucosal and gastrointestinal reactions. When mixing this medicinal product powder with the gel, appropriate handling, including wearing of gloves and protective clothing as well as eye shielding glasses and a surgical mask, is required (see section 4.4). The powder should not be inhaled, see section 4.2.

Accidental eye exposure must be avoided. In case of eye exposure, exposed eyes must be irrigated with copious amounts of water for at least 15 minutes. In case of skin exposure, this medicinal product must be rinsed off with water.

Gel preparation (mixing powder with gel)

- The powder and gel are sterile. An aseptic technique must be used when mixing the powder with the gel.
- The powder vial must be opened by carefully tearing off the aluminium cap and removing the rubber stopper.
- When opening the gel bottle, it must be confirmed that the tamper-evident ring is separating from the bottle's cap. If the tamper-evident ring was already separated from the cap before opening, the gel bottle must be discarded and another, new gel bottle used.
- The powder is then transferred into the corresponding gel bottle.
- Powder and gel must be mixed thoroughly until a uniform, slightly tan to slightly brown mixture is obtained. This usually requires mixing the powder and the gel for 1 to 2 minutes.
- The gel should be prepared at the patient's bedside.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MediWound Germany GmbH
Hans-Sachs-Strasse 100
65428 Rüsselsheim
Germany
e-mail: info@mediwound.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/803/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18.12.2012

Date of latest renewal: 10.11.2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1. 同種同効品一覧表

本剤と類似した効能・効果、用法・用量を有する薬剤は現在存在しない。

最新の添付文書を参照すること。

1. 添付文書（案）

2022年 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

872699

貯法：2～8℃に保存
有効期間：3年

壊死組織除去剤

ネキソブリッド®外用ゲル 5g

NexoBrid® gel

処方箋医薬品

（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	
販売開始	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は凍結乾燥品（5g）と混合用ゲル（50g）からなる。

〈凍結乾燥品〉

有効成分	1瓶（5.2g ^{注1）} 中パイナップル茎搾汁精製物 ^{注2）} 4.3g（タンパク質含量）
添加剤	氷酢酸、硫酸アンモニウム

注1）調製時及び塗布時の損失を考慮し、過量充填されている。

注2）パイナップル茎に含有の酵素やその他の成分を精製及び濃縮したもの。

〈混合用ゲル〉

添加剤	カルボキシビニルポリマー、無水リン酸水素二ナトリウム、pH調節剤
-----	----------------------------------

3.2 製剤の性状

性状	〈凍結乾燥品〉帯黄白色～淡黄褐色の粉末又は塊（無菌製剤） 〈混合用ゲル〉無色透明のゲル（無菌製剤）
----	--

4. 効能又は効果

深達性II度又はIII度熱傷における壊死組織の除去

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 電撃傷又は化学熱傷の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 5.2 生殖器及び会陰部にある熱傷に対する臨床試験は実施していない。

6. 用法及び用量

混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加えて混合し、本剤を調製する。本剤を熱傷創に適量塗布し、4時間後に除去する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 塗布量は、熱傷創450cm²あたり本剤55g（5gの凍結乾燥品と50gの混合用ゲルを混合したもの）を目安とすること。
- 7.2 1回あたりの最大塗布面積は体表面積の15%を目安とすること。本剤を塗布する熱傷創が体表面積の15%を超える場合は、2回に分けて塗布すること。なお、臨床試験の最大塗布面積は、合計で体表面積の30%までである。
- 7.3 効果が不十分な場合、同部位への塗布は2回までとすること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[11.1.1参照]
- 8.2 本剤の塗布前及び除去前に疼痛管理を行うこと。[14.2.3、14.2.4参照]
- 8.3 創傷感染を防ぐため、必要に応じて、本剤除去後に消毒薬を浸したガーゼ等で熱傷創を被覆すること。[14.2.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験のうち、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に

関する試験は実施していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
銀又はヨウ素を含有する薬剤や被覆材（硝酸銀、スルファジアジン銀、ポビドンヨード又は銀含有被覆材等） [14.2.1 参照]	本剤の壊死組織除去作用が減弱するとの報告があるため、本剤塗布前にこれらを使用した場合は、これらを除去してから本剤を塗布すること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、使用中止、本剤の除去等の適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

発疹、紅斑、血圧低下、頻脈等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.2 その他の副作用

	1～5%未満
適用部位	疼痛、そう痒症、皮下血腫
その他	発熱、頻脈

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他剤と混ぜないこと。

14.1.2 調製は次の手順で行うこと。

- (1) 凍結乾燥品の容器の蓋を取る。アルミニウムキャップを外し、ゴム栓を外す。
- (2) 混合用ゲルの容器のスクリュウキャップを外し、ゴム栓を外す。
- (3) 混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加え、凍結乾燥品と混合用ゲルが均一になるように1～2分程度かけて混合し、本剤を調製する。

14.1.3 調製後 15 分以内に熱傷創に塗布すること。

14.1.4 未使用の残った薬剤は保存せず廃棄すること。

14.2 薬剤塗布時の注意

14.2.1 熱傷創の洗浄

熱傷創を十分に洗浄し、水疱（表皮ケラチン層）を除去する。このとき、外用薬等を使用していた場合にはこれらも除去する。炭化した III 度の熱傷創では炭化した表皮を十分に擦り取る。[10.2 参照]

14.2.2 塗布の前処置

十分に洗浄した熱傷創を浸軟させるため、生理食塩液又は消毒薬（0.05%クロルヘキシジン等）を浸したガーゼ及び包帯等で熱傷創を被覆し、2 時間程度静置する。その間は、熱傷創の乾燥を避けるため、必要に応じてガーゼ及び包帯等に生理食塩液又は消毒薬を追加する。ガーゼ及び包帯等を除去する際、可能な限り水疱を取り除く。

14.2.3 塗布時

- (1) 本剤塗布時に疼痛を生じる可能性があるため、塗布開始前に、疼痛管理を開始する。[8.2 参照]
- (2) 熱傷創の周囲外側にワセリン軟膏を厚めに塗布して熱傷創との境界を作る。この時、ワセリン軟膏が壊死組織に付着しないように注意する。
- (3) 調製後の本剤を熱傷創全体に塗布する。1 回あたりの塗布面積は体表面積の 15%までを目安とする。
- (4) 本剤を塗布した熱傷創を閉鎖性被覆材（フィルム材等）で被覆する。その上を柔らかい厚めの被覆材等で緩めに覆い、包帯等で固定する。
- (5) 塗布後、約 4 時間静置する。この間は可能な限り身体を動かさず、被覆部も極力動かさないようにする。

14.2.4 除去時

- (1) 被覆材を除去する前に、疼痛管理を行う。[8.2 参照]
- (2) 被覆材除去後、熱傷創周囲のワセリン軟膏及び分解した壊死組織を本剤ごと擦り取って除去し、滅菌ガーゼ等で熱傷創を十分に拭く。
- (3) 創傷感染を防ぐため、必要に応じて、消毒薬（0.05%クロルヘキシジン等）を浸したガーゼ及び包帯等で熱傷創を被覆し、2 時間程度静置する。[8.3 参照]

14.2.5 眼に入れないこと。顔面等の熱傷創で眼に接触する可能性がある場合には、薬剤が眼に入らないように保護すること。誤って眼に入った場合は、直ちに水で洗い流す

こと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ブタを用いた単回及び反復静脈内投与毒性試験で血液凝固パラメータの変化及び出血傾向が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

深達性 II 度又は III 度熱傷の日本人患者（15 歳以上）の熱傷創に本剤を塗布したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	T _{1/2} ^{注)} (h)
1 回投与 (n=29)	4.0 (2.0, 12)	330± 328	796± 729	4840± 4240	18±3.5

平均値±標準偏差 [T_{max} は中央値（最小値，最大値）]

注) n=14

16.5 排泄

本剤はタンパク質製剤であり、代謝時にペプチドやアミノ酸に分解され、消失すると考えられる。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験

深達性 II 度又は III 度熱傷患者（0 歳以上）の熱傷創に本剤を塗布（1 製剤あたり、15 歳以上には体表面積の 2.5% の熱傷創に対して塗布、15 歳未満には熱傷創の面積 450cm² に対して塗布）し、約 4 時間後に本剤を除去した非盲検非対照試験の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目（壊死組織が完全除去^{注)}された被験者の割合）は 88.6%（31/35 例、95% 信頼区間：74.05 - 95.46）であり、95% 信頼区間の下限値が事前に定めた目標値

（20%）を上回ったことから、本剤の有効性が示された。

創閉鎖後 3 ヶ月までの副作用発現頻度は 20.0%（7/35 例）であり、副作用の内訳は、適用部位疼痛 11.4%（4/35 例）、貧血、発熱、血中 CK 増加 各 2.9%（1/35 例）であった¹⁾。

17.1.2 海外第 III 相検証的試験

深達性 II 度又は III 度熱傷患者（18 歳以上）の熱傷創に本剤又は混合用ゲルを塗布

（1 製剤あたり、体表面積の 2.5% の熱傷創に対して塗布）し、約 4 時間後に本剤又は混合用ゲルを除去した結果は以下のとおりであった。

主要評価項目（壊死組織が完全除去^{注)}された被験者の割合）は本剤群 93.33%（70/75 例）で、混合用ゲル群 4.00%（1/25 例）よりも統計学的に有意に高かった（オッズ比：288.3、95% 信頼区間：35.5 - 13984.4）。

創閉鎖後 3 ヶ月までの副作用発現頻度は本剤群で 11.7%（9/77 例）であり、主な副作用は、頻脈 3.9%（3/77 例）、皮下血腫及びそう痒症 各 2.6%（2/77 例）であった。また、創閉鎖後 3 ヶ月から 12 ヶ月での副作用発現頻度は本剤群で 2.6%（2/77 例）であり、副作用の内訳は、毛包炎及びそう痒症 各 1.3%（1/77 例）であった²⁾。

注) 海外第 III 相検証的試験では、「壊死組織除去の完了及び創閉鎖に向けた治療を開始する状態」と定義し、この状態の判断基準として「壊死組織除去面積割合 95% 以上」を用いた。国内第 III 相試験でも同様に、「壊死組織除去面積割合が 95% 以上、かつ追加の壊死組織除去が必要なく、創閉鎖に向けた治療を開始できる状態」と定義した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タンパク質分解作用を示し、壊死組織の分解及び除去に働く。

18.2 壊死組織除去作用

18.2.1 ブタ熱傷モデルにおいて壊死組織除去作用を示した³⁾ (*in vivo*)。

18.2.2 ブタ熱傷モデルにおいて本剤の組織除去作用は壊死組織に選択的であり、壊死組織の下層にある真皮、熱傷を受けていない皮膚は構造的に損傷を受けないことが示された³⁾ (*in vivo*)。

18.2.3 マウス熱傷モデルにおいて壊死組織除去作用を示した。また、本剤で壊死組織を除去した熱傷創において、bFGF 投与による創傷治癒促進作用が認められた³⁾ (*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

有効成分：パイナップル茎搾汁精製物

基原：パイナップル *Ananas comosus* [L.] Merr.

の茎の搾汁から得たタンパク質分解酵素の混合物

20. 取扱い上の注意

- 20.1 光の影響を防ぐために本剤は外箱に入れた状態で保存すること。
- 20.2 正立した状態で保存すること。
- 20.3 凍結を避けること。

22. 包装

5g×1 瓶（混合用ゲル 1 瓶添付）

23. 主要文献

- 1) KMW-1-02 試験（CTD2.7.6.9）
- 2) MW2010-03-02 試験（CTD2.7.6.4）
- 3) 薬理試験（CTD2.6.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650
東京都文京区本駒込二丁目 28 番 8 号
フリーダイヤル 0120-519-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込二丁目 28 番 8 号

2. 効能又は効果（案）、用法及び用量（案）、使用上の注意（案）及びその設定根拠

2.1 効能又は効果（案）の設定根拠

1. 効能又は効果（案）

深達性 II 度又は III 度熱傷における壊死組織の除去

2. 設定の根拠

(1) 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）

熱傷面積 3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者（18 歳以上）を対象として、本剤の有効性を混合用ゲルと比較し評価した。また、本剤の有効性及び安全性を標準治療（外科的壊死組織除去又は非外科的壊死組織除去）と比較し評価した（ランダム化、評価者盲検、多施設共同）。本試験では、本剤群、混合用ゲル群又は標準治療群にランダムに割り当てられた深達性 II 度又は III 度熱傷を有する被験者 175 例（本剤群 75 例、混合用ゲル群 25 例、標準治療群 75 例）を FAS（Full Analysis Set）とし、有効性を評価した。標準治療群に割り当てられた 2 例の被験者は、実際には本剤による治療を受けた。これらの被験者は、FAS では標準治療群、安全性解析集団では本剤群に含めた。

有効性について、主要評価項目「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、本剤群 93.33%（70/75 例）、混合用ゲル群 4.00%（1/25 例）であり、混合用ゲル群と比較して本剤群で統計学的に有意に高く（オッズ比：288.281、95%信頼区間：35.549 - 13984.356、Fisher の直接確率検定：p 値 < 0.0001）、本剤の有効性（壊死組織除去作用）が示された。また、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は、本剤群で 4.0%（3/75 例）、標準治療群で 72.0%（54/75 例）であり、本剤群は標準治療群よりも統計学的に有意に低かった（オッズ比：0.011、95%信頼区間：0.003 - 0.044、Wald Chi-Square 検定：p 値 < 0.0001）。ランダム化から壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定による中央値は、本剤群で 1.02 日、標準治療群で 3.83 日であり、本剤群は標準治療群よりも統計学的に有意に短かった（一般化 Wilcoxon-Gehan 検定：p 値 < 0.0001）。被験者レベルでの出血量の平均値±標準偏差は、本剤群で 14.17 ± 512.40 mL、標準治療群で 814.51 ± 1020.32 mL であり、本剤群は標準治療群よりも統計学的に有意に少なかった（Wilcoxon 検定：p 値 < 0.0001）。

安全性について、安全性評価項目「ランダム化から完全閉鎖までの期間」の Kaplan-Meier 推定による中央値は、本剤群 27.00 日、標準治療群 28.00 日であり、同程度であった。また、非劣性のマージンとして、標準治療群の優位性を 7 日と設定して解析に組み込んだ場合、本剤群の非劣性が確認された（p 値 = 0.0003）。更に、創閉鎖後 3 ヶ月までの副作用発現頻度は本剤群で 11.7%（9/77 例）であり、主な副作用は、頻脈 3.9%（3/77 例）、皮下血腫及びそう痒症 各 2.6%（2/77 例）であった。創閉鎖後 3 ヶ月から 12 ヶ月での副作用発現頻度は本剤群で 2.6%（2/77 例）であり、副作用の内訳は、毛包炎及びそう痒症 各 1.3%（1/77 例）であった。

(2) 国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）

熱傷面積 3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者（0 歳以上）を対象として、本剤の有効性及び安全性を非対照、非盲検の多施設共同試験で評価した。本剤の有効性及び安全性を日本人と外国人で比較するため、本試験の計画及び方法は MW2010-03-

02 試験と可能な限り類似させた。また、非対照としたことから、日本人での有効性を説明するために、MW2010-03-02 試験と同様に設定した主要評価項目「壊死組織が完全除去された被験者の割合」の 95%信頼区間の下限値が、海外臨床試験に基づいて試験計画時に定めた目標値（20%）を上回った場合に本剤の有効性が示されたと定義した。本試験では、本剤が塗布されたすべての被験者 35 例（15 歳以上：32 例、15 歳未満：3 例）を FAS とし、有効性を評価した。また、安全性解析対象集団（FAS と同じ集団）で安全性を評価した。

有効性について、主要評価項目の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は 88.6%（31/35 例、95%信頼区間：74.05 - 95.46）であり、95%信頼区間の下限値は事前に定めた目標値である 20%を上回ったことから、本剤の有効性（壊死組織除去作用）が示された。また、得られた結果は MW2010-03-02 試験の本剤群の割合と同程度であった。

安全性について、創閉鎖後 3 ヶ月までの副作用発現頻度は 20.0%（7/35 例）であり、副作用の内訳は、適用部位疼痛 11.4%（4/35 例）、貧血、発熱、血中 CK 増加 各 2.9%（1/35 例）であった。

以上の試験成績から、本剤の有効性が確認され、安全性の懸念事項もなかったことから、本剤の効能・効果（案）を「深達性 II 度又は III 度熱傷における壊死組織の除去」とした。

2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

1. 用法及び用量（案）

混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加えて混合し、本剤を調製する。本剤を熱傷創に適量塗布し、4 時間後に除去する。

2. 用法及び用量に関連する注意（案）

7.1 塗布量は、熱傷創 450cm²あたり本剤 55g（5g の凍結乾燥品と 50g の混合用ゲルを混合したもの）を目安とすること。

7.2 1 回あたりの最大塗布面積は体表面積の 15%を目安とすること。本剤を塗布する熱傷創が体表面積の 15%を超える場合は、2 回に分けて塗布すること。なお、臨床試験の最大塗布面積は、合計で体表面積の 30%までである。

7.3 効果が不十分な場合、同部位への塗布は 2 回までとすること。

3. 設定の根拠

(1) 欧州での承認用法・用量の根拠（2.5.4.9 項参照）

欧州での承認用法・用量は、ブタ熱傷モデルを用いた KMW-1 製剤の用量設定試験、イスラエルの熱傷患者を対象としたレトロスペクティブ研究（KMW-1 製剤の旧製剤を用いた後向き観察研究）及びその後実施された複数の臨床試験の成績に基づき設定された。熱傷創への塗布時間はレトロスペクティブ研究及びそれ以前に行われてきた臨床研究等で実績のあった 1 回 4 時間が設定され、すべての臨床試験で、熱傷創に塗布し 4 時間後に除去する用法とした。用量は、用量設定試験の MW2001-10-03 試験を除くすべての臨床試験で「2 g/%TBSA」とした。「2 g/%TBSA」は熱傷創の面積 1%TBSA あたり、凍結乾燥品 2 g を混合用ゲル 20 g に混合して全量塗布することを示しており、用法及び用量（案）と同じ用量である。以下に、欧州での承認用量の設定根拠となった非臨床試験及び臨床試験等の結

果を示す。

ブタ熱傷モデルを用いた用量設定試験では、KMW-1 製剤 3 用量 [1 g、2 g 及び 4 g/%TBSA (混合用ゲル 5 g 当たり KMW-1 凍結乾燥品 0.25 g、0.5 g 又は 1.0 g)] の壊死組織除去活性を評価した。その結果、2 g/%TBSA では製剤ロットに関わらず安定した壊死組織除去効果を示した。レトロスペクティブ研究では、Debridase [KMW-1 製剤の旧製剤 (2 g/%TBSA)] を使用した 70%TBSA 以下の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する成人及び小児患者を対象とした非盲検後向き観察研究を行った。その結果、Debridase を使用した被験者 154 例 [成人 (>= 16 歳) : 79 例、小児 (< 16 歳) : 75 例] の壊死組織除去面積割合の平均値は 91.8% であり、Debridase は高い壊死組織除去効果を有することが示された。MW2001-10-03 試験では、深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象として、それまでに行われてきたレトロスペクティブ研究を含む臨床研究等で使用実績のある旧製剤と同用量の KMW-1 製剤 (2 g/%TBSA) を中心とした高用量及び低用量を設定し、3 用量 (1 g、2 g、4 g/%TBSA) の有効性及び安全性を評価した。本試験では、レトロスペクティブ研究で壊死組織除去効果を有すると認識されていた旧製剤の用量 (2 g/%TBSA) が、KMW-1 製剤でも有効な用量であること及び他用量に比べて安全性の結果が大きく異なることを確認した。有効性では、壊死組織除去面積割合の平均値 (1 g 群 98.9%、2 g 群 100%、4 g 群 99.1%) は 3 群間で変わらず、いずれの群でも高い壊死組織除去効果が認められた。安全性では、3 用量の投与群間で差異はみられなかった。以上より、これまで用いられてきた 2 g/%TBSA が臨床推奨用量として適切と判断した。以降の臨床試験では 2 g/%TBSA を KMW-1 製剤の用量として設定し、海外第 II 相探索的試験 (MW2002-04-01 試験及び MW2005-10-05 試験) 及び海外第 III 相検証的試験 (MW2004-11-02 試験) で、KMW-1 製剤 2 g/%TBSA の有効性が確認され、安全性は特筆すべき懸念事項がないことが確認された。

(2) 海外第 III 相検証的試験及び国内第 III 相試験の結果

海外第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験) 及び国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験) では、欧州の承認用法・用量と同じ以下の用法・用量で実施した。

海外第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験)	国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験)
KMW-1 製剤は KMW-1 凍結乾燥品 2 g 又は 5 g を、それぞれ 20 g 又は 50 g の混合用ゲル (1 : 10 の割合) と混和し、1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g の用量で熱傷創に塗布する。閉鎖性被覆材で 4 時間被覆した後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。1 回の処置で 15%TBSA を超える領域には塗布せず、15%TBSA を超える場合は処置を 2 回に分ける。1 回目の塗布で壊死組織が完全に除去されていないが、壊死組織除去面積割合が 50% 以上であった場合、再度塗布することができる (最大で 2 回)	KMW-1 製剤は用時 KMW-1 凍結乾燥品 1 ボトル (5 g) と混合用ゲル 1 ボトル (50 g) を混合して調製する。15 歳以上には対象創の面積 2.5%TBSA に対して、15 歳未満には対象創の面積 450 cm ² に対して、KMW-1 製剤 1 ボトル全量を 4 時間塗布する。1 回当たりの最大塗布面積は 15%TBSA とし、面積の合計が 15%TBSA を超える場合は 2 回に分けて塗布する。初回塗布で壊死組織が完全に除去されていないが、壊死組織除去面積割合が 50% 以上であった場合、同一の対象創に 2 回目の塗布を実施する。同一の対象創への塗布は最大 2 回とする

2.1 項に示したとおり、両試験において本剤の有効性が示され、安全性の懸念事項もなかったことから、本剤の用法 (案) を「混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加えて混合し、本剤を調製する。本剤を熱傷創に適量塗布し、4 時間後に除去する。」と設定した。

2.3 使用上の注意（案）の設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<ul style="list-style-type: none"> 本剤に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、過敏症の発現リスクが高まることが予想されるため
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 電撃傷又は化学熱傷の患者を対象とした臨床試験は実施していない。 5.2 生殖器及び会陰部にある熱傷に対する臨床試験は実施していない。	<ul style="list-style-type: none"> これらの患者を対象とした臨床試験を実施していないため これらの熱傷を対象とした臨床試験を実施していないため
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 塗布量は、熱傷創 450cm ² あたり本剤 55g(5g の凍結乾燥品と 50g の混合用ゲルを混合したもの)を目安とすること。 7.2 1 回あたりの最大塗布面積は体表面積の 15%を目安とすること。本剤を塗布する熱傷創が体表面積の 15%を超える場合は、2 回に分けて塗布すること。なお、臨床試験の最大塗布面積は、合計で体表面積の 30% までである。 7.3 効果が不十分な場合、同部位への塗布は 2 回までとすること。	<ul style="list-style-type: none"> 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験の塗布量に合わせた 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験の塗布方法に合わせて 1 回あたりの最大塗布面積を明記した 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験の塗布方法に合わせて同部位への塗布回数を明記した
8 重要な基本的注意 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。 8.2 本剤の塗布前及び除去前に疼痛管理を行うこと。 8.3 創傷感染を防ぐため、必要に応じて、本剤除去後に消毒薬を浸したガーゼ等で熱傷創を被覆すること。	<ul style="list-style-type: none"> 本剤はタンパク質製剤であり、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため 本剤塗布時及び除去時に疼痛を生じる可能性があるため 創傷感染を防ぐため
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験のうち、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していないため。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施

使用上の注意（案）	設定の根拠						
<p>出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。</p>	<p>していないため</p>						
<p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験では授乳時の使用を検討していないため。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施しておらず、本剤の乳汁移行についても検討していないため 						
<p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="193 701 805 981"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>銀又はヨウ素を含む薬剤や被覆材（硝酸銀、スルファジアジン銀、ポビドンヨード又は銀含有被覆材等） [14.2.1 参照]</td> <td>本剤の壊死組織除去作用が減弱するとの報告があるため、本剤塗布前にこれらを使用した場合は、これら除去してから本剤を塗布すること。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	銀又はヨウ素を含む薬剤や被覆材（硝酸銀、スルファジアジン銀、ポビドンヨード又は銀含有被覆材等） [14.2.1 参照]	本剤の壊死組織除去作用が減弱するとの報告があるため、本剤塗布前にこれらを使用した場合は、これら除去してから本剤を塗布すること。	機序は不明である。	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の作用が減弱するとの報告があるため
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
銀又はヨウ素を含む薬剤や被覆材（硝酸銀、スルファジアジン銀、ポビドンヨード又は銀含有被覆材等） [14.2.1 参照]	本剤の壊死組織除去作用が減弱するとの報告があるため、本剤塗布前にこれらを使用した場合は、これら除去してから本剤を塗布すること。	機序は不明である。					
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、使用中止、本剤の除去等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）</p> <p>発疹、紅斑、血圧低下、頻脈等があらわれることがある。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="193 1469 568 1554"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>適用部位</td> <td>疼痛、そう痒症、皮下血腫</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱、頻脈</td> </tr> </tbody> </table>		1～5%未満	適用部位	疼痛、そう痒症、皮下血腫	その他	発熱、頻脈	<ul style="list-style-type: none"> 海外の製造販売後に本剤との関連性が否定できない重篤なアナフィラキシー反応が報告されているため 国内第 III 相試験及び海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）で認められた副作用について、その概要をまとめた
	1～5%未満						
適用部位	疼痛、そう痒症、皮下血腫						
その他	発熱、頻脈						
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 他剤と混ぜないこと。</p> <p>14.1.2 調製は次の手順で行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 凍結乾燥品の容器の蓋を取る。アルミニウムキャップを外し、ゴム栓を外す。 混合用ゲルの容器のスクリュウキャップを外し、ゴム栓を外す。 混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加え、凍結乾燥品と混合用ゲルが均一になるように 1～2 分程度かけて混合し、本剤を調製する。 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤を適切に使用するために、医療従事者に対し注意喚起すべきと考えられる事項を設定した 						

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>14.1.3 調製後 15 分以内に熱傷創に塗布すること。</p> <p>14.1.4 未使用の残った薬剤は保存せず廃棄すること。</p> <p>14.2 薬剤塗布時の注意</p> <p>14.2.1 熱傷創の洗浄 熱傷創を十分に洗浄し、水疱（表皮ケラチン層）を除去する。このとき、外用薬等を使用していた場合にはこれらも除去する。炭化した III 度の熱傷創では炭化した表皮を十分に擦り取る。</p> <p>14.2.2 塗布の前処置 十分に洗浄した熱傷創を浸軟させるため、生理食塩液又は消毒薬（0.05%クロルヘキシジン等）を浸したガーゼ及び包帯等で熱傷創を被覆し、2 時間程度静置する。その間は、熱傷創の乾燥を避けるため、必要に応じてガーゼ及び包帯等に生理食塩液又は消毒薬を追加する。ガーゼ及び包帯等を除去する際、可能な限り水疱を取り除く。</p> <p>14.2.3 塗布時</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤塗布時に疼痛を生じる可能性があるため、塗布開始前に、疼痛管理を開始する。 (2) 熱傷創の周囲外側にワセリン軟膏を厚めに塗布して熱傷創との境界を作る。この時、ワセリン軟膏が壊死組織に付着しないように注意する。 (3) 調製後の本剤を熱傷創全体に塗布する。1 回あたりの塗布面積は体表面積の 15% までを目安とする。 (4) 本剤を塗布した熱傷創を閉鎖性被覆材（フィルム材等）で被覆する。その上を柔らかい厚めの被覆材等で緩めに覆い、包帯等で固定する。 (5) 塗布後、約 4 時間静置する。この間は可能な限り身体を動かさず、被覆部も極力動かさないようにする。 <p>14.2.4 除去時</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 被覆材を除去する前に、疼痛管理を行う。 (2) 被覆材除去後、熱傷創周囲のワセリン軟膏及び分解した壊死組織を本剤ごと擦り取って除去し、滅菌ガーゼ等で熱傷創を十分に拭く。 (3) 創傷感染を防ぐため、必要に応じて、消毒薬（0.05%クロルヘキシジン等）を浸したガーゼ及び包帯等で熱傷創を被覆し、2 時間程度静置する。 	

使用上の注意（案）	設定の根拠
14.2.5 眼に入れないこと。顔面等の熱傷創で眼に接触する可能性がある場合には、薬剤が眼に入らないように保護すること。誤って眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。	
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 ブタを用いた単回及び反復静脈内投与毒性試験で血液凝固パラメータの変化及び出血傾向が認められている。	・ 臨床試験では本剤の血液凝固に対する影響は認められなかったものの、非臨床試験（ブタを用いた単回及び反復静脈内投与毒性試験）で血液凝固パラメータの変化及び出血傾向が認められているため

1. 一般的名称に係る文書

本剤は、パイナップルの茎から得たタンパク質分解酵素の混合物であるため、一般的名称はない。

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	パイナップル茎搾汁精製物			
構造式	基原：パイナップル <i>Ananas comosus</i> [L.] Merr.の茎の搾汁から得たタンパク質分解酵素の混合物			
効能・効果	深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷における壊死組織の除去			
用法・用量	混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加えて混合し、本剤を調製する。本剤を熱傷創に適量塗布し、4時間後に除去する。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	原体：パイナップル茎搾汁精製物 製剤：ネキソブリッド外用ゲル 5g 〔1瓶中パイナップル茎搾汁精製物 4.3g (タンパク質含量)〕			
毒 性	単回投与毒性試験			
	動物種	投与経路、期間	用量 (mg/kg/day)	結果
	ミニブタ	静脈内	製剤 (凍結乾燥品) 4、12、24	概略の致死量： 雌雄 > 24 mg/kg/day
	ミニブタ	静脈内 (持続約2時間)	製剤 (凍結乾燥品) 24、48、96	概略の致死量： 雌雄 96 mg/kg/day
	家畜ブタ (ブタ熱傷治療モデル)	経皮 (熱傷部位へ閉塞塗布)、 4時間2回	製剤 (混合用ゲル 49.5gと凍結乾燥品 4.95gを混合したもの)	毒性は認められなかった
	反復投与毒性試験			
	動物種	投与経路、期間	用量 (mg/kg/day)	結果
ミニブタ	静脈内 2週間 (計6回) (回復2週間)	製剤 (凍結乾燥品) 4、8、12	最低用量でも毒性が認められたため、無毒性量を求めることはできなかった	
幼若家畜ブタ	静脈内 2週間 (計5回) (回復2週間)	製剤 (凍結乾燥品) 4、8、12	最低用量でも毒性が認められたため、無毒性量を求めることはできなかった	
副作用	副作用 (臨床検査異常含む) 発現率：7例/35例 (20.0%) 〔国内第Ⅲ相試験 (KMW-1-02 試験)〕 適用部位疼痛 4例 貧血 1例 発熱等 1例 臨床検査異常発現率：1例/35例 (2.9%) 〔国内第Ⅲ相試験 (KMW-1-02 試験)〕 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1例			
会社	科研製薬株式会社			

添付資料番号	タイトル	国内/ 海外	評価/ 参考の別
3.2.S	原薬		
3.2.S.1	一般情報		
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	評価
3.2.S.1.2	Structure	海外	評価
3.2.S.1.3	General Properties	海外	評価
3.2.S.2	製造		
3.2.S.2.1	Manufacturer	海外	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	評価
3.2.S.2.3-2	原材料の管理	国内	評価
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.S.2.5-2	Process Validation and/or Evaluation (Process Validation Report for the Manufacturing of BSP)	海外	評価
3.2.S.2.5-3	Process Validation and/or Evaluation (NexoBrid Drug substance Process Validation Report)	海外	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.S.3	特性		
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	海外	評価
3.2.S.3.2	Impurities	海外	評価
3.2.S.3.2-2	不純物	国内	評価
3.2.S.4	原薬の管理		
3.2.S.4.1	Specification	海外	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質		
3.2.S.5	Reference Standard or Materials	海外	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系		
3.2.S.6	Container Closure System	海外	評価
3.2.S.6-2	容器及び施栓系	国内	評価
3.2.S.7	安定性		
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusion	海外	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	評価

添付資料番号	タイトル	国内/ 海外	評価/ 参考の別
3.2.P	製剤（凍結乾燥品）		
3.2.P.1	製剤及び処方		
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯		
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	評価
3.2.P.3	製造		
3.2.P.3.1	Manufacturer	海外	評価
3.2.P.3.1-2	製造者	国内	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.P.3.3-2	製造工程及びプロセス・コントロール	国内	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.P.3.5-2	NexoBrid Drug Product powder fill Process Validation Report	海外	評価
3.2.P.3.5-3	NexoBrid Drug Product powder fill Process Re-Validation Report	海外	評価
3.2.P.4	添加剤の管理		
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	海外 国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	海外 国内	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外 国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	海外 国内	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	海外 国内	評価
3.2.P.5	製剤の管理		
3.2.P.5.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.5.1-2	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.2-2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.3-2	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.5.4	Bach Analyses	海外	評価
3.2.P.5.4-2	ロット分析	国内	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	海外 国内	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質		
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系		
3.2.P.7	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.7-2	容器及び施栓系	国内	評価
3.2.P.8	安定性		
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	評価

添付資料番号	タイトル	国内/ 海外	評価/ 参考の別
3.2.P	製剤（混合用ゲル）		
3.2.P.1	製剤及び処方		
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯		
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	評価
3.2.P.3	製造		
3.2.P.3.1	Manufacturer	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.P.4	添加剤の管理		
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	海外 国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	海外 国内	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外 国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	海外 国内	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	海外 国内	評価
3.2.P.5	製剤の管理		
3.2.P.5.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.5.1-2	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.2-2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.3-2	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.5.4	Bach Analyses	海外	評価
3.2.P.5.4-2	ロット分析	国内	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	海外 国内	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質		
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系		
3.2.P.7	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.8	安定性		
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	評価
3.2.A	その他		
3.2.A.1	該当なし		
3.2.A.2	該当なし		
3.2.A.3	添加剤	海外 国内	評価
3.2.R	各極の要求資料（該当なし）		

添付資料番号	タイトル	国内/ 海外	評価/ 参考の別
4.2.1	薬理試験		
4.2.1.1	効力を裏付ける試験		
4.2.1.1-1	Dose Range Study of “Debrase Gel Dressing” in a Pig Burn Wound Model	海外	参考
4.2.1.1-2	Selectivity of a Bromelain Based Enzymatic Debridement Agent: A Porcine Study	海外	参考
4.2.1.1-3	KMW-1製剤のマウス熱傷モデルにおける壊死組織除去作用及びKMW-1で焼痂を除去した熱傷創におけるbFGFの治癒促進作用の評価	国内	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験		
該当なし			
4.2.1.3	安全性薬理試験		
該当なし			
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験		
該当なし			
4.2.2	薬物動態試験		
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書		
4.2.2.1-1	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Quantitation of Debrase in Rat Serum	海外	参考
4.2.2.1-2	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Quantitation of Debrase in Rabbit Serum	海外	参考
4.2.2.1-3	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Quantitation of Debrase in Gottingen Mini Pig Serum	海外	参考
4.2.2.1-4	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Quantitation of Debrase in Yorkshire Pig Serum	海外	参考
4.2.2.2	吸収		
4.2.2.2-1	TOXICOKINETIC REPORT A 2-Week Toxicity Study of Debrase Powder Administered Intravenously to Minipigs with a 2-Week Recovery Period	海外	評価
4.2.2.3	分布		
該当なし			
4.2.2.4	代謝		
該当なし			
4.2.2.5	排泄		
該当なし			
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）		
4.2.2.6-1	<i>In Vitro</i> Evaluation of Debrase as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	海外	参考
4.2.2.7	その他の薬物動態試験		
該当なし			

添付資料番号	タイトル	国内/ 海外	評価/ 参考の別
4.2.3	毒性試験		
4.2.3.1	単回投与毒性試験		
4.2.3.1-1	A Single Dose Toxicity Study of Debrase Powder Administered Intravenously to Minipigs with a 14-Day Observation Period	海外	評価
4.2.3.1-2	A 7-Day Study of Debrase Powder by Intravenous Infusion in Minipigs	海外	評価
4.2.3.1-3	Acute Dermal Toxicity Study of "Debrase" in the Burn Wound Healing Pig Model	海外	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験		
4.2.3.2-1	A 2-Week Toxicity Study of Debrase Powder Administered Intravenously to Minipigs with a 2-Week Recovery Period	海外	評価
4.2.3.2-2	Debrase Powder: A 2-Week Intravenous Toxicity Study in Juvenile Farm Pigs with A 2-Week Recovery Period	海外	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験		
4.2.3.3.1	In Vitro 試験		
4.2.3.3.1-1	Reverse Mutation Assay using Bacteria (<i>Salmonella typhimurium</i>) with Debrase	海外	評価
4.2.3.3.1-2	<i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster V79 cells with Debrase	海外	評価
4.2.3.3.2	In Vivo 試験		
4.2.3.3.2-1	Mammalian Micronucleus Test of Murine Bone Marrow Cells with DEBRASE	海外	評価
4.2.3.4	がん原性試験		
4.2.3.4.1	長期がん原性試験		
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験		
4.2.3.4.3	その他の試験		
該当なし			
4.2.3.5	生殖発生毒性試験		
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		
該当なし			
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験		
4.2.3.5.2-1	Intravenous Developmental Toxicity Study of Debrase Powder in Rats	海外	評価
4.2.3.5.2-2	Intravenous Developmental Toxicity Study of Debrase Powder in Rabbits	海外	評価
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験		
該当なし			
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験		
該当なし			
4.2.3.6	局所刺激性試験		
4.2.3.6-1	Test for Sensitization (Guinea-Pig Maximisation Test) with Debrase	海外	評価
4.2.3.6-2	Debrase Gel: A 1-Week Dermal Toxicity Study in Gottingen Minipigs	海外	評価
4.2.3.7	その他の毒性試験		
4.2.3.7.1	抗原性試験		
4.2.3.7.2	免疫毒性試験		
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験		
4.2.3.7.4	依存性試験		
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験		
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験		
4.2.3.7.7	その他の試験		
該当なし			

添付資料番号	タイトル	国内/ 海外	評価/ 参考の別	申請電子 データの 提出
5.3	臨床試験報告書			
5.3.1	生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書			
	該当なし			
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書			
	該当なし			
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書			
	該当なし			
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4-1	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Quantitation of Debrase in Human Serum	海外	参考	×
5.3.1.4-2	Partial Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Quantitation of Debrase in Human Serum	海外	参考	×
5.3.1.4-3	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method for the Quantitation of NexoBrid (Debrase) in Human Serum	海外	評価	×
5.3.1.4-4	Method Validation for the Detection of anti-NexoBrid Antibodies in Human Serum Using Electrochemiluminescence (ECL)	海外	評価	×
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書			
	該当なし			
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
	該当なし			
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
	該当なし			
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書			
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.1-1	健康成人を対象とした KMW-1 の皮膚刺激性検討試験 (第I相)	国内	評価	×
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.2-1	Feasibility Study: Enzymatic Debridement in Patients with Partial Thickness Burns	海外	参考	×
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当なし			
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当なし			
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書			
	該当なし			
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書			
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	該当なし			
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.2-1	Enzymatic Debridement in Burns Patients: A Dose Range Study	海外	参考	×
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.1-1	A multicenter, multinational, randomized, controlled, assessor blinded study, performed in subjects with thermal burns, to evaluate the efficacy and safety of NexoBrid compared to Gel Vehicle and compared to Standard of Care (12M CSR)	海外	評価	○
5.3.5.1-2	Enzymatic Debridement in Burns Patients: A Comparison to Standard of Care	海外	参考	×
5.3.5.1-3	Safety Study on Enzymatic Debridement in Burns Patients: A Comparison between Debrase Gel Dressing (DGD), DGD Vehicle and Standard of Care	海外	参考	×
5.3.5.1-4	Enzymatic Debridement in Burns Patients (Children & Adults): A Comparison to Standard of Care	海外	参考	×
5.3.5.1-5	Scar Formation and Quality of Life assessment in subjects (adults & children) following treatment with Debrase compared to Standard of Care (SOC)	海外	参考	×
5.3.5.1-6	A multicenter, multinational, randomized, controlled, assessor blinded study, performed in subjects with thermal burns, to evaluate the efficacy and safety of NexoBrid compared to Gel Vehicle and compared to Standard of Care (24M CSR Addendum)	海外	参考	×

添付資料番号	タイトル	国内/ 海外	評価/ 参考の別	申請電子 データの 提出
5.3.5.1-7	A multicenter, multinational, randomized, controlled, assessor blinded study, performed in subjects with thermal burns, to evaluate the efficacy and safety of NexoBrid compared to Gel Vehicle and compared to Standard of Care (CSR Addendum 2)	海外	参考	×
5.3.5.2	非対照試験報告書			
5.3.5.2-1	深達性II度又はIII度熱傷を有する入院患者を対象としたKMW-1の第III相試験	国内	評価	○
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3-1	CTD用解析結果	国内	参考	×
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書			
該当なし				
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6-1	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	海外	参考	×
5.3.6-2	A prospective, non-interventional multicenter study, performed in patients with burns, to evaluate efficacy and safety aspects of NexoBrid in clinical practice	海外	参考	×
5.3.6-3	Prospective Assessment of Efficacy of NexoBrid in the treatment of Adult Patients with deep 2 nd degree and 3 rd degree burns in Belgium	海外	参考	×
5.3.6-4	An international, observational retrospective, data-collection study assessing efficacy of applied risk-minimisation measures in burn patients treated with NexoBrid®	海外	参考	×
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	国内/海外	評価	×
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	国内/海外	評価/ 参考	×
5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	国内/海外	評価/ 参考	×
5.3.7-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	国内/海外	評価/ 参考	×
5.3.7-5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図（該当なし）	—	—	—

添付資料 番号	著者、タイトル、掲載誌
3.3	参考文献
3.3-1	OECD, SIDS (The Screening Information Dataset) Assessment Report, Ammonium Sulfate (CAS N°: 7783-20-2)
4.3	参考文献
4.3-1	Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. Cell Mol Life Sci. 2001;58:1234-1245.
4.3-2	Borth W. Alpha 2-macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics. FASEB J. 1992;6:3345-3353.
4.3-3	Eggleston TA, Roach WP, Mitchell MA, Smith K, Oler D, Johnson TE. Comparison of two porcine (Sus scrofa domestica) skin models for in vivo near-infrared laser exposure. Comp Med. 2000; 50:391-397.
4.3-4	Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. Vet Pathol. 2012; 49: 344-356.
4.3-5	[Redacted], Inc. [Redacted]. Mediwound [Redacted]. 20 [Redacted].
5.4	参考文献
5.4-1	Hettiaratchy S, Dziwulski P. ABC of burns Pathophysiology and types of burns. BMJ. 2004; 328: 1427-29.
5.4-2	厚生労働省ホームページ. 平成30年度DPC導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」の結果報告について. 参考資料2(6)診断群分類毎の集計 (抜粋).
5.4-3	樋口良平. 熱傷の統計. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂2版. 2013; 1-7.
5.4-4	原田輝一, 坂本道治. 熱傷皮膚組織の病態変化. 熱傷治療ガイド2014. 救急医学. 2014; 38: 1162-1167.
5.4-5	塩野茂. 重症度判定. 熱傷治療ガイド2014. 救急医学. 2014; 38: 1179-1184.
5.4-6	一般社団法人日本熱傷学会学術委員会. 熱傷診療ガイドライン改訂第2版. 2015.
5.4-7	塚田貞夫, 安田幸雄. 早期手術一植皮のタイミングとテクニック. 外科診療. 1989; 9: 1329-1336.
5.4-8	日本熱傷学会用語委員会, 熱傷用語集改訂検討特別委員会. 熱傷用語集2015改訂版. 2015: 65-66.
5.4-9	宮崎大, 中野実. デブリードマンと早期植皮術. 熱傷治療ガイド2014. 救急医学. 2014; 38: 1254-1258.
5.4-10	迎伸彦, 柳澤明宏. 熱傷壊死組織のデブリードマン. 熱傷. 2011; 37: 265-74.
5.4-11	日本熱傷学会用語委員会, 熱傷用語集改訂検討特別委員会. 熱傷用語集2015改訂版. 2015: 37.
5.4-12	杉本大輔, 池上敬一. 疼痛対策. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂2版. 2013: 201-206.
5.4-13	横尾和久. 局所治療方針(重症熱傷). 熱傷治療マニュアル改訂2版. 2013: 222-227.
5.4-14	Gurfinkel R, Rosenberg L, Cohen S, Cohen A, Berezovsky A, Cagnano E, Singer AJ. Histological assessment of tangentially excised burn eschars. Can J Plast Surg. 2010; 18: e33-6.
5.4-15	Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, Sanford AP, Wolf SE. Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. Arch Surg. 2002; 137: 1049-1054.
5.4-16	安西喬, 富沢尊儀, 松村正久, 関口忠男, 白鳥昭, 大森清一ら. プロメライン軟膏の壊死組織に対する影響—二重盲検法による比較—. 形成外科. 1972; 15: 456-462.
5.4-17	MediWound Ltd. Debridase treatment in burn wounds: a retrospective data collection/code: 35-98-910. Clinical study report. 2010.
5.4-18	松村一. 日本熱傷学会「熱傷入院患者レジストリー」の現状(第2報)—小児・高齢者の熱傷—. 熱傷. 2014; 40:77-8.
5.4-19	Singer AJ, Ahrenholz DH, Chang P, Clark RAF, Fey R, Fidler P, et al. American Burn Association Consensus statements. Burn Wound Healing Outcomes. Journal of Burn Care & Research. 2013; 34: 381-5.
5.4-20	清水宏. 皮膚の構造と機能. あたらしい皮膚科学 第3版. 2018.
5.4-21	Zaidi Z, Lanigan SW. Skin: Structure and Function. Dermatology in Clinical Practice. 2010; 1-15.
5.4-22	American Burn Association. National Burn Repository. 2015.
5.4-23	European Burns Association. European Practice Guidelines for Burn Care 2013.
5.4-24	American Burn Association. Advanced Burn Life Support Course. 2007.
5.4-25	Kagan RJ, Peck MD, Ahrenholz DH, Hickerson WL, Holmes IV JH, Korentager RA, et al. American Burn Association white paper Surgical Management of the Burn Wound and Use of Skin Substitutes. 2009.
5.4-26	Sterling JP, Heimbach DM, Gibran NS. Management of the burn wound. ACS Surgery: Principles and Practice. 2010: 1-13.
5.4-27	佐々木淳一. 抗菌化学療法. 熱傷治療ガイド2014. 救急医学. 2014; 38: 1205-10.
5.4-28	井上貴昭. 血液凝固異常と血栓塞栓症. 熱傷治療ガイド2014. 救急医学. 2014; 38: 1219-1224.
5.4-29	鳴海篤志. 合併症対策—深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症—. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂2版. 2013: 146-153.
5.4-30	[Redacted], Inc. [Redacted]. [Redacted]. Study report. 19 [Redacted].
5.4-31	樋口良平. 都市型熱傷の特徴. 東京都熱傷救急連絡協議会のデータからの横断. 熱傷治療ガイド2014. 救急医学. 2014; 38: 1126-1133.
5.4-32	武山直志. 内分泌代謝. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂2版. 2013: 60-65.
5.4-33	齋藤大蔵. 超早期手術と術後管理. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂2版. 2013: 228-234.
5.4-34	Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001
5.4-35	Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, DRAFT GUIDANCE U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Sep 2013
5.4-36	「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法(リガンド結合法)のパリテーションに関するガイドライン」について、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発0401第1号、平成26年4月1日
5.4-37	Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products-Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Jan 2019.
5.4-38	Hidaka M, Nagata M, Kawano Y, Sekiya H, Kai H, Yamasaki K, et al. Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 2C9 activity in vitro. Biosci Biotechnol Biochem. 2008 Feb;72(2): 406-11

添付資料 番号	著者、タイトル、掲載誌
5.4-39	清水宏. あたらしい皮膚科学 第2版. 中山書店. 2011
5.4-40	Chu, D.H. Overview of biology, development, and structure of skin. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 2008. 57-73
5.4-41	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds - Developing Products for Treatment. Food and Drug Administration. 2006.
5.4-42	一般社団法人日本熱傷学会学術委員会. 熱傷診療ガイドライン改訂第3版. 2021.