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

1. 緒言

1.1 本質

KMW-1 はパイナップルの茎から抽出されるタンパク質分解酵素の混合物である。一般名は存在しない。

1.2 医薬品の構造及び薬理的特性

KMW-1 の主な構成成分はタンパク質（[redacted]%～[redacted]%）と[redacted]（[redacted]%～[redacted]%）であり、主要なタンパク質として茎ブロメライン、アナナイン、ブロメラインインヒビター及び[redacted]が含まれる。茎ブロメライン及びアナナインはシステインプロテアーゼであり、タンパク質分解活性を有する。

熱傷による壊死組織では、皮膚の主要な構成要素であるコラーゲンがゼラチンへと変性している。ブタ熱傷モデルでは、熱傷受傷後に皮膚に生じた壊死組織に KMW-1 製剤を 4 時間塗布することで壊死組織は除去され、また正常組織は傷害されないことが示された。この壊死組織選択的な作用には、KMW-1 のゼラチナーゼ活性がコラゲナーゼ活性に比べて高いことが寄与している可能性が考えられる。

1.3 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

1.4 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。

目次

略号一覧----2
用語の定義----2
CTD 第 2 部表記と第 4 部表記の対応 ----2
1. まとめ----3
1.1 ブタ熱傷モデルを用いた KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の用量設定試験 ----3
1.2 ブタ熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の組織選択性評価試験 ----3
1.3 マウス熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用と KMW-1 製剤処置が bFGF の創傷治癒促進作用に及ぼす影響の評価 ----3
2. 効力を裏付ける試験 ----4
2.1 ブタ熱傷モデルを用いた KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の用量設定試験 ----4
2.2 ブタ熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の組織選択性評価試験 ----7
2.3 マウス熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用と KMW-1 製剤処置が bFGF の創傷治癒促進作用に及ぼす影響の評価 ----8
3. 副次的薬理試験 ---- 11
4. 安全性薬理試験 ---- 11
5. 薬力学的薬物相互作用試験 ---- 11
6. 考察及び結論 ---- 11
7. 図表---- 11
8. 参考文献 ---- 11

図表リスト

Table 1 実験 A（ブタ番号：L2）及び実験 B（ブタ番号：L3） ----5
Table 2 実験 C（ブタ番号：L8） ----6
Table 3 壊死組織が除去された個体数 ----9
Table 4 創閉鎖した個体の累積数及び累積完治率 ----9

Figure 1 創面積の経日推移---- 10

略号一覧

略号	省略していない表現
bFGF	Basic fibroblast growth factor（塩基性線維芽細胞成長因子）
TBSA	Total body surface area（全体表面積）
VAS	Visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）

用語の定義

用語	定義
KMW-1	有効成分、被験物質名
KMW-1 凍結乾燥品	KMW-1 の凍結乾燥品
KMW-1 混合用ゲル	KMW-1 凍結乾燥品を混合するためのゲル
KMW-1 製剤	KMW-1 凍結乾燥品を KMW-1 混合用ゲルに混合した製剤
%TBSA	全体表面積中の熱傷創部が占める割合を表す単位

CTD 第 2 部表記と第 4 部表記の対応

第 2 部での表記	第 4 部での表記
KMW-1	Debrase
KMW-1 凍結乾燥品	Debrase Debrase powder
KMW-1 製剤	Debrase Debrase gel
KMW-1 混合用ゲル	Hydrating gel Vehicle gel Gel vehicle ゲル基剤

1. まとめ

KMW-1 は、パイナップル（*Ananas comosus*）の茎より抽出されるタンパク質分解酵素の混合物であり、KMW-1 凍結乾燥品を KMW-1 混合用ゲルに混合して壊死組織の除去に用いる。欧州等での使用実績から、本邦でも本剤を患者の熱傷部位に塗布し、4 時間後に除去することで正常組織を傷害せずに壊死組織を選択的に除去することが期待される。

KMW-1 製剤の効力を裏付ける試験として、ブタ熱傷モデルを用いた壊死組織除去作用の用量設定試験及び組織選択性評価試験を実施した。また、マウス熱傷モデルにおいて、KMW-1 製剤の壊死組織除去作用を検討するとともに、本製剤処置が、本邦で熱傷潰瘍の局所治療に用いられる bFGF の創傷治癒促進作用に及ぼす影響を評価した。

1.1 ブタ熱傷モデルを用いた KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の用量設定試験

KMW-1 製剤が壊死組織除去作用を示す用量を検討するため、ブタ熱傷モデルの熱傷 1 ヵ所（約 5 cm × 5 cm）当たり、3 用量の各製剤（KMW-1 混合用ゲル 5 g と KMW-1 凍結乾燥品 0.25 g、0.5 g 又は 1 g を混合したもの）を塗布し、VAS を用いて壊死組織除去作用を評価した。その結果、KMW-1 混合用ゲル 5 g 当たり KMW-1 凍結乾燥品 0.5 g を混合した製剤は、製剤ロットに関わらず安定した壊死組織除去作用を示した。

1.2 ブタ熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の組織選択性評価試験

KMW-1 製剤の壊死組織に対する作用の選択性を検討するため、ブタ熱傷モデルの熱傷 1 ヵ所（約 5 cm × 5 cm）当たり、KMW-1 製剤（KMW-1 混合用ゲル 5 g 当たり KMW-1 凍結乾燥品 0.5 g を混合したもの）を塗布し、皮膚組織の肉眼的所見及びヘマトキシリン・エオシン染色による組織所見により評価した。その結果、KMW-1 製剤の壊死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、また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。

1.3 マウス熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用と KMW-1 製剤処置が bFGF の創傷治癒促進作用に及ぼす影響の評価

KMW-1 製剤のマウス熱傷モデルでの壊死組織除去作用と、KMW-1 製剤処置が bFGF の熱傷創での創傷治癒促進作用に及ぼす影響を検討した。KMW-1 製剤（KMW-1 混合用ゲル 5 g 当たり KMW-1 凍結乾燥品 0.5 g を混合したもの）をマウス熱傷モデルの熱傷創に塗布した結果、全例のマウスで壊死組織が除去された。この熱傷創に 0.01% bFGF 溶液を反復滴下投与して経日的に創面積を測定し、KMW-1 製剤処置後の熱傷創での bFGF の治癒促進作用を評価した。その結果、本処置で壊死組織を除去した熱傷創において、bFGF 溶液の滴下投与は創傷治癒を促進した。

これらのことから、KMW-1 製剤は壊死組織除去作用を示すとともに、本処置は bFGF の熱傷創での創傷治癒促進作用に影響を及ぼさないと考えられた。

2. 効力を裏付ける試験

2.1 ブタ熱傷モデルを用いた KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の用量設定試験

資料番号 4.2.1.1-1

1. 試験方法

3 例の雌性のランドレース・大ヨークシャー交配種の家畜ブタ（ブタ番号：L2、L3 及び L8）の背部に、放射熱発生装置を用いて深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷（1 ヵ所当たり約 5 cm × 5 cm）を麻酔下で作製した。3 用量の KMW-1 製剤（KMW-1 混合用ゲル 5 g と KMW-1 凍結乾燥品 0.25 g、0.5 g 又は 1.0 g を混合したもの）を、作製した熱傷創にそれぞれ塗布した（実験 A 及び実験 B：ロット番号 B02-24 と B03-26 を両方使用、実験 C：ロット番号 B09-52 と C02-03 を使用）。また、実験 A では、熱で処理したロット（B02-24*及び A06-42*）及び KMW-1 混合用ゲルを塗布した。塗布部位を閉塞性被覆材で被覆した。塗布 4 時間後、塗布部位を清拭し、目視にて被験物質の壊死組織除去作用を評価した。評価には、以下に定義する 0～5 の VAS を使用した。

0：効果なし
1：少量の壊死組織が除去される
2：約 50%の壊死組織が除去され、血栓の形成された皮膚の血管が認められる
3：ほとんどの壊死組織が除去され、壊死組織下の光沢のある創面が現れる
4：すべての壊死組織が除去され、熱傷創の 3 分の 1 を超えない範囲で点状出血が認められる
5：すべての壊死組織が除去され、その下層の真皮／脂肪組織に点状出血が認められる

2. 試験成績

Table 1 及び Table 2 に結果を示す。ブタで熱傷 1 ヵ所（約 5 cm × 5 cm）当たり KMW-1 として 0.5 g を塗布したときの各製剤ロットの VAS の平均値は 4.0 以上であった。本用量では、すべての壊死組織が除去され、点状出血が認められることから、下層の組織が生存していることが示唆された。KMW-1 として 0.25 g 又は 1.0 g の塗布では、一部のロットで VAS の平均値が 4.0 未満であった。熱で処理したロット（B02-24*及び A06-42*）の塗布では、VAS が 3.0 であった。KMW-1 混合用ゲル自体が壊死組織を除去することはなかった。

以上の結果より、0.5 g［ヒトに臨床使用したときの 2 g/%TBSA（1%TBSA = 100 cm^2）に相当］は、製剤ロットに関わらず安定した壊死組織除去作用を示した。

Table 1 実験 A（ブタ番号：L2）及び実験 B（ブタ番号：L3）

ロット番号	用量（g）	評価結果（VAS）	平均値（VAS）
B02-24	0.25	4.0	3.8
		5.0	
		3.0	
		3.0	
B03-26	0.25	3.0	3.3
		4.0	
		3.5	
		3.0	
		3.0	
B02-24	0.5	4.0	4.4
		5.0	
		4.5	
		4.0	
		4.5	
B03-26	0.5	4.5	4.4
		4.5	
		4.5	
		4.5	
		4.0	
B02-24	1.0	4.0	4.3
		4.0	
		5.0	
B03-26	1.0	4.0	4.4
		4.0	
		4.0	
		4.0	
		5.0	
		4.5	
		5.0	
B02-24*	0.5	3.0	3.0
		3.0	
A06-42*	0.5	3.0	3.0
		3.0	
KMW-1 混合用ゲル	0	0	0

用量：KMW-1 凍結乾燥品の用量を示す。
B02-24* / A06-42*：37℃で 2 週間加温したロット
B02-24* / A06-42*と KMW-1 混合用ゲルは、実験 A で評価した。
B02-24 と B03-26 は、実験 A と実験 B の両方で評価した。

Table 2 実験 C（ブタ番号：L8）

ロット番号	用量（g）	評価結果（VAS）	平均値（VAS）
B09-52	0.25	4.0	4.1
		4.0	
		4.5	
		4.0	
C02-03	0.25	3.5	3.5
		3.5	
		3.5	
		3.5	
B09-52	0.5	4.0	4.3
		3.5	
		4.5	
		5.0	
C02-03	0.5	5.0	4.6
		4.5	
		4.5	
		4.5	
B09-52	1.0	3.5	3.5
		3.5	
		3.5	
		3.5	
C02-03	1.0	3.5	3.9
		4.5	
		3.5	
		4.0	

用量：KMW-1 凍結乾燥品の用量を示す。

2.2　ブタ熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の組織選択性評価試験

資料番号 4.2.1.1-2

1.　試験方法

麻酔下で放射熱発生装置を用いて、雌性のランドレース・大ヨークシャー交配種の家畜ブタ 1 例の皮膚に熱傷を作製した。熱傷 1 ヵ所（約 5 cm × 5 cm）当たり、KMW-1 製剤（KMW-1 混合用ゲル 50 g と KMW-1 凍結乾燥品 5 g を混合したもの）を約 5 g 塗布した。また、KMW-1 混合用ゲルを同様に塗布した。ブタ皮膚における組織評価対象領域は、(a) 被験動物の脊椎に沿って両側に作製した深層熱傷領域（II 度熱傷／III 度熱傷）、(b) ダーマトームにより表皮が除去された領域及び（c）健常皮膚領域（各熱傷部位間の領域も含む）とした。

損傷作製後の各側の試験対象領域から、KMW-1 製剤又は KMW-1 混合用ゲル塗布前に生検標本（3 mm パンチ）を採取した。左側の組織評価対象領域に KMW-1 製剤を、熱傷部位の中間に位置する領域（ワセリンで保護し健常皮膚対照とした）を除く右側の領域に KMW-1 混合用ゲルを塗布した。KMW-1 製剤と KMW-1 混合用ゲルを塗布後、閉塞性被覆材で被覆した状態で 4 時間放置した。塗布部位を清拭後、最初に生検標本を採取した領域の周辺から、新たな生検標本を採取した。採取した生検標本は、皮膚組織の構造及び厚さを評価するために、ヘマトキシリン・エオシン染色により観察した。

2.　試験成績

肉眼的観察では、KMW-1 製剤を塗布した熱傷領域（a）で、壊死組織の残存は認められず、その下層の組織が生存していることを示唆する点状出血が確認された。KMW-1 製剤が塗布された表皮除去領域（b）及び健常皮膚領域（c）の外観は変化なく、KMW-1 製剤の影響を示す肉眼的所見はみられなかった。KMW-1 混合用ゲルを塗布した部位では、塗布前後で外観上の差はみられなかった。

ヘマトキシリン・エオシン染色した生検標本の観察では、KMW-1 製剤を塗布した熱傷領域（a）で、残存した真皮は生存しており、構造も正常であった。また、表皮除去領域（b）の残存した真皮の外観及び厚さに変化はなかった。更に、KMW-1 製剤を塗布した健常皮膚領域 (c) の組織所見は正常であり、厚さは塗布前の検体と同等であった。一方、KMW-1 混合用ゲルを塗布した部位では、熱傷を受けた真皮は壊死し、コラーゲンの変性が認められた。

結論として、ブタ皮膚の熱傷による壊死組織に KMW-1 製剤を塗布すると、壊死組織は速やかに分解された。一方で、その下層にある真皮、また熱傷を受けていない真皮及び健常皮膚は構造的に損傷を受けず、KMW-1 製剤の壊死組織除去作用は壊死組織に選択的であることが示された。

2.3 マウス熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用と KMW-1 製剤処置が bFGF の創傷治癒促進作用に及ぼす影響の評価

資料番号 4.2.1.1-3

1. 試験方法

[redacted]マウス（遺伝的糖尿病マウス）の背部に電気コテ（面積：[redacted] cm^2）を用いて傷害が皮下組織に達する III 度熱傷創を作製した。熱傷創作製の[redacted]に、熱傷創に KMW-1 製剤（KMW-1 混合用ゲル 50 g と KMW-1 凍結乾燥品 5 g を混合したもの）又は KMW-1 混合用ゲルを[redacted] μL 塗布し、創傷被覆材で被覆して[redacted]時間放置した後、壊死組織除去作用を評価した。

また、KMW-1 製剤処置後の熱傷創にて、本邦で熱傷潰瘍の局所治療に用いられる bFGF が治癒促進作用を発揮するかを評価した。KMW-1 製剤処置により壊死組織を除去したマウスの熱傷創に[redacted]日[redacted]回[redacted]日間、0.01% bFGF 溶液（フィブラスト®スプレー）又は生理食塩液を[redacted] μL 滴下投与し、熱傷創作製後 31 日目まで 2 又は 3 日に 1 回、創面積を測定した。また、KMW-1 混合用ゲルを処置したマウスでは、残存する壊死組織をハサミで外科的に除去した後に、上記と同様に 0.01% bFGF 溶液又は生理食塩液を滴下投与し、創面積を測定した。

2. 試験成績

Table 3、Table 4 及び Figure 1 に結果を示す。KMW-1 製剤処置により壊死組織はすべてのマウスで除去されたのに対して、KMW-1 混合用ゲル処置ではいずれのマウスでも除去されなかった。KMW-1 製剤で壊死組織を除去した熱傷創において、0.01% bFGF 溶液投与群では、生理食塩液投与群に比べて創面積の縮小及び創閉鎖が促進された。また、KMW-1 混合用ゲルを処置後に壊死組織を外科的切除した熱傷創でも同様に、0.01% bFGF 溶液の投与により創面積の縮小及び創閉鎖が促進された。

以上より、KMW-1 製剤処置はマウス熱傷モデルにおいて壊死組織除去作用を有することが示された。また、本処置で壊死組織を除去した熱傷創において、bFGF 溶液の滴下投与は創傷治癒を促進したことから、KMW-1 製剤処置は、bFGF の熱傷創での創傷治癒促進作用に影響を及ぼさないと考えられた。

Table 3 壊死組織が除去された個体数

処置	壊死組織が除去された個体数 / 処置個体数
KMW-1 混合用ゲル	0 / 18
KMW-1 製剤	18 / 18*

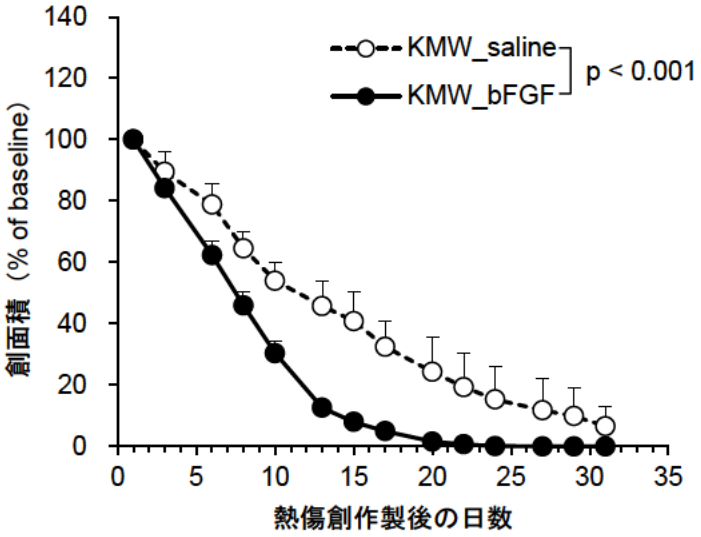
*：$p < 0.001$（KMW-1 混合用ゲル処置との比較、Fisher の直接確率法）

Table 4 創閉鎖した個体の累積数及び累積完治率

試験群	熱傷創作製後の日数													
	1	3	6	8	10	13	15	17	20	22	24	27	29	31
KMW_saline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	3 (33%)	4 (44%)
KMW_bFGF	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22%)	5 (56%)	8 (89%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)
切除_saline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
切除_bFGF	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (33%)	4 (44%)	6 (67%)	8 (89%)	8 (89%)	8 (89%)

創閉鎖した個体の累積数及び括弧内に累積完治率を示した（n = 9）。
KMW_saline（壊死組織除去の方法：KMW-1 製剤処置、滴下投与：生理食塩液）
KMW_bFGF（壊死組織除去の方法：KMW-1 製剤処置、滴下投与：0.01% bFGF 溶液）
切除_saline（壊死組織除去の方法：KMW-1 混合用ゲル処置及び外科的切除、滴下投与：生理食塩液）
切除_bFGF（壊死組織除去の方法：KMW-1 混合用ゲル処置及び外科的切除、滴下投与：0.01% bFGF 溶液）

（A）KMW_saline 群及び KMW_bFGF 群



（B）切除_saline 群及び切除_bFGF 群

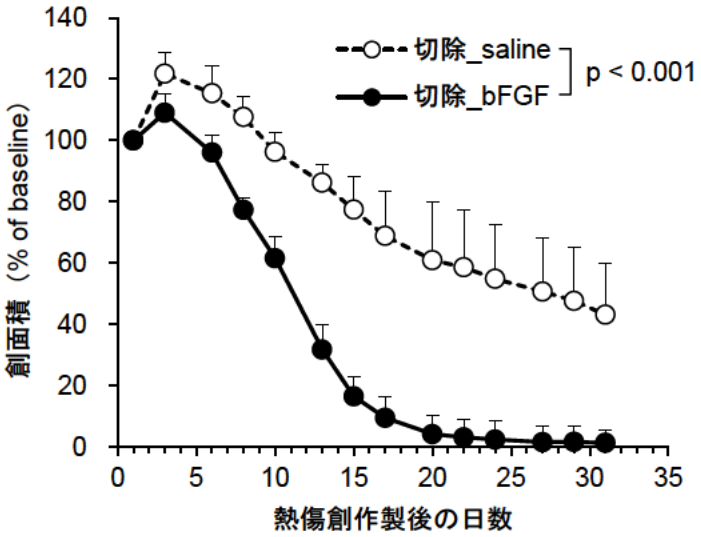


Figure 1 創面積の経日推移

創面積は各個体の壊死組織除去後（熱傷創作製後 1 日目）の創面積を 100 とした相対値（% of baseline）で示した。プロットは各群の創面積の平均値+標準偏差を示す（n = 9）。A：KMW_saline 群及び KMW_bFGF 群、B：切除_saline 群及び切除_bFGF 群。統計学的な解析は経時測定型分散分析を用いた。

3. 副次的薬理試験

該当する資料はない。

4. 安全性薬理試験

KMW-1 のミニブタ又は幼若家畜ブタを用いた単回及び 2 週間静脈内投与毒性試験では、KMW-1 の血管内への大量投与に起因したと考えられる活動性低下、身ぶるい、痙攣及び呼吸困難が認められたが、その他に生命機能維持に重要な器官系への影響は認められなかった（2.6.6.2.1、2.6.6.3 及び 2.6.6.9）。海外及び国内の臨床試験では、ミニブタ又は幼若家畜ブタで認められたこれらの事象に関連する安全性上の懸念は生じなかった（2.7.6）。以上より、安全性薬理試験は実施しなかった。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料はない。

6. 考察及び結論

ブタ熱傷モデルを用いた壊死組織除去作用の用量設定試験では、KMW-1 混合用ゲル 5 g 当たり KMW-1 凍結乾燥品 0.5 g を混合した製剤は、製剤ロットに関わらず安定した壊死組織除去作用を示した。ブタ熱傷モデルでの壊死組織除去作用の組織選択性評価試験では、KMW-1 製剤の壊死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、また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。皮膚の主要構成成分はコラーゲンであるが、熱傷部位では熱刺激によりコラーゲンが変性してゼラチンが生じる。KMW-1 のゼラチナーゼ活性はコラゲナーゼ活性に比べて高い [1]。このことが KMW-1 の壊死組織選択性に寄与した可能性が考えられる。

マウス熱傷モデルで、KMW-1 製剤の熱傷創への処置は壊死組織を除去した。その熱傷創への bFGF 溶液の滴下投与は創傷治癒を促進したことから、KMW-1 製剤処置は、本邦で熱傷潰瘍の局所治療に用いられる bFGF の創傷治癒促進作用に影響を及ぼさないと考えられた。

以上より、KMW-1 製剤は、薬理学的な観点から有用な壊死組織除去剤になることが期待された。

7. 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した。

8. 参考文献

1) [redacted]. Mediwound[redacted]. 20[redacted].

目次

1. 薬理試験：一覧表 ----------2
2. 効力を裏付ける試験 ----------3
3. 副次的薬理試験 ----------3
4. 安全性薬理試験 ----------3
5. 薬力学的薬物相互作用試験 ----------3

1. 薬理試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号	区分
効力を裏付ける試験						
ブタ熱傷モデルを用いた KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の用量設定試験	家畜ブタ	塗布（単回）	[redacted]	－	4.2.1.1-1	参考
ブタ熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用の組織選択性評価試験	家畜ブタ	塗布（単回）	[redacted]	[redacted]0103[redacted]	4.2.1.1-2	参考
マウス熱傷モデルでの KMW-1 製剤の壊死組織除去作用と KMW-1 製剤処置が bFGF の創傷治癒促進作用に及ぼす影響の評価	マウス	塗布（単回、KMW-1 製剤） 滴下（[redacted] 日間反復、0.01% bFGF 溶液）	科研製薬株式会社	P[redacted]0102	4.2.1.1-3	評価

2. 効力を裏付ける試験

概要文中に記載した（2.6.2.2.1、2.6.2.2.2 及び 2.6.2.2.3）。

3. 副次的薬理試験

該当する資料はない。

4. 安全性薬理試験

該当する資料はない。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料はない。