

purified pineapple stem juice
パイナップル茎搾汁精製物
 壊死組織除去剤

269

【基本電子添文】 ネキソブリッド外用ゲル2024年8月改訂

【製品】 規制等：[処方] 《ネキソブリッド外用ゲル5g

2022.12.23承認

ネキソブリッド NexoBrid 外用ゲル5g（科研）

【組成】 [ゲル]：凍結乾燥品1瓶（5.2g[※]）中パイナップル茎搾汁精製物（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）4.3g（蛋白質含量）。混合用ゲル1瓶（50g）添付

※：調製時及び塗布時の損失を考慮し、過量充填されている

【效能・効果】 深達性II度又はIII度熱傷における壞死組織の除去

機能関連注意 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 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

【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和し、本剤を調製。本剤を熱傷創に適量塗布し、4時間後に除去

用法関連注意 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 ②1回あたりの最大塗布面積は体表面積の15%を目安とする。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。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 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

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①本剤は蛋白質製剤であり、ショック、アナフィラキシーが現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（重大な副作用①参照） ②本剤はパイナップル茎由来の成分を含有するため、パイナップル、パパイヤ、パパイン、プロメラインに対する過敏症の既往歴について確認し、投与の可否を慎重に判断する。本剤の臨床試験では、パイナップル、パパイヤ、パパイン、プロメラインに対する過敏症の既往歴を有する患者は除外されている ③塗布前及び除去前に疼痛管理を行う（適用上の注意②③④参照） ④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（適用上の注意②④参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 減張切開創、裂創等の創傷のある患者：減張切開創、裂創等の創部に本剤を塗布しない。本剤が接触する可能性のある創部は、あらかじめワセリン軟膏やワセリン軟膏を塗布したガーゼ等で保護する。本剤と創部の接触により出血するおそれがある（重大な副作用⑥、その他の注意参照） ②妊娠：妊娠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。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 ③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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である

【相互作用】 併用注意

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、ボビドンヨード又は銀含有被覆材等） (適用上の注意②③参照)	本剤の壞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	機序は不明である

【副作用】 次の副作用が現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、中止、本剤の除去等の適切な処置を行う

①重大な副作用 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、頻脈等が現れることがある（重要な基本的注意①参照） ②適用部位出血（頻度不明）：適用部位出血が現れ、出血性ショックに至ることがある（特定背景関連注意①、その他の注意参照）

②その他の副作用

	1~5%未満
適用部位	疼痛、瘙痒症、皮下血腫
その他	発熱、頻脈

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ②他剤と混ぜない ③調製は次の手順で行う ④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 ⑤混合用ゲルの容器のスクリューキャップを外し、ゴム栓を外す ⑥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 ⑦調製後15分以内に熱傷創に塗布する ⑧未使用の残った薬剤は保存せず廃棄する ⑨薬剤塗布時の注意 ⑩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（相互作用参照） ⑪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 ⑫塗布時 ⑬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（重要な基本的注意③参照） ⑭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、ワセリン軟膏が壞死組織に付着しないように注意する ⑮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 ⑯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 ⑰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 ⑱除去時 ⑲被覆材を除去する前に、疼痛管理を行う（重要な基本的注意③参照）

④被覆材除去後、熱傷創周囲のワセリン軟膏及び分解した壞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 ⑦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（重要な基本的注意④参照）
⑧眼に入れない。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。誤って眼に入った場合は、直ちに水で洗い流す 【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報：ブタを用いた単回及び反復静注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（特定背景関連注意①、重大な副作用⑥参照） 【取扱い上の注意】 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 ②正立した状態で保存する ③凍結を避ける 【保存等】 2~8°Cに保存。有効期間：36ヶ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 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、29例）の熱傷創に1回塗布時の薬物動態パラメータは、 T_{max} 〔中央値（最小値、最大値）〕4.0（2.0、12）時間、 C_{max} 330 ± 328 ng/mL、 AUC_{0-4} 796 ± 729 ng·h/mL、 AUC_{last} $4,840 \pm 4,240$ ng·h/mL、 $T_{1/2}$ （14例） 18 ± 3.5 時間 ②排泄：本剤は蛋白質製剤で、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 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験（*: 海外第III相検証的試験では、「壞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「壞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、「壞死組織除去面積割合が95%以上、かつ追加の壞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）
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を実施 ④主要評価項目（壞死組織が完全除去*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、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 ⑤創閉鎖後3ヵ月までの副作用発現頻度は20.0%（7/35例）で、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增加各2.9%（1/35例） 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 ④主要評価項目（壞死組織が完全除去*された被験者の割合）は本剤群93.33%（70/75例）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：35.5-13,984.4） ⑥創閉鎖後3ヵ月までの副作用発現頻度は本剤群で11.7%（9/77例）で、主な副作用は、頻脈3.9%（3/77例）、皮下血腫及び瘙痒症各2.6%（2/77例）。また、創閉鎖後3ヵ月から12ヵ月での副作用発現頻度は本剤群で2.6%（2/77例）で、副作用の内訳は、毛包炎及び瘙痒症各1.3%（1/77例）

【薬効薬理】 ①作用機序：蛋白質分解作用を示し、壞死組織の分解及び除去に働く ②壞死組織除去作用（*in vivo*） ③ブタ熱傷モデルにおいて壞死組織除去作用を示した ④ブタ熱傷モデルにおいて組織除去作用は壞死組織に選択的で、壞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 ⑤マウス熱傷モデルにおいて壞死組織除去作用を示した。また、本剤で壞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

【性状】 パイナップル茎搾汁精製物はパイナップル*Ananas comosus* [L.] Merr.の茎の搾汁から得た蛋白質分解酵素の混合物

【備考】 再審査期間中（2022年12月23日から10年）