

ネキソブリッド外用ゲル 5g
に係る医薬品リスク管理計画書

科研製薬株式会社

ネキソブリッド外用ゲル 5g に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ネキソブリッド外用ゲル5g	有効成分	パイナップル茎搾汁精製物
製造販売業者	科研製薬株式会社	薬効分類	872699
提出年月日		令和6年8月7日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
適用部位出血	なし	なし
疼痛		
発熱		
創傷感染		
ショック、アナフィラキシー		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用に関する お願い）の提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

科研製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年12月23日	薬効分類	872699
再審査期間	10年	承認番号	30400AMX00447000
国際誕生日	2012年12月18日		
販売名	ネキソブリッド外用ゲル 5g		
有効成分	パイナップル茎搾汁精製物		
含量及び剤形	1 瓶中にタンパク質としてパイナップル茎搾汁精製物 4.3g を含有する凍結乾燥製剤 5.2g と専用の混合用ゲルからなる用時混合外用ゲル剤		
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。		
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		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：令和6年4月23日

変更内容の概要：

- ① 「1.1 安全性検討事項」の重要な潜在的リスクの「出血」を重要な特定されたリスクの「適用部位出血」に変更し、重要な特定されたリスクとした理由を追記、通常のリスク最小化活動として電子化された添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項を追記、追加のリスク最小化活動として「医療従事者向け資材の提供」を追記、リスク最小化活動の選択理由を変更。
- ② 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の一般使用成績調査の【安全性検討事項】において重要な潜在的リスクの「出血」を重要な特定されたリスクの「適用部位出血」に変更。
- ③ 「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」の「医療従事者向け資材（適正使用に関するお願い）の提供」の【安全性検討事項】に「適用部位出血」を追加

変更理由：

- ①②③ 製造販売後に「適用部位出血」に関連する副作用が集積されたため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な <u>特定された</u> リスク	
<u>適用部位出血</u>	
	<p>重要な<u>特定された</u>リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・ <u>国内の製造販売後において重篤な適用部位出血、出血性ショックが報告されている（本剤と減張切開創の接触により出血した症例を含む）。</u>・ 海外の製造販売後において重篤な出血が報告されている。・ ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験において、96 mg/kg 群で全身性出血による死亡、24 及び 48 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間の延長が認められた。・ 幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験において、活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間の延長、並びにフィブリノーゲンの減少が認められた。病理学的検査では複数臓器に上記の血液凝固パラメータの変化と関連すると考えられる出血が認められた。 <p><u>以上より、国内外臨床試験では適用部位出血の副作用は認められていないが、国内の製造販売後において重篤な適用部位出血、出血性ショックが報告されている（本剤と減張切開創の接触により出血した症例を含む）ことから、重要な特定されたリスクとして設定した。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において使用実態下における当該事象の発現状況、重篤性等の情報を確認するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」、「<u>重大な副作用</u>」、「<u>その他の注意</u>」の項で当該リスクに関する注意喚起を行う。・ <u>追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材を提供する。</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>予防処置内容を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</u></p>

重要な特定されたリスク

疼痛

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 本剤はタンパク質分解作用を有することから、熱傷創における本剤のタンパク質分解作用によって疼痛が発現すると考えられる。
- ・ 海外第 II 相試験 (MW2002-04-01 試験) において、疼痛に関連する有害事象の発現割合は、本剤群 27.1% (19/70 例)、標準治療*群 8.6% (3/35 例)、混合用ゲル群 14.3% (5/35 例) であり、標準治療*群と比較し本剤群で発現割合が高かった。
海外第 II 相試験の結果を受け、国内外第 III 相試験では、本剤塗布前後に是正措置 (非外科的処置で一般的に行われている広範囲の被覆材交換時と同様の疼痛管理や、発熱及び創傷感染の減少を目的とした抗菌薬で浸したガーゼ等による創部の被覆) による熱傷治療管理を実施した。
- ・ 是正措置を実施した国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験) で疼痛に関連する有害事象の発現割合は本剤群 11.4% (4/35 例) であり、いずれも副作用であった。また、是正措置を実施した海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験) で疼痛に関連する有害事象の発現割合は本剤群 6.5% (5/77 例)、標準治療*群 2.9% (2/68 例)、混合用ゲル群 8.3% (2/24 例) であり、うち本剤群の副作用は 1 例であった。
- ・ 海外の製造販売後において重篤な疼痛が報告されている。
- ・ ミニブタを用いた皮膚刺激性試験において損傷皮膚における本剤の忍容性は不良であり、重大な疼痛に至る重度の刺激が認められた。

以上より、是正措置前の臨床試験では本剤群で疼痛の発現割合が高く、本剤の塗布前後に是正措置を実施することにより疼痛の発現リスクを低減させることができるが、是正措置を実施した国内外臨床試験及び海外の製造販売後で疼痛が認められており、重篤な疼痛が生じる可能性があることから重要な特定されたリスクとして設定した。

*標準治療：通常診療で実施している方法 (外科的又は非外科的除去) で壊死組織を除去する

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後において使用実態下における当該事象の発現状況、重篤性等の情報を確認するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

<ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」、「適用上の注意」の項で当該リスクに関する注意喚起を行う。・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材を提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>国内外臨床試験における有害事象の発現状況及び予防処置内容を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--

重要な特定されたリスク

発熱

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 海外第 II 相試験 (MW2002-04-01 試験) において、発熱に関連する有害事象の発現割合は、本剤群 38.6% (27/70 例)、標準治療*群 14.3% (5/35 例)、混合用ゲル群 31.4% (11/35 例) であり、標準治療*群と比較し本剤群で発現割合が高かった。
海外第 II 相試験の結果を受け、国内外第 III 相試験では、本剤塗布前後に是正措置 (非外科的処置で一般的に行われている広範囲の被覆材交換時と同様の疼痛管理や、発熱及び創傷感染の減少を目的とした抗菌薬で浸したガーゼ等による創部の被覆) による熱傷治療管理を実施した。
- ・ 是正措置を実施した国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験) で発熱に関連する有害事象の発現割合は本剤群 28.6% (10/35 例) であり、うち副作用は 1 例であった。また、是正措置を実施した海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験) で発熱に関連する有害事象は本剤群 10.4% (8/77 例)、標準治療*群 8.8% (6/68 例)、混合用ゲル群 8.3% (2/24 例) であり、うち本剤群の副作用は 2 例であった。
- ・ 海外の製造販売後において発熱が報告されている。

以上より、是正措置前の臨床試験では本剤群で発熱の発現割合が高く、本剤の塗布前後に是正措置を実施することにより発熱の発現リスクを低減させることができるが、是正措置を実施した国内外臨床試験及び海外の製造販売後で発熱が認められていることから重要な特定されたリスクとして設定した。

*標準治療：通常診療で実施している方法 (外科的又は非外科的除去) で壊死組織を除去する

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後において使用実態下における当該事象の発現状況、重篤性等の情報を確認するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「その他の副作用」、「適用上の注意」の項で当該リスクに関する注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材を提供する。

【選択理由】

国内外臨床試験における有害事象の発現状況及び予防処置内容を医療従事者に対し情

報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク

創傷感染

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 海外第 II 相試験 (MW2002-04-01 試験) において、本剤を塗布した創の感染に関連する有害事象の発現割合は、本剤群 8.6% (6/70 例)、標準治療*群 2.9% (1/35 例)、混合用ゲル群 14.3% (5/35 例) であり、標準治療*群と比較し本剤群で発現割合が高かった。

海外第 II 相試験の結果を受け、国内外第 III 相試験では、本剤塗布前後に是正措置 (非外科的処置で一般的に行われている広範囲の被覆材交換時と同様の疼痛管理や、発熱及び創傷感染の減少を目的とした抗菌薬で浸したガーゼ等による創部の被覆) による熱傷治療管理を実施した。

- ・ 是正措置を実施した国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験) で本剤を塗布した創の感染に関連する有害事象の発現割合は本剤群で 25.7% (9/35 例) 認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、是正措置を実施した海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験) で本剤を塗布した創の感染に関連する有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群 7.8% (6/77 例)、標準治療*群 8.8% (6/68 例) 及び混合用ゲル群 0 例であり、本剤群で副作用は認められなかった。
- ・ 海外の製造販売後において創傷感染が報告されている。

以上より、是正措置前の臨床試験では本剤群で創傷感染の発現割合が高く、本剤の塗布前後に是正措置を実施することにより創傷感染の発現リスクを低減させることができ、是正措置を実施した国内外臨床試験における創傷感染はいずれも本剤との関連性が否定されているが、海外の製造販売後において、本剤との関連性は明確ではないものの創傷感染が認められていることから重要な特定されたリスクとして設定した。

*標準治療：通常診療で実施している方法 (外科的又は非外科的除去) で壊死組織を除去する

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後において使用実態下における当該事象の発現状況、重篤性等の情報を確認するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「重要な基本的注意」、「適用上の注意」の項で当該リスクに関する注意喚起を行う。

	<ul style="list-style-type: none">・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材を提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>国内外臨床試験における有害事象の発現状況及び予防処置内容を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

重要な特定されたリスク

ショック、アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 国内外臨床試験ではアナフィラキシー関連の副作用は認められていないが、海外の製造販売後において重篤なアナフィラキシー反応が報告されている。
- ・ 本剤はタンパク質製剤であることから、本剤投与によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性がある。

以上より、ショック、アナフィラキシーが発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後において使用実態下における当該事象の発現状況、重篤性等の情報を確認するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項で当該リスクに関する注意喚起を行う。

【選択理由】

使用上の注意に関する情報を医療従事者に提供することにより、適正使用に関する理解並びに早期に適切な処置の実施を促すため。

重要な潜在的リスク

なし

重要な不足情報

なし

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none">重要な特定されたリスク：<u>適用部位出血</u>、疼痛、発熱、創傷感染、ショック、アナフィラキシー <p>【目的】 使用実態下における本剤 of 安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2024年2月～2028年1月 登録期間：2024年2月～2027年1月 目標症例数：安全性解析対象症例数として103例（登録目標症例数：120例） 実施方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間：本剤塗布日から本剤を塗布した熱傷創が完全閉鎖するまでの期間とする（本剤を塗布した熱傷創が完全閉鎖していない場合は塗布後120日間まで）。</p> <p>【実施計画 of 根拠】 国内第III相試験（KMW-1-02試験）において観察された副作用のうち最も低い発現頻度は、発熱、貧血 of 2.9%（各1件）であった。そこで、発現率2.9% of 副作用を95%以上 of 確率で少なくとも1件以上検出可能な調査例数を統計学的に検討したところ、安全性解析対象症例数は103例と算出された。脱落例等を考慮し、本調査での登録目標症例数を120例とした。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】 安全性定期報告時・調査終了時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】 節目となる時期に、以下 of 内容を含めた医薬品リスク管理計画書 of 見直しを行う。</p>

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 安全性検討事項について、リスク要因が明確になった場合には、電子化された添付文書の改訂要否を検討する。• 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。• 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。 |
|---|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子化された添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用に関するお願い）の提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none">・重要な特定されたリスク：<u>適用部位出血</u>、疼痛、発熱、創傷感染 <p>【目的】</p> <p>国内外臨床試験における有害事象の発現状況及び予防処置内容を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・新規納入時等に、医師等に対し当該資材を提供することにより適正使用を図る。・企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>承認から2年間は半年に1回、その後は1年毎の安全性定期報告時に資材の提供状況及び安全性検討事項について確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、提供方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>評価、報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月 後	終了	作成済み (2024年3 月提出)
一般使用成績調査	安全性解析対象症 例数として103例 (登録目標症例数： 120例)	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	調査終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子化された添付文書による情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用 に関するお願い） of 提供	安全性定期報告書提出時	実施中