

薬食審査発 0703 第 5 号
平成 27 年 7 月 3 日

各

| |
|-------------|
| 都 道 府 県 |
| 保 健 所 設 置 市 |
| 特 別 区 |

 衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）製剤の使用に
当たっての留意事項について

コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）製剤（販売名：ザイヤフレックス注射用）（以下「本剤」という。）については、本日、「デュピュイトラン拘縮」を効能又は効果として承認したところですが、本剤については、海外において腱断裂や靭帯断裂等の重篤な副作用が報告されていること等から、その使用にあたっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関に対する周知をお願いします。

記

1. 本剤の適正使用について

(1) 本剤については、承認に際し、患者に本剤の投与を行う医師に必要な要件をその条件として付したこと。

【承認条件】

本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に関し精通した医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。

(2) 本剤の効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書を参照されたいこと。



【効能又は効果】

デュピュイトラン拘縮

(効能又は効果に関連する使用上の注意)

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

【用法及び用量】

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

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

1. 本剤の溶解液量及び投与液量は、中手指節関節（MP 関節）と近位指節間関節（PIP 関節）の拘縮索では異なる。本剤の溶解液量及び投与液量は、下記の表に従うこと。下表に従って溶解液を調製し、投与液量を採用した場合、投与液量にはコラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチクム）として 0.58mg が含まれる。[調製方法は、「適用上の注意」の項参照]

表 本剤の溶解液量及び投与液量

| 治療関節 | 溶解液量 | 投与液量 |
|-----------------|--------|--------|
| 中手指節関節（MP 関節） | 0.39mL | 0.25mL |
| 近位指節間関節（PIP 関節） | 0.31mL | 0.20mL |

2. 本剤を投与する際の前処置として、局所麻酔をしないこと。[局所麻酔作用により拘縮索以外の腱や神経などへの誤穿刺が隠蔽されるおそれがある。]
3. 本剤を投与する際は投与液量を 3 分割し、約 2～3mm の間隔をあけて、3 ヶ所に分けて投与すること。
4. 本剤はデュピュイトラン拘縮の原因となっている拘縮索のみに投与すること。[本剤はコラーゲン加水分解作用を有するため、手の腱や靭帯等のコラーゲン含有組織に作用すると、腱断裂、靭帯損傷等が起きるおそれがある。]
5. 本剤は皮膚と癒着していない箇所の拘縮索に投与すること。[皮膚裂傷が起きるおそれがある。]
6. 本剤を投与する際の注射針の刺入深度は、皮膚表面より 2～3mm 以内とすること。
7. 拘縮索が複数存在し、異なる拘縮索に対して本剤を投与する場合でも、

投与間隔は1ヵ月間あけること。

8. 小指の近位指節間関節(PIP 関節)の拘縮索に本剤を投与する場合には、手掌指皮線から遠位側に4mm以上離れた部位には投与しないこと。

別添

日本標準商品分類番号

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 2010年2月 |

劇薬
処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋
により使用すること

デュピュイトラン拘縮治療剤

ザイヤフレックス® 注射用

XIAFLEX® Inj.

注射用コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム)

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限：外箱等に表示

【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

【組成・性状】

| 販売名 | ザイヤフレックス注射用 |
|--------------------------|--|
| 成分・含量 (1バイアル中) | コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム) 0.9mg ^(注1) |
| 添加物 (1バイアル中) | 精製白糖18.5mg、トロメタモール1.1mg、pH調節剤 |
| 剤形 | 注射剤 |
| pH | 7.5～8.5 ^(注2) |
| 浸透圧比 (生理食塩液 に対する比) | 約2 ^(注2) |
| 性状 | 白色の固体又は粉末 |
| 専用溶解用液 (1バイアル中) | 0.9%塩化ナトリウム、0.03%塩化カルシウム水和 物含有注射用水 3mL |

注1) 本剤1バイアルに所定量の専用溶解用液を加え溶解した薬液をシリンジで所定量投与する場合、投与される薬液はコラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム) として0.58mgを含む。

注2) 本剤1バイアルに専用溶解用液0.31mLを加え溶解した場合

【効能・効果】

デュピュイトラン拘縮

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の溶解液量及び投与液量は、中手指節関節 (MP関節) と近位指節間関節 (PIP関節) の拘縮索では異なる。本剤の溶解液量及び投与液量は、下記の表に従うこと。下表に従って溶解液を調製し、投与液量を採用した場合、投与液量にはコラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム) として0.58mgが含まれる。[調製方法は、「適用上の注意」の項参照]

表 本剤の溶解液量及び投与液量

| 治療関節 | 溶解液量 | 投与液量 |
|-----------------|--------|--------|
| 中手指節関節 (MP関節) | 0.39mL | 0.25mL |
| 近位指節間関節 (PIP関節) | 0.31mL | 0.20mL |

2. 本剤を投与する際の前置置として、局所麻酔をしないこと。[局所麻酔作用により拘縮索以外の腱や神経などへの誤穿刺が隠蔽されるおそれがある。]
3. 本剤を投与する際は投与液量を3分割し、約2～3mmの間隔をあけて、3ヵ所に分けて投与すること。
4. 本剤はデュピュイトラン拘縮の原因となっている拘縮索のみに投与すること。[本剤はコラーゲン加水分解作用を有するため、手の腱や靭帯等のコラーゲン含有組織に作用すると、腱断裂、靭帯損傷等が起きるおそれがある。]
5. 本剤は皮膚と癒着していない箇所の拘縮索に投与すること。[皮膚裂傷が起きるおそれがある。]
6. 本剤を投与する際の注射針の刺入深度は、皮膚表面より2～3mm以内とすること。
7. 拘縮索が複数存在し、異なる拘縮索に対して本剤を投与する場合でも、投与間隔は1ヵ月間あけること。
8. 小指の近位指節間関節 (PIP関節) の拘縮索に本剤を投与する場合には、手掌指皮線から遠位側に4mm以上離れた部位には投与しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
血液凝固障害のある患者、抗凝固剤又は抗血小板剤 (150mg/日以下のアスピリンを除く) を投与中の患者 [斑状出血、挫傷による出血、注射部位出血等を助長するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1)本剤投与後は、原則として本剤の投与翌日（約24時間後）に診察を行うこと。その時点で完全な伸展が認められない場合は伸展処置を行うことができる。伸展処置は、次の点に注意して行うこと。

- 1)患者の手首を屈曲位にして、指を約10～20秒かけてゆっくり伸展させること。
- 2)最初の指の伸展で完全な伸展が得られない場合、指の伸展を5～10分の間隔でさらに2回行うことができる。合計3回を超えた指の伸展は行わないこと。

(2)注射部位の指が曲がりにくい等の異常が認められた場合には、腱断裂や靭帯損傷を起こしている可能性があるため、このような症状が認められた場合は、直ちに受診するよう患者に指導すること。

(3)発熱、悪寒、投与部位の発赤、浮腫等が認められた場合、注射部位の感染が原因となっている可能性があるため、このような症状が認められた場合は、直ちに受診するよう患者に指導すること。

(4)投与後にめまい、頭痛、注射部位の疼痛や腫脹等があらわれることがあるので、自動車運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

3. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象症例102例中100例（98.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛78例（76.5%）、注射部位内出血46例（45.1%）、注射部位腫脹35例（34.3%）、挫傷30例（29.4%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用

- 1)腱断裂、靭帯損傷（頻度不明[※]）：注射部位の腱断裂、靭帯損傷等が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2)皮膚裂傷（頻度不明[※]）：皮膚裂傷が起こることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3)アナフィラキシー（頻度不明[※]）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）外国において発現した副作用であるため、頻度不明とした。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 頻度分類 | 10%以上 | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 [※] |
|------------|-------|-------------|------|--------------------------|
| 感染症及び寄生虫症 | | | | リンパ管炎、注射部位蜂巣炎 |
| 血液及びリンパ系障害 | | リンパ節炎、リンパ節痛 | | リンパ節症、血小板減少症 |
| 免疫系障害 | | | | 過敏症 |
| 精神障害 | | | | 失見当識、激越、易刺激性、落ち着きのなさ、不眠症 |

| 頻度分類 | 10%以上 | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 [※] |
|------------------|--|------------------------------------|-----------------------------|--|
| 神経系障害 | | | | 錯感覚、灼熱感、浮動性めまい、頭痛、複合性局所疼痛症候群、血管迷走神経性失神、感覚鈍麻、単麻痺、振戦 |
| 眼障害 | | | | 眼瞼浮腫 |
| 血管障害 | | | 血行不全、血腫、潮紅、末梢血管障害 | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | 呼吸困難、過換気 |
| 胃腸障害 | | | | 悪心、嘔吐、下痢、上腹部痛 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 皮下出血、そう痒症 | 紅斑、皮膚炎、腫、疹 | 斑状出血、発疹、湿疹、皮膚変障害、血性水疱、多汗症、顔面腫脹 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 四肢痛 | | 関節痛、関節腫脹、筋肉痛、腋窩腫瘍、筋骨格硬直、胸痛、鼠蹊部痛、関節摩擦音、関節硬直、四肢不運動、筋力低下、筋骨格不快感、頸部痛、肩痛、腱炎 |
| 生殖系及び乳房障害 | | | | 乳房圧痛、乳房肥大 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位腫脹、注射部位裂傷、注射部位血腫、注射部位浮腫 | 局所腫脹、注射部位そう痒感、末梢性浮腫、注射部位小水疱、注射部位出血 | 圧痛、硬結、腫瘍、注射部位紅斑、注射部位皮膚剥脱、疼痛 | 浮腫、腋窩痛、注射部位炎症、注射部位熱感、注射部位刺激感、注射部位反応、炎症、発熱、熱感、不快感、疲労、倦怠感、インフルエンザ様疾患 |

| 頻度 分類 | 10%以上 | 1~10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ³⁾ |
|--------------|-------|---------------|---|--------------------|
| 臨床検査 | | 血圧上昇、 血圧低下 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中ブドウ糖増加、好酸球数増加、尿中ブドウ糖陽性 | リンパ節触知 |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | 挫傷 | 皮下血腫 | 皮膚創傷 | 四肢損傷、開放創、創離開 |

注) 外国において発現した副作用であるため、頻度不明とした。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましい。〔授乳婦における使用経験はない。また、本剤の母乳中への移行は不明である。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

6. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 調製時には本剤（凍結乾燥剤）及び専用溶解用液を15分以上放置して室温に戻すこと。ただし、室温での放置時間は60分を超えないこと。
- 本剤を専用溶解用液で溶解する際は、振盪せずに緩徐に攪拌すること。
- 調製後はできるだけ速やか（1時間以内）に使用すること。調製後直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、4時間以内に使用すること。その際は使用する前に約15分間室温に戻してから使用すること。

(2) 投与時

針植え込み式シリンジ（針の太さ：26～27ゲージ、針の長さ：1/2インチ、容量：1mL）を用いることが望ましい。

(3) 患者に対する指導

以下の点を患者に指導すること。

- 本剤を投与した後は、患者自身で指の伸展処置を行わないこと。
- 医師の指示に従い、副子の装着や指の曲げ伸ばし運動を適切に実施すること。また、医師の指示があるまで本剤を投与した手の指の曲げ伸ばしを行わないこと。

7. その他の注意

本剤の投与により、本剤の成分に対する抗体の産生が高頻度で認められたとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

日本人（6例）及び外国人（米国人：16例）のデュピュイトラン拘縮患者の中手指節関節（MP関節）又は近位指節間関節（PIP関節）に対し、本剤0.58mgを単回投与したとき、いずれの患者においても、血漿中から本剤の活性成分であるコラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）は検出されなかった²⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

デュピュイトラン拘縮患者（母指の拘縮索を除く）の中手指節関節（MP関節）又は近位指節間関節（PIP関節）に対し、本剤0.58mgを投与した第Ⅲ相試験〔非盲検・非対照試験（77例）〕³⁾において、有効率⁴⁾は85.7%（66例）であった。（下表参照）

2. 外国臨床試験

デュピュイトラン拘縮患者（母指の拘縮索を除く）の中手指節関節（MP関節）又は近位指節間関節（PIP関節）に対し、本剤0.58mgを投与する2つの第Ⅲ相試験（プラセボ対照、二重盲検比較試験）⁵⁾が実施された。外国臨床試験(1)では、本剤群（203例）で64.0%（130例）、プラセボ群（103例）で6.8%（7例）の有効率⁴⁾であった。外国臨床試験(2)では、本剤群（45例）で44.4%（20例）、プラセボ群（21例）で4.8%（1例）の有効率⁴⁾であった。両試験ともプラセボに対する本剤の優越性が検証された（ $p < 0.001$ ）。（下表参照）

注1) 効果が不十分な場合、一関節あたり最大3回まで投与可能とした。

なお、被験者あたりの最大投与回数は5回であった。

注2) 最終投与30日後に主要関節（最初にプラセボ又は本剤を投与したMP関節又はPIP関節）の伸展不足角度が5°以下に減少した患者の割合

注3) 効果が不十分な場合、一関節あたり最大3回まで投与可能とした。

なお、被験者あたりの最大投与回数は外国臨床試験(1)では3回、外国臨床試験(2)では8回であった。

表 最終投与^{a)} 30日後の有効率^{b)}

| 群 | 国内臨床試験 | | 外国臨床試験 (1) | | 外国臨床試験 (2) | |
|-------------------|-----------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|-------|
| | 本剤群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | プラセボ群 |
| 主要関節 | (N=77) | (N=203) | (N=103) | (N=45) | (N=21) | |
| 有効率 ^{c)} | 85.7% (N=66) | 64.0% (N=130) | 6.8% (N=7) | 44.4% (N=20) | 4.8% (N=1) | |
| p値 ^{d)} | - | <0.001 | - | <0.001 | - | |
| 主要MP関節 | (N=47) | (N=133) | (N=69) | (N=20) | (N=11) | |
| 有効率 ^{c)} | 93.6% (N=44) | 76.7% (N=102) | 7.2% (N=5) | 65.0% (N=13) | 9.1% (N=1) | |
| p値 ^{d)} | - | <0.001 | - | 0.003 | - | |
| 主要PIP関節 | (N=30) | (N=70) | (N=34) | (N=25) | (N=10) | |
| 有効率 ^{c)} | 73.3% (N=22) | 40.0% (N=28) | 5.9% (N=2) | 28.0% (N=7) | 0% (N=0) | |
| p値 ^{d)} | - | <0.001 | - | 0.069 | - | |

a) 主要関節に対する最大投与回数は3回

b) 主要関節の伸展不足角度が5°以下に減少した患者の割合

c) 本剤投与前の重症度及び関節種類を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

d) 本剤投与前の重症度を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

【薬効薬理】

1. 作用機序

本薬は、コラーゲン分解作用^{34,56)}により沈着コラーゲンを分解して拘縮索の破断強度を低下させる⁷⁾。

2. 効力を裏付ける薬理作用 (in vitro)

(1)コラーゲン分解作用⁸⁾

本薬は、クロストリジウム属由来のクラスⅠ及びクラスⅡコラゲナーゼを質量比1：1で含有する。クラスⅠ及びクラスⅡコラゲナーゼは、ラット尾由来Ⅰ型コラーゲンをそれぞれ異なる分子量の断片に分解する。

クラスⅠ及びクラスⅡコラゲナーゼを混合させた場合、それぞれを単独で作用させた場合の分解産物がさらに分解される。また、総酵素量が同量の場合、クラスⅠコラゲナーゼを単独で作用させた場合よりも、混合物を作用させた場合の分解活性が高いことが示されている。

(2)ヒト臍出拘縮索に対する作用⁷⁾

本薬注入部位でコラーゲンの分解を認めた。本薬注入により、拘縮索の破断強度の低下を認めた。また、拘縮索の引張変形に必要な応力を示す引張弾性係数の低下も認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム) (JAN)

本 質：コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム) は、*Clostridium histolyticum*が産生するクラスⅠ及びクラスⅡコラゲナーゼの混合物である。クラスⅠ及びクラスⅡコラゲナーゼは、それぞれ、1,008個及び991個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

【承認条件】

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

【包 装】

ザイヤフレックス注射用：1バイアル（専用溶解用液添付）

【主要文献】

- 1) 社内資料：デュピュイトラン拘縮患者を対象とした国内及び外国臨床試験（抗薬剤抗体）
- 2) 社内資料：デュピュイトラン拘縮患者を対象とした国内及び外国臨床試験（薬物動態）
- 3) Seifter S. et al. : J. Biol. Chem., 234(2), 285(1959)
- 4) Bond MD. et al. : Biochemistry, 23(13), 3085(1984)
- 5) Steinbrink DR. et al. : J. Biol. Chem., 260(5), 2771(1985)
- 6) French MF. et al. : Biochemistry, 26(3), 681(1987)
- 7) Starkweather KD. et al. : J. Hand Surg. Am., 21(3), 490(1996)
- 8) 社内資料：ラット尾由来Ⅰ型コラーゲンに対する分解特性および分解活性

【文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
旭化成ファーマ株式会社 医薬情報部くすり相談窓口
〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
☎0120-114-936 (9:00～17:45/土日祝、休業日を除く)

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

提携

エンドベンチャーズ リミテッド
アイルランド