

審議結果報告書

令和 4 年 11 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ネキソブリッド外用ゲル5g
〔一 般 名〕 なし
〔申 請 者 名〕 科研製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和 3 年 6 月 28 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 11 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔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。

審査報告書

令和 4 年 11 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ネキソブリッド外用ゲル 5 g
[一 般 名] なし
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 6 月 28 日
[剤形・含量] 1 瓶中にタンパク質としてパイナップル茎搾汁精製物 4.3 g を含有する凍結乾燥製剤 5.2 g と専用の混合用ゲルからなる用時混合外用ゲル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R3 薬) 第 504 号、令和 3 年 2 月 19 日付け薬生審査発 0219 第 1 号)
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷における壊死組織の除去に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[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。

[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。

審査報告（1）

令和 4 年 10 月 21 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ネキソブリッド外用ゲル 5 g（「ネクスブリッド外用ゲル 5 g」（申請時）から変更）
[一 般 名] なし
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 6 月 28 日
[剤形・含量] 1 瓶中にタンパク質としてパイナップル茎搾汁精製物 4.3 g を含有する凍結乾燥製剤 5.2 g と専用の混合用ゲルからなる用時混合外用ゲル剤

[申請時の効能・効果]

深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷における壊死組織の除去

[申請時の用法・用量]

凍結乾燥品と混合用ゲルを混合し、1 製剤あたり下記面積の熱傷創に塗布し、約 4 時間後に除去する。

15 歳以上：2.5%TBSA（全体表面積）

15 歳未満：450 cm²

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	38
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	38

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

熱傷は、主に火災、高温液体等の曝露により皮膚や皮下組織に生じる急性の外傷である。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。壊死組織は皮膚バリア機能の損失により感染症や敗血症の原因となることもある。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、皮膚組織の回復が遅延し病態が悪化する。したがって、熱傷治療では受傷後速やかに壊死組織を除去する必要がある。

熱傷後の壊死組織の外科的除去は、確実に壊死組織を除去できる一方で、周辺の正常組織を切除せずに壊死組織のみを除去することは難しい。正常組織の除去に伴い自然上皮化が妨げられ、自然上皮化が困難な部位は自家移植が必要となる。さらに、外科的壊死組織除去の施行にあたっては、解剖学的観点で複雑な手部や、皮膚が薄い小児等では十分な配慮が必要とされている。

本剤はパイナップル (*Ananas comosus* [L.] Merr.) 茎由来のタンパク質分解酵素を主な有効成分とする外用剤であり、壊死組織中の変性タンパク質を分解することにより、正常組織を傷害せずに壊死組織を除去できることが確認されている (Burns. 2004; 30: 843-50)。また、本剤は外科的壊死組織除去には高度な技術が必要となる手部や小児患者等の熱傷に対しても適用できることから、深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷における壊死組織を除去する方法の一つとして期待される。

今般、申請者は、成人の熱傷患者を対象とした海外臨床試験並びに成人及び小児の熱傷患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本剤は、2022年8月現在、「成人の深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷における壊死組織の除去」に係る効能・効果で、欧州等41カ国で承認されている。

また、本剤は、「深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷における壊死組織の除去」を予定される効能・効果として、令和3年2月19日付けで希少疾病用医薬品（指定番号（R3薬）第504号）に指定されている。

本剤は「ネクスブリッド外用ゲル5g」を販売名として承認申請されたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付け 医薬発第935号）等を踏まえて、申請者より「ネキソブリッド外用ゲル5g」に変更することとされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、パイナップルの茎に存在するタンパク質分解酵素及び他の成分を部分的な精製及び濃縮により取り出した植物性タンパク質の混合物の水溶液である。原薬は[REDACTED]であり、[REDACTED]、薬液調製、無菌ろ過、凍結乾燥及び充てんからなる製剤製造工程に移行するため、原薬で実施すべき管理の一部は、[REDACTED]や製剤において行われている。

2.1.1 原材料の管理

原薬の製造には、パイナップル (*Ananas comosus* [L.] Merr.) が用いられる。原薬の出発原料は皮を剥いたパイナップルの茎であり、原料の生産に使用される農薬は、産地である[REDACTED]の規制（[REDACTED]）に従って管理されている。

2.1.2 製造方法

原薬の製造方法は、パイナップルの茎の受入れ、破碎、圧搾、[]分離、ろ過、[]、[]、包装・保管工程からなる[]の製造工程と、[]、懸濁、ろ過、[]、[]分離、沈殿物の再懸濁、[]工程からなる。

重要工程は、[]の製造工程における[]工程及び[]工程、並びに[]である[]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、植物由来の原料を用いており、生物由来原料は使用されていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程で、主な試験に用いられた原薬において、製造方法の大きな変更はない。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表1に示す特性解析が実施された。なお、原薬は[]であることから、主な特性解析は凍結乾燥製剤を用いて実施された。

表1 特性解析における主な評価項目

タンパク質解析	アミノ酸分析、質量分析、[]、[]
[]	[]
物理的・化学的性質	性状、pH、組成分析
生物学的性質	[]活性、[]活性、[]活性、[]による活性阻害、[]活性、[]活性、[]活性 <i>in vivo</i> 焼痂デブリードマン活性、 <i>ex vivo</i> 活性

生物学的性質について検討が行われ、主な検討内容は以下のとおりであった。

- ・ *in vitro* における分解酵素活性として、[]、[]、[]、[]等を基質として検討し、タンパク質の消化活性があることを確認した。また、一部の[]は、それらの消化活性を強く阻害した。
- ・ []を用いて *in vivo* におけるデブリードマン活性を評価した。また、*ex vivo* の評価として、[]が本薬の消化活性により[]ことを定性的に確認した。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

本薬は複数の成分から構成されている混合物であり、本薬の目的物質関連物質及び目的物質由来不純物に該当する物質はない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

[]製造工程で使用される試薬（試薬A* や 試薬B* ）、エンドトキシン、試薬C* 、試薬D* 、重金属、残留農薬及びアフラトキシンが製造工程由来不純物とされた。[]製造工程で使用される 試薬A* 及び 試薬B* の成分は毒性がないとされており、製造工程中に除去されることが確認

されている。重金属、残留農薬及びアフラトキシンについては、[]及び製剤製造工程における工程管理として、 試薬C* []については、製剤の規格試験として、それぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[] LC 及び [] LC）、純度試験（[] LC 及び [] LC）、[]、微生物限度及び定量法（タンパク質含量）が設定されている。なお、原薬は[]であるため、確認試験及び純度試験は、原薬に[]として[]を添加して[]した検体を用いて実施される。また、原薬は製造後[]製剤製造工程に移行することから、生物活性及び不純物については、製剤で管理される。

2.1.7 原薬の安定性

原薬は製造後[]製剤製造工程に移行し、保管しないため、原薬の安定性試験は実施していない。なお、[]である[]の有効期間は、安定性試験成績に基づき、[]℃で保存するとき、[]カ月と設定された。

2.2 製剤

製剤は、凍結乾燥製剤と混合用ゲルからなる。使用前に、粉末の凍結乾燥製剤を混合用ゲルのガラス容器に移して混合し、速やかに患部（熱傷創）に塗布され、一定時間後に除去される。

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

凍結乾燥製剤は、1 ガラス容器（50 mL）あたり、パイナップル茎搾汁精製物をタンパク質として 4.3 g（凍結乾燥粉末として 5.2 g）含有する。凍結乾燥製剤には、氷酢酸及び硫酸アンモニウムが添加剤として含まれる。

塗布時の基剤として、1 ガラス容器（150 mL）あたり [] g 充てんされた専用の混合用ゲルが添付されている。混合用ゲルには、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* 及び注射用水が添加剤として含まれる。

凍結乾燥粉末を混合用ゲルに入れて均一に混合することにより、凍結乾燥製剤 5 g 及び混合用ゲル 50 g が塗布可能となる。

2.2.2 製造方法

凍結乾燥製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、[]、[]及び保管工程、混合用ゲルの製造工程は、薬液調製、充てん、滅菌及び保管工程からなる。その後、凍結乾燥製剤及び混合用ゲルを組み合わせる包装・表示及び試験・保管工程が設定されている。

重要工程は、凍結乾燥製剤の[]、[]及び[]工程並びに混合用ゲルの[]工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

開発過程における製造方法の主な変更は、[]について、[]

[]目的で、[]をする製法から、[]

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、国内第Ⅲ相試験の使用製剤から申請製剤において、検証試験である海外臨床試験で使用された製剤（XXXXXXXXXXの製法）と同量取り出せる充てん量に変更されている。

凍結乾燥製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX 及び XXXXXX）、XXXXXX、純度試験（類縁物質〈XXXXXXXXXX LC、XXXXXXXXXX LC 及び XXXXXX〉、残留溶媒〈GC〉）、水分、無菌、比活性（XXXXXXXXXX 活性、XXXXXXXXXX 活性）、力価（XXXXXXXXXX 活性）、定量法（タンパク質含量）が設定されている。

製剤の[]の規格及び試験方法として、[]、[]、[]及び[]が設定されている。

凍結乾燥製剤及び混合用ゲルの主な安定性試験は表2及び表3のとおりである。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 原薬の品質管理戦略について

本薬は生物活性を持つ酵素が主な有効成分であることから、生物活性を管理することは重要である。また、天然由来の原料を圧搾、精製して製造されるため、農薬や土壌から混入する微量不純物の管理が必須と考える。しかし、これらの重要性が高い管理を原薬で実施しないことの適切性について、また、これらの管理を実施する上でも、[]ではなく、それを[]を原薬とすることが適切ではないのか、機構は申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

微量不純物については、機構からの指摘に従い、[]及び製剤の工程管理若しくは規格試験として管理を追加する。

原薬の位置付けについては、[]は、[]は[]であることから、[]を原薬と位置付けて管理することに、品質管理上の利点はないと考える。一方、[]であり製剤までの一貫製造であるため、生物活性については、製剤において管理することが適切である。

機構は、[]ものではないこと、本薬の特性から原薬において十分な管理試験を実施することは困難であることから、原薬の位置付けは申請者の申出のとおりとし、重要な微量不純物の管理及び生物活性については、製剤の適切な工程において、管理を実施する（2.R.2 及び 2.R.3 参照）とされたことから、申請者の説明を了承した。

2.R.2 生物活性の管理について

本薬の生物活性について、[]では[]活性、製剤の規格試験としては []活性、[]活性、[]活性により管理している。生物活性の管理の充足性について、機構は申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

消化酵素の評価として、[]として規定されている[]活性及び本薬の成分中の[]等による酵素活性を評価する[]活性は、開発初期から評価を行っていた。一方、開発初期は薬理作用を考慮して、特性解析として示した *in vivo* におけるデブリードマン活性及び *ex vivo* 活性も生物活性として管理していた。しかし、*in vivo* 及び *ex vivo* の試験系は定量性に欠けるため、[]が[]を[]とする[]という本薬の[]を考慮して、[]が適切と考え、開発中に *in vivo* 及び *ex vivo* の試験系から[]活性試験に管理試験を変更した。これらの3種類の酵素活性と、クロマトグラムによるタンパク質[]を確認することで、一貫した品質で製造できていることが確認できている。

機構は、生物活性の管理について、製造工程中においては3種類の酵素活性を確認していないが、製剤の規格試験として、3種類の酵素活性を設定して、一定の品質であることを確認していること、タンパク質の[]の一貫性も確認することから、申請者の説明は受入れ可能と判断した。これに従い、[]による[]も規格試験として設定するよう申請者に求めたところ、追加で製剤

の規格試験に設定され、3種類の分離原理（**LC**、**LC** 及び **LC**）により、タンパク質**LC**が管理されている。

2.R.3 製剤の管理について

本剤の投与対象は重度の熱傷患者であり、正常上皮に塗布する一般的な外用ゲル剤と比較して熱傷創に塗布する本剤は感染のリスクが高いこと、本剤の CQA に**LC**が設定されていること、**LC**において**LC**が設定されていることを踏まえ、機構は、本邦における**LC**において**LC**を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、**LC**及び**LC**に**LC**を追加すると回答し、機構はこれを了承した。

不純物としてエンドトキシンを挙げているが、製剤の規格試験としては設定されていない。申請者は、その理由について、**LC**がエンドトキシン試験において**LC**等の理由から**LC**試験方法の確立に至っていないためと説明している。機構は、エンドトキシンの管理が最終製剤で実施できない中、原薬の製造工程において、**LC**や**LC**を**LC**することの適切性について申請者に説明を求めたところ、申請者は**LC**に、**LC**や**LC**管理を追加実施しており、この管理により問題なく**LC**いると回答した。

機構は、**LC**について、慎重な管理を実施するよう申請者に求めたところ、申請者は**LC**及び**LC**に**LC**を設定すると回答した。また、機構は、製剤の管理が可能となるよう引き続きエンドトキシンの管理方法を検討することを申請者に求め、申請者は了解したことから、現時点では製剤の規格試験としてエンドトキシンを設定しないことを了承した。

2.R.4 新添加剤について

製剤には、一般外用剤における使用前例量を超える新添加剤である硫酸アンモニウムが含有されている。

2.R.4.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、硫酸アンモニウムに係る規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないと判断した。

2.R.4.2 安全性について

機構は、提出された資料から、硫酸アンモニウムの今回の使用量において、ヒトへの安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ブタ及びマウスの熱傷モデルを用いた *in vivo* 試験成績が提出された。これらの試験においては、本薬の凍結乾燥製剤¹⁾が用いられた。

¹⁾ 各試験における本薬の用量は凍結乾燥製剤の用量として記載

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ブタ熱傷モデルを用いた用量設定試験（CTD 4.2.1.1-1〈参考資料〉）

ブタ（雌 3 例）の背部に、放射熱発生装置を用いて深達性 II 度又は III 度熱傷創（4.5 cm×4.5 cm）を複数作製した。本薬 0.25、0.5 又は 1.0 g を混合用ゲル 5 g と混合し、全量をそれぞれの熱傷創に塗布した。塗布後に創傷被覆材で 4 時間被覆した後、VAS²⁾ を用いて壊死組織除去作用を評価した。なお、試験では複数の製剤ロットを用いた。

本薬として 0.5 g を塗布したとき、いずれの製剤ロットにおいても VAS の平均値は 4.0 以上であった。一方、本薬として 0.25 又は 1.0 g を塗布したとき、一部の製剤ロットでは VAS の平均値が 4.0 未満であった。混合用ゲルのみを塗布したとき、壊死組織の除去は認められなかった。

以上の結果より、本薬及び混合用ゲルを 1 : 10 の割合で混合したときに、安定した壊死組織除去作用を示すと考えられた。

3.1.2 ブタ熱傷モデルを用いた組織選択性評価試験（CTD 4.2.1.1-2〈参考資料〉）

ブタ（雌 1 例）の背部に、放射熱発生装置を用いて深達性 II 度又は III 度熱傷創（5 cm×5 cm）を複数作製した。本薬 5 g を混合用ゲル 50 g と混合し、約 5 g を熱傷創に塗布した。塗布後に創傷被覆材で 4 時間被覆した後、壊死組織除去作用を評価した。

肉眼的観察の結果、熱傷領域では、本薬の塗布により壊死組織がすべて除去され、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。また、表皮除去領域及び正常皮膚領域に本薬を塗布したところ、外観上の変化はなく、本薬の影響を示す肉眼的所見は認められなかった。混合用ゲルのみを塗布した場合には、熱傷領域、表皮除去領域及び正常皮膚領域のいずれも、塗布前後で外観上の変化は認められなかった。

ヘマトキシリン・エオシン染色した生検標本観察の結果、本薬の塗布により壊死組織を除去した熱傷領域では、残存した真皮は生存しており、構造も正常であった。一方、混合用ゲルのみを塗布した熱傷領域では、熱傷を受けた真皮は壊死しており、コラーゲンの変性が認められた。また、表皮除去領域で残存した熱傷を受けていない真皮及び正常皮膚領域では、本薬の塗布による構造及び厚さの変化は認められなかった。

以上の結果、本薬の塗布により、ブタ皮膚熱傷の下層にある真皮、熱傷を受けていない真皮及び正常皮膚は構造的に損傷を受けなかったことから、本薬の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。

3.1.3 マウス熱傷モデルを用いた試験（CTD 4.2.1.1-3）

遺伝的糖尿病マウス（各群雌 9 例）の背部に電気コテ（面積：■ cm²）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■■■に、本薬 5 g を混合用ゲル 50 g と混合し、■■■ μL を熱傷創に塗布した。塗布後に創傷被覆材で■ 時間被覆した後、壊死組織除去作用を評価した。その結果、本

²⁾ 以下のようにスコアが定義された。

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

薬で処置したすべてのマウスで壊死組織の除去が認められたのに対して、混合用ゲルのみで処置したマウスでは壊死組織の除去は認められなかった。

また、本薬処置後の熱傷創において、本邦で熱傷潰瘍の局所治療に用いられる塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）が治癒促進作用を示すかを評価した。本薬処置により壊死組織を除去したマウス又は混合用ゲル処置後に残存した壊死組織を外科的切除したマウスの熱傷創に、■ 日 ■ 回 ■ 日間、0.01% bFGF 溶液又は生理食塩液を ■ μL 滴下投与し、熱傷創作製後 31 日目まで経時的に創面積を測定した。その結果、本薬で壊死組織を除去した熱傷創、混合用ゲル処置後に壊死組織を外科的切除した熱傷創のいずれにおいても、0.01% bFGF 溶液群では、生理食塩液群に比べて創面積の縮小及び創閉鎖の促進が認められた。

以上の結果、マウス熱傷モデルにおいて、本薬処置により壊死組織除去作用が認められた。また、本薬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、本薬処置は、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。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

ブタ熱傷モデルにおける検討の結果、本薬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や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。また、マウス熱傷モデルにおいても壊死組織除去作用が示され、本邦で熱傷潰瘍の局所治療に用いられている 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、本薬は、有用な壊死組織除去剤になることが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験の結果から、本薬の壊死組織除去作用は期待できると考える。

3.R.2 安全性薬理について

申請者は、本薬の安全性薬理について、以下のように説明している。

ミニブタ又は幼若ブタを用いた単回及び 2 週間静脈内投与毒性試験では、活動性低下、身ぶるい、痙攣及び呼吸困難が認められた（5.1 及び 5.2 参照）。これらの所見はタンパク質分解酵素活性を有する本薬を静脈内に大量投与したことに起因すると推察され、臨床使用時におけるリスクを示唆するものではないと考えた。また、熱傷患者を対象とした MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験（創閉鎖後 3 カ月）及び KMW-1-02 試験において、毒性所見に関連すると考えられる中枢神経系又は呼吸系の副作用は認められなかった。

以上より、本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考え、安全性薬理試験は実施しなかった。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬を熱傷創に塗布した場合に、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ミニブタに本薬を投与したときの薬物動態の検討が行われた。血清中の薬物濃度は、本薬に対するウ

サギ抗体を用いて電気化学発光（ECL）法で測定され、定量下限値は 3.9 ng/mL であった。

4.1 吸収

4.1.1 単回静脈内投与試験（CTD 4.2.3.1-1）

毒性試験において、雌雄ミニブタに本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、 $AUC_{0-\infty}$ は本薬の用量に応じて増加した。

表 4 ミニブタ単回静脈内投与時における血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性	例数	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
4	雄	3	24,000±1,920	15.2±0.9
	雌	3	24,300±4,460	13.4±5.0
12	雄	3	73,400±5,020	15.1±1.5
	雌	3	77,500±20,400	15.4±2.5
24	雄	3	164,000±48,400	12.6±1.8
	雌	3	189,000±51,600	12.6±1.2

平均値±標準偏差

4.1.2 反復静脈内投与試験（CTD 4.2.2.2-1）

毒性試験において、雌雄ミニブタに本薬を週 3 回、2 週間反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、性差は認められなかった。投与 13 日目における AUC_{0-24h} は、概ね用量に比例して増加した。また、投与 1 日目と比較して投与 13 日目における AUC_{0-24h} は増加した。

表 5 ミニブタ反復静脈内投与時における血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	性	例数	測定時点 (日目)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
4	雄	4	1	14,900±1,990	4.9±0.17
		4	13	39,100±8,880	4.9±0.87
	雌	4	1	16,200±3,090	4.9±0.21
		4	13	39,900±9,070	4.8±1.0
8	雄	4	1	55,700±28,600	4.4±0.20
		4	13	95,000±25,300	4.7±1.0
	雌	4	1	47,700±8,770	4.7±0.50
		4	13	69,600±15,500 ^{a)}	4.7±0.21 ^{a)}
12	雄	6	1	74,900±6,380	4.3±0.08
		6	13	135,000±24,800	4.7±0.98
	雌	6	1	64,900±5,140	4.3±0.22
		6	13	125,000±11,700	4.5±1.0

平均値±標準偏差

a) 3 例

4.2 分布

本薬は、タンパク質製剤であり、一般的なプロテアーゼと同様に、血液中で $\alpha 2$ -マクログロブリンと結合すると考えられたことから、本薬の分布に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.3 代謝

本薬は、タンパク質製剤であり、本薬を経皮投与した後はペプチドやアミノ酸に分解されと考えられたことから、代謝に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.4 排泄

本薬は、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、消失と考えられたことから、排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験が実施された。なお、*in vivo* 試験において、特記しない限り、溶媒として生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ミニブタの単回静脈内投与毒性試験及び単回静脈内持続投与毒性試験、並びにブタ熱傷治癒モデルの急性皮膚毒性試験が実施された（表 6）。

表 6 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ミニブタ (Göttingen)	静脈内	0、4、12、24	24：活動性低下、身震い、少数便、摂餌量の低 値	>24	4.2.3.1-1
雌雄 ミニブタ (Göttingen)	静脈内 ^{a)}	0、24、48、96	死亡：96（雄 1/1 例、雌 1/1 例） ^{b)} 皮膚の変色、眼及び鼻孔からの赤色物の滲出、 喘ぎ呼吸、嘔吐及び振戦、心臓・肝臓・肺・胃・ 胸腺・膀胱のゼラチン状物質の付着（雄）、肺 の変色（雌）、胃の暗赤色領域（雌）、心臓・ 肝臓・肺・胃・膀胱の出血（雄）、心臓・肺の うっ血（雌） 24：肺動脈又は細動脈の血栓（雌） 24、48：APTT 及び PrT の延長、肺動脈又は細 動脈の血栓（雌） 48：軽微な体温の高値	96	4.2.3.1-2
ブタ熱傷治癒 モデル ^{c)}	経皮 ^{d)}	15～18 mg/cm ²	特記所見なし		4.2.3.1-3

a) 2 時間かけて投与

b) 雌雄とも投与開始 1 時間 15 分後に投与を中止し、投与中止から 1 時間 15 分後に雄では死亡が認められ、雌を安楽死させた

c) ブタの背部（約 6～12% TBSA）に、麻酔下で放射熱発生装置を用いて熱傷を作成した

d) 本薬 5 g を混合用ゲル 50 g と混合し、本薬として 15～18 mg/cm² を熱傷部位に 4 時間閉塞塗布を 2 回実施し、対照群と同様に標準処置として熱傷部位を接線方向に切除（接線切除）及びスルファジアジン銀処理を行った

5.2 反復投与毒性試験

ミニブタ及び幼若ブタ反復静脈内投与毒性試験（2 週間）が実施された（表 7）。主な毒性所見として、一般状態の変化（活動性低下、身震い、痙攣、呼吸困難等）及び血液凝固パラメータへの影響・出血傾向が認められたが、当該変化はタンパク質分解酵素活性を有する本薬を静脈内に投与したことに起因するものと考察されている。

ミニブタ及び幼若ブタ反復静脈内投与毒性試験での無毒性量は、いずれも 4 mg/kg/日未満であった。II 度又は III 度熱傷を有する外国人患者に本薬の最大臨床用量である 2 g/% TBSA を経皮投与したときの曝露量（AUC）の平均と比較して、ミニブタに静脈内投与した際の無毒性量における本薬の曝露量では 1.0 倍未満（雌雄）、幼若ブタに静脈内投与した際の無毒性量における本薬の曝露量では 0.6 倍未満（雌雄）であった。

表 7 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ミニプタ (Göttingen、17 ～19 週齢)	静脈内	2 週間 (3 回/週) + 休薬 2 週	0、4、8、12	死亡：8 (雌 1/4 例) ^{a)} 痙攣、活動性低下、チアノーゼ ≥4：痙攣、活動性低下、呼吸困難、流涎、脱糞、 摂餌量の低値、心臓・肺・胃・膀胱・胆嚢・投与 部位・皮下の出血、脾臓の腺房変性及び単細胞壊 死、胸腺の皮質内リンパ球減少 ≥8：胸腺の絶対重量及び相対重量の低値 (雄) 12：心臓の相対重量の高値 (雄)	< 4	4.2.3.2-1
雌雄 幼若プタ (ヨークシャー 交配種、4～5 週 齢)	静脈内	2 週間 ^{b)} (3 回/週) + 休薬 2 週	0、4、8、12	≥4：痙攣、全身又は顔面等の皮膚の発赤、活動 性低下、呼吸困難、運動失調、APTT 及び PrT の 延長 4、8：肺及び気管支リンパ節の出血に関連した変 化 ≥8：フィブリノーゲンの低値	< 4	4.2.3.2-2

a) 投与 13 日目の投与後に痙攣、活動性低下及びチアノーゼを呈して瀕死状態となったことから安楽死させた

b) 5 回目 (投与 10 日目) 投与時において、各群雌雄 2 例ずつに投与した結果、本薬を投与した全例で痙攣等の一般状態変化が認められたことから、本薬群の残りの個体への 5 回目の投与は中止した

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄小核試験が実施され (表 8)、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 8 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μg/plate 又は μg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98 、 TA100 、 TA102 、 TA1535 、 TA1537	S9－/＋	プレート法： 0 ^{a)} 、1.0、3.16、10.0、31.6、100、 316.2、1000、2000、5000	陰性	4 2 3 3 1-1
				プレインキュベーション法： 0 ^{a)} 、31.6、100、316 2、1000、2500、 5000		
	ほ乳類細胞を用 いる染色体異常 試験	チャイニーズハムス ターV79 細胞	S9－/＋ (4 時間)	S9－： 0 ^{b)} 、0.0158、0.158、1.58、15.8、50 S9＋： 0 ^{b)} 、40、60、80	陰性	4 2 3 3 1-2
			S9－ (20 時間)			
			S9＋ (4 時間)	0 ^{b)} 、25、50、100		
S9－ (20 時間)			0 ^{b)} 、0.50、1.58、5.0、15.8、50			
in vivo	げっ歯類を用い る小核試験	雌雄マウス (NMRI) 骨髄		0 ^{a)} 、500、1000、2000 (経口)	陰性	4 2 3 3 2-1

a) 蒸留水

b) Cell Culture Medium

5.4 がん原性試験

本薬の臨床投与期間は短期に限られることから、「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」(平成 9 年 4 月 14 日付け薬審第 315 号)に基づき、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 9)。胚・胎児への影響は認められなかった。これらの胚・胎児発生に関する試験のラット及びウサギでの無毒性量 (4 mg/kg/日及び 0.1 mg/kg/日)における本薬の曝露量 (AUC) は、II 度又は III 度熱傷を有する外国人患者に本薬の最大臨床用量を投与したときの曝露量 (AUC) と比較して、ラットで約 0.7 倍、ウサギで 0.1 倍未満であった。

表 9 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児 発生試験	雌 ラット (SD)	静脈内 持続投与 ^{a)}	妊娠 7～17 日 (1 回/日)	0、1、4、8	母動物 死亡：8 (雌 31/31 例) ^{b)} 4: 投与部位の痂皮、尾先端部の 欠損、腹部被毛の汚れ、粗毛、 活動性低下及び低姿勢 ≥4: 投与部位の腫脹及び変色 8: 体重増加量及び摂餌量の低 値 胎児： 特記所見なし	親動物（一般毒 性）：0.5 胚・胎児発生：4	4.2.3.5.2-1
				0、0.5	母動物： 特記所見なし 胎児： 特記所見なし		
	雌 ウサギ (NZW)	静脈内 持続投与 ^{a)}	妊娠 7～19 日 (1 回/日)	0、0.01、 0.05、0.1	母動物： 死亡：0.05 (雌 1/20 例)、0.1 (雌 1/20 例) ^{c)} ≥0.01: 投与部位の腫脹・変色 0.1: 体重増加量及び摂餌量の低 値 胎児： 特記所見なし	親動物（一般毒 性）：0.01 胚・胎児発生 ：0.1	4.2.3.5.2-2

a) 15 分かけて投与

b) 8 mg/kg 群の全例（トキシコキネティクス群を含む）を投与部位における過度の刺激により妊娠 8～11 日目に安楽死させた

c) 0.05 mg/kg 群の 1 例を一般状態の悪化のため妊娠 11 日目に安楽死させた。また、0.1 mg/kg 群の 1 例で妊娠 13 日に死亡が認められた。死亡の原因は不明であった

5.6 局所刺激性試験

本薬のモルモットを用いた皮膚感作性試験及びミニブタ皮膚刺激性試験が実施され、損傷皮膚において本薬の刺激性が認められた（表 10）。

表 10 局所刺激性試験

試験系	適用局所及び試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌 モルモット (DH)	一次感作： フロイント完全アジュバントとともに 0.1% 本薬混合ゲル ^{a)} 又は混合用ゲルを肩部に 0.1 mL 皮内投与した。 二次感作： 一次感作の 7 日後に対照群は混合用ゲル、本薬群は 30% 本薬混合ゲル ^{a)} を背部に 0.5 mL の用量で 48 時間閉塞塗布した。 誘発： 二次感作の 13 日後に、対照群及び本薬群に 30% 本薬混合ゲル ^{a)} 又は混合用ゲルを左右の側腹部にそれぞれ 0.5 mL の用量で 24 時間閉塞塗布し、塗布終了 24 時間、48 時間、72 時間後に皮膚観察を行った	特段の皮膚反応は認められなかった	4.2.3.6-1
雌雄 ミニブタ (Göttingen)	10%、20%、30% 本薬混合ゲル ^{a)} を正常皮膚又は損傷皮膚に対して 1 週間経皮投与した（1 回/日、1 日当たり 8 時間） ^{b)} 。30% 本薬混合ゲル群は 1 週間の休薬期間を設けた。	正常皮膚において、皮膚刺激及び皮膚の病理学的変化が認められたが用量との関連性は認められなかった。損傷皮膚においては顕著な疼痛に至る刺激性が認められた。	4.2.3.6-2

a) 規定の本薬濃度となるよう本薬と混合用ゲルを混合し調製した

b) 損傷皮膚に重度の刺激性が認められたため、投与 4 日目及び 7 日目は正常皮膚のみに投与を行った

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の一般毒性評価について

申請者は、本薬の一般毒性評価において、2 種の動物種を用いた評価及び本剤の臨床投与経路である

経皮投与による毒性試験を不要と判断した理由について、以下のように説明した。

- 十分な全身曝露が期待できる静脈内投与により実施したミニブタ及び幼若ブタ反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1、-2）、並びにラット胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-1）において、本薬投与に起因した痙攣、活動性低下、呼吸困難、母動物死亡等が認められ、当該用量での曝露量は臨床用量における曝露量を下回ることから、より曝露量が低いと想定される経皮投与による毒性試験の実施意義は低いと考えること
- 本薬の投与経路を踏まえると、本薬の一般毒性評価においてはヒトと皮膚構造が類似したブタが最も適切な動物種であること
- 本薬は熱傷で生じる焼痂部位に対して塗布されるが、焼痂部位を繰り返し除去可能な動物モデルが存在しないこと

機構は、本薬はタンパク質分解酵素であり種差は想定しにくいと考えること、ブタ熱傷治癒モデルを用いた単回投与毒性試験及びミニブタ局所刺激性試験成績に基づき臨床における短期（1 週間未満）の使用時の局所への影響について一定の評価は可能と考えられること等を踏まえ、申請者の説明を了承した。

5.R.2 ブタ試験で認められた一般状態変化及び出血傾向について

機構は、ミニブタ及び幼若ブタ 2 週間静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1、-2）において、臨床曝露量以下で一般状態変化（活動性低下・身震い・痙攣、呼吸困難等）及び全身組織・器官の出血性変化が認められていることについて、ヒトにおいて安全性上問題となる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の理由から、当該所見は本薬を静脈内投与したことにより発現したものであり、ヒトに本剤を経皮投与した際に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明した。

- プロテアーゼは α 2-マクログロブリン等のプロテアーゼインヒビターにより失活するが、静脈内投与では本薬が直接静脈内に投与されるため、タンパク質分解酵素活性を有する本薬が直接血液細胞や血管内皮細胞に接触すること。一方で、本剤は凍結乾燥製剤と混合用ゲルを混合した後、pH が中性になると活性が徐々に低下するため、本薬を経皮投与した場合、本薬は活性を徐々に失いつつ、緩やかに皮膚を介して吸収されること。
- 臨床用量と同等の用量で本剤を経皮投与したブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験（CTD 4.2.3.1-3）において、類似の所見は認められていないこと。
- 本剤の臨床試験において、毒性試験で認められた一般状態変化及び出血性変化に関連する本剤との因果関係が明確な有害事象は発生していないこと。また、海外の製造販売後において出血性変化に関連する有害事象が認められているものの、本剤投与との関連性は明確ではないこと。

その上で申請者は、非臨床試験において本薬を静脈内投与したときに出血性変化が認められていることを添付文書に情報提供する旨を説明した。

機構は、ミニブタ及び幼若ブタ 2 週間静脈内投与毒性試験で認められた一般状態変化（活動性低下・身震い・痙攣、呼吸困難等）及び出血性変化は本薬を静脈内投与したことにより発現した旨の申請者の説明を了承した。また、非臨床試験において当該所見が認められていることを添付文書に記載するとの申請者の方針について、特段の問題はないと考える。

5.R.3 本薬の生殖発生毒性評価について

申請者は、本薬の受胎能に対する影響、妊娠後期の胎盤及び乳汁を介した曝露による胎児及び出生児への影響並びに母体の機能への影響について、以下の理由から懸念は低いと考える旨を説明した。

- ミニブタ 2 週間静脈内投与毒性試験において、雌雄生殖器に特段の所見は認められていないこと
- 本薬は熱傷創部に約 4 時間塗布した後に除去するものであり、血中に移行した後はペプチド及びアミノ酸に分解され消失すること

その上で、妊婦への投与について、胚・胎児発生への影響は認められなかったものの、本薬を用いた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ことから、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投与する旨を注意喚起する。さらに、本薬の乳汁移行を評価した非臨床試験は実施していないことから、本薬の添付文書において、授乳婦に対しては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旨を注意喚起する。

機構は、本薬は深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者に対し、短期（1 週間未満）の使用に限られること等を踏まえ、申請者の説明を了承し、本薬の妊婦及び授乳婦に対する投与規定は適切であると考え

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験では、申請製剤と同等性／同質性が確認されている製剤が用いられた。

ヒト血清中の薬物濃度は、本薬に対するウサギ抗体を用いて ECL 法により測定され、定量下限は 10 ng/mL であった。本薬に対する ADA は、ECL 法により測定され、定量下限は 4 ng/mL であった。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用（CTD 4.2.2.6-1）

ヒト肝細胞と本薬（0.15～150 µg/mL）をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種³⁾（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、CYP2C8 及び 3A4/5 に対して直接阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 116 及び 133 µg/mL であった。また、CYP2C8 及び 2C9 に対して時間依存的阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 30 及び 129 µg/mL であった。その他の CYP 分子種に対しては、検討された濃度範囲において阻害作用は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相皮膚安全性試験（CTD 5.3.3.1-1:試験番号 KMW-1-01 <2017 年 12 月～2018 年 1 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 20 例）を対象に、本剤の皮膚刺激性を検討する目的で、無作為化二重盲検同時個体内比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ（混合用ゲル）、本剤（凍結乾燥製剤と混合用ゲルを 1 : 10 で混合）又は脱イオン水（陰性対照）15 µL を、閉塞パッチを用いて背部に塗布することとされた。パッチの貼付時間は

³⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : プロピオン、CYP2C8 : アモジアキン、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-メフェニトイン、CYP2D6 : デキストロメトルフアン、CYP3A4/5 : テストステロン及びミダゾラム

12 時間とされた。

治験薬が投与された 20 例全例が安全性解析対象集団とされた。

貼付後皮膚刺激性について、12 時間時点で本剤群 15% (3/20 例)、24 時間時点で本剤群 10% (2/20 例) に軽い紅斑が認められた。12 及び 24 時間時点で認められた本剤群の軽い紅斑について、それぞれ貼付 24 及び 48 時間後には回復した⁴⁾。プラセボ群及び陰性対照群では皮膚刺激性は認められなかった。

6.2.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 KMW-1-02 <2018 年 12 月～2020 年 7 月>)

3～30% TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する日本人患者を対象に、本剤を経皮投与したときの血清中本薬濃度が検討された。

用法・用量、試験の概略、有効性及び安全性の結果については、7.1 参照。

本剤が投与された 35 例のうち、15 歳以上の被験者 32 例が薬物動態解析対象集団とされた。本剤を 1 回投与した被験者は 28 例、2 回投与した被験者は 4 例であり、2 回投与した被験者はすべて同じ対象創への投与であった。薬物動態解析計画書で規定した 2 回投与 (対象創の合計熱傷面積が 15% TBSA 超又は熱傷部位の位置関係により 2 回に分けて投与) の定義に該当する被験者はいなかったため、すべての被験者の投与回数は 1 回として解析した。32 例中 2 例の被験者では薬物動態試料が採血時間の許容範囲外⁵⁾であったこと、32 例中 1 例の被験者では本剤塗布開始 72 時間後の採血実施前に治験を中止したことから、29 例の結果を主解析とした。

本剤の薬物動態について、32 例全例で血清中本薬濃度が検出され、主解析 29 例における本薬の血清中薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11 本剤経皮投与時の血清中薬物動態パラメータ (KMW-1-02 試験、主解析)

本剤 投与回数	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-72h} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)
1 回	29	330±328	4.0 (2.0, 12.0)	4,840±4,240	18±3.5

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 14 例

本剤が投与された被験者において、投与前、投与 28 日後及び 56 日後に ADA が測定され、投与 56 日後までの ADA の発現割合が検討された。投与前に ADA 陽性であった被験者は 53.1% (17/32 例) であり、投与後の結果が得られた 31 例のうち、投与 28 日後又は 56 日後のいずれかの時点で ADA 陽性であった被験者は 96.8% (30/31 例) であった。このうち、投与前に ADA 陰性であった被験者は 50.0% (15/30 例)、投与後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加した被験者は 46.7% (14/30 例) であった。

6.2.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 MW2010-03-02 <2015 年 5 月～2019 年 9 月>)

3～30% TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する外国人患者を対象に、本剤を経皮投与したときの血清中本薬濃度が検討された。

用法・用量、試験の概略、有効性及び安全性の結果については、7.2 参照。

本剤が投与された 77 例のうち、本薬の薬物動態評価が可能な血液検体が得られた 36 例が薬物動態解析対象集団とされた。本剤を 1 回投与した被験者は 35 例、2 回投与した被験者は 1 例であり、対象創の合計熱傷面積 (15% TBSA 超) 又は熱傷部位の位置関係により 2 回に分けて投与された。このうち、長

⁴⁾ 貼付部位の皮膚所見の観察は、貼付 12、24、48 時間後及び 7 日後に実施された。

⁵⁾ 1 例は塗布開始 4 時間±10 分後、1 例は塗布開始 12 時間±30 分後の規定を逸脱した。

期保存試験で確認されたヒト血清における本薬の安定期間⁶⁾ 内に血清中本薬濃度が測定された 21 例の結果を主解析とした。

本剤の薬物動態について、36 例全例で血清中本薬濃度が検出され、主解析 21 例における本薬の血清中薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 本剤経皮投与時の血清中薬物動態パラメータ (MW2010-03-02 試験、主解析)

本剤 投与回数	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-72h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1 回	21	200±184	4.0 (0.5, 12.0)	2,500±2,330	—
2 回	1 ^{b)}	183	4.0	6,010	—

平均値±標準偏差、—：未算出

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 本剤を 2 回投与した被験者は主解析 21 例中 1 例であった

本剤が投与された被験者において、投与前、投与 1 週後、投与 4 週後、投与 8 週後及び投与 6 カ月後に ADA が測定され、投与 6 カ月後までの ADA の発現割合が検討された。投与前後の結果が得られた 62 例のうち、投与前に ADA 陽性であった被験者は 40.3% (25/62 例) であり、投与 1 週後、投与 4 週後、投与 8 週後又は投与 6 カ月後のいずれかの時点で ADA 陽性であった被験者は 93.5% (58/62 例) であった。このうち、投与前に ADA 陰性であった被験者は 62.1% (36/58 例) で、投与後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加した被験者は 37.9% (22/58 例) であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人熱傷患者における本剤の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者における本剤の薬物動態の差異について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験) 及び海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験) の結果から、C_{max} 及び AUC_{0-72h} について、外国人に対する日本人の幾何平均値比 [90%信頼区間] を算出⁷⁾ したところ、それぞれ 0.93 [0.63, 1.37] 及び 0.98 [0.56, 1.73] であったことから、日本人と外国人における本剤の薬物動態に臨床問題となるような大きな差異はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 ADA について

申請者は、ADA が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験) 及び海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験) において、本剤投与前及び本剤投与後に ADA 陽性率が高いことが確認された (6.2.2 及び 6.2.3 参照)。

本剤投与前に ADA 陽性が確認された理由について、本剤の主要構成タンパク質の 1 つである茎ブロメラインは、交差反応性糖鎖抗原決定基として一般的に知られている植物由来糖タンパク質糖鎖 (N-グリカン) の構造を有しており、本剤はパイナップル茎由来のタンパク質分解酵素の混合物であることから、投与前に ADA 陽性であった被験者は、試験参加前から交差反応性糖鎖抗原決定基を有するタンパク質又はパイナップル由来のタンパク質に感作されていた可能性が考えられる。

⁶⁾ -20℃で 93 日間、-80℃で 561 日間とされた。

⁷⁾ 本剤の全身曝露量は熱傷面積と相関することが示唆されていることから、% TBSA を説明変数とする回帰モデルを使用した。

本剤投与前の ADA 発現状況別の血清中薬物動態パラメータは、国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）及び海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）のそれぞれで表 13 及び表 14 のとおりであった。本剤投与前に ADA 陽性であった被験者における用量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-72h} は本剤投与前に ADA 陰性であった被験者と同程度であり、投与前の ADA 陽性により本薬の血清中濃度が低下する傾向は認められなかった。

表 13 本剤投与前の ADA 発現状況別の本剤経皮投与時の血清中薬物動態パラメータ（KMW-1-02 試験、主解析）

本剤投与前の ADA 発現状況	本剤投与回数	例数	Dose (g)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max}/Dose$ (ng/mL/g)	t_{max}^a (h)	AUC_{0-72h} (ng·h/mL)	$AUC_{0-72h}/Dose$ (ng·h/mL/g)
陰性	1 回	14	16±6	413±394	24±19	4.0 (2.0, 4.0)	5,130±4,660	287±227
陽性	1 回	15	17±9	254±240	14±12	4.0 (2.0, 12.0)	4,570±3,960	248±222

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

表 14 本剤投与前の ADA 発現状況別の本剤経皮投与時の血清中薬物動態パラメータ（MW2010-03-02 試験、主解析）

本剤投与前の ADA 発現状況	本剤投与回数	例数	Dose (g)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max}/Dose$ (ng/mL/g)	t_{max}^a (h)	AUC_{0-72h} (ng·h/mL)	$AUC_{0-72h}/Dose$ (ng·h/mL/g)
陰性	1 回	8	16±9	249±263	13±10	4.0 (0.5, 12.0)	2,630±2,850	146±132
	2 回	1	12	183	15	4.0	6,010	492
陽性	1 回	11	10±3	177±125	19±14	4.0 (2.0, 4.0)	2,530±2,240	260±247

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）及び海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）において、本剤投与前の ADA 発現の有無及び本剤投与後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加の該当の有無別の主要評価項目「壊死組織が完全に除去された被験者の割合」は、それぞれ表 15 及び表 16 のとおりであった。本剤は投与部位で作用する薬剤であり、投与前の ADA 発現の有無及び投与後の ADA 抗体価と有効性（壊死組織の完全除去）との間には明確な傾向は認められなかったことから、ADA が本剤の有効性に及ぼす影響は低いと考える。

表 15 本剤投与前の ADA 発現状況別の壊死組織が完全に除去された被験者の割合

	国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験)		海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験)	
	ADA 陰性 (15 例)	ADA 陽性 (17 例)	ADA 陰性 (37 例)	ADA 陽性 (25 例)
壊死組織が完全に除去された被験者の割合	93.3% (14 例)	82.4% (14 例)	97.3% (36 例)	88.0% (22 例)

表 16 本剤投与後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加の該当の有無別の壊死組織が完全に除去された被験者の割合

	国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験)		海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験)	
	該当なし (3 例)	該当あり (14 例)	該当なし (3 例)	該当あり (22 例)
壊死組織が完全に除去された被験者の割合	66.7% (2 例)	85.7% (12 例)	100% (3 例)	86.4% (19 例)

また、安全性について、本剤投与前の ADA 発現の有無及び本剤投与後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加の該当の有無別の有害事象の発現状況は、表 17 及び表 18 のとおりであった。投与前の ADA 発現の有無及び投与後の ADA 抗体価と過敏性反応の発現割合との間には明確な傾向は認められなかった。

表 17 本剤投与前の ADA 発現状況別の有害事象の発現状況

	国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験)		海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験)	
	ADA 陰性 (15 例)	ADA 陽性 (17 例)	ADA 陰性 (37 例)	ADA 陽性 (25 例)
有害事象	93.3 (14)	82.4 (14)	54.1 (20)	56.0 (14)
副作用	20.0 (3)	23.5 (4)	0	24.0 (6)
重篤な有害事象 (死亡含む)	0	11.8 (2)	0	8.0 (2)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
過敏性反応	0	0	2.7 (1)	4.0 (1)
アナフィラキシーショック	0	0	0	0

発現割合 (例数)

表 18 本剤投与後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加の該当の有無別の有害事象の発現状況

	国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験)		海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験)	
	該当なし (3 例)	該当あり (14 例)	該当なし (3 例)	該当あり (22 例)
有害事象	100 (3)	78.6 (11)	66.7 (2)	54.6 (12)
副作用	33.3 (1)	21.4 (3)	33.3 (1)	22.7 (5)
重篤な有害事象 (死亡含む)	33.3 (1)	7.1 (1)	0	9.1 (2)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
過敏性反応	0	0	0	4.6 (1)
アナフィラキシーショック	0	0	0	0

発現割合 (例数)

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 薬物相互作用について

申請者は、本薬と CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 を介した薬物相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験において、本薬は CYP2C8 及び 3A4/5 に対して直接阻害作用を示し、CYP2C8 及び 2C9 に対して時間依存的阻害作用を示した (6.1.1 参照)。本剤は投与局所で作用する壊死組織除去剤であり、本剤の用法は熱傷創部に原則 1 回 4 時間塗布であり、薬物動態の変動は治療効果に影響しないと考えられることから、新たな薬物相互作用試験は実施しなかった。

国内第 III 相試験 (KMW-01-02 試験) 及び海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験) において、本剤を経皮投与したときの安全性について、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 で代謝される薬剤 (CYP2C8 : モンテルカスト、テルビナフィン等、CYP2C9 : ジクロフェナク、ナテグリニド等、CYP3A4/5 : ミダゾラム、ニフェジピン等) との併用の有無で比較したところ、表 19 のとおりであった。CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 で代謝される薬剤の併用により安全性上の問題は認められなかった。

表 19 併用薬（CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 で代謝される薬剤）の有無別の本剤の有害事象の発現状況

併用薬	発現状況	国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験)		海外第 III 相試験 (MW2010-03-02 試験)	
		併用なし	併用あり	併用なし	併用あり
CYP2C8 で代謝される薬剤	有害事象	76.2 (16/21)	100 (14/14)	42.4 (14/33)	70.5 (31/44)
	副作用	19.1 (4/21)	21.4 (3/14)	0 (0/33)	20.5 (9/44)
	重篤な有害事象	4.8 (1/21)	7.1 (1/14)	6.1 (2/33)	6.8 (3/44)
	投与中止に至った有害事象	0 (0/21)	0 (0/14)	0 (0/33)	0 (0/44)
	重篤な副作用	0 (0/21)	0 (0/14)	0 (0/33)	0 (0/44)
CYP2C9 で代謝される薬剤	有害事象	75.0 (6/8)	88.9 (24/27)	35.0 (7/20)	66.7 (38/57)
	副作用	12.5 (1/8)	22.2 (6/27)	0 (0/20)	15.8 (9/57)
	重篤な有害事象	12.5 (1/8)	3.7 (1/27)	5.0 (1/20)	7.0 (4/57)
	投与中止に至った有害事象	0 (0/8)	0 (0/27)	0 (0/20)	0 (0/57)
	重篤な副作用	0 (0/8)	0 (0/27)	0 (0/20)	0 (0/57)
CYP3A4/5 で代謝される薬剤	有害事象	0 (0/0)	85.7 (30/35)	0 (0/0)	58.4 (45/77)
	副作用	0 (0/0)	20.0 (7/35)	0 (0/0)	11.7 (9/77)
	重篤な有害事象	0 (0/0)	5.7 (2/35)	0 (0/0)	6.5 (5/77)
	投与中止に至った有害事象	0 (0/0)	0 (0/35)	0 (0/0)	0 (0/77)
	重篤な副作用	0 (0/0)	0 (0/35)	0 (0/0)	0 (0/77)

発現割合（該当例数/評価例数）

以上より、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 で代謝される薬剤と併用した場合に、本薬の血中移行による薬物動態の変動に伴い、臨床上的安全性に影響が生じる可能性は低いと想定されることから、本剤とこれら薬剤との併用に係る注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 20 に示す 2 試験が提出された。

表 20 評価資料

実施地域	相	試験名 デザイン	対象	群	主要評価項目の結果
国内	III	KMW-1-02 非盲検非対照	深達性 II 度又は III 度熱傷	本剤群 35 例	壊死組織が完全除去された被験者の割合 [95%CI] 本剤群：88.6% (31 例) [74.05, 95.46]
海外	III	MW2010-03-02 評価者盲検 並行群間比較	深達性 II 度又は III 度熱傷	本剤群：75 例 プラセボ群：25 例 標準治療群：75 例	壊死組織が完全除去された被験者の割合とオッズ比 [95%CI] 本剤群 93.3% (70 例)、プラセボ群 4.0% (1 例) オッズ比 288.3 [35.5, 13984.4]

7.1 国内第 III 相試験（CTD5.3.5.2-1：試験番号 KMW-1-02＜2018 年 12 月～2020 年 7 月＞）

深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者（表 21）（目標症例数 36 例⁸⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 15 施設で実施された。

⁸⁾ 海外第 III 相試験（MW2004-11-02）及び海外第 II 相試験（MW2002-04-01）において、「壊死組織が完全除去された被験者の割合」[95%信頼区間]は、本剤群 59.5% [48%, 70%]、プラセボ群 0% [0%, 10%] であったことから、本試験の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」を 59.5%、閾値を 20%（プラセボ群の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」の 95%信頼区間の上限値の 2 倍の値）と仮定したとき、検出力を 95%とするために必要な被験者数は 19 例と算出された。中止脱落と、日本人の安全性情報により多く収集することを考慮し、目標症例数は 15 歳以上を 30 例と設定された。また、実施可能性の観点から 15 歳未満の目標症例数を 6 例以上とし、全体の目標症例数を 36 例（15 歳以上：30 例、15 歳未満：6 例以上）とした。

表 21 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準>

- ・深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷（火災/火炎熱傷、熱湯熱傷又は接触熱傷）の総面積が3% TBSA 以上
- ・浅達性Ⅱ度、深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷の総面積が30% TBSA 以下
- ・体重3 kg 以上の入院患者
- ・受傷後84時間以内に治験薬を塗布開始可能
- ・以下を満たす連続した1つの熱傷創を対象創とし、対象創を1つ以上有する
 - 1) 深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷の面積の合計が0.5% TBSA 以上、かつ浅達性Ⅱ度、深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷の面積の合計が15% TBSA 以下の熱傷創（顔面、生殖器又は会陰部を含む熱傷創は対象創に含めない）
 - 2) 深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷から分離できない（深達性Ⅱ度熱傷に囲まれている、深達性Ⅱ度熱傷と混合している等）浅達性Ⅱ度熱傷の領域の面積が1創当たり50%未満
 - 3) 治験担当医が、水泡を除去可能と判断した熱傷創

<主な除外基準>

- ・電撃傷又は化学熱傷を有する
- ・対象創に、重度の皮膚外傷（例：鈍的外傷、皮膚剥離、深い擦過傷）を有する
- ・四肢の全周性熱傷を有し、治験薬塗布終了時までコンパートメント症候群を発症する恐れがある、又は減張切開を実施する可能性がある
- ・気道熱傷を有する

用法・用量は、対象創面積2.5% TBSA（15歳未満は対象創面積450 cm²）あたり本剤55 g（凍結乾燥製剤5 g＋混合用ゲル50 g）を塗布するとされ、1回当たりの最大塗布面積は15% TBSA とされた。塗布後は閉鎖性被覆材で被覆し、塗布4時間後に本剤を除去するとされた。対象創面積の合計が15% TBSA を超える場合には2回に分けて塗布し、2回目の塗布は初回塗布開始後26時間以内に実施するとされた。また、初回塗布後の壊死組織の除去面積割合が50%以上であるが完全除去ではない場合には、初回塗布開始後26時間以内に同一創に再度塗布することとされた（同一創に対する塗布は2回まで）。

登録された35例全例に治験薬が塗布され、全例がFAS及び安全性解析対象集団であり、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。追跡評価（創閉鎖確認後90日間）完了は27例、中止は8例（「追跡不能」6例、「死亡」2例）であった。

有効性について、主要評価項目である「壊死組織が完全除去⁹⁾（壊死組織除去面積割合95%以上）された被験者の割合」[95%信頼区間]¹⁰⁾は88.6%（31/35例）[74.05%, 95.46%]で、95%信頼区間の下限は事前に設定された20%を上回った。

安全性（創閉鎖確認後90日間まで）について、有害事象は85.7%（30/35例）に認められ、2例以上に認められた有害事象は表22のとおりであった。副作用は20.0%（7/35例：適用部位疼痛4例、貧血、発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各1例）に認められた。

表 22 2例以上に認められた有害事象

有害事象名	本剤群 (35例)	有害事象名	本剤群 (35例)
全有害事象	85.7 (30)	膀胱炎	5.7 (2)
発熱	28.6 (10)	敗血症	5.7 (2)
適用部位感染	22.9 (8)	創傷感染	5.7 (2)
貧血	11.4 (4)	失血性貧血	5.7 (2)
譫妄	11.4 (4)	低アルブミン血症	5.7 (2)
適用部位疼痛	11.4 (4)	低カリウム血症	5.7 (2)
不眠症	8.6 (3)	低リン血症	5.7 (2)
便秘	8.6 (3)	深部静脈血栓症	5.7 (2)
悪心	8.6 (3)	胸水	5.7 (2)
嘔吐	8.6 (3)	肺水腫	5.7 (2)
褥瘡性潰瘍	8.6 (3)	背部痛	5.7 (2)
接触皮膚炎	8.6 (3)	血圧低下	8.6 (3)
そう痒症	8.6 (3)	植皮着生不全	5.7 (2)

発現割合%（発現例数）MedDRA/J ver.23.1

⁹⁾ 治験薬を除去し、2時間の浸漬終了直後に評価

¹⁰⁾ Wilson の Score 信頼区間

死亡は2例（多臓器機能不全症候群¹¹⁾ 及び肺塞栓症¹²⁾、各1例）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外に重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 海外第III相試験(CTD5.3.5.1-1、5.3.5.1-6:試験番号 MW2010-03-02<2015年5月～2020年8月>)

深達性II度又はIII度熱傷を有する患者（表23）（目標症例数175例¹³⁾：本剤群75例、プラセボ群25例及び標準治療群75例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験が海外8カ国の29施設で実施された。

表23 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準>

- ・18歳以上
- ・深達性II度又はIII度熱傷（火災/火炎熱傷、熱湯熱傷又は接触熱傷）の総面積が3% TBSA以上
- ・浅達性II度、深達性II度又はIII度熱傷の総面積が30% TBSA以下
- ・受傷後84時間以内に同意取得可能
- ・以下を満たす連続した1つの熱傷創を対象創とし、対象創を1つ以上有する
 - 1) 深達性II度又はIII度熱傷の面積の合計が0.5% TBSA以上（顔面、生殖器又は会陰部を含む熱傷創は対象創に含めない）
 - 2) 深達性II度又はIII度熱傷と区別できない浅達性II度熱傷の面積が対象創の50%未満
 - 3) 治験担当医師が、水泡を除去可能と判断した熱傷創

<主な除外基準>

- ・電撃傷又は化学熱傷を有する
- ・対象創に、本剤による治療ができない擦過傷を有する
- ・全周性（肢周囲の80%を超える）の深達性II度及び／又はIII度熱傷を有する
- ・減張切開を実施
- ・気道熱傷と診断

用法・用量は、対象創面積1% TBSAに対し本剤22g（凍結乾燥製剤2g＋混合用ゲル20g）又はプラセボ20g（混合用ゲル単独）を塗布するとされ、1回当たりの最大塗布面積は15% TBSAとされた。塗布部位は閉鎖性被覆材で被覆し、塗布4時間後に治験薬を除去するとされた。対象創面積の合計が15% TBSAを超える場合には2回に分けて塗布し、2回目の塗布は初回塗布開始後24時間以内に実施するとされた。また、初回塗布後の壊死組織の除去面積割合が50%以上であるが完全除去ではない場合には、初回塗布開始後24時間以内に同一創に再度塗布することとされた（同一創に対する塗布は2回まで）。標準治療群は外科的及び/又は非外科的¹⁴⁾に、壊死組織を除去するとされた。

無作為化された175例（プラセボ群25例、本剤群75例及び標準治療群75例）全例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。このうち、治療を受けなかった6例¹⁵⁾（プラセボ群1例及

¹¹⁾ 70歳女性。肝細胞癌、非代償性肝硬変、門脈血栓症、胃潰瘍及び糖尿病を合併。屋内で衣服に着火し受傷し入院。対象創3カ所に治験薬を塗布。塗布4日後全身麻酔下にてデブリードマン、採皮及び植皮術を施行。術後、無気肺が認められ人工呼吸器管理を継続。塗布15日後人工呼吸器関連肺炎疑い。塗布16日後カテーテル関連血流感染疑い。塗布27日後多臓器不全となり塗布29日後死亡。

¹²⁾ 36歳男性。重症熱傷で人工呼吸器管理。対象創3カ所に治験薬を塗布。塗布1日後、自家植皮手術中、側臥位から仰臥位への体位変換後に血圧低下、心肺停止。経皮的心肺補助法開始後に自己心拍は再開したが、その後死亡。経過から肺塞栓と診断された。

¹³⁾ 主要評価項目（壊死組織が完全除去された被験者の割合）及び2つの副次評価項目（外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合、壊死組織が完全除去されるまでの期間）を考慮して設定された。最初に、壊死組織が完全除去された被験者の割合について、本剤群で56.65%、プラセボ群で10%と仮定し、両側有意水準5%でFisherの直接確率検定を適用した場合、検出力がおおよそ90%確保される症例数は78例（本剤群65例、プラセボ群13例）とされた。続いて、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合について、本剤群で24%、標準治療群で60%と仮定し、両側有意水準5%でFisherの直接確率検定を適用した場合、検出力が90%確保される症例数は86例（本剤群43例、標準治療群43例）とされた。最後に、壊死組織が完全除去されるまでの期間について、標準治療に対する本剤の対数ハザード比を-1.23（ハザード比0.29）と仮定し、両側有意水準5%で検出力90%を達成するためのイベント数は28件とされ、イベント発生割合を本剤群で59.5%、標準治療群で72.8%とすると必要な症例数は44例（本剤群22例、標準治療群22例）とされた。以上を踏まえ、最大の必要症例数は121例（本剤群65例、プラセボ群13例、標準治療群43例）と算出されたが、有効性評価に対するマージンと安全性評価例数を考慮し、目標症例数は175例（本剤群75例、プラセボ群25例、標準治療群75例）と設定された。

¹⁴⁾ コラゲナーゼ軟膏、抗菌剤液、軟膏/クリーム、銀含有被覆材等

¹⁵⁾ 「被験者の同意撤回」4例（プラセボ群1例、標準治療群3例）、「熱傷面積が組入れ基準未満」標準治療群1例、及び「妊娠」標準治療群1例

び標準治療群 5 例) を除外した 169 例¹⁶⁾ (プラセボ群 24 例、本剤群 77 例及び標準治療群 68 例) が安全性解析対象集団とされた。

本試験は 3 期 (1 期 : 創閉鎖後 3 カ月まで、2 期 : 創閉鎖後 3 カ月から 12 カ月、3 期 : 創閉鎖後 12 カ月から 24 カ月) で構成された。1 期中止例は 16 例 (プラセボ群 1 例、本剤群 8 例及び標準治療群 7 例) で、中止理由の内訳は、「追跡不能」12 例 (プラセボ群 1 例、本剤群 6 例及び標準治療群 5 例)、「被験者都合」3 例 (本剤群 1 例及び標準治療群 2 例)、「死亡」1 例 (本剤群) であった。2 期中止例は 19 例 (プラセボ群 3 例、本剤群 11 例及び標準治療群 5 例) で、中止理由の内訳は「追跡不能」16 例 (プラセボ群 3 例、本剤群 8 例及び標準治療群 5 例)、「被験者都合」2 例 (本剤群 2 例)、「死亡」1 例 (本剤群) であった。3 期中止例は 45 例 (プラセボ群 10 例、本剤群 13 例及び標準治療群 22 例) で、中止理由の内訳は「追跡不能」36 例 (プラセボ群 9 例、本剤群 10 例及び標準治療群 17 例)、「被験者都合」4 例 (本剤群 1 例及び標準治療群 3 例)、その他 5 例 (プラセボ群 1 例、本剤群 2 例及び標準治療群 2 例) であった (表 24)。

表 24 被験者の内訳の要約 (FAS)

	プラセボ群 例数 (%)	本剤群 例数 (%)	標準治療群 例数 (%)
無作為化化例 治療例 ^{a)}	25 24	75 77	75 68
1 期 (創閉鎖後 3 カ月) 完了例 治療開始から急性期の完了までの中止例	23 (92.0)	67 (89.3)	63 (84.0)
死亡	1 (4.0)	8 (10.7)	7 (9.3)
追跡不能	0	1 (1.3)	0
被験者都合	1 (4.0)	6 (8.0)	5 (6.7)
	0	1 (1.3)	2 (2.7)
2 期 (12 カ月追跡調査) 完了例 急性期完了から 12 カ月追跡調査期の完了までの中止例	20 (80.0)	56 (74.7)	58 (77.3)
死亡	3 (12.0)	11 (14.7)	5 (6.7)
追跡不能	0	1 (1.3)	0
被験者都合	3 (12.0)	8 (10.7)	5 (6.7)
	0	2 (2.7)	0
3 期 (24 カ月追跡調査) 完了例 12 カ月完了から 24 カ月追跡調査期の完了までの中止例	10 (40.0)	43 (57.3)	36 (48.0)
追跡不能	10 (40.0)	13 (17.3)	22 (29.3)
被験者都合	9 (36.0)	10 (13.3)	17 (22.7)
その他	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (4.0)
	1 (4.0)	2 (2.7)	2 (2.7)

無作為化例数を分母としてすべての割合を算出

a) 標準治療群に割付けられた 2 例は本剤で治療された

有効性について、主要評価項目である FAS における「壊死組織が完全除去¹⁷⁾」された被験者の割合は表 25 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率検定、両側有意水準 5%)。

¹⁶⁾ 標準治療群に割り付けられた 2 例は、実際には本剤による治療を受けたため、FAS では標準治療群に、安全性解析集団では本剤群に含め、PPS からは除外して解析された。

¹⁷⁾ 本剤群及びプラセボ群では治験薬を除去し、2 時間の浸漬終了直後に、標準治療群では外科的壊死組織除去又は非外科的壊死組織除去の完了後に評価

表 25 壊死組織が完全除去された被験者の割合 (FAS)

	壊死組織の完全除去	オッズ比 [95% CI] ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群 (25 例)	4.0% (1 例)	288.3 [35.5, 13984.4]	<0.0001
本剤群 (75 例)	93.3% (70 例)		

欠測は、壊死組織の完全除去を達成できなかった被験者として補完

a) 投与群を説明変数とした、正確なロジスティック回帰分析

b) Fisher の直接確率検定、両側有意水準 5%

安全性については、1 期（創閉鎖後 3 カ月まで）、2 期（創閉鎖後 3 カ月から 12 カ月）及び 3 期（創閉鎖後 12 カ月から 24 カ月）に分けて検討された。

<1 期について>

有害事象はプラセボ群 62.5% (15/24 例)、本剤群 58.4% (45/77 例) 及び標準治療群 52.9% (36/68 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 26 のとおりであった。副作用は、本剤群 11.7% (9/77 例) に認められ、プラセボ群では認められず、標準治療群は治験薬が投与されていないため評価対象外であった。2 例以上に認められた副作用は本剤群の頻脈 3 例、皮下血腫、そう痒症、発疹各 2 例であった。

表 26 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (1 期：安全性解析集団)

有害事象名	プラセボ群 (24 例)	本剤群 (77 例)	標準治療群 (68 例)
全有害事象	62.5 (15)	58.4 (45)	52.9 (36)
発熱	8.3 (2)	7.8 (6)	7.4 (5)
そう痒症	12.5 (3)	6.5 (5)	5.9 (4)
悪心	12.5 (3)	6.5 (5)	2.9 (2)
頻脈	0	6.5 (5)	0
嘔吐	0	6.5 (5)	0
便秘	8.3 (2)	5.2 (4)	8.8 (6)
不眠症	4.2 (1)	5.2 (4)	4.4 (3)
細菌性創感染	0	5.2 (4)	5.9 (4)
疼痛	0	5.2 (4)	2.9 (2)
発疹	0	5.2 (4)	0
頭痛	12.5 (3)	3.9 (3)	2.9 (2)
移植片機能損失	4.2 (1)	3.9 (3)	4.4 (3)
四肢痛	4.2 (1)	3.9 (3)	0
創合併症	0	3.9 (3)	2.9 (2)
白血球増加症	0	3.9 (3)	0 (0)
血小板増加症	0	1.3 (1)	2.9 (2)
出血性貧血	0	0	2.9 (2)
関節可動域低下	8.3 (2)	2.6 (2)	5.9 (4)
毛包炎	4.2 (1)	2.6 (2)	1.5 (1)
高血圧	4.2 (1)	2.6 (2)	0
低体温	0	2.6 (2)	1.5 (1)
低血圧	0	2.6 (2)	1.5 (1)
薬物過敏症	0	2.6 (2)	0
尿路感染	0	2.6 (2)	0
創傷感染	0	2.6 (2)	0
皮下血腫	0	2.6 (2)	0
熱傷	0	2.6 (2)	0
リンパ球数減少	8.3 (2)	1.3 (1)	0
副鼻腔炎	4.2 (1)	0	2.9 (2)

発現割合% (発現例数) MedDRA/J ver.21.1

死亡は本剤群で1例（急性呼吸不全¹⁸⁾）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群 12.5%（3/24 例：表在性静脈炎、痙攣発作、注入部位血栓 各1例）、本剤群 5.2%（4/77 例：細菌性創感染2例、熱傷・尿路性敗血症・骨髓炎・敗血症・治療手技及び骨折内固定 各1例）、標準治療群 5.9%（4/68 例：胸痛・糖尿病性代謝代償不全、移植片機能損失、クロストリジウム・デフィシル感染・胆嚢切除、急性呼吸窮迫症候群・敗血症性ショック 各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<2 期について>

有害事象はプラセボ群 29.2%（7/24 例）、本剤群 24.7%（19/77 例）及び標準治療群 26.5%（18/68 例）に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表 27 のとおりであった。副作用は本剤群 2.6%（2 例：毛包炎、そう痒症、各1例）に認められ、プラセボ群では認められず、標準治療群では治験薬が投与されていないため評価対象外であった。

表 27 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（2 期：安全性解析集団）

有害事象名	プラセボ群（24 例）	本剤群（77 例）	標準治療群（68 例）
全有害事象	29.2（7）	24.7（19）	26.5（18）
そう痒症	0（0）	5.2（4）	2.9（2）
関節可動域低下	16.7（4）	2.6（2）	4.4（3）
副鼻腔炎	0	1.3（1）	2.9（2）
肥厚性瘢痕	0	0	2.9（2）

発現割合%（発現例数）MedDRA/J ver.21.1

死亡は本剤群で1例（原因不明¹⁹⁾）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象はプラセボ群では認められず、本剤群 4 例（肺塞栓症、基底細胞癌、治療手技、亜イレウス・憩室炎・非感染性虫垂炎、各1例）、標準治療群 3 例（クロストリジウム・デフィシル感染・胆嚢切除、神経膠芽細胞腫、急性冠動脈症候群・二束ブロック、各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<3 期について>

有害事象はプラセボ群 20.8%（5/24 例）、本剤群 19.5%（15/77 例）及び標準治療群 23.5%（16/68 例）に認められた（3 期の前に発現し継続していた有害事象を含む）。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表 28 のとおりであった。副作用は、本剤群で1例（毛包炎）に認められ、プラセボ群では認められず、標準治療群は治験薬が投与されていないため評価対象外であった。

表 28 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（3 期：安全性解析集団）

有害事象名	プラセボ群（24 例）	本剤群（77 例）	標準治療群（68 例）
全有害事象	20.8（5）	19.5（15）	23.5（16）
背部痛	0	2.6（2）	2.9（2）
敗血症	0	2.6（2）	0
尿路感染	0	2.6（2）	0
関節可動域低下	4.2（1）	1.3（1）	2.9（2）
そう痒症	0	0	2.9（2）

発現割合%（発現例数）MedDRA/J ver.21.1

¹⁸⁾ 18 歳女性。治験薬塗布 1 日後に急性呼吸不全が発現し、塗布 3 日後に死亡。

¹⁹⁾ 66 歳男性。1 期で重篤な熱傷、尿路性敗血症、骨髓炎、敗血症等が認められた。治験薬塗布 267 日後に死亡が確認されたが、剖検は実施されず死亡原因は不明であった。

死亡例は3期では認められず、重篤な有害事象は本剤群 5.2% (4/77 例：敗血症・急性腎障害・蜂巣炎、脱出臓器還納、自殺企図・企図的過量投与、新生児に発現した事象²⁰⁾、各 1 例)、標準治療群 5.9% (4/68 例：神経膠芽細胞腫、不安、肺塞栓症・深部静脈血栓症、口腔内扁平上皮癌、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3 の検討結果から、本剤の、深達性 II 度又は III 度の熱傷における壊死組織の除去に対する有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 海外第 III 相試験について

申請者は、海外第 III 相試験について、以下のように説明している。

海外第 III 相試験は、欧州等で実施された MW2004-11-02²¹⁾ 試験等を参考に計画された。壊死組織の除去が必要となる一定面積の熱傷を有する患者を選択するため、深達性 II 度又は III 度の熱傷が 3～30% TBSA である患者が対象とされた。比較対照には、プラセボ (混合用ゲル) 及び標準治療を設定した。標準治療は、各実施医療機関の通常診療で実施している外科的壊死組織除去又は非外科的壊死組織除去 (外用薬、被覆材等) であり、被験者の状態や熱傷創の特性等に応じて治験担当医の判断で選択された。壊死組織除去の種類や手法を可能な限り標準化するため、詳細を治験実施計画書に明記した。壊死組織除去完了後は、治療群に関わらず創閉鎖のための治療を行い、創閉鎖及び創閉鎖後の維持を評価した。本剤の使用目的は壊死組織の除去であることから、主要評価項目は「壊死組織が完全除去された被験者の割合」とした。

主要評価項目である「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、プラセボ群 4.0% (1/25 例) 及び本剤群 93.3% (70/75 例) であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率検定、両側有意水準 5%) (表 25)。

PPS (重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった症例) における「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は表 29 のとおりであり、FAS を対象とした主解析と同様の結果が認められた。

表 29 壊死組織が完全除去された被験者の割合 (感度解析：PPS^{a)})

	壊死組織の完全除去	オッズ比 [95% CI]
プラセボ群 (22 例)	4.5% (1 例)	248.8 [30.3, 12132.2]
本剤群 (74 例)	93.2% (69 例)	

a) 重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった 96 例

副次評価項目の 1 つである FAS における標準治療群と比較した「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」は表 30 のとおりであり、本剤群で外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は低かった。

表 30 外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合 (FAS)

	外科的壊死組織除去の実施	オッズ比 [95% CI]
本剤群 (75 例)	4.0% (3 例)	0.011 [0.003, 0.044]
標準治療群 (75 例)	72.0% (54 例)	

欠測は、外科的壊死組織除去を実施した被験者として補完

²⁰⁾ 24 歳女性。2 期に妊娠、3 期に出産。新生児に、21 トリソミー・心室中隔欠損・心房中隔欠損・先天性三尖弁閉鎖不全症・動脈管開存症・胎児循環遺残・脳室拡張・新生児呼吸不全・新生児一過性頻呼吸・喉頭軟化症・成長障害の重篤な有害事象が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

²¹⁾ 標準治療を対照とした第 III 相非盲検並行群間比較試験

また、無作為化から壊死組織が完全除去されるまでの期間（Kaplan-Meier 法による中央値（日））[95% 信頼区間] は、本剤群 1.02 日 [0.98, 1.08]、標準治療群 3.83 日 [1.99, 5.98] であり、本剤群は標準治療群と比較し短かった。さらに、壊死組織除去による出血量（平均値±標準偏差）²²⁾ は、本剤群（60 例）14.2±512.4 mL、標準治療群（37 例）814.5±1,020.3 mL であり、本剤群は標準治療群と比較し少なかった。

機構は、海外第 III 相試験における主要評価項目の結果から、深達性 II 度又は III 度の熱傷における、本剤の壊死組織除去効果は示されたと考える。また、副次評価項目の結果から、本剤群では標準治療群に比べて外科的な壊死組織除去が追加された割合は低く、より早期に壊死組織が除去され、出血量は少ない傾向であることを確認した。

なお、本剤は、米国において MediWound 社が FDA に承認申請した際に、FDA の GCP 査察において海外第 III 相試験の盲検性に係る疑義が指摘されたことから、MediWound 社が追加監査を実施した。その結果、FAS の 100 例中 18 例が、「盲検性が維持されていなかった可能性がある症例²³⁾」に該当するとされた。機構が実施した適合性書面調査の結果、「盲検性が維持されていなかった可能性がある症例」18 例のうち 13 例は「盲検性が維持されていたとは言い難い症例²⁴⁾」であった。機構は、「盲検性が維持されていたとは言い難い症例」について、解析結果への影響を確認する必要があるものの、全体としては本剤の承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことは可能と判断した。「盲検性が維持されていたとは言い難い症例」（機構の適合性書面調査結果）又は「盲検性が維持されていなかった可能性がある症例」（MediWound 社の追加監査結果）を除外した事後解析の結果は表 31 のとおりであり、いずれの集団においても、FAS を対象とした結果と同様の結果であることを確認した。

表 31 壊死組織が完全除去された被験者の割合（盲検性維持に疑義がある症例を除外した集団、事後解析）

	壊死組織の完全除去		オッズ比 [95% CI] ^{a)}
盲検性が維持されていたとは言い難い症例を除外した集団（機構の適合性書面調査に基づく）	プラセボ群（24 例）	4.17%（1 例）	282.4 [33.1, 14175.1]
	本剤群（63 例）	93.65%（59 例）	
盲検性が維持されていなかった可能性がある症例を除外した集団（MediWound 社の追加監査に基づく）	プラセボ群（20 例）	5.0%（1 例）	229.6 [26.5, 11614.7]
	本剤群（62 例）	93.55%（58 例）	

欠測は、壊死組織の完全除去を達成できなかった被験者として補完

a) 投与群を説明変数とした、正確なロジスティック回帰分析

7.R.1.2 国内第 III 相試験について

申請者は、国内第 III 相試験について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験は、国内の対象患者数が限られることから非盲検非対照としたが、海外第 III 相試験と比較するため、可能な限り類似した計画とした。なお、国内第 III 相試験計画時には海外第 III 相試験の結果が得られていなかったことから、国内第 III 相試験の有効性の判断基準は、その時点で実施済みの海外臨床試験（MW2004-11-02 試験及び MW2002-04-01 試験）を参考とした。実施済みの海外臨床試験

²²⁾ 出血量は、壊死組織除去前後のヘモグロビン値及び輸血量を用いて算出

²³⁾ MediWound 社は、以下のいずれかに該当する場合は「盲検性が維持されていなかった可能性がある症例」とした

a) 非盲検状態の担当医師が熱傷評価を実施した症例、b) 原資料に割付情報が記載されていた症例、c) 電子医療記録に割付情報が記載されており、かつ当該記録に関する監査証拠から、盲検下で熱傷評価を実施する担当医師（盲検化評価者）が、割付情報にアクセスしていないことを監査担当者が確認できなかった症例、d) 熱傷評価の原資料に盲検化評価者の署名がなかった症例、e) Blinded Assessor memo（盲検化評価者が熱傷評価前に盲検維持を遵守することを宣言する文書）への署名がなかった症例、f) Blinded Assessor memo への署名が熱傷評価後に行われていた症例

²⁴⁾ 「盲検性が維持されていなかった可能性がある症例」のうち、a) ～c) のいずれかに該当する場合

において、「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、MW2004-11-02 試験の本剤群は 59.5%、MW2002-04-01 試験のプラセボ（混合用ゲル）群は 0%であったことから、国内第 III 相試験では、主要評価項目である「壊死組織が完全除去された被験者の割合」について、95%信頼区間の下限値が 20%を上回った場合に本剤の有効性があると判断すると事前に定義した。

主要評価項目である、FAS における「壊死組織が完全除去された被験者の割合」[95%信頼区間]は、88.6% (31/35 例) [74.05, 95.46] であり、95%信頼区間の下限が 20%を上回ったことから、本剤の有効性が示された。

「壊死組織除去完了までに外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」は 5.7% (2/35 例) で、海外第 III 相試験と同程度であった。

壊死組織除去による出血量（平均値±標準偏差）(32 例²⁵⁾)は 155.7±499.9 mL であり、海外第 III 相試験（本剤群：14.2±512.4 mL）と比べ多かったが、海外第 III 相試験の標準治療群（814.5±1,020.3 mL）より少なかったことから、日本人患者においても、出血量の低減は期待できると考える。

機構は、国内第 III 相試験を非盲検試験としたことは理解でき、主要評価項目の結果から本剤の一定の有効性は確認されたこと、また、その他の評価項目についても、海外第 III 相試験の結果と矛盾する傾向はないことから、日本人患者における本剤の有効性は示唆されたと考える。

7.R.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験の患者背景別の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」（FAS）は表 32 のとおりであった。海外第 III 相試験では 65 歳以上の集団及び体表面積に占める熱傷面積の割合が 15%超の集団は例数が限られているが、本剤群はいずれの集団においても、「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は 80%を超えていた。

表 32 患者背景別の壊死組織が完全除去された被験者の割合（海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験）（FAS）

		海外第 III 相試験		国内第 III 相試験
		プラセボ群 (25 例)	本剤群 (75 例)	本剤群 (35 例)
性	男性	6.7 (1/15)	93.9 (46/49)	85.7 (18/21)
	女性	0 (0/10)	92.3 (24/26)	92.9 (13/14)
年齢	65 歳未満	4.8 (1/21)	94.2 (65/69)	89.5 (17/19)
	65 歳以上	0 (0/4)	83.3 (5/6)	87.5 (14/16)
熱傷面積の割合	15% TBSA 以下	4.2 (1/24)	92.5 (62/67)	86.2 (25/29)
	15% TBSA 超	0 (0/1)	100 (8/8)	100 (6/6)
熱傷深度	深達性 II 度	0 (0/12)	94.1 (32/34)	90.0 (18/20)
	深達性 II 度及び III 度の混合	0 (0/12)	92.3 (36/39)	85.7 (12/14)

割合%（該当例数/評価例数）

なお、国内第 III 相試験は小児（15 歳未満）が 3 例（1 歳、2 歳、4 歳）組み入れられ、いずれも壊死組織の完全除去が達成された。

機構は、症例数が限られている集団では評価に限界があることに留意する必要があるが、本剤群の有効性が大きく劣る集団はないことを確認した。

²⁵⁾ 出血量は臨床検査を実施した被験者で算出

算出式：出血量（推定）=推定血液量（70 mL/kg）×体重（kg）× [（ヘモグロビン前値-ヘモグロビン後値）/（ヘモグロビン前値+ヘモグロビン後値）/2] + 全血製剤（mL）+5/3 赤血球製剤（mL）

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.8の結果から、本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、熱傷面積が広範囲（15% TBSA 超）の集団や小児の症例数は限られていたこと、国内第 III 相試験の症例数は限られていたこと等から、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.1 創閉鎖後 3 カ月までの安全性について

申請者は、創閉鎖後 3 カ月までの安全性について、以下のように説明している。

海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験における創閉鎖後 3 カ月までの有害事象の発現状況は表 33 のとおりであった。本剤群について、国内第 III 相試験の有害事象の発現割合は海外第 III 試験に比べて高い傾向が認められた。これは、65 歳以上の割合が国内第 III 相試験の本剤群は 45.7%（16/35 例）で、海外第 III 相試験の本剤群 9.1%（7/77 例）に比べて高かったこと（7.R.2.2）が要因の一つと考える。なお、重篤な有害事象については、国内第 III 相試験と海外第 III 試験の本剤群で発現割合は同程度であり、死亡例を含めていずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 33 創閉鎖後 3 カ月までの有害事象の発現状況（海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験）

	海外第 III 相試験			国内第 III 相試験
	プラセボ群（24 例）	本剤群（77 例）	標準治療群（68 例）	本剤群（35 例）
全有害事象	62.5（15）	58.4（45）	52.9（36）	85.7（30）
全副作用	0	11.7（9）	0	20.0（7）
重篤な有害事象	12.5（3）	6.5（5）	5.9（4）	5.7（2）
死亡	0	1.3（1）	0	5.7（2）

発現割合%（発現例数）

10%以上認められた有害事象は、海外第 III 相試験の本剤群では認められず、国内第 III 相試験では発熱 28.6%（10/35 例）、適用部位感染 22.9%（8/35 例）、適用部位疼痛 11.4%（4/35 例）、譫妄 11.4%（4/35 例）及び貧血 11.4%（4/35 例）であったが（表 22）、重症度が重度の事象は貧血 1 例のみで、治験薬との因果関係は否定された。発熱、創傷感染、疼痛については、別途検討する（7.R.2.5）。

機構は、以下のように考える。

海外第 III 相試験において、本剤群はプラセボ群又は標準治療群と比べて副作用の発現割合が高い傾向があるものの、重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかったこと、また、国内第 III 相試験の有害事象の発現割合は海外第 III 相試験に比べ高い傾向があるものの、重症度が重度の事象は貧血 1 例で、因果関係は否定されたこと等から、日本人患者における本剤の安全性は忍容可能である。

7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の安全性について、以下のように説明している。

海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験における、患者背景別の創閉鎖後 3 カ月までの有害事象の発現割合は表 34 のとおりであった。

海外第 III 相試験では 65 歳以上、熱傷面積が広範囲（15% TBSA 超）及び投与回数 2 回の集団は例数が少なく、十分な検討は困難であったが、その他の集団で問題となるような傾向は認められなかった。

国内第 III 相試験では、男性及び 65 歳以上の集団で有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。III 度熱傷を有する被験者は 15 例（男性 11 例及び女性 4 例）であり、全例で有害事象が認められていたことが、男性の有害事象の発現割合に影響を与えた要因の一つと考える。65 歳以上の集団で有害事象の発

現割合が高いのは、年齢の影響と考える。投与回数については、2 回の症例が少なく、十分な検討は困難であった。

表 34 患者背景別の創閉鎖後 3 カ月までの有害事象の発現割合（海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験）

		海外第 III 相試験			国内第 III 相試験
		プラセボ群 (24 例)	本剤群 (77 例)	標準治療群 (68 例)	本剤群 (35 例)
性	男性	64.3 (9/14)	58.8 (30/51)	56.4 (31/55)	90.5 (19/21)
	女性	60.0 (6/10)	57.7 (15/26)	38.5 (5/13)	78.6 (11/14)
年齢	65 歳未満	75.0 (15/20)	55.7 (39/70)	49.2 (31/63)	78.9 (15/19)
	65 歳以上	0 (0/4)	85.7 (6/7)	100 (5/5)	93.8 (15/16)
熱傷面積の割合	15% TBSA 以下	65.2 (15/23)	58.0 (40/69)	52.4 (33/63)	86.2 (25/29)
	15% TBSA 超	0 (0/1)	62.5 (5/8)	60.0 (3/5)	83.3 (5/6)
熱傷深度	深達性 II 度	63.6 (7/11)	48.6 (17/35)	45.2 (14/31)	75.0 (15/20)
	深達性 II 度及び III 度の混合	58.3 (7/12)	65.0 (26/40)	57.6 (19/33)	100 (14/14)
	III 度	100 (1/1)	100 (2/2)	75.0 (3/4)	100 (1/1)
投与回数	1 回	62.5 (15/24)	56.9 (41/72)	—	87.1 (27/31)
	2 回	0 (0/0)	80.0 (4/5)	—	75.0 (3/4)

割合%（該当例数/評価例数）

国内第 III 相試験に組み入れられた 3 例の小児（15 歳未満）について、有害事象は 2 例（適用部位小水疱、適用部位感染各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、重症度は軽度であった。

機構は、症例数が限られている集団では評価に限界があるが、年齢が高い集団や熱傷重症度が高い集団では有害事象の発現割合が高くなることは想定され、本剤の治療によらず一般的に留意が必要な集団と考える。国内第 III 相試験は海外第 III 相試験に比べ有害事象の発現割合が高い傾向があるが、重篤な有害事象の発現割合は同程度であり（7.R.2.1 表 33）、日本人における忍容性は許容可能と考える。

7.R.2.3 投与部位の安全性

申請者は、本剤投与部位の安全性について、以下のように説明している。

本剤は熱傷創に直接投与する外用剤であることから、投与部位に発現した有害事象を検討した。いずれかの群で 3%以上に認められた対象創に関連した有害事象は表 35 のとおりであった。海外第 III 相試験において、対象創に関連した有害事象の発現割合は、本剤群と標準治療群で大きな差は認められなかった。国内第 III 相試験では、海外第 III 相試験に比べ適用部位感染及び適用部位疼痛の発現割合が高かった。

表 35 いずれかの群で 3%以上に認められた対象創に関連した事象（創閉鎖後 3 カ月まで）
（海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験）

	海外第 III 相試験			国内第 III 相試験
	プラセボ群 (24 例)	本剤群 (77 例)	標準治療群 (68 例)	本剤群 (35 例)
対象創関連全有害事象 ^{a)}	25.0 (6)	27.3 (21)	26.5 (18)	51.4 (18)
細菌性創感染	0	3.9 (3)	5.9 (4)	0
移植片機能損失	4.2 (1)	3.9 (3)	4.4 (3)	0
創合併症	0	3.9 (3)	2.9 (2)	0
そう痒症	4.2 (1)	3.9 (3)	1.5 (1)	0
関節可動域低下	8.3 (2)	2.6 (2)	5.9 (4)	0
毛包炎	4.2 (1)	1.3 (1)	0	0
四枝痛	4.2 (1)	1.3 (1)	0	0
四枝拘縮	4.2 (1)	0	1.5 (1)	0
稗粒腫	4.2 (1)	0	0	0
適用部位感染	0	0	0	22.9 (8)
適用部位疼痛	0	0	0	11.4 (4)
植皮生着不全	0	0	0	5.7 (2)

発現割合%（発現例数）

MedDRA/J Ver. 海外第 III 相試験：21.1、国内第 III 相試験：23.1

a) 各 PT の延べ例数

機構は、海外第 III 相試験の結果から、投与部位における本剤の安全性は標準治療に比べ大きな問題となる傾向はないことを確認した。国内第 III 相試験では、海外第 III 相試験に比べ適用部位感染の発現割合が高いが、治験実施計画書における定義の記載内容の違いが影響した可能性が考えられた（7.R.2.5.2）。また、国内第 III 相試験では海外第 III 相試験に比べ適用部位疼痛の発現割合が高く、海外第 III 相試験では国内第 III 相試験に比べ疼痛の発現割合が高い。疼痛についても、国内外で事象名が異なる傾向があり、疼痛に関連する事象について、別途包括的に検討する（7.R.2.5.3）。

7.R.2.4 アレルギー関連事象

申請者は、本剤投与後のアレルギーに関連する有害事象について、以下のように説明している。

本剤は植物由来の異種タンパク質であり、免疫反応を引き起こす可能性があることから、SOC「免疫系障害」に分類される有害事象を検討した。

海外第 III 相試験において認められた事象は、薬物過敏症 2 例（軽度と中等度、各 1 例）と節足動物刺傷アレルギー 1 例（軽度）であり、薬物過敏症（中等度）の 1 例が副作用とされた。国内第 III 相試験では、該当する事象は認められなかった。

その他の海外臨床試験の本剤群（旧製剤を含む）で認められた関連事象は、MW2002-04-01 試験の薬物過敏症 1 例（軽度）と、MW2004-11-02 試験のアナフィラキシーショック 1 例（重度）であった。

また、海外では、製造販売後（2021 年 12 月 17 日時点）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 2 件報告されている。

機構は、海外臨床試験においてアナフィラキシーショックが 1 例認められたこと、製造販売後にアナフィラキシー反応が報告されていることから、添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.5 その他の注目すべき有害事象

申請者は、本剤の開発初期の海外臨床試験（MW2002-04-01）において、標準治療群と比較して本剤群で発現割合が高かった、発熱、創傷感染及び疼痛を注目すべき有害事象とし、以下のように説明している。

MW2002-04-01 試験で発熱、創傷感染及び疼痛の発現が多かったことから、以降の臨床試験では、熱傷治療管理（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、本剤除去後の消毒薬を用いた浸漬等）を実施した。発熱、創傷感染及び疼痛について、熱傷治療管理実施前のMW2002-04-01 試験と、実施後の海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験を比較し検討した。

7.R.2.5.1 発熱

申請者は、発熱について、以下のように説明している。

発熱に関連した有害事象を「発熱、高熱及び体温上昇」（MedDRA/J PT）と定義し、創閉鎖後 3 カ月までの発現割合を表 36 に示した。

表 36 創閉鎖後 3 カ月までの発熱に関連した有害事象

	MW2002-04-01 試験			海外第 III 相試験			国内第 III 相試験
	プラセボ群 (35 例)	本剤群 (70 例)	標準治療群 (35 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤群 (77 例)	標準治療群 (68 例)	本剤群 (35 例)
発熱関連全有害事象 ^{a)}	31.4 (11)	38.6 (27)	14.3 (5)	8.3 (2)	10.4 (8)	8.8 (6)	28.6 (10)
発熱	25.7 (9)	38.6 (27)	11.4 (4)	8.3 (2)	7.8 (6)	7.4 (5)	28.6 (10)
高熱	0	0	0	0	1.3 (1)	0	0
体温上昇	5.7 (2)	0	2.9 (1)	0	1.3 (1)	1.5 (1)	0

割合%（発現例数）

MedDRA/J Ver. MW2002-04-01 試験：19.1、海外第 III 相試験：21.1、国内第 III 相試験：23.1

a) 各 PT の延べ例数

MW2002-04-01 試験における発熱に関連した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）であったが、新たな熱傷治療管理下で実施した海外第 III 相試験では、本剤群 10.4%（8/77 例）、標準治療群 8.8%（6/68 例）と両群で同程度であった。また、海外第 III 相試験と同様の熱傷治療管理を行った国内第 III 相試験では、発熱の発現割合は 28.6%（10/35 例）であったが、重症度は軽度又は中等度で、いずれも回復している。国内第 III 相試験の発熱の発現割合は、65 歳未満で 21.1%（4/19 例）、65 歳以上で 37.5%（6/16 例）であり、国内第 III 相試験は海外第 III 相試験に比べ 65 歳以上の割合が高いことも影響した可能性がある。発熱については、海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験と同様に、本剤除去後に消毒薬を用いた熱傷創の浸漬を行うことを含め、熱傷診療で実施されている一般的なモニタリングと治療で管理可能と考える。

機構は、国内第 III 相試験では海外第 III 相試験に比べて発熱の発現割合が高いものの、重度な発熱は認められず、いずれも回復しており、一般的な熱傷診療でのモニタリングと治療で対応可能と考える。なお、本剤使用前後の処置については、臨床試験で実施された対応を参考にすべきであることから、医療従事者向け資材で具体的に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.5.2 創傷感染

申請者は、創傷感染について、以下のように説明している。

創傷感染に関連した有害事象を以下のように定義したところ、創閉鎖後 3 カ月までの発現割合は表 37 のとおりであった。

- ・ 真菌を除く対象創に関連した感染（MedDRA/J PT）：創傷感染、感染、細菌性創感染、ブドウ球菌感染、熱傷部感染、ブドウ球菌皮膚感染、ブドウ球菌性創感染、術後創感染、適用部位感染
- ・ 対象創に関連した真菌感染（MedDRA/J PT）：真菌感染、皮膚真菌感染、真菌性創感染

表 37 創閉鎖後 3 カ月までの創傷感染に関連した有害事象

	MW2002-04-01 試験			海外第 III 相試験			国内第 III 相試験
	プラセボ群 (35 例)	本剤群 (70 例)	標準治療群 (35 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤群 (77 例)	標準治療群 (68 例)	本剤群 (35 例)
創傷感染関連全有害事象 ^{a)}	14.3 (5)	8.6 (6)	2.9 (1)	0	7.8 (6)	8.8 (6)	25.7 (9)
創傷感染	8.6 (3)	7.1 (5)	2.9 (1)	0	1.3 (1)	0	0
感染	2.9 (1)	0	0	0	0	0	0
細菌性創感染	0	0	0	0	3.9 (3)	5.9 (4)	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	0	0
熱傷部感染	2.9 (1)	1.4 (1)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1.5 (1)	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	0	0	1.5 (1)	0
術後創感染	0	0	0	0	0	0	2.9 (1)
適用部位感染	0	0	0	0	0	0	22.9 (8)
真菌感染	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1.3 (1)	0	0
真菌性創感染	0	0	0	0	1.3 (1)	0	0

割合% (発現例数)

MedDRA/J Ver. MW2002-04-01 試験 : 19.1、海外第 III 相試験 : 21.1、国内第 III 相試験 : 23.1

a) 各 PT の延べ例数

MW2002-04-01 試験における創傷感染に関連した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) であったが、熱傷治療管理下で実施した海外第 III 相試験では、本剤群 7.8% (6/77 例)、標準治療群 8.8% (6/68 例) と両群で同程度であった。国内第 III 相試験では、適用部位感染の発現割合が 22.9% (8/35 例) と高いが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。海外第 III 相試験では、治験実施計画書に熱傷患者で一般的に生じうる創傷感染やその他の感染症をリスト化し創傷感染の定義を明確に規定していたが、国内第 III 相試験では基準は設定していなかった。この違いが国内外の臨床試験の創傷感染に関連した有害事象の発現割合の違いに影響した可能性が考えられる。また、国内第 III 相試験の創傷感染に関連した有害事象の発現割合は、65 歳未満で 21.1% (4/19 例)、65 歳以上で 31.3% (5/16 例) であり、国内第 III 相試験は海外第 III 相試験に比べ 65 歳以上の割合が高いことも影響した可能性がある。国内第 III 相試験の創傷感染に関連した有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、死亡例を除き転帰は回復であった。創傷感染は熱傷治療管理において留意することは一般的であり、通常の熱傷診療で実施されているモニタリングと治療で管理可能と考える。

機構は、国内第 III 相試験では海外第 III 相試験に比べ創傷感染に関連した有害事象の発現割合が高いものの、重度な創傷感染は認められておらず、本剤使用時も一般的な熱傷診療でのモニタリングと治療で対応可能と考える。なお、本剤使用前後の処置については、臨床試験で実施された対応を参考にすべきであることから、医療従事者向け資料で具体的に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.5.3 疼痛

申請者は、疼痛について、以下のように説明している。

疼痛に関連した有害事象を「疼痛、四肢痛 (対象創に関連する事象)、創合併症 (痛みに関連する事象 : LLT が創部痛に該当する事象)、適用部位疼痛、外傷後疼痛及び処置による疼痛」(MedDRA/J PT) と定義したところ、創閉鎖後 3 カ月までの発現割合は表 38 のとおりであった。

表 38 創閉鎖後 3 カ月までの疼痛に関連した有害事象

	MW2002-04-01 試験			海外第 III 相試験			国内第 III 相試験
	プラセボ群 (35 例)	本剤群 (70 例)	標準治療群 (35 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤群 (77 例)	標準治療群 (68 例)	本剤群 (35 例)
疼痛関連全有害事象 ^{a)}	14.3 (5)	30.0 (21)	8.6 (3)	8.3 (2)	7.8 (6)	2.9 (2)	11.4 (4)
疼痛	14.3 (5)	27.1 (19)	8.6 (3)	0	5.2 (4)	2.9 (2)	0
四肢痛	0	0	0	4.2 (1)	1.3 (1)	0	0
創合併症	0	0	0	0	1.3 (1)	0	0
適応部位疼痛	0	1.4 (1)	0	0	0	0	11.4 (4)
外傷後疼痛	0	0	0	4.2 (1)	0	0	0
処置による疼痛	0	1.4 (1)	0	0	0	0	0

割合% (該当例数/評価例数)

MedDRA/J Ver. MW2002-04-01 試験：19.1、海外第 III 相試験：21.1、国内第 III 相試験：23.1

a) 各 PT の延べ例数

MW2002-04-01 試験における疼痛に関連した有害事象の発現割合は、本剤群 30.0% (21/70 例)、標準治療群 8.6% (3/35 例) であったが、新たな熱傷治療管理下で実施した海外第 III 相試験では、本剤群 7.8% (6/77 例)、標準治療群 2.9% (2/68 例) と両群で大きな差はなかった。また、海外第 III 相試験と同様の熱傷治療管理²⁶⁾を行った国内第 III 相試験では、適用部位疼痛の発現割合は 11.4% (4/35 例) であったが、重症度は軽度又は中等度であった。なお、海外第 III 相試験の全身麻酔の使用割合は、本剤群の初回投与時は 5.2% (4/77 例) であったのに対し、標準治療群の外科的壊死組織除去例では 87.5% (42/48 例) であり、麻酔薬や鎮痛薬等の使用状況は治療群間で異なるため、結果の解釈には注意が必要である。

機構は、国内第 III 相試験では適用部位疼痛が 11.4%に認められたが、一方で海外第 III 相試験では疼痛関連事象が 7.8%に認められており、事象名は異なるものの、国内外で疼痛の発現状況に本質的に大きな違いはないと考える。また、本剤投与後の疼痛については、MW2002-04-01 試験に比べ、海外第 III 相試験では十分な疼痛対策を行うことにより低減したことから、疼痛管理を適切に行うよう注意喚起する必要がある。臨床試験で実施された疼痛対策（使用された薬剤等）について、医療従事者向け資料で具体的に情報提供する必要がある。

7.R.2.6 創閉鎖までの期間

申請者は、創閉鎖までの期間から、本剤が創の治癒に及ぼす影響について、以下のように説明している。

海外第 III 相試験において、無作為化から「対象創が完全閉鎖（95%を超える面積が上皮化又は移植により閉鎖した状態）するまでの期間」は、標準治療群に比べて本剤群で長くなる傾向は認められなかったことから、本剤が創の治癒を遅延させる可能性は低いと考えられた。国内第 III 相試験において、本剤群の登録時点から「対象創が完全閉鎖するまでの期間」は、海外第 III 相試験に比べて長い傾向が認められたが、国内第 III 相試験では海外第 III 相試験に比べて被験者の年齢が高かったこと、海外第 III 相試験では 65 歳以上は 65 歳未満に比べて「対象創が完全閉鎖するまでの期間」が長かったこと（表 39）から、年齢が影響していると考えられた。

²⁶⁾ 国内第 III 相試験では、主に以下の薬剤が疼痛管理に用いられた。

注射剤：フェンタニルクエン酸塩、アセトアミノフェン、プロポフォール、ケタミン塩酸塩、ミダゾラム、ヒドロキシジン塩酸塩、ペンタゾシン、フルルビプロフェン アキセチル、デクスメドミジン塩酸塩、リドカイン塩酸塩水和物等

経口剤：ロキソプロフェンナトリウム水和物、アセトアミノフェン

表 39 対象創が完全閉鎖するまでの期間（FAS）（Kaplan-Meier 曲線による中央値）

	海外第 III 相試験		国内第 III 相試験
	本剤群	標準治療群	本剤群
平均年齢±標準偏差 中央値（歳）	41.3±15.0 39.0	40.9±15.2 38.0	52.6±26.3 63.0
全体	25.0 日（75 例）	29.0 日（75 例）	31.0 日（35 例）
65 歳未満	24.0 日（69 例）	25.0 日（69 例）	31.0 日（19 例）
65 歳以上	42.0 日（6 例）	53.0 日（6 例）	31.0 日（16 例）

機構は、海外第 III 相試験の結果を踏まえると、本剤により創の治癒が遅延する懸念は低いと考える。

7.R.2.7 創閉鎖後の整容性と機能性について

申請者は、本剤の整容や機能に及ぼす長期的な影響について、以下のように説明した。

海外第 III 相試験では、創閉鎖後 12 カ月及び 24 カ月時点の整容性及び機能性を、MVSS²⁷⁾ を用いて評価者盲検で検討した。創閉鎖後 12 カ月の MVSS スコア（平均値±標準偏差）²⁸⁾ は、プラセボ群（24 例）5.6±3.0 点、本剤群（77 例）3.7±2.1 点及び標準治療群（68 例）5.1±3.1 点であった。創閉鎖後 24 カ月の MVSS スコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 2.9±2.2 点（24 例）、本剤群 3.0±2.2 点（77 例）、及び標準治療群 3.3±2.8 点（68 例）であった。回帰補完により補完した創閉鎖後 12 カ月及び 24 カ月の被験者ごとの MVSS 総合スコアを対象とした回帰分析の結果、創閉鎖後 12 カ月及び 24 カ月における標準治療群と本剤群の差 [95%信頼区間] は 1.36 点 [-2.24, -0.48] 及び 0.20 点 [-1.04, 0.64] であり、信頼区間は事前に定義した非劣性マージン（1.9 点）を超えなかった。

以上より、本剤による治療が、創閉鎖後 12 カ月及び 24 カ月の整容性及び機能性に悪影響を及ぼさないことが確認された。

機構は、本剤による治療が、長期的な創部の状態及び機能性に問題となるような影響を及ぼす傾向はないことを確認した。

7.R.2.8 海外の市販後の安全性情報について

申請者は、海外における市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

欧州では、2012 年 12 月に「成人における深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷による壊死組織の除去」の効能・効果で承認され、欧州各国（ドイツ、イタリア、スペイン等）やイスラエル等で販売されており、2021 年 12 月時点までの推定使用患者数は約 8,800 例である。有害事象等の自発報告内容は、既に知られている安全性情報と一致しており、添付文書の記載や注意喚起の変更を要するものはない。また、2020 年 12 月時点までに、欧州で 3 つの製造販売後臨床試験（OS-BURN2014 試験、MW2013-06-01 試験及び MW Reg Be 01 試験）²⁹⁾ が実施されたが、本剤のリスクベネフィットに影響する安全性上の問題は認められなかった。

²⁷⁾ 改変バンクーバー瘢痕スケール（血行、瘢痕の高さ、柔軟性、色素沈着の 4 項目）にそう痒と疼痛を加えたスコア。血行（0～3）、瘢痕の高さ（0～3）、柔軟性（0～5）、色素沈着（0～3）、そう痒（0～2）及び疼痛（0～2）で評価。スコアが低いほど、整容性及び機能性が良好であることを示す

²⁸⁾ 欠測値は多重補完

²⁹⁾ OS-BURN2014 試験：ドイツにおいて、本剤使用例（41 例）の有効性及び安全性を評価

MW2013-06-01 試験：欧州 6 カ国において、後ろ向き観察研究により本剤使用時の疼痛及び発熱のリスク最小化策について 164 例を対象に評価

MW Reg Be 01 試験：ベルギーにおいて、患者レジストリにより、本剤使用例（43 例）の安全性を評価

機構は、現時点までに、新たな安全性の問題は生じていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、熱傷治療における本剤の位置付けについて、以下のように説明している。

熱傷は、深達性Ⅱ度又はⅢ度では壊死組織が生じ、局所性及び全身性の感染症を引き起こすリスクが高まる。また、壊死組織が残存した場合、時間経過とともに正常な周辺組織も傷害され、損傷部位が拡大し、病態の悪化につながる。したがって、熱傷治療では受傷後速やかに壊死組織を除去することが重要である。壊死組織の除去方法としては外科的手法が一般的で、確実に除去できるものの、全身麻酔が必要となることや比較的多量の出血を伴うことから、患者の身体的負担が大きい。また、術者に経験や技術が求められる。全身状態不良等で外科的壊死組織除去が困難な患者には、保存的壊死組織除去（自己融解を促す自己融解デブリードマン、酵素製剤を用いた化学的デブリードマン、医療用ウジを用いた生物学的デブリードマン、物理的デブリードマン等）が実施されることもあるが、数日から数週間継続して行う必要があり、早期の壊死組織除去には至らない。

以上より、深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷に対し、外科的手法と同様の壊死組織除去効果を有し、受傷後早期の壊死組織除去が可能かつ外科的手法よりも患者負担を軽減できる治療が求められている。

本剤は熱傷創に塗布して使用するため、外科的に器具を扱うような特別な手技は不要であり、術者の経験や技術に左右されずに壊死組織を除去することができる。海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の結果、本剤の有効性（7.R.1）及び安全性（7.R.2）が確認されたことから、本剤は熱傷患者の壊死組織除去治療の第一選択肢になり得ると考える。

機構は、深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷により生じた壊死組織の除去において、本剤は新たな治療選択肢となると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、効能・効果について、以下のように説明している。

深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷の患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の成績から、壊死組織除去における本剤の有効性（7.R.1）と安全性（7.R.2）が確認されたことから、本剤の申請効能・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。

なお、電撃傷や化学熱傷の患者は試験の対象外であったことから、当該患者に対する有効性及び安全性は検討していないことを注意喚起する。

機構は、本剤の効能・効果を申請者案どおり「深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷における壊死組織の除去」とすることは妥当と考える。なお、臨床試験の対象患者の詳細については、添付文書の他、医療従事者向けの資材等を用いて、適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量について、以下のように説明している。

本剤の海外における用法・用量設定の経緯は、以下のとおりである。

ブタ熱傷モデルを用いた用量設定試験において、本薬と混合用ゲルの混合比率が異なる3濃度（本薬0.25 g、0.5 g又は1.0 gを混合用ゲル5 gと混合）を検討したところ、本薬0.5 gを混合用ゲル5 gと混合

（凍結乾燥製剤：混合用ゲル＝1：10）したときに、製剤ロットによらず安定した壊死組織除去効果を示した（3.1.1 参照）。後ろ向き研究では、対象創面積 1% TBSA に対し旧製剤 22 g（凍結乾燥製剤 2 g を混合用ゲル 20 g と混合）を塗布したところ、壊死組織除去面積割合の平均値は 91.8%（154 例）であった。

これらを踏まえて、海外用量設定試験（MW2001-10-03 試験：参考資料）では、本薬 3 濃度（凍結乾燥製剤：混合用ゲル＝1：20、1：10 又は 1：5）のいずれかを熱傷創 1% TBSA あたり 22 g 塗布した結果、壊死組織除去面積割合の平均値（1：20 群 98.9%〈6 例〉、1：10 群 100%〈7 例〉、1：5 群 99.1%〈7 例〉）は 3 群間で変わらず、安全性も差異はみられなかった。

以上より、本薬の濃度は凍結乾燥製剤：混合用ゲル＝1：10 が、本薬の塗布量は 1% TBSA あたり混合後のゲルとして 22 g が、それぞれ適切と判断し、以降の臨床試験では本剤（凍結乾燥製剤：混合用ゲル＝1：10）を 1% TBSA あたり 22 g 塗布することとした。

本剤を熱傷創へ塗布してから除去するまでの時間は、後ろ向き研究及びそれ以前に行われてきた臨床研究等に基づき、すべての海外臨床試験で 4 時間とした。1 回あたりの塗布面積は最大 15% TBSA とし、15% TBSA を超える場合には 2 回に分けて塗布した。1 回目の塗布で壊死組織除去面積割合が 50%以上であるが除去が不完全な場合には、同一の熱傷創に最大 2 回まで塗布した。海外第 III 相試験の結果、本剤の有効性と安全性が確認されたことから、欧州の承認用法・用量は海外第 III 相試験に準じている。

国内第 III 相試験の用法・用量は、基本的には海外第 III 相試験と同様であるが、国内第 III 相試験では小児も対象とした。小児では体表面積が年齢により大きく異なるため、成人の体表面積 1%を 180 cm² と換算し、本剤 55 g（凍結乾燥製剤 5 g＋混合用ゲル 50 g）を塗布する熱傷創の面積を 450 cm² とした。その結果、本剤の有効性（7.R.2）及び安全性（7.R.3）が確認されたことから、本剤の申請用法・用量は国内第 III 相試験と同様とした。

なお、本剤の開発初期の海外臨床試験（MW2002-04-01 試験）において、標準治療群と比較して本剤群で発熱、創傷感染及び疼痛の発現割合が高かったことから、海外第 III 相試験及び国内第 III 相試験では、熱傷診療で実施する広範囲の被覆材交換時等と同様の疼痛管理や、本剤除去後は消毒薬で浸したガーゼ等による創部の被覆を実施したところ、安全性が改善した（7.R.2.5）。したがって、本剤投与前後の適切な処置の詳細について、医療従事者向け資料等により具体的に情報提供する。

機構は、海外第 III 相試験の本剤の用法・用量の設定経緯と試験結果を踏まえると、国内第 III 相試験の用法・用量を海外第 III 相試験と同様としたことは妥当と考える。また、両試験の結果から、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を国内第 III 相試験に準じて設定することは問題ないとする。なお、用法・用量は使用する医療従事者が理解しやすい記載とすべきであること、成人と小児のいずれも一定面積あたりの塗布量は同じ（熱傷創 450 cm² あたり本剤 55 g）であることから、成人と小児で異なる表記とする必要はないと考える。塗布量の目安、1 回あたりの最大塗布面積（15% TBSA まで）、効果が不十分な場合の同部位への塗布は 2 回までとすること等は、適切に注意喚起する必要があると考える。また、投与前後に鎮痛等の適切な処置をする必要があること等について、医療従事者向けの資料も用いて詳細に情報提供する必要があると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に、表 40 のような調査を行うと説明している。

表 40 製造販売後調査計画（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性、有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	深達性Ⅱ度又はⅢ度の熱傷患者
目標症例数	120 例（安全性解析対象として 103 例）
観察期間	対象創が完全閉鎖するまでの期間とし、最長 120 日間
調査項目	患者背景（年齢、性別、本剤使用歴、熱傷面積と深達性、合併症、既往歴等） 投与状況、併用薬剤・併用療法 壊死組織の除去（完全除去の有無、除去面積） 本剤除去後の治療、対象創の評価（完全閉鎖、閉鎖面積割合） 有害事象

機構は、国内第Ⅲ相試験の症例数は限られており、特に以下の集団は海外第Ⅲ相試験においても症例数が少ないことから、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

- ・ 熱傷面積が広範囲（15% TBSA超）の症例
- ・ 低年齢の小児

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD5.3.5.1-1において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 本治験における盲検性維持の状況を適切に把握しておらず、盲検性が維持されていたとは言い難い一部症例のデータを用いて解析を実施していた

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷における壊死組織の除去に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は深達性Ⅱ度又はⅢ度熱傷により生じた壊死組織の除去における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 11 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ネキソブリッド外用ゲル 5 g
[一 般 名] なし
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 6 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- 疼痛対策、感染対策、本剤及び壊死組織の適切な除去方法等について、詳細に情報提供することが重要と考える。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、必要な対策や本剤及び壊死組織の除去方法等について、医療従事者向けの資材において詳細に情報提供することが適切と判断した。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果は申請者案どおりとし、効能・効果に関連する注意を以下のように整備することが適切と判断した。

[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

[効能・効果に関連する注意]

- 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。
- 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。

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように整備することが適切と判断した。

[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。

[用法・用量に関連する注意]

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

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表 41 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 42 及び表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 41 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・疼痛 ・発熱 ・創傷感染 ・ショック、アナフィラキシー	・出血	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 42 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料の提供

表 43 一般使用成績調査計画（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性、有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	深達性Ⅱ度又はⅢ度の熱傷患者
目標症例数	120 例（安全性解析対象として 103 例）
観察期間	対象創が完全閉鎖するまでの期間とし、最長 120 日間
調査項目	患者背景（年齢、性別、本剤使用歴、熱傷面積と深達性、合併症、既往歴等） 投与状況、併用薬剤・併用療法 壊死組織の除去（完全除去の有無、除去面積） 本剤除去後の治療、対象創の評価（完全閉鎖、閉鎖面積割合） 有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
bFGF	basic fibroblast growth factor	塩基性線維芽細胞増殖因子
■	■	■
CI	Confidence interval	信頼区間
■	■	■
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
■	■	■
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LLT	Lowest level term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MVSS	Modified Vancouver Scar Scale	バンクーバー瘢痕スケール（血行、瘢痕の高さ、柔軟性、色素沈着の 4 項目）にそう痒と疼痛を加えたスコア
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PrT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT	Preferred term	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度
■	■	■
■	■	■
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TBSA	Total body surface area	全体表面積
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
■	■	■
■	■	■

VAS	Visual analog scale	—
海外第 III 相試験	—	海外第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-6：試験番号 MW2010-03-02）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内第 III 相試験	—	国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 KMW-1-02）
凍結乾燥製剤	—	本剤の有効成分を含有する凍結乾燥粉末
本剤	—	ネキソブリッド外用ゲル（凍結乾燥製剤と混合用ゲルを 1：10 で混合した外用ゲル剤）
本薬	—	パイナップル茎搾汁精製物