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

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. 非臨床試験計画概略 ----3
1.1 薬理試験 ----3
1.2 薬物動態試験----3
1.3 毒性試験 ----3
2. 薬理試験 ----4
2.1 効力を裏付ける試験----4
2.2 副次的薬理試験----4
2.3 安全性薬理試験----4
3. 薬物動態試験 ----5
3.1 分析法----5
3.2 吸収 ----5
3.3 分布 ----5
3.4 代謝 ----5
3.5 排泄 ----5
3.6 薬物動態学的薬物相互作用 ----5
4. 毒性試験 ----6
4.1 単回投与毒性試験----6
4.2 反復投与毒性試験----7
4.3 遺伝毒性試験----7
4.4 生殖発生毒性試験----7
4.5 局所刺激性試験----7
5. 総括及び結論 ----7
6. 参考文献 ----9

図表リスト

Table 1 効力を裏付ける試験一覧 ----4
Table 2 薬物動態試験の一覧----5
Table 3 毒性試験の一覧----6

略号一覧

略号	省略していない表現
APTT	Activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの AUC
bFGF	Basic fibroblast growth factor（塩基性線維芽細胞成長因子）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
ECL	Electrochemiluminescence（電気化学発光）
Fbg	Fibrinogen（フィブリノーゲン）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IC_{50}	50% Inhibitory concentration（50%阻害濃度）
PrT	Prothrombin time（プロトロンビン時間）
S. typhimurium	*Salmonella typhimurium*（ネズミチフス菌）
TBSA	Total body surface area（全体表面積）
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
VAS	Visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）
V_z	Distribution volume（分布容積）

用語の定義

用語	定義
0.01% bFGF 溶液	フィブラスト®スプレー500 の添付文書に従い、bFGF の凍結乾燥品（500 μg）を含有するバイアルに添付溶解液（5 mL）を添加し、調製した溶液
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、KMW-1 凍結乾燥品	Debrase Debrase powder
KMW-1 製剤	Debrase Debrase (diluted in Debrase gel) Debrase gel Debrase gel formulation
KMW-1 混合用ゲル	Control gel Debrase gel Gel Gel hydrating carrier Gel vehicle Hydrating gel Vehicle gel ゲル基剤

1. 非臨床試験計画概略

熱傷により皮膚に生じた壊死組織には病態悪化や感染症を誘発するリスクがある。そのため、日本の熱傷診療ガイドラインでは、広範囲の熱傷に対して受傷後早期に壊死組織を除去して創閉鎖することが推奨されている[1]。現在、本邦で壊死組織を除去する標準的な治療は、外科手術（外科的デブリードマン）である。しかし、外科的デブリードマンでは多くの場合、全身麻酔が必要になることや多量の出血を伴うことから、熱傷患者の身体への負担が大きい。更に、本手術は壊死組織に加え、正常組織の切除を余儀なくされる[2]ため、患者の負担はより大きくなる。

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る。KMW-1 凍結乾燥品を KMW-1 混合用ゲルに混合した製剤を熱傷部位に 4 時間塗布することで選択的に壊死組織を除去できることが海外臨床試験で示されており、欧州では 2012 年に製造販売承認を取得している。本邦でも本剤が熱傷部位で選択的に壊死組織を除去できる患者負担の少ない保存的治療法となることが期待されたため、KMW-1 製剤の国内開発を開始した。

1.1 薬理試験

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 KMW-1 製剤の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。

1.2 薬物動態試験

KMW-1 の毒性試験において、臨床適用経路である経皮投与では十分な全身曝露が得られないと考えられたため、静脈内投与による一般毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。これらのラット、ウサギ及びミニブタを用いた毒性試験のトキシコキネティクスから、KMW-1 の薬物動態を評価した。

吸収については、ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験のトキシコキネティクスより、薬物動態パラメータを算出した。分布については、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験のトキシコキネティクスより、V_z を算出した。代謝及び排泄について、KMW-1 は一般的なタンパク質と同様に、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解され、消失すると考えられることから[3),4)]、評価は実施しなかった。薬物相互作用については、ヒト凍結肝細胞を用いて主要なヒト CYP 分子種の酵素活性に対する KMW-1 の阻害作用を評価した。

1.3 毒性試験

KMW-1 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、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。すべての試験は、ICH ガイドラインに従い GLP を遵守して実施された。

KMW-1 製剤の臨床適用経路は熱傷部位への局所投与であることから、他の動物種に比べてヒトと皮膚構造が類似したミニブタ（家畜ブタを含む）[5),6)]を用いて一般毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。一般毒性試験では、臨床適用経路である経皮投与及び十分な全身曝露が得られる投与経路である静脈内投与により評価した。生殖発生毒性試験では、静

脈内投与により評価した。局所刺激性試験では、皮膚感作性及び刺激性を経皮投与により評価した。

がん原性試験及び生殖発生毒性試験の一部（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び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）は実施しなかった。

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

実施した試験の一覧を以下の Table 1 に示す。

Table 1 効力を裏付ける試験一覧

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	資料番号
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	KMW-1 製剤	塗布（単回）	4.2.1.1-1
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	KMW-1 製剤	塗布（単回）	4.2.1.1-2
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	KMW-1 製剤 0.01% bFGF 溶液	塗布（単回、KMW-1 製剤） 滴下（[redacted] 日間反復、0.01% bFGF 溶液）	4.2.1.1-3

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 を混合した製剤を VAS で評価した結果、製剤ロットに関わらず安定した壊死組織除去作用が示された。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 [7]。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 製剤は壊死組織除去作用を示した。KMW-1 製剤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、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。

2.2 副次的薬理試験

該当する資料はない。

2.3 安全性薬理試験

該当する資料はない。

3. 薬物動態試験

実施した試験の一覧を以下の Table 2 に示す。

Table 2 薬物動態試験の一覧

試験の種類		試験系	被験物質	投与方法	資料番号
吸収	血清中動態	ミニブタ	KMW-1	2 週間静脈内投与（週 3 回投与）	4.2.2.2-1
薬物動態学的薬物相互作用	ヒト CYP 酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム 凍結ヒト肝細胞	KMW-1	*in vitro*	4.2.2.6-1

3.1 分析法

KMW-1 のトキシコキネティクスを評価するため、抗 KMW-1 抗体を用いた ECL 法によって血清中 KMW-1 濃度を測定した。

3.2 吸収

雌雄ミニブタに KMW-1 を 4、8 及び 12 mg/kg の用量で週 3 回 2 週間静脈内投与したときの血清中 KMW-1 濃度は、投与 1 及び 13 日において二相性又は多相性で低下し、C_{max} 及び AUC_{last} はおおよそ用量の増加に応じて増加した。投与 13 日における C_{max} 及び AUC_{last} は投与 1 日よりおおむね高く、AUC_{last} は 46%～160%増加したが、投与 1 及び 13 日の $t_{1/2}$ は同程度であり、4.3～4.9 時間であった。

3.3 分布

妊娠 7～17 日のラットに KMW-1 を 0.5、1、4 及び 8 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回静脈内持続投与したときの投与 1 日（妊娠 7 日）における V_z は 1740～3030 mL/kg であった（2.6.7.13.1）。妊娠 7～19 日のウサギに KMW-1 を 0.01、0.05 及び 0.1 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回静脈内持続投与したときの投与 1 日（妊娠 7 日）における V_z は 365～1230 mL/kg であった（2.6.7.13.2）。雌雄ミニブタに KMW-1 を 4、8 及び 12 mg/kg の用量で週 3 回 2 週間静脈内投与したときの投与 1 日における V_z は 999～1900 mL/kg であった（2.6.4.3.1）。

3.4 代謝

該当する資料はない。

3.5 排泄

該当する資料はない。

3.6 薬物動態学的薬物相互作用

ヒトにおける主要な各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）の酵素活性に対する KMW-1 の阻害作用について、ヒト凍結肝細胞を用いて評価した。KMW-1 は、CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対して直接阻害を、CYP2C8 及び CYP2C9 に対して時間依存的阻害を示す傾向が認められた。上記以外の CYP 分子種に対しては、直接阻害又は時間依存的阻害を示す傾向は認められなかった。CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対する KMW-1 の直接阻害の IC_{50}（プレ

インキュベーションなし）は、それぞれ 116 μg/mL 及び 133 μg/mL であった。CYP2C8 及び CYP2C9 では KMW-1 との 30 分間のプレインキュベーションにより IC_{50} の低下が認められ、それぞれ 30 μg/mL 及び 129 μg/mL であった。

4. 毒性試験

実施した試験の一覧を以下の Table 3 に示す。

Table 3 毒性試験の一覧

試験の種類	投与経路、期間	動物種等	被験物質	GLP 適用	資料番号
単回投与毒性試験					
	静脈内、単回*	ミニブタ	KMW-1	適	4.2.3.1-1
	静脈内（持続約 2 時間）、単回*	ミニブタ	KMW-1	適	4.2.3.1-2
	経皮（熱傷部位へ閉塞塗布）、4 時間 2 回	家畜ブタ（ブタ熱傷治癒モデル）	KMW-1 製剤	適／参考	4.2.3.1-3
反復投与毒性試験					
	静脈内、2 週間（計 6 回）（回復 2 週間）*	ミニブタ	KMW-1	適	4.2.3.2-1
	静脈内、2 週間（計 5 回）（回復 2 週間）*	幼若家畜ブタ	KMW-1	適	4.2.3.2-2
遺伝毒性試験					
復帰突然変異試験	*in vitro*	*S. typhimurium*	KMW-1	適	4.2.3.3.1-1
染色体異常試験	*in vitro*	チャイニーズハムスターV79 細胞	KMW-1	適	4.2.3.3.1-2
小核試験	経口、単回	マウス	KMW-1	適	4.2.3.3.2-1
生殖発生毒性試験					
胚・胎児発生に関する試験	静脈内（持続約 15 分）、妊娠 7～17 日*	ラット	KMW-1	適	4.2.3.5.2-1
	静脈内（持続 15 分以上）、妊娠 7～19 日*	ウサギ	KMW-1	適	4.2.3.5.2-2
局所刺激性試験					
皮膚感作性試験	Maximization 法 感作：皮内（1 回目） 経皮（2 回目）（48 時間 閉塞塗布） 誘発：経皮（24 時間 閉塞塗布）	モルモット	KMW-1 製剤	適	4.2.3.6-1
皮膚刺激性試験	経皮（8 時間 半閉塞塗布）、1 週間（健常皮膚：計 3 回、損傷皮膚：単回）（回復 1 週間）	ミニブタ	KMW-1 製剤	適	4.2.3.6-2

*トキシコキネティクス測定を実施した

4.1 単回投与毒性試験

ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験では、KMW-1 24 mg/kg で活動性低下、身ぶるい、少量便及び摂餌量減少が認められた。単回静脈内投与における概略の致死量は 24 mg/kg 超と推定された。

ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験では、KMW-1 96 mg/kg で死亡が認められた。単回静脈内持続投与における概略の致死量は 96 mg/kg と推定された。

ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験では、KMW-1 に関連した毒性変化は認められず、熱傷部位への KMW-1 製剤塗布により毒性学的所見は生じないと考えられた。

4.2 反復投与毒性試験

ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では、最低用量の KMW-1 4 mg/kg/day で痙攣、活動性低下、呼吸困難及び摂餌量減少等の一般状態変化が認められたことから、無毒性量を求めることはできなかった。

幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では、最低用量の KMW-1 4 mg/kg/day で痙攣、全身又は顔面等の皮膚の発赤、活動性低下及び呼吸困難等の一般状態変化、APTT 及び PrT の延長が認められたことから、無毒性量を求めることはできなかった。

4.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験で、KMW-1 に遺伝毒性は認められなかった。

4.4 生殖発生毒性試験

ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験では、母動物に対する無毒性量は 0.5 mg/kg/day、胚・胎児発生に対する無毒性量は 4 mg/kg/day と推定された。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物に対する無毒性量は 0.01 mg/kg/day、胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/day と推定された。

4.5 局所刺激性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、30% KMW-1 製剤の皮膚感作性は陰性であった。

ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験では、健常皮膚における 10、20 及び 30% KMW-1 製剤の忍容性は良好であった。損傷皮膚における KMW-1 製剤の忍容性は不良であり、顕著な疼痛に至る重度の刺激が観察された。

5. 総括及び結論

効力を裏付ける試験として実施したブタ熱傷モデルでの検討結果から、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。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 [7]。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。また、マウス熱傷モデルにおいて、KMW-1 製剤処置で壊死組織を除去した熱傷創への 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。

以上の結果より、KMW-1 製剤は、壊死組織除去作用と壊死組織選択性を有することが示された。

KMW-1 を静脈内投与したときの薬物動態は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験のトキシコキネティクスによって評価した。

ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験において、投与 1 及び 13 日における血清中

KMW-1 濃度は二相性又は多相性で低下し、C_{max} 及び AUC_{last} はおおよそ用量の増加に応じて増加した。投与 13 日における C_{max} 及び AUC_{last} は投与 1 日よりおおむね高く、AUC_{last} は 46%～160%増加したが、投与 1 及び 13 日の $t_{1/2}$ は同程度であり、4.3～4.9 時間であった。

ラット、ウサギ及びミニブタに KMW-1 を反復静脈内投与したときの投与 1 日の V_z は、それぞれ 1740～3030、365～1230 及び 999～1900 mL/kg であった。

また、ヒト凍結肝細胞を用いて主要なヒト CYP 分子種の酵素活性に対する KMW-1 の阻害作用を評価したところ、CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対して直接阻害を、CYP2C8 及び CYP2C9 に対して時間依存的阻害を示す傾向が認められた。上記以外の CYP 分子種に対しては、直接阻害又は時間依存的阻害を示す傾向は認められなかった。CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対する KMW-1 の直接阻害の IC_{50}（プレインキュベーションなし）は、それぞれ 116 µg/mL 及び 133 µg/mL であった。CYP2C8 及び CYP2C9 では KMW-1 との 30 分間のプレインキュベーションにより IC_{50} の低下が認められ、それぞれ 30 µg/mL 及び 129 µg/mL であった。

ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験では、24 mg/kg で活動性低下及び身ぶるい等が認められた。4 及び 12 mg/kg では KMW-1 に関連した変化は認められず、12 mg/kg まで忍容性は良好であった。ミニブタを用いた単回静脈内持続投与毒性試験では、96 mg/kg で全身性出血による死亡、24 及び 48 mg/kg で投与翌日に APTT 及び PrT のわずかな延長が認められた。

ミニブタ及び幼若家畜ブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験では、最低用量の 4 mg/kg/day で投与 5 回目（投与 10 日）に痙攣、活動性低下及び呼吸困難等が認められ、無毒性量を求めることはできなかった。幼若家畜ブタを用いた試験では、APTT 及び PrT の延長及び Fbg の減少が認められ、単回投与毒性試験と同様、血液凝固に影響する可能性が示された。本所見は反復投与により顕著となる傾向があった。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が、2 週間の回復期間後に消失し、休薬による回復性が認められた。

ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験では、臨床適用濃度と同濃度の KMW-1 製剤を、最大 9%TBSA の熱傷部位に KMW-1 として 15～18.5 mg/cm^2 の用量で 4 時間 2 回閉塞塗布した。その結果、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査で、KMW-1 に関連した変化は認められなかった。なお、本試験の用法及び用量は臨床試験と同等であった［海外第 III 相検証的試験（2.7.6.4）及び国内第 III 相試験（2.7.6.9）の投与条件：最大 15%TBSA（1 回当たり）、20 mg/cm^2（1%TBSA = 100 cm^2 換算）、1 回 4 時間最大 2 回塗布］。また、ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験においても、臨床適用濃度の約 3 倍濃度の KMW-1 製剤（30% KMW-1 製剤）を、約 2%TBSA の損傷皮膚に KMW-1 として 60 mg/cm^2 の用量で、8 時間の半閉塞塗布した結果、皮膚刺激に起因したと考えられる変化以外に、臨床検査（血液学検査、血液凝固検査及び血液生化学検査）で KMW-1 に関連した変化は認められなかった。以上から、臨床と同等の用法及び用量での熱傷部位への塗布又は臨床適用を上回る濃度の製剤の損傷皮膚への塗布により、皮膚刺激に起因したと考えられる変化以外に全身毒性の徴候は認められなかった。したがって、単回及び 2 週間静脈内投与毒性試験で認められた変化（活動性低下、身ぶるい、痙攣及び呼吸困難等の一般状態変化、血液凝固パラメータへの影響及び出血傾向）は、タンパク質分解酵素活性を有する KMW-1 を血管内に大量投与したことに起因すると推察された。以上のことから、静脈内投与で認められた毒性所見は臨床使用条件下でのリスクを示

唆するものではないと考えられた。

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験のいずれにおいても、KMW-1 に遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、静脈内投与により 1、4 及び 8 mg/kg/day で一般状態の悪化又は投与部位の過度の刺激による安楽死処置及び原因不明の死亡が認められた。さらに、4 mg/kg/day で活動性低下等の一般状態変化、4 及び 8 mg/kg/day で投与部位の変化が認められ、母動物に対する無毒性量は 0.5 mg/kg/day と推定されたが、胚・胎児発生への影響は 4 mg/kg/day まで認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、静脈内投与により 0.05 及び 0.1 mg/kg/day で一般状態の悪化による安楽死処置及び原因不明の死亡、0.1 mg/kg/day で体重増加量及び摂餌量の減少が認められ、母動物に対する無毒性量は 0.01 mg/kg/day と推定されたが、0.1 mg/kg/day まで胚・胎児発生への影響は認められなかった。以上から、ラット及びウサギ共に KMW-1 に関連した母動物の明らかな毒性所見が認められたが、本条件下において胚・胎児発生への影響は認められなかった。

単回投与毒性試験のブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性評価では、ブタ熱傷治癒モデルへの KMW-1 製剤の閉塞塗布により、局所毒性は認められなかったことから、臨床使用において、熱傷部位への塗布により局所毒性が認められる懸念は低いと考えられた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、30% KMW-1 製剤に皮膚感作性は認められなかった。また、皮膚反応は認められず、健常皮膚における忍容性は良好であった。ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験では、健常皮膚における 10、20 及び 30% KMW-1 製剤の忍容性は良好であった。損傷皮膚における KMW-1 製剤の忍容性は不良であり、顕著な疼痛に至る重度の刺激が認められた。以上のことから、臨床使用における皮膚感作性の懸念及び健常皮膚での刺激性の懸念は低いと考えられた。一方、損傷皮膚への KMW-1 製剤の付着により疼痛が認められる可能性があるが、医師の管理下での臨床使用を想定していることから、リスク管理が可能と考えられた。

以上、KMW-1 製剤は、壊死組織除去作用と壊死組織選択性を有することから、熱傷治療において有用な薬剤になることが期待される。また、毒性試験の結果から臨床での用法・用量により重篤な毒性が発現する可能性は低いと考えられた。欧州での豊富な臨床使用経験も踏まえると、KMW-1 は壊死組織を選択的、低侵襲かつ早期に除去できる壊死組織除去剤として有用であり、熱傷患者に対して適切な熱傷管理を講じた上で、安全かつ負担の少ない治療法を提供できると考えられた。

6. 参考文献

1) 一般社団法人 日本熱傷学会. 熱傷診療ガイドライン（改訂第 2 版）. 2015 年 3 月.
2) Gurfinkel R, Rosenberg L, Cohen S, Cohen A, Barezovsky A, Cagnano E, Singer AJ. Histological assessment of tangentially excised burn eschars. Can J Plast Surg. 2010;18:e33-36.
3) Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. Cell Mol Life Sci. 2001;58:1234-1245.
4) Borth W. Alpha 2-macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics. FASEB J. 1992;6:3345-3353.
5) Eggleston TA, Roach WP, Mitchell MA, Smith K, Oler D, Johnson TE. Comparison of two

porcine (Sus scrofa domestica) skin models for in vivo near-infrared laser exposure. Comp Med. 2000; 50:391-397.

6) Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. Vet Pathol. 2012; 49: 344-356.

7) [redacted]. Mediwound[redacted]. 20[redacted].