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

1. 製品開発の根拠 ----6
1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面 ----6
1.1.1 熱傷の病態 ----6
1.1.2 熱傷の疫学 ----6
1.1.3 熱傷の診断 ----6
1.1.4 熱傷の治療（壊死組織除去） ----7
1.2 目標適応症に対して試験を実施したことを支持する科学的背景----7
1.3 申請医薬品の薬理学的分類 ----9
1.4 臨床開発計画／海外臨床データの利用計画 ----10
1.5 治験デザイン、実施方法、解析方法の妥当性 ----13
1.6 規制当局によるガイダンスや助言 ----14
2. 生物薬剤学に関する概括評価 ----18
3. 臨床薬理に関する概括評価 ----19
3.1 評価に用いた試験----19
3.2 薬物動態 ----19
3.3 薬物動態学的薬物相互作用 ----20
3.4 心臓安全性----20
3.5 免疫原性評価----21
4. 有効性の概括評価 ----22
4.1 有効性を評価した試験----22
4.2 試験方法の概略----22
4.3 治験デザイン----24
4.4 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 ----25
4.5 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差----26
4.6 有効性の結果----27
4.7 部分集団の結果----29
4.8 効果の大きさの臨床的意義 ----30
4.9 用法・用量の設定根拠----30
5. 安全性の概括評価 ----33
5.1 安全性を評価した臨床試験 ----33
5.2 安全性の評価方法----33
5.3 曝露状況 ----34
5.4 人口統計学的又は他の基準値の特性 ----34
5.5 有害事象の評価----35
5.6 臨床検査の評価----42
5.7 バイタルサインの評価----42
5.8 疼痛評価----42
5.9 免疫原性評価----42
5.10 心臓安全性の評価----43
5.11 完全閉鎖までの期間の評価 ----43
5.12 輸血の評価----43

5.13 長期観察の評価---44
5.14 特別な患者集団及び状況下の安全性---46
5.15 市販後データ---47
5.16 動物における毒性学的情報等---48
6. ベネフィットとリスクに関する結論---50
6.1 治療の背景---50
6.1.1 疾患又は症状---50
6.1.2 現行の治療---50
6.2 ベネフィット---51
6.3 リスク---52
6.4 ベネフィット・リスク評価---55
7. 参考文献---56

図表リスト

Table 1 壊死組織除去の手法と問題点---8
Table 2 臨床データパッケージ---10
Table 3 対面助言の経緯---14
Table 4 臨床薬理に関する試験の一覧---19
Table 5 薬物動態パラメータの要約---20
Table 6 有効性を評価した臨床試験の一覧---22
Table 7 KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の概略---22
Table 8 壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS）（MW2010-03-02 試験）---27
Table 9 壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS）（KMW-1-02 試験）---27
Table 10 安全性を評価した臨床試験の一覧---33
Table 11 有害事象及び副作用の発現割合（主要な臨床試験）---35
Table 12 有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）---36
Table 13 急性期での有害事象の一覧（KMW-1 製剤群及び標準治療群ではいずれかの治療群の発現割合が 3%以上、混合用ゲル群では発現被験者数が 2 名以上で、いずれかに該当する場合）---37

Figure 1 熱傷創の 3 つの領域---6

略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	Anti-drug antibodies（抗薬物抗体）
APTT	Activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
ASA	American society of anesthesiologists（アメリカ麻酔科学会）
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-4}	投与後 0 時間から 4 時間までの AUC
AUC_{0-4} / Dose	AUC_{0-4} を治験薬の投与量（KMW-1 凍結乾燥品換算）で除した値
AUC_{last}	投与後 0 時間から定量可能な最終測定時間までの AUC
AUC_{last} / Dose	AUC_{last} を治験薬の投与量（KMW-1 凍結乾燥品換算）で除した値
BI	Burn index（熱傷指数）
BSHS-B	Burn specific health scale - brief（熱傷特異的健康尺度 - 簡易）
CHMP	Committee for medicinal products for human use（ヒト用医薬品委員会）
CI	Confidence interval（信頼区間）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
C_{max} / Dose	C_{max} を治験薬の投与量（KMW-1 凍結乾燥品換算）で除した値
COMP	Committee for orphan medicinal products（希少疾病医薬品委員会）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DPC	Diagnosis procedure combination（診断群分類別包括評価）
EMA	European medicines agency（欧州医薬品庁）
EQ-5D	EuroQOL 5 dimension
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
Fbg	Fibrinogen（フィブリノーゲン）
FDA	Food and drug administration（アメリカ食品医薬品局）
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）
INR（PrT - INR）	International normalized ratio（Prothrombin time - International normalized ratio）［国際標準比（プロトロンビン時間国際標準比）］
LLT	Lowest level term（MedDRA/J 下層語）
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）
MVSS	Modified vancouver scar scale（改変バンクーバー瘢痕スケール）
PBI	Prognostic burn index（熱傷予後指数）
PD	Pharmacodynamic（薬力学）
PK	Pharmacokinetic（薬物動態）
POSAS	Patient and observer scar assessment scale（患者と観察者の瘢痕評価スケール）
PrT	Prothrombin time（プロトロンビン時間）
PT	Preferred term（MedDRA/J 基本語）

略号一覧（続き）

略号	省略していない表現
QOL	Quality of life（生活の質）
QuickDASH	Quick Disabilities of the arm, shoulder and hand
SOC	System organ class（MedDRA/J 器官別大分類）
TBSA	Total body surface area（全体表面積）
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	Time to reach C_{max}（最高濃度到達時間）

用語の定義

用語	定義
Baux 指数	熱傷面積及び年齢に基づき予後を推定する指標 ：%TBSA + 年齢
改変 Baux 指数	熱傷面積、年齢及び気道損傷の有無に基づき予後を推定する指標 ：%TBSA + 年齢 + 17 ×（「気道損傷あり」= 1、「気道損傷なし」= 0）
BI	熱傷面積と熱傷深度を組み合わせた熱傷の重症度指標 ：II 度熱傷面積（%TBSA）× 0.5 + III 度熱傷面積（%TBSA）
BSHS-B	熱傷患者での QOL の回復を評価する疾患特異的尺度であり、全般的、身体的、精神的及び社会的健康面の項目で構成される
EQ-5D	健康関連 QOL を評価する包括的尺度であり、5 項目の健康状態（「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み／不快感」「不安／ふさぎ込み」）と VAS による健康状態の評価で構成される
KMW-1	開発記号、有効成分、治験コード、非臨床試験での被験物質名
KMW-1 凍結乾燥品又は凍結乾燥品	KMW-1 の凍結乾燥品
KMW-1 混合用ゲル又は混合用ゲル	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。特に断りがない限り、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）を示す
MVSS	瘢痕評価の尺度である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 項目を評価）にそう痒及び疼痛の評価を加えた尺度。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
PBI	BI に年齢を組み合わせた熱傷重症度の指標 ：BI + 年齢
POSAS	観察者による血行、瘢痕の高さ、柔軟性、色素沈着、起伏及び表面積のスコア化と被験者による瘢痕評価のスコア化を組み合わせた指標
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QuickDASH	上肢の障害を評価する指標で、身体機能・症状に関する 11 項目の質問で構成される

用語の定義（続き）

用語	定義
VA 解析施設及び GA 解析施設	VA 解析施設：アメリカの[redacted]の[redacted]社（現[redacted]社） GA 解析施設：アメリカの[redacted]の[redacted]社（現[redacted]社）
%TBSA	全体表面積中の熱傷創部が占める割合を示す単位
下肢機能尺度	下肢機能障害が日常生活に及ぼす影響を評価する指標で、20 項目の質問で構成される
対象創	被験者が有する熱傷創のうち、試験治療の対象となる熱傷創。 MW2001-10-03 試験では設定しなかった。MW2002-04-01 試験では、被験者が有する熱傷創のうち最も広い面積の深達性 II 度又は III 度熱傷の熱傷創（1 ヵ所）とした。KMW-1-02 試験、MW2010-03-02 試験、MW2004-11-02 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験では、各試験の治験実施計画書に従い、試験治療の対象となる熱傷創（1 ヵ所以上）とした

補足事項

用語	定義
観察期間（創閉鎖後 x ヵ月）	MW2004-11-02 試験、MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験では、創閉鎖を起点とした観察期間を記載した。KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験では、「最初の創閉鎖から 2 週後の創閉鎖維持が確認できた時点」を創閉鎖（起点）とした観察期間を記載した
小児患者の年齢	小児の年齢は以下のように定義した。 MW2004-11-02 試験、MW2012-01-02 試験：≤ 18 歳 MW2008-09-03 試験：< 18 歳、KMW-1-02 試験：< 15 歳
用量（g/%TBSA）	本項では統一して「g/%TBSA」を使用する。ただし、MW2004-11-02 試験、MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験では、試験当時、成人の 1%TBSA が約 100 cm^2 と定義されていたことから、用量表記として「g/100 cm^2」を使用した。また、KMW-1-02 試験の小児用量では、最新の知見（成人 1%TBSA = 180 cm^2）に従い、5 g 製剤 1 本当たりの用量を面積（1 本：450 cm^2）で記載した

1. 製品開発の根拠

1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面

1.1.1 熱傷の病態

熱傷は、火炎、高温液体等の種々の要因で生じる皮膚又は皮下組織の外傷性疾患である。Jackson の提唱[1]によると、熱傷創は病態学的に 3 つの領域に分類される（Figure 1）。熱傷創の中心では、組織が熱刺激の直接作用を受けて壊死した凝固帯（Zone of coagulation）が形成される。凝固帯の周囲には、壊死には至っていないものの血小板血栓や血管収縮をきたすうっ血帯（Zone of stasis）が形成される。うっ血帯は適切な治療を行わなければ時間の経過とともに血流が障害され組織の壊死が進行する。うっ血帯の周囲には、生存細胞と血管拡張をきたした充血帯（Zone of hyperemia）が形成される。凝固帯に存在する壊死組織は、うっ血帯及び充血帯でその後に生じる熱傷創の進行や組織壊死の主な原因となる。

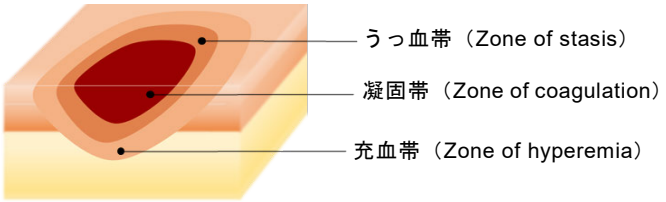


Figure 1 熱傷創の 3 つの領域

1.1.2 熱傷の疫学

国内の熱傷患者数について、平成 30 年度の診断群分類別包括評価（Diagnosis procedure combination, DPC）の調査[2]によると、熱傷、化学熱傷、凍傷、電撃傷の年間件数は 5835 件、気道熱傷の年間件数は 756 件である。これらを合計すると、調査対象の DPC 対象病院、DPC 準備病院及び出来高算定病院での年間件数は 6591 件である。患者背景に関して、熱傷治療専門施設が参加した東京都熱傷救急連絡協議会の調査[3]によると、男女比は男性 62.2%、女性 37.8%であり、男性が多い。年齢別にみると 0～9 歳が 15.2%、10～19 歳が 5.0%、20～29 歳が 13.0%、30～39 歳が 11.3%、40～49 歳が 13.0%、50～59 歳が 14.1%、60～69 歳が 10.9%、70～79 歳が 9.4%、80～89 歳が 7.0%、90 歳以上が 1.2%であり、小児から高齢者まで幅広い年齢層で患者が存在する。受傷原因は火炎（43.8%）が最も多く、続いて高温液体（30.2%）が多い。受傷面積は 30%Total body surface area（TBSA）未満が 8 割以上、20%TBSA 未満が 7 割以上及び 10%TBSA 未満が 5 割以上である。

1.1.3 熱傷の診断

熱傷治療ではまず熱傷の深度と面積を診断することが重要であり、熱傷創の状態を診断した後に治療方針を決定する[4]。熱傷深度は、傷害が及んだ皮膚の深度及び臨床所見により I 度～III 度に分類される[5]。I 度熱傷は傷害が表皮に限局し、発赤のみで瘢痕を残さず治癒する。II 度熱傷は傷害が真皮まで達し、水疱が形成されるのが特徴で、浅達性 II 度と深達性 II 度に細分される。浅達性 II 度熱傷は真皮浅層までの傷害で、強い疼痛を生じる。深達性 II 度熱傷は真皮深層までの傷害で、治癒過程で肥厚性瘢痕を生じやすい。深達性 II 度熱傷は時間経過に伴い炎症や創感染が原因となり III 度熱傷に移行する可能性がある。III 度熱傷は皮膚全層の壊死で、白色又は褐色のレザー様の皮膚や炭化した皮膚となる。植皮術を施行しないと瘢痕拘縮が生じる。熱傷深度の推定方法として、肉眼的観察法が臨床的に

最も広く用いられている[6]。熱傷面積は全体表面積に対する受傷面積の割合（%TBSA）として算定し、熱傷診療ガイドラインでは「9 の法則」、「5 の法則」、「Lund & Browder の法則」が一般的な熱傷面積の推定方法として推奨され、局所的な推定方法としては「手掌法」が推奨されている[6]。

1.1.4　熱傷の治療（壊死組織除去）

熱傷治療では、自然上皮化又は自家植皮等による創閉鎖を目標とし、最終的には整容面及び機能面が良好な状態での社会復帰を目指す。受傷後初期段階の治療では、残存した壊死組織に病態悪化や感染症のリスクがあるため、可能な限り受傷後早期に原因となる壊死組織を除去することが重要である[7]。この壊死組織を除去することを壊死組織除去術（デブリードマン）という。

壊死組織除去術は、日本、海外を問わず外科的壊死組織除去が一般的である。外科的壊死組織除去には、受傷後 48 時間以内に実施する超早期切除、5～7 日以内に実施する早期切除、8 日以降に実施する晩期切除があり[8]、手法としては、主に Tangential excision（接線切除術）、Sequential excision（連続分層切除術）、Fascial excision（筋膜上切除術）の 3 種類から選択される[9]。Tangential excision（接線切除術）は、凝固帯を切除してうっ血帯及び充血帯を温存する術式で、壊死組織を創面に対して接線方向に点状出血が認められるまで切除を繰り返す方法である。Sequential excision（連続分層切除術）は、うっ血帯の温存に関係なく正常組織が現れるまで切除を繰り返すことで確実に壊死組織を除去する方法である。Fascial excision（筋膜上切除術）は、皮膚や皮下組織を筋膜上で切除する方法である。このように、外科的壊死組織除去の実施時期及び術式は複数あり、患者の全身状態や創部の状態に応じて決定する。外科的壊死組織除去以外の方法として、全身状態不良等で外科的壊死組織除去が困難な患者に保存的壊死組織除去が実施される[10]。手法として、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ある[11]。

熱傷患者ではそのほとんどで疼痛が生じるため、治療経過の中では、包帯交換等の処置時に感じる procedural pain、安静時に持続的に感じる background pain、単純な体の動きで生じる breakthrough pain の 3 種類の疼痛に応じて、適切な疼痛管理を行う[12]。熱傷治療の初期段階で行う壊死組織除去時には、その手法や患者の状態に応じて薬物療法（鎮痛剤、鎮静剤等）を中心とした疼痛管理が実施される。

1.2　目標適応症に対して試験を実施したことを支持する科学的背景

深達性 II 度熱傷や III 度熱傷では壊死組織が生じる。熱傷創では皮膚のバリア機能を担う表皮・真皮層が破壊されているため、壊死組織を除去しなかった場合には細菌増殖の温床となり、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には、時間経過とともに正常な周辺組織も傷害されることから、本来の損傷部位が拡大し病態が悪化する。III 度熱傷の受傷後 5 日目以降には、循環血流内の菌量が増加し、敗血症の危険性が極めて高くなることが知られている[13]。したがって、熱傷治療ではまず受傷後速やかに壊死組織を除去することが重要であり、熱傷診療ガイドラインでは、広範囲熱傷に対して受傷後早期に壊死組織を除去して創閉鎖を行う「早期手術」が推奨されている[14]。

既存の壊死組織除去の手法とその問題点を Table 1 に示す。外科的壊死組織除去は、経験

豊富な医師であれば壊死組織を確実に除去できる一方で、全身麻酔下で行うことや多量出血を伴うことから身体への負担が大きい。最も多く行われている手法の 1 つである Tangential excision（接線切除術）は、うっ血帯及び充血帯の温存を意図した術式ではあるものの、外科切除された皮膚のうち正常組織が 41.2%を占めるとの報告[15]があり、壊死組織のみを選択的に切除することは難しい。これらのことから、外科的壊死組織除去は患者負担の大きい方法といえる。実際に、受傷後 48 時間以内に行う超早期切除では侵襲性感染症や敗血症が減少することが知られているものの[16]、安全性の観点から患者の全身状態が不安定な受傷後早期の外科的壊死組織除去の実施は忌避されており、感染・敗血症の発症リスクが高まる受傷後 5 日目以降に実施されているのが現状である。また、切除範囲、器具を扱う手技等、術者に経験や技術が求められるとともに、手術室のような高度な医療設備も必要となる。一方、保存的壊死組織除去はいずれも数日から数週間、毎日処置の必要なものがほとんどであり、早期の壊死組織除去には至らない。熱傷診療ガイドライン（改訂第 2 版）[17]では、化学的デブリードマンのブロメライン軟膏が小範囲の III 度熱傷に推奨されているものの、適用となる熱傷創の深度、面積は限定的である［最新の熱傷診療ガイドライン（改訂第 3 版）[18]では、小範囲 III 度熱傷に用いるとする意見がある旨が記載されているものの、エビデンスに基づく一定の見解がないことから推奨には至っていない］。また、ブロメライン軟膏は効果を得るまでに 1 日 1 回の処置（軟膏を塗布したガーゼ等の交換）で 3～4 日程度を要し、これに加えて乾燥壊死組織の軟化のためには 3 日以上の白色ワセリンによる前処置が必要となる[19]。これらのことから、既存の保存的壊死組織除去は、患者の全身状態や創部の状態を考慮して外科的壊死組織除去の補助的な手法として用いられているのが現状である。

以上のように、現在用いられている壊死組織除去の手法にはいくつかの問題点があることから、外科的壊死組織除去と同様に高い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壊死組織除去よりも患者負担が少なく、利便性の高い保存的壊死組織除去が必要であると考えた。

Table 1　壊死組織除去の手法と問題点

種類	手法	問題点
外科的壊死組織除去	Tangential excision（接線切除術） Sequential excision（連続分層切除術） Fascial excision（筋膜上切除術）	・患者の全身状態等が原因で受傷後早期に実施できない場合があり、病態悪化や感染症リスクが高まる ・外科的手術のため患者の身体的負担が大きい（出血量が多い、全身麻酔が必要、侵襲性が高い） ・壊死組織を選択的に切除することが難しいため、壊死組織周囲の正常組織も切除される可能性がある ・手技の熟練が必要である ・高度な手術環境（設備、資材、人員）が必要となる
保存的壊死組織除去	化学的デブリードマン（ブロメライン軟膏）	・患者の全身状態や創部の状態を考慮して、外科的壊死組織除去の補助的な手法として用いられている ・熱傷診療ガイドラインでは小範囲 III 度熱傷についてのみ言及され、適用となる熱傷創の深度、面積は限定的である ・効果を得るまでに 1 日 1 回の処置で 3～4 日程度を要し、これに加えて乾燥壊死組織の軟化のためには前処置が数日必要となる
	自己融解デブリードマン、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	・患者の全身状態や創部の状態を考慮して、外科的壊死組織除去の補助的な手法として用いられている ・効果を得るまでに多くの処置や日数を要する

KMW-1 製剤は、欧州、イスラエル等で「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」を効能として承認され、NexoBrid®の製品名で市販されている化学的デブリードマンを行う壊死組織除去剤である。熱傷部位に塗布し 4 時間後に除去することで受傷後早期の壊死組織除去を可能とする。既に、欧州、イスラエル等では深達性 II 度及び III 度熱傷の患者に対する壊死組織除去の治療実績があり、アメリカでは、成人熱傷患者に対する KMW-1 製剤を用いた壊死組織除去が、大規模災害時（手術のリソースが限られ、迅速な熱傷の重症度判定及び治療が必要となる多数傷病者発生時）の公衆衛生上の重要医療政策としてアメリカ生物医学先端研究開発局に認定されている。したがって、KMW-1 製剤は壊死組織を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、国内でも既存治療の問題点を解決する新たな壊死組織除去の手法になり得ると考え、国内での開発を開始した。

1.3　申請医薬品の薬理学的分類

KMW-1 製剤は、MediWound 社（イスラエル）が開発した壊死組織除去剤である。有効成分である KMW-1 を含有する凍結乾燥品と混合用ゲルで構成され、凍結乾燥品を混合用ゲルに用時混合して用いる。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り、主要なタンパク質として茎ブロメライン、アナナイン、ブロメラインインヒビター及び[redacted]が含まれる。茎ブロメライン及びアナナインはシステインプロテアーゼであり、タンパク質分解酵素活性を有する。ブタ熱傷モデルを用いて壊死組織に KMW-1 製剤を 4 時間塗布した結果、壊死組織は除去され、壊死組織下層にある真皮、熱傷を受けていない皮膚は構造的に損傷を受けなかったことから、壊死組織を選択的に除去することが示された（2.6.2_2.2）。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く [20]、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。

1.4 臨床開発計画／海外臨床データの利用計画

KMW-1 製剤の臨床データパッケージは Table 2 に示す 9 試験で構築した。評価資料は、国内で実施した第 I 相試験（KMW-1-01 試験）及び第 III 相試験（KMW-1-02 試験）に加え、アメリカ、欧州等で実施した海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）の 3 試験とした。MW2010-03-02 試験は 3 段階の解析計画（1 段階目：創閉鎖後 3 ヵ月、2 段階目：創閉鎖後 12 ヵ月、3 段階目：創閉鎖後 24 ヵ月）のうち、有効性は 1 段階目、安全性は 1 段階目、2 段階目及び 3 段階目の成績を用いて評価した。その他、欧州承認申請の臨床データパッケージに含まれた 6 試験を参考資料とした。

Table 2 臨床データパッケージ

試験区分 試験番号 相	目的	主なデザイン	対象 成人/小児	治療群 用量[*1]	被験者数[*2]	被験者の熱傷面積（%TBSA）	試験進捗	資料番号 評価/ 参考
国内試験								
第 III 相試験 KMW-1-02 第 III 相	有効性 安全性 薬物動態	非対照 非盲検	患者 成人/小児	KMW-1 製剤 2 g	35 名	3～30%	完了	5.3.5.2-1 評価
臨床薬理試験 KMW-1-01 第 I 相	皮膚刺激性 安全性	パッチテスト	健康人 成人	KMW-1 製剤[*3] 混合用ゲル、脱イオン水、パッチテストユニットのみ	20 名	-	完了	5.3.3.1-1 評価
海外試験								
検証的試験 MW2010-03-02 第 III 相	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 評価者盲検	患者 成人	KMW-1 製剤 2 g 標準治療 混合用ゲル	75 名 75 名 25 名	3～30%	完了	5.3.5.1-1[*4] 評価 5.3.5.1-6[*5] 参考
検証的試験 MW2004-11-02 第 III 相	有効性 安全性	ランダム化 非盲検	患者 成人/小児	KMW-1 製剤 2 g 標準治療	75 名 81 名	5～30%	完了	5.3.5.1-4 参考
用量設定試験 MW2001-10-03 第 II 相	有効性 安全性	ランダム化 非盲検 （評価者盲検）	患者 成人	KMW-1 製剤 1 g KMW-1 製剤 2 g KMW-1 製剤 4 g	6 名 7 名 7 名	1～15%	完了	5.3.4.2-1 参考
探索的試験 MW2002-04-01 第 II 相	有効性 安全性	ランダム化 非盲検（評価者盲検）	患者 成人	KMW-1 製剤 2 g 標準治療 混合用ゲル	73 名 38 名 37 名	2～15%	完了	5.3.5.1-2 参考
探索的試験 MW2005-10-05 第 II 相	安全性 有効性	ランダム化 非盲検	患者 成人	KMW-1 製剤 2 g 標準治療 混合用ゲル	10 名 11 名 10 名	1～10%[*6]	完了	5.3.5.1-3 参考
探索的試験 MW2008-09-03 第 II 相	薬物動態 安全性 有効性	非盲検	患者 成人/小児	KMW-1 製剤 2 g	36 名	4～30%	完了	5.3.3.2-1 参考
長期観察試験[*7] MW2012-01-02 第 IIIb 相	長期の整容性、機能性、QOL	非介入 非盲検（評価者盲検）	患者 成人/小児	KMW-1 製剤 2 g 標準治療	54 名 35 名	-	完了	5.3.5.1-5 参考

*1: KMW-1 製剤群では 1%TBSA 当たりの用量を示す
*2: ランダム化した被験者数（KMW-1-01 試験：治験薬を投与した被験者数、KMW-1-02 試験、MW2008-09-03 試験及び MW2012-01-02 試験：登録した被験者数）を示す
*3: KMW-1 製剤 0.09 g/g
*4: 3 段階の解析計画（1 段階目：創閉鎖後 3 ヵ月、2 段階目：創閉鎖後 12 ヵ月、3 段階目：創閉鎖後 24 ヵ月）のうち、2 段階目までの結果を用いて評価
*5: 3 段階の解析計画（1 段階目：創閉鎖後 3 ヵ月、2 段階目：創閉鎖後 12 ヵ月、3 段階目：創閉鎖後 24 ヵ月）のうち、3 段階目までの結果を用いて安全性を評価
*6: 試験治療の対象面積は 1～5%TBSA とした
*7: MW2004-11-02 試験の長期追跡調査

1. 海外での承認状況

KMW-1 製剤は、欧州で 2012 年 12 月に中央承認審査方式によって承認された。2022 年 8 月時点で、欧州に加え、イスラエル、アルゼンチン、韓国、ロシア等 41 ヵ国で承認されている。

2. 臨床開発経緯

海外では、MediWound 社が臨床試験を実施し、欧州で承認取得した。その後、科研製薬株式会社が国内での開発を開始した。

(1) 海外での臨床開発経緯

海外での臨床開発は、イスラエルの熱傷病棟に入院した深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象としたレトロスペクティブ研究[21)]（35-98-910 試験）の試験成績に基づき開始された。レトロスペクティブ研究は、Debridase［KMW-1 製剤の旧製剤（2 g/%TBSA）］を使用した 70%TBSA 以下の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象とした非盲検後向き観察研究である。その後、MediWound 社が以下の臨床試験の実施を計画した。

1) 第 II 相試験

海外第 II 相用量設定試験（MW2001-10-03 試験）は、深達性 II 度又は III 度熱傷の患者を対象として、レトロスペクティブ研究で使用した旧製剤（Debridase）と同用量の KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）が有効な用量であること、及び他の用量（1 g/%TBSA 及び 4 g/%TBSA）に比べて有効性及び安全性の結果が大きく異ならないことを確認する目的で計画した。有効性の主要評価項目は、創傷治癒への効果を評価するため、「創閉鎖（自然治癒又は植皮生着により 95%を超える上皮化）までの期間」を設定した。

海外第 II 相探索的試験（MW2002-04-01 試験）は、深達性 II 度又は III 度熱傷の患者を対象として、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）の有効性及び安全性を標準治療と比較し、混合用ゲルの創傷治癒に及ぼす影響を確認することを目的として計画した。有効性の主要評価項目は、創傷治癒への効果を評価するため、「完全閉鎖（自然治癒又は植皮生着）までの期間」を設定した。本試験の結果、KMW-1 製剤群の有害事象の発現割合が標準治療群と比較して高く、特に疼痛、発熱及び創傷感染の発現割合が標準治療群と比べて KMW-1 製剤群で高かった。この結果を受けて、当該試験以降の臨床試験では、KMW-1 製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）を実施することで、これらの有害事象の低減を図った。

海外第 II 相探索的試験（MW2005-10-05 試験）は、深達性 II 度又は III 度熱傷の患者を対象として、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）の安全性を標準治療及び混合用ゲルと比較する目的で計画した。海外第 II 相探索的試験（MW2008-09-03 試験）は、II 度又は III 度熱傷の患者を対象として、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）の安全性、薬物動態及び探索的な有効性を確認する目的で計画した。MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験では安全性評価を主な目的としたため、有効性の主要評価項目を設定しなかった。

2) 第 III 相試験

海外第 III 相検証的試験（MW2004-11-02 試験）は、深達性 II 度又は III 度熱傷の患者を対象として、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）の標準治療に対する有効性を検証し、安全性を確認する目的で計画した。有効性の主要評価項目は、[redacted]により、共主要評価項目として、「最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の割合、及びそれらを実施した対象創の面積の割合」並びに「潜在的な組織温存効果がみられる可能性がある深達性 II 度熱傷に対して自家移植した対象創の割合、及びそれらを実施した対象創の面積の割合」を設定し、解析対象からは、治療として原則植皮が選択される III 度熱傷又は III 度熱傷が含まれる対象創を除外した。海外第 IIIb 相試験（MW2012-01-02 試験）は、MW2004-11-02 試験で KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）又は標準治療による治療を受けた患者を対象として、KMW-1 製剤による治療が長期的な整容性、機能性及び QOL に悪影響を及ぼさないことを確認する目的で計画した。

海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）は、深達性 II 度又は III 度熱傷の患者を対象として、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）の壊死組織除去効果について混合用ゲルに対する優越性を検証するとともに、壊死組織除去に関連する項目（壊死組織が完全除去されるまでの期間、外科的壊死組織除去の実施割合、出血量）について標準治療に対する優越性を検証し、標準治療に対する安全性を検討することを目的として計画した。また、KMW-1 製剤の長期的な整容性、機能性及び QOL を標準治療と比較するために、観察期間は創閉鎖後 24 ヵ月までとし、3 段階の解析（1 段階目：創閉鎖後 3 ヵ月、2 段階目：創閉鎖後 12 ヵ月、3 段階目：創閉鎖後 24 ヵ月）を実施する計画とした。有効性の主要評価項目は、[redacted]の相談[redacted]の結果、KMW-1 の薬理作用に基づく壊死組織除去効果を評価するために、「壊死組織が完全除去された被験者の割合」を設定した。また、KMW-1 製剤による壊死組織除去に伴う臨床的な有用性を評価するための副次評価項目を設定した。

(2) 国内の臨床開発計画

科研製薬株式会社は、2016 年に MediWound 社から日本での KMW-1 製剤の開発権を取得した。国内での開発を計画した時点で、Table 2 に示す海外試験のうち 6 試験が完了し、1 試験（MW2010-03-02 試験）が実施中であった。一方国内では、日本人に対する使用実績がなかったため、日本人に対する KMW-1 製剤の皮膚刺激性を確認する目的で健康成人を対象としたパッチテスト（KMW-1-01 試験）を計画した。パッチテストに用いる KMW-1 製剤の用量及びその後の臨床試験の計画は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との相談を踏まえて決定した。KMW-1 製剤は、内因性及び外因性の民族的要因による影響を受けにくく、欧州で承認された用法・用量の有効性及び安全性が複数の海外試験で確認されていることから、用量は欧州で承認された用量［0.09 g/g（KMW-1 製剤 1 g 中の KMW-1 の量）］とし、日本人の皮膚刺激性に懸念事項がない場合、欧州で承認された用法・用量で第 III 相試験（KMW-1-02 試験）を実施することを計画した。また、国内承認申請には海外試験の成績が利用可能と判断した（詳細は 4.9 項参照）。国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では、深達性 II 度又は III 度熱傷の患者を対象として、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）の有効性、安全性及び薬物動態を確認することを目的として計画した。試験方法を KMW-1 製剤の[redacted]である[redacted]と[redacted]ことで、[redacted]の[redacted]

[redacted]し、[redacted]することが可能と考えた。主要評価項目は、機構との合意の下、MW2010-03-02 試験と同様、「壊死組織が完全除去された被験者の割合」を設定し、非対照試験としたことから日本人での有効性を説明するために、海外試験の結果に基づき達成すべき目標値を事前に定めた。創閉鎖後 3 ヵ月以降の長期的な安全性（整容性、機能性及び QOL 含む）は、国内外問わず壊死組織除去後の治療（創閉鎖に向けた治療や整容面、機能面の改善を目的とした再建等）による影響が大きいことから、機構との相談（1.6 項）を踏まえ、海外試験のデータを利用することとした。

以上のように計画した臨床試験により深達性 II 度又は III 度熱傷の患者に対する KMW-1 製剤の有効性及び安全性のデータが得られたため、承認申請した。なお、臨床試験の実施に際しては、Guideline for Good Clinical Practice E6（ICH E6）を遵守し、更に国内で実施した臨床試験については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）を遵守した。

1.5 治験デザイン、実施方法、解析方法の妥当性

熱傷患者を対象とした臨床試験では、薬物動態を検討した MW2008-09-03 試験を除くすべての臨床試験で深達性 II 度又は III 度熱傷の患者を対象とした。試験方法は、熱傷治療の一般的な進め方に則り、最初に熱傷創の深度及び面積を評価し、KMW-1 製剤、標準治療又は混合用ゲル（プラセボ）により壊死組織を除去した。壊死組織除去完了後は、治療群に関わらず創閉鎖に向けた治療を行い、創閉鎖を評価した。創閉鎖後も創閉鎖の維持を評価した。その後、MW2010-03-02 試験及び MW2012-01-02 試験では安全性として長期の整容性、機能性及び QOL を評価した。

治験デザインに関して、評価資料とした海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）は標準治療及び混合用ゲルを対照としたランダム化比較試験とした。KMW-1 製剤／混合用ゲルと標準治療では、壊死組織除去の治療手技及び壊死組織除去後の熱傷創面の状態が異なることから、二重盲検化は困難であった。そのため、盲検化は KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群の壊死組織除去の評価者を対象とした。また、壊死組織除去の評価者とは別に、創閉鎖並びに創閉鎖後の機能性及び整容性［Patient and observer scar assessment scale（患者及び観察者の瘢痕評価スケール, POSAS）、Modified vancouver scar scale（改変バンクーバー瘢痕スケール, MVSS）、関節可動域］の評価者を設定し、すべての群で盲検化の対象とした。国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）は、対象となる患者数が限られることから実施可能性を考慮して非対照とし、非盲検により評価した。非対照としたことについて、[redacted]により[redacted]するためには、[redacted]することが適切であるものの、[redacted]は、[redacted]、[redacted]であり、[redacted]なかった[redacted]また、[redacted]が[redacted]であることも考慮すると[redacted]。そのため、[redacted]しなくても[redacted]は可能と考えた。ただし、日本人での KMW-1 製剤の有効性を説明するために、KMW-1-02 試験の対象及び主要評価項目を MW2010-03-02 試験同様とし、機構との合意の下で有効性の主要評価項目の解析に関して達成すべき目標値を設定した。非盲検としたことについて、[redacted]では、[redacted]

[redacted]ことはなく、[redacted]に関わらず[redacted]が[redacted]されている。[redacted]を[redacted]しており、[redacted]することで[redacted]する。これらのことから、非盲検としたことによる[redacted]、[redacted]と考えた。また、[redacted]、[redacted]として[redacted]の[redacted]及び[redacted]しており、[redacted]及び[redacted]が[redacted]いることから、[redacted]及び[redacted]及び[redacted]を[redacted]ことで[redacted]することが可能と考えた。以上より、KMW-1-02 試験を非対照、非盲検とした場合でも、日本人の有効性を適切に評価することが可能と考えた。

解析方法に関して、MW2010-03-02 試験では有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。FAS はランダム化した被験者と定義した。主要評価項目の解析は 2 値変数（達成／未達成）に基づくロジスティック回帰モデルを用いて KMW-1 製剤群と混合用ゲル群を比較した。検定は Fisher の直接確率検定を行った。KMW-1-02 試験では有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。ただし、主要評価項目の解析では、主要評価項目に欠測がある被験者を除いた完全な被験者のみを解析対象として、KMW-1 製剤により壊死組織が完全除去された被験者の割合を算出し、両側 95%信頼区間の下限が 20%（MW2002-04-01 試験の混合用ゲル群の「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）を上回った場合に有効性が示されたと定義した。

1.6 規制当局によるガイダンスや助言

国内第 I 相試験（KMW-1-01 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）の計画、臨床データパッケージ等について、機構との対面助言を 4 回実施した（Table 3）。対面助言での機構からの助言及び申請者の対応について以下に要約した。なお、「」内（評価項目名を除く）は対面助言の記録を引用した（1.13.2）。

Table 3 対面助言の経緯

	相談区分	相談日	受付番号
1	医薬品[redacted]相談（オーファン以外）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	#[redacted]
2	医薬品[redacted]相談（オーファン以外）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	#[redacted]
3	医薬品[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	#[redacted]
4	医薬品[redacted]相談（オーファン以外）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	#[redacted]

(1) 国内第 I 相試験（KMW-1-01 試験）の計画

1) [redacted]

[redacted]として、[redacted]を[redacted]に関して、「[redacted]」との助言を得た（相談 1）。

[redacted]について、「[redacted]」との助言を得た（相談 1）。

2) [redacted]
[redacted]について、「[redacted]」との助言を得た（相談 2）。

(2) 国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）の計画

1) [redacted]
[redacted]について、「[redacted]を[redacted]、[redacted]を[redacted]という相談者の説明、[redacted]があること等を踏まえると[redacted]ことは[redacted]と考える」との助言を得た（相談 2）。

2) [redacted]
[redacted]ついて、「[redacted]からは[redacted]と考えられるものの、相談者からの説明を踏まえると[redacted]、かつ、[redacted]に対する機構の意見に対し相談者が適切に対応するのであれば、[redacted]と考える。ただし、[redacted]については、[redacted]する必要がある」との助言を得た（相談 2）。

3) [redacted]
[redacted]を[redacted]、「[redacted]とすることについて、「[redacted]は、[redacted]とし、[redacted]ことが適切と考える」との助言を得た（相談 1）。

助言のとおり、[redacted]の[redacted]とした。これに伴い、[redacted]を以下のとおり変更し、「[redacted]。ただし、[redacted]として、[redacted]としても、[redacted]には、[redacted]について、[redacted]があることに留意すること」との助言を得た（相談 1）。

- [redacted]及び[redacted]し、[redacted]が[redacted]、[redacted]とする。
- [redacted]による[redacted]を[redacted]

[redacted]

以上より、[redacted]

4) [redacted]

[redacted]

助言のとおり、[redacted]

5) [redacted]

[redacted]

なお、[redacted]

6) [redacted]

[redacted]について、「[redacted]。ただし、[redacted]も踏まえ、[redacted]ことに留意すること」との助言を得た（相談 2)。

助言を踏まえて、国内第 III 相試験では、[redacted]とした。

(3) [redacted]

[redacted]について、「[redacted]は、[redacted]において[redacted]から、[redacted]と考える」（相談 1)、「[redacted]として、[redacted]と考える」（相談 2)、「[redacted]を検討すること」（相談 2）との助言を得た。

機構の助言を踏まえて、[redacted]を計画した。

その後[redacted]で実施した医薬品[redacted]相談（オーファン以外）にて、[redacted]で[redacted]について、「[redacted]」（相談 4）との助言を得た。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

KMW-1 製剤の生物学的同等性は検討しなかった。また、本剤は投与部位で作用する外用剤であることから、バイオアベイラビリティ及び溶出特性も検討しなかった。

KMW-1 製剤は凍結乾燥品を混合用ゲルに混合した製剤であり、臨床開発過程で凍結乾燥品の製剤処方に変更はなかった。混合用ゲルは 2 回の処方変更を行い、臨床試験では 3 種類の製剤（P1 製剤、C1 製剤、現行製剤）を使用した。C1 製剤は、P1 製剤から[redacted]した。現行製剤は、[redacted]を変更したことに伴い[redacted]混合用ゲルの[redacted]となるように C1 製剤の[redacted]を[redacted]変更した。いずれの処方変更も生物学的同等性を検討する必要はないと判断した。海外第 II 相試験（MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験及び MW2005-10-05 試験）では P1 製剤、その後に実施した海外第 II 相試験（MW2008-09-03 試験）及び海外第 III 相試験（MW2004-11-02 試験）では C1 製剤、海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）及び国内で実施した試験（KMW-1-01 試験及び KMW-1-02 試験）では、現行製剤を使用した（2.7.1_1.1）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 評価に用いた試験

臨床薬理に関する臨床試験を Table 4 に、各試験の概要を 2.7.2 Table 3 に示す。国内試験（KMW-1-02 試験）及び海外試験（MW2010-03-02 試験及び MW2008-09-03 試験）で熱傷患者の薬物動態を評価し、国内試験（KMW-1-02 試験）及び海外試験（MW2010-03-02 試験）で免疫原性を評価した。また、海外試験（MW2010-03-02 試験）で心臓安全性を評価した。なお、国内では薬物動態の検討に先立ち、国内第 I 相試験（KMW-1-01 試験）で健康成人男性を対象とした KMW-1 製剤の単回貼付パッチテストにより皮膚刺激性及び安全性を検討した（2.7.6.1）。また、KMW-1 の薬物相互作用の可能性を *in vitro* 試験で検討した（2.6.4_7.1）。

Table 4 臨床薬理に関する試験の一覧

評価/参考	国内試験	海外試験
評価資料	第 III 相試験（KMW-1-02 試験） 第 I 相試験（KMW-1-01 試験）	第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）
参考資料	-	第 II 相探索的試験（MW2008-09-03 試験）

3.2 薬物動態

1. 吸収

海外第 II 相探索的試験（MW2008-09-03 試験）では、4～30%TBSA の II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象として、海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では、3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象として、KMW-1 の全身曝露を検討した。

MW2008-09-03 試験では 2 つの解析施設間（GA 解析施設及び VA 解析施設）で曝露量に差が認められ、GA 解析施設よりも VA 解析施設で高い曝露量を示した。そのため、3 試験共通で測定した解析施設（GA 解析施設）の薬物動態パラメータの結果を Table 5 に示した。いずれの試験でも T_{max} の中央値は 4.0 時間であり、KMW-1 製剤の塗布時間とおおむね一致した。MW2008-09-03 試験及び MW2010-03-02 試験の各試験内で、1 回投与時及び 2 回投与時の薬物動態パラメータを比較したところ、C_{max}、C_{max} / Dose、$AUC_{0\text{-}4}$ 及び $AUC_{0\text{-}4}$/ Dose は同程度と考えられた。KMW-1-02 試験と MW2010-03-02 試験の薬物動態パラメータを比較したところ、C_{max} / Dose、$AUC_{0\text{-}4}$ / Dose 及び AUC_{last} / Dose は同程度であった。

Table 5　薬物動態パラメータの要約

投与回数	試験番号	n	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max} / Dose (ng/mL/g)	AUC_{0-4} (ng･h/mL)	AUC_{0-4} / Dose (ng･h/mL/g)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{last} / Dose (ng･h /mL/g)	$t_{1/2}$ (h)
1 回	MW2008-09-03[*1]	13	4.0 (0.50 - 4.1)	800 ± 640	44.7 ± 36.6	1930 ± 648[*2]	103 ± 48.8[*2]	2760 ± 2870	149 ± 147	14.0[*3]
	MW2010-03-02	21	4.0 (0.50 - 12)	200 ± 184	16.4 ± 11.9	516 ± 546	39.8 ± 29.7	2500 ± 2330	215 ± 202	-
	KMW-1-02	29	4.0 (2.0 - 12)	330 ± 328	18.9 ± 16.3	796 ± 729	46.7 ± 35.8	4840 ± 4240	267 ± 221	18 ± 3.5[*4]
2 回	MW2008-09-03[*1]	12	4.0 (0.50 - 4.2)	782 ± 711	41.8 ± 33.0	2130 ± 1570	120 ± 115	10600 ± 12500	575 ± 605	12.4 ± 3.22[*5]
	MW2010-03-02	1	4.0	183	15.0	618	50.6	6010	492	-
	KMW-1-02	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T_{max} は中央値（最小値 - 最大値）、その他のパラメータは平均値±標準偏差を算出した
*1: GA 解析施設で得られたデータを基に算出された薬物動態パラメータを示した
*2: n = 8
*3: n = 1
*4: n = 14
*5: n = 3
Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.1-1 より改変
5.3.5.1-1 ADME.2018.015. Table A より改変
5.3.5.2-1 表 14.4.2 より改変

2.　分布、代謝、排泄

KMW-1 は、一般的なプロテアーゼと同様に血液中で α_2-マクログロブリンと結合すると考えられるため [22]、ヒト生体試料を用いた KMW-1 の分布は検討しなかった。

KMW-1 は、一般的なタンパク質と同様、小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、消失すると考えられるため [22),23)]、KMW-1 の代謝及び排泄は検討しなかった。

3.3　薬物動態学的薬物相互作用

ヒト凍結肝細胞を用いて、ヒトの主要な 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 の阻害作用を評価した結果、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。その他の 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（2.6.4_7.1）。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。

非臨床試験で認められた CYP 阻害作用の臨床的意義は明らかではなく、薬物動態を検討した臨床試験の結果から投与後は KMW-1 が血中移行することが示されているものの、本剤の使用が 1 回 4 時間（最大 2 回）であることを考慮すると、全身への影響は限定的と考えられた。

3.4　心臓安全性

海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）では、KMW-1 の心臓安全性に対する影響を評価した。心電図解析では心電図パラメータを用いた中心傾向性及び外れ値の影響並び

に形態学的所見を評価した。PK-PD 解析では QTc 間隔の変化と血清中 KMW-1 濃度の関連性を検討し、心室再分極及び他の心電図パラメータに対する KMW-1 の影響を評価した。心臓安全性の評価の結果、心拍数、PR 間隔及び QRS で、KMW-1 製剤の影響と考えられる明確な所見は認められなかった。臨床的に重要な形態学的所見も認められなかった。また、中心傾向性の解析（時間平均解析、時点解析）、外れ値の解析及び PK-PD 解析の結果から、KMW-1 製剤は心室再分極に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2_4.2）。

3.5 免疫原性評価

海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）では、KMW-1 製剤を投与した被験者 77 名のうち、検体が得られた 72 名を対象として、創閉鎖後 24 ヵ月の追跡調査時までの結果により免疫原性を評価した。抗薬物抗体（Anti-drug antibodies, ADA）検査は投与前、投与 1 週、投与 4 週、投与 8 週、創閉鎖後 6 ヵ月及び創閉鎖後 24 ヵ月に実施した。投与前に ADA 陽性であった被験者の割合は 39.4%（26/66 名）で、試験治療下で ADA 陽性であった被験者（投与前に ADA 陰性であった被験者、又は投与後に抗体価が 4 倍以上に増加した被験者）の割合は 92.4%（61/66 名）であった。このうち、投与前に ADA 陰性であった被験者の割合は 62.3%（38/61 名）、投与後に抗体価が 4 倍以上増加した被験者の割合は 37.7%（23/61 名）であった。

国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では、7 歳以上の被験者 32 名を対象として、投与後 56 日までの結果により免疫原性を評価した。ADA 検査は投与前、投与後 28 日及び投与後 56 日に実施した。投与前に ADA 陽性であった被験者の割合は 53.1%（17/32 名）で、投与後 28 日又は投与後 56 日のいずれかの時点で ADA 陽性であった被験者の割合は 96.8%（30/31 名）であった。このうち、投与前に ADA 陰性であった被験者の割合は 50.0%（15/30 名）で、投与後に抗体価が 4 倍以上増加した被験者の割合は 46.7%（14/30 名）であった。

2 試験の結果では、投与前に ADA 陽性であった被験者の割合は約 4～5 割程度であった。KMW-1 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）の構造を有する（3.2.S.1.2）。また、KMW-1 製剤はパイナップル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た。投与後に ADA 陽性であった被験者の割合はいずれの試験も 9 割以上であった。このうち投与前に ADA 陰性であった被験者の割合は 5～6 割であった。いずれの試験でも、投与後の最大 ADA 抗体価と KMW-1 製剤の総投与量との間に特定の傾向はなかった。

本剤は投与部位で作用する薬剤であり、いずれの試験でも KMW-1 製剤群の壊死組織除去効果と投与前又は投与後の ADA 抗体価の間に特定の傾向を認めなかったことから、ADA の存在が KMW-1 製剤の壊死組織除去効果に影響する可能性は低いと考えた。また、MW2010-03-02 試験では、熱傷患者の性質及び多くの併用薬を使用していることを考慮すると、KMW-1 製剤による治療と過敏性反応との間に関連がないと結論付けることは困難であり、投与前の ADA 陽性と過敏性反応の発現割合との間に明確な関係を確立することはできなかった。また、いずれの試験でもアナフィラキシーショックを発現した被験者はいなかった。以上より、投与前又は投与後の ADA 陽性は、KMW-1 製剤の臨床的ベネフィット又は潜在的リスクに影響を及ぼさないと考えられた。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性を評価した試験

有効性を評価した臨床試験の一覧を Table 6 に、各試験の概要を 2.7.3 Table 4 に示す。深達性 II 度又は III 度熱傷の患者に対する有効性は、評価資料とした国内外の第 III 相試験（MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験）で評価した。MW2010-03-02 試験では、3 段階の解析計画のうち、有効性を評価した 1 段階目（創閉鎖後 3 ヵ月）までの成績を用いた。参考資料とした海外試験は、有効性（KMW-1 製剤の壊死組織除去効果）を評価する際の参考として用いた。

Table 6　有効性を評価した臨床試験の一覧

評価/参考	国内試験	海外試験
評価資料	第 III 相試験（KMW-1-02 試験）	第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）*1
参考資料	-	第 III 相検証的試験（MW2004-11-02 試験） 第 II 相用量設定試験（MW2001-10-03 試験） 第 II 相探索的試験（MW2002-04-01 試験） 第 II 相探索的試験（MW2005-10-05 試験） 第 II 相探索的試験（MW2008-09-03 試験）

*1: 3 段階の解析計画のうち、有効性を評価した 1 段階目までの成績を用いた

4.2 試験方法の概略

深達性 II 度又は III 度熱傷の患者に対する KMW-1 製剤の有効性、安全性及び薬物動態を日本人と外国人で比較するため、KMW-1-02 試験の方法は MW2010-03-02 試験に可能な限り類似させた。2 試験の概略を Table 7 に示す（試験デザインの異同は 1.5 項参照）。

Table 7　KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の概略

試験番号	KMW-1-02（国内）	MW2010-03-02（海外）
実施国、実施地域	日本	欧州、アメリカ、イスラエル
試験デザイン	非対照、非盲検、多施設共同	評価者盲検、ランダム化、多施設共同
対照群	なし	混合用ゲル、標準治療
対象：年齢	0 歳以上	18 歳以上
：受傷原因	火災／火炎熱傷、熱性液体熱傷、接触熱傷	
：深度・面積	深達性 II 度又は III 度熱傷の総熱傷面積が 3%TBSA 以上 浅達性 II 度、深達性 II 度又は III 度熱傷の総熱傷面積が 30%TBSA 以下	
：対象創	以下の基準をすべて満たす連続した 1 つの熱傷創を対象創とする 1) 深達性 II 度又は III 度熱傷の熱傷面積の合計が 0.5%TBSA 以上、かつ浅達性 II 度、深達性 II 度又は III 度熱傷の熱傷面積の合計が 15%TBSA 以下の熱傷創（顔面、生殖器又は会陰部を含む熱傷創の場合、これらの領域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浅達性 II 度熱傷の領域の面積が 50%未満の熱傷創 3) 治験責任（分担）医師が、水疱を除去可能と判断した熱傷創	
：受傷時間	受傷から治験薬投与開始まで 84 時間以内	受傷から同意取得まで 84 時間以内
：主な除外基準	パイナップル、パパイヤ、パパイン、ブロメラインに対する過敏症 電撃傷、化学熱傷、気道熱傷、擦過傷を有する熱傷創 炭化した III 度熱傷の手指の熱傷創を有し、血液循環が認められない可能性がある	
	設定していない	改変 Baux 指数>= 80、ASA 分類 ＞2
	四肢の全周性熱傷を有し、コンパートメント症候群を発症する恐れのある、又は減張切開を実施する可能性がある	リスクのある四肢として定義された全周性（肢周囲の 80%超）の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する

Table 7　KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の概略（続き）

試験番号	KMW-1-02（国内）	MW2010-03-02（海外）
：主な除外基準（前治療）	熱傷創に対する、銀を含有する薬剤や被覆材（硝酸銀、スルファジアジン銀、銀含有被覆材等）の使用	熱傷創に対する、銀を含有する被覆材（硝酸セリウムスルファジアジン銀、硝酸銀）の使用／スルファジアジン銀による偽性壊死組織で覆われている熱傷創がある
	熱傷創に対するヨウ素を含有する薬剤や被覆材の使用	ヨウ素が多量に浸み込んだ壊死組織で覆われている熱傷創がある
	外科的壊死組織除去、保存的壊死組織除去又は減張切開	減張切開
用法・用量：製剤	5 g 製剤	2 g／5 g 製剤
：用量	2 g/%TBSA	
：調製方法	5 g 製剤：50 g の混合用ゲルに KMW-1 凍結乾燥品 5 g を混和して調製する（10:1 の割合）	
：塗布方法	5 g 製剤：2.5%TBSA に対して、調製した 5 g 製剤全量を塗布する	
（15 歳未満）	450 cm^2（成人 2.5%TBSA に相当）に対して、調製した 5 g 製剤全量を塗布する	該当なし
：塗布時間	塗布 4 時間後に除去する	
：最大塗布面積	30%TBSA（1 回当たり 15%TBSA。15%TBSA を超える場合には 2 回の処置に分けて塗布する）	
：2 回塗布の条件	初回塗布で壊死組織が完全除去されていないが、壊死組織除去面積割合が 50%以上だった場合、再度塗布する	初回塗布で壊死組織が完全に除去されていないが、壊死組織除去面積割合が 50%以上だった場合、再度塗布することができる
：塗布回数	最大 2 回（1 対象創当たり）	
実施した処置 ：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 ・KMW-1 製剤塗布前後に抗菌薬で浸したガーゼ等による創部の被覆	
：処置の対象	KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群、混合用ゲル群
主要評価項目	壊死組織が完全除去された被験者の割合	
副次評価項目	1) 壊死組織除去面積割合 2) 壊死組織が完全除去されるまでの期間 3) 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対象創の割合及び被験者の割合 4) 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対象創の面積割合 5) 自家移植を実施した対象創の割合及び被験者の割合 6) 自家移植を実施した対象創の面積割合	標準治療群を対照とした以下 3 つの項目 1) 外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合 2) 壊死組織が完全除去されるまでの期間 3) 出血量
主な安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、臨床検査値（7 歳以上）、12 誘導心電図（15 歳以上）、疼痛評価（15 歳以上）、免疫原性評価（7 歳以上）、完全閉鎖するまでの期間	有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図、疼痛評価、免疫原性評価（KMW-1 製剤群）、完全閉鎖するまでの期間、創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の整容性及び機能性評価、長期の四肢機能性及び QOL の評価
薬物濃度測定項目	血清中 KMW-1 濃度（15 歳以上）	血清中 KMW-1 濃度
目標被験者数	36 名以上 （15 歳以上：30 名以上、15 歳未満：6 名以上）	175 名 （KMW-1 製剤群：75 名、混合用ゲル群：25 名、標準治療群：75 名）
観察期間	創閉鎖後 3 ヵ月間	創閉鎖後 24 ヵ月間 （有効性は創閉鎖後 3 ヵ月の成績を用いた）

4.3 治験デザイン

1. 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）

深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象としたランダム化、評価者盲検、標準治療及び混合用ゲル対照の多施設共同試験により、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）の有効性を検証し、安全性及び薬物動態を検討した。目標被験者数は 175 名とした。本試験は 3 段階の解析（1 段階目：創閉鎖後 3 ヵ月、2 段階目：創閉鎖後 12 ヵ月の追跡評価、3 段階目：創閉鎖後 24 ヵ月の追跡評価）を実施する計画とし、有効性は 1 段階目の成績を用いて評価した。

対象は、火災／火炎、熱性液体又は接触を受傷原因とする 3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する 18 歳以上の患者とした。熱傷面積（%TBSA）は、手掌法を用いて評価した。

有効性の主要評価項目は「壊死組織が完全除去された被験者の割合」とし、KMW-1 製剤群と混合用ゲル群を比較した。

ランダム化は、「被験者あたりの合計熱傷面積（15%TBSA 以下、15%TBSA 超）」、「被験者あたりの対象創の熱傷深度（すべて III 度熱傷、深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合、すべて深達性 II 度熱傷）」及び「実施医療機関のグループ（標準治療の類似性に基づき 5 つに分類）」の 3 項目で層別化した後、各治療群にランダムに割り当てた。治療群の割付け構成比は KMW-1 製剤群：標準治療群：混合用ゲル群 ＝3 : 3 : 1 とした。

盲検化は、KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群の壊死組織除去の評価者を対象とした。また、壊死組織除去の評価者とは別に、創閉鎖並びに創閉鎖後の機能性及び整容性（POSAS、MVSS 及び関節可動域）の評価者を設定し、すべての群で盲検化の対象とした。

2. 国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）

深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象とした非対照、非盲検の多施設共同試験により、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）の有効性、安全性及び血中薬物動態パラメータを検討した。目標被験者数は 36 名以上（15 歳以上：30 名以上、15 歳未満：6 名以上）とした。

対象は、火災／火炎、熱性液体又は接触を受傷原因とする 3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する 0 歳以上の患者とした。熱傷面積（%TBSA）は、15 歳以上で手掌法、15 歳未満で Lund & Browder の法則を用いて評価した。なお、国内では初めて熱傷患者に KMW-1 製剤を使用することから、15 歳未満の小児被験者での安全性を考慮し、被験者の組入れ時期及び組入れ方法を以下のように定め、15 歳以上の被験者を組み入れるステージ 1 から開始する計画とした。

(1) ステージ 1

15 歳以上の被験者を組み入れる。治験薬を投与した 10 名の被験者の投与開始後 7 日までの有害事象に関する情報を基にステージ 2 を開始できる状況であるかどうか医学専門家と協議し、治験依頼者が判断する。治験実施責任者はその判断結果を治験責任医師に文書で報告する。なお、ステージ 1 で有害事象による中止が 3 名以上となった場合、ステージ 2 の開始を延期し、対策の必要性を協議する。

(2) ステージ 2

全年齢の被験者を組み入れる。

有効性の主要評価項目は「壊死組織が完全除去された被験者の割合」とし、95%信頼区間の下限値が、海外試験結果に基づいて定めた目標値（20%）を上回った場合に KMW-1 製剤の有効性が示されたと定義した。

4.4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

評価資料とした海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）の主な人口統計学的特性及び他の基準値の特性を以下に示す（詳細：2.7.3 Table 14～Table 16）。

1. 性別

男性の割合は、MW2010-03-02 試験で 70.3%（123/175 名）、KMW-1-02 試験で 60.0%（21/35 名）であり、いずれの試験も男性の割合が高かった。

2. 年齢、小児及び高齢者の割合

年齢の中央値（範囲）は、MW2010-03-02 試験で 39 歳（18～75 歳）、KMW-1-02 試験で 63 歳（1～93 歳）であった。小児（15 歳未満）の割合は、KMW-1-02 試験で 8.6%（3/35 名）、MW2010-03-02 試験では 18 歳以上を対象としたため小児は含まれなかった。高齢者（65 歳以上）の割合は、MW2010-03-02 試験で 9.1%（16/175 名）、KMW-1-02 試験で 45.7%（16/35 名）であった。MW2010-03-02 試験と比較して、KMW-1-02 試験では高齢者の割合が多く、年齢の中央値が高かった。

3. 受傷原因

受傷原因は、MW2010-03-02 試験では火災／火炎（62.3%、109/175 名）が最も多く、続いて熱性液体（24.0%、42/175 名）が多かった。KMW-1-02 試験でも同様に、火災／火炎（62.9%、22/35 名）、熱性液体（34.3%、12/35 名）の順に多かった。

4. 熱傷面積

被験者ごとの熱傷創の合計面積の平均値±標準偏差（範囲）は、MW2010-03-02 試験で 8.70 ± 4.58%TBSA（3.0～29.0%TBSA）、KMW-1-02 試験で 10.50 ± 5.43%TBSA（3.0～23.0%TBSA）であった。熱傷面積別の被験者割合（15%TBSA 以下／15%TBSA 超の順に）は、MW2010-03-02 試験で 91.4%（160/175 名）、8.6%（15/175 名）、KMW-1-02 試験で 82.9%（29/35 名）、17.1%（6/35 名）であり、いずれの試験も 15%TBSA 以下が多かった。

被験者ごとの対象創の合計面積の平均値±標準偏差（範囲）は、MW2010-03-02 試験で 6.16 ± 3.40%TBSA（1.0～21.1%TBSA）、KMW-1-02 試験で 8.23 ± 3.94%TBSA（2.0～16.0%TBSA）であった。

5. 熱傷深度

対象創の熱傷深度別の被験者割合は、MW2010-03-02 試験では深達性 II 度熱傷（46.9%、82/175 名）並びに深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合（49.1%、86/175 名）が多かった。KMW-1-02 試験でも同様に、深達性 II 度熱傷（57.1%、20/35 名）並びに深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合（40.0%、14/35 名）が多かった。被験者ごとの熱傷深度別の対象創面積の平均値は、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験のいずれも深達性 II 度熱傷が

最も大きかった（それぞれ 3.77 ± 2.53%TBSA、5.75 ± 3.04%TBSA）。

4.5　試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

市販後に KMW-1 製剤の使用が予想される患者は、壊死組織の除去が必要となる深達性 II 度又は III 度熱傷と診断された患者である。東京都熱傷救急連絡協議会の調査 [3)]によると、入院した熱傷患者の 8 割以上は熱傷面積が 30%TBSA 未満の患者であった。評価資料とした MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験では、3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷の患者を対象とし、各試験の平均熱傷面積は、MW2010-03-02 試験で 8.7%TBSA（範囲：3.0～29.0%TBSA）、KMW-1-02 試験で 10.5%TBSA（範囲：3.0～23.0%TBSA）であり、試験対象集団は市販後に使用が予想される患者集団の多くを占めると考えた。熱傷面積の合計が 3%TBSA 未満の患者は試験対象に含まれなかったが、被験者の有する熱傷創は 3%TBSA 未満でも治療対象であり、KMW-1 製剤を投与した。また、熱傷面積の合計が 30%TBSA 超の患者は試験対象には含まれなかったが、レトロスペクティブ研究 [21)]等では使用経験があり、安全性上の懸念は認められていない。したがって、熱傷面積の合計が 3%TBSA 未満及び 30%TBSA 超の患者への使用も可能と考えた。以上より、試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団に差異はあるものの、KMW-1 製剤は局所で作用する外用剤であり、治療対象となる熱傷面積に差異はないと考えた。

また、東京都熱傷救急連絡協議会の調査 [3)]によると、受傷原因は火炎（43.8%）が最も多く、続いて高温液体（30.2%）が多かった。性別は男性 62.2%、女性 37.8%であり、男性が多かった。平均年齢は 42.6 歳であった。小児及び高齢者の割合に関して、日本熱傷学会の熱傷入院患者レジストリー[24)]によると、小児（15 歳未満）は 19.9%、高齢者（65 歳以上）は 30.8%を占めていた。MW2010-03-02 試験では男性が多く、平均年齢は 41.0 歳であった。高齢者（65 歳以上）の割合は 9.1%であった。受傷原因は火災／火炎が最も多く、続いて熱性液体が多かった。KMW-1-02 試験では男性が多く、平均年齢は 52.6 歳であった。小児（15 歳未満）の割合は 8.6%、高齢者（65 歳以上）の割合は 45.7%であった。受傷原因は火災／火炎が最も多く、続いて熱性液体が多かった。MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験の対象集団と疫学調査を比較すると、性別及び受傷原因の傾向は類似していた。しかしながら、KMW-1-02 試験では年齢及び小児・高齢者の割合で差がみられ、疫学調査と比較して小児が少なく高齢者が多い傾向であった。この理由として被験者数が 35 名と限られていることに加え、特に小児が少なかった理由として、ステージを 2 段階（ステージ 1 : 15 歳以上、ステージ 2 : 全年齢）に分けたことで 15 歳以上と 15 歳未満の組入れ期間に差異が生じたことも挙げられる。以上より、KMW-1-02 試験では被験者の年齢が高い傾向ではあったものの、試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団に明らかな差異はないと考えた。

4.6 有効性の結果

評価資料とした MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を以下に要約する。

MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群 75 名、標準治療群 75 名、混合用ゲル群 25 名、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 35 名を FAS とした。

1. 壊死組織が完全除去された被験者の割合（主要評価項目）

壊死組織が完全除去された被験者の割合は、MW2010-03-02 試験で KMW-1 製剤群 93.33%（70/75 名）、混合用ゲル群 4.00%（1/25 名）であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群に比べて統計学的に有意に高く（オッズ比 : 288.281、95%CI : 35.549 - 13984.356、Fisher の直接確率検定 : p 値 ＜0.0001）、KMW-1 製剤の有効性が検証された（Table 8）。KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 88.6%（31/35 名、95%CI: 74.05 - 95.46）であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した目標値（20%）を上回ったことから、KMW-1 製剤の有効性が示された（Table 9）。2 試験の KMW-1 製剤群の割合は同程度であった。

Table 8 壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS）（MW2010-03-02 試験）

	壊死組織の完全除去、n (%)	オッズ比	両側 p 値	95%CI
KMW-1 製剤群 (N = 75)	70 (93.33)	288.281	< 0.0001	35.549 - 13984.356
混合用ゲル群 (N = 25)	1 (4.00)	-	-	-

Fisher の直接確率検定による結果
Source: 5.3.5.1-1 Table 12 より改変

Table 9 壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS）（KMW-1-02 試験）

	壊死組織の完全除去、n (%)	95%CI
KMW-1 製剤群（N = 35）	31（88.6）	74.05 - 95.46

Source: 5.3.5.2-1 表 14.2-1F より改変

2. 壊死組織除去面積割合

対象創ごとの壊死組織除去面積割合の平均値±標準偏差は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群、標準治療群及び混合用ゲル群の順に）で 96.4 ± 12.98%、99.6 ± 1.43% 及び 10.5 ± 21.36%、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 97.1 ± 5.75%であった。2 試験の KMW-1 製剤群の割合は同程度であった。MW2010-03-02 試験では、KMW-1 製剤による壊死組織除去面積割合は標準治療と同程度に高く、主要評価項目の結果が支持された。KMW-1-02 試験でも、KMW-1 製剤の壊死組織除去効果が示された（2.7.3_3.2.1.2）。

3. 壊死組織が完全除去されるまでの期間

登録（MW2010-03-02 試験ではランダム化）から壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 1.02 日、3.83 日、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 1.0 日であった。受傷から壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 2.69 日、4.80 日、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 3.0 日であった。2 試験の KMW-1 製剤群の期間はいずれも同程度であった。MW2010-03-02 試験では、いずれの結果も標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で壊死組織が完全除去されるまでの期間が統計学的に有意に短かった（Wilcoxon-

Gehan 検定：p 値 ＜0.0001）（2.7.3_3.2.1.3）。

4. 外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合及び対象創の割合

外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 4.0%（3/75 名）、72.0%（54/75 名）、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 5.7%（2/35 名）であり、2 試験の KMW-1 製剤群の割合は同程度であった。MW2010-03-02 試験では、標準治療群と比較して、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合が KMW-1 製剤群で統計学的に有意に低かった（オッズ比：0.011、95%CI：0.003 - 0.044、Wald Chi-Square 検定：p 値 ＜0.0001）。

外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 3.91%（5/128 ヵ所）、69.77%（90/129 ヵ所）、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 5.7%（4/70 ヵ所）であり、2 試験の KMW-1 製剤群の割合は同程度であった。MW2010-03-02 試験では、標準治療群と比較して、外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合が KMW-1 製剤群で統計学的に有意に低かった（オッズ比：0.005、95%CI：0.001 - 0.024、Wald Chi-Square 検定：p 値 ＜0.0001）（2.7.3_3.2.1.4）。

5. 外科的壊死組織除去を実施した対象創の面積割合

被験者ごとの外科的壊死組織除去を実施した対象創の面積割合の平均値±標準偏差は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 3.66 ± 18.12%、58.74 ± 47.33%、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 3.68 ± 17.456%であり、2 試験の KMW-1 製剤群の割合は同程度であった。MW2010-03-02 試験では、標準治療群と比較して外科的壊死組織除去を実施した対象創の面積割合が KMW-1 製剤群で小さかった（2.7.3_3.2.1.5）。

6. 自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合

自家移植を実施した被験者の割合は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 45.8%（33/72 名）、58.0%（40/69 名）、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 68.6%（24/35 名）であった。自家移植を実施した対象創の割合は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 41.7%（50/120 ヵ所）、47.5%（57/120 ヵ所）、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 64.3%（45/70 ヵ所）であった。2 試験の KMW-1 製剤群の割合を比較すると、MW2010-03-02 試験と比べて KMW-1-02 試験でいずれも高かった。MW2010-03-02 試験では、標準治療群と比較して自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合が KMW-1 製剤群で低かった。

III 度熱傷の治療では原則自家移植が選択されることから、III 度熱傷の領域を含まない対象創に限定したときの割合も検討した。自家移植を実施した被験者の割合は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 19.0%（8/42 名）、32.4%（12/37 名）、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 52.0%（13/25 名）であった。自家移植を実施した対象創の割合は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 16.9%（11/65 ヵ所）、23.8%（15/63 ヵ所）、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 47.8%（22/46 ヵ所）であった。2 試験の KMW-1 製剤群の割合を比較すると、MW2010-03-02 試験と比べて KMW-1-02 試験でいずれも高かった。MW2010-03-02 試験では、標準治療群と比較して自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合が KMW-1 製剤群で低かった（2.7.3_3.2.1.6）。

7. 自家移植を実施した対象創の面積割合

対象創ごとの自家移植を実施した対象創の面積割合の平均値±標準偏差は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 33.3 ± 51.20%、36.5 ± 46.59%、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 55.8 ± 46.10%であった。2 試験の KMW-1 製剤群の割合を比較すると、MW2010-03-02 試験と比べて KMW-1-02 試験で高かった。MW2010-03-02 試験では、KMW-1 製剤群の自家移植を実施した対象創の面積割合は標準治療群と同程度であった（2.7.3_3.2.1.7）。

8. 出血量

壊死組織除去による出血量は、壊死組織除去前後のヘモグロビン値及び輸血量を用いた計算式により算出した。被験者レベルでの出血量の平均値±標準偏差は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に）で 14.17 ± 512.40 mL、814.51 ± 1020.32 mL、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）で 155.7 ± 499.87 mL であった。KMW-1 製剤群の出血量の平均値は、MW2010-03-02 試験と比べて KMW-1-02 試験で多かったものの、各被験者のばらつきが大きかった。MW2010-03-02 試験では、被験者レベルの出血量が標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で統計学的に有意に少なかった（Wilcoxon 検定：p 値 ＜0.0001）。壊死組織除去の処置ごとの出血量の平均値±標準偏差は、MW2010-03-02 試験で KMW-1 製剤-18.96 ± 455.49 mL、外科的処置 513.61 ± 846.95 mL であった（2.7.3_3.2.1.8）。

4.7 部分集団の結果

有効性の評価資料とした海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）を対象として、「性別」、「高齢者／非高齢者」、「熱傷面積（15%TBSA 以下／15%TBSA 超）」及び「熱傷深度（すべて深達性 II 度熱傷／深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合）」を因子とした部分集団解析を実施した（2.7.3_3.3）。部分集団解析の評価項目は、2 試験共通の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」、並びに MW2010-03-02 試験の副次評価項目である「登録（MW2010-03-02 試験ではランダム化）から壊死組織が完全除去されるまでの期間」、「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」及び「出血量」とした。

MW2010-03-02 試験の「高齢者」及び「熱傷面積 15%TBSA 超」並びに KMW-1-02 試験の「熱傷面積 15%TBSA 超」の被験者数は少なく結果の解釈には限界があるものの、「壊死組織が完全除去された被験者の割合」、「登録（MW2010-03-02 試験ではランダム化）から壊死組織が完全除去されるまでの期間」及び「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」は、すべての部分集団で一貫した KMW-1 製剤の治療効果が認められた。「出血量」では、各被験者のばらつきが大きいものの、「性別」、「熱傷面積」及び「熱傷深度」の部分集団では一貫した KMW-1 製剤の治療効果が認められた。「高齢者／非高齢者」では MW2010-03-02 試験の高齢者が少なく、特定の傾向はなかった。

小児（15 歳未満）での有効性について、KMW-1-02 試験で出血量を除く同様の評価項目に関する結果を被験者ごとに検討した。FAS の 35 名のうち小児は 3 名で、すべての被験者で壊死組織の完全除去が達成された。対象創の壊死組織除去面積割合は 98%～100%であった。壊死組織が完全除去されるまでの期間は 1～2 日で、外科的壊死組織除去を実施した被験者はいなかった。これらの結果は、全体の傾向とおおむね変わらなかった。

また、MW2010-03-02 試験では、FDA の [redacted]

ため、実施医療機関を対象としたGCP監査を実施した（2.7.3_3.3.6）。GCP監査で定義した重要な治験実施計画書の逸脱（Important Protocol Deviations：盲検性維持に関する逸脱、写真評価の逸脱、その他の壊死組織除去評価に影響を与える逸脱）が認められた被験者を除外した集団を対象として、「壊死組織が完全除去された被験者の割合」の感度分析を実施した。その結果、すべての集団でFASと同様であった。

4.8　効果の大きさの臨床的意義

評価資料としたMW2010-03-02試験及びKMW-1-02試験では、「壊死組織が完全除去された被験者の割合」を主要評価項目に設定した。壊死組織の完全除去は、MW2010-03-02試験では、「壊死組織除去の完了及び創閉鎖に向けた治療（移植又は上皮化）を開始する状態」と定義し、この状態の判断基準としてアメリカ熱傷学会のBurn Quality Consensus Conferenceの推奨[25)]を参考に「壊死組織除去面積割合95%以上」を用いた。KMW-1-02試験でも同様に、「壊死組織除去面積割合が95%以上、かつ追加の壊死組織除去が必要なく、創閉鎖に向けた治療を開始できる状態」と定義した。なお、国内の熱傷診療ガイドラインでは、広範囲熱傷に対して受傷後早期に壊死組織を除去して創閉鎖を行う「早期手術」が推奨されており、この早期手術で除去すべき壊死組織除去面積割合を「すべて、もしくは90%までの焼痂組織を切除」（焼痂組織は壊死組織を意味する）と定義していることから[14)]、臨床試験で用いた「壊死組織除去面積割合 95%以上」は熱傷治療で臨床的意義のある基準と考えた。また、熱傷治療の初期段階では壊死組織を除去することが重要であり、壊死組織の除去を完了せずに創閉鎖に向けた次の治療に進むことはない。したがって、「壊死組織が完全除去された被験者の割合」はKMW-1製剤の薬理作用である壊死組織除去の直接的な効果と臨床的意義を評価可能な指標として適切と考えた。MW2010-03-02試験の同割合は、KMW-1製剤群93.33%（70/75名）、混合用ゲル群4.00%（1/25名）であり、KMW-1製剤群は混合用ゲル群に比べて統計学的に有意に高く（オッズ比：288.281、95%CI：35.549 - 13984.356、Fisherの直接確率検定：p値 ＜0.0001）、KMW-1製剤の有効性（壊死組織除去効果）が検証された。KMW-1-02試験（KMW-1製剤群）の同割合は、88.6%（31/35名、95%CI：74.05 - 95.46）であり、95%信頼区間の下限値は事前に定めた目標値である20%を上回ったことから、KMW-1製剤の有効性が示された。また、実際の処置によって除去された壊死組織の割合を表す、対象創ごとの「壊死組織除去面積割合」の平均値±標準偏差は、MW2010-03-02試験（KMW-1製剤群、標準治療群及び混合用ゲル群の順に）で96.4±12.98%、99.6±1.43%、10.5±21.36%であり、KMW-1製剤は標準治療と同程度の高い壊死組織除去効果を有することが示された。KMW-1-02試験（KMW-1製剤群）の同割合は97.1 ± 5.75%であり、MW2010-03-02試験のKMW-1製剤群と同程度であった。

以上より、KMW-1製剤の有効性は臨床的意義を有すると考えた。

4.9　用法・用量の設定根拠

1.　用法・用量

国内の推奨用法・用量は、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、とした。また、用法・用量に関連する注意として、塗布量は、熱傷創450 cm^2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、を設定した。

2. 用法・用量の設定根拠

国内の推奨用法・用量は、以下に示す欧州での承認用法・用量の設定根拠並びにMW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験の結果に基づいて設定した（詳細：2.7.3_4.）。

(1) 欧州での承認用法・用量の設定根拠

欧州での承認用法・用量は、ブタ熱傷モデルを用いた KMW-1 製剤の用量設定試験、イスラエルの熱傷患者を対象としたレトロスペクティブ研究[21]（KMW-1 製剤の旧製剤を用いた後向き観察研究）及びその後に実施された複数の臨床試験の成績に基づき設定された。熱傷創への塗布時間はレトロスペクティブ研究及びそれ以前に行われてきた臨床研究等で実績のあった 1 回 4 時間が設定され、すべての臨床試験で、熱傷創に塗布し 4 時間後に除去する用法とした。用量は、用量設定試験の MW2001-10-03 試験を除くすべての臨床試験で「2 g/%TBSA」とした。以下に、欧州での承認用量の設定根拠となった非臨床試験及び臨床試験等の結果を示す。

ブタ熱傷モデルを用いた用量設定試験では、KMW-1 製剤 3 用量［1 g、2 g 及び 4 g/%TBSA（混合用ゲル 5 g 当たり KMW-1 凍結乾燥品 0.25 g、0.5 g 又は 1.0 g）］の壊死組織除去活性を評価した。その結果、2 g/%TBSA では製剤ロットに関わらず安定した壊死組織除去効果を示した（2.6.2_2.1）。レトロスペクティブ研究では、Debridase［KMW-1 製剤の旧製剤（2 g/%TBSA）］を使用した 70%TBSA 以下の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する成人及び小児患者を対象とした非盲検後向き観察研究を行った[21]。その結果、Debridase を使用した被験者 154 名［成人（>= 16 歳）：79 名、小児（< 16 歳）：75 名］の壊死組織除去面積割合の平均値は 91.8%であり、Debridase は高い壊死組織除去効果を有することが示された。MW2001-10-03 試験では、深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象として、それまでに行われてきたレトロスペクティブ研究を含む臨床研究等で使用実績のある旧製剤と同用量の KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）を中心とした高用量及び低用量を設定し、3 用量（1 g、2 g、4 g/%TBSA）の有効性及び安全性を評価した（2.7.6.3）。本試験では、レトロスペクティブ研究で壊死組織除去効果を有すると認識されていた旧製剤の用量（2 g/%TBSA）が、KMW-1 製剤でも有効な用量であること及び他用量に比べて安全性の結果が大きく異ならないことを確認した。有効性では、壊死組織除去面積割合の平均値（1 g 群 98.9%、2 g 群 100%、4 g 群 99.1%）は 3 群間で変わらず、いずれの群でも高い壊死組織除去効果が認められた。安全性では、3 用量の投与群間で差異はみられなかった。以上より、これまで用いられてきた 2 g/%TBSA が臨床推奨用量として適切と判断した。以降の臨床試験では 2 g/%TBSA を KMW-1 製剤の用量として設定し、海外第 II 相探索的試験（MW2002-04-01 試験及び MW2005-10-05 試験）及び海外第 III 相検証的試験（MW2004-11-02 試験）で、KMW-1 製剤 2 g/%TBSA の有効性が確認され、安全性は特筆すべき懸念事項がないことが確認された（2.7.6.5、2.7.6.6、2.7.6.7）。

(2) KMW-1-02 試験の用法・用量の設定根拠

KMW-1-02 試験の用法・用量は、機構との相談を踏まえて設定した。以下に示す理由から、KMW-1 製剤による壊死組織除去は内因性及び外因性の民族的要因による影響を受けにくいと考えた。

- 皮膚の構造及び構成成分に民族差はないことから[26),27)]、熱傷によって生じた皮膚の壊死組織の構成・性状にも民族差はない。また、KMW-1 製剤の薬理作用はタンパク質分

解作用に基づく壊死組織の分解であることから、壊死組織除去効果も民族差による影響を受けにくい
- 薬物動態学的要因に関して、タンパク質製剤である KMW-1 製剤は遺伝子多型を有する薬物代謝酵素による消失経路をたどらず、一般的なプロテアーゼの代謝経路と同様に小さなペプチド及び各アミノ酸に分解されることから[22),23)]、薬物動態は民族差の影響を受けにくい
- 熱傷患者の主な受傷原因、受傷面積ごとの患者割合は国内外で類似している[3),28)]
- 熱傷の重症度（深度及び面積）の判定や、重症度に応じた熱傷治療の方針に国内外で大きな違いはない[5),13),29)-32)]

以上より、日本人患者での有効性、安全性及び薬物動態は外国人患者と大きく異ならないと推測し、国内承認申請に海外試験データを利用することは可能であると判断した。また、欧州での承認用法・用量の有効性及び安全性は海外で実施された複数の臨床試験で確認されていることから、MW2010-03-02 試験でも用いられている欧州の承認用法・用量で KMW-1-02 試験を実施することが適切と判断した。

(3) MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験の結果

欧州の承認用法・用量で実施した MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験の創閉鎖後 3 ヵ月までの結果から、3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者での有効性、安全性及び薬物動態は国内外で同様であることが示された（2.7.3_4.）。KMW-1-02 試験の小児（15 歳未満）では、すべての被験者で壊死組織の完全除去を達成し、安全性の懸念事項はなかった。KMW-1-02 試験では設定しなかった長期（創閉鎖後 24 ヵ月まで）の整容性、機能性及び QOL に関して、国内外問わず壊死組織除去後の治療（創閉鎖に向けた治療や整容面、機能面の改善を目的とした再建等）による影響が大きく、MW2010-03-02 試験では懸念事項がなかったことから（2.7.6.4）、KMW-1 製剤による治療は日本人患者にも悪影響を及ぼさないと推測された。

以上より、国内の推奨用法・用量として、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験で検討した欧州承認時と同様の用法（熱傷創への塗布時間：1 回 4 時間）・用量（適量塗布）が適切と判断した。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性を評価した臨床試験

安全性を評価した臨床試験の一覧を Table 10 に、各試験の概要を 2.7.4 Table 4 に示す。海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）及び海外第 IIIb 相長期観察試験（MW2012-01-02 試験）では、長期的な整容性・機能性及び QOL を評価した。開発初期の臨床試験（MW2002-04-01 試験）では、疼痛、発熱及び創傷感染の有害事象の発現割合が標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で高かった。そのため、それ以降の臨床試験では是正措置（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）を実施し、これらの有害事象の低減を図った。本項では是正措置後の第 III 相試験（MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験）を主要な臨床試験とし、これらを中心とした安全性を概括する。

Table 10 安全性を評価した臨床試験の一覧

		国内試験	海外試験
患者対象の主な試験	是正措置前	-	第 II 相用量設定試験（MW2001-10-03 試験） 第 II 相探索的試験（MW2002-04-01 試験）
	是正措置後	第 III 相試験（KMW-1-02 試験）*1	第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）*1 第 III 相検証的試験（MW2004-11-02 試験）*1 第 II 相探索的試験（MW2005-10-05 試験） 第 II 相探索的試験（MW2008-09-03 試験）
その他の試験		第 I 相試験（KMW-1-01 試験）	第 IIIb 相長期観察試験（MW2012-01-02 試験）

*1: 主要な臨床試験（是正措置後の第 III 相試験）

5.2 安全性の評価方法

1. 安全性の評価項目

主要な臨床試験について示す。その他の試験は 2.7.4 Table 4 に示す。

MW2004-11-02 試験では、有害事象（全身性、局所性）、バイタルサイン、臨床検査、疼痛、輸血、全般的機能の障害、並びに整容性及び機能性を評価した。MW2010-03-02 試験では、有害事象（全身性、局所性）、バイタルサイン、臨床検査、心電図、疼痛、免疫原性、輸血、間質液圧／コンパートメント圧症候群の発現割合、鎮静レベル、抗生物質の使用、再入院の割合、完全閉鎖までの期間、四肢の機能性並びに整容性、機能性及び QOL を評価した。KMW-1-02 試験では、有害事象（全身性、局所性）、バイタルサイン、臨床検査、心電図、疼痛、免疫原性、輸血、創傷培養及び完全閉鎖までの期間を評価した。

2. 有害事象の評価

主要な臨床試験の有害事象は、いずれの試験でも「試験治療の開始後（海外試験では同意取得後も含む）に被験者に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことで、試験治療との関連性は問わない」と定義した。試験治療との関連性は、MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験では「Not Related」、「Remotely Related」、「Possibly Related」、「Probably Related」及び「Related」の 5 段階で治験責任（分担）医師が判定し、「Possibly Related」、「Probably Related」及び「Related」を副作用と定義した。標準治療群では、試験治療との関連性は評価しなかった。KMW-1-02 試験では、「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で治験責任（分担）医師が判定し、「関連あ

り」を副作用と定義した。患者対象としたその他の試験では、有害事象の定義及び試験治療との関連性は、MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験と同様とした。

主要な臨床試験の有害事象の収集期間は、MW2004-11-02 試験では同意取得から創閉鎖後 3 ヵ月の評価時まで、MW2010-03-02 試験では同意取得から創閉鎖後 24 ヵ月の評価時まで、KMW-1-02 試験では治験薬投与開始から創閉鎖後 3 ヵ月の評価時までとした。このうち、MW2010-03-02 試験では試験治療の開始後に発現した事象について、急性期（創閉鎖後 3 ヵ月）、12 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖後 3 ヵ月から 12 ヵ月）及び 24 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖後 12 ヵ月から 24 ヵ月）の評価時まで解析した。患者対象としたその他の試験での有害事象の収集期間は、MW2001-10-03 試験及び MW2002-04-01 試験では同意取得から創閉鎖後 3 ヵ月の評価時まで、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験では同意取得から創閉鎖後 1 ヵ月の評価時までとした。

試験治療を受けた被験者を安全性解析対象集団とした。有害事象の集計には MedDRA を使用し、日本語への翻訳には MedDRA/J を使用した。

5.3 曝露状況

主要な臨床試験について示す。

試験治療が実施された被験者数（安全性解析対象集団）は、MW2004-11-02 試験で 181 名（KMW-1 製剤群 100 名、標準治療群 81 名）、MW2010-03-02 試験で 169 名（KMW-1 製剤群 77 名、標準治療群 68 名、混合用ゲル群 24 名）、KMW-1-02 試験で 35 名（KMW-1 製剤群 35 名）であった。このうち、KMW-1 製剤を 1 回投与した被験者の割合は MW2004-11-02 試験 92.0%（92/100 名）、MW2010-03-02 試験 93.5%（72/77 名）、KMW-1-02 試験 88.6%（31/35 名）、2 回投与した被験者の割合は、MW2004-11-02 試験 8.0%（8/100 名）、MW2010-03-02 試験 6.5%（5/77 名）、KMW-1-02 試験 11.4%（4/35 名）であり、ほとんどの被験者が 1 回投与であった。KMW-1 製剤の投与量の範囲は、KMW-1 として、MW2004-11-02 試験 2～60 g、MW2010-03-02 試験 2～54 g、KMW-1-02 試験 2～40 g であった。

5.4 人口統計学的又は他の基準値の特性

主要な臨床試験の全治療群について示す（詳細：2.7.4_1.3）。

年齢の中央値（範囲）は、MW2004-11-02 試験で 26.6～34.2 歳（4.4～55.7 歳）、MW2010-03-02 試験で 37.0～39.0 歳（18.0～75.0 歳）、KMW-1-02 試験で 63.0 歳（1～93 歳）であり、KMW-1-02 試験では他の 2 試験に比べて高かった。性別は、男性の割合が MW2004-11-02 試験で 75.3%～76.0%、MW2010-03-02 試験で 60.0%～78.7%、KMW-1-02 試験で 60.0%であり、いずれの試験も男性が多かった。

被験者ごとの熱傷創の面積の平均値±標準偏差は、MW2004-11-02 試験で 14.9 ± 6.1～14.9 ± 6.7%TBSA、MW2010-03-02 試験で 8.34 ± 4.24～8.97 ± 5.18%TBSA、KMW-1-02 試験で 10.50 ± 5.43%TBSA であった。被験者ごとの対象創の面積の平均値±標準偏差は、MW2004-11-02 試験で 11.4 ± 5.8～12.0 ± 5.2%TBSA、MW2010-03-02 試験で 5.91 ± 3.06～6.53 ± 3.60%TBSA、KMW-1-02 試験で 8.23 ± 3.94%TBSA であった。熱傷面積別（15%TBSA 以下／15%TBSA 超）の被験者割合では、15%TBSA 以下の被験者割合（MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験、KMW-1-02 試験の順に）は、63.0%～64.2%、89.3%～96.0%、82.9%であり、15%TBSA 超の被験者割合（同順）は、35.8%～37.0%、4.0%～10.7%、17.1%であった。以上より、MW2004-11-02 試験では他の 2 試験と比べて熱傷面積が大きい傾向であっ

た。

5.5 有害事象の評価

1. 有害事象及び副作用の発現割合

主要な臨床試験の有害事象及び副作用の発現割合を Table 11 に示す。なお、MW2010-03-02 試験は、急性期（創閉鎖後 3 ヵ月）の結果を本項に示し、12 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖後 3 ヵ月から 12 ヵ月）、24 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖後 12 ヵ月から 24 ヵ月）及び累積期間の結果は 5.13 項に示した。

有害事象を発現した被験者の割合は、MW2004-11-02 試験で KMW-1 製剤群 68.0%（68/100 名）、標準治療群 59.3%（48/81 名）、MW2010-03-02 試験で KMW-1 製剤群 58.4%（45/77 名）、標準治療群 52.9%（36/68 名）、混合用ゲル群 62.5%（15/24 名）、KMW-1-02 試験で KMW-1 製剤群 85.7%（30/35 名）であった。

Table 11 有害事象及び副作用の発現割合（主要な臨床試験）

試験番号	MW2004-11-02		MW2010-03-02			KMW-1-02
治療群 n（%）	KMW-1 製剤群 (N = 100)	標準治療群 (N = 81)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	標準治療群 (N = 68)	混合用ゲル群 (N = 24)	KMW-1 製剤群 (N = 35)
有害事象	68 (68.0)	48 (59.3)	45 (58.4)	36 (52.9)	15 (62.5)	30（85.7）
重症度[*1]						
軽度	66 (66.0)	45 (55.6)	43 (55.8)	36 (52.9)	14 (58.3)	14（40.0）
中等度						12（34.3）
重度	12 (12.0)	7 (8.6)	4 (5.2)	3 (4.4)	3 (12.5)	4（11.4）
副作用	5 (5.0)	0 (0.0)[*3]	9 (11.7)	0 (0.0) [*3]	0 (0.0)	7（20.0）
重篤な有害事象[*2]	10 (10.0)	6 (7.4)	5 (6.5)	4 (5.9)	3 (12.5)	2（5.7）
死亡	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2（5.7）

*1: MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験は、軽度又は中等度、重度の被験者数を示す
*2: 死亡を含む
*3: 標準治療群では、試験治療との関連性は評価しなかった
Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.2-1、Table 14.4-54 より改変
5.3.5.1-1 Table 38 より改変
5.3.5.2-1 表 12.3.1.1-1 及び表 14.3.1-4 より改変

2. 比較的よく見られる有害事象

主要な臨床試験について、試験別に以下に示す。MW2010-03-02 試験は、急性期（創閉鎖後 3 ヵ月）の結果を本項に示し、12 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖後 3 ヵ月から 12 ヵ月）、24 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖後 12 ヵ月から 24 ヵ月）及び累積期間の結果は 5.13 項に示した。

(1) MW2004-11-02 試験

MW2004-11-02 試験の有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）を Table 12 に示す。このうち、特に発現割合が高かった有害事象（いずれかの治療群で発現割合が 10%以上）は、KMW-1 製剤群の発現割合が高い順（KMW-1 製剤群 100 名中、標準治療群 81 名中）に、そう痒症［KMW-1 製剤群 23.0%（23 名）、標準治療群 18.5%（15 名）］、高熱／発熱［KMW-1 製剤群 20.0%（20 名）、標準治療群 19.8%（16 名）］及び血液障害としての貧血［KMW-1 製剤群 10.0%（10 名）、標準治療群 8.6%（7 名）］であった。なお、そう痒症を発現した被験者のうち、KMW-1 製剤群 13/23 名及び標準治療群 12/15 名が特定の 1 医療機関で発現した。

Table 12　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）

治療群	KMW-1 製剤群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 100				N = 81			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
血液およびリンパ系障害								
貧血	10 (10.0)	5 (5.0)	5 (5.0)	0 (0.0)	7 (8.6)	3 (3.7)	3 (3.7)	1 (1.2)
胃腸障害								
下痢	4 (4.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	6 (6.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
嘔吐	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (6.2)	3 (3.7)	2 (2.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
高熱／発熱[*1]	20 (20.0)	10 (10.0)	10 (10.0)	0 (0.0)	16 (19.8)	9 (11.1)	6 (7.4)	1 (1.2)
疼痛	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (4.9)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)
感染症および寄生虫症								
感染	4 (4.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
敗血症	3 (3.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
尿路感染	5 (5.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	7 (7.0)	2 (2.0)	5 (5.0)	0 (0.0)	7 (8.6)	5 (6.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症								
創腐敗	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
植皮生着不全	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害								
高血糖	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害								
頭痛	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.2)	4 (4.9)	1 (1.2)	0 (0.0)
精神障害								
不眠症	4 (4.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.9)	4 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害								
そう痒症	23 (23.0)	14 (14.0)	9 (9.0)	0 (0.0)	15 (18.5)	12 (14.8)	3 (3.7)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.19.1
同一被験者が複数回同じ有害事象（PT）を発現した場合は 1 名として集計した。重症度別では、同一被験者が複数回同じ有害事象（PT）を発現した場合は重症度の重い方で 1 名として集計した
*1: 本表では、高熱及び発熱は統合して記載した
Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.2-3 及び Table 14.4-52 より改変

(2)　MW2010-03-02 試験

MW2010-03-02 試験の有害事象の一覧（KMW-1 製剤群及び標準治療群ではいずれかの治療群の発現割合が 3%以上、混合用ゲル群では発現被験者数が 2 名以上で、いずれかに該当する場合）を Table 13 に示す。このうち、特に発現割合が高かった有害事象（いずれかの治療群で発現割合が 10%以上）は、KMW-1 製剤群の発現割合が高い順（KMW-1 製剤群 77 名中、標準治療群 68 名中、混合用ゲル群 24 名中）に、悪心［KMW-1 製剤群 6.5%（5 名）、標準治療群 2.9%（2 名）、混合用ゲル群 12.5%（3 名）］、そう痒症［KMW-1 製剤群 6.5%（5 名）、標準治療群 5.9%（4 名）、混合用ゲル群 12.5%（3 名）］及び頭痛［KMW-1 製剤群 3.9%（3 名）、標準治療群 2.9%（2 名）、混合用ゲル群 12.5%（3 名）］であり、KMW-1 製剤群及び標準治療群で発現割合が 10%以上の有害事象はなかった。また、KMW-1 製剤群又は標準治療群で発現割合が 5%以上であった有害事象は、KMW-1 製剤群の発現割合が高い順に、発熱［KMW-1 製剤群 7.8%（6 名）、標準治療群 7.4%（5 名）、混合用ゲル群 8.3%（2 名）］、頻脈［KMW-1 製剤群 6.5%（5 名）、標準治療群 0.0%（0 名）、混合用ゲル群 0.0%（0 名）］、悪心［KMW-1 製剤群 6.5%（5 名）、標準治療群 2.9%（2 名）、混合用ゲル群 12.5%（3 名）］、嘔吐［KMW-1 製剤群 6.5%（5 名）、標準治療群 0.0%（0 名）、混合

用ゲル群 0.0%（0 名）]、そう痒症［KMW-1 製剤群 6.5%（5 名）、標準治療群 5.9%（4 名）、混合用ゲル群 12.5%（3 名）]、便秘［KMW-1 製剤群 5.2%（4 名）、標準治療群 8.8%（6 名）、混合用ゲル群 8.3%（2 名）]、疼痛［KMW-1 製剤群 5.2%（4 名）、標準治療群 2.9%（2 名）、混合用ゲル群 0.0%（0 名）]、細菌性創感染［KMW-1 製剤群 5.2%（4 名）、標準治療群 5.9%（4 名）、混合用ゲル群 0.0%（0 名）]、不眠症［KMW-1 製剤群 5.2%（4 名）、標準治療群 4.4%（3 名）、混合用ゲル群 4.2%（1 名）]、発疹［KMW-1 製剤群 5.2%（4 名）、標準治療群 0.0%（0 名）、混合用ゲル群 0.0%（0 名）］及び関節可動域低下［KMW-1 製剤群 2.6%（2 名）、標準治療群 5.9%（4 名）、混合用ゲル群 8.3%（2 名）］であった。

Table 13　急性期での有害事象の一覧（KMW-1 製剤群及び標準治療群ではいずれかの治療群の発現割合が 3%以上、混合用ゲル群では発現被験者数が 2 名以上で、いずれかに該当する場合）

治療群	KMW-1 製剤群				標準治療群				混合用ゲル群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 68				N = 24			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
血液およびリンパ系障害												
白血球増加症	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害												
頻脈	5 (6.5)	3 (3.9)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
便秘	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	6 (8.8)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.00	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	5 (6.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (6.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
疼痛	4 (5.2)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
細菌性創感染	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症												
移植片機能損失	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
創合併症	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0
臨床検査												
リンパ球数減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.21.1
同一被験者が複数回同じ有害事象（PT）を発現した場合は 1 名として集計した。重症度別では、同一被験者が複数回同じ有害事象（PT）を発現した場合は重症度の重い方で 1 名として集計した
Source: 5.3.5.1-1 Table 39 より改変

Table 13　急性期での有害事象の一覧（KMW-1 製剤群及び標準治療群ではいずれかの治療群の発現割合が 3%以上、混合用ゲル群では発現被験者数が 2 名以上で、いずれかに該当する場合）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				標準治療群				混合用ゲル群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 68				N = 24			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
筋骨格系および結合組織障害												
関節可動域低下	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害												
頭痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.00)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害												
不眠症	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	5 (6.5)	2 (2.6)	3 (3.9)	0 (0.0)	4 (5.9)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.21.1
同一被験者が複数回同じ有害事象（PT）を発現した場合は 1 名として集計した。重症度別では、同一被験者が複数回同じ有害事象（PT）を発現した場合は重症度の重い方で 1 名として集計した
Source: 5.3.5.1-1 Table 39 より改変

(3)　KMW-1-02 試験

KMW-1-02 試験で発現割合が高かった有害事象［発現割合が 10%以上（4 名以上）］は、発現割合の高い順（KMW-1 製剤群 35 名中）に、発熱 28.6%（10 名）、適用部位感染 22.9%（8 名）、適用部位疼痛 11.4%（4 名）、譫妄 11.4%（4 名）及び貧血 11.4%（4 名）であった。発現割合が 10%以上であった副作用は適用部位疼痛 11.4%（4 名）であった。重症度は軽度又は中等度であった。

3.　死亡

安全性を評価したすべての試験で、死亡した被験者は合計 10 名であった。その内訳は、KMW-1 製剤群 9 名及び標準治療群 1 名であり、試験ごとでは MW2002-04-01 試験で 4 名（いずれも KMW-1 製剤群）、MW2004-11-02 試験で 2 名（KMW-1 製剤群 1 名及び標準治療群 1 名）、MW2010-03-02 試験で 2 名（急性期：KMW-1 製剤群 1 名、創閉鎖後 12 ヵ月の追跡調査期：KMW-1 製剤群 1 名）、KMW-1-02 試験で 2 名（いずれも KMW-1 製剤群）であった。なお、KMW-1-02 試験の 1 名の死因は原疾患の熱傷であり、死亡の転帰となった有害事象はないと治験責任医師は判断した。いずれも治験責任医師等により試験治療との関連性は否定された。

4. その他の重篤な有害事象

安全性を評価したすべての試験で、死亡以外のその他の重篤な有害事象を発現した被験者は合計 47 名であった。その内訳は、KMW-1 製剤群 24 名、標準治療群 16 名及び混合用ゲル群 7 名であり、試験ごとでは MW2002-04-01 試験で 9 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 2 名及び混合用ゲル群 3 名）、MW2005-10-05 試験で 1 名（混合用ゲル群）、MW2008-09-03 試験で 2 名（いずれも KMW-1 製剤群）、MW2004-11-02 試験で 14 名（KMW-1 製剤群 9 名及び標準治療群 5 名）、MW2010-03-02 試験で 20 名［急性期 11 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 4 名及び混合用ゲル群 3 名）、12 ヵ月の追跡調査期 7 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 3 名及び混合用ゲル群 0 名）、24 ヵ月の追跡調査期 8 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 4 名及び混合用ゲル群 0 名）］、KMW-1-02 試験で 1 名（KMW-1 製剤群）であった。なお、MW2010-03-02 試験で試験治療前に重篤な有害事象（細菌性創感染）が KMW-1 製剤群の 1 名に発現した。MW2002-04-01 試験の KMW-1 製剤群の 1 名（植皮生着不全）は、治験責任（分担）医師が副作用と判断し、それ以外の重篤な有害事象は、試験治療との関連性は否定された。

全試験をとおして、いずれかの治療群で 2 名以上に発現したその他の重篤な有害事象は、敗血症［KMW-1 製剤群 6 名（MW2008-09-03 試験 2 名、MW2004-11-02 試験 2 名、MW2010-03-02 試験 2 名）及び標準治療群 1 名（MW2004-11-02 試験）］、細菌性創感染［KMW-1 製剤群 2 名（いずれも MW2010-03-02 試験）］、深部静脈血栓症［KMW-1 製剤群 2 名（MW2002-04-01 試験 1 名、MW2004-11-02 試験 1 名）及び標準治療群 1 名（MW2010-03-02 試験）］であり、いずれも熱傷患者で想定される範囲の事象であった [33)-35)]。

5. その他の重要な有害事象

安全性を評価したすべての試験について、中止理由となった有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）及び注目すべき有害事象（MW2002-04-01 試験の KMW-1 製剤群で発現割合の高かった有害事象：疼痛、発熱及び創傷感染）をその他の重要な有害事象として定義した。

(1) 中止理由となった有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象以外で、治験の中止理由となった有害事象はなかった。

(2) 注目すべき有害事象（疼痛、発熱、創傷感染）

開発初期の MW2002-04-01 試験で、注目すべき有害事象の発現割合が標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で高かったことから、それ以降の臨床試験では、是正措置を治験実施計画書に組み込み、これらの有害事象の低減を図った。MW2010-03-02 試験については、他の試験と期間を合わせ急性期に発現した事象を示した。

疼痛に関連した有害事象［MedDRA/J PT：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］では、MW2002-04-01 試験で疼痛の発現割合が、KMW-1 製剤群 27.1%（19/70 名）に対し、標準治療群では 8.6%（3/35 名）であった。しかしながら、MW2002-04-01 試験以降の是正措置後の試験（MW2005-10-05 試験、MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験）では、KMW-1 製剤群の疼痛に関連した有害事象の発現割合は、

標準治療群と同程度となった（2.7.4 Table 61）。KMW-1-02 試験では、適用部位疼痛の発現割合が 11.4%（4/35 名）であった。適用部位疼痛の重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の減量・投与中断・投与中止をすることなく、すべての被験者で回復した。

発熱に関連した有害事象（MedDRA/J PT：発熱、高熱及び体温上昇）では、MW2002-04-01 試験で、発熱の発現割合が KMW-1 製剤群 38.6%（27/70 名）に対し、標準治療群では 11.4%（4/35 名）であった。しかしながら、MW2002-04-01 試験以降の是正措置後の試験では、KMW-1 製剤群の発熱に関連した有害事象の発現割合は、標準治療群と同程度となった（2.7.4 Table 62）。KMW-1-02 試験では、発熱の発現割合が 28.6%（10/35 名）であった。重症度はいずれも軽度又は中等度で、すべての被験者で回復した。

創傷感染に関連した有害事象［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、術後創感染及び適用部位感染）／対象創に関連した真菌感染（MedDRA/J PT：真菌感染、皮膚真菌感染及び真菌性創感染）］では、MW2002-04-01 試験で創傷感染の発現割合が、KMW-1 製剤群 7.1%（5/70 名）に対し、標準治療群では 2.9%（1/35 名）であった。しかしながら、MW2002-04-01 試験以降の是正措置後の試験では、KMW-1 製剤群の創傷感染に関連した有害事象の発現割合は、標準治療群と同程度となった（2.7.4 Table 63）。KMW-1-02 試験では、適用部位感染の発現割合が 22.9%（8/35 名）、術後創感染の発現割合が 2.9%（1/35 名）であった。重症度はいずれも軽度又は中等度で、死亡した被験者を除くすべての被験者で軽快又は回復した。

6. 投与部位に発現した有害事象

主要な臨床試験である MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験について示す。

投与部位の有害事象（対象創に関連した有害事象）の発現割合は、MW2010-03-02 試験で KMW-1 製剤群 27.3%（21/77 名）、標準治療群 26.5%（18/68 名）及び混合用ゲル群 25.0%（6/24 名）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群及び混合用ゲル群と同程度であった。KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 51.4%（18/35 名）であった。投与部位の副作用（対象創に関連した副作用）の発現割合は、MW2010-03-02 試験で KMW-1 製剤群 5.2%（4/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 11.4%（4/35 名）であった。

MW2010-03-02 試験で、KMW-1 製剤群の発現割合が 3%以上であった投与部位の有害事象は、発現割合が高い順（KMW-1 製剤群 77 名中、標準治療群 68 名中、混合用ゲル群 24 名中）に、細菌性創感染［KMW-1 製剤群 3.9%（3 名）、標準治療群 5.9%（4 名）、混合用ゲル群 0.0%（0 名）］、移植片機能損失［KMW-1 製剤群 3.9%（3 名）、標準治療群 4.4%（3 名）、混合用ゲル群 4.2%（1 名）］、創合併症［KMW-1 製剤群 3.9%（3 名）、標準治療群 2.9%（2 名）、混合用ゲル群 0%（0 名）］及びそう痒症［KMW-1 製剤群 3.9%（3 名）、標準治療群 1.5%（1 名）、混合用ゲル群 4.2%（1 名）］であった。KMW-1-02 試験で、発現割合が 10%以上であった投与部位の有害事象は、発現割合の高い順（KMW-1 製剤群 35 名中）に、適用部位感染 22.9%（8 名）及び適用部位疼痛 11.4%（4 名）であった。また、2 名以上に発現した投与部位の副作用は、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群の皮下血腫及びそう痒症［各 2.6%（2 名）］、KMW-1-02 試験では適用部位疼痛［11.4%（4 名）］であった。

7. 有害事象の評価のまとめ

主要な臨床試験での有害事象の発現割合は、MW2004-11-02 試験で KMW-1 製剤群 68.0%（68/100 名）及び標準治療群 59.3%（48/81 名）、MW2010-03-02 試験で KMW-1 製剤群 58.4%（45/77 名）、標準治療群 52.9%（36/68 名）及び混合用ゲル群 62.5%（15/24 名）、KMW-1-02 試験で KMW-1 製剤群 85.7%（30/35 名）であった。MW2004-11-02 試験と MW2010-03-02 試験では、KMW-1 製剤群及び標準治療群のいずれも、有害事象の発現割合は MW2010-03-02 試験に比べて MW2004-11-02 試験で高い傾向であった。MW2010-03-02 試験の混合用ゲル群の発現割合と比較すると、MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験ともに有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群と標準治療群で大きな違いはないと考えられた。MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験では、有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、MW2004-11-02 試験で KMW-1 製剤群 10%（10/100 名）、標準治療群 7.4%（6/81 名）、MW2010-03-02 試験で KMW-1 製剤群 6.5%（5/77 名）、標準治療群 5.9%（4/68 名）、混合用ゲル群 12.5%（3/24 名）、KMW-1-02 試験で KMW-1 製剤群 5.7%（2/35 名）であった。MW2004-11-02 試験では、KMW-1 製剤群及び標準治療群のいずれも、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験と比較して発現割合が高い傾向であった。

発現割合が特に高かった有害事象（いずれかの治療群で発現割合が 10%以上）について、MW2004-11-02 試験と MW2010-03-02 試験の両試験で、KMW-1 製剤群及び標準治療群に共通する有害事象はなかった。MW2004-11-02 試験では、いずれかの治療群で発現割合が 10%以上の有害事象は 3 事象（そう痒症、高熱／発熱、貧血）あったが、いずれも KMW-1 製剤群と標準治療群の差は 5%以内であった。MW2010-03-02 試験では、KMW-1 製剤群及び標準治療群で発現割合が 10%以上であった有害事象はなかった。KMW-1-02 試験で発現割合が 10%以上であった有害事象は、発現割合の高かった順に発熱、適用部位感染、適用部位疼痛、譫妄及び貧血であった。すべて副作用であった適用部位疼痛を除き、熱傷患者で想定されるものであった [33)-35)]。適用部位疼痛の重症度は軽度又は中等度で、一過性の事象であった。

MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験で 3 名以上に発現した副作用は KMW-1 製剤群の 2 事象で、MW2004-11-02 試験では発熱（3.0%、3/100 名）、MW2010-03-02 試験では頻脈（3.9%、3/77 名）であった。KMW-1-02 試験で 2 名以上に発現した副作用は、適用部位疼痛（4/35 名、11.4%）であった（2.7.4_2.1.1.2）。

安全性を評価したすべての試験で、死亡した被験者は合計 10 名であったが、いずれも試験治療との関連性は否定された。死亡以外のその他の重篤な有害事象を発現した被験者は合計 47 名であったが、KMW-1 製剤群 1 名（植皮生着不全）を除き、試験治療との関連性は否定された。注目すべき有害事象（疼痛、発熱、創傷感染）は、是正措置後の試験では標準治療と同程度の発現割合となった。KMW-1-02 試験で認められたこれらの事象は、すべて軽度又は中等度であり、可逆的な事象であった。

以上より、是正措置を実施した主要な臨床試験で認められた有害事象及びその発現割合より、KMW-1 製剤群と標準治療群の安全性プロファイルは同様であると考えた。また、国内試験で認められた有害事象の多くが熱傷患者で想定されるものであり、これは海外試験と同様であった。したがって、開発初期の臨床試験で発現割合が高かった疼痛、発熱及び創傷感染について、市販後は KMW-1 製剤使用時に臨床試験と同様の対策（是正措

置）を行うことで、これらのリスクはコントロール可能であると考えた。

5.6 臨床検査の評価

臨床検査値及び個々の患者の変化について、特筆すべき傾向はみられなかった。対照群を設定したすべての臨床試験では治療群間でおおむね同様であった。非対照とした MW2008-09-03 試験及び KMW-1-02 試験では、ほとんどが熱傷患者で想定される範囲内の変動であった（2.7.4_3.）。

5.7 バイタルサインの評価

バイタルサインの測定値はおおむね基準値内であり、特筆すべき傾向はみられなかった（2.7.4_4.1）。

5.8 疼痛評価

MW2001-10-03 試験では、3 用量すべての KMW-1 製剤群で、疼痛スコアは投与前から投与後 1 時間までわずかに増加した。MW2002-04-01 試験では、KMW-1 製剤群で混合用ゲル群及び標準治療群と比べて投与後 1 時間又は手術後の疼痛スコアは高い傾向であったが、疼痛スコアの変化量は小さかった。KMW-1 製剤群では、疼痛の有害事象の発現割合も高い傾向であったため、MW2002-04-01 試験以降の試験では、KMW-1 製剤投与前後に是正措置による熱傷治療管理を実施した。その結果、対照群を設定した MW2005-10-05 試験、MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験では、治療群間で疼痛スコアに大きな違いはなかった。KMW-1-02 試験でも疼痛スコアの推移に特定の傾向はなかった（2.7.4_4.2）。

5.9 免疫原性評価

主要な臨床試験のうち、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験で KMW-1 の免疫原性を評価した（詳細は 3.5 項参照）。2 試験の結果では、投与後に ADA 陽性であった被験者の割合は 9 割以上であった。このうち投与前に ADA 陰性であった被験者の割合は 5～6 割であった。

KMW-1 は植物由来の異種タンパク質であり、KMW-1 製剤を投与した患者では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及び副作用を検討した（2.7.4_2.1.7.2）。該当する有害事象は 5 事象で、薬物過敏症（MW2002-04-01 試験の KMW-1 製剤群 1 名及び MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群 2 名）、季節性アレルギー（MW2005-10-05 試験の標準治療群 1 名）、アナフィラキシーショック（MW2004-11-02 試験の KMW-1 製剤群 1 名）、過敏症（MW2004-11-02 試験の標準治療群 1 名）及び節足動物刺傷アレルギー（MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群 1 名）であった。重症度は、MW2004-11-02 試験の KMW-1 製剤群のアナフィラキシーショックの 1 名を除いて、軽度又は中等度であった。副作用は、MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群 1 名に発現した薬物過敏症であった。

5.10 心臓安全性の評価

主要な臨床試験の MW2010-03-02 試験では、KMW-1 の心臓安全性に対する影響を評価した（詳細は 3.4 項参照）。なお、KMW-1-02 試験で評価した心電図について、初回投与開始前から初回投与開始後 48 時間にかけて特定の傾向はなかった。治験責任（分担）医師が有害事象と判断した検査値の変動（重要な異常変動）はなかった（2.7.6.9）。

5.11 完全閉鎖までの期間の評価

KMW-1 製剤は壊死組織除去を目的とした薬剤であるため、KMW-1 製剤が創傷治癒に悪影響を及ぼさないことを確認するために、主要な臨床試験の MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験では完全閉鎖までの期間を安全性評価項目として設定した。MW2010-03-02 試験では、ランダム化から完全閉鎖までの期間（対象創ごと）の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、KMW-1 製剤群 27.00 日、標準治療群 28.00 日であり、同程度であった。また、非劣性のマージンとして、標準治療群の優位性を 7 日と設定して解析に組み込んだ場合、KMW-1 製剤群の非劣性が確認された（p 値 ＝0.0003）（2.7.6.4）。これにより、KMW-1 製剤が創傷治癒に悪影響を及ぼさないことが示された。KMW-1-02 試験では、登録時点から完全閉鎖するまでの期間（被験者ごと）の Kaplan-Meier 曲線による中央値は 31.0 日であった。受傷時点から完全閉鎖するまでの期間（被験者ごと）の Kaplan-Meier 曲線による中央値は 34.0 日であった（2.7.6.9）。また、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験の登録（MW2010-03-02 試験ではランダム化）から完全閉鎖するまでの期間について、年齢別（高齢者／非高齢者）及び熱傷面積別（15%TBSA 以下／15%TBSA 超）で検討した。その結果、被験者数が少ない集団があったため明確な結論は得られなかったものの、MW2010-03-02 試験では、いずれのカテゴリーでも KMW-1 製剤群で完全閉鎖するまでの期間が標準治療群より長くなる傾向はみられなかった（2.7.4_2.1.5）。

なお、MW2010-03-02 試験では、FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査を実施した。創閉鎖の評価に影響する可能性のある所見が認められた被験者の対象創を完全閉鎖の時点で打ち切りにした集団を対象とした感度分析を実施した。その結果、ランダム化から完全閉鎖までの期間は、すべての集団で FAS と同様であった（2.7.4_2.1.5）。

5.12 輸血の評価

輸血回数及び輸血量（治験期間中、必要に応じて実施）は、MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2008-09-03 試験（輸血回数のみ）、MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験で評価した。なお、MW2001-10-03 試験では該当する被験者はいなかった。

MW2002-04-01 試験では、輸血した被験者の割合にいずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。また、輸血量の平均値は治療群間で同程度であった。

MW2008-09-03 試験では、輸血した被験者数は 7 名であった。

MW2004-11-02 試験では、輸血した被験者は全被験者の 20%未満［KMW-1 製剤群 20/100 名（20.0%）、標準治療群 14/81 名（17.3%）］であり、治療群間でほとんど差はなかった。輸血の種類別では、KMW-1 製剤群で濃厚赤血球をより頻繁に投与し（KMW-1 製剤群 15 名、標準治療群 3 名）、輸血量の平均量±標準偏差はそれぞれ 1142.8 ± 1743.7 mL 及び 1140.0 ± 690.9 mL であった。また、標準治療群では全血をより頻繁に投与し（KMW-1 製剤

群 6 名、標準治療群 11 名)、輸血量の平均量±標準偏差はそれぞれ 2245.0 ± 4346.2 mL 及び 714.7 ± 631.7 mL であった。

MW2010-03-02 試験では、入院中に輸血した被験者は 18 名（KMW-1 製剤群 9 名、標準治療群 7 名、混合用ゲル群 2 名）であった。また、1 名は新たな熱傷後の追加入院中に輸血を受けた。算出した輸血量の中央値（最小値、最大値）は、KMW-1 製剤群 833.3 mL（200.0 mL、3300.0 mL)、標準治療群 1103.3 mL（500.0 mL、4250.0 mL）及び混合用ゲル群 1925.0 mL（1000.0 mL、2850.0 mL）であり、KMW-1 製剤群では他の治療群より少なかった。壊死組織の除去期間中に輸血した被験者は 3 名（KMW-1 製剤群 1 名及び標準治療群 2 名）であった。壊死組織の除去期間後 1 週間以内に輸血した被験者は、9 名（KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 4 名及び混合用ゲル群 2 名）であり、壊死組織の除去期間後 1 週間より後に輸血した被験者は 10 名（KMW-1 製剤群 6 名、標準治療群 3 名及び混合用ゲル群 1 名）であった。

KMW-1-02 試験では、輸血した被験者は 11 名で、輸血製剤ごとに濃厚赤血球が 11 名、新鮮凍結血漿が 4 名であった。輸血製剤ごとの輸血回数及び輸血量の平均値±標準偏差は、濃厚赤血球で 0.8 ± 1.60 回及び 510.9 ± 1402.19 mL、新鮮凍結血漿で 0.6 ± 2.88 回及び 500.6 ± 1932.64 mL で、中央値（最小値、最大値）は濃厚赤血球で 0.0 回（0 回、7 回）及び 0.0 mL（0 mL、7840 mL)、新鮮凍結血漿で 0.0 回（0 回、17 回）及び 0.0 mL（0 mL、9120 mL）であった。

5.13 長期観察の評価

主要な臨床試験である MW2010-03-02 試験の 12 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖後 3 ヵ月から 12 ヵ月)、24 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖後 12 ヵ月から 24 ヵ月）並びに 12 ヵ月及び 24 ヵ月の累積期間の有害事象の発現割合及び発現状況を用いて、長期観察での安全性を評価した。また、MW2010-03-02 試験及び MW2012-01-02 試験で整容性、機能性及び QOL を評価した。

1. 有害事象の発現割合

12 ヵ月の追跡調査期での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 24.7%（19/77 名)、標準治療群 26.5%（18/68 名）及び混合用ゲル群 29.2%（7/24 名）であった。重症度は軽度又は中等度がほとんどで、重度の有害事象は 6 名（KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 1 名及び混合用ゲル群 2 名）に発現した。重篤な有害事象は 7 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 3 名）に発現した。死亡は、KMW-1 製剤群の 1 名であった。12 ヵ月の累積期間での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 61.0%（47/77 名)、標準治療群 55.9%（38/68 名）及び混合用ゲル群 66.7%（16/24 名）であった。重症度は軽度又は中等度がほとんどで、重度の有害事象は 13 名（KMW-1 製剤群 6 名、標準治療群 3 名及び混合用ゲル群 4 名）に発現した。死亡は、KMW-1 製剤群の 2 名であった。

24 ヵ月の追跡調査期での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 19.5%（15/77 名)、標準治療群 23.5%（16/68 名）及び混合用ゲル群 20.8%（5/24 名）であった。重症度は軽度又は中等度がほとんどで、重度の有害事象は 8 名（KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 5 名）に発現した。重篤な有害事象は 8 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 4 名）に発現した。24 ヵ月の累積期間での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 63.6%（49/77 名)、標準治療群 57.4%（39/68 名）及び混合用ゲル群 66.7%（16/24 名）であった。重症度は軽度又は

中等度がほとんどで、重度の有害事象は 19 名（KMW-1 製剤群 8 名、標準治療群 7 名及び混合用ゲル群 4 名）に発現した。死亡は、KMW-1 製剤群の 2 名であった。

KMW-1 製剤は局所に 1 回（最大 2 回）投与する外用剤であり、全身曝露が短時間であることや熱傷治療の過程から予想されるとおり、創閉鎖後 3 ヵ月以降は有害事象の発現割合が低下した。また、創閉鎖後 3 ヵ月を含む累積期間では、混合用ゲル群での発現割合と比較すると、有害事象の発現割合、重度及び重篤な有害事象は、KMW-1 製剤群と標準治療群で大きな違いはないと考えられた。

2. 比較的よく見られる有害事象

12 ヵ月の追跡調査期での、比較的よく見られる有害事象（KMW-1 製剤群及び標準治療群ではいずれかの治療群の発現割合が 3%以上、混合用ゲル群では発現被験者数が 2 名以上）は、KMW-1 製剤群の発現割合が高い順（KMW-1 製剤群 77 名中、標準治療群 68 名中、混合用ゲル群 24 名中）に、そう痒症［KMW-1 製剤群 5.2%（4 名）、標準治療群 2.9%（2 名）及び混合用ゲル群 0.0%（0 名）］及び関節可動域低下［KMW-1 製剤群 2.6%（2 名）、標準治療群 4.4%（3 名）及び混合用ゲル群 16.7%（4 名）］であった。重症度は、混合用ゲル群の関節可動域低下の 1 名を除いて、軽度又は中等度であった。12 ヵ月の累積期間では、ほとんどの有害事象が急性期に発現し、特筆すべき傾向はなかった（2.7.4_2.1.6）。

24 ヵ月の追跡調査期での、比較的よく見られる有害事象（いずれかの治療群で発現割合が 2 名以上）は、KMW-1 製剤群の発現割合が高い順（KMW-1 製剤群 77 名中、標準治療群 68 名中、混合用ゲル群 24 名中）に、敗血症［KMW-1 製剤群 2.6%（2 名）、標準治療群 0.0%（0 名）及び混合用ゲル群 0.0%（0 名）］、尿路感染［KMW-1 製剤群 2.6%（2 名）、標準治療群 0.0%（0 名）及び混合用ゲル群 0.0%（0 名）］、背部痛［KMW-1 製剤群 2.6%（2 名）、標準治療群 2.9%（2 名）及び混合用ゲル群 0.0%（0 名）］、関節可動域低下［KMW-1 製剤群 1.3%（1 名）、標準治療群 2.9%（2 名）及び混合用ゲル群 4.2%（1 名）］及びそう痒症［KMW-1 製剤群 0.0%（0 名）、標準治療群 2.9%（2 名）及び混合用ゲル群 0.0%（0 名）］であった。重症度は、KMW-1 製剤群での敗血症の 1 名及び標準治療群での関節可動域低下の 1 名を除いて、軽度であった。急性期、12 ヵ月の累積期間及び 24 ヵ月の累積期間で有害事象の発現割合に注目すべき変化はなかった（2.7.4_2.1.6）。

3. 長期の整容性、機能性及び QOL の評価

(1) 整容性及び機能性の評価

MW2010-03-02 試験では、創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の MVSS を用いて整容性及び機能性を評価した。創閉鎖後 12 ヵ月の MVSS スコアの平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 3.70 ± 2.10、標準治療群 5.08 ± 3.11 及び混合用ゲル群 5.63 ± 2.99 であった。創閉鎖後 24 ヵ月の MVSS スコアの平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 3.04 ± 2.20、標準治療群 3.30 ± 2.76 及び混合用ゲル群 2.93 ± 2.15 であった。すべての治療群で、創閉鎖 12 ヵ月から 24 ヵ月にかけて MVSS スコアが改善した。回帰分析の結果、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも、創閉鎖後 12 ヵ月では 1.36 点優れており（p 値 ＝0.0027、95% CI: -2.24 - -0.48）、創閉鎖後 24 ヵ月では 0.20 点優れていた（p 値 ＝ 0.6458、95% CI : -1.04 - 0.64）。これらの信頼区間は、事前に定義した 1.9 点の非劣性マージンを超えていないため、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性が示された［2.7.6.4_2.(5)］。以上の結果から、KMW-1 製

剤による治療が、創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の整容性及び機能性に対して悪影響を及ぼさないことが示された。また、下肢機能尺度、QuickDASH 及び関節可動域により評価した創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の四肢機能でも同様に、KMW-1 製剤群による治療が悪影響を及ぼすことを示唆する結果は得られなかった［2.7.6.4_2.(5)］。

MW2012-01-02 試験では、MW2004-11-02 試験を完了した成人及び小児を対象として、MVSS を用いて整容性及び機能性を評価した。対象被験者の MW2004-11-02 試験の治療から同意取得までの期間の平均値は約 46 ヵ月であった（範囲：21～64 ヵ月）。創傷ごとの MVSS 総合スコアの平均値±標準偏差は KMW-1 製剤群 3.12 ± 2.55、標準治療群 3.38 ± 2.59 であり、両治療群で同程度であった（2.7.6.8）。

(2) QOL 評価

MW2010-03-02 試験では、創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の EQ-5D 及び BSHS-B スコアを用いて QOL を評価した結果、いずれも治療群間で同程度であった（2.7.6.4）。MW2012-01-02 試験では、成人及び小児のいずれでも、QOL の評価は治療群間で同程度であった（2.7.6.8）。

以上より、MW2010-03-02 試験の結果から KMW-1 製剤による治療が整容性、機能性及び QOL に対して悪影響を及ぼさないことが示され、MW2012-01-02 試験でも同様の結果であった。

5.14 特別な患者集団及び状況下の安全性

1. 内因性要因

年齢について、MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験での有害事象及び副作用の発現割合を検討した。各試験の年齢区分は、MW2004-11-02 試験では、小児（≤ 18 歳）／成人（> 18 歳）、MW2010-03-02 試験では、非高齢者（< 65 歳）／高齢者（≥ 65 歳）とした。KMW-1-02 試験では 3 区分［< 15 歳（小児）／≥ 15 歳、< 65 歳／≥ 65 歳（高齢者）］とし、小児の有害事象及び副作用を個別でも評価した（2.7.4_5.1.1）。小児について、MW2004-11-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群ともに、成人より小児で有害事象の発現割合がわずかに低かった。副作用の発現割合は、小児及び成人で同程度であった。KMW-1-02 試験では、小児 3 名中 2 名に有害事象［適用部位感染（1 名）及び適用部位小水疱（1 名）］が発現した。いずれも重症度は軽度で、治験薬との関連性はないと判断された。以上より、小児で特段の懸念はないと考えた。高齢者について、MW2010-03-02 試験では高齢者の被験者数が各群 7 名以下と少なく、明確な結論は得られなかった。KMW-1-02 試験では、その他の年齢区分と比較して、有害事象の発現割合が高く［< 15 歳（小児）：66.7%（2/3 名）、≥ 15 歳、< 65 歳：81.3%（13/16 名）、≥ 65 歳（高齢者）：93.8%（15/16 名）］、副作用の発現割合は低かった［≥ 15 歳、< 65 歳：31.3%（5/16 名）、≥ 65 歳（高齢者）：12.5%（2/16 名）］。しかしながら、ほとんどの有害事象は一般的な熱傷治療で生じうる軽度又は中等度の事象であり、高齢者 1 名で重篤な有害事象が発現したものの、治験薬との関連性は否定された。以上より、高齢者での KMW-1 製剤の使用により安全性リスクが増大する可能性は低いと考えた。

性別について、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験での有害事象及び副作用の発現割合を検討した（2.7.4_5.1.2）。MW2010-03-02 試験では、KMW-1 製剤群の有害事象及

び副作用の発現割合に性別で大きな違いはなかった。KMW-1-02 試験では、KMW-1 製剤群の有害事象及び副作用の発現割合が男性で高い傾向であった。KMW-1-02 試験は被験者数が少なく、2 試験で一貫した傾向は認められていないことから、性別での有害事象及び副作用の発現割合に明らかな差異はないと考えた。

2. 外因性要因

投与回数（1 回／2 回）について、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験での有害事象及び副作用の発現割合を検討した（2.7.4_5.2.1）。いずれの試験も 2 回投与の被験者数が各群 5 名以下と少なく明確な結論は得られなかったものの、投与回数と有害事象及び副作用の発現割合に特定の傾向はなかった。

熱傷面積（15%TBSA 以下／15%TBSA 超）について、MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験での有害事象及び副作用の発現割合を検討した（2.7.4_5.2.2）。MW2004-11-02 試験では、KMW-1 製剤群及び標準治療群ともに、15%TBSA 以下に比べて 15%TBSA 超で有害事象の発現割合が高かった。副作用の発現割合も同様の傾向であった。MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験では、15%TBSA 超の被験者数が各群 8 名以下と少なく明確な結論は得られなかったものの、熱傷面積と有害事象及び副作用の発現割合に特定の傾向はなかった。一般的に、熱傷の重症度は熱傷面積に依存することから、熱傷面積の大きい患者では、熱傷面積の小さい患者と比べて有害事象の発現割合が高いことが予想される。実際に、MW2004-11-02 試験の標準治療群では、15%TBSA 以下に比べて 15%TBSA 超で有害事象の発現割合が高く、これは KMW-1 製剤群でも同様であった。15%TBSA 超の有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 78.4%（29/37 名）、標準治療群 79.3%（23/29 名）であり、治療群間で同程度であったことを考慮すると、KMW-1 製剤の使用により安全性リスクが増大する可能性は低いと考えた。

3. 薬物相互作用

KMW-1 製剤の薬物相互作用を検討した臨床試験は実施していない。

4. その他

過量投与、薬物乱用並びに離脱症状及び反跳現象は検討していない。
自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は検討していない。
妊婦及び授乳時の使用は検討していない。

5.15 市販後データ

欧州では「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、2013 年 12 月に販売を開始した。現在、NexoBrid®の販売名で欧州各国やイスラエル等で販売されている。定期的ベネフィット・リスク評価報告によると、2019 年 12 月 17 日時点で推定使用患者数は 5739 名であり、重篤な副作用は 45 件報告された。このうち、2 件以上報告された事象は、適応外使用（6 件）、出血（3 件）、低血圧（3 件）、アナフィラキシー反応、心停止、疼痛、治癒不良（各 2 件）であった。自発報告での非重篤な副作用は 170 件報告され、主な事象は適応外使用（98 件）、疼痛（26 件）であった。海外の製造販売後試験として MediWound 社が 3 件の試験を実施した結果、KMW-1 製剤のリスクベネフィットバランスに影響する安全性上の問題は認められなかった（2.7.4_6.）。

5.16 動物における毒性学的情報等

ヒトに影響する可能性のある毒性学的情報等について以下に示す。

1. 一般毒性（単回投与毒性及び反復投与毒性）

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（2.6.6_2.1）。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 で投与翌日に血液凝固パラメータ（APTT 及び PrT）のわずかな延長が認められた（2.6.6_2.2）。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た。また、幼若家畜ブタを用いた試験では、4 mg/kg/day から APTT 及び PrT の延長、8 及び 12 mg/kg/day では Fbg の減少が認められ、単回投与毒性試験と同様、血液凝固へ影響する可能性が示された。本所見は投与 1 回目（投与 1 日）と比較して、投与 4 回目（投与 8 日）に顕著となる傾向があり、反復投与による変化の増強が示唆された。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（2.6.6_3）。

ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験では、臨床試験と同濃度の KMW-1 製剤（混合用ゲルと凍結乾燥品を 10:1 の割合で混合）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、KMW-1 に関連した変化は認められなかった（2.6.6_2.3）。本試験の用法及び用量は臨床試験と同等であった［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でも、臨床適用濃度の約 3 倍濃度の KMW-1 製剤（30% KMW-1 製剤）を、約 75 cm^2（約 2%TBSA、約 25 cm^2／投与部位、3 ヵ所）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（2.6.6_7.2）。

以上から、臨床試験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で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、単回及び反復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。薬物動態を検討した臨床試験（MW2010-03-02 試験、MW2008-09-03 試験及び KMW-1-02 試験）では KMW-1 製剤投与時の全身曝露が確認されているものの、本剤は 1 回 4 時間の局所投与で全身への影響は限定的であり、安全性を概括した主要な臨床試験ではこれらの所見に関連した特段の懸念事項はないと考えた。添付文書（案）では、1 回あたりの最大塗布面積は体表面積の 15%を目安とし、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、臨床試験の最大塗布面積は合計で体表面積の 30%までであることを記載した。塗布回数は効果が不十分な場合、同部位への塗布は 2 回まで、とした。

2. 局所刺激性

ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験では、健常皮膚での 10、20 及び 30% KMW-1 製剤の忍容性は良好であったものの、損傷皮膚での 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（2.6.6_7.2）。これにより、ヒトでも損傷皮膚への付着により疼痛が認められる可能性が示唆された。国内外の臨床試験成績に基づき疼痛を注目すべき有害事象として検討した結果、KMW-1 製剤の使用時に是正措置を行うことで疼痛はコントロール可能と考えた。

3. 薬力学的薬物相互作用

[redacted]（KMW-1 製剤の旧製剤）を用いた非臨床試験の結果では、スルファジアジン銀及びポビドンヨードを [redacted] と同時に使用した場合、[redacted] の壊死組織除去効果が減弱した[36]。添付文書（案）では、銀又はヨウ素を含有する薬剤や被覆材を併用注意に設定し、KMW-1 製剤塗布前にこれらの薬剤又は被覆材を使用した場合、塗布前に除去することを注意喚起する。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

熱傷は、種々の要因で生じる皮膚や皮下組織の外傷性疾患である。受傷原因は火災／火炎、高温液体がその多くを占め、小児から高齢者まで幅広い年齢層の患者が存在する[3]。熱傷の深度及び面積（%TBSA）は、重症度やその後の治療方針を決定する際の主な指標であり、年齢や気道熱傷の有無等とともに予後推定因子として用いられる[5]。重症度別の熱傷患者の死亡率[37]は、BI（II 度熱傷面積 × 0.5 + III 度熱傷面積）が 0～9 で 3.3%、10～19 で 9.7%、20～29 で 23.1%、30～39 で 47.6%、PBI（BI + 年齢）が 90～99 で 18.2%、100～109 で 53.9%、110～119 で 81.8%と、熱傷面積や年齢で計算する重症度指数の増加に伴い死亡率が上昇することが報告されている。受傷原因別では火災／火炎による死亡率が最も高い。

熱傷による侵襲は全身性又は局所性の変化を引き起こす。全身性の変化として、サイトカインを中心とした急性炎症反応と、自律神経系、内分泌系、免疫系を中心とした古典的侵襲反応が互いに連動して侵襲反応系が形成される。この急性炎症反応と古典的侵襲反応が蔓延した場合、過度の代謝亢進、感染、凝固線溶系の異常、免疫能低下、臓器障害等を生じ、生命の危機に至る可能性がある[38]。局所性の変化として、深達性 II 度又は III 度の熱傷創では壊死組織が生じるが、これを除去しなかった場合には細菌増殖の温床となり、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には、時間経過とともに周囲の正常な周辺組織も傷害されることから、本来の損傷部位が拡大し病態が悪化する。したがって、熱傷治療ではまず受傷後速やかに壊死組織を除去することが重要である。

熱傷患者ではそのほとんどで疼痛が生じるため、安静時、処置時及び体動時の 3 種類の疼痛に応じて、適切な疼痛管理を行う[12]。熱傷治療の初期段階で行う壊死組織除去時には、その手法や患者の状態に応じて薬物療法（鎮痛剤、鎮静剤等）を中心とした疼痛管理が実施される。

6.1.2 現行の治療

壊死組織除去は熱傷治療の初期段階で実施される。外科的壊死組織除去が一般的な手法であり、その実施時期は超早期切除（受傷後 48 時間以内）、早期切除（同 5～7 日以内）、晩期切除（同 8 日以降）に分けられ、患者の全身状態や創部の状態に応じて決定する[9]。しかしながら、外科的壊死組織除去は確実に壊死組織を除去できるものの、全身麻酔下で行うことや多量出血を伴うことから[10]、患者の身体的負担が大きい方法である。また、術者に経験や技術が求められるのに加え、手術室のような高度な医療設備も必要となる。近年では超早期切除を行う専門施設も存在するが、全身状態が安定していない時期に行う手術であり、術中及び術後の安全性や合併症が危惧されることから標準的には実施されていない[39]。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[11]、いずれも数日から数週間毎日継続して行うものがほとんどであり、早期の壊死組織除去には至らない。化学的デブリードマンとして用いられるブロメライン軟膏も、前処置を含めると数日～7 日程度、処置に期間を要することに加え[19]、熱傷診療ガイドライン[17),18)]では小範囲 III 度熱傷についてのみ言及され、適用となる熱傷創の深度、面積は限定的

である。これらのことから、既存の保存的壊死組織除去は、熱傷患者に対して速やかな壊死組織除去を達成するのに十分な効果を有しているとは言えないのが現状である。

以上より、深達性 II 度又は III 度熱傷に対して、外科的壊死組織除去と同様に高い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壊死組織除去よりも患者負担を軽減することのできる新規の薬剤を開発する必要があると考えた。

6.2 ベネフィット

1. 深達性 II 度又は III 度熱傷に対して高い壊死組織除去効果を示す

海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）の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、KMW-1 製剤群 93.33%（70/75 名）、混合用ゲル群 4.00%（1/25 名）であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群に比べて統計学的に有意に高く（オッズ比：288.281、95%CI：35.549 - 13984.356、Fisher の直接確率検定：p 値 < 0.0001）、KMW-1 製剤の有効性（壊死組織除去効果）が検証された。国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）の主要評価項目である同項目は 88.6%（31/35 名、95%CI：74.05 - 95.46）であった。95%信頼区間の下限値が事前に定めた目標値（20%）を上回ったことから、海外試験と同様、KMW-1 製剤の有効性（壊死組織除去効果）が示された。また、各治療群の治療のみで除去された壊死組織の割合を示す「壊死組織除去面積割合」の平均値は、MW2010-03-02 試験（KMW-1 製剤群、標準治療群及び混合用ゲル群の順に）96.4%、99.6%、10.5%、KMW-1-02 試験（KMW-1 製剤群）97.1%と、いずれの試験も主要評価項目の結果を支持するものであった。MW2010-03-02 試験での「壊死組織除去面積割合」は、KMW-1 製剤群と標準治療群で同程度であったことから、KMW-1 製剤は標準治療と同様の壊死組織除去効果を有すると考えた。また、部分集団解析の結果から、KMW-1 製剤の壊死組織除去効果は、年齢、性別、熱傷面積及び熱傷深度による影響を受けず、治療効果は一貫していると考えられた。

2. 標準治療と比較して早期の壊死組織除去が可能である

海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）の「ランダム化から壊死組織が完全除去されるまでの期間」の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、KMW-1 製剤群 1.02 日、標準治療群 3.83 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比較して統計学的に有意に短かった（Wilcoxon-Gehan 検定：p 値 < 0.0001）。国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では KMW-1 製剤群 1.0 日であった。MW2010-03-02 試験の「受傷から壊死組織が完全除去されるまでの期間」の Kaplan-Meier 曲線による中央値は KMW-1 製剤群 2.69 日、標準治療群 4.80 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比較して統計学的に有意に短かった（Wilcoxon-Gehan 検定：p 値 < 0.0001）。KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 3.0 日であった。

壊死組織が完全除去されるまでの期間は、MW2010-03-02 試験では標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で統計学的に有意に短く、MW2010-03-02 試験と KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群の期間は同程度であったことから、KMW-1 製剤の使用により受傷後早期の壊死組織除去が可能になると考えた。

3. 外科的壊死組織除去による患者の身体的負担が軽減する

海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）の「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」は、KMW-1 製剤群 4.0%（3/75 名）、標準治療群 72.0%（54/75 名）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比較して統計学的に有意に低かった（オッズ比：0.011、95%CI:0.003 - 0.044、Wald Chi-Square 検定:p 値 <0.0001）。国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では KMW-1 製剤群 5.7%（2/35 名）であった。MW2010-03-02 試験の「出血量」の平均値は、KMW-1 製剤群 14.17 mL、標準治療群 814.51 mL であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比較して統計学的に有意に少なかった（Wilcoxon 検定：p 値 <0.0001）。壊死組織除去の処置ごとの出血量の平均値は、MW2010-03-02 試験で KMW-1 製剤-18.96 mL、外科的処置 513.61 mL であった。国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）の「出血量」の平均値は 155.7 mL であった。また、壊死組織の選択性に関して、ブタ熱傷モデルを用いて壊死組織に KMW-1 製剤を 4 時間塗布した結果、壊死組織下層にある真皮、また熱傷を受けていない皮膚に対して構造的な損傷を与えることなく、壊死組織を選択的に除去することが示された（2.6.2_2.2）。

以上より、KMW-1 製剤を用いた壊死組織除去では、選択的な壊死組織除去により正常組織を温存することが可能であり、外科的壊死組織除去の実施及びそれに伴う出血量が減少することで、患者の身体的負担を軽減できると考えた。

4. 利便性が高い治療法である

KMW-1 製剤は熱傷創に塗布して使用するため、器具を扱う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。また、手指等の外科的壊死組織除去が難しい部位に対しても容易に処置が可能になると考えられる。

6.3 リスク

1. 疼痛／発熱／創傷感染

KMW-1 製剤の開発初期の臨床試験（MW2002-04-01 試験）で疼痛、発熱及び創傷感染の有害事象の発現割合が標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で高かった。それ以降の臨床試験では是正措置（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）を実施し、これらの有害事象の低減を図った。

(1) 疼痛

疼痛に関連した有害事象では、MW2002-04-01 試験で疼痛の発現割合が、KMW-1 製剤群 27.1%（19/70 名）に対し、標準治療群 8.6%（3/35 名）であった。是正措置後の試験では、KMW-1 製剤群の疼痛に関連した有害事象の発現割合は、標準治療群と同程度となった（2.7.4 Table 61）。KMW-1-02 試験では、適用部位疼痛の発現割合は 11.4%（4/35 名）であったが、重症度は軽度又は中等度で、治験薬の減量・投与中断・投与中止をすることなく回復した。なお、熱傷患者のほとんどが治療過程に疼痛を伴い、壊死組織除去の手法に応じて使用する鎮痛剤、鎮静剤等、疼痛管理の状況は異なることから、結果の解釈には注意が必要である。実際に、MW2010-03-02 試験で鎮痛薬及び麻酔薬の使用の程度を検討した結果、全身麻酔の使用頻度は KMW-1 製剤群［KMW-1 製剤群：初回投与 5.19%（4/77 名）］と比較して、標準治療群［標準治療群：外科的壊死組織除去 87.50%（42/48 名）］で

多かったことを考慮すると（2.7.6.4_2.(5) 5) D)）、外科的壊死組織除去を含む標準治療群では、KMW-1 製剤群と比較して疼痛の発現が抑えられている可能性も考えられた。

以上より、臨床試験で発現した疼痛は、是正措置を行うことで発現頻度を低下させることが可能であり、疼痛が生じた場合でも適切な処置によりコントロール可能であると考えた。添付文書（案）では、適用上の注意に KMW-1 製剤の塗布前及び除去前には疼痛管理を実施することを記載し、資材等を用いて医療従事者に注意喚起することとした。

(2) 発熱／創傷感染

発熱に関連した有害事象の発現割合では、MW2002-04-01 試験で、発熱の発現割合が KMW-1 製剤群 38.6%（27/70 名）に対し、標準治療群では 11.4%（4/35 名）であった。是正措置後の試験では、KMW-1 製剤群の発熱に関連した有害事象の発現割合は、標準治療群と同程度となった（2.7.4 Table 62）。KMW-1-02 試験では、発熱の発現割合は 28.6%（10/35 名）であったが、重症度はいずれも軽度又は中等度で、すべての被験者で回復した。

創傷感染に関連した有害事象では、MW2002-04-01 試験で、創傷感染の発現割合が、KMW-1 製剤群 7.1%（5/70 名）に対し、標準治療群では 2.9%（1/35 名）であった。是正措置後の試験では、KMW-1 製剤群の創傷感染に関連した有害事象の発現割合は、標準治療群と同程度となった（2.7.4 Table 63）。KMW-1-02 試験では、適用部位感染の発現割合が 22.9%（8/35 名）、術後創感染の発現割合が 2.9%（1/35 名）であったが、重症度はいずれも軽度又は中等度で、死亡した被験者を除くすべての被験者で軽快又は回復した。

一般的に、熱傷患者では代謝亢進により発熱を引き起こすことが多く、熱傷創局所での感染も治療の全過程で生じうるものである。臨床試験で発現した発熱及び創傷感染は、是正措置を行うことで発現頻度を低下させることが可能であり、発熱及び創傷感染が生じた場合でも適切な処置によりコントロール可能であると考えた。添付文書（案）の適用上の注意に、KMW-1 製剤の塗布後に必要に応じて抗菌薬で浸したガーゼ等を用いて創部を被覆することを明記し、資材等を用いて医療従事者に注意喚起することとした。

なお、海外製造販売後の使用成績として、定期的ベネフィット・リスク評価報告の自発報告によると、疼痛（26 件、非重篤）、発熱（2 件、非重篤）、高体温症及び体温上昇（各 1 件、非重篤）、菌血症、感染、敗血症（各 1 件、重篤）、創傷感染（2 件、非重篤）が報告された（2.7.4_6.）。また、国内の添付文書（案）と同様の対策を講じている欧州の臨床現場では、製造販売後試験（MW2013-06-01 試験）により、日常診療で KMW-1 製剤を使用したときの疼痛、発熱及び創傷感染の発現割合に基づいて、製造販売後のリスク最小化策（医療従事者への注意喚起等）の有効性を後向き観察試験で評価した。その結果、疼痛、発熱及び創傷感染の発現割合は事前に定めた非劣性限界を下回ったことから、これらのリスク最小化策は有効であることが示された（2.7.4_6.）。

2. ショック、アナフィラキシー

KMW-1 は植物由来の異種タンパク質であり、KMW-1 製剤を投与した患者では免疫反応を引き起こす可能性がある。国内外の臨床試験では、パイナップル、パパイヤ又はパパインに対する過敏症を有する患者を除外基準に設定した。国内外の臨床試験で発現した SOC「免疫系障害」に分類される有害事象を検討した結果、MW2004-11-02 試験の KMW-1 製剤群で、重度のアナフィラキシーショックを発現した被験者が 1 名認められたが、治験薬投与 22 日後に発現した事象であり、KMW-1 製剤との関連性は否定された。その他の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（2.7.4_2.1.7）。なお、MW2010-03-02 試験では約 4 割の被験者が投与前に ADA 陽性であったが、ベースラインの ADA の存在と過敏性反応の発現割合との間に明確な関係性はみられなかった。海外製造販売後では、重篤な副作用としてアナフィラキシー反応 2 名が報告された。

添付文書（案）では、本剤の成分に対し過敏症の既往を有する患者を禁忌に設定する。また、ショック、アナフィラキシーが認められた場合は、投与（使用）中止、本剤の除去等の適切な処置を行うことを明記し、注意喚起することとした。

3. 出血傾向の増加

ブタを用いた単回及び反復静脈内投与毒性試験では血液凝固パラメータの変化（APTT 延長、PrT 延長、Fbg 減少）及び出血傾向が認められ、これらの所見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考えられた。薬物動態を検討した臨床試験では KMW-1 製剤投与時の全身曝露が確認されているものの、静脈内投与毒性試験の用法・用量は臨床使用条件とは異なり、臨床試験と同等の用法及び用量で行った急性皮膚毒性試験ではこれらの徴候は認められなかったことから（2.6.6_2.3）、臨床上のリスクは小さいと考えた。また、MW2010-03-02 試験の血液凝固系検査では、INR の変化は治療群間で同程度であり、KMW-1-02 試験でも特定の傾向はみられなかった（2.7.6.4、2.7.6.9）。添付文書（案）では、1 回あたりの最大塗布面積は体表面積の 15%を目安とし、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、臨床試験の最大塗布面積が合計で 30%までであることを記載した。塗布回数は効果が不十分な場合、同部位への塗布は 2 回まで、とした。また、本剤は 1 回 4 時間の塗布であり、医師による通常の熱傷治療の管理下で使用されることから安全性上の問題が生じた場合でも速やかに対応可能であると考えられる。

6.4　ベネフィット・リスク評価

深達性 II 度又は III 度熱傷の患者に対する KMW-1 製剤の有効性が、海外のランダム化比較試験にて検証され、海外試験と同様の対象（患者及び熱傷創）及び方法で実施した国内の非対照試験により日本人患者での有効性が確認された。KMW-1 製剤は選択的な壊死組織除去効果を有し、既存治療の課題である壊死組織除去完了までの期間を短縮するとともに、侵襲性の高い外科的壊死組織除去の実施及びそれに伴う出血量を減少させることで熱傷患者の身体的負担を軽減することが示された。また、術者の経験や技術、高度な医療設備が必要となる外科的壊死組織除去術の実施頻度を低下させることから、KMW-1 製剤は医療従事者や医療資源の負担を軽減する有用な治療方法になり得ると考えた。リスクとした疼痛、発熱及び創傷感染に関して、添付文書（案）の適用上の注意に、KMW-1 製剤の使用時に、非外科的処置で一般的に行われている疼痛管理を行うことや塗布後に必要に応じて抗菌薬で浸したガーゼ等を用いて創部を被覆することを明記し、資材等を用いて医療従事者に注意喚起することでコントロールできると考えた。また、ショック、アナフィラキシーに関して、本剤の成分に対し過敏症の既往を有する患者を禁忌に設定し、発現時の対応について注意喚起することとした。出血傾向の増加に関して、臨床試験では血液凝固に対する影響は認められず臨床使用条件ではその影響は小さいと考えられる。添付文書（案）では、塗布面積の範囲及び塗布回数の上限を臨床試験と同様とした。

以上のことから、KMW-1 製剤は既存の壊死組織除去の問題点を解決することができ、深達性 II 度又は III 度熱傷の患者に対して受傷後早期に高い壊死組織除去効果を示した国内で初めての医薬品として、熱傷治療に貢献する新たな治療選択肢になり得ると考えた。また、リスクはコントロールが可能であり、ベネフィットを考慮すると許容可能であると考えた。臨床現場では、全身状態及び創部の状態等を考慮して患者ごとに適した壊死組織除去の手法が選択されるが、KMW-1 製剤は多くの熱傷患者に対する壊死組織除去治療の第一選択肢になり得ると考えた。

7. 参考文献

1) Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns Pathophysiology and types of burns. BMJ. 2004; 328: 1427-29.
2) 厚生労働省ホームページ. 平成 30 年度 DPC 導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」の結果報告について. 参考資料 2(6)診断群分類毎の集計（抜粋）. （https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000196043_00003.html）
3) 樋口良平. 熱傷の統計. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂 2 版. 2013: 1-7.
4) 原田輝一, 坂本道治. 熱傷皮膚組織の病態変化. 熱傷治療ガイド 2014. 救急医学. 2014; 38: 1162-1167.
5) 塩野茂. 重症度判定. 熱傷治療ガイド 2014. 救急医学. 2014; 38: 1179-1184.
6) 一般社団法人日本熱傷学会学術委員会. 熱傷面積および深度の推定法. 熱傷診療ガイドライン改訂第 2 版. 2015: 13-14.
7) 塚田貞夫, 安田幸雄. 早期手術－植皮のタイミングとテクニック－. 外科診療. 1989; 9: 1329-1336.
8) 日本熱傷学会用語委員会, 熱傷用語集改訂検討特別委員会. 熱傷用語集 2015 改訂版. 2015: 65-66.
9) 宮崎大, 中野実. デブリードマンと早期植皮術. 熱傷治療ガイド 2014. 救急医学. 2014; 38: 1254-1258.
10) 迎伸彦, 柳澤明宏. 熱傷壊死組織のデブリードマン. 熱傷. 2011; 37: 265-274.
11) 日本熱傷学会用語委員会, 熱傷用語集改訂検討特別委員会. 熱傷用語集 2015 改訂版. 2015: 37.
12) 杉本大輔, 池上敬一. 疼痛対策. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂 2 版. 2013: 201-206.
13) 横尾和久. 局所治療方針（重症熱傷）. 熱傷治療マニュアル改訂 2 版. 2013: 222-227.
14) 一般社団法人日本熱傷学会学術委員会. 早期手術. 熱傷診療ガイドライン改訂第 2 版. 2015: 59-60.
15) Gurfinkel R, Rosenberg L, Cohen S, Cohen A, Barezovsky A, Cagnano E, et al. Histological assessment of tangentially excised burn eschars. Can J Plast Surg. 2010; 18: e33-6.
16) Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, Sanford AP, Wolf SE. Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. Arch Surg. 2002; 137: 1049-1054.
17) 一般社団法人日本熱傷学会学術委員会. 初期局所療法（外用剤）III 度熱傷. 熱傷診療ガイドライン改訂第 2 版. 2015: 45-46.
18) 一般社団法人日本熱傷学会学術委員会. 熱傷診療ガイドライン改訂第 3 版. 2021: S43.
19) 安西喬, 富沢尊儀, 松村正久, 関口忠男, 白鳥昭, 大森清一ら. ブロメライン軟膏の壊死組織に対する影響－二重盲検法による比較－. 形成外科. 1972; 15: 456-462.
20) [redacted] - [redacted]. [redacted]. MediWound[redacted]. 20[redacted].
21) MediWound Ltd. Debridase treatment in burn wounds: a retrospective data collection/code: 35-98-910. Clinical study report. 2010.
22) Borth W. Alpha 2-Macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics. FASEB J. 1992; 6: 3345-53.

23) Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. Cell Mol Life Sci. 2001; 58:1234-1245.
24) 松村一. 日本熱傷学会「熱傷入院患者レジストリー」の現状（第 2 報）－小児・高齢者の熱傷－. 熱傷. 2014; 40:77-8.
25) Singer AJ, Ahrenholz DH, Chang P, Clark RAF, Fey R, Fidler P, et al. American Burn Association Consensus statements. Burn Wound Healing Outcomes. Journal of Burn Care & Research. 2013; 34: 381-5.
26) 清水宏. 皮膚の構造と機能. あたらしい皮膚科学 第 3 版. 2018.
27) Zaidi Z, Lanigan SW. Skin: Structure and Function. Dermatology in Clinical Practice. 2010; 1-15.
28) American Burn Association. National Burn Repository. 2015.
29) European Burns Association. European Practice Guidelines for Burn Care 2013.
30) American Burn Association. Advanced Burn Life Support Course. 2007.
31) Kagan RJ, Peck MD, Ahrenholz DH, Hickerson WL, Holmes IV JH, Korentager RA, et al. .American Burn Association white paper Surgical Management of the Burn Wound and Use of Skin Substitutes. 2009.
32) Sterling JP, Heimbach DM, Gibran NS. Management of the burn wound. ACS Surgery: Principles and Practice. 2010: 1-13.
33) 佐々木淳一. 抗菌化学療法. 熱傷治療ガイド 2014. 救急医学. 2014; 38: 1205-10.
34) 井上貴昭. 血液凝固異常と血栓塞栓症. 熱傷治療ガイド 2014. 救急医学. 2014; 38: 1219-1224.
35) 鳴海篤志. 合併症対策－深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症－. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂 2 版. 2013: 146-153.
36) [redacted], Inc. [redacted]: [redacted]. Study report. 19[redacted].
37) 樋口良平. 都市型熱傷の特徴 東京都熱傷救急連絡協議会のデータからの検討. 熱傷治療ガイド 2014. 救急医学. 2014; 38: 1126-1133.
38) 武山直志. 内分泌代謝. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂 2 版. 2013: 60-65.
39) 齋藤大蔵. 超早期手術と術後管理. 田中裕編著. 熱傷治療マニュアル改訂 2 版. 2013: 228-234.