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. 背景及び概観 ----------3
2. 個々の試験結果の要約 ----------8
3. 全試験を通しての結果の比較と解析----------8
4. 付録----------8

図表リスト

Table 1 略号一覧 ----------2
Table 2 用語の定義 ----------2
Table 3 臨床試験で使用した KMW-1 製剤 ----------3
Table 4 KMW-1 凍結乾燥品の処方 ----------3
Table 5 混合用ゲルの処方 ----------4
Table 6 分析法バリデーションの評価基準又は評価方法の比較 ----------6
Table 7 血清中 KMW-1 濃度測定法のバリデーション結果 ----------7
Table 8 臨床試験で使用した測定法の一覧----------7
Table 9 血清中抗 KMW-1 抗体価測定法のバリデーション結果----------8

Table 1　略号一覧

略号	省略していない表現
ECL	Electrochemiluminescence（電気化学発光）
FDA	Food and drug administration（アメリカ食品医薬品局）
HPC	High positive control（高濃度陽性対照）
ISR	Incurred sample reanalysis
LPC	Low positive control（低濃度陽性対照）
OECD	Organisation for economic co-operation and development（経済協力開発機構）

Table 2　用語の定義

用語	定義
KMW-1	開発記号、有効成分、治験コード
KMW-1 製剤	KMW-1 凍結乾燥品を混合用ゲルに混合した製剤
KMW-1 凍結乾燥品	KMW-1 の凍結乾燥品
%TBSA	全体表面積中の熱傷創部が占める割合を表す単位
混合用ゲル	KMW-1 凍結乾燥品を混合するためのゲル

1. 背景及び概観

1. 臨床試験で使用した KMW-1 製剤

KMW-1 製剤は、KMW-1 凍結乾燥品を混合用ゲルに混合した製剤で、臨床試験で使用した混合用ゲルは 3 種類（2.3.P.2）である。臨床試験で使用した KMW-1 製剤を Table 3 に示した。なお、KMW-1 製剤は投与部位で作用する外用剤であるため、バイオアベイラビリティ及び溶出特性は検討しなかった。

Table 3　臨床試験で使用した KMW-1 製剤

試験番号 試験区分／実施地域	KMW-1 凍結乾燥品 KMW-1 製剤中の KMW-1 濃度	混合用ゲル	添付資料番号
MW2001-10-03 用量設定試験／海外	0.05 g/g 0.09 g/g 0.17 g/g	P1 製剤	5.3.4.2-1
MW2002-04-01 探索的試験／海外	0.09 g/g		5.3.5.1-2
MW2005-10-05 探索的試験／海外	0.09 g/g		5.3.5.1-3
MW2004-11-02 検証的試験／海外	0.09 g/g	C1 製剤	5.3.5.1-4
MW2008-09-03 探索的試験／海外	0.09 g/g		5.3.3.2-1
MW2010-03-02 検証的試験／海外	0.09 g/g	現行製剤	5.3.5.1-1
KMW-1-01 臨床薬理試験／国内	0.09 g/g		5.3.3.1-1
KMW-1-02 第 III 相試験／国内	0.09 g/g		5.3.5.2-1

(1) KMW-1 凍結乾燥品

KMW-1 凍結乾燥品の処方を Table 4 に示した。臨床開発過程で、KMW-1 凍結乾燥品の製剤処方に変更はなかった。硫酸アンモニウム以外の添加剤は、国内で医薬品添加剤として使用されている。硫酸アンモニウムは、医薬部外品及び食品添加物にも使用されており、使用前例とは認められていないものの、「ドキシル®注 20 mg」で使用されている。また、OECD の The Screening Information Dataset[1)]では、硫酸アンモニウムの毒性情報が示されている。これらのことから、硫酸アンモニウムは新添加剤に該当する成分であるが低毒性と考えられることから、添加剤として使用することは問題ないと判断した（2.3.A.3）。

Table 4　KMW-1 凍結乾燥品の処方

成分	分量[*1]
タンパク質	[redacted][*2]
氷酢酸[*3]	
硫酸アンモニウム[*3]	

*1：[redacted]
*2：タンパク質濃度
*3：氷酢酸及び硫酸アンモニウムは[redacted]である
Source: 2.3.P.1 Table 1 より改変

(2) 混合用ゲル

臨床試験で使用した混合用ゲルの処方を Table 5 に示した。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。混合用ゲルは、KMW-1 製剤の[redacted]であること、[redacted]することに主眼を置いて開発された。

P1 製剤では、[redacted]を添加していたが、[redacted]試験の結果から、[redacted]の有無に係わらず混合用ゲルの品質は同じであることが示された。そこで、患者が[redacted]リスクを最小限にするために[redacted]を除去した C1 製剤を開発した。臨床開発過程で混合用ゲルの処方を P1 製剤から C1 製剤に変更したが、[redacted]であり、生物学的同等性の確認は必要ないと判断した。また、[redacted]を変更したため、C1 製剤の[redacted]変更した現行製剤を開発した。C1 製剤の製造までに使用されていた[redacted]は、[redacted]できなかったため、[redacted]した。[redacted]に変更した結果、[redacted]がなくなった。そのため、[redacted]となるように、混合用ゲルの処方を調整して C1 製剤から現行製剤に変更した。

Table 5　混合用ゲルの処方

成分 % (W/W)	P1 製剤	C1 製剤	現行製剤
[redacted]			
カルボキシルビニルポリマー（[redacted]）			
無水リン酸水素二ナトリウム			
pH調節剤*			
注射用水			

Source: 3.2.P.2.2 Table 1 より改変

＊新薬承認情報提供時に置換

2. 臨床試験で使用した分析法

血清中 KMW-1 濃度を海外第 II 相試験（MW2008-09-03 試験）、海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）で測定した。また、血清中抗 KMW-1 抗体価を海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）で測定した。

本項では、臨床試験で血清中 KMW-1 濃度及び血清中抗 KMW-1 抗体価の測定に使用した分析法の概観及びその成績特性を記述した。

(1) 血清中 KMW-1 濃度の測定法

血清中 KMW-1 濃度は、抗 KMW-1 抗体を用いた電気化学発光（Electrochemiluminescence, ECL）法により測定した。血清中 KMW-1 濃度測定法の分析法バリデーション試験は、初めに、アメリカの[redacted]の[redacted]社（以降、VA 解析施設）で実施した。その後、[redacted]が[redacted]社を買収し、アメリカの[redacted]の[redacted]社（現[redacted]社）（以降、GA 解析施設）に VA 解析施設の分析業務が移管されたが、その際、標識化された抗 KMW-1 抗体が廃棄された。そのため、新しいロットの試薬及び抗 KMW-1 抗体を用いて血清中 KMW-1 濃度測定法を再構築し、GA 解析施設で分析法バリデーション試験を実施した。各解析施設で構築された測定法の定量範囲は同等であり、実試料の測定に十分な検出感度を有していた。また、分析法バリデーション試験での真度及び精度の評価結果は同程度であった（Table 7）。海外第 II 相試験（MW2008-09-03 試験）では、KMW-1 製剤を投与した 36 名のうち 23 名は VA 解析施設、13 名は GA 解析施設で血清中 KMW-1 濃度を測定した。海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では、GA 解析施設ですべての被験者の血清中 KMW-1 濃度を測定した。

国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では、海外で実施した臨床試験と同一の分析法を用いて血清中 KMW-1 濃度を測定した。分析法バリデーション試験は FDA ガイドライン[2), 3)]に準拠して実施した。ただし、国内ガイドライン[4)]には一部適合していない評価基準又は評価方法があり（真度及び精度並びに安定性）、それらの評価基準又は評価方法の比較を Table 6 に示した。真度及び精度の評価基準は国内ガイドラインを満たしていないが、評価結果は国内ガイドラインの評価基準を満たしていた（Table 7）。標準原液中の安定性は、所定の期間保存後の標準原液及び新たに調製した標準原液について、各標準原液から作成した検量線を比較して評価することにより、-80℃での保存安定性を確認した。KMW-1 の血清中安定性について、短期保存安定性（室温及び 4℃）、凍結融解安定性及び長期保存安定性を評価した。短期保存安定性及び凍結融解安定性は試験内の安定性の評価基準を満たしており、国内ガイドラインの評価基準も満たしていた。長期保存安定性は試験内の安定性試験の評価基準は満たしており、-80℃の長期保存安定性は国内ガイドラインの評価基準を満たしていたが、-20℃の長期保存安定性は国内ガイドラインの基準を満たしていなかった。

以上より、分析法バリデーション試験の評価結果は、国内ガイドラインの評価基準からの乖離が小さく、本測定法により得られる血清中 KMW-1 濃度の測定値の信頼性は確保されていると考えられた。

Table 6　分析法バリデーションの評価基準又は評価方法の比較

項目	実施した試験での 評価基準又は評価方法	国内ガイドライン
真度及び精度	真度：理論値の± 25%以内 精度：25%以下	真度：理論値の± 20%以内、ただし定量下限及び定量上限では± 25%以内 精度：20%以下、ただし定量下限及び定量上限では 25%以下 トータルエラー：30%以下、ただし定量下限及び定量上限では 40%以下
標準原液中安定性	各検量線を比較した乖離が 6 点中 4 点で 20%未満	各濃度あたり少なくとも 3 回の繰り返し分析を、試料を保存する前後に実施。各濃度での平均真度を指標として、理論値の± 20%以内。
血清中安定性	真度：理論値の± 25%以内 精度：25%以下	

1)　VA 解析施設

II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者を対象として実施した海外第 II 相試験（MW2008-09-03 試験）で、血清中 KMW-1 濃度を測定した。KMW-1 の定量下限は 3.906 ng/mL であった。本測定法は実試料の測定に十分な精度及び真度を有し、測定対象物質に特異的な測定法であることを確認した。また、ISR による分析法の再現性を確認した。血清中 KMW-1 濃度測定法のバリデーション結果を Table 7、臨床試験で使用した測定法の一覧を Table 8 に示した。

2)　GA 解析施設

II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者を対象として実施した海外第 II 相試験（MW2008-09-03 試験）、深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者を対象として実施した海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）及び深達性 II 度熱傷又は III 度熱傷を有する患者を対象として実施した国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）で、血清中 KMW-1 濃度を測定した。KMW-1 の定量下限は 10.0 ng/mL であった。本測定法は実試料の測定に十分な精度及び真度を有し、測定対象物質に特異的な測定法であることを確認した。また、MW2008-09-03 試験及び MW2010-03-02 試験では、ISR による分析法の再現性を確認した。血清中 KMW-1 濃度測定法のバリデーション結果を Table 7、臨床試験で使用した測定法の一覧を Table 8 に示した。

Table 7　血清中 KMW-1 濃度測定法のバリデーション結果

施設		VA 解析施設			GA 解析施設	
試験番号		[redacted]0656VBWS_MYI	[redacted]0051PVEKF_MYI [redacted]0051PVEKF_MYI_R1		[redacted]1049PVRDW_MYI [redacted]1049PVRDW_MYI_R1 [redacted]1049PVRDW_MYI_R2 [redacted]1049PVRDW_MYI_R3	
分析法		ECL	ECL		ECL	
測定試料		血清	血清		血清	
定量範囲 (ng/mL)		3.906～500.0	3.906～500.0		10.0～500.0	
分析単位間再現性	真度 (%)	-6.9～2.5	-7.1～-1.3		-3.4～-0.5	
	精度 (%)	≤ 18.4	≤ 12.8		≤ 12.4	
分析単位内再現性	真度 (%)	-19.8～28.0	-25.2～7.5		-18.1～19.9	
	精度 (%)	≤ 9.6	≤ 7.9		≤ 8.2	
短期保存安定性	(室温)	4 時間	4 時間		4 時間[*3]	8 時間[*4]
	(4℃)	24 時間	24 時間		24 時間	
凍結融解安定性	(-80℃)	5 回	5 回		5 回[*3]	4 回[*4]
長期保存安定性	(-20℃)	-	28 日間[*1]	364 日間[*2]	364 日間[*3]	93 日間[*4]
	(-80℃)	30 日間	30 日間[*1]	364 日間[*2]	364 日間[*3]	561 日間[*4]
標準原液中安定性	(-80℃)	37 日間	37 日間[*1]	92 日間[*2]	-	
Intermediate A[#]	(-80℃)	-	-		496 日間[*5]	
添付資料番号		5.3.1.4-1	5.3.1.4-2		5.3.1.4-3	

#：ヒト血清に標準溶液を添加した試料
*1：[redacted]0051PVEKF_MYI のデータ
*2：[redacted]0051PVEKF_MYI_R1 のデータ
*3：[redacted]1049PVRDW_MYI のデータ
*4：[redacted]1049PVRDW_MYI_R1、[redacted]1049PVRDW_MYI_R2 及び [redacted]1049PVRDW_MYI_R3 のデータ
*5：[redacted]1049PVRDW_MYI_R3 のデータ

Table 8　臨床試験で使用した測定法の一覧

臨床試験（添付資料番号）	施設	使用した測定法	
		試験番号	添付資料番号
MW2008-09-03[*1]（5.3.3.2-1）	VA 解析施設	[redacted]0656VBWS_MYI	5.3.1.4-1
		[redacted]0051PVEKF_MYI	5.3.1.4-2
		[redacted]0051PVEKF_MYI_R1	5.3.1.4-2
	GA 解析施設	[redacted]1049PVRDW_MYI	5.3.1.4-3
MW2010-03-02（5.3.5.1-1）	GA 解析施設	[redacted]1049PVRDW_MYI_R1	5.3.1.4-3
KMW-1-02（5.3.5.2-1）	GA 解析施設	[redacted]1049PVRDW_MYI_R3	5.3.1.4-3

*1：36 名のうち 23 名は VA 解析施設、13 名は GA 解析施設で血清中 KMW-1 濃度を測定した

(2)　血清中抗 KMW-1 抗体価の測定法

血清中抗 KMW-1 抗体価を ECL 法で測定した。抗 KMW-1 抗体価の定量下限は 4.00 ng/mL であった。本測定法は、FDA のガイダンス [5)]に準拠しており、適切な測定法であることを確認した。血清中抗 KMW-1 抗体価測定法のバリデーション結果を Table 9 に示した（添付資料番号：5.3.1.4-4）。

Table 9　血清中抗 KMW-1 抗体価測定法のバリデーション結果

施設		GA 解析施設
臨床試験（添付資料番号）		MW2010-03-02（5.3.5.1-1）、KMW-1-02（5.3.5.2-1）
分析法		ECL
測定試料		血清
定量範囲 (ng/mL)		4.00～500
分析単位間再現性	精度 (%)	陽性対照：6.1 (LPC)、8.4 (HPC)
		陰性対照：8.6
感度の平均値		1.19 ng/mL
薬剤耐性		LPC = 533 ng/mL HPC = 19968 ng/mL
短期保存安定性		24 時間（室温）
凍結融解安定性		5 回（-80℃）
長期保存安定性		628 日間（-20℃）
		628 日間（-80℃）
試験番号		[redacted]0532VLLM_MYI 0532VLLM_MYI_R1
添付資料番号		5.3.1.4-4

2. 個々の試験結果の要約

臨床開発過程で KMW-1 凍結乾燥品の製剤処方に変更はなく、混合用ゲルの処方変更について生物学的同等性の確認は必要ないと判断したため、該当する試験は実施していない。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず

4. 付録

なし

目次

1. 背景及び概観 ----3
2. 個々の試験結果の要約 ----5
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ---- 11
4. 特別な試験 ---- 13
5. 付録---- 20

図表リスト

Table 1 略号一覧 ----2
Table 2 用語の定義 ----2
Table 3 薬物動態を評価するために実施した臨床試験----4
Table 4 ヒト凍結肝細胞を用いた KMW-1 の CYP 阻害評価----5
Table 5 被験者ごとの創閉鎖までの期間----6
Table 6 壊死組織を除去した面積の割合----6
Table 7 KMW-1 の薬物動態パラメータの要約（VA 解析施設） ----7
Table 8 KMW-1 の薬物動態パラメータの要約（GA 解析施設） ----8
Table 9 KMW-1 製剤を投与したときの薬物動態パラメータの要約（主解析） ----9
Table 10 KMW-1 製剤を投与したときの薬物動態パラメータの要約（探索的解析） ----9
Table 11 KMW-1 の薬物動態パラメータの要約（血清中薬物濃度測定集団） ---- 10
Table 12 全試験の薬物動態パラメータの要約 ---- 11
Table 13 各時点で得られた ADA 検査結果の被験者数 ---- 13
Table 14 ベースライン時に ADA 陽性及び試験治療下で ADA 陽性であった被験者の割合（ADA 評価集団） ---- 14
Table 15 治療に由来する又は治療で増強された ADA 陽性が認められた被験者の割合（ADA 評価集団について、試験治療下での ADA 陽性の被験者） ---- 14
Table 16 KMW-1 製剤群での各時点の ADA 陽性結果（ADA 評価集団） ---- 14
Table 17 ベースラインからの変化の時間平均解析、新たな外れ値及び形態学的解析結果 - 16
Table 18 時点別のベースラインからの心拍数の変化（モデルに基づく推定値） ---- 17
Table 19 時点別のベースラインからの QTcF の変化（モデルに基づく推定値） ---- 18
Table 20 プラセボ調整後のベースラインからの変化と血清中 KMW-1 濃度（ng/mL）[*1] - C_{max} の平均値から予測された QTcF（msec） - PK-PD 集団 ---- 19
Table 21 臨床的に重要と考えられる新たな心電図の形態学的所見を認めた被験者の一覧 - 20

Figure 1 血清中 KMW-1 濃度とベースラインからの QTcF の変化量の関係 ---- 19

Table 1　略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	Anti-drug antibodies（抗薬物抗体）
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_{0-24}	投与後 0 時間から 24 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_{0-24} / Dose	AUC_{0-24} 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
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
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
IC_{50}	50% Inhibitory concentration（50%阻害濃度）
LCI	Lower two-sided 90% confidence limit（両側 90%信頼区間の下限値）
NA	Not applicable（該当なし）
PD	Pharmacodynamic（薬力学）
PK	Pharmacokinetic（薬物動態）
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）
UCI	Upper two-sided 90% confidence limit（両側 90%信頼区間の上限値）

Table 2　用語の定義

用語	定義
KMW-1	開発記号、有効成分、治験コード
KMW-1 製剤	KMW-1 凍結乾燥品を混合用ゲルに混合した製剤
KMW-1 凍結乾燥品	KMW-1 の凍結乾燥品
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	Bazett 式で補正した QTc 間隔
QTcF	Fridericia 式で補正した QTc 間隔
%TBSA	全体表面積中の熱傷創部が占める割合を表す単位
混合用ゲル	KMW-1 凍結乾燥品を混合するためのゲル

1. 背景及び概観

1. ヒト生体試料を用いた非臨床試験

(1) 薬物動態

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 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ため [1), 2)]、ヒト生体試料を用いた薬物動態試験は実施しなかった。

(2) 薬物相互作用

ブロメラインは CYP2C9 を阻害することが報告されている [3)]。そのため、KMW-1 の薬物相互作用の可能性を確認するために、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。

2. 臨床試験

(1) 薬力学

海外第 II 相試験（MW2001-10-03 試験）では、1～15%TBSA の深達性 II 度熱傷又は III 度熱傷を有する患者を対象として、3 用量の KMW-1 製剤（1%TBSA 当たり 1 g、2 g 又は 4 g の KMW-1 凍結乾燥品）を投与し、壊死組織除去作用を評価した（添付資料番号：5.3.4.2-1）。

(2) 薬物動態

KMW-1 製剤の薬物動態を評価するために実施した臨床試験の一覧を Table 3 に示した。海外第 II 相試験（MW2008-09-03 試験）、海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では、熱傷患者に KMW-1 製剤を 1 回又は 2 回投与したときの薬物動態を評価した。また、海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では免疫原性を検討し、海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）では心臓安全性を検討した。なお、国内では薬物動態の検討に先立ち、KMW-1 製剤の皮膚刺激性及び安全性を評価する目的で、日本人の健康成人を対象とした臨床薬理試験（KMW-1-01 試験）を実施した。本試験は、群内対照（プラセボ、陰性対照）、盲検化（被験者、パッチテスト判定委員）によるパッチテストであり、試験結果を 2.7.6.1 に示した（添付資料番号：5.3.3.1-1）。

KMW-1 製剤は局所での効果が期待されるタンパク質製剤であり、遺伝子多型を有する薬物代謝酵素による消失経路はたどらず、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ると考えられる。そのため、KMW-1 の薬物動態は民族差の影響を受けにくいと考えられる。また、皮膚の構造及び構成成分に民族差はなく [4), 5)]国内外で熱傷の診断基準や治療方針等は類似している。以上の理由から、内因性及び外因性要因が薬物動態に及ぼす影響は検討しなかった。

Table 3　薬物動態を評価するために実施した臨床試験

試験区分 試験番号 実施地域	目的	試験デザイン	対象 被験者数[*1]	投与期間	用量用法[*2]	添付資料番号 資料区分 進捗状況
第 II 相 MW2008-09-03 海外	安全性 有効性 薬物動態	単一群 非盲検 多施設共同	II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者 36 名	1 回 4 時間（最大 2 回）	1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g／混合用ゲル 20 g の KMW-1 製剤を 1.5～3.0 mm の厚さで塗布し、4 時間後に壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。15%TBSA を超える場合は 2 回に分けて塗布する。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断で同じ対象創に KMW-1 製剤を 2 回塗布する。	5.3.3.2-1 参考 完了
第 III 相 MW2010-03-02 海外	有効性 安全性 薬物動態	非盲検（評価者盲検） ランダム化 多施設共同	深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者 36 名[*3]	1 回 4 時間（最大 2 回）	1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g／混合用ゲル 20 g の KMW-1 製剤を塗布し、4 時間後に壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。15%TBSA を超える場合は 2 回に分けて塗布する。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。	5.3.5.1-1 評価 完了[*4] 5.3.5.1-6 参考 完了[*5]
第 III 相 KMW-1-02 国内	有効性 安全性 薬物動態	非対照 非盲検 多施設共同	深達性 II 度熱傷又は III 度熱傷を有する患者 32 名	1 回 4 時間（最大 2 回）	KMW-1 製剤は KMW-1 凍結乾燥品 1 ボトル（5 g）と混合用ゲル 1 ボトル（50 g）を混合する。15 歳以上には対象創の面積 2.5%TBSA に対して、15 歳未満には対象創の面積 450 cm^2 に対して、KMW-1 製剤 1 ボトル全量を塗布し、4 時間後に除去する。15%TBSA を超える場合は 2 回に分けて塗布する。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、同一の対象創に再度塗布する。	5.3.5.2-1 評価 完了

*1：薬物動態を評価した KMW-1 製剤群の被験者数
*2：MW2010-03-02 試験は、KMW-1 製剤群の用量用法のみを記載
*3：安定期間内に測定された 21 名の結果は主解析、安定期間を超えて測定された 15 名の結果は探索的解析として評価した
*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 段階目の結果を用いて安全性を評価

2. 個々の試験結果の要約

1. ヒト生体試料を用いた非臨床試験

(1) CYP 分子種の酵素活性に対する *in vitro* 阻害作用（添付資料番号：4.2.2.6-1）

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 の阻害作用について、ヒト凍結肝細胞を用いて評価した。KMW-1 の濃度範囲は 0.15～150 μg/mL とした。プレインキュベーション時間は直接阻害の評価として 0 分間、時間依存的阻害の評価として 30 分間とし、インキュベーション時間はいずれも 10 分間とした。

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（Table 4）。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（Table 4）。

Table 4　ヒト凍結肝細胞を用いた KMW-1 の CYP 阻害評価

酵素	酵素反応	直接阻害 プレインキュベーション なし		時間依存的阻害 プレインキュベーション 30 分間	
		IC_{50} [b] (μg/mL)	阻害率 (%)[c]	IC_{50} [b] (μg/mL)	阻害率 (%)[c]
CYP1A2	Phenacetin *O*-dealkylation	> 150	34	> 150	20
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	> 150	26	> 150	34
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation（初回実験）	> 150	41	30	74
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation（再実験）[a]	116	56	30	61
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation（初回実験）	> 150	18	129	46
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation（再実験）[a]	> 150	16	> 150	NA
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation	> 150	NA	> 150	16
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	> 150	NA	> 150	45
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	> 150	11	> 150	25
CYP3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylation（初回実験）	> 150	22	> 150	34
CYP3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylation（再実験）[a]	133	50	141	40

NA：KMW-1 の最高濃度（150 μg/mL）での残存活性が媒体対照よりも高かったため、算出しなかった
a：初回実験の再現性を確認するために再実験した
b：各 KMW-1 濃度は n = 2 の平均値を用いて、IC_{50} 値を算出した
c：阻害率（%）は以下の式で算出し、KMW-1 の最高濃度（150 μg/mL）の結果で評価した
阻害率（%）＝｛1 -（KMW-1 の最高濃度での残存活性 / 媒体対照の残存活性）｝× 100
Source: 4.2.2.6-1 Table 6 より改変

2. 臨床試験

(1) 海外第 II 相試験（MW2001-10-03 試験）（添付資料番号：5.3.4.2-1）

1～15%TBSA の深達性 II 度熱傷又は III 度熱傷を有する入院患者を対象として、3 用量の KMW-1 製剤（1%TBSA 当たり 1 g、2 g 又は 4 g の KMW-1 凍結乾燥品）を投与したときの壊死組織除去作用を評価した。KMW-1 製剤を投与した 20 名のうち、創閉鎖（熱傷創が自然治癒又は植皮生着により 95%を超える上皮化）を達成した被験者は 18 名（1 g 群 5 名、2 g 群 6 名及び 4 g 群 7 名）で、主要評価項目である創閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤 1 g 群、2 g 群及び 4 g 群の順に、それぞれ 21.2 ± 2.4 日、13.0 ± 6.7 日及び 19.0 ± 8.5 日であった（Table 5）。なお、被験者数が少ないため、創閉鎖までの期間の差を解釈することは困難であった。副次評価項目である壊死組織を除去した面積の割合の平均値は治療群間で同様であり、98.9%～100%の範囲であった（Table 6）。治験期間中に、KMW-1 製剤による再度の壊死組織除去又は外科的な壊死組織の除去を必要とした被験者はいなかった。また、KMW-1 製剤の 3 用量の安全性は同様の結果であった。

Table 5　被験者ごとの創閉鎖までの期間

		KMW-1 製剤 1 g	KMW-1 製剤 2 g	KMW-1 製剤 4 g
		N = 6	N = 7	N = 7
創閉鎖を達成した被験者 n, (%)	n	6	7	7
	達成	5 (83.3)	6 (85.7)	7 (100.0)
	未達成	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)
創閉鎖までの期間（日）	n	5	6	7
	平均値±標準偏差	21.2 ± 2.4	13.0 ± 6.7	19.0 ± 8.5
	中央値	20.0	11.5	16.0
	最小値、最大値	19, 25	7, 25	10, 32

Source: 5.3.4.2-1 Table 5 より改変

Table 6　壊死組織を除去した面積の割合

		KMW-1 製剤 1 g	KMW-1 製剤 2 g	KMW-1 製剤 4 g
		N = 6（14 ヵ所）	N = 7（18 ヵ所）	N = 7（17 ヵ所）
KMW-1 製剤を投与した創傷の面積 (%TBSA)	n	14	18	17
	平均値±標準偏差	2.5 ± 1.0	2.3 ± 1.6	2.0 ± 1.9
	中央値	2.5	2.0	1.0
	最小値、最大値	1, 5	1, 6	1, 8
壊死組織を除去した面積の割合 (%)	n	14	18	17
	平均値±標準偏差	98.9 ± 2.1	100 ± 0.0	99.1 ± 2.6
	中央値	100.0	100	100
	最小値、最大値	95, 100	100, 100	90, 100

Source: 5.3.4.2-1 Table 7 より改変

(2) 海外第 II 相試験（MW2008-09-03 試験）（添付資料番号：5.3.3.2-1）

4～30%TBSA の II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する入院患者を対象として、KMW-1 の吸収を検討した。PK 試料を投与後 48 時間まで採取した。KMW-1 製剤を投与した 36 名すべての被験者で曝露が確認され、1 回投与した被験者は 22 名、2 回投与した被験者は 14 名であった。アメリカの[redacted]の[redacted]社（現[redacted]社）（以降、VA 解析施設）で 23 名分、アメリカの[redacted]の[redacted]社（現[redacted]社）（以降、GA 解析施設）で 13 名分の血清中 KMW-1 濃度を測定した。データを評価した結果、解析施設間で曝露量に差があることが明らか

となり、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、薬物動態パラメータを解析施設ごとに評価した。

1) KMW-1 の薬物動態解析（VA 解析施設）

VA 解析施設の測定結果から算出した KMW-1 の薬物動態パラメータの要約を Table 7 に示した。T_{max} の中央値は 1 回投与時で 2.00 時間、2 回投与時で 4.00 時間であった。1 回投与時（n＝22）の C_{max} の平均値は 5870 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 444 ng/mL/g であった。$AUC_{0\text{-}4}$ の平均値は 15800 ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}4}$ / Dose の平均値は 1170 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 38300 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 2810 ng･h/mL/g であった。2 回投与時（n＝2）の C_{max} の平均値は 9140 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 826 ng/mL/g であった。$AUC_{0\text{-}4}$ の平均値は 20000 ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}4}$ / Dose の平均値は 1770 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 95300 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 8790 ng･h/mL/g であった。

C_{max} / Dose 及び $AUC_{0\text{-}4}$ / Dose の平均値を 1 回投与時と 2 回投与時で比較すると、2 回投与時の曝露量は 1 回投与時の 2 倍以下であり、同程度と考えられた。

Table 7　KMW-1 の薬物動態パラメータの要約（VA 解析施設）

投与回数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max} / Dose (ng/mL/g)	$AUC_{0\text{-}4}$ (ng･h /mL)	$AUC_{0\text{-}4}$ / Dose (ng･h /mL/g)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{last} / Dose (ng･h /mL/g)	$t_{1/2}$ (h)
1 回[*1] (n = 22)	2.00 (0.900 - 4.17)	5870 ± 4570	444 ± 351	15800 ± 12200	1170 ± 854	38300 ± 39800	2810 ± 2500	11.5 ± 4.74[*2]
2 回 (n = 2)	4.00 (4.00 - 4.00)	9140	826	20000	1770	95300	8790	-

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±標準偏差を記載した
*1：解析するために十分な血清中濃度データが得られなかったため、1 名を除外した
*2：n = 18
Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.1-1 より改変

2) KMW-1 の薬物動態解析（GA 解析施設）

GA 解析施設の測定結果から算出した KMW-1 の薬物動態パラメータの要約を Table 8 に示した。T_{max} の中央値は、1 回投与時及び 2 回投与時のいずれも 4.00 時間であった。1 回投与時（n＝13）の C_{max} の平均値は 800 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 44.7 ng/mL/g であった。$AUC_{0\text{-}4}$ の平均値は 1930 ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}4}$ / Dose の平均値は 103 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 2760 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 149 ng･h/mL/g であった。2 回投与時（n＝12）の C_{max} の平均値は 782 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 41.8 ng/mL/g であった。$AUC_{0\text{-}4}$ の平均値は 2130 ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}4}$ / Dose の平均値は 120 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 10600 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 575 ng･h/mL/g であった。

C_{max} / Dose 及び $AUC_{0\text{-}4}$ / Dose の平均値を 1 回投与時と 2 回投与時で比較すると、2 回投与時の曝露量は 1 回投与時の 2 倍以下であり、同程度と考えられた。

Table 8　KMW-1 の薬物動態パラメータの要約（GA 解析施設）

投与回数	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)	$t_{1/2}$ *2 (h)
1 回 (n = 13)	4.00 (0.500 - 4.08)	800 ± 640	44.7 ± 36.6	1930 ± 648*1	103 ± 48.8*1	2760 ± 2870	149 ± 147	14.0
2 回 (n = 12)	4.00 (0.500 - 4.17)	782 ± 711	41.8 ± 33.0	2130 ± 1570	120 ± 115	10600 ± 12500	575 ± 605	12.4 ± 3.22

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±標準偏差を記載した
*1：n = 8
*2：1 回投与時（n = 1）、2 回投与時（n = 3）
Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.1-1 より改変

3)　KMW-1 の消失半減期（併合解析）

両解析施設を合わせて $t_{1/2}$ が算出された被験者数は、1 回投与時で 19 名及び 2 回投与時で 3 名であった。1 回投与時及び 2 回投与時のデータを総合して解析した結果、全体的な $t_{1/2}$ の平均値±標準偏差は、12 ± 4.4 時間（n = 22）であった。

4)　結論

KMW-1 製剤を投与したときの T_{max} の中央値は 2.00～4.00 時間であり、KMW-1 製剤の塗布時間に相当した。2 つの解析施設間で曝露量に差が認められ、VA 解析施設では GA 解析施設よりも高い曝露量を示した。同一の解析施設内で 1 回投与時と 2 回投与時の被験者の薬物動態パラメータを比較したところ、C_{max}、AUC_{0-4}、C_{max} / Dose 及び AUC_{0-4} / Dose は 2 倍以下であり、同程度と考えられた。また、2 つの解析施設の結果を合わせた $t_{1/2}$ の平均値は 12 時間であった。

(3)　海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）（添付資料番号：5.3.5.1-1）

3～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する入院患者を対象として、KMW-1 の薬物動態を評価した。PK 試料を投与後 72 時間まで採取した。KMW-1 製剤を投与した 77 名のうち、36 名から PK 試料を採取した。この 36 名のうち、KMW-1 製剤を 2 回投与（対象創の合計熱傷面積が 15%TBSA 超又は熱傷部位の位置関係により 2 回に分けて投与）した被験者は 1 名であった。血清中 KMW-1 濃度を GA 解析施設で測定した。36 名中 15 名の被験者の PK 試料は、安定期間を超えて血清中 KMW-1 濃度が測定されたため、安定期間内に測定された 21 名の結果を主解析に用いた。KMW-1 製剤の投与により、21 名すべての被験者で全身曝露が確認された。安定期間を超えて測定された 15 名の結果を探索的に評価した結果、15 名すべての被験者で全身曝露が確認された。なお、算出された $t_{1/2}$ も、薬物動態解析計画書に規定された採用基準を満たさなかったため、$t_{1/2}$ は報告されなかった。

1)　主解析

主解析の結果を Table 9 に示した。KMW-1 製剤を 1 回投与したときの T_{max} の中央値は 4.0 時間で、KMW-1 製剤の塗布時間とおおむね一致した。C_{max} の平均値は 200 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 16.4 ng/mL/g であった。AUC_{0-4} の平均値は 516 ng･h/mL、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 39.8 ng･h/mL/g であった。AUC_{0-24} の平均値は 2030 ng･h/mL、AUC_{0-24} / Dose の平均値は 178 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 2500 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 215 ng･h/mL/g であった。

KMW-1 製剤を 2 回投与した被験者は 1 名で、1 回目の投与後 21 時間に KMW-1 製剤を投与した。1 回投与時は 15%TBSA、2 回投与時は 6.1%TBSA（合計 21.1%TBSA）に投与した。2 回投与した被験者で、1 回投与時と 2 回投与時の薬物動態パラメータを比較したところ、T_{max} は同じであり、AUC_{0-4} は同程度であった。

Table 9　KMW-1 製剤を投与したときの薬物動態パラメータの要約（主解析）

投与回数	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_{0-24} (ng･h /mL)	AUC_{0-24} / Dose (ng･h /mL/g)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{last} / Dose (ng･h /mL/g)
1 回 (n =21)[*1]	4.0 (0.50 - 12)	200 ± 184	16.4 ± 11.9	516 ± 546	39.8 ± 29.7	2030 ± 1790	178 ± 144	2500 ± 2330	215 ± 202
2 回 (n = 1)	4.0	183	15.0	618	50.6	3020	248	6010	492

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±標準偏差を記載した
*1：AUC_{0-24} 及び AUC_{0-24} / Dose は n = 20
Source: 5.3.5.1-1 ADME.2018.015. Table A より改変

2)　探索的解析

探索的解析の結果を Table 10 に示した。安定期間を超えて血清中 KMW-1 濃度が測定された 15 名の被験者のうち 5 名は、薬物動態パラメータが算出可能な測定データが得られなかったため解析対象から除外し、10 名の被験者について探索的解析を実施した。KMW-1 製剤を 1 回投与したときの T_{max} の中央値は 4.0 時間であった。C_{max} の平均値は 197 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 19.6 ng/mL/g であった。AUC_{0-4} の平均値は 550 ng･h/mL、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 51.6 ng･h/mL/g であった。AUC_{0-24} の平均値は 2370 ng･h/mL、AUC_{0-24} / Dose の平均値は 230 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 2740 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 280 ng･h/mL/g であった。

Table 10　KMW-1 製剤を投与したときの薬物動態パラメータの要約（探索的解析）

投与回数	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_{0-24} (ng･h /mL)	AUC_{0-24} / Dose (ng･h /mL/g)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{last} / Dose (ng･h /mL/g)
1 回 (n =10)	4.0 (2.0 - 12)	197 ± 97.9	19.6 ± 21.9	550 ± 254	51.6 ± 49.7	2370 ± 1400	230 ± 237	2740 ± 2560	280 ± 419

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±標準偏差を記載した
Source: 5.3.5.1-1 ADME.2018.015. Table B より改変

3)　結論

KMW-1 製剤を投与したときの T_{max} の中央値は 4.0 時間で、KMW-1 製剤の塗布時間とおおむね一致した。安定期間を超えて血清中 KMW-1 濃度が測定された被験者のデータを用いて探索的解析を実施したところ、主解析の結果とおおむね一致していた。

(4)　国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）（添付資料番号：5.3.5.2-1）

3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する入院患者を対象として、KMW-1 の血中薬物動態パラメータを検討した。PK 試料を投与後 72 時間まで採取した。KMW-1 製剤を投与した 15 歳以上のすべての被験者 32 名を血清中薬物濃度測定集団とした。このうち、KMW-1 製剤を 1 回投与した被験者は 28 名、2 回投与した被験者は 4 名であり、2 回投与した被験者はすべて同じ対象創への投与であった。薬物動態解析計画書で規定し

たとおり、2 回投与（対象創の合計熱傷面積が 15%TBSA 超又は熱傷部位の位置関係により 2 回に分けて投与）の定義に該当する被験者はいなかった。そのため、すべての被験者の投与回数は 1 回として解析した。血清中 KMW-1 濃度を GA 解析施設で測定した。

KMW-1 の薬物動態パラメータの要約を Table 11 に示した。KMW-1 製剤を 1 回投与したときの T_{max} の中央値は 4.0 時間で、KMW-1 製剤の塗布時間とおおむね一致した。C_{max} の平均値は 330 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 18.9 ng/mL/g であった。AUC_{0-4} の平均値は 796 ng･h/mL、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 46.7 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 4840 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 267 ng･h/mL/g であった。また、$t_{1/2}$ の平均値±標準偏差は 18 ± 3.5 時間であった（n = 14）。

Table 11　KMW-1 の薬物動態パラメータの要約（血清中薬物濃度測定集団）

投与回数	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)	$t_{1/2}$*2 (h)
1 回 (n = 29)*1	4.0 (2.0 - 12)	330 ± 328	18.9 ± 16.3	796 ± 729	46.7 ± 35.8	4840 ± 4240	267 ± 221	18 ± 3.5

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
同じ対象創に 2 回投与した被験者を含む
*1：規定時間の許容範囲外となった採血時点を有する 2 名を除外した。また、投与後 72 時間の採血実施前に治験を中止した 1 名（規定時間の許容範囲外となった時点を含む）を除外した
*2：n = 14
Source: 5.3.5.2-1 表 14.4.2 より改変

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

1. 薬物動態

(1) 吸収

KMW-1 製剤を投与したときの T_{max} の中央値は 2.0～4.0 時間であり、KMW-1 製剤の塗布時間とおおむね一致していた。海外第 II 相試験（MW2008-09-03 試験）では、解析施設間で曝露量に差があることが明らかとなり、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、同じ解析施設（GA 解析施設）で血清中 KMW-1 濃度を測定した海外第 II 相試験（MW2008-09-03 試験）、海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）の薬物動態パラメータの要約を Table 12 に示した。

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_{0-4} 及び AUC_{0-4} / 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_{0-4} / Dose 及び AUC_{last} / Dose は同程度であった。

Table 12　全試験の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
Source: 5.3.5.1-1 ADME.2018.015. Table A より改変
Source: 5.3.5.2-1 表 14.4.2 より改変

(2) 分布

KMW-1 は、一般的なプロテアーゼと同様に血液中で α2-マクログロブリンと結合すると考えられる [2)]。そのため、ヒト生体試料を用いた KMW-1 の分布は検討しなかった。

(3) 代謝

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 [1), 2)]。そのため、KMW-1 の代謝は検討しなかった。

(4) 排泄

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[1),2)]。そのため、KMW-1 の排泄は検討しなかった。

2. 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（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）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）に対して直接阻害作用、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。

4. 特別な試験

1. 免疫原性

(1) 海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）（添付資料番号：5.3.5.1-1、5.3.5.1-6）

KMW-1 製剤を投与した被験者 77 名のうち、ADA 検体が得られた 72 名を対象として、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。ADA 検査結果が 1 回以上得られた被験者 72 名のうち、66 名が「ADA 評価集団」の定義を満たしていた。ADA 評価集団は、KMW-1 製剤による治療前の ADA 検査結果が得られ、治療後に ADA 検査結果が少なくとも 1 回得られた被験者と定義した。ADA 評価集団から除外された被験者 6 名のうち 5 名は、治療前の ADA 検査結果が得られたが治療後の結果がなく、残りの 1 名は治療前の ADA 検査結果が得られなかった。各時点で得られた ADA 検査結果の被験者数を Table 13 に示した。

ADA 検査は、治療前（ベースライン）、投与 1 週、投与 4 週、投与 8 週、6 ヵ月の追跡調査時及び 24 ヵ月の追跡調査時に実施した。治験実施計画書を改訂したため（投与 1 週の時点を削除）、投与 1 週の検体は 2015 年 5 月～2016 年 10 月の間に登録及び治療した被験者から採取し、それ以降に登録及び治療した被験者では採取しなかった。

Table 13　各時点で得られた ADA 検査結果の被験者数

ADA 検体が得られた総被験者数	72
ADA 評価集団	66
治療前の検査結果が得られた被験者数	66
投与 1 週の検査結果が得られた被験者数	24
投与 4 週の検査結果が得られた被験者数	55
投与 8 週の検査結果が得られた被験者数	46
6 ヵ月の追跡調査時の検査結果が得られた被験者数	48
24 ヵ月の追跡調査時の検査結果が得られた被験者数	36

Source: 5.3.5.1-6 Summary of Immunogenicity results from study MW2010-03-02 (“DETECT”) Table 1 より改変

ベースライン時に ADA 陽性であった KMW-1 製剤群の被験者の割合は 39.4%（26/66 名）で、試験治療下で ADA 陽性であった被験者の割合は 92.4%（61/66 名）であった（Table 14）。この 61 名のうち、ベースライン時に ADA 陰性であった被験者（治療に由来する ADA 陽性の被験者）の割合は 62.3%（38/61 名）、治療後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加した被験者（治療で増強された ADA 陽性の被験者）の割合は 37.7%（23/61 名）であった（Table 15）。ADA 陰性から ADA 陽性への転帰は比較的急速であり、利用可能な結果が得られた被験者の 75.0%（18/24 名）が投与 1 週の時点で ADA 陽性であった（Table 16）。

治療後の最大 ADA 抗体価と KMW-1 製剤の総投与量又は治療した%TBSA との間に明らかな関係は認められなかった。有効性（壊死組織の完全除去）と、ベースライン又は治療後の ADA 抗体価との間に明らかな関係性は認められなかった。また、被験者集団及び併用薬を考慮すると、治療に対する過敏性反応との間に関係性がないという明確な結論に至ることは困難であるが、ベースライン時の ADA 陽性と過敏性反応の発現割合との間の関係性を確立することはできなかった。なお、アナフィラキシーの被験者は報告されなかった。以上より、元から体内に存在していた又は試験治療下での ADA 陽性は、治療集団に対する全体的な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かった。

Table 14　ベースライン時に ADA 陽性及び試験治療下で ADA 陽性であった被験者の割合（ADA 評価集団）

カテゴリー	KMW-1 製剤群 N = 72
ADA 評価集団	66
ベースライン時に ADA 陽性	
ベースライン時の検査結果が ADA 陽性の被験者 n, (%)	26 (39.4%)
試験治療下での ADA 陽性	
治療に由来する*1 又は治療で増強された*2 被験者 n, (%)	61 (92.4%)

割合の分母は、ADA 評価集団の被験者数を用いた
*1：ベースライン時に ADA 陰性
*2：治療後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加
Source: 5.3.5.1-6 Summary of Immunogenicity results from study MW2010-03-02 (“DETECT”) Table 2 より改変

Table 15　治療に由来する又は治療で増強された ADA 陽性が認められた被験者の割合（ADA 評価集団について、試験治療下での ADA 陽性の被験者）

カテゴリー	KMW-1 製剤群
治療に由来する ADA 陽性	
ベースライン時に ADA 陰性で、治療後に ADA 陽性であった被験者数	38
ADA 評価集団に対する割合	57.6% (38/66)
試験治療下での ADA 陽性が認められた被験者に対する割合	62.3% (38/61)
治療で増強された ADA 陽性	
ベースライン時に ADA 陽性で、治療後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加した被験者数	23
ADA 評価集団に対する割合	34.8% (23/66)
試験治療下での ADA 陽性が認められた被験者に対する割合	37.7% (23/61)

Source: 5.3.5.1-6 Summary of Immunogenicity results from study MW2010-03-02 (“DETECT”) Table 3 より改変

Table 16　KMW-1 製剤群での各時点の ADA 陽性結果（ADA 評価集団）

	治療前	投与 1 週	投与 4 週	投与 8 週	6 ヵ月の追跡調査時	24 ヵ月の追跡調査時
ADA 検査結果が得られた被験者数	66	24	55	46	48	36
ADA 評価集団に対する割合	100%	36.3%	83.3%	69.7%	72.7%	54.5%
ADA 陽性の被験者数	26	18	55	46	48	36
ADA 陰性の被験者数	40	6	0	0	0	0
各時点の ADA 陽性被験者の割合	39.4%	75.0%	100%	100%	100%	100%

Source: 5.3.5.1-6 Summary of Immunogenicity results from study MW2010-03-02 (“DETECT”) Table 4 より改変

(2)　国内第 III 相試験（KMW-1-02）（添付資料番号：5.3.5.2-1）

KMW-1 製剤を投与した 7 歳以上の被験者 32 名を対象として、投与後 56 日までの結果で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は 17/32 名で、投与後の検査結果が得られた 31 名のうち、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は 30 名であった。この 30 名のうち、ベースライン時に ADA 陰性であった被験者は 15 名で、投与後に ADA 抗体価が 4 倍以上増加した被験者は 14 名であった。投与後の最大 ADA 抗体価と総投与量又は投与した対象創面積との間に明らかな関係は認められなかった。また、壊死組織の除去と投与前又は投与後の ADA 抗体価との間に明らかな関係は認められなかった。本治験では、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。

2. 心臓安全性

(1) 海外第 III 相試験（MW2010-03-02 試験）（添付資料番号：5.3.5.1-1）

心電図解析集団は KMW-1 製剤、混合用ゲル又は標準治療による治療を 1 回以上受け、ベースラインの心電図の記録が少なくとも 1 つあり、初回治療後の心電図の記録がある被験者を対象とした。PK-PD 解析集団は、心電図解析集団のうち、同一時点で得られた血清中 KMW-1 濃度と心電図測定値の時間が少なくとも 1 つ一致した被験者を対象とした。

心電図解析では心拍数、PR 間隔、QRS 及び QTc 間隔（QTcF 及び QTcB）について、中心傾向性及び外れ値の影響を検討した。また、心電図上で治療開始後に新たに認められた形態学的所見も検討した。形態学的所見は、中央検査室の心臓専門医が解析した。中心傾向性の解析では、すべての心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 及び QTc 間隔）のベースラインからの変化を評価した。ベースライン値は、治療-60 分、-40 分及び-20 分（各 3 回測定）の 3 時点の測定値の平均とし、ベースライン後の各時点も 3 回測定した値の平均値を使用した。心電図間隔データの時間平均解析は、各心電図間隔のベースラインからの変化量を用いた。実際には、各被験者について、ベースライン時点のすべての心電図間隔の平均値を、治療開始後のすべての測定時点の心電図間隔の平均値から差し引いて、時間平均を算出した。また、治療開始後の各時点について、各心電図間隔の平均値をベースライン値と比較した時点解析を実施した。すなわち、ベースラインの心電図測定値の平均値を特定の時点での心電図測定値の平均値から差し引き、算出した。外れ値の解析では、以下の基準に従って外れ値を定義し、外れ値を示した被験者数及び割合を評価した。

- 心拍数（徐脈）：< 50 bpm 及びベースラインの平均値から 25%以上の減少
- 心拍数（主要頻脈）：> 120 bpm 及びベースラインの平均値から 25%以上の増加
- 心拍数（副次頻脈）：> 100 bpm 及びベースラインの平均値から 25%以上の増加
- PR 間隔：> 200 msec 及びベースラインの平均値から 25%以上の増加
- QRS：> 100 msec 及びベースラインの平均値から 25%以上の増加
- QT 間隔：> 500 msec 及びベースラインの平均値が 500 msec 以下
- QTcB 及び QTcF：以下の 3 分類並びにベースラインからの変化量が> 30～60 msec 及び > 60 msec
- > 500 msec 及びベースラインの平均値が 500 msec 以下
- > 480 msec 及びベースラインの平均値が 480 msec 以下
- > 450 msec 及びベースラインの平均値が 450 msec 以下

なお、ベースラインは、治療 1 日目の治療前に記録されたすべての心電図測定値の平均値に基づく時間平均値と定義した。

PK-PD 解析では線形混合効果モデルにより、QTc 間隔のベースラインからの変化と血清中 KMW-1 濃度の関連性を検討した。主要評価は、QTcF のベースラインからの変化（ΔQTcF）を用いた。

本試験では、ランダム化された 175 名のうち、心電図解析集団は 128 名であり、形態学的所見の評価が可能であった被験者は 150 名であった。心電図解析集団のうち、97 名が PK-PD 解析集団の基準に合致していた（標準治療群及び混合用ゲル群では、血清中 KMW-1 濃度を 0 と仮定して利用した）。KMW-1 製剤群の 21 名は薬物動態解析の対象で

もあったため PK-PD 解析を行い、濃度-QTc 反応モデルに用いた。心電図及び濃度-QTc 解析は、心室再分極及び他の心電図パラメータに対する KMW-1 製剤の影響を評価するために実施した。中央心電図検査機関では、高解像度手動式オンスクリーンキャリパー法による注釈に基づき読影することで、読影者間のばらつきを最小限にした。また、被験者識別情報及び治療は盲検化したが、心電図評価のタイミングは盲検化しなかった。KMW-1 製剤群、標準治療群及び混合用ゲル群について、ベースラインからの変化の時間平均解析、新たな外れ値及び形態学的解析結果を Table 17 に示した。なお、「新たな」とは、「ベースラインの心電図で認められず、治療開始後に認められたもの」と定義した。

Table 17　ベースラインからの変化の時間平均解析、新たな外れ値及び形態学的解析結果

	KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群
被験者数（心電図解析の実施）	55	54	19
被験者数（形態学的解析の実施のみ）	68	61	21
心拍数：ベースラインからの変化の平均値 (bpm)	4.0	3.7	6.1
心拍数：主要頻脈の外れ値, n (%)	7 (13%)	0	1 (5%)
心拍数：副次頻脈の外れ値, n (%)	13 (24%)	7 (13%)	6 (32%)
心拍数：徐脈の外れ値, n(%)	0	0	0
PR：ベースラインからの変化の平均値 (msec)	-1.3	-0.2	0.5
PR：外れ値, n (%)	0	0	0
QRS：ベースラインからの変化の平均値 (msec)	0.3	1.2	-0.4
QRS：外れ値, n (%)	0	0	0
QT：ベースラインからの変化の平均値 (msec)	-6.9	-3.9	-12.6
QT：新たな ＞500 msec, n (%)	0	0	0
QTcF：ベースラインからの変化の平均値 (msec)	-1.7	1.4	-4.6
QTcF：新たな ＞500 msec, n (%)	0	0	0
QTcF：新たな ＞480 msec, n (%)	0	0	0
QTcF：＞30～60 msec 増加, n (%)	4 (7%)	6 (11%)	0
QTcF：＞60 msec 増加, n (%)	0	0	0
QTcB：ベースラインからの変化の平均値 (msec)	1.3	4.4	0.1
QTcB：新たな ＞500 msec, n (%)	0	0	0
QTcB：新たな ＞480 msec, n (%)	0	1 (2%)	0
QTcB：＞30～60 msec 増加, n (%)	4 (7%)	5 (9%)	1 (5%)
QTcB：＞60 msec 増加, n (%)	1 (2%)	2 (4%)	0
新たな心房細動, n (%)	0	0	0
新たな心房粗動, n (%)	0	0	0
新たな異常 U 波, n (%)	0	0	0
新たな ST 低下, n (%)	9 (13%)	1 (2%)	1 (5%)
新たな ST 上昇, n (%)	0	0	0
新たな陰性 T 波, n(%)	9 (13%)	4 (7%)	1 (5%)
新たな第 2 度心ブロック, n (%)	0	0	0
新たな第 3 度心ブロック, n (%)	0	0	0
新たな右脚ブロック, n(%)	0	0	0
新たな左脚ブロック, n(%)	0	0	0
新たな心筋梗塞, n (%)	0	0	0

主要頻脈の外れ値は> 120 bpm 及びベースラインから 25%以上の増加、副次頻脈の外れ値は> 100 bpm 及びベースラインから 25%以上の増加を意味する。「新たな」とは、ベースラインの心電図で認められず、治療開始後に認められたものを意味する。なお、測定できなかった一部の心電図は心電図形態学的解析の対象とした
Source: 5.3.5.1-1 Cardiac safety report Table 6-1 より改変

1)　心拍数

心拍数について、ベースラインからの変化の時間平均の平均値は、KMW-1 製剤群、標準治療群及び混合用ゲル群の順に、それぞれ 4.0、3.7 及び 6.1 bpm であった（Table 17）。なお、治療 7 日の結果は中心傾向性の解析には含めず、外れ値解析及び形態学的解析の

みに用いた。熱傷患者である本集団では、これらの結果は臨床的に重要な変化ではなかった。時点解析でも同様に、心拍数に対する KMW-1 製剤の臨床的に重要な変化を示す所見は認められなかった（Table 18）。徐脈の外れ値（心拍数 ＜50 bpm 及びベースラインから 25%以上の減少）を認めた被験者はいなかった。一方で、（副次）頻脈の外れ値（心拍数 ＞100 bpm 及びベースラインから 25%以上の増加）を認めた被験者は、KMW-1 製剤群 13/55 名（24%）、標準治療群 7/54 名（13%）及び混合用ゲル群 6/19 名（32%）であり、（主要）頻脈の外れ値（心拍数 ＞ 120 bpm 及びベースラインから 25%以上の増加）を認めた被験者は、KMW-1 製剤群 7/55 名（13%）、標準治療群 0 名及び混合用ゲル群 1/19 名（5%）であった。中心傾向性の解析に含めなかった治療 7 日の心電図の結果では、標準治療群の 1 名で心拍数 ＞ 100 bpm の新たな頻脈の外れ値を認めたが、心拍数 ＞ 120 bpm の外れ値を示した被験者はいなかった。

これらの所見の臨床的意義は不明である。熱傷患者で、熱傷領域周辺の皮膚の処置中及び壊死組織の除去中に洞性頻脈又は心拍数増加がみられることは、予想外のことではない。しかしながら、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて頻脈の外れ値の所見が多かった理由は不明である。これは、壊死組織除去完了の時期が各治療群で異なることに起因している可能性がある。頻脈の外れ値の大部分は、2 時間及び 4 時間時点での治療中に生じた。KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群の被験者は 4 時間で治験薬を除去したため、4 時間時点での熱傷に対する処置が痛みを増大させ、心拍数増加を引き起こした可能性がある。

Table 18　時点別のベースラインからの心拍数の変化（モデルに基づく推定値）

時間 (hr)	KMW-1 製剤群				標準治療群				混合用ゲル群			
	n[*1]	Mean[*1]	LCI[*2]	UCI[*2]	n[*1]	Mean[*1]	LCI[*2]	UCI[*2]	n[*1]	Mean[*1]	LCI[*2]	UCI[*2]
0.5	52	3.8	1.9	5.8	48	3.1	0.1	6.0	19	5.5	1.8	9.3
2	53	4.0	1.5	6.4	47	4.2	1.8	6.6	18	6.6	-0.7	13.9
4	54	7.1	3.4	10.9	46	2.8	0.6	5.1	17	5.6	-0.4	11.6
12	47	5.7	1.6	9.9	38	3.8	0.5	7.1	12	8.4	-2.2	19.0
24	52	1.7	-0.9	4.3	45	3.7	0.6	6.8	14	5.5	-1.4	12.5
48	46	1.7	-1.4	4.8	38	2.8	-0.3	5.8	13	8.7	3.3	14.0

*1：平均値及び上下の信頼区間は、モデルに基づく推定値である
*2：LCI = 両側 90%信頼区間の下限値、UCI = 両側 90%信頼区間の上限値
Source: 5.3.5.1-1 Cardiac safety report Table 6-3 より改変

2)　PR 間隔及び QRS

PR 間隔について、ベースラインからの変化の時間平均の平均値は、KMW-1 製剤群、標準治療群及び混合用ゲル群の順に、それぞれ-1.3、-0.2 及び 0.5 msec であり（Table 17）、これらの結果は、臨床的に重要ではなかった。時点解析でも同様に、PR 間隔に対する KMW-1 製剤の臨床的に重要な変化を示す所見は認められなかった。

QRS について、ベースラインからの変化の時間平均の平均値は、KMW-1 製剤群、標準治療群及び混合用ゲル群の順に、それぞれ 0.3、1.2 及び-0.4 msec であり（Table 17）、これらの結果は、臨床的に重要ではなかった。時点解析でも同様に、QRS に対する KMW-1 製剤の臨床的に重要な変化を示す所見は認められなかった。

3)　QTc 間隔

心室再分極に対する KMW-1 製剤の影響を検討するため、補正した QT 間隔に基づいて

評価した。PK-PD 解析の主要な評価は QTcF の結果を用い、QTcB の結果は背景及び比較の目的のみに用いた。また、PK-PD 解析、時間平均解析、時点解析及び外れ値解析の結果は、QTcF のみで考察した。本試験での主要な心臓安全性評価項目は、QTcF のベースラインからの変化の時点解析に基づいて実施した。

A) 時間平均解析

QTcF のベースラインからの変化の時間平均の平均値は、KMW-1 製剤群、標準治療群及び混合用ゲル群の順に、それぞれ-1.7、1.4 及び-4.6 msec（Table 17）であり、KMW-1 製剤の臨床的に重要な QTc 間隔の変化の所見は認められなかった。

B) 時点解析

KMW-1 製剤群の被験者では、ベースラインからの QTcF 変化の上限値が 10 msec に接近した又は 10 msec を超えた治療後の時点はなく、心室再分極に対する KMW-1 製剤の臨床的に重要な変化を示す所見は認められなかった（Table 19）。同様に、標準治療群及び混合用ゲル群では、ベースラインからの QTcF 変化の上限値が 10 msec に接近した又は 10 msec を超えた治療後の時点はなかった。この解析により、KMW-1 製剤は臨床的に重要な QTc 間隔の変化を示さないと考えられた。

Table 19　時点別のベースラインからの QTcF の変化（モデルに基づく推定値）

時間 (hr)	KMW-1 製剤群				標準治療群				混合用ゲル群			
	n[*1]	Mean[*1]	LCI[*2]	UCI[*2]	n[*1]	Mean[*1]	LCI[*2]	UCI[*2]	n[*1]	Mean[*1]	LCI[*2]	UCI[*2]
0.5	52	-0.0	-2.8	2.8	48	5.8	2.2	9.4	19	-2.0	-6.5	2.6
2	53	-0.4	-3.7	2.9	47	2.1	-0.8	4.9	18	-4.3	-10.4	1.9
4	54	-1.9	-6.1	2.2	46	0.3	-2.5	3.1	17	-5.9	-11.2	-0.7
12	47	-4.3	-8.0	-0.7	38	1.0	-2.6	4.6	12	-5.8	-13.0	1.3
24	52	-0.7	-3.7	2.2	45	-1.4	-4.8	2.1	14	-2.4	-7.6	2.8
48	46	-4.3	-7.7	-0.9	38	1.2	-2.5	4.9	13	-4.3	-12.5	3.9

*1：平均値及び上下の信頼区間は、モデルに基づく推定値である
*2：LCI = 両側 90%信頼区間の下限値、UCI = 両側 90%信頼区間の上限値
Source: 5.3.5.1-1 Cardiac safety report Table 6-2 より改変

C) 外れ値解析

被験者数が少なく、潜在的に QT 延長を引き起こす薬剤に対して遺伝的感受性のある個人を検出するための検出力はほとんどないため、外れ値解析は探索的に実施した。特異的な外れ値の基準として、新たな異常 U 波、新たな QTcF＞500 msec 及び QTcF のベースラインからの変化量 ＞ 60 msec を設定した。これらの外れ値を認めた被験者はいなかった。非特異的な外れ値の基準として、QTcF のベースラインからの変化量 ＞30～60 msec を設定し、KMW-1 製剤群の 4/55 名（7%）及び標準治療群の 6/54 名（11%）が、この非特異的な基準に該当した。

D) PK-PD 解析

PK-PD モデルの結果、ΔQTcF と血清中 KMW-1 濃度との関連性について、傾きはわずかに正であったが統計学的に有意ではなかった（p = 0.2149）（Figure 1）。C_{max} の平均値 200 ng/mL で予測されたプラセボ及びベースラインで補正した ΔΔQTcF 値は、4.96 msec（片側 95% CI の上限値: 9.93 msec）であった。これらの結果から、心室再分極に対して KMW-1 製剤は臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた（Table 20）。

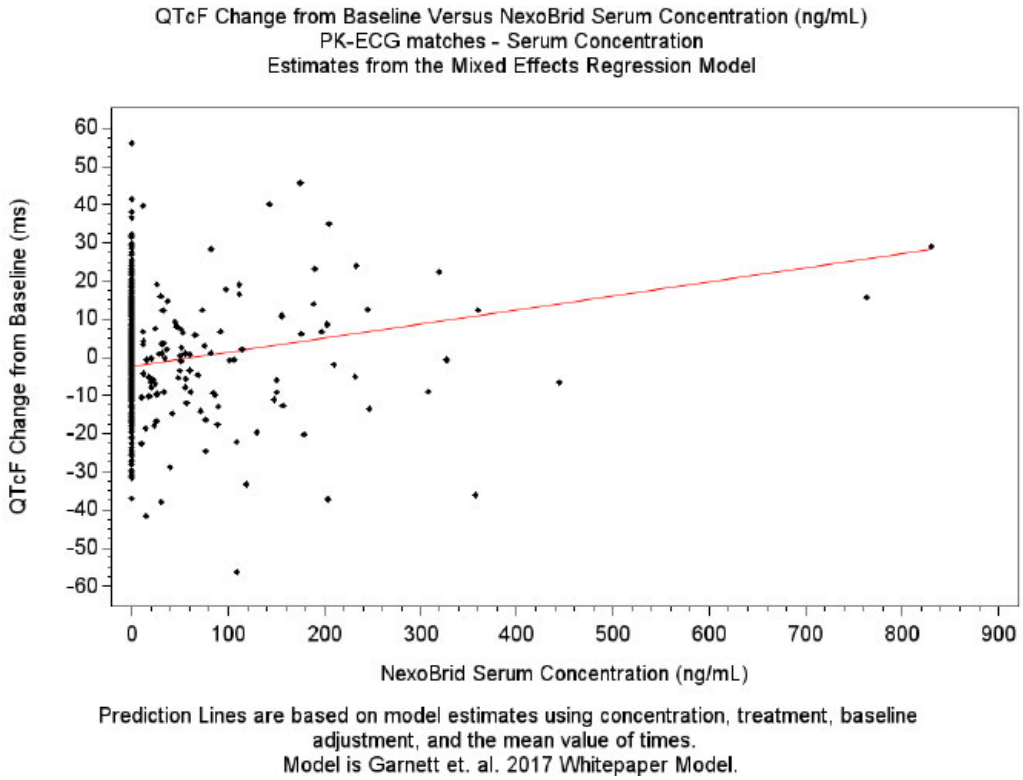


Figure 1　血清中 KMW-1 濃度とベースラインからの QTcF の変化量の関係
用語：NexoBrid = KMW-1
Source: 5.3.5.1-1 Cardiac safety report Figure 6-8 より改変

Table 20　プラセボ調整後のベースラインからの変化と血清中 KMW-1 濃度（ng/mL）[*1] - C_{max} の平均値から予測された QTcF（msec）　- PK-PD 集団

治療	C_{max} の平均値 (ng/mL)[*2]	C_{max} の平均値で予測されたプラセボ調整後のベースラインからの変化の平均値[*3] (msec)	信頼区間の下限値[*3] (msec)	信頼区間の上限値[*3] (msec)
KMW-1 製剤	200.000	4.962	-0.485	9.925

*1：線形混合モデルは治療（アクティブ／プラセボ）、時間（カテゴリカル）、ベースライン調整、切片及び濃度に対する固定効果及びランダム効果の観点で、血清中 KMW-1 濃度（ng/mL）とベースラインからの変化に適合する
*2：平均 C_{max} は観察された C_{max} の平均値であり、別途実施した PK 解析の報告書に基づく
*3：信頼区間は、1000 回の反復を用いたパーセンタイル信頼区間によるブートストラップ法に基づいている。ブートストラップ法に基づき、下限／上限信頼 = 上限片側 95%線形混合モデルは信頼限界に基づく。予測された平均値は、ブートストラップ推定値に基づいている
Source: 5.3.5.1-1 Cardiac safety report Table 6-5 より改変

4)　形態学的解析

新たな心房細動、心房粗動、心ブロック、左右脚ブロック又は心筋梗塞を認めた被験者はいなかった。各治療群で被験者の最大 13%（KMW-1 製剤群の 9/55 名）に、新たな ST 低下又は陰性 T 波を認めたが、各心電図間隔から、これらの大部分は単なる非特異的な ST 及び T 波所見であることが明らかとなった。数名の被験者では、臨床的に重要と考えられ、心筋虚血で見られる心電図所見と一致する可能性のある ST 又は T 波の所見があった。これらの被験者及び心電図の変化時点の心拍数を Table 21 に示した。各治療群の 1 名は、心筋虚血と一致した新たな対称性前方陰性 T 波を発現した。KMW-1 製剤群の 2 名は、心拍数が

120 bpm を超える洞性頻脈の状況下で、心筋虚血に一致した新たな深部前方 ST 低下が発現した。KMW-1 製剤群及び標準治療群の各 1 名では、治療 7 日のみに新たな陰性 T 波を認めた。これらの形態学的所見は試験治療の影響ではなく、痛みに続発する洞性頻脈に関連している可能性があり、投与された麻酔薬及び鎮痛薬の量や時期も心拍数及び心電図所見に影響した可能性がある。心臓に関連する有害事象が報告された被験者はおらず、各心電図間隔は治験責任（分担）医師により臨床的に重要ではないと評価された。

Table 21　臨床的に重要と考えられる新たな心電図の形態学的所見を認めた被験者の一覧

被験者識別番号	治療群	新たな心電図所見	新たな心電図所見の発現時期	新たな心電図所見の発現時期の心拍数の平均値(bpm)	ベースラインでの心拍数の平均値 (bpm)
[redacted]	KMW-1 製剤群	ST 低下	12 時間	127	76
		ST 低下	24 時間	98	76
		ST 低下	48 時間	121	76
[redacted]	KMW-1 製剤群	ST 低下	4 時間	136	73
	標準治療群	陰性 T 波	0.5 時間	87	90
		陰性 T 波	2 時間	105	90
		陰性 T 波	4 時間	114	90
		陰性 T 波	24 時間	110	90
		陰性 T 波	48 時間	106	90
[redacted]	KMW-1 製剤群	陰性 T 波	12 時間	102	94
	混合用ゲル群	陰性 T 波	2 時間	70	86
		陰性 T 波	4 時間	70	86
[redacted]	KMW-1 製剤群	陰性 T 波	治療 7 日	83	108
	標準治療群	陰性 T 波	治療 7 日	99	100

Source: 5.3.5.1-1 Cardiac safety report Table 6-6 より改変

5)　結論

心電図解析の結果、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。新たな臨床的に重要な形態学的所見も認められなかった。また、時間平均解析、時点解析、外れ値解析及び 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。

5. 付録

なし

目次

1. 背景及び概観 ----- 7
1.1 試験デザインの概略 ----- 9
1.1.1 評価資料とした臨床試験 ----- 9
1.1.2 参考資料とした臨床試験 ----- 10
1.2 対象 ----- 11
1.3 治療群、用法・用量及び治療方法 ----- 11
1.4 実施した処置 ----- 13
1.5 試験期間 ----- 13
1.6 有効性評価項目 ----- 14
1.7 有効性評価項目の指標 ----- 16
1.8 統計解析 ----- 17
1.9 有効性を評価した第 III 相試験の比較 ----- 19
2. 個々の試験結果の要約 ----- 21
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ----- 23
3.1 試験対象集団 ----- 23
3.1.1 対象の選択基準 ----- 23
3.1.2 被験者の内訳 ----- 24
3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 ----- 24
3.1.4 中止した被験者 ----- 27
3.1.5 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異 ----- 28
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ----- 29
3.2.1 評価資料とした試験の比較 ----- 29
3.2.2 参考資料とした試験 ----- 39
3.3 部分集団における結果の比較 ----- 40
3.3.1 性別 ----- 40
3.3.2 高齢者／非高齢者 ----- 41
3.3.3 熱傷面積 ----- 43
3.3.4 熱傷深度 ----- 44
3.3.5 小児 ----- 46
3.3.6 GCP 監査に関する感度分析 ----- 47
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ----- 48
4.1 欧州での承認用法・用量の設定根拠 ----- 48
4.2 KMW-1-02 試験の用法・用量の設定根拠 ----- 49
4.3 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02）の結果 ----- 49
4.4 国内第 III 相試験（KMW-1-02）の結果 ----- 50
4.5 推奨用法・用量に関する結論 ----- 50
5. 効果の持続、耐薬性 ----- 51
6. 付録 ----- 52

図表リスト

Table 1　略号一覧 ----4
Table 2　用語の定義 ----5
Table 3　補足事項 ----6
Table 4　有効性を評価した臨床試験の概略 ----8
Table 5　対象疾患に関連する主な選択基準 ---- 11
Table 6　KMW-1 製剤の用法・用量及び塗布方法 ---- 12
Table 7　各試験の評価時点 ---- 13
Table 8　評価資料とした試験の有効性評価項目 ---- 14
Table 9　参考資料とした試験の有効性評価項目 ---- 14
Table 10　KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較 ---- 19
Table 11　主な組入れ基準 ---- 23
Table 12　主な除外基準 ---- 23
Table 13　被験者の内訳 ---- 24
Table 14　人口統計学的特性（FAS） ---- 25
Table 15　被験者ごとの熱傷の記述（FAS） ---- 26
Table 16　熱傷創及び対象創ごとの熱傷の記述（FAS） ---- 26
Table 17　中止した被験者数と中止理由 ---- 28
Table 18　壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS） ---- 29
Table 19　壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS） ---- 29
Table 20　壊死組織除去面積割合（FAS） ---- 30
Table 21　壊死組織除去面積割合（FAS） ---- 30
Table 22　登録から壊死組織が完全除去されるまでの期間（FAS） ---- 31
Table 23　受傷から壊死組織が完全除去されるまでの期間（FAS） ---- 31
Table 24　ランダム化から壊死組織が完全除去されるまでの期間（FAS） ---- 32
Table 25　ランダム化から壊死組織が完全除去されるまでの期間について：全対象創の深度、%TBSA、施設群及び対象創数で調整した一般化 Wilcoxon-Gehan 検定の結果（FAS） ---- 32
Table 26　受傷から壊死組織が完全除去されるまでの期間（FAS） ---- 32
Table 27　受傷から壊死組織が完全除去されるまでの期間について：全対象創の深度、%TBSA、施設群及び対象創数で調整した一般化 Wilcoxon-Gehan 検定の結果（FAS） ---- 32
Table 28　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（FAS） ---- 33
Table 29　外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（FAS） ---- 33
Table 30　外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合（FAS） ---- 34
Table 31　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（FAS） ---- 34
Table 32　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（FAS） ---- 34
Table 33　自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合（FAS） ---- 35
Table 34　III 度熱傷を含まない対象創を有する被験者で自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合（FAS） ---- 35
Table 35　自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合（FAS） ---- 35
Table 36　III 度熱傷を含まない対象創を有する被験者で自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合（FAS） ---- 36

Table 37　対象創ごとの自家移植を実施した対象創の面積割合（FAS） ---------- 36
Table 38　対象創ごとの自家移植を実施した対象創の面積割合（FAS） ---------- 36
Table 39　壊死組織除去による被験者レベルでの出血量の基本統計量（FAS） ---------- 37
Table 40　壊死組織除去による被験者レベルでの出血量の基本統計量及び Wilcoxon 検定の結果（pooled using Rubin's rule）（FAS） ---------- 37
Table 41　KMW-1 製剤対外科的処置での壊死組織除去による出血量の基本統計量（FAS） 38
Table 42　壊死組織が完全除去された被験者の割合（有効性解析対象集団） ---------- 39
Table 43　壊死組織除去面積割合（有効性解析対象集団） ---------- 39
Table 44　主要評価項目の部分集団解析：性別（FAS） ---------- 40
Table 45　副次評価項目の部分集団解析：性別（FAS） ---------- 41
Table 46　主要評価項目の部分集団解析：高齢者／非高齢者（FAS） ---------- 41
Table 47　副次評価項目の部分集団解析：高齢者／非高齢者（FAS） ---------- 42
Table 48　主要評価項目の部分集団解析：熱傷面積別（FAS） ---------- 43
Table 49　副次評価項目の部分集団解析：熱傷面積別（FAS） ---------- 44
Table 50　主要評価項目の部分集団解析：熱傷深度別（FAS） ---------- 44
Table 51　副次評価項目の部分集団解析：熱傷深度別（FAS） ---------- 45
Table 52　小児の有効性評価項目に関する結果（FAS） ---------- 46
Table 53　感度分析に用いた解析対象集団の定義 ---------- 47
Table 54　壊死組織が完全除去された被験者の割合（感度分析） ---------- 47
Table 55　有効性を評価した試験結果の一覧 ---------- 52

Figure 1　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 推定値（FAS） ---------- 32

Table 1　略号一覧

略号	省略していない表現
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
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
BMI	Body mass index（体格指数）
CC	Complete case
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）
EMA	European medicines agency（欧州医薬品庁）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
FDA	Food and drug administration（アメリカ食品医薬品局）
ITT	Intention to treat
MITT	Modified intention to treat
MVSS	Modified vancouver scar scale（改変バンクーバー瘢痕スケール）
POSAS	Patient and observer scar assessment scale （患者及び観察者の瘢痕評価スケール）
PPS	Per protocol, Per protocol set（治験実施計画書に適合した集団）
QOL	Quality of life（生活の質）
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）

Table 2　用語の定義

用語	定義
ASA 分類	アメリカ麻酔科学会による全身状態分類の術前評価
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）
CC（解析対象集団）	MW2004-11-02 試験 : ランダム化した被験者のうち、創閉鎖の有効性データがある被験者 MW2002-04-01 試験 : 安全性集団のうち、完全閉鎖した被験者。完全閉鎖の定義は、週 1 回の来院時に 100%の上皮化の達成又は週 1 回の来院時に 95%を超える上皮化を達成し、月 1 回の来院時に確認されたこととする
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
MITT（解析対象集団）	MW2004-11-02 試験 : ランダム化した被験者のうち、壊死組織除去前の評価時に、III 度熱傷を含まない深達性 II 度熱傷が少なくとも 1 創傷ある被験者
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
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
%TBSA	全体表面積中の熱傷創部が占める割合を示す単位
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。

Table 3　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	小児の年齢を以下のとおり定義した。 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. 背景及び概観

深達性 II 度又は III 度熱傷の壊死組織除去に対する KMW-1 の有効性は、国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）及び海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）の成績に基づいて評価した。MW2010-03-02 試験では、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、有効性を評価した 1 段階目までの成績を用いた。国内では、海外第 III 相検証的試験である MW2010-03-02 試験と試験計画を可能な限り類似させた KMW-1-02 試験を実施し、日本人患者に対する有効性を評価した。海外第 III 相検証的試験（MW2004-11-02 試験）、海外第 II 相用量設定試験（MW2001-10-03 試験）、海外第 II 相探索的試験（MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験）は KMW-1 の有効性を評価する際の参考とした。

以上の有効性の臨床データパッケージを構成する評価資料 2 試験（国内 1 試験及び海外 1 試験）及び参考資料 5 試験（海外 5 試験）の概略を Table 4 に示す。

Table 4　有効性を評価した臨床試験の概略

相 試験番号 試験区分	目的	試験デザイン	治療群 用量[*1]	被験者数[*2]	有効性の主要評価項目	被験者の熱傷面積（%TBSA）	実施国、地域	試験進捗	評価/参考資料番号
第 III 相 KMW-1-02 第 III 相試験	有効性 安全性 薬物動態	非対照、非盲検、多施設共同	KMW-1 製剤 2 g	35 / 35 名	壊死組織が完全除去された被験者の割合	3～30%	日本	完了	評価 5.3.5.2-1
第 III 相 MW2010-03-02 検証的試験	有効性 安全性 薬物動態	並行群間、評価者盲検、ランダム化、多施設共同	KMW-1 製剤 2 g 標準治療 混合用ゲル	75 / 75 名 75 / 75 名 25 / 25 名	壊死組織が完全除去された被験者の割合	3～30%	欧州、アメリカ、イスラエル	完了	評価 5.3.5.1-1[*3] 参考 5.3.5.1-6[*4] 5.3.5.1-7[*5]
第 III 相 MW2004-11-02 検証的試験	有効性 安全性	並行群間、非盲検、ランダム化、多施設共同	KMW-1 製剤 2 g 標準治療	75 / 75 名 81 / 81 名	1) 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[*6] 2) 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[*5]	5～30%	欧州、イスラエル、ブラジル、オーストラリア、インド	完了	参考 5.3.5.1-4
第 II 相 MW2001-10-03 用量設定試験	有効性 安全性	非盲検（評価者盲検）、ランダム化、多施設共同	KMW-1 製剤 1 g KMW-1 製剤 2 g KMW-1 製剤 4 g	6 / 6 名 7 / 7 名 7 / 7 名	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	1～15%	イスラエル	完了	参考 5.3.4.2-1
第 II 相 MW2002-04-01 探索的試験	有効性 安全性	並行群間、非盲検（評価者盲検）、ランダム化、多施設共同	KMW-1 製剤 2 g 標準治療 混合用ゲル	73 / 73 名 38 / 38 名 37 / 37 名	完全閉鎖（自然治癒又は植皮生着）までの期間	2～15%	欧州、アメリカ、インド	完了	参考 5.3.5.1-2
第 II 相 MW2005-10-05 探索的試験	安全性 有効性	並行群間、非盲検、ランダム化、単施設	KMW-1 製剤 2 g 標準治療 混合用ゲル	10 / 10 名 11 / 11 名 10 / 9 名	有効性の主要評価項目は設定していない	1～10%[*7]	アメリカ	完了	参考 5.3.5.1-3
第 II 相 MW2008-09-03 探索的試験	安全性 有効性 薬物動態	多施設共同、非盲検	KMW-1 製剤 2 g	36 / 36 名	有効性の主要評価項目は設定していない	4～30%	欧州、イスラエル、インド	完了	参考 5.3.3.2-1

*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-1-02 試験及び MW2008-09-03 試験：登録した被験者数）/有効性解析対象被験者数を示す
有効性解析対象被験者数：KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験では FAS、MW2001-10-03 試験では定義していないため有効性を評価した被験者数を示す。その他の試験は ITT を示す
*3: 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
*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、3 段階目の結果を用いて安全性を評価
*5: FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*6: 有効性の主要評価項目は MITT（KMW-1 製剤群：49 名、標準治療群：48 名）を対象として評価し、III 度熱傷又は III 度熱傷が含まれる対象創は解析から除外した
*7: 試験治療の対象面積は 1～5%TBSA とした

1.1 試験デザインの概略

1.1.1 評価資料とした臨床試験

1. 国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）

3～30% Total body surface area（TBSA）の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する日本人患者（成人及び小児）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。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、本試験の計画及び方法は MW2010-03-02 試験と可能な限り類似させた（2 試験の比較は 1.9 項参照）。また、非対照としたことから、日本人での有効性を説明するために、MW2010-03-02 試験と同様に設定した主要評価項目「壊死組織が完全除去された被験者の割合」の 95%信頼区間の下限値が、海外臨床試験（MW2002-04-01 試験）の結果に基づいて試験計画時に定めた目標値を上回った場合に KMW-1 製剤の有効性が示されたと定義した。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とおりとし、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。

2. 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）

3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者（成人）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。有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性のある要因に対して治療群間の被験者数の均衡を維持するため、「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、標準化のために実施医療機関内で可能な限り同一の評価者が評価した。また、壊死組織除去の評価者とは別に、すべての群の創閉鎖並びに創閉鎖後の機能性及び整容性［患者及び観察者の瘢痕評価スケール（Patient and observer scar assessment scale, POSAS）、改変バンクーバー瘢痕スケール（Modified vancouver scar scale, MVSS）、関節可動域］の評価者を設定し、盲検化の対象とした。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。

1.1.2 参考資料とした臨床試験

1. 海外第 III 相検証的試験（MW2004-11-02 試験）

5～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者（成人及び小児）を対象としたランダム化、非盲検、標準治療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、安全性を検討した。各実施医療機関の最初の被験者は KMW-1 製剤群として登録し、KMW-1 製剤を用いた壊死組織除去トレーニングの対象とした。その後に登録された被験者に関して、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性のある要因に対して治療群間の被験者数の均衡を維持するため、「被験者の熱傷面積（5%TBSA 以上 15%TBSA 以下、15%TBSA 超 30%TBSA 以下）」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 = 1 : 1 とした。本試験では、ランダム化した被験者のうち試験を完了した被験者が 152 名に達した時点で中間解析を実施する計画とした。以下のいずれかに該当する場合に試験を早期中止し、その時点で被験者の登録を中止した。

(1) 有効性の早期中止
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の p 値が 0.02 未満及び自家移植した対象創の割合の p 値が 0.02 未満の場合

(2) 無益性の早期中止
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自家移植した対象創の割合の両方の p 値が 0.5 を超えている場合

2. 海外第 II 相用量設定試験（MW2001-10-03 試験）

1～15%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者（成人）を対象としたランダム化、非盲検（評価者盲検）の多施設共同試験により、KMW-1 製剤の 3 用量（1 g、2 g、4 g/%TBSA）の有効性及び安全性を検討した。治療群の割付け構成比は、KMW-1 製剤 1 g 群 : KMW-1 製剤 2 g 群 : KMW-1 製剤 4 g 群 = 1 : 1 : 1 とした。盲検化は、壊死組織の除去及び創閉鎖の評価者を対象とした。

3. 海外第 II 相探索的試験（MW2002-04-01 試験）

2～15%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者（成人）を対象としたランダム化、非盲検（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）の有効性及び安全性を検討した。また、混合用ゲルが熱傷創治癒に及ぼす影響についても検討した。有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性のある要因に対して治療群間の被験者数の均衡を維持するため、「深達性 II 度又は III 度熱傷の対象創の合計面積（2%TBSA 以上 6%TBSA 以下、6%TBSA 超 10%TBSA 以下、10%TBSA 超 15%TBSA 以下）」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 = 2 : 1 : 1 とした。盲検化は、KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群に対する有効性及び安全性の評価者を対象とした。

4. 海外第 II 相探索的試験（MW2005-10-05 試験）

1～10%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者（成人）を対象としたランダム化、非盲検、標準治療及び混合用ゲル対照の単施設試験により、KMW-1 製剤（2 g/%TBSA）の安全性を検討した。また、有効性も探索的に検討した。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 ＝1 : 1 : 1 とした。

5. 海外第 II 相探索的試験（MW2008-09-03 試験）

4～30%TBSA の II 度又は III 度熱傷を有する患者（成人及び小児）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）の安全性、探索的な有効性及び薬物動態を検討した。

1.2 対象

対象疾患に関連する各試験の主な選択基準を Table 5 に示す。薬物動態を主に検討した 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。受傷原因は火災／火炎、熱性液体又は接触を対象とし、熱傷面積は試験ごとに異なるが、最小で 1%TBSA、最大で 30%TBSA とした。

Table 5 対象疾患に関連する主な選択基準

試験番号（地域）	対象疾患	選択基準		
		年齢	熱傷深度／面積	受傷原因
KMW-1-02（国内）	深達性 II 度又は III 度熱傷	0 歳以上	深達性 II 度＋III 度：3%TBSA 以上 浅達性 II 度＋深達性 II 度＋III 度：30%TBSA 以下	火災／火炎、熱性液体、接触
MW2010-03-02（海外）	深達性 II 度又は III 度熱傷	18 歳以上	深達性 II 度＋III 度：3%TBSA 以上 浅達性 II 度＋深達性 II 度＋III 度：30%TBSA 以下	火災／火炎、熱性液体、接触
MW2004-11-02（海外）	深達性 II 度又は III 度熱傷	4 歳以上 55 歳以下	深達性 II 度＋III 度：5%TBSA 以上 深達性 II 度＋III 度：30%TBSA 以下 全熱傷面積：30%TBSA 以下	火災／火炎、熱性液体、接触
MW2001-10-03（海外）	深達性 II 度又は III 度熱傷	18 歳以上 70 歳以下	深達性 II 度又は III 度熱傷を有する 全熱傷面積：1%TBSA 以上 全熱傷面積：15%TBSA 以下	火災／火炎、熱性液体、接触
MW2002-04-01（海外）	深達性 II 度又は III 度熱傷	18 歳以上 70 歳以下	深達性 II 度＋III 度：2%TBSA 以上 深達性 II 度＋III 度：15%TBSA 以下	火災／火炎、熱性液体、接触
MW2005-10-05（海外）	深達性 II 度又は III 度熱傷	18 歳以上 65 歳以下	深達性 II 度＋III 度：1%TBSA 以上 深達性 II 度＋III 度：10%TBSA 以下	火災／火炎、熱性液体、接触
MW2008-09-03（海外）	II 度又は III 度熱傷	4 歳以上 70 歳以下	II 度＋III 度：4%TBSA 以上 II 度＋III 度：30%TBSA 以下 全熱傷面積：30%TBSA 以下	火災／火炎、熱性液体、接触

1.3 治療群、用法・用量及び治療方法

各試験の治療群である KMW-1 製剤、標準治療及び混合用ゲルの用法・用量及び治療方法（壊死組織除去の方法）を以下に示す。すべての臨床試験は、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、壊死組織除去（KMW-1 製剤、標準治療又は混合用ゲル）を実施した。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 試験では、安全性として長期の整容性、機能性及び QOL も評価した。

1. KMW-1 製剤

各試験での KMW-1 製剤の用法・用量及び塗布方法を Table 6 に示す。用量設定試験の MW2001-10-03 試験を除くすべての試験で、用量は 2 g/%TBSA とし、国内試験では 5 g 製剤（凍結乾燥品 5 g を混合用ゲル 50 g に混和）を使用した。用法は、すべての試験で熱傷創に 1 回 4 時間（最大 2 回）の塗布とした。1 回当たりの塗布面積は最大 15%TBSA（MW2005-10-05 試験では、対象創の塗布面積は最大 5%TBSA）とし、15%TBSA を超える場合には 2 回に分けて塗布した。また、1 回目の塗布で壊死組織除去が不完全であったときは、KMW-1-02 試験では壊死組織除去面積割合が 50%以上の場合に、熱傷創 1 ヵ所当たり最大 2 回まで塗布した。海外試験では各試験の条件（Table 6）に従い、熱傷創 1 ヵ所当たり最大 2 回まで塗布可能とした。

Table 6　KMW-1 製剤の用法・用量及び塗布方法

試験番号（地域）	KMW-1-02（国内）	MW2010-03-02（海外）	MW2004-11-02（海外）	MW2001-10-03（海外）	MW2002-04-01（海外）	MW2005-10-05（海外）	MW2008-09-03（海外）
製剤	5 g 製剤	2 g / 5 g 製剤	2 g / 5 g 製剤	2 g / 5 g 製剤	2 g / 5 g 製剤	2 g / 5 g 製剤	2 g / 5 g 製剤
用量	2 g/%TBSA[*1]	2 g/%TBSA	2 g/%TBSA	1 g/%TBSA 2 g/%TBSA 4 g/%TBSA	2 g/%TBSA	2 g/%TBSA	2 g/%TBSA
塗布時間	熱傷創に塗布し、4 時間後に除去する						
塗布面積[*2]	1 回最大 15%TBSA（15%TBSA を超える場合には 2 回に分ける）						
塗布回数	最大 2 回（熱傷創 1 ヵ所当たり）						
壊死組織除去が不完全の場合の 2 回目塗布の条件	壊死組織除去面積割合 50%以上	壊死組織除去面積割合 50%以上	なし[*3]	壊死組織除去面積割合 65%以下	なし[*3]	壊死組織除去面積割合 65%以下	なし[*3]

*1: 15 歳未満の被験者では、成人の%TBSA に相当する面積（1%TBSA = 180 cm^2）を使用した。
15 歳以上と 15 歳未満で用量は同一である
*2: 被験者の熱傷面積が 15%TBSA を超える試験で最大塗布面積を設定した
*3: 壊死組織除去面積割合の条件は設定していないが、治療上必要な場合には、治験責任（分担）医師の判断で 2 回目塗布を可能とした

2. 標準治療

MW2010-03-02 試験、MW2004-11-02 試験、MW2002-04-01 試験及び MW2005-10-05 試験では、対照として標準治療群を設定した。標準治療は、各実施医療機関の通常診療で実施している外科的壊死組織除去（tangential excison、minor excision、avulsion 又は Versaget™ 等）又は非外科的壊死組織除去（外用薬、被覆材等）で構成され、被験者の状態や熱傷創の特性等に応じて治験責任（分担）医師の判断で選択した。標準治療の方法を可能な限り標準化するため、これらの壊死組織除去の種類や手法を各試験の治験実施計画書に明記した。

3. 混合用ゲル

MW2010-03-02 試験、MW2002-04-01 試験及び MW2005-10-05 試験では、対照として媒体である混合用ゲル群を設定した。目的は、KMW-1 の有効性を混合用ゲルと比較すること、及び MW2002-04-01 試験では混合用ゲルが創傷治癒に悪影響を及ぼさないことを確認することであった。用法・用量及び塗布方法は、各試験の KMW-1 製剤群と同様とした。

1.4 実施した処置

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、MW2002-04-01 試験の KMW-1 製剤群で標準治療群と比較して発現割合の高かった有害事象（疼痛、発熱及び創傷感染）を予防する安全性上の目的で、KMW-1 製剤群で是正措置（非外科的処置で一般的に行われる広範囲の被覆材交換等と同様の疼痛管理や、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）を実施した。MW2010-03-02 試験及び MW2005-10-05 試験では、KMW-1 製剤群と同様に混合用ゲル群でも是正措置を実施した。

1.5 試験期間

すべての臨床試験で、スクリーニング期、試験治療期、壊死組織除去完了後のフォローアップ期を設定した。各試験の主な評価時点を Table 7 に示す。壊死組織除去完了後のフォローアップ期は、治療群に関わらず一般的な熱傷治療の方法に沿って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 試験では、安全性として長期の整容性、機能性及び QOL も評価した。フォローアップ期間は、KMW-1-02 試験、MW2004-11-02 試験、MW2001-10-03 試験及び MW2002-04-01 試験で創閉鎖後 3 ヵ月まで、MW2010-03-02 試験で創閉鎖後 24 ヵ月まで（有効性は創閉鎖後 3 ヵ月までの成績を用いて評価した）とした。安全性を主に検討した MW2005-10-05 試験、並びに安全性及び薬物動態を主に検討した MW2008-09-03 試験では創閉鎖後 1 ヵ月までとした。

Table 7　各試験の評価時点

試験番号（地域）	スクリーニング期	試験治療期	壊死組織除去完了後のフォローアップ期	
		壊死組織除去の評価[*1]（試験治療）	創閉鎖の評価	創閉鎖後[*2]の評価（創閉鎖維持等の評価）
KMW-1-02（国内）	スクリーニング日	試験治療後（KMW-1 製剤）	創閉鎖まで週 1 回	創閉鎖後 1 ヵ月 創閉鎖後 3 ヵ月
MW2010-03-02（海外）	スクリーニング日	試験治療後（KMW-1 製剤、混合用ゲル、標準治療）	創閉鎖まで週 1 回	創閉鎖後 1 ヵ月 創閉鎖後 3 ヵ月 創閉鎖後 6 ヵ月 創閉鎖後 12 ヵ月 創閉鎖後 18 ヵ月 創閉鎖後 24 ヵ月
MW2004-11-02（海外）	スクリーニング日	試験治療後（KMW-1 製剤、標準治療）	創閉鎖まで週 1 回	創閉鎖後 1 ヵ月 創閉鎖後 2 ヵ月 創閉鎖後 3 ヵ月
MW2001-10-03（海外）	スクリーニング日	試験治療後（KMW-1 製剤）	創閉鎖まで週 1 回	創閉鎖後 1 ヵ月 創閉鎖後 2 ヵ月 創閉鎖後 3 ヵ月
MW2002-04-01（海外）	スクリーニング日	試験治療後（KMW-1 製剤、混合用ゲル、標準治療）	創閉鎖まで週 1 回	創閉鎖後 1 ヵ月 創閉鎖後 2 ヵ月 創閉鎖後 3 ヵ月
MW2005-10-05（海外）	スクリーニング日	試験治療後（KMW-1 製剤、混合用ゲル、標準治療）	創閉鎖まで週 1 回	創閉鎖後 1 ヵ月
MW2008-09-03（海外）	スクリーニング日	試験治療後（KMW-1 製剤）	創閉鎖まで週 1 回	創閉鎖後 1 ヵ月

*1: 壊死組織除去の評価は、KMW-1 製剤及び混合用ゲルでは治験薬投与後の浸漬終了直後、標準治療では外科的壊死組織除去又は非外科的壊死組織除去による壊死組織除去完了後に実施した
*2: 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）とした評価時点を記載した

1.6 有効性評価項目

評価資料とした KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験で設定した有効性評価項目を Table 8 に示す。参考資料とした試験の有効性評価項目を Table 9 に示す。

Table 8 評価資料とした試験の有効性評価項目

評価項目（種類・項目名）		KMW-1-02（国内）	MW2010-03-02[*1]（海外）
壊死組織除去	壊死組織が完全除去された被験者の割合	◎	◎
	壊死組織除去面積割合	○	-
	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	外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合	○	○
	外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合	○	(○)
	外科的壊死組織除去を実施した対象創の面積割合	○	△
自家移植	自家移植を実施した被験者の割合	○	△[*2]
	自家移植を実施した対象創の割合	○	△[*2]
	自家移植を実施した対象創の面積割合	○	-
出血量	出血量	△	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目、()：補助的解析、-：設定していない
*1: 主要評価項目は混合用ゲル群、副次評価項目は標準治療群を比較対照とした
*2: 自家移植を実施する必要がなかった被験者及び対象創の割合を評価した

Table 9 参考資料とした試験の有効性評価項目

試験番号（地域）	主要評価項目	副次評価項目
MW2004-11-02（海外）	1) 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[*1] 2) 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[*1]	1) 最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創及び面積の割合 2) 完全閉鎖までの期間 3) 壊死組織の除去を達成するまでの期間 4) 出血量
MW2001-10-03（海外）	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	1) 壊死組織を除去した面積の割合 2) 壊死組織除去の実施回数
MW2002-04-01（海外）	完全閉鎖（自然治癒又は植皮生着）までの期間	1) 創閉鎖（95%を超える上皮化）までの期間 2) 外科的に切除した熱傷創の割合 3) 移植した創傷面積の割合
MW2005-10-05（海外）	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及び副次評価項目は設定していない 有効性の探索的評価項目として以下を設定した ・受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間 ・壊死組織を除去した面積の割合 ・壊死組織の除去が完了するまでの期間 ・自家移植した対象創の面積の割合 ・完全閉鎖までの期間 ・退院までの期間	
MW2008-09-03（海外）	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及び副次評価項目は設定していない 有効性の探索的評価項目として以下を設定した ・壊死組織の除去を達成するまでの期間 ・外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合 ・自家移植した対象創及び面積の割合	

*1: III 度熱傷又は III 度熱傷が含まれる対象創は、解析から除外した

各試験の有効性評価項目について以下に記述した。

海外第 II 相用量設定試験（MW2001-10-03 試験）では、創傷治癒への効果を評価するため、主要評価項目に「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）では、創傷治癒への効果を評価するため、主要評価項目に「完全閉鎖（自然治癒又は植皮生着）までの期間」を設定した。海外第 II 相探索的試験（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は設定していない。海外第 III 相検証的試験（MW2004-11-02 試験）では、[redacted]により、共主要評価項目に「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、治療として原則自家移植が選択される 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 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）では[redacted]に基づき、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、主要評価項目に「壊死組織が完全除去された被験者の割合」を設定した。国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）の結果、海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）と同様、主要評価項目に「壊死組織が完全除去された被験者の割合」を設定することで独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と合意した。

なお、海外第 II 相用量設定試験（MW2001-10-03 試験）及び海外第 II 相探索的試験（MW2002-04-01 試験）で主要評価項目に設定した熱傷創閉鎖までの期間は、海外第 III 相検証的試験（MW2004-11-02 試験）では有効性の副次評価項目に、海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）では[redacted]（相談者：MediWound 社）、安全性評価項目に設定した。国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）では、海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）に準じて安全性評価項目に設定した。

1.7　有効性評価項目の指標

本項では、評価資料とした KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の有効性評価項目の指標について記述する。KMW-1 製剤の主な有効性は、2 試験共通の主要評価項目「壊死組織が完全除去された被験者の割合」で評価し、MW2010-03-02 試験では混合用ゲル群と比較した。KMW-1-02 試験では、副次評価項目として「壊死組織除去面積割合」や Table 8 及び Table 9 に示す海外臨床試験と同様の項目を設定した。MW2010-03-02 試験では、副次評価項目として「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」を設定し、標準治療群と比較した。

1. 壊死組織が完全除去された被験者の割合（壊死組織除去面積割合）

壊死組織が完全除去された被験者の割合は、すべての対象創で壊死組織が完全除去された被験者の割合とし、KMW-1 製剤の薬理作用（タンパク質分解酵素による壊死組織除去）を直接的に評価する指標として設定した。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[1)]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。評価時点は、KMW-1 製剤又は混合用ゲル除去後の浸漬終了時とし、同一の対象創に 2 回投与した場合は 2 回目の浸漬終了後の結果で評価した。壊死組織除去面積割合は、対象創の面積に対する除去された壊死組織の面積の割合（%）とした。壊死組織の完全除去の評価は、一般的な熱傷治療で創閉鎖に向けた治療に進む際、壊死組織の有無を判断するために行われる目視による評価を採用した。なお、国内外ともに壊死組織除去評価の客観的手法はこれまでに確立されておらず、熱傷創面の状態を色調や性状により視覚的に判断していることから、臨床現場で標準的に行われている目視による評価は適切であると考えた。評価者は、KMW-1-02 試験では治験責任（分担）医師、MW2010-03-02 試験では盲検化した医療専門家（実施医療機関内で可能な限り同一の評価者）とし、治験依頼者が作成した「壊死組織除去評価に関する補助資料」（KMW-1-02 試験）又は治験実施計画書（MW2010-03-02 試験）に基づいて評価した。

2. 壊死組織が完全除去されるまでの期間

熱傷創に残存した壊死組織には病態悪化や感染症のリスクがあるため、受傷後は可能な限り早期に壊死組織を除去する必要がある。早期の壊死組織除去が可能であることを評価するため、壊死組織が完全除去されるまでの期間を設定した。

3. 外科的壊死組織除去を実施した被験者及び対象創の割合

外科的壊死組織除去は、熱傷による侵襲が加わった生体に行う手術であり、切除された皮膚のうち正常組織が 41.2%を占め[2)]、多量の術中出血を伴う[3)]ことから熱傷患者にとって負担が大きい。外科的壊死組織除去実施の回避による患者負担の軽減を評価するために、壊死組織除去完了までに外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合及び対象創の割合を設定した。壊死組織除去完了は、すべての対象創で壊死組織が完全除去された状態とした。

4. 外科的壊死組織除去を実施した対象創の面積割合

「3. 外科的壊死組織除去を実施した被験者及び対象創の割合」と同様の理由で設定し、対象創の面積に対する外科的壊死組織除去を実施した面積の割合（%）を評価した。

5. 自家移植を実施した被験者及び対象創の割合

ブタ熱傷モデルを用いた組織学的評価では、KMW-1 製剤が健常皮膚や熱傷を受けていない壊死組織下層の真皮に構造的な損傷を与えることなく壊死組織のみを選択的に除去することが確認されている（2.6.2.2）。KMW-1 製剤による選択的な壊死組織除去後、温存された創傷床の正常組織は上皮化による自然治癒が望めることから、自家移植実施の回避による患者負担の軽減を評価するために、自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合を設定した。なお、III 度熱傷の治療では原則自家移植が必要となることから、KMW-1-02 試験では、III 度熱傷を含まない深達性 II 度熱傷を対象とした割合も評価した。

6. 自家移植を実施した対象創の面積割合

「5. 自家移植を実施した被験者及び対象創の割合」と同様の理由で設定し、対象創の面積に対する自家移植を実施した面積の割合（%）を評価した。

7. 出血量

FDA ガイダンス [4)] では壊死組織除去に関する評価項目として出血量を推奨しており、出血量減少による患者負担の軽減を評価するために設定した。壊死組織除去処置前後のヘモグロビン値と輸血量を用いた以下の計算式により出血量を評価した。

出血量 = 推定血液量（70 mL/kg）× 体重（kg）×［(ヘモグロビン$_{前}$ - ヘモグロビン$_{後}$）/（ヘモグロビン$_{前}$ + ヘモグロビン$_{後}$）/ 2］+ 全血製剤（mL）+ 5/3 赤血球製剤（mL）

1.8 統計解析

本項では、評価資料とした KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の統計解析について記載した。参考資料とした試験の統計解析は 2.7.6 項に記載した。

1. 解析対象集団

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「壊死組織が完全除去された被験者の割合」の解析では、主要評価項目に欠測がある被験者を除く計画とした。FAS は、登録された被験者から重大な GCP の不遵守があった被験者、治験薬を投与していない被験者及び治験薬投与終了時の有効性評価項目のデータが全くない被験者を除外した集団と定義した。

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。

2. 統計解析方法

(1) KMW-1-02 試験

統計解析方法として、割合（%）の信頼区間の算出にはスコア検定に基づく方法（Wilson スコア信頼区間：連続補正なし）を用いた。信頼区間の信頼係数は両側 95%とした。

主要評価項目の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、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%信頼区間の下限値が 20%を上回った場合に有効性が示されたと定義した（設定根拠は 1.9 項参照）。2 回目の投与を実施した場合には、2 回目の投与後の結果を解析に用いた。副次評価項目の「壊死組織除去面積割合」、「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」及び「自家移植を実施した対象創の面積割合」は、基本統計量を算出した。「壊死組織が完全除去されるまでの期間」は、Kaplan-Meier 曲線により中央値を算出し、基本統計量も算出した。「壊死組織除去完了までに外科的壊死組織除去を実施した対象創及び被験者の割合」及び「壊死組織除去完了までに自家移植を実施した対象創及び被験者の割合」はそれぞれの割合を算出した。

(2) MW2010-03-02 試験

本試験は有効性を評価した 1 段階目（創閉鎖後 3 ヵ月）の結果を用いた。主要評価項目及び副次評価項目では階層的な検定手順を実施した。各評価項目では、主解析に加え、補助的解析及び感度解析を実施した（補助的解析及び感度解析の詳細：2.7.6.4）。統計解析検定は、両側、有意水準 5%で解釈し、信頼区間の信頼係数は 95%とした。

主要評価項目の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」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。副次評価項目の「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」は、2 値変数（実施／未実施）に基づくロジスティック回帰モデルを用いて KMW-1 製剤群と標準治療群を比較した。検定は Wald Chi-Square 検定を行った。「壊死組織が完全除去されるまでの期間」は、Kaplan-Meier 曲線により中央値及び 95%信頼区間を算出し、Cox 回帰モデルを用いて KMW-1 製剤群と標準治療群を比較した。比例ハザード性は、ランダム化からの時間と治療群との交互作用を表す変数を治療群、全対象創の深度、被験者当たりの合計%TBSA、施設群及び対象創数と共に Cox 回帰モデルにより確認した。このモデルの時間-治療の交互作用の係数が有意であった場合に、治療群間を比較するために一般化 Wilcoxon-Gehan 検定を行った。「出血量」は、基本統計量を算出し、Shapiro-Wilk 検定により KMW-1 製剤群と標準治療群のデータの正規性を確認した。正規性の仮説が棄却されなかった場合は t 検定を行い、棄却された場合には Wilcoxon 検定を行った。

1.9 有効性を評価した第 III 相試験の比較

深達性 II 度又は III 度の熱傷患者に対する 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。本項では、KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の試験方法を比較し、その概略を Table 10 に示す。

Table 10 KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較

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	
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）	
選択・除外基準	3.1.1 項参照	
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の 3 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
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 ヵ月の結果を用いた）

海外で実施した MW2010-03-02 試験は標準治療及び混合用ゲルを対照とし、評価者盲検により評価した。一方国内では、熱傷、化学熱傷、凍傷、電撃傷の入院患者数は年間で計5835 名、そのうち外科的壊死組織除去を施行したのは 1898 件（2018 年度の診断群分類包括評価の調査[5)]）であり対象となる患者数が限られる。そのため、国内で実施した KMW-1-02 試験は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。また、[redacted]が[redacted]であることも考慮すると[redacted]である。そのため、[redacted]しなくても[redacted]は可能と考えた。非盲検としたことについて、[redacted]では[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。

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（患者及び熱傷創）及び主要評価項目を MW2010-03-02 試験と同様とし、機構との合意の下、有効性の主要評価項目の解析に関して達成すべき目標を以下のとおり設定した。

［主要評価項目の解析］

KMW-1-02 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、MW2004-11-02 試験の KMW-1 製剤群で 59.5%（95%CI：48% - 70%）、MW2002-04-01 試験の混合用ゲル群で 0%（95%CI：0% - 10%）であった。このことから、国内での KMW-1 製剤による「壊死組織が完全除去された被験者の割合」を MW2004-11-02 試験同様 59.5%と想定し、95%信頼区間の下限値が 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）を上回った場合に本剤の有効性が示されたと定義した。

副次評価項目に関しても主要評価項目と同様の理由で、非盲検としたことによる評価のバイアスは小さく、適切な評価が可能と考えた。また、国内外で熱傷の診断基準及び治療環境が類似していることから、KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の対象及び評価項目を同様にすることで、2 試験の結果を比較することが可能と考えた。

2. 個々の試験結果の要約

有効性を評価した全試験の結果の一覧表を Table 55 に示す。本項では、評価資料の 2 試験（KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験）について、主な有効性の結果を要約した。

1. 国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）：資料番号：5.3.5.2-1

3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する日本人患者を対象とした非対照、非盲検の多施設共同試験により、KMW-1 製剤の有効性、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。ただし、対面助言での機構の助言に基づき、1 名のデータが有効性及び安全性の評価に及ぼす影響が大きいことから、目標被験者数に関わらず、可能な限り多くの被験者を組み入れた。また、15 歳未満の小児被験者の安全性を考慮し、15 歳以上の被験者（ステージ 1）、全年齢の被験者（ステージ 2）の順に組み入れる計画とした。ステージ 1（15 歳以上の被験者対象）で治験薬を投与した 10 名の被験者の投与開始後 7 日までの安全性情報を検討した結果、有害事象は 10 名中 7 名に認められ、すべて非重篤かつ軽度又は中等度の事象であり、副作用はなかった。有害事象による中止はなかった。15 歳未満の被験者の組入れを医学専門家と協議した結果、すべての有害事象は通常診療で想定される範囲の事象で、特に懸念される有害事象はないと考えられたため、治験依頼者はステージ 2（全年齢の被験者対象）の開始を決定した。ステージ 2 開始後、15 歳以上の目標被験者数を達成した。一方、15 歳未満の患者は比較的軽度で深度が浅い熱傷が多く、選択基準に合致しない患者が大半を占めた等の理由から、治験実施期間を延長したものの目標被験者数（6 名以上）の達成が困難と予測された。この状況を受け、15 歳未満の被験者登録に関して機構と事前面談を実施した。相談結果に基づき、15 歳以上の目標被験者数（30 名以上）を達成していたこと及び小児への投与実績（3 名）があったことから、治験実施期間を 6 ヵ月延長した後の最終登録日で被験者登録を終了した（15 歳以上 32 名、15 歳未満 3 名）。

登録したすべての被験者 35 名（15 歳以上：32 名、15 歳未満：3 名）を FAS とし、FAS を主たる解析対象集団とした。主要評価項目の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」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である 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）を上回ったことから、KMW-1 製剤の壊死組織除去効果が示された。15 歳未満の被験者では、すべての被験者で壊死組織の完全除去が達成された。副次評価項目「壊死組織除去面積割合」（対象創ごと）の平均値は 97.1%で、主要評価項目を支持する結果であった。「標準治療を含めた壊死組織除去により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、登録時点から 1.0 日、受傷時点から 3.0 日であった。「壊死組織除去完了までに外科的壊死組織除去を実施した対象創及び被験者の割合」は 5.7%（4/70 ヵ所）及び 5.7%（2/35 名）であった。外科的壊死組織除去が一般的に実施される手法であり、早期に行われる場合でも受傷から 5～7 日以内に実施されていること [6)] を考慮すると、KMW-1 製剤を投与することで受傷後早期の壊死組織除去が可能であり、外科的壊死組織除去の実施を減少させることが示唆された。

2. 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）：資料番号：5.3.5.1-1

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 製剤の有効性を検証し、安全性を検討した。

ランダム化した被験者 175 名（KMW-1 製剤群 75 名、標準治療群 75 名、混合用ゲル群 25 名）を FAS とし、FAS を主たる解析対象集団とした。主要評価項目（KMW-1 製剤群対混合用ゲル群）の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」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 製剤の壊死組織除去効果が検証された。副次評価項目（KMW-1 製剤群対標準治療群）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）。「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（一般化 Wilcoxon-Gehan 検定：p 値 ＜0.0001）。「出血量」の平均値±標準偏差は KMW-1 製剤群 14.17 ± 512.40 mL、標準治療群 814.51 ± 1020.32 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）。副次評価項目の結果から、KMW-1 製剤は標準治療群と比較して壊死組織除去完了までの期間を短縮させるとともに、外科的壊死組織除去の実施及び出血量を減少させることが示された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

本項では、評価資料とした KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の主たる有効性解析対象集団について記載した。参考資料とした試験の試験対象集団は 2.7.6 項に記載した。

3.1.1 対象の選択基準

KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の主な組入れ基準を Table 11 に、主な除外基準を Table 12 に示す。いずれの試験も深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象とし、熱傷の受傷原因、重症度（熱傷面積及び深度）及び対象創の定義は同一であった。年齢は、KMW-1-02 試験では 0 歳以上、MW2010-03-02 試験では 18 歳以上を対象とした。

Table 11 主な組入れ基準

試験番号	KMW-1-02	MW2010-03-02[*1]
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	
熱傷深度・面積（被験者）	深達性 II 度又は III 度熱傷：3%TBSA 以上	
	浅達性 II 度、深達性 II 度又は III 度熱傷：30%TBSA 以下	
熱傷深度・面積（対象創[*2]）	深達性 II 度又は III 度熱傷：0.5%TBSA 以上 浅達性 II 度、深達性 II 度又は III 度熱傷：15%TBSA 以下の熱傷創	
	深達性 II 度又は III 度熱傷と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	
	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

*1: MW2010-03-02 試験では試験途中で治験実施計画書を以下のとおり改訂した（11 版）
・年齢の上限（70 歳）を削除
・最大塗布面積を 15%TBSA から 30%TBSA に変更
・受傷から同意取得までの時間を 48 時間以内から 84 時間以内に変更
*2: MW2010-03-02 試験では、組入れ基準及び対象創の定義として規定した

Table 12 主な除外基準

試験番号	KMW-1-02	MW2010-03-02
疾患・症状	電撃傷、化学熱傷	
	設定していない	改変 Baux 指数[*1]>= 80
	設定していない	ASA 分類 > 2
	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	
	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がある、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
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
	免疫抑制剤又は全身性ステロイド	全身性ステロイド

*1: 熱傷面積、年齢及び気道損傷の有無に基づいて計算
［年齢 ＋%TBSA＋17 ×（「気道損傷あり」＝1、「気道損傷なし」＝0）］

3.1.2 被験者の内訳

KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の被験者の内訳を Table 13 に示す。KMW-1-02 試験では、登録したすべての被験者 35 名を FAS とした。MW2010-03-02 試験では、ランダム化したすべての被験者 175 名（KMW-1 製剤群 75 名、標準治療群 75 名、混合用ゲル群 25 名）を FAS とした。

Table 13 被験者の内訳

試験番号	KMW-1-02	MW2010-03-02		
治療群	KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群
登録[*1]した被験者	35	75	75	25
試験治療を受けた被験者	35	77[*2]	68	24
FAS	35	75	75	25
PPS	34	74	67	22

*1: MW2010-03-02 試験ではランダム化した被験者とした
*2: FAS のうち、標準治療に割り当てられた 2 名の被験者は、実際には KMW-1 製剤が投与された
Source: 5.3.5.2-1 図 10.1-1、図 11.1-1 より改変
5.3.5.1-1 Table 5、Table 16.2.1.1 より改変

3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

1. KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験

FAS での人口統計学的特性を Table 14 に、他の基準値の特性として被験者ごとの熱傷の記述を Table 15 に示す。また、FAS での熱傷創及び対象創ごとの熱傷の記述を Table 16 に示す。

KMW-1-02 試験では、性別は男性が 60.0%（21/35 名）、年齢の中央値は 63.0 歳（1～93 歳）であった。小児（15 歳未満）の割合は 8.6%（3/35 名）、高齢者（65 歳以上）の割合は 45.7%（16/35 名）であった。受傷原因は火災／火炎（62.9%、22/35 名）が最も多く、続いて熱性液体（34.3%、12/35 名）が多かった。被験者ごとの熱傷創及び対象創の合計面積の平均値はそれぞれ 10.50%TBSA 及び 8.23%TBSA であり、被験者ごとの対象創数の平均値は 2.0 ヵ所であった。熱傷創の熱傷面積別の被験者割合（15%TBSA 以下／15%TBSA 超の順に）は、それぞれ 82.9%（29/35 名）、17.1%（6/35 名）であった。被験者ごとの熱傷深度別の対象創面積の平均値は、浅達性 II 度熱傷 0.47%TBSA、深達性 II 度熱傷 5.75%TBSA、III 度熱傷 2.01%TBSA であった。対象創の熱傷深度別の被験者割合は、すべて深達性 II 度熱傷（57.1%、20/35 名）が最も多く、続いて深達性 II 度及び III 度熱傷の混合（40.0%、14/35 名）が多かった。

MW2010-03-02 試験では、性別、年齢、BMI 及び人種はすべての治療群間で類似していた。性別は男性が 60.00%～78.67%、年齢の中央値は 37.00～39.00 歳であった。人種では白人が最も多かった。高齢者（65 歳以上）の割合は 8.00%～16.00%であった。受傷原因は火災／火炎（58.67%～84.00%）が最も多く、続いて熱性液体（8.00%～29.33%）が多かった。被験者ごとの熱傷創の合計面積の平均値は 8.34～8.97%TBSA、被験者ごとの対象創の合計面積の平均値は 5.91～6.53%TBSA、被験者ごとの対象創数の平均値は 1.71～1.72 ヵ所であり、いずれも治療群間で類似していた。熱傷創の熱傷面積別の被験者割合（15%TBSA 以下／15%TBSA 超の順に）は、それぞれ 89.33%～96.00%、4.00%～10.67%であった。被験者ごとの熱傷深度別の対象創面積の平均値は、いずれの群も深達性 II 度熱傷が最も大きかった。対象創の熱傷深度別の被験者割合は、深達性 II 度熱傷と深達性 II 度及び III 度熱傷の混合が多く、この傾向は治療群間で類似していた。

Table 14　人口統計学的特性（FAS）

試験番号		KMW-1-02	MW2010-03-02			
治療群		KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群	合計
被験者数		35	75	75	25	175
性別	男性	21（60.0）	49（65.33）	59（78.67）	15（60.00）	123（70.29）
n, (%)	女性	14（40.0）	26（34.67）	16（21.33）	10（40.00）	52（29.71）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	52.6 ± 26.33	41.28 ± 15.03	40.91 ± 15.16	40.68 ± 17.30	41.03 ± 15.33
	中央値	63.0	39.00	38.00	37.00	39.00
	最小値、最大値	1, 93	18.00, 75.00	18.00, 72.00	18.00, 70.00	18.00, 75.00
小児・非小児	< 15 歳	3（8.6）	-	-	-	-
区分 n, (%)	15 歳[*1] <=	32（91.4）	75（100）	75（100）	25（100）	175（100）
高齢者・非高	65 歳 <=	16（45.7）	6（8.00）	6（8.00）	4（16.00）	16（9.14）
齢者区分 n, (%)	< 65 歳	19（54.3）	69（92.00）	69（92.00）	21（84.00）	159（90.86）
民族	ヒスパニック系又はラテン系	0（0.0）	14（18.67）	8（10.67）	8（32.00）	30（17.14）
n, (%)	ヒスパニック系又はラテン系以外	35（100.0）	61（81.33）	67（89.33）	17（68.00）	145（82.86）
人種	アジア人	35（100.0）	1（1.33）	1（1.33）	0（0.00）	2（1.14）
n, (%)	黒人／アフリカ系アメリカ人	0（0.0）	8（10.67）	13（17.33）	3（12.00）	24（13.71）
	白人	0（0.0）	61（81.33）	59（78.67）	21（84.00）	141（80.57）
	その他	0（0.0）	5（6.67）	2（2.67）	1（4.00）	8（4.57）
身長（cm）	平均値±標準偏差	154.2 ± 21.31	172.31 ± 9.01	174.51 ± 8.77	174.20 ± 9.73	173.53 ± 9.02
	中央値	159.0	174.00	175.00	171.00	175.00
	最小値、最大値	77, 178	152.00, 190.00	152.00, 200.00	160.00, 195.60	152.00, 200.00
体重（kg）	平均値±標準偏差	55.9 ± 16.72	82.53 ± 17.16	80.92 ± 15.14	81.75 ± 12.66	81.73 ± 15.67
	中央値	58.0	82.60	79.80	81.90	82.00
	最小値、最大値	8, 93	48.00, 132.20	53.10, 136.90	50.00, 107.90	48.00, 136.90
BMI	平均値±標準偏差	22.63 ± 4.157	27.64 ± 4.90	26.56 ± 4.42	27.02 ± 4.38	27.09 ± 4.63
（kg/m^2）	中央値	23.04	27.70	26.00	26.60	26.50
	最小値、最大値	13.5, 33.3	18.70, 40.60	18.70, 37.90	19.50, 34.80	18.70, 40.60
受傷原因	火災／火炎	22（62.9）	44（58.67）	44（58.67）	21（84.00）	109（62.29）
n, (%)	熱性液体	12（34.3）	22（29.33）	18（24.00）	2（8.00）	42（24.00）
	接触	1（2.9）	8（10.67）	12（16.00）	2（8.00）	22（12.57）
	混合	0（0.0）	1（1.33）	1（1.33）	0（0.00）	2（1.14）

-: 15 歳未満は対象外とした
*1: MW2010-03-02 試験は 18 歳以上を対象とした
Source: 5.3.5.2-1 表 14.1-1F より改変
5.3.5.1-1 Table 14.1.2、Table 14.1.15 より改変
5.3.5.3-1 Table 3.1、Table 3.6 より改変

Table 15　被験者ごとの熱傷の記述（FAS）

試験番号			KMW-1-02	MW2010-03-02			
治療群			KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群	合計
被験者数			35	75	75	25	175
熱傷創	熱傷面積別 n, (%)	15%TBSA 以下	29（82.9）	67（89.33）	69（92.00）	24（96.00）	160（91.43）
		15%TBSA 超	6（17.1）	8（10.67）	6（8.00）	1（4.00）	15（8.57）
	合計面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	10.50 ± 5.426	8.97 ± 5.18	8.34 ± 4.24	8.93 ± 3.63	8.70 ± 4.58
		中央値	10.30	8.00	7.50	8.50	8.00
		最小値、最大値	3.0, 23.0	3.00, 29.00	3.00, 19.50	3.25, 18.00	3.00, 29.00
対象創	被験者ごとの対象創数		2.0	1.71	1.72	1.72	1.71
	対象創数（ヵ所）／被験者数		（70/35）	（128/75）	（129/75）	（43/25）	（300/175）
	熱傷深度別 n, (%)	深達性 II 度	20（57.1）	34（45.33）	36（48.00）	12（48.00）	82（46.86）
		III 度	1（2.9）	2（2.67）	4（5.33）	1（4.00）	7（4.00）
		混合	14（40.0）	39（52.00）	35（46.67）	12（48.00）	86（49.14）
	合計面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	8.23 ± 3.942	6.28 ± 3.68	5.91 ± 3.06	6.53 ± 3.60	6.16 ± 3.40
		中央値	8.00	5.00	5.00	6.50	5.00
		最小値、最大値	2.0, 16.0	1.00, 21.10	2.00, 14.50	1.50, 18.00	1.00, 21.10
	浅達性 II 度熱傷（%TBSA）	平均値±標準偏差	0.47 ± 1.003	0.83 ± 1.26	0.90 ± 1.40	1.53 ± 2.17	0.96 ± 1.49
		中央値	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00
		最小値、最大値	0.0, 4.0	0.00, 6.00	0.00, 6.00	0.00, 7.00	0.00, 7.00
	深達性 II 度熱傷（%TBSA）	平均値±標準偏差	5.75 ± 3.035	3.83 ± 2.73	3.79 ± 2.52	3.56 ± 1.95	3.77 ± 2.53
		中央値	5.50	3.00	3.00	4.00	3.00
		最小値、最大値	0.0, 14.5	0.00, 13.60	0.00, 14.50	0.00, 7.00	0.00, 14.50
	III 度熱傷（%TBSA）	平均値±標準偏差	2.01 ± 2.729	1.62 ± 2.58	1.23 ± 1.70	1.44 ± 2.04	1.43 ± 2.16
		中央値	0.00	1.00	0.50	0.50	0.50
		最小値、最大値	0.0, 8.0	0.00, 13.50	0.00, 6.00	0.00, 8.00	0.00, 13.50

Source: 5.3.5.2-1 表 14.1-1F より改変
5.3.5.1-1 Table.10、Table 11、Table.14.1.30 より改変
5.3.5.3-1 Table 3.2、Table 3.3、Table 3.7 より改変

Table 16　熱傷創及び対象創ごとの熱傷の記述（FAS）

試験番号			KMW-1-02	MW2010-03-02			
治療群			KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群	合計
熱傷創数			124	258	293	83	634
熱傷創	浅達性 II 度熱傷（%TBSA）	平均値±標準偏差	0.65 ± 1.291	0.81 ± 1.28	0.77 ± 1.08	1.10 ± 1.36	0.83 ± 1.21
		中央値	0.10	0.29	0.50	0.50	0.50
		最小値、最大値	0.0, 11.0	0.00, 10.05	0.00, 6.00	0.00, 6.00	0.00, 10.05
	深達性 II 度熱傷（%TBSA）	平均値±標準偏差	1.73 ± 2.185	1.29 ± 1.71	1.05 ± 1.55	1.16 ± 1.52	1.16 ± 1.61
		中央値	1.00	0.50	0.25	0.50	0.50
		最小値、最大値	0.0, 10.0	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 7.00	0.00, 10.00
	III 度熱傷（%TBSA）	平均値±標準偏差	0.59 ± 1.547	0.51 ± 1.32	0.32 ± 0.89	0.43 ± 1.04	0.41 ± 1.10
		中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		最小値、最大値	0.0, 8.0	0.00, 13.00	0.00, 6.00	0.00, 5.00	0.00, 13.00
対象創数			70	128	129	43	300
対象創	浅達性 II 度熱傷（%TBSA）	平均値±標準偏差	0.23 ± 0.597	0.49 ± 0.85	0.52 ± 0.90	0.89 ± 1.33	0.56 ± 0.96
		中央値	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00
		最小値、最大値	0.0, 3.0	0.00, 3.20	0.00, 4.00	0.00, 6.00	0.00, 6.00
	深達性 II 度熱傷（%TBSA）	平均値±標準偏差	2.88 ± 2.095	2.24 ± 1.59	2.20 ± 1.70	2.07 ± 1.60	2.20 ± 1.63
		中央値	2.50	2.00	2.00	1.50	2.00
		最小値、最大値	0.0, 9.0	0.00, 9.00	0.00, 10.00	0.00, 7.00	0.00, 10.00
	III 度熱傷（%TBSA）	平均値±標準偏差	1.00 ± 1.841	0.95 ± 1.67	0.71 ± 1.23	0.84 ± 1.33	0.83 ± 1.45
		中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		最小値、最大値	0.0, 8.0	0.00, 13.00	0.00, 6.00	0.00, 5.00	0.00, 13.00

Source: 5.3.5.2-1 表 14.1-1F より改変
5.3.5.1-1 Table.9、Table 10 より改変
5.3.5.3-1 Table 3.4、Table 3.5 より改変

2. 人口統計学的及び他の基準値の特性の試験間の比較

人口統計学的特性を KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験で比較すると、いずれも男性が多かった。KMW-1-02 試験の被験者は MW2010-03-02 試験の被験者に比べて、体重、身長、BMI がいずれも低い傾向であった（KMW-1-02 試験は小児 3 名が含まれている）。また、KMW-1-02 試験では MW2010-03-02 試験と比較して高齢の被験者の割合が多く、年齢の中央値が高かった。受傷原因はいずれの試験も火災／火炎が最も多く、続いて熱性液体が多かった。

他の基準値の特性を KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験で比較すると、熱傷創の熱傷面積別（15%TBSA 以下／15%TBSA 超）の被験者割合では、いずれも 15%TBSA 以下が多く 8 割以上であった。被験者ごとの合計熱傷面積の平均値（KMW-1-02 試験、MW2010-03-02 試験の順に）は、熱傷創で 10.50%TBSA 及び 8.70%TBSA、対象創で 8.23%TBSA 及び 6.16%TBSA であった。被験者ごとでの熱傷深度別の対象創面積の平均値は、いずれも深達性 II 度熱傷が最も大きかった。対象創の熱傷深度別の被験者割合は、いずれも、深達性 II 度熱傷と深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合が多かった。

3.1.4 中止した被験者

KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の中止した被験者数と中止理由を Table 17 に示す。KMW-1-02 試験では、登録した 35 名の被験者のうち 27 名が治験観察期間（創閉鎖後 3 ヵ月まで）を終了し、中止した被験者は 8 名であった。中止理由は「追跡不能」が 6 名で最も多かった。

MW2010-03-02 試験では、ランダム化した 175 名（KMW-1 製剤群 75 名、標準治療群 75 名、混合用ゲル群 25 名）の被験者のうち 153 名が 1 段階目（急性期：創閉鎖後 3 ヵ月の評価時点）を完了し、1 段階目完了前に中止した被験者は 16 名（KMW-1 製剤群 8 名、標準治療群 7 名、混合用ゲル群 1 名）であった。134 名の被験者が 2 段階目（創閉鎖後 12 ヵ月の評価時点）を完了し、1 段階目完了後、2 段階目完了までに中止した被験者は 19 名（KMW-1 製剤群 11 名、標準治療群 5 名、混合用ゲル群 3 名）であった。89 名の被験者が 3 段階目（創閉鎖後 24 ヵ月の評価時点）を完了し、2 段階目完了後、3 段階目完了までに中止した被験者は 45 名（KMW-1 製剤群 13 名、標準治療群 22 名、混合用ゲル群 10 名）であった。中止理由はいずれの段階でも、KMW-1-02 試験と同様に「追跡不能」が最も多かった。

Table 17　中止した被験者数と中止理由

試験番号	KMW-1-02	MW2010-03-02		
治療群	KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群
登録[*1]した被験者	35	75	75	25
治療した被験者	35	77[*2]	68	24
1 段階目[*3]を完了した被験者	27（77.14）	67（89.33）	63（84.00）	23（92.00）
試験治療後 1 段階目[*3]完了前の中止	8（22.86）	8（10.67）	7（9.33）	1（4.00）
中止理由				
死亡	2（5.71）	1（1.33）	0（0.00）	0（0.00）
追跡不能	6（17.14）	6（8.00）	5（6.67）	1（4.00）
被験者都合	-	1（1.33）	2（2.67）	0（0.00）
2 段階目を完了した被験者	-	56（74.67）	58（77.33）	20（80.00）
1 段階目完了後、2 段階目完了前の中止	-	11（14.67）	5（6.67）	3（12.00）
中止理由				
死亡	-	1（1.33）	0（0.00）	0（0.00）
追跡不能	-	8（10.67）	5（6.67）	3（12.00）
被験者都合	-	2（2.67）	0（0.00）	0（0.00）
3 段階目を完了した被験者	-	43（57.33）	36（48.00）	10（40.00）
2 段階目完了後、3 段階目完了前の中止	-	13（17.33）	22（29.33）	10（40.00）
中止理由				
追跡不能	-	10（13.33）	17（22.67）	9（36.00）
被験者都合	-	1（1.33）	3（4.00）	0（0.00）
その他	-	2（2.67）	2（2.67）	1（4.00）

n（%）、登録又はランダム化した被験者数を分母として、すべての割合を算出した
-：該当せず
*1: MW2010-03-02 試験ではランダム化した被験者とした
*2: 標準治療群に割り当てられた 2 名の被験者は、実際には KMW-1 製剤による治療を受けた
*3: KMW-1-02 試験では治験観察期間（創閉鎖後 3 ヵ月まで）終了まで
Source: 5.3.5.2-1 図 10.1-1 より改変
5.3.5.1-6 Table.2 より改変

3.1.5　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異

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[7)]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 KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 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、KMW-1-02 試験で 10.5%TBSA（範囲：3.0～23.0%TBSA）、MW2010-03-02 試験で 8.70%TBSA（範囲：3.00～29.00%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、KMW-1 製剤の最大塗布面積は、臨床試験で実施した 30%TBSA 以下とすることを添付文書で規定する予定である。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[7)]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[8)]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。KMW-1-02 試験での性別は男性 60.0%、女性 40.0%であり、男性が多かった。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（62.9%）が最も多く、続いて熱性液体（34.3%）が多かった。MW2010-03-02 試験での性別は男性 70.29%、女性 29.71%であり、男性が多かった。平均年齢は 41.03 歳であった。高齢者（65 歳以上）の割合は 9.14%であった。受傷原因は火災／火炎（62.29%）が最も多く、続いて熱性液体（24.00%）が多かった。KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 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。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、評価資料とした KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験で、主要評価項目及び副次評価項目の結果を比較検討した。参考資料とした試験では、評価資料とした試験の主要評価項目に関連する項目の結果を比較検討した。

3.2.1 評価資料とした試験の比較

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）

(1) KMW-1-02 試験

壊死組織が完全除去された被験者の割合は、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 18）。

Table 18 壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS）

	壊死組織の完全除去、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) MW2010-03-02 試験

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と比較して統計学的に有意に高く（オッズ比：288.281、95%CI：35.549 - 13984.356、p 値：< 0.0001）、KMW-1 製剤の有効性が示された（Table 19）。

Table 19 壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS）

	壊死組織の完全除去、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

(3) KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較

KMW-1-02 試験及び 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-1-02 試験では KMW-1 製剤群 88.6%（31/35 名、95%CI：74.05 - 95.46）で、95%信頼区間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。MW2010-03-02 試験では、KMW-1 製剤群 93.33%（70/75 名）、混合用ゲル群 4.00%（1/25 名）であり、混合用ゲル群と比較して KMW-1 製剤群で統計学的に有意に高かった。2 試験の KMW-1 製剤群の結果は同程度であり、いずれの試験でも KMW-1 製剤の壊死組織除去効果が示された。

2. 壊死組織除去面積割合

(1) KMW-1-02 試験

対象創ごとの壊死組織除去面積割合の平均値は KMW-1 製剤群 97.1%であった（Table 20）。

Table 20 壊死組織除去面積割合（FAS）

	対象創数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
KMW-1 製剤群（N = 35）	70	97.1	5.75	70	95.0	100.0	100.0	100

Source: 5.3.5.2-1 表 14.2-2F より改変

(2) MW2010-03-02 試験

対象創ごとの壊死組織除去面積割合の平均値は KMW-1 製剤群 96.4%、標準治療群 99.6%、混合用ゲル群 10.5%であり、KMW-1 製剤群では混合用ゲル群より高く、標準治療群と同程度であった（Table 21）。

Table 21 壊死組織除去面積割合（FAS）

	対象創数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
KMW-1 製剤群（N = 75）	120	96.4	12.98	0	98.0	100.0	100.0	100
標準治療群（N = 75）	116	99.6	1.43	90	100.0	100.0	100.0	100
混合用ゲル群（N = 25）	41	10.5	21.36	0	0.0	0.0	10.0	95

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.6 より改変

(3) KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較

「壊死組織除去面積割合」の平均値は、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 97.1%、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群、標準治療群及び混合用ゲル群の順にそれぞれ、96.4%、99.6%、10.5%であった。KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 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 製剤群で標準治療群と同程度の壊死組織除去効果が示され、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、主要評価項目の結果が支持された。

3. 壊死組織が完全除去されるまでの期間

(1) KMW-1-02 試験

KMW-1 製剤投与後の標準治療を含めた、登録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 1.0 日、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 3.0 日であった（Table 22 及び Table 23）。

Table 22 登録から壊死組織が完全除去されるまでの期間（FAS）

	被験者数	中央値*1
標準治療を含めた壊死組織完全除去までの期間	35	1.0

KMW-1-02 試験の「登録」と MW2010-03-02 試験の「ランダム化」は同様の時点を示す
*1: Kaplan-Meier 曲線による中央値
Source: 5.3.5.2-1 表 14.2-3F より改変

Table 23 受傷から壊死組織が完全除去されるまでの期間（FAS）

	被験者数	中央値*1
標準治療を含めた壊死組織完全除去までの期間	35	3.0

*1: Kaplan-Meier 曲線による中央値
Source: 5.3.5.2-1 表 14.2-3F より改変

(2) MW2010-03-02 試験

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 推定値を Figure 1 に示す。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 日であった（Table 24）。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 日であった（Table 26）。いずれの結果も、治療群、全対象創の深度（すべての対象創が III 度熱傷、深達性 II 度熱傷と III 度熱傷の混合、すべての対象創が深達性 II 度熱傷）、被験者当たりの合計%TBSA、施設群、対象創数（1、2 又は 3 以上）で調整した一般化 Wilcoxon-Gehan 検定の結果、標準治療群に比べて KMW-1 製剤群では壊死組織の完全除去を達成するまでの期間が統計学的に有意に短かった（Table 25 及び Table 27）。

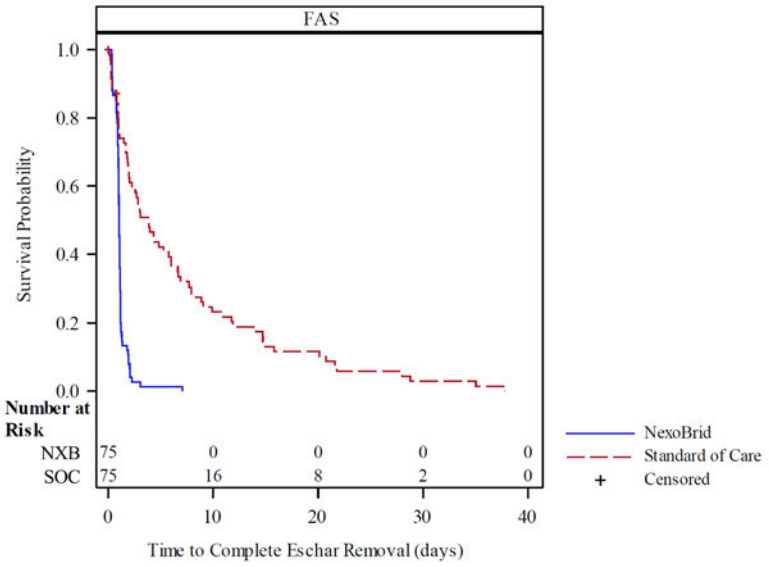


Figure 1　ランダム化から壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値（FAS）

用語：NXB 及び NexoBrid = KMW-1 製剤群、SOC 及び Standard of Care = 標準治療群
各被験者の対象創について、壊死組織が完全除去されるまでの期間はランダム化から壊死組織の完全除去までの期間と定義した。打ち切りはなかった
Source: 5.3.5.1-1 Figure 2 より改変

Table 24　ランダム化から壊死組織が完全除去されるまでの期間（FAS）

	中央値*1（日）	95%CI
KMW-1 製剤群 (N = 75)	1.0232	0.9827 - 1.0799
標準治療群 (N = 75)	3.8279	1.9872 - 5.9849

*1: Kaplan-Meier 曲線による中央値
Source: 5.3.5.1-1 Table 16 より改変

Table 25　ランダム化から壊死組織が完全除去されるまでの期間について：全対象創の深度、%TBSA、施設群及び対象創数で調整した一般化 Wilcoxon-Gehan 検定の結果（FAS）

	検定統計量	p 値
KMW-1 製剤群 対 標準治療群	23.1429	< 0.0001

Source: 5.3.5.1-1 Table 17 より改変

Table 26　受傷から壊死組織が完全除去されるまでの期間（FAS）

	中央値*1（日）	95%CI
KMW-1 製剤群 (N = 75)	2.6854	2.1458 - 2.9514
標準治療群 (N = 75)	4.8007	3.7306 - 6.8750

*1: Kaplan-Meier 曲線による中央値
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.15 より改変

Table 27　受傷から壊死組織が完全除去されるまでの期間について：全対象創の深度、%TBSA、施設群及び対象創数で調整した一般化 Wilcoxon-Gehan 検定の結果（FAS）

	検定統計量	p 値
KMW-1 製剤群 対 標準治療群	22.5446	< 0.0001

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.17 より改変

(3) KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較

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、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 1.0 日、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群の順にそれぞれ、1.02 日、3.83 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、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 3.0 日、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群の順にそれぞれ、2.69 日、4.80 日であった。KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群の期間は同程度であった。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。以上より、KMW-1 製剤では、標準治療と比較して受傷後早期に壊死組織の除去が可能であることが示された。

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

(1) KMW-1-02 試験

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は、KMW-1 製剤群 5.7%（2/35 名）及び 5.7%（4/70 ヵ所）であった（Table 28）。

Table 28　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（FAS）

	解析対象被験者の有する対象創の数	外科的壊死組織除去を実施した被験者数（%）	外科的壊死組織除去を実施した対象創数（%）
KMW-1 製剤群（N = 35）	70	2（5.7）	4（5.7）

Source: 5.3.5.2-1 表 14.2-4F より改変

(2) MW2010-03-02 試験

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 4.00%（3/75 名）及び標準治療群 72.00%（54/75 名）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも統計学的に有意に低かった（オッズ比：0.011、95%CI：0.003 - 0.044、p 値：< 0.0001）（Table 29）。外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 3.91%（5/128 ヵ所）及び標準治療群 69.77%（90/129 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも統計学的に有意に低かった（オッズ比：0.005、95%CI：0.001 - 0.024、p 値：< 0.0001）（Table 30）。

Table 29　外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（FAS）

	外科的壊死組織除去の実施、n (%)	オッズ比[*1]	両側 p 値	95%CI
KMW-1 製剤群 (N = 75)	3 (4.00)	0.011	< 0.0001	0.003 - 0.044
標準治療群 (N = 75)	54 (72.00)	-	-	-

Wald Chi-Square 検定による結果
ランダム化されたが治療を受けなかった標準治療群の 5 名の被験者を含む。統計解析計画書で詳述したとおり、これらの被験者の欠測値は、外科的切除を実施したものとして扱った
*1: モデル内の他の変数で調整した
Source: 5.3.5.1-1 Table 14 より改変

Table 30　外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合（FAS）

	外科的壊死組織除去の実施、n (%)	オッズ比[*1]	両側 p 値	95%CI
KMW-1 製剤群 (N = 128)	5 (3.91)	0.005	< 0.0001	0.001 - 0.024
標準治療群 (N = 129)	90 (69.77)	-	-	-

Wald Chi-Square 検定による結果
*1: モデル内の他の変数で調整した
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.2.14、Table 14.2.2.16 より改変

(3) KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較

外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 5.7%、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群の順にそれぞれ、4.00%、72.00%であった。外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合は、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 5.7%、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群の順にそれぞれ、3.91%、69.77%であった。KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群の割合はいずれも同程度であった。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及び対象創の割合が KMW-1 製剤群で統計学的に有意に低かった。以上より、KMW-1 製剤では、標準治療と比較して外科的壊死組織除去の実施を減少させることが示された。

5. 外科的壊死組織除去を実施した対象創の面積割合

(1) KMW-1-02 試験

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は、KMW-1 製剤群 3.68%であった（Table 31）。

Table 31　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（FAS）

	外科的壊死組織除去を実施した被験者数	平均値±標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
KMW-1 製剤群（N = 35）	2	3.68 ± 17.456	0.0	0.00	0.00	0.00	100.0

Source: 5.3.5.2-1 表 14.2-5F より改変

(2) MW2010-03-02 試験

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は、KMW-1 製剤群 3.66%、標準治療群 58.74%であり、KMW-1 製剤群では標準治療群より小さかった（Table 32）。

Table 32　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（FAS）

	N	欠測	平均値±標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
KMW-1 製剤群	75	0	3.66 ± 18.12	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
標準治療群	67	8	58.74 ± 47.33	0.00	0.00	80.00	100.00	175.00

Source: 5.3.5.1-1 Table 22 より改変

(3) KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較

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は、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 3.68%、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群の順にそれぞれ、3.66%、58.74%であった。KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 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。

6. 自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合

(1) KMW-1-02 試験

自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合は、KMW-1 製剤群 68.6%（24/35 名）及び 64.3%（45/70 ヵ所）であった（Table 33）。

Table 33 自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合（FAS）

	解析対象被験者数	解析対象被験者の有する対象創の数	自家移植を実施した対象創を有する被験者数（%）	自家移植を実施した対象創数（%）
KMW-1 製剤群	35	70	24（68.6）	45（64.3）

Source: 5.3.5.2-1 表 14.2-6F より改変

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、自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合を算出した（Table 34）。自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合は、KMW-1 製剤群 52.0%（13/25 名）及び 47.8%（22/46 ヵ所）であった。

Table 34 III 度熱傷を含まない対象創を有する被験者で自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合（FAS）

	III 度熱傷の領域を含まない対象創を有する被験者数	III 度熱傷の領域を含まない対象創の数	自家移植を実施した対象創を有する被験者数（%）	自家移植を実施した対象創数（%）
KMW-1 製剤群（N = 35）	25	46	13（52.0）	22（47.8）

Source: 5.3.5.2-1 表 14.2-6F より改変

(2) MW2010-03-02 試験

自家移植を実施した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 45.8%（33/72 名）、標準治療群 58.0%（40/69 名）であった。自家移植を実施した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 41.7%（50/120 ヵ所）、標準治療群 47.5%（57/120 ヵ所）であった（Table 35）。

Table 35 自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合（FAS）

	被験者数	被験者の有する対象創の数	自家移植を実施した対象創を有する被験者数（%）	自家移植を実施した対象創数（%）
KMW-1 製剤群（N = 75）	72	120	33（45.8）	50（41.7）
標準治療群（N = 75）	69	120	40（58.0）	57（47.5）

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.7 より改変

KMW-1-02 試験と同様に、III 度熱傷の領域を含まない対象創に限定したときの、自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合を算出した（Table 36）。自家移植を実施した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 19.0%（8/42 名）、標準治療群 32.4%（12/37 名）であった。自家移植を実施した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 16.9%（11/65 ヵ所）、標準治療群 23.8%（15/63 ヵ所）であった。

Table 36　III 度熱傷を含まない対象創を有する被験者で自家移植を実施した被験者の割合及び対象創の割合（FAS）

	III 度熱傷の領域を含まない対象創を有する被験者数	III 度熱傷の領域を含まない対象創の数	自家移植を実施した対象創を有する被験者数（%）	自家移植を実施した対象創数（%）
KMW-1 製剤群（N = 75）	42	65	8（19.0）	11（16.9）
標準治療群（N = 75）	37	63	12（32.4）	15（23.8）

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.7 より改変

(3) KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較

自家移植を実施した被験者の割合は、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 68.6%（24/35 名）、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群の順にそれぞれ、45.8%（33/72 名）、58.0%（40/69 名）であった。自家移植を実施した対象創の割合は、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 64.3%（45/70 ヵ所）、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群の順にそれぞれ、41.7%（50/120 ヵ所）、47.5%（57/120 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。また、III 度熱傷の領域を含まない対象創に限定したときの結果も同様であった。

7. 自家移植を実施した対象創の面積割合

(1) KMW-1-02 試験

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は、KMW-1 製剤群 55.8%であった（Table 37）。

Table 37　対象創ごとの自家移植を実施した対象創の面積割合（FAS）

	解析対象被験者の有する対象創の数	自家移植を実施した対象創数	平均値 ±標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
KMW-1 製剤群（N = 35）	70	45	55.8 ± 46.10	0	0.0	70.0	100.0	137

Source: 5.3.5.2-1 表 14.2-7F より改変

(2) MW2010-03-02 試験

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は、KMW-1 製剤群 33.3%、標準治療群 36.5%であった（Table 38）。

Table 38　対象創ごとの自家移植を実施した対象創の面積割合（FAS）

	被験者の有する対象創の数	自家移植を実施した対象創数	平均値 ±標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
KMW-1 製剤群（N = 75）	120	50	33.3 ± 51.20	0	0.0	0.0	73.3	200
標準治療群（N = 75）	120	57	36.5 ± 46.59	0	0.0	0.0	99.6	200

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.8 より改変

(3) KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較

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は、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 55.8%、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群の順にそれぞれ、33.3%、36.5%であった。2 試験の KMW-1 製剤群の値を比較すると、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。

8. 出血量

(1) KMW-1-02 試験

壊死組織除去による出血量は、KMW-1 製剤による壊死組織除去前後のヘモグロビン値及び輸血量（赤血球製剤及び全血製剤）を用いた計算式により算出した（Table 39）。出血量の平均値は、KMW-1 製剤群 155.7 mL であった。

Table 39　壊死組織除去による被験者レベルでの出血量の基本統計量（FAS）

出血量（mL）	被験者数	平均値±標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
KMW-1 製剤群（N = 35）	32	155.7 ± 499.87	-455	-115.0	84.7	329.1	2397

Source: 5.3.5.2-1 表 14.5-1F より改変

(2) MW2010-03-02 試験

壊死組織除去による出血量の結果を Table 40 に示す。欠測値の数は処置レベルの解析と比べて被験者レベルの解析が少なかったため、統計解析計画書に従い、被験者レベルの解析を主解析として選択した。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。出血量の平均値は、KMW-1 製剤群 14.17 mL 及び標準治療群 814.51 mL であった。各治療群のデータの正規性を Shapiro-Wilk 検定により確認した（p 値 : KMW-1 製剤群では 0.07、標準治療群では 0.0001）。データが正規分布に従っているという仮説は、0.5%有意水準で標準治療群が棄却されたため、KMW-1 製剤群と標準治療群間での分布の差を Wilcoxon 検定により検定した。欠測値は多重代入法により補完した。KMW-1 製剤群と標準治療群との比較は、補完されたデータセットで実施し、結果は pooled using Rubin’s rule で示した。その結果、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて出血量は統計学的に有意に少なかった（p 値 ＜ 0.0001）。

Table 40　壊死組織除去による被験者レベルでの出血量の基本統計量及び Wilcoxon 検定の結果（pooled using Rubin’s rule）（FAS）

	出血量 (mL)								
	N	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	60	15	14.17	512.40	-956.76	-288.23	-79.36	375.67	1425.29
標準治療群	37	38	814.51	1020.32	-452.03	111.89	577.00	1065.74	3620.43

	推定値	標準誤差	検定	検定統計量	p 値	95%CI
KMW-1 製剤群対標準治療群	6505.80	269.88	Wilcoxon 検定（pooled using Rubin’s rule）	24.11	< 0.0001	5974.41 - 7037.19

出血量の負の値は「血液の増加」を示しており、これは壊死組織の除去中に生じる血行動態の変化及び壊死組織の除去前後のヘモグロビン値の正常な変動の結果と考えられる

Source: 5.3.5.1-1 Table 20 より改変

KMW-1 製剤による処置と外科的壊死組織除去による処置の出血量を比較するため、壊死組織除去の処置ごとに出血量を算出した（Table 41）。出血量の平均値は、KMW-1 製剤 -18.96 mL 及び外科的処置 513.61 mL であった。出血量を ANOVA により比較した結果、治療間で統計学的に有意な差が認められた（p 値 ＜ 0.0001）。

Table 41　KMW-1 製剤対外科的処置での壊死組織除去による出血量の基本統計量（FAS）

	出血量（mL）								
	N	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤	64	18	-18.96	455.49	-1162.70	-279.24	-79.36	373.79	871.43
外科的処置	47	20	513.61	846.95	-777.90	0.00	265.78	736.84	3242.53

出血量の平均値の負の値は「血液の増加」を示しており、これは壊死組織除去中に生じる血行動態の変化及び壊死組織除去前後のヘモグロビン値の正常な変動の結果と考えられる
Source: 5.3.5.1-1 Table 27 より改変

(3) KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の比較

被験者レベルでの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤群 155.7 ± 499.87 mL、MW2010-03-02 試験では KMW-1 製剤群及び標準治療群の順にそれぞれ、14.17 ± 512.40 mL、814.51 ± 1020.32 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、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。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。以上より、KMW-1 製剤では、標準治療と比較して出血量を減少させることが示された。

3.2.2 参考資料とした試験

参考資料とした試験では、KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験の主要評価項目「壊死組織が完全除去された被験者の割合」に関連する評価項目の結果を示した。MW2004-11-02 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験での壊死組織が完全除去された被験者の割合（試験当時、壊死組織除去の成功と定義していた「壊死組織除去面積割合 90%以上」を達成した被験者の割合）の結果を Table 42 に示す。また、MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験及び MW2005-10-05 試験での実際の処置によって除去された壊死組織の割合を表す「壊死組織除去面積割合」の結果を Table 43 に示す。

MW2004-11-02 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験での KMW-1 製剤群の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、90.5%、80.0%及び 88.6%であった。MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験及び MW2005-10-05 試験での KMW-1 製剤群（KMW-1 製剤 2 g 群）の「壊死組織除去面積割合」の平均値は、100.0%、88.5%及び 88.4%であった。いずれの試験でも KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験と同様の結果であった。

Table 42 壊死組織が完全除去された被験者の割合（有効性解析対象集団）

試験番号	治療群	被験者数	壊死組織の完全除去[*1]、n (%)
MW2004-11-02	KMW-1 製剤群	74	67（90.5）
	標準治療群	81	73（90.1）
MW2005-10-05	KMW-1 製剤群	10	8（80.0）
	標準治療群	11	11（100.0）
	混合用ゲル群	9	0（0.0）
MW2008-09-03	KMW-1 製剤群	35	31（88.6）

*1: 壊死組織除去面積割合 90%以上
Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.2-6 より改変
5.3.5.1-3 Table 10 より改変
5.3.3.2-1 Panel 11.2-1 より改変

Table 43 壊死組織除去面積割合（有効性解析対象集団）

試験番号	治療群	被験者数	熱傷創数	平均値±標準偏差（%）	最小値	中央値	最大値
MW2001-10-03	KMW-1 製剤 1 g 群	6	14	98.9 ± 2.1	95	100	100
	KMW-1 製剤 2 g 群	7	18	100.0 ± 0.0	100	100	100
	KMW-1 製剤 4 g 群	7	17	99.1 ± 2.6	90	100	100
MW2002-04-01	KMW-1 製剤群	70	-	88.5 ± 16.9	30	95.0	100
	標準治療群	35	-	92.7 ± 19.8	20	100	100
	混合用ゲル群	35	-	2.8 ± 12.0	0	0.0	70
MW2005-10-05	KMW-1 製剤群	10	14	88.4 ± 12.8	65	92.5	100
	標準治療群	11	13	100 ± 0.0	100	100	100
	混合用ゲル群	9	10	0.0 ± 0.0	0	0.0	0

Source: 5.3.4.2-1 Table 7 より改変
5.3.5.1-2 Table 10 より改変
5.3.5.1-3 Table 10 より改変

3.3 部分集団における結果の比較

評価資料とした KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験を対象として、「性別」、「高齢者／非高齢者」、「熱傷面積」及び「熱傷深度」を因子とした部分集団解析を実施した。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。KMW-1-02 試験では、小児（15 歳未満）での有効性について、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示した。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（2.7.6.4_4）。「壊死組織が完全除去された被験者の割合」について、壊死組織除去評価に影響する可能性のある所見が認められた被験者を除外した集団を対象として感度分析を実施した。

3.3.1 性別

1. 主要評価項目（壊死組織が完全除去された被験者の割合）

性別の部分集団解析の結果を Table 44 に示す。「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では男性 85.7%、女性 92.9%であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群ではそれぞれ、男性 93.88%、6.67%、女性 92.31%、0.00%であった。いずれの試験でも各治療群の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は男女で同程度であった。MW2010-03-02 試験では、いずれのカテゴリーでも混合用ゲル群と比較して KMW-1 製剤群の割合は高かった。

Table 44 主要評価項目の部分集団解析：性別（FAS）

試験番号		KMW-1-02	MW2010-03-02	
項目名	カテゴリー	KMW-1 製剤群 n/N,（%）	KMW-1 製剤群 n/N,（%）	混合用ゲル群 n/N,（%）
壊死組織が完全除去された被験者の割合（%）	男性	18/21 （85.7）	46/49 （93.88）	1/15 （6.67）
	女性	13/14 （92.9）	24/26 （92.31）	0/10 （0.00）

Source: 5.3.5.3-1 Table 1.1-1、Table 4.1-1 より改変

2. 副次評価項目

性別の部分集団解析の結果を Table 45 に示す。

「壊死組織が完全除去されるまでの期間」の中央値は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では男性 2.0 日、女性 1.0 日であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、男性 1.0177 日、2.8358 日、女性 1.0241 日、5.7634 日であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で短かった。

「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では男性 9.5%、女性 0%であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、男性 4.08%、72.88%、女性 3.85%、68.75%であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で低かった。

「出血量」の平均値は、KMW-1-02 試験の KMW-1 群では男性 194.7 mL、女性 81.1 mL であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、男性

- 53.05 mL、860.89 mL、女性 122.33 mL、615.77 mL であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で少なかった。

Table 45　副次評価項目の部分集団解析：性別（FAS）

試験番号			KMW-1-02	MW2010-03-02	
項目名		カテゴリー	KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群	標準治療群
壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）*1	被験者数	男性	21 名	49 名	59 名
	中央値		2.0	1.0177	2.8358
	95%CI		-	（0.9747 - 1.0799）	（1.7748 - 5.9849）
	被験者数	女性	14 名	26 名	16 名
	中央値		1.0	1.0241	5.7634
	95%CI		-	（0.9019 - 1.1144）	（2.8336 - 9.0512）
外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合	n/N, (%)	男性	2/21 名	2/49 名	43/59 名
			（9.5）	（4.08）	（72.88）
	n/N, (%)	女性	0/14 名	1/26 名	11/16 名
			（0.0）	（3.85）	（68.75）
出血量*2（mL）（被験者レベル）	被験者数	男性	21 名	37 名	30 名
	平均値±標準偏差		194.7 ± 570.54	-53.05 ± 490.08	860. 89 ± 1121.90
	中央値		102.9	-119.61	564.02
	最小値,最大値		-455, 2397	-956.76, 1425.29	-452.03, 3620.43
	被験者数	女性	11 名	23 名	7 名
	平均値±標準偏差		81.1 ± 338.04	122.33 ± 539.70	615.77 ± 325.45
	中央値		27.9	82.89	604.21
	最小値,最大値		-344, 846	-719.42, 1329.36	111.89, 1100.18

*1: 登録（MW2010-03-02 試験ではランダム化）を起点とし、Kaplan-Meier 曲線による中央値を算出した
*2: 出血量の負の値は「血液の増加」を示しており、これは壊死組織の除去中に生じる血行動態の変化及び壊死組織の除去前後のヘモグロビン値の正常な変動の結果と考えられる
Source: 5.3.5.3-1 Table 1.2-1、Table 1.3-1、Table 1.4-1、Table 4.2-1、Table 4.3-1、Table 4.3-2、Table 4.4-1 より改変

3.3.2　高齢者／非高齢者

1. 主要評価項目（壊死組織が完全除去された被験者の割合）

高齢者／非高齢者の部分集団解析の結果を Table 46 に示す。MW2010-03-02 試験では高齢者が少なかった。「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群で高齢者 87.5%、非高齢者 89.5%であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群ではそれぞれ、高齢者 83.33%、0.00%、非高齢者 94.20%、4.76%であった。いずれの試験でも各治療群の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は高齢者／非高齢者で同程度であった。MW2010-03-02 試験では、高齢者の被験者数が少なかったものの、いずれのカテゴリーでも混合用ゲル群と比較して KMW-1 製剤群の割合は高かった。

Table 46　主要評価項目の部分集団解析：高齢者／非高齢者（FAS）

試験番号		KMW-1-02	MW2010-03-02	
項目名	カテゴリー	KMW-1 製剤群 n/N,（%）	KMW-1 製剤群 n/N,（%）	混合用ゲル群 n/N,（%）
壊死組織が完全除去された被験者の割合（%）	高齢者（65 歳 <=）	14/16（87.5）	5/6（83.33）	0/4（0.00）
	非高齢者（< 65 歳）	17/19（89.5）	65/69（94.20）	1/21（4.76）

Source: 5.3.5.3-1 Table 1.1-2、Table 4.1-2 より改変

2. 副次評価項目

高齢者／非高齢者の部分集団解析の結果を Table 47 に示す。MW2010-03-02 試験では高齢者が少なかった。

「壊死組織が完全除去されるまでの期間」の中央値は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では高齢者 1.0 日、非高齢者 1.0 日であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、高齢者 1.0793 日、1.4659 日、非高齢者 1.0177 日、3.8679 日であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で短かった。

「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では高齢者 12.5%、非高齢者 0.0%であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、高齢者 16.67%、50.0%、非高齢者 2.90%、73.91%であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で低かった。

「出血量」の平均値は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では高齢者 320.1 mL、非高齢者- 8.8 mL であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、高齢者 426.57 mL、97.46 mL、非高齢者-31.65 mL、877.78 mL であり、高齢者では標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で多く、非高齢者では標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で少なかった。出血量は各被験者のばらつきが大きく、MW2010-03-02 試験では高齢者の被験者数が少なかったことから、特定の傾向は認められなかった。

Table 47　副次評価項目の部分集団解析：高齢者／非高齢者（FAS）

試験番号			KMW-1-02	MW2010-03-02	
項目名		カテゴリー	KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群	標準治療群
壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）[*1]	被験者数	高齢者（65 歳 <=）	16 名	6 名	6 名
	中央値		1.0	1.0793	1.4659
	95%CI		-	（0.7733 - 2.0539）	（0.3596 - 15.7947）
	被験者数	非高齢者（< 65 歳）	19 名	69 名	69 名
	中央値		1.0	1.0177	3.8679
	95%CI		-	（0.9812 - 1.0799）	（2.2310 - 5.9849）
外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合	n/N, (%)	高齢者（65 歳 <=）	2/16 名	1/6 名	3/6 名
			（12.5）	（16.67）	（50.0）
	n/N, (%)	非高齢者（< 65 歳）	0/19 名	2/69 名	51/69 名
			（0.0）	（2.90）	（73.91）
出血量[*2]（mL）（被験者レベル）	被験者数	高齢者（65 歳 <=）	16 名	6 名	3 名
	平均値±標準偏差		320.1 ± 640.73	426.57 ± 537.51	97.46 ± 426.96
	中央値		184.4	295.37	37.97
	最小値,最大値		-455, 2397	-46.67, 1425.29	-296.63, 551.04
	被験者数	非高齢者（< 65 歳）	16 名	54 名	34 名
	平均値±標準偏差		-8.8 ± 219.45	-31.65 ± 493.59	877.78 ± 1036.23
	中央値		-40.9	-120.76	598.29
	最小値,最大値		-300, 428	-956.76, 1329.36	-452.03, 3620.43

*1: 登録（MW2010-03-02 試験ではランダム化）を起点とし、Kaplan-Meier 曲線による中央値を算出した
*2: 出血量の負の値は「血液の増加」を示しており、これは壊死組織の除去中に生じる血行動態の変化及び壊死組織の除去前後のヘモグロビン値の正常な変動の結果と考えられる
Source: 5.3.5.3-1 Table 1.2-2、Table 1.3-2、Table 1.4-2、Table 4.2-2、Table 4.3-3、Table 4.3-4、Table 4.4-2 より改変

3.3.3 熱傷面積

1. 主要評価項目（壊死組織が完全除去された被験者の割合）

熱傷面積別（15%TBSA 以下／15%TBSA 超）の部分集団解析の結果を Table 48 に示す。いずれの試験でも 15%TBSA 超の被験者数は少なかった。「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群で 15%TBSA 以下 86.2%、15%TBSA 超 100%であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群ではそれぞれ、15%TBSA 以下 92.54%、4.17%、15%TBSA 超 100%、0.00%であった。いずれの試験でも各治療群の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は 15%TBSA 以下／15%TBSA 超で大きく異ならなかった。MW2010-03-02 試験では、15%TBSA 超の被験者数が少なかったものの、いずれのカテゴリーでも混合用ゲル群と比較して KMW-1 製剤群の割合は高かった。

Table 48 主要評価項目の部分集団解析：熱傷面積別（FAS）

試験番号		KMW-1-02	MW2010-03-02	
項目名	カテゴリー	KMW-1 製剤群 n/N,（%）	KMW-1 製剤群 n/N,（%）	混合用ゲル群 n/N,（%）
壊死組織が完全除去された被験者の割合（%）	<= 15%TBSA	25/29 名 （86.2）	62/67 名 （92.54）	1/24 名 （4.17）
	> 15%TBSA	6/6 名 （100）	8/8 名 （100）	0/1 名 （0.00）

Source: 5.3.5.3-1 Table 1.1-3 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.2.11.1、Table 14.2.11.12 より改変

2. 副次評価項目

熱傷面積別（15%TBSA 以下／15%TBSA 超）の部分集団解析の結果を Table 49 に示す。いずれの試験でも 15%TBSA 超の被験者数は少なかった。

「壊死組織が完全除去されるまでの期間」の中央値は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では 15%TBSA 以下 2.0 日、15%TBSA 超 1.0 日であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、15%TBSA 以下 1.0122 日、3.0372 日、15%TBSA 超 1.0658 日、5.9903 日であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で短かった。

「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では 15%TBSA 以下 6.9%、15%TBSA 超 0%であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群では、15%TBSA 以下 4.48%、69.57%、15%TBSA 超 0.00%、100%であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で低かった。

「出血量」の平均値は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では 15%TBSA 以下 195.8 mL、15%TBSA 超-18.1 mL であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、15%TBSA 以下-34.36 mL、797.80 mL、15%TBSA 超 381.66 mL、952.41 mL であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で少なかった。

Table 49　副次評価項目の部分集団解析：熱傷面積別（FAS）

試験番号			KMW-1-02	MW2010-03-02	
項目名		カテゴリー	KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群	標準治療群
壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）[*1]	被験者数	<= 15%TBSA	29 名	67 名	69 名
	中央値		2.0	1.0122	3.0372
	95%CI		-	（0.9747 - 1.0838）	（1.8831 - 5.2549）
	被験者数	> 15%TBSA	6 名	8 名	6 名
	中央値		1.0	1.0658	5.9903
	95%CI		-	（0.3531 - 2.0344）	（2.0229 - 21.7789）
外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合	n/N, (%)	<= 15%TBSA	2/29 名	3/67 名	48/69 名
			（6.9）	（4.48）	（69.57）
	n/N, (%)	> 15%TBSA	0/6 名	0/8 名	6/6 名
			（0.0）	（0.00）	（100.00）
出血量[*2]（mL）（被験者レベル）	被験者数	<= 15%TBSA	26 名	53 名	33 名
	平均値±標準偏差		195.8 ± 535.42	-34.36 ± 484.82	797.80 ± 1053.27
	中央値		109.5	-120.00	574.00
	最小値,最大値		-455, 2397	-956.76, 1425.29	-452.03, 3620.43
	被験者数	> 15%TBSA	6 名	7 名	4 名
	平均値±標準偏差		-18.1 ± 266.96	381.66 ± 605.26	952.41 ± 794.24
	中央値		-13.5	435.20	953.83
	最小値,最大値		-344, 428	-657.85, 1306.32	43.24, 1858.72

*1: 登録（MW2010-03-02 試験ではランダム化）を起点とし、Kaplan-Meier 曲線による中央値を算出した
*2: 出血量の負の値は「血液の増加」を示しており、これは壊死組織の除去中に生じる血行動態の変化及び壊死組織の除去前後のヘモグロビン値の正常な変動の結果と考えられる
Source: 5.3.5.3-1 Table 1.2-3、Table 1.3-3、Table 1.4-3 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.2.11.2、Table 14.2.11.3、Table 14.2.11.4、Table 14.2.11.6、
Table 14.2.11.13、Table 14.2.11.14、Table 14.2.11.15、Table 14.2.11.17 より改変

3.3.4　熱傷深度

1.　主要評価項目（壊死組織が完全除去された被験者の割合）

熱傷深度別（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）の部分集団解析の結果を Table 50 に示す。なお、熱傷深度別のカテゴリーの 1 つであるすべて III 度熱傷について、いずれの試験も被験者数が各群 5 名以下と少なかったため本項には部分集団解析の結果を示さない。「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群で、すべて深達性 II 度熱傷 90%、深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合 85.7%であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群ではそれぞれ、すべて深達性 II 度熱傷 94.12%、0.00%、深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合 92.31%、0.00%であった。いずれの試験でも各治療群の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、すべて深達性 II 度熱傷／深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合で同程度であった。MW2010-03-02 試験では、いずれのカテゴリーでも混合用ゲル群と比較して KMW-1 製剤群の割合は高かった。

Table 50　主要評価項目の部分集団解析：熱傷深度別（FAS）

試験番号		KMW-1-02	MW2010-03-02	
項目名	カテゴリー	KMW-1 製剤群 n/N,（%）	KMW-1 製剤群 n/N,（%）	混合用ゲル群 n/N,（%）
壊死組織が完全除去された被験者の割合（%）	深達性 II 度	18/20 名（90）	32/34 名（94.12）	0/12 名（0.00）
	混合	12/14 名（85.7）	36/39 名（92.31）	0/12 名（0.00）

Source: 5.3.5.3-1 Table 1.1-4 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.2.12.7、Table 14.2.12.14 より改変

2. 副次評価項目

熱傷深度別（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）の部分集団解析の結果を Table 51 に示す。なお、熱傷深度別のカテゴリーの 1 つであるすべて III 度熱傷は、主要評価項目と同様の理由で本項には部分集団解析の結果を示さない。

「壊死組織が完全除去されるまでの期間」の中央値は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群では、いずれも 1.0 日であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、すべて深達性 II 度熱傷 0.9933 日、6.6500 日、深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合 1.0578 日、2.5744 日であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で短かった。

「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群ではすべて深達性 II 度熱傷 0.00%、深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合 14.3%であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、すべて深達性 II 度熱傷 2.94%、55.56%、深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合 5.13%、85.71%であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で低かった。

「出血量」の平均値は、KMW-1-02 試験の KMW-1 製剤群ではすべて深達性 II 度熱傷 159.9 mL、深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合 163.9 mL であった。MW2010-03-02 試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群ではそれぞれ、すべて深達性 II 度熱傷-212.60 mL、819.93 mL、深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の混合 215.08 mL、887.71 mL であり、いずれのカテゴリーでも標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で少なかった。

Table 51　副次評価項目の部分集団解析：熱傷深度別（FAS）

試験番号			KMW-1-02	MW2010-03-02	
項目名		カテゴリー	KMW-1 製剤群	KMW-1 製剤群	標準治療群
壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）[*1]	被験者数	深達性 II 度	20 名	34 名	36 名
	中央値		1.0	0.9933	6.6500
	95%CI		-	（0.8905 - 1.0510）	（2.8336 - 8.8723）
	被験者数	混合	14 名	39 名	35 名
	中央値		1.0	1.0578	2.5744
	95%CI		-	（0.9827 - 1.1280）	（1.6541 - 4.2939）
外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合	n/N, (%)	深達性 II 度	0/20 名	1/34 名	20/36 名
			（0.0）	（2.94）	（55.56）
	n/N, (%)	混合	2/14 名	2/39 名	30/35 名
			（14.3）	（5.13）	（85.71）
出血量[*2]（mL）（被験者レベル）	被験者数	深達性 II 度	17 名	26 名	15 名
	平均値±標準偏差		159.9 ± 610.97	-212.60 ± 404.25	819.93 ± 1124.68
	中央値		77.1	-233.45	577.00
	最小値,最大値		-300, 2397	-956.76, 572.73	-296.63, 3461.51
	被験者数	混合	14 名	33 名	18 名
	平均値±標準偏差		163.9 ± 365.54	215.08 ± 506.15	887.71 ± 1046.34
	中央値		146.7	130.80	598.29
	最小値,最大値		-455, 846	-518.44, 1425.29	-452.03, 3620.43

*1: 登録（MW2010-03-02 試験ではランダム化）を起点とし、Kaplan-Meier 曲線による中央値を算出した
*2: 出血量の負の値は「血液の増加」を示しており、これは壊死組織の除去中に生じる血行動態の変化及び壊死組織の除去前後のヘモグロビン値の正常な変動の結果と考えられる
Source: 5.3.5.3-1 Table 1.2-4、Table 1.3-4、Table 1.4-4 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.2.12.8、Table 14.2.12.9、Table 14.2.12.10、Table 14.2.12.12、Table 14.2.12.15、Table 14.2.12.16、Table 14.2.12.17、Table 14.2.12.19 より改変

3.3.5　小児

KMW-1-02 試験では、15 歳未満の被験者を小児と定義した。本試験での小児の有効性評価項目に関する結果を Table 52 に示す。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。

Table 52　小児の有効性評価項目に関する結果（FAS）

被験者識別コード	年齢[*1]（歳）	性別	熱傷創合計面積（%TBSA）	対象創 No.	対象創面積（%TBSA）	壊死組織除去面積割合	壊死組織除去完了[*2]の有無	KMW-1 製剤による完全除去の達成[*3]	壊死組織が完全除去されるまでの期間[*4]	外科的壊死組織除去の実施
[redacted]	2	女性	12.1	1	6.4	98%	有	達成	2 日	無
				2	5.6	100%	有		2 日	
[redacted]	4	女性	3.0	1	3.0	100%	有	達成	1 日	無
[redacted]	1	女性	14.5	1	2.5	100%	有	達成	1 日	無
				2	2.5	100%	有		1 日	
				3	2.5	100%	有		1 日	
				4	2.5	100%	有		1 日	

*1: 同意取得時の年齢
*2: 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
*3: すべての対象創の壊死組織が完全除去（対象創の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）された場合に「達成」とした
*4: 登録時点からの期間
Source: 5.3.5.2-1 付録 16.2.4-5、付録 16.2.4-6、付録 16.2.6-1、付録 16.2.6-2、付録 16.2.6-3 より改変

3.3.6　GCP 監査に関する感度分析

MW2010-03-02 試験では、FDA の [redacted] ために、実施医療機関を対象とした GCP 監査を実施した。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（Table 53）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 KMW-1 製剤群は混合用ゲル群に比べて高く、主解析と同様であった（Table 54）。

Table 53　感度分析に用いた解析対象集団の定義

	定義
Set 1	以下に該当する被験者を除外した集団 ・壊死組織除去の評価で盲検性が維持されていない所見が認められた、又は GCP 監査でその可能性が否定できなかった被験者
Set 2	以下に該当する被験者を除外した集団 ・壊死組織除去の評価に関連する重要な逸脱（以前に報告された又は新規特定された逸脱）が認められた被験者、又は治験実施計画書に従って評価が実施されたかどうかを判断するための根拠資料が不足している被験者
Set 3	以下に該当する被験者を除外した集団 ・壊死組織除去の評価時、目視の代わりに写真による評価が行われた被験者
Set 4	以下に該当する被験者を除外した集団 ・FDA による for-cause inspection が実施された医療機関（Site No. 117、120）の被験者
Set 5	以下に該当する被験者を除外した集団 ・Set 1～4 に該当する被験者

Source：2.7.6 Table 4-74 より改変

Table 54　壊死組織が完全除去された被験者の割合（感度分析）

解析対象集団	KMW-1 製剤群 %（n/N）	混合用ゲル群 %（n/N）	オッズ比	両側 p 値	95%CI
FAS	93.33（70/75）	4.00（1/25）	288.281	< 0.0001	35.549 - 13984.356
Set 1	93.55（58/62）	5.00（1/20）	229.630	< 0.0001	26.488 - 11614.696
Set 2	92.86（65/70）	4.35（1/23）	245.532	< 0.0001	30.014 - 11959.018
Set 3	92.19（59/64）	4.76（1/21）	202.763	< 0.0001	24.518 - 9925.880
Set 4	92.54（62/67）	4.17（1/24）	244.813	< 0.0001	29.996 - 11911.887
Set 5	92.00（46/50）	6.67（1/15）	134.635	< 0.0001	14.906 - 6937.855

Fisher の直接確率検定による結果
Source：2.7.6 Table 4-76、5.3.5.1-7 Table 12 より改変

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内の推奨用法・用量は、15 歳以上では凍結乾燥品（5 g）と混合用ゲル（50 g）を混合し、1 製剤あたり 2.5%TBSA の熱傷創に全量を塗布する（用量：2 g/%TBSA）。約 4 時間後に除去する、とした。15 歳未満では、1%TBSA に相当する熱傷面積が年齢間で大きく異なることが想定されたため、凍結乾燥品（5 g）と混合用ゲル（50 g）を混合し、1 製剤あたり 450 cm^2 の熱傷創に全量を塗布する。約 4 時間後に除去する、とした。15 歳以上と 15 歳未満の用法・用量に違いはない。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。

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[9)]（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[9)]。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）。

4.2 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。KMW-1 製剤は壊死組織除去を目的とした熱傷創で作用するタンパク質製剤であること、及び以下に示す理由から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薬剤であると考えられたことから、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、日本人患者を対象とした用量反応性を検討する必要性は低く、海外第 III 相検証的試験（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。なお、日本人の健康成人男性を対象として実施した国内第 I 相試験（KMW-1-01 試験）では、日本人の皮膚刺激性及び安全性に懸念すべき事項はなかった。

- 皮膚の構造及び構成成分に民族差はないことから、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、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
- 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

4.3 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02）の結果

深達性 II 度又は III 度熱傷を有する 18 歳以上の患者を対象として、KMW-1 製剤の有効性を検証し、安全性（創閉鎖後 24 ヵ月まで）及び薬物動態を検討した（2.7.6.4）。主要評価項目の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」は、混合用ゲル群に比べて KMW-1 製剤群で統計学的に有意に高く、KMW-1 製剤の有効性（壊死組織除去効果）が検証された。副次評価項目の「外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合」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低かった。「壊死組織が完全除去されるまでの期間」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かった。「出血量」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少なかった。副次評価項目の結果から、KMW-1 製剤は標準治療群と比較して壊死組織除去完了までの期間を短縮させるとともに、外科的壊死組織除去の実施及び出血量を減少させることが示された。

薬物動態では、すべての被験者で KMW-1 製剤の全身曝露が確認された。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。C_{max} の平均値は 200 ng/mL、C_{max}/Dose の平均値は 16.4 ng/mL/g であった。$AUC_{0\text{-}4}$ の平均値は 516 ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}4}$/Dose の平均値は 39.8 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 2500 ng･h/mL、AUC_{last} /Dose の平均値は 215 ng･h/mL/g であった。2 回投与した被験者で、1 回投与時と 2 回投与時の薬物動態パラメータを比較したところ、T_{max} は同じであり、$AUC_{0\text{-}4}$ は同程度であった（2.7.2）。

安全性では、KMW-1 製剤群の安全性プロファイル（1 段階目：創閉鎖後 3 ヵ月まで、2 段階目：創閉鎖後 12 ヵ月まで、3 段階目：創閉鎖後 24 ヵ月まで）は標準治療群と同様であ

り、KMW-1 製剤による治療が創閉鎖並びに長期（創閉鎖後 24 ヵ月）の整容性、機能性及び QOL に悪影響を及ぼさないことが示された（2.7.4）。

4.4 国内第 III 相試験（KMW-1-02）の結果

深達性 II 度又は III 度熱傷を有する 0 歳以上の日本人患者を対象として、KMW-1 製剤の有効性及び安全性（創閉鎖後 3 ヵ月まで）並びに血中薬物動態パラメータを検討した（2.7.6.9）。主要評価項目の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」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を上回ったことから、日本人患者での KMW-1 製剤の壊死組織除去効果が示された。その他、「壊死組織除去面積割合」や MW2010-03-02 試験の副次評価項目である「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」でも、KMW-1 製剤の有効性を示唆する結果であった（3.2 項及び 2.7.6.9）。

薬物動態（15 歳以上）では、すべての被験者で KMW-1 製剤の全身曝露が確認された。KMW-1 製剤を 1 回投与したときの T_{max} の中央値は 4.0 時間で、KMW-1 製剤の塗布時間とおおむね一致した。C_{max} の平均値は 330 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 18.9 ng/mL/g であった。$AUC_{0\text{-}4}$ の平均値は 796 ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}4}$ / Dose の平均値は 46.7 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 4840 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 267 ng･h/mL/g であった。また、$t_{1/2}$ の平均値±標準偏差は 18 ± 3.5 時間であった（2.7.2）。

安全性では、熱傷患者で想定される有害事象以外の懸念事項はなく、KMW-1 製剤を投与したときのリスクはコントロール可能であると考えられた（2.7.4）。

小児（15 歳未満）の被験者では、すべての被験者で壊死組織の完全除去を達成し、外科的壊死組織除去を実施した被験者はいなかった。壊死組織が完全除去されるまでの期間も 15 歳以上を含む全体の結果と同様であり、安全性の懸念事項はなかった（3.3 項及び 2.7.4）。

4.5 推奨用法・用量に関する結論

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、想定したとおり KMW-1 製剤は民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられた。また、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、安全性上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）の安全性評価項目に関して、KMW-1 製剤は民族的要因を受けにくい壊死組織除去を目的とした薬剤であることを考慮すると、MW2010-03-02 試験の結果から KMW-1 製剤による治療は日本人患者での長期（創閉鎖後 24 ヵ月まで）の整容性、機能性及び QOL に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）及び用量（2 g/%TBSA）が適切と判断した。

5. 効果の持続、耐薬性

KMW-1 製剤の用法は、1 ヵ所の熱傷創当たり 1 回（最大 2 回）4 時間の塗布であるため、効果の持続及び耐薬性は検討していない。

6. 付録

Table 55　有効性を評価した試験結果の一覧

相、試験番号 試験区分、地域	治療群 用量（/%TBSA）	被験者数*1	有効性の試験結果*2 ［○：主要評価項目（解析対象集団）、□：副次評価項目（解析対象集団）］	評価/参考資料番号
第 III 相 KMW-1-02 第 III 相試験 国内	KMW-1 製剤 2 g	35 / 35 名	○壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS） KMW-1 製剤群 88.6%（31/35 名）、95%CI：74.05 - 95.46 □壊死組織除去面積割合（FAS） ・対象創を対象とした面積割合の平均値：KMW-1 製剤群 97.1 ± 5.75% ・被験者を対象とした面積割合の平均値：KMW-1 製剤群 96.21 ± 6.515% □登録から壊死組織が完全除去されるまでの期間（FAS） ・KMW-1 製剤により壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値：KMW-1 製剤群 1.0 日 ・標準治療を含めた壊死組織による完全除去までの期間の中央値：KMW-1 製剤群 1.0 日 □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（FAS） ・対象創の割合：KMW-1 製剤群 5.7%（4/70 ヵ所） ・被験者の割合：KMW-1 製剤群 5.7%（2/35 名） □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（FAS） ・被験者を対象とした面積割合の平均値：KMW-1 製剤群 3.68 ± 17.456% ・対象創を対象とした面積割合の平均値：KMW-1 製剤群 3.6 ± 17.20% □自家移植を実施した対象創の割合及び被験者の割合（FAS） ・対象創の割合：KMW-1 製剤群 64.3%（45/70 ヵ所） ・被験者の割合：KMW-1 製剤群 68.6%（24/35 名） □自家移植を実施した対象創の面積割合（FAS） ・対象創を対象とした面積割合の平均値：KMW-1 製剤群 55.8 ± 46.10% ・被験者を対象とした面積割合の平均値：KMW-1 製剤群 59.53 ± 45.395%	評価 5.3.5.2-1

*1: ランダム化した被験者数（KMW-1-02 試験及び MW2008-09-03 試験：登録した被験者数）/有効性解析対象被験者数を示す
有効性解析対象被験者数：KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験では FAS、MW2001-10-03 試験では定義していないため有効性を評価した被験者数を示す
その他の試験は ITT を示す
*2: 平均値は平均値±標準偏差を示す
*3: 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
*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、3 段階目の結果を用いて安全性を評価
*5: FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*6: 試験を完了した被験者が 152 名に達した時点で中間解析を実施し、有効性の 2 つの主要評価項目が共に事前に定めた有効性の早期中止条件を満たしたため試験を中止した

Table 55　有効性を評価した試験結果の一覧（続き）

相、試験番号 試験区分、地域	治療群 用量（/%TBSA）	被験者数[*1]	有効性の試験結果[*2] ［○：主要評価項目（解析対象集団）、□：副次評価項目（解析対象集団）］	評価/参考 資料番号
第 III 相 MW2010-03-02 検証的試験 海外	KMW-1 製剤 2 g 標準治療 混合用ゲル	75 / 75 名 75 / 75 名 25 / 25 名	○壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS） KMW-1 製剤群 93.33%（70/75 名）、混合用ゲル群 4.00%（1/25 名） （オッズ比：288.281、95%CI：35.549 - 13984.356、p 値 ＜0.0001） □外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（FAS） KMW-1 製剤群 4.00%（3/75 名）、標準治療群 72.00%（54/75 名） （オッズ比：0.011、95%CI：0.003 - 0.044、p 値 ＜0.0001） □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中央値（FAS） KMW-1 製剤群 1.02 日、標準治療群 3.83 日（p 値 ＜0.0001）。 □出血量の平均値（FAS） KMW-1 製剤群 14.17 ± 512.40 mL、標準治療群 814.51 ± 1020.32 mL（p 値 ＜0.0001）	評価 5.3.5.1-1[*3] 参考 5.3.5.1-6[*4] 5.3.5.1-7[*5]

*1: ランダム化した被験者数（KMW-1-02 試験及び MW2008-09-03 試験：登録した被験者数）/有効性解析対象被験者数を示す
有効性解析対象被験者数：KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験では FAS、MW2001-10-03 試験では定義していないため有効性を評価した被験者数を示す
その他の試験は ITT を示す
*2: 平均値は平均値±標準偏差を示す
*3: 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
*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、3 段階目の結果を用いて安全性を評価
*5: FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*6: 試験を完了した被験者が 152 名に達した時点で中間解析を実施し、有効性の 2 つの主要評価項目が共に事前に定めた有効性の早期中止条件を満たしたため試験を中止した

Table 55　有効性を評価した試験結果の一覧（続き）

相、試験番号 試験区分、地域	治療群 用量（/%TBSA）	被験者数*1	有効性の試験結果*2 ［○：主要評価項目（解析対象集団）、□：副次評価項目（解析対象集団）］	評価/参考資料番号
第 III 相 MW2004-11-02*6 検証的試験 海外	KMW-1 製剤 2 g 標準治療	75 / 75 名 81 / 81 名	主要評価項目は、III 度熱傷又は III 度熱傷が含まれる対象創は、解析から除外した ○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（MITT） ・外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の割合 KMW-1 製剤群 15.1%（16/106 ヵ所）、標準治療群 62.5%（55/88 ヵ所）（p 値 ＜0.0001） ・外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の面積割合の平均値 KMW-1 製剤群 5.5 ± 14.6%、標準治療群 52.0 ± 44.5%（p 値 ＜0.0001） ○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（MITT） ・自家移植した対象創の割合 KMW-1 製剤群 17.9%（19/106 ヵ所）、標準治療群 34.1%（30/88 ヵ所）　（p 値 ＝0.0099） ・自家移植した対象創の面積割合の平均値 KMW-1 製剤群 8.4 ± 21.3%、標準治療群 21.5 ± 34.8%（p 値 ＝0.0054） □外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創の割合（ITT） KMW-1 製剤群 24.5%（40/163 ヵ所）、標準治療群 70.0%（119/170 ヵ所）（p 値 ＜0.0001） □外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創の面積割合の平均値（ITT） KMW-1 製剤群 13.1 ± 26.9%、標準治療群 56.7 ± 43.3%（p 値 ＜0.0001） □同意取得日から完全閉鎖までの期間の平均値（CC、被験者ごと） KMW-1 製剤群 36.2 ± 18.5 日、標準治療群 28.8 ± 15.6 日（p 値 ＝0.0185） □同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値（ITT） KMW-1 製剤群 0.8 ± 0.8 日、標準治療群 6.7 ± 5.8 日（p 値 ＜0.0001） □出血量（ヘモグロビン及びヘマトクリットの変化量）（ITT） ・ヘモグロビンの変化量の平均値 KMW-1 製剤群-0.52 ± 0.96 mmol/L、標準治療群-1.04 ± 1.03 mmol/L（p 値 ＝0.0061） ・ヘマトクリットの変化量の平均値 KMW-1 製剤群-0.03 ± 0.06 L/L、標準治療群-0.05 ± 0.05 L/L（p 値 ＝0.0374）	参考 5.3.5.1-4

*1: ランダム化した被験者数（KMW-1-02 試験及び MW2008-09-03 試験：登録した被験者数）/有効性解析対象被験者数を示す
有効性解析対象被験者数：KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験では FAS、MW2001-10-03 試験では定義していないため有効性を評価した被験者数を示す
その他の試験は ITT を示す
*2: 平均値は平均値±標準偏差を示す
*3: 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
*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、3 段階目の結果を用いて安全性を評価
*5: FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*6: 試験を完了した被験者が 152 名に達した時点で中間解析を実施し、有効性の 2 つの主要評価項目が共に事前に定めた有効性の早期中止条件を満たしたため試験を中止した

Table 55　有効性を評価した試験結果の一覧（続き）

相、試験番号 試験区分、地域	治療群 用量（/%TBSA）	被験者数*1	有効性の試験結果*2 ［○：主要評価項目（解析対象集団）、□：副次評価項目（解析対象集団）］	評価/参考 資料番号
第 II 相 MW2001-10-03 用量設定試験 海外	KMW-1 製剤 1 g KMW-1 製剤 2 g KMW-1 製剤 4 g	6 / 6 名 7 / 7 名 7 / 7 名	○創閉鎖（自然治癒又は植皮生着による 95%を超える上皮化）までの期間の平均値 1 g 群 21.2 ± 2.4 日、2 g 群 13.0 ± 6.7 日、4 g 群 19.0 ± 8.5 日 □壊死組織を除去した面積の割合の平均値 1 g 群 98.9 ± 2.1%、2 g 群 100 ± 0.0%、4 g 群 99.1 ± 2.6% □壊死組織除去の実施回数 KMW-1 製剤による壊死組織除去後に追加で外科的壊死組織除去術を受けた被験者は 0 名 自家移植を受けた被験者は 1 g 群の 1 名	参考 5.3.4.2-1
第 II 相 MW2002-04-01 探索的試験 海外	KMW-1 製剤 2 g 標準治療 混合用ゲル	73 / 73 名 38 / 38 名 37 / 37 名	○受傷から完全閉鎖（自然治癒又は植皮生着）までの期間の平均値 （CC） KMW-1 製剤群 34.7 ± 17.8 日、標準治療群 32.4 ± 21.4 日、混合用ゲル群 37.0 ± 22.6 日（3 群間、p 値 = 0.675） □受傷から創閉鎖（95%を超える上皮化）までの期間の平均値（CC） KMW-1 製剤群 28.9 ± 13.4 日、標準治療群 26.2 ± 15.1 日、混合用ゲル群 33.6 ± 25.6 日（3 群間、p 値 = 0.261） □外科的に切除した熱傷創の割合（ITT） ・初回手術時に外科的切除した熱傷創の割合 KMW-1 製剤群 71.4%（50/70 ヵ所）、標準治療群 68.6%（24/35 ヵ所）、混合用ゲル群 60.0%（21/35 ヵ所） （KMW-1 製剤群 vs. 標準治療群、p 値 = 0.822） ・初回手術時に外科的切除した熱傷創の面積割合の平均値 KMW-1 製剤群 22.9 ± 34.2%、標準治療群 50.5 ± 47.4%、混合用ゲル群 73.2 ± 39.6% （KMW-1 製剤群 vs. 標準治療群、p 値 = 0.006） □移植した創傷面積の割合（ITT） ・初回手術時に皮膚移植を実施した被験者 KMW-1 製剤群 48/73 名、標準治療群 22/38 名、混合用ゲル群 18/37 名 ・皮膚移植を受けた被験者のうち、初回手術時に自家移植した被験者の割合 KMW-1 製剤群 77.1%（37/48 名）、標準治療群 95.5%（21/22 名）、混合用ゲル群 83.3%（15/18 名） ・初回手術時に自家移植した創傷面積の割合の平均値 KMW-1 製剤群 80.4 ± 30.1%、標準治療群 69.9 ± 33.9%、混合用ゲル群 79.5 ± 31.0% （KMW-1 製剤群 vs. 標準治療群、p 値 = 0.230）	参考 5.3.5.1-2

*1: ランダム化した被験者数（KMW-1-02 試験及び MW2008-09-03 試験：登録した被験者数）/有効性解析対象被験者数を示す
有効性解析対象被験者数：KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験では FAS、MW2001-10-03 試験では定義していないため有効性を評価した被験者数を示す
その他の試験は ITT を示す
*2: 平均値は平均値±標準偏差を示す
*3: 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
*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、3 段階目の結果を用いて安全性を評価
*5: FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*6: 試験を完了した被験者が 152 名に達した時点で中間解析を実施し、有効性の 2 つの主要評価項目が共に事前に定めた有効性の早期中止条件を満たしたため試験を中止した

Table 55　有効性を評価した試験結果の一覧（続き）

相、試験番号 試験区分、地域	治療群 用量（/%TBSA）	被験者数*1	有効性の試験結果*2 ［○：主要評価項目（解析対象集団）、□：副次評価項目（解析対象集団）］	評価/参考 資料番号
第 II 相 MW2005-10-05 探索的試験 海外	KMW-1 製剤 2 g 標準治療 混合用ゲル	10 / 10 名 11 / 11 名 10 / 9 名	主要評価項目及び副次評価項目は設定していないため、主な有効性の探索的評価項目を記載した ・壊死組織を除去した面積の割合の平均値（ITT） KMW-1 製剤群 88.4 ± 12.8%、標準治療群 100 ± 0.0%、混合用ゲル群 0.0 ± 0.0% ・ランダム化から壊死組織の除去が完了するまでの期間の平均値（ITT） KMW-1 製剤群 0.2 ± 0.4 日、標準治療群 0.4 ± 0.7 日、混合用ゲル群 1.1 ± 0.6 日	参考 5.3.5.1-3
第 II 相 MW2008-09-03 探索的試験 海外	KMW-1 製剤 2 g	36 / 36 名	主要評価項目及び副次評価項目は設定していないため、主な有効性の探索的評価項目を記載した ・壊死組織の除去を達成するまでの期間（ITT） - 壊死組織の除去の達成の有無 KMW-1 製剤群　あり：88.6%（31/35 名）、なし：11.4%（4/35 名） - 受傷から壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値（壊死組織の除去を達成した被験者） KMW-1 製剤群 2.16 ± 1.37 日	参考 5.3.3.2-1

*1: ランダム化した被験者数（KMW-1-02 試験及び MW2008-09-03 試験：登録した被験者数）/有効性解析対象被験者数を示す
有効性解析対象被験者数：KMW-1-02 試験及び MW2010-03-02 試験では FAS、MW2001-10-03 試験では定義していないため有効性を評価した被験者数を示す
その他の試験は ITT を示す
*2: 平均値は平均値±標準偏差を示す
*3: 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
*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、3 段階目の結果を用いて安全性を評価
*5: FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*6: 試験を完了した被験者が 152 名に達した時点で中間解析を実施し、有効性の 2 つの主要評価項目が共に事前に定めた有効性の早期中止条件を満たしたため試験を中止した

目次

1. 医薬品への曝露 ----------8
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ----------8
1.2 全般的な曝露状況 ---------- 18
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ---------- 20
2. 有害事象 ---------- 37
2.1 有害事象の解析 ---------- 37
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 ---------- 37
2.1.2 死亡 ---------- 57
2.1.3 その他の重篤な有害事象 ---------- 59
2.1.4 その他の重要な有害事象 ---------- 65
2.1.5 完全閉鎖までの期間 ---------- 69
2.1.6 長期観察での安全性 ---------- 73
2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 ---------- 86
2.2 個別有害事象の文章による説明 ---------- 90
3. 臨床検査値の評価 ---------- 91
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ---------- 96
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 ---------- 101
5.1 内因性要因 ---------- 101
5.2 外因性要因 ---------- 104
5.3 薬物相互作用 ---------- 106
5.4 妊娠及び授乳時の使用 ---------- 107
5.5 過量投与 ---------- 107
5.6 薬物乱用 ---------- 107
5.7 離脱症状及び反跳現象 ---------- 107
5.8 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 ---------- 107
6. 市販後データ ---------- 108
7. 付録 ----------112

図表リスト

Table 1 略号一覧 ----6
Table 2 用語の定義 ----7
Table 3 補足事項 ----7
Table 4 安全性を評価した試験の概要 ----9
Table 5 有害事象の収集期間 ---- 16
Table 6 治験薬との関連性の判定基準 ---- 17
Table 7 重症度の判定基準 ---- 17
Table 8 有害事象の集計に用いた MedDRA ---- 18
Table 9 安全性解析対象集団被験者数 ---- 19
Table 10 KMW-1 製剤群の曝露状況 ---- 20
Table 11 人口統計学的特性（MW2001-10-03 試験） ---- 21
Table 12 KMW-1 製剤を投与した熱傷創の特性：熱傷創ごと（MW2001-10-03 試験） ---- 21
Table 13 人口統計学的及び対象創の特性（MW2002-04-01 試験） ---- 22
Table 14 人口統計学的特性（MW2005-10-05 試験） ---- 23
Table 15 熱傷創の特性（MW2005-10-05 試験） ---- 23
Table 16 人口統計学的特性（MW2008-09-03 試験） ---- 24
Table 17 熱傷創の特性：対象創ごと（MW2008-09-03 試験） ---- 24
Table 18 熱傷の特性：被験者ごと（MW2008-09-03 試験） ---- 25
Table 19 人口統計学的特性（MW2004-11-02 試験） ---- 26
Table 20 年齢区分（小児／成人）での被験者割合（MW2004-11-02 試験） ---- 26
Table 21 熱傷面積区分での被験者割合（MW2004-11-02 試験） ---- 26
Table 22 熱傷創の特性：創傷ごと（MW2004-11-02 試験） ---- 27
Table 23 熱傷創の特性：被験者ごと（MW2004-11-02 試験） ---- 28
Table 24 人口統計学的特性（MW2012-01-02 試験） ---- 29
Table 25 年齢区分（小児／成人）での被験者割合（MW2012-01-02 試験） ---- 29
Table 26 熱傷創の特性：創傷ごと（MW2012-01-02 試験） ---- 29
Table 27 被験者及び対象創ごとの瘢痕治療の要約（MW2012-01-02 試験） ---- 30
Table 28 人口統計学的及び他の基準値の特性（MW2010-03-02 試験） ---- 31
Table 29 ベースラインでの熱傷創の特性：熱傷創ごと（MW2010-03-02 試験） ---- 31
Table 30 ベースラインでの熱傷創の特性：被験者ごと（MW2010-03-02 試験） ---- 32
Table 31 ベースラインでの対象創の特性：対象創ごと（MW2010-03-02 試験） ---- 32
Table 32 ベースラインでの対象創の特性：被験者ごと（MW2010-03-02 試験） ---- 32
Table 33 ベースラインの不均衡に対する検定結果（MW2010-03-02 試験） ---- 33
Table 34 人口統計学的及び他の基準値の特性（KMW-1-02 試験） ---- 34
Table 35 スクリーニング時の熱傷創の特性：熱傷創ごと（KMW-1-02 試験） ---- 35
Table 36 スクリーニング時の熱傷創の特性：被験者ごと（KMW-1-02 試験） ---- 35
Table 37 スクリーニング時の対象創の特性：対象創ごと（KMW-1-02 試験） ---- 36
Table 38 スクリーニング時の対象創の特性：被験者ごと（KMW-1-02 試験） ---- 36
Table 39 有害事象及び副作用の発現割合（MW2001-10-03 試験） ---- 37
Table 40 有害事象及び副作用の発現割合（MW2002-04-01 試験） ---- 38
Table 41 有害事象及び副作用の発現割合（MW2005-10-05 試験） ---- 38

Table 42　有害事象及び副作用の発現割合（MW2008-09-03 試験）----39
Table 43　有害事象及び副作用の発現割合（MW2004-11-02 試験）----39
Table 44　急性期での有害事象及び副作用の発現割合（MW2010-03-02 試験）----40
Table 45　有害事象及び副作用の発現割合（KMW-1-02 試験）----40
Table 46　有害事象の一覧（MW2001-10-03 試験）----41
Table 47　副作用の一覧（MW2001-10-03 試験）----41
Table 48　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%を超える）（MW2002-04-01 試験）----42
Table 49　副作用の一覧（MW2002-04-01 試験）----44
Table 50　有害事象の一覧（MW2005-10-05 試験）----45
Table 51　有害事象の一覧（MW2008-09-03 試験）----46
Table 52　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）（MW2004-11-02 試験）----47
Table 53　副作用の一覧（MW2004-11-02 試験）----48
Table 54　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）（MW2010-03-02 試験）----49
Table 55　急性期での副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）----50
Table 56　有害事象の一覧（KMW-1-02 試験）----51
Table 57　副作用の一覧（KMW-1-02 試験）----53
Table 58　重度の有害事象一覧----54
Table 59　死亡した被験者の一覧----58
Table 60　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧----59
Table 61　疼痛に関連した有害事象----66
Table 62　発熱に関連した有害事象----67
Table 63　創傷感染に関連した有害事象----68
Table 64　対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値（FAS）--70
Table 65　対象創が完全閉鎖するまでの期間（FAS）----71
Table 66　対象創が完全閉鎖するまでの期間（FAS）----72
Table 67　対象創が完全閉鎖するまでの期間（FAS）----72
Table 68　対象創が完全閉鎖するまでの期間（安全性解析対象集団／FAS）----72
Table 69　対象創が完全閉鎖するまでの期間（安全性解析対象集団／FAS）----73
Table 70　対象創が完全閉鎖するまでの期間（安全性解析対象集団／FAS）----73
Table 71　12 ヵ月の追跡調査期での有害事象及び副作用の発現割合　（MW2010-03-02 試験）----74
Table 72　24 ヵ月の追跡調査期での有害事象及び副作用の発現割合　（MW2010-03-02 試験）----74
Table 73　12 ヵ月の累積期間での有害事象及び副作用の発現割合（MW2010-03-02 試験）-75
Table 74　24 ヵ月の累積期間での有害事象及び副作用の発現割合（MW2010-03-02 試験）-75
Table 75　12 ヵ月の追跡調査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）（MW2010-03-02 試験）----76

Table 76　12 ヵ月の追跡調査期での副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）----------76
Table 77　24 ヵ月の追跡調査期での有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現被験者数が 2 名以上）（MW2010-03-02 試験）----------77
Table 78　24 ヵ月の追跡調査期での副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）----------77
Table 79　12 ヵ月の累積期間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（MW2010-03-02 試験）----------78
Table 80　12 ヵ月の累積期間での副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）----------79
Table 81　24 ヵ月の累積期間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（MW2010-03-02 試験）----------80
Table 82　創傷ごとの MVSS スコア----------82
Table 83　創傷ごとの MVSS 総合スコア（サブグループ解析）----------83
Table 84　創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の MVSS スコアの基本統計量（安全性解析集団）-84
Table 85　創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の MVSS の回帰結果（安全性解析集団）----------84
Table 86　SF-36 のサマリースコア［成人（> 18 歳）］----------85
Table 87　BOQ の総合スコア［小児（≤ 18 歳）］----------85
Table 88　創閉鎖後 12 ヵ月の BSHS-B スコアの基本統計量（安全性解析集団）----------86
Table 89　対象創に関連した有害事象及び副作用----------87
Table 90　対象創に関連した有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験）----------87
Table 91　対象創に関連した副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）----------88
Table 92　対象創に関連した有害事象の一覧（KMW-1-02 試験）----------88
Table 93　対象創に関連した副作用の一覧（KMW-1-02 試験）----------88
Table 94　SOC「免疫系障害」に分類される有害事象----------89
Table 95　SOC「免疫系障害」に分類される副作用----------90
Table 96　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述----------90
Table 97　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（MW2004-11-02 試験）--------- 101
Table 98　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（MW2010-03-02 試験）--------- 102
Table 99　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（KMW-1-02 試験）---------- 102
Table 100　15 歳未満の小児被験者に発現した有害事象の一覧（KMW-1-02 試験）--------- 103
Table 101　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（MW2010-03-02 試験）-------- 103
Table 102　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（KMW-1-02 試験）---------- 104
Table 103　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（MW2010-03-02 試験）-------- 104
Table 104　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（KMW-1-02 試験）---------- 105
Table 105　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（MW2004-11-02 試験）-------- 105
Table 106　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（MW2010-03-02 試験）-------- 106
Table 107　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（KMW-1-02 試験）---------- 106
Table 108　海外における主な製造販売情報---------- 108
Table 109　製造販売後の各国使用状況---------- 108
Table 110　製造販売後の副作用の累積件数---------- 109
Table 111　すべての有害事象の一覧（MW2002-04-01 試験）----------113
Table 112　すべての有害事象の一覧（MW2004-11-02 試験）----------119

Table 113　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：急性期） ---------- 122
Table 114　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の追跡調査期） ------- 128
Table 115　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の追跡調査期） ------- 131
Table 116　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の累積期間） ---------- 136
Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間） ---------- 143

Figure 1　対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値 ---------- 70

Table 1　略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	Anti-drug antibodies（抗薬物抗体）
BMI	Body mass index（体格指数）
BOQ	Burn outcomes questionnaire（熱傷アウトカムアンケート）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
ITT	Intention to treat
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）
MOS	Medical outcome study
MVSS	Modified vancouver scar scale（改変バンクーバー瘢痕スケール）
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
POSAS	Patient and observer scar assessment scale（患者と観察者の瘢痕評価スケール）
PPS	Per protocol set（治験実施計画書適合集団）
PT	Preferred term（MedDRA/J 基本語）
PTT	Partial thromboplastin time（部分トロンボプラスチン時間）
INR（PT - 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）］
QOL	Quality of life（生活の質）
SF-36	Short form-36（MOS SF-36 健康調査）
SOC	System organ class（MedDRA/J 器官別大分類）
TBSA	Total body surface area（全体表面積）
VAS	Visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）

Table 2　用語の定義

BOQ	小児、青年期の熱傷患者を対象とした評価尺度であり、主に身体機能及び社会生活機能を評価する。12 の評価項目からなり、各項目の合計を総スコアとする
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	KMW-1 の凍結乾燥品
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
SF-36	健康関連 QOL を測定する包括的尺度であり、患者が評価する。8 つの下位尺度［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康］と 2 つのコンポーネント・サマリースコア（身体的側面の QOL、精神的側面の QOL）で構成される
%TBSA	全体表面積中の熱傷創部が占める割合を示す単位
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

Table 3　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
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. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1. 安全性評価に用いた試験の概要

KMW-1 の安全性を評価した試験の概要を Table 4 に示した。

KMW-1 の主要な安全性評価は、熱傷患者を対象として実施した海外第 II 相試験（MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験）、海外第 III 相試験（MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）の 7 試験で行った。また、MW2004-11-02 試験の長期観察試験である海外第 IIIb 相長期観察試験（MW2012-01-02 試験）で、長期的な整容性／機能性及び QOL を評価した。健康成人を対象とした国内第 I 相試験（KMW-1-01 試験）については、個別の試験成績に基づいて安全性を評価し、その詳細及び成績を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

Table 4　安全性を評価した試験の概要

試験区分 試験番号 目的 実施地域	デザイン	対象被験者	用量用法	治験薬	安全性解析対象被験者数	安全性の評価項目	資料番号 評価/参考 試験進捗
第 I 相 KMW-1-01 試験 皮膚刺激性・安全性 国内	パッチテスト 群内対照（プラセボ、陰性対照） 盲検化（被験者、パッチテスト判定委員）	健康成人	背部皮膚（傍脊椎部）に治験薬 15 μL を滴下（パッチテストユニットのみの処置以外）したパッチテストユニットを単回貼付する（4 時間、8 時間、12 時間貼付）	・被験薬：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 0.09 g を含有する ・対照薬：混合用ゲル（プラセボ）、脱イオン水（日局精製水、陰性対照）、パッチテストユニットのみ	20 名	1. 治験薬による皮膚刺激性（本邦基準） 2. テープによる皮膚刺激性 3. バイタルサイン 4. 12 誘導心電図 5. 臨床検査 6. 有害事象	5.3.3.1-1 評価 完了
第 II 相 MW2001-10-03 有効性・安全性 海外	非盲検（評価者盲検） ランダム化 多施設共同	1～15%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	1%TBSA 当たり混合用ゲル 20 g と混和した KMW-1 製剤 1 g、2 g 又は 4 g を熱傷創に塗布した後、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。壊死組織を除去した面積の割合が 65%以下の場合、KMW-1 製剤を 2 回塗布することができる	・KMW-1 製剤 1 g：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.05 g 含有する ・KMW-1 製剤 2 g：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する ・KMW-1 製剤 4 g：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.17 g 含有する	1 g 群：6 名 2 g 群：7 名 4 g 群：7 名	1. バイタルサイン 2. 臨床検査 3. 輸血回数及び輸血量（必要に応じて） 4. 全身性の有害事象 5. 創感染 6. 局所性の有害事象	5.3.4.2-1 参考 完了
第 II 相 MW2002-04-01 有効性・安全性 海外	並行群間比較 非盲検（評価者盲検） ランダム化 多施設共同	2～15%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	1. KMW-1 製剤及び混合用ゲル KMW-1 製剤は 1%TBSA 当たり混合用ゲル 20 g に KMW-1 凍結乾燥品 2 g を混合して、熱傷創部に塗布する。混合用ゲルは 1%TBSA 当たり混合用ゲル 20 g を熱傷創部に塗布する。KMW-1 製剤又は混合用ゲルを塗布した部位を閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤又は混合用ゲルを除去する。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断により、KMW-1 製剤又は混合用ゲルを再度塗布することができる（最大 2 回まで） 2. 標準治療 治験責任（分担）医師の判断により、通常診療で実施している方法（外科的又は非外科的除去）で壊死組織を除去する	・KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する ・混合用ゲル	KMW-1 製剤群：70 名 混合用ゲル群：35 名 標準治療群：35 名	1. バイタルサイン 2. 疼痛評価 3. 臨床検査 4. 血液培養 5 輸血回数及び輸血量（必要に応じて） 6. 全身性の有害事象 7. 創感染 8. 局所性の有害事象 9. 植皮片の脱落	5.3.5.1-2 参考 完了

#1：3 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
#2：3 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 段階目の結果を用いて評価
#3：FDA の [redacted] [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した

Table 4　安全性を評価した試験の概要（続き）

試験区分 試験番号 目的 実施地域	デザイン	対象被験者	用量用法	治験薬	安全性解析対象被験者数	安全性の評価項目	資料番号 評価/参考 試験進捗
第 II 相 MW2005-10-05 安全性・有効性 海外	並行群間比較 非盲検 ランダム化 単施設	1～10%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷（試験治療の対象面積は 1～5%TBSA）を有する患者	1. KMW-1 製剤及び混合用ゲル KMW-1 製剤は 1%TBSA 当たり混合用ゲル 20 g に KMW-1 凍結乾燥品 2 g を混合して、熱傷創部に塗布する。混合用ゲルは 1%TBSA 当たり混合用ゲル 20 g を熱傷創部に塗布する。KMW-1 製剤又は混合用ゲルを塗布した部位を閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤又は混合用ゲルを除去する。なお、初回塗布後、壊死組織の除去が対象創の面積の 65%以下であった場合、KMW-1 製剤又は混合用ゲルを再度塗布することができる（最大で 2 回） 2. 標準治療 治験実施施設が通常診療で実施している方法（外科的又は非外科的除去）で、壊死組織を除去する	・KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する ・混合用ゲル	KMW-1 製剤群：10 名 混合用ゲル群：9 名 標準治療群：11 名	1. 全身性及び局所性の有害事象 2. バイタルサイン及び臨床検査値の変化	5.3.5.1-3 参考 完了
第 II 相 MW2008-09-03 安全性・有効性・薬物動態 海外	単一群試験 非盲検 多施設共同	4～30%TBSA の II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	KMW-1 凍結乾燥品 2 g 又は 5 g を、それぞれ 20 g 又は 50 g の混合用ゲル（1：10 の割合）と混和し、1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g／混合用ゲル 20 g の用量で熱傷創に塗布した後、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。1 回の処置で 15%TBSA を超える領域には塗布せず、15%TBSA を超える場合は処置を 2 回に分ける。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断により、同じ対象創に KMW-1 製剤を 2 回塗布する（最大で 2 回）	・KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する	KMW-1 製剤群：36 名	1. 全身性及び局所性の有害事象 2. バイタルサイン及び臨床検査値の変化 3. 創閉鎖までの期間	5.3.3.2-1 参考 完了

#1：3 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
#2：3 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 段階目の結果を用いて評価
#3：FDA の [redacted] [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した

Table 4　安全性を評価した試験の概要（続き）

試験区分 試験番号 目的 実施地域	デザイン	対象被験者	用量用法	治験薬	安全性解析対象 被験者数	安全性の評価項目	資料番号 評価/参考 試験進捗
第 III 相 MW2004-11-02 有効性・安全性 海外	並行群間比較 非盲検 ランダム化 多施設共同	5～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	1. KMW-1 製剤 KMW-1 凍結乾燥品 2 g 又は 5 g を、それぞれ 20 g 又は 50 g の混合用ゲル（1：10 の割合）と混和し、1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g の用量で熱傷創に塗布した後、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。1 回の処置で 15%TBSA を超える領域には塗布せず、15%TBSA を超える場合は処置を 2 回に分ける。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断により、KMW-1 製剤を再度塗布することができる（最大で 2 回） 2. 標準治療 治験実施施設が通常診療で実施している方法（外科的又は非外科的除去）で、壊死組織を除去する	・KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する	KMW-1 製剤群： 100 名 標準治療群： 81 名	1. 全身性の有害事象 2. バイタルサイン 3. 疼痛評価 4. 臨床検査 5. 輸血量（必要に応じて） 6. 全般的機能の障害評価 7. 創感染 8. 局所性の有害事象 9. 植皮片の脱落 10. 整容性及び機能性評価	5.3.5.1-4 参考 完了
第 IIIb 相 MW2012-01-02 有効性 長期観察 海外	非介入 非盲検（評価者盲検） 多施設共同	5～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者（MW2004-11-02 試験に参加し、試験を完了した患者）	-	-	KMW-1 製剤群： 54 名 標準治療群： 35 名	（有効性評価項目として設定） 1. MVSS による整容性及び機能性評価 2. SF-36（成人：> 18 歳）又は BOQ（小児：≤ 18 歳）による QOL 評価	5.3.5.1-5 参考 完了

#1：3 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
#2：3 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 段階目の結果を用いて評価
#3：FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した

Table 4　安全性を評価した試験の概要（続き）

試験区分 試験番号 目的 実施地域	デザイン	対象被験者	用量用法	治験薬	安全性解析対象被験者数	安全性の評価項目	資料番号 評価/参考 試験進捗
第 III 相 MW2010-03-02 有効性・安全性・薬物動態 海外	並行群間比較 非盲検（評価者盲検） ランダム化 多施設共同	3～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	1. KMW-1 製剤及び混合用ゲル KMW-1 製剤は KMW-1 凍結乾燥品 2 g 又は 5 g を、それぞれ 20 g 又は 50 g の混合用ゲル（1：10 の割合）と混和し、1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g の用量で熱傷創に塗布する。混合用ゲルは 1%TBSA 当たり 20 g の用量で熱傷創に塗布する。閉鎖性被覆材で 4 時間被覆した後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤又は混合用ゲルを除去する。1 回の処置で 15%TBSA を超える領域には塗布せず、15%TBSA を超える場合は処置を 2 回に分ける。1 回目の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%以上であった場合、再度塗布することができる（最大で 2 回） 2. 標準治療 外科的又は非外科的除去で、壊死組織を除去する	・KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する ・混合用ゲル	KMW-1 製剤群：77 名 混合用ゲル群：24 名 標準治療群：68 名	1. ランダム化から完全閉鎖までの期間 2. 創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の MVSS による整容性及び機能性の評価 3. 下肢機能尺度、QuickDASH 及び関節可動域測定による長期の四肢機能性評価 4. EQ-5D 及び BSHS-B による長期の QOL 評価 5. 補足的な安全性評価項目 (1) 全身性の有害事象（発熱及び高体温、全身性の感染症を含む） (2) 対象創に関連する局所の有害事象（植皮片の脱落、創関連感染等） (3) 対象創に関連しない局所の有害事象 (4) バイタルサイン (5) 疼痛評価（VAS 及び有害事象） (6) 臨床検査 (7) 入院期間中の輸血量 (8) KMW-1 製剤の免疫原性評価 (9) 間質液圧／コンパートメント圧症候群の発現割合 (10) QT 延長を含む心電図評価 (11) 鎮痛薬レベル (12) 抗生物質の使用 (13) 再入院の割合 (14) INR/PTT (15) 血中グルコース値 6. 探索的評価項目 (1) POSAS による長期の整容性及び機能性評価 (2) MVSS 及び POSAS を用いた採皮部の整容性評価	5.3.5.1-1[#1] 評価 5.3.5.1-6[#2] 参考 5.3.5.1-7[#3] 参考 完了

#1：3 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
#2：3 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 段階目の結果を用いて評価
#3：FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した

Table 4　安全性を評価した試験の概要（続き）

試験区分 試験番号 目的 実施地域	デザイン	対象被験者	用量用法	治験薬	安全性解析対象被験者数	安全性の評価項目	資料番号 評価/参考 試験進捗
第 III 相 KMW-1-02 試験 有効性・安全性・薬物動態 国内	非対照 非盲検 多施設共同	3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者	KMW-1 製剤は用時 KMW-1 凍結乾燥品 1 ボトル（5 g）と混合用ゲル 1 ボトル（50 g）を混合して調製する。15 歳以上には対象創の面積 2.5%TBSA に対して、15 歳未満には対象創の面積 450 cm^2 に対して、KMW-1 製剤 1 ボトル全量を 4 時間塗布する。1 回当たりの最大塗布面積は 15%TBSA とし、面積の合計が 15%TBSA を超える場合は 2 回に分けて塗布する。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%以上であった場合、同一の対象創に 2 回目の塗布を実施する。同一の対象創への塗布は最大 2 回とする	KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 0.09 g を含有する	KMW-1 製剤群：35 名	1. 有害事象 2. バイタルサイン 3. 臨床検査 （7 歳以上の被験者のみ実施） 4. 12 誘導心電図 （15 歳以上の被験者のみ実施） 5. 疼痛評価 （15 歳以上の被験者のみ実施） 6. KMW-1 免疫原性評価 （7 歳以上の被験者のみ実施） 7. 対象創が完全閉鎖 （95%を超える面積が上皮化又は移植により閉鎖）するまでの期間 8. 輸血回数及び輸血量 9. 創傷培養での陽性割合	5.3.5.2-1 評価 完了

#1：3 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
#2：3 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 段階目の結果を用いて評価
#3：FDA の [redacted] [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した

以下に、本項での安全性評価に用いた海外第 II 相試験（MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験）、海外第 III 相試験（MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）並びに長期的な整容性／機能性及び QOL を評価した海外第 IIIb 相長期観察試験（MW2012-01-02 試験）の概要を示した。

(1) MW2001-10-03 試験

1～15% Total body surface area（TBSA）の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者を対象に、非盲検（評価者盲検）、ランダム化、多施設共同デザインにより、3 用量の KMW-1 製剤（1 g、2 g 及び 4 g/%TBSA）を投与したときの有効性及び安全性を検討した。

本試験の対象患者の詳細を、2.7.6.3 項及び治験総括報告書（5.3.4.2-1）に示した。

(2) MW2002-04-01 試験

2～15%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者を対象に、並行群間比較、非盲検（評価者盲検）、ランダム化、多施設共同デザインにより、KMW-1 製剤の安全性及び酵素的壊死組織除去の有効性を標準治療と比較して検討した。また、混合用ゲルが創傷治癒に及ぼす影響を検討した。

本試験の対象患者の詳細を、2.7.6.5 項及び治験総括報告書（5.3.5.1-2）に示した。

(3) MW2005-10-05 試験

1～10%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷（試験治療の対象面積は 1～5%TBSA）を有する患者を対象に、並行群間比較、非盲検、ランダム化、単施設デザインにより、KMW-1 製剤の安全性を混合用ゲル及び標準治療と比較して検討した。

本試験の対象患者の詳細を、2.7.6.6 項及び治験総括報告書（5.3.5.1-3）に示した。

(4) MW2008-09-03 試験

4～30%TBSA の II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者を対象に、単一群試験、非盲検、多施設共同デザインにより、KMW-1 製剤の安全性及び有効性を探索的に検討した。また、KMW-1 製剤を投与したときの KMW-1 の吸収を検討した。

本試験の対象患者の詳細を、2.7.6.2 項及び治験総括報告書（5.3.3.2-1）に示した。

(5) MW2004-11-02 試験

5～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者を対象に、並行群間比較、非盲検、ランダム化、多施設共同デザインにより、KMW-1 製剤の安全性及び酵素的壊死組織除去の有効性を標準治療と比較して検討した。

本試験の対象患者の詳細を、2.7.6.7 項及び治験総括報告書（5.3.5.1-4）に示した。

(6) MW2012-01-02 試験

MW2004-11-02 試験に参加した 5～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者を対象に、非介入、非盲検（評価者盲検）、多施設共同デザインにより、KMW-1 製剤で治療した被験者での整容性／機能性及び QOL を標準治療と比較して検討した。

本試験の対象患者の詳細を、2.7.6.8 項及び治験総括報告書（5.3.5.1-5）に示した。

(7) MW2010-03-02 試験

3～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者を対象に、並行群間比較、非盲検（評価者盲検）、ランダム化、多施設共同デザインにより、KMW-1 製剤の有効性及び安全性を混合用ゲル及び標準治療と比較して検討した。

本試験の対象患者の詳細を、2.7.6.4 項及び治験総括報告書（5.3.5.1-1、5.3.5.1-6）に示した。

(8) KMW-1-02 試験

3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する患者を対象に、非対照、非盲検、多施設共同デザインにより、KMW-1 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。また、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とおりとし、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。

本試験の対象患者の詳細は、2.7.6.9 項及び治験総括報告書（5.3.5.2-1）に示した。

2. 臨床的安全性の評価方法

いずれの試験でも試験治療を受けた被験者を安全性解析対象集団とした。

安全性を評価した試験の評価項目は、Table 4 に示した。

なお、MW2012-01-02 試験は、MW2004-11-02 試験の被験者を対象とした非介入の長期観察試験であり、主に長期的な整容性／機能性と QOL を評価したため、安全性に関する検査、観察及び評価は実施しなかった。

(1) 有害事象の定義

いずれの試験でも「有害事象とは、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。

(2) 有害事象の収集方法及び収集期間

治験責任（分担）医師は、以下のとおり有害事象の情報を収集した。また、有害事象の収集期間を Table 5 に示した。

- 一般所見（自覚所見）：一般所見を調査し、被験者に発現した好ましくない、又は意図しない所見を有害事象とした。
- 臨床検査：治験責任（分担）医師が、臨床的に重要と判断した臨床検査値の異常を有害事象とした。また、KMW-1-02 試験では、治験責任（分担）医師が、治験薬投与前の測定値からの推移を基に医学的介入措置（治療のための薬剤の使用や治験の中止）が必要と判断した臨床検査値の異常も有害事象とした。
- バイタルサイン（血圧・脈拍数）：治験責任（分担）医師が、臨床的に重要と判断したバイタルサイン（血圧・脈拍数）の異常を有害事象とした。また、KMW-1-02 試験では、治験責任（分担）医師が、治験薬投与前の測定値からの推移を基に医学的介入措置（治療のための薬剤の使用や治験の中止）が必要と判断したバイタルサインの異常を有害事象とした。
- バイタルサイン（体温）：治験責任（分担）医師が、臨床的に重要と判断したバイタルサイン（体温）の異常を有害事象とした。また、MW2010-03-02 試験では、36.0℃未満が 30 分間隔で 2 回測定された場合を低体温、最初の数日間に 39.0℃超が 30 分間隔で 2 回測定された場合を発熱と定義し、これらの事象について治験責任（分担）医師が臨床的に重要と判断した場合に有害事象とした。KMW-1-02 試験では、治験責任（分担）医師が、36.0℃未満又は 39.0℃以上となった場合で、治験薬投与前の測定値からの変動が臨床的に重要と判断した変動を異常変動とし低体温又は発熱の有害事象とした。なお、低体温又は発熱の有害事象は、診断名（感染症等）に包含される場合でも、個別の有害事象として取り扱った。
- 12 誘導心電図：治験責任（分担）医師が、臨床的に重要と判断した 12 誘導心電図の異常を有害事象とした。また、KMW-1-02 試験では、治験責任（分担）医師が、治験薬投与前の測定値からの推移及び波形を基に医学的介入（治療のための薬剤の使用や治験の中止）が必要と判断した変動を異常変動とし、有害事象として取り扱った。
- 植皮：MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験では、自家移植した植皮片が生着せず、同一熱傷創に追加の自家移植が必要となった場合、植皮片の不生着を有害事象とした。

Table 5　有害事象の収集期間

試験番号	有害事象の収集期間
MW2001-10-03 試験 MW2002-04-01 試験 MW2004-11-02 試験	同意取得から創閉鎖後 3 ヵ月の評価時まで
MW2005-10-05 試験 MW2008-09-03 試験	同意取得から創閉鎖後 1 ヵ月の評価時まで
MW2010-03-02 試験	同意取得から創閉鎖後 24 ヵ月の評価時まで
KMW-1-02 試験	治験薬投与開始から創閉鎖後 3 ヵ月の評価時まで

(3)　有害事象の評価

1)　治験薬との関連性

治験薬との関連性は、KMW-1-02 試験以外の 6 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。なお、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。判定の基準を Table 6 に示した。

Table 6　治験薬との関連性の判定基準

MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験、MW2008-09-03 試験、MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験	
Not Related	事象は患者の臨床的状態、治療的介入又は併用薬等の他の要因と明らかに関連がある
Remotely Related	事象は患者の臨床的状態、治療的介入又は併用薬等の他の要因によって生じた可能性が最も高く、治験薬に対する既知の反応様式に沿っていない
Possibly Related	事象と治験薬投与との時間的関連は合理的で、事象は治験薬に対する既知の反応様式に沿っている。しかし、別の病因が事象に関与している可能性がある。また、治験薬投与中止の影響は不明である。再投与に関する情報は不明又はない
Probably Related	事象は治験薬投与時点から合理的な時間的順序に沿っており、治験薬に対する既知の反応様式に沿っている。また、他の要因では合理的に説明がつかない。治験薬投与中止に対する合理的な反応がある。再投与が可能かどうかの情報は利用できないか、推奨できない
Related	事象は治験薬投与時点から合理的な時間的順序に沿っており、治験薬に対する既知の反応様式に沿っている。また、治験薬の投与直後に発現している、治験薬の投与中止時に改善している、又は治験薬に繰り返し曝露した時に再発している、のいずれかである
KMW-1-02 試験	
関連なし	治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係がない、又は原疾患、合併症、併用薬、併用療法等、他の要因によると考えられる場合
関連あり	少なくとも治験薬によるものと評価できる合理的な可能性があり、因果関係を否定できない場合

2)　重症度

重症度は、「軽度」、「中等度」、「重度」の 3 段階で治験責任（分担）医師が判定した。判定の基準を Table 7 に示した。

Table 7　重症度の判定基準

MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験、MW2008-09-03 試験、MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験	
軽度	症状は、患者がほとんど気付かない程度のものである。機能に影響を及ぼしたり、患者の正常な生活動作を妨げたりすることはない
中等度	症状があることで患者は不快感をもち、正常な生活動作を多少障害する。症状に対する治療が必要な場合がある
重度	症状があることで患者は深刻な不快感をもち、正常な生活動作が厳しく制限される。症状に対する治療が行われる
KMW-1-02 試験	
軽度	日常生活に支障がなく、容易に耐えうる程度
中等度	日常生活に支障を生じる程度
重度	日常生活を不可能にする程度

3)　重篤度

下記のいずれかに該当する有害事象を重篤とした。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの

4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの

また、MW2008-09-03 試験、MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験では、その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応（即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記 1.～5.のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象）も重篤な有害事象とした。

4) 他の重要な有害事象

本項では、重篤な有害事象として報告されているもの以外で、以下の有害事象を他の重要な有害事象と定義した。疼痛、発熱及び創傷感染について、本剤開発の初期の臨床試験（MW2002-04-01 試験）で、これらの発現割合が標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で高く、それ以降の臨床試験で是正措置（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の浸漬など）を実施したことから、注目すべき有害事象として個別に評価した。

- 中止理由となった有害事象
- 注目すべき有害事象（疼痛、発熱、創傷感染）

(4) 有害事象のコーディング

有害事象の集計に際し、いずれの試験も MedDRA を使用した。また、有害事象の日本語への翻訳は、Table 8 に示したバージョンの MedDRA/J で読み替えた。有害事象は、MedDRA/J 器官別大分類（System Organ Class, SOC）で分類し、MedDRA/J 基本語（Preferred term, PT）で集計した。

Table 8 有害事象の集計に用いた MedDRA

試験番号	MedDRA	MedDRA/J
MW2001-10-03	MedDRA Ver. 9.0	MedDRA/J Ver. 19.1
MW2002-04-01	MedDRA Ver. 9.0	MedDRA/J Ver. 19.1
MW2005-10-05	MedDRA Ver. 9.0	MedDRA/J Ver. 19.1
MW2008-09-03	MedDRA Ver. 12.1	MedDRA/J Ver. 19.1
MW2004-11-02	MedDRA Ver. 10.1	MedDRA/J Ver. 19.1
MW2010-03-02	MedDRA Ver. 21.1	MedDRA/J Ver. 21.1
KMW-1-02	MedDRA Ver. 23.1	MedDRA/J Ver. 23.1

1.2 全般的な曝露状況

1. 被験者の内訳

安全性解析対象集団被験者数を Table 9 に示した。

Table 9　安全性解析対象集団被験者数

試験番号	治療群		
MW2001-10-03	KMW-1 製剤群 1 g	KMW-1 製剤群 2 g	KMW-1 製剤群 4 g
	6 名	7 名	7 名
MW2002-04-01	KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群
	70 名	35 名	35 名
MW2005-10-05	KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群
	10 名	9 名	11 名
MW2008-09-03	KMW-1 製剤		
	36 名		
MW2004-11-02	KMW-1 製剤群		標準治療群
	100 名		81 名
MW2012-01-02[#1]	KMW-1 製剤群		標準治療群
	54 名		35 名
MW2010-03-02	KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群
	77 名	24 名	68 名
KMW-1-02	KMW-1 製剤		
	35 名		

#1：登録した被験者

2.　治験薬の曝露

以下に各試験での治験薬の曝露状況を示した。また、KMW-1 製剤群の曝露状況を Table 10 に示した。なお、MW2012-01-02 試験は非介入試験であり、治験薬を投与していない。

(1)　MW2001-10-03 試験

KMW-1 製剤を投与した被験者は 20 名で､すべての被験者の投与回数は 1 回であった。投与の記録がある 16 名の投与量の範囲は、KMW-1 として 2～40 g であった。

(2)　MW2002-04-01 試験

治験薬を投与した被験者は､KMW-1 製剤 70 名､混合用ゲル 35 名であった｡このうち、治験薬を 2 回投与した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 10/70 名（14.3%）及び混合用ゲル群 1/35 名（2.9%）であった。投与の記録がある KMW-1 製剤群 66 名、混合用ゲル群 32 名の治験薬の投与量の範囲は、KMW-1 製剤群では KMW-1 として 4～30 g、混合用ゲル群では 40～450 g であった。

(3)　MW2005-10-05 試験

治験薬を投与した被験者は、KMW-1 製剤 10 名、混合用ゲル 9 名であった。治験薬を再投与した被験者はいなかった。治験薬の投与量の範囲は、KMW-1 製剤群では KMW-1 として 2～10 g、混合用ゲル群では 20～100 g であった。なお、標準治療群では、すべての被験者に対して外科的に壊死組織を除去した。

(4)　MW2008-09-03 試験

KMW-1 製剤を投与した被験者は 36 名であり、単回投与が 22 名、2 回投与が 14 名であった。15%TBSA より広い領域に KMW-1 製剤を投与した被験者は 10 名であった。投与量の平均値は、KMW-1 として 22.8 g（範囲：5～60 g）であった。

(5) MW2004-11-02 試験

KMW-1 製剤を投与した被験者は 100 名であり、このうち 2 回投与した被験者の割合は、8/100 名（8.0%）であった。投与量の範囲は、KMW-1 として 2～60 g で、投与した被験者数が最も多かった投与量は 10 g であり、5 名の被験者では投与量の記録がなかった。

(6) MW2010-03-02 試験

治験薬を投与した被験者は、KMW-1 製剤 77 名、混合用ゲル 24 名であった。このうち、KMW-1 製剤を 1 回投与した被験者は 72/77 名（93.51%）、2 回投与した被験者は 5/77 名（6.49%）で、混合用ゲルを 1 回投与した被験者は 24/24 名（100%）、2 回投与した被験者は 0 名であった。KMW-1 製剤群の投与量の範囲は、KMW-1 として 2～54 g であった。

(7) KMW-1-02 試験

KMW-1 製剤を投与した被験者は 35 名であり、1 回投与が 31 名、2 回投与が 4 名であった。投与量の平均値は、KMW-1 として 17.2 g（範囲：2～40 g）であった。

Table 10　KMW-1 製剤群の曝露状況

試験番号	対象の熱傷面積（%TBSA）	投与人数	投与量	投与回数別の人数	
				1 回投与	2 回投与
MW2001-10-03	1～15%	20 名	2～40 g[#1]	20 名	0 名
MW2002-04-01	2～15%	70 名	4～30 g[#2]	60 名	10 名
MW2005-10-05	1～5%[#3]	10 名	2～10 g	10 名	0 名
MW2008-09-03	4～30%	36 名	5～60 g	22 名	14 名
MW2004-11-02	5～30%	100 名	2～60 g[#4]	92 名	8 名
MW2010-03-02	3～30%	77 名	2～54 g	72 名	5 名
KMW-1-02	3～30%	35 名	2～40 g	31 名	4 名

#1：投与の記録がある 16 名の投与量
#2：投与の記録がある 66 名の投与量
#3：試験治療の対象面積
#4：投与の記録がある 96 名の投与量［誤って KMW-1 製剤が投与された標準治療群 1 名（KMW-1 製剤 41 g で治療）を含む］
Source：MW2001-10-03 5.3.4.2-1 16.1.6、MW2002-04-01 試験 5.3.5.1-2 16.1.6、MW2005-10-05 試験 5.3.5.1-3 16.1.6、MW2008-09-03 試験 5.3.3.2-1 Panel 12.1-1、MW2004-11-02 5.3.5.1-4 16.1.6、MW2010-03-02 試験 5.3.5.1-1 Table 14.1.3 及び Table 14.1.4、KMW-1-02 試験 5.3.5.2-1 表 14.3.1-2-1 及び表 14.3.1-2-2

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

以下に各試験の人口統計学的特性及びその他の特性を示した。年齢の範囲は 1～93 歳であり、性別はいずれの試験でも男性が多かった。受傷原因は火災／火炎が最も多かった（MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験）。KMW-1-02 試験では他の試験と比べて年齢が高く、体重が軽かった。MW2004-11-02 試験では他の試験と比較して熱傷面積が大きい傾向であった。その他、試験間で大きな差異はなかった。また、各試験の治療群間で重要な差異はなかった。

(1) MW2001-10-03 試験

安全性解析対象集団での、人口統計学的特性を Table 11、熱傷創ごとの KMW-1 製剤を投与した熱傷創の特性を Table 12 に示した。人口統計学的データは治療群間で類似しており、年齢の平均値は 27.5～35.4 歳であった。スクリーニング時の熱傷創は、1 g 群 17 ヵ所、2 g 群 28 ヵ所及び 4 g 群 23 ヵ所であった。このうち、KMW-1 製剤を投与した熱傷

創は、1 g 群 14 ヵ所、2 g 群 18 ヵ所及び 4 g 群 17 ヵ所であった。熱傷創は 1 g 群及び 2 g 群がすべて深達性Ⅱ度熱傷で、4 g 群は 15 ヵ所が深達性 II 度熱傷、2 ヵ所が深達性 II 度熱傷と III 度熱傷の混在であった。また、熱傷面積は治療群間で同程度であった。

Table 11　人口統計学的特性（MW2001-10-03 試験）
安全性解析対象集団

項目		KMW-1 製剤 1 g 群 N = 6	KMW-1 製剤 2 g 群 N = 7	KMW-1 製剤 4 g 群 N = 7
受傷時の年齢（歳）	n	6	7	7
	平均値±標準偏差	27.5 ± 4.9	35.4 ± 16.3	33.1 ± 16.4
	中央値	27.0	33.0	27.0
	最小値、最大値	20, 35	20, 68	19, 65
性別	n	6	7	7
n, (%)	男性	4 (66.7)	4 (57.1)	4 (57.1)
	女性	2 (33.3)	3 (42.9)	3 (42.9)
人種	n	6	7	7
n, (%)	白人	4 (66.7)	6 (85.7)	3 (42.9)
	中東人	2 (33.3)	1 (14.3)	4 (57.1)
	黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重 (kg)	n	6	7	6
	平均値±標準偏差	79.3 ± 19.3	73.8 ± 22.5	70.3 ± 14.1
	中央値	78.8	70.0	66.5
	最小値、最大値	56, 102	48, 106	56, 90

Source：5.3.4.2-1 Table 3 より改変

Table 12　KMW-1 製剤を投与した熱傷創の特性：熱傷創ごと（MW2001-10-03 試験）
安全性解析対象集団

項目		KMW-1 製剤 1 g 群 N = 14（ヵ所）	KMW-1 製剤 2 g 群 N = 18（ヵ所）	KMW-1 製剤 4 g 群 N = 17（ヵ所）
熱傷面積 (%TBSA)	n	14	18	17
	平均値±標準偏差	2.5 ± 1.0	2.3 ± 1.6	2.1 ± 2.3
	中央値	2.5	2.0	1.0
	最小値、最大値	1, 5	1, 6	1, 8
熱傷深度	n	14	18	17
n, (%)	深達性 II 度	14 (100.0)	18 (100.0)	15 (88.2)
	III 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	深達性 II 度／III 度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)

Source：5.3.4.2-1 Table 4 より改変

(2)　MW2002-04-01 試験

ITT 集団での、人口統計学的及び対象創（被験者が有する熱傷創のうち、最も広い面積の熱傷創）の特性を Table 13 に示した。被験者の分布は、治療群間で類似しており、年齢の平均値は 35.4～37.3 歳、性別は男性が 69.4%～74.0%、人種は白人が 50.0%～57.9%、アジア人が 31.5%～39.5%、体重の平均値は 69.1～73.1 kg であった。対象創の熱傷深度は、治療群間で違いはなく、ほとんどの被験者は深達性 II 度熱傷、II 度熱傷／深達性 II 度熱傷又は深達性 II 度熱傷／III 度熱傷であった。対象創の熱傷面積も治療群間に違いはなく、平均値は 6.3～6.7%TBSA で、熱傷面積が 2%以上 6%以下の被験者は 54.3%～57.7%、6%超 10%以下の被験者は 25.4%～37.1%及び 10%超 15%以下の被験者は 8.6%～15.5%であった。また、深達性 II 度熱傷／III 度熱傷の熱傷面積も治療群間で違いはなかった（平均値：

4.8～5.3%TBSA）。

Table 13　人口統計学的及び対象創の特性（MW2002-04-01 試験）
ITT 集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 73	混合用ゲル群 N = 37	標準治療群 N = 38
年齢（歳）[#1]	n	73	36	38
	平均値±標準偏差	35.4 ± 14.3	36.6 ± 10.9	37.3 ± 12.9
	中央値	33.0	36.5	37.0
	最小値、最大値	18, 69	18, 63	18, 63
性別	n	73	36	38
n, (%)	男性	54 (74.0)	25 (69.4)	28 (73.7)
	女性	19 (26.0)	11 (30.6)	10 (26.3)
人種	n	73	36	38
n, (%)	白人	40 (54.8)	18 (50.0)	22 (57.9)
	中東人	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人	8 (11.0)	5 (13.9)	0 (0.0)
	アジア人	23 (31.5)	13 (36.1)	15 (39.5)
	その他	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
体重 (kg)[#2]	n	73	36	38
	平均値±標準偏差	69.1 ± 17.0	73.1 ± 20.5	71.0 ± 21.0
	中央値	70.0	70.0	67.2
	最小値、最大値	28, 104	42, 127	42, 140
対象創の熱傷深度	n	71	35	35
n, (%)	II 度	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	深達性 II 度	23 (32.4)	9 (25.7)	5 (14.3)
	III 度	6 (8.5)	3 (8.6)	2 (5.7)
	II 度／深達性 II 度	24 (33.8)	10 (28.6)	14 (40.0)
	II 度／III 度	1 (1.4)	1 (2.9)	0 (0.0)
	深達性 II 度／III 度	11 (15.5)	10 (28.6)	8 (22.9)
	II 度／深達性 II 度／III 度	4 (5.6)	2 (5.7)	4 (11.4)
	I 度／II 度／深達性 II 度／III 度	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.7)
対象創の熱傷面積	n	71	35	35
(%TBSA)	平均値±標準偏差	6.4 ± 3.4	6.3 ± 3.3	6.7 ± 3.3
	中央値	5.0	6.0	6.0
	最小値、最大値	2, 16	2, 15	3, 14
分布	n	71	35	35
n, (%)	2%未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2%以上 6%以下	41 (57.7)	19 (54.3)	20 (57.1)
	6%超 10%以下	18 (25.4)	13 (37.1)	11 (31.4)
	10%超 15%以下	11 (15.5)	3 (8.6)	4 (11.4)
	15%超	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
対象創の深達性 II	n	71	35	35
度／III 度の熱傷面	平均値±標準偏差	4.8 ± 2.7	5.3 ± 3.1	5.2 ± 3.0
積 (%TBSA)	中央値	4.0	5.0	4.0
	最小値、最大値	0, 14	2, 15	3, 14
分布	n	71	35	35
n, (%)	2%未満	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2%以上 6%以下	52 (73.2)	25 (71.4)	26 (74.3)
	6%超 10%以下	14 (19.7)	8 (22.9)	6 (17.1)
	10%超 15%以下	4 (5.6)	2 (5.7)	3 (8.6)
	15%超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

#1：同意取得時
#2：スクリーニング時
Source：5.3.5.1-2 Table 6、Table 7 より改変

(3) MW2005-10-05 試験

人口統計学的特性を Table 14、熱傷創の特性を Table 15 に示した。年齢の平均値は、KMW-1 製剤群 52.5 歳、混合用ゲル群 34.8 歳及び標準治療群 38.8 歳であり、他の治療群と比較して KMW-1 製剤群で高かった。熱傷面積は、治療群間で類似しており、KMW-1 製剤群 6.1%TBSA、混合用ゲル群 5.5%TBSA 及び標準治療群 5.6%TBSA であった。深達性 II 度／III 度の熱傷面積の平均値は、2.3～2.5%TBSA であり、被験者の有する深達性 II 度／III 度熱傷の領域のほとんどが対象創（治療対象となる創傷）として特定された。

Table 14　人口統計学的特性（MW2005-10-05 試験）
ランダム化した被験者

項目		KMW-1 製剤群 N = 10	混合用ゲル群 N = 10	標準治療群 N = 11
年齢（歳）	n	10	10	11
	平均値±標準偏差	52.5 ± 8.9	34.8 ± 12.4	38.8 ± 11.2
	中央値	54.5	35.5	37.0
	最小値、最大値	36, 63	18, 60	24, 62
性別 n, (%)	n	10	10	11
	男性	9 (90.0)	9 (90.0)	8 (72.7)
	女性	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (27.3)
人種 n, (%)	n	10	10	11
	白人	7 (70.0)	4 (40.0)	6 (54.5)
	中東人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人	3 (30.0)	5 (50.0)	4 (36.4)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
	その他	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-3 Table 4 より改変

Table 15　熱傷創の特性（MW2005-10-05 試験）
ITT 集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 10	混合用ゲル群 N = 9	標準治療群 N = 11
熱傷面積 (%TBSA)	n	10	9	11
	平均値±標準偏差	6.1 ± 3.0	5.5 ± 2.9	5.6 ± 1.8
	中央値	6.0	5.2	6.0
	最小値、最大値	1, 10	1, 10	3, 9
深達性 II 度／III 度の熱傷面積 (%TBSA)	n	10	9	11
	平均値±標準偏差	2.3 ± 0.9	2.3 ± 1.1	2.5 ± 1.3
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最小値、最大値	1, 4	1, 5	1, 4
対象創の深達性 II 度／III 度の熱傷面積 (%TBSA)	n	10	9	11
	平均値±標準偏差	2.3 ± 0.9	2.3 ± 1.1	2.5 ± 1.2
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最小値、最大値	1, 4	1, 5	1, 4
非対象創の深達性 II 度／III 度の熱傷面積 (%TBSA)	n	8	6	7
	平均値±標準偏差	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値、最大値	0, 0	0, 0	0, 1

Source：5.3.5.1-3 Table 5 より改変

(4) MW2008-09-03 試験

人口統計学的特性を Table 16、対象創ごとの熱傷創の特性を Table 17、被験者ごとの熱傷創の特性を Table 18 に示した。平均年齢は 32.0 歳（範囲：9.0～60.9 歳）、平均体重は 70.4 kg（範囲：21.0～131.9 kg）、性別は男性が 75.0%（27/36 名）であった。人種は白人が 44.4%（16/36 名）、中東人が 30.6%（11/36 名）及びアジア人が 22.2%（8/36 名）であった。対象創は 97 ヵ所であり、そのうち II 度熱傷を含む熱傷は 91.8%（89/97 ヵ所）で、III 度熱傷を含む熱傷は 18.6%（18/97 ヵ所）であった。対象創の熱傷面積の平均値は、約 4.6%TBSA（範囲：0.5～15.0%TBSA）であった。被験者ごとでは、すべての被験者が II 度熱傷を含む熱傷を有し、そのうち 27.8%（10/36 名）の被験者は II 度熱傷のみであった。なお、47.2%（17/36 名）の被験者は I 度熱傷を含む熱傷であり、30.6%（11/36 名）の被験者は III 度熱傷を含む熱傷であった。被験者 1 名当たりの対象創の熱傷面積の平均値は、12.4%TBSA（範囲：2.0～34.0%TBSA）であった。

Table 16　人口統計学的特性（MW2008-09-03 試験）
ITT／安全性解析対象集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 36
年齢（歳）	n	36
	平均値±標準偏差	32.0 ± 13.2
	中央値	29.5
	最小値、最大値	9.0, 60.9
体重 (kg)	n	35
	平均値±標準偏差	70.4 ± 22.1
	中央値	70.0
	最小値、最大値	21.0, 131.9
性別 n, (%)	男性	27 (75.0)
	女性	9 (25.0)
人種 n, (%)	白人	16 (44.4)
	中東人	11 (30.6)
	アジア人	8 (22.2)
	その他	1 (2.8)

Source：5.3.3.2-1 Panel 10.3-1 より改変

Table 17　熱傷創の特性：対象創ごと（MW2008-09-03 試験）
ITT 集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 97（ヵ所）
対象創の熱傷深度 n, (%)	n	97
	I 度	7 (7.2)
	II 度	38 (39.2)
	III 度	1 (1.0)
	I 度／II 度	34 (35.1)
	II 度／III 度	15 (15.5)
	I 度／II 度／III 度	2 (2.1)
対象創の熱傷面積 (%TBSA)	n	97
	平均値±標準偏差	4.6 ± 3.7
	中央値	4.0
	最小値、最大値	0.5, 15.0

Source：5.3.3.2-1 Panel 10.3-2 より改変

Table 18　熱傷の特性：被験者ごと（MW2008-09-03 試験）
ITT 集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 36
被験者ごとの熱傷深度[#1] n, (%)	n	36
	II 度	10 (27.8)
	I 度／II 度	15 (41.7)
	II 度／III 度	9 (25.0)
	I 度／II 度／III 度	2 (5.6)
被験者ごとの対象創の熱傷面積 （%TBSA）	n	36
	平均値±標準偏差	12.4 ± 8.0
	中央値	10.5
	最小値、最大値	2.0, 34.0

#1：複数の対象創を有する場合は、最も熱傷深度が深い対象創の分類とする。ただし、各対象創で複数の熱傷深度が混在する場合は、最も種類が多い熱傷深度の分類で集計する
Source：5.3.3.2-1 Panel 10.3-2 より改変

(5) MW2004-11-02 試験

安全性解析対象集団での人口統計学的特性を Table 19、年齢区分（小児／成人）での被験者割合を Table 20、熱傷面積区分での被験者割合を Table 21 に示した。また、登録した集団での創傷ごとの熱傷創の特性を Table 22、被験者ごとの熱傷創の特性を Table 23 に示した。被験者の分布は、いずれの治療群でも同様であった。被験者の大半は白人の男性で、年齢の平均値は KMW-1 製剤群で 32.7 歳、標準治療群で 29.3 歳であった。被験者の約 80%が成人（> 18 歳）で、約 20%が小児（≤ 18 歳）であった。また、熱傷創が 5%TBSA 以上 15%TBSA 以下である被験者は、両治療群で約 60%であった。創傷ごと及び被験者ごとの熱傷創及び対象創の熱傷深度は、治療群間で同様であった。創傷ごとの両治療群の熱傷創の熱傷面積の平均値は約 4%TBSA、対象創の熱傷面積の平均値は約 5%TBSA であった。また、被験者ごとの両治療群の熱傷創の熱傷面積の平均値は約 15%TBSA、対象創の熱傷面積の平均値は 11.4～12%TBSA であった。熱傷の特性について、いずれの項目も両治療群に大きな違いはなかった。

Table 19　人口統計学的特性（MW2004-11-02 試験）
安全性解析対象集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 100	標準治療群 N = 81
年齢（歳）	n	100	81
	平均値±標準偏差	32.7 ± 14.8	29.3 ± 14.0
	中央値	34.2	26.6
	最小値、最大値	4.4, 55.7	5.1, 55.7
体重 (kg)	n	100	81
	平均値±標準偏差	69.6 ± 22.3	72.0 ± 22.4
	中央値	70.0	75.1
	最小値、最大値	16.0, 116.0	16.0, 119.0
性別	n	100	81
n, (%)	男性	76 (76.0)	61 (75.3)
	女性	24 (24.0)	20 (24.7)
人種	n	100	81
n, (%)	白人	78 (78.0)	61 (75.3)
	中東人	7 (7.0)	4 (4.9)
	黒人	4 (4.0)	5 (6.2)
	アジア人	6 (6.0)	3 (3.7)
	その他	5 (5.0)	8 (9.9)

Source：5.3.5.1-4 Table 14.2-1b より改変

Table 20　年齢区分（小児／成人）での被験者割合（MW2004-11-02 試験）
安全性解析対象集団

年齢区分	KMW-1 製剤群		標準治療群	
	n	%	n	%
全体	100	100.0	81	100.0
≤ 18 歳	17	17.0	16	19.8
> 18 歳	83	83.0	65	80.2

Source：5.3.5.1-4 Panel 10.4-2 より改変

Table 21　熱傷面積区分での被験者割合（MW2004-11-02 試験）
安全性解析対象集団

熱傷面積区分（%TBSA）	KMW-1 製剤群 N = 100		標準治療群 N = 81	
	n	%	n	%
≥ 5%, ≤ 15%	63	63.0	52	64.2
> 15%, ≤ 30%	37	37.0	29	35.8

Source: 5.3.5.1-4 Panel 10.4-4 より改変

Table 22　熱傷創の特性：創傷ごと（MW2004-11-02 試験）
登録した被験者

項目		KMW-1 製剤群 N = 101	標準治療群 N = 81
熱傷創の熱傷深度 n, (%)	n（創傷：ヵ所）	430	331
	I 度	8 (1.9)	13 (3.9)
	II 度	160 (37.2)	133 (40.2)
	深達性 II 度	79 (18.4)	39 (11.8)
	III 度	10 (2.3)	17 (5.1)
	I 度／II 度	12 (2.8)	6 (1.8)
	I 度/深達性 II 度	0 (0.0)	2 (0.6)
	I 度／III 度	0 (0.0)	1 (0.3)
	II 度／深達性 II 度	75 (17.4)	56 (16.9)
	II 度／III 度	1 (0.2)	1 (0.3)
	深達性 II 度／III 度	54 (12.6)	35 (10.6)
	I 度／II 度／深達性 II 度	7 (1.6)	5 (1.5)
	II 度／深達性 II 度／III 度	22 (5.1)	19 (5.7)
	I 度／II 度／深達性 II 度／III 度	2 (0.5)	4 (1.2)
熱傷創の熱傷面積 (%TBSA)	n（創傷）	430	331
	平均値±標準偏差	3.5 ± 3.4	3.6 ± 3.2
	中央値	2.0	2.5
	最小値、最大値	0.1, 23.5	0.1, 15.0
対象創の熱傷深度 n, (%)	n（創傷：ヵ所）	237	170
	II 度	1 (0.4)	0 (0.0)
	深達性 II 度	68 (28.7)	34 (20.0)
	III 度	10 (4.2)	17 (10.0)
	I 度／II 度	1 (0.4)	0 (0.0)
	I 度/深達性 II 度	0 (0.0)	1 (0.6)
	I 度／III 度	0 (0.0)	1 (0.6)
	II 度／深達性 II 度	71 (30.0)	54 (31.8)
	II 度／III 度	1 (0.4)	1 (0.6)
	深達性 II 度／III 度	54 (22.8)	35 (20.6)
	I 度／II 度／深達性 II 度	7 (3.0)	5 (2.9)
	II 度／深達性 II 度／III 度	22 (9.3)	18 (10.6)
	I 度／II 度／深達性 II 度／III 度	2 (0.8)	4 (2.4)
対象創の熱傷面積 (%TBSA)	n（創傷，ヵ所）	237	170
	平均値±標準偏差	5.1 ± 3.7	5.4 ± 3.4
	中央値	5.0	5.0
	最小値、最大値	0.3, 23.5	0.5, 15.0

Source: 5.3.5.1-4 Table 14.2-7 より改変

Table 23　熱傷創の特性：被験者ごと（MW2004-11-02 試験）
登録した被験者

項目		KMW-1 製剤群 N = 101	標準治療群 N = 81
熱傷創の熱傷深度 n, (%)	n	101	81
	深達性 II 度	6 (5.9)	1 (1.2)
	III 度	1 (1.0)	2 (2.5)
	II 度／深達性 II 度	30 (29.7)	23 (28.4)
	II 度／III 度	0 (0.0)	1 (1.2)
	深達性 II 度／III 度	9 (8.9)	6 (7.4)
	I 度／II 度／深達性 II 度	7 (6.9)	10 (12.3)
	I 度／深達性 II 度／III 度	1 (1.0)	0 (0.0)
	II 度／深達性 II 度／III 度	37 (36.6)	30 (37.0)
	I 度／II 度／深達性 II 度／III 度	10 (9.9)	8 (9.9)
熱傷創の熱傷面積 (%TBSA)	n	101	81
	平均値±標準偏差	14.9 ± 6.1	14.9 ± 6.7
	中央値	14.0	13.0
	最小値、最大値	5.0, 30.0	5.0, 29.5
対象創の熱傷深度 n, (%)	n	101	81
	深達性 II 度	12 (11.9)	8 (9.9)
	III 度	2 (2.0)	3 (3.7)
	I 度／深達性 II 度	0 (0.0)	1 (1.2)
	II 度／深達性 II 度	28 (27.7)	21 (25.9)
	深達性 II 度／III 度	28 (27.7)	23 (28.4)
	I 度／II 度／深達性 II 度	3 (3.0)	4 (4.9)
	II 度／深達性 II 度／III 度	25 (24.8)	19 (23.5)
	I 度／II 度／深達性 II 度／III 度	3 (3.0)	2 (2.5)
対象創の熱傷面積 (%TBSA)	n	101	81
	平均値±標準偏差	12.0 ± 5.2	11.4 ± 5.8
	中央値	11.5	10.0
	最小値、最大値	5.0, 30.0	5.0, 27.0

Source: 5.3.5.1-4 Table 14.2-7 より改変

(6) MW2012-01-02 試験

登録した集団での人口統計学的特性を Table 24 に、年齢区分（小児／成人）での被験者割合を Table 25 に示した。また、創傷ごとの熱傷創の特性を Table 26 に、被験者及び対象創ごとの瘢痕治療の要約を Table 27 に示した。

各項目の被験者背景の分布は、治療群間で同様であった。被験者の大半は白人の男性で、平均年齢は KMW-1 製剤群 35.4 歳及び標準治療群 31.5 歳であった。また、全体で約 81%の被験者が成人（> 18 歳）であった。

治療した対象創の熱傷面積の平均値は、両治療群で 5.2～5.5%TBSA であった。創傷の大半は深達性 II 度で、KMW-1 製剤群 61.9%（70/113 ヵ所）及び標準治療群 44.9%（35/78 ヵ所）であった。III 度熱傷は、KMW-1 製剤群 4.4%（5/113 ヵ所）及び標準治療群 16.7%（13/78 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて III 度熱傷の割合が低かった。MW2004-11-02 試験での治療から文書同意取得までの期間の平均値は、両治療群で約 46 ヵ月であった（範囲 : 21～64 ヵ月）。また、瘢痕治療を実施した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 27.8%（15/54 名）及び標準治療群 34.3%（12/35 名）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べてわずかに低かった。同様に創傷の割合は、KMW-1 製剤群 19.5%（22/113 ヵ所）及び標準治療群 23.1%（18/78 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群

と比べてわずかに低かった。

なお、本試験及び先行して実施した MW2004-11-02 試験での特性を比較すると、いずれの項目も両試験間で重要な違いは認められなかった。そのため、本試験に登録した集団は MW2004-11-02 試験の集団を代表していると考えられた。

Table 24　人口統計学的特性（MW2012-01-02 試験）
登録した集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 54	標準治療群 N = 35
年齢（歳）	n	54	35
	平均値±標準偏差	35.4 ± 15.8	31.5 ± 15.4
	中央値	36.8	26.3
	最小値、最大値	8.4, 60.3	9.3, 58.6
性別 n, (%)	男性	39 (72.2)	29 (82.9)
	女性	15 (27.8)	6 (17.1)
人種 n, (%)	白人	38 (70.4)	26 (74.3)
	中東人	6 (11.1)	2 (5.7)
	黒人	2 (3.7)	2 (5.7)
	アジア人	4 (7.4)	1 (2.9)
	その他	4 (7.4)	4 (11.4)

Source: 5.3.5.1-5 Panel 10-2 より改変

Table 25　年齢区分（小児／成人）での被験者割合（MW2012-01-02 試験）
登録した集団

年齢区分	KMW-1 製剤群 N = 54		標準治療群 N = 35		合計 N = 89	
	n	%	n	%	n	%
≤ 18 歳	9	16.7	8	22.9	17	19.1
> 18 歳	45	83.3	27	77.1	72	80.9

Source: 5.3.5.1-5 Panel 10-3 より改変

Table 26　熱傷創の特性：創傷ごと（MW2012-01-02 試験）
登録した集団

		KMW-1 製剤群 N = 113（ヵ所）	標準治療群 N = 78（ヵ所）
治療した対象創の熱傷深度 n, (%)	深達性 II 度	70 (61.9)	35 (44.9)
	混合熱傷	38 (33.6)	30 (38.5)
	III 度	5 (4.4)	13 (16.7)
治療した対象創の熱傷面積 (%TBSA)	n	113	78
	平均値±標準偏差	5.5 ± 3.7	5.2 ± 3.7
	中央値	5.0	4.0
	最小値、最大値	0.5, 16.0	0.5, 15.0
MW2004-11-02 試験での治療から文書同意取得までの平均期間（月）		45.5	46.6

Source: 5.3.5.1-5 Panel 10-4 より改変

Table 27　被験者及び対象創ごとの瘢痕治療の要約（MW2012-01-02 試験）
登録した集団

項目	KMW-1 製剤群 N = 54（113 ヵ所）		標準治療群 N = 35（78 ヵ所）	
	n	%	n	%
瘢痕治療を実施した被験者	15	27.8	12	34.3
瘢痕治療を実施した対象創	22	19.5	18	23.1
瘢痕処置の種類				
瘢痕切除	1	4.5	-	-
瘢痕への皮弁術	-	-	2	11.1
瘢痕置換	1	4.5	1	5.6
圧迫療法	22	100.0	15	83.3

Source: 5.3.5.1-5 Panel 10-5 より改変

(7) MW2010-03-02 試験

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 28 に示した。熱傷創ごと及び被験者ごとの熱傷創の特性を Table 29 及び Table 30、対象創ごと及び被験者ごとの対象創の特性を Table 31 及び Table 32 に示した。また、ベースラインの不均衡に対する検定結果を Table 33 に示した。

年齢、BMI、性別及び人種は、すべての治療群で同様であった。各治療群で、性別は男性が 60.00%～78.67%、年齢の中央値は 37.00～39.00 歳、BMI の平均値は 26.56～27.64 kg/m^2 であった。人種は白人（White）が 78.67%～84.00%、民族性は Hispanic or Latino が 10.67%～32.00%であった。熱傷の原因は、火災／火炎 62.29%（KMW-1 製剤群 58.67%、混合用ゲル群 84.00%、標準治療群 58.67%）、熱性液体 24.00%（KMW-1 製剤群 29.33%、混合用ゲル群 8.00%、標準治療群 24.00%）、接触 12.57%（KMW-1 製剤群 10.67%、混合用ゲル群 8.00%、標準治療群 16.00%）であり、その他は複数の原因によるものであった。

すべての熱傷創（N = 634）の熱傷面積の平均値は、各熱傷深度について治療群間で同様であった。また、すべての対象創（N = 300）の熱傷面積の平均値も、各熱傷深度について治療群間で同様であった。熱傷面積別の被験者割合（15%TBSA 以下／15%TBSA 超の順に）は、それぞれ 89.33%～96.00%、4.00%～10.67%であった。被験者ごとの熱傷創の合計面積の平均値は、8.34～8.97%TBSA、被験者ごとの対象創の合計面積の平均値は、5.91～6.53%TBSA であった。すべての対象創の熱傷面積の平均値は、各熱傷深度について治療群間で同様であった。各治療群での被験者ごとの対象創数の平均値は、1.7 ヵ所であった（KMW-1 製剤群：128 ヵ所／75 名、混合用ゲル群：43 ヵ所／25 名、標準治療群：129 ヵ所／75 名）。

ベースラインの因子として、性別、年齢、受傷からランダム化までの期間、浅達性 II 度の熱傷面積（すべての対象創の合計熱傷面積に対する割合として、浅達性 II 度の熱傷面積が 25%TBSA 未満又は 25%TBSA 以上）及び対象創数（1、2 又は 3 ヵ所以上）を治療群間で評価した。ベースラインの因子は p 値 ＜0.15 を不均衡と定義し、性別のみが不均衡であった。

Table 28　人口統計学的及び他の基準値の特性（MW2010-03-02 試験）
FAS

項目		KMW-1 製剤群 N = 75	混合用ゲル群 N = 25	標準治療群 N = 75
年齢（歳）	平均値±標準偏差	41.28 ± 15.03	40.68 ± 17.30	40.91 ± 15.16
	中央値	39.00	37.00	38.00
	最小値、最大値	18.00, 75.00	18.00, 70.00	18.00, 72.00
BMI (kg/m^2)	平均値±標準偏差	27.64 ± 4.90	27.02 ± 4.38	26.56 ± 4.42
	中央値	27.70	26.60	26.00
	最小値、最大値	18.70, 40.60	19.50, 34.80	18.70, 37.90
民族性, n (%)	Hispanic or Latino	14 (18.67)	8 (32.00)	8 (10.67)
	Not Hispanic or Latino	61 (81.33)	17 (68.00)	67 (89.33)
性別, n (%)	女性	26 (34.67)	10 (40.00)	16 (21.33)
	男性	49 (65.33)	15 (60.00)	59 (78.67)
身長 (cm)	平均値±標準偏差	172.31 ± 9.01	174.20 ± 9.73	174.51 ± 8.77
	中央値	174.00	171.00	175.00
	最小値、最大値	152.00, 190.00	160.00, 195.60	152.00, 200.00
人種, n (%)	Asian	1 (1.33)	0 (0.00)	1 (1.33)
	Black or African American	8 (10.67)	3 (12.00)	13 (17.33)
	White	61 (81.33)	21 (84.00)	59 (78.67)
	Other	5 (6.67)	1 (4.00)	2 (2.67)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	82.53 ± 17.16	81.75 ± 12.66	80.92 ± 15.14
	中央値	82.60	81.90	79.80
	最小値、最大値	48.00, 132.20	50.00, 107.90	53.10, 136.90
受傷原因	火災／火炎	44 (58.67)	21 (84.00)	44 (58.67)
	熱性液体	22 (29.33)	2 (8.00)	18 (24.00)
	接触	8 (10.67)	2 (8.00)	12 (16.00)
	複数原因あり	1 (1.33)	0 (0.00)	1 (1.33)

Source：5.3.5.1-1 Table 7 及び Table 14.1.15 より改変

Table 29　ベースラインでの熱傷創の特性：熱傷創ごと（MW2010-03-02 試験）
FAS

項目		KMW-1 製剤群 N = 258（ヵ所）	混合用ゲル群 N = 83（ヵ所）	標準治療群 N = 293（ヵ所）
浅達性 II 度の熱傷面積	n	258	83	293
(%TBSA)	平均値±標準偏差	0.81 ± 1.28	1.10 ± 1.36	0.77 ± 1.08
	中央値	0.29	0.50	0.50
	最小値、最大値	0.00, 10.05	0.00, 6.00	0.00, 6.00
深達性 II 度の熱傷面積	n	258	83	293
(%TBSA)	平均値±標準偏差	1.29 ± 1.71	1.16 ± 1.52	1.05 ± 1.55
	中央値	0.50	0.50	0.25
	最小値、最大値	0.00, 10.00	0.00, 7.00	0.00, 10.00
III 度の熱傷面積	n	258	83	293
(%TBSA)	平均値±標準偏差	0.51 ± 1.32	0.43 ± 1.04	0.32 ± 0.89
	中央値	0.00	0.00	0.00
	最小値、最大値	0.00, 13.00	0.00, 5.00	0.00, 6.00

ランダム化に基づいて割り当てられた治療群での解析
Source：5.3.5.1-1 Table 9 より改変

Table 30　ベースラインでの熱傷創の特性：被験者ごと（MW2010-03-02 試験）
FAS

項目		KMW-1 製剤群 N = 75	混合用ゲル群 N = 25	標準治療群 N = 75
熱傷面積別 n, (%)	15%TBSA 以下	67 (89.33)	24 (96.00)	69 (92.00)
	15%TBSA 超	8 (10.67)	1 (4.00)	6 (8.00)
合計面積 （%TBSA）	n	75	25	75
	平均値±標準偏差	8.97 ± 5.18	8.93 ± 3.63	8.34 ± 4.24
	中央値	8.00	8.50	7.50
	最小値、最大値	3.00, 29.00	3.25, 18.00	3.00, 19.50

ランダム化に基づいて割り当てられた治療群での解析
Source：5.3.5.1-1 Table 14.1.30 及び 5.3.5.3-1 Table 3.7 より改変

Table 31　ベースラインでの対象創の特性：対象創ごと（MW2010-03-02 試験）
FAS

項目		KMW-1 製剤群 N = 128（ヵ所）	混合用ゲル群 N = 43（ヵ所）	標準治療群 N = 129（ヵ所）
浅達性 II 度の熱傷面積 (%TBSA)	n	128	43	129
	平均値±標準偏差	0.49 ± 0.85	0.89 ± 1.33	0.52 ± 0.90
	中央値	0.00	0.20	0.00,
	最小値、最大値	0.00, 3.20	0.00, 6.00	0.00, 4.00
深達性 II 度の熱傷面積 (%TBSA)	n	128	43	129
	平均値±標準偏差	2.24 ± 1.59	2.07 ± 1.60	2.20 ± 1.70
	中央値	2.00	1.50	2.00
	最小値、最大値	0.00, 9.00	0.00, 7.00	0.00, 10.00
III 度の熱傷面積 (%TBSA)	n	128	43	129
	平均値±標準偏差	0.95 ± 1.67	0.84 ± 1.33	0.71 ± 1.23
	中央値	0.00	0.00	0.00
	最小値、最大値	0.00, 13.00	0.00, 5.00	0.00, 6.00

ランダム化に基づいて割り当てられた治療群での解析
Source：5.3.5.1-1 Table 10 より改変

Table 32　ベースラインでの対象創の特性：被験者ごと（MW2010-03-02 試験）
FAS

項目		KMW-1 製剤群 N = 75	混合用ゲル群 N = 25	標準治療群 N = 75
浅達性 II 度の熱傷面積 (%TBSA)	n	75	25	75
	平均値±標準偏差	0.83 ± 1.26	1.53 ± 2.17	0.90 ± 1.40
	中央値	0.00	0.20	0.00
	最小値、最大値	0.00, 6.00	0.00, 7.00	0.00, 6.00
深達性 II 度の熱傷面積 (%TBSA)	n	75	25	75
	平均値±標準偏差	3.83 ± 2.73	3.56 ± 1.95	3.79 ± 2.52
	中央値	3.00	4.00	3.00
	最小値、最大値	0.00, 13.60	0.00, 7.00	0.00, 14.50
III 度の熱傷面積 (%TBSA)	n	75	25	75
	平均値±標準偏差	1.62 ± 2.58	1.44 ± 2.04	1.23 ± 1.70
	中央値	1.00	0.50	0.50
	最小値、最大値	0.00, 13.50	0.00, 8.00	0.00, 6.00
合計熱傷面積 (%TBSA)	n	75	25	75
	平均値±標準偏差	6.28 ± 3.68	6.53 ± 3.60	5.91 ± 3.06
	中央値	5.00	6.50	5.00
	最小値、最大値	1.00, 21.10	1.50, 18.00	2.00, 14.50

ランダム化に基づいて割り当てられた治療群での解析
Source：5.3.5.1-1 Table 11 より改変

Table 33　ベースラインの不均衡に対する検定結果（MW2010-03-02 試験）
FAS

項目	検定	p 値	不均衡
性別	カイ二乗検定	0.0968	あり
年齢	ANOVA	0.9815	なし
受傷からランダム化までの期間	ANOVA	0.5466	なし
浅達性 II 度の熱傷面積（25%TBSA 未満又は 25%TBSA 以上）	カイ二乗検定	0.8580	なし
対象創の数（1、2 又は 3 ヵ所以上）	カイ二乗検定	0.4483	なし

Source：5.3.5.1-1 Table 8 より改変

(8) KMW-1-02 試験

安全性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 34、熱傷創ごと及び被験者ごとの熱傷創の特性を Table 35 及び Table 36、対象創ごと及び被験者ごとの対象創の特性を Table 37 及び Table 38 に示した。

性別は男性 60.0%（21/35 名）、女性 40.0%（14/35 名）であり、男性が多かった。年齢の平均値は 52.6 歳で、中央値は 63.0 歳（範囲：1～93 歳）であった。15 歳未満の割合は 8.6%（3/35 名）、65 歳未満の割合は 54.3%（19/35 名）、65 歳以上の割合は 45.7%（16/35 名）であり、高齢者が全体の約半数を占めた。受傷から入院までの日数の平均値は 0.37 日で、受傷原因の内訳は火災／火炎 62.9%（22/35 名）、熱性液体 34.3%（12/35 名）、接触 2.9%（1/35 名）であり、火災／火炎が最も多かった。

被験者あたりの熱傷創数及び対象創数の平均値は 3.5 ヵ所及び 2.0 ヵ所で、熱傷創数は 3 ヵ所以上の被験者の割合が 65.7%(23/35 名)、対象創数は 1 ヵ所の被験者の割合が 40.0%（14/35 名）で、最も多かった。被験者あたりの熱傷創及び対象創の合計熱傷面積の平均値は 10.50%TBSA 及び 8.23%TBSA であり、熱傷創の合計熱傷面積が 15%TBSA 以下の被験者の割合は 82.9%（29/35 名）、15%TBSA 超の被験者の割合は 17.1%（6/35 名）であった。被験者あたりの対象創の熱傷面積(熱傷深度別)の平均値は、浅達性 II 度が 0.47%TBSA、深達性 II 度が 5.75%TBSA、III 度が 2.01%TBSA であった。被験者あたりの対象創の熱傷深度の状態は、すべて III 度熱傷が 2.9%（1/35 名）、深達性 II 度及び III 度熱傷の混合が 40.0%（14/35 名）並びにすべて深達性 II 度熱傷が 57.1%（20/35 名）で、すべて深達性 II 度熱傷の割合が多かった。

Table 34　人口統計学的及び他の基準値の特性（KMW-1-02 試験）
安全性解析対象集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 35
性別, n(%)	男性	21 (60.0)
	女性	14 (40.0)
年齢（歳：同意取得時）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	52.6 ± 26.33
	中央値	63.0
	最小値、最大値	1, 93
年齢区分, n(%)	7 歳未満	3 (8.6)
	7 歳以上	32 (91.4)
	15 歳未満	3 (8.6)
	15 歳以上	32 (91.4)
	65 歳未満	19 (54.3)
	65 歳以上	16 (45.7)
人種, n(%)	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)
	Asian	35 (100.0)
	Black or African American	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)
	White	0 (0.0)
身長（cm）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	154.2 ± 21.31
	中央値	159.0
	最小値、最大値	77, 178
体重（kg）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	55.9 ± 16.72
	中央値	58.0
	最小値、最大値	8, 93
BMI（kg/m^2）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	22.63 ± 4.157
	中央値	23.04
	最小値、最大値	13.5, 33.3
受傷から入院までの日数（日）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	0.37 ± 0.496
	中央値	0.10
	最小値、最大値	0.0, 1.6
受傷原因[#1], n(%)	火災／火炎	22 (62.9)
	熱性液体	12 (34.3)
	接触	1 (2.9)

#1：複数選択可
Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-1 より改変

Table 35　スクリーニング時の熱傷創の特性：熱傷創ごと（KMW-1-02 試験）
安全性解析対象集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 124（ヵ所）
熱傷あたりの熱傷創の合計熱傷面積（%TBSA）	熱傷数	124
	平均値±標準偏差	2.96 ± 3.208
	中央値	2.00
	最小値、最大値	0.1, 16.5
熱傷あたりの浅達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	熱傷数	124
	平均値±標準偏差	0.65 ± 1.291
	中央値	0.10
	最小値、最大値	0.0, 11.0
熱傷あたりの深達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	熱傷数	124
	平均値±標準偏差	1.73 ± 2.185
	中央値	1.00
	最小値、最大値	0.0, 10.0
熱傷あたりの III 度熱傷の面積（%TBSA）	熱傷数	124
	平均値±標準偏差	0.59 ± 1.547
	中央値	0.00
	最小値、最大値	0.0, 8.0

Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-1 より改変

Table 36　スクリーニング時の熱傷創の特性：被験者ごと（KMW-1-02 試験）
安全性解析対象集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 35
被験者あたりの熱傷創数	被験者数	35
	平均値±標準偏差	3.5 ± 2.03
	中央値	3.0
	最小値、最大値	1, 9
熱傷創数の内訳, n(%)	1	5 (14.3)
	2	7 (20.0)
	3<=	23 (65.7)
被験者あたりの熱傷創の合計熱傷面積（%TBSA）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	10.50 ± 5.426
	中央値	10.30
	最小値、最大値	3.0, 23.0
合計熱傷面積の内訳, n(%)	15%TBSA 以下	29 (82.9)
	15%TBSA 超	6 (17.1)
被験者あたりの熱傷創の熱傷深度の状態, n(%)	すべて III 度	1 (2.9)
	混合	14 (40.0)
	すべて深達性 II 度	20 (57.1)
被験者あたりの浅達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	2.30 ± 3.747
	中央値	0.50
	最小値、最大値	0.0, 19.0
被験者あたりの深達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	6.12 ± 3.170
	中央値	6.00
	最小値、最大値	0.0, 14.5
被験者あたりの III 度熱傷の面積（%TBSA）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	2.08 ± 2.812
	中央値	0.00
	最小値、最大値	0.0, 8.5

Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-1 より改変

Table 37　スクリーニング時の対象創の特性：対象創ごと（KMW-1-02 試験）
安全性解析対象集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 70（ヵ所）
熱傷あたりの対象創の合計熱傷面積（%TBSA）	熱傷数	70
	平均値±標準偏差	4.11 ± 3.156
	中央値	3.00
	最小値、最大値	0.5, 13.5
熱傷あたりの浅達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	熱傷数	70
	平均値±標準偏差	0.23 ± 0.597
	中央値	0.00
	最小値、最大値	0.0, 3.0
熱傷あたりの深達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	熱傷数	70
	平均値±標準偏差	2.88 ± 2.095
	中央値	2.50
	最小値、最大値	0.0, 9.0
熱傷あたりの III 度熱傷の面積（%TBSA）	熱傷数	70
	平均値±標準偏差	1.00 ± 1.841
	中央値	0.00
	最小値、最大値	0.0, 8.0

Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-1 より改変

Table 38　スクリーニング時の対象創の特性：被験者ごと（KMW-1-02 試験）
安全性解析対象集団

項目		KMW-1 製剤群 N = 35
被験者あたりの対象創数	被験者数	35
	平均値±標準偏差	2.0 ± 1.03
	中央値	2.0
	最小値、最大値	1, 4
対象創数の内訳, n(%)	1	14 (40.0)
	2	11 (31.4)
	3<=	10 (28.6)
被験者あたりの対象創の合計熱傷面積（%TBSA）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	8.23 ± 3.942
	中央値	8.00
	最小値、最大値	2.0, 16.0
合計熱傷面積の内訳, n(%)	15%TBSA 以下	34 (97.1)
	15%TBSA 超	1 (2.9)
被験者あたりの浅達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	0.47 ± 1.003
	中央値	0.00
	最小値、最大値	0.0, 4.0
被験者あたりの深達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	5.75 ± 3.035
	中央値	5.50
	最小値、最大値	0.0, 14.5
被験者あたりの III 度熱傷の面積（%TBSA）	被験者数	35
	平均値±標準偏差	2.01 ± 2.729
	中央値	0.00
	最小値、最大値	0.0, 8.0
被験者あたりの対象創の熱傷深度の状態	すべて III 度	1 (2.9)
	混合	14 (40.0)
	すべて深達性 II 度	20 (57.1)

Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-1 より改変

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験、MW2008-09-03 試験及び MW2004-11-02 試験は、同意取得後から治験期間中（MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験はすべての対象創の創閉鎖後 1 ヵ月の評価時まで、それ以外の試験は創閉鎖後 3 ヵ月の評価時まで）に新たに発現した有害事象を集計・解析した。KMW-1-02 試験は、治験薬投与開始から最終観察日までに新たに発現した有害事象を集計・解析した。MW2010-03-02 試験は、ランダム化後に発現した有害事象を集計し、試験治療の開始後に発現した事象を急性期（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。

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

1. 有害事象及び副作用の発現割合

海外第 II 相試験（MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2008-09-03 試験）、海外第 III 相試験（MW2004-11-02 試験及び MW2010-03-02 試験）及び国内第 III 相試験（KMW-1-02 試験）の有害事象及び副作用の発現割合を試験ごとに以下に示した。MW2010-03-02 試験については、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 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 ヵ月の期間）並びに 12 ヵ月及び 24 ヵ月の累積期間の結果は 2.1.6 に示した。なお、MW2012-01-02 試験では有害事象はなかった。

(1) MW2001-10-03 試験

MW2001-10-03 試験での有害事象及び副作用の発現割合を Table 39 に示した。

有害事象の発現割合は、1 g 群 50.0%（3/6 名）、2 g 群 57.1%（4/7 名）、4 g 群 42.9%（3/7 名）であった。重症度が重度の有害事象は 2 g 群の 1 名に発現した。副作用の発現割合は、1 g 群 33.3%（2/6 名）、2 g 群 14.3%（1/7 名）であった。重篤な有害事象はなかった。

Table 39 有害事象及び副作用の発現割合（MW2001-10-03 試験）

治療群 安全性対象集団	KMW-1 製剤 1 g N = 6	KMW-1 製剤 2 g N = 7	KMW-1 製剤 4 g N = 7
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (42.9)
重症度			
軽度又は中等度	3 (50.0)	3 (42.9)	3 (42.9)
重度	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	2 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、重症度及び重篤性の重い評価で 1 名として集計した
Source：5.3.4.2-1 Table 8 より改変

(2) MW2002-04-01 試験

MW2002-04-01 試験での有害事象及び副作用の発現割合を Table 40 に示した。

有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 77.1%（54/70 名）、混合用ゲル群 82.9%（29/35 名）、標準治療群 48.6%（17/35 名）で、KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群は、標準治療群よりも有害事象の発現割合が高かった。重症度が重度の有害事象は、KMW-1 製剤群 21.4%

（15/70 名）、混合用ゲル群 5.7%（2/35 名）、標準治療群 5.7%（2/35 名）で、KMW-1 製剤群で重度の有害事象の発現割合が高かった。副作用の発現割合は、KMW-1 製剤群 21.4%（15/70 名）、混合用ゲル群 2.9%（1/35 名）、標準治療群 0.0%（0/35 名）であり、KMW-1 製剤群で副作用の発現割合が高かった。重篤な有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 11.4%（8/70 名）、混合用ゲル群 8.6%（3/35 名）、標準治療群 5.7%（2/35 名）であった。また、死亡は KMW-1 製剤群の 4 名に認められた。

Table 40　有害事象及び副作用の発現割合（MW2002-04-01 試験）

治療群 安全性対象集団	KMW-1 製剤群 N= 70	混合用ゲル群 N = 35	標準治療群 N = 35
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	54 (77.1)	29 (82.9)	17 (48.6)
重症度			
軽度又は中等度	50 (71.4)	28 (80.0)	16 (45.7)
重度	15 (21.4)	2 (5.7)	2 (5.7)
副作用の発現被験者数	15 (21.4)	1 (2.9)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数[#1]	8 (11.4)	3 (8.6)	2 (5.7)
死亡	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

#1：死亡を含む
Source：5.3.5.1-2 Table 11 より改変

(3) MW2005-10-05 試験

MW2005-10-05 試験での有害事象及び副作用の発現割合を Table 41 に示した。

有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 100.0%（10/10 名）、混合用ゲル群 77.8%（7/9 名）、標準治療群 81.8%（9/11 名）であった。重症度が重度の有害事象は、KMW-1 製剤群の 1 名に発現した。副作用はなかった。重篤な有害事象は、混合用ゲル群の 1 名に発現した。

Table 41　有害事象及び副作用の発現割合（MW2005-10-05 試験）

治療群 安全性対象集団	KMW-1 製剤群 N= 10	混合用ゲル群 N = 9	標準治療群 N = 11
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	10 (100.0)	7 (77.8)	9 (81.8)
重症度			
軽度又は中等度	10 (100.0)	7 (77.8)	9 (81.8)
重度	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-3 Table 6 より改変

(4) MW2008-09-03 試験

MW2008-09-03 試験での有害事象及び副作用の発現割合を Table 42 に示した。

有害事象の発現割合は 38.9%（14/36 名）で、重症度が重度の有害事象及び副作用はなかった。重篤な有害事象は 2 名に発現した。

Table 42　有害事象及び副作用の発現割合（MW2008-09-03 試験）

治療群 安全性対象集団	KMW-1 製剤 N = 36
	n (%)
有害事象の発現被験者数	14 (38.9)
重症度	
軽度又は中等度	14 (38.9)
重度	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	2 (5.6)

同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、重症度及び重篤性の重い評価で 1 名として集計した
Source：5.3.3.2-1 Panel 12.2-1 より改変

(5) MW2004-11-02 試験

MW2004-11-02 試験での有害事象及び副作用の発現割合を Table 43 に示した。

有害事象を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 68.0%（68/100 名）、標準治療群 59.3%（48/81 名）であった。重症度が重度の有害事象は、KMW-1 製剤群 12.0%（12/100 名）、標準治療群 8.6%（7/81 名）であった。副作用の発現割合は、KMW-1 製剤群 5.0%（5/100 名）、標準治療群 0.0%（0/81 名）であった。局所性の有害事象を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 42.0%（42/100 名）、標準治療群 33.3%（27/81 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 10.0%（10/100 名）、標準治療群 7.4%（6/81 名）であった。また、死亡は両治療群各 1 名に認められた。

Table 43　有害事象及び副作用の発現割合（MW2004-11-02 試験）

治療群 安全性対象集団	KMW-1 製剤群 N= 100	標準治療群 N = 81
	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	68 (68.0)	48 (59.3)
重症度		
軽度又は中等度	66 (66.0)	45 (55.6)
重度	12 (12.0)	7 (8.6)
副作用の発現被験者数	5 (5.0)	0 (0.0)
局所性の有害事象の発現被験者数	42 (42.0)	27 (33.3)
重篤な有害事象の発現被験者数[#1]	10 (10.0)	6 (7.4)
死亡	1 (1.0)	1 (1.2)

#1：死亡を含む
Source：5.3.5.1-4 Panel 12.2-1、Table 14.4-54 より改変

(6) MW2010-03-02 試験

急性期（創閉鎖後 3 ヵ月）での有害事象及び副作用の発現割合を Table 44 に示した。

急性期で有害事象が発現した被験者の割合は KMW-1 製剤群 58.4%（45/77 名）、混合用ゲル群 62.5%（15/24 名）及び標準治療群 52.9%（36/68 名）であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重度は 10 名（KMW-1 製剤群 4 名、混合用ゲル群 3 名、標準治療群 3 名）であった。重篤な有害事象は、12 名（KMW-1 製剤群 5 名、混合用ゲル群 3 名、標準治療群 4 名）に発現した。副作用は、KMW-1 製剤群で 9 名に発現した。死亡は、KMW-1 製剤群の 1 名であった。

Table 44　急性期での有害事象及び副作用の発現割合（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77	混合用ゲル群 N = 24	標準治療群 N = 68
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	45 (58.4)	15 (62.5)	36 (52.9)
重症度			
軽度又は中等度	43 (55.8)	14 (58.3)	36 (52.9)
重度	4 (5.2)	3 (12.5)	3 (4.4)
副作用の発現被験者数	9 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数[#1]	5 (6.5)	3 (12.5)	4 (5.9)
死亡	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

#1：死亡を含む
Source：5.3.5.1-1 Table 38 より改変

(7) KMW-1-02 試験

KMW-1-02 試験での有害事象及び副作用の発現割合を Table 45 に示した。

有害事象及び副作用の発現割合は、85.7%（30/35 名）及び 20.0%（7/35 名）であった。重症度別の有害事象の発現割合は、軽度 40.0%（14/35 名）、中等度 34.3%（12/35 名）、重度 11.4%（4/35 名）であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。死亡した被験者は、重篤な有害事象を発現した 2 名であった。

Table 45　有害事象及び副作用の発現割合（KMW-1-02 試験）

治療群 安全性対象集団	KMW-1 製剤 N = 35
	n (%)
有害事象の発現被験者数	30 (85.7)
重症度	
軽度	14 (40.0)
中等度	12 (34.3)
重度	4 (11.4)
副作用の発現被験者数	7 (20.0)
重症度	
軽度	4 (11.4)
中等度	3 (8.6)
重度	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数[#1]	2 (5.7)
死亡	2 (5.7)

#1：死亡を含む
Source：5.3.5.2-1 表 12.3.1.1-1 及び表 14.3.1-4 より改変

以上より、第 III 相試験の MW2004-11-02 試験と MW2010-03-02 試験では、KMW-1 製剤群と標準治療群のいずれも、有害事象、重度の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が 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での発現割合と比較すると、両試験とも KMW-1 製剤群と標準治療群でのこれらの発現割合に大きな違いはないと考えられた。また、是正措置前の MW2002-04-01 試験と比べて、KMW-1 製剤群のこれらの発現割合は低かった。KMW-1-02 試験では、これら 2 試験に比べて有害事象の発現割合が高かった。なお、いずれの試験も有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

2. 有害事象及び副作用の発現状況

(1) MW2001-10-03 試験

MW2001-10-03 試験の有害事象の一覧を Table 46、副作用の一覧を Table 47 に示した。

2 名以上に発現した有害事象は、発熱 5/20 名（1 g 群 1/6 名、2 g 群 1/7 名、4 g 群 3/7 名）及び疼痛 2/20 名（1 g 群 1/6 名、2 g 群 1/7 名）であった。重症度は、重度が 2 g 群 1 名（疼痛）、中等度が 1 g 群 1 名（発熱）で、他の有害事象はすべて軽度であった。

副作用は、疼痛 2 名（1 g 群 1 名、2 g 群 1 名）及び発熱 1 名（1 g 群）であった。

Table 46 有害事象の一覧（MW2001-10-03 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤 1 g N = 6				KMW-1 製剤 2 g N = 7				KMW-1 製剤 4 g N = 7			
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
胃腸障害												
下痢	1 (16.7)	1 (16.7)	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)
消化不良	1 (16.7)	1 (16.7)	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)
嘔吐	1 (16.7)	1 (16.7)	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)
一般・全身障害および投与部位の状態												
疼痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
蜂巣炎	1 (16.7)	1 (16.7)	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)
代謝および栄養障害												
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害												
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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
Source：5.3.4.2-1 Table 11 より改変

Table 47 副作用の一覧（MW2001-10-03 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤 1 g N = 6				KMW-1 製剤 2 g N = 7				KMW-1 製剤 4 g N = 7			
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
一般・全身障害および投与部位の状態												
疼痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	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.19.1
同一被験者が複数回同じ副作用（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副作用（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：5.3.4.2-1 Appendix 16.2.7 Data Listing 24 より改変

(2) MW2002-04-01 試験

MW2002-04-01 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%を超える）（KMW-1 製剤群では 3 名以上、混合用ゲル群及び標準治療群では 2 名以上）］を Table 48、副作用の一覧を Table 49 に示した。なお、すべての有害事象の一覧は、Table 111（付録）に示した。

いずれかの治療群で発現割合が 3%を超える有害事象は 18 事象あった。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、発熱［KMW-1 製剤群 38.6%（27/70 名）、混合用ゲル群 25.7%（9/35 名）、標準治療群 11.4%（4/35 名）］、疼痛［KMW-1 製剤群 27.1%（19/70 名）、混合用ゲル群 14.3%（5/35 名）、標準治療群 8.6%（3/35 名）］、不安［KMW-1 製剤群 5.7%（4/70 名）、混合用ゲル群 11.4%（4/35 名）、標準治療群 5.7%（2/35 名）］、そう痒症［KMW-1 製剤群 4.3%（3/70 名）、混合用ゲル群 11.4%（4/35 名）、標準治療群 8.6%（3/35 名）］及び治癒不良［KMW-1 製剤群 1.4%（1/70 名）、混合用ゲル群 11.4%（4/35 名）、標準治療群 0.0%（0/35 名）］であった。

副作用は、疼痛［KMW-1 製剤群 21.4%（15/70 名）］、発熱［KMW-1 製剤群 2.9%（2/70 名）］、蜂巣炎［混合用ゲル群 2.9%（1/35 名）］、植皮生着不全［KMW-1 製剤群 1.4%（1/70 名）］、激越［KMW-1 製剤群 1.4%（1/70 名）］及び肝酵素上昇［KMW-1 製剤群 1.4%（1/70 名）］であり、KMW-1 製剤群で多かった。

Table 48　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%を超える）（MW2002-04-01 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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												
貧血	3 (4.3)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
便秘	6 (8.6)	5 (7.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	2 (5.7)	1 (2.9)	0 (0.0)
悪心	3 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
治癒不良	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	19 (27.1)	5 (7.1)	7 (10.0)	7 (10.0)	5 (14.3)	2 (5.7)	3 (8.6)	0 (0.0)	3 (8.6)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
発熱	27 (38.6)	22 (31.4)	4 (5.7)	1 (1.4)	9 (25.7)	6 (17.1)	3 (8.6)	0 (0.0)	4 (11.4)	3 (8.6)	1 (2.9)	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
Source：5.3.5.1-2 Table 14d より改変

Table 48　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%を超える）（続き）
（MW2002-04-01 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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
感染症および寄生虫症												
蜂巣炎	2	0	2	0	2	1	1	0	1	1	0	0
	(2.9)	(0.0)	(2.9)	(0.0)	(5.7)	(2.9)	(2.9)	(0.0)	(2.9)	(2.9)	(0.0)	(0.0)
肺炎	3	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	(4.3)	(1.4)	(1.4)	(1.4)	(2.9)	(0.0)	(2.9)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
創傷感染	6	4	2	0	3	1	2	0	1	0	1	0
	(8.6)	(5.7)	(2.9)	(0.0)	(8.6)	(2.9)	(5.7)	(0.0)	(2.9)	(0.0)	(2.9)	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症												
創合併症	3	1	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	(4.3)	(1.4)	(2.9)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(2.9)	(2.9)	(0.0)	(0.0)
臨床検査												
体温上昇	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0
	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(5.7)	(5.7)	(0.0)	(0.0)	(2.9)	(2.9)	(0.0)	(0.0)
神経系障害												
頭痛	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0
	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(8.6)	(8.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
精神障害												
不安	4	4	0	0	4	4	0	0	2	2	0	0
	(5.7)	(5.7)	(0.0)	(0.0)	(11.4)	(11.4)	(0.0)	(0.0)	(5.7)	(5.7)	(0.0)	(0.0)
不眠症	1	1	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0
	(1.4)	(1.4)	(0.0)	(0.0)	(5.7)	(5.7)	(0.0)	(0.0)	(2.9)	(2.9)	(0.0)	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	1	1	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0
	(1.4)	(1.4)	(0.0)	(0.0)	(5.7)	(5.7)	(0.0)	(0.0)	(2.9)	(2.9)	(0.0)	(0.0)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	3	2	0	1	4	4	0	0	3	2	1	0
	(4.3)	(2.9)	(0.0)	(1.4)	(11.4)	(11.4)	(0.0)	(0.0)	(8.6)	(5.7)	(2.9)	(0.0)
血管障害												
高血圧	1	1	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0
	(1.4)	(1.4)	(0.0)	(0.0)	(5.7)	(2.9)	(2.9)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(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
Source：5.3.5.1-2 Table 14d より改変

Table 49　副作用の一覧（MW2002-04-01 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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
一般・全身障害および投与部位の状態												
疼痛	15 (21.4)	3 (4.3)	6 (8.6)	6 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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												
植皮生着不全	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害												
激越	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
臨床検査												
肝酵素上昇	1 (1.4)	1 (1.4)	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)

MedDRA/J Ver.19.1
同一被験者が複数回同じ副作用（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副作用（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：5.3.5.1-2 Appendix 16.2.7 Data Listing 26 より改変

(3) MW2005-10-05 試験

MW2005-10-05 試験の有害事象の一覧を Table 50 に示した。なお、副作用はなかった。

いずれかの治療群で 2 名以上に発現した有害事象は、そう痒症（KMW-1 製剤群 6/10 名、混合用ゲル群 5/9 名、標準治療群 6/11 名）、悪心（KMW-1 製剤群 4/10 名、混合用ゲル群 4/9 名、標準治療群 3/11 名）及び頭痛（KMW-1 製剤群 4/10 名、混合用ゲル群 2/9 名、標準治療群 0/11 名）であった。重症度は、KMW-1 製剤群 1 名に重度の有害事象（歯の障害）が発現したが、その他の有害事象はおおむね軽度であった。

Table 50　有害事象の一覧（MW2005-10-05 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 10				混合用ゲル群 N = 9				標準治療群 N = 11			
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
眼障害												
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
上腹部痛	1 (10.0)	1 (10.0)	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 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
悪心	4 (40.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	3 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (27.3)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害												
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
血圧上昇	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	1 (10.0)	1 (10.0)	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 (0.0)
代謝および栄養障害												
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害												
頭痛	4 (40.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害												
不眠症	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	-[#1]	-[#1]	-[#1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	6 (60.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	1 (11.1)	0 (0.0)	6 (54.5)	5 (45.5)	1 (9.1)	0 (0.0)
血管障害												
高血圧	1 (10.0)	1 (10.0)	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 (0.0)

MedDRA/J Ver.19.1
#1：重症度不明
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：5.3.5.1-3 Table 9 及び Appendix 16.2.7 Data Listing 27 より改変

(4) MW2008-09-03 試験

MW2008-09-03 試験の有害事象の一覧を Table 51 に示した。なお、副作用はなかった。

発現割合が 5%以上（2 名以上）であった有害事象は、発熱 16.7%（6/36 名）、貧血 8.3%（3/36 名）、頻脈 8.3%（3/36 名）、敗血症 5.6%（2/36 名）及び発疹 5.6%（2/36 名）であった。重症度が重度の有害事象はなかった。

Table 51　有害事象の一覧（MW2008-09-03 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤 N = 36			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度
血液およびリンパ系障害				
貧血	3 (8.3)	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)
心臓障害				
動悸	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	3 (8.3)	1 (2.8)	2 (5.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疼痛	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
発熱[#1]	6 (16.7)	4 (11.1)	1 (2.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症				
肺炎	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)
感染	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷培養陽性	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
糖尿病	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
代謝亢進	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
神経系障害				
痙攣発作	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺激無反応	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
精神障害				
精神病性障害	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害				
尿閉	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害				
褥瘡性潰瘍	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (5.6)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver. 19.1
#1：1 名の重症度不明
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：5.3.3.2-1 Table 14.4-5、Table 14.4-7、Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7-2a 及び Listing 16.2.7-2b より改変

(5) 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 52、副作用の一覧を Table 53 に示した。なお、すべての有害事象の一覧は、Table 112（付録）に示した。

いずれかの治療群で発現割合が 3%以上の有害事象は 16 事象あった。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、そう痒症［KMW-1 製剤群 23.0%（23/100 名）、標準治療群 18.5%（15/81 名）］、高熱／発熱［KMW-1 製剤群 20.0%（20/100 名）、標準治療群 19.8%（16/81 名）］及び血液障害としての貧血［KMW-1 製剤群 10.0%（10/100 名）、標準治療群 8.6%（7/81 名）］であった。なお、そう痒症を発現した被験者のうち、KMW-1 製剤群の 13/23 名及び標準治療群の 12/15 名が特定の 1 医療機関で発現した。副作用は、KMW-1 製剤群に発現した疼痛（2 名）及び発熱（3 名）であった。

Table 52　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）
（MW2004-11-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 100				標準治療群 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

Table 53　副作用の一覧（MW2004-11-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 100				標準治療群 N = 81			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
一般・全身障害および投与部位の状態								
疼痛	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.19.1
同一被験者が複数回同じ副作用（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副作用（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：5.3.5.1-4 Table 14.4-53 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2-28 より改変

(6) MW2010-03-02 試験

MW2010-03-02 試験の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）を Table 54、副作用の一覧を Table 55 に示した。なお、すべての有害事象の一覧は、Table 113（付録）に示した。

急性期で、該当する有害事象は 17 事象あった。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、悪心［KMW-1 製剤群 6.5%（5/77 名）、混合用ゲル群 12.5%（3/24 名）、標準治療群 2.9%（2/68 名）］、頭痛［KMW-1 製剤群 3.9%（3/77 名）、混合用ゲル群 12.5%（3/24 名）、標準治療群 2.9%（2/68 名）］及びそう痒症［KMW-1 製剤群 6.5%（5/77 名）、混合用ゲル群 12.5%（3/24 名）、標準治療群 5.9%（4/68 名）］であり、KMW-1 製剤群及び標準治療群で該当する事象はなかった。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、発熱［KMW-1 製剤群 7.8%（6/77 名）、混合用ゲル群 8.3%（2/24 名）、標準治療群 7.4%（5/68 名）］、頻脈［KMW-1 製剤群 6.5%（5/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）、標準治療群 0.0%（0/68 名）］、悪心［KMW-1 製剤群 6.5%（5/77 名）、混合用ゲル群 12.5%（3/24 名）、標準治療群 2.9%（2/68 名）］、嘔吐［KMW-1 製剤群 6.5%（5/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）、標準治療群 0.0%（0/68 名）］、そう痒症［KMW-1 製剤群 6.5%（5/77 名）、混合用ゲル群 12.5%（3/24 名）、標準治療群 5.9%（4/68 名）］、便秘［KMW-1 製剤群 5.2%（4/77 名）、混合用ゲル群 8.3%（2/24 名）、標準治療群 8.8%（6/68 名）］、疼痛［KMW-1 製剤群 5.2%（4/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）、標準治療群 2.9%（2/68 名）］、細菌性創感染［KMW-1 製剤群 5.2%（4/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）、標準治療群 5.9%（4/68 名）］、不眠症［KMW-1 製剤群 5.2%（4/77 名）、混合用ゲル群 4.2%（1/24 名）、標準治療群 4.4%（3/68 名）］、発疹［KMW-1 製剤群 5.2%（4/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）、標準治療群 0.0%（0/68 名）］及び関節可動域低下［KMW-1 製剤群 2.6%（2/77 名）、混合用ゲル群 8.3%（2/24 名）、標準治療群 5.9%（4/68 名）］であった。

KMW-1 製剤群で発現割合の高かった副作用は、頻脈（3.9%、3/77 名）、皮下血腫、そう痒症及び発疹（各 2.6%、2/77 名）であった。混合用ゲル群では副作用はなかった。

Table 54　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）（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.00
悪心	5 (6.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.5)	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)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.00)
精神障害												
不眠症	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	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 54　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）（MW2010-03-02 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
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)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	4 (5.9)	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

Table 55　急性期での副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
心臓障害												
頻脈	3 (3.9)	1 (1.3)	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												
悪心	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
嘔吐	1 (1.3)	0 (0.0)	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												
発熱	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
疼痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
免疫系障害												
薬物過敏症	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
感染症および寄生虫症												
創傷感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
傷害、中毒および 処置合併症												
皮下血腫	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
移植片機能損失	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
創合併症	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
臨床検査												
体温上昇	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
皮膚および 皮下組織障害												
そう痒症	2 (2.6)	0 (0.0)	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)
発疹	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
皮膚病変	1 (1.3)	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)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.21.1
同一被験者が複数回同じ副作用（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副作用（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 14.3.1.8 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.2a より改変

(7) KMW-1-02 試験

KMW-1-02 試験の有害事象の一覧を Table 56、副作用の一覧を Table 57 に示した。

特に発現割合が高かった有害事象［10%以上（4 名以上）に発現）］は、発熱 28.6%（10/35 名）、適用部位感染 22.9%（8/35 名）、適用部位疼痛 11.4%（4/35 名）、譫妄 11.4%（4/35 名）及び貧血 11.4%（4/35 名）であった。適用部位疼痛はいずれも副作用であり、重症度は軽度又は中等度であった。

Table 56　有害事象の一覧（KMW-1-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤 N = 35			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度
感染症および寄生虫症				
体部白癬	1 (2.9)	1	0	0
膀胱炎	2 (5.7)	2	0	0
骨髄炎	1 (2.9)	1	0	0
肺炎	1 (2.9)	1	0	0
術後創感染	1 (2.9)	0	1	0
敗血症	2 (5.7)	1	0	1
股部白癬	1 (2.9)	1	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (2.9)	1	0	0
創傷感染	2 (5.7)	1	1	0
適用部位感染	8 (22.9)	2	6	0
細菌性敗血症	1 (2.9)	0	1	0
適用部位膿瘍	1 (2.9)	1	0	0
感染性腸炎	1 (2.9)	0	1	0
口腔ヘルペス	1 (2.9)	1	0	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	4 (11.4)	0	3	1
汎血球減少症	1 (2.9)	0	1	0
失血性貧血	2 (5.7)	0	2	0
代謝および栄養障害				
脱水	1 (2.9)	0	1	0
高カリウム血症	1 (2.9)	0	1	0
高ナトリウム血症	1 (2.9)	1	0	0
高リン酸塩血症	1 (2.9)	1	0	0
低アルブミン血症	2 (5.7)	2	0	0
低カリウム血症	2 (5.7)	2	0	0
低リン酸血症	2 (5.7)	1	1	0
食欲減退	1 (2.9)	0	1	0
精神障害				
譫妄	4 (11.4)	1	3	0
不眠症	3 (8.6)	1	2	0
神経系障害				
認知症	1 (2.9)	0	1	0
浮動性めまい	1 (2.9)	1	0	0
血管障害				
循環虚脱	1 (2.9)	0	1	0
深部静脈血栓症	2 (5.7)	2	0	0

MedDRA/J Ver. 23.1
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：5.3.5.2-1 表 14.3.1-5J より改変

Table 56　有害事象の一覧（KMW-1-02 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤 N = 35			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
無気肺	1 (2.9)	0	1	0
胸水	2 (5.7)	0	2	0
肺塞栓症	1 (2.9)	0	0	1
肺水腫	2 (5.7)	0	2	0
鼻粘膜びらん	1 (2.9)	1	0	0
胃腸障害				
裂肛	1 (2.9)	1	0	0
便秘	3 (8.6)	2	1	0
悪心	3 (8.6)	1	2	0
嘔吐	3 (8.6)	1	2	0
口唇びらん	1 (2.9)	1	0	0
肛門びらん	1 (2.9)	1	0	0
肝胆道系障害				
肝不全	1 (2.9)	0	1	0
肝機能異常	1 (2.9)	1	0	0
薬物性肝障害	1 (2.9)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害				
褥瘡性潰瘍	3 (8.6)	3	0	0
接触皮膚炎	3 (8.6)	3	0	0
薬疹	1 (2.9)	1	0	0
湿疹	1 (2.9)	1	0	0
汗腺炎	1 (2.9)	1	0	0
そう痒症	3 (8.6)	2	1	0
発疹	1 (2.9)	1	0	0
皮膚びらん	1 (2.9)	1	0	0
蕁麻疹	1 (2.9)	0	1	0
皮脂欠乏症	1 (2.9)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	2 (5.7)	1	1	0
腎および尿路障害				
腎不全	1 (2.9)	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位疼痛	4 (11.4)	3	1	0
適用部位そう痒感	1 (2.9)	0	1	0
末梢性浮腫	1 (2.9)	1	0	0
発熱	10 (28.6)	3	7	0
口渇	1 (2.9)	1	0	0
適用部位小水疱	1 (2.9)	1	0	0
注入部位血管外漏出	1 (2.9)	1	0	0
適用部位びらん	1 (2.9)	1	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (2.9)	0	0	1
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.9)	1	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (2.9)	1	0	0
血圧低下	3 (8.6)	2	1	0
収縮期血圧低下	1 (2.9)	0	1	0
肝機能検査異常	1 (2.9)	1	0	0

MedDRA/J Ver. 23.1
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：5.3.5.2-1 表 14.3.1-5J より改変

Table 56　有害事象の一覧（KMW-1-02 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤 N = 35			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度
傷害、中毒および処置合併症				
創傷	1 (2.9)	1	0	0
植皮生着不全	2 (5.7)	1	1	0
熱傷	1 (2.9)	1	0	0
処置後炎症	1 (2.9)	1	0	0
植皮剥離	1 (2.9)	0	1	0
皮膚処置合併症	1 (2.9)	1	0	0
集中治療後症候群	1 (2.9)	0	1	0

MedDRA/J Ver. 23.1
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：5.3.5.2-1 表 14.3.1-5J より改変

Table 57　副作用の一覧（KMW-1-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤 N = 35			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (2.9)	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位疼痛	4 (11.4)	3	1	0
発熱	1 (2.9)	0	1	0
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.9)	1	0	0

MedDRA/J Ver. 23.1
同一被験者が複数回同じ副作用（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副作用（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：5.3.5.2-1 表 14.3.1-6J より改変

以上より、第 III 相試験の MW2004-11-02 試験と MW2010-03-02 試験では、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。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での発現割合が 10%以上であった共通の有害事象はなかった。MW2004-11-02 試験で、いずれかの治療群で発現割合が 10%以上であった有害事象は 3 事象あったが、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。また、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、発現割合が高かった順に、発熱、適用部位感染、適用部位疼痛、譫妄及び貧血であった。また、MW2004-11-02 試験と 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（3/100 名、3.0%）、MW2010-03-02 試験では頻脈（3/77 名、3.9%）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。

3. 重症度が重度の有害事象

各試験の重度の有害事象を Table 58 に示した。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。なお、MW2008-09-03 試験では重度の有害事象はなかった。

第 II 相試験のうち、MW2002-04-01 試験で重度の有害事象の発現割合が最も高く（KMW-1 製剤群：21.4%、15/70 名、混合用ゲル群：5.7%、2/35 名、標準治療群：5.7%、2/35 名）、予防的措置対策（是正措置：詳細は 2.1.4_2 参照）を行う前であったため、特に KMW-1 製剤群の疼痛の発現割合が高かった（KMW-1 製剤群：10.0%、7/70 名、混合用ゲル群：0.0%、0/35 名、標準治療群：2.9%、1/35 名）。なお、MW2002-04-01 試験では 1 名の被験者（被験者番号：[redacted]）で 6 件の重度の有害事象（疼痛、呼吸不全、呼吸困難、肺炎、低血圧、敗血症）が発現した（5.3.5.1-2 Data Listing 26 参照）。この被験者は試験中に死亡した。詳細は 2.1.2 に記載した。

第 III 相試験での重度の有害事象の発現割合は、MW2004-11-02 試験では KMW-1 製剤群 12.0%（12/100 名）、標準治療群 8.6%（7/81 名）であった。MW2010-03-02 試験では、KMW-1 製剤群 5.2%（4/77 名）、混合用ゲル群 12.5%（3/24 名）及び標準治療群 4.4%（3/68 名）であり、2 名以上に発現した重度の事象はなかった。また、KMW-1-02 試験では、KMW-1 製剤群 11.4%（4/35 名）であり、2 名以上に発現した重度の事象はなかった。

Table 58　重度の有害事象一覧

MW2001-10-03 試験

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 1 g N = 6	KMW-1 製剤群 2 g N = 7	KMW-1 製剤群 4 g N = 7
SOC 　PT	n (%)	n (%)	n (%)
重度の有害事象発現被験者数	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疼痛	0 (0.0)	1 (14.3)	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
Source：5.3.4.2-1 Table 8 及び Table 11 より改変

MW2002-04-01 試験

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70	混合用ゲル群 N = 35	標準治療群 N = 35
SOC 　PT	n (%)	n (%)	n (%)
重度の有害事象発現被験者数	15 (21.4)	2 (5.7)	2 (5.7)
胃腸障害			
嘔吐	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位疼痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器不全[#1]	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	7 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
発熱	1 (1.4)	0 (0.0)	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
#1：PT が存在しなかったため LLT で集計した
Source：5.3.5.1-2 Table 11 及び Table 14d より改変

MW2002-04-01 試験（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70	混合用ゲル群 N = 35	標準治療群 N = 35
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)
重度の有害事象発現被験者数	15 (21.4)	2 (5.7)	2 (5.7)
感染症および寄生虫症			
移植片感染	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症			
創壊死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
植皮生着不全	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害			
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
誤嚥	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (1.4)	1 (2.9)	0 (0.0)
頻呼吸	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害			
低血圧	1 (1.4)	0 (0.0)	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
#1：PT が存在しなかったため LLT で集計した
Source：5.3.5.1-2 Table 11 及び Table 14d より改変

MW2005-10-05 試験

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 10	混合用ゲル群 N = 9	標準治療群 N = 11
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)
重度の有害事象発現被験者数	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害			
歯の障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.19.1
同一被験者が複数回同じ副作用（PT）を発現した場合は 1 名として集計した
Source：5.3.5.1-3 Table 6、Table 9 及び Appendix 16.2.7 Data Listing 27 より改変

MW2004-11-02 試験

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 (%)	n (%)
重度の有害事象発現被験者数	12 (12.0)	7 (8.6)
血液およびリンパ系障害		
播種性血管内凝固	1 (1.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (1.2)
凝血異常	0 (0.0)	1 (1.2)
心臓障害		
心停止	1 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
高熱	0 (0.0)	1 (1.2)
疼痛	2 (2.0)	2 (2.5)
免疫系障害		
アナフィラキシーショック	1 (1.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		
肺炎	0 (0.0)	1 (1.2)
プロテウス感染	1 (1.0)	0 (0.0)
敗血症	2 (2.0)	1 (1.2)
創傷感染	0 (0.0)	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症		
瘢痕	2 (2.0)	0 (0.0)
神経系障害		
精神的機能障害	1 (1.0)	0 (0.0)
精神障害		
精神病性障害	1 (1.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
無気肺	0 (0.0)	1 (1.2)
社会環境		
殺人	0 (0.0)	1 (1.2)
血管障害		
低血圧	1 (1.0)	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
Source：5.3.5.1-4 Panel 12.2-1 及び Table 14.4-52 より改変

MW2010-03-02 試験

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77	混合用ゲル群 N = 24	標準治療群 N = 68
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)
重度の有害事象発現被験者数	4 (5.2)	3 (12.5)	3 (4.4)
胃腸障害			
腹水	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疼痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位血栓	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症			
敗血症	1 (1.3)	0 (0.00)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害			
四肢拘縮	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.5)
神経系障害			
痙攣発作	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
急性呼吸不全	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
血管障害			
四肢壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

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
Source：5.3.5.1-1 Table 38 及び Table 14.3.1.7 より改変

KMW-1-02 試験

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 35
SOC PT	n (%)
重度の有害事象発現被験者数	4 (11.4)
感染症および寄生虫症	
敗血症	1 (2.9)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
肺塞栓症	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	
多臓器機能不全症候群	1 (2.9)

MedDRA/J Ver. 23.1
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
Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-4 及び表 14.3.1-5J より改変

2.1.2 死亡

死亡した被験者の一覧を Table 59 に示した。

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、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、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（被験者番号[redacted]）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。MW2001-10-03 試験、MW2005-10-05 試験、MW2008-09-03 試験及び MW2012-01-02 試験では死亡した被験者はいなかった。

Table 59　死亡した被験者の一覧

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への処置	転帰
MW2002-04-01 試験（参考資料）									
KMW-1 製剤群 [redacted]	69 歳 男性 白人	多臓器機能不全 症候群 （全身）	70	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
KMW-1 製剤群 [redacted]	45 歳 男性 アジア人	呼吸不全 （全身）	10	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
KMW-1 製剤群 [redacted]	21 歳 女性 アジア人	頻呼吸 （全身）	11	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
KMW-1 製剤群 [redacted]	40 歳 男性 アジア人	嘔吐 （全身）	3	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
		誤嚥 （全身）	3	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
MW2004-11-02 試験（参考資料）									
KMW-1 製剤群 [redacted]	51 歳 男性 白人	心停止 （全身）	19	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
標準治療群 [redacted]	23 歳 男性 白人	殺人 （全身）	94	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
MW2010-03-02 試験（評価資料）									
KMW-1 製剤群 [redacted]	66 歳 男性 白人	死亡 （全身）	268[#4]	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
KMW-1 製剤群 [redacted]	18 歳 女性 白人	急性呼吸不全 （全身）	2[#5]	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
KMW-1-02 試験（評価資料）									
KMW-1 製剤群 [redacted]	女性 70 歳 アジア人	-[#6]	-[#6]	-[#6]	-[#6]	-[#6]	-[#6]	-[#6]	-[#6]
KMW-1 製剤群 [redacted]	男性 36 歳 アジア人	肺塞栓症 （全身）	2	-	Not Related	重度	重篤	該当せず	死亡

MedDRA/J Ver. 19.1（MW2002-04-01 試験及び MW2004-11-02 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（MW2010-03-02 試験）、MedDRA/J Ver. 23.1（KMW-1-02 試験）
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
#4：12 ヵ月の追跡調査期に発現
#5：急性期に発現
#6：当該被験者に死因となる有害事象はなく、原疾患の熱傷により死亡した
Source：
・MW2002-04-01 試験 5.3.5.1-2 Appendix 16.2.1 Data Listing 1、Appendix 16.2.4 Data Listing 4、Appendix 16.2.5 Data Listing 19 並びに Appendix 16.2.7 Data Listing 26 及び Data Listing 28 より改変
・MW2004-11-02 試験 5.3.5.1-3 Appendix 16.2.4 Listing 16.2-2 及び Listing 16.2-5、Appendix 16.2.5 Listing 16.2-10 及び Listing 16.2-11 並びに Appendix 16.2.7 Listing 16.2-29 及び Listing 16.2-30 より改変
・MW2010-03-02 試験 5.3.5.1-1 Appendix 16.2.4 Listing 16.2.4、Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.1.1 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.4
・KMW-1-02 試験 5.3.5.2-1 Table 12.3.1.1-1、表 14.3.2-1J 及び付録 16.2.4-1

2.1.3　その他の重篤な有害事象

死亡以外のその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を Table 60 に示した。安全性を評価したすべての試験で、その他の重篤な有害事象を発現した被験者は全試験で 47 名であった。その内訳は、KMW-1 製剤群 24 名、混合用ゲル群 7 名及び標準治療群 16 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、混合用ゲル群 3 名及び標準治療群 2 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、混合用ゲル群 3 名及び標準治療群 4 名）、12 ヵ月の追跡調査期 7 名（KMW-1 製剤群 4 名、混合用ゲル群 0 名及び標準治療群 3 名）、24 ヵ月の追跡調査期 8 名（KMW-1 製剤群 4 名、混合用ゲル群 0 名及び標準治療群 4 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。また、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）］であった。

Table 60　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧
MW2002-04-01 試験

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への 処置	転帰
KMW-1 製剤群 [redacted]	22 歳 女性 白人	植皮生着不全 （局所-対象創）	21	16	Possibly Related	重度	重篤	変更 なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	55 歳 女性 黒人	四肢痛 （局所）	10	10	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復
		末梢性浮腫 （局所）	10	10	Not Related	軽度	重篤	変更 なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	41 歳 男性 白人	呼吸困難 （全身）	2	1	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復
		深部静脈血栓症 （全身）	13	1	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	20 歳 男性 白人	てんかん （全身）	16	1	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復
		てんかん （全身）	22	1	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復

MedDRA/J Ver. 19.1
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療実施日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
Source：5.3.5.1-2 Appendix 16.2.1 Data Listing 1、Appendix 16.2.4 Data Listing 4、Appendix 16.2.5 Data Listing 19、Data Listing 20 及び Data Listing 21 並びに Appendix 16.2.7 Data Listing 26 及び Data Listing 28 より改変

MW2002-04-01 試験（続き）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への 処置	転帰
混合用 ゲル群 [redacted]	46 歳 男性 黒人	移植片感染 （局所-対象創）	20	8	Not Related	重度	重篤	変更 なし	回復
混合用 ゲル群 [redacted]	26 歳 男性 白人	創傷感染 （局所-対象創）	85	26	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復 （後遺症 あり）
混合用 ゲル群 [redacted]	19 歳 男性 アジア人	創腐敗 （局所-対象創）	66	16	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復
標準治療群 [redacted]	44 歳 男性 白人	植皮生着不全 （局所-対象創）	21	33	Not Related	軽度	重篤	変更 なし	回復
標準治療群 [redacted]	40 歳 女性 アジア人	意識レベルの 低下 （全身）	8	4	Not Related	重度	重篤	変更 なし	回復

MedDRA/J Ver. 19.1
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療実施日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
Source：5.3.5.1-2 Appendix 16.2.1 Data Listing 1、Appendix 16.2.4 Data Listing 4、Appendix 16.2.5 Data Listing 19、Data Listing 20 及び Data Listing 21 並びに Appendix 16.2.7 Data Listing 26 及び Data Listing 28 より改変

MW2005-10-05 試験

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への 処置	転帰
混合用 ゲル群 [redacted]	42 歳 男性 黒人	精神障害 （全身）	不明	不明	Not Related	不明	重篤	変更 なし	不明

MedDRA/J Ver. 19.1
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療実施日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
Source：5.3.5.1-3 Appendix 16.2.1 Data Listing 1、Appendix 16.2.4 Data Listing 4 並びに Appendix 16.2.7 Data Listing 27 及び Data Listing 27.1 より改変

MW2008-09-03 試験

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への 処置	転帰
KMW-1 製剤群 [redacted]	48 歳 男性 白人	敗血症 （全身）	45	12	Not Related	軽度	重篤	変更 なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	29 歳 男性 白人	敗血症 （全身）	10	19	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復

MedDRA/J Ver. 19.1
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療実施日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
Source：5.3.5.1-2 Appendix 16.2.4 Listing 16.2.4-2、Listing 16.2.4-6、Appendix 16.2.5 Data Listing 16.2.5-1 及び Appendix 16.2.7 Data Listing 16.2.7-1 より改変

MW2004-11-02 試験

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への 処置	転帰
KMW-1 製剤群 [redacted]	48 歳 女性 白人	アナフィラキシーショック （全身）	22	4	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		播種性血管内凝固 （全身）	22	1	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	53 歳 男性 白人	精神的機能障害 （全身）	不明	不明	Not Related	重度	重篤	変更なし	不明
KMW-1 製剤群 [redacted]	26 歳 男性 白人	創腐敗 （局所-対象創）	29	5	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	35 歳 女性 黒人	瘢痕 （局所-対象創）	85	12	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復 （後遺症あり）
KMW-1 製剤群 [redacted]	33 歳 女性 白人	敗血症 （局所-対象創）	22	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	34 歳 男性 白人	深部静脈血栓症 （全身）	12	68	Remotely Related	中等度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	52 歳 男性 白人	敗血症 （全身）	3	16	Remotely Related	重度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	25 歳 女性 中東人	精神病性障害 （全身）	112	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	8 歳 男性 白人	開放創[#4] （局所-対象創）	58	4	Not Related	軽度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	47 歳 男性 白人	耳鳴 （局所）	12	32	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復 （後遺症あり）
標準治療群 [redacted]	23 歳 女性 白人	神経因性膀胱 （全身）	不明	不明	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	24 歳 男性 中東人	敗血症 （全身）	3	8	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		無気肺 （全身）	6	2	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	5 歳 女性 黒人	創傷感染 （局所-対象創）	53	44	Not Related	軽度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	12 歳 男性 白人	創腐敗 （局所-対象創）	76	81	Not Related	軽度	重篤	変更なし	回復

MedDRA/J Ver. 19.1
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療実施日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
#4：PT が存在しなかったため LLT で集計した
Source：5.3.5.1-3 Appendix 16.2.4 Listing 16.2-2 及び Listing 16.2-5、Appendix 16.2.5 Listing 16.2-10、Listing 16.2-11 及び Listing 16.2-12 並びに Appendix 16.2.7 Listing 16.2-29 より改変

MW2010-03-02 試験

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への 処置	転帰
KMW-1 製剤群 [redacted]	24 歳 女性 白人	肺塞栓症 （全身）	322[#4]	7	Not Related	重度	重篤	変更 なし	回復
		心房中隔欠損症 （全身）	515[#6]	-	Not Related	重度	重篤	変更 なし	未回復
		先天性三尖弁 閉鎖不全症 （全身）	515[#6]	-	Not Related	重度	重篤	変更 なし	未回復
		喉頭軟化症 （全身）	515[#6]	-	Not Related	重度	重篤	変更 なし	未回復
		動脈管開存症 （全身）	515[#6]	-	Not Related	重度	重篤	変更 なし	未回復
		胎児循環遺残 （全身）	515[#6]	-	Not Related	重度	重篤	変更 なし	未回復
		21 トリソミー （全身）	515[#6]	-	Not Related	重度	重篤	変更 なし	未回復
		心室中隔欠損症 （全身）	515[#6]	-	Not Related	重度	重篤	変更 なし	未回復
		脳室拡張 （全身）	515[#6]	-	Not Related	重度	重篤	変更 なし	未回復
		成長障害 （全身）	515[#6]	-	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	未回復
		新生児呼吸不全 （全身）	515[#6]	-	Not Related	重度	重篤	変更 なし	未回復
		新生児一過性 頻呼吸 （全身）	515[#6]	-	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	未回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	24 歳 男性 白人	細菌性創感染 （局所-対象創）	5[#5]	10	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	33 歳 男性 白人	企図的過量投与 （全身）	811[#6]	不明	Not Related	重度	重篤	変更 なし	回復
		自殺企図 （全身）	811[#6]	不明	Not Related	重度	重篤	変更 なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	56 歳 男性 白人	基底細胞癌 （局所）	182[#4]	45	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復
		蜂巣炎 （局所）	754[#6]	5	Not Related	中等度	重篤	変更 なし	回復
		敗血症 （全身）	754[#6]	5	Not Related	重度	重篤	変更 なし	回復
		急性腎障害 （全身）	754[#6]	5	Not Related	重度	重篤	変更 なし	回復

MedDRA/J Ver. 21.1（MW2010-03-02 試験）
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療実施日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
#4：12 ヵ月の追跡調査期に発現
#5：急性期に発現
#6：24 ヵ月の追跡調査期に発現
Source：5.3.5.1-1 Appendix 16.2.4 Listing 16.2.4、Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.1.1 及び Listing 16.2.5.1.2 並びに Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.3 より改変、5.3.5.1-6 Listing 16.2.7.3-24 より改変

MW2010-03-02 試験（続き）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への 処置	転帰
KMW-1 製剤群 [redacted]	66 歳 男性 白人	熱傷 （全身）	44[#5]	11	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		尿路性敗血症 （全身）	59[#5]	4	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		骨髄炎 （全身）	104[#5]	5	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		敗血症 （全身）	104[#5]	5	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		治療手技 （全身）	138[#4, #5]	59	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	66 歳 女性 白人	細菌性創感染 （局所）	17[#5]	4	Not Related	軽度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤群 [redacted]	26 歳 男性 白人	骨折内固定 （局所）	47[#5]	7	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復 （後遺症あり）
KMW-1 製剤群 [redacted]	66 歳 女性 白人	亜イレウス （全身）	251[#4]	9	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復 （後遺症あり）
		憩室炎 （全身）	251[#4]	9	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復 （後遺症あり）
		非感染性虫垂炎 （全身）	251[#4]	9	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復 （後遺症あり）
		脱出臓器還納 （全身）	553[#6]	6	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
混合用 ゲル群 [redacted]	32 歳 女性 白人	表在性静脈炎 （局所）	5[#5]	3	Not Related	軽度	重篤	変更なし	回復
混合用 ゲル群 [redacted]	39 歳 男性 白人	痙攣発作 （全身）	9[#5]	3	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
混合用 ゲル群 [redacted]	35 歳 男性 白人	注入部位血栓 （局所）	4[#5]	1	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復

MedDRA/J Ver. 21.1（MW2010-03-02 試験）
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療実施日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
#4：12 ヵ月の追跡調査期に発現
#5：急性期に発現
#6：24 ヵ月の追跡調査期に発現
Source：5.3.5.1-1 Appendix 16.2.4 Listing 16.2.4、Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.1.1 及び Listing 16.2.5.1.2 並びに Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.3 より改変、5.3.5.1-6 Listing 16.2.7.3-24 より改変

MW2010-03-02 試験（続き）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への 処置	転帰
標準治療群 [redacted]	67 歳 男性 黒人	胸痛 （全身）	16[#5]	3	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		糖尿病性代謝代償不全 （全身）	39[#5]	12	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	51 歳 男性 白人	移植片機能損失 （局所-対象創）	13[#5]	14	Not Related	軽度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	47 歳 男性 白人	クロストリジウム・ディフィシレ感染 （全身）	35[#4, #5]	不明	Not Related	不明	重篤	変更なし	不明
		胆嚢切除 （局所）	33[#4, #5]	不明	Not Related	不明	重篤	変更なし	不明
標準治療群 [redacted]	30 歳 男性 白人	神経膠芽細胞腫 （全身）	384[#4, #6]	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
標準治療群 [redacted]	68 歳 男性 黒人	急性冠動脈症候群 （局所）	378[#4]	4	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		二束ブロック （局所）	378[#4]	4	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	29 歳 男性 白人	不安 （全身）	608[#6]	15	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	59 歳 男性 黒人	急性呼吸窮迫症候群 （全身）	2[#5]	3	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復（後遺症あり）
		敗血症性ショック （全身）	2[#5]	6	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	42 歳 男性 白人	肺塞栓症 （全身）	573[#6]	7	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		深部静脈血栓症 （全身）	573[#6]	7	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
標準治療群 [redacted]	63 歳 男性 白人	口腔内扁平上皮癌 （全身）	554[#6]	6	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復

MedDRA/J Ver. 21.1（MW2010-03-02 試験）
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療実施日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
#4：12 ヵ月の追跡調査期に発現
#5：急性期に発現
#6：24 ヵ月の追跡調査期に発現
Source：5.3.5.1-1 Appendix 16.2.4 Listing 16.2.4、Appendix 16.2.5 Listing 16.2.5.1.1 及び Listing 16.2.5.1.2 並びに Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.3 より改変、5.3.5.1-6 Listing 16.2.7.3-24 より改変

KMW-1-02 試験

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への 処置	転帰
KMW-1 製剤群 [redacted]	女性 70 歳 アジア人	多臓器機能 不全症候群 （全身）	27	-	Not Related	重度	重篤	該当 せず	未回復

MedDRA/J Ver. 23.1（KMW-1-02 試験）
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日又は標準治療実施日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
Source：5.3.5.2-1 Table 12.3.1.2-1、表 14.3.2-2J 及び付録 16.2.4-1 より改変

2.1.4 その他の重要な有害事象

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

本項では、疼痛、発熱、創傷感染を注目すべき有害事象と定義し、個別に評価した。本剤開発の初期の臨床試験（MW2002-04-01 試験）で、これらの有害事象の発現割合が標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で高かったことから、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の浸漬など）による熱傷治療管理を治験実施計画書に組み込んで実施し、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。

(1) 疼痛

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］の発現割合を Table 61 に示した。

MW2002-04-01 試験では疼痛の発現割合が、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 製剤投与前後に是正措置による熱傷治療管理を実施したため、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。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。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。なお、麻酔薬及び鎮痛薬等の使用状況は治療群間で異なるため、結果の解釈には注意が必要である。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。

Table 61　疼痛に関連した有害事象

試験番号	是正措置実施前						是正措置実施後		
	MW2001-10-03			MW2002-04-01			MW2005-10-05		
治療群	KMW-1 製剤 1 g N = 6	KMW-1 製剤 2 g N = 7	KMW-1 製剤 4 g N = 7	KMW-1 製剤 N = 70	混合用ゲル N = 35	標準治療 N = 35	KMW-1 製剤 N = 10	混合用ゲル N = 9	標準治療 N = 11
疼痛	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	19 (27.1)	5 (14.3)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	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)
創合併症	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)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	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)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験番号	是正措置実施後						
	MW2008-09-03	MW2004-11-02		MW2010-03-02			KMW-1-02
治療群	KMW-1 製剤 N = 36	KMW-1 製剤 N = 100	標準治療 N = 81	KMW-1 製剤 N = 77	混合用ゲル N = 24	標準治療 N = 68	KMW-1 製剤 N = 35
疼痛	1 (2.8)	4 (4.0)	4 (4.9)	4 (5.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n（%）
N：安全性解析対象集団
MedDRA/J Ver. 19.1（MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2004-11-02 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（MW2010-03-02 試験）、MedDRA/J Ver. 23.1（KMW-1-02 試験）
Source：
MW2001-10-03 試験 5.3.4.2-1 Table 10 より改変、MW2002-04-01 試験 5.3.5.1-2 Table 14c、Appendix 16.2.7 Data Listing 26 及び Data Listing 26.1 より改変、MW2005-10-05 試験 5.3.5.1-3 Table 8 より改変、MW2008-09-03 試験 5.3.3.2-1 Panel 12.2.-2、Table 14.4-7、Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7-1 及び Listing 16.2.7-2b より改変、MW2004-11-02 試験 5.3.5.1-4 Table 14.4-52、Appendix 16.2.7 Listing 16.2-28 及び Listing 16.2-31 より改変、MW2010-03-02 試験 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5c より改変、KMW-1-02 試験 5.3.5.2-1 表 14.3.1-5J より改変

(2)　発熱

発熱に関連した有害事象（MedDRA/J PT：発熱、高熱及び体温上昇）の発現割合を Table 62 に示した。

MW2002-04-01 試験では、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。KMW-1-02 試験では、発熱の発現割合は 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。

Table 62　発熱に関連した有害事象

試験番号	是正措置実施前						是正措置実施後		
	MW2001-10-03			MW2002-04-01			MW2005-10-05		
治療群	KMW-1 製剤 1 g N = 6	KMW-1 製剤 2 g N = 7	KMW-1 製剤 4 g N = 7	KMW-1 製剤 N = 70	混合用ゲル N = 35	標準治療 N = 35	KMW-1 製剤 N = 10	混合用ゲル N = 9	標準治療 N = 11
発熱	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (42.9)	27 (38.6)	9 (25.7)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高熱	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)
発熱／高熱[#1]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.9)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験番号	是正措置実施後						
	MW2008-09-03	MW2004-11-02		MW2010-03-02			KMW-1-02
治療群	KMW-1 製剤 N = 36	KMW-1 製剤 N = 100	標準治療 N = 81	KMW-1 製剤 N = 77	混合用ゲル N = 24	標準治療 N = 68	KMW-1 製剤 N = 35
発熱	6 (16.7)	-	-	6 (7.8)	2 (8.3)	5 (7.4)	10 (28.6)
高熱	0 (0.0)	-	-	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱／高熱[#1]	-	20 (20.0)	16 (19.8)	-	-	-	-
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)

n（%）
N：安全性解析対象集団
MedDRA/J Ver. 19.1（MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2004-11-02 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（MW2010-03-02 試験）、MedDRA/J Ver. 23.1（KMW-1-02 試験）
#1：MW2004-11-02 試験では発熱及び高熱は統合して記載した
Source：
MW2001-10-03 試験 5.3.4.2-1 Table 10 より改変、MW2002-04-01 試験 5.3.5.1-2 Table 14c より改変
MW2005-10-05 試験 5.3.5.1-3 Table 8 より改変、MW2008-09-03 試験 5.3.3.2-1 Panel 12.2.-2 より改変
MW2004-11-02 試験 5.3.5.1-4 Table 14.4-52 より改変、MW2010-03-02 試験 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5a
KMW-1-02 試験 5.3.5.2-1 表 14.3.1-5J より改変

(3) 創傷感染

創傷感染に関連した以下の有害事象の発現割合を Table 63 に示した。

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

MW2002-04-01 試験では、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。KMW-1-02 試験では、創傷感染に関連した有害事象の発現割合は、適用部位感染が 22.9%（8/35 名）、術後創感染が 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。

Table 63　創傷感染に関連した有害事象

試験番号	是正措置実施前						是正措置実施後		
	MW2001-10-03			MW2002-04-01			MW2005-10-05		
治療群	KMW-1 製剤 1 g N = 6	KMW-1 製剤 2 g N = 7	KMW-1 製剤 4 g N = 7	KMW-1 製剤 N = 70	混合用ゲル N = 35	標準治療 N = 35	KMW-1 製剤 N = 10	混合用ゲル N = 9	標準治療 N = 11
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.1)	3 (8.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性創感染	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)
ブドウ球菌感染	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)
熱傷部感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	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)
ブドウ球菌性創感染	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)
術後創感染	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)
適用部位感染	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)
真菌感染	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)
皮膚真菌感染	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)
真菌性創感染	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)

N：安全性解析対象集団
MedDRA/J Ver. 19.1（MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2004-11-02 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（MW2010-03-02 試験）、MedDRA/J Ver. 23.1（KMW-1-02 試験）
Source：
MW2001-10-03 試験 5.3.4.2-1 Table 10 より改変、MW2002-04-01 試験 5.3.5.1-2 Table 14c、Appendix 16.2.7 Data Listing 26 より改変
MW2005-10-05 試験 5.3.5.1-3 Table 8 より改変、MW2008-09-03 試験 5.3.3.2-1 Table 14.4-7 より改変、
MW2004-11-02 試験 5.3.5.1-4 Table 14.4-55 より改変、
MW2010-03-02 試験 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.12、KMW-1-02 試験 5.3.5.2-1 表 14.3.1-8J より改変

Table 63　創傷感染に関連した有害事象（続き）

試験番号	是正措置実施後						
	MW2008-09-03	MW2004-11-02		MW2010-03-02			KMW-1-02
治療群	KMW-1 製剤 N = 36	KMW-1 製剤 N = 100	標準治療 N = 81	KMW-1 製剤 N = 77	混合用ゲル N = 24	標準治療 N = 68	KMW-1 製剤 N = 35
創傷感染	0 (0.0)	7 (7.0)	6 (7.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	4 (5.9)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷部感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
適用部位感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (22.9)
真菌感染	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n（%）
N：安全性解析対象集団
MedDRA/J Ver. 19.1（MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2004-11-02 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（MW2010-03-02 試験）、MedDRA/J Ver. 23.1（KMW-1-02 試験）
Source：
MW2001-10-03 試験 5.3.4.2-1 Table 10 より改変、MW2002-04-01 試験 5.3.5.1-2 Table 14c、Appendix 16.2.7 Data Listing 26 より改変
MW2005-10-05 試験 5.3.5.1-3 Table 8 より改変、MW2008-09-03 試験 5.3.3.2-1 Table 14.4-7 より改変、
MW2004-11-02 試験 5.3.5.1-4 Table 14.4-55 より改変、
MW2010-03-02 試験 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.12、KMW-1-02 試験 5.3.5.2-1 表 14.3.1-8J より改変

2.1.5　完全閉鎖までの期間

MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験、MW2008-09-03 試験、MW2004-11-02 試験、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験の結果から、創閉鎖までの期間（各試験では「創閉鎖までの期間」又は「完全閉鎖までの期間」とした）を検討した。本評価項目は、MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2004-11-02 試験では有効性の評価項目として、MW2008-09-03 試験、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験では安全性の評価項目として設定した。本項では、安全性評価項目として標準治療群を対照に検討した MW2010-03-02 試験及び日本人を対象とした KMW-1-02 試験の結果について記載し、MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験、MW2008-09-03 試験及び MW2004-11-02 試験の結果については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

(1) MW2010-03-02 試験

本試験では、KMW-1 製剤群及び標準治療群間で比較した。また、完全閉鎖とはドレナージ又は被覆材の必要がない皮膚の再上皮化が 2 週間の間隔をあけた 2 回連続した評価時に確認され、95%を超える面積が上皮化又は移植により閉鎖した状態と定義した。

ランダム化から完全閉鎖までの期間を、適切な仮説に基づくクラスター化されたデータを用いた生存時間解析の方法により、創傷レベルで KMW-1 製剤群と標準治療群との間で比較した。「クラスター化されたデータ」とは、1 名の被験者で発生する可能性のある複数の対象創を指す。治験実施計画書（5.3.5.1-1 16.1.1）及び統計解析計画書（5.3.5.1-1 16.1.1）で記載したとおり、非劣性のマージンは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。これは、標準治療群の創閉鎖の期間に 7 日を加えて実施した。FAS での対象創ごとの KMW-1 製剤群及び標準治療群について、標準治療群で 7 日の非劣性マージンを組み込んだ場合と組み込まなかった場合のランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値を Figure 1 に示した。ランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値を Table 64 に示した。ランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値は、KMW-1 製剤群 27.00 日及び標準治療群 28.00 日であった。

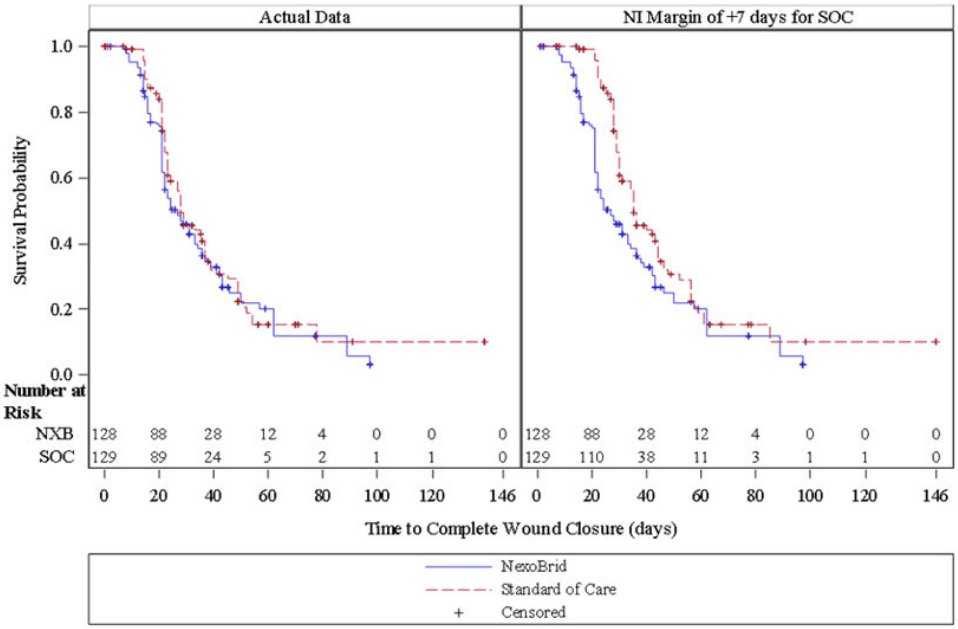


Figure 1　対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値（実際のデータ対標準治療群に 7 日の非劣性マージンを追加）（FAS）

用語：NXB 及び NexoBrid = KMW-1 製剤群、SOC 及び Standard of Care = 標準治療群、NI = 非劣性
完全閉鎖に至らなかった対象創は、創閉鎖の最終評価時点で打ち切った
Source：5.3.5.1-1 Figure 3 より改変

Table 64　対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値（FAS）

	中央値（日）	95% CI
KMW-1 製剤群 (N = 128 ヵ所)	27.000	22.000 - 33.000
標準治療群 (N = 129 ヵ所)	28.000	24.000 - 37.000

Source：5.3.5.1-1 Table 28 より改変

このモデルの時間-治療の交互作用の係数は、5%水準で有意であった（p 値 ＜0.0001）。したがって、比例ハザード性の仮定は適切ではないと考え、データの対数ロジスティック分布を仮定した共通の脆弱性を有する Accelerated failure time モデルを治療群の比較に用いた。ランダム化から完全閉鎖までの期間の Acceleration factor（KMW-1 製剤群対標準治療群）は、-2.8368（95% CI: -4.3422 - -1.3314）と推定され、KMW-1 製剤群でのランダム化から完全閉鎖までの期間は、標準治療群よりも 7 日以上長くないことが示された（p 値 ＝ 0.0003、標準治療群と比較して KMW-1 製剤群の非劣性が示された。5.3.5.1-1 Table 14.3.5.3）。

なお、感度解析のための PPS での解析や 100%完全閉鎖（100%上皮化）までの期間を含む補助的解析の結果は、主解析の結果と一致していた［2.7.6.4_2 (5) 1) A) a)］。また、MW2010-03-02 試験では、FDA の [redacted] [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査を実施した（5.3.5.1-7 Table 14）。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結果、ランダム化から完全閉鎖までの期間は、主解析と同様であった（2.7.6.4_4）。

また、KMW-1-02 試験と同様に、完全閉鎖を「95%を超える面積が上皮化又は移植により閉鎖した状態」と定義した被験者レベルでの対象創が完全閉鎖するまでの期間を Table 65 に示した。合わせて、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）並びに熱傷面積（15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超）で検討した結果も Table 66 及び Table 67 に示した。なお、65 歳以上及び 15%TBSA 超の被験者数は少なかった（それぞれ 12/150 名、14/150 名）。

年齢別での対象創が完全閉鎖するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、65 歳未満では、ランダム化時点からは KMW-1 製剤群 24.0 日及び標準治療群 25.0 日、受傷時点からは KMW-1 製剤群 25.0 日及び標準治療群 26.0 日であった。65 歳以上では、ランダム化時点からは KMW-1 製剤群 42.0 日及び標準治療群 52.0 日、受傷時点からは KMW-1 製剤群 45.0 日及び標準治療群 53.0 日であった。65 歳以上では、被験者数が少なかったものの、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも対象創が完全閉鎖するまでの期間が 8～10 日短かった。

熱傷面積別での対象創が完全閉鎖するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、15%TBSA 以下では、ランダム化時点からは KMW-1 製剤群 26.0 日及び標準治療群 25.0 日、受傷時点からは KMW-1 製剤群 28.0 日及び標準治療群 27.0 日であり、大きな違いはなかった。15%TBSA 超では、ランダム化時点からは KMW-1 製剤群 23.0 日及び標準治療群 36.0 日、受傷時点からは KMW-1 製剤群 25.0 日及び標準治療群 37.0 日であり、KMW-1 製剤群では熱傷面積別で大きな違いはなかったが、標準治療群では 15%TBSA 以下に比べて長かった。また、15%TBSA 超では、被験者数が少なかったものの、KMW-1 製剤群は標準治療群より対象創が完全閉鎖するまでの期間が 12～13 日短かった。

Table 65　対象創が完全閉鎖するまでの期間（FAS）

項目		Kaplan-Meier 曲線による中央値
ランダム化時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（N = 75）	25.0
	標準治療群（N = 75）	29.0
受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（N = 75）	27.0
	標準治療群（N = 75）	30.0

Source：5.3.5.3-1 Table 5.2 より改変

Table 66　対象創が完全閉鎖するまでの期間（FAS）
年齢：65 歳未満及び 65 歳以上

項目		Kaplan-Meier 曲線による中央値
65 歳未満		
ランダム化時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（n = 69）	24.0
	標準治療群（n = 69）	25.0
受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（n = 69）	25.0
	標準治療群（n = 69）	26.0
65 歳以上		
ランダム化時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（n = 6）	42.0
	標準治療群（n = 6）	52.0
受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（n = 6）	45.0
	標準治療群（n = 6）	53.0

Source：5.3.5.3-1 Table 5.2 より改変

Table 67　対象創が完全閉鎖するまでの期間（FAS）
熱傷面積：15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超

項目		Kaplan-Meier 曲線による中央値
15%TBSA 以下		
ランダム化時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（n = 67）	26.0
	標準治療群（n = 69）	25.0
受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（n = 67）	28.0
	標準治療群（n = 69）	27.0
15%TBSA 超		
ランダム化時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（n = 8）	23.0
	標準治療群（n = 6）	36.0
受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	KMW-1 製剤群（n = 8）	25.0
	標準治療群（n = 6）	37.0

Source：5.3.5.3-1 Table 5.2 より改変

(2) KMW-1-02 試験

本試験では、完全閉鎖とは 95%を超える面積が上皮化又は移植により閉鎖した状態と定義した。対象創が完全閉鎖するまでの期間を Table 68 に示した。なお、MW2010-03-02 試験と同様に、標準治療を含めた壊死組織除去による結果を示した。

登録時点及び受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、31.0 日及び 34.0 日であった。

Table 68　対象創が完全閉鎖するまでの期間（安全性解析対象集団／FAS）

項目	Kaplan-Meier 曲線による中央値
登録時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	31.0
受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	34.0

解析対象被験者数 = 35
すべての対象創の完全閉鎖が未達成の被験者は、未達成の最終評価時点で打ち切りとして扱う
Source：5.3.5.2-1 表 14.3.4-20 より改変

また、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）並びに熱傷面積（15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超）で検討した結果を Table 69 及び Table 70 に示した。なお、15%TBSA 超の被験者数は少なかった（6/35 名）。

年齢別では、登録時点及び受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、65 歳未満及び 65 歳以上の両集団で同じであり、それぞれ

31.0 日及び 34.0 日であった。

熱傷面積別では、登録時点及び受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、15%TBSA 以下で 37.0 日及び 34.0 日、15%TBSA 超で 31.0 日及び 34.0 日であった。

Table 69　対象創が完全閉鎖するまでの期間（安全性解析対象集団／FAS）
年齢：65 歳未満及び 65 歳以上

項目	Kaplan-Meier 曲線による中央値
65 歳未満（n = 19）	
登録時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	31.0
受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	34.0
65 歳以上（n = 16）	
登録時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	31.0
受傷時点から対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）	34.0

すべての対象創の完全閉鎖が未達成の被験者は、未達成の最終評価時点で打ち切りとして扱う
Source：5.3.5.3-1 Table 2.2-1 より改変

Table 70　対象創が完全閉鎖するまでの期間（安全性解析対象集団／FAS）
熱傷面積：15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超

項目	Kaplan-Meier 曲線による中央値
15%TBSA 以下（n = 29）	
登録時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間（日）	37.0
受傷時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間（日）	34.0
15%TBSA 超（n = 6）	
登録時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間（日）	31.0
受傷時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間（日）	34.0

すべての対象創の完全閉鎖が未達成の被験者は、未達成の最終評価時点で打ち切りとして扱う
Source：5.3.5.3-1 Table 2.2-2 より改変

以上より、被験者数が少ない集団があるため明確な結論は得られなかったが、MW2010-03-02 試験で、年齢及び熱傷面積により、KMW-1 製剤群での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。

2.1.6　長期観察での安全性

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 ヵ月の期間）、24 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖後 12 ヵ月から 24 ヵ月の期間）並びに 12 ヵ月及び 24 ヵ月の累積期間の有害事象及び副作用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、MW2012-01-02 試験及び MW2010-03-02 試験で整容性／機能性及び QOL を評価した。

1.　有害事象及び副作用の発現割合

(1)　12 ヵ月の追跡調査期

12 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖 3 ヵ月から 12 ヵ月）での有害事象及び副作用の発現割合を Table 71 に示した。

12 ヵ月の追跡調査期で有害事象を発現した被験者の割合は KMW-1 製剤群 24.7%（19/77 名）、混合用ゲル群 29.2%（7/24 名）及び標準治療群 26.5%（18/68 名）であった。これらの有害事象には、12 ヵ月の追跡調査期間（創閉鎖後 3 ヵ月から 12 ヵ月の期間）に発現し

た事象と、12 ヵ月の追跡調査期間の前から発現し、12 ヵ月の追跡調査期間で継続していた有害事象が含まれる。軽度又は中等度の有害事象を発現した被験者がほとんどであり、重度の有害事象は 6 名（KMW-1 製剤群 3 名、混合用ゲル群 2 名、標準治療群 1 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。

Table 71　12 ヵ月の追跡調査期での有害事象及び副作用の発現割合
（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77	混合用ゲル群 N = 24	標準治療群 N = 68
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	19 (24.7)	7 (29.2)	18 (26.5)
重症度			
軽度又は中等度	17 (22.1)	7 (29.2)	17 (25.0)
重度	3 (3.9)	2 (8.3)	1 (1.5)
副作用の発現被験者数	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数[#1]	4 (5.2)	0 (0.0)	3 (4.4)
死亡	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

#1：死亡を含む
Source：5.3.5.1-1 Table 40 より改変

(2)　24 ヵ月の追跡調査期

24 ヵ月の追跡調査期（創閉鎖 12 ヵ月から 24 ヵ月）での有害事象及び副作用の発現割合を Table 72 に示した。

24 ヵ月の追跡調査期で有害事象を発現した被験者の割合は KMW-1 製剤群 19.5%（15/77 名）、混合用ゲル群 20.8%（5/24 名）及び標準治療群 23.5%（16/68 名）であった。これらの有害事象には、24 ヵ月の追跡調査期間（創閉鎖後 12 ヵ月から 24 ヵ月の期間）に発現した事象と、24 ヵ月の追跡調査期間の前から発現し、24 ヵ月の追跡調査期間で継続していた有害事象が含まれる。軽度又は中等度の有害事象を発現した被験者がほとんどであり、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。

Table 72　24 ヵ月の追跡調査期での有害事象及び副作用の発現割合
（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77	混合用ゲル群 N = 24	標準治療群 N = 68
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	15 (19.5)	5 (20.8)	16 (23.5)
重症度			
軽度又は中等度	14 (18.2)	4 (16.7)	14 (20.6)
重度	3 (3.9)	0 (0.0)	5 (7.4)
副作用の発現被験者数	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	4 (5.2)	0 (0.0)	4 (5.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-6 Table 9 より改変

(3) 12 ヵ月の累積期間

12 ヵ月の累積期間での有害事象及び副作用の発現割合を Table 73 に示した。

有害事象を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 61.0%（47/77 名）、混合用ゲル群 66.7%（16/24 名）及び標準治療群 55.9%（38/68 名）であった。

Table 73　12 ヵ月の累積期間での有害事象及び副作用の発現割合（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77	混合用ゲル群 N = 24	標準治療群 N = 68
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	47 (61.0)	16 (66.7)	38 (55.9)
重症度			
軽度又は中等度	45 (58.4)	15 (62.5)	38 (55.9)
重度	6 (7.8)	4 (16.7)	3 (4.4)
副作用の発現被験者数	9 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数[#1]	8 (10.4)	3 (12.5)	6 (8.8)
死亡	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

#1：死亡を含む
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.3b より改変

(4) 24 ヵ月の累積期間

24 ヵ月の累積期間での有害事象及び副作用の発現割合を Table 74 に示した。

有害事象を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 63.6%（49/77 名）、混合用ゲル群 66.7%（16/24 名）及び標準治療群 57.4%（39/68 名）であった。

Table 74　24 ヵ月の累積期間での有害事象及び副作用の発現割合（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77	混合用ゲル群 N = 24	標準治療群 N = 68
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	49 (63.6)	16 (66.7)	39 (57.4)
重症度			
軽度又は中等度	46 (59.7)	15 (62.5)	38 (55.9)
重度	8 (10.4)	4 (16.7)	7 (10.3)
副作用の発現被験者数	9 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数[#1]	9 (11.7)	3 (12.5)	9 (13.2)
死亡	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

#1：死亡を含む
Source：5.3.5.1-6 Table 10 より改変

以上より、本剤は局所に 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ように、MW2010-03-02 試験では創閉鎖後の最初の 3 ヵ月経過後は有害事象及び副作用の発現割合は低下した。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の発現割合は、KMW-1 製剤群と標準治療群では大きな違いはないと考えられた。

2. 有害事象及び副作用の発現状況

(1) 12 ヵ月の追跡調査期

MW2010-03-02 試験の 12 ヵ月の追跡調査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）を Table 75、副作用の一覧を Table 76 に示した。なお、すべての有害事象の一覧は、Table 114（付録）に示した。

12 ヵ月の追跡調査期で、該当する有害事象は関節可動域低下［KMW-1 製剤群 2.6%（2/77 名）、混合用ゲル群 16.7%（4/24 名）及び標準治療群 4.4%（3/68 名）］及びそう痒症［KMW-1 製剤群 5.2%（4/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）及び標準治療群 2.9%（2/68 名）］であった。重症度は、混合用ゲル群で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 ヵ月の追跡調査期に発現した副作用は、KMW-1 製剤群の毛包炎及びそう痒症（各 1 名）であり、混合用ゲル群では副作用はなかった。

Table 75　12 ヵ月の追跡調査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）（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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 (16.7)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (4.4)	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	4 (5.2)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	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 14.3.1.7a より改変

Table 76　12 ヵ月の追跡調査期での副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
感染症および寄生虫症 毛包炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害 そう痒症	1 (1.3)	0 (0.0)	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副作用（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副作用（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 14.3.1.8a より改変

(2) 24 ヵ月の追跡調査期

MW2010-03-02 試験の 24 ヵ月の追跡調査期での有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現被験者数が 2 名以上）を Table 77、副作用の一覧を Table 78 に示した。なお、すべての有害事象の一覧は、Table 115（付録）に示した。

24 ヵ月の追跡調査期で、該当する有害事象は敗血症［KMW-1 製剤群 2.6%（2/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）及び標準治療群 0.0%（0/68 名）］、尿路感染［KMW-1 製剤群 2.6%（2/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）及び標準治療群 0.0%（0/68 名）］、背部痛［KMW-1 製剤群 2.6%（2/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）及び標準治療群 2.9%（2/68 名）］、関節可動域低下［KMW-1 製剤群 1.3%（1/77 名）、混合用ゲル群 4.2%（1/24 名）及び標準治療群 2.9%（2/68 名）］及びそう痒症［KMW-1 製剤群 0.0%（0/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）及び標準治療群 2.9%（2/68 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。

24 ヵ月の追跡調査期に発現した副作用は、KMW-1 製剤群の毛包炎 1 名であり、混合用ゲル群では副作用はなかった。

Table 77　24 ヵ月の追跡調査期での有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現被験者数が 2 名以上）（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
感染症および寄生虫症												
敗血症	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
尿路感染	2 (2.6)	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)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節可動域低下	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	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：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7c より改変

Table 78　24 ヵ月の追跡調査期での副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
感染症および寄生虫症												
毛包炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.21.1
同一被験者が複数回同じ副作用（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副作用（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：5.3.5.1-6 Table 13 より改変

(3) 12 ヵ月の累積期間

MW2010-03-02 試験の 12 ヵ月の累積期間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）を Table 79、副作用の一覧を Table 80 に示した。なお、すべての有害事象の一覧は、Table 116（付録）に示した。ほとんどの有害事象及び副作用は、急性期に発現し、急性期と 12 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。

Table 79　12 ヵ月の累積期間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（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	5 (6.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	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)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.5)	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)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)	2 (8.3)	2 (8.3)	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 42 より改変

Table 79　12 ヵ月の累積期間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（MW2010-03-02 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.7)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.5)	0 (0.0)
四肢痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)
精神障害												
不眠症	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	6 (7.8)	2 (2.6)	4 (5.2)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	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 42 より改変

Table 80　12 ヵ月の累積期間での副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
心臓障害												
頻脈	3 (3.9)	1 (1.3)	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												
悪心	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
嘔吐	1 (1.3)	0 (0.0)	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	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
発熱	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
免疫系障害												
薬物過敏症	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
感染症および寄生虫症												
毛包炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
創傷感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症												
皮下血腫	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
移植片機能損失	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
創合併症	1 (1.3)	0 (0.0)	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副作用（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副作用（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 14.3.1.8b 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.2a より改変

Table 80　12 ヵ月の累積期間での副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
臨床検査												
体温上昇	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
皮膚および 皮下組織障害												
そう痒症	2 (2.6)	0 (0.0)	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)
発疹	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
皮膚病変	1 (1.3)	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)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.21.1
同一被験者が複数回同じ副作用（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副作用（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 14.3.1.8b 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.2a より改変

(4) 24 ヵ月の累積期間

MW2010-03-02 試験の 24 ヵ月の累積期間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）を Table 81 に示した。副作用は、12 ヵ月の累積期間と同一であった（Table 80）。なお、すべての有害事象の一覧は、Table 117（付録）に示した。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。

Table 81　24 ヵ月の累積期間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（MW2010-03-02 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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												
悪心	5 (6.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	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)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	6 (8.8)	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：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

Table 81　24 ヵ月の累積期間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（MW2010-03-02 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	4 (5.2)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
尿路感染	4 (5.2)	4 (5.2)	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)
細菌性創感染	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.5)	0 (0.0)
敗血症	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
副鼻腔炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	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)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
関節可動域低下	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.7)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (7.4)	3 (4.4)	1 (1.5)	1 (1.5)
四肢痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)
精神障害												
不眠症	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	6 (7.8)	2 (2.6)	4 (5.2)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	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：5.3.5.1-6 14.3.1.7d より改変

3. 整容性／機能性及び QOL 評価

MW2012-01-02 試験及び MW2010-03-02 試験で、Modified Vancouver Scar Scale（修正バンクーバー瘢痕スケール, MVSS）を用いて整容性及び機能性を評価した。また、MW2012-01-02 試験では Short form-36（MOS SF-36 健康調査, SF-36）及び Burn Outcomes Questionnaire（熱傷アウトカムアンケート, BOQ）を用いて、MW2010-03-02 試験では EQ-5D 及び Burn Specific Health Scale - Brief（熱傷特異的健康尺度 - 簡易, BSHS-B）を用いて長期の QOL を評価した。以下に各試験の結果を示した。

(1) 整容性／機能性評価

1) MW2012-01-02 試験

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、長期的な整容性及び機能性を KMW-1 製剤群及び標準治療群間で比較し評価した。整容性及び機能性の評価は、盲検化された評価者による MVSS を用いた。なお、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両治療群で約 46 ヵ月であった（範囲：21～64 ヵ月）［1.3_(6)］。

創傷ごとの MVSS のスコアを Table 82 に示した。MVSS の総合スコアの平均値は KMW-1 製剤群 3.12 及び標準治療群 3.38 であり、両治療群で同程度であった。また、サブグループ（年齢区分、性別、自家移植の有無、部位、熱傷面積、熱傷深度及び再建の実施）での創傷ごとの MVSS 総合スコアを Table 83 に示した。各部位での MVSS の総合スコアの平均値は、手の熱傷で KMW-1 製剤群 3.14 及び標準治療群 4.05、腕の熱傷で KMW-1 製剤群 2.83 及び標準治療群 4.00、足の熱傷で KMW-1 製剤群 2.30 及び標準治療群 2.83 であった。機能的に重要な部位である手、腕及び足の熱傷の MVSS の総合スコアの平均値は、KMW-1 製剤群では標準治療群と比較して低い傾向であった。

Table 82 創傷ごとの MVSS スコア

	KMW-1 製剤群（113 ヵ所）						標準治療群（78 ヵ所）						
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	p 値[#1]
色素沈着	113	1.42	0.94	2.00	0.00	3.00	78	1.41	1.04	2.00	0.00	3.00	-
柔軟性	113	0.68	1.05	0.00	0.00	5.00	78	0.74	1.09	0.00	0.00	5.00	-
高さ	113	0.50	0.64	0.00	0.00	3.00	78	0.72	0.79	1.00	0.00	3.00	-
血管分布	113	0.12	0.32	0.00	0.00	1.00	78	0.17	0.41	0.00	0.00	2.00	-
疼痛	113	0.10	0.35	0.00	0.00	2.00	78	0.06	0.25	0.00	0.00	1.00	-
そう痒	113	0.31	0.54	0.00	0.00	2.00	78	0.28	0.48	0.00	0.00	2.00	-
総合	113	3.12	2.55	3.00	0.00	13.00	78	3.38	2.59	3.00	0.00	9.00	0.88

#1：熱傷深度で補正した p 値（ANCOVA）
Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-1 より改変

Table 83　創傷ごとの MVSS 総合スコア（サブグループ解析）

	KMW-1 製剤群（113 ヵ所）						標準治療群（78 ヵ所）					
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢												
≤ 18 歳	18	3.39	1.82	4.00	0.00	6.00	19	4.37	2.43	4.00	1.00	9.00
> 18 歳	95	3.07	2.67	3.00	0.00	13.00	59	3.07	2.58	3.00	0.00	9.00
性別												
男性	84	2.63	2.26	2.00	0.00	10.00	66	3.18	2.64	3.00	0.00	9.00
女性	29	4.55	2.84	4.00	0.00	13.00	12	4.50	2.07	5.00	1.00	9.00
自家移植												
あり	38	4.08	2.66	4.00	0.00	10.00	49	3.98	2.30	4.00	0.00	9.00
なし	75	2.64	2.37	2.00	0.00	13.00	29	2.38	2.77	2.00	0.00	9.00
部位												
手	22	3.14	2.59	2.00	1.00	10.00	21	4.05	2.82	5.00	0.00	9.00
腕	36	2.83	2.59	2.00	0.00	10.00	27	4.00	2.65	4.00	0.00	9.00
大腿部	27	3.22	1.97	4.00	0.00	8.00	17	2.71	2.39	2.00	0.00	9.00
下腿	36	2.75	2.18	3.00	0.00	9.00	24	2.58	2.22	2.50	0.00	9.00
体幹	29	4.34	3.21	4.00	0.00	13.00	14	3.86	3.03	4.00	0.00	9.00
足	10	2.30	1.89	2.00	0.00	5.00	6	2.83	1.47	2.50	1.00	5.00
臀部	5	3.80	2.28	4.00	0.00	6.00	6	2.67	1.37	3.00	0.00	4.00
首	6	5.50	4.32	4.50	0.00	13.00	6	5.00	3.63	5.00	0.00	9.00
混合性	47	3.40	2.81	3.00	0.00	13.00	35	3.66	2.71	3.00	0.00	9.00
熱傷面積（%TBSA）												
≥ 5%, ≤ 15%	67	2.96	2.16	3.00	0.00	9.00	42	3.81	2.60	3.00	0.00	9.00
> 15%, ≤ 30%	46	3.37	3.04	3.00	0.00	13.00	36	2.89	2.53	2.00	0.00	9.00
熱傷深度												
深達性 II 度	70	2.50	2.36	2.00	0.00	13.00	35	2.77	2.74	2.00	0.00	9.00
混合熱傷	38	4.11	2.69	4.00	0.00	10.00	30	4.10	2.54	5.00	0.00	9.00
III 度	5	4.40	1.14	4.00	3.00	6.00	13	3.38	1.94	4.00	0.00	6.00
再建												
未実施	86	2.90	2.43	3.00	0.00	13.00	56	3.16	2.74	3.00	0.00	9.00

Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-2 より改変

2)　MW2010-03-02 試験

MW2010-03-02 試験では、創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の整容性及び機能性を KMW-1 製剤群及び標準治療群間で比較し評価した。整容性及び機能性の評価は、盲検化された評価者による MVSS を用いた。

創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の MVSS スコアの基本統計量を Table 84 に、MVSS の回帰結果を Table 85 に示した。主解析は、回帰補完により補完した創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の被験者ごとの MVSS 総合スコアを対象とした。創閉鎖後 12 ヵ月の MVSS スコアの平均値は、KMW-1 製剤群 3.70、混合用ゲル群 5.63 及び標準治療群 5.08 であり、KMW-1 製剤群は他の治療群よりも低かった。創閉鎖後 24 ヵ月の MVSS スコアの平均値は、KMW-1 製剤群 3.04、混合用ゲル群 2.93 及び標準治療群 3.30 であり、すべての治療群で、創閉鎖後 12 ヵ月から 24 ヵ月にかけて、MVSS スコアの継続的な改善がみられた。回帰分析の結果は、モデル内の他の変数を平均して調整すると、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非劣性マージン（1.9 点）を超えていないことから、KMW-1 製剤群の標準治療群に対する非劣性が示された。この結果は、最良及び最悪の場合の補完を用いた 2 つの感度解析により裏付けられた［2.7.6.4_2 (5) 1) B) b)］。以上より、KMW-1

製剤による治療が、創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の MVSS で測定される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 及び関節可動域測定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) 1) C) a) – c)］。

Table 84　創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の MVSS スコアの基本統計量（安全性解析集団）

	MVSS（創閉鎖後 12 ヵ月）								
	N	欠測[#1]	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	77	0	3.70	2.10	0.00	2.50	4.00	5.00	10.00
混合用ゲル群	24	0	5.63	2.99	0.01	3.50	5.88	7.89	12.00
標準治療群	68	0	5.08	3.11	0.00	2.96	5.17	7.51	11.43
合計	169	0	4.53	2.77	0.00	2.89	4.09	6.10	12.00
	MVSS（創閉鎖後 24 ヵ月）								
	N	欠測[#1]	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	77	0	3.04	2.20	0.00	1.28	3.00	4.25	9.00
混合用ゲル群	24	0	2.93	2.15	0.00	1.05	3.49	4.01	9.00
標準治療群	68	0	3.30	2.76	0.00	1.00	3.00	5.06	12.00
合計	169	0	3.13	2.43	0.00	1.00	3.00	4.65	12.00

#1：欠測値には多重補完を用いた
Source：5.3.5.1-6 Table 3 より改変

Table 85　創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の MVSS の回帰結果（安全性解析集団）

創閉鎖後 12 ヵ月					
項目	推定値	標準偏差	検定統計量	両側 p 値	95% CI
切片	4.91	0.88	5.56	< 0.0001	3.16 - 6.65
KMW-1 製剤群対標準治療群	-1.36	0.45	-3.06	0.0027	-2.24 - -0.48
すべての対象創の深度：すべて深達性 II 度熱傷対混合型	0.62	0.45	1.38	0.1713	-0.27 - 1.51
すべての対象創の深度：すべて III 度熱傷対混合型	1.90	1.12	1.69	0.0930	-0.32 - 4.12
対象創の熱傷面積	0.02	0.07	0.25	0.8055	-0.13 - 0.16
対象創数：1 対 3 以上	-0.31	0.67	-0.47	0.6420	-1.63 - 1.01
対象創数：2 対 3 以上	-0.48	0.66	-0.73	0.4656	-1.79 - 0.82
創閉鎖後 24 ヵ月					
項目	推定値	標準偏差	検定統計量	両側 p 値	95% CI
切片	4.07	0.84	4.83	< 0.0001	2.40 - 5.73
KMW-1 製剤群対標準治療群	-0.20	0.43	-0.46	0.6458	-1.04 - 0.64
すべての対象創の深度：すべて深達性 II 度熱傷対混合型	-0.11	0.43	-0.25	0.8024	-0.96 - 0.74
すべての対象創の深度：すべて III 度熱傷対混合型	0.28	1.07	0.26	0.7927	-1.84 - 2.40
対象創の熱傷面積	-0.07	0.07	-0.99	0.3257	-0.21 - 0.07
対象創数：1 対 3 以上	-0.58	0.64	-0.91	0.3640	-1.84 - 0.68
対象創数：2 対 3 以上	-0.16	0.63	-0.26	0.7983	-1.41 - 1.09

t 検定による結果
Source：5.3.5.1-6 Table 4 より改変

(2) QOL 評価

1) MW2012-01-02 試験

MW2012-01-02 試験では、成人被験者（> 18 歳）に対しては SF-36 を用いて、小児被験者（≤ 18 歳）に対しては BOQ を用いて QOL を評価した。

成人被験者を対象として実施した SF-36 のスコアを Table 86 に示した。8 項目の下位尺度について、各項目のスコアの平均値は両治療群で同程度であった。また、サマリースコアについて、身体的側面の QOL サマリースコアの平均値は、KMW-1 製剤群 51.1 及び標準治療群 51.3 で、精神的側面の QOL サマリースコアの平均値は、KMW-1 製剤群 52.3 及び標準治療群 49.1 であり、いずれのスコアも両治療群で同程度であった。

小児被験者を対象として実施した BOQ のスコアを Table 87 に示した。12 項目の尺度について、各項目のスコアの平均値は両治療群で同程度であった。また、総合スコアの平均値は、KMW-1 製剤群 118.7 及び標準治療群 121.6 であり、両治療群で同程度であった。

Table 86 SF-36 のサマリースコア［成人（> 18 歳）］

		KMW-1 製剤群 N = 45	標準治療群 N = 27	p 値[#1]
身体的側面の QOL サマリースコア	n	45[#2]	27	0.68
	平均値±標準偏差	51.1 ± 9.1	51.3 ± 8.6	
	中央値	54.4	52.9	
	最小値、最大値	29.3, 61.7	21.1, 61.1	
精神的側面の QOL サマリースコア	n	45[#2]	27	0.32
	平均値±標準偏差	52.3 ± 11.5	49.1 ± 10.4	
	中央値	56.7	51.9	
	最小値、最大値	15.5, 68.8	20.4, 67.1	

#1：熱傷深度で補正した p 値（ANCOVA）
#2：BOQ の代わりに SF-36 質問票を記入した 2 名の小児被験者は解析に含めなかった
Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-5 及び Table 14.2-18 より改変

Table 87 BOQ の総合スコア［小児（≤ 18 歳）］

		KMW-1 製剤群 N = 9	標準治療群 N = 8	p 値[#1]
総合スコア	n	7[#2]	8	0.48
	平均値±標準偏差	118.7 ± 7.6	121.6 ± 13.0	
	中央値	117.0	128.0	
	最小値、最大値	107.0, 132.0	100.0, 134.0	

#1：熱傷深度で補正した p 値（ANCOVA）
#2：BOQ の代わりに SF-36 質問票を記入した 2 名の小児被験者は解析から除外した
Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-6 より改変

2) MW2010-03-02 試験

A) EQ-5D

創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月後の EQ-5D の評価結果は、すべての治療群で同程度であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.8.11、Table 14.3.8.12、Table 14.3.8.13 及び Table 14.3.8.14、5.3.5.1-6 Table 14.3.9.21、Table 14.3.9.22、Table 14.3.9.23 及び Table 14.3.9.24）。

B) 熱傷特異的健康尺度 - 簡易（BSHS-B）

創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の BSHS-B スコアを Table 88 に示した。創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の BSHS-B スコアは、すべての治療群で同程度であった。

Table 88　創閉鎖後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の BSHS-B スコアの基本統計量（安全性解析集団）

	BSHS-B スコア（創閉鎖後 12 ヵ月）								
	n	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	47	30	3.66	0.58	1.71	3.70	3.89	3.98	4.00
混合用ゲル群	14	10	3.51	0.88	1.12	3.71	3.89	3.98	4.00
標準治療群	44	24	3.58	0.75	0.54	3.51	3.93	4.00	4.00
	BSHS-B スコア（創閉鎖後 24 ヵ月）								
	n	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	41	36	3.67	0.47	2.25	3.54	3.90	3.98	4.00
混合用ゲル群	10	14	3.89	0.14	3.52	3.87	3.93	4.00	4.00
標準治療群	35	33	3.79	0.45	1.63	3.64	3.98	4.00	4.00

ANOVA p 値:= 0.7302（創閉鎖後 12 ヵ月）、0.2626（創閉鎖後 24 ヵ月）
Source: 5.3.5.1-1 Table 35 より改変、5.3.5.1-6 Table 8 より改変

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。

2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

1. 投与部位の有害事象及び副作用

KMW-1 製剤は熱傷創に直接投与する外用剤であることから、投与部位に発現した有害事象及び副作用を評価した。MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験での対象創に関連した有害事象及び副作用の発現割合を Table 89 に示した。また、MW2010-03-02 試験の対象創に関連した有害事象の一覧を Table 90、副作用の一覧を Table 91、KMW-1-02 試験の対象創に関連した有害事象の一覧を Table 92、副作用の一覧を Table 93 に示した。なお、MW2010-03-02 試験については、KMW-1-02 試験と期間が同じ急性期に発現した有害事象及び副作用を示した。

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）、混合用ゲル群 25.0%（6/24 名）、標準治療群 26.5%（18/68 名）であり、治療群間で大きな違いはなかった。KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤 51.4%（18/35 名）であった。また、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）、標準治療群 0.0%（0/68 名）、KMW-1-02 試験では KMW-1 製剤 11.4%（4/35 名）であった。

MW2010-03-02 試験で、KMW-1 製剤群での発現割合が 3%以上の対象創に関連した有害事象は、細菌性創感染［KMW-1 製剤群 3.9%（3/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）、標準治療群 5.9%（4/68 名）］、移植片機能損失［KMW-1 製剤群 3.9%（3/77 名）、混合用ゲル群 4.2%（1/24 名）、標準治療群 4.4%（3/68 名）］、創合併症［KMW-1 製剤群 3.9%（3/77 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/24 名）、標準治療群 2.9%（2/68 名）］及びそう痒症［KMW-1 製剤群 3.9%（3/77 名）、混合用ゲル群 4.2%（1/24 名）、標準治療群 1.5%（1/68 名）］であった。KMW-1-02 試験で、発現割合が 10%以上の対象創に関連した有害事象は、適用部位感染 22.9%（8/35 名）、適用部位疼痛 11.4%（4/35 名）であった。また、2 名以上に発現した対象創に関連した副作用は、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%（2/77 名）］、KMW-1-02 試験では適用部位疼痛［11.4%（4/25 名）］であった。

Table 89　対象創に関連した有害事象及び副作用

試験番号	MW2010-03-02			KMW-1-02
治療群 / 項目	KMW-1 製剤	混合用ゲル群	標準治療群	KMW-1 製剤
安全性解析対象被験者数	N = 77	N = 24	N = 68	N = 35
対象創に関連した有害事象 n (%)	21 (27.3)	6 (25.0)	18 (26.5)	18 (51.4)
対象創に関連した副作用 n (%)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)

Source：5.3.5.3-1 Table 5.1-5 より改変、5.3.5.2-1 表 14.3.1-8J 及び表 14.3.1-11J より改変

Table 90　対象創に関連した有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験）

治療群	KMW-1 製剤	混合用ゲル群	標準治療群
安全性解析対象集団	N = 77	N = 24	N = 68
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疼痛	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症			
細菌性創感染	3 (3.9)	0 (0.0)	4 (5.9)
毛包炎	1 (1.3)	1 (4.2)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性創感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症			
移植片機能損失	3 (3.9)	1 (4.2)	3 (4.4)
創合併症	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (2.9)
皮下血腫	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後出血	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
熱傷	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植片合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害			
関節可動域低下	2 (2.6)	2 (8.3)	4 (5.9)
四肢痛	1 (1.3)	1 (4.2)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	3 (3.9)	1 (4.2)	1 (1.5)
紅斑	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
発疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
稗粒腫	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
外科および内科処置			
創部ドレナージ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
血管障害			
四肢壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA/J Ver. 21.1
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.12 より改変

Table 91　対象創に関連した副作用の一覧（MW2010-03-02 試験）

治療群	KMW-1 製剤	混合用ゲル群	標準治療群
安全性解析対象集団	N = 77	N = 24	N = 68
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疼痛	1 (1.3)	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	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver. 21.1
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.18 及び Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.2a より改変

Table 92　対象創に関連した有害事象の一覧（KMW-1-02 試験）

治療群	KMW-1 製剤
安全性解析対象集団	N = 35
SOC PT	n (%)
感染症および寄生虫症	
骨髄炎	1 (2.9)
術後創感染	1 (2.9)
適用部位感染	8 (22.9)
適用部位膿瘍	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	
褥瘡性潰瘍	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	
適用部位疼痛	4 (11.4)
適用部位そう痒感	1 (2.9)
適用部位小水疱	1 (2.9)
適用部位びらん	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	
創傷	1 (2.9)
植皮生着不全	2 (5.7)
処置後炎症	1 (2.9)
植皮剥離	1 (2.9)

MedDRA/J Version 23.1
Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-8J より改変

Table 93　対象創に関連した副作用の一覧（KMW-1-02 試験）

治療群	KMW-1 製剤
安全性解析対象集団	N = 35
SOC PT	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
適用部位疼痛	4 (11.4)

MedDRA/J Ver. 23.1
Source：5.3.5.2-1 表 14.3.1-11J より改変

2. アレルギーに関連する有害事象及び副作用

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 Table 94 及び Table 95 に示した。

該当する有害事象は 5 事象であり、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 製剤群で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。

Table 94　SOC「免疫系障害」に分類される有害事象

MW2002-04-01 試験

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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
薬物過敏症	1 (1.4)	1 (1.4)	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)

MW2005-10-05 試験

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 10				混合用ゲル群 N = 9				標準治療群 N = 11			
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
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

MW2004-11-02 試験

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 100				標準治療群 N = 81			
PT	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
アナフィラキシーショック	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

MW2010-03-02 試験

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
薬物過敏症	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
節足動物刺傷 アレルギー	1 (1.3)	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)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.19.1（MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2004-11-02 試験）、
MedDRA/J Ver. 21.1（MW2010-03-02 試験）
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：
MW2002-04-01 試験 5.3.5.1-2 Table 14d より改変、MW2005-10-05 試験 5.3.5.1-3 Table 9 より改変
MW2004-11-02 試験 5.3.5.1-4 Table 14.4-52 より改変、MW2010-03-02 試験 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7 より改変

Table 95　SOC「免疫系障害」に分類される副作用

MW2010-03-02 試験												
治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 77				混合用ゲル群 N = 24				標準治療群 N = 68			
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
薬物過敏症	1 (1.3)	0 (0.0)	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副作用（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副作用（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 14.3.1.8 より改変

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象については、以下の各総括報告書に示した（Table 96）。

Table 96　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

試験番号	CTD5 部	
	資料番号	章番号
MW2002-04-01	5.3.5.1-2	14.3.3
MW2005-10-05	5.3.5.1-3	11.6.2
MW2008-09-03	5.3.3.2-1	12.3.2
MW2004-11-02	5.3.5.1-4	14.4.6
MW2010-03-02	5.3.5.1-1	14.3.3
	5.3.5.1-6	12.4.2
KMW-1-02	5.3.5.2-1	14.3.3

3. 臨床検査値の評価

1. MW2001-10-03 試験

血液生化学的検査及び血液学的検査はスクリーニング／ベースライン時、壊死組織の除去後 24 時間及び 48 時間並びに退院時に、尿検査はスクリーニング／ベースライン時に実施した。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の個々の検査値を治験総括報告書（5.3.4.2-1）の Data Listing 10～Data Listing 12、血液生化学的検査及び血液学的検査の基本統計量を 14.3 章の Statistical Table 3.2 に示した。また、臨床的に重要な異常値を示した被験者数を Statistical Table 3.1、当該被験者の一覧を Data Listing 10.1 及び Data Listing 11.1 に示した。なお、尿検査で臨床的に重要な異常値を示した被験者はいなかった。

個々の臨床的に重要な異常は、治験期間を通して治療群間に違いはなかった。血液生化学的検査で最も多く報告された臨床的に重要な異常は、総蛋白の減少が 8 名（1 g 群 1 名、2 g 群 4 名、4 g 群 3 名）で、このうち 5 名（1 g 群 1 名、2 g 群 2 名、4 g 群 2 名）は、臨床的に重要なアルブミンの減少を示した。また、高血糖による臨床的に重要なグルコースの増加が 2 名（2 g 群 1 名、4 g 群 1 名）であった。血液学的検査で最も多く報告された臨床的に重要な異常は、白血球数の増加が 6 名（1 g 群 1 名、2 g 群 2 名、4 g 群 3 名）で、このうち 4 名（1 g 群 1 名、2 g 群 1 名、4 g 群 2 名）は、臨床的に重要な好中球の割合の増加を示した。すべての臨床的に重要な異常は、熱傷患者では一般的にみられるものであり、想定される範囲内であった。

2. MW2002-04-01 試験

血液生化学的検査及び血液学的検査はスクリーニング／ベースライン時、壊死組織の除去後 24 時間及び 48 時間並びに退院時に、尿検査はスクリーニング／ベースライン時に実施した。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の個々の検査値を治験総括報告書（5.3.5.1-2）の Data Listing 12～Data Listing 14 及び Data Listing 12.2～Data Listing 14.2 に示した。また、血液生化学的検査及び血液学的検査の基本統計量を 14.3 章の Statistical Table 9a、Statistical Table 9b 及び Statistical Table 9d、スクリーニング時からの変化を Statistical Table 9a.1、Statistical Table 9b.1 及び Statistical Table 9d.1 に示した。臨床的に重要な異常値を示した被験者の一覧を Data Listings 12.1～Data Listing 14.1 に示した。

治験期間を通して、複数の臨床検査項目の平均値は、治療群間で統計学的に有意な差があったが、その差は小さく臨床的に重要ではなかった。臨床的に重要な異常値を示した被験者は KMW-1 製剤群 16 名、混合用ゲル群 13 名、標準治療群 11 名に認められたが、個々の被験者の変化及び臨床的に重要な異常について、特筆すべきことはなかった。

3. MW2005-10-05 試験

血液生化学的検査及び血液学的検査は治療前及び壊死組織除去の開始後 24 時間に、尿検査は治療前に実施した。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の個々の検査値を治験総括報告書（5.3.5.1-3）の Data Listing 11～Data Listing 13、血液生化学的検査及び血液学的検査の基本統計量を 14.3 章の Post-text Table 3.1 及び Post-text Table 3.2 に示した。臨床的に重要な異常値を示した被験者の一覧を Data Listing 11.1 及び Data Listing 12.1 に示した。なお、尿検査で臨床的に重要な異常値を示した被験者はいなかった。

治験期間を通して、いずれの治療群でも、臨床的に意義のある変化はなかった。個々の臨床的に重要な異常は、混合用ゲル群 1 名で血中ナトリウムの低値が認められ、低ナト

リウム血症の有害事象として取り扱われた。治験期間中に認められた他の異常値は、すべて臨床的に重要な異常ではなかった。

4. MW2008-09-03 試験

血液生化学的検査及び血液学的検査は治療前及び壊死組織除去の開始後 24 時間に、尿検査は治療前に実施した。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の個々の検査値を治験総括報告書（5.3.3.2-1）の Listing 16.2.8-1～Listing 16.2.8-3 に示した。また、血液生化学的検査及び血液学的検査の臨床的に重要な異常値を示した被験者数を Table 14.4-15 及び Table 14.4-17、基本統計量及び治療前からの変化を Table 14.4-16 及び Table 14.4-18 に示した。臨床的に重要な異常値を示した被験者の一覧を 12.4.2.5 章の Panel 12.4-9 に示した。

治験期間を通して、総蛋白及びアルブミンは、治療前から壊死組織除去の開始後 24 時間まで減少する傾向があった。この減少する傾向は、熱傷時、感染症時及び両者に共通の介入手技を行った時の傾向と一致する。他の臨床検査項目では、特定の傾向はなかった。個々の被験者での変化について、ほとんどの被験者で基準値から異常値への変化を認めたが、そのほとんどの変化は熱傷及び標準治療に対する変化と一致していた。

個々の臨床的に重要な異常は、3 名に認められた。その内訳は、代謝亢進及び異化亢進による尿素及び AST の増加が 1 名、インスリン依存性糖尿病と診断されたグルコースの増加が 1 名並びに広範囲の熱傷によるアルブミンの減少が 1 名であった。

5. MW2004-11-02 試験

血液生化学的検査及び血液学的検査は治療前及び壊死組織除去の開始後 24 時間に、尿検査は治療前に実施した。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の個々の検査値を治験総括報告書（5.3.5.1-4）の Listing 16.2-23～Listing 16.2-25 に示した。また、血液生化学的検査及び血液学的検査の基本統計量及び治療前からの変化を Table 14.4-31 及び Table 14.4-32、臨床的に重要な異常値を示した被験者数を Table 14.4-31a 及び Table 14.4-32a に示した。熱傷面積別及び年齢別の結果を Table 14.4-33～Table 14.4-36 及び Table 14.4-33a～Table 14.4-36a に示した。

血液生化学的検査の検査値のほとんどは、基準値内又は治験責任（分担）医師が臨床的に重要ではないと判断した異常値であった。異常値の割合は両治療群間で同程度であり、いずれの検査項目でも臨床的に重要な差はなかった。個々の臨床的に重要な異常は、治療群間で差はなかった。血液生化学的検査では臨床的に重要な異常値はほとんどなく、血清蛋白、肝機能検査、カルシウム及び脂質で治療後の異常値が確認されたが、治療群間で差はなかった。

血液学的検査の測定項目の平均値のほとんどは、治療前及び壊死組織除去の開始後 24 時間で基準値内であった。異常値は、いずれの項目も治療群間で同程度の頻度で認められる傾向であったが、リンパ球数では、臨床的に重要ではない異常が標準治療群よりも KMW-1 製剤群でわずかに高頻度に認められた。臨床的に重要な異常は、両治療群で稀であった。血液学的検査の測定項目の平均値は、両治療群で治療前及び壊死組織除去の開始後 24 時間で同様であった。ほとんどの項目で、2 時点の時間間隔での変化は治療群間で同様で、その多くが減少した。しかし、貧血の基本的な指標であるヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数（赤血球の関連項目）では、治療前から壊死組織除去の開始後

24 時間までの平均値の減少が、KMW-1 製剤群で標準治療群に比べてわずかに小さく、臨床的に重要な変化を示した。これらの変化は、治療前の値が低かったことから、特に大きい熱傷では医学的に重要である可能性があり、自然回復（KMW-1 製剤群）と輸血の必要性（標準治療群）の間の差を意味している可能性がある。個々の臨床的に重要な異常は、治療群間で差はなかった。血液学的検査では、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数並びに白血球の項目（白血球数、単球及び好中球）で治療後の異常値が確認された。出血量の指標である赤血球数及びヘマトクリットは、KMW-1 製剤群では臨床的に重要な異常値を示した被験者が少なかった。白血球数は、KMW-1 製剤群で臨床的に重要な異常値を示した被験者が多かったが、白血球百分率に一致した傾向はなかった。

6. MW2010-03-02 試験

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査は治療前及び壊死組織除去後 4 時間に実施した。血液凝固系検査は治療前、壊死組織除去後 4 時間、試験治療開始後 24 時間及び 48 時間に実施した。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の個々の検査値を治験総括報告書（5.3.5.1-1）の Listing 16.2.8.1～Listing 16.2.8.3、異常値（正常から低値又は高値）を示した被験者の一覧を Listing 16.2.8.1b～Listing 16.2.8.3b、臨床的に重要と考えられる異常変動を示した被験者の一覧を Listing 16.2.8.1c～Listing 16.2.8.2c に示した。また、血液凝固系検査の個々の検査値を Listing 16.2.8.4.2、異常値（正常から低値又は高値）を示した被験者の一覧を Listing 16.2.8.4.2b、臨床的に重要な異常変動を示した被験者の一覧を Listing 16.2.8.4.2c に示した。血液生化学的検査及び血液学的検査の基準値範囲内からの逸脱状況（低値、正常、高値）を Table 14.3.4.1 及び Table 14.3.4.2 並びに Table 14.3.4.4 及び Table 14.3.4.5、基本統計量を Table 14.3.4.1a 及び Table 14.3.4.4a、臨床的に重要と考えられる異常変動を示した被験者数を Table 14.3.4.3 及び Table 14.3.4.6 に示した。尿検査の基準値範囲内からの逸脱状況（低値、正常、高値）を Table 14.3.4.7 及び Table 14.3.4.8 に示した。外科的処置、非外科的処置又は治験薬投与の処置前後でのグルコースの変化量を Table 14.3.7.2 に示した。なお、臨床検査項目で臨床的に重要と考えられる異常変動は、熱傷患者での臨床検査値の異常を考慮して治験依頼者が定義した。

血液生化学的検査の推移で最も多かったのはグルコースで、治療前での正常値から高値に推移した被験者は 37 名［KMW-1 製剤群 18/77 名（23.4%）、混合用ゲル群 4/24 名（16.7%）、標準治療群 15/68 名（22.1%）］で、治療群間での発現割合は同程度であった。グルコースが治療前での低値から高値に推移した被験者は 3 名［KMW-1 製剤群 2/77 名（2.6%）、標準治療群 1/68 名（1.5%）］であった。全体的に血液生化学的検査値の推移の大部分は治療群間で同程度であり、熱傷の壊死組織除去を実施していることから、これらの結果は予想外ではないと考えられた。血液生化学的検査で、臨床的に重要と考えられる異常変動を示した被験者が最も多かったのはグルコースの高値への変化で、KMW-1 製剤群及び標準治療群で各 4 名であった。このうち、KMW-1 製剤群及び標準治療群の各 3 名は、治療前でもグルコースが高値であった。残りの各 1 名は、治療前ではグルコースが正常値であった。次に多かったのはアルブミンの低値への変化で、KMW-1 製剤群 3 名、混合用ゲル群 1 名及び標準治療群 2 名であった。他の検査項目で臨床的に重要と考えられる異常変動は、いずれの治療群でも 1 名以下であった。

また、処置前後でのグルコースの変化量について、外科的処置後では、処置前と比較してグルコースの変化は、KMW-1 製剤群（n = 1）-0.30 mmol/L であり、混合用ゲル群（n = 9）

の平均値±標準偏差は-0.31 ± 1.80 mmol/L、標準治療群（n = 33）では-1.84 ± 2.04 mmol/L であった。非外科的処置後では、処置前と比較してグルコースの変化の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群（n = 2）1.90 ± 0.14 mmol/L、混合用ゲル群（n = 8）2.75 ± 2.57 mmol/L 及び標準治療群（n = 16）0.49 ± 1.46 mmol/L であった。治験薬による処置後では、処置前と比較してグルコースの変化の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群（n = 58）-1.22 ± 2.01 mmol/L 及び混合用ゲル群（n = 18）0.47 ± 2.38 mmol/L であった。

血液学的検査で、臨床的に重要と考えられる異常変動は 30 名に認められた。最も多かったのは好中球の高値が 25 名［KMW-1 製剤群 15 名、混合用ゲル群 4 名、標準治療群 6 名］であった。2 番目に多かったのは、白血球の高値が 4 名（KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 1 名）であった。

尿検査値の治療前からの変化は、すべて正常値から高値への推移であり、最も多かったのは赤血球が 12 名［KMW-1 製剤群 7/77 名（9.1%）、混合用ゲル群 3/24 名（12.5%）、標準治療群 2/68 名（2.9%）］であった。尿検査では、臨床的に重要と考えられる異常変動は定義しなかった。

血液凝固系検査で、PTT では治療前での正常値から高値への推移が 15 名［KMW-1 製剤群 7/77 名（9.1%）、混合用ゲル群 3/24 名（12.5%）、標準治療群 5/68 名（7.4%）］に認められ、治療群間で同程度であった。また、治療前での正常値から低値への推移は 6 名［KMW-1 製剤群 3/77 名（3.9%）、混合用ゲル群 1/24 名（4.2%）、標準治療群 2/68 名（2.9%）］に認められ、治療群間で同程度であった。PTT では、臨床的に重要と考えられる異常変動は認められなかった。INR では治療前での正常値から高値への推移が 15 名［KMW-1 製剤群 8/77 名（10.4%）、混合用ゲル群 1/24 名（4.2%）、標準治療群 6/68 名（8.8%）］に認められ、治療群間で同程度であった。INR では、臨床的に重要と考えられる異常変動は 2 名（KMW-1 製剤群 1 名、標準治療群 1 名）に認められ、いずれも正常値から高値への推移であった。

7. KMW-1-02 試験

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査は治験薬投与開始前 1 時間及び治験薬除去後 4 時間に実施した。血液凝固系検査は治験薬投与開始前 1 時間、治験薬除去後 4 時間、治験薬投与開始後 24 時間及び 48 時間に実施した。血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び血液凝固系検査の異常値を示した被験者の一覧を治験総括報告書（5.3.5.2 - 1）の表 14.3.4-1、臨床的に重要な異常変動を示した被験者の一覧を表 14.3.4-14 に示した。血液生化学的検査、血液学的検査、グルコース検査、血液凝固系検査及び尿検査の基準値範囲内からの逸脱状況（低値、正常、高値）及び基本統計量を表 14.3.4-2、表 14.3.4-3、表 14.3.4-4、表 14.3.4-5 及び表 14.3.4-6 に、尿検査の頻度集計を表 14.3.4-7 に示した。また、各臨床検査項目の散布図を図 14.3.4-1 に、逸脱状況のシフトテーブルを表 14.3.4-9、表 14.3.4-10、表 14.3.4-11、表 14.3.4-12 及び表 14.3.4-13 に示した。また、尿検査結果のシフトテーブルを表 14.3.4-8 に示した。なお、治験責任（分担）医師が有害事象と判断した検査値の異常を重要な異常変動と定義した。

臨床検査を実施した 32 名の被験者のうち、治験薬投与開始前に異常値を示した被験者が半数以上（16 名以上）であった臨床検査項目は、白血球数（正常：12 名、高値：20 名）、好中球（正常：9 名、高値：23 名）、リンパ球（低値：25 名、正常：7 名）、総たん白（低値：29 名、正常：3 名）、アルブミン（低値：27 名、正常：5 名）、CRP（正常：7 名、高

値：25 名)、カルシウム（低値：19 名、正常：13 名)、グルコース（正常：11 名、高値：21 名)、尿潜血（-：14 名、+/-：4 名、+：3 名、2+：6 名、3+：5 名）で、いずれも熱傷患者で異常値が想定される臨床検査項目であった。また、治験薬除去後 4 時間、治験薬投与開始後 24 時間又は 48 時間に半数以上（16 名以上）の被験者が異常値を示した臨床検査項目は、白血球数（低値：1 名、正常：8 名、高値：23 名)、好中球（正常：2 名、高値：30 名)、リンパ球（低値：28 名、正常：4 名)、総たん白（低値：31 名、正常：1 名)、アルブミン（低値：30 名、正常：2 名)、CRP（正常：3 名、高値：29 名)、CK（低値：9 名、正常：15 名、高値：8 名)、カルシウム（低値：26 名、正常：6 名)、グルコース（正常：9 名、高値：23 名)、尿たん白（-：14 名、+/-：8 名、+：8 名、2+：2 名、3+：0 名)、尿潜血（-：14 名、+/-：4 名、+：1 名、2+：5 名、3+：8 名）と、いずれも熱傷患者で異常値が想定される臨床検査項目であり、初回投与開始前から特筆すべき変化はなかった。

血液生化学的検査、血液学的検査、グルコース検査、血液凝固系検査及び尿検査（比重）で、逸脱状況のシフトテーブルのうち正常又は高値から低値、低値又は正常から高値のいずれかの被験者数が 5 名以上であった臨床検査項目は、白血球数（正常から高値：5 名)、好中球（正常から高値：8 名)、リンパ球（正常から低値：5 名)、カルシウム（正常から低値：8 名)、グルコース（正常から高値：6 名)、PT（治験薬除去後 4 時間 正常から高値：6 名、治験薬投与開始後 24 時間 正常から高値 6 名)、尿比重（正常から高値：9 名）であり、いずれも熱傷患者で異常値が想定される臨床検査項目であった。また尿検査で、逸脱状況のシフトテーブルのうち正常から基準値外の被験者数が 5 名以上であった臨床検査項目は、尿たん白（正常から基準値外：7 名)、尿ケトン体（正常から基準値外：5 名）であり、熱傷患者で基準値外が想定される臨床検査項目であった。これらのことから、各臨床検査項目で治験薬投与による特定の傾向はなかった。

臨床的に重要な異常変動は、1 名（有害事象：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められ、治験薬塗布前の 806 U/L（高値）から治験薬除去後 4 時間の 1828 U/L（高値）への変化であった。

以上より、いずれの試験でも異常値の割合は治療群間で同程度であり、特筆すべき傾向はみられなかった。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1. バイタルサイン

バイタルサインの結果を以下のとおり各試験の治験総括報告書に示した。

- MW2001-10-03 試験：治験総括報告書（5.3.4.2-1）Statistical Table 4（14.3 章）
- MW2002-04-01 試験：治験総括報告書（5.3.5.1-2）Statistical Table 7 及び Statistical Table 7.1（14.3 章）
- MW2005-10-05 試験：治験総括報告書（5.3.5.1-3）Post-text Table 4（14.3 章）
- MW2008-09-03 試験：治験総括報告書（5.3.3.2-1）Table 14.4-11～Table 14.4-14
- MW2004-11-02 試験：治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 14.4-37～Table 14.4-48
- MW2010-03-02 試験：治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14.3.4.10、Table 14.3.4.10a、及び Table 14.3.4.11
- KMW-1-02 試験：治験総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.4-15、表 14.3.4-16 及び図 14.3.4-2

いずれの試験でも、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. 疼痛評価

疼痛は、MW2001-10-03 試験及び MW2002-04-01 試験では 1（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）、MW2005-10-05 試験、MW2008-09-03 試験及び MW2004-11-02 試験では 0（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて評価した。MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験では VAS を用いて評価した。各試験の疼痛評価の実施時期を以下に示した。また、疼痛評価の結果を以下のとおり各試験の治験総括報告書に示した。

- MW2001-10-03 試験：
  - ・実施時期：治験薬投与前の浸漬処置中、治験薬投与後 1 時間、1 日 2 回を 1 週間及び退院時に実施
  - ・治験総括報告書（5.3.4.2-1）Statistical Table 8（14.3 章）
- MW2002-04-01 試験：
  - ・実施時期：KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群では、浸漬開始後 1 時間又は浸漬を実施しない被験者では治験薬投与の直前及び治験薬投与後 1 時間並びに 1 週間又は退院時の早い方まで 1 日 2 回実施。標準治療群では、手術前、手術後（～1 時間）及び 1 週間又は退院時の早い方まで 1 日 2 回実施
  - ・治験総括報告書（5.3.5.1-2）Statistical Table 8（14.3 章）
- MW2005-10-05 試験：
  - ・実施時期：KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群では、治験薬の治療前 24 時間以内、治験薬の被覆材の使用後 1 時間及び 1 日 1 回を 1 週間実施。標準治療群では、標準治療の実施前 24 時間以内及び 1 日 1 回を 1 週間実施
  - ・治験総括報告書（5.3.5.1-3）Post-text Table 5.1 及び Post-text Table 5.2（14.3 章）
- MW2008-09-03 試験：
  - ・実施時期：治療前 24 時間以内及び壊死組織除去の開始後の朝から 1 日 1 回を 1 週間

実施
・治験総括報告書（5.3.3.2-1）Table 14.4-21 及び Table 14.4-22
- MW2004-11-02 試験：
・実施時期：治療前 24 時間以内、デブリードマン開始後の朝及び 1 日 1 回を 1 週間実施
・治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 14.4-1～Table 14.4-3
- MW2010-03-02 試験：
・実施時期：KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群では、スクリーニング時、壊死組織除去の 1 時間前、壊死組織除去後 4 時間及び毎日の評価時に実施。標準治療群では、スクリーニング時、壊死組織除去の 1 時間前、壊死組織除去前及び壊死組織除去後 4 時間並びに毎日の評価時に実施
・治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14.3.4.12、Table 14.3.4.12a 及び Table 14.3.4.13
- KMW-1-02 試験：
・実施時期：治験薬投与開始前 1 時間、治験薬除去後 4 時間及び治験薬投与の翌日から退院日まで 1 日 1 回実施
・治験総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.4-19

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（浸漬中）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（2.1.4_2_(1)）。MW2005-10-05 試験では、すべての治療群で疼痛スコアは類似しており、治療前からの変化に特定の傾向はなかった。MW2008-09-03 試験では、経時的に治療後 5 日から疼痛スコアが低下する傾向であった。MW2004-11-02 試験では、KMW-1 製剤群及び標準治療群で、治療前から治療後 7 日まで減少する傾向であり、治療群間で疼痛スコアに差はなかった。また、MW2010-03-02 試験では、疼痛スコアはすべての時点で、治療群間で大きな違いはなかった。治験責任（分担）医師が臨床的に重要な変化と評価したベースラインからの疼痛評価では、KMW-1 製剤群の 2 名がベースラインの正常レベルから治療後に臨床的に重要な異常へと推移した。臨床的に重要と評価された疼痛は、熱傷によるものと想定され、治験薬との関連はないと判断された。KMW-1-02 試験では、初回投与開始前から初回投与後 8 日目にかけて、疼痛スコアの推移に特定の傾向はなかった。

3. KMW-1 免疫原性評価

KMW-1 免疫原性は、MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験で評価した。MW2010-03-02 試験の結果は、Summary of Immunogenicity results from study MW2010-03-02 (“DETECT”)（Version 2, 22 March 2021）（5.3.5.1-6）に示した。KMW-1-02 試験の結果は、治験総括報告書（5.3.5.2-1）の付録 16.2.10 に示した。

MW2010-03-02 試験では、抗薬物抗体（Anti-drug antibodies, ADA）が評価可能な KMW-1 製剤群 66 名のうち、ベースライン時（治療前）に ADA が認められた被験者の割合は 39.4%（26/66 名）であった。試験治療下で発現した ADA の発現割合は 92.4%（61/66 名）

であり、そのうちベースライン時に陰性であった被験者の割合は 62.3%（38/61 名）、投与後に 4 倍以上の増加が認められた被験者の割合は 37.7%（23/61 名）であった。治療後の最大 ADA 抗体価と KMW-1 製剤の総投与量又は治療した熱傷面積との間に明らかな関係は認められなかった。有効性（壊死組織の除去）とベースライン時又は治療後の ADA 抗体価との間に明らかな関係は認められなかった。ベースライン時の ADA の存在と過敏性反応の発現割合との間の関係性を確立することはできなかった。なお、アナフィラキシーは報告されなかった。

KMW-1-02 試験では、治験薬投与開始前に ADA 陽性であった被験者は 17/32 名であり、抗体価は 10～31250 であった。治験薬投与開始後に ADA 陽性であった被験者は 30/31 名で、このうち治験薬投与開始前に ADA 陰性であった被験者は 15/30 名であった。治験薬投与開始後 28 日での ADA 陽性の被験者及び抗体価は 28/31 名及び 10～156250 で、このうち治験薬投与前に ADA 陰性であった被験者は 14/28 名であった。治験薬投与開始後 56 日での ADA 陽性の被験者及び抗体価は 26/28 名及び 50～156250 で、このうち治験薬投与開始前に ADA 陰性であった被験者は 13/26 名であった。治験薬投与開始前に ADA 陽性であった被験者 17 名のうち、治験薬投与開始後に抗体価が 4 倍以上に増加した被験者は 14/17 名で、この 14 名のうち治験薬投与開始後 28 日で抗体価が 4 倍以上であった被験者は 13/14 名、治験薬投与開始後 56 日では 12/14 名あった。治験薬投与開始後の最大 ADA 抗体価と治験薬の総投与量又は治療した対象創面積との間に明らかな関係は認められなかった。また、本試験ではアナフィラキシーショックや重度の全身性過敏症を発現した被験者はいなかった。

4. 心臓安全性評価

KMW-1 の心臓安全性に対する影響を検討するため、MW2010-03-02 試験で血中濃度-QTc 効果モデリングを用いて評価した。結果は、治験総括報告書に添付した Cardiac Safety Report（5.3.5.1-1）に示した。

12 誘導心電図の解析は、ランダム化された被験者のうち、試験治療を受け、かつ利用可能な 12 誘導心電図の結果がベースライン時及び最初の治療後にそれぞれ少なくとも 1 件以上ある被験者を対象に実施した。12 誘導心電図は、治療前 60、40 及び 20 分、初回治療開始から 0.5、2 及び 4 時間後、治療後 12、24 及び 48 時間並びに追跡調査時（治療後 7 日）に実施した。

ランダム化された 175 名のうち、128 名の結果を心電図解析集団として一般統計解析に用いた。また、150 名の結果を形態学的変化の評価に用いた。KMW-1 製剤群の 21 名は薬物動態解析の対象でもあったため PK-PD 解析を行い、濃度-QTc 反応モデルに用いた。心電図及び濃度-QTc 解析は、心室再分極及び他の心電図パラメータに対する KMW-1 製剤の影響を評価するために実施した。

中央一括心電図検査機関では、被験者の個別情報及び治療を盲検化して読影者間のばらつきを最小限にするために、注釈付きの高解像度手動オンスクリーンキャリパー法により読影したが、心電図評価のタイミングは盲検化されなかった。

治療後の心拍数が 100 bpm を超えた被験者は、KMW-1 製剤群 13 名（24%）、混合用ゲル群 6 名（32%）及び標準治療群 7 名（13%）で、120 bpm 以上であった被験者は、KMW-1 製剤群 7 名（13%）、混合用ゲル群 1 名（5%）及び標準治療群 0 名であった。これらの所見の臨床的な意義は不明である。熱傷患者で熱傷領域周辺の皮膚の処置中及び壊死組

織の除去中に洞性頻脈や心拍数増加がみられることは、一般的な熱傷治療で認められることではあるものの、KMW-1 製剤群の頻脈の外れ値が標準治療群と比べて多かった理由は不明である。しかしながら、治療群間で壊死組織除去完了のタイミングが異なることがこの原因として考えられる。つまり、心電図の測定時点が試験治療開始後 4 時間（外科的壊死組織の除去完了後、長い時間が経過した時点）であったため、標準治療群では、KMW-1 製剤群と比較して壊死組織除去完了から心電図測定までの時間が長くなった可能性がある。

心電図の結果、心拍数、PR 間隔により測定した AV 伝導又は QRS 持続時間により測定した心室脱分極について、KMW-1 製剤による影響と思われる明確なシグナルは示されなかった。懸念されるシグナルを示す新たな臨床的に重要な形態学的変化も認められなかった。また、時点分析の結果から、心室再分極に対する KMW-1 製剤による臨床的に重要な影響のシグナルは認められなかった。時間平均、外れ値及び PK-PD 解析の結果は、KMW-1 製剤が心室再分極に臨床的に重要な影響を及ぼさないことを更に裏付けるものであった。心室頻拍、細動又は失神は発現しなかった。痙攣発作が発現した 2 名について、KMW-1 製剤群の 1 名は、治験薬投与 1 日後に 30 秒未満持続したものであった。混合用ゲル群の 1 名は治療中に発現し、重度の重篤な有害事象であった。

以上より、KMW-1 は心拍数、PR 及び QRS の間隔持続時間、QTc 又はその他の心電図パラメータに明確な影響を及ぼさないことが示された。

5. 輸血回数及び輸血量

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。輸血回数及び輸血量の結果を以下のとおり各試験の治験総括報告書に示した。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：治験総括報告書（5.3.5.1-2）Statistical Table 11（14.3 章）
- MW2008-09-03 試験：治験総括報告書（5.3.3.2-1）Table 14.4-25
- MW2004-11-02 試験：治験総括報告書（5.3.5.1-4）Table 14.4-22～Table 14.4-24
- MW2010-03-02 試験：治験総括報告書（5.3.5.1-1）Table 14.3.7.1、Table 14.3.7.1a 及び Table 14.3.7.1b
- KMW-1-02 試験：治験総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.5-5 及び表 14.5-6

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（34/181 名）であり、治療群間でほとんど差はなかった［KMW-1 製剤群 20.0%（20/100 名）、標準治療群 17.3%（14/81 名）］。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、混合用ゲル群 2 名、標準治療群 7 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）、混合用ゲル群 1925.0 mL（1000.0 mL、2850.0 mL）及び標準治療群 1103.3 mL（500.0 mL、4250.0 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、混合用ゲル群 2 名及び標準治療群 4 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、混合用ゲル群 1 名及び標準治療群 3 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. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

KMW-1 の安全性に対する内因性要因の影響を検討するために、年齢別及び性別での有害事象及び副作用の発現割合を示した。

1. 年齢

(1) MW2004-11-02 試験

小児の被験者（≤ 18 歳）及び成人の被験者（> 18 歳）の有害事象及び副作用の発現割合を Table 97 に示した。

小児の被験者での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 64.7%（11/17 名）及び標準治療群 56.3%（9/16 名）であった。成人の被験者では、KMW-1 製剤群 68.7%（57/83 名）及び標準治療群 60.0%（39/65 名）で、いずれの治療群も小児の被験者より有害事象の発現割合がわずかに高かった。副作用の発現割合は、小児の被験者では KMW-1 製剤群 5.9%（1/17 名）、成人の被験者では KMW-1 製剤群 4.8%（4/83 名）であり、小児及び成人で同程度であった。

Table 97 有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（MW2004-11-02 試験）
年齢：小児（≤ 18 歳）及び成人（> 18 歳）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 ≤ 18 歳：n = 17 18 歳 <：n = 83	標準治療群 ≤ 18 歳：n = 16 18 歳 <：n = 65
	n (%)	n (%)
有害事象		
≤ 18 歳	11 (64.7)	9 (56.3)
18 歳 <	57 (68.7)	39 (60.0)
副作用		
≤ 18 歳	1 (5.9)	0 (0.0)
18 歳 <	4 (4.8)	0 (0.0)

年齢は同意取得時の年齢
Source：5.3.5.1-4 Table 14.4-67 より改変

(2) MW2010-03-02 試験

65 歳未満及び 65 歳以上の被験者での有害事象及び副作用の発現割合を Table 98 に示した。なお、65 歳以上の被験者数は少なかった（KMW-1 製剤群 7/77 名、混合用ゲル群 4/24 名及び標準治療群 5/68 名）。

65 歳未満の被験者での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 55.7%（39/70 名）、混合用ゲル群 75.0%（15/20 名）及び標準治療群 49.2%（31/63 名）であった。65 歳以上の被験者では、KMW-1 製剤群 85.7%（6/7 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/4 名）及び標準治療群 100.0%（5/5 名）であった。副作用の発現割合は、65 歳未満の被験者では KMW-1 製剤群 11.4%（8/70 名）、65 歳以上の被験者では KMW-1 製剤群 14.3%（1/7 名）であった。両集団を検討するには、65 歳以上の被験者数が少なく、明確な結論は得られなかった。

Table 98　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（MW2010-03-02 試験）
年齢：65 歳未満及び 65 歳以上

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 < 65 歳：n = 70 65 歳 ≤：n = 7	混合用ゲル群 < 65 歳：n = 20 65 歳 ≤：n = 4	標準治療群 < 65 歳：n = 63 65 歳 ≤：n = 5
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象			
< 65 歳	39 (55.7)	15 (75.0)	31 (49.2)
65 歳 ≤	6 (85.7)	0 (0.0)	5 (100.0)
副作用			
< 65 歳	8 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
65 歳 ≤	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-1 Table 5.1-2 より改変

(3) KMW-1-02 試験

15 歳未満（小児）、15 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上の被験者での有害事象及び副作用の発現割合を Table 99 に示した。また、15 歳未満の小児被験者 3 名中 2 名に発現した有害事象の一覧を Table 100 に示した。

有害事象の発現割合は、15 歳未満の小児被験者で 66.7%（2/3 名）、15 歳以上 65 歳未満の被験者で 81.3%（13/16 名）、65 歳以上の被験者で 93.8%（15/16）名であった。副作用の発現割合は、15 歳以上 65 歳未満の被験者で 31.3%（5/16 名）、65 歳以上の被験者で 12.5%（2/16）名であり、15 歳未満の小児被験者では副作用はなかった。

15 歳未満の 2 名に発現した有害事象は、適用部位感染（1 名）及び適用部位小水疱（1 名）であった。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。

Table 99　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（KMW-1-02 試験）
年齢：15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 < 15 歳：n = 3 15 歳 ≤, < 65 歳：n = 16 65 歳 ≤：n = 16
	n (%)
有害事象	
< 15 歳	2 (66.7)
15 歳 ≤, < 65 歳	13 (81.3)
65 歳 ≤	15 (93.8)
副作用	
< 15 歳	0 (0.0)
15 歳 ≤, < 65 歳	5 (31.3)
65 歳 ≤	2 (12.5)

Source：5.3.5.3-1 Table 2.1-2 より改変

Table 100　15 歳未満の小児被験者に発現した有害事象の一覧（KMW-1-02 試験）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別	PT （発現部位）	有害 事象 発現日[#2]	持続 期間[#3]	関連性	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬 への処置	転帰
[redacted]	2 歳 女性	適用部位感染 （局所-対象創）	34	11	Not Related	軽度	非重篤	該当せず	回復
[redacted]	1 歳 女性	適用部位小水疱 （局所-対象創）	25	-	Not Related	軽度	非重篤	該当せず	軽快[#4]

MedDRA/J Ver. 23.1
#1：同意取得時の年齢（歳）
#2：発現日-治験薬の初回投与日+1（日）
#3：転帰日-発現日+1（日）（転帰が回復の場合のみ記載）
#4：中止時点での転帰（中止理由：追跡不能）
Source：5.3.5.2-1 Table 12.2.3.4-1 及び表 14.3.1-13J より改変

2.　性別

(1)　MW2010-03-02 試験

性別の有害事象及び副作用の発現割合を Table 101 に示した。

男性の有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 58.8%（30/51 名）、混合用ゲル群 64.3%（9/14 名）及び標準治療群 56.4%（31/55 名）であった。女性では、KMW-1 製剤群 57.7%（15/26 名）、混合用ゲル群 60.0%（6/10 名）及び標準治療群 38.5%（5/13 名）であった。KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群では、有害事象の発現割合に性別で大きな違いはなかった。副作用の発現割合は、男性が KMW-1 製剤群 11.8%（6/51 名）、女性が KMW-1 製剤群 11.5%（3/26 名）であり、性別で同程度であった。

Table 101　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（MW2010-03-02 試験）
性別

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 男性：n = 51 女性：n = 26	混合用ゲル群 男性：n = 14 女性：n = 10	標準治療群 男性：n = 55 女性：n = 13
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象			
男性	30 (58.8)	9 (64.3)	31 (56.4)
女性	15 (57.7)	6 (60.0)	5 (38.5)
副作用			
男性	6 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-1 Table 5.1-1 より改変

(2)　KMW-1-02 試験

性別の有害事象及び副作用の発現割合を Table 102 に示した。

有害事象の発現割合は、男性が 90.5%（19/21 名）、女性が 78.6%（11/14 名）、副作用の発現割合は、男性が 23.8%（5/21 名）、女性が 14.3%（2/14 名）であった。

Table 102　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（KMW-1-02 試験）
性別

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 男性：n = 21 女性：n = 14
	n (%)
有害事象	
男性	19 (90.5)
女性	11 (78.6)
副作用	
男性	5 (23.8)
女性	2 (14.3)

Source：5.3.5.3-1 Table 2.1-1 より改変

5.2　外因性要因

KMW-1 の安全性に対する外因性要因の影響を検討するために、投与回数別及び熱傷面積別での有害事象及び副作用の発現割合を示した。

1.　投与回数

(1)　MW2010-03-02 試験

投与回数別での有害事象及び副作用の発現割合を Table 103 に示した。なお、2 回投与の被験者数は少なかった（KMW-1 製剤群 5/77 名及び混合用ゲル群 0/24 名）。

1 回投与の有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 56.9%（41/72 名）及び混合用ゲル群 62.5%（15/24 名）であった。2 回投与では、KMW-1 製剤群 80.0%（4/5 名）であり、混合用ゲル群ではいなかった。副作用の発現割合は、1 回投与では KMW-1 製剤群 11.1%（8/72 名）、2 回投与では KMW-1 製剤群 20.0%（1/5 名）であった。両集団を検討するには、2 回投与の被験者数が少なく、明確な結論は得られなかった。

Table 103　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（MW2010-03-02 試験）
投与回数：1 回及び 2 回

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 1 回：n = 72 2 回：n = 5	混合用ゲル群 1 回：n = 24 2 回：n = 0
	n (%)	n (%)
有害事象		
1 回	41 (56.9)	15 (62.5)
2 回	4 (80.0)	-
副作用		
1 回	8 (11.1)	0 (0.0)
2 回	1 (20.0)	-

Source：5.3.5.3-1 Table 5.1-4 より改変

(2)　KMW-1-02 試験

投与回数別での有害事象及び副作用の発現割合を Table 104 に示した。

有害事象の発現割合は、1 回投与が 87.1%（27/31 名）、2 回投与が 75.0%（3/4 名）、副作用の発現割合は、1 回投与が 22.6%（7/31 名）であり、2 回投与した被験者では副作用はなかった。

Table 104　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（KMW-1-02 試験）
投与回数：1 回及び 2 回

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 1 回：n = 31 2 回：n = 4
	n (%)
有害事象	
1 回	27 (87.1)
2 回	3 (75.0)
副作用	
1 回	7 (22.6)
2 回	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-1 Table 2.1-4 より改変

2.　熱傷面積

(1)　MW2004-11-02 試験

熱傷面積が 15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超での有害事象及び副作用の発現割合を Table 105 に示した。

熱傷面積が 15%TBSA 以下の被験者での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 61.9%（39/63 名）及び標準治療群 48.1%（25/52 名）であった。熱傷面積が 15%TBSA 超の被験者では、KMW-1 製剤群 78.4%（29/37 名）及び標準治療群 79.3%（23/29 名）であり、両治療群とも 15%TBSA 以下に比べ、15%TBSA 超で発現割合が高かった。副作用の発現割合は、15%TBSA 以下の被験者では KMW-1 製剤群 1.6%（1/63 名）、15%TBSA 超の被験者では KMW-1 製剤群 10.8%（4/37 名）であった。

Table 105　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（MW2004-11-02 試験）
熱傷面積：15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 ≤ 15%：n = 63 15% <：n = 37	標準治療群 ≤ 15%：n = 52 15% <：n = 29
	n (%)	n (%)
有害事象		
≤ 15%	39 (61.9)	25 (48.1)
15% <	29 (78.4)	23 (79.3)
副作用		
≤ 15%	1 (1.6)	0 (0.0)
15% <	4 (10.8)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-4 Table 14.4-58 より改変

(2)　MW2010-03-02 試験

熱傷面積が 15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超での有害事象及び副作用の発現割合を Table 106 に示した。なお、15%TBSA 超の被験者数は少なかった（KMW-1 製剤群 8/77 名、混合用ゲル群 1/24 名及び標準治療群 5/68 名）。

熱傷面積が 15%TBSA 以下の被験者での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 58.0%（40/69 名）、混合用ゲル群 65.2%（15/23 名）及び標準治療群 52.4%（33/63 名）であった。熱傷面積が 15%TBSA 超の被験者では、KMW-1 製剤群 62.5%（5/8 名）、混合用ゲル群 0.0%（0/1 名）及び標準治療群 60.0%（3/5 名）であった。副作用の発現割合は 15%TBSA 以下の被験者では KMW-1 製剤群 13.0%（9/69 名）であり、15%TBSA 超の被験者では副

作用はなかった。両集団を検討するには、15%TBSA 超の被験者数が少なく、明確な結論は得られなかった。

Table 106　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（MW2010-03-02 試験）
熱傷面積：15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 ≤ 15%：n = 69 15% <：n = 8	混合用ゲル群 ≤ 15%：n = 23 15% <：n = 1	標準治療群 ≤ 15%：n = 63 15% <：n = 5
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象			
≤ 15%	40 (58.0)	15 (65.2)	33 (52.4)
15% <	5 (62.5)	0 (0.0)	3 (60.0)
副作用			
≤ 15%	9 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15% <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-1 Table 5.1-3 より改変

(3)　KMW-1-02 試験

熱傷面積が 15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超での有害事象及び副作用の発現割合を Table 107 に示した。

有害事象の発現割合は、熱傷面積が 15%TBSA 以下の被験者で 86.2%（25/29 名）、15%TBSA 超の被験者で 83.3%（5/6 名）であった。副作用の発現割合は、15%TBSA 以下の被験者で 24.1%（7/29 名）であり、15%TBSA 超の被験者では副作用はなかった。

Table 107　有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討（KMW-1-02 試験）
熱傷面積：15%TBSA 以下及び 15%TBSA 超

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 ≤ 15%：n = 29 15% <：n = 6
	n (%)
有害事象	
≤ 15%	25 (86.2)
15% <	5 (83.3)
副作用	
≤ 15%	7 (24.1)
15% <	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-1 Table 2.1-3 より改変

5.3　薬物相互作用

KMW-1 製剤の薬物相互作用は検討していない。

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）。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。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳時の使用は検討していない。MW2001-10-03 試験及び MW2002-04-01 試験では妊婦（妊娠検査陽性）を、そのほかの試験では妊婦（妊娠検査陽性）又は授乳婦を治験対象から除外した。

5.5 過量投与

過量投与は検討していない。

5.6 薬物乱用

薬物乱用は検討していない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討していない。

5.8 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

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。

6. 市販後データ

1. 製造販売情報

欧州では、2012 年 12 月 18 日に中央承認審査方式により「成人における深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷による壊死組織の除去」の効能・効果で承認され、現在 NexoBrid®の販売名で欧州各国（ドイツ、イタリア、スペイン等）やイスラエル等で販売されている。規格は 2 g 製剤（KMW-1 凍結乾燥品 2 g 及び混合用ゲル 20 g）及び 5 g 製剤（KMW-1 凍結乾燥品 5 g 及び混合用ゲル 50 g）である。なお、NexoBrid®の市販後の安全性情報は，定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER）にまとめられている（5.3.6-1）。海外における主な製造販売情報（2019 年 12 月 17 日時点）を Table 108 に示した。

Table 108　海外における主な製造販売情報

国名	販売名 製造販売会社社名等	販売時期	効能・効果
ドイツ	NexoBrid® MediWound Germany GmbH	2013 年 12 月	【効能・効果】 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
イタリア	NexoBrid® MediWound Germany GmbH	20[redacted]年[redacted]月	
スペイン	NexoBrid® MediWound Germany GmbH	20[redacted]年[redacted]月	
イスラエル	NexoBrid® MediWound Germany GmbH	20[redacted]年[redacted]月	

2. 製造販売後の使用成績

(1) 各国の使用状況

2013 年 12 月にドイツで販売されて以降、KMW-1 製剤の推定使用患者数は 5739 名である。各国の使用状況を Table 109 に示した（2019 年 12 月 17 日時点）。

Table 109　製造販売後の各国使用状況

国名	推定使用患者数（名）	国名	推定使用患者数（名）
オーストリア	[redacted]	ルーマニア	[redacted]
ベルギー	[redacted]	スロバキア	[redacted]
チェコ	[redacted]	スペイン	[redacted]
デンマーク	[redacted]	スウェーデン	[redacted]
フィンランド	[redacted]	イギリス	[redacted]
ドイツ	[redacted]	アルゼンチン	[redacted]
イタリア	[redacted]	イスラエル	[redacted]
オランダ	[redacted]	韓国	[redacted]
ノルウェー	[redacted]	スイス	[redacted]
ポーランド	[redacted]	合計	5739

(2) 副作用情報

製造販売後の副作用の累積件数を Table 110 に示した（2019 年 12 月 17 日時点）。2019 年 12 月 17 日時点までに報告された重篤な副作用は 45 件であり、そのうち 5 件以上報告された重篤な副作用は、適応外使用であった。

Table 110　製造販売後の副作用の累積件数

SOC PT	自発報告 （海外規制当局、文献による情報含む）			製造販売後の非介入試験及びその他の情報源からの報告
	重篤	非重篤	計	重篤
血液およびリンパ系障害				
貧血	1	0	1	0
免疫系障害				
アナフィラキシー反応	2	0	2	0
感染症および寄生虫症				
菌血症	1	0	1	0
感染	1	0	1	0
敗血症	1	0	1	0
創傷感染	0	2	2	0
代謝および栄養障害				
コントロール不良の糖尿病	0	1	1	0
高カリウム血症	0	1	1	0
神経系障害				
脳梗塞	1	0	1	0
頭痛	0	1	1	0
不全片麻痺	1	0	1	0
精神障害				
悪夢	0	1	1	0
眼障害				
眼充血	0	1	1	0
心臓障害				
心停止	2	0	2	0
心血管障害	1	0	1	0
無脈性電気活動	1	0	1	0
頻脈	0	1	1	0
胃腸障害				
腹部コンパートメント症候群	1	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
頻呼吸	0	1	1	0
呼吸不全	1	0	1	0
皮膚および皮下組織障害				
冷汗	1	0	1	0
紅斑	0	1	1	0
過剰肉芽組織	0	2	2	0
そう痒症	0	1	1	0
発疹	1	0	1	0
皮膚刺激	0	1	1	0
蕁麻疹	1	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋攣縮	1	0	1	0

MedDRA/J Ver.22.1
#1：NexoBrid®の PBRER（2020 年 2 月 13 日作成）からの情報であり詳細は不明

Table 110　製造販売後の副作用の累積件数（続き）

SOC PT	自発報告 （海外規制当局、文献による情報含む）			製造販売後の非介入試験及びその他の情報源からの報告
	重篤	非重篤	計	重篤
一般・全身障害および投与部位の状態				
死亡	1	0	1	0
薬効不十分	1	3	4	0
薬効欠如	0	3	3	0
薬物相互作用	0	1	1	0
高体温症	0	1	1	0
治癒不良	0	0	0	2
倦怠感	1	0	1	0
有害事象なし[#1]	0	3	3	0
疼痛	0	26	26	2
発熱	0	2	2	0
治療効果減弱	0	1	1	0
治療不成功	0	1	1	0
臨床検査				
血圧低下	0	1	1	0
血圧測定不能	1	0	1	0
体温上昇	0	1	1	0
凝固検査異常	0	1	1	0
炎症マーカー上昇	0	1	1	0
血小板数減少	1	0	1	0
腎および尿路障害				
腎不全	1	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症				
化学熱傷	0	1	1	0
母乳哺育中の母体の曝露	0	1	1	0
投薬過誤	0	1	1	0
適応外使用	6	98	104	0
処置合併症	1	0	1	0
各種物質毒性	1	0	1	0
過少量投与	0	1	1	0
創合併症	1	5	6	0
血管障害				
循環虚脱	1	0	1	0
出血	3	2	5	0
高血圧	0	1	1	0
低血圧	3	0	3	0
蒼白	1	0	1	0
静脈出血	0	1	1	0
計	41	170	211	4

MedDRA/J Ver.22.1
#1：NexoBrid®の PBRER（2020 年 2 月 13 日作成）からの情報であり詳細は不明

3.　製造販売後試験

海外の製造販売後試験として、MediWound 社が OS-BURN2014 試験、MW2013-06-01 試験及び MW Reg Be 01 試験を実施した（2019 年 12 月 17 日時点）。各試験結果の要約を以下に記載する。これらの試験の結果、KMW-1 製剤のリスクベネフィットに影響する安全性上の問題は認められなかった。

(1)　OS-BURN2014（ドイツ）

熱傷患者を対象として、臨床診療で KMW-1 製剤（NexoBrid®）を使用したときの有効性及び安全性を非介入試験により評価した。熱傷センター2 施設の患者 41 名を対象とし

て評価した結果、KMW-1 製剤と関連する有害事象は認められなかった。敗血症及び多臓器不全を主な死因とする 2 名の死亡が報告されたが、いずれも KMW-1 製剤との因果関係は否定された。全体として、新たな安全性上の問題は認められなかった（5.3.6-1 及び 5.3.6-2）。

(2) MW2013-06-01（欧州 6 ヵ国）

熱傷患者を対象として、日常診療で KMW-1 製剤（NexoBrid®）を使用したときの疼痛及び発熱の発現割合に基づいて、本剤のリスク最小化策（教育資材の作成及びトレーニングの実施等）の有効性を後向き観察試験により評価した。熱傷センター15 施設の患者 164 名を対象として評価した結果、疼痛及び発熱の発現割合は事前に定めた非劣性限界（p 値< 0.0001）を下回ったことから、本試験で報告された疼痛及び発熱の発現割合は、これまでの臨床試験の発現割合を有意に超えないことが示された。また、創傷感染の発現割合も事前に定めた非劣性限界（p 値 ＜0.0051）を下回ったことから、本試験で報告された創傷感染の発現割合は、これまでの臨床試験の発現割合を有意に超えないことが示された。全体として、各医療機関に対して実施したリスク最小化策は有効であることが示された（5.3.6-1 及び 5.3.6-4）。

(3) MW Reg Be 01（ベルギー）

深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷の患者を対象として、KMW-1 製剤（NexoBrid®）の有効性を非介入の患者レジストリにより評価した。熱傷センター2 施設の患者 43 名を対象として評価した結果、新たな安全性上の問題は認められなかった（5.3.6-1 及び 5.3.6-3）

7. 付録

- すべての有害事象の一覧
  - Table 111：MW2002-04-01 試験
  - Table 112：MW2004-11-02 試験
  - Table 113：MW2010-03-02 試験（急性期）
  - Table 114：MW2010-03-02 試験（12 ヵ月の追跡調査期）
  - Table 115：MW2010-03-02 試験（24 ヵ月の追跡調査期）
  - Table 116：MW2010-03-02 試験（12 ヵ月の累積期間）
  - Table 117：MW2010-03-02 試験（24 ヵ月の累積期間）

Table 111　すべての有害事象の一覧（MW2002-04-01 試験）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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												
貧血	3 (4.3)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
血小板血症[#1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害												
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
眼障害												
眼血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
上腹部痛	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
便秘	6 (8.6)	5 (7.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	2 (5.7)	1 (2.9)	0 (0.0)
下痢	2 (2.9)	2 (2.9)	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)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
イレウス	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	3 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位疼痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快感	1 (1.4)	1 (1.4)	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)

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：PT が存在しなかったため LLT で集計した
Source：5.3.5.1-2 Table 14d より改変

Table 111　すべての有害事象の一覧（MW2002-04-01 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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
一般・全身障害および投与部位の状態												
治癒不良	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器不全[#1]	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
疼痛	19 (27.1)	5 (7.1)	7 (10.0)	7 (10.0)	5 (14.3)	2 (5.7)	3 (8.6)	0 (0.0)	3 (8.6)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
発熱	27 (38.6)	22 (31.4)	4 (5.7)	1 (1.4)	9 (25.7)	6 (17.1)	3 (8.6)	0 (0.0)	4 (11.4)	3 (8.6)	1 (2.9)	0 (0.0)
肝胆道系障害												
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
免疫系障害												
薬物過敏症	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
感染症および寄生虫症												
菌血症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
熱傷部感染	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植片感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
HIV 感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	3 (4.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性菌血症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	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：PT が存在しなかったため LLT で集計した
Source：5.3.5.1-2 Table 14d より改変

Table 111　すべての有害事象の一覧（MW2002-04-01 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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
感染症および寄生虫症												
敗血症	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性静脈炎	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
上気道感染	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰膣真菌感染	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
創傷感染	6 (8.6)	4 (5.7)	2 (2.9)	0 (0.0)	3 (8.6)	1 (2.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症												
創壊死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後悪心[#1]	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
処置後嘔吐[#1]	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
処置による疼痛	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
植皮生着不全	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	3 (4.3)	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
創腐敗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
血中アルブミン	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
血中アルブミン減少	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
ヘモグロビン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (1.4)	1 (1.4)	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)

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：PT が存在しなかったため LLT で集計した
Source：5.3.5.1-2 Table 14d より改変

Table 111　すべての有害事象の一覧（MW2002-04-01 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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
臨床検査												
肝酵素上昇	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
代謝および栄養障害												
水分過負荷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
血液量増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
栄養障害	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
背部痛	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
神経系障害												
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
脳症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
てんかん	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害												
激越	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
不安	4 (5.7)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	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：PT が存在しなかったため LLT で集計した
Source：5.3.5.1-2 Table 14d より改変

Table 111　すべての有害事象の一覧（MW2002-04-01 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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
精神障害												
うつ病	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
不眠症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
急性腎不全[#1]	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害												
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
誤嚥	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)
しゃっくり	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
肺水腫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻呼吸	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.4)	1 (1.4)	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)
過剰肉芽組織	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	3 (4.3)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (11.4)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	2 (5.7)	1 (2.9)	0 (0.0)
発疹	1 (1.4)	1 (1.4)	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)

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：PT が存在しなかったため LLT で集計した
Source：5.3.5.1-2 Table 14d より改変

Table 111　すべての有害事象の一覧（MW2002-04-01 試験）（続き）

治療群 安全性解析対象集団	KMW-1 製剤群 N = 70				混合用ゲル群 N = 35				標準治療群 N = 35			
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
血管障害												
深部静脈血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	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.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：PT が存在しなかったため LLT で集計した
Source：5.3.5.1-2 Table 14d より改変

Table 112　すべての有害事象の一覧（MW2004-11-02 試験）

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)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
播種性血管内凝固	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板血症[#1]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
心臓障害								
心停止	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害								
表皮融解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
耳および迷路障害								
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
眼障害								
網膜剥離	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害								
腹痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
十二指腸胃逆流	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
口蓋浮腫	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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								
医薬品副作用	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
高熱／発熱[#2]	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)
肝胆道系障害								
肝機能異常	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害								
アナフィラキシーショック	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症								
適用部位膿疱	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デング熱	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
プロテウス感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
猩紅熱	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
植皮感染	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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：PT が存在しなかったため LLT で集計した
#2：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

Table 112　すべての有害事象の一覧（MW2004-11-02 試験）（続き）

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
感染症および寄生虫症								
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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								
術後貧血	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
開放創[#1]	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
引っかき傷	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
創合併症	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
臨床検査								
血中カリウム減少	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害								
食欲不振[#1]	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
低アルブミン血症	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎関節症候群	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害								
手根管症候群	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣[#1]	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
てんかん	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
精神的機能障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害								
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
心的外傷後ストレス障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
精神病性障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	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：PT が存在しなかったため LLT で集計した
#2：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

Table 112　すべての有害事象の一覧（MW2004-11-02 試験）（続き）

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
腎および尿路障害								
排尿困難	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経因性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
乏尿	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎尿細管壊死	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
急性肺水腫	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
肺障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害								
水疱	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症後色素沈着変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
発疹	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境								
殺人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血管障害								
深部静脈血栓症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性高血圧症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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：PT が存在しなかったため LLT で集計した
#2：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

Table 113　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：急性期）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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)
貧血	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
悪心	5 (6.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	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)
便秘	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
腹水	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
メレナ	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	4 (5.2)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
低体温	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
高熱	1 (1.3)	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)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7 より改変

Table 113　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：急性期）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
一般・全身障害および投与部位の状態												
末梢腫脹	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位血栓	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害												
薬物過敏症	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.3)	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)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.5)	0 (0.0)
毛包炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	2 (2.6)	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)	0 (0.0)
創傷感染	2 (2.6)	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)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
中耳炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
敗血症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
尿路性敗血症	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
真菌性創感染	1 (1.3)	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)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7 より改変

Table 113　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：急性期）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
感染症および寄生虫症												
顎膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
皮下血腫	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
熱傷	2 (2.6)	0 (0.0)	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)
傍静脈薬剤投与	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
処置後出血	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植片合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7 より改変

Table 113　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：急性期）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
臨床検査												
体温上昇	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害												
脱水	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
四肢痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節可動域低下	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋軟骨炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
四肢拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
神経系障害												
頭痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
痙攣発作	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適応障害	1 (1.3)	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)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7 より改変

Table 113　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：急性期）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
精神障害												
不安	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
精神状態変化	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
急性腎障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
腎不全	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
急性呼吸不全	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	4 (5.9)	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)
紅斑	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7 より改変

Table 113　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：急性期）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
皮膚および皮下組織障害												
肥厚性瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
稗粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置												
骨折内固定	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
治療手技	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
胆嚢切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創部ドレナージ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害												
高血圧	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7 より改変

Table 114　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の追跡調査期）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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												
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害												
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
二束ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
胃腸障害												
非感染性虫垂炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
亜イレウス	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
死亡	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
疼痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
憩室炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
毛包炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	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 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7a より改変

Table 114　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の追跡調査期）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
傷害、中毒および処置合併症												
サンバーン	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害												
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 (16.7)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (4.4)	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)
肋軟骨炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
関節拘縮	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
関節周囲炎	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
基底細胞癌	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
神経膠芽細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7a より改変

Table 114　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の追跡調査期）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
神経系障害												
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害												
適応障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
うつ病	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
パニック障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
肺塞栓症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	4 (5.2)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
皮膚熱感	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
肥厚性瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
稗粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置												
治療手技	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
胆嚢切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害												
静脈炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
静脈瘤	1 (1.3)	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)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7a より改変

Table 115　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の追跡調査期）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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												
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害												
心房中隔欠損症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
先天性三尖弁閉鎖不全症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
喉頭軟化症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
動脈管開存症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
胎児循環遺残	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
21 トリソミー	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
心室中隔欠損症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
耳および迷路障害												
耳鳴	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
胃腸障害												
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
嚢胞	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
敗血症	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
尿路感染	2 (2.6)	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)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
毛包炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
ウイルス性消化管感染	1 (1.3)	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)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7c より改変

Table 115　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の追跡調査期）
（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
感染症および寄生虫症												
麦粒腫	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
中耳炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症												
手骨折	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕ヘルニア	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
企図的過量投与	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
肉離れ	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
植皮生着不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害												
脱水	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
ビタミン D 欠乏	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7c より改変

Table 115　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の追跡調査期）
（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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												
背部痛	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
関節炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
関節拘縮	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
関節可動域低下	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
頚部痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
顎関節症候群	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
四肢拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
神経膠芽細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
口腔内扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害												
脳室拡張	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態												
成長障害	1 (1.3)	0 (0.0)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7c より改変

Table 115　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の追跡調査期）
（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
精神障害												
適応障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
アルコール症	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
うつ病	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
薬物依存	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
感情的苦悩	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
パニック障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
物質使用障害	1[#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)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺企図	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
急性腎障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
新生児呼吸不全	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
新生児一過性頻呼吸	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7c より改変

Table 115　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の追跡調査期）
（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
皮膚および皮下組織障害												
肥厚性瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
稗粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置												
結腸手術	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
脱出臓器還納	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
血管障害												
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7c より改変

Table 116　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の累積期間）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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)
貧血	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
二束ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
悪心	5 (6.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	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)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
非感染性虫垂炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
腹水	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
亜イレウス	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7b より改変

Table 116　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	4 (5.2)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
低体温	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
高熱	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位血栓	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害												
薬物過敏症	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.3)	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)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.5)	0 (0.0)
毛包炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	2 (2.6)	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)	0 (0.0)
創傷感染	2 (2.6)	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)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
蜂巣炎	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 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
憩室炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
皮膚真菌感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (1.3)	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)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7b より改変

Table 116　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
感染症および寄生虫症												
麦粒腫	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
骨髄炎	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
中耳炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
敗血症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
副鼻腔炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
真菌性創感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
顎膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
皮下血腫	2 (2.6)	1 (1.3)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7b より改変

Table 116　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
傷害、中毒および処置合併症												
熱傷	2 (2.6)	0 (0.0)	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)
傍静脈薬剤投与	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
処置後出血	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植片合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
体温上昇	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害												
脱水	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (1.3)	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)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7b より改変

Table 116　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
代謝および栄養障害												
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
関節可動域低下	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.7)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.5)	0 (0.0)
四肢痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋軟骨炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
関節拘縮	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
関節周囲炎	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
基底細胞癌	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
神経膠芽細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害												
頭痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)
痙攣発作	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7b より改変

Table 116　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
精神障害												
不眠症	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適応障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
不安	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
精神状態変化	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
パニック障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
心的外傷後 ストレス障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
急性腎障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
腎不全	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
急性呼吸不全	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
肺塞栓症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
急性呼吸窮迫 症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支 分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7b より改変

Table 116　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：12 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	6 (7.8)	2 (2.6)	4 (5.2)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	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)
紅斑	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
皮膚熱感	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
稗粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置												
骨折内固定	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
治療手技	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
胆嚢切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創部ドレナージ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害												
高血圧	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
動脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7b より改変

Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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)
貧血	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
二束ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害												
心房中隔欠損症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
先天性三尖弁閉鎖不全症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
喉頭軟化症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
動脈管開存症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
胎児循環遺残	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
21 トリソミー	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
心室中隔欠損症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
耳および迷路障害												
耳鳴	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
胃腸障害												
悪心	5 (6.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	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)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
非感染性虫垂炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)

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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
胃腸障害												
腹水	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
亜イレウス	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	6 (7.8)	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	4 (5.2)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
低体温	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
高熱	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
注入部位血栓	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害												
薬物過敏症	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
尿路感染	4 (5.2)	4 (5.2)	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)
細菌性創感染	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
感染症および寄生虫症												
敗血症	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
蜂巣炎	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
毛包炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	2 (2.6)	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)	0 (0.0)
創傷感染	2 (2.6)	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)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
憩室炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
皮膚真菌感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
ウイルス性消化管感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
骨髄炎	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
肺炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
真菌性創感染	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
顎膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
感染症および寄生虫症												
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	3 (3.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
皮下血腫	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
熱傷	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
瘢痕ヘルニア	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
企図的過量投与	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
肉離れ	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
傍静脈薬剤投与	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
処置後出血	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
傷害、中毒および処置合併症												
移植片合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
植皮生着不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
体温上昇	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害												
脱水	2 (2.6)	1 (1.3)	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)
高カリウム血症	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
ビタミン D 欠乏	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
関節可動域低下	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.7)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (7.4)	3 (4.4)	1 (1.5)	1 (1.5)
四肢痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (1.3)	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)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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												
関節炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
肋軟骨炎	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
関節拘縮	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
頚部痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
顎関節症候群	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
四肢拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
基底細胞癌	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
神経膠芽細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
口腔内扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害												
頭痛	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.00)
脳室拡張	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
痙攣発作	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態												
成長障害	1 (1.3)	0 (0.0)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
精神障害												
不眠症	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適応障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
アルコール症	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
不安	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 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
うつ病	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
薬物依存	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
感情的苦悩	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
精神状態変化	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
パニック障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
物質使用障害	1[#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)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺企図	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
急性腎障害	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
腎不全	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
急性呼吸不全	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
新生児呼吸不全	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
肺塞栓症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児一過性頻呼吸	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	6 (7.8)	2 (2.6)	4 (5.2)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	5 (7.4)	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)
紅斑	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
皮膚熱感	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性瘢痕	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
稗粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置												
結腸手術	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
脱出臓器還納	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
骨折内固定	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
治療手技	1 (1.3)	0 (0.0)	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)
胆嚢切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[#1] (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創部ドレナージ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

Table 117　すべての有害事象の一覧（MW2010-03-02 試験：24 ヵ月の累積期間）（続き）

治療群	KMW-1 製剤群				混合用ゲル群				標準治療群			
安全性解析対象集団	N = 77				N = 24				N = 68			
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
血管障害												
高血圧	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤	1 (1.3)	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)	0 (0.0)
動脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
四肢壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	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
#1：重症度不明
Source：5.3.5.1-6 Table 14.3.1.7d より改変

目次

1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要----------2
2. 臨床薬理の概要 ----------2
3. 臨床的有効性の概要 ----------2
4. 臨床的安全性の概要 ----------3

1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

1) OECD, SIDS (The Screening Information Dataset) Assessment Report, Ammonium Sulfate (CAS N°7783-20-2)
2) Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001
3) Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, *DRAFT GUIDANCE* U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Sep 2013
4) 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」について、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発 0401 第 1 号、平成 26 年 4 月 1 日
5) Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products-Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Jan 2019.

2. 臨床薬理の概要

1) Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. Cell Mol Life Sci. 2001; 58: 1234-45.
2) Borth W. Alpha 2-macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics. FASEB J. 1992; 6: 3345-53.
3) Hidaka M, Nagata M, Kawano Y, Sekiya H, Kai H, Yamasaki K, et al. Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 2C9 activity *in vitro*. Biosci Biotechnol Biochem. 2008 Feb;72(2): 406-11
4) 清水宏. あたらしい皮膚科学 第 2 版. 中山書店. 2011
5) Chu, D.H. Overview of biology, development, and structure of skin. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 2008. 57-73

3. 臨床的有効性の概要

1) 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.
2) 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.
3) 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: 265-74.
4) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds - Developing Products for Treatment. Food and Drug Administration. 2006.
5) 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）

6) 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: 1254-58.
7) 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.
8) 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.
9) MediWound Ltd. Debridase treatment in burn wounds: a retrospective data collection/code: 35-98-910. Clinical study report. 2010.

4. 臨床的安全性の概要

参考文献なし

目次

1. 臨床薬理試験（KMW-1-01） ---- 30
2. 海外第 II 相探索的試験（MW2008-09-03） ---- 37
3. 海外第 II 相用量設定試験（MW2001-10-03） ---- 54
4. 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02） ---- 64
5. 海外第 II 相探索的試験（MW2002-04-01） ---- 159
6. 海外第 II 相探索的試験（MW2005-10-05） ---- 181
7. 海外第 III 相検証的試験（MW2004-11-02） ---- 193
8. 海外第 III 相長期観察試験（MW2012-01-02） ---- 241
9. 国内第 III 相試験（KMW-01-02） ---- 249

図表リスト

Table 2.7.6-1 略号一覧 ---- 10
Table 2.7.6-2 用語の定義 ---- 12
Table 2.7.6-3 臨床試験一覧表 ---- 14
Table 2.7.6-4 皮膚刺激性の本邦基準 ---- 18
Table 2.7.6-5 テープによる皮膚刺激性の基準 ---- 18
Table 2.7.6-6 皮膚刺激性の本邦基準と評点化 ---- 18
Table 2.7.6-7 皮膚刺激性の安全性基準 ---- 18
Table 2.7.6-8 MVSS ---- 19
Table 2.7.6-9 下肢機能尺度（Lower Extremity Functional Scale） ---- 19
Table 2.7.6-10 Quick DASH ---- 20
Table 2.7.6-11 EQ-5D (Descriptive system) ---- 21
Table 2.7.6-12 EQ-5D (EQ VAS) ---- 22
Table 2.7.6-13 BSHS-B ---- 23
Table 2.7.6-14 POSAS ---- 25
Table 2.7.6-15 SF-36 ---- 26
Table 2.7.6-16 BOQ ---- 28
Table 2.7.6-17 全般的機能の障害評価（General functional disability assessments） ---- 29
Table 2.7.6-18 瘢痕評価（Scarring assessments） ---- 29

Table 1-1 試験方法の概要 ---- 30
Table 1-2 治験スケジュール ---- 32
Table 1-3 人口統計学的及び他の基準値の特性 ---- 34
Table 1-4 皮膚刺激性及びその分類 ---- 35
Table 2-1 試験方法の概要 ---- 37
Table 2-2 治験スケジュール ---- 40
Table 2-3 被験者の内訳 ---- 42
Table 2-4 被験者ごとの解析集団 ---- 42
Table 2-5 対象創ごとの解析集団 ---- 42

Table 2-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT／安全性集団）----43
Table 2-7　対象創ごとの熱傷の特性（ITT 集団）----43
Table 2-8　被験者ごとの熱傷の特性（ITT 集団）----44
Table 2-9　1 回投与時の KMW-1 の薬物動態パラメータ（VA 解析施設）----45
Table 2-10　2 回投与時の KMW-1 の薬物動態パラメータ（VA 解析施設）----45
Table 2-11　1 回投与時の KMW-1 の薬物動態パラメータ（GA 解析施設）----46
Table 2-12　2 回投与時の KMW-1 の薬物動態パラメータ（GA 解析施設）----46
Table 2-13　壊死組織の除去を達成するまでの期間（ITT 集団）----47
Table 2-14　外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合（ITT 集団）----48
Table 2-15　自家移植した対象創及び面積の割合（MITT 集団）----49
Table 2-16　有害事象の要約（安全性集団）----49
Table 2-17　有害事象の一覧（安全性集団）----50
Table 2-18　被験者ごとの同意取得日から創閉鎖が完了するまでの期間（CC 集団）----50
Table 2-19　臨床検査値の個々の臨床的に重要な異常（安全性集団）----51
Table 2-20　バイタルサインの個々の臨床的に重要な異常（安全性集団）----51
Table 2-21　疼痛評価のスコアの推移（安全性集団）----52
Table 2-22　血液培養の結果の要約（安全性集団）----52
Table 2-23　創傷培養の結果の要約（安全性集団）----52
Table 3-1　試験方法の概要----54
Table 3-2　治験スケジュール----56
Table 3-3　被験者の内訳----57
Table 3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析集団）----58
Table 3-5　熱傷創ごとの熱傷の特性（安全性解析集団）----58
Table 3-6　被験者ごとの創閉鎖までの期間----59
Table 3-7　熱傷創ごとの創閉鎖までの期間----59
Table 3-8　壊死組織を除去した面積の割合----60
Table 3-9　有害事象の要約----61
Table 3-10　有害事象の一覧----61
Table 3-11　副作用の一覧----61
Table 4-1　試験方法の概要----64
Table 4-2　治験スケジュール：全治療群----68
Table 4-3　治験スケジュール：KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群での壊死組織の除去----70
Table 4-4　被験者の内訳の要約（FAS）----71
Table 4-5　人口統計学的特性（FAS）----72
Table 4-6　ベースラインの不均衡に対する検定結果（FAS）----73
Table 4-7　ベースラインでの熱傷創の記述統計量：熱傷創ごと（FAS）----74
Table 4-8　ベースラインでの対象創の記述統計量：対象創ごと（FAS）----74
Table 4-9　ベースラインでの対象創の記述統計量：被験者ごとの対象創（FAS）----75
Table 4-10　主要評価項目（主解析）：壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS）----76
Table 4-11　主要評価項目（感度解析）：壊死組織が完全除去された被験者の割合----76
Table 4-12　副次評価項目（主解析）：外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（FAS）
----77

Table 4-13　副次評価項目（感度解析）: 外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合 ------ 77
Table 4-14　副次評価項目（主解析）: 壊死組織が完全除去されるまでの期間（推定された中央値）（FAS） ---------- 78
Table 4-15　副次評価項目：壊死組織が完全除去されるまでの期間について、全対象創の深度、%TBSA、施設群及び対象創数で調整した一般化 Wilcoxon-Gehan 検定の結果（FAS） ---------- 79
Table 4-16　副次評価項目（感度解析）: 壊死組織が完全除去されるまでの期間（推定された中央値）（PPS） ---------- 79
Table 4-17　副次評価項目（感度解析）: 壊死組織が完全除去されるまでの期間について、全対象創の深度、%TBSA、施設群及び対象創数で調整した一般化 Wilcoxon-Gehan 検定の結果（PPS） ---------- 79
Table 4-18　副次評価項目（主解析）: 被験者レベルでの、出血量の記述統計量及び Wilcoxon 検定の結果（Pooled using Rubin’s rule）（FAS） ---------- 80
Table 4-19　副次評価項目（感度解析）: 被験者レベルでの、出血量の記述統計量及び Wilcoxon 検定の結果（Pooled using Rubin’s rule）（PPS） ---------- 81
Table 4-20　探索的評価項目：被験者レベルでの、外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積の割合の記述統計量（FAS） ---------- 82
Table 4-21　探索的評価項目：外科的に採皮した採皮部の創傷数の割合（FAS） ---------- 82
Table 4-22　探索的評価項目: ヘマトクリットの変化による出血量の記述統計量 - 初回から最後の処置（FAS） ---------- 83
Table 4-23　探索的評価項目: ヘマトクリットの変化による出血量の記述統計量 - すべての処置の合計（FAS） ---------- 83
Table 4-24　探索的評価項目：ヘモグロビンの変化による出血量の記述統計量 – 初回から最後の処置（FAS） ---------- 84
Table 4-25　探索的評価項目：KMW-1 製剤対外科的処置での出血量の記述統計量（FAS） - 85
Table 4-26　安全性評価項目（主解析）: 対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値（FAS） ---------- 96
Table 4-27　副次解析（感度解析）:　ランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値（PPS） ---------- 97
Table 4-28　創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の MVSS スコアの記述統計量（安全性解析集団） -- 101
Table 4-29　創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の MVSS の回帰結果（安全性解析集団） ---------- 101
Table 4-30　創閉鎖 12 ヵ月後の下肢機能尺度スコアの記述統計量（安全性解析集団） ---- 102
Table 4-31　創閉鎖 24 ヵ月後の下肢機能尺度スコアの記述統計量（安全性解析集団） ---- 102
Table 4-32　創閉鎖 12 ヵ月後の腕、肩及び手の障害（Quick DASH）の記述統計量（安全性解析集団） ---------- 103
Table 4-33　創閉鎖 24 ヵ月後の腕、肩及び手の障害（Quick DASH）の記述統計量（安全性解析集団） ---------- 103
Table 4-34　創閉鎖 12 ヵ月後の関節可動域（安全性解析集団） ---------- 103
Table 4-35　創閉鎖 24 ヵ月後の関節可動域（安全性解析集団） ---------- 104
Table 4-36　創閉鎖 12 ヵ月後の BSHS-B スコアの記述統計量（安全性解析集団） ---------- 104
Table 4-37　創閉鎖 24 ヵ月後の BSHS-B スコアの記述統計量（安全性解析集団） ---------- 104
Table 4-38　急性期での有害事象の概要（安全性解析集団） ---------- 106

Table 4-39　累積期間（0～12 ヵ月）での有害事象の概要（安全性解析集団）---------- 106
Table 4-40　急性期での TEAE の概要（安全性解析集団） ---------- 107
Table 4-41　急性期での TEAE の一覧（安全性解析集団） ---------- 108
Table 4-42　12 ヵ月の追跡調査期での TEAE の概要（安全性解析集団） ----------111
Table 4-43　12 ヵ月の追跡調査期での TEAE の一覧（安全性解析集団） ----------111
Table 4-44　累積期間（0～12 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）----------113
Table 4-45　24 ヵ月の追跡調査期での TEAE の概要（安全性解析集団） ----------117
Table 4-46　24 ヵ月の追跡調査期での TEAE の一覧（安全性解析集団） ----------117
Table 4-47　累積期間（0～24 ヵ月）での TEAE の概要（安全性解析集団）----------119
Table 4-48　累積期間（0～24 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）---------- 120
Table 4-49　急性期での治験薬に関連した TEAE の一覧（安全性解析集団） ---------- 124
Table 4-50　12 ヵ月の追跡調査期での治験薬に関連した TEAE の一覧（安全性解析集団）124
Table 4-51　累積期間（0～12 ヵ月）での治験薬に関連した TEAE の一覧（安全性解析集団）
---------- 125
Table 4-52　24 ヵ月の追跡調査期での治験薬に関連した TEAE の一覧（安全性解析集団）125
Table 4-53　急性期での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）------ 126
Table 4-54　12 ヵ月の追跡調査期での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）---------- 127
Table 4-55　累積期間（0～12 ヵ月）での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）---------- 128
Table 4-56　24 ヵ月の追跡調査期での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）---------- 129
Table 4-57　累積期間（0～24 ヵ月）での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）---------- 130
Table 4-58　治療中（壊死組織除去）及び治療 1 週後の発現時期別に、いずれかの治療群で発現割合が 3%以上である TEAE の一覧（安全性解析集団）---------- 131
Table 4-59　死亡した被験者の一覧---------- 132
Table 4-60　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（急性期）--- 133
Table 4-61　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（12 ヵ月の追跡調査期）---------- 136
Table 4-62　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（24 ヵ月の追跡調査期）---------- 138
Table 4-63　血液生化学検査のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）
---------- 141
Table 4-64　血液学検査のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）--- 144
Table 4-65　PTT のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）---------- 145
Table 4-66　INR のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）---------- 146
Table 4-67　尿検査のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）--------- 146
Table 4-68　ベースラインのバイタルサインの評価（正常／異常）の要約（FAS）---------- 147
Table 4-69　主要な時点での疼痛評価の記述統計量---------- 147
Table 4-70　ベースラインから治療後のいずれかの時点で、臨床的に重要な変化があった疼痛評価の結果の要約（安全性解析集団）---------- 148

Table 4-71　初回の局所塗布及び外科的壊死組織除去ごとの鎮静レベル ---------- 148
Table 4-72　重要な治験実施計画書の逸脱（Important Protocol Deviations）の分類 ---------- 156
Table 4-73　重要な治験実施計画書の逸脱（Important Protocol Deviations）が認められた被験者数 ---------- 156
Table 4-74　感度分析に用いた解析対象集団の定義---------- 157
Table 4-75　感度分析の解析対象集団 ---------- 157
Table 4-76　壊死組織が完全除去された被験者の割合（感度分析） ---------- 158
Table 4-77　対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値[*1]（感度分析） ---------- 158
Table 5-1　試験方法の概要---------- 159
Table 5-2　治験スケジュール（KMW-1 製剤又は混合用ゲル） ---------- 162
Table 5-3　治験スケジュール（標準治療） ---------- 164
Table 5-4　解析したデータセット---------- 167
Table 5-5　人口統計学的及び対象創の特性の要約（ITT 集団） ---------- 168
Table 5-6　受傷から完全閉鎖までの期間（CC 集団及び PP 集団） ---------- 169
Table 5-7　受傷から完全閉鎖までの期間:熱傷面積の割合及び自家移植の区分ごと(CC 集団) ---------- 170
Table 5-8　受傷から完全閉鎖までの期間:熱傷面積の割合及び自家移植の区分ごと(PP 集団) ---------- 171
Table 5-9　初回手術時に切除した熱傷の要約（ITT） ---------- 172
Table 5-10　初回手術時の移植の要約（ITT） ---------- 173
Table 5-11　壊死組織の除去に関する評価の要約（ITT） ---------- 174
Table 5-12　有害事象の概要 ---------- 175
Table 5-13　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%を超える） ---------- 176
Table 5-14　副作用の一覧 ---------- 176
Table 5-15　バイタルサインの変化の要約---------- 178
Table 5-16　疼痛スコアの要約 ---------- 179
Table 6-1　試験方法の概要---------- 181
Table 6-2　治験スケジュール（KMW-1 製剤又は混合用ゲル） ---------- 183
Table 6-3　治験スケジュール（標準治療） ---------- 184
Table 6-4　被験者の内訳---------- 185
Table 6-5　人口統計学的特性の要約（ランダム化した被験者） ---------- 186
Table 6-6　熱傷創の特性の要約（ITT 集団） ---------- 186
Table 6-7　有害事象の概要---------- 187
Table 6-8　有害事象の一覧---------- 187
Table 6-9　壊死組織の除去に関する結果の要約（ITT 集団） ---------- 190
Table 6-10　完全閉鎖までの期間（PP 集団） ---------- 191
Table 7-1　試験方法の概要---------- 193
Table 7-2　治験スケジュール---------- 197
Table 7-3　解析したデータセットの要約（被験者ごと） ---------- 200
Table 7-4　解析したデータセットの要約（創傷ごと） ---------- 200
Table 7-5　人口統計学的特性（登録した集団） ---------- 201

Table 7-6　治療群及び年齢区分ごとの解析集団（小児／成人）---------- 201
Table 7-7　治療前の創傷ごとの熱傷の記述（ITT 集団）---------- 202
Table 7-8　体表面積に対する熱傷創の割合（安全性集団）---------- 202
Table 7-9　最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合（MITT 集団）---------- 203
Table 7-10　最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合（年齢区分ごと、MITT 集団）---------- 204
Table 7-11　自家移植した対象創及び面積の割合（MITT 集団）---------- 205
Table 7-12　自家移植した対象創及び面積の割合（年齢区分ごと、MITT 集団）---------- 205
Table 7-13　最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創及び面積の割合（ITT 集団）---------- 206
Table 7-14　最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創及び面積の割合（年齢区分ごと、ITT 集団）---------- 206
Table 7-15　被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間（CC 集団）---------- 207
Table 7-16　被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間（年齢区分ごと、CC 集団）---------- 208
Table 7-17　壊死組織の除去を達成するまでの期間（ITT 集団）---------- 209
Table 7-18　壊死組織の除去を達成するまでの期間（年齢区分ごと、ITT 集団）---------- 210
Table 7-19　出血量（ITT 集団）----------211
Table 7-20　四肢の全周性熱傷での間質液圧／コンパートメント圧（ITT 集団）----------211
Table 7-21　退院までの期間（ITT 集団）---------- 212
Table 7-22　対象創ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間（CC 集団）---------- 212
Table 7-23　有害事象の概要---------- 214
Table 7-24　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）---------- 214
Table 7-25　副作用の一覧---------- 215
Table 7-26　局所性の有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）---------- 215
Table 7-27　小児の被験者での有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）---------- 216
Table 7-28　年齢区分ごとの局所性の有害事象の概要---------- 216
Table 7-29　血清蛋白 -測定値及びベースラインからの変化量-（安全性集団）---------- 220
Table 7-30　%TBSA 区分ごとの血清蛋白 -測定値及びベースラインからの変化量-（安全性集団）---------- 221
Table 7-31　年齢区分ごとの血清蛋白 -測定値及びベースラインからの変化量-（安全性集団）---------- 222
Table 7-32　肝機能検査 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）------- 223
Table 7-33　腎機能検査 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）------- 223
Table 7-34　血中電解質 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）------- 223
Table 7-35　血中グルコース -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）- 224
Table 7-36　血中脂質 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）---------- 224
Table 7-37　尿酸 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）---------- 224
Table 7-38　血液生化学検査 -臨床的に重要な異常値の割合（安全性集団）---------- 225
Table 7-39　血液学検査 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）------- 227

Table 7-40　血液学検査 -臨床的に重要な異常値の割合（安全性集団）---------- 228
Table 7-41　治療群ごとのバイタルサイン（安全性集団） ---------- 230
Table 7-42　小児集団でのバイタルサイン---------- 231
Table 7-43　血圧 -個々の臨床的に重要な異常値（安全性集団）---------- 232
Table 7-44　脈拍数 -個々の臨床的に重要な異常値（安全性集団）---------- 232
Table 7-45　体温 -個々の臨床的に重要な異常値（安全性集団）---------- 232
Table 7-46　疼痛スコア（安全性集団）---------- 234
Table 7-47　%TBSA 区分ごとの疼痛スコア---------- 234
Table 7-48　年齢区分ごとの疼痛スコア---------- 235
Table 7-49　ベースラインからの疼痛スコアの推移（安全性集団） ---------- 236
Table 7-50　血液培養の結果の要約（安全性集団）---------- 236
Table 7-51　全般的機能の障害評価の要約---------- 237
Table 8-1　試験方法の概要---------- 241
Table 8-2　被験者の内訳---------- 243
Table 8-3　人口統計学的特性（登録した集団） ---------- 243
Table 8-4　年齢区分ごとの被験者数（成人／小児） ---------- 244
Table 8-5　治療前の創傷ごとの熱傷深度（登録した集団） ---------- 244
Table 8-6　被験者及び対象創ごとの瘢痕治療の要約 ---------- 244
Table 8-7　創傷ごとの MVSS スコア---------- 245
Table 8-8　MVSS の総合スコア：創傷ごとの瘢痕評価のサブグループ解析---------- 246
Table 8-9　恵皮部の面積---------- 246
Table 8-10　恵皮部の MVSS スコア ---------- 246
Table 8-11　SF-36 のサマリースコア（> 18 歳の ITT 集団） ---------- 247
Table 8-12　BOQ の総合スコア（≤ 18 歳の ITT 集団） ---------- 247
Table 9-1　試験方法の概要---------- 249
Table 9-2　治験薬の塗布期間及び用量の基本統計量（FAS）---------- 267
Table 9-3　塗布回数別の治験薬の塗布期間及び用量の基本統計量（FAS） ---------- 267
Table 9-4　人口統計学的特性（FAS） ---------- 268
Table 9-5　受傷原因の内訳（FAS） ---------- 269
Table 9-6　スクリーニング時の熱傷創の特性：熱傷創ごと（FAS） ---------- 269
Table 9-7　スクリーニング時の熱傷創の特性：被験者ごと（FAS） ---------- 270
Table 9-8　スクリーニング時の対象創の特性：対象創ごと（FAS） ---------- 270
Table 9-9　スクリーニング時の対象創の特性：被験者ごと（FAS） ---------- 271
Table 9-10　壊死組織が完全除去された被験者の割合（%）（FAS） ---------- 272
Table 9-11　対象創ごとの壊死組織除去面積割合（%）（FAS） ---------- 272
Table 9-12　被験者ごとの壊死組織除去面積割合（%）（FAS） ---------- 272
Table 9-13　壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）（FAS）---------- 273
Table 9-14　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（%）（FAS）
---------- 273
Table 9-15　壊死組織除去完了までに外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（%）（FAS）
---------- 273

Table 9-16　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（%）（FAS）---- 274
Table 9-17　壊死組織除去完了までに外科的壊死組織除去を実施した被験者の面積割合（%）（FAS）---- 274
Table 9-18　自家移植を実施した対象創の割合（%）（FAS） ---- 274
Table 9-19　自家移植を実施した被験者の割合（%）（FAS） ---- 274
Table 9-20　自家移植を実施した対象創の面積割合（%）（FAS） ---- 275
Table 9-21　自家移植を実施した被験者の面積割合（%）（FAS） ---- 275
Table 9-22　壊死組織除去による出血量（FAS） ---- 275
Table 9-23　入院期間の基本統計量（FAS）---- 275
Table 9-24　採皮部の面積の基本統計量（FAS） ---- 276
Table 9-25　15 歳未満の被験者での有効性評価項目に関する結果（FAS） ---- 276
Table 9-26　薬物動態パラメータの基本統計量（血清中薬物濃度測定集団） ---- 277
Table 9-27　有害事象及び副作用の概要（安全性解析対象集団） ---- 278
Table 9-28　有害事象の一覧（安全性解析対象集団）---- 279
Table 9-29　副作用の一覧（安全性解析対象集団）---- 281
Table 9-30　局所（対象創）の有害事象の一覧（安全性解析対象集団） ---- 281
Table 9-31　局所（対象創）の副作用の一覧（安全性解析対象集団） ---- 281
Table 9-32　15 歳未満の被験者に発現した有害事象の一覧---- 282
Table 9-33　死亡した被験者に発現した有害事象一覧---- 283
Table 9-34　その他の重篤な有害事象を発現した被験者に発現した有害事象一覧---- 284
Table 9-35　対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）（安全性解析対象集団） ---- 286
Table 9-36　輸血回数及び輸血量の基本統計量（安全性解析対象集団） ---- 286
Table 9-37　対象創ごとの創傷培養の頻度集計（安全性解析対象集団） ---- 287
Table 9-38　被験者ごとの創傷培養の頻度集計（安全性解析対象集団） ---- 287
Figure 1-1　被験者の内訳 ----33
Figure 2-1　同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団） ----48
Figure 4-1　副次評価項目（主解析及び感度解析）：壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値（FAS 及び PPS） ----78
Figure 4-2　安全性評価項目（主解析）：対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値（実際のデータ対標準治療群に 7 日の非劣性マージンを追加）（FAS） ----96
Figure 4-3　安全性評価項目（感度解析）：ランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値（実際のデータ対標準治療群に 7 日の非劣性マージンを追加）（PPS） ----97
Figure 5-1　被験者の内訳 ---- 166
Figure 7-1　被験者の内訳 ---- 199
Figure 7-2　被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団） ---- 208
Figure 7-3　壊死組織の除去を達成するまでの期間：壊死組織の除去を達成するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団） ---- 209

Figure 7-4　対象創ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団） ---------- 213
Figure 9-1　治験フローチャート ---------- 255
Figure 9-2　治験スケジュール ---------- 256
Figure 9-3　被験者の内訳 ---------- 266
Figure 9-4　有効性解析対象集団の内訳 ---------- 267

1. 略号一覧、用語の定義及び臨床試験の一覧

本項で使用した略号一覧を Table 2.7.6-1、用語の定義を Table 2.7.6-2、臨床試験の一覧を Table 2.7.6-3 に示す。

Table 2.7.6-1 略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	Anti-drug antibodies（抗薬物抗体）
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
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_{0-24}	投与後 0 時間から 24 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_{0-24} / Dose	AUC_{0-24} を治験薬の投与量（KMW-1 凍結乾燥品換算）で除した値
AUC_{inf}	投与後 0 時間から無限時間まで外挿した AUC
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
AV	Atrioventricular（房室）
BICS	Burn-induced compartment syndrome
BMI	Body mass index（体格指数）
BOQ	Burn outcomes questionnaire（熱傷アウトカムアンケート）
BSHS-B	Burn specific health scale - brief（熱傷特異的健康尺度 - 簡易）
CC	Complete case
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）
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
CV	Coefficient of variation（変動係数）
EAR	Extremities at risk
eCRF	Electronic case report form（電子症例報告書）
EMR	Electronic medical record（電子医療記録）
EQ-5D	EuroQOL 5 dimension
ER	Eschar removal（壊死組織除去）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
HbA1c	Hemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen（B 型肝炎表面抗原）
HBV	Hepatitis B virus（B 型肝炎ウィルス）
hCG	Human chorionic gonadotropin（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）
HCV	Hepatitis C virus（C 型肝炎ウィルス）
HIV	Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウィルス）
HR	Hazard ratio（ハザード比）
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
ITT	Intention to treat
INR（PT-INR = PT）	International normalized ratio（Prothrombin time-International normalized ratio = Prothrombin time） 国際標準比（プロトロンビン時間 - 国際標準比 = プロトロンビン時間）

Table 2.7.6-1　略号一覧（続き）

略号	省略していない表現
LDH	Lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LLT	Lowest level term（MedDRA/J 下層語）
Max	Maximum（最大値）
MCH	Mean corpuscular hemoglobin（平均赤血球ヘモグロビン量）
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration（平均赤血球ヘモグロビン濃度）
MCV	Mean cell volume（平均赤血球容積）
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）
Min	Minimum（最小値）
MITT	Modified intention to treat
MVSS	Modified vancouver scar scale（改変バンクーバー瘢痕スケール）
NGSP	National glycohemoglobin standardization program （国際グリコヘモグロビン標準化プログラム）
PD	Pharmacodynamic（薬力学）
PK	Pharmacokinetic（薬物動態）
PT	Preferred term（MedDRA/J 基本語）
PT	Prothrombin time（プロトロンビン時間）
PTT	Partial thromboplastin time（部分トロンボプラスチン時間）
POSAS	Patient and observer scar assessment scale （患者と観察者の瘢痕評価スケール）
PP, PPS	Per protocol, Per protocol set（治験実施計画書に適合した集団）
QOL	Quality of life（生活の質）
Quick DASH	Quick Disabilities of the arm, shoulder and hand
RBC	Red blood cell（赤血球）
SAP	Statistics analysis plan（統計解析計画書）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SF-36	Short form-36（MOS SF-36 健康調査）
SGOT (ASAT = AST)	Serum glutamic oxaloacetic transaminase (Aspartate aminotransferase) ［血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）］
SGPT (ALAT = ALT)	Serum glutamic pyruvic transaminase (Alanine aminotransferase) ［血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）］
SOC	System organ class（MedDRA/J 器官別大分類）
TBSA	Total body surface area（全体表面積）
TEAE	Treatment emergent adverse events（試験治療下で発現した有害事象）
$t_{1/2}$, $T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	Time to reach C_{max}（最高濃度到達時間）
VAS	Visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）
V_{PC}	Volume of packed red blood cell（濃厚赤血球量）
V_{WB}	Volume of whole blood（全血液量）
WBC	White blood cell（白血球）
WC	Wound closure（創閉鎖）

Table 2.7.6-2　用語の定義

用語	定義
ASA 分類	アメリカ麻酔科学会による全身状態分類の術前評価
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）
BOQ	小児、青年期の熱傷患者を対象とした評価尺度であり、主に身体機能及び社会生活機能を評価する。12 の評価項目からなり、各項目の合計を総スコアとする
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
CC（解析集団）	MW2008-09-03 試験：登録した被験者のうち、対象創の閉鎖日（毎週の来院で 100%の上皮化を達成又は毎週の来院及び毎月のフォローアップで 96%以上の上皮化を達成）のデータを有する被験者 MW2001-10-03 試験：登録した被験者のうち、創閉鎖のデータに欠測がなかった被験者 MW2010-03-02 試験：欠測値がない被験者 MW2002-04-01 試験：安全性集団のうち、完全閉鎖した被験者。完全閉鎖の定義は、週 1 回の来院時に 100%の上皮化の達成又は週 1 回の来院時に 95%を超える上皮化を達成し、月 1 回の来院時に確認されたこととする MW2004-11-02 試験：ランダム化した被験者のうち、創閉鎖の有効性データがある被験者
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 製剤	KMW-1 凍結乾燥品を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
KMW-1 凍結乾燥品	KMW-1 の凍結乾燥品
MITT （解析対象集団）	MW2008-09-03 試験：ITT のうち、壊死組織除去前の評価時に、III 度熱傷を含まない II 度熱傷が少なくとも 1 創傷ある被験者 MW2004-11-02 試験：ランダム化した被験者のうち、壊死組織除去前の評価時に、III 度熱傷を含まない深達性 II 度熱傷が少なくとも 1 創傷ある被験者
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
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
Quick DASH	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
SF-36	健康関連 QOL を測定する包括的尺度であり、患者が評価する。8 つの下位尺度［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康］と 2 つのコンポーネント・サマリースコア（身体的側面の QOL、精神的側面の QOL）で構成される
%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 （Lower Extremity Functional Scale）	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

Table 2.7.6-2　用語の定義（続き）

用語	定義
観察期間 （創閉鎖後 x ヵ月）	MW2008-09-03 試験、MW2001-10-03 試験、MW2002-04-01 試験、MW2005-10-05 試験及び MW2004-11-02 試験：創閉鎖を起点とした観察期間 MW2010-03-02 試験及び KMW-1-02 試験：「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
混合用ゲル	KMW-1 凍結乾燥品を混合するためのゲル
小児患者の年齢	小児の年齢を以下のとおり定義した MW2008-09-03 試験：< 18 歳 MW2004-11-02 試験及び MW2012-01-02 試験：≤ 18 歳 KMW-1-02 試験：< 15 歳
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。各試験では以下のとおり定義した。 MW2008-09-03 試験、MW2010-01-03 試験、MW2005-10-05 試験、MW2004-11-02 試験、MW2012-01-02 試験及び KMW-1-02 試験：各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） MW2001-10-03 試験：設定せず MW2002-04-01 試験：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）

Table 2.7.6-3　臨床試験一覧表

試験番号 試験区分 実施地域	目的	デザイン	対象被験者	試験治療	投与／治療方法	試験治療実施被験者数	進行状況 報告書の種類 資料番号 資料区分
KMW-1-01 臨床薬理試験 国内	皮膚刺激性 安全性	パッチテスト 群内対照（プラセボ、陰性対照） 盲検化（被験者、パッチテスト判定委員）	健康成人	被験薬 KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有 対照薬 混合用ゲル（プラセボ）、脱イオン水（日局精製水、陰性対照）、パッチテストユニットのみ	閉塞型のパッチテストユニットを使用する。背部（傍脊椎部）に治験薬 15 μL を滴下したパッチテストユニットを単回貼付（4、8 及び 12 時間）する。パッチテストユニットのみの処置では何も滴下しない	20 名	完了 完全な報告書 5.3.3.1-1 評価
MW2008-09-03 探索的試験 海外	安全性 有効性 薬物動態	単一群 非盲検 多施設共同	II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有	1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g／混合用ゲル 20 g の用量で混和した KMW-1 製剤を熱傷創に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布し、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。15%TBSA を超える場合は、2 回に分けて塗布する。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断で、同じ対象創に KMW-1 製剤を 2 回塗布する（最大 2 回）	KMW-1 製剤群 36 名	完了 完全な報告書 5.3.3.2-1 参考
MW2001-10-03 用量設定試験 海外	有効性 安全性	非盲検（評価者盲検） ランダム化 多施設共同	深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	KMW-1 製剤 1 g： KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.05 g 含有 KMW-1 製剤 2 g： KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有 KMW-1 製剤 4 g： KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.17 g 含有	皮膚 100 cm^2 当たり KMW-1 凍結乾燥品 1 g、2 g 又は 4 g／混合用ゲル 20 g の用量で混和した KMW-1 製剤を熱傷創に 1.0～1.5 mm の厚さで塗布し、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。壊死組織を除去した面積の割合が 65%以下の場合、KMW-1 製剤を 2 回塗布することができる（最大 2 回）	KMW-1 製剤 1 g 群：6 名 KMW-1 製剤 2 g 群：7 名 KMW-1 製剤 4 g 群：7 名	完了 完全な報告書 5.3.4.2-1 参考

*1：3 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
*2：3 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 段階目の結果を用いて安全性を評価
*3：FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*4：KMW-1 製剤群 100 名のうち、各医療機関に登録された最初の被験者である 26 名は、KMW-1 製剤のトレーニングとして組入れのため、安全性のみ評価
*5：MW2004-11-02 試験を完了した被験者を対象として実施した

Table 2.7.6-3　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験区分 実施地域	目的	デザイン	対象被験者	試験治療	投与／治療方法	試験治療実施被験者数	進行状況 報告書の種類 資料番号 資料区分
MW2010-03-02 検証的試験 海外	有効性 安全性 薬物動態	非盲検（評価者盲検） ランダム化 多施設共同 国際共同	深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	KMW-1 製剤： KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有 混合用ゲル 標準治療	KMW-1 製剤及び混合用ゲル KMW-1 製剤は 1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g／混合用ゲル 20 g の用量で混和した KMW-1 製剤、混合用ゲルは 1%TBSA 当たり 20 g を熱傷創に塗布し、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤又は混合用ゲルを除去する。15%TBSA を超える場合は、2 回に分けて塗布する。1 回目の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、KMW-1 製剤を再度塗布することができる（最大 2 回） 標準治療 通常診療で実施している方法（外科的又は非外科的除去）で壊死組織を除去する	KMW-1 製剤群 77 名 混合用ゲル群 24 名 標準治療群 68 名	完了 完全な報告書 5.3.5.1-1[*1] 評価 5.3.5.1-6[*2] 参考 5.3.5.1-7[*3] 参考
MW2002-04-01 探索的試験 海外	安全性 有効性	並行群間 非盲検（評価者盲検） ランダム化 多施設共同	深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	KMW-1 製剤： KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有 混合用ゲル 標準治療	KMW-1 製剤及び混合用ゲル KMW-1 製剤は皮膚 100 cm^2 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g／混合用ゲル 20 g の用量で混和した KMW-1 製剤、混合用ゲルは皮膚 100 cm^2 当たり 20 g を熱傷創部に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布し、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤又は混合用ゲルを除去する。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断により、再度塗布することができる（最大 2 回） 標準治療 通常診療で実施している方法（外科的又は非外科的除去）で壊死組織を除去する	KMW-1 製剤群 70 名 混合用ゲル群 35 名 標準治療群 35 名	完了 完全な報告書 5.3.5.1-2 参考

*1：3 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
*2：3 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 段階目の結果を用いて安全性を評価
*3：FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*4：KMW-1 製剤群 100 名のうち、各医療機関に登録された最初の被験者である 26 名は、KMW-1 製剤のトレーニングとして組入れのため、安全性のみ評価
*5：MW2004-11-02 試験を完了した被験者を対象として実施した

Table 2.7.6-3　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験区分 実施地域	目的	デザイン	対象被験者	試験治療	投与／治療方法	試験治療実施被験者数	進行状況 報告書の種類 資料番号 資料区分
MW2005-10-05 探索的試験 海外	安全性 有効性	並行群間 非盲検 ランダム化 単施設	深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	KMW-1 製剤： KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有 混合用ゲル 標準治療	KMW-1 製剤及び混合用ゲル KMW-1 製剤は皮膚 100 cm^2 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g／混合用ゲル 20 g の用量で混和した KMW-1 製剤、混合用ゲルは皮膚 100 cm^2 当たり 20 g を熱傷創部に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布し、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤又は混合用ゲルを除去する。なお、初回投与後、壊死組織の除去が対象創の面積の 65%以下であった場合、KMW-1 製剤又は混合用ゲルを再度投与することができる（最大 2 回） 標準治療 通常診療で実施している方法（外科的又は非外科的除去）で壊死組織を除去する	KMW-1 製剤群 10 名 混合用ゲル群 9 名 標準治療群 11 名	完了 完全な報告書 5.3.5.1-3 参考
MW2004-11-02 検証的試験 海外	有効性 安全性	並行群間 非盲検 ランダム化 多施設共同	深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	KMW-1 製剤： KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有 標準治療	KMW-1 製剤 1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g／混合用ゲル 20 g の用量で混和した KMW-1 製剤を熱傷創に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布し、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。15%TBSA を超える場合は、2 回に分けて塗布する。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断により、KMW-1 製剤を再度塗布することができる（最大 2 回） 標準治療 通常診療で実施している方法（外科的又は非外科的除去）で壊死組織を除去する	KMW-1 製剤群 100 名[*4] 標準治療群 81 名	完了 完全な報告書 5.3.5.1-4 参考
MW2012-01-02[*5] 長期観察試験 海外	有効性	非介入 非盲検（評価者盲検） 多施設共同	深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有する患者	該当せず	該当せず	KMW-1 製剤群 54 名 標準治療群 35 名	完了 完全な報告書 5.3.5.1-5 参考

*1：3 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
*2：3 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 段階目の結果を用いて安全性を評価
*3：FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*4：KMW-1 製剤群 100 名のうち、各医療機関に登録された最初の被験者である 26 名は、KMW-1 製剤のトレーニングとして組入れのため、安全性のみ評価
*5：MW2004-11-02 試験を完了した被験者を対象として実施した

Table 2.7.6-3　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験区分 実施地域	目的	デザイン	対象被験者	試験治療	投与／治療方法	試験治療実施 被験者数	進行状況 報告書の種類 資料番号 資料区分
KMW-1-02 第 III 相試験 国内	有効性 安全性 薬物動態	非対照 非盲検 多施設共同	深達性 II 度熱傷又は III 度熱傷を有する患者	KMW-1 製剤： KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有	KMW-1 製剤は KMW-1 凍結乾燥品 1 ボトル（5 g）と混合用ゲル 1 ボトル（50 g）を混合して調製する。15 歳以上には対象創の面積 2.5%TBSA に対して、15 歳未満には対象創の面積 450 cm^2 に対して、KMW-1 製剤 1 ボトル全量を 4 時間塗布する。1 回当たりの最大塗布面積は 15%TBSA とし、面積の合計が 15%TBSA を超える場合は 2 回に分けて塗布する。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%以上であった場合、同一の対象創に 2 回目の塗布を実施する。同一の対象創への塗布は最大 2 回とする	KMW-1 製剤群 35 名	完了 完全な報告書 5.3.5.2-1 評価

*1：3 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
*2：3 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 段階目の結果を用いて安全性を評価
*3：FDA の [redacted] ため、実施医療機関を対象とした GCP 監査及び感度分析を実施した
*4：KMW-1 製剤群 100 名のうち、各医療機関に登録された最初の被験者である 26 名は、KMW-1 製剤のトレーニングとして組入れのため、安全性のみ評価
*5：MW2004-11-02 試験を完了した被験者を対象として実施した

2. 各試験での判定基準及び評価方法

各試験で使用した判定基準及び評価方法を Table 2.7.6-4～Table 2.7.6-18 に示す。

Table 2.7.6-4 皮膚刺激性の本邦基準

反応	グレード
反応なし	-
軽い紅斑	±
紅斑	+
紅斑+浮腫	++
紅斑+浮腫+丘疹～小水疱	+++
大水疱	++++

使用した試験：KMW-1-01 試験

Table 2.7.6-5 テープによる皮膚刺激性の基準

反応	グレード
反応なし又はテープの除去に伴う局所的な赤み	0
軽度（持続する赤み又は時々の痒み）	1
中等度（明らかな紅斑又は持続的あるいは断続的な痒み）	2
重度（浮腫を伴う紅斑又はしつこい痒み）	3

使用した試験：KMW-1-01 試験

Table 2.7.6-6 皮膚刺激性の本邦基準と評点化

反応	グレード	評点化
反応なし	-	0
軽い紅斑	±	0.5
紅斑	+	1.0
紅斑+浮腫	++	2.0
紅斑+浮腫+丘疹～小水疱	+++	3.0
大水疱	++++	4.0

使用した試験：KMW-1-01 試験

Table 2.7.6-7 皮膚刺激性の安全性基準

皮膚刺激指数	分類
5.0 以下	安全品
5.0 超 15.0 以下	許容品
15.0 超 30.0 以下	要改良品
30.0 超	危険品

使用した試験：KMW-1-01 試験

Table 2.7.6-8 MVSS

The six parameters listed below are evaluated on a point system (please tick the correct answer):

Score	Pigmentation	Pliability	Height	Vascularity	Pain	Pruritus
0	Normal	Normal	Flat	Normal	None	None
1	Hypopigmented	Supple- flexible with minimal resistance	< 2 mm	Pink	Occasional	Occasional
2	Mixed	Yielding- giving way to pressure	2 to 5 mm	Red	Requiring medication	Requiring medication
3	Hyperpigmented	Firm- inflexible, not easily moved, resistant to manual pressure	> 5 mm	Purple	-	-
4	-	Banding- rope- like tissue that blanches with extension of the scar	-	-	-	-
5	-	Contracture- permanent shortening of scar, producing deformity or distortion	-	-	-	-

使用した試験：MW2010-03-02 試験及び MW2012-01-02 試験

Table 2.7.6-9 下肢機能尺度（Lower Extremity Functional Scale）

We are interested in knowing whether you are having any difficulty at all with the activities listed below because of your lower limb problem for which you are currently seeking attention. Please provide an answer for each activity.

Today, do you, or would you have any difficulty at all with:

Activities	Extreme Difficulty or Unable to Perform Activity	Quite a Bit of Difficulty	Moderate Difficulty	A Little Bit of Difficulty	No Difficulty
1. Any of your usual work, housework or school activities	0	1	2	3	4
2. Your usual hobbies, recreational or sporting activities	0	1	2	3	4
3. Getting into or out of the bath	0	1	2	3	4
4. Walking between rooms	0	1	2	3	4
5. Putting on your shoes or socks	0	1	2	3	4
6. Squatting	0	1	2	3	4
7. Lifting an object, like a bag of groceries, from the floor	0	1	2	3	4
8. Performing light activities around your home	0	1	2	3	4
9. Performing heavy activities around your home	0	1	2	3	4
10. Getting into or out of a car	0	1	2	3	4
11. Walking 2 blocks	0	1	2	3	4
12. Walking a mile	0	1	2	3	4
13. Going up or down 10 stairs (about 1 flight of stairs)	0	1	2	3	4
14. Standing for 1 hour	0	1	2	3	4
15. Sitting for 1 hour	0	1	2	3	4
16. Running on even ground	0	1	2	3	4
17. Running on uneven ground	0	1	2	3	4
18. Making sharp turns while running fast	0	1	2	3	4
19. Hopping	0	1	2	3	4
20. Rolling over in bed	0	1	2	3	4
Column Totals:					

使用した試験：MW2010-03-02 試験

Table 2.7.6-10 Quick DASH

Please rate your ability to do the following activities in the last week by circling the number below the appropriate response.

	NO DIFFICULTY	MILD DIFFICULTY	MODERATE DIFFICULTY	SEVERE DIFFICULTY	UNABLE
1. Open a tight or new jar.	1	2	3	4	5
2. Do heavy household chores (e.g., wash walls, floors).	1	2	3	4	5
3. Carry a shopping bag or briefcase.	1	2	3	4	5
4. Wash your back.	1	2	3	4	5
5. Use a knife to cut food.	1	2	3	4	5
6. Recreational activities in which you take some force or impact through your arm, shoulder or hand (e.g., golf, hammering, tennis, etc.).	1	2	3	4	5

	NOT AT ALL	SLIGHTLY	MODERATELY	QUITE A BIT	EXTREMELY
7. During the past week, *to what extent* has your arm, shoulder or hand problem interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors or groups?	1	2	3	4	5

	NOT LIMITED AT ALL	SLIGHTLY LIMITED	MODERATELY LIMITED	VERY LIMITED	UNABLE
8. During the past week, were you limited in your work or other regular daily activities as a result of your arm, shoulder or hand problem?	1	2	3	4	5

Please rate the severity of the following symptoms in the last week. (circle number)	NONE	MILD	MODERATE	SEVERE	EXTREME
9. Arm, shoulder or hand pain.	1	2	3	4	5
10. Tingling (pins and needles) in your arm, shoulder or hand.	1	2	3	4	5

	NO DIFFICULTY	MILD DIFFICULTY	MODERATE DIFFICULTY	SEVERE DIFFICULTY	SO MUCH DIFFICULTY THAT I CAN'T SLEEP
11. During the past week, how much difficulty have you had sleeping because of the pain in your arm, shoulder or hand? (circle number)	1	2	3	4	5

使用した試験：MW2010-03-02 試験

Table 2.7.6-11　EQ-5D (Descriptive system)

EQ-5D (UK English version)

By placing a tick in one box in each group below, please indicate which statements best describe your own health state today.

Mobility

I have no problems in walking about	□
I have some problems in walking about	□
I am confined to bed	□

Self-Care

I have no problems with self-care	□
I have some problems washing or dressing myself	□
I am unable to wash or dress myself	□

Usual Activities (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

I have no problems with performing my usual activities	□
I have some problems with performing my usual activities	□
I am unable to perform my usual activities	□

Pain / Discomfort

I have no pain or discomfort	□
I have moderate pain or discomfort	□
I have extreme pain or discomfort	□

Anxiety/Depression

I am not anxious or depressed	□
I am moderately anxious or depressed	□
I am extremely anxious or depressed	□

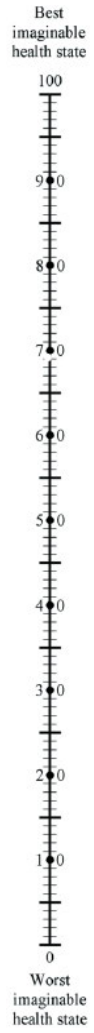
使用した試験：MW2010-03-02 試験

Table 2.7.6-12　EQ-5D (EQ VAS)

To help people say how good or bad a health state is, we have drawn a scale (rather like a thermometer) on which the best state you can imagine is marked 100 and the worst state you can imagine is marked 0.

WE WOULD LIKE YOU TO INDICATE ON THIS SCALE HOW GOOD OR BAD YOUR OWN HEALTH IS TODAY, IN YOUR OPINION. PLEASE DO THIS BY DRAWING A LINE FROM THE BOX BELOW TO WHICHEVER POINT ON THE SCALE INDICATES HOW GOOD OR BAD YOUR HEALTH STATE IS TODAY.

Your own health state



使用した試験：MW2010-03-02 試験

Table 2.7.6-13　BSHS-B

	extreme(ly)	quite a bit	moderate(ly)	a little bit	None (not at all)
1. Bathing independently					
2. Dressing by yourself					
3. Getting in and out of a chair					
4. Signing your name					
5. Eating with utensils					
6. Tying shoelaces, bows, etc					
7. Picking up coins from a flat surface					
8. Unlocking a door					
9. Working in your old job performing your old duties					
10. I am troubled by feelings of loneliness					
11. I often feel sad or blue					
12. At times, I think I have had an emotional problem					
13. I am not interested in doing things with my friends					
14. I don’t enjoy visiting people					
15. I have no one to talk to about my problems					
16. I have feelings of being trapped or caught					
17. My injury has put me further away from my family					
18. I would rather be alone than with my family					
19. I don’t like the way my family acts around me					
20. My family would be better off without me					
21. I feel frustrated because I cannot be sexually aroused as well as I used to					
22. I am simply not interested in sex any more					
23. I no longer hug, hold or kiss					
24. Sometimes, I would like to forget that my appearance has changed					
25. I feel that my burn is unattractive to others					
26. My general appearance really bothers me					
27. The appearance of my scars bothers me					
28. Being out in the sun bothers me					
29. Hot weather bothers me					
30. I can’t get out and do things in hot weather					
31. It bothers me that I can’t get out in the sun					
32. My skin is more sensitive than before					
33. Taking care of my skin is a bother					
34. There are things that I’ve been told to do for my burn that I dislike doing					
35. I wish that I didn’t have to do so many things to take care of my burn					
36. I have a hard time doing all the things I’ve been told to take care of my burn					

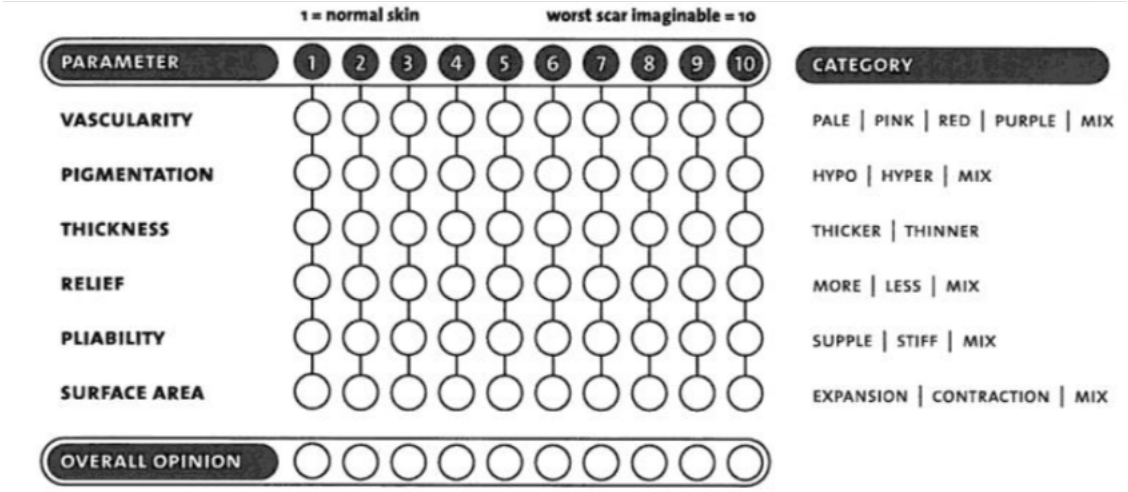
Table 2.7.6-13　BSHS-B（続き）

	extreme(ly)	quite a bit	moderate(ly)	a little bit	None (not at all)
37. Taking care of my burn makes it hard to do other things that are important to me					
38. My burn interferes with my work					
39. Being burned has affected my ability to work					
40. My burn has caused problems with my working					

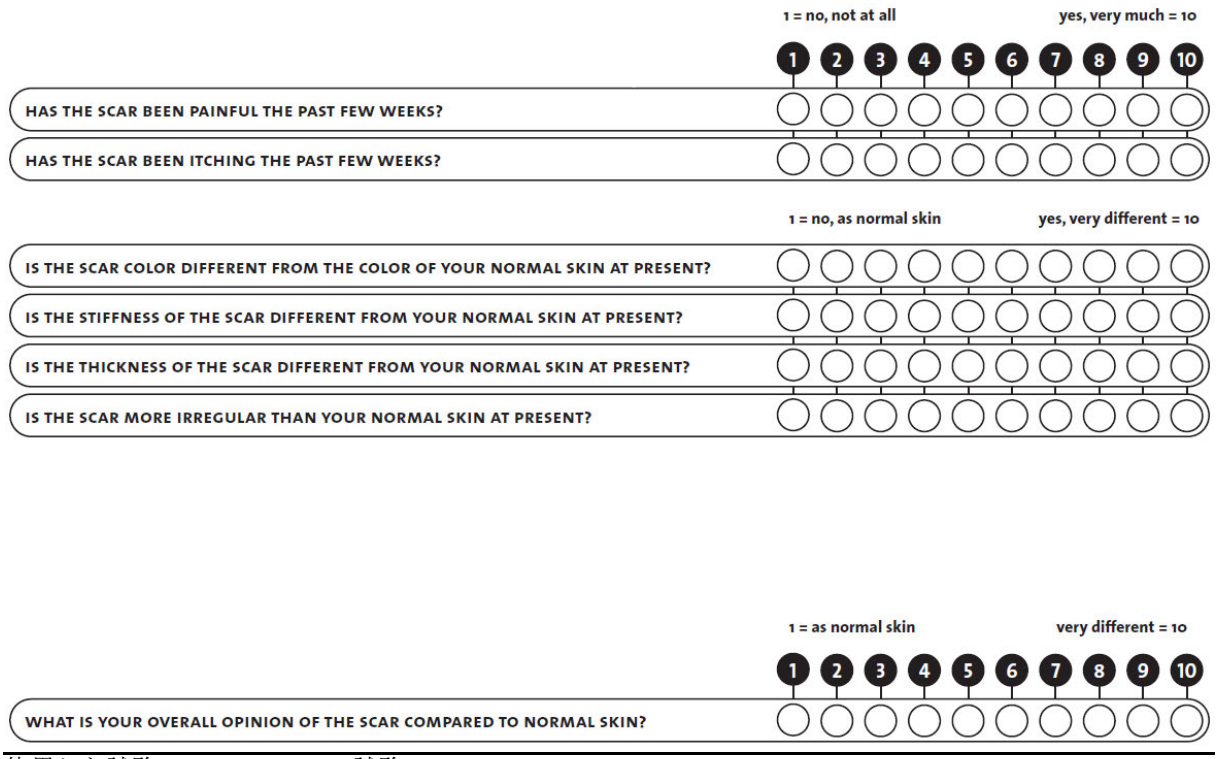
使用した試験：MW2010-03-02 試験

Table 2.7.6-14　POSAS

Observer scale



Patient scale



使用した試験：MW2010-03-02 試験

Table 2.7.6-15 SF-36

The SF-36® Health Survey asks for your views about your health in general. This information will help keep track of how you feel and how well you are able to do your usual activities.

Please answer every question. Some questions may look like others, but each one is different. Please take the time to read and answer each question carefully, and circle the one number that best describes your answer to each question. *Thank you for completing this survey!*

1. In general, would you say your health is: (circle one)

Excellent 1
Very Good 2
Good 3
Fair 4
Poor 5

2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now? (circle one)

Much better now than one year ago..... 1
Somewhat better now than one year ago 2
About the same as one year ago 3
Somewhat worse now than one year ago 4
Much worse now than one year ago 5

3. The following questions are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much? (circle one number on each line)

Activities	Yes, Limited A Lot	Yes, Limited A Little	No, Not Limited At All
a. Vigorous activities, such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports	1	2	3
b. Moderate activities, such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf	1	2	3
c. Lifting or carrying groceries	1	2	3
d. Climbing several flights of stairs	1	2	3
e. Climbing one flight of stairs	1	2	3
f. Bending, kneeling, or stooping	1	2	3
g. Walking more than a mile	1	2	3
h. Walking several hundred yards	1	2	3
i. Walking one hundred yards	1	2	3
j. Bathing or dressing yourself	1	2	3

4. During the past 4 weeks, how much of the time have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health? (circle one number on each line)

	All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
a. Cut down on the amount of time you spent on work or other activities	1	2	3	4	5
b. Accomplished less than you would like	1	2	3	4	5
c. Were limited in the kind of work or other activities	1	2	3	4	5
d. Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra effort)	1	2	3	4	5

5. During the past 4 weeks, how much of the time have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)? (circle one number on each line)

	All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
a. Cut down the amount of time you spent on work or other activities	1	2	3	4	5
b. Accomplished less than you would like	1	2	3	4	5
c. Did work or other activities less carefully than usual	1	2	3	4	5

Table 2.7.6-15　SF-36（続き）

6. During the past 4 weeks, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups? (circle one)

Not at all 1
Slightly 2
Moderately 3
Quite a bit 4
Extremely 5

7. How much bodily pain have you had during the past 4 weeks? (circle one)

None 1
Very mild 2
Mild 3
Moderate 4
Severe 5
Very Severe 6

8. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)? (circle one)

Not at all 1
A little bit 2
Moderately 3
Quite a bit 4
Extremely 5

9. These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks: For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling: How much of the time during the past 4 weeks - (circle one number on each line)

	All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
a. Did you feel full of life?	1	2	4	5	6
b. Have you been very nervous?	1	2	4	5	6
c. Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?	1	2	4	5	6
d. Have you felt calm and peaceful?	1	2	4	5	6
e. Did you have a lot of energy?	1	2	4	5	6
f. Have you felt downhearted and depressed?	1	2	4	5	6
g. Did you feel worn out?	1	2	4	5	6
h. Have you been happy?	1	2	4	5	6
i. Did you feel tired?	1	2	4	5	6

10. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)? (circle one)

All of the time 1
Most of the time 2
Some of the time 3
A little of the time 4
None of the time 5

11. How TRUE or FALSE is each of the following statements for you? (circle one number on each line)

	Definitely True	Mostly True	Don't Know	Mostly False	Definitely False
a. I seem to get sick a little easier than other people	1	2	3	4	5
b. I am as healthy as anybody I know	1	2	3	4	5
c. I expect my health to get worse	1	2	3	4	5
d. My health is excellent	1	2	3	4	5

使用した試験：MW2012-01-02 試験

Table 2.7.6-16 BOQ

Upper/ Extremity Function

During the last week, has it been easy or hard for this child to…

1. Pour a half gallon of milk?
2. Use a fork or spoon?
3. Comb his/ her hair?
4. Button his/ her buttons?
5. Pull a shirt or sweater over his/her head?
6. Turn his/ her neck to look back over his/ her shoulder?
7. Turn door knobs?

Physical Function and Sports

Can this child take part in recreational activities with other kids the same age?
How often does this child need help from another person for walking and climbing?
During the last week has it been easy or hard for this child to….

1. Ride his/ her bicycle?
2. Climb 3 flights of stairs?
3. Run short distances?
4. Walk 3 blocks?

Transfers and Mobility

During the last week, has it been easy or hard for this child to…

1. Get on and off the toilet or chair?
2. Get in and out of bed?
3. Bend over from a standing position and pick something up off of the floor?
4. Climb 1 flight of stairs?
5. Get on or off of a bus?

Pain

During the past week, how often has this child had pain from the burn injury?
During the past week, how had has the child's pain from the burn injury been?

Itch

During the past week, how often has this child had itching from the burn injury?
During the past week, how had has the child's itching from the burn injury been?

Appearance (True/ False)

This child feels that the burn is unattractive to others.
This child thinks people would not want to touch him/her.
This child feels unsure of himself/herself among strangers.
Changes in this child's appearance have interfered with him/ her relationships.

Compliance

How often has this child been able to follow the burn team's instructions for…

1. Doing exercises?
2. Performing wound care?
3. Wearing dressings?
4. Wearing pressure garments?
5. Keeping doctor's appointments?

Satisfaction With Current State

How satisfied is this child now with his/ her….

1. Pain relief?
2. Itch relief?
3. Amount and quality of sleep?
4. Ability to do chores?
5. Ability to do schoolwork?
6. Ability to play and have fun?

Table 2.7.6-16　BOQ（続き）

Emotional health (True/ False)
This child has more nightmares than he/she did before the burn injury occurred.
This child feels angry.
This child feels depressed and talks about death.
This child feels upset.

Family Disruption
During the last month, how often has this child's health or behavior limited his/her parents' ability to have time for themselves or time with their friends?
Has the child's health or behavior….

1. Interrupted simple family activities like meals?
2. Made shopping or household chores more difficult or stressful?
3. Limited his/ her parents' ability to work?
4. Limited his/ her ability to spend time with other families?

Parental Concern
During the last month, how much worry or concern have you had about the child's full recovery from the effects of the burn injury?
How much concern have you had about…

1. The child's level of pain and suffering?
2. This child's future health?

School Reentry
Since this child's return to school after the burn injury, how would you rate his/ her…

1. Acceptance by classmates?
2. Acceptance by teachers?
3. Ability to perform schoolwork?

使用した試験：MW2012-01-02 試験

Table 2.7.6-17　全般的機能の障害評価（General functional disability assessments）

General functional disability will be assessed using a four point scale.	
None	0
Mild	1
Moderate	2
Severe	3

使用した試験：MW2004-11-02 試験

Table 2.7.6-18　瘢痕評価（Scarring assessments）

Scarring per wound will be assessed using a four point scale.	
None	0
Mild	1
Moderate	2
Severe	3

使用した試験：MW2004-11-02 試験

1. 臨床薬理試験（KMW-1-01）

資料番号 5.3.3.1-1

1. 試験方法

試験方法の概要を Table 1-1 に示した。

Table 1-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人を対象とした KMW-1 の皮膚刺激性検討試験（第 I 相）
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	日本人の健康成人男性を対象に、KMW-1 製剤の皮膚刺激性及び安全性を単回貼付のパッチテストにより評価する。
デザイン	パッチテスト、群内対照（プラセボ、陰性対照）、盲検化（被験者、パッチテスト判定委員）
対象	健康成人男性 1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす志願者を組み入れる。 (1) 男性 (2) 日本人であること (3) 20 歳以上 65 歳未満（同意取得時） (4) 同意能力を有し、本人の自由意思により同意書に自署が可能な志願者 (5) BMI が 18.5 以上 25.0 未満（小数点第 2 位を四捨五入）の志願者 (6) 事前検査の検査結果で、治験責任（分担）医師が安全性の面から対象として問題ないと判断した志願者 2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる志願者は治験の対象から除外する。 (1) 皮膚炎及び湿疹等の皮膚疾患のある志願者 (2) 絆創膏等によるかぶれ、金属、化粧品又は家庭用品等による接触性皮膚炎の既往歴のある志願者 (3) 治験薬貼付予定部位（傍脊椎部）に傷、傷痕、あざ、刺青がある志願者 (4) 薬剤やパイナップル、パパイアに対するアレルギーの既往歴がある又はその他の特異な体質（アルコール過敏症等）のある志願者 (5) 治験実施計画書 別紙 1「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」で、以下に該当する疾患を合併している又はその既往歴を有する志願者 1) 肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患：グレード 2 以上 2) その他の疾患：グレード 3 (6) 薬剤を常用している志願者 (7) 薬物依存症（麻薬・覚せい剤・向精神薬等）又はアルコール依存症の経験を有する志願者 (8) 尿中乱用薬物検査で陽性を示した志願者 (9) 治験薬貼付前 1 週以内に薬剤を使用又は使用する可能性のある志願者 (10) 治験薬貼付前 12 週以内に 400 mL 以上の採血又は治験薬貼付前 4 週以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬貼付 2 週以内に成分献血を行った志願者 (11) 治験薬貼付前 16 週以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた志願者 (12) 免疫検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査、HIV 抗原・抗体）で陽性を示した志願者 (13) 実施医療機関の職員及び治験依頼者の社員 (14) その他、治験責任（分担）医師が本治験の被験者として不適当と判断した志願者

Table 1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
被験者数	1. 計画時目標被験者数：20 名 2. 安全性解析対象被験者数：20 名 3. 皮膚反応に関する解析対象被験者数：20 名
治験薬	1. 被験薬：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 0.09 g を含有する 2. 対照薬：混合用ゲル（プラセボ）、脱イオン水（日局精製水、陰性対照）、パッチテストユニットのみ
投与量・投与方法	1. 貼付量 閉塞型のパッチテストユニット（Finn Chambers® on Scanpor®）を使用する。被験薬として KMW-1 製剤 0.09 g/g を使用し、対照薬として混合用ゲル（プラセボ）及び脱イオン水（陰性対照）を使用する。パッチテストのみの処置では、パッチテストユニットに何も滴下せず使用し、それ以外の処置では 15 μL をパッチユニットに滴下する。 2. 貼付方法 被験者の背部（傍脊椎部）の貼付部位 L（L1～L4）、C（C1～C4）及び R（R1～R4）の計 12 ヵ所に治験薬を貼付する。貼付 4 時間後に治験薬を貼付部位 L から除去、貼付 8 時間後に治験薬を貼付部位 C から除去、貼付 12 時間後に治験薬を貼付部位 R から除去する。
投与期間	4 時間、8 時間及び 12 時間
併用療法・併用薬	1. 併用禁止薬 貼付日の 7 日前から事後検査（貼付後 7 日）終了まで他剤の使用を禁止する。ただし、有害事象に対する治療を目的とした薬剤の使用は可能とする。 2. 併用禁止療法 貼付日の 7 日前から事後検査（貼付後 7 日）終了まですべての療法の実施を禁止する。ただし、有害事象に対する治療を目的とした療法の実施は可能とする。
観察・検査項目	治験スケジュール Table 1-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 治験薬による皮膚刺激性（本邦基準） 2. テープによる皮膚刺激性 3. バイタルサイン 4. 12 誘導心電図 5. 臨床検査値 6. 有害事象
統計解析	1. 被験者背景に関する解析： 安全性解析対象集団及び皮膚反応に関する解析対象集団の被験者背景について、データの尺度に応じて計量値は基本統計量、計数値は頻度及び割合を算出する。 2. 安全性に関する解析： (1) 皮膚反応に関する解析 皮膚反応に関する解析対象集団について、貼付後 4 時間、8 時間、12 時間、24 時間、48 時間及び貼付後 7 日の「治験薬による皮膚刺激性」及び「テープによる皮膚刺激性」の治験薬別、貼付時間（4、8、12 時間）別、グレード別の被験者数とその割合を算出する。また、貼付後 24 時間及び 48 時間の皮膚刺激性評価を評点化し、以下の計算式により治験薬別、貼付時間（4、8、12 時間）別の皮膚刺激指数を算出する。また、「皮膚刺激性の安全性基準」を用いて、皮膚刺激指数を分類する。 皮膚刺激指数 =「貼付後 24 時間又は貼付後 48 時間の強い方の評点総和」/ 被験者数 × 100 (2) 有害事象 安全性解析対象集団について、医師記載名及び「ICH 国際医薬用語集日本語版」（MedDRA/J）の基本語に従って、事象名、発現部位、治験薬貼付日から発現日までの日数、発現日から消失日までの日数、重症度、重篤度、処置、転帰及び治験薬との関連性を一覧表にまとめる。更に、事象名、重症度

Table 1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析	及び重篤度を治験薬との関連性ごとに集計する。 (3) バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査 安全性解析対象集団について、計量値は各測定時期の基本統計量を求め、計数値は各測定時期の頻度を集計する。
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験責任医師	[redacted]
治験実施期間	2017 年 12 月 16 日（最初の志願者の同意取得日）～2018 年 1 月 20 日（最終被験者の最終観察日）

Table 1-2　治験スケジュール

実施時期（許容範囲）／実施項目	同意	事前検査	入院期間										事後検査
			貼付前日	貼付日				貼付後4時間	貼付後8時間	貼付後12時間	貼付後24時間	貼付後48時間	貼付後7日（±1日）
貼付開始からの経過時間（h）				-3	-2	-1	0	4	8	12	24	48	
同意説明・取得[*1]	●												
被験者背景調査	●	●											
診察		●	●		●			●	●	●	●	●	●
貼付部位の皮膚所見		●	●		●			●[*3]	●[*4]	●	●	●	●
バイタルサイン		●	●		●			●	●	●	●	●	●
12 誘導心電図		●			●			●			●	●	
臨床検査（採血、採尿）		●			●[*5]						●	●	●
治験薬貼付							●						
【貼付部位 L[*2]】													
治験薬除去								●					
皮膚反応の評価								●[*6]	●	●	●	●	●
【貼付部位 C[*2]】													
治験薬除去									●				
皮膚反応の評価									●[*6]	●	●	●	●
【貼付部位 R[*2]】													
治験薬除去										●			
皮膚反応の評価										●[*6]	●	●	●
有害事象の観察期間							←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→

*1 事前検査と同日でも可。ただし、事前検査は同意取得後に実施する
*2 貼付部位 L：治験薬を 4 時間貼付する部位
貼付部位 C：治験薬を 8 時間貼付する部位
貼付部位 R：治験薬を 12 時間貼付する部位
*3 貼付部位 L のみ実施する
*4 貼付部位 L、C のみ実施する
*5 貼付日の臨床検査は、「貼付日の貼付前 3 時間以内かつ朝食前」に実施する
*6 除去後 30～60 分の間に実施する

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 1-1 に示した。20 名に治験薬を貼付し、すべての被験者が治験スケジュールを完了した。

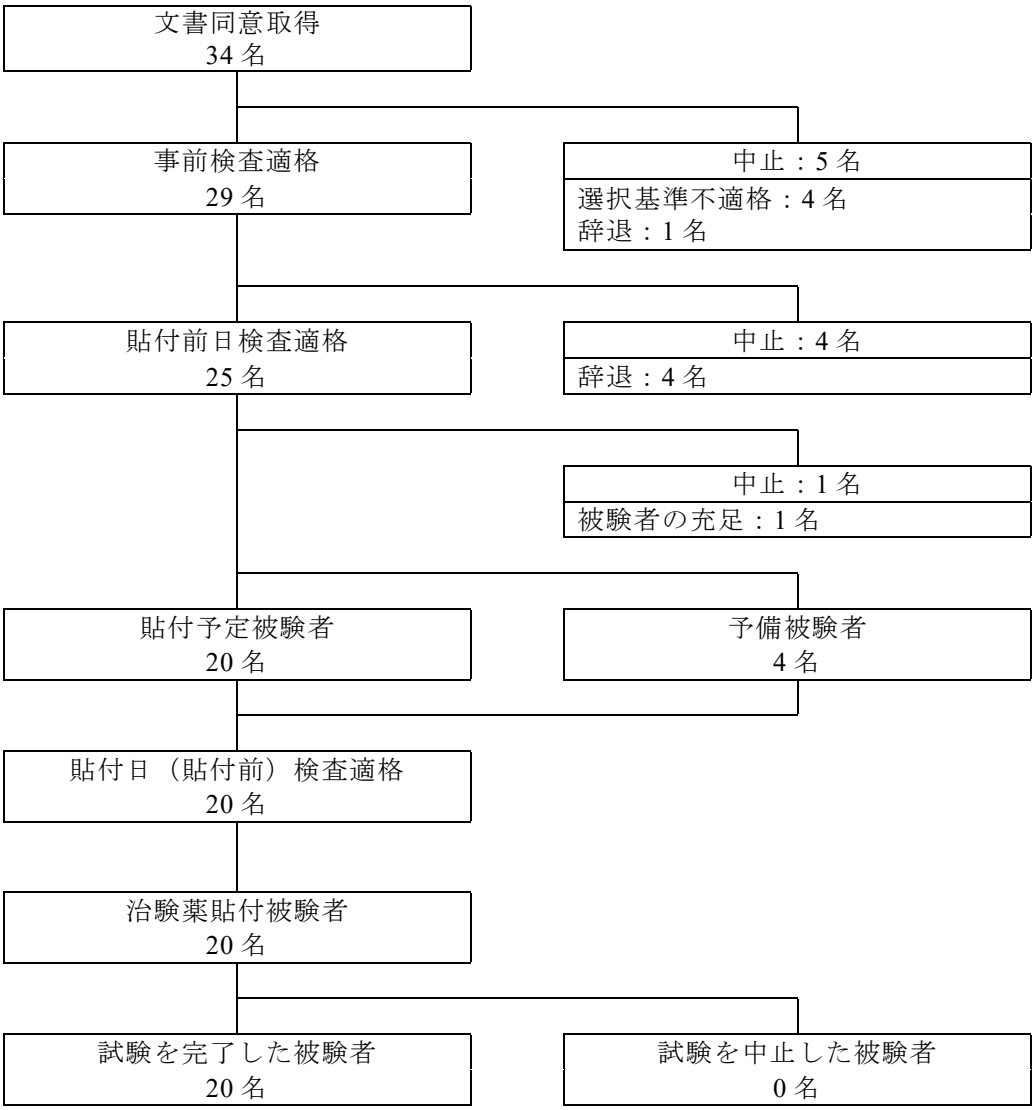


Figure 1-1 被験者の内訳

Source: 5.3.3.1-1 図 10.1-1

2) 被験者の取扱い

治験薬を貼付した被験者 20 名を安全性解析対象集団及び皮膚反応に関する解析対象集団とした。

3) 治療の遵守／曝露

すべての被験者が治験薬を 12 時間貼付した。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団及び皮膚反応に関する解析対象集団20名の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 1-3に示した。なお、本治験では、対象となる被験者の年齢の上限を65歳未満と設定したが、治験に参加した被験者は40歳以下であった。

Table 1-3 人口統計学的及び他の基準値の特性

	基本統計量							
項目	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
年齢（同意取得時）（歳）	20	23.7	5.74	20	21.0	21.0	24.0	40
身長（cm）	20	170.52	4.357	162.3	167.00	171.50	174.30	176.2
体重（kg）	20	61.12	4.181	49.2	59.00	61.20	64.40	67.6
BMI（kg/m^2）	20	21.04	1.522	18.5	20.00	20.85	22.05	23.7

Source: 5.3.3.1-1 表 13.1.1-3、表 13.1.1-4

(3) 皮膚反応の結果

1) 治験薬による皮膚刺激性

治験薬の貼付時間ごと（4、8、12時間）の結果を以下に示した。なお、認められた皮膚刺激性は、すべてグレード+-（軽い紅斑）であった。

A) 4時間貼付

治験薬貼付後4、8、12、24及び48時間並びに7日に実施した皮膚刺激性のグレードを評価した。皮膚刺激性を認めた被験者は、混合用ゲルで1/20名及び脱イオン水で1/20名のみであった。いずれも貼付後4時間に皮膚刺激性を認め、貼付後8時間にグレード-（反応なし）となった。

B) 8時間貼付

治験薬貼付後8、12、24及び48時間並びに7日に実施した皮膚刺激性のグレードを評価した。皮膚刺激性を認めた被験者は、KMW-1製剤で3/20名、混合用ゲルで1/20名及び脱イオン水で1/20名であった。KMW-1製剤の2名は貼付後8時間に皮膚刺激性を認め、それぞれ貼付後12時間及び24時間にグレード-（反応なし）となり、1名は貼付後24時間に皮膚刺激性を認め、貼付後48時間にグレード-（反応なし）となった。また、混合用ゲル及び脱イオン水の各1名は貼付後8時間に皮膚刺激性を認め、いずれも貼付後12時間にグレード-（反応なし）となった。

C) 12時間貼付

治験薬貼付後12、24及び48時間並びに7日に実施した皮膚刺激性のグレードを評価した。皮膚刺激性を認めた被験者は、KMW-1製剤で5/20名であった。そのうち3名は貼付後12時間に皮膚刺激性を認め、貼付後24時間にグレード-（反応なし）となり、2名は貼付後24時間に皮膚刺激性を認め、貼付後48時間にグレード-（反応なし）となった。なお、8時間貼付時に刺激性を認めたKMW-1製剤の3名中2名は、12時間貼付時には刺激性を認めなかった。

2) テープによる皮膚刺激性

治験薬の貼付時間ごと（4、8、12時間）に評価した結果、テープによる皮膚刺激性は特徴的な変化を認めなかった。

3) 皮膚刺激指数及びその分類

治験薬を 4、8 及び 12 時間貼付したときの、治験薬別の皮膚刺激指数及びその分類を Table 1-4 に示した。KMW-1 製剤の皮膚刺激指数は、いずれの貼付時間でも 5.0 以下であり、皮膚刺激性の安全性基準では安全品に分類された。その他の治験薬の皮膚刺激指数はすべて 0.0 であり、これらも安全品に分類された。

Table 1-4 皮膚刺激性及びその分類

貼付時間	治験薬	皮膚刺激指数	分類
4 時間貼付	KMW-1 製剤	0.0	安全品
	混合用ゲル	0.0	安全品
	脱イオン水	0.0	安全品
	パッチテストユニットのみ	0.0	安全品
8 時間貼付	KMW-1 製剤	2.5	安全品
	混合用ゲル	0.0	安全品
	脱イオン水	0.0	安全品
	パッチテストユニットのみ	0.0	安全品
12 時間貼付	KMW-1 製剤	5.0	安全品
	混合用ゲル	0.0	安全品
	脱イオン水	0.0	安全品
	パッチテストユニットのみ	0.0	安全品

Source: 5.3.3.1-1 表 13.1.2-7

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

本治験では、有害事象はなかった。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はなかった。

3) 臨床検査

本治験では、治験責任（分担）医師が、有害事象と判断した臨床検査値の変動を重要な異常と定義したが、該当する臨床検査項目はなかった。また、いずれの臨床検査項目も特筆すべき変化はなかった。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本治験では、治験責任（分担）医師が、有害事象と判断した測定値の変動を重要な異常と定義したが、該当する観察項目はなかった。また、いずれの観察項目も特筆すべき変化はなかった。

3. 結論

本治験は、日本人の健康成人男性を対象として、KMW-1 製剤の皮膚刺激性及び安全性を単回貼付のパッチテストにより評価することを目的として実施した。

皮膚刺激性は、KMW-1 製剤の実臨床での塗布時間と想定している 4 時間貼付では、認められなかった。一方、8 時間貼付及び 12 時間貼付では、貼付時間の延長に伴い皮膚刺激性を認める被験者が増加したが、皮膚反応のグレードの悪化は認められなかった。そ

のため、貼付時間の延長による影響は限定的であると考えられた。なお、KMW-1 製剤で認められた皮膚刺激性は、すべてグレード+-（軽い紅斑）で、短期間でグレード-（反応なし）となり、いずれの貼付時間でも皮膚刺激性の安全性基準では安全品に分類された。

安全性は、有害事象はなく、いずれの安全性評価項目でも特筆すべき変化は認められなかった。

以上より、日本人の健康成人男性を対象として、KMW-1 製剤を実臨床での塗布時間と想定している 4 時間に加え、8 時間及び 12 時間貼付したときの皮膚刺激性並びに安全性を評価した結果、懸念すべき事項はなかった。

2. 海外第 II 相探索的試験（MW2008-09-03）

資料番号 5.3.3.2-1

1. 試験方法

試験方法の概要を Table 2-1 に示した。

Table 2-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	フィージビリティスタディ： II 度熱傷を有する患者を対象とした酵素的壊死組織の除去
開発のフェーズ	第 II 相
治験の目的	4～30%TBSA の II 度熱傷及び／又は III 度熱傷を有するが、全熱傷創が 30%TBSA 以下である入院被験者を対象として、KMW-1 製剤の安全性及び有効性を探索的に評価し、KMW-1 の吸収を探索する
デザイン	多施設共同、非盲検、単一群試験
対象	1. 組入れ基準 (1) 小児（4～17 歳）[#1] 及び成人（18～70 歳）の男女 (2) 火災／火炎、熱性液体（熱湯）又は接触が原因の熱傷 (3) II 度熱傷及び III 度熱傷創が 4%TBSA 以上 30%TBSA 以下 (4) すべての熱傷創の合計が 30%TBSA 以下 (5) 受傷してから 24 時間以内に入院。ただし、他の医療機関から搬送された患者は、最初の入院が熱傷を受傷してから 24 時間以内で、本治験に参加している熱傷ユニットへの入院が熱傷を受傷してから 48 時間以内であれば、組入れ可能 (6) 書面による同意文書への署名 2. 除外基準[#2] (1) Baux 指数[#3] > 80 (2) 熱傷と同じ部位に他に重度の皮膚外傷（例：鈍傷、皮膚剥離又は深い擦過傷）又は同じ治療部位に熱傷の既往がある (3) 電撃傷又は化学熱傷 (4) 0.5%TBSA を超える深達性 II 度及び／又は III 度の顔面の熱傷創を有する。顔面熱傷への治験薬の投与は許可しない (5) 会陰及び／又は生殖器の熱傷への治験薬の投与は許可しない（これらの創傷がある患者は組入れ可能だが、創傷は対象創として指定できない） (6) 全周性の胴体前部／後部で 15%TBSA を超える火災／火炎による熱傷を有する患者（全周性の定義は、胴体周囲の 80%以上に及ぶものとする） (7) 組入れ前の以下の被覆材の使用 1) 硝酸セリウムスルファジアジン銀 2) 硝酸銀（$AgNO_3$） (8) ヨウ素が多量に浸み込んだ壊死組織又は偽性壊死組織（例：スルファジアジン銀治療によって生じた偽性壊死組織）で覆われている創傷が組入れ前にある (9) 組入れ前の減張切開 (10) 体温（≥ 39℃）、白血球数（≥ 20.0×10^3 cells/μL）及び創傷分泌物等のパラメータの組み合わせに基づき、主治医／治験責任医師が高度に汚染された熱傷又は既に感染状態の熱傷と判断している (11) 気道熱傷を示唆する可能性がある徴候（上半身への火炎熱傷、密閉空間の火炎による熱傷及び顔面への 1%TBSA を超える深部火炎熱傷等の場合には、気道熱傷を生じている可能性がある） (12) 囚人 (13) 妊婦（妊娠検査で陽性）又は授乳婦 (14) コントロール不良の糖尿病（HbA1c > 9%）

Table 2-1　試験方法の概要（続き）

対象	(15) 心肺疾患（受傷前 4 週以内の心筋梗塞、肺高血圧症、COPD 又は既存の酸素依存性の肺疾患） (16) 循環を妨げるような疾患（末梢血管疾患、浮腫、リンパ浮腫、所属リンパ節の手術、肥満又は静脈瘤） (17) 直ちに生命を脅かす状態（例：免疫不全状態、生命を脅かす外傷、重度の凝固障害、心血管系障害、肝障害又は腫瘍性疾患等） (18) 全身ステロイドの長期服用 (19) パイナップル又はパパインに対するアレルギー歴及び／又は過敏症 (20) 現在、自殺企図がある (21) 別の治験薬の試験に参加 (22) 現在、アルコール乱用又は薬物乱用がある (23) ペースメーカー、動静脈又は他の埋め込み型シャントのような異物／製品を装着している患者 (24) 骨、関節、筋、靭帯／腱、神経及び血管構造が露出した深い創傷 (25) 放射性物質に汚染された創傷 (26) 治験責任（分担）医師が血小板数、白血球数、好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン数が少ないため除外すべきと判断した患者 (27) 消化性潰瘍及び／又は口を含む消化管からの出血歴のある患者 (28) スクリーニング検査で、活動性の HIV、HCV 又は HBV 感染が確認された患者 #1：小児の組入れは、[redacted]（イスラエル）のみ適用する #2：除外基準 22～27 は、スウェーデンの施設のみ適用する #3：Baux スコアは、熱傷を受けた%TBSA（Lund & Browder のチャートを用いて計算）及び被験者の年齢に基づいて計算される；この除外基準はスウェーデン、[redacted]（イスラエル）及び[redacted]（イスラエル）のみ適用する
被験者数	1. 目標被験者数：36 名 2. 登録被験者数：36 名 3. 安全性集団：36 名 4. 有効性解析 ITT 集団：36 名 MITT 集団：31 名
治験薬	KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する
投与量・投与方法	KMW-1 凍結乾燥品 2 g 又は 5 g を、それぞれ 20 g 又は 50 g の無菌の混合用ゲル（1：10 の割合）と混和し、KMW-1 製剤を調製する。 KMW-1 製剤は使用前 15 分以内に調製し、1%TBSA 当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g／混合用ゲル 20 g の用量で熱傷創に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布した後、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。なお、KMW-1 製剤の塗布前及び除去時には、通常診療で広範囲の被覆材交換時に行う疼痛管理を行う。1 回の処置で 15%TBSA を超える領域には塗布せず、15%TBSA を超える場合は処置を 2 回に分ける。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断により、同じ対象創に KMW-1 製剤を 2 回塗布する（最大で 2 回）。
投与期間	1 回 4 時間、最大 2 回（1 対象創当たり）
前治療・併用療法	1. 前治療 以下の前治療を実施した被験者は、組入れ不可とする。 (1) 組入れ前に硝酸セリウムスルファジアジン銀又は硝酸銀（$AgNO_3$）による被覆材の使用 (2) 組入れ前にヨウ素が多量に浸み込んだ壊死組織又は偽性壊死組織（例えば、スルファジアジン銀による処置が原因の偽性壊死組織）で創傷が覆われている 2. 併用禁止薬 全身ステロイドを長期使用している被験者は、組入れ不可とする。

Table 2-1　試験方法の概要（続き）

観察・検査項目	治験スケジュール Table 2-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目 (1) 全身性及び局所性の有害事象 (2) バイタルサイン及び臨床検査値の変化 (3) 創閉鎖までの期間 2. 探索的評価項目 (1) 壊死組織の除去を達成するまでの期間 (2) 外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合 (3) 自家移植した対象創及び面積の割合 (4) 薬物動態評価
統計解析	有害事象、臨床検査の評価、有効性データ、人口統計学的データ、薬物動態データ及び薬物動態パラメータは、記述統計量を示す。 1. 主要評価項目 安全性の評価は、有害事象の発現割合、臨床的に重要な臨床検査値の異常、バイタルサインデータ及び創閉鎖の所見に基づいて実施する。これらの項目は、安全性集団を対象として評価する。ただし、創閉鎖までの期間の評価は ITT 集団を対象として、被験者ごと及び対象創ごとに評価する。 2. 探索的評価項目 Kaplan-Meier 法及び Life test curve により、探索的評価項目である「壊死組織の除去を達成するまでの期間」及び安全性パラメータである「創閉鎖までの期間」を解析する。「壊死組織の除去を達成するまでの期間」、「外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合」及び「自家移植した対象創及び面積の割合」は、95%信頼区間を算出する。
医学専門家	[redacted], Israel
治験実施国（施設数）	イスラエル（2）、インド（1）、スウェーデン（1）、計 4 施設
治験責任医師	[redacted], Israel 他 計 4 名
治験実施期間	2009 年 12 月 20 日（最初の被験者の同意取得日）～2015 年 12 月 2 日（最終被験者の終了日）

Table 2-2　治験スケジュール

パラメータ	スクリーニング／治療前	治療期	壊死組織除去後
病歴	x		
熱傷の病因	x		
身体的検査／体重	x		
熱傷創に関する記述	x		
血液生化学検査	x[1]		
血液学検査	x[2]		
HbA1c	x		
妊娠検査（血清）	x		
尿検査	x[3]		
創傷培養	x[4]		x[10]
血液培養	x		
ウイルス検査	x[5]		
12 誘導心電図	x		
薬物動態用採血	x		x[9]
免疫原性評価	x		
バイタルサイン	x[6]		
創傷の写真	x[7]		x
熱傷の洗浄+抗菌薬（2 時間以上）	x		
熱傷の特性評価（治療後の創傷）		x	x[10]
KMW-1 製剤の投与+抗菌薬（2 時間）		x	
KMW-1 製剤投与後の有効性評価			x[8]
疼痛評価	x[8]		
有害事象	治験期間を通して		
併用薬	治験期間を通して		
手術及び移植（必要に応じて）	治験期間を通して		
輸血（必要に応じて）	治験期間を通して		
組織学的生検（必要に応じて）	治験期間を通して		

1：KMW-1 製剤の治療前 24 時間以内の血液生化学検査は尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、尿酸、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロライド、アルカリホスファターゼ、SGOT（ASAT）、SGPT（ALAT）及び LDH を測定
2：KMW-1 製剤の治療前 24 時間以内の血液学検査はヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC、MCV、MCH、MCHC、血小板及び白血球百分率を測定。糖尿病の既往歴がある患者ではスクリーニング時のみ HbA1c を測定（患者全員に対してスクリーニング時に、血液学検査に加えて白血球数を測定）
3：KMW-1 製剤の治療前 24 時間以内の尿検査は pH、アセトン、比重、蛋白、ウロビリノーゲン、グルコース及びビリルビンの測定並びに顕微鏡検査
4：KMW-1 製剤の治療前 24 時間以内に創傷ごとの創傷培養
5：スウェーデンの施設に限り、スクリーニング検査には、HIV 抗体及び抗原試験、HCV 抗体検査及び HBV（HBs 抗原及び HBV 抗体）を実施
6：KMW-1 製剤の治療前 24 時間以内のバイタルサインは血圧、脈拍数、体温及び呼吸数を測定
7：写真は創傷の洗浄前と KMW-1 製剤の治療直前に撮影
8：KMW-1 製剤の治療前 24 時間以内に、疼痛は 0（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて評価
9：壊死組織除去の開始から 0.5 時間及び 2 時間後
10：抗菌薬での浸漬終了時（壊死組織除去の 2 時間後）

Table 2-2　治験スケジュール（続き）

パラメータ	フォローアップ（治療後）								
	4 時間	12 時間	24 時間	48 時間	退院 [7]	1 週 [8]	2 週	3 週	1 ヵ月
身体的検査／体重					x				
血液生化学検査			x[1]						
血液学検査			x[2]						
血液培養			x[3]						
バイタルサイン	1 日 1 回 1 週間（午前 5 時～午前 10 時）[4]								
疼痛評価	1 日 1 回 1 週間（午前 5 時～午前 10 時）[5]								
創傷の写真			x[6]		x	x	x	x	x
上皮形成の評価					x	x	x	x	x
薬物動態用採血	x[9]	x[10]	x[10]	x[10]					
免疫原性評価						x[11]			
有害事象	治験期間を通して								
併用薬	治験期間を通して								
手術及び移植（必要に応じて）	治験期間を通して								
輸血（必要に応じて）	治験期間を通して								
組織学的生検（必要に応じて）	治験期間を通して								

1：壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間の血液生化学検査は尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、尿酸、総蛋白、アルブミン、グロブリン カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロライド、アルカリホスファターゼ、SGOT（ASAT）、SGPT（ALAT）及び LDH を測定
2：壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間の血液検査はヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC、MCV、MCH、MCHC、血小板及び白血球百分率数を測定
3：壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間の血液培養
4：バイタルサインは血圧、脈拍数及び体温を測定（壊死組織除去の開始後の朝から開始）
5：疼痛は 0（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて評価（壊死組織除去の開始後の朝から開始）
6：皮膚移植の評価時（実施した場合、移植の 2～7 日後）
7：退院時
8：完全な創閉鎖まで週 1 回
9：壊死組織除去の開始から 4 時間 ± 10 分後
10：壊死組織除去の開始から 12、24 及び 48 時間後
11：免疫原性評価は、治療開始から 14 ± 2 日（week 2 来院）、28 ± 2 日（week 4 来院）及び 56 ± 2 日（week 8 来院）に実施

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-3 に示した。被験者 36 名をスクリーニングし、すべての被験者を治験に登録した。登録した 36 名のうち、31 名が治験を完了した。

Table 2-3 被験者の内訳

	KMW-1 製剤 (N = 36)
	n (%)
登録した被験者数	36 (100.0)
治験を完了した被験者数	31 (86.1)
早期終了の理由	
追跡不能	4 (11.1)
収監	1 (2.8)

Source: 5.3.3.2-1 Panel 10.1-1 より改変

2) 被験者の取扱い

被験者ごとの解析集団を Table 2-4、対象創ごとの解析集団を Table 2-5 に示した。ITT は 36 名、治療の対象となる創傷（対象創）数は 97 ヵ所で、いずれも ITT 集団と安全性集団は同一であった。ITT のうち、III 度熱傷を含まない II 度熱傷の対象創を有する被験者 31 名（対象創 88 ヵ所）を MITT とした。また、安全性評価項目の「創閉鎖までの期間」は、対象創の閉鎖日（毎週の来院で 100%の上皮化を達成又は毎週の来院及び毎月のフォローアップで 96%以上の上皮化を達成）のデータを有する被験者 34 名（対象創 87 ヵ所）を CC 集団として評価した。なお、薬物動態は安全性集団を対象として解析した。

Table 2-4 被験者ごとの解析集団

	KMW-1 製剤 (N = 36)
	n (%)
ITT	36 (100.0)
MITT	31 (86.1)
CC	34 (94.4)
安全性	36 (100.0)

Source: 5.3.3.2-1 Panel 10.2-1 より改変

Table 2-5 対象創ごとの解析集団

	KMW-1 製剤 (N = 97)
	n (%)
ITT	97 (100.0)
MITT	88 (90.7)
CC	87 (89.7)
安全性	97 (100.0)

Source: 5.3.3.2-1 Panel 10.2-2 より改変

3) 治療の遵守／曝露

KMW-1 製剤を投与した被験者は 36 名で、投与量の平均値は 22.8 g（範囲：5～60 g）であり、1 回投与が 22 名、2 回投与が 14 名であった。15%TBSA より広い領域に KMW-1 製剤を投与した被験者は 10 名であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 2-6、対象創ごとの熱傷の特性を Table 2-7、被験者ごとの熱傷の特性を Table 2-8 に示した。平均年齢は 32.0 歳（範囲 : 9.0～60.9 歳）、平均体重は 70.4 kg（範囲：21.0～131.9 kg）、性別は男性が 75.0%（27/36 名）であった。人種は白人が 44.4%（16/36 名）、中東人が 30.6%（11/36 名）及びアジア人が 22.2%（8/36 名）であった。治療した対象創は 97 ヵ所であり、そのうち II 度熱傷を含む熱傷は 91.8%（89/97 ヵ所）で、III 度熱傷を含む熱傷は 18.6%（18/97 ヵ所）であった。治療した対象創の平均%TBSA は、約 4.6%（範囲：0.5%～15.0%）であった。被験者ごとでは、すべての被験者が II 度熱傷を含む熱傷を有し、そのうち 27.8%（10/36 名）の被験者は II 度熱傷のみであった。なお、47.2%（17/36 名）の被験者は I 度熱傷を含む熱傷であり、30.6%（11/36 名）の被験者は III 度熱傷を含む熱傷であった。被験者 1 名当たりの治療した対象創の平均%TBSA は、12.4%（範囲：2.0%～34.0%）であった。

Table 2-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT／安全性集団）

		KMW-1 製剤 (N = 36)
年齢（歳）	n	36
	平均値±標準偏差	32.0 ± 13.2
	中央値	29.5
	最小値、最大値	9.0, 60.9
体重 (kg)	n	35
	平均値±標準偏差	70.4 ± 22.1
	中央値	70.0
	最小値、最大値	21.0, 131.9
性別	男性	27 (75.0)
n, (%)	女性	9 (25.0)
人種	白人	16 (44.4)
n, (%)	中東人	11 (30.6)
	アジア人	8 (22.2)
	その他	1 (2.8)

Source: 5.3.3.2-1 Panel 10.3-1 より改変

Table 2-7 対象創ごとの熱傷の特性（ITT 集団）

		KMW-1 製剤 (N = 97)
対象創の熱傷深度	n	97
n, (%)	I 度	7 (7.2)
	II 度	38 (39.2)
	III 度	1 (1.0)
	I 度／II 度	34 (35.1)
	II 度／III 度	15 (15.5)
	I 度／II 度／III 度	2 (2.1)
対象創の面積 (%TBSA)	n	97
	平均値±標準偏差	4.6 ± 3.7
	中央値	4.0
	最小値、最大値	0.5, 15.0

Source: 5.3.3.2-1 Panel 10.3-2 より改変

Table 2-8　被験者ごとの熱傷の特性（ITT 集団）

		KMW-1 製剤 (N = 36)
被験者ごとの熱傷深度[#1]	n	36
n, (%)	II 度	10 (27.8)
	I 度／II 度	15 (41.7)
	II 度／III 度	9 (25.0)
	I 度／II 度／III 度	2 (5.6)
被験者ごとの対象創の面積（%TBSA）	n	36
	平均値±標準偏差	12.4 ± 8.0
	中央値	10.5
	最小値、最大値	2.0, 34.0

#1：複数の対象創を有する場合は、最も熱傷深度が深い対象創の分類とする。ただし、各対象創で複数の熱傷深度が混在する場合は、最も種類が多い熱傷深度の分類で集計する
Source: 5.3.3.2-1 Panel 10.3-2 より改変

(3)　薬物動態の結果

KMW-1 製剤を投与した 36 名すべての被験者で曝露が確認され、投与後 48 時間までに測定された定量可能な濃度で薬物動態を評価した。なお、7 名の被験者で投与前の検体から KMW-1 が検出された。薬物動態解析集団 36 名のうち、23 名の PK 試料を[redacted]の[redacted]社（以降、VA 解析施設）、13 名の PK 試料を[redacted]の[redacted]社（以降、GA 解析施設）で測定した。データを評価した結果、解析施設間で曝露量に差があることが明らかとなり（異なる生物学的分析の標準業務手順書を利用した）、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、薬物動態パラメータを解析施設ごとに評価した。

1)　KMW-1 の曝露（VA 解析施設）

VA 解析施設の測定結果から算出した KMW-1 の薬物動態パラメータを Table 2-9 及び Table 2-10 に示した。T_{max} の中央値は 1 回投与時で 2.00 時間、2 回投与時で 4.00 時間であった。1 回投与した 22 名（十分な血清中濃度データが得られなかったため、1 名を解析から除外）の C_{max} の平均値は 5870 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 444 ng/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 38300 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 2810 ng･h/mL/g で、AUC_{0-4} の平均値は 15800 ng･h/mL、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 1170 ng･h/mL/g であった。2 回投与した 2 名の C_{max} の平均値は 9140 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 826 ng/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 95300 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 8790 ng･h/mL/g で、AUC_{0-4} の平均値は 20000 ng･h/mL、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 1770 ng･h/mL/g であった。

Table 2-9　1 回投与時の KMW-1 の薬物動態パラメータ（VA 解析施設）

Parameter	KMW-1 Treatment 1 (N = 23)									
	n	Mean	SD	CV%	Geometric mean	CV% Geometric mean	Min	Median	Max	CI 90% Lower, Upper
T_{max} (h)	22	2.55	1.03	40.5	2.36	42.0	0.900	2.00	4.17	2.17, 2.93
C_{max} (ng/mL)	22	5870	4570	77.9	4250	105	888	4690	15700	4190, 7550
C_{max}/ Dose	22	444	351	78.9	342	82.6	141	340	1320	316, 573
AUC_{last} (ng･h/mL)	22	38300	39800	104	25400	116	4570	22800	167000	23700, 52900
AUC_{last}/ Dose	22	2810	2500	88.9	2050	92.9	812	1760	9810	1890, 3730
AUC_{0-4} (ng･h/mL)	22	15800	12200	77.3	11600	102	2150	12200	44100	11300, 20200
AUC_{0-4}/ Dose	22	1170	854	72.9	932	76.5	392	927	3420	858, 1480
$t_{1/2}$ (h)	18	11.5	4.74	41.2	10.7	43.1	3.25	10.5	25.3	9.58, 13.5

解析するために十分な血清中濃度データが得られなかったため、1 名を除外した
Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.1-1 より改変

Table 2-10　2 回投与時の KMW-1 の薬物動態パラメータ（VA 解析施設）

Parameter	KMW-1 Treatment 1 (N = 2)									
	n	Mean	SD	CV%	Geometric mean	CV% Geometric mean	Min	Median	Max	CI 90% Lower, Upper
T_{max} (h)	2	4.00	-	-	4.00	-	4.00	4.00	4.00	-
C_{max} (ng/mL)	2	9140	-	-	8280	-	5280	9140	13000	-
C_{max}/ Dose	2	826	-	-	676	-	352	826	1300	-
AUC_{last} (ng･h/mL)	2	95300	-	-	80700	-	44600	95300	146000	-
AUC_{last}/ Dose	2	8790	-	-	6590	-	2970	8790	14600	-
AUC_{0-4} (ng･h/mL)	2	20000	-	-	19100	-	14000	20000	26000	-
AUC_{0-4}/ Dose	2	1770	-	-	1560	-	935	1770	2600	-
$t_{1/2}$ (h)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.1-1 より改変

%TBSA で評価した結果、15%TBSA 以下の治療であった被験者（1 回投与及び 2 回投与共に評価、n＝22）では、C_{max} の平均値は 5620 ng/mL、AUC_{0-4} の平均値は 15100 ng･h/mL で、C_{max} / Dose の平均値は 444 ng/mL/g、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 1170 ng･h/mL/g であった。一方、15%TBSA 超の治療であった被験者（n＝2）では、C_{max} の平均値は 11900 ng/mL、AUC_{0-4} の平均値は 27600 ng･h/mL で、C_{max} / Dose の平均値は 828 ng/mL/g、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 1790 ng･h/mL/g であった。想定していたとおり、広範囲に投与された被験者では曝露量が多いことが示唆された。なお、C_{max} / Dose 及び AUC_{0-4} / Dose の平均値を比較した結果、曝露量は 2 倍以下であり同程度と考えられた。

2)　KMW-1 の曝露（GA 解析施設）

GA 解析施設の測定結果から算出した KMW-1 の薬物動態パラメータを Table 2-11 及び Table 2-12 に示した。1 回投与時及び 2 回投与時の T_{max} の中央値は、いずれも 4.00 時間であった。1 回投与した 13 名の C_{max} の平均値は 800 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 44.7 ng/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 2760 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 149 ng･h/mL/g で、AUC_{0-4} の平均値は 1930 ng･h/mL、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 103 ng･h/mL/g であった。2 回投与した 12 名の C_{max} の平均値は 782 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 41.8 ng/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 10600 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 575 ng･h/mL/g で、AUC_{0-4} の平均値は 2130 ng･h/mL、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 120 ng･h/mL/g であった。

Table 2-11　1 回投与時の KMW-1 の薬物動態パラメータ（GA 解析施設）

Parameter	KMW-1 Treatment 1 (N = 13)									
	n	Mean	SD	CV%	Geometric mean	CV% Geometric mean	Min	Median	Max	CI 90% Lower, Upper
T_{max} (h)	13	3.34	1.27	38.2	2.87	79.9	0.500	4.00	4.08	2.71, 3.97
C_{max} (ng/mL)	13	800	640	79.9	630	79.7	222	600	2440	484, 1120
C_{max}/ Dose	13	44.7	36.6	81.8	36.0	71.7	16.2	40.0	153	26.6, 62.8
AUC_{last} (ng･h/mL)	13	2760	2870	104	1840	116	455	2090	10800	1340, 4170
AUC_{last}/ Dose	13	149	147	98.5	105	100	36.0	87.0	541	76.6, 222
AUC_{0-4} (ng･h/mL)	8	1930	648	33.5	1800	48.5	630	2070	2830	1500, 2370
AUC_{0-4}/ Dose	8	103	48.8	47.1	92.7	55.6	39.4	99.8	181	70.8, 136
$t_{1/2}$ (h)	1	14.0	-	-	14.0	-	-	-	-	-, -

Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.1-1 より改変

Table 2-12　2 回投与時の KMW-1 の薬物動態パラメータ（GA 解析施設）

Parameter	KMW-1 Treatment 2 (N = 12)									
	n	Mean	SD	CV%	Geometric mean	CV% Geometric mean	Min	Median	Max	CI 90% Lower, Upper
T_{max} (h)	12	3.16	1.57	49.7	2.45	112	0.500	4.00	4.17	2.34, 3.97
C_{max} (ng/mL)	12	782	711	90.9	617	75.6	190	625	2930	413, 1150
C_{max}/ Dose	12	41.8	33.0	78.8	34.6	64.0	18.0	32.9	131	24.7, 58.9
AUC_{last} (ng･h/mL)	12	10600	12500	118	7610	87.9	2840	7700	49100	4160, 17100
AUC_{last}/ Dose	12	575	605	105	427	79.4	226	346	2220	261, 889
AUC_{0-4} (ng･h/mL)	12	2130	1570	73.6	1710	77.4	669	2040	6370	1310, 2940
AUC_{0-4}/ Dose	12	120	115	95.4	96.0	67.2	53.9	80.0	467	60.9, 180
$t_{1/2}$ (h)	3	12.4	3.22	26.0	12.1	27.9	8.96	12.9	15.3	6.96, 17.8

Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.1-1 より改変

%TBSA で評価した結果、15%TBSA 以下の治療であった被験者（1 回投与及び 2 回投与共に評価、n = 9）では、C_{max} の平均値は 436 ng/mL、AUC_{0-4} の平均値は 1190 ng･h/mL で、C_{max} / Dose の平均値は 33.6 ng/mL/g、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 87.2 ng･h/mL/g であった。一方、15%TBSA 超の治療であった被験者（n = 16）では、C_{max} の平均値は 992 ng/mL、AUC_{0-4} の平均値は 2510 ng･h/mL で、C_{max} / Dose の平均値は 48.8 ng/mL/g、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 128 ng･h/mL/g であった。これらの結果から、想定していたとおり、広範囲に投与された被験者では曝露量が多いことが示唆された。なお、C_{max} / Dose 及び AUC_{0-4} / Dose の平均値を比較した結果、曝露量は同程度であり、曝露量の増加は用量に依存することが示唆された。

2 回投与した 12 名について、C_{max} と C_{max} / Dose を比較するために 1 回投与後及び 2 回投与後の比を算出した。評価した 12 名では、C_{max} の比が 2.7（C_{max} / Dose では 1.9）であった被験者を除いて、すべての被験者の比は 2.0 以下であった。また、治療間隔が長くなると C_{max} が低下するか否かについて検討するため、投与間隔が 12 時間未満の被験者と 12 時間以上の被験者で分類した。投与間隔が 12 時間未満（投与間隔の平均値 : 4.8 時間）の被験者 3 名では、C_{max} と C_{max} / Dose の比の平均値は、それぞれ 1.20 及び 1.26 であった。投与間隔が 12 時間以上（投与間隔の平均値 : 21 時間）の被験者では、C_{max} と C_{max}/ Dose の比の平均値は、それぞれ 1.16 及び 1.06 であった。これらの結果から、治療間隔が半減期以上（12 時間以上）であった被験者では、治療間隔が短い被験者と比べて C_{max} の顕著な減少は認められないことが示唆された。

3) KMW-1 の消失半減期（併合解析）

両解析施設を合わせて $t_{1/2}$ が算出された被験者数は、1 回投与時で 19 名及び 2 回投与時で 3 名であった。1 回投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 12 時間（範囲：3.2～25 時間）、2 回投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 12 時間（範囲：9.0～15 時間）であった。1 回投与時及び 2 回投与時のデータを総合して解析した結果、全体的な $t_{1/2}$ の平均値±標準偏差は、12 ± 4.4 時間（n = 22）であった。

(4) 有効性の結果

1) 壊死組織の除去を達成するまでの期間

ITT 集団での、壊死組織の除去を達成するまでの期間を Table 2-13 に示した。壊死組織の除去の達成は、被験者ごとに 90%以上の壊死組織を除去できたことと定義し、壊死組織の除去を達成するまでの期間は、被験者ごとに最後の創傷での壊死組織の除去を達成するまでの期間と定義した。壊死組織の除去を達成した被験者の割合は、88.6%（31/35 名）であった。被験者ごとの壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値は、同意取得日から 0.83 日（受傷から 2.16 日）であった。また、ITT 集団での、壊死組織の除去を達成するまでの期間の Kaplan-Meier プロットによる結果を Figure 2-1 に示した。

Table 2-13 壊死組織の除去を達成するまでの期間（ITT 集団）

		KMW-1 製剤 (N = 36)
壊死組織の除去の達成の有無 n, (%)	n	35
	あり	31 (88.6)
	なし	4 (11.4)
受傷から壊死組織の除去を達成するまでの期間（日）	n	31
	平均値±標準偏差	2.16 ± 1.37
	中央値	2.0
	最小値、最大値	0.0, 6.0
同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間（日）	n	30
	平均値±標準偏差	0.83 ± 0.75
	中央値	1.0
	最小値、最大値	0.0, 3.0

Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.2-1 より改変

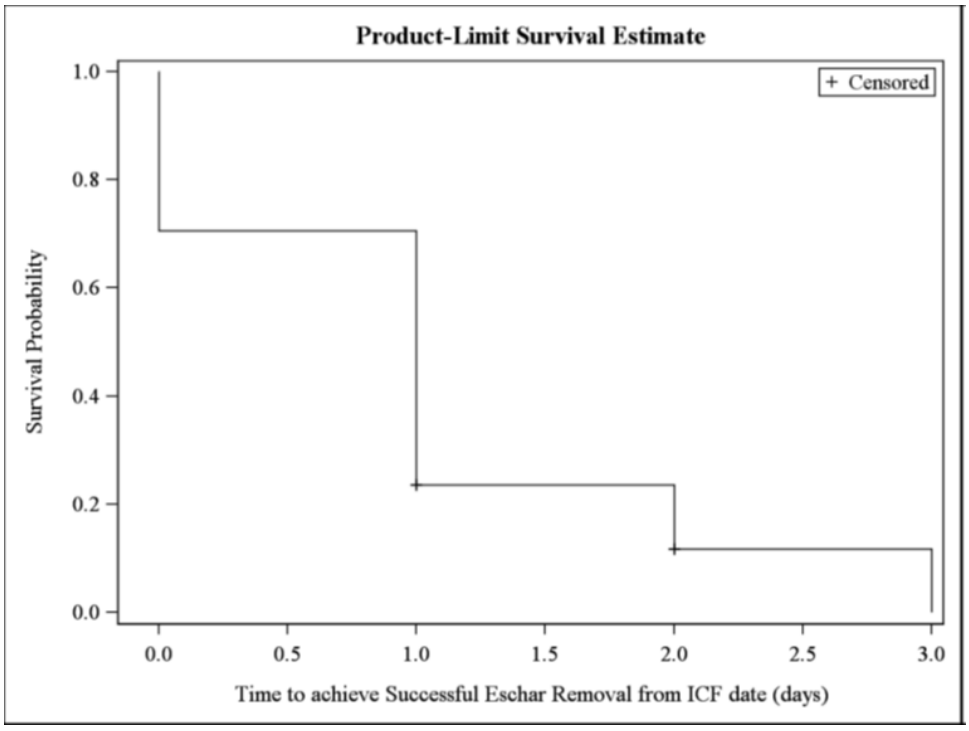


Figure 2-1　同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団）

Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.2-1

2)　外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合

ITT 集団での、外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合を Table 2-14 に示した。切除又は皮膚剥離した対象創の割合は 32.0%（31/97 ヵ所）、切除又は皮膚剥離した対象創の面積の割合の平均値±標準偏差は 20.6 ± 36.0%であった。

Table 2-14　外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合（ITT 集団）

		KMW-1 製剤 (N = 97)
切除又は皮膚剥離した対象創の有無 n, (%)	n	97
	あり	31 (32.0)
	なし	66 (68.0)
切除又は皮膚剥離した対象創の面積（%）[#1]	n	97
	平均値±標準偏差	20.6 ± 36.0
	中央値	0.0
	最小値、最大値	0.0, 100.0

#1：切除又は皮膚剥離が未実施であった対象創を含む
Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.2-2 より改変

3)　自家移植した対象創及び面積の割合

MITT 集団での、自家移植した対象創及び面積の割合を Table 2-15 に示した。自家移植した対象創の割合は 21.5%（17/79 ヵ所）、自家移植した対象創の面積の割合の平均値±標準偏差は 10.0 ± 23.9%であった。

Table 2-15　自家移植した対象創及び面積の割合（MITT 集団）

		KMW-1 製剤 (N = 88)
自家移植した対象創の有無	n	79
n, (%)	あり	17 (21.5)
	なし	62 (78.5)
自家移植した対象創の面積（%）#1	n	79
	平均値±標準偏差	10.0 ± 23.9
	中央値	0.0
	最小値、最大値	0.0, 100.0

#1：自家移植が未実施であった対象創を含む
Source: 5.3.3.2-1 Panel 11.2-3 より改変

(5)　安全性の結果

1)　有害事象及び副作用

有害事象の要約を Table 2-16、有害事象の一覧を Table 2-17 に示した。本治験では、治験薬との関連性は「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。有害事象の発現割合は 38.9%（14/36 名）で、重症度が重度の有害事象及び副作用はなかった。5%以上（2 名以上）に発現した全身性の有害事象は、発現割合の高い順に発熱 16.7%（6/36 名）、貧血 8.3%（3/36 名）、頻脈 8.3%（3/36 名）、敗血症 5.6%（2/36 名）及び発疹 5.6%（2/36 名）であった。局所性の有害事象は、感染 2.8%（1/36 名）及び創合併症 2.8%（1/36 名）であり、重症度はいずれも軽度であった。

Table 2-16　有害事象の要約（安全性集団）

	KMW-1 製剤 (N = 36)
	n (%)
有害事象の発現被験者数	14 (38.9)
重症度#1	
軽度又は中等度	14 (38.9)
重度	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	2 (5.6)

#1：同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、重症度及び重篤性の重い評価で 1 名として集計した
Source: 5.3.3.2-1 Panel 12.2-1 より改変

Table 2-17　有害事象の一覧（安全性集団）

SOC	PT	KMW-1 製剤 (N = 36)
		n (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	3 (8.3)
心臓障害	動悸	1 (2.8)
	頻脈	3 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	1 (2.8)
	発熱	6 (16.7)
感染症および寄生虫症	肺炎	1 (2.8)
	敗血症	2 (5.6)
	感染	1 (2.8)
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1 (2.8)
	創合併症	1 (2.8)
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)
	創傷培養陽性	1 (2.8)
代謝および栄養障害	糖尿病	1 (2.8)
	高血糖	1 (2.8)
	代謝亢進	1 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	1 (2.8)
神経系障害	痙攣発作	1 (2.8)
	下肢静止不能症候群	1 (2.8)
	刺激無反応	1 (2.8)
精神障害	精神病性障害	1 (2.8)
腎および尿路障害	尿閉	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	褥瘡性潰瘍	1 (2.8)
	発疹	2 (5.6)

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
Source: 5.3.3.2-1 Panel 12.2-2、Table 14.4-7 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象

A)　死亡

死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は 2 名に発現し、いずれも敗血症であった。重症度は軽度が 1 名、中等度が 1 名であり、いずれも治験薬との関連性はないと治験責任（分担）医師は判断した。

3)　創閉鎖までの期間

CC 集団での、被験者ごとの創閉鎖が完了するまでの期間を Table 2-18 に示した。同意取得日から創閉鎖が完了するまでの期間の平均値は、34.20 日であった。

Table 2-18　被験者ごとの同意取得日から創閉鎖が完了するまでの期間（CC 集団）

		KMW-1 製剤 (N = 36)
同意取得日から創閉鎖が完了するまでの期間（日）	n	34
	平均値±標準偏差	34.20 ± 21.59
	中央値	29.0
	最小値、最大値	8.5, 89.0

Source: 5.3.3.2-1 Panel 12.6-1 より改変

4) 臨床検査

治験期間を通して、総蛋白及びアルブミンは、スクリーニング時から治療後 24 時間まで減少する傾向があった。この減少する傾向は、熱傷時、感染症時及び両者に共通の介入手技を行った時の傾向と一致する。他の臨床検査項目では、特定の傾向はなかった。個々の被験者での変化について、ほとんどの被験者で基準値から異常値への変化を認めたが、ほとんどの変化は熱傷及び標準治療に対する変化と一致していた。

個々の臨床的に重要な異常は、3 名に認められた（Table 2-19）。その内訳は、「代謝亢進」及び「異化亢進」による尿素及び AST の増加が 1 名、インスリン依存性糖尿病と診断されたグルコースの増加が 1 名並びに広範囲の熱傷によるアルブミンの減少が 1 名であった。

Table 2-19 臨床検査値の個々の臨床的に重要な異常（安全性集団）

被験者	パラメータ（基準値）	発現時期	臨床検査値
[redacted]	尿素 (2.8～7.1 mmol/L)	24 時間後	9.5
	AST (0～35 IU/L)	24 時間後	49.0
[redacted]	グルコース (3.9～5.6 mmol/L)	スクリーニング	14.4
		24 時間後	14.4
[redacted]	アルブミン (35～52 g/L)	2 回目の投与後	20

Source: 5.3.3.2-1 Panel 12.4-9 より改変

5) バイタルサイン

治験期間を通してのバイタルサイン及び個々の被験者の変化について、特記すべき項目はなかった。個々の臨床的に重要な異常は 1 名に拡張期血圧の低下が認められ（Table 2-20）、投与 1 週までに回復した。

Table 2-20 バイタルサインの個々の臨床的に重要な異常（安全性集団）

被験者	発現時期	拡張期血圧 (mmHg)
[redacted]	48 時間後	40

Source: 5.3.3.2-1 Panel 12.5-2 より改変

6) 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

A) 身体的検査

退院時に、それまでに認められていなかった異常が 2 名に認められた。その内訳は、皮膚（右手指の開放創）及び筋骨格系／四肢（手の機能の低下）の異常が 1 名、皮膚（膝の軽度乾癬病変の可能性）の異常が 1 名であった

B) 疼痛評価

疼痛評価のスコアの推移を Table 2-21 に示した。疼痛は、0（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて評価した。経時的には治療後 5 日からスコアが低下する傾向であった。

Table 2-21　疼痛評価のスコアの推移（安全性集団）

	KMW-1 製剤 (N = 36)					
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
治療前	34	2.5	2.3	2.5	0.0	8.0
治療後 1 日	31	2.8	2.4	3.0	0.0	9.0
治療後 2 日	30	2.1	2.4	1.5	0.0	6.0
治療後 3 日	28	2.4	2.2	2.5	0.0	8.0
治療後 4 日	30	2.6	3.0	2.0	0.0	10.0
治療後 5 日	28	1.9	2.3	1.0	0.0	7.0
治療後 6 日	29	2.0	2.1	1.0	0.0	7.0
治療後 7 日	27	1.5	2.5	0.0	0.0	9.0

Source: 5.3.3.2-1 Panel 12.7-1 より改変

C)　血液培養及び創傷培養

血液培養は、治療前に陽性であった被験者は 1 名で、治療後に陽性であった被験者は 3 名であった（Table 2-22）。創傷培養は、治療前に陽性であった創傷の割合は 45.4%（44/97 ヵ所）で、治療後に 92 ヵ所を培養した結果、32.6%（30/92 ヵ所）が陽性であった（Table 2-23）。治療後に新たに陽性となった創傷は、6 ヵ所（5 名）であった。

Table 2-22　血液培養の結果の要約（安全性集団）

		KMW-1 製剤 (N = 36)
治療前	n	36 (100.0)
n, (%)	陰性	31 (86.1)
	陽性	1 (2.8)
	記録なし	4 (11.1)
治療後	n	36 (100.0)
n, (%)	陰性	32 (88.9)
	陽性	3 (8.3)
	記録なし	1 (2.8)

Source: 5.3.3.2-1 Panel 12.7-3 より改変

Table 2-23　創傷培養の結果の要約（安全性集団）

		KMW-1 製剤 (N = 97)
治療前	n	97 (100.0)
n, (%)	陰性	35 (35.7)
	陽性	44 (45.4)
	-	15 (15.5)
	情報なし	3 (3.1)
治療後	n	92 (100.0)
n, (%)	陰性	43 (46.7)
	陽性	30 (32.6)
	-	16 (17.4)
	情報なし	3 (3.3)

Source: 5.3.3.2-1 Panel 12.7-4 より改変

D)　輸血

治験期間中に輸血を受けた被験者は、7 名であった。

E)　再入院

治験期間中に再入院した被験者は 4 名で、いずれも計画された再入院であった。内訳は、移植手術、リハビリテーション及び治験実施施設からの転院であった。

3. 結論

本治験では、4～30%TBSA の II 度熱傷及び III 度熱傷を有する患者 36 名に対して、KMW-1 製剤を 1 回又は 2 回投与したときの安全性及び有効性を探索的に評価し、KMW-1 の吸収を探索した。

薬物動態について、T_{max} の中央値は 2.00～4.00 時間であった。なお、本試験では 2 つの解析施設間で曝露量に差があったため、解析施設ごとに集計し、併合解析を実施した。1 回投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 12 時間（範囲：3.2～25 時間）（n = 19）、2 回投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 12 時間（範囲：9.0～15 時間）であり（n = 3）、1 回投与時及び 2 回投与時のデータを総合して解析した結果、全体的な $t_{1/2}$ の平均値±標準偏差は 12 ± 4.4 時間であった（n = 22）。また、1 回投与時と 2 回投与時の C_{max}、AUC_{0-4}、C_{max} / Dose 及び AUC_{0-4} / Dose を比較すると、2 回投与時の曝露量は 1 回投与時の 2 倍以下であり同程度と考えられ、2 回目投与による蓄積性は大きな懸念がないことが示唆された。

有効性について、壊死組織の除去を達成した被験者の割合は 88.6%（31/35 名）で、被験者ごとの壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値は、受傷から 2.16 日であった。外科的に切除又は皮膚剥離した創傷数の割合は、32.0%（31/97 ヵ所）で、自家移植した創傷数の割合は、21.5%（17/79 ヵ所）であった。これらの結果から、KMW-1 製剤は早期に効果的な壊死組織の除去及び組織温存の利点を有することが示唆された。

安全性について、有害事象は 38.9%（14/36 名）に発現し、重症度が重度の有害事象及び副作用はなく、発現頻度が最も高かった有害事象は発熱 16.7%（6/36 名）であった。重篤な有害事象は敗血症（軽度 1 名、中等度 1 名）が 2 名に発現した。対象創が閉鎖するまでの期間は、これまでに実施した試験の KMW-1 製剤群及び標準治療群と同様の結果であった。臨床検査では、治験薬の投与により総蛋白及びアルブミンが減少する傾向であったが、熱傷時や感染症時の介入手技を行った時の傾向と一致しており、他の臨床検査項目では、特定の傾向はなかった。バイタルサインでは、特記すべき傾向はなかった。また、疼痛評価では、経時的に治療後 5 日から疼痛スコアが低下する傾向であった。

3. 海外第 II 相用量設定試験（MW2001-10-03）

資料番号 5.3.4.2-1

1. 試験方法

試験方法の概要を Table 3-1 に示した。

Table 3-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	熱傷患者を対象とした酵素的壊死組織除去：用量設定試験
開発のフェーズ	第 II 相
治験の目的	深達性 II 度熱傷又は III 度熱傷を有する入院患者を対象として、3 用量の KMW-1 製剤を投与したときの有効性及び安全性を比較する
デザイン	非盲検（評価者盲検）、ランダム化、多施設共同
対象	1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 18 歳以上 70 歳以下の男女 (2) 火災／火炎、熱性液体（熱湯）又は接触が原因の熱傷 (3) 深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷 (4) 1%TBSA 以上 15%TBSA 以下の熱傷 (5) 1%TBSA 以上の熱傷創は KMW-1 製剤により治療する (6) 受傷から 48 時間以内の治験登録 (7) 書面による同意文書への署名 2. 除外基準 スクリーニング時に、以下のいずれかの基準に該当する患者は除外する。 (1) 他の皮膚外傷（例：鈍傷、皮膚剥離又は擦過傷）（熱傷及び他の皮膚外傷の両方がある患者） (2) 治療部位と同一の部位に熱傷の既往 (3) 顔面熱傷 (4) 妊婦（妊娠検査が陽性） (5) コントロール不良の糖尿病（HbA1c > 9%） (6) 受傷前 4 週間以内の、心筋梗塞の病歴並びに患者の福祉を損なう可能性のある急性の損傷又は疾患の併存 (7) 血液学的疾患（重度の凝固障害）、心血管系障害、肝障害又は腫瘍性疾患の合併 (8) 他の直ちに生命を脅かす状態（例：重度の気道損傷、免疫不全状態又は既存の肺疾患） (9) アレルギー又はアトピー性疾患の既往、パイナップル又パパインに対する過敏症 (10) 高度に汚染された熱傷
被験者数	目標被験者数：30 名 登録被験者数：20 名（1 g 群：6 名、2 g 群：7 名、4 g 群：7 名） 安全性解析集団：20 名（1 g 群：6 名、2 g 群：7 名、4 g 群：7 名） CC 集団：18 名：（1 g 群：5 名、2 g 群：6 名、4 g 群：7 名）
治験薬	KMW-1 製剤 1 g：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.05 g 含有する KMW-1 製剤 2 g：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する KMW-1 製剤 4 g：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.17 g 含有する
投与量・投与方法	KMW-1 凍結乾燥品 2 g 又は 5 g と無菌の混合用ゲル 20 g、40 g、50 g 又は 100 g を混和し、以下の KMW-1 製剤を調製する ・KMW-1 製剤 1 g は KMW-1 凍結乾燥品と混合用ゲルの割合が 1：20 ・KMW-1 製剤 2 g は KMW-1 凍結乾燥品と混合用ゲルの割合が 1：10 ・KMW-1 製剤 4 g は KMW-1 凍結乾燥品と混合用ゲルの割合が 1：5

Table 3-1　試験方法の概要（続き）

投与量・投与方法	KMW-1 製剤は使用前 15 分以内に調製し、皮膚 100 cm^2 当たり混合用ゲル 20 g と混和した KMW-1 製剤 1 g、2 g 又は 4 g を熱傷創に 1.0～1.5 mm の厚さで塗布した後、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。壊死組織を除去した面積の割合が 65%以下の場合、KMW-1 製剤を 2 回塗布することができる。KMW-1 製剤は、受傷後 72 時間以内に塗布する。
投与期間	1 回 4 時間、最大 2 回（1 熱傷創当たり）
観察・検査項目	治験スケジュール Table 3-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 有効性評価項目 (1) 主要評価項目 1) 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 (2) 副次評価項目 1) 壊死組織を除去した面積の割合 2) 壊死組織除去の実施回数 2. 安全性評価項目 (1) 全般評価 1) バイタルサイン 2) 臨床検査値 3) 輸血回数及び輸血量（必要であった場合） 4) 全身性の有害事象 (2) 局所評価 1) 創感染 2) 局所性の有害事象
統計解析	治験薬を投与した被験者について記述統計量を算出する。連続変数には平均値、標準偏差、中央値及び範囲を含め、カテゴリー変数には数量及び割合を含める。事象発現までの時間の変数は、Kaplan-Meier 生存曲線を用いて示す。統計学的な検出力に基づいた被験者数を算出しておらず、各治療群の被験者数が少ないため、p 値は示さない。
医学専門家	[redacted]
治験実施国（施設数）	イスラエル（2）
治験責任医師	[redacted]
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（開始日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（終了日）

Table 3-2　治験スケジュール

項目	スクリーニング／ベースライン	壊死組織除去前	壊死組織除去	フォローアップ（治療後）									
				6 時間	24 時間	48 時間	退院 [9]	1 週 [10]	2 週	3 週	1 ヵ月 [11]	2 ヵ月	3 ヵ月
病歴	x												
熱傷の病因	x												
身体的検査	x						x						
熱傷創に関する記述	x												
血液生化学検査 [1]	x				x	x	x						
血液学検査 [2]	x				x	x	x						
HbA1c	x												
尿検査 [3]	x												
創傷培養			x[5]	x[8]	x	x							
血液培養	x				x	x							
12 誘導心電図	x												
バイタルサイン [4]	x		x	1 日 2 回を 1 週間			x						
創傷の写真		x[6]	x[6]	x[8]			x	x	x	x	x	x	x
熱傷の洗浄及び特性評価		x	x	x[8]									
KMW-1 製剤の投与			x										
KMW-1 製剤投与後の有効性評価			x	x[8]									
疼痛評価		x[7]	x[7]	1 日 2 回を 1 週間			x						
有害事象	治験期間を通して												
併用薬	治験期間を通して												
95%を超える上皮化	治験期間を通して、発生したとき												
手術及び移植	必要に応じて実施する												
輸血	必要に応じて実施する												

1：血液生化学検査は尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、尿酸、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロライド、アルカリホスファターゼ、SGOT（ASAT）、SGPT（ALAT）及び LDH を測定する。血液ガスは必要に応じて、スクリーニング、24 時間及び 48 時間に pH、pO_2 及び pCO_2 を測定する
2：血液学検査はヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、MCV、MCH、MCHC、血小板、PT、PTT 及び白血球数（24 時間及び 48 時間での白血球百分率と共に）を測定する
3：尿検査は pH、アセトン、比重、蛋白、ウロビリノーゲン、グルコース、ビリルビン及び顕微鏡検査を実施する
4：バイタルサインはスクリーニング時に血圧、脈拍数、体温及び呼吸数を測定する。KMW-1 製剤の投与直前、投与後 1 時間及び除去後 1 時間に血圧、脈拍数及び体温を測定し、除去後 1 時間では呼吸数も測定する。毎日のフォローアップ時に血圧、脈拍数及び体温（退院時は呼吸数も）を測定する
5：創傷培養は KMW-1 製剤の投与直前に実施する
6：写真は創洗浄の前、KMW-1 製剤の投与直前及び KMW-1 製剤の投与後に撮影する
7：疼痛評価は、「1（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）」までの数値目盛りを用いて、KMW-1 製剤の投与前の浸漬処置中、KMW-1 製剤の投与後 1 時間、毎日のフォローアップ時の被覆材交換後 1 時間及び夕方に実施する
8：生理食塩水での浸漬終了時（壊死組織除去後 1～6 時間）に実施する
9：退院時
10：創閉鎖まで週 1 回来院する
11：創閉鎖後は月 1 回、3 回来院する

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-3 に示した。同意文書に署名した被験者 20 名をスクリーニングし、すべての被験者を登録した。登録したすべての被験者は、[redacted] の入院患者で、各治療にランダムに割り当てられた（1 g 群：6 名、2 g 群：7 名、4 g 群：7 名）。治験を完了した被験者は 9/20 名（1 g 群：3 名、2 g 群 2 名、4 g 群：4 名）で、11/20 名（1 g 群：3 名、2 g 群：5 名、4 g 群：3 名）が月 1 回の来院を完了せず治験を中止し、このうち 2 名（1 g 群：1 名、2 g 群：1 名）は、週 1 回の来院を完了せず治験を中止した。中止した被験者に対して、フォローアップの来院に復帰するために連絡を試みたが、急性疾患であることや被験者集団の性質、被験者の創傷が小さく既に創閉鎖していることから、治験実施計画書に従ったフォローアップの来院を遵守することはなかった。

Table 3-3 被験者の内訳

	KMW-1 製剤 1 g 群	KMW-1 製剤 2 g 群	KMW-1 製剤 4 g 群
	n, (%)	n, (%)	n, (%)
登録した被験者数	6 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)
完了した被験者数	3 (50.0)	2 (28.6)	4 (57.1)
中止した被験者数	3 (50.0)	5 (71.4)	3 (42.9)

Source: 5.3.4.2-1 Table 2 より改変

2) 被験者の取扱い

主要評価項目である創閉鎖までの期間は、創閉鎖のデータが欠測であった 2 名（1 g 群：1 名、2 g 群：1 名）を除いた 18 名を CC 集団として解析した。その他の有効性評価項目及び安全性は、20 名すべてを対象として解析した。

3) 治療の遵守／曝露

KMW-1 製剤を投与した被験者は 20 名で、投与の記録がある 16 名の投与量は KMW-1 として 2～40 g であり、すべての被験者の投与回数は 1 回であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析集団での、人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3-4、熱傷創ごとの熱傷の特性を Table 3-5 に示した。人口統計学的データは治療群間で類似していた。スクリーニング時の熱傷創は、1 g 群 17 ヵ所、2 g 群 28 ヵ所及び 4 g 群 23 ヵ所であった。このうち、KMW-1 製剤を投与した熱傷創は、1 g 群 14 ヵ所、2 g 群 18 ヵ所及び 4 g 群 17 ヵ所であった。熱傷創は 1 g 群及び 2 g 群がすべて深達性Ⅱ度熱傷で、4 g 群は 15 ヵ所が深達性Ⅱ度熱傷、2 ヵ所が深達性Ⅱ度熱傷と III 度熱傷の混在であった。また、熱傷面積は治療群間で同程度であった。

Table 3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析集団）

		KMW-1 製剤 1 g	KMW-1 製剤 2 g	KMW-1 製剤 4 g
		N = 6	N = 7	N = 7
受傷時の年齢（歳）	n	6	7	7
	平均値±標準偏差	27.5 ± 4.9	35.4 ± 16.3	33.1 ± 16.4
	中央値	27.0	33.0	27.0
	最小値、最大値	20, 35	20, 68	19, 65
性別	n	6	7	7
n, (%)	男性	4 (66.7)	4 (57.1)	4 (57.1)
	女性	2 (33.3)	3 (42.9)	3 (42.9)
人種	n	6	7	7
n, (%)	白人	4 (66.7)	6 (85.7)	3 (42.9)
	中東人	2 (33.3)	1 (14.3)	4 (57.1)
	黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重 (kg)	n	6	7	6
	平均値±標準偏差	79.3 ± 19.3	73.8 ± 22.5	70.3 ± 14.1
	中央値	78.8	70.0	66.5
	最小値、最大値	56, 102	48, 106	56, 90

Source: 5.3.4.2-1 Table 3 より改変

Table 3-5　熱傷創ごとの熱傷の特性（安全性解析集団）

		KMW-1 製剤 1 g	KMW-1 製剤 2 g	KMW-1 製剤 4 g
		N = 14（ヵ所）	N = 18（ヵ所）	N = 17（ヵ所）
熱傷面積 (%TBSA)	n	14	18	17
	平均値±標準偏差	2.5 ± 1.0	2.3 ± 1.6	2.1 ± 2.3
	中央値	2.5	2.0	1.0
	最小値、最大値	1, 5	1, 6	1, 8
熱傷深度	n	14	18	17
n, (%)	深達性 II 度	14 (100.0)	18 (100.0)	15 (88.2)
	III 度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	深達性 II 度／III 度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)

Source: 5.3.4.2-1 Table 4 より改変

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目：創閉鎖までの期間

被験者ごとの創閉鎖までの期間を Table 3-6、熱傷創ごとの創閉鎖までの期間を Table 3-7 に示した。本治験では、創閉鎖を「熱傷創が自然治癒又は植皮生着により 95%を超える上皮化」と定義した。創閉鎖を達成した被験者は、18/20 名（1 g 群 5 名、2 g 群 6 名及び 4 g 群 7 名）で、週 1 回のフォローアップの来院期間中に創閉鎖が確認された。未達成の 2 名（1 g 群 1 名及び 2 g 群 1 名）は、週 1 回のフォローアップ時に来院しなかったが、1 g 群の 1 名は 3 ヵ月のフォローアップ時に来院し、創閉鎖が確認された。2 g 群の 1 名は来院しなかったため、創閉鎖の有無は確認できなかった。

被験者ごとの創閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、1 g 群、2 g 群及び 4 g 群の順に、それぞれ 21.2 ± 2.4 日、13.0 ± 6.7 日及び 19.0 ± 8.5 日であった。なお、各被験者の全熱傷創のうち、創閉鎖が最も遅かった時点をその被験者の創閉鎖までの期間とした。熱傷創ごとの創閉鎖までの期間も同様の結果であった。

Table 3-6 被験者ごとの創閉鎖までの期間

		KMW-1 製剤 1 g	KMW-1 製剤 2 g	KMW-1 製剤 4 g
		N = 6	N = 7	N = 7
創閉鎖を達成した被験者 n, (%)	n	6	7	7
	達成	5 (83.3)	6 (85.7)	7 (100.0)
	未達成	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)
創閉鎖までの期間（日）	n	5	6	7
	平均値±標準偏差	21.2 ± 2.4	13.0 ± 6.7	19.0 ± 8.5
	中央値	20.0	11.5	16.0
	最小値、最大値	19, 25	7, 25	10, 32

Source: 5.3.4.2-1 Table 5 より改変

Table 3-7 熱傷創ごとの創閉鎖までの期間

		KMW-1 製剤 1 g	KMW-1 製剤 2 g	KMW-1 製剤 4 g
		N = 6（14 ヵ所）	N = 7（18 ヵ所）	N = 7（17 ヵ所）
創閉鎖を達成した熱傷創 n, (%)	n	14	18	17
	達成	13 (92.9)	15 (83.3)	17 (100.0)
	未達成	1 (7.1)	3 (16.7)	0 (0.0)
創閉鎖までの期間（日）	n	13	15	17
	平均値±標準偏差	21.6 ± 2.4	12.6 ± 5.1	19.1 ± 8.1
	中央値	20.0	14.0	16.0
	最小値、最大値	19, 25	7, 25	8, 32

Source: 5.3.4.2-1 Table 6 より改変

2) 副次評価項目

A) 壊死組織を除去した面積の割合

壊死組織を除去した面積の割合を Table 3-8 に示した。KMW-1 製剤を投与した創傷の面積の平均値は、1 g 群、2 g 群及び 4 g 群の順に、それぞれ 2.5、2.3 及び 2.0%TBSA であり、治療群間で同程度であった。壊死組織を除去した面積の割合の平均値は、1 g 群、2 g 群及び 4 g 群の順に、それぞれ 98.9%、100.0%及び 99.1%であった。KMW-1 製剤を再投与する必要がある被験者はいなかった。

Table 3-8　壊死組織を除去した面積の割合

		KMW-1 製剤 1 g	KMW-1 製剤 2 g	KMW-1 製剤 4 g
		N = 6（14 ヵ所）	N = 7（18 ヵ所）	N = 7（17 ヵ所）
KMW-1 製剤を投与した創傷の面積 (%TBSA)	n	14	18	17
	平均値±標準偏差	2.5 ± 1.0	2.3 ± 1.6	2.0 ± 1.9
	中央値	2.5	2.0	1.0
	最小値、最大値	1, 5	1, 6	1, 8
壊死組織を除去した面積の割合 (%)	n	14	18	17
	平均値±標準偏差	98.9 ± 2.1	100 ± 0.0	99.1 ± 2.6
	中央値	100.0	100	100
	最小値、最大値	95, 100	100, 100	90, 100

Source: 5.3.4.2-1 Table 7 より改変

B)　壊死組織除去の実施回数

KMW-1 製剤投与による壊死組織の除去後に、外科的に壊死組織を除去した被験者は 0 名であった。なお、植皮術を実施したのは 1 g 群の 1 名であった。

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象の要約を Table 3-9、有害事象の一覧を Table 3-10、副作用の一覧を Table 3-11 に示した。本治験では、治験薬との関連性は"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。

有害事象の発現割合は、1 g 群で 3/6 名（50.0%）、2 g 群で 4/7 名（57.1%）4 g 群で 3/7 名（42.9%）であった。発現割合の高かった有害事象は、発熱 5 名（1 g 群 1 名、2 g 群 1 名、4 g 群 3 名）及び疼痛 2 名（1 g 群 1 名、2 g 群 1 名）であった。重症度は、重度が 2 g 群 1 名（疼痛）、中等度が 1 g 群 1 名（発熱）で、他の有害事象はすべて軽度であった。

Table 3-9 有害事象の要約

	KMW-1 製剤 1 g N = 6	KMW-1 製剤 2 g N = 7	KMW-1 製剤 4 g N = 7
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (42.9)
重症度[#1]			
軽度又は中等度	3 (50.0)	3 (42.9)	3 (42.9)
重度	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	2 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

#1：同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、重症度及び重篤性の重い評価で 1 名として集計した
Source: 5.3.4.2-1 Table 8 より改変

Table 3-10 有害事象の一覧

SOC	PT	KMW-1 製剤 1 g N = 6	KMW-1 製剤 2 g N = 7	KMW-1 製剤 4 g N = 7
		n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	下痢	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)
	発熱	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (42.9)
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	高血糖	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	0 (0.0)	1 (14.3)	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
Source: 5.3.4.2-1 Table 10 より改変

Table 3-11 副作用の一覧

SOC	PT	KMW-1 製剤 1 g N = 6	KMW-1 製剤 2 g N = 7	KMW-1 製剤 4 g N = 7
		n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)
	発熱	1 (16.7)	0 (0.0)	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
Source: 5.3.4.2-1 Appendix 16.2.7 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はなかった。

3)　臨床検査

個々の臨床的に重要な異常は、治験期間を通して治療群間に違いはなかった。血液生化学検査で最も多く報告された臨床的に重要な異常は、総蛋白の減少が 8 名（1 g 群 1 名、2 g 群 4 名、4 g 群 3 名）で、このうち 5 名（1 g 群 1 名、2 g 群 2 名、4 g 群 2 名）は、臨床的に重要なアルブミンの減少を示した。また、高血糖による臨床的に重要なグルコースの増加が 2 名（2 g 群 1 名、4 g 群 1 名）であった。血液学検査で最も多く報告された臨床的に重要な異常は、白血球数の増加が 6 名（1 g 群 1 名、2 g 群 2 名、4 g 群 3 名）で、このうち 4 名（1 g 群 1 名、2 g 群 1 名、4 g 群 2 名）は、臨床的に重要な好中球の割合の増加を示した。すべての臨床的に重要な異常は、熱傷患者では一般的にみられるものであり、想定していた範囲内であった。

4)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

A)　バイタルサイン

1 g 群は、2 g 群及び 4 g 群と比べて、投与後 1 時間に脈拍数がわずかに増加した。ほとんどの被験者のバイタルサインの測定値は基準値内であり、ごく少数の被験者に血圧、脈拍数及び体温の上昇が認められた。

B)　疼痛評価

疼痛は、1（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて、評価した。疼痛スコアの平均値は、1 g 群、2 g 群及び 4 g 群の順に、それぞれ投与前（浸漬中）は 3.7、3.1 及び 2.6 で、投与後 1 時間では 5.0、4.7 及び 4.1 であった。疼痛スコアは投与前（浸漬中）から投与後 1 時間まで、わずかに増加した。

C)　血液培養及び創傷培養

血液培養が陽性であった被験者は 4 g 群 1 名で、壊死組織の除去後 24 時間にプロピオニバクテリウムアクネス及び 48 時間にコアグラーゼ陰性ブドウ球菌及びプロピオニバクテリウムアクネスが検出された。また、熱傷患者で想定されたとおり、被験者の大半は創傷培養が陽性であった。最も共通して検出された細菌は、グラム陰性桿菌属、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、エンテロバクター、アシネトバクター、黄色ブドウ球菌及びクレブシエラであった。

3. 結論

本治験では、1～15%TBSA の深達性 II 度熱傷又は III 度熱傷を有する 18 歳以上 70 歳以下の入院患者を対象として、KMW-1 製剤 3 用量（1 g、2 g 及び 4 g）の有効性及び安全性を比較することを目的として実施した。

有効性について、主要評価項目である創閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、1 g 群、2 g 群及び 4 g 群の順に、それぞれ 21.2 ± 2.4 日、13.0 ± 6.7 日及び 19.0 ± 8.5 日であった。なお、被験者数が少ないため、創閉鎖までの期間の差についての解釈は困難であったが、2 g 群で最も短かった。壊死組織を除去した面積の割合は、いずれの治療群でも同程度で、98.9%～100%であった。また、治験期間中に、再度の壊死組織除去又は外科的に壊死組織の除去を必要とした患者はおらず、植皮術を実施したのは 1 g 群の 1 名であった。本治験では、KMW-1 製剤の 3 用量の有効性は同様の結果であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、1 g 群で 3/6 名（50.0%）、2 g 群で 4/7 名（57.1%）4 g 群で 3/7 名（42.9%）であり、治療群間で同程度であった。重篤な有害事象はなく、重度の有害事象は、疼痛が 1 名（2 g 群）であった。臨床検査値では、個々の臨床的に重要な異常は、治験期間を通して治療群間に違いはなく、治験期間中に認められた臨床的に重要な異常は、熱傷患者に予測されるものであった。バイタルサインの測定値は、全体的に基準値内で、ごく少数の被験者に血圧、脈拍数又は体温の上昇が認められた。また、血液培養及び創傷培養の結果は熱傷患者でよく認められるものと同様であった。

4. 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02）

資料番号 5.3.5.1-1、5.3.5.1-6、5.3.5.1-7

1. 試験方法

試験方法の概要を Table 4-1 に示した。

Table 4-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	熱傷患者を対象として、KMW-1 製剤の有効性及び安全性を混合用ゲル及び標準治療と比較する多施設国際共同ランダム化評価者盲検試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	1. KMW-1 製剤による酵素的壊死組織除去の有効性（壊死組織の完全除去の達成）を混合用ゲルと比較し、評価する 2. KMW-1 製剤による酵素的壊死組織除去の有効性（早期の壊死組織の完全除去の達成、外科的切除負担の減少及び関連する出血の減少）を標準治療と比較し、評価する 3. KMW-1 製剤の安全性（KMW-1 製剤による治療が、熱傷創の閉鎖並びに長期的な整容性及び機能性の面で許容できない程度の悪影響を及ぼさないこと）を標準治療と比較し、評価する
デザイン	多施設共同、国際共同、ランダム化、評価者盲検
対象	1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 ［患者］ (1) 18 歳以上の男女 (2) 火災／火炎、熱性液体（熱湯）又は接触が原因の熱傷 (3) 深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷の総熱傷面積が 3%TBSA 以上 (4) 浅達性 II 度、深達性 II 度及び／又は III 度熱傷の総熱傷面積が 30%TBSA 以下 (5) 受傷してから 84 時間以内に同意取得が可能な患者 (6) 書面による文書同意が可能な患者 ［熱傷創］ (1) 深達性 II 度及び／又は III 度熱傷が 0.5%TBSA 以上である連続した熱傷創を 1 ヵ所以上有する。ただし、これらの熱傷創面積には顔面、生殖器又は会陰部は含めない。なお、この基準に該当するすべての熱傷創を対象創と定義し、ランダム化された群ごとに治療する すべての対象創候補は以下の基準を満たす。 (2) 深達性 II 度及び III 度熱傷と区別できない浅達性 II 度熱傷の面積が対象創（%TBSA）の 50%未満である (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 2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも該当する患者は、本治験の対象から除外する。 (1) 治験手順及び追跡調査期を遵守できない患者 (2) 改変 Baux 指数［熱傷を受けた%TBSA、被験者の年齢及び気道損傷の有無に基づいて計算：年齢 ＋%TBSA＋17 ×（気道損傷あり”1”, 気道損傷なし”0”)］ ≥ 80 (3) 炭化した III 度熱傷の手指を有し、血液循環が欠如している可能性のある患者 (4) 酵素的壊死組織除去（KMW-1 製剤）による治療ができない擦過傷のある熱傷創を有する患者 (5) 電撃傷又は化学熱傷を有する患者 (6) 治験実施計画書で規定する Extremities at Risk（EAR）として定義された全周性（肢周囲の 80%を超える）の深達性 II 度及び／又は III 度熱傷を有する患者

Table 4-1　試験方法の概要（続き）

対象	(7) 組入れ前に以下の被覆材を使用 1) 硝酸セリウムスルファジアジン銀 2) 硝酸銀（$AgNO_3$） (8) ヨウ素が多量に浸み込んだ壊死組織又はスルファジアジン銀による偽性壊死組織（例：12 時間を超えるスルファジアジン銀治療によって生じた偽性壊死組織）で覆われている創傷が組入れ前にある患者 (9) 組入れ前に減張切開を実施した患者 (10) 治験実施計画書で規定する感染と診断された患者 (11) 気道熱傷と診断された患者 (12) 妊婦（妊娠検査が陽性）又は授乳婦 (13) 糖尿病を合併し、コントロール不良の糖尿病（HbA1c > 11%）の患者 (14) 熱傷面積が 15%TBSA 以下では、BMI > 39.0 kg/m^2 の患者又は熱傷面積が 15%TBSA 超では、BMI > 34.0 kg/m^2 の患者 (15) ASA 分類が 2 を超える患者 (16) 心肺疾患（受傷前 6 ヵ月以内の心筋梗塞、重度の肺高血圧症、重度の COPD 又は既存の酸素依存性肺疾患、受傷前 1 ヵ月以内の重度の気管支肺炎、ステロイド依存性の喘息又はコントロール不良の喘息） (17) 血液循環を妨げる疾患（重度の末梢血管疾患、重度の浮腫又はリンパ浮腫、所属リンパ節郭清又は臨床上重大な静脈瘤） (18) 安全に治験に参加することを妨げる又は急性の熱傷外傷に影響するようなリスク（例：重度の免疫不全、生命を脅かすような外傷、重度の血液凝固異常、重度の心血管系疾患、臨床上重大な肺障害、アルコール乱用後の機能減弱を含む臨床上重大な肝障害、腫瘍性疾患又は爆傷）を有する患者 (19) 全身ステロイドの長期服用 (20) パイナップル、パパイヤ、ブロメライン又はパパインに対する過敏症及び／又はアレルギーの既往がある患者 (21) スクリーニング前 12 ヵ月以内に自殺企図がある (22) 法的同意を取得することができない精神的に判断能力がない成人 (23) スクリーニング前 4 週以内に他の治験薬の試験に登録している患者 (24) スクリーニング前 12 ヵ月以内に、重度のアルコール障害又は薬物使用障害を有する患者 (25) 囚人又は収監者 (26) 治験実施医療機関又は治験責任（分担）医師に依存する可能性のある患者
被験者数	1. 目標被験者数：175 名 （KMW-1 製剤群：75 名、標準治療群：75 名、混合用ゲル群：25 名） 2. ランダム化した被験者数：175 名 （KMW-1 製剤群：75 名、標準治療群：75 名、混合用ゲル群：25 名） 3. FAS：175 名 （KMW-1 製剤群：75 名、標準治療群：75 名、混合用ゲル群：25 名） 4. 安全性解析集団：169 名 （KMW-1 製剤群：77 名、標準治療群：68 名、混合用ゲル群：24 名） なお、標準治療群に割り当てられた 2 名の患者は、実際には KMW-1 製剤で治療したため KMW-1 製剤群に含めた 5. PPS：163 名 （KMW-1 製剤群：74 名、標準治療群：67 名、混合用ゲル群：22 名）
治験薬	KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する 混合用ゲル：KMW-1 凍結乾燥品を混合するためのゲルで、KMW-1 を含まない
投与量・投与方法	1. KMW-1 製剤 無菌の KMW-1 凍結乾燥品 2 g 又は 5 g を、それぞれ 20 g 又は 50 g の無菌の混合用ゲル（1：10 の割合）と混和し、KMW-1 製剤を調製する。KMW-1 製剤は使用前 15 分以内に調製し、1%TBSA（成人の手掌面積に相当）当た

Table 4-1　試験方法の概要（続き）

投与量・投与方法	り KMW-1 凍結乾燥品 2 g の用量で熱傷創に塗布し、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。1 回の処置で 15%TBSA を超える領域には塗布せず、15%TBSA を超える場合は処置を 2 回に分ける。1 回目の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、KMW-1 製剤を再度塗布することができる（最大で 2 回） 2. 混合用ゲル 無菌の混合用ゲルを 1%TBSA 当たり 20 g の用量で熱傷創に塗布し、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に混合用ゲルを除去する。1 回の処置で 15%TBSA を超える領域には塗布せず、15%TBSA を超える場合は処置を 2 回に分ける。1 回目の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（最大で 2 回） 3. 標準治療 外科的及び／又は非外科的除去で、壊死組織を除去する。 外科的切除：tangential、minor、avulsion、Versaget、dermabrasion excisions 非外科的除去：コラゲナーゼ軟膏（例：Santyl）、抗菌剤液（例：Dakin’s Solution、Sulfa-Nystatin Solution）、軟膏／クリーム（例：Bacitracin、Polysporin、Silvadene）、銀含有被覆材（例：Mepilex Ag、Aquacel Ag、Acticoat）
投与期間	1 回 4 時間、最大 2 回（1 対象創当たり）
併用療法・併用薬	以下の前治療を実施した被験者は、組入れ不可とした。 (1) 組入れ前に硝酸セリウムスルファジアジン銀又は硝酸銀（$AgNO_3$）による被覆材の使用 (2) 組入れ前にヨウ素が多量に浸み込んだ壊死組織又はスルファジアジン銀による偽性壊死組織で創傷が覆われている
観察・検査項目	治験スケジュール Table 4-2 及び Table 4-3 参照
評価項目及び評価基準	1. 有効性評価項目 (1) 主要評価項目 1) 壊死組織が完全除去された被験者の割合（混合用ゲル群との比較） (2) 副次評価項目 1) 外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（標準治療群との比較） 2) 壊死組織が完全除去されるまでの期間（標準治療群との比較） 3) 出血量（標準治療群との比較） 2. 安全性評価項目 (1) ランダム化から完全閉鎖までの期間 (2) 創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の MVSS による整容性及び機能性の評価 (3) 下肢機能尺度（Lower Extremity Functional Scale）、QuickDASH 及び関節可動域測定による長期の四肢機能性評価 (4) EQ-5D 及び BSHS-B による長期の QOL 評価 (5) 補足的な安全性評価項目 1) 全身性の有害事象（発熱及び高体温、全身性の感染症を含む） 2) 対象創に関連する局所の有害事象（植皮片脱落、創関連感染等） 3) 対象創に関連しない局所の有害事象 4) バイタルサイン 5) 疼痛評価（VAS 及び有害事象） 6) 臨床検査 7) 入院期間中の輸血量 8) KMW-1 製剤の免疫原性評価 9) 間質液圧／コンパートメント圧症候群の発現割合 10) QT 延長を含む心電図評価 11) 鎮静レベル 12) 抗生物質の使用

Table 4-1　試験方法の概要（続き）

評価項目及び評価基準	13) 再入院の割合 14) INR/PTT 15) 血中グルコース値 3. 探索的評価項目 (1) 外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積 (2) POSAS による長期の整容性及び機能性評価 (3) 四肢の全周性熱傷の減張切開の実施 (4) 四肢の全周性熱傷の間質液圧／コンパートメント圧の減少 (5) 外科的に採皮した採皮部の創傷数 (6) 外科的に採皮した採皮部面積の割合 (7) 壊死組織除去実施中のヘマトクリット及びヘモグロビンの変化による出血量 (8) MVSS 及び POSAS を用いた採皮部の整容性評価 (9) KMW-1 製剤の PK 評価 (10) 自家移植関連項目 1) 早期及び晩期に自家移植を実施した熱傷創の有効性及び安全性評価 2) 自家移植を実施した対象創数 3) 反復／追加の自家移植の実施 4) 反復の自家移植を実施した面積 (11) 入院期間
統計解析の時期	特に指定しない限り有意水準は 0.05 とし、すべての統計検定は両側対立仮説に対して実施した。各有効性評価項目の全体的な有意水準を保つため、主要評価項目及びすべての副次評価項目について階層的な検定手順を実施した。主要評価項目及び副次評価項目では、各評価項目について主解析に加え、補助的解析及び感度解析を実施した。 本治験は、3 段階の時点で解析した。1 段階目は完全閉鎖後 3 ヵ月の評価時点（急性期）で、主要評価項目、副次評価項目及び短期の安全性評価項目を解析した。2 段階目は完全閉鎖後 12 ヵ月の評価時点で、長期の安全性評価項目（整容性及び機能性並びに QOL 評価等）を解析した。3 段階目は完全閉鎖後 24 ヵ月の評価時点で、2 段階目と同じ解析を実施した。
医学専門家	[redacted]
治験実施国（施設数）	アメリカ（18）、ベルギー（1）、チェコ共和国（1）、ドイツ（2）、ルーマニア（3）、イスラエル（1）、イタリア（2）、ジョージア（1）、計 29 施設
治験責任医師	[redacted].等、計 29 名
治験実施期間	2015 年 5 月 27 日（最初の被験者の組入れ日） ～2018 年 6 月 7 日（急性期の最終被験者の完了日） ～2019 年 9 月 3 日（12 ヵ月の追跡調査期の最終被験者の完了日） ～2020 年 8 月 20 日（24 ヵ月の追跡調査期の最終被験者の完了日）

Table 4-2　治験スケジュール：全治療群

	スクリーニング	ベースライン 最初の治療期間[a]の 1 時間前（全治療群）	局所塗布群（KMW-1 製剤又は混合用ゲル）初回及び 2 回目の塗布	標準治療群（局所塗布群での追加的処置を含む）[b]	毎日の評価	熱傷の管理及び再入院外科的処置の評価[c]	退院又は早期中止時の来院	週 1 回の追跡調査[d]	長期の追跡調査（1、3、6、12、18 及び 24 ヵ月）[d, o]
同意取得	X								
病歴	X								
熱傷歴[e]	X								
併用薬及び有害事象	X	X	X	X	X		X	X	X
身体的検査[f]	X						X		
人口統計学的データ	X								
バイタルサイン	X		浸漬後	後	X				
疼痛評価	X	X	除去 4 時間後	前及び 4 時間後	X				
対象創の写真	X[g]	X	浸漬後	前後		前後		X	X
熱傷の臨床評価[h]	X	X	浸漬後	後		後		X	
HbA1c、白血球数、βhCG（治験実施機関）	X								
血液学/血液生化学検査、尿検査（中央測定機関）		X	除去 4 時間後	前及び 4 時間後					
血液学検査（中央測定機関）						1 時間前及び 4 時間後			
洗浄（2 時間以上の浸漬を含む）	X	#							
体液平衡[i]	X	X	X	X	X				
ランダム化	X								
創傷培養（治験実施機関）		X	浸漬後	前後					
血液培養（治験実施機関）		X	除去 4 時間後	4 時間後					
12 誘導心電図（必要に応じて実施）		治療前 60、40、20 分	期間中：初回塗布のみ、開始から 0.5、2、4 時間	期間中：初回治療のみ、開始から 0.5、2、4 時間	12、24、48 時間			1 週	
PK（KMW-1 製剤群 32 名）		X	期間中：初回塗布の開始から 0.5、2、4 時間		12、24、48、72 時間				
免疫原性評価（KMW-1 製剤群のみ）		X						4、8 週[j]	長期追跡：6、24 ヵ月
PTT 及び INR（治験実施機関）		X	期間中及び除去後（初回塗布のみ）	期間中及び除去後（初回塗布のみ）	24、48 時間				
全周性四肢の熱傷創の観察[k]	X	X	期間中及び除去後（開始から 4 時間）	1 時間前及び後					
壊死組織の除去治療			X	X					

Table 4-2　治験スケジュール：全治療群（続き）

	スクリーニング	ベースライン 最初の治療期間[a]の 1 時間前 （全治療群）	局所塗布群 （KMW-1 製剤又は混合用ゲル） 初回及び 2 回目の塗布	標準治療群 （局所塗布群での追加的処置を含む）[b]	毎日の評価	熱傷の管理及び再入院外科的処置の評価[c]	退院又は早期中止時の来院	週 1 回の追跡調査[d]	長期の追跡調査（1、3、6、12、18 及び 24 ヵ月）[d, o]
被覆				開始日及び終了日、主な被覆材の種類		主な被覆材の種類及び頻度			
創閉鎖の確認[l]								X	長期追跡：1、3 ヵ月
整容性、機能性及び QOL[m] 評価									X
瘢痕治療の実施及び瘢痕の再建[n]						#			#
輸血[n]	#	#	#	#	#	#	#	#	#
組織学的生検[n]	#	#	#	#	#	#	#	#	#

a：初回の治療期間は、壊死組織の除去に対するあらゆる処置（ランダム化した治療群の KMW-1 製剤／混合用ゲル／外科的又は非外科的処置）を含む
b：処置は外科的又は非外科的のいずれかである。連続した被覆材交換の場合、その全期間（最初の被覆から最後の被覆まで）を 1 つの非外科処置とし、各被覆材交換に対する反復の評価は実施しない。処置前評価は、外科的処置のみ実施する。処置後評価はあらゆる外科的処置で実施し、非外科的処置では最後の処置の場合のときのみ実施する
c：熱傷創の管理は、あらゆる壊死組織の完全除去後での追加切除、自家移植及び採皮部のデータを含む（該当する場合）
d：治療開始から完全閉鎖まで、7 ± 2 日ごとに週 1 回の追跡調査評価を実施する。長期の追跡調査評価は、最後の創閉鎖を確認後、1、3、6、12、18 及び 24 ヵ月に実施する
e：収集したデータは、熱傷の原因、受傷日時、受傷した場所、入院前の治療、熱傷創の全般的記述［解剖学的位置及び壊死組織の記述（例：白色、湿潤、乾燥、灰色、濃灰色等）］、%TBSA 評価及び深度を含む
f：身体的検査は、身長及び体重を含む。身長はスクリーニング時に 1 回のみ測定する
g：写真は、洗浄後に撮影する
h：臨床評価は、深度ごとの%TBSA、壊死組織を除去した割合、外科的切除した割合、自家移植した割合、熱傷創が上皮形成した割合（該当する場合、対象創及び採皮部）及び移植片の割合（自家移植 2～7 日後）を含む
i：カテーテル挿入患者に対して、毎日の体液平衡を受傷から 7 日間又は退院までのいずれか早い方まで観察する
j：8 週の来院時に実施しなかった場合、8 週に可能な限り近い適切な週 1 回の来院/最初の来院時に実施する
k：スクリーニング時に、BICS を発症しやすい危険にさらされた四肢（EAR）の熱傷を特定し、除外する。上記の規定したスケジュールで、全周性四肢熱傷での EAR の発現を観察する。各局所塗布中（KMW-1 製剤又は混合用ゲル）は、臨床評価及び SpO_2 を継続してモニタリングする。そのような評価が実用的でない場合は、壊死組織の除去の開始から 2 時間ごとに直接内圧を測定する。各壊死組織の除去処置及び追加の外科的処置の前後で、直接内圧を測定する
l：各対象創に対して、初回の創閉鎖評価の 2 週間後に創閉鎖を確認する
m：整容性は採皮部も同様に評価する
n, #：該当する場合は実施
o：COVID-19 の流行による外出制限の影響等により 24 ヵ月の追跡調査が規定の時期に実施できない場合は、24 ヵ月の追跡調査を 21～30 ヵ月の間に実施する

Table 4-3　治験スケジュール：KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群での壊死組織の除去

	治療の前処置	治療
2 時間以上の浸漬	X	
通常診療での広範囲の被覆材交換時と同様に、予防的鎮痛薬（疼痛管理）を使用：無痛治療を確実にするために、被覆材交換時又は塗布の 15 分以上前に開始	X	
水泡／ケラチンの除去 [a]	X	
パラフィン軟膏を対象創を取り囲むように塗布 [b]	X	
滅菌等張（0.9%）食塩水で熱傷創を浸潤 [c]	X	
ランダム化した治療群の治験薬の塗布について、治験実施計画書 6.4 項に記載された使用方法の遵守		X
熱傷創部を閉鎖性フィルムの被覆材で被覆		X
被覆した熱傷創部を柔らかい厚めの被覆材で緩めに覆い、包帯で固定		X
被覆材を 4 時間静置		X
処置の開始時刻及び終了時刻を記録		X
処置中に参加した人員（外科医、麻酔専門医、正看護師、准看護師及び未熟練の協力者の人数を明記）を eCRF に記録		X
使用した消耗品（被覆材、剪刀等の数）を eCRF に記録		X
2 時間の浸漬 [d]		X

a：ケラチンは壊死組織と局所薬が直接接触するのを妨げるため、水疱／ケラチンが残っている場合、熱傷創を十分に洗浄し、熱傷創部から表皮のケラチン又は水泡を除去する
b：治療する領域の数 cm 外側にワセリン軟膏を塗布する。壊死組織を覆わないようにするために、パラフィン軟膏は治療する予定の領域には接触させない
c：塗布の処置中は熱傷創を浸潤状態に保つ
d：抗菌薬（例：3%～5% サルファマイロン、0.05%～0.5% クロルヘキシジン、デーキン液又は高張 5%～10% 生理食塩水）を用いる

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

FAS での被験者の内訳の要約を Table 4-4 に示した。ランダム化した被験者は 175 名（KMW-1 製剤群 75 名、標準治療群 75 名、混合用ゲル群 25 名）であった。標準治療群に割り当てられた 2 名の被験者は、実際には KMW-1 製剤による治療を受けた。これらの被験者は、FAS では標準治療群、安全性解析集団では KMW-1 製剤群に含め、PPS からは除外した。

ランダム化した 175 名のうち、急性期を完了した被験者は 153 名［KMW-1 製剤群 67/75 名（89.33%）、標準治療群 63/75 名（84.00%）、混合用ゲル群 23/25 名（92.00%）］であった。合計 16 名の被験者が、治療開始から急性期の完了までに中止し、その内訳は KMW-1 製剤群に割り当てられた 8 名（KMW-1 製剤により治療した 10 名）、標準治療群に割り当てられた 7 名（標準治療により治療した 5 名）並びに混合用ゲル群に割り当てられた 1 名（混合用ゲルにより治療した 1 名）であった。ランダム化した 175 名のうち、12 ヵ月の追跡調査期を完了した被験者は 134 名［KMW-1 製剤群 56/75 名（74.67%）、標準治療群 58/75 名（77.33%）、混合用ゲル群 20/25 名（80.00%）］、24 ヵ月の追跡調査期を完了した被験者は 89 名［KMW-1 製剤群 43/75 名（57.33%）、標準治療群 36/75 名（48.00%）、混合用ゲル群 10/25 名（40.00%）］であった。

いずれの期間でも、最も多かった中止理由は「追跡不能」であった。KMW-1 製剤群では 2 名が死亡（1 名は急性期、1 名は 12 ヵ月の追跡調査期）した。すべての治療群で、有害事象又は治験実施計画書の逸脱により中止した被験者はいなかった。

Table 4-4 被験者の内訳の要約（FAS）

	KMW-1 製剤群 n (%)	標準治療群 n (%)	混合用ゲル群 n (%)
ランダム化した被験者	75	75	25
治療した被験者 [a]	77	68	24
急性期を完了した被験者	67 (89.33)	63 (84.00)	23 (92.00)
治療の開始から急性期の完了までに中止した被験者	8 (10.67)	7 (9.33)	1 (4.00)
中止理由			
死亡	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
追跡不能	6 (8.00)	5 (6.67)	1 (4.00)
被験者都合	1 (1.33)	2 (2.67)	0 (0.00)
12 ヵ月の追跡調査期を完了した被験者	56 (74.67)	58 (77.33)	20 (80.00)
急性期の完了から 12 ヵ月の追跡調査期の完了までに中止した被験者	11 (14.67)	5 (6.67)	3 (12.00)
中止理由			
死亡	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
追跡不能	8 (10.67)	5 (6.67)	3 (12.00)
被験者都合	2 (2.67)	0 (0.00)	0 (0.00)
24 ヵ月の追跡調査期を完了した被験者	43 (57.33)	36 (48.00)	10 (40.00)
12 ヵ月の追跡調査期の完了から 24 ヵ月の追跡調査期の完了までに中止した被験者	13 (17.33)	22 (29.33)	10 (40.00)
中止理由			
追跡不能	10 (13.33)	17 (22.67)	9 (36.00)
被験者都合	1 (1.33)	3 (4.00)	0 (0.00)
その他	2 (2.67)	2 (2.67)	1 (4.00)

ランダム化した被験者数を分母として、すべての割合を算出した
a: 標準治療群に割り当てられた 2 名の患者は、実際には KMW-1 製剤で治療した
Source: 5.3.5.1-6 Table 2 より改変

2) 被験者の取扱い

FAS は、ランダム化したすべての被験者 175 名（KMW-1 製剤群 75 名、標準治療群 75 名、混合用ゲル群 25 名）であり、ランダム化した治療群を解析対象とした。

安全性解析集団は、治療を受けたすべての被験者 169 名（KMW-1 製剤群 77 名、標準治療群 68 名、混合用ゲル群 24 名）であり、治療した治療群を解析対象とした。したがって、標準治療群に割り当てられたが、KMW-1 製剤で治療した 2 名は KMW-1 製剤群として扱った。FAS のうち、6 名（標準治療群 5 名、混合用ゲル群 1 名）は治療を受けず、安全性解析集団から除外した。

PPS は、重大な治験実施計画書の逸脱がなかった 163 名（KMW-1 製剤群 74 名、標準治療群 67 名、混合用ゲル群 22 名）であった。PPS は、各被験者が受けた治療に基づいてデータを解析し、補助的解析として利用した。

3) 治療の遵守／曝露

KMW-1 製剤を 1 回投与した被験者は 72/77 名（93.51%）、2 回投与した被験者は 5/77 名（6.49%）で、投与量の範囲は 2～54 g であった。混合用ゲルを 1 回投与した被験者は 24/24 名（100%）、2 回投与した被験者は 0 名であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

1) 人口統計学的特性

FAS での人口統計学的特性を Table 4-5 に示した。年齢、BMI、性別及び人種は、すべての治療群で同様であった。各治療群で、性別は男性が 60.00%～78.67%、年齢の中央値は 37.00～39.00 歳、BMI の平均値は 26.56～27.64 kg/m^2 であった。人種は White が 78.67%～84.00%、民族性は Hispanic or Latino が 10.67%～32.00%であった。

Table 4-5 人口統計学的特性（FAS）

		KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群
		N = 75	N = 75	N = 25
年齢（歳）	平均値±標準偏差	41.28 ± 15.03	40.91 ± 15.16	40.68 ±17.30
	中央値	39.00	38.00	37.00
	最小値、最大値	18.00, 75.00	18.00, 72.00	18.00, 70.00
BMI (kg/m^2)	平均値±標準偏差	27.64 ± 4.90	26.56 ± 4.42	27.02 ± 4.38
	中央値	27.70	26.00	26.60
	最小値、最大値	18.70, 40.60	18.70, 37.90	19.50, 34.80
民族性, n (%)	Hispanic or Latino	14 (18.67)	8 (10.67)	8 (32.00)
	Not Hispanic or Latino	61 (81.33)	67 (89.33)	17 (68.00)
性別, n (%)	女性	26 (34.67)	16 (21.33)	10 (40.00)
	男性	49 (65.33)	59 (78.67)	15 (60.00)
身長 (cm)	平均値±標準偏差	172.31 ± 9.01	174.51 ± 8.77	174.20 ± 9.73
	中央値	174.00	175.00	171.00
	最小値、最大値	152.00, 190.00	152.00, 200.00	160.00, 195.60
人種, n (%)	Asian	1 (1.33)	1 (1.33)	0 (0.00)
	Black or African American	8 (10.67)	13 (17.33)	3 (12.00)
	White	61 (81.33)	59 (78.67)	21 (84.00)
	Other	5 (6.67)	2 (2.67)	1 (4.00)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	82.53 ± 17.16	80.92 ± 15.14	81.75 ± 12.66
	中央値	82.60	79.80	81.90
	最小値、最大値	48.00, 132.20	53.10, 136.90	50.00, 107.90

Source: 5.3.5.1-1 Table 7 より改変

2) 他の基準値の特性

ベースライン時に身体的検査を実施し、正常、異常（臨床的に重要ではない、臨床的に重要）又は未実施で分類した。身体的検査の大部分は正常で、すべての治療群で同様であった。身体的検査の異常のうち、3 名が臨床的に重要な異常と判断され、残りは臨床的に重要ではない異常と判断された。

バイタルサイン及び疼痛評価はベースライン時に測定し、正常、異常（臨床的に重要ではない、臨床的に重要）又は欠測で分類した。バイタルサインが正常であった被験者の割合は、KMW-1 製剤群 93.33%、標準治療群 84.00%及び混合用ゲル群 76.00%であった。バイタルサインが異常（臨床的に重要ではない）の被験者の割合は、KMW-1 製剤群 5.33%、標準治療群 16.00%及び混合用ゲル群 24.00%であった。疼痛評価は治療群間で同様であった。

ベースライン時の白血球数は、治療群間で同様であった。また、ベースライン時の糖尿病の状態は治療群間で同様であり、糖尿病を合併している被験者の割合は、KMW-1 製剤群 5.33%、標準治療群 5.33%及び混合用ゲル群 0.00%であった。

既往歴は、安全性解析集団のすべての治療群で同様の割合であった。外科および内科処置 19.53%、傷害、中毒および処置合併症 10.06%、精神障害 6.51%、呼吸器、胸郭および縦隔障害 6.51%並びに感染症および寄生虫症 5.33%であった。これら以外のカテゴリーは 5%未満であった。

ベースラインの因子として、性別、年齢、受傷からランダム化までの期間、浅達性 II 度熱傷の面積（すべての対象創の合計面積に対する割合として、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満又は 25%以上）及び対象創数（1、2 又は 3 以上）を治療群間で評価した。なお、これらのベースラインの因子に治療群間で有意な差が認められた場合、有効性の主要及び副次評価項目の補助的解析並びに安全性評価項目の完全閉鎖までの期間、整容性及び機能性評価の解析で、該当する因子について調整解析を実施することとした。ベースラインの因子は p 値 ＜0.15 を不均衡と定義し、性別のみが不均衡であった（Table 4-6）。

Table 4-6 ベースラインの不均衡に対する検定結果（FAS）

項目	検定	p 値	不均衡
性別	カイ二乗検定	0.0968	あり
年齢	ANOVA	0.9815	なし
受傷からランダム化までの期間	ANOVA	0.5466	なし
浅達性 II 度熱傷の面積（25%未満又は 25%以上）	カイ二乗検定	0.8580	なし
対象創の数（1、2 又は 3 以上）	カイ二乗検定	0.4483	なし

Source: 5.3.5.1-1 Table 8 より改変

3) 熱傷の記述

熱傷の原因は、火災／火炎 62.29%（KMW-1 製剤群 58.67%、標準治療群 58.67%、混合用ゲル群 84.00%）、熱性液体 24.00%（KMW-1 製剤群 29.33%、標準治療群 24.00%、混合用ゲル群 8.00%）、接触 12.57%（KMW-1 製剤群 10.67%、標準治療群 16.00%、混合用ゲル群 8.00%）であり、その他は複数の原因によるものであった。

すべての熱傷創（N＝634）について、治療群別及び熱傷深度ごとの%TBSA の記述統計量を Table 4-7 に示した。すべての熱傷創の%TBSA の平均値は、各熱傷深度について治療群間で同様であった。対象創（N＝300）について、治療群別及び熱傷深度ごとの%TBSA の記述統計量を Table 4-8 に示した。すべての対象創の%TBSA の平均値は、各熱傷深度

について治療群間で同様であった。被験者ごとのすべての対象創について、治療群別及び熱傷深度ごとの%TBSA の記述統計量を Table 4-9 に示した。すべての対象創の%TBSA の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 6.28 ± 3.68%、標準治療群 5.91 ± 3.06%及び混合用ゲル群 6.53 ± 3.60%であった。すべての対象創の%TBSA の平均値は、各熱傷深度について治療群間で同様であった。各治療群での被験者ごとの対象創数の平均値は、1.7 ヵ所であった（KMW-1 製剤群：128 ヵ所／75 名、標準治療群：129 ヵ所／75 名、混合用ゲル群：43 ヵ所／25 名）。

Table 4-7　ベースラインでの熱傷創の記述統計量：熱傷創ごと（FAS）

項目		KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群
		N = 258	N = 293	N = 83
浅達性 II 度熱傷	n	258	293	83
(%TBSA)	平均値±標準偏差	0.81 ± 1.28	0.77 ± 1.08	1.10 ± 1.36
	中央値	0.29	0.50	0.50
	最小値、最大値	0.00, 10.05	0.00, 6.00	0.00, 6.00
深達性 II 度熱傷	n	258	293	83
(%TBSA)	平均値±標準偏差	1.29 ± 1.71	1.05 ± 1.55	1.16 ± 1.52
	中央値	0.50	0.25	0.50
	最小値、最大値	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 7.00
III 度熱傷	n	258	293	83
(%TBSA)	平均値±標準偏差	0.51 ± 1.32	0.32 ± 0.89	0.43 ± 1.04
	中央値	0.00	0.00	0.00
	最小値、最大値	0.00, 13.00	0.00, 6.00	0.00, 5.00

ランダム化に基づいて割り当てられた治療群での解析
Source: 5.3.5.1-1 Table 9 より改変

Table 4-8　ベースラインでの対象創の記述統計量：対象創ごと（FAS）

項目		KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群
		N = 128	N = 129	N = 43
浅達性 II 度熱傷	n	128	129	43
(%TBSA)	平均値±標準偏差	0.49 ± 0.85	0.52 ± 0.90	0.89 ± 1.33
	中央値	0.00	0.00,	0.20
	最小値、最大値	0.00, 3.20	0.00, 4.00	0.00, 6.00
深達性 II 度熱傷	n	128	129	43
(%TBSA)	平均値±標準偏差	2.24 ± 1.59	2.20 ± 1.70	2.07 ± 1.60
	中央値	2.00	2.00	1.50
	最小値、最大値	0.00, 9.00	0.00, 10.00	0.00, 7.00
III 度熱傷	n	128	129	43
(%TBSA)	平均値±標準偏差	0.95 ± 1.67	0.71 ± 1.23	0.84 ± 1.33
	中央値	0.00	0.00	0.00
	最小値、最大値	0.00, 13.00	0.00, 6.00	0.00, 5.00

ランダム化に基づいて割り当てられた治療群での解析
Source: 5.3.5.1-1 Table 10 より改変

Table 4-9　ベースラインでの対象創の記述統計量：被験者ごとの対象創（FAS）

項目		KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群
		N = 75	N = 75	N = 25
浅達性 II 度熱傷	n	75	75	25
(%TBSA)	平均値±標準偏差	0.83 ± 1.26	0.90 ± 1.40	1.53 ± 2.17
	中央値	0.00	0.00	0.20
	最小値、最大値	0.00, 6.00	0.00, 6.00	0.00, 7.00
深達性 II 度熱傷	n	75	75	25
(%TBSA)	平均値±標準偏差	3.83 ± 2.73	3.79 ± 2.52	3.56 ± 1.95
	中央値	3.00	3.00	4.00
	最小値、最大値	0.00, 13.60	0.00, 14.50	0.00, 7.00
III 度熱傷	n	75	75	25
(%TBSA)	平均値±標準偏差	1.62 ± 2.58	1.23 ± 1.70	1.44 ± 2.04
	中央値	1.00	0.50	0.50
	最小値、最大値	0.00, 13.50	0.00, 6.00	0.00, 8.00
合計	n	75	75	25
(%TBSA)	平均値±標準偏差	6.28 ± 3.68	5.91 ± 3.06	6.53 ± 3.60
	中央値	5.00	5.00	6.50
	最小値、最大値	1.00, 21.10	2.00, 14.50	1.50, 18.00

ランダム化に基づいて割り当てられた治療群での解析
Source: 5.3.5.1-1 Table 11 より改変

(3)　有効性の結果

有効性の各評価項目の全体的な有意水準を維持するため、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目について階層的検定手順を実施した（他の探索的解析及びサブグループ解析では、多重性は考慮しなかった。これらの評価項目に関して報告されたすべての p 値は名義的なものであり、解釈に役立てるために提示した）。本試験手順での評価項目に関するすべての主要な検定は有意であり、これらすべての評価項目を検証的に検定することが可能であった。

1)　主要評価項目：壊死組織が完全除去された被験者の割合（KMW-1 製剤群対混合用ゲル群）

主要評価項目は、KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群のみを含む FAS を対象として解析した。主解析は、2 値変数（達成／未達成）に基づき、「すべての対象創で壊死組織の完全除去の達成」を KMW-1 製剤群と混合用ゲル群で比較した。

KMW-1 製剤群対混合用ゲル群での、壊死組織の完全除去の達成のオッズ比は、ロジスティック回帰モデル（Fisher の直接確率検定を用いて有意性を検定）により、288.281（95% CI: 35.549 - 13984.356、p 値：< 0.0001）と推定され、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群よりも、壊死組織の完全除去を達成する可能性が統計学的に有意に高かった（Table 4-10）。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）で、混合用ゲル群 4.00%（1/25 名）よりも有意に高かった。なお、混合用ゲル群の 1 名で欠測値があった。SAP に従い、この被験者は壊死組織除去の浸漬期間の終了時に、壊死組織の完全除去の未達成として取り扱った。

これらの結果について、Fisher の直接確率検定により感度解析（PPS、CC 及び Positive analysis）を実施した結果、すべての解析対象で p 値 < 0.0001 であり、KMW-1 製剤群での壊死組織が完全除去された被験者の割合は、PPS で 93.24%、CC 及び Positive analysis で 93.33%であった（Table 4-11）。

合計の%TBSA、施設及び性別で調整した追加の補助的解析により、壊死組織が完全除去された被験者の割合の差は、治療群間で統計学的に有意であることが示され（p 値 <

0.0001）、主要評価項目の主解析が支持された。創傷ごとの補助的解析では、KMW-1 製剤群と混合用ゲル群との間に、統計学的に有意な差が認められた（p 値 ＜0.0001）。

主要評価項目の結果（主解析及び補助的解析）、KMW-1 製剤は非常に効果的な壊死組織除去の治療であることが示された。KMW-1 製剤で治療した被験者の約 93%が、1 回又は 2 回の塗布で壊死組織の完全除去を達成した。

Table 4-10　主要評価項目（主解析）：壊死組織が完全除去された被験者の割合（FAS）

	壊死組織の完全除去 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 4-11　主要評価項目（感度解析）：壊死組織が完全除去された被験者の割合

		壊死組織が完全除去された被験者の割合	オッズ比	両側 p 値	95% CI
PPS	KMW-1 製剤群 (N = 74)	93.24%	248.826	< 0.0001	30.342 - 12132.194
	混合用ゲル群 (N = 22)	4.55%	-	-	-
CC[a]	KMW-1 製剤群 (N = 75)	93.33%	276.329	< 0.0001	33.963 - 13424.750
	混合用ゲル群 (N = 24)	4.17%	-	-	-
Positive analysis[b]	KMW-1 製剤群 (N = 75)	93.33%	141.422	< 0.0001	25.397 - 1568.789
	混合用ゲル群 (N = 25)	8.00%	-	-	-

Fisher の直接確率検定による結果
a: CC 解析は、欠測値がない被験者のみを対象とした
b: Positive analysis では、欠測値は壊死組織の完全除去の達成と数えた
Source: 5.3.5.1-1 Table 13 より改変

2)　副次評価項目

A)　外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（KMW-1 製剤群対標準治療群）

外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合をロジスティック回帰により、KMW-1 製剤群及び標準治療群間で比較した。FAS での KMW-1 製剤群対標準治療群について、主解析である外科的壊死組織除去の実施のオッズ比は、ロジスティック回帰モデル（有意性は Wald Chi-Square 検定により検定）により、0.011（95% CI: 0.003 - 0.044、p 値 : ＜0.0001）と推定され、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも統計学的に有意であることが示された（Table 4-12）。つまり、KMW-1 製剤群では標準治療群よりも外科的壊死組織除去を実施する可能性が低かった。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 4.00%（3/75 名）及び標準治療群 72.00%（54/75 名）であった（Table 4-12）。FAS を対象とした主解析では、ランダム化されたが治療を受けなかった標準治療群の 5 名を含めた。SAP に従い、これらの被験者のようにデータが欠測している被験者は、外科的壊死組織除去を実施したものとして扱った。

感度解析（PPS、CC 及び Positive analysis）の結果は Table 4-13 に示したとおり、主解析の結果と同様であり、KMW-1 製剤群では、外科的壊死組織除去を実施した被験者は 4.00%～4.05%、オッズ比は 0.010～0.015 であった。実施したすべての感度解析では p 値 ＜0.0001 であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に対して統計学的に有意であったことから、主解析の結果を支持するものであった。

施設、性別及び創傷ごとで調整した補助的解析により、外科的壊死組織除去を実施し

た被験者の割合は、標準治療群又は混合用ゲル群よりも KMW-1 製剤群では優れていることが示され、本評価項目の主解析が支持された。

この副次評価項目の結果、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも外科的負担を減少することが示された。

Table 4-12　副次評価項目（主解析）: 外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（FAS）

	外科的壊死組織除去の実施 n (%)	オッズ比 [a]	両側 p 値	95% CI
KMW-1 製剤群 (N = 75)	3 (4.00)	0.011	< 0.0001	0.003 - 0.044
標準治療群 (N = 75)	54 (72.00)	-	-	-

Wald Chi-Square 検定による結果
ランダム化されたが治療を受けなかった標準治療群の 5 名の被験者を含む。SAP で詳述したとおり、これらの被験者の欠測値は、外科的壊死組織除去を実施したものとして扱った
a: モデル内の他の変数で調整した
Source: 5.3.5.1-1 Table 14 より改変

Table 4-13　副次評価項目（感度解析）: 外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合

		外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合	オッズ比 [a]	両側 p 値	95% CI
PPS	KMW-1 製剤群 (N = 74)	4.05%	0.010	< 0.0001	0.002 - 0.042
	標準治療群 (N = 67)	71.64%	-	-	-
CC[b]	KMW-1 製剤群 (N = 75)	4.00%	0.012	< 0.0001	0.003 - 0.049
	標準治療群 (N = 69)	69.57%	-	-	-
Positive analysis[c]	KMW-1 製剤群 (N = 75)	4.00%	0.015	< 0.0001	0.004 - 0.060
	標準治療群 (N = 75)	64.00%	-	-	-

Wald Chi-Square 検定による結果
a: モデル内の他の変数で調整した
b: CC 解析は、欠測値がない被験者のみを対象とした
c: Positive analysis では、欠測値は外科的壊死組織除去を実施しないものとして扱った
Source: 5.3.5.1-1 Table 15 より改変

B)　壊死組織が完全除去されるまでの期間（KMW-1 製剤群対標準治療群）

FAS での KMW-1 製剤群及び標準治療群について、主解析である壊死組織が完全除去されるまでの期間（ランダム化から壊死組織が完全除去されるまでの期間と定義）の Kaplan-Meier 推定値を Figure 4-1 に示した。壊死組織が完全除去されるまでの期間の推定された中央値は、KMW-1 製剤群 1.02 日、標準治療群 3.83 日であった（Table 4-14）。また、壊死組織が完全除去されるまでの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 1.15 ± 0.84 日及び標準治療群 6.52 ± 8.43 日であった。

これらの副次評価項目の結果、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて壊死組織が完全除去されるまでの期間が短いことが示された。

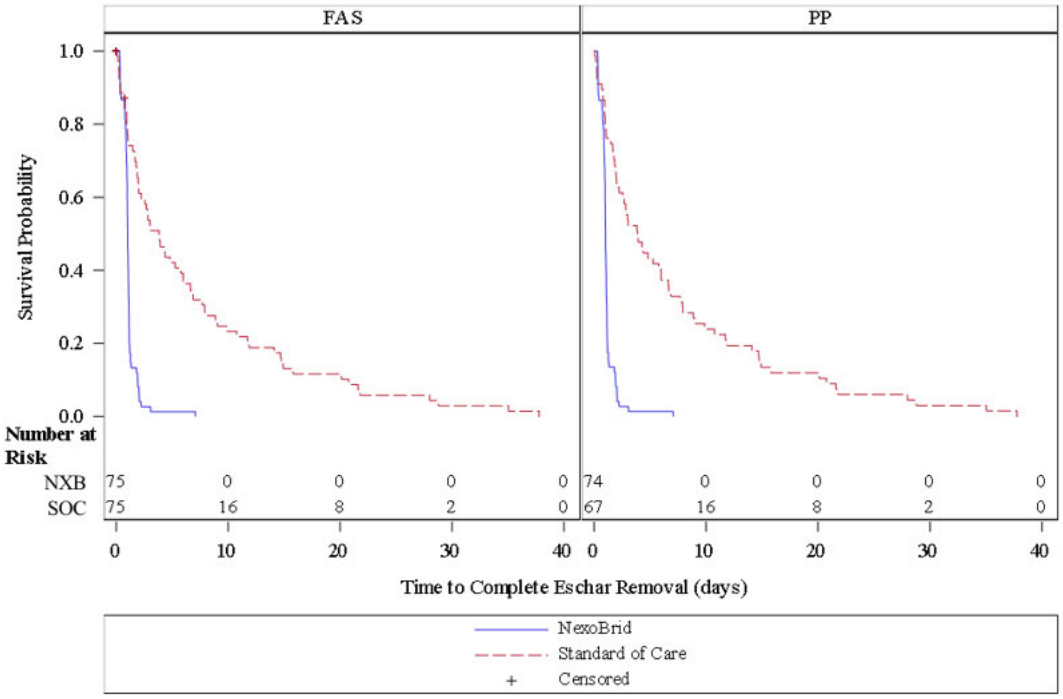


Figure 4-1　副次評価項目（主解析及び感度解析）：壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値（FAS 及び PPS）

用語：NXB 及び NexoBrid = KMW-1 製剤群、SOC 及び Standard of Care = 標準治療群、PP = PPS
各被験者の対象創について、壊死組織が完全除去されるまでの期間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と定義した。打ち切りはなかった
Source: 5.3.5.1-1 Figure 2

Table 4-14　副次評価項目（主解析）：壊死組織が完全除去されるまでの期間（推定された中央値）（FAS）

	中央値（日）	95% CI
KMW-1 製剤群 (N = 75)	1.0232	0.9827 - 1.0799
標準治療群 (N = 75)	3.8279	1.9872 - 5.9849

Source: 5.3.5.1-1 Table 16 より改変

壊死組織が完全除去されるまでの期間の比例ハザード性は、ランダム化からの時間と治療群との交互作用を表す変数を、治療群、全対象創の深度（すべての対象創が III 度熱傷、深達性 II 度熱傷と III 度熱傷の混合、すべての対象創が深達性 II 度熱傷）、被験者当たりの合計%TBSA、施設群、対象創数（1、2 又は 3 以上）と共に Cox 回帰モデルにより確認した。

このモデルの時間-治療の交互作用の係数は、5%水準で有意であった（p 値 ＜0.0001）。したがって、治療群間を比較するために一般化 Wilcoxon-Gehan 検定を実施した。その結果、標準治療群に比べて KMW-1 製剤群では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く（p 値 ＜0.0001）、治療と壊死組織が完全除去されるまでの期間との関連性は、統計学的に有意であることが示された（Table 4-15）。

Table 4-15　副次評価項目：壊死組織が完全除去されるまでの期間について、全対象創の深度、%TBSA、施設群及び対象創数で調整した一般化 Wilcoxon-Gehan 検定の結果（FAS）

	検定統計量	p 値
KMW-1 製剤群　対　標準治療群	23.1429	< 0.0001

Source: 5.3.5.1-1 Table 17 より改変

この解析は、感度解析のために PPS も対象として実施した。Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-1 に示した。PPS では、壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 1.02 日及び標準治療群 3.87 日であった（Table 4-16）。PPS での壊死組織が完全除去されるまでの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 1.15 ± 0.85 日及び標準治療群 7.28 ± 8.61 日であり、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて短かった。

壊死組織が完全除去されるまでの期間に対する比例ハザード性を PPS でも確認した。このモデルの時間-治療の交互作用の係数は、5%水準で有意であったため（p 値 ＜0.0001）、一般化 Wilcoxon-Gehan 検定を実施し、その結果を Table 4-17 に示した。標準治療群に比べて KMW-1 製剤群では壊死組織が完全除去されるまでの期間が短く（p 値 ＜ 0.0001）、治療と壊死組織が完全除去されるまでの期間との関連性は統計学的に有意であり、本評価項目の主解析の結果が支持された。

Table 4-16　副次評価項目（感度解析）：壊死組織が完全除去されるまでの期間（推定された中央値）（PPS）

	中央値（日）	95% CI
KMW-1 製剤群 (N = 74)	1.0205	0.9827 - 1.0799
標準治療群 (N = 67)	3.8679	2.0229 - 5.9903

Source: 5.3.5.1-1 Table 18 より改変

Table 4-17　副次評価項目（感度解析）：壊死組織が完全除去されるまでの期間について、全対象創の深度、%TBSA、施設群及び対象創数で調整した一般化 Wilcoxon-Gehan 検定の結果（PPS）

	検定統計量	p 値
KMW-1 製剤群　対　標準治療群	25.3868	< 0.0001

Source: 5.3.5.1-1 Table 19 より改変

性別で調整した補助的解析及び同意取得日からの期間並びに受傷からの期間の補助的解析の結果、壊死組織が完全除去されるまでの期間は、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群では統計学的に有意に短いことが示された（p 値 ＜0.0001）。

主解析及び補助的解析の結果から、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の方が壊死組織が完全除去されるまでの期間が有意に短いことが示された。

C)　出血量（KMW-1 製剤群対標準治療群）

欠測値の数は処置レベルの解析と比べて被験者レベルの解析が少なかったため、SAP に従い、被験者レベルの解析を主解析として選択した。出血量は、壊死組織除去前後のヘモグロビン値及び輸血量を用いて、計算式により算出した。

a) 被験者レベルでの解析（主解析）

被験者レベルでの出血量の記述統計量を Table 4-18 に示した。FAS での出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 14.17 ± 512.40 mL 及び標準治療群 814.51 ± 1020.32 mL であり、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて統計学的に有意に少なかった（p 値 < 0.0001）。各治療群のデータの正規性を Shapiro-Wilk 検定により確認した（p 値：KMW-1 製剤群では 0.07、標準治療群では 0.0001）。データが正規分布に従っているという仮説は、0.5%有意水準で標準治療群が棄却されたため、KMW-1 製剤群と標準治療群間での分布の差を Wilcoxon 検定により検定した。欠測値は多重代入法により補完した。KMW-1 製剤群と標準治療群との比較は、補完されたデータセットで実施し、結果は pooled using Rubin´s rule で示した。その結果、標準治療群では KMW-1 製剤群と比べて出血量は統計学的に有意に多かった（p 値 < 0.0001）（Table 4-18）。

これらの副次評価項目の結果、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて出血量を減少させることが示された。

Table 4-18 副次評価項目（主解析）：被験者レベルでの、出血量の記述統計量及び Wilcoxon 検定の結果（Pooled using Rubin's rule）（FAS）

	出血量 (mL)								
	N	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	60	15	14.17	512.40	-956.76	-288.23	-79.36	375.67	1425.29
標準治療群	37	38	814.51	1020.32	-452.03	111.89	577.00	1065.74	3620.43

	推定値	標準誤差	検定	検定統計量	p 値	95% CI
KMW-1 製剤群対標準治療群	6505.80	269.88	Wilcoxon tests pooled using Rubin´s rule	24.11	< 0.0001	5974.41 -7037.19

負の値は「血液の増加」を示しており、これは壊死組織の除去中に生じる血行動態の変化及び壊死組織の除去前後のヘモグロビン検査結果の正常な変動の結果と考えられる

Source: 5.3.5.1-1 Table 20 より改変

出血量の感度解析を PPS でも実施した。出血量の記述統計量及び Wilcoxon 検定の結果（pooled using Rubin´s rule）を Table 4-19 に示した。出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 25.37 ± 509.35 mL 及び標準治療群 814.51 ± 1020.32 mL であった。FAS での解析と同様に、各治療群のデータの正規性を Shapiro-Wilk 検定により確認した（p 値：KMW-1 製剤群では 0.0691、標準治療群では 0.0001）。データが正規分布に従っているという仮説は、0.5%有意水準で標準治療群が棄却されたため、KMW-1 製剤群と標準治療群間での分布の差を Wilcoxon 検定により検定した。欠測値は多重代入法により補完した。KMW-1 製剤群と標準治療群との比較は、補完されたデータセットで実施し、結果は pooled using Rubin´s rule で示した。その結果、標準治療群では KMW-1 製剤群と比べて出血量は統計学的に有意に多く（p 値 < 0.0001）（Table 4-19）、本評価項目の主解析の結果が支持された。

Table 4-19　副次評価項目（感度解析）：被験者レベルでの、出血量の記述統計量及び Wilcoxon 検定の結果（Pooled using Rubin's rule）（PPS）

	出血量 (mL)								
	N	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	59	15	25.37	509.35	-956.76	-279.47	-46.67	402.93	1425.29
標準治療群	37	30	814.51	1020.32	-452.03	111.89	577.00	1065.74	3620.43

	推定値	標準誤差	検定	検定統計量	p 値	95% CI
KMW-1 製剤群対標準治療群	6052.40	256.76	Wilcoxon tests pooled using Rubin´s rule	23.57	< 0.0001	5547.30 - 6557.50

負の値は「血液の増加」を示しており、これは壊死組織の除去中に生じる血行動態の変化及び壊死組織の除去前後のヘモグロビン検査結果の正常な変動の結果と考えられる
Source: 5.3.5.1-1 Table 21 より改変

b)　処置レベルでの解析

FAS での、処置レベルの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群-12.59 ± 496.52 mL 及び標準治療群 679.97 ± 1009.09 mL であり、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて少なかった。なお、この解析では欠測値が多く、KMW-1 製剤群 17 名（22.7%）及び標準治療群 47 名（62.7%）の被験者が欠測であった。

各治療群のデータの正規性を Shapiro-Wilk 検定により確認した（p 値：KMW-1 製剤群では 0.6528、標準治療群では 0.0001）。データが正規分布に従っているという仮説は、0.5%有意水準で標準治療群が棄却されたため、KMW-1 製剤群と標準治療群間での分布の差を Wilcoxon 検定により検定した。SAP に従い、欠測値は多重代入法により補完した。KMW-1 製剤群と標準治療群との比較は、補完されたデータセットで実施し、結果は pooled using Rubin´s rule で示した。その結果、標準治療群では KMW-1 製剤群と比べて出血量は統計学的に有意に多かった（p 値 ＜ 0.0001）。

PPS で解析した結果、出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群-1.47 ± 493.59 mL 及び標準治療群 679.97 ± 1009.09 mL であった。Wilcoxon 検定の結果（pooled using Rubin´s rule）、標準治療群では KMW-1 製剤群と比べて出血量は統計学的に有意に多かった（p 値 < 0.0001）。

3)　探索的評価項目

A)　外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積（すべての治療群）

FAS での、被験者ごとに外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積の割合を ANOVA で比較した結果、外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積の割合は、治療群間で統計学的に有意な差があることが示された（p 値 ＜ 0.0001）。外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積の割合の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 3.66 ± 18.12%、標準治療群 58.74 ± 47.33%及び混合用ゲル群 48.00 ± 47.16%であり、KMW-1 製剤群では他の治療群より外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積の割合は小さかった（Table 4-20）。この結果から、KMW-1 製剤群は標準治療群及び混合用ゲル群と比べて、外科的負担を軽減することが示された。

Table 4-20　探索的評価項目：被験者レベルでの、外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積の割合の記述統計量（FAS）

	外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積の割合（%）								
	N	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	75	0	3.66	18.12	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
標準治療群	67	8	58.74	47.33	0.00	0.00	80.00	100.00	175.00
混合用ゲル群	23	2	48.00	47.16	0.00	0.00	35.00	100.00	100.00
合計	165	10	32.20	45.20	0.00	0.00	0.00	95.00	175.00

Source: 5.3.5.1-1 Table 22 より改変

B)　四肢の全周性熱傷の減張切開の実施

減張切開は実施されなかった

C)　四肢の全周性熱傷の間質液圧／コンパートメント圧の減少（すべての治療群）

一ヵ所以上の四肢の全周性熱傷の対象創を有するすべての被験者を対象として解析した。一回以上の壊死組織除去を実施し、一ヵ所以上の四肢の全周性熱傷の対象創が確認された場合に、四肢の全周性熱傷の対象創での間質液圧／コンパートメント圧が減少した被験者を解析した。治療群間で、四肢の全周性熱傷の間質液圧／コンパートメント圧が減少した被験者の割合を Fisher の直接確率検定により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 = 0.8741）。

間質液圧／コンパートメント圧が減少した被験者の割合は、KMW-1 製剤群では 44.44%及び標準治療群では 33.33%であった。混合用ゲル群では減少した被験者はいなかった。なお、本解析の対象となる被験者は少なく、KMW-1 製剤群 9 名、標準治療群 6 名及び混合用ゲル群 1 名であった。

D)　外科的に採皮した採皮部の創傷数（すべての治療群）

被験者ごとに、外科的に採皮した採皮部の創傷数の割合を Table 4-21 に示した。外科的に採皮した採皮部の創傷数の割合を Fisher の直接確率検定により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 = 0.0650）。外科的に採皮した採皮部がない割合は、KMW-1 製剤群 49.33%、標準治療群及び混合用ゲル群 36.00%であり、KMW-1 製剤群の方が標準治療及び混合用ゲル群よりも高かった。

Table 4-21　探索的評価項目：外科的に採皮した採皮部の創傷数の割合（FAS）

	外科的に採皮した採皮部の創傷数の割合					合計
	欠測	0	1	2	3	
	N, (%)	N, (%)	N, (%)	N, (%)	N, (%)	N, (%)
KMW-1 製剤群	2 (2.67)	37 (49.33)	24 (32.00)	11 (14.67)	1 (1.33)	75 (100.0)
標準治療群	7 (9.33)	27 (36.00)	24 (32.00)	15 (20.00)	2 (2.67)	75 (100.0)
混合用ゲル群	2 (8.00)	9 (36.00)	13 (52.00)	0 (0.00)	1 (4.00)	25 (100.0)
合計	11 (6.29)	73 (41.71)	61 (34.86)	26 (14.86)	4 (2.29)	175 (100.0)

Source: 5.3.5.1-1 Table 23 より改変

E)　外科的に採皮した採皮部面積の割合（すべての治療群）

外科的に採皮した採皮部の面積の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 2.18 ± 3.21%、標準治療群 2.29 ± 3.03%及び混合用ゲル群 2.00 ± 2.29%であり、ANOVA により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 = 0.9203）。

F)　壊死組織除去実施中のヘマトクリットの変化による出血量（すべての治療群）

- 一連の壊死組織除去を一つの処置とした出血量（被験者レベルでの解析）（FAS）

各被験者について、初回の壊死組織除去前のヘマトクリット値と最後の壊死組織除去 4 時間後のヘマトクリット値の差を算出した。ヘマトクリット（%）の変化の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群-0.08 ± 3.69%、標準治療群 5.16 ± 6.54%及び混合用ゲル群 5.24 ± 4.87%であり（Table 4-22）、KMW-1 製剤群よりも混合用ゲル群及び標準治療群で大きかった。KMW-1 製剤群では、壊死組織除去の前後で測定したヘマトクリットに、臨床的に重要な変化は認められなかった。出血量を ANOVA により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差が認められた（p 値 ＜0.0001）。

Table 4-22　探索的評価項目：ヘマトクリットの変化による出血量の記述統計量 - 初回から最後の処置（FAS）

	ヘマトクリットの変化による出血量（%）（初回から最後の処置）								
	N	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	60	15	-0.08	3.69	-7.40	-2.50	-0.55	2.35	8.40
標準治療群	37	38	5.16	6.54	-5.10	0.80	3.90	8.10	23.50
混合用ゲル群	15	10	5.24	4.87	-1.60	1.90	3.70	9.60	14.00
合計	112	63	2.37	5.57	-7.40	-1.35	1.85	5.05	23.50

出血量は、初回の壊死組織除去の処置前から最後の壊死組織除去後までのヘマトクリットの変化として算出した
Source: 5.3.5.1-1 Table 24 より改変

- 処置ごとの出血量の合計（FAS）

各壊死組織除去の処置について、ヘマトクリットの変化を処置前のヘマトクリット値と処置 4 時間後のヘマトクリット値の差として算出した。ヘマトクリットの差は、各被験者のすべての処置を合計した。ヘマトクリット(%)の変化の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群-0.27 ± 3.59%、標準治療群 4.88 ± 7.04%及び混合用ゲル群 6.28 ± 3.27%であり（Table 4-23）、KMW-1 製剤群よりも混合用ゲル群及び標準治療群で大きかった。KMW-1 製剤群のヘマトクリットの変化は、臨床的に重要ではなかった。出血量を ANOVA により比較した結果、治療群間で有意な差が認められた（p 値 ＜0.0001）。

これらの結果は、3 番目の副次評価項目｛C) 出血量（KMW-1 製剤群対標準治療群)｝で示した出血量と一致しており、被験者レベル及び処置レベルの両方での解析で、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて壊死組織除去に関連した出血量は少ないことが示された。

Table 4-23　探索的評価項目：ヘマトクリットの変化による出血量の記述統計量 - すべての処置の合計（FAS）

	ヘマトクリットの変化による出血量（%）（すべての処置の合計）								
	N	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	58	17	-0.27	3.59	-7.90	-2.50	-0.55	2.30	8.10
標準治療群	28	47	4.88	7.04	-5.10	0.50	3.40	7.80	23.50
混合用ゲル群	5	20	6.28	3.27	2.40	3.30	7.10	9.30	9.30
合計	91	84	1.68	5.51	-7.90	-1.70	0.80	4.10	23.50

壊死組織除去ごとの出血量は、処置前から処置後までのヘマトクリットの変化として定義した。全体の出血量は、処置ごとの出血量の合計として算出した
Source: 5.3.5.1-1 Table 25 より改変

G) 壊死組織除去実施中のヘモグロビンの変化による出血量（すべての治療群）

- 一連の壊死組織除去を一つの処置とした出血量（被験者レベルでの解析）（FAS）

各被験者について、初回の壊死組織除去前のヘモグロビン値と最後の壊死組織除去 4 時間後のヘモグロビン値を算出した。ヘモグロビンの変化の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 0.15 ± 11.30 g/L、標準治療群 17.35 ± 20.33 g/L 及び混合用ゲル群 15.00 ± 13.86 g/L であり（Table 4-24）、KMW-1 製剤群よりも標準治療群及び混合用ゲル群で大きかった。KMW-1 製剤群のヘモグロビンの変化は、臨床的に重要ではなかった。出血量を ANOVA により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差が認められた（p 値 ＜ 0.0001）。

これらの結果は、3 番目の副次評価項目｛C) 出血量（KMW-1 製剤群対標準治療群)｝で示した出血量と一致しており、KMW-1 製剤群では標準治療群及び混合用ゲル群と比べて壊死組織除去中の出血量は、少ないことが示された。

Table 4-24 探索的評価項目：ヘモグロビンの変化による出血量の記述統計量 - 初回から最後の処置（FAS）

	ヘモグロビンの変化による出血量（g/L）（初回から最後の処置）								
	N	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	60	15	0.15	11.30	-26.00	-7.00	-2.00	7.50	26.00
標準治療群	37	38	17.35	20.33	-11.00	3.00	14.00	24.00	74.00
混合用ゲル群	15	10	15.00	13.86	-4.00	5.00	14.00	27.00	39.00
合計	112	63	7.82	17.18	-26.00	-4.00	5.50	16.00	74.00

出血量は、初回の壊死組織除去の処置前から最後の壊死組織除去後までのヘモグロビンの変化として算出した
Source: 5.3.5.1-1 Table 26 より改変

- 処置ごとの出血量の合計（FAS）

各壊死組織除去の処置について、ヘモグロビンの変化を処置前のヘモグロビン値と処置 4 時間後のヘモグロビン値の差として算出した。ヘモグロビンの差は、各被験者のすべての処置を合計した。ヘモグロビンの変化の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群-0.34 ± 11.06 g/L、標準治療群 16.04 ± 22.18 g/L 及び混合用ゲル群 16.20 ± 7.66 g/L であり、KMW-1 製剤群よりも混合用ゲル群及び標準治療群で大きかった。KMW-1 製剤群のヘモグロビンの変化は、臨床的に重要ではなかった。出血量を ANOVA により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差が認められた（p 値 ＜ 0.0001）。

H) KMW-1 製剤対外科的処置の出血量（処置ごとの解析）

KMW-1 製剤による処置と外科的処置での出血量を比較するため、壊死組織除去の処置ごとに出血量を算出した。出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤-18.96 ± 455.49 mL 及び外科的処置 513.61 ± 846.95 mL であった（Table 4-25）。出血量を ANOVA により比較した結果、処置間で統計学的に有意な差が認められた（p 値 ＜ 0.0001）。

Table 4-25　探索的評価項目：KMW-1 製剤対外科的処置での出血量の記述統計量（FAS）

	出血量（mL）								
	N	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤	64	18	-18.96[a]	455.49	-1162.70	-279.24	-79.36	373.79	871.43
外科的処置	47	20	513.61	846.95	-777.90	0.00	265.78	736.84	3242.53
合計	111	38	206.54	699.05	-1162.70	-220.42	116.29	481.90	3242.53

a: 負の値は「血液の増加」を示しており、これは壊死組織除去中に生じる血行動態の変化及び壊死組織除去前後のヘモグロビン検査結果の正常な変動の結果と考えられる
Source: 5.3.5.1-1 Table 27 より改変

I)　自家移植関連項目（すべての治療群）

- 自家移植を実施した被験者数（FAS）

自家移植を実施する必要がなかった被験者の割合は、KMW-1 製剤群 37/75 名（49.33%）、標準治療群 27/75 名（36.00%）及び混合用ゲル群 9/25 名（36.00%）であり、KMW-1 製剤群では標準治療群及び混合用ゲル群に比べて高かった。治療群間で、自家移植を実施した被験者数を Fisher の直接確率検定により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 ＝0.3978）。

自家移植数の低下は、重度の熱傷創に苦しむ被験者の外科的負担の軽減、つまり採皮部（Table 4-21）及び瘢痕が少ないことを意味している。

- 自家移植を実施した対象創数（FAS）

自家移植を実施する必要がなかった対象創数の割合は、KMW-1 製剤群 68/128 ヵ所（53.13%）、標準治療群 58/129 ヵ所（44.96%）及び混合用ゲル群 19/43 ヵ所（44.19%）であり、KMW-1 製剤群では標準治療群及び混合用ゲル群に比べて高かった。治療群間で、自家移植を実施した対象創数を Fisher の直接確率検定により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 ＝0.4671）。

- 反復の自家移植を実施した被験者の割合（FAS）

反復して自家移植を実施する必要がなかった被験者の割合は、KMW-1 製剤群 92.00%、標準治療群 86.67%及び混合用ゲル群 88.00%であった。治療群間で、反復して自家移植を実施した被験者の割合を Fisher の直接確率検定により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 ＝0.4720）。

- 反復の自家移植を実施した対象創の割合（FAS）

反復して自家移植を実施する必要がなかった対象創の割合は、KMW-1 製剤群 92.97%、標準治療群 87.60%及び混合用ゲル群 90.70%であった。治療群間で、反復して自家移植を実施した対象創の割合を Fisher の直接確率検定により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 ＝0.3169）。

- 反復の自家移植を実施した被験者の面積の割合（FAS）

被験者ごとの、反復して自家移植を実施する必要があった面積の割合（%TBSA）の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 0.08 ± 0.39%、標準治療群 0.23 ± 1.29%及び混合用ゲル群 0.11 ± 0.52%であった。治療群間で、反復して自家移植を実施した面積（被験者ごと）を ANOVA により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 ＝

0.5876）。

• 反復の自家移植を実施した対象創の面積の割合（FAS）

対象創ごとの、反復して自家移植を実施する必要があった面積の割合（%TBSA）の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 0.02 ± 0.13%、標準治療群 0.13 ± 0.74%及び混合用ゲル群 0.06 ± 0.40%であった。治療群間で、反復して自家移植を実施した面積（対象創ごと）を ANOVA により比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 = 0.2348）。

J) 入院期間（すべての治療群）

入院期間の中央値は、KMW-1 製剤群 14.0 日（95% CI: 11.0000 - 17.0000）、標準治療群 12.0 日（95% CI: 10.0000 - 16.0000）及び混合用ゲル群 14.5 日（95% CI: 7.0000 - 19.0000）であった。入院期間を Log-Rank 検定により治療群間で比較した結果、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 = 0.2648）。

4) サブグループ解析

A) 早期及び晩期に自家移植を実施した熱傷創

早期に自家移植（受傷日から 7 日以内に自家移植を実施した対象創）及び晩期に自家移植（受傷日から 7 日より後に自家移植を実施した対象創）を実施した対象創について、サブグループ解析を実施した。なお、早期及び晩期の両方で自家移植を実施した対象創は、両方のサブグループに含めた。早期に自家移植を実施した被験者は、KMW-1 製剤群 12 名、標準治療群 24 名及び混合用ゲル群 7 名であった。晩期に自家移植を実施した被験者は、KMW-1 製剤群 29 名、標準治療群 20 名及び混合用ゲル群 8 名であった。

a) 主要評価項目：壊死組織が完全除去された割合（KMW-1 製剤群対混合用ゲル群）

• 被験者レベル

早期に自家移植を実施した対象創のある被験者について、KMW-1 製剤群（N = 12）対混合用ゲル群（N = 7）での、壊死組織の完全除去の達成のオッズ比は、47.306（95% CI: 6.933 - ∞）と推定された。このサブグループで、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、KMW-1 製剤群 11/12 名（91.67%）及び混合用ゲル群 0/7 名（0%）であり、KMW-1 製剤群では混合用ゲル群よりも統計学的に有意に高かった（p 値 = 0.0002）。晩期での自家移植では、KMW-1 製剤群（N = 29）対混合用ゲル群（N = 8）での、壊死組織の完全除去の達成のオッズ比は、67.244（95% CI: 11.301 - ∞）と推定された。このサブグループで、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、KMW-1 製剤群 26/29 名（89.66%）及び混合用ゲル群 0/8 名（0%）であり、KMW-1 製剤群では混合用ゲル群よりも統計学的に有意に高かった（p 値 < 0.0001）。KMW-1 製剤群のうち、自家移植を実施した対象創のある被験者では、壊死組織が完全除去された割合は早期と晩期では同程度であった。

• 創傷レベル

早期に自家移植を実施した対象創について、壊死組織が完全除去された割合は、KMW-1 製剤群 19/20 ヵ所（95.00%）及び混合用ゲル群 0%であった。晩期に自家移植を実施した対象創について、壊死組織が完全除去された割合は、KMW-1 製剤群 38/42 ヵ所（90.48%）

及び混合用ゲル群 0/13 ヵ所（0%）であった。

結論として、自家移植の実施が早期、晩期に関わらず、壊死組織の完全除去割合は同程度であった（KMW-1 製剤群で、それぞれ 95.00%及び 90.48%）。自家移植の実施時期は早期、晩期に関わらず、壊死組織が完全除去された被験者及び対象創の割合は、KMW-1 製剤群では混合用ゲル群より高かった。

b) 副次評価項目：外科的壊死組織除去を実施した割合（KMW-1 製剤群対標準治療群）

- 被験者レベル

早期に自家移植を実施した対象創のある被験者について、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 1/12 名（8.33%）及び標準治療群 24/24 名（100%）であった。晩期に自家移植を実施した対象創のある被験者について、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 2/29 名（6.90%）及び標準治療群 19/20 名（95.00%）であった。外科的壊死組織除去を実施した割合は、早期、晩期に関わらず自家移植を実施した熱傷のある被験者でも同様に、標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で低かった。

- 創傷レベル

外科的壊死組織除去を実施した割合は、早期、晩期に関わらず自家移植を実施した対象創でも同様に、標準治療群と比較して KMW-1 製剤群で低かった。

c) 副次評価項目:壊死組織が完全除去されるまでの期間（KMW-1 製剤群対標準治療群）

早期に自家移植を実施した対象創のある被験者について、KMW-1 製剤群（N = 12）及び標準治療群（N＝24）での、壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 1.02 日（95% CI: 0.87021 - 1.16421）及び標準治療群 2.28 日（95% CI: 1.06590 - 3.03716）であった。このモデルの時間-治療の交互作用の係数は、5%水準で有意ではなかったため（p 値 = 0.0533）、Cox 回帰分析を実施した。その結果、早期に自家移植を実施した対象創のある被験者について、KMW-1 製剤群と標準治療群の間には統計学的に有意な差が認められた［HR: 7.007（95% CI: 2.088 - 23.517）、p 値 = 0.0016］。

同様に、晩期に自家移植を実施した対象創のある被験者について、KMW-1 製剤群及び標準治療群での、壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 1.00 日（95% CI: 0.9459 - 1.0799）及び標準治療群 2.40 日（95% CI: 1.0534 - 8.8723）であり、早期に自家移植を実施した場合と同様であった。

FAS で認められたように、早期及び晩期に自家移植を実施した被験者及び対象創の両方のサブグループでは、主要評価項目及び副次評価項目で示されたとおり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群又は標準治療群よりも優れていると結論付けられる。

B) 手の解剖学的領域

手の解剖学的領域に対象創を有する被験者について、サブグループ解析を実施した。その結果、全体の試験集団の主要評価項目及び副次評価項目の結果と一致しており、混合用ゲル群及び標準治療群よりも KMW-1 製剤群が優れていることが示された。

C) 浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満及び 25%以上の被験者

本サブグループ解析では、以下の集団を対象とした。

- FAS のうち、すべての対象創の面積に対する割合として、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満である（深達性 II 度熱傷／III 度熱傷の面積が広い）127 名（KMW-1 製剤群 55 名、標準治療群 55 名、混合用ゲル群 17 名）
- FAS のうち、すべての対象創の面積に対する割合として、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%以上である 48 名（KMW-1 製剤群 20 名、標準治療群 20 名、混合用ゲル群 8 名）

a) 主要評価項目：壊死組織が完全除去された被験者の割合（KMW-1 製剤群対混合用ゲル群）

浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満である被験者での、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、KMW-1 製剤群 51/55 名（92.73%）及び混合用ゲル群 1/17 名（5.88%）であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群よりも高かった。同様に、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%以上である被験者での、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、KMW-1 製剤群 19/20 名（95.00%）及び混合用ゲル群 0/8 名（0%）であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群よりも高かった。KMW-1 製剤群では浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満及び 25%以上の両方のサブグループで、混合用ゲル群よりも壊死組織が完全除去された被験者の割合は高かった。壊死組織が完全除去された被験者の割合は、両サブグループで同程度であった。

b) 副次評価項目：外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（KMW-1 製剤群対標準治療群）

浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満である被験者での、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 3/55 名（5.45%）及び標準治療群 41/55 名（74.55%）であり、標準治療群は KMW-1 製剤群よりも高かった。同様に、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%以上である被験者での、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 0/20 名（0.0%）及び標準治療群 13/20 名（65.00%）であり、標準治療群は KMW-1 製剤群よりも高かった。外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合をカイ二乗検定により、両方のサブグループの治療群間で比較した。その結果、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満及び 25%以上のサブグループで、標準治療群は KMW-1 製剤群に比べて外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合に統計学的に有意な差があり、KMW-1 製剤群の被験者の割合が低かった。また、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は、両サブグループで同程度であった。

c) 副次評価項目：壊死組織が完全除去されるまでの期間（KMW-1 製剤群対標準治療群）

浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満である被験者での、壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 1.01 日（95% CI: 0.9572 - 1.0799）及び標準治療群 3.00 日（95% CI: 1.7748 - 5.9903）であった。同様に、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%以上である被験者での、壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 1.05 日（95% CI: 0.8702 - 1.1144）及び標準治療群 4.11 日（95% CI: 1.8831 - 11.7322）であった。浅達性 II 度熱傷の面積が 25%

未満及び25%以上の両方のサブグループで、KMW-1製剤群は標準治療群よりも壊死組織が完全除去されるまでの期間が短かった。

d) 副次評価項目：出血量（KMW-1製剤群対標準治療群）

- 被験者レベル

浅達性II度熱傷の面積が25%未満であるKMW-1製剤群（N＝43）及び標準治療群（N＝29）での、被験者ごとの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1製剤群 7.53 ± 566.68 mL及び標準治療群 848.16 ± 1079.23 mL であり、KMW-1製剤群と比較して標準治療群では出血量が多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（浅達性II度熱傷の面積が25%未満の被験者のサブグループに限定）で比較した。その結果、出血量の平均値は、KMW-1製剤群では標準治療群よりも統計学的に有意に低かった（p 値 ＝0.0004）。また、浅達性II度熱傷の面積が25%以上であるKMW-1製剤群（N＝17）及び標準治療群（N＝8）での、被験者ごとの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1製剤群 30.98 ± 353.27 mL及び標準治療群 692.54 ± 820.58 mL であり、標準治療群はKMW-1製剤群よりも出血量が多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（浅達性II度熱傷の面積が 25%以上の被験者のサブグループに限定）で比較した。その結果、出血量の平均値は、治療群間で統計学的に有意な差を示さなかった（p 値 ＝0.0592）。

- 処置レベル

浅達性II度熱傷の面積が25%未満であるKMW-1製剤群（N＝42）及び標準治療群（N＝24）での、処置ごとの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1製剤群-38.93 ± 543.87 mL及び標準治療群 750.40 ± 1062.29 mL であり、標準治療群はKMW-1製剤群よりも出血量が多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（浅達性II度熱傷の面積が25%未満の被験者のサブグループに限定）で比較した。その結果、出血量の平均値は、KMW-1製剤群では標準治療群よりも統計学的に有意に低かった（p 値 ＝ 0.0019）。また、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%以上であるKMW-1製剤群（N＝16）及び標準治療群（N＝4）での、処置ごとの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1製剤群 56.55 ± 348.24 mL及び標準治療群 257.36 ± 484.63 mL であり、標準治療群は KMW-1 製剤群よりも出血量が多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（浅達性II度熱傷の面積が25%以上の被験者のサブグループに限定）で比較した。その結果、出血量の平均値は、治療群間で統計学的に有意な差を示さなかった（p 値 ＝0.4810）。

以上の被験者レベル及び処置レベルについて、浅達性II度熱傷の面積が25%未満及び25%以上の両方のサブグループでの結果は、全体の試験集団での主要評価項目及び副次評価項目の結果と一致しており、主要評価項目及びすべての副次評価項目で、KMW-1製剤群は混合用ゲル群又は標準治療群よりも優れていることが示された。

D) 合計の TBSA が 15%以下及び 15%超

合計の TBSA が 15%以下及び 15%超の被験者の集団を対象としてサブグループ解析を実施した。TBSA が 15%以下の被験者は 160 名（KMW-1 製剤群 67 名、標準治療群 69 名、混合用ゲル群 24 名）、TBSA が 15%超の被験者は 15 名（KMW-1 製剤群 8 名、標準治療群 6 名、混合用ゲル群 1 名）であった。

a) 主要評価項目：壊死組織が完全除去された被験者の割合（KMW-1 製剤群対混合用ゲル群）

混合用ゲル群の被験者は少ないことが想定されたため、Fisher の直接確率検定により、統計解析を実施した。

壊死組織が完全除去された TBSA が 15%以下の被験者の割合は、KMW-1 製剤群 62/67 名（92.54%）及び混合用ゲル群 1/24 名（4.17%）であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群よりも高かった。TBSA が 15%以下のサブグループでは、Fisher の直接確率検定の結果、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、治療群間で統計学的に有意であった（p 値 < 0.0001）。壊死組織が完全除去された TBSA が 15%超の被験者の割合は、KMW-1 製剤群 8/8 名（100.00%）及び混合用ゲル群 0/1 名（0.00%）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも高かった。TBSA が 15%超のサブグループでは、Fisher の直接確率検定の結果、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（p 値 = 0.1111）。しかしながら、これは本サブグループでの被験者数が少ないことが原因と考えられる。

b) 副次評価項目：外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（KMW-1 製剤群対標準治療群）

外科的壊死組織除去を実施した TBSA が 15%以下の被験者の割合は、KMW-1 製剤群 3/67 名（4.48%）及び標準治療群 48/69 名（69.57%）であり、標準治療群は KMW-1 製剤群よりも高かった。カイ二乗検定により、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合を治療群間で比較した。その結果、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は、治療群間で統計学的に有意であった（p 値 < 0.0001）。同様に、外科的壊死組織除去を実施した TBSA が 15%超の被験者の割合は、KMW-1 製剤群 0/8 名（0.00%）及び標準治療群 6/6 名（100.00%）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも低かった。Fisher の直接確率検定により、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合を治療群間で比較した。その結果、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は、治療群間で統計学的に有意であった（p 値 = 0.0003）。TBSA が 15%以下及び 15%超の両方の被験者で、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも外科的壊死組織除去を実施する割合が低かった。

c) 副次評価項目:壊死組織が完全除去されるまでの期間（KMW-1 製剤群対標準治療群）

TBSA が 15%以下の被験者での、壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 1.01 日（95% CI: 0.9747 - 1.0838）及び標準治療群 3.04 日（95% CI: 1.8831 - 5.2549）であった。壊死組織が完全除去されるまでの期間を Log-Rank 検定により、治療群間で比較した。その結果、合計の TBSA が 15%以下の被験者のサブグループでは、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて、壊死組織が完全除去されるまでの期間は統計学的に有意に短かっ

た（p 値 < 0.0001）。同様に、TBSA が 15%超の被験者での、壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 1.07 日（95% CI: 0.3531 - 2.0344）及び標準治療群 5.99 日（95% CI: 2.0229 - 21.7789）であった。壊死組織が完全除去されるまでの期間を Log-Rank 検定により、治療群間で比較した。その結果、合計の TBSA が 15%超の被験者のサブグループでは、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて、壊死組織が完全除去されるまでの期間は統計学的に有意に短かった（p 値 = 0.0040）。TBSA が 15%以下及び 15%超の両方のサブグループで、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも壊死組織が完全除去されるまでの期間が短かった。

d) 副次評価項目：出血量（KMW-1 製剤群対標準治療群）

- 被験者レベル

TBSA が 15%以下である KMW-1 製剤群（N = 53）及び標準治療群（N = 33）での、出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群-34.36 ± 484.82 mL 及び標準治療群 797.80 ± 1053.27 mL であり、標準治療群は KMW-1 製剤群と比較して出血量が多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（TBSA が 15%以下の被験者のサブグループに限定）で比較した。その結果、出血量の平均値は、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて統計学的に有意に低かった（p 値 = 0.0001）。同様に、TBSA が 15%超である KMW-1 製剤群（N＝7）及び標準治療群（N＝4）での、被験者ごとの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 381.66＋605.26 mL 及び標準治療群 952.41＋794.24 mL であり、標準治療群は KMW-1 製剤群と比較して出血量が多かった。t 検定により、出血量を治療群間（TBSA が 15%超の被験者）で比較した結果、統計学的に有意な差はなかった（p 値 = 0.2098）。

- 処置レベル

TBSA が 15%以下である KMW-1 製剤群（N = 52）及び標準治療群（N = 26）での、処置レベルの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群-40.30＋494.39 mL 及び標準治療群 680.33 ± 1033.33 mL であり、標準治療群は KMW-1 製剤群よりも出血量が多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（TBSA が 15%以下の被験者のサブグループに限定）で比較した。その結果、出血量の平均値は、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて統計学的に有意な差が認められた（p 値 ＝0.0020）。同様に、TBSA が 15%超である KMW-1 製剤群（N＝6）及び標準治療群（N＝2）での、処置レベルの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 227.55＋490.01 mL 及び標準治療群 675.22＋893.74 mL であり、標準治療群は KMW-1 製剤群よりも出血量が多かった。t 検定により、出血量を治療群間（TBSA が 15%超の被験者）で比較した結果、統計学的に有意な差はなかった（p 値 = 0.3789）。

E) 対象創の深度による解析

治療前の対象創の深度評価に基づき、以下の集団を対象としてサブグループ解析を実施した。

- すべての対象創が III 度熱傷の被験者

すべての対象創が III 度熱傷の被験者のサブグループは、7 名（KMW-1 製剤群 2 名、標準治療群 4 名、混合用ゲル群 1 名）を対象とした。

- 対象創が III 度熱傷と深達性 II 度熱傷を有する混合型である被験者

対象創が混合型である被験者のサブグループは、86 名（KMW-1 製剤群 39 名、標準治療群 35 名、混合用ゲル群 12 名）を対象とした。

- すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者

すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者のサブグループは、82 名（KMW-1 製剤群 34 名、標準治療群 36 名、混合用ゲル群 12 名）を対象とした。

- 完全な III 度熱傷で構成される集団（被験者及び創傷レベル）

完全な III 度熱傷で構成される集団のサブグループは、被験者レベル及び創傷レベルの両方で解析した。被験者レベルでは、少なくとも一つの III 度熱傷の対象創がある被験者を含めた。創傷レベルでは、完全な III 度熱傷で構成される対象創のみを含めた。サブグループは、18 名（KMW-1 製剤群 9 名、標準治療群 7 名、混合用ゲル群 2 名）及び 23 ヵ所（KMW-1 製剤群 11 ヵ所、標準治療群 10 ヵ所、混合用ゲル群 2 ヵ所）を対象とした。

本項では、対象創が混合型及びすべての対象創が深達性 II 度熱傷のサブグループの結果を記載し、その他のサブグループは被験者数が少ないため記載しなかった。熱傷深度のサブグループでの主要評価項目及び副次評価項目の結果は、FAS での主要評価項目及び副次評価項目の結果と一致していた。

a) 主要評価項目：壊死組織が完全除去された被験者の割合（KMW-1 製剤群対混合用ゲル群）

- 対象創が混合型の被験者

対象創が混合型の被験者での、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、KMW-1 製剤群 36/39 名（92.31%）及び混合用ゲル群 0/12 名（0%）であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群と比べて高かった。対象創が混合型の被験者のサブグループで、Fisher の直接確率検定を実施した結果、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、治療群間で統計学的に有意であった（p 値 ＜0.0001）。

対象創が混合型の被験者のサブグループでの結果は、全体の試験集団での主要評価項目の主解析の結果と一致しており、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群よりも優れていることが示された。

- すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者

すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者での、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、KMW-1 製剤群 32/34 名（94.12%）及び混合用ゲル群 0/12 名（0%）であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群と比べて高かった。Fisher の直接確率検定を実施した結果、壊死組織が完全除去された被験者の割合は、治療群間で統計学的に有意であった（p 値 ＜ 0.0001）。

すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者のサブグループでの結果は、全体の試験集団での主要評価項目の主解析の結果と一致しており、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群よりも優れていることが示された。

b) 副次評価項目：外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（KMW-1 製剤群対標準治療群）

- 対象創が混合型の被験者

対象創が混合型の被験者での、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 2/39 名（5.13%）及び標準治療群 30/35 名（85.71%）であり、標準治療群は KMW-1 製剤群よりも高かった。カイ二乗検定により、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合を治療群間で比較した結果、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は、治療群間で統計学的に有意であった（p 値 ＜0.0001）。

- すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者

すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者での、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 1/34 名（2.94%）及び標準治療群 20/36 名（55.56%）であり、標準治療群は KMW-1 製剤群よりも高かった。カイ二乗検定により、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合を治療群間で比較した結果、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は、治療群間で統計学的に有意であった（p 値 ＜0.0001）。

c) 副次評価項目：壊死組織が完全除去されるまでの期間（KMW-1 製剤群対標準治療群）

- 対象創が混合型の被験者

対象創が混合型の被験者での、壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 1.06 日（95% CI: 0.9827 - 1.1280）及び標準治療群 2.57 日（95% CI: 1.6541 - 4.2939）であった。また、壊死組織が完全除去されるまでの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 1.11 ± 0.39 日及び標準治療群 5.18 ± 7.00 日であった。壊死組織が完全除去されるまでの期間を Log-Rank 検定により、治療群間で比較した。その結果、対象創が混合型の被験者のサブグループでは、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて、壊死組織が完全除去されるまでの期間は統計学的に有意に短かった（p 値 ＜0.0001）。

- すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者

すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者での、壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。壊死組織が完全除去されるまでの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 0.99 日（95% CI: 0.8905 -1.0510）及び標準治療群 6.65 日（95% CI: 2.8336 - 8.8723）であった。また、壊死組織が完全除去されるまでの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 1.19 ± 1.19 日及び標準治療群 8.26 ± 9.72 日であった。壊死組織が完全除去されるまでの期間を Log-Rank 検定により、治療群間で比較した。その結果、すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者のサブグループでは、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて、壊死組織が完全除去されるまでの期間は統計学的に有意に短かった（p 値 ＜0.0001）。

d) 副次評価項目：出血量（KMW-1 製剤群対標準治療群）

- 対象創が混合型の被験者

対象創が混合型の被験者での、被験者レベルでの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 215.08 ± 506.15 mL 及び標準治療群 887.71 ± 1046.34 mL であり、標準治療群は KMW-1 製剤群と比較して多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（対象創が混合型の被験者のサブグループ）

で比較した。その結果、出血量の平均値は、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて統計学的に有意に低かった（p 値 = 0.0177）。

対象創が混合型の被験者での、処置レベルでの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 174.44 ± 462.04 mL 及び標準治療群 853.97 ± 1209.19 mL であり、標準治療群は KMW-1 製剤群と比べて多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（対象創が混合型の被験者）で比較した。その結果、出血量の平均値は、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて統計学的に有意な差はなかった（p 値 = 0.0819）。

- すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者

すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者での、被験者レベルでの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群-212.60 ± 404.25 mL 及び標準治療群 819.93 ± 1124.68 mL であり、標準治療群は KMW-1 製剤群と比較して多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（すべての対象創が深達性 II 度熱傷のサブグループ）で比較した。その結果、出血量の平均値は、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて統計学的に有意に低かった（p 値 = 0.0034）。すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者での、処置レベルでの出血量の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 -205.98 ± 411.15 mL 及び標準治療群 618.85 ± 927.50 mL であり、標準治療群は KMW-1 製剤群と比較して多かった。出血量は治療群間で分散が異なっているため、Satterthwaite t 検定により、出血量を治療群間（すべての対象創が深達性 II 度熱傷のサブグループ）で比較した。その結果、出血量の平均値は、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて統計学的に有意に低かった（p 値 = 0.0083）。

(4) 薬物動態の結果

KMW-1 製剤の局所投与後、有効な PK 試料が得られた 21 名すべての被験者で、全身曝露が確認された（主解析）。なお、安定期間を超えて PK 試料を分析した被験者は 15 名で、探索的に評価したこれらの試料でも、すべての被験者で全身曝露が確認された。

主解析：KMW-1 製剤の初回局所投与後、T_{max} の中央値は 4.0 時間で、KMW-1 製剤の塗布時間とおおむね一致した。C_{max} の平均値は 200 ng/mL、C_{max} / Dose の平均値は 16.4 ng/mL/g であった。AUC_{0-4} の平均値は 516 ng･h/mL、AUC_{0-4} / Dose の平均値は 39.8 ng･h/mL/g であった。20/21 名の被験者での AUC_{0-24} の平均値は 2030 ng･h/mL、AUC_{0-24} / Dose の平均値は 178 ng･h/mL/g であった。AUC_{last} の平均値は 2500 ng･h/mL、AUC_{last} / Dose の平均値は 215 ng･h/mL/g であった。

薬物動態解析計画書に規定された $t_{1/2}$ を決定するための十分なデータがある被験者は半数未満であったことから、追加の体内動態パラメータ（例：AUC_{inf}）は報告されなかった。また、算出された $t_{1/2}$ も薬物動態解析計画書に規定された採用基準を満たさなかったため、$t_{1/2}$ は報告されなかった。

KMW-1 製剤で治療した%TBSA 及び投与量に関して、KMW-1 製剤の全身曝露との間に統計学的に有意な弱い相関が認められた。熱傷創の深度に関する要約記述統計量は、すべての対象創が深達性 II 度熱傷創と対象創が混合型との間で、C_{max} / Dose 及び AUC_{0-4} / Dose の差は非常に小さく、治療した熱傷創の深度は全身曝露にほとんど影響しないことが示された。

KMW-1 製剤を 2 回投与した被験者は 1 名で、2 回投与後の全身曝露量は初回投与後の曝露量より小さく、2 倍以内であった。

(5) 安全性の結果

1) 安全性評価項目

本治験では、以下の安全性評価項目を KMW-1 製剤群及び標準治療群間で比較した。これらの評価項目は、KMW-1 製剤が安全に使用でき、許容できない程度の悪影響を及ぼさないことを確認するために設定した。

A) ランダム化から完全閉鎖までの期間（KMW-1 製剤群対標準治療群）（FAS）

a) 主解析：ランダム化から完全閉鎖までの期間（KMW-1 製剤群対標準治療群）（FAS）

完全閉鎖までの期間を、適切な仮説に基づくクラスター化されたデータを用いた生存時間解析の方法により、創傷レベルで KMW-1 製剤群と標準治療群との間で比較した。「クラスター化されたデータ」とは、1 名の被験者で発生する可能性のある複数の対象創を指す。治験実施計画書及び SAP で記載したとおり、非劣性のマージンは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。これは、標準治療群の創閉鎖の期間に 7 日を加えて実施した。FAS での対象創ごとの KMW-1 製剤群及び標準治療群について、標準治療群で 7 日の非劣性マージンを組み込んだ場合と組み込まなかった場合のランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値を Figure 4-2 に示した。ランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値は、KMW-1 製剤群 27.00 日及び標準治療群 28.00 日であった（Table 4-26）。ランダム化から完全閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 29.35 ± 19.33 日及び標準治療群 27.77 ± 19.83 日であった。

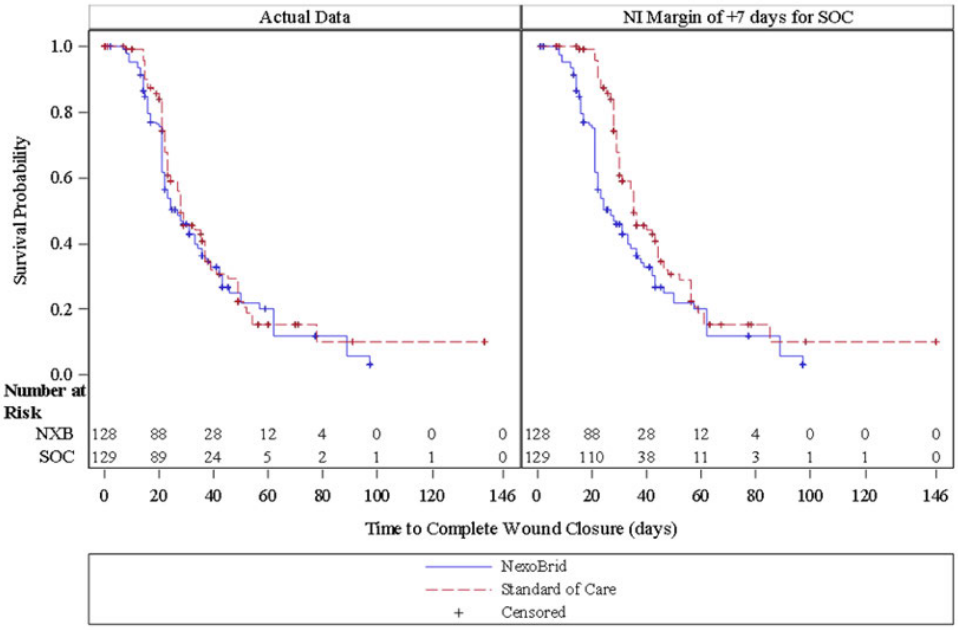


Figure 4-2　安全性評価項目（主解析）：対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値（実際のデータ対標準治療群に 7 日の非劣性マージンを追加）（FAS）

用語：NXB 及び NexoBrid = KMW-1 製剤群、SOC 及び Standard of Care = 標準治療群、NI = 非劣性
完全閉鎖に至らなかった対象創は、創閉鎖の最終評価時点で打ち切った
Source: 5.3.5.1-1 Figure 3

Table 4-26　安全性評価項目（主解析）：対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値（FAS）

	中央値（日）	95% CI
KMW-1 製剤群 (N = 128 ヵ所)	27.000	22.000 - 33.000
標準治療群 (N = 129 ヵ所)	28.000	24.000 - 37.000

Source: 5.3.5.1-1 Table 28 より改変

このモデルの時間-治療の交互作用の係数は、5%水準で有意であった（p 値 ＜0.0001）。したがって、比例ハザード性の仮定は適切ではないと考え、データの対数ロジスティック分布を仮定した共通の脆弱性を有する Accelerated failure time モデルを治療群の比較に用いた。ランダム化から完全閉鎖までの期間の Acceleration factor（KMW-1 製剤群対標準治療群）は、-2.8368（95% CI: -4.3422 - -1.3314）と推定され、KMW-1 製剤群でのランダム化から完全閉鎖までの期間は、標準治療群よりも 7 日以上長くないことが示された（p 値 ＝0.0003、標準治療群と比較して KMW-1 製剤群の非劣性が示された）。

この解析は、感度解析のために PPS でも実施した。PPS での対象創ごとの KMW-1 製剤群及び標準治療群について、FAS と同様に標準治療群で 7 日の非劣性マージンを組み込んだ場合と組み込まなかった場合のランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値を Figure 4-3 に示した。ランダム化から完全閉鎖までの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 27.00 日及び標準治療群 28.00 日であった（Table 4-27）。ランダム化から完全閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 29.41 ± 19.40 日及び標準治療群 30.87 ± 18.48 日であった。

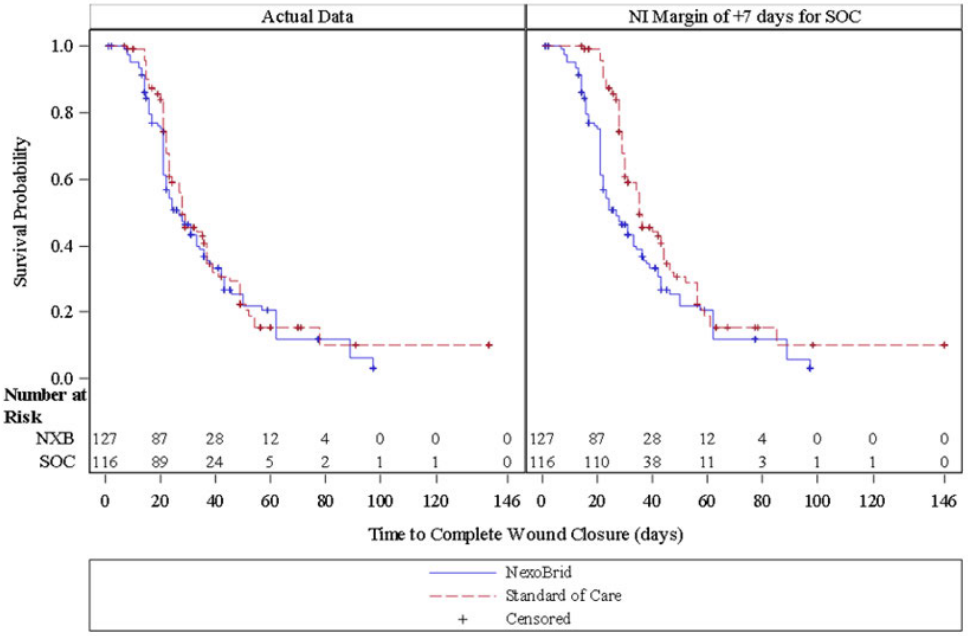


Figure 4-3　安全性評価項目（感度解析）：ランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値（実際のデータ対標準治療群に 7 日の非劣性マージンを追加）（PPS）

用語：NXB 及び NexoBrid = KMW-1 製剤群、SOC 及び Standard of Care = 標準治療群、NI = 非劣性
完全閉鎖に至らなかった対象創は、創閉鎖の最終評価時点で打ち切った
Source: 5.3.5.1-1 Figure 4

Table 4-27　副次解析（感度解析）：ランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値（PPS）

	中央値（日）	95% CI
KMW-1 製剤群 (N = 127 ヵ所)	27.000	22.000 - 33.000
標準治療群 (N = 116 ヵ所)	28.000	24.000 - 37.000

Source: 5.3.5.1-1 Table 29 より改変

次の段階では、FAS を用いた主解析のように、適切な解析モデルを決定した。比例ハザード性の仮定は棄却され（p 値 < 0.0001）、Cox 回帰モデルは妥当ではなかったため、共通の脆弱性を有する Accelerated failure time モデルを用いて解析した。ランダム化から完全閉鎖までの期間の Acceleration factor（KMW-1 製剤群対標準治療群）は、-2.8271（95% CI: -4.3449 - -1.3092）と推定され、KMW-1 製剤群でのランダム化から完全閉鎖までの期間は、標準治療群よりも 7 日以上長くないことが示された（p 値 =0.0003、標準治療群と比較して KMW-1 製剤群の非劣性が示された）。

ランダム化から 100%完全閉鎖（100%上皮化）までの期間を含む追加の補助的解析を実施した。本解析では、ランダム化から 100%完全閉鎖までの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 25.50 日及び標準治療群 24.00 日であり、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性が示された（p 値 = 0.0016、本評価項目の主解析と同じ変数で調整した Accelerated failure time モデルに基づく）。

すべての対象創が III 度熱傷のサブグループを除くすべてのサブグループで、ランダム化から完全閉鎖までの期間は同程度であった（詳細は、次項のサブグループ解析を参照）。これは、KMW-1 製剤による治療が、創閉鎖に許容できない程度の悪影響を及ぼさないこ

とを示している。

b) サブグループ解析：ランダム化から完全閉鎖までの期間（KMW-1 製剤群対標準治療群）

- 早期及び晩期の自家移植：創傷レベル

早期に自家移植を実施した対象創では、KMW-1 製剤群 12 名及び標準治療群 24 名をサブグループ解析の対象とし、合計 50 ヵ所（KMW-1 製剤群 20 ヵ所、標準治療群 30 ヵ所）の創傷がこのサブグループに含まれた。晩期に自家移植を実施した対象創では、KMW-1 製剤群 29 名及び標準治療群 20 名をサブグループ解析の対象とし、合計 75 ヵ所（KMW-1 製剤群 42 ヵ所、標準治療群 33 ヵ所）の創傷がこのサブグループに含まれた。

KMW-1 製剤群及び標準治療群での、早期に自家移植を実施した対象創のランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。創傷レベルでの、ランダム化から完全閉鎖までの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 31.00 日（95% CI: 14.000 - 97.000）及び標準治療群 36.00 日（95% CI: 24.000 - 39.000）であり、早期に自家移植を実施した対象創では KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて短かった。また、ランダム化から完全閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 29.95 ± 21.36 日及び標準治療群 37.80 ± 26.60 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも短かった。ロバストサンドイッチ推定量による周辺 Cox 回帰モデルを用いた時間-治療の交互作用の係数は、5%水準で有意ではなかった（p 値 = 0.3354）。したがって、比例ハザード性は適切と考え、ロバストサンドイッチ推定量による周辺 Cox 回帰分析を用いた。KMW-1 製剤群対標準治療群について、ランダム化から完全閉鎖までの期間に関する HR は 1.240（95% CI: 0.452 - 3.410）と推定された。推定された HR について、早期に自家移植を実施した対象創では、KMW-1 製剤群での完全閉鎖までの期間は、標準治療群よりも 7 日以上長くないことを示しているが、統計学的に有意ではなかった（p 値 = 0.677）。

KMW-1 製剤群及び標準治療群での、晩期に自家移植した対象創のランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。創傷レベルでの、ランダム化から完全閉鎖までの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 43.00 日（95% CI: 28.000 - 50.000）及び標準治療群 31.00 日（95% CI: 21.000 - 78.000）であった。また、ランダム化から完全閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 37.36 ± 19.65 日及び標準治療群 32.09 ± 26.52 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群より長かった。ロバストサンドイッチ推定量による周辺 Cox 回帰モデルを用いた時間-治療の交互作用の係数は、5%水準で有意であった（p 値 = 0.0005）。したがって、比例ハザード性は適切ではないと考え、共通した脆弱性を有する Accelerated failure time モデルを用いた。ランダム化から完全閉鎖までの期間に関する Acceleration factor（KMW-1 製剤群対標準治療群）は、-5.5109（95% CI: -12.3286 - 1.3067）と推定され、KMW-1 製剤群での完全閉鎖までの期間は、標準治療群よりも 7 日以上長くないことが示されたが、統計学的に有意ではなかった（両側 p 値 = 0.1107）。そのため、標準治療群と比較した KMW-1 製剤群の非劣性は、このサブグループの被験者では確認できなかった。

- 浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満及び 25%以上の被験者

本サブグループ解析では、以下の集団を対象として評価した。

- FAS のうち、すべての対象創の面積に対する割合として、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%

未満である 110 名（KMW-1 製剤群 55 名、標準治療群 55 名）、合計 192 ヵ所の創傷（KMW-1 製剤群 100 ヵ所、標準治療群 92 ヵ所）を対象とした。

- FAS のうち、すべての対象創の面積に対する割合として、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%以上である 40 名（KMW-1 製剤群 20 名、標準治療群 20 名）、合計 65 ヵ所の創傷（KMW-1 製剤群 28 ヵ所、標準治療群 37 ヵ所）を対象とした。

浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満の被験者での、ランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。創傷レベルでの、ランダム化から完全閉鎖までの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 31.0 日（95% CI: 24.000 - 42.000）及び標準治療群 33.0 日（95% CI: 27.000 - 41.000）であった。浅達性 II 度熱傷の面積が 25%未満の被験者で、標準治療群の完全閉鎖までの期間に 7 日の非劣性マージンを加えた後 Log-Rank 検定を実施した結果、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性が示された（p 値 = 0.0170）。同様に、浅達性 II 度熱傷の面積が 25%以上の被験者での、ランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。ランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値は、KMW-1 製剤群 21.00 日（95% CI: 16.0000 - 23.0000）及び標準治療群 24.00 日（95% CI: 22.0000 - 35.0000）であった。浅達性 II 度熱傷の面積が 25%以上の被験者で、標準治療群の完全閉鎖までの期間に 7 日の非劣性マージンを加えた後 Log-Rank 検定を実施した結果、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性が示された（p 値 = 0.0008）。浅達性 II 度熱傷の面積が 25%以上の被験者での、ランダム化から完全閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 23.46 ± 9.15 日及び標準治療群 26.24 ± 14.56 日であった。

- 合計の TBSA が 15%以下及び 15%超

FAS での、合計の TBSA が 15%TBSA 以下の被験者 136 名（KMW-1 製剤群 67 名、標準治療群 69 名）、TBSA が 15%超の FAS の被験者 14 名（KMW-1 製剤群 8 名、標準治療群 6 名）を対象とした。

合計の TBSA が 15%以下の被験者での、ランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。ランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値は、KMW-1 製剤群 24.00 日（95% CI: 22.000 - 33.000）及び標準治療群 29.00 日（95% CI: 23.000 - 37.000）であった。TBSA が 15%以下の被験者で、標準治療群の完全閉鎖までの期間に 7 日の非劣性マージンを加えた後 Log-Rank 検定を実施した結果、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性が示された（p 値 = 0.0023）。同様に、合計の TBSA が 15%超の被験者での、ランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値を算出した。創傷レベルでの、ランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値は、KMW-1 製剤群 40.00 日及び標準治療群 28.00 日であり、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群では完全閉鎖までの期間が長かった。また、ランダム化から完全閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 32.63 ± 25.98 日及び標準治療群 28.91 ± 24.20 であった。なお、この解析は、KMW-1 製剤群 16 ヵ所及び標準治療群 11 ヵ所を対象とした。TBSA が 15%超の被験者で、標準治療群の完全閉鎖までの期間に 7 日の非劣性マージンを加えた後 Log-Rank 検定を実施した結果、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性は示されなかった（p 値 = 0.8189）。

• 対象創の深度による解析

本項では、対象創が混合型及びすべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者のサブグループの結果を記載し、その他のサブグループは被験者数が少ないため記載しなかった。

- 対象創が混合型の被験者

対象創が混合型の被験者のサブグループで、Kaplan-Meier 推定値によるランダム化から完全閉鎖までの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 27.0 日（95% CI: 21.0 - 33.0）及び標準治療群 35.0 日（95% CI: 24.0 - 41.0）であった。このサブグループで、標準治療群の完全閉鎖までの期間に 7 日の非劣性マージンを加えた後 Log-Rank 検定を実施した結果、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性が示された（p 値 ＝0.0106）。

- すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者

すべての対象創が深達性 II 度熱傷の被験者のサブグループで、Kaplan-Meier 推定値によるランダム化から完全閉鎖までの期間の中央値は、KMW-1 製剤群 23.0 日（95% CI: 17.0 - 36.0）及び標準治療群 27.0 日（95% CI: 22.0 - 37.0）であった。このサブグループで、標準治療群の完全閉鎖までの期間に 7 日の非劣性マージンを加えた後 Log-Rank 検定を実施した結果、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性は示されなかった（p 値 ＝0.2695）。

B) 創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の MVSS による整容性及び機能性の評価

創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の MVSS による整容性及び機能性は、主解析により、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性（非劣性マージン：1.9 点）が示された。この結果は、最良及び最悪の場合の補完を用いた 2 つの感度解析により裏付けられた。以上より、KMW-1 製剤による治療が、創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の MVSS で測定される整容性及び機能性に対して許容できない程度の悪影響を及ぼさないことが示された。

a) 主解析

整容性及び機能性は、安全性解析集団での MVSS スコアにより解析した。主解析は、SAP のとおり、回帰補完により補完した MVSS スコアを対象とした。なお、MVSS 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。創閉鎖 12 ヵ月後の 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 であり、KMW-1 製剤群は他の治療群よりも低かった（Table 4-28）。創閉鎖 24 ヵ月後の 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（Table 4-28）。すべての治療群で、創閉鎖 12 ヵ月後から 24 ヵ月後にかけて、MVSS スコアが改善した。回帰分析の結果は、モデル内の他の変数を平均して調整すると、創閉鎖 12 ヵ月後では KMW-1 製剤群は標準治療群よりも 1.36 点優れていた（p 値 ＝0.0027、95% CI: -2.24 - -0.48）。創閉鎖 24 ヵ月後では KMW-1 製剤群は標準治療群よりも 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 製剤群の非劣性は、5%水準で確認された（Table 4-29）。

Table 4-28　創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の MVSS スコアの記述統計量（安全性解析集団）

	MVSS（12 ヵ月後）								
	N	欠測 [a]	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	77	0	3.70	2.10	0.00	2.50	4.00	5.00	10.00
標準治療群	68	0	5.08	3.11	0.00	2.96	5.17	7.51	11.43
混合用ゲル群	24	0	5.63	2.99	0.01	3.50	5.88	7.89	12.00
合計	169	0	4.53	2.77	0.00	2.89	4.09	6.10	12.00
	MVSS（24 ヵ月後）								
	N	欠測 [a]	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	77	0	3.04	2.20	0.00	1.28	3.00	4.25	9.00
標準治療群	68	0	3.30	2.76	0.00	1.00	3.00	5.06	12.00
混合用ゲル群	24	0	2.93	2.15	0.00	1.05	3.49	4.01	9.00
合計	169	0	3.13	2.43	0.00	1.00	3.00	4.65	12.00

a：欠測値は多重代入法により補完した
Source: 5.3.5.1-6 Table 3 より改変

Table 4-29　創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の MVSS の回帰結果（安全性解析集団）

項目	推定値	標準偏差	検定統計量	両側 p 値	95% CI
創閉鎖 12 ヵ月後					
切片	4.91	0.88	5.56	< 0.0001	3.16 - 6.65
KMW-1 製剤群対標準治療群	-1.36	0.45	-3.06	0.0027	-2.24 - -0.48
すべての対象創の深度：すべて深達性 II 度熱傷対混合型	0.62	0.45	1.38	0.1713	-0.27 - 1.51
すべての対象創の深度：すべて III 度熱傷対混合型	1.90	1.12	1.69	0.0930	-0.32 - 4.12
対象創の%TBSA	0.02	0.07	0.25	0.8055	-0.13 - 0.16
対象創数：1 対 3 以上	-0.31	0.67	-0.47	0.6420	-1.63 - 1.01
対象創数：2 対 3 以上	-0.48	0.66	-0.73	0.4656	-1.79 - 0.82
創閉鎖 24 ヵ月後					
切片	4.07	0.84	4.83	< 0.0001	2.40 - 5.73
KMW-1 製剤群対標準治療群	-0.20	0.43	-0.46	0.6458	-1.04 - 0.64
すべての対象創の深度：すべて深達性 II 度熱傷対混合型	-0.11	0.43	-0.25	0.8024	-0.96 - 0.74
すべての対象創の深度：すべて III 度熱傷対混合型	0.28	1.07	0.26	0.7927	-1.84 - 2.40
対象創の%TBSA	-0.07	0.07	-0.99	0.3257	-0.21 - 0.07
対象創数：1 対 3 以上	-0.58	0.64	-0.91	0.3640	-1.84 - 0.68
対象創数：2 対 3 以上	-0.16	0.63	-0.26	0.7983	-1.41 - 1.09

t 検定による結果
Source: 5.3.5.1-6 Table 4 より改変

b)　感度解析

安全性の感度解析として、最良及び最悪の場合の補完を実施した。最良の場合の補完は、この評価項目の主解析として実施した回帰補完の代わりに、欠測であった時点の MVSS を 0 で補完した（可能な最良の値）。最良の値で補完した創閉鎖 12 ヵ月後の MVSS の回帰モデルの結果、KMW-1 製剤群対標準治療群での推定された効果は-0.53 であり、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも 0.53 点優れていることが示された（95% CI: -1.52 - 0.47）。創閉鎖 24 ヵ月後では、KMW-1 製剤群対標準治療群での推定された効果は-0.04 であり、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも 0.04 点優れていることが示された（95% CI: -0.86 - 0.79）。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 製剤群の非劣性は 5%水準で確認され、本評価項目の主解析の結果が支持された。すべての欠測値に同じ値を挿入すると治療群間の差は小さくなり、これは推定される効果及び対応する信頼区間を反映している。

最悪の場合の補完は、この評価項目の主解析として実施した回帰補完の代わりに、欠測であった時点の MVSS を 9 で補完した（MW2004-11-02 試験で、標準治療群で観察された最大の MVSS 値）。最悪の値で補完した創閉鎖 12 ヵ月後の MVSS の回帰モデルの結果、KMW-1 製剤群対標準治療群での推定された治療効果は-0.54 であり、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも 0.54 点優れていることが示された（95% CI: -1.60 - 0.52）。創閉鎖 24 ヵ月後では、KMW-1 製剤群対標準治療群での推定された治療効果は-0.03 であり、KMW-1 製剤群は標準治療群よりも 0.03 点優れていることが示された（95% CI: -1.22 - 1.16）。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 製剤群の非劣性は 5%水準で確認され、本評価項目の主解析の結果が支持された。すべての欠測値に同じ値を挿入すると治療群間の差は小さくなり、これは推定される治療効果及び対応する信頼区間を反映している。

C) 長期の四肢機能性評価

a) 下肢機能尺度（Lower Extremity Functional Scale）

創閉鎖 12 ヵ月後の下肢機能尺度スコアの平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 74.29 ± 12.55、標準治療群 76.95 ± 8.63 及び混合用ゲル群 64.75 ± 27.85 であった（Table 4-30）。創閉鎖 24 ヵ月後の下肢機能尺度スコアの平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 73.26 ± 13.99、標準治療群 78.11 ± 4.73 及び混合用ゲル群 79.67 ± 0.58 であった（Table 4-31）。創閉鎖 24 ヵ月後の下肢機能尺度スコアは、KMW-1 製剤群及び標準治療群では創閉鎖 12 ヵ月後のスコアとおおむね一致していたが、混合用ゲル群では創閉鎖 12 ヵ月後のスコアよりも高かった。

Table 4-30 創閉鎖 12 ヵ月後の下肢機能尺度スコアの記述統計量（安全性解析集団）

	下肢機能尺度のスコア（創閉鎖 12 ヵ月後）								
	n	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	24	15	74.29	12.55	27.00	76.50	79.50	80.00	80.00
標準治療群	21	11	76.95	8.63	41.00	78.00	80.00	80.00	80.00
混合用ゲル群	4	5	64.75	27.85	23.00	50.50	78.00	79.00	80.00

ANOVA p 値 = 0.2198
Source: 5.3.5.1-1 Table 32 より改変

Table 4-31 創閉鎖 24 ヵ月後の下肢機能尺度スコアの記述統計量（安全性解析集団）

	下肢機能尺度のスコア（創閉鎖 24 ヵ月後）								
	n	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	23	16	73.26	13.99	37.00	77.00	80.00	80.00	80.00
標準治療群	18	14	78.11	4.73	60.00	78.00	80.00	80.00	80.00
混合用ゲル群	3	6	79.67	0.58	79.00	79.00	80.00	80.00	80.00

ANOVA p 値 = 0.2935
Source: 5.3.5.1-6 Table 5 より改変

b) 腕、肩及び手の障害（Quick DASH）

創閉鎖 12 ヵ月後の腕、肩及び手の障害を評価した Quick DASH スコアの平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 9.85 ± 18.30、標準治療群 13.64 ± 21.57 及び混合用ゲル群 14.09 ± 24.40 であった（Table 4-32）。創閉鎖 24 ヵ月後の Quick DASH スコアの平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 7.77 ± 13.23、標準治療群 5.98 ± 10.58 及び混合用ゲル群 3.57 ± 6.54 であった（Table 4-33）。創閉鎖 24 ヵ月後では、創閉鎖 12 ヵ月後と比較してすべての治療群

でスコアが改善した。

Table 4-32　創閉鎖 12 ヵ月後の腕、肩及び手の障害（Quick DASH）の記述統計量（安全性解析集団）

	腕、肩及び手の障害（Quick DASH）（創閉鎖 12 ヵ月後）								
	n	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	27	16	9.85	18.30	0.00	0.00	2.27	6.82	72.73
標準治療群	24	12	13.64	21.57	0.00	0.00	0.00	25.00	79.55
混合用ゲル群	10	5	14.09	24.40	0.00	0.00	2.27	11.36	68.18

ANOVA p 値 = 0.7623
Source: 5.3.5.1-1 Table 33 より改変

Table 4-33　創閉鎖 24 ヵ月後の腕、肩及び手の障害（Quick DASH）の記述統計量（安全性解析集団）

	腕、肩及び手の障害（Quick DASH）（創閉鎖 24 ヵ月後）								
	n	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	24	19	7.77	13.23	0.00	0.00	0.00	12.50	43.18
標準治療群	19	17	5.98	10.58	0.00	0.00	0.00	9.09	31.82
混合用ゲル群	7	8	3.57	6.54	0.00	0.00	2.27	2.27	18.18

ANOVA p 値 = 0.6817
Source: 5.3.5.1-6 Table 6 より改変

c)　関節可動域

創閉鎖 12 ヵ月後の関節可動域の結果を Table 4-34 に示した。KMW-1 製剤群と標準治療群での結果は同程度であり、混合用ゲル群では異常であった被験者の割合が高かった。臨床的に重要な異常であった被験者は 7 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 1 名、混合用ゲル 2 名）であった。創閉鎖 24 ヵ月後の関節可動域の結果を Table 4-35 に示した。KMW-1 製剤群と標準治療群での結果は同程度であり、標準治療群では臨床的に重要ではない異常であった被験者の割合が高かった。臨床的に重要な異常であった被験者は 2 名（KMW-1 製剤群 1 名、標準治療群 1 名）であった。創閉鎖 24 ヵ月後では、創閉鎖 12 ヵ月後と比較してすべての治療群で、関節可動域の結果が異常であった被験者の割合は低かった。

Table 4-34　創閉鎖 12 ヵ月後の関節可動域（安全性解析集団）

項目			治療群		
			KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群
			N[a] = 53	N[a] = 51	N[a] = 15
関節可動域がすべて正常：12 ヵ月の追跡調査の来院	あり	n (%)	22 (41.51)	25 (49.02)	3 (20.00)
	なし	n (%)	15 (28.30)	13 (25.49)	5 (33.33)
	欠測	n (%)	16 (30.19)	13 (25.49)	7 (46.67)
一つ以上の関節可動域が臨床的に重要ではない異常：12 ヵ月の追跡調査の来院	あり	n (%)	13 (24.53)	13 (25.49)	5 (33.33)
	なし	n (%)	24 (45.28)	25 (49.02)	3 (20.00)
	欠測	n (%)	16 (30.19)	13 (25.49)	7 (46.67)
一つ以上の関節可動域が臨床的に重要な異常：12 ヵ月の追跡調査の来院	あり	n (%)	4 (7.55)	1 (1.96)	2 (13.33)
	なし	n (%)	33 (62.26)	37 (72.55)	6 (40.00)
	欠測	n (%)	16 (30.19)	13 (25.49)	7 (46.67)

すべて正常：Fisher p 値 = 0.3507
一つ以上の臨床的に重要ではない異常：Fisher p 値 = 0.3311
一つ以上の臨床的に重要な異常：Fisher p 値 = 0.1180
a: 関節可動域は、関節損傷を有する被験者についてのみ記録した。これらの被験者を解析対象とした
Source: 5.3.5.1-1 Table 34 より改変

Table 4-35　創閉鎖 24 ヵ月後の関節可動域（安全性解析集団）

項目			治療群		
			KMW-1 製剤群	標準治療群	混合用ゲル群
			Na = 53	Na = 51	Na = 15
関節可動域がすべて正常：24 ヵ月の追跡調査の来院	あり	n (%)	23 (43.40)	22 (43.14)	4 (26.67)
	なし	n (%)	8 (15.09)	9 (17.65)	2 (13.33)
	欠測	n (%)	22 (41.51)	20 (39.22)	9 (60.00)
一つ以上の関節可動域が臨床的に重要ではない異常：24 ヵ月の追跡調査の来院	あり	n (%)	7 (13.21)	9 (17.65)	2 (13.33)
	なし	n (%)	24 (45.28)	22 (43.14)	4 (26.67)
	欠測	n (%)	22 (41.51)	20 (39.22)	9 (60.00)
一つ以上の関節可動域が臨床的に重要な異常：24 ヵ月の追跡調査の来院	あり	n (%)	1 (1.89)	1 (1.96)	0 (0.00)
	なし	n (%)	30 (56.60)	30 (58.82)	6 (40.00)
	欠測	n (%)	22 (41.51)	20 (39.22)	9 (60.00)

すべて正常：カイ二乗 p 値 = 0.6867
一つ以上の臨床的に重要ではない異常：カイ二乗 p 値 = 0.6313
一つ以上の臨床的に重要な異常：Fisher p 値 = 0.7049
a: 関節可動域は、関節損傷を有する被験者についてのみ記録した。これらの被験者を解析対象とした
Source: 5.3.5.1-6 Table 7 より改変

D)　長期の QOL 評価

a)　EQ-5D

創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の EQ-5D の評価結果は、すべての治療群で同程度であった。創閉鎖 24 ヵ月後では､創閉鎖 12 ヵ月後と比較してすべての治療群でスコアが高かった。

b)　熱傷特異的健康尺度 - 簡易（BSHS-B）

創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の BSHS-B スコアは､すべての治療群で同程度であった（Table 4-36 及び Table 4-37）。創閉鎖 24 ヵ月後と創閉鎖 12 ヵ月後では、すべての治療群でスコアは同様であった。

Table 4-36　創閉鎖 12 ヵ月後の BSHS-B スコアの記述統計量（安全性解析集団）

	BSHS-B スコア（創閉鎖 12 ヵ月後）								
	n	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	47	30	3.66	0.58	1.71	3.70	3.89	3.98	4.00
標準治療群	44	24	3.58	0.75	0.54	3.51	3.93	4.00	4.00
混合用ゲル群	14	10	3.51	0.88	1.12	3.71	3.89	3.98	4.00

ANOVA p 値 = 0.7302
Source: 5.3.5.1-1 Table 35 より改変

Table 4-37　創閉鎖 24 ヵ月後の BSHS-B スコアの記述統計量（安全性解析集団）

	BSHS-B スコア（創閉鎖 24 ヵ月後）								
	n	欠測	平均値	標準偏差	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
KMW-1 製剤群	41	36	3.67	0.47	2.25	3.54	3.90	3.98	4.00
標準治療群	35	33	3.79	0.45	1.63	3.64	3.98	4.00	4.00
混合用ゲル群	10	14	3.89	0.14	3.52	3.87	3.93	4.00	4.00

ANOVA p 値 = 0.2626
Source: 5.3.5.1-6 Table 8 より改変

E)　探索的評価項目

創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の整容性及び機能性の安全性評価項目の主解析の結果を支持するために、POSAS 及び MVSS を用いて整容性及び機能性を経時的に評価した。

a) 対象創及び採皮部の瘢痕：POSAS

POSAS を用いて、対象創及び採皮部の瘢痕を 1、3、6、12、18 及び 24 ヵ月に評価し、ANOVA で解析した。以下に結果を示した。

(1) すべての治療群で対象創の POSAS 合計スコアが経時的に低下し、24 ヵ月のスコアが最も低かった。

(2) KMW-1 製剤群では、創閉鎖 12 ヵ月後の合計スコアが標準治療群及び混合用ゲル群と比べて低く（良好である）、創閉鎖 12 ヵ月後の MVSS の結果と同様の傾向であった。創閉鎖 24 ヵ月後では、KMW-1 製剤群の合計スコアは、標準治療群及び混合用ゲル群と同程度であった。

創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後では、患者及び評価者の POSAS スコアの平均値は、治療群間で同程度であった。採皮部の瘢痕の POSAS の結果、特定の傾向は認められなかった。

b) 対象創及び採皮部の瘢痕：MVSS

MVSS を用いて、対象創及び採皮部の瘢痕を 1、3、6、12、18 及び 24 ヵ月に評価し、ANOVA で解析した。評価した対象創及び採皮部の両方について、すべての治療群で MVSS スコアは経時的に減少した。

2) 有害事象及び副作用

有害事象は、安全性解析集団である KMW-1 製剤群 77 名、標準治療群 68 名及び混合用ゲル群 24 名を対象として解析した。有害事象は、ランダム化後に報告されたすべての事象を解析し、次に試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を解析した。本治験では、治験薬との関連性は”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。なお、標準治療群では、試験治療との関連性は評価しなかった。

A) 全体の有害事象

本解析では、急性期（完全閉鎖後 3 ヵ月の評価時）及び 12 ヵ月の追跡調査期（完全閉鎖後 3 ヵ月から 12 ヵ月の期間）に発現したすべての有害事象を解析した。

a) 急性期

急性期での有害事象の概要を Table 4-38 に示した。急性期では、ランダム化後に有害事象を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 47/77 名（61.0%）、標準治療群 39/68 名（57.4%）及び混合用ゲル群 15/24 名（62.5%）であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、重度は 10 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 3 名、混合用ゲル群 3 名）であった。重篤な有害事象は 13 名（KMW-1 製剤群 6 名、標準治療群 4 名、混合用ゲル群 3 名）に発現した。副作用は、KMW-1 製剤群で 9 名に発現した。死亡は、KMW-1 製剤群の 1 名であった。

Table 4-38　急性期での有害事象の概要（安全性解析集団）

	KMW-1 製剤群 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
有害事象の発現被験者数	47 (61.0)	39 (57.4)	15 (62.5)
重症度			
軽度又は中等度	45 (58.4)	39 (57.4)	14 (58.3)
重度	4 (5.2)	3 (4.4)	3 (12.5)
副作用の発現被験者数	9 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	6 (7.8)	4 (5.9)	3 (12.5)
死亡	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-1 Table 36 より改変

b)　12 ヵ月の追跡調査期

12 ヵ月の追跡調査期では、すべての有害事象は TEAE であった（Table 4-42）。

c)　累積期間（0～12 ヵ月）

累積期間（0～12 ヵ月）での有害事象の概要を Table 4-39 に示した。累積期間で有害事象を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 49/77 名（63.6%）、標準治療群 41/68 名（60.3%）及び混合用ゲル群 16/24 名（66.7%）であり、治療群間で同程度であった。

Table 4-39　累積期間（0～12 ヵ月）での有害事象の概要（安全性解析集団）

	KMW-1 製剤群 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
有害事象の発現被験者数	49 (63.6)	41 (60.3)	16 (66.7)
重症度			
軽度又は中等度	47 (61.0)	41 (60.3)	15 (62.5)
重度	6 (7.8)	3 (4.4)	4 (16.7)
副作用の発現被験者数	9 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	9 (11.7)	6 (8.8)	3 (12.5)
死亡	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-1 Table 37 より改変

B)　試験治療下で発現した有害事象（TEAE）

急性期（完全閉鎖後 3 ヵ月の評価時）、12 ヵ月の追跡調査期（完全閉鎖後 3 ヵ月から 12 ヵ月の期間）及び 24 ヵ月の追跡調査期（完全閉鎖後 12 ヵ月から 24 ヵ月の期間）について、試験治療下で発現した有害事象を解析した。

a)　急性期

急性期での TEAE の概要を Table 4-40 に示した。急性期では、TEAE が発現した被験者の割合は KMW-1 製剤群 45/77 名（58.4%）、標準治療群 36/68 名（52.9%）及び混合用ゲル群 15/24 名（62.5%）であった。TEAE のほとんどは軽度又は中等度であり、重度は 10 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 3 名、混合用ゲル群 3 名）であった。重篤な TEAE は、12 名（KMW-1 製剤群 5 名、標準治療群 4 名、混合用ゲル群 3 名）に発現した。副作用は、KMW-1 製剤群で 9 名に発現した。死亡は、KMW-1 製剤群の 1 名であった。

Table 4-40　急性期での TEAE の概要（安全性解析集団）

	KMW-1 製剤群 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
TEAE の発現被験者数	45 (58.4)	36 (52.9)	15 (62.5)
重症度			
軽度又は中等度	43 (55.8)	36 (52.9)	14 (58.3)
重度	4 (5.2)	3 (4.4)	3 (12.5)
副作用の発現被験者数	9 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な TEAE の発現被験者数	5 (6.5)	4 (5.9)	3 (12.5)
死亡	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-1 Table 38 より改変

急性期での TEAE 一覧を Table 4-41 に示した。各治療群で発現割合の高かった TEAE は以下のとおりであった。

- KMW-1 製剤群：発熱 6/77 名（7.79%）、頻脈、悪心、嘔吐及びそう痒症が各 5/77 名（6.49%）
- 標準治療群：便秘 6/68 名（8.82%）、発熱 5/68 名（7.35%）、関節可動域低下、そう痒症及び細菌性創感染が各 4/68 名（5.88%）
- 混合用ゲル群：悪心、頭痛及びそう痒症が各 3/24 名（12.50%）

以下の MedDRA/J の PT の分類で、発現した TEAE の被験者の発現割合を解析した。

- 発熱に関連する TEAE（PT：発熱、高熱及び体温上昇）を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 8/77 名（10.39%）、標準治療群 6/68 名（8.82%）、混合用ゲル群 2/24 名（8.33%）であり、治療群間で同様であった。
- 対象創の感染に関連する TEAE（PT：創傷感染、細菌性創感染、ブドウ球菌性創感染及びブドウ球菌皮膚感染）を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 4/77 名（5.19%）、標準治療群 6/68 名（8.82%）及び混合用ゲル群 0 名であった。
- 疼痛に関連する TEAE（PT：疼痛、外傷後疼痛、四肢痛及び創合併症）を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 5/77 名（6.49%）、標準治療群 2/68 名（2.94%）及び混合用ゲル群 2/24 名（8.33%）であった。
- 頻脈に関連する TEAE（PT：頻脈及び洞性頻脈）を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 5/77 名（6.49%）、標準治療群 1/68 名（1.47%）及び混合用ゲル群 1/24 名（4.17%）であった。なお、このうち 3 名が同一の医療機関で発現した。また、KMW-1 製剤群の 3/5 名は、頻脈の一因となった可能性のある事象が同時に報告され、2 名は発熱、1 名は脱水であった。

Table 4-41　急性期での TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	標準治療群 N = 68	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	5 (6.49)	5 (7.35)	0 (0.00)
白血球増加症	3 (3.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
貧血	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
血小板増加症	1 (1.30)	2 (2.94)	0 (0.00)
出血性貧血	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
心臓障害	5 (6.49)	1 (1.47)	1 (4.17)
頻脈	5 (6.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
洞性頻脈	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
胃腸障害	9 (11.69)	9 (13.24)	6 (25.00)
悪心	5 (6.49)	2 (2.94)	3 (12.50)
嘔吐	5 (6.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
便秘	4 (5.19)	6 (8.82)	2 (8.33)
上腹部痛	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹水	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
メレナ	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
下痢	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
消化不良	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
胃炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
歯の脱落	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (16.88)	9 (13.24)	2 (8.33)
発熱	6 (7.79)	5 (7.35)	2 (8.33)
疼痛	4 (5.19)	2 (2.94)	0 (0.00)
低体温	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
高熱	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢腫脹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
無力症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
胸痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
嚢胞	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
注入部位血栓	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
免疫系障害	3 (3.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬物過敏症	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	17 (22.08)	16 (23.53)	3 (12.50)
細菌性創感染	4 (5.19)	4 (5.88)	0 (0.00)
毛包炎	2 (2.60)	1 (1.47)	1 (4.17)
尿路感染	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
創傷感染	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
カンジダ感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
蜂巣炎	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮膚真菌感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
麦粒腫	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
上咽頭炎	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
骨髄炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
中耳炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺炎	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
敗血症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿路性敗血症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
真菌性創感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
顎膿瘍	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
細菌感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
気管支炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5 より改変

Table 4-41　急性期での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
鼻炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
敗血症性ショック	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
副鼻腔炎	0 (0.00)	2 (2.94)	1 (4.17)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮下組織膿瘍	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	11 (14.29)	9 (13.24)	2 (8.33)
移植片機能損失	3 (3.90)	3 (4.41)	1 (4.17)
創合併症	3 (3.90)	2 (2.94)	0 (0.00)
皮下血腫	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
熱傷	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
傍静脈薬剤投与	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後出血	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚擦過傷	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
移植片合併症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
四肢損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
外傷後疼痛	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
皮膚裂傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
臨床検査	2 (2.60)	2 (2.94)	3 (12.50)
体温上昇	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
リンパ球数減少	1 (1.30)	0 (0.00)	2 (8.33)
細菌検査陽性	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
血圧上昇	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
ヘモグロビン減少	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	4 (5.19)	2 (2.94)	1 (4.17)
脱水	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
高カリウム血症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
低カリウム血症	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
栄養障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
低アルブミン血症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	7 (9.09)	6 (8.82)	3 (12.50)
四肢痛	3 (3.90)	0 (0.00)	1 (4.17)
関節可動域低下	2 (2.60)	4 (5.88)	2 (8.33)
肋軟骨炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
筋痙縮	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
神経系障害	4 (5.19)	3 (4.41)	4 (16.67)
頭痛	3 (3.90)	2 (2.94)	3 (12.50)
痙攣発作	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
浮動性めまい	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
精神障害	8 (10.39)	5 (7.35)	2 (8.33)
不眠症	4 (5.19)	3 (4.41)	1 (4.17)
適応障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
不安	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
うつ病	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
精神状態変化	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
睡眠障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
激越	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
大うつ病	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5 より改変

Table 4-41　急性期での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
腎および尿路障害	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
急性腎障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎不全	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿閉	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.30)	3 (4.41)	2 (8.33)
急性呼吸不全	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
咳嗽	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
喉頭痙攣	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
口腔咽頭痛	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
肺水腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
皮膚および皮下組織障害	9 (11.69)	8 (11.76)	3 (12.50)
そう痒症	5 (6.49)	4 (5.88)	3 (12.50)
発疹	4 (5.19)	0 (0.00)	0 (0.00)
紅斑	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
接触皮膚炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
全身性そう痒症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
外科および内科処置	2 (2.60)	2 (2.94)	0 (0.00)
骨折内固定	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
治療手技	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胆嚢切除	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
創部ドレナージ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
血管障害	5 (6.49)	4 (5.88)	2 (8.33)
高血圧	2 (2.60)	0 (0.00)	1 (4.17)
低血圧	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
静脈炎	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
動脈血栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
四肢壊死	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
出血	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
表在性静脈炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5 より改変

b)　12 ヵ月の追跡調査期

12 ヵ月の追跡調査期での TEAE の概要を Table 4-42 に示した。12 ヵ月の追跡調査期では、TEAE を発現した被験者の割合は KMW-1 製剤群 19/77 名（24.7%）、標準治療群 18/68 名（26.5%）及び混合用ゲル群 7/24 名（29.2%）であった。これらの TEAE には、12 ヵ月の追跡調査期間（完全閉鎖後 3 ヵ月から 12 ヵ月の期間）に発現した事象と、12 ヵ月の追跡調査期間の前から発現し、12 ヵ月の追跡調査期間で継続していた事象が含まれる。TEAE を発現した被験者のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の TEAE は 6 名（KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 1 名、混合用ゲル群 2 名）に発現した。重篤な TEAE は 7 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 3 名）に発現した。

Table 4-42　12 ヵ月の追跡調査期での TEAE の概要（安全性解析集団）

	KMW-1 製剤群 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
TEAE の発現被験者数	19 (24.7)	18 (26.5)	7 (29.2)
重症度			
軽度又は中等度	17 (22.1)	17 (25.0)	7 (29.2)
重度	3 (3.9)	1 (1.5)	2 (8.3)
副作用の発現被験者数	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な TEAE の発現被験者数	4 (5.2)	3 (4.4)	0 (0.0)
死亡	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-1 Table 40 より改変

12 ヵ月の追跡調査期での TEAE の一覧を Table 4-43 に示した。最も発現割合の高かった TEAE は関節可動域低下で、KMW-1 製剤群 2/77 名（2.60%）、標準治療群 3/68 名（4.41%）及び混合用ゲル群 4/24 名（16.67%）であった。このうち 6 名（各治療群 2 名）は軽度であった。

Table 4-43　12 ヵ月の追跡調査期での TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
貧血	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
心臓障害	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
急性冠動脈症候群	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
二束ブロック	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
胃腸障害	1 (1.30)	2 (2.94)	0 (0.00)
非感染性虫垂炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
亜イレウス	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
嘔吐	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
死亡	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
疼痛	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	7 (9.09)	5 (7.35)	1 (4.17)
憩室炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
麦粒腫	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
上咽頭炎	1 (1.30)	1 (1.47)	1 (4.17)
副鼻腔炎	1 (1.30)	2 (2.94)	0 (0.00)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
気管支炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
蜂巣炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
インフルエンザ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.30)	2 (2.94)	0 (0.00)
サンバーン	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
偶発的過量投与	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
挫傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
頭蓋脳損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
手骨折	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
肉離れ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5e より改変

Table 4-43　12 ヵ月の追跡調査期での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
臨床検査	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
細菌検査陽性	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
糖尿病	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.49)	7 (10.29)	4 (16.67)
関節可動域低下	2 (2.60)	3 (4.41)	4 (16.67)
肋軟骨炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節拘縮	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
背部痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
筋肉痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
頚部痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
変形性関節症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
基底細胞癌	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
神経膠芽細胞腫	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
神経系障害	0 (0.00)	2 (2.94)	1 (4.17)
頚髄神経根障害	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
頭痛	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
精神障害	4 (5.19)	3 (4.41)	0 (0.00)
適応障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
うつ病	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
パニック障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
不眠症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
大うつ病	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺塞栓症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	5 (6.49)	4 (5.88)	1 (4.17)
そう痒症	4 (5.19)	2 (2.94)	0 (0.00)
紅斑	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚熱感	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
外科および内科処置	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
治療手技	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胆嚢切除	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
血管障害	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
静脈炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
静脈瘤	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5e より改変

c)　累積期間（0～12 ヵ月）

累積期間（0～12 ヵ月）での TEAE の一覧を Table 4-44 に示した。

Table 4-44　累積期間（0～12 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	標準治療群 N = 68	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	5 (6.49)	5 (7.35)	0 (0.00)
白血球増加症	3 (3.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
貧血	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
血小板増加症	1 (1.30)	2 (2.94)	0 (0.00)
出血性貧血	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
心臓障害	5 (6.49)	2 (2.94)	1 (4.17)
頻脈	5 (6.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性冠動脈症候群	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
二束ブロック	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
洞性頻脈	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
胃腸障害	10 (12.99)	11 (16.18)	6 (25.00)
悪心	5 (6.49)	2 (2.94)	3 (12.50)
嘔吐	5 (6.49)	1 (1.47)	0 (0.00)
便秘	4 (5.19)	6 (8.82)	2 (8.33)
上腹部痛	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
非感染性虫垂炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹水	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
メレナ	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
亜イレウス	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
下痢	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
消化不良	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
胃炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
歯の脱落	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (18.18)	9 (13.24)	2 (8.33)
発熱	6 (7.79)	5 (7.35)	2 (8.33)
疼痛	4 (5.19)	2 (2.94)	0 (0.00)
低体温	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
死亡	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
高熱	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢腫脹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
無力症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
胸痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
嚢胞	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
注入部位血栓	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
免疫系障害	3 (3.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬物過敏症	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	20 (25.97)	17 (25.00)	4 (16.67)
細菌性創感染	4 (5.19)	4 (5.88)	0 (0.00)
毛包炎	2 (2.60)	1 (1.47)	1 (4.17)
上咽頭炎	2 (2.60)	1 (1.47)	1 (4.17)
尿路感染	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
創傷感染	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
カンジダ感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
蜂巣炎	1 (1.30)	2 (2.94)	0 (0.00)
憩室炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚真菌感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
麦粒腫	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
骨髄炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
中耳炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺炎	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
敗血症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5j より改変

Table 4-44　累積期間（0～12 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
副鼻腔炎	1 (1.30)	2 (2.94)	1 (4.17)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
尿路性敗血症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
真菌性創感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
顎膿瘍	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
細菌感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
気管支炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
インフルエンザ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
鼻炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
敗血症性ショック	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮下組織膿瘍	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	12 (15.58)	10 (14.71)	2 (8.33)
移植片機能損失	3 (3.90)	3 (4.41)	1 (4.17)
創合併症	3 (3.90)	2 (2.94)	0 (0.00)
皮下血腫	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
熱傷	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
傍静脈薬剤投与	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後出血	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚擦過傷	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
サンバーン	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
偶発的過量投与	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
挫傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
頭蓋脳損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
移植片合併症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
手骨折	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
四肢損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
肉離れ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
外傷後疼痛	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
皮膚裂傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
臨床検査	2 (2.60)	2 (2.94)	3 (12.50)
体温上昇	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
リンパ球数減少	1 (1.30)	0 (0.00)	2 (8.33)
細菌検査陽性	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
血圧上昇	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
ヘモグロビン減少	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	4 (5.19)	3 (4.41)	1 (4.17)
脱水	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
高カリウム血症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
低カリウム血症	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
栄養障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
糖尿病	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
低アルブミン血症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	9 (11.69)	9 (13.24)	4 (16.67)
関節可動域低下	3 (3.90)	4 (5.88)	4 (16.67)
四肢痛	3 (3.90)	0 (0.00)	1 (4.17)
肋軟骨炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節拘縮	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
背部痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5j より改変

Table 4-44　累積期間（0～12 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
筋痙縮	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋肉痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
頚部痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
変形性関節症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
基底細胞癌	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
神経膠芽細胞腫	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
神経系障害	4 (5.19)	4 (5.88)	4 (16.67)
頭痛	3 (3.90)	3 (4.41)	3 (12.50)
痙攣発作	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
頚髄神経根障害	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
浮動性めまい	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
精神障害	9 (11.69)	6 (8.82)	2 (8.33)
不眠症	4 (5.19)	3 (4.41)	1 (4.17)
適応障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
不安	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
うつ病	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
精神状態変化	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
パニック障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
睡眠障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
激越	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
大うつ病	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
腎および尿路障害	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
急性腎障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎不全	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿閉	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.60)	3 (4.41)	2 (8.33)
急性呼吸不全	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺塞栓症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
咳嗽	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
喉頭痙攣	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
口腔咽頭痛	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
肺水腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
皮膚および皮下組織障害	11 (14.29)	9 (13.24)	3 (12.50)
そう痒症	6 (7.79)	5 (7.35)	3 (12.50)
発疹	4 (5.19)	0 (0.00)	0 (0.00)
紅斑	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚熱感	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
接触皮膚炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
全身性そう痒症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
外科および内科処置	2 (2.60)	2 (2.94)	0 (0.00)
骨折内固定	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
治療手技	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胆嚢切除	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
創部ドレナージ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5j より改変

Table 4-44　累積期間（0～12 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
血管障害	6 (7.79)	4 (5.88)	2 (8.33)
高血圧	2 (2.60)	0 (0.00)	1 (4.17)
低血圧	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
静脈炎	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
静脈瘤	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
動脈血栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
四肢壊死	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
出血	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
表在性静脈炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.5j より改変

以下の MedDRA/J の PT の分類で、発現した TEAE の被験者の発現割合を解析した。

- 発熱に関連する TEAE（PT：発熱、高熱及び体温上昇）を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 8/77 名（10.39%）、標準治療群 6/68 名（8.82%）、混合用ゲル群 2/24 名（8.33%）であり、治療群間で同様であった。
- 対象創の感染に関連する TEAE（PT : 創傷感染、細菌性創傷感染、ブドウ球菌性創感染及びブドウ球菌皮膚感染）を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 5/77 名（6.49%）、標準治療群 6/68 名（8.82%）及び混合用ゲル群 0 名であった。
- 疼痛に関連する TEAE（PT : 疼痛、外傷後疼痛、四肢痛及び創合併症）を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 5/77 名（6.49%）、標準治療群 2/68 名（2.94%）及び混合用ゲル群 2/24 名（8.33%）であった。
- 頻脈に関連する TEAE（PT：頻脈及び洞性頻脈）を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 5/77 名（6.49%）、標準治療群 1/68 名（1.47%）及び混合用ゲル群 1/24 名（4.17%）であった。急性期の結果で記載したとおり、KMW-1 製剤群の 3/5 名は、頻脈の一因となった可能性のある事象が同時に報告され、2 名は発熱、1 名は脱水であった。

d)　24 ヵ月の追跡調査期

24 ヵ月の追跡調査期での TEAE の概要を Table 4-45 に示した。24 ヵ月の追跡調査期では、TEAE を発現した被験者の割合は KMW-1 製剤群 15/77 名（19.5%）、標準治療群 16/68 名（23.5%）及び混合用ゲル群 5/24 名（20.8%）であった。これらの TEAE には、24 ヵ月の追跡調査期間（完全閉鎖後 12 ヵ月から 24 ヵ月の期間）に発現した事象と、24 ヵ月の追跡調査期間の前から発現し、24 ヵ月の追跡調査期間で継続していた事象が含まれる。TEAE を発現した被験者のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の TEAE 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 TEAE は 8 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 4 名）に発現した。

Table 4-45　24 ヵ月の追跡調査期での TEAE の概要（安全性解析集団）

	KMW-1 製剤群 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
TEAE の発現被験者数	15 (19.5)	16 (23.5)	5 (20.8)
重症度			
軽度又は中等度	14 (18.2)	14 (20.6)	4 (16.7)
重度	3 (3.9)	5 (7.4)	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な TEAE の発現被験者数	4 (5.2)	4 (5.9)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-6 Table 9 より改変

24 ヵ月の追跡調査期での TEAE の一覧を Table 4-46 に示した。各治療群で、2 名以上に発現した TEAE は以下のとおりであった。混合用ゲル群では、2 名以上に発現した TEAE はなかった。

- KMW-1 製剤群：敗血症、尿路感染及び背部痛が各 2/77 名（2.60%）
- 標準治療群：背部痛、関節可動域低下及びそう痒症が各 2/68 名（2.94%）

Table 4-46　24 ヵ月の追跡調査期での TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
貧血	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
心房中隔欠損症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
先天性三尖弁閉鎖不全症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
喉頭軟化症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
動脈管開存症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胎児循環遺残	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
21 トリソミー	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
心室中隔欠損症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
耳および迷路障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
耳鳴	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸障害	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
悪心	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
嘔吐	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
嚢胞	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
疼痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	8 (10.39)	4 (5.88)	1 (4.17)
敗血症	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿路感染	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
蜂巣炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
ウイルス性消化管感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
麦粒腫	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
中耳炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
歯膿瘍	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
気管支炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
耳感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
上咽頭炎	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.5o より改変

Table 4-46　24 ヵ月の追跡調査期での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
鼻炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
副鼻腔炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.60)	5 (7.35)	0 (0.00)
手骨折	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
瘢痕ヘルニア	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
企図的過量投与	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肉離れ	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
挫傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
頭蓋脳損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
四肢損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
植皮生着不全	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
熱傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
臨床検査	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
細菌検査陽性	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
脱水	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
ビタミン D 欠乏	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
糖尿病	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.79)	6 (8.82)	1 (4.17)
背部痛	2 (2.60)	2 (2.94)	0 (0.00)
関節痛	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節拘縮	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節可動域低下	1 (1.30)	2 (2.94)	1 (4.17)
頚部痛	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
顎関節症候群	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
変形性関節症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
脊椎痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
神経膠芽細胞腫	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
口腔内扁平上皮癌	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
神経系障害	1 (1.30)	1 (1.47)	1 (4.17)
脳室拡張	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
頚髄神経根障害	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
頭痛	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
成長障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
精神障害	6 (7.79)	4 (5.88)	0 (0.00)
適応障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
アルコール症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
うつ病	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬物依存	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
感情的苦悩	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
パニック障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
物質使用障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
自殺企図	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
不安	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
不眠症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
大うつ病	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.5o より改変

Table 4-46　24 ヵ月の追跡調査期での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
腎および尿路障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性腎障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.30)	2 (2.94)	1 (4.17)
新生児呼吸不全	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
新生児一過性頻呼吸	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
咳嗽	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
呼吸困難	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
口腔咽頭痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
肺塞栓症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	3 (4.41)	2 (8.33)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
そう痒症	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
外科および内科処置	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
結腸手術	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
脱出臓器還納	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管障害	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
深部静脈血栓症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.5o より改変

e)　累積期間（0～24 ヵ月）

累積期間（0～24 ヵ月）での TEAE の概要を Table 4-47 に示した。TEAE を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 49/77 名（63.6%）、標準治療群 39/68 名（57.4%）及び混合用ゲル群 16/24 名（66.7%）であった。

Table 4-47　累積期間（0～24 ヵ月）での TEAE の概要（安全性解析集団）

	KMW-1 製剤群 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
TEAE の発現被験者数	49 (63.6)	39 (57.4)	16 (66.7)
重症度			
軽度又は中等度	46 (59.7)	38 (55.9)	15 (62.5)
重度	8 (10.4)	7 (10.3)	4 (16.7)
副作用の発現被験者数	9 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な TEAE の発現被験者数	9 (11.7)	9 (13.2)	3 (12.5)
死亡	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-6 Table 10 より改変

累積期間（0～24 ヵ月）での TEAE の一覧を Table 4-48 に示した。KMW-1 製剤群及び標準治療群の両治療群で最も発現割合の高かった TEAE は発熱及びそう痒症で、それぞれ 6/77 名（7.79%）及び 5/66 名（7.35%）であった。混合用ゲル群で最も発現割合の高かった TEAE は、関節可動域低下 4/24 名（16.67%）であった。

Table 4-48　累積期間（0～24 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	標準治療群 N = 68	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	5 (6.49)	5 (7.35)	0 (0.00)
白血球増加症	3 (3.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
貧血	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
血小板増加症	1 (1.30)	2 (2.94)	0 (0.00)
出血性貧血	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
心臓障害	5 (6.49)	2 (2.94)	1 (4.17)
頻脈	5 (6.49)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性冠動脈症候群	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
二束ブロック	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
洞性頻脈	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
心房中隔欠損症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
先天性三尖弁閉鎖不全症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
喉頭軟化症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
動脈管開存症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胎児循環遺残	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
21 トリソミー	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
心室中隔欠損症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
耳および迷路障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
耳鳴	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸障害	10 (12.99)	11 (16.18)	6 (25.00)
悪心	5 (6.49)	3 (4.41)	3 (12.50)
嘔吐	5 (6.49)	1 (1.47)	0 (0.00)
便秘	4 (5.19)	6 (8.82)	2 (8.33)
上腹部痛	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
非感染性虫垂炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹水	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
メレナ	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
亜イレウス	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
下痢	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
消化不良	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
胃炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
歯の脱落	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (18.18)	9 (13.24)	2 (8.33)
発熱	6 (7.79)	5 (7.35)	2 (8.33)
疼痛	4 (5.19)	2 (2.94)	0 (0.00)
低体温	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
嚢胞	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
死亡	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
高熱	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢腫脹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
無力症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
胸痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
注入部位血栓	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
免疫系障害	3 (3.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬物過敏症	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	22 (28.57)	19 (27.94)	4 (16.67)
尿路感染	4 (5.19)	0 (0.00)	0 (0.00)
細菌性創感染	4 (5.19)	4 (5.88)	0 (0.00)
敗血症	3 (3.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
蜂巣炎	2 (2.60)	2 (2.94)	0 (0.00)
毛包炎	2 (2.60)	1 (1.47)	1 (4.17)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.5o2 より改変

Table 4-48　累積期間（0～24 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	標準治療群 N = 68	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)	n (%)
上咽頭炎	2 (2.60)	1 (1.47)	1 (4.17)
中耳炎	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
創傷感染	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
カンジダ感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
憩室炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚真菌感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
ウイルス性消化管感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
麦粒腫	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
骨髄炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺炎	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
副鼻腔炎	1 (1.30)	3 (4.41)	1 (4.17)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
歯膿瘍	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿路性敗血症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
真菌性創感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
顎膿瘍	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
細菌感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
気管支炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
耳感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
インフルエンザ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
鼻炎	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
敗血症性ショック	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮下組織膿瘍	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	14 (18.18)	11 (16.18)	2 (8.33)
移植片機能損失	3 (3.90)	3 (4.41)	1 (4.17)
創合併症	3 (3.90)	2 (2.94)	0 (0.00)
皮下血腫	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
熱傷	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
手骨折	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
瘢痕ヘルニア	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
企図的過量投与	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肉離れ	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
傍静脈薬剤投与	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後出血	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚擦過傷	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
サンバーン	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
偶発的過量投与	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
挫傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
頭蓋脳損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
移植片合併症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
四肢損傷	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
外傷後疼痛	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
植皮生着不全	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮膚裂傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
臨床検査	2 (2.60)	2 (2.94)	3 (12.50)
体温上昇	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
リンパ球数減少	1 (1.30)	0 (0.00)	2 (8.33)
細菌検査陽性	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
血圧上昇	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.5o2 より改変

Table 4-48　累積期間（0～24 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	標準治療群 N = 68	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)	n (%)
ヘモグロビン減少	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	6 (7.79)	3 (4.41)	1 (4.17)
脱水	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
高カリウム血症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
低カリウム血症	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
栄養障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
ビタミン D 欠乏	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
糖尿病	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
糖尿病性代謝代償不全	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
低アルブミン血症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	10 (12.99)	10 (14.71)	4 (16.67)
関節可動域低下	3 (3.90)	5 (7.35)	4 (16.67)
四肢痛	3 (3.90)	0 (0.00)	1 (4.17)
背部痛	2 (2.60)	2 (2.94)	0 (0.00)
関節痛	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肋軟骨炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節拘縮	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
頚部痛	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
顎関節症候群	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
筋痙縮	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋肉痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
変形性関節症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
脊椎痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.30)	2 (2.94)	0 (0.00)
基底細胞癌	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
神経膠芽細胞腫	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
口腔内扁平上皮癌	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
神経系障害	5 (6.49)	4 (5.88)	4 (16.67)
頭痛	3 (3.90)	3 (4.41)	3 (12.50)
脳室拡張	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
痙攣発作	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
頚髄神経根障害	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
浮動性めまい	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
成長障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
精神障害	11 (14.29)	7 (10.29)	2 (8.33)
不眠症	4 (5.19)	3 (4.41)	1 (4.17)
適応障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
アルコール症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
不安	1 (1.30)	2 (2.94)	0 (0.00)
うつ病	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬物依存	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
感情的苦悩	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
精神状態変化	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
パニック障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
睡眠障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
物質使用障害	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
自殺企図	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
激越	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.5o2 より改変

Table 4-48　累積期間（0～24 ヵ月）での TEAE の一覧（安全性解析集団）（続き）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
大うつ病	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
腎および尿路障害	3 (3.90)	1 (1.47)	0 (0.00)
急性腎障害	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎不全	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿閉	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.60)	5 (7.35)	3 (12.50)
急性呼吸不全	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
新生児呼吸不全	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺塞栓症	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
新生児一過性頻呼吸	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
咳嗽	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
呼吸困難	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
喉頭痙攣	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
口腔咽頭痛	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
肺水腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
皮膚および皮下組織障害	11 (14.29)	9 (13.24)	4 (16.67)
そう痒症	6 (7.79)	5 (7.35)	3 (12.50)
発疹	4 (5.19)	0 (0.00)	0 (0.00)
紅斑	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚熱感	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
接触皮膚炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	2 (2.94)	1 (4.17)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
全身性そう痒症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
外科および内科処置	3 (3.90)	2 (2.94)	0 (0.00)
結腸手術	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
脱出臓器還納	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
骨折内固定	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
治療手技	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
胆嚢切除	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
創部ドレナージ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
血管障害	6 (7.79)	5 (7.35)	2 (8.33)
高血圧	2 (2.60)	0 (0.00)	1 (4.17)
低血圧	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
静脈炎	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
静脈瘤	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
動脈血栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
深部静脈血栓症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
四肢壊死	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
出血	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
表在性静脈炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.5o2 より改変

C)　副作用

標準治療群では、試験治療との関連性は評価しなかった。

a)　急性期での治験薬に関連した TEAE

急性期での治験薬に関連した TEAE の一覧を Table 4-49 に示した。KMW-1 製剤群で発現割合の高かった治験薬に関連した TEAE は、頻脈 3/77 名（3.90%）、皮下血腫、そう痒症及び発疹が各 2/77 名（2.60%）であった。混合用ゲル群では、治験薬に関連した TEAE

はなかった。

Table 4-49　急性期での治験薬に関連した TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)
心臓障害	3 (3.90)	0 (0.00)
頻脈	3 (3.90)	0 (0.00)
胃腸障害	1 (1.30)	0 (0.00)
悪心	1 (1.30)	0 (0.00)
嘔吐	1 (1.30)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.60)	0 (0.00)
発熱	1 (1.30)	0 (0.00)
疼痛	1 (1.30)	0 (0.00)
免疫系障害	1 (1.30)	0 (0.00)
薬物過敏症	1 (1.30)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	1 (1.30)	0 (0.00)
創傷感染	1 (1.30)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.60)	0 (0.00)
皮下血腫	2 (2.60)	0 (0.00)
移植片機能損失	1 (1.30)	0 (0.00)
創合併症	1 (1.30)	0 (0.00)
臨床検査	1 (1.30)	0 (0.00)
体温上昇	1 (1.30)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.90)	0 (0.00)
そう痒症	2 (2.60)	0 (0.00)
発疹	2 (2.60)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (1.30)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6、Listing 16.2.7.2a より改変

b)　12 ヵ月の追跡調査期での治験薬に関連した TEAE

12 ヵ月の追跡調査期での治験薬に関連した TEAE の一覧を Table 4-50 に示した。KMW-1 製剤群で治験薬に関連した TEAE は、毛包炎及びそう痒症が各 1 名であった。混合用ゲル群では、治験薬に関連した TEAE はなかった。

Table 4-50　12 ヵ月の追跡調査期での治験薬に関連した TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	1 (1.30)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.30)	0 (0.00)
そう痒症	1 (1.30)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6a より改変

c)　累積期間（0～12 ヵ月）での治験薬に関連した TEAE

累積期間（0～12 ヵ月）での治験薬に関連した TEAE の一覧を Table 4-51 に示した。

Table 4-51　累積期間（0～12 ヵ月）での治験薬に関連した TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)
心臓障害	3 (3.90)	0 (0.00)
頻脈	3 (3.90)	0 (0.00)
胃腸障害	1 (1.30)	0 (0.00)
悪心	1 (1.30)	0 (0.00)
嘔吐	1 (1.30)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.60)	0 (0.00)
発熱	1 (1.30)	0 (0.00)
疼痛	1 (1.30)	0 (0.00)
免疫系障害	1 (1.30)	0 (0.00)
薬物過敏症	1 (1.30)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	2 (2.60)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)
創傷感染	1 (1.30)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.60)	0 (0.00)
皮下血腫	2 (2.60)	0 (0.00)
移植片機能損失	1 (1.30)	0 (0.00)
創合併症	1 (1.30)	0 (0.00)
臨床検査	1 (1.30)	0 (0.00)
体温上昇	1 (1.30)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.90)	0 (0.00)
そう痒症	2 (2.60)	0 (0.00)
発疹	2 (2.60)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (1.30)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.6b、Listing 16.2.7.2a より改変

d)　24 ヵ月の追跡調査期での治験薬に関連した TEAE

24 ヵ月の追跡調査期での治験薬に関連した TEAE の一覧を Table 4-52 に示した。KMW-1 製剤群で治験薬に関連した TEAE は、毛包炎 1 名であった。この毛包炎は、12 ヵ月の追跡調査期に発現し、24 ヵ月の追跡調査期に継続していた事象であった。混合用ゲル群では、治験薬に関連した TEAE はなかった。

Table 4-52　24 ヵ月の追跡調査期での治験薬に関連した TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	1 (1.30)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 14.3.1.6c より改変

e)　累積期間（0～24 ヵ月）での治験薬に関連した TEAE

累積期間（0～24 ヵ月）での治験薬に関連した TEAE は、累積期間（0～12 ヵ月）と同一であった（Table 4-51 を参照）。

D) 全身性及び局所性の TEAE

a) 急性期での対象創に関連した局所性の TEAE

急性期での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧を Table 4-53 に示した。各治療群で発現割合の高かった対象創に関連した TEAE は、以下のとおりであった。

- KMW-1 製剤群：細菌性創感染、移植片機能損失、創合併症及びそう痒症が各 3/77 名（3.90%）
- 標準治療群：細菌性創感染及び関節可動域低下が各 4/68 名（5.88%）、移植片機能損失 3/68 名（4.41%）
- 混合用ゲル群：関節可動域低下 2/24 名（8.33%）

Table 4-53 急性期での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	標準治療群 N = 68	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
疼痛	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	7 (9.09)	8 (11.76)	1 (4.17)
細菌性創感染	3 (3.90)	4 (5.88)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
皮膚真菌感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
創傷感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
真菌性創感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	9 (11.69)	9 (13.24)	1 (4.17)
移植片機能損失	3 (3.90)	3 (4.41)	1 (4.17)
創合併症	3 (3.90)	2 (2.94)	0 (0.00)
皮下血腫	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後出血	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚擦過傷	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
熱傷	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
移植片合併症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
四肢損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮膚裂傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.19)	5 (7.35)	3 (12.50)
関節可動域低下	2 (2.60)	4 (5.88)	2 (8.33)
四肢痛	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.19)	3 (4.41)	2 (8.33)
そう痒症	3 (3.90)	1 (1.47)	1 (4.17)
紅斑	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
発疹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
外科および内科処置	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
創部ドレナージ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
血管障害	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
四肢壊死	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
出血	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.12 より改変

b) 12 ヵ月の追跡調査期での対象創に関連した局所性の TEAE

12 ヵ月の追跡調査期での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧を Table 4-54 に示した。12 ヵ月の追跡調査期で、発現した被験者が多かった対象創に関連した局所性の TEAE は、関節可動域低下 8 名（KMW-1 製剤群 1 名、標準治療群 3 名、混合用ゲル群 4 名）及びそう痒症 5 名（KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 2 名、混合用ゲル群 0 名）であった。

Table 4-54 12 ヵ月の追跡調査期での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	標準治療群 N = 68	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
疼痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	3 (3.90)	1 (1.47)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
蜂巣炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.90)	4 (5.88)	4 (16.67)
関節拘縮	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節可動域低下	1 (1.30)	3 (4.41)	4 (16.67)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.19)	4 (5.88)	1 (4.17)
そう痒症	3 (3.90)	2 (2.94)	0 (0.00)
紅斑	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚熱感	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.12a より改変

c) 累積期間（0～12 ヵ月）での対象創に関連した局所性の TEAE

累積期間（0～12 ヵ月）での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧を Table 4-55 に示した。各治療群で発現割合の高かった対象創に関連した局所性の TEAE は、以下のとおりであった。

- KMW-1 製剤群：そう痒症 4/77 名（5.19%）、細菌性創感染、移植片機能損失及び創合併症が各 3/77 名（3.90%）
- 標準治療群：細菌性創感染及び関節可動域低下が各 4/68 名（5.88%）、移植片機能損失 3/68 名（4.41%）
- 混合用ゲル群：関節可動域低下 4/24 名（16.67%）

Table 4-55　累積期間（0～12 ヵ月）での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
疼痛	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	9 (11.69)	9 (13.24)	1 (4.17)
細菌性創感染	3 (3.90)	4 (5.88)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
皮膚真菌感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
創傷感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
真菌性創感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
蜂巣炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	9 (11.69)	9 (13.24)	1 (4.17)
移植片機能損失	3 (3.90)	3 (4.41)	1 (4.17)
創合併症	3 (3.90)	2 (2.94)	0 (0.00)
皮下血腫	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後出血	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚擦過傷	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
熱傷	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
移植片合併症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
四肢損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮膚裂傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.49)	5 (7.35)	4 (16.67)
関節可動域低下	2 (2.60)	4 (5.88)	4 (16.67)
関節拘縮	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢痛	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
皮膚および皮下組織障害	6 (7.79)	5 (7.35)	2 (8.33)
そう痒症	4 (5.19)	2 (2.94)	1 (4.17)
紅斑	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
発疹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚熱感	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
外科および内科処置	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
創部ドレナージ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
血管障害	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
四肢壊死	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
出血	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.12b より改変

d)　24 ヵ月の追跡調査期での対象創に関連した局所性の TEAE

24 ヵ月の追跡調査期での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧を Table 4-56 に示した。各治療群で、24 ヵ月の追跡調査期で発現した対象創に関連した局所性の TEAE は、以下のとおりであった。

- KMW-1 製剤群：毛包炎、関節拘縮及び関節周囲炎が各 1/77 名（1.30%）

- 標準治療群 : 関節可動域低下及びそう痒症が各 2/68 名（2.94%）、疼痛、植皮生着不全、四肢拘縮及び肥厚性瘢痕が各 1/68 名（1.47%）
- 混合用ゲル群：関節可動域低下及び稗粒腫が各 1/24 名（4.17%）

Table 4-56　24 ヵ月の追跡調査期での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77	標準治療群 N = 68	混合用ゲル群 N = 24
	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
疼痛	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
植皮生着不全	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.60)	3 (4.41)	1 (4.17)
関節拘縮	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
関節可動域低下	0 (0.00)	2 (2.94)	1 (4.17)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	3 (4.41)	1 (4.17)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
そう痒症	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.12c より改変

e)　累積期間（0～24 ヵ月）での対象創に関連した局所性の TEAE

累積期間（0～24 ヵ月）での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧を Table 4-57 に示した。各治療群で 2 名以上に発現した対象創に関連した局所性の TEAE は、以下のとおりであった。

- KMW-1 製剤群：そう痒症 4/77 名（5.19%）、細菌性創感染、移植片機能損失及び創合併症が各 3/77 名（3.90%）、疼痛、皮下血腫、関節可動域低下及び紅斑が各 2/77 名（2.60%）
- 標準治療群：関節可動域低下 5/68 名（7.35%）、細菌性創感染 4/68 名（5.88%）、移植片機能損失 3/68 名（4.41%）、創合併症、そう痒症及び肥厚性瘢痕が各 2/68 名（2.94%）
- 混合用ゲル群：関節可動域低下 4/24 名（16.67%）

Table 4-57　累積期間（0～24 ヵ月）での対象創に関連した局所性の TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)	標準治療群 N = 68 n (%)	混合用ゲル群 N = 24 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
疼痛	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	9 (11.69)	9 (13.24)	1 (4.17)
細菌性創感染	3 (3.90)	4 (5.88)	0 (0.00)
毛包炎	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
皮膚真菌感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
創傷感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
真菌性創感染	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
蜂巣炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
ブドウ球菌性創感染	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	9 (11.69)	9 (13.24)	1 (4.17)
移植片機能損失	3 (3.90)	3 (4.41)	1 (4.17)
創合併症	3 (3.90)	2 (2.94)	0 (0.00)
皮下血腫	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後出血	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚擦過傷	1 (1.30)	1 (1.47)	0 (0.00)
熱傷	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
移植片合併症	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
四肢損傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
植皮生着不全	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
皮膚裂傷	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.49)	6 (8.82)	4 (16.67)
関節可動域低下	2 (2.60)	5 (7.35)	4 (16.67)
関節拘縮	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢痛	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (4.17)
関節周囲炎	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢拘縮	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)
皮膚および皮下組織障害	6 (7.79)	5 (7.35)	2 (8.33)
そう痒症	4 (5.19)	2 (2.94)	1 (4.17)
紅斑	2 (2.60)	1 (1.47)	0 (0.00)
発疹	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚熱感	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
肥厚性瘢痕	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
稗粒腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
外科および内科処置	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
創部ドレナージ	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
血管障害	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)
四肢壊死	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)
出血	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-6 Table 14.3.1.12d より改変

E)　TEAE の発現時期

治療中及び治療 1 週後の発現時期別に、いずれかの治療群で発現割合が 3%以上である TEAE の一覧を Table 4-58 に示した。KMW-1 製剤群で治療中に発現割合が 3%以上であった TEAE はなく、治療 1 週後では、頻脈及び発熱が各 4/77 名（5.19%）、便秘及び不眠症が各 3/77 名（3.90%）であった。標準治療群で治療中に発現割合が 3%以上であった TEAE

はなく、治療 1 週後では、便秘 5/68 名（7.35%）及び発熱 3/68 名（4.41%）であった。混合用ゲル群で治療中に発現割合が 3%以上であった TEAE は、下痢、消化不良、悪心、発熱、リンパ球数減少、頭痛、痙攣発作、喉頭痙攣、肺水腫及び表在性静脈炎が各 1/24 名（4.17%）で、治療 1 週後では、便秘、悪心及びそう痒症が各 2/24 名（8.33%）、洞性頻脈、注入部位血栓、発熱、鼻炎、移植片機能損失、血圧上昇、リンパ球数減少、四肢痛、頭痛、激越、不眠症、動脈血栓症及び高血圧が各 1/24 名（4.17%）であった。

Table 4-58　治療中（壊死組織除去）及び治療 1 週後の発現時期別に、いずれかの治療群で発現割合が 3%以上である TEAE の一覧（安全性解析集団）

SOC PT	KMW-1 製剤 N = 77 n (%)		標準治療群 N = 68 n (%)		混合用ゲル群 N = 24 n (%)	
	治療中	治療 1 週後	治療中	治療 1 週後	治療中	治療 1 週後
心臓障害	1 (1.30)	4 (5.19)	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)	1 (4.17)
頻脈	1 (1.30)	4 (5.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
洞性頻脈	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)	1 (4.17)
胃腸障害	2 (2.60)	4 (5.19)	2 (2.94)	6 (8.82)	2 (8.33)	3 (12.50)
便秘	0 (0.00)	3 (3.90)	1 (1.47)	5 (7.35)	0 (0.00)	2 (8.33)
下痢	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	0 (0.00)
消化不良	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	0 (0.00)
悪心	2 (2.60)	2 (2.60)	1 (1.47)	1 (1.47)	1 (4.17)	2 (8.33)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.90)	8 (10.39)	2 (2.94)	5 (7.35)	1 (4.17)	1 (4.17)
注入部位血栓	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
発熱	1 (1.30)	4 (5.19)	2 (2.94)	3 (4.41)	1 (4.17)	1 (4.17)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	7 (9.09)	3 (4.41)	3 (4.41)	0 (0.00)	1 (4.17)
鼻炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	5 (6.49)	1 (1.47)	2 (2.94)	0 (0.00)	1 (4.17)
移植片機能損失	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
臨床検査	0 (0.00)	2 (2.60)	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)	2 (8.33)
血圧上昇	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
リンパ球数減少	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	1 (4.17)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (1.47)	0 (0.00)	1 (4.17)
四肢痛	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
神経系障害	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (8.33)	1 (4.17)
頭痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	1 (4.17)
痙攣発作	0 (0.00)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	0 (0.00)
精神障害	2 (2.60)	3 (3.90)	0 (0.00)	3 (4.41)	0 (0.00)	2 (8.33)
激越	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
不眠症	0 (0.00)	3 (3.90)	0 (0.00)	2 (2.94)	0 (0.00)	1 (4.17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	1 (1.30)	1 (1.47)	2 (2.94)	1 (4.17)	0 (0.00)
喉頭痙攣	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	0 (0.00)
肺水腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.90)	2 (2.60)	2 (2.94)	3 (4.41)	0 (0.00)	2 (8.33)
そう痒症	1 (1.30)	0 (0.00)	1 (1.47)	2 (2.94)	0 (0.00)	2 (8.33)
血管障害	2 (2.60)	3 (3.90)	0 (0.00)	1 (1.47)	1 (4.17)	1 (4.17)
動脈血栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
高血圧	0 (0.00)	2 (2.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)
表在性静脈炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	0 (0.00)

MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.9 より改変

3)　死亡、試験治療下で発現したその他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び試験治療下で発現したその他の重篤な有害事象は、安全性解析集団で解析した。急性期、12 ヵ月の追跡調査期及び 24 ヵ月の追跡調査期に、試験治療下で発現した重

篤な有害事象を解析した。なお、KMW-1 製剤群の 1 名で、試験治療開始前に重篤な有害事象（細菌性創感染）が発現した。

A) 死亡

死亡した被験者は KMW-1 製剤群の 2 名で、急性期及び 12 ヵ月の追跡調査期に各 1 名であり、被験者の一覧を Table 4-59 に示した。急性期に死亡した 1 名は、重篤な有害事象である急性呼吸不全によるものであった。治験責任医師、データ安全性モニタリング委員会及び治験依頼者は、死亡と治験薬との関連性はないと判断し、データ安全性モニタリング委員会及び治験依頼者が KMW-1 製剤との関連性がないと評価した呼吸器の合併症によるものと判断した。剖検結果を治験依頼者は入手できていない。12 ヵ月の追跡調査期に死亡した 1 名は、原因不明（被験者の家族が拒否したため、剖検は実施しなかった）であった。治験責任医師、データ安全性モニタリング委員会及び治験依頼者は、死亡と治験薬との関連性は"Not Related"で、被験者の合併症によるものと判断した。

Table 4-59 死亡した被験者の一覧

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT	発現時期	発現日[*2]	持続期間[#3]	関連性	重症度	重篤／非重篤	治験薬への措置	転帰
KMW-1 製剤 [redacted]	66 男性 白人	低血圧	急性期	0	1	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		精神状態変化	急性期	1	1	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		熱傷	急性期	43	10	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		尿路性敗血症	急性期	58	3	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		骨髄炎	急性期	103	4	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		敗血症	急性期	103	4	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		治療手技	急性期 12 ヵ月追跡調査	137	58	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		死亡	12 ヵ月追跡調査	267	0	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
KMW-1 製剤 [redacted]	18 女性 白人	急性呼吸不全	急性期	1	2	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡

*1：同意取得時の年齢（歳）
*2：発現日（日）は、治験薬の初回投与日を 0 日として起算
*3：持続期間（日） = 転帰日 - 発現日
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.4、16.2.7.4、16.2.7.5 より改変

B) 試験治療下で発現したその他の重篤な有害事象

治験薬との関連があると考えられる試験治療下で発現したその他の重篤な有害事象はなかった。

a) 急性期

急性期では、試験治療下で発現した死亡以外のその他の重篤な有害事象は、11 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 4 名、混合用ゲル群 3 名）であり、被験者の一覧を Table 4-60 に示した。

重度であったその他の重篤な有害事象は KMW-1 製剤群での敗血症、標準治療群での急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショック、混合用ゲル群での痙攣発作及び注入部位血栓であり、その他は軽度又は中等度であった。注目すべきは、1 名で尿路性敗血症及び坐骨結節に関連した敗血症が、KMW-1 製剤の投与 2 ヵ月後及び 3 ヵ月以上経過してから発現した。これは治験前の基礎疾患によるもので、KMW-1 製剤との関連性はないと評価された。

Table 4-60　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（急性期）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT	発現時期	発現日[*2]	持続期間[#3]	関連性	重症度	重篤／非重篤	治験薬への措置	転帰
KMW-1 製剤 [redacted]	24 男性 白人	皮下血腫	急性期	4	9	Possibly Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		創合併症	急性期	4	9	Possibly Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		細菌性創感染	急性期	4	9	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤 [redacted]	66 男性 白人	低血圧	急性期	0	1	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		精神状態変化	急性期	1	1	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		熱傷	急性期	43	10	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		尿路性敗血症	急性期	58	3	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		骨髄炎	急性期	103	4	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		敗血症	急性期	103	4	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		治療手技	急性期 12 ヵ月追跡調査	137	58	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤 [redacted]	66 女性 白人	便秘	急性期	3	-	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	未回復
		貧血	急性期	4	-	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	未回復
		栄養障害	急性期	27	-	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	未回復
		細菌性創感染	急性期	16	3	Not Related	軽度	重篤	変更なし	回復
		真菌性創感染	急性期	16	3	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		中耳炎	急性期	16	4	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤 [redacted]	26 男性 白人	疼痛	急性期	2	1	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		疼痛	急性期	4	1	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		疼痛	急性期	5	1	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		四肢痛	急性期	7	1	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復

*1：同意取得時の年齢（歳）
*2：発現日（日）は、治験薬の初回投与日を 0 日として起算
*3：持続期間（日） = 転帰日 - 発現日
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.4、16.2.7.3、16.2.7.5 より改変

Table 4-60　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（急性期）（続き）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT	発現時期	発現日[*2]	持続期間[#3]	関連性	重症度	重篤／非重篤	治験薬への措置	転帰
		創合併症	急性期	20	1	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		骨折内固定	急性期	46	6	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復後遺症あり
標準治療 [redacted]	67 男性 黒人	胸痛	急性期	15	2	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		糖尿病性代謝代償不全	急性期	38	11	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
標準治療 [redacted]	51 男性 白人	移植片機能損失	急性期	12	13	Not Related	軽度	重篤	変更なし	回復
		ブドウ球菌性化膿性関節炎	急性期	19	7	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
標準治療 [redacted]	47 男性 白人	クロストリジウム・ディフィシレ感染	急性期 12ヵ月追跡調査	34	-	Not Related	-[#4]	重篤	変更なし	-
		創合併症	急性期	0	4	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		胆嚢切除	急性期 12ヵ月追跡調査	32	-	Not Related	-[#4]	重篤	変更なし	-
標準治療 [redacted]	59 男性 黒人	急性呼吸窮迫症候群	急性期	1	2	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復後遺症あり
		敗血症性ショック	急性期	1	5	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		低体温	急性期	2	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		そう痒症	急性期 12ヵ月追跡調査	13	-	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	未回復
		疼痛	急性期 12ヵ月追跡調査	17	-	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	未回復
		嚢胞	急性期	24	12	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		ブドウ球菌性創感染	急性期	36	7	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		関節可動域低下	急性期 12ヵ月追跡調査	211	174	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		関節可動域低下	急性期 12ヵ月追跡調査	211	174	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
混合用ゲル [redacted]	32 女性 白人	頭痛	急性期 12ヵ月追跡調査	1	-	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	未回復
		悪心	急性期	4	1	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		下痢	急性期	22	7	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		外傷後疼痛	急性期	74	69	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復

*1：同意取得時の年齢（歳）
*2：発現日（日）は、治験薬の初回投与日を 0 日として起算
*3：持続期間（日）　= 転帰日 - 発現日
*4：重症度は報告されなかった
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 50、Listing 16.2.4、16.2.7.3、16.2.7.5 より改変

Table 4-60　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（急性期）（続き）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT	発現時期	発現日[*2]	持続期間[#3]	関連性	重症度	重篤／非重篤	治験薬への措置	転帰
		表在性静脈炎	急性期	2	1	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		表在性静脈炎	急性期	4	2	Not Related	軽度	重篤	変更なし	回復
混合用ゲル [redacted]	39 男性 白人	痙攣発作	急性期	8	2	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
混合用ゲル [redacted]	35 男性 白人	発熱	急性期	1	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		発熱	急性期	2	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		悪心	急性期	4	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		高血圧	急性期	5	6	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		注入部位血栓	急性期	3	0	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		動脈血栓症	急性期	3	4	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		そう痒症	急性期	4	7	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復

*1：同意取得時の年齢（歳）
*2：発現日（日）は、治験薬の初回投与日を 0 日として起算
*3：持続期間（日） = 転帰日 - 発現日
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.4、16.2.7.3、16.2.7.5 より改変

b)　12 ヵ月の追跡調査期

12 ヵ月の追跡調査期では、試験治療下で発現した死亡以外のその他の重篤な有害事象は、7 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 3 名、混合用ゲル群 0 名）、合計 11 件であり、被験者の一覧を Table 4-61 に示した。すべての試験治療下で発現したその他の重篤な有害事象は、中等度又は重度であった。KMW-1 製剤群では、重度であった 5 件中 3 件（亜イレウス、憩室炎及び非感染性虫垂炎）が 1 名の被験者で報告され、同一の外科的処置中に診断されたものだった。その他、KMW-1 製剤群で肺塞栓症が 1 件、標準治療群で神経膠芽細胞腫が 1 件それぞれ重度であった。

Table 4-61　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（12 ヵ月の追跡調査期）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT	発現時期	発現日[*2]	持続期間[#3]	関連性	重症度	重篤／非重篤	治験薬への措置	転帰
KMW-1 製剤 [redacted]	24 女性 白人	嘔吐	急性期	0	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		薬物過敏症	急性期	0	0	Possibly Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		悪心	急性期	0	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		肺塞栓症	12 ヵ月追跡調査	321	6	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		皮膚真菌感染	急性期	22	27	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤 [redacted]	56 男性 白人	基底細胞癌	12 ヵ月追跡調査	181	44	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤 [redacted]	66 男性 白人	低血圧	急性期	0	1	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		精神状態変化	急性期	1	1	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		熱傷	急性期	43	10	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		尿路性敗血症	急性期	58	3	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		骨髄炎	急性期	103	4	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		敗血症	急性期	103	4	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		治療手技	急性期 12 ヵ月追跡調査	137	58	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		死亡	12 ヵ月追跡調査	267	0	Not Related	重度	重篤	変更なし	死亡
KMW-1 製剤 [redacted]	66 女性 白人	尿路感染	急性期	48	10	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		尿路感染	急性期	78	6	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		亜イレウス	12 ヵ月追跡調査	250	8	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復後遺症あり
		憩室炎	12 ヵ月追跡調査	250	8	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復後遺症あり
		非感染性虫垂炎	12 ヵ月追跡調査	250	8	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復後遺症あり
標準治療 [redacted]	47 男性 白人	クロストリジウム・ディフィシレ感染	急性期 12 ヵ月追跡調査	34	-	Not Related	-[*4]	重篤	変更なし	-
		創合併症	急性期	0	4	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復

*1：同意取得時の年齢（歳）
*2：発現日（日）は、治験薬の初回投与日を 0 日として起算
*3：持続期間（日） = 転帰日 - 発現日
*4：重症度は報告されなかった
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 50、Listing 16.2.4、16.2.7.3、16.2.7.5 より改変

Table 4-61　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（12 ヵ月の追跡調査期）（続き）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT	発現時期	発現日[*2]	持続期間[#3]	関連性	重症度	重篤／非重篤	治験薬への措置	転帰
		胆嚢切除	急性期 12 ヵ月追跡調査	32	-	Not Related	-[*4]	重篤	変更なし	-
標準治療 [redacted]	30 男性 白人	心的外傷後ストレス障害	12 ヵ月追跡調査	319	-	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	未回復
		神経膠芽細胞腫	12 ヵ月追跡調査	383	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		細菌性創感染	急性期	10	11	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		移植片合併症	急性期	10	22	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		肥厚性瘢痕	急性期 12 ヵ月追跡調査	69	-	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	未回復
		四肢拘縮	急性期 12 ヵ月追跡調査	186	-	Not Related	重度	非重篤	変更なし	未回復
標準治療 [redacted]	68 男性 黒人	そう痒症	急性期	0	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		浮動性めまい	急性期	16	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		無力症	急性期	16	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		急性冠動脈症候群	12 ヵ月追跡調査	377	3	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		二束ブロック	12 ヵ月追跡調査	377	3	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復

*1：同意取得時の年齢（歳）
*2：発現日（日）は、治験薬の初回投与日を 0 日として起算
*3：持続期間（日） = 転帰日 - 発現日
*4：重症度は報告されなかった
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 50、Listing 16.2.4、16.2.7.3、16.2.7.5 より改変

c)　累積期間（0～12 ヵ月）

累積期間（0～12 ヵ月）では、試験治療下で発現した死亡以外のその他の重篤な有害事象は合計 16 名（KMW-1 製剤群 7 名、標準治療群 6 名、混合用ゲル群 3 名）であった。

d)　24 ヵ月の追跡調査期

24 ヵ月の追跡調査期では、試験治療下で発現した死亡以外のその他の重篤な有害事象は、8 名（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 4 名、混合用ゲル群 0 名）であり、被験者の一覧を Table 4-62 に示した。KMW-1 製剤群で発現した重篤な有害事象のほとんどは、「先天性、家族性および遺伝性障害」の SOC に分類される事象で、投与 514 日に被験者 1 名が出産した新生児に発現した事象であった。この新生児は 21 トリソミーと診断され、先天異常は本疾患に関連していた。被験者の妊娠は 12 ヵ月の追跡調査期間に報告され、24 ヵ月の追跡調査期間中に出産した。また、すべての試験治療下で発現したその他の重篤な有害事象は、中等度又は重度であった。

Table 4-62　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（24 ヵ月の追跡調査期）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT	発現時期	発現日[*2]	持続期間[#3]	関連性	重症度	重篤／非重篤	治験薬への措置	転帰
KMW-1 製剤 [redacted]	24 女性 白人	嘔吐	急性期	0	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		薬物過敏症	急性期	0	0	Possibly Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		悪心	急性期	0	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		肺塞栓症	12 ヵ月追跡調査	321	6	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		脳室拡張	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		心室中隔欠損症	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		心房中隔欠損症	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		胎児循環遺残	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		新生児呼吸不全	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		喉頭軟化症	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		成長障害	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	中等度	重篤	変更なし	未回復
		新生児一過性頻呼吸	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	中等度	重篤	変更なし	未回復
		先天性三尖弁閉鎖不全症	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		動脈管開存症	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		21 トリソミー	24 ヵ月追跡調査	514	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		皮膚真菌感染	急性期	22	27	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤 [redacted]	33 男性 白人	低血圧	急性期	0	1	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		薬物依存	24 ヵ月追跡調査	537	-	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	未回復
		感情的苦悩	24 ヵ月追跡調査	537	-	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	-
		アルコール症	24 ヵ月追跡調査	537	-	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	-
		企図的過量投与	24 ヵ月追跡調査	810	不明	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		企図的過量投与	24 ヵ月追跡調査	810	不明	Not Related	重度	非重篤	変更なし	回復
		敗血症	24 ヵ月追跡調査	810	不明	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復

*1：同意取得時の年齢（歳）
*2：発現日（日）は、治験薬の初回投与日を 0 日として起算
*3：持続期間（日） = 転帰日 - 発現日
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.4、5.3.5.1-6 Listing 16.2.7.3-24、16.2.7.5-24 より改変

Table 4-62　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（24 ヵ月の追跡調査期）（続き）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT	発現時期	発現日[*2]	持続期間[#3]	関連性	重症度	重篤／非重篤	治験薬への措置	転帰
		自殺企図	24 ヵ月追跡調査	810	不明	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		自殺企図	24 ヵ月追跡調査	810	不明	Not Related	重度	非重篤	変更なし	回復
		四肢痛	急性期	16	52	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		末梢腫脹	急性期	158	7	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		頚部痛	24 ヵ月追跡調査	701	-	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	-
		背部痛	24 ヵ月追跡調査	701	-	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	-
		肉離れ	24 ヵ月追跡調査	701	-	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	-
		手骨折	24 ヵ月追跡調査	792	不明	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤 [redacted]	56 男性 白人	敗血症	24 ヵ月追跡調査	753	4	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		急性腎障害	24 ヵ月追跡調査	753	4	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		脱水	24 ヵ月追跡調査	753	4	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		基底細胞癌	12 ヵ月追跡調査	181	44	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
		蜂巣炎	24 ヵ月追跡調査	753	4	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復
KMW-1 製剤 [redacted]	66 女性 白人	尿路感染	急性期	48	10	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		尿路感染	急性期	78	6	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		亜イレウス	12 ヵ月追跡調査	250	8	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復後遺症あり
		憩室炎	12 ヵ月追跡調査	250	8	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復後遺症あり
		非感染性虫垂炎	12 ヵ月追跡調査	250	8	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復後遺症あり
		結腸手術	24 ヵ月追跡調査	411	7	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復後遺症あり
		癒痕ヘルニア	24 ヵ月追跡調査	411	146	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		中耳炎	24 ヵ月追跡調査	539	8	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		脱出臓器還納	24 ヵ月追跡調査	552	5	Not Related	中等度	重篤	変更なし	回復

*1：同意取得時の年齢（歳）
*2：発現日（日）は、治験薬の初回投与日を 0 日として起算
*3：持続期間（日） = 転帰日 - 発現日
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.4、5.3.5.1-6 Listing 16.2.7.3-24、16.2.7.5-24 より改変

Table 4-62　試験治療下でその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（24 ヵ月の追跡調査期）（続き）

治療群 被験者番号	年齢[#1] 性別 人種	PT	発現時期	発現日[*2]	持続期間[#3]	関連性	重症度	重篤／非重篤	治験薬への措置	転帰
標準治療 [redacted]	30 男性 白人	心的外傷後ストレス障害	12 ヵ月追跡調査 24 ヵ月追跡調査	319	-	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	未回復
		神経膠芽細胞腫	12 ヵ月追跡調査 24 ヵ月追跡調査	383	-	Not Related	重度	重篤	変更なし	未回復
		細菌性創感染	急性期	10	11	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		移植片合併症	急性期	10	22	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
		肥厚性瘢痕	急性期 12 ヵ月追跡調査 24 ヵ月追跡調査	69	-	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	未回復
		四肢拘縮	急性期 12 ヵ月追跡調査 24 ヵ月追跡調査	186	-	Not Related	重度	非重篤	変更なし	未回復
		植皮生着不全	24 ヵ月追跡調査	753	55	Not Related	中等度	非重篤	変更なし	回復
標準治療 [redacted]	29 男性 白人	不安	24 ヵ月追跡調査	607	14	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		そう痒症	12 ヵ月追跡調査 24 ヵ月追跡調査	438	242	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
標準治療 [redacted]	42 男性 白人	肺塞栓症	24 ヵ月追跡調査	572	6	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
		深部静脈血栓症	24 ヵ月追跡調査	572	6	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復
標準治療 [redacted]	63 男性 白人	発熱	急性期	1	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		発熱	急性期	2	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		発熱	急性期	3	0	Not Related	軽度	非重篤	変更なし	回復
		口腔内扁平上皮癌	24 ヵ月追跡調査	553	5	Not Related	重度	重篤	変更なし	回復

*1：同意取得時の年齢（歳）
*2：発現日（日）は、治験薬の初回投与日を 0 日として起算
*3：持続期間（日） = 転帰日 - 発現日
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.5.1-1 Listing 16.2.4、5.3.5.1-6 Listing 16.2.7.3-24、16.2.7.5-24 より改変

e)　累積期間（0～24 ヵ月）

累積期間（0～24 ヵ月）では、試験治療下で発現した死亡以外のその他の重篤な有害事象は合計 20 名（KMW-1 製剤群 8 名、標準治療群 9 名、混合用ゲル群 3 名）であった。

C)　他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は定義しなかった。

4)　臨床検査

本試験では、急性期のみ臨床検査値を評価した。

A)　血液生化学検査

安全性解析集団を対象として、血液生化学検査値の正常値から異常値への推移を評価

した。ベースラインの正常値から低値又は高値への推移、ベースラインの低値から高値への推移、ベースラインの高値から低値への推移を Table 4-63 に示した。

血液生化学検査の推移で最も多かったのはグルコースで、ベースラインでの正常値から高値に推移した被験者は 37 名［KMW-1 製剤群 18/77 名（23.4%）、標準治療群 15/68 名（22.1%）、混合用ゲル群 4/24 名（16.7%）］で、治療群間での発現割合は同程度であった。グルコースがベースラインでの低値から高値に推移した被験者は 3 名［KMW-1 製剤群 2/77 名（2.6%）、標準治療群 1/68 名（1.5%）］であった。

電解質の推移で最も多かったのはリンで、ベースラインでの正常値から低値又は高値に推移した被験者は 28 名［KMW-1 製剤群 12 名（低値 4 名及び高値 8 名）、標準治療群 12 名（低値 7 名及び高値 5 名）、混合用ゲル群 4 名（低値 1 名及び高値 3 名）］であった。

肝機能検査の推移で最も多かったのは ALT で、ベースラインでの正常値から高値に推移した被験者は 14 名［KMW-1 製剤群 2/77 名（2.6%）、標準治療群 8/68 名（11.8%）、混合用ゲル群 4/24 名（16.7%）］であった。

血清蛋白（蛋白、アルブミン及びグロブリン）の大部分は、全治療群でベースラインでは低値／正常値であり、治療後に高値への推移は認められなかった。正常値から低値に推移した被験者は、アルブミン 22 名［KMW-1 製剤群 10/77 名（13.0%）、標準治療群 10/68 名（14.7%）、混合用ゲル群 2/24 名（8.3%）］及びグロブリン 11 名［KMW-1 製剤群 6/77 名（7.8%）、標準治療群 4/68 名（5.9%）、混合用ゲル群 1/24 名（4.2%）］であり、全治療群間で同程度であった。また、蛋白がベースラインでの正常値から低値へ推移した被験者は 25 名［KMW-1 製剤群 15/77 名（19.5%）、標準治療群 4/68 名（5.9%）、混合用ゲル群 6/24 名（25.0%）］であった。

クレアチニンは、異常値へ推移した被験者は 12 名であり、正常値から低値へ推移した被験者は 11 名［KMW-1 製剤群 2/77 名（2.6%）、標準治療群 6/68 名（8.8%）混合用ゲル群 3/24 名（12.5%）］で、正常値から高値へ推移した被験者は KMW-1 製剤群の 1 名であった。

尿酸は、正常値から低値へ推移した被験者は 8 名［KMW-1 製剤群 4/77 名（5.2%）、標準治療群 3/68 名（4.4%）、混合用ゲル群 1/24 名（4.2%）］であった。

以上より、血液生化学検査値の推移の大部分は治療群間で同程度であり、熱傷の壊死組織除去を実施していることから、これらの結果は予想外ではないと考えられた。

Table 4-63　血液生化学検査のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）

臨床検査項目	治療群	ベースライン	治療後 低値, n (%)	治療後 高値, n (%)
電解質				
カルシウム (mmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	11 (14.3)	0 (0.0)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	10 (14.7)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	2 (8.3)	0 (0.0)
クロライド (mmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	4 (5.2)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	1 (1.5)	3 (4.4)
リン (mmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	4 (5.2)	8 (10.4)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	7 (10.3)	5 (7.4)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	1 (4.2)	3 (12.5)

ベースライン値は、被験者及び治療ごとの各パラメータについて最も早く測定した値を利用した
前値の出力はベースラインとの重複につながるため、この出力には治療後の値のみが含まれる
NA: 該当せず（「低値」の範囲が定義されていない項目）
Source: 5.3.5.1-1 Table 53 より改変

Table 4-63　血液生化学検査のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）（続き）

臨床検査項目	治療群	ベースライン	治療後 低値, n (%)	治療後 高値, n (%)
カリウム (mmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	1 (1.3)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	0 (0.0)	1 (1.5)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	0 (0.0)	1 (4.2)
ナトリウム (mmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	6 (7.8)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	1 (4.2)	0 (0.0)
グルコース				
グルコース (mmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	低値	0 (0.0)	2 (2.6)
		正常値	2 (2.6)	18 (23.4)
	標準治療群 (N = 68)	低値	1 (1.5)	1 (1.5)
		正常値	0 (0.0)	15 (22.1)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	1 (4.2)	4 (16.7)
LDH				
LDH (U/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	NA	3 (3.9)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	NA	3 (4.4)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	NA	3 (12.5)
脂質				
コレステロール (mmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	NA	1 (1.3)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	NA	2 (2.9)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	NA	2 (8.3)
トリグリセライド (mmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	NA	4 (5.2)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	NA	1 (1.5)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	NA	4 (16.7)
肝機能検査				
ALP (U/L)	標準治療群 (N = 68)	正常値	0 (0.0)	5 (7.4)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	0 (0.0)	1 (4.2)
ALT (U/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	NA	2 (2.6)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	NA	8 (11.8)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	NA	4 (16.7)
AST (U/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	NA	2 (2.6)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	NA	9 (13.2)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	NA	1 (4.2)
ビリルビン (µmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	NA	2 (2.6)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	NA	1 (1.5)
	混合用ゲル群 (N = 24)	高値	NA	2 (8.3)
蛋白				
アルブミン (g/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	10 (13.0)	0 (0.0)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	10 (14.7)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	2 (8.3)	0 (0.0)
グロブリン (g/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	6 (7.8)	0 (0.0)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	4 (5.9)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	1 (4.2)	0 (0.0)
蛋白 (g/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	15 (19.5)	0 (0.0)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	4 (5.9)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	6 (25.0)	0 (0.0)
腎				
クレアチニン (µmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	2 (2.6)	1 (1.3)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	6 (8.8)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	3 (12.5)	0 (0.0)
尿素窒素 (mmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	1 (1.3)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	3 (4.4)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	1 (4.2)	0 (0.0)

ベースライン値は、被験者及び治療ごとの各パラメータについて最も早く測定した値を利用した
前値の出力はベースラインとの重複につながるため、この出力には治療後の値のみが含まれる
NA: 該当せず（「低値」の範囲が定義されていない項目）
Source: 5.3.5.1-1 Table 53 より改変

Table 4-63　血液生化学検査のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）（続き）

臨床検査項目	治療群	ベースライン	治療後 低値, n (%)	治療後 高値, n (%)
尿酸				
尿酸 (μmol/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	4 (5.2)	0 (0.0)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	3 (4.4)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	1 (4.2)	0 (0.0)

ベースライン値は、被験者及び治療ごとの各パラメータについて最も早く測定した値を利用した
前値の出力はベースラインとの重複につながるため、この出力には治療後の値のみが含まれる
NA: 該当せず（「低値」の範囲が定義されていない項目）
Source: 5.3.5.1-1 Table 53 より改変

臨床検査項目で、臨床的に重要と考えられる変化は、熱傷患者での臨床検査値の異常を考慮して治験依頼者が定義した。

血液生化学検査で、臨床的に重要と考えられる変化が最も多かったのはグルコースの高値への変化で、KMW-1 製剤群及び標準治療群で各 4 名であった。このうち、KMW-1 製剤群及び標準治療群の各 3 名は、ベースラインではグルコースが高値であった。残りの各 1 名は、ベースラインではグルコースが正常値であった。次に多かったのはアルブミンの低値への変化で、KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 2 名及び混合用ゲル群 1 名であった。他の検査項目で臨床的に重要と考えられる変化は、いずれの治療群でも 1 名以下であった。

各治療群で、外科的処置、非外科的処置又は治験薬塗布の処置前後でグルコースの変化量を算出した。外科処置後では、処置前と比較してグルコースの変化は、KMW-1 製剤群（n = 1）-0.30 mmol/L であり、標準治療群（n = 33）の平均値±標準偏差は-1.84 ± 2.04 mmol/L、混合用ゲル群（n＝9）では-0.31 ± 1.80 mmol/L であった。非外科的処置後では、処置前と比較してグルコースの変化の平均値±標準偏差は KMW-1 製剤群（n＝2）1.90 ± 0.14 mmol/L、標準治療群（n＝16）0.49 ± 1.46 mmol/L 及び混合用ゲル群（n＝8）2.75 ± 2.57 mmol/L であった。治験薬による処置後では、処置前と比較してグルコースの変化の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群-1.22 ± 2.01 mmol/L 及び混合用ゲル群 0.47 ± 2.38 mmol/L であった。

B)　血液学検査

安全性解析集団を対象として、血液学検査値の正常値から異常値への変化を評価した。ベースラインの正常値から低値又は高値への推移、ベースラインの低値から高値への推移、ベースラインの高値から低値への推移を Table 4-64 に示した。

血液学検査の結果は、以下のとおりであった。

- ヘマトクリット：推移の大部分はベースラインでの正常値から低値への推移であり、27 名［KMW-1 製剤群 7/77 名（9.1%）、標準治療群 14/68 名（20.6%）、混合用ゲル群 6/24 名（25.0%）］に認められた。KMW-1 製剤群の 1 名は、ベースラインで正常値から高値へ推移した。
- ヘモグロビン：いずれもベースラインでの正常値から低値への推移であり、27 名［KMW-1 製剤群 5/77 名（6.5%）、標準治療群 13/68 名（19.1%）、混合用ゲル群 9/24 名（37.5%）］に認められた。
- 赤血球：推移の大部分はベースラインでの正常値から低値への推移であり、20 名

［KMW-1 製剤群 4/77 名（5.2%）、標準治療群 12/68 名（17.6%）、混合用ゲル群 4/24 名（16.7%）］に認められた。KMW-1 製剤群の 1 名は、ベースラインで正常値から高値へ推移した。

白血球の推移で最も多かったのは、ベースラインでの正常値から低値への好酸球の推移で、35 名［KMW-1 製剤群 17/77 名（22.1%）、標準治療群 13/68 名（19.1%）、混合用ゲル群 5/24 名（20.8%）］に認められた。なお、混合用ゲル群の 1 名は、正常値から高値へ推移した。2 番目に多かったのは正常値から高値への好中球の推移で、34 名［KMW-1 製剤群 21/77 名（27.3%）、標準治療群 10/68 名（14.7%）、混合用ゲル群 3/24 名（12.5%）］に認められた。ベースラインでの正常値から高値への白血球の推移は 30 名［KMW-1 製剤群 18/77 名（23.4%）、標準治療群 9/68 名（13.2%）、混合用ゲル群 3/24 名（12.5%）］に認められた。単球の異常値は 19 名に認められ、低値が 13 名［KMW-1 製剤群 5/77 名（6.5%）、標準治療群 6/68 名（8.8%）、混合用ゲル群 2/24 名（8.3%）］、高値が 6 名［KMW-1 製剤群 4/77 名（5.2%）、標準治療群 1/68 名（1.5%）、混合用ゲル群 1/24 名（4.2%）］であった。ベースラインでの正常値から異常値の血小板の推移は、混合用ゲル群の 4/24 名（16.7%）が、ベースラインで正常値から高値へ推移したことを除き、治療群間でおおむね同程度であった。

Table 4-64　血液学検査のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）

臨床検査項目	治療群	ベースライン	治療後 低値, n (%)	治療後 高値, n (%)
赤血球				
ヘマトクリット (%)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	7 (9.1)	1 (1.3)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	14 (20.6)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	6 (25.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン (g/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	5 (6.5)	0 (0.0)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	13 (19.1)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	9 (37.5)	0 (0.0)
平均赤血球ヘモグロビン濃度	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	8 (10.4)	0 (0.0)
(g/L)	標準治療群 (N = 68)	正常値	5 (7.4)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	3 (12.5)	0 (0.0)
平均赤血球容積 (fL)	標準治療群 (N = 68)	正常値	0 (0.0)	1 (1.5)
赤血球数 (10/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	4 (5.2)	1 (1.3)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	12 (17.6)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	4 (16.7)	0 (0.0)
白血球				
好塩基球 (10/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	NA	1 (1.3)
好酸球 (10/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	17 (22.1)	0 (0.0)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	13 (19.1)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	5 (20.8)	1 (4.2)
白血球 (10/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	18 (23.4)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	0 (0.0)	9 (13.2)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	0 (0.0)	3 (12.5)
リンパ球 (10/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	10 (13.0)	0 (0.0)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	10 (14.7)	0 (0.0)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	4 (16.7)	0 (0.0)
単球 (10/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	5 (6.5)	4 (5.2)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	6 (8.8)	1 (1.5)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	2 (8.3)	1 (4.2)

ベースライン値は、被験者及び治療ごとの各パラメータについて最も早く測定した値を利用した
前値の出力はベースラインとの重複につながるため、この出力には治療後の値のみが含まれる
NA: 該当せず（「低値」の範囲が定義されていない項目）
Source: 5.3.5.1-1 Table 54 より改変

Table 4-64　血液学検査のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）（続き）

臨床検査項目	治療群	ベースライン	治療後 低値, n (%)	治療後 高値, n (%)
好中球 (10/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	21 (27.3)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	0 (0.0)	10 (14.7)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	0 (0.0)	3 (12.5)
血小板				
血小板 (10/L)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	1 (1.3)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	3 (4.4)	2 (2.9)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	1 (4.2)	4 (16.7)

ベースライン値は、被験者及び治療ごとの各パラメータについて最も早く測定した値を利用した
前値の出力はベースラインとの重複につながるため、この出力には治療後の値のみが含まれる
NA: 該当せず（「低値」の範囲が定義されていない項目）
Source: 5.3.5.1-1 Table 54 より改変

血液学検査で、臨床的に重要と考えられる変化は 30 名に認められた。最も多かったのは好中球の高値が 25 名［KMW-1 製剤群 15 名、標準治療群 6 名、混合用ゲル群 4 名］であった。2 番目に多かったのは、白血球の高値が 4 名（KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 1 名）であった。

a)　血液凝固系検査

試験治療開始後のいずれかの時点での、PTT のベースラインの正常値から異常値への推移を Table 4-65 に示した。PTT ではベースラインでの正常値から高値への推移が 15 名［KMW-1 製剤群 7/77 名（9.1%）、標準治療群 5/68 名（7.4%）、混合用ゲル群 3/24 名（12.5%）］に認められ、治療群間で同程度であった。また、ベースラインでの正常値から低値への推移は 6 名［KMW-1 製剤群 3/77 名（3.9%）、標準治療群 2/68 名（2.9%）、混合用ゲル群 1/24 名（4.2%）］に認められ、治療群間で同程度であった。PTT では、臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった。

試験治療開始後のいずれかの時点での、INR のベースラインの正常値から異常値への推移を Table 4-66 に示した。INR ではベースラインでの正常値から高値への推移が 15 名［KMW-1 製剤群 8/77 名（10.4%）、標準治療群 6/68 名（8.8%）、混合用ゲル群 1/24 名（4.2%）］に認められ、治療群間で同程度であった。INR 値では、臨床的に重要と考えられる変化は 2 名（KMW-1 製剤群 1 名、標準治療群 1 名）に認められ、いずれも正常値から高値への推移であった。

Table 4-65　PTT のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）

臨床検査項目	治療群	ベースライン	治療後 低値, n (%)	治療後 高値, n (%)
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	3 (3.9)	7 (9.1)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	2 (2.9)	5 (7.4)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	1 (4.2)	3 (12.5)

Source: 5.3.5.1-1 Table 55 より改変

Table 4-66　INR のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）

臨床検査項目	治療群	ベースライン	治療後 高値, n (%)
PT-INR	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	8 (10.4)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	6 (8.8)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	1 (4.2)

INR の共通正常範囲（0.8～1.2）を用いた
Source: 5.3.5.1-1 Table 56 より改変

b)　血液培養

血液培養では、臨床的に重要な異常は認められなかった。

C)　尿検査

安全性解析集団を対象として、尿検査値のベースラインの正常値から異常値への変化を評価し、その推移を Table 4-67 に示した。

すべて正常値から高値への推移であり、最も多かったのは赤血球が 12 名［KMW-1 製剤群 7/77 名（9.1%）、標準治療群 2/68 名（2.9%）、混合用ゲル群 3/24 名（12.5%）］であった。尿検査では、臨床的に重要と考えられる変化は定義しなかった。

Table 4-67　尿検査のベースラインから治療後の異常値の推移（安全性解析集団）

臨床検査項目	治療群	ベースライン	治療後 低値, n (%)	治療後 高値, n (%)
pH	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	1 (1.3)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	0 (0.0)	1 (1.5)
赤血球 (HPF)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	7 (9.1)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	0 (0.0)	2 (2.9)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	0 (0.0)	3 (12.5)
比重	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	3 (3.9)
	混合用ゲル群 (N = 24)	正常値	0 (0.0)	2 (8.3)
白血球 (HPF)	KMW-1 製剤群 (N = 77)	正常値	0 (0.0)	3 (3.9)
	標準治療群 (N = 68)	正常値	0 (0.0)	1 (1.5)

Source: 5.3.5.1-1 Table 57 より改変

5)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

A)　バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数及び体温）

バイタルサインの測定値は、正常、異常（臨床的に重要ではない、臨床的に重要）を治験責任（分担）医師が評価した。FAS での、治験責任（分担）医師の評価に基づくベースラインのバイタルサインの評価の要約を Table 4-68 に示した。ベースラインでバイタルサインが異常（臨床的に重要ではない）であった被験者は、KMW-1 製剤群 4/75 名（5.33%）、標準治療群 12/75 名（16.00%）及び混合用ゲル群 6/25 名（24.00%）であり、標準治療群及び混合用ゲル群と比べて KMW-1 製剤群では少なかった。

Table 4-68　ベースラインのバイタルサインの評価（正常／異常）の要約（FAS）

	バイタルサインの評価				合計
	正常	異常：臨床的に重要ではない	異常：臨床的に重要	欠測	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N (%)
KMW-1 製剤群	70 (93.33)	4 (5.33)	1 (1.33)	0 (0.00)	75 (100.00)
標準治療群	63 (84.00)	12 (16.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	75 (100.00)
混合用ゲル群	19 (76.00)	6 (24.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	25 (100.00)
合計	152 (86.86)	22 (12.57)	1 (0.57)	0 (0.00)	175 (100.00)

治験責任（分担）医師によるバイタルサインの総合評価
Source: 5.3.5.1-1 Table 58 より改変

バイタルサインで臨床的に重要と考えられる変化で最も多かったのは脈拍数で、26 名（25 名が高値への推移、1 名は低値への推移）に認められた。その内訳は、高値への推移（100 bpm 超かつ 25%以上の増加）が KMW-1 製剤群及び標準治療群で各 11 名並びに混合用ゲル群で 3 名、低値への推移（50 bpm 未満かつ 25%以上の減少）が KMW-1 製剤群 1 名であった。体温では、臨床的に重要と考えられる変化は 18 名で、低値への推移（36°C 未満かつ 0.5°C 超の減少）は KMW-1 製剤群 5 名、標準治療群 7 名及び混合用ゲル群 4 名であった。高値への推移（39°C 超かつ 1°C 超の増加）は KMW-1 製剤群の 2 名であった。収縮期血圧では、臨床的に重要と考えられる変化は 12 名で、低値への推移（90 mmHg 未満かつ 20 mmHg 超の減少）は KMW-1 製剤群 1 名、標準治療群 2 名及び混合用ゲル群 2 名であった。高値への推移（180 mmHg 超かつ 30 mmHg 超の増加）は KMW-1 製剤群 2 名、標準治療群 5 名及び混合用ゲル群 0 名であった。拡張期血圧では、臨床的に重要と考えられる変化は 11 名で、低値への推移（50 mmHg 未満かつ 20 mmHg 超の減少）は KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 1 名及び混合用ゲル群 1 名であった。高値への推移（100 mmHg 超かつ 20 mmHg 超の増加）は KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 2 名及び混合用ゲル群 1 名であった。

B)　身体学的検査

身体学的検査の結果は、治療群間で同程度であった。

C)　疼痛評価

主要な時点での VAS による疼痛評価の記述統計量を Table 4-69 に示した。

Table 4-69　主要な時点での疼痛評価の記述統計量

	KMW-1 製剤群 平均値（標準偏差）	混合用ゲル群 平均値（標準偏差）	標準治療群 平均値（標準偏差）
初回塗布前	35.55 (27.65)	39.17 (22.52)	NA
初回塗布後	39.83 (28.08)	33.78 (26.45)	NA
外科的処置前	46.33 (10.97)	33.00 (25.80)	34.26 (26.30)
外科的処置後	40.67 (10.07)	40.90 (21.72)	50.46 (29.80)
非外科的処置前	NA	24.67 (21.57)	32.63 (23.52)
非外科的処置後	27.00 (-)	27.00 (19.98)	27.89 (21.99)

単位：mm
NA：該当せず
Source: 5.3.5.1-1 Table 59 より改変

治験責任（分担）医師が臨床的に重要な変化と評価したベースラインからの疼痛評価

の結果の要約を Table 4-70 に示した。KMW-1 製剤群の 2 名がベースラインの正常レベルから治療後に臨床的に重要な異常へと推移した。臨床的に重要と評価された疼痛は、おそらく熱傷自体に関連しており、治験薬との関連はないと考えられる。

Table 4-70　ベースラインから治療後のいずれかの時点で、臨床的に重要な変化があった疼痛評価の結果の要約（安全性解析集団）

	治療群	ベースライン	治療後 異常：臨床的に重要ではない n (%)	治療後 異常：臨床的に重要 n (%)
疼痛スコア	KMW-1 製剤群	異常：臨床的に重要ではない	5 (6.5)	0 (0.0)
(mm)	(N = 77)	正常	8 (10.4)	2 (2.6)
		異常：臨床的に重要	0 (0.0)	0 (0.0)
	標準治療群	異常：臨床的に重要ではない	9 (13.2)	0 (0.0)
	(N = 68)	正常	6 (8.8)	0 (0.0)
		異常：臨床的に重要	0 (0.0)	0 (0.0)
	混合用ゲル群	異常：臨床的に重要ではない	3 (12.5)	0 (0.0)
	(N = 24)	正常	4 (16.7)	0 (0.0)
		異常：臨床的に重要	0 (0.0)	0 (0.0)

臨床的な重要性は治験責任（分担）医師が評価した
Source: 5.3.5.1-1 Table 60 より改変

D)　鎮静レベル

治療群間での鎮静レベルによる鎮痛薬及び麻酔薬の使用の程度を Table 4-71 に示した。KMW-1 製剤群のほとんどの被験者は、最小又は中等度の鎮静を必要とした。全身麻酔の使用は、外科的壊死組織除去中の標準治療群の被験者では、初回塗布中の KMW-1 製剤群の被験者よりも多かった。その内訳は、KMW-1 製剤群 4/77 名（5.19%）及び標準治療群 42/48 名（87.50%）であった。塗布後の外科的壊死組織除去を必要とした混合用ゲル群で全身麻酔を使用した被験者は 12/13 名（92.31%）であった。

Table 4-71　初回の局所塗布及び外科的壊死組織除去ごとの鎮静レベル

鎮静レベル		治療／処置 KMW-1 製剤群 初回塗布	KMW-1 製剤群 外科的壊死組織 除去	標準治療群 外科的壊死組織 除去	混合用ゲル群 初回塗布	混合用ゲル群 外科的壊死組織 除去
全体	N	77	3	48	24	13
最小の鎮静	n (%)	39 (50.65)	0 (0.00)	4 (8.33)	14 (58.33)	1 (7.69)
中等度の鎮静	n (%)	20 (25.97)	0 (0.00)	2 (4.17)	2 (8.33)	0 (0.00)
深い鎮静	n (%)	13 (16.88)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.17)	0 (0.00)
全身麻酔	n (%)	4 (5.19)	3 (100.00)	42 (87.50)	0 (0.00)	12 (92.31)
欠測	n (%)	1 (1.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (29.17)	0 (0.00)

Source: 5.3.5.1-1 Table 63 より改変

E)　抗生物質

抗生物質を使用した被験者での全身性抗生物質を使用した日数の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 10.8 ± 8.62 日、標準治療群 14.4 ± 24.04 日及び混合用ゲル群 18.0 ± 34.85 日であり、KMW-1 製剤群では他の治療群よりも短かった。なお、抗生物質を使用した被験者の集計には、予防的投与、治療前使用及び有害事象の治療を目的としたものが含まれる。

F)　輸血

入院中に輸血を受けた被験者は 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。入院中の輸血量は、各被験者で V_{WB} + 5/3*V_{PC} で算出する。なお、V_{WB} は輸血された全血、V_{PC} は輸血された赤血球製剤の量を意味する。

算出した輸血量の中央値は、KMW-1 製剤群 833.3 mL、標準治療群 1103.3 mL 及び混合用ゲル群 1925.0 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を受けた被験者は 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 週間以内に輸血を受けた被験者は、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 週間より後に輸血を受けた被験者は 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。

算出した赤血球製剤の中央値は、KMW-1 製剤 833.33 mL、標準治療群 1301.7 mL 及び混合用ゲル群 1925.0 mL であり、全血量の中央値は、KMW-1 製剤 300.0 mL、標準治療群 600.0mL、混合用ゲル群（該当せず）であり、KMW-1 製剤では標準治療群及び混合用ゲル群よりも少なかった。

G)　完全閉鎖の維持

完全閉鎖の維持に関する 2 値変数（はい／いいえ）を被験者ごとに評価した。完全閉鎖の維持は、完全閉鎖後 1 ヵ月及び 3 ヵ月の時点で、治療群ごとに完全閉鎖を維持している被験者の割合により解析した。完全閉鎖後 1 ヵ月の時点で完全閉鎖を維持していた割合は、KMW-1 製剤 61/77 名（79.22%）、標準治療群 56/68 名（82.35%）及び混合用ゲル群 21/24 名（87.50%）であり、完全閉鎖後 3 ヵ月の時点では、KMW-1 製剤 54/77 名（70.13%）、標準治療群 52/68 名（76.47%）及び混合用ゲル群 18/24 名（75.00%）であった。

H)　再入院

計画された再入院及び計画されていない再入院の割合を、全治療群で比較した結果、全体的な再入院の割合は、治療群間で同程度であった。

I)　QT 延長の割合／心臓安全性

本試験にランダム化された 175 名のうち、心電図解析集団は 128 名であり、形態学的所見の評価が可能であった被験者は 150 名であった。KMW-1 製剤群の 21 名は薬物動態解析の対象でもあったため PK-PD 解析を行い、濃度-QTc 反応モデルに用いた。心電図及び濃度-QTc 解析は、心室再分極及び他の心電図パラメータに対する KMW-1 製剤の影響を評価するために実施した。

中央心電図検査機関では、高解像度手動式オンスクリーンキャリパー法による注釈に基づき読影することで、読影者間のばらつきを最小限にした。また、被験者識別情報及び治療は盲検化したが、心電図評価のタイミングは盲検化しなかった。

治療後の心拍数が 100 bpm を超えた被験者は、KMW-1 製剤群 13 名（24%）、標準治療群 7 名（13%）及び混合用ゲル群 6 名（32%）で、120 bpm 以上であった被験者は、KMW-1 製剤群 7 名（13%）、標準治療群 0 名及び混合用ゲル群 1 名（5%）であった。これらの所見の臨床的な意義は不明である。熱傷患者で、熱傷領域周辺の皮膚の処置中及び壊死

組織の除去中に洞性頻脈や心拍数増加がみられることは、予想外のことではない。しかしながら、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて頻脈の外れ値の所見が多かった理由は不明である。これは、壊死組織除去完了の時期が治療群間で異なることに起因している可能性がある。つまり、治療開始後 4 時間（外科的壊死組織の除去完了後、長い時間が経過した時点）に心電図を測定する規定であったため、標準治療群では壊死組織除去完了後の時間が長くなった可能性がある。

心電図解析の結果、心拍数、PR 間隔により測定した AV 伝導又は QRS 持続時間により測定した心室脱分極について、KMW-1 製剤による影響と思われる明確なシグナルは示されなかった。懸念されるシグナルを示す新たな臨床的に重要な形態学的変化も認められなかった。また、時点解析の結果から、心室再分極に対する KMW-1 製剤による臨床的に重要な影響のシグナルは認められなかった。時間平均解析、外れ値解析及び PK-PD 解析の結果は、KMW-1 製剤が心室再分極に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことを更に裏付けるものであった。心室頻拍、細動又は失神は発現しなかった。痙攣発作が発現した 2 名について、KMW-1 製剤群の 1 名は、治験薬投与 1 日後に 30 秒未満持続したものであった。混合用ゲル群の 1 名は治療中に発現し、重度の重篤な有害事象であった。

J)　免疫原性

ADA が評価可能な KMW-1 製剤群 66 名について、ベースライン時の ADA 抗体価は、ばらつきが大きかった（抗体価：10～31250）。ベースライン時に ADA 陽性であった被験者の割合は 39.4%（26/66 名）であった。試験治療下で ADA 陽性であった被験者の割合は 92.4%（61/66 名）で、この 61 名のうち、ベースライン時に ADA 陰性であった被験者の割合は 62.3%（38/61 名）及び治療後に ADA 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。

KMW-1 製剤群の大部分の被験者は、治療に由来する又は治療で増強された ADA が検出された。試験治療下での ADA 発現時期は、異種蛋白に対する親和性成熟免疫応答（4 週時点での 100%セロコンバージョン）と一致しており、ADA 応答は持続的であった。治療後の ADA 抗体価は、比較的広範囲（抗体価：10～781250）に分布し、臨床転帰との明らかな関連は認められなかった。試験治療下で発現した ADA 抗体価は、治療後 4 週の時点でピークに達した。治療後 4 週時の ADA 抗体価の幾何平均値は、ベースライン時に ADA 陽性であった集団では 11296 であったのに対し、ベースライン時に ADA 陰性であった集団では 2411 であった。したがって、ベースライン時に ADA 陽性であった被験者では、ベースラインに ADA 陰性であった被験者と比べて、ADA 抗体価のピークが高かった。

治療後の最大 ADA 抗体価と KMW-1 製剤の総投与量又は治療した%TBSA との間に明らかな関係は認められなかった。PK コホートを構成する 18 名の結果を分析した結果、C_{max} / Dose 又は AUC_{0-4} / Dose とベースラインの ADA 抗体価との間に統計学的に有意な関係性は認められなかった。ベースライン時に ADA 陽性であった被験者（N＝11）での、C_{max} / Dose 又は AUC_{0-4} / Dose の値の 95%信頼区間は、ベースライン時に ADA 陰性であった被験者（N＝7）と大部分が重複していた。

免疫原性のリスク評価では、主な潜在的臨床リスクは、製剤に対する急性の全身性アレルギー反応に関連するものと特定されている。しかしながら、KMW-1 製剤の製造販売後の実績及び臨床試験で蓄積されたデータに基づくと、アレルギー反応の発現は稀であ

ると考えられる。元から体内に存在していた濃度が最も高い患者では、壊死組織の除去の効果が低下するリスクの可能性がある。しかしながら、本試験では、KMW-1 製剤群の93%以上の被験者が、壊死組織の完全除去を達成したことから、この可能性は低い。実際に、ADA 評価集団では、壊死組織を完全除去できなかったこととベースライン又は治療後の ADA 抗体価との間に明らかな関係性は認められなかった。

KMW-1 製剤に関連している可能性があると評価されたアレルギー反応及び発疹を含む過敏性反応は、KMW-1 製剤群の 3/77 名に認められ、重症度は軽度から中等度であった。特に被験者集団及び併用薬を考慮すると、治療に対する過敏性反応との間に関係性がないという明確な結論に至ることは困難であるが、ベースライン時の ADA の存在と過敏性反応の発現割合との間の関係性を確立することはできなかった。本試験では、アナフィラキシーの被験者は報告されなかった。

これらの結果に基づき、元から体内に存在していた又は試験治療下で発現した KMW-1 製剤反応性抗体の検出は、治療集団に対する全体的な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かった。

3. 結論

本治験は、3～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷を有する 18 歳以上の入院患者を対象として実施した。本治験では、KMW-1 製剤の有効性として、壊死組織の完全除去の達成を混合用ゲルと比較し、早期の壊死組織の完全除去の達成、外科的切除負担の減少及び関連する出血の減少を標準治療と比較し、評価することを目的として実施した。また、KMW-1 製剤の安全性を標準治療と比較し、KMW-1 製剤による治療が、熱傷創の閉鎖並びに長期的な整容性及び機能性の面で許容できない程度の悪影響を及ぼさないことを評価することを目的として実施した。

有効性について、主要評価項目である壊死組織が完全除去された被験者の割合は、FAS を対象とした主解析の結果、KMW-1 製剤群は 93.33%（70/75 名）で、混合用ゲル群 4.00%（1/25 名）よりも統計学的に有意に高かった（オッズ比：288.281、95% CI: 35.549 - 13984.356、p 値：< 0.0001）。この結果は、感度解析（PPS、CC 及び Positive analysis）及び合計の%TBSA、施設及び性別で調整した追加の補助的解析により、頑健性が示された。また、サブグループ解析［早期及び晩期の自家移植、手の対象創、浅達性 II 度熱傷の面積の割合（25%未満、25%以上）、%TBSA の割合（15%以下、15%超）、対象創の深度］の結果は、主解析の結果と一貫していた。これらの結果から、KMW-1 製剤は非常に効果的な壊死組織除去の治療であることが示された。

有効性の副次評価項目である 3 項目について、まず、外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合は、FAS を対象とした主解析の結果、KMW-1 製剤群は 4.00%（3/75 名）で、標準治療群 72.00%（54/75 名）よりも統計学的に有意に低かった（オッズ比：0.011、95% CI: 0.003 - 0.044、p 値：< 0.0001）。同様に、感度解析、追加の補助的解析及びサブグループ解析の結果は、主解析の結果と一貫していた。これらの結果から、KMW-1 製剤は外科的切除の必要性を減少させ、外科的壊死組織除去に関連する負担を軽減させる可能性があることが示された。次に、壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値の中央値は、FAS を対象とした主解析の結果、KMW-1 製剤群は 1.02 日で、標準治療群 3.83 日よりも短かった。同様に、感度解析、追加の補助的解析及びサブグループ解析の結果は、主解析の結果と一貫していた。これらの結果から、KMW-1 製剤は、標準治療群

よりも早期に壊死組織を除去できることが示された。最後に、出血量の平均値±標準偏差は、FAS を対象とした主解析の結果、KMW-1 製剤群は 14.17 ± 512.40 mL で、標準治療群 814.51 ± 1020.32 mL よりも統計学的に有意に少なかった（p 値 ＜0.0001）。同様に、感度解析、追加の補助的解析及びサブグループ解析の結果は、主解析の結果と一貫していた。これらの結果から、KMW-1 製剤群は、標準治療群よりも壊死組織の除去に伴う出血量を減少させ、患者負担を軽減することが示された。

探索的評価項目として、ヘマトクリット又はヘモグロビンの変化に基づく出血量の平均値は、KMW-1 製剤群では標準治療群及び混合用ゲル群よりも少なく、副次評価項目の出血量の結果と一致していた。なお、被験者ごとに外科的壊死組織除去を実施した熱傷創面積の割合は、KMW-1 製剤群では標準治療群及び混合用ゲル群よりも小さく、外科的切除に関連する負担を軽減できることが裏付けられた。また、外科的に採皮した採皮部の創傷数並びに自家移植を実施した被験者及び対象創の割合は、KMW-1 製剤群では標準治療群及び混合用ゲル群よりも減少する傾向が認められ、KMW-1 製剤による治療が外科的負担を軽減することを示すものであった。

薬物動態では、KMW-1 製剤の局所投与後、有効な PK 試料が得られた 21 名及び安定期間を超えて PK 試料を分析した 15 名すべての被験者で全身曝露が確認された。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。KMW-1 製剤で治療した%TBSA 及び投与量に関して、KMW-1 製剤の全身曝露との間に統計学的に有意な弱い相関が認められた。また、治療した熱傷創の深度は全身曝露にほとんど影響しないことが示された。

安全性について、KMW-1 製剤群の安全性プロファイルは標準治療群と同様であり、創閉鎖並びに長期的な整容性及び機能性の面で許容できない程度の悪影響を及ぼさないことが示された。

ランダム化から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier 推定値の中央値は、KMW-1 製剤群は 27.00 日で、標準治療群 28.00 日と同程度であった。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）。同様に、感度解析、追加の補助的解析及びサブグループ解析の結果は、主解析の結果と一貫していた。以上から、完全閉鎖までの期間は治療群間で同程度であり、KMW-1 製剤は創閉鎖までの期間に悪影響を及ぼさないことが示された。ただし、創閉鎖までの期間は、自家移植の実施又は自然に上皮化させるか否かを判断する医師の決定により影響を受けることに注意する必要がある。整容性及び機能性は創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の MVSS で評価した。創閉鎖 12 ヵ月後の 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 24 ヵ月後の 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 ヵ月後から 24 ヵ月後にかけて、MVSS スコアが改善した。回帰分析の結果、創閉鎖 12 ヵ月後では KMW-1 製剤群は標準治療群よりも 1.36 点優れていた（p 値 = 0.0027、95% CI: -2.24 - -0.48）。創閉鎖 24 ヵ月後では KMW-1 製剤群は標準治療群よりも 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。最良及び最悪の場合の補完を用いた感度解析の結果からも、標準治療群と比べて KMW-1 製剤群の非劣性が示された。これらの結果から、KMW-1 製

剤による治療が、創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後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。創閉鎖 12 及び 24 ヵ月後の四肢機能及び QOL は、治療群間でおおむね同程度であった。

有害事象は、12 ヵ月の追跡調査期及び 24 ヵ月の追跡調査期よりも急性期に発現した被験者が多く、いずれの期間でも TEAE の発現割合は治療群間で同程度であった。急性期では、TEAE が発現した被験者の割合は KMW-1 製剤群 45/77 名（58.4%）、標準治療群 36/68 名（52.9%）及び混合用ゲル群 15/24 名（62.5%）であった。12 ヵ月の追跡調査期では、TEAE を発現した被験者の割合は KMW-1 製剤群 19/77 名（24.7%）、標準治療群 18/68 名（26.5%）及び混合用ゲル群 7/24 名（29.2%）であった。24 ヵ月の追跡調査期では、TEAE を発現した被験者の割合は KMW-1 製剤群 15/77 名（19.5%）、標準治療群 16/68 名（23.5%）及び混合用ゲル群 5/24 名（20.8%）であった。急性期では、KMW-1 製剤群の死亡 1 名を含むすべての重篤な TEAE（KMW-1 製剤群 5 名、標準治療群 4 名、混合用ゲル群 3 名）は、治験薬との関連性はないと評価された。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。急性期で、発現割合の高い TEAE は、KMW-1 製剤群で発熱 6/77 名（7.79%）、頻脈、悪心、嘔吐及びそう痒症が各 5/77 名（6.49%）、標準治療群で便秘 6/68 名（8.82%）、発熱 5/68 名（7.35%）、関節可動域低下、そう痒症及び細菌性創感染が各 4/68 名（5.88%）、混合用ゲル群で悪心、頭痛及びそう痒症が各 3/24 名（12.50%）であった。急性期で、発熱、対象創の感染、疼痛及び頻脈に関連する TEAE の発現割合は、治療群間でおおむね同程度であった。急性期で、KMW-1 製剤群で治療中に発現割合が 3%以上であった TEAE はなく、治療 1 週後では、頻脈及び発熱が各 4/77 名（5.19%）、便秘及び不眠症が各 3/77 名（3.90%）であった。標準治療群で治療中に発現割合が 3%以上であった TEAE はなく、治療 1 週後では、便秘 5/68 名（7.35%）及び発熱 3/68 名（4.41%）であった。混合用ゲル群で治療中に発現割合が 3%以上であった TEAE は、下痢、消化不良、悪心、発熱、リンパ球数減少、頭痛、痙攣発作、喉頭痙攣、肺水腫及び表在性静脈炎が各 1/24 名（4.17%）で、治療 1 週後では、便秘、悪心及びそう痒症が各 2/24 名（8.33%）、洞性頻脈、注入部位血栓、発熱、鼻炎、移植片機能損失、血圧上昇、リンパ球数減少、四肢痛、頭痛、激越、不眠症、動脈血栓症及び高血圧が各 1/24 名（4.17%）であった。また、急性期で、発現割合が高かった対象創に関連した局所性の TEAE は、KMW-1 製剤群で細菌性創感染、移植片機能損失、創合併症及びそう痒症が各 3/77 名（3.90%）、標準治療群で細菌性創感染及び関節可動域低下が各 4/68 名（5.88%）、移植片機能損失 3/68 名（4.41%）、混合用ゲル群で関節可動域低下 2/24 名（8.33%）であった。12 ヵ月の追跡調査期では、KMW-1 製剤群の死亡 1 名を含むすべての重篤な TEAE（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 3 名、混合用ゲル群 0 名）は、治験薬との関連性はないと評価された。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。12 ヵ月の追跡調査期で、発現割合の高い TEAE は関節可動域低下で、KMW-1 製剤群 2/77 名（2.60%）、標準治療群 3/68 名（4.41%）及び混合用ゲル群 4/24 名（16.67%）であった。12 ヵ月の追跡調査期で、発現した被験者が多かった対象創に関連した局所性の TEAE は、関節可動域低下 8 名（KMW-1 製剤群 1 名、標準治療群 3 名、混合用ゲル群 4 名）及びそう痒症 5 名（KMW-1 製剤群 3 名、標準治療群 2 名、混合用ゲル群 0 名）であった。24 ヵ月の追跡調査期では、死亡した被験者は 0 名で、その他の重篤な TEAE（KMW-1 製剤群 4 名、標準治療群 4 名、混合用ゲル群 0 名）は、治験薬との関連性はないと評価された。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。24 ヵ月の追跡調査期で、各治療群で 2 名以上に発現した TEAE は、KMW-1 製剤群で敗血症、尿路感染

及び背部痛が各 2/77 名（2.60%）、標準治療群で背部痛、関節可動域低下及びそう痒症が各 2/68 名（2.94%）であった。24 ヵ月の追跡調査期で発現した対象創に関連した局所性の TEAE は、KMW-1 製剤群で毛包炎、関節拘縮及び関節周囲炎が各 1/77 名（1.30%）、標準治療群で関節可動域低下及びそう痒症が各 2/68 名（2.94%）、疼痛、植皮生着不全、四肢拘縮及び肥厚性瘢痕が各 1/68 名（1.47%）、混合用ゲル群で関節可動域低下及び稗粒腫が各 1/24 名（4.17%）であった。

臨床検査では、血液生化学検査、血液学検査及び尿検査の大部分は、治療後では正常値又は臨床的に重要ではない異常値であり、治療群間で臨床的に重要な違いはなかった。また、いずれかの治療群で認められた臨床検査項目の変化は、一貫性又は蓄積性のあるものではなかった。血液凝固検査では、正常値から異常値への推移は治療群間で同程度であり、KMW-1 製剤は血液凝固に悪影響を及ぼさなかった。血液培養では、臨床的に重要な異常は認められなかった。

疼痛評価では、KMW-1 製剤群の 2 名がベースラインの正常レベルから治療後に臨床的に重要な異常へと推移したが、疼痛スコアはすべての時点について治療群間で同程度であった。鎮静レベルでは、全身麻酔の使用は、外科的壊死組織除去中の標準治療群の被験者では、初回塗布中の KMW-1 製剤群の被験者よりも多く、標準治療群 42/48 名（87.50%）及び KMW-1 製剤群 4/77 名（5.19%）であった。抗生物質を使用した被験者では、KMW-1 製剤群は他の治療群よりも全身性抗生物質を使用した日数が平均 4 日間短かった。

心臓安全性では、治療後の心拍数が 100 bpm を超えた被験者は、KMW-1 製剤群 13 名（24%）、標準治療群 7 名（13%）及び混合用ゲル群 6 名（32%）で、120 bpm 以上であった被験者は、KMW-1 製剤群 7 名（13%）、標準治療群 0 名及び混合用ゲル群 1 名（5%）であった。熱傷患者が、熱傷領域周辺の皮膚の処置中及び壊死組織の除去中に洞性頻脈や心拍数増加を来すことは、予想外のことではないが、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて頻脈の外れ値が多かった理由は不明である。これは、壊死組織除去完了の時期が治療群間で異なることに起因している可能性がある。つまり、治療開始後 4 時間（外科的壊死組織の除去完了後、長い時間が経過した時点）に心電図を測定する規定であったため、標準治療群では壊死組織除去完了後の時間が長くなった可能性がある。心電図解析の結果、心拍数、PR 間隔により測定した AV 伝導又は QRS 持続時間により測定した心室脱分極について、KMW-1 製剤による影響と思われる明確なシグナルは示されなかった。懸念されるシグナルを示す新たな臨床的に重要な形態学的変化も認められなかった。また、時点解析の結果から、心室再分極に対する KMW-1 製剤による臨床的に重要な影響のシグナルは認められなかった。時間平均解析、外れ値解析及び PK-PD 解析の結果は、KMW-1 製剤が心室再分極に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことを裏付けるものであった。なお、心室頻拍、細動又は失神は発現しなかった。

輸血を受けた被験者は 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。KMW-1 製剤群 1 名及び標準治療群 2 名のみが、壊死組織除去中に輸血を受けた。壊死組織除去後の輸血のほとんどは、壊死組織除去後に実施される創傷管理（例：創面調整、自家移植）に合わせて行われた。輸血量の中央値は、KMW-1 製剤群 833.3 mL、標準治療群 1103.3 mL 及び混合用ゲル群 1925.0 mL であり、KMW-1 製剤群では他の治療群より少なかった。赤血球製剤の中央値は、KMW-1 製剤 833.33 mL、準治療群 1301.7 mL 及び混合用ゲル群 1925.0 mL であり、全血量の中央値は、KMW-1 製剤 300.0 mL、標準治療群 600.0mL、混合用ゲル群（該当せず）であり、KMW-1 製剤では標準治療群及び混合

用ゲル群よりも少なかった。また、完全閉鎖の維持及び再入院の割合は、治療群間で同程度であった。

免疫原性では、ADA 評価が可能な KMW-1 製剤群の 66 名について、ベースライン時に ADA 陽性であった被験者の割合は 39.4%（26/66 名）であった。試験治療下で ADA 陽性であった被験者の割合は 92.4%（61/66 名）で、この 61 名のうち、ベースライン時に ADA 陰性であった被験者の割合は 62.3%（38/61 名）及び治療後に ADA 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。KMW-1 製剤群の大部分の被験者は、治療に由来する又は治療で増強された ADA が検出された。治療後の最大 ADA 抗体価と KMW-1 製剤の総投与量又は治療した%TBSA との間に明らかな関係は認められなかった。有効性（壊死組織の完全除去）と、ベースライン又は治療後の ADA 抗体価の間に明らかな関係は認められなかった。また、治療前の ADA の存在と過敏性反応の関係性を確立することはできなかった。

4. GCP 監査及び感度分析

(1) GCP 監査

MediWound 社は、FDA [redacted] ため、壊死組織除去及び創閉鎖の評価に関する治験実施計画書の遵守状況を確認することを目的として、実施医療機関を対象とした GCP 監査を実施した。本監査では、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及び創閉鎖の評価に影響を与える逸脱を「重要な治験実施計画書の逸脱（Important Protocol Deviations）」と定義し、該当する逸脱の有無を調査した（Table 4-72）。各種類の逸脱が認められた治療群別の被験者数を Table 4-73 に示した。

Table 4-72 重要な治験実施計画書の逸脱（Important Protocol Deviations）の分類

逸脱の種類	事例
Unblinding of ER assessment	・ Evidence of unblinding is available in source documentation ・ Unsigned or missing Blinded Assessor (BA) memo
Unbliding of WC or WC confirmation assessment	・ Potential unblinding information in EMR without audit trail for BA1 or BA2 ・ Late BA memo signed after blinded assessment, and there is no BA signature/initials in source document for the assessment (source documentation not attributable)
Other	・ WC or WC confirmation assessment not done ・ Lack of source documentation to determine if assessments were conducted per protocol
Photographic assessment of ER	・ Documented photo assessment as a result of unblinding of initial blinded assessor
Photographic assessment of WC or WC Confirmation	・ Documented photo assessment for remote Follow-up visits (WC and WC confirmation) ・ Documented photo assessment to replace missing assessment ・ Documented photo assessment for unknown reasons

ER: 壊死組織除去、WC: 創閉鎖、EMR: 電子医療記録
Source: 5.3.5.1-7 Table 6 より改変

Table 4-73 重要な治験実施計画書の逸脱（Important Protocol Deviations）が認められた被験者数

逸脱の種類	KMW-1 製剤群 (N = 75)	標準治療群 (N = 75)	混合用ゲル群 (N = 25)
壊死組織除去評価に関する重要な逸脱, n (%)	21 (28.0)	NA	10 (40.0)
Unblinded Primary Efficacy Endpoint Assessment[*1]	13 (17.3)	NA	5 (20.0)
Other important PDs impacting Primary Efficacy Endpoint Assessment[*2]	5 (6.7)	NA	2 (8.0)
Primary Efficacy Endpoint Assessment based on Photograph[*3]	11 (14.7)	NA	4 (16.0)
創閉鎖の評価に関する重要な逸脱, n (%)	35 (46.7)	31 (41.3)	NA
Unblinded Wound Closure or Wound Closure Confirmation Assessment[*1]	21 (28.0)	15 (20.0)	NA
Other important PDs impacting WC/WC confirmation assessments[*2]	11 (14.7)	17 (22.7)	NA
Wound Closure or Wound Closure Confirmation Endpoint Assessment based on Photograph[*3]	13 (17.3)	5 (6.7)	NA

*1：感度分析の Set 1（Table 4-74 参照）で除外又は打ち切りした集団
*2：感度分析の Set 2（Table 4-74 参照）で除外又は打ち切りした集団
*3：感度分析の Set 3（Table 4-74 参照）で除外又は打ち切りした集団
NA: 該当なし、PD: 逸脱、WC: 創閉鎖
Source: 5.3.5.1-7 Table 7 より改変

(2) 感度分析

有効性の主要評価項目の「壊死組織が完全除去された被験者の割合」及び安全性評価項目の「ランダム化から完全閉鎖までの期間」について、壊死組織除去及び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を除外又は打ち切りした感度分析を実

施した。

1) 解析対象集団

壊死組織除去及び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を除外又は打ち切りした集団を Set 1～Set 5 と定義した（Table 4-74）。各 Set の解析対象集団を Table 4-75 に示した。

Table 4-74 感度分析に用いた解析対象集団の定義

	定義
Set 1	以下に該当する被験者を除外又は打ち切りした集団 ER：壊死組織除去の評価で盲検性が維持されていない所見が認められた、又は GCP 監査でその可能性が否定できなかった被験者 WC：創閉鎖の評価で盲検性が維持されていない所見が認められた、又は GCP 監査でその可能性が否定できなかった被験者
Set 2	以下に該当する被験者を除外又は打ち切りした集団 ER：壊死組織除去の評価に関連する重要な逸脱（以前に報告された又は新規特定された逸脱）が認められた被験者、又は治験実施計画書に従って評価が実施されたかどうかを判断するための根拠資料が不足している被験者 WC：創閉鎖の評価に関連する重要な逸脱（以前に報告された又は新規特定された逸脱）が認められた被験者、又は治験実施計画書に従って評価が実施されたかどうかを判断するための根拠資料が不足している被験者
Set 3	以下に該当する被験者を除外又は打ち切りした集団 ER：壊死組織除去の評価時、目視の代わりに写真による評価が行われた被験者 WC：創閉鎖の評価時、目視の代わりに写真による評価が行われた被験者
Set 4	以下に該当する被験者を除外又は打ち切りした集団 ・FDA による for-cause inspection が実施された医療機関（Site No. 117、120）の被験者
Set 5	以下に該当する被験者を除外又は打ち切りした集団 ・Set 1～4 に該当する被験者

ER: 壊死組織除去、WC: 創閉鎖

Table 4-75 感度分析の解析対象集団

評価項目	解析対象集団	FAS	Set 1	Set 2	Set 3	Set 4	Set 5
壊死組織除去の評価	解析対象, N 除外, n (%)	100[*1]	82 18 (18)	93 7 (7)	85 15 (15)	91 9 (9)	65 35 (35)
創閉鎖の評価	解析対象, N 打ち切り, n (%)	150[*2]	114 36 (24)	122 28 (19)	132 18 (12)	138 12 (8)	79 71 (47)

*1：KMW-1 製剤群（75 名）及び混合用ゲル群（25 名）の合計
*2：KMW-1 製剤群（75 名）及び標準治療群（75 名）の合計
Source: 5.3.5.1-7 Table 11 より改変

2) 感度分析の結果

A) 有効性の主要評価項目「壊死組織が完全除去された被験者の割合」

Set 1～Set 5 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 KMW-1 製剤群は混合用ゲル群に比べて高く、主解析（FAS）と同様であった（Table 4-76）。

Table 4-76　壊死組織が完全除去された被験者の割合（感度分析）

解析対象集団	KMW-1 製剤群 % (n/N)	混合用ゲル群 % (n/N)	オッズ比	両側 p 値	95%CI
FAS	93.33 (70/75)	4.00 (1/25)	288.281	< 0.0001	35.549 - 13984.356
Set 1	93.55 (58/62)	5.00 (1/20)	229.630	< 0.0001	26.488 - 11614.696
Set 2	92.86 (65/70)	4.35 (1/23)	245.532	< 0.0001	30.014 - 11959.018
Set 3	92.19 (59/64)	4.76 (1/21)	202.763	< 0.0001	24.518 - 9925.880
Set 4	92.54 (62/67)	4.17 (1/24)	244.813	< 0.0001	29.996 - 11911.887
Set 5	92.00 (46/50)	6.67 (1/15)	134.635	< 0.0001	14.906 - 6937.855

Fisher の直接確率検定による結果
Source: 5.3.5.1-7 Table 12 より改変

B)　安全性評価項目「ランダム化から完全閉鎖までの期間」

Set 1～Set 5 を対象として、対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の感度分析を実施した。主解析と同様に、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、すべての集団で KMW-1 製剤群の標準治療群に対する非劣性が確認され、主解析（FAS）と同様であった（Table 4-77）。

Table 4-77　対象創ごとのランダム化から完全閉鎖までの期間の推定された中央値[*1]（感度分析）

解析対象集団[*2]	KMW-1 製剤群 （日）	標準治療群 （日）	95%CI （KMW-1 製剤群）	95%CI （標準治療群）	両側 p 値
FAS	27	28	22 - 33	24 - 37	0.0003
Set 1	34	33	28 - 43	28 - 37	0.0104
Set 2	28	29	22 - 33	27 - 37	0.0003
Set 3	31	29	23 - 38	27 - 37	0.0014
Set 4	27	29	22 - 33	24 - 37	0.0004
Set 5	39	37	31 - 89	28 - 49	0.0330

Source: 5.3.5.1-7 Table 13 より改変
*1：Kaplan-Meier 曲線による中央値。Accelerated failure time モデルを用いて、創傷レベルで KMW-1 製剤群と標準治療群を比較した。同一被験者内の対象創はクラスターとしてモデル化した
*2：対象創数はすべての集団で KMW-1 製剤群 128 ヵ所、標準治療群 129 ヵ所であり、感度分析では完全閉鎖の確認又は完全閉鎖維持の確認で逸脱が認められた被験者のすべての対象創を打ち切りとして扱った。打ち切り時点は主解析の対象創の完全閉鎖時点とした

なお、Set 5 の集団及び Set 5 に含まれない集団を対象とした事後解析を実施した結果、人口統計学的特性及び対象創の特性は両集団で同様であり、いずれの集団でも KMW-1 製剤群の標準治療群に対する非劣性が確認された（5.3.5.1-7_5.4.2）。

(3)　GCP 監査及び感度分析のまとめ

FDA の [redacted] [redacted] ことを目的として GCP 監査を実施した結果、盲検性維持に関わる事象、写真評価の逸脱、壊死組織除去及び創閉鎖の評価に影響を与える逸脱が認められた。しかしながら、感度分析の結果、有効性の主要評価項目「壊死組織が完全除去された被験者の割合」及び安全性の評価項目「ランダム化から完全閉鎖までの期間」の結果から導き出される結論は主解析（FAS）と同様であり、頑健性が確認された。

5. 海外第 II 相探索的試験（MW2002-04-01）

資料番号 5.3.5.1-2

1. 試験方法

試験方法の概要を Table 5-1 に示した。

Table 5-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	熱傷患者を対象とした酵素的壊死組織除去：標準治療との比較
開発のフェーズ	第 II 相
治験の目的	2～15%TBSA の深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷を有する入院患者を対象として、KMW-1 製剤の安全性及び酵素的壊死組織除去の有効性を標準治療と比較し、評価する。また、混合用ゲルが創傷治癒に及ぼす影響を検討する
デザイン	並行群間、非盲検（評価者盲検）、ランダム化、多施設共同
対象	1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 18 歳以上 70 歳以下の男女 (2) 火災／火炎、熱性液体（熱湯）又は接触が原因の熱傷 (3) 深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷創が 2%TBSA 以上 15%TBSA 以下 (4) 一つの深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷が 2%TBSA 以上 (5) 受傷してから 24 時間以内に入院 (6) 入院前に（創部の）被覆を実施していない。若しくは実施している場合には、被覆材として乾燥した清潔なもの、湿潤した清潔なもの又はスルファジアジン銀含有のものを使用している。なお、スルファジアジン銀を含む被覆材を使用した場合は、治療期間が 24 時間未満の場合のみ組入れ可能とする。 (7) 早期の壊死組織除去が望ましいと診断された熱傷 (8) 書面による同意文書への署名 2. 除外基準 スクリーニング時に、以下のいずれかの基準に該当する患者は除外する。 (1) 他の皮膚外傷（例：鈍傷、皮膚剥離又は擦過傷）（熱傷及び他の皮膚外傷の両方がある患者は組入れ不可） (2) 治療部位と同一の部位に熱傷の既往 (3) 顔面熱傷の試験治療 (4) 手の熱傷及びコンパートメント症候群を併発している可能性がある他の熱傷部位の試験治療 (5) 切除不能な熱傷を有する患者 (6) 重金属による被覆。ただし、組入れ基準(6)に該当するスルファジアジン銀は組入れ可能 (7) 囚人 (8) 妊婦（妊娠検査が陽性） (9) 授乳婦 (10) コントロール不良の糖尿病（HbA1c > 9%） (11) 受傷前 4 週間以内の、心筋梗塞の病歴並びに患者の福祉を損なう可能性のある急性の損傷又は疾患の併存 (12) 血液学的疾患（例：重度の凝固障害）、心血管系障害、肝障害又は腫瘍性疾患の合併 (13) 他の直ちに生命を脅かす状態（例：重度の気道損傷、免疫不全状態又は既存の酸素依存性肺疾患） (14) ステロイドの長期服用 (15) アレルギー又はアトピー性疾患の既往、パイナップル又はパパインに対する過敏症 (16) 高度に汚染された熱傷

Table 5-1　試験方法の概要（続き）

対象	(17) 他の治験薬の試験に参加 (18) 非承認薬の併用 (19) 30%TBSA を超える熱傷創
被験者数	目標被験者数：188 名 ITT 集団：148 名 安全性集団：140 名 （KMW-1 製剤群 70 名、混合用ゲル群 35 名、標準治療群 35 名） CC 集団：117 名 （KMW-1 製剤群 57 名、混合用ゲル群 27 名、標準治療群 33 名） PP 集団：109 名 （KMW-1 製剤群 52 名、混合用ゲル群 26 名、標準治療群 31 名）
治験薬	KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する 混合用ゲル：KMW-1 凍結乾燥品を混合するためのゲルで、KMW-1 を含まない
投与量・投与方法	1. KMW-1 製剤及び混合用ゲル KMW-1 製剤は使用前 15 分以内に調製し、皮膚 100 cm^2 当たり混合用ゲル 20 g に KMW-1 凍結乾燥品 2 g を混合して、熱傷創部に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布する。混合用ゲルは皮膚 100 cm^2 当たり混合用ゲル 20 g を熱傷創部に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布する。KMW-1 製剤又は混合用ゲルを塗布した部位を閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤又は混合用ゲルを除去する。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断により、KMW-1 製剤又は混合用ゲルを再度塗布することができる（最大 2 回まで）。 2. 標準治療 治験責任（分担）医師の判断により、通常診療で実施している方法（外科的又は非外科的除去）で壊死組織を除去する。
投与期間	1 回 4 時間、最大 2 回
観察・検査項目	治験スケジュール Table 5-2 及び Table 5-3 参照
評価項目及び評価基準	1. 有効性評価項目 (1) 主要評価項目 1) 完全閉鎖（自然治癒又は植皮生着）までの期間 (2) 副次評価項目 1) 創閉鎖（95%を超える上皮化）までの期間 2) 外科的に切除した熱傷創の割合 3) 移植した創傷面積の割合 (3) その他の評価項目 1) 壊死組織を除去した面積の割合 2) 受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間 3) 壊死組織の除去を達成するまでの期間 4) 壊死組織の除去を実施した回数 5) 出血量（輸血した血液量により測定） 6) 壊死組織除去中及び除去後の疼痛評価 7) 麻薬又は麻酔の使用 2. 安全性評価項目 (1) 全般評価 1) バイタルサイン 2) 疼痛評価 3) 臨床検査 4) 血液培養 5) 輸血回数及び輸血量（必要に応じて） 6) 全身性の有害事象 (2) 局所評価 1) 創感染

Table 5-1　試験方法の概要（続き）

評価項目及び評価基準	2) 局所性の有害事象 3) 移植片の喪失
統計解析	ランダム化され、治療を受けたすべての被験者に対し記述統計量を算出する。統計学的比較は、3 つの治験群間及び 2 組の治療群間（KMW-1 製剤群対標準治療群、KMW-1 製剤群対混合用ゲル群）に対して実施し、差に対する p 値を算出する。 平均値、標準偏差、中央値及び範囲を含む連続変数パラメータに対しては ANOVA を使用し、カテゴリー変数に対してはカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を使用する。事象発現までの時間の変数は、Kaplan-Meier 生存曲線を用いて図示する。 他の試験との解析の一貫性を維持するために、下記のように試験対象集団を再定義し、それに伴い統計表を修正する。 ・ITT 集団：ランダム化されたすべての被験者 ・安全性集団：ランダム化及び治療を受けたすべての被験者 ・CC 集団：安全性集団のうち、完全閉鎖した被験者。完全閉鎖の定義は、週 1 回の来院時に 100%の上皮化の達成又は週 1 回の来院時に 95%を超える上皮化を達成し、月 1 回の来院時に確認されたこととする。 ・PP 集団（治験実施計画書に適合した集団、評価可能集団）：CC 集団から重大な治験実施計画書の逸脱がある患者を除いた被験者
医学専門家	[redacted]
治験実施国（施設数）	アメリカ（6）、インド（4）、フランス（3）、ドイツ（3）、チェコ共和国（2）、イタリア（2）、スロバキア共和国（2）、イギリス（2）、計 24 施設
治験責任医師	[redacted]. 他、計 24 名
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の終了日）

Table 5-2　治験スケジュール（KMW-1 製剤又は混合用ゲル）

項目	スクリーニング／ベースライン	壊死組織除去前	壊死組織除去	壊死組織除去 2 時間後+	フォローアップ（壊死組織の除去後）								
					24 時間	48 時間	退院*	1 週**	2 週	3 週	1 ヵ月***	2 ヵ月	3 ヵ月
病歴	x												
熱傷の病因	x												
身体的検査	x						x						
熱傷創に関する記述	x												
血液生化学検査 [1]	x				x	x	x						
血液学検査 [2]	x				x	x	x						
HbA1c [2]	x												
妊娠検査	x												
尿検査 [3]	x												
創傷培養 [4]		x		x	x	x							
血液培養	x				x	x							
12 誘導心電図	x												
バイタルサイン [5]	x	x	x		1 日 2 回を 1 週間		x						
創傷の写真		x[6]	x[6]	x[6]		x[6]	x	x	x	x	x	x	x
熱傷の洗浄及び特性評価		x	x	x									
治験薬の投与			x										
治験薬投与後の有効性評価			x	x									
上皮化の評価							x	x	x	x	x	x	x
手術及び移植	必要に応じて												
輸血	必要に応じて												
肺 X 線検査（必要に応じて）					x								
瘢痕評価											x	x	x
機能障害評価											x	x	x
疼痛評価 [7]		x	x		1 日 2 回を 1 週間		x						
有害事象	治験期間を通して												
併用薬	治験期間を通して												

1：血液生化学検査は尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、尿酸、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロライド、アルカリホスファターゼ、SGOT（ASAT）、SGPT（ALAT）、LDH を測定する。血液ガスは退院時を除き必要に応じて、pH、pO_2、pCO_2 を測定する

2：血液学検査はヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC、MCV、MCH、MCHC、血小板、PT、PTT 及び白血球百分率を測定し、HbA1c は糖尿病の病歴のある患者のみ測定する

3：尿検査は pH、アセトン、比重、蛋白、ウロビリノーゲン、グルコース、ビリルビン及び顕微鏡検査を実施する

4：創傷培養は治験薬の投与前、生理食塩水での浸漬終了時（壊死組織除去 2 時間後）、24 時間及び 48 時間に実施する

5：バイタルサインは血圧、脈拍数、体温をスクリーニング時、治験薬投与の直前、治験薬投与後 1 時間及び除去後 1 時間、1 日 2 回 1 週間並びに退院時に測定する。呼吸数はスクリーニング時、治験薬投与の直前及び除去後 1 時間並びに退院時に測定する

6：写真は創洗浄の前、治験薬の投与直前、治験薬の投与後、生理食塩水での浸漬終了時（壊死組織除去 2 時間後）及び植皮の評価時（実施する場合、移植後

2～3 日）に撮影する
7：疼痛評価は「1（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）」までの数値目盛りを用いて、浸漬開始後 1 時間又は浸漬を実施しない被験者では、治験薬投与の直前及び治験薬投与後 1 時間、1 週間又は退院時の早い方まで 1 日 2 回実施する
+：生理食塩水での浸漬終了時（壊死組織除去後 2 時間）、*：退院時、**：完全閉鎖まで週 1 回、***：創閉鎖後に月 1 回の来院を 3 ヵ月まで

Table 5-3　治験スケジュール（標準治療）

項目	スクリーニング／ベースライン	壊死組織除去前	壊死組織除去	壊死組織除去後	フォローアップ（壊死組織の除去後）								
					24 時間	48 時間	退院*	1 週**	2 週	3 週	1 ヵ月***	2 ヵ月	3 ヵ月
病歴	x												
熱傷の病因	x												
身体的検査	x						x						
熱傷創に関する記述	x												
血液生化学検査 [1]	x				x	x	x						
血液学検査 [2]	x				x	x	x						
HbA1c [2]	x												
妊娠検査	x												
尿検査 [3]	x												
創傷培養 [4]		x		x	x	x							
血液培養	x				x	x							
12 誘導心電図	x												
バイタルサイン [5]	x	x	x	x	1 日 2 回を 1 週間		x						
創傷の写真		x[6]		x[6]		x[6]	x	x	x	x	x	x	x
熱傷の洗浄及び特性評価		x		x									
壊死組織除去後の有効性評価				x									
上皮化の評価							x	x	x	x	x	x	x
手術及び移植			x	x									
輸血	必要に応じて												
肺 X 線検査（必要に応じて）					x								
瘢痕評価											x	x	x
機能障害評価											x	x	x
疼痛評価 [7]		x		x	1 日 2 回を 1 週間		x						
有害事象	治験期間を通して												
併用薬	治験期間を通して												

1：血液生化学検査は尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、尿酸、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロライド、アルカリホスファターゼ、SGOT（ASAT）、SGPT（ALAT）、LDH を測定する。血液ガスは退院時を除き必要に応じて、pH、pO_2、pCO_2 を測定する

2：血液学検査はヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC、MCV、MCH、MCHC、血小板、PT、PTT 及び白血球百分率を測定し、HbA1c は糖尿病の病歴のある患者のみ測定する

3：尿検査は pH、アセトン、比重、蛋白、ウロビリノーゲン、グルコース、ビリルビン及び顕微鏡検査を実施する

4：創傷培養は手術前、手術後、24 時間及び 48 時間に実施する

5：バイタルサインは血圧、脈拍数、体温をスクリーニング時、手術の直前、手術中、手術後のリカバリールーム、1 日 2 回 1 週間並びに退院時に測定する。呼吸数はスクリーニング時、手術の直前、手術後のリカバリールーム及び退院時に測定する

6：写真は創洗浄の前、手術の直前、手術後（実施する場合、移植前）及び植皮の評価時（実施する場合、移植後 2～3 日）に撮影する

7：疼痛評価は「1（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）」までの数値目盛りを用いて、手術前、手術後（～1 時間）、1 週間又は退院時の早い方まで 1 日 2 回実施する

*：退院時、**：完全閉鎖まで週 1 回、***：創閉鎖後に月 1 回の来院を 3 ヵ月まで

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 5-1 に示した。8 ヵ国 24 医療機関のうち、18 医療機関から 160 名の患者をスクリーニングし、148 名の被験者をランダム化した（KMW-1 製剤群 73 名、混合用ゲル群 37 名及び標準治療群 38 名）。ランダム化した 148 名のうち、試験治療を受けた被験者は 140 名（KMW-1 製剤群 70 名、混合用ゲル群 35 名及び標準治療群 35 名）で、すべてのフォローアップの来院を含む試験を完了した被験者は 79 名（KMW-1 製剤群 30 名、混合用ゲル群 21 名及び標準治療群 28 名）であった。

治療を受けた被験者のうち、15 名（KMW-1 製剤群 11 名、混合用ゲル群 2 名及び標準治療群 2 名）が治療の継続を拒否した。治療の継続を拒否した 15 名のうち、試験治療を中止した被験者は 2 名（KMW-1 製剤群 1 名及び標準治療群 1 名）で、KMW-1 製剤群の 1 名は、重度の疼痛のため更なる KMW-1 製剤による治療を拒否したが本治験を継続し、その後に追跡不能となった。標準治療群の 1 名は、試験治療及び血液モニタリングを継続することに対して同意を撤回した。残りの 13 名は、追跡不能又はフォローアップの来院ができない／意思がないかのいずれかであった。なお、死亡した 4 名を除いて、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

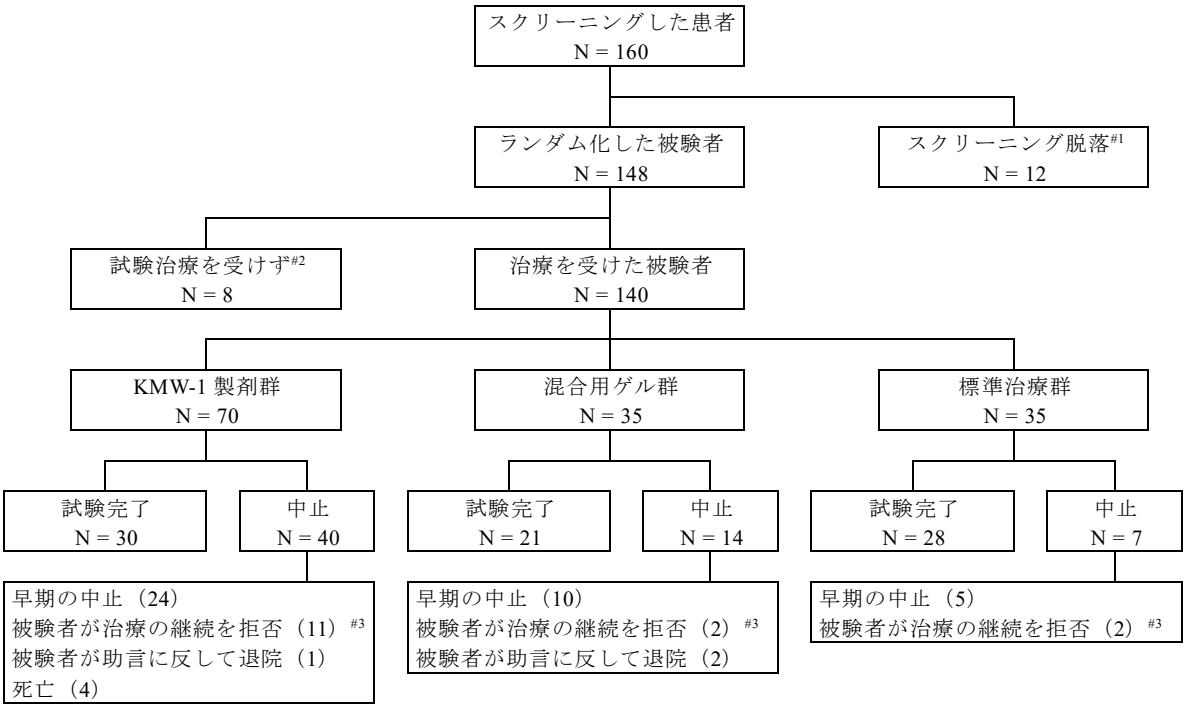


Figure 5-1 被験者の内訳

#1：スクリーニング脱落の理由：選択基準に該当せず（6）、同意撤回（2）、治験責任（分担）医師が不適格と判断（1）、コンピュータの不具合によりランダム化できず（1）、不明（2）

#2：試験治療を受けなかった理由：選択基準に該当せず［KMW-1 製剤群（3）、混合用ゲル群（1)］、同意撤回［標準治療群（2)］、有害事象のため中止［標準治療群（1)］、MediWound 社の判断［混合用ゲル群（1)］

#3：試験治療を中止［KMW-1 製剤群（1）、標準治療群（1)］、残りの 13 名は、追跡不能又はフォローアップの来院ができない／意思がないかのいずれかであった

Source: 5.3.5.1-2 Figure 1 より改変

2) 被験者の取扱い

解析したデータセットを Table 5-4 に示した。ランダム化した 148 名の ITT 集団のうち、治療を受けた 140 名を安全性集団とし、完全閉鎖した 117 名を CC 集団として解析した。CC 集団から除外した 23 名のうち、22 名（早期の中止 4 名、来院せず 3 名、不完全な創閉鎖 5 名、死亡 4 名及び追跡不能 6 名）は創閉鎖のデータがなく、1 名は試験治療を早期に中止した。PP 集団は、CC 集団から重大な治験実施計画書の逸脱がある被験者を除いたすべての被験者と定義した。重大な治験実施計画書の逸脱があったのは 11 名で、このうち 3 名は CC 集団からも除外したため、PP 集団は 109 名であった。CC 集団からも除外したこの 3 名のうち、2 名は不完全な創閉鎖データであり、1 名は試験治療を早期に中止し、治験薬による治療は 2 分間のみであった。

Table 5-4 解析したデータセット

	KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群	合計
ITT 集団（ランダム化）	73	37	38	148
安全性集団	70	35	35	140
選択基準に該当せず	3	1	0	4
同意撤回	0	0	2	2
有害事象のため中止	0	0	1	1
MediWound 社が試験登録を中止	0	1	0	1
CC 集団	57	27	33	117
追跡不能：創閉鎖データなし[#1]	5	1	0	6
死亡のため創閉鎖データなし[#1]	4	0	0	4
試験治療の早期中止：創閉鎖データなし[#1]	1	2	1	4
来院せず：創閉鎖の正確な日付なし	1	2	0	3
不完全な創閉鎖データ[#2]	1	1	1	3
不完全な創閉鎖データ[#2]／除外基準に抵触	0	2	0	2
試験治療の早期中止	1	0	0	1
PP 集団	52	26	31	109
除外基準に抵触	5	1	1	7
誤った群に層別化	0	0	1	1

#1：「創閉鎖データなし」：95%を超える上皮化に到達する前に、被験者が治験を中止
#2：「不完全な創閉鎖データ」：上皮化が 95%を超えて 100%未満に到達したが、月 1 回の来院時に創閉鎖を確認する前に被験者が治験を中止
Source: 5.3.5.1-2 Figure 1、Table 3、Table 4、Table 5 より改変

3) 治療の遵守／曝露

治験薬を 2 回投与した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 10/70 名（14.3%）及び混合用ゲル群 1/35 名（2.9%）であった。治験薬の投与量の範囲は、KMW-1 製剤群 4～30 g、混合用ゲル群 40～450 g であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団での、人口統計学的及び対象創（被験者が有する熱傷創のうち、最も広い面積の熱傷創）の特性の要約を Table 5-5 に示した。被験者の分布は、治療群間で類似しており、年齢の平均値は 35.4～37.3 歳、性別は男性が 69.4%～74.0%、人種は白人が 50.0%～57.9%、アジア人が 31.5%～39.5%、体重の平均値は 69.1～73.1 kg であった。対象創の熱傷深度は、治療群間で違いはなく、ほとんどの被験者は深達性 II 度熱傷、II 度熱傷／深達性 II 度熱傷又は深達性 II 度熱傷／III 度熱傷であった。対象創の熱傷面積も治療群間に違いはなく、平均値は 6.3～6.7%TBSA で、熱傷面積が 2%以上 6%以下の被験者は 54.3%

～57.7%、6%超 10%以下の被験者は 25.4%～37.1%及び 10%超 15%以下の被験者は 8.6%～15.5%であった。また、深達性 II 度熱傷／III 度熱傷の熱傷面積も治療群間で違いはなかった（平均値：4.8～5.3%TBSA）。なお、PP 集団も同様であった。

Table 5-5　人口統計学的及び対象創の特性の要約（ITT 集団）

項目		KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群
		N = 73	N = 37	N = 38
年齢（歳）[#1]	n	73	36	38
	平均値±標準偏差	35.4 ± 14.3	36.6 ± 10.9	37.3 ± 12.9
	中央値	33.0	36.5	37.0
	最小値、最大値	18, 69	18, 63	18, 63
性別	n	73	36	38
n, (%)	男性	54 (74.0)	25 (69.4)	28 (73.7)
	女性	19 (26.0)	11 (30.6)	10 (26.3)
人種	n	73	36	38
n, (%)	白人	40 (54.8)	18 (50.0)	22 (57.9)
	中東人	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人	8 (11.0)	5 (13.9)	0 (0.0)
	アジア人	23 (31.5)	13 (36.1)	15 (39.5)
	その他	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
体重 (kg)[#2]	n	73	36	38
	平均値±標準偏差	69.1 ± 17.0	73.1 ± 20.5	71.0 ± 21.0
	中央値	70.0	70.0	67.2
	最小値、最大値	28, 104	42, 127	42, 140
対象創の熱傷深度	n	71	35	35
n, (%)	II 度	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	深達性 II 度	23 (32.4)	9 (25.7)	5 (14.3)
	III 度	6 (8.5)	3 (8.6)	2 (5.7)
	II 度／深達性 II 度	24 (33.8)	10 (28.6)	14 (40.0)
	II 度／III 度	1 (1.4)	1 (2.9)	0 (0.0)
	深達性 II 度／III 度	11 (15.5)	10 (28.6)	8 (22.9)
	II 度／深達性 II 度／III 度	4 (5.6)	2 (5.7)	4 (11.4)
	I 度／II 度／深達性 II 度／III 度	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.7)
対象創の熱傷面積	n	71	35	35
(%TBSA)	平均値±標準偏差	6.4 ± 3.4	6.3 ± 3.3	6.7 ± 3.3
	中央値	5.0	6.0	6.0
	最小値、最大値	2, 16	2, 15	3, 14
分布	n	71	35	35
n, (%)	2%未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2%以上 6%以下	41 (57.7)	19 (54.3)	20 (57.1)
	6%超 10%以下	18 (25.4)	13 (37.1)	11 (31.4)
	10%超 15%以下	11 (15.5)	3 (8.6)	4 (11.4)
	15%超	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
対象創の深達性 II	n	71	35	35
度／III 度の熱傷面	平均値±標準偏差	4.8 ± 2.7	5.3 ± 3.1	5.2 ± 3.0
積 (%TBSA)	中央値	4.0	5.0	4.0
	最小値、最大値	0, 14	2, 15	3, 14
分布	n	71	35	35
n, (%)	2%未満	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2%以上 6%以下	52 (73.2)	25 (71.4)	26 (74.3)
	6%超 10%以下	14 (19.7)	8 (22.9)	6 (17.1)
	10%超 15%以下	4 (5.6)	2 (5.7)	3 (8.6)
	15%超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

#1：同意取得時
#2：スクリーニング時
Source: 5.3.5.1-2 Table 6、Table 7 より改変

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目：完全閉鎖（自然治癒又は植皮生着）までの期間

CC 集団及び PP 集団での、受傷から完全閉鎖までの期間を Table 5-6 に示した。また、受傷から完全閉鎖までの期間は、事前に規定した熱傷面積の割合の層別（2%以上 6%以下、6%超 10%以下又は 10%超 15%以下）及び自家移植の層別（対象創を自家移植した場合と自家移植していない場合）によっても解析した（Table 5-7 及び Table 5-8）。

受傷から完全閉鎖までの期間は、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。CC 集団での完全閉鎖までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 34.7 日、混合用ゲル群 37.0 日及び標準治療群 32.4 日であり、PP 集団では、KMW-1 製剤群 34.8 日、混合用ゲル群 37.6 日及び標準治療群が 31.7 日であった。熱傷面積の割合で層別した結果、CC 集団及び PP 集団では、受傷から完全閉鎖までの期間は、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。しかしながら、KMW-1 製剤群では標準治療群に比べて、熱傷面積が大きくなるにつれて、完全閉鎖までの期間が短くなる傾向が認められた。また、自家移植の有無で層別した結果も同様に、CC 集団及び PP 集団では、受傷から完全閉鎖までの期間は、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。

Table 5-6 受傷から完全閉鎖までの期間（CC 集団及び PP 集団）

項目		記述統計量			P 値[#1]		
		KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群	3 群間	KMW-1 製剤群 対 混合用ゲル群	KMW-1 製剤群 対 標準治療群
CC 集団	n	57	27	33	0.675	0.604	0.595
受傷から完全閉鎖までの期間（日）	平均値±標準偏差	34.7 ± 17.8	37.0 ± 22.6	32.4 ± 21.4	-	-	-
	中央値	32.0	31.0	29.0	-	-	-
	最小値、最大値	9, 90	14, 106	9, 114	-	-	-
	平均値の 95% CI	29.9 - 39.4	28.1 - 46.0	24.9 - 40.0	-	-	-
PP 集団	n	52	26	31	0.556	0.565	0.490
受傷から完全閉鎖までの期間（日）	平均値±標準偏差	34.8 ± 18.6	37.6 ± 22.9	31.7 ± 21.1	-	-	-
	中央値	30.0	32.0	29.0	-	-	-
	最小値、最大値	9, 90	14, 106	9, 114	-	-	-
	平均値の 95% CI	29.6 - 40.0	28.3 - 46.8	24.0 - 39.5	-	-	-

#1：一元配置分散分析により算出
Source: 5.3.5.1-2 Table 8 より改変

Table 5-7　受傷から完全閉鎖までの期間：熱傷面積の割合及び自家移植の区分ごと（CC 集団）

			記述統計量				P 値[#1]	
項目	区分		KMW-1 製剤群 N = 57	混合用ゲル群 N = 27	標準治療群 N = 33	3 群間	KMW-1 製剤群 対 混合用ゲル群	KMW-1 製剤群 対 標準治療群
受傷から完全閉鎖までの期間（日）	熱傷面積の割合 2%以上 6%以下	n	43	21	24	0.172	0.785	0.073
		平均値±標準偏差	34.2 ± 18.3	35.6 ± 23.2	26.3 ± 13.9	-	-	-
		中央値	32.0	31.0	23.0	-	-	-
		最小値、最大値	9, 90	14, 106	9, 59	-	-	-
	熱傷面積の割合 6%超 10%以下	n	12	5	6	0.712	0.723	0.421
		平均値±標準偏差	37.0 ± 18.1	40.8 ± 23.9	47.2 ± 34.9	-	-	-
		中央値	31.0	35.0	34.0	-	-	-
		最小値、最大値	19, 76	21, 81	18, 114	-	-	-
	熱傷面積の割合 10%超 15%以下	n	2	1	3	0.520	0.464	0.297
		平均値±標準偏差	31.5 ± 12.0	48.0	51.7 ± 19.7	-	-	-
		中央値	31.5	48.0	61.0	-	-	-
		最小値、最大値	23, 40	48, 48	29, 65	-	-	-
	自家移植あり	n	39	16	21	0.975	0.861	0.929
		平均値±標準偏差	38.5 ± 18.6	39.6 ± 25.0	38.0 ± 22.7	-	-	-
		中央値	34.0	34.0	33.0	-	-	-
		最小値、最大値	13, 90	14, 106	16, 114	-	-	-
	自家移植なし	n	18	11	12	0.256	0.253	0.478
		平均値±標準偏差	26.4 ± 13.0	33.4 ± 19.2	22.7 ± 15.1	-	-	-
		中央値	21.5	25.0	16.5	-	-	-
		最小値、最大値	9, 58	16, 81	9, 56	-	-	-

#1：一元配置分散分析により算出
Source: 5.3.5.1-2 Table 12.1a より改変

Table 5-8　受傷から完全閉鎖までの期間：熱傷面積の割合及び自家移植の区分ごと（PP 集団）

			記述統計量				P 値[#1]	
項目	区分		KMW-1 製剤群 N = 52	混合用ゲル群 N = 26	標準治療群 N = 31	3 群間	KMW-1 製剤群 対 混合用ゲル群	KMW-1 製剤群 対 標準治療群
受傷から完全閉鎖までの期間（日）	熱傷面積の割合 2%以上 6%以下	n	40	20	23	0.181	0.757	0.083
		平均値±標準偏差	34.5 ± 18.9	36.3 ± 23.6	26.5 ± 14.1	-	-	-
		中央値	31.0	31.0	24.0	-	-	-
		最小値、最大値	9, 90	14, 106	9, 59	-	-	-
	熱傷面積の割合 6%超 10%以下	n	10	5	6	0.732	0.722	0.447
		平均値±標準偏差	36.6 ± 19.7	40.8 ± 23.9	47.2 ± 34.9	-	-	-
		中央値	27.0	35.0	34.0	-	-	-
		最小値、最大値	19, 76	21, 81	18, 114	-	-	-
	熱傷面積の割合 10%超 15%以下	n	2	1	2	0.718	0.464	0.534
		平均値±標準偏差	31.5 ± 12.0	48.0	45.0 ± 22.6	-	-	-
		中央値	31.5	48.0	45.0	-	-	-
		最小値、最大値	23, 40	48, 48	29, 61	-	-	-
	自家移植あり	n	34	16	20	0.895	0.960	0.659
		平均値±標準偏差	39.2 ± 19.6	39.6 ± 25.0	36.7 ± 22.4	-	-	-
		中央値	35.5	34.0	31.5	-	-	-
		最小値、最大値	13, 90	14, 106	16, 114	-	-	-
	自家移植なし	n	18	10	11	0.237	0.209	0.505
		平均値±標準偏差	26.4 ± 13.0	34.4 ± 19.9	22.7 ± 15.9	-	-	-
		中央値	21.5	28.0	16.0	-	-	-
		最小値、最大値	9, 58	16, 81	9, 56	-	-	-

#1：一元配置分散分析により算出
Source: 5.3.5.1-2 Table 12.2a より改変

2) 副次評価項目

A) 創閉鎖（95%を超える上皮化）までの期間

CC 集団では、受傷から創閉鎖（95%を超える上皮化）までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 28.9 日、混合用ゲル群 33.6 日及び標準治療群 26.2 日であり、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。PP 集団でも統計学的に有意な差はなかった。CC 集団及び PP 集団では、熱傷面積に係わらず創閉鎖までの期間は、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、自家移植した場合と自家移植せずに自然治癒した場合の創閉鎖までの期間は、同様の結果であった。

B) 外科的に切除した熱傷創の割合

ITT 集団での、初回手術時に切除した熱傷の要約を Table 5-9 に示した。手術を必要とする被験者は、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。手術には接線切除、小範囲の切除、筋膜剥離、掻把及び／又は切除、移植／皮膚被覆を含めた。各治療の初回手術は、KMW-1 製剤群では酵素的壊死組織除去後の追加処置、混合用ゲル群では混合用ゲル投与後の追加処置、標準治療群では初回の壊死組織除去又は非外科的壊死組織除去後の追加処置と定義した。ITT 集団では、初回手術で接線切除又は小範囲の切除を必要とする被験者の割合は、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。手術が接線切除又は小範囲の切除の場合、切除した創傷面積の割合は対象創に対して除去した壊死組織の割合とした。初回手術時に切除した創傷面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 22.9%、混合用ゲル群 73.2%及び標準治療群 50.5%であり、KMW-1 製剤群は、混合用ゲル群及び標準治療群と比較して、統計学的に有意に小さかった（混合用ゲル群：$p < 0.001$、標準治療群：$p = 0.006$）。PP 集団でも同様の結果であった。

Table 5-9 初回手術時に切除した熱傷の要約（ITT）

項目		記述統計量			P 値		
		KMW-1 製剤群 N = 73	混合用ゲル群 N = 37	標準治療群 N = 38	3 群間	KMW-1 製剤群 対 混合用ゲル群	KMW-1 製剤群 対 標準治療群
手術の必要[#1]	n	70	35	35	0.512	0.273	0.822
n, (%)	あり	50 (71.4)	21 (60.0)	24 (68.6)	-	-	-
	なし	20 (28.6)	14 (40.0)	11 (31.4)	-	-	-
手術回数[#1]	n	70	35	35	0.012	0.059	0.233
n, (%)	1 回	38 (54.3)	11 (31.4)	23 (65.7)	-	-	-
	2 回	6 (8.6)	8 (22.9)	0 (0.0)	-	-	-
	3 回	6 (8.6)	2 (5.7)	1 (2.9)	-	-	-
	該当せず	20 (28.6)	14 (40.0)	11 (31.4)	-	-	-
接線切除[#1]	n	70	35	35	0.165	0.801	0.096
n, (%)	あり	14 (20.0)	8 (22.9)	13 (37.1)	-	-	-
	なし	56 (80.0)	27 (77.1)	22 (62.9)	-	-	-
小範囲の切除[#1]	n	70	35	35	0.252	0.266	0.266
n, (%)	あり	8 (11.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	-	-	-
	なし	62 (88.6)	34 (97.1)	34 (97.1)	-	-	-
切除した創傷面積の割合[#2] (%)	n	49	21	24	< 0.001	< 0.001	0.006
	平均値±標準偏差	22.9 ± 34.2	73.2 ± 39.6	50.5 ± 47.4	-	-	-
	中央値	5.0	100	60.0	-	-	-
	最小値、最大値	0, 100	0, 100	0, 100	-	-	-

#1：Fisher の直接確率検定により算出
#2：一元配置分散分析により算出
Source: 5.3.5.1-2 Table 9 より改変

C)　移植した創傷面積の割合

ITT 集団での、初回手術時の移植の要約を Table 5-10 に示した。初回手術時に何らかの皮膚移植を実施した被験者は、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。皮膚移植には自家移植、皮弁移植、同種移植、異種移植又は代用皮膚移植を含めた。皮膚移植を受けた被験者（KMW-1 製剤群 48 名、混合用ゲル群 18 名及び標準治療群 22 名）のうち、初回手術時に自家移植した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 37/48 名（77.1%）、混合用ゲル群 15/18 名（83.3%）、標準治療群 21/22 名（95.5%）で、皮弁移植を実施した被験者はいなかった。自家移植した被験者のうち、自家移植した創傷面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 80.4%、混合用ゲル群 79.5%、標準治療群 69.9%であった。KMW-1 製剤群で自家移植した面積の最大値は 150%で、1 名が対象創の 150%の面積を自家移植した。自家移植した創傷面積の割合は、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。PP 集団でも同様の結果であった。なお、初回手術、2 回目の手術又は 3 回目の手術での、手術の結果（移植片生着率）は、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。PP 集団でも同様の結果であった。

Table 5-10　初回手術時の移植の要約（ITT）

項目		記述統計量			P 値		
		KMW-1 製剤群 N = 73	混合用ゲル群 N = 37	標準治療群 N = 38	3 群間	KMW-1 製剤群 対 混合用ゲル群	KMW-1 製剤群 対 標準治療群
皮膚移植の種別[#1] n, (%)	n	48	18	22	0.334	1.000	0.111
	自家移植／皮弁移植	37 (77.1)	15 (83.3)	21 (95.5)	-	-	-
	同種移植／異種移植／代用皮膚移植	10 (20.8)	3 (16.7)	1 (4.5)	-	-	-
	組み合わせ	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
自家移植／皮弁移植した創傷面積の割合[#2] (%)	n	37	15	21	0.458	0.926	0.230
	平均値±標準偏差	80.4 ± 30.1	79.5 ± 31.0	69.9 ± 33.9	-	-	-
	中央値	100	90.0	82.6	-	-	-
	最小値、最大値	22, 150	20, 113	8, 100	-	-	-

自家移植／皮弁移植した創傷面積の割合(%) = 100 × 移植した面積(%TBSA) / 対象創の熱傷面積(%TBSA)
#1：Fisher の直接確率検定により算出
#2：一元配置分散分析により算出
Source: 5.3.5.1-2 Table 9 より改変

3)　その他の評価項目

A)　壊死組織を除去した面積の割合

ITT 集団では、壊死組織を除去した面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 88.5%、混合用ゲル群 2.8%及び標準治療群 92.7%であった。KMW-1 製剤群と標準治療の間では統計学的に有意な差はなく、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群と比べて統計学的に有意に大きかった（$p < 0.001$）（Table 5-11）。PP 集団では、壊死組織を除去した面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 87.1%及び標準治療群 95.3%であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に小さかった（$p = 0.041$）。

Table 5-11　壊死組織の除去に関する評価の要約（ITT）

項目		記述統計量			P 値[#1]		
		KMW-1 製剤群 N = 73	混合用ゲル群 N = 37	標準治療群 N = 38	3 群間	KMW-1 製剤群 対 混合用ゲル群	KMW-1 製剤群 対 標準治療群
壊死組織を除去した面積の割合 (%)	n	70	35	35	< 0.001	< 0.001	0.261
	平均値±標準偏差	88.5 ± 16.9	2.8 ± 12.0	92.7 ± 19.8	-	-	-
	中央値	95.0	0.0	100	-	-	-
	最小値、最大値	30, 100	0, 70	20, 100			
受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間（日）	n	70	35	35	< 0.001	0.811	< 0.001
	平均値±標準偏差	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.8	3.4 ± 2.9	-	-	-
	中央値	2.0	2.0	3.0	-	-	-
	最小値、最大値	0, 5	0, 3	0, 15	-	-	-
受傷から壊死組織の除去を達成するまでの期間（日）	n	70	35	35	< 0.001	0.811	< 0.001
	平均値±標準偏差	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.8	14.3 ± 11.8	-	-	-
	中央値	2.0	2.0	11.0	-	-	-
	最小値、最大値	0, 5	0, 3	1, 46	-	-	-

#1：一元配置分散分析により算出
Source: 5.3.5.1-2 Table 10 より改変

B)　受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間

ITT 集団では、受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 1.6 日、混合用ゲル群 1.7 日及び標準治療群 3.4 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に短かった（$p < 0.001$）（Table 5-11）。PP 集団も同様の結果であった。

C)　壊死組織の除去を達成するまでの期間

ITT 集団では、受傷から壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 1.6 日、混合用ゲル群 1.7 日及び標準治療群 14.3 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に短かった（$p < 0.001$）（Table 5-11）。PP 集団も同様の結果であった。

D)　壊死組織の除去を実施した回数

KMW-1 製剤又は混合用ゲルは、最大 2 回の塗布を許容していたため、両治療群での壊死組織の除去を実施した回数を評価した。ITT 集団では、KMW-1 製剤群の被験者の 14.3%が治験薬を 2 回塗布した。混合用ゲル群は、1 名のみ 2 回塗布した。混合用ゲル群のすべての被験者は、壊死組織の除去を達成するために、追加の標準治療（外科的／非外科的）が必要であった。PP 集団では、KMW-1 製剤群の被験者の 15.4%が治験薬を 2 回塗布し、混合用ゲル群では、治験薬を 2 回塗布した被験者はいなかった。

E)　出血量（輸血した血液量により測定）

輸血量の平均値は KMW-1 製剤群 405 mL、混合用ゲル群 448 mL 及び標準治療群 442 mL であり、治療群間で同程度であった。

F)　壊死組織除去中及び除去後の疼痛評価

投与前（浸漬中）から投与後 1 時間までの疼痛スコアの変化量の平均値は、KMW-1 製剤群 1.0 及び混合用ゲル群-0.2 であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群と比べて統計学的

に有意に高かった（p = 0.019）。しかしながら、浸漬から投与後 1 時間／手術後までの疼痛スコアの変化量の平均値は、KMW-1 製剤群と標準治療薬の間に統計学的に有意な差はなかった。

G) 麻薬又は麻酔の使用

麻薬又は麻酔の使用について、特筆すべき事項はなかった。

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象の概要を Table 5-12、有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%を超える）を Table 5-13、副作用の一覧を Table 5-14 に示した。本治験では、治験薬との関連性は"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。

有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 54/70 名（77.1%）、混合用ゲル群 29/35 名（82.9%）及び標準治療群 17/35 名（48.6%）で、KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群は、標準治療群よりも有害事象の発現割合が高かった。重症度が重度の有害事象は、KMW-1 製剤群 15/70 名（21.4%）、混合用ゲル群 2/35 名（5.7%）及び標準治療群 2/35 名（5.7%）で、KMW-1 製剤群で重度の有害事象の発現割合が高かった。副作用の発現割合は、KMW-1 製剤群 15/70 名（21.4%）、混合用ゲル群 1/35 名（2.9%）及び標準治療群 0/35 名（0.0%）であり、KMW-1 製剤群で副作用の発現割合が高かった。ほとんどの有害事象は一過性であった。いずれかの治療群で発現割合が 10%以上であった有害事象は、発熱［KMW-1 製剤群 27/70 名（38.6%）、混合用ゲル群 9/35 名（25.7%）及び標準治療群 4/35 名（11.4%）］、疼痛［KMW-1 製剤群 19/70 名（27.1%）、混合用ゲル群 5/35 名（14.3%）及び標準治療群 3/35 名（8.6%）］、不安［KMW-1 製剤群 4/70 名（5.7%）、混合用ゲル群 4/35 名（11.4%）及び標準治療群 2/35 名（5.7%）］、そう痒症［KMW-1 製剤群 3/70 名（4.3%）、混合用ゲル群 4/35 名（11.4%）及び標準治療群 3/35 名（8.6%）］並びに治癒不良［KMW-1 製剤群 1/70 名（1.4%）、混合用ゲル群 4/35 名（11.4%）及び標準治療群 0/35 名（0.0%）］であった。

Table 5-12 有害事象の概要

	KMW-1 製剤群 N= 70	混合用ゲル群 N = 35	標準治療群 N = 35
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	54 (77.1)	29 (82.9)	17 (48.6)
重症度			
軽度又は中等度	50 (71.4)	28 (80.0)	16 (45.7)
重度	15 (21.4)	2 (5.7)	2 (5.7)
副作用の発現被験者数	15 (21.4)	1 (2.9)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	8 (11.4)	3 (8.6)	2 (5.7)
死亡	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-2 Table 11 より改変

Table 5-13　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%を超える）

SOC	PT	KMW-1 製剤群 N = 70 n (%)	混合用ゲル群 N = 35 n (%)	標準治療群 N = 35 n (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	3 (4.3)	1 (2.9)	1 (2.9)
胃腸障害	便秘	6 (8.6)	2 (5.7)	3 (8.6)
	悪心	3 (4.3)	2 (5.7)	1 (2.9)
	嘔吐	1 (1.4)	2 (5.7)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	治癒不良	1 (1.4)	4 (11.4)	0 (0.0)
	疼痛	19 (27.1)	5 (14.3)	3 (8.6)
	発熱	27 (38.6)	9 (25.7)	4 (11.4)
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	2 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.9)
	肺炎	3 (4.3)	1 (2.9)	0 (0.0)
	創傷感染	6 (8.6)	3 (8.6)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	創合併症	3 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
臨床検査	体温上昇	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.9)
神経系障害	頭痛	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)
精神障害	不安	4 (5.7)	4 (11.4)	2 (5.7)
	不眠症	1 (1.4)	2 (5.7)	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1 (1.4)	2 (5.7)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	3 (4.3)	4 (11.4)	3 (8.6)
血管障害	高血圧	1 (1.4)	2 (5.7)	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
Source: 5.3.5.1-2 Table 13 より改変

Table 5-14　副作用の一覧

SOC	PT	KMW-1 製剤群 N = 70 n (%)	混合用ゲル群 N = 35 n (%)	標準治療群 N = 35 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	15 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	植皮生着不全	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
精神障害	激越	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	肝酵素上昇	1 (1.4)	0 (0.0)	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
Source: 5.3.5.1-2 Data Listing 26 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

死亡した被験者は、KMW-1 製剤群の 4 名であった。死亡した被験者で生じた重篤な有害事象は、多臓器機能不全症候群 1 名、呼吸不全 1 名、嘔吐及び誤嚥 1 名並びに頻呼吸 1 名であった。死亡した 4 名について、治験責任医師又はデータ安全性モニタリング委員会は治験薬との関連性を否定した。

B)　その他の重篤な有害事象

死亡以外のその他の重篤な有害事象は、KMW-1 製剤群 4 名（植皮生着不全 1 名、四肢痛及び末梢性浮腫 1 名、呼吸困難及び深部静脈血栓症 1 名並びにてんかん 1 名）、混合用ゲル群 3 名（移植片感染 1 名、創傷感染 1 名及び創腐敗 1 名）及び標準治療群 2 名（植皮生着不全 1 名及び意識レベルの低下 1 名）であった。これらの重篤な有害事象は、治

験終了時には回復した。なお、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、治験薬との関連性は否定された。

C) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象はなかった。

3) 臨床検査

治験期間を通して、複数の臨床検査項目の平均値は、治療群間で統計学的に有意な差があったが、その差は小さく臨床的に重要ではなかった。個々の被験者の変化及び臨床的に重要な異常について、特筆すべきことはなかった。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

A) バイタルサイン

バイタルサインの変化の要約を Table 5-15 に示した。治験期間を通して、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて、複数の測定項目で投与又は手術前からの変化量の平均値の差が統計学的に有意に大きかったが、臨床的に重要な変化ではなかった。個々の被験者の変化及び臨床的に重要な異常について、特筆すべきことはなかった。

Table 5-15　バイタルサインの変化の要約

		記述統計量			P 値[#1]		
		KMW-1 製剤群 N = 70	混合用ゲル群 N = 35	標準治療群 N = 35	3 群間	KMW-1 製剤群対混合用ゲル群	KMW-1 製剤群対標準治療群
収縮期血圧 (mmHg)							
投与又は手術前から投	n	67	35	34	0.010	0.303	0.006
与後 1 時間又は手術中	平均値	4.3	0.1	-7.9	-	-	-
投与又は手術前から浸	n	65	34	35	0.249	0.227	0.179
漬後 1 時間又は手術後	平均値	1.8	-3.2	-3.9	-	-	-
投与又は手術前から退	n	61	34	33	0.028	0.076	0.020
院時	平均値	2.9	-5.2	-7.6	-	-	-
拡張期血圧 (mmHg)							
投与又は手術前から投	n	67	35	34	0.002	0.465	< 0.001
与後 1 時間又は手術中	平均値	2.5	0.7	-6.4	-	-	-
投与又は手術前から浸	n	65	34	35	0.029	0.347	0.012
漬後 1 時間又は手術後	平均値	1.5	-1.1	-5.5	-	-	-
投与又は手術前から退	n	61	34	32	0.354	0.562	0.127
院時	平均値	2.0	0.3	-2.1	-	-	-
脈拍数（回／分）							
投与又は手術前から投	n	68	35	33	0.067	0.714	0.032
与後 1 時間又は手術中	平均値	1.8	1.0	-2.9	-	-	-
投与又は手術前から浸	n	66	34	34	0.124	0.418	0.039
漬後 1 時間又は手術後	平均値	4.5	2.3	-1.3	-	-	-
投与又は手術前から退	n	62	32	33	0.157	0.149	0.597
院時	平均値	-2.9	2.6	-4.6	-	-	-
呼吸数（回／分）							
投与又は手術前から浸	n	63	34	32	0.325	0.146	0.844
漬後 1 時間又は手術後	平均値	0.4	-0.7	0.3	-	-	-
投与又は手術前から退	n	59	32	31	0.241	0.133	0.818
院時	平均値	0.5	-0.9	0.3	-	-	-
体温（℃）							
投与又は手術前から投	n	67	35	29	0.158	0.212	0.107
与後 1 時間又は手術中	平均値	0.1	-0.0	-0.1	-	-	-
投与又は手術前から浸	n	64	34	32	0.008	0.118	0.003
漬後 1 時間又は手術後	平均値	0.4	0.1	-0.1	-	-	-
投与又は手術前から退	n	63	33	31	0.401	0.286	0.236
院時	平均値	-0.5	-0.3	-0.3	-	-	-

#1：一元配置分散分析により算出
Source: 5.3.5.1-2 Table 14 より改変

B)　輸血回数及び輸血量

輸血した被験者の割合は KMW-1 製剤群 28.8%（19/66 名）、混合用ゲル群 29.4%（10/34 名）及び標準治療群 23.5%（8/34 名）で、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなかった。輸血量の平均値は KMW-1 製剤群 405 mL、混合用ゲル群 448 mL 及び標準治療群 442 mL であり、治療群間で同程度であった。

C)　血液培養及び創傷培養

治験期間を通して、血液培養が陽性であった被験者数は、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなく、85%以上が陰性であった。また、創傷培養が陽性であった被験者数も、いずれの治療群間でも統計学的に有意な差はなく、約 40%～60%が陽性であった。

D) 疼痛評価

疼痛スコアの要約を Table 5-16 に示した。疼痛は、1（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて評価した。投与後 1 時間の疼痛スコアの平均値は、KMW-1 製剤群 4.4 及び混合用ゲル群 3.2 であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群と比べて統計学的に有意に高かった（p = 0.021）。投与前（浸漬中）から投与後 1 時間までの疼痛スコアの変化量の平均値は、KMW-1 製剤群 1.0 及び混合用ゲル群-0.2 であり、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群と比べて統計学的に有意に高かった（p = 0.019）。しかしながら、投与前（浸漬中）から投与後 1 時間／手術後までの疼痛スコアの変化量の平均値は、KMW-1 製剤群と標準治療薬の間に統計学的に有意な差はなかった。

Table 5-16 疼痛スコアの要約

疼痛スコア		記述統計量			P 値[#1]		
		KMW-1 製剤群 N = 70	混合用ゲル群 N = 35	標準治療群 N = 35	3 群間	KMW-1 製剤群 対 混合用ゲル群	KMW-1 製剤群 対 標準治療群
投与前（浸漬中）又は手術前	n	65	33	33	0.386	0.705	0.240
	平均値±標準偏差	3.3 ± 1.9	3.5 ± 2.2	2.8 ± 1.4	-	-	-
	中央値	3.0	3.0	3.0	-	-	-
	最小値、最大値	1, 8	1, 8	1, 6	-	-	-
投与後 1 時間又は手術後	n	65	33	33	0.025	0.021	0.053
	平均値±標準偏差	4.4 ± 2.4	3.2 ± 2.0	3.5 ± 1.8	-	-	-
	中央値	4.0	3.0	4.0	-	-	-
	最小値、最大値	1, 9	1, 8	1, 7	-	-	-
変化量	n	63	33	31	0.051	0.019	0.425
	平均値±標準偏差	1.0 ± 2.3	-0.2 ± 2.3	0.6 ± 2.0	-	-	-
	中央値	1.0	0.0	0.0	-	-	-
	最小値、最大値	-6, 7	-5, 5	-5, 4	-	-	-

#1：一元配置分散分析により算出
Source: 5.3.5.1-2 Table 15 より改変

3. 結論

本治験では、2～15%TBSA の深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷を有する入院患者を対象として、KMW-1 製剤の安全性及び酵素的壊死組織除去の有効性を標準治療と比較し、混合用ゲルが創傷治癒に及ぼす影響を検討することを目的として実施した。

有効性について、主要評価項目である完全閉鎖までの期間の平均値は、治療群間で統計学的に有意な差はなかった。また、副次評価項目である創閉鎖（95%超の上皮化）までの期間の平均値も、治療群間で統計学的に有意な差はなかった。一方、初回手術時に切除した創傷面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 22.9%、混合用ゲル群 73.2%及び標準治療群 50.5%であり、KMW-1 製剤群は、混合用ゲル群及び標準治療群と比較して、統計学的に有意に小さかった（混合用ゲル群：p < 0.001、標準治療群：p = 0.006）。その他の評価項目では、壊死組織を除去した面積の割合の平均値が、混合用ゲル群 2.8%、KMW-1 製剤群 88.5%及び標準治療群 92.7%であり、混合用ゲルには壊死組織を除去する作用はなく、KMW-1 製剤群と標準治療群では同程度であった。受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 1.6 日及び標準治療群 3.4 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に短かった（p < 0.001）。また、受傷から壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 1.6 日及び標準治療群 14.3 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に短かった（p < 0.001）。

以上より、壊死組織を除去した面積の割合は、KMW-1 製剤群と標準治療群で同様であったことから、KMW-1 による酵素的壊死組織除去の作用が確認された。また、完全閉鎖又は創閉鎖までの期間は KMW-1 製剤群、混合用ゲル群及び標準治療群で同様であったため、KMW-1 製剤及び混合用ゲルは創傷治癒に影響を及ぼさないことが示唆された。さらに、KMW-1 製剤は標準治療と比べて、初回手術時に切除する創傷面積の割合が小さく、早期に壊死組織の除去を開始することが可能であり、壊死組織を除去するまでの期間が短いことが示唆された。

安全性について、有害事象の発現割合は KMW-1 製剤群 54/70 名（77.1%）、混合用ゲル群 29/35 名（82.9%）及び標準治療群 17/35 名（48.6%）で、KMW-1 製剤群及び混合用ゲル群は、標準治療群よりも有害事象の発現割合が高かった。いずれの治療群も、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、一過性であった。いずれの治療群でも発現割合の高かった有害事象は、発熱［KMW-1 製剤群 27/70 名（38.6%）、混合用ゲル群 9/35 名（25.7%）及び標準治療群 4/35 名（11.4%）］及び疼痛［19/70 名（27.1%）、混合用ゲル群 5/35 名（14.3%）及び標準治療群 3/35 名（8.6%）］で、熱傷に関連する有害事象が多かった。重篤な有害事象は、KMW-1 製剤群 8 名、混合用ゲル群 3 名及び標準治療群 2 名であり、そのうち KMW-1 製剤群の 4 名が死亡した。死亡の転帰となった 4 名を除くすべての重篤な有害事象は、治験終了時までに回復し、特定の傾向は認められなかった。すべての死亡について、データ安全性モニタリング委員会は治験薬との関連性を否定した。なお、死亡の転帰となった 4 名を除き、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。臨床検査及びバイタルサインは、すべて正常範囲内であり臨床的に重要な変化は認められなかった。KMW-1 製剤群では混合用ゲル群及び標準治療群と比べて、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。ただし、KMW-1 製剤群では、疼痛の有害事象の発現割合も高い傾向があるため、KMW-1 治療の際には、適切な疼痛管理の必要があると考えられた。その他の安全性について、特筆すべきことはなかった。

6. 海外第 II 相探索的試験（MW2005-10-05）

資料番号 5.3.5.1-3

1. 試験方法

試験方法の概要を Table 6-1 に示した。

Table 6-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	熱傷患者を対象とした酵素的壊死組織除去の安全性試験：KMW-1 製剤、混合用ゲル及び標準治療間の比較
開発のフェーズ	第 II 相
治験の目的	1～5%TBSA の深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷に対する KMW-1 製剤による治療の安全性を評価する
デザイン	並行群間、非盲検、ランダム化、単施設
対象	1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 18 歳以上 65 歳以下の男女 (2) 火災／火炎、熱性液体（熱湯）又は接触が原因の熱傷 (3) 深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷創が 1%TBSA 以上 10%TBSA 以下で、試験治療の面積が 1%TBSA 以上 5%TBSA 以下 (4) 受傷してから 24 時間以内に入院。ただし、他の医療機関から搬送された患者は、最初の入院が熱傷を受傷してから 24 時間以内で、本治験に参加している熱傷ユニットへの入院が熱傷を受傷してから 48 時間以内であれば、組入れ可能 (5) 書面による同意文書への署名 2. 除外基準 スクリーニング時に、以下のいずれかの基準に該当する患者は除外する。 (1) 熱傷と同じ部位に他に重度の皮膚外傷（例：鈍傷、皮膚剥離又は深い擦過傷）、治療部位と同一の部位に熱傷の既往又は試験の基準を満たさない 1 つ以上の熱傷創 (2) 0.5%TBSA を超える深達性 II 度及び／又は III 度の顔面の熱傷創を有する。顔面の熱傷及び／又は手の熱傷への試験治療は許可しない (3) 減張切開を必要とする全周性熱傷 (4) 登録前の（創部の）被覆が以下に該当しない場合 1) 被覆を実施していない 2) 被覆を実施している場合は、被覆材として乾燥した清潔なもの、湿潤した清潔なもの、スルファジアジン銀含有のもの又は 3%～5%のサルファマイロン含有のもの (5) 高度に汚染された熱傷又は感染症の合併（WBC ≥ 20.0×10^3 cells/μL） (6) 気道熱傷を示唆する兆候 (7) 患者の全身状態により、手術が禁忌と考えられる (8) 囚人 (9) 妊婦（妊娠検査が陽性）又は授乳婦 (10) コントロール不良の糖尿病（HbA1c > 9%） (11) 心肺疾患（受傷前 4 週以内の心筋梗塞、肺高血圧症、COPD 又は既存の酸素依存性肺疾患） (12) 循環を妨げるような疾患（末梢血管疾患、浮腫、リンパ浮腫、所属リンパ節の手術、肥満又は静脈瘤） (13) 直ちに生命を脅かす状態（例：免疫不全状態、生命を脅かす外傷、重度の凝固障害、心血管系障害、肝障害又は腫瘍性疾患等） (14) 全身ステロイドの長期服用 (15) アレルギー又はアトピー性疾患の既往、パイナップル又はパパインに対する過敏症

Table 6-1　試験方法の概要（続き）

対象	(16) 自殺企図 (17) 他の治験薬の試験に参加 (18) 現在、アルコール乱用又は薬物乱用がある
被験者数	目標被験者数：30 名 ランダム化した被験者数：31 名 （KMW-1 製剤群：10 名、混合用ゲル群：10 名、標準治療群：11 名） 治療した被験者数：30 名 （KMW-1 製剤群：10 名、混合用ゲル群：9 名、標準治療群：11 名） ITT 集団及び安全性集団：30 名 （KMW-1 製剤群：10 名、混合用ゲル群：9 名、標準治療群：11 名） PP 集団：28 名 （KMW-1 製剤群：9 名、混合用ゲル群：9 名、標準治療群：10 名）
治験薬	KMW-1 製剤：KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する 混合用ゲル：KMW-1 凍結乾燥品を混合するためのゲルで、KMW-1 を含まない
投与量・投与方法	1. KMW-1 製剤及び混合用ゲル KMW-1 製剤は使用前 15 分以内に調製し、皮膚 100 cm^2 当たり混合用ゲル 20 g に KMW-1 凍結乾燥品 2 g を混合して、熱傷創部に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布する。混合用ゲルは皮膚 100 cm^2 当たり混合用ゲル 20 g を熱傷創部に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布する。KMW-1 製剤又は混合用ゲルを塗布した部位を閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤又は混合用ゲルを除去する。また、通常診療で実施しているとおり、広範囲の被覆材交換時に実施する鎮痛薬の予防投与（疼痛管理）を行う。 なお、初回投与後、壊死組織の除去が対象創の面積の 65%以下であった場合、KMW-1 製剤又は混合用ゲルを再度投与することができる（最大で 2 回） 2. 標準治療 治験実施施設が通常診療で実施している方法（外科的及び／又は非外科的除去）で、壊死組織を除去する。
投与期間	1 回 4 時間、最大 2 回
観察・検査項目	治験スケジュール Table 6-2 及び Table 6-3 参照
評価項目及び評価基準	1. 安全性評価項目 (1) 主要評価項目 1) 全身性及び局所性の有害事象 2) バイタルサイン及び臨床検査値の変化 2. 有効性評価項目 (1) 探索的評価項目 1) 受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間 2) 壊死組織を除去した面積の割合 3) 壊死組織の除去が完了するまでの期間 4) 自家移植した対象創の面積の割合 5) 完全閉鎖までの期間 6) 退院までの期間
統計解析	記述統計量として被験者数、平均値、標準偏差、中央値を治療群ごとに算出する。連続変数は範囲、カテゴリー変数は総数及び割合を治療群ごとに算出する。
医学専門家	[redacted]
治験実施国（施設数）	アメリカ（1）
治験責任医師	[redacted]
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の完了日）

Table 6-2　治験スケジュール（KMW-1 製剤又は混合用ゲル）

項目	スクリーニング／治療前	治療	壊死組織除去後 2 時間	フォローアップ（治療後）					
				24 時間	退院*	1 週**	2 週	3 週	1 ヵ月***
病歴	x								
熱傷の病因	x								
身体的検査	x				x				
熱傷創に関する記述	x								
血液生化学検査 [1]	x			x					
白血球数／HbA1c[2]	x								
血液学検査 [2]	x			x					
妊娠検査（血清）	x								
尿検査 [3]	x								
創傷培養	x[4]		x[8]						
血液培養	x			x[+]					
12 誘導心電図	x								
バイタルサイン [5]	x	x		1 日 1 回 1 週間（午前 5 時～午前 10 時）					
創傷の写真	x[6]	x[6]	x[8]	x[9]	x	x	x	x	x
熱傷の洗浄+3%～5%サルファマイロン（≥ 2 時間）	x								
熱傷の特性評価（治療した創傷）		x	x[8]						
治験薬投与+3%～5%サルファマイロン（2 時間）		x							
治験薬投与後の有効性評価			x[8]						
創閉鎖の評価					x	x	x	x	x
疼痛評価 [7]	x	x		1 日 1 回 1 週間（午前 5 時～午前 10 時）					
有害事象	治験期間を通して								
併用薬	治験期間を通して								
手術及び移植（必要に応じて）	治験期間を通して								
輸血（必要に応じて）	治験期間を通して								
組織学的生検（必要に応じて）	治験期間を通して								

1：血液生化学検査は治験薬の治療前 24 時間以内及び壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間に、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、尿酸、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロライド、アルカリホスファターゼ、SGOT（ASAT）、SGPT（ALAT）及び LDH を測定する
2：スクリーニング時に、白血球は全被験者、HbA1c は糖尿病の病歴のある患者のみ測定する。血液学検査は治験薬の治療前 24 時間以内及び壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間に、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、MCV、MCH、MCHC、血小板及び白血球百分率を測定する
3：尿検査は治験薬の治療前 24 時間以内に、pH、アセトン、比重、蛋白、ウロビリノーゲン、グルコース、ビリルビン及び顕微鏡検査を実施する
4：創傷培養は創ごとに、治験薬の治療前 24 時間以内に実施する
5：バイタルサインは血圧、脈拍数、体温及び呼吸数を治験薬の治療前 24 時間以内、治験薬の治療の直前、投与後 1 時間及び治験薬の被覆材の除去後 1 時間に測定し、投与後 1 時間では呼吸数は測定しない。また、フォローアップ時は血圧、脈拍数及び体温のみ測定する
6：写真は創傷の洗浄前及び治験薬の治療直前に撮影する
7：疼痛は、0（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて、治験薬の治療前 24 時間以内、治験薬の被覆材の使用後 1 時間及びフォローアップ時に評価する
8：3%～5%サルファマイロン浸漬終了時（壊死組織除去 2 時間後。なお、KMW-1 製剤を 2 回投与する場合、各壊死組織除去後の浸漬後）
9：皮膚移植の評価時（実施した場合、移植後 2～3 日）、+：壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間、*：退院時、**：完全閉鎖まで週 1 回、***：創閉鎖 1 ヵ月後

Table 6-3　治験スケジュール（標準治療）

項目	スクリーニング／治療前	治療	壊死組織除去後 2 時間	フォローアップ（治療後）					
				24 時間	退院*	1 週**	2 週	3 週	1 ヵ月***
病歴	x								
熱傷の病因	x								
身体的検査	x				x				
熱傷創に関する記述	x								
血液生化学検査 [1]	x			x					
白血球数／HbA1c[2]	x								
血液学検査 [2]	x			x					
妊娠検査（血清）	x								
尿検査 [3]	x								
創傷培養	x[4]		x[8]						
血液培養	x			x[+]					
12 誘導心電図	x								
バイタルサイン [5]	x			1 日 1 回 1 週間（午前 5 時～午前 10 時）					
創傷の写真	x[6]	x[6]	x[8]	x[9]	x	x	x	x	x
熱傷の洗浄+3%～5%サルファマイロン（≥ 2 時間）	x								
熱傷の特性評価（治療した創傷）		x	x[8]						
標準治療の実施		x							
標準治療後の有効性評価			x[8]						
創閉鎖の評価					x	x	x	x	x
疼痛評価 [7]	x			1 日 1 回 1 週間（午前 5 時～午前 10 時）					
有害事象	治験期間を通して								
併用薬	治験期間を通して								
手術及び移植（必要に応じて）	治験期間を通して								
輸血（必要に応じて）	治験期間を通して								
組織学的生検（必要に応じて）	治験期間を通して								

1：血液生化学検査は標準治療の実施前 24 時間以内及び壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間に、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、尿酸、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロライド、アルカリホスファターゼ、SGOT（ASAT）、SGPT（ALAT）及び LDH を測定する
2：スクリーニング時に、白血球は全被験者、HbA1c は糖尿病の病歴のある患者のみ測定する。血液学検査は標準治療の実施前 24 時間以内及び壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間に、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、MCV、MCH、MCHC、血小板及び白血球百分率を測定する
3：尿検査は標準治療の実施前 24 時間以内に、pH、アセトン、比重、蛋白、ウロビリノーゲン、グルコース、ビリルビン及び顕微鏡検査を実施する
4：創傷培養は創ごとに、標準治療の実施前 24 時間以内に実施する
5：バイタルサインは血圧、脈拍数、体温及び呼吸数を標準治療の実施前 24 時間以内に測定する。また、フォローアップ時は、血圧、脈拍数及び体温のみ測定する
6：写真は創傷の洗浄前及び標準治療の実施直前に撮影する
7：疼痛は、0（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて、標準治療の実施前 24 時間以内及びフォローアップ時に評価する
8：外科的標準治療は創傷を被覆する前の壊死組織除去後、非外科的標準治療は最後の被覆材の除去後に実施する
9：皮膚移植の評価時（実施した場合、移植後 2～3 日）
+：壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間、*：退院時、**：完全閉鎖まで週 1 回、***：創閉鎖 1 ヵ月後

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 6-4 に示した。スクリーニングした 31 名（KMW-1 製剤群 10 名、混合用ゲル群 10 名及び標準治療群 11 名）の被験者を登録した。混合用ゲル群に登録した 1 名の被験者が試験治療を受けなかった。そのため、31 名の被験者がランダム化され、30 名が治療した。試験を完了した被験者数は 21 名であった。

9 名の被験者が、退院後のすべてのフォローアップ時に来院しなかった。このうち 7 名（KMW-1 製剤群 1 名、混合用ゲル群 2 名及び標準治療群 4 名）は、治験実施計画書で規定したフォローアップの来院の不遵守により試験を中止した。実施医療機関では、この 7 名のうち 5 名に対して電話及び手紙により連絡したところ、被験者又は家族から創閉鎖していること及び有害事象は発現していないことを確認した。また、この 7 名のうち 2 名について、標準治療群の 1 名が退院の時点で、混合用ゲル群の 1 名が週 1 回の来院の最終時点で、これ以上は通院しないことを実施医療機関に宣言し、その後のフォローアップ時に来院しなかった。残りの 2 名（KMW-1 製剤群 1 名、混合用ゲル群 1 名）については、退院後に何度も連絡を試みたが音信不通であったため、追跡不能と判断した。

Table 6-4 被験者の内訳

	KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群
	n (%)	n (%)	n (%)
ランダム化した被験者数	10	10	11
治療した被験者数[#1]	10 (100.0)	9 (90.0)	11 (100.0)
完了した被験者数[#1]	8 (80.0)	6 (60.0)	7 (63.6)
中止した被験者数[#1]	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (36.4)
ランダム化したが試験治療を受けず[#2]	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
追跡不能[#2]	1 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
治験実施計画書の不遵守[#2]	1 (50.0)	2 (50.0)	4 (100.0)

#1：ランダム化した被験者数に対する割合を算出した
#2：中止した被験者数に対する割合を算出した
Source: 5.3.5.1-3 Table 3 より改変

2) 被験者の取扱い

ランダム化した被験者 31 名のうち、混合用ゲル群の 1 名が試験治療を受けなかった。ITT 集団及び安全性集団は同一で、試験治療を受けた 30 名すべての被験者であった。すべての安全性及び有効性は、これら 30 名を対象として解析した。その結果、創閉鎖のデータが得られた被験者は 28 名（KMW-1 製剤群 9 名、混合用ゲル群 9 名及び標準治療群 10 名）であり、試験終了時に 24 名（KMW-1 製剤群 8 名、混合用ゲル群 7 名及び標準治療群 9 名）が完全閉鎖していた。PP 集団は、創閉鎖のデータがある 28 名を対象とした。

3) 治療の遵守／曝露

治験薬の投与量の範囲は KMW-1 製剤群 2～10 g、混合用ゲル群 20～100 g であり、KMW-1 製剤又は混合用ゲルを再投与した被験者はいなかった。なお、標準治療群では、すべての被験者に対して外科的に壊死組織を除去した。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を Table 6-5、熱傷創の特性の要約を Table 6-6 に示した。年齢の平均値は、KMW-1 製剤群が高く、KMW-1 製剤群 52.5 歳、混合用ゲル群 34.8 歳及び標準治療群 38.8 歳であった。熱傷面積は、治療群間で類似しており、KMW-1 製剤群 6.1%TBSA、混合用ゲル群 5.5%TBSA 及び標準治療群 5.6%TBSA であった。深達性 II 度／III 度熱傷の面積の平均値は、2.3～2.5%TBSA であり、被験者の有する深達性 II 度／III 度熱傷の領域のほとんどが対象創（治療対象となる創傷）として特定された。

Table 6-5 人口統計学的特性の要約（ランダム化した被験者）

		KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群
		N = 10	N = 10	N = 11
年齢（歳）	n	10	10	11
	平均値±標準偏差	52.5 ± 8.9	34.8 ± 12.4	38.8 ± 11.2
	中央値	54.5	35.5	37.0
	最小値、最大値	36, 63	18, 60	24, 62
性別	n	10	10	11
n, (%)	男性	9 (90.0)	9 (90.0)	8 (72.7)
	女性	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (27.3)
人種	n	10	10	11
n, (%)	白人	7 (70.0)	4 (40.0)	6 (54.5)
	中東人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人	3 (30.0)	5 (50.0)	4 (36.4)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
	その他	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-3 Table 4 より改変

Table 6-6 熱傷創の特性の要約（ITT 集団）

		KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群
		N = 10	N = 9	N = 11
熱傷面積 (%TBSA)	n	10	9	11
	平均値±標準偏差	6.1 ± 3.0	5.5 ± 2.9	5.6 ± 1.8
	中央値	6.0	5.2	6.0
	最小値、最大値	1, 10	1, 10	3, 9
深達性 II 度／III 度熱傷 (%TBSA)	n	10	9	11
	平均値±標準偏差	2.3 ± 0.9	2.3 ± 1.1	2.5 ± 1.3
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最小値、最大値	1, 4	1, 5	1, 4
対象創の深達性 II 度／III 度熱傷 (%TBSA)	n	10	9	11
	平均値±標準偏差	2.3 ± 0.9	2.3 ± 1.1	2.5 ± 1.2
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最小値、最大値	1, 4	1, 5	1, 4
非対象創の深達性 II 度／III 度熱傷 (%TBSA)	n	8	6	7
	平均値±標準偏差	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値、最大値	0, 0	0, 0	0, 1

Source: 5.3.5.1-3 Table 5 より改変

(3) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象の概要を Table 6-7、有害事象の一覧を Table 6-8 に示した。本治験では、治験薬との関連性は”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。

有害事象の発現被験者数は、KMW-1 製剤群 10/10 名、混合用ゲル群 7/9 名及び標準治療群 9/11 名であった。重症度が重度の有害事象は、KMW-1 製剤群 1 名であった。副作用はなく、すべての有害事象は治験終了時までに回復した。重篤な有害事象は、混合用ゲル群 1 名で、退院後に精神疾患の治療のため他の施設に入院したことにより、重篤な有害事象と判断された。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連性を否定した。発現割合の高かった有害事象は、そう痒症（KMW-1 製剤群 6/10 名、混合用ゲル群 5/9 名及び標準治療群 6/11 名）、悪心（KMW-1 製剤群 4/10 名、混合用ゲル群 4/9 名及び標準治療群 3/11 名）及び頭痛（KMW-1 製剤群 4/10 名、混合用ゲル群 2/9 名及び標準治療群 0/11 名）であった。

Table 6-7 有害事象の概要

	KMW-1 製剤群 N= 10	混合用ゲル群 N = 9	標準治療群 N = 11
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	10 (100.0)	7 (77.8)	9 (81.8)
重症度			
軽度又は中等度	10 (100.0)	7 (77.8)	9 (81.8)
重度	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-3 Table 6 より改変

Table 6-8 有害事象の一覧

SOC	PT	KMW-1 製剤群 N = 10	混合用ゲル群 N = 9	標準治療群 N = 11
		n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
胃腸障害	上腹部痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
	悪心	4 (40.0)	4 (44.4)	3 (27.3)
	歯の障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
免疫系障害	季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
感染症および寄生虫症	耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
臨床検査	血圧上昇	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
	体温上昇	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
神経系障害	頭痛	4 (40.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
精神障害	不眠症	1 (10.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
	精神障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	6 (60.0)	5 (55.6)	6 (54.5)
血管障害	高血圧	1 (10.0)	0 (0.0)	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
Source: 5.3.5.1-3 Table 8 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、混合用ゲル群 1 名の精神障害で、退院後に精神疾患の治療のため他の施設へ入院した。入院先の精神科病院が、当該被験者に関する情報の開示を拒否したため、重症度及び転帰は不明であり、追跡不可能となった。なお、治験責任医師は、本事象と治験薬との関連性を否定した。

C)　他の重要な有害事象

他の重要な有害事象はなかった。

3)　臨床検査

治験期間を通して、いずれの治療群でも、臨床検査値について臨床的に意義のある変化はなかった。個々の臨床的に重要な異常は、混合用ゲル群 1 名で血中ナトリウムが認められ、低ナトリウム血症の有害事象として取り扱われた。治験期間中に認められた他の異常値は、すべて臨床的に重要な異常ではなかった。

血液培養及び創傷培養では、KMW-1 製剤群は混合用ゲル群及び標準治療群と比べて、血液培養又は創傷培養で陽性になる割合が増加することはなかった。なお、組織学的生検は実施しなかった。

4)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

A)　バイタルサイン

バイタルサインは、ほとんどの被験者で正常範囲内であり、少数の被験者で収縮期血圧及び脈拍数の増加を認めたが、臨床的に重要な異常ではなかった。

B)　身体的所見

身体的所見は、臨床的に重要な異常はなかった。

C)　疼痛評価

疼痛は、0（疼痛なし）から 10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて評価した。疼痛スコアは 0～9 の範囲で、すべての治療群間で類似していた。ベースラインから各評価時点までの変化に、特定の傾向はなかった。

D)　心電図

心電図は、特筆すべきことはなかった。

(4) 有効性の結果

本試験は、少人数の患者を対象とした安全性試験であるため、すべての有効性評価項目を探索的に実施した。

1) 受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間

KMW-1 製剤群 10 名の対象創は 14 ヵ所、混合用ゲル群 9 名の対象創は 10 ヵ所及び標準治療群 11 名の対象創は 13 ヵ所で、治療した対象創の面積の平均値は、2.2～2.9%TBSA であった（Table 6-9）。受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 0.6 ± 0.5 日、混合用ゲル群 0.7 ± 0.5 日及び標準治療群 1.4 ± 0.7 日であった（Table 6-9）。

2) 壊死組織を除去した面積の割合

KMW-1 製剤群では、壊死組織を除去した面積の割合の平均値は 1 創傷当たり 88.4%であった。また、8/10 名が壊死組織の除去を完了し、残りの 2 名は、壊死組織除去前の洗浄中の技術的困難（不完全なケラチンの除去）のため、壊死組織の除去が不完全であった。標準治療群では、接線切除により壊死組織を除去した面積の割合は 100%であった。一方、混合用ゲル群では、壊死組織を除去した面積の割合は 0%であり、壊死組織の除去作用は認められなかった（Table 6-9）。

3) 壊死組織の除去が完了するまでの期間

ランダム化から壊死組織の除去が完了するまでの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 0.2 日、混合用ゲル群 1.1 日及び標準治療群 0.4 日であった（Table 6-9）。壊死組織の除去が不完全であった KMW-1 製剤群の 2 名は、壊死組織を完全に除去するため翌日に接線切除を行った。なお、実施医療機関の熱傷ユニットの熱傷管理手順により、この 2 名には KMW-1 製剤を再投与しなかった。標準治療群では、11 名すべての被験者に接線切除を行い、壊死組織の除去が完了したと考えられたが、2 名の被験者では追加の接線切除が必要であった。混合用ゲル群の 9 名は、すべての被験者が混合用ゲル投与後に接線切除による壊死組織の除去を必要とした。

Table 6-9　壊死組織の除去に関する結果の要約（ITT 集団）

		KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群
		N = 10	N = 9	N = 11
1 創傷当たりの治療した対象創の面積 (%TBSA)	n[#1]	14	10	13
	平均値±標準偏差	2.2 ± 1.5	2.9 ± 2.8	2.6 ± 1.1
	中央値	2.0	2.0	3.0
	最小値、最大値	1, 6	1, 10	1, 4
受傷から壊死組織の除去を開始するまでの期間（日）	n	10	9	11
	平均値±標準偏差	0.6 ± 0.5	0.7 ± 0.5	1.4 ± 0.7
	中央値	1.0	1.0	1.0
	最小値、最大値	0, 1	0, 1	1, 3
1 創傷当たりの壊死組織を除去した面積の割合 (%)	n[#1]	14	10	13
	平均値±標準偏差	88.4 ± 12.8	0.0 ± 0.0	100 ± 0.0
	中央値	92.5	0.0	100
	最小値、最大値	65, 100	0, 0	100, 100
ランダム化から壊死組織の除去が完了するまでの期間（日）	n	10	9	11
	平均値±標準偏差	0.2 ± 0.4	1.1 ± 0.6	0.4 ± 0.7
	中央値	0.0	1.0	0.0
	最小値、最大値	0, 1	0, 2	0, 2
完全な壊死組織の除去 n, (%)	n	10	9	11
	あり	8 (80.0)	0 (0.0)	11 (100.0)
	なし	2 (20.0)	9 (100.0)	0 (0.0)

最初の治療により壊死組織の除去が不完全であった被験者は、接線切除により壊死組織の除去を 100%達成した日付を、壊死組織の除去が完了するまでの期間の算出に使用した
#1：2 名の被験者（KMW-1 製剤群 1 名及び標準治療群 1 名）には、対象創が 2 ヵ所あったが、それらは 1 つの連続した創傷のため、1 創傷として治療した。しかしながら、これらは誤って 2 ヵ所の対象創として集計した。これらの創傷は、統計解析帳票として結合した
Source: 5.3.5.1-3 Table 10 より改変

4)　自家移植した対象創の面積の割合

自家移植を受けた被験者数は 22 名及び対象創は 29 ヵ所で、KMW-1 製剤群 7/10 名（11/14 ヵ所）、混合用ゲル群 7/9 名（8/10 ヵ所）及び標準治療群 8/11 名（10/13 ヵ所）であった。治療した熱傷面積に対する自家移植を受けた対象創の面積の平均値は、KMW-1 製剤群 61.1%、混合用ゲル群 76.0%及び標準治療群 60.0%であった。

5)　完全閉鎖までの期間

ITT 集団 30 名のうち、28 名（KMW-1 製剤群 9 名、混合用ゲル群 9 名及び標準治療群 10 名）を PP 集団として、創閉鎖を評価した。PP 集団 28 名のうち、完全閉鎖した被験者は 24 名（KMW-1 製剤群 8 名、混合用ゲル群 7 名及び標準治療群 9 名）であった。受傷又はランダム化した時点から、完全閉鎖までの期間の平均値は、PP 集団と ITT 集団の間で違いはなかった。

PP 集団での、ランダム化から完全閉鎖までの期間の平均値±標準偏差は、KMW-1 製剤群 42.5 ± 6.9 日、混合用ゲル群 30.6 ± 10.8 日及び標準治療群 30.4 ± 10.2 日であり、中央値は KMW-1 製剤群 41.5 日、混合用ゲル群 25.0 日及び標準治療群 34.0 日であった（Table 6-10）。完全閉鎖が確認される前に治験を中止した 6 名のうち、3 名（各群 1 名ずつ）の被験者での創閉鎖を確認した。更に、2 名（KMW-1 製剤群 1 名及び標準治療群 1 名）が、それぞれ創閉鎖の割合が 99%及び 96%の状態で退院した。これらの被験者は、月 1 回の来院に復帰せず、その後の連絡が取れなかった。残りの 1 名は、創閉鎖に関する情報が得られず追跡不能となった。

Table 6-10　完全閉鎖までの期間（PP 集団）

		KMW-1 製剤群	混合用ゲル群	標準治療群
		N = 9	N = 9	N = 10
完全閉鎖の有無	n	9	9	10
n, (%)	あり	8 (88.9)	7 (77.8)	9 (90.0)
	なし	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (10.0)
受傷から完全閉鎖までの期間（日）#1	n	8	7	9
	平均値±標準偏差	43.1 ± 6.6	31.1 ± 10.7	31.4 ± 10.2
	中央値	42.5	26.0	35.0
	最小値、最大値	35, 56	20, 48	17, 47
受傷から完全閉鎖までの期間（日）#2	n	9	9	10
	中央値 [95% CI]	42.5 [36, 47]	26.0 [23, 42]	35.0 [21, 41]
	最小値、最大値	23, 56	20, 48	17, 47
ランダム化から完全閉鎖までの期間（日）#1	n	8	7	9
	平均値±標準偏差	42.5 ± 6.9	30.6 ± 10.8	30.4 ± 10.2
	中央値	41.5	25.0	34.0
	最小値、最大値	34, 56	19, 47	16, 46
ランダム化から完全閉鎖までの期間（日）#2	n	9	9	10
	中央値 [95% CI]	41.5 [35, 46]	25.0 [22, 42]	34.0 [20, 40]
	最小値、最大値	23, 56	19, 47	16, 46

2 名の被験者（KMW-1 製剤群 1 名及び標準治療群 1 名）には、対象創が 2 ヵ所あったが、それらは 1 つの連続した創傷のため、1 創傷として治療した。しかしながら、これらは誤って 2 ヵ所の対象創として集計した。これらの創傷は、統計解析帳票として結合した
#1：完全閉鎖が確認された被験者のみを含む（被験者ごとの最後の創閉鎖データを使用した）
#2：治験終了時に完全閉鎖が確認できなかった被験者を含むすべての被験者を対象とした。治験終了時に創閉鎖が確認できなかった被験者について、完全閉鎖までの期間はフォローアップの最終日で打ち切った
Source: 5.3.5.1-3 Table 11 より改変

6)　退院までの期間

受傷／ランダム化から退院までの期間は、すべての治療群間で類似しており、受傷からの期間の範囲は 5.0～5.6 日、ランダム化からの期間の範囲は 4.0～5.0 日であった。

3. 結論

本治験では、1～5%TBSA の深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷を有する入院患者を対象として、KMW-1 製剤の安全性を評価するために実施した。

安全性について、有害事象の発現被験者数は、KMW-1 製剤群 10/10 名、混合用ゲル群 7/9 名及び標準治療群 9/11 名であった。発現割合が高かった有害事象は、そう痒症（KMW-1 製剤群 6/10 名、混合用ゲル群 5/9 名及び標準治療群 6/11 名）、悪心（KMW-1 製剤群 4/10 名、混合用ゲル群 4/9 名及び標準治療群 3/11 名）及び頭痛（KMW-1 製剤群 4/10 名、混合用ゲル群 2/9 名及び標準治療群 0/11 名）であり、これらは熱傷患者によくみられる事象であった。重篤な有害事象は混合用ゲル群 1 名で、退院後に精神疾患の治療のため他の施設に入院したものであり、本事象と治験薬との関連性はなかった。その他の安全性評価項目で特筆すべき変化はなかった。また、本治験では、熱傷患者に対して通常実施する疼痛管理を行ったため、疼痛スコアに治療群間で違いはなかった。これにより、過去に実施した MW2002-04-01 試験で言及した治療に関連する疼痛を最小限に抑えるために、疼痛管理は有用であることが示された。以上より、KMW-1 製剤群は、混合用ゲル群及び標準治療群と同様の安全性プロファイルを示し、安全性プロファイルは熱傷患者で想定される範囲内であった。

有効性について、本試験は安全性を検討するための試験として設定したためランダム化された被験者数は 31 名ではあるが、KMW-1 製剤は効果的及び受傷後早期に壊死組織を除去し、外科的壊死組織除去の代替になる可能性が示唆された。

7. 海外第 III 相検証的試験（MW2004-11-02）

資料番号 5.3.5.1-4

1. 試験方法

試験方法の概要を Table 7-1 に示した。

Table 7-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	熱傷患者（小児及び成人）を対象とした酵素的壊死組織除去：標準治療との比較
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	5～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷を有する入院患者を対象として、KMW-1 製剤の安全性及び酵素的壊死組織除去の有効性を標準治療と比較し、評価する
デザイン	並行群間、非盲検、ランダム化、多施設共同
対象	1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 4 歳以上 55 歳以下の男女。ただし、施設番号 03（オランダ）、06（インド）、24（イギリス）、39（オーストラリア）の倫理委員会は小児の登録を許可しなかった (2) 火災／火炎、熱性液体（熱湯）又は接触が原因の熱傷 (3) 深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷が 5%TBSA 以上、30%TBSA 以下。なお、これらの創傷には、すべて試験治療を実施する (4) 少なくとも一つの創傷は、深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷が 2%TBSA 以上 (5) 少なくとも深達性 II 度熱傷及び／又は III 度熱傷創の面積の 50%以上が外科的壊死組織除去の適応であると、入院時に診断された (6) 全熱傷面積が 30%TBSA 以下 (7) 受傷してから 24 時間以内に入院。ただし、他の医療機関から搬送された患者は、最初の入院が熱傷を受傷してから 24 時間以内で、本治験に参加している熱傷ユニットへの入院が熱傷を受傷してから 48 時間以内であれば、組入れ可能 (8) 書面による同意文書への署名 2. 除外基準 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外する。 (1) 熱傷と同じ部位に他に重度の皮膚外傷（例：鈍傷、皮膚剥離又は深い擦過傷）、治療部位と同一の部位に熱傷の既往又は試験の基準を満たさない 1 つ以上の熱傷創 (2) 0.5%TBSA を超える深達性 II 度及び／又は III 度の顔面の熱傷創を有する（顔面の熱傷への試験治療は許可しない） (3) 会陰及び／又は生殖器の熱傷への試験治療は許可しない（これらの創傷がある患者は組入れ可能だが、創傷は対象創として指定できない） (4) 全周性の胴体前部／後部で 15%TBSA を超える火災／火炎による III 度熱傷を有する（全周性の定義は、胴体周囲の 80%以上に及ぶものとする） (5) 組入れ前の以下の被覆材の使用 1) 硝酸セリウムスルファジアジン銀 2) 硝酸銀（$AgNO_3$） (6) ヨウ素が多量に浸み込んだ壊死組織又は偽性壊死組織（例：スルファジアジン銀治療によって生じた偽性壊死組織）で覆われている創傷が組入れ前にある (7) 組入れ前の減張切開の実施 (8) 高度に汚染された熱傷又は既に感染状態の熱傷（成人：WBC ≥ 20.0 ×

Table 7-1　試験方法の概要（続き）

対象	10^3 cells/μL、4～16 歳の小児：WBC ≥ 25.0 × 10^3 cells/μL） (9) 気道熱傷を示唆する兆候 (10) 患者の全身状態により、手術が禁忌と考えられる (11) 囚人 (12) 妊婦（妊娠検査が陽性）又は授乳婦 (13) コントロール不良の糖尿病（HbA1c > 9%） (14) 心肺疾患（受傷前 4 週以内の心筋梗塞、肺高血圧症、COPD 又は既存の酸素依存性肺疾患） (15) 循環を妨げるような疾患（末梢血管疾患、浮腫、リンパ浮腫、所属リンパ節の手術、肥満又は静脈瘤） (16) 直ちに生命を脅かす状態（例：免疫不全状態、生命を脅かす外傷、重度の凝固障害、心血管系障害、肝障害又は腫瘍性疾患等） (17) 全身ステロイドの長期服用 (18) パイナップル又はパパインに対するアレルギー歴及び／又は過敏症 (19) 現在、自殺企図がある (20) 別の治験薬の試験に参加 (21) 現在、アルコール乱用又は薬物乱用がある (22) 鎮痛薬を使用していることで、治験の目的、性質及び過程を理解できない
被験者数	本治験では、中間解析を実施した。その結果、有効性の 2 つの主要評価項目が共に事前に定めた有効性の早期中止条件を満たしたため、その時点で被験者の登録を終了した。 目標被験者数：240 名（KMW-1 製剤群：120 名、標準治療群：120 名） ITT：156 名（KMW-1 製剤群：75 名、標準治療群：81 名） MITT：97 名（KMW-1 製剤群：49 名、標準治療群：48 名） CC：148 名（KMW-1 製剤群：70 名、標準治療群：78 名） 安全性集団：181 名（KMW-1 製剤群：100 名、標準治療群：81 名）
治験薬	KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 を 0.09 g 含有する
投与量・投与方法	1. KMW-1 製剤 KMW-1 凍結乾燥品 2 g 又は 5 g を、それぞれ 20 g 又は 50 g の無菌の混合用ゲル（1：10 の割合）と混和し、KMW-1 製剤を調製する。KMW-1 製剤は使用前 15 分以内に調製し、100 cm^2（成人では約 1%TBSA）当たり KMW-1 凍結乾燥品 2 g の用量で熱傷創に 1.5～3.0 mm の厚さで塗布した後、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆する。その後、分解した壊死組織と共に KMW-1 製剤を除去する。なお、KMW-1 製剤の塗布前及び除去時には、通常診療で広範囲の被覆材交換時に行う疼痛管理を実施する。1 回の処置で 15%TBSA を超える領域には塗布せず、15%TBSA を超える場合は処置を 2 回に分ける。治療上必要な場合は、治験責任（分担）医師の判断により、KMW-1 製剤を再度塗布することができる（最大で 2 回）。 2. 標準治療 治験実施施設が通常診療で実施している方法（外科的及び／又は非外科的除去）で、壊死組織を除去する。
投与期間	1 回 4 時間、最大 2 回（1 対象創当たり）
併用療法・併用薬	1. 前治療 以下の前治療を実施した被験者は、組入れ不可とした。 (1) 組入れ前に硝酸セリウムスルファジアジン銀又は硝酸銀（$AgNO_3$）による被覆材の使用 (2) 組入れ前にヨウ素が多量に浸み込んだ壊死組織又は偽性壊死組織（例：スルファジアジン銀による処置が原因の偽性壊死組織）で創傷が覆われている 2. 併用禁止薬 全身ステロイドを長期使用している被験者は、組入れ不可とした。
観察・検査項目	治験スケジュール Table 7-2 参照

Table 7-1　試験方法の概要（続き）

評価項目及び評価基準	1. 有効性評価項目 (1) 主要評価項目 III 度熱傷又は III 度熱傷が含まれる対象創は、解析から除外する。 1) 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 なお、最初の手術での外科的切除は、以下のとおり定義した。 ・KMW-1 製剤群：KMW-1 製剤により壊死組織を除去した後に実施した最初の外科的な壊死組織の除去 ・標準治療群：外科的に壊死組織を除去した治療群では、最初に実施した外科的な壊死組織の除去。非外科的に壊死組織を除去した治療群では、非外科的に壊死組織を除去した後に実施した最初の外科的な壊死組織の除去 2) 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 (2) 副次評価項目 1) 最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創及び面積の割合 なお、最初の手術での外科的切除は、前述のとおり定義した。 2) 完全閉鎖までの期間 3) 壊死組織の除去を達成するまでの期間 4) 出血量 (3) 探索的評価項目 1) 間質液圧／コンパートメント圧（四肢の全周性熱傷の場合） 2) 退院までの期間 2. 安全性評価項目 (1) 全般評価 1) 全身性の有害事象 2) バイタルサイン 3) 疼痛評価 4) 臨床検査 5) 輸血量（必要に応じて） 6) 全般的機能の障害評価 (2) 局所評価 1) 創感染 2) 局所性の有害事象 3) 植皮片の脱落 4) 瘢痕評価
統計解析	1. 有効性に関する解析 有効性に関する統計解析は、データの要約及び推測統計学に基づいて実施する。データは人口統計学、ベースライン特性、有効性の観察項目及び測定値を要約する。治療効果の評価には、事象発現までの時間を除く連続変数について二元配置分散分析（ANOVA）モデルを使用する。モデルの項には治療、施設及びベースラインの階層レベルが含まれる。創傷に基づく変数については、反復測定 ANOVA モデルを使用する。モデルの項は、ランダム効果として体表面積の割合で階層化された被験者の治療及びベースラインとする。事象発現までの時間の変数は、治療の比較のため Log-Rank 検定を使用する。 また、中央値及び分布は、Kaplan-Meier 法により推定する。記述統計量についても同様に記載する。ハザード比は Cox 回帰モデルにより推定する。Kaplan-Meier 曲線はグラフ表示する。事象発現までの時間のすべての変数については、受傷日及び同意文書への署名日の 2 つの開始時間を採用する。壊死組織の除去を達成するまでの期間は、90%の壊死組織の除去を達成しなかった被験者を未達成とし、両群の未達成の割合を推定する。また、未達成の割合の差及びその 90% CI を推定する。カテゴリー有効性変数は、Fisher の

Table 7-1　試験方法の概要（続き）

統計解析	直接確率検定を使用する。 2. 安全性に関する解析 安全性の評価は、主に有害事象の頻度及び臨床的に重要な臨床検査異常値の所見に基づいて行う。他の安全性データ（バイタルサイン及び特殊な検査等）は、必要に応じて要約する。 3. 中間解析 本治験では、ランダム化した被験者のうち、試験を完了した被験者が 152 名に達したときに中間解析を実施する。以下のいずれかに該当する場合、試験を早期中止し、その時点で被験者の登録を中止する。 (1) 有効性の早期中止 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の p 値が 0.02 未満及び自家移植した対象創の割合の p 値が 0.02 未満の場合 (2) 無益性の早期中止 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自家移植した対象創の割合の両方の p 値が 0.5 を超えている場合 4. 主要評価項目に関する叙述 CHMP/COMP の要請により、以下の評価項目のうち副次評価項目であった(2)を主要評価項目に変更し、(1)及び(2)を共主要評価項目とした。また、共主要評価項目の解析対象として、III 度熱傷又は III 度熱傷が含まれる対象創は除外した。 (1) 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 (2) 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 主要評価項目について、多重比較による第 1 種の過誤をコントロールするため、閉検定手順を利用した。最初に(1)の主要評価項目の検定を実施し、KMW-1 製剤群の標準治療群に対する優越性が確認された後、(2)の主要評価項目の検定を実施した（いずれも α=0.05）。
医学専門家	[redacted]
治験実施国 （施設数）	ドイツ（5）、ルーマニア（5）、フランス（3）、イギリス（3）、チェコ（2）、スロバキア共和国（2）、ポーランド（2）、イスラエル（2）、イタリア（2）、ブラジル（2）、オランダ（1）、インド（1）、ポルトガル（1）、オーストラリア（1）、計 32 施設
治験責任医師 （ナショナルコーディネーター）	ドイツ：[redacted] フランス：[redacted] イギリス：[redacted] ポーランド：[redacted] イタリア：[redacted] ブラジル：[redacted]
治験実施期間	2006 年 2 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）～2010 年 1 月 29 日（最終被験者の終了日）

Table 7-2　治験スケジュール

項目	スクリーニング／治療前	治療	壊死組織除去後 2 時間	フォローアップ（治療後）							
				24 時間	退院*	1 週**	2 週	3 週	1 ヵ月***	2 ヵ月	3 ヵ月
病歴	x										
熱傷の病因	x										
身体的検査／体重	x				x						
熱傷創に関する記述	x										
血液生化学検査[1]	x			x							
血液学検査／HbA1c[2]	x			x							
妊娠検査（血清）	x										
尿検査[3]	x										
創傷培養	x[4]		x[5]								
血液培養	x[4]			x							
12 誘導心電図	x										
バイタルサイン[6]	x			x							
疼痛評価[6]	x			x							
創傷の写真	x[7]	x[7]	x[5]	x[7]	x	x	x	x	x	x	x
熱傷の洗浄+抗菌薬（≥2 時間）	x										
熱傷の特性評価（治療した創傷）		x	x[5]								
KMW-1 製剤投与+抗菌薬（2 時間）又は標準治療		x									
治療後の有効性評価			x[5]								
間質液圧／コンパートメントの圧力測定[8]		x	x								
創閉鎖の評価					x	x	x	x	x	x	x
瘢痕評価									x	x	x
全般的機能の障害評価									x	x	x
有害事象	治験期間を通して										
併用薬	治験期間を通して										
手術及び移植	治験期間を通して（必要に応じて）										
輸血	治験期間を通して（必要に応じて）										
組織学的生検	治験期間を通して（必要に応じて）										

1：血液生化学検査は、KMW-1 製剤／標準治療による治療前 24 時間以内及び壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間に、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、尿酸、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロライド、アルカリホスファターゼ、SGOT（ASAT）、SGPT（ALAT）及び LDH を測定する

2：血液学検査は、KMW-1 製剤／標準治療による治療前 24 時間以内及び壊死組織除去の開始後 24 ± 6 時間に、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、MCV、MCH、MCHC、血小板及び白血球百分率を測定する。HbA1c は糖尿病の病歴のある患者のみスクリーニング時に測定する。中央測定機関に加えて、白血球数はすべての被験者でスクリーニング時に医療機関で測定する

3：尿検査は、KMW-1 製剤／標準治療による治療前 24 時間以内に、pH、アセトン、比重、蛋白、ウロビリノーゲン、グルコース、ビリルビン及び顕微鏡検査を実施する

4：血液培養及び創ごとの創傷培養は、KMW-1 製剤／標準治療の前 24 時間以内に実施する

5：KMW-1 製剤は、抗菌薬（壊死組織除去後 2 時間）での浸漬終了時、外科的標準治療は創傷を被覆する前の壊死組織除去後、非外科的標準治療は最後の被覆材の除去後に実施する

6：バイタルサイン及び疼痛評価は、KMW-1 製剤／標準治療による治療前 24 時間以内及びデブリードマン開始後の朝、1 日 1 回 1 週間（午前 5 時～午前 10 時）、実施する

7：写真は、創傷の洗浄前、KMW-1 製剤／標準治療による治療直前及び皮膚移植評価時（実施した場合、移植後 2～7 日）に撮影する
8：全周性の四肢創傷では、KMW-1 製剤／標準治療による治療又は外科的壊死組織切除術の直前のいずれか早い方で、圧力を測定する。KMW-1 製剤による治療後：浸漬終了時（壊死組織除去後 2 時間）、標準治療による治療後：手術による壊死組織除去後又は外科的壊死組織切除術のいずれか早い方、創傷移植前又は被覆前：外科的壊死組織除去／壊死組織切除術を実施しない場合は、初回の壊死組織除去の被覆材除去後
*：退院時、**：完全閉鎖まで週 1 回、***：創閉鎖後、月 1 回の来院を 3 回

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 7-1 に示した。本治験では、治験実施計画書及び統計解析計画書で規定したとおり、ランダム化され試験を完了した被験者が 152 名に到達したときに中間解析を実施した。その結果、有効性の 2 つの主要評価項目が共に事前に定めた有効性の早期中止条件を満たしたため、その時点で被験者の登録を終了した。

最終的に 14 ヵ国 32 医療機関のうち、26 医療機関から 190 名の患者をスクリーニングし、182 名の被験者を登録した。登録した 182 名のうち、KMW-1 製剤のトレーニング群は 26 名、ランダム化した被験者は 156 名（KMW-1 製剤群 75 名、標準治療群 81 名）であり、合計 144 名（79.1%）の被験者が試験を完了した。なお、KMW-1 製剤群の 1 名はランダム化後に、熱傷創が 30%TBSA を超えると医師が評価したため、試験治療を受けなかった。登録した 182 名のうち、20 名（11.0%）が追跡不能、14 名（7.7%）が治験実施計画書の不遵守により試験を中止した。被験者が規定の来院日に来院せず、実施医療機関の取組みにも係わらず被験者と連絡が取れない場合は、追跡不能とした。また、フォローアップのために実施医療機関に来院する意思がなかった被験者を治験実施計画書の不遵守とした。「その他」の 1 名は、実施医療機関のミスによりフォローアップ時に来院しなかった被験者であった。本治験中に死亡した被験者は 2 名（KMW-1 製剤群 1 名、標準治療群 1 名）であった。

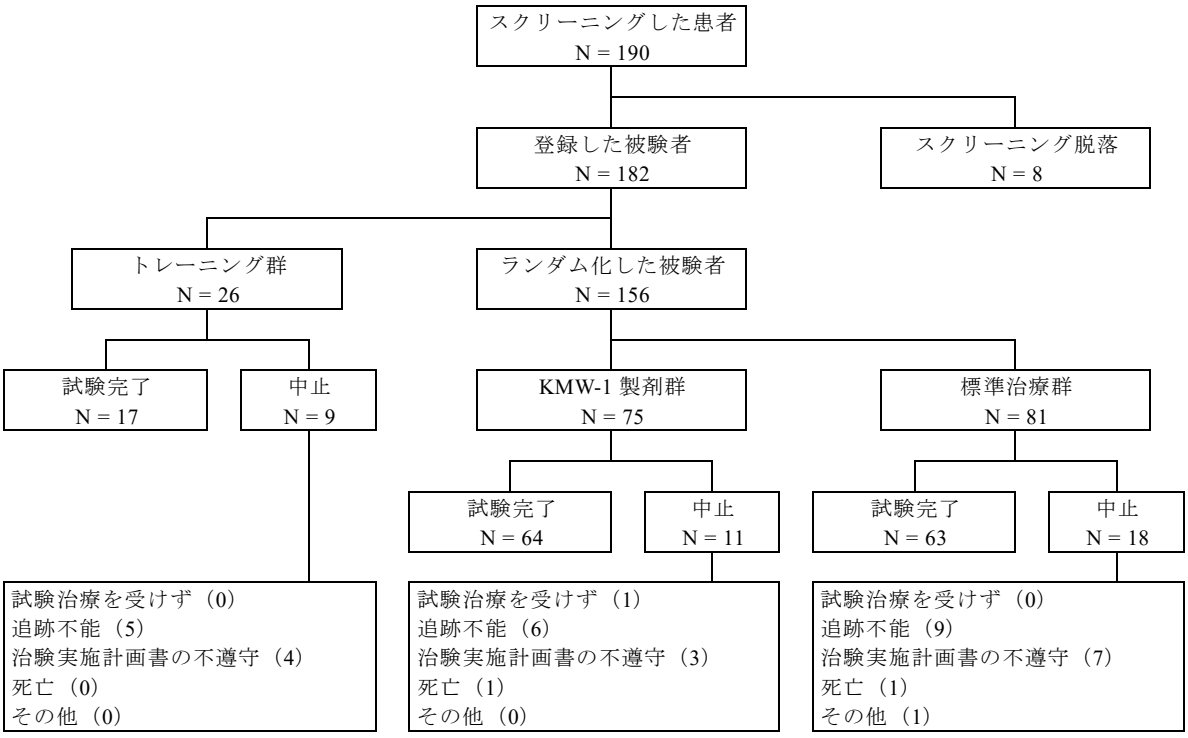


Figure 7-1 被験者の内訳

Source: 5.3.5.1-4 Panel 10.1-2 より改変

2) 被験者の取扱い

解析したデータセットの要約を Table 7-3 及び Table 7-4 に示した。登録した集団は 182

名及び創傷 395 ヵ所、ITT 集団はランダム化した 156 名及び創傷 333 ヵ所であった。なお、治験実施計画書で規定したとおり、KMW-1 製剤のトレーニングとして各医療機関に登録された最初の被験者である 26 名は、ITT 集団から除外した。評価可能な部分集団 A は、ITT のうち、すべての組入れ基準／除外基準に適合し、重大な治験実施計画書の逸脱がなかった被験者と定義した 130 名及び創傷 268 ヵ所であった。CC 集団は、ランダム化した被験者のうち、創閉鎖の有効性データがある被験者と定義した 148 名及び創傷 318 ヵ所であった。MITT 集団は、ランダム化した被験者のうち、壊死組織除去前の評価時に、III 度熱傷を含まない深達性 II 度熱傷が少なくとも 1 創傷ある被験者と定義した 97 名及び創傷 194 ヵ所であった。評価可能な部分集団 B は、MITT のうち、すべての組入れ基準／除外基準に適合し、重大な治験実施計画書の逸脱がなかった被験者と定義した 82 名及び創傷 158 ヵ所であった。安全性集団は、登録した 182 名（トレーニング群及びランダム化した被験者）のうち、試験治療を受けなかった 1 名を除いた 181 名であった。なお、トレーニング群は安全性評価のみを対象とし、有効性解析から除外した。

Table 7-3　解析したデータセットの要約（被験者ごと）

解析集団	トレーニング [#1] KMW-1 製剤群 N = 26		ランダム化 KMW-1 製剤群 N = 75 [#3]		ランダム化 標準治療群 [#2] N = 81 [#3]		合計 N = 156 [#3]	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ITT	-	0.0	75	100.0	81	100.0	156	100.0
MITT	-	0.0	49	65.3	48	59.3	97	62.2
CC	-	0.0	70	93.3	78	96.3	148	94.9
評価可能な部分集団 A	-	0.0	63	84.0	67	84.0	130	83.3
評価可能な部分集団 B	-	0.0	41	54.7	41	50.6	82	52.6

	KMW-1 製剤群 N = 101		標準治療群 N = 81		合計 N = 182 [#4]	
	n	%	n	%	n	%
安全性	100	99.0	81	100.0	181	99.5

#1：トレーニングの被験者は、有効性解析から除外し、安全性解析の対象とした
#2：標準治療群に割り当てられたが KMW-1 製剤による治療を受けた 1 名は、標準治療群として解析した
#3：各データセットでの被験者数の割合は、”N”に基づいて算出する。トレーニングの被験者は、KMW-1 製剤群及び合計に含めない
#4：ランダム化及びトレーニング群を合計した被験者数とし、ランダム化したが治療を受けなかった 1 名は安全性集団から除外した
Source: 5.3.5.1-4 Panel 10.3-1 より改変

Table 7-4　解析したデータセットの要約（創傷ごと）

解析集団	トレーニング[#1] KMW-1 製剤群 N = 62		ランダム化 KMW-1 製剤群 N = 163		ランダム化 標準治療群 N = 170		合計 N = 395	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ITT	-	0.0	163	100.0	170	100.0	333	84.1
MITT	-	0.0	106	65.0	88	51.8	194	49.0
CC [#2]	-	0.0	154	94.5	164	96.5	318	80.3
評価可能な部分集団 A	-	0.0	134	82.2	134	78.8	268	67.7
評価可能な部分集団 B	-	0.0	86	52.8	72	42.3	158	39.9
安全性	62	100.0	152 [#3]	93.3	170	100.0	384	97.2

#1：トレーニングの被験者は、有効性解析から除外し、安全性解析の対象とした
#2：ランダム化した被験者のうち、創閉鎖の有効性データがある被験者
#3：ランダム化したが治療を受けなかった 1 名の創傷は、安全性集団から除外した
Source: 5.3.5.1-4 Panel 10.3-2 より改変

3) 治療の遵守／曝露

KMW-1 製剤を 2 回投与した被験者の割合は、8/100 名（8.0%）であった。投与量の範囲は、2～60 g で、投与した被験者数が最も多かった投与量は 10 g であり、5 名の被験者では投与量の記録がなかった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

登録した集団での人口統計学的特性を Table 7-5 に示した。被験者の分布は、いずれの治療群でも同様であった。被験者の大半は白人の男性で、年齢の平均値はトレーニング KMW-1 製剤群、ランダム化 KMW-1 製剤群及び標準治療群の順に、それぞれ 34.7、31.6 及び 29.3 歳であった。被験者の約 80%が成人（＞18 歳）で、約 20%が小児（≤18 歳）であった（Table 7-6）。

Table 7-5 人口統計学的特性（登録した集団）

		トレーニング	ランダム化	
		KMW-1 製剤群 N = 26	KMW-1 製剤群 N = 75	標準治療群 N = 81
年齢（歳）	n	26	75	81
	平均値±標準偏差	34.7 ± 14.0	31.6 ± 15.3	29.3 ± 14.0
	中央値	35.5	32.6	26.6
	最小値、最大値	11.7, 54.7	4.4, 55.7	5.1, 55.7
体重 (kg)	n	26	75	81
	平均値±標準偏差	70.4 ± 15.7	68.9 ± 24.5	72.0 ± 22.4
	中央値	73.0	69.1	75.1
	最小値、最大値	33.0, 97.0	16.0, 116.0	16.0, 119.0
性別	n	26	75	81
n, (%)	男性	23 (88.5)	54 (72.0)	61 (75.3)
	女性	3 (11.5)	21 (28.0)	20 (24.7)
人種	n	26	75	81
n, (%)	白人	21 (80.8)	58 (77.3)	61 (75.3)
	中東人	2 (7.7)	5 (6.7)	4 (4.9)
	黒人	0 (0)	4 (5.3)	5 (6.2)
	アジア人	1 (3.8)	5 (6.7)	3 (3.7)
	その他	2 (7.7)	3 (4.0)	8 (9.9)

Source: 5.3.5.1-4 Panel 10.4-1 より改変

Table 7-6 治療群及び年齢区分ごとの解析集団（小児／成人）

解析集団	KMW-1 製剤群 N = 101		標準治療群 N = 81	
	n	%	n	%
登録	101	100.0	81	100.0
≤18 歳	18	17.8	16	19.8
＞18 歳	83	82.2	65	80.2
ITT	75	100.0	81	100.0
≤18 歳	15	20.0	16	19.8
＞18 歳	60	80.0	65	80.2
MITT	49	100.0	48	100.0
≤18 歳	11	22.4	10	20.8
＞18 歳	38	77.6	38	79.2
CC	70	100.0	78	100.0
≤18 歳	14	20.0	16	20.5
＞18 歳	56	80.0	62	79.5

解析集団	KMW-1 製剤群 N = 101		標準治療群 N = 81	
	n	%	n	%
評価可能な部分集団 A	63	100.0	68	100.0
≤18 歳	11	17.5	10	14.7
＞18 歳	52	82.5	58	85.3
評価可能な部分集団 B	41	100.0	41	100.0
≤18 歳	8	19.5	7	17.1
＞18 歳	33	80.5	34	82.9
安全性	100	100.0	81	100.0
≤18 歳	17	17.0	16	19.8
＞18 歳	83	83.0	65	80.2

Source: 5.3.5.1-4 Panel 10.4-2 より改変

他の基準値の特性として、ITT 集団での治療前の創傷ごとの熱傷の記述を Table 7-7 に示した。治療した対象創の熱傷深度は、治療群間で同様であった。III 度熱傷を含まない深達性 II 度熱傷の割合は、KMW-1 製剤群では標準治療群と比べて高く、KMW-1 製剤群 65.0%及び標準治療群 51.8%であった。一方、III 度熱傷を含む対象創の割合は、標準治療群では KMW-1 製剤群と比べて高く、KMW-1 製剤群 33.7%及び標準治療群 45.9%であった。両治療群で治療した対象創の面積の平均値は約 5%TBSA で、III 度熱傷を含まない深達性 II 度熱傷の治療した対象創の面積の割合は同程度であった（KMW-1 製剤群 4.3%、標準治療群 4.7%）。なお、被験者ごとの解析では、治療前の熱傷の記述について、いずれの項目も違いはなかった。また、安全性集団で、熱傷創が 5%TBSA 以上 15%TBSA 以下である被験者は、両治療群で約 60%であった（Table 7-8）。

Table 7-7　治療前の創傷ごとの熱傷の記述（ITT 集団）

項目		KMW-1 製剤群 (N = 75)	標準治療群 (N = 81)
		163 ヵ所	170 ヵ所
治療した対象創の熱傷深度 n, (%)	n（創傷）	163	170
	II 度	1 (0.6)	3 (1.8)
	深達性 II 度	49 (30.1)	34 (20.0)
	III 度	7 (4.3)	17 (10.0)
	I 度／II 度	1 (0.6)	1 (0.6)
	I 度／III 度	0 (0)	1 (0.6)
	II 度／深達性 II 度	53 (32.5)	51 (30.0)
	深達性 II 度／III 度	31 (19.0)	42 (24.7)
	I 度／II 度／深達性 II 度	4 (2.5)	3 (1.8)
	II 度／深達性 II 度／III 度	16 (9.8)	18 (10.6)
	I 度／II 度／深達性 II 度／III 度	1 (0.6)	0 (0)
III 度熱傷を含まない深達性 II 度熱傷の対象創 n, (%)	n（創傷）	163	170
	あり	106 (65.0)	88 (51.8)
	なし	57 (35.0)	82 (48.2)
III 度熱傷を含む対象創 n, (%)	n（創傷）	163	170
	あり	55 (33.7)	78 (45.9)
	なし	108 (66.3)	92 (54.1)
治療した対象創の面積 (%TBSA)	n（創傷）	163	170
	平均値±標準偏差	5.1 ± 3.5	5.2 ± 3.4
	中央値	5.0	5.0
	最小値、最大値	0.3, 16.0	0.5, 15.0
III 度熱傷を含まない深達性 II 度熱傷の治療した対象創の面積 (%TBSA)	n	106	88
	平均値±標準偏差	4.3 ± 3.0	4.7 ± 2.9
	中央値	4.0	4.5
	最小値、最大値	0.4, 15.0	0.5, 13.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 10.4-3 より改変

Table 7-8　体表面積に対する熱傷創の割合（安全性集団）

%TBSA	KMW-1 製剤群 N = 100		標準治療群 N = 81	
	n	%	n	%
≥ 5%, ≤ 15%	63	63.0	52	64.2
> 15%, ≤ 30%	37	37.0	29	35.8

Source: 5.3.5.1-4 Panel 10.4-4 より改変

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目

III 度熱傷創は、上皮形成の可能性がある残存皮膚がないため治癒には移植が必要となる。そのため、熱傷に移植を組み合わせるかの判断は、III 度熱傷の有無により影響される。したがって、KMW-1 製剤による組織温存の効果を示すために、深達性 II 度熱傷を有する集団として、統計解析計画書で規定したとおり、主要評価項目は MITT 集団を解析対象とした。

A) 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

MITT 集団での、最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合を Table 7-9 に示した。外科的に切除（接線切除、小範囲の切除又は Versajet™による切除）又は皮膚剥離した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 15.1%（16/106 ヵ所）及び標準治療群 62.5%（55/88 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて統計学的に有意に低かった（$p < 0.0001$）。評価可能な部分集団 B でも、頑健性のある結果が維持された。また、外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 5.5%及び標準治療群 52.0%であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて統計学的に有意に低かった（$p < 0.0001$、二元配置分散分析モデル）。評価可能な部分集団 B でも、頑健性のある結果が維持された。反復測定 ANOVA モデルを使用した場合も同様に、頑健性のある統計学的結果が得られた（$p < 0.0001$）。

同様に、年齢区分ごとの結果を Table 7-10 に示した。KMW-1 製剤群の効果の頑健性が、すべての年齢層で確認された。成人の被験者（> 18 歳）では、外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 13.3%（11/83 ヵ所）及び標準治療群 60.6%（40/66 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて低かった。また、外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 5.0%及び標準治療群 47.7%であった。小児の被験者（≤ 18 歳）でも同様の結果であり、外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 21.7%（5/23 ヵ所）及び標準治療群 68.2%（15/22 ヵ所）であった。また、外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 7.3%及び標準治療群 64.9%であった。

Table 7-9 最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合（MITT 集団）

		KMW-1 製剤群 (N = 49)	標準治療群 (N = 48)	p 値
		106 ヵ所	88 ヵ所	
切除（接線切除、小範囲の切除又は Versajet™による切除）又は皮膚剥離 n, (%)	n（創傷）	106	88	-
	あり	16 (15.1)	55 (62.5)	< 0.0001
	なし	90 (84.9)	33 (37.5)	-
切除（接線切除、小範囲の切除又は Versajet™による切除）又は皮膚剥離した面積の割合 (%)	n（創傷）	106	88	-
	平均値±標準偏差	5.5 ± 14.6	52.0 ± 44.5	< 0.0001*
	中央値	0.0	65.0	-
	最小値、最大値	0.0, 70.0	0.0, 100.0	-

*：p 値は平方根変換したパラメータに基づく
Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.1-1 より改変

Table 7-10　最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離した対象創及び面積の割合（年齢区分ごと、MITT 集団）

		KMW-1 製剤群 (N = 49)	標準治療群 (N = 48)
		106 ヵ所	88 ヵ所
切除（接線切除、小範囲の切除又は Versajet™による切除）又は皮膚剥離 n, (%)			
≤ 18 歳	n（創傷）	23	22
	あり	5 (21.7)	15 (68.2)
	なし	18 (78.3)	7 (31.8)
> 18 歳	n（創傷）	83	66
	あり	11 (13.3)	40 (60.6)
	なし	72 (86.7)	26 (39.4)
切除（接線切除、小範囲の切除又は Versajet™による切除）又は皮膚剥離した面積の割合 (%)			
≤ 18 歳	n（創傷）	23	22
	平均値±標準偏差	7.3 ± 15.7	64.9 ± 46.4
	中央値	0.0	100.0
	最小値、最大値	0.0, 50.0	0.0, 100.0
> 18 歳	n（創傷）	83	66
	平均値±標準偏差	5.0 ± 14.3	47.7 ± 43.4
	中央値	0.0	55.0
	最小値、最大値	0.0, 70.0	0.0, 100.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.1-2 より改変

B)　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

MITT 集団での、自家移植した対象創及び面積の割合を Table 7-11 に示した。自家移植した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 17.9%（19/106 ヵ所）及び標準治療群 34.1%（30/88 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて統計学的に有意に低かった（p = 0.0099）。また、自家移植した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 8.4%及び標準治療群 21.5%であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて統計学的に有意に低かった（p = 0.0054、二元配置分散分析モデル）。反復測定分散分析モデルを使用した場合も、同様に頑健性のある結果が得られた（自家移植した対象創の割合：p = 0.0099、自家移植した対象創の面積の割合：p = 0.0060）。評価可能な部分集団 B でも、自家移植した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 21.9%及び標準治療群 31.9%であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて低かったが、この集団の被験者数が少なかったため、統計学的に有意な違いはなかった。また、自家移植した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 9.2%及び標準治療群 20.6%であり、二元配置分散分析モデル又は反復測定 ANOVA モデルを使用した場合、治療群間で統計学的に有意な違いはなかった。

同様に、年齢区分ごとの結果を Table 7-12 に示した。KMW-1 製剤群の効果の頑健性が、すべての年齢層で確認された。成人の被験者（> 18 歳）では、自家移植した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 16.9%（14/83 ヵ所）及び標準治療群 34.8%（23/66 ヵ所）であり、自家移植した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 9.0%及び標準治療群 20.4%であった。いずれも、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて約半分であった。小児の被験者（≤18 歳）でも同様の結果であり、自家移植した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 21.7%（5/23 ヵ所）及び標準治療群 31.8%（7/22 ヵ所）であり、自家移植した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 6.1%及び標準治療群 24.5%であった。

Table 7-11　自家移植した対象創及び面積の割合（MITT 集団）

		KMW-1 製剤群 (N = 49)	標準治療群 (N = 48)	p 値
		106 ヵ所	88 ヵ所	
自家移植した創傷 n, (%)	n（創傷）	106	88	-
	あり	19 (17.9)	30 (34.1)	0.0099
	なし	87 (82.1)	58 (65.9)	-
自家移植した対象創の面積の割合 (%)	n（創傷）	106	88	-
	平均値±標準偏差	8.4 ± 21.3	21.5 ± 34.8	0.0054*
	中央値	0.0	0.0	-
	最小値、最大値	0.0, 100.0	0.0, 100.0	-

*：p 値は平方根変換したパラメータに基づく
Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.1-3 より改変

Table 7-12　自家移植した対象創及び面積の割合（年齢区分ごと、MITT 集団）

		KMW-1 製剤群 (N = 49)	標準治療群 (N = 48)
		106 ヵ所	88 ヵ所
自家移植した創傷 n, (%)			
≤ 18 歳	n（創傷）	23	22
	あり	5 (21.7)	7 (31.8)
	なし	18 (78.3)	15 (68.2)
> 18 歳	n（創傷）	83	66
	あり	14 (16.9)	23 (34.8)
	なし	69 (83.1)	43 (65.2)
自家移植した対象創の面積の割合 (%)			
≤ 18 歳	n（創傷）	23	22
	平均値±標準偏差	6.1 ± 14.7	24.5 ± 40.6
	中央値	0.0	0.0
	最小値、最大値	0.0, 50.0	0.0, 100.0
> 18 歳	n（創傷）	83	66
	平均値±標準偏差	9.0 ± 22.8	20.4 ± 32.9
	中央値	0.0	0.0
	最小値、最大値	0.0, 100.0	0.0, 100.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.1-4 より改変

2)　副次評価項目

A)　最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創及び面積の割合

ITT 集団での、最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創及び面積の割合を Table 7-13 に示した。外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創の割合は、KMW-1 製剤群 24.5%（40/163 ヵ所）及び標準治療群 70.0%（119/170 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて統計学的に有意に低かった（$p < 0.0001$）。評価可能な部分集団 A でも、頑健性のある結果が維持されていた。また、外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 13.1%及び標準治療群 56.7%であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて統計学的に有意に低かった（$p < 0.0001$、二元配置分散分析モデル）。反復測定 ANOVA モデルを使用した場合も、頑健性のある結果が得られた（$p < 0.0001$）。

同様に、年齢区分ごとの結果を Table 7-14 に示した。KMW-1 製剤群の効果の頑健性が、すべての年齢層で確認された。成人の被験者（> 18 歳）では、外科的に切除又は剥離し

た対象創の割合は、KMW-1 製剤群 25.4%（34/134 ヵ所）及び標準治療群 67.4%（87/129 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群に比べて低かった。また、外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 14.2%及び標準治療群 51.4%であった。小児の被験者（≤18 歳）でも同様の結果であり、外科的に切除又は剥離したすべての対象創の割合は、KMW-1 製剤群 20.7%（6/29 ヵ所）及び標準治療群 78.0%（32/41 ヵ所）であった。また、外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 7.9%及び標準治療群 73.3%であった。

Table 7-13　最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創及び面積の割合（ITT 集団）

		KMW-1 製剤群 (N = 75)*	標準治療群 (N = 81)	p 値
		163 ヵ所	170 ヵ所	
切除（接線切除、小範囲の切除又は Versajet™ による切除）又は皮膚剥離 n, (%)	n（創傷）	163	170	-
	あり	40 (24.5)	119 (70.0)	< 0.0001
	なし	123 (75.5)	51 (30.0)	-
切除（接線切除、小範囲の切除又は Versajet™ による切除）又は皮膚剥離した面積の割合 (%)	n（創傷）	163	170	-
	平均値±標準偏差	13.1 ± 26.9	56.7 ± 43.3	< 0.0001**
	中央値	0.0	80.0	-
	最小値、最大値	0.0, 100.0	0.0, 100.0	-

*：KMW-1 製剤群の 1 名は ITT 集団に含まれたが、試験治療を受けなかった。この被験者は創傷に関する情報が記録されていなかったため、本解析から除外した。したがって、本解析では 74 名の ITT 集団として 163 ヵ所を対象とした
**：p 値は平方根変換したパラメータに基づく
Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.2-1 より改変

Table 7-14　最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離したすべての対象創及び面積の割合（年齢区分ごと、ITT 集団）

		KMW-1 製剤群 (N = 75)	標準治療群 (N = 81)
		163 ヵ所	170 ヵ所
切除（接線切除、小範囲の切除又は Versajet™ による切除）又は皮膚剥離 n, (%)			
≤ 18 歳	n（創傷）	29	41
	あり	6 (20.7)	32 (78.0)
	なし	23 (79.3)	9 (22.0)
> 18 歳	n（創傷）	134	129
	あり	34 (25.4)	87 (67.4)
	なし	100 (74.6)	42 (32.6)
切除（接線切除、小範囲の切除又は Versajet™ による切除）又は皮膚剥離した面積の割合 (%)			
≤ 18 歳	n（創傷）	29	41
	平均値±標準偏差	7.9 ± 17.6	73.3 ± 41.1
	中央値	0.0	100.0
	最小値、最大値	0.0, 62.0	0.0, 100.0
> 18 歳	n（創傷）	134	129
	平均値±標準偏差	14.2 ± 28.4	51.4 ± 42.8
	中央値	0.0	60.0
	最小値、最大値	0.0, 100.0	0.0, 100.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.2-2 より改変

B)　完全閉鎖までの期間

CC 集団での、被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間を Table 7-15 に示した。被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 36.2 日及び標準治療群 28.8 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて長かった。両治療群で完全閉鎖までの期間は、ばらつきが大きく、KMW-1 製剤群の範囲は 8～98 日、標準治療群の範囲は 6～74 日であった。Cox 回帰曲線モデルに基づくハザード比及び被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier プロットでも、同様の結果であった（ハザード比 1.46、95% CI: 1.05～2.03、p＝0.0185）。ITT 集団での Kaplan-Meier プロットを Figure 7-2 に示した。Kaplan-Meier 曲線により、KMW-1 製剤群の約 97%及び標準治療群の 100%の被験者が 75 日以内に完全閉鎖を達成したことが示された。受傷日から完全閉鎖までの期間も同様の結果であった。また、評価可能な部分集団 A でも同様の結果であった。CC 集団での、被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間について、年齢区分ごとの結果を Table 7-16 に示した。成人の被験者（> 18 歳）では、文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 37.8 日及び標準治療群 27.9 日であり、受傷日から完全閉鎖までの期間も同様の結果であった。小児の被験者（≤18 歳）では、文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 29.9 日及び標準治療群 32.1 日であり、受傷日から完全閉鎖までの期間も同様の結果であった。

Table 7-15　被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間（CC 集団）

文書同意取得日から完全閉鎖までの期間（日）*	KMW-1 製剤群 N = 70	標準治療群 N = 78	p 値† Log-Rank	ハザード比‡ (95% CI)
n	70	78	-	-
平均値±標準偏差	36.2 ± 18.5	28.8 ± 15.6	0.0185	1.46
中央値	32.5	23.0	-	(1.05, 2.03)
最小値、最大値	8.0, 98.0	6.0, 74.0	-	-

*：被験者ごとの創閉鎖日は被験者ごとの最後の創閉鎖の時間である
†：p 値は Kaplan-Meier 生存解析の Log-Rank 検定に基づく（ITT 集団）
‡：ハザード比は Cox 回帰モデルに基づく（ITT 集団）
Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.2-3 より改変

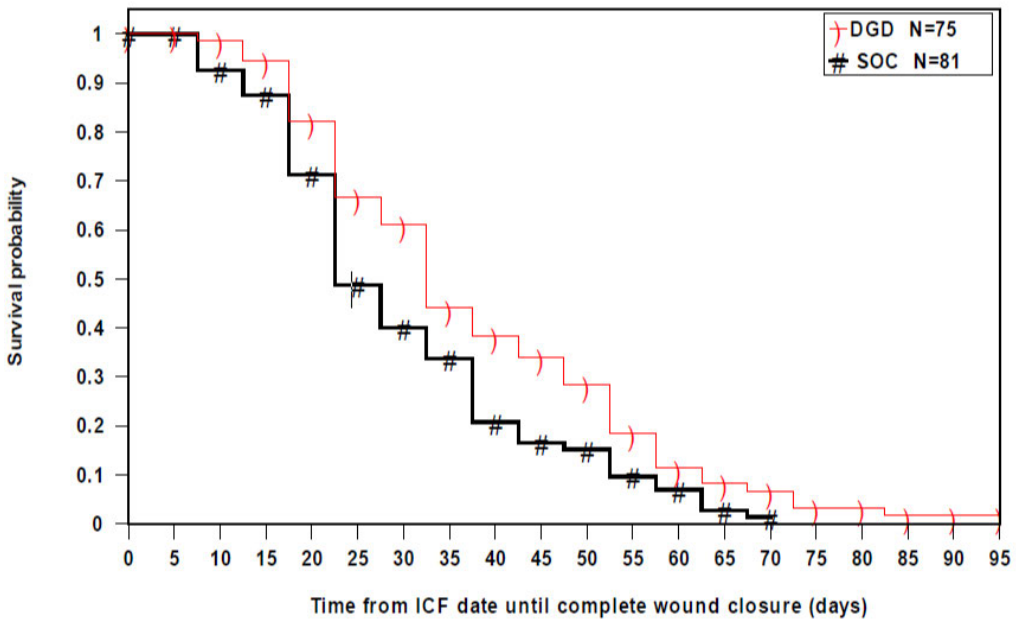


Figure 7-2　被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団）

用語：DGD = KMW-1 製剤群、SOC = 標準治療群
Source: 5.3.5.1-4 Figure 11.2-1

Table 7-16　被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間（年齢区分ごと、CC 集団）

文書同意取得日から完全閉鎖までの期間（日）*		KMW-1 製剤群 N = 70	標準治療群 N = 78
≤ 18 歳	n	14	16
	平均値±標準偏差	29.9 ± 14.3	32.1 ± 18.9
	中央値	29.5	32.0
	最小値、最大値	12.0, 60.0	6.0, 61.0
> 18 歳	n	56	62
	平均値±標準偏差	37.8 ± 19.2	27.9 ± 14.7
	中央値	33.5	23.0
	最小値、最大値	8.0, 98.0	7.0, 74.0

*：被験者ごとの創閉鎖日は被験者ごとの最後の創閉鎖の時間である
Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.2-5 より改変

C)　壊死組織の除去を達成するまでの期間

ITT 集団での、壊死組織の除去を達成するまでの期間を Table 7-17 に示した。なお、壊死組織の除去の達成は、被験者ごとの壊死組織の除去の割合が 90%以上と定義した。壊死組織の除去を達成した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 90.5%（67/74 名）及び標準治療群 90.1%（73/81 名）であり、両治療群間で同様であった。このことから、壊死組織の除去について KMW-1 製剤群は標準治療群と同様に有効であることが示された。しかしながら、文書同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 0.8 日及び標準治療群 6.7 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に短かった（$p < 0.0001$）。文書同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間（ITT 集団）の Kaplan-Meier プロットでも、同様の頑健な結果が得られた（$p < 0.0001$）

（Figure 7-3）。評価可能な部分集団 A でも頑健な結果が維持された。

ITT 集団での、壊死組織の除去を達成するまでの期間について、年齢区分ごとの結果を Table 7-18 に示した。成人の被験者（> 18 歳）では、壊死組織の除去を達成した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 88.3%（53/60 名）及び標準治療群 89.2%（58/65 名）であり、両治療群間で同様であった。文書同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 0.8 日及び標準治療群 6.7 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて短かった。小児の被験者（≤ 18 歳）では、壊死組織の除去を達成した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 100.0%（14/14 名）及び標準治療群 93.8%（15/16 名）であった。文書同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 0.9 日及び標準治療群 6.5 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて短かった。この結果は、すべての年齢層で確認された。

Table 7-17　壊死組織の除去を達成するまでの期間（ITT 集団）

		KMW-1 製剤群 N = 75	標準治療群 N = 81	p 値	未達成の割合の差 (90% CI)
壊死組織の除去を達成した被験者数 n, (%)	n	74	81	-	-
	達成	67 (90.5)	73 (90.1)	0.9301	0.004
	未達成	7 (9.5)	8 (9.9)	-	(-0.074, 0.082)
				p 値 Log-Rank*	ハザード比** 95% CI
文書同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間（日）	n	67	73	-	-
	平均値±標準偏差	0.8 ± 0.8	6.7 ± 5.8	< 0.0001	0.25
	中央値	1.0	6.0	-	(0.16, 0.40)
	最小値、最大値	0.0, 3.0	0.0, 22.0	-	-

*：p 値は Kaplan-Meier 生存解析の Log-Rank 検定に基づく（ITT 集団）
**：ハザード比は Cox 回帰モデルに基づく（ITT 集団）
Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.2-6 より改変

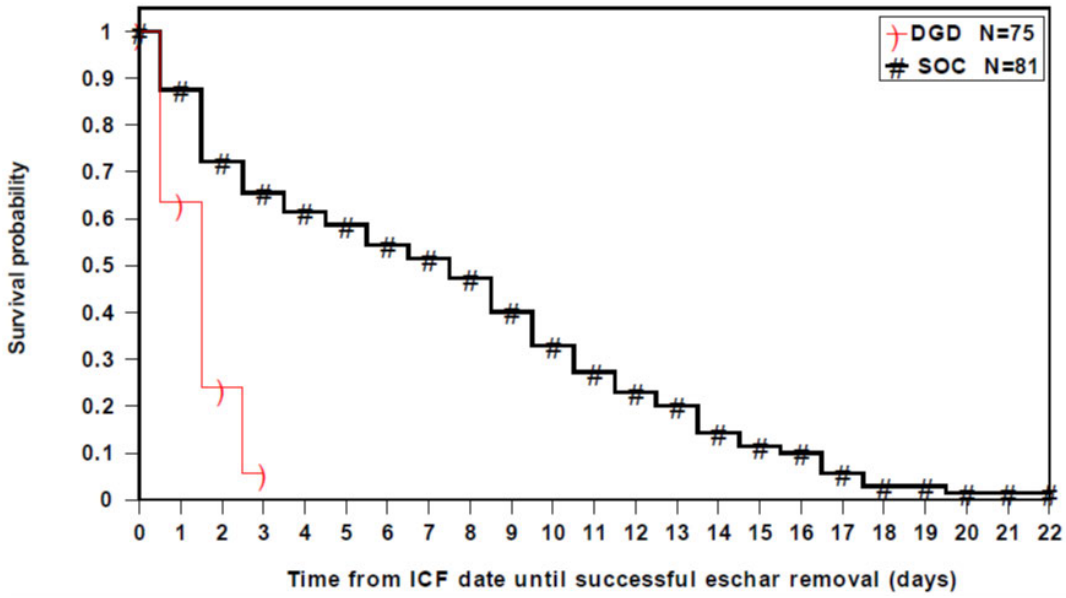


Figure 7-3　壊死組織の除去を達成するまでの期間：壊死組織の除去を達成するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団）
用語：DGD = KMW-1 製剤群、SOC = 標準治療群
Source: 5.3.5.1-4 Figure 11.2-3

Table 7-18　壊死組織の除去を達成するまでの期間（年齢区分ごと、ITT 集団）

		KMW-1 製剤群 N = 75	標準治療群 N = 81
壊死組織の除去を達成した被験者数 n, (%)			
≤ 18 歳	n	14	16
	達成	14 (100.0)	15 (93.8)
	未達成	0 (0)	1 (6.3)
> 18 歳	n	60	65
	達成	53 (88.3)	58 (89.2)
	未達成	7 (11.7)	7 (10.8)
文書同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間（日）			
≤ 18 歳	n	14	15
	平均値±標準偏差	0.9 ± 0.7	6.5 ± 5.9
	中央値	1.0	5.0
	最小値、最大値	0.0, 2.0	0.0, 19.0
> 18 歳	n（創傷）	53	58
	平均値±標準偏差	0.8 ± 0.8	6.7 ± 5.8
	中央値	1.0	6.5
	最小値、最大値	0.0, 3.0	0.0, 22.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.2-7 より改変

D)　出血量

出血量はスクリーニング時から治療後 24 時間までのヘモグロビン及びヘマトクリットの変化量の平均値から算出し、ITT 集団での結果を Table 7-19 に示した。ヘモグロビン値の減少量の平均値は、KMW-1 製剤群 0.52 mmol/L 及び標準治療群 1.04 mmol/L であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に小さかった（p = 0.0061）。ヘモグロビン値の 24 時間後の平均値は、KMW-1 製剤群 8.34 mmol/L 及び標準治療群 7.91 mmol/L であり、いずれも基準値内であった。同様に、ヘマトクリット値の減少量の平均値は、KMW-1 製剤群 0.03 L/L 及び標準治療群 0.05 L/L であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に小さかった（p = 0.0374）。ヘマトクリット値の 24 時間後の平均値は、KMW-1 製剤群 0.40 L/L 及び標準治療群 0.37 L/L であった。なお、同様の結果が評価可能な部分集団 A でも確認された。

年齢区分ごとでは、成人の被験者（> 18 歳）は、スクリーニングから治療後 24 時間までのヘモグロビン値の減少量の平均値は、KMW-1 製剤群 0.51 mmol/L 及び標準治療群 0.94 mmol/L であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて小さかった。ヘマトクリット値の減少量の平均値は、KMW-1 製剤群 0.03 L/L 及び標準治療群 0.04 L/L であった。小児の被験者（≤ 18 歳）では同様に、スクリーニングから治療後 24 時間までのヘモグロビン値の減少量の平均値は、KMW-1 製剤群 0.56 mmol/L 及び標準治療群 1.38 mmol/L であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて小さかった。ヘマトクリット値の減少量の平均値は、KMW-1 製剤群 0.03 L/L 及び標準治療群 0.07 L/L であった。この結果は、すべての年齢層で確認された。

Table 7-19　出血量（ITT 集団）

出血量		KMW-1 製剤群 N = 75	標準治療群 N = 81	p 値
ヘモグロビン (mmol/L)	n	61	55	-
スクリーニング時の平均値		8.86	8.94	-
治療後 24 時間後の平均値		8.34	7.91	-
スクリーニングから治療後 24 時間までの変化量	平均値±標準偏差	-0.52 ± 0.96	-1.04 ± 1.03	0.0061
	中央値	-0.50	-1.00	-
	最小値、最大値	-3.30, 1.70	-4.30, 0.68	-
ヘマトクリット (L/L)	n	61	55	-
スクリーニング時の平均値		0.42	0.42	-
治療後 24 時間後の平均値		0.40	0.37	-
スクリーニングから治療後 24 時間までの変化量	平均値±標準偏差	-0.03 ± 0.06	-0.05 ± 0.05	0.0374
	中央値	-0.02	-0.03	-
	最小値、最大値	-0.20, 0.10	-0.22, 0.05	-

Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.2-8 より改変

3)　探索的評価項目

A)　間質液圧／コンパートメント圧（四肢の全周性熱傷の場合）

ITT 集団での、四肢の全周性熱傷での間質液圧／コンパートメント圧を Table 7-20 に示した。四肢の全周性熱傷での間質液圧／コンパートメント圧の平均値は、治療前では KMW-1 製剤群 17.8 mmHg（13 ヵ所）及び標準治療群 16.2 mmHg（9 ヵ所）であり、両治療群間で統計学的な有意差はなかった。壊死組織除去又は減張切開後では、間質液圧／コンパートメント圧の平均値は両治療群で減少した。減少量の平均値は KMW-1 製剤群 5.7 mmHg 及び標準治療群 2.9 mmHg であり、両治療群間で統計学的な有意差はなかった。評価可能な部分集団 A でも同様の結果であった。

Table 7-20　四肢の全周性熱傷での間質液圧／コンパートメント圧（ITT 集団）

間質液圧／コンパートメント圧		KMW-1 製剤群 (N = 75) 163 ヵ所	標準治療群 (N = 81) 170 ヵ所	p 値
壊死組織除去又は減張切開前 (mmHg)	n（創傷）	13	9	-
	平均値±標準偏差	17.8 ± 11.1	16.2 ± 12.6	0.7520
	中央値	15.0	9.0	-
	最小値、最大値	5.0, 47.0	6.0, 40.0	-
壊死組織除去又は減張切開後 (mmHg)	n（創傷）	12	7	-
	平均値±標準偏差	12.5 ± 6.2	10.9 ± 4.4	0.5558
	中央値	13.3	8.5	-
	最小値、最大値	3.0, 22.0	7.0, 18.5	-
変化量 (mmHg)	n（創傷）	12	7	-
	平均値±標準偏差	-5.7 ± 12.8	-2.9 ± 6.0	0.5975
	中央値	-2.3	-0.8	-
	最小値、最大値	-44.0, 5.0	-16.0, 1.0	-

Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.3-1 より改変

B)　退院までの期間

ITT 集団での、退院までの期間を Table 7-21 に示した。文書同意取得日から退院までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 20.9 日及び標準治療群 17.9 日であり、両治療群間に統計学的な有意差はなかった。評価可能な部分集団 A では、文書同意取得日から退院までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 21.1 日（範囲：2～57 日）及び標準治療群 15.3 日（範

囲：3～55 日）であり、標準治療群は KMW-1 製剤群よりも統計学的に有意に短かった（p = 0.0049）。年齢区分ごとでは、成人の被験者（> 18 歳）での文書同意取得日から退院までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 23.0 日（範囲：2～62 日）及び標準治療群 17.2 日（範囲：3～75 日）であった。一方、小児の被験者（≤18 歳）での文書同意取得日から退院までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 12.2 日（範囲：4～22 日）及び標準治療群 21.0 日（範囲：4～54 日）であった。

Table 7-21　退院までの期間（ITT 集団）

文書同意取得日から退院までの期間（日）	KMW-1 製剤群 N = 75	標準治療群 N = 81	p 値
n（創傷）	72	81	-
平均値±標準偏差	20.9 ± 14.3	17.9 ± 13.2	0.1775
中央値	16.0	15.0	-
最小値、最大値	2.0, 62.0	3.0, 75.0	-

Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.3-4 より改変

4)　事後解析

対象創ごとの完全閉鎖までの期間を検討するため、事後解析を実施した。CC 集団での、対象創ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間を Table 7-22 に示した。対象創ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 31.3 日及び標準治療群 27.4 日であった。Cox 回帰曲線モデルに基づくハザード比及び対象創ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier プロットでも同様の結果であった（ハザード比 1.21、95% CI: 0.97～1.52、p = 0.0738）。ITT 集団での Kaplan-Meier プロットを Figure 7-4 に示した。

Table 7-22　対象創ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間（CC 集団）

文書同意取得日から完全閉鎖までの期間（日）*	KMW-1 製剤群 N = 70	標準治療群 N = 78	p 値† Log-Rank	ハザード比‡ (95% CI)
n	154	164	-	-
平均値±標準偏差	31.3 ± 16.9	27.4 ± 15.9	0.0738	1.21
中央値	28.5	22.0	-	(0.97, 1.52)
最小値、最大値	8.0, 98.0	6.0, 74.0	-	-

*：対象創ごとの創閉鎖日は、CC 集団に含まれない被験者であっても、閉鎖のデータを有するすべての創傷を対象とした
†：p 値は Kaplan-Meier 生存解析の Log-Rank 検定に基づく（ITT 集団）
‡：ハザード比は Cox 回帰モデルに基づく（ITT 集団）
Source: 5.3.5.1-4 Panel 11.2-4 より改変

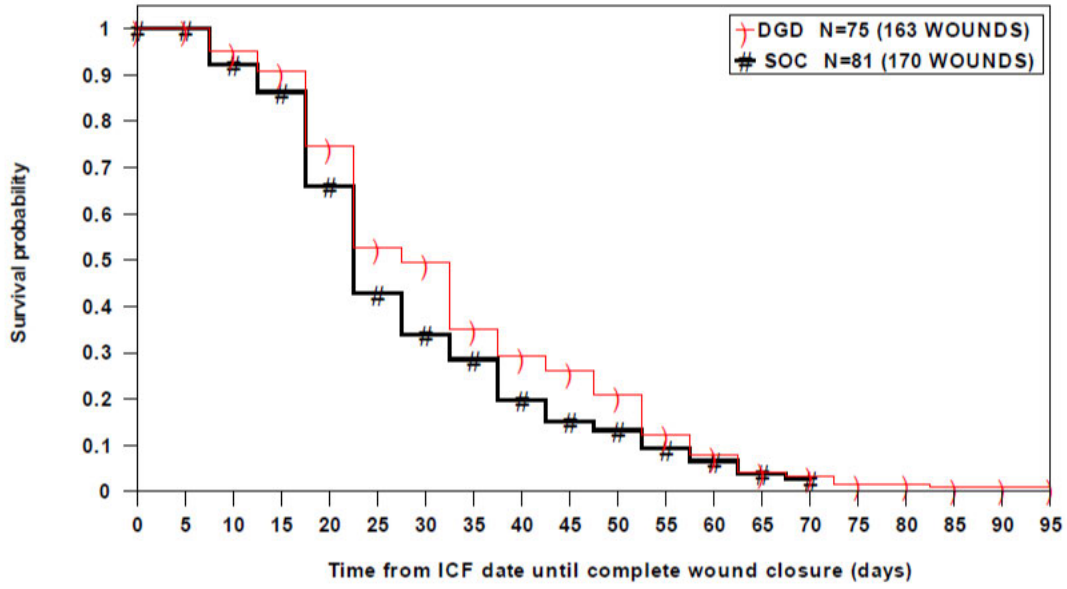


Figure 7-4　対象創ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団）

用語：DGD = KMW-1 製剤群、SOC = 標準治療群
Source: 5.3.5.1-4 Figure 11.2-2

完全閉鎖までの期間と自家移植との相関を検討するため、事後解析を実施した。その結果、実施した自家移植（自家移植の有無及び自家移植した創傷の面積の割合）と創閉鎖までの期間との間には、KMW-1 製剤群では正の相関が認められたが、標準治療群では認められなかった（Spearman の相関係数の検定）。創閉鎖の結果を自家移植した創傷の面積の割合及び治療群間の相互作用で調整した場合、被験者ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間は、KMW-1 製剤群と標準治療群では差がなかった（ITT 集団）。Cox 回帰モデルに基づくハザード比は 0.925 であった（95% CI: 0.595～1.436, p = 0.73）。対象創ごとの文書同意取得日から完全閉鎖までの期間も、同様の結果であった。

手の熱傷に関する事後解析を実施した。ITT 集団では、外科的に切除又は皮膚剥離を必要とした手の熱傷創の割合は、KMW-1 製剤群 12.9%（4/31 ヵ所）及び標準治療群 70.7%（29/41 ヵ所）であった。自家移植した深達性 II 度の手の熱傷創の割合は、KMW-1 製剤群 4.2%（1/24 ヵ所）及び標準治療群 50%（10/20 ヵ所）であった。自家移植した面積は、KMW-1 製剤群 2.1%及び標準治療群 30.5%であった。減張切開を必要とした手の熱傷創は、KMW-1 製剤群ではなく、標準治療群では 9.7%（4/41 ヵ所）であった。

(4)　安全性の結果

1)　有害事象及び副作用

有害事象の概要を Table 7-23、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 7-24、副作用の一覧を Table 7-25、局所性の有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）を Table 7-26 に示した。本治験では、治験薬との関連性は”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。

有害事象を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 68/100 名（68.0%）及び標準治療群 48/81 名（59.3%）であった。重症度が重度の有害事象は、KMW-1 製剤群 12/100 名（12.0%）及び標準治療群 7/81 名（8.6%）であり、急性及び短期間の有害事象がほとんどであった。副作用の発現割合は、KMW-1 製剤群 5/100 名（5.0%）及び標準治療群 0/81 名（0%）であった。局所性の有害事象を発現した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 42/100 名（42.0%）及び標準治療群 27/81 名（33.3%）であった。

いずれかの治療群で発現割合が 10%以上であった有害事象は、「そう痒症」KMW-1 製剤群 23/100 名（23.0%）及び標準治療群 15/81 名（18.5%）、「高熱／発熱」KMW-1 製剤群 20/100 名（20.0%）及び標準治療群 16/81 名（19.8%）並びに血液障害としての「貧血」KMW-1 製剤群 10/100 名（10.0%）及び標準治療群 7/81 名（8.6%）であった。これらはいずれも熱傷患者で予測できるものであった。なお、「そう痒症」を発現した被験者のうち、KMW-1 製剤群の 13/23 名及び標準治療群の 12/15 名が特定の 1 医療機関で発現した。

Table 7-23　有害事象の概要

	KMW-1 製剤群 (N= 100)	標準治療群 (N = 81)
	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	68 (68.0)	48 (59.3)
重症度		
軽度又は中等度	66 (66.0)	45 (55.6)
重度	12 (12.0)	7 (8.6)
副作用の発現被験者数	5 (5.0)	0 (0)
局所性の有害事象の発現被験者数	42 (42.0)	27 (33.3)
重篤な有害事象の発現被験者数	10 (10.0)	6 (7.4)
死亡	1 (1.0)	1 (1.2)

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.2-1、Table 14.4-54 より改変

Table 7-24　有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）

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

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
*：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 12.2-2 より改変

Table 7-25　副作用の一覧

SOC	PT	KMW-1 製剤群 N = 100 n (%)	標準治療群 N = 81 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	2 (2.0)	0 (0.0)
	発熱	3 (3.0)	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
Source: 5.3.5.1-4 Table 14.4-53 より改変

Table 7-26　局所性の有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）

SOC	PT	KMW-1 製剤群 N = 100 n (%)	標準治療群 N = 81 n (%)
感染症および寄生虫症	創傷感染	7 (7.0)	6 (7.4)
傷害、中毒および処置合併症	創腐敗	3 (3.0)	1 (1.2)
	植皮生着不全	4 (4.0)	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	19 (19.0)	13 (16.1)

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
Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.2-5 より改変

A)　熱傷範囲の大きさごとの有害事象

熱傷範囲が 5%TBSA 以上 15%TBSA 以下の被験者では、有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 39/63 名（61.9%）及び標準治療群 25/52 名（48.1%）であった。両治療群で、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、重度の有害事象は KMW-1 製剤群 5/63 名（7.9%）及び標準治療群 4/52 名（7.7%）であった。発現割合が 10%以上であった有害事象は KMW-1 製剤群では貧血、高熱／発熱及びそう痒症で、標準治療群ではそう痒症であった。

熱傷範囲が 15%TBSA 超 30%TBSA 以下の被験者では、有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 29/37 名（78.4%）及び標準治療群 23/29 名（79.3%）であった。両治療群で、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、重度の有害事象は KMW-1 製剤群 7/37 名（18.9%）及び標準治療群 3/29 名（10.3%）であった。発現割合が約 10%又は 10%以上であった有害事象は、KMW-1 製剤群では貧血、高熱／発熱、創傷感染及びそう痒症で、標準治療群では貧血、嘔吐、高熱／発熱、創傷感染、高血糖及びそう痒症であった。

B)　年齢区分ごとの有害事象

小児の被験者（≤18 歳）での有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）を Table 7-27、年齢区分ごとの局所性の有害事象の概要を Table 7-28 に示した。小児の被験者での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 11/17 名（64.7%）及び標準治療群 9/16 名（56.3%）であった。小児の被験者で、発現割合が 10%以上であった有害事象は、KMW-1 製剤群では貧血、悪心、嘔吐、高熱／発熱、感染、低アルブミン血症及びそう痒症であり、標準治療群では貧血、嘔吐、高熱／発熱及び創傷感染であった。成人の被験者（>18 歳）では、小児の被験者よりも有害事象の発現割合がわずかに高く、KMW-1 製剤群 57/83 名（68.7%）及び標準治療群 39/65 名（60.0%）であった。重度の有害事象の発現割合は、小児の被験者では、KMW-1 製剤群 1/17 名（5.9%）及び標準治療群 3/16 名（18.8%）、成人の被験者では、KMW-1 製剤群 11/83 名（13.3%）及び標準治療群 4/65 名（6.2%）であ

った。局所性の有害事象の発現割合は、小児の被験者では、KMW-1 製剤群 7/17 名（41.2%）及び 7/16 名（43.8%）、成人の被験者では、KMW-1 製剤群 35/83 名（42.2%）及び標準治療群 20/65 名（30.8%）であった。

Table 7-27　小児の被験者での有害事象の一覧（いずれかの治療群で発現割合が 3%以上）

SOC	PT	KMW-1 製剤群 N = 17	標準治療群 N = 16
		n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	3 (17.7)	3 (18.8)
胃腸障害	腹痛	1 (5.9)	0 (0.0)
	下痢	1 (5.9)	0 (0.0)
	悪心	3 (17.7)	1 (6.3)
	嘔吐	2 (11.8)	3 (18.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	高熱／発熱**	7 (41.2)	6 (37.5)
	疼痛	1 (5.9)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	菌血症	1 (5.9)	0 (0.0)
	感染	2 (11.8)	0 (0.0)
	肺炎	0 (0.0)	1 (6.3)
	猩紅熱	1 (5.9)	0 (0.0)
	敗血症	1 (5.9)	0 (0.0)
	ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	1 (6.3)
	ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (6.3)
	扁桃炎	1 (5.9)	0 (0.0)
	創傷感染	0 (0.0)	3 (18.8)
傷害、中毒および処置合併症	開放創*	1 (5.9)	0 (0.0)
	創腐敗	0 (0.0)	1 (6.3)
	植皮生着不全	1 (5.9)	1 (6.3)
臨床検査	尿量減少	0 (0.0)	1 (6.3)
代謝および栄養障害	低アルブミン血症	2 (11.8)	0 (0.0)
	低カルシウム血症	1 (5.9)	0 (0.0)
神経系障害	頭痛	0 (0.0)	1 (6.3)
腎および尿路障害	排尿困難	0 (0.0)	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	6 (35.3)	1 (6.3)
血管障害	出血	0 (0.0)	1 (6.3)

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
*：PT が存在しなかったため LLT で集計した
**：高熱及び発熱は本文中の表に統合した
Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.2-6 より改変

Table 7-28　年齢区分ごとの局所性の有害事象の概要

	KMW-1 製剤群 (N= 100)	標準治療群 (N = 81)
	n (%)	n (%)
≤ 18 歳	n = 17	n = 16
有害事象の発現被験者数	7 (41.2)	7 (43.8)
重度の有害事象	1 (5.9)	0 (0)
重篤な有害事象	1 (5.9)	2 (12.5)
副作用	1 (5.9)	0 (0)
> 18 歳	n = 83	n = 65
有害事象の発現被験者数	35 (42.2)	20 (30.8)
重度の有害事象	3 (3.6)	1 (1.5)
重篤な有害事象	3 (3.6)	1 (1.5)
副作用	0 (0)	0 (0)

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.2-7 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

死亡した被験者は 2 名で、KMW-1 製剤群 1 名及び標準治療群 1 名であった。KMW-1 製剤群の 1 名は、黒色火薬の爆発に伴う、炎や煙の吸入及び気管支樹への熱傷により、致死性の「心停止」を来したことによる死亡であった。また、標準治療群の 1 名は「殺人」によるものであった。どちらの死亡も、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。いずれの被験者も成人で、KMW-1 製剤群の 1 名は熱傷範囲が 15%TBSA 超 30%TBSA 以下で、標準治療群の 1 名は熱傷範囲が 5%TBSA 以上 15%TBSA 以下の被験者であった。

B)　その他の重篤な有害事象

死亡した被験者を除く、その他の重篤な有害事象は、KMW-1 製剤群 9 名（播種性血管内凝固及びアナフィラキシーショック 1 名、敗血症 2 名、創傷 1 名、創腐敗 1 名、精神的機能障害 1 名、精神病性障害 1 名、瘢痕 1 名及び深部静脈血栓症 1 名）及び標準治療群 5 名（耳鳴 1 名、敗血症及び無気肺 1 名、創傷感染 1 名、創腐敗 1 名及び神経因性膀胱 1 名）であった。これらすべての重篤な有害事象と試験治療との関連性は否定された。このうち、局所性の重篤な有害事象は、KMW-1 製剤群 4/100 名（4.0%）及び標準治療群 3/81 名（3.7%）であり、標準治療群の 1 名を除いて対象創に関連した事象であった。

なお、死亡した被験者を除く、その他の重篤な有害事象は、小児の被験者では、KMW-1 製剤群 1/17 名（5.9%）及び標準治療群 2/16 名（12.5%）であり、成人の被験者では、KMW-1 製剤群 8/83 名（9.6%）及び標準治療群 3/65 名（5.5%）であった。熱傷範囲が 5%TBSA 以上 15%TBSA 以下の被験者では、KMW-1 製剤群 5/63 名（7.9%）及び標準治療群 3/52 名（5.8%）であり、熱傷範囲が 15%TBSA 超 30%TBSA 以下の被験者では、KMW-1 製剤群で 4/37 名（10.8%）及び標準治療群 2/29 名（6.9%）であった。

C)　他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は、KMW-1 製剤群 4 名（敗血症 2 名、創腐敗 1 名及び開放創 1 名）及び標準治療群 3 名（創傷感染 1 名、創腐敗 1 名及び敗血症 1 名）であった。いずれの事象も、試験治療との関連性は否定された。

3)　臨床検査

A)　血液生化学検査

血液生化学検査の検査値のほとんどは、基準値内又は治験責任（分担）医師が臨床的に重要ではないと判断した異常値であった。異常値の割合は両治療群間で同程度であり、いずれの検査項目でも臨床的に重要な差はなかった。

血清蛋白は、熱傷患者で想定されたとおり、スクリーニング／ベースライン時では低値から正常値であり、治療後は減少した（Table 7-29）。%TBSA 別の解析（Table 7-30）では、血清蛋白は治療群間で同程度であり、熱傷範囲が大きい被験者（15%TBSA 超 30%TBSA 以下）では、熱傷範囲が小さい被験者（5%TBSA 以上 15%TBSA 以下）に比べて、一貫して低値であった。熱傷範囲が小さい被験者での総蛋白及びアルブミンの平均値は、治療後 24 時間に両治療群で、わずかな低値を示した。熱傷範囲が大きい被験者では、スクリーニング時は一貫して低値であり、治療後は KMW-1 製剤群で標準治療群より

わずかに低下した。また、年齢区分ごとの解析（Table 7-31）では、総蛋白及びアルブミン値は、両治療群で小児では成人よりも減少し、KMW-1 製剤群では標準治療群よりもわずかに減少した。臨床的に重要な差はなく、臨床検査の技術的な精度範囲内であった。グロブリン値の変化は、年齢区分間で同程度であった。

肝機能検査は、両治療群でほぼすべての平均値が基準値内で、ほとんどが治療後 24 時間でわずかに減少し、いずれの測定時点でも臨床的に重要な差はなかった（Table 7-32）。ただし、LDH は標準治療群ではスクリーニング時でわずかに高値であり、治療後 24 時間には基準値内に低下した。%TBSA 別の解析では、熱傷範囲が小さい標準治療群では、スクリーニング時の LDH を除いて、すべて基準値内であった。ほとんどの項目がスクリーニングからわずかに減少し、熱傷範囲又は治療に起因した特定の傾向はなかった。ALT 及び AST は熱傷範囲が小さい KMW-1 製剤群では、継時的にわずかに減少し、熱傷範囲が大きい場合はわずかに増加した。年齢区分ごとの解析では、LDH を除く項目の平均値は、両治療群でスクリーニング時は基準値内であった。アルカリホスファターゼを除き、検査値は年齢区分間で同程度であった。なお、アルカリホスファターゼは、小児では高値を示すことが知られている。

腎機能検査は、両治療群で平均値が基準値内で、臨床的に重要な差はなかった（Table 7-33）。%TBSA 別の解析では、腎機能検査の平均値は、熱傷範囲の区分及び治療群間で同程度であった。スクリーニングから治療後 24 時間まで、変化は小さい傾向であった。年齢区分ごとの解析では、腎機能検査の平均値は年齢区分間で同程度であった。尿素は、小児では成人に比べて低い傾向であった。すべての平均値は基準値内であったが、成人のみ個々の異常値として高値及び低値を示す被験者がいた。クレアチニンは一般的な傾向と同じく、小児では成人に比べて低い傾向であり、平均値はすべて基準値内であった。両方の年齢区分で異常値があり、小児は低値、成人は低値及び高値を示した。スクリーニングから治療後 24 時間まで変化は小さかった。

血中電解質は、カリウム及びリンの平均値が両治療群で基準値内であった（Table 7-34）。ナトリウム及びクロライドの平均値は、両治療群でスクリーニング時ではすべて基準値内であった。ナトリウムは高値を示した被験者はいなかったが、低値は認められた。カルシウムの平均値は、両治療群でスクリーニング時では基準値内で、治療後 24 時間ではわずかに基準値を下回った。%TBSA 別の解析では、すべての項目の平均値は、熱傷範囲の区分及び治療群間で基準値内であった。年齢区分ごとの解析でも同様の結果であった。なお、クロライドは小児では異常値が認められず、成人では低値と高値の両方が認められた。更に、カリウムの異常な低値や、カルシウムの異常な高値は小児では認められなかった。

血中グルコースはストレスの指標であるため、熱傷患者で想定されたとおり、いずれの測定時点でも両治療群で平均値は高値を示し、治療後にはわずかに増加した（Table 7-35）。%TBSA 別の解析では、熱傷範囲の大きい KMW-1 製剤群の被験者を除いて、血中グルコースの平均値にほとんど違いはなかった。すべての平均値は、基準値上限を 10%超えていた。年齢区分ごとの解析では、小児と成人で血中グルコースの平均値にほとんど違いはなかった。すべての平均値は基準値の上限を超えて経時的に増加したが、KMW-1 製剤群の小児のみ 1.5%減少した。

血中脂質は、両治療群で平均値が基準値内で、臨床的に重要な差はなかった（Table 7-36）。コレステロール値は、両治療群で治療後にわずかに減少し、血清蛋白の減少と一致

していた。%TBSA 別の解析では、両治療群の熱傷面積が小さい被験者で、熱傷面積が大きい被験者と比べて、スクリーニング時のコレステロールの平均値はわずかに高く、いずれの熱傷範囲の区分及び治療群間でも同様に軽微な減少が認められた。トリグリセリドは、KMW-1 製剤群の熱傷面積が大きい被験者で、スクリーニング時から治療後 24 時間に 1.2 mmol/L から 1.5 mmol/L と比較的大きく増加し、最大 25%まで増加した。一方、KMW-1 製剤群の熱傷面積が小さい被験者では 7.7%増加した。年齢区分ごとの解析では、一般的に知られているように、小児では成人と比べて、スクリーニング時のコレステロール及びトリグリセリドの平均値はわずかに低かった。また、小児では KMW-1 製剤群は標準治療群と比べてわずかに低かった。いずれも本質的な差はなかった。

尿酸は、両治療群で平均値が基準値内で、臨床的に重要な差はなかった（Table 7-37）。%TBSA 別の解析及び年齢区分ごとの解析では、いずれも基準範囲内であった。

個々の臨床的に重要な異常は、治療群間で差はなかった。また、血液生化学検査について、安全性集団での臨床的に重要な異常値の割合を Table 7-38 に示した。血液生化学検査では臨床的に重要な異常値はほとんどなく、血清蛋白、肝機能検査、カルシウム及び脂質で治療後の異常値が確認されたが、治療群間で差はなかった。なお、臨床的に重要な異常を示した被験者の大半は熱傷範囲が大きい成人であり、臨床的に重要な異常を示した小児のほとんどは標準治療群であった。

Table 7-29　血清蛋白 -測定値及びベースラインからの変化量-（安全性集団）

項目（基準値）		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総蛋白	スクリーニング	95	59.7	10.4	61.2	31.0	82.1	73	61.5	10.2	63.0	37.0	81.4
(60～85 g/L)	治療後 24 時間	88	53.5	9.4	53.2	31.0	75.0	69	56.5	9.5	58.0	35.0	75.9
	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	86	-6.3	6.5	-6.0	-25.0	9.0	65	-4.8	6.4	-4.0	-24.0	10.0
アルブミン	スクリーニング	95	35.9	7.0	37.0	17.0	53.0	73	36.2	6.8	38.0	20.0	48.4
(35～55 g/L)	治療後 24 時間	88	31.2	6.2	31.5	15.0	45.0	69	32.0	6.2	32.0	18.0	44.3
	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	86	-4.8	4.0	-5.0	-14.0	6.0	65	-4.1	3.9	-4.0	-17.0	5.0
グロブリン	スクリーニング	95	21.6	7.7	23.4	1.9	35.6	73	22.4	8.5	24.6	2.2	34.6
(15～45 g/L)	治療後 24 時間	88	20.4	7.2	21.3	1.7	34.4	69	21.6	8.6	24.0	1.8	33.0
	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	86	-1.3	3.1	-1.0	-12.7	5.0	65	-0.3	2.7	-0.4	-9.3	8.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-1 より改変

Table 7-30　%TBSA 区分ごとの血清蛋白 -測定値及びベースラインからの変化量-（安全性集団）

項目（基準値）			KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
			n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総蛋白	≥ 5%, ≤ 15% TBSA	n				63						52		
(60～85 g/L)		スクリーニング	60	62.7	8.7	64.0	43.0	82.1	47	66.1	7.7	67.0	39.0	81.4
		治療後 24 時間	55	56.9	7.9	59.0	39.0	75.0	45	59.8	8.5	61.0	39.0	75.9
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	54	-5.9	5.5	-6.0	-17.4	7.0	42	-6.2	6.7	-5.8	-24.0	7.0
	> 15%, ≤ 30% TBSA	n				37						29		
		スクリーニング	35	54.5	11.1	56.0	31.0	75.0	26	53.3	9.0	55.9	37.0	65.0
		治療後 24 時間	33	47.9	9.1	49.0	31.0	65.0	24	50.4	8.2	50.0	35.0	67.0
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	32	-6.8	8.0	-6.5	-25.0	9.0	23	-2.1	4.9	-2.0	-11.2	10.0
アルブミン	≥ 5%, ≤ 15% TBSA	n				63						52		
(35～55 g/L)		スクリーニング	60	37.9	6.1	38.2	25.0	53.0	47	39.4	5.1	40.6	24.0	48.4
		治療後 24 時間	55	33.4	5.5	33.0	23.0	45.0	45	34.4	5.6	35.0	21.0	44.3
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	54	-4.8	3.3	-4.7	-11.0	2.0	42	-5.1	3.8	-5.0	-17.0	2.0
	> 15%, ≤ 30% TBSA	n				37						29		
		スクリーニング	35	32.4	7.1	33.0	17.0	42.0	26	30.6	5.7	31.7	20.0	39.9
		治療後 24 時間	33	27.6	5.7	28.0	15.0	37.0	24	27.7	5.0	28.0	18.0	37.0
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	32	-4.9	5.0	-5.0	-14.0	6.0	23	-2.4	3.5	-3.0	-10.0	5.0
グロブリン	≥ 5%, ≤ 15% TBSA	n				63						52		
(15～45 g/L)		スクリーニング	60	22.0	8.1	23.8	1.9	35.6	47	23.0	9.3	25.5	2.2	34.6
		治療後 24 時間	55	21.5	7.1	22.5	1.7	34.4	45	22.0	9.3	24.8	1.8	33.0
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	54	-1.1	2.5	-1.3	-7.9	5.0	42	-0.7	3.0	-0.7	-9.3	8.0
	> 15%, ≤ 30% TBSA	n				37						29		
		スクリーニング	35	20.8	7.0	21.1	2.3	35.6	26	21.1	6.9	22.5	2.3	29.6
		治療後 24 時間	33	18.6	7.0	18.7	2.0	31.0	24	20.9	7.4	22.5	2.2	30.3
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	32	-1.6	3.8	-0.6	-12.7	4.9	23	0.4	2.2	0.0	-3.9	5.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-2 より改変

Table 7-31　年齢区分ごとの血清蛋白 -測定値及びベースラインからの変化量-（安全性集団）

項目（基準値）			KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
			n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総蛋白	≤ 18 歳	n				17						16		
(60～85 g/L)		スクリーニング	17	59.5	8.1	61.2	45.8	73.0	15	61.4	10.5	65.0	37.0	76.4
		治療後 24 時間	15	51.6	5.3	51.4	43.8	61.1	13	51.4	10.9	47.6	35.0	70.0
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	15	-9.2	4.9	-9.1	-17.4	0.0	12	-7.5	8.1	-6.5	-24.0	4.0
	> 18 歳	n				83						65		
		スクリーニング	78	59.7	10.8	61.5	31.0	82.1	58	61.6	10.2	62.9	37.0	81.4
		治療後 24 時間	73	53.9	10.0	55.0	31.0	75.0	56	57.7	8.8	59.0	39.0	75.9
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	71	-5.6	6.7	-5.0	-25.0	9.0	53	-4.1	5.8	-4.0	-20.0	10.0
アルブミン	≤ 18 歳	n				17						16		
(35～55 g/L)		スクリーニング	17	37.0	5.9	38.0	27.4	47.0	15	36.5	7.5	38.0	20.0	46.0
		治療後 24 時間	15	30.9	3.8	29.5	24.6	37.0	13	29.1	7.9	28.0	18.0	44.0
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	15	-7.0	2.9	-8.9	-11.0	-2.0	12	-5.8	4.9	-4.5	-17.0	0.0
	> 18 歳	n				83						65		
		スクリーニング	78	35.7	7.2	37.0	17.0	53.0	58	36.2	6.6	36.6	21.0	48.4
		治療後 24 時間	73	31.3	6.6	32.0	15.0	45.0	56	32.7	5.6	33.1	21.0	44.3
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	71	-4.4	4.1	-4.0	-14.0	6.0	53	-3.8	3.6	-4.0	-11.0	5.0
グロブリン	≤ 18 歳	n				17						16		
(15～45 g/L)		スクリーニング	17	16.1	9.4	19.8	1.9	26.2	15	17.0	11.0	21.6	2.3	29.2
		治療後 24 時間	15	15.2	8.2	18.6	1.7	21.9	13	14.5	10.7	17.1	1.8	28.3
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	15	-1.7	2.1	-2.2	-4.4	2.0	12	-0.4	2.6	-0.4	-7.3	3.8
	> 18 歳	n				83						65		
		スクリーニング	78	22.8	6.7	24.0	2.3	35.6	58	23.7	7.3	25.1	2.2	34.6
		治療後 24 時間	73	21.5	6.5	22.5	2.0	34.4	56	23.3	7.3	24.8	2.2	33.0
		スクリーニングから治療後 24 時間後の差	71	-1.2	3.2	-0.9	-12.7	5.0	53	-0.3	2.8	-0.4	-9.3	8.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-3 より改変

Table 7-32　肝機能検査 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）

項目（基準値）		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ALT	スクリーニング	95	24.1	18.1	18.0	6.0	113.0	73	26.2	20.6	20.0	8.0	131.0
(男性 0～55、女性 0～40 IU/L)	治療後 24 時間	88	23.6	27.0	15.5	6.0	198.0	70	30.9	50.0	19.0	5.0	343.0
AST	スクリーニング	95	25.3	14.3	22.0	6.0	106.0	73	27.4	14.3	23.0	10.0	78.0
(0～40 IU/L)	治療後 24 時間	88	24.6	21.1	20.0	7.0	164.0	69	27.5	28.1	19.0	7.0	181.0
アルカリホスファターゼ	スクリーニング	94	80.2	47.1	66.5	19.0	242.0	73	78.5	43.7	63.0	29.0	292.0
(25～150 IU/L)	治療後 24 時間	88	69.5	35.4	60.5	16.0	192.0	70	74.5	40.0	63.0	28.0	257.0
総ビリルビン	スクリーニング	95	12.0	6.5	10.8	2.0	40.0	73	11.7	7.4	10.0	3.0	50.0
(2～21 µmol/L)	治療後 24 時間	88	10.5	5.9	9.0	1.0	32.0	70	9.9	6.5	8.3	2.0	36.0
LDH	スクリーニング	95	248.2	136.8	196.0	103.0	768.0	73	266.9	231.1	188.0	73.0	1753.0
(100～250 IU/L)	治療後 24 時間	88	212.2	116.9	162.0	76.0	528.0	70	209.9	99.0	180.0	68.0	590.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-4 より改変

Table 7-33　腎機能検査 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）

項目（基準値）		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
尿素	スクリーニング	95	4.3	1.7	4.0	1.3	12.7	73	4.0	1.5	3.9	1.2	11.5
(1.8～9.3 mmol/L)	治療後 24 時間	88	4.3	1.7	4.0	1.3	10.9	69	3.9	1.2	3.9	1.9	7.5
クレアチニン	スクリーニング	95	69.1	20.3	70.0	30.0	135.0	73	69.6	22.0	70.7	26.0	141.4
(44～133 µmol/L)	治療後 24 時間	88	67.0	22.9	66.0	26.5	189.0	69	64.7	20.0	66.0	25.0	132.6

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-5 より改変

Table 7-34　血中電解質 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）

項目（基準値）		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ナトリウム	スクリーニング	95	138.1	3.2	138.0	125.0	146.0	73	138.0	3.5	138.0	128.0	144.0
(135～148 mmol/L)	治療後 24 時間	88	136.6	3.4	137.0	128.0	143.0	70	138.2	3.5	138.0	129.0	148.0
クロライド	スクリーニング	95	102.7	4.2	102.0	90.0	114.0	73	102.5	3.9	102.0	94.0	115.0
(96～109 mmol/L)	治療後 24 時間	88	101.4	3.8	101.0	94.0	114.0	70	102.7	4.2	102.0	95.0	119.0
カリウム	スクリーニング	94	4.4	0.8	4.2	3.2	9.1	72	4.2	0.5	4.1	3.1	6.6
(3.5～5.5 mmol/L)	治療後 24 時間	87	4.2	0.7	4.1	3.3	9.2	70	4.2	1.1	4.0	3.4	12.8
カルシウム	スクリーニング	94	2.2	0.2	2.2	1.7	2.5	73	2.2	0.2	2.2	1.7	2.5
(2.13～2.65 mmol/L)	治療後 24 時間	88	2.0	0.2	2.1	1.4	2.4	69	2.1	0.1	2.1	1.7	2.4
リン	スクリーニング	95	1.1	0.4	1.1	0.4	2.1	73	1.1	0.3	1.1	0.2	2.3
(0.8～1.5 mmol/L)	治療後 24 時間	88	1.0	0.3	0.9	0.5	1.8	69	1.1	0.3	1.0	0.4	1.7

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-6 より改変

Table 7-35　血中グルコース -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）

項目（基準値）		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
グルコース	スクリーニング	95	6.6	4.1	5.6	2.9	33.4	73	6.1	1.7	5.8	3.9	13.0
(3.6～5.4 mmol/L)	治療後 24 時間	88	7.1	2.9	6.3	3.5	25.4	70	6.4	1.7	6.2	4.1	14.5

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-7 より改変

Table 7-36　血中脂質 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）

項目（基準値）		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
コレステロール	スクリーニング	95	4.0	1.2	3.8	1.8	7.2	73	4.1	1.3	3.9	2.0	8.8
(2.59～5.15 mmol/L)	治療後 24 時間	88	3.3	0.9	3.2	1.8	6.2	69	3.6	1.1	3.5	1.7	7.3
トリグリセリド	スクリーニング	95	1.3	0.7	1.1	0.3	3.6	73	1.4	1.0	1.1	0.4	5.2
(0～1.684 mmol/L)	治療後 24 時間	88	1.5	0.8	1.2	0.4	4.2	69	1.4	0.9	1.2	0.4	4.8

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-8 より改変

Table 7-37　尿酸 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）

項目（基準値）		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
尿酸	スクリーニング	95	240.2	75.3	224.0	113.0	440.2	73	253.2	103.2	239.0	92.0	594.8
(男性：131～518 μmol/L) (女性：89～399 μmol/L)	治療後 24 時間	88	213.9	71.1	209.5	63.0	405.0	69	232.6	84.8	220.0	80.0	517.5

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-9 より改変

Table 7-38　血液生化学検査 -臨床的に重要な異常値の割合（安全性集団）

項目		KMW-1 製剤群 (N = 100)		標準治療群 (N = 81)	
		n	%	n	%
n	スクリーニング	95		73	
n	治療後 24 時間	88		69	
総蛋白	スクリーニング	3	3.2	0	0
	治療後 24 時間	4	4.5	2	2.9
アルブミン	スクリーニング	3	3.2	0	0
	治療後 24 時間	5	5.7	2	2.9
グロブリン	スクリーニング	0	0	0	0
	治療後 24 時間	1	1.1	0	0
ALT	スクリーニング	0	0	0	0
	治療後 24 時間	1	1.1	0	0
AST	スクリーニング	1	1.1	0	0
	治療後 24 時間	1	1.1	0	0
総ビリルビン	スクリーニング	1	1.1	0	0
	治療後 24 時間	1	1.1	0	0
カルシウム	スクリーニング	1	1.1	0	0
	治療後 24 時間	2	2.3	1	1.4
コレステロール	スクリーニング	0	0	0	0
	治療後 24 時間	2	2.3	0	0
トリグリセリド	スクリーニング	0	0	0	0
	治療後 24 時間	1	1.1	0	0
LDH	スクリーニング	1	1.1	2	2.7
	治療後 24 時間	2	2.3	0	0
グルコース	スクリーニング	0	0	0	0
	治療後 24 時間	1	1.1	1	1.4

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-11 より改変

B)　血液学検査

血液学検査の測定項目の平均値のほとんどは、スクリーニング時及び治療後 24 時間で基準値内であった（Table 7-39）。異常値は、治療群間で同程度の頻度で認められる傾向であったが、リンパ球数は臨床的に重要ではない異常が、KMW-1 製剤群では標準治療群よりわずかに高頻度に認められた。臨床的に重要な異常は、両治療群で稀であった。血液学検査の測定項目の平均値は、両治療群でスクリーニング時及び治療後 24 時間で同様であった。ほとんどの項目で、2 時点の時間間隔での変化は治療群間で同様で、多くが減少した。貧血の基本的な指標であるヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数（赤血球の関連項目）は例外で、治療前から治療後 24 時間までの平均値の減少が、KMW-1 製剤群では標準治療群に比べてわずかに小さく、臨床的に重要な変化であった。これらの変化は、スクリーニング時の値が低かったことから、特に大きい熱傷では医学的に重要である可能性があり、自然回復（KMW-1 製剤群）と輸血の必要性（標準治療群）の間の差を意味している可能性がある。

%TBSA 別の解析では、熱傷範囲の区分又は治療群間で特定の傾向はなく、ほとんどの平均値は基準値内であった。白血球数は、スクリーニング時に熱傷範囲の両方の区分及び両治療群で平均値が高かった。スクリーニングから治療後 24 時間まで、すべての群で減少し、白血球数の平均値は KMW-1 製剤群の熱傷範囲が小さい群でのみ、わずかに基準値を超えていた。ほぼすべての項目が、ベースラインから治療後 24 時間までわずかに減少し、熱傷範囲の区分及び治療群間でほぼ同様であった。熱傷範囲が小さい被験者で例

外が認められ、ヘモグロビン及び白血球数は KMW-1 製剤群に比べて標準治療群で低下し、血小板数は KMW-1 製剤群が標準治療群に比べて低下した。KMW-1 製剤群の白血球数は、熱傷範囲が小さい被験者では、大きい被験者と比べて減少が小さかった。また、血小板数は熱傷範囲が小さい被験者では、大きい被験者に比べて減少が大きかった。

年齢区分ごとの解析では、年齢又は治療群間で特定の傾向はなく、ほとんどの平均値が基準値内であった。ヘモグロビン及びヘマトクリットは、標準治療群の小児で治療後 24 時間の平均値が異常に低かった。白血球数の平均値は、スクリーニング時では両年齢区分での両測定時点で高く、KMW-1 製剤群の成人被験者を除くすべての被験者で、治療後 24 時間で基準値内に減少していた。ほぼすべての項目が、ベースラインから治療後 24 時間までわずかに減少した。血小板数は、小児では成人と比べて減少が大きく、血小板数は成人で低い傾向であったが、すべての平均値は基準値内であった。

個々の臨床的に重要な異常は、治療群間で差はなかった。また、血液学検査について、安全性集団での臨床的に重要な異常値の割合を Table 7-40 に示した。血液学検査では、貧血の基本的な指標であるヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数並びに白血球の指標である白血球数、単球及び好中球で治療後の異常値が確認された。出血量の指標（赤血球数及びヘマトクリット）は、KMW-1 製剤群では臨床的に重要な異常値を示した被験者が少なかった。白血球数は、KMW-1 製剤群で臨床的に重要な異常値を示した被験者が多かったが、白血球百分率に一致した傾向はなかった。なお、臨床的に重要な異常を示した被験者の大半は熱傷範囲が大きい成人であり、臨床的に重要な異常を示した小児のほとんどは標準治療群であった。

Table 7-39　血液学検査 -ベースライン及び治療後 24 時間の測定値-（安全性集団）

項目（基準値）		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ヘモグロビン	スクリーニング	91	8.9	1.2	8.9	4.5	11.4	69	8.9	1.1	8.9	6.7	11.0
(男性：7.8～10.6 mmol/L)	治療後 24 時間	83	8.4	1.3	8.3	4.0	11.2	62	7.9	1.3	8.2	4.6	11.2
(女性：7.1～9.3 mmol/L)	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	78	-0.5	0.9	-0.5	-3.3	1.7	55	-1.0	1.0	-1.0	-4.3	0.7
ヘマトクリット	スクリーニング	91	0.43	0.06	0.43	0.22	0.55	69	0.42	0.05	0.42	0.30	0.53
(男性：0.36～0.50 L/L)	治療後 24 時間	83	0.40	0.06	0.40	0.22	0.53	62	0.37	0.06	0.39	0.20	0.53
(女性：0.34～0.44 L/L)	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	78	-0.03	0.05	-0.02	-0.20	0.10	55	-0.05	0.05	-0.03	-0.22	0.05
白血球数	スクリーニング	88	12.7	5.1	11.6	3.1	31.8	69	11.6	4.2	11.6	3.6	21.0
(4～10.5×10^9/L)	治療後 24 時間	81	10.6	4.4	9.6	3.8	23.3	60	9.6	3.5	9.3	3.3	19.7
	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	75	-2.0	5.0	-1.2	-21.6	9.1	53	-2.9	3.5	-2.1	-12.2	5.3
赤血球数	スクリーニング	91	4.7	0.6	4.7	2.6	6.1	69	4.7	0.6	4.8	3.1	5.9
(男性：4.1～5.6×10^{12}/L)	治療後 24 時間	83	4.4	0.6	4.5	2.8	5.8	62	4.2	0.6	4.3	2.5	5.8
(女性：3.8～5.1×10^{12}/L)	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	78	-0.3	0.5	-0.3	-1.7	1.0	55	-0.6	0.6	-0.6	-2.6	0.3
血小板数	スクリーニング	88	233.3	74.8	228.5	115.0	426.0	68	230.1	72.4	218.5	130.0	492.0
(140～440×10^9/L)	治療後 24 時間	82	212.8	71.5	202.0	62.0	432.0	61	224.0	72.5	209.0	120.0	444.0
	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	77	-13.9	54.9	-13.0	-179.0	272.0	54	-2.9	42.4	-7.0	-92.0	126.0
好酸球	スクリーニング	88	0.11	0.15	0.06	0.00	0.89	68	0.12	0.20	0.07	0.00	1.30
(0～0.4×10^9/L)	治療後 24 時間	81	0.13	0.16	0.07	0.00	0.84	59	0.12	0.11	0.09	0.00	0.50
	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	75	0.02	0.16	0.02	-0.55	0.44	52	-0.02	0.18	0.01	-0.96	0.30
好酸球	スクリーニング	79	0.9	1.2	0.8	0.0	6.2	55	1.0	1.5	1.0	0.0	8.0
(0～7%)	治療後 24 時間	72	1.5	2.1	1.0	0.0	14.0	53	1.4	1.4	1.0	0.0	6.7
	スクリーニングから治療後 24 時間後の差	78	0.7	2.0	0.3	-4.7	13.0	48	0.3	1.2	0.0	-5.0	2.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-10 より改変

Table 7-40　血液学検査 -臨床的に重要な異常値の割合（安全性集団）

項目		KMW-1 製剤群 (N = 100)		標準治療群 (N = 81)	
		n	%	n	%
n	スクリーニング	95		73	
n	治療後 24 時間	88		69	
ヘモグロビン	スクリーニング	0	0.0	1	1.4
	治療後 24 時間	0	0.0	3	4.8
ヘマトクリット	スクリーニング	1	1.1	0	0.0
	治療後 24 時間	1	1.2	1	1.6
白血球数	スクリーニング	1	1.1	1	1.4
	治療後 24 時間	3	3.7	0	0.0
赤血球数	スクリーニング	0	0	0	0
	治療後 24 時間	1	1.2	3	4.8
リンパ球 (%)	スクリーニング	0	0.0	0	0.0
	治療後 24 時間	0	0.0	1	1.9
単球（絶対値）	スクリーニング	1	1.1	0	0.0
	治療後 24 時間	1	1.2	0	0.0
好中球（絶対値）	スクリーニング	1	1.1	0	0.0
	治療後 24 時間	1	1.2	0	0.0
好中球 (%)	スクリーニング	0	0.0	0	0.0
	治療後 24 時間	0	0.0	1	1.9
MCH	スクリーニング	1	1.1	0	0.0
	治療後 24 時間	1	1.2	1	1.6
MCV	スクリーニング	1	1.1	0	0.0
	治療後 24 時間	1	1.2	0	0.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.4-12 より改変

4)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

A)　バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）

治療群ごとのバイタルサインを Table 7-41 に示した。全体的に、治験期間を通して、いずれの治療群でも重要な傾向はなく、治療群間の差もなかった。また、個々の被験者での変化は特筆すべきことはなかった。本項では、バイタルサインの項目ごとに、小児での集団を対象として詳細に記述した。小児集団でのバイタルサインを Table 7-42 に示した。なお、成人の集団では、全体的な安全性集団の結果と類似していた。

収縮期血圧の平均値は、すべての測定時点で両治療群が基準値内（成人 : 85～140 mmHg、4～9 歳の小児 : 70～130 mmHg）であった。治療群間に差はなく、注目すべき特定の傾向や経時的な累積変化は認められなかった。熱傷範囲による比較では、収縮期血圧の平均値は基準値内で治療群間に違いはなく、臨床的に重要な傾向はなかった。小児被験者では、収縮期血圧の平均値がいずれの治療群でも全体の平均値より約 10%低かったが、標準治療群ではわずかに高かった。群内では、変動や累積変化に特徴的な傾向はなかった。成人被験者では、小児被験者と比べて収縮期血圧の平均値はわずかに高かったが、すべての測定時点で両治療群が基準値内であり、ベースラインから治療後の変化に特徴的な傾向はなかった。

拡張期血圧の平均値は、すべての測定時点で両治療群が基準値内（65～90 mmHg）であった。治療群間に差はなく、いずれの測定時点でも臨床的に重要な違いはなかった。熱傷範囲による比較では、拡張期血圧の平均値は基準値内で治療群間に違いはなく、臨床的に重要な傾向はなかった。小児被験者では、拡張期血圧の平均値がいずれの治療群でも

全体の平均値より約 10%低かったが、ベースラインから治療後 5 日目にかけて標準治療群ではわずかに高かった。群内では、変動や累積変化に特徴的な傾向はなかった一方で、標準治療群では 5 日から 7 日まで低下し、ベースラインから-9.1 mmHg であった（KMW-1 製剤群は-3.4 mmHg）。成人被験者では、小児被験者と比べて拡張縮期血圧の平均値はわずかに高かったが、すべての測定時点で両治療群が基準値内であり、ベースラインから治療後の変化に特徴的な傾向はなかった。

脈拍数の平均値は、すべての測定時点で両治療群が基準値内（50～130 bpm）であった。脈拍数が基準値を下回った被験者はいなかった。熱傷範囲による比較では、脈拍数の平均値は基準値内で、治療群間の違いは重要ではなかった。すべての小児被験者の平均値は、7 日間の評価期間を通して基準値内であった。この期間では両治療群で変動が認められ、概して、治療後の脈拍数は KMW-1 製剤群では減少したのに比べて、標準治療群では増加した。成人被験者では、両治療群での脈拍数の平均値は基準値内で、両治療群で治療後 7 日間の評価期間を通して減少する傾向であった。

体温は、壊死組織の除去の開始後の朝から 7 日間、5 時から 10 時の間に測定した。体温の平均値は、すべての測定時点で両治療群が基準値内（35～38.99℃）であった。いずれの治療群間でも治験期間を通して、臨床的に重要な差は認められなかった。熱傷範囲による比較では、体温の平均値は%TBSA の区分及び治療群間で類似していた。平均値は基準値内で、治療群間の違いは重要ではなかった。これらのデータは、治療の経緯を考慮して評価する必要がある。初日での早期の KMW-1 製剤治療では、軽度の発熱期があり、通常これは熱傷では第 1 週の終わりに生じる。後に実施する標準治療は、同時に発熱が基準値内に戻るが、通常これは遅れて認められる。小児被験者及び成人被験者の解析でも、両方の年齢群及び両治療群では治療後の全体期間中、体温は基準値内で、日によって小さな変動が認められた。

個々の臨床的に重要な異常は、治験責任（分担）医師が臨床的に意義のある変動か否かを判断した。なお、39℃を超える発熱は有害事象とした。個々の臨床的に重要な異常値について、血圧を Table 7-43、脈拍数を Table 7-44 及び体温を Table 7-45 に示した。血圧で該当する被験者は、KMW-1 製剤群 3/100 名（3.0%）及び標準治療群 1/81 名（1.2%）であった。KMW-1 製剤群のすべての被験者は、治療前の値が基準値範囲外であり、組み入れ時に高血圧又は高張性疾患の病歴があった。脈拍数で該当する被験者は、異常な高値であった KMW-1 製剤群 1/100 名（1.0%）であり、同日に発熱（体温が 39℃超）の有害事象が発現した。体温で該当する被験者は、KMW-1 製剤群 7/100 名（7.0%）及び標準治療群 4/81 名（4.9%）であった。KMW-1 製剤群の 2 名は感染によるもので、いずれも有害事象として報告された。

Table 7-41　治療群ごとのバイタルサイン（安全性集団）

	KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
収縮期血圧 (mmHg)												
治療前（ベースライン）	97	121.8	17.0	120.0	90.0	195.0	81	124.9	17.7	120.0	80.0	190.0
治療後 1 日	97	120.1	16.5	120.0	80.0	180.0	79	124.7	17.5	125.0	98.0	178.0
ベースラインから 1 日の差	96	-1.6	17.2	0.0	-69.0	61.0	79	-0.4	15.0	0.0	-42.0	35.0
治療後 7 日	84	120.5	16.5	120.0	82.0	165.0	58	122.3	17.1	120.0	90.0	188.0
ベースラインから 7 日の差	82	-1.5	15.7	0.0	-62.0	45.0	58	-4.6	15.4	-2.0	-51.0	23.0
拡張期血圧 (mmHg)												
治療前（ベースライン）	97	72.4	11.1	70.0	50.0	106.0	81	73.9	12.5	72.0	40.0	120.0
治療後 1 日	97	70.1	10.6	70.0	45.0	90.0	79	71.0	12.0	70.0	48.0	100.0
ベースラインから 1 日の差	96	-2.3	11.4	0.0	-41.0	20.0	79	-2.9	12.4	-3.0	-39.0	20.0
治療後 7 日	84	69.5	10.0	70.0	43.0	90.0	58	70.2	9.9	70.0	50.0	100.0
ベースラインから 7 日の差	82	-3.2	11.5	0.0	-36.0	20.0	58	-3.8	14.4	-1.0	-42.0	20.0
脈拍数（拍／分）												
治療前（ベースライン）	98	91.3	16.7	90.0	60.0	140.0	80	92.2	15.7	90.0	63.0	140.0
治療後 1 日	97	91.1	17.1	84.0	64.0	151.0	80	91.2	17.5	92.0	50.0	134.0
ベースラインから 1 日の差	96	-0.3	16.2	-2.0	-35.0	58.0	79	-1.0	16.4	0.0	-86.0	40.0
治療後 7 日	86	86.5	15.0	83.5	60.0	128.0	60	86.9	15.1	83.5	60.0	128.0
ベースラインから 7 日の差	85	-4.8	15.1	-5.0	-34.0	39.0	59	-5.9	16.0	-4.0	-72.0	23.0
体温 (℃)												
治療前（ベースライン）	99	37.2	0.6	37.2	36.0	38.8	80	37.3	0.6	37.2	36.0	39.7
治療後 1 日	97	37.2	0.5	37.0	35.8	38.8	81	37.3	0.6	37.2	35.5	39.0
ベースラインから 1 日の差	96	-0.1	0.6	-0.1	-2.2	1.7	80	-0.1	0.7	-0.2	-2.3	2.0
治療後 7 日	87	37.0	0.6	36.9	35.8	38.9	63	37.0	0.4	36.8	36.0	38.0
ベースラインから 7 日の差	86	-0.2	0.7	-0.3	-1.8	1.4	62	-0.4	0.7	-0.3	-2.3	1.3

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-1 より改変

Table 7-42　小児集団でのバイタルサイン

年齢：≤ 18 歳	KMW-1 製剤群 (N = 17)						標準治療群 (N = 16)					
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
収縮期血圧 (mmHg)												
治療前（ベースライン）	16	110.3	11.8	110.5	90.0	138.0	16	118.4	20.4	110.0	90.0	157.0
治療後 1 日	16	107.9	14.3	110.0	80.0	130.0	16	117.5	20.1	110.0	100.0	173.0
ベースラインから 1 日の差	16	-2.4	13.0	-4.5	-20.0	30.0	16	-0.9	14.1	0.0	-29.0	28.0
治療後 7 日	10	101.1	10.0	103.5	84.0	110.0	10	109.5	14.5	110.0	90.0	138.0
ベースラインから 7 日の差	10	-7.2	8.2	-10.0	-23.0	7.0	10	-11.3	18.7	-5.0	-51.0	10.0
拡張期血圧 (mmHg)												
治療前（ベースライン）	16	66.2	8.7	64.0	50.0	80.0	16	68.5	10.5	64.5	55.0	94.0
治療後 1 日	16	62.8	8.5	60.0	50.0	80.0	16	65.3	10.4	65.0	48.0	85.0
ベースラインから 1 日の差	16	-3.4	12.0	0.0	-21.0	20.0	16	-3.2	10.2	-4.0	-20.0	11.0
治療後 7 日	10	62.2	8.8	60.0	50.0	76.0	10	60.2	6.8	59.0	50.0	70.0
ベースラインから 7 日の差	10	-3.4	11.4	-0.5	-20.0	15.0	10	-9.1	11.9	-8.5	-27.0	6.0
脈拍数（拍／分）												
治療前（ベースライン）	17	106.5	18.4	100.0	71.0	140.0	16	100.6	16.3	100.0	70.0	124.0
治療後 1 日	17	98.9	20.6	96.0	64.0	130.0	16	108.4	17.3	110.5	70.0	134.0
ベースラインから 1 日の差	17	-7.6	17.4	-7.0	-32.0	28.0	16	7.8	15.9	11.5	-18.0	40.0
治療後 7 日	13	98.0	17.5	98.0	75.0	128.0	11	101.6	15.7	100.0	69.0	128.0
ベースラインから 7 日の差	13	-6.2	15.8	-5.0	-27.0	27.0	11	3.5	8.4	5.0	-9.0	16.0
体温 (℃)												
治療前（ベースライン）	17	37.4	0.5	37.5	36.5	38.4	15	37.2	0.5	37.0	36.5	38.3
治療後 1 日	17	37.2	0.7	37.1	36.2	38.8	16	37.4	0.6	37.3	36.5	39.0
ベースラインから 1 日の差	17	-0.2	0.8	-0.1	-2.2	1.0	15	0.3	0.7	0.0	-0.5	2.0
治療後 7 日	13	37.3	0.6	37.2	36.4	38.4	11	37.2	0.4	37.1	36.5	38.0
ベースラインから 7 日の差	13	-0.2	0.8	-0.3	-1.4	1.4	10	-0.0	0.4	-0.1	-0.8	0.7

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-2、Panel 12.5-3、Panel 12.5-4、Panel 12.5-5 より改変

Table 7-43　血圧 -個々の臨床的に重要な異常値（安全性集団）

被験者 No.	時点	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	コメント
KMW-1 製剤群				
[redacted]	治療前（ベースライン）	143	106	高血圧
	2 日	146	94	高血圧
	3 日	140	100	高血圧
	4 日	145	90	高血圧
	5 日	160	100	高血圧
[redacted]	治療前（ベースライン）	145	90	高張性疾患
[redacted]	治療前（ベースライン）	130	55	高血圧
	2 日	150	80	高血圧
標準治療群				
[redacted]	1 日	150	80	高張性疾患

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-6 より改変

Table 7-44　脈拍数 -個々の臨床的に重要な異常値（安全性集団）

被験者 No.	時点	脈拍数（／分）	コメント
KMW-1 製剤群			
[redacted]	5 日	134	脈拍数

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-7 より改変

Table 7-45　体温 -個々の臨床的に重要な異常値（安全性集団）

被験者 No.	時点	口腔体温 (℃)	コメント
KMW-1 製剤群			
[redacted]	6 日	39.2	体温：侵襲性熱傷創感染
	2 日	39.0	体温：高熱
	5 日	39.7	体温：高熱
[redacted]	4 日	39.2	体温：高熱
	4 日	39.9	体温：感染症
	4 日	39.0	体温：猩紅熱
	6 日	39.1	発熱
	3 日	39.5	体温：発熱
	4 日	39.2	発熱
標準治療群			
[redacted]	1 日	39.0	体温：高熱
	治療前（ベースライン）	39.2	高熱
	4 日	39.2	発熱

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-8 より改変

B)　身体的検査

治療前では、両治療群の被験者の大半（90%超）で、身体的検査のほぼすべての項目が正常であった。異常であった結果の 9%～12%が皮膚で認められ、その大半が熱傷の状態に起因するものであった。いずれの項目も、異常の発現割合に治療群間で違いはなかった。退院時では、治療群間で差がある項目はなかった。熱傷範囲による比較では、熱傷範囲の区分間で、スクリーニング時に注目すべき違いはほとんどなかった。しかし、筋骨格系は例外で、熱傷範囲が小さい被験者では大きい被験者と比べてやや多く、熱傷範囲が小さい被験者は KMW-1 製剤群で 6/63 名（9.5%）及び標準治療群で 3/52 名（5.8%）であり、熱傷範囲が大きい被験者は KMW-1 製剤群で 3/38 名（7.9%）及び標準治療群で 1/29 名（3.4%）であった。小児と成人間の比較では、スクリーニング時の小児被験者（33 名）では器官の大半が正常で、何らかの器官で異常があった被験者は、いずれの群でも 1 名を超えることはなかった。しかし、神経系は例外で、標準治療群では 2/16 名で異常があった。

個々の被験者の推移では、スクリーニングから退院まで特定の身体系の状態の変化が複数名で認められ、正常から異常と評価された被験者は、KMW-1 製剤群で 1/100 名（1.0%）、標準治療群で 6/81 名（7.4%）であった。

C) 疼痛評価

疼痛は、0（疼痛なし）～10（最大の疼痛）までの数値目盛りを用いて評価した。疼痛スコアを Table 7-46 に示した。両治療群の疼痛スコアの平均値は、ベースラインでは 3.6～3.7、治療後 7 日では 2.0 であった。両治療群で、疼痛スコアが顕著に減少する傾向であり、治療群間で差はなかった。%TBSA 区分ごとの疼痛スコアを Table 7-47 に示した。熱傷範囲ごとの疼痛評価では、両治療群の熱傷範囲が小さい被験者で、同程度の疼痛スコアの減少が経時的に認められた。熱傷範囲が大きい被験者でのベースラインの疼痛スコアの平均値は、標準治療群では KMW-1 製剤群に比べて高く、ベースラインから治療後 7 日までの差はより大きかった。全体的に、毎日の疼痛スコアは両治療群で同程度であった。年齢区分ごとの疼痛スコアを Table 7-48 に示した。ベースラインの疼痛スコアの平均値は、両治療群で小児が 2.7～2.8、成人が 3.8～3.9 であり、小児より成人が高かった。年齢区分ごとの評価では、評価期間中の疼痛スコアの減少は、小児集団では成人集団と比べて大きく、治療群間で同程度であった。

ベースラインからの疼痛スコアの推移を Table 7-49 に示した。治療後 1 日での評価では、各治療群の被験者の約 1/3 がベースラインから変化はなく、改善した被験者数は両治療群で同程度であった。また、いずれの群でも被験者の約 1/4 がベースラインから悪化した。治療後 7 日の最終評価では、各治療群の被験者の約半数が、疼痛評価が改善する方向へ推移した。ほとんどの時点の結果は、治療群間で同程度であった。熱傷範囲ごとの比較では、両治療群で治療後 2～4 日に疼痛スコアが改善した被験者は、熱傷範囲が小さい集団の方が大きい集団と比べて多かった。治療後 5～7 日では、各治療群及び%TBSA 区分のいずれの部分集団でも被験者の約半数でスコアが改善した。

Table 7-46　疼痛スコア（安全性集団）

	KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
治療前（ベースライン）	98	3.6	2.6	3.5	0.0	10.0	77	3.7	2.5	3.0	0.0	10.0
治療後 1 日	98	3.2	2.4	3.0	0.0	8.0	75	3.7	2.5	4.0	0,0	10.0
ベースラインから 1 日の差	96	-0.4	2.5	0.0	-10.0	5.0	74	-0.0	2.1	0.0	-6.0	6.0
治療後 2 日	95	2.9	2.5	3.0	0.0	8.0	73	3.1	2.7	3.0	0.0	9.0
ベースラインから 2 日の差	93	-0.7	2.3	0.0	-6.0	4.0	72	-0.7	2.5	-0.5	-10.0	6.0
治療後 3 日	93	2.6	2.1	2.0	0.0	7.0	74	3.0	2.6	3.0	0.0	10.0
ベースラインから 3 日の差	92	-1.1	2.7	-1.0	-10.0	6.0	73	-0.8	2.5	-1.0	-7.0	6.0
治療後 4 日	91	2.5	2.2	2.0	0.0	9.0	68	3.1	2.4	3.0	0.0	8.0
ベースラインから 4 日の差	90	-1.2	2.8	-1.0	-10.0	6.0	67	-0.9	2.4	-1.0	-10.0	6.0
治療後 5 日	89	2.5	2.2	2.0	0.0	10.0	63	2.6	2.2	2.0	0.0	7.0
ベースラインから 5 日の差	88	-1.3	2.8	-1.5	-9.0	9.0	62	-1.5	2.2	-1.5	-7.0	5.0
治療後 6 日	87	2.1	1.9	2.0	0.0	8.0	62	2.6	2.3	2.0	0.0	8.0
ベースラインから 6 日の差	86	-1.6	2.6	-2.0	-10.0	6.0	61	-1.6	2.1	-1.0	-7.0	3.0
治療後 7 日	81	2.0	2.0	2.0	0.0	8.0	56	2.0	1.9	2.0	0.0	7.0
ベースラインから 7 日の差	80	-1.8	2.5	-2.0	-10.0	6.0	56	-2.1	2.3	-2.0	-9.0	2.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-9 より改変

Table 7-47　%TBSA 区分ごとの疼痛スコア

		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
≥ 5%, ≤ 15%TBSA	n				63						52		
	治療前（ベースライン）	63	3.7	2.5	4.0	0.0	10.0	52	3.3	2.5	3.0	0.0	8.0
	治療後 1 日	62	2.7	2.2	3.0	0.0	7.0	50	3.3	2.5	3.0	0.0	8.0
	ベースラインから 1 日の差	62	-1.0	2.5	0.0	-10.0	4.0	50	-0.1	2.2	0.0	-6.0	6.0
	治療後 7 日	47	1.7	2.6	2.0	0.0	5.0	35	1.9	1.9	2.0	0.0	6.0
	ベースラインから 7 日の差	47	-2.2	2.4	-2.0	-10.0	1.0	35	-1.9	2.0	-2.0	-7.0	2.0
> 15%, ≤ 30%TBSA	n				37						29		
	治療前（ベースライン）	35	3.4	2.7	3.0	0.0	10.0	25	4.4	2.6	4.0	0.0	10.0
	治療後 1 日	36	3.9	2.6	4.0	0.0	8.0	25	4.6	2.5	4.0	0.0	10.0
	ベースラインから 1 日の差	34	0.6	2.3	0.0	-3.0	5.0	24	0.1	2.0	0.0	-6.0	4.0
	治療後 7 日	34	2.4	2.4	2.0	0.0	8.0	21	2.1	1.9	2.0	0.0	7.0
	ベースラインから 7 日の差	33	-1.1	2.5	-1.0	-6.0	6.0	21	-2.5	2.7	-2.0	-9.0	1.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-10 より改変

Table 7-48　年齢区分ごとの疼痛スコア

		KMW-1 製剤群 (N = 100)						標準治療群 (N = 81)					
		n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
≤ 18 歳	n				17						16		
	治療前（ベースライン）	16	2.8	2.8	3.0	0.0	10.0	15	2.7	2.2	2.0	0.0	7.0
	治療後 1 日	17	1.9	2.3	1.0	0.0	8.0	14	2.5	2.0	2.5	0.0	6.0
	ベースラインから 1 日の差	16	-0.9	3.4	0.0	-10.0	5.0	13	-0.4	1.7	0.0	-3.0	4.0
	治療後 7 日	11	0.5	1.0	0.0	0.0	3.0	9	0.8	1.6	0.0	0.0	4.0
	ベースラインから 7 日の差	11	-2.7	2.9	-2.0	-10.0	0.0	9	-2.4	3.0	-2.0	-7.0	1.0
> 18 歳	n				83						65		
	治療前（ベースライン）	82	3.8	2.5	4.0	0.0	10.0	62	3.9	2.6	4.0	0.0	10.0
	治療後 1 日	81	3.4	2.4	3.0	0.0	8.0	61	4.0	2.6	4.0	0.0	10.0
	ベースラインから 1 日の差	80	-0.3	2.3	0.0	-6.0	5.0	61	0.1	2.2	0.0	-6.0	6.0
	治療後 7 日	70	2.2	2.0	2.0	0.0	8.0	47	2.2	1.8	2.0	0.0	7.0
	ベースラインから 7 日の差	69	-1.6	2.4	-2.0	-7.0	6.0	47	-2.1	2.2	-2.0	-9.0	2.0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-11 より改変

Table 7-49　ベースラインからの疼痛スコアの推移（安全性集団）

	KMW-1 製剤群 (N = 100)		標準治療群 (N = 81)	
	n	%	n	%
治療後 1 日	96	100	74	100
変化なし	33	34.4	32	43.2
改善	36	37.5	23	31.1
悪化	27	28.1	19	25.7
治療後 2 日	93	100	72	100
変化なし	29	31.2	18	25.0
改善	41	44.1	36	50.0
悪化	23	24.7	18	25.0
治療後 3 日	92	100	73	100
変化なし	23	25.0	12	16.4
改善	47	51.1	42	57.5
悪化	22	23.9	19	26.0
治療後 4 日	90	100	67	100
変化なし	23	25.6	20	29.9
改善	48	53.3	35	52.2
悪化	19	21.1	12	17.9
治療後 5 日	88	100	62	100
変化なし	16	18.2	11	17.7
改善	51	58.0	44	71.0
悪化	21	23.9	7	11.3
治療後 6 日	86	100	61	100
変化なし	14	16.3	12	19.7
改善	59	68.6	43	70.5
悪化	13	15.1	6	9.8
治療後 7 日	80	100	56	100
変化なし	17	21.3	9	16.1
改善	54	67.5	41	73.2
悪化	9	11.3	6	10.7

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-12 より改変

D)　血液培養及び創傷培養

血液培養では、治療前に 173 名（KMW-1 製剤群 97 名、標準治療群 76 名）、治療後に 157 名（KMW-1 製剤群 93 名、標準治療群 64 名）から検体が得られた。治療前及び治療後共に、両治療群で培養結果に差はなかった（Table 7-50）。

創傷培養では、合計 332 ヵ所の対象創を評価し、治療前が陽性であった被験者は約半数で、治療群間で差はなかった。治療後では、大半の創傷が陰性であった。熱傷範囲ごとの比較では、いずれの区分でも培養結果に差はなく、治療後に陽性の被験者数が減少した。年齢区分ごとの評価では、両治療群で同様の結果であり、創傷の半数以上が陰性であった。

Table 7-50　血液培養の結果の要約（安全性集団）

		KMW-1 製剤群 (N = 100)		標準治療群 (N = 81)	
		n	%	n	%
治療前	n	97	100.0	76	100.0
	陽性	7	7.2	5	6.6
	陰性	90	92.8	71	93.4
治療後	n	93	100.0	64	100.0
	陽性	6	6.5	3	4.7
	陰性	87	93.5	61	95.3

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-13 より改変

E)　全般的機能の障害評価

機能障害は対象創ごとに評価し、障害は、なし（0)、軽度（1)、中等度（2）及び重度（3）で評価した。KMW-1 製剤群は 187/224 ヵ所及び標準治療群は 148/170 ヵ所を評価した結果、機能障害の割合は治療群間で差がなかった。1 ヵ月、2 ヵ月及び 3 ヵ月のすべての評価時点で、被験者の大半は「なし」であった（Table 7-51)。熱傷範囲ごとの比較では、%TBSA、評価時点又は治療群と、機能障害のある対象創の割合や重症度で一致した傾向はなかった。小児と成人の比較では、1 ヵ月及び 2 ヵ月での障害のある対象創の割合は、KMW-1 製剤群の小児では成人に比べてわずかに多く、3 ヵ月では逆転した。標準治療群では、1 ヵ月及び 2 ヵ月での障害のある対象創の割合は成人被験者で多く、3 ヵ月ではその割合の差は縮まった。3 ヵ月では、小児被験者で障害のある対象創の割合に差はなく、KMW-1 製剤群で障害のある対象創の割合は、成人で多かった。KMW-1 製剤群の 3 ヵ月では、障害のある対象創の割合が、ほぼすべての部分集団及び年齢区分で同じだった。

Table 7-51　全般的機能の障害評価の要約

		KMW-1 製剤群 N = 100 (224 創傷)		標準治療群 N = 81 (170 創傷)	
		n（創傷）	%	n（創傷）	%
1 ヵ月	n（創傷）	187	100.0	148	100.0
	(0) なし	168	89.8	126	85.1
	(1) 軽度	16	8.6	19	12.8
	(2) 中等度	2	1.1	3	2.0
	(3) 重度	1	0.5	0	0
2 ヵ月	n（創傷）	168	100.0	126	100.0
	(0) なし	146	86.9	108	85.7
	(1) 軽度	14	8.3	16	12.7
	(2) 中等度	8	4.8	2	1.6
	(3) 重度	0	0	0	0
3 ヵ月	n（創傷）	179	100.0	137	100.0
	(0) なし	153	85.5	123	89.8
	(1) 軽度	17	9.5	11	8.0
	(2) 中等度	9	5.0	3	2.2
	(3) 重度	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1-4 Panel 12.5-14 より改変

F)　瘢痕評価

瘢痕評価は対象創ごとに評価し、瘢痕は、なし（0)、軽度（1)、中等度（2）及び重度（3）で評価した。KMW-1 製剤群は 182 ヵ所及び標準治療群は 148 ヵ所の合計 330 ヵ所を評価した。すべての評価時点で、両治療群の被験者の約半数が「軽度」の瘢痕で、残りはほとんど「なし」又は「中等度」であり、「重度」はすべての評価時点で 4 ヵ所以下であった。瘢痕形成の割合は、3 評価時点のいずれでも治療群間の差はなかったが、3 ヵ月の最終評価では、瘢痕評価「なし」は、KMW-1 製剤群で 37/179 ヵ所（20.7%）及び標準治療群で 24/137 ヵ所（17.5%）であり、KMW-1 製剤群では「なし」が多かった。また、「重度」は KMW-1 製剤群で 2/179 ヵ所（1.1%）及び標準治療群で 4/137 ヵ所（2.9%）であり、KMW-1 製剤群では「重度」が少なかった。熱傷範囲ごとの比較では、KMW-1 製剤群の熱傷範囲の大きい区分では、瘢痕形成が経時的に減少する傾向であった。「重度」の瘢痕を形成した被験者では、熱傷範囲の大きさと一致した傾向はなかった。熱傷範囲

の区分の両方で、瘢痕を形成した被験者の半数以上が「軽度」で、軽度と中等度の被験者の比は約 23 対 1 であった。3 ヵ月の最終評価では、両治療群のほとんどが軽度又は中等で、重度の被験者は 4%未満であった。年齢区分ごとの比較では、小児では成人と比べて瘢痕形成の割合が一貫して少なかったが、その数は経時的に増加した。瘢痕を形成した対象創のうち、瘢痕形成の程度は 1 ヵ月では年齢に関連した明らかな傾向はなく、3 ヵ月の最終評価では年齢、瘢痕の程度及び治療群間で同様に分布していた。

G) 輸血量

治験期間を通して輸血を受けた被験者は全体で 34/181 名（18.8%）で、KMW-1 製剤群 20/100 名（20.0%）及び標準治療群 14/81 名（17.3%）であり、治療群間でほとんど差はなかった。これらの被験者のうち、貧血の有害事象が発現した被験者数は、KMW-1 製剤群 10/20 名（50%）及び標準治療群 8/14 名（57%）であり、治療群間で同程度であった。輸血の種類別では、濃厚赤血球は KMW-1 製剤群 15 名及び標準治療群 3 名で、平均量はそれぞれ 1142.8 mL 及び 1140.0 mL、全血は KMW-1 製剤群 6 名及び標準治療群 11 名で、平均量はそれぞれ 2245.0 mL 及び 714.7 mL であった。%TBSA が大きい熱傷に比べて小さい熱傷の被験者では、輸血は一般的ではなく、その割合は熱傷範囲が小さい被験者では KMW-1 製剤群で高かったが、熱傷範囲が大きい被験者では低かった。熱傷範囲が小さい場合、濃厚赤血球及び全血により輸血した被験者は、KMW-1 製剤群 8/63 名（12.7%）及び標準治療群 2/52 名（3.8%）であり、平均量はいずれも約 500 mL であった。熱傷範囲が大きい場合、濃厚赤血球及び全血の両方による輸血を受けた被験者は、KMW-製剤群 12/37 名（32.4%）及び標準治療群 12/29 名（41.4%）であり、KMW-1 製剤群では平均量が多かった。年齢区分ごとの比較では、輸血を受けた小児の被験者は、KMW-1 製剤群 2/17 名（11.8%）及び標準治療群 6/16 名（37.5%）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて少なかった。成人の被験者では、KMW-1 製剤群 18/83 名（21.7%）及び標準治療群 8/65（12.3%）であった。

3. 結論

本治験では、5～30%TBSA の深達性 II 度熱傷及び III 度熱傷を有する成人及び小児の入院患者を対象として、KMW-1 製剤の安全性及び酵素的壊死組織除去の有効性を標準治療と比較し、評価することを目的として実施した。なお、治験実施計画書及び統計解析計画書に従って中間解析を実施した結果、有効性の 2 つの主要評価項目が共に事前に定めた有効性の早期中止条件を満たしたため、その時点で被験者の登録を終了した。

有効性について、2 つの主要評価項目により、KMW-1 製剤が熱傷創の治療に対する効果的な酵素的壊死組織除去剤であり、熱傷の壊死組織を効果的及び選択的に除去することが示された。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は、KMW-1 製剤群 15.1%（16/106 ヵ所）及び標準治療群 62.5%（55/88 ヵ所）で、最初の手術で外科的に切除又は皮膚剥離した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 5.5%及び標準治療群 52.0%であり、いずれも KMW-1 製剤群では統計学的に有意に低かった（いずれも $p < 0.0001$）。この効果の頑健性は、すべての年齢区分（小児及び成人）、深達性 II 度熱傷創集団（主要評価項目）、及び全創傷集団（副次評価項目）で示された。自家移植した対象創の割合は、KMW-1 製剤群 17.9%（19/106 ヵ所）及び標準治療群 34.1%（30/88 ヵ所）で、自家移植した対象創の面積の割合の平均値は、KMW-1 製剤群 8.4%及び標準治療群

21.5%であり、いずれも KMW-1 製剤群では統計学的に有意に低かった（それぞれ、p = 0.0099 及び p= 0.0054）。この効果は、すべての年齢区分（成人及び小児）でも示され、深達性 II 度熱傷で生存可能な組織を温存させることが示唆された。KMW-1 製剤を使用することにより、外科的な切除及び自家移植が減少することで外科手術の必要性が最小限に抑えられることが示唆された。副次評価項目では、文書同意取得日から壊死組織の除去を達成するまでの期間の平均値は、KMW-1 製剤群 0.8 日及び標準治療群 6.7 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に短かった（p < 0.0001）。小児でも頑健な KMW-1 製剤の効果が示され、成人と同様の結果であった。適時（早期、効果的及び速い）の壊死組織の除去は、創床の正確な目視評価（診断）、入院から数時間以内の治療及び壊死組織の下の生存可能な組織の温存が可能となる。適時に壊死組織を除去しなければ、壊死組織の下の生存可能な組織は二次的な虚血により壊死し、より深い熱傷創となる可能性がある。完全閉鎖までの期間の平均値は、被験者ごとでは文書同意取得日から KMW-1 製剤群 36.2 日及び標準治療群 28.8 日であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて長かった。このことは、自家移植の減少により、温存した真皮上の上皮形成によりわずかに治癒期間が長くなることが理由と考えられた。しかしながら、事後解析として実施した創傷ごとの完全閉鎖までの期間は、治療群間で統計学的な有意差はなかった。出血量は、ヘモグロビン値の減少量の平均値が、KMW-1 製剤群 0.52 mmol/L 及び標準治療群 1.04 mmol/L であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に小さかった（p = 0.0061）。同様に、ヘマトクリット値の減少量の平均値は、KMW-1 製剤群 0.03 L/L 及び標準治療群 0.05 L/L であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に小さかった（p = 0.0374）。探索的評価項目の間質液圧／コンパートメント圧及び退院までの期間は、いずれも治療群間で差はなかった。

安全性について、KMW-1 製剤は許容可能であり、標準治療と比べて同等の安全性プロファイルを示した。有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 68/100 名（68.0%）及び標準治療群 48/81 名（59.3%）であり、副作用の発現割合は、KMW-1 製剤群 5/100 名（5.0%）及び標準治療群 0/81 名（0%）であった。重症度が重度の有害事象は、KMW-1 製剤群 12/100 名（12.0%）及び標準治療群 7/81 名（8.6%）であり、急性及び短期間の有害事象がほとんどであった。有害事象は、熱傷に関連した有害事象がほとんどで、熱傷患者で予測できるものであった。いずれかの治療群で発現割合が 10%以上であった有害事象は、そう痒症［KMW-1 製剤群 23/100 名（23.0%）及び標準治療群 15/81 名（18.5%）］、高熱／発熱［KMW-1 製剤群 20/100 名（20.0%）及び標準治療群 16/81 名（19.8%）］及び貧血［KMW-1 製剤群 10/100 名（10.0%）及び標準治療群 7/81 名（8.6%）］であった。年齢区分別では、小児での有害事象の発現割合は、KMW-1 製剤群 11/17 名（64.7%）及び標準治療群 9/16 名（56.3%）であった。成人では、小児よりも有害事象の発現割合はわずかに高く、KMW-1 製剤群 57/83 名（68.7%）及び標準治療群 39/65 名（60.0%）であった。重度の有害事象の発現割合は、小児の被験者では、KMW-1 製剤群 1/17 名（5.9%）及び標準治療群 3/16 名（18.8%）、成人の被験者では、KMW-1 製剤群 11/83 名（13.3%）及び標準治療群 4/65 名（6.2%）であった。なお、本治験では、過去の臨床試験で最も発現した有害事象（疼痛及び発熱）に対して是正措置を講じて治療した。重篤な有害事象は、KMW-1 製剤群 10 名及び標準治療群 6 名であり、このうち各治療群 1 名が死亡した。死亡を含むすべての重篤な有害事象は、治験責任医師等により試験治療との関連性が否定され、特定の傾向は認められなかった。臨床検査及びバイタルサインでは、臨床的に重要な変化は認められ

なかった。疼痛スコアは、両治療群でほぼ同じであり、いずれも経時的に減少した。機能障害は、両治療群共に約 90%がなしであり、瘢痕評価は、両治療群共に被験者の約半数が軽度で、残りはほとんどが、なし又は中等度であった。

8. 海外第 III 相長期観察試験（MW2012-01-02）

資料番号 5.3.5.1-5

1. 試験方法

試験方法の概要を Table 8-1 に示した。

Table 8-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	KMW-1 製剤で治療した被験者（成人及び小児）を対象として、瘢痕の形成及び QOL の評価を標準治療と比較する
開発のフェーズ	第 IIIb 相
治験の目的	1. MW2004-11-02 試験で KMW-1 製剤又は標準治療により、対象となる熱傷創の壊死組織を除去した成人及び小児での長期的な瘢痕の形成を評価し、比較する 2. MW2004-11-02 試験で KMW-1 製剤又は標準治療により、熱傷創を治療した成人及び小児での QOL を評価し、比較する
デザイン	多施設共同、非介入、評価者盲検
対象	1. 組入れ基準 (1) MW2004-11-02 試験に参加し、試験を完了した成人及び小児 (2) 試験の登録前の書面による同意文書への署名（被験者自身又は場合により保護者） 2. 被験者の評価からの除外 以下の理由のいずれかに該当する場合、被験者は治験を途中で中止できる (1) 自由意思による中止 (2) 治験に継続して参加することが不適切又は被験者の福祉に影響を及ぼす可能性があると治験責任（分担）医師が判断した被験者 (3) 治験実施計画書の不遵守 (4) 重大な治験実施計画書からの逸脱（他の臨床試験に参加等）により、治験依頼者が中止を要請した場合
被験者数	目標被験者数：成人（> 18 歳）148 名まで、小児（≤ 18 歳）33 名まで 登録した集団：成人 72 名、小児 17 名 ITT 集団：成人 72 名、小児 17 名 PP 集団（解析対象被験者数）：成人 72 名、小児 17 名
治験薬	該当せず
投与量・投与方法	該当せず
治験期間	被験者 1 名あたり外来受診を 1 日
併用療法・併用薬	該当せず
観察・検査項目	治験スケジュール

項目	外来受診 1
文書同意の取得	x
組入れ基準及び除外基準	x
病歴	x
瘢痕治療の評価	x
対象創の瘢痕評価	x
MVSS	x
QOL 質問票（SF-36：成人、BOQ：小児）	x
有害事象	x
併用薬	x

評価項目及び評価基準	1. 有効性評価項目 (1) MVSS による瘢痕評価 (2) SF-36（成人：> 18 歳）又は BOQ（小児：≤ 18 歳）による QOL 評価

Table 8-1　試験方法の概要（続き）

統計解析	本治験では、被験者数を設計するために統計的検出力を算出していない。すべての解析で記述統計を実施する。すべての測定された変数及び得られたパラメータを個別に記述し、必要に応じて、記述統計による一覧表を作成する。記述統計の要約表には、治療群ごとにカテゴリカル変数の割合に対して、被験者数、絶対頻度及び相対頻度並びに 95%信頼区間を記述する。治療群ごとに被験者数、算術平均、標準偏差、変動係数（必要に応じて）、中央値、最小値、最大値、パーセンタイル値及び 95%信頼区間を連続変数の平均値に対して算出する。
医学専門家	[redacted] Israel
治験実施国（施設数）	ドイツ（4）、フランス（2）、イスラエル（2）、ルーマニア（2）、スロバキア共和国（2）、オーストラリア（1）、ブラジル（1）、インド（1）、ポーランド（1）、イギリス（1）、計 17 施設
治験責任医師（ナショナルコーディネーター）	[redacted]
治験実施期間	2011 年 6 月 15 日（治験開始日）～2011 年 11 月 22 日（治験終了日）

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 8-2 に示した。10 ヵ国 17 医療機関から MW2004-11-02 試験で創閉鎖の記録があり、「MW2004-11-02 試験を完了した」と定義された被験者のうち、89 名を本治験に登録した。登録したすべての被験者が治験実施計画書に適合した被験者として、治験を完了した。全体で、191 ヵ所（KMW-1 製剤群 113 ヵ所、標準治療群 78 ヵ所）を評価した。

Table 8-2 被験者の内訳

	KMW-1 製剤群	標準治療群	合計
	n, (%)	n, (%)	n, (%)
登録した被験者数	54	35	89
完了した被験者数	54 (100.0)	35 (100.0)	89 (100.0)

Source: 5.3.5.1-5 Panel 10-1 より改変

2) 被験者の取扱い

登録したすべての被験者が有効性解析対象であった。したがって、「登録した集団」、「ITT 集団」及び「PP 集団」は同じ解析集団で、いずれも KMW-1 製剤群 54 名及び標準治療群 35 名であった。

3) 治療の遵守／曝露

該当せず。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

登録した集団での、人口統計学的特性を Table 8-3 に示した。各項目の被験者背景の分布は、治療群間で同様であった。被験者の大半は白人の男性で、平均年齢は KMW-1 製剤群 35.4 歳及び標準治療群 31.5 歳であった。また、全体で約 81%の被験者が成人（> 18 歳）であった（Table 8-4）。

Table 8-3 人口統計学的特性（登録した集団）

		KMW-1 製剤群 N = 54	標準治療群 N = 35
年齢（歳）	n	54	35
	平均値±標準偏差	35.4 ± 15.8	31.5 ± 15.4
	中央値	36.8	26.3
	最小値、最大値	8.4, 60.3	9.3, 58.6
性別 n, (%)	男性	39 (72.2)	29 (82.9)
	女性	15 (27.8)	6 (17.1)
人種 n, (%)	白人	38 (70.4)	26 (74.3)
	中東人	6 (11.1)	2 (5.7)
	黒人	2 (3.7)	2 (5.7)
	アジア人	4 (7.4)	1 (2.9)
	その他	4 (7.4)	4 (11.4)

Source: 5.3.5.1-5 Panel 10-2 より改変

Table 8-4　年齢区分ごとの被験者数（成人／小児）

	KMW-1 製剤群 N = 54		標準治療群 N = 35		合計 N = 89	
	n	%	n	%	n	%
≤ 18 歳	9	16.7	8	22.9	17	19.1
> 18 歳	45	83.3	27	77.1	72	80.9

Source: 5.3.5.1-5 Panel 10-3 より改変

治療前の創傷ごとの熱傷深度を Table 8-5 に示した。評価した対象創の平均%TBSA は、両治療群で約 5%TBSA であった。創傷の大半は深達性 II 度で、KMW-1 製剤群 61.9%（70/113 ヵ所）及び標準治療群 44.9%（35/78 ヵ所）であった。III 度熱傷は、KMW-1 製剤群 4.4%（5/113 ヵ所）及び標準治療群 16.7%（13/78 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べて III 度熱傷の割合が低かった。MW2004-11-02 試験での治療から、文書同意取得までの期間の平均値は、両治療群で約 46 ヵ月であった（範囲：21～64 ヵ月）。被験者及び対象創ごとの瘢痕治療の要約を Table 8-6 に示した。瘢痕治療を実施した被験者の割合は、KMW-1 製剤群 27.8%（15/54 名）及び標準治療群 34.3%（12/35 名）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べてわずかに低かった。同様に創傷の割合は、KMW-1 製剤群 19.5%（22/113 ヵ所）及び標準治療群 23.1%（18/78 ヵ所）であり、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べてわずかに低かった。

なお、本治験及び先行して実施した MW2004-11-02 試験での基準値特性を比較すると、いずれの項目も両試験間で重要な違いは認められなかった。そのため、本治験に登録した集団は MW2004-11-02 試験の集団を代表していると考えられた。

Table 8-5　治療前の創傷ごとの熱傷深度（登録した集団）

		KMW-1 製剤群 113 ヵ所	標準治療群 78 ヵ所
治療した対象創の熱傷深度 n, (%)	深達性 II 度	70 (61.9)	35 (44.9)
	混合熱傷	38 (33.6)	30 (38.5)
	III 度	5 (4.4)	13 (16.7)
治療した対象創の面積 (%TBSA)	n	113	78
	平均値±標準偏差	5.5 ± 3.7	5.2 ± 3.7
	中央値	5.0	4.0
	最小値、最大値	0.5, 16.0	0.5, 15.0
MW2004-11-02 試験での治療から文書同意取得までの平均期間（月）		45.5	46.6

Source: 5.3.5.1-5 Panel 10-4 より改変

Table 8-6　被験者及び対象創ごとの瘢痕治療の要約

	KMW-1 製剤群 N = 54（113 ヵ所）		標準治療群 N = 35（78 ヵ所）	
	n	%	n	%
瘢痕治療を実施した被験者	15	27.8	12	34.3
瘢痕治療を実施した対象創	22	19.5	18	23.1
瘢痕処置の種類				
瘢痕切除	1	4.5	-	-
瘢痕への皮弁術	-	-	2	11.1
瘢痕置換	1	4.5	1	5.6
圧迫療法	22	100.0	15	83.3

Source: 5.3.5.1-5 Panel 10-5 より改変

(3) 有効性の結果

A) 瘢痕評価（MVSS）

創傷ごとの瘢痕評価として、MVSS のスコアを Table 8-7 に示した。MVSS の総合スコアの平均値は KMW-1 製剤群 3.12 及び標準治療群 3.38 であり、両治療群で同程度であった。また、創傷ごとの瘢痕評価のサブグループ（年齢区分、性別、自家移植の有無、部位、%TBSA、熱傷深度及び再建）について、MVSS の総合スコアを Table 8-8 に示した。MVSS の総合スコアの平均値は、熱傷による感受性が高い小児被験者で KMW-1 製剤群 3.39 及び標準治療群 4.37、男性被験者で KMW-1 製剤群 2.63 及び標準治療群 3.16 であり、KMW-1 製剤群では標準治療群と比較して低い傾向であった。また、各部位での MVSS の総合スコアの平均値は、手の熱傷で KMW-1 製剤群 3.14 及び標準治療群 4.05、腕の熱傷で KMW-1 製剤群 2.83 及び標準治療群 4.00、足の熱傷で KMW-1 製剤群 2.30 及び標準治療群 2.83 であった。機能的に重要な部位である手、腕及び足の熱傷の MVSS の総合スコアの平均値は、KMW-1 製剤群では標準治療群と比較して低い傾向であった。

両治療群での恵皮部の面積（%TBSA）を Table 8-9 に示した。恵皮部の面積の平均値は KMW-1 製剤群 5.8%TBSA、標準治療群 8.3%TBSA であり、KMW-1 製剤群は標準治療群より 30%小さかった。計 67 ヵ所（KMW-1 製剤群 32 ヵ所、標準治療群 35 ヵ所）の恵皮部の瘢痕を MVSS により評価した。総合スコアの平均値は、KMW-1 製剤群 0.75、標準治療群 0.97 であった（Table 8-10）。

Table 8-7 創傷ごとの MVSS スコア

	KMW-1 製剤群（113 ヵ所）						標準治療群（78 ヵ所）						
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	p 値*
色素沈着	113	1.42	0.94	2.00	0.00	3.00	78	1.41	1.04	2.00	0.00	3.00	-
柔軟性	113	0.68	1.05	0.00	0.00	5.00	78	0.74	1.09	0.00	0.00	5.00	-
高さ	113	0.50	0.64	0.00	0.00	3.00	78	0.72	0.79	1.00	0.00	3.00	-
血管分布	113	0.12	0.32	0.00	0.00	1.00	78	0.17	0.41	0.00	0.00	2.00	-
疼痛	113	0.10	0.35	0.00	0.00	2.00	78	0.06	0.25	0.00	0.00	1.00	-
そう痒	113	0.31	0.54	0.00	0.00	2.00	78	0.28	0.48	0.00	0.00	2.00	-
総合	113	3.12	2.55	3.00	0.00	13.00	78	3.38	2.59	3.00	0.00	9.00	0.88

*：熱傷深度で補正した p 値（ANCOVA）
Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-1 より改変

Table 8-8　MVSS の総合スコア：創傷ごとの瘢痕評価のサブグループ解析

	KMW-1 製剤群（113 ヵ所）						標準治療群（78 ヵ所）					
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢												
≤ 18 歳	18	3.39	1.82	4.00	0.00	6.00	19	4.37	2.43	4.00	1.00	9.00
> 18 歳	95	3.07	2.67	3.00	0.00	13.00	59	3.07	2.58	3.00	0.00	9.00
性別												
男性	84	2.63	2.26	2.00	0.00	10.00	66	3.18	2.64	3.00	0.00	9.00
女性	29	4.55	2.84	4.00	0.00	13.00	12	4.50	2.07	5.00	1.00	9.00
自家移植												
あり	38	4.08	2.66	4.00	0.00	10.00	49	3.98	2.30	4.00	0.00	9.00
なし	75	2.64	2.37	2.00	0.00	13.00	29	2.38	2.77	2.00	0.00	9.00
部位												
手	22	3.14	2.59	2.00	1.00	10.00	21	4.05	2.82	5.00	0.00	9.00
腕	36	2.83	2.59	2.00	0.00	10.00	27	4.00	2.65	4.00	0.00	9.00
大腿部	27	3.22	1.97	4.00	0.00	8.00	17	2.71	2.39	2.00	0.00	9.00
下腿	36	2.75	2.18	3.00	0.00	9.00	24	2.58	2.22	2.50	0.00	9.00
体幹	29	4.34	3.21	4.00	0.00	13.00	14	3.86	3.03	4.00	0.00	9.00
足	10	2.30	1.89	2.00	0.00	5.00	6	2.83	1.47	2.50	1.00	5.00
臀部	5	3.80	2.28	4.00	0.00	6.00	6	2.67	1.37	3.00	0.00	4.00
首	6	5.50	4.32	4.50	0.00	13.00	6	5.00	3.63	5.00	0.00	9.00
混合性	47	3.40	2.81	3.00	0.00	13.00	35	3.66	2.71	3.00	0.00	9.00
%TBSA												
≥ 5%, ≤ 15%	67	2.96	2.16	3.00	0.00	9.00	42	3.81	2.60	3.00	0.00	9.00
> 15%, ≤ 30%	46	3.37	3.04	3.00	0.00	13.00	36	2.89	2.53	2.00	0.00	9.00
熱傷深度												
深達性 II 度	70	2.50	2.36	2.00	0.00	13.00	35	2.77	2.74	2.00	0.00	9.00
混合熱傷	38	4.11	2.69	4.00	0.00	10.00	30	4.10	2.54	5.00	0.00	9.00
III 度	5	4.40	1.14	4.00	3.00	6.00	13	3.38	1.94	4.00	0.00	6.00
再建												
未実施	86	2.90	2.43	3.00	0.00	13.00	56	3.16	2.74	3.00	0.00	9.00

Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-2 より改変

Table 8-9　恵皮部の面積

	KMW-1 製剤群 (N = 25)*						標準治療群 (N = 26)**					
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
被験者ごとの %TBSA	22	5.8	3.8	5.8	1.0	15.0	24	8.3	6.2	7.0	2.0	30.0

*：記入した筆跡が判読できないため、3 名を解析から除外した
**：記入した筆跡が判読できないため、2 名を解析から除外した
Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-3 より改変

Table 8-10　恵皮部の MVSS スコア

	KMW-1 製剤群 (N = 32)						標準治療群 (N = 35)					
	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
色素沈着	32	0.50	0.76	0.00	0.00	2.00	35	0.69	0.96	0.00	0.00	3.00
柔軟性	32	0.06	0.25	0.00	0.00	1.00	35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
高さ	32	0.03	0.18	0.00	0.00	1.00	35	0.06	0.24	0.00	0.00	1.00
血管分布	32	0.13	0.34	0.00	0.00	1.00	35	0.17	0.38	0.00	0.00	1.00
疼痛	32	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
そう痒	32	0.03	0.18	0.00	0.00	1.00	35	0.06	0.24	0.00	0.00	1.00
総合	32	0.75	1.14	0.00	0.00	4.00	35	0.97	1.25	0.00	0.00	4.00

Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-4 より改変

B) QOL 評価

QOL 評価として、成人被験者を対象として実施した SF-36 のスコアの結果、8 項目の下位尺度について、各項目のスコアの平均値は両治療群で同程度であった。また、サマリースコアについて、身体的側面の QOL サマリースコアの平均値は、KMW-1 製剤群 51.1 及び標準治療群 51.3 で、精神的側面の QOL サマリースコアの平均値は、KMW-1 製剤群 52.3 及び標準治療群 49.1 であり、両治療群で同程度であった（Table 8-11）。

小児被験者を対象として実施した BOQ のスコアの結果、12 項目の尺度について、各項目のスコアの平均値は両治療群で同程度であった。また、総合スコアの平均値は、KMW-1 製剤群 118.7 及び標準治療群 121.6 であり、両治療群で同程度であった（Table 8-12）。

Table 8-11 SF-36 のサマリースコア（> 18 歳の ITT 集団）

		KMW-1 製剤群 N = 45	標準治療群 N = 27	p 値*
身体的側面の QOL サマリースコア	n	45**	27	0.68
	平均値±標準偏差	51.1 ± 9.1	51.3 ± 8.6	
	中央値	54.4	52.9	
	最小値、最大値	29.3, 61.7	21.1, 61.1	
精神的側面の QOL サマリースコア	n	45	27	0.32
	平均値±標準偏差	52.3 ± 11.5	49.1 ± 10.4	
	中央値	56.7	51.9	
	最小値、最大値	15.5, 68.8	20.4, 67.1	

*：熱傷深度で補正した p 値（ANCOVA）
**：BOQ の代わりに SF-36 質問票を記入した 2 名の小児被験者は解析に含めなかった
Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-5 より改変

Table 8-12 BOQ の総合スコア（≤ 18 歳の ITT 集団）

		KMW-1 製剤群 N = 9	標準治療群 N = 8	p 値*
総合スコア	n	7**	8	0.48
	平均値±標準偏差	118.7 ± 7.6	121.6 ± 13.0	
	中央値	117.0	128.0	
	最小値、最大値	107.0, 132.0	100.0, 134.0	

*：熱傷深度で補正した p 値（ANCOVA）
**：BOQ の代わりに SF-36 質問票を記入した 2 名の小児被験者は解析から除外した
Source: 5.3.5.1-5 Panel 11-6 より改変

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

本治験では、有害事象はなかった。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はなかった。

3) 臨床検査

該当せず。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

該当せず。

3. 結論

本治験は、MW2004-11-02 試験に参加した成人及び小児被験者のうち、本治験に参加することに同意した被験者を対象として、長期的な瘢痕の形成及び QOL を評価することを目的として実施した。

瘢痕評価は MVSS を使用し、KMW-1 製剤群 113 ヵ所及び標準治療群 78 ヵ所を対象として検討した。MVSS の総合スコアの平均値は、KMW-1 製剤群 3.12、標準治療群 3.38 であり、総合的な瘢痕評価の結果は、両治療群で同程度であった。熱傷部位ごとのサブグループ解析では、熱傷を受傷する頻度が高く、機能的及び審美的に重要である手の熱傷や、その他の機能的に重要である腕及び足の熱傷では、KMW-1 製剤群は標準治療群と比べてスコアが低い傾向であった。

QOL 評価は成人では SF-36、小児では BOQ を使用して、KMW-1 製剤群 54 名（> 18 歳：45 名、≤ 18 歳：9 名）及び標準治療群 35 名（> 18 歳：27 名、≤ 18 歳：8 名）を対象として検討した。成人を対象とした SF-36 では、身体的側面の QOL サマリースコアの平均値は、KMW-1 製剤群 51.1 及び標準治療群 51.3 で、精神的側面の QOL サマリースコアの平均値は、KMW-1 製剤群 52.3 及び標準治療群 49.1 であった。また、小児を対象とした BOQ では、総合スコアの平均値は、KMW-1 製剤群 118.7 及び標準治療群 121.6 であった。成人及び小児のいずれでも、QOL 評価の結果は両治療群で同程度であった。

9. 国内第 III 相試験（KMW-01-02）

資料番号 5.3.5.2-1

1. 試験方法

試験方法の概要を Table 9-1 に示した。

Table 9-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	深達性 II 度又は III 度熱傷を有する入院患者を対象とした KMW-1 の第 III 相試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する入院患者を対象として、KMW-1 の有効性、安全性及び血中薬物動態パラメータを検討する。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する。
デザイン	非対照、非盲検、多施設共同
対象	1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 入院患者（年齢及び性別は不問） (2) 日本人 (3) 体重 3 kg 以上の患者 (4) 火災／火炎熱傷、熱性液体（熱湯）熱傷又は接触熱傷を有する患者 (5) 深達性 II 度又は III 度熱傷の総熱傷面積が 3%TBSA 以上の患者 (6) 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 以下の患者 (7) 同意取得時の年齢が 7 歳以上の場合、本人の自由意思により同意書又は意思確認書に自署が可能な患者。また、同意取得時の年齢が 7 歳以上 15 歳未満の場合、アセント文書を理解できる患者。同意取得時の年齢が 20 歳未満の場合、代諾者より同意を文書で得られる患者 (8) 受傷後 84 時間以内に治験薬を塗布開始可能な患者（治験薬を 2 回塗布する患者は 1 回目の塗布が受傷後 84 時間以内に実施可能な患者） (9) 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し、対象創を 1 創以上有する被験者を組み入れる。なお、対象創の基準を満たす熱傷創はすべて対象創として登録し、すべての対象創に治験薬を塗布する。 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（例えば、深達性 II 度熱傷に囲まれている、又は深達性 II 度熱傷と混合している等）浅達性 II 度熱傷の領域の面積が 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 2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる患者は治験の対象から除外する。 (1) 電撃傷又は化学熱傷を有する患者 (2) 登録前に熱傷創に対し銀又はヨウ素を含有する薬剤や被覆材（硝酸銀、スルファジアジン銀、ポビドンヨード又は銀含有被覆材等）を使用した患者 (3) 登録前に熱傷創に対し外科的壊死組織除去又は減張切開を実施した患者 (4) 登録前に熱傷創に対し保存的壊死組織除去（化学的デブリードマン、生物学的デブリードマン、物理的デブリードマン）を実施した患者 (5) 対象創に、重度の皮膚外傷（例：鈍的外傷、皮膚剥離、深い擦過傷）を有する患者

Table 9-1　試験方法の概要（続き）

対象	(6) スクリーニング時の HbA1c が 8%以上（NGSP）の患者。15 歳未満の場合、I 型糖尿病の患者 (7) 免疫抑制剤又は全身性ステロイド薬を使用している患者 (8) 炭化した III 度熱傷の手指の熱傷創を有し、手指の血液循環が認められない可能性がある患者 (9) 四肢の全周性熱傷を有し、治験薬塗布終了時までに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のある患者 (10) 重度の感染症（敗血症、感染性心内膜炎、壊死性筋膜炎、肺炎等）を有する患者 (11) 気道熱傷を有する患者 (12) 以下の心肺系疾患を合併している患者 1) 心筋梗塞（受傷 6 ヵ月以内の既往も含む） 2) 肺高血圧症 3) 酸素療法下の肺疾患又は COPD 4) 気管支肺炎（受傷 1 ヵ月以内の既往も含む） 5) 経口ステロイドで治療中又はコントロール不良の喘息 (13) 以下の血液循環を妨げるような疾患を合併し、本治験参加に安全性の面で問題があると治験責任（分担）医師が判断した患者 1) 末梢血管疾患 2) 浮腫／リンパ浮腫 3) 局所リンパ節郭清 4) 肥満 5) 静脈瘤 (14) 治験に参加する上で安全性に問題を生じうる、又は急性の熱傷外傷に影響するようなリスク（例：免疫不全患者、生命を脅かすような外傷、熱傷受傷前から継続する血液凝固異常、心血管系障害、肺障害、肝障害、爆傷）を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (15) パイナップル、パパイア、パパイン、ブロメライン及びブロメライン含有製剤に対する過敏症又はアレルギーの既往がある患者 (16) 同意取得時点から 6 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 (17) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者（妊娠可能な患者には妊娠検査を実施する） (18) 自殺を企図したことのある患者 (19) 精神疾患を合併する患者 (20) アルコール依存症又は薬物依存症を合併している、又は既往のある患者 (21) 治験実施医療機関や治験責任（分担）医師と利害関係がある患者 (22) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
被験者数	1. 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） 2. 登録被験者数：35 名（15 歳以上：32 名、15 歳未満：3 名） 3. 有効性解析対象被験者数： FAS：35 名（15 歳以上：32 名、15 歳未満：3 名） PPS：34 名（15 歳以上：31 名、15 歳未満：3 名） 4. 安全性解析対象被験者数：35 名（15 歳以上：32 名、15 歳未満：3 名） 5. 血清中薬物濃度測定対象被験者数（15 歳以上のみ）：32 名
治験薬	KMW-1 製剤 1 g 中に KMW-1 0.09 g を含有する
投与量・投与方法	1. 投与量 KMW-1 凍結乾燥品 1 ボトル（5 g）と混合用ゲル 1 ボトル（50 g）を混合し、用時調製した KMW-1 製剤 1 ボトルを 15 歳以上には対象創の面積 2.5%TBSA に対して塗布し、15 歳未満には対象創の面積 450 cm^2 に対して塗布する。

Table 9-1　試験方法の概要（続き）

投与量・投与方法	2. 投与方法 KMW-1 製剤は、調製終了後 15 分以内にすべての対象創に塗布を開始し、塗布開始 4 時間後に除去する。1 回当たりの最大塗布面積は 15%TBSA とし、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%以上だった場合は、治験薬の塗布開始 26 時間以内に同一の対象創に再度、治験薬を塗布する。なお、対象創の面積の合計が 15%TBSA を超える場合、又は部位等の位置関係により 1 回で塗布できない場合は、2 回に分けて治験薬を塗布する。同一の対象創への塗布は最大 2 回とする。
投与期間	1 回 4 時間、最大 2 回（1 対象創当たり）
併用療法・併用薬	1. 併用禁止薬 (1) 銀又はヨウ素を含有する薬剤や被覆材（硝酸銀、スルファジアジン銀、ポビドンヨード又は銀含有被覆材等） (2) ソルコセリル軟膏 上記薬剤又は被覆材は、登録時点から治験薬除去後の浸漬の後に行う対象創の評価が終了するまで、対象創に対する使用を禁止する。治験薬の 2 回目の塗布を実施した場合は、2 回目の塗布を実施した治験薬除去後の浸漬の後に行う対象創の評価が終了するまで、対象創に対する使用を禁止する。 (3) ブロメライン含有製剤（ブロメライン軟膏、ヘモナーゼ配合錠） 上記薬剤は、登録時点から最終観察日まで使用禁止とする。 2. 併用禁止療法 (1) 外科的壊死組織除去 (2) 保存的壊死組織除去（生物学的デブリードマン、物理的デブリードマン） 外科的壊死組織除去に該当する療法は、接線切除術（Tangential excision）、連続分層切除術（Sequential excision）、筋膜上切除術（Fascial excision）、Versajet、剪刃及びメスによる切除、並びに高圧洗浄及び超音波洗浄による皮膚剥離とする。また、保存的壊死組織除去について、創部の湿潤環境維持又は感染予防を目的とした外用剤の使用は可とする。上記療法は、いずれも登録時点から治験薬除去後の浸漬の後に行う対象創の評価が終了するまで、対象創に対する実施を禁止する。
観察・検査項目	治験フローチャート Figure 9-1 参照 治験スケジュール Figure 9-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 有効性の主要評価項目 (1) 壊死組織が完全除去[*1]された被験者の割合（%） 2. 有効性の副次評価項目 (1) 壊死組織除去面積割合（%） (2) 壊死組織が完全除去[*1]されるまでの期間（日） (3) 壊死組織除去完了[*2]までに外科的壊死組織除去[*3]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[*2]までに外科的壊死組織除去[*3]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（%） *1：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 *2：すべての対象創で壊死組織が完全除去された状態 *3：接線切除術（Tangential excision）、連続分層切除術（Sequential excision）、筋膜上切除術（Fascial excision）、Versajet、剪刃及びメスによる切除、並びに高圧洗浄及び超音波洗浄による皮膚剥離

Table 9-1　試験方法の概要（続き）

評価項目及び評価基準	3. 安全性の評価項目 (1) 有害事象 (2) バイタルサイン (3) 臨床検査値（7 歳以上のみ実施） (4) 12 誘導心電図[*1]（15 歳以上のみ実施） (5) 疼痛評価（15 歳以上のみ実施。VAS を用いた評価） (6) KMW-1 免疫原性評価（7 歳以上のみ実施） (7) 対象創が完全閉鎖（95%を超える面積が上皮化又は移植により閉鎖）するまでの期間 *1：胸部又は四肢を受傷しているために治験責任（分担）医師が実施不可能と判断した場合には、検査は不要とする 4. 血清中薬物濃度測定項目 (1) KMW-1 血清中濃度及び薬物動態パラメータ（15 歳以上のみ実施） 5. 有効性及び安全性の探索的評価項目 (1) 壊死組織除去による出血量 (2) 入院期間 (3) 減張切開を実施した被験者の割合（四肢の全周性熱傷を有する被験者の場合） (4) 採皮部の面積（自家移植を実施した被験者の場合） (5) 輸血回数及び輸血量 (6) 創傷培養の陽性割合
統計解析	1. 有効性の解析 (1) 壊死組織が完全除去された被験者の割合 FAS を対象に 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%信頼区間の下限値が 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、治験薬の有効性が示されたものとする。なお、2 回目の塗布を実施した場合には、2 回目の塗布後の結果を有効性の主要評価項目の解析に用いる。 (2) 壊死組織除去面積割合（%） 被験者及び対象創を対象に KMW-1 製剤により壊死組織が除去された面積割合の基本統計量を算出する。各被験者の壊死組織除去面積割合は、以下の式で算出する。 各被験者の壊死組織除去面積割合（%） $= \Sigma_i（R_i \times \%TBSA_i）/ \Sigma_i \%TBSA_i$ R_i：対象創 i の壊死組織除去面積割合 $\%TBSA_i$：対象創 i の%TBSA （各創傷の%TBSA は、塗布開始前 1 時間以内の対象創の評価を使用する） (3) 壊死組織が完全除去されるまでの期間（日） 以下の 1)、2)について、すべての対象創の壊死組織が完全除去されるまでの期間について Kaplan-Meier 曲線より中央値を算出する。また、基本統計量を算出する。 1) KMW-1 製剤により壊死組織が完全除去されるまでの期間 KMW-1 製剤除去終了後の壊死組織除去の評価までのデータを用いて、登録時点から壊死組織が完全除去されるまでの期間を算出する。加えて、受傷時点から壊死組織が完全除去されるまでの期間を算出する。なお、KMW-1 製剤除去終了後の壊死組織除去の評価時点で、完全除去が未達成の被験者は、その時点で打切りとして扱う。 2) 標準治療を含めた壊死組織除去による完全除去までの期間 標準治療を含めた壊死組織除去により、登録時点から壊死組織が完全除去されるまでの期間を算出する。加えて、受傷時点から壊死組織が完全除去されるまでの期間を算出する。壊死組織の完全除去が未達成の被験者は、未達成の最終評価時点で打切りとして扱う。

Table 9-1　試験方法の概要（続き）

統計解析	(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及び被験者の割合（%） 外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合及び外科的壊死組織除去を実施した対象創を有する被験者の割合を算出する。 外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合（%） = 外科的壊死組織除去を実施した対象創の数／全被験者の有する対象創の総数 × 100 外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（%） = 外科的壊死組織除去を実施した対象創を有する被験者の数／全被験者数 × 100 (5) 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及び被験者の面積割合（%） 被験者及び対象創を対象に基本統計量を算出する。各被験者の外科的壊死組織除去を実施した面積割合は、以下の式で算出する。なお、未実施の場合の面積割合は 0 とする。 各被験者の外科的壊死組織除去を実施した面積割合（%） $= \Sigma_i$（$E_i \times \%TBSA_i$）/ $\Sigma_i \%TBSA_i$ E_i：対象創 i の外科的壊死組織除去を実施した面積割合 $\%TBSA_i$：対象創 i の%TBSA （各創傷の%TBSA は、塗布開始前 1 時間以内の対象創の評価を使用する） (6) 自家移植を実施した対象創及び被験者の割合（%） 自家移植を実施した対象創の割合、及び自家移植を実施した対象創を有する被験者の割合を算出する。なお、III 度熱傷は原則、自家移植が必要となるため、III 度熱傷の領域を含まない対象創に限定した場合の上記割合も算出する。 自家移植を実施した対象創の割合（%） = 自家移植を実施した対象創の数／全被験者の有する対象創の総数 × 100 自家移植を実施した被験者の割合（%） = 自家移植を実施した対象創を有する被験者の数／全被験者数* × 100 *：III 度熱傷の領域を含まない対象創に限定した場合、III 度熱傷の領域を含まない対象創を有する被験者数とする。 (7) 自家移植を実施した対象創及び被験者の面積割合（%） 被験者及び対象創を対象に、基本統計量を算出する。各被験者の自家移植を実施した面積割合は、以下の式で算出する。なお、未実施の場合の面積割合は 0 とする。 各被験者の自家移植を実施した面積割合（%） $= \Sigma_i$（$A_i \times \%TBSA_i$）/ $\Sigma_i \%TBSA_i$ A_i：対象創 i の自家移植を実施した面積割合 $\%TBSA_i$：対象創 i の%TBSA （各創傷の%TBSA は、塗布開始前 1 時間以内の対象創の評価を使用する） 2. 安全性の解析 (1) 有害事象 有害事象は MedDRA 及び MedDRA/J の器官別大分類及び基本語に変換し、以下のように集計・解析を行う。副作用についても同様に集計・解析を行う。集計・解析に際し、同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合には、1 名として発現割合を算出する。 1) 有害事象を発現した被験者数を集計し、発現割合を算出する。 2) 有害事象を発現した被験者数を重症度別に集計し、発現割合を算出する。 3) MedDRA 及び MedDRA/J の器官別大分類及び基本語並びに発現部位別に、有害事象を発現した被験者数及び発現割合を集計する。

Table 9-1　試験方法の概要（続き）

統計解析	4) 重篤な有害事象及び統計解析計画書で規定する他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）の一覧表を出力する。 (2) バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図 計量値は各観察時期の基本統計量を算出し、計数値は頻度を集計する。 (3) VAS による疼痛評価 各観察時期の基本統計量を算出する。また、ベースライン（初回塗布開始前 1 時間以内）からの各観察時期の変化量を算出する。 (4) KMW-1 免疫原性評価［血清中抗 KMW-1 抗体（IgG 抗体）の測定］ KMW-1 免疫原性評価の結果として、陽性又は陰性及び抗体価を一覧表に要約する。 (5) 熱傷創が完全閉鎖するまでの期間（日） 以下の 1)、2）について、すべての対象創が完全閉鎖するまでの期間について Kaplan-Meier 曲線より中央値を算出する。また、基本統計量を算出する。 1) KMW-1 製剤により熱傷創が完全閉鎖するまでの期間 KMW-1 製剤のみの壊死組織除去により熱傷創が完全閉鎖した熱傷創のデータを用いて、登録時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間を算出する。加えて、受傷時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間を算出する。 2) 熱傷創が完全閉鎖するまでの期間 標準治療を含めた壊死組織除去により熱傷創が完全閉鎖した熱傷創のデータを用いて、登録時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間を算出する。加えて、受傷時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間を算出する。 3. 血清中薬物濃度測定項目の解析 KMW-1 の血清中濃度及び血中薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{last}、AUC_{0-4}、$T_{1/2}$、C_{max}/dose、AUC_{last}/dose、AUC_{0-4}/dose）について、「1 回塗布」、「2 回目塗布の 1 回目」、「2 回目塗布の 2 回目」ごとに基本統計量を算出する。ただし、「2 回目塗布の 1 回目」の $T_{1/2}$ は算出しない。 4. 有効性及び安全性の探索的評価項目の解析 (1) 壊死組織除去による出血量 基本統計量を算出する。 (2) 入院期間 基本統計量を算出する。 (3) 減張切開を実施した被験者の割合（四肢の全周性熱傷を有する被験者の場合） 四肢の全周性熱傷の対象創を有する被験者のうち、その対象創に減張切開を実施した被験者の割合を算出する。 (4) 採皮部の面積（自家移植を実施した被験者の場合） 採皮部の面積（%TBSA）の基本統計量を算出する。 (5) 輸血回数、輸血量及び創傷培養 各データの尺度に応じて集計する。収集するデータは以下のとおりとする。また、輸血回数及び輸血量の基本統計量を算出する。 ・輸血回数：治験期間中の輸血回数（回） ・輸血量：治験期間中の輸血量（mL） ・創傷培養：創傷培養の結果として、陽性又は陰性
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]他 計 15 医療機関 15 診療科
治験責任医師	[redacted] 他 計 15 名
治験実施期間	2018 年 12 月 18 日（最初の被験者の登録日）～2020 年 7 月 31 日（最終被験者の最終観察日）

Figure 9-1　治験フローチャート

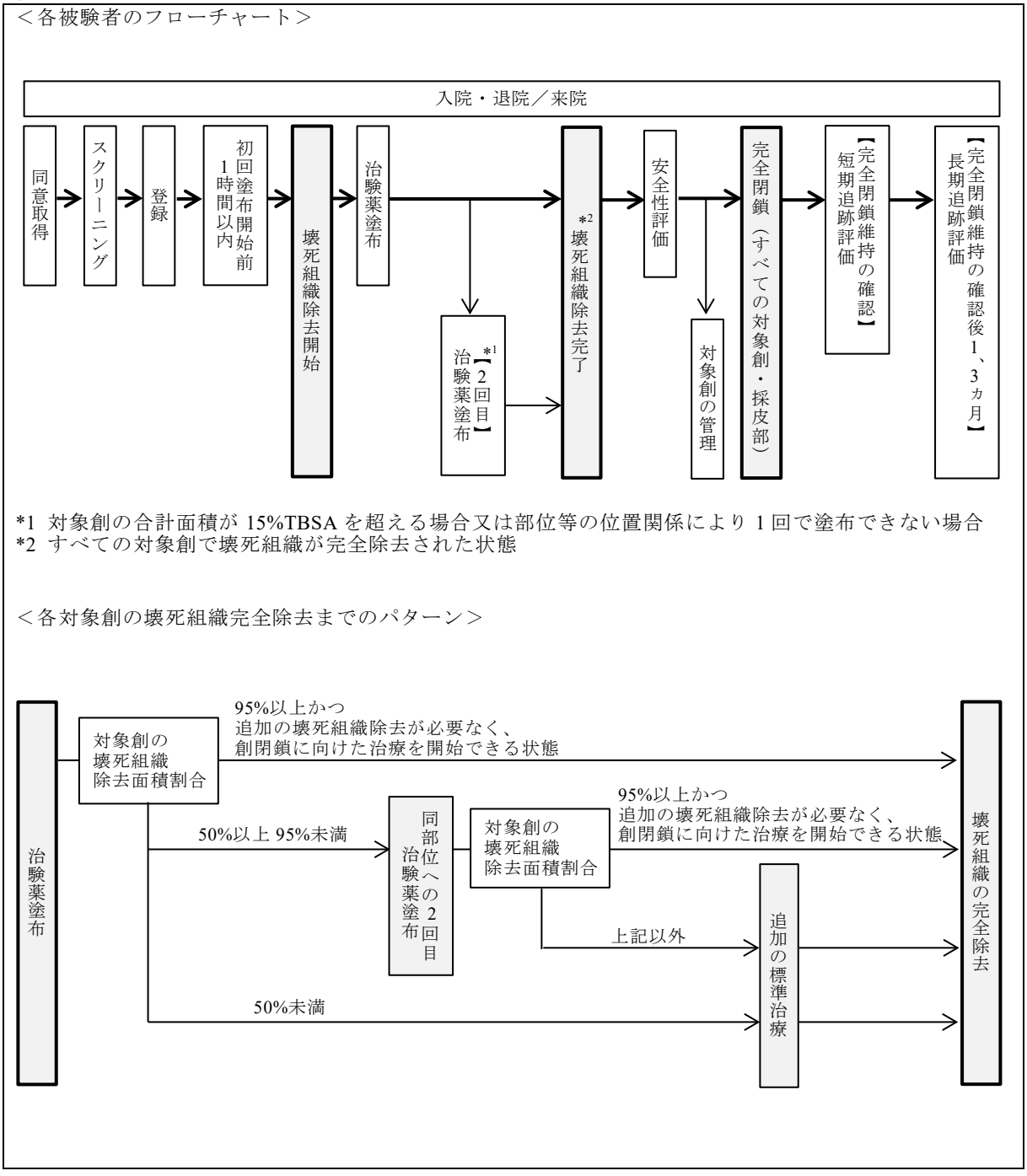


Figure 9-2　治験スケジュール

1. すべての被験者が対象となるスケジュールを No.1～No.3 に示す。

No.	スケジュール名
1	同意取得～登録
2	治験薬初回塗布開始 1 時間前以内～安全性評価
3	追跡評価～長期追跡評価

2. 治験薬の初回塗布後には、各々の条件に応じて必要な処置（2 回に分けた治験薬の塗布、治験薬の同部位への 2 回目の塗布、追加の標準治療又は完全閉鎖に向けた対象創管理）を実施する。その場合、該当する処置を実施した被験者を対象として、追加スケジュール A（A-1、A-2）、B 又は C を実施する。

実施時期	条件	処置	追加スケジュール
壊死組織除去開始～壊死組織除去完了	(1) 対象創の合計面積が 15%TBSA を超える場合、又は (2) 部位等の位置関係により 1 回での塗布が不可能な場合	2 回に分けた治験薬の塗布	A-1
	初回の治験薬塗布で壊死組織除去面積割合が 50%以上 95%未満の場合	治験薬の同部位への 2 回目の塗布	A-2
	(1) 1 回目の治験薬塗布で壊死組織除去面積割合が 50%未満の場合、又は (2) 2 回目の治験薬塗布で壊死組織の完全除去が未達成の場合	追加の標準治療	B
壊死組織除去完了～完全閉鎖	完全閉鎖に向けた治療として治験責任（分担）医師が必要と判断した場合	完全閉鎖に向けた対象創管理	C

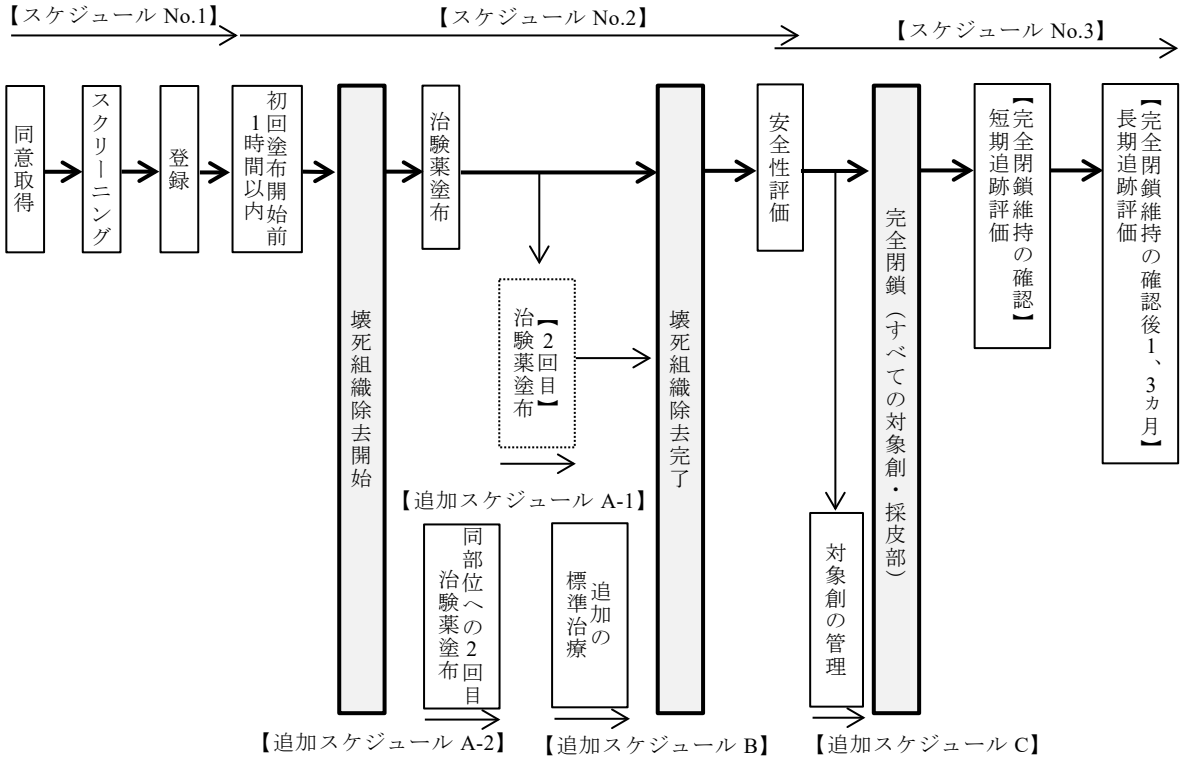


Figure 9-2　治験スケジュール（続き）

スケジュール No.1（同意取得～登録）

項目＼時期	同意取得	スクリーニング
評価・観察時期[*1]（許容範囲）	Day -4～Day 1	
	－	－
同意説明・同意取得	●	
被験者背景調査		●
熱傷部の評価		●
バイタルサイン		●
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）		●
HbA1c 測定（各実施医療機関で測定）（15 歳以上の被験者のみ）		●
熱傷創部の洗浄		●
熱傷創部の写真撮影		●
対象創の特定		●
登録[*2]		●
血液培養[*3]		←→
併用薬及び併用療法等[*4]の調査		←→

*1 治験薬の初回塗布日を Day 1 と表記する
*2 すべての選択基準適合を確認した後に登録する
*3 重度の感染症が疑われると判断した場合に、必要に応じて実施する
*4 併用薬、併用療法、被覆材及び輸血

Figure 9-2　治験スケジュール（続き）

スケジュール No.2（治験薬塗布開始前 1 時間以内～安全性評価(2)）

時期 / 項目	塗布開始前 1 時間以内	治験薬塗布[*1]～治験薬除去終了後							安全性評価(1)				安全性評価(2)
		塗布			除去	除去後							
初回の治験薬塗布開始後の時間（h）[*2]	Day 1									Day 2	Day 3	Day 4	Day 2～毎日
	-1～0	0	0.5	2	4	-	6	8	12	24	48	72	－
	浸漬	塗布開始	塗布開始 30 分後	塗布開始 2 時間後	塗布開始 4 時間後	浸漬	浸漬終了後	除去後 4 時間	塗布開始 12 時間後	塗布開始 24 時間後	塗布開始 48 時間後	塗布開始 72 時間後	塗布開始翌日～退院（毎日午前中）
評価・観察時期（許容範囲）	塗布開始前 1 時間（＋30 分）以内	－	各項目参照	各項目参照	各項目参照	－	浸漬終了直後	除去後 4 時間 ± 15 分	各項目参照	各項目参照	各項目参照	各項目参照	－
	－ / 塗布直前												
治験薬塗布		●											
バイタルサイン	●						●						●
12 誘導心電図[*3,4]	●				●[*7] + 30 分					● ± 1 時間	● ± 2 時間		
臨床検査[*3] 血液学、血液生化学、尿	●							●					
血液凝固系	●							●		● ± 1 時間	● ± 2 時間		
PK 評価[*3]（採血）	●		● ± 10 分	● ± 10 分	● ± 10 分				□ ± 30 分	□ ± 1 時間	□ ± 2 時間	□ ± 2 時間	
免疫原性評価[*3]（採血）	●												
疼痛評価[*3]	●							●					●
対象創の写真撮影	●						●						
対象創の評価	●						●						
創傷培養	●						●						
壊死組織除去の評価							●						
血液培養[*5]	←											→	↔
併用薬及び併用療法等[*6]の調査	←											→	↔
有害事象の調査		←										→	↔

Figure 9-2　治験スケジュール（続き）

□：対象創の合計面積が 15%TBSA を超える場合又は熱傷部位の位置関係により治験薬を 2 回に分けて塗布する場合は実施せず、追加スケジュール A-1 に従う
*1 治験薬の塗布開始前から疼痛管理を開始する
*2 治験薬の初回塗布日を Day 1 と表記する
*3 年齢に応じて各検査を実施する
　［15 歳以上］12 誘導心電図、PK 評価、疼痛評価　［7 歳以上］臨床検査、免疫原性評価
*4 胸部又は四肢を受傷しているために治験責任（分担）医師が実施不可能と判断した場合には、検査は不要とする
*5 重度の感染症が疑われると判断した場合に、必要に応じて実施する
*6 併用薬、併用療法、被覆材及び輸血
*7 治験薬除去後に実施する

Figure 9-2　治験スケジュール（続き）

追加スケジュール A-1（2 回に分けた治験薬の塗布を行う場合）

時期 / 項目	2 回目の塗布開始前 1 時間以内	2 回目の治験薬塗布[*1]～治験薬除去終了後							安全性評価			
		塗布			除去	除去後						
2 回目の治験薬塗布開始後の時間（h）[*2]	Day 1～2									Day 2～3	Day 3～4	Day 4～5
	-1～0	0	0.5	2	4	-	6	8	12	24	48	72
評価・観察時期（許容範囲）	浸漬	塗布開始	塗布開始 30 分後	塗布開始 2 時間後	塗布開始 4 時間後	浸漬	浸漬終了後	除去後 4 時間	塗布開始 12 時間後	塗布開始 24 時間後	塗布開始 48 時間後	塗布開始 72 時間後
	塗布開始前 1 時間（＋30 分）以内	初回塗布開始 26 時間以内	各項目参照	各項目参照	各項目参照	－	浸漬終了直後	除去後 4 時間 ± 15 分	各項目参照	各項目参照	各項目参照	各項目参照
	－　塗布直前											
治験薬塗布		●										
バイタルサイン	●						●					
臨床検査[*3] 血液学、 血液生化学、尿								●				
血液凝固系								●				
PK 評価[*3]（採血）	●[*4]		● ± 10 分	● ± 10 分	● ± 10 分				● ± 30 分	● ± 1 時間	● ± 2 時間	● ± 2 時間
疼痛評価[*3]	●							●				
対象創の写真撮影	●						●					
対象創の評価	●						●					
壊死組織除去の評価							●					
創傷培養	●						●					
血液培養[*5]	←											→
併用薬及び併用療法等[*6]の調査	←											→
有害事象の調査	←											→

*1 初回塗布開始時刻から 26 時間以内に 2 回目の塗布を開始する。初回の治験薬除去後直ちに 2 回目の塗布開始が可能

*2 治験薬の初回塗布日を Day 1 と表記する

*3 年齢に応じて各検査を実施する。［15 歳以上］PK 評価、疼痛評価 ［7 歳以上］臨床検査

*4 初回の治験薬除去後直ちに、2 回目の塗布を開始する場合には不要とする

*5 重度の感染症が疑われると判断した場合に、必要に応じて実施する

*6 併用薬、併用療法、被覆材及び輸血

Figure 9-2　治験スケジュール（続き）

追加スケジュール A-2（治験薬の同部位への 2 回目の塗布を行う場合）

項目＼時期	治験薬の 2 回目塗布開始～浸漬終了（同一部位に 2 回目[*1]）				
	（浸漬[*1]）	塗布	除去	浸漬	浸漬終了後
評価・観察時期[*2]（許容範囲）	Day 1～2				
	―	初回塗布開始 26 時間後以内	―	―	浸漬終了直後
治験薬塗布		●			
バイタルサイン					●
対象創の写真撮影					●
壊死組織除去の評価					●
対象創の評価					●
創傷培養					●
血液培養[*3]	←	―	―	―	→
併用薬及び併用療法等[*4]の調査	←	―	―	―	→
有害事象の調査	←	―	―	―	→

*1 初回塗布開始時刻から 26 時間以内に 2 回目の塗布を開始する
　初回の壊死組織除去の評価後、直ちに 2 回目の塗布開始が可能（この場合、2 回目塗布前の 2 時間の浸漬は不要）
*2 治験薬の初回塗布日を Day 1 と表記する
*3 重度の感染症が疑われると判断した場合に、必要に応じて実施する
*4 併用薬、併用療法、被覆材及び輸血

Figure 9-2　治験スケジュール（続き）

追加スケジュール B（追加の標準治療を行う場合）

時期 / 項目	追加の標準治療		
	処置前	処置	処置終了後
評価・観察時期[*1]（許容範囲）	Day 1～		
	処置開始前 1 時間（＋ 15 分）以内	－	処置終了直後
対象創の写真撮影	●		□
壊死組織除去の評価			□
血液培養[*2]	←	—	→
併用薬及び併用療法等[*3]の調査	←	—	→
有害事象の調査	←	—	→

□：保存的壊死組織除去の場合は、壊死組織除去完了時のみ実施する

*1 治験薬の初回塗布日を Day 1 と表記する

*2 重度の感染症が疑われると判断した場合に、必要に応じて実施する

*3 併用薬、併用療法、被覆材及び輸血

Figure 9-2　治験スケジュール（続き）

追加スケジュール C（完全閉鎖に向けた対象創管理を行う場合）

項目＼時期	壊死組織除去完了後～完全閉鎖[*1]の対象創管理（対象創管理：被覆材等を用いた被覆[*2]又は自家移植）（再入院時も含む）					
	外科的切除による前処置（実施した場合）			自家移植（実施した場合）		
評価・観察時期[*3]	～WC-Day 1					
	実施前 1 時間以内	外科的切除	実施後	実施前 1 時間以内	自家移植	実施後
対象創の写真撮影	●		● 30 分以内	●		●
対象創の管理記録[*4]			●			●
採皮部の写真撮影（該当する場合）						●
採皮部の評価（該当する場合）						●
血液培養[*5]	←	—	—	—	—	→
併用薬及び併用療法等[*6]の調査	←	—	—	—	—	→
有害事象の調査	←	—	—	—	—	→

*1 すべての対象創及び採皮部の完全閉鎖

*2 被覆材等を用いた被覆の場合には、治験実施計画書「12.3 併用薬及び併用療法等の調査」の被覆材の項目を調査する

*3 完全閉鎖日を WC-Day 1 と表記する

*4 実施した療法名、処置の開始及び終了時刻等の記録

*5 重度の感染症が疑われると判断した場合に、必要に応じて実施する

*6 併用薬、併用療法、被覆材及び輸血

Figure 9-2　治験スケジュール（続き）

スケジュール No.3（追跡評価～長期追跡評価）

項目＼時期	追跡評価 （完全閉鎖の確認）	短期追跡評価 （完全閉鎖維持の確認）	長期追跡評価	退院時	中止時
評価・観察時期[*1] （許容範囲）	Day 8（± 2） ～WC-Day 1	WC-Day 15（± 3） ～WC-Confirm-Day 1	WC-Confirm-Day 31（± 7） WC-Confirm-Day 91（± 14）	－	－
	塗布開始後 7 日（± 2 日） から完全閉鎖[*2]まで 週 1 回（7 ± 2 日）	完全閉鎖[*2] 14 日（± 3 日）後	短期追跡評価[*3] 30 日（± 7 日）後 90 日（± 14 日）後	退院前 24 時間以内	—
体重測定				●	
対象創の写真撮影	●	●	●		●
採皮部の写真撮影（該当する場合）	●				●[*6]
対象創の評価 （創閉鎖の評価含む）	●	●	●		●
採皮部の評価（該当する場合） （創閉鎖の評価含む）	●				●[*6]
免疫原性評価用採血 （7 歳以上の被験者のみ）	塗布開始後 28 日（± 7 日）後、56 日（± 14 日）後 ＜Day 29（± 7）、Day 57（± 14）＞				
血液培養[*4]	←	—	→	↔	↔
併用薬及び併用療法等[*5]の調査	←	—	→	↔	↔
有害事象の調査	←	—	→	↔	↔

*1 治験薬の初回塗布日を Day 1、完全閉鎖日を WC-Day 1、完全閉鎖維持の確認日を WC-Confirm-Day 1 と表記する

*2 すべての対象創及び採皮部の完全閉鎖

*3 すべての対象創の完全閉鎖維持の確認

*4 重度の感染症が疑われると判断した場合に、必要に応じて実施する

*5 併用薬、併用療法、被覆材及び輸血

*6 追跡評価（完全閉鎖の確認）より後に中止した場合は不要

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を Figure 9-3 に示した。

本治験に登録された深達性 II 度又は III 度熱傷を有する被験者 35 名に治験薬を塗布し、すべての被験者が治験薬塗布を完了した。そのうち、2 回目の治験薬塗布を完了した被験者は 4 名で、すべてが同一部位への塗布であった。壊死組織除去が完了した被験者は 35 名、完全閉鎖した被験者は 32 名であり、長期追跡評価を完了した被験者は 27 名であった。

中止理由は「追跡不能」が 6 名、「死亡」が 2 名であり、完全閉鎖前に 3 名（死亡：2 名、追跡不能：1 名）、短期追跡評価完了前に 2 名（追跡不能：2 名）、長期追跡評価完了前に 3 名（追跡不能：3 名）が中止した。

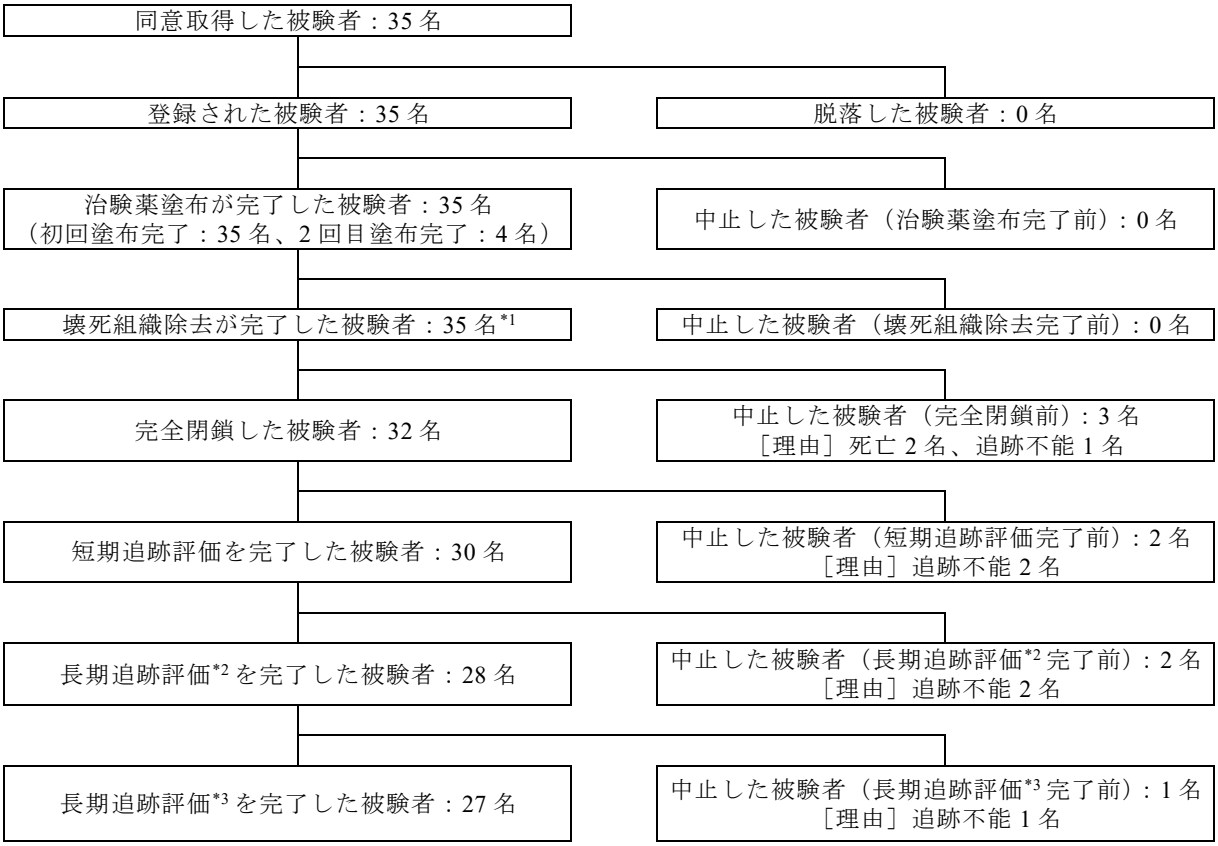


Figure 9-3 被験者の内訳

*1：35 名の被験者のうち、2 回目塗布を行った 4 名が追加の標準治療を実施し、壊死組織除去が完了した
*2：短期追跡評価 30 日後
*3：短期追跡評価 90 日後
Source : 5.3.5.2-1 図 10.1-1

2) 被験者の取り扱い

有効性解析対象集団の内訳を Figure 9-4 に示した。

有効性評価は、FAS を主たる解析対象集団とし、PPS でも検討した。登録されたすべての被験者 35 名が FAS であり、PPS は 34 名であった。PPS から除外した 1 名の除外理由

は、併用禁止薬の使用であった。安全性解析対象集団は、治験薬を塗布したすべての被験者 35 名とし、安全性を検討した。血清中薬物濃度測定集団は、血清中薬物濃度を測定した 15 歳以上の被験者 32 名とし、血中薬物動態パラメータを検討した。

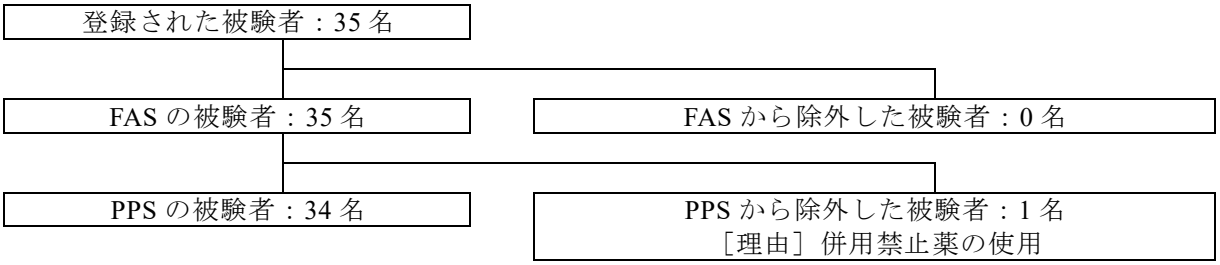


Figure 9-4　有効性解析対象集団の内訳
Source : 5.3.5.2-1 図 11.1-1

3)　治療の遵守／曝露

治験薬の塗布期間及び用量の基本統計量を Table 9-2 に、塗布回数別の治験薬の塗布期間及び用量の基本統計量を Table 9-3 に示した。

FAS での塗布期間の平均値±標準偏差は 4.45 ± 1.317 時間、用量の平均値±標準偏差は 17.20 ± 9.545 g であった。このうち、治験薬を 1 回塗布した被験者は 31 名、2 回塗布した被験者は 4 名で、それぞれの塗布期間及び用量の平均値±標準偏差は 3.99 ± 0.143 時間及び 16.00 ± 8.442 g、8.03 ± 0.329 時間及び 26.50 ± 13.772 g であった。なお、2 回塗布した被験者はすべて同じ対象創への塗布であった。

治験薬の誤使用は、治験薬除去時刻の逸脱（許容範囲から 3 分超過）が 1 件、過量投与（規定では 22 g だが、25 g を塗布）が 1 件、過小投与（規定では 6 g だが、5 g を塗布）が 1 件、治験薬塗布面積の上限超過（規定では 1 回当たり最大 15%TBSA だが、16%TBSA に塗布）が 1 件であった。

Table 9-2　治験薬の塗布期間及び用量の基本統計量（FAS）

		KMW-1 製剤群 (N = 35)
塗布期間（時間）	平均値±標準偏差	4.45 ± 1.317
	中央値	4.00
	最小値, 最大値	3.8, 8.4
用量（g）	平均値±標準偏差	17.20 ± 9.545
	中央値	15.00
	最小値, 最大値	2.0, 40.0

Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-2F より改変

Table 9-3　塗布回数別の治験薬の塗布期間及び用量の基本統計量（FAS）

		KMW-1 製剤群 (N = 35)	
塗布回数		1 回 (n = 31)	2 回 (n = 4)
塗布期間（時間）	平均値±標準偏差	3.99 ± 0.143	8.03 ± 0.329
	中央値	4.00	8.03
	最小値, 最大値	3.8, 4.3	7.7, 8.4
用量（g）	平均値±標準偏差	16.00 ± 8.442	26.50 ± 13.772
	中央値	14.00	27.50
	最小値, 最大値	2.0, 32.0	11.0, 40.0

Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-3F より改変

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

1) 人口統計学的特性

FAS での人口統計学的特性を Table 9-4 に示した。

性別は男性 60.0%（21/35 名）、女性 40.0%（14/35 名）であり、男性が多かった。年齢の平均値±標準偏差は 52.6 ± 26.33 歳で、中央値（最小値、最大値）は 63.0 歳（1 歳、93 歳）であった。15 歳未満の割合は 8.6%（3/35 名）、65 歳未満の割合は 54.3%（19/35 名）、65 歳以上の割合は 45.7%（16/35 名）であり、高齢者が全体の約半数を占めた。受傷から入院までの日数の平均値±標準偏差は 0.37 ± 0.496 日であった。

Table 9-4 人口統計学的特性（FAS）

		KMW-1 製剤群 (N = 35)
性別, n(%)	男性	21(60.0)
	女性	14(40.0)
年齢（歳）*1	平均値±標準偏差	52.6 ± 26.33
	中央値	63.0
	最小値, 最大値	1, 93
年齢区分, n(%)	7 歳未満	3(8.6)
	7 歳以上	32(91.4)
	15 歳未満	3(8.6)
	15 歳以上	32(91.4)
	65 歳未満	19(54.3)
	65 歳以上	16(45.7)
人種, n(%)	American Indian or Alaska Native	0(0.0)
	Asian	35(100.0)
	Black or African American	0(0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0(0.0)
	White	0(0.0)
身長（cm）*2	平均値±標準偏差	154.2 ± 21.31
	中央値	159.0
	最小値, 最大値	77, 178
体重（kg）*2	平均値±標準偏差	55.9 ± 16.72
	中央値	58.0
	最小値, 最大値	8, 93
BMI（kg/m^2）*2	平均値±標準偏差	22.63 ± 4.157
	中央値	23.04
	最小値, 最大値	13.5, 33.3
受傷から入院までの日数（日）*2	平均値±標準偏差	0.37 ± 0.496
	中央値	0.10
	最小値, 最大値	0.0, 1.6

*1：同意取得時
*2：スクリーニング時
Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-1F より改変

2) 受傷した熱傷の特性

FAS での受傷原因の内訳を Table 9-5 に示した。熱傷創の特性は、熱傷創ごとを Table 9-6 に、被験者ごとを Table 9-7 に示した。対象創の特性は、対象創ごとを Table 9-8 に、被験者ごとを Table 9-9 に示した。

受傷原因の内訳は火災／火炎 62.9%（22/35 名）、熱性液体 34.3%（12/35 名）、接触 2.9%（1/35 名）であり、火災／火炎が最も多かった。被験者あたりの熱傷創数及び対象創数の平均値±標準偏差は 3.5 ± 2.03 ヵ所及び 2.0 ± 1.03 ヵ所で、熱傷創数は 3 ヵ所以上の被験者の割合が 65.7%（23/35 名）、対象創数は 1 ヵ所の被験者の割合が 40.0%（14/35 名）

で、最も多かった。被験者あたりの熱傷創及び対象創の合計熱傷面積の平均値±標準偏差は 10.50 ± 5.426%TBSA 及び 8.23 ± 3.942%TBSA であり、熱傷創の合計熱傷面積が 15%TBSA 以下の被験者の割合は 82.9%（29/35 名）、15%TBSA 超の被験者の割合は 17.1%（6/35 名）であった。被験者あたりの熱傷創及び対象創の熱傷面積（熱傷深度別）の平均値±標準偏差は、浅達性 II 度熱傷が 2.30 ± 3.747%TBSA 及び 0.47 ± 1.003%TBSA、深達性 II 度熱傷が 6.12 ± 3.170%TBSA 及び 5.75 ± 3.035%TBSA、III 度熱傷が 2.08 ± 2.812%TBSA 及び 2.01 ± 2.729%TBSA であった。被験者あたりの熱傷創及び対象創の熱傷深度別の割合は、いずれもすべて III 度熱傷が 2.9%（1/35 名）、深達性 II 度及び III 度熱傷の混合が 40.0%（14/35 名）並びにすべて深達性 II 度熱傷が 57.1%（20/35 名）で、すべて深達性 II 度熱傷の割合が多かった。

Table 9-5　受傷原因の内訳（FAS）

		KMW-1 製剤群(N = 35)
受傷原因[*1], n(%)	火災／火炎	22(62.9)
	熱性液体	12(34.3)
	接触	1(2.9)

*1： 複数選択可
Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-1F より改変

Table 9-6　スクリーニング時の熱傷創の特性：熱傷創ごと（FAS）

		KMW-1 製剤群 (N = 124)
熱傷あたりの熱傷創の合計熱傷面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	2.96 ± 3.208
	中央値	2.00
	最小値, 最大値	0.1, 16.5
熱傷あたりの浅達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	0.65 ± 1.291
	中央値	0.10
	最小値, 最大値	0.0, 11.0
熱傷あたりの深達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	1.73 ± 2.185
	中央値	1.00
	最小値, 最大値	0.0, 10.0
熱傷あたりの III 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	0.59 ± 1.547
	中央値	0.00
	最小値, 最大値	0.0, 8.0

Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-1F より改変

Table 9-7　スクリーニング時の熱傷創の特性：被験者ごと（FAS）

		KMW-1 製剤群 (N = 35)
被験者あたりの熱傷創数	平均値±標準偏差	3.5 ± 2.03
	中央値	3.0
	最小値, 最大値	1, 9
熱傷創数の内訳, n(%)	1 ヵ所	5(14.3)
	2 ヵ所	7(20.0)
	3 ヵ所以上	23(65.7)
被験者あたりの熱傷創の合計熱傷面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	10.50 ± 5.426
	中央値	10.30
	最小値, 最大値	3.0, 23.0
合計熱傷面積の内訳, n(%)	15%TBSA 以下	29(82.9)
	15%TBSA 超	6(17.1)
被験者あたりの浅達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	2.30 ± 3.747
	中央値	0.50
	最小値, 最大値	0.0, 19.0
被験者あたりの深達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	6.12 ± 3.170
	中央値	6.00
	最小値, 最大値	0.0, 14.5
被験者あたりの III 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	2.08 ± 2.812
	中央値	0.00
	最小値, 最大値	0.0, 8.5
被験者あたりの熱傷創の熱傷深度の状態, n(%)	すべて III 度	1(2.9)
	混合	14(40.0)
	すべて深達性 II 度	20(57.1)

Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-1F より改変

Table 9-8　スクリーニング時の対象創の特性：対象創ごと（FAS）

		KMW-1 製剤群 (N = 70)
熱傷あたりの対象創の合計熱傷面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	4.11 ± 3.156
	中央値	3.00
	最小値, 最大値	0.5, 13.5
熱傷あたりの浅達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	0.23 ± 0.597
	中央値	0.00
	最小値, 最大値	0.0, 3.0
熱傷あたりの深達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	2.88 ± 2.095
	中央値	2.50
	最小値, 最大値	0.0, 9.0
熱傷あたりの III 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	1.00 ± 1.841
	中央値	0.00
	最小値, 最大値	0.0, 8.0

Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-1F より改変

Table 9-9　スクリーニング時の対象創の特性：被験者ごと（FAS）

		KMW-1 製剤群 (N = 35)
被験者あたりの対象創数	平均値±標準偏差	2.0 ± 1.03
	中央値	2.0
	最小値, 最大値	1, 4
対象創数の内訳, n(%)	1 ヵ所	14(40.0)
	2 ヵ所	11(31.4)
	3 ヵ所以上	10(28.6)
被験者あたりの対象創の合計熱傷面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	8.23 ± 3.942
	中央値	8.00
	最小値, 最大値	2.0, 16.0
合計熱傷面積の内訳, n(%)	15%TBSA 以下	34(97.1)
	15%TBSA 超	1(2.9)
被験者あたりの浅達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	0.47 ± 1.003
	中央値	0.00
	最小値, 最大値	0.0, 4.0
被験者あたりの深達性 II 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	5.75 ± 3.035
	中央値	5.50
	最小値, 最大値	0.0, 14.5
被験者あたりの III 度熱傷の面積（%TBSA）	平均値±標準偏差	2.01 ± 2.729
	中央値	0.00
	最小値, 最大値	0.0, 8.0
被験者あたりの対象創の熱傷深度の状態, n(%)	すべて III 度	1(2.9)
	混合	14(40.0)
	すべて深達性 II 度	20(57.1)

Source : 5.3.5.2-1 表 14.1-1F より改変

(3) 有効性の結果

FAS の結果を記載した。

1) 主要評価項目

A) 壊死組織が完全除去された被験者の割合（%）

壊死組織が完全除去された被験者の割合を Table 9-10 に示した。

壊死組織が完全除去された被験者の割合は 88.6%（31/35 名、95%信頼区間：74.05～95.46）であり、両側 95%信頼区間の下限値が事前に設定した 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）を上回ったため、KMW-1 製剤の有効性が示された。

Table 9-10 壊死組織が完全除去された被験者の割合（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
完全除去された被験者数	31
完全除去された被験者の割合（%）	88.6
95%信頼区間（%）	74.05～95.46

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-1

2) 副次評価項目

A) 壊死組織除去面積割合（%）

対象創ごと及び被験者ごとの KMW-1 製剤による壊死組織除去面積割合の平均値±標準偏差は 97.1 ± 5.75%及び 96.21 ± 6.515%であり、中央値（25%点, 75%点）は 100.0%（95.0%, 100.0%）及び 98.10%（95.00%, 100.00%）であった（Table 9-11 及び Table 9-12）。

Table 9-11 対象創ごとの壊死組織除去面積割合（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 70)
平均値±標準偏差	97.1 ± 5.75
中央値	100.0
25%点, 75%点	95.0, 100.0
最小値, 最大値	70, 100

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-2

Table 9-12 被験者ごとの壊死組織除去面積割合（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
平均値±標準偏差	96.21 ± 6.515
中央値	98.10
25%点, 75%点	95.00, 100.00
最小値, 最大値	70.0, 100.0

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-3

B) 壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）

登録時点及び受傷時点から KMW-1 製剤により壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線で算出された中央値は 1.0 日及び 3.0 日であった。登録時点及び受傷時点から標準治療を含めた壊死組織除去により壊死組織が完全除去されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線で算出された中央値は 1.0 日及び 3.0 日であった（Table 9-13）。

Table 9-13　壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）（FAS）

		KMW-1 製剤群 (N = 35)
KMW-1 製剤による壊死組織完全除去までの期間*1		
登録時点から壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）	Kaplan-Meier 曲線による中央値	1.0
受傷時点から壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）	Kaplan-Meier 曲線による中央値	3.0
標準治療を含めた壊死組織除去による完全除去までの期間*2		
登録時点から壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）	Kaplan-Meier 曲線による中央値	1.0
受傷時点から壊死組織が完全除去されるまでの期間（日）	Kaplan-Meier 曲線による中央値	3.0

*1 : KMW-1 製剤除去終了後の壊死組織除去の評価時点で、完全除去が未達成の被験者はその時点で打切りとして扱う
*2 : 壊死組織の完全除去が未達成の被験者は、未達成の最終評価時点で打切りとして扱う
Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-4 及び表 14.2-3F より改変

C)　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（%）

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及び被験者の割合は、5.7%（4/70 ヵ所）及び 5.7%（2/35 名）であった（Table 9-14 及び Table 9-15）。

Table 9-14　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（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 70)
外科的壊死組織除去を実施した対象創数	4
外科的壊死組織除去を実施した対象創の割合（%）	5.7

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-5

Table 9-15　壊死組織除去完了までに外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
外科的壊死組織除去を実施した被験者数	2
外科的壊死組織除去を実施した被験者の割合（%）	5.7

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-6

D)　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（%）

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及び被験者の面積割合の平均値±標準偏差は 3.6 ± 17.20%及び 3.68 ± 17.456%であり、中央値（25%点, 75%点）はいずれも 0.0%（0.0%, 0.0%）であった（Table 9-16 及び Table 9-17）。

Table 9-16　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（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 70)
外科的壊死組織除去を実施した対象創数	4
平均値±標準偏差	3.6 ± 17.20
中央値	0.0
25%点, 75%点	0.0, 0.0
最小値, 最大値	0, 100

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-7

Table 9-17　壊死組織除去完了までに外科的壊死組織除去を実施した被験者の面積割合（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
外科的壊死組織除去を実施した被験者数	2
平均値±標準偏差	3.68 ± 17.456
中央値	0.00
25%点, 75%点	0.00, 0.00
最小値, 最大値	0.0, 100.0

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-8

E)　自家移植を実施した対象創の割合（%）及び被験者の割合（%）

自家移植を実施した対象創及び被験者の割合は 64.3%（45/70 ヵ所）及び 68.6%（24/35 名）であった。III 度熱傷は自家移植を実施することが一般的であるため、III 度熱傷の領域を含まない対象創に限定すると、自家移植を実施した対象創及び被験者の割合は 47.8%（22/46 ヵ所）及び 52.0%（13/25 名）であった（Table 9-18 及び Table 9-19）。

Table 9-18　自家移植を実施した対象創の割合（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 70)
自家移植を実施した対象創数	45
自家移植を実施した対象創の割合（%）	64.3
III 度熱傷の領域を含まない対象創数	46
自家移植を実施した対象創数	22
自家移植を実施した対象創の割合（%）	47.8

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-9

Table 9-19　自家移植を実施した被験者の割合（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
自家移植を実施した被験者数	24
自家移植を実施した被験者の割合（%）	68.6
III 度熱傷の領域を含まない対象創を有する被験者数	25
自家移植を実施した被験者数	13
自家移植を実施した被験者の割合（%）	52.0

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-10

F)　自家移植を実施した対象創の面積割合（%）

自家移植を実施した対象創及び被験者の面積割合の平均値±標準偏差は 55.8 ± 46.10%及び 59.53 ± 45.395%であり、中央値（25%点, 75%点）は 70.0%（0.0%, 100.0%）及び 71.25%（0.00%, 93.75%）であった（Table 9-20 及び Table 9-21）。

Table 9-20　自家移植を実施した対象創の面積割合（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 70)
自家移植を実施した対象創数	45
平均値±標準偏差	55.8 ± 46.10
中央値	70.0
25%点, 75%点	0.0, 100.0
最小値, 最大値	0, 137

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-11

Table 9-21　自家移植を実施した被験者の面積割合（%）（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
自家移植を実施した被験者数	24
平均値±標準偏差	59.53 ± 45.395
中央値	71.25
25%点, 75%点	0.00, 93.75
最小値, 最大値	0.0, 132.1

Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.1-12

3)　探索的評価項目

A)　壊死組織除去による出血量

壊死組織除去による出血量の平均値±標準偏差は 155.7 ± 499.87 mL であった（Table 9-22）。

Table 9-22　壊死組織除去による出血量（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
被験者数*1	32
平均値±標準偏差	155.7 ± 499.87
中央値	84.7
最小値, 最大値	-455, 2397

単位：mL
*1：出血量は治験薬塗布前後のヘモグロビン値と輸血に用いた全血製剤又は赤血球製剤の量から算出したため、臨床検査を実施した 32 名の被験者で算出した
Source : 5.3.5.2-1 表 14.5-1F より改変

B)　入院期間

入院期間の平均値±標準偏差は 44.6 ± 26.89 日であった（Table 9-23）。

Table 9-23　入院期間の基本統計量（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
被験者数*1	33
平均値±標準偏差	44.6 ± 26.89
中央値	42.0
最小値, 最大値	5, 117

単位：日
*1：退院前に 2 名が中止した
Source : 5.3.5.2-1 表 14.5-2F より改変

C)　減張切開を実施した被験者の割合（四肢の全周性熱傷を有する被験者の場合）

四肢の全周性熱傷の対象創を有する被験者は 8 名であったが、減張切開を実施した被験者はいなかった。

D) 採皮部の面積（自家移植を実施した被験者の場合）

自家移植を実施した被験者は 24 名であり、採皮部の面積の平均値±標準偏差は 6.75 ± 3.527%TBSA であった（Table 9-24）。

Table 9-24 採皮部の面積の基本統計量（FAS）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
自家移植を実施した被験者数	24
平均値±標準偏差	6.75 ± 3.527
中央値	7.00
最小値, 最大値	2.5, 16.0

単位：%TBSA
Source : 5.3.5.2-1 表 14.5-4F より改変

4) 部分集団の結果

A) 15 歳未満の被験者

本治験は、国内で初めて熱傷患者に KMW-1 製剤を使用する試験であり、15 歳未満の被験者数が 3 名と少ないことから、15 歳未満の被験者ごとに主要評価項目及び副次評価項目に関する結果を Table 9-25 に示し、有効性を検討した。

35 名の被験者のうち、15 歳未満の被験者は 3 名（1 歳、2 歳、4 歳）で、対象創の合計熱傷面積はそれぞれ 10%TBSA、12%TBSA、3%TBSA であった。すべての被験者で壊死組織が完全除去され、対象創の壊死組織除去面積割合は 98%～100%であった。登録時点から完全除去されるまでの期間は 1～2 日、壊死組織除去完了までに外科的壊死組織除去を実施した被験者は 0 名、自家移植を実施した被験者は 1 名であった。これらの結果は、全集団と同じ傾向であった。

Table 9-25 15 歳未満の被験者での有効性評価項目に関する結果（FAS）

被験者識別コード	年齢[*1]（歳）	性別	合計熱傷創面積（%TBSA）	対象創 No.	対象創面積（%TBSA）	壊死組織除去面積割合（%）	壊死組織除去完了[*2]の有無	KMW-1 製剤による完全除去の達成[*3]	完全除去されるまでの期間（日）[*4]	外科的壊死組織除去の実施の有無	自家移植実施した面積割合（%）
[redacted]	2	女性	12.1	1	6.4	98	有	達成	2	無	50
				2	5.6	100	有		2		20
[redacted]	4	女性	3.0	1	3.0	100	有	達成	1	無	0
[redacted]	1	女性	14.5	1	2.5	100	有	達成	1	無	0
				2	2.5	100	有		1		0
				3	2.5	100	有		1		0
				4	2.5	100	有		1		0

*1： 同意取得時の年齢
*2： 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
*3： すべての対象創の壊死組織が完全除去（対象創の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）された場合に「達成」とした
*4： 登録時点からの期間
Source : 5.3.5.2-1 表 11.4.2.8-1

(4) 薬物動態の結果

血清中薬物濃度測定集団 32 名のうち、KMW-1 製剤を 1 回塗布した被験者は 28 名、2 回塗布した被験者は 4 名であり、2 回塗布した被験者はすべて同じ対象創への塗布であった。同じ対象創に 2 回塗布した被験者は、薬物動態解析計画書に従って 1 回塗布として解析した。薬物動態パラメータの基本統計量を Table 9-26 に示した。

薬物動態パラメータの基本統計量について、T_{max} の中央値は 4.0 h であり、KMW-1 製剤の塗布期間とおおむね一致していた。C_{max} の平均値±標準偏差は 330 ± 328 ng/mL、AUC_{last} の平均値±標準偏差は 4840 ± 4240 ng・h/mL、AUC_{0-4} の平均値±標準偏差は 796 ± 729 ng・h/mL、$T_{1/2}$ の中央値は 19 h であった。また、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{0-4} を治験薬の塗布量で除して算出する C_{max}/dose、AUC_{last}/dose 及び AUC_{0-4}/dose の平均値±標準偏差は、それぞれ 18.9 ± 16.3 ng/mL/g、267 ± 221 ng・h/mL/g、46.7 ± 35.8 ng・h/mL/g であった。

Table 9-26 薬物動態パラメータの基本統計量（血清中薬物濃度測定集団）

		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/dose (ng/mL/g)	AUC_{last} (ng・h/mL)	AUC_{last}/dose (ng・h/mL/g)	AUC_{0-4} (ng・h/mL)	AUC_{0-4}/dose (ng・h/mL/g)	$T_{1/2}$ (h)
1 回塗布[*1]	被験者数	29	29	29	29	29	29	29	14
(N = 32)	平均値	4.3	330	18.9	4840	267	796	46.7	18
	標準偏差	2.3	328	16.3	4240	221	729	35.8	3.5
	中央値	4.0	237	13.5	4100	220	648	32.4	19
	最小値	2.0	21.8	2.74	109	7.77	71.8	7.77	9.5
	最大値	12	1200	63.2	14900	885	2780	147	23
	90%信頼区間								
	下限値	3.6	227	13.8	3500	197	565	35.4	16
	上限値	5.0	434	24.1	6180	337	1030	58.0	20

*1：同じ対象創に 2 回塗布した被験者を含む
Source : 5.3.5.2-1 表 11.5-1

(5) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の概要を Table 9-27 に、有害事象の一覧を Table 9-28 に、副作用の一覧を Table 9-29 に示した。また、局所（対象創）での有害事象及び副作用の一覧を Table 9-30 及び Table 9-31 に、15 歳未満の被験者に発現した有害事象の一覧を Table 9-32 に示した。なお、治験薬との関連性が「関連あり」の有害事象を副作用と定義した。

有害事象及び副作用の発現割合は、85.7%（30/35 名）及び 20.0%（7/35 名）であった。重症度別の有害事象の発現割合は、軽度 40.0%（14/35 名）、中等度 34.3%（12/35 名）、重度 11.4%（4/35 名）であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。重症度別の副作用の発現割合は、軽度 11.4%（4/35 名）、中等度 8.6%（3/35 名）で、重度の副作用はなかった。重篤な有害事象は 2 名に発現した。死亡した被験者は、重篤な有害事象を発現した 2 名であった。

PT での発現割合が 10%以上の有害事象は発熱 28.6%（10/35 名）、適用部位感染 22.9%（8/35 名）、適用部位疼痛 11.4%（4/35 名）、譫妄 11.4%（4/35 名）及び貧血 11.4%（4/35 名）であった。PT での発現割合が 10%以上の副作用は適用部位疼痛 11.4%（4/35 名）であった。適用部位疼痛は治験薬塗布中に発現したが、治験薬の減量・投与中断・投与中止をすることはなく、薬物治療により回復し、重症度は軽度又は中等度であった。

局所（対象創）での有害事象及び副作用の発現割合は、51.4%（18/35 名）及び 11.4%（4/35 名）であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。局所（対象創）での有害事象のうち、PT での発現割合が 10%以上の有害事象は、適用部位感染 22.9%（8/35 名）、適用部位疼痛 11.4%（4/35 名）であり、PT での発現割合が 10%以上の副作用は適用部位疼痛 11.4%（4/35 名）であった。

15 歳未満の被験者の有害事象は、3 名中 2 名（適用部位感染：1 名、適用部位小水疱：1 名）で発現した。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。

Table 9-27 有害事象及び副作用の概要（安全性解析対象集団）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)
	n(%)
有害事象の発現被験者数	30(85.7)
重症度	
軽度	14(40.0)
中等度	12(34.3)
重度	4(11.4)
副作用の発現被験者数	7(20.0)
重症度	
軽度	4(11.4)
中等度	3(8.6)
重度	0(0.0)
重篤な有害事象の発現被験者数*1	2(5.7)
死亡	2(5.7)

同一被験者で複数の有害事象もしくは副作用が発現した場合は、重症度及び重篤度の重い方で 1 名と扱う
*1： 死亡を含む
Source : 5.3.5.2-1 表 14.3.1-4 より改変

Table 9-28　有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

SOC[*1]	KMW-1 製剤群 (N = 35)			
PT[*1]	n(%)	軽度	中等度	重度
感染症および寄生虫症	15(42.9)	6	8	1
体部白癬	1(2.9)	1	0	0
膀胱炎	2(5.7)	2	0	0
骨髄炎	1(2.9)	1	0	0
肺炎	1(2.9)	1	0	0
術後創感染	1(2.9)	0	1	0
敗血症	2(5.7)	1	0	1
股部白癬	1(2.9)	1	0	0
外陰部膣カンジダ症	1(2.9)	1	0	0
創傷感染	2(5.7)	1	1	0
適用部位感染	8(22.9)	2	6	0
細菌性敗血症	1(2.9)	0	1	0
適用部位腫瘍	1(2.9)	1	0	0
感染性腸炎	1(2.9)	0	1	0
口腔ヘルペス	1(2.9)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	6(17.1)	0	5	1
貧血	4(11.4)	0	3	1
汎血球減少症	1(2.9)	0	1	0
失血性貧血	2(5.7)	0	2	0
代謝および栄養障害	4(11.4)	2	2	0
脱水	1(2.9)	0	1	0
高カリウム血症	1(2.9)	0	1	0
高ナトリウム血症	1(2.9)	1	0	0
高リン酸塩血症	1(2.9)	1	0	0
低アルブミン血症	2(5.7)	2	0	0
低カリウム血症	2(5.7)	2	0	0
低リン酸血症	2(5.7)	1	1	0
食欲減退	1(2.9)	0	1	0
精神障害	7(20.0)	2	5	0
譫妄	4(11.4)	1	3	0
不眠症	3(8.6)	1	2	0
神経系障害	2(5.7)	1	1	0
認知症	1(2.9)	0	1	0
浮動性めまい	1(2.9)	1	0	0
血管障害	3(8.6)	2	1	0
循環虚脱	1(2.9)	0	1	0
深部静脈血栓症	2(5.7)	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(11.4)	0	3	1
無気肺	1(2.9)	0	1	0
胸水	2(5.7)	0	2	0
肺塞栓症	1(2.9)	0	0	1
肺水腫	2(5.7)	0	2	0
鼻粘膜びらん	1(2.9)	1	0	0
胃腸障害	6(17.1)	4	2	0
裂肛	1(2.9)	1	0	0
便秘	3(8.6)	2	1	0
悪心	3(8.6)	1	2	0
嘔吐	3(8.6)	1	2	0
口唇びらん	1(2.9)	1	0	0
肛門びらん	1(2.9)	1	0	0

MedDRA/J ver. 23.1
*1：同一被験者で複数の同一 SOC／PT がある場合、SOC／PT ごとの発現被験者数の集計では 1 名として扱い、重症度別の集計では重症度の重い方で 1 名として扱う
Source : 5.3.5.2-1 表 14.3.1-5J より改変

Table 9-28　有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[*1]	KMW-1 製剤群 (N = 35)			
PT[*1]	n(%)	軽度	中等度	重度
肝胆道系障害	3(8.6)	2	1	0
肝不全	1(2.9)	0	1	0
肝機能異常	1(2.9)	1	0	0
薬物性肝障害	1(2.9)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	13(37.1)	11	2	0
褥瘡性潰瘍	3(8.6)	3	0	0
接触皮膚炎	3(8.6)	3	0	0
薬疹	1(2.9)	1	0	0
湿疹	1(2.9)	1	0	0
汗腺炎	1(2.9)	1	0	0
そう痒症	3(8.6)	2	1	0
発疹	1(2.9)	1	0	0
皮膚びらん	1(2.9)	1	0	0
蕁麻疹	1(2.9)	0	1	0
皮脂欠乏症	1(2.9)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2(5.7)	1	1	0
背部痛	2(5.7)	1	1	0
腎および尿路障害	1(2.9)	0	1	0
腎不全	1(2.9)	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18(51.4)	9	8	1
適用部位疼痛	4(11.4)	3	1	0
適用部位そう痒感	1(2.9)	0	1	0
末梢性浮腫	1(2.9)	1	0	0
発熱	10(28.6)	3	7	0
口渇	1(2.9)	1	0	0
適用部位小水疱	1(2.9)	1	0	0
注入部位血管外漏出	1(2.9)	1	0	0
適用部位びらん	1(2.9)	1	0	0
多臓器機能不全症候群	1(2.9)	0	0	1
臨床検査	5(14.3)	4	1	0
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1(2.9)	1	0	0
血中ブドウ糖増加	1(2.9)	1	0	0
血圧低下	3(8.6)	2	1	0
収縮期血圧低下	1(2.9)	0	1	0
肝機能検査異常	1(2.9)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6(17.1)	4	2	0
創傷	1(2.9)	1	0	0
植皮生着不全	2(5.7)	1	1	0
熱傷	1(2.9)	1	0	0
処置後炎症	1(2.9)	1	0	0
植皮剥離	1(2.9)	0	1	0
皮膚処置合併症	1(2.9)	1	0	0
集中治療後症候群	1(2.9)	0	1	0

MedDRA/J ver. 23.1
*1：同一被験者で複数の同一 SOC／PT がある場合、SOC／PT ごとの発現被験者数の集計では 1 名として扱い、重症度別の集計では重症度の重い方で 1 名として扱う
Source : 5.3.5.2-1 表 14.3.1-5J より改変

Table 9-29　副作用の一覧（安全性解析対象集団）

SOC[*1]	KMW-1 製剤群 (N = 35)			
PT[*1]	n(%)	軽度	中等度	重度
血液およびリンパ系障害	1(2.9)	0	1	0
貧血	1(2.9)	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5(14.3)	3	2	0
適用部位疼痛	4(11.4)	3	1	0
発熱	1(2.9)	0	1	0
臨床検査	1(2.9)	1	0	0
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1(2.9)	1	0	0

MedDRA/J ver. 23.1
*1：同一被験者で複数の同一 SOC／PT がある場合、SOC／PT ごとの発現被験者数の集計では 1 名として扱い、重症度別の集計では重症度の重い方で 1 名として扱う
Source : 5.3.5.2-1 表 14.3.1-6J より改変

Table 9-30　局所（対象創）の有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

SOC[*1]	KMW-1 製剤群 (N = 35)			
PT[*1]	n(%)	軽度	中等度	重度
全体	18(51.4)	10	8	0
感染症および寄生虫症	11(31.4)	4	7	0
骨髄炎	1(2.9)	1	0	0
術後創感染	1(2.9)	0	1	0
適用部位感染	8(22.9)	2	6	0
適用部位腫瘍	1(2.9)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(2.9)	1	0	0
褥瘡性潰瘍	1(2.9)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7(20.0)	5	2	0
適用部位疼痛	4(11.4)	3	1	0
適用部位そう痒感	1(2.9)	0	1	0
適用部位小水疱	1(2.9)	1	0	0
適用部位びらん	1(2.9)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4(11.4)	3	1	0
創傷	1(2.9)	1	0	0
植皮生着不全	2(5.7)	1	1	0
処置後炎症	1(2.9)	1	0	0
植皮剥離	1(2.9)	0	1	0

MedDRA/J ver. 23.1
*1：同一被験者で複数の同一 SOC／PT がある場合、SOC／PT ごとの発現被験者数の集計では 1 名として扱い、重症度別の集計では重症度の重い方で 1 名として扱う
Source : 5.3.5.2-1 表 14.3.1-8J より改変

Table 9-31　局所（対象創）の副作用の一覧（安全性解析対象集団）

SOC[*1]	KMW-1 製剤群 (N = 35)			
PT[*1]	n(%)	軽度	中等度	重度
全体	4(11.4)	3	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4(11.4)	3	1	0
適用部位疼痛	4(11.4)	3	1	0

MedDRA/J ver. 23.1
*1：同一被験者で複数の同一 SOC／PT がある場合、SOC／PT ごとの発現被験者数の集計では 1 名として扱い、重症度別の集計では重症度の重い方で 1 名として扱う
Source : 5.3.5.2-1 表 14.3.1-11J より改変

Table 9-32　15 歳未満の被験者に発現した有害事象の一覧

被験者識別コード	性別 年齢[*1]	有害事象名 （PT）	塗布開始日から発現日までの日数[*2]	発現日から転帰日までの日数[*3]	関連性	重症度	重篤度	処置	転帰
[redacted]	女性 2 歳	適用部位感染	34	11	なし	軽度	非重篤	あり	回復
[redacted]	女性 1 歳	適用部位小水疱	25	-	なし	軽度	非重篤	あり	軽快[*4]

MedDRA/J Ver. 23.1
*1：同意取得時の年齢
*2：治験薬初回塗布日を 1 日目として起算した日数
*3：発現日を含む日数、転帰が回復の場合のみ出力した
*4：中止時点での転帰（中止理由：追跡不能）
Source : 5.3.5.2-1 表 12.2.3.4-1

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に死亡した被験者に発現した有害事象一覧を Table 9-33 に示した。

死亡した被験者は 2 名であった。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。もう 1 名の死因は原疾患の熱傷及び肺塞栓症であり、肺塞栓症は原疾患の熱傷に伴う脱水や肥満、安静等が原因で発現したと考えられるため、治験薬との関連性はないと治験責任医師は判断した。

Table 9-33　死亡した被験者に発現した有害事象一覧

被験者識別コード	性別 年齢[*1] 塗布量 （塗布回数）	有害事象名 （PT）	塗布開始日から発現日までの日数[*2]	発現日から転帰日までの日数[*3]	関連性	重症度	重篤度	処置	転帰
[redacted][*4]	女性 70 歳 25 g （1 回）	低リン酸血症	4	16	なし	中等度	非重篤	あり	回復
		適用部位感染	4	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		無気肺	5	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		汎血球減少症	5	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		失血性貧血	5	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		鼻粘膜びらん	6	3	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		便秘	6	3	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		肺水腫	6	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		胸水	6	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		口唇びらん	8	8	なし	軽度	非重篤	なし	回復
		感染性腸炎	8	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		低カリウム血症	9	5	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		高ナトリウム血症	9	18	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		集中治療後症候群	9	20	なし	中等度	非重篤	あり	回復
		肝不全	13	-	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
		細菌性敗血症	15	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		肛門びらん	18	3	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		循環虚脱	23	-	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
		腎不全	24	-	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
		高リン酸塩血症	20	-	なし	軽度	非重篤	あり	未回復
		多臓器機能不全症候群	27	-	なし	重度	重篤	なし	未回復
[redacted]	男性 36 歳 32 g （1 回）	肺塞栓症	2	-	なし	重度	重篤	あり	死亡

MedDRA/J Ver. 23.1
死因となった有害事象：アンダーラインで示した有害事象
*1：同意取得時の年齢
*2：治験薬の初回塗布開始日を 1 日目として起算した日数
*3：発現日を含む日数、転帰が回復の場合のみ出力した
*4：当該被験者に死因となる有害事象はなく、原疾患の熱傷により死亡した
Source : 5.3.5.2-1 表 12.3.1.1-1、付録 16.2.5.1 より改変

B)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した被験者に発現した有害事象一覧を Table 9-34 に示した。

その他の重篤な有害事象として、1 名に多臓器機能不全症候群が発現した。治験責任医師は熱傷や熱傷治療に伴う手術、合併症の肝臓がん、肝硬変等による影響を受けた可能性が非常に高いと考え、治験薬との関連性はないと判断した。なお、当該被験者は死亡したが、死亡の転帰となった有害事象はなかった。

Table 9-34　その他の重篤な有害事象を発現した被験者に発現した有害事象一覧

被験者識別コード	性別 年齢[*1] 塗布量 （塗布回数）	有害事象名 （PT）	塗布開始日から発現日までの日数[*2]	発現日から転帰日までの日数[*3]	関連性	重症度	重篤度	処置	転帰
[redacted]	女性 70 歳 25 g （1 回）	低リン酸血症	4	16	なし	中等度	非重篤	あり	回復
		適用部位感染	4	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		無気肺	5	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		汎血球減少症	5	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		失血性貧血	5	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		鼻粘膜びらん	6	3	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		便秘	6	3	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		肺水腫	6	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		胸水	6	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		口唇びらん	8	8	なし	軽度	非重篤	なし	回復
		感染性腸炎	8	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		低カリウム血症	9	5	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		高ナトリウム血症	9	18	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		集中治療後症候群	9	20	なし	中等度	非重篤	あり	回復
		肝不全	13	-	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
		細菌性敗血症	15	-	なし	中等度	非重篤	あり	未回復
		肛門びらん	18	3	なし	軽度	非重篤	あり	回復
		循環虚脱	23	-	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
		腎不全	24	-	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
		高リン酸塩血症	20	-	なし	軽度	非重篤	あり	未回復
		多臓器機能不全症候群	27	-	なし	重度	重篤	なし	未回復

MedDRA/J Ver. 23.1
*1：同意取得時の年齢
*2：治験薬の初回塗布開始日を 1 日目として起算した日数
*3：発現日を含む日数、転帰が回復の場合のみ出力した
Source : 5.3.5.2-1 表 12.3.1.2-1、付録 16.2.5.1 より改変

C)　他の重要な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象に該当する有害事象以外で、治験を中止せざるを得ないような有害事象を他の重要な有害事象として定義した。他の重要な有害事象に該当する有害事象はなかった。

3)　臨床検査

臨床検査は 7 歳以上の被験者に実施したため、32 名を対象として評価した。

治験期間を通しての臨床検査値及び個々の患者の変化は、いずれも熱傷患者で想定される範囲のものであり、治験薬塗布による特定の傾向はなかった。本治験では、治験責任（分担）医師が有害事象と判断した検査値の変動を臨床検査値の重要な異常変動と定義した。臨床検査値の重要な異常変動は、1 名（有害事象：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められ、治験薬塗布前の 806 U/L（高値）から治験薬除去後 4 時間の 1828 U/L（高値）への変化であった。

4)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

A)　バイタルサイン

バイタルサインの各検査項目で、初回塗布開始前から初回塗布後 8 日目までの各時点の平均値の範囲は、それぞれ収縮期血圧 117.1～125.4 mmHg、拡張期血圧 66.2～71.2 mmHg、脈拍数 78.5～95.7 beats/min、体温 36.73～37.57℃であった。いずれの検査項目も初回塗布開始前から初回塗布後 8 日目にかけて特定の傾向はなかった。本治験では、治験責任（分担）医師が有害事象と判断した検査値の変動をバイタルサインの重要な異常変動と定義した。バイタルサインの重要な異常変動として、1 名に収縮期血圧（低下）及び拡張期血圧（低下）、4 名に体温（上昇）に関する有害事象が認められた。発熱の 1 名は副作用と判断されたものの、いずれの異常も熱傷患者で想定される範囲の変動であった。

B)　12 誘導心電図

12 誘導心電図は 15 歳以上の被験者に実施したため、32 名を対象として評価した。

いずれの検査項目も初回塗布開始前から初回塗布開始後 48 時間にかけて特定の傾向はなかった。本治験では、治験責任（分担）医師が有害事象と判断した検査値の変動を 12 誘導心電図の重要な異常変動と定義したが、該当する異常変動はなかった。

C)　VAS による疼痛評価

VAS による疼痛評価は 15 歳以上の被験者に実施したため、32 名を対象として評価した。

初回塗布開始前の実測値の平均値±標準偏差は 26.0 ±25.08 mm、初回治験薬除去後 4 時間の実測値及び初回塗布開始前からの変化量の平均値±標準偏差は 21.7 ± 18.98 mm 及び -1.7 ± 13.72 mm であった。初回塗布開始前から初回塗布後 8 日目にかけて、疼痛スコアの推移に特定の傾向はなかった。

D)　KMW-1 免疫原性評価

KMW-1 免疫原性評価は 7 歳以上の被験者に実施したため、32 名を対象として評価した。

初回塗布開始前に ADA 陽性の被験者は 17/32 名であり、抗体価は 10～31250 であった。初回塗布開始後に ADA 陽性であった被験者は 30/31 名で、このうち初回塗布開始前に ADA 陰性であった被験者は 15/30 名であった。初回塗布開始後 28 日での ADA 陽性の被験者及び抗体価は 28/31 名及び 10～156250 で、初回塗布開始後 56 日での ADA 陽性の被験者及び抗体価は 26/28 名及び 50～156250 であった。初回塗布開始前に ADA 陽性であった被験者 17 名のうち、初回塗布開始後に抗体価が 4 倍以上に増加した被験者は 14/17 名で、この 14 名のうち初回塗布開始後 28 日で抗体価が 4 倍以上であった被験者は 13/14 名、初回塗布開始後 56 日では 12/14 名であった。初回塗布開始後の最大 ADA 抗体価と治験薬の総投与量又は治療した対象創面積との間に明らかな関係は認められなかった。また、有効性（壊死組織の除去）と初回塗布開始前又は開始後の ADA 抗体価との間に明らかな関係は認められなかった。本治験ではアナフィラキシーショックや重度の全身性過敏症を発現した被験者はいなかった。

E) 対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）

対象創が完全閉鎖するまでの期間を Table 9-35 に示した。

登録時点及び受傷時点から KMW-1 製剤により完全除去された対象創が完全閉鎖するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、31.0 日及び 34.0 日であった。登録時点及び受傷時点から標準治療を含めた壊死組織除去により完全除去された対象創が完全閉鎖するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は、31.0 日及び 34.0 日であった。標準治療を含めた場合と含めなかった場合で、対象創が完全閉鎖するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線による中央値は同じだった。

Table 9-35 対象創が完全閉鎖するまでの期間（日）（安全性解析対象集団）

		KMW-1 製剤群 (N = 35)
KMW-1 製剤により完全除去された熱傷創が完全閉鎖するまでの期間[*1]		
登録時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間（日）	Kaplan-Meier 曲線による中央値	31.0
受傷時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間（日）	Kaplan-Meier 曲線による中央値	34.0
標準治療を含めた壊死組織除去により熱傷創が完全閉鎖するまでの期間[*2]		
登録時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間（日）	Kaplan-Meier 曲線による中央値	31.0
受傷時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間（日）	Kaplan-Meier 曲線による中央値	34.0

*1：標準治療による壊死組織除去を実施した被験者は、標準治療を実施した時点で打切りとして扱う
*2：すべての対象創の完全閉鎖が未達成の被験者は、未達成の最終評価時点で打切りとして扱う
Source : 5.3.5.2-1 表 14.3.4-20 より改変

F) 輸血回数及び輸血量（探索的評価項目）

輸血製剤ごとの輸血回数及び輸血量の基本統計量を Table 9-36 に示した。

輸血した被験者数は、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。

Table 9-36 輸血回数及び輸血量の基本統計量（安全性解析対象集団）

		KMW-1 製剤群 (N = 35)				
		濃厚赤血球	全血	新鮮凍結血漿	血小板	その他
輸血した被験者数(%)		11(31.4)	0(0.0)	4(11.4)	0(0.0)	0(0.0)
輸血回数（回）	平均値±標準偏差	0.8 ± 1.60	0.0	0.6 ± 2.88	0.0	0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値, 最大値	0, 7	0, 0	0, 17	0, 0	0, 0
輸血量（mL）	平均値±標準偏差	510.9 ± 1402.19	0.0	500.6 ± 1932.64	0.0	0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値, 最大値	0, 7840	0, 0	0, 9120	0, 0	0, 0

Source : 5.3.5.2-1 表 14.5-5 及び表 14.5-6 より改変

G) 創傷培養（探索的評価項目）

対象創ごと及び被験者ごとの創傷培養の頻度集計の結果を Table 9-37 及び Table 9-38 に示した。

初回塗布開始前に創傷培養が陽性であった対象創及び被験者の割合は、56.1%（37/66 ヵ所）及び 64.7%（22/34 名）であった。初回浸漬終了直後に陽性であった対象創及び被験者の割合は 42.0%（29/69 ヵ所）及び 51.4%（18/35 名）、2 回目浸漬終了直後に陽性であった対象創及び被験者の割合は 40.0%（2/5 ヵ所）及び 50.0%（2/4 名）であった。

Table 9-37　対象創ごとの創傷培養の頻度集計（安全性解析対象集団）

	KMW-1 製剤群 (N = 70)		
実施時期	対象創数	陰性	陽性
初回塗布開始前	66	29(43.9)	37(56.1)
初回浸漬終了直後	69	40(58.0)	29(42.0)
2 回目塗布開始前[*1]	0	-	-
2 回目浸漬終了直後	5	3(60.0)	2(40.0)

*1：同じ対象創への塗布である場合、実施不要とした
Source : 5.3.5.2-1 表 14.5-7 より改変

Table 9-38　被験者ごとの創傷培養の頻度集計（安全性解析対象集団）

	KMW-1 製剤群 (N = 35)		
実施時期	被験者数	陰性	陽性
初回塗布開始前	34	12(35.3)	22(64.7)
初回浸漬終了直後	35	17(48.6)	18(51.4)
2 回目塗布開始前[*1]	0	-	-
2 回目浸漬終了直後	4	2(50.0)	2(50.0)

対象創のうち 1 つでも陽性の結果を有する被験者を陽性とした
*1：同じ対象創への塗布である場合、実施不要とした
Source : 5.3.5.2-1 表 14.5-7 より改変

3. 結論

本治験は、3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する入院患者を対象として、KMW-1 の有効性、安全性及び血中薬物動態パラメータを検討することを目的として実施した。

有効性について、主要評価項目である壊死組織が完全除去された被験者の割合は、88.6%（31/35 名、95%信頼区間 : 74.05～95.46）であり、両側 95%信頼区間の下限値が 20%を上回った。これにより、KMW-1 製剤を深達性 II 度又は III 度熱傷患者に塗布したときの有効性が示された。なお、15 歳未満では 3 名すべての被験者が壊死組織の完全除去を達成した。また、副次評価項目の壊死組織除去面積割合は主要評価項目を支持する結果であった。その他、壊死組織が完全除去されるまでの期間及び壊死組織除去完了までに実施した外科的壊死組織除去に関する項目は、外科的壊死組織除去術が一般的に実施される手法であり、早期に行われる場合でも受傷から 5～7 日以内に実施されることを考慮すると、KMW-1 製剤の有効性を示唆する結果であった。したがって、KMW-1 製剤を塗布することで受傷後早期の壊死組織除去と、外科的壊死組織除去の実施減少による患者負担の軽減が期待できると考えた。

薬物動態パラメータについて、T_{max} の中央値は 4.0 h であり、KMW-1 製剤の塗布期間とおおむね一致していた。

安全性について、有害事象は 30/35 名（85.7%）に発現し、ほとんどが軽度又は中等度であった。本治験中に死亡した被験者は 2 名であった。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。もう 1 名の死因は原疾患の熱傷及び肺塞栓症であり、治験責任医師は肺塞栓症と治験薬の関連性はないと判断した。PT での発現割合が 10%以上の有害事象は発熱（28.6%）、適用部位感染（22.9%）、適用部位疼痛（11.4%）、譫妄（11.4%）及び貧血（11.4%）であり、適用部位疼痛を除き、これらの事象は熱傷治療で一般的に認められるものであった。適用部位疼痛については、いずれも治験薬塗布中に発現した副作用であったが、治験薬の減量・投与中断・投与中止を必要とすることはなく、薬物治療により回復し、重症度は軽度又は中等度であった。15 歳未満の被験者で発現した有害事象は、適用部位感染 1 名及び適用部位小水疱 1 名であり、いずれも重症度が軽度で、治験薬との関連性はないと判断された。PT での発現割合が 10%以上の有害事象のうち疼痛、発熱、対象創に関連した感染は KMW-1 製剤を用いた過去の海外試験でも多くみられた有害事象であった。本治験では、これらの有害事象はいずれも軽度又は中等度で、治験薬の減量、投与中断、投与中止を必要とせず、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。以上より、有害事象の多くは熱傷患者で想定されるものであり、バイタルサイン、VAS による疼痛評価、臨床検査値、12 誘導心電図、他の観察項目では特記すべき所見はなかったため、安全性上のリスクはコントロール可能であると考えた。

本治験で、深達性 II 度又は III 度熱傷患者に KMW-1 製剤を 1 回 4 時間（最大 2 回）塗布した際の有効性が確認された。安全性では、塗布部位に適用部位感染、適用部位疼痛がみられ、その他熱傷に伴うと考えられる発熱等もみられたが、いずれも熱傷患者で想定されるものであり、リスクはコントロール可能であると考えた。