

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	ゲル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意 — 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1瓶（5.2g）中パイナップル茎搾汁精製物 4.3g（タンパク質含量）
一般名	和名：該当しない 洋名：該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年12月23日 薬価基準収載年月日：2023年5月24日 販売開始年月日：2023年8月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： https://www.kaken.co.jp/

本 IF は 2024 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 容器・包装	7
1. 開発の経緯	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	7
2. 製品の治療学的特性	1	(2) 包装	7
3. 製品の製剤学的特性	2	(3) 予備容量	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(4) 容器の材質	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	7
(1) 承認条件	2	12. その他	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	8
6. RMPの概要	2	1. 効能又は効果	8
II. 名称に関する項目	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
1. 販売名	3	3. 用法及び用量	8
(1) 和 名	3	(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 洋 名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(3) 名称の由来	3	4. 用法及び用量に関連する注意	8
2. 一般名	3	5. 臨床成績	9
(1) 和 名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 洋 名 (命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	10
(3) ステム	3	(3) 用量反応探索試験	11
3. 構造式又は示性式	3	(4) 検証的試験	13
4. 分子式及び分子量	3	(5) 患者・病態別試験	30
5. 化学名 (命名法) 又は本質	3	(6) 治療的使用	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(7) その他	30
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	31
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	31
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	31
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	31
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	32
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	33
(6) 分配係数	4	1. 血中濃度の推移	33
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(3) 中毒域	33
IV. 製剤に関する項目	5	(4) 食事・併用薬の影響	33
1. 剤 形	5	2. 薬物速度論的パラメータ	33
(1) 剤形の区別	5	(1) 解析方法	33
(2) 製剤の外観及び性状	5	(2) 吸収速度定数	33
(3) 識別コード	5	(3) 消失速度定数	33
(4) 製剤の物性	5	(4) クリアランス	33
(5) その他	5	(5) 分布容積	33
2. 製剤の組成	5	(6) その他	33
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	5	3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	33
(2) 電解質等の濃度	5	(1) 解析方法	33
(3) 熱量	5	(2) パラメータ変動要因	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	4. 吸 収	34
4. 力価	5	5. 分 布	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 血液 - 脳関門通過性	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(2) 血液 - 胎盤関門通過性	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(3) 乳汁への移行性	34
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	7	(4) 髄液への移行性	34
9. 溶出性	7		

(5) その他の組織への移行性	34	(2) 安全性薬理試験	41
(6) 血漿蛋白結合率	34	(3) その他の薬理試験	41
6. 代謝	34	2. 毒性試験	41
(1) 代謝部位及び代謝経路	34	(1) 単回投与毒性試験	41
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率	34	(2) 反復投与毒性試験	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	34	(3) 遺伝毒性試験	42
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	34	(4) がん原性試験	42
7. 排泄	34	(5) 生殖発生毒性試験	42
8. トランスポーターに関する情報	34	(6) 局所刺激性試験	43
9. 透析等による除去率	34	(7) その他の特殊毒性	43
10. 特定の背景を有する患者	34	X. 管理的事項に関する項目	44
11. その他	35	1. 規制区分	44
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	36	2. 有効期間	44
1. 警告内容とその理由	36	3. 包装状態での貯法	44
2. 禁忌内容とその理由	36	4. 取扱い上の注意	44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36	5. 患者向け資材	44
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36	6. 同一成分・同効薬	44
5. 重要な基本的注意とその理由	36	7. 国際誕生年月日	44
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	44
(1) 合併症・既往歴等のある患者	36	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	44
(2) 腎機能障害患者	36	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	44
(3) 肝機能障害患者	37	11. 再審査期間	44
(4) 生殖能を有する者	37	12. 投薬期間制限に関する情報	45
(5) 妊婦	37	13. 各種コード	45
(6) 授乳婦	37	14. 保険給付上の注意	45
(7) 小児等	37	XI. 文献	46
(8) 高齢者	37	1. 引用文献	46
7. 相互作用	37	2. その他の参考文献	46
(1) 併用禁忌とその理由	37	XII. 参考資料	47
(2) 併用注意とその理由	37	1. 主な外国での発売状況	47
8. 副作用	38	2. 海外における臨床支援情報	488
(1) 重大な副作用と初期症状	38	XIII. 備考	511
(2) その他の副作用	38	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39	(1) 粉碎	51
10. 過量投与	39	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	51
11. 適用上の注意	39	2. その他の関連資料	51
12. その他の注意	40	(1) 調製手順書	51
(1) 臨床使用に基づく情報	40	(2) GS1 コード	52
(2) 非臨床試験に基づく情報	40		
IX. 非臨床試験に関する項目	41		
1. 薬理試験	41		
(1) 薬効薬理試験	41		

略語表

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ASA	American society of anesthesiologists	アメリカ麻酔科学会
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
bFGF	Basic fibroblast growth factor	塩基性線維芽細胞増殖因子
BMI	Body mass index	体格指数
BSHS-B	Burn specific health scale – brief	熱傷特異的健康尺度－簡易
CC	Complete case	欠測値のない対象集団
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EQ-5D	EuroQOL 5 dimension	QOL 評価の質問票
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
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	ランダム化したすべての患者
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MITT	Modified intention to treat	修正 ITT
MVSS	Modified vancouver scar scale	改変バンクーバー瘢痕スケール
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PPS	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
QuickDASH	Quick Disabilities of the arm, shoulder and hand	上肢障害評価表
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
TBSA	Total body surface area	全体表面積
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
WBC	White blood sell	白血球

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

熱傷は、主に火炎、高温液体などにより皮膚や皮下組織に生じる急性の外傷性疾患で、深達性 II 度又は III 度熱傷を受傷した皮膚は、タンパク質変性を起こして焼痂と呼ばれる壊死組織となる。壊死組織は皮膚バリア機能の損失により細菌増殖の温床となり、容易に感染症や全身性の熱傷敗血症を引き起こす。また、壊死組織が残存した場合には、時間経過とともに正常な周辺組織も傷害されることから、本来の損傷部位が拡大し病態の悪化原因となる。したがって、熱傷治療では、受傷後速やかに壊死組織を除去することが重要となる。

しかし、従来のメス、剪刀、電気メスなどを用いる外科的な壊死組織除去では、患者への侵襲性が高く、全身状態が不安定な患者への受傷後早期の壊死組織除去にはリスクが伴う点、除去すべき組織のみを切除することが困難であり、少なからず壊死組織の残存又は健常組織への傷害が生じる点が課題とされてきた。

本剤は、パイナップル茎搾汁精製物を有効成分とし、熱傷患者の壊死組織除去を目的とする外用剤として、1970 年代から海外で研究及び開発が進められてきた。2000 年代に入るとイスラエルの MediWound 社が海外での臨床開発を開始し、これまでに熱傷患者を対象とした複数の臨床試験が実施されてきた。

国内では、2016 年 4 月に科研製薬が MediWound 社から日本での開発権を取得し、本剤の開発に着手した。

科研製薬は 2017 年 12 月より、健康成人を対象とした第 I 相臨床薬理試験、続いて 2018 年 8 月より、成人及び小児の熱傷患者を対象とした第 III 相試験を実施し、その結果と MediWound 社が実施した海外臨床試験の結果をもって承認申請を行い、2022 年 12 月、「深達性 II 度又は III 度熱傷における壊死組織の除去」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

本剤は欧州、米国及び日本にて希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、パイナップル茎搾汁精製物を有効成分とし、タンパク質分解作用により、熱傷により生じた壊死組織を分解及び除去する（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）。
- (2) ブタ熱傷モデルにおいて、本剤の組織除去作用は壊死組織に選択的であり、壊死組織の下層にある真皮、熱傷を受けていない皮膚は構造的に損傷を受けないことが示された (*in vivo*)（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）。
- (3) 海外第 III 相検証的試験において、壊死組織が完全除去^{※1}された患者の割合は、本剤群 93.33% (70/75 例)、混合用ゲル群^{※2}4.00% (1/25 例) であり、本剤群は混合用ゲル群と比較して有意に高かった (オッズ比: 288.281、95%CI: 35.549-13984.356、Fisher の直接確率検定: p 値 < 0.0001)。国内第 III 相試験での壊死組織が完全除去^{※1}された患者の割合は、本剤群 88.6% (31/35 例、95%CI: 74.05-95.46) であった。また、海外第 III 相検証的試験において、外科的壊死組織除去を実施した患者の割合及び出血量は標準治療群と比較して本剤群で有意に低く、ランダム化から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本剤群で有意に短いことが示された（「IV. 治療に関する項目」の項参照）。
- (4) 本剤の主な副作用として、いずれも 1~5%未満で発熱、頻脈、適用部位の疼痛、そう痒症、皮下血腫が報告されている。なお、海外の製造販売後に本剤との関連性が否定できない事象として、重篤なアナフィラキシー反応が報告されている（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）。

※1 海外第 III 相検証的試験では、「壊死組織除去の完了及び創閉鎖に向けた治療を開始する状態」と定義し、この状態の判断基準として「壊死組織除去面積割合 95%以上」を用いた。国内第 III 相試験でも同様に、「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。

※2 凍結乾燥品を混合するためのゲル

3. 製品の製剤学的特性

熱傷で生じる壊死組織を非外科的に除去可能な外用ゲルである（「IV. 製剤に関する項目」の項参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用に関するお願い （科研製薬株式会社 医療関係者向けウェブサイト KAKEN Medical Pro参照： https://medical-pro.kaken.co.jp/product/nexobrid/index.html ）
最適使用推進ガイドライン	無	-
保険適用上の留意事項通知	無	-

本剤は「深達性II度又はIII度熱傷における壊死組織の除去」を予定効能・効果として2021年2月19日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：（R3薬）第504号〕を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
適用部位出血 疼痛 発熱 創傷感染 ショック、アナフィラキシー	なし	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資料（適正使用に関するお願い）の提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ネキソブリッド®外用ゲル 5g

(2) 洋 名

NexoBrid® gel

(3) 名称の由来

次世代の (Next) 壊死組織除去 (Debridement)。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

一般的名称：なし

有効成分名：パイナップル茎搾汁精製物 (くき さくじゅう せいせいぶつ)

(2) 洋 名 (命名法)

なし

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名 (命名法) 又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：KMW-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

有効成分：パイナップル茎搾汁精製物（くき さくじゅう せいせいぶつ）

基原：パイナップル *Ananas comosus* [L.] Merr. の茎の搾汁から得たタンパク質分解酵素の混合物

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ゲル剤

(2) 製剤の外観及び性状

〈凍結乾燥品〉 帯黄白色～淡黄褐色の粉末又は塊（無菌製剤）

〈混合用ゲル〉 無色透明のゲル（無菌製剤）

(3) 識別コード

表示部位：なし

表示内容：なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

含量

〈凍結乾燥品〉

1 瓶（5.2g^{注1)}）中パイナップル茎搾汁精製物^{注2)} 4.3g（タンパク質含量）

注1) 調製時及び塗布時の損失を考慮し、過量充填されている。

注2) パイナップル茎に含有の酵素やその他の成分を精製及び濃縮したもの。

添加剤

〈凍結乾燥品〉

氷酢酸、硫酸アンモニウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

組成

〈混合用ゲル〉

カルボキシビニルポリマー、無水リン酸水素二ナトリウム、pH 調節剤

容量

〈混合用ゲル〉

50g

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

[凍結乾燥品]

実保存期間及び実保存条件における長期保存試験の成績に基づき、貯蔵方法及び有効期間を、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、36 箇月、密封容器と設定した。

試験	保存条件	保存形態 ^{※1} 、保存期間	結果概要 ^{※2}
長期保存試験	$5\pm 3^{\circ}\text{C}$	正立及び倒立、36 ヶ月	規格内
加速試験	$25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$	正立及び倒立、3 ヶ月	規格内
苛酷試験 ^{※3}	$60\pm 2^{\circ}\text{C}$	72 時間	定量法（タンパク質含量）、比活性及び純度試験（液体クロマトグラフィー）において、測定時期を通じて、含量、比活性及び純度の低下を認めたことから、これらの試験項目は安定性評価の指標として有効と判断した。 含量及び比活性の結果は、純度試験の結果と高い相関を示した。
	$100\pm 2^{\circ}\text{C}$	48 時間	
光安定性試験 ^{※3}	総近紫外放射エネルギー $200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 総照度 120 万 lux·hr		遮光保存した検体と比較して、変化は認められなかった。

※1 包装形態：ガラス容器/ゴム栓/アルミニウムキャップ（密封容器）

※2 試験項目：性状、確認試験、純度試験、定量法（タンパク質含量）、比活性及び力価等

※3 申請製剤と製造方法が異なる製剤を使用

[混合用ゲル]

長期保存試験、加速試験及び光安定性試験の結果に基づき、混合用ゲルの貯蔵方法及び有効期間を、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、36 箇月、密封容器と設定した。

なお、光安定性試験の結果から、個装箱に入れた状態で保管することとした。

試験	保存条件 ^{※1}	保存形態、保存期間	結果概要 ^{※2}
長期保存試験	$5\pm 3^{\circ}\text{C}$	正立及び倒立、36 ヶ月	規格内
加速試験	$25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$	正立及び倒立、6 ヶ月	規格内
光安定性試験	総近紫外放射エネルギー $200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 総照度 120 万 lux·hr	一次包装 （ガラス容器/ゴム栓及びポリプロピレン製スクリュウキャップ） 横向き	色調及び粘度が変化し、規格を満たさなかった。
		一次包装 +二次包装（紙箱） 横向き	規格内

※1 包装形態：ガラス容器/ゴム栓及びポリプロピレン製スクリュウキャップ

※2 試験項目：外観、粘度、無菌 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製方法は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

調製後の凍結乾燥品と混合用ゲルの混合物の安定性は下表のとおりである。

凍結乾燥品の苛酷試験の結果より、純度及び比活性は凍結乾燥品の主要な安定性の指標とされている。凍結乾燥品と混合用ゲルの混合物において、これらの指標となる試験項目で低下傾向が認められていることから、混合後の長時間の保存は避け、15分以内に使用することとした。

試験	保存条件	保存形態、保存期間	結果概要
調製後の安定性試験	25±1℃	6時間	測定期間を通じて純度試験（液体クロマトグラフィー）、比活性で低下傾向が認められ、一部ロットにおいて25±1℃で4時間時点、37±1℃で2時間時点以降に規格外となった。
	37±1℃		
	37±2℃		

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

5g×1瓶（混合用ゲル1瓶添付）
調製手順書を同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈凍結乾燥品〉

	材質
ガラス瓶	無色ガラス
ゴム栓	臭素化ブチル
アルミニウムキャップ	アルミニウム
蓋	ポリプロピレン

〈混合用ゲル〉

	材質
ガラス瓶	無色ガラス
ゴム栓	臭素化ブチル
スクリーキャップ	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

深達性 II 度又は III 度熱傷における壊死組織の除去

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 電撃傷又は化学熱傷の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 5.2 生殖器及び会陰部にある熱傷に対する臨床試験は実施していない。

(解説)

- 5.1 これらの患者を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。
- 5.2 これらの熱傷を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加えて混合し、本剤を調製する。本剤を熱傷創に適量塗布し、4 時間後に除去する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

欧州での承認用法・用量は、ブタ熱傷モデルを用いた本剤の用量設定試験、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（本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「2g/%TBSA」とした。「2g/%TBSA」は熱傷創の面積 1%TBSA あたり、凍結乾燥品 2g を混合用ゲル 20g に混合して全量塗布することを示しており、用法及び用量と同じ用量である。

ブタ熱傷モデルを用いた用量設定試験において、本剤 [2g/%TBSA (混合用ゲル 5g あたり凍結乾燥品 0.5g)] では製剤ロットにかかわらず安定した壊死組織除去効果を示した。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、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 (2g/%TBSA) が本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ることを確認した。以上より、これまで用いられてきた 2g/%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 2g/%TBSA を本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、本剤 2g/%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。

海外第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験) 及び国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験) でも、欧州の承認用法・用量と同じ用法・用量で実施した。両試験において本剤の有効性が示され、安全性の懸念事項もなかった。

以上より、本剤の用法を「混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加えて混合し、本剤を調製する。本剤を熱傷創に適量塗布し、4 時間後に除去する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 塗布量は、熱傷創 450cm² あたり本剤 55g (5g の凍結乾燥品と 50g の混合用ゲルを混合したもの) を目安とすること。
- 7.2 1 回あたりの最大塗布面積は体表面積の 15% を目安とすること。本剤を塗布する熱傷創が体表面積の 15% を超える場合は、2 回に分けて塗布すること。なお、臨床試験の最大塗布面積は、合計で体表面積の 30% までである。
- 7.3 効果が不十分な場合、同部位への塗布は 2 回までとすること。

(解説)

- 7.1 海外第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験) 及び国内第 III 相試験の塗布量に合わせて設定した。
- 7.2 海外第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験) 及び国内第 III 相試験の塗布方法に合わせて 1 回あたりの最大塗布面積を設定した。
- 7.3 海外第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験) 及び国内第 III 相試験の塗布方法に合わせて同部位への塗布回数を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分 (試験番号)	試験の目的	デザイン	対象	治療群用量 ^{※1}	患者数 ^{※2}	患者の 熱傷面積 (%TBSA)	評価/ 参考
国内試験							
第 I 相臨床薬理試験 (KMW-1-01)	皮膚刺激性 安全性	パッチ テスト	健康 成人	本剤 ^{※3} 混合用ゲル、 脱イオン水、 パッチテスト ユニット のみ	20 例	-	評価
第 III 相試験 (KMW-1-02)	有効性 安全性 薬物動態	非対照 非盲検	成人/ 小児患者	本剤 2g	35 例	3~30%	評価
海外試験							
第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02)	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 評価者盲検	成人患者	本剤 2g 標準治療 混合用ゲル	75 例 75 例 25 例	3~30%	評価
第 III 相検証的試験 (MW2004-11-02)	有効性 安全性	ランダム化 非盲検	成人/ 小児患者	本剤 2g 標準治療	75 例 81 例	5~30%	参考
第 II 相用量設定試験 (MW2001-10-03)	有効性 安全性	ランダム化 非盲検 (評 価者盲検)	成人患者	本剤 1g 本剤 2g 本剤 4g	6 例 7 例 7 例	1~15%	参考
第 II 相探索的試験 (MW2002-04-01)	有効性 安全性	ランダム化 非盲検 (評 価者盲検)	成人患者	本剤 2g 標準治療 混合用ゲル	73 例 38 例 37 例	2~15%	参考
第 II 相探索的試験 (MW2005-10-05)	安全性 有効性	ランダム化 非盲検	成人患者	本剤 2g 標準治療 混合用ゲル	10 例 11 例 10 例	1~10% ^{※4}	参考
第 II 相探索的試験 (MW2008-09-03)	薬物動態 安全性 有効性	非盲検	成人/ 小児患者	本剤 2g	36 例	4~30%	参考
第 IIIb 相長期観察 試験 ^{※5} (MW2012-01-02)	長期の整容性 機能性 QOL	非介入 非盲検 (評 価者盲検)	成人/ 小児患者	本剤 2g 標準治療	54 例 35 例	-	参考

※1 本剤群では 1%TBSA あたりの用量を示す。

※2 ランダム化した患者数 (KMW-1-01 試験: 治験薬を投与した患者数、KMW-1-02 試験、MW2008-09-03 試験
及び MW2012-01-02 試験: 登録した患者数) を示す。

※3 本剤 0.09 g/g

※4 試験治療の対象面積は 1~5%TBSA とした。

※5 MW2004-11-02 試験の長期追跡調査

(2) 臨床薬理試験

1) 第 I 相臨床薬理試験 (KMW-1-01)

目的	日本人の健康成人を対象に、本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。																														
試験デザイン	パッチテスト、群内対照（プラセボ、陰性対照）、盲検化（患者、パッチテスト判定委員） （国内第 I 相）																														
対象	日本人健康成人男性 20 例 （本剤 0.09g/g、混合用ゲル、脱イオン水、パッチテストユニット）																														
主な 選択基準	以下の基準を満たす志願者を組み入れた。 （1）20 歳以上 65 歳未満（同意取得時） （2）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 等																														
主な 除外基準	（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、パパイヤ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 等																														
治験薬	被験薬：本剤 1g 中に凍結乾燥品を 0.09g 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																														
試験方法	閉塞型のパッチテストユニットを使用し、本剤、混合用ゲル、脱イオン水それぞれ 15 μ L をパッチユニットに滴下し、パッチテストのみの処置では、何も滴下せずに貼付した。患者の背部（傍脊椎部）の貼付部位 L（L1～L4）、C（C1～C4）及び R（R1～R4）の計 12 カ所にそれぞれの治験薬を貼付した。貼付 4 時間後に貼付部位 L から、貼付 8 時間後に貼付部位 C から、貼付 12 時間後に貼付部位 R から治験薬を除去した。																														
評価項目	（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																														
解析計画	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」の患者数とその割合を算出した。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皮膚刺激指数を算出した。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した。 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」/患者数 \times 100 等																														
結果	<p>【皮膚刺激性】</p> <p>貼付後 4 時間では、混合用ゲルで 1/20 例、脱イオン水で 1/20 例が皮膚刺激性を認め、貼付後 8 時間では、本剤で 3/20 例、混合用ゲルで 1/20 例、脱イオン水で 1/20 例が皮膚刺激性を認め、貼付後 12 時間では本剤の 5/20 例が皮膚刺激性を認めたが、いずれもグレードー（反応なし）となった。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。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。治験薬を 4、8 及び 12 時間貼付したときの、本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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>貼付時間</th> <th>治験薬</th> <th>皮膚刺激指数</th> <th>分類</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">4 時間貼付</td> <td>本剤</td> <td>0.0</td> <td>安全品</td> </tr> <tr> <td>混合用ゲル</td> <td>0.0</td> <td>安全品</td> </tr> <tr> <td>脱イオン水</td> <td>0.0</td> <td>安全品</td> </tr> <tr> <td>パッチテストユニットのみ</td> <td>0.0</td> <td>安全品</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">8 時間貼付</td> <td>本剤</td> <td>2.5</td> <td>安全品</td> </tr> <tr> <td>混合用ゲル</td> <td>0.0</td> <td>安全品</td> </tr> <tr> <td>脱イオン水</td> <td>0.0</td> <td>安全品</td> </tr> <tr> <td>パッチテストユニットのみ</td> <td>0.0</td> <td>安全品</td> </tr> </tbody> </table>	貼付時間	治験薬	皮膚刺激指数	分類	4 時間貼付	本剤	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	本剤	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
貼付時間	治験薬	皮膚刺激指数	分類																												
4 時間貼付	本剤	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	本剤	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																												

	貼付時間	治験薬	皮膚刺激指数	分類
	12 時間貼付	本剤	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
	【安全性】 有害事象はなく、いずれの臨床検査項目やバイタルサイン、観察項目も特筆すべき変化はなかった。			
結論	皮膚刺激性は、本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患者が増加したが、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、本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、本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) 科研製薬（株）社内資料：国内第 I 相臨床薬理試験（KMW-1-01 試験）
 (2022 年 12 月 23 日承認 CTD 2.7.6.1)

2) 反復投与試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

用量設定試験（MW2001-10-03 試験）

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 用量の本剤を投与したときの有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検（評価者盲検）（海外第 II 相）
対象	深達性 II 度熱傷又は III 度熱傷患者 20 例 （本剤 1g 群 6 例、同 2g 群 7 例、同 4g 群 7 例）
主な選択基準	以下の基準を満たす患者を組み入れた。 (1) 18 歳以上 70 歳以下の男女 (2) 火災／火災、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 以上の熱傷創は本剤により治療する (6) 受傷から 48 時間以内の治験登録 等
主な除外基準	(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) 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 (5) 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） (6) 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 (7) 高度に汚染された熱傷 等
治験薬	本剤 1g：本剤 1g 中に凍結乾燥品を 0.05g 含有する 本剤 2g：本剤 1g 中に凍結乾燥品を 0.09g 含有する 本剤 4g：本剤 1g 中に凍結乾燥品を 0.17g 含有する
試験方法	凍結乾燥品 2g 又は 5g と混合用ゲル 20g、40g、50g 又は 100g を混合し、以下の本剤を調製した。 ・本剤 1g は凍結乾燥品と混合用ゲルの割合が 1：20 ・本剤 2g は凍結乾燥品と混合用ゲルの割合が 1：10 ・本剤 4g は凍結乾燥品と混合用ゲルの割合が 1：5 本剤は使用前 15 分以内に調製し、皮膚 100cm ² あたり混合用ゲル 20g と混合した本剤 1g、

V. 治療に関する項目

	<p>2g 又は 4g を熱傷創に 1.0~1.5mm の厚さで塗布した後、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆した。その後、分解した壊死組織と共に本剤を除去した。壊死組織を除去した面積の割合が 65%以下の場合、本剤を 2 回塗布することを可とした。本剤は、受傷後 72 時間以内に塗布した。治療後のフォローアップは 6 時間後、24 時間後、48 時間後、退院時、創閉鎖まで週 1 回の来院、創閉鎖後は月 1 回、3 回来院するスケジュールで行った。</p>																																												
有効性 主要 評価項目	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																																												
有効性 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																																												
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																																												
解析計画	<p>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 例（1g 群：1 例、2g 群：1 例）を除いた 18 例を CC 集団（ランダム化した患者のうち、創閉鎖の有効性データがある患者）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 例すべてを対象として解析した。</p> <p>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た。事象発現までの時間の変数は、Kaplan-Meier 生存曲線を用いて示した。統計学的な検出力に基づいた患者数を算出しておらず、各治療群の患者数が少ないため、p 値は示さなかった。</p>																																												
結果	<p>【主要評価項目】 ○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）までの期間 創閉鎖を達成した患者は、18/20 例（1g 群 5 例、2g 群 6 例及び 4g 群 7 例）で、週 1 回のフォローアップ時に創閉鎖が確認された。未達成の 2 例（1g 群 1 例及び 2g 群 1 例）のうち、1g 群の 1 例は週 1 回のフォローアップ時には来院しなかったが、3 ヶ月のフォローアップ時に来院し、創閉鎖が確認された。2g 群の 1 例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。</p> <p>患者ごとの創閉鎖までの期間（平均値±標準偏差）は、1g 群、2g 群及び 4g 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、各患者の全熱傷創のうち、創閉鎖が最も遅かった時点をもその患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。</p> <p>患者ごとの創閉鎖までの期間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤 1g</th> <th>本剤 2g</th> <th>本剤 4g</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>患者数:6 例</th> <th>患者数:7 例</th> <th>患者数:7 例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">創閉鎖を達成した患者 n</td> <td>n</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>達成</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>未達成</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">創閉鎖までの期間(日)</td> <td>n</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>平均値±標準偏差</td> <td>21.2±2.4</td> <td>13.0±6.7</td> <td>19.0±8.5</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>20.0</td> <td>11.5</td> <td>16.0</td> </tr> <tr> <td>最小値,</td> <td>19, 25</td> <td>7, 25</td> <td>10, 32</td> </tr> <tr> <td>最大値</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>【副次評価項目】 (1) 壊死組織を除去した面積の割合 本剤を投与した創傷の面積の平均値は、1g 群、2g 群及び 4g 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、それぞれ 98.9%、100.0%及び 99.1%であった。本剤を再投与する必要がある患者はいなかった。</p>			本剤 1g	本剤 2g	本剤 4g			患者数:6 例	患者数:7 例	患者数:7 例	創閉鎖を達成した患者 n	n	6	7	7	達成	5	6	7	未達成	1	1	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,	19, 25	7, 25	10, 32	最大値			
		本剤 1g	本剤 2g	本剤 4g																																									
		患者数:6 例	患者数:7 例	患者数:7 例																																									
創閉鎖を達成した患者 n	n	6	7	7																																									
	達成	5	6	7																																									
	未達成	1	1	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,	19, 25	7, 25	10, 32																																									
	最大値																																												

		壊死組織を除去した面積の割合		
		本剤 1g 患者数:6 例 対象創数:14 カ所	本剤 2g 患者数:7 例 対象創数:18 カ所	本剤 4g 患者数:7 例 対象創数:17 カ所
本剤を投与した 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	100.0	100.0
	最小値, 最大値	95, 100	100, 100	90, 100
(2) 壊死組織除去の実施回数 本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患者は 0 例であった。 なお、植皮術を実施したのは 1g 群の 1 例であった。				
【安全性評価項目】 有害事象の発現割合は、本剤 1g 群で 3/6 例 (50.0%)、2g 群で 4/7 例 (57.1%)、4g 群で 3/7 例 (42.9%) であった。発現割合の高かった有害事象は、発熱 5 例 (1g 群 1 例、2g 群 1 例、4g 群 3 例) 及び疼痛 2 例 (1g 群 1 例、2g 群 1 例) であった。重症度は、重度が 2g 群 1 例 (疼痛)、中等度が 1g 群 1 例 (発熱) で、他の有害事象はすべて軽度であった。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。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、熱傷患者では一般的にみられるものであった。バイタルサインの測定値は、全体的に基準値内で、ごく少数の患者に血圧、脈拍数又は体温の上昇が認められた。				
結論	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、1g 群、2g 群及び 4g 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。患者数が少ないため、創閉鎖までの期間の差についての解釈は困難であるが、2g 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 1g 群の 1 例であった。本治験では、本剤の 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、1g 群で 3/6 例 (50.0%)、2g 群で 4/7 例 (57.1%)、4g 群で 3/7 例 (42.9%) であり、治療群間で同程度であった。			

3) 科研製薬 (株) 社内資料：海外第 II 相用量設定試験 (MW-2001-10-03 試験)
(2022 年 12 月 23 日承認 CTD 2.7.6.3)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験)

目的	3~30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する日本人入院患者を対象として、本剤の有効性、安全性及び血中薬物動態パラメータを検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検 (国内第 III 相)
対象	3~30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する日本人入院患者 35 例
主な選択基準	以下の基準を満たす患者を組み入れた。 (1) 体重 3kg 以上の患者 (2) 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 (3) 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 (4) 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 (5) 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 時間以内実施可能な患者) (6) 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 創以上有する患者を組み入れる。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)

V. 治療に関する項目

	<p>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</p> <p>3) 治験責任（分担）医師が、水泡を除去可能と判断した熱傷創</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) 電撃傷又は化学熱傷を有する患者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(6) 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</p> <p>(7) 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</p> <p>(8) 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</p> <p>(9) 気道熱傷を有する患者</p> <p>(10) 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</p> <p>1) 末梢血管疾患</p> <p>2) 浮腫／リンパ浮腫</p> <p>3) 局所リンパ節郭清</p> <p>4) 肥満</p> <p>5) 静脈瘤</p> <p>(11) 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</p> <p>(12) パイナップル、パパイヤ、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</p> <p style="text-align: right;">等</p>
治験薬	本剤 1g 中に凍結乾燥品 0.09g を含有する
試験方法	<p>1. 投与量</p> <p>凍結乾燥品 1 ボトル（5g）と混合用ゲル 1 ボトル（50g）を混合し、用時調製した本剤 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 cm²に対して塗布した。</p> <p>2. 投与方法</p> <p>本剤は、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 時間後に除去した。1 回あ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、治験薬を塗布した。1 回目塗布後の壊死組織除去面積割合が 50%未満、または 2 回目塗布後の壊死組織除去面積割合が 95%未満だった場合は標準治療を行った。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した。同一の対象創への塗布は最大 2 回とした。塗布開始後 7 日（±2 日）から完全閉鎖まで週 1 回追跡評価を行い、完全閉鎖後 14 日（±3 日）に短期追跡評価、その 30 日後、90 日後に長期追跡評価を行った。</p>
有効性主要評価項目	<p>壊死組織が完全除去^{※1}された患者の割合（%）</p> <p>※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</p>
有効性副次評価項目	<p>(1) 壊死組織除去面積割合（%）</p> <p>(2) 壊死組織が完全除去^{※1}されるまでの期間（日）</p> <p>(3) 壊死組織除去完了^{※2}までに外科的壊死組織除去^{※3}を実施した患者の割合（%）及び対象創の割合（%）</p> <p>(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（%）</p> <p>(5) 自家移植を実施した患者の割合（%）及び対象創の割合（%）</p> <p>(6) 自家移植を実施した対象創の面積割合（%）</p> <p>※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</p> <p>※2：すべての対象創で壊死組織が完全除去された状態</p> <p>※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）、水圧式ナイフ、剪刀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</p>

安全性 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 (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) 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
血清中薬物 濃度測定 項目	血清中濃度及び薬物動態パラメータ (15歳以上のみ実施)
解析計画	<p>1. 有効性の解析</p> <p>(1) 壊死組織が完全除去された患者の割合 FASを対象に本剤により壊死組織が完全除去された患者の割合を算出し、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患者の割合」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した。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た。</p> <p>(2) 壊死組織除去面積割合 (%) 各患者の壊死組織除去面積割合は、以下の式で算出した。 各患者の壊死組織除去面積割合 (%) = $\sum_i (R_i \times \%TBSA_i) / \sum_i \%TBSA_i$ 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した)</p> <p>(3) 壊死組織が完全除去されるまでの期間 (日) 本剤により壊死組織が完全除去されるまでの期間、及び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に関する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した。 なお、前者では本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患者は、その時点で打ち切りとして扱った。後者では、壊死組織の完全除去が未達成の患者は、未達成の最終評価時点で打ち切りとして扱った。</p> <p>(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患者及び対象創の割合 (%) 外科的壊死組織除去を実施した患者の割合 (%) = 外科的壊死組織除去を実施した対象創を有する患者の数 / 全患者数 × 100 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 / 全患者の有する対象創の総数 × 100</p> <p>(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患者及び対象創の面積割合 (%) 各患者の外科的壊死組織除去を実施した面積割合は、以下の式で算出した。なお、未実施の場合の面積割合は0とした。 各患者の外科的壊死組織除去を実施した面積割合 (%) = $\sum_i (E_i \times \%TBSA_i) / \sum_i \%TBSA_i$ 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した)</p> <p>(6) 自家移植を実施した患者及び対象創の割合 (%) 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割合も算出した。 自家移植を実施した患者の割合 (%) = 自家移植を実施した対象創を有する患者の数 / 全患者数[*] × 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患者数とした。 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 / 全患者の有する対象創の総数 × 100</p> <p>(7) 自家移植を実施した患者及び対象創の面積割合 (%) 各患者の自家移植を実施した面積割合は、以下の式で算出した。なお、未実施の場合の面積割合は0とした。 各患者の自家移植を実施した面積割合 (%) = $\sum_i (A_i \times \%TBSA_i) / \sum_i \%TBSA_i$ 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した)</p> <p>2. 安全性の解析 熱傷創が完全閉鎖するまでの期間 (日) に関しては、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した。</p>

	<p>(1) 本剤により熱傷創が完全閉鎖するまでの期間 本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、及び受傷時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間を算出した。</p> <p>(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、及び受傷時点から熱傷創が完全閉鎖するまでの期間を算出した。</p>	
結果	<p>【主要評価項目】 ○壊死組織が完全除去された患者の割合 (%) 壊死組織が完全除去された患者の割合は 88.6% (31/35 例、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%を上回ったため、本剤の有効性が示された。</p>	
	<p>壊死組織が完全除去された患者の割合 (%) (FAS)</p>	
	本剤群 (患者数:35 例)	
	完全除去された患者数	31
	完全除去された患者の割合(%)	88.6
	95%信頼区間(%)	74.05～95.46
	<p>【副次評価項目】 (1) 壊死組織除去面積割合 (%) 患者ごと及び対象創ごとの本剤による壊死組織除去面積割合の平均値±標準偏差は 96.21±6.515%及び 97.1±5.75%であった。</p>	
	<p>患者ごとの壊死組織除去面積割合 (%) (FAS)</p>	
	本剤群 (患者数:35 例)	
	平均値±標準偏差	96.21±6.515
	中央値	98.10
	25%点, 75 %点	95.0, 100.0
	最小値, 最大値	70.0, 100.0
	<p>対象創ごとの壊死組織除去面積割合 (%) (FAS)</p>	
本剤群 (対象創数:70 ヲ所)		
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	
<p>(2) 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本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。</p> <p>(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患者の割合 (%) 及び対象創の割合 (%) 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患者及び対象創の割合は、5.7% (2/35 例) 及び 5.7% (4/70 ヲ所) であった。</p> <p>(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 (%) 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患者及び対象創の面積割合の平均値±標準偏差は 3.68±17.456%及び 3.6±17.20%であった。</p>		
<p>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患者の面積割合 (%) (FAS)</p>		
本剤群 (患者数:35 例)		
外科的壊死組織除去を実施した患者数	2	
平均値±標準偏差	3.68±17.456	
中央値	0.0	
25%点, 75 %点	0.0, 0.0	
最小値, 最大値	0, 100.0	
<p>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)</p>		
本剤群 (対象創数:70 ヲ所)		
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	

- (5) 自家移植を実施した患者の割合 (%) 及び対象創の割合 (%)
自家移植を実施した患者及び対象創の割合は 68.6% (24/35 例) 及び 64.3% (45/70 カ所) 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患者及び対象創の割合は 52.0% (13/25 例) 及び 47.8% (22/46 カ所) であった。
- (6) 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患者及び対象創の面積割合の平均値±標準偏差は 59.53±45.395% 及び 55.8±46.10% であった。

自家移植を実施した患者の面積割合 (%) (FAS)

	本剤群 (患者数:35 例)
自家移植を実施した患者数	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

自家移植を実施した対象創の面積割合 (%) (FAS)

	本剤群 (対象創数:70 カ所)
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

【安全性評価項目】

有害事象及び副作用 (治験薬との関連性が「関連あり」の有害事象) の発現割合は、85.7% (30/35 例) 及び 20.0% (7/35 例) 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 例)、中等度 34.3% (12/35 例)、重度 11.4% (4/35 例) 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 例)、中等度 8.6% (3/35 例) で、重度の副作用はなかった。重篤な有害事象は 1 例に多臓器機能不全症候群、1 例に肺塞栓症が認められたが、治験薬との関連性はないと治験責任医師は判断した。死亡した患者は、重篤な有害事象を発現した 2 例であった。

発現割合が 10%以上の有害事象は発熱 28.6% (10/35 例)、適用部位感染 22.9% (8/35 例)、適用部位疼痛 11.4% (4/35 例)、譫妄 11.4% (4/35 例) 及び貧血 11.4% (4/35 例) であった。発現割合が 10%以上の副作用は適用部位疼痛 11.4% (4/35 例) 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 例) 及び 11.4% (4/35 例) 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、発現割合が 10%以上の有害事象は、適用部位感染 22.9% (8/35 例)、適用部位疼痛 11.4% (4/35 例) であり、発現割合が 10%以上の副作用は適用部位疼痛 11.4% (4/35 例) であった。15 歳未満の患者の有害事象は、3 例中 2 例 (適用部位感染: 1 例、適用部位小水疱: 1 例) 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。

登録時点及び受傷時点から本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。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。

結論

主要評価項目である壊死組織が完全除去された患者の割合は、88.6% (31/35 例、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、本剤を深達性 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 例すべての患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、本剤の有効性を示唆する結果であった。したがって、本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。

本治験で、深達性 II 度又は III 度熱傷患者に本剤を 1 回 4 時間 (最大 2 回) 塗布した際の実効性が確認された。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。

②海外第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験)

目的	<p>熱傷患者を対象として、以下の 3 つに関して検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本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. 本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. 本剤の安全性（本剤による治療が、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
試験デザイン	多施設共同、国際共同、ランダム化、評価者盲検（海外第 III 相）
対象	3～30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する 18 歳以上の入院患者 175 例（本剤群 75 例、標準治療群 75 例、混合用ゲル群 25 例）
主な選択基準	<p>以下の基準を満たす患者を組み入れた。</p> <p>[患者]</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 火災／火炎、熱性液体（熱湯）又は接触が原因の熱傷 (2) 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 (3) 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 (4) 受傷してから 84 時間以内に同意取得が可能な患者 <p>[熱傷創]</p> <ol style="list-style-type: none"> (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 ヶ所以上有する。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 <p>すべての対象創候補は以下の基準を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> (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 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 改変 Baux 指数 [熱傷を受けた%TBSA、患者の年齢及び気道損傷の有無に基づいて計算：$\text{年齢} + \%TBSA + 17 \times (\text{気道損傷あり} "1", \text{気道損傷なし} "0")$] ≥ 80 (2) 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 (3) 酵素的壊死組織除去（本剤）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 (4) 電撃傷又は化学熱傷を有する患者 (5) 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 (6) 組入れ前に以下の被覆材を使用 <ol style="list-style-type: none"> 1) 硝酸セリウムスルファジアジン銀 2) 硝酸銀 (AgNO₃) (7) 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 (8) 組入れ前に減張切開を実施した患者 (9) 気道熱傷と診断された患者 (10) 熱傷面積が 15%TBSA 以下では、BMI > 39.0 kg/m² の患者又は熱傷面積が 15%TBSA 超では、BMI > 34.0 kg/m² の患者 (11) ASA 分類が 2 を超える患者 (12) 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） (13) 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 (14) 全身ステロイドの長期服用 (15) パイナップル、パパイヤ、ブロメリ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 <p style="text-align: right;">等</p>
治験薬	<p>本剤：本剤 1 g 中に凍結乾燥品を 0.09 g 含有する</p> <p>混合用ゲル：凍結乾燥品を混合するためのゲル</p>

<p>試験方法</p>	<p>1. 本剤 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）と混合し、本剤を調製した。本剤は使用前 15 分以内に調製し、1%TBSA（成人の手掌面積に相当）あたり凍結乾燥品 2 g の用量で熱傷創に塗布し、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆した。その後、分解した壊死組織と共に本剤を除去した。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 回に分けた。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、本剤を再度塗布することができることとした（最大で 2 回）。</p> <p>2. 混合用ゲル 混合用ゲルを 1%TBSA あたり 20 g の用量で熱傷創に塗布し、前述の本剤と同様の方法で処置を行った。</p> <p>3. 標準治療 外科的及び／又は非外科的除去で、壊死組織を除去した。 外科的切除：tangential、minor、avulsion、水圧式ナイフ、dermabrasion excisions 非外科的除去：コラゲナーゼ軟膏、抗菌剤液、軟膏／クリーム、銀含有被覆材</p> <p>4. 治験スケジュール 治療開始から完全閉鎖まで週 1 回の追跡調査評価を実施し、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 ヶ月に実施した。</p>															
<p>有効性 主要 評価項目</p>	<p>壊死組織が完全除去された患者の割合（混合用ゲル群との比較）</p>															
<p>有効性 副次 評価項目</p>	<p>(1) 外科的壊死組織除去を実施した患者の割合（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）</p>															
<p>安全性 評価項目</p>	<p>(1) ランダム化から完全閉鎖までの期間 (2) 創閉鎖 12 ヶ月後の 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</p>															
<p>補足的な 安全性評価 項目</p>	<p>(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) QT 延長を含む心電図評価</p> <p style="text-align: right;">等</p>															
<p>解析計画</p>	<p>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 ヶ月の評価時点（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 ヶ月の評価時点で、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 ヶ月の評価時点で、2 段階目と同じ解析を実施した。</p>															
<p>結果</p>	<p>【主要評価項目】 ○壊死組織が完全除去された患者の割合（本剤群対混合用ゲル群） FAS を対象とした本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（主解析）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、本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。壊死組織が完全除去された患者の割合は、本剤群 93.33%（70/75 例）で、混合用ゲル群 4.00%（1/25 例）よりも有意に高かった。Fisher の直接確率検定による感度解析（PPS：治験実施計画書に適合した集団、CC：欠測値がない患者、Positive analysis）の結果、すべての解析対象で p 値 < 0.0001 であった。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患者の割合の差は、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。</p> <p>主解析：壊死組織が完全除去された患者の割合（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="397 1883 1398 2040"> <thead> <tr> <th></th> <th>壊死組織の完全除去 n (%)</th> <th>オッズ比</th> <th>両側 p 値</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群 (患者数: 75 例)</td> <td>70 (93.33)</td> <td>288.281</td> <td><0.0001</td> <td>35.549- 13984.356</td> </tr> <tr> <td>混合用ゲル群 (患者数: 25 例)</td> <td>1 (4.00)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fisher の直接確率検定による結果</p>		壊死組織の完全除去 n (%)	オッズ比	両側 p 値	95%CI	本剤群 (患者数: 75 例)	70 (93.33)	288.281	<0.0001	35.549- 13984.356	混合用ゲル群 (患者数: 25 例)	1 (4.00)	-	-	-
	壊死組織の完全除去 n (%)	オッズ比	両側 p 値	95%CI												
本剤群 (患者数: 75 例)	70 (93.33)	288.281	<0.0001	35.549- 13984.356												
混合用ゲル群 (患者数: 25 例)	1 (4.00)	-	-	-												

【副次評価項目】

(1) 外科的壊死組織除去を実施した患者の割合（本剤群対標準治療群）

FASを対象とした本剤群対標準治療群での外科的壊死組織除去の実施のオッズ比（主解析）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、本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可能性が低いことが示された。外科的壊死組織除去を実施した患者の割合は、本剤群 4.00%（3/75例）及び標準治療群 72.00%（54/75例）であった。

感度解析（PPS、CC、Positive analysis）の結果も同様で、実施したすべての感度解析で本剤群は標準治療群に対して統計学的に有意（p値 <0.0001 ）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患者の割合は、標準治療群又は混合用ゲル群よりも本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。

これらの結果、本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。

主解析：外科的壊死組織除去を実施した患者の割合（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
本剤群 (患者数:75例)	3 (4.00)	0.011	<0.0001	0.003-0.044
標準治療群 (患者数:75例)	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 例の患者を含む。これらの患者の欠測値は、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

(2) 壊死組織が完全除去されるまでの期間（本剤群対標準治療群）

FASでの本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曲線より推定された中央値は、本剤群 1.02日、標準治療群 3.83日であった。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、本剤群 1.15±0.84日及び標準治療群 6.52±8.43日であった。

これらの結果、本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。

治療群間を比較するために一般化Wilcoxon-Gehan検定を実施した結果、標準治療群と比べて本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。

PPSを対象とした感度解析、及び性別で調整した補助的解析、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も主解析を支持する結果であった。

これらの結果から、標準治療群と比べて本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。

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
本剤群（患者数:75例）	1.0232	0.9827-1.0799
標準治療群（患者数:75例）	3.8279	1.9872-5.9849

(3) 出血量（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）（本剤群対標準治療群）

a) 患者レベルでの解析（主解析）

FASでの出血量の平均値±標準偏差は、本剤群 14.17±512.40 mL及び標準治療群 814.51±1020.32 mLであり、本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 ）。本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。本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、pooled using Rubin's ruleで示した結果、標準治療群では本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 ）。

これらの結果、本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。PPSを対象とした感度解析でも主解析の結果が支持された。

主解析：患者レベルでの、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
本剤群	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		
本剤群対標準治療群		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

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、本剤群-12.59±496.52 mL 及び標準治療群 679.97±1009.09 mL であり、本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、本剤群 17 例 (22.7%) 及び標準治療群 47 例 (62.7%) の患者が欠測であった。本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。本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、pooled using Rubin's rule で示した結果、標準治療群では本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)。

【安全性評価項目】

(1) ランダム化から完全閉鎖までの期間 (本剤群対標準治療群)

治験実施計画書及び統計解析計画書に従い、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。FAS での対象創ごとの本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 (主解析) は図のとおりであった。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、本剤群 27.00 日及び標準治療群 28.00 日であった。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、本剤群 29.35±19.33 日及び標準治療群 27.77±19.83 日であった。

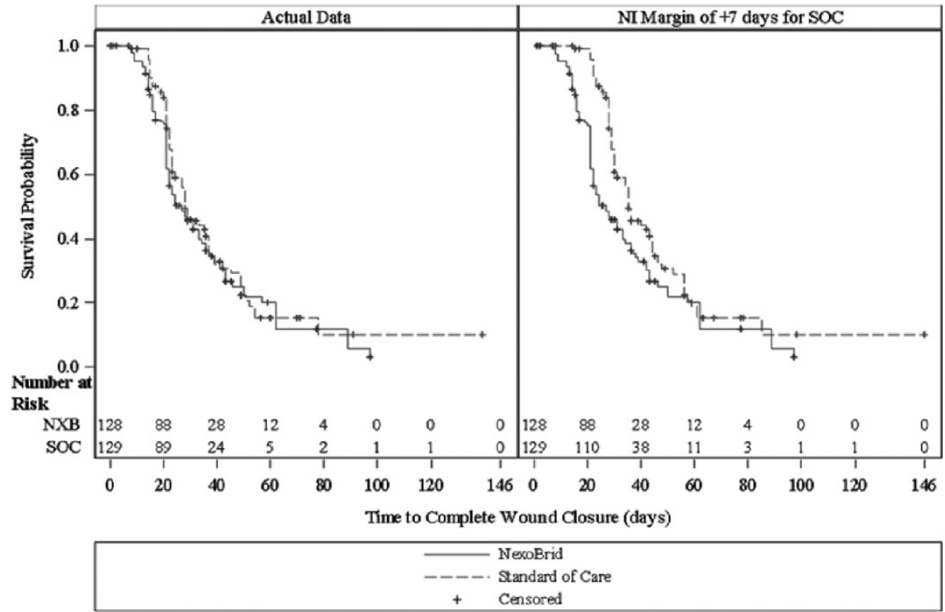
Accelerated failure time モデルを治療群の比較に用いた結果、ランダム化から完全閉鎖までの期間の Acceleration factor (本剤群対標準治療群) は、-2.8368 (95% CI: -4.3422 - -1.3314) と推定され、本剤群でのランダム化から完全閉鎖までの期間は、標準治療群よりも 7 日以上長くないことが示された (p 値= 0.0003、標準治療群と比較して本剤群の非劣性が示された)。

ランダム化から完全閉鎖までの期間の Acceleration factor (本剤群対標準治療群) は、-2.8271 (95% CI: -4.3449 - -1.3092) と推定され、本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本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では、ランダム化から 100%完全閉鎖までの期間の中央値は、本剤群 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本剤群の非劣性が示された (p 値= 0.0016、Accelerated failure time モデル)。

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。本剤による治療が、創閉鎖に許容できない程度の悪影響を及ぼさないことが示された。

図 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）



NXB 及び NexoBrid=本剤群、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

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
本剤群（対象創数:128カ所）	27.000	22.000-33.000
標準治療群（対象創数:129カ所）	28.000	24.000-37.000

(2) 創閉鎖 12 及び 24 ヶ月後の MVSS による整容性及び機能性の評価

主解析は、回帰補完により補完した MVSS スコアを対象とした。安全性解析集団を対象とした創閉鎖 12 ヶ月後の MVSS スコア（低いほど、整容性及び機能性が良好であることを示す）の平均値±標準偏差は、本剤群 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、本剤群は他の治療群よりも低かった。創閉鎖 24 ヶ月後の MVSS スコアの平均値±標準偏差は、本剤群 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。回帰分析の結果（モデル内の他の変数を平均して調整）は、創閉鎖 12 ヶ月後では本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 ヶ月後では本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本剤群の非劣性は、5%水準で確認された。

最良及び最悪の場合の補完を実施した 2 つの感度解析の結果、両解析で標準治療群と比べて本剤群の非劣性は 5%水準で確認され、主解析の結果が支持された。

(3) 長期の四肢機能性評価

a) 下肢機能尺度（Lower Extremity Functional Scale）

安全性解析集団を対象とした創閉鎖 12 ヶ月後の下肢機能尺度スコアの平均値±標準偏差は、本剤群 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（p 値=0.2198、ANOVA）。

創閉鎖 24 ヶ月後の下肢機能尺度スコアの平均値±標準偏差は、本剤群 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。創閉鎖 24 ヶ月後の下肢機能尺度スコアは、本剤群及び標準治療群では創閉鎖 12 ヶ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 ヶ月後のスコアよりも高かった。

b) 腕、肩及び手の障害（Quick DASH）

安全性解析集団を対象とした創閉鎖 12 ヶ月後の腕、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、本剤群 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（p 値=0.7623、ANOVA）。

創閉鎖 24 ヶ月後の Quick DASH スコアの平均値±標準偏差は、本剤群 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。創閉鎖 24 ヶ月後では、創閉鎖 12 ヶ月後と比較してすべての治療群でスコアが改善した。

	<p>c) 関節可動域 安全性解析集団（関節損傷を有する患者のみ）を対象とした創閉鎖 12 ヶ月後の関節可動域については、本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患者の割合が高かった。臨床的に重要な異常であった患者は 7 例〔本剤群 4 例（7.55%）、標準治療群 1 例（1.96%）、混合用ゲル群 2 例（13.33%）〕であった。</p> <p>創閉鎖 24 ヶ月後の関節可動域については、本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患者の割合が高かった。臨床的に重要な異常であった患者は 2 例〔本剤群 1 例（1.89%）、標準治療群 1 例（1.96%）〕であった。創閉鎖 24 ヶ月後では、創閉鎖 12 ヶ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患者の割合は低かった。</p> <p>(4) 長期の QOL 評価 安全性解析集団を対象とした創閉鎖 12 及び 24 ヶ月後の 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 ヶ月後では、創閉鎖 12 ヶ月後と比較してすべての治療群でスコアが高かった。</p> <hr/> <p>【補足的安全性評価項目】 急性期（完全閉鎖後 3 ヶ月の評価時）では、ランダム化後に有害事象を発現した患者の割合は、本剤群 47/77 例（61.0%）、標準治療群 39/68 例（57.4%）及び混合用ゲル群 15/24 例（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 例（本剤群 4 例、標準治療群 3 例、混合用ゲル群 3 例）であった。重篤な有害事象は 13 例（本剤群 6 例、標準治療群 4 例、混合用ゲル群 3 例）に発現した。副作用（治験薬との関連性について治験責任（分担）医師が“Possibly Related”、“Probably Related”及び“Related”と判定した有害事象）は、本剤群で 9 例に発現し、発現割合の高かった副作用（治験薬に関連した TEAE）は、頻脈 3/77 例（3.90%）、皮下血腫、そう痒症及び発疹が各 2/77 例（2.60%）であった。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。</p> <p>死亡は、本剤群の 1 例であったが、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た。</p> <p>累積期間（0～24 ヶ月）で有害事象を発現した患者の割合は、本剤群 49/77 例（63.6%）、標準治療群 39/68 例（57.4%）及び混合用ゲル群 16/24 例（66.7%）であり、治療群間で同程度であった。</p> <hr/> <p>【心臓安全性試験】 対象患者のうち 128 例を心電図解析集団として一般統計解析を行い、150 例を対象に形態学的変化の評価を行った。また、薬物動態解析の対象でもあった本剤群の 21 例では血清濃度の関連を検討し、心電図パラメータに対する本剤の影響を評価した。</p> <p>試験の結果、心拍数、PR 間隔及び QRS で、本剤の影響と考えられる明確な所見は認められなかった。臨床的に重要な形態学的所見も認められなかった。また、中心傾向性の解析（時間平均解析、時点解析）、外れ値の解析及び PK-PD 解析の結果から、本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。</p>
結論	<p>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患者の割合は、本剤群は 93.33%（70/75 例）で、混合用ゲル群 4.00%（1/25 例）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、感度解析及び追加の補助的解析により、頑健性が示された。</p> <p>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患者の割合は、主解析の結果、本剤群は 4.00%（3/75 例）で、標準治療群 72.00%（54/75 例）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）。感度解析、追加の補助的解析の結果も主解析の結果と一貫していたことから、本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、主解析の結果、本剤群は 1.02 日で、標準治療群 3.83 日より短かった。感度解析、追加の補助的解析の結果も主解析の結果と一貫していたことから、本剤は、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、主解析の結果、本剤群は 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も、主解析の結果と一貫していたことから、本剤群は、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。</p> <p>安全性について、本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、本剤群は 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、本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、本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</p>

V. 治療に関する項目

	<p>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。整容性及び機能性を評価した創閉鎖 12 ヶ月後の MVSS スコアの平均値±標準偏差は、本剤群 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。また、創閉鎖 24 ヶ月後の MVSS スコアの平均値±標準偏差は、本剤群 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。回帰分析の結果は、創閉鎖 12 ヶ月後では本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 ヶ月後では本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本剤群の非劣性は、5%水準で確認された。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本剤群の非劣性が示された。これらの結果から、本剤による治療が創閉鎖 12 及び 24 ヶ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 ヶ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。</p>
--	--

5) 科研製薬 (株) 社内資料: 海外第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験)
(2022 年 12 月 23 日承認 CTD 2.7.6.4)

③海外第 III 相検証的試験 (MW2004-11-02 試験)

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、本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する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間、非盲検 (海外第 III 相)
対象	5~30%TBSA の深達性 II 度又は III 度熱傷を有する入院患者 156 例 (本剤群 75 例、標準治療群 81 例)
主な選択基準	<p>以下の基準を満たす患者を組み入れた。</p> <p>(1) 4 歳以上 55 歳以下の男女。ただし、一部施設の倫理委員会は小児の登録を許可しなかった</p> <p>(2) 火災/火炎、熱性液体 (熱湯) 又は接触が原因の熱傷</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(6) 全熱傷面積が 30%TBSA 以下</p> <p>(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、最初の入院が受傷してから 24 時間以内、本試験に参加している熱傷ユニットへの入院が受傷してから 48 時間以内であれば、組入れ可能</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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)</p> <p>(4) 全周性 (胴体周囲の 80%以上に及ぶ) 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</p> <p>(5) 組入れ前の以下の被覆材の使用</p> <p>1) 硝酸セリウムスルファジアジン銀</p> <p>2) 硝酸銀 (AgNO₃)</p> <p>(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</p> <p>(7) 組入れ前の減張切開の実施</p> <p>(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 × 10³cells/μL、4~16 歳の小児: WBC ≥ 25.0 × 10³cells/μL)</p> <p>(9) 気道熱傷を示唆する兆候</p> <p>(10) 患者の全身状態により、手術が禁忌と考えられる</p> <p>(11) 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)</p> <p>(12) 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)</p> <p>(13) 全身ステロイドの長期服用</p> <p>(14) 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</p> <p style="text-align: right;">等</p>
試験薬	本剤 1g 中に凍結乾燥品を 0.09g 含有する

試験方法	<p>1. 本剤 凍結乾燥品 2g 又は 5g を、それぞれ 20g 又は 50g の混合用ゲル (1 : 10 の割合) と混合し、本剤を調製した。本剤は使用前 15 分以内に調製し、100 cm² (成人では約 1%TBSA) あたり凍結乾燥品 2g の用量で熱傷創に 1.5~3.0mm の厚さで塗布した後、閉鎖性被覆材で 4 時間被覆した。その後、分解した壊死組織と共に本剤を除去した。なお、本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した。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 回に分けた。治療上必要な場合は、治験責任 (分担) 医師の判断により、本剤を再度塗布することができることとした (最大で 2 回)。</p> <p>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、壊死組織を除去した。</p> <p>3. 治験スケジュール 本剤群は、本剤塗布 4 時間後に壊死組織を除去し、標準治療群は標準治療 (外科的及び非外科的除去) で壊死組織除去を行った。壊死組織除去 2 時間後、24 時間後、退院時、創完全閉鎖までは週に 1 回、創完全閉鎖後は月 1 回のフォローアップを 3 回行った。</p>
有効性 主要 評価項目	<p>(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 最初の手術での外科的切除は、以下のとおり定義した。 ・本剤群：本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</p> <p>(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 ※本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 (MITT 集団) を対象に解析を行い、移植が必要となる 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。</p>
有効性 副次 評価項目	<p>(1) 最初の手術で外科的に切除 (前述のとおり) 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</p>
安全性 評価項目	<p>(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</p>
解析計画	<p>1. 有効性に関する解析 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、本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 $\alpha=0.05$)。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) モデルを使用した。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を含めた。創傷に基づく変数については、反復測定 ANOVA モデルを使用した。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患者の治療及びベースラインとした。事象発現までの時間の変数は、治療の比較のため Log-Rank 検定を使用した。また、中央値及び分布は、Kaplan-Meier 法により推定した。ハザード比は Cox 回帰モデルにより推定した。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患者を未達成とし、両群の未達成の割合を推定した。カテゴリー有効性変数は、Fisher の直接確率検定を使用した。</p>

	<p>2. 中間解析 ランダム化した患者のうち、試験を完了した患者が 152 例に達したときに中間解析を実施することとした。以下のいずれかに該当する場合、試験を早期中止し、その時点で患者の登録を中止することとした。</p> <p>(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</p> <p>(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</p>																																								
<p>結果</p>	<p>【主要評価項目】</p> <p>(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 MITT 集団（ランダム化した患者のうち、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 創傷ある患者）において、外科的に切除（接線切除、小範囲の切除又は水圧式ナイフによる切除）又は皮膚剥離した対象創の割合は、本剤群 15.1%（16/106 ヲ所）及び標準治療群 62.5%（55/88 ヲ所）であり、本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）。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、本剤群 5.5%及び標準治療群 52.0%であり、本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同様に、頑健性のある統計学的結果が得られた（$p < 0.0001$）。また、年齢区分ごとにおいても、成人の患者（> 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、本剤群 13.3%（11/83 ヲ所）及び標準治療群 60.6%（40/66 ヲ所）、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、本剤群 5.0%及び標準治療群 47.7%であり、本剤群は標準治療群に比べて低かった。小児の患者（≤ 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、本剤群 21.7%（5/23 ヲ所）及び標準治療群 68.2%（15/22 ヲ所）、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、本剤群 7.3%及び標準治療群 64.9%であり、いずれの年齢区分においても本剤群の効果の頑健性が確認された。</p> <p>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）</p> <table border="1" data-bbox="391 1099 1398 1496"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>本剤群 (患者数:49 例)</th> <th>標準治療群 (患者数:48 例)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>切除（接線切除、小範囲の切除又は水圧式ナイフによる切除）又は皮膚剥離 n (%)</td> <td>n (創傷)</td> <td>106</td> <td>88</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>あり</td> <td>16 (15.1)</td> <td>55 (62.5)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td></td> <td>なし</td> <td>90 (84.9)</td> <td>33 (37.5)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>切除（接線切除、小範囲の切除又は水圧式ナイフによる切除）又は皮膚剥離した面積の割合 (%)</td> <td>n (創傷)</td> <td>106</td> <td>88</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>平均値±標準偏差</td> <td>5.5±14.6</td> <td>52.0±44.5</td> <td><0.0001*</td> </tr> <tr> <td></td> <td>中央値</td> <td>0.0</td> <td>65.0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>最小値, 最大値</td> <td>0.0, 70.0</td> <td>0.0, 100.0</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：p 値は平方根変換したパラメータに基づく</p> <p>(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 MITT 集団（ランダム化した患者のうち、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 創傷ある患者）において、自家移植した対象創の割合は、本剤群 17.9%（19/106 ヲ所）及び標準治療群 34.1%（30/88 ヲ所）であり、本剤群は標準治療群に比べて統計学的に有意に低かった（$p = 0.0099$、二元配置分散分析モデル）。また、自家移植した対象創の面積の割合の平均値は、本剤群 8.4%及び標準治療群 21.5%であり、本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）。また、年齢区分ごとにおいても、成人の患者（> 18 歳）では、自家移植した対象創の割合は、本剤群 16.9%（14/83 ヲ所）及び標準治療群 34.8%（23/66 ヲ所）であり、自家移植した対象創の面積の割合の平均値は、本剤群 9.0%及び標準治療群 20.4%であった。小児の患者（≤ 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、本剤群 21.7%（5/23 ヲ所）及び標準治療群 31.8%（7/22 ヲ所）であり、自家移植した対象創の面積の割合の平均値は、本剤群 6.1%及び標準治療群 24.5%であった。いずれの年齢区分においても本剤群の効果の頑健性が確認された。</p>			本剤群 (患者数:49 例)	標準治療群 (患者数:48 例)	p 値	切除（接線切除、小範囲の切除又は水圧式ナイフによる切除）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、小範囲の切除又は水圧式ナイフによる切除）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	-
		本剤群 (患者数:49 例)	標準治療群 (患者数:48 例)	p 値																																					
切除（接線切除、小範囲の切除又は水圧式ナイフによる切除）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、小範囲の切除又は水圧式ナイフによる切除）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	-																																					

自家移植した対象創及び面積の割合 (MITT 集団)				
		本剤群 患者数: 49 例	標準治療群 患者数: 48 例	p 値
自家移植した創傷 n (%)	n (創傷) あり なし	106 19 (17.9) 87 (82.1)	88 30 (34.1) 58 (65.9)	- 0.0099 -
自家移植した対象 創の面積の割合 (%)	n (創傷) 平均値±標準偏差 中央値 最小値, 最大値	106 8.4±21.3 0.0 0.0, 100.0	88 21.5±34.8 0.0 0.0, 100.0	- 0.0054 ^{**} - -
※: p 値は平方根変換したパラメータに基づく				
【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 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の割合は、 本剤群 24.5% (40/163 ヲ所) 及び標準治療群 70.0% (119/170 ヲ所) であり、本剤群 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)。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、 本剤群 13.1% 及び標準治療群 56.7% であり、本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)。				
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)				
		本剤群 患者数: 75 例 ^{**1}	標準治療群 患者数: 81 例	p 値
切除 (接線切除、 小範囲の切除又は 水圧式ナイフによ る切除) 又は皮膚 剥離 n (%)	n (創傷) あり なし	163 40 (24.5) 123 (75.5)	170 119 (70.0) 51 (30.0)	- <0.0001 -
切除 (接線切除、 小範囲の切除又は 水圧式ナイフによ る切除) 又は皮膚 剥離した面積の割 合 (%)	n (創傷) 平均値±標準偏差 中央値 最小値, 最大値	163 13.1±26.9 0.0 0.0, 100.0	170 56.7±43.3 80.0 0.0, 100.0	- <0.0001 ^{**2} - -
※1: 本剤群の 1 例は ITT 集団に含まれたが、試験治療を受けなかった。この患者は創傷に 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、74 例の ITT 集団として 163 ヲ所を対象とした				
※2: p 値は平方根変換したパラメータに基づく				
(2) 完全閉鎖までの期間 CC 集団 (ランダム化した患者のうち、創閉鎖の有効性データがある患者) での患者ご 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、本剤群 36.2 日及び標準治療 群 28.8 日であり、本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、本剤群の範囲は 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患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)。				
患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) ※	本剤群 患者数: 70 例	標準治療群 患者数: 78 例	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 (1.05, 2.03)
中央値	32.5	23.0	-	-
最小値, 最大値	8.0, 98.0	6.0, 74.0	-	-
※: 患者ごとの創閉鎖日は患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)				

(3) 壊死組織の除去を達成するまでの期間

壊死組織の除去の達成は、患者ごとの壊死組織の除去の割合が90%以上と定義した。ITT 集団での壊死組織の除去を達成した患者の割合は、本剤群 90.5% (67/74 例) 及び標準治療群 90.1% (73/81 例) 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本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、ITT 集団での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、本剤群 0.8 日及び標準治療群 6.7 日であり、本剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に短かった ($p < 0.0001$ 、Log-Rank 検定)。

壊死組織の除去を達成するまでの期間 (ITT 集団)

		本剤群 患者数:75 例	標準治療群 患者数:81 例	p 値	未達成の割合の 差 (90%CI)
壊死組織の除去を達成した患者数 n (%)	n	74	81	-	-
	達成	67 (90.5)	73 (90.1)	0.9301	0.004 (-0.074, 0.082)
	未達成	7 (9.5)	8 (9.9)	-	-
				p 値 ^{*1} Log-Rank	ハザード比 ^{*2} 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 (0.16, 0.40)
	中央値	1.0	6.0	-	-
	最小値, 最大値	0.0, 3.0	0.0, 22.0	-	-

※1 : p 値は Kaplan-Meier 生存解析の Log-Rank 検定に基づく (ITT 集団)

※2 : ハザード比は Cox 回帰モデルに基づく (ITT 集団)

(4) 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た。ITT 集団でのヘモグロビン値の減少量の平均値は、本剤群 0.52 mmol/L 及び標準治療群 1.04 mmol/L であり、本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、本剤群 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、本剤群 0.03 L/L 及び標準治療群 0.05 L/L であり、本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、本剤群 0.40 L/L 及び標準治療群 0.37 L/L であった。

出血量 (ITT 集団)

出血量		本剤群 (患者数:75 例)	標準治療群 (患者数:81 例)	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	-

	<p>【安全性評価項目】</p> <p>有害事象を発現した患者の割合は、本剤群 68/100 例 (68.0%) 及び標準治療群 48/81 例 (59.3%) であった。重度の有害事象は、本剤群 12/100 例 (12.0%) 及び標準治療群 7/81 例 (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 (治験責任 (分担) 医師が、“Possibly Related”、“Probably Related”及び“Related”と判定した有害事象) の発現割合は、本剤群 5/100 例 (5.0%) 及び標準治療群 0/81 例 (0%) であった。局所性の有害事象を発現した患者の割合は、本剤群 42/100 例 (42.0%) 及び標準治療群 27/81 例 (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」本剤群 23/100 例 (23.0%) 及び標準治療群 15/81 例 (18.5%)、「高熱/発熱」本剤群 20/100 例 (20.0%) 及び標準治療群 16/81 例 (19.8%) 並びに血液障害としての「貧血」本剤群 10/100 例 (10.0%) 及び標準治療群 7/81 例 (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。</p> <p>年齢区分ごとでは、小児の患者 (≤18 歳) での有害事象の発現割合は、本剤群 11/17 例 (64.7%) 及び標準治療群 9/16 例 (56.3%) であり、成人の患者 (>18 歳) では、本剤群 57/83 例 (68.7%) 及び標準治療群 39/65 例 (60.0%) であった。重度の有害事象の発現割合は、小児の患者では、本剤群 1/17 例 (5.9%) 及び標準治療群 3/16 例 (18.8%)、成人の患者では、本剤群 11/83 例 (13.3%) 及び標準治療群 4/65 例 (6.2%) であった。局所性の有害事象の発現割合は、小児の患者では、本剤群 7/17 例 (41.2%) 及び標準治療群 7/16 例 (43.8%)、成人の患者では、本剤群 35/83 例 (42.2%) 及び標準治療群 20/65 例 (30.8%) であった。</p> <p>死亡した患者は 2 例で、本剤群 1 例及び標準治療群 1 例であり、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。死亡した患者を除く、その他の重篤な有害事象は、本剤群 9 例 (播種性血管内凝固及びアナフィラキシーショック 1 例、敗血症 2 例、創傷 1 例、創腐敗 1 例、精神的機能障害 1 例、精神病性障害 1 例、癍痕 1 例及び深部静脈血栓症 1 例) 及び標準治療群 5 例 (耳鳴 1 例、敗血症及び無気肺 1 例、創傷感染 1 例、創腐敗 1 例及び神経因性膀胱 1 例) であったが、試験治療との関連性は否定された。局所性の重篤な有害事象は、本剤群 4/100 例 (4.0%) 及び標準治療群 3/81 例 (3.7%) であり、標準治療群の 1 例を除いて対象創に関連した事象であった。</p>
結論	<p>本治験は、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、その時点で患者の登録を終了した。</p> <p>有効性について、2 つの主要評価項目により、本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、本剤群 15.1% (16/106 ヲ所) 及び標準治療群 62.5% (55/88 ヲ所) 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、本剤群 5.5%及び標準治療群 52.0%であり、いずれも本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。</p> <p>自家移植した対象創の割合は、本剤群 17.9% (19/106 ヲ所) 及び標準治療群 34.1% (30/88 ヲ所) で、自家移植した対象創の面積の割合の平均値は、本剤群 8.4%及び標準治療群 21.5%であり、いずれも本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。本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。</p> <p>また、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、本剤群 0.8 日及び標準治療群 6.7 日であり、本剤群は標準治療群と比べて統計学的に有意に短かった ($p < 0.0001$)。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。</p> <p>完全閉鎖までの期間の平均値は、患者ごとでは文書同意取得日から本剤群 36.2 日及び標準治療群 28.8 日であり、本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。</p> <p>安全性についても、本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。</p>

6) 科研製薬 (株) 社内資料 : 海外第 III 相検証的試験 (MW2004-11-02 試験)
(2022 年 12 月 23 日承認 CTD 2.7.6.7)

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査（実施中）

使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

タンパク質分解作用を示し、壊死組織の分解及び除去に働く。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ブタ熱傷モデルにおける壊死組織除去作用 (*in vivo*)

本剤が壊死組織除去作用を示す用量を検討するため、ブタ熱傷モデルの熱傷1ヵ所(約5cm×5cm)あたり、3用量の各製剤(混合用ゲル5gと凍結乾燥品0.25g、0.5g又は1.0gを混合したもの)を塗布し、VAS(visualanaloguescale:視覚的アナログ尺度)を用いて壊死組織除去作用を評価した。

その結果、混合用ゲル5gあたり凍結乾燥品0.5gを混合した製剤[ヒトに臨床使用したときの凍結乾燥品2g/%TBSA(1%TBSA=100cm²)に相当]は、製剤ロットに関わらず安定した壊死組織除去作用を示した⁷⁾。

各製剤ロットにおけるVAS

実験A(ブタ番号:L2)及び 実験B(ブタ番号:L3)			実験C(ブタ番号:L8)		
ロット番号	用量(g)	平均値(VAS)	ロット番号	用量(g)	平均値(VAS)
B02-24	0.25	3.8	B09-52	0.25	4.1
B03-26		3.3	C02-03		3.5
B02-24	0.5	4.4	B09-52	0.5	4.3
B03-26		4.4	C02-03		4.6
B02-24	1.0	4.3	B09-52	1.0	3.5
B03-26		4.4	C02-03		3.9
B02-24*	0.5	3.0			
A06-42*		3.0			
混合用ゲル	0	0			

用量:本剤凍結乾燥品の用量を示す。

B02-24*/A06-42*:37℃で2週間加温したロット

B02-24*/A06-42*と混合用ゲルは、実験Aで評価した。

B02-24とB03-26は、実験Aと実験Bの両方で評価した。

評価には、以下に定義する0~5のVASを使用した。

0:効果なし

1:少量の壊死組織が除去される

2:約50%の壊死組織が除去され、血栓の形成された皮膚の血管が認められる

3:ほとんどの壊死組織が除去され、壊死組織下の光沢のある創面が現れる

4:すべての壊死組織が除去され、熱傷創の3分の1を超えない範囲で点状出血が認められる

5:すべての壊死組織が除去され、その下層の真皮/脂肪組織に点状出血が認められる

2) ブタ熱傷モデルにおける選択的壊死組織除去作用 (*in vivo*)

本剤の壊死組織に対する作用の選択性を検討するため、ブタ熱傷モデルの熱傷1ヵ所(約5cm×5cm)あたり、本剤(混合用ゲル5gあたり凍結乾燥品0.5gを混合したもの)を塗布し、皮膚組織の肉眼的所見及びヘマトキシリン・エオシン染色による組織所見により評価した。また、熱傷を受けていない皮膚も同様に評価した。

その結果、本剤の組織除去作用は壊死組織に選択的であり、壊死組織の下層にある真皮、また熱傷を受けていない皮膚は構造的に損傷を受けないことが示された⁷⁾。

3) マウス熱傷モデルにおける壊死組織除去作用と bFGF の創傷治癒促進作用に及ぼす影響 (in vivo)

本剤のマウス熱傷モデルでの壊死組織除去作用と、本剤による処置が bFGF の熱傷創での創傷治癒促進作用に及ぼす影響を検討した。本剤(混合用ゲル 5g あたり凍結乾燥品 0.5g を混合したもの)をマウス熱傷モデルの熱傷創に塗布した結果、全例のマウスで壊死組織が除去された。この熱傷創に 0.01% bFGF 溶液を反復滴下投与して経日的に創面積を測定し、本剤処置後の熱傷創での bFGF の治癒促進作用を評価した。

その結果、壊死組織を外科的切除した熱傷創と同様に、本処置で壊死組織を除去した熱傷創において、bFGF 溶液の滴下投与は創傷治癒を促進した。これらのことから、本剤は壊死組織除去作用を示すとともに、本処置は bFGF の熱傷創での創傷治癒促進作用に影響を及ぼさないと考えられた⁷⁾。

壊死組織が除去された個体数

処置	壊死組織が除去された個体数 / 処置個体数
混合用ゲル	0 / 18
本剤	18 / 18*

* : p < 0.001 (混合用ゲル処置との比較、Fisher の直接確率法)

創閉鎖した個体の累積数

試験群	熱傷創作製後の日数 (日)													
	1	3	6	8	10	13	15	17	20	22	24	27	29	31
本剤-生理食塩液群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	4
本剤-bFGF 群	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	8	9	9	9
切除-生理食塩液群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
切除-bFGF 群	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	6	8	8	8

(n = 9)

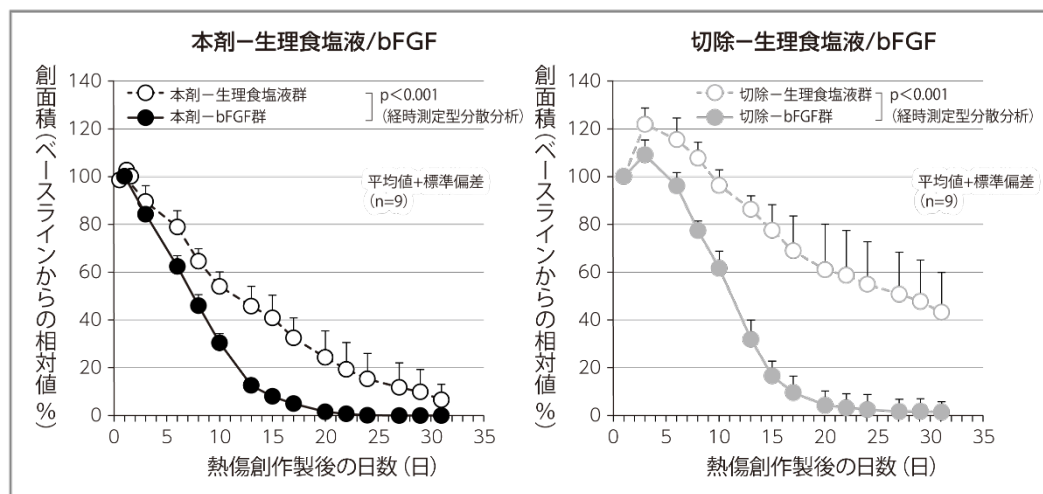
本剤-生理食塩液群 (壊死組織除去の方法: 本剤処置、滴下投与: 生理食塩液)

本剤-bFGF 群 (壊死組織除去の方法: 本剤処置、滴下投与: 0.01% bFGF 溶液)

切除-生理食塩液群 (壊死組織除去の方法: 混合用ゲル処置及び外科的切除、滴下投与: 生理食塩液)

切除-bFGF 群 (壊死組織除去の方法: 混合用ゲル処置及び外科的切除、滴下投与: 0.01% bFGF 溶液)

図 創面積の経日推移



創面積は各個体の壊死組織除去後(熱傷創作製後1日目)の創面積を100とした相対値(ベースラインからの相対値%)で示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

深達性 II 度又は III 度熱傷の日本人患者（15 歳以上）の熱傷創に本剤を塗布したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった（KMW-1-02 試験）⁴⁾。

本剤投与時の薬物動態パラメータ

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	T _{1/2} ^{※2} (h)
1 回投与 ^{※1} (n=29)	4.0 (2.0, 12)	330±328	796±729	4840±4240	18±3.5

平均値±標準偏差 [T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)]

※1 同じ対象創に 2 回投与した患者を含む

※2 n=14

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当資料なし

5. 分 布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

本剤はタンパク質製剤であり、代謝時にペプチドやアミノ酸に分解され、消失すると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

薬物動態学的薬物相互作用 (*in vitro*)

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本剤の阻害作用を評価した結果、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⁸⁾。

薬物動態学的薬物相互作用 (*in vitro*)

酵素	直接阻害		時間依存的阻害	
	プレインキュベーションなし		30 分間プレインキュベーション	
	IC ₅₀ (µg/mL) ※ ₂	阻害率 (%) ※ ₃	IC ₅₀ (µg/mL) ※ ₂	阻害率 (%) ※ ₃
CYP1A2	> 150	34	> 150	20
CYP2B6	> 150	26	> 150	34
CYP2C8	> 150	41	30	74
CYP2C8※ ₁	116	56	30	61
CYP2C9	> 150	18	129	46
CYP2C9※ ₁	> 150	16	> 150	NA
CYP2C19	> 150	NA	> 150	16
CYP2D6	> 150	NA	> 150	45
CYP3A4/5 (基質: Testosterone)	> 150	11	> 150	25
CYP3A4/5 (基質: Midazolam)	> 150	22	> 150	34
CYP3A4/5 (基質: Midazolam) ※ ₁	133	50	141	40

NA: 本剤の最高濃度 (150µg/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

※₁ 初回実験の再現性を確認するために再実験をした

※₂ 各本剤濃度について n = 2 の平均値を用いて IC₅₀ 値を算出した。IC₅₀ 値は GraFit Software Version 4.0 (Erithacus Software Limited) を用いて非線形回帰により算出した

※₃ 阻害率 (%) は以下の式で算出し、本剤の最高濃度 (150µg/mL) の結果で評価した
 阻害率 (%) = {1 - (本剤の最高濃度での残存活性 / 媒体対照の残存活性)} × 100

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2. 本剤に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、過敏症の発現リスクが高まることが予想されるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。〔11.1.1 参照〕
- 8.2 本剤はパイナップル茎由来の成分を含有するため、パイナップル、パパイヤ、パパイン、ブロメラインに対する過敏症の既往歴について確認し、投与の可否を慎重に判断すること。本剤の臨床試験では、パイナップル、パパイヤ、パパイン、ブロメラインに対する過敏症の既往歴を有する患者は除外されている。
- 8.3 本剤の塗布前及び除去前に疼痛管理を行うこと。〔14.2.3、14.2.4 参照〕
- 8.4 創傷感染を防ぐため、必要に応じて、本剤除去後に消毒薬を浸したガーゼ等で熱傷創を被覆すること。〔14.2.4 参照〕

（解説）

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため設定した。
- 8.2 パイナップル、パパイヤ、パパイン、ブロメラインに対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、過敏症の発現リスクが高まることが予想されるため設定した。
- 8.3 本剤塗布時及び除去時に疼痛を生じる可能性があるため設定した。
- 8.4 創傷感染を防ぐため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 減張切開創、裂創等の創傷のある患者

減張切開創、裂創等の創部に本剤を塗布しないこと。本剤が接触する可能性のある創部は、あらかじめワセリン軟膏やワセリン軟膏を塗布したガーゼ等で保護すること。本剤と創部の接触により出血するおそれがある。〔11.1.2、15.2 参照〕

（解説）

- 9.1.1 本剤が減張切開創、裂創等の創部に接触した場合に出血するおそれがあるため設定した。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験のうち、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

(解説)

9.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していない。また、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施していないため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

(解説)

9.6 臨床試験では授乳時の使用を検討していない。また、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施しておらず、本剤の乳汁移行についても検討していないため設定した。

(7) 小児等
設定されていない

(8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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） [14.2.1 参照]	本剤の壊死組織除去作用が減弱するとの報告があるため、本剤塗布前にこれらを使用した場合は、これらを除去してから本剤を塗布すること。	機序は不明である。

(解説)

10.2 本剤の作用が減弱するとの報告があるため設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、使用中止、本剤の除去等の適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

発疹、紅斑、血圧低下、頻脈等があらわれることがある。 [8.1 参照]

11.1.2 適用部位出血 (頻度不明)

適用部位出血があらわれ、出血性ショックに至ることがある。 [9.1.1、15.2 参照]

(解説)

11.1.1 国内外臨床試験ではアナフィラキシー関連の副作用は認められていないが、海外の製造販売後において重篤なアナフィラキシー反応が報告されている。本剤はタンパク質製剤であることから、本剤投与によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性がある。以上より、ショック、アナフィラキシーが発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があるため設定した。

11.1.2 国内の市販後において本剤との関連性が否定できない出血に関連する症例が集積されたため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満
適用部位	疼痛、そう痒症、皮下血腫
その他	発熱、頻脈

(解説)

11.2 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) で認められた副作用について、その概要を記載した。各試験での副作用及び臨床検査値異常の発現状況は以下のとおりである。

[副作用の一覧 国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験)]

治療群 安全性解析対象集団	本剤群 患者数:35 例			
	n (%)	軽度	中等度	重度
器官別大分類 基本語				
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	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	4 (11.4)	3 (8.6)	1 (2.9)	0 (0.0)
発熱	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
臨床検査				
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 23.1

同一患者で複数の同一基本語がある場合は、1 例として扱う

重症度別では、同一患者で複数の同一基本語がある場合は、重症度の重い方で 1 例として扱う

[副作用の一覧 海外第 III 相検証的試験（MW2010-03-02 試験）]

治療群 安全性解析対象集団	本剤群 患者数:77 例				混合用ゲル群* 患者数:24 例				標準治療群 患者数:68 例			
	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
臓器別大分類												
基本語												
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)
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 Version 21.1

同一患者で複数の同一基本語がある場合は、1 例として扱う

重症度別では、同一患者で複数の同一基本語がある場合は、重症度の重い方で 1 例として扱う

※ 凍結乾燥品を混合するためのゲル

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他剤と混ぜないこと。

14.1.2 調製は次の手順で行うこと。

(1) 凍結乾燥品の容器の蓋を取る。アルミニウムキャップを外し、ゴム栓を外す。

(2) 混合用ゲルの容器のスクリューキャップを外し、ゴム栓を外す。

(3) 混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加え、凍結乾燥品と混合用ゲルが均一になるように 1~2 分程度かけて混合し、本剤を調製する。

14.1.3 調製後 15 分以内に熱傷創に塗布すること。

14.1.4 未使用の残った薬剤は保存せず廃棄すること。

14.2 薬剤塗布時の注意

14.2.1 熱傷創の洗浄

熱傷創を十分に洗浄し、水疱（表皮ケラチン層）を除去する。このとき、外用薬等を使用していた場合にはこれらも除去する。炭化したⅢ度の熱傷創では炭化した表皮を十分に擦り取る。[10.2 参照]

14.2.2 塗布の前処置

十分に洗浄した熱傷創を浸軟させるため、生理食塩液又は消毒薬（0.05%クロルヘキシジン等）を浸したガーゼ及び包帯等で熱傷創を被覆し、2時間程度静置する。その間は、熱傷創の乾燥を避けるため、必要に応じてガーゼ及び包帯等に生理食塩液又は消毒薬を追加する。ガーゼ及び包帯等を除去する際、可能な限り水疱を取り除く。

14.2.3 塗布時

- (1) 本剤塗布時に疼痛を生じる可能性があるため、塗布開始前に、疼痛管理を開始する。[8.3 参照]
- (2) 熱傷創の周囲外側にワセリン軟膏を厚めに塗布して熱傷創との境界を作る。この時、ワセリン軟膏が壊死組織に付着しないように注意する。
- (3) 調製後の本剤を熱傷創全体に塗布する。1回あたりの塗布面積は体表面積の15%までを目安とする。
- (4) 本剤を塗布した熱傷創を閉鎖性被覆材（フィルム材等）で被覆する。その上を柔らかい厚めの被覆材等で緩めに覆い、包帯等で固定する。
- (5) 塗布後、約4時間静置する。この間は可能な限り身体を動かさず、被覆部も極力動かさないようにする。

14.2.4 除去時

- (1) 被覆材を除去する前に、疼痛管理を行う。[8.3 参照]
- (2) 被覆材除去後、熱傷創周囲のワセリン軟膏及び分解した壊死組織を本剤ごと擦り取って除去し、滅菌ガーゼ等で熱傷創を十分に拭く。
- (3) 創傷感染を防ぐため、必要に応じて、消毒薬（0.05%クロルヘキシジン等）を浸したガーゼ及び包帯等で熱傷創を被覆し、2時間程度静置する。[8.4 参照]

14.2.5 眼に入れないこと。顔面等の熱傷創で眼に接触する可能性がある場合には、薬剤が眼に入らないように保護すること。誤って眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

(解説)

14. 本剤を適切に使用するために、医療従事者に対し注意喚起すべきと考えられる事項を設定した。本剤の使用方法は「XIII. 2. (1) 調製手順書」の項を参照。

12. その他の注意**(1) 臨床使用に基づく情報**

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報**15.2 非臨床試験に基づく情報**

ブタを用いた単回及び反復静脈内投与毒性試験で血液凝固パラメータの変化及び出血傾向が認められた。[9.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

- 15.2 臨床試験では本剤の血液凝固に対する影響は認められなかったものの、非臨床試験（ブタを用いた単回及び反復静脈内投与毒性試験）で血液凝固パラメータの変化及び出血傾向が認められているため設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ミニブタを用いた単回静脈内投与毒性試験では、24mg/kg で活動性低下、身ぶるい、少量便及び摂餌量減少が認められ、単回静脈内持続投与毒性試験では、96mg/kg で死亡が認められた。ブタ熱傷治癒モデルを用いた急性皮膚毒性試験では、本剤に関連した毒性変化は認められなかった⁹⁾。

単回投与毒性試験結果

動物種/系統 (例数)	投与方法 投与期間	投与量	最大 非致死量 (mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	結果
ミニブタ/ Göttingen (雌雄各 3)	静脈内 単回	4、12、24 mg/kg (有効成分)	24	>24	24mg/kg で活動性低下、身ぶるい、少量便及び摂餌量減少が認められた。
ミニブタ/ Göttingen (雌雄各 1)	静脈内 (持続約 2 時間) 単回	24、48、96 mg/kg (有効成分)	-	96	96mg/kg で死亡が認められた。
家畜ブタ/ブタ 熱傷治癒 モデル (対照群： 雌雄各 2 媒体対照群： 雄 3、雌 1 本剤群： 雌雄各 2)	経皮 熱傷部位へ 閉塞塗布/ 4 時間 2 回	約6~12 %TBSAの領域 に15~18.5 mg/cm ² (製剤)	-	-	すべての群で局所感染症、有害作用及び創傷の増悪は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

ミニブタ又は幼若家畜ブタを用いた2週間静脈内投与毒性試験及び2週間回復性試験では、最低用量でも毒性が認められたため、無毒性量を求めることはできなかった¹⁰⁾。

反復投与毒性試験結果

動物種/系統 (例数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/day)	結果
ミニブタ/ Göttingen (雌雄各 4)	静脈内 2 週間(計 6 回) (回復 2 週間)	4、8、12 (有効成分)	無毒性量：算出不可 最低用量の 4mg/kg/day で痙攣、活動性低下、呼吸困難及び摂餌量減少等の一般状態変化が認められたことから、無毒性量を求めることはできなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

幼若家畜ブタ/ ヨークシャー交配種 (雌雄各 4)	静脈内 2週間(計5回) (回復2週間)	4、8、12 (有効成分)	無毒性量：算出不可 最低用量の4mg/kg/dayで痙攣、全身又は顔面等の皮膚の発赤、活動性低下及び呼吸困難等の一般状態変化、APTT及びPrTの延長が認められたことから、無毒性量を求めることはできなかった。
---------------------------------	----------------------------	------------------	---

APTT: Activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間)

PrT: Prothrombin time (プロトロンビン時間)

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) 及びマウスを用いた小核試験 (*in vivo*) で、本剤に遺伝毒性は認められなかった¹¹⁾。

遺伝毒性試験結果

動物種/系統 (例数)	投与方法 投与期間	投与量	結果
<i>S. typhimurium</i>	<i>in vitro</i> 48時間以上	1~5000µg/plate (有効成分) (プレート法、 代謝活性化系の非存在下/存在下)	遺伝毒性：なし 特記事項：なし
		31.6~5000µg/plate (有効成分) (プレインキュベーション法、 代謝活性化系の非存在下/存在下)	
チャイニーズハムスターV79細胞	<i>in vitro</i> 4時間	0.0158~50µg/mL (有効成分) (代謝活性化系の非存在下) 40~80µg/mL (有効成分) (代謝活性化系の存在下) 25~100µg/mL (有効成分) (代謝活性化系の存在下)	遺伝毒性：なし 特記事項：なし
	<i>in vitro</i> 20時間	0.50~50µg/mL (有効成分) (代謝活性化系の非存在下)	
マウス/NMRI (雌雄各 5)	経口 単回	500、1000、2000mg/kg (有効成分)	遺伝毒性：なし 特記事項：なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物に対する無毒性量は0.5mg/kg/day、胚・胎児発生に対する無毒性量は4mg/kg/dayと推定され、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物に対する無毒性量は0.01mg/kg/day、胚・胎児発生に対する無毒性量は0.1mg/kg/dayと推定された¹²⁾。

生殖発生毒性試験結果

動物種/系統 (例数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/day)	結果
ラット/SD (雌 25)	静脈内(持続約15分) 妊娠7~17日	0.5、1、4、8 (有効成分)	母動物に対する無毒性量は0.5mg/kg/day、 胚・胎児発生に対する無毒性量は 4mg/kg/dayと推定された。
ウサギ/ New Zealand White (雌 20)	静脈内(持続15分以上) 妊娠7~19日	0.01、0.05、0.1 (有効成分)	母動物に対する無毒性量は 0.01mg/kg/day、 胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.1mg/kg/dayと推定された。

(6) 局所刺激性試験

ミニブタを用いた 1 週間皮膚刺激性試験では、健常皮膚における 10、20 及び 30% 製剤の忍容性は良好であった。健常皮膚で皮膚刺激及び関連する皮膚の病理学的変化が認められたが、用量との関連性は認められなかった。損傷皮膚における本剤の忍容性は不良であり、顕著な疼痛に至る重度の刺激が認められた¹³⁾。

局所刺激性試験結果

動物種/系統 (例数)	投与方法 投与期間	投与量	結果
ミニブタ/ Göttingen (10、20%群：雌雄各 1 30%群：雌雄各 3)	経皮 (8 時間 半閉塞塗布) 1 週間 (健常皮膚：投与 1、4、7 日、 損傷皮膚：投与 1 日) (回復 1 週間)	10、20、30% (製剤 5g/部位)	本剤の健常皮膚に対する忍容性は良好であった。損傷皮膚に対する忍容性は不良であり、顕著な疼痛に至る重度の刺激が認められた。

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、30% 製剤に皮膚感作性は認められなかった。また、皮膚反応は認められず、健常皮膚における忍容性は良好であった¹³⁾。

皮膚感作性試験結果

動物種/系統 (例数)	投与方法 投与期間	投与量	結果
モルモット/ Hsd PoC: DH (媒体群：雌 5 本剤群：雌 10)	感作：皮内、経皮 (48 時間 閉塞塗布) 誘発：経皮 (24 時間 閉塞塗布)	Maximization 法 一次感作 (0.1 mL/部位) : 媒体、0.1% (製剤) 二次感作 (0.5 mL/部位) : 媒体、30% (製剤) 誘発 (0.5 mL/部位) : 媒体、30% (製剤)	30% 製剤の皮膚感作性を陰性と判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

- 20.1 光の影響を防ぐために本剤は外箱に入れた状態で保存すること。
- 20.2 正立した状態で保存すること。
- 20.3 凍結を避けること。

本剤凍結乾燥品は、主にタンパク質より構成された製剤であることから、温度変化等に敏感である。また、本剤混合用ゲルは、光により変色及び粘度の増加が生じるおそれがある。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

くすりのしおり : あり
患者向医薬品ガイド : なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2012 年 12 月 18 日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ネキソブリッド® 外用ゲル 5g	2022 年 12 月 23 日	30400AMX00447000	2023 年 5 月 24 日	2023 年 8 月 1 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中である

11. 再審査期間

10 年間：2022 年 12 月 23 日～2032 年 12 月 22 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
2699716Q1020	2699716Q1020	129431601	622943101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 塚田貞夫 ほか：外科診療. 1989 ; 9 : 1329-1336.
- 2) 科研製薬 (株) 社内資料：国内第 I 相臨床薬理試験 (KMW-1-01 試験) (CTD* 2.7.6.1)
- 3) 科研製薬 (株) 社内資料：海外第 II 相用量設定試験 (MW-2001-10-03 試験) (CTD* 2.7.6.3)
- 4) 科研製薬 (株) 社内資料：国内第 III 相試験 (KMW-1-02 試験) (CTD* 2.7.6.9)
- 5) 科研製薬 (株) 社内資料：海外第 III 相検証的試験 (MW2010-03-02 試験) (CTD* 2.7.6.4)
- 6) 科研製薬 (株) 社内資料：海外第 III 相検証的試験 (MW2004-11-02 試験) (CTD* 2.7.6.7)
- 7) 科研製薬 (株) 社内資料：薬効を裏付ける試験 (CTD* 2.6.2.2)
- 8) 科研製薬 (株) 社内資料：薬物動態試験 薬物動態学的薬物相互作用 (CTD* 2.6.4.7)
- 9) 科研製薬 (株) 社内資料：単回投与毒性試験 (CTD* 2.6.6.2)
- 10) 科研製薬 (株) 社内資料：反復投与毒性試験 (CTD* 2.6.6.3)
- 11) 科研製薬 (株) 社内資料：遺伝毒性試験 (CTD* 2.6.6.4)
- 12) 科研製薬 (株) 社内資料：生殖発生毒性試験 (CTD* 2.6.6.6)
- 13) 科研製薬 (株) 社内資料：局所刺激性試験 (CTD* 2.6.6.7)

* 2022 年 12 月 23 日承認 CTD

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 2012 年 12 月 18 日、欧州全域にて中央審査方式により承認された後、2025 年 3 月現在、欧州、米国など 40 カ国以上にて承認されている。

海外における承認状況（2025 年 6 月時点）

欧州（2012 年 12 月 18 日承認）	
会社名	MediWound 社
販売名	NexoBrid® powder and gel for gel
剤形・含量	凍結乾燥品（2g/1 バイアルまたは 5g/1 バイアル）とゲル（20g/1 ボトルまたは 50g/1 ボトル）からなるゲル剤。 凍結乾燥品 1 バイアルあたり 2g または 5g の concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain を含み、混合後 concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain を 0.09g/g（2 g/22g ゲルまたは 5g/55g）含む。
効能又は効果	深達性 II 度及び III 度熱傷における壊死組織の除去
用法及び用量	<p>本剤は熱傷センターの訓練を受けた医療従事者のみ使用すること。</p> <p><u>用法及び用量</u></p> <p>成人</p> <p>2g の凍結乾燥品を 20g のゲルに混合し、ゲル層の厚さが 1.5～3mm になるようにして、成人の 1.0%TBSA（約 180cm²に相当）の熱傷創に塗布する。</p> <p>5g の凍結乾燥品を 50g のゲルに混合し、ゲル層の厚さが 1.5～3mm になるようにして、成人の 2.5%TBSA（約 450cm²に相当）の熱傷創に塗布する。</p> <p>15%TBSA を超えて塗布してはならない。</p> <p>小児等</p> <p>4～18 歳</p> <p>15%TBSA を超えて塗布してはならない。</p> <p>0～3 歳</p> <p>10%TBSA を超えて塗布してはならない。</p> <p>熱傷部位に塗布し、4 時間静置すること。</p> <p>1 回目の塗布以後に焼痂が残存する領域に本剤を使用した際の情報は、非常に限られている。</p> <p>2 回目以降の塗布は推奨されていない。</p>

米国（2022年12月28日承認）	
会社名	MediWound 社
販売名	NEXOBRID® for topical gel
剤形・含量	・2g 凍結乾燥 NexoBrid 粉末及び20g ゲル基剤からなるゲル剤 ・5g 凍結乾燥 NexoBrid 粉末及び50g ゲル基剤からなるゲル剤 混合後 concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain を0.09g/g 含む。
効能又は効果	深達性 II 度（DPT）及び／又は III 度熱傷（FT）における壊死組織の除去
用法及び用量	本剤は医療従事者のみ使用すること。外用に限る。 成人：1回の塗布につき最大15%TBSAまで塗布することができる。2回目は1回目の塗布から24時間後に行うが、合計で20%TBSA（全体表面積）を超えて塗布してはならない。 6歳以上の小児：最大15%TBSAまで塗布することができる。2回目の塗布は推奨されていない。 6歳未満の小児：最大10%TBSAまで塗布することができる。2回目の塗布は推奨されていない。 塗布面積に応じて以下の規格を使用すること。 ・20gのゲル基剤と混合した2gのNexoBrid粉末：最大塗布面積180cm ² ・50gのゲル基剤と混合した5gのNexoBrid粉末：最大塗布面積450cm ² NexoBrid粉末とゲル基剤を混合し、最終濃度0.09g/gでNexoBridゲルを調製する。 NexoBridゲルを熱傷部位に3mmの厚さで塗布し、4時間静置する。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能又は効果>

深達性 II 度又は III 度熱傷における壊死組織の除去

<用法及び用量>

混合用ゲルの容器に凍結乾燥品全量を加えて混合し、本剤を調製する。本剤を熱傷創に適量塗布し、4時間後に除去する。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦への投与に関する海外情報

本剤の本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州 SPC とは異なる。なお、本邦の添付文書においては「9.4 生殖能を有する者」の項の記載はない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験のうち、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

海外における記載は以下のとおりである

出典	記載
欧州 SPC (2022 年 8 月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no data from the use of concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain in pregnant women.</p> <p>Animal studies are insufficient to properly assess the potential of this medicinal product to interfere with embryonal/foetal development (see section 5.3).</p> <p>Since the safe use of medicinal product during pregnancy has not yet been established, it is not recommended during pregnancy.</p> <p><u>Breastfeeding</u></p> <p>It is unknown whether concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain or its metabolites are excreted in human milk. A risk to new-borns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued at least 4 days from NexoBrid application initiation.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No studies were performed to assess the effects of this medicinal product on fertility.</p>
米国添付文書 (2024 年 8 月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data on NEXOBRID use in pregnant women to evaluate for a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In embryofetal developmental studies in rats and rabbits, intravenous doses up to 4 and 0.1 mg/kg/day NEXOBRID were administered to pregnant rats and rabbits, respectively, during organogenesis. No significant developmental toxicities were observed in these studies. However, severe maternal toxicities were noted and the tolerable maternal exposure levels were much lower compared with the maximum human exposure in clinical setting.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of anacaulase-bcdb in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NEXOBRID and any potential adverse effects on the breastfed infant from NEXOBRID or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦の添付文書においては「9.7 小児等」の項は設定されていない。

海外における記載は以下のとおりである。

出典	記載
欧州 SPC (2022年8月)	<p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Clinical trial experience in paediatric patients (newborn up to 18 years of age) includes use of this medicinal product in a dedicated SOC-controlled study (MW2012), in which 69 patients were exposed to this medicinal product (age range new born-18 years; see section 5.1 for age distribution) and use in paediatric patients in studies MW2004 and MW2008, which included 17 and 3 paediatric patients, respectively (age range 4-17 years).</p> <p>Overall, the safety profile in paediatric patients is similar to the safety profile in adults.</p> <p>Due to the low numbers of adverse reactions reported in each age group, it is not possible to draw valid conclusions regarding potential age-related differences in the safety profile.</p>
米国添付文書 (2024年8月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of NEXOBRID for eschar removal have been established in pediatric patients with deep partial thickness and/or full thickness thermal burns. Use of NEXOBRID for this indication is supported by evidence from one adequate and well-controlled trial in 69 pediatric subjects treated with NEXOBRID [<i>see Clinical Studies (14)</i>].</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 調製手順書

ネキソブリッド®外用ゲル5g

Nexobrid®

ネキソブリッド®外用ゲル5gの調製方法

- ・専用の混合用ゲルに凍結乾燥品(粉末)全量を混合し使用してください。
- ・混合終了後、15分以内に塗布できるスケジュールで調製を開始してください。

1 凍結乾燥品(粉末)の開封



① 蓋を外す

② アルミニウムキャップを外す

③ ゴム栓を外す

- ・ご使用前にアルミニウムキャップが外れている場合には使用しないでください。
- ・アルミニウムキャップを外すときは手を切らないよう注意してください。

2 混合用ゲルの開封



① 不正開封防止リングをとる

② 蓋を回して外す

③ ゴム栓を外す

- ・ご使用前に不正開封防止リングが外れている場合には使用しないでください。

3 凍結乾燥品(粉末)と混合用ゲルの混合



① 混合用ゲルの容器に凍結乾燥品(粉末)全量を移す

② 均一になるように舌圧子等で1~2分程度かけて混合し、調製する

- ・凍結乾燥品(粉末)は飛散しやすいため眼、鼻や口に入らないよう注意してください。

調製後、**15分以内**に熱傷創に塗布してください

ネキソブリッド®外用ゲル5g

ネキソブリッド®外用ゲル5gのご使用にあたって

本剤のご使用にあたっては、電子添文や使用説明書の内容をあらかじめご確認のうえ、前後の処置に要する時間もご考慮ください

1 本剤を使用するにあたっての注意

- ・本剤はタンパク質製剤です。ショック、アナフィラキシーにご注意ください。
- ・本剤はパイナップル茎由来の成分を含有するため、パイナップル、パパイヤ、パパイン、プロメラインに対する過敏症の既往歴について確認し、投与の可否を慎重に判断してください。
- ・熱傷創に外用薬や被覆材を使用している場合は、これらを除去した後に本剤を使用してください。特に銀又はヨウ素を含有する薬剤や被覆材は本剤の壊死組織除去作用を減弱させる可能性があります。
- ・眼には入れないこと。顔面等の熱傷創で眼に接触する可能性がある場合には、眼を保護してください。誤って眼に入った場合は、直ちに水で洗い流してください。

2 薬剤誤用の注意

- ・凍結乾燥品（粉末）を専用の混合用ゲル以外のものに混合して使用しないでください。
- ・凍結乾燥品（粉末）を混合していない混合用ゲルのみを塗布（使用）しないでください。
- ・凍結乾燥品（粉末）を粉末のまま使用しないでください。

残った薬剤は保存せず廃棄してください



NXG008-IL01-22L

L22

(2) GS1 コード

販売名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
ネキソブリッド® 外用ゲル 5g	5g×1 瓶 (混合用ゲル 1 瓶添付)	(01)14987042 262005	(01)04987042 262510