

再使用禁止

特定生物由来製品 エピフィックス (EpiFix)

本品は、ヒトの胎盤の羊膜絨毛膜を加工、乾燥したものであり、ヒト胎盤由来成分を含有している。原材料となる胎盤の提供を受ける際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化処理などを実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、ヒト胎盤を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること（「使用上の注意」の項参照）。

【警告】

使用方法

- ① 関連学会等が実施する本品の講習会を受けて使用する【適用患者の選定に関する適正化を図るため】
- ② 「使用目的又は効果に関連する使用上の注意」を参照すること

【禁忌・禁止】

＜適用対象（患者）＞

以下に対しては使用しない。

- ① 活動性感染又は潜伏感染のある領域〔感染を増悪させる可能性がある〕
- ② 術後合併症の許容できないリスクを発生するような障害を有する患者〔術後合併症に対する許容できないリスクを発生させる可能性がある〕
- ③ 十分なデブリードマンが行えない潰瘍〔創傷状態の改善が認められない可能性がある〕
- ④ デブリードマン後、早期に母床壊死が進行する血流障害のある潰瘍〔創傷状態の改善が認められない可能性がある〕
- ⑤ 潰瘍面の多くで骨露出し、母床に血流が無い創面〔創傷状態の改善が認められない可能性がある〕
- ⑥ 製造時に使用しているアミノグリコシド系抗生物質に対して、過敏症を有する患者。

＜使用方法＞

再使用禁止、再滅菌禁止

【形状・構造及び原理等】

1. 概要

本品はシート状で、創傷部の大きさに応じて各種の形状及び寸法があり、表裏を識別するために表面にはエンボス加工が施されている。裏面が創傷部側である。孔のないタイプと孔のあるタイプがあり、孔のあるタイプは、孔の数と大きさの異なる2つのタイプがある。本品は、創傷部の大きさ及び形状に合わせてカットして貼付することが可能である。

2. 形状・構造及び寸法

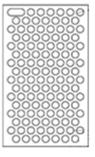
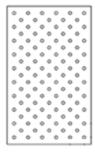
(1) 構造

項目	材料名	含有量	備考
シート	乾燥羊膜絨毛膜	100%	ヒト胎盤由来 採取国：米国
製造時使用物質	塩類	適量	—
	抗生物質	少量	アミノグリコシド系抗生物質

(2) 形状 <形状及び寸法>

種類	形状	寸法（単位：cm）
シート (孔なし)		2.0×2.0
		2.0×3.0
		2.0×4.0
		3.0×4.0
		3.0×5.0
		4.0×4.0
		4.0×6.0
		4.0×10.0
		6.0×6.0

種類	形状	寸法（単位：cm）
シート (孔なし)		6.0×10.0
		6.0×16.0
		7.0×7.0
		7.0×9.0
		7.0×15.0
		9.0×9.0
		9.0×15.0
		9.0×20.0

種類	形状	寸法（単位：cm）
シート (孔あり 大)		2.0×3.0
		3.0×5.0
		3.5×3.5
		4.0×4.5
		5.0×5.5
シート (孔あり 小)		4.0×10.0
		6.0×10.0
		6.0×16.0
		9.0×9.0
		9.0×15.0
		9.0×20.0

種類	形状	寸法φ（単位：cm）
ディスク		1.4
		1.6
		1.8
		2.4

3. 原理

本品は、乾燥ヒト羊膜絨毛膜からなる吸収性創傷被覆材である。羊膜絨毛膜は複数の細胞外基質タンパク質、増殖因子、サイトカイン及び特殊なタンパク質を含有しているコラーゲン性の膜であるため、瘢痕組織形成の低減、炎症の抑制、ならびに創傷治癒を促進する。本品は生細胞を含まない同種移植片である。

【使用目的又は効果】

本品は、既存療法に奏効しない難治性潰瘍に使用し、創傷治癒を促進することを目的とする。

使用目的又は効果に関連する使用上の注意

- (1) 本品は、根本的な創傷管理（壊死組織等の除去、感染制御、創傷の浄化等）、糖尿病性潰瘍に対する血糖コントロール、静脈うっ滞性潰瘍に対する圧迫治療、創傷被覆材による湿潤療法等を一定期間実施しても十分な効果が得られない患者に使用すること。
- (2) 難治性潰瘍の既存療法の実施期間が原則4週間以上であることを考慮して、患者への適用を検討すること。
- * (3) 生物学的安全性試験の結果に基づき、本品の使用は、累積適用面積224cm²を上限の目安として、必要最小限に抑えること。

【使用方法等】

1. 使用方法

(1) 準備

- ① 適用部位に感染の兆候が認められないことを確認します。
- ② 必要に応じて、デブリードマン等の処置を行います。
- ③ 本品を無菌操作により取り出します。
- ④ 本品を創傷部の形状に合わせてカットします。

(2) 適用

- ① 本品は、乾燥状態でも湿潤状態でも使用可能です。必要に応じ、乾燥状態で貼付した後には滅菌生理食塩水等を数滴垂らすことによって湿潤状態にする。
- ② 本品の貼付後、固定の必要がある場合には、適切な縫合材料や医療用接着剤等を用いて処置します。

(3) 適用後の処置

- ① 貼付後、本品を非固着性の創傷被覆材で覆う。
- * ② 創傷部の状況に応じ、本品を再適用します。貼付交換のタイミングは1週間毎を目安とし、12週間の適用においても潰瘍面積や深さ又は肉芽形成、肉芽の色調、表皮形成等の症状の改善傾向が認められない場合は外科的療法等を考慮する。

2. 使用方法等に関連する使用上の注意

- (1) 二次包装の外表面は滅菌されていません。本品が入っている内包装は滅菌されています。一次包装を取り出す際は二次包装の外側に触れないようにしてください。
- (2) 本品を取り出した後は、速やかに使用してください。
- (3) 貼付部で感染症を認めた場合、感染に対する処置を医療施設ごとの規定に沿って処置してください。
- (4) 本品の貼付後は、二次ドレッシングで湿潤環境を保つことが必要です。創傷の種類や治療方針に沿って適切な湿潤での創傷管理を行ってください。
- (5) 本品は一患者に対して単回使用となっております。余剰分は決して他の患者に使用せず、廃棄してください。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

【患者への説明】

本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの胎盤を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除できないことを患者に対して説明し、その理解を得るように努めてください。また、患者には、指示事項を遵守するように徹底させてください。

- (1) 感染症伝播のリスクを低減するため、ドナー（新生児の母親）は適格審査及び臨床検査による規定を満たしていることが確認され、更にインフォームドコンセントを実施し、同種移植片の移植に関する同意を取得してから胎盤組織の提供を受けています。本品は、米国組織バンク協会（AATB）及び米国食品医薬局（FDA）が定めた基準又は規制（あるいはその両方）に従って、米国で製造および加工されています。
- (2) 下表のドナーへの伝染性疾患に関する検査は、FDAに登録され、ヒト検体に関する検査については“Clinical Laboratory Improvement Amendments 1988 (CLIA)”及び42CFRパート493に準拠していることが認証されている施設、若しくはメディケア・メディケイド・サービス・センター（CMS）が決定した同等性要求事項を満たす施設で実施されています。

ドナーへの伝染性疾患に関する検査項目

分類	検査項目
血清学的検査	抗 HIV-1/2 抗体/抗 HCV 抗体/HBs 抗原/HBc 抗体/抗 HTLV-1/2 抗体/梅毒/トキソプラズマ抗体
NAT	HIV/HBV/HCV/ウエストナイルウイルス/パルボウイルス B19

- (3) 胎盤組織の提供を受ける前に、製造業者及び米国の州又は連邦規制当局が定めた基準や規則に従って全ての試験結果を審査し、許容可能な試験結果のドナー組織のみ提供を受けています。
- (4) 本品は、バイオバーデンが管理された環境で、厳格な品質管理手順に基づいて加工されています。さらに、最終段階にそれぞれの製品に対してバリデーションを実施した電子線照射による効果的な滅菌を行うことにより、安全性保証を強化しています。
- (5) 本品は、未開封の状態での適切な条件下で保管されていた場合のみ、適用に適した状態が保持されます。不適切に保管された場合は、意図した有効性が期待できないため、使用しないでください。
- (6) 本品貼付後の生体反応については完全に解明されていません。
- (7) 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、他の医療機器や移植片との併用をすること [併用による評価は行われていません]。

2. 不具合・有害事象

(1) 重大な不具合・有害事象

同種他家移植に類する潜在的なリスクを除去するために、独自の加工処理および滅菌方法を採用していますが、他の生体移植植物と同様に、拒絶反応の可能性があります。

(2) その他の不具合・有害事象

不十分な無菌操作や無菌でない機器の併用により、他の外科手術と同様に感染する可能性があります。

3. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児への適用

妊婦、産婦、授乳婦及び小児への本品の使用に関する安全性は確立されていないため、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。

【臨床試験】

米国 14 施設において、慢性糖尿病性足潰瘍（DFU）患者 126 症例を対象とした本品の有効性と安全性を、標準治療（SOC）を対照とする前向き多施設無作為化比較試験で評価した。

(1) 有効性（PP 解析対象 98 症例）

主要評価項目として、12 週目までの対象潰瘍の完全閉鎖（潰瘍の完全な上皮化）が認められた被験者割合を評価した。その結果、試験群で 47 症例中 38 症例（81%）、対照群では 51 症例中 28 症例（55%）であった（ $p=0.0093$ ）。試験群の平均治癒期間及び中央値は各々 42.1 日（95% CI：34.0~50.1 日）及び 41.5 日（95% CI：23.0~49.0 日）であり、16 週目までに 47 症例中 40 症例（85%）の被験者で完全創傷閉鎖を達成した。対照群の平均治癒期間及び中央値は、各々 48.3 日（95% CI：39.1~57.6 日）及び 49.0 日（95% CI：28.0~63.0 日）であり、16 週目までに被験者 51 例中 33 例（65%）で完全治癒を達成した。

有効性解析（PP 解析）での結果

項目	評価時期	試験群 (n=47)	対照群 (n=51)	p 値
創傷部位 減少率	4 週	67.5±8.7 (29.5) 68.4 (-12, 100)	57.7±10.0 (35.6) 60.0 (-59, 100)	0.1681
	8 週	85.8±6.6 (22.5) 100 (0, 100)	73.7±9.7 (34.7) 84.8 (-59, 100)	0.0214
	12 週	86.9±9.0 (30.6) 100 (-17, 100)	78.1±9.5 (33.8) 100 (-59, 100)	0.0163
	16 週	78.4±17.5 (59.7) 100 (-204, 100)	78.6±9.7 (34.6) 100 (-59, 100)	0.0451
潰瘍 治癒率	4 週	16 (34%)	9 (18%)	0.0693
	8 週	29 (62%)	17 (33%)	0.0081
	12 週	38 (81%)	28 (55%)	0.0093
	16 週	40 (85%)	33 (65%)	0.0356

平均±95%信頼区間（標準偏差）、中央値（最小、最大）、症例数（%）

(2) 安全性（不具合・有害事象）

試験群 42 症例で 108 件及び対照群 44 症例で 106 件の計 214 件の有害事象が発現した。最も高頻度で報告された有害事象は、新規の潰瘍（35 件）、感染症（24 件）、擦過傷（18 件）、新規の水疱（13 件）、蜂巣炎（12 件）の 5 事象であった。対象潰瘍に影響を及ぼした有害事象として最も多かったものは、感染症、蜂巣炎、疼痛の 3 事象であった。

対象潰瘍に影響を及ぼした有害事象

群	試験群 N=63		対照群 N=63		治療症例 N=126	
	N	%	N	%	N	%
有害事象						
感染	8	12.70	5	7.94	13	10.32
蜂巣炎	4	6.35	6	9.52	10	7.94
骨髄炎	0	0.00	1	1.59	1	0.79
疼痛	3	4.76	1	1.59	4	3.17
水疱	0	0.00	2	3.17	2	1.59
浸潤	1	1.59	0	0.00	1	0.79
陽性の創傷培養	2	3.17	0	0.00	2	1.59
紅斑	0	0.00	2	3.17	2	1.59
腫脹	1	1.59	0	0.00	1	0.79
潰瘍の再発	1	1.59	1	1.59	2	1.59
関節固定術	0	0.00	1	1.59	1	0.79

重篤な有害事象は18件（試験群7件、対照群11件）報告され、そのうち試験群では死亡が1件報告されたが、試験機器又は試験手順とは無関係であった。因果関係がおそらくある有害事象が3件、因果関係がおそらくない有害事象が2件あったが、臨床事象委員会の検討で、これらの事象は予期される事象で、試験中止を必要とするようなリスクを患者に与えていないと判断されている。なお、当該試験機器との因果関係を否定できない有害事象により試験中止に至った事象はなかった。

【保管方法及び有効期間等】

1. 貯蔵・保管方法

本品は、清潔かつ乾燥した環境で保管すること。

2. 有効期限・使用の期限

有効期限は5年間である。有効期限のラベルを確認すること。

【取扱い上の注意】

本品は特定生物由来製品に該当することから、本品を使用した場合は、医療機関等において、販売名、製造番号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- ・糖尿病性足潰瘍の管理における羊膜創傷移植片の前向き無作為化比較並行試験。 *Int Wound J.* 2013 Oct;10(5):502-7.
- ・乾燥ヒト羊膜/絨毛膜同種移植片、生物工学的皮膚代替物または慢性糖尿病性下肢潰瘍の治療のための標準治療を用いた、治癒に対する前向き無作為化対照多施設有効性比較試験。 *Int Wound J.* 2015 Dec;12(6):724-32.
- ・慢性糖尿病性下肢潰瘍の先進的療法による治療：臨床の有効性とコストを検討するための前向き無作為化対照多施設比較試験。 *Int Wound J.* 2016 Apr;13(2):272-82.
- ・静脈性下腿潰瘍の治療に対する乾燥ヒト羊膜/絨毛膜 (EpiFix®) 同種移植片の有効性を評価するための多施設無作為化対照試験。 *Int Wound J.* 2018 Feb;15(1):114-122.
- ・静脈性下腿潰瘍の治療において乾燥ヒト羊膜/絨毛膜同種移植片および圧迫療法を使用した場合と圧迫療法のみを使用した場合を評価するための多施設無作為化対照臨床試験。 *Wound Repair Regen.* 2014 Nov-Dec;22(6):688-93.

**2. 文献請求先

〒103-0001東京都中央区日本橋小伝馬町14番7号
ディーマー・メディカル・ジャパン株式会社
連絡先 TEL : 03-5614-2759

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

** 選任製造販売業者 :

〒103-0001東京都中央区日本橋小伝馬町14番7号
ディーマー・メディカル・ジャパン株式会社
連絡先 TEL : 03-5614-2759

外国製造業者

マイメディクス グループ社 (MiMedx Group, Inc.)
国名 : アメリカ合衆国