

## 8 臨床試験の試験成績等

### 8.1 臨床評価

別添資料 〜1〜〜5

#### 総 括

本品の難治性潰瘍に対する有効性と安全性の検証を目的として、臨床評価を実施した。

臨床評価には、臨床試験データとして ICH E6 GCP に準拠して米国で実施され、臨床試験実施計画書及び総括報告書が存在する 4 件の市販後臨床試験<sup>46</sup>（表 8-1）を採用した。また、臨床経験データとして FDA MAUDE 及び MedWatch Safety Alerts、並びに MiMedx 社内データベース等を用いた有害事象データ（表 8-2）、更に、文献検索計画に基づく 22 報を文献データ（表 8-3）として用いた。なお、本邦における臨床データとして、福岡大学での実施内容及び結果を記載した。

ヒト乾燥羊膜／絨毛膜製品は、米国の公衆衛生法第 361 条の下で規制されている。361 条で規制される製品は、米国内の合法的な市販とするための FDA 市販前承認又は許可を必要としない。このため、米国市場に導入される際には臨床データは必要とされず、以下の 4 件は、いずれも市販後臨床試験である。これら 4 試験の総括報告書は、別添資料として本資料に添付する。

表 8-1 難治性潰瘍に対する臨床試験一覧表

| 試験番号         | 試験名                                                         | 試験デザイン                                  | 試験期間<br>適用頻度           | 実施<br>施設    | 症例数   |
|--------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|-------------|-------|
| EFDFU<br>001 | 糖尿病性足部潰瘍の管理における羊膜創傷用グラフトの前向き無作為化並行比較試験                      | 無作為化・2 群比較試験<br>(本品併用標準的創傷治療と標準的創傷治療単独) | 12 週間<br>隔週適用          | 米国<br>1 施設  | 25 例  |
| EFDFU<br>002 | 糖尿病性足部潰瘍の管理における羊膜創傷用グラフトの毎週又は隔週適用での前向き無作為比較試験               | 無作為化・2 群比較試験<br>(毎週と隔週での適用)             | 12 週間<br>隔週又は<br>毎週適用  | 米国<br>1 施設  | 40 例  |
| EFDFU<br>003 | 糖尿病性足部潰瘍の管理における乾燥ヒト羊膜/絨毛膜 (dHACM) 創傷移植片に関する多施設前向き無作為化比較並行試験 | 無作為化・多施設共同・2 群比較試験                      | 16 週間<br>12 週迄毎<br>週適用 | 米国<br>14 施設 | 126 例 |

<sup>46</sup> 本品は米国では 361 HCT/P の規制を受ける製品であり市販前承認は適用されない。このため臨床試験は市販後に実施されている。

表 8-2 臨床経験の検索データベース

|                                  |
|----------------------------------|
| 検索データベース                         |
| FDA MAUDE                        |
| MedWatch Safety Alerts           |
| MiMedx Complaint System          |
| MiMedx Clinical Trial Complaints |

表 8-3 文献検索による文献一覧

|          |                                                                                                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 検索期間     | ●年●月●日～●年●月●日                                                                                                                     |
| 検索データベース | PubMed                                                                                                                            |
| キーワード    | ●<br>●<br>●<br>●                                                                                                                  |
| 採用文献数    | 22 報：検索文献 593 報より MiMedx dHACM を用いている 59 報を抽出し、更に難治性潰瘍に関する文献 27 報を抽出。臨床試験総括報告書（EFDFU 001, 002, 003, 005）と重複する 5 報を除く 22 報を最終的に採用。 |

### 8.1.1 外国で実施された試験、報告された文献等のデータを用いた臨床評価により本品の製造販売承認申請をすることの妥当性

#### (1) 本品の使用目的又は効果

本邦における使用目的又は効果は、「本品は、既存治療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。」とした。外国における「急性及び慢性創傷の治療。瘢痕組織形成の減少、炎症を調節、バリアの提供による治癒の促進」と比較して、急性期の創傷を適用としていない点で異なるが、本邦の使用目的又は効果は外国で謳われている範疇である。

また、いずれの臨床試験とも、潰瘍が4週間以上継続している患者が選択され、「以前の創傷治癒治療に失敗していること（EFDFU 001、002）」や「14日間の導入期間後の創傷面積減少が25%以下の患者（EFDFU 003）」が選択基準に設定され、「標準的治療による改善が20%以上改善する患者（EFDFU 002、005）」が除外基準に設定されていることから、標準的治療では改善しないと判断される難治性潰瘍の患者が、これらの試験の対象患者であったと考えられる。表 8.1.1-1 に、各試験のプロトコルで設定された患者選択／除外基準を示す。

表 8.1.1-1 各試験のプロトコルで設定された患者選択／除外基準

| 試験番号                                                                                                                                                                                                                                     | 試験名                                           | 試験デザイン                                 | 試験期間<br>適用頻度         | 実施<br>施設  | 症例<br>数 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|-----------|---------|
| EFDF<br>U001                                                                                                                                                                                                                             | 糖尿病性足部潰瘍の管理における羊膜創傷用グラフトの前向き無作為化並行比較試験        | 無作為化・2群比較試験<br>(本品併用標準的創傷治療と標準的創傷治療単独) | 12週間<br>隔週適用         | 米国<br>1施設 | 25例     |
| (対象患者)<br>「選択基準 e」：少なくとも4週間持続している潰瘍を有する患者。以前の創傷治癒治療の失敗が文書で記録されている患者                                                                                                                                                                      |                                               |                                        |                      |           |         |
| EFDF<br>U002                                                                                                                                                                                                                             | 糖尿病性足部潰瘍の管理における羊膜創傷用グラフトの毎週又は隔週適用での前向き無作為比較試験 | 無作為化・2群比較試験<br>(毎週と隔週での適用)             | 12週間<br>隔週又は<br>毎週適用 | 米国<br>1施設 | 40例     |
| (対象患者)<br>「選択基準 e」：症例登録・無作為化の前に少なくとも4週間持続している潰瘍を有する患者。以前の創傷治療の失敗が文書で記録されている患者。2週間の Run-in 期に症例登録・無作為化に先立ち、選択対象創傷が遅発性であることが文書で記録されている患者。<br>「除外基準 r」創傷被覆材とカンブーツ (camboot) を用いた標準的治療により最初の2週間で (患者スクリーニングを行う Run-In 期間) 20%以上改善する創傷を有する患者。 |                                               |                                        |                      |           |         |

|                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                             |                                                              |                        |             |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|-------|
| EFDF<br>U003                                                                                                                                                                                                                       | 糖尿病性足部潰瘍の管理における乾燥ヒト羊膜/絨毛膜（dHACM）創傷移植片に関する多施設前向き無作為化比較並行試験                   | 無作為化・多施設共同・2<br>群比較試験<br>（本品併用標準的創傷治療と標準的創傷治療単独）             | 16 週間<br>12 週迄<br>毎週適用 | 米国<br>14 施設 | 126 例 |
| <p>(対象患者)</p> <p>「選択基準 (2) ①」：指標潰瘍の特徴に、無作為化（0 日目）前 30 日以上におよぶ期間、潰瘍が認められる。</p> <p>「選択基準 (3)」：14 日間の導入期間を終了し、デブリードマン後の創傷面積減少が 25 %以下の患者</p>                                                                                          |                                                                             |                                                              |                        |             |       |
| EFDF<br>U005                                                                                                                                                                                                                       | 難治性糖尿病性足部潰瘍の管理におけるヒト乾燥羊膜/絨毛膜（dHACM）又は生物工学的皮膚代替物（BSS）と標準的創傷治療との前向き無作為多施設比較試験 | 無作為化・多施設共同・3<br>群比較試験<br>（本品併用又は生物工学的皮膚代替物（BSS）併用と標準的創傷治療単独） | 12 週間<br>毎週適用          | 米国<br>3 施設  | 100 例 |
| <p>(対象患者)</p> <p>「選択基準 e」：症例登録・無作為化の前に少なくとも 4 週間持続する潰瘍を有する患者。以前の創傷治療の失敗が文書で記録されている患者。2 週間の Run-in 期間の症例登録・無作為化に先立ち、選択対象創傷が遅発性であることが文書で記録されている患者。</p> <p>「除外基準 s」：創傷被覆材とカンブーツ（camboot）を用いた標準的治療により最初の 2 週間で 20 %以上改善する創傷を有する患者。</p> |                                                                             |                                                              |                        |             |       |

以上より、本品の適応対象を「既存治療に奏効しない難治性潰瘍」とすることは妥当であると判断される。

## (2) 本品の対象患者

本邦においては難治性潰瘍を適用とし、標準的な既存療法で治癒可能な創傷、即ち正常な治癒機転が働く創傷への適用は意図されていない。これらの創傷は、殆どの場合 4 週間の治療で創の状況は好転し、治癒が見込める。したがって、第一選択としての既存療法で治癒が進まない、即ち創傷治癒機転が働かない創傷に対して、第二選択の治療として本品を用いた治療に移行することが意図されている。また、治療途中で大切断等の危機的な対応が必要と考えられる創傷に関しては既存療法が奏効しない創傷と考えられ、この場合にも第二選択として本品の適用と判断される。

これらの患者は、外国における本品の適用患者の範囲に含まれ、外国の臨床データによる評価が可能と考えられる。

### (3) 人種差

一般的に皮膚創傷の治癒過程は、炎症期及び細胞増殖期、並びに成熟期・再構築期の3期に分けられ、各時期においては様々な細胞の機能発現と抑制、形態の変化が起こり、そこに各種の増殖因子やサイトカイン、ケモカインが複雑に関与する。健常者では、これらの創傷治癒過程が極めてスムーズに進行することで、傷は速やかに治癒に向かう（急性創傷）。しかし、難治性潰瘍では様々な創傷治癒阻害因子により治癒機転が阻害され、創傷治癒が遷延する（慢性創傷）。これらの創傷治癒過程とその障害に関しては、全てが解明されてはいないが人間固有のものであり人種差が関与するとは考えにくく、日本人以外の臨床データによる評価は可能と判断される。

### (4) 医療環境（本資料 1.2.1 参照）

#### ① 難治性の定義

難治性潰瘍は「何らかの治癒を阻害する要因によって、正常な創傷治癒過程が進行しない創傷・潰瘍」であり、日本皮膚科学会ガイドラインで「難治性創傷・潰瘍は、治療開始から4週間の治療期間で治療効果を判定する」とされている。この治療評価期間が検討された外国の報告においても同様に「4週間での評価」としており、難治性とする期間については国内外とも同等と考えられる。

#### ② 既存治療

難治性潰瘍に対する本邦の根本的な既存治療は、壊死組織や感染組織の除去、装具によるオフローディング、静脈性潰瘍に対する圧迫治療（弾性ストッキングや弾性包帯等）、褥瘡に対する体圧分散用具と体位変換、創傷治癒に十分な血流の確保、適切な湿潤環境の維持（創傷被覆材）、感染制御（創の洗浄および浄化）、栄養療法、糖尿病性潰瘍に対する血糖コントロール、仙骨部及び坐骨褥瘡における便・尿汚染対策などが考えられるが、これらはFDA ガイダンスをはじめ各国のガイダンスに基づくものである。

なお、本邦ではこれら以外にフィブラストスプレー<sup>®</sup>や局所陰圧閉鎖療法も一般的な治療と考えられるが、本邦と外国の既存治療は基本的に同等と判断される。

#### ③ 既存の治療機器

創傷治療には、多種多様のドレッシング材やコラーゲン人工皮膚が使用されているが、その多くは本邦でも臨床使用されており同様と判断できる。なお、本邦では未承認であるが、米国では、既存潰瘍治療に応答しない1ヵ月以上の静脈不全の全層皮膚潰瘍を適用とする Apligraf<sup>®</sup>や、6週間を超える全層糖尿病性足部潰瘍に対する Dermagraft<sup>®</sup>のような生物工学的皮膚代替物（BSS）が臨床使用されている点で本邦とは異なる。

以上のように、外国と本邦の医療環境は、一部異なる点もあるが基本的には同等と考えられ、外国で実施された臨床データを評価に用いることは可能と判断した。

#### (5) ガイドライン等による公知性

本品の原材料であるヒト羊膜絨毛膜は、100 年以上にわたり創傷被覆材として臨床使用されている。

本品の製造工程（PURION プロセス）は、[REDACTED]年から[REDACTED]年にかけて「天然の羊膜組織に固有の、生物学的及び構造的特性を保存し維持するための穏やかな洗浄及び乾燥プロセス」として設計開発され、従来の感染症の可能性に関する懸念や調製及び保存に関する多くの課題も解決された。また、本プロセスは、公衆衛生局（PHS）法のセクション 361 で規制される「ヒト細胞、組織、細胞及び組織ベースの製品（HCT/P）としての使用に対する、FDA 21 CFR 1271.10 (a)で定義される最小限の操作及び同種の使用基準」に準拠して開発されている。2006 年には FDA 登録、2009 年からは米国ティッシュバンク協会の認定を受けている。

[REDACTED]年以降、[REDACTED]の胎盤ベースの組織同種移植片が市場流通し、その間、40 以上の科学論文及び臨床論文が発表され、ランダム化比較臨床試験（RCT）7 件も終了している。

欧州創傷管理協会（EWMA：The European Wound Management Association）からは、創傷管理の先進的治療に関するガイドラインが 2018 年に出され、ヒト乾燥羊膜／絨毛膜の有効性についても掲載されている<sup>47</sup>。

一方、眼科領域においては羊膜移植の適用は国際的にも広範に臨床展開されている。本邦においても広く普及し、多くの施設で羊膜移植が臨床応用されているのが実態であり、眼科領域では標準的な手術手技の一つとして認知されている。

2003 年 11 月 1 日には高度先進医療として認定され、2014 年 1 月 1 日時点では、先進医療としての認定が 21 施設になっている。2004 年 11 月には世界保健機構（WHO）の移植課でも、羊膜移植を眼科利用に限り、組織移植の組織として認めたうえで、その承諾や検査、採取、保存方法に関して規制することになり、国際的にも広く認められた手技となっている。また、日本角膜学会は、2008 年 3 月に『眼科領域における「羊膜取扱いガイドライン」』を発表し、2014 年には第 2 版が発表されている。

ヒト羊膜絨毛膜に関連するガイドラインを表 8.1.1-2 に示す。

<sup>47</sup> JOURNAL OF WOUND CARE VOL 27 NO 6 EWMA DOCUMENT 2018; 38-40

表 8.1.1-2 ヒト羊膜絨毛膜に関連するガイドライン

| 関連ガイドライン等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 関連情報の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 眼科領域における「羊膜取扱いガイドライン 2014」 <日本角膜学会> (2014 年 3 月 26 日改訂)                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>東京歯科大学眼科のグループが 1996 年に難治性眼疾患における羊膜移植の有効性を示した以降、羊膜移植は眼科領域において国際的にも広範に臨床展開されるようになり、本邦においても広く普及しつつある。現在では多くの施設で羊膜移植が臨床応用されているのが実態であり、眼科領域では標準的な手術手技の一つとして認知されている。</p> <p>2003 年 11 月 1 日には、高度先進医療として認定されるに至った。</p> <p>2014 年 4 月 1 日には先進医療には該当しなくなり、難治性の眼疾患を対象に保険適用 (※) されている。</p>                                                                                                  |
| JOURNAL OF WOUND CARE<br>VOL 27 NO 6 EWMA<br>DOCUMENT 2018                                                                                                                                                                                                                                                                         | 創傷管理の先進的治療に関する本ガイドラインでは、胎盤由来の同種移植片 (Placental-based allografts) として dHACM が掲載されている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| AHRQ(Agency for Healthcare<br>Research and Quality) -<br>Technology Assessment Program -<br>Skin Substitutes for Treating<br>Chronic Wounds<br>( <a href="https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/downloads/id109TA.pdf">https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/downloads/id109TA.pdf</a> ) | 本資料では、使用上のガイドラインは提示されていないが、EpiFix を用いた臨床試験 5 件でバイアスリスクが評価され、4 件が「低」バイアス、1 件が「中」である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Local Coverage Determination<br>(LCD): Wound Application of<br>Cellular and/or Tissue Based<br>Products (CTPs), Lower<br>Extremities (L36690)                                                                                                                                                                                      | 保険に関する本文書では、EpiFix の使用頻度に係る基準が示されている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| JOURNAL OF WOUND CARE,<br>CONSENSUS DOCUMENT VOL<br>28, NO 3, MARCH 2019<br>Implementing TIMERS: the race<br>against hard-to-heal wounds                                                                                                                                                                                           | <p>本文書は、優れた慢性創傷管理の詳細に関する国際的なコンセンサスが示されたもので、「創傷サイズを縮小するための先進的及び他の治療法の選択肢」として、以下のように本品が参照されている。</p> <p>創縁は、仮骨形成又は壊死組織が示される時、必要に応じて切除すべきであり、上皮の伸展が遅い場合、加速させる多くの選択肢がある。これらには、Alloskin (Allosource) を含む同種細胞移植製品、自家分層皮膚移植片、上皮パンチ移植片、及び脱水ヒト羊膜/絨毛膜同種移植片 (dHACM; EpiFix, MiMedx) 又は生体工学的皮膚代替物 (BLCC; Apligraf, or HDS; Dermagraft, rganogenesis) などの調節タンパク含有組織等価物などの組織等価物又は生体皮膚等価物が含まれる。</p> |

上記のとおり、長年にわたる臨床使用や使用数、多くの臨床試験、外国当局への登録や米国組織バンクの認定、EWMA の先進的治療ガイドラインへの掲載、さらには、本品の臨床的位置付けとは異なるものの、国内での取扱いガイドラインや臨床使用されている点を考慮すると、本品の医学上の公知性は十分であると判断される。

以上、本品の臨床使用実態は本邦と外国で類似しており、外国で実施された臨床データを用いて本邦における本品の有効性及び安全性を評価することが可能であると判断した。

### 8.1.2 臨床評価に用いたデータの評価方法、重み付けの基準及び結果の要約

本評価に用いた臨床試験及び公表文献のエビデンスレベルを表 8.1.2-1 に示す。

なお、本エビデンスレベルは、下記に基づいている。

Table 3 Levels of Evidence for Prognostic Studies, from the following source: Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305–310.doi:10.1097/PRS.0b013e318219c171

表 8.1.2-1 本レビューで使用されるエビデンスレベル

| エビデンスレベル | 定義                                                                                                                | 臨床試験 ID                                          | 文献番号                            |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
| I        | 統計的有意差又は統計的有意差なしで信頼区間が狭い<br>高品質ランダム化比較試験<br>レベル I のランダム化対照試験の系統的レビュー（かつ試験結果が均質である）                                | EFDFU 001<br>EFDFU 002<br>EFDFU 003<br>EFDFU 005 | 3, 8, 17                        |
| II       | レベル I より質の低いランダム化比較試験（例えば、<br>80 %フォローアップ、盲検化なし、又は不適切なランダム化）<br>前向き比較試験<br>一貫性のない結果を伴うレベル II 試験又はレベル I 試験の系統的レビュー | —                                                | 12, 20                          |
| III      | 症例対照研究<br>レトロスペクティブな比較研究<br>レベル III 試験の系統的レビュー                                                                    | —                                                | 9, 10, 14, 18                   |
| IV       | 症例集積研究（ケースシリーズ）                                                                                                   | —                                                | 1, 6, 11, 15,<br>16, 19, 21, 22 |
| V        | 専門家の意見<br>症例報告                                                                                                    | —                                                | 2, 4, 5, 7, 13                  |

## 8.2 臨床試験

### 8.2.1 臨床試験 EFDU 001 の概要

別添資料 へ-2

表 8.2.1-1 臨床試験 EFDU 001 の概要

| 項目       | 概要                                                                                                                                                                                             |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験依頼者    | MiMedx Group, Inc.                                                                                                                                                                             |
| 試験機器名    | EpiFix ヒト乾燥羊膜絨毛膜 (dHACM)                                                                                                                                                                       |
| 臨床試験名    | 糖尿病性足部潰瘍の管理における羊膜創傷用グラフトの前向き無作為化<br>並行比較試験                                                                                                                                                     |
| 試験責任医師   | Charles M. Zelen, DPM                                                                                                                                                                          |
| 試験実施施設   | Professional Education and Research Institute<br>222 Walnut Ave. Roanoke, Virginia 24016, United States                                                                                        |
| 対象疾患     | 慢性糖尿病性足部潰瘍                                                                                                                                                                                     |
| 遵守した GCP | ICH E6 (R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE                                                                                                                                              |
| 目的       | 慢性糖尿病性足部潰瘍の治療に対する EpiFix の安全性と有効性を、標準<br>的創傷治療 (SOC) を対照として比較検討をする。                                                                                                                            |
| 試験デザイン   | 被験者を 2 群 (1:1) に無作為に割付けた。<br><br>グループ 1 : EpiFix 併用群<br>隔週で EpiFix 貼付後、湿潤環境下処置とオフローディングによる標<br>準的創傷治療を実施<br><br>グループ 2 : 対照群 (標準的創傷治療群 (SOC 群) )<br>湿潤環境下処置と免荷装置 (以下、オフローディング) の標準的創傷<br>治療を実施 |
| 症例数      | 本試験では約 80 例の被験者が登録された。被験者は 1 : 1 (EpiFix 併用群<br>と SOC 群) の 2 群に割付けされた。                                                                                                                         |
| 試験実施期間   | 最初の被験者登録日 : 2012 年 3 月 26 日<br>完了日 : 2012 年 7 月 25 日                                                                                                                                           |
| 開発フェーズ   | 市販後                                                                                                                                                                                            |
| 評価判定方法   | 最大 12 週まで週毎に評価を実施。<br><br>治療項目 (12 週間) : 週一回の来院により、創傷検査、必要に応じて洗<br>浄・デブリードマン、創部写真、Visitrak 創傷トレーシング測定及び有害<br>事象の評価。                                                                            |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要評価項目  | 完全創閉鎖を達成した被験者率であり、12 週での治験責任医師による Visitrak システム機での評価に加え、マニュアル評価と写真の評価を用いて実施する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 副次的評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・4 週間後の治癒率の比較</li> <li>・治癒までの平均時間</li> <li>・EpiFix を用いて評価した治療計画における費用対効果</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 選択基準    | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 年齢 18 歳以上の男女</li> <li>b. インフォーム・ドコンセントを取得した患者</li> <li>c. 病因が糖尿病であり面積が 1 cm<sup>2</sup> 以上の潰瘍を有する患者。デブリードマンはランダム化前に実施。本試験に参加する被験者にはシャープ・デブリードマン実施前にインフォームド・コンセントを取得</li> <li>d. 1 型又は 2 型糖尿病患者（ADA の真性糖尿病の診断基準）</li> <li>e. 少なくとも 4 週間持続している潰瘍を有する患者。以前の創傷治癒治療の失敗が文書で記録されている患者</li> <li>f. 感染徴候がない潰瘍を有する患者</li> <li>g. 同意が可能な法定年齢の患者</li> <li>h. インフォームド・コンセントを提供する意思のある患者。試験完了に必要な全ての処置やフォローアップ評価に参加する意思のある患者。</li> <li>i. 血清クレアチニンが 3.0 mg / dL 以下である患者</li> <li>j. HbA1c が 12 %未満である患者</li> <li>k. 罹患肢に適切な血流を有する患者で、過去 60 日以内に以下のいずれかの項目を実施した患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 経皮的酸素分圧（TcPO<sub>2</sub>）が <math>\geq 30</math> mmHg</li> <li>・ ABI（Ankle-Brachial Index、足関節上腕血圧比）が 0.7 以上 1.2 以下</li> <li>・ ドップラー血流計が足関節で 3 相波又は 2 相波である</li> </ul> </li> </ul> |
| 除外基準    | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 骨組織まで達する潰瘍を有する患者（UT Grade IIIA-D）。骨にまで達するかは無菌眼科用プローブ触診で骨や関節であるかを確認。</li> <li>b. 糖尿病性足部潰瘍が 25 cm<sup>2</sup> を超える患者</li> <li>c. 適正な代謝管理下にないと考えられる患者。過去 90 日以内の HbA1c が 12 %を超えたかで確認</li> <li>d. 血清クレアチニン値が 3.0 mg / dL かそれ以上の患者</li> <li>e. 医学的処置不遵守の履歴を有する患者</li> <li>f. 本試験に以前割付けされた患者又は別の臨床試験に参加している患者</li> <li>g. 放射線療法又は化学療法を受けている患者</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>h. 糖尿病性足部潰瘍に局所的な皮膚悪性腫瘍がある患者又は疑いがある患者</p> <p>i. 抗凝固剤療法を受けている患者は、外科的処置と同様に、施設で採用されているプロトコルに従って監視される</p> <p>j. 自己免疫性結合組織疾患と診断された患者</p> <p>k. 血管再建ができなかった手術部位を有する患者</p> <p>l. 感染症が発生している部位を有する患者</p> <p>m. 血液供給が限定され、治癒が阻害される病状を有する患者</p> <p>n. 過去 30 日間に、創傷に生物医学的に又は局所的に成長因子の投与を受けた患者</p> <p>o. 妊娠中又は授乳中の患者</p> <p>p. グraftの適用に影響を与える可能性のある免疫系調節成分の投薬を受けている患者</p> <p>q. ゲンタマイシン又はストレプトマイシンに対するアレルギーを有する患者</p> |
| 試験方法   | <p>IRB 承認、事前登録、無作為化、比較、並行グループ、単一施設で臨床試験が実施された。少なくとも 4 週間非感染の糖尿病性足部潰瘍を有する患者で、創傷治癒に適切な動脈灌流を有する患者が選択された。患者は、SOC 又は SOC に加えて EpiFix による治療を受けるように無作為に割付けされた。創傷面積の縮小と 4 週間後及び 6 週間後の完全閉鎖率を主要評価項目とした。</p>                                                                                                                                                                                                            |
| 試験結果   | <p>創傷面積は、4 週間後は平均して SOC 群 (n=12) 32.0 %±47.3 %、EpiFix 群 (n=13) 97.1 %±7.0% (p&lt;0.001) の縮小が認められ、6 週間後では SOC 群-1.8 %±70.3 %、EpiFix 群 98.4 %±5.8 % (p&lt;0.001) の縮小が認められた。全般的な治癒率は、EpiFix 群では 77 % (4 週後) と 92 % (6 週後) であり、一方 SOC 群ではそれぞれ 0 %と 8 %であった (p&lt;0.001)。</p>                                                                                                                                      |
| 結論     | <p>EpiFix 治療群では SOC 群に比べ顕著な治癒率を達成することができた。これらの結果から、デブリードマンに続きヒト乾燥羊膜を適用する治癒法は有効で、早期処置により医療費削減と長期化する医学的合併症の阻止となりうることを示唆された。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 臨床試験登録 | <p>ClinicalTrial.gov (NCT01552499)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 発表論文   | <p>Zelen CM, Serena TE, Denozieri G, Fetterolf DE. “A prospective randomized comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers.” International Wound Journal, 2013;10(5):502-507.</p>                                                                                                                                                                     |

### 8.2.1.1 臨床試験 EFDU 001 の詳細

#### (1) 試験方法

本試験のデザインは、積極的治療同時対照試験が選択された。被験者を標準的治療単独群と EpiFix 併用群とに 1 : 1 で無作為化した。積極的治療群では外科的デブリードマンの後に EpiFix を貼付した。非固着性ドレッシング (Adaptic®) で EpiFix を覆い、続いて保湿性ドレッシング (ハイドロジェル・ボルスター) と圧縮性ドレッシングで固定した。ドレッシングは週一回の来院で交換した。この間に潰瘍が完全上皮化に至っていない場合は、追加で EpiFix を隔週で貼付した。本試験での貼付頻度は、医師により隔週での貼付が推奨された。EpiFix グラフトは、創の大きさに応じて 2 cm×3 cm シート又は 4 cm×4 cm シートを選択した。グラフトは創面の大きさに合わせてカットし、適切な大きさのものを一枚だけ創傷床に貼付した。

本対象疾患での創傷治癒の標準レジメンは、臨床医によって異なる。糖尿病性創傷のほとんどが、滲出液量、周辺組織、創傷床や末梢組織状態などにより特徴が多岐にわたるため、どの創傷被覆材を使用するかは創傷治療専門医の裁量による。医師により選択された標準治療レジメンは、ガイドラインに順守して、アルギン酸塩、ハイドロコロイド、フォームやハイドロジェルなどの湿潤環境下療法からなる。創傷が重度に滲出性である場合、アルギン酸塩フォームが使用された。少量の滲出液がある場合、ハイドロゲル又はハイドロコロイドが使用された。対照群の創傷被覆材は、治療の臨床医が別途推奨する場合を除き、毎日交換した。使用される創傷被覆材／消耗品の数及び種類を症例報告書に記録した。治療第 6 週までに少なくとも 50 %以上の創面縮小が見られなかった患者は、全て試験を終了し代替治療法が検討された。6 週での 50 %の創面縮小は、最終的な治癒の予後を評価する指標として確立されている。創感染症の診断として、膿瘍又は骨髓炎は有害事象と見なし、それに応じて記録する。全ての培養された微生物及び抗生物質治療は、症例報告書に記録した。

## (2) 評価項目及び評価時期

評価項目及び評価時期を下表に示す。

表 8.2.1.2-1 観察項目及び時期

| Phases:                                                          | Treatment |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      | Final |
|------------------------------------------------------------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|-------|
| Visit                                                            | V 1       | V 2 | V 3 | V 4 | V 5 | V 6 | V 7 | V 8 | V 9 | V 10 | V 11 | V 12 | V 13  |
| Days from Randomization                                          | Day 0     | W 1 | W 2 | W 3 | W 4 | W 5 | W 6 | W 7 | W 8 | W 9  | W 10 | W 11 | W 12  |
| Window (days)                                                    | ±3        | ±3  | ±3  | ±3  | ±3  | ±3  | ±3  | ±3  | ±3  | ±3   | ±3   | ±3   | ±3    |
| Assessment of Eligibility                                        | X         |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |       |
| Sign Consent                                                     |           |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |       |
| Medical History                                                  |           |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |       |
| Randomization                                                    | X         |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |       |
| HbA1c & Serum Creatinine                                         |           |     |     |     |     |     | X   |     |     |      |      |      | X     |
| Ulcer assessment                                                 | X         | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X    | X    | X     |
| Physical Exam                                                    |           |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |       |
| Study ulcer photographs                                          | X         | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X    | X    | X     |
| Study ulcer cleaning, debridement (if needed), & dressing change | X         | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X    | X    | X     |
| Adverse Event Assessment                                         |           | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X    | X    | X    | X     |

## (3) 評価フローチャート

評価項目及び評価計画を図 8.2.1.1-1 に示す。隔週で EpiFix 貼付後に湿潤環境下処置とオフローディングによる標準的治療を実施する治療群 (EpiFix 群) と、標準的治療単独の対照群 (SOC 群) の 2 群 (1:1) に適格被験者を無作為に割付け、最大 12 週まで週毎評価を実施した。6 週の時点で、50%の縮小が認められない場合は、治療を中断し、他の治療法を実施することとした。



|                                |                                       |                                       |       |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| 人種                             |                                       |                                       |       |
| 白人 (%)                         | 11 (92 %)                             | 10 (77 %)                             | 1.000 |
| アフリカ系アメリカ人 (%)                 | 1 (8 %)                               | 4 (15 %)                              |       |
| ヒスパニック系 (%)                    | 0 (0 %)                               | 1 (8 %)                               |       |
| BMI (kg / m <sup>2</sup> )     | 35.3 ± 4.2 (6.6)<br>34.4 (27.0, 51.6) | 30.4 ± 3.4 (5.7)<br>28.5 (23.1, 41.1) | 0.055 |
| 潰瘍歴 (週)                        | 16.4 ± 9.8 (15.5)<br>11.0 (4.0, 48.0) | 14.1 ± 7.8 (13.0)<br>10.0 (5.0, 51.0) | 0.685 |
| ベースライン創傷サイズ (cm <sup>2</sup> ) | 3.4 ± 1.9 (2.9)<br>2.7 (1.1, 9.6)     | 2.6 ± 1.2 (1.9)<br>2.0 (1.1, 7.6)     | 0.468 |

平均±95 % CI (標準偏差)、中央値 (最小, 最大)、又は症例数 (%)、BMI= body-mass-index

## (2) 有効性評価

### ① 主要評価

SOC 群では、12 症例中 10 例で 6 週間以内に 50 %治癒が達成できず試験を中止した。1 症例は 6 週の時点で完全治癒をし、1 症例は 12 週間内でも完全治癒はしなかった。EpiFix 群では、全ての患者が 4 週間後と 6 週間後には 50 %以上の治癒が認められた。6 週での評価では 13 症例中 12 例が完全治癒を達成した。1 例のみ完全治癒を達することができず、11 週の時点で他の治療法に切り替えた。

被験者別の週ごとの潰瘍面積縮小率を各治療群に分け以下の図表に示す。

### 1) SOC群

表 8. 2. 1. 2-2 SOC 群の潰瘍面積推移

| ID                                                                                  | ベース  | 1 週  | 2 週  | 3 週  | 4 週  | 5 週  | 6 週  | 7 週 | 8 週 | 9 週 | 10 週 | 11 週 | 12 週 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|------|------|------|
|  | 100% | 96%  | 92%  | 92%  | 92%  | 92%  | 89%  | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|  | 100% | 92%  | 208% | 117% | 67%  | 150% | 175% | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|  | 100% | 85%  | 69%  | 15%  | 3%   | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|  | 100% | 100% | 85%  | 78%  | 93%  | 151% | 232% | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|  | 100% | 135% | 92%  | 77%  | 19%  | 12%  | 27%  | 15% | 77% | 19% | 58%  | 23%  | 23%  |
|  | 100% | 100% | 100% | 182% | 167% | 200% | 183% | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|  | 100% | 100% | 100% | 93%  | 93%  | 156% | 156% | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|  | 100% | 100% | 107% | 107% | 107% | 100% | 107% | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|  | 100% | 21%  | 29%  | 107% | 86%  | 50%  | 50%  | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|  | 100% | 46%  | 54%  | 46%  | 46%  | 38%  | 77%  | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|  | 100% | 18%  | 18%  | 18%  | 18%  | 27%  | 73%  | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|  | 100% | 60%  | 47%  | 37%  | 27%  | 50%  | 53%  | -   | -   | -   | -    | -    | -    |

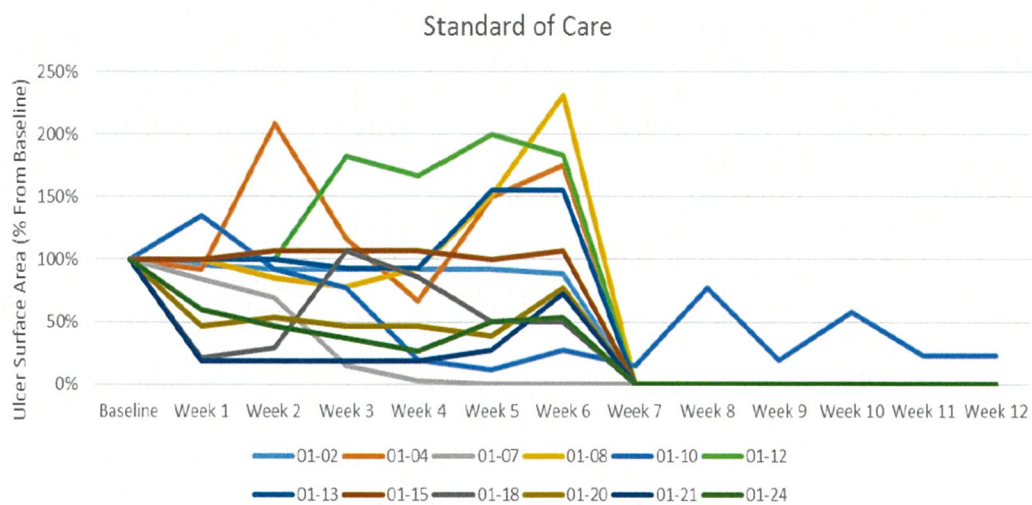


図 8. 2. 1. 2-1 創面積縮小率の推移

## 2) EpiFix 群

表 8. 2. 1. 2-3 EpiFix 群の潰瘍面積推移

| ID    | ベース  | 1 週 | 2 週 | 3 週 | 4 週 | 5 週 | 6 週 | 7 週 | 8 週 | 9 週 | 10 週 | 11 週 | 12 週 |
|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
| 01-01 | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| 01-02 | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| 01-03 | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| 01-04 | 100% | 32% | 23% | 8%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| 01-05 | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| 01-06 | 100% | 39% | 11% | 6%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| 01-07 | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| 01-08 | 100% | 40% | 15% | 10% | 10% | 3%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| 01-09 | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| 01-10 | 100% | 55% | 37% | 12% | 24% | 21% | 21% | 20% | 17% | 16% | 12%  | 11%  | -    |
| 01-11 | 100% | 26% | 15% | 5%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | -    | -    | -    |
| 01-12 | 100% | 31% | 12% | 4%  | 4%  | 0%  | 0%  | 0%  | -   | -   | -    | -    | -    |
| 01-13 | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | -   | -   | -   | -    | -    | -    |

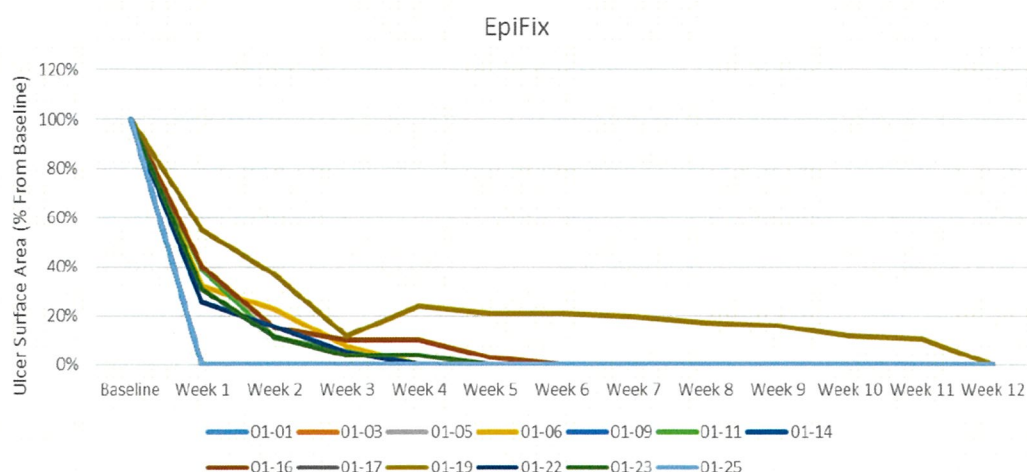


図 8. 2. 1. 2-2 創面積縮小率の推移

## ② 副次評価

## 1) 4 週間後の治癒率の比較

4 週間後、創傷面積は SOC 群 (n=12) 平均 32.0 % ± 47.3 %、EpiFix 群 (n=13) 97.1 % ± 6.9 % (p<0.001) まで縮小が認められ、6 週間後では平均して SOC 群 -1.8 % ± 70.3 %、EpiFix 群 98.4 % ± 5.8 % (p<0.001) の縮小が認められた。累積治癒率は、EpiFix 群では 77 % (4 週間後) 及び 92 % (6 週間後) であり、SOC 群では各々 0 % と 8 % であった (p<0.001)。

4 週間後及び 6 週間後の創傷面積の縮小率と潰瘍治癒率を下表に示す。

表 8. 2. 1. 2-4 創傷面積縮小率及び潰瘍治癒率

| 結果      | 治療群                       |                        | P 値     |
|---------|---------------------------|------------------------|---------|
|         | SOC 群 (n=12)              | EpiFix 群 (n=13)        |         |
| 創傷面積縮小率 | 32.0 % ± 30.1 % (47.3 %)  | 97.1 % ± 4.2 % (6.9 %) | < 0.001 |
|         | 23.8 % (- 66.7 %, 96.9 %) | 100 % (76 %, 100 %)    |         |
| 6 週間後   | -1.8 % ± 44.7 % (70.3 %)  | 98.4 % ± 3.5 % (5.8 %) | < 0.001 |
|         | 17.1 % (- 131.7 %, 100 %) | 100 % (78.9 %, 100 %)  |         |
| 潰瘍治癒率   | SOC 群 (n=12)              | EpiFix 群 (n=13)        | P 値     |
|         |                           |                        |         |
| 4 週間後   | 0 (0 %)                   | 10 (77 %)              | < 0.001 |
| 6 週間後   | 1 (8 %)                   | 12 (92 %)              | < 0.001 |

平均 ± 95 % CI (標準偏差)、中央値 (最小, 最大)、又は症例数 (%)

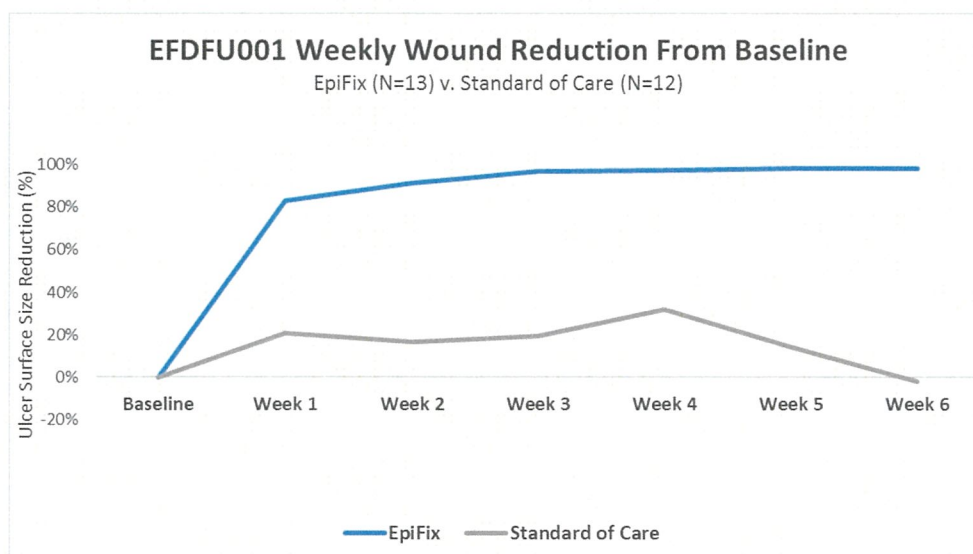


図 8. 2. 1. 2-3 創面積縮小率の推移

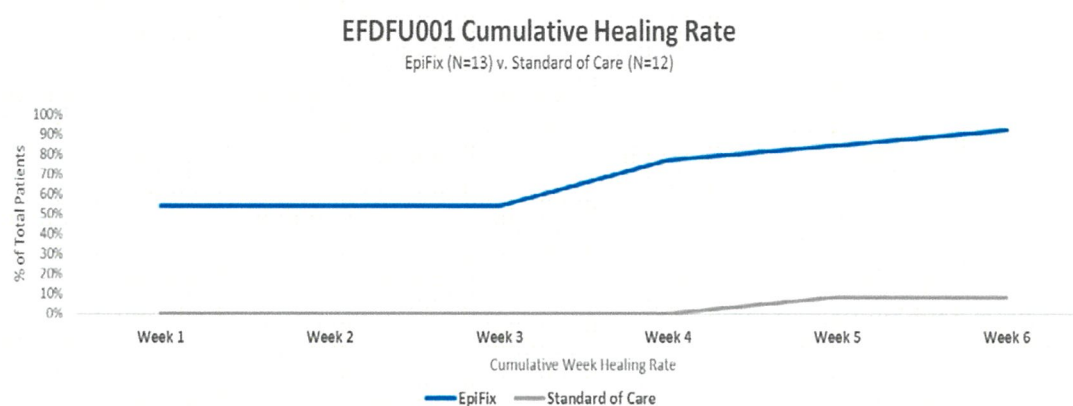


図 8. 2. 1. 2-4 累積治癒率の推移

### (3) 安全性の評価

有害事象は、試験期間中、SOC 群 5 例及び EpiFix 群 1 例の患者に有害事象が発現した。SOC 群 5 例のうち 3 例は、患肢に蜂窩織炎を発症し、シャープ・デブリードメント及び抗生物質で治療した。また他に、胃腸管出血 1 例、急性腎盂腎炎 1 例が発現した。EpiFix 群の 1 例は、肺炎、呼吸困難及び急性腎不全であったが、本品との関連性はないと考えられた。

本試験期間中に重篤な有害事象が 2 例認められたが、いずれの事象も本品との関連性はないと判定された。本試験の EpiFix 群においては、重篤で未知の製品との関連性のある有害事象は認められなかった。

有害事象発現率及び手技ごとの有害事象発現率を以下の表に示す。

表 8.2.1.2-5 発現した有害事象

| 症状                                | EpiFix 群 (n=13) |     | SOC 群 (n=12) |      | EpiFix 群対<br>SOC 群 |
|-----------------------------------|-----------------|-----|--------------|------|--------------------|
|                                   | n               | %   | n            | %    | P 値                |
| 急性腎盂腎炎                            | 0               | 0.0 | 1            | 8.3  | 0.4800             |
| 蜂巣炎                               | 0               | 0.0 | 2            | 16.7 | 0.2200             |
| 蜂巣炎感染                             | 0               | 0.0 | 1            | 8.3  | 0.4800             |
| 嘔気、嘔吐、胸痛、消化管出血                    | 0               | 0.0 | 1            | 8.3  | 0.4800             |
| 肺炎                                | 1               | 7.7 | 0            | 0.0  | 1.0000             |
| 全有害事象                             | 1               | 7.7 | 5            | 41.7 | 0.0730             |
| 手技に関連                             | 0               | 0.0 | 0            | 0.0  | 1.0000             |
| 製品に関連                             | 0               | 0.0 | 0            | 0.0  | 1.0000             |
| 手技&製品に関連                          | 0               | 0.0 | 0            | 0.0  | 1.0000             |
| 注意：P 値は Fisher's Exact Test により算出 |                 |     |              |      |                    |

表 8.2.1.2-6 手技ごとの有害事象発現率

|                                   | EpiFix 群 (n=13) |     | SOC 群 (n=12) |      | EpiFix 群対<br>SOC 群 |
|-----------------------------------|-----------------|-----|--------------|------|--------------------|
|                                   | n               | %   | n            | %    | P 値                |
| 全有害事象                             | 1               | 7.7 | 5            | 41.7 | 0.073              |
| 製品に関連                             | 0               | 0.0 | 0            | 0.0  | 1.000              |
| 手技に関連                             | 0               | 0.0 | 0            | 0.0  | 1.000              |
| 製品&手技に関連                          | 0               | 0.0 | 0            | 0.0  | 1.000              |
| 重篤な有害事象                           | 1               | 7.7 | 1            | 8.3  | 1.000              |
| 注意：P 値は Fisher's Exact Test により算出 |                 |     |              |      |                    |

## 8.2.2 臨床試験 EFDU 002 の概要

別添資料 へ-3

表 8.2.2-1 臨床試験 EFDU 002 の概要

| 項目       | 概要                                                                                                                                                                                                             |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験依頼者    | MiMedx Group, Inc.                                                                                                                                                                                             |
| 試験機器名    | EpiFix ヒト乾燥羊膜絨毛膜 (dHACM)                                                                                                                                                                                       |
| 臨床試験名    | 糖尿病性足部潰瘍の管理における羊膜創傷用グラフトの毎週又は隔週適用での前向き無作為化比較試験                                                                                                                                                                 |
| 試験責任医師   | Charles M. Zelen, DPM                                                                                                                                                                                          |
| 試験実施施設   | Professional Education and Research Institute<br>222 Walnut Ave. Roanoke, Virginia 24016, United States                                                                                                        |
| 対象疾患     | 慢性糖尿病性足部潰瘍                                                                                                                                                                                                     |
| 遵守した GCP | ICH E6 (R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE                                                                                                                                                              |
| 目的       | 慢性糖尿病性足部潰瘍の治療に対して、EpiFix の毎週適用と隔週適用で治癒時間を効果的に短縮するかの投与頻度の比較検討をする。                                                                                                                                               |
| 試験デザイン   | 被験者を 2 群 (1:1) に無作為に割付けた。<br><br>グループ 1 : 隔週 EpiFix 適用群<br>EpiFix を隔週貼付後、湿潤環境下治療とオフローディングでの標準的創傷治療を実施<br><br>グループ 2 : 毎週 EpiFix 適用群<br>EpiFix を毎週貼付後、湿潤環境下処置とオフローディングでの標準的創傷治療を実施                              |
| 症例数      | 本試験では 160 例までの被験者登録が予定された。被験者は 1 : 1 (グループ 1 の隔週適用群とグループ 2 の毎週適用群の 2 群に割付けされた。各群 20 例ずつの計 40 例が本試験を完了した。                                                                                                       |
| 試験実施期間   | 最初の被験者登録日 : 2012 年 10 月 1 日<br>完了日 : 2013 年 10 月 16 日                                                                                                                                                          |
| 開発フェーズ   | 市販後                                                                                                                                                                                                            |
| 評価判定方法   | 2 週間の Run-in に続き、無作為化後 12 週間実施する最大 14 週間の評価。<br>・ Run-in 期間 (2 週間) : スクリーニング、治療前評価、創傷測定と評価、標準的創傷治療の処置 (14 日目)<br>・ 治療期間 (12 週間) : 週一回の来院により、創傷検査、必要に応じて洗浄・デブリードマン、創傷部写真撮影、Visitrak 創傷トレーシング測定、及び有害事象 (AE) の評価。 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要評価項目  | 12 週までの EpiFix による毎週適用群と隔週適用群の潰瘍治癒平均時間の比較                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 副次的評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 4 週間後の治癒率の比較</li> <li>・ 治癒までの平均時間</li> <li>・ EpiFix を用いて評価した治療計画における費用対効果</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 選択基準    | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 年齢 18 歳以上の男女</li> <li>b. インフォームド・コンセントを取得した患者</li> <li>c. 病因が糖尿病であり面積が 1 cm<sup>2</sup> 以上の潰瘍を有する患者。デブリードマンはランダム化前に実施。本試験に参加する被験者にはシャープ・デブリードマン実施前にインフォームド・コンセントを取得</li> <li>d. 1 型又は 2 型糖尿病患者（ADA の真性糖尿病の診断基準）</li> <li>e. 症例登録・無作為化の前に少なくとも 4 週間持続している潰瘍を有する患者。以前の創傷治療の失敗が文書で記録されている患者。2 週間の Run-in 期に症例登録・無作為化に先立ち、選択対象創傷が遅発性であることが文書で記録されている患者。</li> <li>f. 対象創傷の 3 cm 以内に他の創傷がない患者</li> <li>g. 解剖学上、足底面に在る創傷を有する患者</li> <li>h. 感染徴候がない潰瘍を有する患者</li> <li>i. 同意が可能な法定年齢の患者</li> <li>j. インフォームド・コンセントを提供する意思のある患者。試験完了に必要な全ての処置やフォローアップ評価に参加する意思のある患者。</li> <li>k. 血清クレアチニンが 3.0 mg / dL 以下である患者</li> <li>l. HbA1c が 12 %未満である患者</li> <li>m. 罹患肢に適切な血流を有する患者で、過去 60 日以内に以下のいずれかの項目を実施した患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 経皮的酸素分圧（TcPO<sub>2</sub>）が <math>\geq 30</math> mmHg</li> <li>・ ABI が 0.7 以上 1.2 以下</li> <li>・ ドップラー血流計が足関節で 3 相波又は 2 相波である</li> </ul> </li> </ul> |
| 除外基準    | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 骨組織まで達する潰瘍を有する患者（UT Grade IIIA-D）。骨にまで達するかは無菌眼科用プローブ触診で骨や関節であるかを確認。</li> <li>b. 糖尿病性足部潰瘍が 25 cm<sup>2</sup> を超える患者</li> <li>c. 適正な代謝管理下ないと考えられる患者。過去 90 日以内の HbA1c が 12 %を超えた患者。</li> <li>d. 血清クレアチニン値が 3.0 mg / dL かそれ以上の患者</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>e. 医学的処置不遵守の履歴を有する患者</p> <p>f. 本試験に以前割付けされた患者又は別の臨床試験に参加している患者</p> <p>g. 放射線療法又は化学療法を受けている患者</p> <p>h. 糖尿病性足部潰瘍に局所的な皮膚悪性腫瘍がある患者又は疑いがある患者</p> <p>i. 自己免疫性結合組織疾患と診断された患者</p> <p>j. 血管再建ができなかった手術部位を有する患者</p> <p>k. 感染症が発生している部位を有する患者</p> <p>l. 血液供給が限定され、治癒が阻害される病状を有する患者</p> <p>m. 過去 30 日間に、創傷に生物医学的に又は局所的に成長因子の投与を受けた患者</p> <p>n. 妊娠中又は授乳中の患者</p> <p>o. グraftの組込みに影響を与える可能性のある免疫系調節成分の投薬を受けている患者</p> <p>p. ゲンタマイシン又はストレプトマイシンに対するアレルギーを有する患者</p> <p>q. 断続的な治癒がなく 1 年以上の期間にわたる創傷を有する患者</p> <p>r. 創傷被覆材とカンブーツ (camboot) を用いた標準的治療により最初の 2 週間で 20 %以上改善する創傷を有する患者</p> |
| 試験方法   | <p>前向き、無作為化、比較、並行グループ、非盲検臨床試験が実施された。慢性糖尿病性足部潰瘍での標準的治療に乾燥羊膜 (dHACM) 同種移植片を併用し、dHACM の毎週適用群と隔週適用群での治癒の比較を行った。試験参加意思を有する患者が登録され医師の指導のもと単一施設で臨床試験が実施された。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 試験結果   | <p>12 週までの完全創傷治癒率は 92.5 % (37/40) であった。平均完全治癒時間は、隔週適用群 4.1±2.9 週、毎週適用群で 2.4±1.8 週であった (<math>p = 0.039</math>)。4 週までの完全治癒率は、隔週適用群 50 %、毎週適用群 90 % であった (<math>p = 0.014</math>)。創傷治癒のために使用した枚数は、隔週適用群 2.4 ±1.5 枚、毎週適用群で 2.3±1.8 枚であった (<math>p = 0.841</math>)。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 結論     | <p>前試験で、同種移植片が糖尿病性潰瘍に有用な治療法であることが立証できた。また本結果は、毎週適用するほうが隔週で適用するよりも、より早く治癒することを示している。早期処置により医療費削減と長期化する医学的合併症の阻止になりうることが示唆された。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 臨床試験登録 | ClinicalTrial.gov (NCT01657474)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 発表論文 | Zelen CM, Serena TE, Snyder RJ. “A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers.” International Wound Journal, 2014;11(2):122-128. |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 8.2.2.1 臨床試験 EFDU 002 の詳細

#### (1) 試験方法

本試験のデザインとして積極的治療同時対照試験が選択された。被験者を、創傷治療標準レジメンと併用してヒト乾燥羊膜同種移植片を毎週適用した群と隔週適用した群に1:1で無作為化した。最初の羊膜群に無作為化された被験者は、必要に応じて外科的デブリードマンを受け、羊膜グラフト（EpiFix）を貼付し、ドレッシング材は毎週交換した。壊死組織を全て取り除いてから貼付した。非固着性ドレッシング材（Adaptic® 又は同等物）でEpiFixを覆い、保湿性ドレッシング材（NuGel 又は同等物）及び多層圧縮性ドレッシング（Dynaflex 又は同等物）で固定した。ドレッシング材は、毎週の通院で交換した。この間に、潰瘍が完全上皮化に至っていない場合にEpiFixを隔週で追加貼付した。EpiFixグラフトの大きさは、創の大きさに応じて16 mm ディスク、2 cm×3 cm シート又は4 cm×4 cm シートの3種類より選択した。グラフトは創面の大きさに合わせてカットし、適切な大きさのものを一枚だけ創傷床に貼付した。上記と同等のレジメンを追加でEpiFixを毎週適用する群にも実施した。

本対象疾患での創傷治癒の標準レジメンは、臨床医により異なる。糖尿病性創傷のほとんどが滲出液量、周辺組織、創傷床や末梢組織状態などにより特徴が多岐にわたるため、どのドレッシング材を使用するかは創傷治療専門医の裁量による。医師が選択した標準治療レジメンは、ガイドラインに順守して、アルギン酸塩、ハイドロコロイド、フォームやハイドロジェルなどの湿潤環境下療法からなる。創傷が重度に滲出性である場合、フォームと併用してアルギン酸塩が使用された。少量の滲出液がある場合、ハイドロジェル又はハイドロコロイドが使用された。使用されたドレッシング材／消耗品数及び種類を症例報告書に記録した。治療の第6週までに少なくとも50%以上の創面縮小が見られなかった全ての患者は、試験を終了し代替治療法が検討された。6週での50%の創面縮小は、最終的な治癒の予後を評価する指標として確立されている。創感染症の診断として、膿瘍又は骨髓炎は有害事象と見なし、それに応じて記録した。全ての培養された微生物及び抗生物質治療は、症例報告書に記録した。

全ての創傷は、取外し可能なキャスト・ウォーカー（Active Offloading Walker : Royce Medical, Inc., Camarillo, California）又は同様の Mimedx 社が認める機器を使用して潰瘍のある箇所が免荷された。治療医師の判断により、このオフロードディング（免荷）を「インスタント・トータル・コンタクト・キャスト」に変更して負荷を軽減させたり、フェルト／フォームを追加させたりした。

## (2) 評価項目及び時期

評価項目および評価計画を下表に示す。

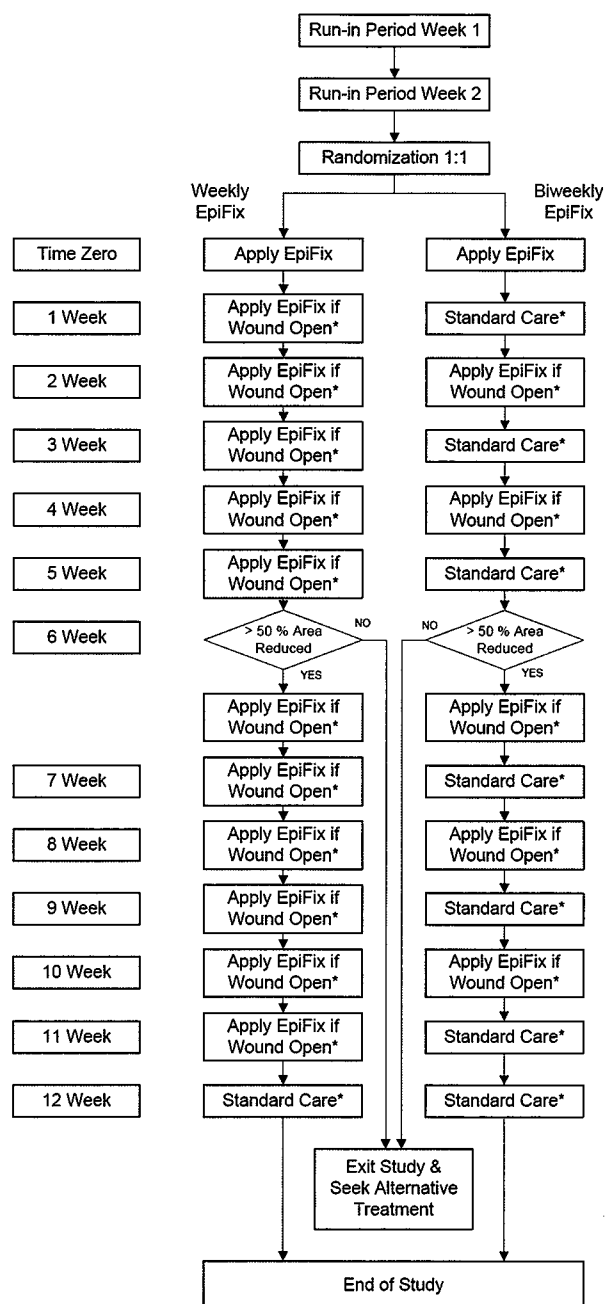
表 8.2.2.1-1 観察項目及び時期

| Phases:                                                          | Screening |        | Treatment |    |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     | Final |
|------------------------------------------------------------------|-----------|--------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-------|
| Visit                                                            |           |        | V1        | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 | V13   |
| Days from Randomization                                          | Day -14   | Day -7 | Day0      | W1 | W2 | W3 | W4 | W5 | W6 | W7 | W8 | W9  | W10 | W11 | W12   |
| Window (days)                                                    | N/A       | N/A    | ±3        | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3  | ±3  | ±3  | ±3    |
| Assessment of Eligibility                                        |           |        | X         |    |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |       |
| Sign Consent                                                     | X         |        |           |    |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |       |
| Medical History                                                  | X         |        |           |    |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |       |
| Randomization                                                    |           |        | X         |    |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |       |
| HbA1c                                                            | X*        | X*     | X*        |    |    |    |    |    | X  |    |    |     |     |     | X     |
| Serum Creatinine                                                 | X*        | X*     | X*        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |       |
| Ulcer assessment                                                 | X         | X      | X         | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X     |
| Physical Exam                                                    |           |        |           |    |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |       |
| Study ulcer photographs                                          |           |        | X         | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X     |
| Study ulcer cleaning, debridement (if needed), & dressing change | X         | X      | X         | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X     |
| Adverse Event Assessment                                         |           |        | X         | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X     |

\*Note: Baseline labs could be collected at any one of these visits.

## (3) 評価フローチャート

評価項目及び評価計画を図 8.2.2.1-1 に示す。2 週間の Run-In 期でのスクリーニングの後、隔週で EpiFix を貼付後、湿潤環境下治療とオフローディングでの標準的創傷治療を併用する隔週群（隔週群）と、同治療を毎週実施する群（毎週群）の 2 群（1 : 1）に被験者を無作為に割付けた。最大 12 週まで週毎に評価を実施した。6 週の時点で 50 % の縮小が認められない場合は治療を中断し、他の治療法を実施した。



\* If the wound is healed, one additional visit shall be conducted the following week to confirm healing, no EpiFix shall be applied on healed wounds.

図 8.2.2.1-1 評価フローチャート

## 8.2.2.2 臨床試験 EFDU 002 の結果

### (1) 糖尿病性足潰瘍症例の構成

臨床試験の適格症例 40 症例の患者背景を表 8.2.2.2-1 に示す。

表 8.2.2.2-1 患者背景

| 項目                             | 治療群                                   |                                        | P 値   |
|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|-------|
|                                | 毎週群 (n=20)                            | 隔週群 (n=20)                             |       |
| 性別                             |                                       |                                        |       |
| 男性 (%)                         | 9 (45 %)                              | 10 (50 %)                              | 1.000 |
| 女性 (%)                         | 11 (55 %)                             | 10 (50 %)                              |       |
| 年齢 (歳)                         | 60.8 ± 5.1 (10.9)<br>63.1 (40, 81)    | 59.6 ± 6.5 (13.8)<br>58.4 (35, 81)     | 0.756 |
| 人種                             |                                       |                                        |       |
| 白人 (%)                         | 15 (75 %)                             | 19 (95 %)                              | 0.182 |
| アフリカ系アメリカ人 (%)                 | 4 (20 %)                              | 1 (5 %)                                |       |
| ヒスパニック系 (%)                    | 1 (5 %)                               | 0 (0 %)                                |       |
| BMI (kg / m <sup>2</sup> )     | 36.8 ± 3.1 (6.7)<br>35.4 (27.0, 50.3) | 33.0 ± 2.7 (5.8)<br>32.5 (23.1, 47.3)  | 0.065 |
| 潰瘍歴 (週)                        | 19.3 ± 6.8 (14.5)<br>13.0 (4.0, 52.0) | 18.3 ± 10.1 (21.5)<br>10.0 (4.0, 99.0) | 0.864 |
| ベースライン創傷サイズ (cm <sup>2</sup> ) | 2.0 ± 0.6 (1.4)<br>1.5 (0.1, 6.4)     | 2.4 ± 0.8 (1.8)<br>1.6 (1.1, 8.8)      | 0.371 |

平均 ± 95 % CI (標準偏差)、中央値 (最小, 最大)、又は症例数 (%), BMI = body-mass-index

### (2) 有効性の評価

#### ① 主要評価

平均完全治癒時間は、隔週適用群 4.1 ± 2.9 週、毎週適用群で 2.4 ± 1.8 週であった (p=0.039)。

#### ② 副次評価

##### 1) 12 週間後の各群の完全治癒率の比較

毎週群 (n=20) と隔週群 (n=20) で治療を受けた全被験者の 12 週までの完全創傷治癒率は 92.5 % (37/40) であった。

被験者別の週ごとの潰瘍面積縮小率を各処置群に分けて以下に示す。

表 8. 2. 2-2 毎週適用群の潰瘍面積の推移

| ID | ベース  | 1 週 | 2 週 | 3 週 | 4 週 | 5 週 | 6 週 | 7 週 | 8 週 | 9 週 | 10 週 | 11 週 | 12 週 |
|----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
|    | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 39% | 9%  | 9%  | 9%  | 4%  | 4%  | 2%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 32% | 11% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 23% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 5%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 11% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 27% | 6%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 10% | 3%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 30% | 30% | 22% | 12% | 6%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 21% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 17% | 5%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 42% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 19% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 31% | -   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | -   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |

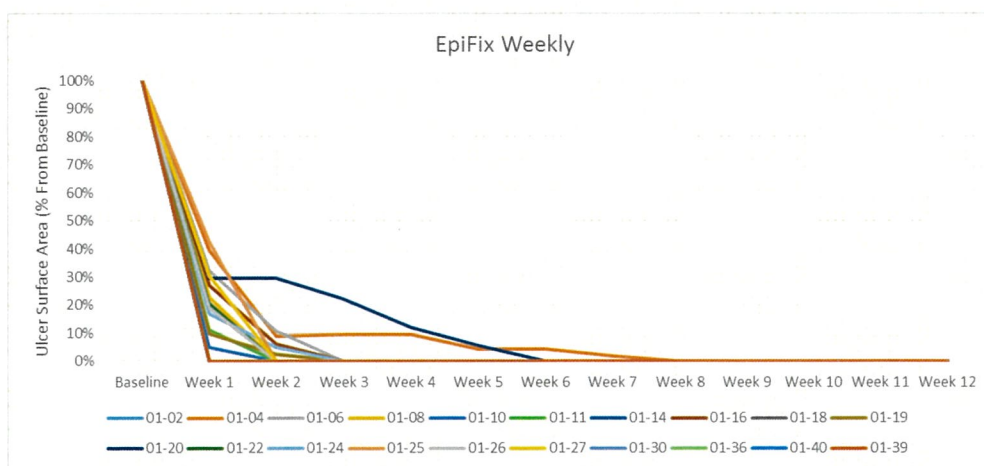


図 8. 2. 2-1 潰瘍面積の推移

表 8. 2. 2-3 隔週適用群の潰瘍面積の推移

| ID | ベース  | 1 週 | 2 週 | 3 週 | 4 週 | 5 週  | 6 週  | 7 週 | 8 週 | 9 週 | 10 週 | 11 週 | 12 週 |
|----|------|-----|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|------|------|------|
|    | 100% | 73% | 67% | 21% | 18% | 5%   | 22%  | 5%  | 5%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 40% | 35% | 8%  | 7%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 56% | 56% | 56% | 56% | 25%  | 25%  | 14% | 30% | 13% | 100% | 45%  | 45%  |
|    | 100% | 43% | 39% | 19% | 19% | 5%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 23% | 15% | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 69% | 69% | 32% | 32% | 21%  | 21%  | 12% | 12% | 4%  | -    | -    | -    |
|    | 100% | 17% | 17% | 3%  | 3%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 55% | 55% | 28% | 36% | 20%  | 36%  | 20% | 20% | 11% | 11%  | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 25% | 25% | 12% | 12% | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 9%  | 9%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 12% | 12% | 4%  | 4%  | 2%   | 2%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 18% | -   | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 13% | -   | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 21% | 76% | 24% | 24% | 347% | 521% | -   | -   | -   | -    | -    | -    |
|    | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 52% | 48% | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 0%  | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | 70% | 42% | 17% | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |
|    | 100% | -   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%  | 0%  | 0%  | 0%   | 0%   | 0%   |

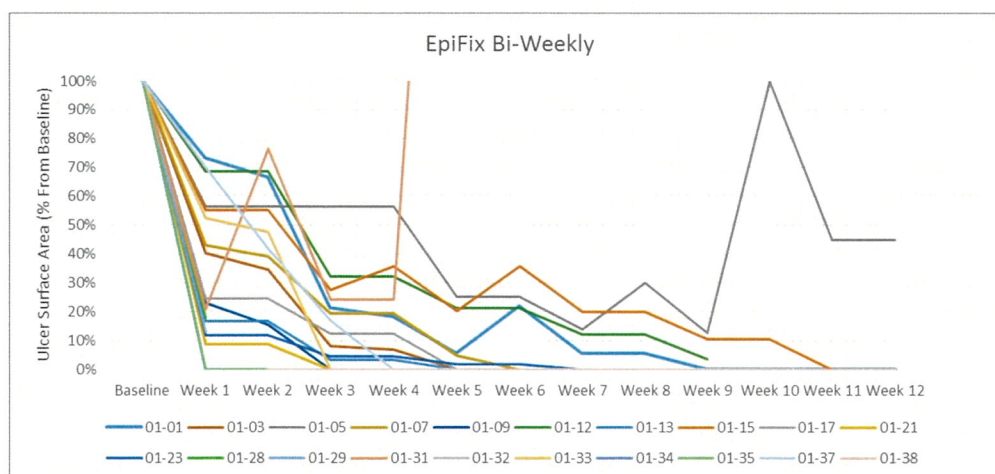


図 8. 2. 2-2 潰瘍面積の推移

## 2) 4週間後の各群の治癒比率

4週での完全治癒率は、隔週適用群 50 %、毎週適用群 90 %であった ( $p = 0.014$ )。治療の最初の 28 日間で、1 例の患者 (39/40、97.5 %) を除き、全ての被験者に 50 % 以上の創傷治癒が認められた。

2, 4, 6 週間後及び 8 週間後の創傷面積の縮小率と潰瘍治癒率を表 8.2.2.2-4 に示す。

表 8.2.2.2-4 創傷面積縮小率及び潰瘍治癒率

| 結果      | 治療群                                       |                                                | P 値    |
|---------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|--------|
| 創傷面積縮小率 | 毎週群 (n=20)                                | 隔週群 (n=20)                                     |        |
| 2 週間後   | 97% ± 3.6% (7.3%)<br>100% (70.4%, 100%)   | 68.7% ± 13% (26.2%)<br>70.4% (23.6%, 100%)     | 0.0001 |
| 4 週間後   | 98.9% ± 1.5% (3.3%)<br>100% (88.1%, 100%) | 89.4% ± 7.4% (15.8%)<br>98.3% (82%, 96.7%)     | 0.0043 |
| 6 週間後   | 99.8% ± 0.5% (1.0%)<br>100% (95.6%, 100%) | 68.7% ± 54.2% (115.7%)<br>100% (-420.8%, 100%) | 0.0321 |
| 8 週間後   | 100% ± N/A (0%)<br>100% (100%, 100%)      | 96.4% ± 4.0% (8.3%)<br>100% (70%, 100%)        | 0.0471 |
| 潰瘍治癒率   | 毎週群 (n=20)                                | 隔週群 (n=20)                                     | P 値    |
| 2 週間後   | 13 (65%)                                  | 4 (20%)                                        | 0.0095 |
| 4 週間後   | 18 (90%)                                  | 10 (50%)                                       | 0.0138 |
| 6 週間後   | 19 (95%)                                  | 14 (70%)                                       | 0.0915 |
| 8 週間後   | 20 (100%)                                 | 15 (75%)                                       | 0.0471 |

平均 ± 95 % CI (標準偏差)、中央値 (最小, 最大)、又は症例数 (%)

## EFDU002 Weekly Wound Reduction From Baseline

Weekly (N=20) v. Bi-Weekly (N=20)

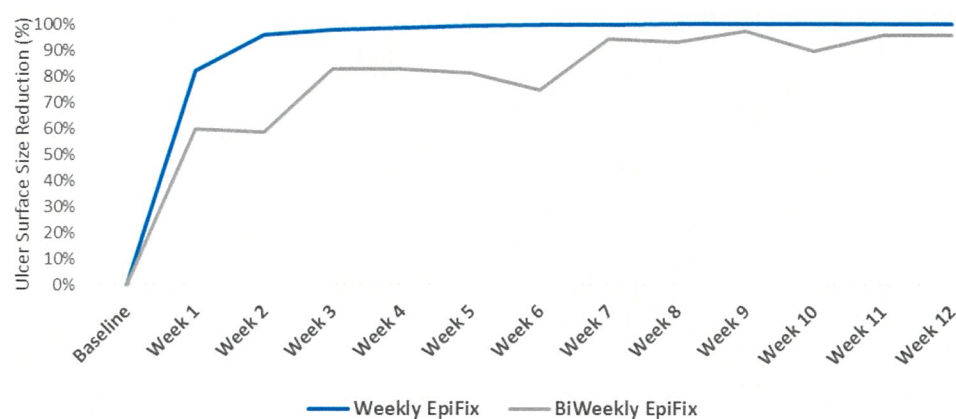


図 8.2.2.2-3 創面積縮小率の推移

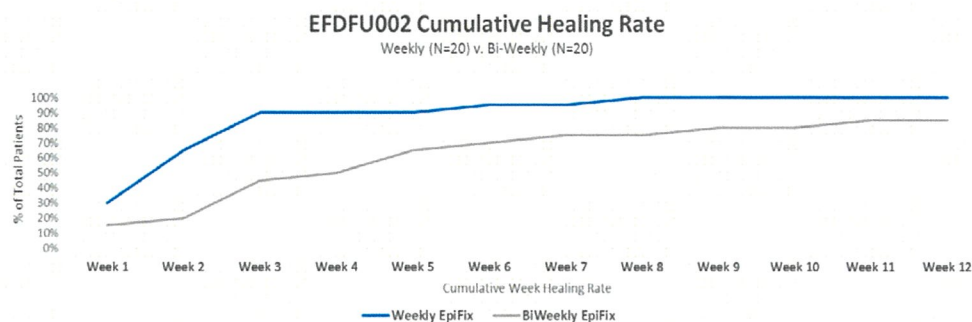


図 8.2.2-4 累積治癒率の推移

### (3) 安全性の評価

試験期間中、隔週群 4 例及び毎週群 4 例の合計 8 例の有害事象を発現した。隔週群の 2 例は水泡ができ、その後に潰瘍となった。毎週群の 1 例も、つま先に潰瘍ができた。毎週群の 1 例は該当患部でない部位で感染が見られ、後に壊疽となった。隔週群の 1 例が貧血と敗血症を、隔週群と毎週群の各 1 例が尿路感染症を発症し、これら 2 例は入院した。毎週群で尿路感染症の疑いのある 1 例がその後に全身浮腫に至り再入院した。いずれの事象も本品との関連性はないと考えられた。

また、そのうち重篤な有害事象が毎週群 3 例、隔週群 2 例の計 5 例認められたが、いずれの事象も本品との関連性はないと判定された。本試験の毎週・隔週のどちらの EpiFix 群においても、重篤で、未知の、製品と関連性のある有害事象は認められなかった。

有害事象発現率及び手技ごとの有害事象発現率を以下の表に示す。

表 8.2.2-5 有害事象の発現

| 症状                                | 毎週群 (n=20) |      | 隔週群 (n=20) |      | 毎週群対隔週群 |
|-----------------------------------|------------|------|------------|------|---------|
|                                   | n          | %    | n          | %    | P 値     |
| 全身浮腫                              | 1          | 5.0  | 0          | 0.0  | 1.0000  |
| 貧血／敗血症                            | 0          | 0.0  | 1          | 5.0  | 1.0000  |
| 壊疽／感染症                            | 1          | 5.0  | 0          | 0.0  | 1.0000  |
| 尿路感染症                             | 1          | 5.0  | 1          | 5.0  | 1.0000  |
| 潰瘍                                | 1          | 5.0  | 2          | 10.0 | 1.0000  |
| 全有害事象                             | 4          | 20.0 | 4          | 20.0 | 1.0000  |
| 手技に関連                             | 0          | 0.0  | 0          | 0.0  | 1.0000  |
| 製品に関連                             | 0          | 0.0  | 0          | 0.0  | 1.0000  |
| 手技&製品に関連                          | 0          | 0.0  | 0          | 0.0  | 1.0000  |
| 注意：P 値は Fisher's Exact Test により算出 |            |      |            |      |         |

表 8. 2. 2. 2-6 手技ごとの有害事象の発現率

|                                   | 毎週群 (n=20) |      | 隔週群 (n=20) |      | 毎週群 対<br>隔週群 |
|-----------------------------------|------------|------|------------|------|--------------|
|                                   | n          | %    | n          | %    | P 値          |
| 全有害事象                             | 4          | 20.0 | 4          | 20.0 | 1.000        |
| 製品に関連                             | 0          | 0.0  | 0          | 0.0  | 1.000        |
| 手技に関連                             | 0          | 0.0  | 0          | 0.0  | 1.000        |
| 製品&手技に関連                          | 0          | 0.0  | 0          | 0.0  | 1.000        |
| 重篤な有害事象                           | 3          | 15.0 | 2          | 10.0 | 1.000        |
| 注意：P 値は Fisher's Exact Test により算出 |            |      |            |      |              |