

総合製品情報概要

整形用品 管理医療機器
局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材



エピシル®

episil®
ORAL LIQUID

口腔用液

【禁忌・禁止】

〈適用対象(患者)〉

本品の成分に対してアレルギーがある患者に使用しないこと。

目次

開発の経緯	1
特徴	2
製品情報	3
臨床試験	5
メカニズム	7
非臨床試験	8
製品に関する事項	9
取扱い上の注意	9
包装	9
関連情報	10
主要文献	10
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	10

開発の経緯

がん治療に伴う口内炎は化学療法や放射線療法による直接的な作用及び免疫力の低下による細菌などの感染によって発現する。発現頻度は化学療法の種類により異なるが30～40%と比較的高く、重篤になると治療の継続に悪影響を及ぼすこともある。主な症状として、接触痛、出血、冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹などがみられる。がん治療を受ける患者にとって、栄養を十分摂取することが全身状態の改善や口内炎の改善に寄与するため、経口摂取に支障を来さない適切な口腔内管理を行うことが大切である^{1,2)}。エピシル[®]の開発元であるスウェーデンのCamurus社は、局所生体接着技術を用い、化学療法や放射線療法に伴う口内炎に対して、口腔粘膜への接着性を有し、病変部を持続的に被覆保護する製品の開発に着手した。Camurus社は、2007年に放射線療法誘発性口内炎を有する頭頸部癌患者を対象とした第IIb相臨床試験(HS-05-161試験)を実施し、抗炎症作用を有する塩酸ベンジダミンを含有し、口腔粘膜に使用する創傷被覆材と含有しない製品の比較を行った。その結果、塩酸ベンジダミン非含有の創傷被覆材でも含有製品と同程度の疼痛緩和効果が示されたことから非含有製品を医療機器(エピシル[®])として開発することとした。エピシル[®]は2009年5月にはEUでClass Iの医療機器としてCEマーキング認証を取得し、2011年9月には米国510(k)を取得している。2017年11月現在、37ヵ国で承認されている。本邦では、ソレイジア社が2017年7月に「化学療法や放射線療法に伴う口内炎で生じる口腔内疼痛の管理及び緩和を物理的作用により行う。」の使用目的又は効果で本品の承認を取得した。

特徴

- 1** 化学療法や放射線療法に伴う口内炎で生じる口腔内疼痛の管理及び緩和を物理的作用により行う口腔粘膜保護材です。(p.4)
- 2** 口腔内の水分を吸収してゲル状の保護膜を形成し、化学療法や放射線療法による口内炎の痛みを軽減します。(p.7)
- 3** 適用5分後から効果を発揮し、8時間効果が持続します。(p.6)
- 4** 薬理作用を示す成分を含まない創傷被覆・保護材に区分される製品です。(p.3)
- 5** 持ち運び可能な携帯型です。(p.3)
- 6** 不具合・有害事象
本品の使用による有害事象：嘔吐、悪心、適用部位不快感

製品情報

2017年9月作成(第2版)

【禁忌・禁止】

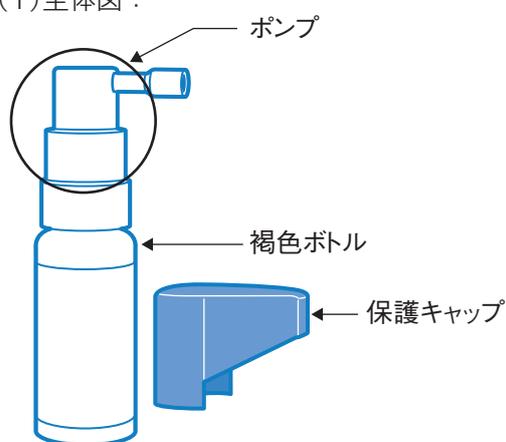
〈適用対象(患者)〉

本品の成分に対してアレルギーがある患者に使用しないこと。

形状・構造及び原理等

1. 形状

(1)全体図：



(2)内容量：10mL

(3)内容液の外観：黄色透明な液体

2. 原材料

〔内容液〕

グリセリンジオレート、大豆ホスファチジルコリン、エタノール、プロピレングリコール、ポリソルベート80、ペパーミントオイル

〔ポンプ、保護キャップ〕

ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリエチレン、ポリエチレンビニルアセタール、銀合金、ステンレス鋼

〔褐色ボトル〕

褐色ガラス

3. 原理

口腔内病変の被覆及び保護を目的とする非吸収性の液状機器である。口腔粘膜に適量を適用すると数分以内に口腔粘膜の水分を吸収してゲル状になり、物理的バリアを形成することにより、口内炎で生じる口腔内疼痛を管理及び緩和する。

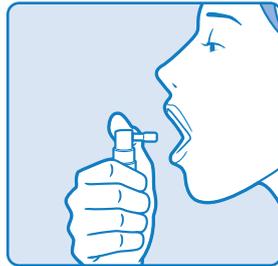
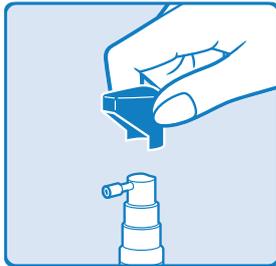
専用の容器に充填されている。

使用目的又は効果

化学療法や放射線療法に伴う口内炎で生じる口腔内疼痛の管理及び緩和を物理的作用により行う。

使用方法等

1. ポンプから保護キャップを外す。
2. ポンプを1～3回押下(プッシュ)し、患部に内容液を滴下塗布する。
3. 適宜、舌で患部に塗り広げる。



4. 保護膜が形成されるまで数分おく。
5. 保護キャップをして直射日光を避け室温で保管する。
6. 必要に応じて1日2～3回使用する。ただし、30日を超えて継続使用しないこと。

<使用方法等に関連する使用上の注意>

- (1)最初に本品を使用する時は、ポンプを紙布に数回押下(プッシュ)して内容液が均一に滴下されることを確認すること。
- (2)顕著な口腔内乾燥が見られる場合は、うがいをしてから本品を使用することを推奨する。
- (3)本品は30日を超える継続使用を意図したものではない。
- (4)本品を子供の手の届かないところに保管すること。

使用上の注意

1. 重要な基本的注意
 - (1)本品成分のエタノールにより適用患部の灼熱感、プロピレングリコールにより皮膚刺激が発現する可能性がある。
 - (2)ボトルは他の人と共用しないこと。
 - (3)使用開始後は3か月以内に使用すること。
2. 不具合・有害事象

本品の使用による有害事象：嘔吐、悪心、適用部位不快感
3. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児への適用
 - (1)妊婦、産婦及び授乳婦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。
 - (2)小児等に使用する際は、最低使用量(1押下(プッシュ))から開始し、適宜、増量すること。
 - (3)患者の年齢が低く補助を必要とする場合、保護者等の監督の下に使用するか、大人が操作すること。

「禁忌・禁止を含む使用上の注意」等はP.3～4をご参照ください。

以下の試験は、一部国内の承認外の内容が含まれています。承認時評価資料のため、紹介します。

臨床試験

第Ⅱb相臨床試験(HS-05-161試験)(海外データ)^{3,4)}

3)社内資料：第Ⅱb相臨床試験(HS-05-161試験)＜承認時評価資料＞

4)Hadjieva T et al.: Support Care Cancer. 22(6):1557-62(2014)(一部改変)【本研究は、Camurus社の支援のもと実施されました。】

海外での検証的臨床試験において、口内炎を有する頭頸部癌患者38例に開発段階にある口腔粘膜被覆材(エピシル[®]開発品)と抗炎症作用を有する塩酸ベンジダミン含有口腔病変被覆材をそれぞれ単回適用し、適用後8時間までの局所疼痛緩和効果を比較検証した。その結果、エピシル[®]開発品と抗炎症作用を有する口腔病変被覆材はともに適用5分後には速やかに、疼痛緩和効果を示し、この効果は8時間にわたって持続した。

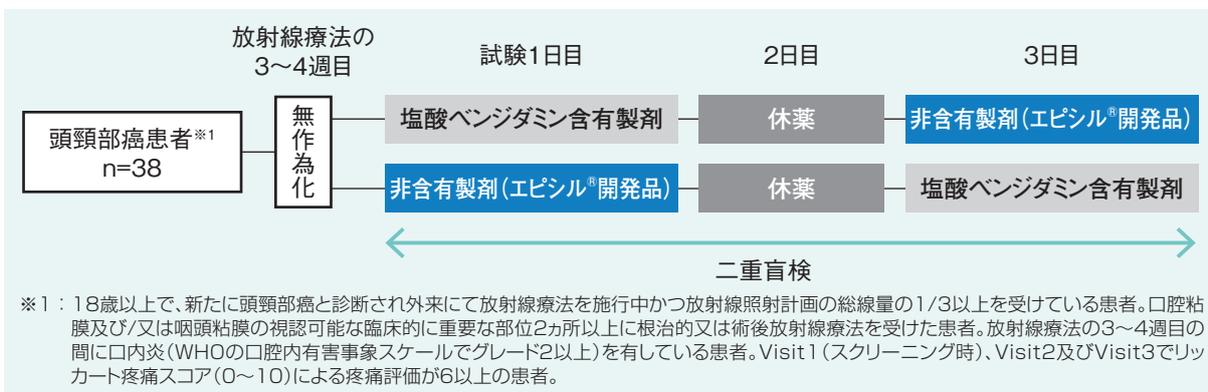
1. 試験概要

試験デザイン 無作為化2期クロスオーバー多施設共同二重盲検臨床試験

解析計画 有効性の主要評価項目であるリッカート疼痛スコア(0-10)の適用後6時間のPIDを塩酸ベンジダミン含有製剤群及び非含有製剤群(エピシル[®]開発品)の間で比較するため、順位の共分散分析(ANCOVA)モデルの混合効果解析を用いて行った。

目的 頭頸部癌患者を対象に、抗炎症作用を有する塩酸ベンジダミン含有口腔病変被覆製剤と非含有被覆製剤(エピシル[®]開発品)の口腔病変に対する局所疼痛緩和効果の検討及び、忍容性・安全性を評価した。

対象・試験方法



適用方法 1日目及び3日目の放射線療法の後、患者に塩酸ベンジダミン含有製剤又は非含有製剤(エピシル[®]開発品)を適用した。

1. 1mLの塩酸ベンジダミン含有製剤又は非含有製剤(エピシル[®]開発品)を患者の口腔内にシリンジを用いて適用した。
2. 患者は、塩酸ベンジダミン含有製剤又は非含有製剤(エピシル[®]開発品)を口腔内で15秒間舌で患部に塗り広げ、口腔内に残留した塩酸ベンジダミン含有製剤又は非含有製剤(エピシル[®]開発品)を吐き出した。
3. 1.及び2.の手順を5分後に繰り返した。休薬は、1日目及び3日目の適用の間で24時間以上と規定した。

評価項目及び評価基準

＜主要評価項目＞適用6時間後の疼痛強度変化量(PID)

＜副次評価項目＞①適用8時間後の疼痛強度変化量(PID)

- 疼痛強度はリッカート疼痛スコア(0：疼痛なし～10：予想される最悪の痛み)を用いて評価した。

②適用後8時間にわたるピーク疼痛強度変化量(PPID)

- PPID：観察期間内におけるリッカート疼痛スコアの変化量の最大値

＜安全性評価項目＞有害事象(AE)の発現率、併用薬の必要性、WHOの口腔内有害事象スケール(5段階)による口腔粘膜炎のグレード分類、バイタルサイン(血圧及び脈拍数)、身体的診察、心電図及び臨床検査項目(血液及び尿)

2. 結果

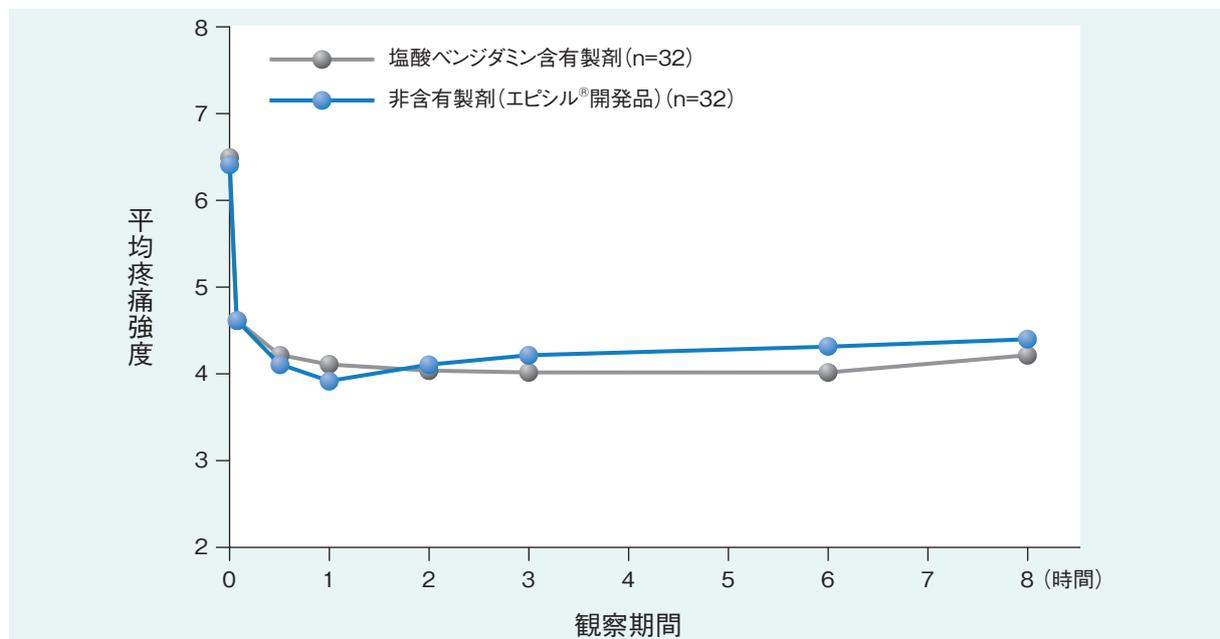
(1) [主要評価項目]

適用6時間後の疼痛強度変化量(PID) (PPS集団)

適用6時間後の平均PIDは塩酸ベンジダミン含有製剤2.5、非含有製剤(エピシル®開発品)2.2であり、両群間に有意な差は認められなかった(ANCOVA)。

●疼痛強度の経時的变化

	投与前	5分後	1時間後	3時間後	6時間後	8時間後
塩酸ベンジダミン含有製剤(n=32)						
平均値 (SD)	6.5 (0.80)	4.6 (1.60)	4.1 (1.98)	4.0 (2.00)	4.0 (2.06)	4.2 (2.03)
中央値 (範囲)	6.0 (6-8)	4.5 (2-8)	4.0 (1-8)	4.0 (1-8)	4.0 (1-8)	4.0 (1-8)
非含有製剤(エピシル®開発品)(n=32)						
平均値 (SD)	6.4 (0.72)	4.6 (1.54)	3.9 (2.00)	4.2 (2.26)	4.3 (2.23)	4.4 (2.09)
中央値 (範囲)	6.0 (6-8)	4.0 (1-8)	4.0 (0-8)	4.0 (0-9)	4.0 (0-9)	4.0 (0-9)



(2) [副次評価項目]

①適用8時間後の疼痛強度変化量(PID) (PPS集団)

適用8時間後の平均PIDは、塩酸ベンジダミン含有製剤2.4、非含有製剤(エピシル®開発品)2.0であり、両群間に有意な差は認められなかった(ANCOVA)。

②適用後8時間にわたるピーク疼痛強度変化量(PPID) (PPS集団)

適用後8時間にわたる平均PPIDは、塩酸ベンジダミン含有製剤2.8、非含有製剤(エピシル®開発品)2.7で有意な差は認められなかった(ANCOVA)。

(3)有害事象及び安全性評価

本臨床試験中に発生した有害事象は38例中4例(11%)に認められ、悪心が3例、嘔吐、喀血、上気道炎が各1例であったが、塩酸ベンジダミン含有製剤及び非含有製剤(エピシル®開発品)によるとされた有害事象はなかった。死亡例及び試験中止例を含む重篤な有害事象は認められなかった。

本臨床試験において、通常の臨床検査、身体的診察、口腔検査、心電図及びバイタルサイン(血圧及び脈拍数)の測定値において臨床上問題となる変化は認められなかった。有害事象の評価、臨床検査、身体的診察、口腔検査、心電図及びバイタルサイン(血圧及び脈拍数)の測定値から、非含有製剤(エピシル®開発品)の口腔粘膜炎への適用は安全でかつ忍容性も良好であることが示された。

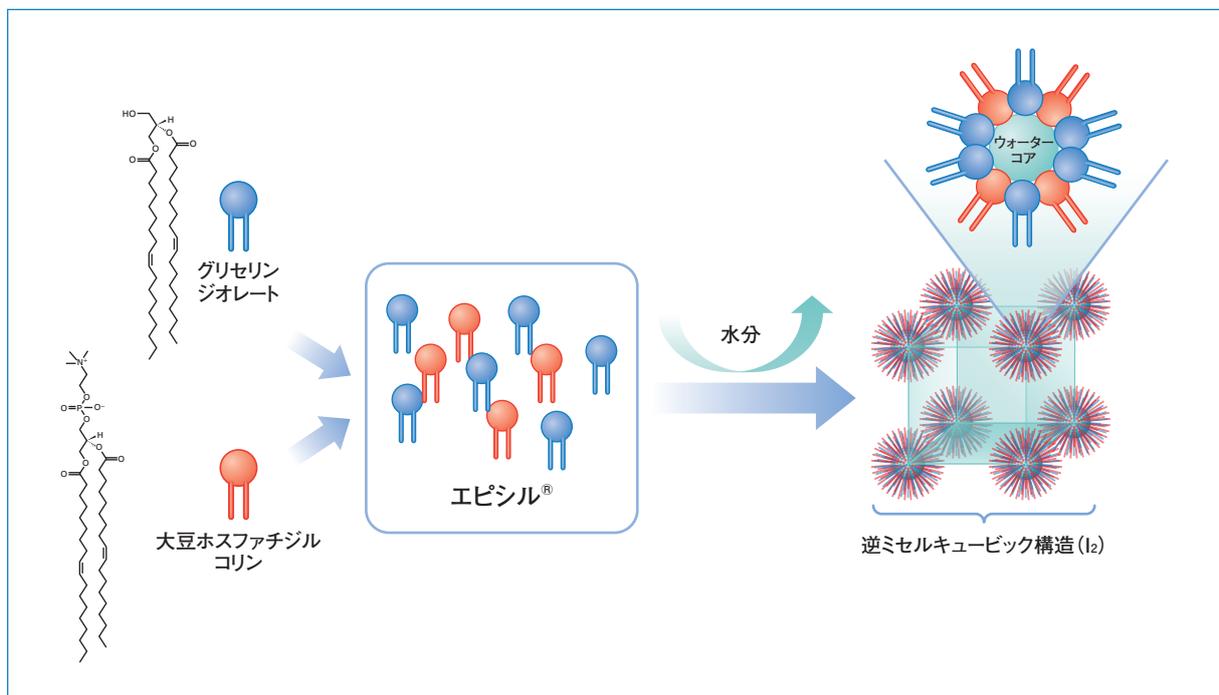
メカニズム

メカニズム⁴⁾

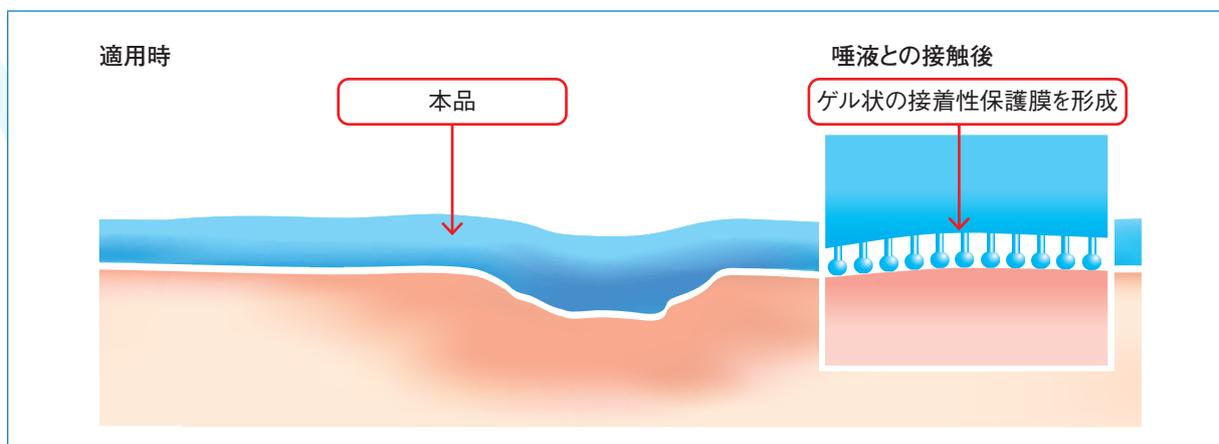
4)Hadjieva T et al.: Support Care Cancer. 22(6):1557-62(2014)(一部改変)

エピシル[®]は特許技術であるFluidCrystal[®]を基にスウェーデンで開発された。本品にはグリセリンジオレートと大豆ホスファチジルコリンの混合物が含まれている。本品は適用後数分以内に、少量の唾液と接触後、脂質成分の自己組織化によってゲル状の保護膜を形成し、口腔粘膜に強力に接着する。これにより本品は、口内炎の痛みを緩和する。

●周囲の水分で自己組織化することによる液体から接着性ゲルへの物理的構造変化の模式図



●口腔粘膜に接着した本品の模式図



非臨床試験

細胞毒性試験 (*in vitro*)⁵⁾

5) 社内資料：エピシル®口腔用液の細胞毒性試験

マウス由来線維芽細胞L-929細胞を用い、エピシル®口腔用液の細胞毒性を検討した。L-929細胞をエピシル®口腔用液の抽出液で48時間処理し、色素取り込み能を指標に細胞毒性を評価した結果、いずれの濃度においても細胞毒性は認められなかった。

90日間亜慢性毒性試験(ハムスター)⁶⁾

6) 社内資料：エピシル®口腔用液の90日間亜慢性毒性試験

ハムスターの頬袋にエピシル®口腔用液を1日2回(0.15mL/回)、90日間以上適用し、エピシル®口腔用液の亜慢性毒性と口腔内に対する刺激性を評価した。エピシル®口腔用液適用群と対照群において、適用期間中及び回復期間中の体重変化、臨床検査値及び解剖時の臓器重量に変化はなく、本品の全身状態への影響はみられなかった。また、肉眼及び組織切片を顕微鏡下で観察した結果、エピシル®口腔用液に関連する所見は認められず、本品に刺激性はないと判断した。

製品に関する事項

安定性⁷⁾

7)社内資料：エピシル®口腔用液の安定性試験

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期安定性試験	温度25±2℃ 湿度60±5%	未開封	36ヵ月	適合又は合格
使用試験	温度25±2℃ 湿度60±5%	開封・滴下使用した もの	37ヵ月	適合又は合格

評価項目：外観、ゲル化特性、水分含有率、清浄度

取扱い上の注意

種 別：整形用品 管理医療機器 局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材
保管方法：室温保存
有効期間：製造後3年間

包装

エピシル®口腔用液 1本(内容量10mL)



関連情報

医療機器承認番号：22900BZX00214000
JANコード：4987222706476
JMDNコード：34082002
製造販売承認年月：2017年7月
販売開始年月：2018年5月

主要文献

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 抗がん剤による口内炎
- 2) Naidu. MU et al.: Neoplasia. 6(5): 423-31 (2004)
- 3) 社内資料：第Ⅱb相臨床試験(HS-05-161試験)〈承認時評価資料〉
- 4) Hadjieva T et al.: Support Care Cancer. 22(6): 1557-62(2014)
- 5) 社内資料：エピシル[®]口腔用液の細胞毒性試験
- 6) 社内資料：エピシル[®]口腔用液の90日間亜慢性毒性試験
- 7) 社内資料：エピシル[®]口腔用液の安定性試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16
<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>

〈文献請求先及び問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396
電話(03)3273-3539、FAX(03)3272-2438

製造販売元

ソレイジア・ファーマ株式会社

外国製造業者

Camurus AB(スウェーデン王国)

販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>