

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更新版）に準拠して作成

処方箋医薬品^注

鼓膜穿孔治療剤

リティンパ[®] 耳科用250 μ gセット

Retympa[®]

トラフェルミン（遺伝子組換え）製剤

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	外用液剤（耳科用剤）
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	<凍結乾燥品> 1バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）250 μ g（30万国際標準単位）を含有
一般名	和名：トラフェルミン（遺伝子組換え） 洋名：Trafermin（genetical recombination）
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：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月19日 販売開始年月日：2019年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日9:00～18:00（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けWEBサイト： https://nobelpark.jp/

本IFは2023年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

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（<http://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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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。

目 次

略語表	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	10
I. 概要に関する項目		6. 製剤の各種条件下における安定性	10
1. 開発の経緯	2	7. 調製法及び溶解後の安定性	11
2. 製品の治療学的特性	3	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	13
3. 製品の製剤学的特性	3	9. 溶出性	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	10. 容器・包装	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	(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	13
(1) 承認条件	4	(2) 包装	13
(2) 流通・使用上の制限事項	4	(3) 予備容量	13
6. RMPの概要	5	(4) 容器の材質	13
II. 名称に関する項目		11. 別途提供される資材類	13
1. 販売名	6	12. その他	13
(1) 和名	6	V. 治療に関する項目	
(2) 洋名	6	1. 効能又は効果	14
(3) 名称の由来	6	2. 効能又は効果に関連する注意	14
2. 一般名	6	3. 用法及び用量	14
(1) 和名（命名法）	6	(1) 用法及び用量の解説	14
(2) 洋名（命名法）	6	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	15
(3) ステム	6	4. 用法及び用量に関連する注意	16
3. 構造式又は示性式	6	5. 臨床成績	17
4. 分子式及び分子量	6	(1) 臨床データパッケージ	17
5. 化学名（命名法）又は本質	6	(2) 臨床薬理試験	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	(3) 用量反応探索試験	17
III. 有効成分に関する項目		(4) 検証的試験	18
1. 物理化学的性質	8	1) 有効性検証試験	18
(1) 外観・性状	8	2) 安全性試験	31
(2) 溶解性	8	(5) 患者・病態別試験	31
(3) 吸湿性	8	(6) 治療的使用	31
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	8	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	31
(5) 酸塩基解離定数	8	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	31
(6) 分配係数	8	(7) その他	31
(7) その他の主な示性値	8	VI. 薬効薬理に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	2. 薬理作用	32
IV. 製剤に関する項目		(1) 作用部位・作用機序	32
1. 剤形	9	(2) 薬効を裏付ける試験成績	33
(1) 剤形の区別	9	(3) 作用発現時間・持続時間	35
(2) 製剤の外観及び性状	9	VII. 薬物動態に関する項目	
(3) 識別コード	9	1. 血中濃度の推移	36
(4) 製剤の物性	9	(1) 治療上有効な血中濃度	36
(5) その他	9	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	36
2. 製剤の組成	9	(3) 中毒域	36
(1) 有効成分（活性成分）の含量 及び添加剤	9	(4) 食事・併用薬の影響	36
(2) 電解質等の濃度	9	2. 薬物速度論的パラメータ	36
(3) 熱量	9		
3. 添付溶解液の組成及び容量	10		
4. 力価	10		

(1) 解析方法	36	11. 適用上の注意	41
(2) 吸収速度定数	36	12. その他の注意	42
(3) 消失速度定数	37	(1) 臨床使用に基づく情報	42
(4) クリアランス	37	(2) 非臨床試験に基づく情報	42
(5) 分布容積	37		
(6) その他	37		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	37	Ⅷ. 非臨床試験に関する項目	
(1) 解析方法	37	1. 薬理試験	43
(2) パラメータ変動要因	37	(1) 薬効薬理試験	43
4. 吸収	37	(2) 安全性薬理試験	43
5. 分布	37	(3) その他の薬理試験	43
(1) 血液－脳関門通過性	37	2. 毒性試験	43
(2) 血液－胎盤関門通過性	37	(1) 単回投与毒性試験	43
(3) 乳汁への移行性	37	(2) 反復投与毒性試験	43
(4) 髄液への移行性	37	(3) 遺伝毒性試験	43
(5) その他の組織への移行性	37	(4) がん原性試験	43
(6) 血漿蛋白結合率	37	(5) 生殖発生毒性試験	43
6. 代謝	37	(6) 局所刺激性試験	43
(1) 代謝部位及び代謝経路	37	(7) その他の特殊毒性	44
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	37	Ⅸ. 管理的事項に関する項目	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37	1. 規制区分	45
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	37	2. 有効期間	45
7. 排泄	38	3. 包装状態での貯法	45
8. トランスポーターに関する情報	38	4. 取扱い上の注意	45
9. 透析等による除去率	38	5. 患者向け資材	45
10. 特定の背景を有する患者	38	6. 同一成分・同効薬	45
11. その他	38	7. 国際誕生年月日	45
		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	45
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		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	45
1. 警告内容とその理由	39	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	45
2. 禁忌内容とその理由	39	11. 再審査期間	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39	12. 投薬期間制限に関する情報	46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39	13. 各種コード	46
5. 重要な基本的注意とその理由	39	14. 保険給付上の注意	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39	Ⅹ. 文献	
(1) 合併症・既往歴等のある患者	39	1. 引用文献	47
(2) 腎機能障害患者	40	2. その他の参考文献	47
(3) 肝機能障害患者	40	Ⅺ. 参考資料	
(4) 生殖能を有する者	40	1. 主な外国での発売状況	48
(5) 妊婦	40	2. 海外における臨床支援情報	48
(6) 授乳婦	40	Ⅻ. 備考	
(7) 小児等	40	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	49
(8) 高齢者	40	(1) 粉碎	49
7. 相互作用	40	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	49
(1) 併用禁忌とその理由	40	2. その他の関連資料	49
(2) 併用注意とその理由	40		
8. 副作用	40		
(1) 重大な副作用と初期症状	40		
(2) その他の副作用	41		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41		
10. 過量投与	41		

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リテインパ耳科用250 μ gセット（以下、本剤）は、科研製薬株式会社からライセンス許諾を受けている「遺伝子組換え技術により大腸菌を用いて製造したヒト塩基性線維芽細胞成長因子（basic fibroblast growth factor：bFGF、一般名：トラフェルミン（遺伝子組換え）」を主成分とする鼓膜穿孔治療剤である。

現在、鼓膜穿孔に対する治療法のうち、鼓膜形成手術においては、侵襲性が高いこと及び鼓膜の浅在化や肥厚化により聴力が低下する場合があること、鼓膜穿孔閉鎖術では、複雑な形状の穿孔や大きな穿孔を閉鎖することができない等の課題があった。そこで、低侵襲であり、穿孔の大きさ・形状を問わず治療が行え、外来で実施可能な治療法が望まれていた。

このような状況を踏まえ、自家移植片を必要とせずに、穿孔の大きさ・形状に合わせて治療ができ、外来で実施可能で、低侵襲な治療法を目指し、細胞増殖・分化作用により鼓膜を再生する¹⁻³⁾ トラフェルミン（遺伝子組換え）と鼓膜穿孔の大きさ・形状に合わせて加工が可能な鼓膜用ゼラチンスポンジを用いた医薬品の開発に着手した。

本剤は、公益財団法人田附興風会医学研究所 北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 金丸眞一先生が考案し、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター（TRI）の支援の下、国立大学法人 京都大学医学部附属病院、学校法人 慶應義塾大学病院、公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院（現 神戸市立医療センター中央市民病院）が医師主導治験（国内第Ⅲ相試験）を実施し、鼓膜穿孔患者を対象に本剤の有効性及び安全性が検討された。その結果、本剤の鼓膜穿孔患者に対する有効性及び安全性が確認されたことを踏まえ、ノーベルファーマ株式会社が2018年9月に製造販売承認申請を行い、2019年9月に「鼓膜穿孔」の効能又は効果で承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤を用いた鼓膜穿孔治療法は、自家移植片を必要とせず、侵襲性が低い処置にて鼓膜の閉鎖が行える。

2. 簡便かつ短時間の処置により外来で行うことが可能である。

3. 鼓膜穿孔患者における鼓膜閉鎖に対する有効性が示された。

鼓膜穿孔を有する患者を対象とした本療法の国内第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である「観察期16週目における鼓膜閉鎖の有無（画像評価委員会判定）」に基づく鼓膜閉鎖割合は75.0%（95%信頼区間：50.9-91.3%）であり、95%信頼区間の下限値が予め設定された閾値鼓膜閉鎖割合（50.0%）を上回ったことから、本鼓膜穿孔治療法が有効であると判断された。

(22頁)

4. 鼓膜穿孔患者における聴力に対する有効性が示された。

鼓膜穿孔を有する患者を対象とした本療法の国内第Ⅲ相試験の結果、観察期4週目及び16週目のいずれも本療法による聴力改善割合は100.0%であった。また、気導閾値及び気骨導差は観察期16週目でそれぞれ 9.8 ± 8.1 dB、 6.4 ± 5.6 dB低下し、いずれも有意な差が認められた（いずれも $P < 0.0001$ 、対応のあるt検定）。

(24～25頁)

5. 重大な副作用としてショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。

副作用（10%以上）として耳漏が報告されている。電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(40～41頁)

3. 製品の製剤学的特性

創傷治癒促進作用を有するトラフェルミン（遺伝子組換え）と創傷治癒に関与する細胞の足場素材として用いる鼓膜用ゼラチンスポンジを組み合わせた。

トラフェルミン（遺伝子組換え）を浸潤させた鼓膜用ゼラチンスポンジは、複雑な形状の穿孔や大きな穿孔も容易に覆うことができるようにサイズや形状を調整可能である。

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
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 作成されている資材	有	医療従事者向け資材：「適正使用のお願い」 (「XIII. 備考」の項参照)
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	有	「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の 留意事項について」の一部改正について（令和 元年11月18日保医発1118第2号） (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2023年2月時点)

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

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】
該当なし	投与部位における悪性腫瘍の増悪 医原性真珠腫の形成	再穿孔した患者に本剤を再投与した際の安全性 小児における安全性
有効性に関する検討事項		
再穿孔した患者に本剤を再投与した際の有効性 小児における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成、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

リティンパ耳科用250 μ gセット

(2) 洋名

Retympa

(3) 名称の由来

英語で再生治療を意味するRegenerative treatmentの「リ」と、英語で鼓膜を意味するtympanic membraneの「ティンパ」に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トラフェルミン (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Trafermin (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

-fermin : fibroblast成長因子

3. 構造式又は示性式

構造式 :

R-Gly-Ser-Ile-Thr-Thr-Leu-Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Gly-Ala-Phe-Pro-Pro-Gly-His-Phe-Lys-Asp-Pro-Lys-Arg-Leu-Tyr-Cys-Lys-Asn-Gly-Gly-Phe-Phe-Leu-Arg-Ile-His-Pro-Asp-Gly-Arg-Val-Asp-Gly-Val-Arg-Glu-Lys-Ser-Asp-Pro-His-Ile-Lys-Leu-Gln-Leu-Gln-Ala-Glu-Glu-Arg-Gly-Val-Val-Ser-Ile-Lys-Gly-Val-Cys-Ala-Asn-Arg-Tyr-Leu-Ala-Met-Lys-Glu-Asp-Gly-Arg-Leu-Leu-Ala-Ser-Lys-Cys-Val-Thr-Asp-Glu-Cys-Phe-Phe-Phe-Glu-Arg-Leu-Glu-Ser-Asn-Asn-Tyr-Asn-Thr-Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Thr-Ser-Trp-Tyr-Val-Ala-Leu-Lys-Arg-Thr-Gly-Gln-Tyr-Lys-Leu-Gly-Ser-Lys-Thr-Gly-Pro-Gly-Gln-Lys-Ala-Ile-Leu-Phe-Leu-Pro-Met-Ser-Ala-Lys-Ser

R=Ala-Ala (65%以上)

R=Ala (35%以下)

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$ (65%以上) 及び $C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$ (35%以下)

分子量 : 17,122.42及び17,051.35

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 : ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される154個 ($C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$;分子量:17,122.42) 及び153個 ($C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$;分子量:17,051.35) のアミノ酸残基からなるタンパク質 (N末端; Ala-Ala : 65%以上、Ala : 35%以下)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名：bFGF、FGF-2

治験番号：NPC-18

CAS登録番号：131094-16-1（154個のアミノ酸残基からなるタンパク質）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である

(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

等電点：約10

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛 酷 試 験	5℃、暗所	ポリプロピレン製 気密容器	4週	わずかに沈殿物、重合体、スクシンイミド体及び低分子化分解物の生成が認められた。
	10℃、暗所	ポリプロピレン製 気密容器	4週	わずかに沈殿物、重合体、スクシンイミド体及び低分子化分解物の生成が認められた。
	室温 白色蛍光灯 (1000Lux)	無色ガラス アンプル	21日 (50万Lux・hr)	沈殿物、重合体、スクシンイミド体、低分子化分解物及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた。
	25℃ ケミカルランプ	無色ガラス アンプル	13日	沈殿物、重合体、スクシンイミド体、低分子化分解物及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた。
長期保存 試験	-70℃、暗所	ポリプロピレン製 気密容器	36ヵ月	変化なし
加速試験	-20℃、暗所	ポリプロピレン製 気密容器	12ヵ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（ウエスタンブロット法）

定量法：

- 1) 総蛋白質量（ローリー法）
- 2) 比活性（BHK-21細胞を用いたバイオアッセイ法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

外用液剤（耳科用剤）

(2) 製剤の外観及び性状

<凍結乾燥品>

白色の塊又は粉末である。

<添付溶解液>

無色澄明の液で、振ると泡立つ。

<溶解後>

凍結乾燥品を添付溶解液で溶解したとき、液は無色澄明である。

<鼓膜用ゼラチンスポンジ>

白色～淡黄褐色の凍結乾燥した多孔性のゼラチンスポンジ

円柱状：直径約1.5cm、厚さ約1cm

重量の約30倍以上の水を吸収する。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

浸透圧比：0.9～1.3（250 μ g/2.5mL 添付溶解液）

pH：4.8～5.4（250 μ g/2.5mL 添付溶解液）

(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

本剤は、凍結乾燥品、添付溶解液及び鼓膜用ゼラチンスポンジから構成される。

有効成分	<凍結乾燥品> 1バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）250 μ g（30万国際標準単位）を含有する。
添加物	<凍結乾燥品>エデト酸ナトリウム水和物、白糖、pH調整剤 <添付溶解液>ベンザルコニウム塩化物（2.5mL） <鼓膜用ゼラチンスポンジ>

(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

「2-(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

トラフェルミン（遺伝子組換え）由来の類縁物質：

二量体（重合体）、低分子化分解物、酸化体、スクシンイミド体、脱アミド体、Metスルホキシド体

6. 製剤の各種条件下における安定性

トラフェルミン（遺伝子組換え）凍結乾燥品の安定性

試験	温度	湿度	光	容器・曝気	保存期間	試験結果	
苛酷試験	温度	40℃	－	暗所	無色ガラス製密封容器（バイアル）	16週	わずかに重合体及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた
		50℃	－		無色ガラス製密封容器（バイアル）	8週	わずかに重合体及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた
	光	室温	－	白色蛍光灯（1000Lux）	無色ガラス製密封容器（バイアル）	53日（120万Lux・hr）	わずかに重合体及び酸化体の生成が認められた
		25℃	－	ケミカルランプ	無色ガラス製密封容器（バイアル）	8週	わずかに重合体及び酸化体の生成が認められた
長期保存試験	15℃	－	暗所	無色ガラス製密封容器（バイアル）	36ヵ月	変化なし	
加速試験	30℃	75%RH	暗所	無色ガラス製密封容器（バイアル）	12ヵ月	変化なし	

添付溶解液の安定性

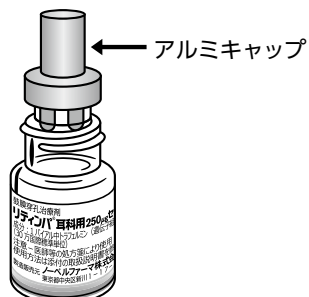
試験	温度	湿度	光	容器・曝気	保存期間	試験結果
加速試験	40℃	75%RH	暗所	無色ガラス製密封容器（バイアル）	6ヵ月	変化なし
	40℃	75%RH	暗所	ポリプロピレン製気密容器	6ヵ月	変化なし
	40℃	75%RH	暗所	噴霧器装着ポリプロピレン製気密容器	6ヵ月	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

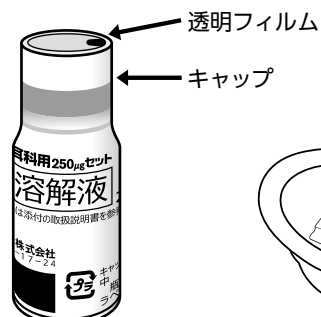
I

トラフェルミン(遺伝子組換え)溶液(以下、bFGF溶液)の調製方法

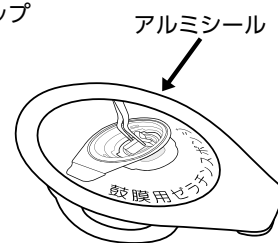
〔セット内容〕



トラフェルミン(遺伝子組換え)
(凍結乾燥品)(ガラス瓶)



添付溶解液
(ポリ容器)



鼓膜用ゼラチンスポンジ
(専用容器)

1



- ガラス瓶(凍結乾燥品)のアルミキャップを両手で折るようにして開ける。

2

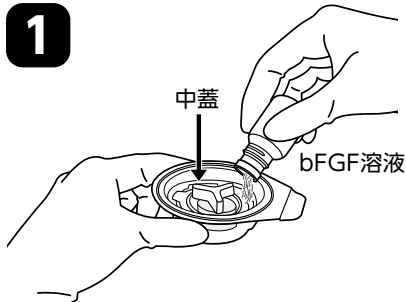


- ポリ容器(添付溶解液)の透明フィルムをはがし、キャップを取り、溶解液全量をガラス瓶の中へ注いでトラフェルミン(遺伝子組換え)を溶解する(bFGF溶液)。

II

トラフェルミン(遺伝子組換え)浸潤ゼラチンスポンジ(以下、浸潤ゼラチンスポンジ)の作製(以下の一連の操作はすべて、添付の専用容器内で行う)

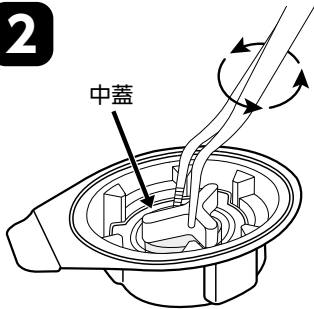
1



- 専用容器(鼓膜用ゼラチンスポンジ入り)のアルミシールをはがす。
- 中蓋は外さずに I で調製したbFGF溶液を専用容器の中へ全量注ぎ入れる。

※bFGF溶液は、中蓋のすき間から鼓膜用ゼラチンスポンジに到達し、速やかに浸潤する。

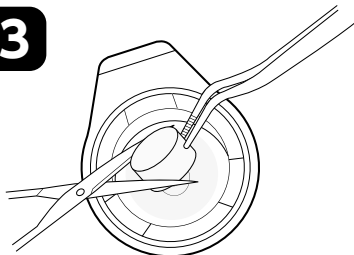
2



- 中蓋を鑷子(せっし)でつまみ、回転させて中蓋で鼓膜用ゼラチンスポンジを軽く数回押さえる。
- bFGF溶液が十分に浸潤すると、鼓膜用ゼラチンスポンジの外観が、白色から透明性を増した状態に変化する(浸潤ゼラチンスポンジ)。

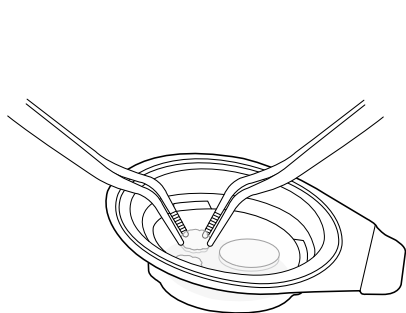
※鼓膜用ゼラチンスポンジを軽く数回押さえることにより、スポンジ中の空気を抜き、より均一な浸潤状態とする。

3



- 浸潤ゼラチンスポンジを厚さ約5mmに剪刀(せんとう)、鑷子(せっし)等を用いてカットする。

4



- 鼓膜穿孔部の大きさ・形状にあわせて、剪刀(せんとう)、鑷子(せっし)等で浸潤ゼラチンスポンジをカットして成形する。浸潤ゼラチンスポンジの大きさは、以下を目安とすること。

鼓膜穿孔部の大きさ	鼓膜用ゼラチンスポンジの直径
1/3未満	約 3mm
1/3以上、2/3未満	約 7mm
2/3以上	約10mm

- 浸潤ゼラチンスポンジを留置した鼓膜穿孔部と浸潤ゼラチンスポンジの間隙を埋めるため、小さくカットした浸潤ゼラチンスポンジも複数準備する。

<参考>トラフェルミン（遺伝子組換え）凍結乾燥品の溶解後の安定性

温度	湿度	光	容器・曝気	保存期間	試験結果
5℃	－	暗所	無色ガラス製 気密容器	17日	変化なし
5℃	－	暗所	ポリプロピレン製 気密容器	17日	変化なし
10℃	－	暗所	無色ガラス製 気密容器	17日	わずかに重合体の生成が認められたが、力価の低下は認められなかった
10℃	－	暗所	ポリプロピレン製 気密容器	17日	わずかに重合体の生成が認められたが、力価の低下は認められなかった

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

該当しない

(2) 包装

リティンパ耳科用250μgセット（凍結乾燥品1バイアル・添付溶解液1本・鼓膜用ゼラチンスポンジ1個）：1セット

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

品名	構成部材	材質及び仕様等
凍結乾燥品	瓶	ガラス
	ゴム栓	ブチルゴム
	キャップ	金属（アルミキャップ）
	ラベル	アート紙、サイズ20mm×70mm
添付溶解液	瓶、キャップ	ポリプロピレン
	中栓	ポリエチレン
	ラベル ¹⁾	ポリ塩化ビニル

1) 改ざん防止のため、シュリンク包装とする。

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

鼓膜穿孔

<解説>

医師主導型臨床試験の本剤と組織接着剤を用いた鼓膜再生療法に関する国内第Ⅲ相試験⁴⁾は、鼓膜穿孔を有する患者を対象に、最終施術後16週目における鼓膜閉鎖を主要評価項目として非盲検、非対照で実施した。

国内第Ⅲ相試験の実施にあたり、先行して実施した臨床試験の鼓膜閉鎖割合から、予め閾値鼓膜閉鎖割合を50%と設定した。最終施術後16週目における鼓膜閉鎖割合の95%信頼区間の下限値が閾値鼓膜閉鎖割合（50%）より高いとき、本療法は有効と判断することとした。

国内第Ⅲ相試験の結果、鼓膜閉鎖割合は75.0%と先行試験（3試験⁵⁻⁸⁾の結果（88.7～98.1%）と同様に高い鼓膜閉鎖割合を示した。その95%信頼区間（50.9～91.3%）の下限値が閾値鼓膜閉鎖割合（50%）を上回ったことより、本療法の有効性が示された。その有効性はいずれの部分集団（性別、年齢別、鼓膜穿孔の大きさ別、鼓膜穿孔期間別、鼓膜穿孔原因疾患別）においても認められた。

また、先行試験（3試験）と同様に国内第Ⅲ相試験においても安全性上問題となる有害事象は認めず、本療法の安全性が確認された。

以上のことから、効能又は効果を「鼓膜穿孔」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 鼓膜の穿孔期間、穿孔状態等から、穿孔した鼓膜の自然閉鎖が見込まれない患者を本剤の投与対象とすること。[17.1.1参照]
- 5.2 熱傷、放射線治療等により鼓膜が障害されている患者で、障害部位から鼓膜の再生が期待されない場合は、有効性が期待できないため、投与しないこと。
- 5.3 外耳道及び中耳内に活動性の炎症、感染症又は耳漏を有する患者には、有効性が期待できないため、投与しないこと。

<解説>

5.1 穿孔した鼓膜が自然閉鎖する可能性がある患者に対して本剤を投与することの臨床的意義は明らかではないことから、記載した。

5.2 熱傷、火傷、放射線治療による鼓膜穿孔を有する患者で、鼓膜の臍部、鼓膜輪及びツチ骨柄に沿った部位に存在すると考えられている組織幹細胞及び前駆細胞が消失している場合は、本剤の投与により有効性が期待できないことから、記載した。

5.3 外耳道及び中耳内に活動性の炎症、感染症又は耳漏を有する患者は、鼓膜内の環境が悪いと考えられ、本剤の投与により有効性が期待できないことから、記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

鼓膜用ゼラチンスポンジに100µg/mLトラフェルミン（遺伝子組換え）溶液全量を浸潤させて成形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を隙間なく塞ぐように留置する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅲ相試験では、先行試験（3試験）と同様に、トラフェルミン（遺伝子組換え）（100 μ g/mL）を浸潤させた鼓膜用ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部の大きさ・形状にあわせて成形し、鼓膜穿孔縁を新鮮創化した後、鼓膜穿孔縁部を十分覆うように、かつ、鼓膜穿孔部に接するように隙間なく留置し、留置部の全体を覆うように組織接着剤数滴で接着・閉鎖させた。国内第Ⅲ相試験の結果、先行の3試験同様の鼓膜閉鎖割合が得られ、その95%信頼区間の下限値が閾値鼓膜閉鎖割合を上回ったことから、本療法の有効性が確認された。また、臨床上問題となる有害事象は認めず、安全性が確認された。

有効性と安全性が確認されたトラフェルミン（遺伝子組換え）の濃度は、既承認の褥瘡・皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）で用いる濃度と同じ100 μ g/mLである。当該濃度は、モルモット鼓膜穿孔モデルによるトラフェルミン（遺伝子組換え）の用量設定試験から、トラフェルミン（遺伝子組換え）の最適濃度と考えられた。

また、国内第Ⅲ相試験では、本剤投与1回目で鼓膜閉鎖が認められなかった10例のうち6例は、2回目、3回目及び4回目の施術で鼓膜閉鎖が各2例に認められ、4回目の施術までは、鼓膜閉鎖が期待できる結果であった。本剤を4週ごとに4回投与しても鼓膜閉鎖が認められない場合は、鼓膜の組織幹細胞が減少している可能性があり、施術をさらに繰り返しても鼓膜閉鎖は難しいと考えられる。

トラフェルミン（遺伝子組換え）の1日あたりの投与量は、褥瘡・皮膚潰瘍では30 μ g又はその整数倍量（潰瘍の大きさに応じて）であるが、国内第Ⅲ相試験において、本療法1回目の投与量が最も多く平均値12.10 μ g、最大値56.99 μ gで、トラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジ作製に用時調製したトラフェルミン（遺伝子組換え）の溶液量は最大で2.50mLであった。

褥瘡・皮膚潰瘍では連日で4週間以上使用されることがあるが、本療法の施術回数は最大4回であり、投与間隔も4週間ごとであることから、本療法で用いるトラフェルミン（遺伝子組換え）量は褥瘡・皮膚潰瘍に比べ少なく、安全性面で問題となる量ではない。このように、これまでの臨床成績から本療法の臨床使用で想定している施術1回あたり1箱〔トラフェルミン（遺伝子組換え）250 μ gのバイアルに添付溶解液2.5mL：100 μ g/mLトラフェルミン（遺伝子組換え）溶液〕1片耳での使用範囲において、安全性に問題はないと考える。一方、鼓膜穿孔の大きさ（グレード）に応じたトラフェルミン（遺伝子組換え）投与量や留置する鼓膜用ゼラチンスポンジの大きさ・形状などは、個々の患者で鼓膜穿孔の大きさや形状が異なるなど個人差が大きいため、施術前後を問わず具体的な設定はできないのも事実である。このような被験者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験では、全例で聴力の改善が認められ、治験薬（トラフェルミン（遺伝子組換え）、組織接着剤）の投与量や留置した鼓膜用ゼラチンスポンジの乾燥重量（大きさ・形状）による聴力改善への影響を示さなかったことから、これらの投与量や重量は、本療法によって再生する鼓膜に影響を及ぼすことはないと考えられる。

以上のことから、「鼓膜用ゼラチンスポンジに100 μ g/mLトラフェルミン（遺伝子組換え）溶液全量を浸潤させて成形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を隙間なく塞ぐように留置する。」と設定した。

また、施術回数については＜用法及び用量に関連する注意＞に片耳当たり合計4回まで施術を行うことが出来るなどを記載し注意喚起することとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 トラフェルミン（遺伝子組換え）を浸潤させた鼓膜用ゼラチンスポンジは、厚さ5mmとした後に、以下を目安に鼓膜穿孔部の大きさ・形状にあわせて成形すること。[14.1.3参照]

鼓膜穿孔部の大きさ	鼓膜用ゼラチンスポンジの直径
1/3未満	約3mm
1/3以上、2/3未満	約7mm
2/3以上	約10mm

7.2 本剤の投与4週間後を目安に鼓膜穿孔の閉鎖の有無を確認し、完全に閉鎖しなかった場合は、必要に応じて片耳あたり合計4回まで同様の投与を行うことができる。[17.1.1参照]ただし、再投与にあたっては、各投与前に鼓膜、鼓室等の状態を確認した上で、穿孔の閉鎖傾向が認められない等、本剤による鼓膜の閉鎖が見込まれない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。

7.3 両耳の鼓膜穿孔に対して、両耳への同時投与を行った場合の有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

7.1 国内第Ⅲ相試験を踏まえ、トラフェルミン（遺伝子組換え）を浸潤させた鼓膜用ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部の大きさ・形状にあわせて成形するための目安を示すため、記載した。

7.2 国内第Ⅲ相試験では、「未閉鎖の場合は最大4回まで鼓膜再生術を繰り返す。」と治験実施計画書に規定され、本剤投与1回目で鼓膜閉鎖が認められなかった10例のうち6例は、2回目、3回目及び4回目の投与で鼓膜閉鎖が各2例に認められ、4回目の投与までは鼓膜閉鎖が期待できる結果であった。しかし、本剤を4週ごとに4回投与しても鼓膜閉鎖が認められない場合は、鼓膜の組織幹細胞が減少している可能性があり、投与をさらに繰り返しても鼓膜閉鎖は難しいと考えられたことから、合計4回という投与回数を記載した。

また、本剤による鼓膜の閉鎖が見込まれない場合には、他の治療法への切替えを考慮する必要があることから、再投与時の注意を記載した。

なお、国内第Ⅲ相試験では、投与は4回までと規定したため、5回以上の投与例はない。

参考として、本剤の「国内第Ⅲ相試験」の平均投与回数を下表に示す。「国内第Ⅲ相試験」の平均投与回数は2.2回であった。なお、「プラセボ対照比較試験」の平均投与回数も下表に示す。「プラセボ対照比較試験」の平均投与回数は1.4回であり、両試験を合わせた場合は1.6回であった。

表 リティンパ耳科用250μgの平均投与回数

		投与回数	1	2	3	4	合計	平均投与回数
「国内第Ⅲ相試験」	耳	10	2	2	6	20	44	2.2
	投与回数×耳	10	4	6	24			
「プラセボ対照比較試験」	耳	41	7	3	2	53	72	1.4
	投与回数×耳	41	14	9	8			
「国内第Ⅲ相試験」 +「プラセボ対照比較試験」	耳	51	9	5	8	73	116	1.6
	投与回数×耳	51	18	15	32			

7.3 両耳への同時投与を行った場合の使用経験がないことから、記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験	区分	目的	試験デザイン	試験対象 被験者数	被験薬 投与方法 投与経路	投与期間
国内第Ⅲ相試験 (TRIENT1328) ⁴⁾	評価 資料	有効性 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	鼓膜穿孔患者 20例	トラフェルミン (遺伝子組換え) 浸潤ゼラチンス ポンジ、組織接 着剤 (フィブリ ン糊) 局所投与 (鼓膜 穿孔部位)	単回投与 (4週間 ごとに最大4回) 最終施術後16週間 観察
プラセボ対照比較 試験 ^{5,6)}	参考 資料	有効性 安全性	無作為化 プラセボ対照	慢性鼓膜穿孔患者 48例53耳： トラフェルミン (遺伝子組換え) (実薬) 群 ^{※1} 8例10耳： プラセボ群 ^{※2}	トラフェルミン (遺伝子組換え) 浸潤ゼラチンス ポンジ、組織接 着剤 (フィブリ ン糊) 局所投与 (鼓膜 穿孔部位)	単回投与 (3週間 ごとに最大4回) 初回施術後12週間 観察
鼓膜再生療法に關する 臨床研究 (TRIENT1113) ⁷⁾	参考 資料	有効性 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	鼓膜穿孔患者 有効性：9例 安全性：10例	トラフェルミン (遺伝子組換え) 浸潤ゼラチンス ポンジ、組織接 着剤 (フィブリ ン糊) 局所投与 (鼓膜 穿孔部位)	単回投与 (4週間 ごとに最大4回) 最終施術後16週間 観察
鼓膜再生の自験例で の臨床データ (レトロスペクティ ブ試験) ⁸⁾	参考 資料	有効性 安全性	レトロスペク ティブ 非対照	鼓膜穿孔患者 62例	トラフェルミン (遺伝子組換え) 浸潤ゼラチンス ポンジ、組織接 着剤 (フィブリ ン糊) 局所投与 (鼓膜 穿孔部位)	単回投与 (鼓膜穿 孔未閉鎖の場合、 複数回投与)

※1 トラフェルミン (遺伝子組換え) 浸潤ゼラチンスポンジ

※2 生理食塩液浸潤ゼラチンスポンジ

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 鼓膜再生療法に関する国内第Ⅲ相試験⁴⁾

目的	鼓膜穿孔を有する患者を対象として、トラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを用いた鼓膜再生療法の有効性及び安全性を検討する。																		
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験																		
対象	鼓膜穿孔6ヵ月以上経過した自然閉鎖が認められない鼓膜穿孔患者20例																		
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 同意書取得時の年齢が20歳以上80歳以下の患者 (2) 同意書取得時に於いて、片側の耳に6ヵ月以上の鼓膜穿孔を有する患者（両側の耳に鼓膜穿孔を有する患者は除く） 																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 「熱傷」又は「火傷」又は「放射線治療」による鼓膜穿孔を有する患者 (2) 慢性中耳炎患者で鼓膜及び鼓室が乾燥していない鼓膜穿孔を有する患者 (3) 顕微鏡による視診で、鼓膜、外耳道、中耳、鼓室に「炎症」又は「感染症」又は「耳漏」がある患者 (4) 鼓室内や穿孔縁付近に「上皮の陥入」又は「真珠腫塊」がある患者 (5) 「鼓室形成術」施行の患者 (6) 鼓膜の一部が鼓室などに癒着している患者 (7) 側頭骨CTで、「乳突洞」又は「鼓室」に軟部組織陰影がある患者（登録前12週間以内のCT画像を用いる） (8) 耳小骨及びその連鎖に異常がある患者 (9) パッチテスト聴力検査により、気骨導差が25dB以上の患者 (10) 外耳道が狭く、鼓膜穿孔縁全体が、直視できない患者 (11) 治療中に点耳薬を休薬できない患者 (12) 同意取得前3年以内に悪性腫瘍の既往がある患者 (13) 局所麻酔剤リドカイン塩酸塩液、トラフェルミン（遺伝子組換え）、組織接着剤（フィブリン糊）、ゼラチンスポンジ製剤に対するアレルギーの既往を有する患者 																		
治療方法	<p>トラフェルミン（遺伝子組換え）（100µg/mL）を適量浸潤させたゼラチンスポンジ（トラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジ）を鼓膜穿孔の大きさや形状に合わせて円形に成形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部位を十分に覆うように留置し、組織接着剤（フィブリン糊）数滴で接着・閉鎖した。トラフェルミン（遺伝子組換え）投与量は、鼓膜穿孔の程度（グレード）別に以下の量を目安とした。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">鼓膜穿孔の程度</th> <th style="width: 25%;">グレードⅠ 1/3未満の穿孔</th> <th style="width: 25%;">グレードⅡ 1/3以上2/3未満の穿孔</th> <th style="width: 25%;">グレードⅢ 2/3以上の穿孔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゼラチンスポンジ</td> <td>約3mm角、厚さ5mm</td> <td>約7mm角、厚さ5mm</td> <td>約10mm角、厚さ5mm</td> </tr> <tr> <td>トラフェルミン （遺伝子組換え）</td> <td>100～400µL</td> <td>400～700µL</td> <td>700～1000µL</td> </tr> <tr> <td>組織接着剤 （フィブリン糊）</td> <td>1～2滴</td> <td>2～3滴</td> <td>3～4滴</td> </tr> </tbody> </table>			鼓膜穿孔の程度	グレードⅠ 1/3未満の穿孔	グレードⅡ 1/3以上2/3未満の穿孔	グレードⅢ 2/3以上の穿孔	ゼラチンスポンジ	約3mm角、厚さ5mm	約7mm角、厚さ5mm	約10mm角、厚さ5mm	トラフェルミン （遺伝子組換え）	100～400µL	400～700µL	700～1000µL	組織接着剤 （フィブリン糊）	1～2滴	2～3滴	3～4滴
鼓膜穿孔の程度	グレードⅠ 1/3未満の穿孔	グレードⅡ 1/3以上2/3未満の穿孔	グレードⅢ 2/3以上の穿孔																
ゼラチンスポンジ	約3mm角、厚さ5mm	約7mm角、厚さ5mm	約10mm角、厚さ5mm																
トラフェルミン （遺伝子組換え）	100～400µL	400～700µL	700～1000µL																
組織接着剤 （フィブリン糊）	1～2滴	2～3滴	3～4滴																

	<p>本療法は施術後4週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜穿孔が認められた場合は再度、本療法を実施した。本療法は鼓膜閉鎖するまで最大4回まで実施可能とした。最終の鼓膜再生療法後を観察期とし、16週まで観察を行った。</p> <p style="text-align: center;">スクリーニング開始から観察期終了までのフロー</p> <p style="text-align: center;">-5週 0週 4週 8週 12週 16週 20週 24週 28週</p>
<p>評価項目</p>	<p>(1) 主要評価項目 観察期16週目における鼓膜閉鎖の有無（画像評価委員会判定）</p> <p>(2) 副次評価項目 ・鼓膜閉鎖の有無（観察期4週目） ・鼓膜穿孔の減少率（観察期4週目及び16週目） ・聴力改善の有無（観察期4週目及び16週目） ・気骨導差（観察期4週目及び16週目） ・気導閾値の平均聴力レベル（観察期4週目及び16週目） など</p> <p>(3) 安全性評価項目 有害事象及び副作用</p>
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目は、観察期16週目における鼓膜閉鎖割合とその95%信頼区間を推定した。鼓膜閉鎖割合の95%信頼区間の下限が50%よりも高ければ、本鼓膜再生療法が有効であると判断することとした。</p> <p>承認時の審査報告書において、観察期16週目における鼓膜閉鎖の有無についてのサブグループ解析結果（性別、年齢、鼓膜穿孔の大きさ、鼓膜穿孔期間、鼓膜穿孔原因で層別し比較した結果）が評価された。</p>

[患者背景]

■人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性については以下の通りであった。

項目	n=20
性別, n (%)	
男性	6 (30.0%)
女性	14 (70.0%)
年齢 (歳) ^{※1}	
平均値±標準偏差	62.4±15.9
中央値 (最小値, 最大値)	68 (23, 78)
65歳未満, n (%)	8 (40.0%)
65歳以上75歳未満, n (%)	9 (45.0%)
75歳以上, n (%)	3 (15.0%)
鼓膜穿孔の大きさ, n (%)	
グレードⅠ (鼓膜穿孔が1/3未満)	11 (55.0%)
グレードⅡ (鼓膜穿孔が1/3以上～2/3未満)	5 (25.0%)
グレードⅢ (鼓膜穿孔が2/3以上)	4 (20.0%)
鼓膜穿孔診断日よりの経過年数, n (%)	
6ヵ月以上～1年未満	4 (20.0%)
1年～5年未満	7 (35.0%)
5年～10年未満	2 (10.0%)
10年以上	7 (35.0%)
穿孔の原因となった疾患名, n (%)	
慢性中耳炎	14 (70.0%)
外傷性鼓膜穿孔	4 (20.0%)
耳管チューブ挿入後の鼓膜穿孔	1 (5.0%)
その他 ^{※2}	1 (5.0%)
鼓膜穿孔に対する前治療歴, n (%)	
有 ^{※3}	1 (5.0%)
無	19 (95.0%)

※1 同意取得時

※2 急性中耳炎に対する鼓膜切開後

※3 硝酸銀による治療

■スクリーニング期の平均聴力レベル（3分法）

スクリーニング期S1^{※1}、T1^{※2}の聴力レベル（平均値±標準偏差）について気導閾値^{※3}はそれぞれ41.8±15.4dB及び39.8±16.9dB、骨導閾値^{※4}は30.7±11.8dB及び28.4±11.7dB、気骨導差^{※5}は11.3±6.9dB及び11.8±6.9dBであった。また、スクリーニング期とパッチテストとの差^{※6、※7}（平均値±標準偏差）について気導閾値の差は9.5±7.3dB、気骨導差の差は5.1±5.2dBであった。

	気導閾値 (dB) ^{※3}	骨導閾値 (dB) ^{※4}	気骨導差 (dB) ^{※5}
スクリーニング期 (S1) ^{※1}			
平均値±標準偏差	41.8±15.4	30.7±11.8	11.3±6.9
中央値 (最小値, 最大値)	41.7 (16.7, 63.3)	28.3 (10.0, 50.0)	10.0 (0.0, 25.0)
95%信頼区間	—	—	8.1-14.6
スクリーニング期 (T1) ^{※2}			
平均値±標準偏差	39.8±16.9	28.4±11.7	11.8±6.9
中央値 (最小値, 最大値)	44.2 (5.0, 61.7)	30.8 (11.7, 45.0)	12.5 (0.0, 20.0)
95%信頼区間	—	—	8.5-15.0
パッチテスト (S1/T1) ^{※6、※7}			
平均値±標準偏差	31.3±13.9	24.9±12.7	6.7±4.6
中央値 (最小値, 最大値)	35.0 (5.0, 50.0)	24.2 (-1.7, 43.3)	6.7 (0.0, 15.0)
95%信頼区間	—	—	4.5-8.8
スクリーニング期とパッチテストの差 ^{※7}			
平均値±標準偏差	9.5±7.3	—	5.1±5.2
中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (-11.7, 23.3)	—	4.2 (-1.7, 16.7)
95%信頼区間	6.1-12.9	—	2.6-7.5

n=20

※1 同意取得から本療法開始直前までの期間

※2 本療法開始日の施術前

※3 音が外耳と中耳を通して内耳へと伝えられることを気導といい、その最小のレベルを気導閾値という。

※4 音が頭蓋骨と軟部組織の機械振動を通して内耳へと伝えられることを骨導といい、その最小のレベルを骨導閾値という。

※5 気導閾値から骨導閾値を差し引いた値

※6 紙テープや綿など人工の膜により鼓膜穿孔を一時的に閉鎖して、聴力の改善の有無を検査する方法

※7 パッチテストはS1もしくはT1のいずれかで1回実施した。スクリーニング期とパッチテストの差は、パッチテストを行った同日のスクリーニング期との差を算出した。

[有効性]

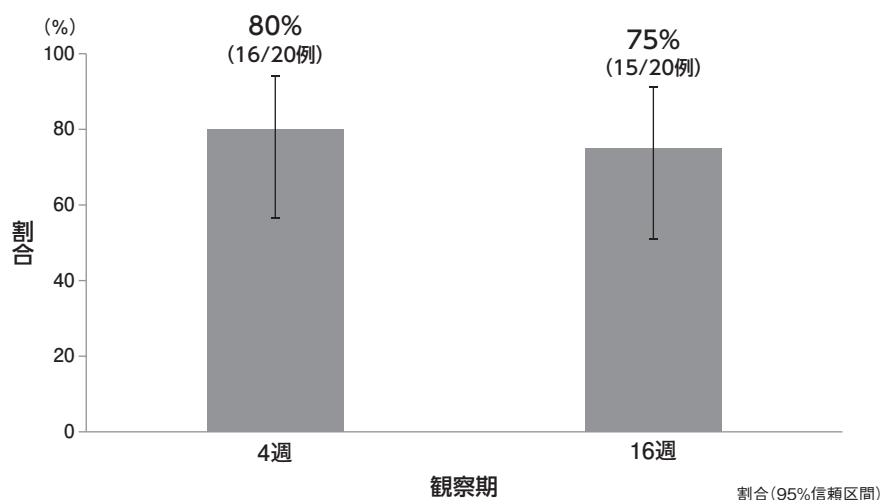
■鼓膜閉鎖の有無及び鼓膜穿孔の減少率（画像評価委員会判定、主要・副次評価項目）

主要評価項目である「観察期16週目における鼓膜閉鎖の有無^{*}」に基づく鼓膜閉鎖割合は75.0%（95%信頼区間：50.9-91.3%）であり、95%信頼区間の下限値が予め設定された閾値鼓膜閉鎖割合（50.0%）を上回ったことから、本鼓膜再生療法が有効であると判断した。

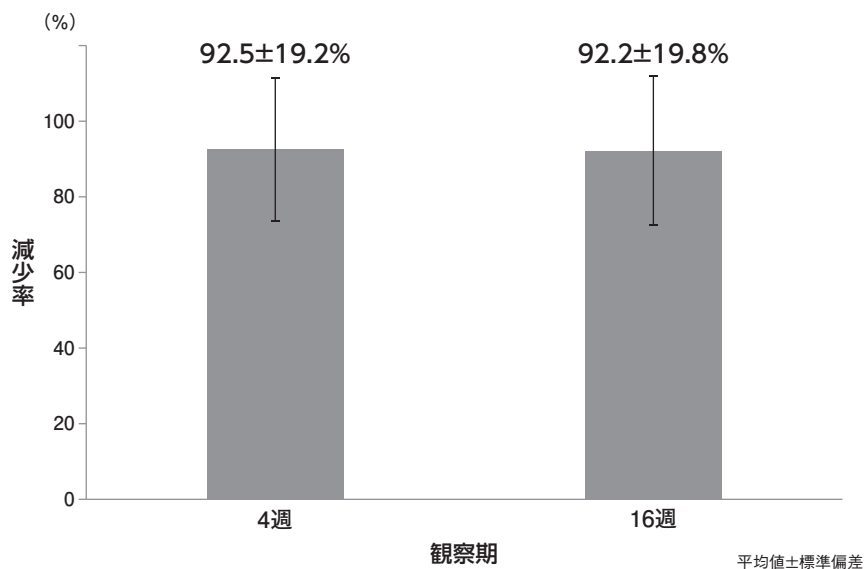
鼓膜穿孔の減少率（平均値±標準偏差）は、観察期4週目及び16週目でそれぞれ92.5±19.2%及び92.2±19.8%であった。

※画像評価委員会判定

鼓膜閉鎖の有無に基づく鼓膜閉鎖割合（16週:主要評価項目）



鼓膜穿孔の減少率



■部分集団別鼓膜閉鎖の有無（サブグループ解析※）

部分集団において鼓膜が閉鎖した例数は、性別では男性6/6例、女性9/14例、年齢別では65歳未満7/8例、65歳以上75歳未満6/9例、75歳以上2/3例、鼓膜穿孔の大きさ別ではグレードⅠ（1/3未満）9/11例、グレードⅡ（1/3以上2/3未満）4/5例、グレードⅢ（2/3以上）2/4例、鼓膜穿孔期間別では6ヵ月以上1年未満4/4例、1年以上5年未満5/7例、5年以上10年未満2/2例、10年以上4/7例、鼓膜穿孔原因別では慢性中耳炎10/14例、外傷性3/4例、耳管チューブ挿入1/1例、鼓膜切開1/1例であった。

部分集団別鼓膜閉鎖の有無※

部分集団	鼓膜閉鎖
性別	
男性	6/6例
女性	9/14例
年齢	
65歳未満	7/8例
65歳以上75歳未満	6/9例
75歳以上	2/3例
鼓膜穿孔の大きさ	
グレードⅠ（1/3未満）	9/11例
グレードⅡ（1/3以上2/3未満）	4/5例
グレードⅢ（2/3以上）	2/4例
鼓膜穿孔期間	
6ヵ月以上1年未満	4/4例
1年以上5年未満	5/7例
5年以上10年未満	2/2例
10年以上	4/7例
鼓膜穿孔原因	
慢性中耳炎	10/14例
外傷性	3/4例
耳管チューブ挿入	1/1例
鼓膜切開	1/1例

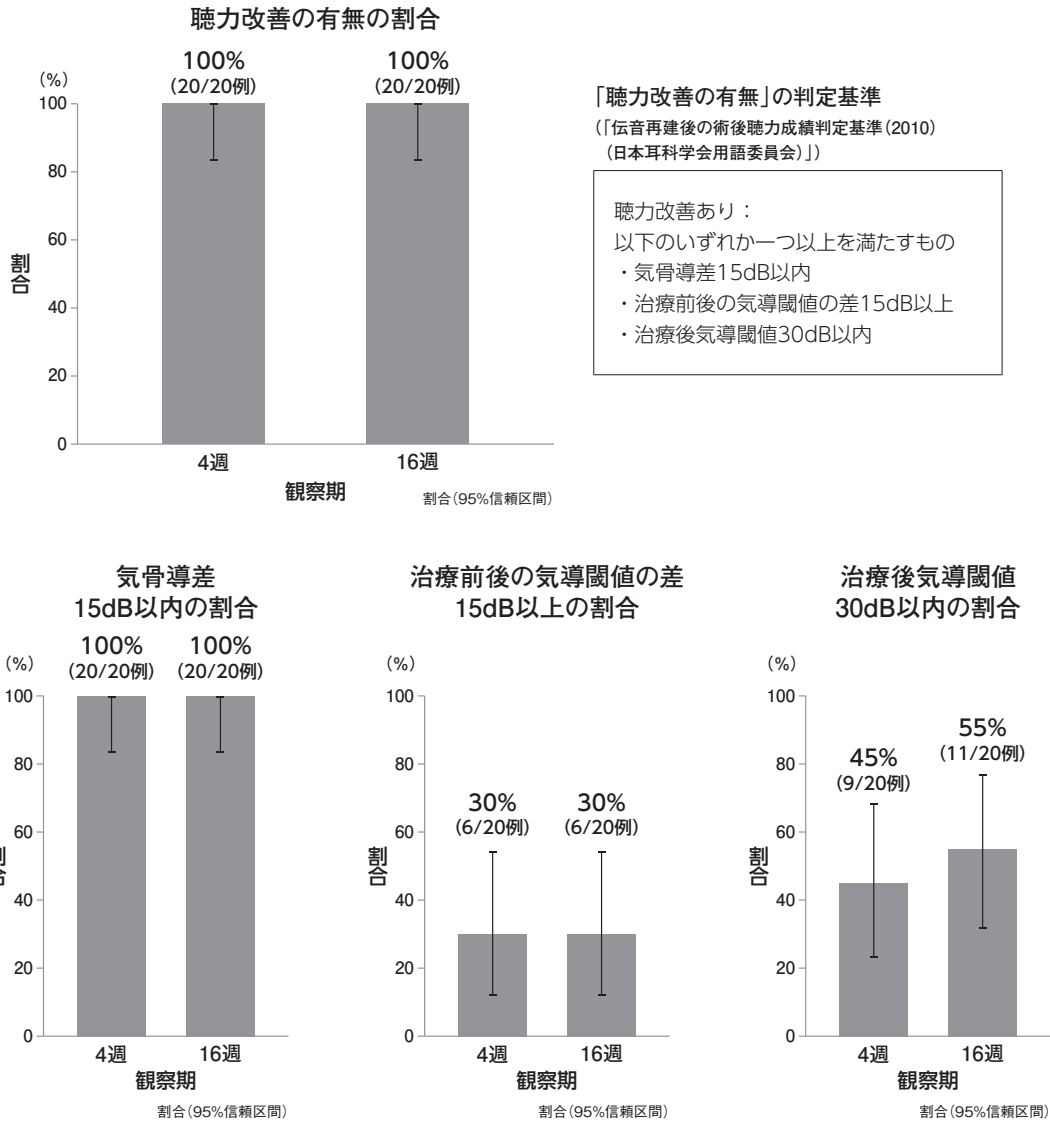
※承認時の審査報告書において評価されたサブグループ解析結果

■聴力改善の有無（副次評価項目）

「伝音再建後の術後聴力成績判定基準（2010）（日本耳科学会用語委員会）」⁹⁾ に準じて定義された聴力改善^{*}は、観察期4週目及び16週目のいずれも鼓膜穿孔の大きさ（グレード）にかかわらず全例〔100%（20/20例）、95%信頼区間：83.2-100%〕に認められた。

※聴力改善あり：以下のいずれか一つ以上を満たすもの

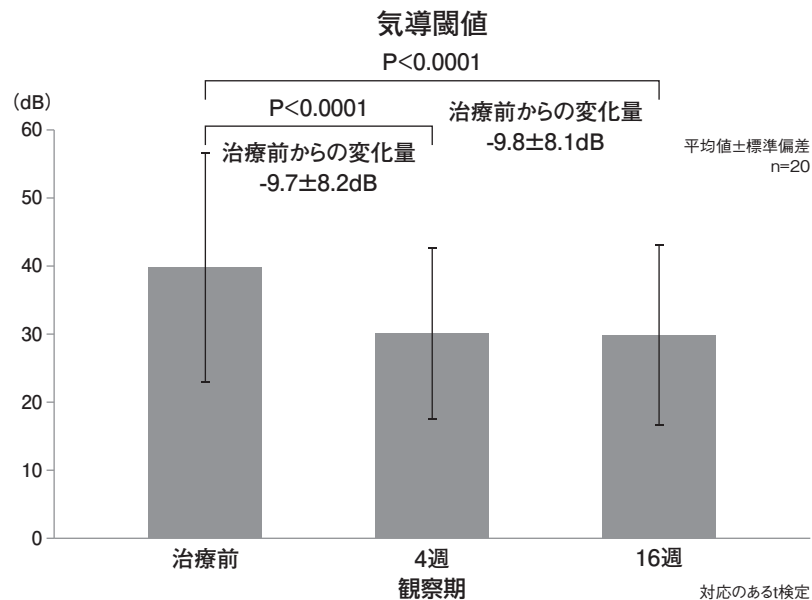
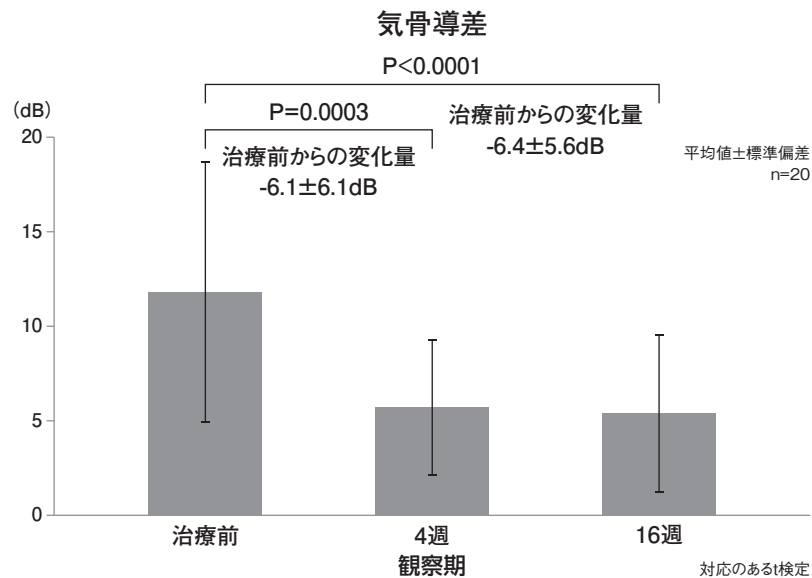
気骨導差15dB以内、治療前後の気導閾値の差15dB以上、治療後気導閾値30dB以内



■気骨導差及び気導閾値（副次評価項目）

気骨導差（平均値±標準偏差）は、観察期4週目及び16週目でそれぞれ5.7±3.6dB及び5.3±4.2dBであり、本療法開始前の11.8±6.9dBからそれぞれ6.1±6.1dB（P=0.0003）及び6.4±5.6dB（P<0.0001）低下し、いずれも有意な差が認められた（対応のあるt検定）。

気導閾値（平均値±標準偏差）は、観察期4週目及び16週目でそれぞれ30.1±12.7dB及び29.9±13.3dBであり、本療法開始前の39.8±16.9dBから、それぞれ9.7±8.2dB（P<0.0001）及び9.8±8.1dB（P<0.0001）低下し、いずれも有意な差が認められた（対応のあるt検定）。



[安全性]

■有害事象及び副作用

有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現率は65.0%（13/20例）であり、主な有害事象（10%以上）は、耳漏35.0%（7例/20例）、鼻咽頭炎15.0%（3例/20例）及び喘息10.0%（2例/20例）であった。

副作用の発現率は30.0%（6例/20例）であり、いずれも耳漏30.0%（6例/20例）であった。また、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

主な有害事象（10%以上）

	発現例数 (%)
有害事象あり	13 (65.0)
耳漏	7 (35.0)
鼻咽頭炎	3 (15.0)
喘息	2 (10.0)

MedDRA/J Ver.18.1

副作用

	発現例数 (%)
副作用あり	6 (30.0)
耳漏	6 (30.0)

MedDRA/J Ver.18.1

②鼓膜再生療法に関するプラセボ対照比較試験⁵⁻⁶⁾

目的	鼓膜再生療法の有効性及び安全性について、プラセボを対照に検討する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照試験
対象	慢性鼓膜穿孔患者56例63耳（トラフェルミン（遺伝子組換え）群（実薬群）：48例53耳、プラセボ群：8例10耳）
主な選択基準	(1) 鼓膜穿孔部位が完全に乾燥しており、同意取得前の3年間に活動性の炎症/感染症がなかった患者 (2) 側頭骨CT検査で、乳突洞と鼓室に十分な含気があり軟部組織陰影がない患者
治療方法	実薬群ではトラフェルミン（遺伝子組換え）（100 μ g/mL、5～30 μ g）、プラセボ群では生理食塩液を鼓膜穿孔部より大きいゼラチンスポンジに浸潤させ、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部位を十分覆うように留置し、組織接着剤（フィブリン糊）数滴で接着・閉鎖した。
評価項目	有効性評価項目 ・鼓膜閉鎖割合（本療法の成功指標） ・聴力レベル ・耳鳴り改善割合（本療法開始前に症状がある場合、改善の有無） ・耳閉感改善割合（本療法開始前に症状がある場合、改善の有無） 安全性評価項目 ・有害事象
解析計画	有効性評価項目の群間比較は、マン・ホイットニーのU検定により行った。

[患者背景]

■人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性については以下の通りであった。

	全体（耳） (n=63)	実薬群（耳） (n=53)	プラセボ群（耳） (n=10)
炎症のない中耳炎	37	32	5
鼓膜の術後再穿孔	6	6	0
陳旧性外傷性鼓膜穿孔	6	5	1
術後遺残鼓膜穿孔	5	4	1
鼓膜チューブ挿入術後	9	6	3

患者/耳：n=56/63、男性=26、女性=30、年齢=10～85歳（平均値, 55歳）

	実薬群（耳） (n=53)	プラセボ群（耳） (n=10)
グレードⅠ（鼓膜穿孔が1/3未満）	9	2
グレードⅡ（鼓膜穿孔が1/3以上～2/3未満）	25	6
グレードⅢ（鼓膜穿孔が2/3以上）	19	2

[有効性]

■鼓膜閉鎖割合、耳鳴及び耳閉感の改善率

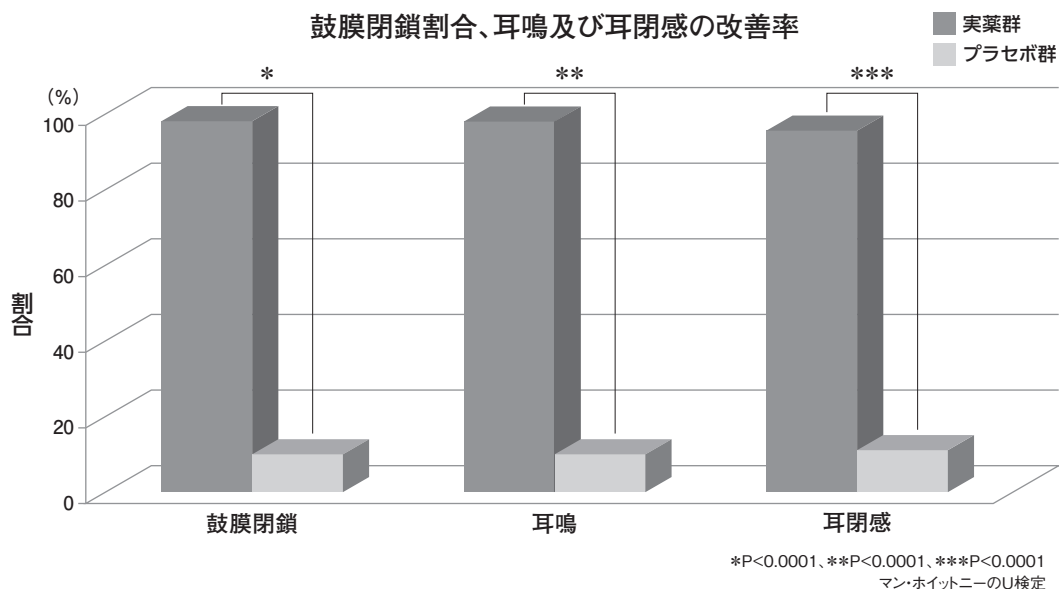
鼓膜閉鎖割合は、実薬群及びプラセボ群でそれぞれ98.1% (52/53耳) 及び10.0% (1/10耳) であり、実薬群はプラセボ群に比べて有意に高かった (P<0.0001、マン・ホイットニーのU検定)。

本療法開始前に耳鳴を認めたのは、実薬群では96.2% (51/53耳)、プラセボ群では100.0% (10/10耳) であった。耳鳴を認めた患者における施術後の耳鳴の改善率^{※1}は、実薬群及びプラセボ群で98.0% (50/51耳) 及び10.0% (1/10耳) であり、実薬群はプラセボ群に比べて有意に高かった (P<0.0001、マン・ホイットニーのU検定)。

本療法開始前に耳閉感を認めたのは、実薬群では86.8% (46/53耳)、プラセボ群では90.0% (9/10耳) であった。耳閉感を認めた患者における施術後の耳閉感の改善率^{※1}は、実薬群及びプラセボ群で95.6% (44/46耳) 及び11.1% (1/9耳) ^{※2}であり、実薬群はプラセボ群に比べて有意に高かった (P<0.0001、マン・ホイットニーのU検定)。

※1 患者の回答による

※2 コントロール群のため、10耳未満であるが%表記を示した



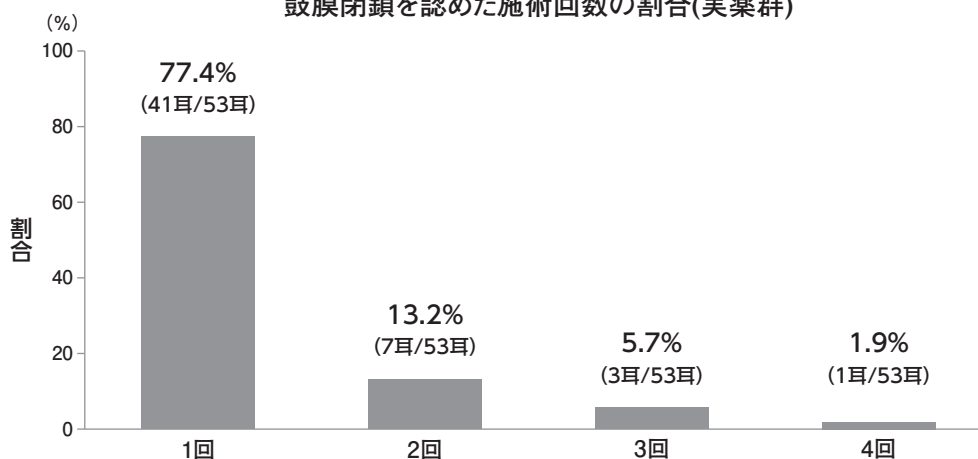
■グレード別鼓膜閉鎖割合、鼓膜閉鎖を認めた施術回数毎の割合

実薬群におけるグレード別の鼓膜閉鎖した耳数は、グレードⅠで9/9耳、グレードⅡで25/25耳、グレードⅢで18/19耳であった。実薬群における鼓膜閉鎖を認めた施術回数毎の割合は、1回が77.4% (41耳/53耳)、2回が13.2% (7耳/53耳)、3回が5.7% (3耳/53耳) 及び4回が1.9% (1耳/53耳) であった。プラセボ群で鼓膜閉鎖を認めた1耳の施術回数は3回であった。

グレード別鼓膜閉鎖耳数 (実薬群)

グレード	鼓膜閉鎖した耳数
グレードⅠ	9/9耳
グレードⅡ	25/25耳
グレードⅢ	18/19耳

鼓膜閉鎖を認めた施術回数毎の割合(実薬群)

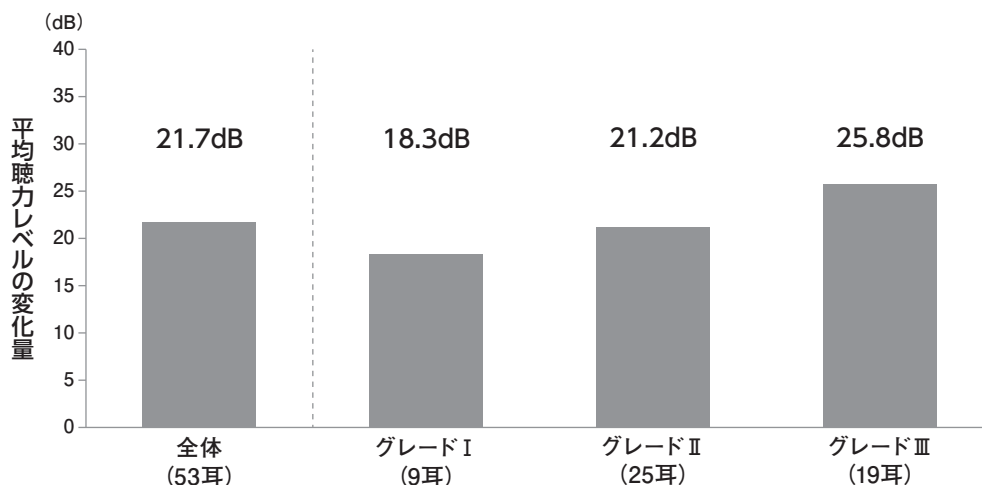


■平均聴力レベル（全純音聴力検査）

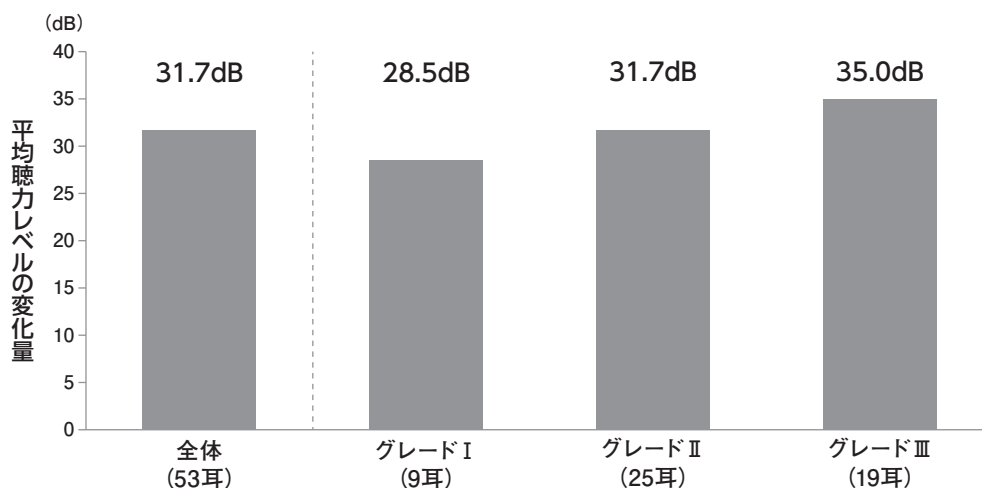
施術1回目の3ヵ月後における平均聴力レベルの本療法開始前からの変化量は、実薬群で21.7dBであった。実薬群のグレード別では、グレードIで18.3dB、グレードIIで21.2dB、グレードIIIで25.8dBであった。

低周波数領域（0.125、0.25、0.5kHz）での変化量は、実薬群で31.7dBであった。実薬群のグレード別では、グレードIで28.5dB、グレードIIで31.7dB、グレードIIIで35.0dBであった。

施術1回目の3ヵ月後における平均聴力レベルの本療法開始前からの変化量（実薬群）



[低周波数領域]



[安全性]

実薬群（53耳）では、施術数日後の漿液性耳漏を8耳に認め、また、施術後3ヵ月時点で鼓膜のわずかな陥凹を6耳に認めた。耳閉感のあった患者のうち2例は鼓膜穿刺治療を要した。感染症や重度の術後後遺症の発現はなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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）

①再穿孔した患者に本剤を再投与した際の安全性及び有効性を把握、検討する（再穿孔の発現状況の把握を含む）。

②小児における安全性及び有効性を把握、検討する。

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

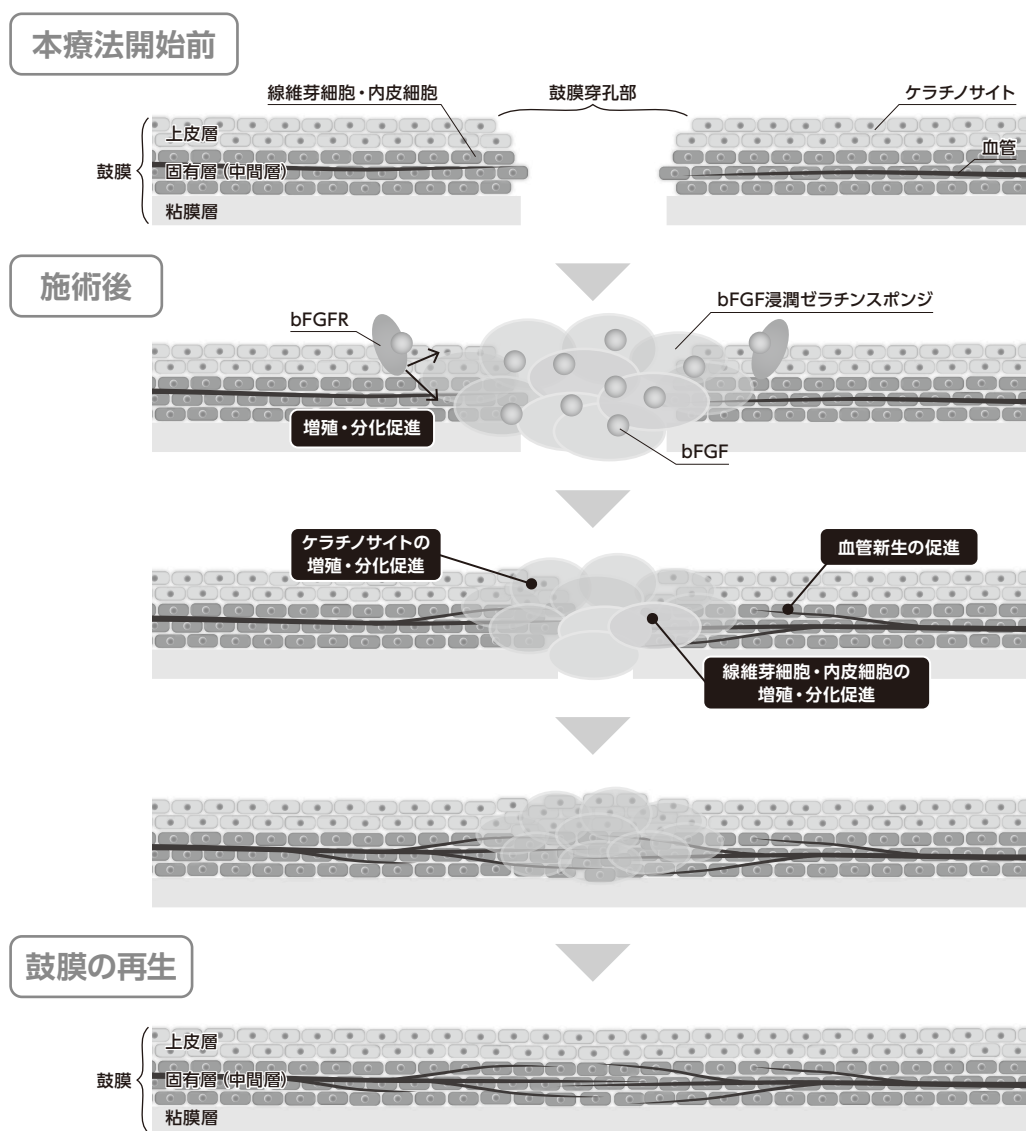
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、主に鼓膜の上皮層に存在しているbFGF^{注)} 受容体 (bFGFR) に作用して¹⁰⁾、内皮細胞、線維芽細胞及びケラチノサイトの増殖や分化を刺激し、上皮結合組織の迅速な増殖を促すことで穿孔した鼓膜を再生すると考えられている¹⁻³⁾。また、鼓膜の血管新生作用も有しており¹¹⁾、鼓膜への血流量を増加させることで、障害を受けた鼓膜の三層構造の再生をさらに促進すると推測されている。

注) 塩基性線維芽細胞成長因子：basic Fibroblast Growth Factor

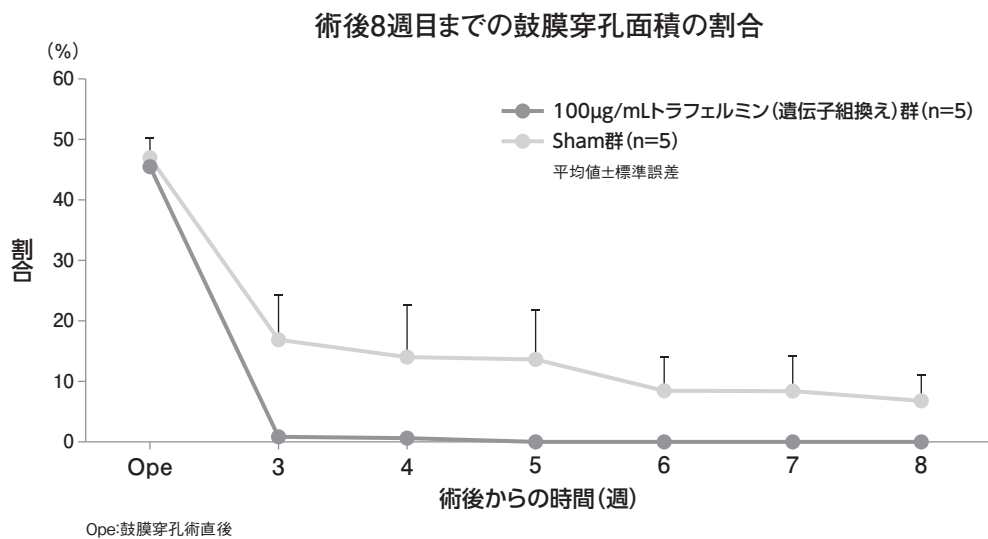


(2) 薬効を裏付ける試験成績

モルモット鼓膜穿孔モデルにおけるトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジの鼓膜再生期間に関する検討¹²⁾

モルモット鼓膜穿孔モデルにトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを留置したトラフェルミン（遺伝子組換え）群では術後3週で80%（4/5匹）、5週で100%（5/5匹）において鼓膜が閉鎖した。一方、鼓膜穿孔のみ実施したSham群では40%（2/5匹）において、術後8週まで閉鎖が認められなかった。

また、術後8週目までの鼓膜穿孔面積の割合は以下のように推移した。

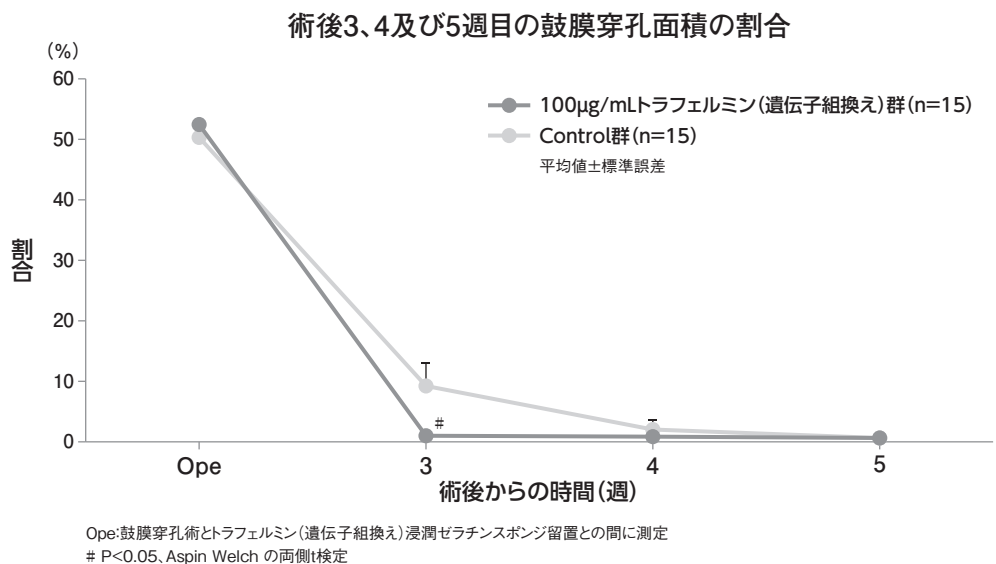
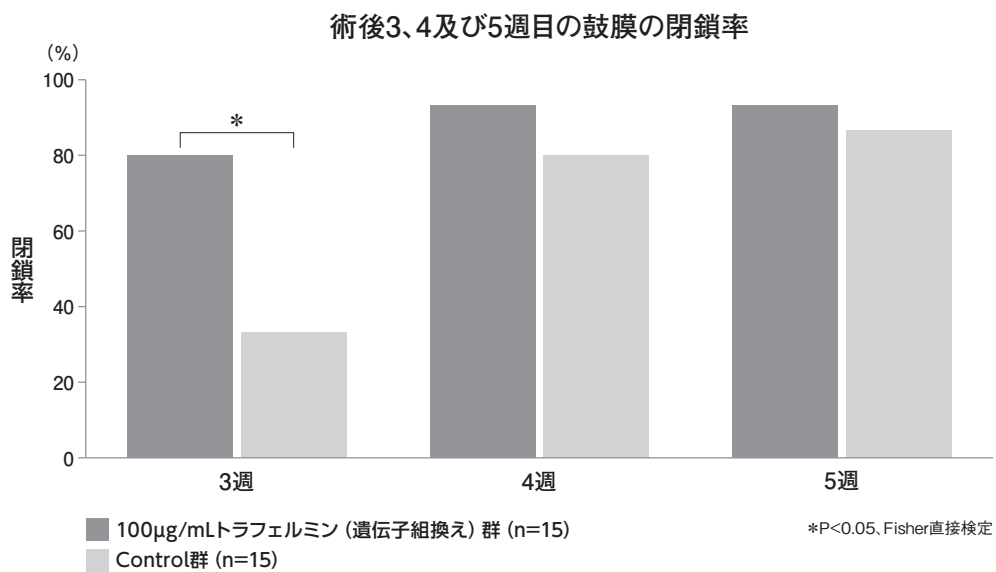


方法：5週齢のモルモット（Hartley系）大腿部筋肉内に三種混合麻酔薬〔塩酸メドミジン（0.25mg/kg）、ミダゾラム（1.0mg/kg）、酒石酸ブトルファノール（0.25mg/kg）〕を0.7mL/kg投与した後、実体顕微鏡下で電気メスを用いて鼓膜全域を穿孔した（両耳）。鼓膜穿孔後直ちに、片耳の穿孔に100µg/mLトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを留置した（トラフェルミン（遺伝子組換え）群）。また、残りの片耳は鼓膜穿孔のみとした（Sham群）。

モルモット鼓膜穿孔モデルにおけるトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジの鼓膜再生作用¹³⁾

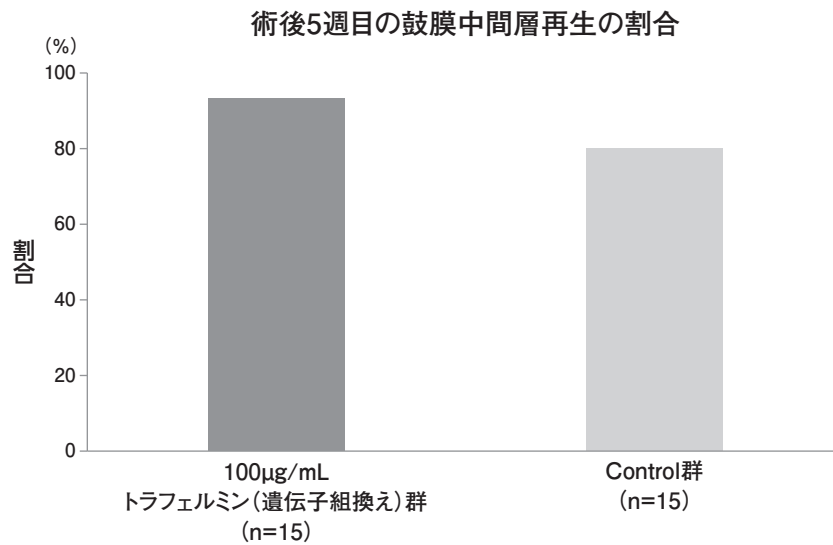
①鼓膜閉鎖作用

モルモット鼓膜穿孔モデルにトラフェルミン（遺伝子組換え）を浸潤（トラフェルミン（遺伝子組換え）群）又は添付溶解液のみを浸潤（Control群）させたゼラチンスポンジを留置した結果、留置後3週における鼓膜の閉鎖率について、トラフェルミン（遺伝子組換え）群（80.0%）ではControl群（33.3%）と比較し、有意に高かった（ $P < 0.05$ 、Fisher直接検定）。また、トラフェルミン（遺伝子組換え）群はControl群と比較して、穿孔面積についても有意な縮小が認められた（ $P < 0.05$ 、Aspin Welchの両側t検定）。



②鼓膜中間層再生作用

術後5週目の病理組織学的検査では、トラフェルミン（遺伝子組換え）群では93.3%（14/15匹）、Control群では80.0%（12/15匹）で中間層の再生が確認された。



方法：5週齢のモルモット（Hartley系）大腿部筋肉内に三種混合麻酔薬 [塩酸メドミジン（0.25mg/kg）、ミダゾラム（1.0mg/kg）、酒石酸ブトルファノール（0.25mg/kg）] を0.7mL/kg投与した後、実体顕微鏡下で電気メスを用いて鼓膜全域を穿孔した（両耳）。鼓膜穿孔後直ちに穿孔部位に100µg/mLトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを留置した（トラフェルミン（遺伝子組換え）群）。また、添付溶解液のみを浸潤させたゼラチンスポンジを留置する群をControl群とした。

(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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

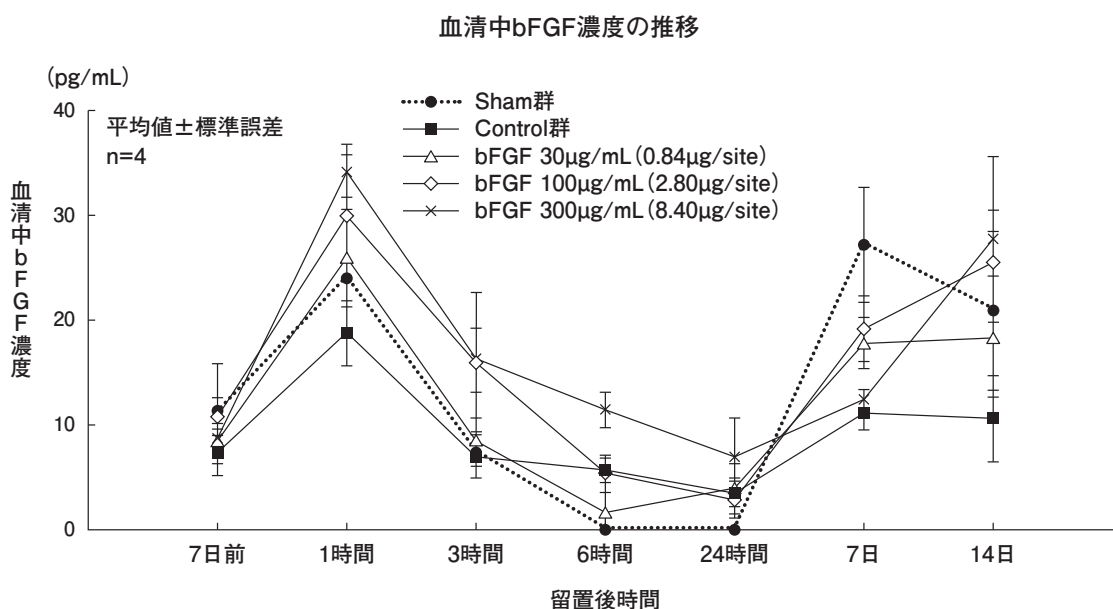
該当資料なし

(参考) モルモット鼓膜穿孔モデルにおける検討¹⁴⁾

片耳の鼓膜を電気メスにより全穿孔した5週齢のHartley系雄性モルモットにおいて、鼓膜穿孔部位にトラフェルミン（遺伝子組換え）[30 μ g/mL (0.84 μ g)、100 μ g/mL (2.80 μ g)、300 μ g/mL (8.40 μ g)] を浸潤させたゼラチンスポンジを留置したとき、血清中bFGF濃度は全群ともに留置1時間後に上昇した後、24時間以内に留置前値まで低下し、留置7日後以降再び上昇した。この変動はSham群^{*1}およびControl群^{*2}においてもみられた。

※1 鼓膜穿孔のみを実施した群

※2 添付溶解液のみを浸潤させたゼラチンスポンジを留置した群



定量下限 (3.13pg/mL 血清) 未満は0pg/mLとして表示

(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
該当資料なし
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
該当資料なし

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）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 耳内に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者

[本剤が細胞増殖促進作用を有するため]

<解説>

2.1 過敏症に対する一般的な注意事項として記載した。

2.2 国内第Ⅲ相試験において悪性腫瘍に関連する有害事象は認められていないが、本剤の有効成分であるトラフェルミン（遺伝子組換え）は細胞増殖促進作用を有する¹⁻³⁾ため、留置部位である耳内に悪性腫瘍がある場合、悪性腫瘍の増殖を促進する可能性は否定できないこと、また、耳内に悪性腫瘍の既往がある場合、悪性腫瘍が再発する可能性は否定できないことから、記載した。

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

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

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、耳外科手術の経験のある医師が使用すること。

<解説>

本剤の用法及び用量に基づき、本剤の適正使用を確保するため、記載した。

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 鼓室形成手術の実施歴のある患者

鼓室形成手術の実施歴のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

過去に鼓室形成手術の実施歴がある患者は、施術により鼓膜の臍部、鼓膜輪及びツチ骨柄に沿った部位が除去されることがあるため、国内第Ⅲ相試験では試験対象から除外した。また、これまでの本剤の臨床使用においても、過去に鼓室形成手術が実施された患者での使用経験が限られていることから、記載した。

- (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投与すること。

<解説>

国内第Ⅲ相試験では、妊産婦、授乳婦は試験対象から除外したことから、記載した。

- (6) 授乳婦
設定されていない
- (7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

国内第Ⅲ相試験では、20歳未満の患者は試験対象から除外した。また、本剤の使用経験において最年少の患者は8歳であったが、小児等での本剤の使用経験が限られていることから、記載した。

- (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
設定されていない

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

全身発赤、呼吸困難、血圧低下等があらわれることがある。

<解説>

本剤は鼓膜用ゼラチンスポンジ等から構成されることから、ゼラチン由来製剤の添付文書情報に基づいて、記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上
耳	耳漏

<解説>

国内第Ⅲ相試験（全解析対象例20例）において、副作用（臨床検査値異常を含む）として30.0%（6例）に耳漏が認められた⁴⁾ことから記載した。

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

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 トラフェルミン（遺伝子組換え）250 μ gのバイアルに添付溶解液2.5mLを加えて用時溶解する（100 μ g/mLトラフェルミン（遺伝子組換え）溶液）。

14.1.2 14.1.1で調製した薬液全量を鼓膜用ゼラチンスポンジの入った専用容器に加え、薬液を浸潤させて、浸潤ゼラチンスポンジとする。

14.1.3 浸潤ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部の大きさ・形状を考慮して成形する。また、留置部の隙間を埋めるため複数に小さくカットしたのもも準備する。[7.1参照]

14.1.4 鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を隙間なく塞ぐように留置する。留置部の隙間を埋めるために小さくカットした複数の浸潤ゼラチンスポンジを詰めてもよい。

14.1.5 留置部の全体を覆うように組織接着剤で被覆する。

14.1.6 残った薬液及び浸潤ゼラチンスポンジは廃棄する。

<解説>

14.1.1 国内第Ⅲ相試験を踏まえ、トラフェルミン（遺伝子組換え）溶液の調製方法、トラフェルミン（遺伝子組換え）溶液を浸潤させたゼラチンスポンジの作製方法及び鼓膜穿孔部への留置方法等を記載した。

14.1.2 浸潤ゼラチンスポンジを作製するには、以下の3つを組み合わせる。

- ①トラフェルミン（遺伝子組換え）を含有する凍結乾燥品
- ②添付溶解液
- ③鼓膜用ゼラチンスポンジ

「Ⅳ. 製剤に関する項目 7. 調製法及び溶解後の安定性」を参考

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. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 モルモットの中耳腔へ臨床用量を超える高用量のトラフェルミン（遺伝子組換え）溶液を直接投与した場合、蝸牛管の外有毛細胞の消失又は外有毛細胞の不動毛の消失が認められた¹⁵⁾。

<解説>

動物（モルモット）を用いた聴器毒性試験において、臨床用量を超える高用量のトラフェルミン（遺伝子組換え）溶液（以下、「本溶液」）を中耳腔に直接投与した場合、蝸牛管の外有毛細胞の消失又は外有毛細胞の不動毛の消失が認められた¹⁵⁾。

本溶液はゼラチンスポンジを用いて投与されるため問題となる可能性は低いものの、臨床用量を超えて内耳へ大量に投与した場合、同様な所見がヒトで生じる可能性は否定できないことから、記載した。

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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験¹⁵⁾

動物種	投与経路 投与期間	投与量	結果
モルモット	中耳腔内（左耳） 1回/週、4回	1回0.1mL/body (製剤100µg/mL)	病理組織学的所見（5匹）において、被験物質群で蝸牛管の外有毛細胞の極く軽度の消失が1匹に認められた。また、鼓膜の急性炎症、肥厚（鼓室粘膜の好中球浸潤を伴う）及びポリープ状の増殖が1匹に認められ、外耳道の痂皮が2匹に、膿傷が1匹に認められた。蝸牛の走査型電子顕微鏡検査（5匹）において外有毛細胞の不動毛の中等度の消失が1匹及び外有毛細胞と内有毛細胞の軽度の消失1匹が認められた。全10匹では一般状態、体重には異常が認められなかった。10匹中2匹で90dBの音圧刺激条件下で聴性脳幹反応が認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

鼓膜用ゼラチンスポンジ（新添加物）の毒性試験¹⁶⁾

試験の種類		試験系	投与経路	動物数/群	結果
細胞毒性試験		V79細胞 (コロニー形成法)	<i>in vitro</i> (抽出液：培地)	100細胞/ウェル	コロニー形成率の低下はなく、細胞毒性はなかった。
皮膚感作性試験		モルモット	皮内・経皮 (抽出液：生理食塩液あるいはゴマ油)	雌10匹/群	いずれの抽出液及びその対照液の惹起においても鼓膜用ゼラチンスポンジに起因する皮膚反応は認められず、皮膚感作性はなかった。
皮内反応試験		ウサギ	皮内 (抽出液：生理食塩液あるいはゴマ油)	5site/匹× 雄3匹/群	いずれの抽出液とも、投与部位における皮内反応は認められなかった。
埋植亜急性 全身毒性試験		ラット	皮下埋植4週間	雌雄各6匹/群	全身毒性の発現はなく、埋植後4週までに生体内に吸収され、埋植周囲の組織反応も認められなかった。
遺伝 毒性 試験	復帰突然 変異試験	ネズミチフス菌、 大腸菌	<i>in vitro</i> (抽出液：ジメチル スルホキシド)	3プレート/群	いずれの試験においても遺伝毒性を示す所見はみられなかった。
	染色体 異常試験	CHL細胞	<i>in vitro</i> (抽出液：培地)	2プレート/群	

CHL：Chinese hamster lung cell：チャイニーズハムスター肺由来細胞

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

[製剤]

リテインパ耳科用250 μ gセット：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

[有効成分]

トラフェルミン（遺伝子組換え）：劇薬

2. 有効期間

有効期間：36箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：冷所保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：フィブラストスプレー 250、フィブラストスプレー 500、リグロス歯科用液キット
600 μ g、リグロス歯科用液キット1200 μ g

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2001年4月

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

製造販売承認年月日：2019年9月20日

承認番号：30100AMX00244000

薬価基準収載年月日：2019年11月19日

販売開始年月日：2019年12月9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

該当しない

11. 再審査期間

6年（2019年9月20日～2025年9月19日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

名 称	リティンパ耳科用250 μ gセット	
包 装	凍結乾燥品1バイアル・添付溶解液1本・鼓膜用ゼラチンスポンジ1個：1セット	
統一商品コード	846113018	
G S 1 コード	調剤包装単位 コード (01)	04987846113094
	販売包装単位 コード (01)	14987846113015
H O T（13桁）番号	1990393010101	
厚生労働省薬価基準収載 医 薬 品 コー ド	1329713X1025	
レセプト電算コード	629903901	

14. 保険給付上の注意

<保医発1118第2号（令和元年11月18日）より（一部追記）>

「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（平成30年3月5日付け保医発0305第1号）における別添1 医科診療報酬点数表に関する事項、第2章 特掲診療料、第10部 手術、第1節 手技料、第5款 耳鼻咽喉、K296の次に次を加える。

K311 鼓膜穿孔閉鎖術（一連につき）

トラフェルミン（遺伝子組換え）を用いた鼓膜穿孔閉鎖に当たっては、6か月以上続く鼓膜穿孔であって、自然閉鎖が見込まれない患者のうち、当該鼓膜穿孔が原因の聴力障害を来し、かつ本剤による鼓膜穿孔閉鎖によって聴力障害の改善が見込まれる者に対して実施した場合に限り、区分番号「K311」鼓膜穿孔閉鎖術（一連につき）の所定点数を準用して算定できる。なお、診療報酬請求に当たっては、診療報酬明細書に本剤による鼓膜穿孔閉鎖を実施する医学的必要性の症状詳記を添付すること。

Ⅹ. 文献

1. 引用文献

- 1) Mondain M, Ryan A. Laryngoscope 1993; 103: 312-318
- 2) DeLapp NW, Dieckman DK. J Invest Dermatol 1990; 94: 777-780
- 3) Ledoux D et al. Prog Growth Factor Res 1992; 4: 107-120
- 4) 社内資料：国内第Ⅲ相多施設共同医師主導治験
- 5) 社内資料：プラセボ対照比較試験
- 6) Kanemaru S et al. Otol Neurotol 2011; 32: 1218-1223
- 7) 社内資料：鼓膜再生療法に関する臨床研究（TRIENT1113）
- 8) 社内資料：鼓膜再生の自験例での臨床データ（レトロスペクティブ試験）
- 9) 東野哲也ら. Otology Japan 2010; 20: 743-753
- 10) Kakigi A et al. J Otorhinolaryngol Relat Spec 2010; 71 (Suppl 1) : 67-70
- 11) Mondain M, Ryan A. Am J Otolaryngol 1994; 15: 344-350
- 12) 社内資料：モルモット鼓膜再生試験
- 13) 社内資料：モルモット鼓膜再生試験
- 14) 社内資料：モルモット用量設定試験
- 15) 社内資料：モルモット聴器毒性試験
- 16) 社内資料：鼓膜用ゼラチンスポンジ（新添加物）の安全性

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

リテインパ耳科用250 μ gセットは、いずれの国においても承認されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

追加のリスク最小化活動として作成されている資材：「適正使用のお願い」

医療関係者向けWEBサイト：<https://nobelpark.jp/>

Nobelpharma

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区新川1-17-24

RTY-02-CBD

2023年2月改訂