

リテインパ耳科用250 μ gセットに係る
医薬品リスク管理計画書

ノーベルファーマ株式会社

リテインパ耳科用 250 μ g セットに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	リテインパ耳科用250 μ g セット	有効成分	トラフェルミン(遺伝子組換え)
製造販売業者	ノーベルファーマ株式会社	薬効分類	87132
提出年月日		令和6年3月28日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	投与部位における悪性腫瘍の増悪	再穿孔した患者に本剤を再投与した際の安全性
	医原性真珠腫の形成	小児における安全性
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
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
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
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

4. リスク最小化計画の概要
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

各項目の内容は RMP 本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノーベルファーマ株式会社

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	令和元年9月20日	薬効分類	87132
再審査期間	6年	承認番号	30100AMX00244000
国際誕生日	2001年4月4日		
販売名	リテインパ耳科用250 μ gセット		
有効成分	トラフェルミン（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	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）を含有する凍結乾燥品		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	鼓膜穿孔		
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。		
備考			
変更の履歴			
前回提出日： 2023年4月7日			
変更内容の概要： <ul style="list-style-type: none"> ・ 2. 医薬品安全性監視計画の概要における「一般使用成績調査」の実施期間（登録期間）の変更 ・ 一般使用成績調査の実施計画書及び実施要綱の変更 			
変更理由： <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査の登録期間を延長したため。 			

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
なし	
重要な潜在的リスク	
投与部位における悪性腫瘍の増悪	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トラフェルミン（遺伝子組換え）（以下、トラフェルミン）は、薬理作用として線維芽細胞等に対する細胞増殖促進作用及び血管新生作用を示す^{1)～5)}。 ・本剤と同一有効成分（トラフェルミン）を含有するトラフェルミン製剤の添付文書にて、投与部位（皮膚潰瘍面、口腔内）に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者は禁忌とされている。 <p>1) Kakigi A et al. J Otorhinolaryngol Relat Spec 2010;71 (Suppl 1) :67-70</p> <p>2) Mondain M, Ryan A. Laryngoscope 1993;103:312-8</p> <p>3) DeLapp NW, Dieckman DK. J Invest Dermatol 1990;94:777-80</p> <p>4) Ledoux D et al. Prog Growth Factor Res 1992;4:107-20</p> <p>5) Mondain M, Ryan A. Am J Otolaryngol 1994;15:344-50</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の安全性監視活動を介して情報収集を行う。また、これらの情報に基づいて、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」に記載する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>1. 医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成、提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>確実に情報提供を行うことにより、注意喚起を促し安全性を確保するため。</p>
医原性真珠腫の形成	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相試験において、医原性真珠腫の発現は認められておらず、本剤と医原性真珠腫との関連性については不明であるが、鼓膜形成手術や鼓室形成手術後に術後性真珠腫として医原性真珠腫が報告されており^{6, 7)}、本療法における潜在的リスクと考えた。</p> <p>6) 竹村 考史 他, 耳喉頭頸 2009;81(9):639-642</p> <p>7) 宇野 芳史, Otology Japan 1996;6(1):20-24</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の安全性監視活動を介して情報収集を行う。また、これらの情報に基づいて、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>確実に情報提供を行うことにより、注意喚起を促し安全性を確保するため。</p>
重要な不足情報	
再穿孔した患者に本剤を再投与した際の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相試験において本剤を投与された被験者数は限られており、再穿孔後に本剤を投与した場合の安全性については不明であることから、再穿孔した患者に本剤を再投与した際の安全性について情報収集が必要であるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、再穿孔した患者に本剤を再投与した際の安全性に関する情報を収集し、検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>現時点では実施しない。</p> <p>【選択理由】</p> <p>新たな情報が得られた時点で検討を行い、適切に対応する。</p>
小児における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相試験において20歳未満の患者は組入れ対象から除外されており、小児に本剤を投与した場合の安全性については不明であることから、小児における安全性について情報収集が必要であるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、小児に本剤を投与した際の安全性に関する情報を収集し、検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の「小児等への投与」に小児等に対する安全性は確立していないことを記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>新たな情報が得られた時点で検討を行い、適切に対応する。</p>

1. 2 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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内第Ⅲ相試験において本剤を投与された被験者数は限られており、再穿孔後に本剤を投与した場合の有効性については不明であることから、再穿孔した患者に本剤を再投与した際の有効性について情報収集が必要であるため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 一般使用成績調査において再穿孔後、本剤を再投与した患者の有効性の把握を目的とし、使用実態下における情報を収集し、有効性に与える要因を検討するため。</p>
小児における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内第Ⅲ相試験において20歳未満の患者は組入れ対象から除外されており、小児に本剤を投与した場合の有効性については不明であることから、小児における有効性について情報収集が必要であるため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 一般使用成績調査において小児の有効性の把握を目的とし、使用実態下における情報を収集し、小児における有効性について検討するため。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	<p>【目的】</p> <p>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 of 把握、検討（再穿孔 of 発現状況 of 把握を含む）</p> <p>② 小児における安全性及び有効性 of 把握、検討</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：調査期間：2020年6月1日～2025年5月31日（登録期間：2020年6月1日～2024年9月30日※） ※2023年6月1日以降、再穿孔後に本剤を再投与した患者のみを登録対象とする。</p> <p>目標症例数：323例（再穿孔後に本剤を再投与した成人患者23例及び本剤を投与した小児患者23例を含む有効性解析対象症例として）</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤初回投与（施術）から最終投与（最大4回）後4週まで。追跡観察期間として鼓膜閉鎖の有無確認後12週間の観察を行う（最終投与後16週間）。</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間： 本剤治験時 of 有効性確認期間に準じて、観察期間を本剤初回投与（施術）から鼓膜閉鎖 of 有無を確認する最終投与（最大4回）後4週までと設定し、追跡観察期間として鼓膜閉鎖 of 有無確認後12週間の観察を行う（最終投与後16週間）。 ・目標症例数： <ul style="list-style-type: none"> ① 再穿孔した患者に本剤を再投与した際の有効性（再穿孔 of 発現状況 of 把握を含む）を検討するための症例数について 本調査において再穿孔した患者に本剤を再投与したとき of 有効性と国内第Ⅲ相試験における有効性を比較することを目的として目標症例数を設定した。国内第Ⅲ相試験を参考に、有効率（鼓膜閉鎖割合）を75%、その有効率 of 95%信頼区間 of 下限が50%より高くなることを検出力80%で確認するためには、23例が必要と算出された。また、本調査において再穿孔 of 発現状況を把握する観点からも検討を行った。国内第Ⅲ相試験結果を参考に、再穿孔割合が5%としたとき、その割合 of 95%信頼区間 of 幅が±2.5%となるような精度で評価するのに必要な症例数は300例と算出された。以上より、再穿孔例（成人）を23例、かつ成人として300例を収集することで、再穿孔した患者に本剤を再投与した際の有効性と国内第Ⅲ相試験における有効性との比較及び再穿孔 of 発現状況 of 検討が可能と考える。 ② 小児における有効性を検討するための症例数について 本調査において小児患者に本剤を投与したとき of 有効性と国内第Ⅲ相試験において成人患者に本剤を投与したとき of 有効性を比較することを目的として目標症例数を設定した。国内第Ⅲ相試験を参考に、有効率（鼓膜閉鎖割合）を75%、その有効率 of 95%信頼区間 of 下限が50%より高くなることを検出力80%で確認するためには、23例が必要と算出

された。以上より、小児例を23例収集することで、小児患者に本剤を投与した際の有効性と国内第Ⅲ相試験において成人患者に本剤を投与したときの有効性との比較が可能と考える。

全体の目標症例数は①成人患者（再穿孔例23例を含む）300例と②小児患者23例を合わせて323例とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・再審査申請時：調査対象症例のデータ固定、集計が終了した段階で再審査申請資料を作成し、検討する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。

- ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施の要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査

「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「一般使用成績調査」を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
	<p>【安全性検討事項】 投与部位における悪性腫瘍の増悪、医源性真珠腫の形成</p> <p>【目的】 医療従事者に対して注意喚起を行うことで、適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：市販直後調査終了時及び安全性定期報告時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：必要が認められた場合は、資材の改訂及び情報提供の手段を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2020年7月提出)
一般使用成績調査	323例（再穿孔後に本剤を再投与した成人患者23例及び小児患者23例を含む）	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
一般使用成績調査	323例（再穿孔後に本剤を再投与した成人患者23例及び小児患者23例を含む）	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用 of のお願い） of 作成、提供	・市販直後調査終了時 ・安全性定期報告時	実施中