

適正使用のお願い

処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載



注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

本剤を使用する際は、以下のことにご留意ください。

1. 投与部位における悪性腫瘍の増悪

患者の耳内に悪性腫瘍がないこと、又はその既往歴がないことを確認してください。

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]

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ませんが、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^{1,2,3)}ため、留置部位である耳内に悪性腫瘍がある場合に悪性腫瘍の増殖を促進する可能性や、耳内に悪性腫瘍の既往がある場合に悪性腫瘍が再発する可能性は否定できません。これらのことから、「耳内に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者」を禁忌としました。

2. 医原性真珠腫の形成

医原性真珠腫が発現する可能性は否定できないので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

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いませんが、鼓膜形成手術や鼓室形成手術後に医原性真珠腫が形成される報告があり^{4,5)}、また、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後に本剤を投与した場合、トラフェルミン(遺伝子組換え)の作用機序を考慮すると、鼓膜の上皮細胞が中耳側で増殖し、医原性真珠腫が形成される可能性は否定できません。

【参考文献】

- 1) Mondain M, Ryan A. Laryngoscope 1993;103:312-8
- 2) DeLapp NW, Dieckman DK. J Invest Dermatol 1990;94:777-80
- 3) Ledoux D et al. Prog Growth Factor Res 1992;4:107-20
- 4) 竹村 孝史 他. : 耳喉頭頸 2009;81(9):639-42
- 5) 宇野 芳史. Otology Japan 1996;6(1):20-4

日本標準商品分類番号	871329
承認番号	30100AMX00244000
販売開始	2019年12月

貯法：冷所保存
有効期間：36箇月**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]

3. 組成・性状**3.1 組成**

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。
添加剤	<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 <鼓膜用ゼラチンスポンジ>

3.2 製剤の性状

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。 <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。 <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。 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)
----	--

4. 効能又は効果**鼓膜穿孔****5. 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。

6. 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。**7. 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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**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。

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用**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。

11.2 その他の副作用

	10%以上
耳	耳漏

14. 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ものを準備する。[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。

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。

21. 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。

22. 包装

1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)

24. 文献請求先及び問い合わせ先ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140**26. 製造販売業者等****26.1 製造販売元**ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

●詳細は電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

2023年2月改訂 (第1版)

[文献請求先・製品情報・販売情報提供活動等に関するお問い合わせ先]

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)