リティンパ耳科用250μgセット

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノーベルファーマ株式会社

リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.2 開発の経緯 4
1.5.2.1 品質 5
1.5.2.2 非臨床試験 5
1.5.2.3 臨床試験 6
1.5.2.3.1 TRIENT1328試験 6
1.5.3 医療上の有用性 7
1.5.4 参考文献 10

略語・略号一覧

略語・略号	内容
dB	Decibel（デシベル：音の大きさの単位）
FBG-18	生理的組織接着剤（フィブリン糊）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）
IND	Investigational New Drug （新薬臨床試験開始届）
NPC-18	トラフェルミン（遺伝子組換え）、添付溶解液及びゼラチンスポンジの構成品

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

聴覚は五感の一つであり、その障害は患者の精神的・肉体的・経済的負担が著しいものである。

リティンパ耳科用 250μｇセット（以下、本剤）を用いた鼓膜再生療法（以下、本療法）は、穿孔した鼓膜を再生し閉鎖するための新しい治療法である。

鼓膜穿孔は、中耳炎、鼓膜チューブ挿入術、外傷などが原因で生じる。通常、鼓膜穿孔は自然に閉鎖するが、3ヵ月以上持続する鼓膜穿孔は自然閉鎖しにくいものと考えられている。

鼓膜穿孔がある場合、補聴器でも補正が難しい聴力低下と語音弁別能低下をきたし、大きなコミュニケーション障害となる。また、中耳が直接曝されることにより中耳炎を惹起し易くなり、感染が長期になると内耳障害を招き、感音難聴を惹起する。このため、鼓膜穿孔が生じた場合は閉鎖する必要があり、現在、さまざまな治療法が試みられている。しかし、大きな穿孔にも適応できる鼓膜形成術は、侵襲性が高いなどの問題があり、一方、侵襲性が低い種々の鼓膜閉鎖療法は、複雑な形状の穿孔や大きな穿孔への適応が困難であるなどの問題がある。

本療法は、金丸が考案したもので、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の大きさ・形状にあわせて整形し、鼓膜穿孔縁を新鮮創化した鼓膜穿孔部に留置し、フィブリン糊で接着・閉鎖させることにより、穿孔した鼓膜を再生させる施術である。

本療法の特長は、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ゼラチンスポンジを組合せ、さらにゼラチンスポンジ表面をフィブリン糊で接着・閉鎖することにより乾燥や感染を防止したことである。また、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、トラフェルミン(遺伝子組換え)を浸潤させたゼラチンスポンジのサイズや形状を施術対象鼓膜用に調製したことである。

本療法で用いるトラフェルミン（遺伝子組換え）は、褥瘡・皮膚潰瘍（熱傷潰瘍・下腿潰瘍）及び歯周炎による歯槽骨の欠損の効能・効果で、フィブリン糊は組織の接着・閉鎖の効能・効果でそれぞれ製造承認されている。また、今回、複雑な形状の穿孔や大きな穿孔を容易に覆うことができるように、鼓膜穿孔の大きさ・形状に合わせて加工が容易な本療法専用の鼓膜用ゼラチンスポンジを新たに開発した。鼓膜用ゼラチンスポンジは、利便性と本療法の用法・用量とを考慮した本療法専用品であり、本剤の構成成分の一つとなっている。

このように、本療法は、低侵襲で、外来で実施可能であり、複雑な形状の穿孔や大きな穿孔に対しても効果が期待できる新しい鼓膜再生療法である。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

金丸及び公益財団法人神戸医療産業都市推進機構(平成 30 年 4 月 1 日付で公益財団法人先端医療振興財団から名称変更）は、本療法が鼓膜穿孔患者に対する新たな治療手段になりうると考え、本療法の製造販売承認に向け、開発方針、製造販売承認申請に必要な品質、非臨床試験

及び臨床試験資料について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と薬事戦略相談個別面談を重ね、その際の指導・助言を基に医師主導型臨床試験（以下、TRIENT1328試験）を実施した。

治験薬は、ノーベルファーマ株式会社（以下、申請者）が、各販売元から既承認製品の提供を受け、トラフェルミン（遺伝子組換え）及びゼラチンスポンジをNPC-18、フィブリン糊をFBG-18として「自ら治験を実施する者」に提供した。

TRIENT1328試験開始に先立ち、総合機構との[redacted]相談（受付番号[redacted]）を平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。

TRIENT1328試験で有効性並びに安全性において良好な結果が得られたため、申請者はこれら試験成績の提供を受け製造販売承認申請を行うに至った。

なお、本剤については、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、一般社団法人 日本耳科学会より、早期承認を希望する要望書が提出されている。

外国では、現在、米国での製造販売承認取得に向け、米国の研究者により米国食品医薬品局（FDA）へのIND申請がなされ、臨床試験が進められている（CinicalTrial.gov ：Identifier: NCT02307916）。

本療法は、米国の耳科関連雑誌「Otology & Neurotology」[1)]で、「A Regenerative Method of Tympanic Membrane Repair Could Be the Greatest Advance in Otology Since the Cochlear Implant」とEditorがCommentaryするなど、本療法の実用化への期待が高い。

1.5.2.1 品質

本剤は、既承認製品（フィブラスト®スプレー250）のトラフェルミン（遺伝子組換え）とその添付溶解液を[redacted]入手し、本療法専用の鼓膜用ゼラチンスポンジとともにセット化したものである。トラフェルミン（遺伝子組換え）と添付溶解液の規格及び試験方法並びに安定性については、[redacted]の資料を引用した。また、鼓膜用ゼラチンスポンジは、新添加物である。

1.5.2.2 非臨床試験

本剤の効力を裏付ける試験は、モルモットの鼓膜穿孔モデルに於いてトラフェルミン(遺伝子組換え)の薬効を評価した。また、安全性薬理試験は、既承認製剤の初回承認時に評価済みであることから新たな試験は実施していない。薬物動態試験については、鼓膜穿孔を施したモルモットの鼓膜穿孔部位にトラフェルミン(遺伝子組換え)含浸ゼラチンスポンジを局所投与したときの吸収性（全身曝露）について評価した。それ以外の試験は、安全性薬理試験と同様な理由から新たな試験を実施していない。毒性試験については、トラフェルミン(遺伝子組換え)の鼓膜適用における局所刺激性試験として、モルモットを用いた聴器毒性試験を実施した。また、鼓膜用ゼラチンスポンジは、本療法専用のゼラチンスポンジであり、生物学的安全性試験を実施した。

これら新たに実施した各非臨床試験成績を評価資料とした。

1.5.2.3 臨床試験

総合機構との薬事戦略相談個別面談の指導・助言を基に、医師主導型の TRIENT1328 試験を評価資料とし、また、それに先立って実施した本療法の臨床試験（3 試験[2,3,4]）を有効性及び安全性評価のための参考文献として引用し、これら 4 試験で臨床データパッケージを構成した。

TRIENT1328 試験結果の概要を示す。

1.5.2.3.1 TRIENT1328 試験

自然閉鎖が認められない鼓膜穿孔患者を対象に、本療法の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検、非対照、多施設共同の医師主導型臨床試験を実施した。

[結果]

鼓膜閉鎖と聴力改善は鼓膜穿孔の最も重要な治療目標である。最終施術後 4 週目及び 16 週目に於ける鼓膜閉鎖割合及び聴力改善割合を表 1.5.2-1 に示す。

表 1.5.2-1　鼓膜閉鎖割合及び聴力改善割合

有効性評価項目	最終施術後 4 週目（20 例）	最終施術後 16 週目（20 例）
鼓膜閉鎖割合（95%信頼区間）	80.0%（56.3～94.3%）	75.0%（50.9～91.3%）
聴力改善割合（95%信頼区間）	100.0%（83.2～100.0%）	100.0%（83.2～100.0%）

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4-1 及び表 11.4-2 より引用

(1) 鼓膜閉鎖

主要評価項目である最終施術後 16 週目に於ける鼓膜閉鎖割合は 75.0%、その 95%信頼区間は 50.9～91.3%であった（表 1.5.2-1）。95%信頼区間の下限値があらかじめ設定した閾値鼓膜閉鎖割合（50.0%）を上回ったことから、本療法は有効な治療法であると判断した。

(2) 聴力

聴力改善は、最終施術後 4 週目より全例に認めた。

気導閾値の平均値±標準偏差は、本療法開始前の 39.8±16.9 dB から、最終施術後 16 週目には 29.9±13.3 dB と 9.8±8.1 dB 改善した（P<0.0001）。気骨導差の平均値±標準偏差は、本療法開始前の 11.8±6.9 dB から、最終施術後 16 週目には 5.3±4.2 dB と 6.4±5.6 dB 改善した（P<0.0001）。

(3) 安全性

安全性解析対象集団 20 例中 13 例（65.0%）に全 25 件の有害事象が発現した。2 例以上に発現した有害事象は、発現率の高い順に、耳漏 7 例（35.0%）、鼻咽頭炎 3 例（15.0%）、喘息 2 例（10.0%）であった。高度の有害事象の発現はなく、中等度の有害事象として耳漏 3 例と坐骨神経痛 1 例を認めた。最も多く発現した耳漏（7 例）は、中等度 3 例、軽度 4 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象として耳漏 6 例（30.0%）を認めた。高度の発現はなく、中等度及び軽度が、それぞれ 3 例であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び高度な有害事象の発現はなかった。

[結論]

本療法は、鼓膜穿孔に対して高い有効性と安全性を有することが示された。

1.5.3 医療上の有用性

リティンパ耳科用 250μｇセットを用いた鼓膜再生療法は、鼓膜穿孔患者に対して次のとおり医療上の有用性を有する。

(1) 優れた鼓膜閉鎖効果

TRIENT1328 試験の結果、本療法の最終施術後 16 週の鼓膜閉鎖割合は 75.0%で、その 95%信頼区間の下限値はあらかじめ設定した閾値鼓膜閉鎖割合（50.0%）を上回った。鼓膜穿孔の減少率は 92.2%で、鼓膜閉鎖を認めなかった被験者に於いても鼓膜穿孔の割合が著しく減少した。鼓膜閉鎖はグレードⅡ以上の大きな穿孔（鼓膜の 1/3 以上の穿孔）、鼓膜穿孔期間 5 年以上、65 歳以上の集団に於いても認められた。

以上のことから、本療法は優れた鼓膜閉鎖効果を有することが示された。

(2) 優れた聴力改善効果

TRIENT1328 試験の結果、聴力改善割合は 100.0%で、気導閾値及び気骨導差はそれぞれ 9.8±8.1 dB、6.4±5.6 dB 改善した（いずれも P<0.0001）。

以上のことから、本療法は優れた聴力改善効果を有することが示された。

(3) 高い安全性

TRIENT1328 試験で、重篤な有害事象、高度な有害事象を認めなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象として耳漏 6 例（30.0%）を認めた。

先行する臨床試験に於いても、特に問題となる有害事象の発現はなかった。

以上のことから、本療法は高い安全性を有することが示された。

(4) 侵襲性低く簡便な処置

大きな鼓膜穿孔に対しては、鼓膜形成術が適応となるが、鼓膜形成術は患者の耳後部から結合組織や軟骨片など自家移植片を採取し、鼓膜の代用として穿孔部位に移植している。患者の耳後部を切開し、組織を採取するため、鼓膜形成術は侵襲性が高い。場合によっては全身麻酔を必要とする。これに対し、本療法は、自家移植片を必要とせず、侵襲性が低い簡便な処置にて鼓膜の閉鎖が期待できる。

本療法は、患者に精神的・肉体的負担が少ない治療を提供することができる。

(5) 短時間の外来処置

鼓膜形成術は、耳後部の自家組織を採取するため、入院が必要な場合がある。本療法は、侵襲性が低く、短時間で処置できるため、外来で行うことができる。また、頻繁な通院も不要である。

本療法は、患者の拘束時間が短く、経済的負担が少ない治療を提供することができる。

(6) 鼓膜本来の構造の再生が期待できる

モルモット鼓膜穿孔モデルを用いた本療法の薬効薬理試験に於いて、病理組織学的検査により、鼓膜中間層の再生が確認された。

非臨床試験結果ではあるが、本療法により、鼓膜本来の 3 層構造が再生され閉鎖していくことが期待できる。

鼓膜穿孔に対し、現在、さまざまな治療法が試みられている。しかし、大きな穿孔にも適応できる鼓膜形成術は、侵襲性が高いなどの問題があり、一方、侵襲性が低い種々の鼓膜閉鎖療法は、複雑な形状の穿孔や大きな穿孔への適応が困難であるなどの問題がある。このため、簡便で侵襲性が低く、あらゆる大きさ・形状の穿孔に適応できる新たな治療法の開発が望まれている。

リティンパ耳科用250μｇセットを用いた鼓膜再生療法は、TRIENT1328試験の成績より、鼓膜穿孔に対して高い有効性と安全性を有すること、さらには、あらゆる大きさ・形状の穿孔に対しても適応できることが示された。また、手技が簡便で侵襲性低く、外来治療が可能で頻繁な通院が不要であることから、医療費の削減や患者の精神的・肉体的・経済的負担を大きく軽減できると考えられる。

このように、本療法は、既存治療に比べてもベネフィットがリスクを大きく上回る治療法であり、鼓膜穿孔に対する第一選択治療法になりうると考える。

以上より、効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、製造販売承認申請を行うに至った。

【効能・効果】

鼓膜穿孔

【用法・用量】

トラフェルミン（遺伝子組換え）（100 μg/mL）を浸潤させた鼓膜用ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔の大きさ・形状にあわせて整形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、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する。留置部の全体を覆うようにフィブリン糊で接着・閉鎖させる。

資料区分		2014年 （平成26年）	2015年 （平成27年）	2016年 （平成28年）	2017年 （平成29年）	2018年 （平成30年）
品質	原薬の品質及び安定性試験*	[redacted]				
	製剤の品質及び安定性試験*					
非臨床	効力を裏付ける試験					
	薬物動態学試験					
	毒性 局所刺激性試験					
	毒性 その他の毒性試験					
臨床	TRIENT1328試験 （第Ⅲ相試験）					
その他	国内治験相談					

[redacted]

図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.4 参考文献

1) Jackler RK. A Regenerative Method of Tympanic Membrane Repair Could Be the Greatest Advance in Otology Since the Cochlear Implant.Otology & Neurotology 2012;33:289.（5.4-17参）

2) Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. Otology & Neurotology. 2011;32:1218-23.（5.4-15参）

3) Omae K, Kanemaru SI, Nakatani E, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor. Auris Nasus Larynx.2017;44:664-71.（5.4-16参）

4)鼓膜再生の自験例での臨床データ.公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター（TRI）. 20■ 年■月■ 日.（5.4-14参）

リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

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

リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.7　同種同効品一覧表

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

鼓膜穿孔または類似の効能・効果を有する同種同効品はない。

リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.8　添付文書（案）

ノーベルファーマ株式会社

リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

ノーベルファーマ株式会社

※最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87●●●

鼓膜穿孔治療剤

処方箋医薬品注)

リティンパ耳科用 250μg セット

Retympa

トラフェルミン（遺伝子組換え）製剤

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2001 年 4 月

貯　　法：密封容器・冷所保存
使用期限：外箱に表示

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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］

【組成・性状】

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）250μg（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 ＜鼓膜用ゼラチンスポンジ＞	
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 1.5 cm、厚さ約 1 cm 重量の約 30 倍以上の水を吸収する。	
	浸透圧比	0.9～1.3（250μg/2.5mL 添付溶解液）
	pH	4.8～5.4（250μg/2.5mL 添付溶解液）

【効能・効果】

鼓膜穿孔

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
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（「臨床成績」の項参照）。
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。
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。

【用法・用量】

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
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、厚さ約 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。

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

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（「臨床成績の項」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。
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。

【使用上の注意】

1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）
過去に鼓室形成術の実施歴がある患者［使用経験は限られており、有効性及び安全性は確立していない。］
2. **重要な基本的注意**
本剤は、耳外科手術の経験のある医師が使用すること。
3. **副作用**
国内臨床試験では、20 症例に投与され、副作用（臨床検査値異常を含む）は、全解析対象例（20 例）の 30.0%（6 例）に耳漏が認められた。（承認時）
（1）重大な副作用
ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発赤、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
（2）その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、使用を中止するなど症状に応じて適切に処置を行うこと。

頻度／分類	10%以上
耳	耳漏

4. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**
妊娠又は妊娠している可能性のある婦人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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
5. **小児等への投与**
小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
6. **適用上の注意**
投与時：
1）トラフェルミン（遺伝子組換え）250μg のバイアルに添付溶解液 2.5mL を加えて用時溶解する（100μg/mL トラフェルミン（遺伝子組換え）溶液）。
2）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。
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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。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も

準備する。
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。
5) 留置部の全体を覆うように組織接着剤で被覆する。
6) 残った薬液及び浸潤ゼラチンスポンジは廃棄する。

7. その他の注意

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[1)]。

【薬物動態】

(参考) モルモット鼓膜穿孔モデルにおいて、鼓膜穿孔部位にトラフェルミン (遺伝子組換え) (0.84、2.80、8.40μg) を浸潤させたゼラチンスポンジを留置し、血清中濃度を測定したところ、循環血中への移行は認められなかった[2)]。

【臨床成績】

国内臨床試験[3)]

鼓膜穿孔後 6 ヵ月以上経過した自然閉鎖が見込まれない鼓膜穿孔患者 20 例を対象に、非盲検、非対照、多施設共同試験を実施した。鼓膜穿孔部位にトラフェルミン (遺伝子組換え) (100 μg/mL) 浸潤ゼラチンスポンジを留置し、投与 4 週間後に鼓膜閉鎖の有無を確認した。完全に閉鎖しなかった場合は、鼓膜閉鎖するまで 4 週間毎に最大 4 回まで投与した。その結果、投与 16 週間後における鼓膜閉鎖割合は、75.0%(95%信頼区間:50.9～91.3%)であった。副作用は、耳漏 6 例 (30.0%) であった。

【薬効薬理】

1. モルモット鼓膜穿孔モデルにおいて、鼓膜穿孔部位にトラフェルミン (遺伝子組換え) を浸潤させたゼラチンスポンジを留置したところ、鼓膜閉鎖が認められた[2、4)]。
2. 本剤は、主に鼓膜の上皮層に存在している bFGF[注)] 受容体に作用して[5)]、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、上皮下結合組織の迅速な増殖を促すことで穿孔した鼓膜を修復すると考えられている[6,7,8)]。また、鼓膜の血管新生作用も有しており[9)]、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修復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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： トラフェルミン (遺伝子組換え)
Trafermin (genetical recombination)

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)

【承認条件】

【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)

【主要文献】

1) 社内資料：吉川哲也；2017
2) 社内資料：安田俊一；2016
3) 社内資料：国内臨床試験
4) 社内資料：安田俊一；2016
5) Kakigi A et al.：J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2010;71 (Suppl 1) :67-70
6) Mondain M and Ryan A: Laryngoscope. 1993; 103:312-8
7) DeLapp NW and Dieckman DK: J Invest Dermatol. 1990;94:777-80
8) Ledoux D et al.：Prog Growth Factor Res. 1992;4:107-20
9) Mondain M and Ryan A: Am J Otolaryngol. 1994;15:344-50

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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 丁目 17-24
フリーダイヤル:0120-003-140

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 丁目 17-24

NPC 管理 No. 20190409

リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 3
1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠 4
1.8.2.1 効能・効果 4
1.8.2.1.1 効能・効果（案）の設定根拠 4
1.8.2.1.2 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠 4
1.8.2.2 用法・用量 5
1.8.2.2.1 用法・用量（案）の設定根拠 5
1.8.2.2.2 用法・用量に関する使用上の注意及び設定根拠 6
1.8.2.3 参考文献一覧 7

略語・略号一覧

略語・略号	内容
FBG-18	生理的組織接着剤（フィブリン糊）
NPC-18	トラフェルミン（遺伝子組換え）、添付溶解液及びゼラチンスポンジの構成品

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

1.8.2.1.1 効能・効果（案）の設定根拠

鼓膜穿孔

＜設定根拠＞

医師主導型臨床試験のNPC-18とFBG-18を用いた鼓膜再生療法に関する第Ⅲ相試験（以下、TRIENT1328試験）は、鼓膜穿孔を有する患者を対象に、最終施術後16週目に於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。

TRIENT1328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あらかじめ閾値鼓膜閉鎖割合を50%と設定した。最終施術後16週目に於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。

TRIENT1328試験の結果、鼓膜閉鎖割合は75.0%と先行試験(3試験[1,2,3])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）に於いても認められた。

また、先行試験（3試験）と同様にTRIENT1328試験に於いても安全性上問題となる有害事象は認めず、本療法の高い安全性が示された。

以上のことから、効能・効果を「鼓膜穿孔」と設定した。

1.8.2.1.2 効能・効果に関連する使用上の注意及び設定根拠

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（「臨床成績」の項参照）。 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。 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。

＜設定根拠＞

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設定した。
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、本剤の有効性が期待できないことから設定した。

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、本剤の有効性は期待できないことから、これらの患者への投与は推奨されないため設定した。

1.8.2.2 用法・用量

1.8.2.2.1 用法・用量（案）の設定根拠

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。

＜設定根拠＞

TRIENT1328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 μg/mL)を浸潤させたゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部の大きさ・形状にあわせて整形し、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フィブリン糊数滴で接着・閉鎖させた。TRIENT1328試験の結果、先行の3試験同様に高い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、高い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 μg/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。(2.6.2)

また、TRIENT1328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 μｇ又はその整数倍量（潰瘍の大きさに応じて）であるが、TRIENT1328試験に於いて、本療法1回目の投与量が最も多く平均値12.10 μg、最大値56.99 μｇで、トラフェルミン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2.50 mLであった。(2.7.6.2.2)

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）250μｇのバイアルに添付溶解液2.5 mL:100 μg/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於いて、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TRIENT1328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)、フィブリン糊）の投与量や留置した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る。

以上のことから、「鼓膜用ゼラチンスポンジに 100 μg/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・用量に関連する使用上の注意＞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。

1.8.2.2.2 用法・用量に関する使用上の注意及び設定根拠

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、厚さ約5㎜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。

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3㎜
1/3以上～2/3未満	約7㎜
2/3以上	約10㎜

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（「臨床成績の項」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。

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。

＜設定根拠＞

1. TRIENT1328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設定した。
2. TRIENT1328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。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設定した。また、再投与時に、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設定した。なお、TRIENT1328試験では、投与回数は4回までと規定したことから、5回以上の投与例はない。

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設定した。

1.8.2.3 参考文献一覧

1) Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. Otology & Neurotology. 2011;32:1218-23. (5.4-15参)

2) Omae K, Kanemaru SI, Nakatani E, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor. Auris Nasus Larynx.2017;44:664-71. (5.4-16参)

3) 鼓膜再生の自験例での臨床データ.公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター（TRI）. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日. (5.4-14参)

リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.8　添付文書（案）

1.8.3　使用上の注意（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠 3
1.8.3.1 警告 3
1.8.3.2 禁忌 3
1.8.3.3 使用上の注意 3
1.8.3.3.1 慎重投与 3
1.8.3.3.2 重要な基本的注意 3
1.8.3.3.3 相互作用 3
1.8.3.3.4 副作用 4
1.8.3.3.5 高齢者への投与 4
1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 4
1.8.3.3.7 小児等への投与 4
1.8.3.3.8 臨床検査結果に及ぼす影響 4
1.8.3.3.9 過量投与 5
1.8.3.3.10 適用上の注意 5
1.8.3.3.11 その他の注意 5
1.8.3.4 参考文献一覧 5

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

1.8.3.1 警告

該当する事項がないことから、設定しなかった。

1.8.3.2 禁忌

重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、リティンパ耳科用250μgセット(以下、「本剤」)に対して過敏症状の既往のある患者に対する注意として投与禁忌を設定した。また、TRIENT1328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、投与禁忌として設定した。

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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］

1.8.3.3 使用上の注意

1.8.3.3.1 慎重投与

過去に鼓室形成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、TRIENT1328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、慎重投与として設定した。

過去に鼓室形成術の実施歴がある患者[使用経験は限られており、有効性及び安全性は確立していない。]

1.8.3.3.2 重要な基本的注意

本剤の用法・用量に基づき、本剤の適正使用を確保するため、重要な基本的注意として設定した。

本剤は、耳外科手術の経験のある医師が使用すること。

1.8.3.3.3 相互作用

該当しない。

1.8.3.3.4 副作用

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、重大な副作用を設定した。また、TRIENT1328試験でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）を記載した。

国内臨床試験では、20症例に投与され、副作用（臨床検査値異常を含む）は、全解析対象例（20例）の30.0%（6例）に耳漏が認められた。（承認時）

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発赤、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、使用を中止するなど症状に応じて適切に処置を行うこと。

分類＼頻度	10%以上
耳	耳漏

1.8.3.3.5 高齢者への投与

該当しない。

1.8.3.3.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

TRIENT1328試験では、妊産婦、授乳婦は試験対象から除外したため投与例がないことから、以下のように設定した。

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

1.8.3.3.7 小児等への投与

TRIENT1328試験では、20歳未満の患者は試験対象から除外したため投与例はなく、本剤の使用経験として最年少の患者はレトロスペクティブ試験[1)]での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、以下のように設定した。

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

1.8.3.3.8 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

1.8.3.3.9 過量投与

該当しない。

1.8.3.3.10 適用上の注意

TRIENT1328試験を踏まえて、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以下のように設定した。

投与時：
1）トラフェルミン（遺伝子組換え）250μgのバイアルに添付溶解液2.5mLを加えて用時溶解する（100μg/mLトラフェルミン（遺伝子組換え）溶液）。
2）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。
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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。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も準備する。
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。
5）留置部の全体を覆うように組織接着剤で被覆する。
6）残った薬液及び浸潤ゼラチンスポンジは廃棄する。

1.8.3.3.11 その他の注意

動物（モルモット）を用いた聴器毒性試験（添付資料 4.2.3.6）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。トラフェルミン（遺伝子組換え）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、以下のように設定した。

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。

1.8.3.4 参考文献一覧

1）鼓膜再生の自験例での臨床データ.公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター（TRI）. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日.（5.4-14参）

リティンパ耳科用250μｇセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.9　一般的名称に係わる文書

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.9 一般的名称に係わる文書 3
1.9.1 INN 3
1.9.2 JAN 3

1.9 一般的名称に係わる文書

鼓膜再生療法に用いるリティンパ耳科用250μｇセットのトラフェルミン(遺伝子組換え)は、既承認製剤（フィブラスト®スプレー250/500）の有効成分であり、その際以下の通知を基に医薬品一般的名称等が通知されている。

1.9.1 INN

国際一般名（INN）：trafermin（Recommended INN：List 36（WHO Drug information, Vol. 10, No.3, 1996））

1.9.2 JAN

一般的名称（JAN）は、平成9年1月14日薬研第2号にて以下のとおり通知されている。

一般的名称 ：

［日本名］　トラフェルミン（遺伝子組換え）

［英 名］　Trafermin (Genetical Recombination)

化学名又は本質：

［日本名］　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たん白質（N末端；Ala-Ala：65%以上、Ala：35%以下）

［英 名］　protein consisting of 154 amino acid residues（$C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$； molecular weight:17,122.42）and 153 amino acid residues（$C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$; molecular weight：17,051.35）, produced in a recombinant cell by expression of a human basic fibroblast growth factor genomic gene (N-tarminal；Ala-Ala ： more than 65%、Ala： not more than 35%)

tivirapine	(-)-(5*S*)-8-chloro-5-méthyl-6-(3-méthylbut-2-ényl)-4,5,6,7-tétrahydro=imidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazépine-2(1*H*)-thione
tivirapina	(*S*)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo=[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepina-2(1*H*)-tiona
	$C_{16}H_{20}ClN_3S$
traferminum	
trafermin	2-155-basic fibroblast growth factor (human clone λKB7/λHFL1 precursor reduced)
trafermine	2-155-facteur de croissance des fibroblastes basiques (forme réduite du précurseur issu du clone humain λKB7/λHFL1)
trafermina	2-155-factor de crecimiento de los fibroblastos básicos (forma reducida del precursor procedente del clon humano λKB7/λHFL1)
	$C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$
trifosminum	
trifosmin	tris(3-methoxypropyl)phosphine
trifosmine	tris(3-méthoxypropyl)phosphane
trifosmina	tris(3-metoxipropil)fosfina
	$C_{12}H_{27}O_3P$
trovafloxacinum	
trovafloxacin	7-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid
trovafloxacine	acide 7-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphtyridine-3-carboxylique
trovafloxacino	ácido 7-[(1*R*,5*S*,6s)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico
	$C_{20}H_{15}F_3N_4O_3$
trovirdinum	
trovirdine	1-(5-bromo-2-pyridyl)-3-[2-(2-pyridyl)ethyl]-2-thiourea
trovirdine	1-(5-bromopyridin-2-yl)-3-[2-(pyridin-2-yl)éthyl]thiourée
trovirdina	1-(5-bromo-2-piridil)-3-[2-(2-piridil)etil]-2-tiourea
	$C_{13}H_{13}BrN_4S$
valnemulinum	
valnemulin	[[2-[(*R*)-2-amino-3-methylbutyramido]-1,1-dimethylethyl]thio]acetic acid, 8-ester with (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-octahydro-5,8-dihydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacycloocten-1(4*H*)-one
valnemuline	2-[[2-[[(2*R*)-2-amino-3-méthylbutanoyl]amino]-1,1-diméthyléthyl]=sulfanyl]acétate de (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*R*,14*R*)-4-éthényl-3-hydroxy-2,4,7,14-tétraméthyl-9-oxotricyclo[5.4.3.$0^{1,8}$]tétradéc-6-yle
valnemulina	acido [[2-[(*R*)-2-amino-3-metilbutiramido]-1,1-dimetiletil]tio]acético, 8-éster con (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-octahidro-5,8-dihidroxi-4,6,9,10-tetrametil-6-vinil-3a,9-propano-3a*H*-ciclopentaciclooctén-1(4*H*)-ona
	$C_{31}H_{52}N_2O_5S$

日本医薬品一般名称（JAN）データベース 検索結果

[検索ページへ戻る]

検索キーワード:トラフェルミン
検索件数:1

トラフェルミン（遺伝子組換え）
Trafermin (Genetical Recombination)

[検索ページへ戻る]

「日本医薬品一般名称（*JAN*）データベース」の不具合に関する問い合わせ
jpdb@nihs.go.jp
国立医薬品食品衛生研究所

リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

鼓膜再生療法に用いるリティンパ耳科用 250μｇセットの有効成分トラフェルミン(遺伝子組換え）の毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを表 1.10-1 に示す。

リティンパ耳科用 250μｇセットは、トラフェルミン（遺伝子組換え）とその添付溶解液及び鼓膜用ゼラチンスポンジをセットにしたものである。有効成分であるトラフェルミン（遺伝子組換え）に関する化学名・別名及び構造式は、既承認製剤（フィブラスト®スプレー250/500）の承認時添付資料から引用した。

なお、有効成分であるトラフェルミン（遺伝子組換え）は、劇薬に指定されており、製剤であるフィブラスト®スプレー250/500 は毒薬・劇薬等に指定されていない。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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たん白質（N 末端;Ala-Ala：65%以上、Ala：35%以下）（別名 トラフェルミン(遺伝子組換え)）及びその製剤
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）
効能・効果	鼓膜穿孔
用法・用量	トラフェルミン（遺伝子組換え）(100 μg/mL)を浸潤させた鼓膜用ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔の大きさ・形状にあわせて整形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、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する。留置部の全体を覆うようにフィブリン糊で接着・閉鎖させる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	市販名：リティンパ耳科用 250μｇセット 有効成分・分量：1 バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）250 μｇ（30 万国際標準単位）を含有する凍結乾燥品
毒性	トラフェルミン（遺伝子組換え）の毒性試験は、フィブラスト®スプレー250/500 の開発時に実施され、それらの試験成績は承認時に審査されている。
副作用	国内で実施された試験における副作用発現状況は以下のとおり。 [副作用発現率（臨床検査値異常を含む）] TRIENT1328 試験：耳漏 6/20 例（30.0%）
会社	ノーベルファーマ株式会社

リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.12　添付資料一覧

ノーベルファーマ株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部　品質に関する文書

3.1 第3部目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（[redacted]）

資料番号	著者	表　題
3.2.S-1	[redacted]	原薬等登録原簿（マスターファイル）添付資料 [redacted]［トラフェルミン（遺伝子組換え）］（CTD：Module3）（登録番号：[redacted]）開示部分抜粋
3.2.S.1　一般情報（[redacted]）		
3.2.S.1.1　名称（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.1.2　構造（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.1.3　一般特性（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.2　製造（[redacted]）		
3.2.S.2.1　製造業者（[redacted]）		
3.2.S.2-1	[redacted]	医薬品製造業者認定証：[redacted]、[redacted]
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.2.3　原材料の管理（[redacted]）		
該当なし		
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理（[redacted]）		
該当なし		

資料番号	著者	表　題
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価（[redacted]）		
該当なし		
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯（[redacted]）		
該当なし		
3.2.S.3　特性（[redacted]）		
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.3.2　不純物（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.4　原薬の管理（[redacted]）		
3.2.S.4.1　規格及び試験方法（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.4.4　ロット分析（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.5　標準品又は標準物質（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		

資料番号	著者	表　題
3.2.S.6　容器及び施栓系（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.7　安定性（[redacted]）		
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（[redacted]）		
該当なし		
3.2.S.7.3　安定性データ（[redacted]）		
3.2.S-1 参照		

3.2.P 製剤（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）

資料番号	著者	表　題
3.2.P.1　製剤及び処方（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.1-1	ノーベルファーマ(株)	リティンパ耳科用250μｇセットの製剤及び処方
3.2.P.2　製剤開発の経緯（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.2-1	ノーベルファーマ(株)	リティンパ耳科用250μｇセットの製剤開発の経緯
3.2.P.2.1　製剤成分（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.2-1 参照		
3.2.P.2.2　製剤（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.2-1 参照		
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.2-1 参照		
3.2.P.2.4　容器及び施栓系（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.2-1 参照		

資料番号	著者	表　題
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.2-1 参照		
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.2-1 参照		
3.2.P.3　製造（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.3-1	ノーベルファーマ(株)	リティンパ耳科用250μｇセットの製造方法
3.2.P.3-2	[redacted]	医薬品製造業者認定証：[redacted]
3.2.P.3.1　製造者（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.3-1～2 参照		
3.2.P.3.2　製造処方（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.3-1 参照		
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.3-1 参照		
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.3-3	[redacted]	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.3-4	[redacted]	プロセス・バリデーション／プロセス評価
3.2.P.4　添加剤の管理（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
3.2.P.4-1	ノーベルファーマ㈱	リティンパ耳科用250μｇセットの添加剤の管理
3.2.P.4.1　規格及び試験方法（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
該当なし		
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）（リティンパ耳科用250μｇセット、耳科用剤）		
該当なし		

資料番号	著者	表　題
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
該当なし		
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
該当なし		
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
3.2.P.4-1 参照		
3.2.P.4.6　新規添加剤（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
3.2.P.4-1 参照		
3.2.P.5　製剤の管理（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
1.13.1.3（[redacted]）参照		
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
1.13.1.3（[redacted]）参照		
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
3.2.P.5.3-1 参	[redacted]	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.P.5.4 ロット分析（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
3.2.P.5.4-1	[redacted]	薬理試験に使用した[redacted]の試験成績書（[redacted]）
3.2.P.5.4-2	[redacted]	薬理試験に使用した[redacted]添付溶解液の試験成績書（[redacted]）
3.2.P.5.4-3	[redacted]	医師主導型臨床試験に使用したロットの試験成績書（[redacted]：[redacted]、添付溶解液の[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]）
3.2.P.5.4-4	[redacted]	毒性試験に使用したロットの試験成績書（[redacted]：[redacted]、[redacted]添付溶解液：[redacted]）
3.2.P.5.5 不純物の特性（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		

資料番号	著者	表　題
3.2.P.5.5-1	[redacted]	不純物の特性
3.2.P.5.5-2	[redacted]	[redacted]の元素不純物の測定
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
1.13.1.3（[redacted]）参照		
3.2.P.6　標準品又は標準物質（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
1.13.1.3（[redacted]）参照		
3.2.P.7　容器及び施栓系（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
3.2.P.7-1	[redacted]	容器に関する情報
3.2.P.7-2	[redacted]	紙箱の仕様図面
3.2.P.8　安定性（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
1.13.1.3（[redacted]）参照		
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
該当なし		
3.2.P.8.3 安定性データ（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤）		
1.13.1.3（[redacted]）参照		

3.2.A その他

資料番号	著者	表　題
3.2.A.1 製造施設及び設備（リティンパ耳科用250μgセット、[redacted]）		
3.2.A.1-1	[redacted]	製造施設及び設備（リティンパ耳科用250μg［[redacted]］、[redacted]）
3.2.A.3.1　一般情報（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（リティンパ耳科用250μgセット、耳科用剤、[redacted]）		
3.2.A.2-1	[redacted]	外来性感染性物質の安全性評価（リティンパ耳科用250μg［[redacted]］、[redacted]）

資料番号	著者	表　題
3.2.A.1-1 参照		
3.2.A.3 添加剤		
3.2.A.3-1	ノーベルファーマ㈱	新添加剤の品質及び安全性について（bFGF 凍結乾燥製剤中の添加剤）
3.2.A.3.1	エデト酸ナトリウム水和物（新添加剤）	
3.2.A.3.2	[redacted]（新添加剤）	
3.2.A.3.3	[redacted]（新添加剤）	
3.2.A.3.4	白糖（新添加剤）	
3.2.A.3.5	注射用水（新添加剤）	
3.2.A.3.6	鼓膜用ゼラチンスポンジ（新添加剤）	
3.2.A.3.6.1　一般情報（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.1-1	ノーベルファーマ㈱	一般情報（鼓膜用ゼラチンスポンジ）
3.2.A.3.6.2　製造（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.2-1	[redacted]	製品標準書抜粋（ゼラチンスポンジ）
3.2.A.3.6.2-2	[redacted]	[redacted]及び[redacted]ゼラチンスポンジの特性の比較について
3.2.A.3.6.3　特性（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.2-1～2 参照		
3.2.A.3.6.4　新添加剤の管理（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.4-1	ノーベルファーマ㈱	新添加剤の管理（鼓膜用ゼラチンスポンジ）
3.2.A.3.6.4.1　規格及び試験方法（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.4-１参照		
3.2.A.3.6.4.2　試験方法（分析方法）（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.4-１参照		
3.2.A.3.6.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.4-2	[redacted]	ゼラチンスポンジの消化試験の分析法バリデーション
3.2.A.3.6.4.4　ロット分析（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.4-3	[redacted]	医師主導型臨床試験用：[redacted]（[redacted]）の試験成績書（[redacted]）
3.2.A.3.6.4-4	[redacted]	毒性試験用：（ゼラチンスポンジ（[redacted]））規格試験（後）結果、[redacted]）

資料番号	著者	表　題
3.2.A.3.6.4.5　規格及び試験方法の妥当性（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.4-5	ノーベルファーマ㈱	規格及び試験方法の妥当性（鼓膜用ゼラチンスポンジ）
3.2.A.6.3.5　標準品又は標準物質（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
該当なし		
3.2.A.6.3.6　容器及び施栓系（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.6-1	[redacted]	NPC-18 ブリスター容器構成表
3.2.A.3.6.7　安定性（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.7-1	[redacted]	鼓膜用ゼラチンスポンジの長期保存試験（中間報告書/[redacted]箇月）
3.2.A.3.6.7-2	[redacted]	鼓膜用ゼラチンスポンジ非包装品の光安定性試験
3.2.A.3.6.7-3	[redacted]	鼓膜用ゼラチンスポンジ（製造番号：[redacted]）の長期保存試験（5℃±3℃）（中間報告書/保存[redacted]箇月）、[redacted] 箇月一覧表
3.2.A.3.6.7.1　安定性のまとめ及び結論（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.7-1～3 参照		
3.2.A.3.6.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.7-1、3 参照		
3.2.A.3.6.7.3　安定性データ（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.7-1～3 参照		
3.2.A.3.6.8　安全性に関する考察（鼓膜用ゼラチンスポンジ）		
3.2.A.3.6.8-1	ノーベルファーマ㈱	鼓膜用ゼラチンスポンジの安全性に関する考察
3.2.R 各極の要求資料		
該当なし		

3.3 参考文献

資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
3.3-1	The United States Pharmacopeial Convention, Inc	Absorbable Gelatin Sponge, USP39 (Official from May 1, 2016)	USP36	2.3.A.3
3.3-2	厚生労働省告示 64 号	日局「ゼラチン」 日局「精製ゼラチン」	第十七改正日本薬局方	2.3.A.3

第4部　非臨床試験報告書

4.1　第4部目次

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

資料番号	添付資料
4.2.1.1-1 参	モルモットを用いたbFGF浸含ゼラチンスポンジの鼓膜再生期間の検討(Pilot試験-2) 試験番号：[redacted]，20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料
4.2.1.1-2	モルモットを用いたbFGF漫含ゼラチンスポンジの鼓膜再生期間の検討(用量設定及び血清中bFGF濃度測定試験)．試験番号：[redacted]，20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料
4.2.1.1-3	モルモットを用いたbFGF浸含ゼラチンスポンジの鼓膜再生効果 試験番号：[redacted]，20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料

4.2.1.2　副次的薬理試験

該当なし

4.2.1.3　安全性薬理試験

該当なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

資料番号	添付資料
4.2.2.1	モルモット血清中ヒト型bFGF濃度測定法（ELISA）のバリデーション試験．試験番号：[redacted]，20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料

4.2.2.2　吸収

資料番号	添付資料
4.2.2.2	モルモットを用いたbFGF漫含ゼラチンスポンジの鼓膜再生期間の検討(用量設定及び血清中bFGF濃度測定試験)．試験番号：[redacted]，20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料

4.2.2.3　分布

該当なし

4.2.2.4　代謝

該当なし

4.2.2.5　排泄

該当なし

4.2.2.6　薬物相互作用（非臨床）

該当なし

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

該当なし

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

該当なし

4.2.3.2　反復投与毒性試験

該当なし

4.2.3.3　遺伝毒性試験

該当なし

4.2.3.4　がん原性試験

該当なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

該当なし

4.2.3.6　局所刺激性試験

資料番号	添付資料
4.2.3.6	トラフェルミン（遺伝子組換え）のモルモットにおける聴器毒性試験．試験番号 [redacted]，20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料

4.2.3.7　その他の毒性試験

資料番号	添付資料
4.2.3.7-1	ゼラチンスポンジ（[redacted]）の V79 細胞を用いる細胞毒性試験．[redacted]，20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料
4.2.3.7-2 参	ゼラチンスポンジ（[redacted]）のモルモットを用いる皮膚感作性試験の予備試験．[redacted]，20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料

資料番号	添付資料
4.2.3.7-3	ゼラチンスポンジ（[redacted]）のモルモットを用いる皮膚感作性試験. [redacted], 20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料
4.2.3.7-4	ゼラチンスポンジ（[redacted]）のウサギを用いる皮内反応試験. [redacted], 20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料
4.2.3.7-5	ゼラチンスポンジ（[redacted]）のラットを用いる4週間埋植による亜急性全身毒性試験. [redacted], 20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料
4.2.3.7-6	ゼラチンスポンジ（[redacted]）の細菌を用いる復帰突然変異試験. [redacted], 20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料
4.2.3.7-7	ゼラチンスポンジ（[redacted]）のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験. [redacted], 20[redacted]；ノーベルファーマ社社内資料

4.3　参考文献

4.3.1 薬理試験に関する参考文献

資料番号	添付資料
4.3.1-1参	東野哲也、青柳 優、伊藤 吏、奥野妙子、小島博巳、他. 伝音再建後の術後聴力成績判定基準（2010）. Otol Jpn 2010;20:751-3.
4.3.1-2参	Hakuba N, Tabata Y, Hato N, Fujiwara T and Gyo K, Gelatin hydrogel with basic fibroblast growth factor for tympanic membrane regeneration. Otology & Neurotology 2014;35:540-4.
4.3.1-3参	Fina M, Bresnick S, Baird A and Ryan A, Improved healing of tympanic membrane perforations with basic fibroblast growth factor. Growth Factors 1991;5:265-72.
4.3.1-4参	Ozkaptan Y, Gerek M, Simsek S and Deveci S, Effects of fibroblast growth factor on the healing process of tympanic membrane perforations in an animal model. Eur Arch Otorhinolaryngol 1997;254(Suppl.1):2-5
4.3.1-5参	Vrabec JT, Schwaber MK, Davidson JM and Clymer MA, Evaluation of basic fibroblast growth factor in tympanic membrane repair. Laryngoscope 1994;104:1059-64.
4.3.1-6参	Mondain M and Ryan A, Histological study of the healing of traumatic tympanic membrane perforation after basic fibroblast growth factor application, Laryngoscope 1993;103:312-8.
4.3.1-7参	Kato M and Jackler RK, Repair of chronic tympanic membrane perforations with basic fibroblast growth factor, Otolaryngol Head Neck Surg 1996;115(6):538-47.
4.3.1-8参	Kakigi A, Uchida A, Nishimura M, Takeda T, Takeda S and Nakatani H, Expression of fibroblast growth factor receptors 1-4 in human chronic tympanic membrane perforation, J Otorhinolaryngol Relat Spec 2010;71(Suppl 1):67-70.
4.3.1-9参	DeLapp NW and Dieckman DK, Effect of basic fibloblast growth factor (bFGF) and insulin-like growth factors type I (IGF-I) and type II (IFG-II) on adult human keratinocyte growth and fibronectin secretion, J Invest Dermatol 1990;94(6):777-80.
4.3.1-10参	Ledoux D, Gannoun-Zaki L and Barritault D, Interactions of FGFs with target cells, Prog Growth Factor Res 1992;4:107-20.
4.3.1-11参	Mondain M and Ryan A, Effect of basic fibroblast growth factor on normal tympanic membrane, Am J Otolaryngol 1994;15(5):344-50.

4.3.2 薬物動態試験に関する参考文献

資料番号	添付資料
4.3.2-1 参	Quantikine® HS ELISA/Human FGF basic Immunoassay. 2013; R&D Systems, Inc.
4.3.2-2 参	Moscatelli D, Joseph-Silverstein J, Manejias R, Rifkin DB. Mr 25,000 heparin-binding protein from guinea pig brain is a high molecular weight form of basic fibroblast growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84(16):5778-5782
4.3.2-3 参	Mondain M, Ryan A. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor are induced in guinea-pig tympanic membrane following traumatic perforation. Acta Otolaryngol 1995;115(1):50-54
4.3.2-4 参	Ishibashi T, Shinogami M, Ishimoto S, et al. Induction of KGF, Basic FGF, and TGFα mRNA expression during healing of experimental TM perforations. Acta Otolaryngol 1998;118(5):701-704

4.3.3 毒性試験に関する参考文献

資料番号	添付資料
4.3.3-1 参	隅田卓.ゼラチンの塩酸加水分解による分子量分布の変化と分解機構.日化.1991;8: 1127-30
4.3.3-2 参	Kase K, Influence of topical application of basic fibroblast growth factor upon inner ear. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 ;138:523-7.
4.3.3-3 参	Zhai SQ. Basic fibroblast growth factor protects auditory neurons and hair cells from glutamate neurotoxicity and noise exposure. Acta Otolaryngol. 2004 ;124:124-9.
4.3.3-4 参	Low W.Basic fibroblast growth factor (FGF-2) protects rat cochlear hair cells in organotypical culture from aminoglycoside injury. J Cell Physiol. 1996 ;167:443-50.
4.3.3-5 参	Lou X. Growth factors have a protective effect on neomycin-induced hair cell loss. Cell Biol Int. 2015 ;39:65-73.
4.3.3-6 参	Wimmer C. Round window application of D-methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor, and fibroblast growth factor-2 in cisplatin-induced ototoxicity. Otol Neurotol. 2004;25:33-40.
4.3.3-7 参	Silva VA, Fibroblast growth factor-2 immunoreactivity is present in the central and peripheral auditory pathways of adult rats.J Morphol. 2005;265:141-51.
4.3.3-8 参	新バルク[redacted]のラットにおける血清中濃度推移（静脈内投与、皮下投与、創傷内撤下）ならびに旧バルクとの比較.[redacted],19[redacted] ;[redacted]

資料番号	添付資料
4.3.3-9 参	石橋康正、古江増隆、菊池かな子、他．皮膚潰瘍患者における bFGF（KCB-1）の血清中濃度測定試験．臨床医薬．1996;12:2143-58.

第5部　臨床試験報告書

5.1　第5部目次

5.2　臨床試験一覧表

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

該当なし

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当なし

5.3.3　臨床薬物動態(PK)試験報告書

該当なし

5.3.4　臨床薬力学(PD)試験報告書

該当なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

該当なし

5.3.5.2　非対照試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.2-1	NPC-18とFBG-18を用いた鼓膜再生療法に関する第Ⅲ相試験-多施設共同医師主導治験- 治験総括報告書（治験実施計画書番号：TRIENT1328） 試験期間：2015年1月～2016年6月 報告日：20■ 年■ 月■ 日
5.3.5.2-2	NPC-18とFBG-18を用いた鼓膜再生療法に関する第Ⅲ相試験-多施設共同医師主導治験- 治験総括報告書-補遺 報告日：20■ 年■月■ 日
5.3.5.2-3	TRIENT1328試験に於ける医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の不遵守について

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当なし

5.3.5.4　その他の試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.4-1 参	治験薬の投与量計測マニュアル 第 2 版 20■■ 年■月■日作成 NPC-18 と FBG-18 を用いた鼓膜再生療法に関する第Ⅲ相試験-多施設共同医師主導治験- 治験総括報告書 付録
5.3.5.4-2 参	ゼラチンスポンジに対する bFGF 浸潤量の測定及び浸潤形態観察 実験実施報告書（報告書番号：TRIENT1328-001）20■■ 年■月■■ 日作成

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

該当なし

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	添付資料
5.3.7.1	患者データ一覧表
5.3.7.2	治験総括報告書-補遺
5.3.7.3	画像評価委員会での評価画像
5.3.7.4	慶應義塾大学病院での留置時画像
5.3.7.5	被験者毎、規定時期毎の画像の保管状況一覧

5.4　参考文献

資料番号	添付資料
5.4-1 参	日本耳鼻咽喉科学会編 耳鼻咽喉科学用語解説集（第 1 版）.株式会社 金芳堂, 2010.
5.4-2 参	厚生労働省 平成 27 年 社会医療診療行為別統計
5.4-3 参	Miyamoto RT. Traumatic Perforation of the Tympanic Membrane. MSD Manual online Last full review/revision December 2015.
5.4-4 参	山崎 一春、石島 健、佐藤 宏昭. 外傷性鼓膜穿孔に関する臨床的検討　日本耳鼻咽喉科學會會報. 2010; 113: 679-86
5.4-5 参	湯浅 涼,西條 茂、冨岡 幸子、他. 簡易な鼓膜形成術 -フィブリン糊を用いた接着法-. 耳鼻咽喉科･頭頸部外科 1989; 61 : 1117-22
5.4-6 参	湯浅 涼. 鼓膜形成術. 耳鼻咽喉科･頭頸部外科 1995; 67 : 209-13
5.4-7 参	深美 悟、平林 秀樹、馬場 廣太郎、他. コラーゲンスポンジ（テルダーミス）を用いた鼓膜穿孔閉鎖術の検討. Otology Japan 2007; 17: 638-43
5.4-8 参	吉田 和秀、能美 希、立山 香織、他. 濃厚血小板血漿を用いたコラーゲン膜による鼓膜穿孔閉鎖術.耳鼻咽喉科臨床. 2007; 100: 519-23

資料番号	添付資料
5.4-9 参	佐々木 亮、欠畑 誠治、廣瀬 由紀、他. キチン膜およびコラーゲンスポンジを用いた自己血清点耳療法による鼓膜穿孔閉鎖術. Otology Japan 2014; 24:200-8
5.4-10 参	Hakuba N, Taniguchi M, Shimizu Y, et al. A new method for closing tympanic membrane perforations using basic fibroblast growth factor. Laryngoscope. 2003 ; 113:1352-5
5.4-11 参	白馬伸洋. アテロコラーゲン膜/シリコン膜と bFGF 製剤を用いた鼓膜再生治療. Otology Japan 2013; 23:183-92
5.4-12 参	Hakuba N, Iwanaga M, Tanaka S, et al. Basic fibroblast growth factor combined with atelocollagen for closing chronic tympanic membrane perforations in 87 patients. Otology & Neurotology.2010; 31: 118-21
5.4-13 参	山本 悦生、篠原 尚吾、田辺 牧人、他. 外耳道後壁再建法:骨片, 骨パテ, コラーゲンスポンジを用いる方法. Otology Japan. 2001; 11:302
5.4-14 参	鼓膜再生の自験例での臨床データ.公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター (TRI) . 2014 年 5 月 26 日
5.4-15 参	Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. Otology & Neurotology. 2011;32:1218-23
5.4-16 参	Omae K, Kanemaru S, Nakatani E, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor. Auris Nasus Larynx.2017;44:664-71
5.4-17 参	Jackler RK. A Regenerative Method of Tympanic Membrane Repair Could Be the Greatest Advance in Otology Since the Cochlear Implant. Otology & Neurotology 2012; 33:289
5.4-18 参	前田 学、斉藤 龍介、中川 文夫、他.鼓膜形成術における従来法と接着法の比較.日本耳鼻咽喉科學會會報 1998; 101:1062-8
5.4-19 参	リグロス歯科用液キット 600 μg、同歯科用液キット 1200 μg 承認申請添付資料 (CTD2.6.4、2.7.2)
5.4-20 参	石橋 康正、古江 増隆、菊池 かな子、他. 皮膚潰瘍患者における bFGF (KCB-1) の血清中濃度測定試験. 臨床医薬. 1996; 12: 2143-58
5.4-21 参	東野 哲也、青柳 優、伊藤 吏、他.伝音再建後の術後聴力成績判定基準(2010). Otology Japan 2010; 20: 751-3
5.4-22 参	フィブラスト®スプレー250/500 添付文書.2016 年 9 月改訂 (第 9 版)