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2部（モジュール2）

2.2　緒言

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.2 緒言 3

2.2 緒言

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。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。さらに、中耳が外気に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これを閉鎖する必要がある。鼓膜を閉鎖するため、現在、さまざまな治療法が試みられているが、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、一方で、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の鼓膜用に調製したことである。

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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの指導・助言を基に、鼓膜穿孔患者を対象に医師主導型臨床試験（TRIENT1328試験）を実施した。申請者は、既承認製品であるトラフェルミン（遺伝子組換え)、ゼラチンスポンジ及びフィブリン糊を、各製造販売元から提供を受け、治験薬として「自ら治験を実施する者」に提供した。TRIENT1328試験の結果、本療法は優れた鼓膜閉鎖効果及び聴力改善効果を有することが示された。安全面では、特に問題となる有害事象の発現はなく、本療法は高い安全性を有することが示された。このように、TRIENT1328試験で良好な結果が得られ、本療法は鼓膜穿孔に対する第一選択治療法になりうると考えられたことより、申請者は、金丸及び公益財団法人神戸医療産業都市推進機構より試験成績の提供を受け、製造販売承認申請を行うこととした。

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。そこで、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、フィブラスト®スプレー250の資料を引用した。また、鼓膜用ゼラチンスポンジは、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とから、必要な

試験を実施した。また、医療現場において、本剤の構成、特徴を明確にするため、申請品目名称を「リティンパ耳科用250μｇセット」とした。

非臨床試験については、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効力及び吸収性（全身曝露）、トラフェルミン（遺伝子組換え）の鼓膜適用における安全性としてモルモットにおける聴器毒性試験、並びに鼓膜用ゼラチンスポンジの生物学的安全性を評価し、それぞれ評価資料とした。

臨床試験については、医師主導型臨床試験（TRIENT1328試験）の成績を評価資料とした。また、TRIENT1328試験に先立って実施した本療法に関する先行試験の公表論文などを参考文献として引用した。

以上より、以下の内容で製造販売承認申請を行うに至った。

申請品目	リティンパ耳科用250μｇセット
剤形・含量	耳科用剤 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と添付溶解液（2.5 mL）及び鼓膜用ゼラチンスポンジ
申請区分	(3) 新投与経路医薬品
予定する効能・効果	鼓膜穿孔
予定する用法・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。