

リテインパ耳科用 250 μ g 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）

2.5 臨床に関する概括評価

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧	3
2.5 臨床に関する概括評価	4
2.5.1 製品開発の根拠	4
2.5.1.1 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面	4
2.5.1.2 薬理学的分類の特定	8
2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景	11
2.5.1.4 臨床開発計画	12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	16
2.5.4 有効性の概括評価	17
2.5.4.1 TRIENT1328 試験の概要	17
2.5.4.2 TRIENT1328 試験の結果	19
2.5.4.3 部分集団に於ける検討	21
2.5.4.4 有効性評価の比較検討	21
2.5.4.5 先行試験での有効性評価結果	22
2.5.4.6 有効性のまとめ	22
2.5.4.7 効能・効果、用法・用量について	23
2.5.5 安全性の概括評価	25
2.5.5.1 安全性の評価方法 (TRIENT1328 試験)	25
2.5.5.2 安全性の結果 (TRIENT1328 試験)	26
2.5.5.3 先行試験の有害事象	28
2.5.5.4 過量投与などの安全性	29
2.5.5.5 世界での市販後使用経験	29
2.5.5.6 安全性のまとめ	29
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	30
2.5.6.1 治療の背景	30
2.5.6.2 ベネフィット	30
2.5.6.3 リスク	31
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	32
2.5.7 参考文献一覧	33

略語・略号一覧

略語・略号	内容
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor (塩基性線維芽細胞増殖因子)
CT	Computerized Tomography (コンピューター断層撮影)
dB	Decibel (デシベル: 音の大きさの単位)
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
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)
Hz	Hertz (ヘルツ: 国際単位系における周波数・振動数の単位)
IND	Investigational New Drug (新薬臨床試験開始届)
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology Japanese Edition (ICH 国際医薬用語集日本語版)
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
PT	Preferred Term (基本語)
SOC	System Organ Class (器官別大分類)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.1.1 鼓膜穿孔の病態生理

(1) 鼓膜の構造

鼓膜は外耳道の最も奥にあり、ほぼ円形で、直径約 10 mm、厚さ 0.1 mm の薄い膜であり¹⁾ (図 2.5.1-1)、外耳道に上方から下方へ斜めに張っている。鼓膜の内側は空気の入った鼓室で、耳小骨の最も外側の骨であるツチ骨が鼓膜の裏側に付いている。外耳道から入ってきた音波により鼓膜が振動する。この振動がツチ骨、さらに耳小骨連鎖を経て蝸牛に伝わり、そこで蝸牛神経を興奮させ、最終的に大脳聴覚野を刺激して音として感じ取ることができる。

鼓膜の構造は、平面ではなく複雑な形状をした異なった層からできており、外耳道から順に、皮膚層、固有層、粘膜層の 3 層からなる。鼓膜本来の伝音機能を最大限に発揮するためには、この 3 層の構造・形状の維持が重要である。

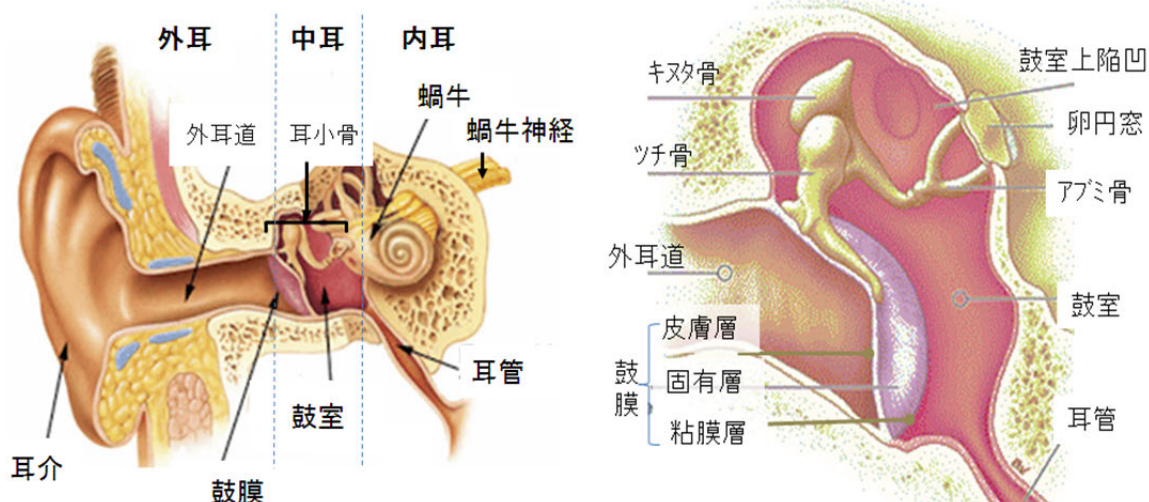


図 2.5.1-1 耳の構造 (左：耳の全体構造、右：鼓膜周辺部の構造)

左：Clements hearing services The Ear and how it Works The ear-outer-middle-inner より改編、
右：Healthappointments.com Chapter 7:Head-part2 Auditory Ossicles より改編

(2) 鼓膜穿孔の病態

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、このためすべての年齢で起こりうる。鼓膜穿孔を有する患者数について、疫学的な調査報告はないが、鼓膜形成術などの手術件数²⁾ から年間約 2 万人と推定される。

鼓膜穿孔がある場合、単に鼓膜で十分な音を捉えられないだけでなく、穿孔部から直接鼓室内に到達した音が蝸牛の卵円窓を通じて入り、耳小骨を介して卵円窓から入った音と蝸牛内で打ち消し合うというキャンセル効果が生じ、「聞こえ」が妨げられる。このため、聴力の低下のみならず語音弁別能（言葉の聞き取り能力）の低下をきたす。これは補聴器によっても補正が難しく大きなコミュニケーション障害となる。また、外耳道側に鼓室が直接曝されることになり、結果として感染に対する抵抗性が減弱し、中耳炎を惹起しやすくなる。また、長期の感染状態は、内耳障害を招き、感音難聴を引き起こす。従って、鼓膜穿孔が生じた場合はこれを閉

鎖する必要がある。

鼓膜穿孔は、通常、自然に閉鎖するが（図 2.5.1-2）、鼓膜の3層構造が再生されず皮膚層のみが再生された場合は、くしゃみなどで再穿孔する可能性がある。

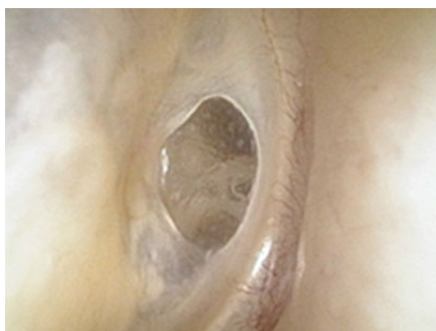


図 2.5.1-2 自然閉鎖した鼓膜の形状画像例

The MSD Manual³⁾では、「2 ヶ月以上続く穿孔、耳小骨連鎖の離断、内耳を侵す損傷に対しては、手術が必要な場合もある」とされている。また、山崎ら⁴⁾は、「保存的加療で閉鎖せず手術を施行した外傷性鼓膜穿孔の14耳に於いて、手術までの観察期間は平均184日であった」こと及び「3 ヶ月以上持続する鼓膜穿孔は手術適応とする文献報告が多い」ことを報告している。これらの報告から、3 ヶ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る。

2.5.1.1.2 診断

鼓膜穿孔は、鼓膜を観察することにより診断可能である。鼓膜穿孔状態を含め、耳病変の原因や程度を調べるため、鼓膜観察の他に聴力や側頭骨CTなどの検査が行われる。

鼓膜穿孔状態の確認は、通常、顕微鏡あるいはファイバースコープによる目視で行われる。

聴力検査としては、気導及び骨導による純音閾値、語音聴取閾値、語音弁別能（言葉の聞き取り能力）などの測定が行われる。また、綿球や薄い紙（パッチ）で鼓膜穿孔を閉鎖し、聴力の改善の有無を検査するパッチテストが行われる。同検査で仮の閉鎖により聴力が改善すれば、耳小骨のつながりは正常であり、鼓膜穿孔を閉鎖するさまざまな治療が試みられる。聴力が改善しなければ、耳小骨のつながりに問題があることが考えられ、鼓室形成術などの手術が必要となる。側頭骨CT検査では、鼓室に於ける炎症の広がり、耳小骨の形態、鼓膜閉鎖後に鼓室の換気に関与する耳管の形態を確認することにより、鼓膜穿孔以外の病態を確認する。

2.5.1.1.3 鼓膜穿孔に対する治療法と問題点

医療現場で現在実施されている鼓膜穿孔に対する治療法とその問題点を以下に述べる。なお、鼓膜形成術及び鼓膜穿孔閉鎖術は、保険診療で実施されているが、その他の治療法は、保険診療外で実施されている。

(1) 鼓膜形成術

鼓膜形成術^{5,6)}は、患者の耳後部から結合組織（皮下筋膜組織など）や軟骨片などを採取し、鼓膜の代用として鼓膜穿孔部位に移植する治療法である。穿孔部位の周囲を切除して栄養床となる創面を作り（鼓膜穿孔部位の新鮮創化）、鼓膜の代用として採取した自家組織片を穿孔部位に挿入し、フィブリン糊で接着・閉鎖する。慢性穿孔性中耳炎、鼓膜留置チューブ抜去後の遺

残穿孔、難治の外傷性穿孔など慢性の鼓膜穿孔が適応となる。

鼓膜形成術は大きな穿孔に対しても適応できるが、以下の問題点がある。

- 耳後部を切開し組織を採取するため侵襲性が高い。局所麻酔下で行うが、場合によっては全身麻酔が必要となり、また、入院が必要となることから、患者の精神的・肉体的・経済的負担が大きい。
- 移植片の挿入は比較的難しく、術者の技量が治療効果に大きく影響する。
- 術後に移植片のずれなどで再穿孔する可能性がある。再穿孔に対し、鼓膜形成術を行う場合は、再度自家組織片の採取が必要となる。なお、凍結保管した自家組織片が使用されることがあるが、感染対策や安全管理の面で問題がある。
- 耳周囲の違和感や耳鳴りなど、耳後部切開の後遺症が残ることがある。
- 自家組織片を鼓膜の代用として用いるため、鼓膜本来の構造は再生されない。
- 鼓膜が浅在化や肥厚化し、聴力が低下することがある (図 2.5.1-3)。



図 2.5.1-3 鼓膜形成術での鼓膜の形状画像例

(2) 鼓膜穿孔閉鎖術

鼓膜穿孔閉鎖術⁷⁾は、経外耳道手術で、自家組織片ではなく人工材料（細胞足場素材）を用いて鼓膜穿孔を閉鎖させる方法である。人工材料としてコラーゲン膜や円筒状のアテロコラーゲンスポンジ/シリコン膜、ポリグリコール酸シート、キチン膜などが用いられる。耳切開が不要で、耳内での手技も簡単なため、外来で処置できる。人工材料は固定されていないため外れやすいが、外れた際の繰り返し処置も容易に行うことができる。しかし、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。このため、新鮮外傷性穿孔、鼓膜留置チューブ抜去後の穿孔、急性中耳炎治癒後の穿孔など自然閉鎖傾向が強く感染を伴わない小さな穿孔の閉鎖を促進するために行われる。

(3) 濃厚血小板血漿による鼓膜穿孔閉鎖術

濃厚血小板血漿による鼓膜穿孔閉鎖術⁸⁾は、濃厚血小板血漿を含ませたコラーゲン膜を用いて鼓膜穿孔を閉鎖させる方法である。濃縮された血小板から、血液凝固に伴い、創傷治癒促進に必要なさまざまな増殖因子が放出されるため、コラーゲン膜のみの鼓膜穿孔閉鎖術に比べより大きな穿孔を閉鎖することができる。外来で実施可能ではあるが、自己血調製の手技が煩雑であり、また、この調製設備が必要なため実施施設も限られる。

(4) 自己血清点耳による鼓膜穿孔閉鎖術

自己血清点耳による鼓膜穿孔閉鎖術⁹⁾は、鼓膜の穿孔縁を 10%硝酸銀にて新鮮化させた後、キチン膜で穿孔を塞ぎ、自身の血液から採った血清を含んだ点耳液を自宅で滴下するという治療法である。血清中の創傷治癒促進因子（増殖因子）による鼓膜穿孔閉鎖促進を期待したものであるが、複雑な形状の穿孔や大きな穿孔への適応が困難である。外来で実施可能であるが、長期間の点耳が必要である。また、自己血調製が必要なため、濃厚血小板血漿による鼓膜穿孔閉鎖術と同様な問題がある。

(5) トラフェルミン（遺伝子組換え）+アテロコラーゲンによる鼓膜再生術

トラフェルミン（遺伝子組換え）+アテロコラーゲンによる鼓膜再生術¹⁰⁾は、トラフェルミン（遺伝子組換え）を浸潤させたコラーゲン膜を用いて鼓膜穿孔を閉鎖させる方法である。トラフェルミン（遺伝子組換え）は、線維芽細胞増殖作用や血管新生作用を有し、これらの作用により創傷治癒を促進する。トラフェルミン（遺伝子組換え）製剤を用いるため、濃厚血小板血漿や自己血清のような自己血の調製を必要とせず、繰り返し処置は容易に行うことができる。しかし、トラフェルミン（遺伝子組換え）を浸潤させたコラーゲン膜を留置するだけではコラーゲン膜がすぐに乾燥するため、乾燥の度に再来院しトラフェルミン（遺伝子組換え）を点耳する必要がある。また、コラーゲン膜が中耳腔に落ち込むことにより新生鼓膜と中耳粘膜が癒着するなどの問題が発生することがある¹¹⁾。

上述の (2) ～ (5) は、いずれもコラーゲンなどのシート状の細胞足場素材を用いた治療法である。これら治療法による鼓膜の閉鎖過程は、鼓膜欠損部に張り付けたシート状の細胞足場素材の底面に沿って周囲組織が伸び、欠損部を閉鎖するというものである。鼓膜欠損が平面的な部位のみであれば閉鎖可能であるが、鼓膜の形状は本項 2.5.1.1.1 で述べたように複雑で、しかも耳小骨が付着する。このため、欠損部が大きくなればなるほど、また、欠損が耳小骨に架かるようになると、平面的なシート状の素材で欠損部を覆うのは困難となり、鼓膜を閉鎖することができなくなる。また、コラーゲン膜がずれやすくなり、新生鼓膜が周囲組織と癒着する可能性が高くなる。これらのことから、ある程度の大きさ以上の欠損や耳小骨にかかる欠損がある場合、(2) ～ (5) の治療法は、それらの欠損を閉鎖することができなくなり、適応が困難となる。

鼓膜穿孔に対する既存の治療法の利点と問題点を表 2.5.1.1-1 に示す。

表 2.5.1.1-1 鼓膜穿孔に対する既存の治療法の利点と問題点

既存の治療法	利点	問題点
鼓膜形成術	<ul style="list-style-type: none"> 大きな穿孔に対しても適応となる フィブリン糊で固定するため、完全に閉鎖させることができる 	<ul style="list-style-type: none"> 耳後部組織の採取は侵襲性が高く、全身麻酔が必要な場合もある 入院が必要な場合もある 患者の精神的・肉体的・経済的負担が大きい 術者の技量が治療効果に大きく影響する 移植片のずれなどで再穿孔することがあり、その度に自家組織片の採取が必要となる 自家組織片を鼓膜の代用として用いるため、鼓膜本来の構造は修復されない。 鼓膜が浅在化や肥厚化し、聴力が低下することがある 耳周囲の違和感や耳鳴りなど、耳後部切開の後遺症が残ることがある
鼓膜穿孔閉鎖術	<ul style="list-style-type: none"> 簡便な手技で低侵襲 外来で実施可能 材料が安価 繰り返し処置が容易 	<ul style="list-style-type: none"> 適応は小穿孔のみ 固定されていないため外れやすい
濃厚血小板血漿による鼓膜穿孔閉鎖術	<ul style="list-style-type: none"> 低侵襲 外来で実施可能 繰り返し処置が容易 	<ul style="list-style-type: none"> 複雑な形状の穿孔や大きな穿孔には難しい 自己血の調製が煩雑 調製設備が必要で実施施設に限られる
自己血清点耳による鼓膜穿孔閉鎖術	<ul style="list-style-type: none"> 低侵襲 外来で実施可能 	<ul style="list-style-type: none"> 複雑な形状の穿孔や大きな穿孔には難しい 長期間の点耳が必要 自己血の調製が煩雑 調製設備が必要で実施施設に限られる
トラフェルミン（遺伝子組換え）+アテロコラーゲンによる鼓膜再生術	<ul style="list-style-type: none"> 簡便な手技で低侵襲 外来で実施可能 自己血の調製が不要 繰り返し処置が容易 	<ul style="list-style-type: none"> 複雑な形状の穿孔や大きな穿孔には難しい 乾燥の度に再来院が必要 コラーゲン膜が中耳腔に落ち込むことにより、新生鼓膜と中耳粘膜が癒着するなどの問題が発生することがある

既存の治療法には上記の問題があることから、侵襲性が低く、外来で実施が可能で、鼓膜本来の構造が再生し、穿孔の閉鎖と聴力の改善が期待でき、そしてあらゆる大きさ・形状の穿孔に対し適応できる新しい治療法の開発が望まれている。

2.5.1.2 薬理学的分類の特定

金丸が考案したリテインパ耳科用 250 μ g セット（以下、本剤）を用いた鼓膜再生療法（以下、本療法）は、トラフェルミン（遺伝子組換え）を浸潤させた生体吸収性材料の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・閉鎖させることにより、穿孔した鼓膜を再生させる治療法である（図 2.5.1-4）。医師主導型臨床試験である 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）で、本療法を受けた一例の施術前後の鼓膜形状画像を図 2.5.1-5 に、聴力レベルを図 2.5.1-6 に示す。

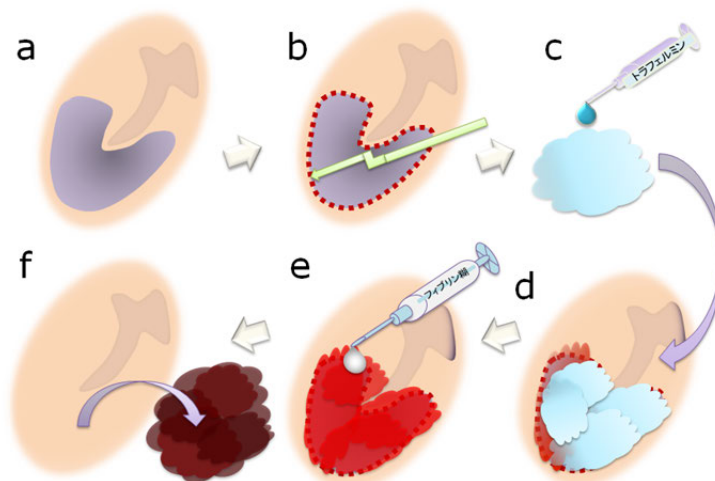


図 2.5.1-4 鼓膜再生療法の処置イメージ

a) 局所麻酔を行う。b) 鼓膜穿孔縁を新鮮創化する。c-d) 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。e) 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。f) 4週後に鼓膜閉鎖を確認する（痂皮を除去する）。

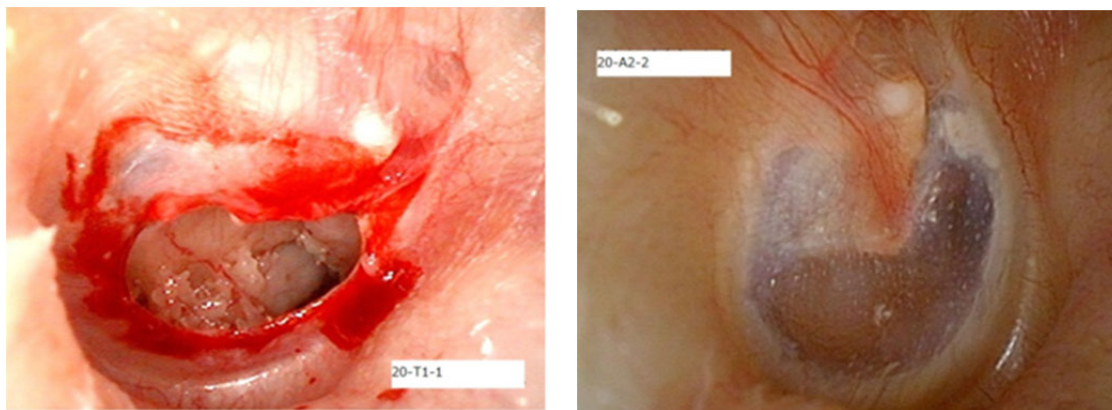


図 2.5.1-5 鼓膜再生療法施術前後の鼓膜形状画像（左：施術時、右：最終施術後 16 週目）

TRIENT1328 試験症例（登録番号 ████████）：6 歳 性、鼓膜穿孔期間 54.8 年、鼓膜穿孔の大きさ グレード II、最終施術後 16 週目の鼓膜閉鎖率 100%

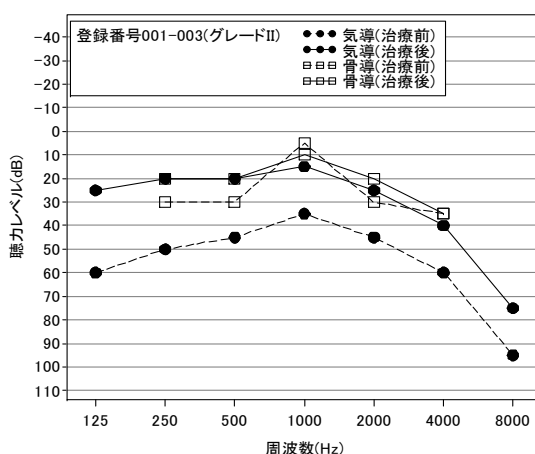


図 2.5.1-6 鼓膜再生療法施術前後の聴力レベル

TRIENT1328 試験症例（登録番号 ████████）：6 歳 性、鼓膜穿孔期間 54.8 年、気導閾値（施術前 41.7 dB、最終施術後 16 週目 20.0 dB）、気骨導差（施術前 20.0 dB、最終施術後 16 週目 3.3 dB）

(1) 薬理学的特性

トラフェルミン（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え技術により大腸菌を用いて製造した塩基性線維芽細胞増殖因子（basic fibroblast growth factor : bFGF）である。

トラフェルミン（遺伝子組換え）は、主に上皮層に存在している bFGF 受容体に作用して、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により、穿孔した鼓膜を修復すると考えられる。また、血管新生作用も有していることから、鼓膜への血流量を増加させることにより、鼓膜修復をさらに促進すると推測される。

(2.6.2)

なお、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。

一方、ゼラチンスポンジは、細胞足場素材として使用される。本療法では、鼓膜穿孔部の辺縁を切除し新鮮創化することにより鼓膜修復を促す。その際、鼓膜修復のため伸長してくる組織細胞を支える足場がないと鼓膜閉鎖が難しくなる。このことからゼラチンスポンジは、その足場となるもので、このゼラチンスポンジを足場素材として用いることで、鼓膜の穿孔部全体を立体的に覆うことが可能となり、また、この足場にトラフェルミン（遺伝子組換え）を浸潤させることにより、鼓膜修復を促進することができる。ゼラチンスポンジは、コラーゲン分子の三重螺旋構造が熱変性によってほどけたものを主成分とする混合物であり、非常に疎な構造体である。この疎な構造体の中を鼓膜組織細胞が通過して鼓膜を修復することから、ゼラチンスポンジの大きさ・形状や厚さが鼓膜の修復に影響することはない。また、ゼラチンスポンジは、生体吸収性材料で、生体内では1ヵ月程度で加水分解されて消失するため、その間、浸潤しているトラフェルミン（遺伝子組換え）が放出されることで効果が発揮しやすくなることが期待される。

このように、ゼラチンスポンジは、あくまでも鼓膜を修復する際の足場的な役割とトラフェルミン（遺伝子組換え）を放出する担体の役割であり、鼓膜穿孔に対する薬理作用は示さない。

(2) コラーゲンなどのシート状の細胞足場素材を用いる治療法との違い


本療法が本項 2.5.1.1.3 で述べた既存の治療法と大きく異なる点は、鼓膜再生のための細胞足場素材として、コラーゲンなどのシート状の素材を用いるのではなく、形状を自由な塊に形成しやすい円形状のゼラチンスポンジを使用した点にある。

ゼラチンスポンジは、これまで鼓膜穿孔閉鎖術で報告されているコラーゲン^{12,13}と異なり、液体を含むと形状が自由なやわらかい塊となる。

鼓膜はツチ骨があるため平面的な円形ではなく円錐状の3次元構造である（図 2.5.1-1）。従って、鼓膜穿孔も立体的なものとなりハート型に似た形状である（図 2.5.1-4 a）。このため、本療法では、鼓膜の全欠損を含め、複雑な形状の鼓膜欠損の場合、個々の鼓膜穿孔の形状・大きさに合わせて、ゼラチンスポンジの大きさ・形状や厚さを変えて小さくカットして複数のゼラチンスポンジを留置させることで、容易に施術することが可能である（図 2.5.1-4 d）。その後は、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、乾燥や感染を防いでいる。

このように、本療法は、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。

(3) 本療法専用の鼓膜用ゼラチンスポンジについて

TRIENT1328 試験においては、既承認のゼラチンスポンジ製剤（）を使用した

当該製剤はシート状（縦 2.5 cm×横 5 cm×厚さ 1 cm）の製剤であることから、初めに約 1 cm 角の切片に切り出してから、鼓膜穿孔の大きさに応じて（目安：直径 3～10 mm×厚さ 5 mm）円形に切り取る操作が必要であった。また、1 シートが複数の患者に使用されることによる感染の危険性が懸念された。

今回、この操作を省き簡便性・利便性を図るとともに感染の危険性を回避する目的で、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、鼓膜穿孔に即した形状と大きさに設計し、さらに、本療法 1 回あたりの最大必要量を考慮し、円柱状に直径 1.5 cm×厚さ 1 cm とした。トラフェルミン（遺伝子組換え）を浸潤させる前の適度な大きさへのシート状からの切り出し作業が不要であり、トラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤後の鼓膜穿孔の大きさ・形状に合わせたカット操作も可能な専用容器内で作業することができ、清潔な操作がしやすい。また、当該ゼラチンスポンジは、本療法 1 回分のサイズであり、トラフェルミン（遺伝子組換え）の添加剤とすることにより、使いまわしによる感染の危険性を防止できる。

鼓膜用ゼラチンスポンジは、TRIENT1328 試験において使用されたゼラチンスポンジ製剤と、その物理化学的性質が同等となるように製剤設計したものである。また、施術方法も鼓膜用ゼラチンスポンジとゼラチンスポンジ製剤（XXXXXXXXXX）で違いはなく、再生する鼓膜の厚みに差異が生じる可能性はない。従って、鼓膜用ゼラチンスポンジの使用によって本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすことはないと考えられる。

以上、本療法を用いた鼓膜閉鎖の施術には、本剤の用法・用量と利便性を考慮した専用品（トラフェルミン（遺伝子組換え）製剤と鼓膜用ゼラチンスポンジ）は必要であり、鼓膜用ゼラチンスポンジは本剤の添加剤として重要な構成成分である。

2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

モルモットの鼓膜穿孔モデルを用いてトラフェルミン（遺伝子組換え）の鼓膜再生効果を検討した結果、bFGF（100 μ g/mL：臨床用量相当）を浸潤させたゼラチンスポンジ（トラフェルミン含浸ゼラチンスポンジ）留置後 3 週目に於いて、Control 群（トラフェルミン（遺伝子組換え）製品の添付溶解液のみ）に比べ有意に高い鼓膜閉鎖率と鼓膜穿孔面積の縮小を認めた（ $P<0.05$ ）。また、聴性脳幹反応検査での聴力機能では、留置後 3 週目の低音域（8 kHz）に於いて、Control 群に比べ聴力改善例の増加傾向を認めた（ $P<0.1$ ）。また、病理組織学的検査にて、鼓膜の中間層の再生が確認された。これらのことから、本療法施術により、鼓膜本来の構造が再生され閉鎖していくことが期待された。（添付資料 4.2.1.1-1 参、4.2.1.1-2～4.2.1.1-3）

本療法を考案した金丸は、100 例以上の鼓膜穿孔患者に本療法を実施し、優れた治療成績を得た。

- 「鼓膜再生の自験例での臨床データ（以下、レトロスペクティブ試験）」¹⁴（添付資料 5.4-14 参）では、鼓膜穿孔患者 62 例に於ける本療法の施術回数 3 回以内での鼓膜閉鎖割合は 88.7%（55/62 例）で、本療法の前後で気導閾値の平均聴力が約 15 dB 改善した。
- 「Regenerative treatment for tympanic membrane perforation（以下、プラセボ対照比較試験）」¹⁵（添付資料 5.4-15 参）では、鼓膜穿孔患者 56 例のうち、48 例（53 耳）が bFGF 群に、8 例（10 耳）がプラセボ群（生理食塩水）に無作為に割り付けられた。bFGF 群での鼓膜閉鎖割合は 98.1%（52/53 耳）で、鼓膜が閉鎖したすべての耳で、気導閾値の平均聴

カレベルの改善を認めた（群平均で 21.7 dB の改善）。プラセボ群での鼓膜閉鎖割合は 10.0%（1/10 耳）であった。

- 「鼓膜再生療法に関する臨床研究（以下、TRIENT1113 試験）」¹⁶⁾（添付資料 5.4-16 参）では、有効性解析対象 9 例の最終施術後 16 週目に於ける鼓膜閉鎖割合（画像評価委員会判定）は 88.9%（8/9 例）、聴力改善割合は 88.9%（8/9 例）であった。最終施術後 16 週に於ける気骨導差の平均値±標準偏差は 9.2±8.7 dB、気導閾値の平均値±標準偏差は 37.0±22.6 dB で、いずれも改善を認め、気導閾値は開始前に比べ 13.5±5.9 dB 改善した（P=0.015）。いずれの試験に於いても問題となる有害事象は認めなかった。

以上の治療成績が得られ、本療法は鼓膜穿孔に対し臨床的有用性が高い治療法になると考えられた。本療法の有効性を検証し、安全性を確認するため、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（TRIENT1328 試験）を実施するに至った。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発の経緯と臨床データパッケージ

(1) 臨床開発の経緯

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（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、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について、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 ██████████ 相談（受付番号 ████████）を平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日に実施した。（2.5.1.4.2）

TRIENT1328 試験は、臨床試験実施基準（GCP）に則り実施され、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 █████ 年 █████ 月 █████ 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（ClinicalTrial.gov : Identifier: NCT02307916）。

本療法は、米国の耳科関連雑誌「Otology & Neurotology」¹⁷⁾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。

(2) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示す。

いずれの臨床試験も国内で実施した。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、TRIENT1328 試験に先立って実施した本療法に関する先行試験（3 試験）、プラセボ対照比較試験¹⁵⁾、TRIENT1113 試験¹⁶⁾ 及びレトロスペクティブ試験¹⁴⁾ 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。

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージ

資料区分 〔試験名〕 (添付資料番号)	試験表題名 (試験番号)	試験の 目的	試験 デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	解析対象 被験者数	試験 対象	投与期間
評価資料 〔TRIENT1328 試験〕 (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 (TRIENT1328)	有効性 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ、フィブリン糊 局所投与（鼓膜穿孔部位）	20 例	鼓膜穿孔患者	単回投与（4 週間ごとに最大 4 回） 最終施術後 16 週間観察
参考文献 〔プラセボ対照比較試験〕 (5.4-15 参)	Regenerative treatment for tympanic membrane perforation	有効性 安全性	無作為化 プラセボ対照	トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ、フィブリン糊 局所投与（鼓膜穿孔部位）	48 例 53 耳 (bFGF 群 ^{*)})、 8 例 10 耳 (プラセボ群 ^{**})	慢性鼓膜穿孔患者	単回投与（3 週間ごとに最大 4 回） 初回施術後 12 週間観察
参考文献 〔TRIENT1113 試験〕 (5.4-16 参)	鼓膜再生療法に関する臨床研究 (TRIENT1113)	有効性 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ、フィブリン糊 局所投与（鼓膜穿孔部位）	有効性 9 例 安全性 10 例	鼓膜穿孔患者	単回投与（4 週間ごとに最大 4 回） 最終施術後 16 週間観察
参考文献 〔レトロスペクティブ試験〕 (5.4-14 参)	鼓膜再生の自験例での臨床データ	有効性 安全性	レトロスペクティブ 非対照	トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ、フィブリン糊 局所投与（鼓膜穿孔部位）	62 例	鼓膜穿孔患者	単回投与（鼓膜穿孔未閉鎖の場合、複数回投与）

*）試験薬：トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ

**）試験薬：生理食塩液浸潤ゼラチンスポンジ

2.5.1.4.2 規制当局の助言

2.5.1.4.2.1 相談

金丸及び公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構は、総合機構との薬事戦略相談 個別相談を平成 〇〇 年 〇 月 〇 日に、〇〇 相談（受付番号 〇〇〇）を平成 〇〇 年 〇 月 〇 日に、その 〇〇 面談を平成 〇〇 年 〇 月 〇 日にそれぞれ実施した 〇〇 相談及び 〇〇 面談では、TRIENT1328 試験の目的、デザイン、評価項目、対象疾患、選択・除外基準、用法・用量、観察期間、症例数などについて協議した。(1.13.2.1)

TRIENT1328 試験計画についての助言及び検討内容の概略を以下に示す。

(1) 試験デザイン

〔機構〕 本試験では鼓膜穿孔の自然閉鎖が認められない患者が対象であること、

[機構] [redacted] について、特に異論はない。

(2) 相談事項 2：本剤の販売名における [redacted] の表記について

[機構] 本剤の剤形は凍結乾燥品等である旨が説明されていることを踏まえると、 [redacted] とすることが適切であると考える。

(3) その他

[機構] TRIENT1328 試験において、 [redacted] を踏まえ、少なくとも以下の点を説明すべきである。

[redacted] TRIENT1328 試験において [redacted]

[機構] i) [redacted] と考える。

ii) [redacted] と考える。

[redacted] 相談の助言及び検討内容の概略を以下に示す。

[機構] [redacted] と考えます。ただし、以下の点に留意してください。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の特性からバイオアベイラビリティに関する検討は行っていない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

該当する臨床薬理試験は実施していない。

トラフェルミン（遺伝子組換え）の臨床薬理試験成績は、既承認品目である「フィブラスト[®]スプレー250/500（以下、フィブラストスプレー）」（1.13.1.3）及び「リグロス[®]歯科用液キット 600 μ g/1200 μ g（以下、リグロス）」¹⁹⁾の承認申請時に提出されている。

フィブラストスプレーを皮膚潰瘍患者に1日1回、15日間投与（潰瘍の直径6cmに対して1回30 μ g）し、血清中濃度を測定したところトラフェルミン（遺伝子組換え）由来の血清中bFGF濃度の変動（上昇）はほとんどなく、連日投与による蓄積性も確認されていない（定量限界：10 pg/mL）²⁰⁾。また、リグロスの1D-04試験（歯周病患者の歯槽骨欠損部に600 μ g及び1800 μ g単回投与）では、すべての被験者でいずれかの測定時点でbFGFが検出されたが、登録前検査時又は投与前に比べ投与後にbFGFの上昇は認められなかったことから、投与後の血清中bFGFは内因性bFGFの濃度範囲を超えるものではなかったと結論されている。

フィブラストスプレー及びリグロスの臨床試験では、本療法における臨床用量よりも高用量のトラフェルミン（遺伝子組換え）が投与されたにもかかわらず、検出された血清中bFGFは内因性のものと考えられ、トラフェルミン（遺伝子組換え）由来のbFGFは検出されなかったことから、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患者に留置したときにも、トラフェルミン（遺伝子組換え）投与に由来するbFGFは同様に検出されないと考える。

本療法に於けるトラフェルミン（遺伝子組換え）の薬物動態的プロファイルを裏付けるデータとして、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留置したときの吸収性（全身曝露）を評価した。その結果、トラフェルミン（遺伝子組換え）留置に由来する血清中bFGFは明確には検出されず、トラフェルミン（遺伝子組換え）の留置部位から全身循環への移行はほとんどないか、極めてわずかなものであろうと推察された。（2.6.4）

このため、本療法に由来するトラフェルミン（遺伝子組換え）の血中移行を検出することは困難と考え、本療法に於けるトラフェルミン（遺伝子組換え）の薬物動態的試験はヒトでは実施していない。

2.5.4 有効性の概括評価

本療法の鼓膜穿孔に対する有効性は、評価資料である TRIENT1328 試験の結果に基づき評価した。また、プラセボ対照比較試験¹⁵⁾、TRIENT1113 試験¹⁶⁾及びレトロスペクティブ試験¹⁴⁾の結果も示した。

上記4試験での試験結果の要約を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 試験結果の要約

資料区分 [試験名] (添付資料番号)	試験 デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	有効性 解析対象被 験者数	試験 対象	投与期間 及び観察 期間	鼓膜閉鎖割合	聴力改善
評価資料 [TRIENT1328 試験] (5.3.5.2-1)	非盲検 非対照 多施設共 同	トラフェルミン 浸潤ゼラチンス ポンジ、フィブ リン糊 局所投与(鼓膜 穿孔部位)	20 例	鼓膜穿 孔患者	単回投与 (4 週間 ごとに最 大 4 回) 最終施術 後 16 週間 観察	75.0% (15/20 例)	聴力改善割合 100% (20/20 例) 気導閾値 9.8 dB 改善 (P<0.0001) 気骨導差 6.4 dB 改善 (P<0.0001)
参考文献 [プラセボ対照 比較試験] (5.4-15 参)	無作為化 プラセボ 対照	トラフェルミン 浸潤ゼラチンス ポンジ、フィブ リン糊 局所投与(鼓膜 穿孔部位)	48 例 53 耳 (bFGF 群*) 8 例 10 耳 (プラセボ 群**)	慢性鼓 膜穿孔 患者	単回投与 (3 週間 ごとに最 大 4 回) 初回施術 後 12 週間 観察	bFGF 群*) 98.1% (52/53 耳) プラセボ群**) 10.0% (1/10 耳)	気導閾値 21.7 dB 改善
参考文献 [TRIENT1113 試験] (5.4-16 参)	非盲検 非対照 多施設共 同	トラフェルミン 浸潤ゼラチンス ポンジ、フィブ リン糊 局所投与(鼓膜 穿孔部位)	9 例	鼓膜穿 孔患者	単回投与 (4 週間 ごとに最 大 4 回) 最終施術 後 16 週間 観察	88.9% (8/9 例)	聴力改善割合 88.9% (8/9 例) 気導閾値 13.5 dB 改善 (P=0.015)
参考文献 [レトロスペク ティブ試験] (5.4-14 参)	レトロス ペクティ ブ 非対照	トラフェルミン 浸潤ゼラチンス ポンジ、フィブ リン糊 局所投与(鼓膜 穿孔部位)	62 例	鼓膜穿 孔患者	単回投与 (鼓膜穿 孔未閉鎖 の場合、 複数回投 与)	88.7% (55/62 例) ***)	気導閾値 15 dB 改善

*) 試験薬：トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ

**) 試験薬：生理食塩液浸潤ゼラチンスポンジ

***) 施術回数 3 回以内での閉鎖割合 (4 回以上の施術でさらに 3 例閉鎖、計 58 例、93.5%閉鎖)

2.5.4.1 TRIENT1328 試験の概要

2.5.4.1.1 試験デザイン

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。

2.5.4.1.2 対象患者

対象は、鼓膜穿孔を有する患者とした。対象患者の選択・除外基準として、年齢は20歳以上80歳以下とし、同意取得時の鼓膜穿孔期間が6ヵ月以上で、さらに、5週間のスクリーニング期間（同意取得から本療法開始までの期間）を経ても鼓膜穿孔の自然閉鎖が認められないことが確認されており、本療法により鼓膜再生及び聴力改善が期待できる鼓膜周辺部に耳漏、炎症、感染がない患者とした。（2.7.3.1.2、2.7.6.2.1）

2.5.4.1.3 本療法の施術

トラフェルミン（遺伝子組換え）（100 μ g/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、鼓膜穿孔部位を十分覆うように留置し、フィブリン糊数滴で接着・閉鎖させた。（2.7.3.1.3）

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）で用いられている100 μ g/mLとした。

本療法施術後4週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜穿孔を認め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回まで実施した。本試験に先立って実施した先行試験（3試験）に於いて、最大4回の施術で約90%の患者に鼓膜閉鎖を認めたこと、また、4回の施術で鼓膜閉鎖を認めない場合はさらに施術を繰り返しても鼓膜が閉鎖する確率は低いと考えられたことから、最大4回とした。

2.5.4.1.4 観察期間

本療法施術後4週目の観察で鼓膜閉鎖を認めた場合はその時点で治療終了とし、その後12週目（最終施術後16週目）に鼓膜閉鎖状態を確認し試験終了とした。このため、本療法開始から最終検査までの期間は16週間（施術1回）～28週間（施術4回）とした。

2.5.4.1.5 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

本療法最終施術後16週目に於ける鼓膜閉鎖の有無（画像評価委員会判定）とした。

(2) 副次評価項目

鼓膜閉鎖の有無（最終施術後4週目）、鼓膜穿孔の減少率及び聴力とした。聴力は、聴力改善の有無、気導閾値、気骨導差、語音聴取閾値及び最高語音明瞭度を評価した。

なお、聴力改善の判定は、「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）」²¹⁾ に準じて、①気骨導差 15 dB 以内、②平均聴力レベル（気導閾値）の改善 15 dB 以上、③平均聴力レベル（気導閾値）30 dB 以内のいずれか一つ以上を満たすものを聴力改善と判定した。（2.7.6.2.1）

2.5.4.1.6 解析方法

2.5.4.1.6.1 解析方法

有効性解析対象集団は最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）とした。

鼓膜閉鎖の有無については、鼓膜閉鎖割合とその95%信頼区間を推定した。聴力の改善の有無については、聴力改善割合とその95%信頼区間を推定した。その他の項目については、記述

統計量と 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定を行った。

2.5.4.1.6.2 閾値鼓膜閉鎖割合

プラセボ対照比較試験に於けるプラセボ群の鼓膜閉鎖割合とその 95%信頼区間がそれぞれ 10% (1/10 例)、0.3~44.5%であったことから、無治療の鼓膜閉鎖割合は最大限大きく見積もっても 50%よりも高くなることはないと考え、閾値鼓膜閉鎖割合を 50%とした。

本療法最終施術後 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。

2.5.4.2 TRIENT1328 試験の結果

2.5.4.2.1 被験者の特性

鼓膜穿孔患者 20 例が登録された。全例が本療法を受け、最終施術後 16 週間の観察を完了した。このため、20 例全例を有効性解析対象集団 (FAS) とした。

有効性解析対象集団 (FAS) の人口統計学的特性を表 2.5.4.2-1 に示す。

被験者の内訳は、男性 30.0%、女性 70.0%と女性が多く、年齢の中央値 (範囲) は 68 歳 (23~78 歳) で、65 歳以上が 60.0%であった。画像評価委員会が判定した鼓膜穿孔の大きさは、グレード II 以上 (鼓膜穿孔が鼓膜の 1/3 以上) が 45.0%であった。鼓膜穿孔期間は、5 年以上が 45.0%であった。鼓膜穿孔の原因疾患は、慢性中耳炎が 70.0%と最も多かった。

表 2.5.4.2-1 人口統計学的特性—最大の解析対象集団 (FAS)

項目		
同意取得時年齢 (歳) , n (%)	Mean	62.4
	SD	15.9
	Min	23
	Median	68
	Max	78
	65 歳未満	8 (40.0)
	65 歳以上 75 歳未満	9 (45.0)
	75 歳以上	3 (15.0)
性別, n (%)	男性	6 (30.0)
	女性	14 (70.0)
鼓膜穿孔の大きさ, n (%) (画像評価委員会判定)	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 ヶ月以上~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 (急性中耳炎に対する鼓膜切開後)	1 (5.0)
鼓膜穿孔に対する前治療歴, n (%)	有	1 (5.0)
	無	19 (95.0)
	(有の内訳) (件数)	
	硝酸銀による治療	1

添付資料 (5.3.5.2-1) 表 14.1.3 より引用

2.5.4.2.2 有効性の結果

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 2.5.4.2-2 に示す。

表 2.5.4.2-2 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 2.5.4.2-2)。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。

鼓膜閉鎖は、施術 1 回で 50.0%、2 回で 10.0%、3 回で 10.0%、4 回で 10.0%に認め、最終施術後 4 週目での鼓膜閉鎖割合は 80.0%であった。なお、5.0% (1 例) は最終施術後 16 週目に再穿孔を認めた。(2.7.6.2.2)

最終施術後 16 週目に於いて鼓膜閉鎖が「無」と判断された 5 例に於ける「鼓膜穿孔の割合」の平均値±標準偏差は、30.0±16.9% (本療法開始前) から 6.5±4.5% (最終施術後 16 週目) に減少した。(表 2.5.4.2-3)

鼓膜穿孔の減少率の平均値 (95%信頼区間) は、最終施術後 4 週目及び 16 週目で、それぞれ 92.5% (83.5~100.0%) 及び 92.2% (82.9~100.0%) であった。(表 2.5.4.2-3)

表 2.5.4.2-3 画像評価委員会の判定に基づく鼓膜閉鎖の有無—最大の解析対象集団 (FAS)

	治療期	観察期						
		0 週	4 週			16 週		
			n	%	95%信頼区間	n	%	95%信頼区間
鼓膜閉鎖	有	16	80.0	56.3 ~ 94.3	15	75.0	50.9 ~ 91.3	
	無	4			5			
	合計	20			20			
鼓膜穿孔の割合 (%) [*]	n	5	4		5			
	Mean	30.0	7.1		6.5			
	SD	16.9	4.4		4.5			
	Median	26.2	6.4		7.5			
減少率	n		20		20			
	Mean		92.5	83.5 ~ 100.0	92.2	82.9 ~ 100.0		
	SD		19.2		19.8			
	Median		100.0		100.0			

添付資料 (5.3.5.2-1) 表 11.4-1 より引用・一部改編

* 観察期 16 週目に於いて鼓膜閉鎖が「無」と判断された症例のみ測定

(2) 聴力

聴力改善は、最終施術後 4 週目より全例に認めた。(表 2.5.4.2-2)

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 4 週目には 30.1±12.7 dB と 9.7±8.2 dB 改善し (P<0.0001)、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)。(2.7.6.2.2)

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 4 週目には 5.7±3.6 dB と 6.1±6.1 dB 改善し (P=0.0003)、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)。(2.7.6.2.2)

また、鼓膜穿孔の大きさ (グレード) と聴力改善割合は、鼓膜穿孔の大きさにかかわらず全例で聴力改善が認められた。(2.7.6.2.2)

このように、被験者によって鼓膜穿孔の大きさや形状などが異なり、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) の個人差は大きかったが、これらが本療法での聴力改善に影響することはなかった。

2.5.4.3 部分集団に於ける検討

最終施術後 16 週目に於ける鼓膜閉鎖割合について、性別、年齢、鼓膜穿孔の大きさ、鼓膜穿孔期間及び鼓膜穿孔原因疾患で層別し比較した結果を表 2.5.4.3-1 に示す。いずれの部分集団に於いても 60.0%以上の鼓膜閉鎖を認めた。男性に比べ女性でやや鼓膜閉鎖割合が低い傾向を認めた。65 歳以上、グレードⅡ以上 (鼓膜穿孔: 1/3 以上)、鼓膜穿孔期間 5 年以上に於いても、高い鼓膜閉鎖割合を認めた。

表 2.5.4.3-1 部分集団別鼓膜閉鎖割合 (最終施術後 16 週) - 最大の解析対象集団 (FAS)

部分集団	鼓膜閉鎖割合	95%信頼区間 (%)
性別		
男性	100.0% (6/6 例)	54.1~100.0
女性	64.3% (9/14 例)	35.1~87.2
年齢		
65 歳未満	87.5% (7/8 例)	47.3~99.7
65 歳以上	66.7% (8/12 例)	34.9~90.1
鼓膜穿孔の大きさ		
グレードⅠ (鼓膜穿孔が 1/3 未満)	81.8% (9/11 例)	48.2~97.7
グレードⅡ、Ⅲ (鼓膜穿孔が 1/3 以上)	66.7% (6/9 例)	29.9~92.5
鼓膜穿孔期間		
6 ヶ月~5 年未満	81.8% (9/11 例)	48.2~97.7
5 年以上	66.7% (6/9 例)	29.9~92.5
鼓膜穿孔原因疾患		
慢性中耳炎	71.4% (10/14 例)	41.9~91.6
その他 (外傷性鼓膜穿孔、耳管チューブ挿入後の鼓膜穿孔、急性中耳炎に対する鼓膜切開後)	83.3% (5/6 例)	35.9~99.6

添付資料 (5.3.5.2-1) 表 14.2.7~表 14.2.11 より引用・一部改変

2.5.4.4 有効性評価の比較検討

TRIENT1328 試験と試験デザインが類似している TRIENT1113 試験¹⁶⁾ (添付資料 5.4-16 参) との有効性評価の比較を以下に示す。

TRIENT1113 試験は、TRIENT1328 試験と同様に、鼓膜穿孔患者を対象として、非盲検、非対照、多施設共同試験で実施した。

2.5.4.4.1 鼓膜閉鎖割合及び聴力改善割合

TRIENT1328 試験及び TRIENT1113 試験に於ける鼓膜閉鎖割合及び聴力改善割合の結果を表 2.5.4.4-1 に示す。TRIENT1328 試験と TRIENT1113 試験の鼓膜閉鎖割合はそれぞれ 75.0%と 88.9%で、いずれも高い閉鎖割合を示した。また、TRIENT1328 試験では、鼓膜閉鎖を認めなかった 5 例を含め、全例が聴力改善ありと判定された。TRIENT1113 試験では、鼓膜閉鎖を認めなかった 1 例を除き、すべて聴力改善ありと判定された。いずれも高い聴力改善割合を示した。

表 2.5.4.4-1 鼓膜閉鎖割合及び聴力改善割合

試験名	鼓膜閉鎖割合 (95%信頼区間)	聴力改善割合 (95%信頼区間)	評価時期
TRIENT1328 試験	75.0% (50.9~91.3%)	100.0% (83.2~100.0%)	最終施術後 16 週目
TRIENT1113 試験	88.9% (51.8~99.7%)	88.9% (51.8~99.7%)	最終施術後 16 週目

添付資料 (5.3.5.2-1) 表 11.4-1、表 11.4-2、添付資料 (5.4-16 参) より引用

気導閾値の平均値 (標準偏差) は、最終施術後 16 週目に於いて、TRIENT1328 試験では 9.8 ± 8.1 dB 改善し ($P < 0.0001$)、TRIENT1113 試験では 13.5 ± 5.9 dB 改善した ($P = 0.015$)。 (2.7.6.2.2) (2.7.6.4.2)

2.5.4.5 先行試験での有効性評価結果

プラセボ対照比較試験¹⁵⁾では、56 例 (鼓膜穿孔 63 耳) が参加し、48 例 (鼓膜穿孔 53 耳) は bFGF 群に、8 例 (鼓膜穿孔 10 耳) はプラセボ群に無作為に割り付けられた。本療法最終施術後 3 週目の鼓膜閉鎖割合は bFGF 群で 98.1% (52/53 耳)、プラセボ群で 10.0% (1/10 耳) であった。また、bFGF 群では鼓膜が閉鎖したすべての耳で、気導閾値の平均聴力レベルの改善を認め、群平均で 21.7 dB の改善を認めた。 (2.7.6.3.2)

レトロスペクティブ試験¹⁴⁾では、本療法が実施された 62 例の施術 3 回以内での鼓膜閉鎖割合は 88.7% (55/62 例) であった。施術の前後で、気導閾値の平均聴力が全体で約 15 dB 改善した。 (2.7.6.5.2)

2.5.4.6 有効性のまとめ

鼓膜穿孔に対する本療法の有効性について、TRIENT1328 試験結果から以下のことが示された。

- 鼓膜閉鎖割合の 95%信頼区間下限値が、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、本療法が有効な治療法であることが示された。
- 鼓膜穿孔の減少率は 90%以上で、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。
- 全例に聴力改善を認めた。
- いずれの部分集団に於いても鼓膜閉鎖を認めた。特に、グレード II 以上、鼓膜穿孔期間 5 年以上、65 歳以上の集団に於いても、高い鼓膜閉鎖割合を認めた。

このように、本療法は、鼓膜穿孔を有する患者に対し、いずれの部分集団に於いても高い鼓膜閉鎖割合と聴力改善割合を示したことから、本療法は鼓膜穿孔に対する第一選択治療法にな

りうるものと考えられる。

2.5.4.7 効能・効果、用法・用量について

2.5.4.7.1 効能・効果（案）の設定根拠

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%と先行の 3 試験の結果（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 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。

2.5.4.7.2 用法・用量（案）の設定根拠

TRIENT1328 試験では、先行して実施した 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 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。（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 μ g 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 μ g、最大値 56.99 μ g 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) 250 μ g のバイアルに添付溶解液 2.5 mL: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ており、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られる。

以上のことから、「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。」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 1 片耳当たり 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。

2.5.5 安全性の概括評価

本療法の鼓膜穿孔に対する安全性の評価には、TRIENT1328 試験を評価資料とした。また、プラセボ対照比較試験¹⁵⁾、TRIENT1113 試験¹⁶⁾及びレトロスペクティブ試験¹⁴⁾の結果も示した。上記 4 試験での試験結果の要約を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 試験結果の要約

資料区分 〔試験名〕 (添付資料番号)	試験 デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	安全性 解析対象被 験者数	試験 対象	投与及び 観察期間	有害事象 発現率	発現した主な 有害事象
評価資料 〔TRIENT1328 試験〕 (5.3.5.2-1)	非盲検 非対照 多施設共 同	トラフェル ミン浸潤ゼ ラチンスポ ンジ、フィ ブリン糊 局所投与(鼓 膜穿孔部位)	20 例	鼓膜穿 孔患者	単回投与 (4週間ご とに最大4 回) 最終施術 後 16 週間 観察	65.0% (13/20 例)	耳漏 35.0%、鼻咽 頭炎 15.0%、喘息 10.0%
参考文献 〔プラセボ対照 比較試験〕 (5.4-15 参)	無作為化 プラセボ 対照	トラフェル ミン浸潤ゼ ラチンスポ ンジ、フィ ブリン糊 局所投与(鼓 膜穿孔部位)	48 例 53 耳 (bFGF 群*)、 8 例 10 耳 (プラセボ 群**)	慢性鼓 膜穿孔 患者	単回投与 (3週間ご とに最大4 回) 初回施術 後 12 週間 観察	26.4% (14/53 耳)	漿液性耳漏 15.1%、鼓膜陥凹 11.3%
参考文献 〔TRIENT1113 試験〕 (5.4-16 参)	非盲検 非対照 多施設共 同	トラフェル ミン浸潤ゼ ラチンスポ ンジ、フィ ブリン糊 局所投与(鼓 膜穿孔部位)	10 例	鼓膜穿 孔患者	単回投与 (4週間ご とに最大4 回) 最終施術 後 16 週間 観察	60.0% (6/10 例)	耳漏 30.0%、虫垂 炎 10.0%
参考文献 〔レトロスペク ティブ試験〕 (5.4-14 参)	レトロス ペクティ ブ 非対照	トラフェル ミン浸潤ゼ ラチンスポ ンジ、フィ ブリン糊 局所投与(鼓 膜穿孔部位)	62 例	鼓膜穿 孔患者	単回投与 (鼓膜穿 孔未閉鎖 の場合、複 数回投与)	30.6% (19/62 例)	耳漏 9.7%、鼓膜陥 凹 8.1%、滲出性中 耳炎 4.8%、耳漏・ 中耳炎 4.8%

*) 試験薬：トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ

***) 試験薬：生理食塩液浸潤ゼラチンスポンジ

2.5.5.1 安全性の評価方法 (TRIENT1328 試験)

2.5.5.1.1 評価項目及び評価方法

本療法が施術されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性に関して以下の項目を評価した。

- (1) 有害事象及び副作用
- (2) 生理学的検査 (血圧、脈拍、体温)
- (3) 臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査及び尿検査)
- (4) 感染症検査

有害事象の定義及びその重篤度の定義は 2.7.4.1.1.1 に、有害事象の重症度の定義及び治験薬との因果関係の判定基準は 2.7.4.1.1.2 に記載した。また、臨床検査値異常変動の取り扱いについては、2.7.4.1.1.3 に記載した。

報告された有害事象名は、MedDRA/J Ver. 18.1 に従い基本語 (PT) に読み替えて表記した。すべての有害事象は、器官別大分類 (SOC)、基本語ごとに発現頻度を集計した。有害事象発生までの期間に関する起点日は本療法の初回施術日とした。

2.5.5.1.2 評価期間

安全性評価期間は、本療法開始から最終検査までの 16 週間 (施術 1 回) ~28 週間 (施術 4 回) とした。(2.5.4.1.3)

すなわち、本療法開始から最終施術後 16 週目までの期間とした。

2.5.5.1.3 用法・用量

トラフェルミン (遺伝子組換え) (100 μ g/mL) をゼラチンスポンジに浸潤させ、鼓膜穿孔部位に留置した。留置したゼラチンスポンジを覆うようにフィブリン糊で接着・閉鎖させた。なお、本療法の施術手順は 2.7.3.1.3 に示した。

2.5.5.2 安全性の結果 (TRIENT1328 試験)

2.5.5.2.1 全般的な曝露状況

20 例が登録され、全例に本療法が施術されたため、全例を安全性解析対象集団とした。

20 例が 1 回目の施術を受け、このうち 10 例 (50.0%) が 2 回目、8 例 (40.0%) が 3 回目、6 例 (30.0%) が 4 回目の施術を受けた。トラフェルミン (遺伝子組換え) の総投与量 (平均値 \pm 標準偏差) は、19.22 \pm 20.72 μ g であった。フィブリン糊の総投与量 (平均値 \pm 標準偏差) は、0.135 \pm 0.102 mL であった。(2.7.4.1.2)

2.5.5.2.2 人口統計学的特性

TRIENT1328 試験の安全性解析対象集団 20 例の人口統計学的特性は、有効性解析対象集団 (FAS) と同様で、表 2.5.4.2-1 に示した。

2.5.5.2.3 有害事象

有害事象の要約を表 2.5.5.2-1 に、有害事象発現状況を表 2.5.5.2-2 に示す。

本療法開始から最終施術後 16 週目までの期間中、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、中等度が 3 例 (15.0%)、軽度が 3 例 (15.0%) 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。

表 2.5.5.2-1 有害事象の要約－安全性解析対象集団 (Safety set)

安全性解析集団 n=20	発現件数	発現例数	発現率 (%)	
			点推定値	95%信頼区間
すべての有害事象	25	13	65.0	(40.8, 84.6)
副作用	7	6	30.0	(11.9, 54.3)
中等度以上の有害事象	5	4	20.0	(5.7, 43.7)
重篤な有害事象	0	0	0.0	(0.0, 16.8)
中止に至った有害事象	0	0	0.0	(0.0, 16.8)
死亡に至った有害事象	0	0	0.0	(0.0, 16.8)

添付資料 (5.3.5.2-1) 表 12.2-1 より引用

表 2.5.5.2-2 有害事象の発現状況－安全性解析対象集団 (Safety set)

安全性解析集団 n=20	発現件数	発現例数	発現率 (%)
			点推定値
全体	25	13	65.0
SOC			
PT			
耳および迷路障害	9	7	35.0
耳漏	9	7	35.0
胃腸障害	2	1	5.0
齲歯	1	1	5.0
嘔吐	1	1	5.0
感染症および寄生虫症	7	5	25.0
鼻咽頭炎	4	3	15.0
中耳炎	1	1	5.0
副鼻腔炎	1	1	5.0
膣感染	1	1	5.0
臨床検査	2	1	5.0
血中フィブリノゲン増加	1	1	5.0
C-反応性蛋白増加	1	1	5.0
神経系障害	2	2	10.0
浮動性めまい	1	1	5.0
坐骨神経痛	1	1	5.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	10.0
喘息	2	2	10.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	5.0
薬疹	1	1	5.0

添付資料 (5.3.5.2-1) 表 12.2-2 より引用

2.5.5.2.4 死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、高度の有害事象の発現はなく、また、有害事象の発現により本療法を中止した症例や臨床試験を中止した症例はなかった。

2.5.5.2.5 被験者背景別の有害事象

(1) 年齢別

年齢別の有害事象の発現は、65歳未満で4/8例(50.0%)、65歳以上75歳未満で6/9例(66.7%)、75歳以上で3/3例(100.0%)で、年齢が上がるに従い有害事象の発現率は上昇した。個々の有害事象については、症例数が少なく、年齢の影響は明確ではなかった。(2.7.4.2.1.1)

(2) 性別

性別別の有害事象の発現は、男性4/6例(66.7%)、女性9/14例(64.3%)と性別で発現率に違いは見られなかった。個々の有害事象については、症例数が少なく、性別の影響は明確ではなかった。(2.7.4.2.1.1)

(3) トラフェルミン（遺伝子組換え）総投与量別

トラフェルミン（遺伝子組換え）総投与量別の有害事象の発現は、トラフェルミン（遺伝子組換え）総投与量16 μ g以下で6/10例(60.0%)、16 μ g超で7/10例(70.0%)と総投与量16 μ g以下と16 μ g超で違いは見られなかった。発現例数の最も多い耳漏についても、症例数が少ないものの、特に違いは見られなかった。(2.7.4.2.1.1)

(4) 発現時期別

発現時期別の有害事象の発現は、治療期5/20例(25.0%)、観察期4週まで5/20例(25.0%)、観察期4週～16週3/20例(15.0%)と治療期及び観察期4週までの発現率がやや高かった。耳漏についても同様の傾向であった。(2.7.4.2.1.1)

2.5.5.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

発現率が10%以上の器官大分類別有害事象は、発現率の高い順に、「耳および迷路障害」7/20例(35.0%)、「感染症および寄生虫症」5/20例(25.0%)、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」がそれぞれ2/20例(10.0%)であった。(2.7.4.2)

2.5.5.2.7 臨床検査値

有害事象とされた臨床検査値の異常変動は、血中フィブリノゲン増加とC-反応性蛋白増加の各1件(5.0%)で、いずれも軽度であった。(2.7.4.3)

2.5.5.2.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

有害事象とされたバイタルサインの異常はなかった。

2.5.5.3 先行試験の有害事象

プラセボ対照比較試験¹⁵⁾に於いて本療法を受けた53耳に発現した有害事象は、漿液性耳漏8耳(15.1%)と鼓膜のわずかな陥凹6耳(11.3%)であった。(2.7.6.3.2)

TRIENT1113試験¹⁶⁾では、安全性解析対象10例中6例(60.0%)に有害事象が発現した。中等度以上の有害事象は1例(10.0%)、重度の虫垂炎で、この虫垂炎は重篤と判断された。他の有害事象はすべて軽度で、耳漏3例(30.0%)、中耳炎1例(10.0%)、突発性難聴1例(10.0%)

であった。いずれの有害事象も一過性で、本療法との因果関係は否定された。(2.7.6.4.2)

レトロスペクティブ試験¹⁴⁾に於いて本療法を受けた62例に認められた有害事象は、耳漏6例(9.7%)、鼓膜陥凹5例(8.1%)、滲出性中耳炎3例(4.8%)、耳漏・中耳炎3例(4.8%)、再穿孔1例(1.6%)及び小真珠腫1例(1.6%)であった。いずれの有害事象も通常の外来処置で治癒した。(2.7.6.5.2)

2.5.5.4 過量投与などの安全性

2.5.5.4.1 過量投与

該当資料なし。

2.5.5.4.2 薬物乱用

該当資料なし。

2.5.5.4.3 離脱症状及び反跳現象

該当資料なし。

2.5.5.4.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当資料なし。

2.5.5.5 世界での市販後使用経験

本療法の市販後使用経験はない。

本療法に用いたトラフェルミン（遺伝子組換え）及びフィブリン糊の個々の市販後データについては2.7.4.6に記載した。

2.5.5.6 安全性のまとめ

鼓膜穿孔に対する本療法の安全性について、TRIENT1328 試験及び TRIENT1328 試験に先立って実施した3試験の結果から以下のことが示された。

- TRIENT1328 試験では、重篤な有害事象、高度な有害事象は認めなかった。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%)を認めたが、中等度及び軽度が、それぞれ3例であった。
- 先行した3試験では、重篤と判断された有害事象は虫垂炎の1件で、本療法との因果関係はないと判断された。高度/重度と判断された有害事象は、重篤とされた虫垂炎の1件であった。
- 最も発現率の高い有害事象は耳漏で、すべての試験で認めた。耳漏以外に、中耳炎及び鼓膜陥凹を複数の試験で認めた。

このように、本療法は安全性の高い治療法であることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

リティンパ耳科用 250 μ g セットを用いた鼓膜再生療法は、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。

本療法は、創傷治癒を促進する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となる生体吸収性材料のゼラチンスポンジを組み合わせることにより、あらゆる大きさ・形状の穿孔に対しても、鼓膜の再生を促進し、閉鎖に導く。再生された鼓膜は、鼓膜本来の 3 層構造を持つことが期待される。(2.5.1.2)

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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、このためすべての年代層で起こりうる。鼓膜穿孔は、通常、自然に閉鎖するが、3 ヶ月以上持続する鼓膜穿孔は自然閉鎖しにくい。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（言葉の聞き取り能力）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、中耳が外耳に直接曝されることにより易感染性となり、中耳炎を惹起しやすくなる。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。(2.5.1.1.1)

2.5.6.1.2 現行の治療

穿孔した鼓膜を閉鎖させるため、現在、さまざまな治療法が試みられている。鼓膜形成術は、患者の耳後部結合組織などを鼓膜穿孔部位に移植し鼓膜の代用とする治療法である。大きな穿孔に対しても適応できるが、移植片がずれやすい、形状が本来の鼓膜と大きく異なる、侵襲性が高く入院を要する場合もあるなどの問題点がある。血漿成分や血清成分を用いた鼓膜穿孔閉鎖術は、血漿成分や血清成分の調製手技の煩雑さや自己血調製設備が必要なため実施施設が限定されるなどの問題がある。コラーゲン膜などを用いた鼓膜穿孔閉鎖術やトラフェルミン（遺伝子組換え）とアテロコラーゲンをを用いた鼓膜再生術は、用いる細胞足場素材が平面であるため、複雑な形状の穿孔や大きな穿孔への適応が困難である。(2.5.1.1.3)

既存の治療法には上記の問題があることから、侵襲性が低く、外来で実施が可能で、鼓膜本来の構造が再生し、穿孔の閉鎖と聴力の改善が期待でき、そしてあらゆる大きさ・形状の穿孔に対し適応できる新たな治療法の開発が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

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。(2.5.4.2.2)

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。(2.5.4.3)

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 \pm 8.1 dB、6.4 \pm 5.6 dB 改善した (いずれも $P < 0.0001$)。 (2.5.4.2)

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。 (2.5.5.2.3)

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。 (2.5.5.3)

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。 (2.6.2.2.3)

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。

2.5.6.3 リスク

1. 留置部位に於ける悪性腫瘍の増悪

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、「フィブラスト®スプレー-250/500²²⁾」の添付文書では、投与部位 (皮膚潰瘍面) 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している。

本療法に於いて、これまで悪性腫瘍の発現は認めていないが、耳内 (留置部位) 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。また、耳内に悪性腫瘍の既往がある場合は悪性腫瘍が再発する可能性も否定できない。このため、本療法では「耳内に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者」は禁忌とした (1.8.1)。

2. 留置部位に於ける鼓膜組織の異常増生

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鼓膜組織の異常増生がリスクとして想定される。ただし、本療法のこれまでの非臨床試験及び臨床試験に於いて、鼓膜組織の異常増生を示唆する所見は得ていないことから、鼓膜組織が異常増生するリスクは低いと考えた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

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。

リテインパ耳科用 250 μ g 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。

以上、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。

2.5.7 参考文献一覧

- 1) 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. (5.4-1 参)
- 2) 厚生労働省 平成 27 年 社会医療診療行為別統計
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/26-19.html>) . (5.4-2 参)
- 3) Miyamoto RT. Traumatic Perforation of the Tympanic Membrane. MSD Manual online
(<http://www.msmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/middle-ear-and-tympanic-membrane-disorders/traumatic-perforation-of-the-tympanic-membrane>)
Last full review/revision December 2015. (5.4-3 参)
- 4) 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. 日本耳鼻咽喉科学會會報 2010;113:679-86. (5.4-4 参)
- 5) 湯浅 涼、西條 茂、富岡 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. (5.4-5 参)
- 6) 湯浅 涼. 鼓膜形成術. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 1995;67:209-13. (5.4-6 参)
- 7) 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. Otolology Japan 2007;17:638-43. (5.4-7 参)
- 8) 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. (5.4-8 参)
- 9) 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. Otolology Japan 2014;24:200-8. (5.4-9 参)
- 10) 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. (5.4-10 参)
- 11) 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. Otolology Japan 2013;23:183-92. (5.4-11 参)
- 12) Hakuba N, Iwanaga M, Tanaka S, et al. Basic fibroblast growth factor combined with atelocollagen for closing chronic tympanic membrane perforations in 87 patients. Otolology & Neurotology 2010;31:118-21. (5.4-12 参)
- 13) 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. Otolology Japan 2001;11:302. (5.4-13 参)
- 14) 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)
- 15) Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. Otolology & Neurotology. 2011;32:1218-23. (5.4-15 参)
- 16) 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)
- 17) Jackler RK. A Regenerative Method of Tympanic Membrane Repair Could Be the Greatest Advance in Otolology Since the Cochlear Implant. Otolology & Neurotology 2012;33:289. (5.4-17 参)
- 18) 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. 日本耳鼻咽喉科学會會報 1998;101:1062-8. (5.4-18 参)
- 19) リグロス歯科用液キット 600 μ g、同歯科用液キット 1200 μ g 承認申請添付資料 (CTD2.6.4、2.7.2) (5.4-19 参)

-
- 20) 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. (5.4-20 参)
 - 21) 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. (5.4-21 参)
 - 22) 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) . (5.4-22 参)