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）

2.7　臨床概要

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2部（モジュール2）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

リティンパ耳科用250μgセットを用いた鼓膜再生療法において、トラフェルミン（遺伝子組換え）は留置部位から鼓膜穿孔部に直接移行して作用することから、生物薬剤学に関する試験は実施しなかった。

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）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 薬物動態試験成績について 4
2.7.2.2 本療法に於ける全身曝露量について（投与量に基づく推察） 5
2.7.2.3 抗 bFGF 抗体産生について 6
2.7.2.4 本療法におけるトラフェルミン(遺伝子組換え）の臨床薬理試験の実施について .. 10
2.7.2.5 付録 11

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）
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay（免疫測定法）

2.7.2 臨床薬理試験

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）に於けるトラフェルミン（遺伝子組換え）の臨床薬理試験は実施していない。

本項では、トラフェルミン（遺伝子組換え）の薬物動態試験成績及び抗bFGF抗体の産生について、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 μg/1200 μg(以下、リグロス)」[1)]の承認時添付資料から関連事項を抜粋し、また、本療法の非臨床試験成績及び臨床試験成績も一部加えて取りまとめた。それらを踏まえて、本療法に於けるトラフェルミン（遺伝子組換え）の臨床薬理試験を実施する必要性はないと考えた。

2.7.2.1 薬物動態試験成績について

2.7.2.1.1 非臨床試験成績

2.7.2.1.1.1 本療法の非臨床試験成績

トラフェルミン（遺伝子組換え）を含浸させたゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部に留置したときの薬物動態を、モルモットを用いて検討した。臨床適用濃度（100 μg/mL）の3倍濃度(300 μg/mL)のトラフェルミン（遺伝子組換え）を用いた場合でも、投与したトラフェルミン（遺伝子組換え）に由来するbFGFを血清中に明確に検出することはできなかった。(2.6.4.3)

2.7.2.1.1.2 既承認効能に於ける非臨床試験成績

トラフェルミン（遺伝子組換え）の非臨床薬物動態評価の結果を、既承認品目である「フィブラストスプレー」(1.13.1.3）及び「リグロス」[1)]の承認時添付資料から抜粋し、表 2.7.2-1に示す。非臨床試験では、ヨード標識体投与後の放射能の薬物動態データも得られているが、未変化のbFGFを反映していると考えられる免疫測定法（ELISA法）により得られた結果を取りまとめた。また、上述した本療法の成績（2.7.2.1.1.1 ）も併せて記載した。

リグロス及びフィブラストスプレーでは、投与後に血清中bFGFが検出されている。一方、本療法のトラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量は、リグロス及びフィブラストスプレーと比較すると体重当たりの投与量が低く、分析法の定量感度は高いものの（本剤：3.13 pg/mL、リグロス及びフィブラストスプレー：10～100 pg/mL)、投与したトラフェルミン（遺伝子組換え）に由来するbFGFを血清中に明確に検出することはできなかった。

2.7.2.1.2 臨床試験成績

トラフェルミン（遺伝子組換え）の臨床薬物動態評価の結果を、既承認品目である「フィブラストスプレー」(1.13.1.3）及び「リグロス」[1)]の承認時添付資料から抜粋し、表 2.7.2-2及び表 2.7.2-3に示す。

リグロスの1D-04試験（歯周病患者の歯槽骨欠損部に600 μg及び1800 μg単回投与）では高感度なELISA法（定量下限：1 pg/mL）が使用され、全ての被験者でいずれかの測定時点で

bFGFが検出された。登録前検査時又は投与前に、0.6 mg/0.2 mL群及び1.8 mg/0.6 mL群でそれぞれ3.5±5.35 pg/mL及び3.5±6.16 pg/mLのbFGFが検出され、投与後にbFGFの上昇は認められなかった[1)]（リグロスCTD2.7.2.2.2.(3)、表2.7.2-8)。これらのことから、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。

また、フィブラストスプレーを皮膚潰瘍患者の皮膚潰瘍面に15日間連続投与（1日1回、1回30 μg）したとき、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[2)]。

2.7.2.1.3 バイオアベイラビリティ

表 2.7.2-1、表 2.7.2-2及び表 2.7.2-3からバイオアベイラビリティ（表中では承認時資料に従って血中移行率と記載）を抜粋して表 2.7.2-4に示す。

トラフェルミン（遺伝子組換え）をゼラチンスポンジに含侵させ鼓膜穿孔部位に留置したときのbFGFの血液への吸収は、鼓膜穿孔部位周辺からの受動拡散によるものと考えられる。bFGFが受動拡散により血中へ吸収されるならば、創傷面や歯槽骨欠損部へ投与したときと比較して、鼓膜穿孔部への留置によるバイオアベイラビリティが特異的に大きくなることは想定しがたい。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部位に留置した時のバイオアベイラビリティは、リグロス及びフィブラストスプレーの臨床使用時と比較して大きな違いはないであろうと考える。

2.7.2.2 本療法に於ける全身曝露量について（投与量に基づく推察）

本療法のTRIENT1328試験での鼓膜穿孔患者に対するトラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量は、本療法施術1回目に於いて平均12.10 μｇ（最大値56.99 μｇ）であった。本療法施術後4週目に鼓膜穿孔が認められた場合、再度本療法が実施されたが、本療法2回目以降は、1回目に比べ少なくなり、最大で17.93 μｇであった。(2.7.6.2)

施術1回目の実投与量の平均値及び最大値は、12.10及び56.99 μｇであり、リグロス1D-04試験（600及び1800 μｇ）の十分の一から百分の一と低いものである。また、施術1回目の平均投与量（12.10 μｇ）は、上記（2.7.2.1.2 ）のフィブラストスプレーの1回投与量（30 μｇ）より少なく、最大投与量（56.99 μｇ）でも30 μｇの2倍弱の量である。

このように、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。

以上のことから、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部位に留置したときの全身曝露は、フィブラストスプレーを皮膚潰瘍患者の皮膚潰瘍面、及びリグロスを歯槽骨欠損部に投与したときと同様に、内因性bFGFの血清中濃度範囲を超えるものではないと考える。

2.7.2.3 抗bFGF抗体産生について

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部位に留置したときの抗bFGF抗体産生についての検討は、実施していない。ただし、フィブラストスプレー及びリグロスで抗bFGF抗体産生について検討されている。

フィブラストスプレーでは、第Ⅰ相試験で健常成人6例にトラフェルミン（遺伝子組換え）製剤0.1%（10 μg/cm^2）7日間反復投与で抗bFGF抗体産生は認められなかった。また、第Ⅲ相一般臨床試験の0.01%製剤（1 μg/cm^2）12週間投与試験で褥瘡・皮膚潰瘍57例に対し繰り返し投与するも抗bFGF抗体産生は認められなかった。(1.13.1.3)

リグロスでは、国内第Ⅱ相試験（1D-01、1D-02)、国内臨床薬理試験（1D-04）及び国内第Ⅲ相試験（1D-03、1D-05）の計600例で、血清中抗bFGF抗体の有無を測定し、抗体が検出された場合には、抗体の特異性を確認することとした。その結果、0.03%（60 μg/0.2mL）から0.4%（800 μg/0.2mL）の濃度範囲では抗bFGF抗体産生は認められなかった。なお、いずれの臨床試験でもアナフィラキシー反応の発現は認められなかった[1)]。

このように､フィブラストスプレー及びリグロスの局所投与では抗bFGF抗体産生は認められていないことから、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鼓膜穿孔部位への留置(局所投与)でも同様に抗bFGF抗体産生が認められる可能性は低いと推察される。

なお、本療法のTRIENT1328試験、プラセボ対照比較試験、TRIENT1113試験及びレトロスペクティブ試験のいずれに於いてもアナフィラキシー反応の発現は認められていない。

表 2.7.2-1 トラフェルミン（遺伝子組換え）の薬物動態評価の一覧_1（非臨床試験成績）

出典	投与経路	動物種	投与量		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	血中移行率（%）	定量下限 (pg/mL)
			出典元資料の記載	μg/kg [a]						
本剤 CTD2.6.4.3	鼓膜穿孔部位	♂モルモット	0（投与せず）	0	モルモット内因性 bFGF と考えられる値（7.55～11.33 pg/mL）が本剤の投与前に検出された。投与後の測定値の変動は、本剤を投与していない群も含め各群とも同様であり、用量依存性もみられず、投与に由来する bFGF は明確には検出されなかった。					3.13
		♂モルモット	0（溶媒対照）	0						
		♂モルモット	0.84 μg/site/匹	2.8						
		♂モルモット	2.80 μg/site/匹	9.3						
		♂モルモット	8.40 μg/site/匹	28						
リグロス CTD2.6.4.3.1 表 2.6.4-2	歯周組織欠損部	♂イヌ	1 mg/125 μL/匹	100	0.01±0.01	-	-	0.07±0.09	0.1±0.1	10
	歯肉内	♂イヌ	200 μg/200 μL/匹	20	0.08	0.38	4.27	0.40	3.3	
	静脈内	♂イヌ	200 μg/500 μL/kg	200	326.46±64.92	-	7.83±0.61	164.03±2.60	100	
リグロス CTD2.6.4.3.2 表 2.6.4-3	歯肉内	♂ラット	100 μg/100 μL/kg	100	2.29±0.92	0.22±0.24	1.64±0.33	4.49±1.53	8.5±2.9	100
		♂ラット	200 μg/100 μL/kg	200	4.16±0.64	0.08±0.00	3.04±0.92	10.52±0.97	10.0±0.9	
		♂ラット	400 μg/100 μL/kg	400	8.84±3.37	0.14±0.10	2.75±0.22	20.95±3.86	10.0±1.8	
		♀ラット	200 μg/100 μL/kg	200	6.22±0.77	0.08±0.00	2.92±0.27	11.96±0.54	11.4±0.5	
	静脈内	♂ラット	200 μg/1 mL/kg	200	296.66±41.82	-	1.26±0.07	105.24±10.59	100	
リグロス CTD2.6.4.3.3	経口	♂ラット	2 mg/500 μL/匹	8000	全ての測定時点において定量下限未満					100
フィブラスト スプレー 申請資料概要 表ヘ-3	静脈内	♂ラット	200 μg/kg	200	-	-	1.16±0.14	125.84±18.21	100	20
		♀ラット	200 μg/kg	200	-	-	1.22±0.19	123.65±35.73	100	
	皮下	♂ラット	200 μg/kg	200	5.26±1.63	0.08±0.00	-	3.77±1.26	3.0	
	創傷面	♂ラット	20 μg/2 cm^2/匹	80	0.50±0.20	0.63±0.25	-	1.02±0.24	-	
		♂ラット	50 μg/2 cm^2/匹	200	1.84±1.27	0.60±0.22	2.12	5.25±1.02	4.2	
		♀ラット	50 μg/2 cm^2/匹	200	3.05±1.36	0.60±0.38	2.27	8.44±0.77	6.8	
		♂ラット	100 μg/2 cm^2/匹	400	6.99±1.94	0.45±0.11	2.43	27.73±10.17	-	

平均値±標準偏差
a：モルモットの体重を 300 g、イヌの体重を 10 kg、ラットの体重を 250 g として、試験間の比較を容易にするため申請者（ノーベルファーマ社）が換算した投与量（μg/kg）を記載した。
-：算出しなかった項目

表 2.7.2-2 トラフェルミン（遺伝子組換え）の薬物動態評価の一覧_2（リグロスの臨床試験成績）

出典	投与経路	被験者	投与量		Vc (L/kg)	Vd (L/kg)	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC_{0-t} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	CL_{total} (L/h/kg)	定量下限 (pg/mL)
			出典元資料の記載	μg/kg [a]								
CTD2.7.2.2.1.(1) 表 2.7.2-5 （1B-01 試験）	静脈内	健康成人	1 μg/0.1 mL/人	0.017	−	−	−	−	−	−	−	10
			3 μg/0.3 mL/人	0.05	−	−	−	−	0.021 ±0.009	−	−	10
			10 μg/1 mL/人	0.17	−	−	−	−	0.154 ±0.040	−	−	10
			30 μg/3 mL/人	0.5	0.165 ±0.062	0.317 ±0.101	0.08 ±0.02	0.48 ±0.08	0.482 ±0.136	0.492 ±0.137	1.064 ±0.309	10

平均値±標準偏差（n=6）
a：ヒトの体重を 60 kg として、試験間の比較を容易にするため申請者（ノーベルファーマ社）が換算した投与量（μg/kg）を記載した。
AUC_{0-t}：定量下限以上の濃度を示した時点までの AUC
−：算出しなかった項目

出典	投与経路	被験者	投与量		被験者数（人）	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	血中移行率 [b] (%)	定量下限 (pg/mL)
			出典元資料の記載	μg/kg [a]						
CTD2.7.2.2.2.(1) （1D-01 試験）	歯槽骨 欠損部	辺縁性 歯周炎患者	0.06 mg/0.2 mL/人	1	6	プラセボ 6 名を含む 24 名中 17 名で、全ての測定時点において定量下限未満であった。7 名において検出された bFGF は内因性 bFGF であると考えられた。用量依存性はみられなかった。				10
			0.2 mg/0.2 mL/人	3.33	6					10
			0.6 mg/0.2 mL/人	10	6					10
CTD2.7.2.2.2.(2) （1D-02 試験）	歯槽骨 欠損部	辺縁性 歯周炎患者	0.4 mg/0.2 mL/人	6.67	10	プラセボ 11 名を含む 40 名中 6 名で 20 pg/mL 以下の bFGF が検出されたが、内因性 bFGF と考えられた。用量依存性はみられなかった。				10
			0.6 mg/0.2 mL/人	10	10					10
			0.8 mg/0.2 mL/人	13.33	9					10
CTD2.7.2.2.2.(3) 表 2.7.2-9 （1D-04 試験）	歯槽骨 欠損部	辺縁性 歯周炎患者	0.6 mg/0.2 mL/人	10	8	0.0058±0.00534	3.46±4.143	0.0518±0.05425	0.54±0.563	1
			1.8 mg/0.6 mL/人	30	17	0.0053±0.00503	4.03±6.004	0.0475±0.03201	0.16±0.112	1

平均値±標準偏差
a：ヒトの体重を 60 kg として、試験間の比較を容易にするため申請者（ノーベルファーマ社）が換算した投与量（μg/kg）を記載した。
b：静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$ に対し、本治験で算出した AUC_{0-24} が占める割合を投与量で補正し算出
静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$ 値：0.492 ng・h/mL（1B-01 試験で 30 μg 投与時の $AUC_{0-\infty}$ 値）

表 2.7.2-3 トラフェルミン（遺伝子組換え）の薬物動態評価の一覧_3（フィブラストスプレーの臨床試験成績）

出典	投与経路	被験者（例数）	投与量		投与期間（日）	採血日	試験成績	定量限界（pg/mL）
			出典元資料の記載	μg/kg [a]				
申請資料概要 ト．臨床試験 Ⅰ．第一相試験 2.健常人に対する単回及び反復投与試験	背部正常皮膚	健常成人男子（単回、反復、それぞれ 6）	10 μg/cm^2×200 cm^2（2000 μg/site）	33.33	1	投与 1、2、3 日目	全ての測定時点において定量限界以下	50
			10 μg/cm^2×200 cm^2（2000 μg/site）	33.33	7	投与 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 日目	全ての測定時点において定量限界以下	50
申請資料概要 ト．臨床試験 Ⅴ．第三相一般臨床試験 3.皮膚潰瘍患者における血中濃度測定試験	潰瘍面	皮膚潰瘍患者（6）	直径約 6 cm の円形上に 300 μL（30 μg/site）	0.5	28	投与 1、4、8、15 日目	6 例中 3 例では全ての試料で定量限界以下であった。残りの 3 例では 12～36 pg/mL の濃度が検出され、内因性 bFGF を検出したものと考えられた。	10

a：ヒトの体重を 60 kg として、試験間の比較を容易にするため申請者（ノーベルファーマ社）が換算した投与量（μg/kg）を記載した。

表 2.7.2-4 本剤、リグロス及びフィブラストスプレーでのバイオアベイラビリティ

被験薬剤	投与経路	動物種	投与量		バイオアベイラビリティ（%）
			出典元資料の記載	μg/kg [a]	
リグロス	歯周組織欠損部	♂イヌ	1 mg/125 μL/匹	100	0.1±0.1
	歯肉内	♂イヌ	200 μg/200 μL/匹	20	3.3
		♂ラット	100 μg/100 μL/kg	100	8.5±2.9
		♂ラット	200 μg/100 μL/kg	200	10.0±0.9
		♂ラット	400 μg/100 μL/kg	400	10.0±1.8
		♀ラット	200 μg/100 μL/kg	200	11.4±0.5
	歯槽骨欠損部（1D-04 試験）	辺縁性歯周炎患者	0.6 mg/0.2 mL/人	10	0.54±0.563
			1.8 mg/0.6 mL/人	30	0.16±0.112
フィブラストスプレー	皮下	♂ラット	200 μg/kg	200	3.0
	創傷面	♂ラット	50 μg/2 cm^2/匹	200	4.2
		♀ラット	50 μg/2 cm^2/匹	200	6.8
本剤	鼓膜穿孔部位	鼓膜穿孔患者	平均 12.10 μg/人 [b] 最大 56.99 μg/人 [b]	0.2 0.9	検討されていない

a：イヌの体重を 10 kg、ラットの体重を 250 g、ヒトの体重を 60 kg として、試験間の比較を容易にするため申請者（ノーベルファーマ社）が換算した投与量（μg/kg）を記載した。
b：TRIENT1328 試験（CTD2.7.6.2）

2.7.2.4 本療法におけるトラフェルミン(遺伝子組換え）の臨床薬理試験の実施について

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部位に単回及び反復留置したときの薬物動態については検討していないが、本剤と同一有効成分の既承認製剤であるフィブラストスプレー及びリグロスの薬物動態は検討されている。(2.7.2.2)

両剤の臨床試験では、本療法におけるトラフェルミン(遺伝子組換え)の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 は同様に検出できないと考える。

一方、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部位に留置したときのトラフェルミン(遺伝子組換え)の薬物動態は、留置部位におけるトラフェルミン(遺伝子組換え)の残存量の経時変化から評価することも可能と考えられる。しかしながら、そのような検討は、治療中のゼラチンスポンジの採取が必要であり倫理的に実施が困難である。一方、フィブラストスプレーでは、ヒトでは検討されていないが、ラットに[^{125}I]標識トラフェルミン(遺伝子組換え)を創面投与（50 μg/2 cm^2;200 μg/kg に相当）した時、6 時間までに投与された放射能の約半量が創傷部位に取り込まれ、24 時間後では 40%、7 日後で 17%に低下した。(1.13.1.3)

このことから、4 週間後の本療法 2 回目時点では、鼓膜穿孔部位におけるトラフェルミン（遺伝子組換え）は、ほぼ消失しているものと推察された。

なお、本療法2回目以降の施術時点で、鼓膜穿孔部位にゼラチンスポンジが消失せず残存していた場合は、取り除いてから施術するため、前回施術時のゼラチンスポンジが残存することはない。

このため、以下の点から、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きの臨床薬理試験を実施する必要性はないと考えた。

- 本療法施行時の血清中bFGF濃度は、本療法1回目及び2回目以降においても、内因性bFGFの血清中濃度範囲を超えるものではないと考えられる。
- 本療法施行時の鼓膜穿孔部位におけるトラフェルミン(遺伝子組換え)残存量のヒトでの経時変化の検討は、治療中のゼラチンスポンジの採取が必要であり、倫理的に実施は困難である。
- 本療法を鼓膜が閉鎖するまで最大4回まで実施する場合の判断は、鼓膜穿孔部位における本剤濃度の推移に基づくものではなく、臨床使用経験に基づいたものである。
- 本療法施行時にトラフェルミン(遺伝子組換え)に対する抗体産生が認められる可能性は低いと考えられる。

2.7.2.5 付録

参考文献の一覧

1) 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）(5.4-19参)
2) 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）

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）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.4 部分集団における結果の比較 16
2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 17
2.7.3.6 効果の持続、耐薬性 18
2.7.3.7 付録 19

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）
FBG-18	生理的組織接着剤（フィブリン糊）
Hz	Hertz（ヘルツ：国際単位系における周波数・振動数の単位）
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

リティンパ耳科用 250μｇセットを用いた本鼓膜再生療法（以下、本療法）の有効性は、評価資料である「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)」（医師主導試験）の成績に基づいて評価した。

また、TRIENT1328 試験に先行して実施した本療法に関する「Regenerative treatment for tympanic membrane perforation（以下、プラセボ対照比較試験)」[1)]、「鼓膜再生療法に関する臨床研究（以下、TRIENT1113 試験)」[2)] 及び「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)」[3)] の成績を、本療法の有効性を支持するものとして示した。これら 3 試験は、TRIENT1328 試験に参加した医師の研究グループが実施した。

上記 4 試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 臨床試験一覧表

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	有効性解析対象被験者数	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	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	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）	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
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

2.7.3.1.1 試験デザイン

TRIENT1328 試験は、鼓膜穿孔患者を対象に、鼓膜閉鎖の有無（鼓膜閉鎖割合）を主要評価項目として、非盲検、非対照、多施設共同で実施した。

鼓膜穿孔の自然閉鎖が認められないことが確認できた患者が対象であること、TRIENT1328 試験に先行して実施したプラセボ対照比較試験の結果、プラセボに対し本療法が高い鼓膜閉鎖割合を示したこと、及び TRIENT1113 試験、レトロスペクティブ試験でも本療法は高い鼓膜閉鎖割合を示したことから、TRIENT1328 試験は非盲検、非対照とした。

なお、TRIENT1113 試験も非盲検、非対照、多施設共同で実施し、プラセボ対照比較試験は無作為化、プラセボ対照にて、レトロスペクティブ試験はレトロスペクティブ、非対照で実施した。

2.7.3.1.2 対象患者

TRIENT1328 試験及び他の 3 試験いずれも対象は鼓膜穿孔患者であり、自然閉鎖の可能性が低く、本療法により鼓膜再生及び聴力改善が期待でき、鼓膜周辺部に耳漏、炎症、感染がない患者とした。TRIENT1328 試験の主な選択・除外基準を、直近で試験デザインが類似している TRIENT1113 試験と対比し、表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2 主な選択・除外基準（TRIENT1328 試験、TRIENT1113 試験）

TRIENT1328 試験	TRIENT1113 試験
選択基準： ・ 同意取得時年齢が 20 歳以上 80 歳以下 ・ 同意取得時、片側の耳に 6 ヵ月以上の鼓膜穿孔 除外基準： ・ 「熱傷」又は「火傷」又は「放射線治療」による鼓膜穿孔 ・ 慢性中耳炎患者で鼓膜及び鼓室が乾燥していない鼓膜穿孔 ・ 顕微鏡による視診で、鼓膜、外耳道、中耳、鼓室に「炎症」又は「感染症」又は「耳漏」がある ・ 鼓室内や穿孔縁付近に「上皮の陥入」又は「真珠腫塊」がある ・ 「鼓室形成術」施行 ・ 鼓膜の一部が鼓室などに癒着している ・ 側頭骨 CT で、「乳突洞」又は「鼓室」に軟部組織陰影がある ・ 耳小骨及びその連鎖に異常がある ・ パッチテスト聴力検査により気骨導差が 25 dB 以上	選択基準： ・同意取得時年齢が 20 歳以上 ・鼓膜穿孔を有する慢性中耳炎患者、陳旧性外傷性鼓膜穿孔患者、滲出性中耳炎による鼓膜切開ないし鼓膜チューブ留置後に穿孔が遺残した患者 ・顕微鏡による視診で鼓膜、外耳道、鼓室に活動性の炎症がなく、鼓室内や穿孔縁付近に上皮の陥入や真珠腫塊がない ・側頭骨 CT で、乳突洞、鼓室に十分な含気があり、異常軟部組織陰影がない、また、耳小骨及びその連鎖に異常がない ・パッチテストによる聴力検査で聴力が骨導聴力付近まで改善する 除外基準： ・熱傷、火傷による鼓膜穿孔 ・鼓膜閉鎖術ないし鼓室形成術施行後の再穿孔や他の外耳・中耳・内耳手術施行 ・乳突蜂巣の発育が不良、鼓膜の一部が鼓室等に癒着 ・中耳・外耳に活動性の感染・炎症

TRIENT1328試験の選択・除外基準はTRIENT1113試験の規定を踏まえ設定したが、TRIENT1113試験からの変更点として、選択基準に同意取得時の年齢上限（80歳）や鼓膜穿孔期間（片側の耳に6ヵ月以上）を設定した。また、TRIENT1113試験の選択基準の「顕微鏡による視診で鼓膜、外耳道、鼓室に活動性の炎症がなく、鼓室内や穿孔縁付近に上皮の陥入や真珠腫塊がない患者」などの項目を除外基準に設定した。

年齢80歳以下は、観察終了まで安定した予後が期待できる年齢として設定した。鼓膜穿孔は2ヵ月以上持続すると自然閉鎖が難しくなり[4]、3ヵ月以上持続する場合は手術適応とする報告が多い[5]。鼓膜穿孔の自然閉鎖の可能性が低い患者を試験対象とするため、鼓膜穿孔期間を6ヵ月以上とし、さらに、5週間のスクリーニング期間中（同意取得から本療法開始までの期間）に鼓膜穿孔が自然閉鎖しないことが確認できた患者とした。なお、両耳に鼓膜穿孔のある患者は有効性及び安全性評価に影響する可能性があるため、片側の耳に鼓膜穿孔のある患者を対象とした。

熱傷、火傷、放射線治療による鼓膜穿孔患者や鼓室形成術施行患者は、鼓膜を再生する幹細胞が消失している可能性があるため除外した。鼓膜周辺部に活動性の炎症や感染又は耳漏がある患者は鼓膜再生の障害や鼓膜閉鎖後の再穿孔の可能性があるため除外し、また、本療法を行う前に治療する必要がある耳疾患を合併した患者は除外した。

2.7.3.1.3 鼓膜再生療法の施術手順

本療法は、すべての試験（TRIENT1328試験、TRIENT1113試験、プラセボ対照比較試験、レトロスペクティブ試験）に於いて、以下の手順で実施した。

(1) リドカイン塩酸塩液に浸した綿花を鼓膜穿孔部に当てるように外耳道内に挿入する。
(2) 約15分後に麻酔が効いていることを確認し、顕微鏡下で、鼓膜穿孔縁に鼓膜切開刀などで傷をつけ穿孔縁の上皮を全周性に除去する。
(3) トラフェルミン（100 μg/mL）を適量浸潤させたゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部の大きさや形状に合わせて円形に整形し、留置用のトラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジとした。
(4) トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジで鼓膜穿孔部位を十分覆うように留置する。
(5) トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジをフィブリン糊数滴で接着・閉鎖する。

TRIENT1328試験及びTRIENT1113試験では、本療法施術後4週目に鼓膜穿孔の有無を、プラセボ対照比較試験では3週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜穿孔無しの場合は治療を終了し、鼓膜穿孔ありの場合は、再度、本療法を実施した。

TRIENT1328試験、TRIENT1113試験及びプラセボ対照比較試験では鼓膜閉鎖するまで最大4回まで実施可能としたが、レトロスペクティブ試験では5回以上実施した症例も評価対象とした。

トラフェルミン（遺伝子組換え）の濃度（100 μg/mL）は、既承認の褥瘡・皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）で用いられている濃度とした。TRIENT1328 試験の施術回数は、先行する 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から、最大 4 回とした。なお、4 回の施術で鼓膜閉鎖を認めない場合、鼓膜の幹細胞が減少している可能性があり施術を繰り返しても鼓膜が閉鎖する確率は低いと考え、上限 4 回とした。トラフェルミン（遺伝子組換え）の調製、トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジの作製及びトラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量の測定方法などの詳細は 2.7.6.2.1 に記載した。

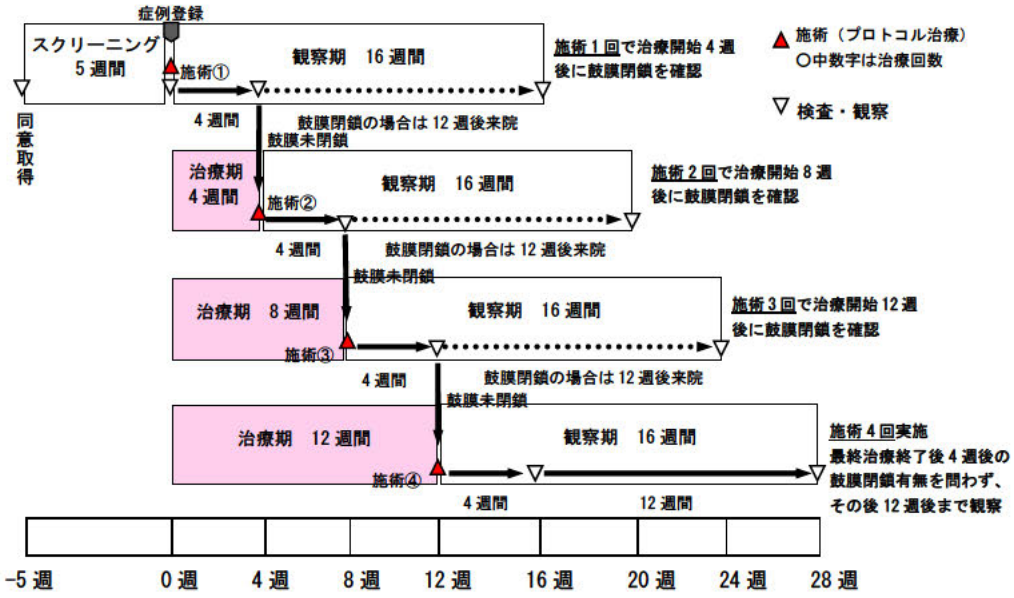
なお、プラセボ対照比較試験では、鼓膜穿孔部位が完全に乾燥しており、同意取得前の 3 年間に活動性の炎症／感染症がなく､側頭骨 CT 検査で乳突洞と鼓室に十分な含気があり軟部組織陰影がない慢性鼓膜穿孔患者を対象とした。レトロスペクティブ試験では、鼓膜穿孔を 3 ヵ月以上有し、耳手術（鼓膜形成術、鼓室形成術）歴がなく、明らかな耳漏がない患者を対象とした。

2.7.3.1.4 試験スケジュール

TRIENT1328 試験全体のフローチャートを図 2.7.3.1-1 に示す。

5 週間のスクリーニング期間を設けて鼓膜穿孔が自然閉鎖しないことを確認した後、本療法を施術した。施術後 4 週目の観察で鼓膜閉鎖が認められ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）に最終検査を実施し試験終了とした。本療法は施術後 4 週目の観察で鼓膜閉鎖が認められない場合には、最大 4 回まで実施した。そのため、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。施術後の鼓膜穿孔の有無の観察期間は、プラセボ対照比較試験では 3 週目に確認したが、被験者の来院管理等から、TRIENT1328 試験及び TRIENT1113 試験では 4 週目（±1 週間）に設定した。最終施術後 16 週間の観察期間は、術後の再穿孔が多いとされる鼓膜形成術に於いて、術後 2～3 ヵ月に再穿孔が多くみられたとの報告[6)]に基づき設定した。

なお、TRIENT1113 試験も、本療法開始から最終検査まで TRIENT1328 試験と同様のスケジュールで実施した。プラセボ対照比較試験では、施術後 3 週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、本療法開始後 12 週目に最終検査を実施した。レトロスペクティブ試験は、2011 年 4 月から 2013 年 6 月までの期間における臨床記録からの解析である。



実施時期		スクリーニング期*1		治療期（鼓膜再生術）			観察期		中止	中止後観察日
Visit		S1	T1	T2	T3	T4	A1	A2	中止日	中止日＋4 週目
治療期開始時からの週数	①	-5	0	⇒	⇒	⇒	4	16	再生術 1 回(T1)で治療終了	
	②	-5	0	4	⇒	⇒	8	20	再生術 2 回(T2)で治療終了	
	③	-5	0	4	8	⇒	12	24	再生術 3 回(T3)で治療終了	
	④	-5	0	4	8	12	16	28	再生術 4 回(T4)で治療終了	
治療期終了時からの週数		-	- 施術前 / 施術後	-	-	-	4	16	-	-
実施時期の許容範囲		±1 週	-	±1 週	±1 週	±1 週	±1 週	±2 週	-	予定来院日±1 週
文書同意		○								
登録			○							
被験者背景		○								
聴力検査		○*2	○*2				○	○	○	○
側頭骨高分解能 CT 検査		○								
生理学的検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査（血液・生化学・尿）		○		○	○	○	○	○	○	○
感染症検査（HBV, HCV, HIV, 梅毒）		○						○	○	
妊娠検査（閉経前女性）		○								
鼓膜穿孔状態の確認顕微鏡画像, 写真撮影）		○	○	○	○	○	○	○	○	○
鼓膜再生術/治験薬使用量の確認				○	○	○				
併用治療・併用薬		→	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象		→	→	→	→	→	→	→	→	→

*1：同意取得前に実施計画書に規定の検査データが存在する場合、実施時期の許容範囲内であれば、スクリーニング期データとして採用可能。側頭骨高分解能 CT については、登録前 12 週以内のデータを採用可能。
*2：パッチテスト聴力検査は S1 もしくは T1 のいずれかで 1 回実施する。

スクリーニング期（S1）：同意取得から本療法開始直前までの期間
スクリーニング期（T1）：本療法開始日の施術前
治療期（T1）：本療法開始日
治療期（T2）：治療期 4 週目
治療期（T3）：治療期 8 週目
治療期（T4）：治療期 12 週目
観察期（A1）：観察期 4 週目
観察期（A2）：観察期 16 週目又は中止日

図 2.7.3.1-1 TRIENT1328 試験全体のフローチャート

2.7.3.1.5 有効性の評価項目

本療法の第一の目的は鼓膜の閉鎖であり、鼓膜閉鎖の最大の利点は聴力の改善である。そのため、すべての試験に於いて、鼓膜閉鎖の有無（鼓膜閉鎖割合）と聴力を評価した。

各試験の有効性評価項目の概略を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3 有効性の評価項目

評価項目	TRIENT1328 試験	TRIENT1113 試験	プラセボ対照比較試験	レトロスペクティブ試験
鼓膜閉鎖の有無	◎／○*)	◎	○	○
鼓膜穿孔の減少率	○			
聴力	○	○	○	○
聴力改善の有無	○	○		
気導閾値	○	○	○	○
気骨導差	○	○		○
語音聴取閾値・最高語音明瞭度	○	○		

◎：主要評価項目（本療法最終施術後 16 週目の鼓膜閉鎖の有無）

○：TRIENT1328 試験及び TRIENT1113 試験の副次評価項目、プラセボ対照試験及びレトロスペクティブ試験の評価項目

*)　本療法最終施術後 4 週目の鼓膜閉鎖の有無

鼓膜閉鎖の有無

TRIENT1328 試験では、観察期 16 週目（本療法最終施術後 16 週目）における鼓膜閉鎖の有無（画像評価委員会判定）を主要評価項目とした。

なお、TRIENT1113 試験でも本療法最終施術後 16 週目における鼓膜閉鎖の有無（画像評価委員会判定）を主要評価項目とした。プラセボ対照比較試験では本療法開始後 12 週目に鼓膜閉塞の有無を判定し、レトロスペクティブ試験では施術回数 3 回以内での閉鎖を鼓膜閉鎖と判定した。

聴力

「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）」[7] に準じて純音及び語音聴力検査を実施した。純音聴力検査で気導閾値、骨導閾値、気骨導差を算出した。気導閾値と骨導閾値はそれぞれ平均聴力レベル（3 分法：500、1000、2000 Hz）とした。気導閾値、骨導閾値、気骨導差は、それぞれ本療法施術前後の差を評価した。

TRIENT1328 試験及び TRIENT1113 試験では、本療法最終施術後 16 週目における「聴力改善の有無」を、「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）」に従い判定した。

聴力改善あり：以下のいずれか一つ以上を満たすもの

- 気骨導差 15 dB 以内
- 治療前後気導閾値の平均聴力レベルの差 15 dB 以上
- 治療後気導閾値の平均聴力レベル 30 dB 以内

2.7.3.1.6 症例数

TRIENT1328 試験の目標症例数は 20 例とした。

先行して実施した TRIENT1113 試験、プラセボ対照比較試験、レトロスペクティブ試験における本療法の鼓膜閉鎖割合は、それぞれ 88.9%（8/9 例）、98.1%（52/53 耳）、88.7%（55/62 例）であった。また、プラセボ対照比較試験でのプラセボ群の鼓膜閉鎖割合とその 95%信頼区間はそれぞれ 10.0%（1/10 耳）、0.3～44.5%であった。

これらより、本療法の鼓膜閉鎖割合を 88%と仮定、また、閾値鼓膜閉鎖割合を 50%とし、「本療法終了後 16 週目における鼓膜閉鎖割合の 95%信頼区間の下限が 50%より高いとき、本療法は有効」と判定することとした。

本療法の鼓膜閉鎖割合を 88%として 17 例で試験を行ったとき、95%信頼区間の下限が閾値鼓膜閉鎖割合の 50%より高くなる。脱落を考慮し、目標症例数を 20 例とした。

2.7.3.1.7 有効性評価の解析方法

TRIENT1328 試験では、「鼓膜閉鎖の有無」について鼓膜閉鎖割合とその 95%信頼区間を推定した。また、「聴力改善の有無」について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。

なお、TRIENT1113 試験に於いても、「鼓膜閉鎖の有無」について鼓膜閉鎖割合とその 95%信頼区間を推定し、「聴力改善の有無」について聴力改善割合とその 95%信頼区間を推定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本療法の有効性評価に用いた全試験（評価資料 1 試験、参考文献 3 試験）について、試験結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.1 TRIENT1328 試験-多施設共同医師主導試験-

（添付資料 5.3.5.2-1）

本試験は、鼓膜穿孔患者を対象に、NPC-18（トラフェルミン（遺伝子組換え）＋ゼラチンスポンジ）と FBG-18（フィブリン糊）を用いた鼓膜再生療法の有効性及び安全性の検討を目的として、非盲検、非対照、多施設共同試験で実施した。

本療法施術後 4 週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜穿孔無しの場合は治療終了とし、鼓膜穿孔ありの場合は、再度、本療法を実施した。鼓膜閉鎖するまで最大 4 回まで実施可能とした。最終施術後 16 週目に鼓膜閉鎖の有無の確認及び聴力検査を含む最終検査を実施した。

本試験には 20 例が登録され、全例が本療法を受け、試験を中止することなく最終施術後 16 週間の観察を完了した。20 例全例を有効性解析対象集団及び安全性解析集団とした。

主要評価項目である「観察期 16 週目における鼓膜閉鎖の有無（画像評価委員会判定）」に基づく鼓膜閉鎖割合は 75.0%（15/20 例）であり、その 95%信頼区間は 50.9～91.3%であった。結果を表 2.7.3.2-1 に示す。

観察期 4 週目における鼓膜閉鎖割合は 80.0%（16/20 例）で、その 95%信頼区間は 56.3～94.3%であった。なお、鼓膜閉鎖（観察期 4 週目）後の再穿孔（観察期 16 週目）を 1 例認めた。20 例中 10 例(50.0%)が 1 回の施術で鼓膜閉鎖を認め、2 回で 2 例(10.0%)、3 回で 2 例(10.0%)、及び 4 回で 2 例（10.0%）の鼓膜閉鎖を認めた。

観察期 16 週目にお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、及び鼓膜穿孔の原因疾患で層別し比較したが、性別を除き、いずれの部分集団に於いても全集団とほぼ同様の結果であった。性別では、男性 100.0%(54.1～100.0%)、女性 64.3%(35.1～87.2%）であり、男性 6 例、女性 14 例という少数例での比較ではあるが、鼓膜閉鎖割合は男性の方が高いという結果であった。

鼓膜穿孔の減少率の平均値(95%信頼区間)は、観察期 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。観察期 16 週目に鼓膜閉鎖無しの 5 例も鼓膜穿孔の減少を認め、鼓膜穿孔の割合の平均値(標準偏差)は本療法開始前 30.0±16.9%から観察期 16 週目 6.5±4.5%に減少した。

聴力改善の割合は、観察期 4 週目及び 16 週目のいずれも 100%（20/20 例）で、その 95%信頼区間は 83.2～100%であった。また、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、観察期 4 週目には 30.1±12.7 dB と 9.7±8.2 dB 改善し（P<0.0001)、観察期 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、観察期 4 週目には 5.7±3.6 dB と 6.1±6.1 dB 改善し（P=0.0003)、観察期 16 週目には 5.3±4.2 dB と 6.4±5.6 dB 改善した（P<0.0001)。

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である鼓膜閉鎖割合 50.0%を超えたことから、本療法は有効であると判断した。

表 2.7.3.2-1 鼓膜閉鎖割合及び聴力改善割合

有効性評価項目	観察期 4 週目（20 例）	観察期 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

2.7.3.2.2 TRIENT1113 試験

（添付資料 5.4-16 参）

本試験は、鼓膜穿孔患者を対象として、トラフェルミン（遺伝子組換え）、ゼラチンスポンジ、フィブリン糊を用いた鼓膜再生療法の有効性及び安全性を確認することを目的として、非盲検、非対照、多施設共同試験で実施した。

本療法施術後 4 週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜穿孔無しの場合は治療終了とし、鼓膜穿孔ありの場合は、再度、本療法を実施した。鼓膜閉鎖するまで最大 4 回まで実施可能とした。最終施術後 16 週目に鼓膜閉鎖の有無の確認及び聴力検査を含む最終検査を実施した。

本試験には 11 例が登録され、本療法未実施の 1 例を除く 10 例を安全性解析対象に、本療法施術後に不適格が判明した 1 例を除く 9 例を有効性解析対象とした。

主要評価項目である最終施術後 16 週目における鼓膜閉鎖割合（画像評価委員会判定）は 88.9%（8/9 例）であり、その 95%信頼区間は 51.8～99.7%であった。9 例中 3 例（33.3%）が 1 回の施術で鼓膜閉鎖を認めた。聴力改善割合も 88.9%（8/9 例）であり、その 95%信頼区間は 51.8～99.7%であった。施術後 12 週にお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）。

2.7.3.2.3 プラセボ対照比較試験

（添付資料 5.4-15 参）

本試験は、慢性鼓膜穿孔患者を対象として、bFGF（トラフェルミン（遺伝子組換え））、ゼラチンスポンジ､フィブリン糊を用いた鼓膜再生療法の有効性及び安全性の検討を目的として、無作為化、プラセボ対照比較試験を実施した。トラフェルミン（遺伝子組換え）のプラセボとして生理食塩液を用いた。

本療法施術後 3 週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜穿孔無しの場合は治療終了とし、鼓膜穿孔ありの場合は､再度､本療法を実施した｡鼓膜閉鎖するまで最大 4 回まで実施可能とした。本療法開始後 12 週目に最終の有効性評価、安全性評価を行った。

本試験には 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。

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｡bFGF 群では 53 耳中 41 耳（77.4%）が 1 回の施術で鼓膜閉鎖を認めた。また、bFGF 群では鼓膜が閉鎖したすべての耳で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。

2.7.3.2.4 レトロスペクティブ試験

（添付資料 5.4-14 参）

鼓膜穿孔に対するトラフェルミン（遺伝子組換え）、ゼラチンスポンジ、フィブリン糊を用いた鼓膜再生療法の治療成績について､2011 年 4 月から 2013 年 6 月までの臨床記録をもとに、レトロスペクティブに解析した。調査可能であった 62 例を解析対象とした。

本療法 3 回以内での鼓膜閉鎖割合は 88.7%（55/62 例）であった。4 回以上の実施でさらに 3 例（4.8%）の鼓膜が閉鎖した。62 例中 24 例（38.7%）が 1 回の施術で鼓膜閉鎖を認めた。施術の前後で、平均聴力が全体で約 15 dB 改善した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

各試験の有効性解析対象集団について、人口統計学的特性を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的特性

	TRIENT1328 試験 (20 例)	TRIENT1113 試験 (9 例)	プラセボ対照比較 試験 (56 例/63 耳) **)	レトロスペクティブ 試験 (62 例)
年齢 (歳)				
平均値[標準偏差]	62.4 [15.9]	59.2 [17.4]	55 [－]	59.6 [21.7]
中央値	68	62	－	－
範囲	23～78	21～76	10～85	8～94
性別				
男性	6 例 (30.0%)	5 例 (55.6%)	26 例 (46.4%)	26 例 (41.9%)
女性	14 例 (70.0%)	4 例 (44.4%)	30 例 (53.6%)	36 例 (58.1%)
鼓膜穿孔の大きさ*)				
グレードⅠ	11 例 (55.0%)	7 例 (77.8%)	11 耳 (17.5%)	36 例 (58.1%)
グレードⅡ	5 例 (25.0%)	2 例 (22.2%)	31 耳 (49.2%)	14 例 (22.6%)
グレードⅢ	4 例 (20.0%)	0	21 耳 (33.3%)	12 例 (19.4%)
鼓膜穿孔原因疾患				
慢性中耳炎	14 例 (70.0%)	4 例 (44.4%)	37 耳 (58.7%)	43 例 (69.4%)
外傷性	4 例 (20.0%)	4 例 (44.4%)	6 耳 (9.5%)	13 例 (21.0%)
耳管チューブ挿入	1 例 (5.0%)	1 例 (11.1%)	9 耳 (14.3%)	3 例 (4.8%)
鼓膜切開	1 例 (5.0%)	0	5 耳 (7.9%)	2 例 (3.2%)
その他	0	0	6 耳 (9.5%) a)	1 例 (1.6%) b)
鼓膜穿孔期間				平均 (範囲)
6 ヵ月～1 年未満	4 例 (20.0%)			
1 年～5 年未満	7 例 (35.0%)	－	－	23.4 年
5 年～10 年未満	2 例 (10.0%)			(3 ヵ月～75 年以上)
10 年以上	7 例 (35.0%)			

添付資料 (5.3.5.2-1) 表 14.1.3、添付資料 (5.4-14 参)、(5.4-15 参)、(5.4-16 参) より引用
TRIENT1113 試験の各数値は (5.4-16 参) Table 2 から集計
*) グレードⅠ (鼓膜穿孔：1/3 未満)、グレードⅡ (1/3 以上～2/3 未満)、グレードⅢ (2/3 以上)
**) 全群 (bFGF 群、プラセボ群) 合計数
a) 鼓膜の術後再穿孔、b) 不明

4 試験における被験者の平均年齢は 55～62.4 歳でほぼ同程度であった。TRIENT1328 試験では 23～78 歳の被験者に留まったが、最年少は 8 歳、最高齢は 94 歳で、プラセボ対照比較試験とレトロスペクティブ試験では 20 歳未満の症例と 80 歳以上の症例も含まれていた。男女比は、TRIENT1328 試験では 3:7 と女性が多かったが、他の 3 試験ではほぼ同数であった。鼓膜穿孔の大きさは、TRIENT1113 試験では他の 3 試験に比べ穿孔の小さい被験者の割合が高かった。一方、プラセボ対照比較試験では他の 3 試験に比べ穿孔の大きい被験者の割合が高かった。鼓膜穿孔の原因は慢性中耳炎が最も多く (44.4～70.0%)、次いで外傷性が多く (9.5～44.4%)、いずれの試験も慢性中耳炎と外傷性が主な原因であった。鼓膜穿孔期間は、TRIENT1328 試験の約半数が 5 年以上、約 1/3 が 10 年以上であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

4 試験の鼓膜閉鎖割合の結果を表 2.7.3.3-2 に示す。試験デザインが類似している 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。プラセボ対照比較試験では、プラセボ群の閉鎖割合が 10.0%であったのに対し、bFGF 群の閉鎖割合は 98.1%であった。レトロスペクティブ試験の閉鎖割合も 88.7%と高い値を示した。

表 2.7.3.3-2 鼓膜閉鎖割合

試験名	鼓膜閉鎖割合	95%信頼区間	評価時期
TRIENT1328 試験	75.0%（15/20 例）	50.9～91.3%	最終施術後 16 週目
TRIENT1113 試験	88.9%（8/9 例）	51.8～99.7%	最終施術後 16 週目
プラセボ対照比較 bFGF 群*) プラセボ群**)	 98.1%（52/53 耳） 10.0%（1/10 耳）	 － －	初回施術後 12 週目
レトロスペクティブ	88.7%（55/62 例）***)	－	－

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4-1、添付資料（5.4-14 参）、（5.4-15 参）、（5.4-16 参）より引用
*）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）

鼓膜閉鎖割合の各施術回累積結果を表 2.7.3.3-3 に示す。本療法 1 回の施術で半数の被験者に鼓膜閉鎖を認め、最大 4 回の施術で 80%以上の被験者に鼓膜閉鎖を認めた。

表 2.7.3.3-3 鼓膜閉鎖割合（各施術回累積）

施術回	TRIENT1328 試験 （20 例）	TRIENT1113 試験 （9 例）	プラセボ対照比較試験 （bFGF 群 53 耳）	レトロスペクティブ試験 （62 例）	4 試験合計 （144 耳+)）
1 回	10 例（50.0%）	3 例（33.3%）	41 耳（77.4%）	24 例（38.7%）	78 耳（54.2%）
2 回	12 例（60.0%）	7 例（77.8%）	48 耳（90.6%）	48 例（77.4%）	115 耳（79.9%）
3 回	14 例（70.0%）	8 例（88.9%）	51 耳（96.2%）	55 例（88.7%）	128 耳（88.9%）
4 回	16 例（80.0%）	8 例（88.9%）	52 耳（98.1%）	58 例（93.5%）*)	134 耳（93.1%）

添付資料（5.3.5.2-1）表 16.2.6.1、添付資料（5.4-14 参）、（5.4-15 参）、（5.4-16 参）より引用
TRIENT1113 試験の各数値は（5.4-16 参）Table 3 から集計
*）施術回数 5 回以上を含む

TRIENT1328 試験及び TRIENT1113 試験における聴力改善割合の結果を表 2.7.3.3-4 に示す。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。

表 2.7.3.3-4 聴力改善割合

試験名	聴力改善割合	95%信頼区間	評価時期
TRIENT1328 試験	100.0%（20/20 例）	83.2～100.0%	最終施術後 16 週目
TRIENT1113 試験	88.9%（8/9 例）	51.8～99.7%	最終施術後 16 週目

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

TRIENT1328 試験及び TRIENT1113 試験における気導閾値の結果を表 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-1 に、気骨導差の結果を表 2.7.3.3-6 及び図 2.7.3.3-2 に示す。

TRIENT1328 試験では、本療法により、気道閾値及び気骨導差の有意な改善を認めた。TRIENT1113 試験に於いても気道閾値及び気骨導差の改善を認めた。

表 2.7.3.3-5 気導閾値

試験名	施術前（dB） 平均［標準偏差］	施術後（dB） 平均［標準偏差］	施術前後の変化（dB）*) 平均［標準偏差］	評価時期
TRIENT1328 試験	39.8［16.9］	29.9［13.3］	-9.8［8.1］ (P<0.0001)	最終施術後 16 週目
TRIENT1113 試験	-**)	37.0［22.6］	-13.5［5.9］ (P=0.015) **)	最終施術後 16 週目

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.2.4、添付資料（5.4-16 参）より引用
*）施術前後の変化（dB）=（施術後の気導閾値）-（施術前の気導閾値）
**）図 2.7.3.3-1 参照

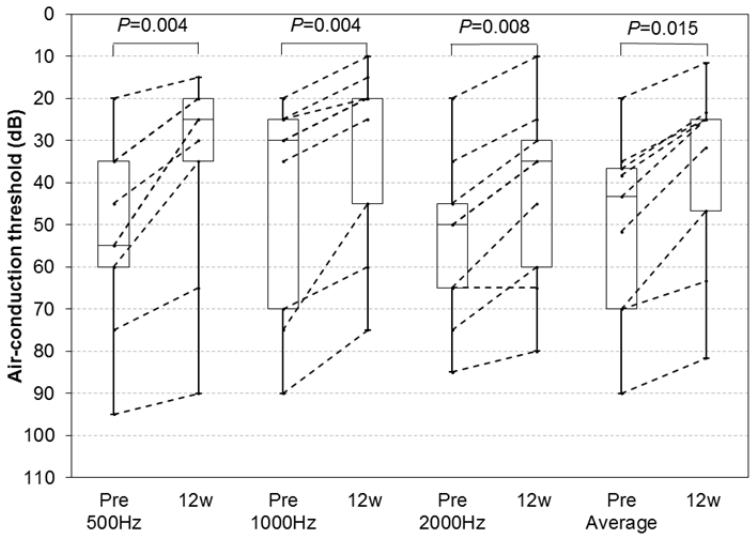


図 2.7.3.3-1 気導閾値（TRIENT1113 試験）

Results are shown before treatment (Pre) and 12 weeks after the final tympanic membrane regeneration procedure (TMRP, 12w) for each frequency and for the mean values. The bottom and top lines of each box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. The horizontal lines below and above each box represent the lowest and highest values, respectively. P-values were calculated using the Wilcoxon signed-rank test to compare conduction thresholds before and after TMRP
添付資料（5.4-16 参）Fig.2 より引用

表 2.7.3.3-6 気骨導差

試験名	施術前（dB） 平均［標準偏差］	施術後（dB） 平均［標準偏差］	施術前後の変化（dB）*) 平均［標準偏差］	評価時期
TRIENT1328 試験	11.8［6.9］	5.3［4.2］	-6.4［5.6］ -9.1～-3.8（P<0.0001）	最終施術後 16 週目
TRIENT1113 試験	-**)	9.2［8.7］	- (P=0.031) **)	最終施術後 16 週目

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.2.4、添付資料（5.4-16 参）より引用
*）施術前後の変化（dB）=（施術後の気骨導差）-（施術前の気骨導差）
**）図 2.7.3.3-2 参照

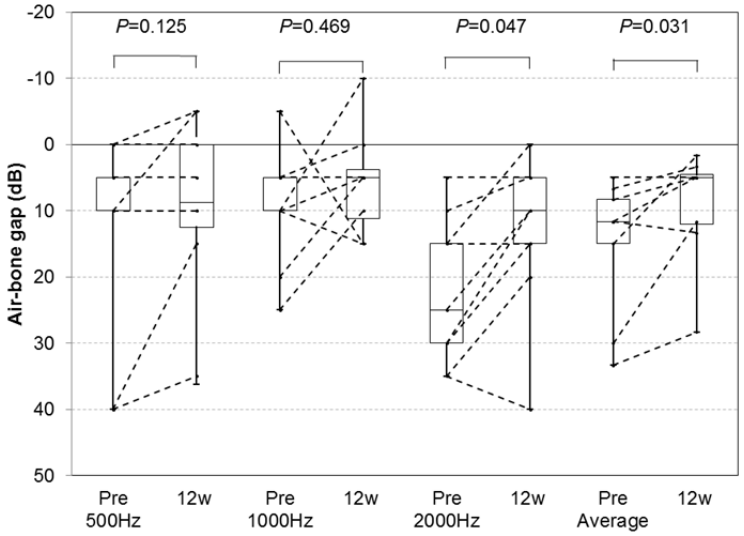


図 2.7.3.3-2 気骨導差（TRIENT1113 試験）

Results are shown before treatment (Pre) and 12 weeks after the final tympanic membrane regeneration procedure (TMRP, 12w) for each frequency and for the mean values. The bottom and top lines of each box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. The horizontal lines below and above each box represent the lowest and highest values, respectively. P-values were calculated using the Wilcoxon signed-rank test to compare conduction thresholds before and after TMRP.
添付資料（5.4-16 参）Fig.3 より引用

2.7.3.4 部分集団における結果の比較

鼓膜穿孔の大きさ別の鼓膜閉鎖割合を表 2.7.3.4-1 に、年齢別、性別、原因疾患別、及び鼓膜穿孔期間別の鼓膜閉鎖割合を表 2.7.3.4-2 に示す。

いずれの部分集団に於いても 50%以上の鼓膜閉鎖を認めた。鼓膜穿孔が大きくなるにつれ閉鎖率が低くなる傾向が認められたが、グレードⅢ（鼓膜穿孔：2/3 以上）に於いても 4 試験全体で 85.7%（30/35 耳）と高い鼓膜閉鎖割合を示した。また、男性に比べ女性でやや鼓膜閉鎖率が低い傾向を認めた。

表 2.7.3.4-1 鼓膜閉鎖割合（鼓膜穿孔の大きさ別）

鼓膜穿孔の大きさ*)	TRIENT1328 試験（20 例）	TRIENT1113 試験（9 例）	プラセボ対照比較試験（bFGF 群 53 耳）	レトロスペクティブ試験（62 例）	4 試験合計（144 耳）
グレードⅠ	81.8%（9/11 例）	100.0%（7/7 例）	100.0%（9/9 耳）	97.2%（35/36 例）	95.2%（60/63 耳）
グレードⅡ	80.0%（4/5 例）	50.0%（1/2 例）	100.0%（25/25 耳）	85.7%（12/14 例）	91.3%（42/46 耳）
グレードⅢ	50.0%（2/4 例）	0	94.7%（18/19 耳）	83.3%（10/12 例）	85.7%（30/35 耳）

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.2.9、添付資料（5.4-14 参）、（5.4-15 参）、（5.4-16 参）より引用
TRIENT1113 試験の各数値は（5.4-16 参）Table 2 及び Table 3 から集計
*）グレードⅠ（鼓膜穿孔：1/3 未満）、グレードⅡ（1/3 以上～2/3 未満）、グレードⅢ（2/3 以上）

表 2.7.3.4-2 鼓膜閉鎖割合（年齢別、性別、原因疾患別、鼓膜穿孔期間別）

部分集団	TRIENT1328 試験（20 例）	TRIENT1113 試験（9 例）	TRIENT1328 試験＋TRIENT1113 試験（29 例）
年齢			
65 歳未満	87.5%（7/8 例）	100.0%（5/5 例）	92.3%（12/13 例）
65 歳以上 75 歳未満	66.7%（6/9 例）	66.7%（2/3 例）	66.7%（8/12 例）
75 歳以上	66.7%（2/3 例）	100.0%（1/1 例）	75.0%（3/4 例）
性別			
男性	100.0%（6/6 例）	100.0%（5/5 例）	100.0%（11/11 例）
女性	64.3%（9/14 例）	75.0%（3/4 例）	66.7%（12/18 例）
鼓膜穿孔原因疾患			
慢性中耳炎	71.4%（10/14 例）	75.0%（3/4 例）	72.2%（13/18 例）
外傷性	75.0%（3/4 例）	100.0%（4/4 例）	87.5%（7/8 例）
耳管チューブ挿入	100.0%（1/1 例）	100.0%（1/1 例）	100.0%（2/2 例）
鼓膜切開	100.0%（1/1 例）	0	100.0%（1/1 例）
鼓膜穿孔期間			
6 ヵ月～1 年未満	100.0%（4/4 例）		
1 年～5 年未満	71.4%（5/7 例）	－	－
5 年～10 年未満	100.0%（2/2 例）		
10 年以上	57.1%（4/7 例）		

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.2.7、表 14.2.8、表 14.2.10、表 14.2.11、添付資料（5.4-16 参）より引用
TRIENT1113 試験の各数値は（5.4-16 参）Table 2 及び Table 3 から集計

2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

TRIENT1328 試験の結果から、用法・用量を以下のとおり設定した。

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 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、「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。」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。

2.7.3.6 効果の持続、耐薬性

TRIENT1328 試験では、最終施術後 16 週までの効果の持続を確認している。20 例中 16 例に鼓膜閉鎖を認め（最終施術後 4 週目)、うち 1 例は最終施術後 16 週目に再穿孔を認めたが、他の 15 例は再穿孔を認めなかった。

また、TRIENT1113試験でも、最終施術後16週までの効果の持続を確認しており、9例中8例に鼓膜閉鎖を認めている。プラセボ対照試験では最終施術後12週までの効果の持続を確認しており、bFGF群では53耳中52例に鼓膜閉鎖を認めている。

再穿孔は、TRIENT1328試験の1例以外に、レトロスペクティブ試験で1例認めた。この1例は、再治療により再度閉鎖を認めた。

いずれの試験に於いても、耐薬性を示唆するデータは得られていない。

2.7.3.7 付録

参考文献の一覧

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;44:664-7. (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）. 2014年5月26日. (5.4-14参)
4) Miyamoto RT. Traumatic Perforation of the Tympanic Membrane. MSD Manual online (http://www.msdmanuals.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)
5) 山﨑一春、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. (5.4-4参)
6) 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. (5.4-18参)
7) 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. (5.4-20参)

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2部（モジュール2）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.2 有害事象 10
2.7.4.3 臨床検査値の評価 16
2.7.4.4 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 16
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 16
2.7.4.6 市販後データ 18
2.7.4.7 付録 23

略語・略号一覧

略語・略号	内容
ALP（Al-P）	Alkaline Phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT（GPT）	Alanine Aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ） Glutamic Pyruvic Transaminase（グルタミン酸ピルビン酸転移酵素）
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AST（GOT）	Asparate Aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ） Glutamic Oxaloacetic Transaminase（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor（塩基性線維芽細胞増殖因子）
BUN	Blood Urea Nitrogen（血中尿素窒素）
Ca	Calcium（カルシウム）
CRP	C-reactive Protein（C-反応性蛋白）
FBG-18	フィブリン糊
γ-GTP	γ-Glutamyl Transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
HbA1c	Hemoglobin A1c（ヘモグロビン・エイワンシー）
HBs	Hepatitis B Surface（B 型肝炎ウイルス表面）
HCV	Hepatitis C Virus（C 型肝炎ウイルス）
HIV	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルス）
K	Potassium（カリウム）
LDH	Lactate Dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology Japanese Edition（ICH 国際医薬用語集日本語版）
Na	Sodium（ナトリウム）
NAG	N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase（N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ）
NPC-18	トラフェルミン（遺伝子組換え）＋ゼラチンスポンジ トラフェルミン（遺伝子組換え）は遺伝子組換えヒト bFGF 製剤
P	Phosphorus（無機リン）
PT	Preferred Term（基本語）
PT-INR	International Normalized Ratio of Prothrombin Time（プロトロンビン時間国際標準比）
SAE	Serious Adverse Event（重篤な有害事象）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）

2.7.4 臨床的安全性

リティンパ耳科用 250μｇセットを用いた鼓膜再生療法（以下、本療法）の安全性は、評価資料である「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)」（医師主導試験）の成績に基づいて評価した。

なお、「Regenerative treatment for tympanic membrane perforation（以下、プラセボ対照比較試験)」[1)]、「鼓膜再生療法に関する臨床研究（以下、TRIENT1113 試験)」[2)]及び「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)」[3)]の安全性成績についても提示した。

上記 4 試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1 臨床試験一覧表

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	安全性解析対象被験者数	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	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	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）	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

TRIENT1328 試験全体のフローチャートを図 2.7.4-1 に示す。

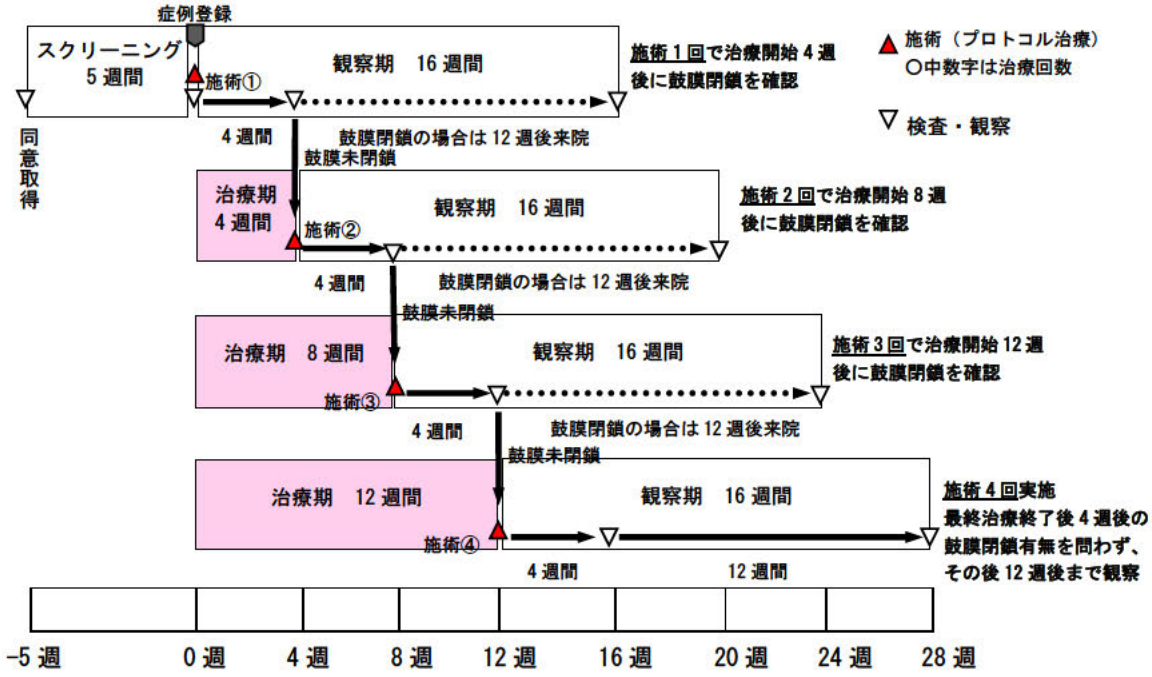


図 2.7.4-1　TRIENT1328 試験全体のフローチャート

各被験者の試験期間は、スクリーニング期（5 週間）、治療期（1 日、4 週間、8 週間もしくは 12 週間）及び観察期（16 週間）の計 21～32 週で、治療期は本療法の施術回数により異なる。

本療法は、施術後 4 週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜閉鎖するまで実施した（最大 4 回）。そのため、治療期は、施術回数が 1 回の場合は 1 日であり、2 回、3 回、4 回の場合はそれぞれ 4 週間、8 週間、12 週間となり、最終施術後 16 週間が観察期となる。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

TRIENT1328 試験では、登録症例のうち、本療法が実施されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性は有害事象及び副作用を評価し、安全性に関する検査として以下の生理学的検査、臨床検査及び感染症検査を実施した。各検査の実施時期を表 2.7.4.1-1 に示す。

生理学的検査

血圧（収縮期、拡張期）、脈拍（回/分）、体温

臨床検査

血液学的検査：白血球数、赤血球数、Hb、Ht、血小板数

血液生化学的検査：HbA1c、AST、ALT、ALP、LDH、総蛋白質、アルブミン、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、CRP、γ-GTP、血糖

血液凝固検査：フィブリノゲン、APTT、PT-INR

尿検査（定性）：糖、蛋白、潜血、NAG（定量）

感染症検査

HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒血清反応

表 2.7.4.1-1 安全性に関する検査の実施時期

実施時期	スクリーニング期		治療期			観察期		中止	中止後観察日
Visit	S1	T1	T2	T3	T4	A1	A2	中止日	中止日＋4 週目
文書同意	○								
登録		○							
被験者背景	○								
生理学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査（血液・生化学・尿）	○		○	○	○	○	○	○	○
感染症検査（HBs,HCV,HIV,梅毒）	○						○	○	
併用治療・併用薬	→								
有害事象	→								

スクリーニング期（S1）：同意取得から本療法開始直前までの期間
スクリーニング期（T1）：本療法開始日の施術前
治療期（T1）：本療法開始日
治療期（T2）：治療期 4 週目
治療期（T3）：治療期 8 週目
治療期（T4）：治療期 12 週目
観察期（A1）：観察期 4 週目
観察期（A2）：観察期 16 週目又は中止日

有害事象の定義、評価、臨床検査値異常の取扱い、及び安全性に関する解析を以下に示す。

2.7.4.1.1.1 有害事象の定義

有害事象とは、治験開始後（同意取得後）に生じたすべての好ましくないあるいは意図しない徴候、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

なお、鼓膜穿孔の石灰化や脆弱化などは、原疾患の変動の範囲内であり、有害事象としないこととした。

重篤な有害事象（SAE：Serious Adverse Event）は、有害事象のうち以下のものとした。

(1)　死亡
(2)　死亡につながるおそれのあるもの
(3)　治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
(4)　障害（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）
(5)　障害につながるおそれのあるもの
(6)　その他、(1) ～ (5) に準じて重篤であるもの
(7)　後世代における先天性の疾病又は異常。

2.7.4.1.1.2 有害事象の評価

発現した有害事象については、その事象名、発現日、重篤度、重症度、転帰、治験薬との因果関係を症例報告書の有害事象欄に記載した。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しないこととした。

(1) 重篤度

非重篤、重篤

(2) 重症度

軽　度：医学的に判断し、被験者の通常の活動に支障をきたさない程度で、処置を必要とせずに継続できる
中等度：医学的に判断し、被験者の通常の活動に支障をきたす程度で、処置が必要であるが、治験の継続が可能である
高　度：医学的に判断し、被験者の通常の活動を完全に妨げる程度、又は臨床上重大な影響が認められる程度

(3) 転帰

消失、軽快、不変、悪化、後遺症、死亡

(4) 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は、被験者の状態、治験薬の投与、本療法施術時期と発現の時間的関係等を考慮し、以下の基準を参考に判定した。

関連あり：臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、本療法施術後、治験薬と関連づけられる時間経過で発現しており、発現時の疾病、他の併用薬もしくは環境因子などに起因しているとは推測し難いもの
関連なし：臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、有害事象の発現時期と治験薬とに時間的な相関関係が明らかにないか、治験薬以外の要因（本療法施術時の手技、その他で分類する）によることが特定される場合

治験薬との因果関係が「関連あり」に該当するものを副作用とした。

2.7.4.1.1.3 臨床検査値異常の取り扱い

実施医療機関の施設基準値をもとに、基準値の範囲内の値を正常、その他範囲を外れる値を異常とし、正常・異常を判定した。

臨床検査値異常変動については、日本化学療法学会の臨床検査値に関する安全性評価基準*)に照らし合わせ、治験責任医師又は分担医師が医学的に問題ありと考える臨床検査値の変動を異常変動とし、有害事象として取り扱った。

*) 日本化学療法学会雑誌 2010;58:484-93

2.7.4.1.1.4 安全性に関する解析

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。

本療法開始から最終観察日までに発現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。

有害事象は、報告された有害事象名、器官別大分類、基本語、発現までの期間、重篤度、重症度、因果関係、転帰を含んだ一覧表を作成した。ま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。

生理学的検査と血液検査は、スクリーニング期、治療期及び観察期の要約統計量（症例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、及び最大値）及びスクリーニング期からの変化量を求めた。臨床検査項目ごとに、臨床的に重要な異常（日本化学療法学会の臨床検査値に関する安全性評価基準を参照）な増加と減少の頻度を求めた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

TRIENT1328試験では、20例が登録され、全例に治験薬が投与された（本療法の施術が行われた)。20例全例を安全性解析対象集団とした。

本療法は、施術後4週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜閉鎖するまで実施した。ただし、4回施術後も鼓膜閉鎖を認めなかった場合は4回で終了とした。

安全性解析対象集団20例の治験薬投与状況を表 2.7.4.1-2に示す。

表 2.7.4.1-2 治験薬投与状況（TRIENT1328試験・安全性解析対象集団）

施術回			1	2	3	4	総量
鼓膜再生術処置例数			20	10	8	6	20
トラフェルミン投与量*)	μg	N	20	10	8	6	20
		Mean	12.10	6.46	3.89	7.78	19.22
		SD	14.28	4.83	2.06	2.83	20.72
		Min	-8.41	0.00	0.58	3.93	-0.67
		Median	7.87	5.66	3.93	7.72	16.14
		Max	56.99	17.93	7.39	12.12	94.43
ゼラチンスポンジ調製時の使用トラフェルミン液量	mL	N	20	10	8	6	20
		Mean	0.69	0.46	0.49	0.53	1.28
		SD	0.60	0.39	0.35	0.40	1.21
		Min	0.05	0.10	0.06	0.05	0.07
		Median	0.60	0.29	0.43	0.46	1.00
		Max	2.50	1.00	1.00	1.00	4.40
ゼラチンスポンジ（乾燥重量）	mg	N	20	10	8	6	20
		Mean	17.96	9.25	5.48	15.40	29.39
		SD	24.93	6.08	3.22	16.90	32.21
		Min	2.40	1.80	1.90	2.50	4.40
		Median	8.55	7.90	4.20	8.35	19.85
		Max	104.60	18.40	10.40	47.00	137.20
フィブリン糊**)	mL	N	20	10	8	6	20
		Mean	0.068	0.058	0.056	0.052	0.135
		SD	0.034	0.030	0.032	0.027	0.102
		Min	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
		Median	0.060	0.055	0.050	0.045	0.115
		Max	0.140	0.100	0.100	0.100	0.420

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.1.9 から引用
*）トラフェルミン投与重量（mg）より、トラフェルミン 100 μg/mL として換算
**）1 滴=10 μL として換算

20 例全例が 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）総投与量の平均値（標準偏差）は、19.22±20.72 μg、その範囲は-0.67～94.43 μg であった。フィブリン糊の総投与量は、0.135±0.102 mL、その範囲は 0.020～0.420 mL であった。

各施術回のトラフェルミン(遺伝子組換え)投与量の平均値は施術 1 回目が最も大きく(12.10 μg)、最大投与量も 1 回目が最も大きい値を示した（56.99 μg)。フィブリン糊の投与量（平均値、最大量）も 1 回目が最も大きい値を示し、それぞれ 0.068 mL、0.140 mL であった。

なお、トラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量がマイナス値となる被験者データがあったが、マイクログラム単位のごく微量なトラフェルミン（遺伝子組換え）をシャーレ重量の差によって算出したため、シャーレ重量の測定誤差が要因と考える。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

TRIENT1328 試験の安全性解析対象集団 20 例の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-3 人口統計学的及びその他の基準値の特性(TRIENT1328 試験･安全性解析対象集団)

項目		
例数	n	20
同意取得時年齢(歳)	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 カ月以上～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	1 (5.0)
	(その他の内訳)(件数)	
	急性中耳炎に対する鼓膜切開後	1
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

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

TRIENT1328 試験での有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に、SOC 及び PT ごとの有害事象発現状況を表 2.7.4.2-2 に、重症度別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-3 に示す。

TRIENT1328 試験では、本療法開始から最終施術後 16 週間の観察期終了までの期間中、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。発現した有害事象は、耳漏 7 例 (35.0%)、鼻咽頭炎 3 例 (15.0%) 及び喘息 2 例 (10.0%) で、その他、齲歯、嘔吐、中耳炎、副鼻腔炎、膣感染、浮動性めまい、坐骨神経痛、薬疹、血中フィブリノゲン増加、及び C-反応性蛋白増加を各 1 例 (各 5.0%) に認めた。高度の有害事象の発現はなく、中等度の有害事象を耳漏 3 例と坐骨神経痛 1 例の 4 例 (20.0%) に認めたが、その他の有害事象はすべて軽度であった。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、及び重要な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4.2-1 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
全ての有害事象	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 2.7.4.2-2 本試験で発現したすべての有害事象－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			
耳及び迷路障害	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、胸郭及び縦隔障害	2	2	10.0
喘息	2	2	10.0
皮膚及び皮下組織障害	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

表 2.7.4.2-3 重症度別有害事象発現状況－安全性解析対象集団（Safety set）

安全性解析集団　n=20	重症度								
	軽度			中等度			高度		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
全体	20	9	45.0	5	4	20.0	0	0	0.0
SOC									
PT									
耳及び迷路障害	5	4	20.0	4	3	15.0	0	0	0.0
耳漏	5	4	20.0	4	3	15.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症及び寄生虫症	7	5	25.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	4	3	15.0	0	0	0.0	0	0	0.0
中耳炎	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腟感染	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	2	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中フィブリノゲン増加	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	5.0	1	1	5.0	0	0	0.0
浮動性めまい	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
坐骨神経痛	0	0	0.0	1	1	5.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2	2	10.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喘息	2	2	10.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚及び皮下組織障害	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
薬疹	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0

添付資料（5.3.5.2-1）表 12.2-3 より引用

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

TRIENT1328 試験で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。

2 例以上に発現した有害事象は、発現率の高い順に、耳漏 7/20 例（35.0%）、鼻咽頭炎 3/20 例（15.0%）、喘息 2/20 例（10.0%）であった。

表 2.7.4.2-4 2 例以上に発現した有害事象（TRIENT1328 試験・安全性解析対象集団）

有害事象　n=20		発現件数	発現例数	発現率(%)
	耳漏	9	7	35.0
	鼻咽頭炎	4	3	15.0
	喘息	2	2	10.0

添付資料（5.3.5.2-1）表 12.2-2 より引用

(1) 重症度別

2 例以上に発現した有害事象を重症度別に表 2.7.4.2-5 に示す。

表 2.7.4.2-5 重症度別有害事象（2 例以上）（TRIENT1328 試験・安全性解析対象集団）

有害事象　n=20		重症度								
		軽度			中等度			高度		
		発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
重症度別　n=20		20	9	45.0	5	4	20.0	0	0	0.0
	耳漏	5	4	20.0	4	3	15.0	0	0	0.0
	鼻咽頭炎	4	3	15.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	喘息	2	2	10.0	0	0	0.0	0	0	0.0

添付資料（5.3.5.2-1）表 12.2-3 より引用

有害事象の発現は、軽度が 9/20 例（45.0%）、中等度が 4/20 例（20.0%）で、高度の有害事象の発現はなかった。中等度の 4 例中 3 例は耳漏で、耳漏が発現した 7 例のうち中等度 3 例、軽度 4 例であった。鼻咽頭炎と喘息はいずれも軽度であった。

(2) 年齢別

2 例以上に発現した有害事象を年齢別に表 2.7.4.2-6 に示す。

表 2.7.4.2-6 年齢別有害事象（2 例以上）（TRIENT1328 試験・安全性解析対象集団）

有害事象	発現件数	発現例数	発現率(%)
年齢：65 歳未満（n=8）	11	4	50.0
耳漏	2	2	25.0
鼻咽頭炎	3	2	25.0
年齢：65 歳以上 75 歳未満（n=9）	8	6	66.7
耳漏	4	4	44.4
喘息	1	1	11.1
年齢：75 歳以上（n=3）	6	3	100.0
耳漏	3	1	33.3
鼻咽頭炎	1	1	33.3
喘息	1	1	33.3

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.3.2 より引用

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。

(3) 性別

2 例以上に発現した有害事象を性別に表 2.7.4.2-7 に示す。

表 2.7.4.2-7 性別有害事象（2 例以上）（TRIENT1328 試験・安全性解析対象集団）

有害事象		発現件数	発現例数	発現率(%)
性別：男性 n=6		8	4	66.7
	耳漏	3	3	50.0
	鼻咽頭炎	2	1	16.7
	喘息	1	1	16.7
性別：女性 n=14		17	9	64.3
	耳漏	6	4	28.6
	鼻咽頭炎	2	2	14.3
	喘息	1	1	7.1

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.3.3 より引用

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。個々の有害事象は、症例数が少なく、性別の影響は明確ではなかった。

(4) トラフェルミン（遺伝子組換え）総投与量別

2 例以上に発現した有害事象をトラフェルミン（遺伝子組換え）総投与量別に表 2.7.4.2-8 に示す。

表 2.7.4.2-8 トラフェルミン（遺伝子組換え）総投与量別有害事象（2 例以上）
（TRIENT1328 試験・安全性解析対象集団）

有害事象		発現件数	発現例数	発現率(%)
トラフェルミン総投与量：16μg 以下　n=10		10	6	60.0
	耳漏	4	4	40.0
	鼻咽頭炎	2	1	10.0
トラフェルミン総投与量：16μg 超　n=10		15	7	70.0
	耳漏	5	3	30.0
	鼻咽頭炎	2	2	20.0
	喘息	2	2	20.0

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.3.4 より引用

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 μg以下で6/10例(60.0%)、16 μg超で7/10例（70.0%）と総投与量16 μg以下と16 μg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。

(5) 発現時期別

2 例以上に発現した有害事象を発現時期別に表 2.7.4.2-9 に示す。

表 2.7.4.2-9 発現時期別有害事象（2 例以上）（TRIENT1328 試験・安全性解析対象集団）

有害事象		発現時期								
		治療期			観察期 4 週まで			観察期 4 週～16 週		
		発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
発現時期別　n=20		6	5	25.0	8	5	25.0	11	3	15.0
	耳漏	4	3	15.0	3	3	15.0	2	1	5.0
	鼻咽頭炎	0	0	0.0	2	2	10.0	2	1	5.0
	喘息	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	10.0

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.3.5 より引用

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。

2.7.4.2.1.2 死亡

TRIENT1328 試験では、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

TRIENT1328 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

TRIENT1328 試験では、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治験薬投与を中止した症例や治験を中止した症例はなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-10 に示す。

表 2.7.4.2-10 器官大分類別有害事象（TRIENT1328 試験・安全性解析対象集団）

有害事象　n=20	発現件数	発現例数	発現率(%)
SOC			
耳及び迷路障害	9	7	35.0
胃腸障害	2	1	5.0
感染症及び寄生虫症	7	5	25.0
臨床検査	2	1	5.0
神経系障害	2	2	10.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2	2	10.0
皮膚及び皮下組織障害	1	1	5.0

添付資料（5.3.5.2-1）表 12.2-2 より引用

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、耳及び迷路障害 7/20 例（35.0%）、感染症及び寄生虫症 5/20 例（25.0%）、神経系障害と呼吸器、胸郭及び縦隔障害がそれぞれ 2/20 例（10.0%）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

TRIENT1328 試験では、死亡、その他の重篤な有害事象、高度な有害事象、有害事象発現による投与中止例及び治験中止例はなかった。

2.7.4.2.3 プラセボ対照比較試験、TRIENT1113試験及びレトロスペクティブ試験の有害事象

プラセボ対照比較試験において本療法を受けた53耳に認められた有害事象は、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にお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)

2.7.4.3 臨床検査値の評価

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（表2.7.6.2-10)。

この2件は同一症例（ID 001-004）に発現した。本療法を4回施術後、観察期4週目に血中フィブリノゲン増加（スクリーニング期346 mg/dl、観察期4週目412 mg/dl）とC-反応性蛋白増加（スクリーニング期2 mg/L、観察期4週目5.9 mg/L）を認めたが、いずれも観察期16週目には基準値範囲に回復していた。

2.7.4.4 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認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

該当資料なし。

2.7.4.5.2 外因性要因

該当資料なし。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本療法に使用される既承認成分ごとに記載する。

2.7.4.5.3.1 トラフェルミン（遺伝子組換え）

該当資料なし。

2.7.4.5.3.2 ゼラチンスポンジ

該当資料なし。

2.7.4.5.3.3 フィブリン糊

併用禁忌薬剤：凝固促進剤（蛇毒製剤）、抗線溶剤（抗プラスミン剤）、アプロチニン製剤

フィブリン糊は生理的な血液凝固作用を模倣して作られている。上記製剤と併用することにより、血液凝固作用が増強されるおそれがある。フィブリン糊は局所適用のみを目的としたものであるが、上記製剤の全身投与による併用により、血栓形成傾向があらわれることが否定しきれない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本療法に使用される既承認成分ごとに記載する。

2.7.4.5.4.1 トラフェルミン（遺伝子組換え）

トラフェルミン（遺伝子組換え）製剤であるフィブラスト®スプレー250の添付文書（2016年9月改訂第10版）では、使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」において、以下のように記載している。評価資料及び参考文献3試験において、下記記載の変更を必要とする安全性所見は得られていない。

妊婦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。］

2.7.4.5.4.2 ゼラチンスポンジ

該当資料なし。

2.7.4.5.4.3 フィブリン糊

TRIENT1328試験で用いられたフィブリン糊である[redacted]では、使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」において、以下のように記載している。評価資料及び参考文献3試験において、下記記載の変更を必要とする安全性所見は得られていない。

妊婦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。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。］

2.7.4.5.5 過量投与

該当資料なし。

2.7.4.5.6 薬物乱用

該当資料なし。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当資料なし。

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.6 市販後データ

本療法で市販後にも使用される既承認成分ごとに記載する。

2.7.4.6.1 トラフェルミン（遺伝子組換え）

トラフェルミン（遺伝子組換え）製剤であるフィブラスト®スプレー250 のインタビューフォーム（2016 年 9 月改訂第 10 版）に記載している市販後データを以下に記す。

効能又は効果

褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）

用法及び用量

添付溶解液 1 mL 当たりトラフェルミン（遺伝子組換え）として 100 μｇを用時溶解し､潰瘍面を清拭後、本剤専用の噴霧器を用い、1 日 1 回、潰瘍の最大径が 6 cm 以内の場合は、潰瘍面から約 5 cm 離して 5 噴霧（トラフェルミン（遺伝子組換え）として 30 μｇ）する。潰瘍の最大径が 6 cm を超える場合は、薬剤が同一潰瘍面に 5 噴霧されるよう、潰瘍面から約 5 cm 離して同様の操作を繰り返す。

副作用

(1) 副作用の概要

総症例729例中、副作用が認められたのは11例（1.51%）17件で、その主なものは投与部位での刺激感・疼痛7件（0.96%）、発赤3件（0.41%）、そう痒感3件（0.41%）等であった。また、65歳以上では、255例中2例（0.78%）と副作用の発現頻度に上昇は認められなかった。本剤投与による臨床検査値の異常変動は729例中41例（5.62%）58件に認められ、その主なものはALT（GPT）上昇612例中15件（2.45%）、AST（GOT）上昇611例中7件（1.15%）等であったが、因果関係ありとする異常変動はなく、いずれも本剤との因果関係は不明であった。（承認時）

使用成績調査3,411例中125例（3.66%）に副作用が認められた。主な副作用は、過剰肉芽組織35件（1.03%）、投与部位の疼痛8件（0.23%）等であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない。

(3) その他の副作用

分類＼頻度	0.1～5%未満	頻度不明
投与部位*1	過剰肉芽組織、刺激感・疼痛	浸出液の増多
皮膚*2	発赤、発疹、接触皮膚炎	そう痒感、腫脹
肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇	

*1：発現した場合には経過を観察しながら使用するが、症状が強い場合には投与を中止すること。
*2：発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお頻度は、承認時の臨床試験、および製造販売後の使用成績調査における副作用をあわせて集計し算出した。

(4)　項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1）開発時の臨床試験において認められた副作用発現一覧及び臨床検査値の異常変動一覧

①副作用

		計（発現率）
総症例数		729
副作用発現例数		11（1.51%）
副作用発現件数		17（2.33%）

副作用の種類		発現件数（率）
投与部位	刺激感・疼痛	7（0.96%）
	浸出液の増多	1（0.14%）
皮膚	発赤	3（0.41%）
	そう痒感	3（0.41%）
	発疹	1（0.14%）
	接触皮膚炎	1（0.14%）
	腫脹	1（0.14%）

②臨床検査値の異常変動

臨床検査値異常の種類		検査実施例数	異常件数（率）
血液学的検査	白血球数増加	610	1（0.16%）
	赤血球数減少	610	2（0.55%）
	ヘモグロビン現象	609	2（0.55%）
	ヘマトクリット値低下	609	2（0.55%）
	血小板数増加	608	2（0.55%）
	血小板数減少	608	1（0.16%）
血液生化学的検査	AST（GOT）上昇	611	7（1.15%）
	ALT（GPT）上昇	612	15（2.45%）
	Al-P上昇	581	3（0.52%）
	LDH上昇	606	3（0.50%）
	総タンパク増加	607	1（0.16%）
	総タンパク減少	607	1（0.16%）
	アルブミン低下	573	1（0.17%）
	Na低下	593	1（0.17%）
	K上昇	592	2（0.34%）
	Ca低下	513	1（0.19%）
	P低下	467	1（0.21%）
血液凝固・線溶系	トロンボプラスチン時間延長	271	2（0.74%）
	フィブリノーゲン上昇	261	5（1.92%）
	プロトロンビン時間延長	271	2（0.74%）
尿検査	尿糖陽性	555	1（0.18%）
	尿タンパク陽性	559	2（0.56%）

2）使用成績調査において認められた副作用発現一覧

	投与期間中の調査の累計	追跡調査の累計	使用成績調査の累計
調査症例数	3411	-	3411
副作用等の発現症例数	92	36	125
副作用等の発現件数	100	42	142
副作用等の発現症例率	2.70%	-	3.66%

	副作用等の種類別発現症例（件数）（%）		
感染症および寄生虫症	**8例（0.23）**	**1例**	**9例（0.26）**
二次感染	3（0.09）	-	3（0.09）
創傷感染	2（0.06）	-	2（0.06）
化膿	1（0.03）	-	1（0.03）
急性肺炎	1（0.03）	-	1（0.03）
敗血症	-	1	1（0.03）
蜂巣炎	1（0.03）	-	1（0.03）
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**1例（0.03）**	**8例**	**9例（0.26）**
肺癌	-	2	2（0.06）
悪性リンパ腫	-	1	1（0.03）
化膿性肉芽腫	1（0.03）	-	1（0.03）
原発巣不明の癌	-	1	1（0.03）
喉頭癌	-	1	1（0.03）
食道癌	-	1	1（0.03）
多発性骨髄腫	-	1	1（0.03）
直腸癌	-	1	1（0.03）
血液及びリンパ系障害	**1例（0.03）**	**-**	**1例（0.03）**
出血傾向	1（0.03）	-	1（0.03）
心臓障害	**1（0.03）**	**1例**	**2例（0.06）**
心筋梗塞	-	1	1（0.03）
心不全	1（0.03）	-	1（0.03）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2例（0.06）**	**3例**	**5例（0.15）**
嚥下性肺炎	1（0.03）	-	1（0.03）
急性呼吸不全	-	1	1（0.03）
胸水	-	1	1（0.03）
胸膜炎	-	1	1（0.03）
呼吸停止	1（0.03）	-	1（0.03）
胃腸障害	**1（0.03）**	**1例**	**2例（0.06）**
黒色便	1（0.03）	-	1（0.03）
腹水	-	1	1（0.03）
肝胆道系障害	**1例（0.03）**	**-**	**1例（0.03）**
肝機能障害	1（0.03）	-	1（0.03）

	副作用等の種類別発現症例（件数）（%）		
皮膚および皮下組織障害	**55例（1.61）**	**15例**	**69例（2.02）**
過剰肉芽組織	35（1.03）	-	35（1.03）
肥厚性瘢痕	6（0.18）	11	17（0.50）
ケロイド	4（0.12）	2	6（0.18）
接触性皮膚炎	5（0.15）	1	6（0.18）
色素沈着	1（0.03）	1	2（0.06）
下腿潰瘍	-	1	1（0.03）
褥瘡	1（0.03）	-	1（0.03）
褥瘡のポケット形成	1（0.03）	-	1（0.03）
全身性発疹	-	1	1（0.03）
糖尿病性水疱	-	1	1（0.03）
皮膚潰瘍	1（0.03）	-	1（0.03）
皮膚変性障害	1（0.03）	-	1（0.03）
全身障害および投与局所様態	**26例（0.76）**	**9例**	**34例（1.00）**
原因不明の死亡	-	8	8（0.23）
適用部位疼痛(投与部位の疼痛※)	8（0.23）	-	8（0.23）
適用部位出血	5（0.15）	-	5（0.15）
肉芽腫病変	5（0.15）	-	5（0.15）
適用部位刺激感	3（0.09）	-	3（0.09）
適用部位発赤	2（0.06）	-	2（0.06）
下肢浮腫	-	1	1（0.03）
適用部位壊死	1（0.03）	-	1（0.03）
適用部位乾燥	1（0.03）	-	1（0.03）
適用部位丘疹	1（0.03）	-	1（0.03）
適用部位湿疹	1（0.03）	-	1（0.03）
適用部位皮膚炎	1（0.03）	-	1（0.03）
臨床検査	**-**	**1例**	**1例（0.03）**
腫瘍マーカー上昇		1	1（0.03）
障害、中毒および処置合併症	**2例（0.06）**	**-**	**2例（0.06）**
創部浸出液	2（0.06）	-	2（0.06）

MedDRA/J Version（11.1）を用いて集計
※：添付文書記載の副作用名

MedDRA/J：ICH国際医薬用語集日本語版(Medical Dictionary for Regulatory Activities/J)

2.7.4.6.2 フィブリン糊

TRIENT1328試験で用いられたフィブリン糊である[redacted]を以下に記す。

効能又は効果

[redacted]

用法及び用量

[redacted]

副作用

(1) 副作用の概要

[redacted]での調査では、承認時までの調査（1,225例）、市販後使用成績調査（14,007例）で副作用集計の対象となった15,232例中18例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、[redacted]では承認時までの調査で総計100例中2例3件の副作用が報告された。その内訳は、黄疸が1例（1%）、他の1例は肝機能異常・発熱であった。臨床検査値異常変動は5例19件で、その主なものは、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇、フィブリノゲン上昇が各2件（2%）であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

ショックを起こすことがあるので（頻度不明）、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	頭痛
消化器	嘔吐
肝臓	黄疸、肝機能異常
一般的全身障害	過敏症、発熱、胸痛

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈参考〉[redacted]副作用発現状況一覧表

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	53	1,365	1,418
調査症例数	1,225	14,007	15,232
副作用の発現症例数	0	18	18
副作用の発現件数	0	23	23
副作用の発現症例率	0%	0.13%	0.12%
出荷数量（mL）	-	2,033,531	-
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	0	1	1（0.01）
蕁麻疹	0	1	1（0.01）
呼吸器系障害	0	2	2（0.01）
気管支攣縮	0	1	1（0.01）
呼吸困難	0	1	1（0.01）
白血球網内系障害	0	2	2（0.01）
顆粒球減少（症）	0	1	1（0.01）
白血球増多（症）	0	1	1（0.01）
一般的全身障害	0	15	15（0.11）
胸痛	0	4	4（0.03）
疼痛	0	1	1（0.01）
発熱	0	13	13（0.09）

2.7.4.7 付録

参考文献の一覧

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2部（モジュール2）

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 「2.7.1で引用した文献」 3
2.7.5.2 「2.7.2で引用した文献」 3
2.7.5.3 「2.7.3で引用した文献」 3
2.7.5.4 「2.7.4で引用した文献」 3

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1で引用した文献」

該当なし

2.7.5.2 「2.7.2で引用した文献」

1) 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. （コピー添付 有：5.4-20参）

2.7.5.3 「2.7.3で引用した文献」

1) Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. Otology & Neurotology. 2011;32:1218-23.（コピー添付 有：5.4-15参）
2) 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.（コピー添付 有：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■ 年■月■ 日.（コピー添付 有：5.4-14参）
4) Miyamoto RT. Traumatic Perforation of the Tympanic Membrane. MSD Manual online (http://www.msdmanuals.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.（コピー添付 有：5.4-3参）
5) 山﨑一春、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. （コピー添付 有：5.4-4参）
6) 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. （コピー添付 有：5.4-18参）
7) 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. Otology Japan 2010;20:751-3. （コピー添付 有：5.4-20参）

2.7.5.4 「2.7.4で引用した文献」

1) Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. Otology & Neurotology. 2011;32:1218-23.（コピー添付 有：5.4-15参）
2) 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.（コピー添付 有：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■ 年■月■日.（コピー添付 有：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2部（モジュール2）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 臨床試験一覧表 4
2.7.6.2 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-（治験実施計画書番号 TRIENT1328） 5
2.7.6.3 Regenerative treatment for tympanic membrane perforation 31
2.7.6.4 鼓膜再生療法に関する臨床研究-（Study：TRIENT1113） 36
2.7.6.5 鼓膜再生の自験例での臨床データ 42

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	フィブリン糊
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）
HbA1c	Hemoglobin A1c（ヘモグロビン・エイワンシー）
HBs	Hepatitis B Surface（B型肝炎ウイルス表面）
HCV	Hepatitis C Virus（C型肝炎ウイルス）
HIV	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルス）
Hz	Hertz（ヘルツ：国際単位系における周波数・振動数の単位）
IUD	Intrauterine Device（子宮内避妊用具）
MC	Mastoid Cells 日本耳科学会2010報告の「乳突部の蜂巣発育程度の分類」
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program（HbA1c国際標準値）
NPC-18	トラフェルミン（遺伝子組換え）＋ゼラチンスポンジ トラフェルミン（遺伝子組換え）は遺伝子組換えヒトbFGF製剤
PPS	Per Protocol Set（実施計画書に適合した対象集団）
PT	Preferred Term（基本語）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
TM	Tympanic Membrane（鼓膜）
TMP	Tympanic Membrane Perforation（鼓膜穿孔）

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

臨床試験の一覧を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表

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	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）	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

2.7.6.2 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-（治験実施計画書番号 TRIENT1328）

（添付資料 5.3.5.2-1）

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

項　目	内　容
試験名	TRIENT1328 試験
試験番号	TRIENT1328
表題	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－
目的	鼓膜穿孔を有する患者を対象として、NPC-18 と FBG-18 を用いた鼓膜再生療法の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
試験対象	鼓膜穿孔患者 同意取得から投与開始まで 5 週間±1 週間のスクリーニング期を設け、その間に鼓膜穿孔が自然閉鎖しなかった患者
選択・除外基準	選択基準 (1) 本治験への参加について本人から文書で同意が得られた患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の患者 (3) 同意取得時に於いて、片側の耳に 6 ヵ月以上の鼓膜穿孔を有する患者（両側の耳に鼓膜穿孔を有する患者は除く） 除外基準 (1) 「熱傷」又は「火傷」又は「放射線治療」による鼓膜穿孔を有する患者 (2) 慢性中耳炎患者で鼓膜及び鼓室が乾燥していない鼓膜穿孔を有する患者 (3) 顕微鏡による視診で、鼓膜、外耳道、中耳、鼓室に「炎症」又は「感染症」又は「耳漏」がある患者 (4) 鼓室内や穿孔縁付近に「上皮の陥入」又は「真珠腫塊」がある患者 (5) 「鼓室形成術」施行の患者 (6) 鼓膜の一部が鼓室などに癒着している患者 (7) 側頭骨 CT で、「乳突洞」又は「鼓室」に軟部組織陰影がある患者（登録前 12 週間以内の CT 画像を用いる） (8) 耳小骨及びその連鎖に異常がある患者 (9) パッチテスト聴力検査により、気骨導差が 25 dB 以上の患者 (10) 外耳道が狭く、鼓膜穿孔縁全体が、直視できない患者 (11) 治療期中に点耳薬を休薬できない患者 (12) コントロール不良の糖尿病（NGSP 値が HbA1c 6.9%以上）の患者 (13) 自己免疫疾患がある患者 (14) 同意取得前 3 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者

項　目	内　容
	(15) 「免疫抑制剤」又は「抗がん剤」を投与中の患者 (16) 局所麻酔剤 リドカイン塩酸塩液（キシロカイン®液「4%」）、トラフェルミン（遺伝子組換え）（フィブラスト®スプレー）、フィブリン糊（[redacted]など）、ゼラチンスポンジ製剤（[redacted]）に対するアレルギーの既往を有する患者 (17) スクリーニング期～治療期を通して「血栓溶解薬」、「抗凝固薬」、「抗血小板薬」、「凝固促進剤」、「抗線溶剤」又は「アプロチニン製剤」を休薬できない患者 (18) 妊娠中あるいはその疑い、授乳中、本治験中に妊娠を希望する女性及びパートナーの妊娠を希望する男性、又は治験期間中に適切な避妊（例えばコンドーム、ピル、ペッサリー、IUD、埋込式避妊具、殺精子剤など）を行えない患者 (19) 「HBs抗原」又は「HCV抗体」又は「HIV抗体」又は「梅毒血清反応」が陽性の患者 (20) 薬物・アルコール依存症を合併している患者 (21) 重篤な肝障害、腎障害、心疾患、肺疾患、血液疾患、代謝性疾患などの合併症を有する患者（重篤は平成4年6月29日薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」グレード3） (22) 同意取得前3ヵ月以内に他の治験又は臨床研究に参加していた患者 (23) その他、治験責任医師又は分担医師が不適当と判断した患者
被験者数	計画時20例、解析時20例
個々の被験者の治療又は評価の打ち切り	下記に該当する場合は試験中止とした。 1. 同意取得後、被験者より中止の申し入れ（同意撤回）があった場合 2. 同意取得後に有害事象のため、規定の観察・評価が困難であると判断された場合 3. 同意取得後、治験薬投与開始前に症状増悪のため、試験開始が妥当でないと判断された場合 4. 同意取得後、不適格と判明した場合 5. 鼓膜再生療法の施術日に鼓膜再生療法が何らかの理由で実施できなかった場合 6. 被験者が死亡した場合 7. その他、治験責任医師又は分担医師が試験の中止を判断した場合
治験薬剤	NPC-18（トラフェルミン（遺伝子組換え）、ゼラチンスポンジ）： 製造番号:[redacted] トラフェルミン（遺伝子組換え）の凍結乾燥品（フィブラスト®スプレー250）1バイアル*)、添付溶解液1瓶**)、スプレーノズル及びアルミ個別包装したゼラチンスポンジ（[redacted]®）***)の[redacted]1枚を1箱に納め、被験者1名への1回投与用とした。 *) トラフェルミン（遺伝子組換え）250 μg（30万国際標準単位）含有 **) 注射用水（2.5 mL）、添加物としてベンザルコニウム塩化物含有 ***) 1 g中に日局ゼラチン1 g含有 FBG-18（フィブリン糊）：

項　目	内　容
	製造番号:[redacted] フィブリン糊（[redacted]）の市販用 1 mL 製品及び調製器セットを個装箱に納め、被験者1名への1回投与用とした。
トラフェルミン（遺伝子組換え）溶液の調製	トラフェルミン（遺伝子組換え）250 μg（30万国際標準単位）を添付溶解液（注射用水）2.5 mL で用時溶解した。トラフェルミン（遺伝子組換え）の用量は、既承認の30万国際標準単位/2.5 mL（100 μg/mL）以内とした。
トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジの作製	ゼラチンスポンジ（[redacted]）から約1 cm 角を切出し、さらに鼓膜穿孔の大きさを目安に適度な大きさにカットしシャーレ内に入れた。カットしたゼラチンスポンジを用時調製したトラフェルミン（遺伝子組換え）溶液に十分浸潤させた（試験開始前に実施したゼラチンスポンジに対するトラフェルミン(遺伝子組換え)浸潤量の測定及び浸潤形態観察（添付資料5.3.5.4-2参）において、トラフェルミン（遺伝子組換え）溶液を浸潤させると乳白色のスポンジが透明性を増した白色になったことから、この変化を浸潤完了の目安とした)。その後、ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔の大きさや形状にあわせて円形に整形し、留置用のトラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジとした。
トラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量	トラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量を測定した。計測は、別途マニュアルに従い実施した。(添付資料5.3.5.4-1参) 以下の計算式によりトラフェルミン（遺伝子組換え）の重量を算出し、投与量とした。 トラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量（重量）＝B－（A+C）＋X X：シャーレに何も入れていないシャーレ自体の重量 A：ゼラチンスポンジ（[redacted]）製品から適度な大きさに切出したゼラチンスポンジ（未浸潤）を入れたシャーレの重量 A=ゼラチンスポンジ（留置量+残量）+X…① B:鼓膜穿孔の大きさや形状にあわせて円形に整形したトラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ、整形した後に残ったトラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ切片及びシャーレに残存したトラフェルミン薬液を含むシャーレの重量 B=トラフェルミン（投与する量+残量）+ゼラチンスポンジ（留置量+残量）+X…② C:トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジを投与した後、シャーレに残存したトラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ切片及びシャーレに残存したトラフェルミン溶液を含むシャーレの重量 C=トラフェルミン(残量)+ゼラチンスポンジ(残量)+X…③ ②より、B=トラフェルミン（投与する量+残量）+A…④ ③より C=トラフェルミン(残量)+ゼラチンスポンジ(残量)+X トラフェルミン(残量)=C-ゼラチンスポンジ(残量)-X…⑤ ④,⑤より B=トラフェルミン(投与する量）+C-ゼラチンスポンジ(残量)-X+A

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td></td><td>B-C+ゼラチンスポンジ(残量)+X-A=トラフェルミン(投与する量)
トラフェルミン(投与量)=B-(C+A)+X-ゼラチンスポンジ(残量)※
※：ゼラチンスポンジ(残量)は、今回の重量測定にとって極く軽重量なため、誤差であると考え、ゼラチンスポンジ(残量)は考慮せずトラフェルミン(投与量)を算出した。

また、トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ作製時に用時調製したトラフェルミン容液量（mL)、ゼラチンスポンジ乾燥重量（mg）も併せて記録した。
なお、ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔の大きさや形状にあわせて整形した後のトラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジの大きさ及び厚さの測定は実臨床では困難であったことから、ゼラチンスポンジの切出し後の乾燥重量を測定することにした。</td></tr>
<tr><td>FBG-18（フィブリン糊）の投与量</td><td>フィブリン糊は1人1製品として用時調製した。また、フィブリン糊の使用滴数を計数し、使用滴数から液量（mL）を算出した。</td></tr>
<tr><td>鼓膜穿孔の程度別の各薬剤の調製時の目安</td><td>試験開始前に、ゼラチンスポンジに対するトラフェルミン(遺伝子組換え)浸潤量の測定及び浸潤形態観察を実施した。(添付資料5.3.5.4-2参)
本データを参考に、鼓膜穿孔の程度（グレード）別の各薬剤の調製時の目安とした。
鼓膜穿孔のグレード別の各薬剤の調製時の目安
<table>
<tr><th>鼓膜穿孔の程度</th><th>グレードⅠ
1/3未満の穿孔</th><th>グレードⅡ
1/3以上2/3未満の穿孔</th><th>グレードⅢ
2/3以上の穿孔</th></tr>
<tr><td>ゼラチンスポンジ</td><td>約3 mm角、厚さ5 mm</td><td>約7 mm角、厚さ5 mm</td><td>約10 mm角、厚さ5 mm</td></tr>
<tr><td>トラフェルミン
（遺伝子組換え）</td><td>100～400 μL</td><td>400～700 μL</td><td>700～1000 μL</td></tr>
<tr><td>フィブリン糊</td><td>1～2滴</td><td>2～3滴</td><td>3～4滴</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治療方法
（鼓膜再生療法）</td><td>鼓膜再生療法（以下、本療法）の施術手順
1. 4%リドカイン塩酸塩液に浸した綿花を鼓膜穿孔部に当てるように外耳道内に挿入する。
2. 約15分後に麻酔が効いていることを確認し、顕微鏡下で、鼓膜穿孔縁に鼓膜切開刀などで傷をつけ穿孔縁の上皮を全周性に除去する。
3. トラフェルミン（遺伝子組換え）(100 μg/mL）を適量浸潤させたゼラチンスポンジ（トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ）を鼓膜穿孔の大きさや形状に合わせて円形に整形し、留置用のトラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジとした。
4. トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジで鼓膜穿孔部位を十分覆うように留置する。
5. トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジをフィブリン糊数滴で接着・閉鎖する。
6. 本療法施術当日はリドカイン塩酸塩液の局部麻酔の影響が消失してから、帰宅するよう指示する。

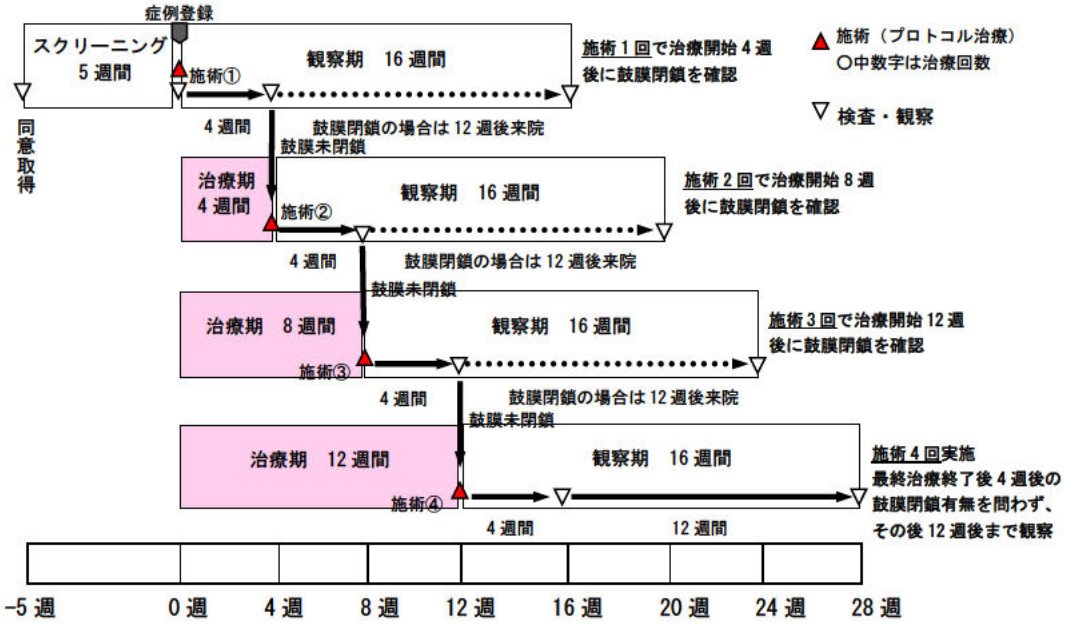
なお、試験開始前に、試験実施医療機関参加の下で説明会を開催し、治療方法の統一化を図った。説明会では、本療法開発医師の金丸眞一先生より、各</td></tr>
</table>

項　目	内　容
	治験責任(分担)医師に対して、本療法の施術の概要、実際の手技やトラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジの作製方法など実施の際の注意点について技術指導が行われた。施術手技については、ビデオ画像で説明されていたことから、治験責任(分担)医師からのインタビューを基にした施術方法の詳細を本項の 2.7.6.2.2 に示した。
施術後の観察	本療法施術後 4 週目に鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜穿孔が認められた場合は、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 回まで実施可能とした)。最終施術後 16 週目に鼓膜閉鎖の確認及び聴力検査を含む最終検査を実施し試験を終了した。
併用禁止薬及び併用禁止療法	(1) 治療期中は点耳薬の併用を禁止したが、治療期以外の併用は可能とした。 (2) スクリーニング期及び治療期は以下の治療薬の併用を禁止したが､観察期中の併用は可能とした。 血栓溶解薬、抗凝固薬、抗血小板薬、凝固促進剤、抗線溶剤、アプロチニン製剤 (3) 治験期間（スクリーニング期、治療期、観察期）を通して、以下の治療薬／治療法の併用を禁止した。 国内では、承認を受けていない他の臨床試験薬・機器・療法
検査及び観察項目	(1) 被験者背景 (2) 側頭骨高分解能 CT 検査 乳突洞、鼓室に十分な含気があり、炎症のもとになる軟部組織陰影がないことを確認した上で症例登録を行った (3) 生理学的検査（血圧、脈拍、体温） (4) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査） (5) 感染症検査 (6) 妊娠検査 (7) 鼓膜穿孔状態の確認 鼓膜穿孔（閉鎖）の状態を顕微鏡にて視診で確認し、同時にファイバースコープを用いて、鼓膜穿孔（閉鎖）状態を撮影 Visit T1（治療期 0 週目）の穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔の大きさを以下に従って分類 ＜鼓膜穿孔のグレード分類＞ グレードⅠ：1/3 未満の穿孔 グレードⅡ：1/3 以上 2/3 未満の穿孔 グレードⅢ：2/3 以上の穿孔 (8) 聴力検査 純音聴力検査、語音聴力検査、パッチテスト聴力検査を「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)」(Otol Jpn. 2010;20:751-3) に準じて実施 純音聴力検査： 125、250、500、1000、2000、4000、8000 Hz の 7 種類の周波数の純音を用いて、気導聴力検査と骨導聴力検査を実施 語音聴力検査：

項　目	内　容
	検査語音がどの程度の音の大きさだと何%正しく聞こえるかを調べた パッチテスト聴力検査： 鼓膜の穴に生理食塩液又はリドカイン塩酸塩液などで湿らせた綿球で、一時的に穴を閉鎖して聴力の改善の有無を調べた（純音聴力検査にて実施） 「気骨導差」を以下の式より算出 気骨導差（dB）＝（気導閾値）－（骨導閾値） 骨導閾値、気導閾値はそれぞれ平均聴力レベルとした 平均聴力レベルは3分法に基づいて算出 3分法平均聴力レベル（dB）＝（A+B+C）／3 A：500 Hz、B：1000 Hz、C：2000 Hz (9) 有害事象
評価項目	有効性評価 主要評価項目： 観察期16週目における鼓膜閉鎖の有無（画像評価委員会判定） 副次評価項目： 1. 観察期4週目における鼓膜閉鎖の有無 2. 観察期4週目及び16週目における鼓膜穿孔の減少率 鼓膜穿孔の減少率(%)=[1-観察期4週目又は16週目における鼓膜全体に占める鼓膜穿孔の割合/治療期0週目の鼓膜全体に占める鼓膜穿孔の割合]×100 3. 観察期4週目及び16週目における聴力改善の有無 聴力改善は、「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）」に準じて、以下のいずれか一つ以上を満たすものとした： ・気骨導差15 dB以内 ・治療前後気導閾値の平均聴力レベルの差15 dB以上 ・治療後気導閾値の平均聴力レベル30 dB以内 4. 観察期4週目及び16週目の気骨導差 5. 観察期4週目及び16週目の気導閾値の平均聴力レベルの治療期0週目からの差 6. 観察期4週目及び16週目の気導閾値の平均聴力レベル 7. スクリーニング時のパッチテストと観察期4週目及び16週目の気骨導差の差 8. スクリーニング時のパッチテストと観察期4週目及び16週目の気導閾値の平均聴力レベルの差 9. 観察期4週目及び16週目の語音聴取閾値（最高語音明瞭度をもたらす聴力レベル）・最高語音明瞭度の治療期0週目からの差 安全性評価 有害事象及び副作用（重篤度、重症度及び転帰）
統計手法（主なもの）	(1)主要評価項目 観察期16週目における鼓膜閉鎖割合とその95%信頼区間を推定 (2)副次評価項目

項　目	内　容
	鼓膜閉鎖割合、聴力改善割合： 割合とその 95%信頼区間を推定 その他の項目： 記述統計量と 95%信頼区間の算出、対応のあるｔ検定 (3)有害事象 発現頻度を器官別大分類、基本語ごとに集計 器官別大分類、基本語、発現までの期間、重篤度、重症度、因果関係、転帰を含んだ一覧表を作成 本試験では、最終の鼓膜再生療法後 16 週間目における鼓膜閉鎖割合の 95%信頼区間の下限が 50%よりも高ければ、本鼓膜再生療法が有効であると判断することとした。
実施施設	公益財団法人先端医療振興財団　先端医療センター病院､国立大学法人京都大学医学部附属病院、学校法人慶應義塾大学病院（計 3 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表文献	なし

試験全体のフローチャートを図 2.7.6.2-1 に示す。



実施時期		スクリーニング期*1		治療期（鼓膜再生術）			観察期		中止	中止後観察日
Visit		S1	T1	T2	T3	T4	A1	A2	中止日	中止日＋4 週目
治療期開始時からの週数	①	-5	0	⇒	⇒	⇒	4	16	再生術 1 回(T1)で治療終了	
	②	-5	0	4	⇒	⇒	8	20	再生術 2 回(T2)で治療終了	
	③	-5	0	4	8	⇒	12	24	再生術 3 回(T3)で治療終了	
	④	-5	0	4	8	12	16	28	再生術 4 回(T4)で治療終了	
治療期終了時からの週数		-	- 施術前 施術後	-	-	-	4	16	-	-
実施時期の許容範囲		±1 週	-	±1 週	±1 週	±1 週	±1 週	±2 週	-	予定来院日±1 週
文書同意		○								
登録			○							
被験者背景		○								
聴力検査		○*2	○*2				○	○	○	○
側頭骨高分解能 CT 検査		○								
生理学的検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査（血液・生化学・尿）		○		○	○	○	○	○	○	○
感染症検査（HBV, HCV, HIV, 梅毒）		○						○	○	
妊娠検査（閉経前女性）		○								
鼓膜穿孔状態の確認顕微鏡画像, 写真撮影）		○	○	○	○	○	○	○	○	○
鼓膜再生術/治験薬使用量の確認				○	○	○	○			
併用治療・併用薬		→	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象		→	→	→	→	→	→	→	→	→

*1：同意取得前に実施計画書に規定の検査データが存在する場合、実施時期の許容範囲内であれば、スクリーニング期データとして採用可能。側頭骨高分解能 CT については、登録前 12 週以内のデータを採用可能。
*2：パッチテスト聴力検査は S1 もしくは T1 のいずれかで 1 回実施する。

スクリーニング期（S1）：同意取得から本療法開始直前までの期間
スクリーニング期（T1）：本療法開始日の施術前
治療期（T1）：本療法開始日
治療期（T2）：治療期 4 週目
治療期（T3）：治療期 8 週目
治療期（T4）：治療期 12 週目
観察期（A1）：観察期 4 週目
観察期（A2）：観察期 16 週目又は中止日

図 2.7.6.2-1 試験全体のフローチャート

2.7.6.2.2 治験責任(分担)医師からのインタビューを基にした本療法の施術方法の詳細

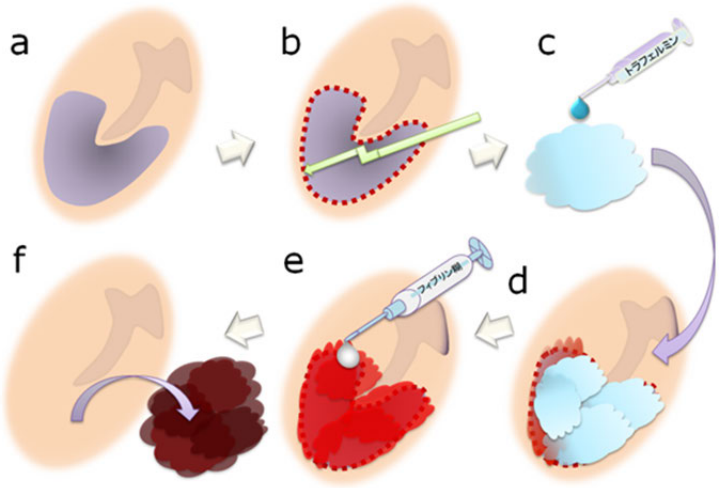


図 2.7.6.2-2 本療法の施術方法の概要

a. 局所麻酔を行う。
4%リドカイン塩酸塩液に浸した綿花を鼓膜穿孔部に当てるように外耳道内に挿入する。
約 15 分間後に麻酔が効いていることを確認する。

b. 鼓膜穿孔縁を新鮮創化する。
顕微鏡下で、鼓膜穿孔縁に鼓膜切開刀などで傷をつけ鼓膜穿孔縁の上皮を全周性に除去する（穿孔縁の新鮮創化）。

注 1. この手技の中で、鼓膜の新鮮創化が最も重要である。患者さんの体動により困難になることもある。十分な新鮮創化により、3 層構造を有する鼓膜の再生が可能になる。
注 2. 新鮮創化は、できる限り下（低い位置）から施行する方が良い。なぜなら、上（高い位置）から行うと出血した血液が下方に流れて、切開すべき部位が見えなくなるためである。ただし、鼓膜再生の元になる前駆細胞あるいは組織幹細胞が存在すると考えられる Umbo(臍)部並びに鼓膜輪を温存するように注意する。この部位が部分的にでも欠損すると、鼓膜再生は不可能になると考えられる。また、耳小骨連鎖と鼓索神経の損傷がないように細心の注意が必要である。さらに、残存鼓膜が石灰化あるいは骨化している場合は、その部位を除去する。

c. ゼラチンスポンジ及びトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを整形する。
ゼラチンスポンジを約 1 cm 角に切り出す。この約 1 cm のキューブから、5 mm厚に二つにカットして、その一つから鼓膜穿孔にあわせて大きいものを作り、残り半分で、幾つか小さいゼラチンスポンジを作って、フィッティングさせる。
これらゼラチンスポンジを滅菌したシャーレなどの中でトラフェルミン（遺伝子組換え）に浸潤させ、トラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジをさらに鼓膜穿孔の留置部の大きさ、形状を考慮して整形する。整形に際しては、できる限りトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジの辺縁を丸くするようにする。

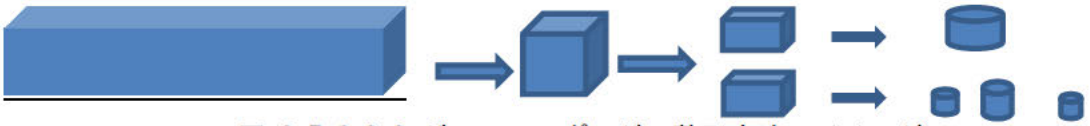


図 2.7.6.2-3 ゼラチンスポンジの整形方法のイメージ

整形する際のトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジの大きさの目安は、グレードⅠ（鼓膜穿孔が 1/3 未満）では約 3 mm 角・厚さ約 5 mm、グレードⅡ（鼓膜穿孔が 1/3 以上 ～ 2/3 未満）では約 7 mm 角・厚さ約 5 mm、グレードⅢ（鼓膜穿孔が 2/3 以上）では約 10 mm 角・厚さ約 5 mm とする。
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も準備する。

d. トラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部位に留置する。

トラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔縁部に十分覆うように、かつ、鼓膜穿孔部に接するように隙間なく留置する。
留置部の隙間を埋めるために小さくカットした複数のトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを覆うように留置してもよい。

① 小穿孔（グレード Ⅰ）の場合
穿孔よりやや大きめのトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを麦粒鉗子などで把持し、穿孔部分からトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジ全体を鼓室内に挿入し、続いて途中まで引き出して穿孔縁に引っ掛けるようにして留置する。

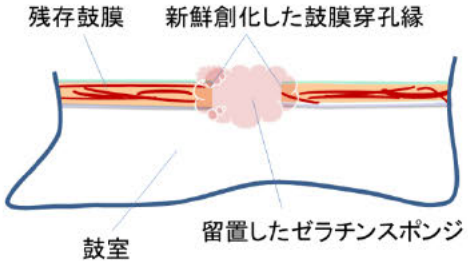


図 2.7.6.2-4 小穿孔の場合のトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジ留置のイメージ

② 中穿孔から大穿孔（グレード Ⅱ、Ⅲ）の場合
一つのトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジで穿孔部分を完全に塞ぐのは難しいので、複数個のトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを用いて穿孔閉鎖を行う。この際、大き目のトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを鼓室内に留置し、その上から鼓膜穿孔縁を確実に覆い、かつ、接触するように小さくカットした（複数の）トラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを留置する。

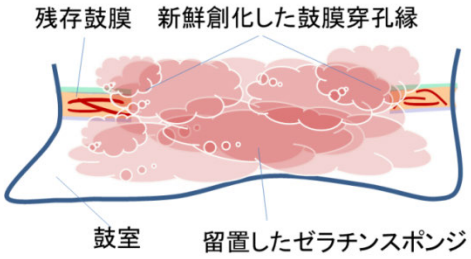


図 2.7.6.2-5 中穿孔から大穿孔の場合のトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジ留置のイメージ

e. フィブリン糊で接着・閉鎖させる。

トラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジをフィブリン糊数滴で固定する。

この処置は、ゼラチンスポンジの固定とその表面をフィブリン糊で被覆することで、ゼラチンスポンジが直接外部に触れ乾燥しやすくなるのを防止する役割があり、重要な処置である。

鼓膜再生術の施術当日は 4%リドカイン塩酸塩液の局部麻酔の影響が消失してから、帰宅するよう指示する。

なお、処置後、患者に下記の事項について指導する。

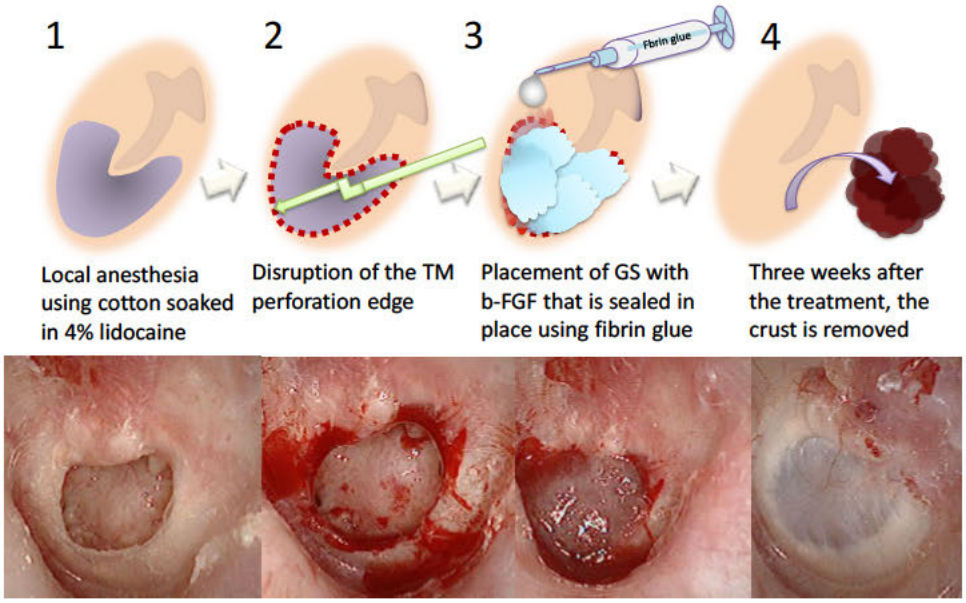
- 強い鼻すすりや鼻かみなど耳に圧力がかかるようなことをしない。
- くしゃみ、せきは自然に行い、手で押さえたりしない。
- 洗髪、入浴時に耳に水が入らないよう綿球などで耳栓をする。
- 可能な限り、補聴器を装用しない。
- 飛行機、高層エレベーターなど極端な気圧変化を避ける。
- 水泳は避ける。
- 4 週（±1 週）後に外来受診するよう指示する。

f. 施術 4 週（±1 週）後に鼓膜閉鎖を確認する（痂皮を除去する）。

前回の施術により、表面に残ったゼラチンスポンジが固着している（痂皮）。これをローゼンの探針などで丁寧に除去する。

痂疲が強く固着している場合は、4%リドカイン塩酸塩液や生理食塩液を浸潤させた綿花を 20 分間程度留置し、痂疲が溶解してから除去する。鼓膜再生が完了している場合は、鼓室内にトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジが一部残っているが、そのままにすることで、2 ヵ月程度で加水分解され消失する。

再生が完了していない場合は、鼓室内外に残ったトラフェルミン（遺伝子組換え）浸潤ゼラチンスポンジを完全に除去し、再度再生処置を行う。ただし、繰り返しの再生処置に関しては、4 回までとする。



TM: tympanic membrane, GS: gelatin sponge, b-FGF: basic-fibroblast growth factor

図 2.7.6.2-6 鼓膜再生療法 施術前後の鼓膜画像(参考)

2.7.6.2.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-7 に示す。

登録された 20 例全例が本療法を受け、試験を中止することなく 16 週間の観察を完了した。重大なプロトコル逸脱例はなかった。全例を安全性解析集団、有効性の最大の解析対象集団（FAS）とし、プロトコル遵守集団（PPS）は FAS と一致した。



図 2.7.6.2-7 被験者の内訳

添付資料（5.3.5.2-1）図 10.1-1 より引用

(2) 全般的な暴露状況

安全性解析対象集団 20 例の治験薬投与状況を表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2 治験薬投与状況（TRIENT1328 試験・安全性解析対象集団）

施術回			T1	T2	T3	T4	総量
鼓膜再生術処置例数			20	10	8	6	
トラフェルミン投与量*)	μｇ	N	20	10	8	6	
		Mean	12.10	6.46	3.89	7.78	19.22
		SD	14.28	4.83	2.06	2.83	20.72
		Min	-8.41	0.00	0.58	3.93	-0.67
		Median	7.87	5.66	3.93	7.72	16.14
		Max	56.99	17.93	7.39	12.12	94.43
ゼラチンスポンジ調製時の使用トラフェルミン液量	mL	N	20	10	8	6	
		Mean	0.69	0.46	0.49	0.53	1.28
		SD	0.60	0.39	0.35	0.40	1.21
		Min	0.05	0.10	0.06	0.05	0.07
		Median	0.60	0.29	0.43	0.46	1.00
		Max	2.50	1.00	1.00	1.00	4.40
ゼラチンスポンジ（乾燥重量）	mg	N	20	10	8	6	
		Mean	17.96	9.25	5.48	15.40	29.39
		SD	24.93	6.08	3.22	16.90	32.21
		Min	2.40	1.80	1.90	2.50	4.40
		Median	8.55	7.90	4.20	8.35	19.85
		Max	104.60	18.40	10.40	47.00	137.20
フィブリン糊**)	mL	N	20	10	8	6	
		Mean	0.068	0.058	0.056	0.052	0.135
		SD	0.034	0.030	0.032	0.027	0.102
		Min	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
		Median	0.060	0.055	0.050	0.045	0.115
		Max	0.140	0.100	0.100	0.100	0.420

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.1.9 から引用

*）トラフェルミン投与重量（mg）より、トラフェルミン 100 μg/mL として換算。トラフェルミン投与量には極く軽重量のゼラチンスポンジ(残量)が含まれている。

**）1 滴=10 μL として換算

20 例全例が 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）総投与量の平均値（標準偏差）は、19.22±20.72 μｇ、その範囲は-0.67～94.43 μｇであった。フィブリン糊の総投与量は、0.135±0.102 mL、その範囲は 0.020～0.420 mL であった。

各施術回のトラフェルミン（遺伝子組換え）投与量は施術 1 回目が最も多く、最大投与量は 56.99 μｇであった。また、トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ作製時に用時調製したトラフェルミン(遺伝子組換え)の容液量は、1 回目が最も多く、最大で 2.50 mL であった。フィブリン糊の投与量も 1 回目が最も多く、最大で 0.140 mL であった。

なお、トラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量がマイナス値となる被験者データがあったが、マイクログラム単位のごく微量なトラフェルミン（遺伝子組換え）をシャーレ重量の差によって算出したため、シャーレ重量の測定誤差が要因と考える。

鼓膜穿孔の大きさ別に治験薬の投与状況を表 2.7.6.2-3 に示す。

表 2.7.6.2-3 鼓膜穿孔の大きさ別治験薬の投与状況

鼓膜穿孔の大きさ（画像評価委員会判定）：グレードⅠ

			治療期				総量
			T1	T2	T3	T4	
鼓膜再生術処置例数			11	3	3	3	11
トラフェルミン投与量*	μg	N	11	3	3	3	11
		Mean	5.40	5.41	3.16	8.17	9.96
		SD	7.26	3.72	0.87	1.24	9.38
		Min	-8.41	2.34	2.31	6.76	-0.67
		Median	4.19	4.35	3.12	8.68	7.27
		Max	16.81	9.54	4.04	9.07	29.57
ゼラチンスポンジ調製時の使用トラフェルミン液量	mL	N	11	3	3	3	11
		Mean	0.64	0.51	0.64	0.80	1.17
		SD	0.40	0.44	0.32	0.34	1.07
		Min	0.07	0.15	0.41	0.41	0.07
		Median	0.80	0.38	0.50	1.00	1.00
		Max	1.00	1.00	1.00	1.00	4.00
ゼラチンスポンジ（乾燥重量）	mg	N	11	3	3	3	11
		Mean	21.85	11.40	5.80	12.83	30.05
		SD	32.48	6.08	4.29	7.80	40.56
		Min	4.40	7.40	1.90	7.60	4.40
		Median	9.00	8.40	5.10	9.10	9.40
		Max	104.60	18.40	10.40	21.80	137.20
フィブリン糊**	mL	N	11	3	3	3	11
		Mean	0.075	0.067	0.060	0.063	0.127
		SD	0.043	0.031	0.040	0.032	0.118
		Min	0.020	0.040	0.020	0.040	0.020
		Median	0.090	0.060	0.060	0.050	0.100
		Max	0.140	0.100	0.100	0.100	0.420

鼓膜穿孔の大きさ（画像評価委員会判定）：グレードⅡ

			治療期				総量
			T1	T2	T3	T4	
鼓膜再生術処置例数			5	5	4	2	5
トラフェルミン投与量*	μg	N	5	5	4	2	5
		Mean	11.52	6.09	3.56	5.03	22.47
		SD	3.51	1.12	2.16	1.55	5.85
		Min	7.36	4.71	0.58	3.93	14.35
		Median	13.06	5.77	3.97	5.03	22.55
		Max	15.31	7.45	5.73	6.12	28.04
ゼラチンスポンジ調製時の使用トラフェルミン液量	mL	N	5	5	4	2	5
		Mean	0.41	0.40	0.40	0.13	1.18
		SD	0.39	0.38	0.43	0.11	1.09
		Min	0.05	0.10	0.06	0.05	0.27
		Median	0.25	0.20	0.27	0.13	0.80
		Max	1.00	1.00	1.00	0.20	3.00
ゼラチンスポンジ（乾燥重量）	mg	N	5	5	4	2	5
		Mean	7.92	6.96	5.78	25.70	29.78
		SD	6.82	6.39	3.19	30.12	24.65
		Min	2.40	1.80	3.10	4.40	9.60
		Median	6.20	3.50	5.20	25.70	26.30
		Max	19.50	17.40	9.60	47.00	71.40
フィブリン糊**	mL	N	5	5	4	2	5
		Mean	0.062	0.068	0.060	0.050	0.198
		SD	0.008	0.026	0.032	0.014	0.073
		Min	0.050	0.040	0.030	0.040	0.130
		Median	0.060	0.060	0.055	0.050	0.180
		Max	0.070	0.100	0.100	0.060	0.280

鼓膜穿孔の大きさ（画像評価委員会判定）：グレードⅢ

		治療期				総量
		T1	T2	T3	T4	
鼓膜再生術処置例数		4	2	1	1	4
トラフェルミン投与量* μg	N	4	2	1	1	4
	Mean	31.22	8.97	7.39	12.12	40.58
	SD	21.13	12.68			37.95
	Min	6.09	0.00	7.39	12.12	6.09
	Median	30.91	8.97	7.39	12.12	30.91
	Max	56.99	17.93	7.39	12.12	94.43
ゼラチンスポンジ調製時の使用 mL トラフェルミン液量	N	4	2	1	1	4
	Mean	1.20	0.55	0.40	0.50	1.70
	SD	1.02	0.64			1.87
	Min	0.20	0.10	0.40	0.50	0.30
	Median	1.05	0.55	0.40	0.50	1.05
	Max	2.50	1.00	0.40	0.50	4.40
ゼラチンスポンジ（乾燥重量） mg	N	4	2	1	1	4
	Mean	19.78	11.75	3.30	2.50	27.10
	SD	11.36	6.58			16.43
	Min	6.30	7.10	3.30	2.50	6.30
	Median	21.35	11.75	3.30	2.50	27.80
	Max	30.10	16.40	3.30	2.50	46.50
フィブリン糊** mL	N	4	2	1	1	4
	Mean	0.055	0.020	0.030	0.020	0.078
	SD	0.017	0.000			0.033
	Min	0.040	0.020	0.030	0.020	0.040
	Median	0.050	0.020	0.030	0.020	0.075
	Max	0.080	0.020	0.030	0.020	0.120

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.1-10 より引用

＊）トラフェルミン投与重量（mg）より、トラフェルミン 100 μg/mL として換算。トラフェルミン投与量には極く軽重量のゼラチンスポンジ(残量)が含まれている。

＊＊)1 滴=10 μL として換算

鼓膜穿孔の大きさ（グレード）に応じて治験薬（トラフェルミン(遺伝子組換え)、フィブリン糊）の調製時の投与量の目安を治験実施計画書に提示したが、個々の患者で鼓膜穿孔の形状などが異なるなど投与量の個人差が大きかった。

しかしながら、施術 1 回目（治療期 T1）のトラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量の平均値（標準偏差）は、鼓膜穿孔の大きさ（画像評価委員会判定）が、グレードⅠでは 5.40±7.26 μg、グレードⅡでは 11.52±3.51 μg、グレードⅢでは 31.22±21.13 μg であり、鼓膜穿孔の大きさ（グレード）に応じて増加していた。なお、トラフェルミン（遺伝子組換え）の投与量の最大値は、グレードⅢでの 56.99 μg で、その際のトラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジ作製時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、2.50 mL であった。

また、本試験で使用された[redacted]の大きさの製品であり、これを初めに、約 1cm 角の切片を切り出してから、鼓膜穿孔の大きさに応じて 3～10mm 角×5mm 厚を目安に切り出しをする手順として規定したが、この大きさを記録する設定とはしていなかった。一方で、事前に規定した手順で測定した施術 1 回目（治療期 T1）の各時点のゼラチンスポンジ乾燥重量を算出すると、鼓膜穿孔の大きさ：グレードⅠでは中央値 9.00 mg、Ⅱでは 6.20 mg、Ⅲでは 21.35 mg となり、1 cm^3 当たりの質量が 17～22 mg であることから、その中央値は 1cm^3 あたり 19.5 mgである。9.00mg、6.20mg 及び 21.35mg での 1cm^3 あたりの体積は、それぞれ、

9.00/19.5＝0.46 cm^3、6.20/19.5＝0.32 cm^3 及び21.35/19.5＝1.10 cm^3の大きさと計算された。また、外れ値と思われるデータを除いたときの最大重量は30.1 mgであり、大きさは1.54 cm^3と計算された。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-4に、スクリーニング期の平均聴力レベル（3分法）の集計を表 2.7.6.2-5に示す。

20例のうち、男性が6例（30.0%）、女性が14例（70.0%）であり、年齢の中央値（範囲）は68歳（23～78歳）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Ⅰが11例（55.0%）、グレードⅡが5例（25.0%）、グレードⅢが4例（20.0%）であった。

鼓膜穿孔期間は、6ヵ月以上～1年未満が4例（20.0%）、1年～5年未満が7例（35.0%）、5年～10年未満が2例（10.0%）、10年以上が7例（35.0%）であった。鼓膜穿孔の原因疾患は、慢性中耳炎が14例（70.0%）と最も多く、外傷性鼓膜穿孔が4例（20.0%）、耳管チューブ挿入後の鼓膜穿孔が1例（5.0%）、急性中耳炎に対する鼓膜切開が1例（5.0%）であった。

表 2.7.6.2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性－最大の解析対象集団（FAS）

項目		
同意取得時年齢（歳），n(%)	n	20
	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ヵ月以上～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	1（5.0）
	（その他の内訳）（件数）	
	急性中耳炎に対する鼓膜切開後	1
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

本療法開始前（スクリーニング期T1）の気導閾値の平均値（標準偏差）は39.8±16.9 dB、骨導閾値の平均値（標準偏差）は28.4±11.7 dB、気骨導差の平均値（標準偏差）は11.8±6.9

dB であった。また、パッチテストでの気骨導差との差は、平均値（標準偏差）が 5.1±5.2 dB で、パッチテストでの気導閾値との差は、平均値（標準偏差）が 9.5±7.3 dB であった。

表 2.7.6.2-5 スクリーニング期の平均聴力レベル(3 分法) －最大の解析対象集団（FAS）

	パッチテスト聴力検査(S1/T1) (dB)				スクリーニング期(S1) 聴力検査 (dB)				スクリーニング期(T1) 聴力検査 (dB)			
	気導閾値	骨導閾値	気骨導差	95%信頼区間	気導閾値	骨導閾値	気骨導差	95%信頼区間	気導閾値	骨導閾値	気骨導差	95%信頼区間
n	20	20	20		20	20	20		20	20	20	
Mean	31.3	24.9	6.7	4.5	41.8	30.7	11.3	8.1	39.8	28.4	11.8	8.5
SD	13.9	12.7	4.6	－	15.4	11.8	6.9	－	16.9	11.7	6.9	－
Min	5.0	-1.7	0.0	8.8	16.7	10.0	0.0	14.6	5.0	11.7	0.0	15.0
Median	35.0	24.2	6.7		41.7	28.3	10.0		44.2	30.8	12.5	
Max	50.0	43.3	15.0		63.3	50.0	25.0		61.7	45.0	20.0	
欠測数	0	0	0		0	0	0		0	0	0	

	パッチテスト聴力検査(S1/T1)と同日のスクリーニング期 聴力検査 (dB)							
	気導閾値	骨導閾値	気骨導差	95%信頼区間	パッチテスト(S1/T1)からの気骨導差の差	95%信頼区間	パッチテスト(S1/T1)からの気導閾値の差	95%信頼区間
n	20	20	20		20		20	
Mean	40.8	29.5	11.8	8.5	5.1	2.6	9.5	6.1
SD	16.6	12.0	7.0	－	5.2	－	7.3	－
Min	5.0	10.0	0.0	15.0	-1.7	7.5	-11.7	12.9
Median	41.7	28.3	11.7		4.2		10.0	
Max	63.3	50.0	25.0		16.7		23.3	
欠測数	0	0	0		0		0	

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.1.4 より引用

(4) 有効性の結果

画像評価委員会が判定した鼓膜閉鎖の有無、それを基に算出した鼓膜閉鎖割合及び鼓膜全体に占める鼓膜穿孔の割合の減少率（FAS)を表 2.7.6.2-6 に示す。

表 2.7.6.2-6 画像評価委員会の判定に基づく鼓膜閉鎖の結果－最大の解析対象集団（FAS）

		治療期	観察期					
		0週(T1)	4週（A1）			16週（A2）		
			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		
	Min	12.4	3.1			0.5		
	Median	26.2	6.4			7.5		
	Max	50.3	12.3			10.8		
鼓膜穿孔の減少率(%)	N		20			20		
	Mean		92.5		83.5 ～ 100.0	92.2		82.9 ～ 100.0
	SD		19.2			19.8		
	Min		26.6			16.9		
	Median		100.0			100.0		
	Max		100.0			100.0		

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4-1 より引用
*）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

主要評価項目である「観察期 16 週目における鼓膜閉鎖の有無」に基づく鼓膜閉鎖割合は 75.0%（15/20 例）であり、その 95%信頼区間は 50.9～91.3%であった。本試験の実施にあたっては、あらかじめ閾値鼓膜閉鎖割合を 50.0%と設定していたが、今回得られた鼓膜閉鎖割合の 95%信頼区間の下限が 50%を超えていることから、本療法は有効であると判断した。

観察期 4 週目における鼓膜閉鎖割合は 80.0%（16/20 例）で、その 95%信頼区間は 56.3～94.3%であった。なお、鼓膜閉鎖した 16 例中 1 例（本療法 2 回施術）は、観察期 16 週目に再穿孔を認めた。

本療法 1 回の施術で 10 例（50.0%）、2 回で 2 例（10.0%）、3 回で 2 例（10.0%）、及び 4 回で 2 例（10.0%）の被験者に鼓膜閉鎖を認めた。観察期 4 週目では 4 例（20.0%）は本療法を 4 回受けたが、鼓膜閉鎖を認めなかった。（添付資料 5.3.5.2-1 表 14.2.3）

また、観察期 16 週目では、1 例で再穿孔を認めたため、鼓膜閉鎖を認めなかった例は 5 例（25.0%）となった。なお、再穿孔例は、78 歳女性の慢性中耳炎による穿孔で、鼓膜穿孔期間も 30.7 年と長期であり、鼓膜穿孔の大きさもグレードⅢと大きいものであり、本剤初回投与から 126 日、2 回目投与から 105 日に再穿孔を認めた。

鼓膜穿孔の減少率の平均値(95%信頼区間)は、観察期 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 2.7.6.2-6）

観察期 16 週目に鼓膜閉鎖なしの 5 例も、鼓膜穿孔の割合の平均値（標準偏差）は、本療法開始前 30.0±16.9%から観察期 16 週目 6.5±4.5%となり、著しく減少した。（表 2.7.6.2-6）

観察期 16 週目にお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 2.7.6.2-7 に示す。

表 2.7.6.2-7 部分集団別鼓膜閉鎖割合（観察期 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 75 歳未満	66.7%（6/9 例）	29.9～92.5
75 歳以上	66.7%（2/3 例）	9.4～99.2
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（鼓膜穿孔が 1/3 以上 ～ 2/3 未満）	80.0%（4/5 例）	28.4～99.5
グレードⅢ（鼓膜穿孔が 2/3 以上）	50.0%（2/4 例）	6.8～93.2
鼓膜穿孔期間		
6 ヵ月～1 年未満	100.0%（4/4 例）	39.8～100.0
1 年～5 年未満	71.4%（5/7 例）	29.0～96.3
5 年～10 年未満	100.0%（2/2 例）	15.8～100.0
10 年以上	57.1%（4/7 例）	18.4～90.1
鼓膜穿孔原因疾患		
慢性中耳炎	71.4%（10/14 例）	41.9～91.6
外傷性鼓膜穿孔	75.0%（3/4 例）	19.4～99.4
耳管チューブ挿入後の鼓膜穿孔	100.0%（1/1 例）	2.5～100.0%
急性中耳炎に対する鼓膜切開後	100.0%（1/1 例）	2.5～100.0%

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.2.7～表 14.2.11 より引用

性別を除き、いずれの部分集団に於いても全集団とほぼ同様の結果であった。性別では、男性 100.0%（54.1～100.0%）、女性 64.3%（35.1～87.2%）であり、男性 6 例、女性 14 例という少数例での比較ではあるが、鼓膜閉鎖割合は男性の方が高いという結果であった。(添付資料 5.3.5.2-1 表 14.2.7)

また、本療法の施術時新鮮創化後、施術後 4 週及び 16 週での鼓膜画像（画像評価委員会での評価画像）を添付資料 5.3.7-3 に示す。

本療法の施術後 4 週及び 16 週での鼓膜画像を見ても、本療法で再生する鼓膜は、鼓膜穿孔の大きさにかかわらず、通常の鼓膜よりも肥厚することはなかった。聴力が改善した被験者の割合を表 2.7.6.2-8 に、鼓膜閉鎖と聴力改善の関連性を表 2.7.6.2-9 に示す。

本療法を受けた全例に聴力改善を認め、観察期 4 週目及び 16 週目の聴力改善の割合は、いずれも 100%（20/20 例）で、その 95%信頼区間は 83.2～100%であった。

表 2.7.6.2-8 聴力が改善した患者の割合－最大の解析対象集団（FAS）

		観察期					
		4 週　(A1)			16 週 (A2)		
		n	%	95%信頼区間	n	%	95%信頼区間
聴力改善	有	20	100.0	83.2 ～ 100.0	20	100.0	83.2 ～ 100.0
	無	0			0		
	合計	20			20		
気骨導差 15dB 以内	有	20	100.0	83.2 ～ 100.0	20	100.0	83.2 ～ 100.0
	無	0			0		
	合計	20			20		
治療前後の気導閾値の差 15dB 以上	有	6	30.0	11.9 ～ 54.3	6	30.0	11.9 ～ 54.3
	無	14			14		
	合計	20			20		
治療後気導閾値 30dB 以内	有	9	45.0	23.1 ～ 68.5	11	55.0	31.5 ～ 76.9
	無	11			9		
	合計	20			20		

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4-2 より引用

表 2.7.6.2-9 鼓膜穿孔の閉鎖と聴力改善の関連性－最大の解析対象集団（FAS）

		観察期 4 週　(A1)			観察期 16 週　(A2)		
		鼓膜閉鎖（画像評価委員会判定）			鼓膜閉鎖（画像評価委員会判定）		
		無	有	合計	無	有	合計
聴力改善	無	0	0	0	0	0	0
	有	4	16	20	5	15	20
	合計	4	16	20	5	15	20

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4-3 より引用

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、観察期 4 週目には 5.7±3.6 dB と 6.1±6.1 dB 改善し（P=0.0003）、観察期 16 週目には 5.3±4.2 dB と 6.4±5.6 dB 改善した（P<0.0001）。（添付資料 5.3.5.2-1 表 14.2.4）

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、観察期 4 週目には 30.1±12.7 dB と 9.7±8.2 dB 改善し（P<0.0001）、観察期 16 週目には 29.9±13.3 dB と 9.8 ±8.1 dB 改善した（P<0.0001）。（添付資料 5.3.5.2-1 表 14.2.4）

本療法開始前及び観察期の気骨導差に於いて、スクリーニング時のパッチテストでの気骨導差との差の平均値（標準偏差）は、本療法開始前は 5.1±5.2 dB であったが（表 2.7.6.2-5）、観察期 4 週目及び 16 週目では、それぞれ-1.0±4.0 dB(P=0.2718)及び-1.3±4.6 dB(P=0.2111)となった。（添付資料 5.3.5.2-1 表 14.2.4）

本療法開始前及び観察期の気導閾値に於いて、スクリーニング時のパッチテストでの気導閾値との差の平均値（標準偏差）は、本療法開始前は 9.5±7.3 dB であったが、観察期 4 週目及び 16 週目の気導閾値の差の平均値（標準偏差）は、それぞれ-1.3±7.1 dB（P=0.4388）及び-1.4 ±7.7 dB（P=0.4225）となった。（添付資料 5.3.5.2-1 表 14.2.4）

語音聴取閾値（最高語音明瞭度をもたらす聴力レベル）の平均値（標準偏差）は、本療法開始前の71.8±17.8 dBが観察期4週目に67.0±14.2 dB、観察期16週目に65.3±15.5 dBとなった。最高語音明瞭度の平均値（標準偏差）は、本療法開始前の93.9±5.9%が観察期4週目に94.5±5.8%、観察期16週目に95.3±4.1%となった。（添付資料5.3.5.2-1表14.2.5）

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。（添付資料5.3.5.2-1表14.2.9）

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。

(5) 安全性の結果

有害事象の要約を表 2.7.6.2-10に、SOC及びPTごとの有害事象発現状況を表 2.7.6.2-11に、重症度別の有害事象発現状況を表 2.7.6.2-12に、副作用の発現状況を表2.7.6.2-13に、重症度別副作用発現状況を表2.7.6.2-14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。（表 2.7.6.2-10）

発現頻度の高かった有害事象は、耳漏7例（35.0%)、鼻咽頭炎3例（15.0%）及び喘息2例（10.0%）であった。（表 2.7.6.2-11）

その他、齲歯、嘔吐、中耳炎、副鼻腔炎、腟感染、浮動性めまい、坐骨神経痛、薬疹、血中フィブリノゲン増加、及びC-反応性蛋白増加を各1例（各5.0%）に認めた。高度の有害事象の発現はなく、中等度の有害事象を耳漏3例と坐骨神経痛1例の4例（20.0%）に認めたが、その他の有害事象はすべて軽度であった。（表 2.7.6.2-12）

年齢別の有害事象の発現は､65歳未満4/8例(50.0%)､65歳以上75歳未満6/9例(66.7%)、75歳以上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。（添付資料5.3.5.2-1表14.3.2）

性別の有害事象の発現は、男性4/6例（66.7%)、女性9/14例（64.3%）で、性別で発現率に違いは見られなかった。（添付資料5.3.5.2-1表14.3.3）

トラフェルミン総投与量別の有害事象の発現は、16 μg以下6/10例（60.0%)、16 μg超7/10例（70.0%）で、総投与量別で発現率に違いは見られなかった。（添付資料5.3.5.2-1表14.3.4）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週目まで5/20例（25.0%)、観察期4週目以降16週目3/20例（15.0%）で、治療期及び観察期4週までの発現率がやや高かった。（添付資料5.3.5.2-1表14.3.5）

治療期でのみ認めた有害事象は浮動性めまい及び坐骨神経痛の各1例、観察期4週目までにのみ認めたものは中耳炎、血中フィブリノゲン増加及びC-反応性蛋白増加の各1例、観察期4週目以降16週目までにのみ認めたものは喘息2例と齲歯、嘔吐、副鼻腔炎、腟感染及び薬疹の各1例であった。鼻咽頭炎（3例）は治療期以外で認め、耳漏（7例）は全期間で認めた。

耳漏が認められた7例のうち耳漏発現後に本剤が投与された2例の詳細を表2.7.6.2-15に示す。

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。重症度としては、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、及び重要な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.2-10 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 2.7.6.2-11 本試験で発現したすべての有害事象－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			
耳及び迷路障害	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
感染症及び寄生虫症	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
腟感染	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、胸郭及び縦隔障害	2	2	10.0
喘息	2	2	10.0
皮膚及び皮下組織障害	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

表 2.7.6.2-12 重症度別有害事象発現状況－安全性解析対象集団（Safety set）

安全性解析集団　n=20	重症度								
	軽度			中等度			高度		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
全体	20	9	45.0	5	4	20.0	0	0	0.0
SOC									
PT									
耳及び迷路障害	5	4	20.0	4	3	15.0	0	0	0.0
耳漏	5	4	20.0	4	3	15.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症及び寄生虫症	7	5	25.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	4	3	15.0	0	0	0.0	0	0	0.0
中耳炎	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腟感染	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	2	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中フィブリノゲン増加	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	5.0	1	1	5.0	0	0	0.0
浮動性めまい	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
坐骨神経痛	0	0	0.0	1	1	5.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2	2	10.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喘息	2	2	10.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚及び皮下組織障害	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
薬疹	1	1	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0

添付資料（5.3.5.2-1）表 12.2-4 より引用

表 2.7.6.2-13　副作用の発現状況－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	7	6	30.0
SOC			
PT			
耳および迷路障害	7	6	30.0
耳漏	7	6	30.0

添付資料（5.3.5.2-1）表 12.2-3 より引用

表 2.7.6.2-14　重症度別副作用発現状況－安全性解析対象集団（Safety set）

安全性解析集団　n=20	重症度								
	軽度			中等度			高度		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
全体	3	3	15.0	4	3	15.0	0	0	0.0
SOC									
PT									
耳および迷路障害	3	3	15.0	4	3	15.0	0	0	0.0
耳漏	3	3	15.0	4	3	15.0	0	0	0.0

添付資料（5.3.5.2-1）表 12.2-5 より引用

表 2.7.6.2-15 耳漏発現後に本剤が投与された被験者の詳細

症例番号	耳漏発現直前の本剤投与日			耳漏の発現日、転帰日		耳漏発現後の本剤投与日			16 週後評価	
	Visit	施行日	規定日からの日数*	発現日	転帰日	Visit	施行日	規定日からの日数*	評価日	鼓膜閉鎖の有無
002-001	T1	2015/3/26	—	2015/4/16	2015/5/14	T2	2015/4/16	-7	2015/7/30	無（再穿孔）
002-007	T2	2015/8/20	0	2015/9/10	2015/9/17	T3	2015/9/17	0	2016/2/4	無
	T3	2015/9/17	0	2015/10/15	2015/11/12	T4	2015/10/22	+7		
	T4	2015/10/22	+7	2016/2/4	2016/2/4	投与なし				

*：規定日からの日数は T1 の初回施術日を起点に 4 週毎の予定来院日からのずれを示す。

2.7.6.2.4 本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

本試験の治験実施計画書に規定された鼓膜穿孔状態の確認（顕微鏡画像、写真撮影）に係る画像の一部について、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」の不遵守事項が認められた。しかしながら、撮像したものの原画像が保管されていなかった症例については、画像評価委員会で有効性評価に用いた全ての鼓膜穿孔状態の評価用画像は存在していた。また、規定されたスクリーニング期の画像が保管あるいは撮像されていなかった症例については、治験責任(分担)医師が鼓膜穿孔状態や鼓膜閉鎖の有無を電子カルテ及びワークシートに記録していた。規定された施術直後の画像を撮像していなかった症例については、当該画像は、本試験の治験実施計画書において、被験者の適格性及び有効性判定に用いる画像とは規定されていなかった。

以上、本試験に於いて、「撮像したものの原画像が保管されていない」、又は「規定された時期において撮像されていない」の二つの不遵守が認められたが、これら不遵守が TRIENT1328 試験成績の評価に及ぼす影響はないと考える。

なお、TRIENT1328 治験調整事務局から報告を受けた全登録患者の被験者毎、規定時期毎の画像の保管状況一覧を添付資料 5.3.7.5 に、当該不遵守が生じた経緯及び理由、並びに当該不遵守が本試験成績の評価に及ぼす影響の詳細については、添付資料 5.3.5.2-3 に示した。

2.7.6.2.5 結論

NPC-18 と FBG-18 を用いた鼓膜再生療法は、鼓膜穿孔患者における鼓膜再生に有効であり、安全性も高い療法であることが示された。

2.7.6.3 Regenerative treatment for tympanic membrane perforation

（添付資料 5.4-15 参）

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項　目	内　容
試験名	プラセボ対照比較試験
表題	鼓膜穿孔に対する鼓膜再生療法
目的	組織工学に基づいた、従来の外科手術とは異なる、大きな鼓膜穿孔に対する鼓膜再生療法を確立する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照試験
試験対象	慢性鼓膜穿孔患者
選択・除外基準	選択基準 1. 本試験への参加について本人から文書で同意が得られた患者 2. 鼓膜穿孔部位が完全に乾燥しており、同意取得前の 3 年間に活動性の炎症/感染症がなかった患者 3. 側頭骨 CT 検査で、乳突洞と鼓室に十分な含気があり軟部組織陰影がない患者
被験者数	56 例（鼓膜穿孔 63 耳） トラフェルミン（遺伝子組換え）(bFGF) 群 48 例（鼓膜穿孔 53 耳） プラセボ群 8 例（鼓膜穿孔 10 耳）
試験薬剤	ゼラチンスポンジ トラフェルミン（遺伝子組換え）生理食塩液（bFGF プラセボ） フィブリン糊
治療方法（鼓膜再生療法）	鼓膜再生療法（以下、本療法）の施術手順 1. リドカイン塩酸塩液に浸した綿花を鼓膜穿孔部に 15 分間当て、鼓膜部位を麻酔する。 2. 顕微鏡下、鼓膜切開刀で鼓膜穿孔縁全周に傷をつける。 3. 鼓膜穿孔部より大きいゼラチンスポンジにトラフェルミン（100 μg/mL）を浸潤させる（5～30 μg）。 4. トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部位に十分覆うように留置する。 5. トラフェルミン浸潤ゼラチンスポンジにフィブリン糊を滴下し接着・閉鎖する。
施術後の観察	本療法施術 3 週後に有効性、安全性評価を行った。鼓膜穿孔の有無を確認し、鼓膜穿孔が認められた場合は、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 回まで実施可能とした）。初回施術の 3 ヵ月後に最終の有効性評価、安全性評価を行った。
検査及び観察項目	1. 被験者背景 2. 側頭骨 CT 検査

項　目	内　容
	3.　臨床検査 4.　鼓膜穿孔状態の確認 鼓膜再生療法開始前の鼓膜穿孔の大きさを以下に従って分類 グレードⅠ：1/3 未満の穿孔 グレードⅡ：1/3 以上 2/3 未満の穿孔 グレードⅢ：2/3 以上の穿孔 5.　純音聴力検査 6.　耳鳴り 7.　耳閉感 8.　有害事象
評価項目	有効性評価 1.　鼓膜閉鎖割合（本療法の成功指標） 2.　聴力レベル 3.　耳鳴り改善割合（本療法開始前に症状がある場合、改善の有無） 4.　耳閉感改善割合（本療法開始前に症状がある場合、改善の有無） 安全性評価 有害事象
統計手法	マン・ホイットニーのU検定
実施施設	医療法人社団 淀さんせん会 金井病院（倫理委員会の承認を得て実施）
公表文献	Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. Otol Neurotol. 2011; 32: 1218-23.

2.7.6.3.2 試験結果

1. 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3-2 に示す。

本試験には 56 例の被験者（鼓膜穿孔 63 耳）が参加した。男性 26 例、女性 30 例で、年齢の範囲は 10～85 歳であった。鼓膜穿孔（TMP）63 耳のうち、37 耳（58.7%）は炎症のない中耳炎、6 耳（9.5%）は鼓膜（TM）の術後再穿孔、6 耳（9.5%）は陳旧性外傷性鼓膜穿孔、5 耳（7.9%）は術後遺残鼓膜穿孔、他の 9 耳（14.3%）は鼓膜チューブ挿入術後の鼓膜穿孔であった。

この 56 例（鼓膜穿孔 63 耳）のうち 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。

bFGF 群の 53 耳のうち 32 耳が、プラセボ群の 10 耳のうち 5 耳が、炎症のない中耳炎であった。鼓膜穿孔の大きさは、bFGF 群ではグレードⅠが 9 耳、グレードⅡが 25 耳、グレードⅢが 19 耳で（表 2.7.6.3-3)、プラセボ群ではグレードⅠが 2 耳、グレードⅡが 6 耳、グレードⅢが 2 耳であった。

表 2.7.6.3-2 被験者背景

	Total ears (n = 63)	b-FGF group (n = 53)	Control group (n = 10)
Otitis media with TMP without inflammation	37	32	5
Postoperatively reperforated TM	6	6	0
Old traumatic TMP	6	5	1
Residual TMP after surgical treatments	5	4	1
TMP after the insertion of a ventilation tube	9	6	3

Patients/ears: n = 56/63. Male = 26, female = 30. Age = 10 to 85 years (mean, 55 yr).

添付資料（5.4-15 参)Table 1 より引用

表 2.7.6.3-3 鼓膜再生療法の有効性及び安全性

Grade	Total (n = 53)	Grade I (n = 9)	Grade II (n = 25)	Grade III (n = 19)
Closure rates	98.1% (52/53)	100% (9/9)	100% (25/25)	94.7% (18/19)
No. treatment times, range (mean)	1–4 (1.4)	1–3 (1.3)	1–4 (1.4)	1–4 (1.6)
Average improvement in hearing loss (dB)				
NA	21.7	18.3	21.2	25.8
LA	31.7	28.5	31.7	35.0
Adverse events, n				
TO	8	1	3	4
RTM	6	0	3	3

Grade I indicates perforation size (PS) of TM <1/3; Grade II, 1/3 < PS < 2/3; Grade III, 2/3 < PS.

LA indicates average hearing level of 0.125, 0.25, and 0.5 kHz; NA, average hearing level of 0.5, 1, and 2 kHz; RTM, slight retraction of tympanic membrane; TO, temporary effusion.

添付資料（5.4-15 参)Table 2 より引用

(6) 有効性の結果

本療法の成功指標である鼓膜閉鎖割合は、bFGF 群で 98.1%（52/53 耳）であった。一方、プラセボ群では 10.0%（1/10 耳）であった。（表 2.7.6.3-3）

bFGF 群における鼓膜穿孔の大きさ別の鼓膜閉鎖割合は、グレードⅠで 100.0%（9/9 耳）、グレードⅡで 100.0%（25/25 耳）、グレードⅢで 94.7%（18/19 耳）であった。なお、bFGF 群における本療法の平均施術回数（範囲）は、全耳で 1.4（1～4）回、グレードⅠで 1.3（1～3）回、グレードⅡで 1.4（1～4）回、グレードⅢで 1.6（1～4）回であった。（表 2.7.6.3-3）

bFGF 群では、本療法 1 回の施術で 41 耳（77.4%）、2 回で 7 耳（13.2%）、3 回で 3 耳（5.7%）、及び 4 回で 1 耳（1.9%）に鼓膜閉鎖を認めた。他の 1 耳（1.9%）は本療法を 4 回受けたが、鼓膜閉鎖を認めなかった。プラセボ群では、グレードⅠの陳旧性外傷性鼓膜穿孔の 1 耳で、3 回施術後に鼓膜閉鎖を認めた。

本療法開始前と 1 回目の施術の 3 ヵ月後に全純音聴力検査を行った。bFGF 群では、鼓膜が閉鎖したすべての耳で平均聴力レベル（0.5、1、2 kHz）の改善を認め、群平均では 21.7 dB の改善を認めた。低周波数領域（0.125、0.25、0.5 kHz）では、群平均で 31.7 dB と著明な改善を認めた。（表 2.7.6.3-3）

本療法開始前、多くの被験者に耳鳴りと耳閉感を認めた。bFGF 群では、耳鳴と耳閉感をそれぞれ 96.2%（51/53 例）及び 86.8%（46/53 例）に認めたが、耳鳴については 98.0%（50/51 例）、耳閉感については 95.6%（44/46 例）の被験者が改善したと回答した。一方、プラセボ群では、耳鳴と耳閉感をそれぞれ 100.0%（10/10 例）及び 90.0%（9/10 例）に認めたが、改善したと回答した被験者は、耳鳴で 10.0%（1/10 例）のみ、耳閉感で 11.1%（1/9 例）のみであった。

鼓膜閉鎖割合、耳鳴りの改善割合、及び耳閉感の改善割合について、bFGF 群とプラセボ群を比較した結果を図 2.7.6.3-1 に示す。

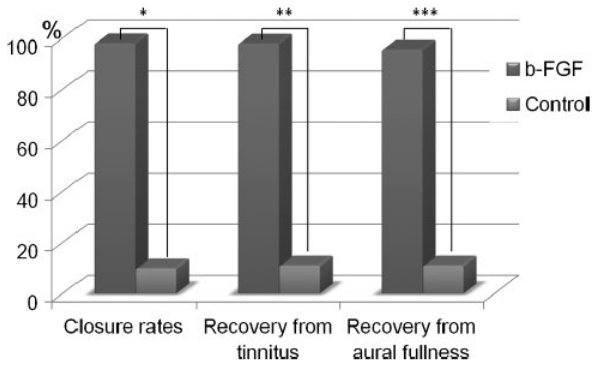


FIG. 7. These bar graphs compare the closure rates of TMP, recovery of tinnitus and aural fullness between the control and b-FGF treatment groups. The b-FGF group showed superior recovery to the control group for all conditions. Mann-Whitney *U* test, $*p < 0.0001$, $**p < 0.0001$, $***p < 0.0001$.

図 2.7.6.3-1 **鼓膜閉鎖割合、耳鳴り改善割合、耳閉感改善割合**

添付資料（5.4-15 参)Fig.7 より引用

(7) 安全性の結果

bFGF 群（53 耳）では、施術数日後の漿液性耳漏を 8 耳に認め、また、施術後 3 ヵ月時点で鼓膜のわずかな陥凹を 6 耳に認めた（表 2.7.6.3-3)。耳閉感のあった被験者のうち 2 例は鼓膜穿刺治療を要した。感染症や重度の術後後遺症の発現はなかった。

また、20 歳未満の 5 例（5 耳）に対して本療法が施術されており、表 2.7.6.3-4 に示すとおり安全性に問題となる事象は報告されていない。

表 2.7.6.3-4 プラセボ対照比較試験の 20 歳未満での有害事象状況

年齢	性別	有害事象発現の有無
10	女	無
11	女	無
12	男	無
13	男	無
14	女	無

2.7.6.3.3 結論

本試験より、bFGF、ゼラチンスポンジ及びフィブリン糊を用いた本鼓膜再生療法は、従来の外科手術と異なり、簡便で、侵襲性が低く、大きな鼓膜穿孔に対しても有効性及び安全性が高い革新的な療法であることが示された。

2.7.6.4 鼓膜再生療法に関する臨床研究-（Study：TRIENT1113）

（添付資料 5.4-16 参）

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

項　目	内　容
試験名	TRIENT1113 試験
試験番号	TRIENT1113
表題	鼓膜再生療法に関する臨床研究
目的	鼓膜穿孔を有する患者を対象として、再生医学的手法（ゼラチンスポンジ・bFGF）を用いた鼓膜再生治療法の有効性及び安全性を確認する。主要評価項目はプロトコル治療終了後 12 週における鼓膜閉鎖の有無とする。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
試験対象	鼓膜穿孔患者
選択・除外基準	選択基準 (1) 20 歳以上 (2) 鼓膜穿孔を有する慢性中耳炎患者、陳旧性外傷性鼓膜穿孔患者、滲出性中耳炎による鼓膜切開ないし鼓膜チューブ留置後に穿孔が遺残した患者（鼓膜穿孔の大きさは問わない） (3) 顕微鏡による視診で鼓膜、外耳道、鼓室に活動性の炎症がなく、鼓室内や穿孔縁付近に上皮の陥入や真珠腫塊がない患者 (4) 側頭骨 CT で、乳突洞、鼓室に十分な含気があり（日本耳科学会 2010 報告の MC2 あるいは MC3)、異常軟部組織陰影がない、また、耳小骨及びその連鎖に異常がない患者 (5) パッチテストによる聴力検査で聴力が骨導聴力付近まで改善する患者 (6) 本臨床試験への参加について本人から文書で同意が得られた患者 除外基準 (1) 熱傷、火傷による鼓膜穿孔を有する患者 (2) 鼓膜閉鎖術ないし鼓室形成術施行後の再穿孔患者や他の外耳・中耳・内耳手術施行の患者 (3) 乳突蜂巣の発育が不良な患者（日本耳科学会 2010 報告の MC0 あるいは MC1）や、鼓膜の一部が鼓室等に癒着している患者 (4) 外耳道が狭く、鼓膜穿孔縁全体が、直視できない患者 (5) 中耳・外耳に活動性の感染・炎症を有する患者 (6) コントロール不良の糖尿病、自己免疫疾患などを有する患者 (7) 免疫抑制剤、抗がん剤の投与中の患者 (8) 使用する薬剤（下記）及びウシ・ブタ由来製品に対するアレルギーの既往を有する患者

項　目	内　容
	局所麻酔剤（キシロカイン）、フィブラスト（bFGF）、フィブリン糊（ボルヒール、ベリプラスト） (9) 血栓溶解薬、抗凝固薬を休薬できない患者 (10) 本臨床試験中に妊娠を希望する女性並びに妊娠中の女性 (11) その他、研究責任医師又は担当医師が不適当と判断した患者
被験者数	登録11例、安全性解析対象10例、有効性解析対象9例
試験薬剤	ゼラチンスポンジ、トラフェルミン（遺伝子組換え）、フィブリン糊
治療方法（鼓膜再生療法）	プロトコル治療： 鼓膜再生療法の実施、鼓膜再生療法実施4週後に鼓膜閉鎖の有無の確認、鼓膜閉鎖が不十分な場合には鼓膜再生療法を最大4回まで実施、最終の鼓膜再生療法実施4週後の鼓膜閉鎖の有無の確認 鼓膜再生療法： (1) リドカイン塩酸塩液に浸した綿花を鼓膜穿孔部に当てるように外耳道内に挿入する。 (2) 約15分間後、マイクロプローブと鼓膜切開刀で穿孔縁の上皮と変性部位を全周性に除去する。 (3) 引き続き鼓膜穿孔より大きなゼラチンスポンジにトラフェルミンを浸潤させ（100 μg/mL、5～30 μg）、鼓膜穿孔部位を十分覆うようにトラフェルミンゼラチンスポンジ塊を留置する。この後、これをフィブリン糊数滴で接着・閉鎖する。
施術後の観察	鼓膜再生療法4週後に鼓膜閉鎖の有無を確認し、鼓膜穿孔が認められた場合は、再度、鼓膜再生療法を実施した（鼓膜再生療法は最大4回まで実施可能とした）。最終施術の16週後（プロトコル治療終了12週後）に鼓膜閉鎖の有無を確認した。
検査及び観察項目	(1) 被験者背景 (2) 聴力検査（純音、語音） 純音聴力検査：3分法（0.5、1、2 kHz） (3) 側頭骨高分解能CT (4) 鼓膜閉鎖の有無（画像） (5) 手術時間 (6) 有害事象
評価項目	有効性評価 主要評価項目：プロトコル治療終了12週後における鼓膜閉鎖の有無 （鼓膜閉鎖の定義は肉眼的にピンホールが認められないことで、独立画像評価委員会で閉鎖の有無を確認） 副次評価項目：プロトコル治療終了12週後における聴力改善の有無 聴力改善有とは、「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）」に従い、以下のいずれか一つ以上を満たすものと定義 ・気骨導差15 dB以内 ・治療前後気導閾値の平均聴力レベルの差15 dB以上

項　目	内　容
	・治療後気導閾値の平均聴力レベル 30 dB 以内 安全性評価 有害事象（重篤度、重症度、転帰、因果関係）
統計手法（主なもの）	1.主要評価項目 プロトコル治療終了後 12 週における鼓膜閉鎖割合とその 95%信頼区間 2.副次評価項目 プロトコル治療終了後 12 週における聴力改善割合とその 95%信頼区間 3.安全性 有害事象の発現割合
実施施設	公益財団法人田附興風会　医学研究所　北野病院　耳鼻咽喉科・頭頸部外科、神戸市立医療センター中央市民病院　耳鼻咽喉科、公益財団法人先端医療振興財団　先端医療センター病院　診療部再生治療ユニット　耳鼻科（計 3 施設）
試験期間	20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted] 年[redacted]月（登録期間）
公表文献	なし

2.7.6.4.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

本試験では 11 例が登録され、プロトコル治療非施術の 1 例（登録後不適格判明）を除く 10 例を安全性解析対象に、プロトコル治療開始後に不適格が判明した 1 例を除く 9 例を有効性解析対象とした。

(2) 人口統計学的特性

安全性解析対象の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-2 に示す。症例 001-002 を除いた 9 例を有効性解析対象とした。

表 2.7.6.4-2 人口統計学的特性

No.	Sex	Age	Treated side	TMP size	Cause
001-001	Male	65	Right	Grade I	Trauma
001-002*	Female	48	Right	Grade I	Trauma
001-003	Male	62	Left	Grade I	Trauma
001-004	Female	76	Right	Grade I	Chronic otitis media
001-005	Male	62	Right	Grade I	Chronic otitis media
001-006	Male	21	Left	Grade I	Trauma
001-007	Male	71	Right	Grade I	Chronic otitis media
001-008	Female	43	Left	Grade I	Secretory otitis media
001-009	Female	59	Right	Grade II	Trauma
001-010	Female	74	Right	Grade II	Chronic otitis media

TMP, tympanic membrane perforation; TM, tympanic membrane
* This patient with cholesteatoma was excluded from the efficacy analysis.

添付資料（5.4-16参)Table 2より引用

有効性解析対象の9例のうち男性が5例（55.6%)、女性が4例（44.4%）であり、年齢の中央値(範囲)は62歳(21～76歳)であった。穿孔原因は外傷と慢性中耳炎がそれぞれ4例(44.4%)、滲出性中耳炎による耳管チューブ挿入が1例（11.1%）であった。鼓膜穿孔の大きさは、グレードⅠ(鼓膜穿孔が1/3未満)が7例(77.8%)、グレードⅡ(鼓膜穿孔が1/3～2/3)が2例(22.2%)であった。

(3) 本療法の手術時間

手術時間の中央値（範囲）は、36分（13.8～75.0分間）であった。

(4) 有効性の結果

有効性評価の結果を表 2.7.6.4-3に、プロトコル治療前後の気導閾値及び気骨導差の推移を図 2.7.6.4-1及び図 2.7.6.4-2に示す。

表 2.7.6.4-3 有効性評価の結果

No.	Total number of procedures	TMP closure at 12 weeks	Hearing improvement at 12 weeks*	Air-bone gap at 12 weeks (dB)†	Air conduction threshold (dB)	
					Change from baseline to 12 weeks	At 12 weeks
001-001	2	Yes	Yes	5.0	-10.0	25.0
001-003	1	Yes	Yes	1.7	-23.3	46.7
001-004	1	Yes	Yes	5.0	-6.7	63.3
001-005	2	Yes	Yes	3.3	-20.0	31.7
001-006	3	Yes	Yes	13.3	-8.3	11.7
001-007	2	Yes	Yes	-	-13.3	25.0
001-008	1	Yes	Yes	11.7	-18.3	25.0
001-009	2	Yes	Yes	5.0	-13.3	23.3
001-010	4	No	No	28.3	-8.3	81.7
Mean ± SD	2.0 ± 1.0	-	-	9.2 ± 8.7	-13.5 ± 5.9	37.0 ± 22.6
Category Percentage		Yes 88.9% (8/9)	Yes 88.9% (8/9)	≤15 dB 87.5% (7/8)	≤-15 dB 33.3% (3/9)	≤30 dB 55.6% (5/9)

TMP: tympanic membrane perforation, SD: standard deviation; *Secondary endpoint for efficacy was hearing improvement at 12 weeks after the final tympanic membrane regeneration procedure (TMRP). Hearing improvement was defined as: (1) Mean air-bone gap after treatment was 15 dB or less; (2) Improvement in mean air conduction hearing threshold from baseline to 12 weeks after the treatment was 15 dB or more; or (3) Mean air conduction hearing threshold after treatment was 30 dB or less. † Air-bone gap= (Mean air conduction hearing threshold after treatment) - (Mean bone conduction hearing threshold after treatment)
添付資料（5.4-16参)Table 3より引用

主要評価項目である「プロトコル治療終了後12週（最終施術後16週目）における鼓膜閉鎖の有無」に基づく鼓膜閉鎖割合は88.9%(8/9例)であり、その95%信頼区間は51.8～99.7%であった。

副次評価項目である「プロトコル治療終了後12週における聴力改善の有無」に基づく聴力改善割合は88.9%(8/9例)であり、その95%信頼区間は51.8～99.7%であった。鼓膜閉鎖症例はすべて聴力改善を認めた。

本療法 1 回の施術で 3 例（33.3%）、2 回で 4 例（44.4%）、3 回で 1 例（11.1%）の被験者に鼓膜閉鎖を認めた。他の 1 例（11.1%）は本療法を 4 回受けたが、鼓膜閉鎖を認めなかった。鼓膜閉鎖までに要した期間の中央値（95%信頼区間）は 57 日（22.0～78.0 日）であった。

プロトコル治療終了後 12 週にお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、気導閾値はプロトコル治療開始前に比べ 13.5±5.9 dB 改善した（P=0.015）。

語音聴取閾値の平均値（標準偏差）は、プロトコル治療前の 86.1±16.2 dB から治療終了後 12 週には 66.7±17.3 dB に改善した（P=0.008）。一方、最高明瞭度は、80.0±15.8%から 88.3±14.1%まで改善した（P=0.013）。

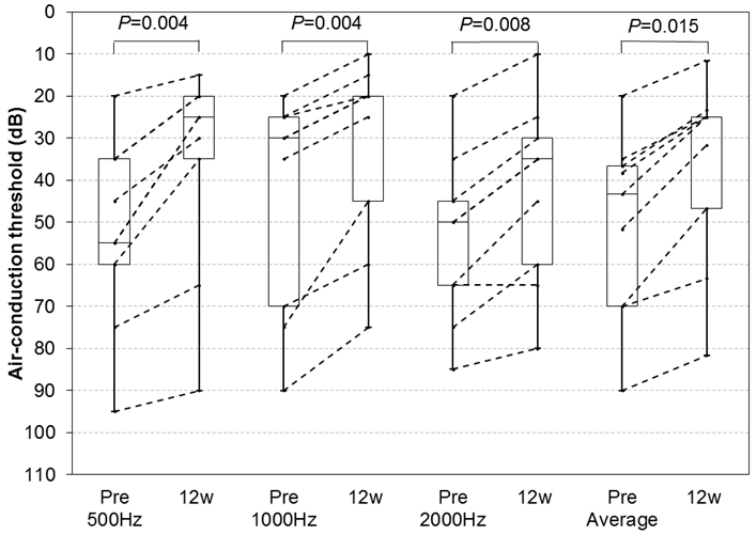


図 2.7.6.4-1 気導閾値（Air-conduction threshold）

Results are shown before treatment (Pre) and 12 weeks after the final tympanic membrane regeneration procedure (TMRP, 12w) for each frequency and for the mean values. The bottom and top lines of each box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. The horizontal lines below and above each box represent the lowest and highest values, respectively. P-values were calculated using the Wilcoxon signed-rank test to compare conduction thresholds before and after TMRP

添付資料（5.4-16 参)Fig.2 より引用

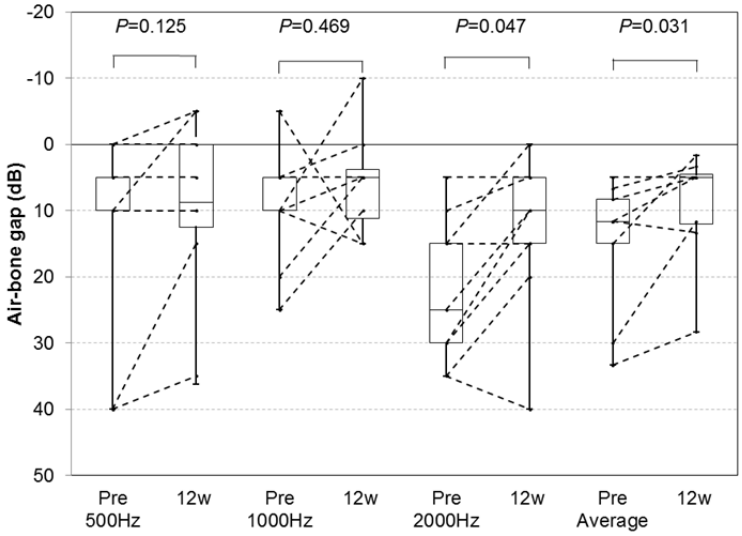


図 2.7.6.4-2 気骨導差（Air-bone gap）

Results are shown before treatment (Pre) and 12 weeks after the final tympanic membrane regeneration procedure (TMRP, 12w) for each frequency and for the mean values. The bottom and top lines of each box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. The horizontal lines below and above each box represent the lowest and highest values, respectively. P-values were calculated using the Wilcoxon signed-rank test to compare conduction thresholds before and after TMRP.
添付資料（5.4-16 参)Fig.3 より引用

(5) 安全性の結果

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%）で、重度の虫垂炎を 1 例認めた。この 1 例は重篤と判断された。他の有害事象はすべて軽度で、耳漏が 3 例（30.0%)、中耳炎が 1 例（10.0%)、突発性難聴が 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。

2.7.6.4.3 結論

本試験より、鼓膜穿孔患者に対する本鼓膜再生療法の有効性及び安全性が示された。

2.7.6.5 鼓膜再生の自験例での臨床データ

（添付資料 5.4-14 参）

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

項　目	内　容
試験名	レトロスペクティブ試験
表題	鼓膜再生の自験例での臨床データ
目的	鼓膜穿孔に対する鼓膜再生療法の有効性と安全性を、自験例データをもとにレトロスペクティブに解析する。
試験デザイン	レトロスペクティブ、非対照
試験対象	鼓膜穿孔患者 2011 年 4 月から 2013 年 6 月の臨床記録から調査可能な患者
選択・除外基準	選択基準 (1) 鼓膜穿孔を 3 ヵ月以上有する患者 (2) 耳手術（鼓膜形成術、鼓室形成術）をしていない患者 (3) 明らかな耳漏のない患者
被験者数	62 例
使用薬剤	ゼラチンスポンジ、トラフェルミン（遺伝子組換え）、フィブリン糊
調査・評価項目	(1) 患者背景 (2) 鼓膜再生療法施術回数 (3) 施術後の鼓膜穿孔閉鎖割合 (4) 施術前後の聴力変化（平均聴力、気骨導差） (5) 有害事象
実施施設	医療法人社団 淀さんせん会 金井病院
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表文献	なし

2.7.6.5.2 調査結果

表 2.7.6.5-1 の選択基準を満たす 62 例を調査対象とした。

62 例のうち男性が 26 例、女性が 36 例で、年齢は 59.6±21.7 歳（8～94 歳）であった。

鼓膜穿孔の原因は慢性中耳炎 43 例（69.4%）、外傷 13 例（21.0%）、鼓膜チューブ抜去後 3 例（4.8%）、鼓膜切開後 2 例（3.2%）、不明 1 例で、鼓膜穿孔の期間は平均 23.4 年（3 ヵ月～75 年以上）であった。

鼓膜穿孔の大きさは、グレードⅠ（穿孔の大きさが鼓膜全体の 1/3 未満）が 36 例（58.1%）、グレード Ⅱ（穿孔の大きさが鼓膜全体の 1/3～2/3）が 14 例（22.6%）、グレードⅢ（穿孔の大きさが鼓膜全体の 2/3 以上）が 12 例（19.4%）であった。

鼓膜穿孔閉鎖割合（施術回数 3 回以内での閉鎖）は、全体で 88.7%(55/62 例)であった。鼓膜穿孔の大きさ別では、グレードⅠは 97.2%(35/36 例)、グレードⅡは 85.7%(12/14 例)、グレードⅢは 83.3%(10/12 例)で、穿孔の大きさが大きいほど閉鎖割合が低い傾向であった。

1 回の施術で 24 例(38.7%)、2 回の施術でさらに 24 例(38.7%)に鼓膜穿孔の閉鎖を認めた。55 例 (88.7%)が施術回数 3 回以内で閉鎖したが、3 例 (4.8%) は 4 回以上の施術で閉鎖した。

施術の前後で、平均聴力が全体で約 15 dB 改善した。鼓膜穿孔の大きさ別では、グレードⅠで約 10 dB、グレードⅡで約 22 dB、グレードⅢで約 18 dB 改善した。

有害事象として、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%) を認めた。いずれの有害事象も通常の外来処置で治癒した。再穿孔例は、89 歳女性の外傷性鼓膜穿孔患者で、鼓膜穿孔期間は 3 ヵ月、穿孔の大きさはグレードⅠであり、本剤投与 98 日後に再穿孔したが、再施術にて閉鎖した。

本試験では、8 歳（最年少）～94 歳（最高齢）の患者が本療法の施術を受けているが、年齢により有害事象の発現率のリスクが高くなる事象や鼓膜閉鎖割合も効果不十分であったとの報告はない。

また、本試験では、20 歳未満の 6 例の患者に対して本療法が施術されており、表 2.7.6.5-2 に示す施術状況であり、安全性に問題となる事象は報告されていない。

表 2.7.6.5-2 レトロスペクティブ試験の 20 歳未満での本療法の施術状況

年齢	性別	病名	罹病期間	穿孔 Grade	施術回数 (回)	鼓膜閉鎖の有無	有害事象
8	男	鼓膜チューブ留置後の鼓膜穿孔	6 ヵ月以上	Ⅰ	1	有	無
10	女	その他(鼓膜切開後)	2 年	Ⅰ	2	有	無
11	女	慢性中耳炎	6 ヵ月以上	Ⅰ	2	有	無
12	男	慢性中耳炎	10 年以上	Ⅱ	1	有	無
13	男	外傷性鼓膜穿孔	7 ヵ月	Ⅲ	2	有	無
14	男	慢性中耳炎	10 年以上	Ⅰ	2	有	無