

審議結果報告書

令和元年 8 月 15 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 リティンパ耳科用250 μ gセット
〔一 般 名〕 トラフェルミン（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 ノーベルファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 30 年 9 月 27 日

〔審 議 結 果〕

令和元年 8 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年 7 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] リティンパ耳科用 250 µg セット
[一 般 名] トラフェルミン（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 27 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）250 µg（30 万国際標準単位）を含有する用時溶解の外用剤¹⁾
[申 請 区 分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の鼓膜穿孔に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

鼓膜穿孔

[用法及び用量]

鼓膜用ゼラチンスポンジに 100 µg/mL トラフェルミン（遺伝子組換え）溶液全量を浸潤させて成形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を隙間なく塞ぐように留置する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1) 1 セット中にトラフェルミン（遺伝子組換え）250 µg（30 万国際標準単位）を含有するバイアルに加え、添付溶解液及び鼓膜用ゼラチンスポンジを含む。

審査報告 (1)

平成 31 年 4 月 24 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] リティンパ耳科用 250 µg セット
[一 般 名] トラフェルミン (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 27 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトラフェルミン (遺伝子組換え) 250 µg (30 万国際標準単位) を含有する用時溶解の外剤¹⁾
[申請時の効能・効果] 鼓膜穿孔
[申請時の用法・用量] トラフェルミン (遺伝子組換え) (100 µg/mL) を浸潤させた鼓膜用ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔の大きさ・形状にあわせて整形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔縁部を十分覆うように、かつ、鼓膜穿孔部に接するように隙間なく留置する。留置部の全体を覆うようにフィブリン糊で接着・閉鎖させる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1) 1 セット中にトラフェルミン (遺伝子組換え) 250 µg (30 万国際標準単位) を含有するバイアルに加え、添付溶解液及び鼓膜用ゼラチンスポンジを含む。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

鼓膜穿孔は、中耳炎、鼓膜チューブ挿入術、外傷等が原因で生じ、通常自然に閉鎖するが、自然閉鎖が認められない鼓膜穿孔に対しては、患者の耳後部から結合組織や軟骨片を採取し、鼓膜穿孔部位に移植する鼓膜形成術、人工材料を用いて経外耳道手術により鼓膜穿孔を閉鎖させる鼓膜穿孔閉鎖術等が行われる。しかしながら、鼓膜形成術においては、侵襲性が高いこと及び鼓膜の浅在化や肥厚化により聴力が低下する場合があること、鼓膜穿孔閉鎖術においては、留置した人工材料が固定不良により外れやすいこと等の課題がある。

本剤は、遺伝子組換え技術により製造した bFGF である本薬を有効成分とする用時溶解の外用剤である。本薬は鼓膜穿孔部の上皮層に存在する bFGF 受容体に作用し、内皮細胞、線維芽細胞及びケラチノサイトの増殖や分化を刺激し、上皮結合組織の迅速な増殖を促すことにより、穿孔した鼓膜を修復すると考えられている。

2015 年 3 月より、鼓膜穿孔患者を対象とした国内臨床試験が実施され、今般、申請者は、鼓膜穿孔に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

なお、本邦では本薬を含有する外用剤として、「フィブラストスプレー250 他」が 2001 年 4 月に「褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）」の効能・効果で、「リグロス歯科用液キット 600 µg 他」が 2016 年 9 月に「歯肉炎による歯槽骨の欠損」の効能・効果で承認されている。海外において耳科用剤として本薬が承認されている国はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、[] により原薬等登録原簿（登録番号 []）に登録されており、既承認医薬品に使用されている原薬と [] 及び [] が同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中に原薬 250 µg を含有し、添付溶解液を用いて用時溶解した上で、添加剤である鼓膜用ゼラチンスポンジとともに用いる外用剤である。製剤には、添加剤としてエデト酸ナトリウム水和物、[]、[] 及び白糖が含まれる。

また、添付溶解液には、ベンザルコニウム塩化物及び注射用水が含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充てん、凍結乾燥、巻き締め、試験、保管及び包装・表示からなり、[] 工程及び [] 工程が重要工程とされている。なお、[] 工程、[] 工程及び [] 工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

添付溶解液の製造工程は、薬液調製、ろ過・充てん、包装・表示、試験及び保管からなり、[] 工程が重要工程とされている。なお、[] 工程及び [] 工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔SDS-PAGE（ウエスタンブロット法）〕、pH、純度試験〔溶状、類縁物質（SDS-PAGE、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）〕、水分、力価及び定量法〔タンパク質量（HPLC）〕が設定されている。

添付溶解液の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応、UV-VIS）及び定量法（XXXXXXXXXX）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

本申請は新投与経路に係るものであるが、既承認医薬品であるフィブラストプレー250 他と同一の製剤及び添付溶解液が使用されることから、新たな試験成績は提出されていない。

製剤及び添付溶解液の有効期間は、フィブラストプレー250 他と同様に、それぞれガラス製の容器に入れて冷所で保存するとき、及びポリプロピレン製の容器に入れ、シュリンクラベル包装し、これを冷所で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤に含有されるエデト酸ナトリウム、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び白糖、添付溶解液に含有される注射用水、並びに鼓膜用ゼラチンスポンジは、耳内投与において使用前例がないため、新添加剤に該当する。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、新添加剤のうち、鼓膜用ゼラチンスポンジの安定性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

冷所における長期保存試験等の試験成績を踏まえ、XXXXカ月の有効期間を設定する。長期保存試験はXXXXカ月まで継続される予定である。

なお、鼓膜用ゼラチンスポンジの有効期間をXXXXカ月とすることに伴い、製剤及び添付溶解液を含む製品の有効期間は、冷所で保存するとき、XXXXカ月とする。

機構は、以上の説明を了承し、鼓膜用ゼラチンスポンジの規格及び試験方法並びに安定性について問題はなく、また、鼓膜用ゼラチンスポンジ以外の新添加剤について、日局適合品であることから、設定された規格及び試験方法並びに安定性に特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、製剤に含有されるエデト酸ナトリウム、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び白糖、添付溶解液に含有される注射用水、並びに鼓膜用ゼラチンスポンジについて、提出された資料に基づき、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の鼓膜穿孔に対する作用等が検討された。なお、本申請は新投与経路に係るものであるが、安全性薬理試験については既承認医薬品（フィブラストスプレー 250 他）の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 モルモット鼓膜穿孔モデルにおける本薬を浸潤させたゼラチンスポンジの鼓膜閉鎖に関する用量の検討（用量設定試験）（CTD4.2.1.1-2）

雄性モルモットを麻酔後、電気メスを用いて片耳の鼓膜全域を穿孔させ、穿孔後直ちに穿孔部位に本薬（30、100 及び 300 $\mu\text{g/mL}$ ）を浸潤させたゼラチンスポンジを留置する群（本薬群）、本剤の添付溶解液（ベンザルコニウム塩化物）のみを浸潤させたゼラチンスポンジを留置する群（コントロール群）、及び鼓膜穿孔後処置しない群（シャム群）において、鼓膜穿孔後 3、4 及び 5 週時点での鼓膜穿孔の閉鎖の有無を評価した（4 例/群）。本薬 30 $\mu\text{g/mL}$ 群では投与後 3 週で 3/4 例、4 週で 4/4 例、本薬 100 $\mu\text{g/mL}$ 群では投与後 3 週で 4/4 例、本薬 300 $\mu\text{g/mL}$ 群では投与後 3 週で 2/3 例、5 週で 4/4 例に閉鎖が認められた²⁾。コントロール群では、投与後 3 週時点で 2/4 例、4 週で 3/4 例で閉鎖が認められた。シャム群では、鼓膜穿孔後 5 週まで 4 例全例で鼓膜閉鎖が認められなかった。

3.1.2 モルモット鼓膜穿孔モデルにおける本薬を浸潤させたゼラチンスポンジの鼓膜穿孔に対する作用（CTD4.2.1.1-3）

雄性モルモットを麻酔後、電気メスを用いて片耳の鼓膜全域を穿孔させ、直ちに穿孔部位に本薬 100 $\mu\text{g/mL}$ 又は本剤の添付溶解液（ベンザルコニウム塩化物）のみを浸潤させたゼラチンスポンジを留置し、鼓膜穿孔後 3、4 及び 5 週時点での鼓膜の閉鎖割合、穿孔面積等を評価した（15 例/群）。その結果、鼓膜の閉鎖率及び穿孔面積はそれぞれ表 1 及び 2 のとおりであった。

表 1 鼓膜閉鎖割合（%）（閉鎖した動物数/総動物数）

	穿孔後 3 週	穿孔後 4 週	穿孔後 5 週
コントロール群	33.3 (5/15)	80.0 (12/15)	86.7 (13/15)
本薬群	80.0 (12/15)	93.3 (14/15)	93.3 (14/15)

評価例数: 15 例/群

表 2 鼓膜穿孔面積の割合（%）

	穿孔時	穿孔後 3 週	穿孔後 4 週	穿孔後 5 週
コントロール群	50.6 $\pm$ 0.9	9.2 $\pm$ 3.7	2.1 $\pm$ 1.5	0.7 $\pm$ 0.5
本薬群	52.7 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.9	0.5 $\pm$ 0.5

平均値 $\pm$ 標準誤差、評価例数: 15 例/群

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の作用機序について

申請者は、bFGF の鼓膜閉鎖に関する作用機序について、以下のように説明している。

2) 本薬 300 $\mu\text{g/mL}$ 群の 1 例は、投与後 4 週まで外耳炎のため観察視野が狭く、鼓膜の全体像が確認できなかったため、評価できなかった。

bFGF は主に上皮層に存在する bFGF 受容体に作用して (J Otorhinolaryngol Ralat Spec 2010; 71: 67-70)、内皮細胞、線維芽細胞及びケラチノサイトの増殖や分化を刺激し、上皮結合組織の迅速な増殖を促すことで穿孔した鼓膜を修復すると考えられる (Laryngoscope 1993; 103: 312-8、J Invest Dermatol 1990; 94: 777-80 等)。また、bFGF は鼓膜の血管新生作用も有し (Am J Otolaryngol 1994; 15: 344-50)、当該作用が鼓膜への血流量を増加させることにより、障害を受けた鼓膜の修復をさらに促進すると考えられる。

機構は、本薬を浸潤させたゼラチンスポンジの鼓膜閉鎖に関する用量をモルモットで検討した試験において、シャム群では鼓膜穿孔後 5 週まで 4 例全例で鼓膜閉鎖が認められなかったのに対し、コントロール群では投与後 3 週時点で 2/4 例、4 週時点で 3/4 例で閉鎖が認められたことを踏まえ (3.1.1 参照)、シャム群とコントロール群の鼓膜閉鎖割合に差が認められた理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

モルモット及びラットにおいて鼓膜に穿孔を生じさせると穿孔部位周辺に bFGF が誘導されるとの報告があることから (Acta Otolaryngol 1995; 115: 50-4、Acta Otolaryngol 1998; 118: 701-4)、シャム群及びコントロール群の鼓膜閉鎖には、鼓膜穿孔により誘導された内因性 bFGF が寄与している可能性が考えられる。コントロール群の内因性 bFGF による組織修復過程においては、ラットの筋肉内でゼラチンスポンジの組織反応は認められなかったとの報告、及びイヌを用いた肝切除術において、ゼラチンスポンジと生体との反応は認められなかったとの報告があることを踏まえると (Surg Gynecol Obstet 1945; 181: 585-9、Ann Surg 1946; 124: 952-61)、ゼラチンスポンジは鼓膜組織の侵入の足場の役割を果たしたと推察され、組織の伸張がより早く促されることで、シャム群とコントロール群の鼓膜閉鎖割合に差が認められたと考えられる。

機構は、鼓膜穿孔を行ったモルモットにおいて、ベンザルコニウム塩化物溶解液のみを浸潤させたゼラチンスポンジを投与した場合でも鼓膜穿孔に対する閉鎖作用が鼓膜穿孔後 4 週までに認められていること等を踏まえると、当該モデル動物を用いて本薬の鼓膜閉鎖への寄与を評価することについて限界はあると考えるものの、少なくとも鼓膜穿孔後 3 週時点ではコントロール群と比較し、本薬群で鼓膜閉鎖割合の増加及び鼓膜穿孔面積の縮小が認められており、申請者が想定する機序により鼓膜穿孔に対する閉鎖作用の促進が期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を耳内投与したときの非臨床薬物動態試験として、モルモットを用いた吸収に関する試験成績が提出された。なお、本薬を創面、皮下又は静脈内投与したときの薬物動態は既承認医薬品 (フィブラストスプレー250 他) の承認時に評価されている。

生体内試料中 bFGF 濃度は、酵素結合免疫吸着測定法 (定量下限: 3.13 pg/mL) を用いて測定された。

4.1 吸収 (CTD4.2.2.2)

雄性モルモット（4 例/群）の片耳鼓膜の全域を穿孔し、本薬 0.84、2.80 又は 8.40 μg を浸潤させたゼラチンスポンジを留置したとき、血清中 bFGF 濃度は表 3 のとおりであった。

表 3 雄性モルモットに本薬を耳内投与したときの血清中 bFGF 濃度

投与群	血清中 bFGF 濃度 (pg/mL)						
	留置 7 日前	1 時間 [○]	3 時間 [○]	6 時間 [○]	24 時間 [○]	7 日 [○]	14 日 [○]
シャム ^{a)}	11.33 $\pm$ 4.47	23.94 $\pm$ 5.39	7.25 $\pm$ 1.18	— ^{d)}	— ^{d)}	27.10 $\pm$ 5.47	20.81 $\pm$ 7.60
コントロール ^{b)}	7.55 $\pm$ 1.30	18.68 $\pm$ 3.11	6.99 $\pm$ 1.97	5.67 $\pm$ 1.20	3.51 $\pm$ 1.30	11.00 $\pm$ 1.48	10.53 $\pm$ 4.11
0.84 μg	8.46 $\pm$ 0.98	25.83 $\pm$ 4.62	8.53 $\pm$ 2.04	1.74 $\pm$ 1.74	3.97 $\pm$ 2.36	17.74 $\pm$ 2.37	18.34 $\pm$ 5.80
2.80 μg	10.79 $\pm$ 1.69	29.90 $\pm$ 5.87	15.94 $\pm$ 6.67	5.34 $\pm$ 1.78	2.84 $\pm$ 1.65	19.12 $\pm$ 3.14	25.47 $\pm$ 5.04
8.40 μg	7.64 $\pm$ 2.45	34.12 $\pm$ 2.52	16.12 $\pm$ 3.06	11.47 $\pm$ 1.69	6.99 $\pm$ 3.61	12.33 $\pm$ 0.96	27.69 $\pm$ 7.84

平均値 $\pm$ 標準誤差、評価例数: 4 例/群

a) 鼓膜穿孔後処置しない群

b) 本剤の添付溶解液（ベンザルコニウム塩化物）のみを浸潤させたゼラチンスポンジを留置する群

c) ゼラチンスポンジ留置後の経過時間

d) 定量下限未満のため、測定値なし

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の耳内投与時の薬物動態について

申請者は、本薬の耳内投与時の薬物動態について、以下のように説明している。

モルモットを用いて吸収を評価した試験において、コントロール群及びシャム群でも bFGF が検出されたことから、測定された血清中 bFGF には内因性 bFGF が含まれると考える。本薬投与群とコントロール群及びシャム群における血清中 bFGF 濃度に明確な差異はなく、本薬投与群において用量比に応じた血清中 bFGF 濃度の上昇は認められなかったことから、本薬の全身への移行はほとんどないと考える。また、ラットの創面又は静脈内に本薬を投与した非臨床試験成績を踏まえると、創面に投与された本薬のほとんどは代謝された後に血中に移行すると推察され（CTD1.13.1.3: ██████████承認申請時資料）、このような吸収の過程は耳内投与であっても同様であると考え。

機構は、本薬の耳内局所の投与経路における特有の分布、代謝及び排泄について説明した上で、本薬の耳内投与による分布、代謝及び排泄を検討するための非臨床薬物動態試験を実施しなかったことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

分布について、本薬を浸潤させたゼラチンスポンジ又はゼラチンスポンジから浸出した本薬が鼓室と外リンパ液を隔てる正円窓膜に接する可能性があること、及びインスリン様成長因子-I 等の高分子が正円窓膜を介して外リンパ液に分布するとの報告があることから（Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 28: 976-81 等）、本薬は外リンパ液に分布する可能性がある。しかしながら、鼓膜切開したモルモットの耳内にゼラチンスポンジを留置した上で、本薬 100 μg （2000 $\mu\text{g/mL}$ ）を 1 日おきに 8 日間耳内に注入したとき、蝸牛内直流電位、有毛細胞の形態、生存割合に異常は認められず、内耳に影響は認められなかった（Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138: 523-7）。

代謝について、ラットの創傷部位に本薬を投与した際に当該部位に本薬の低分子代謝物が認められたことを踏まえると（CTD1.13.1.3: ██████████承認申請時資料）、本剤の投与においても鼓膜穿孔部を新鮮創化することにより、タンパク質分解酵素が漏出し、本薬が低分子のペプチド又はアミノ酸に代謝されるものと考え。

排泄について、ゼラチンスポンジから浸出した本薬が耳管を介して上咽頭に排泄される可能性がある。

以上を踏まえると、本薬の耳内局所の投与経路特有の分布、代謝及び排泄は存在するものの、本薬の吸収は創面の部位によらず同様であり、本薬が全身循環に到達した後の薬物動態は投与経路に依存しないと考えることから、本薬の耳内投与による分布、代謝及び排泄を検討するための非臨床薬物動態試験を実施する必要はないと考える。

機構は、以上の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、本薬の毒性は既承認医薬品（フィブラストスプレー250他）の承認時に評価されているが、聴器に対する毒性評価のため、局所刺激性試験の成績が提出された。

5.1 局所刺激性試験

本薬を用いたモルモットにおける聴器毒性試験が実施された（表4）。本薬を中耳腔へ投与したとき、90 dBの音圧刺激条件下でABR波形の消失が認められた個体で蝸牛管の外有毛細胞の消失又は外有毛細胞の不動毛の消失が認められた。

表4 モルモットにおける聴器毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g/mL}$)	主な所見	添付資料 CTD
雄性 モルモット (Hartley)	中耳腔 内 ^{a)}	4週 (1回/週)	0 ^{b)} 、100	90 dBの音圧刺激条件下でのABR波形の消失が認められた個体（2/10例）で、蝸牛管の外有毛細胞の消失又は蝸牛管の外有毛細胞の不動毛の消失が認められた。 - 鼓膜の急性炎症、肥厚及びポリープ状の増殖、鼓室粘膜の好中球浸潤、外耳道における痂皮、膿瘍が認められた。	4.2.3.6

a) 左耳の中耳腔へ0.1 mLの投与容量で投与

b) 添付溶解液（ベンザルコニウム塩化物）群

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 聴器毒性について

機構は、モルモットを用いた聴器毒性試験において認められた蝸牛管の外有毛細胞の消失について、当該所見の発現機序及びヒトでの安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

bFGFは、蝸牛有毛細胞や支持細胞に局在する線維芽細胞増殖因子受容体に結合し、チロシンリン酸化反応を始めとする多くの細胞内イベントに関与している。bFGFを出生後ラットの培養外有毛細胞へ曝露するとアミノグリコシド系抗生物質による障害が抑制されたとの報告や（J Cell Physiol 1996; 167: 443-50）、bFGFをモルモットに筋肉内投与すると音響外傷による有毛細胞の消失が抑制されたとする報告があり（Acta Otolaryngol 2004; 124: 124-9）、bFGFは蝸牛有毛細胞に対する保護作用を有すると考えられる。一方で、bFGFが有毛細胞に対し障害を引き起こすことを示唆する報告はこれまでなく、本薬が有毛細胞に対し直接障害を引き起こすかどうかは不明である。以上より、当該所見が生じた原因は明らかではないが、モルモットを用いた聴器毒性試験では中

耳腔を満たす投与容量で本薬を中耳腔へ直接投与しており、本薬の蝸牛内リンパ液への高濃度の曝露が影響した可能性が考えられる。

また、当該所見のヒトでの安全性について、以下の理由から、本剤の臨床使用において聴器毒性が懸念される可能性は低いと考える。

- モルモットでは、内耳への薬物移行経路となる蝸牛窓が直接中耳腔に露出していること、蝸牛窓における薬物移行の障壁となる蝸牛窓膜が薄いこと、結合組織線維の膠原線維の量がヒトに比して極めて少ないこと等の解剖学的特徴を有することから、薬物曝露に対して内耳障害が起りやすいと考えられること。
- モルモットの中耳に本剤の 20 倍の濃度の本薬（2000 µg/mL）を、1 日おきに 8 日間、ゼラチンスポンジを介して投与したとき、蝸牛内直流電位や有毛細胞の形態及び生存割合に異常は認められておらず（Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138: 523-7）、本剤の臨床使用時に想定される内耳中 bFGF 濃度は内耳に影響しないレベルであると考えられること。
- 国内第Ⅲ相試験では、全例で聴力改善が認められており、聴器毒性が懸念される有害事象は認められていないこと（7.R.1.2.2 参照）。

機構は、申請者の説明及び臨床試験の結果を踏まえると、本薬がゼラチンスポンジを用いて適正に投与される限りにおいては、当該所見がヒトにおいて問題となる可能性は低いものの、本薬が臨床用量を超えて内耳へ大量に曝露された場合に当該所見がヒトで生じる可能性は否定できず、また、不可逆的な毒性所見であることも踏まえると、添付文書で当該所見に関する情報提供を行う必要があると考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

「生物薬剤学試験に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。なお、本薬を静脈内投与したときの薬物動態は既承認医薬品（リグロス歯科用液キット 600 µg 他）の承認時に評価されている。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態について

機構は、本剤の薬物動態について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本申請は新投与経路（耳内投与）に係るものであるが、本剤及び本薬の既承認医薬品（フィブラストスプレー250 他）の非臨床薬物動態試験成績を踏まえると、本薬の吸収は創面の部位によらず同様であり、本薬の吸収後の薬物動態は投与経路に依存しないと考えられることから（4.R 参照）、本剤の薬物動態は既承認医薬品の臨床試験成績より評価可能である。国内第Ⅲ相試験における最大投与量である 56.99 µg よりも高用量の本薬 1800 µg が歯槽骨切開部に投与されたリグロス歯科用液キット 600 µg 他の臨床試験において、血清中 bFGF 濃度は内因性 bFGF の濃度範囲を

超えなかったことから（「リグロス歯科用液キット 600 µg 他」承認申請資料）、本剤をヒトに耳内投与したときの血清中 bFGF 濃度も内因性 bFGF の濃度範囲を超えないと考える。

機構は、以上の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考文献として提出された資料のうち、プラセボ対照比較試験の成績を以下に示す。

表 5 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	TRIENT1328 試験	Ⅲ	鼓膜穿孔患者	20	本薬溶液（100 µg/mL）を浸潤させたゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部位に投与（4 週間ごとに最大 4 回投与）	有効性 安全性

7.1 評価資料

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1: TRIENT1328 試験＜2015 年 3 月～2016 年 2 月＞）

鼓膜穿孔患者³⁾（目標症例数 20 例）を対象に、本剤を鼓膜穿孔部位に投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、顕微鏡下で鼓膜穿孔縁の上皮を全周性に除去した後、本薬 250 µg（30 万国際標準単位）を注射用水 2.5 mL で溶解した溶液（本薬 100 µg/mL）をゼラチンスポンジに浸潤させ、当該ゼラチンスポンジを、表 6 を目安に鼓膜穿孔の大きさや形状に合わせて整形し、鼓膜穿孔部位に適用することとされた。なお、国内第Ⅲ相試験の開始前に、用法・用量を医師間で統一する目的で治験責任医師及び分担医師に対する説明会を実施し、本剤による治療の概要、実際の手技等について動画を用いて説明がなされた。本剤投与 4 週間後に鼓膜閉鎖の有無を確認し、未閉鎖の患者に対しては初回を含め最大 4 回まで同様の本剤投与を繰り返すこととされた。鼓膜閉鎖の有無は、治験責任医師又は分担医師が顕微鏡及びファイバースコープを用いて確認することとされ、また、有効性の主たる解析には、治験責任医師又は分担医師が撮影した画像に基づき画像評価委員会で判定された評価を用いることとされた。

表 6 ゼラチンスポンジの大きさの目安

穿孔の程度	グレードⅠ	グレードⅡ	グレードⅢ
	1/3 未満の鼓膜穿孔	1/3 以上 2/3 未満の鼓膜穿孔	2/3 以上の鼓膜穿孔
ゼラチンスポンジの大きさ	約 3 mm 角、厚さ 5 mm	約 7 mm 角、厚さ 5 mm	約 10 mm 角、厚さ 5 mm

本剤が投与された 20 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析集団の FAS であった。中止例は認められなかった。

3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下、かつ片側の耳に 6 カ月以上の鼓膜穿孔を有し（両側の耳に鼓膜穿孔を有する患者は除く）、同意取得から 5 週間±1 週間の間に鼓膜穿孔が自然閉鎖しなかった患者

有効性について、主要評価項目とされた FAS における観察期 16 週目⁴⁾の鼓膜閉鎖の有無に基づく鼓膜閉鎖割合 [95%CI] は 75.0 [50.9, 91.3] % (15/20 例) であり、95%CI の下限値は事前に規定した閾値 (50.0%) を上回った。副次評価項目とされた FAS における観察期 4 週目及び 16 週目の聴力改善割合 [95%CI] はいずれも 100.0 [83.2, 100.0] % (20/20 例) であった。

有害事象⁵⁾ (臨床検査値異常を含む) は 65.0% (13/20 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、30.0% (6/20 例) に認められ、いずれも耳漏であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 参考文献

7.2.1 プラセボ対照比較試験 (CTD5.4-15、Otol Neurotol 2011; 32: 1218-23)

慢性鼓膜穿孔患者⁶⁾56 例 (本薬群 48 例 (鼓膜穿孔 53 耳)、プラセボ群 8 例 (鼓膜穿孔 10 耳)) を対象に、本薬を鼓膜穿孔部位に投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、顕微鏡下で鼓膜穿孔縁の上皮を全周性に除去した後、本薬 100 µg/mL 溶液又は生理食塩液をゼラチンスポンジに浸潤させ、当該ゼラチンスポンジを整形し、鼓膜穿孔部位に適用することとされた。本薬投与 3 週間後に鼓膜閉鎖の有無を確認し、未閉鎖の患者に対しては初回を含め最大 4 回まで同様の本薬又はプラセボ投与を繰り返すこととされ、初回投与の 3 カ月後に最終評価が実施された。

有効性について、鼓膜閉鎖の有無に基づく鼓膜閉鎖割合は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 98.1% (52/53 耳) 及び 10.0% (1/10 耳) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施したことについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施した理由及びその妥当性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験に先行して実施されたプラセボ対照比較試験は、鼓膜穿孔期間が 6 カ月以上で、自然閉鎖の可能性が低いと考えられる慢性鼓膜穿孔患者を対象として実施され、本薬群及びプラセボ群の鼓膜閉鎖割合はそれぞれ 98.1% (52/53 耳) 及び 10.0% (1/10 耳) であった。鼓膜穿孔は通常自然閉鎖するが、穿孔後一定期間経過し自然治癒しにくくなった患者においては治療が必要であると考えられたことから、国内第Ⅲ相試験もプラセボ対照比較試験と同様に、自然閉鎖が見込まれない鼓膜穿孔患者を対象として実施することとした。外傷性鼓膜穿孔患者のうち鼓膜穿孔

4) 本剤投与後 4 週時点で鼓膜閉鎖が認められた患者では、さらに 12 週間の観察期を経て最終評価が実施された。本剤投与後 4 週時点で鼓膜閉鎖が認められない患者では、最大 4 回まで本剤投与と投与後 4 週時点の観察を繰り返し、鼓膜閉鎖が認められた時点で治療完了として、さらに 12 週間の観察期を経て最終評価が実施された。4 回の本剤投与を受けた患者では、投与後 4 週時点での鼓膜閉鎖の有無を問わず、さらに 12 週間の観察期を経て最終評価が実施された。

5) MedDRA/J 18.1

6) 鼓膜穿孔部位が完全に乾燥しており、同意取得前 3 年間に活動性の炎症又は感染症がなかった患者

を閉鎖するための手術を施行した患者における手術までの観察期間は平均 184 日であり、3 カ月以上鼓膜穿孔が継続する場合には手術の適応とするとの報告があること等を踏まえると（日耳鼻 2010; 113: 679-86）、鼓膜穿孔後 3 カ月以上経過した場合には自然閉鎖が困難になると考えた。国内第Ⅲ相試験では、さらに、鼓膜が自然閉鎖しうる患者を試験対象から除外するために、鼓膜穿孔後 6 カ月以上が経過した患者を対象とした上で、同意取得後 5 週間±1 週間のスクリーニング期間を経て本剤を投与することとした。以上より、国内第Ⅲ相試験の対象患者においても無処置であった場合の鼓膜閉鎖割合は 10%程度と想定されること、プラセボ対照比較試験においてプラセボと比較して本剤の高い鼓膜閉鎖割合が示唆されていること等を踏まえると、単群であっても本剤投与後の鼓膜閉鎖の有無により有効性を評価できると考え、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施した。

機構は、モルモットを用いた鼓膜閉鎖に要する期間の検討に係る試験ではコントロール群においても有効性が認められていること、及びシャム群とコントロール群で有効性に差異が認められることを踏まえ（3.1 参照）、国内第Ⅲ相試験の結果から本剤の有効性が示されているのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

当該非臨床試験の結果は、鼓膜穿孔後にみられる鼓膜の自然閉鎖作用が本薬を含まないゼラチンスポンジのみでも促進されることを示している。したがって、本剤の厳密な臨床的評価を行うためには、試験対象とする鼓膜穿孔患者から可能な限り自然閉鎖が見込まれる患者を排除する必要があると考え、国内第Ⅲ相試験では前述のような患者を対象とした。その上で、プラセボ対照比較試験におけるプラセボ群の鼓膜閉鎖割合 [95%CI] が 10 [0.3, 44.5] % (1/10 耳) であったことから、本薬を含まないゼラチンスポンジのみの処置であっても鼓膜閉鎖割合は 50%を超えることはないと考え、鼓膜閉鎖割合の閾値を 50%とし、本剤投与後 16 週における鼓膜閉鎖割合の 95%CI の下限値が 50%を上回ることを有効性の判断基準とした。また、国内第Ⅲ相試験及びプラセボ対照比較試験に組み入れられた患者における患者背景は表 7 のとおりであり、両試験における患者背景（年齢、性別、鼓膜穿孔の大きさ、鼓膜穿孔期間、鼓膜穿孔原因）は大きく異ならなかったことから、上記の判断基準は妥当であり、国内第Ⅲ相試験の結果から本剤の有効性は示されていると考える。

表 7 国内第Ⅲ相試験及びプラセボ対照比較試験における患者背景

試験		国内第Ⅲ相 試験	プラセボ対照比較試験	
			本薬群	プラセボ群
評価例数 ^{a)}		20	53	10
年齢	65 歳未満	8 (40.0)	25 (47.2)	4 (40.0)
	65 歳以上 75 歳未満	9 (45.0)	18 (34.0)	4 (40.0)
	75 歳以上	3 (15.0)	10 (18.9)	2 (20.0)
性別	男性	6 (30.0)	24 (45.3)	4 (40.0)
	女性	14 (70.0)	29 (54.7)	6 (60.0)
鼓膜穿孔の大きさ	グレードⅠ (1/3 未満)	10 (50.0)	9 (17.0)	2 (20.0)
	グレードⅡ (1/3 以上 2/3 未満)	7 (35.0)	25 (47.2)	6 (60.0)
	グレードⅢ (2/3 以上)	3 (15.0)	19 (35.8)	2 (20.0)
鼓膜穿孔期間	6 カ月以上 1 年未満	4 (20.0)	2 (3.8)	2 (20.0)
	1 年以上 5 年未満	7 (35.0)	6 (11.3)	4 (40.0)
	5 年以上 10 年未満	2 (10.0)	4 (7.6)	1 (10.0)
	10 年以上	7 (35.0)	22 (41.5)	3 (30.0)
	不明	0	19 (35.8)	0
鼓膜穿孔原因	慢性中耳炎	14 (70.0)	32 (60.4)	5 (50.0)
	外傷性	4 (20.0)	5 (9.4)	1 (10.0)
	耳管チューブ挿入	1 (5.0)	6 (11.3)	3 (30.0)
	その他	1 (5.0)	10 (18.9)	1 (10.0)

例数 (割合 (%))

a) プラセボ対照比較試験においては耳数

機構は、以上の説明を了承した。

7.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目及び評価時期の妥当性について、以下のよう
に説明している。

本剤を用いた治療における主たる目的は鼓膜の閉鎖であり、鼓膜の閉鎖と聴力の改善の相関性が示唆される報告があることから (Otol Jpn 2003; 13: 613-7、Otol Jpn 2009; 19: 654-9 等)、鼓膜を閉鎖することにより、二次的に聴力改善効果が得られると考える。さらに、本剤の投与による鼓膜の閉鎖は、聴力の改善に加え、聞こえの低下に繋がるキャンセル効果⁷⁾等の防止にも繋がると考え、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目を鼓膜閉鎖の有無に基づく鼓膜閉鎖割合とした。主要評価項目の評価時期は、術後の再穿孔が多いとされる鼓膜形成術において、術後 2～3 カ月に再穿孔が多く認められたとの報告があることから (日耳鼻 1998; 101: 1062-8)、本剤投与後 16 週と規定した。

機構は、国内第Ⅲ相試験の副次評価項目とされた FAS における観察期 4 週目及び 16 週目の聴力改善割合について、当該試験の「術後聴力判定基準」では、本剤投与後に①気骨導差 15 dB 以内、②治療前後の気導閾値の平均聴力レベルの差 15 dB 以上、③気導閾値の平均聴力レベル 30 dB 以内のいずれか一つ以上を満たすものが聴力改善と定義されていたが、本剤による治療前から①及び③の両方又はいずれかを満たしているものの、治療後に②を満たさなかった被験者 (9 例) がいることを踏まえ、当該定義により、本剤による聴力改善を適切に評価できていたのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

7) 直接鼓室内に到達した音が、蝸牛の正円窓を通じて入り、耳小骨を介して卵円窓から入った音と蝸牛内で打ち消しあうこと。

国内第Ⅲ相試験で用いられた「術後聴力判定基準」における聴力改善の定義は、日本耳科学会によって定められた「日本耳科学会用語委員会報告 伝音再建後の術後聴力判定基準」(Otol Jpn 2010; 20: 751-3) のとおりである。当該基準は様々な中耳疾患に対する術後成績を種々の角度から検討した内容等が反映されており、本邦では聴力成績判定法として広く定着している。国内第Ⅲ相試験では、本剤による治療前から当該基準による聴力改善の水準に該当していた被験者において、本剤の投与により大きな聴力改善が得られなかった被験者がいたものの、多くの被験者で治療前後の気導閾値の平均聴力レベルの差に改善が認められており、聴力レベルが多様な鼓膜穿孔患者の治療後の聴力が「改善と定義される良好なレベル」にあるかどうかを本基準で適切に評価できていたと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目を本剤投与後 16 週時点の鼓膜閉鎖割合としたことは妥当であり、国内第Ⅲ相試験の成績から鼓膜穿孔患者に本剤を投与した際の有効性が示されたと判断できる。

国内第Ⅲ相試験において、本剤による治療後に上記②の基準を満たさなかった 9 例の被験者が、本剤による治療前から「術後聴力判定基準」における聴力改善の水準に該当していたことから、当該基準を用いて本剤による鼓膜穿孔に対する治療の聴力改善を評価することに限界はあったと考えるものの、鼓膜閉鎖によりキャンセル効果等が防止されることに加え、治療前から当該基準による聴力改善の水準に該当していた被験者においても、治療前後の気導閾値の平均聴力レベルの差は改善する傾向が認められていることを踏まえると、本剤による聴力改善における有効性についても期待できる。

7.R.1.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験における背景因子別の鼓膜閉鎖割合は表 8 のとおりであった。少数例での検討であり、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子について、今回の結果のみでは解釈に限界がある。

表 8 背景因子別の観察期 16 週目における鼓膜閉鎖割合 (FAS)

		評価例数	鼓膜閉鎖割合 (%) [95%信頼区間]
全体集団		20	75.0 [50.9, 91.3]
年齢	65 歳未満	8	87.5 [47.3, 99.7]
	65 歳以上 75 歳未満	9	66.7 [29.9, 92.5]
	75 歳以上	3	66.7 [9.4, 99.2]
性別	男性	6	100.0 [54.1, 100.0]
	女性	14	64.3 [35.1, 87.2]
鼓膜穿孔の大きさ	グレードⅠ (1/3 未満)	11	81.8 [48.2, 97.7]
	グレードⅡ (1/3 以上 2/3 未満)	5	80.0 [28.4, 99.5]
	グレードⅢ (2/3 以上)	4	50.0 [6.8, 93.2]
鼓膜穿孔期間	6 カ月以上 1 年未満	4	100.0 [39.8, 100.0]
	1 年以上 5 年未満	7	71.4 [29.0, 96.3]
	5 年以上 10 年未満	2	100.0 [15.8, 100.0]
	10 年以上	7	57.1 [18.4, 90.1]
鼓膜穿孔原因	慢性中耳炎	14	71.4 [41.9, 91.6]
	外傷性	4	75.0 [19.4, 99.4]
	耳管チューブ挿入	1	100.0 [2.5, 100.0]
	鼓膜切開	1	100.0 [2.5, 100.0]

機構は、限られた被験者での検討ではあるものの、年齢 65 歳以上、女性、鼓膜穿孔の大きさがグレードⅢ及び鼓膜穿孔期間が 10 年以上の患者では鼓膜閉鎖割合が低値となる傾向が認められることから、背景因子別の有効性について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の投与後に認められた耳漏について

機構は、国内第Ⅲ相試験で耳漏が認められた被験者における、耳漏発現後の本剤投与の有無、及び耳漏発現後に本剤が投与された患者における鼓膜閉鎖の有無について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

耳漏が認められた 7 例のうち 2 例において、耳漏発現後にも本剤が投与された。2 例中 1 例では、1 回目の投与から 3 週間後に耳漏が認められたが、同日、本剤の 2 回目の投与がなされた。投与終了 4 週後の評価では治験担当医師の評価により鼓膜閉鎖が認められたものの、投与終了 16 週後の評価では再穿孔が認められており、鼓膜閉鎖は無とされた。もう 1 例では本剤の 2 回目の投与から 3 週間後に耳漏が認められたが、その 1 週間後には回復が認められており、同日、本剤の 3 回目の投与がなされた。また、3 回目の投与から 4 週間後の来院においても耳漏が認められ、その 1 週間後に未回復であったものの本剤の 4 回目の投与がなされた。当該被験者において投与終了 16 週後の評価では鼓膜閉鎖は無とされた。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験で耳漏が認められた被験者 7 例のうち 3 例では投与終了 16 週後に鼓膜閉鎖が認められておらず、うち 2 例では耳漏発現後にも本剤が投与されていた。本剤投与後に認められた耳漏と鼓膜閉鎖の関連については明らかではないものの、上記の 2 例のいずれにおいても耳漏が未回復の時点で本剤の投与がなされていたこと、並びに鼓膜、外耳道、中耳及び鼓室に炎症、

感染症又は耳漏がある患者において活動性の炎症や慢性炎症が遷延している状態では、鼓膜内の環境が悪く、本剤の投与は推奨されないと申請者が説明していることを踏まえると(7.R.3 参照)、本剤投与後に耳漏が認められた場合は本剤投与を避ける必要がある。

7.R.2.2 本剤投与後の再穿孔について

機構は、本剤投与後の再穿孔の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験において、本剤投与後に閉鎖した鼓膜の再穿孔が1例に認められた。当該患者では、投与終了4週後の評価で治験担当医師の評価により鼓膜閉鎖が認められたものの、投与終了16週後の評価では再穿孔が認められた。本剤の最終投与から再穿孔までの期間は105日であった。当該患者は、74歳の女性であり、鼓膜穿孔の大きさはグレードⅢ、鼓膜穿孔期間は30.7年、鼓膜穿孔原因は慢性中耳炎であった。

機構は、国内第Ⅲ相試験において本剤を投与された被験者数は限られており、再穿孔の発現に影響を及ぼす因子や再穿孔後に本剤を投与した場合の有効性及び安全性については不明であることから、製造販売後に再穿孔後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性等について情報収集が必要であるとする。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び申請効能・効果について、以下のように説明している。

鼓膜穿孔がある場合、補聴器でも補正が難しい聴力低下と語音弁別能（言葉の聞き取り能力）低下をきたし、大きなコミュニケーション障害となる。また、中耳が外耳に直接曝されることにより易感染性となり、中耳炎を惹起しやすくなる。感染が長期になると内耳障害を招き、感音難聴を惹起する。鼓膜穿孔は、通常、早ければ数日で自然に閉鎖するが、3カ月以上持続する鼓膜穿孔は自然閉鎖しにくく、治療が必要となる（日耳鼻 2010; 113: 679-86）。鼓膜穿孔の治療法として、患者の耳後部から結合組織や軟骨片を採取し、鼓膜穿孔部位に移植する鼓膜形成術、人工材料を用いて経外耳道手術により鼓膜穿孔を閉鎖させる鼓膜穿孔閉鎖術等があるが、鼓膜形成術においては、侵襲性が高いこと及び鼓膜の浅在化や肥厚化により聴力が低下する場合があること、鼓膜穿孔閉鎖術においては、留置した人工材料が固定不良により外れやすいこと等の課題がある。

国内第Ⅲ相試験の結果、鼓膜閉鎖における本剤の有効性が示されたこと、及び忍容可能な安全性プロファイルが示されたことから、本剤を鼓膜穿孔に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能である。

① 自然閉鎖が見込まれる患者への投与について

機構は、国内第Ⅲ相試験の組入れ対象は、自然閉鎖が見込めない穿孔後6カ月以上経過した鼓膜穿孔を有する患者とされたことから、穿孔した鼓膜の自然閉鎖が見込まれる患者に本剤の投与が推奨できるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、鼓膜穿孔期間が短く、自然閉鎖が見込まれる患者に対し、鼓膜穿孔を早く閉鎖させる目的で一律に本剤を用いることが好ましいとは考えないが、侵襲性の高い鼓膜形成術を実施し

ても速やかな穿孔閉鎖を図りたい場合、簡便で侵襲性の低い本剤による治療の臨床的意義はありと考えると説明した。

② 国内第Ⅲ相試験で組入れ対象から除外された患者への投与について

機構は、国内第Ⅲ相試験では、熱傷、火傷又は放射線治療による鼓膜穿孔を有する患者、過去に鼓室形成術の実施歴がある患者、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、鼓膜、外耳道、中耳及び鼓室に炎症、感染症又は耳漏がある患者等が除外されていたことを踏まえ、これらの患者への本剤の投与が推奨できるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

熱傷、火傷又は放射線治療による鼓膜穿孔を有する患者への投与について、鼓膜の臍部、鼓膜輪及びツチ骨柄に沿った部位に存在すると考えられている組織幹細胞及び前駆細胞が消失している場合は、本剤の有効性が期待できず、当該患者においてはこの部位が直接障害されていると考えられることから本剤の投与は推奨されない。

過去に鼓室形成術の実施歴がある患者について、施術によって鼓膜の臍部、鼓膜輪及びツチ骨柄に沿った部位が除去されることがあるため国内第Ⅲ相試験では対象から除外したが、同部位が温存されている場合は本剤の有効性が期待できると考える。

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、並びに鼓膜、外耳道、中耳及び鼓室に炎症、感染症又は耳漏がある患者について、活動性の炎症や慢性炎症が遷延している状態は、鼓膜内の環境が悪いと考えられ、本剤の有効性が期待できないことから、これらの患者への投与は推奨されないが、鼓膜内の環境が改善された場合は本剤の有効性が期待できると考える。

③ 小児への投与について

機構は、小児患者における本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験では、20歳未満の患者は組入れ対象から除外されていた。本剤のプラセボ対照比較試験における最年少の患者は10歳であり、当該試験において20歳未満で発現割合が高くなる有害事象は認められておらず、年齢によって鼓膜閉鎖割合が異なることもなかった。以上より、本剤の小児患者への投与経験はわずかであり、安全性及び有効性の情報は十分ではないものの、小児患者に対しても本剤の投与は可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、並びに本剤の臨床的位置付けに関する申請者の説明から、本剤を鼓膜穿孔に対する治療選択肢の一つとして位置付けること、及び本剤の効能・効果を申請どおり「鼓膜穿孔」と設定することは可能であると判断した。

鼓膜穿孔の多くは自然閉鎖することが報告されており（JOHNS 2009; 25: 1227-31）、鼓膜穿孔後にみられる鼓膜の自然閉鎖作用がゼラチンスポンジのみでも促進されること等を踏まえ、国内第Ⅲ相試験は鼓膜の自然閉鎖が見込まれない鼓膜穿孔後6カ月以上経過した患者を対象として実施されている。以上より、自然閉鎖が見込まれる患者に本剤を投与した場合の有効性及び安全性は

不明であり、鼓膜が自然閉鎖する可能性がある患者に対して本剤を投与することの臨床的意義は明らかでないことから、自然閉鎖が見込まれる患者に対し、鼓膜穿孔を早く閉鎖させる目的で一律に本剤を用いることが好ましいとは考えないとの申請者の説明も踏まえると、本剤の投与対象は自然閉鎖が見込まれない患者とすることが適切である。以上を踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本剤の投与対象は自然閉鎖が見込まれない患者である旨を注意喚起することが必要である。

国内第Ⅲ相試験で組入れ対象から除外された患者に対する投与について、申請者の説明を踏まえると、熱傷、火傷又は放射線治療による鼓膜穿孔を有する患者、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、並びに鼓膜、外耳道、中耳及び鼓室に炎症、感染症又は耳漏がある患者については、本剤の投与により有効性が期待できないことから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要がある。過去に鼓室形成術の実施歴がある患者については、添付文書において本剤の使用経験が限られる旨を注意喚起するとともに、製造販売後に本剤をこれらの患者に投与した際の安全性等について情報収集が必要である。また、小児については、添付文書において本剤の使用経験が限られる旨を注意喚起するとともに、製造販売後に本剤を小児患者に投与した際の安全性及び有効性について情報収集が必要である。

7.R.4 用法・用量について

機構は、本申請における本薬の濃度を既承認の褥瘡・皮膚潰瘍の効能・効果で用いられている本薬の濃度と同一（100 µg/mL）に設定したことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

褥瘡・皮膚潰瘍と鼓膜穿孔は、いずれも体外に接する部位での組織障害であり、本薬の吸収（創面からの吸収）及び本薬の創傷部位に対する作用機序は、同様と考えられる。また、モルモット鼓膜穿孔モデルを用いて本薬を浸潤させたゼラチンスポンジの鼓膜閉鎖に関する用量を検討するために実施した試験において、本薬 100 µg/mL 群では投与後 3 週で鼓膜閉鎖が認められ、効果発現の時期が他の投与量群（本薬 30 µg/mL 群及び 300 µg/mL 群）に比べ早かったことから（3.1.1 参照）、本薬の濃度を既承認の褥瘡・皮膚潰瘍の効能・効果で用いられている濃度と同一（100 µg/mL）に設定したことは妥当であると考えられる。

機構は、本剤による治療で鼓膜が閉鎖しなかった場合、4 週ごとに 4 回まで施術可能とするものの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験では、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。

機構は、以下のように考える。

本剤の用法・用量については、申請者の説明、並びに国内第Ⅲ相試験における規定及び手技を踏まえ、以下のとおりとすることが妥当である。

用法・用量

鼓膜用ゼラチンスポンジに 100 µg/mL トラフェルミン（遺伝子組換え）溶液全量を浸潤させて整形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を隙間なく塞ぐように留置する。

鼓膜用ゼラチンスポンジの整形方法の目安、及び本剤による治療で鼓膜が閉鎖しなかった場合、4 週ごとに 4 回まで施術可能とすることについては、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切である。

また、国内第Ⅲ相試験において用法・用量を統一させるために動画を用いて実際の手技等について説明した経緯を踏まえ（7.1.1 参照）、本剤投与時の手技等について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査として、使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的に、本剤を使用する鼓膜穿孔患者を対象として、観察期間を本剤初回投与から本剤最終投与後 16 週間、目標症例数を 300 例とする使用成績調査を計画している。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験成績等を踏まえると、本剤の製造販売後において、以下の点を検討する必要がある。

- 再穿孔した患者に本剤を再投与した際の安全性及び有効性
- 小児に本剤を投与した際の安全性及び有効性

また、製造販売後においては、再穿孔の発現状況（発現割合、鼓膜閉鎖から再穿孔までの期間、再穿孔が認められた患者の背景等）、及び過去に鼓室形成術の実施歴がある患者に本剤を投与した際の安全性等についても併せて情報収集する必要がある。

これらの検討内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、鼓膜穿孔に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、鼓膜穿孔の治療における新たな選択肢を提供する

ものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 7 月 12 日

申請品目

[販 売 名] リティンパ耳科用 250 µg セット
[一 般 名] トラフェルミン (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 用法・用量について

専門協議では、専門委員から、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の考えを支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 鼓膜穿孔に対しては、鼓膜形成術等の他の治療法が存在するため、本剤により鼓膜閉鎖が認められなかった患者に対し、原因究明等を行わず、一律に最大 4 回まで投与することは適切ではない。本剤の 2～4 回目の投与に際しては、鼓膜閉鎖が認められていない原因を調査した上で、投与の適否を慎重に判断すべきである。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に求めるとともに、本剤の 2～4 回目の投与に際しては、各投与前に鼓膜、鼓室等の状態を確認した上で、穿孔の閉鎖傾向が認められない等、本剤による鼓膜の閉鎖が見込まれない場合には、他の治療法への切替えを考慮する旨を添付文書において注意喚起するようあわせて申請者に求めたところ、申請者はこれに従う旨を回答した。

[用法・用量]

鼓膜用ゼラチンスポンジに 100 µg/mL トラフェルミン（遺伝子組換え）溶液全量を浸潤させて成形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を隙間なく塞ぐように留置する。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、専門委員から、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の考えを支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 本剤投与後に再穿孔が認められた患者において、その原因を検討するために、顕微鏡検査や側頭骨 CT 検査により鼓膜の血行や乳突腔の状態を観察した場合には、当該検査結果を収集する必要がある。
- 鼓膜穿孔縁の新鮮創化後に本剤を投与した場合、bFGF の作用機序を考慮すると、鼓膜の上皮細胞が中耳側で増殖し、医源性真珠腫が形成される可能性がある。

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 9 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 10 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 9 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
設定なし	• 投与部位における悪性腫瘍の増悪 • 医源性真珠腫の形成	• 再穿孔した患者に本剤を再投与した際の安全性 • 小児における安全性
有効性に関する検討事項		
• 再穿孔した患者に本剤を再投与した際の有効性 • 小児における有効性		

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 一般使用成績調査	• 一般使用成績調査	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資料の作成と提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、鼓膜穿孔患者を対象として、表 11 に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 11 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	再穿孔した患者に本剤を再投与した際の安全性及び有効性（再穿孔の発現状況の把握を含む）並びに小児における安全性及び有効性の把握、検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	鼓膜穿孔患者
観察期間	本剤初回投与から本剤最終投与 16 週後
予定症例数	323 例
主な調査項目	- 患者背景（年齢、性別、鼓膜穿孔期間、鼓膜穿孔原因、鼓膜穿孔の大きさ等） - 前治療歴（鼓室形成術を含む） - 本剤の投与状況（鼓膜用浸潤ゼラチンスポンジの大きさ、投与回数等） - 有害事象の発現状況 - 各投与 4 週後及び最終投与 16 週後における鼓膜閉鎖の有無 - 再穿孔の発現状況（再穿孔の有無、鼓膜閉鎖から再穿孔までの期間、顕微鏡等による鼓膜穿孔状態の視診結果、側頭骨 CT 検査結果^{a)}等）

a) 実施した場合

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
2	12	国内臨床試験が実施され、	国内臨床試験が <u>医師主導治験として実施され、</u>
9	7.1.1 項の上から 6	<u>整形</u>	<u>成形</u>
10	7.2.1 項の上から 6	<u>整形</u>	<u>成形</u>
18	4	<u>整形</u>	<u>成形</u>
18	6	<u>整形</u>	<u>成形</u>

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・原資料の一部（鼓膜穿孔（閉鎖）の状態を撮影した画像）の保存不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

鼓膜穿孔

[用法・用量]

鼓膜用ゼラチンスポンジに100 µg/mL トラフェルミン（遺伝子組換え）溶液全量を浸潤させて成形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を隙間なく塞ぐように留置する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
ABR	Auditory Brain-stem Response	聴性脳幹反応
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor	塩基性線維芽細胞増殖因子
CI	Confidence Interval	信頼区間
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
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
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate poly-acrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
日局	—	第十七改正日本薬局方
本剤	—	リティンパ耳科用 250 µg セット
本薬	—	トラフェルミン（遺伝子組換え）