

審査報告書

平成 28 年 7 月 15 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] リグロス歯科用液キット 600 µg、同歯科用液キット 1200 µg
[一 般 名] トラフェルミン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 1 日
[剤形・含量] 1 キット中にトラフェルミン（遺伝子組換え）0.81 mg（97.2 万国際標準単位）又は 1.41 mg（169.2 万国際標準単位）¹⁾ を含有する用時溶解液剤
[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] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の歯周炎による歯槽骨の欠損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]

歯周炎による歯槽骨の欠損

[用法及び用量]

歯肉剥離掻爬手術時に歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。

[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⁾ 添付溶解液に溶解した際に表示量 600 µg 又は 1200 µg を投与できるよう、原薬が過量充てんされている

審査報告 (1)

平成 28 年 6 月 3 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] リグロス歯科用液キット 600 µg、同歯科用液キット 1200 µg
 [一般名] トラフェルミン (遺伝子組換え)
 [申請者] 科研製薬株式会社
 [申請年月日] 平成 27 年 10 月 1 日
 [剤形・含量] 1 キット中にトラフェルミン (遺伝子組換え) 0.81 mg (97.2 万国際標準単位) 又は 1.41 mg (169.2 万国際標準単位)¹⁾ を含有する用時溶解液剤
 [申請時の効能又は効果] 歯周炎により欠損した歯周組織の再生
 [申請時の用法及び用量] 凍結乾燥品を溶解液で用時溶解し、歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。

[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 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
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 5
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 8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 11
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
12
7. 臨床の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 13
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 27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 27

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
bFGF	Basic fibroblast growth factor	塩基性線維芽細胞成長因子
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定

¹⁾ 添付溶解液に溶解した際に表示量 600 µg 又は 1200 µg を投与できるよう、原薬が過量充てんされている

EMD		エナメルマトリックスデリバティブ
FAS	Full analysis set	
FGF	Fibroblast growth factor	線維芽細胞成長因子
FOP 群		フラップ手術単独群
GTR 法	Guided tissue regeneration	歯周組織再生誘導法
HPC	Hydroxypropylcellulose	ヒドロキシプロピルセルロース
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PPS	Per protocol set	
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
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
副作用		治験薬との因果関係がある有害事象
本剤		リグロス歯科用液キット 600 µg 及び同歯科用液キット 1200 µg
本薬		トラフェルミン (遺伝子組換え)

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

歯周炎は、歯と歯肉の境界部に蓄積されたプラークにより引き起こされる炎症性疾患であり、歯肉の炎症が、歯のセメント質、歯根膜及び歯槽骨等の深部歯周組織に波及したものである。進行に伴って歯周ポケットの深化、歯槽骨の吸収、歯肉退縮による歯根露出等の歯周組織の形態変化が生じ、歯周組織の歯を支持する能力が低下して最終的には歯の喪失に至る。歯の動揺や喪失は口腔機能障害を引き起こすだけでなく、心疾患や糖尿病のリスクにつながることも報告されている（J Periodontol 84: S24-29,2013、J Periodontol 84: S106-112）。

歯周炎に対する治療としては、プラークコントロール等の口腔環境の改善を図るための歯周基本治療が第一に行われる。歯周基本治療の後、更に重度の歯周炎に対しては歯周外科治療が施行される。歯周外科治療には、組織付着療法、歯周組織再生療法等があり、組織付着療法の一つとしてフラップ手術（歯肉剥離搔爬手術）がある。フラップ手術では、歯肉を剥離して歯根と歯槽骨を露出させ、不良肉芽組織を搔爬し、歯周基本治療では除去できないような深い歯周ポケットに蓄積したプラーク、歯石及び汚染された病的セメント質の除去を行い、歯周ポケットの除去又は減少を図る。歯周組織再生療法には、自家骨移植、歯周組織再生誘導療法（Guided tissue regeneration 法、以下、「GTR 法」）及びエナメルマトリックスデリバティブ（以下、「EMD」）の塗布が存在する（「歯周病の検査・診断・治療計画の指針 2008」〈特定非営利活動法人 日本歯周病学会 編〉）。しかし、自家骨移植は侵襲性が高いこと、GTR 法は複雑な手技を要すること、EMD はブタ由来の生物材料であること等の課題がある（「歯周病患者における再生治療のガイドライン 2012」〈特定非営利活動法人 日本歯周病学会 編〉等）。

「リグロス歯科用液キット 600 µg 及び同歯科用液キット 1200 µg（以下、「本剤」）」は、ヒト塩基性線維芽細胞成長因子（以下、「bFGF」）であるトラフェルミン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）を有効成分とする液剤である。フラップ手術時の歯周組織欠損部への投与により、本薬は歯周組織欠損部に存在する未分化間葉系細胞の増殖を促進し、未分化間葉系細胞は骨芽細胞、セメント芽細胞及び歯根膜細胞に分化して歯槽骨、セメント質が新生し、結合組織性付着が再構築されることにより歯周組織の再生を促進すると考えられる。

今般、申請者は、歯周炎患者を対象とした国内臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品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」が平成 13 年 4 月に「褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）」の効能・効果で承認されている。海外において歯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

原薬であるトラフェルミン（遺伝子組換え）は、既承認製剤「フィブラストスプレー250 他」で使用されている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カートリッジ中に原薬 0.81 mg 又は 1.41 mg を含有し、添付溶解液にて用時溶解して用いる外用液剤である。製剤には、エデト酸ナトリウム水和物、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、白糖が添加剤として含まれる。

また、添付溶解液（0.27 mL 又は 0.47 mL）には、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、「HPC」）及び注射用水が含まれる。

なお、添付溶解液に溶解した際に表示量 600 µg 又は 1200µg を投与できるよう、原薬が過量充てんされている。

製剤は、原薬を含有する凍結乾燥品及び添付溶解液が充てんされたガラス製カートリッジを装着した調液・投与用ユニット、貼薬針を組み合わせた単回使用のコンビネーション製品である。調液・投与用ユニットには [REDACTED] され、貼薬針は本邦で医療機器として届出済みである（届出番号： [REDACTED]）。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、ろ過・充てん、凍結乾燥、保管、包装・表示、試験及び保管工程からなる。重要工程は、 [REDACTED] 工程とされている。また、製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

添付溶解液の製造工程は、薬液調製、ろ過・充てん、 [REDACTED]、保管、包装・表示、試験及び保管工程からなる。重要工程は、 [REDACTED] 工程とされ、工程管理項目が設定されている。また、製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造方法、処方及び製造所は変更されておらず、臨床試験に使用した製剤、並びに規格設定及び安定性試験に使用した製剤は、いずれも同一の製造方法で製造され、市販予定製剤と同様である。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 [REDACTED]、確認試験（UV-VIS、 [REDACTED] [REDACTED]）、pH、純度試験（溶状、類縁物質〈SDS-PAGE、 [REDACTED] [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED]〉）、水分、製剤均一性（含量均一性試験〈 [REDACTED] 〉）、 [REDACTED] 及び定量法（タンパク質量〈 [REDACTED] 〉、力価）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、性状、確認試験（定性反応）及び粘度が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 1 のとおりである。

3.1.1.1 ラット骨髄由来間葉系細胞に対する細胞増殖促進及び分化誘導作用 (CTD 4.2.1.1-5 : 試験番号 KP-0107)

ラット骨髄由来間葉系細胞に本薬 0.5、2.5 及び 12.5 ng/mL を添加し、培養開始 7 日目に本薬非存在下で骨芽細胞へ分化誘導したときの、培養開始 21 日目までの DNA 量 (細胞増殖の指標)、ALP 活性 (骨芽細胞の分化の指標) 及び細胞外基質に沈着したカルシウム量 (石灰化の指標) を測定した。DNA 量はいずれの時点においても濃度依存的な増加が認められた。ALP 活性は分化誘導後 (培養開始 11~21 日目) 濃度依存的に増加した。細胞外基質に沈着したカルシウム量は、各培養日数時点において本薬非添加群と比較し本薬群で増加し、また、いずれの群も経時的に増加した。

3.1.1.2 ヒト歯根膜細胞に対する細胞増殖促進、分化誘導及び遊走促進作用 (CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7 及び 4.2.1.1-8 : 試験番号 P-0401、P-0402 及び P-0502)

ヒト歯根膜細胞に本薬 0.3、1、3、10 及び 30 ng/mL を添加し、培養 3 日後に DNA 量 (細胞増殖の指標) を測定した結果、DNA 量は濃度依存的に増加した。

また、本薬 10 ng/mL を添加後 3 日間培養、又は無処置のヒト歯根膜細胞を硬組織形成細胞 (セメント芽細胞及び骨芽細胞) へ分化誘導し、分化誘導 14 日後の ALP 活性及び 24 日後の細胞外基質に沈着したカルシウム量を測定することで、ヒト歯根膜細胞の分化能に対する本薬の影響を検討した。結果、本薬群では無処置群と同程度の ALP 活性及びカルシウム量の増加が認められた。

さらに、ヒト歯根膜細胞に本薬 0.01、0.1、1、10 及び 100 ng/mL 又は溶媒 (培地) を添加し、本薬濃度勾配に依存した遊走 (ケモタキシス) 及びランダムな遊走 (ケモキネシス) について検討した結果、溶媒対照群と比較して本薬 1 及び 10 ng/mL 群でケモタキシスによる遊走細胞数の有意な増加、本薬 10 及び 100 ng/mL 群でケモキネシスによる遊走細胞数の有意な増加が認められた。なお、本薬 100 ng/mL 群においてケモタキシスによる遊走細胞数の有意な増加が認められなかった理由について、高濃度の本薬が継続的に作用することで、ヒト歯根膜細胞に発現する FGF 受容体のダウンレギュレーションが起こり、本薬に対する感受性が低下した可能性が考えられると申請者は説明している。

3.1.2 歯周組織再生促進作用 (CTD 4.2.1.1-1~4 : 試験番号 KP-0401、P-0501、P-0504 及び P-0401)

イヌ 2 壁性歯周組織欠損モデル²⁾ の歯周組織欠損部に本薬 0.03、0.1 及び 0.3 % 又は溶媒 (1 % HPC 溶液) を単回投与したときの、投与 3 カ月後における欠損部の骨塩量及び組織標本を用いた形態計測結果 (新生骨組織面積、新生セメント質長及び新生歯根膜長) は表 2 のとおりであった。

本薬 0.1 % 以上の群で、欠損部の骨塩量、新生骨組織面積、新生セメント質長及び新生歯根膜長が溶媒対照群と比較して有意に増加した。

2)

2 壁性骨欠損を作製し、被検薬を欠損部に投与し、

表2 イヌ2壁性歯周組織欠損モデルの欠損部における骨塩量及び組織標本を用いた形態計測結果

	欠損部の骨塩量 (総 mm Al 当量)	新生骨組織面積 (mm ²)	新生セメント質長 (mm)	新生歯根膜長 (mm)
溶媒対照群	20,095±4,159	10.620±1.453	2.097±0.793	1.990±0.717
本薬 0.03 %群	22,970±3,556	12.014±2.618	2.286±1.191	2.107±0.914
本薬 0.1 %群	26,371±3,226***	14.470±1.713***	3.119±0.934**	2.762±0.611*
本薬 0.3 %群	26,902±2,856***	15.819±1.750***	3.157±0.971**	2.752±0.846*

n=14~18、平均値±標準偏差

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (vs.溶媒対照群 : Dunnett の多重比較検定)

また、イヌ2壁性歯周組織欠損モデル²⁾の歯周組織欠損部に本薬0.3%又は溶媒(■% HPC 溶液)を単回投与し、骨塩量が一定となった投与13カ月後における新生皮質骨の体積、新生骨内部の海綿骨骨梁の微細構造の解析(骨梁体積率、骨梁厚、骨梁間隙及び骨梁数)及び欠損部の組織標本を用いた形態計測(新生骨組織面積、新生骨の高さ、新生セメント長、新生歯根膜長及び内縁上皮までの距離)を検討した。

投与13カ月後の新生皮質骨の体積(平均値±標準偏差)は、溶媒対照群及び本薬群でそれぞれ3.93±1.44及び6.31±2.13 mm³であり、溶媒対照群と比較し本薬群で有意に増加した。

新生骨内部の海綿骨骨梁の微細構造(骨梁体積率、骨梁厚、骨梁間隙及び骨梁数)は、いずれも溶媒対照群及び本薬群間で同様であった。

組織標本を用いた形態計測について、本薬群の新生骨組織面積、新生骨の高さ、新生セメント質長、新生歯根膜長及び内縁上皮までの距離は溶媒対照群と比較し有意に高値を示した(表3)。新生骨の高さは新生歯根膜長と同程度であり、歯肉内縁上皮は歯冠側に保たれ、その深行増殖は観察されなかった。

表3 イヌ2壁性歯周組織欠損モデルの欠損部における投与13カ月後の組織標本を用いた欠損部形態計測結果

	新生骨組織面積 (mm ²)	新生骨の高さ (mm)	新生セメント質長 (mm)	新生歯根膜長 (mm)	内縁上皮までの 距離 (mm)
溶媒対照群	11.1±4.5	2.39±1.02	2.86±1.25	2.37±1.06	3.06±1.23
本薬 0.3 %群	16.1±3.3**	3.38±0.49**	4.02±0.61**	3.55±0.56**	4.08±0.58*

n=14、平均値±標準偏差

* : p<0.05、** : p<0.01 (vs.溶媒対照群 : t 検定)

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

歯を支持する歯周組織は、軟組織である歯肉及び歯根膜並びに硬組織であるセメント質及び歯槽骨から構成されており、コラーゲン線維を主成分とする歯根膜が歯根表面を覆うセメント質と歯槽骨を繋ぎ止めている(結合組織性付着)。歯周炎により欠損した歯周組織の再生には、歯槽骨の再生及び結合組織性付着の再構築が必要である。歯槽骨は主に骨髄由来未分化間葉系細胞から分化した骨芽細胞により、結合組織性付着を担うセメント質及び歯根膜は既存歯根膜組織由来の細胞により形成される(J Periodontal Res 23: 107-117, 1988、J Clin Periodontol 9: 257-265, 1982等)。

今般提出した効力を裏付ける試験より、*in vitro*において本薬は骨髄由来間葉系細胞の増殖促進並びに歯根膜細胞の増殖及び遊走を促進し、これらの細胞は増殖後も骨芽細胞及びセメント芽細胞への分化能を保持していた(3.1.1.1及び3.1.1.2参照)。

さらに*in vivo*における歯周組織再生促進作用の検討において、本薬は歯槽骨欠損部への投与により新生骨組織面積、新生セメント質長及び新生歯根膜長等を増加させ(3.1.2参照)、歯槽骨及び結合組織性付着の再生をともに促進することが明らかとなった。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、歯周炎により欠損した歯周組織に対する本薬の有効性は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

血清中本薬濃度の測定には ELISA 法が用いられ、定量下限値は、イヌでは 0.01 ng/mL、ラットでは 0.1 ng/mL であった。本薬の [¹²⁵I] 標識体使用時の放射能の測定にはガンマカウンター、オートラジオグラフィ等が用いられた。代謝物の分析には SDS-PAGE が用いられた。なお、以下の試験では、特に言及しない限り、雄動物が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 イヌ歯周組織欠損部及び歯肉内投与 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 及び 4.2.2.2-3: 試験番号 M[■]0204、M[■]0203 及び M[■]0104)

イヌに以下の処置をした場合の本薬の血清中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

- ・ 2カ所の歯周組織欠損を作製し、各欠損部に本薬 0.8% (溶媒: HPC) を 500 µg ずつ投与
- ・ イヌの歯肉内に本薬 0.1% (溶媒: HPC) を 200 µg 単回投与
- ・ イヌに本薬 0.04% (溶媒: 水) を 200 µg/kg で単回静脈内投与

表 4 イヌに歯周組織欠損部投与、歯肉内又は静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ

投与経路	被験物質 (溶媒)	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
歯周組織欠損部	本薬 0.8% (HPC)	1 mg (500 µg/site)	3	0.01±0.01	0.07±0.09	— ^{a)}	— ^{a)}
歯肉内	本薬 0.1% (HPC)	200 µg	2	0.06, 0.09	0.43, 0.36	0.25, 0.50	5.67, 2.86
静脈内	本薬 0.04% (水)	200 µg/kg	3	326.5±64.9	164.0±2.6	—	7.8±0.6

平均値±標準偏差又は2例の個別値、—: 算出せず
a) 定量下限値未満の時点が多かったため算出されていない

4.1.2 ラット歯肉内、静脈内及び経口投与 (CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.2-5 及び 4.2.2.2-6: 試験番号 M[■]0106、M[■]0105 及び M[■]0102)

雌雄ラットに以下の処置をした場合の本薬の血清中薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

- ・ 雄ラットの歯肉内に本薬 0.1% を 100 µg/kg、本薬 0.2% を 200 µg/kg 及び本薬 0.4% を 400 µg/kg 単回投与 (いずれも溶媒: HPC)
- ・ 雌ラットの歯肉内に本薬 0.2% (溶媒: HPC) を 200 µg/kg 単回投与
- ・ 雄ラットに本薬 0.02% (溶媒: 水) を 200 µg/kg で単回静脈内投与

表 5 ラットに歯肉内又は静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ

投与経路	被験物質 (溶媒)	投与量	性別	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
歯肉内	本薬 0.1% (HPC)	100 µg/kg	雄	3	2.29±0.92	4.49±1.53	0.22±0.24	1.64±0.33
歯肉内	本薬 0.2% (HPC)	200 µg/kg	雄	3	4.16±0.64	10.52±0.97	0.08±0.00	3.04±0.92
歯肉内	本薬 0.4% (HPC)	400 µg/kg	雄	3	8.84±3.37	20.95±3.86	0.14±0.10	2.75±0.22
歯肉内	本薬 0.2% (HPC)	200 µg/kg	雌	3	6.22±0.77	11.96±0.54	0.08±0.00	2.92±0.27
静脈内	本薬 0.02% (水)	200 µg/kg	雄	3	296.7±41.8	105.2±10.6	—	1.3±0.1

平均値±標準偏差、—: 算出せず

また、ラットに本薬 0.4 % (溶媒 : HPC 及び水) を 2 mg 単回経口投与した結果、すべての時点で定量下限値未満であった。

4.2 分布

4.2.1 ウサギ歯周組織欠損部投与後の組織分布 (CTD 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-2 : 試験番号 M-0101 及び M-0106)

ウサギの歯周組織欠損部に本薬 0.3 % の $[^{125}\text{I}]$ 標識体 (溶媒 : HPC) を 30 μg 単回投与したときの投与後 21 日間までの組織分布が検討された。投与部位における放射能残存率は、投与後 30 分で $97.7 \pm 3.7 \%$ 、投与後 24 時間で $73.4 \pm 3.4 \%$ 、投与後 7 日で $21.2 \pm 5.2 \%$ 、投与後 21 日で $0.2 \pm 0.1 \%$ と経時的に減少した。投与部位以外の各組織³⁾ における放射能濃度は、投与後 6 時間~3 日の時点で最高値を示した後、経時的に減少した。また、投与部位及び $[^{125}\text{I}]$ 標識体から遊離した $[^{125}\text{I}]$ が集積する甲状腺を除く各組織の放射能分布率について、口腔の放射能分布率は、投与後 6 時間の 0.6% が最大であり、投与後 24 時間以降は 0.1 % 以下に減少した。口腔以外の組織で放射能分布率が高かったのは肝臓及び胃であり、ともに投与後 3 日に最大値 0.6 % を示したが、投与後 7 日には 0.3 %、投与後 21 日には 0 % であった。なお、申請者は、肝臓、腎臓、肺、副腎及び脾臓で検出された放射能は、活性を有さない本薬の代謝物によると考えられると説明している。

4.2.2 ラット歯肉内投与後の組織分布 (CTD 4.2.2.3-5、4.2.2.3-6 : 試験番号 M-0101、)

ラットに本薬 0.2 % の $[^{125}\text{I}]$ 標識体 (溶媒 : HPC) を 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で歯肉内に単回投与したときの投与後 7 日までの組織分布が検討された。投与部位における放射能残存率は、投与後 15 分で $88.3 \pm 10.2 \%$ であり、投与後 24 時間で $45.2 \pm 6.3 \%$ 、投与後 3 日で $16.9 \pm 2.7 \%$ 、投与後 7 日で $7.7 \pm 1.8 \%$ と経時的に減少した。投与部位以外の各組織⁴⁾ における放射能濃度は、投与後 6 時間又は 24 時間に最高値を示した後、経時的に減少した。また、投与部位以外の各組織の放射能分布率について、最も高かったのは肝臓における 9.4 % (投与後 6 時間時点) であったが、投与後 3 日には 1.0 % であった。

ラットに本薬 0.2 % の $[^{125}\text{I}]$ 標識体 (溶媒 : HPC) を 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で歯肉内に単回投与したときの投与後 7 日までの組織分布がオートラジオグラフィにより検討された。

すべての時点で投与部位及び $[^{125}\text{I}]$ 標識体から遊離した $[^{125}\text{I}]$ が集積する甲状腺では他の部位と比較して高い放射能が検出された。次いで、肝臓、腎臓、副腎において他の組織に比べて高い放射能が検出された。いずれの組織においても放射能は経時的に減少した。なお、申請者は、肝臓、腎臓及び副腎で検出された放射能は、活性を有さない本薬の代謝物によると考えられると説明している。

4.2.3 ラット歯周組織欠損部投与後の組織分布 (CTD 4.2.2.3-3、4.2.2.3-4 : 試験番号 M-0103、M-0103)

ラットの歯周組織欠損部に本薬 0.3 % の $[^{125}\text{I}]$ 標識体 (溶媒 : HPC) を 30 μg 単回投与したときの投与後 14 日までの投与部位の分布がオートラジオグラフィにより検討された。投与後 15 分及び 6 時間においては、歯根膜で放射能分布が強く、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織の欠損部表面にも放射能の分布が認められた。歯根膜及び歯肉結合織に分布した放射能は、投与後 3 日にはほぼ消失した。歯槽骨及び象牙質に分布する放射能は、投与後 14 日時点においてもわずかに認められた。また、投与後 6 時間か

³⁾ 肝臓、腎臓、肺、副腎、脾臓、甲状腺、胃、食道、口腔

⁴⁾ 脳、肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓、膵臓、副腎、脳下垂体、精巣、前立腺、眼球、ハーダー腺、頸部リンパ節、胸腺、顎下腺、骨髄、筋肉、白色脂肪、動脈、腹部リンパ節、皮膚、甲状腺、胃、小腸、大腸

ら炎症性細胞の浸潤が認められ、投与後 24 時間には放射能は炎症性細胞の浸潤部位に凝集塊状に認められた。投与 7 日後以降は炎症性細胞の浸潤部位の放射能は経時的に減少した。

ラットの歯周組織欠損部に本薬 0.3 % (溶媒：HPC) を 30 μ g 単回投与し、投与後 6 時間、24 時間、3 日、7 日及び 14 日に投与部位を摘出し、ヤギ抗ヒト bFGF 抗体で免疫染色を行った。投与後 6 時間及び 24 時間において歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織等の歯周組織欠損部の各組織で抗ヒト bFGF 抗体陽性反応が認められた。投与後 3 日時点では歯槽骨、象牙質及び歯肉結合織の陽性反応は認められたが、歯根膜の陽性反応は消失した。投与後 7 日時点では歯槽骨にのみ陽性反応が認められたが、投与後 14 日にはその陽性反応は消失した。

4.3 代謝

4.3.1 ウサギ歯周組織欠損部投与後の投与部位における代謝 (CTD 4.2.2.3-1：試験番号 M-0101)

ウサギの歯周組織欠損部に本薬 0.3 % の [125 I] 標識体 (溶媒：HPC) を 30 μ g 単回投与したときの投与後 7 日間までの投与部位軟組織における本薬の代謝物が検討された。

投与部位軟組織には、本薬の未変化体の分子量に相当するタンパク質 (B-1) のほか、低分子化された 3 種の代謝物 (B-2、B-3 及び B-4) が認められた。B-1~B-4 はいずれもヘパリン結合性であるが、生物活性体は B-1 及び B-2 である (「フィブラスプレ-250 他 審査報告書」(平成 13 年 2 月 2 日) 参照)。放射性タンパク質の割合は、投与後 7 日間のいずれの時点においても B-1 が最も高かった。B-2~B-4 は投与後 24 時間及び 3 日時点で認められた。生物活性体 (B-1 及び B-2 の和) の割合は、投与後 30 分で 66.7 %、投与後 24 時間で 37.9 % 及び投与後 7 日で 6.9 % であった。

4.3.2 ラット歯肉内投与後の投与部位における代謝 (CTD 4.2.2.3-5：試験番号 M-0101)

ラットに本薬 0.2 % の [125 I] 標識体 (溶媒：HPC) を 200 μ g/kg で歯肉内に単回投与したときの投与後 7 日までの投与部位における本薬の代謝物が検討された。

投与部位には、B-1 (未変化体に相当)、B-2、B-3 及び B-4 が認められた。放射性タンパク質の割合は、投与後 24 時間までは B-1 が最も高かった。B2~B4 は投与後 6 時間から認められ、投与後 24 時間から 7 日にかけては B2~B4 の増加とともに B-1 は減少した。生物活性体の割合は、投与後 15 分で 58.6 %、投与後 24 時間で 21.4 % 及び投与後 7 日で 3.6 % であった。

4.4 排泄

4.4.1 ラット歯肉内投与後の排泄 (CTD 4.2.2.5-1：試験番号 M-0108)

ラットに本薬 0.2 % の [125 I] 標識体 (溶媒：HPC) を 200 μ g/kg で歯肉内に単回投与したときの投与後 7 日までの尿及び糞中排泄が検討された。

投与後 24 時間までの尿及び糞中への累積排泄率はそれぞれ 44.8 ± 2.8 % 及び 0.9 ± 0.6 % であった。投与後 7 日までの尿及び糞中への累積排泄率はそれぞれ 78.8 ± 2.1 % 及び 6.1 ± 1.0 % であった。また、投与後 7 日までの尿中のトリクロロ酢酸沈殿画分中の放射能の累積排泄率は 0.1 % であったことから、尿中には低分子化された本薬が主に排泄されると考えられた。

4.R 機構における審査の概略

申請者は本薬の歯周組織欠損部投与後の薬物動態について以下のように説明した。

イヌの歯周組織欠損部に本薬を投与したときの全身移行率は0.1%と低かったことから(4.1.1参照)、歯周組織欠損部に投与された本薬が全身へ移行する量はわずかであると考えられた。また、ラットに本薬を経口投与したときの血清中本薬濃度は定量下限未満であり、消化管吸収による全身移行は認められなかった(4.1.2参照)。

ウサギの歯周組織欠損部に本薬の $[^{125}\text{I}]$ 標識体を投与したときの投与部位における放射能残存率は投与後30分で97.7%、投与後7日で21.2%、投与後21日では0.2%と経時的に減少し、放射能の大部分が投与部位から消失すると考えられた。口腔への分布率は投与後6時間の0.6%が最大であり、24時間以降は0.1%以下に減少したことから、本薬が口腔に漏出する量は少ないと考えられた(4.2.1参照)。また、ウサギの歯周組織欠損部に本薬の $[^{125}\text{I}]$ 標識体を投与した結果から、投与部位には生物活性を有するB-1(未変化体に相当)及びB-2(代謝物)が主に存在すると考えられた(4.3.1参照)。ラットの歯肉内に本薬の $[^{125}\text{I}]$ 標識体を投与した結果において、尿中への高分子体の排泄は0.1%と僅かであったことから血中へ移行した本薬の代謝物は、低分子化を受けて尿中へ排泄されると考えられた(4.4.1参照)。

機構は以下のように考える。

本薬の歯周組織欠損部投与後の薬物動態に関する申請者の説明に特段問題はない。

なお、歯周組織欠損部投与した場合の全身移行率は、既承認の「フィブラストスプレー250他」を創傷面に投与した場合の全身移行率(4.2%)に比べて低く、分布、代謝及び排泄については、既承認の投与経路と比べ、現時点では、特段問題となる傾向は認められなかった(「フィブラストスプレー250他審査報告書」(平成13年2月2日)参照)。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるトラフェルミン(遺伝子組換え)の毒性試験成績については初回承認申請時に評価済みである(「フィブラストスプレー250他 審査報告書」(平成13年2月2日)参照)。今般、新たな毒性試験として、局所刺激性試験(ラットにおける口腔粘膜刺激性試験及びイヌにおける歯肉一次刺激性試験)の成績が提出された。なお、いずれの試験でも溶媒はHPC溶液が使用された。

5.1 局所刺激性試験

5.1.1 ラットにおける口腔粘膜刺激性試験(CTD 4.2.3.6-1: 試験番号 S■T001)

雌雄ラットに、本薬0.3% HPC製剤1.5 mg/kg/日又は溶媒を14日間口腔内に反復投与した。その結果、口腔粘膜、舌、喉頭部、食道及び気管に局所傷害性を示唆する所見は認められなかった。

5.1.2 イヌにおける歯肉一次刺激性試験(CTD 4.2.3.6-2: 試験番号 ■T007)

雌ビーグル犬の歯槽粘膜下に本薬0.1%及び0.8% HPC製剤、溶媒、生理食塩液(陰性対照)と0.425%及び1.7%酢酸(陽性対照)を500 µL/siteで単回投与し、投与2日及び14日後に投与局所の病理組織学的検査を行った。その結果、本薬0.1%及び0.8%群に投与局所の腫脹、骨膜の骨芽細胞様細胞の増生、粘膜固有層の血管新生と線維芽細胞様細胞の遊走、本薬0.8%群に歯槽粘膜下織の肥厚及び粘膜固有層の小円形細胞浸潤が認められた。

また、雌ビーグル犬の下顎第3及び第4前臼歯を抜歯して1ヵ月以上経過後に歯槽骨欠損部を作製し、本薬0.1%及び0.8% HPC製剤の、溶媒、生理食塩液(陰性対照)を欠損部に250 µL/siteで単回投与し、投与7日及び28日後に投与局所の病理組織学的検査を行った。その結果、本薬0.1%及び0.8%群に歯

槽骨の線維芽細胞様細胞の増生、間葉系細胞増生、海綿状骨形成及び骨芽細胞様細胞の増生が認められた。

なお、申請者は本薬群で認められた病理組織学的所見はいずれも本薬の薬理作用に起因したもので、一次刺激性を示唆する変化ではないと考えられると説明している。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 骨膜の骨芽細胞様細胞等の増殖性変化について

イヌにおける歯肉一次刺激性試験において、骨膜の骨芽細胞様細胞等の増殖性変化が認められた。機構は、本剤の臨床使用時に組織の過剰増殖の懸念がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の投与後、本薬は投与部位で代謝を受けて消失し、長期間にわたり投与部位において薬理作用を發揮し続ける懸念は小さいと考えられる(4.3 参照)。イヌにおける歯肉一次刺激性試験では歯槽骨の線維芽細胞様細胞の増生等が認められたが、これは本薬の薬理作用である新生骨の形成を誘導する一過性の組織再生反応で、継続的な組織の過剰増殖を示唆する変化ではないと考える。本薬投与後のイヌ歯周組織欠損部の状態を調べた結果、投与 13 カ月後でも新生骨は欠損部の歯槽骨上縁を越えて増生することはなく、歯肉にも異常な所見は認められなかった(3.1 参照)。したがって、本剤の歯周組織欠損部への投与は、歯周組織の再生を誘導するものの、過剰増殖をもたらす可能性は小さいと考える。

機構は、毒性学的観点からヒトへの安全性上の懸念は低いと考え、申請者の回答を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度及び血清中抗本薬抗体は ELISA 法により測定された。国内臨床薬理試験(1D-04 試験)における血清中本薬濃度の定量下限値は 0.001 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床薬理試験(CTD 5.3.3.2-1:試験番号 1D-04 <■■■■年■月~2010年■月>)

20 歳以上のフラップ手術が必要と判断された歯周炎患者を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検並行群間比較試験が国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.3% をフラップ手術時に被験歯の歯槽骨欠損部に 0.2 mL 又は 0.6 mL 単回投与するとされた。薬物動態は本剤投与後 1、2、4 及び 24 時間の血清中本薬濃度を測定するとされた。

総投与症例 25 例(0.2 mL 群 8 例、0.6 mL 群 17 例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、0.2 mL 群における血清中本薬濃度(本剤投与前は内在性の bFGF 濃度に相当)は、本剤投与前は 0.004 ± 0.005 ng/mL であり、投与後 24 時間まで 0.001 ± 0.002 ng/mL ~ 0.003 ± 0.004 ng/mL で推移した。また、0.6 mL 群における血清中本薬濃度は、本剤投与前は 0.002 ± 0.003 ng/mL であり、投与後 24 時間まで 0.001 ± 0.001 ng/mL ~ 0.004 ± 0.004 ng/mL で推移した(以上、平均値 ± 標準偏差)。

安全性について、有害事象は 0.2 mL 群で 87.5% (7/8 例)、0.6 mL 群で 88.2% (15/17 例) に認められ、副作用は 0.2 mL 群で 12.5% (1/8 例)、0.6 mL 群で 5.9% (1/17 例) に認められた。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表6であり、いずれかの群で2例以上に認められた副作用はなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表6 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

	0.2 mL 群 (8 例)		0.6 mL 群 (17 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	87.5	7	88.2	15
尿中アルブミン陽性	37.5	3	29.4	5
C-反応性蛋白増加	0.0	0	29.4	5
尿中β2ミクログロブリン増加	0.0	0	11.8	2
血小板数増加	0.0	0	17.6	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.0	0	23.5	4
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	12.5	1	29.4	5
好酸球百分率増加	12.5	1	11.8	2

MedDRA / J ver.13.0

投与4週後までに発現した事象が集計された

6.R 機構における審査の概略

申請者は、1D-04 試験における本薬投与前後の各被験者の血清中本薬濃度の推移から、本剤を歯槽骨欠損部に投与した場合の本薬の全身移行性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は申請者の説明に特に問題はないと考える。

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

国内第II相試験2試験(1D-01、1D-02 試験)及び国内第III相試験2試験(1D-03、1D-05 試験)が評価資料として提出された(表7)。

表7 提出された評価資料の概略

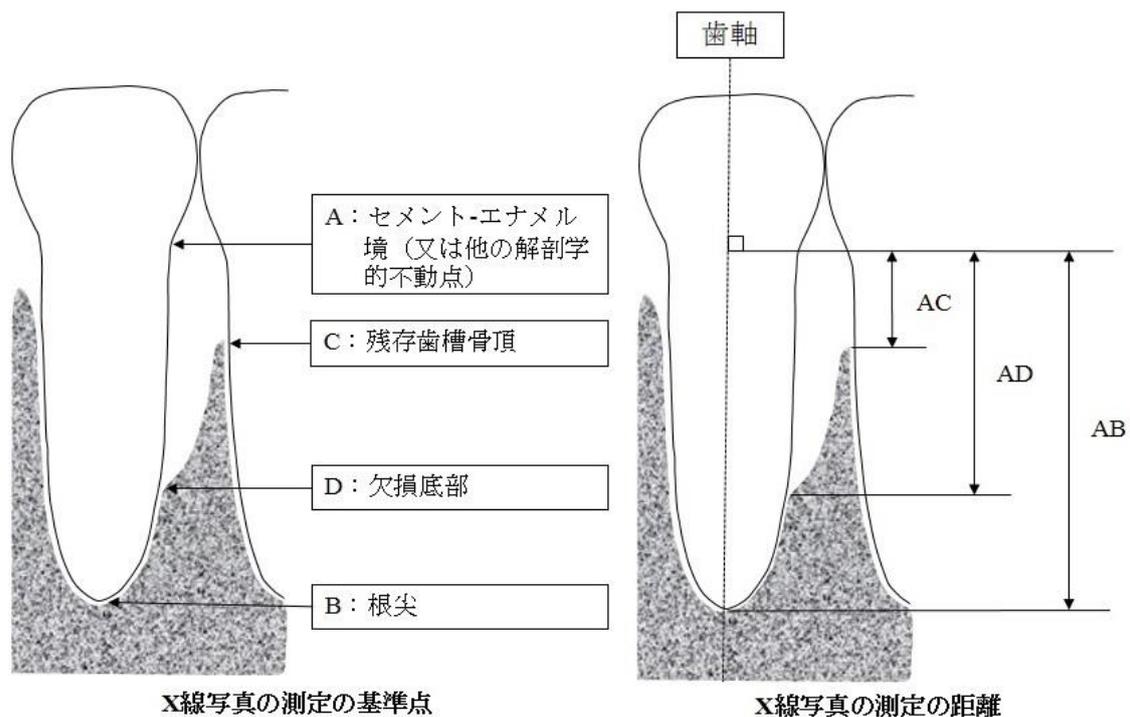
試験	試験番号	試験デザイン	目的	群 (投与例数)	観察期間	投与36週後の新生歯槽骨の増加 (群間差)
第II相	1D-01	二重盲検	探索	プラセボ群 20例 0.03%群 19例 0.1%群 20例 0.3%群 20例	36週間	増加率(%) 対プラセボ群 0.03%群: -2.2 0.1%群: 6.0 0.3%群: 21.3
		非盲検 追跡調査	安全性	プラセボ群 19例 0.03%群 15例 0.1%群 17例 0.3%群 16例	36週以降の任意 の1時点で観察が 行われた ^{a)}	—
	1D-02	二重盲検	用量反応	プラセボ群 63例 0.2%群 68例 0.3%群 58例 0.4%群 64例	有効性36週間 安全性72週間	増加率(%) 対プラセボ群 0.2%群: 17.6 0.3%群: 35.5 0.4%群: 30.1
第III相	1D-03	二重盲検	検証	プラセボ群 108例 0.3%群 215例	36週間	増加率(%) 対プラセボ群 0.3%群: 15.6
	1D-05	評価者盲検	検証	FOP ^{b)} 群 43例 EMD ^{b)} 群 113例 0.3%群 111例	36週間	増加量(mm) 対EMD群 0.6

a) フラップ手術単独

b) エナメルマトリックステリパティブ

c) 追跡調査に組み入れられた症例のX線写真撮影が行われた時点は投与83週後～投与132週後であった

また、国内試験において、新生歯槽骨の増加及び臨床的アタッチメントは、図1のように計測・算出された。



新生歯槽骨の増加	<ul style="list-style-type: none"> 新生歯槽骨の増加量 (mm) = 投与前 AD - 投与後の補正 AD 新生歯槽骨の増加率 (%) = 新生歯槽骨の増加量 / (投与前 AD - 投与前 AC) × 100 <p>※補正: X線写真は像の大きさや角度に誤差が生じるため、解剖学的に不動の AB を用いて投与後の測定値を補正 補正 AD = 投与後 AD × (投与前 AB / 投与後 AB)</p> <p>※測定は 5 名の評価者が独立して実施、新生歯槽骨の増加量及び増加率の算出は中央値</p>
臨床的アタッチメント	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的アタッチメントの獲得量 (mm) = 投与前の臨床的アタッチメントレベル - 投与後の臨床的アタッチメントレベル <p>※臨床的アタッチメントレベル: 1 mm ごとの目盛り付プローブを歯肉溝底部に挿入した時の、セメント-エナメル境 (又は他の解剖学的不動点) からのプローブ先端までの距離</p> <p>被験者ごとに [] し、 []</p> <p>1D-03 及び 1D-05 試験で [] g のプロービング圧の感覚を計測者が確認し、被験者ごとに同一者が測定</p>

図 1 新生歯槽骨の増加及び臨床的アタッチメントの算出方法

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 1D-01 < [] 年 [] 月 ~ 2004 年 2 月 >)

20 歳以上 65 歳未満のフラップ手術が必要と判断された歯周炎患者 (表 8) (目標症例数 80 例: 各群 20 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び用量反応を探索的に検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。

表 8 主な選択基準

<p>以下の基準を満たすフラップ手術が必要と判断された歯周炎患者</p> <p>① X線写真等から、残存歯槽骨頂より 3 mm 以上の深さを有する 2 壁あるいは 3 壁性の垂直性骨欠損と診断</p> <p>② 被験歯の動揺度が 2 度以下で、GTR 法が適応と判断される付着歯肉の幅が存在</p> <p>※動揺度: ピンセットで約 250 g の負荷を加え、以下の基準に従い評価 (以降の臨床試験でも同じ方法で評価)</p> <p>0 度: 生理的動揺 (0.2 mm 未満の動きでほとんど動くと感じない)</p> <p>1 度: 軽度の動揺 (唇舌方向に 0.2 ~ 1.0 mm 動く)</p> <p>2 度: 中等度の動揺 (唇舌方向に 1.0 ~ 2.0 mm 動き、近遠心方向にも動く)</p> <p>3 度: 高度の動揺 (唇舌方向に 2.0 mm 以上動き、垂直方向にも動く)</p>
--

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.03 %、0.1 % 又は 0.3 % のいずれかを、フラップ手術時に被験歯の歯槽骨欠損部に 0.2 mL 単回投与するとされた。

本試験でランダム化された 80 例のうち、治験薬投与前に中止された 0.03 %群の 1 例を除いた総投与症例 79 例（プラセボ群 20 例、0.03 %群 19 例、0.1 %群 20 例及び 0.3 %群 20 例）が Full analysis set（以下、FAS）とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。中止例は同意撤回 1 例（0.1 %群）であった。

有効性について、主要評価項目である、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量は表 9 のとおりであった。

表 9 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量（FAS）

	新生歯槽骨の増加率	臨床的アタッチメントの獲得量
	平均値±標準偏差（%）	平均値±標準偏差（mm）
プラセボ群（20 例）	22.4±27.6	2.6±1.5
0.03 %群（19 例）	20.2±38.1	2.0±2.1
0.1 %群（20 例）	28.4±37.0	2.0±2.0
0.3 %群（20 例）	43.7±69.5	1.9±1.6

Last Observation Carried Forward（LOCF）により欠測値を補完

安全性について、有害事象はプラセボ群 90.0 %（18/20 例）、0.03 %群 78.9 %（15/19 例）、0.1 %群 95.0 %（19/20 例）及び 0.3 %群 95.0 %（19/20 例）に、副作用はプラセボ群 35.0 %（7/20 例）、0.03 %群 42.1 %（8/19 例）、0.1 %群 45.0 %（9/20 例）及び 0.3 %群 60.0 %（12/20 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 10、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 11 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (20 例)		0.03 %群 (19 例)		0.1 %群 (20 例)		0.3 %群 (20 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	90.0	18	78.9	15	95.0	19	95.0	19
尿中アルブミン陽性	10.0	2	31.6	6	10.0	2	35.0	7
C-反応性蛋白増加	15.0	3	21.1	4	10.0	2	35.0	7
口内炎	10.0	2	15.8	3	5.0	1	15.0	3
医療用具故障 ^{a)}	35.0	7	26.3	5	20.0	4	15.0	3
β2 ミクログロブリン増加	5.0	1	15.8	3	20.0	4	15.0	3
鼻咽頭炎	15.0	3	5.3	1	15.0	3	10.0	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10.0	2	15.8	3	10.0	2	10.0	2
歯肉炎	0.0	0	5.3	1	5.0	1	10.0	2
下痢	5.0	1	5.3	1	0.0	0	10.0	2
発熱	0.0	0	0.0	0	20.0	4	5.0	1
歯の知覚過敏	10.0	2	10.5	2	15.0	3	5.0	1
血中尿酸増加	0.0	0	5.3	1	15.0	3	5.0	1
単球百分率増加	0.0	0	10.5	2	10.0	2	5.0	1
歯周炎	0.0	0	5.3	1	10.0	2	5.0	1
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	15.0	3	15.8	3	5.0	1	5.0	1
血中カリウム増加	5.0	1	0.0	0	15.0	3	0.0	0
歯肉腫脹	0.0	0	5.3	1	10.0	2	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	5.0	1	0.0	0	10.0	2	0.0	0
好酸球百分率増加	5.0	1	5.3	1	10.0	2	0.0	0
リンパ球百分率減少	0.0	0	10.5	2	5.0	1	0.0	0
歯肉痛	10.0	2	10.5	2	0.0	0	0.0	0
口唇炎	0.0	0	10.5	2	0.0	0	0.0	0
好中球百分率増加	0.0	0	10.5	2	0.0	0	0.0	0
齧歯	10.0	2	0.0	0	0.0	0	0.0	0

MedDRA / J ver.6.1

全身の有害事象は投与 36 週後まで、臨床検査は投与 4 週後まで、口腔内の有害事象は投与 36 週後までに発現した事象が集計された

a) 暫間修復物の劣化や摩耗が原因である医療材料の破損（固定の脱離や充填物破損等）

表 11 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

	プラセボ群 (20 例)		0.03 %群 (19 例)		0.1 %群 (20 例)		0.3 %群 (20 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	35.0	7	42.1	8	45.0	9	60.0	12
尿中アルブミン陽性	5.0	1	26.3	5	5.0	1	30.0	6
C-反応性蛋白増加	5.0	1	5.3	1	5.0	1	20.0	4
β2 ミクログロブリン増加	5.0	1	15.8	3	20.0	4	15.0	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10.0	2	0.0	0	10.0	2	5.0	1
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	10.0	2	15.8	3	5.0	1	5.0	1

MedDRA / J ver.6.1

死亡例はなく、重篤な有害事象は 0.03 %群の 1 例（結腸ポリープ）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

なお、36 週間の観察期間終了以降も追跡可能であった 67 例（プラセボ群 19 例、0.03 % 群 15 例、0.1 % 群 17 例及び 0.3 % 群 16 例）に対して、事後的に追跡調査（口腔内における自覚症状・他覚所見・X 線写真撮影・歯周組織検査）が 1 回行われた。

追跡調査対象 67 例のうち、治験薬投与後に被験部位に治療が追加され X 線写真の基準点が変更になった症例や 1 壁性及び 4 壁性骨欠損であった症例（計 14 例）を除いた 53 例（プラセボ群 16 例、0.03 % 群 11 例、0.1 % 群 14 例及び 0.3 % 群 12 例）について、歯槽骨の高さの増加率が検討された。各症例の X 線写真の撮影時点は投与 83 週後から投与 132 週後の間であった。一部の症例で歯槽骨の高さが減少した例が認められたものの、各症例の歯槽骨量は概ね維持されていた。安全性について、歯肉の異常増生及び悪性腫瘍の発現例は認められず、セメント-エナメル境やそれに相当する基準点を上回る異常な歯槽骨増加も認められなかった。その他の副作用も認められなかった。

7.1.2 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 1D-02 <2005 年 8 月～2007 年 ■ 月>）

20 歳以上のフラップ手術が必要と判断された歯周炎患者（表 12）（目標症例数 240 例：各群 60 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び用量反応を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 24 施設で実施された。

表 12 主な選択基準

以下の基準を満たすフラップ手術が必要と判断された歯周炎患者
① X 線写真等から、欠損の深さが 3 mm 以上の 2 壁あるいは 3 壁性の垂直性骨欠損が歯間部に認められる
② 被験歯の動揺度が 2 度以下で、GTR 法が適応と判断される付着歯肉の幅が存在

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.2 %、0.3 % 又は 0.4 % のいずれかを、フラップ手術時に被験歯の歯槽骨欠損部に 0.2 mL 単回投与するとされた。

本試験でランダム化された 267 例のうち、治験薬投与前に中止された 14 例（プラセボ群 4 例、0.2 % 群 2 例、0.3 % 群 7 例及び 0.4 % 群 1 例）を除いた総投与症例 253 例（プラセボ群 63 例、0.2 % 群 68 例、0.3 % 群 58 例及び 0.4 % 群 64 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験薬投与後の有効性データがない 2 例（プラセボ群及び 0.4 % 群各 1 例）と全時点の X 線写真が測定不能であった 2 例（プラセボ群及び 0.3 % 群各 1 例）を除いた 249 例（プラセボ群 61 例、0.2 % 群 68 例、0.3 % 群 57 例及び 0.4 % 群 63 例）が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 4 例（被験者の都合 2 例〈0.2 % 群及び 0.4 % 群各 1 例〉、有害事象 1 例〈0.4 % 群〉及び同意撤回 1 例〈プラセボ群〉）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率は表 13 のとおりであり、本剤群はいずれもプラセボ群に対し統計的に有意差が認められた（いずれも $p < 0.01$ 、有意水準両側 5%、Dunnnett の多重比較法）。

表 13 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 (FAS)

	平均値±標準偏差 (%)	p 値 ^{a)}
プラセボ群 (61 例)	15.1±21.9	-
0.2 %群 (68 例)	32.7±33.2	0.005
0.3 %群 (57 例)	50.6±31.5	<0.001
0.4 %群 (63 例)	45.2±36.3	<0.001

LOCF により欠測値を補完

a) Dunnnett の多重比較法、調整済み p 値、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 82.5 % (52/63 例)、0.2 %群 83.8 % (57/68 例)、0.3 %群 75.9 % (44/58 例) 及び 0.4 %群 78.1 % (50/64 例) に、副作用はプラセボ群 15.9 % (10/63 例)、0.2 %群 19.1 % (13/68 例)、0.3 %群 15.5 % (9/58 例) 及び 0.4 %群 20.3 % (13/64 例) に認められた。いずれかの群で 5 %以上に認められた有害事象は表 14、いずれかの群で 5 %以上に認められた副作用は表 15 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で 5 %以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (63 例)		0.2 %群 (68 例)		0.3 %群 (58 例)		0.4 %群 (64 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	82.5	52	83.8	57	75.9	44	78.1	50
尿中アルブミン陽性	23.8	15	22.1	15	29.3	17	18.8	12
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	20.6	13	17.6	12	12.1	7	17.2	11
C-反応性蛋白増加	7.9	5	11.8	8	3.4	2	14.1	9
β2 ミクログロブリン増加	9.5	6	8.8	6	8.6	5	10.9	7
鼻咽頭炎	9.5	6	5.9	4	10.3	6	7.8	5
歯肉腫脹	1.6	1	4.4	3	1.7	1	7.8	5
歯周炎	0.0	0	1.5	1	0.0	0	6.3	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11.1	7	10.3	7	10.3	6	4.7	3
血中ビリルビン増加	1.6	1	0.0	0	5.2	3	4.7	3
好酸球百分率増加	9.5	6	4.4	3	1.7	1	4.7	3
リンパ球百分率減少	1.6	1	4.4	3	8.6	5	3.1	2
歯の知覚過敏	3.2	2	2.9	2	5.2	3	3.1	2
単球百分率増加	4.8	3	11.8	8	1.7	1	3.1	2
好中球百分率増加	0.0	0	1.5	1	6.9	4	1.6	1
好中球百分率減少	6.3	4	4.4	3	0.0	0	1.6	1

MedDRA / J ver.10.0

臨床検査は投与 4 週後まで、全身の有害事象は投与 36 週後まで、口腔内の有害事象は投与 72 週後までに発現した事象が集計された

表 15 いずれかの群で 5 %以上に認められた副作用

	プラセボ群 (63 例)		0.2 %群 (68 例)		0.3 %群 (58 例)		0.4 %群 (64 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	15.9	10	19.1	13	15.5	9	20.3	13
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	6.3	4	4.4	3	0.0	0	6.3	4
尿中アルブミン陽性	3.2	2	5.9	4	8.6	5	1.6	1

MedDRA / J ver.10.0

死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (慢性好酸球性肺炎)、0.2 %群 1 例 (肺炎)、0.4 %群 3 例 (胃癌、消化管のカルチノイド腫瘍及びうつ病、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

口腔内の長期安全性の確認を主な目的とした事後調査（投与 72 週後）では、異常な歯槽骨の増加、骨性癒着、歯肉の異常増生や悪性腫瘍等の発現は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相検証的試験（CTD 5.3.5.1-3：試験番号 1D-03 <2008 年 ■ 月～2010 年 ■ 月>）

20 歳以上のフラップ手術が必要と判断された歯周炎患者（表 16）（目標症例数 300 例：プラセボ群 100 例、0.3 % 群 200 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 23 施設で実施された。

表 16 主な選択基準

以下の基準を満たす歯周炎患者

- ① プロービングポケット深さ 4 mm 以上かつ動揺度が 2 度以下で、フラップ手術が必要と判断される
 - ② X 線写真等から歯間部に深さ 3 mm 以上の垂直性骨欠損が認められる
- ※「歯周病の診断と治療の指針」（2007 年日本歯周病学会編）等を参考に設定された

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.3 % のいずれかを、フラップ手術時に被験歯の歯槽骨欠損部に 0.2 mL 単回投与するとされた。

本試験でランダム化された 328 例のうち、治験薬投与前に中止された 5 例（いずれも 0.3 % 群）を除いた総投与症例 323 例（プラセボ群 108 例及び 0.3 % 群 215 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験薬投与後の有効性データが欠測あるいは使用不可の 2 例（0.3 % 群）及び割付手順違反の 1 例（プラセボ群）を除いた 320 例（プラセボ群 107 例及び 0.3 % 群 213 例）が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 1 例（転院 <0.3 % 群>）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量の両方で本剤 0.3% 群のプラセボ群に対する統計的有意差が認められた場合に試験が成功と判断される計画であった。両主要評価項目の結果は表 17 のとおりであり、臨床的アタッチメントの獲得量において本剤 0.3% 群とプラセボ群の間に統計的有意差は認められなかった。

表 17 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量（FAS）

	新生歯槽骨の増加率 (%)	臨床的アタッチメントの獲得量 (mm)
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
プラセボ群	21.6±26.3 (100 例) ^{a)}	2.0±1.5 (106 例) ^{b)}
0.3 % 群	37.1±32.0 (208 例) ^{a)}	2.1±1.6 (213 例)
群間差 [95%信頼区間]	15.6 [8.3, 22.8]	0.1 [-0.3, 0.5]
p 値	<0.001 ^{c)}	0.541 ^{c)}

欠測値は LOCF により補完

a) 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の算出に用いる X 線写真が測定不能と判断された症例を除外

b) 投与前の臨床的アタッチメントレベルが適切に測定されていない可能性があるとして判断された症例を除外

c) t 検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 75.9 %（82/108 例）及び 0.3 % 群 72.6%（156/215 例）に、副作用はプラセボ群 10.2 %（11/108 例）及び 0.3 % 群 14.4 %（31/215 例）に認められた。いずれかの群で 5 % 以上に認められた有害事象は表 18、いずれかの群で 5 % 以上に認められた副作用は表 19 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (108 例)		0.3%群 (215 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	75.9	82	72.6	156
尿中アルブミン陽性	21.3	23	32.1	69
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	7.4	8	16.3	35
尿中 β2 ミクログロブリン増加	12.0	13	12.1	26
C-反応性蛋白増加	6.5	7	11.2	24
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.3	9	10.2	22
鼻咽頭炎	4.6	5	7.0	15
好酸球百分率増加	11.1	12	5.1	11
単球百分率増加	9.3	10	4.7	10

MedDRA / J ver.13.0

全身の有害事象は投与 4 週後まで、臨床検査は投与 4 週後まで、口腔内の有害事象は悪性腫瘍・異常増生は投与 36 週後まで（それ以外の口腔内の有害事象は投与 4 週後まで）、死亡・悪性腫瘍は投与 36 週後までに発現した事象が集計された

表 19 いずれかの群で 5%以上に認められた副作用

	プラセボ群 (108 例)		0.3%群 (215 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	10.2	11	14.4	31
尿中アルブミン陽性	6.5	7	7.0	15
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	2.8	3	6.5	14
尿中 β2 ミクログロブリン増加	1.9	2	6.0	13

MedDRA / J ver.13.0

死亡例はなく、重篤な有害事象はプラセボ群 2 例（出血性腸憩室炎及び副鼻腔炎、各 1 例）、0.3%群 1 例（乳癌）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2 国内第 III 相検証的試験 (CTD 5.3.5.1-4 : 試験番号 1D-05 <2012 年 10 月～ 年 月 >)

20 歳以上のフラップ手術が必要と判断された歯周炎患者（表 20）〈目標症例数 240 例：0.3%群 100 例、EMD⁵⁾ 群 100 例、フラップ手術単独群（以下、FOP 群）40 例〉を対象に、本剤の有効性、安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験⁶⁾ が国内 15 施設で実施された。

表 20 主な選択基準

以下の基準を満たす歯周炎患者
① プロービングポケット深さが 6 mm 以上かつ動揺度が 2 度以下で、フラップ手術が必要と判断される
② X 線写真で歯間部に深さ 4 mm 以上の垂直性骨欠損が認められる
※プロービングポケット深さや骨欠損の深さの基準は EMD の適用患者を踏まえて設定された

用法・用量は、本剤 0.3%又は EMD のいずれかを、フラップ手術時に被験歯の歯槽骨欠損部に適量単回投与するとされ、参照群である FOP 群では治験薬は投与されなかった。

本試験でランダム化された 274 例のうち、治療実施前に中止された 7 例（0.3%群 4 例及び EMD 群 3 例）を除いた総治療例 267 例（0.3%群 111 例、EMD 群 113 例及び FOP 群 43 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、併用禁止療法の実施 1 例（0.3%群）及び有効性データが欠測の 1 例（EMD 群）を除いた 265 例（0.3%群 110 例、EMD 群 112 例、FOP 群 43 例）が FAS とされた。さらに、投与 36 週後の新生歯槽骨の有効性データが欠測であった 4 例（0.3%群 1 例及び EMD 群 3 例）と投与 36 週後の X 線写真撮影日が許容範囲を逸脱した 1 例（0.3%群）の計 5 例を除いた 260 例（0.3%群 108 例、EMD

⁵⁾ 高度管理医療機器

⁶⁾ 被験者及び X 線写真評価者については、割付けが盲検化された。

群 109 例、FOP 群 43 例) が Per protocol set (以下、PPS) とされ、PPS が有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 4 例⁷⁾であった。

有効性について、主要評価項目である、PPS における投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量は表 21 のとおりであり、0.3%群と EMD 群の群間差の 95%信頼区間の下限値は事前に設定された -0.30 mm より大きかったことから、0.3%群の EMD 群に対する非劣性が示された。

表 21 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量 (PPS)

	平均値±標準偏差	群間差 [95%信頼区間]
0.3%群 (108 例)	1.93±1.39	0.57 [0.18, 0.96]
EMD 群 (109 例)	1.36±1.53	
FOP 群 (43 例)	0.67±1.05	

単位: mm

安全性について、有害事象は 0.3%群 64.9% (72/111 例)、EMD 群 74.3% (84/113 例) 及び FOP 群 69.8% (30/43 例) に認められ、副作用は認められなかった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	0.3%群 (111 例)		EMD 群 (113 例)		FOP 群 (43 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	64.9	72	74.3	84	69.8	30
尿中アルブミン陽性	18.0	20	19.5	22	25.6	11
C-反応性蛋白増加	12.6	14	6.2	7	18.6	8
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	11.7	13	17.7	20	11.6	5
尿中 β2 ミクログロブリン増加	8.1	9	16.8	19	16.3	7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6.3	7	8.8	10	2.3	1
単球百分率増加	6.3	7	4.4	5	9.3	4
血中乳酸脱水素酵素増加	5.4	6	1.8	2	7.0	3
口内炎	2.7	3	6.2	7	9.3	4
尿中ブドウ糖陽性	2.7	3	5.3	6	0.0	0
血中ビリルビン減少	2.7	3	5.3	6	0.0	0
好酸球百分率増加	1.8	2	8.0	9	7.0	3

MedDRA / J ver.17.0

全身の有害事象は投与 4 週後まで、臨床検査は投与 4 週後まで、口腔内の有害事象は悪性腫瘍・異常増生は投与 36 週後まで (それ以外の口腔内の有害事象は投与 4 週後まで)、死亡・悪性腫瘍は投与 36 週後までに発現した事象が集計された

死亡例はなく、重篤な有害事象は EMD 群 1 例 (直腸癌) に認められたが、EMD との関連性は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1~7.R.1.3 の検討及び確認を行った結果、本剤をフラップ手術時に投与することによる歯槽骨の増加効果は示されたと考えるが、本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 国内第 III 相検証的試験のデザインについて

申請者は、国内第 III 相検証的試験のデザインについて、以下のように説明している。

1D-03 試験は二重盲検であるが、1D-05 試験では、本剤と対照薬とした EMD で粘稠性等が異なり投与する治験担当医の盲検化が困難であったため、被験者及び X 線写真評価者に対しての単盲検とした。

⁷⁾ 有害事象 3 例、治療方針の変更 2 例及び同意撤回 1 例 (いずれも EMD 群) (重複あり)。

有効性の評価方法について、1D-03試験では、米国歯周病学会の「Consensus report. Periodontal regeneration around natural teeth. (Ann Periodontol. 1: 667-670, 1996)」を参考に、「歯槽骨レベルの改善」及び「臨床的アタッチメントの獲得量」を主要評価項目に設定して試験を実施したが、「臨床的アタッチメントの獲得量」では統計的な有意差は認められなかった(7.2.1参照)。しかし、その後発出された歯周組織治療用細胞シートに係る「次世代医療機器評価指標の公表について(薬食機発1207第1号 平成23年12月7日)」では、歯周組織破壊を伴う歯周疾患(歯周炎)等の治療に際してフラップ手術単独でも上皮性付着を含む臨床的アタッチメントの獲得が認められることから、歯周組織再生の有効性評価は「歯槽骨レベルの改善」を主要な評価項目にすることが推奨されたこと、EMDの臨床試験では「新生歯槽骨の増加量」で有効性を評価していたことから(FDA審査報告書⁸⁾、J Clin Periodontol 28: 923-929, 2001)、1D-05試験では「新生歯槽骨の増加量」を主要評価項目に設定した。

なお、垂直性骨欠損の深さと歯の喪失との関連性を10年間無治療で追跡調査した結果、垂直性骨欠損が深いほど歯の喪失のリスクが高かったとの報告(J Clin Periodontol 18: 317-322, 1991)があることから、新生歯槽骨量の増加は、歯周炎罹患歯の長期的な予後の改善につながるものと考えられる。

1D-03試験及び1D-05試験の有効性の観察期間は、有効性を評価した1D-01試験及び1D-02試験成績を踏まえ、新生歯槽骨の増加で0.3%群とプラセボ群との差を検出するのに十分な期間及びEMDの臨床試験成績も参考に投与36週後とした。

対照群について、1D-05試験では、本剤の臨床的意義を確認するためにEMDを選択した。EMDの旧製剤であるエムドゲインは、米国での医療機器承認申請に用いられた3試験で、新生歯槽骨の増加量について一貫してフラップ手術に対する上乘せ効果が示されている(FDA審査報告書⁸⁾)。なお、EMDは同じ評価指標で、エムドゲインとの同等性が確認されている(J Clin Periodontol 28: 923-929, 2001)。したがって、EMDに対する非劣性を示すことで、本剤の意義を明らかにできると考えた。

1D-05試験の非劣性マージンについては、エムドゲインの3つの臨床試験及びEMD同等性試験の計4試験を併合解析し、EMDの歯槽骨増加量を0.81 mmと算出し、その約1/3である0.30 mmとした。通常診療では厳密に規格化してX線写真を撮影しないこと及びX線写真の歯槽骨測定には歯周プローブ(目盛は1.0 mm又は0.5 mm刻み)を用いることが多いことから、0.30 mmは臨床的には誤差の範囲内と判断した。また、併合解析した4試験のうち、対照群との群間差の95%信頼区間が算出できる2試験での95%信頼区間の下限値は0.43 mm及び0.75 mmであり、この点からも0.30 mmは統計的に許容される値と判断した。さらに、非劣性マージンの妥当性について事後的ではあるが確認できるよう、1D-05試験においてFOP群を参照群として設定した。

機構は、1D-03試験及び1D-05試験のデザインについて特段の問題はないと考える。

7.R.1.2 新生歯槽骨の増加について

1D-05試験において、主要評価項目であるPPSにおける投与36週後の新生歯槽骨の増加量(平均値±標準偏差)は、0.3%群1.93±1.39 mm、EMD群1.36±1.53 mm、群間差[95%信頼区間]0.57 mm [0.18, 0.96]であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された-0.30 mmより大きかったことから、0.3%群のEMD群に対する非劣性が示された。

⁸⁾ http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p930021.pdf

また、1D-03 試験の主要評価項目の1つである FAS における新生歯槽骨の増加率(平均値±標準偏差)は、プラセボ群 21.6±26.3 %、0.3 %群 37.1±32.0 %であった。

以上より機構は、本剤 0.3 %のフラップ手術後の新生歯槽骨の増加効果は示されたと考える。

7.R.1.3 部分集団における新生歯槽骨の増加率について

1D-03 及び 1D-05 試験について、0.3 %群及び対照群の歯科的な背景別の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率は表 23～26 のとおりであった。

表 23 評価歯の歯種別の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 (%) (FAS)

試験番号	歯種	プラセボ群	0.3 %群	EMD 群	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
1D-03	前歯	21.0±32.8 (18)	39.5±33.5 (43)		18.5 [-0.3, 37.2]
	小白歯	23.9±23.8 (46)	40.6±30.4 (96)		16.7 [6.6, 26.8]
	大白歯	18.9±26.3 (36)	30.9±32.9 (69)		11.9 [-0.6, 24.5]
1D-05	前歯		40.7±21.9 (23)	24.4±24.5 (23)	16.2 [2.5, 30.0]
	小白歯		29.0±21.2 (41)	21.0±22.1 (42)	8.0 [-1.5, 17.5]
	大白歯		36.0±27.6 (46)	24.8±28.2 (47)	11.2 [-0.2, 22.7]

平均値±標準偏差(例数)、LOCFに基づき欠測値を補完

a) 0.3 %群と対照群(プラセボ群又は EMD 群)との差

表 24 歯髓の生活/失活別の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 (%) (FAS)

試験番号	歯髓	プラセボ群	0.3 %群	EMD 群	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
1D-03	生活	20.1±25.7 (82)	37.8±32.3 (163)		17.7 [9.6, 25.7]
	失活	26.9±28.9 (17)	33.6±31.4 (43)		6.7 [-10.9, 24.3]
1D-05	生活		35.2±23.8 (93)	22.5±27.3 (87)	12.7 [5.2, 20.2]
	失活		29.8±27.8 (17)	25.9±15.5 (25)	3.8 [-9.7, 17.3]

平均値±標準偏差(例数)、LOCFに基づき欠測値を補完

a) 0.3 %群と対照群(プラセボ群又は EMD 群)との差

表 25 骨欠損の深さ別の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 (FAS) (%)

試験番号	骨欠損の深さ	プラセボ群	0.3 %群	EMD 群	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
1D-03	4 mm 未満	14.9±33.5 (17)	31.8±35.5 (39)		16.9 [-3.4, 37.2]
	4 mm 以上 7 mm 未満	22.0±22.3 (62)	38.1±31.5 (137)		16.1 [7.4, 24.9]
	7 mm 以上	25.8±30.1 (21)	39.4±30.3 (32)		13.6 [-3.7, 30.8]
1D-05	4 mm 未満		- (0)	18.3±30.0 (2)	-
	4 mm 以上 7 mm 未満		32.7±24.1 (84)	22.7±25.9 (77)	10.0 [2.2, 17.8]
	7 mm 以上		39.7±25.3 (26)	24.9±23.8 (33)	14.8 [2.0, 27.7]

%平均値±標準偏差(例数)、LOCFに基づき欠測値を補完

a) 0.3 %群と対照群(プラセボ群又は EMD 群)との差

表 26 骨欠損の壁数別の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 (%) (FAS)

試験番号	骨欠損の壁数	プラセボ群	0.3 %群	EMD 群	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
1D-03	2 壁性	17.2±21.1 (40)	35.7±31.8 (86)		18.5 [7.6, 29.4]
	3 壁性	28.3±29.9 (35)	36.6±32.3 (64)		8.2 [-4.9, 21.3]
	2・3 壁性	24.9±27.1 (20)	44.3±32.6 (46)		19.4 [2.8, 36.0]
	その他 ^{b)}	-3.8±15.8 (5)	23.1±27.8 (12)		27.0 [-1.6, 55.6]
1D-05	2 壁性		30.2±17.6 (29)	26.6±28.0 (39)	3.6 [-8.2, 15.4]
	3 壁性		41.1±29.1 (40)	24.0±26.1 (34)	17.1 [4.1, 30.0]
	2・3 壁性		30.6±22.1 (38)	17.4±24.1 (22)	13.2 [0.9, 25.4]
	その他 ^{b)}		33.5±34.0 (3)	21.8±16.4 (17)	11.7 [-13.6, 36.9]

平均値±標準偏差(例数)、LOCFに基づき欠測値を補完

a) 0.3 %群と対照群(プラセボ群又は EMD 群)との差

b) 「1 壁性骨欠損」、「4 壁性骨欠損」及び「1 壁性又は 4 壁性骨欠損が混在する骨欠損」

機構は以下のように考える。

例数の少ない集団の評価には限界があるが、0.3 %群の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率は、プラセボ群及び EMD 群に比べて概ね高い傾向が認められた。また、特定の集団で本剤の有効性が明らかに低くなる傾向は認められなかった。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.4 の検討及び確認を行った結果、本剤の安全性は許容可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

申請者は、国内で実施した臨床試験 1D-01、1D-02、1D-03、1D-04、1D-05 の 5 試験を併合し、検討している。併合した安全性解析対象集団は、プラセボ投与例 191 例、本剤投与例 600 例及び 0.3 %投与例 429 例であった。

7.R.2.1 プラセボとの比較について

申請者は、本剤 0.3 %投与例の有害事象の発現状況について、プラセボ投与例と比較し、以下のように説明している。

有害事象はプラセボ投与例 79.6 % (152/191 例) 及び 0.3 %投与例 73.0 % (313/429 例) に、副作用はプラセボ投与例 14.7 % (28/191 例) 及び 0.3%投与例 12.6 % (54/429 例) に認められ、0.3 %投与例の有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ投与例と同程度であった。いずれかの投与例で 5 %以上に認められた有害事象は表 27 のとおりであり、ほとんどが軽度及び中等度であった。尿中アルブミン陽性と C-反応性タンパク増加が本剤投与例でやや発現割合が高い傾向が認められたが、いずれかの投与例で 5 %以上に認められた副作用は尿中アルブミン陽性のみで、プラセボ投与例で 5.2 % (10/191 例) 及び 0.3 %投与例で 6.3 % (27/429 例) であり、大きな差はなかった。

表 27 いずれかの投与例で 5 %以上に認められた有害事象 (併合解析)

	プラセボ投与例 (191 例)		0.3 %投与例 (429 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	79.6	152	73.0	313
尿中アルブミン陽性	20.9	40	28.2	121
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	12.6	24	14.5	62
C-反応性蛋白増加	7.9	15	12.1	52
尿中 β2 ミクログロブリン増加	10.5	20	10.5	45
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9.4	18	9.6	41
鼻咽頭炎	7.3	14	5.4	23
単球百分率増加	6.8	13	4.7	20
好酸球百分率増加	9.9	19	4.0	17
医療機器不具合	5.8	11	3.0	13

MedDRA / J ver.17.1

機構は、0.3 %投与例では、プラセボ投与例と比べ尿中アルブミン陽性及び C-反応性タンパク増加の有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められたが、程度はすべて軽度で臨床的に問題となるような傾向はなく、副作用の発現割合では大きな差はないことを確認した。

7.R.2.2 重篤及び重要な有害事象について

申請者は、本剤投与例で発現した重篤及び重要な有害事象について、プラセボ投与例で発現した事象を含め、以下のように説明している。

国内で実施した 1D-01、1D-02、1D-03、1D-04 及び 1D-05 試験で、観察期間中の死亡例はなかった。1D-02 試験の事後調査期間中の投与 36 週後以降に、突然死が 1 例（0.2 %群）報告されたが、時間経過から治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、1D-01 試験で 1 例（0.03 %群：大腸ポリープ）、1D-02 試験で 5 例（プラセボ群 1 例：慢性好酸球性肺炎、0.2 %群 1 例：肺炎、0.4 %群 3 例：胃癌、消化管のカルチノイド腫瘍及びうつ病、各 1 例）、1D-03 試験で 3 例（プラセボ群 2 例：出血性腸憩室炎及び副鼻腔炎、各 1 例、0.3 %群 1 例：乳癌）の合計 9 例が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重要な有害事象として悪性腫瘍又は良性腫瘍について検討した。重篤な有害事象以外の悪性腫瘍又は良性腫瘍は、1D-01 試験で 2 例（0.03 %群 1 例：子宮頸部上皮異形成、0.3 %群 1 例：大腸ポリープ）、1D-03 試験で 1 例（0.3 %群：前立腺癌）の合計 3 例報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、悪性腫瘍のリスクについては、既承認の「フィブラストスプレー250 他」でも禁忌等で注意喚起されていることから、本剤の添付文書においても注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤投与例の重篤な有害事象及び腫瘍の発現状況について、現時点では特定の事象が多発するような傾向は認められていない。また、悪性腫瘍のリスクについて、添付文書において注意喚起するとの申請者の説明は妥当である。

7.R.2.3 口腔内の有害事象について

申請者は、口腔内の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

プラセボ投与例又は0.3 %投与例のいずれかで2 %以上に発現した口腔内の有害事象は表28のとおりであった。0.3 %投与例に発現した口腔内の有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。

表 28 いずれかの投与例で 2 %以上に認められた口腔内の有害事象

	プラセボ投与例 (191 例)		0.3 %投与例 (429 例)	
	発現割合 (%)	例数	発現割合 (%)	例数
全体	24.6	47	17.9	77
医療機器不具合	5.8	11	3.0	13
口内炎	3.1	6	2.1	9
歯の知覚過敏	3.1	6	1.4	6
齲歯	3.7	7	0.7	3
歯痛	2.1	4	0.7	3
歯肉痛	2.1	4	0.5	2

MedDRA / J ver.17.1

このうち、治験薬投与歯・隣接歯に発現した有害事象は医療機器不具合（プラセボ投与例2.6 %〈5/191 例〉及び0.3 %投与例2.3 %〈10/429 例〉）及び齲歯（プラセボ投与例2.1 %〈4/191 例〉、0.3 %投与例0.7 %〈3/429 例〉）であった。いずれかの投与例で2 %以上に発現した口腔内の副作用、及び治験薬投与歯・隣接歯に発現した副作用はなかった。

また、異常な歯槽骨の増加、骨性癒着、歯肉の異常増生や悪性腫瘍等の発現は認められなかった。

機構は、0.3 %投与例の口腔内の有害事象の発現状況について、現時点では、プラセボ投与例と比べ問題となる差異は認められていないと考える。

7.R.2.4 抗薬剤抗体について

申請者は、本剤に対する抗体について、以下のように説明している。

1D-01、1D-02、1D-03、1D-04 及び 1D-05 試験では、血清中抗本薬抗体の有無を測定し、抗体が検出された場合は、抗体の特異性を確認した。

1D-01 試験では 3 例（プラセボ群 2 例及び 0.03 %群 1 例）、1D-02 試験では 13 例（プラセボ群 4 例、0.2 %群 4 例、0.3 %群 1 例及び 0.4 %群 4 例）、1D-03 試験では 1 例（プラセボ群）、カットオフ値を超える値が検出されたが、いずれの検体も非特異的な反応であった。1D-04 試験と 1D-05 試験では検出されなかった。以上より、本剤 0.03 %から 0.4 %の濃度の範囲では、抗本薬抗体産生は認められないと判断した。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。

機構は、本剤投与例において、特異的な抗本薬抗体産生は認められなかったことを確認した。

7.R.3 効能又は効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

フラップ手術を施行する歯周炎患者を対象としたプラセボ対照の国内第 III 相検証的試験（1D-03 試験）の主要評価項目である「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率」について、本剤 0.3 %群においてプラセボ群よりも増加率が大きい結果が認められた。また、同様の患者を対象に、EMD 対照の国内第 III 相検証的試験（1D-05 試験）を実施し、主要評価項目である「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量」について、EMD に対する本剤の非劣性が認められた。本剤 0.3 %の有効性が認められ、現時点では安全性についても問題が認められていないことから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、申請効能・効果は「歯周炎により欠損した歯周組織の再生」と設定した。また、本剤の投与対象とすべき歯周ポケットの深さや骨欠損の深さについては、添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、本剤の効能・効果について以下のように考える。

1D-03 試験及び 1D-05 試験成績を踏まえ、本剤が歯周炎による歯槽骨欠損に対する薬剤であることが分かるような効能・効果を設定すべきである。

なお、申請者が説明しているように、歯周ポケットや骨欠損の深さについて適切な投与対象を添付文書で注意喚起することは妥当である。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

本剤の国内第 II 相試験（1D-02 試験）の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の平均値は、プラセボ群 15.1 %、0.2 %群 32.7 %、0.3 %群 50.6 %、0.4 %群 45.2 %であり、プラセボ群に対してすべての本剤群で統計的に有意に高かった（7.1.2 参照）が、用量反応の傾向性について対比検定を用いて検討した結果、0.3 %から飽和する用量反応パターンが妥当であることが示唆された。この結果を踏まえ、国内第 III 相検証的試験である 1D-03 試験及び 1D-05 試験では本剤の濃度は 0.3 %として実施した結果、0.3 %群の有効性が確認され、安全性に特に問題は認められなかった。

投与量については、個々の患者により形態や深さ等が異なる骨欠損を満たす量となることから、1D-05試験で検討された用法・用量に準じ、歯槽骨欠損部を満たす量を塗布すると設定した。

最大投与量については、次のように考える。臨床薬理試験（1D-04 試験）では 17 例に本剤 0.6 mL が投与されたが、安全性に問題はなく、内在性 bFGF の濃度範囲を超える血清中本薬濃度の上昇は認められなかった。また、本剤 0.2 mL を投与された被験者と本剤 0.6 mL を投与された被験者で血清中本薬の曝露量に差異は認められなかった（6.2.1 参照）。1D-05 試験では 31 例に本剤 0.4 mL が投与され、安全性に特段問題は認められなかった。なお、フラップ手術は複数歯への同時施行が可能である。2014 年社会医療診療行為別調査（厚生労働省）によると年間の施行件数は約 30 万件、施行歯数は約 80 万歯であり、1 回あたりの平均手術歯数は 2.7 歯と算出される。また、1D-05 試験では本剤 0.3 % 群の 35.5 % (39/110 例) で 2 歯以上に投与されたが、1 歯投与例と比べて有効性及び安全性に問題となるような違いは認められなかったことから、臨床的に使用が想定される範囲の量において、現時点では安全性に特段の問題は認められておらず、最大投与量を具体的に設定する必要はないと考える。

繰り返し投与については、次のように考える。臨床試験で本剤が投与された 600 例に抗本薬抗体の産生は認められなかった。また、本剤と同一有効成分の既承認製剤で、褥瘡・皮膚潰瘍に対し繰り返し投与する「フィブラストスプレー250 他」の臨床試験においても抗本薬抗体の発現は認められなかったこと、「フィブラストスプレー250 他」を繰り返し投与することにより副作用の発現割合が高くなる傾向も認められていないことから、本剤の繰り返し投与による全身的な安全性の懸念は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

申請製剤の濃度を 0.3 % としたこと、臨床試験（1D-05 試験）に準じた用法・用量を設定することに特に問題はない。また、本剤の臨床試験及び「フィブラストスプレー250 他」の安全性情報等において、現時点では安全性に特段の問題は認められていないことから、最大投与量や繰り返し投与について特に制限する必要はない。なお、本剤の使用法の詳細については、医療従事者向けの資料等を作成し、適切に情報提供する必要がある。

本剤の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 29 に示すような使用成績調査を計画している。

表 29 使用成績調査計画骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	4 年間
予定症例数	1,000 例（安全性解析対象症例数：600 例）
予定施設数	100～200 施設
対象患者	本剤投与を受けた垂直性骨欠損を有する歯周炎患者
観察期間	投与 36 週後まで 口腔内の異常所見の有無については可能な限り投与 52～72 週後まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、合併症、既往歴、喫煙の有無、フラップ手術部位、評価歯の状態、評価部位の骨欠損の深さ、骨欠損の形態/骨壁数等） ・ 本剤の投与状況（投与歯、投与回数等） ・ 併用薬・併用療法 ・ 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等） ・ 重点調査項目（投与部位における異常所見〈悪性腫瘍や歯周組織の過剰増生等〉の発現） ・ 評価歯・評価部位の歯槽骨の高さ・新生歯槽骨の増加率、臨床的アタッチメントレベル、プロービングデプス、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数、角化歯肉幅、辺縁歯肉の退縮量の変化量

機構は、表 29 に示された項目に加え、使用成績調査では本剤の投与量についても情報収集すべきと考える。

提示された医薬品リスク管理計画（案）及び製造販売後調査計画骨子（案）については、専門協議の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

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。

8.2 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（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-4）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及び治験依頼者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及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書及び治験薬概要書の改訂に係る審議の一部を、標準業務手順書に定められた迅速審査を行う条件に該当しないにもかかわらず、迅速審査により行っていた

治験依頼者

- ・重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない

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、歯周炎患者における歯槽骨欠損に対する本品目の有効性は示され、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。本品目は歯周炎患者における歯槽骨欠損に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 15 日

申請品目

[販 売 名]	リグロス歯科用液キット 600 µg、同歯科用液キット 1200 µg
[一 般 名]	トラフェルミン (遺伝子組換え)
[申 請 者]	科研製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 10 月 1 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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) に記載した論点のうち、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。「7.R.3 効能又は効果について」、「7.R.4 用法及び用量について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関しては以下のような意見が出された。

1.1 効能又は効果について

審査報告 (1) に示した機構の判断は専門委員から支持された。そのほか、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 非臨床試験において歯周組織の再生促進作用が確認されているものの、臨床試験において有効性が確認できているのは歯槽骨欠損の深さの改善であり、歯根膜やセメント質を直接的に評価しているわけではないため、効能・効果を申請時のように「歯周組織の再生」とするのは謳いすぎと思われる。
- ・ 本剤の製造販売後は、骨増生効果を期待して、臨床試験で有効性及び安全性が確認されていないインプラント治療にも本剤が使用される懸念がある。本剤の第 III 相試験で有効性及び安全性が確認された範囲について、適切に注意喚起する必要がある。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、「効能・効果に関連する使用上の注意」に「インプラント治療に関する有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起することが適切と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたことから、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

歯周炎による歯槽骨の欠損

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1) 本剤は、歯周ポケットの深さが4 mm以上、骨欠損の深さが3 mm以上の垂直性骨欠損がある場合に使用すること。
- 2) 本剤は、インプラント治療に関する有効性及び安全性は確立していない。

1.2 用法及び用量について

審査報告(1)に示した機構の判断は専門委員から支持された。そのほか、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ フィブラストスプレーの市販後安全性情報において安全性に特段の問題は認められておらず、フィブラストスプレーよりも投与頻度及び投与量が少ないと考えられる本剤について、最大投与量や繰り返し投与を特に制限する必要はないと考える。なお、繰り返し投与に関し、本剤は歯肉剥離搔爬手術を伴わなければ適用できないが、骨の修復の速度の観点等からも、本剤投与後、6カ月以内に同一部位を再手術する可能性はほとんどないと考えられ、頻回に投与されることは想定し難い。ただし、具体的な塗布手順等について、十分に情報提供することが重要である。
- ・ 最大投与量及び繰り返し使用をともに制限する必要はないが、目安となる投与量を情報提供することが望ましいと考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を以下のように設定すること、また、添付文書の【臨床成績】の項には、国内第Ⅲ相検証的試験(1D-05試験)における具体的な塗布量の情報を記載することが適切と考えた。また、医療従事者向けの資料において、本剤の具体的な塗布手順等を分かりやすく情報提供が必要があると考えた。

【用法・用量】

歯肉剥離搔爬手術時に歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の使用にあたっては【臨床成績】の項を参照し適切な量を用いること。

以上の点について、機構は申請者に対応するよう求めたところ、適切に対応されたことから、機構はこれを了承した。

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は支持された。そのほか、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 骨欠損の形態と投与量の情報は、悪性腫瘍、歯肉増殖等のリスク回避の観点からも必要と考える。適切な投与量の評価のため、投与量に関する情報収集にあたっては、本剤投与時の漏出の程度についても情報収集が必要と考える。

専門委員からの意見を踏まえ、機構は、製造販売後調査においては、本剤の投与量及び本剤投与時の漏出の程度についても情報収集すべきと考え、申請者に対応するよう求めたところ、適切に対応された。

機構は、専門協議を踏まえ、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 30 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、表 31 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、及び表 32 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

＜表 30 医薬品リスク管理計画（案）における安全性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
・該当なし	・投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進 ・投与部位における歯周組織の過剰増生	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

＜表 31 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及びリスク最小化活動の概要＞

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の配布

表 32 使用成績調査計画骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	4年間
予定症例数	1,000例（安全性解析対象症例数：600例）
予定施設数	100～200施設
対象患者	本剤投与を受けた垂直性骨欠損を有する歯周炎患者
観察期間	投与36週後まで 口腔内の異常所見の有無については可能な限り投与52～72週後まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、合併症、既往歴、喫煙の有無、フラップ手術部位、評価歯の状態、評価部位の骨欠損の深さ、骨欠損の形態/骨壁数等） 本剤の投与状況（投与歯、投与回数、投与量、漏出の程度等） 併用薬・併用療法 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本剤との因果関係等） 重点調査項目（投与部位における異常所見〈悪性腫瘍や歯周組織の過剰増生等〉の発現） 評価歯・評価部位の歯槽骨の高さ・新生歯槽骨の増加率、臨床的アタッチメントレベル、プロービングデプス、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、ブラーク指数、角化歯肉幅、辺縁歯肉の退縮量の変化量

2. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。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、製剤は劇薬又は毒薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

歯周炎による歯槽骨の欠損

[用法及び用量]

歯肉剥離搔爬手術時に歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。

[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