

リグロス歯科用液キット 600  $\mu\text{g}$   
リグロス歯科用液キット 1200  $\mu\text{g}$   
(トラフェルミン (遺伝子組換え))  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、  
科研製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適  
正使用以外の営利目的に使用することはできません。

科研製薬株式会社

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯-----	2
1.5.1 起原又は発見の経緯-----	5
1.5.1.1 歯周炎の臨床的/病態生理学的側面及び疫学-----	5
1.5.1.2 歯周炎の現行の治療法と問題点-----	5
1.5.1.3 bFGF 発見の経緯-----	7
1.5.1.4 bFGF の作用-----	7
1.5.2 本剤開発の経緯-----	7
1.5.2.1 開発の概要-----	9
1.5.2.2 品質に関する試験-----	9
1.5.2.3 製剤設計-----	9
1.5.2.4 非臨床評価-----	10
1.5.2.5 臨床開発の経緯及び試験の概要-----	12
1.5.3 本剤の特徴及び有用性-----	17
1.5.4 開発状況-----	18
1.5.5 参考文献-----	18

## 表一覧

表 1.5-1 略号一覧-----	2
表 1.5-2 用語の定義 (1/2)-----	2
表 1.5-3 補足事項-----	4
表 1.5-4 申請に用いた臨床試験一覧-----	13

## 図一覧

図 1.5-1 開発の経緯-----	8
図 1.5-2 本剤の外観 (ブリスタートレーに充填した状態)-----	10

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本項で使用した略号を表 1.5-1 に、用語の定義を表 1.5-2 に、補足事項を表 1.5-3 に示す。

表 1.5-1 略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
bFGF	basic Fibroblast growth factor	塩基性線維芽細胞成長因子
BMP-2	Bone morphogenetic protein -2	骨形成たん白質 2
EMD	Emdogain <sup>®</sup> Gel	エムドゲイン <sup>®</sup> ゲル
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FGF	Fibroblast growth factor	線維芽細胞成長因子
GTR	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
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of life	生活の質
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide 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

表 1.5-2 用語の定義 (1/2)

用語	定義
B-1	測定分子量 17.7 kDa (SDS-PAGE) の KCB-1 の代謝物 (未変化体分子量に相当する画分)
B-2	測定分子量 15.0 kDa (SDS-PAGE) の KCB-1 の代謝物
KCB-1	遺伝子組換えヒト bFGF [一般的名称: トラフェルミン (遺伝子組換え)]
KCB-1B	骨疾患を対象とした KCB-1 の治験での治験コード
KCB-1D	歯周炎を対象とした KCB-1 の治験での治験コード、歯周炎を対象とした KCB-1 の治験での被験薬の名称
KCB-1D 標識体	<sup>125</sup> I-KCB-1 (凍結乾燥品) を HPC 液で溶解した製剤
KCB-1 HPC 製剤	KCB-1 (凍結乾燥品) を HPC 液で溶解した製剤
異種骨移植	骨移植術の一つで動物由来の骨を用いた移植。ウシ焼成骨の移植材が国内で承認されている
結合組織性付着	結合組織 (歯肉及び歯根膜) からセメント質内及び固有歯槽骨内に埋入しているコラーゲン線維により歯と歯周組織が結合している様式
骨壁数	残存する骨の状態 (壁面の数) により、下記の基準に従って評価する <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3 壁性: 骨欠損が三つの骨壁によって囲まれているもの</li> <li>・ 2 壁性: 骨欠損が二つの骨壁によって囲まれているもの</li> <li>・ 1 壁性: 骨欠損部に骨壁が一つしかないもの</li> <li>・ 4 壁性: 歯根を骨欠損がぐるりと取り囲むもの</li> </ul>
歯根膜	歯根と固有歯槽骨壁との間の空隙を満たし、両者を結びつける線維性結合組織
歯周基本治療	歯周病の病原因子を排除して歯周組織の病的炎症を改善する基本的な原因除去治療
歯周ポケット	歯根と歯肉・歯根膜との付着が喪失し、上皮の付着位置が根尖側に移動して歯肉溝が深くなったもの
歯槽骨	歯槽を形成している骨組織で上・下顎骨の歯槽突起の部分。固有歯槽骨と支持歯槽骨に分けられ、歯槽骨の内壁を形成し歯根を囲む皮質骨の部分を固有歯槽骨、固有歯槽骨以外の部分で固有歯槽骨を支持している皮質骨と海綿骨の部分を支持歯槽骨という
上皮性付着	歯肉上皮が歯に接合する様式。通常の歯周治療後には、歯根面に長い上皮性付着を認める
人工骨移植	骨移植術の一つで、人工材料を用いた移植。ハイドロキシアパタイトを成分とする移植材等が国内で承認されている

表 1.5-2 用語の定義 (2/2)

用語	定義
深行増殖	歯肉内縁上皮が歯根面に沿い根尖方向に増殖すること。その結果、歯肉と歯根面との間に長い上皮性付着が形成される
垂直性骨欠損	歯周炎の際にみられる歯槽骨の欠損形態の一つで、両隣在歯のセメント-エナメル境を結んだ仮想線に対して、角度のある斜めの吸収がみられるもの
スケーリング	歯面に付着したプラーク、歯石、その他の沈着物を機械的に除去する操作。スケーラーを用いて行われる
セメント-エナメル境	歯の歯頸部におけるセメント質とエナメル質との境界部
セメント質	歯根表面を覆っている骨組織に類似した硬組織
対照 HPC 製剤	非臨床試験で用いた KCB-1 を含まない HPC 製剤
他家骨移植	骨移植術の一つで、本人以外のヒトの骨を用いた移植。他家骨移植用の移植材は国内で承認されていない
トラフェルミン (遺伝子組換え)	ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される 154 個 (C <sub>764</sub> H <sub>1201</sub> N <sub>217</sub> O <sub>219</sub> S <sub>6</sub> ; 分子量 17122.42) 及び 153 個 (C <sub>761</sub> H <sub>1196</sub> N <sub>216</sub> O <sub>218</sub> S <sub>6</sub> ; 分子量 17051.35) のアミノ酸残基からなるたん白質 (N 末端; Ala-Ala: 65%以上、Ala: 35%以下)
プラーク	歯や口腔内の固形構造物上の軟性の付着物で、約 80%の水分と約 20%の有形成分からなる。主な有形成分は、歯周病の原因菌を含む細菌であり、1g のプラーク中には約 10 <sup>11</sup> 個の細菌が存在する
フラップ手術	骨膜を含んだ全層弁又は骨膜を骨面に残した部分層弁を形成、翻転後、病巣部を明示して、不良肉芽組織の搔爬及びスケーリング・ルートプレーニングを行い、縫合する歯周外科手術。歯周組織再生療法などに応用される基本的な手術法である
プロービングポケットデプス	プローブを歯肉溝底部まで挿入した時の歯肉辺縁部からプローブ先端部までの距離。临床上、挿入したプローブはポケット底部の組織へ貫通することがあるため、プロービングポケットデプスは組織学的ポケット深さとは一致しないことがある
辺縁性歯周炎	歯肉辺縁部に発症した歯肉炎が進行し、歯周ポケットを形成しながら炎症が歯根膜や歯槽骨など歯周組織深部にまで及ぶ炎症性破壊性病変
併合データ	1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験の 5 試験の安全性併合データ
臨床的アタッチメントレベル	歯肉溝へプローブを挿入した時のセメント-エナメル境 (又は、修復物のマージン等の解剖学的不動点) からプローブ先端部までの距離。基準点としてステントを用いることもある
ルートプレーニング	歯石、細菌及びその他の代謝産物が入り込んだ粗造な病的セメント質又は象牙質を取り除き、根面を滑沢化すること

表 1.5-3 補足事項

用語	定義
新生歯槽骨の増加率/量	<p>治験薬投与前及び投与後に評価部位の X 線写真を口腔内にフィルムを設置して撮影し、これを中央機関でノギスを用いて測定した。撮影は時点間で同一規格とし、測定は盲検下で行われた。セメント-エナメル境（又は他の解剖学的不動点）と歯槽骨欠損底部の距離の投与前後の変化量を「新生歯槽骨の増加量」とし、投与前の歯槽骨欠損の深さに対する「新生歯槽骨の増加量」の割合を「新生歯槽骨の増加率」とした。</p> <p>これらの指標は、治療後に新生した歯槽骨の量（又は、治療前の歯槽骨欠損の深さに対する割合）を正確に示す指標である<sup>1)</sup></p>
臨床的アタッチメントの獲得量	<p>治験薬投与前及び投与後に評価歯の臨床的アタッチメントレベルを測定し、投与前値に対する投与後の変化量を「臨床的アタッチメントの獲得量」として評価した</p>
部位の表記	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価部位 : 有効性を評価する歯周組織欠損部位</li> <li>・評価歯 : 評価部位が属する歯</li> <li>・治験薬投与歯 : 治験薬を投与した歯</li> <li>・隣接歯 : 治験薬投与歯の隣の歯</li> </ul>

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

#### 1.5.1.1 歯周炎の臨床的/病態生理学的側面及び疫学

歯は歯周組織と呼ばれる支持組織により顎骨（歯槽骨）に植立している。歯周組織は軟組織である歯肉、歯根膜と硬組織であるセメント質、歯槽骨からなり、互いに緻密に連携して歯の支持組織としての機能を果たす複雑な組織である。歯根と歯槽骨の間の狭い空隙には歯根膜があり、主成分のコラーゲン線維により、歯根表面を覆うセメント質と歯槽骨を結びつけ、歯を歯槽骨につなぎ止める役割を果たす。歯と歯周組織との付着様式には上皮性付着と結合組織性付着の2種類がある。上皮性付着は歯と歯肉上皮との付着であり、結合組織性付着はコラーゲン線維を介する強固な付着である。

歯周病とは歯周組織に起こる疾患の総称であり、その大部分は歯肉炎と歯周炎である。これらは歯と歯肉の境界部に蓄積された細菌の塊（プラーク）により引き起こされる炎症疾患である。歯肉に限局的に炎症が生じた状態を歯肉炎といい、歯肉の発赤・腫脹及び歯肉からの出血等の症状が認められる。その炎症が進行してセメント質、歯根膜及び歯槽骨等の深部歯周組織に波及し、歯周組織も破壊された状態を歯周炎という。歯周炎はまた、辺縁性歯周炎ともいう。

歯肉炎が歯周炎に進行すると、歯と歯肉の付着が喪失し、歯周ポケットと呼ばれる3 mm以上の深い溝が形成される。歯周ポケット内部の衛生状態を日常的に良好に保つことは困難なため、歯周ポケット内ではプラークが増加を続け、歯周炎は更に進行する。歯周炎の進行に伴って、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起き、歯周組織が歯を支持する能力は低下する。そのため、歯の動揺や本来の場所からの移動が生じ、最終的には歯の喪失に至る。

平成23年歯科疾患実態調査では、本邦で深さ4 mm以上の歯周ポケットを有する者、即ち歯周炎に罹患していると推測される者は約34%であり<sup>2)</sup>、潜在的な歯周炎罹患者は約4300万人と推定される。また、厚生労働省が実施した平成23年患者調査によると、歯周病の治療を受けている患者数は約270万人と推定される<sup>3)</sup>。

歯周炎は、歯の動揺や歯根露出等をもたらすことにより患者のQOLに直接的な影響を与えるだけでなく、心疾患や糖尿病等の発症リスクを高めることが報告されている<sup>4),5)</sup>。また、歯周炎は歯を喪失する最大の原因<sup>6)</sup>であり、歯を喪失した場合には咀嚼機能の低下だけでなく、全身の健康に様々な影響が生じる可能性がある<sup>7)</sup>。垂直性骨欠損のある歯周炎罹患歯が無処置で10年経過した際の喪失割合（喪失歯数/観察歯数）は、垂直性骨欠損の深さが2 mmの歯で22.2%（98/442歯）、2.5 mm～4 mmの歯で45.6%（73/160歯）、4.5 mm以上の歯で68.2%（43/63歯）であり、垂直性骨欠損の深さが深いほど歯の喪失リスクが高まることが示されている<sup>8)</sup>。

なお、本剤に係る「歯周炎の臨床的/病態生理学的側面及び疫学」の詳細は、「2.5.1 製品開発の根拠」に示した。

#### 1.5.1.2 歯周炎の現行の治療法と問題点

歯周炎の治療では、炎症の原因を除去する歯周基本治療がすべての患者に第一に行われる。しかし、歯周基本治療を行っても歯肉からの出血や4 mm以上の深い歯周ポケットが残存している場合や、歯周炎の進行が休止した場合でも患部の状態から再び歯周炎が進行する可能性がある場合には、フラップ手術（歯肉剥離搔爬手術）等の歯周外科治療が施行される。また、垂直性骨欠損を有する歯は歯周組織再生療法の適応となり、これを施行す

る場合もある。術後には、患部の状態に応じて歯科医師による定期的な口腔ケアや治療が継続的に行われる。

フラップ手術は、深い歯周ポケットの内部に蓄積した、歯周基本治療では除去できないプラークや歯石を取り除き、歯肉を根面に付着させることを主目的とした歯周外科手術である。歯周炎の原因を明視下で確実に除去できるため、歯肉の炎症の軽減、歯周ポケットの改善という効果があり、歯周炎の進行を抑えることが期待できる治療法である。しかし、歯槽骨及び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は稀である。また、歯根面に沿って根尖方向に歯肉上皮細胞が増殖するため、フラップ手術後の治癒形態は健康な歯周組織とは異なり、結合組織性付着に乏しく上皮性付着が長い形態となる場合が多い<sup>9),10)</sup>。このように、フラップ手術は歯周炎の進行を抑えることが期待できる治療法であるものの、歯周組織再生は期待できないという問題点がある。

フラップ手術の対象となる歯周炎の一部には、フラップ手術に医療機器等の材料を併用し歯周組織の再生を促す治療法（歯周組織再生療法）が施行される。現在、日本で承認されている歯周組織再生療法は、骨移植術、歯周組織再生誘導法（GTR 法、Guided tissue regeneration 法）及び医療機器であるエムドゲイン<sup>®</sup>ゲル（EMD, Emdogain<sup>®</sup> Gel）の塗布がある。

骨移植術は、歯槽骨欠損に骨を移植する治療法で、移植材料によって自家骨移植、他家骨移植、異種骨移植、人工骨移植に分類される。このうち最も一般的なのは自家骨移植であるが、自己組織の採取のための手術を要する侵襲性が高い治療法であり、採取可能な骨の量に限界があるという問題点がある<sup>11)</sup>。

GTR 法は、フラップ手術時に GTR 膜を歯槽骨欠損部に設置する治療法である。GTR 膜によって歯肉上皮細胞の根尖側方向への移動を物理的に阻止し、歯根膜由来の細胞を歯根面へ誘導することにより、結合組織性付着を伴う歯周組織の再生が期待できる。しかし、GTR 膜のトリミング・設置・固定等の複雑な手技が必要であること、手技の複雑さ故に複雑な骨欠損形態や複数歯への使用が困難であること及び術後の歯肉退縮による膜の露出が感染リスクを高めるといった問題点がある<sup>11)</sup>。

EMD は、幼若ブタの歯胚から抽出したたん白質画分を主成分とする歯周組織再生用材料（医療機器）であり、フラップ手術時に歯根面に塗布される。EMD によって形成された歯根面の被膜にセメント芽細胞が付着した結果、セメント質、歯根膜、歯槽骨が新生され、歯肉上皮細胞の根尖方向への増殖を阻止すると考えられている<sup>12)</sup>。しかし、歯周基本治療後の歯周ポケットが 6 mm 未満、骨欠損の深さが 4 mm 未満の場合には使用対象にならないこと、添付文書冒頭に「ブタ由来の生物材料で未知の病原体が混入する恐れが否定できない」と記載されており感染症伝播のリスクが存在すること、ブタ由来であることから患者の宗教上の理由により使用できないことという問題がある。また、EMD の塗布は公的医療保険の適用対象外であることもあり、一般に普及していない現状がある。

以上のことから、フラップ手術では歯周炎の進行を抑制することは可能であるが、破壊された歯周組織を再生させることは困難である。また、歯周組織再生効果を有する治療法として骨移植術、GTR 法及び EMD の塗布が存在するが、様々な問題点が存在するため、臨床現場では歯周組織再生が期待できないフラップ手術が選択される場合が圧倒的に多い。したがって、既存治療法に存在する問題点を解決する医薬品は歯周炎患者の口腔保健の向上に寄与すると考えた。

なお、本剤に係る「歯周炎の現行の治療法と問題点」の詳細は、「2.5.1 製品開発の根拠」

に示した。

#### 1.5.1.3 bFGF 発見の経緯

塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF, basic Fibroblast growth factor) は、1974 年に線維芽細胞の増殖を著しく促進するたん白質として発見された線維芽細胞成長因子 (FGF, Fibroblast growth factor) に由来する<sup>13)</sup>。1984 年に FGF には塩基性側及び酸性側に等電点が異なる二つのたん白質が存在し、塩基性側のたん白質が bFGF であることが明らかとなった<sup>14),15)</sup>。その後 1985 年にウシ bFGF の全アミノ酸配列<sup>16)</sup>、1986 年にヒト bFGF 遺伝子の全 DNA 配列が明らかとなった<sup>17)</sup>。ヒト bFGF の cDNA は 155 アミノ酸をコードしており<sup>17)</sup>、生体内では bFGF 分子は翻訳後 N 末端の修飾を受けて 154 アミノ酸からなる分子量約 17000 の糖鎖を持たない一本鎖ポリペプチドとしてつくられると推定されている<sup>18),19),20)</sup>。これらの知見を基に、米国カリフォルニア・バイオテクノロジー (現サイオス社、以下サイオス社) は、大腸菌を用いた遺伝子組換え技術により組換えヒト bFGF [一般名：トラフェルミン (遺伝子組換え)；以下、KCB-1] の製造法を確立した。

#### 1.5.1.4 bFGF の作用

bFGF は強いヘパリン親和性をもつことが知られており、細胞外マトリックス成分の一つであるヘパラン硫酸やヘパリンに結合した形で種々の組織に広く分布する<sup>21)</sup>。また、*in vitro* で線維芽細胞のみならず、骨髄由来間葉系細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、上皮細胞等、様々な細胞の増殖、遊走及び分化の促進作用を有する<sup>18),22),23),24)</sup>。*in vivo* では血管新生作用及び肉芽形成作用を有し<sup>18),23),25),26)</sup>、創傷治癒に関わる種々の過程を活性化して創傷及び潰瘍治癒を促進することが報告されている。

また、bFGF は骨折治癒過程において、早期の炎症反応及び血管新生時から中期の骨・軟骨増殖時まで骨折部位の近傍組織に強く発現し、骨折の治癒に関わっていることが示唆されている<sup>27)</sup>。更に、歯周組織に対しては、歯根膜組織から採取されたヒト歯根膜由来細胞の増殖を促進することが報告され<sup>28)</sup>、イヌ及びサル歯周組織欠損モデルに単回投与することにより、歯槽骨の形成やセメント質及び歯根膜の再生量を増加させ、bFGF が歯周組織の再生を促進することが示されている<sup>29),30)</sup>。これらのことから、bFGF は創傷治癒だけでなく、歯周組織再生薬としての効果が期待できる。

#### 1.5.2 本剤開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

CTD 試験項目		実施期間		
ファイブラスト®スプレー(申請～承認)				
第3部	製剤設計			
	規格及び試験方法	製剤		
	安定性試験	製剤		
第4部	薬理試験	効力を裏付ける試験		
	薬物動態試験	分析法及びバリデーション		
		吸収		
		分布		
		代謝		
	排泄			
毒性試験	局所刺激性試験			
第5部	臨床試験	分析法及びバリデーション		
		第Ⅰ相	静脈内単回投与試験	KCB-1B-01
		第Ⅱ相	探索的試験	KCB-1D-01
			探索的試験-追跡調査	KCB-1D-01A
			用量反応試験	KCB-1D-02
		第Ⅲ相	検証的試験	KCB-1D-03
			臨床薬理試験	KCB-1D-04
			検証的試験	KCB-1D-05

図 1.5-1 開発の経緯

臨床試験で使用した治験薬の種類と投与方法

KCB-1B-01 試験：KCB-1 を生理食塩水で溶解し急速静注、又は生理食塩水を急速静注した  
 それ以外の試験：KCB-1 又はプラセボを HPC 液で溶解し、歯槽骨欠損部に投与した

### 1.5.2.1 開発の概要

科研製薬株式会社は、サイオス社との間で、■■■■年■月にライセンス契約を締結し、■■■■年から難治性皮膚潰瘍に対する治療薬として KCB-1 の開発を開始した。2001年4月に「フィブラスト<sup>®</sup>スプレー250」及び「フィブラスト<sup>®</sup>スプレー500」〔トラフェルミン（遺伝子組換え）として 0.01%含有〕の販売名で褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）の効能・効果で製造承認を取得した。

科研製薬株式会社は、KCB-1 が歯科領域においても臨床上有用な治療剤となり得ると考え、歯周炎による歯周組織欠損へ適応拡大することを企図した。KCB-1 をイヌ歯周組織欠損モデルの歯周組織欠損部へ単回投与することにより、歯槽骨の形成（骨塩量、新生骨組織面積）を促進するとともに、歯根面でのセメント質の新生及び歯根膜の新生を促進させ、結合組織性付着を形成させることが明らかとなった。ヒトにおいても歯周組織再生効果が期待できると考え、臨床試験を開始した。なお、臨床応用に際し、投与時の液垂れを防止し、かつ多様な歯槽骨の欠損形状に対応するため、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC, Hydroxypropylcellulose）を基剤とした適度な粘稠性を有する外用液剤（口腔用剤、以下、KCB-1D）を開発した。

以上の経緯より、科研製薬株式会社は、フラップ手術を施行する歯周炎患者を対象として、■■■■年より探索的試験（1D-01）、■■■■年より用量反応試験（1D-02）、■■■■年より検証的試験（1D-03）、■■■■年より臨床薬理試験（1D-04）及び■■■■年より検証的試験（1D-05）を実施し、有効性及び安全性を検討した。なお、健康成人男子を対象とした静脈内単回投与試験（1B-01）を■■■■年より実施し、安全性及び薬物動態を検討した。

### 1.5.2.2 品質に関する試験

#### 1.5.2.2.1 構造決定、物性並びに規格及び試験方法

本剤は、トラフェルミン（遺伝子組換え）として 0.3%を含有する外用液剤である。原薬の構造決定、物性並びに規格及び試験方法は、フィブラスト<sup>®</sup>スプレー承認申請時に実施した。試験成績の詳細は、フィブラスト<sup>®</sup>スプレー資料概要書 ロ項（資料番号 1.13.1）に記載されている。

#### 1.5.2.2.2 安定性試験

原薬の安定性試験はフィブラスト<sup>®</sup>スプレー承認申請時に実施し、-70℃及び-20℃の凍結保存状態で、それぞれ 36 箇月間及び 12 箇月間安定であった。試験成績の詳細は、フィブラスト<sup>®</sup>スプレー資料概要書 ハ項（資料番号 1.13.1）に記載されている。

製剤の安定性について、パイロットプラント設備で製造した 0.2 mL 製剤（凍結乾燥品、添付溶解液）及び 0.4 mL 製剤（凍結乾燥品、添付溶解液）を用いて■■■■年■月より長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。その結果、凍結乾燥品及び添付溶解液は、0.2 mL 製剤及び 0.4 mL 製剤ともに 5℃ ± 3℃で 36 箇月間安定であった。

### 1.5.2.3 製剤設計

一般的なバイアル型の凍結乾燥品と添付溶解液を組み合わせた製剤の場合、凍結乾燥品を添付溶解液にて溶解させ、その薬液を投薬用のシリンジに吸引充填する操作が必要である。しかし、この操作時に細菌汚染・異物混入等の危険性や、薬液吸引時の注射針使用による針刺し事故、薬液調製の過誤が懸念される。また、本剤の場合、前述のとおり添付溶

解液に粘稠性を付与しているため、一般的なバイアル型製剤では調製操作時の煩雑さに伴う薬液調製の過誤の危険性が高まることが考えられる。これらのことから、薬液の調製が安全かつ迅速・簡便に行える製剤を考案した。本剤の外観を図 1.5-2 に示す。トラフェルミン（遺伝子組換え）を含有する凍結乾燥品及び粘稠性を有する添付溶解液はカートリッジ内に充てんされており、連結ホルダー、投与ホルダー及びプランジャーロッドを操作することで、速やかに薬液を用時調製することができる。また、取り外した投与ホルダーに貼薬針を装着することで、調製した薬液を患部に投与することができ、調製から投与までの操作工程で薬液を衛生的に保つことができる。

また、本剤は安全性の観点から患部への投与時に口腔内に漏出・拡散しにくいこと、操作性の観点から上顎側の患部にも液垂れせず容易に投与できること、適量投与が容易となるようにカートリッジからの適度な押し出し抵抗を付与すること、そのための添加剤が薬理効果に影響しないことを考慮して製剤設計を行った。その結果、粘稠化剤として HPC を選択した。

更に、骨欠損の大きさやフラップ手術施行時の対象歯数は患者により様々であるため、投与時に過不足のない量の製剤を提供することを意図して、0.2 mL 製剤及び 0.4 mL 製剤の 2 規格を開発した。

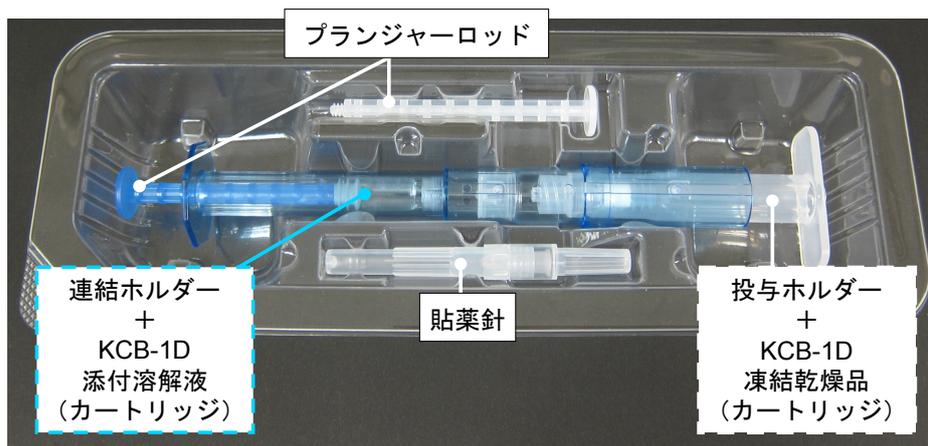


図 1.5-2 本剤の外観（ブリストートレーに充填した状態）

#### 1.5.2.4 非臨床評価

##### 1.5.2.4.1 薬理試験

###### (1) 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験を 年 月より実施した。

イヌ歯周組織欠損モデルを用いた検討から、KCB-1 HPC 製剤群は対照 HPC 製剤群に対して 0.1%以上の濃度で有意に新生歯槽骨の形成を促進させた。また、0.3% KCB-1 HPC 製剤群の骨塩量は、対照 HPC 製剤群に対して投与 2 ヶ月後から有意に増加し、13 ヶ月後までこの差が維持された。このことから、KCB-1 は歯槽骨の再生促進作用を有するとともに、再生した歯槽骨は長期間維持されることが明らかとなった。新生骨内部の海綿骨の構造は、0.3% KCB-1 HPC 製剤群と対照 HPC 製剤群間に差がなく、自然治癒で形成された新生骨と同質であった。組織学的な評価から、0.3% KCB-1 HPC 製剤群では結合組織性付着が形成され、新生セメント質長及び新生歯根膜長は、対照 HPC 製剤群に対し

ていずれも有意に増加した。

ラット骨髄由来間葉系細胞及びヒト歯根膜細胞に対し、KCB-1は濃度依存的な増殖促進作用を示した。また、ヒト歯根膜細胞に対しては遊走促進作用を示した。更に、KCB-1非存在下で硬組織形成細胞へ分化誘導され、分化の指標であるALP活性の上昇と、石灰化の指標であるカルシウム沈着量の増加が認められた。このことから、KCB-1は分化能を保持した未分化間葉系細胞及び歯根膜細胞の増殖を促進させると考えられた。

イヌ歯周組織欠損モデルで、歯周組織再生初期の細胞の動態、血管新生及び細胞外基質産生への影響を組織学的に検討したところ、0.3% KCB-1 HPC製剤群では歯槽骨欠損部での血管新生、肉芽形成及び既存歯根膜からの線維芽細胞の増生が早期にかつ広範囲に観察された。また、明らかな新生骨組織面積の増加を認め、これはKCB-1で細胞が増加し、KCB-1消失後にBMP-2の産生上昇により骨芽細胞が増加したためと推察された。歯根面ではセメント質の再生と結合組織性付着の再生が早期に認められた。

## (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は一般薬理試験としてフィブラスト<sup>®</sup>スプレー承認申請時に実施し、臨床上特に留意すべき作用は認められなかった。試験成績の詳細は、フィブラスト<sup>®</sup>スプレー資料概要 ホ項（資料番号 1.13.1）に記載されている。

### 1.5.2.4.2 薬物動態試験

■年■月より、KCB-1Dの臨床投与経路である歯周組織欠損部に単回投与後の薬物動態試験を、イヌ、ウサギ及びラットを用いて実施した。ラットでは下顎骨が極めて小さく、一定の大きさの歯周組織欠損を作製して試験を実施することが困難であったため、代替投与経路として歯肉内投与についても検討した。また、ラットでの消化管吸収について検討した。

イヌ歯周組織欠損部にKCB-1 HPC製剤を投与したときの血中移行率は0.1%であったことから、全身へ移行する量は僅かであると推定された。また、ラットにKCB-1 HPC製剤を経口投与したとき、消化管吸収による全身移行は認められなかった。

ウサギ歯周組織欠損部にKCB-1D標識体を投与したときの投与部位放射能残存率は、投与後30分で97.7%、投与後6時間で83.1%、投与後24時間で73.4%、投与後3日で44.3%、投与後7日で21.2%及び投与後21日で0.2%であった。また、ラット歯周組織欠損部にKCB-1D標識体を投与したときの投与部位マイクロオートラジオグラムでは、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合組織に放射能が分布していた。ラット歯周組織欠損部にKCB-1Dを投与し、抗ヒトbFGF抗体を用いて各組織の免疫染色性を検討した結果、投与後6時間及び24時間では歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合組織に、投与後3日では歯槽骨、象牙質及び歯肉結合組織に、投与後7日では歯槽骨のみに陽性反応が認められた。更に、ラット歯肉及びウサギ歯周組織欠損部にKCB-1D標識体を投与し、投与部位の放射能をSDS-PAGEで分析した。その結果、生物活性体[B-1（未変化体の分子量に相当）及びB-2の和]の占める割合は高かった。したがって、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合組織には投与されたKCB-1が生物活性を保持した形で分布すると推定された。

ラット歯肉内にKCB-1D標識体を投与後、放射能の大部分は尿中へ排泄され、尿中の高分子体は0.1%と僅かであった。



表 1.5-4 申請に用いた臨床試験一覧

試験番号	目的	盲検性対象	治験薬	被験者数 <sup>1)</sup>	観察期間 <sup>2)</sup>	主要評価項目 <sup>3)</sup>	資料番号 評価/参考
1B-01	薬物動態 安全性	単盲検 健康成人 男子	プラセボ	8	安全性：2週間	薬物動態 安全性	5.3.3.1-1 参考資料
			KCB-1 1 µg	6			
			KCB-1 3 µg	6			
			KCB-1 10 µg	6			
			KCB-1 30 µg	6			
1D-01	薬物動態 有効性 安全性	二重盲検 歯周炎患者	プラセボ (0.2 mL)	20	有効性：36週間 安全性：36週間 臨床検査：4週間	新生歯槽骨の増加率 臨床的アタッチメントの獲得量	5.3.5.1-1 評価資料
			KCB-1D 0.03% (0.2 mL)	19			
			KCB-1D 0.1% (0.2 mL)	20			
			KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	20			
1D-01A	安全性	非盲検 歯周炎患者	プラセボ (0.2 mL)	19	安全性： 投与 83 週後～ 132 週後（観察時点）	-	5.3.5.1-1 評価資料
			KCB-1D 0.03% (0.2 mL)	15			
			KCB-1D 0.1% (0.2 mL)	17			
			KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	16			
1D-02	薬物動態 有効性 安全性	二重盲検 <sup>4)</sup> 歯周炎患者	プラセボ (0.2 mL)	63	有効性：36週間 安全性：72週間 臨床検査：4週間	新生歯槽骨の増加率	5.3.5.1-2 評価資料
			KCB-1D 0.2% (0.2 mL)	68			
			KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	58			
			KCB-1D 0.4% (0.2 mL)	64			
1D-03	有効性 安全性	二重盲検 歯周炎患者	プラセボ (0.2 mL)	108	有効性：36週間 安全性：36週間 臨床検査：4週間	新生歯槽骨の増加率 臨床的アタッチメントの獲得量	5.3.5.1-3 評価資料
			KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	215			
1D-04	薬物動態 安全性	非盲検 歯周炎患者	KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	8	安全性：4週間 臨床検査：4週間	-	5.3.3.2-1 評価資料
			KCB-1D 0.3% (0.6 mL)	17			
1D-05	有効性 安全性	盲検化 <sup>5)</sup> 歯周炎患者	フラップ手術単独施行 <sup>6)</sup>	43	有効性：36週間 安全性：36週間 臨床検査：4週間	新生歯槽骨の増加量	5.3.5.1-4 評価資料
			EMD (適量)	113			
			KCB-1D 0.3% (適量)	111			

-：該当なし

1) 投与と被験者数を示す。1D-01A 試験では調査された被験者数を示す

2) 1D-01 試験～1D-05 試験の安全性の観察期間は治験薬投与歯・隣接歯に対する観察期間を示す

3) 投与 36 週後を主たる評価時点とした（1B-01 試験を除く）

4) 全被験者の投与 36 週後の観察完了後で、投与 72 週後の観察完了前に開錠した

5) 被験者及び X 線写真評価者に対する盲検

6) 分析感度を事後的に確認するための参考群として設定した

## 1.5.2.5.1 静脈内単回投与試験 [1B-01、資料番号 5.3.3.1-1 (参考)]

健康成人男子 32 名を対象に、KCB-1 1、3、10、30 µg [各 step 8 名 (KCB-1 群 6 名、プラセボ群 2 名)] を静脈内へ単回投与し、安全性及び薬物動態を検討した。

その結果、一般所見、理学的検査、臨床検査、骨代謝関連検査及び抗体検査の各成績から KCB-1 群とプラセボ群とを比較して安全性について特に問題はみられなかった。なお、副作用はみられなかった。

血清中薬物濃度は 2 相性の消失を示し、KCB-1 30 µg までの用量範囲では線形性が確認された。また、尿中排泄については、全被験者で定量限界濃度 (20 pg/mL) 以下で、KCB-1 の尿中への排泄は低いと考えられた。

## 1.5.2.5.2 探索的試験 (1D-01、資料番号 5.3.5.1-1)

歯周炎患者を対象として、KCB-1D の歯周組織再生作用及び安全性を探索的に検討する

ため、KCB-1D（KCB-1濃度として0.03%、0.1%、0.3%又はプラセボ、0.2 mL投与）の歯槽骨欠損部単回投与による探索的試験を実施した（治験薬投与計79名）。

有効性では、投与36週後の新生歯槽骨の増加率及び投与36週後の臨床的アタッチメントの獲得量の結果から、0.3% KCB-1Dで歯周組織欠損部において臨床的な付着を獲得しつつ歯槽骨を再生させる可能性が示唆された。安全性では、臨床検査値の異常変動として腎機能関連臨床検査値の変動が多く認められたが、血清中抗KCB-1抗体の産生はみられず、血中移行性もないものと推察され、治験薬との関連性は低いと推察された。

治験相談での助言を受けて実施した1D-01A試験時には、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の増加や骨性癒着等の異常所見はみられなかった。また、副作用はみられず、歯肉の異常増生及び悪性腫瘍の発現はなかった。

#### 1.5.2.5.3 用量反応試験（1D-02、資料番号 5.3.5.1-2）

歯周炎患者を対象として、KCB-1D群とプラセボ群を比較することによりKCB-1D群の優越性を確認すること、及び臨床推奨用量を決定することを目的に、KCB-1D（KCB-1濃度として0.2%、0.3%、0.4%又はプラセボ、0.2 mL投与）の歯槽骨欠損部単回投与による用量反応試験を実施した（治験薬投与計253名）。

有効性では、投与36週後の新生歯槽骨の増加率の結果から、KCB-1Dが歯槽骨を新生させる作用を有すること、及び臨床推奨用量が0.3%であることが示された。安全性では、観察期間中（投与36週後まで）に45名62件の副作用が発現したが、程度はいずれも軽度又は中等度であった。投与72週後に実施した事後調査時には、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の増加や骨性癒着等の異常所見はみられなかった。また、副作用はみられず、歯肉の異常増生及び悪性腫瘍の発現はなかった。

#### 1.5.2.5.4 検証的試験（1D-03、資料番号 5.3.5.1-3）

歯周炎患者を対象として、プラセボを対照に0.3% KCB-1Dの歯周組織再生効果を検証すること、またその安全性を検討することを目的に、KCB-1D（KCB-1濃度として0.3%又はプラセボ、0.2 mL投与）の歯槽骨欠損部単回投与による検証的試験を実施した（治験薬投与計323名）。

有効性では、FASを対象とした投与36週後の新生歯槽骨の増加率の平均値は、プラセボ群21.579%、KCB-1D群37.131%であり、プラセボ群と比較してKCB-1D群で有意に高かった（ $P < 0.001$ ）。また、群間差（KCB-1D群-プラセボ群）の平均値（95%信頼区間）は、15.552（8.2935 - 22.8108）%であった。FASを対象とした投与36週後の臨床的アタッチメントの獲得量は、プラセボ群2.0 mm、KCB-1D群2.1 mmであり、群間に有意な差はなかった（ $P = 0.541$ ）。また、KCB-1Dの安全性は、プラセボと変わるものではなく、発現した有害事象は日常診療の範囲で対処可能であり、安全性に大きな問題はないと考えられた。

#### 1.5.2.5.5 臨床薬理試験（1D-04、資料番号 5.3.3.2-1）

歯周炎患者を対象として、0.3% KCB-1D 0.2 mL及び0.6 mLを歯槽骨欠損部に単回投与したときの、血中濃度推移及び安全性を比較することを目的とした臨床薬理試験を実施した（治験薬投与計25名）。

その結果、0.2 mL群（8名）と0.6 mL群（17名）に血中濃度推移に差はみられず、いずれの投与群でも内在性bFGFの濃度範囲を超える血清中KCB-1濃度は検出されなかった。

このことから、0.6 mL までの 0.3%KCB-1D の歯槽骨欠損部への投与では全身的に影響を及ぼすことがないと考えた。また、いずれの群でも投与部位を含む口腔内に副作用はみられなかった。

#### 1.5.2.5.6 検証的試験（1D-05、資料番号 5.3.5.1-4）

歯周炎患者を対象として、EMD を対照に KCB-1D の歯周組織再生効果を検証すること及び KCB-1D の安全性を検討することを目的に、歯槽骨欠損部単回投与による検証的試験を実施した（試験治療完了計 267 名）。

有効性では、PPS を対象とした投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量の平均値は、KCB-1D 群 1.927 mm、EMD 群 1.359 mm であり、KCB-1D 群と EMD 群との平均値の群間差（95%信頼区間）は 0.568 (0.1764 - 0.9592) mm であった。95%信頼区間の下限値が非劣性マージンである -0.30 mm を上回っており、EMD に対する 0.3% KCB-1D の非劣性が検証された ( $P < 0.001$ )。また、FAS を対象とした投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量では、KCB-1D 群と EMD 群との平均値の群間差（95%信頼区間）は 0.605 (0.2173 - 0.9917) mm であり、EMD 群と比較して 0.3%群で有意に高かった ( $P = 0.002$ )。安全性では、いずれの治療群でも副作用や高度な有害事象はみられなかった。治験薬に直接曝露される恐れがある特定歯や口腔内の有害事象の発現割合及びその内容は、KCB-1D 群と EMD 群で違いがなかったことから、KCB-1D の安全性は臨床で許容されるものと考えた。

#### 1.5.2.5.7 安全性に関する結果の要約（資料番号 2.7.4.2.1）

いずれの試験でも観察期間中に死亡の報告はなかった。また、重篤な有害事象は 1D-01 試験で 1 名 (0.03%群)、1D-02 試験で 5 名（プラセボ群 1 名、0.2%群 1 名、0.4%群 3 名）、1D-03 試験で 3 名（プラセボ群 2 名、0.3%群 1 名）の計 9 名が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験の投与 36 週後までの安全性データ及び 1D-04 試験の投与 4 週後までの安全性データを用い、併合解析を行った。その結果、有害事象発現割合はプラセボ群 79.6% (152/191 名)、0.3% KCB-1D 群 73.0% (313/429 名)、副作用発現割合はプラセボ群 14.7% (28/191 名)、0.3% KCB-1D 群 12.6% (54/429 名) であり、両群で大きな違いはなかった。

治験薬投与歯・隣接歯又は口腔内に重篤な有害事象、高度の有害事象、悪性腫瘍の発現はなかった。併合データの 0.3% KCB-1D 群 (429 名) に 2%以上発現した口腔内の有害事象（発現割合、以下同様）は、医療機器不具合 (3.0%)、口内炎 (2.1%) であり、そのうち治験薬投与歯・隣接歯に発現した事象は、医療機器不具合 (2.3%) であった。0.3% KCB-1D 群で口腔内に発現した副作用は、適用部位紅斑 (0.2%)、適用部位腫脹 (0.2%)、処置部位反応 (0.2%) であり、いずれも治験薬投与歯・隣接歯に発現した事象であった。観察期間中（投与 36 週後まで）に歯肉の異常増生、口腔内の悪性腫瘍の発現、セメント-エナメル境等を上回る異常な歯槽骨の増加及び骨性癒着等の有害事象は報告されなかった。

#### 1.5.2.5.8 治験相談の経緯（資料番号 1.13.2.1）

(1) ██████████ 相談 (██████ 年 █████ 月 █████ 日実施)

██████████ に先立ち、██████████ について確認するため、医薬品 ██████████ 相談を実施した。

安全性の観察期間について [REDACTED] 試験成績からは投与後 36 週以降どの程度まで歯槽骨の増加が継続するのか不明であり、安全性に関してその後の経過が懸念されるため、[REDACTED] 試験が終了した被験者の経過を早急に追跡し KCB-1D の作用の最終的な影響を確認しておく必要がある、との助言を受けた。これを受け、速やかに [REDACTED] 試験を実施して口腔内の安全性を確認し [REDACTED] 試験での口腔内の安全性の観察期間を投与後 72 週間に設定した。

[REDACTED] とすることで合意を得た。

[REDACTED]、との助言を受けた。これを受け、1D-02 試験ではプラセボ群、0.2%群、0.3%群及び 0.4%群で検討を行った。

(2) [REDACTED] 相談 ( [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施)

[REDACTED] に先立ち [REDACTED] について確認するため、医薬品 [REDACTED] 相談を実施した。

[REDACTED] との助言を受けた。助言のとおりにより計画を変更した。

[REDACTED]、との助言を受けた。

(3) [REDACTED] 相談 ( [REDACTED] 相談、 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施)

医薬品医療機器総合機構との [REDACTED] 相談 (医薬品 [REDACTED] 相談) を書面にて実施した。

[REDACTED] 及び [REDACTED] と設定することで合意を得た。

(4) [REDACTED] 相談 ( [REDACTED] 相談、 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施)

[REDACTED] に先立ち、 [REDACTED] について、 [REDACTED] 相談 (医薬品 [REDACTED] 相談) を実施した。

[REDACTED] を設定するよう、助言を受けた。しかし、その後「次世代医療機器評価指標の公表について」(平成 23 年 12 月 7 日薬食機発 1207 第 1 号) が発出され、「歯周組織再生療法の臨床評価にあたり、フラップ手術を含む組織付着療法において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ため、歯槽骨レベルの改善を主要な評価項目に設定すること」が推奨された。このことを受け、主要評価項目を「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量」とすることで合意を得た。

との助言を受けた。これを受け、本試験の結果解釈のための参考群としてフラップ手術単独施行群（FOP 群）を設定し、FOP 群と EMD 群及び KCB-1D 群との検定は実施しない計画とすることで合意を得た。

### 1.5.3 本剤の特徴及び有用性

本邦には歯周組織再生療法として承認された医療機器があるが、1.5.1.2 に詳述したとおり、様々な問題点が存在するために広く普及するには至っておらず、これらの問題を解決した治療法が臨床現場から望まれている。

これまでに得られた非臨床試験成績及び歯周炎患者を対象とした臨床試験成績を踏まえ、本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

#### (1) 既存治療を上回る新生歯槽骨の増加効果が認められる

歯周炎に対して現在一般的に施行されている歯周外科手術であるフラップ手術時に、KCB-1D を歯槽骨欠損部に投与し、本剤の歯周組織再生効果を検討した。プラセボを対照とした 1D-03 試験の結果、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率について、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、既存の歯周組織再生療法である EMD を対照とした 1D-05 試験の結果、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量について、本剤の EMD に対する非劣性が検証された。以上のことから、KCB-1D は、歯周組織欠損部において付着を獲得しつつ、臨床的意義のある新生歯槽骨の増加効果を有すると判断した。

#### (2) 既存の歯周組織再生療法を適用できなかった患者にも適用することが可能となる

本邦では、歯周ポケットの深さが 4 mm 以上の患者でフラップ手術が施行される。1D-03 試験で「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」の患者での有効性が示された。また、部分集団解析の結果から、本剤は本試験で対象とした集団で、主な人口統計学的特性及び他の基準値の特性を問わず、新生歯槽骨の増加効果を有していると考えられた。一方、本邦で承認されている歯周組織再生療法時に使用する医療機器では、「歯周ポケットの深さが 6 mm 以上、骨欠損の深さが 4 mm 以上」という適用の制限が設けられているものがある。これは、海外で実施された臨床試験成績をもって本邦で承認されたためである。日本人の歯根長は欧米人に比べて短いことから<sup>31)</sup>、日本人ではより小さな骨欠損が歯の機能に大きな影響を与えると考えられる。このため、歯周組織破壊が大きく進行する前の段階で歯周組織再生療法を行って新生歯槽骨の増加を図り、歯の機能を維持することが本邦では特に重要であると考えられる。これらのことから、既存の歯周組織再生療法を適用できなかった患者にも早期から治療方法を提供することが可能となることは意義がある。

#### (3) ヒト型遺伝子組換えたん白質製剤である

1.5.1.2 で詳述したとおり、本邦では動物由来材料を使用した治療法が存在するが、感染症伝播のリスクが存在するという問題点があった。本剤は遺伝子組換え技術により製造したヒト型たん白質製剤であり、製剤に由来する感染のリスクはない。また、宗教上の理由により使用できない場合も想定されない。

#### (4) フラップ手術施行時に簡便に調製・使用できる製剤である

本剤はフラップ手術時に使用する製品であることから、薬液調製が簡便かつ適切な容量を投与できる製剤が求められる。本剤は凍結乾燥品と添付溶解液を組み合わせたシングルユース製剤であり、必要量の薬液を手術時に簡便に調製することができる。また、本剤を歯槽骨欠損部位に塗布するにあたり複雑な手技は必要とせず、複数歯にも簡便に投与することができるほか、組織採取のような侵襲性の高い処置も必要としない。更に、HPCを基剤に採用し粘稠性を付与することで、投与時の液垂れを防止し、多様な歯槽骨の欠損形状に対応することが可能となった。

#### (5) 本剤の忍容性は良好である

本剤の歯槽骨欠損部への投与で内在性 bFGF の濃度範囲を超える血清中 KCB-1 濃度は検出されなかったことから、全身へ影響を及ぼすリスクは低いと考えられた。また、安全性評価結果から、KCB-1D がフラップ手術に比べて特定の有害事象の発現を増加させる可能性は低いと考えた。本剤が細胞増殖促進作用を有することから、潜在的なリスクとして歯周組織の異常増生、悪性腫瘍の増殖又は転移が考えられる。しかし、臨床試験ではこれらに相当する有害事象はみられず、KCB-1D がこれらを引き起こす可能性は低いと考えられた。また、口腔内に悪性腫瘍及び前がん病変を有する患者又はその既往歴のある患者への KCB-1D の投与を禁忌とすることで、悪性腫瘍の増殖又は転移のリスクを回避できると考える。

#### (6) 日本人での有効性・安全性を確認した歯周組織再生療法である

日本人を対象に実施した治験で、新生歯槽骨の増加効果が示され、日本人での安全性及び有効性が確認された歯周組織再生療法の一つである。

#### (7) イヌ歯周組織欠損モデルで歯周組織の構成要素を再生させることが示された

イヌ歯周組織欠損モデルでの検討で、本剤は歯槽骨、セメント質及び歯根膜という歯周組織の構成要素の再生を促進し、結合組織性付着を形成させた。また、再生した歯周組織が長期間経過後も維持されていることが示された (2.6.2.2)。

プラセボ及び既存の歯周組織再生療法を対照とした臨床試験によって KCB-1D の有効性を検証し、KCB-1D は歯科医師の管理下で安全に使用できると考えた。また、非臨床試験の結果から、歯周組織の構成要素がバランスよく再生されることが示された。更に、KCB-1D は動物由来の製剤ではなく、使用方法が簡便であり複数歯にも適用可能といった製剤的特徴を有している。各治療法に特有の問題点から既存の歯周組織再生療法が実施できない患者にも KCB-1D は使用可能であるため、KCB-1D は歯周組織再生療法の新たな選択肢となり得るものと考えた。以上のことから、本剤の承認申請を行う。

### 1.5.4 開発状況

### 1.5.5 参考文献

- 1) Garrett S. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol.* 1996; 1(1): 621-66.
- 2) 厚生労働省. 平成 23 年歯科疾患実態調査.
- 3) 厚生労働省. 平成 23 年患者調査.
- 4) Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013; 84(4 Suppl): S24-9.
- 5) Chapple IL, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013; 84(4 Suppl): S106-12.
- 6) 8020 推進財団. 平成 17 年度永久歯抜去原因調査報告書.
- 7) 安藤雄一, 青山旬, 花田信弘. 口腔が健康状態に及ぼす影響と歯科保健医療. *保健医療科学.* 2003; 52(1): 23-33.
- 8) Papananou PN, Wennström JL. The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *J Clin Periodontol.* 1991; 18(5): 317-22.
- 9) 特定非営利活動法人日本歯周病学会. 歯周病の検査・診断・治療計画の指針. 2008.
- 10) 特定非営利活動法人日本歯周病学会. 歯周病の診断と治療の指針. 2007.
- 11) 特定非営利活動法人日本歯周病学会. 歯周病患者における再生治療のガイドライン. 2012.
- 12) エムドゲイン<sup>®</sup>ゲル添付文書. 2013 年 8 月 1 日改訂 (第 10 版)
- 13) Gospodarowicz, D. Localisation of a fibroblast growth factor and its effect alone and with hydrocortisone on 3T3 cell growth. *Nature.* 1974; 249(453): 123-7.
- 14) Böhlen P, Baird A, Esch F, Ling N, Gospodarowicz D. Isolation and partial molecular characterization of pituitary fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984; 81(17): 5364-8.
- 15) Thomas KA, Rios-Candelore M, Fitzpatrick S. Purification and characterization of acidic fibroblast growth factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984; 81(2): 357-61.
- 16) Esch F, Baird A, Ling N, Ueno N, Hill F, Denoroy L et. al. Primary structure of bovine pituitary basic fibroblast growth factor (FGF) and comparison with the amino-terminal sequence of bovine brain acidic FGF. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985; 82(19): 6507-11.
- 17) Abraham JA, Whang JL, Tumolo A, Mergia A, Friedman J, Gospodarowicz D et al. Human basic fibroblast growth factor: nucleotide sequence and genomic organization. *EMBO J.* 1986; 5(10): 2523-2528.
- 18) Baird A and Bohlen P. Fibroblast growth factors. In Sporn MB, Roberts AB, Eds. *Peptide Growth Factors and Their Receptors I.* Springer-Verlag, 1991; 369-418.
- 19) Ueno N, Baird A, Esch F, Ling N, Guillemin R. Isolation of an amino terminal extended form of basic fibroblast growth factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986; 138(2): 580-588.
- 20) Story MT, Esch F, Shimasaki S, Sasse J, Jacobs SC, Lawson RK. Amino-terminal sequence of a large form of basic fibroblast growth factor isolated from human benign prostatic hyperplastic tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987; 142(3): 702-709.
- 21) Baird A, Esch F, Mormede P, Ueno N, Ling N, Bohlen P et al. Molecular characterization of

- fibroblast growth factor: distribution and biological activities in various tissues. *Recent Prog Horm Res.* 1986; 42: 143-205.
- 22) Pitaru S, Kotev-Emeth S, Noff D, Kaffuler S, Savion N. Effect of basic fibroblast growth factor on the growth and differentiation of adult stromal bone marrow cells: enhanced development of mineralized bone-like tissue in culture. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(8): 919-29.
  - 23) Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr Rev.* 1987; 8(2): 95-114.
  - 24) O'Keefe EJ, Chiu ML, Payne RE Jr. Stimulation of growth of keratinocytes by basic fibroblast growth factor. *J Invest Dermatol.* 1988; 90(5): 767-769.
  - 25) Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science.* 1987; 235: 442-447.
  - 26) Montesano R, Vassalli JD, Baird A, Guillemin R, Orci L. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83(19): 7297-7301.
  - 27) Kawaguchi H, Kurokawa T, Hanada K, Hiyama Y, Tamura M, Ogata E, Matsumoto T. Stimulation of fracture repair by recombinant human basic fibroblast growth factor in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Endocrinology.* 1994; 135(2): 774-81.
  - 28) Takayama S, Murakami S, Nozaki T, Ikezawa K, Miki Y, Asano T et al. Expression of receptors for basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 1998; 33(6): 315-22.
  - 29) Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, Shimabukuro Y, Kitamura M, Nozaki T et al. Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodontal Res.* 1999; 34(7): 425-30.
  - 30) Takayama S, Murakami S, Shimabukuro Y, Kitamura M, Okada H. Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. *J Dent Res.* 2001; 80(12): 2075-9.
  - 31) 歯の解剖学入門. 編集赤井三千男. 医歯薬出版株式会社. 第1版. 1990; 160.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、2015年9月現在、いずれの国においても承認されていない。

本剤の有効成分であるトラフェルミン（遺伝子組換え）については、日本で2001年4月4日に褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍・下腿潰瘍）の効能・効果で製造承認を取得している（販売名：フィブラスト<sup>®</sup>スプレー）。海外では、韓国で2008年に販売承認を取得している。

## 1.7 同種同効品一覧表

同種同効品の一覧を以下に示した。

- (1) 申請製剤（リグロス<sup>®</sup>歯科用液キット 600 µg、リグロス<sup>®</sup>歯科用液キット 1200 µg）
- (2) ブタ歯胚組織使用歯周組織再生用材料（エムドゲイン<sup>®</sup>ゲル）

(1) 申請製剤（リグロス<sup>®</sup>歯科用液キット 600 μg、リグロス<sup>®</sup>歯科用液キット 1200 μg）

一般的名称	トラフェルミン（遺伝子組換え）													
販売名	リグロス <sup>®</sup> 歯科用液キット600 μg、リグロス <sup>®</sup> 歯科用液キット1200 μg													
会社名	科研製薬株式会社													
承認年月日	-													
規制区分	処方箋医薬品													
化学構造式	<p>R-Gly-Ser-Ile-Thr-Thr-Leu-Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Gly-Ala-Phe-Pro-Pro-Gly-His-Phe-Lys-Asp-Pro-Lys-Arg-Leu-Tyr-Cys-Lys-Asn-Gly-Gly-Phe-Phe-Leu-Arg-Ile-His-Pro-Asp-Gly-Arg-Val-Asp-Gly-Val-Arg-Glu-Lys-Ser-Asp-Pro-His-Ile-Lys-Leu-Gln-Leu-Gln-Ala-Glu-Glu-Arg-Gly-Val-Val-Ser-Ile-Lys-Gly-Val-Cys-Ala-Asn-Arg-Tyr-Leu-Ala-Met-Lys-Glu-Asp-Gly-Arg-Leu-Leu-Ala-Ser-Lys-Cys-Val-Thr-Asp-Glu-Cys-Phe-Phe-Phe-Glu-Arg-Leu-Glu-Ser-Asn-Asn-Tyr-Asn-Thr-Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Thr-Ser-Trp-Tyr-Val-Ala-Leu-Lys-Arg-Thr-Gly-Gln-Tyr-Lys-Leu-Gly-Ser-Lys-Thr-Gly-Pro-Gly-Gln-Lys-Ala-Ile-Leu-Phe-Leu-Pro-Met-Ser-Ala-Lys-Ser</p> <p>R=Ala-Ala（65%以上） R=Ala（35%以下）</p>													
剤形・含量	<p>リグロス<sup>®</sup>歯科用液キット600 μg 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）を含有</p> <p>リグロス<sup>®</sup>歯科用液キット1200 μg 1キット中にトラフェルミン（遺伝子組換え）1.41 mg（169.2万国際標準単位）を含有</p>													
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	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>													
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。													
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 口腔内に悪性腫瘍及び前がん病変のある患者又はその既往歴のある患者 [本剤が細胞増殖促進作用を有するため]</li> </ol>													
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重要な基本的注意                     <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤は歯周外科手術の経験のある歯科医師又は医師が使用すること。</li> <li>(2) 術後に歯肉弁の著しい陥凹を生じると予想される骨欠損部位に対しては、他の適切な治療法を考慮すること。</li> </ol> </li> <li>2. 副作用                     <p>本剤が投与された安全性評価対象症例429例中3例（0.7%）に副作用が認められた。その内訳は、適用部位における歯肉白色化、歯肉紅斑、歯肉腫脹および頭痛が各1例（0.2%）であった。臨床検査値異常は429例中51例（11.9%）に認められ、その主なものは尿中アルブミン陽性27例（6.3%）、尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン上昇17例（4.0%）、尿中NAG上昇16例（3.7%）、CRP上昇6例（1.4%）等であった。</p> <p style="text-align: right;">（承認時）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">頻度 分類</th> <th style="text-align: center;">1%以上</th> <th style="text-align: center;">1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><b>適用部位</b></td> <td></td> <td>歯肉白色化、歯肉紅斑、 歯肉腫脹</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>精神神経系</b></td> <td></td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>臨床検査</b></td> <td>尿中アルブミン陽性、尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン上昇、尿中NAG上昇、CRP上昇</td> <td>AST（GOT）上昇、ビリルビン上昇、CK（CPK）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、尿糖陽性、リンパ球増多、好中球減少、単球増多、白血球減少、総蛋白上昇</td> </tr> </tbody> </table> </li> </ol>		頻度 分類	1%以上	1%未満	<b>適用部位</b>		歯肉白色化、歯肉紅斑、 歯肉腫脹	<b>精神神経系</b>		頭痛	<b>臨床検査</b>	尿中アルブミン陽性、尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン上昇、尿中NAG上昇、CRP上昇	AST（GOT）上昇、ビリルビン上昇、CK（CPK）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、尿糖陽性、リンパ球増多、好中球減少、単球増多、白血球減少、総蛋白上昇
頻度 分類	1%以上	1%未満												
<b>適用部位</b>		歯肉白色化、歯肉紅斑、 歯肉腫脹												
<b>精神神経系</b>		頭痛												
<b>臨床検査</b>	尿中アルブミン陽性、尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン上昇、尿中NAG上昇、CRP上昇	AST（GOT）上昇、ビリルビン上昇、CK（CPK）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、尿糖陽性、リンパ球増多、好中球減少、単球増多、白血球減少、総蛋白上昇												

<p>使用上の注意（続き）</p>	<p>3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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。〕</p> <p>4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>5. 適用上の注意</p> <p>(1) 適用部位 歯科用にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 凍結乾燥品を溶解液で用時溶解し、調製後は速やかに使用する。</li> <li>2) スケーリング及びルートプレーニング等により、歯槽骨の骨内欠損部に付着した肉芽組織を除去し、歯根面に付いた歯垢や歯石を十分に除去する。</li> <li>3) 滅菌生理食塩液で十分に洗浄する。最終洗浄後は歯根面を唾液又は血液で汚染しないように注意する。</li> <li>4) 本剤は欠損底部を起点にし、歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。</li> <li>5) 広範囲を安定して縫合するのに適した縫合材を用いて縫合を行う。縫合時、歯間部を歯肉弁で完全に覆い、隙間なく緊密に密着させる。その際、本剤塗布後の創面は歯肉弁によりできる限り被覆する。縫合時に本剤が溢れ出た場合には、速やかに除去すること。なお、縫合後に本剤の漏出が懸念される場合には、歯周包帯（非ユージノール系）を使用してもよい。</li> </ol> <p>(3) その他</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 添付の貼薬針を注射又は穿刺に使用しないこと。</li> <li>2) 本剤は1回限りの使用とし、複数の患者に使用せず、残った薬液は廃棄すること。</li> </ol>
<p>添付文書の作成年月日</p>	<p>-</p>

## (2) ブタ歯胚組織使用歯周組織再生用材料 (エムドゲイン®ゲル)

一般的名称	ブタ歯胚組織使用歯周組織再生用材料
販売名	エムドゲイン®ゲル
会社名	ストローマン・ジャパン株式会社 (選任製造販売業者)
承認年月日	2001年12月11日
規制区分	高度管理医療機器、生物由来製品
化学構造式	— (エナメルマトリックスデリバティブは幼若ブタの歯胚抽出物である。)
剤形・含量	0.15 mL 1シリンジ0.15 mL中にエナメルマトリックスデリバティブ4.5 mgを含有 0.3 mL 1シリンジ0.3 mL中にエナメルマトリックスデリバティブ9 mgを含有 0.7 mL 1シリンジ0.7 mL中にエナメルマトリックスデリバティブ21 mgを含有
使用目的、効能又は効果	歯周ポケットの深さが6 mm以上、X線写真上で深さ4 mm以上、幅2 mm以上の垂直性骨欠損(根分岐部を除く)を有する中等度又は重度の歯周炎の歯周外科手術の際に、露出された歯根面上に補助的に局所適用する。
操作方法又は使用方法等	<p>[使用方法]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本品を使用するに際しては、術前の診査により、適応症であることを十分に確認すること。</li> <li>2. シリンジのキャップを外す。</li> <li>3. 添付のカニューレを取り付ける。</li> <li>4. 本品はキャップを外した後2時間以内に使用し、残ったゲルは廃棄すること。</li> </ol> <p>[臨床上的使用手順]</p> <p>本品は歯周外科手術の際に歯根面に塗布して用いる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 伝達麻酔や浸潤麻酔を用いて手術部位の麻酔を行う。血管収縮作用のある局所麻酔薬は歯間乳頭や辺縁歯肉に注入しないこと。</li> <li>2. 歯肉溝内切開を行う。必要に応じて歯槽粘膜内に達する縦切開を1~2カ所入れる。</li> <li>3. 頬側および口蓋/舌側で全層弁により剥離する。歯肉弁の歯肉結合組織はできるだけ多く保存する。</li> <li>4. 歯肉弁は手術処置の最後に可能な限り露出歯根面全体を覆う事ができるように作製する。</li> <li>5. 滅菌生理食塩液で軟組織に水分補給を行い、歯周細胞の生存能力を維持する。</li> <li>6. 歯槽骨の骨内欠損部に付着した肉芽組織を除去し、歯根面に付いた歯垢や歯石を十分に除去する(スケーリング、ルートプレーニング等)。</li> <li>7. 歯根表面に残存するスミア層を短時間のエッチング処理(例えばリン酸、クエン酸を用いて最大15秒間)により除去することが望ましい。</li> <li>8. 滅菌生理食塩液で十分に洗浄する。最終洗浄後は歯根面を唾液や血液で汚染しないように注意すること。</li> <li>9. 洗浄後直ちに欠損底部を起点にし、露出した歯根面全体を完全に覆うように、ゲル状の本品を塗布する。</li> <li>10. 広範囲の安定した縫合に適した縫合材を用いて縫合を行う。縫合時に本品が溢れ出てくることがあるが問題はない。縫合時、歯間部を歯肉弁で完全に覆い、隙間なく緊密に密着させることが不可欠である。その時本品塗布後の創面は、歯肉弁により出来る限り被覆する。</li> <li>11. 必要に応じて歯肉弁底部での骨膜開窓術を行い、軟組織の歯冠部への復位を促進させる。</li> </ol>
禁忌・禁止	<p>禁忌 (次の患者には使用しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 十分に管理されていない糖尿病の患者</li> <li>2. 十分に管理されていない全身性疾患の患者</li> <li>3. 創傷治癒に悪影響を及ぼす可能性のある疾患の患者</li> <li>4. 創傷治癒に悪影響を及ぼす可能性のある治療を受けている患者</li> <li>5. 長期間高用量のステロイド剤療法を受けている患者</li> <li>6. 骨代謝疾患の患者</li> <li>7. 放射線療法を受けている患者</li> <li>8. 免疫抑制療法を受けている患者</li> <li>9. 全身的な感染症の患者</li> <li>10. 歯周組織に血管障害のある患者</li> <li>11. 良悪の鑑別が困難な口腔粘膜疾患のある患者</li> <li>12. その他医師が不相当と認めた患者</li> </ol> <p>禁止 再使用禁止</p>
使用上の注意	<p>1. 使用注意 (次の患者には慎重に適用すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本人または家族に発疹、蕁麻疹、喘息等のアレルギー歴のある患者</li> <li>(2) 薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol>

<p>使用上の注意（続き）</p>	<p>(3) 本品の使用経験のある患者                  (4) 抗血液凝固剤療法を受けている患者</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本品は歯周炎の治療を目的として使用すること。                  (2) 術前に全身の健康状態を診察し、歯周外科手術に耐え得る状態かどうかを確認し、必要があれば臨床検査を行うこと。                  (3) 過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。                  (4) 本品は歯周外科手術による歯周病治療の経験のある者以外使用しないこと。                  (5) 本品は、幼若ブタの歯胚から抽出したエナメルマトリックスデリバティブ（EMD）を原料としたブタ由来の生物材料であり、未知の病原体が混入する恐れが否定できないことから、本品の使用に際しては治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。                  (6) 歯周組織の再生は歯根面上に復した歯肉弁で覆われた位置までしか生じないので、歯根を覆うために十分な組織がある部位でのみ本品を使用すること。</p> <p>3. 不具合（副作用）／併発症                  海外での臨床試験において、エムドゲイン®ゲルおよびエムドゲイン®自体に起因する副作用を示す証拠は得られなかった（承認時：承認申請資料）。                  しかし、術後併発症として次のような症状が報告されているので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>
<p>過 敏 症</p>	<p>蕁麻疹、痒痒皮膚反応</p>
<p>口 腔</p>	<p>局所の炎症、発赤、腫脹、疼痛、圧痛、痺れ、血腫、斑状出血、組織壊死、組織陥没、口角炎、ヘルペス様水疱、粘膜反応、褐色変色、縫合糸刺激、縫合部裂開、歯石</p>
<p>適用部歯牙</p>	<p>歯の動揺の増加、歯根面知覚過敏</p>
<p>添付文書の作成年月日</p> <p>備考</p>	<p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用                  妊婦また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使用すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]</p> <p>5. 小児等への使用                  小児等への使用についての安全性は確立していない。</p> <p>6. その他の注意                  適用上の注意</p> <p>(1) 適用部位                  本品は罹患部歯根面への塗布にのみ使用すること。</p> <p>(2) 手術前                  手術に先立ちX線撮影による外科的評価を行うこと。</p> <p>(3) 手術時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本品の包装が破損または汚染していた場合には使用しないこと。</li> <li>2) 本品を放置するとき分離することがあるが、使用上問題ありません。</li> <li>3) 各充填済シリンジは、患者1名のみを使用すること。</li> <li>4) 本品は歯槽骨の骨内欠損部に付着した肉芽組織を除去し、歯根面に付いた歯垢や歯石を十分に除いた後に使用すること。また、歯根表面に残存するスミア層を短時間のエッチング処理（例えばリン酸、クエン酸で最大15秒間）により除去することが望ましい。</li> <li>5) 手術中は厳重な無菌状態を維持すること。</li> </ol> <p>(4) 手術後</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 疾患や骨内欠損の重症度に基づき必要に応じて抗生物質を使用すること。</li> <li>2) 術後感染を防止するため術後3～6週間は消毒剤による口腔洗浄を行うよう患者に指導すること。</li> <li>3) 傷口の安定を維持するため術後6週間は歯間部清掃を含め手術部の清掃を行わないよう患者に指導すること。</li> <li>4) 必要に応じて「歯科医療従事者による歯面清掃」を受けるよう患者に指導すること。</li> <li>5) 歯間部清掃法などの適切な口腔衛生処置を実施すること。</li> </ol> <p>その他</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 臨床試験（外国）では観察されなかったが、手術に伴う併発症として術後出血、感染、創傷離開、組織の痂皮形成、感覚異常、縫合部の出血や緩みなどが起こる可能性が考えられる。</li> <li>(2) 臨床試験（外国）では観察されなかったが、反復使用により本品に対する過敏症が起こる可能性は否定できない。</li> </ol>
<p>2013年8月改訂</p>	<p>2013年8月改訂</p>
<p></p>	<p>検証的試験（ID-05）における対照治療</p>

\* 添付文書(案)は審査段階のものであり  
最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

2016年 月作成

日本標準商品分類番号
87279

規制区分
処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

歯周組織再生剤  
**リグロス®歯科用液キット 600 µg**  
**リグロス®歯科用液キット 1200 µg**  
 Regroth®  
 トラフェルミン（遺伝子組換え）製剤

貯 法
2～8℃に保存
使用期限
外箱及びラベルに表示

	リグロス歯科用液キット 600 µg	リグロス歯科用液キット 1200 µg
承認番号		
薬価収載		年 月
販売開始		年 月
国際誕生日		2001年4月

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 口腔内に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者  
[本剤が細胞増殖促進作用を有するため]

**【組成・性状】**

本品は、トラフェルミン（遺伝子組換え）凍結乾燥品（600 µg 又は 1200 µg）1 カートリッジ、溶解液（0.2 mL 又は 0.4 mL）1 カートリッジ、連結ホルダー1 筒、投与ホルダー1 筒、プランジャーロッド 2 本（青／白）及び貼薬針 1 本より構成される。

販売名	リグロス®歯科用液 キット 600 µg	リグロス®歯科用液 キット 1200 µg
有効成分 (凍結乾燥品に含まれる量)	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) 注1 を含有する。	1キット中にトラフェルミン（遺伝子組換え）1.41 mg (169.2 万国際標準単位) 注1 を含有する。
添加物	凍結乾燥品：エデト酸ナトリウム水和物、白糖、pH調整剤 溶解液：ヒドロキシプロピルセルロース	
性状	凍結乾燥品：白色の塊又は粉末である。 溶解液：無色澄明な粘稠性のある液である。	
溶解液の容量	0.27 mL 注1 / 1キット	0.47 mL 注1 / 1キット

注1 本剤は調製時及び投与時の損失を考慮し、過量充填されている。

**【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。

**【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。

**【使用上の注意】**

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は歯周外科手術の経験のある歯科医師又は医師が使用すること。
- (2) 術後に歯肉弁の著しい陥凹を生じると予想される骨欠損部位に対しては、他の適切な治療法を考慮すること。

2. 副作用

本剤が投与された安全性評価対象症例429例中3例（0.7%）に副作用が認められた。その内訳は、適用部位における歯肉白色化、歯肉紅斑、歯肉腫脹および頭痛が各1例（0.2%）であった。臨床検査値異常は429例中51例（11.9%）に認められ、その主なものは尿中アルブミン陽性27例（6.3%）、尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン上昇17例（4.0%）、尿中NAG上昇16例（3.7%）、CRP上昇6例（1.4%）等

であった。（承認時）

分類	頻度	1%以上	1%未満
適用部位			歯肉白色化、歯肉紅斑、歯肉腫脹
精神神経系			頭痛
臨床検査	尿中アルブミン陽性、尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン上昇、尿中NAG上昇、CRP上昇		AST（GOT）上昇、ビリルビン上昇、CK（CPK）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、尿糖陽性、リンパ球増多、好中球減少、単球増多、白血球減少、総蛋白上昇

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

5. 適用上の注意

- (1) 適用部位
  - 歯科用にもみ使用すること。
- (2) 投与时
  - 1) 凍結乾燥品を溶解液で用時溶解し、調製後は速やかに使用する。
  - 2) スケーリング及びルートプレーニング等により、歯槽骨の骨内欠損部に付着した肉芽組織を除去し、歯根面に付いた歯垢や歯石を十分に除去する。
  - 3) 滅菌生理食塩液で十分に洗浄する。最終洗浄後は歯根面を唾液又は血液で汚染しないように注意する。
  - 4) 本剤は欠損底部を起点にし、歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。
  - 5) 広範囲を安定して縫合するのに適した縫合材を用いて縫合を行う。縫合時、歯間部を歯肉弁で完全に覆い、隙間なく緊密に密着させる。その際、本剤塗布後の創面は歯肉弁によりできる限り被覆する。縫合時に本剤が溢れ出た場合には、速やかに除去すること。なお、縫合後に本剤の漏出が懸念される場合には、歯周包帯（非ユージノール系）を使用してもよい。
- (3) その他
  - 1) 添付の貼薬針を注射又は穿刺に使用しないこと。
  - 2) 本剤は1回限りの使用とし、複数の患者に使用せず、残った薬液は廃棄すること。

【薬物動態】<sup>1)</sup>

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象に本剤を単回塗布（600 μg/200 μL又は1800 μg/600 μL）し、血清中濃度を測定したところ内在性bFGFの濃度範囲を超えなかった。また、本剤に対する特異的抗体産生は認められなかった。

【臨床成績】

1. プラセボ対照比較試験（検証的試験）<sup>2)</sup>

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象に、本剤又はプラセボを0.2 mL単回塗布した。投与36週後の新生歯槽骨の増加率は表1のとおりであった。

表1 投与36週後の新生歯槽骨の増加率の平均値

本剤群 (208例)	プラセボ群 (100例)	群間差 [95%信頼区間]	P値 <sup>注1)</sup>
37.1±32.0%	21.6±26.3%	15.6 [8.3, 22.8] %	P<0.001

平均値±標準偏差

注1 t検定

2. エナメルマトリックスデリバティブ（EMD）対照比較試験（検証的試験）<sup>3)</sup>

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象に、本剤又はEMDを歯槽骨欠損部を満たす量を単回塗布する試験を実施した。投与36週後の新生歯槽骨の増加量は表2のとおりであり、本剤群と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非劣性限界値-0.3 mmより大きかったことから、EMDに対する本剤の非劣性が認められた。なお、参照群である歯肉剥離搔爬手術単独群における投与36週後の新生歯槽骨の増加量（平均値±標準偏差）は0.67±1.05 mmであった。

また、本試験における塗布量別の歯数は表3のとおりであった。

表2 投与36週後の新生歯槽骨の増加量の平均値

本剤群 (108例)	EMD群 (109例)	群間差 [95%信頼区間] <sup>注1)</sup>
1.93±1.39 mm	1.36±1.53 mm	0.57 [0.18, 0.96] mm

平均値±標準偏差

注1 非劣性限界値は-0.3 mmと設定された

表3 塗布量別の歯数分布

塗布量	歯数				
	1歯	2歯	3歯	4歯	5歯
0.2 mL 未満	45	8	2	0	0
0.2 mL 以上 0.4 mL 未満	17	4	3	0	0
0.4 mL	9	7	7	6	2

単位：例数

【薬効薬理】<sup>4)</sup>

1. 歯周組織再生促進作用

イヌの歯周組織欠損部への投与で、新生骨の形成を促進させるとともにセメント質及び歯根膜の形成を促進させ、結合組織性付着の形成量を増加させることを確認している。

## 2. 作用機序

本剤は歯周組織の未分化間葉系細胞、歯根膜細胞、血管内皮細胞等に対して、細胞増殖及び細胞遊走の促進作用等を示す。これらの作用により血管新生を伴って増殖した未分化間葉系細胞及び歯根膜細胞は骨芽細胞等へ分化し、歯槽骨及び結合組織性付着を再構築することで、歯周組織が再生される。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラフェルミン（遺伝子組換え）

（Trafermin（genetical recombination））

本質：ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される 154 個（ $C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$ ；分子量：17,122.42）及び 153 個（ $C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$ ；分子量：17,051.35）のアミノ酸残基からなるタンパク質（N 末端；Ala-Ala：65%以上、Ala：35%以下）

### 【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。

### 【取扱上の注意】

- (1) ブリスター包装が開封していたり、破損している場合、又は容器にひび・破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
- (2) 本剤は、落としたり衝撃を与えたりしないこと。容器の破損の原因となることがある。

### 【包装】

リグロス<sup>®</sup>歯科用液キット 600 µg × 1

リグロス<sup>®</sup>歯科用液キット 1200 µg × 1

### 【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 辺縁性歯周炎患者における第 III 相臨床薬理試験（1D-04）（社内資料）
- 2) 辺縁性歯周炎患者における第 III 相検証的試験（1D-03）（社内資料）
- 3) 辺縁性歯周炎患者における第 III 相検証的試験（1D-05）（社内資料）
- 4) 薬理試験（社内資料）

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室  
〒113-8650 東京都文京区本駒込 2 丁目 28-8  
電話 0120-519-874



製造販売元  
**科研製薬株式会社**  
東京都文京区本駒込 2 丁目 28-8

## 1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）、使用上の注意（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果の設定根拠

#### (1) 効能・効果

歯周炎による歯槽骨の欠損

#### (2) 設定の根拠

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象としたプラセボ対照の検証的試験(1D-03)を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である投与36週後の新生歯槽骨の増加率の平均値(±標準偏差)は、プラセボ群(100例)で21.6±26.3%、本剤群(208例)で37.1±32.0%であり、本剤のプラセボに対する統計学的な有意差が認められた(P<0.001、t検定)。治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は、本剤群で14.4%(31/215例)に認められたが、いずれも軽度から中等度であり、無処置で回復した。両投与群の副作用の発現割合に違いはみられなかった。

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象に、EMD対照の検証的試験(1D-05)を実施し、本剤の歯周組織再生効果を検討した。主要評価項目である投与36週後の新生歯槽骨の増加量の平均値(±標準偏差)は、PPSにおいてEMD群(109例)で1.36±1.53mm、本剤群(108例)で1.93±1.39mmであった。また、平均値の群間差(95%信頼区間)は0.57(0.18-0.96)mmであり、信頼区間の下限値が非劣性マージン-0.3mmより大きいことから、EMDに対する本剤の非劣性が認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)はみられなかった。

以上より、本剤は、臨床試験で歯肉剥離搔爬手術を施行する歯周炎患者での新生歯槽骨の増加効果が検証され、また安全性についても問題ないと判断し、前記の効能・効果を設定した。

### 1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

#### (1) 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。

#### (2) 設定の根拠

辺縁性歯周炎患者を対象とした本剤(0.2%、0.3%、0.4%の3群)の用量反応試験(1D-02)での投与36週後の新生歯槽骨の増加率の平均値(±標準偏差)はプラセボ群15.1±21.9%、0.2%群32.7±33.2%、0.3%群50.6±31.5%、0.4%群45.2±36.3%であり、プラセボ群に対してすべての実薬群で有意に高かった(P≤0.005、Dunnettの多重比較)。また、用量反応の傾向性を検討した結果、0.3%から飽和する用量反応パターンが寄与率98.7%と最も高かった。その後、1D-03試験及び1D-05試験で0.3%群の有効性を検証し、安全に使用できると判断した。これより、本剤0.3%は臨床推奨用量として適切と判断した。

また、骨欠損を満たす量は骨欠損の形態や深さ等によって異なるため、塗布量を規定せず、歯槽骨欠損部を満たす量を塗布することとした。

## 1.8.2.3 使用上の注意の設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 口腔内に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者 [本剤が細胞増殖促進作用を有するため]</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 過敏性反応を起こす可能性があるため設定した。</li> <li>2. マウスを用いた試験においてトラフェルミン（遺伝子組換え）に発がん性は認められないものの、トラフェルミン（遺伝子組換え）を腫瘍移植部位に直接投与すると腫瘍細胞の増殖及び転移を促進することが示されているため設定した。</li> </ol>
<p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の適用される際に実施されるフラップ手術の適応に基づき設定した。</li> <li>2. 臨床試験で有効性が検証されたものではないため、適正使用を促すために設定した。</li> </ol>
<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>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。</p>	<p>本剤の用法・用量は、「歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する」であるが、使用量の目安として臨床試験での実績を参照することで、適正使用を促すため設定した。</p>
<p><b>1. 重要な基本的注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤は歯周外科手術の経験のある歯科医師又は医師が使用すること。</li> <li>(2) 術後に歯肉弁の著しい陥凹を生じると予想される骨欠損部位に対しては、他の適切な治療法を考慮すること。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 適正使用を促すために設定した。</li> <li>(2) 術後に歯肉弁の著しい陥凹を生じるような患部は、臨床試験で除外されており、その有効性が検証されたものではなく、安全性も確認されていないため、他の適切な治療法を考慮するよう促し、本剤の適正使用を確保するために設定した。</li> </ol>
<p><b>2. 副作用</b></p> <p>本剤が投与された安全性評価対象症例429例中3例(0.7%)に副作用が認められた。その内訳は、適用部位における歯肉白色化、歯肉紅斑、歯肉腫脹および頭痛が各1例(0.2%)であった。臨床検査値異常は429例中51例(11.9%)に認められ、その主なものは尿中アルブミン陽性27例(6.3%)、尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン上昇17例(4.0%)、尿中NAG上昇16例(3.7%)、CRP上昇6例(1.4%)等であった。(承認時)</p>	<p>本剤の臨床試験における副作用及び臨床検査値異常発現状況に基づき記載した。</p>

使用上の注意（案）			設定の根拠
頻度 分類	1%以上	1%未満	
<b>適用部位</b>		歯肉白色化、歯肉紅斑、 歯肉腫脹	
<b>精神神経系</b>		頭痛	
<b>臨床検査</b>	尿中アルブミン陽性、尿 中 $\beta_2$ ミクログロブリン 上昇、尿中 NAG 上昇、 CRP 上昇	AST (GOT) 上昇、ビリ ルビン上昇、CK (CPK) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 LDH 上昇、尿糖陽性、 リンパ球増多、好中球減 少、単球増多、白血球減 少、総蛋白上昇	
<b>3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> 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。]			妊婦等を対象とした臨床試験は実施していないことより設定した。
<b>4. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。			小児等を対象とした臨床試験は実施していないことより設定した。
<b>5. 適用上の注意</b> (1) 適用部位 歯科用のみ使用すること。 (2) 投与時 1) 凍結乾燥品を溶解液で用時溶解し、調製後は速やかに使用する。 2) スケーリング及びルートプレーニング等により、歯槽骨の骨内欠損部に付着した肉芽組織を除去し、歯根面に付いた歯垢や歯石を十分に除去する。 3) 滅菌生理食塩液で十分に洗浄する。最終洗浄後は歯根面を唾液又は血液で汚染しないように注意する。 4) 本剤は欠損底部を起点にし、歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。 5) 広範囲を安定して縫合するのに適した縫合材を用いて縫合を行う。縫合時、歯間部を歯肉弁で完全に覆い、隙間なく緊密に密着させる。その際、本剤塗布後の創面は歯肉弁によりできる限り被覆する。縫合時に本剤が溢れ出た場合には、速やかに除去すること。なお、縫合後に本剤の漏出が懸念される場合には、歯周包帯（非ユージノール系）を使用してもよい。 (3) その他 1) 添付の貼薬針を注射又は穿刺に使用しないこと。 2) 本剤は1回限りの使用とし、複数の患者に使用せず、残った薬液は廃棄すること。			本剤（貼薬針を含む）の適正使用を促すために臨床試験での実施手順を踏まえて記載した。

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

一般的名称 (JAN) は、第 9 回医薬品名称調査会 (平成 8 年 11 月 28 日開催) で決定され、平成 9 年 1 月 14 日薬研第 2 号にて以下のとおり通知された。

JAN :

一般的名称 : [日本名] トラフェルミン (遺伝子組換え)

[英名] Trafermin (Genetical Recombination)

化学名又は本質 : [日本名] ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される 154 個 ( $C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$ ; 分子量: 17,122.42) 及び 153 個 ( $C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$ ; 分子量: 17,051.35) のアミノ酸残基からなるたん白質 (N 末端; Ala-Ala : 65%以上、Ala : 35%以下)

[英名] protein consisting of 154 amino acid residues ( $C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$ ; molecular weight : 17,122.42) and 153 amino acid residues ( $C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$ ; molecular weight : 17,051.35), produced in a recombinant cell by expression of a human basic fibroblast growth factor genomic gene (N-terminal; Ala-Ala : more than 65%, Ala : not more than 35%)

### 1.9.2 INN

国際一般名 (INN) は、Recommended INN: List 36 (WHO Drug information, Vol. 10, No.3, 1996) に trafermin として収録されている。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
(現行)

化学名・別名	ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される 154 個 (C <sub>764</sub> H <sub>1201</sub> N <sub>217</sub> O <sub>219</sub> S <sub>6</sub> ; 分子量: 17,122.42)及び 153 個(C <sub>761</sub> H <sub>1196</sub> N <sub>216</sub> O <sub>218</sub> S <sub>6</sub> ; 分子量: 17,051.35)のアミノ酸残基からなるたん白質 (N 末端; Ala-Ala: 65%以上、Ala: 35%以下) (別名 トラフェルミン(遺伝子組換え)) 及びその製剤																																																																	
構造式	<p>R-Gly-Ser-Ile-Thr-Thr-Leu-Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Gly-Ala-Phe-Pro-Pro-Gly-His-Phe-Lys-Asp-Pro-Lys-Arg-Leu-Tyr-Cys-Lys-Asn-Gly-Gly-Phe-Phe-Leu-Arg-Ile-His-Pro-Asp-Gly-Arg-Val-Asp-Gly-Val-Arg-Glu-Lys-Ser-Asp-Pro-His-Ile-Lys-Leu-Gln-Leu-Gln-Ala-Glu-Glu-Arg-Gly-Val-Val-Ser-Ile-Lys-Gly-Val-Cys-Ala-Asn-Arg-Tyr-Leu-Ala-Met-Lys-Glu-Asp-Gly-Arg-Leu-Leu-Ala-Ser-Lys-Cys-Val-Thr-Asp-Glu-Cys-Phe-Phe-Phe-Glu-Arg-Leu-Glu-Ser-Asn-Asn-Tyr-Asn-Thr-Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Thr-Ser-Trp-Tyr-Val-Ala-Leu-Lys-Arg-Thr-Gly-Gln-Tyr-Lys-Leu-Gly-Ser-Lys-Thr-Gly-Pro-Gly-Gln-Lys-Ala-Ile-Leu-Phe-Leu-Pro-Met-Ser-Ala-Lys-Ser</p> <p>R=Ala-Ala (65%以上) R=Ala (35%以下)</p>																																																																	
効能・効果	褥瘡、皮膚潰瘍 (熱傷潰瘍、下腿潰瘍)																																																																	
用法・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。																																																																	
劇薬等の指定	劇薬: 原体																																																																	
市販名及び有効成分・分量	<p>原体: トラフェルミン原液</p> <p>製剤: フィブラストスプレー 250 (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) フィブラストスプレー 500 (1 バイアル中にトラフェルミン (遺伝子組換え) 500 µg (60 万国際標準単位) を含有)</p>																																																																	
毒性	<p><b>急性毒性</b></p> <table border="1" data-bbox="427 1263 1214 1435"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種</th> <th colspan="5">概略の致死量(mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>経口</th> <th>皮下</th> <th>静脈内</th> <th>筋肉内</th> <th>経皮</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット雄</td> <td>&gt;73</td> <td>&gt;73</td> <td>&gt;40</td> <td>&gt;40</td> <td>&gt;7.3 mg/head</td> </tr> <tr> <td>ラット雌</td> <td>&gt;73</td> <td>&gt;73</td> <td>40</td> <td>&gt;40</td> <td>&gt;7.3 mg/head</td> </tr> <tr> <td>イヌ雄</td> <td>—</td> <td>&gt;5</td> <td>—</td> <td>&gt;5</td> <td>&gt;3.36 mg/head</td> </tr> <tr> <td>イヌ雌</td> <td>—</td> <td>&gt;5</td> <td>—</td> <td>&gt;5</td> <td>&gt;3.36 mg/head</td> </tr> </tbody> </table> <p>(&gt;: 最高投与量にて死亡例が認められず、最高投与量以上)</p> <p><b>亜急性毒性</b></p> <table border="1" data-bbox="427 1509 1329 1895"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間 投与経路</th> <th>投与量 (µg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (µg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット 雌雄</td> <td>1 ヶ月 皮下</td> <td>40, 200, 1000</td> <td>40</td> <td>赤血球数減少、投与部位の結節、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変</td> </tr> <tr> <td>ラット 雌雄</td> <td>1 ヶ月 経皮</td> <td>20, 200, 2000</td> <td>2000</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>イヌ 雌雄</td> <td>1 ヶ月 皮下</td> <td>30, 120, 480</td> <td>30</td> <td>投与部位の肥厚、血清中 IgG 上昇、腎の炎症</td> </tr> <tr> <td>ラット 雌雄</td> <td>3 ヶ月 皮下</td> <td>20, 80, 320</td> <td>20</td> <td>赤血球数減少、投与部位の結節、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変</td> </tr> <tr> <td>サル 雌雄</td> <td>3 ヶ月 経皮</td> <td>15, 45, 135</td> <td>15</td> <td>投与部位の肥厚、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	概略の致死量(mg/kg)					経口	皮下	静脈内	筋肉内	経皮	ラット雄	>73	>73	>40	>40	>7.3 mg/head	ラット雌	>73	>73	40	>40	>7.3 mg/head	イヌ雄	—	>5	—	>5	>3.36 mg/head	イヌ雌	—	>5	—	>5	>3.36 mg/head	動物種	投与期間 投与経路	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)	主な所見	ラット 雌雄	1 ヶ月 皮下	40, 200, 1000	40	赤血球数減少、投与部位の結節、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変	ラット 雌雄	1 ヶ月 経皮	20, 200, 2000	2000	なし	イヌ 雌雄	1 ヶ月 皮下	30, 120, 480	30	投与部位の肥厚、血清中 IgG 上昇、腎の炎症	ラット 雌雄	3 ヶ月 皮下	20, 80, 320	20	赤血球数減少、投与部位の結節、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変	サル 雌雄	3 ヶ月 経皮	15, 45, 135	15	投与部位の肥厚、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変
動物種	概略の致死量(mg/kg)																																																																	
	経口	皮下	静脈内	筋肉内	経皮																																																													
ラット雄	>73	>73	>40	>40	>7.3 mg/head																																																													
ラット雌	>73	>73	40	>40	>7.3 mg/head																																																													
イヌ雄	—	>5	—	>5	>3.36 mg/head																																																													
イヌ雌	—	>5	—	>5	>3.36 mg/head																																																													
動物種	投与期間 投与経路	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)	主な所見																																																														
ラット 雌雄	1 ヶ月 皮下	40, 200, 1000	40	赤血球数減少、投与部位の結節、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変																																																														
ラット 雌雄	1 ヶ月 経皮	20, 200, 2000	2000	なし																																																														
イヌ 雌雄	1 ヶ月 皮下	30, 120, 480	30	投与部位の肥厚、血清中 IgG 上昇、腎の炎症																																																														
ラット 雌雄	3 ヶ月 皮下	20, 80, 320	20	赤血球数減少、投与部位の結節、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変																																																														
サル 雌雄	3 ヶ月 経皮	15, 45, 135	15	投与部位の肥厚、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変																																																														

		慢性毒性					
		動物種	投与期間 投与経路	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	主な所見	
		ラット 雌雄	6 ヶ月 経皮	20, 200, 2000	2000	なし	
		サル 雌雄	6 ヶ月 皮下	5, 15, 45	15	投与部位の肥厚、血清中 IgG 上昇、腎糸球体の病変	
副 作 用	1. 副作用発現率 11例（副作用発現例数）／729例（臨床例数）＝ 1.5%						
	副作用の種類					件数	
	刺激感・疼痛					7	
	発赤					3	
	そう痒					3	
	発疹					1	
	滲出液の増多					1	等
	2. 臨床検査異常発現率 41例（副作用発現例数）／729例（臨床例数）＝ 5.6%						
	臨床検査異常の種類					件数	
	ALT (GPT) 上昇					15	
	AST (GOT) 上昇					7	
	フィブリノーゲンの増加					5	
Al-P の上昇					3		
LDH の上昇					3	等	
会 社	科研製薬株式会社 原体：製造 製剤：製造						

(追加)

化学名・別名																			
構 造 式																			
効 能 ・ 効 果	<p>歯周炎による歯槽骨の欠損 &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>																		
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。																		
劇薬等の指定																			
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	<p>製剤：リグロス歯科用液キット 600 μg (1 キット中にトラフェルミン (遺伝子組換え) 0.81 mg (97.2 万国標準単位) を含有) リグロス歯科用液キット 1200 μg (1 キット中にトラフェルミン (遺伝子組換え) 1.41 mg (169.2 万国標準単位) を含有)</p>																		
毒 性																			
副 作 用	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 副作用発現率 3例 (副作用発現例数) / 429例 (臨床例数) = 0.7%</li> </ol> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>適用部位における歯肉白色化</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>適用部位における歯肉紅斑</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>適用部位における歯肉腫脹</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 臨床検査異常発現率 51例 (副作用発現例数) / 429例 (臨床例数) = 11.9%</li> </ol> <table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿中アルブミン陽性</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>尿中 β<sub>2</sub>ミクログロブリン上昇</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>尿中 NAG 上昇</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>CRP 上昇</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">等</p>	副作用の種類	件数	適用部位における歯肉白色化	1	適用部位における歯肉紅斑	1	適用部位における歯肉腫脹	1	臨床検査異常の種類	件数	尿中アルブミン陽性	27	尿中 β <sub>2</sub> ミクログロブリン上昇	17	尿中 NAG 上昇	16	CRP 上昇	6
副作用の種類	件数																		
適用部位における歯肉白色化	1																		
適用部位における歯肉紅斑	1																		
適用部位における歯肉腫脹	1																		
臨床検査異常の種類	件数																		
尿中アルブミン陽性	27																		
尿中 β <sub>2</sub> ミクログロブリン上昇	17																		
尿中 NAG 上昇	16																		
CRP 上昇	6																		
会 社	科研製薬株式会社 製剤：製造																		

## 3.2.S 原薬

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
3.2.S.2.1	製造業者	科研製薬株式会社	—	—	国内	—	評価

## 3.2.P 製剤

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
3.2.P.1	製剤及び処方	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3.1	製造者	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3.2	製造処方	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	—	評価

## 3.2.A その他

該当資料なし
--------

## 3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし
--------

## 4.2.1 薬理試験

## 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考の別
4.2.1.1-1	KCB-1のイヌ人工的歯周組織欠損モデルに対する歯周組織再生作用-2 (KCB-1D製剤の用量反応性)			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	KCB-1のイヌ人工的歯周組織欠損モデルにおける再生骨の骨質への影響			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	KCB-1のイヌ人工的歯周組織欠損モデルにおける新生歯槽骨の高さの検討			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-4	KCB-1投与によりイヌ人工的歯周組織欠損モデルにおいて新生した歯根膜及びセメント質の高倍率撮影			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-5	KCB-1のラット骨髄由来の未分化間葉系細胞の増殖及び分化に対する作用の検討			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-6	KCB-1によるヒト歯根膜細胞の増殖ならびに分化に対する作用			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-7	KCB-1の正常ヒト歯根膜由来線維芽細胞における遊走促進作用の検討			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-8	KCB-1のヒト歯根膜細胞における遊走(chemokinesis)促進作用の検討			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-9	KCB-1のイヌ人工的歯周組織欠損モデルにおける投与部位の分布の検討			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-10	KCB-1投与時のイヌ人工的歯周組織欠損モデルにおける再生初期過程の検討			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-11	KCB-1によるイヌ3壁性歯周組織欠損モデルにおける骨関連遺伝子発現の検討			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価

## 4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

## 4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

## 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

## 4.2.2 薬物動態試験

## 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.1-1	KCB-1のラット血清中濃度測定(ELISA)における分析バリデーション試験				国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	KCB-1のラット血清中濃度測定(ELISA)における分析バリデーション試験			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-3	KCB-1のイヌ血清中濃度測定(ELISA)における分析バリデーション試験			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価

## 4.2.2.2 吸収

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.2-1	KCB-1D製剤をイヌの人工的歯槽骨欠損部位に投与したときの血清中KCB-1濃度推移			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-2	KCB-1D製剤をイヌに歯肉内注射したときの血清中KCB-1濃度推移（予備的検討）			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-3	KCB-1をイヌに単回静脈内投与後の血清中KCB-1濃度推移			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-4	KCB-1D製剤をラットに単回歯肉内投与後の血清中KCB-1濃度測定			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-5	KCB-1をラットに単回静脈内投与後の血清中KCB-1濃度測定			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-6	KCB-1 HPC製剤またはKCB-1水溶液をラットに単回経口投与後の血清中KCB-1濃度測定			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価

## 4.2.2.3 分布

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.3-1	<sup>125</sup> I-KCB-1HPC製剤をウサギ歯周組織欠損部に単回投与後の組織分布および投与部位代謝			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	<sup>125</sup> I-KCB-1HPC製剤をウサギ歯周組織欠損部に単回投与後の組織分布（その2）			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-3	<sup>125</sup> I-KCB-1HPC製剤をラット歯槽骨欠損部位に投与後の投与部位マイクロオートラジオグラフィ			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-4	KCB-1 HPC製剤をラット歯周組織欠損部に単回投与後の抗ヒトbFGF抗体を用いた投与部位免疫染色による分布の検討			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-5	<sup>125</sup> I-KCB-1D製剤をラットに単回歯肉内投与後の組織分布および投与部位代謝			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-6	<sup>125</sup> I-KCB-1 HPC製剤をラットに単回歯肉内投与後の全身オートラジオグラフィ				国内	社内資料	評価

## 4.2.2.4 代謝

該当資料なし

## 4.2.2.5 排泄

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.5-1	<sup>125</sup> I-KCB-1D製剤をラットに単回歯肉内投与後の尿糞中排泄試験			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価

## 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

## 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

## 4.2.3 毒性試験

## 4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.2 反復投与毒性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.6-1	KCB-1D製剤のラットにおける2週間反復口腔内投与による局所毒性試験			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.3.6-2	KCB-1D製剤のイヌにおける歯肉一次刺激性試験			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価

## 4.2.3.7 その他の毒性試験

該当資料なし
--------

## 5.3 臨床試験報告書

## 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

## 5.3.1.1 バイオアペイラビリティ (BA) 試験報告書

該当資料なし

## 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告

該当資料なし

## 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
5.3.1.4-1	KCB-1のヒト血清中濃度を により測定するときの分析 バリデーション			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	KCB-1のヒト血清中濃度測定 (ELISA法) における長期保存時の安定性試験			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-3	KCB-1のヒト血清中濃度測定 (ELISA法) における部分分析バリデーション試験-対照波長の変更-			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-4	KCB-1のヒト血清中濃度測定 (高感度ELISA法) における分析法バリデーション			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-5	KCB-1のヒト血清中濃度測定 (高感度ELISA法) における分析法バリデーション試験			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-6	KCB-1の酵素免疫法 (ELISA法) のヒト尿中濃度測定における分析バリデーション			科研製薬株式会社	国内	社内資料	参考
5.3.1.4-7	ELISA法を用いたヒト血清中抗KCB-1IgG抗体測定における分析法バリデーション試験			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-8	ELISA法を用いたヒト血清中抗KCB-1IgG抗体測定における分析法バリデーション試験 (長期凍結保存後の安定性評価)			科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価

## 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

## 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

## 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

## 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

## 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

## 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期容溶性試験報告書

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
5.3.3.1-1	KCB-1B 第 I 相臨床試験 - 静脈内単回投与 -	科研製薬株式会社		-	国内	社内資料	参考

## 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期容溶性試験報告書

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
5.3.3.2-1	KCB-1D 臨床薬理試験 - 血中濃度の検討 -	科研製薬株式会社		-	国内	社内資料	評価

## 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

## 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

## 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

## 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

該当資料なし

## 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

## 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

## 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
5.3.5.1-1	KCB-1D 歯周組織再生試験（第II相） －プラセボを含む用量反応同時対照による二重盲検試験－	科研製薬株式会社		科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	辺縁性歯周炎患者を対象としたKCB-1D歯周組織再生試験（第II相） －プラセボを含む二重盲検・並行群間比較用量－反応試験－	科研製薬株式会社		科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-3	KCB-1D 歯周組織再生試験（第III相・検証的試験）	科研製薬株式会社		科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-4	辺縁性歯周炎患者を対象としたKCB-1Dのエムドゲイン®ゲルとの比較試験（第III相）	科研製薬株式会社		科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

## 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
5.3.5.3-1	統計解析報告書 KCB-1D CTD2.7.3 臨床の有効性の概要	科研製薬株式会社	－	科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-2	統計解析報告書 KCB-1D CTD2.7.4 臨床的安全性の概要	科研製薬株式会社	－	科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-3	統計解析報告書 KCB-1D CTD2.7.6 個々の試験のまとめ	科研製薬株式会社	－	科研製薬株式会社	国内	社内資料	評価

## 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

## 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
5.3.6-1	フィブラスプレー市販後臨床試験総括報告書－腎機能に対する影響の検討－	科研製薬株式会社		科研製薬株式会社	国内	社内資料	参考

## 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	科研製薬株式会社	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	科研製薬株式会社	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	科研製薬株式会社	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	科研製薬株式会社	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図（該当なし）	－	－	－	－	－	－

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
<b>3.3 参考文献</b>			
3.3-1			社内資料、 ■年
3.3-2			社内資料、 ■年
3.3-3			社内資料、 ■年
3.3-4			社内資料、 ■年
3.3-5			社内資料、 ■年
<b>4.3 参考文献</b>			
4.3-1	Idiopathic ankylosis-resorption: diagnosis and treatment.	Gault P.	Int Orthod. 2013; 11(3): 262-77.
4.3-2	Structure of periodontal tissues in health and disease.	Nanci A, Bosshardt DD.	Periodontol 2000. 2006; 40: 11-28.
4.3-3	Cell sheet engineering and other novel cell-based approaches to periodontal regeneration.	Ishikawa I, Iwata T, Washio K, Okano T, Nagasawa T, Iwasaki K, et al.	Periodontol 2000. 2009; 51: 220-38.
4.3-4	The use of biologic mediators and tissue engineering in dentistry.	Kao RT, Murakami S, Beirne OR.	Periodontol 2000. 2009; 50: 127-53.
4.3-5	Molecular characterization of fibroblast growth factor: distribution and biological activities in various tissues.	Baird A, Esch F, Mormède P, Ueno N, Ling N, Böhlen P, et al.	Recent Prog Horm Res. 1986; 42: 143- 205.
4.3-6	Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor.	Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G.	Endocr Rev. 1987; 8: 95- 114.
4.3-7	Stimulation of growth of keratinocytes by basic fibroblast growth factor.	O'Keefe EJ, Chiu ML, Payne RE Jr.	J Invest Dermatol. 1988; 90: 767- 9.
4.3-8	Fibroblast growth factor. In Sporn MB and Roberts AB (eds), Peptide Growth Factors and Their Receptors.	Baird A and Böhlen P.	Vol. 1. Springer- Verlag, New York, 369-418, 1991
4.3-9	Angiogenic factors.	Folkman J, Klagsbrun M.	Science. 1987; 235(4787): 442-7.
4.3-10	Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro.	Montesano R, Vassalli JD, Baird A, Guillemin R, Orci L.	Proc Natl Acad Sci U S A. 1986; 83: 7297-301.
4.3-11	Effect of basic fibroblast growth factor on the growth and differentiation of adult stromal bone marrow cells: enhanced development of mineralized bone-like tissue in culture.	Pitaru S, Kotev-Emeth S, Noff D, Kaffuler S, Savion N.	J Bone Miner Res. 1993; 8(8): 919-29.

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
4.3-12	Stimulatory effects of basic fibroblast growth factor and bone morphogenetic protein-2 on osteogenic differentiation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells.	Hanada K, Dennis JE, Caplan AI.	J Bone Miner Res. 1997; 12(10): 1606-14.
4.3-13	Stimulation of fracture repair by recombinant human basic fibroblast growth factor in normal and streptozotocin-diabetic rats.	Kawaguchi H, Kurokawa T, Hanada K, Hiyama Y, Tamura M, Ogata E et al.	Endocrinology. 1994; 135: 774-81.
4.3-14	Comparative study of the chemotactic responses of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts to polypeptide growth factors.	Nishimura, F. and Terranova, V.P.	J Dent Res, 1996; 75: 986-92.
4.3-15	Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells.	Takayama S, Murakami S, Miki Y, Ikezawa K, Tasaka S, Terashima A, et al.	J Periodontal Res. 1997; 32(8): 667-75.
4.3-16	Recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs.	Murakami S, Takayama S, Kitamura M, Shimabukuro Y, Yanagi K, Ikezawa K, et al.	J Periodontal Res. 2003; 38: 97-103.
4.3-17	Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models.	Takayama S, Murakami S, Shimabukuro Y, Kitamura M, Okada H.	J Dent Res. 2001; 80: 2075-9.
4.3-18	Progenitor cell kinetics during guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds.	Iglhaut J, Aukhil I, Simpson DM, Johnston MC, Koch G.	J Periodontal Res. 1988; 23(2): 107-17.
4.3-19	The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey.	Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J.	J Clin Periodontol. 1982; 9(3): 257-65.
4.3-20	Periodontal ligament cell kinetics following experimental regenerative procedures.	Aukhil I, Iglhaut J.	J Clin Periodontol. 1988; 15(6): 374-82.
4.3-21	Participation of periodontal ligament cells with regeneration of alveolar bone.	Isaka J, Ohazama A, Kobayashi M, Nagashima C, Takiguchi T, Kawasaki H, Tachikawa T, Hasegawa K.	J Periodontol. 2001; 72(3): 314-23.
4.3-22	Angiogenesis is required for successful bone induction during distraction osteogenesis.	Fang TD, Salim A, Xia W, Nacamuli RP, Guccione S, Song HM, Carano RA, Filvaroff EH, Bednarski MD, Giaccia AJ, Longaker MT.	J Bone Miner Res. 2005; 20(7): 1114-24.
4.3-23	Neovascularization of surface demineralized dentin.	Tweden KS, Spadone DP, Terranova VP.	J Periodontol. 1989; 60(8): 460-6.
4.3-24	Periodontal regeneration via selective cell repopulation.	Caton JG, DeFuria EL, Polson AM, Nyman S.	J Periodontol. 1987; 58(8): 546-52.
4.3-25	Fibroblast growth factor-2-induced host stroma reaction during initial tumor growth promotes progression of mouse melanoma via vascular endothelial growth factor A-dependent neovascularization.	Tsunoda S, Nakamura T, Sakurai H, Saiki I.	Cancer Sci. 2007; 98: 541-548.

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
4.3-26	In vivo stimulation of endosteal bone formation by basic fibroblast growth factor in rats.	Mayahara H, Ito T, Nagai H, Miyajima H, Tsukuda R, Taketomi S, Mizoguchi J, Kato K.	Growth Factors. 1993; 9(1): 73-80.
4.3-27	Stimulation of endosteal bone formation by systemic injections of recombinant basic fibroblast growth factor in rats.	Nakamura T, Hanada K, Tamura M, Shibanushi T, Nigi H, Tagawa M, Fukumoto S, Matsumoto T.	Endocrinology. 1995; 136(3): 1276-84.
4.3-28	Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor.	Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, Shimabukuro Y, Kitamura M, Nozaki T, Terashima A, Asano T, Okada H.	J Periodontal Res. 1999; 34(7): 425-30.
4.3-29	Basic fibroblast growth factor enhances the growth and expression of the osteogenic phenotype of dexamethasone-treated human bone marrow-derived bone-like cells in culture.	Pri-Chen S, Pitaru S, Lokiec F, Savion N.	Bone. 1998; 23(2): 111-7.
4.3-30	FGF-2 induces proliferation of human periodontal ligament cells and maintains differentiation potentials of STRO-1(+)/CD146(+) periodontal ligament cells.	Hidaka T, Nagasawa T, Shirai K, Kado T, Furuichi Y.	Arch Oral Biol. 2012; 57(6): 830-40.
4.3-31	Changes in mechanical properties of bone within the mandibular condyle with age.	Huja SS, Rummel AM, Beck FM.	J Morphol. 2008; 269(2): 138-43.
4.3-32	The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells.	Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS.	Cell Tissue Kinet. 1970; 3(4): 393-403
4.3-33	BMP-2-induced Osterix expression is mediated by Dlx5 but is independent of Runx2.	Lee MH, Kwon TG, Park HS, Wozney JM, Ryou HM.	Biochem Biophys Res Commun. 2003; 309(3): 689-94.
4.3-34	BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation.	Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, Hata K, Ichida F, Meguro H, Aburatani H, Nishimura R, Yoneda T.	J Biol Chem. 2008; 283(43): 29119-25.
4.3-35	Healing after root reimplantation in the monkey.	Houston F, Sarhed G, Nyman S, Lindhe J, Karring T.	J Clin Periodontol. 1985; 12(9): 716-27.
4.3-36	Acceleration of wound healing in diabetic mice by basic fibroblast growth factor.	Okumura M, Okuda T, Nakamura T, Yajima M.	Biol Pharm Bull. 1996; 19(4): 530-5.
4.3-37	Repopulation of dentin surfaces by periodontal ligament cells and endothelial cells. Effect of basic fibroblast growth factor.	Terranova VP, Odziemiec C, Tweden KS, Spadone DP.	J Periodontol. 1989; 60(6): 293-301.

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
<b>5.4</b>	<b>参考文献</b>		
5.4-1	歯周病学用語集	特定非営利活動法人 日本歯周病学会.	第2版. 2013: p.46
5.4-2	平成23年歯科疾患実態調査.	厚生労働省.	厚生労働省 HP: <a href="http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-17c.html">http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-17c.html</a>
5.4-3	結果の概要. 平成23年患者調査.	厚生労働省.	厚生労働省 HP: <a href="http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html">http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html</a>
5.4-4	Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases.	Tonetti MS, Van Dyke TE.	J Periodontol. 2013; 84(4 Suppl): S24-9.
5.4-5	Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases.	Chapple IL, Genco R.	J Periodontol. 2013; 84(4 Suppl): S106-12.
5.4-6	平成17年永久歯の抜去原因調査報告書.	8020推進財団.	
5.4-7	口腔が健康状態に及ぼす影響と歯科保健医療.	安藤雄一, 青山旬, 花田信弘.	保健医療科学. 2003; 52(1): 23-33.
5.4-8	The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss.	Papapanou PN, Wennström JL.	J Clin Periodontol. 1991; 18(5): 317-22.
5.4-9	歯周病の検査・診断・治療計画の指針.	特定非営利活動法人 日本歯周病学会.	2008
5.4-10	歯周病の診断と治療の指針.	特定非営利活動法人 日本歯周病学会.	2007
5.4-11	歯周病患者における再生治療のガイドライン.	特定非営利活動法人 日本歯周病学会編.	2012
5.4-12	エムドゲイン®ゲル添付文書.		2013年8月1日 改訂(第10版).
5.4-13	平成25年社会医療診療行為別調査.	厚生労働省.	政府統計の総合窓口HP: <a href="http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001119668">http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001119668</a>
5.4-14	平成21年社会医療診療行為別調査.	厚生労働省.	政府統計の総合窓口HP: <a href="http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001065448">http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001065448</a>
5.4-15	平成25年(2013)医療施設(動態)調査・病院報告.	厚生労働省.	厚生労働省の HP: <a href="http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/13/">http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/13/</a>

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
5.4-16	第17回先進医療専門家会議議事録.	厚生労働省.	厚生労働省のHP: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-hoken.html?tid=129196">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-hoken.html?tid=129196</a>
5.4-17	平成26年度先進医療技術の実績報告について.	厚生労働省.	第26回先進医療会議. 資料(先-4-1). 厚生労働省のHP: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000071118.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000071118.html</a>
5.4-18	Progenitor cell kinetics during guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds.	Iglhaut J, Aukhil I, Simpson DM, Johnston MC, Koch G.	J Periodontal Res. 1988; 23(2): 107-17.
5.4-19	The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey.	Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J.	J Clin Periodontol. 1982; 9(3): 257-65.
5.4-20	Periodontal ligament cell kinetics following experimental regenerative procedures.	Aukhil I, Iglhaut J.	J Clin Periodontol. 1988; 15(6): 374-82.
5.4-21	Participation of periodontal ligament cells with regeneration of alveolar bone.	Isaka J, Ohazama A, Kobayashi M, Nagashima C, Takiguchi T, Kawasaki H, Tachikawa T, Hasegawa K.	J Periodontol. 2001; 72(3): 314-23.
5.4-22	Angiogenesis is required for successful bone induction during distraction osteogenesis.	Fang TD, Salim A, Xia W, Nacamuli RP, Guccione S, Song HM, Carano RA, Filvaroff EH, Bednarski MD, Giaccia AJ, Longaker MT.	J Bone Miner Res. 2005; 20(7): 1114-24.
5.4-23	Neovascularization of surface demineralized dentin.	Tweden KS, Spadone DP, Terranova VP.	J Periodontol. 1989; 60(8): 460-6.
5.4-24	Consensus report. Periodontal regeneration around natural teeth.	American Academy of Periodontology.	Ann Periodontol. 1996; 1(1): 667-70.
5.4-25	次世代医療機器評価指標の公表について.	厚生労働省.	薬食機発1207第1号. 平成23年12月7日.
5.4-26	Periodontal regeneration around natural teeth.	Garrett S.	Ann Periodontol. 1996; 1(1): 621-66.
5.4-27	エムドゲイン®米国承認審査報告書.	Center for Devices and Radiological Health.	P930021.Sep 30,1996.

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
5.4-28	Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN <sup>®</sup> ) in the treatment of periodontal defects.	Zetterström O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, Jansson B, Lundgren T, Nilveus R, Olsson A, Renvert S, Salonen L, Sjöström L, Winell A, Ostgren A, Gestrelus S.	J Clin Periodontol. 1997; 24(9): 697-704.
5.4-29	Enamel matrix derivative (EMDOGAIN <sup>®</sup> ) in the treatment of intrabony periodontal defects.	Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Ostgren A.	J Clin Periodontol. 1997; 24(9): 705-14.
5.4-30	Comparison of ready-to-use EMDOGAIN <sup>®</sup> -gel and EMDOGAIN <sup>®</sup> in patients with chronic adult periodontitis.	Bratthall G, Lindberg P, Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Bay L, Söderholm G, Norderyd O, Andersson B, Rickardsson B, Hallström H, Kullendorff B, Sköld Bell H.	J Clin Periodontol. 2001; 28(10): 923-9.
5.4-31	平成24年国民健康・栄養調査.	厚生労働省.	厚生労働省のHP: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html</a>
5.4-32	エビデンスに基づくCKD診断ガイドライン	日本腎臓学会.	2013
5.4-33	Fibroblast growth factor-2-induced host stroma reaction during initial tumor growth promotes progression of mouse melanoma via vascular endothelial growth factor A-dependent neovascularization.	Tsunoda S, Nakamura T, Sakurai H, Saiki I.	Cancer Sci. 2007; 98(4):541-8.
5.4-34	歯周病学用語集	特定非営利活動法人日本歯周病学会編.	第2版. 2013.
5.4-35	歯周病の診断と治療に関する指針	日本歯科医学会.	2007
5.4-36	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン	日本糖尿病学会.	2013

## 1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

<b>3.2.S</b>	<b>原薬</b>
3.2.S.1	一般情報
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール
3.2.S.2.3	原材料の管理
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯
3.2.S.3	特性
3.2.S.4	原薬の管理
3.2.S.5	標準品又は標準物質
3.2.S.6	容器及び施栓系
3.2.S.7	安定性
<b>3.2.A</b>	<b>その他</b>
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
3.2.A.3	添加剤
<b>3.2.R</b>	<b>各極の要求資料</b>
<b>4.2.1</b>	<b>薬理試験</b>
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
<b>4.2.2</b>	<b>薬物動態試験</b>
4.2.2.4	代謝
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
<b>4.2.3</b>	<b>毒性試験</b>
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
<b>5.3</b>	<b>臨床試験報告書</b>
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書