

目次

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）	3
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 目標適応症と治療法	6
2.5.1.2 KCB-1D の薬理学的特性	13
2.5.1.3 KCB-1D の開発コンセプト	13
2.5.1.4 臨床開発の経緯	14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	19
2.5.3.1 臨床薬理に関する臨床試験の概観	19
2.5.3.2 健康成人での薬物動態	19
2.5.3.3 歯周炎患者での血清中 KCB-1 濃度推移	20
2.5.3.4 歯周炎患者での KCB-1D の投与量の増加による影響	20
2.5.3.5 臨床薬理に関する結論	20
2.5.4 有効性の概括評価	21
2.5.4.1 有効性を評価した臨床試験の概観	21
2.5.4.2 試験方法	21
2.5.4.3 有効性データの解析方法	23
2.5.4.4 有効性の結果	24
2.5.4.5 用量設定の根拠	29
2.5.4.6 市販後に使用が予想される集団	29
2.5.4.7 有効性の結論	29
2.5.5 安全性の概括評価	30
2.5.5.1 安全性を評価した臨床試験の概観	30
2.5.5.2 安全性の評価方法	30
2.5.5.3 曝露状況及び人口統計学的又は他の基準値の特性	31
2.5.5.4 有害事象の解析	32
2.5.5.5 治験薬投与歯・隣接歯又は口腔内の有害事象及び副作用	35
2.5.5.6 臨床検査	35
2.5.5.7 抗体検査	36
2.5.5.8 有害事象及び副作用の発現時期	36
2.5.5.9 特別な患者集団での安全性	36
2.5.5.10 過量投与及び口腔外への漏出	36
2.5.5.11 安全性の結論	36
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	37
2.5.6.1 ベネフィット	37
2.5.6.2 リスク	37
2.5.6.3 まとめ	38
2.5.7 参考文献	39

表一覧

表 2.5-1 略号一覧	3
表 2.5-2 用語の定義	3
表 2.5-3 補足事項	5
表 2.5-4 フラップ手術及び歯周組織再生療法の問題点	12
表 2.5-5 申請に用いた臨床試験一覧	15
表 2.5-6 KCB-1 の薬物動態及び血清中 KCB-1 濃度推移を検討した試験の一覧	19
表 2.5-7 有効性を評価した試験の要約	21
表 2.5-8 エムドゲイン®又は EMD の試験での投与 8 ヶ月後の新生歯槽骨の増加量	24
表 2.5-9 被験者の内訳、人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）	25
表 2.5-10 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）	26
表 2.5-11 1D-05 試験での投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量	27
表 2.5-12 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量（FAS）	28
表 2.5-13 部分集団「評価対象となる骨欠損深さの区分」「投与前の PPD の区分」の 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）	29
表 2.5-14 安全性を評価した試験の要約	30
表 2.5-15 被験者の内訳、人口統計学的及び他の基準値の特性	31
表 2.5-16 被験者の内訳、人口統計学的及び他の基準値の特性（併合データ）	32
表 2.5-17 有害事象及び副作用の発現割合	33
表 2.5-18 有害事象及び副作用の発現割合（追跡調査及び事後調査）	33
表 2.5-19 いずれかの治療群で発現割合 2%以上の有害事象	34
表 2.5-20 いずれかの治療群で発現割合 2%以上の副作用	34
表 2.5-21 現在の治療法の問題点に対する KCB-1D のベネフィット	37

図一覧

図 2.5-1 歯と歯周組織の構造	6
図 2.5-2 歯と歯周組織の X 線写真像	7
図 2.5-3 健康な歯周組織（左）と歯周炎（右）	8
図 2.5-4 水平性骨欠損（左）と垂直性骨欠損（右）	9
図 2.5-5 壁数による垂直性骨欠損の分類	10
図 2.5-6 フラップ手術の術式	11
図 2.5-7 歯周炎（左）、フラップ手術後の治癒（中）、再生を伴う治癒（右）	11

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

本項で使用した略号を表 2.5-1 に、用語の定義を表 2.5-2 に、補足事項を表 2.5-3 に示す。
臨床検査項目名は、本文中では略号を、表中では MedDRA/J PT を用いた。

表 2.5-1 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）
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
β 2-MG	β 2-microglobulin	尿中 β 2 ミクログロブリン
bFGF	basic Fibroblast growth factor	塩基性線維芽細胞成長因子
BMI	Body mass index	体格指数
BSE	Bovine spongiform encephalopathy	牛海綿状脳症
CL _{total}	Total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum drug concentration	最高血中濃度
EMD	Emdogain [®] Gel	エムドゲイン [®] ゲル
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LOCF	Last observation carried forward	直前値補完法
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities / J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PPD	Probing pocket depth	プロービングポケットデプス
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term	MedDRA/J 基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SOC	System organ class	MedDRA/J 器官別大分類
T _{1/2}	Half-life	血中濃度半減期
Vd	Volume of distribution	分布容積

表 2.5-2 用語の定義（1/3）

用語	定義
8020 運動	ハチマルニイマル運動。厚生労働省及び日本歯科医師会が推進している「80 歳になっても 20 本以上自分の歯を保とう」という運動
AUC _{0-24hr}	投与 24 時間後までの AUC
AUC _{0-t}	投与 t 時間後までの AUC
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-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-1 HPC 製剤	非臨床試験で用いた製剤。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
ウイドマン改良フラップ手術	Ramfjord らが提唱した Widman 原法を改良したフラップ手術の一手法。歯肉の切開法が特徴である。歯肉を剥離して全層弁を形成し、スクレーピング・ルートプレーニング、炎症性肉芽組織の除去を行う。骨面の露出を最小限にできる。フラップ手術の際の一般的な手法である
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

表 2.5-2 用語の定義（2/3）

用語	定義
健康日本 21	21 世紀における国民健康づくり運動。国民の健康の増進と総合的な推進を図るために厚生労働省が推進する施策
咬合性外傷	咬合によって引き起こされた歯周組織の外傷性損傷
骨性癒着	歯根が結合組織を介さずに歯槽骨と直接癒着した状態
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"> ・ 3 壁性：骨欠損が三つの骨壁によって囲まれているもの ・ 2 壁性：骨欠損が二つの骨壁によって囲まれているもの ・ 1 壁性：骨欠損部に骨壁が一つしかないもの ・ 4 壁性：歯根を骨欠損がぐるりと取り囲むもの
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
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
新付着	歯周病によって露出した歯根面にセメント質の新生を伴う結合組織性付着が新たに生じること
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、角度のある楔状の吸収がみられるもの
スクレーピング	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。スクレーパ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
対照 HPC 製剤	非臨床試験で用いた製剤。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（ $C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$ ；分子量 17122.42）及び 153 個（ $C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$ ；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）
バイトブロック	歯科材料で歯列をかたどったもの
評価対象となる骨欠損の骨壁数	治験責任（分担）医師が手術時に直視下で診断した有効性評価の対象となる骨欠損の骨壁数
評価対象となる骨欠損深さ	治験責任（分担）医師が手術時に直視下で測定した有効性評価の対象となる残存歯槽骨頂からの骨欠損の深さ
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、1 g のプラーク中には約 10^{11} 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クレーピング・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

表 2.5-2 用語の定義（3/3）

用語	定義
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。臨床上、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
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 試験の併合データ
臨床的アタッチメントレベル	プローブを歯肉溝底部まで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。基準点としてバイトブロック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 2.5-3 補足事項

用語	定義
新生歯槽骨の増加率	各試験で用いた項目名称を以下に記載する <ul style="list-style-type: none"> ・1D-01 試験：歯槽骨の高さの増加率 ・1D-02 試験：投与前の X 線写真による歯槽骨の欠損底部を基準とした治験薬投与後の新生歯槽骨の増加率 ・1D-03 試験及び 1D-05 試験：新生歯槽骨の増加率 表記は異なるが、いずれも同じ項目を評価しているため、本項では左記の用語を統一して用いる
臨床的アタッチメントの獲得量	各試験で用いた項目名称を以下に記載する <ul style="list-style-type: none"> ・1D-01 試験及び 1D-02 試験：臨床的アタッチメントレベルの増加量 ・1D-03 試験及び 1D-05 試験：臨床的アタッチメントの獲得量 表記は異なるが、いずれも同じ項目を評価しているため、本項では左記の用語を統一して用いる
被験者数の表記	1D-05 試験のフラップ手術単独施行群では治験薬は投与されていないが、手術を完了した被験者数を投与被験者数と表記する。またこの場合、手術完了を投与と表記する
観察時点の表記	各試験で用いた観察時点の表記を以下に例示する <ul style="list-style-type: none"> ・1D-05 試験：手術前、手術 36 週後 ・1D-05 試験以外：投与前、投与 36 週後 本項では投与前、投与 36 週後を統一して用いる（他の時点も同様）
治療群の表記	<ul style="list-style-type: none"> ・0.3%群：KCB-1D 0.3%を投与した群（他の用量も同様） ・KCB-1D 群：いずれかの用量の KCB-1D を投与した群 ・プラセボ群：プラセボを投与した群 ・FOP 群：フラップ手術単独施行群 ・EMD 群：エムドゲイン[®]ゲルを投与した群
部位の表記	<ul style="list-style-type: none"> ・評価部位：有効性を評価する歯周組織欠損部位 ・評価歯：評価部位が属する歯 ・治験薬投与歯：治験薬を投与した歯 ・隣接歯：治験薬投与歯の隣の歯

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 目標適応症と治療法

1. 歯と歯周組織の構造

歯は食物の咀嚼や発音等を担う器官であり、歯周組織とは歯を支持する組織の総称である。歯と歯周組織の構造を図 2.5-1 に示す。

歯は、象牙質、エナメル質、セメント質、歯髄で構成される。外観上は歯冠と歯根に分けられ、歯冠と歯根の境界部を歯頸部、歯根の先端部を根尖という。歯の大部分は象牙質からなり、歯冠はエナメル質で、歯根はセメント質で覆われ、エナメル質とセメント質の境界をセメント-エナメル境という。歯の中央には歯髄が存在する。

歯周組織は、歯槽骨、歯根膜、歯肉、セメント質で構成される。歯槽骨は、顎骨のうち歯槽を構成している部分であり、そのうち歯根を囲む皮質骨の部分固有歯槽骨という。歯根膜は、歯根と歯槽骨の間の狭い空隙を満たす線維性結合組織であり、主成分のコラーゲン線維によって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ている。歯肉は、歯の歯頸部と歯槽骨を被う粘膜であり、歯肉上皮と歯肉結合組織からなる。歯と健康な歯肉との間には歯肉溝と呼ばれる深さ約 1.8 mm の溝が存在し¹⁾、健康な歯肉の歯肉溝底部はエナメル質上に位置する（図 2.5-3）。

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、歯肉溝底部から根尖方向に約 1 mm 存在する。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り、歯肉のコラーゲン線維を介してセメント質と歯肉結合組織が付着する様式、歯根膜のコラーゲン線維を介してセメント質と固有歯槽骨が付着する様式が結合組織性付着に相当する。

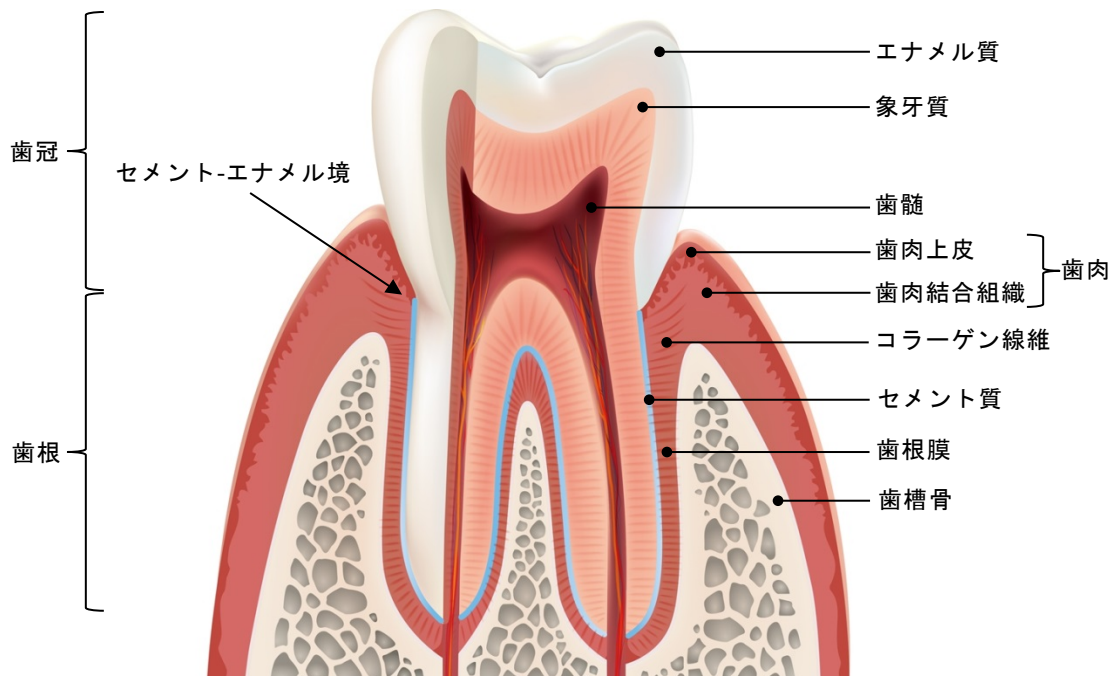


図 2.5-1 歯と歯周組織の構造

歯と歯周組織の X 線写真像を図 2.5-2 に示す。X 線写真上では歯と歯槽骨が不透過像として確認でき、固有歯槽骨は歯根を囲む白線状の歯槽硬線として写る。また、セメント-エナメル境、歯槽骨の最歯冠端である歯槽骨頂、根尖等が確認できる。

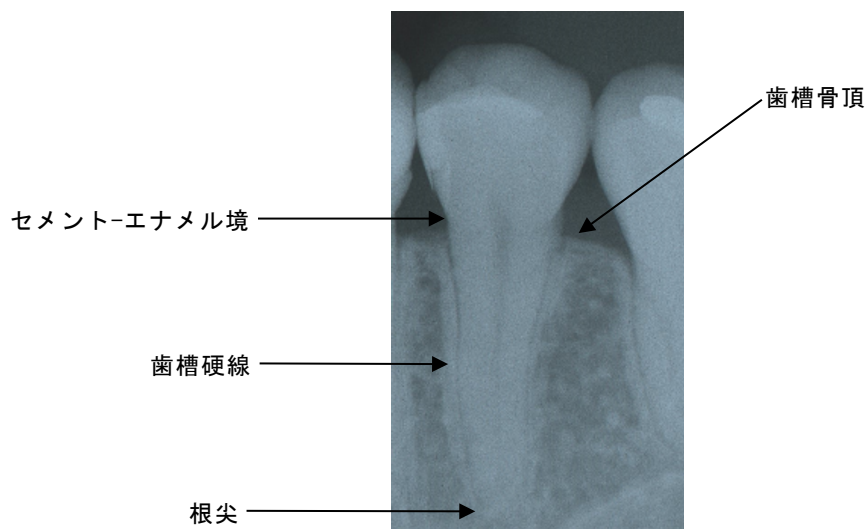


図 2.5-2 歯と歯周組織の X 線写真像

2. 歯周炎の臨床的/病態生理学的側面及び疫学

(1) 歯周炎の定義と病態の進行

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。歯肉炎は歯肉に限局的に生じた炎症であり、主な原因は歯に付着した細菌の塊であるプラークである。歯周炎は、歯肉に初発した炎症がセメント質、歯根膜及び歯槽骨等の深部歯周組織に波及し、歯周組織が破壊される疾患である。歯周炎は辺縁性歯周炎ともいう。

口腔清掃の中止後 2、3 日経過すると歯面上で増加したプラークによって歯肉に炎症徴候（歯肉炎）が生じ、歯肉の発赤・腫脹及び歯肉からの出血等の症状がみられる。歯肉炎が歯周炎に進行すると、歯と歯肉の付着が喪失し、歯肉溝底が根尖方向に移動して歯周ポケットと呼ばれる 3 mm 以上の深さの歯肉溝が形成される。歯周ポケット内部を患者自身が清掃することはできないため歯周ポケット内のプラークは更に増加し、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（図 2.5-3）、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。歯周炎は、多くの場合で比較的緩慢に数年単位で進行するが、その進行速度は一定ではなく、急速に進行する活動期と休止期を繰り返す。歯周炎の増悪因子には、咬合の異常、口腔清掃を困難にするプラーク停滞因子（歯周ポケット、歯石、歯列不正等）、喫煙、ストレス、糖尿病等がある。

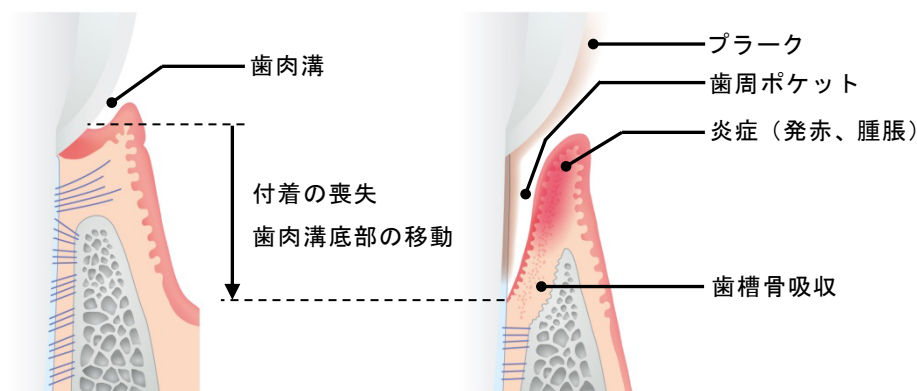


図 2.5-3 健康な歯周組織（左）と歯周炎（右）

(2) 歯周炎の疫学

平成 23 年歯科疾患実態調査の結果、本邦の深さ 4 mm 以上の歯周ポケットを持つ者の割合は約 34%であり、潜在的な歯周炎罹患患者数は約 4300 万人と推定される²⁾。潜在患者の割合は、若年層で低く加齢とともに上昇し、15 歳～19 歳で約 5%、30 歳～34 歳で約 20%、65 歳～69 歳で約 50%であり、70 歳以降は調査対象歯の喪失により減少する²⁾。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³⁾。

(3) 歯周炎と健康の関連

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^{4),5)}。また、歯周炎は歯を喪失する最大の原因⁶⁾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⁷⁾。Papapanou ら⁸⁾の後ろ向き観察研究の結果、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)、2.5 mm～4 mm の歯で 45.6% (73/160)、4.5 mm 以上の歯で 68.2% (43/63) 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。

3. 歯周炎の検査、診断、治療

(1) 歯周炎の検査と診断

歯周炎の診断に用いる主な検査を以下に示す。

プロービング時の出血の有無

プロービングによって歯肉の炎症の程度を判定する検査。プローブを歯肉溝底部に挿入（プロービング）し出血の有無を判定する。

プロービングポケットデプス（PPD, Probing pocket depth）

プロービングによって歯周ポケットの深さを測定する検査。プロービング時の歯肉辺縁からプローブ先端までの距離をプローブの目盛りを読み取って測定する。

臨床的アタッチメントレベル

プロービングによって付着の位置を判断する検査。プロービング時のセメント-エナメル境（又は、修復物のマージン等の解剖学的不動点）からプローブ先端までの距離をプローブの目盛りを読み取って測定する。プローブの先端がセメント-エナメル境より根尖側に位置する場合には付着が喪失したと判断する。また、過去と比較して臨床的アタッチメントレベルが増加した場合には付着の喪失が進行したと判断し、治療によってこれが減少した場合には付着が獲得されたと判断する。

X線検査

X線写真による検査。歯槽骨吸収の程度及び歯槽骨欠損形態が水平性骨欠損か垂直性骨欠損かを判定する。水平性骨欠損は歯根周囲の歯槽骨が全体的に吸収された欠損であるのに対し、垂直性骨欠損は骨吸収が特定の歯面に限局して進行し、歯槽骨が楔状に吸収された欠損である（図 2.5-4）。また、垂直性骨欠損は骨欠損の壁数（1壁性、2壁性、3壁性、4壁性又はいずれかの壁性の混合型）により分類される（図 2.5-5）。

上記の検査の結果、プロービング時の出血があり、PPD が 3 mm 以上で、付着の喪失及び歯槽骨吸収が認められる歯を歯周炎と診断する⁹⁾。

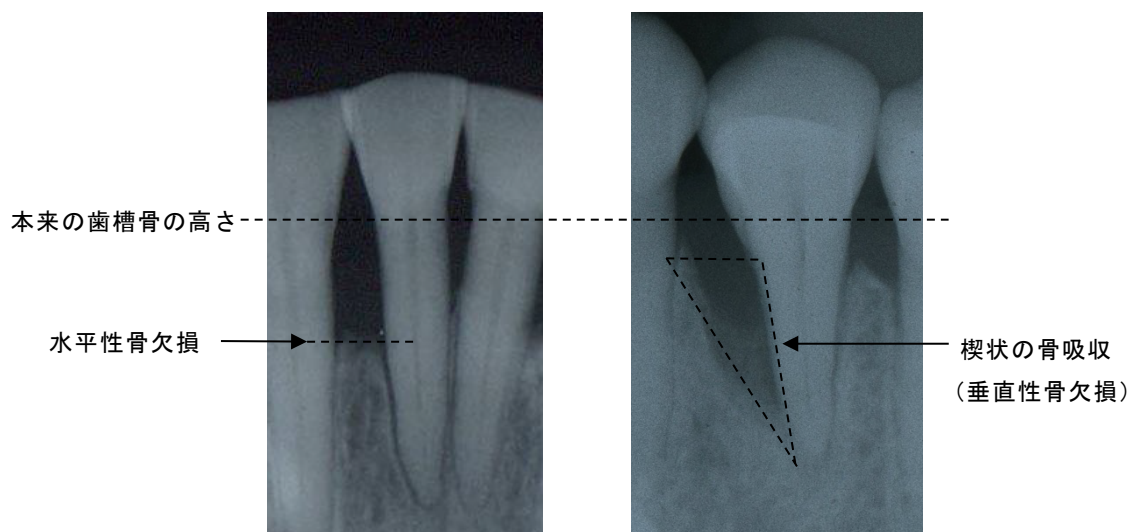


図 2.5-4 水平性骨欠損（左）と垂直性骨欠損（右）

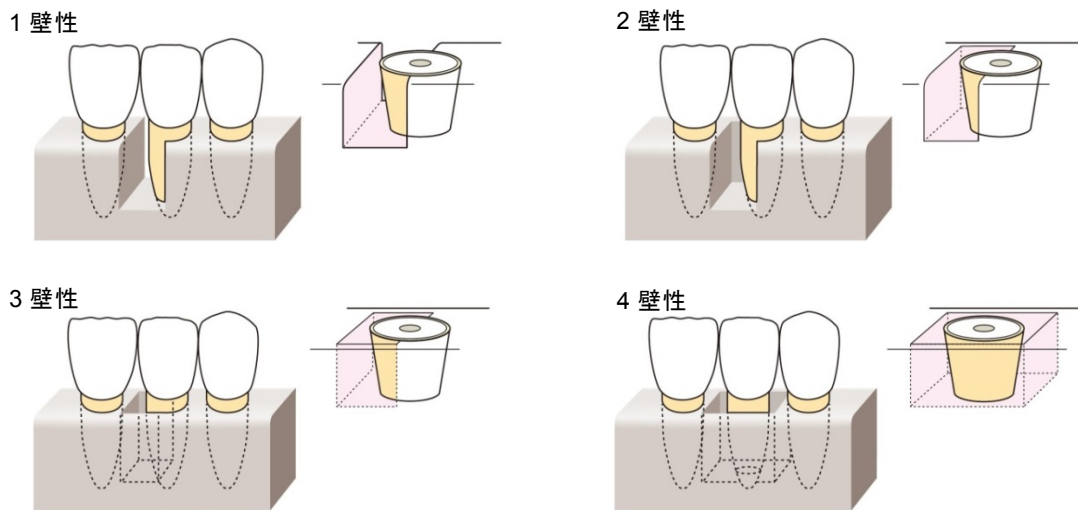


図 2.5-5 壁数による垂直性骨欠損の分類

(2) 歯周炎の治療法と問題点

歯周炎の治療では、歯周基本治療がすべての患者に第一に行われる。歯周基本治療は、歯周炎の原因を除去する基本的な治療であり、プラークコントロール、プラーク停滞因子の除去等の口腔環境の改善、スケーリング・ルートプレーニング等で構成される。また、咬合性外傷を合併する場合には咬合調整や暫間固定等の咬合治療が行われる。歯周基本治療により歯肉の炎症が軽減し PPD は減少するが、依然としてプロービング時の歯肉出血があり、PPD が 4 mm 以上の場合には、フラップ手術等の歯周外科手術が施行される^{9), 10)}。ただし、プロービング時の出血が消失し、一時的に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、歯周外科手術を施行することがある。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。フラップ手術と歯周組織再生療法の特徴及び施行件数を以下に示し、問題点を表 2.5-4 に要約する。

1) フラップ手術

フラップ手術は、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を明視下で除去する一般的な歯周外科手術である(図 2.5-6)。フラップ手術の結果、歯肉の炎症が軽減することによって歯肉の腫脹が消退し、歯肉の退縮が起きる。また、歯肉が歯根面に付着することによって、歯肉溝底部は歯冠側に移動する。これらの歯周組織の形態変化に伴って、歯周ポケットが改善し、PPD 及び臨床的アタッチメントレベルは減少する(図 2.5-7)。しかし、垂直性骨欠損にフラップ手術を施行しても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^{9), 10)}(図 2.5-7)。このように、フラップ手術は歯肉の炎症の軽減、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

であるが、歯周組織再生は期待できないという問題点がある。

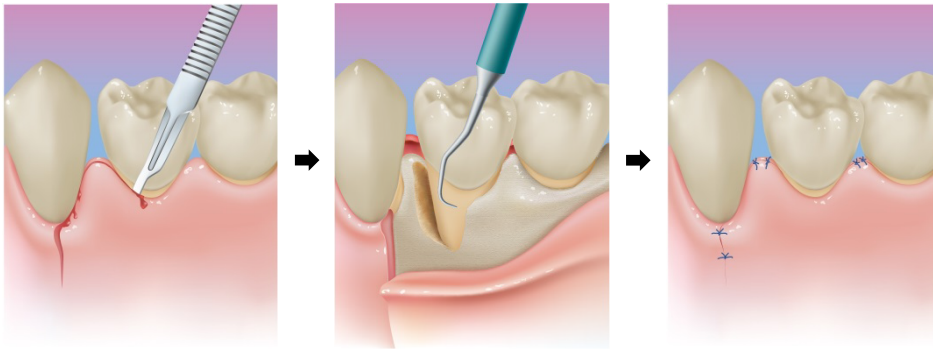


図 2.5-6 フラップ手術の術式

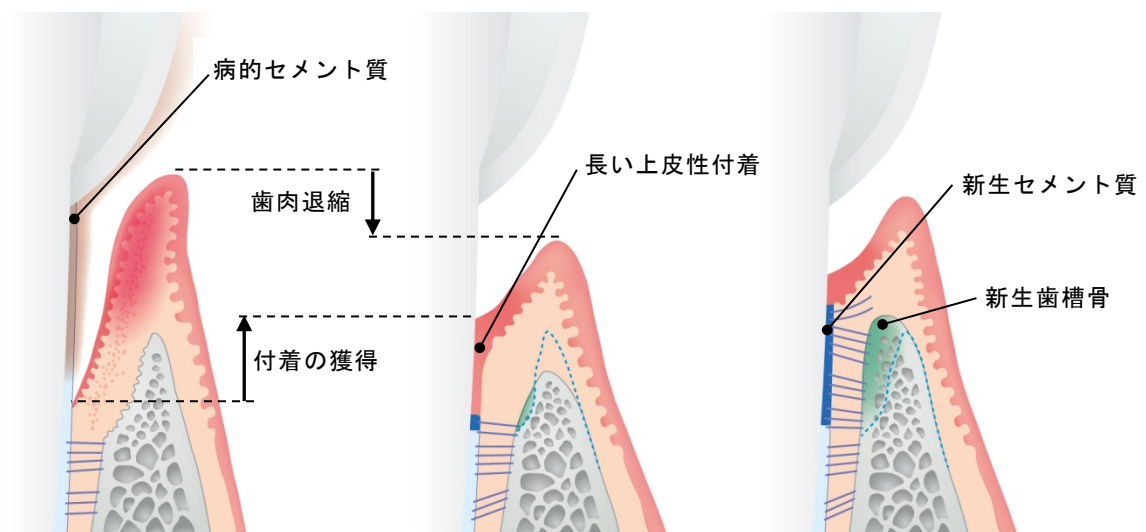


図 2.5-7 歯周炎（左）、フラップ手術後の治癒（中）、再生を伴う治癒（右）

2) 歯周組織再生療法

歯周組織再生療法は、フラップ手術時に各種材料等を併用することで歯周組織再生を図る方法であり、垂直性骨欠損を伴う歯に施行される⁹⁾。現行の歯周組織再生療法には、骨移植術、歯周組織再生誘導法（GTR法、Guided tissue regeneration）及び医療機器であるエムドゲイン®ゲル（EMD, Emdogain® Gel）の塗布がある。日本歯周病学会が発行した「歯周病患者における再生治療のガイドライン 2012¹¹⁾」を参考に、それぞれの特徴を以下に記載する。

骨移植術は、歯槽骨欠損に骨を移植する治療法で、最も古くから実施されており、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ものは自家骨移植であるが、自己組織の採取のための手術が必要なため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。またGTR法やEMDの塗布と比較して骨移植術の有効性を評価したランダム化比較試験は少ない。

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、「歯周病患者における再生治療のガイドライン 2012¹¹⁾」で使用が推奨されている。しかし、GTR 法には、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。

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。本邦では、1998 年にエムドゲイン[®]という商品名で承認された後、BSE 問題に伴って 1999 年に自主回収され、2001 年に加熱製剤とした EMD が承認された。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¹²⁾。「歯周病患者における再生治療のガイドライン 2012¹¹⁾」で使用が推奨されているが、EMD には、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、次項に示すように一般に普及していない現状がある。

3) 各治療法の施行件数

平成 25 年社会医療診療行為別調査¹³⁾によると、フラップ手術の施行件数（歯数）は年間約 30 万件（80 万歯）、自家骨移植は年間約 1 万件（1 万歯）である。GTR 法は平成 21 年社会医療診療行為別調査¹⁴⁾では年間約 1 万件（1 万歯）である。EMD の塗布は、主に公的医療保険の適用対象外として、また一部では先進医療（歯周外科治療におけるバイオ・リジェネレーション法）として実施されている。保険外診療による施行件数は不明だが、本邦の歯科医院（約 7 万施設¹⁵⁾）のうち約 1 割で使用されているとの報告がある¹⁶⁾。また、2015 年 1 月時点の先進医療の実施医療機関数は 19 施設、2014 年度（2013 年 7 月～2014 年 6 月）の年間施行件数は 371 件¹⁷⁾である。このように、歯周組織再生療法の実施件数はフラップ手術の施行件数に比べて少ない現状がある。

表 2.5-4 フラップ手術及び歯周組織再生療法の問題点

治療法	問題点
フラップ手術	歯周組織再生が期待できない
骨移植術（自家骨移植）	侵襲性が高く、採取可能な骨の量に限界がある
GTR 法	材料の露出による術後感染のリスクが高い
	複雑な手技が必要である
	複雑な骨欠損形態や複数歯への使用が難しい
EMD	歯周ポケットの深さ、骨欠損の深さにより使用が制限される
	添付文書に「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
	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場合がある

厚生労働省及び日本歯科医師会は「8020 運動」や「健康日本 21」等を通じて歯の喪失及び歯周病に対策を講じており、「歯科口腔保健の推進に関する法律」では歯科疾患の特性に応じた適切かつ効果的な歯科口腔保健の推進が基本理念に掲げられている。しかしながら、歯周炎に対する現在の一般的な歯周外科手術であるフラップ手術では、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、垂直性骨欠損を伴う歯周炎に対する歯周組織再生効果を有する治療法として GTR 法や EMD の塗布が存在するが、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。この要因として既存の歯周組織再生療法には様々な問題点が存在するためと考えられ、これらの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。

2.5.1.2 KCB-1D の薬理学的特性

KCB-1D の有効成分はトラフェルミン（遺伝子組換え）（以下、KCB-1）であり、基剤はヒドロキシプロピルセルロース（HPC, Hydroxypropylcellulose）である（2.3.P.2）。KCB-1 は、遺伝子組換え技術により大腸菌を用いて製造したヒト塩基性線維芽細胞成長因子（bFGF, basic Fibroblast growth factor）であり、2001 年 4 月にフィブラスト[®]スプレーの商品名で、褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍・下腿潰瘍）の効能・効果で製造承認されている。KCB-1 を歯周炎に臨床応用するにあたり、歯槽骨欠損部に投与した際の液垂れを防止し、多様な骨欠損形態に対応できる粘稠性の製剤として KCB-1D を開発した。

歯周組織の再生には、骨髄及び歯根膜に存在する細胞が関与することが明らかにされている^{18), 19), 20), 21)}。骨髄には未分化間葉系細胞が存在し、骨芽細胞の前駆細胞として歯槽骨の再生を担う¹⁸⁾。また、歯根膜細胞は、セメント芽細胞、骨芽細胞、それらの前駆細胞及び未分化間葉系細胞等からなり、セメント質及び歯根膜の再生に中心的な役割を担う^{19), 20), 21)}。更に、組織再生には、酸素や栄養を供給するための血管新生が必須である^{22), 23)}。

非臨床試験の結果、KCB-1 は骨髄由来間葉系細胞に対する増殖作用、歯根膜細胞に対する増殖促進作用及び遊走促進作用、血管新生作用を示した（2.6.2.2）。また、イヌ 2 壁性歯周組織欠損モデルの欠損部に KCB-1 HPC 製剤又は対照 HPC 製剤を単回投与した結果、投与 3 ヶ月後に KCB-1 HPC 製剤は欠損部の骨塩量、新生骨組織面積、新生セメント質長及び新生歯根膜長を増加させ、KCB-1 HPC 製剤で得られた新生歯根膜は、コラーゲン線維束が新生セメント質に埋入し、結合組織性付着を形成していることが観察された（2.6.2.2）。以上のように、KCB-1 HPC 製剤が歯周組織の構成要素を再生させること及び結合組織性付着を再構築させることが確認されたため、KCB-1D は歯周炎に対する治療剤として有望と考えた。

2.5.1.3 KCB-1D の開発コンセプト

KCB-1D は、フラップ手術時に歯槽骨欠損部に投与することにより、歯周組織を再生させる医薬品となることを期待して開発された。その他、有効成分とその薬理学的特性が明確であること、安全性の懸念事項が少ないこと、簡便に使用でき、1 回の手術で複数歯に使用可能であることを意図した。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

1. 臨床開発計画と試験デザイン

(1) 臨床開発計画

申請に用いた臨床試験を表 2.5-5 に示す。いずれの臨床試験も国内で実施した。

KCB-1D の有効性は、探索的試験 (1D-01)、用量反応試験 (1D-02)、検証的試験 (1D-03) 及び検証的試験 (1D-05) で検討した。1D-01 試験及び 1D-02 試験の結果から KCB-1D の有効性が示唆され、0.3%を臨床推奨用量と判断した。1D-03 試験で「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率」について KCB-1D のプラセボに対する優越性を検証した。1D-05 試験で KCB-1D の有効性が EMD に劣らないことを検証し、KCB-1D が臨床的意義を有すると判断した。

KCB-1D の安全性は、1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、臨床薬理試験 (1D-04) 及び 1D-05 試験で検討した。KCB-1D の投与 36 週後以降の口腔内の安全性は、探索的試験追跡調査 (1D-01A) 及び 1D-02 試験の投与 72 週後の観察（事後調査）で検討した。これらの結果から歯科医師の管理の下で安全に使用できると判断した。

KCB-1D の投与部位から血中への移行を 1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-04 試験で検討し、用量及び投与量に伴う血清中 KCB-1 濃度の上昇はみられず、0.6 mL までの 0.3% KCB-1D を投与した場合に内在性 bFGF の濃度範囲を超える血中移行はないと考えた。また、KCB-1 の全身投与での薬物動態を検討した健康成人男子を対象とした静脈内単回投与試験 (1B-01) の結果を参考資料とした。

以上のように、臨床試験にて KCB-1D の有効性及びその臨床的意義を検証し、安全に使用できると判断したため、製造販売承認申請を行った。1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験の実施に際し GCP を遵守した。また、1D-01 試験で治験薬を投与した被験者を対象とした観察研究である 1D-01A 試験の実施に際し、GCP に準じて倫理に配慮するとともに試験の品質保証及び品質管理を行った。

表 2.5-5 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（投与量）	被験者数 ¹⁾	観察期間 ²⁾	主要評価項目 ³⁾	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）	口腔内の安全性	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 ⁴⁾ 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	薬物動態 安全性	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 ⁵⁾ 歯周炎患者	フラップ手術単独施行 ⁶⁾	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			

1) 投与被験者数を示す。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、1D-01A 試験、1D-04 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鍵した

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

(2) 試験デザイン

試験デザインについて、有効性を評価した 1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験では無作為化とし、1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験ではバイアス回避のために二重盲検とした。1D-05 試験では、KCB-1D と EMD とで粘稠性等が異なるため、二重盲検を採用せず被験者及び X 線写真評価者への盲検化とした。

有効性の評価方法について、1996 年に米国歯周病学会が発行した「Consensus report. Periodontal regeneration around natural teeth.²⁴⁾」には、「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」が評価指標に挙げられている。これを参考に、1D-01 試験では「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」を主要評価項目に設定した。続く試験では独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の対面助言を受け、1D-02 試験では「新生歯槽骨の増加率」を、1D-03 試験では「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」を主要評価項目に設定した。その後、2011 年に厚生労働省が発出した「次世代医療機器評価指標の公表について²⁵⁾」では、フラップ手術

によっ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ことから「歯槽骨レベルの改善」を主要評価項目に設定することが推奨されている。また、1D-05 試験の対照治療である EMD が「歯槽骨レベルの改善」を「新生歯槽骨の増加量」で評価していることから、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。

有効性の観察期間は、有効性を評価した 4 試験で投与後 36 週間とした。安全性の観察期間について、全身所見は最長で投与後 36 週間（1D-01 試験及び 1D-02 試験）とし、治験薬投与歯・隣接歯及び口腔内所見については投与 36 週後以降の所見も評価した（1D-01A 試験及び 1D-02 試験）。臨床検査の評価期間は投与後 4 週間とした。

2. 規制当局による助言

■及び■の開始にあたり対面助言を受けた。

(1) ■

医薬品■相談を■年■月■日に実施した。

安全性の観察期間を投与後 36 週間と予定していたことについて、「36 週以降本薬の効果がどの程度まで継続するのか不明であり、また安全性に関してその後の経過が懸念されるため、■試験が終了した被験者の経過を早急に追跡し本試験開始前までに、本薬による作用の最終的な影響を確認しておく必要がある。なお、それらの調査結果を基に本薬の歯周組織における薬効持続時間がどの程度であるかを整理し、本試験の評価期間の設定根拠について整理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■試験を実施し、投与 83 週後～132 週後の「新生歯槽骨の増加率」は多くの被験者で投与 36 週後と大きく変わらないこと（5.3.5.1-1 図 12.9.9.4）、すべての被験者で歯肉の異常増生、悪性腫瘍の発現、セメント-エナメル境を上回る異常な歯槽骨の増加及び骨性癒着等の異常所見がないことを確認した。また、1D-02 試験で口腔内の安全性の観察期間を投与後 72 週間に設定した。

■と設定することについて、「■とすること、及び■。」との助言を受けた。

(2) ■

医薬品■相談を■年■月■日に、医薬品■相談を■年■月■日に実施した。

全身の安全性観察期間を投与後 4 週間、治験薬投与歯・隣接歯の安全性観察期間を投与後 36 週間と設定したこと、KCB-1D の用量を 0.3%と設定したことに合意を得た。

■との助言を受けた。助言のとおり計画を変更した。

主要評価項目を「治験薬投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率」とすることについて、「臨床的アタッチメントレベルの獲得量についても主要評価項目として設定すべきであると

考える。」、「歯周組織の再生については、歯槽骨の再生と新付着の達成の両方を見るべきであると考え。」、「歯周組織の再生を治療目的とした他剤では、臨床的アタッチメントと歯槽骨の再生の両面で評価をしている臨床試験が多いことから、少なくとも、本薬についても両面からの評価が必要と考える。」との助言を受けた。助言のとおり評価項目を設定した。

(3)

医薬品 ██████████ 相談を ████████ 年 ██████ 月 ██████ 日に実施した。相談は、██████████
██████████ であることを前提に行われた。

主要評価項目を「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量」とすることについて、「受入れ可能と考える」との助言を受けた。助言のとおり評価項目を設定した。

██████████ と計画することについて ██████████

██████████ との助言を受けた。助言のとおり ██████████
██████████ と設定した。

との助言を受けた。助言を受け、本試験の結果解釈のための参考群として被験者数 40 名の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。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

KCB-1D は歯槽骨欠損部に直接投与することにより効果発現が期待される製剤であることから、*in vitro* 及び *in vivo* での製剤特性、バイオアベイラビリティを検討する試験、生物学的同等性試験及び *in vitro* 溶出特性に関する試験は該当せず、試験は実施しなかった。また、KCB-1D の製剤開発過程で、製剤処方や治験薬の品質に影響を及ぼす製造工程の変更はなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理に関する臨床試験の概観

臨床薬理に関する臨床試験の一覧を表 2.5-6 に示す。1B-01 試験では KCB-1 の全身投与での薬物動態を、1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-04 試験では KCB-1D の歯槽骨欠損部投与時の血清中 KCB-1 濃度推移を検討した。1D-01 試験及び 1D-02 試験では、投与量を 0.2 mL とし、歯槽骨欠損部 1 ヲ所への単回投与とした。1D-04 試験では、投与量を 0.2 mL 又は 0.6 mL とし、複数の歯槽骨欠損部への投与を可能とした。

表 2.5-6 KCB-1 の薬物動態及び血清中 KCB-1 濃度推移を検討した試験の一覧

試験番号	試験区分 (盲検性)	対象	投与部位 投与回数	治験薬 (投与量)	被験者数 ¹⁾	資料番号 評価/参考
1B-01	第 I 相 静脈内単回投与試験 (単盲検)	健康成人男子	静脈内 単回投与	プラセボ	8	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	第 II 相 探索的試験 (二重盲検)	歯周炎患者	歯槽骨欠損部 単回投与	プラセボ (0 mg/0.2 mL)	6	5.3.5.1-1 評価資料
				KCB-1D 0.03% (0.06 mg/0.2 mL)	6	
				KCB-1D 0.1% (0.2 mg/0.2 mL)	6	
				KCB-1D 0.3% (0.6 mg/0.2 mL)	6	
1D-02	第 II 相 用量反応試験 (二重盲検)	歯周炎患者	歯槽骨欠損部 単回投与	プラセボ (0 mg/0.2 mL)	11	5.3.5.1-2 評価資料
				KCB-1D 0.2% (0.4 mg/0.2 mL)	10	
				KCB-1D 0.3% (0.6 mg/0.2 mL)	10	
				KCB-1D 0.4% (0.8 mg/0.2 mL)	9	
1D-04	第 III 相 臨床薬理試験 (非盲検)	歯周炎患者	歯槽骨欠損部 単回投与	KCB-1D 0.3% (0.6 mg/0.2 mL)	8	5.3.3.2-1 評価資料
				KCB-1D 0.3% (1.8 mg/0.6 mL)	17	

1) 薬物動態又は血清中 KCB-1 濃度測定解析対象

2.5.3.2 健康成人での薬物動態

1B-01 試験で、健康成人男子 32 名を対象に、KCB-1 1 µg、3 µg、10 µg、30 µg [各 Step 8 名 (KCB-1 群 6 名、プラセボ群 2 名)、無作為割付け、Step up 方式] を急速静注で単回投与し、血清中及び尿中 KCB-1 濃度を投与後 24 時間まで経時的に測定した。

3 µg 群、10 µg 群及び 30 µg 群で定量限界 (0.01 ng/mL) 以上の濃度を示した時点までの AUC (AUC_{0-t}) は、それぞれ 0.021 ± 0.009 ng・hr/mL (平均値±標準偏差、以下同様)、0.154 ± 0.040 ng・hr/mL 及び 0.482 ± 0.136 ng・hr/mL であり用量相関性が認められた。KCB-1 は 2 相性の消失を示し、30 µg 群の T_{1/2} (α) 及び T_{1/2} (β) はそれぞれ 0.08 ± 0.02 hr 及び 0.48 ± 0.08 hr と速やかな消失が認められた。また、Vd 及び CL_{total} はそれぞれ 0.317 ± 0.101 L/kg 及び 1.064

± 0.309 L/hr/kg であった。尿中 KCB-1 濃度は全被験者で定量限界（0.02 ng/mL）未満であった（2.7.2.2.1 (1)）。

2.5.3.3 歯周炎患者での血清中 KCB-1 濃度推移

1D-01 試験及び 1D-02 試験で、歯周炎患者を対象に、フラップ手術時に歯槽骨欠損部へ KCB-1D を単回投与し、投与 24 時間後までの血清中 KCB-1 濃度を経時的に測定した。

1D-01 試験では被験者 24 名（プラセボ群、0.03%群、0.1%群、0.3%群各 6 名）中 7 名（プラセボ群 3 名、0.03%群 2 名、0.1%群 2 名）で投与後に 0.02 ng/mL 以下の KCB-1 が検出された（定量限界 0.01 ng/mL）。一方で、プラセボ群 2 名の投与前検体から 0.05 ng/mL 以下の KCB-1 が検出された（2.7.2.2.2 (1)）。

1D-02 試験では被験者 40 名（プラセボ群 11 名、0.2%群 10 名、0.3%群 10 名、0.4%群 9 名）中 6 名（プラセボ群 2 名、0.2%群 1 名、0.3%群 3 名）で投与後に 0.02 ng/mL 以下の KCB-1 が検出された（定量限界 0.01 ng/mL）。一方で、投与前検体からも 5 名（プラセボ群 3 名、0.2%群 1 名、0.4%群 1 名）に 0.03 ng/mL 以下の KCB-1 が検出されており、検出頻度と検出量に違いはなかった（2.7.2.2.2 (2)）。

以上より、検出された KCB-1 は内在性 bFGF の可能性が高いと考えた。

2.5.3.4 歯周炎患者での KCB-1D の投与量の増加による影響

1D-04 試験で、歯周炎患者を対象に、フラップ手術時に歯槽骨欠損部へ KCB-1D 0.3% 0.2 mL 又は 0.6 mL（0.2 mL 群 8 名、0.6 mL 群 17 名）を単回投与し、投与 24 時間後までの血清中 KCB-1 濃度を経時的に測定した。

1D-01 試験及び 1D-02 試験と比較して測定感度が向上した（定量限界 0.001 ng/mL）ことにより、すべての被験者でいずれかの時点で血清中の KCB-1 が検出された。血清中 KCB-1 濃度は、0.2 mL 群では投与前に最高値 0.0035 ± 0.00535 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）を、0.6 mL 群では登録前検査時と投与 2 時間後に同程度の高値（それぞれ 0.0035 ± 0.00616 ng/mL 及び 0.0036 ± 0.00402 ng/mL）を示し、いずれの群でも投与後の血清中 KCB-1 濃度の増加はみられなかった。0.2 mL 群及び 0.6 mL 群の C_{max} はそれぞれ 0.0058 ± 0.00534 ng/mL 及び 0.0053 ± 0.00503 ng/mL、 AUC_{0-24hr} はそれぞれ 0.0518 ± 0.05425 ng·hr/mL 及び 0.0475 ± 0.03201 ng·hr/mL であり、投与量の増加に伴う C_{max} 及び AUC_{0-24hr} の増加はみられなかった（2.7.2.2.2 (3)）。

以上より、KCB-1D の投与量を 0.6 mL に増加した場合でも、血清中で検出された KCB-1 は内在性 bFGF の濃度範囲を超えるものではないと考えた。

2.5.3.5 臨床薬理に関する結論

KCB-1D を歯槽骨欠損部へ単回投与した場合に、用量及び投与量に伴う血清中 KCB-1 濃度の上昇はみられず、内在性 bFGF の濃度範囲を超える血中移行はみられなかった。これより 0.6 mL までの KCB-1D 0.3%が全身へ影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価した臨床試験の概観

KCB-1D の有効性は、1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験の成績に基づいて評価した（表 2.5-7）。

表 2.5-7 有効性を評価した試験の要約

試験番号	試験区分	デザイン 対照の種類	被験者数 目標 登録 ¹⁾ 投与	治験薬	有効性の 観察期間 ²⁾	主要評価項目	資料番号 評価/参考
1D-01	第 II 相 探索的試験	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	80 80 79	プラセボ KCB-1D 0.03% KCB-1D 0.1% KCB-1D 0.3%	36 週間	・投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 ・投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量	5.3.5.1-1 評価資料
1D-02	第 II 相 用量反応試験	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	240 267 253	プラセボ KCB-1D 0.2% KCB-1D 0.3% KCB-1D 0.4%	36 週間	・投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率	5.3.5.1-2 評価資料
1D-03	第 III 相 検証的試験	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	300 328 323	プラセボ KCB-1D 0.3%	36 週間	・投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 ・投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量	5.3.5.1-3 評価資料
1D-05	第 III 相 検証的試験	多施設共同 無作為化 盲検化 ³⁾ 並行群間比較	240 274 267	フラップ手術単 独施行 ⁴⁾ EMD KCB-1D 0.3%	36 週間	・投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量	5.3.5.1-4 評価資料

1) 1D-03 及び 1D-05 試験では本登録

2) 治験薬投与後の観察期間

3) 被験者及び X 線写真評価者に対する盲検

4) 分析感度を事後的に確認するための参考群として設定

2.5.4.2 試験方法

1. デザイン

有効性を評価した 4 試験で、多施設共同、中央登録方式による無作為化、並行群間比較とした。1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験はプラセボを対照とした二重盲検とし、1D-05 試験は EMD を対照とした盲検化（被験者及び X 線写真評価者）とした。1D-05 試験では分析感度を事後的に確認するための参考群としてフラップ手術単独施行群（FOP 群）を設定した。

2. 対象集団

有効性を評価した 4 試験で、フラップ手術を施行する歯周炎患者を対象とし、1 名につき 1 ヲ所の歯周組織欠損を評価部位とした。年齢は 1D-01 試験に限り上限を 65 歳とした。垂直性骨欠損の深さは、1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験では 3 mm 以上、1D-05 試験では 4 mm 以上とした。PPD は、1D-03 試験では 4 mm 以上、1D-05 試験では EMD が有効性を示した試験に揃えて 6 mm 以上とした。骨壁数は、1D-01 試験及び 1D-02 試験でのみ 2 壁性又は 3 壁性に制限した（2.7.3.3.1 1）。

3. 用法・用量及び投与期間

治験薬の用法はフラップ手術時の単回投与とした。スケーリング・ルートプレーニング及び不良肉芽組織を除去した後に、KCB-1D 凍結乾燥品又はプラセボを HPC 液で溶解した治験薬を直ちに歯槽骨欠損を満たすように投与した。FOP 群では治験薬を投与せずフラップ手術のみを行った。KCB-1D の用量について、非臨床試験の結果、KCB-1 HPC 製剤 0.1%群及び KCB-1 HPC 製剤 0.3%群で対照 HPC 製剤群に対して新生セメント質長及び新生歯根膜長の有意な増加を示したことから (2.6.2.2)、ヒトを対象とした場合の有効濃度を 0.03%~0.3%と推定し、1D-01 試験では 0.03%、0.1%、0.3%とした。0.3%を投与した場合の血中移行量は 1B-01 試験で静脈内投与した最大量である 30 µg より小さいと推察できたことから (2.6.4.1.1)、0.3%を 1D-01 試験での最大用量とすることは妥当であると考えた。1D-02 試験では 1D-01 試験で投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率が最も高かった 0.3%を中心に 0.2%、0.3%、0.4%とした。1D-03 試験及び 1D-05 試験では 1D-02 試験の結果から臨床推奨用量と判断した 0.3%とした。

4. 有効性評価項目

(1) 主要評価項目の設定

1D-01 試験では「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」を主要評価項目に設定した。1D-02 試験では「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率」を、1D-03 試験では「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」を主要評価項目に設定した。1D-05 試験では「次世代医療機器評価指標の公表について²⁵⁾」を参考とし、EMD が有効性を示した試験に揃えて「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量」を主要評価項目に設定した。

(2) 新生歯槽骨の増加率/増加量

治験薬投与前及び投与 12、24、36 週後に評価部位の 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 (2.7.3.1.3 (1))。

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²⁶⁾。

(3) 臨床的アタッチメントの獲得量

臨床的アタッチメントレベルは、プロービング時のセメント-エナメル境（又は他の解剖学的不動点）からプローブの先端までの距離である。治験薬投与前及び投与 12、24、36 週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 (2.7.3.1.3 (2))。

この指標は治療後に獲得された歯肉の付着量を示す指標である。ただし、プロービングによって上皮性付着と結合組織性付着を区別することはできない²⁵⁾ため、歯周組織再生を達成した場合だけでなく、フラップ手術後に長い上皮性付着が生じた場合にも臨床的アタッチメントは獲得される^{25), 26)}。また、歯肉溝底部に炎症がある場合には組織抵抗

性が減少し、プローブが歯肉溝底部を穿通するため、この指標は歯肉の炎症の程度に影響を受ける特徴がある²⁶⁾。

2.5.4.3 有効性データの解析方法

1. 解析対象集団と欠測値の取扱い

有効性の主たる解析対象は、1D-05 試験の非劣性の解析を除き FAS とした。1D-05 試験の非劣性の解析では、主たる解析対象を PPS とした。1D-01 試験及び 1D-05 試験の FAS を対象した解析では欠測値を直前値補完法（LOCF, Last observation carried forward）により補完した。1D-02 試験及び 1D-03 試験では投与 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 FAS を対象とした解析のみ、欠測値を LOCF により補完した。本項では、試験間の結果を比較するために、1D-05 試験の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量を除き、FAS を対象とした解析結果を示す。

2. 解析方法

すべての統計解析は、SAS[®]統計解析パッケージを用いて行った。

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について、3 用量の KCB-1D を用いた 1D-01 試験及び 1D-02 試験ではプラセボ群と各 KCB-1D 群を一元配置分散分析で比較し、Dunnett 法により多重性を調整した両側 P 値を示した。1D-03 試験ではプラセボ群と KCB-1D 群を t 検定で比較し、両側 P 値を示した。いずれの試験でも、有意水準は 5%とした。また、すべての試験で平均値の群間差（KCB-1D 群-対照群）の 95%信頼区間を求めた。

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量について、平均値の群間差（KCB-1D 群-EMD 群）の 95%信頼区間の下限值が非劣性マージンである -0.30 mm 以上であった場合に、非劣性が検証されたと判断した。また、EMD 群と KCB-1D 群を t 検定で比較し、非劣性マージンを -0.30 mm とし上側 P 値を示した。有意水準は 2.5%とした。非劣性が検証された場合、95%信頼区間の推定により優越性を検討する計画とし、95%信頼区間の下限值が 0 mm より大きい場合に優越と判断した。また、EMD 群と KCB-1D 群を t 検定で比較し、両側 P 値を示した。有意水準は 5%とした。

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率に対する KCB-1D の用量反応性は、5 パターンの対比の一元配置分散分析の群間平方和に対する寄与率を算出して検討した（2.7.3.1 8 (2) 表 2.7.3-8 表 2.7.3-9）。

3. 非劣性マージンの設定

過去の試験に基づく EMD の効果は、米国での承認申請の根拠としたエムドゲイン[®]の 3 試験²⁷⁾及び EMD のエムドゲイン[®]に対する同等性の根拠とした 1 試験¹²⁾での投与 8 カ月後の新生歯槽骨の増加量の平均値を併合し推定した（表 2.5-8）。これらの試験は対象や主要なデザインに大きな違いはなく、エムドゲイン[®]の対照治療に対する効果は一貫して認められていることから、これらの試験結果を併合することは可能であると判断した。なお、1D-05 試験では主要なデザインをこれらの試験に類似させるため、1D-03 試験から主要評価項目及び選択基準の一部を変更した（2.5.4.2 2、2.5.4.2 4 (1)）。

表 2.5-8 エムドゲイン[®]又は EMD の試験での投与 8 カ月後の新生歯槽骨の増加量

試験番号 ^{a)}	公表論文	対照群 被験治療群	評価歯数	平均値	標準偏差
3	Zetterström ら ²⁸⁾	FOP 群	26	0.3	1.0
		エムドゲイン [®] 群	98	1.2	1.1
5	なし	FOP 群	26	0.1	-
		エムドゲイン [®] 群	26	0.7	-
6	Heijl ら ²⁹⁾	プラセボ群	34	-0.1	0.4
		エムドゲイン [®] 群	34	0.9	0.6
	Bratthall ら ³⁰⁾	エムドゲイン [®] 群	88	0.7	0.88
		EMD 群	88	0.8	0.97

数値は公表論文より引用。公表論文がない試験番号 5 の試験はエムドゲイン[®]米国承認審査報告書より引用

-: 資料に記載なし

斜線: 該当なし

a) エムドゲイン[®]米国承認審査報告書²⁷⁾での試験番号

単位: mm

エムドゲイン[®]群及び EMD 群の併合推定値は 0.89 mm、FOP 群及びプラセボ群の併合推定値は 0.08 mm と算出された。これらの差 0.81 mm を EMD の効果と推定し、0.81 mm の約 1/3 である 0.30 mm を 1D-05 試験での非劣性マージンに設定した。FOP 群又はプラセボ群を対照群とし標準偏差が示された 2 試験^{28), 29)}での平均値の群間差(エムドゲイン[®]群-対照群)の 95%信頼区間の下限値は 0.43 mm、0.75 mm と算出され、0.30 mm より大きいことから、0.30 mm は許容可能な値であると考えた。また、通常診療で撮影する X 線写真は規格化されておらず、0.5 mm 又は 1.0 mm 刻みの目盛が付されているプローブで新生歯槽骨の増加量を測定するため、0.3 mm の新生歯槽骨の増加を臨床的に判読することは困難であることから、0.30 mm は臨床的に許容できる誤差の範囲内であると判断した。以上より 1D-05 試験の非劣性マージンを 0.30 mm と設定することは妥当であると考えた。

2.5.4.4 有効性の結果

1. 被験者の内訳、人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性を評価した 4 試験に組み入れられた被験者の内訳、FAS の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5-9 に示す。

検証的試験である 1D-03 試験及び 1D-05 試験での本登録被験者数に対する FAS 被験者数の割合はそれぞれ 97.6%及び 96.7%であった。

性別は女性の被験者割合が多く、55.4%~63.0%であった。平均年齢は、65 歳未満を組み入れた 1D-01 試験では 47.5 歳、1D-02 試験以降では 52.7 歳~55.5 歳であった。歯周炎は中高年に多い疾患である²⁾ことから、被験者の平均年齢は一般の歯周炎患者と大差ないと考えた。喫煙者の被験者割合は 14.0%~22.5%であり、国内での喫煙者率と同程度であった³¹⁾。

骨欠損深さの平均値は、1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験では 4.8 mm~5.1 mm、4 mm 以上を組み入れた 1D-05 試験では 5.7 mm であった。投与前の PPD の平均値は、組み入れに制限を設けなかった 1D-01 試験、1D-02 試験ではそれぞれ 5.5 mm、5.7 mm、4 mm 以上を組み入れた 1D-03 試験では 6.1 mm、6 mm 以上を組み入れた 1D-05 試験では 6.9 mm であった。このように、骨欠損の深さ及び投与前の PPD の試験間の相違は、選択基準の変更起因すると推定した。

歯槽骨欠損の骨壁数は、1D-02 試験以外では 1 壁性、4 壁性及びこれらを含む骨欠損も評価の対象とし、その被験者割合は 5.3%~9.1%であった。また後期の試験ほど 2・3 壁性の被験者割合が高くなり、これは骨欠損が深くなったことに伴い骨欠損形態が複雑化したことに起因すると推定した。

表 2.5-9 被験者の内訳、人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目	試験番号	1D-01	1D-02	1D-03	1D-05
被験者数（登録 ¹⁾ /投与/FAS/PPS）		80/79/79/-	267/253/249/-	328/323/320/-	274/267/265/260
中止被験者数（登録後投与前/投与後）		1/1	14/4	5/1	7/4
登録被験者数に対する FAS の割合(%)		98.8	93.3	97.6	96.7
性別 [男性(%) / 女性(%)]		38.0/62.0	44.6/55.4	39.1/60.9	37.0/63.0
平均年齢(標準偏差)(歳)		47.5(10.10)	52.7(11.30)	53.8(11.47)	55.5(12.20)
高齢者(65 歳以上)(%)		0.0	17.3	18.1	27.2
喫煙者(%)		21.5	22.5	21.3	14.0
骨欠損深さ ²⁾ の平均値(標準偏差)(mm)		4.9(2.09)	4.8(1.63)	5.1(1.88)	5.7(1.57)
PPD ³⁾ の平均値(標準偏差)(mm)		5.5(1.65)	5.7(1.47)	6.1(1.33)	6.9(1.16)
骨壁数 [2 壁性(%) / 3 壁性(%) / 2・3 壁性(%) / その他 ⁴⁾ (%)]		54.4/35.4 / 2.5/7.6	56.2/36.9 / 6.8/0.0	41.6/32.2 / 20.9/5.3	29.4/34.3 / 27.2/9.1

- : 本項では示さない

1) 1D-03 及び 1D-05 試験では本登録

2) 評価対象とする骨欠損の X 線写真上の深さ

3) 投与前の PPD の値

4) 「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」

Source : 2.7.3 表 2.7.3-10 表 2.7.3-13 表 2.7.3-14、5.3.5.1-1 図 10.1 図 11.1a、5.3.5.1-2 図 10.1 図 11.1

5.3.5.1-3 図 10.1.1 図 11.1.1、5.3.5.1-4 図 10.1-1 図 11.1-1、5.3.5.3-1-(1) 表 01 表 02

5.3.5.3-1-(2) 表 01 表 02

2. 新生歯槽骨の増加率

有効性を評価した 4 試験での FAS の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率を表 2.5-10 に示す。

0.3%群とプラセボ群との平均値の差 (0.3%群-プラセボ群) (95%信頼区間、以下同様) は、1D-01 試験 21.348 (-7.6132 - 50.3092) %、1D-02 試験 35.470 (24.1163 - 46.8233) %、1D-03 試験 15.552 (8.2935 - 22.8108) %であり、1D-02 試験及び 1D-03 試験で 0.3 %群の平均値はプラセボ群より統計学的に有意に高かった [それぞれ $P < 0.001$ (Dunnett の多重比較)、 $P < 0.001$ (Aspin-Welch の検定)]。なお、1D-02 試験及び 1D-03 試験での PPS を対象とした解析でも 0.3%群の平均値はプラセボ群より統計学的に有意に高かった (5.3.5.1-2 表 11.4.2.6、5.3.5.1-3 表 14.2v)。また、1D-05 試験で 0.3%群と FOP 群との平均値の差 (0.3%群-FOP 群) は 21.068%であった (5.3.5.3-1-(1) 表 07)。

1D-05 試験で、0.3%群と EMD 群との平均値の差 (0.3%群-EMD 群) (95%信頼区間) は 11.083 (4.5304 - 17.6359) %であった。

新生歯槽骨の増加率の平均値は、いずれの試験でもすべての群で経時的に増加した (2.7.3.3.2 1 表 2.7.3-21)。なお、1D-02 試験の事後調査の結果、投与 36 週後と投与 72 週後の新生歯槽骨の増加率の平均値は同程度であった (5.3.5.1-2 表 11.4.1.6b)。

以上より、「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率」について KCB-1D 0.3%はプラセボを上回る効果を有することが検証された。

表 2.5-10 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）

試験番号	治療群	被験者数	平均値±標準偏差	群間差 ¹⁾	
				平均値 (95%信頼区間)	P 値 ²⁾
1D-01	プラセボ群	20	22.390 ± 27.6440		
	0.03%群	19	20.189 ± 38.0931	-2.201 (-31.5403 - 27.1392)	0.998
	0.1%群	20	28.392 ± 36.9725	6.003 (-22.9587 - 34.9637)	0.955
	0.3%群	20	43.738 ± 69.5488	21.348 (-7.6132 - 50.3092)	0.330
1D-02	プラセボ群	61	15.105 ± 21.8977		
	0.2%群	68	32.717 ± 33.1802	17.612 (6.7434 - 28.4803)	0.005
	0.3%群	57	50.575 ± 31.4645	35.470 (24.1163 - 46.8233)	< 0.001
	0.4%群	63	45.183 ± 36.3414	30.079 (19.0081 - 41.1491)	< 0.001
1D-03	プラセボ群	100	21.579 ± 26.3177		
	0.3%群	208	37.131 ± 32.0493	15.552 (8.2935 - 22.8108)	< 0.001
1D-05	FOP 群	42	13.301 ± 20.6043		
	EMD 群	112	23.286 ± 25.1110		
	0.3%群	110	34.369 ± 24.4158	11.083 (4.5304 - 17.6359)	-

- : 算出していない

1) 1D-01 試験～1D-03 試験：プラセボ群との差、1D-05 試験：EMD 群との差

2) 1D-01 及び 1D-02 試験：Dunnett の多重比較、1D-03 試験：Aspin-Welch の検定

単位：%

LOCF に基づき欠測値を補完

Source：2.7.3 表 2.7.3-20、5.3.5.1-3 表 14.2a 表 14.2b、5.3.5.1-4 表 14.2-11、5.3.5.3-1-(2) 表 07

1D-05 試験で 0.3%群での効果は EMD 群を上回った。KCB-1D の試験結果とエムドゲイン[®]の過去の臨床試験の結果との比較を以下に示す。米国での承認申請の根拠とした 3 試験²⁷⁾での投与 8 ヶ月後の新生歯槽骨の増加率に対するエムドゲイン[®]の効果（エムドゲイン[®]群と対照群との平均値の差）は、試験番号 6 で 15%²⁹⁾と最も高かった。一方で KCB-1D の有効性を評価した 4 試験での投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率に対する KCB-1D 0.3%の効果（0.3%群とプラセボ群又は FOP 群との平均値の差）はいずれの試験でも 15%を上回った。これより、1D-05 試験で示唆された KCB-1D 0.3%の EMD に対する優越性は既存の報告との比較によっても支持されたと考えた。

3. 新生歯槽骨の増加量

1D-05 試験での PPS 又は FAS の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量を表 2.5-11 に示す。

PPS を対象とした解析で EMD 群の平均値は FOP 群より大きく（それぞれ 1.359 mm、0.676 mm）、群間差は非劣性マージンである 0.3 mm を上回った。また、EMD 群の平均値の 95%信頼区間の下限值は 1.0683 mm であり、FOP 群の平均値 0.676 mm より大きかった（5.3.5.1-4 表 11.4.1-1）。これより 1D-05 試験は分析感度を有していると判断した。

PPS を対象とした解析で 0.3%群と EMD 群との平均値の差（0.3%群-EMD 群）（95%信頼区間）は 0.568 (0.1764 - 0.9592) mm であり、群間差の信頼区間の下限值は非劣性マージン-0.30 mm より大きかったため、KCB-1D 0.3%の EMD に対する非劣性が検証された。また、平均値の差（0.3%群-EMD 群）は-0.30 mm より有意に大きかった（ $P < 0.001$ 、Student の t 検定）。FAS を対象とした群間比較の結果、信頼区間の下限值は非劣性マージンを上回っており、PPS の結果を支持するものであった。更に FAS を対象とした解析で 0.3%群と EMD 群との平均値の差（0.3%群-EMD 群）（95%信頼区間）は 0.605 (0.2173 - 0.9917) mm であり、EMD 群に対し 0.3%群で有意に大きかった（ $P = 0.002$ 、Student の t 検定）。

以上より、「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量」について KCB-1D 0.3%は EMD に劣らないことが検証された。また、KCB-1D 0.3%は EMD に対する優越性を示した。

表 2.5-11 1D-05 試験での投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量

解析対象	治療群	被験者数	平均値±標準偏差	群間差 ¹⁾	P 値
				平均値 (95%信頼区間)	
PPS	FOP 群	43	0.676 ± 1.0530		
	EMD 群	109	1.359 ± 1.5306		
	0.3%群	108	1.927 ± 1.3904	0.568 (0.1764 - 0.9592)	< 0.001 ²⁾
FAS	FOP 群	43	0.676 ± 1.0530		
	EMD 群	112	1.341 ± 1.5144		
	0.3%群	110	1.945 ± 1.4099	0.605 (0.2173 - 0.9917)	0.002 ³⁾

1) EMD 群との差

2) 非劣性の検定、Student の t 検定

3) 優越性の検定、Student の t 検定

単位：mm

FAS：LOCF に基づき欠測値を補完

Source：2.7.3 表 2.7.3-22、5.3.5.1-4 表 11.4.1-1 表 11.4.1-2 表 11.4.1-3 表 11.4.1-4

4. 臨床的アタッチメントの獲得量

有効性を評価した 4 試験での 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を表 2.5-12 に示す。

プラセボを対照とした 3 試験で、プラセボ群の平均値は 1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験でそれぞれ、2.6 mm、1.8 mm、2.0 mm であり、フラップ手術によって約 2 mm の臨床的アタッチメントが獲得されると考えられた。0.3%群とプラセボ群との平均値の差（0.3%群-プラセボ群）（95%信頼区間、以下同様）は、1D-01 試験-0.7 (-1.79 - 0.49) mm、1D-02 試験 0.5 (-0.09 - 1.15) mm、1D-03 試験 0.1 (-0.25 - 0.47) mm であり、すべての試験で KCB-1D 群の平均値とプラセボ群とに統計学的に有意な差はなかった。また、投与 12 週後又は投与 24 週後の時点でもすべての試験で統計学的に有意な群間差はなかった（2.7.3.3.2.3）。1D-05 試験での、FOP 群、EMD 群、KCB-1D 群の平均値はそれぞれ、1.7 mm、2.3 mm、2.7 mm であった。0.3%群と EMD 群との平均値の差（0.3%群-EMD 群）（95%信頼区間）は 0.4 (0.03 - 0.78) mm であり、0.3%群の平均値は EMD 群より大きかった。

1D-03 試験で KCB-1D 0.3%のプラセボに対する優越性は検証されず、1D-03 試験での平均値は 0.3%群とプラセボ群とで同程度であった。これより、フラップ手術後に得られる臨床的アタッチメントの獲得量に KCB-1D 0.3%は影響せず、KCB-1D 0.3%を投与した場合でもフラップ手術と同程度の臨床的アタッチメントが獲得されると考えた。

表 2.5-12 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量（FAS）

試験番号	治療群	被験者数	平均値±標準偏差	群間差 ¹⁾	P 値 ²⁾
				平均値 (95%信頼区間)	
1D-01	プラセボ群	20	2.6 ± 1.54		
	0.03%群	19	2.0 ± 2.08	-0.6 (-1.71 - 0.61)	0.665
	0.1%群	20	2.0 ± 2.03	-0.5 (-1.67 - 0.62)	0.687
	0.3%群	20	1.9 ± 1.55	-0.7 (-1.79 - 0.49)	0.536
1D-02	プラセボ群	61	1.8 ± 1.51		
	0.2%群	68	2.1 ± 1.72	0.3 (-0.26 - 0.92)	0.553
	0.3%群	57	2.3 ± 1.68	0.5 (-0.09 - 1.15)	0.221
	0.4%群	63	2.2 ± 1.87	0.5 (-0.15 - 1.05)	0.320
1D-03	プラセボ群	106	2.0 ± 1.48		
	0.3%群	213	2.1 ± 1.58	0.1 (-0.25 - 0.47)	0.541
1D-05	FOP 群	43	1.7 ± 1.39		
	EMD 群	112	2.3 ± 1.51		
	0.3%群	109	2.7 ± 1.29	0.4 (0.03 - 0.78)	-

-: 算出していない

1) 1D-01 試験～1D-03 試験：プラセボ群との差、1D-05 試験：EMD 群との差

2) 1D-01 及び 1D-02 試験：Dunnett の多重比較、1D-03 試験：Student の t の検定

単位：mm

LOCF に基づき欠測値を補完

Source：2.7.3 表 2.7.3-23、5.3.5.1-3 表 14.2a 表 14.2b、5.3.5.1-4 表 14.2-11、5.3.5.3.1-(2) 表 07

臨床試験の結果、KCB-1D 0.3%を投与した場合でもフラップ手術と同程度の臨床的アタッチメントが獲得されることが示されたが、非臨床試験の結果から両者の術後の付着形態には相違があると考えた。イヌ 2 壁性歯周組織欠損を対象とした非臨床試験にて、KCB-1 HPC 製剤 0.3%は対照 HPC 製剤に対して骨塩量、新生骨組織面積、新生セメント質長及び新生歯根膜長を統計学的に有意に増加させ、新生歯根膜は結合性付着を形成していることが観察された(2.6.2.2.1.1)。また、KCB-1 HPC 製剤 0.3%を投与した場合には、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(2.6.2.2.1.2)。これより、フラップ手術後には長い上皮性付着を伴う不完全な付着形態が認められるが、KCB-1D 0.3%を投与した場合には、結合組織性付着を伴う健康な歯周組織が再構築されると推察した。

5. 部分集団における結果の比較

1D-02 試験、1D-03 試験、1D-05 試験での部分集団ごとの投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率を 2.7.3.3.3 表 2.7.3-25～表 2.7.3-31 に示す。被験者が少ないため 1D-01 試験の部分集団解析の結果は示さない。主な部分集団の特性は「性別」、「高齢者・非高齢者の区分」、「喫煙の有無」、「評価対象となる骨欠損深さの区分」、「評価対象となる骨欠損の骨壁数の区分」である。1D-02 試験及び 1D-03 試験では、すべての部分集団で 0.3%群の平均値はプラセボ群より高かった。1D-05 試験では、「評価の対象となる骨欠損の深さ：5 mm 以上 6 mm 未満」の部分集団に限り EMD 群の平均値が 0.3%群を上回ったが、その差は約 1%と小さかった。以上より、KCB-1D 0.3%は本治療で対象とした集団において、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。

2.5.4.5 用量設定の根拠

1D-02 試験での投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の平均値はプラセボ群 15.105%、0.2% 群 32.717%、0.3%群 50.575%、0.4%群 45.183%であり、プラセボ群に対してすべての KCB-1D 群で有意に高かった（ $P \leq 0.005$ 、Dunnnett の多重比較）（2.7.3.4 表 2.7.3-32）。また、用量反応の傾向性を検討した結果、KCB-1D 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（2.7.3.4 表 2.7.3-33）。その後、1D-03 試験及び 1D-05 試験で KCB-1D 0.3%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、KCB-1D 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、市販後は 1D-04 試験及び 1D-05 試験と同様に骨欠損 1 ヶ所当たりの投与量を規定せず、骨欠損を満たすための適量を投与することとし、薬剤の曝露を最小にすることが妥当と考える。

2.5.4.6 市販後に使用が予想される集団

有効性を評価したすべての試験でフラップ手術を施行する歯周炎患者を対象としており、また選択基準の多くは試験間で共通する（2.7.3.3.1 1）。ただし、1D-05 試験では EMD が有効性を示した試験に揃えて 1D-03 試験の選択基準の一部を変更した。1D-03 試験では、評価対象歯の PPD の下限を 4 mm、垂直性骨欠損の深さの下限を 3 mm としたが、1D-05 試験ではこれらをそれぞれ 6 mm、4 mm とした。1D-03 試験の FAS のうち、1D-05 試験では選択基準に満たない PPD 6 mm 未満又は垂直性骨欠損の深さ 4 mm 未満の集団での投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率を表 2.5-13 に示す。いずれの集団でも 0.3%群の平均値はプラセボ群より高かった。これより、KCB-1D 0.3%は 1D-05 試験の選択基準に満たない被験者にも新生歯槽骨の増加効果を示すと考え、市販後の使用患者の適応は有効性を検証した 1D-03 試験の選択基準に準じて設定することが妥当であると考えた。

表 2.5-13 部分集団「評価対象となる骨欠損深さの区分」「投与前の PPD の区分」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）

試験番号	区分	項目	治療群	被験者数	平均値±標準偏差
1D-03	評価対象となる骨欠損深さ	< 4 mm	プラセボ群	17	14.902 ± 33.4666
			0.3%群	39	31.808 ± 35.5032
	投与前の PPD	4 mm	プラセボ群	8	19.056 ± 30.9467
			0.3%群	14	33.747 ± 29.7566
		5 mm	プラセボ群	28	13.174 ± 25.2033
			0.3%群	60	37.266 ± 31.6352

単位：%

LOCF に基づき欠測値を補完

Source：2.7.3 表 2.7.3-30、5.3.5.1-3 表 14.2w、5.3.5.3-1-(2) 表 09

2.5.4.7 有効性の結論

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、KCB-1D 0.3%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、KCB-1D 0.3%の EMD に対する非劣性が検証され、同時に EMD に対する優越性が示された。これより、KCB-1D 0.3%は臨床的意義のある新生歯槽骨の増加効果を有すると結論付けた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性を評価した臨床試験の概観

KCB-1D の安全性は表 2.5-14 に示す 6 試験で評価した。1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験では投与後 36 週間の安全性を評価した。1D-01A 試験及び 1D-02 試験事後調査では投与 36 週後以降の口腔内の安全性を評価した。1D-04 試験では投与後 4 週間の安全性を評価した。

表 2.5-14 安全性を評価した試験の要約

試験番号 試験区分	デザイン ¹⁾	治験薬（投与量）	解析対象 被験者数	観察項目 観察期間	資料番号 評価/参考
1D-01 探索的試験	無作為化 二重盲検	プラセボ（0.2 mL）	20	全身所見：36 週間 口腔内所見：36 週間 臨床検査：4 週間 抗体検査：4 週間	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 探索的試験追跡調査 ²⁾	非盲検	プラセボ（0.2 mL）	19	口腔内所見： 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 用量反応試験	無作為化 二重盲検 ³⁾	プラセボ（0.2 mL）	63	全身所見：36 週間 口腔内所見：72 週間 臨床検査：4 週間 抗体検査：4 週間	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 検証的試験	無作為化 二重盲検	プラセボ（0.2 mL）	108	全身所見：4 週間 ⁴⁾ 口腔内所見：36 週間 ⁵⁾ 臨床検査：4 週間 抗体検査：4 週間	5.3.5.1-3 評価資料
		KCB-1D 0.3%（0.2 mL）	215		
1D-04 臨床薬理試験	非盲検	KCB-1D 0.3%（0.2 mL）	8	全身所見：4 週間 口腔内所見：4 週間 臨床検査：4 週間 抗体検査：4 週間	5.3.3.2-1 評価資料
		KCB-1D 0.3%（0.6 mL）	17		
1D-05 検証的試験	無作為化 盲検化 ⁶⁾	EMD（適量）	113	全身所見：4 週間 ⁴⁾ 口腔内所見：36 週間 ⁵⁾ 臨床検査：4 週間 抗体検査：4 週間	5.3.5.1-4 評価資料
		KCB-1D 0.3%（適量）	111		
		FOP 群	43		

1) 無作為化と盲検化の有無

2) 1D-01 試験の被験者に対する追跡調査

3) 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鍵した

4) 死亡・悪性腫瘍は投与 36 週後まで調査した

5) 治験薬投与歯・隣接歯の所見及び口腔内の悪性腫瘍・異常増生は投与 36 週後、それ以外の口腔内の所見は投与 4 週後まで調査した

6) 被験者及び X 線写真評価者に対する盲検

2.5.5.2 安全性の評価方法

1. 評価項目及び評価方法

KCB-1D の安全性は有害事象及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）で評価した。

有害事象は、治験薬との関連にかかわらず、「治験薬投与後に被験者に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気」と定義し、試験ごとに有害事象に該当しない事象を設定した（2.7.4.1.1.2 表 2.7.4-5）。

有害事象は、問診、治験での観察及び検査結果、日常診療で得られた所見、自発報告か

ら収集した。治験薬との因果関係は、「関連なし」、「関連ないとはいえない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり/関連あり」の4段階で判定した（2.7.4.1.1 2 表 2.7.4-6）。

臨床検査の異常変動は、1D-01 試験では治験実施計画書に定めた基準を参考に治験責任（分担）医師が判定した。それ以外の試験では治験実施計画書に定めた基準に該当する変動を治験責任（分担）医師が異常変動と判定した（2.7.4.1.1 2）。すべての試験で、異常変動ありと判定されたものを有害事象とした。また、安全性評価委員が変動の程度や関連する検査項目の変動の有無から有害事象に該当すると提言し、治験責任（分担）医師が同意した変動も有害事象とした。臨床検査値の有害事象の因果関係判定は、安全性評価委員の提言を参考に治験責任（分担）医師が行った。

観察時点として投与1日後、投与1、2、4、12、24、36、72週後を設け、試験ごとに観察項目に応じて観察期間を設定した（表 2.5-14 2.7.4.1.1 2 (3) 表 2.7.4-11）。1D-01A 試験では1D-01 試験で治験薬を投与された被験者のうち試験期間中に来院が可能であった被験者を対象に観察し、投与後の経過日数は規定しなかった。

2. 解析方法

本項での有害事象の集計には MedDRA/J ver.17.1 を用いた。併合解析は、1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び1D-05 試験の投与36週後までのデータ及び1D-04 試験の投与4週後までのデータを用いて、用量（KCB-1D 濃度）を中心に行った（2.7.4.1.1 3 (2) 表 2.7.4-13）。本項では1D-05 試験での EMD 群及び FOP 群のデータの表示及び併合はしていない。

2.5.5.3 曝露状況及び人口統計学的又は他の基準値の特性

1D-05 試験では試験治療を実施した被験者、それ以外の試験では治験薬を投与した被験者を安全性解析対象とした。併合解析対象被験者数は、プラセボ群 191 名、KCB-1D 群 600 名、0.3%群 429 名であった（2.7.4.1.1 3 (2) 表 2.7.4-14）。

試験ごとの主な人口統計学的特性を表 2.5-15 に示す。

性別は、女性が 55.3%～63.1%とやや多かった。平均年齢は 47.5 歳～56.5 歳であり、他の4試験に比べて1D-05 試験で高かった。高齢者の割合は、高齢者を組み入れた4試験のうち、1D-05 試験で 30.6%と最も高かった。BMI の平均値は 22.28 kg/m²～22.80 kg/m² であり、被験者の体格は平均的に普通であった。また、喫煙者の割合は、15.3%～22.5%であり、国内での喫煙者率と同程度であった³¹⁾。

表 2.5-15 被験者の内訳、人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	試験番号				
	1D-01	1D-02	1D-03	1D-04	1D-05
安全性解析対象被験者数	79	253	323	25	111
性別 [男性(%)/女性(%)]	38.0/62.0	44.7/55.3	39.3/60.7	40.0/60.0	36.9/63.1
平均年齢(標準偏差)(歳)	47.5(10.10)	52.8(11.27)	53.8(11.45)	50.9(10.74)	56.5(12.39)
高齢者(65歳以上)(%)	0.0	17.4	18.0	12.0	30.6
BMI の平均値(標準偏差)(kg/m ²)	22.28(2.584)	22.80(3.156)	22.63(3.195)	22.53(3.616)	22.40(3.249)
喫煙者(%)	21.5	22.5	21.4	-	15.3

- : 調査していない項目

Source : 2.7.4 表 2.7.4-18 表 2.7.4-19、5.3.5.3-2-(1) 表 5.3.5.3-3 表 5.3.5.3-4

併合データを用いたプラセボ群と 0.3%群との比較を表 2.5-16 に示す。性別は、女性がプラセボ群 62.3%、0.3%群 59.9%であり、両群で女性の割合が高かった。平均年齢はプラセボ群 52.5 歳、0.3%群 54.1 歳で、高齢者の割合はプラセボ群 14.7%、0.3%群 20.0%であった。BMI の平均値は、プラセボ群 22.50 kg/m²、0.3%群 22.58 kg/m²であった。また、喫煙者の割合は、プラセボ群 17.3%、0.3%群 20.8%であった。以上より、主な人口統計学的又は他の基準値の特性は群間で大きな違いがないと判断した (2.7.4.1.3)。

表 2.5-16 被験者の内訳、人口統計学的及び他の基準値の特性（併合データ）

項目	治療群	プラセボ群	0.3%群
解析対象被験者数		191	429
性別 [男性(%)/女性(%)]		37.7/62.3	40.1/59.9
平均年齢(標準偏差)(歳)		52.5(11.38)	54.1(11.68)
高齢者(65 歳以上)(%)		14.7	20.0
BMI の平均値(標準偏差)(kg/m ²)		22.50(3.201)	22.58(3.087)
喫煙者(%)		17.3	20.8 ¹⁾

1) 1D-04 試験を除く集計

Source : 2.7.4 表 2.7.4-20 表 2.7.4-21、5.3.5.3-2-(1) 表 5.3.5.3-5 表 5.3.5.3-6

2.5.5.4 有害事象の解析

1. 有害事象及び副作用の発現割合

1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験での有害事象及び副作用の発現割合を表 2.5-17 に示す。有害事象の発現割合は、いずれの群でも 1D-01 試験で高かった。これは、1D-01 試験では医療材料の破損等の治療上想定される事象も有害事象として収集したこと (2.7.4.1.1.2) に起因すると考えた。また、いずれの試験でも群間に大きな違いはみられなかった。1D-01 試験及び 1D-02 試験での用量増加による有害事象の発現割合の上昇はみられなかった。副作用の発現割合について、1D-01 試験で 0.3%群がプラセボ群より高く、1D-01 試験でのみ用量の増加に伴う発現割合の上昇がみられた。これは、1D-01 試験の被験者数が少なかったため、偶発的な発現被験者数の違いが原因であると考えた。口腔内の有害事象の発現割合について、プラセボ群と 0.3%群に大きな違いはみられず、用量増加による発現割合の上昇はみられなかった。治験薬投与歯・隣接歯の有害事象の発現割合について、プラセボ群と 0.3%群に大きな違いはみられなかった。1D-02 試験でのみ用量の増加に伴う発現割合の上昇がみられたが、1D-01 試験ではその傾向はみられず、1D-03 試験でもプラセボ群と 0.3%群で発現割合は同程度であることから、偶発的なものと考えた。重篤な有害事象については、発現件数が少ないため試験間及び群間の違いを評価できなかった。

1D-01A 試験及び 1D-02 試験事後調査での有害事象及び副作用の発現割合を表 2.5-18 に示す。有害事象、口腔内の有害事象、治験薬投与歯・隣接歯の有害事象の発現割合について、プラセボ群と 0.3%群に大きな違いはみられなかった。

併合解析の結果、有害事象発現割合は、プラセボ群 79.6% (152/191 名)、0.3%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%群 12.6% (54/429 名) であり、両群で大きな違いはなかった (2.7.4.2.1.1.2 表 2.7.4-24)。

表 2.5-17 有害事象及び副作用の発現割合

試験番号	1D-01				1D-02 ¹⁾				1D-03		1D-04	1D-05
	P	0.03%	0.1%	0.3%	P	0.2%	0.3%	0.4%	P	0.3%	0.3%	0.3%
n	20	19	20	20	63	68	58	64	108	215	25	111
有害事象	18 (90.0)	15 (78.9)	19 (95.0)	19 (95.0)	52 (82.5)	57 (83.8)	44 (75.9)	50 (78.1)	82 (75.9)	156 (72.6)	22 (88.0)	72 (64.9)
副作用	7 (35.0)	8 (42.1)	9 (45.0)	12 (60.0)	10 (15.9)	13 (19.1)	9 (15.5)	13 (20.3)	11 (10.2)	31 (14.4)	2 (8.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	3 (4.7)	2 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内の有害事象	12 (60.0)	11 (57.9)	11 (55.0)	10 (50.0)	16 (25.4)	21 (30.9)	16 (27.6)	23 (35.9)	19 (17.6)	35 (16.3)	3 (12.0)	13 (11.7)
治験薬投与歯・隣接歯の有害事象	4 (20.0)	4 (21.1)	5 (25.0)	2 (10.0)	6 (9.5)	10 (14.7)	10 (17.2)	16 (25.0)	12 (11.1)	22 (10.2)	3 (12.0)	11 (9.9)

P：プラセボ

n：安全性解析対象被験者数

上段：被験者数、下段：発現割合（%）

1) 投与36週後までの観察期間中に発現した有害事象及び副作用

Source：2.7.4 表 2.7.4-22、5.3.5.3-2(1) 表 5.3.5.3-7

表 2.5-18 有害事象及び副作用の発現割合（追跡調査及び事後調査）

試験番号	1D-01A				1D-02			
	P	0.03%	0.1%	0.3%	P	0.2%	0.3%	0.4%
n	19	15	17	16	62	66	57	61
有害事象	5 (26.3)	7 (46.7)	3 (17.6)	5 (31.3)	11 (17.7)	8 (12.1)	10 (17.5)	18 (29.5)
副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内の有害事象	5 (26.3)	7 (46.7)	3 (17.6)	5 (31.3)	11 (17.7)	8 (12.1)	10 (17.5)	18 (29.5)
治験薬投与歯・隣接歯の有害事象	2 (10.5)	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (12.5)	5 (8.1)	5 (7.6)	7 (12.3)	10 (16.4)

P：プラセボ

n：安全性解析対象被験者数

上段：被験者数、下段：発現割合（%）

Source：2.7.4 表 2.7.4-23、5.3.5.3-2(1) 表 5.3.5.3-8

2. 比較的良好にみられる有害事象及び副作用

併合データのプラセボ群又は0.3%群に2%以上発現した有害事象（PT）を表2.5-19に示す。大部分は臨床検査関連の項目であり、尿中アルブミン陽性は0.3%群での発現割合がプラセボ群より高かった（それぞれ、28.2%、20.9%）が、それ以外の項目では両群の発現割合に大きな違いはなかった。併合データのプラセボ群又は0.3%群に2%以上発現した副作用（PT）を表2.5-20に示す。何れの副作用も両群の発現割合は同程度であった。

表 2.5-19 いずれかの治療群で発現割合 2%以上の有害事象

有害事象名	プラセボ群 n = 191	0.3%群 n = 429
SOC	有害事象発現被験者数 ¹⁾ (%)	
PT		
胃腸障害		
齲歯	7 (3.7)	3 (0.7)
歯肉痛	4 (2.1)	2 (0.5)
歯の知覚過敏	6 (3.1)	6 (1.4)
口内炎	6 (3.1)	9 (2.1)
歯痛	4 (2.1)	3 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
医療機器不具合	11 (5.8)	13 (3.0)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	14 (7.3)	23 (5.4)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.1)	11 (2.6)
尿中アルブミン陽性	40 (20.9)	121 (28.2)
尿中β2ミクログロブリン増加	20 (10.5)	45 (10.5)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	24 (12.6)	62 (14.5)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	15 (3.5)
血中コレステロール増加	2 (1.0)	10 (2.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18 (9.4)	41 (9.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.6)	13 (3.0)
C-反応性蛋白増加	15 (7.9)	52 (12.1)
尿中ブドウ糖陽性	5 (2.6)	13 (3.0)
好酸球百分率増加	19 (9.9)	17 (4.0)
好中球百分率減少	9 (4.7)	8 (1.9)
好中球百分率増加	1 (0.5)	13 (3.0)
単球百分率増加	13 (6.8)	20 (4.7)
リンパ球百分率減少	6 (3.1)	13 (3.0)
尿中蛋白陽性	4 (2.1)	4 (0.9)
神経系障害		
頭痛	6 (3.1)	7 (1.6)

n : 安全性解析対象被験者数

1) 同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名と扱う

Source : 2.7.4 表 2.7.4-25

5.3.5.3-2(1) 表 5.3.5.3-11 表 5.3.5.3-13_1,14_1

表 2.5-20 いずれかの治療群で発現割合 2%以上の副作用

副作用名	プラセボ群 n = 191	0.3%群 n = 429
SOC	副作用発現被験者数 ¹⁾ (%)	
PT		
臨床検査		
尿中アルブミン陽性	10 (5.2)	27 (6.3)
尿中β2ミクログロブリン増加	4 (2.1)	17 (4.0)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	9 (4.7)	16 (3.7)

n : 安全性解析対象被験者数

1) 同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名と扱う

Source : 2.7.4 表 2.7.4-26、5.3.5.3-2(1) 表 5.3.5.3-12 表 5.3.5.3-13_1,14_1

3. 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

観察期間中に死亡の報告はなかった。1D-02 試験の事後調査期間中に死亡が 1 名 (0.2% 群) 報告されたが、全身の観察期間終了後であるため有害事象として扱わなかった。有害事象発現の後に死亡に至った被験者は、胃癌第 4 期を発現した 1 名 (0.4% 群) であった。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された (2.7.4.2.1.2)。

その他の重篤な有害事象は、以下の事象が各 1 名 1 件に発現した。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された (2.7.4.2.1.3 表 2.7.4-31)。

プラセボ群	: 慢性好酸球性肺炎、出血性腸憩室炎、副鼻腔炎
0.03%群	: <u>大腸ポリープ</u>
0.2%群	: 肺炎
0.3%群	: <u>乳癌</u>
0.4%群	: <u>消化管のカルチノイド腫瘍</u> 、うつ病、 <u>胃癌第 4 期</u>

本項では「程度が高度の有害事象」及び「悪性腫瘍又は良性腫瘍」を他の重要な有害事象と定義した。その他の重篤な有害事象以外で高度の有害事象はなかった。悪性腫瘍又は良性腫瘍に関する有害事象は、その他の重篤な有害事象のうち下線を付した事象の他に以下の事象が各 1 名 1 件に発現した。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された (2.7.4.2.1.4 表 2.7.4-32)。

0.03%群	: 子宮頸部上皮異形成
0.3%群	: 大腸ポリープ、前立腺癌

2.5.5.5 治験薬投与歯・隣接歯又は口腔内の有害事象及び副作用

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%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 (2.7.4.2.1.5 表 2.7.4-33 表 2.7.4-35)。なお、医療機器不具合とは歯の固定及び修復物の脱離又は破損等である。0.3% 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 (2.7.4.2.1.5 表 2.7.4-34 表 2.7.4-36)。

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。また、投与 36 週後以降の口腔内の自覚症状及び他覚所見を確認した 1D-01A 試験及び 1D-02 試験事後調査でも上記異常所見はみられなかった。また、1D-01A 試験で、0.3%群の投与 83 週後～132 週後の新生歯槽骨の増加率は、多くの被験者で投与 36 週後と大きく変わらなかった (5.3.5.1-1 図 12.9.9.4)。1D-02 試験で、0.3%群の投与 72 週後の新生歯槽骨の増加率の平均値は、投与 36 週後と大きく変わらず (5.3.5.1-2 図 11.4.1.6a)、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率は最終到達点に近いと考えた。以上より、KCB-1D 0.3%の投与によって歯周組織の異常増生が発現する可能性は低いと考えた。

2.5.5.6 臨床検査

有害事象「尿中アルブミン陽性」の併合データでの発現割合は、0.3%群がプラセボ群を

大きく上回った（表 2.5-19）。そのため、腎機能関連の臨床検査項目について更に検討した。

微量アルブミン尿の診断基準³²⁾である 30.0 mg/g・CRE 以上の尿中アルブミン陽性の有害事象発現割合は、0.3%群とプラセボ群で同程度であった（2.7.4.2.1.5 4 表 2.7.4-39）。また、腎機能関連の尿検査項目である β 2-MG 増加、NAG 増加の有害事象の発現割合は両群で同程度であった。腎機能関連の血液生化学検査項目（血中クレアチニン減少又は増加、血中カリウム減少又は増加、血中尿素減少又は増加）の有害事象発現割合は、両群ともに2%未満と小さいため群間の違いを評価できなかったが、0.3%群の有害事象の程度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係はないと判定された（2.7.4.2.1.5 3 表 2.7.4-37）。

尿中アルブミン陽性が発現した時の尿中アルブミン値は、ベースラインである投与前の尿中アルブミンが基準値内（10.0 mg/g・CRE 以下）か否かによらず、平均値及び中央値ともにプラセボ群と比較して 0.3%群で低値であった（2.7.4.3 2 表 2.7.4-41 表 2.7.4-42）。NAG 増加及び β 2-MG 増加発現時の NAG 値及び β 2-MG 値には両群で違いがなかった（2.7.4.3 2 表 2.7.4-43 表 2.7.4-44）。

以上より、KCB-1D 0.3%の投与が腎機能に影響を与える可能性は低いと考えた。

2.5.5.7 抗体検査

KCB-1D 投与後の血清中抗 KCB-1 IgG 抗体を測定した結果、いずれの試験でも抗 KCB-1 IgG 抗体の産生はみられなかった。

2.5.5.8 有害事象及び副作用の発現時期

投与 36 週後までの口腔内又は治験薬投与歯・隣接歯の有害事象及び副作用について、投与後日数に対する累積発現割合を併合データから検討した結果、プラセボ群に対して 0.3%群で発現割合が高く推移する傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.1 4）。

2.5.5.9 特別な患者集団での安全性

0.3%群の有害事象及び副作用発現割合に高齢者と非高齢者とで大きな違いはみられなかった（2.7.4.5.1 表 2.7.4-45 表 2.7.4-46）。その他の要因に対する検討でも有害事象及び副作用発現割合の増加を示唆する結果は得られていない（2.7.4.5.1、2.7.4.5.2）。

2.5.5.10 過量投与及び口腔外への漏出

0.6 mL を超える KCB-1D 0.3%の投与は検討していない。KCB-1D は、歯科医師がフラップ手術時に歯槽骨欠損部へ単回投与する局所投与製剤であり、適用範囲に合わせて投与量を調節する。KCB-1D が欠損部から口腔内に漏出した場合にはバキューム等によってこれを除去し、投与後は歯肉弁を密着させて縫合する。このため、過量投与及び口腔外への漏出の可能性は低いと考えた。

2.5.5.11 安全性の結論

安全性評価の結果、KCB-1D 0.3%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。また、KCB-1D の細胞増殖促進作用から想定される投与局所の悪性腫瘍又は歯周組織の異常増生を評価し、KCB-1D 0.3%がそれらの発現を引き起こす可能性は低いと考えた。以上より、KCB-1D 0.3%は歯科医師又は医師の管理下で安全に使用できると考えた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

臨床試験の結果、KCB-1D 0.3%は臨床的意義のある新生歯槽骨の増加効果を有する製剤であると結論付けた。現在の治療法の問題点に対する KCB-1D のベネフィットを表 2.5-21 に要約した。

表 2.5-21 現在の治療法の問題点に対する KCB-1D のベネフィット

治療法	問題点	KCB-1D のベネフィット
フラップ手術	歯周組織再生が期待できない	KCB-1D 0.3%は歯周組織再生効果を有する。1D-03 試験にて「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率」について KCB-1D 0.3%のプラセボに対する優越性を検証し、1D-05 試験にて「投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量」について KCB-1D 0.3%の EMD に対する非劣性を検証した
骨移植術 (自家骨移植)	侵襲性が高く、採取可能な骨の量に限界がある	KCB-1D の使用には組織採取を必要としないため侵襲性はない
GTR 法	材料の露出による術後感染のリスクが高い	KCB-1D は液剤であるため歯肉退縮に伴って術後に露出することはなく、術後感染のリスクを高めることはない。また、非臨床試験より KCB-1D 0.3%は約 3 週間で投与部位から消失すると考えられる (2.6.4.4) ことから、投与部位に製剤が残存することによって副作用が発生する可能性は低い
	複雑な手技が必要である	KCB-1D の用法は歯槽骨欠損部への投与であり、複雑な手技を必要としない
	複雑な骨欠損形態や複数歯への使用が難しい	KCB-1D は歯槽骨欠損形態の複雑さを問わず 3 mm 以上の深さの垂直性骨欠損に対して使用でき、複数歯に投与することができる
EMD	歯周ポケットの深さ、骨欠損の深さによって使用が制限される	KCB-1D 0.3%は EMD の使用対象でない「歯周ポケット 4 mm 以上 6 mm 未満」「骨欠損の深さ 3 mm 以上 4 mm 未満」の歯に対しても有効性を示すと考えられる。1D-03 試験の上記の部分集団で 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より高かった (表 2.5-13)
	添付文書に「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	KCB-1D の有効成分は遺伝子組換え技術により製造したヒト型 bFGF であるため、製剤に由来する感染のリスクはない
	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場合がある	KCB-1D は生物由来製品に該当しないため、宗教上の理由により使用できない場合は想定されない

2.5.6.2 リスク

KCB-1D の投与部位からの血中移行を検討したところ、KCB-1D を歯槽骨欠損部へ単回投与した場合に、用量及び投与量に伴う血清中 KCB-1 濃度の上昇はみられず、内在性 bFGF の濃度範囲を超える血中移行はみられなかった。したがって、0.6 mL までの KCB-1D 0.3% をフラップ手術時に単回投与した場合、全身へ影響を及ぼすリスクは低いと考えた。

KCB-1D は細胞増殖促進作用を有することから、投与部位の歯周組織の異常増生がリスクとして想定される。臨床試験での投与36週後までの観察及び投与36週後以降の観察で、セメント-エナメル境を超えるような歯槽骨の異常増生、歯肉の異常増生等の歯周組織の異常増生及び骨性癒着はみられなかった。また、非臨床試験でも骨性癒着はみられなかった（2.6.2.2）。これより、KCB-1D の投与部位の歯周組織が異常増生するリスクは低いと考えた。

KCB-1D は細胞増殖促進作用及び血管新生作用を有することから、悪性腫瘍の発生、増殖及び転移のリスクも懸念される。KCB-1D による悪性腫瘍の発生のリスクについて、臨床試験では、消化管のカルチノイド腫瘍、胃癌第4期、乳癌、前立腺癌がKCB-1D 群に各1名1件発生したが、いずれもKCB-1D との因果関係は否定された。非臨床試験では、KCB-1 のマウス皮下投与で発がんイニシエーション及びプロモーション作用は認められなかった。また、KCB-1 をヌードマウスに15ヵ月間皮下投与した結果、対照群と比べ悪性腫瘍の発生率の増加は認められなかった（1.13.1.2）。これより、KCB-1D の投与による悪性腫瘍の発生のリスクは低いと考えた。

KCB-1D による悪性腫瘍の増殖又は転移のリスクについて、臨床試験ではこれらに相当する有害事象はみられなかった。非臨床試験では、KCB-1 をヒト腫瘍細胞24種に添加した結果、ヒト腫瘍細胞6種（上皮系4種、間葉系2種）に対して細胞増殖を促進した（1.13.1.2）。また、マウスのメラノーマ移植巣にKCB-1を直接投与した場合には腫瘍巣の体積を増加させ、転移を促進したが、腫瘍巣の遠隔部位に投与した場合には腫瘍巣の体積の変化や転移の促進は認められなかった³³⁾。以上より、KCB-1D を悪性腫瘍に直接投与した場合にKCB-1D が悪性腫瘍の増殖又は転移を促進する可能性は否定できないが、KCB-1D が遠隔の悪性腫瘍の増殖又は転移を促進するリスクは低いと考えた。KCB-1D を投与する際に、投与部位である歯槽骨欠損部以外の口腔内にKCB-1D が接触する可能性は否定できないため、口腔内に悪性腫瘍を有する患者へはKCB-1D を投与すべきでなく、口腔内を十分に観察した上でKCB-1D を投与する必要があると考えた。

2.5.6.3 まとめ

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。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。

2.5.7 参考文献

- 1) 特定非営利活動法人 日本歯周病学会. 歯周病学用語集. 第2版. 2013: p.46
- 2) 厚生労働省. 平成23年歯科疾患実態調査. 厚生労働省 HP :
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-17c.html>
- 3) 厚生労働省. 結果の概要. 平成23年患者調査. 厚生労働省 HP :
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html>
- 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年永久歯の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) Papapanou 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®ゲル添付文書. 2013年8月1日改訂（第10版）.
- 13) 厚生労働省. 平成25年社会医療診療行為別調査. 政府統計の総合窓口 HP :
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001119668>
- 14) 厚生労働省. 平成21年社会医療診療行為別調査. 政府統計の総合窓口 HP :
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001065448>
- 15) 厚生労働省. 平成25年(2013)医療施設（動態）調査・病院報告. 厚生労働省の HP :
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/13/>
- 16) 厚生労働省. 第17回先進医療専門家会議議事録. 厚生労働省の HP :
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-hoken.html?tid=129196>
- 17) 厚生労働省. 平成26年度先進医療技術の実績報告について. 第26回先進医療会議. 資料（先-4-1）. 厚生労働省の HP :
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000071118.html>
- 18) Iglhaut J, Aukhil I, Simpson DM, Johnston MC, Koch G. Progenitor cell kinetics during guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds. J Periodontol Res. 1988; 23(2): 107-17.
- 19) Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. J Clin Periodontol. 1982; 9(3): 257-65.
- 20) Aukhil I, Iglhaut J. Periodontal ligament cell kinetics following experimental regenerative procedures. J Clin Periodontol. 1988; 15(6): 374-82.
- 21) Isaka J, Ohazama A, Kobayashi M, Nagashima C, Takiguchi T, Kawasaki H, Tachikawa T, Hasegawa K. Participation of periodontal ligament cells with regeneration of alveolar bone.

- J Periodontol. 2001; 72(3): 314-23.
- 22) Fang TD, Salim A, Xia W, Nacamuli RP, Guccione S, Song HM, Carano RA, Filvaroff EH, Bednarski MD, Giaccia AJ, Longaker MT. Angiogenesis is required for successful bone induction during distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(7): 1114-24.
 - 23) Tweden KS, Spadone DP, Terranova VP. Neovascularization of surface demineralized dentin. *J Periodontol.* 1989; 60(8): 460-6.
 - 24) American Academy of Periodontology. Consensus report. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol.* 1996; 1(1): 667-70.
 - 25) 厚生労働省. 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.
 - 26) Garrett S. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol.* 1996; 1(1): 621-66.
 - 27) Center for Devices and Radiological Health. エムドゲイン[®]米国承認審査報告書. P930021. Sep 30, 1996.
 - 28) 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. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN[®]) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol.* 1997; 24(9): 697-704.
 - 29) Heijl L, Heden G, Svärdström G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN[®]) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol.* 1997; 24(9): 705-14.
 - 30) 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. Comparison of ready-to-use EMDOGAIN[®]-gel and EMDOGAIN[®] in patients with chronic adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001; 28(10): 923-9.
 - 31) 厚生労働省. 平成 24 年国民健康・栄養調査. 厚生労働省の HP: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html>
 - 32) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診断ガイドライン. 2013.
 - 33) Tsunoda S, Nakamura T, Sakurai H, Saiki I. 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. *Cancer Sci.* 2007; 98(4):541-8.